



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946105 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098103858

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/133 (2006.01)

A61K31/4965 (2006.01)

A61K31/27 (2006.01)

C07D241/08 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/07

日本

2008-028070

(71)申請人：杏林製藥股份有限公司 (日本) KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：山室直哉 YAMAMURO, NAOYA (JP)；中丸幸一 NAKAMARU, KOICHI (JP)；安

江德太郎 YASUE, TOKUTAROU (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 69 頁

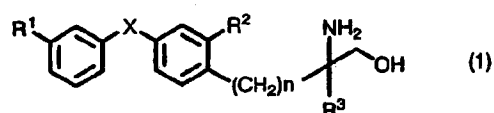
(54)名稱

以胺基醇衍生物為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑

(57)摘要

本發明係提供一種新穎的發炎性腸疾病之治療劑或預防劑。本發明之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以一般式 (1) 所示之 (神經) 鞘胺醇-1-磷酸 (Sphingosine-1-phosphate) 受體促進劑 (agonist) 之胺基醇衍生物藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物。

【化1】





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946105 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098103858

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/133 (2006.01)

A61K31/4965 (2006.01)

A61K31/27 (2006.01)

C07D241/08 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/07

日本

2008-028070

(71)申請人：杏林製藥股份有限公司 (日本) KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

日本

(72)發明人：山室直哉 YAMAMURO, NAOYA (JP)；中丸幸一 NAKAMARU, KOICHI (JP)；安

江德太郎 YASUE, TOKUTAROU (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 69 頁

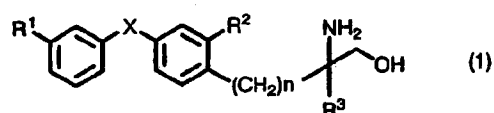
(54)名稱

以胺基醇衍生物為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑

(57)摘要

本發明係提供一種新穎的發炎性腸疾病之治療劑或預防劑。本發明之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以一般式 (1) 所示之 (神經) 鞘胺醇-1-磷酸 (Sphingosine-1-phosphate) 受體促進劑 (agonist) 之胺基醇衍生物藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物。

【化1】



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種以胺基醇衍生物、或藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物為有效成分的發炎性腸疾病之治療劑或預防劑。

【先前技術】

發炎性腸疾病係主要腸疾病及潰瘍性大腸炎為典型的疾病，在較弱年齡層中發病所引起的腹痛・發熱・下痢・出血等症狀之難症。局部性腸疾病定義為自口腔至肛門，使全部消化管自黏膜開始在腸管全層上非連續性發展成潰瘍、纖維化、狹窄與病變等原因不明的肉芽腫性發炎症病變，呈現腹痛、慢性下痢、發熱、營養障礙等全身症狀的病變。另外，潰瘍性大腸炎係主要侵入黏膜、形成各種糜爛或潰瘍之原因不明的慢性非特異性發炎症，以出血性下痢為始的各種全身症狀之疾病。其他的發炎性腸疾病，係指小腸或大腸發病之腸炎，包含腸管型貝切特氏病、出血性直腸潰瘍或回腸囊炎等。有關發炎性腸疾病之原因，可考慮與免疫功能異常有關，惟直接原因至今仍不明（非專利文獻 1,2）。

發炎性腸疾病之藥物療法，係使用免疫抑制藥、類固醇劑、水楊酸偶氮磺胺吡啶（salazosulfapyridine）或阿腸克錠（Mesalazine）等。免疫抑制藥特別是咪唑硫嘌呤或 6-巰基嘌呤等之抗代謝物質，雖對局部性腸病具有效果

，惟於投予早期之臨床效果低，會有各種過敏性、脾臟炎、白血球減少之副作用。高用量的環孢靈（Cyclosporin）對發炎性與瘻管性疾病具有治療效果，惟長時間使用時由於各種毒性，故有所禁忌。阻害腫瘤壞死因子之單性繁殖抗體、因福利美（Infliximab）（新藥名），於其他治療中排斥性中等病症或重症之局部性腸疾病（特別是伴隨瘻管）以靜脈注射使用時，不知是否具有長期間的效果及副作用。其他有力的免疫控制療法，試行細胞間白素（interleukin）-1 遮斷藥、對細胞間白素-12 而言之抗體、抗 CD4 抗體、附著分子阻害藥、對下方消化系統細胞分裂素（cytokinin）或腫瘤壞死因子而言之單性繁殖抗體。此等雖有多數達成治療的經驗，惟對發炎性腸疾病而言今日的藥物療法仍不完全。因此，企求開發更具效果、安全性更高的藥物（非專利文獻 3,4,5）。

非專利文獻 1：厚生省特定疾病難治性發炎性腸管障礙調查研究班、平成 9 年度研究報告書

非專利文獻 2：New Engl J Med, 2002, 347:417-429

非專利文獻 3：Am J Gastroenterol, 2001,96:1977-1997

非專利文獻 4：Nucl Med Commun, 2005, 26:649-655

非專利文獻 5：最新醫學、2004、59:1070-1075

【發明內容】

本發明之目的，係提供一種以胺基醇衍生物為有效成

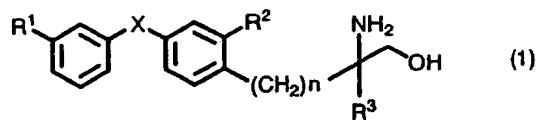
分之發炎性腸疾病治療劑或發炎性腸疾病之治療方法。

本發明人等發現特定的胺基醇衍生物對於治療發炎性腸疾病（局部性腸疾病、潰瘍性大腸發炎等）有用，遂而完成本發明。

換言之，本發明係為

1) 一種胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以一般式（1）所示。

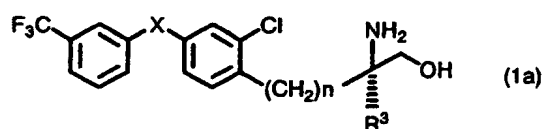
[化1]



[式中， R^1 係表示氫原子、碳數 1~3 之直鏈狀烷基或三氟甲基， R^2 係表示氟原子或氯原子， R^3 係表示碳數 1~3 之直鏈狀烷基，X 係表示氧原子或硫原子，n 係表示 2 或 3]

2) 如（1）記載的胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其中以前述一般式（1）所示之化合物係以一般式（1a）所示。

[化2]



[式中， R^3 、X 及 n 係與前述同義]

3) 如 1) 或 2) 記載的胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或其水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療

劑或預防劑，其中於前述一般式（1a）中 R^3 係為甲基。

4）如 1）記載的胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或其水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其中以前述一般式（1）所示之化合物為

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

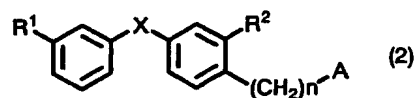
（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-乙基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇、或（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-丙基戊烷-1-醇。

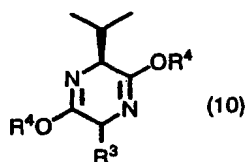
5）一種光學活性胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或其水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以藉由使以一般式（2）所示之化合物與以一般式（10）所示之化合物在鹼存在下作用的步驟、及使前述步驟之生成物進行酸分解後，再以第 3-丁氧基羰基保護、還原氮原子，使氮原子進行脫保護的步驟所製造。

[化3]



[式中， R^1 係表示氫原子、碳數 1~3 之直鏈狀烷基或三氟甲基， R^2 係表示氟原子或氫原子，A 係表示鹵素原子，X 係表示氧原子或硫原子，n 係表示 2 或 3]

[化4]



[式中， R^3 係表示碳數 1~3 之直鏈狀烷基， R^4 係表示碳數 1~6 之烷基]

6) 一種發炎性腸疾病之治療或預防方法，其特徵為投予前述 1) ~ 5) 中任一項之胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或其水合物。

〔發明效果〕

藉由本發明，可提供一種副作用少的發炎性腸疾病（局部性腸疾病、潰瘍性大腸炎、腸管型貝切特氏病、出血性直腸潰瘍、回腸囊炎等）之治療劑或預防劑。

〔實施發明之最佳形態〕

於本發明中， R^1 及 R^3 之碳數為 1~3 之直鏈狀烷基，為甲基、乙基或正丙基。

就可得高安全性為目的時， R^1 以乙基、丙基或三氟甲

基較佳，更佳者為三氟甲基。另外， R^3 以甲基較佳， n 以 3 較佳。

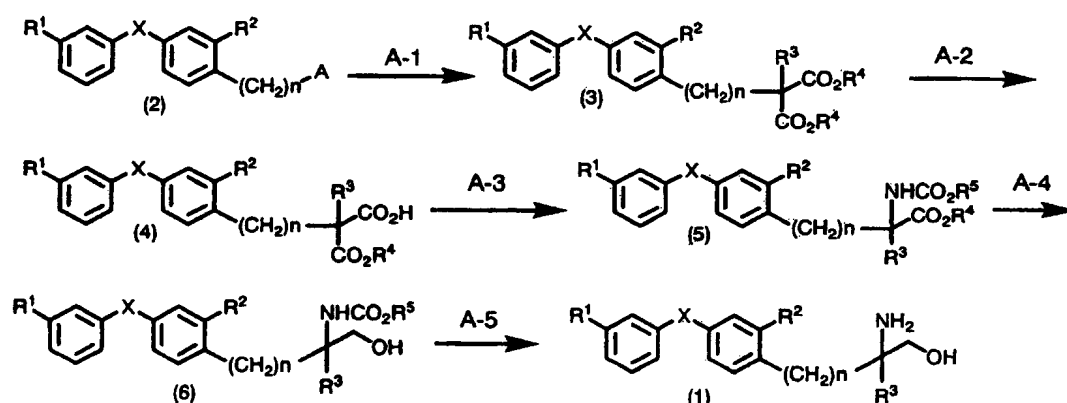
此外， R^3 之立體配置係以藉由下述合成經路 B（使用化合物（10））作為主生成物所製造的立體配置較佳。

本發明中藥理學上可容許的鹽，例如鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、醋酸鹽、三氟醋酸鹽、甲烷磺酸鹽、檸檬酸鹽或酒石酸鹽之酸加成鹽。

本發明之治療劑或預防劑中的有效成分之一般式（1）所示的化合物，例如可藉由下述所示之合成經路 A 製造。

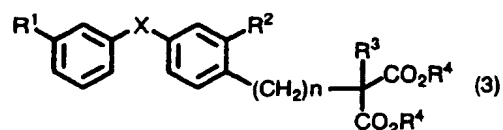
<合成經路 A>

[化5]

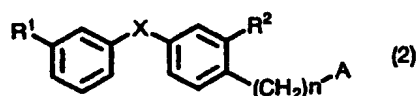


於合成經路 A 中一般式（3）所示之化合物，係為可使一般式（2）所示化合物與一般式（7）所示化合物在鹼存在下作用製得（步驟 A-1）。

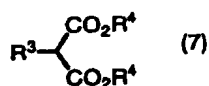
[化6]

[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X 及 n 係如上所述]

[化7]

[式中， R^1 、 R^2 、A、X 及 n 係如上所述]

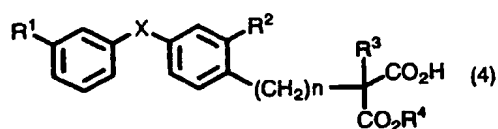
[化8]

[式中， R^3 、 R^4 係如上所述]

反應係可使用甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、二甲基亞砜（DMSO）、N,N-二甲基甲醯胺（DMF）、四氫呋喃（THF）等作為反應溶劑，在氫化鈉、氫化鉀、甲氧化鈉、乙氧化鈉、第3-丁氧化鈉、甲氧化鉀、乙氧化鉀、第3-丁氧化鉀、碳酸鉀等之無機鹼存在下、反應溫度為 0°C ~ 加熱回流下（較佳者為 80°C ~ 100°C ）進行。

於合成經路 A 中以一般式（4）所示之化合物，係使以一般式（3）所示之化合物藉由水解製造（步驟 A-2）。

[化9]



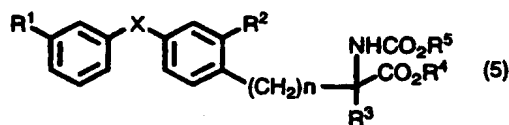
[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及 n 係如上所述]

反應係可在氫化鈉水溶液、氫化鉀水溶液、氫氧化鋰水溶液等之鹼存在下，使用甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、DMF、DMSO、THF 等作為反應溶劑，反應溫度為 0°C ~ 加熱回流下進行。較佳者係使用氫氧化鉀作為鹼之乙醇溶劑中、 50°C 下作用的方法。

本發明之化合物，以特定的光學活性體較佳，有關進行光學分割的時期，沒有特別的限制，亦可在該階段中使用手性管柱（Chiral Column）之 HPLC 進行光學分割，製得具有企求的不齊中心的化合物。

於合成經路 A 中以一般式（5）所示之化合物，係使以一般式（4）所示之化合物藉由 Curtius 轉位製造（步驟 A-3）。

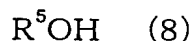
[化10]



[式中， R^5 係表示碳數 1~6 之烷基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及 n 係如上所述]

反應係可使用使羧基轉換成胺基甲酸酯的一般方法。例如可利用組合氯化碳酸乙酯與 NaN_3 、氯化噁唑啉基或 NaN_3 所形成的方法或僅使用二苯基磷酸鹽胺（DPPA）進行的方法。較佳者係使二苯基磷酸鹽胺在三乙胺等之有機鹼存在下、於苯或甲苯溶劑中進行加熱回流後，加入以一般式（8）所示之醇，繼續加熱攪拌予以反應，或使以上

述反應所使用的苯或甲苯等之溶劑餾去後，兼用以一般式（8）所示之醇作為反應溶劑，在加熱回流下進行反應。

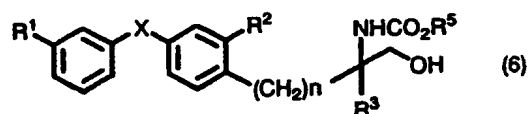


[式中， R^5 係如上所述]

在該階段中，可藉由使用手性管柱之 HPLC 進行光學分割，製得具有企求的不齊中心之化合物。

在合成經路 A 中，以一般式（6）所示之化合物可藉由使以一般式（5）所示之化合物還原製造（步驟 A-4）。

[化11]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、X 及 n 係如上所述]

反應係可使用硼烷或如 9-硼雙環[3.3.1]壬烷（9-BBN）之烷基硼烷衍生物、二異丁基氫化鋁（ $(iBu)_2AlH$ ）、氫化硼鈉（ $NaBH_4$ ）、氫化硼鋰（ $LiBH_4$ ）、氫化鋁鋰（ $LiAlH_4$ ）等之金屬氫複合物（較佳者為 $LiBH_4$ ），使用 THF、1,4-二噁烷或乙醇、甲醇等作為反應液溶劑，在 $0^\circ C$ ~ 加熱回流下（較佳者為常溫下）進行。

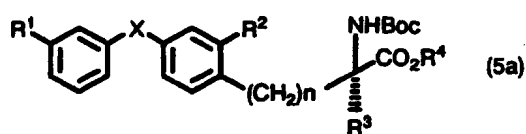
而且，在該階段中，可藉由使用手性管柱之 HPLC 進行光學分割，製得具有企求的不齊中心之化合物。

在合成經路 A 中，以一般式（1）所示之化合物，可使以一般式（6）所示之化合物藉由酸分解，或藉由水解製造（步驟 A-5）。

反應係可在鹽酸、溴化氫酸、甲烷磺酸、醋酸、三氟醋酸等之無機酸或有機酸中、常溫下～加熱回流下進行，或在鹽酸、溴化氫酸、甲烷磺酸、醋酸、三氟醋酸等之無機酸或有機酸中加入甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷等之有機溶劑，在常溫下～加熱回流下進行。此外，可使用甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷、DMSO、DMF 等作為反應溶劑，在氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液、氫氧化鋰水溶液等之鹼存在下、0℃～加熱回流下（較佳者為 80℃～100℃）進行。

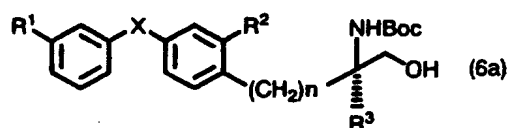
在合成經路 A 中以一般式（5）所示之化合物中 R^5 為第 3-丁基之化合物、即一般式（5a）所示之化合物，及在合成經路 A 中以一般式（6）所示之化合物中 R^5 為第 3-丁基之化合物、即一般式（6a）所示之化合物，係藉由合成經路 B 予以製造。

[化12]



[式中，Boc 係表示第 3-丁氧基羰基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及 n 係如上所述]

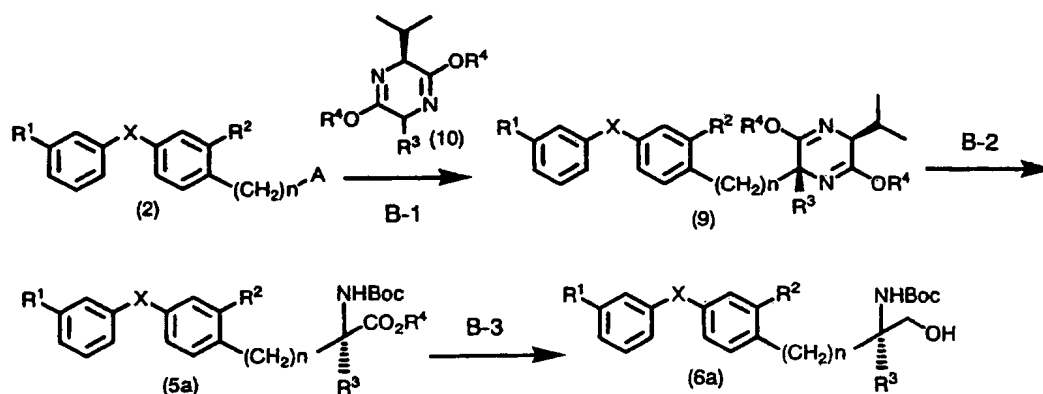
[化13]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、Boc 及 n 係如上所述]

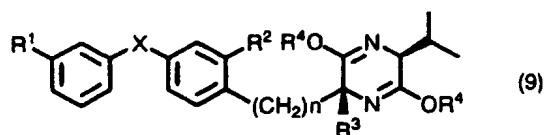
<合成經路 B>

[化14]



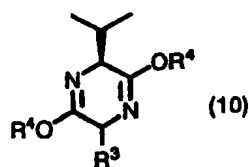
於合成經路 B 中一般式 (9) 所示之化合物，係為使一般式 (2) 所示化合物與一般式 (10) 所示化合物在鹼存在下作用製得 (步驟 B-1)。

[化15]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X 及 n 係如上所述]

[化16]



[式中， R^3 、 R^4 係如上所述]

反應係可使用 1,4-二噁烷、THF、醚等作為反應溶劑，使用正丁基鋰、二異丙基鋰鹽胺等之鹼 (較佳者為正丁基鋰)、在 -78°C 下處理以一般式 (10) 所示之化合物後，使以一般式 (2) 所示之化合物在 -78°C 下作用，慢慢地昇溫至常溫且進行反應。

在合成經路 B 中以一般式 (5a) 所示之化合物，係使以一般式 (9) 所示之化合物予以酸分解後，以第 3-丁氧基羰基 (Boc 基) 保護氮原子予以製造 (步驟 B-2)。

反應係可在使鹽酸溶解的甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷、醋酸乙酯 (較佳者為含有鹽酸之 1,4-二噁烷) 等，在加熱回流下進行反應後，以鹼中和、製得胺基酯體。另外，以使胺基酯體使用醋酸乙酯、THF、DMF、1,4-二噁烷、二氯甲烷、氯仿、甲醇、乙醇、丙烯腈等作為溶劑，與 Boc_2O 在 0°C ~ 常溫下作用較佳。

於合成經路 B 中以一般式 (6a) 所示之化合物，係可藉由使以一般式 (5a) 所示之化合物還原予以製造 (步驟 B-3)。

反應係可使用硼烷或如 9-BBN 之烷基硼烷衍生物、 $(\text{iBu})_2\text{AlH}$ 、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 LiAlH_4 等之金屬氫複合物 (較佳者為 LiBH_4)，使用 THF、1,4-二噁烷或乙醇、甲醇等作為反應液溶劑，在 0°C ~ 加熱回流下 (較佳者為常溫下) 進行。

而且，有關以一般式 (2) 所示之化合物的合成法，可藉由 WO03029184 號、WO03029205 號、WO04026817 號、WO04074297 號、WO050444780 號之各說明書中記載的方法予以製造。

以該所得的化合物作為有效成分之發炎性腸疾病的治療劑或預防劑，可對全身或局部經口或非經口投予。化合物之劑形可視化合物之性質予以改變，可作為經口製劑或

非經口製劑予以調製。換言之，可使有效成分與生理學上可容許的載體、賦形劑、結合劑、稀釋劑等混合，調製成顆粒劑、粉劑、錠劑、膠囊劑、糖漿劑、座藥、懸浮劑、溶液劑等。

本發明之發炎性腸疾病，係指小腸或大腸發炎的腸炎，例如局部性腸疾病、潰瘍性大腸炎、腸管型貝切特氏病、出血性直腸潰瘍、回腸囊炎等。

臨床的投予量，係視體重、年齡、接受治療的狀態予以變化，通常以 1 次量、一個人為 0.01~100mg，較佳者為 0.1~5mg，1 日 1~3 次為宜。

【實施方式】

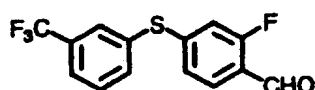
藉由具體例說明本發明，惟本發明不受此等例所限制。

而且，以一般式 (2) 所示之中間體等，可利用 WO03029184 號、WO03029205 號、WO04026817 號、WO04074297 號、WO050444780 號之說明書中之化合物。而且，(5S)-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪、(5S)-3,6-二甲氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪及(5S)-2-烯丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2,5-二氫吡嗪，係以 Ulrich shollkopf et.al Synthesis 969 (1981) 及 Chunrong Ma et. al., J. Org. Chem., 66, 4525 (2001) 為基準予以合成。而且，以此等參考文獻中記載的實驗操作為基準，新穎合成的中間物等如下述參考例所記載。

<參考例 1>

2-氟-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯甲醛

[化17]



在氬氣氣體環境中、常溫下，在 4-溴-2-氟化苯甲醛（4.06g）之 1,4-二噁烷（42mL）溶液中加入乙基二異丙胺（7.0mL）、參（二苯亞甲基丙酮）二鈹（0）氯仿加成物（518mg）、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽（578mg）、3-三氟甲基噻吩（3.56g），進行加熱回流 5 小時。在反應液中加入水，以醋酸乙酯萃取、以水、飽和食鹽水的順序洗淨後，以無水硫酸鈉予以乾燥。餾去溶劑，使殘渣以二氧化矽凝膠柱色層分析法（己烷：醋酸乙酯=30:1）精製，製得目的物（4.08g）作為無色油狀物。

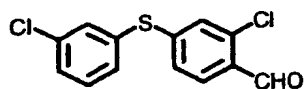
$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，400MHz）： δ 6.86（1H，dd， $J=10$ ，1.8Hz），7.02（1H，dd， $J=7.9$ ，1.8Hz），7.58（1H，t， $J=7.9\text{Hz}$ ），7.68-7.73（2H，m），7.76（1H，t， $J=7.9\text{Hz}$ ），7.80（1H，s），10.26（1H，s）。

EMIS（+）：300[M] $^+$ 。

<參考例 2>

2-氯-4-(3-氯化苯硫基)苯甲醛

[化18]



使 3-氯化苄硫醇與 2-氯-4-氟化苯甲醛以與 WO03029205 號說明書之參考例 1 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之無色油狀物。

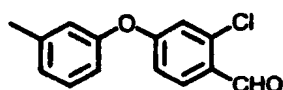
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 7.11 (1H, dd, $J=9.2$, 1.8Hz), 7.17 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.36-7.44 (3H, m), 7.52 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 10.37 (1H, s)。

EIMS (+) : 282[M] $^+$ 。

<參考例 3>

2-氯-4-(3-甲基苯氧基)苯甲醛

[化19]



使間-甲酚與 2-氯-4-氟化苯甲醛以與 WO03029184 號說明書之參考例 1 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之無色粉末。

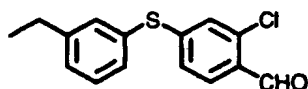
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.38 (3H, s), 6.87-6.96 (4H, m), 7.07 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.36 (1H, s)。

EIMS (+) : 246[M] $^+$ 。

<參考例 4>

2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯甲醛

[化20]



使 3-乙基苯硫醇與 2-氯-4-氟化苯甲醛以與 WO03029205 號說明書之參考例 1 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之無色油狀物。

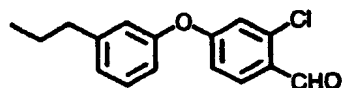
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.68 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$) , 7.04-7.11 (2H, m) , 7.28-7.40 (4H, m) , 7.76 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 10.35 (1H, s) 。

EIMS (+) : 276[M] $^+$ 。

<參考例 5>

2-氯-4-(3-丙基苯氧基)苯甲醛

[化21]



使 3-丙基苯酚與 2-氯-4-氟化苯甲醛以與 WO03029184 號說明書之參考例 1 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之淡褐色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.95 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.62-1.68 (2H, m) , 2.61 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 6.89-6.94 (3H, m) , 6.96 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 7.08 (1H, d,

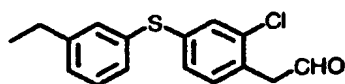
$J=7.9\text{ Hz}$), $7.31-7.35$ (1H, m), 7.90 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 10.36 (1H, d, $J=0.6\text{ Hz}$)。

EIMS (+): $274[\text{M}]^+$ 。

<參考例 6>

[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]苯甲醛

[化22]

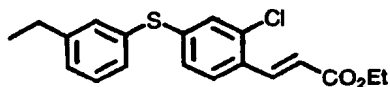


使參考例 4 之化合物以與 WO04074297 號說明書之參考例 326 相同的實驗操作進行反應，製得反應的目的物之淡黃色油狀物。

<參考例 7>

3-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]丙烯酸乙酯

[化23]



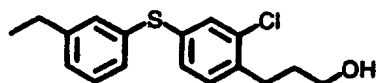
使參考例 4 之化合物以與 WO03029205 號說明書之參考例 10 相同的實驗操作進行反應，製得反應的目的物之淡黃色油狀物。

EIMS (+): $346[\text{M}]^+$ 。

<參考例 8>

3-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]丙烷-1-醇

[化24]



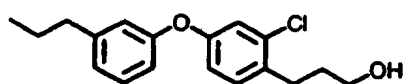
使參考例 7 之化合物以與 WO03029205 號說明書之參考例 19 相同的實驗操作進行反應，然後，以與 WO03029205 號說明書之參考例 35 相同的實驗操作進行還原，製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.84-1.90 (2H, m) , 2.62 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) , 2.78-2.82 (2H, m) , 3.69 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$) , 7.10-7.18 (4H, m) , 7.23-7.29 (3H, m) 。

<參考例 9>

3-[2-氯-4-(3-丙基苯氧基)苯基]丙烷-1-醇

[化25]



使參考例 5 之化合物以與參考例 7、然後以參考例 8 相同的實驗操作順序進行反應，製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.37 (1H, brs) , 1.58-1.68 (2H, m) , 1.85-1.92 (2H, m) , 2.57 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 2.80 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.70 (2H, dt, $J=6.1, 4.6\text{Hz}$) , 6.80-6.85 (3H, m) , 6.95 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.00 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$) , 7.17 (1H, d,

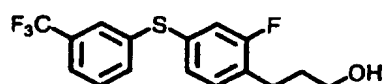
$J=8.3\text{ Hz}$) , 7.24 (1H , t, $J=7.9\text{ Hz}$) 。

EIMS (+) : $304[\text{M}]^+$ 。

<參考例 10>

3-[2-氟-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙烷-1-醇

[化26]



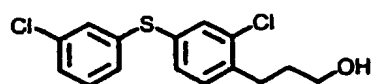
使參考例 1 之化合物以與參考例 7、再以參考例 8 相同的實驗操作順序進行反應，製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.88 (2H , tt, $J=6.7$, 6.1 Hz) , 2.75 (2H , t, $J=6.7\text{ Hz}$) , 3.69 (2H , t, $J=6.1\text{ Hz}$) , 7.05 (1H , dd, $J=10$, 1.8 Hz) , 7.10 (1H , dd, $J=7.9$, 1.8 Hz) , 7.20 (1H , t, $J=7.9\text{ Hz}$) , 7.38 - 7.51 (3H , m) , 7.55 (1H , s) 。

<參考例 11>

3-[2-氯-4-(3-氯化苯硫基)苯基]丙烷-1-醇

[化27]



使參考例 2 之化合物以與參考例 7、再以參考例 8 相同的實驗操作順序進行反應，製得目的物之無色油狀物。

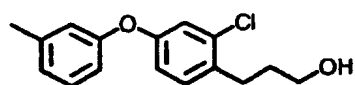
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.33 (1H , br s) , 1.83 - 1.95 (2H , m) , 2.81 - 2.85 (2H , m) , 3.70 (2H , br s

), 7.15-7.23 (5H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, d, 1.8 Hz)。

<參考例 12>

3-[2-氯-4-(3-甲基苯氧基)苯基]丙烷-1-醇

[化28]



使參考例 3 之化合物以與參考例 7、再以參考例 8 相同的實驗操作順序進行反應，製得目的物之無色油狀物。

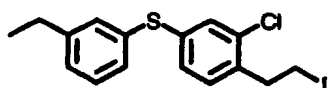
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.31 (1H, br s), 1.87-1.90 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.70 (2H, dd, $J=11.6, 6.1\text{ Hz}$), 6.79-6.86 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)。

EIMS (+): 276[M] $^+$ 。

<參考例 13>

2-氯-4-(3-乙基苯硫基)-1-(2-碘化乙基)苯

[化29]



使參考例 6 之化合物以與 WO04074297 號之說明書的參考例 327 相同的實驗操作，製得反應的目的物之無色油狀物。

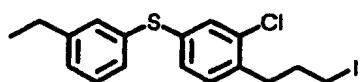
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.63 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.23-3.28 (2H, m) , 3.32-3.35 (2H, m) , 7.09-7.29 (7H, m) 。

EIMS (+) : 402[M] $^+$ 。

<參考例 14>

2-氯-4-(3-乙基苯硫基)-1-(3-碘化丙基)苯

[化30]



使參考例 8 之化合物以與 WO03029184 號之說明書的參考例 164 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之無色油狀物。

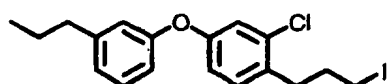
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.12 (2H, quintet, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.63 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.81 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.19 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 7.09-7.19 (4H, m) , 7.24-7.28 (3H, m) 。

EIMS (+) : 416[M] $^+$ 。

<參考例 15>

2-氯-1-(3-碘化丙基)-4-(3-丙基苯氧基)苯

[化31]



使參考例 9 之化合物以與 WO03029184 號之說明書的

參考例 164 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之淡黃色油狀物。

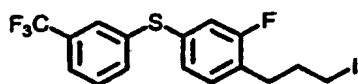
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.60-1.68 (2H, m) , 2.10-2.17 (2H, m) , 2.57 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 2.8 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.21 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 6.80-6.85 (3H, m) , 6.96 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 7.19 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.25 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$) 。

EIMS (+) : 414 $[\text{M}]^+$ 。

<參考例 16>

2-氟-1-(3-碘化丙基)-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯

[化32]



使參考例 10 之化合物以與 WO03029184 之說明書的參考例 164 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之無色油狀物。

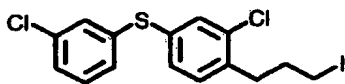
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.13 (2H, quintet, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.76 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.18 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$) , 7.03 (1H, dd, $J=10, 1.8\text{Hz}$) , 7.09 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$) , 7.20 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.39-7.52 (3H, m) , 7.57 (1H, s) 。

EIMS (+) : 404 $[\text{M}]^+$ 。

<參考例 17>

2-氯-4-(3-氯化苯硫基)-1-(3-碘化丙基)苯

[化33]



使參考例 11 之化合物以與 WO03029184 號之說明書的參考例 164 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之無色油狀物。

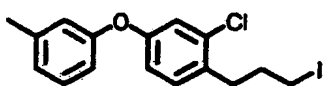
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.14 (2H, tt, $J=7.3$, 6.7Hz), 2.84 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 7.16-7.25 (5H, m), 7.28 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

EIMS (+) : 422[M] $^+$ 。

<參考例 18>

2-氯-1-(3-碘化丙基)-4-(3-甲基苯氧基)苯

[化34]



使參考例 12 之化合物以與 WO03029184 號之說明書的參考例 164 相同的實驗操作進行反應，製得目的物之黃色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.13 (2H, quint, $J=7.3\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.21 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.81-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, d,

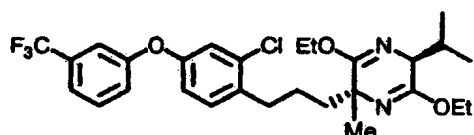
$J=7.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$)。

EIMS (+): $386[\text{M}]^+$ 。

<實施例 1>

(2R,5S) -2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化35]



在氬氣氣體環境中、 -78°C 下，於(5S)-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪(905mg)之THF(16mL)溶液中，加入正丁基鋰-己烷溶液(1.54mol/L, 3.59mL)，在 -78°C 下進行攪拌30分鐘。然後，加入2-氯-1-(3-碘化丙基)-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯(2.47g)之THF(4mL)，於 -78°C 下進行攪拌30分鐘，在 0°C 下進行攪拌1小時。在反應液中加入水，以醋酸乙酯予以萃取，以水、飽和食鹽水順序洗淨後，以無水硫酸鈉進行乾燥。餾去溶劑且使殘渣以二氧化矽柱色層分析法(己烷：醋酸乙酯=60:1)予以精製，製得目的物(1.59g)之無色油狀物。

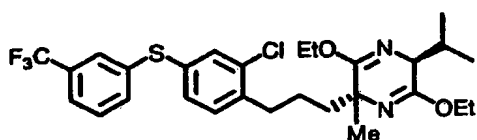
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.70 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.18-1.50 (9H, m), 1.32 (3H, s), 1.86-1.97 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.65 (

2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.90 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$) , 3.97-4.21 (4H, m) , 6.84 (1H, dd, $J=7.9, 2.4\text{Hz}$) , 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 7.15 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.24 (1H, br s) , 7.36 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.44 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$) 。

<實施例 2>

(2R,5S) -2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基) 苯基]丙基 -3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化36]



使 (5S) -3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與 2-氯-1-(3-碘化丙基) -4-(3-三氟甲基苯硫基) 苯與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

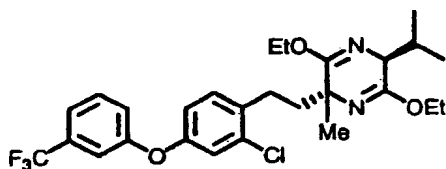
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.63 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.07 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.18-1.29 (10H, m) , 1.34-1.66 (2H, m) , 1.79-1.91 (1H, m) , 2.25-2.33 (1H, m) , 2.70 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.85 (1H, br s) , 3.99-4.23 (4H, m) , 7.16 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.20 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$) , 7.36-7.42 (3H, m) , 7.44-7.50 (1H, m) , 7.52 (1H, br s) 。

<實施例 3>

(2R,5S) -2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基) 苯基]乙基 -

3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化37]



使 (5S)-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與 2-氯-1-(2-碘化乙基)-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

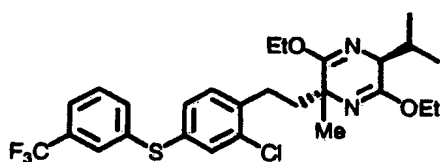
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.72 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.08 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.29 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.36 (3H, s) , 1.74-1.82 (1H, m) , 2.13-2.20 (1H, m) , 2.25-2.32 (1H, m) , 2.39-2.56 (2H, m) , 3.95 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$) , 4.02-4.22 (4H, m) , 6.83 (1H, dd, $J=8.6$, 2.4Hz) , 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 7.12-7.15 (2H, m) , 7.23 (1H, br s) , 7.35 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.44 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$) 。

EIMS (+) : 524[M] $^+$ 。

<實施例 4>

(2R,5S)-2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]乙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化38]



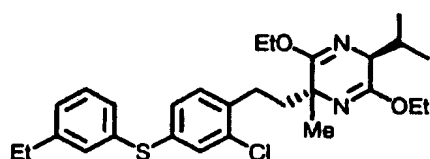
使 (5S) -3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與 2-氯-1-(2-碘化乙基)-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.72 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.08 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.28 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.35 (3H, s) , 1.68-1.90 (1H, m) , 2.10-2.19 (1H, m) , 2.38-2.57 (1H, m) , 3.95 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$) , 4.02-4.22 (4H, m) , 7.13 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.18 (1H, dd, $J=7.9$, 2.4Hz) , 7.35-7.42 (3H, m) , 7.43-7.48 (1H, m) , 7.54 (1H, br s) 。

<實施例 5>

(2R,5S) -2-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]乙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化39]



使 (5S) -3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與參考例 13 之化合物與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.72 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.07 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.21 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.29 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.34 (3H, s) , 1.70-1.79 (1H, m) , 2.09-2.16 (1H, m) , 2.24-2.32 (

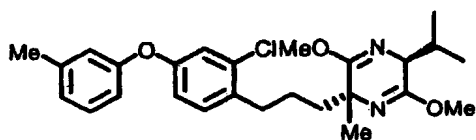
1H, m), 2.35-2.52 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.3Hz), 3.95 (1H, d, J=3.1Hz), 4.03-4.20 (4H, m), 7.04-7.15 (4H, m), 7.21-7.26 (3H, m)。

ESIMS (+): 501[M+H]⁺。

<實施例 6>

(2R,5S)-2-[2-氯-4-(3-甲基苯氧基)苯基]丙基-3,6-二甲氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化40]



使(5S)-3,6-二甲氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與參考例 18 之化合物與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

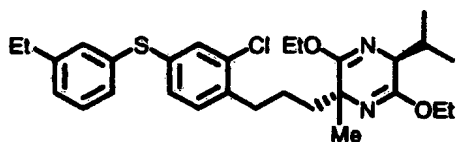
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.68 (3H, d, J=6.7Hz), 1.07 (3H, d, J=6.7Hz), 1.33 (3H, s), 1.36-1.43 (1H, m), 1.55-1.62 (1H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 2.24-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.9Hz), 3.65 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=3.7Hz), 6.79-6.82 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=7.3Hz), 6.96 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09 (1H, d, J=7.9Hz), 7.22 (1H, t, J=7.9Hz)。

EIMS (+): 456[M]⁺。

<實施例 7>

(2R,5S)-2-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]丙基-3,6-二
乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化41]



使(5S)-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡
嗪與參考例 14 之化合物與實施例 1 相同地進行反應，製
得目的物之無色油狀物。

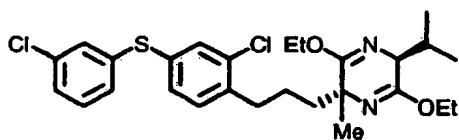
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.68 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$)
) , 1.04 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.20-1.26 (9H, m) , 1.31 (3H, s) , 1.36-1.43 (1H, m) , 1.50-1.57 (1H, m) , 1.85-1.92 (1H, m) , 2.21-2.28 (1H, m) , 2.60-2.65 (4H, m) , 3.88 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$) , 4.00-4.16 (4H, m) , 7.06-7.16 (4H, m) , 7.22-7.27 (3H, m) 。

ESIMS (+) : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 8>

(2R,5S)-2-[2-氯-4-(3-氯化苯硫基)苯基]丙基-3,6-二
乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化42]



使 (5S) -3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與參考例 17 之化合物與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

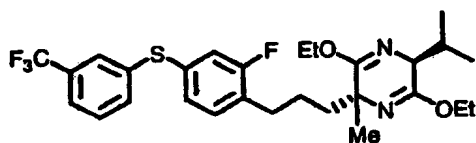
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.69 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.08 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.18-1.29 (7H, m) , 1.31 (3H, s) , 1.34-1.47 (1H, m) , 1.50-1.63 (1H, m) , 1.85-1.95 (1H, m) , 2.20-2.30 (1H, m) , 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.89 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$) , 3.99-4.23 (4H, m) , 7.11-7.23 (6H, m) , 7.35 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) 。

ESIMS (+) : 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 9>

(2R,5S) -2-[2-氟-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪

[化43]



使 (5S) -3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與參考例 16 之化合物與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

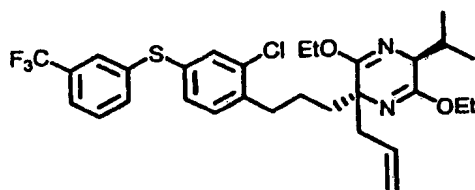
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.67 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.06 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 1.18-1.29 (7H, m) , 1.33 (3H, s) , 1.36-1.66 (2H, m) , 1.85-1.95 (1H, m) , 2.23-2.33 (1H, m) , 2.67 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.89 (1H, d,

$J=3.1\text{ Hz}$), $3.99-4.23$ (4H, m), 7.02 (1H, dd, $J=9.8\text{ Hz}$, 1.8 Hz), 7.08 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.13 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), $7.38-7.50$ (3H, m), 7.55 (1H, s)。

<實施例 10>

(2R,5S)-2-烯丙基-2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2,5-二氫吡嗪

[化44]



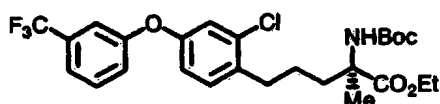
使 (5S)-2-烯丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2,5-二氫吡嗪與 2-氯-1-(3-碘化丙基)-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯與實施例 1 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.67 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.05 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), $1.30-1.64$ (3H, m), $1.80-1.90$ (1H, m), $2.23-2.39$ (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J=12.4$, 7.3 Hz), 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), $4.03-4.18$ (4H, m), $4.92-5.04$ (2H, m), $5.60-5.73$ (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=7.9$, 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), $7.38-7.42$ (2H, m), $7.44-7.49$ (1H, m), 7.55 (1H, br s)。

<實施例 11>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯
 硫基)苯基]-2-甲基戊酸乙酯

[化45]



在實施例 1 之化合物 (1.59 g) 的 1,4-二噁烷 (60 mL) 溶液中加入 0.5 mol/L 鹽酸 (30 mL)，在常溫下進行攪拌 1 小時後，在常溫下放置一晚。濃縮後，以飽和碳酸氫鈉水溶液進行中和，以醋酸乙酯萃取。使萃取液以水、及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉予以乾燥。使萃取液濃縮後，使殘渣溶解於丙烯腈 (15 mL) 中，加入二-第 3-丁氧基二碳酸酯 (1.55 g)。在常溫下進行攪拌 4 小時，且在常溫下放置一晚。在反應液中加入水，以醋酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水順序洗淨後，以無水硫酸鈉予以乾燥。餾去溶劑且使殘渣進行二氧化矽凝膠柱色層分析法 (己烷：醋酸乙酯=9:1) 予以精製，製得目的物 (1.00 g) 之無色油狀物。

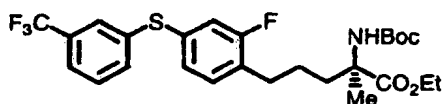
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$) , 1.43 (9H, s) , 1.53 (3H, s) , 1.45-1.68 (2H, m) , 1.80-1.90 (1H, m) , 2.12-2.30 (1H, m) , 2.69 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$) , 4.16-4.24 (2H, m) , 5.33 (1H, br s) , 6.85 (1H, dd, $J=7.9\text{ Hz}$, 2.4 Hz) , 7.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$) , 7.15

(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz) , 7.17 (1H, d, J=7.9Hz) ,
7.24 (1H, br s) , 7.37 (1H, d, J=7.9Hz) , 7.45 (1H, t,
J=7.9Hz) 。

<實施例 12>

(R) -2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氟-4-(3-三氟甲基苯
硫基) 苯基]-2-甲基戊酸乙酯

[化46]



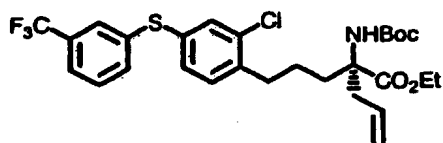
使實施例 9 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，
製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.26 (3H, t, J=7.3Hz) ,
1.42 (9H, s) , 1.51 (3H, s) , 1.45-1.68 (2H, m) ,
1.77-1.86 (1H, m) , 2.09-2.20 (1H, m) , 2.69 (2H, t,
J=7.6Hz) , 4.13-4.23 (2H, m) , 5.29 (1H, br s) , 7.02 (1H, dd, J=9.8Hz, 1.8Hz) , 7.08 (1H, dd, J=7.9, 2.4Hz) ,
7.13 (1H, t, J=7.9Hz) , 7.38-7.50 (3H, m) , 7.55 (1H, s) 。

<實施例 13>

(S) -2-烯丙基-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氟-4-(3-三
氟甲基苯硫基) 苯基]戊酸乙酯

[化47]



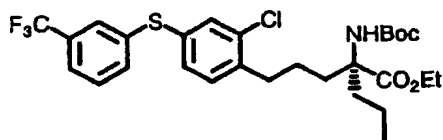
使實施例 10 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，
製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.29-1.39 (1H, m) , 1.43 (9H, s) , 1.60-1.70 (1H, m) , 1.78-1.86 (1H, m) , 2.32-2.50 (2H, m) , 2.66-2.73 (2H, m) , 2.99-3.10 (1H, m) , 4.19 (2H, q) , 5.03 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$) , 5.09 (1H, s) , 5.49 (1H, br s) , 5.54-5.68 (1H, m) , 7.16 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.19 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$) , 7.35 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 7.39-7.44 (2H, m) , 7.45-7.50 (1H, m) , 7.54 (1H, br s) 。

<實施例 14>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-丙基戊酸乙酯

[化48]



在實施例 13 之化合物 (400mg) 的醋酸乙酯 (20mL) 溶液中加入鈰-活性碳·乙二胺複合物，在氫氣取代、常溫下進行攪拌 24 小時。使反應液進行沸石過濾後，餾去

溶劑且使殘渣進行二氧化矽凝膠柱色層分析法（己烷：醋酸乙酯=30:1）予以精製，製得目的物（293mg）之無色油狀物。

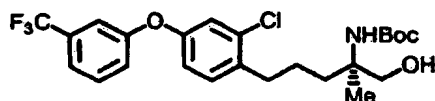
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$) , 1.42 (9H, s) , 1.15-1.77 (8H, m) , 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$) , 3.63 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$) , 3.67 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$) , 4.52 (1H, br s) , 7.19-7.22 (2H, m) , 7.39 (1H, s) , 7.40-7.50 (3H, m) , 7.54 (1H, br s) 。

FABMS (+) : 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 15>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-丙基戊烷-1-醇

[化49]



在實施例 11 之化合物（1.00g）的 THF（14mL）溶液中，在冰冷下加入氫化硼鋰（229mg），然後，滴入乙醇（1.4mL），在冰冷下進行攪拌 1 小時。在反應液中加入 10%檸檬酸水溶液，以醋酸乙酯萃取，以水、飽和食鹽水順序洗淨後，以無水硫酸鈉予以乾燥。餾去溶劑且使殘渣進行二氧化矽凝膠柱色層分析法（己烷：醋酸乙酯=4:1）予以精製，製得目的物（910mg）之無色油狀物。

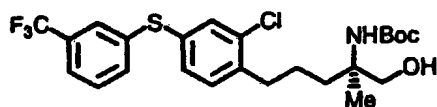
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.16 (3H, s) , 1.43

(9H, s) , 1.53-1.74 (3H, m) , 1.81-1.93 (1H, m) , 2.73 (2H, t, J=7.3Hz) , 3.61 (1H, d, J=12Hz) , 3.65 (1H, d, J=12Hz) , 4.58 (1H, br s) , 6.86 (1H, dd, J=7.9, 2.4Hz) , 7.03 (1H, d, J=2.4Hz) , 7.16 (1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz) , 7.21 (1H, d, J=7.9Hz) , 7.24 (1H, br s) , 7.37 (1H, d, J=7.9Hz) , 7.45 (1H, t, J=7.9Hz) 。

<實施例 16>

(R) -2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化50]



在實施例 2 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，製得酯後，使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

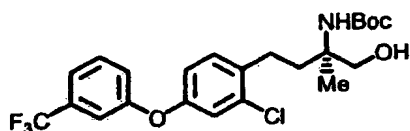
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.14 (3H, s) , 1.42 (9H, s) , 1.48-1.76 (4H, m) , 1.81-1.90 (1H, m) , 2.74 (2H, t, J=6.7Hz) , 3.61 (1H, d, J=12Hz) , 3.65 (1H, d, J=12Hz) , 4.56 (1H, brs) , 4.58 (1H, br s) , 7.20 (2H, d, J=1.2Hz) , 7.37-7.50 (4H, m) , 7.54 (1H, br s) 。

旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +14.31$ (c 0.63, CHCl_3) 。

<實施例 17>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-4-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

[化51]



使實施例 3 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，製得酯後，使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

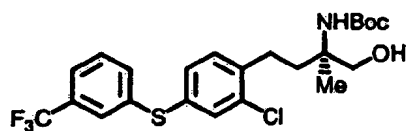
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.80-1.88 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.66-2.80 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 4.70 (1H, br s), 6.86 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.03 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.13-7.16 (1H, m), 7.22-7.24 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$)。

FABMS (+): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 18>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-4-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

[化52]



使實施例 4 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，

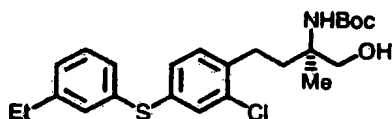
製得酯後，使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.79-1.89 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.66-2.83 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.69 (1H, br s), 7.20-7.23 (2H, m), 7.37-7.42 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, br s)。

<實施例 19>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-4-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

[化53]



使實施例 5 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，製得酯後，使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

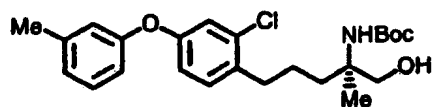
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.24 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.77-1.85 (1H, m), 2.02-2.09 (1H, m), 2.62 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.63-2.78 (2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 4.08 (1H, br), 4.68 (1H, br s), 7.10-7.17 (4H, m), 7.22-7.28 (3H, m)。

ESIMS (+): 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 20>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-甲基苯氧基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化54]



使實施例 6 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，製得酯後，使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

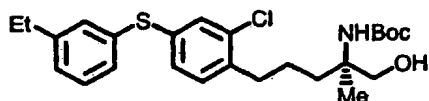
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.15 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.61-1.67 (3H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.62-3.65 (2H, m), 4.57 (1H, s), 6.81-6.84 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$)。

ESIMS (+): 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 21>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化55]



使實施例 7 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，

製得酯後，使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

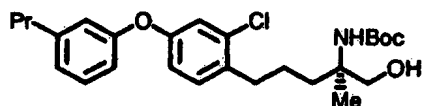
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.14 (3H, s), 1.22 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.54-1.70 (3H, m), 1.79-1.89 (1H, m), 2.62 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.57-3.66 (2H, m), 4.05 (1H, br), 4.55 (1H, br s), 7.10-7.17 (4H, m), 7.17-7.28 (3H, m)。

ESIMS (+): 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 22>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-丙基苯氧基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化56]



使實施例 15 之化合物及 (5S)-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡嗪與實施例 1 相同地進行反應後，使所得的化合物與實施例 11 相同地進行反應，製得酯。使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

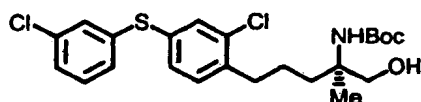
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.15 (3H, s), 1.24-1.28 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.60-1.69 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.58-3.67 (2H, m),

4.11 (1H, br s), 4.58 (1H, br s), 6.79-6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, J=7.9Hz), 6.99 (1H, d, J=2.8Hz), 7.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.24 (1H, t, J=7.9Hz)。

<實施例 23>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-氯化苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化57]



使實施例 8 之化合物與實施例 11 相同地進行反應，製得酯後，使該酯與實施例 15 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

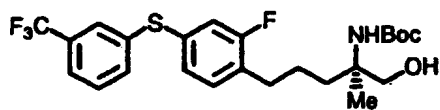
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.14 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.58-1.74 (3H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.73 (2H, t, J=6.7Hz), 3.61 (1H, d, J=12H), 3.64 (1H, d, J=12Hz), 4.08 (1H, br s), 4.57 (1H, br s), 7.17-7.27 (6H, m), 7.37 (1H, s)。

ESIMS (+): 470[M+H] $^+$ 。

<實施例 24>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氟-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化58]



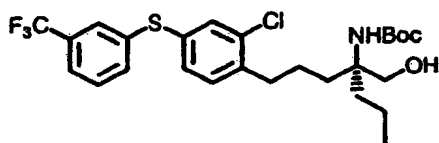
使實施例 12 之化合物與實施例 15 相同地進行反應，
製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.14 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.55-1.74 (3H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.65 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.58-3.64 (2H, m), 4.03 (1H, br s), 4.55 (1H, br s), 7.04 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.10 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.17 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.38-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, br s)。

<實施例 25>

(R)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯
硫基)苯基]-2-丙基戊烷-1-醇

[化59]



使實施例 14 之化合物與實施例 15 相同地進行反應，
製得目的物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.14-1.80 (8H, m), 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.66 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.54 (1H, br s), 7.16-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, s),

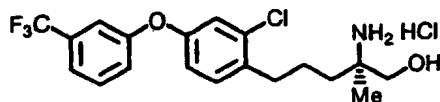
7.40-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, br s)。

FABMS (+): 532[M+H]⁺。

<實施例 26>

(R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇鹽酸鹽

[化60]



在實施例 15 之化合物 (6.50g) 中加入 10w/w%鹽酸
 甲醇溶液 (含氯化氫之甲醇、67mL)，在常溫下進行攪拌
 1 小時後，在常溫下放置一晚。餾去溶劑，製得目的物 (5.15g) 之無色非晶質。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.07 (3H, s),
 1.46-1.64 (4H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 3.31-3.36 (2H,
 m), 7.03 (1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 7.20 (1H, d,
 J=2.4Hz), 7.30 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34 (1H, s), 7.39
 (1H, d, J=7.9Hz), 7.52 (1H, d, J=7.9Hz), 7.63 (1H, t,
 J=7.9Hz)。

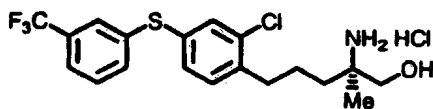
HREIMS (+): 388.1281 (以 C₁₉H₂₁NC1F₃O₂ 之計算值
 388.1291)。

旋光度 : [α]_D²³-2.74 (c 0.63, CHCl₃)。

<實施例 27>

(R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇鹽酸鹽

[化61]



使實施例 16 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，製得目的物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.09 (3H, s), 1.49-1.63 (4H, m), 2.65-2.71 (2H, br s), 3.34 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.38 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.53-7.74 (3H, br s)。

ESIMS (+): 404[M+H] $^+$ 。

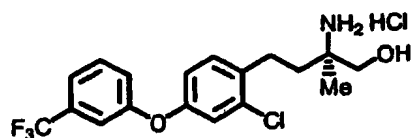
元素分析：實測值 C 51.65%, H 4.86%, N 2.86%，以 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NOS}\cdot\text{HCl}$ 之計算值 C 51.82%, H 5.04%, N 3.18%。

旋光度： $[\alpha]_D^{23}$ -3.45 (c 1.00, CHCl_3)。

<實施例 28>

(R)-2-胺基-4-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]-2-甲基丁烷-1-醇鹽酸鹽

[化62]



使實施例 17 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，
製得目的物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.24 (3H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.44 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 4.9Hz), 3.50 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 4.9Hz), 5.54 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.6$, 2.4Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.6$, 2.4Hz), 7.35 (1H, br s), 7.41 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.95 (3H, br s)。

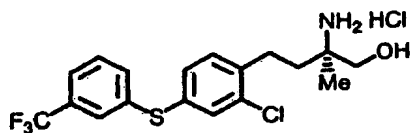
FABMS (+): 374[M+H] $^+$ 。

元素分析：實測值 C 52.38%, H 4.80%, N 3.42%, 以 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$ 之計算值 C 52.70%, H 4.91%, N 3.41%。

<實施例 29>

(R)-2-胺基-4-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基丁烷-1-醇鹽酸鹽

[化63]



使實施例 18 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，

製得目的物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.22 (3H, s) , 1.66-1.83 (2H, m) , 2.72 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$) , 3.42 (1H, dd, $J=11.0$, 7.9Hz) , 3.49 (1H, dd, $J=11.0$, 7.9Hz) , 5.54 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$) , 7.36 (1H, dd, $J=7.9$, 1.8Hz) , 7.42 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.50 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$) , 7.53-7.64 (3H, m) , 7.67 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.82 (3H, br s) 。

FABMS (+) : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

元素分析 : 實測值 C 50.47%, H 4.65%, N 3.36%, 以 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NOS}\cdot\text{HCl}$ 之計算值 C 50.71%, H 4.73%, N 3.29% 。

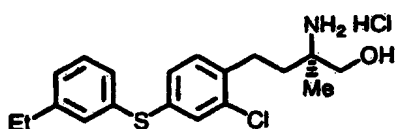
旋光度 : $[\alpha]_{\text{D}}^{27} +5.78$

(c 0.33, CHCl_3) 。

<實施例 30>

(R) -2-胺基 -4-[2-氯 -4-(3-乙基苯硫基) 苯基] -2-甲基丁烷 -1-醇鹽酸鹽

[化64]



使實施例 19 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，製得目的物之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.14 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.22 (3H, s) , 1.67-1.81 (2H, m) , 2.59 (

2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.42 (1H, dd, $J=11.6, 5.5\text{ Hz}$), 3.48 (1H, dd, $J=11.6, 5.5\text{ Hz}$), 5.52 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.16-7.22 (2H, m), 7.26-7.27 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.93 (3H, br s)。

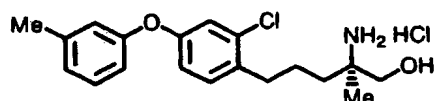
ESIMS (+): 350[M+H]⁺。

元素分析：實測值 C 58.90%, H 6.42%, N 3.59%, 以 C₁₉H₂₄ClNOS.HCl 之計算值 C 59.06%, H 6.52%, N 3.63%。

<實施例 31>

(R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-甲基苯氧基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇鹽酸鹽

[化65]



使實施例 20 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，製得目的物之無色非晶質。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.11 (3H, s), 1.57 (4H, br s), 2.29 (3H, s), 2.64 (2H, br s), 3.35-3.39 (2H, m), 5.45 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{ Hz}$), 6.85 (1H, s), 6.92 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{ Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.77 (3H, br s)。

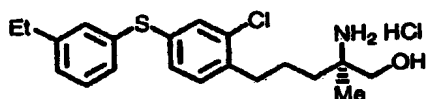
HRESIMS (+) : 334.15655 ($C_{19}H_{25}ClNO_2$ 之計算值 334.15738) 。

旋光度 : $[\alpha]_D^{26.7} -5.75$ (c 0.60, $CHCl_3$) 。

<實施例 32>

(R) -2-胺基 -5-[2-氯 -4-(3-乙基苯硫基) 苯基]-2-甲基戊烷 -1-醇鹽酸鹽

[化66]



使實施例 21 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，製得目的物之無色油狀物。

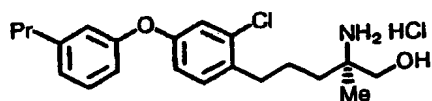
^1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) : δ 1.10 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.52-1.58 (4H, m), 2.59 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.62-2.66 (2H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 5.43 (1H, br), 7.15-7.22 (3H, m), 7.26 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 7.32 (2H, dd, $J=7.3, 1.8$ Hz), 7.81 (3H, br s) 。

HRESIMS (+) : 364.15051 ($C_{20}H_{27}ClNOS$ 之計算值 364.15019) 。

<實施例 33>

(R) -2-胺基 -5-[2-氯 -4-(3-丙基苯氧基) 苯基]-2-甲基戊烷 -1-醇鹽酸鹽

[化67]



使實施例 22 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，
製得目的物之無色非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 1.11 (3H, s) , 1.51-1.61 (6H, m) , 2.53 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$) , 2.63 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$) , 3.34-3.42 (2H, m) , 5.45 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$) , 6.81 (1H, ddd, $J=7.9, 1.8, 0.9\text{Hz}$) , 6.87 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$) , 6.91 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$) , 7.00 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$) , 7.30 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.34 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.85 (3H, br s) 。

ESIMS (+) : 362[M+H] $^+$ 。

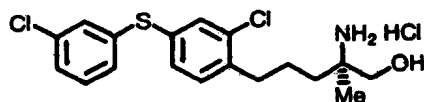
HRESIMS (+) : 362.19198 (C₂₁H₂₉ClNO₂ 之計算值 362.18868) 。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25.1} -4.46$ (c 1.27, CHCl₃) 。

<實施例 34>

(R) -2-胺基-5-[2-氯-4-(3-氯化苯硫基)苯基]-2-甲基戊
烷-1-醇鹽酸鹽

[化68]



使實施例 23 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，
製得目的物之無色非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.10 (3H, s), 1.49-1.64 (4H, m), 2.68 (2H, br s), 3.33 (1H, dd, $J=12$, 4.9Hz), 3.38 (1H, dd, $J=12$, 4.9Hz), 5.45 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.26 (1H, dt, $J=7.3$, 1.8Hz), 7.30-7.43 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.77 (3H, br s)。

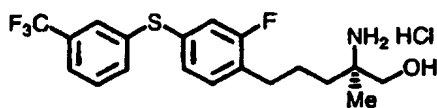
HRESIMS (+): 370.0799 (C₁₈H₂₁Cl₂NOS 之計算值 370.0799)。

旋光度 : $[\alpha]_D^{27} -3.81$ (c 0.50, CHCl₃)。

<實施例 35>

(R)-2-胺基-5-[2-氟-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇鹽酸鹽

[化69]



使實施例 24 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，
製得目的物之無色非晶質。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.09 (3H, s), 1.48-1.61 (4H, m), 2.57-2.64 (2H, br s), 3.32 (1H, dd, $J=11$, 4.9Hz), 3.37 (1H, dd, $J=11$, 4.9Hz), 5.44 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=7.9$, 1.8Hz), 7.26 (1H, dd, $J=9.8$, 1.8Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.54-

7.68 (4H, m), 7.74 (3H, br s)。

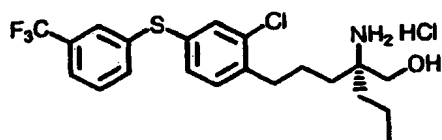
HRESIMS (+): 388.1345 (C₁₉H₂₂F₄NOS 之計算值 388.1358)。

旋光度: $[\alpha]_D^{24}$ -3.23 (c 0.69, CHCl₃)。

<實施例 36>

(R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-丙基戊烷-1-醇鹽酸鹽

[化70]



使實施例 25 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，製得目的物之白色粉末。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.20 (2H, q, J=7.3 Hz), 1.36-1.63 (6H, m), 2.68 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.36 (2H, d, J=4.9 Hz), 5.40 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.50 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69 (3H, br s)。

FABMS (+): 432[M+H]⁺。

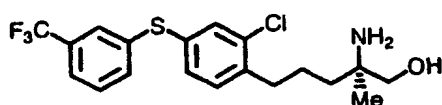
元素分析: 實測值 C 53.46%, H 5.62%, N 2.98%, 以 C₂₁H₂₅ClF₃NOS.HCl 之計算值 C 53.85%, H 5.59%, N 2.99%。

旋光度： $[\alpha]_D^{23} + 3.85$ (c 0.63, CHCl_3)。

<實施例 37>

(R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化71]



在實施例 27 之化合物 (9.3 g) 的醋酸乙酯 (450 mL) 溶液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (450 mL)，在常溫下進行攪拌 10 分鐘。使有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨後，以無水硫酸鈉進行乾燥。餾去溶劑，使殘渣以 NH-二氧化矽凝膠柱色層分析法 (醋酸乙酯：甲醇=4:1) 予以精製，製得目的物 (8.9 g) 之白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) : δ 0.85 (3H, s), 1.21 (2H, br s), 1.28 (2H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 1.46-1.67 (2H, m), 2.65 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 3.06 (2H, br s), 4.49 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=6.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.56-7.62 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J=6.7, 1.8\text{ Hz}$)。

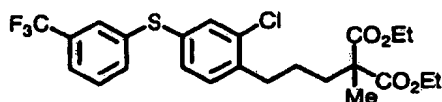
ESIMS (+): 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

元素分析：實測值 C 56.26%, H 5.14%, N 3.40%，以 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{NOS}$ 之計算值 C 56.50%, H 5.24%, N 3.47%。

<實施例 38>

2-{3-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙基}-2-甲基丙二酸二乙酯

[化72]



使 2-氯-1-(3-碘化丙基)-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯與 2-甲基丙二酸二乙酯以與 WO04026817 號實施例 152 相同的操作進行反應，製得目的物之無色油狀物。

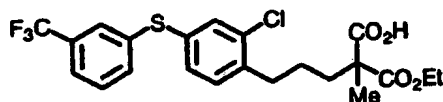
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.25 (6H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.40 (3H, s) , 1.51-1.63 (2H, m) , 1.90-1.97 (2H, m) , 2.73 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$) , 4.17 (4H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 7.17-7.23 (2H, m) , 7.38 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) , 7.39-7.44 (2H, m) , 7.45-7.50 (1H, m) , 7.55 (1H, s) 。

EIMS (+) : 502[M] $^+$ 。

<實施例 39>

($\pm$)-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-乙氧基羧基-2-甲基戊酸

[化73]



在實施例 38 之化合物 (16.8g) 之乙醇 (167mL) 溶

液中加入氫氧化鉀（2.40g），在 50℃ 下進行攪拌 24 小時。在反應液中加入水，以 2mol/L 鹽酸水溶液中進行中和，以醋酸乙酯進行萃取。使有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨後，以無水硫酸鈉進行乾燥。餾去溶劑，使殘渣以二氧化矽凝膠柱色層分析法（己烷：醋酸乙酯=1:1）予以精製，製得目的物（11.2g）之無色油狀物。

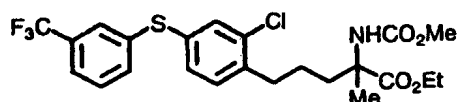
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.26 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) , 1.47 (3H, s) , 1.55-1.66 (2H, m) , 1.87-2.06 (2H, m) , 2.73 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$) , 4.22 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$) , 7.20 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$) , 7.38 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$) , 7.39-7.44 (2H, m) , 7.45-7.50 (1H, m) , 7.54 (1H, s) 。

ESIMS (+) : 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 40>

(±) -5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲氧基羧基胺基-2-甲基戊酸乙酯

[化74]



在實施例 39 之化合物（15.8g）之苯（166mL）溶液中加入二苯基磷醯胺（7.86mL）與三乙胺（6.01mL），進行加熱回流 1.5 小時。使反應液回復至室溫，在 20 分鐘內滴入甲醇（20mL），進行加熱回流 30 分鐘後，再加入

甲氧化鈉 (3.58 g) , 進行加熱回流 1.5 小時。在反應液中加入飽和氯化銨, 以醋酸乙酯予以萃取。使有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨後, 以無水硫酸鈉進行乾燥。餾去溶劑, 使殘渣以二氧化矽凝膠柱色層分析法 (己烷: 醋酸乙酯 = 5:1) 予以精製, 製得目的物 (15.6 g) 之無色油狀物。

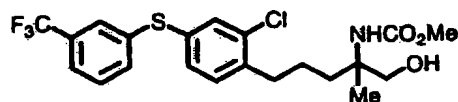
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.25 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.32-1.47 (1H, m), 1.52-1.67 (1H, m), 1.57 (3H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.62-2.76 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.15-4.25 (2H, m), 5.62 (1H br s), 7.16 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.40-7.44 (2H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.55 (1H, s) 。

ESIMS (+): 504[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

<實施例 41>

($\pm$)-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲氧基羰基胺基-2-甲基戊烷-1-醇

[化75]



在實施例 40 之化合物 (15.6 g) 的 THF (249 mL) 溶液中, 在冰冷下加入氫化硼鋰 (3.75 g), 然後, 滴入乙醇 (16.6 mL), 在冰冷下進行攪拌 1 小時。在反應液中加

入 10%檸檬酸水溶液，以醋酸乙酯進行萃取，使有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨後，以無水硫酸鈉進行乾燥。餾去溶劑，使殘渣以二氧化矽凝膠柱色層分析法（己烷：醋酸乙酯=1:1）予以精製，製得目的物（12.9g）之無色油狀物。

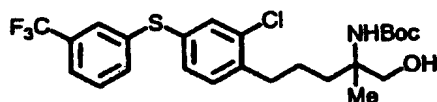
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.18 (3H, s), 1.54-1.74 (3H, m), 1.78-1.89 (1H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 3.56-3.70 (2H, m), 4.23 (1H, br s), 7.17-7.22 (2H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, s)。

ESIMS (+): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 42>

($\pm$)-2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化76]



在實施例 41 之化合物（12.9g）的 THF（60mL）及甲醇（120mL）混合溶液中，在冰冷下加入 5mol/L 氫氧化鉀水溶液（60mL），進行加熱回流 86 小時。在反應液中加入水，以醋酸乙酯進行萃取，使有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨後，以無水硫酸鈉進行乾燥。使萃取液予以濃縮，使殘渣溶解於 1, 4-二噁烷（279mL）中，加入二-第

3-丁氧基二碳酸酯 (9.13 g)。在常溫下進行攪拌 2 小時，且在常溫下放置一晚。在反應液中加入水，以醋酸乙酯予以萃取，以水、飽和食鹽水之順序進行洗淨後，以無水硫酸鈉予以乾燥。餾去溶劑，使殘渣以二氧化矽凝膠柱色層分析法 (己烷：醋酸乙酯=2:1) 予以精製，製得目的物 (13.0 g) 之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.14 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.53-1.74 (3H, m), 1.79-1.92 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.58-3.69 (2H, m), 4.05 (1H, br s), 4.57 (1H, br s), 7.20-7.22 (2H, m), 7.38-7.50 (4H, m), 7.54 (1H, s)。

ESIMS (+): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

<實施例 43 及 44>

(+) -2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇及 (-) -2-第 3-丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

使實施例 42 之化合物以高速液體色層分析法 (CHIRALCELOJ-H、己烷-異丙醇：二乙胺=98:2:0.1 (v/v)、測定波長：UV 278nm、流速：1.0mL/min) 進行光學分割，自前溶出部分製得 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}+15.08$ (c 0.63, CHCl_3) 之無色油狀物 (實施例 43)，自後溶出部分製得 $[\alpha]_{\text{D}}^{26}-13.91$ (c 0.63, CHCl_3) 之無色油狀物 (實施例 44)。

<實施例 45>

(-) -2-胺基 -5-[2-氯 -4- (3-三氟甲基苯硫基) 苯基]-2-甲基戊烷 -1-醇鹽酸鹽

使實施例 43 之化合物與實施例 26 相同地進行反應，製得目的物之白色粉末。

ESIMS (+) : $404[M+H]^+$ 。

旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -4.48$ (c 1.00, $CHCl_3$) 。

試驗例

對 SCID $CD4^+ CD45RB^{high}T$ 細胞移入大腸炎型之作用

SCID $CD4^+ CD45RB^{high}T$ 細胞移入大腸炎型，有來自病理組織學之特徵與所產生的白血球細胞生長激素 (Cytokines) 等類似局部性大腸炎型 (powrie F, et al, Immunity, 1,553-562,1994) 之報告。而且，有該型使用於在臨床上評估治療發炎性腸疾病時使用藥物之有效性 (Liu Z, et al, J Autoimmunl, 29, 187-194,2007) 的報告。

使用以 C.B-17/Icr-scid/scid Jcl (SCID 小鼠) (雌、8 周大、被移入小鼠) 與 BALB/c Cr Slc (BALB/c 小鼠) (雌、8 周大、移入細胞調製用小鼠) 為始的試驗。自 BALB/c 小鼠之脾臟所調製的 $CD4^+ CD45RB^{high}T$ 細胞 (內部 T 細胞) 移入 SCID 小鼠之腹腔內 3×10^5 cells/body，然後，飼養 4 周以誘發大腸炎。 $CD4^+ CD45RB^{high}T$ 細胞之調製，係以 Uraushihara 等人之方法 (J Immunol,171,708-

716,2003) 爲基準，細胞分離機器係使用 FACS Aria Cell Sorter (日本貝谷頓•迪奇索 (譯音) 股份有限公司)。

使實施例 27 所製造的化合物 (化合物 27) 溶解於蒸餾水中，自細胞移入之前日 4 周、1 日 1 次 0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg 之用量經口投予。媒體投予群僅投予蒸餾水。投予期間中連日測定體重。以投予開始日之體重爲基準，求取測定日之體重變化率 (%)。於最終投予的次日進行採血，摘出大腸。使用採取的血液，測定總白血球數。經摘出的大腸以福馬林固定後，製作組織切片，且進行蘇木精-曙紅染色。以計分化基準 (Uraushihara K, et al, J Immunol, 171, 708-716,2003) 爲基準予以評估。換言之，將大腸大約分爲 3 部位 (上部、中部、下部)，對各部位之黏膜、黏膜下組織及筋層等 3 層進行評分。合計各部位所得的分數，於 3 部位中合計分數最高之值作爲其個體的分數。體重變化率與總白血球數以平均值±標準誤差表示，病理分數以中央值表示。

如表 1 所示，對媒體投予群而言藉由投予化合物 27，可控制體重減少情形與總白血球數。另外，由病理分數可見抑制效果。由此等結果可知，化合物 27 對 SCID CD4⁺ CD45RB^{high}T 細胞移入大腸炎型而言具有抑制作用。

[表 1]

表 1

試驗群	體重變化率 (%)		總白血球數 (cells/ μ L)	病理分數
	第 3 周	第 4 周		
媒體投予群	-5.2 $\pm$ 1.9	-7.6 $\pm$ 1.6	3211 $\pm$ 393	7
化合物 27 (0.3mg/kg)	1.1 $\pm$ 1.4**	-1.0 $\pm$ 2.2	2733 $\pm$ 561	5
化合物 27 (1mg/kg)	1.5 $\pm$ 0.8**	-1.4 $\pm$ 2.0	1980 $\pm$ 241	5
化合物 27 (3mg/kg)	0.5 $\pm$ 1.2*	-0.8 $\pm$ 2.0*	1720 $\pm$ 327*	3.5

例數：8~10

*； <0.05 vs 媒體投予群（處理與對照之比較（Dunnett test）測定）

**； <0.01 vs 媒體投予群（處理與對照之比較測定）

處方例

組成

化合物 27	0.1 mg
D-甘露糖醇	247.5 mg
硬脂酸鎂	2.5 mg

使化合物 27 與 D-甘露糖醇混合，再混合硬脂酸鎂，調製混合粉末。使該粉末填充於膠囊中，製造膠囊劑。

〔產業上之利用價值〕

藉由本發明化合物，可提供一種於發炎性腸疾病之治療或預防中有用的醫藥品。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98103858

※申請日：98年02月06日

※IPC分類：

A61k 31/123 (2006.01)
A61k 31/496 (2006.01)
A61k 31/27 (2006.01)
C07D 241/68 (2006.01)
A61p 1/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

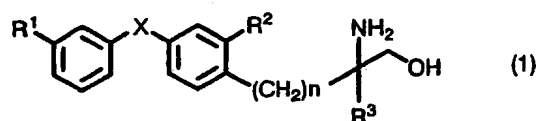
以胺基醇衍生物為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑

二、中文發明摘要：

本發明係提供一種新穎的發炎性腸疾病之治療劑或預防劑。

本發明之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以一般式(1)所示之(神經)鞘胺醇-1-磷酸(Sphingosine-1-phosphate)受體促效劑(agonist)之胺基醇衍生物藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物。

【化1】

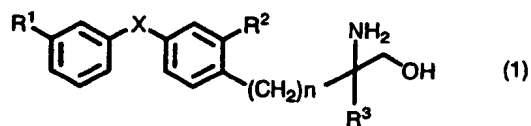


三、英文發明摘要：

七、申請專利範圍：

1. 一種胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以一般式（1）所示，

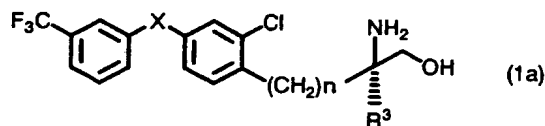
[化1]



[式中， R^1 係表示氯原子、碳數 1~3 之直鏈狀烷基或三氟甲基， R^2 係表示氟原子或氯原子， R^3 係表示碳數 1~3 之直鏈狀烷基， X 係表示氧原子或硫原子， n 係表示 2 或 3]

2. 如申請專利範圍第 1 項之胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或此等之水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以前述一般式（1）所示之化合物係以一般式（1a）所示，

[化2]



[式中， R^3 、 X 及 n 係與前述同義]。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之以胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或其水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其中於前述一般式（1）或（1a）中 R^3 係為甲基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之以胺基醇衍生物、藥理

學上可容許的其鹽或其水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其中以前述一般式（1）所示之化合物為

1) (R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

2) (R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

3) (R)-2-胺基-4-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

4) (R)-2-胺基-4-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

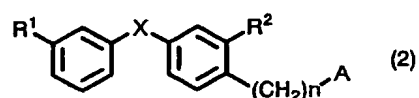
5) (R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

6) (R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇、或

7) (R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-丙基戊烷-1-醇。

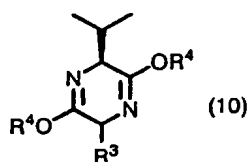
5. 一種光學活性胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或其水合物作為有效成分之發炎性腸疾病之治療劑或預防劑，其特徵為以藉由使以一般式（2）所示之化合物與以一般式（10）所示之化合物在鹼存在下作用的步驟、及使前述步驟之生成物進行酸分解後，再以第3-丁氧基羰基保護、還原氮原子，使氮原子進行脫保護的步驟所製造

[化3]



[式中， R^1 係表示氫原子、碳數 1~3 之直鏈狀烷基或三氟甲基， R^2 係表示氟原子或氫原子，A 係表示鹵素原子，X 係表示氧原子或硫原子，n 係表示 2 或 3]

[化4]



[式中， R^3 係表示碳數 1~3 之直鏈狀烷基， R^4 係表示碳數 1~6 之烷基]。

6. 一種發炎性腸疾病之治療或預防方法，其特徵為投予申請專利範圍第 1~5 項中任一項之胺基醇衍生物、藥理學上可容許的其鹽或其水合物。

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無