公告本

申請日期	86 7 29
案號	86110851
類別	C07D 213/00 A61K 31/435

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

520360

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	經取代之吡啶及聯苯
	英文	Substituted Pyridines and Biphenyls

二、發明創作人

姓名	1.蘇甘特 Gunter Schmidt 2.安羅夫 Rolf Angerbauer 3.班安迪 Arndt Brandes 4.慕馬瑟 Matthias Müller-Gliemann 5.畢希曼 Hilmar Bischoff 6.席達夫 Delf Schmidt 7.沃帝芬 Stefan Wohlfeil 8.夏威廉 William R. Schoen 9.賴加登 Gaetan H. Ladouceur 10.庫詹姆 James H. Cook, II 11.李提姆 Timothy G. Lease 12.魏朵南 Donald J. Wolanin 13.桂理察 Richrd H. Kramss 14.賀度南 Ronald L. Hertzog 15.歐馬汀 Martin H. Osterhout
國籍	1 - 7為德國；8及10-15為美國；9為加拿大
住、居所	1.德國伍伯城派克街63號 Pahlkestr. 63, 42115 Wuppertal, Germany

三、申請人

姓名（名稱）	1.美商拜耳公司 Bayer Corporation 2.德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
國籍	1.美國 2.德國
住、居所（事務所）	1.美國賓州15205匹茲堡市拜耳路100號 100 Bayer Road Pittsburgh, Pennsylvania 15205 United States of America 2.德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
代表人姓名	1.吉喬瑟 (Joseph C. Gil) 2.白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Kuaus Reuter)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告本

申請日期	86 7 29
案號	86110851
類別	C07D 213/00 A61K 31/435

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

520360

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	經取代之吡啶及聯苯
	英文	Substituted Pyridines and Biphenyls
二、發明創作人	姓名	2.德國伍伯城暮法路20號 Moospfad 20, 42113 Wuppertal, Germany 3.德國伍伯城派克街5號 Pahlkestr. 5, 42115 Wuppertal, Germany
	國籍	4.德國梭林城后利路24號 Holz 24, 42719 Solingen, Germany
	住、居所	5.德國伍伯城安若路78號 Am Rohm 78, 42113 Wuppertal, Germany 6.德國伍伯城安伊克路55b Am Eckbusch 55b, 42113 Wuppertal, Germany 7.德國希登城朵若街31號 Dorothea-Erxleben-Str. 31, 40721 Hilden, Germany
三、申請人	姓名（名稱）	1.美商拜耳公司 Bayer Corporation 2.德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國籍	1.美國 2.德國
	住、居所（事務所）	1.美國賓州15205匹茲堡市拜耳路100號 100 Bayer Road Pittsburgh, Pennsylvania 15205 United States of America 2.德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人姓名	1.吉喬瑟 (Joseph C. Gil) 2.白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Kuaus Reuter)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告本

申請日期	86 7 29
案號	86110851
類別	C07D 213/00 A61K 31/435

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

520360

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	經取代之吡啶及聯苯
	英文	Substituted Pyridines and Biphenyls
二、發明創作人	姓名	8.美國康州麥迪遜市菲有路60號 60 Field Brook Road, Madison, Connecticut 06443, U.S.A. 9.美國康州班夫市史東利巷31號 31 Stone Ridge Lane, Brandord, Connecticut 06405, U.S.A. 10.美國康州東漢頓市曼拉路36號 36 Mallard Cove, East Hampton, Connecticut 06424, U.S.A. 11.美國康州吉弗市克里斯巷74號 74 Christopher Lane, Guilford, Connecticut 06437, U.S.A. 12.美國康州歐吉市若密路320號 320 Longmeadow Road, Orange, Connecticut 06477, U.S.A.
	國籍	
	住、居所	
三、申請人	姓名（名稱）	1.美商拜耳公司 Bayer Corporation 2.德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國籍	1.美國 2.德國
	住、居所（事務所）	1.美國賓州15205匹茲堡市拜耳路100號 100 Bayer Road Pittsburgh, Pennsylvania 15205 United States of America 2.德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人姓名	1.吉喬瑟 (Joseph C. Gil) 2.白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Kuaus Reuter)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告本

申請日期	86 7 29
案號	86110851
類別	C07D 213/00 A61K 31/435

A4
C4

（以上各欄由本局填註）

520360

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	經取代之吡啶及聯苯
	英文	Substituted Pyridines and Biphenyls
二、發明創作人	姓名	13.美國康州吉弗市里米度路978號 978 Little Meadow Road, Guilford, Connecticut 06437, U.S.A. 14.美國康州麥迪遜市瓦帕路421號 421 Warpas Road, Madison, Connecticut 06443, U.S.A. 15.美國康州新哈芬市溫尼大道第11棟409號 409 Whitney Avenue, Apt. 11, New Haven, Connecticut 06511, U.S.A.
	國籍	
	住、居所	
三、申請人	姓名（名稱）	1.美商拜耳公司 Bayer Corporation 2.德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國籍	1.美國 2.德國
	住、居所（事務所）	1.美國賓州15205匹茲堡市拜耳路100號 100 Bayer Road Pittsburgh, Pennsylvania 15205 United States of America 2.德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人姓名	1.吉喬瑟 (Joseph C. Gil) 2.白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Kuaus Reuter)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：西曆1996年7月31日　案號：08/690,111　，☑有　□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 1 ）

範圍

本申請案係關於經取代之二芳基化合物，其可抑制膽固醇酯轉移蛋白質(CETPs)，刺激逆向膽固醇輸送，並抑制高血糖素的活性。

背景

本發明係關於某些經取代之吡啶，其製備方法，及其在藥學產品上的用途，同時也關於某些經取代之聯苯，其製備方法，含彼之藥學組成物，及其使用方法。

供治療動脈硬化症、脂蛋白血症及高脂蛋白血症之7-(多元取代吡啶基)庚-6-烯酸酯可得知自US 5 169 857，此外7-(4-芳基-3-吡啶基)-3,5-二羥基-庚-6-烯酸酯之製造揭示在EP 325 130。

高血糖素為一種肽荷爾蒙，其主要功能是增加肝臟葡萄糖的製造，反之胰島素的功能是降低葡萄糖的製造，必須同時經由這兩種荷爾蒙使保持血液中葡萄糖的正確含量。

糖尿病為一種複雜的疾病，其特徵是胰島素分泌、胰島素活性或兩者的缺陷而導致高血糖症，糖尿病也與高血糖素量增加相關，疾病的異質本質需要不同的對策以達到發現感染在個人代謝上的不同異常。

在糖尿病狀態中(全部形式的I 型及II 型)，高血糖症通常與高血糖素量增加相關，據此，一種治療全部型式糖尿病的方法是用適當的拮抗劑阻斷高血糖素受體，因而抑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（２）

制肝臟製造葡萄糖並降低病人的葡萄糖含量。

阻斷內生性高血糖素活性的物質之高血糖素受體拮抗劑，已知有許多且不同的應用，其中這些應用如下:

1.治療與任何原因造成的糖尿病相關及與任何疾病或症狀相關之高血糖症，高血糖素受體拮抗劑可單獨或與任何其他治療高血糖症的藥劑混合使用。

2.治療葡萄糖耐受不良(IGT)。

3.治療抗胰島素徵候群包括由於肥胖、多囊卵巢徵候群、"X 徵候群"、藥物及荷爾蒙、內分泌病及遺傳性徵候群。

4.降低自由態脂肪酸含量並治療與自由態脂肪酸含量增加相關的症狀例如抗胰島素、肥胖、全部或部份的X 徵候群、I 型及II 型糖尿病、血內類脂質過多症及與抗胰島素、I 型及II 型糖尿病、肥胖、及X 徵候群相關的肝臟葡萄糖輸出增加。

5.治療與由於胰島素受體結構及功能改變或受體訊號轉導改變造成之胰島素活性遺傳性缺陷相關的症狀，治療與抗胰島素抗體相關的糖尿病、藥物引發的糖尿病、與內分泌病相關的糖尿病及與遺傳性徵候群相關的糖尿病。

6.治療妊娠期糖尿病。

7.治療自發免疫性及非自發免疫性造成的I 型糖尿病包括彼等由於β細胞的已知遺傳性缺陷、胰臟病、藥物或毒素引發的β細胞功能障礙、內分泌病、傳染病、營養不良相關的及自發性I 型糖尿病。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 3 ）

8.防止及治療糖尿病的酮酸中毒及降低肝臟的酮體製造。

9.治療糖尿病運動的高血糖症。

10.降低斷食及餐後的葡萄糖。

11.治療肝臟、肌肉、及脂肪的胰島素抗性。

12.治療血內類脂質過多的症狀。

13.治療高糖素瘤及與高血糖素含量提高相關的全部症狀。

14.治療葡萄糖在肝臟中的無效循環增加的症狀。

15.增加胰島素分泌。

16.降低葡萄糖毒性。

17.降低腎臟前列腺對蛋白質及胺基酸的回應。

18.降低由於糖尿病或蛋白質或胺基酸的GFR提高及蛋白清除。

19.降低腎臟蛋白清除及排泄。

20.治療急性胰臟病。

21.治療心血管疾病包括心臟收縮所造成者。

22.治療心臟肥大及其後遺症。

23.作為診斷劑及作為判斷病人高血糖素受體缺陷之診斷劑。

24.治療胃腸疾病、治療腸蠕動降低。

25.作為藥劑以增加胃酸分泌。

26.反轉由於用藥高血糖素造成的腸蠕動不足。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 4 ）

27.反轉在負氮平衡及蛋白質清洗狀態下的分解代謝及氮流失，包括全部病因的I型及II型糖尿病、斷食、AIDS、癌症、厭食、老化及其他症狀。

28.在手術後或手術期間治療任何上述症狀及疾病。

29.降低饜飽及增加能量攝取。

先前技藝的高血糖素受體拮抗劑，例如WO9518153-A的揭示及其中所提到者，明顯的為高血糖素之肽類似物，其很容易感受到內生性蛋白質酵素的活性，可促進抗體製造及免疫反應，且製造困難及昂貴，此種肽類通常不適於供口服輸送。

一種非肽的高血糖素受體拮抗劑頃經報導(Collins, et al., BioMed. Chem. Lett. 1992, 2, 915-918)，此喹唑啉衍生物CP-99,711在微莫耳濃度下的大鼠肝臟膜中，顯示可抑制高血糖素鍵結及高血糖素活性。

想要有CETP之抑制劑其具有優於先前技藝之重要藥學性質，本發明某些經取代之吡啶化合物是膽固醇酯轉移蛋白質(CETP)之高效抑制劑並可刺激逆向膽固醇輸送，其造成血液中LDL膽固醇含量降低，同時增加HDL膽固醇的含量，其可因此用於治療高脂蛋白血症及動脈硬化症。

同時也想要有容易製備之非肽的高血糖素受體拮抗劑，其比先前技藝之肽拮抗劑有更安定的代謝，並可得到良好的活性及生物利用性，本發明某些經取代之吡啶化合物以及經取代之聯苯是高血糖素受體之高度有效的抑制劑，據此，這些化合物可用於治療高血糖素引發的症狀例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 5 ）

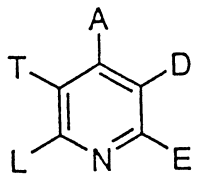
如上述所列出者。

概述

本發明係關於經取代的二芳基化合物，其包含在下列(IA)、(IB)及(IC)的三種通式內，這些通式的定義廣義地列在下文中，在隨後的詳細敘述部份，將更詳細地討論每個這些廣義的通式之較佳及最佳的分子組成、製造步驟、所製特定物質之實例、測試步驟、及所得的結果。

必須註明在下文及隨後詳細討論的部份中，不同組成及取代基的定義只適用於在考慮之下的本發明特定次組化合物，相同的符號在關於其他次組化合物上可有不同的定義。

本發明係關於通式(IA)經取代之吡啶，



(IA)

其中

A　代表含6至10個碳原子之芳基，其可視需要被鹵素、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含7個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被式-NR^1R^2的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（6）

其中

R^1及R^2為相同或不同且代表氫、苯基、或至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

D　代表至多含8個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可被羥基取代，

E及L為相同或不同且代表至多含8個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可視需要被含3至8個碳原子之環烷基取代，

或

代表含3至8個碳原子之環烷基，

或

E　具有上述之定義，

且

L　在此情形下代表含6至10個碳原子之芳基，其可視需要被鹵素、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含7個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被式$-NR^3R^4$的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

其中

R^3及R^4為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

或

E　代表至多含8個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

或

代表含6至10個碳原子之芳基，其可視需要被鹵素、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 7 ）

羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含7個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被式-NR^5R^6的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

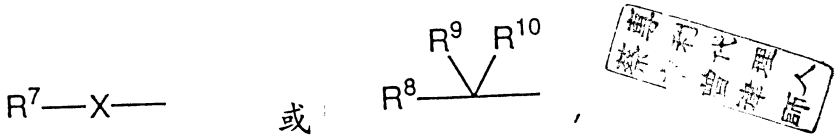
其中

R^5及R^6為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

且

L　在此情形下代表含至多8個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧基，或代表含3至8個碳原子之環烷氧基，

T　代表下式的基團



或

，

其中

R^7及R^8為相同或不同且代表含3至8個碳原子之環烷基、或含6至10個碳原子之芳基、或代表5-至7-員之芳族且視需要經苯並縮合並含至多三個選自S、N及/或O的雜環原子之雜環化合物，其可視需要被三氟甲基、三氟甲氧基、鹵素、羥基、羧基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、烷氧基、或烷氧羰基、或被可再被鹵素、三氟甲基或三氟甲氧基取代之苯基、苯氧基、或苯硫基以相同或不同的方式至多取代3次，

及/或環可被式-$NR^{11}R^{12}$的基團取代，

其中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 8 ）

R^{11}及R^{12}為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

X 代表個別含2至10個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈或烯基鏈，其可視需要被羥基至多取代2次，

R^9 代表氫，

且

R^{10} 代表氫、鹵素、疊氮基、三氟甲基、羥基、巯基、三氟甲氧基、含至多5個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧基、或式-$NR^{13}R^{14}$的基團

其中

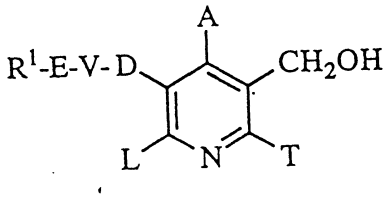
R^{13}及R^{14}為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

或

R^9及R^{10}與碳原子一起形成一個羰基，

及其鹽類。

本發明也關於通式(IB)經取代之吡啶，



(IB)

其中

A 代表含6至10個碳原子之芳基，其可視需要被鹵素、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含7個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（9）

式-NR^2R^3及/或-WR^4的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

其中

R^2及R^3為相同或不同且代表氫、苯基、或至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

W　代表氧或硫原子，

R^4　代表含6至10個碳原子之芳基，其可視需要被鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基或烷氧基以相同或不同的方式至多取代3次，

D及E為相同或不同且代表至多含8個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

或

E　代表一個鍵，

V　代表氧或硫原子或代表式-NR^5-之基團，

其中

R^5　代表氫或至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基或苯基，

R^1　代表含3至6個碳原子之環烷基，或代表含6至10個碳原子之芳基或代表5-至7-員視需要經苯並縮合並含至多4個選自S、N及/或O的雜環原子之飽和或不飽和的單-、二-、或三環雜環化合物，其中雜環也可經由N官能基在含氮環的情形下，視需要被鹵素、三氟甲基、羥基、氰基、三氟甲氧基、或被個別至多含6個

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

碳原子之直鏈或枝鏈醯基、烷基、烷硫基、烷基烷氧基、烷氧基或烷氧羰基、含6至10個碳原子之芳基、或被視需要經苯並縮合的芳族5-至7-員且含至多三個選自S、N及/或O的雜環原子之雜環化合物以相同或不同的方式至多取代3次，

及/或被式$-OR^6$、$-SR^7$、$-SO_2R^8$或$-NR^9R^{10}$之基團取代，

其中

R^6、R^7及R^8為相同或不同且代表含6至10個碳原子之芳基，其可再被苯基或鹵素或至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基以相同或不同的方式至多取代2次，

R^9及R^{10}為相同或不同且具有上述R^2及R^3之定義，

L及T為相同或不同且代表三氟甲基、或至多含8個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可視需要被含3至7個碳原子之環烷基、或被含6至10個碳原子之芳基取代，這些基團可再被鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含7個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代2次，

或

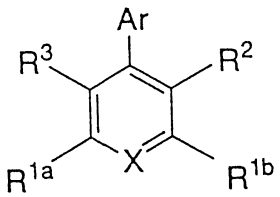
L及/或T代表含3至7個碳原子之環烷基或代表含6至10個碳原子之芳基或代表5-至7-員並含至多3個選自S、N及/或O的雜環原子之飽和、部份飽和或不飽和的雜環化合物，在氮原子的情形下，也可經由此原子鍵結雜

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 11 ）

環其視需要被鹵素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含7個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代3次，及其鹽類。

本發明也關於具有高血糖素受體拮抗劑活性並有下列通式(IC)之化合物。



(IC)

在通式(IC)中，基團X、R^1、R^{1a}、R^{2b}、R^3及Ar具有下列之定義:

X代表N或CR^8。

R^8代表氫、鹵素、三氟甲基、苯基、經取代之苯基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_3-C_7)-環烷基、苯基-(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷醯氧基、(C_1-C_6)-烷氧羰基、羧基、甲醯基、或-NR^4R^5，在經取代之苯基或經取代之烷基R^8基團之取代基為1至3個的例如羥基、氟基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_3-C_7)-環烷基、苯基、苯基-(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷醯氧基、(C_1-C_6)-烷氧羰基、羧基、甲醯基、或-NR^4R^5。

R^4及R^5基團為彼此獨立地氫、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12）

烯基、$(C_3$-$C_7)$-環烷基、$(C_3$-$C_7)$-環烷基-$(C_1$-$C_6)$-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-$(C_1$-$C_6)$-烷基、經取代之苯基-$(C_1$-$C_6)$-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-$(C_1$-$C_6)$-烷基或經取代之萘基-$(C_1$-$C_6)$-烷基，在經取代之苯基或經取代之萘基R^4及R^5基團之取代基為1至3個的例如鹵素、氰基、三氟甲基、$(C_1$-$C_4)$-烷基或$(C_1$-$C_4)$-烷氧基。

R^4及R^5可結合一起而形成-$(CH_2)_rA(CH_2)_s$-其中下標r及s彼此獨立地為1至3且A為CHR^6、NR^6、O或$S(O)_n$其中n為0、1或2；且R^6為氫、$(C_1$-$C_6)$-烷基、六氫吡啶-1-基、苯基或苯基-$(C_1$-$C_6)$-烷基。

R^{1a}及R^{1b}為彼此獨立地三氟甲基、$(C_1$-$C_{10})$-烷基、經取代之$(C_1$-$C_{10})$-烷基、$(C_2$-$C_{10})$-烯基、經取代之$(C_2$-$C_{10})$-烯基、$(C_2$-$C_{10})$-炔基、經取代之$(C_2$-$C_{10})$-炔基、$(C_3$-$C_7)$-環烷基、$(C_3$-$C_7)$-環烯基或$(C_1$-$C_6)$-烷醯基，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基R^{1a}及R^{1b}基團的取代基為彼此獨立的1至3個的例如-OR^4、-$C(O)R^4$、-CO_2R^4、-$C(O)NR^4R^5$、-NR^4R^5、或苯基其可視需要被1至3個的例如鹵素、$(C_1$-$C_4)$-烷基或$(C_1$-$C_4)$-烷氧基之取代基取代。

R^2為$(C_1$-$C_{10})$-烷基、經取代之$(C_1$-$C_{10})$-烷基、$(C_2$-$C_{10})$-烯基、經取代之$(C_2$-$C_{10})$-烯基、$(C_2$-$C_{10})$-炔基、經取代之$(C_2$-$C_{10})$-炔基、$(C_3$-$C_6)$-環烷基-$(C_1$-$C_6)$-烷基或經取代之$(C_3$-$C_6)$-環烷基-$(C_1$-$C_6)$-烷基，在經取代之烷基、經取代之烯基、經取代之炔基及經取代之環烷基R^2基團的取代基為彼此獨立的1至3個的鹵素、苯基、經取代之苯基、1,3-二氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13）

戊環-2-基、-C(O)NR^{4}R^{5}或-S(O)$_m$R^{7}其中m為0、1或2，在經取代之苯基R^{2}取代基上的取代基為1至3個的例如鹵素、(C$_1$-C$_4$)-烷基或(C$_1$-C$_4$)-烷氧基。

R^{7}為(C$_1$-C$_6$)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C$_1$-C$_6$)-烷基、經取代之苯基-(C$_1$-C$_6$)-烷基、吡啶基、經取代之吡啶基、吡啶基-(C$_1$-C$_6$)-烷基、經取代之吡啶基-(C$_1$-C$_6$)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C$_1$-C$_6$)-烷基、或經取代之萘基-(C$_1$-C$_6$)-烷基，在經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之萘基R^{7}基團的取代基為1至5個的例如鹵素、三氟甲基、(C$_1$-C$_6$)-烷基、(C$_1$-C$_6$)-烷氧基、硝基、氰基或羥基。

R^{2}及R^{1b}可結合一起而形成含3至5個碳原子之伸烷基橋，在環碳原子間連接R^{2}及R^{1b}。

R^{3}為氫、三氟乙醯基、(C$_1$-C$_6$)-烷醯基、經取代之(C$_1$-C$_6$)-烷基、或經取代之(C$_3$-C$_6$)-烯基，在經取代之烷基及經取代之烯基R^{3}基團的取代基為1至3個的羥基或三氟甲基。

Ar為視需要經取代之芳族或雜芳族環，Ar基團的可能實例為:苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基，在基團Ar上的視需要取代基為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C$_1$-C$_6$)-烷基、經取代之(C$_1$-C$_6$)-烷基、(C$_2$-C$_6$)-烯基、經取代之(C$_2$-C$_6$)-烯基、(C$_2$-C$_6$)-炔基、經取代之(C$_2$-C$_6$)-炔基、(C$_3$-C$_7$)-環烷基、氰基、硝基、三氟甲基、-OR^4、-C(O)R^4、-OC(O)R^4、-CO$_2$R^4、-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（14）

NR^4R^5、$-C(O)NR^4R^5$、或$-S(O)_mR^7$，在經取代之烷基、經取代之烯基及經取代之炔基Ar的取代基為1至3個的例如鹵素、羥基、$-NR^4R^5$、苯基、或經取代之苯基，其中苯基可帶有例如一至多個鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基。

這些物質之藥學上可被接受的鹽類也包括在本發明的範圍內。

本發明也關於一種藥學產品其中含根據通式(IA)經取代之吡啶及必要時的藥學上可耐受之調配佐藥，其還關於此藥學產品供抑制膽固醇酯轉移蛋白質，及使用所申請專利的經取代之吡啶供製造藥學產品，以及使用所申請專利的經取代之吡啶供製造膽固醇酯轉移蛋白質抑制劑。

本發明還關於一種藥學產品其中含根據通式(IB)經取代之吡啶3-雜烷基-芳基-經取代之吡啶及必要時的藥學上可耐受之調配佐藥，其還關於此藥學產品供抑制高脂蛋白血症，及使用所申請專利的經取代之吡啶供製造藥學產品，以及使用所申請專利的經取代之吡啶供製造藥學產品作為治療高脂蛋白血症。

本發明也關於一種藥學組成物，其可供治療高血糖素引發的症狀，其中包括:其中包括具有高血糖素受體拮抗活性且有通式IC 結構的化合物以及藥學上可被接受之載劑。

本發明還關於治療高血糖素引發的症狀之方法，其中包括用藥有效劑量具有高血糖素受體拮抗活性且有通式IC

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（15）

結構的化合物。

關於通式(IA)化合物之詳細敘述

根據本發明經取代之吡啶也可發生為其鹽類的形式，一般而言，此處所指的是與有機或無機鹼或酸形成的鹽類。

在本發明的敘述中，較宜為藥理上安全的鹽類，根據本發明的化合物之藥理上安全的鹽類，可為根據本發明的物質與無機酸類、羧酸類、或磺酸類形成的鹽類，例如與氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、醋酸、丙酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、或苯甲酸形成的鹽類特別適宜。

藥理上安全的鹽類也可為根據本發明含自由態羧基的化合物之金屬或銨鹽，特別適宜為例如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽以及銨鹽，其係衍生自氨氣、或有機胺類例如乙胺、二-或三乙胺、二-或三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、精胺酸、賴胺酸、乙二胺、或2-苯基乙胺。

根據本發明的化合物可存在為立體異構物的形式，不論是表現為鏡子及鏡像(對掌異構物)或不是表現為鏡子及鏡像(非對掌異構物)，本發明同時包括對掌異構物或非對掌異構物或其混合物，這些對掌異構物及非對掌異構物的混合物可用已知的方法分離成立體異構均勻系的化合物。

在本發明的敘述中，視需要經苯並縮合的雜環化合物通常代表的飽和或不飽和的5-至7-員雜環化合物，以5-至

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（16）

6-員較佳，其中可含至多3個選自S、N、及/或O的雜原子，可舉出的實例包括吲哚基、異喹啉基、喹啉基、苯並噻唑基、苯並[b]噻吩基、苯並[b]呋喃基、苯並㗁唑基、吡啶基、噻嗯基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、㗁唑基、咪唑基、嗎福啉基、或六氫吡啶基，以喹啉基、吡啶基、吲哚基、苯並噻唑基、或苯並㗁唑基較佳。

通式(IA)的化合物較宜為

其中

A　代表萘基或苯基，其可視需要被氟、氯、溴、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被式-NR^1R^2的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

其中

R^1及R^2為相同或不同且代表氫、苯基、或至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

D　代表至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可被羥基取代，

E及L為相同或不同且代表至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可視需要被環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基取代，或

代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基，

或

E　具有上述之定義，

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（17）

且

L　在此情形下代表萘基或苯基，其可視需要被氟、氯、溴、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被式-NR^3R^4的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

其中

R^3及R^4為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

或

E　代表至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，或代表萘基或苯基，其可視需要被氟、氯、溴、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被式-NR^5R^6的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

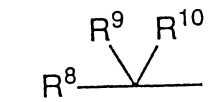
其中

R^5及R^6為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

且

L　在此情形下代表含至多6個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧基，或代表環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、或環庚氧基，

T　代表下式的基團

$R^7—X—$　　或　　 

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

五、發明說明（18）

其中

R^7及R^8為相同或不同且

代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或金剛烷基，或

代表萘基、苯基、吡啶基、喹啉基、吲哚基、苯並噻唑基、或苯並㗁唑基，其可視需要被三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯、溴、羥基、羧基、或被個別至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、烷氧基、或烷氧羰基、或被可再被氟、氯、溴、三氟甲基或三氟甲氧基取代之苯基、苯氧基、或苯硫基以相同或不同的方式至多取代3次，

及/或環可視需要被式-$NR^{11}R^{12}$的基團取代，

其中

R^{11}及R^{12}為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

X　代表個別含2至8個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈或烯基鏈，其可視需要被羥基至多取代2次，

R^9　代表氫，

且

R^{10}　代表氫、氟、氯、溴、疊氮基、三氟甲基、羥基、巯基、三氟甲氧基、含至多4個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧基、或式-$NR^{13}R^{14}$的基團，

其中

R^{13}及R^{14}為相同或不同且具有上述R^1及R^2之定義，

或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（19）

R^9及R^{10}與碳原子一起形成一個羰基，

及其鹽類。

通式(IA)的化合物特別適宜為

其中

A　代表苯基，其可視需要被氟、氯、溴、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代2次，

D　代表至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可被羥基取代，

E及L為相同或不同且代表至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可視需要被環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基取代，或

代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基，

或

E　具有上述之定義，

且

L　在此情形下代表苯基，其可視需要被氟、氯、溴、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代2次，

或

E　代表至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

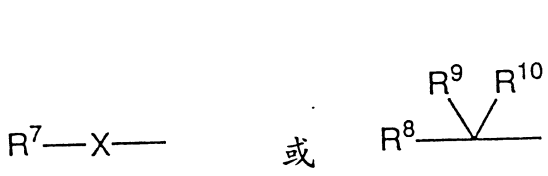
五、發明說明（20）

代表苯基，其可視需要被氟、氯、溴、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代2次，

且

L　在此情形下代表含至多5個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧基，或代表環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、或環庚氧基，

T　代表下式的基團



其中

R^7及R^8為相同或不同且

代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或金剛烷基，或

代表苯基、吡啶基、喹啉基、吲哚基、萘基、苯並噻唑基、或苯並噁唑基，其可視需要被三氟甲基、三氟甲氧基、氟、氯、溴、羥基、羧基、或被個別至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、烷氧基、或烷氧羰基、或被可再被氟、氯、溴、三氟甲基或三氟甲氧基取代之苯基、苯氧基、或苯硫基以相同或不同的方式至多取代2次，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2/）

X　代表個別含2至6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，其可視需要被羥基至多取代2次，

R^9　代表氫，

且

R^{10}　代表氫、氟、氯、溴、疊氮基、胺基、三氟甲基、羥基、巯基、三氟甲氧基、含至多3個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧基，

或

R^9及R^{10}與碳原子一起形成一個羰基，

及其鹽類。

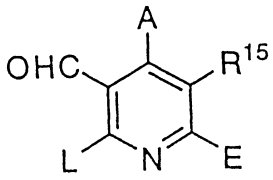
根據本發明通式(IA)的化合物最適宜為

其中

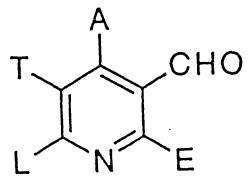
A　代表苯基，其可視需要被氟、氯、或甲基取代。

除此之外，還發現根據本發明通式(IA)化合物的製造方法，其特徵事實是

通式(II)或(III)化合物



(II)



(III)

其中

A、E、L、及T 相同於上述之定義，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（22）

且

R^{15} 代表含至多4個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧羰基，

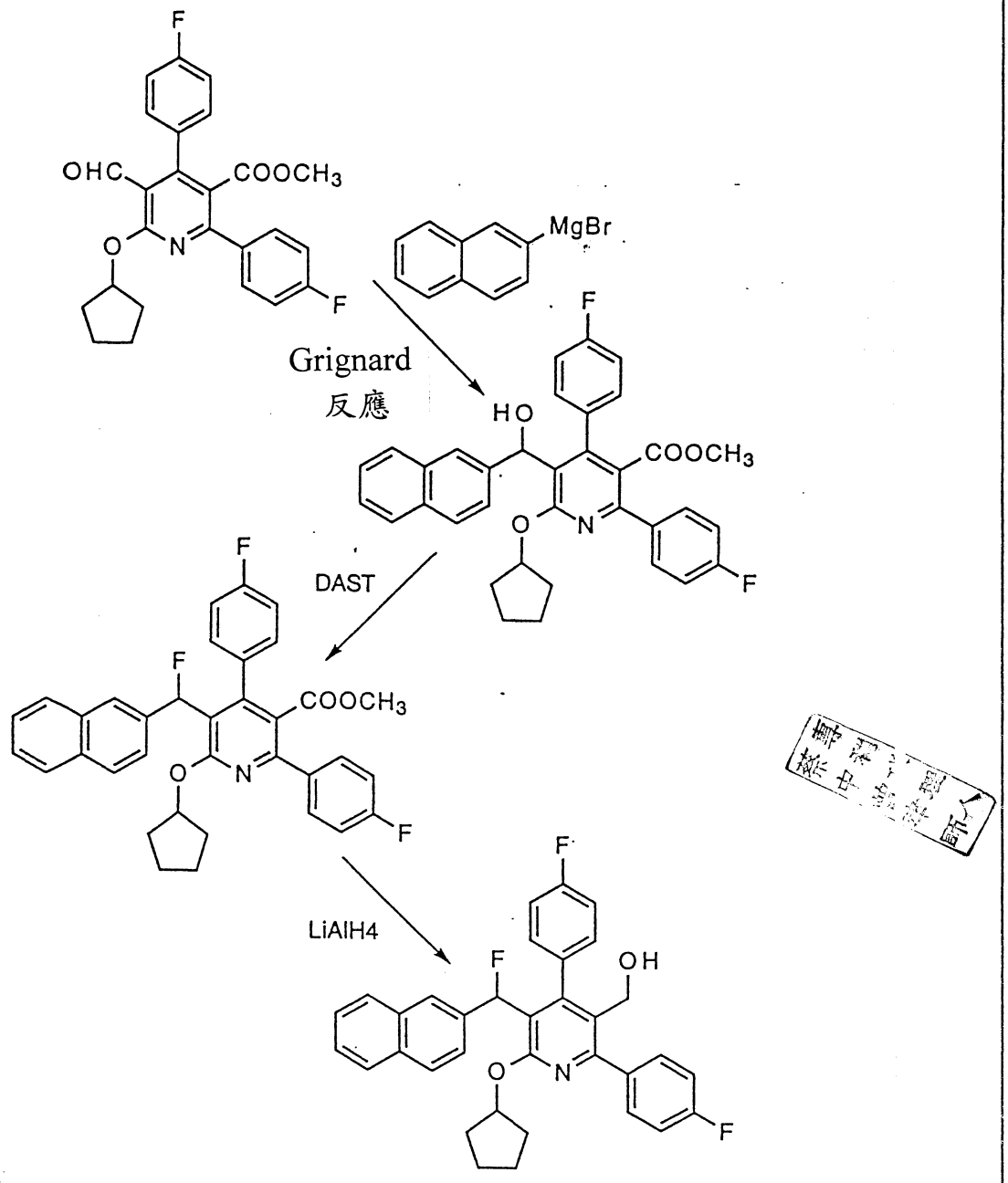
使用格林亞或維替反應而先在惰性溶劑中反應，隨後根據習知的方法視需要進行進一步的衍生化反應，然後在惰性溶劑中還原，

或在通式(III)化合物的情形下，視需要經由數個步驟直接進行還原反應。

根據本發明之化合物可經由例如下列的反應圖例說明:

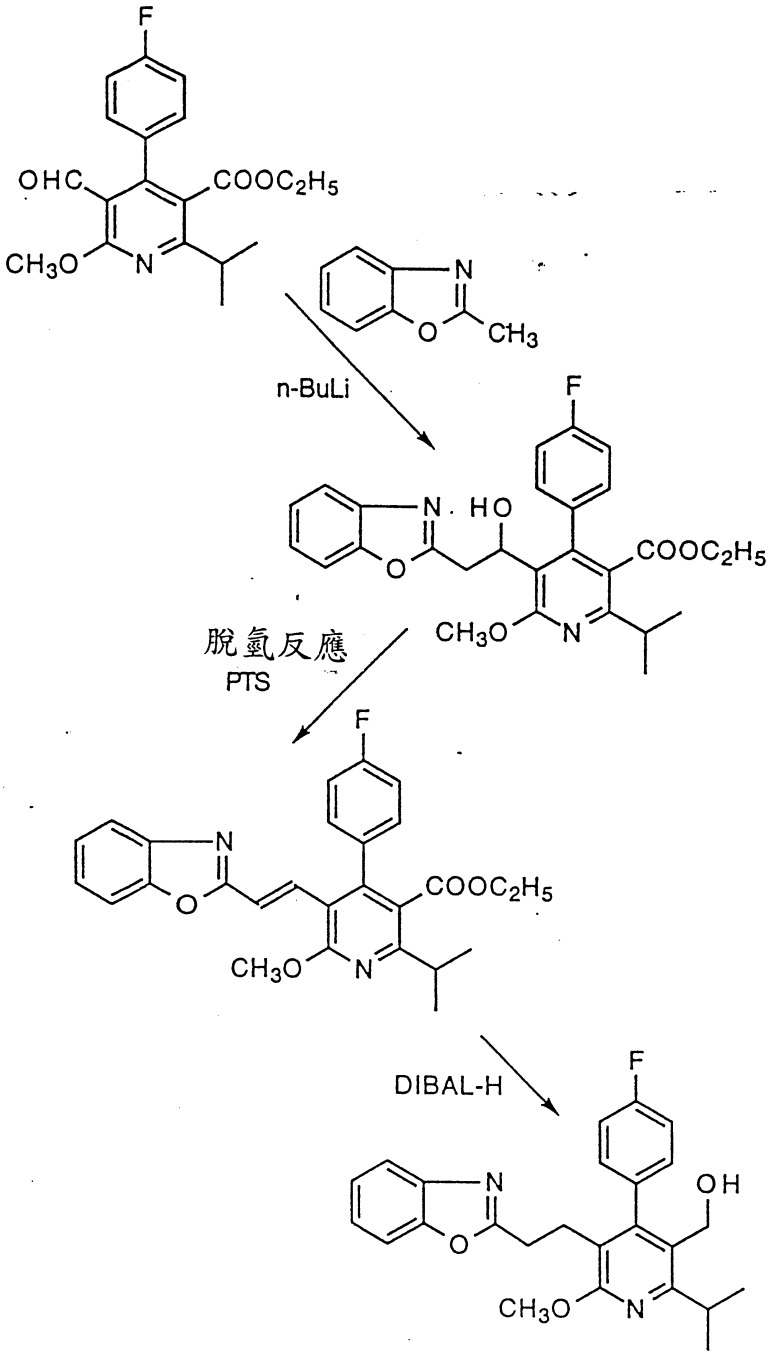
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（23）



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（24）



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（25）

合適的溶劑為醚類，例如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、或乙二醇二甲醚；或烴類，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、或環己烷或石油餾份；或鹵化碳類，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯、或氯苯，或醋酸乙酯、或三乙胺、吡啶、二甲亞碸、二甲基甲醯胺、六甲基磷酸三醯胺、乙腈、丙酮、或硝基甲烷，也可使用這些溶劑之混合物，以二氯甲烷較佳。

合適的有機金屬試劑為例如Mg/三氟溴苯及對三氟甲基苯基鋰之系統，以Mg/三氟溴苯系統較佳。

還原及衍生化反應係根據上述的方法進行。

一般而言，還原反應是在醚類例如二噁烷、四氫呋喃、或乙醚中，或在烴類例如苯、己烷、或甲苯中進行。

合適的還原劑為複合金屬氫化物，例如氫化鋁鋰、氰基氫硼化鈉、氫化鋁鈉、氫化二異丁基鋁、二甲氧基甲基鋁鈉鹽、或雙-(2-甲氧基乙氧基)-二氫鋁鈉(Red-Al)，以氫化二異丁基鋁及二甲氧基甲基鋁鈉鹽較佳。

通常還原劑的添加量範圍是相對於每1莫耳的待還原化合物添加4莫耳至10莫耳，以4莫耳至5莫耳較佳。

還原反應通常在-78℃至+50℃的溫度範圍內進行，較宜為-78℃至0℃，且最宜在-78℃，同時由選擇的還原劑及溶劑決定。

還原反應通常在正常壓力下進行，但是也可在增壓或減壓下進行。

但是此還原反應也可用適於將酮類還原成羥基化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（26）

的還原劑進行，關於這點，特別適宜使用金屬氫化物或複合金屬氫化物在惰性溶劑中還原，必要時可在三烷基硼烷存在下進行，較宜使用複合金屬氫化物例如氫硼化鋰、氫硼化鈉、氫硼化鉀、氫硼化鋅、三烷基氫硼化鋰、或氫化鋁鋰進行此還原反應，更特別適宜在三乙基硼烷存在下使用氫硼化鈉進行此還原反應。

此反應也可經由氫化反應進行，氫化反應係根據習知的方法使用氫氣在貴金屬觸媒例如Pd/C、Pt/C、或Reney鎳存在下，在其中一種上述溶劑中，較宜在醇類例如甲醇、乙醇或丙醇中，在溫度範圍為-20℃至+100℃，以0℃至+50℃較佳，在常壓或升壓下進行。

至於衍生化反應，可列舉下列的反應作為實例:氧化反應、還原反應、氫化反應、鹵化反應、維替 反應/格林亞 反應、及醯胺化反應/磺醯胺化反應。

可以使用習知的強鹼性化合物作為輔助試劑，其中較宜為有機鋰化合物例如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、或苯基鋰；或胺化物例如二異丙胺基鋰、胺基鈉、或胺基鉀、或六甲矽烷胺基鋰，或鹼金屬氫化物例如氫化鈉或氫化鉀，特別適宜使用正丁基鋰或氫化鈉。

除此之外，還可使用習知的無機鹼類，其中較宜為鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、或氫氧化鋇，或鹼金屬碳酸鹽類例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸氫鈉，特別適宜使用氫氧化鈉或氫氧化鉀。

醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或第三丁醇也適於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（27）

在個別的反應步驟中作為溶劑使用，以第三丁醇較宜。

也可能需要在保護性的氣壓下進行數個反應步驟。

鹵化反應通常在其中一種上述氯化溶劑中進行，其中以二氯甲烷較佳。

例如二乙胺基硫三氟化物(DAST)或$SOCl_2$為合適的鹵化劑。

鹵化反應通常在-78℃至+50℃的溫度範圍內進行，較宜為-78℃至0℃，且最宜在-78℃，同時由所選擇的鹵化劑及溶劑決定。

鹵化反應通常在常壓下進行，但是也可在升壓或減壓下進行。

合適的習知試劑為維替 試劑，以3-三氟甲基苄基三苯基溴化鏻較佳。

其中一種上述鹼類通常為合適的鹼，較宜為雙-(三乙丁基)胺基鋰。

鹼的添加量範圍是相對於1莫耳的起始化合物，添加0.1莫耳至5莫耳，以0.5莫耳至2莫耳較佳。

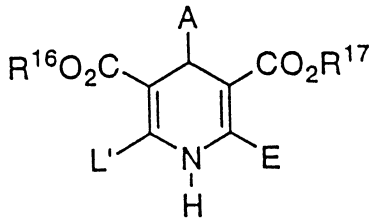
使用維替 試劑的反應，通常是在0℃至150℃的溫度範圍進行，以25℃至40℃較佳。

一般而言，維替 反應是在常壓下進行，但是也可在低壓或高壓下進行(例如在0.5至5巴的範圍內)。

通式(II)化合物在其中L不是烷氧基/環氧基(L')的情形下為已知或可從通式(IV)化合物製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（28）



(IV)

其中

A、E、及L'相同於上述之定義，

R^{16}及R^{17}為相同或不同且

代表含至多4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

在惰性溶劑中與氧化劑反應，

且

在第二步驟中選擇性地將烷氧羰基官能基(CO_2R^{17})還原成羥基官能基。

氧化反應的合適溶劑為醚類，例如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、或乙二醇二甲醚；或烴類，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、或環己烷或石油餾份；或鹵化碳類，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯、或氯苯，或醋酸乙酯、或三乙胺、吡啶、二甲亞碸、二甲基甲醯胺、六甲基磷酸三醯胺、乙腈、丙酮、或硝基甲烷，同樣地也可使用這些溶劑之混合物，以二氯甲烷較佳。

合適的氧化劑為例如2,3-二氯-5,6-二氰基苯並醌、氯鉻酸吡錠(PCC)、四氧化銨、及二氧化錳，對於上述步驟以2,3-二氯-5,6-二氰基苯並醌(DDQ)較佳。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（29）

氧化劑的添加量範圍是相對於1莫耳的通式(IV)化合物，添加1莫耳至10莫耳，以2莫耳至5莫耳較佳。

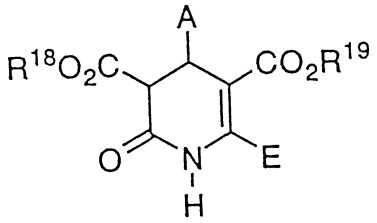
氧化反應通常是在-50℃至+100℃的溫度範圍進行，以0℃至室溫較佳。

一般而言，氧化反應是在常壓下進行，但是也可在高壓或低壓下進行氧化反應。

通式(IV)的1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸酯類為已知並可根據已知的方法製備。

此反應通常是在常壓下進行，但是也可在低壓或高壓下進行(例如在0.5至5巴的範圍內)。

通式(II)化合物在其中L為烷氧基/環氧基(L')的情形下為已知，且其製備可先將通式(V)化合物



(V)

其中

A及E相同於上述之定義，

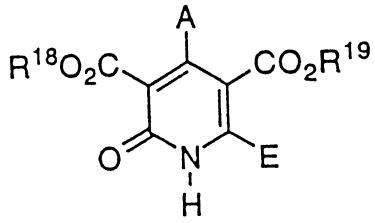
且

R^{18}及R^{19}相同於上述R^{16}及R^{17}之定義且可為相同或不同的這些基團，

用硝酸高鈰銨(IV)氧化成通式(VI)化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（30）



(VI)

其中

A、E、R^{18}及R^{19}相同於上述之定義，

然後，與通式(VII)的烷化劑反應

$$R^{20}\text{-}Y \qquad \text{(VII)}$$

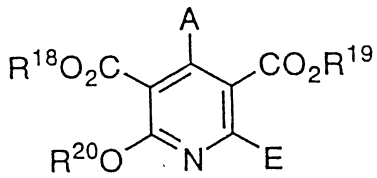
其中

R^{20} 代表含3至8個碳原子之環烷基，或代表含至多8個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

且

Y 代表鹵素，較宜為溴或碘，

在惰性溶劑及鹼存在下，將其轉化成通式(VIII)化合物



(VIII)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 21 ）

其中

A、E、R^{18}、R^{19}及R^{20}相同於上述之定義，

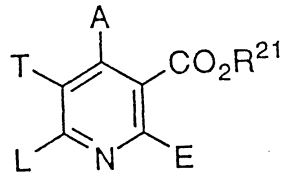
且最漏，如上所述，用氫化二異丁基鋁進行選擇性的還原反應，將烷氧羰基-CO_2R^{18}還原成羥基亞甲基官能基，隨後相同於上述將其氧化成相對應的醛，較宜使用PCC。

發生在其中一種上述溶劑及/或鹼中的個別反應步驟；用硝酸高鈰銨(IV)在乙腈中進行的氧化反應、用二甲基甲醯胺及氫化鈉進行的烷化反應，及在甲苯中進行的還原反應，較宜在-30℃至100℃的溫度範圍及常壓下，必要時在保護性氣壓下進行。

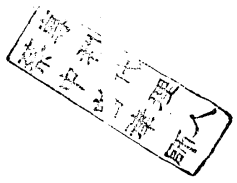
通式(V)及(VII)化合物為本身已知或可根據習知的方法製備。

通式(VI)及(VIII)化合物為部份已知或為新穎的化合物且可因此根據上述的方法製備。

通式(III)化合物為新穎的化合物且可經由轉化通式(IX)化合物而製備



(IX)



其中

A、E、L 及T 相同於上述之定義，

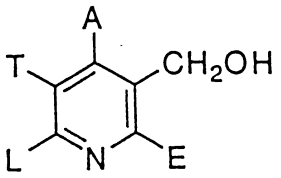
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（32）

且

R^{21} 代表含至多3個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧羰基，

首先將烷氧羰基官能基還原成通式(Ia)化合物



(Ia)

其中

A、E、L及T相同於上述之定義，

並在第二步驟中，根據上述的情形將羥甲基官能基氧化成醛，較宜使用氯鉻酸吡錠(PCC)。

個別的反應步驟通常在-10℃至+160℃的溫度範圍，較宜為0℃至+100℃，及常壓下進行。

通式(IX)化合物的製備與供製備通式(II)化合物的上述方法類似。

通式(Ia)化合物也是新穎的化合物並可用上述方法製備。

根據本發明的通式(IA)及(Ia)化合物具有預想不到的廣效藥理活性。

根據本發明的通式(IA)及(Ia)化合物具有優於目前技藝的化合物之重要藥理性質，其為膽固醇酯轉移蛋白質(CEPT)的高效抑制劑且可刺激逆向膽固醇輸送，根據本

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（33）

發明的活性化合物造成血液中LDL膽固醇含量降低，同時增加HDL膽固醇含量，其可因此作為治療高脂蛋白血症及動脈硬化症使用。

本發明還關於將根據本發明的化合物與葡糖苷酶及/或澱粉酶混合供治療家族性高脂血症、肥胖症(肥胖病)及糖尿病，在本發明的敘述中，葡糖苷酶及/或澱粉酶抑制劑為例如阿卡波(acarbose)、脂解素、福利波(voglibose)、蜜利多(miglitol)、愛米利太(emiglitate)、MDL-25637、卡蜜利波(camiglibose)(MDL-73945)、坦大蜜太(tendamistat)、AI-3688、得士太丁(testatin)、巴第蜜新-Q(pradimicin-Q)、及賽波士太丁(salbostatin)。

較宜混合阿卡波、蜜利多、愛米利太或福利波及根據本發明通式(IA)的其中一種上述化合物。

根據本發明的物質之藥理活性是用下列測試方法測定:

CEPT 抑制測試

1. 獲得CEPT

CEPT是從人體血漿經由差速離心及管柱層析法部份純化獲得後供測試使用，在進行此步驟時，用NaBr調整人體血漿至每毫升1.21克，並在50,000 rpm及4℃下離心18小時，底層部份(d>1.21克/毫升)施加至Sephadex® Phenyl-Sepharose 4B (Pharmacia)管柱，用0.15莫耳濃度NaCl/0.001莫耳濃度TrisHCl, pH 7.4清洗，然後用蒸餾水溶離，收集CETP-活性的溶離份，經由50毫莫耳濃度pH 4.5的醋酸鈉透析，並施加至CM- Sepharose® (Pharmacia)管柱，然後用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（34）

線性梯度(0-1莫耳濃度NaCl)溶離，收集的CETP溶離份經由10毫莫耳濃度pH7.4的TrisHCl透析，然後經由層析法在Mono Q®管柱(Pharmacia)上進一步純化。

2. 獲得放射活性標示的HDL

將50毫升新鮮的人體EDTA血漿用NaBr調整至密度為1.12且在50,000 rpm及4℃下在Ty 65旋轉器中離心18小時，使用上層獲得冷的LDL，下層經由3x4升的PDB緩衝液(10毫莫耳濃度pH7.4的Tris/HCl、0.15毫莫耳濃度NaCl、1毫莫耳濃度EDTA、0.02%NaN_3)透析，每10毫升透析殘留體積中加入20微升3H膽固醇(Du Pont NET-725；1-μC/微升溶解在乙醇中)，並在37℃及氮氣壓下培養72小時。

然後用NaBr將沈澱物調整至密度為1.21，且在50,000 rpm及20℃下在Ty 65旋轉器中離心18小時，得到上層液並經由梯度離心法純化脂蛋白部份，在進行此步驟中，用NaBr將分離且經標示的脂蛋白部份調整至密度為1.26，每4毫升的此溶液填入離心管(SW 40旋轉器)並加入4毫升密度為1.21的溶液及4.5毫升密度為1.063的溶液(密度溶液得自PDB緩衝液及NaBr)，然後在38,000 rpm及20℃下在SW 40旋轉器中離心24小時，含標示的HDL且在密度為1.063及1.21之間的中間層經由3x100體積的PDB緩衝液在4℃下透析。

透析殘留物含放射活性標示的^{3}H-CE-HDL，將其調整

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（35）

至約5x10^6 cpm每毫升並供測試使用。

3. 進行測試

為了測試CETP活性，測量從人體HD脂蛋白轉移至生物素化的LD脂蛋白的^{3}H膽固醇酯。

經由添加Streptavidin-SPA®球珠(Amersham)使反應停止，並直接在液體閃爍計數器中測量轉移的放射活性。

在測試組中，將10微升HDL-^{3}H膽固醇酯(≈50,000 cpm)在37℃下與10微升生物素-LDL (Amersham)在50毫莫耳濃度HEPES/0.15毫莫耳濃度NaCl/0.1%牛犢血清蛋白質/0.05% NaN_3, pH 7.4及10微升CETP (1毫克/毫升)與3微升待測試物質(溶解在10%DMSO/1%BSA)培養18小時，然後加入200微升SPA-Streptavidin球珠溶液(Amersham TRKQ 7005)，使混合物在攪拌下繼續培養1小時，隨後在閃爍計數器中測量，用10微升緩衝液、10微升4℃的CETP 及10微升37℃的CETP 之相對應培養作為對照組。

在使用37℃的CETP 之對照組中的轉移活性評估為100%的轉移，其中此轉移減低一半的物質濃度標示為IC_{50}值。

下列化合物的CETP 抑制活性:

實例編號	IC_{50}(微莫耳濃度)
7	0.6
24	1.0

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（36）

將公司自己飼養之Syrian 金倉鼠在斷食24小時後麻醉(0.80毫克/公斤阿托品，0.80毫克/公斤Ketavet®皮下用藥，30秒後50毫克/公斤Nembutal腹膜內用藥)，然後暴露頸靜脈並插入導管，將測試物質溶解在適當的溶劑(原則上微Adalat 無效溶液:60克甘油、100毫升H_2O、及100毫升PEG-400)並經由插入至頸靜脈的PE 導管用藥，對照組的動物接受相同體積但不含任何測試物質之溶劑，然後將靜脈結紮並將傷口縫合，在不同的間隔-用藥測試物質後至多24小時-從後眼眶靜脈叢插入並抽取動物的血液(約250微升)，在4℃下培養過夜後完全凝固，在6000克下將血液離心10分鐘，此方法所得的血清中膽固醇及甘油三酯的含量，用改良的商業化供應酵素測試法測量(膽固醇酵素14366 Merck，甘油三酯14364 Merck)，以適當的方法用生理食鹽水將血清稀釋。

將100毫升的血清稀釋液與100微升的測試物質在96洞的穿孔盤中混合並在室溫下培養10分鐘，用自動盤讀數器(SLT-Spectra)在492毫微米的波長下測定光學密度，樣品中所含的膽固醇/甘油三酯濃度用平行測量的標準曲線測定。

根據製造商的說明，用試劑混合物(Sigma 352-4 HDL膽固醇試劑)使含Apo B 的膽固醇沈澱後，進行測定HDL膽固醇的含量。

在嘗試測定口服功效時，將溶解在DMSO 及懸浮在0.5%甲基纖維素的測試物質經由咽管口服用藥至公司自

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（37）

己飼養之金倉鼠，對照組動物接受相同體積但不含任何測試物質的溶劑，停止供應動物食物並經由從後眼眶靜脈叢穿入而在不同的間隔抽血-物質用藥後至多24小時，根據上述方法進一步處理。

此新穎的活性化合物可與惰性無毒的藥學上可被接受之合適賦形劑或溶劑，用已知的方法轉化成習知的調配物，例如片劑、包衣片劑、丸劑、顆粒劑、氣旋膠、糖漿、乳液、懸浮液、及溶液，關於此點，存在於各情形下的此治療活性化合物濃度約0.5至90重量%，也就是說足夠達到所標示的劑量範圍之用量。

調配物的製備是例如經由使用溶劑及/或賦形劑將活性化合物散開，必要時可使用乳化劑及/或分散劑，例如在使用水作為稀釋劑的情形下，必要時可使用有機溶劑作為輔助溶劑。

以習知的方法進行用藥，以口服或不經腸道的方式較佳，尤其是經舌或靜脈注射。

在不經腸道使用的情形下，可使用含適當的液體賦形劑之活性化合物溶液。

一般而言，在靜脈用藥下經證明適宜用藥約0.001至1毫克/公斤的體重，以約0.01至0.5毫克/公斤較佳，使得到有效的結果，且在口服用藥下的劑量為約0.01至20毫克/公斤的體重，以約0.1至10毫克/公斤較佳。

除此之外，可能需要偏離上述的用量，由體重或用藥途徑的形式、藥物的個別特性、調配物本身的形式、及發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

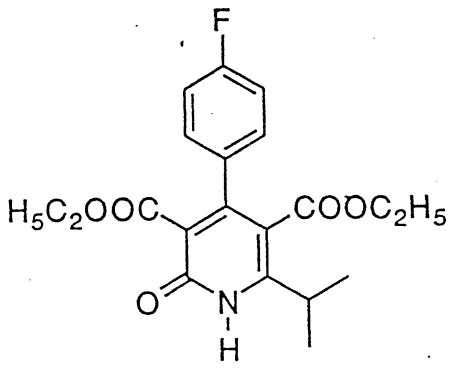
五、發明說明（38）

生用藥的時間或間隔決定，據此，在某些情形下，可能在低於上述的最低劑量下就足夠處理，但是在其他情形下，必須超過上述的最高劑量，如果使用較高的劑量，建議將其分成每天數個間隔劑量使用。

起始化合物

實例I

4-(4-氟苯基)-6-異丙基-(1H)-吡啶酮-3,5-二羧酸二乙酯



將149克(0.395毫莫耳)的3,4-二氫-4-(4-氟苯基)-6-異丙基-(1H)-吡啶酮-3,5-二羧酸二乙酯溶解在800毫升乙腈中，與溶解在500毫升H_2O的475克(0.867毫莫耳)硝酸高鈰(IV)銨混合並隨後攪拌3小時，用醋酸乙酯萃取水層兩次，合併的醋酸乙酯層用鹽水清洗、乾燥並濃縮，殘留物立即與異丙醇混合，經由在冰中冷卻後開始結晶，經由吸氣將產物抽出並在高真空下乾燥。

產量:58.8克(39.6%理論值)

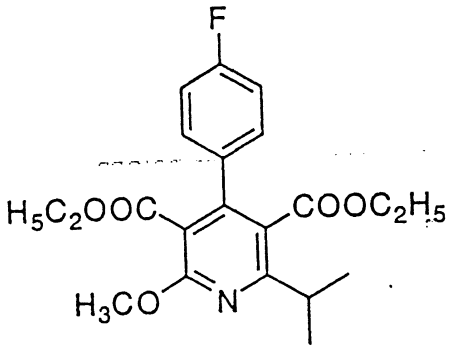
R_f=0.5(甲苯/醋酸乙酯1:1)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（39）

實例II

4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-甲氧基-3,5-二羧酸二乙酯



將1.72毫克(42.9毫莫耳；1.61當量)的氫化鈉(60%在礦物油中的懸浮液)添加至溶解在40克DMF中的10克(26.6毫莫耳)實例I化合物，使混合物在-20℃下懸浮在30毫升中，然後將懸浮液加熱至+30℃，加入3.3毫升(53.2毫莫耳；2當量)甲基碘，並在80℃-100℃下加熱2.5小時，使反應混合物與500毫升醋酸乙酯及300毫升H_2O混合，將水層分離去除並用醋酸乙酯萃取一次，合併的醋酸乙酯層用水及鹽水溶液清洗、乾燥並濃縮，將粗產物溶解在20毫升甲苯並在200毫升矽膠60上用甲苯作為溶離液層析。

產量:10克(96.4%理論值)

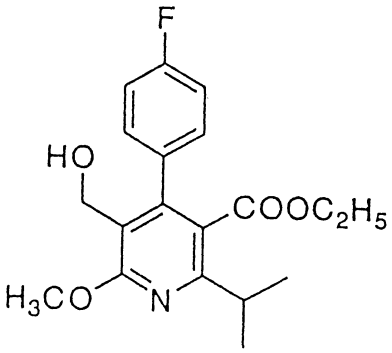
R_f=0.28(甲苯)

實例III

4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-甲氧基-3-羥甲基-吡啶-5-羧酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（40）



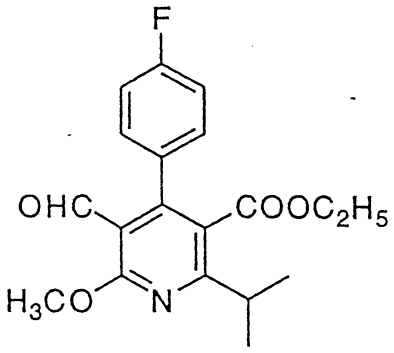
將在40克甲苯中的500毫克(1.284毫莫耳)實例II化合物，在氬氣及-78℃下與3.21毫升(3.852毫莫耳)氫化二異丙基鋁(DIBAL-H，1.2莫耳濃度於甲苯中)混合，使混合物在-78℃下攪拌30分鐘，然後使其在-30℃的冰箱中放置過夜，再度冷卻至-70℃，加入20%酒石酸鉀鈉溶液，用醋酸乙酯萃取混合物，用Na_2SO_4乾燥有機層並濃縮。

產量:287毫克(64.5%理論值)

R_f=0.41(甲苯/醋酸乙酯9:1)

實例IV

4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-甲氧基-3-甲醯基-吡啶-5-羧酸乙酯



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（41）

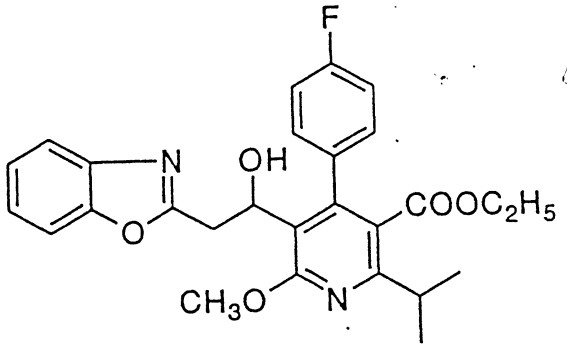
將21.3克(0.0988毫莫耳；3.8當量)氯鉻酸吡錠(PCC)添加至在400毫升CH_2Cl_2及中性Al_2O_3(10.07克=0.0988莫耳)存在下的9.07克(0.026莫耳)實例III化合物，使混合物在室溫下攪拌1小時，經由矽膠吸氣抽出且隨後用CH_2Cl_2清洗，然後在真空下將過濾液濃縮，在矽膠60(500毫升)上用甲苯/醋酸乙酯(8:2)層析。

產量:8.88克(98.4%理論值)

R_f=0.62(甲苯/醋酸乙酯9:1)

實例V

4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-甲氧基-3-[2-(苯並㗁唑-2-基)-1-羥乙基]-吡啶-5-羧酸乙酯



將400毫克(3毫莫耳)2-甲基苯並㗁唑溶解在5克THF並在氬氣壓下冷卻至-78℃，加入1.83毫升(3毫莫耳)正丁基鋰(1.6莫耳濃度於己烷中)，使混合物在-78℃下攪拌120分鐘，然後在-78℃下逐滴加入1.036克(3毫莫耳)實例IV的化合物，使混合物在-78℃下攪拌10分鐘，並過夜直到到達

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（42）

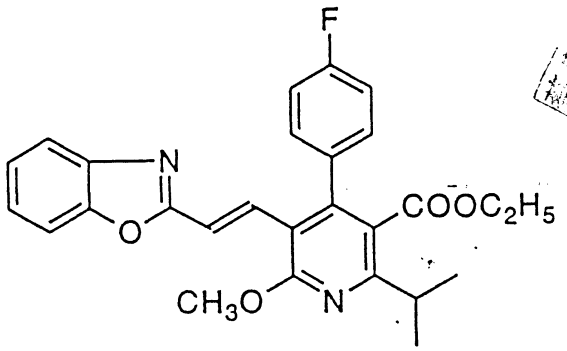
室溫，加入50毫升的水後，用100毫升醋酸乙酯搖動萃取，將水層分離，用鹽水溶液清洗兩次，經由Na_2SO_4乾燥並濃縮，在60毫升矽膠上用甲苯及甲苯/醋酸乙酯(8:2)層析殘留物，在真空下乾燥濃縮的溶離份。

產量:450毫克(31.4%理論值)

R_f=0.22(甲苯/醋酸乙酯9:1)

實例VI

4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-甲氧基-3-[2-(苯並噁唑-2-基)-乙烯基]-吡啶-5-羧酸乙酯



將100毫克(0.209毫莫耳)實例V的化合物在10克甲苯中，在氬氣及25毫克(0.131毫莫耳)對甲苯磺酸水合物存在下迴流沸騰6小時，然後使混合物在室溫下攪拌過夜，將反應溶液施加至填入40毫升矽膠的管柱中，依序用甲苯及甲苯/醋酸乙酯(9.5:0.5)溶離，在高真空下乾燥所要的溶離份。

產量:91毫克(94.6%理論值)

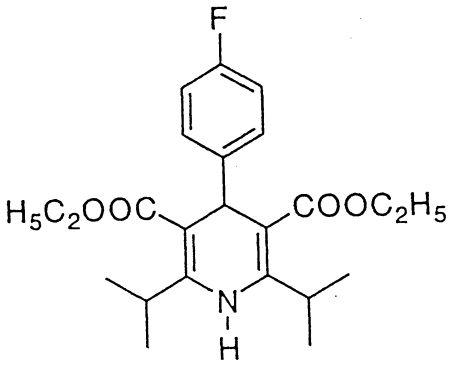
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（43）

R_f=0.59(甲苯/醋酸乙酯9:1)

實例VII

1,4-二氫-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯



將528克(2毫莫耳)(E/Z)-4-羧甲基-5-(4-氟苯基)-2-甲基-戊-4-烯-3-酮及350克(2毫升)90%3-胺基-4-甲基-戊-2-烯酸乙酯在1800毫升乙二醇中及200℃的浴溫下攪拌過夜，使混合物緩慢冷卻並在約80℃下倒入大玻璃燒杯中，進一步冷卻至0℃，經由吸氣使溶液與沈澱物分離，然後用冰冷的乙醇充分清洗沈澱物並在乾燥器中乾燥，將乙醇溶液濃縮，殘留物與乙二醇母液一起各用1.5升乙醚萃取4次，合併的乙醚相各用500毫升10%氫氯酸清洗三次並用500毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及水清洗一次，經由硫酸鎂乾燥、過濾、並在室溫下放置過夜，經由吸氣使溶液與沈澱物分離，隨後用冰冷的乙醇清洗並在乾燥器中乾燥，乙醇溶液及乙醚母液一起在真空下濃縮成體積約2升，再度使其放

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（44）

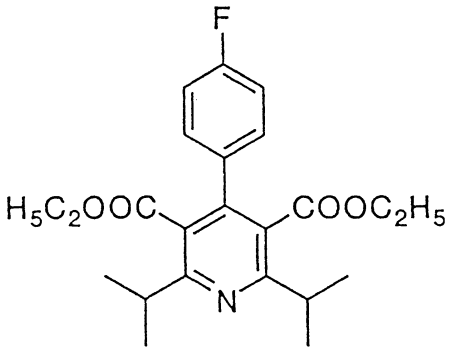
置過夜並經由吸氣使與沈澱物分離。

總產量:556.9克(69.1%理論值)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=1.1-1.3 (m, 18H); 4.05-4.25 (m, 6H); 5.0 (s, 1H); 6.13 (s, 1H); 6.88 (m, 2OH); 7.2 (m, 2H) ppm。

實例VIII

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

將171.7克(0.757莫耳)2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯並醌添加至304.8克(0.757莫耳)實例VII 化合物在2升二氯甲烷的溶液中，使混合物在室溫下攪拌過夜，吸氣並經由矽藻土過濾混合物，隨後用二氯甲烷清洗，將二氯甲烷相濃縮至體積約800毫升後，在管柱上(2公斤矽膠70-230篩目)用二氯甲烷層析。

產量:222克(73.4%理論值)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0.98 (t, 6H); 1.41 (d, 12H); 3.1 (m, 2H); 4.11 (q, 4H); 7.04 (m, 2H); 7.25 (m, 2H) ppm。

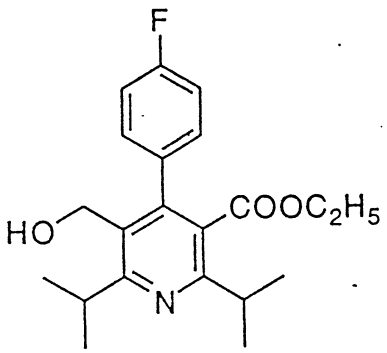
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（45）

實例IX

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-羥甲基吡啶-5-羧酸乙酯



將257毫升(0.9莫耳)雙(2-甲氧基乙氧基)二氫鋁酸鈉的3.5莫耳濃度溶液在氮氣壓下穩定逐滴添加至120克(0.3莫耳)實例VIII化合物在800毫升無水四氫呋喃的室溫下溶液中，隨後使混合物攪拌5小時，冷卻至0℃後，小心逐滴加入500毫升的水，將相層分離，每次用250毫升的醋酸乙酯萃取水層三次，合併的有機層用飽和的氯化鈉溶液清洗，經由硫酸鎂乾燥並在真空下蒸發，殘留物與石油醚混合，吸氣過濾並在乾燥器中乾燥。

產量:69.1克(64.2%理論值)

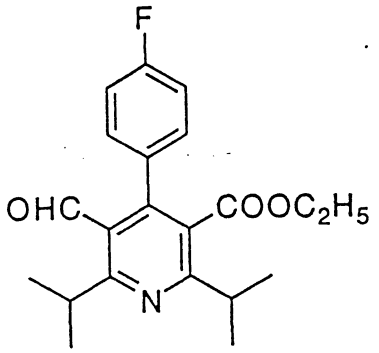
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0.95 (t, 3H); 1.31 (m, 12H); 3.05 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.95 (q, 2H); 4.93 (d, 2H); 7.05-7.31 (m, 4H) ppm。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（46）

實例X

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-甲醯基-吡啶-5-羧酸乙酯



將14.18克(0.139莫耳)中性Al_2O_3及29.96克(0.13莫耳)氯鉻酸吡錠(PCC)添加至25.0克(0.0695莫耳)實例IX化合物在500毫升CH_2Cl_2的溶液中，使混合物在室溫下攪拌1小時，吸氣經由矽膠過濾，隨後用CH_2Cl_2清洗，在真空下將過濾液濃縮，其中沈澱出產物。

產量:20克(80.48%理論值)

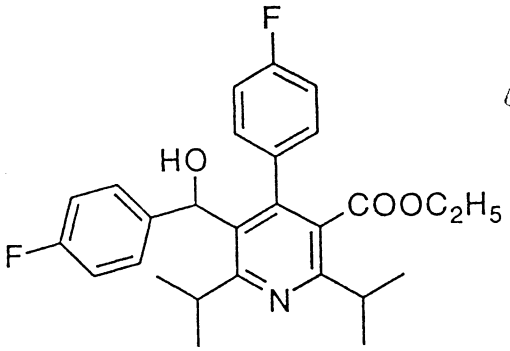
^{1}H-NMR (DMSO-d_6):δ=0.92 (t, 3H); 1.39 (dd, 6H); 3.02-3.13 (m, 1H); 3.75-3.86 (m, 1H); 3.95-4.05 (q, 2H); 7.32 (m, 4H); 9.8 (s, 1H) ppm。

實例XI

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-[(4-氟苯基)羥甲基]-吡啶-5-羧酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（47）



將10.0克(27.98莫耳)實例X的醛在100克THF及氫氣壓下冷卻至-70℃，在-70℃下逐滴加入溴化對氟苯基鎂溶液，然後使混合物在-70℃下攪拌2小時，使反應溶液與200毫升濃NH_4Cl溶液混合，將冷卻欲移開，用1莫耳濃度HCl將溶液調整至pH=6，用400毫升CH_2Cl_2萃取後經由Na_2SO_4乾燥，在真空下將有機層濃縮，用庚烷使泡綿物結晶化。

產量:8.97克(70.7%理論值)

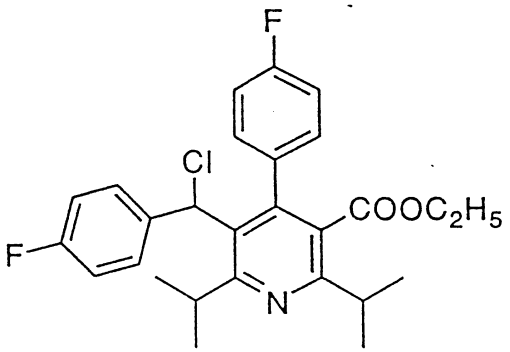
R_f=0.18 (甲苯)

實例XII

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-[(4-氟苯基)-氯甲基]-吡啶-5-羧酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（48）



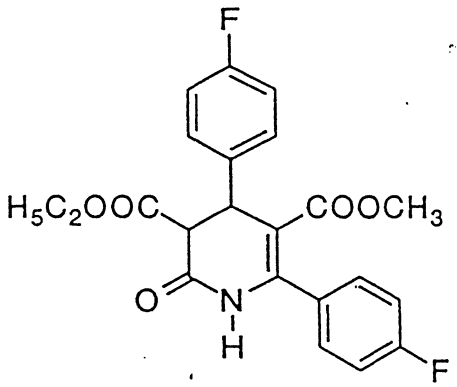
將907毫克(2毫莫耳)實例XI的化合物溶解在20克CH_2Cl_2並在氬氣壓下冷卻至-40℃，加入0.44毫升(6毫莫耳)$SOCl_2$，使溶液在-40℃至-5℃下攪拌1.5小時，然後在50毫升醋酸乙酯/40毫升$NaHCO_3$溶液中攪拌，將有機層分離，經由Na_2SO_4乾燥，在真空下濃縮並在矽藻土上用甲苯層析。

產量:899毫克(95%理論值)

R_f=0.79 (甲苯)

實例XIII

3,4-二氫-4-(4-氟苯基)-6-對氟苯基-(1H)-吡啶-2-酮-3,5-二羧酸3-乙酯5-甲酯



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（49）

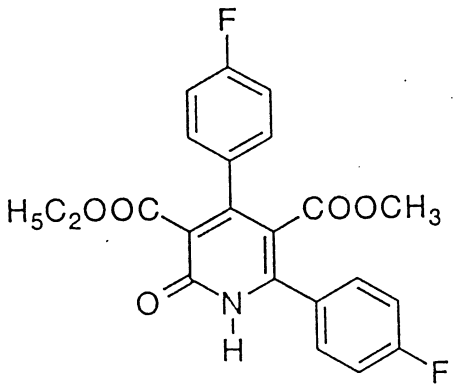
將30.69克(115.3毫莫耳)1-乙酯基-2-(4-氟苯基)-丙烯乙酯、22.5克(115.3毫莫耳)3-胺基-3-(4-氟苯基)-丙烯酸甲酯、115毫克甲基鈉及0.6毫升乙醇在140℃的浴溫中攪拌48小時，使反應混合物吸附在醋酸乙酯中，用水清洗三次，經由Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮。

產量:43.2克(90.2%理論值)

R_f=0.26 (甲苯/醋酸乙酯9:1)

實例XIV

4-(4-氟苯基)-6-對氟苯基-(1H)-吡啶-2-酮-3,5-二羧酸3-乙酯5-甲酯



類似於實例I，將1.00克(0.2407莫耳)實例XIII化合物與277克(0.506莫耳)硝酸高鈰(IV)銨在600毫升乙腈及600毫升水中，於室溫下攪拌3小時，用醋酸乙酯萃取後，使殘留物從液丙醇中結晶。

產量:28.59克(28.7%理論值)

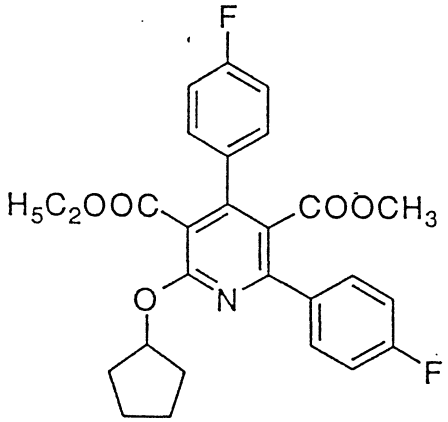
R_f=0.16 (甲苯/醋酸乙酯8:2)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（50）

實例XV

4-(4-氟苯基)-6-(4-氟苯基)-2-環戊氧基-3,5-二羧酸3-乙酯5-甲酯

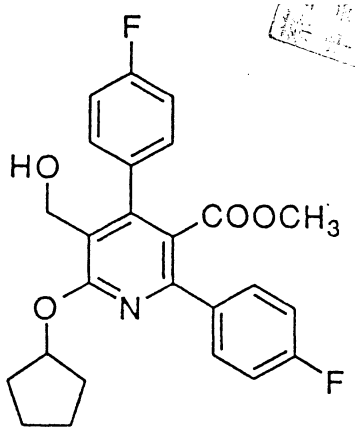


根據實例II的敘述，將5.0克(0.0121莫耳)實例XIV混合物在20毫升DMF中，在0.783克(0.0196莫耳)60%NaH存在下與3.61克(0.0242莫耳)環戊基溴反應，在矽膠上用甲苯層析後，得到4.14克(88.3%理論值)。

R_f=0.34 (甲苯)

實例XVI

4-(4-氟苯基)-6-(4-氟苯基)-2-環戊氧基-3-羥甲基-吡啶-5-羧酸甲酯



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（51）

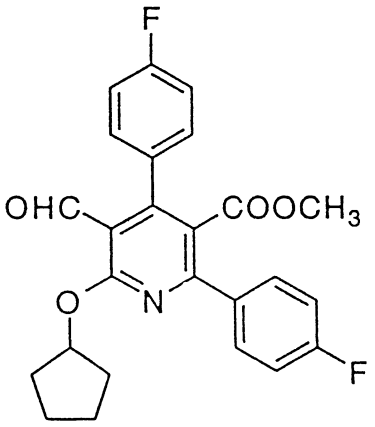
類似於實例III，將3.719克(7.72毫莫耳)實例XV 化合物在150克甲苯中與11.58毫升(11.58毫莫耳)DIBAL-H(1.0莫耳濃度)在-78℃下攪拌2.5小時，使化合物在矽膠上先用甲苯再用甲苯/醋酸乙酯(9:1)層析。

產量:1.648克(48.5%理論值)

R_f=0.45 (甲苯/醋酸乙酯9:1)

實例XVII

4-(4-氟苯基)-6-(4-氟苯基)-2-環戊氧基-3-甲醯基-吡啶-5-羧酸甲酯



根據實例IV的敘述，將1.636克(3.72毫莫耳)實例XVI化合物在150毫升CH_2Cl_2 中與0.759克(7.44毫莫耳) Al_2O_3 (中性)及1.604克(7.44毫莫耳)PCC 攪拌1.5小時，在矽膠上用甲苯層析粗產物。

產量:1.484克(91.2%理論值)

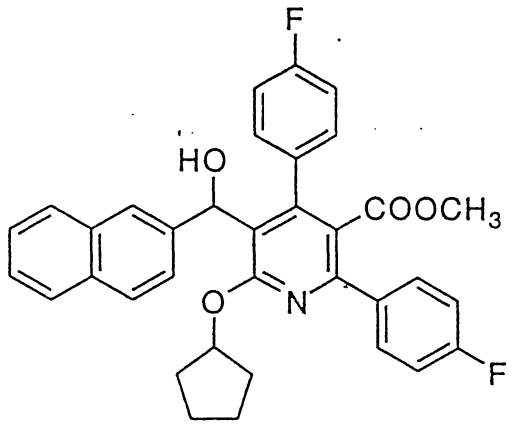
R_f=0.59 (甲苯/醋酸乙酯9:1)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（52）

實例XVIII

4-(4-氟苯基)-6-(4-氟苯基)-2-環戊氧基-3-[(萘基-2)-羥甲基]-吡啶-5-羧酸甲酯



將53.4毫克(2.2毫莫耳)鎂薄片在10毫升THF及氬氣壓下加熱至迴流，將313毫克(1.51毫莫耳)2-溴萘溶解在15毫升THF 並添加至上述溶液中，使此溶液在碘觸媒存在下沸騰迴流75分鐘(=格林亞試劑)，將220毫克(0.503毫莫耳)實例XVII 化合物溶解在5毫升THF中並在氬氣壓下冷卻至-70℃，噴入格林亞試劑，隨後使混合物在沒有冷卻下攪拌1小時，使反應溶液分佈在醋酸乙酯/氯化銨溶液中，將有機層分離，用NaCl 溶液清洗，乾燥並濃縮，然後在矽膠上用甲苯進行層析。

產量:261毫克(91.9%理論值)

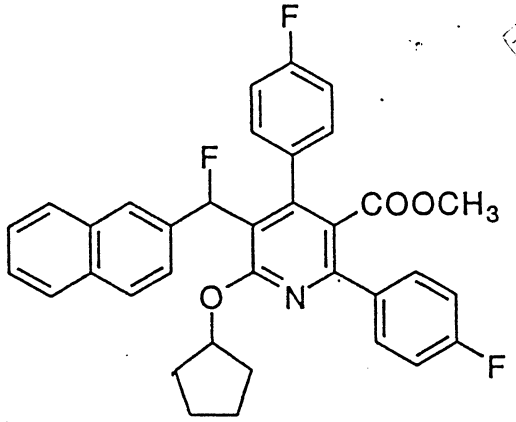
R_f=0.57 (甲苯/醋酸乙酯9:1)

實例XIX

4-(4-氟苯基)-6-(4-氟苯基)-2-環戊氧基-3-[(萘基-2)-氟甲基]-吡啶-5-羧酸甲酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（53）



將0.08毫克(0.602毫莫耳)二乙胺基硫三氟化物(DAST)添加至227毫克(0.401毫莫耳)實例XVIII化合物在10克CH_2Cl_2的-40℃及氬氣壓下的溶液中，將冷卻浴移開，使溶液攪拌20分鐘，隨後使反應溶液分佈在醋酸乙酯/$NaHCO_3$溶液中，將有機層經由Na_2SO_4乾燥並在真空下濃縮，在矽膠上用甲苯層析殘留物。

產量:224毫克(98.6%理論值)

R_f=0.67 (甲苯)

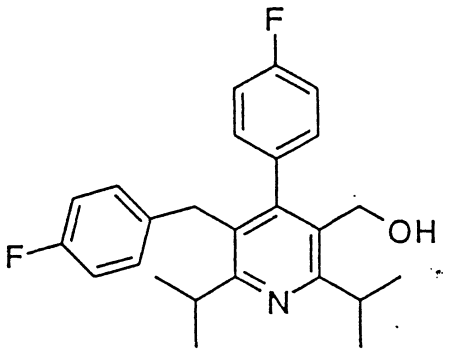
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（54）

製備實例

實例1

2,6-二異丙基-3-對氟苄基-4-對氟苯基-5-羥甲基-吡啶



將5.7克(150毫莫耳)$LiAlH_4$懸浮在200毫升THF 中，加熱至80℃，並逐滴混合23.7克實例XII 化合物在150毫升THF 的溶液，攪拌5小時後，使混合物冷卻，小心用20%酒石酸鉀鈉溶液中和化，並用醋酸乙酯萃取三次，將有機層乾燥、濃縮並在矽膠60上層析(甲苯)。

產量:13.6克(69%理論值)

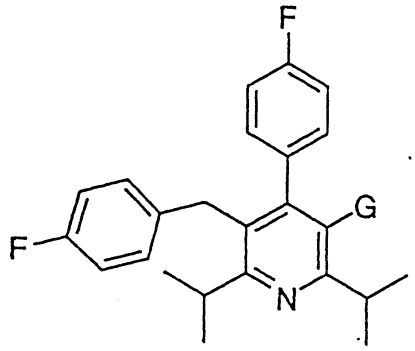
R_f=0.59 (甲苯/醋酸乙酯=9/1)

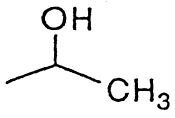
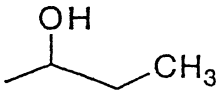
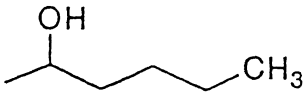
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（55）

列在表1(A)的化合物係以類似於實例1的敘述製備:

表1(A):



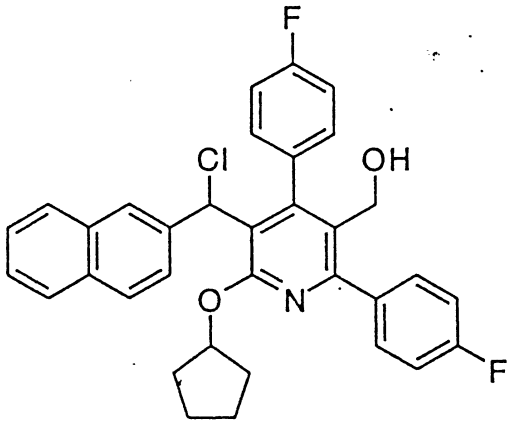
實例編號	G	R_f	溶劑
2		0.60	甲苯/醋酸乙酯 9:1
3		0.74	甲苯/醋酸乙酯 9:1
4		0.75	甲苯/醋酸乙酯 9:1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（56）

實例5

4-(4-氟苯基)-6-(4-氟苯基)-2-環戊氧基-3-[(萘基-2)-氟甲基]-5-羥甲基-吡啶



類似於實例1的敘述，將182毫克(0.321毫莫耳)實例XIX化合物在10毫升THF中與18.3毫克(0.481毫莫耳)$LiAlH_4$迴流沸騰1小時，經由層析在矽膠上先用甲苯再用甲苯/醋酸乙酯(9:1)純化化合物。

產量:86毫克(49.7%理論值)

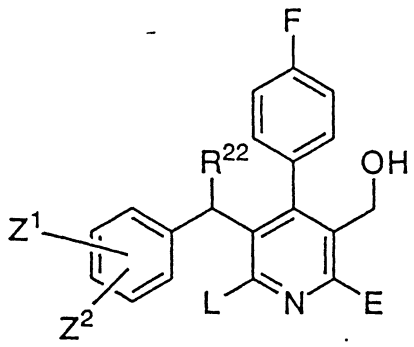
R_f=0.47

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（57）

列在表2(B)的化合物係以類似於實例5的敘述製備:

表2(B):



實例編號	E	R^{22}	Z^1/Z^2	L	R_f（溶劑）
6	環-C_6H_{11}	H	p-F / H	$CH(CH_3)_2$	0.59 甲苯/醋酸乙酯 9:1
7	$CH(CH_3)_2$	NH_2	p-F / H	$CH(CH_3)_2$	0.60 甲苯/醋酸乙酯 1:1
8	$CH(CH_3)_2$	SH	p-F / H	$CH(CH_3)_2$	0.31 甲苯/醋酸乙酯 9:1
9	$CH(CH_3)_2$	Cl	p-CF_3 / H	$CH(CH_3)_2$	0.54 甲苯/醋酸乙酯 9:1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（58）

表2(B):續

實例編號	E	R^{22}	Z^1/Z^2	L	R_f（溶劑）
10	$CH(CH_3)_2$	H	3,4-F_2	$CH(CH_3)_2$	0.26 甲苯
11	4-F-C_6H_4	F	p-CF_3 / H	-OCH_3	0.48 甲苯/醋酸乙酯 9:1
12	$CH(CH_3)_2$	F	p-F / H	$CH(CH_3)_2$	0.21 甲苯
13	4-F-C_6H_4	F	p-CF_3 / H	（環-C_7H_{13}）O	0.28 石油醚/醋酸乙酯 5:1

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

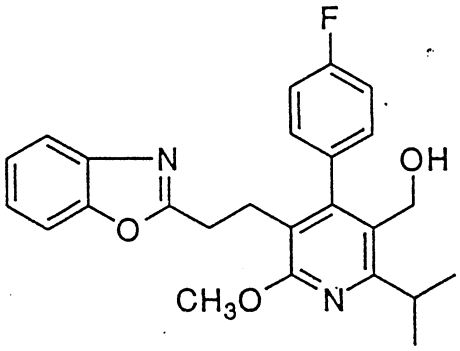
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（59）

實例14

2-異丙基-6-甲氧基-4-(4-氟苯基)-5-[2-(苯並噁唑-2-基)乙基]-3-羥甲基吡啶



將69毫克(0.15毫莫耳)實例VI化合物溶解在5克甲苯中並與0.6毫升DIBAL-H(1.0莫耳濃度於甲苯中)混合，然後使混合物在沒有冷卻浴下攪拌4小時至+15℃，加入30毫升醋酸乙酯及15毫升20%酒石酸鉀鈉，使溶液攪拌10分鐘，將水層分離，使有機層乾燥、濃縮並層析，在20毫升矽膠上用甲苯/醋酸乙酯(9:1)層析後得到19毫克(30.2%理論值)。

R_f=0.28 (甲苯/醋酸乙酯9:1)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（60）

關於通式(IB)化合物之詳細敘述

根據本發明之化合物也可發生為其鹽類的形式，一般而言，此處所指的是與有機或無機鹼或酸形成的鹽類。

在本發明的敘述中，較宜為藥理上安全的鹽類，根據本發明的化合物之藥理上安全的鹽類，可為根據本發明的物質與無機酸類、羧酸類、或磺酸類形成的鹽類，例如與氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、醋酸、丙酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、或苯甲酸形成的鹽類特別適宜。

藥理上安全的鹽類也可為根據本發明含自由態羧基的化合物之金屬或銨鹽，特別適宜為例如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽以及銨鹽，其係衍生自氨氣、或有機胺類例如乙胺、二-或三乙胺、二-或三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、精胺酸、賴胺酸、乙二胺、或2-苯基乙胺。

根據本發明的化合物可存在為立體異構物的形式，不論是表現為鏡子及鏡像(對掌異構物)或不是表現為鏡子及鏡像(非對掌異構物)，本發明同時包括對掌異構物或非對掌異構物或其混合物，這些對掌異構物及非對掌異構物的混合物可用已知的方法分離成立體異構均勻系的化合物。

在本發明的敘述中，視需要經苯並縮合的雜環化合物通常代表的飽和或不飽和的5-至7-員雜環化合物，以5-至6-員較佳，其中可含至多3個選自S、N、及/或O的雜原子，可舉出的實例包括四唑基、異喹啉基、喹啉基、苯並[b]噻吩基、苯並[b]呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡咔基、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（61）

噻嗯基、呋喃基、吡咯基、苯並噻唑基、啡噁吩基、苯並噁唑基、四氫嘧啶基、吡唑並嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噁唑基及咪唑基，以喹啉基、呋喃基、吡啶基、四氫嘧啶基、吲哚基、苯並噻唑基、吡咯基、及吡唑並嘧啶基較佳。

此也包括經由N鍵結的5-至7-員飽和雜環化合物，其中也可含至多2個氧、硫、及/或氮原子作為雜原子，例如六氫吡啶基、嗎福啉基、或六氫吡吩基或吡咯啶基，以六氫吡啶基及吡咯啶基特別適宜。

較佳的通式(IB)化合物為

其中

A　代表萘基或苯基，其可視需要被氟、氯、溴、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基、或被式-NR^2R^3及/或-WR^4的基團以相同或不同的方式至多取代3次，

其中

R^2及R^3為相同或不同且

代表氫、苯基、或至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

W　代表氧或硫原子，

R^4　代表苯基或苄基，其可視需要被氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、或被個別至多含5個碳原子之直鏈或枝鏈烷基或烷氧基以相同或不

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（62）

同的方式至多取代3次，

D及E為相同或不同且

代表至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

或

E　代表一個鍵，

V　代表氧或硫原子或代表式-NR^5-之基團，

其中

R^5　代表氫或至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基或苯基，

R^1　代表環丙基、環戊基、環己基或四氫嘧啶基，或代表苯基、萘基、吡啶基、四唑基、嘧啶基、吡咔基、吡咯啶基、四氫嘧啶基、吲哚基、嗎福啉基、咪唑基、苯並噻唑基、啡噁咔-2-基、苯並噁唑基、呋喃基、喹啉基、吡唑並嘧啶基、或嘌呤基，在環上，在含氮環情形下也可經由N官能基視需要被氟、氯、溴、三氟甲基、羥基、氰基、羧基、三氟甲氧基、或被個別至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈醯基、烷基、烷硫基、烷基烷氧基、烷氧基或烷氧羰基、三唑基、四唑基、苯並噁噻唑基或苯基以相同或不同的方式至多取代3次，

及/或被式-OR^6、-SR^7或-SO_2R^8之基團取代，

其中

R^6、R^7及R^8為相同或不同且

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（63）

代表苯基，其可再被苯基、氟、氯、或至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基以相同或不同的方式至多取代2次，

L及T為相同或不同且

代表三氟甲基、吡咯啶基、或至多含7個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可視需要被環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、萘基或苯基取代，這些基團可再被氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代2次，

或

L及/或T代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基，或

代表萘基、苯基、吡啶基或呋喃基，其可視需要被氟、氯、溴、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代3次，

及其鹽類。

特別適宜的通式(IB)化合物為

其中

A　代表苯基，其可視需要被氟、氯、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、醯基、或烷氧基或被苄氧基以相同或不同的方式至多取代2次，這些取代基可再被氟或氯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（64）

取代。

D及E為相同或不同且

代表至多含3個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

或

E　代表一個鍵，

V　代表氧或硫原子或代表式-NR^5-之基團，

其中

R^5　代表氫或至多含3個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

R^1　代表環丙基、環戊基、環己基、四氫嘧啶基，苯基、萘基、吡啶基、四唑基、嘧啶基、吡咔基、四氫嘧啶基、啡噁咔-2-基、吲哚基、咪唑基、吡咯啶基、嗎福啉基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、呋喃基、喹啉基、吡唑並嘧啶基、或噁唭基，

在環上，在含氮環情形下也可經由N官能基視需要被氟、氯、三氟甲基、羥基、氰基、羧基、三氟甲氧基、或被個別至多含3個碳原子之直鏈或枝鏈、烷基、烷硫基、烷基烷氧基、烷氧基或烷氧羰基、三唑基、四唑基、苯並噁噻唑基或苯基以相同或不同的方式至多取代3次，

及/或被式-OR^6、-SR^7或-SO_2R^8之基團取代，

其中

R^6、R^7及R^8為相同或不同且

代表苯基，其可再被苯基、氟、氯、或至多含3個碳原子之直鏈或枝鏈烷基以相同或不同的方

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（65）

式至多取代2次，

L及T為相同或不同且

代表三氟甲基、吡咯啶基、或至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其可視需要被環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、或苯基取代，這些基團可再被氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基或烷氧基以相同或不同的方式至多取代2次，

或

L及/或T代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基，或代表萘基、苯基、或呋喃基，其可視需要被氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、或被個別至多含3個碳原子之直鏈或枝鏈烷基、或烷氧基以相同或不同的方式至多取代2次，

及其鹽類。

根據本發明的通式(IB)化合物特別適宜為其中

A　代表苯基，其可視需要被氟、氯、三氟甲基、甲氧基、甲基或被氟-或氯-取代的苄氧基以相同或不同的方式至多取代2次。

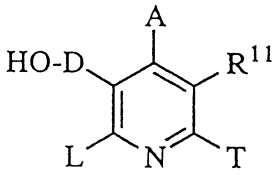
除此之外，還發現根據本發明通式(IB)化合物的製造方法，其特徵是

[A] 在V=O 的情形下

通式(II)化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（66）



(II)

其中

A、D、L及T相同於上述之定義，

且

R^{11} 代表至多含4個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧羰基，或代表式$-CH_2-O-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$的基團，

與通式(III)化合物

$$R^1\text{-}E\text{-}Z \qquad (III)$$

其中

R^1及E相同於上述之定義，

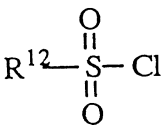
且

Z 代表鹵素，以氯或溴較佳，

在惰性溶劑且視需要在鹼及/或輔助試劑存在下反應，且然後進行還原性分離，決定於R^{11}基團之定義，

或

[B] 通式(II)化合物與通式(IV)化合物反應



(IV)

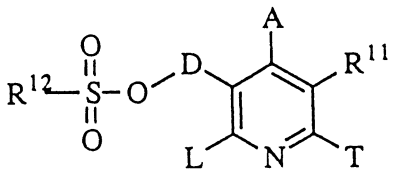
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（67）

其中

R^{12} 代表至多含4個碳原子之直鏈烷基，

先轉化成通式(V)化合物



(V)

其中

A、D、L、T、R^{11}及R^{12}相同於上述之定義，

且此隨後與通式(VI)化合物反應

$$R^1\text{-}E\text{-}V\text{-}H \qquad (VI)$$

其中

R^1、E及V相同於上述之定義，

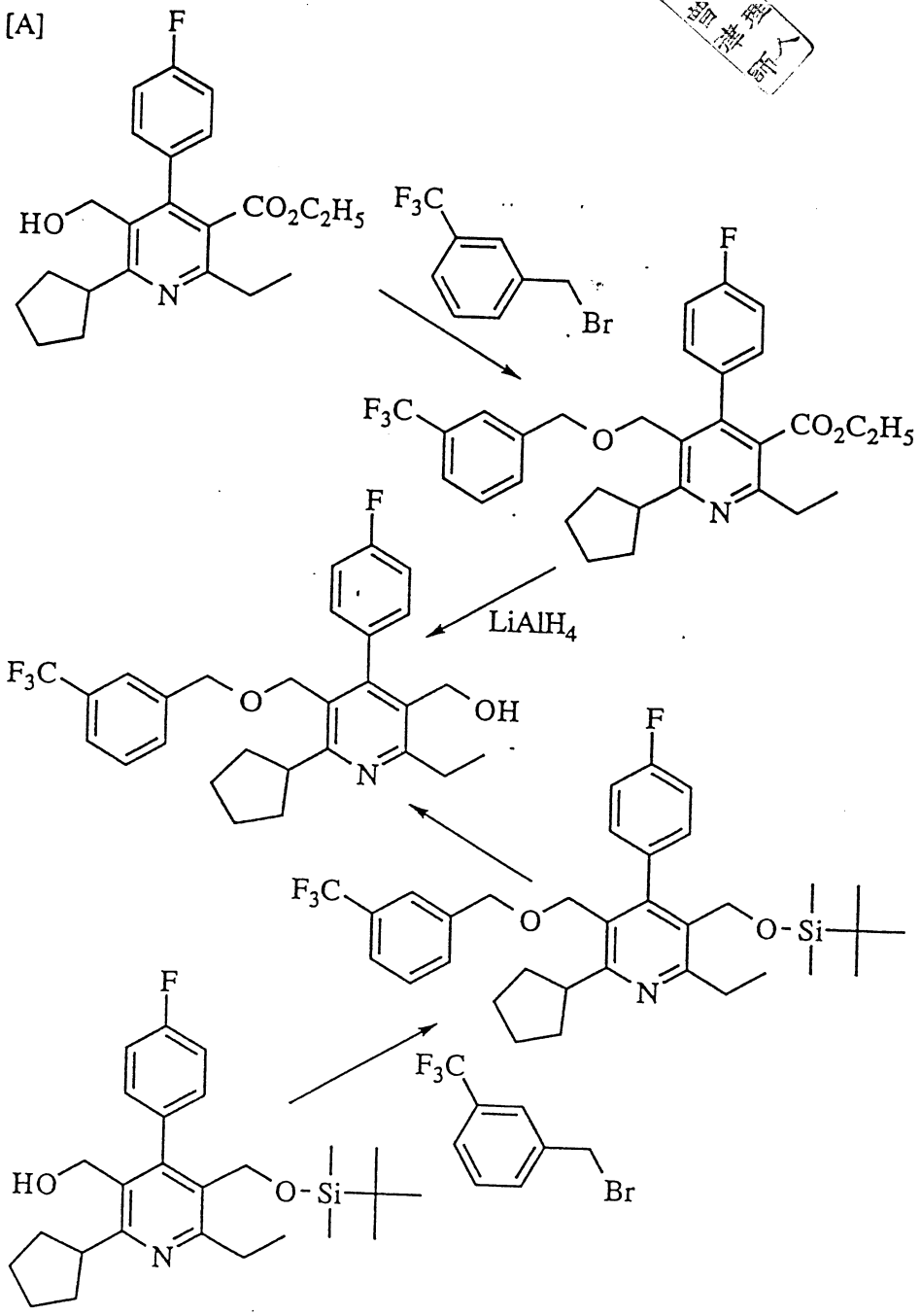
並進行還原性分離，

且視需要根據習知的方法加入或改變列在取代基A、L、T、及R^1之基團。

根據本發明之方法可用例如下列的反應圖例說明:

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（68）



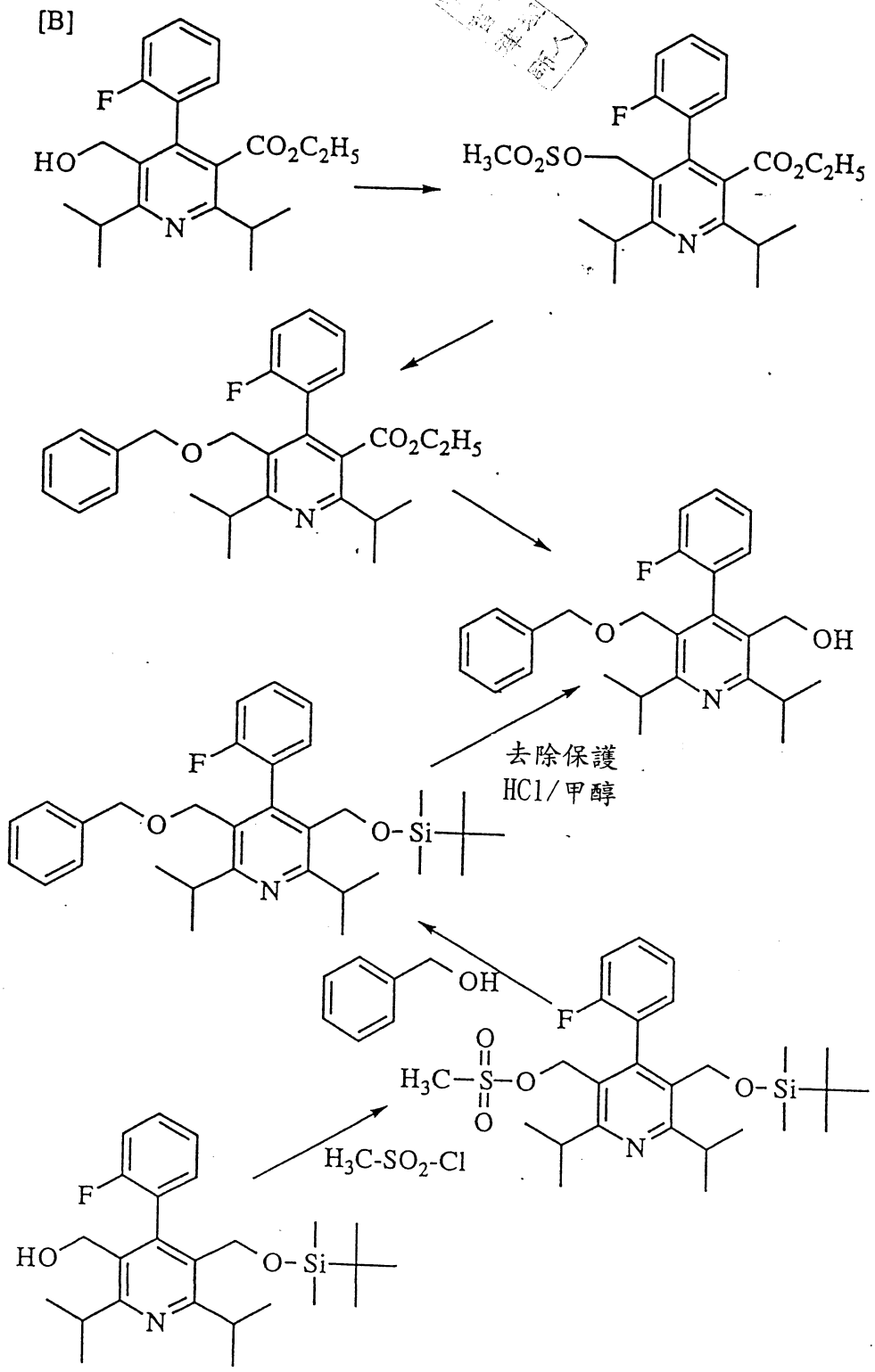
專利代理人 蔡坤財 簽章

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

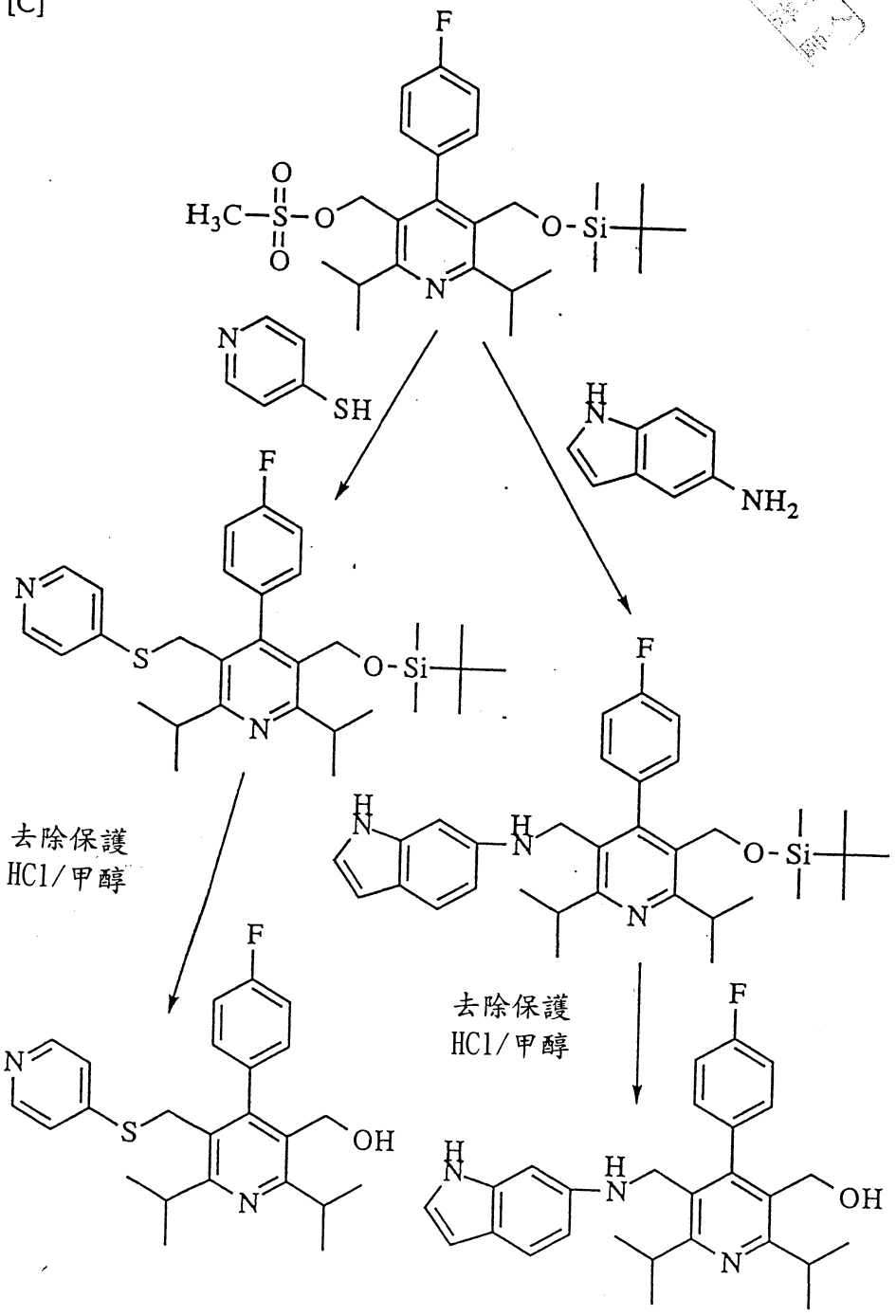
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（69）



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（70）



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（71）

此方法的合適溶劑為在反應情形下不會改變的惰性有機溶劑，這些包括醚類，例如乙醚或四氫呋喃；鹵化碳類，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、1,2-二氯乙烯、或三氯乙烯；烴類，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或石油餾份；硝基甲烷、二甲基甲醯胺、丙酮、乙腈、或六甲基磷酸三醯胺，也可使用這些溶劑之混合物，以二氯甲烷、四氫呋喃、甲苯、或二甲基甲醯胺較佳。

一般而言，根據本發明方法的輔助試劑可使用無機或有機鹼類，這些較宜包括鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼土金屬氫氧化物例如氫氧化鋇，鹼金屬碳酸鹽類例如碳酸鈉或碳酸鉀，鹼土金屬碳酸鹽類例如碳酸鈣，或鹼金屬或鹼土金屬醇鹽類例如乙醇鈉或乙醇鉀、甲醇鈉或甲醇鉀、或第三丁醇鉀，或有機胺類(三烷基(C_1-C_6)胺類)例如三乙胺，或雜環化合物例如1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、二胺基吡啶、甲基吡啶、或嗎福啉，也可使用鹼金屬例如鈉及其氫化物例如氫化鈉作為鹼，以碳酸鈉、碳酸鉀及三乙胺較佳。

習知的強鹼性化合物可作為各單獨步驟的鹼使用，其中較宜包括有機鋰化合物例如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、或苯基鋰；或胺化物例如二異丙胺基鋰、胺基鈉、或胺基鉀、或六甲矽烷胺基鋰，或鹼金屬氫化物例如氫化鈉或氫化鉀，特別適宜使用正丁基鋰或氫化鈉。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（72）

鹼的添加量範圍是相對於1莫耳的通式(II)化合物，添加1莫耳至5莫耳，以1莫耳至3莫耳較佳。

一般而言，反應是在0℃至150℃的溫度範圍內進行，且較宜在+20℃至+110℃。

反應可在常壓、增壓或減壓下(例如在0.5至5巴的範圍內)進行，一般而言，反應是在常壓下進行。

至於衍生化反應，可列舉下列的反應作為實例:氧化反應、還原性分離反應、還原反應、氫化反應、鹵化反應、維替/格林亞反應、及醯胺化反應/磺醯胺化反應。

合適的溶劑為醚類，例如乙醚、二噁烷、四氫呋喃或乙二醇二甲醚；或烴類，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或石油餾份；或鹵化碳類，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯；或醋酸乙酯、或三乙胺、吡啶、二甲亞碸、二甲基甲醯胺、六甲基磷酸三醯胺、乙腈、丙酮、或硝基甲烷，也可使用這些溶劑之混合物，以二氯甲烷較佳。

合適的有機金屬試劑為格林亞系統例如Mg/溴苯並三氟化物及對三氟甲基苯基鋰，以Mg/溴苯並三氟化物系統較佳。

還原及衍生化反應係根據上述的方法進行。

一般而言，還原反應是在醚類例如二噁烷、四氫呋喃、或乙醚中，或在烴類例如苯、己烷、或甲苯中進行，以甲苯及四氫呋喃較佳。

合適的還原劑為複合金屬氫化物，例如氫化鋁鋰、氰

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（73）

基氫硼化鈉、氫化鋁鈉、氫化二異丁基鋁、二甲氧基甲基鋁鈉鹽、或雙-(2-甲氧基乙氧基)-二氫鋁鈉(Red-Al)，以氫化二異丁基鋁及二甲氧基甲基鋁鈉鹽較佳。

通常還原劑的添加量範圍是相對於每1莫耳的待還原化合物添加4莫耳至10莫耳，以4莫耳至5莫耳較佳。

還原反應通常在-78℃至+50℃的溫度範圍內進行，較宜為-78℃至0℃，且最宜在-78℃，同時由選擇的還原劑及溶劑決定。

還原反應通常在常壓下進行，但是也可在增壓或減壓下進行。

但是此還原反應也可用適於將酮類還原成羥基化合物的還原劑進行，關於這點，特別適宜使用金屬氫化物或複合金屬氫化物在惰性溶劑中還原，必要時可在三烷基硼烷存在下進行，較宜使用複合金屬氫化物例如氫硼化鋰、氫硼化鈉、氫硼化鉀、氫硼化鋅、三烷基氫硼化鋰、或氫化鋁鋰進行此還原反應，更特別適宜在三乙基硼烷存在下使用氫硼化鈉進行此還原反應。

氫化反應係根據習知的方法使用氫氣在貴金屬觸媒例如Pd/C、Pt/C、或Reney 鎳存在下，在其中一種上述溶劑中，較宜在醇類例如甲醇、乙醇或丙醇中，在溫度範圍為-20℃至+100℃，以0℃至+50℃較佳，在常壓或升壓下進行。

至於衍生化反應，可列舉下列的反應作為實例:氧化反應、還原反應、氫化反應、鹵化反應、維替/格林亞反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（74）

應、及醯胺化反應/磺醯胺化反應。

習知的強鹼性化合物可作為各單獨步驟的鹼使用，其中較宜包括有機鋰化合物例如正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、或苯基鋰；或胺化物例如二異丙胺基鋰、胺基鈉、或胺基鉀、或六甲矽烷胺基鋰，或鹼金屬氫化物例如氫化鈉或氫化鉀，特別適宜使用正丁基鋰或氫化鈉。

除此之外，還可使用習知的無機鹼類，其中較宜包括鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、或氫氧化鋇，或鹼金屬碳酸鹽類例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸氫鈉，特別適宜使用氫氧化鈉或氫氧化鉀。

醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或第三丁醇也適於在個別的反應步驟中作為溶劑使用，以第三丁醇較宜。

也可能需要在保護性的氣壓下進行數個反應步驟。

鹵化反應通常在其中一種上述氯化溶劑中進行，其中以二氯甲烷較佳。

例如二乙胺基硫三氟化物(DAST)或$SOCl_2$為合適的鹵化劑。

鹵化反應通常在-78℃至+50℃的溫度範圍內進行，較宜為-78℃至0℃，且最宜在-78℃，同時由所選擇的鹵化劑及溶劑決定。

鹵化反應通常在常壓下進行，但是也可在升壓或減壓下進行。

合適的習知試劑為維替 試劑，以3-三氟甲基苄基三苯基溴化鏻較佳。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（75）

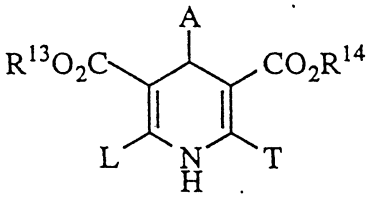
一般而言，其中一種上述鹼類為合適的鹼，較宜為雙-(三乙丁基)胺基鋰。

鹼的添加量範圍是相對於1莫耳的母化合物，添加0.1莫耳至5莫耳，以0.5莫耳至2莫耳較佳。

使用維替 試劑的反應，通常是在0℃至150℃的溫度範圍進行，以25℃至40℃較佳。

一般而言，維替 反應是在常壓下進行，但是也可在低壓或高壓下進行(例如在0.5至5巴的範圍內)。

通式(II)化合物部份為已知或新穎且其製備可從通式(VII)的相對應二羥基吡啶



(VII)

其中

A、L及T相同於上述之定義，

且

R^{13}及R^{14}為相同或不同且代表含至多4個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，

經由氧化反應形成相對應的吡啶且最後決定於取代基可進行乾據本發明之還原反應。

氧化反應的合適溶劑為醚類，例如乙醚、二噁烷、四

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（76）

氫呋喃、或乙二醇二甲醚；或烴類，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、或環己烷或石油餾份；或鹵化碳類，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯、或氯苯，或醋酸乙酯、或三乙胺、吡啶、二甲亞碸、二甲基甲醯胺、六甲基磷酸三醯胺、乙腈、丙酮、或硝基甲烷，也可使用這些溶劑之混合物，以二氯甲烷較佳。

合適的氧化劑為例如2,3-二氯-5,6-二氰基苯並醌、氯鉻酸吡錠(PCC)、四氧化鋨、及二氧化錳，對於上述步驟以2,3-二氯-5,6-二氰基苯並醌(DDQ)較佳。

氧化劑的添加量範圍是相對於1莫耳的通式(VII)化合物，添加1莫耳至10莫耳，以2莫耳至5莫耳較佳。

氧化反應通常是在-50℃至+100℃的溫度範圍進行，以0℃至室溫較佳。

一般而言，氧化反應是在常壓下進行，但是也可在高壓或低壓下進行氧化反應。

通式(VII)的二羥基吡啶為本身已知或可根據習知的方法製備。

通式(III)、(IV)及(VI)的化合物為本身已知或可根據習知的方法製備。

通式(V)的化合物為新穎的化合物或可根據上述的方法製備。

根據本發明的3-雜烷基-芳基-取代之吡啶具有優於目前技藝的化合物之重要藥理性質，其為膽固醇酯轉移蛋白質(CEPT)的高效抑制劑且可刺激逆向膽固醇輸送，根據

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（77）

本發明的活性化合物造成血液中LDL膽固醇含量降低，同時增加HDL膽固醇含量，其可因此作為治療高脂蛋白血症及動脈硬化症使用。

本發明還關於將根據本發明的化合物與葡糖苷酶及/或澱粉酶混合供治療家族性高脂血症、肥胖症(肥胖病)及糖尿病，在本發明的敘述中，葡糖苷酶及/或澱粉酶抑制劑為例如阿卡波、脂解素、福利波、蜜利多、愛米利太、MDL-25637、卡蜜利波(MDL-73945)、坦大蜜太、AI-3688、得士太丁、巴第蜜新-Q、及賽波士太丁。

較宜混合阿卡波、蜜利多、愛米利太或福利波及根據本發明通式(IB)的其中一種上述化合物。

CEPT 抑制測試

1. 獲得CEPT

CEPT是從人體血漿經由差速離心及管柱層析法部份純化獲得後供測試使用，在進行此步驟時，用NaBr調整人體血漿至每毫升1.21克，並在50,000 rpm及4℃下離心18小時，底層部份(d>1.21克/毫升)施加至Sephadex® Phenyl-Sepharose 4B (Pharmacia)管柱，用0.15莫耳濃度NaCl/0.001莫耳濃度TrisHCl, pH 7.4清洗，然後用蒸餾水溶離，收集CETP-活性的溶離份，經由50毫莫耳濃度pH 4.5的醋酸鈉透析，並施加至CM- Sepharose® (Pharmacia)管柱，然後用線性梯度(0-1莫耳濃度NaCl)溶離，收集的CETP溶離份經由10毫莫耳濃度pH7.4的TrisHCl透析，然後經由層析法在

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（78）

Mono Q®管柱(Pharmacia)上進一步純化。

2. 獲得放射活性標示的HDL

將50毫升新鮮的人體EDTA血漿用NaBr調整至密度為1.12且在50,000 rpm及4℃下在Ty 65旋轉器中離心18小時，使用上層獲得冷的LDL，下層經由3x4升的PDB緩衝液(10毫莫耳濃度pH7.4的Tris/HCl、0.15毫莫耳濃度NaCl、1毫莫耳濃度EDTA、0.02%NaN_3)透析，每10毫升透析殘留體積中加入20微升3H膽固醇(Du Pont NET-725；1-μC/微升溶解在乙醇中)，並在37℃及氮氣壓下培養72小時。

然後用NaBr將沈澱物調整至密度為1.21，且在50,000 rpm及20℃下在Ty 65旋轉器中離心18小時，得到上層液並經由梯度離心法純化脂蛋白部份，在進行此步驟中，用NaBr將分離且經標示的脂蛋白部份調整至密度為1.26，每4毫升的此溶液填入離心管(SW 40旋轉器)並加入4毫升密度為1.21的溶液及4.5毫升密度為1.063的溶液(密度溶液得自PDB緩衝液及NaBr)，然後在38,000 rpm及20℃下在SW 40旋轉器中離心24小時，含標示的HDL且在密度為1.063及1.21之間的中間層經由3x100體積的PDB緩衝液在4℃下透析。

透析殘留物含放射活性標示的^{3}H-CE-HDL，將其調整至約$5x10^6$ cpm每毫升並供測試使用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（79）

3. 進行測試

為了測試CETP活性，測量從人體HD脂蛋白轉移至生物素化的LD脂蛋白的^{3}H膽固醇酯。

經由添加Streptavidin-SPA®球珠(Amersham)使反應停止，並直接在液體閃爍計數器中測量轉移的放射活性。

在測試組中，將10微升HDL-^{3}H膽固醇酯(≈50,000 cpm)在37℃下與10微升生物素-LDL (Amersham)在50毫莫耳濃度HEPES/0.15毫莫耳濃度NaCl/0.1%牛犢血清蛋白質/0.05% NaN_3, pH 7.4及10微升CETP (1毫克/毫升)與3微升待測試物質(溶解在10%DMSO/1%BSA)培養18小時，然後加入200微升SPA-Streptavidin球珠溶液(Amersham TRKQ 7005)，使混合物在攪拌下繼續培養1小時，隨後在閃爍計數器中測量，用10微升緩衝液、10微升4℃的CETP 及10微升37℃的CETP 之相對應培養作為對照組。

在使用37℃的CETP 之對照組中的轉移活性評估為100%的轉移，其中此轉移減低一半的物質濃度標示為IC_{50}值。

將公司自己飼養之Syrian金倉鼠在斷食24小時後麻醉(0.88毫克/公斤阿托品，0.80毫克/公斤Ketavet®皮下用藥，30秒後50毫克/公斤Nembutal腹膜內用藥)，然後暴露頸靜脈並插入導管，將測試物質溶解在適當的溶劑(原則上微Adalat 無效溶液:60克甘油、100毫升H_2O、及100毫升PEG-400)並經由插入至頸靜脈的PE 導管用藥，對照組的動物接受相同體積但不含任何測試物質之溶劑，然後將靜

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（80）

脈結紮並將傷口縫合，在不同的間隔-用藥測試物質後至多24小時-從後眼眶靜脈叢插入並抽取動物的血液(約250微升)，在4℃下培養過夜後完全凝固，在6000克下將血液離心10分鐘，此方法所得的血清中膽固醇及甘油三酯的含量，用改良的商業化供應酵素測試法測量(膽固醇酵素14366 Merck，甘油三酯14364 Merck)，以適當的方法用生理食鹽水將血清稀釋。將100毫升的血清稀釋液與100微升的測試物質在96洞的穿孔盤中混合並在室溫下培養10分鐘，用自動盤讀數器(SLT-Spectra)在492毫微米的波長下測定光學密度，樣品中所含的膽固醇/甘油三酯濃度用平行測量的標準曲線測定。

根據製造商的說明，用試劑混合物(Sigma 352-4 HDL膽固醇試劑)使含Apo B 的膽固醇沈澱後，進行測定HDL膽固醇的含量。

在嘗試測定口服功效時，將溶解在DMSO 及懸浮在0.5%甲基纖維素的測試物質經由咽管口服用藥至公司自己飼養之金倉鼠，對照組動物接受相同體積但不含任何測試物質的溶劑，停止供應動物食物並經由從後眼眶靜脈叢穿入而在不同的間隔抽血-物質用藥後至多24小時，根據上述方法進一步處理。

此新穎的活性化合物可與惰性無毒的藥學上可被接受之合適賦形劑或溶劑，用已知的方法轉化成習知的調配物，例如片劑、包衣片劑、丸劑、顆粒劑、氣旋膠、糖漿、乳液、懸浮液、及溶液，關於此點，存在於各情形下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（8/）

的此治療活性化合物濃度約0.5至90重量%，也就是說足夠達到所標示的劑量範圍之用量。

調配物的製備是例如經由使用溶劑及/或賦形劑將活性化合物散開，必要時可使用乳化劑及/或分散劑，例如在使用水作為稀釋劑的情形下，必要時可使用有機溶劑作為輔助溶劑。

以習知的方法進行用藥，以口服或不經腸道的方式較佳，尤其是經舌或靜脈注射。

在不經腸道使用的情形下，可使用含適當的液體賦形劑之活性化合物溶液。

一般而言，在靜脈用藥下經證明適宜用藥約0.001至1毫克/公斤的體重，以約0.01至0.5毫克/公斤較佳，使得到有效的結果，且在口服用藥下的劑量為約0.01至20毫克/公斤的體重，以約0.1至10毫克/公斤較佳。

除此之外，可能需要偏離上述的用量，由體重或用藥途徑的形式、藥物的個別特性、調配物本身的形式、及發生用藥的時間或間隔決定，據此，在某些情形下，可能在低於上述的最低劑量下就足夠處理，但是在其他情形下，必須超過上述的最高劑量，如果使用較高的劑量，建議將其分成每天數個間隔劑量使用。

I. 薄層層析之動相溶劑

A_1 = PE 98 : EE 2

A_2 = PE 95 : EE 5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（82）

A_3 = PE 9 : EE 1

A_4 = PE 85 : EE 15

A_5 = PE 8 : EE 2

A_6 = PE 75 : EE 25

A_7 = PE 7 : EE 3

A_8 = PE 65 : EE 35

A_9 = PE 6 : EE 4

A_{10} = PE 55 : EE 45

A_{11} = PE 1 : EE 1

A_{12} = 甲苯/醋酸乙酯　1/1

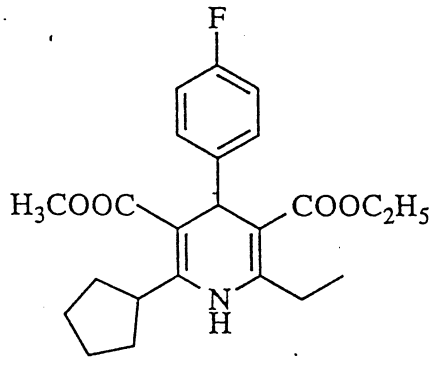
A_{13} = 甲苯/醋酸乙酯　8/2

A_{14} = 乙腈/水　9/1

PE = 石油醚；EE = 醋酸乙酯

實例I

1,4-二氫-2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3,5-二羧酸-3-甲酯-5-乙酯



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（P3）

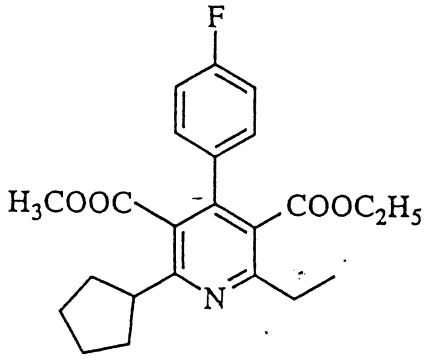
將6.2克(50毫莫耳)4-氟苯甲醛、8.5克(50毫莫耳)3-胺基環戊基丙-2-烯羧酸甲酯、及7.2克(50毫莫耳)4-甲基乙醯基醋酸乙酯在130℃及攪拌下加熱18小時，冷卻至室溫後，在矽膠上進行層析(200克矽膠，230-400篩目；直徑3.5公分，動相溶劑醋酸乙酯/石油醚1:9)。

產量:2.8克(14%理論值)

R_f(醋酸乙酯/石油醚2:8)=0.31

實例II

2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3,5-二羧酸-3-甲酯-5-乙酯



將2.8克(6.98毫莫耳)1,4-二氫-2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3,5-二羧酸-3-甲酯-5-乙酯溶解在100毫升無水二氯甲烷中，加入1.6克(6.98毫莫耳)2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯並醌(DDQ)後，使混合物在室溫下攪拌下1小時，然後經由矽藻土吸氣過濾並在真空下濃縮，在矽膠上層析殘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（84）

留物(100克矽膠，230-400篩目；直徑3.5公分，動相溶劑醋酸乙酯/石油醚5:95)。

產量:2.1克(75.4%理論值)

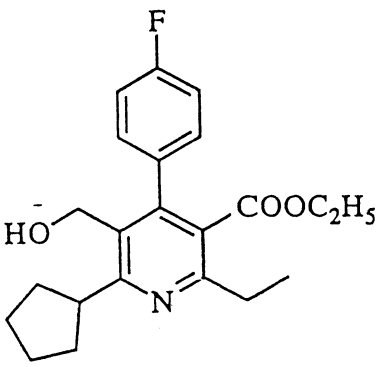
R_f(醋酸乙酯/石油醚1:9)=0.56

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0.95 (t, 3H); 1.32 (t, 3H); 1.6-2.1 (m, 8H); 2.83 (q, 2H); 3.14 (m, 1H); 3.53 (s, 3H); 4.02 (q, 2H); 7.0-7.3 (m, 4H) ppm。

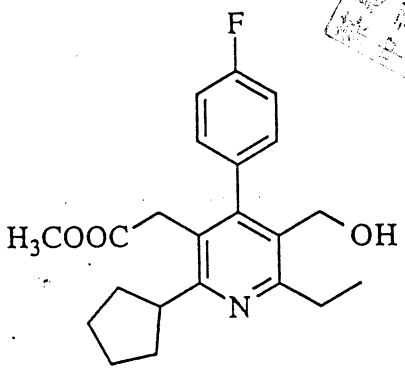
實例III 及實例IV

2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)-3-羥甲基吡啶-5-羧酸乙酯(實例III)及

2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶-3-羧酸乙酯(實例IV)



(III)



(IV)

在氫氣壓下，將2.1克(5.26毫莫耳)2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3,5-二羧酸-3-甲酯-5-乙酯溶解在50毫升無水甲苯中，將26.6毫升氫化二異丁基鋁(1莫耳濃度於甲苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（85）

中)逐滴添加至在-60℃的此溶液中，然後使混合物在-60℃下攪拌下15分鐘，然後將反應混合物冷卻至-30℃歷時18小時，加熱至0℃後加入50毫升的水，吸氣過濾所得的沈澱物並用50毫升醋酸乙酯清洗，用100毫升醋酸乙酯清洗水層，合併的有機層與150毫升飽和的氯化鈉溶液搖動，經由硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，在矽膠上層析殘留物(100克矽膠，230-400篩目；直徑3.5公分，動相溶劑醋酸乙酯/石油醚15:85)。

產量(實例III):0.263克(13.5%理論值)

R_f(醋酸乙酯/石油醚2:8)=0.42

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0.95 (t, 3H); 1.28 (t, 3H); 1.6-2.1 (m, 8H); 2.76 (q, 4H); 3.55 (m, 1H); 3.97 (q, 4H); 4.48 (d, 2H); 7.0-7.3 (m, 4H) ppm。

產量(實例IV):0.907克(48.3%理論值)

R_f(醋酸乙酯/石油醚2:8)=0.32

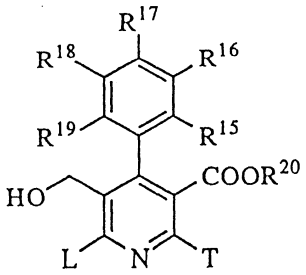
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=1.32 (t, 3H); 1.6-2.1 (m, 8H); 2.97 (t, 3H); 3.06 (m, 1H); 3.45 (s, 3H); 4.45 (d, 2H) ppm。

列在表I(B)中的化合物是根據類似於實例I-IV 的敘述製備:

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

表I(B)



實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf (溶劑)
V	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.51 (A5)
VI	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	CH_3	0.28 (A5)
VII	H	H	F	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	0.33 (A7)
VIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	環-C_3H_5	0.41 (A5)
IX	H	H	F	H	H	C_2H_5	環-C_3H_5	環-C_3H_5	0.44 (A5)
X	H	H	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.41 (A5)
XI	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	環-C_4H_7	0.45 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（87）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑）
XII	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	環 $-C_5H_9$	0.46 (A5)
XIII	H	H	F	H	H	CH_3	環 $-C_5H_9$	$CH(CH_3)2$	0.41 (A5)
XIV	H	CH_3	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$CH(CH_3)2$	0.26 (A3)
XV	CH_3	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$CH(CH_3)2$	0.48 (A5)
XVI	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	第二 $-C_4H_9$	0.58 (A5)
XVII	H	H	F	H	H	CH_3	第二 $-C_4H_9$	$CH(CH_3)2$	0.53 (A5)
XVIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$CH(OCH_3)2$	0.45 (A5)
XIX	H	H	F	H	H	C_2H_5	CH_2CH_3	$CH(CH_3)2$	0.49 (A5)
XX	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	CH_2CH_3	0.44 (A5)
XXI	H	H	OH	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$CH(CH_3)2$	0.21 (A7)
XXII	H	H	CH_3	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$CH(CH_3)2$	0.25 (A3)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 88 ）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	R_f（溶劑）
XXIII	H	H	F	H	H	CH_3	CH_3	環 $-C_3H_5$	0.43 (A7)
XXIV	H	H	F	H	H	CH_3	環 $-C_3H_5$	CH_3	0.36 (A7)
XXV	H	H	F	H	H	C_2H_5	噻吩-2-基	$CH(CH_3)2$	0.5 (A5)
XXVI	H	H	F	H	H	C_2H_5	C_6H_5	$CH(CH_3)2$	0.42 (A5)
XXVII	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	4-F-C_6H_4	0.49 (A5)
XXVIII	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.34 (A5)
XXIX	H	H	F	H	H	C_2H_5	呋喃-2-基	$CH(CH_3)2$	0.36 (A5)
XXX	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$C_6H_5CH_2CHCH_3$	0.42 (A5)
XXXI	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$CH(C_2H_5)2$	0.47 (A5)
XXXII	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$C_6H_5CHCH_3$	0.45 (A5)
XXXIII	H	H	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	環 $-C_3H_5$	0.37 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（89）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑）
XXXIV	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	n-C_3H_7	0.24 (A3)
XXXV	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	n-C_4H_9	0.27 (A3)
XXXVI	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$C_6H_5(CH_2)2$	0.4 (A5)
XXXVII	H	H	F	H	H	CH_3	4-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.52 (A7)
XXXVIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	2-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.34 (A5)
XXXIX	H	H	F	H	H	C_2H_5	吡咯啶-1-基	$CH(CH_3)2$	0.35 (A5)
XL	H	H	F	H	H	C_2H_5	六氫吡啶-1-基	$CH(CH_3)2$	0.47 (A5)
XLI	H	H	F	H	H	C_2H_5	環-C_6H_{11}	$CH(CH_3)2$	0.53 (A5)
XLII	H	H	F	H	H	C_2H_5	吡啶-4-基	$CH(CH_3)2$	0.38 (A11)
XLIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	吡啶-3-基	$CH(CH_3)2$	0.44 (A11)
XLIV	H	H	F	H	H	C_2H_5	3-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.30 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（90）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑）
XLV	H	H	F	H	H	C_2H_5	4-NO_2-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.38 (A5)
XLVI	H	H	F	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	C_6F_5	0.22 (A3)
XLVII	H	H	F	H	H	C_2H_5	2-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.44 (A5)
XLVIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.21 (A3)
XLIX	H	H	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	4-F-C_6H_4	0.37 (A3)
L	H	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.2 (A3)
LI	$C_6H_5CH_2O$	H	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	4-F-C_6H_4	0.27 (A4)
LII	$C_6H_5CH_2O$	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.18 (A4)
LIII	2-F-$C_6H_4CH_2O$	H	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.23 (A3)
LIV	4-F-$C_6H_4CH_2O$	H	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.21 (A4)
LV	4-Cl-$C_6H_4CH_2O$	H	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.12 (A4)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（91）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	R_f（溶劑））
LVI	H	2-F-$C_6H_4CH_2O$	H	H	H	C_2H_5	$CH(CH_3)2$	$CH(CH_3)2$	0.17 (A3)
LVII	H	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	CH_3	0.21 (A7)
LVIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	3-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.4 (A5)
LIX	H	H	F	H	H	CH_3	$CH(CH_3)2$	4-F-$C_6H_4CH_2$	0.19 (A3)
LX	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)2$	0.28 (A4)
LXI	H	H	F	H	H	CH_3	$CH(CH_3)2$	4-F-$C_6H_4CH_2$	0.23 (A4)
LXII	H	H	OCH_3	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.18 (A5)
LXIII	H	H	Cl	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.16 (A3)
LXIV	H	Cl	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.28 (A3)
LXV	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(C_2H_5)2$	0.32 (A4)
LXVI	H	Cl	Cl	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.29 (A4)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A7
B7

五、發明說明（92）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑））
LXVII	H	CF_3	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.44 (A5)
LXVIII	H	CH_3	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.34 (A5)
LXIX	H	H	CH_3	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.31 (A5)
LXX	H	Cl	H	Cl	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.22 (A5)
LXXI	F	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.22 (A5)
LXXII	H	OCH_3	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.25 (A5)
LXXIII	OCH_3	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.2 (A5)
LXXIV	Cl	Cl	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.14 (A4)
LXXV	H	CF_3	Cl	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.21 (A4)
LXXVI	H	CF_3	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.24 (A4)
LXXVII	H	Cl	CF_3	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.23 (A3)

~94~

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（93）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑））
LXXVIII	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.39 (A5)
LXXIX	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	環-C_3H_5	0.28 (A5)
LXXX	H	F	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.28 (A5)
LXXXI	H	H	CF_3	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.39 (A5)
LXXXII	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.3 (A5)
LXXXIII	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_3H_5	環-C_3H_5	0.3 (A5)
LXXXIV	Cl	Cl	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.36 (A7)
LXXXV	H	CF_3	F	H	H	CH_3	$CH(CH_3)2$	$CH(CH_3)2$	0.41 (A5)
LXXXVI	H	CF_3	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.25 (A5)
LXXXVII	CH_3	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.32 (A5)
LXXXVIII	Cl	H	H	H	H	CH_3	$CH(CH_3)2$	$CH(CH_3)2$	0.21 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（94）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑））
LXXXIX	Cl	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.13 (A5)
XC	Cl	H	H	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.35 (A7)
XCI	Cl	H	Cl	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.23 (A5)
XCII	Cl	H	Cl	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.31 (A5)
XCIII	H	H	F	H	H	CH_3	3-CF_3-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.31 (A5)
XCIV	H	H	F	H	H	CH_3	3-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.31 (A5)
XCV	H	H	F	H	H	CH_3	4-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.27 (A5)
XCVI	H	H	F	H	H	CH_3	2-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.27 (A5)
XCVII	H	H	F	H	H	CH_3	4-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.22 (A5)
XCVIII	H	H	F	H	H	CH_3	2-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.43 (A7)
XCIX	H	H	F	H	H	CH_3	3-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.25 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑）
C	H	H	F	H	H	C_2H_5	環-C_6H_{11}	4-F-C_6H_4	0.45 (A5)
CI	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	環-C_6H_{11}	0.33 (A5)
CII	H	H	F	H	H	C_2H_5	4-Cl-C_6H_4	環-C_5H_9	0.22 (A4)
CIII	H	H	F	H	H	CH_3	3-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.29 (A5)
CIV	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	環-C_4H_7	0.2 (A5)
CV	H	H	F	H	H	C_2H_5	環-C_7H_{13}	4-F-C_6H_4	0.4 (A5)
CVI	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	環-C_7H_{13}	0.3 (A5)
CVII	H	H	F	H	H	C_2H_5	呋喃-2-基	4-F-C_6H_4	0.32 (A6)
CVIII	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	呋喃-2-基	0.21 (A6)
CIX	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	（環-C_5H_9)CH_2	0.11 (A4)
CX	H	H	F	H	H	C_2H_5	（環-C_6H_{11})CH_2	4-F-C_6H_4	0.31 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明（96）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	R_f（溶劑））
CXI	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	（環 -C_6H_{11}）CH_2	0.21 (A5)
CXII	H	H	F	H	H	C_2H_5	CF_3	4-F-C_6H_4	0.26 (A5)
CXIII	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	4-CF_3-C_6H_4	0.30 (A4)
CXIV	H	H	F	H	H	C_2H_5	4-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.19 (A4)
CXV	H	H	F	H	H	C_2H_5	1-萘基	環-C_5H_9	0.21 (A4)
CXVI	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	3,5-$(CF_3)_2$-C_6H_3	0.25 (A3)
CXVII	H	H	F	H	H	C_2H_5	2-萘基	環-C_5H_9	0.23 (A3)
CXVIII	H	H	F	H	H	CH_3	3-CH_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.32 (A5)
CXIX	H	H	F	H	H	CH_3	2-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.2 (A5)
CXX	H	H	F	H	H	CH_3	環 -C_5H_9	2-CF_3-C_6H_4	0.17 (A5)
CXXI	H	H	F	H	H	C_2H_5	4-F-$C_6H_4CH_2$	環-C_5H_9	0.4 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（97）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	Rf（溶劑）1)
CXXII	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	4-F-$C_6H_4CH_2$	0.32 (A5)
CXXIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	0.28 (A5)
CXXIV	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	2,4-F_2-C_6H_3	0.32 (A5)
CXXV	H	H	F	H	H	C_2H_5	3,4-F_2-$C_6H_4CH_2$	環-C_5H_9	0.23 (A4)
CXXVI	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	環-C_5H_9	0.34 (A4)
CXXVII	H	H	F	H	H	C_2H_5	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-$C_6H_4CH_2$	0.4 (A7)
CXXVIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)2$	環-C_5H_9	0.36 (A5)
CXXIX	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)2$	0.34 (A5)
CXXX	H	H	F	H	H	C_2H_5	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)2$	0.35 (A5)
CXXXI	H	H	F	H	H	C_2H_5	C_2H_5	環-C_5H_9	0.41 (A5)
CXXXII	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	C_2H_5	0.32 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A7
B7

五、發明說明（98）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{20}	T	L	R_f（溶劑））
CXXXIII	H	H	F	H	H	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5	0.22 (A7)
CXXXIV	H	H	F	H	H	C_2H_5	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	環-C_5H_9	
CXXXV	H	H	F	H	H	CH_3	環-C_5H_9	4-F-$C_6H_4CH_2$	
CXXXVI	H	H	F	H	H	C_2H_5	（環-C_5H_9）$(CH_2)_2$	（環-C_5H_9）$(CH_2)_2$	
CXXXVII	H	H	F	H	H	C_2H_5	（環-C_5H_9）$(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	
CXXXVIII	H	H	F	H	H	CH_3	4-F-C_6H_4	（環-C_5H_9）$(CH_2)_2$	

~100~

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

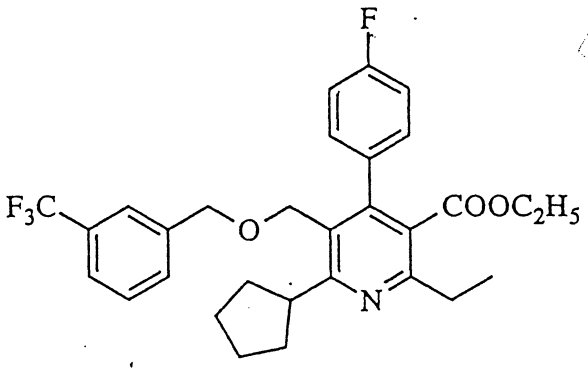
裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（99）

實例CXXXIX

2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)-3-(3-三氟甲基苄氧基甲基)-吡啶-5-羧酸乙酯



將186毫克(0.5毫莫耳)2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)-3-羥甲基吡啶-5-羧酸乙酯溶解在5毫升無水二甲基甲醯胺中，並在0℃及攪拌下逐滴添加至18毫克(0.5毫莫耳)氫化鈉(80%)在5毫升無水二甲基甲醯胺的懸浮液中且隨後攪拌30分鐘，然後加入143毫克(0.6毫莫耳)三氟甲基苄基溴溶解在3毫升二甲基甲醯胺的溶液，使混合物在室溫下攪拌18小時，加入25毫升的水後，每次用50毫升的醋酸乙酯萃取兩次，合併的醋酸乙酯相與10毫升飽和的氯化鈉溶液搖動，經由硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，在矽膠上層析殘留物(100克矽膠，230-400篩目；直徑3.5公分，動相溶劑醋酸乙酯/石油醚1:9)。

產量:0.246克(93.1%理論值)

R_f(醋酸乙酯/石油醚1:9)=0.35

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

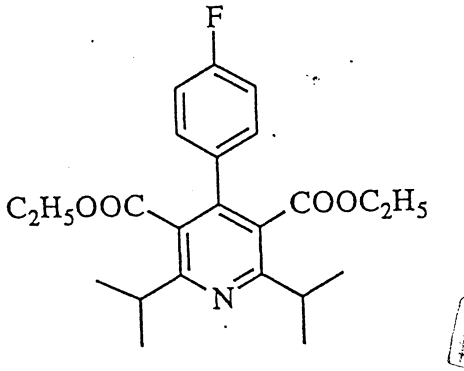
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（100）

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0.95 (t, 3H); 1.32 (t, 3H); 1.6-2.1 (m, 8H); 2.78 (q, 4H); 3.44 (m, 1H); 3.95 (q, 4H); 4.28 (s, 2H); 4.42 (s, 2H); 7.0-7.6 (m, 8H) ppm。

實例CXL

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯



將3.8克(16.4毫莫耳)2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯並醌添加至6.6克(16.4毫莫耳)1,4-二氫-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯在200毫升分析級二氯甲烷中的溶液，然後使混合物在室溫下攪拌1小時，經由矽藻土吸氣過濾，每次用100毫升水萃取二氯甲烷相三次並經由硫酸鎂乾燥，在真空下濃縮後，在矽膠上層析殘留物(100克矽膠，70-230篩目；直徑3.5公分，醋酸乙酯/石油醚1:9)。

產量:5.8克(87.9%理論值)

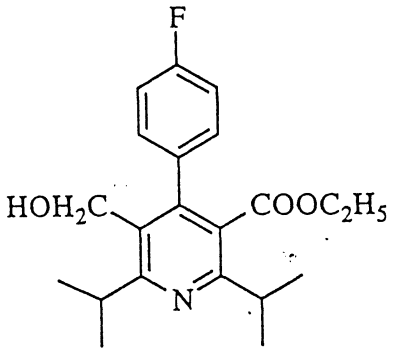
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0.98 (t, 6H); 1.41 (d, 12H); 3.1 (m, 2H); 4.11 (q, 4H); 7.04 (m, 2H); 7.25 (m, 2H) ppm。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（101）

實例CXLI

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-吡啶-3,5-羧酸乙酯



在氮氣壓下，將21毫克(80.5毫莫耳)雙(2-甲氧基乙氧基)二氫鋁酸鈉在甲苯中的3.5莫耳濃度溶液添加至9.2克(23毫莫耳)實例CXL 化合物在100毫升無水四氫呋喃的-10℃至-5℃溶液，使混合物在室溫下攪拌5小時，冷卻至0℃後，小心逐滴加入100毫升的水，每次用100毫升醋酸乙酯萃取三次，合併的有機相用飽和的氯化鈉溶液清洗，經由硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮，在矽膠上層析殘留物(200克矽膠，70-230篩目；直徑4.5公分，醋酸乙酯/石油醚3:7)。

產量:7.2克(87.2%理論值)

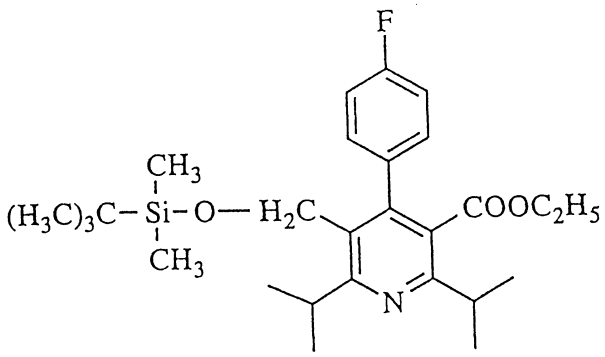
^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=0.95 (t, 3H); 1.31 (m, 12H); 3.05 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.95 (q, 2H); 4.93 (d, 2H); 7.05-7.31 (m, 4H) ppm。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (102)

實例CXLII

5-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)吡啶-3-羧酸乙酯



將2.1克(13.8毫莫耳)第三丁基二甲基矽烷基氯、1.8克(27.5毫莫耳)咪唑、及0.05克4-二甲胺基吡啶添加至4.5克(12.5毫莫耳)實例CXLI化合物在50毫升二甲基甲醯胺的室溫下溶液，使混合物在室溫下攪拌過夜，加入200毫升的水，用1當量濃度氫氯酸將混合物調整至pH為3，每次用100毫升乙醚萃取混合物三次，合併的有機相用飽和的氯化鈉溶液清洗一次，經由硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮，在矽膠上層析殘留物(150克矽膠，70-230篩目；直徑4公分，醋酸乙酯/石油醚1:9)。

產量:4.2克(73.7%理論值)

$R_f = 0.75$ (A_3)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

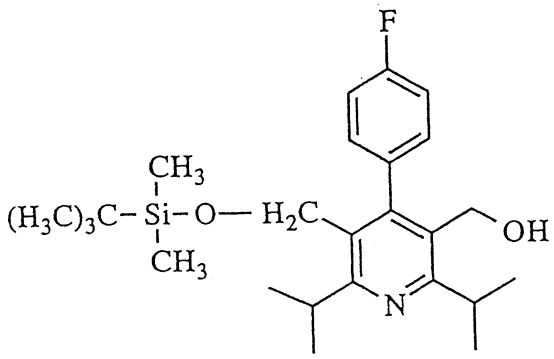
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（103）

實例CXLIII

3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶



在氫氣壓下，將76.0毫升(0.266毫莫耳；3.6當量)雙(2-甲氧基乙氧基)二氫鋁酸鈉(Red-A1)在甲苯中的3.5莫耳濃度溶液緩慢添加至35.0克(0.0783毫莫耳)實例CXLII化合物在500毫升分析級THF的室溫下溶液，然後進行攪拌3小時，在冰冷卻下使反應溶液與50毫升20%酒石酸鉀鈉溶液混合並用200毫升醋酸乙酯萃取，有機相用飽和的氯化鈉溶液清洗一次，經由硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，在矽膠60上用甲苯/醋酸乙酯(8:2)層析殘留物。

產量:30.2克(94.7%理論值)

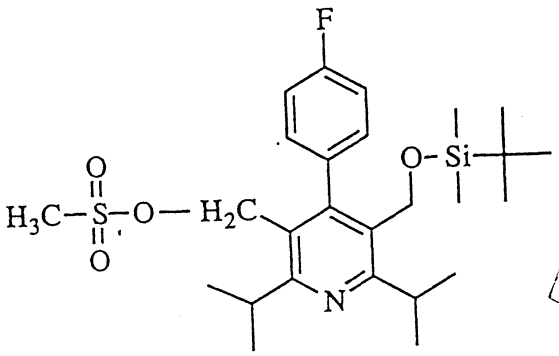
R_f = 0.71 (甲苯/醋酸乙酯8:2)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (104)

實例CXLIV

3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-甲磺醯氧基甲基吡啶



將16.94克(39.24毫莫耳)3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶溶解在220克分析級CH_2Cl_2中，冷卻至-60℃並逐滴與11.0毫升(78.48毫莫耳；2當量)三乙胺級6.1毫升(78.48毫莫耳；2當量)甲磺醯基氯在氮氣壓及攪拌下混合，在-60℃至-20℃下攪拌1小時並在0℃下攪拌30分鐘，用冷的$NaHCO_3$溶液清洗反應溶液，經由硫酸鈉乾燥並在高真空下乾燥60分鐘，然後儲存在-20℃。

產量:19.8克(99%理論值)

R_f = 0.77 (甲苯/醋酸乙酯8:2)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

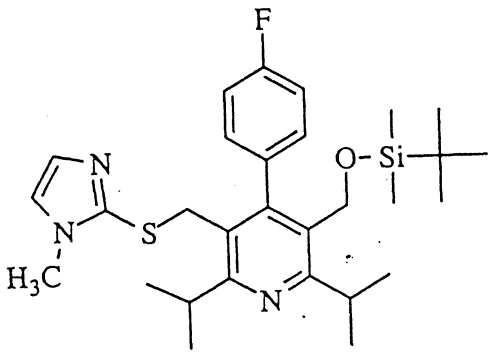
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（105）

實例CXLV

3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(1-甲基咪唑-2-硫甲基)吡啶



將1.0克(1.96毫莫耳)3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-甲磺醯氧基吡啶放在15毫升分析級DMF中，加入0.256克(2.25毫莫耳；1.15當量)2-巯基-1-甲基咪唑及0.41毫升(2.35毫莫耳；1.2當量)N,N-二異丙基胺，使混合物在60℃下攪拌過夜，加入80毫升醋酸乙酯，依序用飽和的$NaHCO_3$溶液、1當量濃度H_2SO_4、及飽和的NaCl 溶液清洗，有機相經由硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮。

產量:0.93克(89.8%理論值)

R_f = 0.35 (甲苯/醋酸乙酯8:2)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

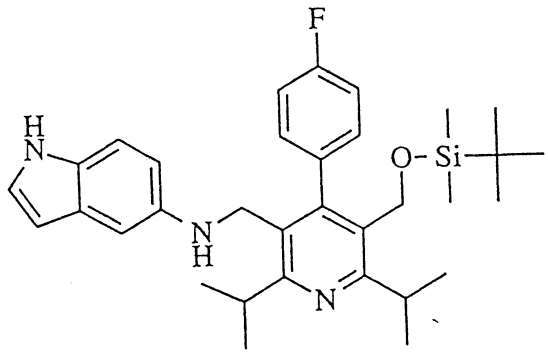
裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (106)

實例CXLVI

3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(吲哚基-5-胺基甲基)吡啶



類似於實例CXLII 的敘述，使2.0克(3.92毫莫耳)3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-甲磺醯氧基甲基吡啶在20毫升分析級DMF 及氮氣壓下與0.674克(5.1毫莫耳；1.3當量)5-胺基吲哚及0.82毫升(4.71毫莫耳)N,N-二異丙基乙基胺反應。

產量:2.05克(95.8%理論值)

R_f = 0.75 (甲苯/醋酸乙酯8:2)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

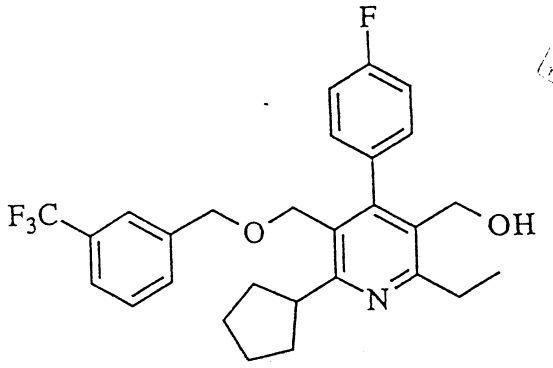
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (107)

製備實例

實例1

2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-3-(3-三氟甲基苄氧基甲基)吡啶



使30毫克(0.8毫莫耳)氫化鋁鋰在10毫升無水四氫呋喃的懸浮液在氬氣壓下加熱，然後加入212毫克(0.4毫莫耳)2-環戊基-6-乙基-4-(4-氟苯基)-3-(3-三氟甲基苄氧基甲基)吡啶-5-羧酸乙酯溶解在10毫升無水四氫呋喃的溶液，使混合物迴流1小時，冷卻至室溫後，加入10毫升10%氫氧化鉀溶液，吸氣過濾所得的沈澱物，用10毫升醋酸乙酯煮沸數次，合併的母液用硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮並經由矽膠層析(動相溶劑醋酸乙酯/石油醚2:8)。

產量:149毫克(76.5%理論值)

R_f (醋酸乙酯/石油醚2:8)=0.08

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ=1.32 (t, 3H); 1.6-2.1 (m, 8H); 2.95 (q, 4H); 3.41 (m, 1H); 4.16 (s, 2H); 4.38 (s, 2H); 7.0-7.6 (m,

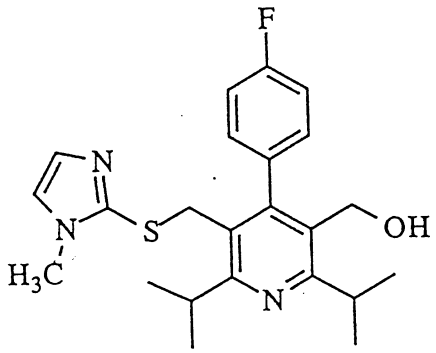
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（108）

8H) ppm。

實例2

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(1-甲基咪唑-2-硫甲基)-3-羥甲基吡啶



將10毫升3當量濃度氫氯酸添加至0.5克(0.947毫莫耳)實例CXLII化合物溶解在10毫升甲醇的溶液中，使混合物在室溫下攪拌3小時，在真空下將混合物濃縮，覆蓋醋酸乙酯層，用飽和的$NaHCO_3$溶液調整pH至8.0，並將有機相分離，再度用醋酸乙酯萃取水相，合併的有機相用鹽水清洗，經由硫酸鈉乾燥並濃縮。

產量:230毫克(58.7%理論值)

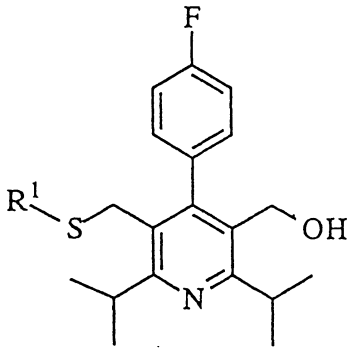
R_f=0.76(甲苯/醋酸乙酯1:1)

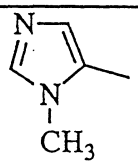
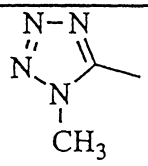
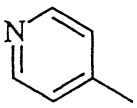
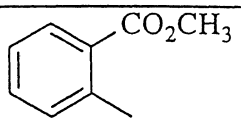
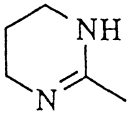
列在表1(B)至5(B)中的化合物是用類似於實例1及2的步驟製備:

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（109）

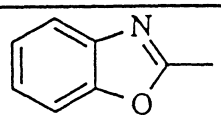
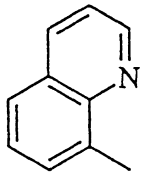
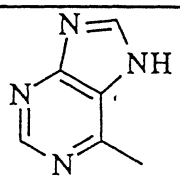
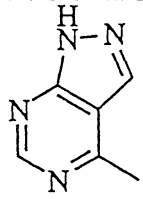
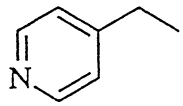
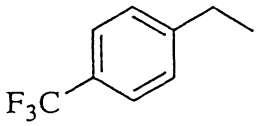
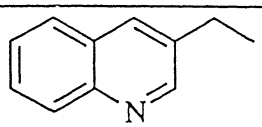
表1(B):



實例編號	R^1	Rf （溶劑）
3		0.56 (A12)
4		0.42 (A13)
5		0.12 (A13)
6		0.62 (A13)
7		0.42 (A14)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（110）

實例編號	R^1	Rf (溶劑)
8		0.54 (A13)
9		0.59 (A13)
10		0.23 (A12)
11		0.54 (A12)
12		0.5 (A12)
13		0.68 (A13)
14		0.71 (A13)

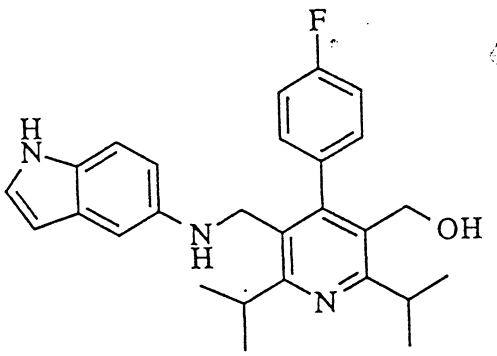
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（111）

實例15

2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(吲哚基-5-胺基甲基)-3-羥甲基吡啶



類似於實例2，將2.3克(4.21毫莫耳)實例CXLIII 化合物在3當量濃度氫氯酸存在下在甲醇中透析。

產量:720毫克(39.6%理論值)

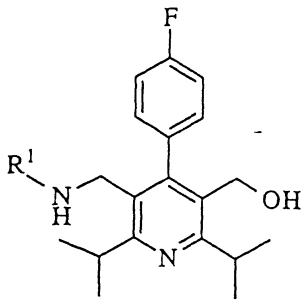
R_f=0.48(A_{13})

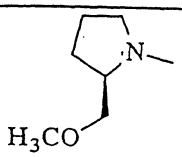
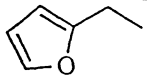
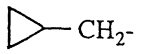
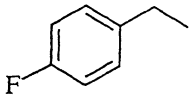
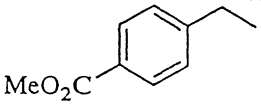
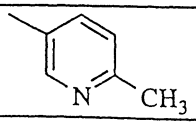
列在表2(B)中的化合物是根據這些敘述製備:

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（112）

表2(B):



實例編號	R^1	R_f (溶劑)
16		0.46 (A13)
17		0.33 (A13)
18		0.86 (A13)
19		0.48 (A13)
20		0.35 (A13)
21		0.39 (A13)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

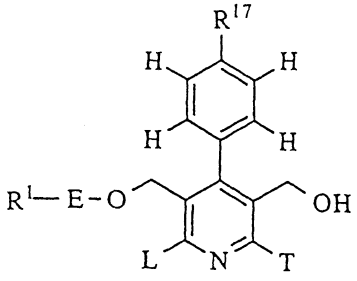
裝

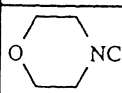
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（113）

表3(B):



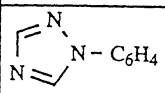
實例	R^{17}	R^1-E	T	L	Rf (溶劑)
22	F	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.43 (A5)
23	F	4-CF_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.40 (A5)
24	F	3-CF_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.47 (A5)
25	F	2-CF_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.41 (A5)
26	F	4-F-$C_6H_4(CH_2)_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.17 (A3)
27	H	2-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.38 (A5)
28	F	2-F-$C_6H_4(CH_2)_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.16 (A3)
29	F	4-CF_3-$C_6H_4CHCH_3$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.17 (A3)
30	F	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.49 (A5)
31	F	3-CF_3-$C_6H_4CHCH_3$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.47 (A5)
32	F		$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A11)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

蔡清利中醫代理師
蔡清利中醫代理師

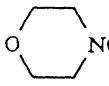
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (114)

實例	R^{17}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
33	F	(4-吡啶基)CH_2	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.16 (A9)
34	F	(3-吡啶基)CH_2	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A9)
35	F	(2-吡啶基)CH_2	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.38 (A9)
36	F	4-Ph-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.24 (A4)
37	F	3-Ph-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.27 (A4)
38	F	2-Ph-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.26 (A4)
39	F	4-F-$C_6H_4(CH_2)_3$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.14 (A3)
40	F		$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.13 (A9)
41	F	(1-萘基)CH_2	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.14 (A3)
42	F	2-萘基$(CH_2)_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A3)
43	F	1-萘基$(CH_2)_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A3)
44	F	C_6H_5	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.54 (A5)
45	F	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.42 (A5)
46	F	4-CF_3-C_6H_4	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.40 (A5)
47	F	3-CF_3-C_6H_4	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.45 (A5)
48	F	2-CF_3-C_6H_4	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.33 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (115)

實例	R^{17}	R^1-E	T	L	Rf (溶劑)
49	F	4-F-$C_6H_4(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A3)
50	H	2-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.41 (A5)
51	F	2-F-$C_6H_4(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.14 (A3)
52	F	4-CF_3-$C_6H_4CHCH_3$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.11 (A3)
53	F	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.43 (A5)
54	F	3-CF_3-$C_6H_4CHCH_3$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.42 (A5)
55	F		4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.48 (A9)
56	F	(2-吡啶基)CH_2	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A9)
57	F	(3-吡啶基)CH_2	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.19 (A9)
58	F	4-F-$C_6H_4(CH_2)_3$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.33 (A5)
59	F	(4-吡啶基)CH_2	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A11)
60	F	2-Ph-C_6H_4	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.38 (A5)
61	F	3-Ph-C_6H_4	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.32 (A5)
62	F	4-Ph-C_6H_4	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.33 (A5)
63	F	2-萘基 (CH_2)	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.33 (A5)
64	F	1-萘基 (CH_2)	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.32 (A5)

專利代理人

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (116)

實例	R^{17}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
65	F	2-萘基$(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.34 (A5)
66	F	1-萘基$(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.34 (A3)
67	F	4-CF_3O-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.31 (A5)
68	F	3-CF_3O-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.34 (A5)
69	F	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_3$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.16 (A4)
70	F	4-CF_3O-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.35 (A5)
71	F	3-CF_3O-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.33 (A5)
72	F	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_3$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.28 (A4)
73	F	4-F-$C_6H_4O(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.67 (A7)
74	F	3-CF_3-C_6H_4	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.46 (A5)
75	F	4-CF_3-C_6H_4	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.42 (A5)
76	F	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.42 (A5)
77	F	3-CF_3O-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.33 (A5)
78	F	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.20 (A7)

專利代理人

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (118)

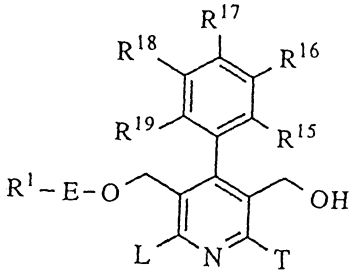
實例	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
91	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	CF_3	0.24 (A5)
92	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	CF_3	0.25 (A5)
93	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2,4-F_2-C_6H_3	環 -C_5H_9	0.18 (A4)
94	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2,4-F_2-C_6H_3	環 -C_5H_9	0.22 (A4)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

表5(B):



實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
95	H	H	F	H	H	$C_6H_5CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.41 (A3)
96	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A3)
97	H	H	F	H	H	3-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.17 (A3)
98	H	H	F	H	H	2-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.21 (A3)
99	H	H	F	H	H	4-(苯並噻唑-2-基)-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.09 (A3)
100	H	H	F	H	H	4-CF_3O-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A3)
101	H	H	F	H	H	2-萘基-CH_2	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A3)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

裝

五、發明說明（/20）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f（溶劑）
102	H	H	F	H	H	4-[(4-甲苯基)SO_2]-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.13 (A4)
103	H	H	F	H	H	4-Cl-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.23 (A4)
104	H	H	F	H	H	4-CH_3O-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.17 (A3)
105	H	H	F	H	H	3-CH_3O-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.27 (A3)
106	H	H	F	H	H	3,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A3)
107	H	H	F	H	H	2,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A3)
108	H	H	F	H	H	2-CH_3-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.30 (A3)
109	H	H	F	H	H	3-CH_3-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.68 (A5)
110	H	H	F	H	H	4-CH_3-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.61 (A5)
111	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CHCH_3$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.21 (A3)
112	H	H	F	H	H	2,6-$(CH_3)_2$-4-(t-C_4H_9)-$C_6H_2CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A3)

~122~

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (17)

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
113	H	H	F	H	H	4-(i-C_3H_7)-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.22 (A3)
114	H	H	F	H	H	2,4,6-(i-C_3H_7)3-$C_6H_2CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.36 (A3)
115	H	H	F	H	H	3-(C_6H_5O)-5-CH_3-$C_6H_3CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A3)
116	H	H	F	H	H	2,4-Cl_2-$C_6H_3CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.24 (A3)
117	H	H	F	H	H	3-CF_3-4-Cl-$C_6H_3CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.19 (A3)
118	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.13 (A3)
119	H	H	F	H	H	$C_6H_5CH_2$	$CH(CH_3)_2$	CH_3	0.11 (A3)
120	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	CH_3	0.29 (A5)
121	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	CH_3	0.13 (A11)
122	H	H	F	H	H	$C_6H_5CH_2$	CH_3	環-C_3H_5	0.14 (A3)
123	H	H	F	H	H	$C_6H_5CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.53 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	Rf（溶劑）
124	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.47 (A5)
125	H	H	F	H	H	$C_6H_5CH_2$	$CH(CH_3)_2$	環-C_5H_9	0.57 (A5)
126	H	H	F	H	H	$C_6H_5CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.23 (A3)
127	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	0.43 (A5)
128	H	H	F	H	H	3-F-$C_6H_4CH_2$	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	0.13 (A3)
129	H	H	F	H	H	2-F-$C_6H_4CH_2$	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	0.16 (A3)
130	H	H	F	H	H	4-(苯並噻唑-2-基) -$C_6H_4CH_2$	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	0.33 (A5)
131	H	H	F	H	H	2-萘基-CH_2	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	0.31 (A4)
132	H	H	F	H	H	4-CF_3O-$C_6H_4CH_2$	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	0.31 (A4)
133	H	H	F	H	H	4-[(4-甲苯基)SO_2]-$C_6H_4CH_2$	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A5)
134	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	4-F-C_6H_4	0.46 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明（ハ）

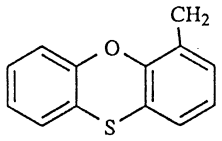
實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
135	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.57 (A5)
136	H	H	F	H	H	4-Cl-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.21 (A3)
137	H	H	F	H	H	4-(*i*-C_3H_7)-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A3)
138	H	H	F	H	H	3-(2-F-C_6H_4O)-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.44 (A5)
139	H	H	F	H	H	3-(4-F-C_6H_4O)-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.41 (A5)
140	H	H	F	H	H	3,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.17 (A3)
141	H	H	F	H	H	2,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.18 (A3)
142	H	H	F	H	H	2-CH_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.09 (A2)
143	H	H	F	H	H	3-CH_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.22 (A3)
144	H	H	F	H	H	4-CH_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.23 (A3)
145	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.12 (A3)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
裝

五、發明說明（ノンム）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	Rf (溶劑)
146	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CHCH_3$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.28 (A3)
147	H	H	F	H	H	2,4-Cl_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.23 (A3)
148	H	H	F	H	H	3-CF_3-4-Cl-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.16 (A3)
149	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.48 (A5)
150	H	H	F	H	H	2-Cl-4-CF_3-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.35 (A4)
151	H	H	F	H	H	3-[4-(C_6H_5)-C_6H_4O]$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.19 (A5)
152	H	H	F	H	H	2-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.42 (A5)
153	H	H	F	H	H	3-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.46 (A5)
154	H	H	F	H	H	3-(C_6H_5O)-5-CH_3-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.46 (A5)
155	H	H	F	H	H		4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.42 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

五、發明說明（125）

例實	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f（溶劑）
156	H	H	F	H	H	3,5-$(CF_3)_2$-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.28 (A5)
157	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	2-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.36 (A5)
158	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	吡咯啶-1-基	$CH(CH_3)_2$	0.14 (A3)
159	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	環-C_6H_{11}	$CH(CH_3)_2$	0.58 (A5)
160	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	環-C_6H_{11}	$CH(CH_3)_2$	0.53 (A5)
161	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	2-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A3)
162	H	H	F	H	H	3-CH_3-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.19 (A3)
163	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.28 (A3)
164	H	H	F	H	H	3,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.18 (A3)
165	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A3)
166	H	H	F	H	H	4-Cl-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A3)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

五、發明說明（126）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f（溶劑）
167	H	H	F	H	H	2-CH_3-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.49 (A5)
168	H	H	F	H	H	4-CH_3-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.51 (A5)
169	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.29 (A4)
170	H	H	F	H	H	2,4-Cl_2-$C_6H_3CH_2$	4-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.19 (A3)
171	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)2$	4-F-C_6H_4	0.36 (A5)
172	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.42 (A5)
173	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.30 (A4)
174	H	H	F	H	H	3,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.09 (A3)
175	H	H	F	H	H	2,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.13 (A3)
176	H	H	F	H	H	2,4-Cl_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.13 (A3)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ｘｘ7）

表5(B): (續)

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^{1}-E	T	L	R_f (溶劑)
177	$C_6H_5CH_2O$	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	4-F-C_6H_4	0.08 (A3)
178	$C_6H_5CH_2O$	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.11 (A3)
179	2-F-$C_6H_4CH_2O$	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.11 (A3)
180	4-F-$C_6H_4CH_2O$	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.17 (A3)
181	4-Cl-$C_6H_4CH_2O$	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.11 (A3)
182	H	2-F-$C_6H_4CH_2O$	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.17 (A3)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

表5(B): (續)

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
183	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	CH_3	0.10 (A5)
184	H	H	F	H	H	3,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	CH_3	0.31 (A7)
185	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	CH_3	0.28 (A7)
186	H	H	F	H	H	3,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	3-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.73 (A7)
187	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	3-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.62 (A5)
188	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	4-F-$C_6H_4(CH_2)_2$	0.31 (A5)
189	H	H	F	H	H	3,4-F_2-$C_6H_3CH_2$	$CH(CH_3)_2$	4-F-$C_6H_4(CH_2)_2$	0.37 (A5)
190	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	0.22 (A3)
191	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	4-F-$C_6H_4CH_2$	0.19 (A3)
192	H	H	OCH_3	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.45 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明（129）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	Rf（溶劑）
193	H	H	Cl	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.65 (A5)
194	H	H	Cl	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.09 (A3)
195	H	Cl	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A3)
196	H	Cl	H	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.29 (A5)
197	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(C_2H_5)_2$	0.29 (A3)
198	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(C_2H_5)_2$	0.56 (A5)
199	H	Cl	Cl	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.19 (A3)
200	H	CF_3	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.44 (A5)
201	H	CH_3	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.51 (A5)
202	H	CH_3	H	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.08 (A3)
203	H	H	CH_3	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.55 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明（ノヨo）

例實	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f（溶劑）
204	H	Cl	H	Cl	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.37 (A3)
205	H	OCH_3	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.37 (A5)
206	OCH_3	H	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.32 (A5)
207	Cl	Cl	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.19 (A5)
208	H	CF_3	Cl	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.43 (A5)
209	H	CF_3	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.44 (A5)
210	H	Cl	CF_3	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)2$	0.54 (A5)
211	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.31 (A5)
212	H	H	F	H	H	3,5-$(CF_3)_2$-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.37 (A5)
213	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.23 (A4)
214	H	H	F	H	H	2,4-Cl_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.49 (A5)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ノ2ノ）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
215	H	H	F	H	H	3-CF_3-4-Cl-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_5H_9	0.47 (A5)
216	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_3H_5	0.34 (A5)
217	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_3H_5	0.14 (A4)
218	H	H	F	H	H	2,4-Cl_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_3H_5	0.49 (A5)
219	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.38 (A5)
220	H	H	CF_3	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.42 (A5)
221	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.33 (A5)
222	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.24 (A5)
223	Cl	Cl	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.42 (A5)
224	Cl	H	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.33 (A5)
225	Cl	H	H	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.18 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明（133）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f（溶劑）
226	Cl	H	Cl	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.50 (A5)
227	Cl	H	Cl	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	4-F-C_6H_4	0.34 (A5)
228	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.46 (A5)
229	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.47 (A5)
230	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	3-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A4)
231	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.22 (A4)
232	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.32 (A4)
233	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-CH_3-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.25 (A4)
234	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.20 (A5)
235	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	2-Cl-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.21 (A5)
236	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.26 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明（/33）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	Rf (溶劑)
237	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.27 (A5)
238	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.18 (A5)
239	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	2-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.21 (A5)
240	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.14 (A4)
241	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	3-CH_3O-C_6H_4	$CH(CH_3)_2$	0.15 (A4)
242	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	環-C_6H_{11}	4-F-C_6H_4	0.40 (A5)
243	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	環-C_6H_{11}	4-F-C_6H_4	0.45 (A5)
244	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_6H_{11}	0.37 (A5)
245	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_6H_{11}	0.43 (A5)
246	H	H	F	H	H	3-CF_3-4-Cl-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_6H_{11}	0.29 (A5)
247	H	H	F	H	H	2,4-Cl_2-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_6H_{11}	0.35 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明（134）

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	Rf (溶劑)
248	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-Cl-C_6H_4	環-C_5H_9	0.56 (A5)
249	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.44 (A5)
250	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.41 (A5)
251	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_4H_7	0.36 (A5)
252	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_4H_7	0.38 (A5)
253	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	環-C_7H_{13}	4-F-C_6H_4	0.35 (A5)
254	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	環-C_7H_{13}	4-F-C_6H_4	0.33 (A5)
255	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_7H_{13}	0.39 (A5)
256	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	環-C_7H_{13}	0.44 (A5)
257	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	呋喃-2-基	4-F-C_6H_4	0.13 (A5)
258	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	呋喃-2-基	0.18 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
259	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	(環-C_5H_9)CH_2	0.25 (A5)
260	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	(環-C_5H_9)CH_2	0.23 (A5)
261	H	H	F	H	H	3,5-$(CF_3)_2$-$C_6H_3CH_2$	4-F-C_6H_4	(環-C_5H_9)CH_2	0.27 (A5)
262	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	(環-C_6H_{11})CH_2	0.24 (A5)
263	H	H	F	H	H	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-C_6H_4	(環-C_6H_{11})CH_2	0.25 (A5)
264	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.40 (A5)
265	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.30 (A4)
266	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	1-萘基	環-C_5H_9	0.24 (A5)
267	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	1-萘基	環-C_5H_9	0.14 (A4)
268	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2-萘基	環-C_5H_9	0.32 (A5)
269	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2-萘基	環-C_5H_9	0.23 (A4)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	Rf (溶劑)
270	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CH_3-C_6H_4	環 -C_5H_9	0.22 (A4)
271	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CH_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.21 (A4)
272	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.13 (A5)
273	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	2-CF_3-C_6H_4	環-C_5H_9	0.18 (A5)
274	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-$C_6H_4CH_2$	環-C_5H_9	0.24 (A5)
275	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	4-F-$C_6H_4CH_2$	環-C_5H_9	0.26 (A5)
276	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3,4-F_2-C_6H_3	環 -C_5H_9	0.29 (A4)
277	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3,4-F_2-C_6H_3	環-C_5H_9	0.30 (A4)
278	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	環-C_5H_9	環-C_5H_9	0.23 (A3)
279	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	環-C_5H_9	環-C_5H_9	0.27 (A3)
280	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	環-C_5H_9	0.35 (A5)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 裝

五、發明說明 (137)

實例	R^{15}	R^{16}	R^{17}	R^{18}	R^{19}	R^1-E	T	L	Rf (溶劑)
281	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	環 -C_5H_9	0.33 (A5)
282	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	0.20 (A7)
283	H	H	F	H	H	4-CF_3-$C_6H_4CH_2$	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	3-CF_3-$C_6H_4(CH_2)_2$	0.20 (A7)
284	H	H	F	H	H	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	C_2H_5	環 -C_5H_9	0.36 (A6)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（138）

關於通式(IC)化合物之詳細敘述

在上述結構式(IC)中，下列名詞具有所述之定義:

名詞烷基係指含所指定碳原子數之直鏈或枝鏈烷基，此類烷基的實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、及異己基。

名詞環烷基係指環的形式且含所指定碳原子數之烷基，其實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

名詞烷氧基係指其中烷基部份為直鏈或枝鏈且含所指定碳原子數之基團，此類烷氧基的實例為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基、及異己氧基。

名詞烷醯基係指式-C(O)-烷基的基團其中烷基含所指定的碳原子數，實例包括:乙醯基、丙醯基及丁醯基。

名詞烷醯氧基係指式-OC(O)-烷基的基團其中烷基含所指定的碳原子數，實例包括-$OC(O)CH_3$、-$OC(O)C_2H_5$及-$OC(O)C_3H_7$。

名詞烷氧羰基係指式-C(O)O-烷基的基團其中烷基含所指定的碳原子數，實例包括-$C(O)OCH_3$、-$C(O)OC_2H_5$及-$C(O)OC_3H_7$。

名詞環烷基-烷基係指其中烷基含環烷基取代基的基團，且環烷基及烷基部份各含所指定的碳原子數，實例包括-C_2H_4-C_5H_9。

名詞萘基-烷基係指其中烷基含萘基取代基的基團，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (139)

且烷基部份含所指定的碳原子數，實例包括-C_2H_4-$C_{10}H_7$。

名詞吡啶基-烷基係指其中烷基含吡啶基取代基的基團，且烷基部份含所指定的碳原子數，實例包括-C_2H_4-吡啶基。

名詞烯基係指含所指定碳原子數且含一個碳-碳雙鍵之直鏈或枝鏈基團，實例包括:乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基及戊烯-1-基。

名詞炔基係指含所指定碳原子數且含一個碳-碳參鍵之直鏈或枝鏈基團，實例包括:乙炔基、丙炔-1-基及丁炔-1-基。

名詞鹵素係指鹵素原子氟、氯、溴及碘。

名詞"經取代"係由通式(IC)的上述討論中，不同經取代的基團所揭示之取代基實例隱含地定義，這些列舉的取代基實例並不能視為其限制範圍，熟悉此項技藝者將了解也可以使用其他類似的取代基。

某些上述定義的名詞可在本文所使用的化學式中出現一次以上，且在此情形下，各名詞將彼此獨立地定義。

組成通式(IC)化合物的較佳及最佳基團為:

X較宜代表CR^8。

當X為CR^8時，R^8較宜為氫、鹵素、三氟甲基或(C_1-C_{10})-烷基，R^8最宜為氫。

R^{1a}及R^{1b}較宜彼此獨立地為三氟甲基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_3-C_7)-環烷基、或(C_3-C_7)-環烯基，R^{1a}及R^{1b}

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（140）

最宜彼此獨立地為(C_1-C_6)-烷基或(C_2-C_6)-烯基。

R^2較宜為(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基或經取代之(C_2-C_{10})-烯基，在經取代之烷基及經取代之烯基R^2基團上的取代基較宜為1至3個鹵素、苯基、經取代之苯基、$-C(O)NR^4R^5$、或$-S(O)_mR^7$，其中m為0、1或2，最適宜的取代基為鹵素或$-S(O)_mR^7$其中m=0。

R^4及R^5基團較宜彼此獨立地為氫、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-烯基、(C_3-C_7)-環烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)烷基，R^4及R^5基團最宜彼此獨立地為氫、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_7)-環烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基或經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基。

當R^4及R^5一起結合形成$-(CH_2)_rA(CH_2)_s-$時，在此鍵結中的下標r及s較宜彼此獨立地為1至3，且A為CHR^6、NR^6、O或$S(O)_n$其中n為0、1或2，且R^6為氫、(C_1-C_6)-烷基、苯基、或苯基-(C_1-C_6)-烷基。

R^7較宜為(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、吡啶基、經取代之吡啶基、吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之吡啶基-(C_1-C_6)-烷基，R^7最宜為(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基或經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基，經取代之R^7基團上的取代基較宜含1-3個鹵素、三氟甲基、或(C_1-C_6)-烷基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

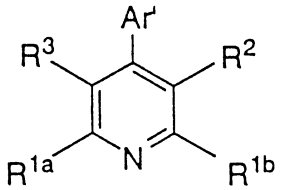
五、發明說明 (141)

當R^2與R^{1b}結合形成伸烷基橋時，此橋較宜含3或4個碳原子。

R^3較宜為(C_1-C_6)-烷醯基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、或經取代之(C_3-C_6)-烯基，其中取代基較宜為1至3個羥基，R^3最宜為經取代之(C_1-C_6)-烷基、或經取代之(C_3-C_6)-烯基，其中取代基為1至2個羥基。

結構式(IC)的較佳芳族及雜芳族基團Ar列在下文，通式(IC)化合物可進一步區分成由結構式1A、1B、1C及1D代表的四個次組，其分別相關於4-雜芳基取代之吡啶、4-芳基取代之吡啶、雜芳基取代之苯、及芳基取代之苯。

包括在式(IC)內的4-雜芳基吡啶化合物具有式1A



1A

其中

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地為三氟甲基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烯基或(C_1-C_6)-烷醯基，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基R^{1a}及R^{1b}基團的取代基為彼此獨立的1至3個的例如$-OR^4$、$-C(O)R^4$、$-CO_2R^4$、-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (142)

C(O)NR^4R^5、-NR^4R^5、或苯基其可視需要被1至3個的例如鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基之取代基取代。

R^4及R^5基團彼此獨立地為氫、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-烯基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基或經取代之萘基R^4及R^5基團的取代基為例如1至3個的鹵素、氰基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^4及R^5可一起結合形成-$(CH_2)_rA(CH_2)_s$-，其中的下標r及s彼此獨立地為1至3，且A為CHR^6、NR^6、O或$S(O)_n$其中n為0、1或2，且R^6為氫、(C_1-C_6)-烷基、吡啶-1-基、苯基、或苯基-(C_1-C_6)-烷基。

R^2為(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基或經取代之(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之烷基、經取代之烯基、經取代之炔基、及經取代之環烷基R^2基團的取代基為彼此獨立的1至3個的鹵素、苯基、經取代之苯基、1,3-二氧戊環-2-基、-C(O)NR^4R^5或-$S(O)_mR^7$其中m為0、1或2，在經取代之苯基R^2取代基上的取代基為1至3個的例如鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^7為(C_1-C_6)烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、吡啶基、經取代

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（143）

之吡啶基、吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之萘基R^7基團上的取代基為例如1至5個鹵素、三氟甲基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、硝基、氰基、或羥基。

R^2與R^{1b}可結合形成伸烷基橋，其中與R^2及R^{1b}連接的環碳原子之間可含3至5個碳原子。

R^3為羥基、三氟乙醯基、(C_1-C_6)-烷醯基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、或經取代之(C_3-C_6)-烯基，在經取代之烷基及經取代之烯基R^3基團之取代基為1至3個羥基或三氟甲基。

Ar'為視需要經取代之雜芳族環，可能的Ar'基團之實例為吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、及異噻唑基，在Ar'基團上視需要選用的取代基為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、經取代之(C_2-C_6)-烯基、(C_2-C_6)-炔基、經取代之(C_2-C_6)-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、氰基、硝基、三氟甲基、$-OR^4$、$-C(O)R^4$、$-OC(O)R^4$、$-CO_2R^4$、$-NR^4R^5$、$-C(O)NR^4R^5$或$-S(O)_mR^7$，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基取代基Ar'上之取代基為1至3個的例如鹵素、羥基、$-NR^4R^5$、苯基或經取代之苯基，其中苯基可含有例如一個或多個的鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (144)

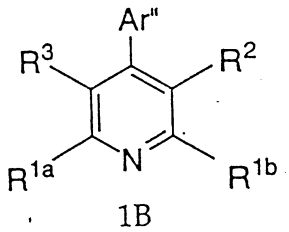
氧基。

這些物質之藥學上可被接受的鹽類包含在本發明之範圍內。

在式1A中，較佳及最佳的R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3基團及其中包含的R^4、R^5、R^6及R^7視需要選用基團、與基團上的各種取代基，與上述通式(IC)之定義相關。

在式1A中，雜芳族環Ar'較宜選自包括吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、三唑基、噁唑基及噻唑基，且Ar'上視需要選用的取代基較宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、(C_2-C_6)-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、氰基、$-OR^4$或$-OC(O)R^4$，其中R^4為氫、(C_1-C_6)-烷基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基，其中苯基取代基為1至3個鹵素或(C_1-C_4)-烷基，雜芳族環Ar'最宜選自包括吡啶基、呋喃基及苯硫基，且其上面視需要選用的取代基最宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、$-OR^4$或$-OC(O)R^4$，其中R^4為氫或(C_1-C_6)-烷基。

包括在式(IC)內的4-芳基-取代之吡啶具有式1B



1B

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

五、發明說明 (145)

其中

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地為三氟甲基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烯基或(C_1-C_6)-烷醯基，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基R^{1a}及R^{1b}基團的取代基為彼此獨立的1至3個的例如$-OR^4$、$-C(O)R^4$、$-CO_2R^4$、$-C(O)NR^4R^5$、$-NR^4R^5$、或苯基其可視需要被1至3個鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基之取代基取代。

R^4及R^5基團彼此獨立地為氫、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-烯基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基或經取代之萘基R^4及R^5基團的取代基為例如1至3個的鹵素、氰基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^4及R^5可一起結合形成$-(CH_2)_rA(CH_2)_s-$，其中的下標r及s彼此獨立地為1至3，且A為CHR^6、NR^6、O或$S(O)_n$其中n為0、1或2，且R^6為氫、(C_1-C_6)-烷基、六氫吡啶-1-基、苯基、或苯基-(C_1-C_6)-烷基。

R^2為(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基或經取代之(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)烷基，在經取代之烷基、經取代之烯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (146)

基、經取代之炔基、及經取代之環烷基R^2基團的取代基為彼此獨立的1至3個的鹵素、苯基、經取代之苯基、1,3-二氧戊環-2-基、$-C(O)NR^4R^5$或$-S(O)_mR^7$其中m為0、1或2，在經取代之苯基R^2取代基上的取代基為1至3個的例如鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^7為(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、吡啶基、經取代之吡啶基、吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之萘基R^7基團上的取代基為例如1至5個鹵素、三氟甲基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、硝基、氰基、或羥基。

R^2與R^{1b}可結合形成伸烷基橋，其中與R^2及R^{1b}連接的環碳原子之間可含3至5個碳原子。

R^3為羥基、三氟乙醯基、(C_1-C_6)-烷醯基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、或經取代之(C_3-C_6)-烯基，在經取代之烷基及經取代之烯基R^3基團之取代基為1至3個羥基或三氟甲基。

Ar"為視需要經取代之芳族環，可能的Ar"基團之實例為苯基及萘基，在Ar"基團上視需要選用的取代基為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、經取代之(C_2-C_6)-烯基、(C_2-C_6)-炔基、經取代之(C_2-C_6)-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、氰基、硝

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（147）

基、三氟甲基、-OR^4、-$C(O)R^4$、-$OC(O)R^4$、-CO_2R^4、-NR^4R^5、-$C(O)NR^4R^5$或-$S(O)_mR^7$，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基取代基Ar"上之取代基為1至3個的例如鹵素、羥基、-NR^4R^5、苯基或經取代之苯基，其中苯基可含有例如一個或多個的鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基。

這些物質之藥學上可被接受的鹽類包含在本發明之範圍內。

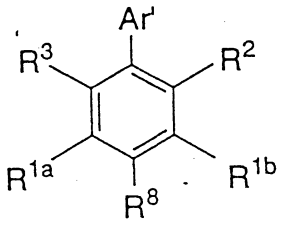
在式1B中，較佳及最佳的R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3基團及其中包含的R^4、R^5、R^6及R^7視需要選用基團、與基團上的各種取代基，與上述通式(IC)之定義相關。

在式1B中，芳族環Ar"較宜為苯基環，其中視需要選用的取代基較宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)-烯基、(C_2-C_6)-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、氰基、-OR^4或-$OC(O)R^4$，其中R^4為氫、(C_1-C_6)-烷基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基，其中苯基取代基為1至3個鹵素或(C_1-C_4)-烷基，視需要選用的取代基最宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、-OR^4或-$OC(O)R^4$，其中R^4為氫或(C_1-C_6)-烷基。

包括在式(IC)內的雜芳基-經取代之吡啶化合物具有式1C

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (148)



1C

其中

R^8代表氫、鹵素、三氟甲基、苯基、經取代之苯基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_3-C_7)-環烷基、苯基-(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷醯氧基、(C_1-C_6)-烷氧羰基、羧基、甲醯基、或-NR^4R^5，在經取代之苯基或經取代之烷基R^8基團的取代基為1至3個的例如羥基、氟、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_3-C_7)-環烷基、苯基、苯基-(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷醯氧基、(C_1-C_6)-烷氧羰基、羧基、甲醯基、或-NR^4R^5。

R^4及R^5基團彼此獨立地為氫、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-烯基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基或經取代之萘基R^4及R^5基團的取代基為例如1至3個的鹵素、氰基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^4及R^5可一起結合形成-$(CH_2)_rA(CH_2)_s$-，其中的下標r及s彼此獨立地為1至3，且A為CHR^6、NR^6、O或$S(O)_n$其

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (149)

中n為0、1或2，且R^6為氫、(C_1-C_6)-烷基、六氫吡啶-1-基、苯基、或苯基-(C_1-C_6)-烷基。

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地為三氟甲基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烯基或(C_1-C_6)-烷醯基，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基R^{1a}及R^{1b}基團的取代基為彼此獨立的1至3個的例如$-OR^4$、$-C(O)R^4$、$-CO_2R^4$、$-C(O)NR^4R^5$、$-NR^4R^5$、或苯基其可視需要被1至3個鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基之取代基取代。

R^2為(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基或經取代之(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之烷基、經取代之烯基、經取代之炔基、及經取代之環烷基R^2基團的取代基為彼此獨立的1至3個的鹵素、苯基、經取代之苯基、1,3-二氧戊環-2-基、$-C(O)NR^4R^5$或$-S(O)_mR^7$其中m為0、1或2，在經取代之苯基R^2取代基上的取代基為1至3個的例如鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^7為(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、吡啶基、經取代之吡啶基、吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基、經取代之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（150）

吡啶基或經取代之萘基R^7基團上的取代基為例如1至5個鹵素、三氟甲基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、硝基、氰基、或羥基。

R^2與R^{1b}可結合形成伸烷基橋，其中與R^2及R^{1b}連接的環碳原子之間可含3至5個碳原子。

R^3為羥基、三氟乙醯基、(C_1-C_6)-烷醯基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、或經取代之(C_3-C_6)-烯基，在經取代之烷基及經取代之烯基R^3基團之取代基為1至3個羥基或三氟甲基。

Ar'為視需要經取代之雜芳族環，可能的Ar'基團之實例為吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、及異噻唑基，在Ar'基團上視需要選用的取代基為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、經取代之(C_2-C_6)-烯基、(C_2-C_6)-炔基、經取代之(C_2-C_6)-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、氰基、硝基、三氟甲基、$-OR^4$、$-C(O)R^4$、$-OC(O)R^4$、$-CO_2R^4$、$-NR^4R^5$、$-C(O)NR^4R^5$或$-S(O)_mR^7$，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基取代基Ar'上之取代基為1至3個的例如鹵素、羥基、$-NR^4R^5$、苯基或經取代之苯基，其中苯基可含有例如一個或多個的鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基。

這些物質之藥學上可被接受的鹽類包含在本發明之範圍內。

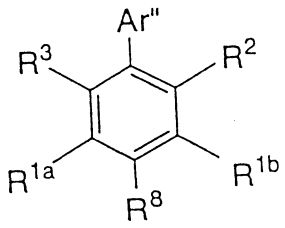
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (151)

在式1C中，較佳及最佳的R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3基團及其中包含的R^4、R^5、R^6及R^7視需要選用基團、與基團上的各種取代基，與上述通式(IC)之定義相關。

在式1C中，雜芳族環Ar'較宜選自包括吡啶基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、三唑基、噁唑基及噻唑基，且Ar'上視需要選用的取代基較宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、(C_2-C_6)-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、氰基、$-OR^4$或$-OC(O)R^4$，其中R^4為氫、(C_1-C_6)-烷基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基，其中苯基取代基為1至3個鹵素或(C_1-C_4)-烷基，雜芳族環Ar'最宜選自包括吡啶基、呋喃基及苯硫基，且其上面視需要選用的取代基最宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、$-OR^4$或$-OC(O)R^4$，其中R^4為氫或(C_1-C_6)-烷基。

包括在式(IC)內的芳基-經取代之苯具有式1D



1D

其中

R^8代表氫、鹵素、三氟甲基、苯基、經取代之苯基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（152）

(C_3-C_7)-環烷基、苯基-(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷醯氧基、(C_1-C_6)-烷氧羰基、羧基、甲醯基、或$-NR^4R^5$，在經取代之苯基或經取代之烷基R^8基團的取代基為1至3個的例如羥基、氟、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_3-C_7)-環烷基、苯基、苯基-(C_1-C_3)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷醯氧基、(C_1-C_6)-烷氧羰基、羧基、甲醯基、或$-NR^4R^5$。

R^4及R^5基團彼此獨立地為氫、(C_1-C_6)-烷基、(C_3-C_6)-烯基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基或經取代之萘基R^4及R^5基團的取代基為例如1至3個的鹵素、氰基、三氟甲基、(C_1-C_4)-烷基、或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^4及R^5可一起結合形成$-(CH_2)_rA(CH_2)_s-$，其中的下標r及s彼此獨立地為1至3，且A為CHR^6、NR^6、O或$S(O)_n$其中n為0、1或2，且R^6為氫、(C_1-C_6)-烷基、六氫吡啶-1-基、苯基、或苯基-(C_1-C_6)-烷基。

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地為三氟甲基、(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_7)-環烷基、(C_3-C_7)-環烯基或(C_1-C_6)-烷醯基，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基R^{1a}及R^{1b}基團的取代基為彼此獨立的1至3個的例如$-OR^4$、$-C(O)R^4$、$-CO_2R^4$、$-C(O)NR^4R^5$、$-NR^4R^5$、或苯基其可視需要被1至3個鹵素、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（153）

(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基之取代基取代。

R^2為(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基、經取代之(C_2-C_{10})-烯基、(C_2-C_{10})-炔基、經取代之(C_2-C_{10})-炔基、(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基或經取代之(C_3-C_6)-環烷基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之烷基、經取代之烯基、經取代之炔基、及經取代之環烷基R^2基團的取代基為彼此獨立的1至3個的鹵素、苯基、經取代之苯基、1,3-二氧戊環-2-基、$-C(O)NR^4R^5$或$-S(O)_mR^7$其中m為0、1或2，在經取代之苯基R^2取代基上的取代基為1至3個的例如鹵素、(C_1-C_4)-烷基或(C_1-C_4)-烷氧基。

R^7為(C_1-C_6)-烷基、苯基、經取代之苯基、苯基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之苯基-(C_1-C_6)-烷基、吡啶基、經取代之吡啶基、吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、經取代之吡啶基-(C_1-C_6)-烷基、萘基、經取代之萘基、萘基-(C_1-C_6)-烷基、或經取代之萘基-(C_1-C_6)-烷基，在經取代之苯基、經取代之吡啶基或經取代之萘基R^7基團上的取代基為例如1至5個鹵素、三氟甲基、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、硝基、氰基、或羥基。

R^2與R^{1b}可結合形成伸烷基橋，其中與R^2及R^{1b}連接的環碳原子之間可含3至5個碳原子。

R^3為羥基、三氟乙醯基、(C_1-C_6)-烷醯基、經取代之(C_1-C_6)-烷基、或經取代之(C_3-C_6)-烯基，在經取代之烷基及經取代之烯基R^3基團之取代基為1至3個羥基或三氟甲基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（154）

Ar"為視需要經取代之芳族環，可能的Ar"基團之實例為苯基及萘基，在Ar"基團上視需要選用的取代基為彼此獨立的1至3個例如鹵素、$(C_1$-$C_6)$-烷基、經取代之$(C_1$-$C_6)$-烷基、$(C_2$-$C_6)$-烯基、經取代之$(C_2$-$C_6)$-烯基、$(C_2$-$C_6)$-炔基、經取代之$(C_2$-$C_6)$-炔基、$(C_3$-$C_7)$-環烷基、氰基、硝基、三氟甲基、$-OR^4$、$-C(O)R^4$、$-OC(O)R^4$、$-CO_2R^4$、$-NR^4R^5$、$-C(O)NR^4R^5$或$-S(O)_mR^7$，在經取代之烷基、經取代之烯基、及經取代之炔基取代基Ar"上之取代基為1至3個的例如鹵素、羥基、$-NR^4R^5$、苯基或經取代之苯基，其中苯基可含有例如一個或多個的鹵素、$(C_1$-$C_4)$-烷基或$(C_1$-$C_4)$-烷氧基。

這些物質之藥學上可被接受的鹽類包含在本發明之範圍內。

在式1D中，較佳及最佳的R^{1a}、R^{1b}、R^2、R^3基團及其中包含的R^4、R^5、R^6及R^7視需要選用基團、與基團上的各種取代基，與上述通式(IC)之定義相關。

在式1D中，芳族環Ar"較宜為苯基環，其中視需要選用的取代基較宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、$(C_1$-$C_6)$-烷基、$(C_2$-$C_6)$-烯基、$(C_2$-$C_6)$-炔基、$(C_3$-$C_7)$-環烷基、氰基、$-OR^4$或$-OC(O)R^4$，其中R^4為氫、$(C_1$-$C_6)$烷基、苯基-$(C_1$-$C_6)$-烷基、或經取代之苯基-$(C_1$-$C_6)$-烷基，其中苯基取代基為1至3個鹵素或$(C_1$-$C_4)$-烷基，視需要選用的取代基最宜為彼此獨立的1至3個例如鹵素、$(C_1$-$C_6)$-烷基、$(C_2$-$C_6)$-烯基、$-OR^4$或$-OC(O)R^4$，其中R^4為氫或$(C_1$-$C_6)$-烷基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（155）

本發明的鹼性化合物通常是以其藥學上可被接受之酸加成鹽類形式分離並用無機或有機酸類衍生，此類物質之實例為氫氯酸、硝酸、硫酸、磷酸、甲酸、醋酸、三氟醋酸、丙酸、馬來酸、琥珀酸、及丙二酸，含酸性官能基例如羧基的本發明化合物能以其藥學上可被接受之加成鹽類形式分離並用無機或有機鹼類衍生，衍生自此種鹼類的鹽形成離子可為金屬離子例如鈉、鉀、鋰、鈣、鎂等，或有機鹼的離子例如衍生自胺的銨或經取代之銨離子，供此目的之合適胺類實例包括氨氣、芳基烷基胺類例如二苄基胺及N,N-二苄基乙二胺、低碳烷基胺類例如甲基胺、第三丁基胺、普魯卡因、低碳烷基六氫吡啶類例如N-乙基六氫吡啶、環烷基胺類例如環己基胺或二環己基胺、1-金剛基胺、苄星、或衍生自胺基酸類例如精胺酸或賴胺酸的鹽類。

本發明還包括式(IC)化合物在藥學上可被接受之"藥物前體"，這些通常為含醇的本發明化合物之丙烯酸化衍生物，雖然已知有其他類型的藥物前體，此類衍生物的製備也在此項技藝之範圍內。

本發明之抑制劑是預備供動物及人類使用，對於這些應用，此活性劑係以藥學組成物的形式使用，其中含本活化成份及藥學上可被接受之載劑，其中含一種或多種的稀釋劑、填充劑、黏著劑、或其他賦形劑，由預備用藥的模式及劑量形式決定，此類藥劑之實例包括載劑例如蔗糖、乳糖、或澱粉；潤滑劑例如硬脂酸鎂；輔藥例如濕化劑；

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（156）

賦形劑例如可可奶油或栓劑蠟；乳化劑及懸浮劑、及甜化劑、矯味劑及香料劑與緩衝劑。

本發明之藥學組成物除了結構式(IC)的化合物外，也可包含一種或多種的已知抗糖尿病劑，此類抗糖尿病劑之實例為:α-葡糖苷酶抑制劑例如阿卡波或福利波、胰島素敏化劑例如溴克補丁(bromocriptine)、噻唑烷二酮類例如多利大酮(troglitazone)、胰島素促分泌劑例如葛利美派(glimepride)、磺醯基脲類例如蓋利貝得(glyburide)、GLP-1及其衍生物例如胰島素諾普(insulinotropin)、愛米林(amylin)及其衍生物例如AC-137、克司多寧、胰島素及其衍生物例如HOE-901、二胍耐得(biguanides)例如美特富明(metformin)、醛糖還原酶抑制劑例如多瑞士太(tolrestat)、β_3激發劑例如BTA-243、及降膽固醇劑例如拉瓦士太丁(lovastatin)。

經由用藥本發明的高血糖素受體抑制劑而治療高血糖素引發的症狀之方法，可在顯示此症狀的包括人類的哺乳動物上進行，一種典型的應用是治療糖尿病。

本發明的化合物可經由口服、不經腸道(例如肌肉、腹膜、靜脈或皮下注射或植入)、鼻子、陰道、直腸、舌下或局部途徑用藥，且可調製成合適供各種用藥途徑之劑量形式。

供口服用藥的固體劑量形式包括膠囊、片劑丸劑、粉劑及顆粒劑，在此固體劑量形式中，活性化合物摻混至少一種惰性的藥學上可被接受之載劑例如蔗糖、乳糖、或澱

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（157）

粉，此劑量形式在正常使用下也可含惰性稀釋劑之外的其他添加物質，例如潤滑劑例如硬脂酸鎂，在膠囊、捻劑及丸劑的情形下，此劑量形式也可含緩衝劑，片劑及丸劑可另外製成含可食用的包衣例如從ALZA及Scherer Drug Delivery System之 DOROS-CT/Osmet™及PULSINCA™系統。

供口服用藥的液體劑量形式包括藥學上可被接受之含習知用於此項技藝的惰性稀釋劑例如水之乳液、溶液、懸浮液、糖漿、酏劑，除了此惰性稀釋劑之外，組成物中也可含輔藥例如濕化劑、乳化劑及懸浮劑、甜化劑、矯味劑及香料劑。

根據本發明供不經腸道用藥的製劑包括無菌水性或非水性溶液、懸浮液、或乳液，非水性溶劑或媒劑的實例為丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄欖油及玉米油、明膠、及可注射之有機酯類例如油酸乙酯，此劑量形式也可含輔藥例如防腐劑、濕化劑、乳化劑及分散劑，或者是將肌肉內、關節內或皮下沈積注射液的藥劑封膠在可分解的微小球內，例如可用聚(DL-交酯-共-糖酯)，而得到長時間的持續性釋放，為了改進劑量形式之方便性，可使用植入腹膜內的保存器及隔膜例如得自Pharmacia之Percuseal系統，方便性及病人順從性的改進也可經由使用注射器筆(例如NovoPen或Q-pen) 或無針的噴射注射器(例如從Biohect、Mediject或Becton Dickinson)而達成，長時間的零級或其他精確控制的釋放例如搏動性釋放也可經由使用可經由導

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (158)

管將藥劑輸送至滑膜空間的植入性幫浦而達成，實例包括可得自ALZA的皮下植入等滲性幫浦例如ALZET等滲性幫浦。

供鼻子或舌下用藥之組成物也是用此項技藝中習知的標準賦形劑製備。

供直腸或陰道用藥之組成物較宜為栓劑，其中除了活性物質之外，還可含賦形劑例如可可奶油或賦形劑蠟。

本發明的化合物可經由添加熟悉此項技藝者習知的不同治療用惰性無機或有機載劑而製備成上列的調配物，這些載劑的非限定性實例為乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、植物油、蠟、脂肪、聚醇類例如聚乙二醇、水、蔗糖、醇類、甘油等，此調配物的殺菌可經由例如通過捕集細菌的過濾法、在組合物中摻混殺菌劑、照射組成物、或加熱組成物，其也可製成無菌固體組成物的形式，並在使用前立即溶解在無菌的水或某些其他無菌的注射用介質中，必要時也可添加不同的防腐劑、乳化劑、分散劑、矯味劑、濕化劑、抗氧化劑、甜化劑、色素、安定劑、鹽類、緩衝劑等，使安定調配物或幫助增加活性成份之生物利用度或在口服劑量的情形下產生可被接受之味道或顏色的調配物。

藥學組成物的用量將決定於被治療的受體及症狀，所需的用量在沒有不當的實驗下可經由熟悉此項技藝者習知的方法決定，或者是所需的用量可根據標的受體必須抑制的決定量計算以治療症狀，活性成份的有效劑量範圍通常

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (159)

在0.0001毫克/公斤至100毫克/公斤體重。

本發明之治療方法不限定於用藥上述的藥學組成物，此治療方法可與糖尿病(同時包括I型與II型)或有時在糖尿病患者上發現的其他症狀之習知治療方法結合使用，據此，例如治療用藥可結合(a)飲食限制及運動；(b)胰島素或用於治療酮酸中毒的其他藥劑；(c)供治療血內類脂質過多症使用的例如拉瓦士太丁，或心臟血管疾病使用的例如伊納拉普(enalapril)之任何藥劑；(d)用於治療糖尿病併發症的藥劑例如伊佈瑞士太(epalrestat)及(e)降低體重之藥劑例如得士分福胺(dexfenfluramine)。

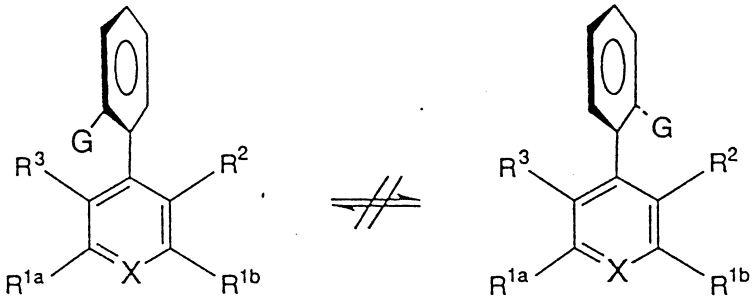
本發明之高血糖素受體拮抗劑不只可用於治療上述討論的病理症狀，還可在其他用途使用例如作為診斷劑，例如這些化合物可用藥至斷食狀態下的人類活體內，作為診斷工具而直接測定高血糖素受體之功能，在此用藥前後所取的血清樣品可用於評估高血糖素的含量，比較每個這些樣品中的血液高血糖素含量，可直接測定病人高血糖素受體調節肝臟高血糖素輸出之能力，或者是本發明的化合物可用於尋找新的高血糖素拮抗劑，例如一種結合測試法中使用式(IC)化合物的放射性標示衍生物(例如^{3}H)，可用於辨認競爭性結合至高血糖素受體之新穎化合物，此種測試方法可用於辨認結構性的新穎化合物，此化合物可提供方便化學性改良、選擇性及口服生物利用度之優點。

本發明化合物在分子上可含不對稱中心，由不同取代基之本質決定，每個此不對稱中心將產生兩個光學異構

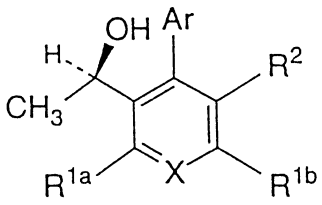
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (160)

物，在某些情形下，不對稱性也可因為特定化合物連接兩個芳族環的中心鍵旋轉受到限制而存在，例如對某些式(IC)的化合物，其中Ar為經取代之苯基，決定於取代基的形式使中心芳基-芳基鍵的旋轉受到限制，因而存在額外的異構物。



對於所有的異構物，不論是因為不對稱中心之本質或因為上述的旋轉限制，經由分離、純化或部份純化的異構物或其外消旋性異構物，都包括在本發明之範圍內，在式(IC)化合物其中R^3為1-羥乙基的情形下，頃經發現如式Ic所示其中羥基取代基在結構平面上方的異構物，有更高的活性且因此較優於羥基取代基在結構平面下方的異構物。



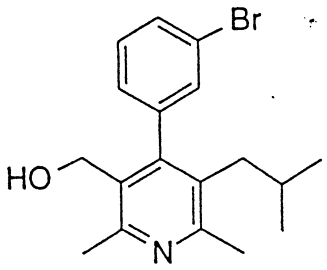
Ic

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

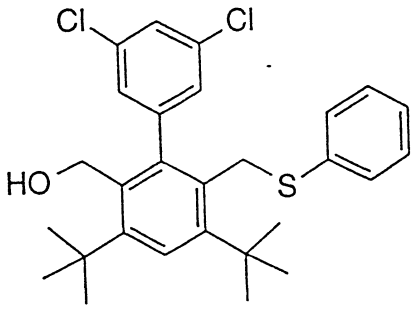
五、發明說明 (161)

本文中使用的命名之代表性實例如下:

2,6-二甲基-3-羥甲基-4-(3-溴苯基)-5-異丁基吡啶



3,5-二第三丁基-2-(苯硫基)甲基-6-羥甲基-3',5'-二氯-1,1'-聯苯



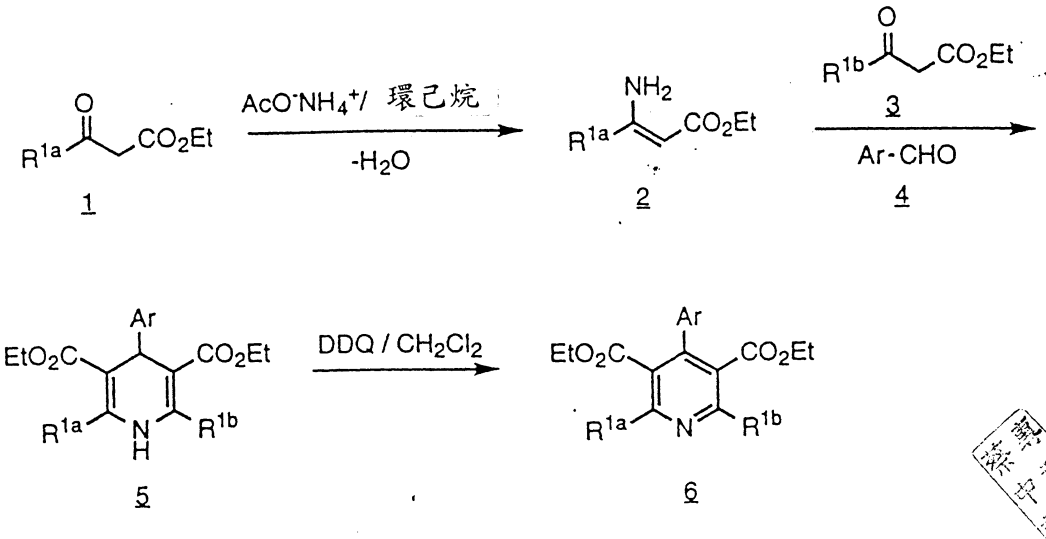
本發明的通式(IC)化合物係根據下列敘述的反應圖例製備。

通式(IC)(X=N)的苯基吡啶化合物是從常見的中間物6並使用習知的Hantzsch 吡啶合成法製備，如圖例1所示(Stout, D.M.; Myers, A.I. *Chem. Rev.* **1982**, 223)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (162)

圖例1



酮酯1(得自商業化供應或根據Deslongchamps, *Synth. Comm.*, **1976**, *6*, 169的步驟製備)用銨鹽例如醋酸銨在可與水形成共沸的惰性溶劑例如環己烷中處理，得到烯胺2，然後將化合物2用相同或不同於酮酯1之酮酯3及芳族醛在極性溶劑例如乙醇中處理，產生二氫吡啶5，在Hantzsch吡啶合成法中，可能需要保護醛4上的某些取代基，合適的保護基之敘述可見於:Protective groups in Organic Synthesis, Second Edition, T, W. Greene, John Wiley and Sons, New York, **1991**，5的氧化反應可經由任何數種已知方法達成，例如用2,3-二氯-5,6-二氰基苯並醌(DDQ)在溶劑例如二氯甲烷(CH_2Cl_2)中或用硝酸銨鈰(CAN)在溶劑混

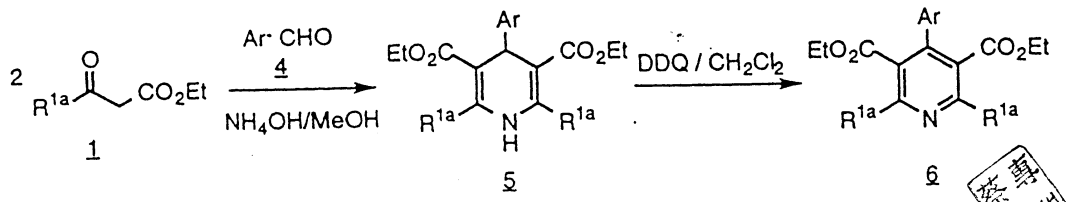
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (163)

合物例如水性丙酮中處理5，得到中間物6，分離不要的副產物及純化中間物是經由在矽膠上的層析法使用快速層析法達成(Still, W. C.; Khan, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923)。

中間物6 的Hantzsch 吡啶合成法之替代方法，其中式(IC)之R^{1a}及R^{1b}為相同，可根據圖例2的Chucholowski步驟(美國專利4,950,675)達成，經由將兩當量的酮酯1與氫氧化銨及醛4在極性溶劑例如甲醇中加熱，直接得到二氫吡啶5，根據圖例1敘述的步驟將化合物5氧化成吡啶6。

圖例2



專利代理師

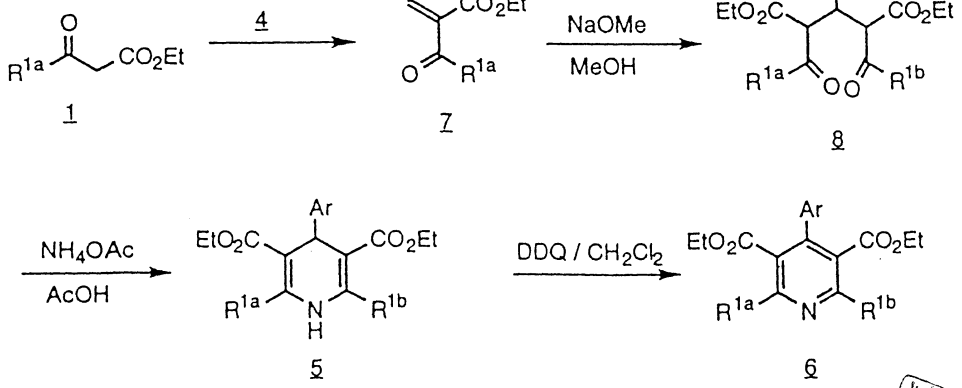
在圖例3中，揭示中間物6 的Hantzsch 吡啶合成法之另一種替代方法，酮酯1與醛4縮合並經由用觸媒例如醋酸及六氫吡啶在沒有溶劑下處理而得到中間物7，用酮酯3在鹼例如甲醇鈉存在下在極性溶劑例如甲醇中處理7而產生二酮8，經由用銨鹽例如醋酸銨在極性溶劑例如醋酸中處理而達成8的環化反應，得到先前揭示的二氫吡啶5(圖例1)，其可根據圖例1揭示的步驟氧化成吡啶6。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

五、發明說明 (164)

圖例3

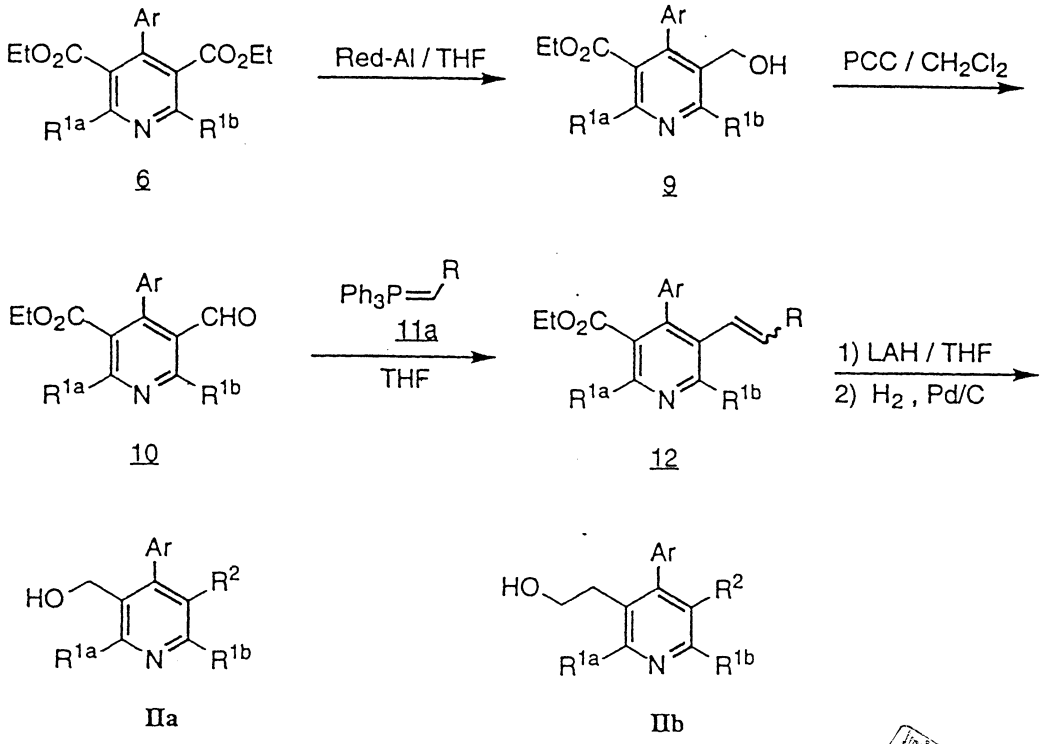


合成式(IC)其中R^2為烷基且R^3為羥甲基(IIa)的芳基吡啶衍生物揭示在圖例4。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (165)

圖例4



化學還原劑例如雙(2-甲氧基乙氧基)-二氫鋁鈉(Red-Al)在惰性溶劑例如四氫呋喃(THF)或乙醚(Et_2O)中，可導致吡啶二酯6單還原化而得到醇9，氧化劑例如氯鉻酸吡錠(PCC)在溶劑例如CH2Cl2中，將化合物9轉化成醛10，化合物10與鏻炔化物11a在惰性溶劑例如THF或Et_2O的維替反應，通常但不都是可得到烯烴12之E及Z異構物的混合物，試劑11a是從烷基三苯基鏻鹽其中烷基可含一個雜原子，及適當的鹼例如丁基鋰或胺基鈉，根據已知的方法製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (166)

備(Maercker, A. 在*Organic Reactions*, Vol. 14, Ed.; Wiley, New York, 1965, Chapter 3)，烯烴12依序用還原劑例如氫化鋁鋰(LAH)在惰性溶劑例如THF或Et_2O中處理，及在金屬觸媒例如Pd/C存在下在極性溶劑例如乙醇中氫化，得到式IIa化合物，在一部份這些化合物中，R^2可含取代基例如醇、醋酸酯、酯、羧酸及醯胺，這些產物可在有或沒有使用適當的保護基下直接得自圖例4的步驟，或經由熟悉此項技藝者習知的額外步驟，例如，一級醇轉化成羧酸可經由氧化作用的標準方法達成，例如Eisenbraun揭示的方法(Eisenbraun, E. J. *Org. Syn. Coll.*, 1973, 5, 310)。

如果維替反應是用甲氧基甲基三苯基鏻作為鏻炔化物(11b)進行，隨後用酸例如氫氯酸處理，得到同系物醛13，此可進行另一個維替反應而得到烯烴14(圖例5)，此已知步驟(Wittig, G.; Walter, B.; Kruck, K.-H. *Chem. Ber.* 1962, 2514)使得可合成式IIa之延伸烷基鏈(R^2)類似物，其因為受到所需烷基三苯基鏻鹽之供應限制而可能無法直接經由一般的維替反應製備。

式IIa化合物經由圖例4之氧化反應後得到中間物，其可轉化成式IIa化合物之同系物，其中在吡啶核與羥基之間含-CH_2-CH_2-鍵結(IIb)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

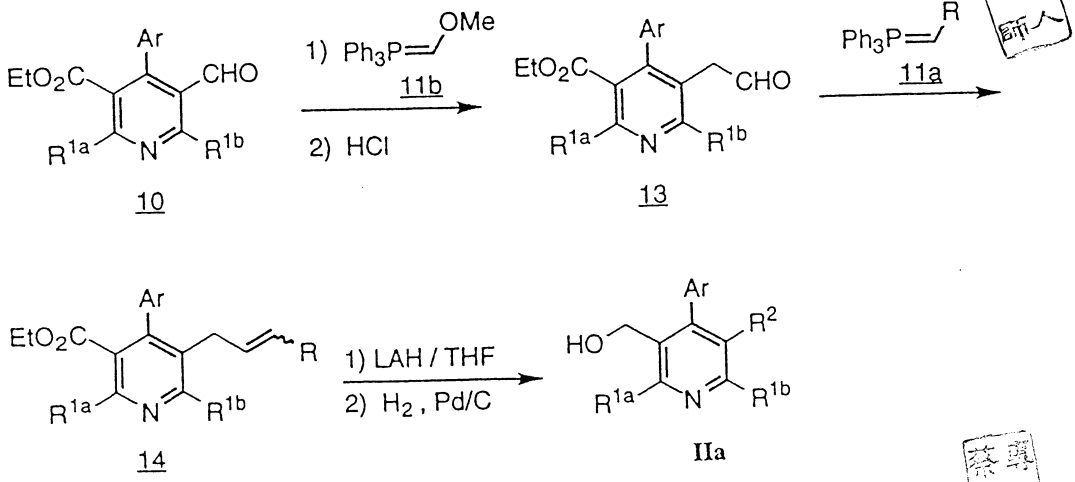
訂

線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (167)

圖例5

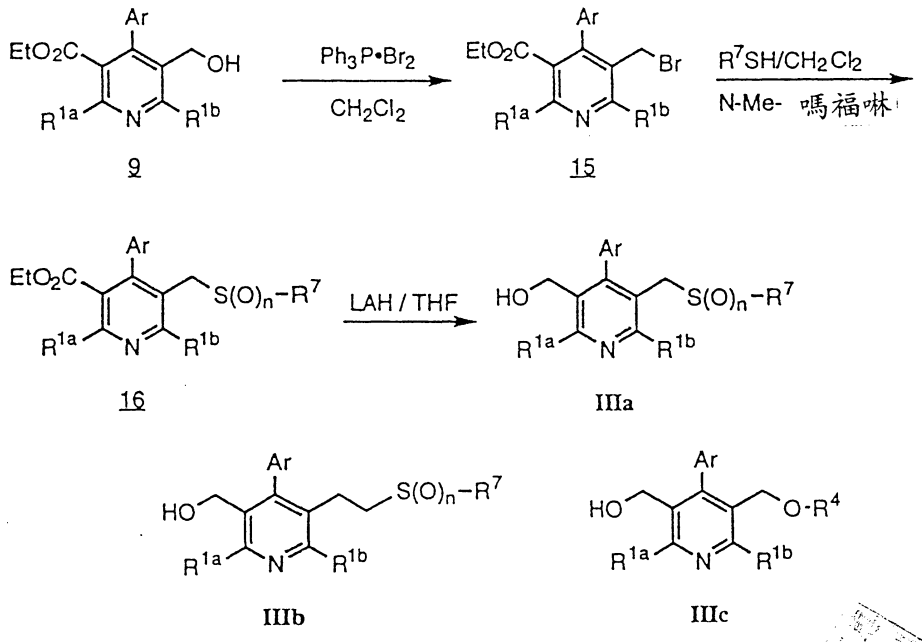


合成式(IC)其中R^2為含雜原子例如硫的烷基且R^3為羥甲基之芳基吡啶衍生物(IIIa及IIIb)，概述在圖例6中，醇9經由用合適的試劑例如二溴三苯基磷烷在惰性溶劑中處理而轉化成烷基鹵15，用硫醇及鹼例如N-甲基嗎福啉在惰性溶劑中處理15而產生中間物16，化合物16的硫原子(n=1或2)可經由任何數種已知的方法氧化，例如可用氧化劑例如間-氯過苯甲酸在溶劑例如CH_2Cl_2中處理16其中n=0而達成，化學還原劑例如氫化鋁鋰(LAH)在惰性溶劑例如四氫呋喃或乙醚中，可將酯16還原成式IIIa化合物，中間物15也可根據圖例6概述的方法與醇反應而得到式IIIc化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (168)

圖例6



合成式(IC)其中R^2為含雜原子例如氮的烷基且R^3為羥甲基之芳基吡啶衍生物(IVa)，概述在圖例7中，用一級或二級胺在惰性溶劑中處理15而產生中間物17，化學還原劑例如氫化鋁鋰在惰性溶劑例如四氫呋喃或乙醚中，可將酯17還原成式IVa化合物，經由圖例4概述的方法將醛13還原可得到中間物，其可轉化成式IIIa及IVa化合物之同系物，其中在吡啶核與硫或氮取代基之間含-CH_2-CH_2-鍵結(IIIb及IVb)。

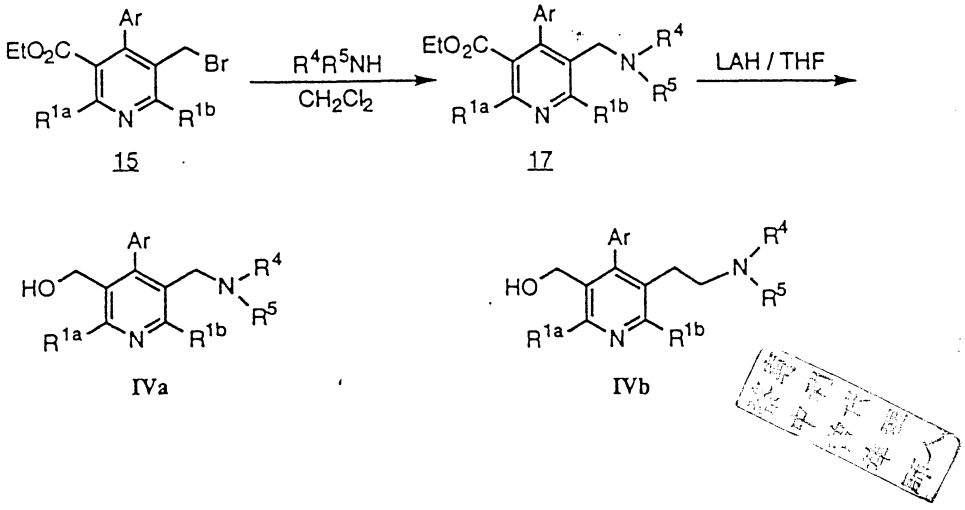
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (169)

圖例7



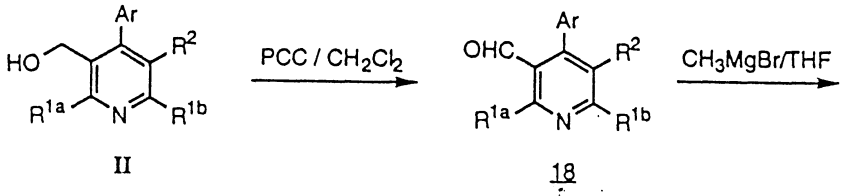
合成式(IC)其中R^2為烷基且R^3為1-羥乙基之芳基吡啶衍生物(Va)，概述在圖例8中，用氧化劑例如氯鉻酸吡錠(PCC)將式II化合物轉化成醛18，用有機金屬試劑例如溴化甲基鎂或甲基鋰在惰性溶劑例如四氫呋喃或乙醚中處理18，可得到式Va之外消旋化合物，式Vb之對掌性1-羥乙基芳基吡啶衍生物可得自經由典型的方法解離外消旋物Va，例如與光學活性試劑例如α-甲氧基-α-(三氟甲基)苯基醋酸形成外消旋性化合物之非對掌性結合物而達成解離(Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543)，另一種替代方法是在對掌性固相上經由HPLC而達到解離對掌異構物，絕對立體化學的測定可用熟悉此項技藝者習知的數種方法達成，包括X-光分析合適結晶態的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

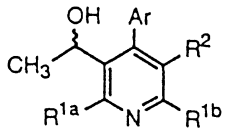
五、發明說明 (170)

衍生物，例如Mosher酯。

圖例8



II　　18



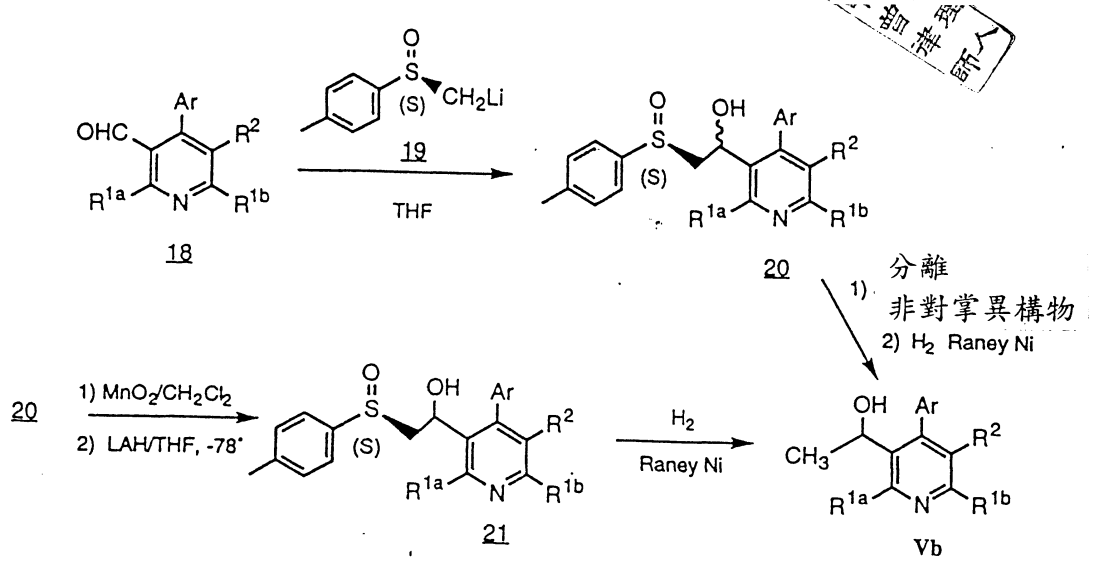
Va

一種合成式Vb芳基吡啶衍生物之替代方法是經由用甲基甲苯甲醯基亞碸19之陰離子處理醛18而得到醇20之非對掌性異構物，如圖例9所示(Blase, F. R.; Le, H. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 4559)，此非對掌性異構物經由快速層析法分離，在乙醇中分別用雷尼鎳及氫氣處理而得到式Vb化合物之純的對掌異構物(>99%對掌異構性過量，e.e.)，或者是用二階段的方法代替層析法，其中包括(1)在惰性溶劑中用二氧化錳氧化混合物20，隨後(2)用化學性還原劑例如LAH將酮還原，得到對掌異構性的純醇21，在極性溶劑中用雷尼鎳及氫氣處理21而得到式Vb化合物之純的對掌異構物(>99% e.e.)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (17)

圖例9



圖例10中列出式Vb芳基吡啶衍生物的一種較佳替代性對掌異構選擇性合成法，用氧化劑例如氯鉻酸吡錠(PCC)處理式Va化合物之外消旋性混合物而得到酮22，用LAH與N-甲基麻黃鹼之複合物(Kawasaki, M.; Susuki, Y.; Terashima, S. *Chem. Lett.* **1984**, 239)在惰性溶劑中還原22而得到對掌異構性過量為95%的式Vb醇。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

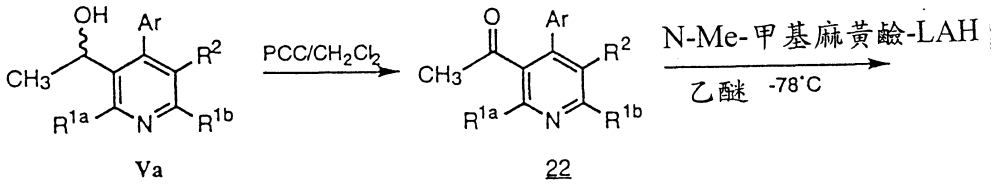
訂

線

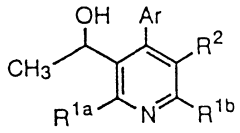
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (172)

圖例10



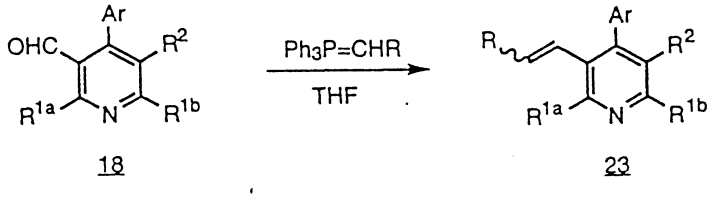
Va　　22



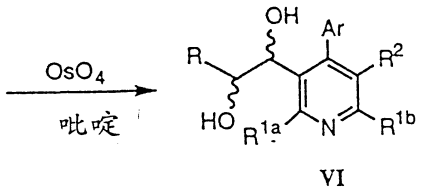
Vb

合成式(IC)其中R^2為烷基且R^3為1,2-二羥烷基之芳基吡啶衍生物(VI)，概述在圖例11中，用合適的鹼例如丁基鋰在惰性溶劑中處理甲基三苯基鏻鹽並與中間物18反應而得到烯烴23，用合適的氧化劑例如四氧化鋨在極性溶劑例如吡啶中處理化合物23，得到式VI化合物。

圖例11



18　　23



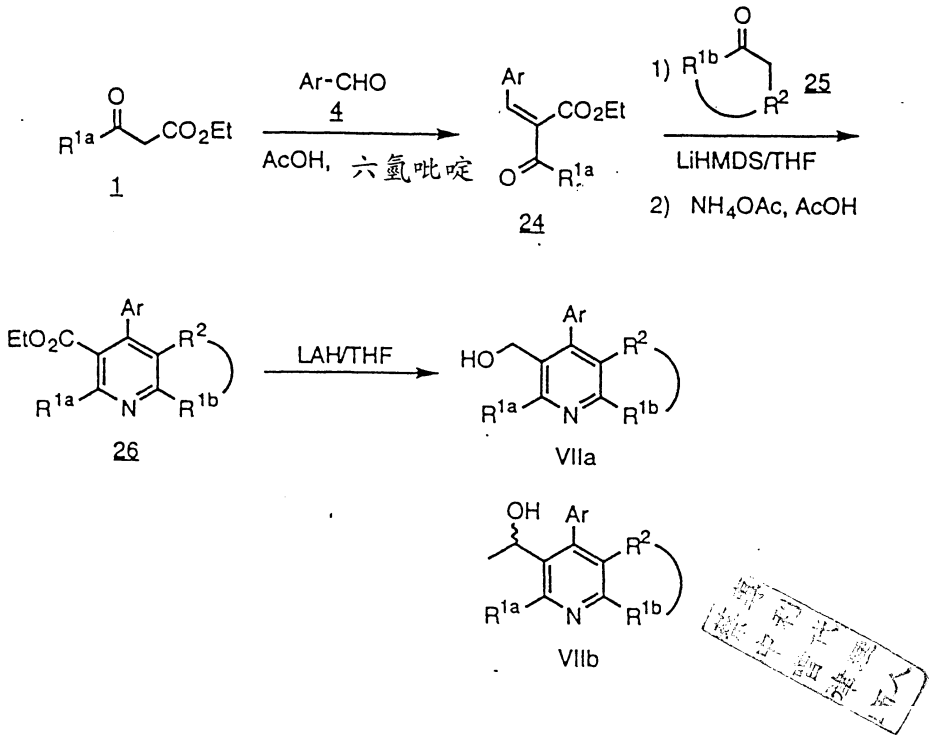
VI

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（173）

合成式(IC)其中R^2及R^{1b}一起形成伸烷基橋且R^3為羥甲基之芳基吡啶衍生物(VIIa)，概述在圖例12中，在乙醇中將酮酯1用芳族醛及觸媒例如醋酸及六氫吡啶處理，得到α,β-未飽和的酮酯24，用環族酮25及鹼例如雙(三甲基矽烷基)胺基鋰在惰性溶劑例如THF 中處理24而得到中間物，將此用醋酸銨及醋酸銅在醋酸中處理而得到吡啶26，化學還原劑將酯26還原成式VIIa之類似物，當然這些類似物可作為中間物使用，並根據圖例8揭示的步驟產生新的式(IC)衍生物其中R^2及R^{1b}一起形成伸烷基橋且R^3為1-羥乙基(VIIb)。

圖例12

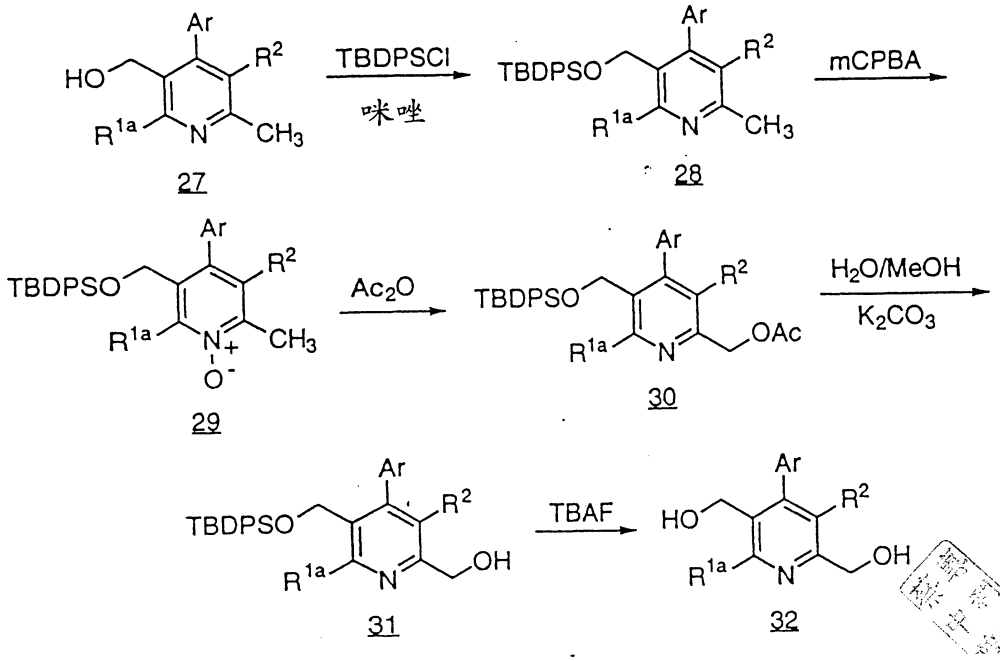


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (174)

合成其中R^{1b}為CH_2OH之芳基吡啶衍生物IIa，概述在圖例13中，醇27(芳基吡啶IIa 其中R^{1b}為CH_3)用三烷基矽烷基氯例如第三丁基二苯基矽烷基氯及鹼處理而產生矽烷基醚28，用間-氯過苯甲酸在惰性溶劑例如氯仿中處理28而得到N-氧化物29，N-氧化物用醋酸酐處理後得到醋酸吡啶酯30，用水性甲醇在碳酸鉀存在下處理30而產生醇31，用氟化四丁基銨在THF 中使矽烷基醚分解而得到吡啶衍生物32。

圖例13



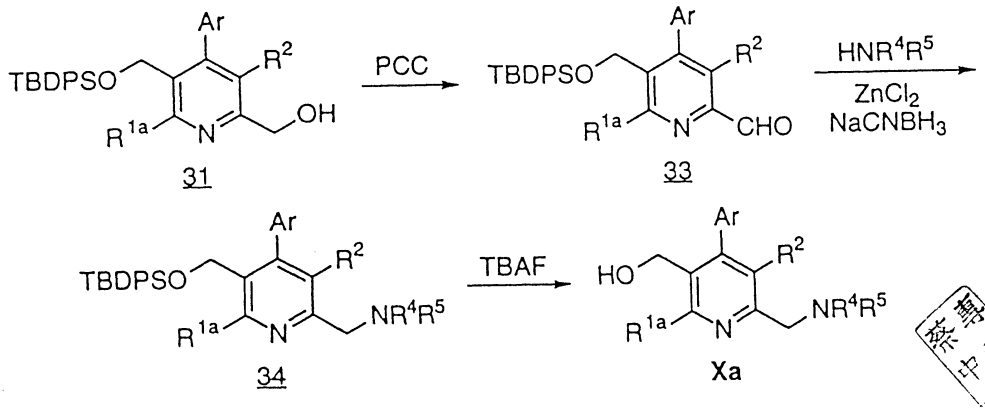
合成其中R^{1b}為$-CH_2NR^4R^5$之芳基吡啶衍生物Xa，概述在圖例14中，根據圖例4的敘述將醇31氧化而產生醛

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (175)

33，用胺在路易士酸例如氯化鋅及還原劑例如氰基氫硼化鈉存在下處理醛而產生胺34，根據圖例13的敘述將醇去除保護而得到吡啶衍生物Xa。

圖例14

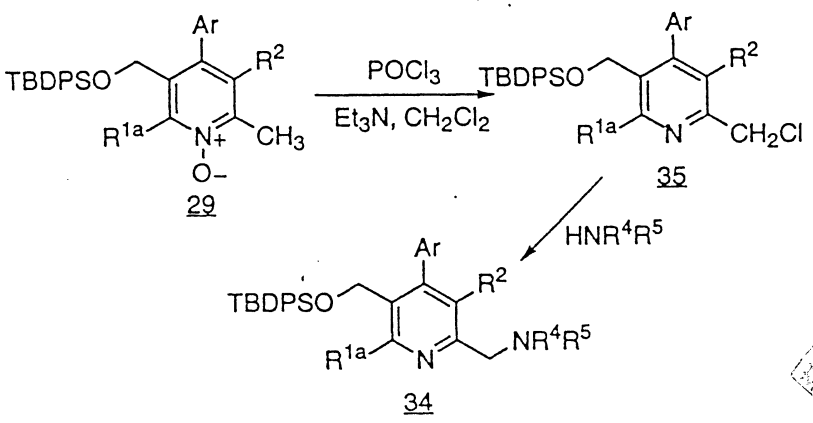


圖例15列出合成胺34的一種替代方法，用磷醯氯及鹼例如三乙胺在CH_2Cl_2中處理吡啶N-氧化物29而產生氯甲基吡啶35，用胺處理氯化物而得到胺34。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（176）

圖例15

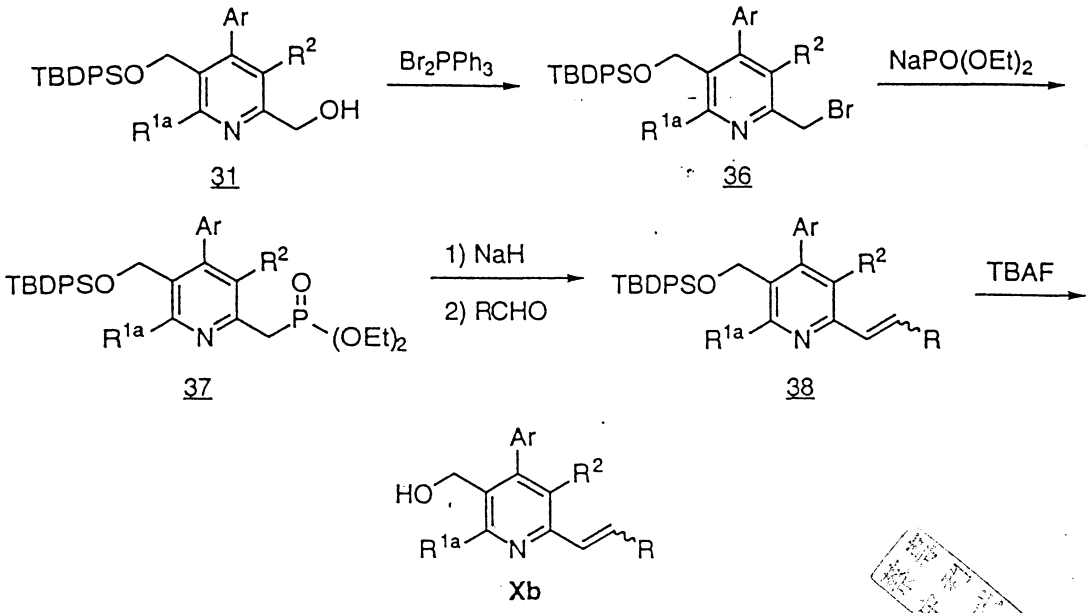


合成其中R^{1b}為-CH=CHR之芳基吡啶衍生物Xb，概述在圖例16中，根據圖例6的敘述將醇31轉化成相對應的溴化物，用亞磷酸鈉在苯中處理36而產生膦酸酯37，用鹼例如氫化鈉處理膦酸酯，隨後在用醛處理後得到烯烴38，根據前述將醇去除保護後得到芳基吡啶Xb。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

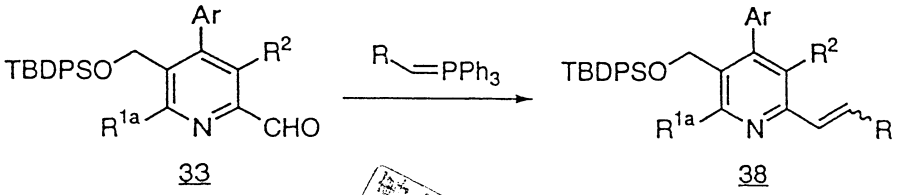
五、發明說明 (177)

圖例16



圖例17列出合成烯烴38的一種替代方法，根據圖例4的敘述用磷炔化物處理醛33而得到烯烴38。

圖例17



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

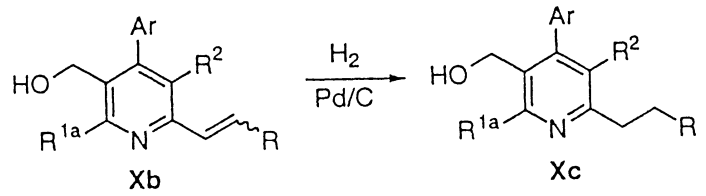
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (178)

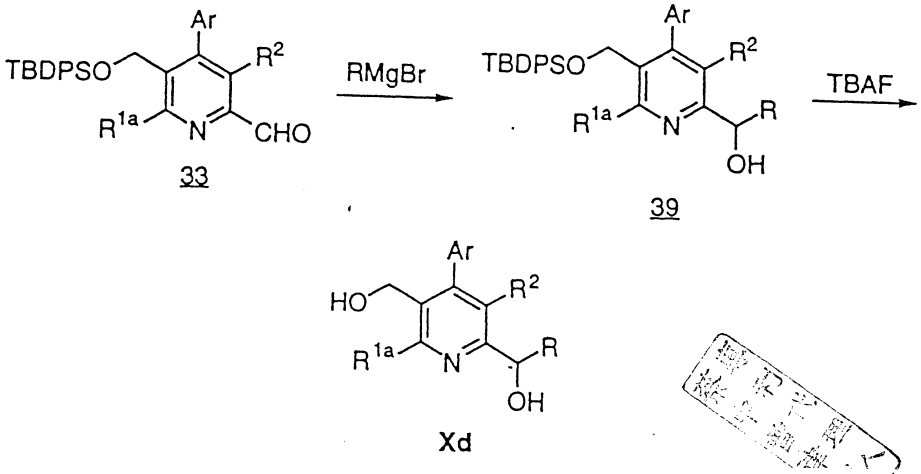
合成其中R^{1b}為-CH_2CH_2R之芳基吡啶衍生物Xc，概述在圖例18中，根據圖例4的敘述將烯烴Xb 氫化後得到烷Xc。

圖例18



合成其中R^{1b}為-CH(OH)R之芳基吡啶衍生物Xd，概述在圖例19中，用格林亞試劑在惰性溶劑例如THF中處理醛33而產生醇39，根據前述將醇去除保護而得到芳基吡啶衍生物Xd。

圖例19

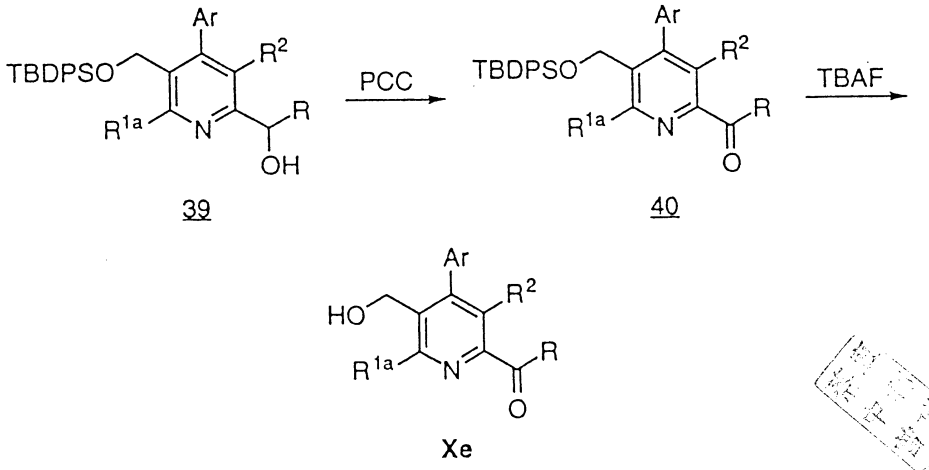


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (179)

合成其中R^{1b}為-COR之芳基吡啶衍生物Xe，概述在圖例20中，根據圖例4的敘述將醇39氧化而產生酮40，根據前述將醇去除保護而得到芳基吡啶衍生物Xe。

圖例20



39　　40　　Xe

合成其中R^{1b}為-C(OH)RR'之芳基吡啶衍生物Xf，概述在圖例21中，根據圖例19的敘述格林亞加成至酮40，根據前述將醇去除保護而得到芳基吡啶衍生物Xf。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

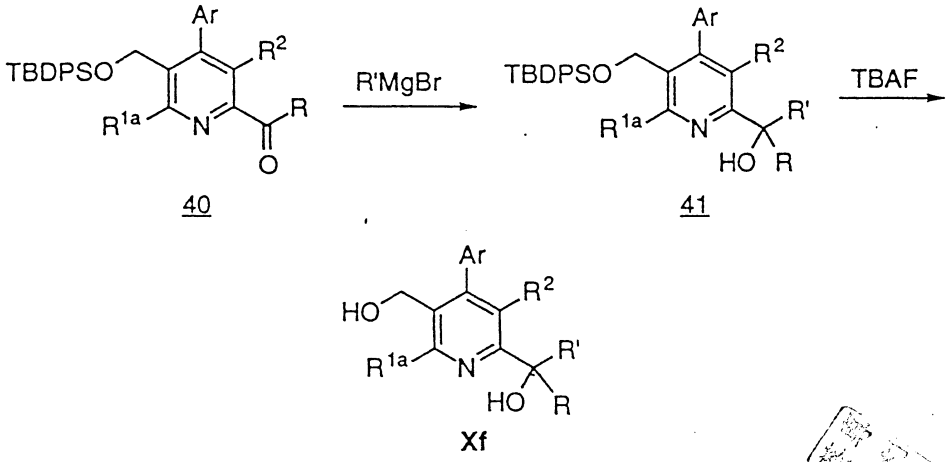
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（180）

圖例21

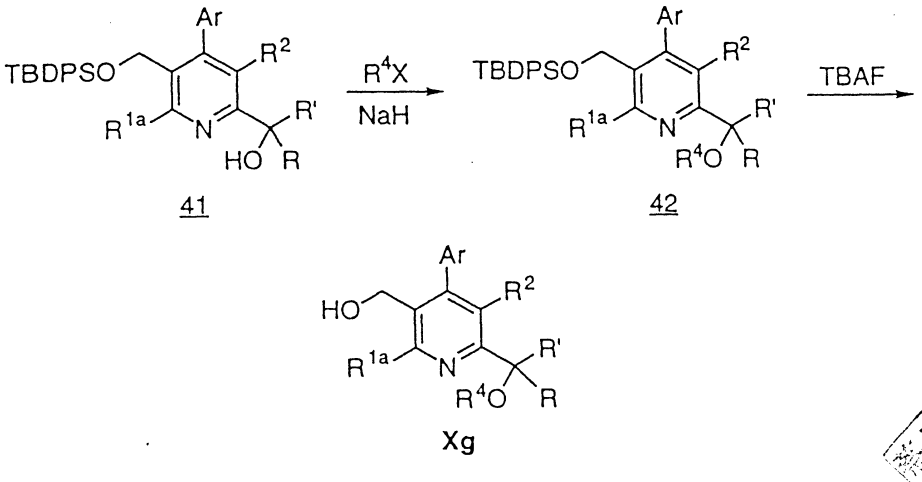


合成其中R^{1b}為-C(OR^4)RR'之芳基吡啶衍生物Xg，概述在圖例22中，用鹼例如氫化鈉及烷化劑在THF 中處理醇41而產生醚42，根據前述將醇去除保護而得到芳基吡啶衍生物Xg。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

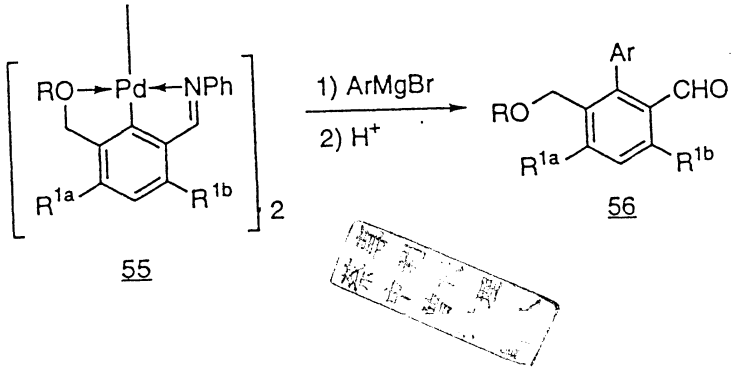
五、發明說明（181）

圖例22



根據Fey, et al. 美國專利5,138,090揭示的方法，製備式(IC)(X=C-R^8，其中R^8為H)之聯苯基類似物，合成的關鍵步驟是使芳基鈀二聚物與芳基格林亞試劑偶合(圖例23)。

圖例23

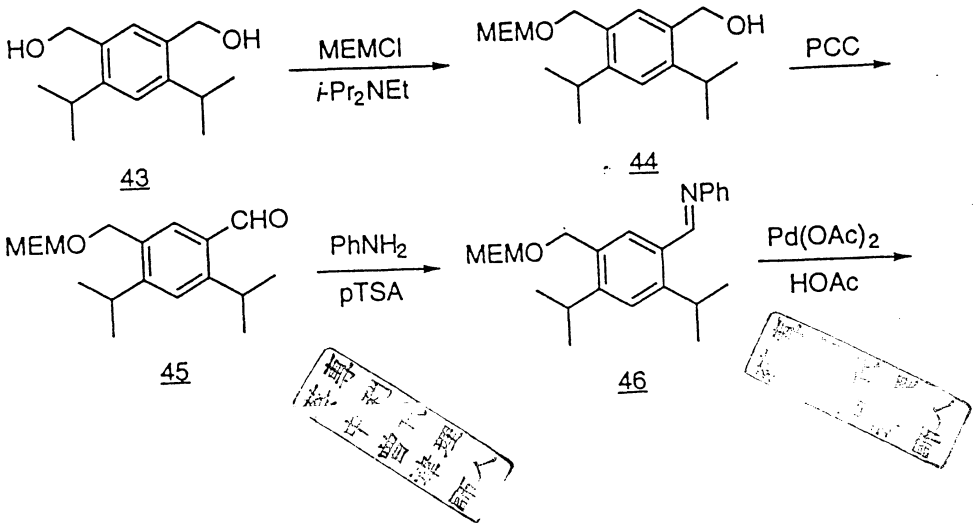


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (182)

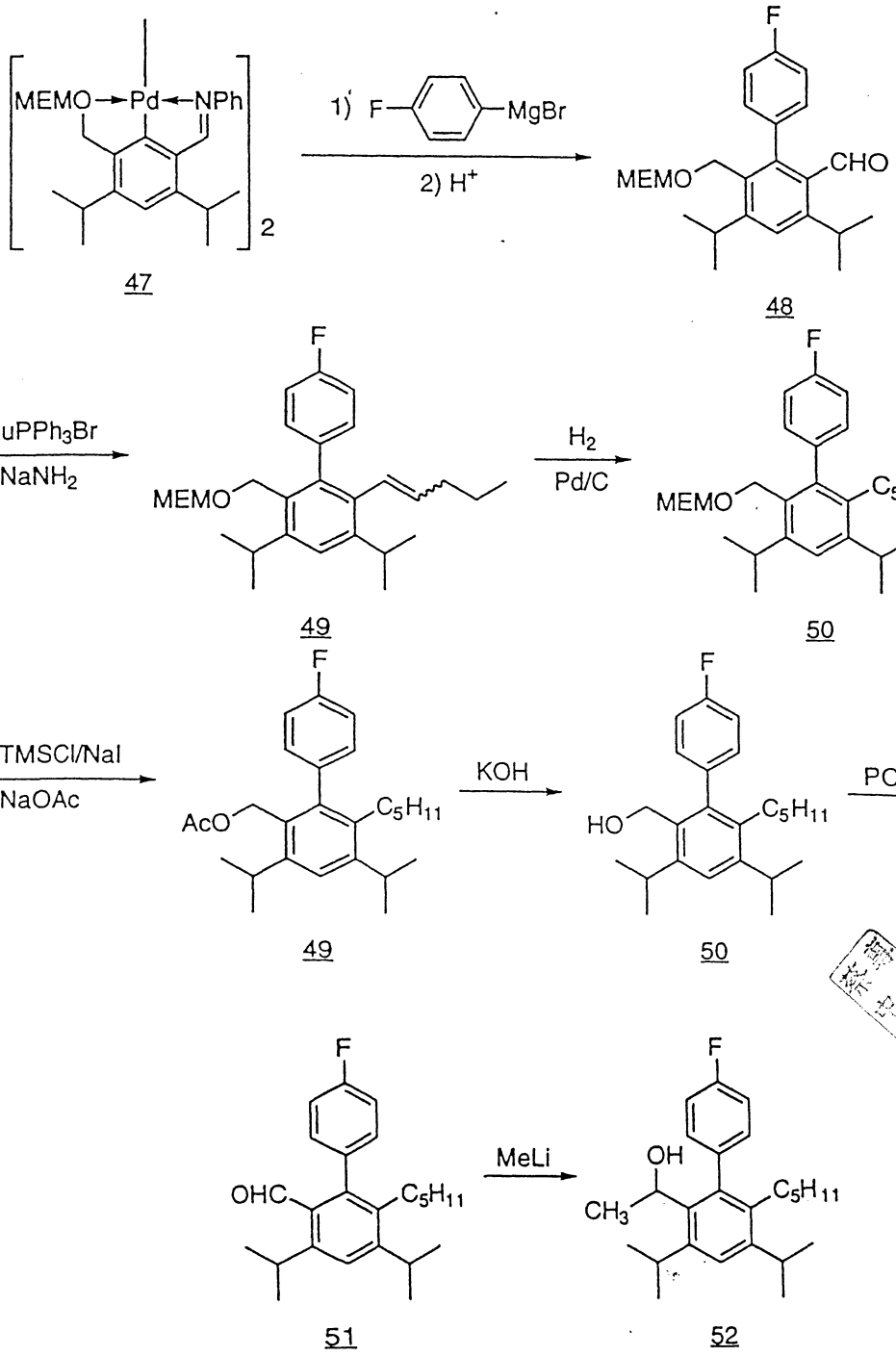
此方法的一個特定實例列在圖例24，用(2-甲氧基)乙氧基甲基氯及二異丙基乙基胺在CH_2Cl_2溶劑中處理二醇43(根據Fey, et al. 美國專利5,138,090揭示的步驟製備)而得到MEM 醚44，根據圖例4的敘述將44剩餘的醇氧化而得到醛45，用苯胺在觸媒劑量的對甲苯磺酸(pTSA)及分子篩存在下，在甲苯溶劑中處理醛而得到胺46，用醋酸鈀在醋酸溶劑中將胺轉化成鈀二聚物47，用三苯基膦然後用4-氟苯基溴化鎂(從1-溴-4-氟苯及鎂金屬製備)且最後用氫氯酸水溶液在苯溶劑中處理47而產生聯苯48，根據圖例4的敘述將聯苯48的醛部份轉化成戊基，用三甲基矽烷基氯及碘化鈉在乙腈溶劑中處理MEM 醚50，隨後用醋酸鈉在DMF溶劑中處理而得到醋酸鹽51，用氫氧化鉀在甲醇溶劑中使醋酸鹽皂化而得到醇52，根據圖例8的敘述使羥甲基聯苯52轉化成外消旋性的羥乙基聯苯54。

圖例24



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（183）



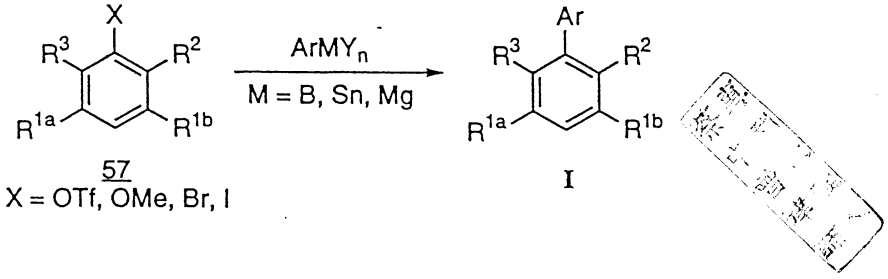
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (184)

合成式(IC)的一種替代方法是將經適當官能基化的苯衍生物57(其中X可為三氟甲基磺酸鹽基、甲氧基、溴或碘)與芳基金屬試劑$ArMY_n$(其中M可為B、Sn、或Mg，且Y為配位基)偶合。

圖例25

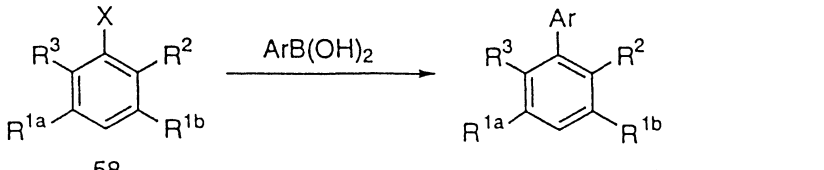


57
X = OTf, OMe, Br, I

I

此種二芳基偶合的一個實例是Suzuki反應(Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A. *Synth. Comm.* 1981, *11*, 513-519; Oh-e, T., Miyaura, N., Suzuki, A. *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 2201-2208)，其中苯衍生物58(其中X可為三氟甲基磺酸鹽基、溴或碘)與芳基硼酸偶合(圖例26)。

圖例26



58
X = OTf, Br, I

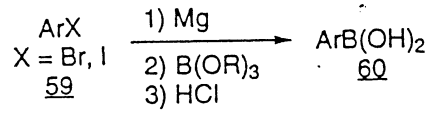
I

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (185)

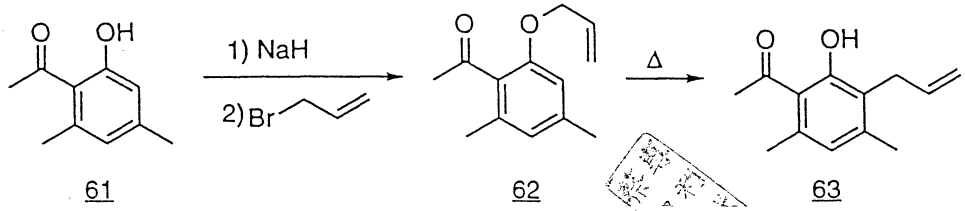
所需的芳基硼酸60可從芳基鹵59(X=Br 或I)與鎂金屬、硼酸酯、及氫溴酸的序列反應製備。

圖例27



使用Suzuki 反應合成聯苯類似物的一個特定實例敘述在圖例28，酚61依序用氫化鈉及烯丙基溴在二甲基甲醯胺溶劑中處理而得到烯丙基酯62，醚的Claisen 重組得到酚63，用三氟甲基磺酸酐及吡啶在CH_2Cl_2溶劑中處理此酚而得到三氟甲基磺酸酯64，用4-氟苯基硼酸、肆三苯基膦鈀(0)、磷酸鉀(三鹼性)及溴化鉀在1,4-二噁烷溶劑中處理而得到聯苯65，根據圖例4所敘述的催化氫化反應，並用氫化鋁鋰在THF 溶劑中將酮還原而得到所要的聯苯類似物67。

圖例28



61　62　63

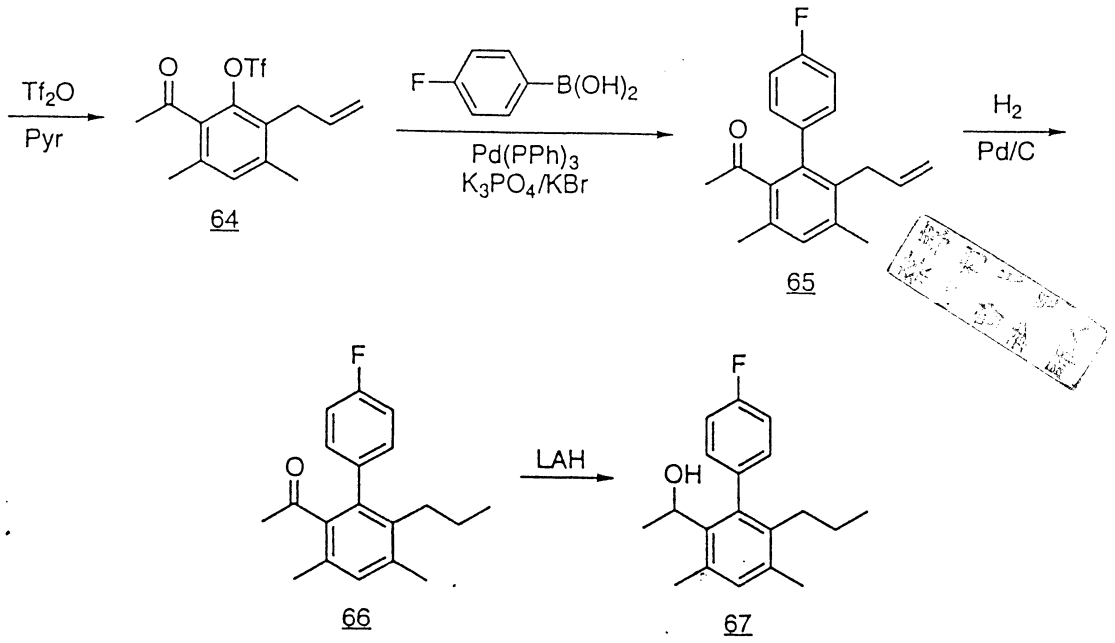
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（186）



一種合成I 型聯苯的替代方法是使用酮二酯68與二酮在觸媒劑量的甲醇鈉存在下，在甲醇溶劑中進行環芳基化反應而得到酚69，然後根據圖例28的敘述使酚與芳基硼酸偶合而得到連苯基二酯70，然後根據圖例4、8及10的敘述使二酯轉化而得到含所需R^2及R^3基團的類似物。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

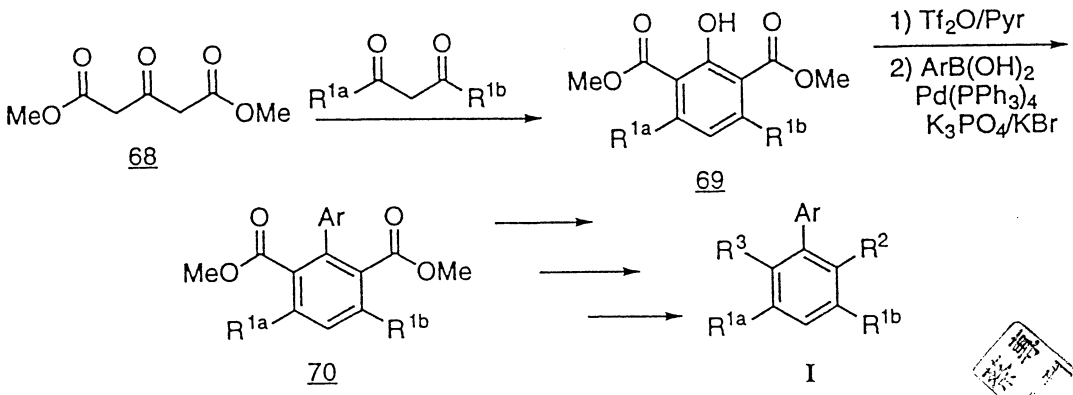
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

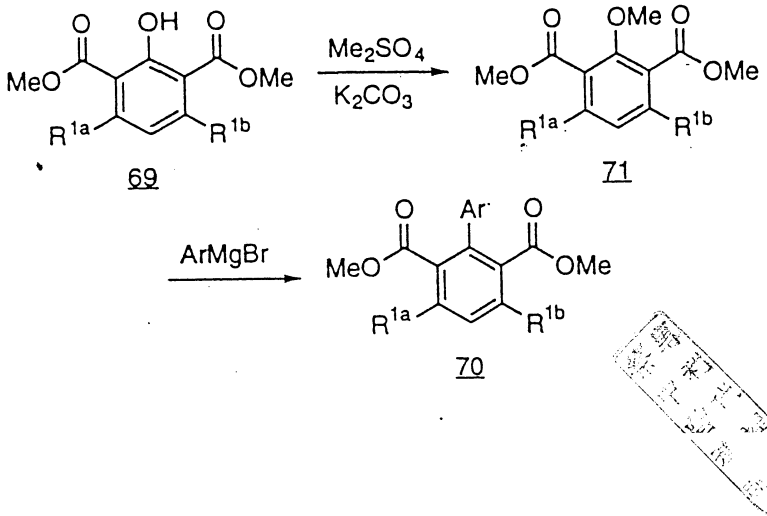
五、發明說明 (187)

圖例29



一種將酚69轉化成聯苯70的替代方法列在圖例30，用二甲基硫酸鹽及鹼例如碳酸鉀處理酚而得到甲醚71，用格林亞試劑處理此醚而得到聯苯70。

圖例30

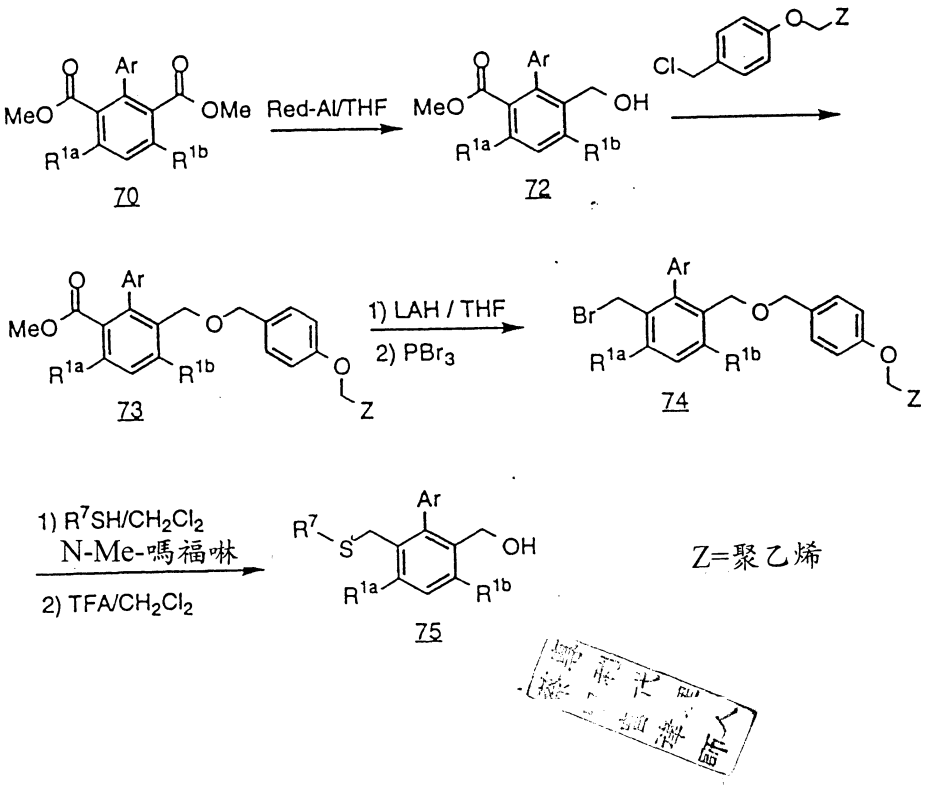


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (188)

可用列在圖例31的替代方法將二酯70進一步轉化而得到含所需R^2及R^3基團的類似物，化學還原劑例如雙-(2-甲氧基乙氧基)-二氫鋁鈉(Red-Al)可導致二酯70的單還原反應而得到醇72，用鹼例如氫化鈉在DMF 中處理，可使醇72連接至聚合物基質例如Wagn 樹脂，得到中間物73，中間物73的酯基可在二階段法中轉化成烷基鹵，用還原劑例如LAH 處理73，然後用三溴化磷處理而得到化合物74，用烷基硫醇及鹼例如N-甲基嗎福啉處理烷基鹵74，然後用TFA 使醚鍵結與聚合樹脂解離而得到醇75。

圖例31



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

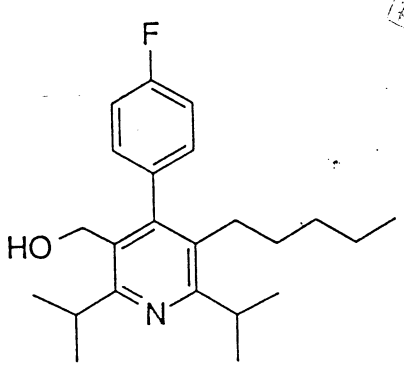
五、發明說明 (189)

當然部份式(IC)化合物的合成，在製程的不同階段中可能需要使用保護基，並在隨後的階段中將其去除，例如移除O-苄基醚保護基是用氫氣在金屬觸媒例如Pd/C 存在下，在極性溶劑例如乙醇中進行，移除矽烷基醚保護基是用氟鹽例如四丁基氟化銨在溶劑例如THF 中處理，需要其他可能存在的保護基之移除情形可見於: Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T. W. Greene, John Wiley and Sons, New York, 1991。

進行前述反應圖例之順序並不都是很重要，其係包括在此項技藝的範圍內去改變反應的順序，以便促進反應或避免不欲的反應產物。

下列實例係僅供進一步說明之目的且不能用於限制本發明之範圍。

實例1



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明(190)

步驟A: 3-胺基-4-甲基戊-2-烯酸乙酯

在100克(0.63莫耳)異丁醯醋酸乙酯中加入醋酸銨(68.2克，0.89莫耳)、環己烷(230毫升)及異丙醇(74毫升)，配備丁-斯達克捕集器在氬氣壓下使混合物在迴流下加熱，經2小時後，將第二部分的醋酸銨(14.6克，0.19莫耳)添加至反應中，使反應在迴流下加熱12小時，然後使其冷卻至室溫，在丁-斯達克捕集器中總共收集到~30毫升的水，用冰浴將反應冷卻至10℃，然後逐滴加入氫氧化銨(63毫升)，將有機層分離，用硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮後產生黃色的油，粗產物(90.9克，0.58莫耳，92%)不再純化而直接用於下一個步驟。

步驟B: 1,4-二氫-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯

在3-胺基-4-甲基戊-2-烯酸乙酯(步驟A)(90克，57毫莫耳)中加入異丁醯醋酸乙酯(90克，57毫莫耳)及4-氟苯甲醛(61.4毫升，0.57毫莫耳)，使混合物在氬氣及130℃下加熱26小時(注意:數小時後檢查迴流冷凝管，因為過量的醋酸銨將會阻塞冷凝管)，使反應冷卻至室溫並放置使其結晶化歷時4天，在真空下用過濾法收集固體(46.9克，116毫莫耳，20%)並不再純化而直接用於下一個步驟。

步驟C: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯

在步驟B所得的中間物(33克，82毫莫耳)於二氯甲烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（191）

(400毫升)中，在氬氣壓下加入2,3-二率-5,6-二氰基苯並醌(DDQ，20.5克，90毫莫耳)並使混合物攪拌2小時，停止攪拌使沈澱物沈積，將沈澱物過濾，用二氯甲烷(3x30毫升)清洗後丟棄，將過濾液濃縮而得到棕色固體，使其進行快速層析(二氯甲烷/己烷之6/4混合物)，導致純的白色固體(25.8克，64.3毫莫耳，78%)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (m, 2H)、7.06 (m, 2H)、4.03 (q, J=7.0Hz, 4H)、3.11 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、0.31 (d, J=6.5Hz, 12H)、0.979 (t, J=3.3Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{28}NO_4F$) 401，實驗值 402 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{28}NO_4F$理論值:C, 68.64；H, 7.24；N, 3.48；F, 4.72，實驗值: C, 69.12；H, 6.98；N, 3.42；F, 4.96，熔點72-74℃，R_f=0.4 (10%醋酸乙酯/己烷)。

步驟D: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-3-吡啶羧酸乙酯

在步驟C所得的中間物(23.4克，58.3毫莫耳)於無水四氫呋喃(300毫升)的溶液中，在氬氣壓及0℃下經由注射針加入雙-(2-甲氧基乙氧基)-二氫鋁鈉(Red-Al)在甲苯中的3.4莫耳濃度溶液(61毫升，204毫莫耳，65重量%於甲苯中)歷時20分鐘，使反應混合物在室溫下攪拌7小時，然後再度冷卻至0℃並小心逐滴加入水使反應停止，使溶液從形成的固體倒除並在真空下將溶劑去除，經由逐步梯度用快速層析法(300克矽膠)純化殘留物，用5%乙醚/己烷溶離後

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (192)

得到6.6克(16.4毫莫耳，28%)回收的起始產物，用40%乙醚(Et_2O)/己烷溶離後得到所要的產物之黃色蠟狀固體(14克，39毫莫耳，67%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.27 (m, 2H)、7.10 (m, 2H)、4.46 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.98 (q, J=7Hz, 2H)、3.48 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.05 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.32 (t, J=6.6Hz, 12H)、0.97 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO_3$) 359，實驗值 360 (M+H)，R_f=0.2 (20%醋酸乙酯/己烷)。

步驟E: 5-乙酯基-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-吡啶羧醛

在步驟D所得的中間物(13克，36毫莫耳)於二氯甲烷(1升)的溶液中，加入Brockman I中性氧化鋁(7.4克，72毫莫耳)，使混合物在室溫下攪拌並以三部分加入氯鉻酸吡錠(PCC) (16克，72毫莫耳)，使懸浮液在室溫下攪拌1小時，然後倒入1:1乙醚/己烷(1升)中，經由矽膠填充物過濾，用乙醚(500毫升)清洗矽膠填充物，合併的溶離液濃縮後得到黏稠油並緩慢固化(12.8克，35.9毫莫耳，99%): R_f=0.31 (10%醋酸乙酯/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.85 (s, 1H)、7.27 (m, 2H)、7.13 (m, 2H)、4.04 (q, J=7Hz, 2H)、3.88 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.12 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.33 (t, J=6.6Hz, 12H)、1.00 (t, J=7Hz, 3H)，EI-MS: 計算值($C_{21}H_{24}FNO_3$) 357，實驗值 358 (M+H)，元素分析 $C_{21}H_{24}FNO_3$理論值:C, 70.57； H, 6.77； N, 3.92，實驗值: C, 70.62； H, 6.78； N, 3.84。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (193)

步驟F: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(1-戊烯基)-3-吡啶羧酸乙酯

在氬氣及在-78℃攪拌下，將溴化丁基三苯基膦(2.7克，6.76毫莫耳)懸浮在無水THF(75毫升)中，逐滴加入正丁基鋰在己烷中的1.6莫耳濃度溶液(4.2毫升，6.76毫莫耳)，使反應混合物達到0℃並在此溫度下攪拌1.5小時，所得的透明顏色溶液再度冷卻至-78℃並逐滴加入步驟E所得的中間物(2克，5.60毫莫耳)在THF(20毫升)的溶液，使反應混合物在0℃下攪拌1小時，然後加入水(5毫升)使反應停止，在真空下將THF移除，使殘留物分佈在乙醚(200毫升)及水(50毫升)中，有機層用鹽水(50毫升)清洗，經由$MgSO_4$乾燥並濃縮，經由矽膠快速層析(5%乙醚/己烷)後得到黏稠的油(2克，5毫莫耳，90%) (E, Z混合物):^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 2H)、7.02 (m, 2H)、6.10 (dt, J=1.8、11.4Hz, 0.4H)、6.04 (dt, J=1.5、16.2Hz, 0.6H)、5.48 (dt, J=7、11.4Hz, 0.4H)、5.33 (dt, J=7、16.2Hz, 0.6H)、4.00 (q, J=7Hz, 0.8H)、3.98 (q, J=7Hz, 1.2H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 0.6H)、3.27 (七重峰, J=6.6Hz, 0.4H)、3.06 (m, 1H)、1.95 (dq, J=1.5、7Hz, 1H)、1.26 (m, 13H)、1.19 (m, 2H)、0.97 (t, J=7Hz, 3H)、0.77 (t, J=7Hz, 1.2H)、0.76 (t, J=7Hz, 1.8H)，EI-MS: 計算值($C_{25}H_{32}FNO_2$) 397，實驗值 397 (M+H)，R_f=0.5 (10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (194)

步驟G: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-戊烯基)吡啶

將步驟F所得的中間物(2克，5.03毫莫耳)在氬氣壓下溶解於無水THF(100毫升)中，並在室溫下逐滴加入氫化鋁鋰(1.0莫耳濃度於THF 中，10毫升，10毫莫耳)，使反應混合物在迴流下攪拌1小時，冷卻至室溫並經由添加0.38毫升H_2O、0.38毫升20%NaOH 水溶液及1.1毫升H_2O 將反應停止，所得的懸浮液經由矽藻土過濾，將過濾液濃縮並經由矽膠層析純化(5%醋酸乙酯/己烷)後得到白色泡綿狀的產物(1.42克，4.0毫莫耳，80%): R_f=0.2 (10%醋酸乙酯/己烷)。

步驟H: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

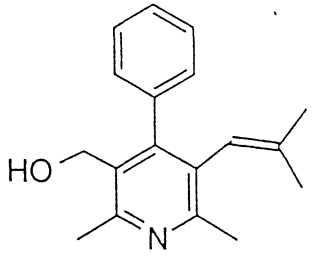
將步驟G所得的中間物在氬氣壓下溶解於無水乙醇(50毫升)中，用10%Pd/C 處理(140毫克，0.1當量)，然後在氫氣壓下攪拌2小時，用氬氣沖提系統後，經由矽藻土過濾將觸媒去除，將溶劑去除並在真空下使產物乾燥，得到白色固體之標題化合物(1.4克，3.9毫莫耳，98%): ^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.33 (d, J=4.4Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (m, 4H)、1.13 (m, 5H)、0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}FNO$) 357，實驗值 358 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{32}FNO$理論值:C, 77.27；H, 9.02；N, 3.92，實

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (195)

驗值: C, 77.46； H, 8.95； N, 3.78， R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)，熔點100-101℃。

實例2



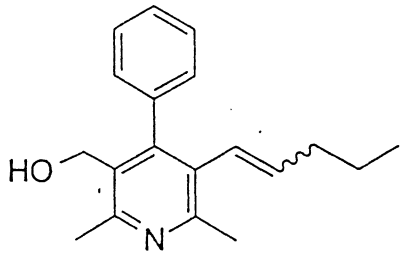
2,6-二甲基-3-羥甲基-4-苯基-5-(2-甲基-1-丙烯基)-吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從乙醯基醋酸乙酯、苯甲醛及碘化異丙基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.34 (m, 3H)、7.10 (m, 2H)、5.70 (s, 1H)、4.42 (s, 2H)、2.69 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、1.60 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)，EI-MS: 計算值($C_{18}H_{21}NO$) 267，實驗值 267 (M^+)，熔點48-50℃，R_f=0.3 (90%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (196)

實例3



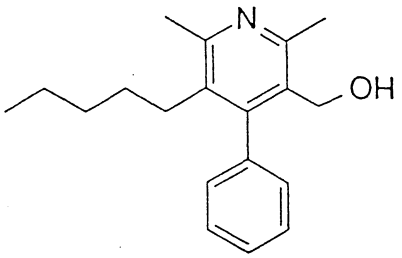
2,6-二甲基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-戊烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從乙醯基醋酸乙酯、苯甲醛及溴化丁基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為3:1的反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.37 (m, 3H)、7.12 (m, 2H)、5.94 (m, 1H)、5.40 (m, 1H)、4.41 (bs, 2H)、2.71&2.68 (2s, 3H)、2.57&2.46 (2s, 3H)、1.91&1.69 (2q, J=7Hz, 2H)、1.52 (bs, 1H)、1.19 (m, 2H)、0.77 (m, 3H)，EI-MS: 計算值 ($C_{19}H_{23}NO$) 281，實驗值 281(M^+)，R_f=0.4 (90%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (197)

實例4



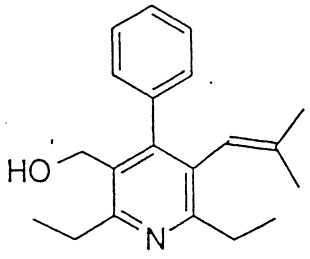
2,6-二甲基-3-羥甲基-4-苯基-5-戊基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二甲基-3-羥甲基-4-苯基-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例3)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.42 (m, 3H)、7.15 (m, 2H)、4.33 (s, 2H)、2.65 (s, 3H)、2.56 (s, 3H)、2.27 (m, 2H)、1.29 (m, 2H)、1.11 (m, 4H)、0.76 (t, J=7Hz, 3H)，EI-MS: 計算值($C_{19}H_{25}NO$) 283，實驗值 283(M^+)，元素分析 $C_{19}H_{25}NO$理論值:C, 80.52；H, 8.89；N, 4.94，實驗值: C, 80.39；H, 8.85；N, 4.85，熔點99-100℃，R_f=0.3 (90%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (198)

實例5



2,6-二乙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(2-甲基-1-丙烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從丙醯基醋酸乙酯、苯甲醛及碘化異丙基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.34 (m, 3H)、7.11 (m, 2H)、5.76 (s, 1H)、4.44 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.01 (q, J=7.4Hz, 2H)、2.75 (q, J=7.4Hz, 2H)、1.58 (s, 3H)、1.35 (m, 7H)、1.21 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{20}H_{25}NO$) 295，實驗值296(M+H)，元素分析$C_{20}H_{25}NO$理論值:C, 81.31；H, 8.53；N, 4.74，實驗值: C, 81.03；H, 8.55；N, 4.65，熔點103-104℃，R_f=0.4 (50%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

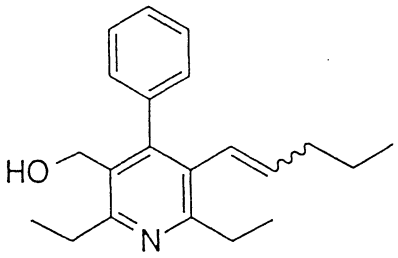
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (199)

實例6



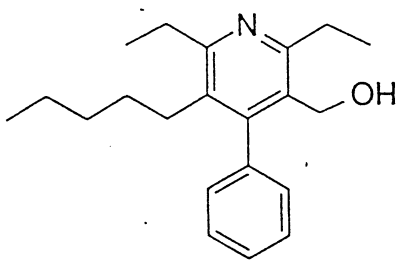
2,6-二乙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-戊烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從丙醯基醋酸乙酯、苯甲醛及溴化丁基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為6:4的反式:順式異構物之混合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (m, 3H)、7.14 (m, 2H)、6.00 (m, 1H)、5.37 (m, 1H)、4.42 (m, 2H)、2.90 (m, 4H)、1.89&1.67 (2q, J=7Hz, 2H)、1.25 (m, 9H)、0.76 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{27}NO$) 309，實驗值 310(M+H)，元素分析$C_{21}H_{27}NO$ 理論值:C, 81.51； H, 8.79； N, 4.53，實驗值: C, 81.95； H, 8.90； N, 4.45，熔點74-76℃，R_f=0.5 (50%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（200）

實例7



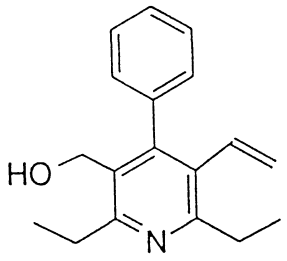
2,6-二乙基-3-羥甲基-4-苯基-5-戊基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二乙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例6)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.42 (m, 3H)、7.18 (m, 2H)、4.34 (d, J=6Hz, 2H)、2.96 (q, J=7.7Hz, 2H)、2.84 (q, J=7.7Hz, 2H)、2.28 (m, 2H)、1.34 (m, 9H)、1.09 (m, 4H)、0.76 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{29}NO$) 311，實驗值 312 (M+H)，熔點76-77℃，R_f=0.5 (50%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（20）

實例8



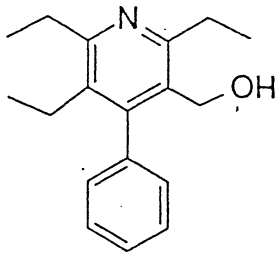
2,6-二乙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-乙烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從丙醯基醋酸乙酯、苯甲醛及溴化甲基三苯基膦/胺基鈉製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.40 (m, 3H)、7.20 (m, 2H)、6.36 (dd, J=11、8Hz, 1H)、5.22 (dd, J=11、2Hz, 1H)、5.00 (dd, J=18、2Hz, 1H)、4.41 (d, J=6Hz, 2H)、2.96 (m, 4H)、1.35 (m, 7H)，FAB-MS: 計算值($C_{18}H_{21}NO$) 267，實驗值 268 (M+H)，元素分析$C_{18}H_{21}NO$理論值:C, 80.86；H, 7.92；N, 5.24，實驗值: C, 80.65；H, 8.06；N, 5.09，熔點 84-85℃，R_f=0.4 (50%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (202)

實例9



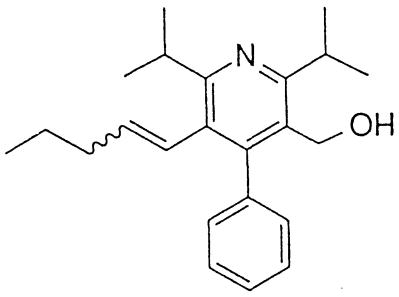
2,5,6-三乙基-3-羥甲基-4-苯基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二乙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(乙烯-1-基)吡啶(實例8)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.44 (m, 3H)、7.18 (m, 2H)、4.33 (d, J=6Hz, 2H)、2.97 (q, J=8Hz, 2H)、2.86 (q, J=8Hz, 2H)、2.36 (q, J=8Hz, 2H)、1.34 (m, 7H)、0.93 (t, J=8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{18}H_{23}NO$) 269，實驗值 270 (M+H)，元素分析$C_{18}H_{23}NO$理論值:C, 80.26；H, 8.61；N, 5.20，實驗值: C, 79.70；H, 8.54；N, 5.08，熔點100℃，R_f=0.4 (50%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (203)

實例10



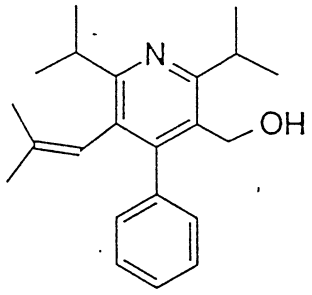
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-戊烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、苯甲醛及溴化丁基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.35 (m, 3H)、7.14 (m, 2H)、5.99 (m, 1H)、5.35 (m, 1H)、4.41 (m, 2H)、3.36 (m, 2H)、1.89&1.70 (2q, J=7Hz, 2H)、1.24 (m, 15H)、0.80&0.72 (2t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}NO$) 337，實驗值 338 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{31}NO$理論值:C, 81.85；H, 9.26；N, 4.15，實驗值: C, 81.88；H, 9.22；N, 3.93，熔點67-73℃，R_f=0.1 (10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (204)

實例11



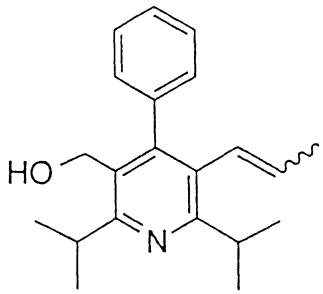
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(2-甲基-1-丙烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、苯甲醛及碘化異丙基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.32 (m, 3H)、7.11 (m, 2H)、5.75 (s, 1H)、4.43 (bs, 2H)、3.46 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.18 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.57 (s, 3H)、1.31 (m, 15H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{29}NO$) 323，實驗值 324 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{29}NO$理論值:C, 81.69；H, 9.04；N, 4.33，實驗值: C, 81.59；H, 8.94；N, 4.29，熔點93-95℃，R_f=0.1 (10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (205)

實例12



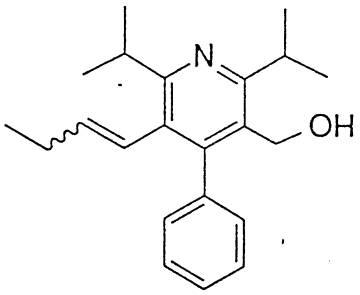
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-丙烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、苯甲醛及溴化乙基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為1:1反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.4 (m, 3H)、7.2 (m, 2H)、6.0 (m, 1H)、5.5&5.4 (2m, 1H)、4.4 (m, 2H)、3.4&3.2 (2m, 2H)、1.6 (m, 2H)、1.4 (m, 7H)、1.3 (m, 7H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{21}H_{27}NO$) 303，實驗值 310 (M+H)，元素分析$C_{21}H_{27}NO$ 理論值:C, 81.53；H, 9.98；N, 3.96，實驗值: C, 79.06；H, 9.65；N, 3.61，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (206)

實例13



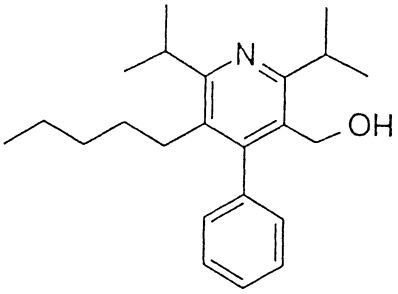
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-丁烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、苯甲醛及溴化丙基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為1:1反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.4 (m, 3H)、7.2 (m, 2H)、6.0 (m, 1H)、5.4 (m, 1H)、4.4 (m, 2H)、3.3 (m, 2H)、1.9&1.7 (2m, 2H)、1.3 (m, 12H)、0.7 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{22}H_{29}NO$) 323，實驗值 324 (M+H)，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (207)

實例14



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-戊基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-戊烯基)吡啶(實例10)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.41 (m, 3H)、7.18 (m, 2H)、4.33 (s, 2H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、1.32 (m, 13H)、1.11 (m, 5H)、0.76 (t, J=7Hz, 3H)，FAB(HR)-MS: 計算值($C_{23}H_{33}NO$) 339.2640，實驗值 340.2640 (M+H)，熔點81-82℃，R_f=0.1 (10%醋酸乙酯/己烷)。

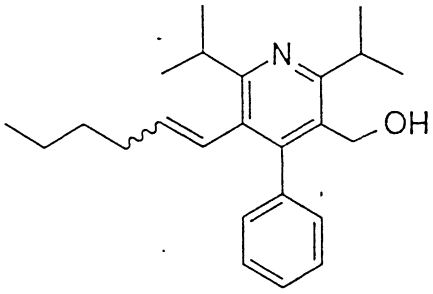
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（208）

實例15



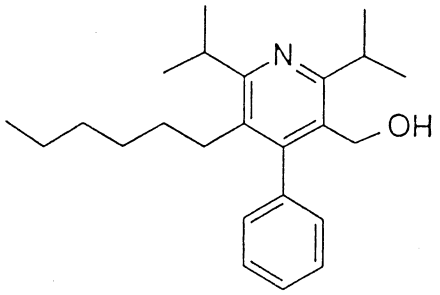
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-己烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、苯甲醛及溴化戊基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為1:1反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.35 (m, 3H)、7.14 (m, 2H)、5.99 (m, 1H)、5.35 (m, 1H)、4.40 (m, 2H)、3.36 (m, 2H)、1.92&1.70 (2m, 2H)、1.20 (m, 17H)、0.8 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{33}NO$) 351，實驗值 352 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{33}NO$理論值:C, 82.00；H, 9.46；N, 3.98，實驗值: C, 81.58；H, 9.50；N, 4.62，R_f=0.1 (10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (209)

實例16



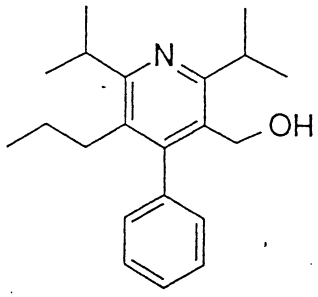
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-己基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-己烯基)吡啶(實例15)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.40 (m, 3H)、7.18 (m, 2H)、4.33 (d, J=5Hz, H)、3.42 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=7Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、1.31 (m, 13H)、1.12 (m, 8H)、0.80 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}NO$) 353，實驗值 354 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{35}NO$理論值:C, 81.53；H, 9.98；N, 3.96，實驗值: C, 79.06；H, 9.65；N, 3.61，熔點71-72℃，R_f=0.1 (10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（210）

實例17



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-丙基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-丙烯基)吡啶(實例12)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.41 (m, 3H)、7.17 (m, 2H)、4.33 (s, 2H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.25 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (m, 2H)、1.20 (m, 1H)、0.74 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{29}NO$) 311，實驗值 312 (M+H)，元素分析$C_{21}H_{29}NO$理論值:C, 80.98；H, 9.38；N, 4.50，實驗值: C, 80.72；H, 9.47；N, 4.38，熔點89-90℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

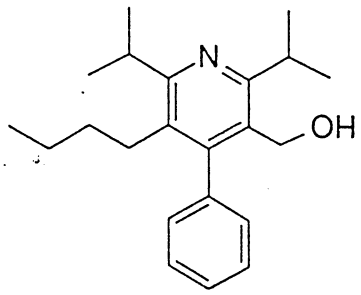
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（21）

實例18



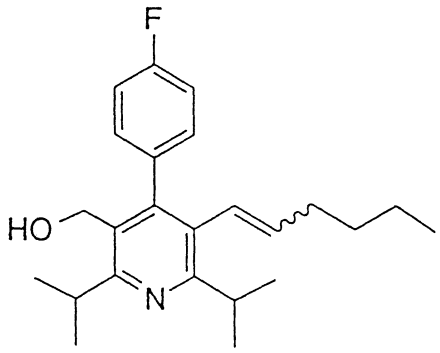
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-丁基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-(1-丁烯基)吡啶(實例13)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.41 (m, 3H)、7.17 (m, 2H)、4.33 (s, 2H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.28 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.28 (m, 2H)、1.14 (m, 3H)、0.71 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{31}NO$) 325，實驗值 326 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{31}NO$理論值:C, 81.18；H, 9.60；N, 4.30，實驗值: C, 81.28；H, 9.87；N, 4.07，熔點83-84℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2/2）

實例19



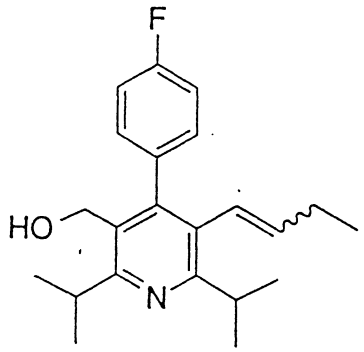
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-己烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化戊基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為6:4反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.10 (m, 4H)、5.98 (m, 1H)、5.42 (dt, J=7、11.4Hz, 0.4H)、5.29 (dt, J=7、16.2Hz, 0.6H)、4.40 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.44 (m, 1H)、3.36 (七重峰, J=6.6Hz, 0.6H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 0.4H)、1.94 (m, 1H)、1.36 (m, 6H)、1.23 (m, 8H)、1.12 (m, 4H)、0.82 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{32}FNO$) 369，實驗值 370 (M+H)，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2/3）

實例20



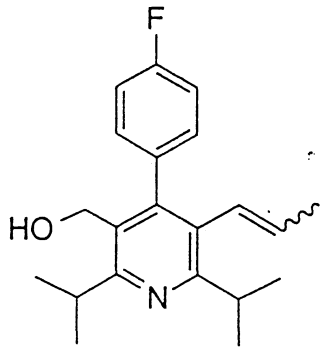
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-丁烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化丙基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為1:1反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.10 (m, 4H)、5.97 (m, 1H)、5.39 (dt, J=7、11.4Hz, 0.5H)、5.32 (dt, J=7、16.2Hz, 0.5H)、4.41 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.45 (m, 1H)、3.36 (七重峰, J=6.6Hz, 0.5H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 0.5H)、1.95 (m, 1H)、1.70 (m, 1H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.25 (m, 7H)、0.79 (t, J=7.5Hz, 1.5H)、0.78 (t, J=7.5Hz, 1.5H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{28}FNO$) 341，實驗值 342 (M+H)，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (214)

實例21



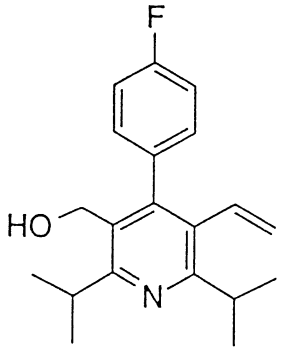
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-丙烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化乙基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為1:1反式:順式異構物之混合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、6.04 (d, J=11.7Hz, 0.5H)、5.96 (d, J=16.1Hz, 0.5H)、5.53 (m, 0.5H)、5.33 (m, 0.5H)、4.41 (m, 3H)、3.42 (m, 1.5H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 0.5H)、1.61 (d, J=6Hz, 2H)、1.3 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO$) 327，實驗值 328 (M+H)，元素分析$C_{21}H_{26}FNO$理論值:C, 77.03；H, 8.00；N, 4.28，實驗值: C, 77.15；H, 8.07；N, 4.11，熔點46-47℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（215）

實例22



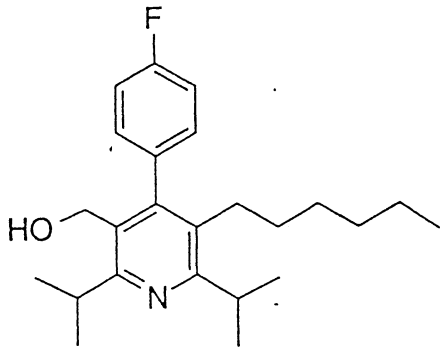
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-乙烯基吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化甲基三苯基膦/胺基鈉製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.12 (m, 4H)、6.35 (dd, J=11.5、18Hz, 1H)、5.24 (dd, J=1.5、11.4Hz, 1H)、4.97 (dd, J=1.5、18Hz, 1H)、4.41 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.28 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{20}H_{24}FNO$) 313，實驗值 314 (M+H)，元素分析$C_{20}H_{24}FNO$理論值:C, 76.65；H, 7.72；N, 4.47，實驗值: C, 76.87；H, 7.79；N, 4.33，熔點119-120℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（216）

實例23



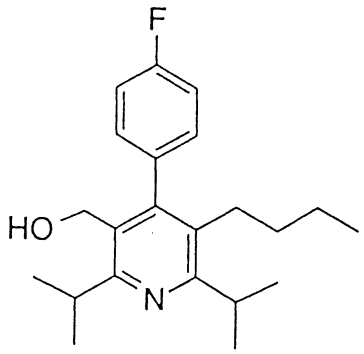
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-己烯基)吡啶(實例19)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.33 (s, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (m, 1H)、1.14 (m, 7H)、0.82 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}FNO$) 371，實驗值 372 (M+H)，熔點93-95℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (217)

實例24



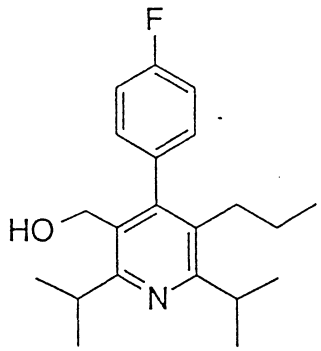
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丁基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-丁烯基)吡啶(實例20)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.33 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.27 (m, 2H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (m, 1H)、1.16 (m, 3H)、0.73 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}FNO$) 343，實驗值 344 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{30}FNO$理論值:C, 76.93；H, 8.80；N, 4.08，實驗值: C, 76.93；H, 8.70；N, 3.96，熔點45-50℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (218)

實例25



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-丙烯基)吡啶(實例19)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.33 (s, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.25 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (m, 1H)、1.19 (m, 1H)、0.76 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}FNO$) 329，實驗值 330 (M+H)，元素分析$C_{21}H_{28}FNO$理論值:C, 76.56；H, 8.57；N, 4.25，實驗值: C, 76.55；H, 8.48；N, 4.11，熔點49-54℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

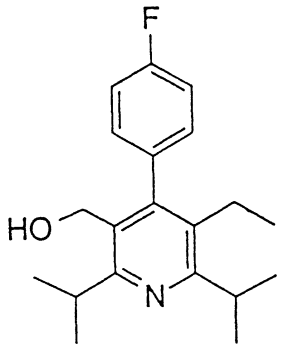
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (219)

實例26



中華民國專利局收件章

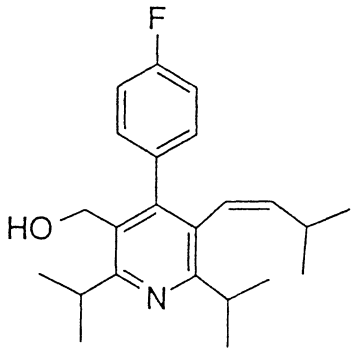
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-乙基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-乙烯基吡啶(實例22)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.33 (d, J=3.6Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.26 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.34 (q, J=7.35Hz, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.19 (m, 1H)、0.93 (t, J=7.35Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{20}H_{26}FNO$) 315，實驗值 316 (M+H)，元素分析$C_{20}H_{26}FNO$理論值:C, 76.16；H, 8.31；N, 4.44，實驗值: C, 75.74；H, 8.50；N, 4.27，熔點126-129℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (220)

實例27



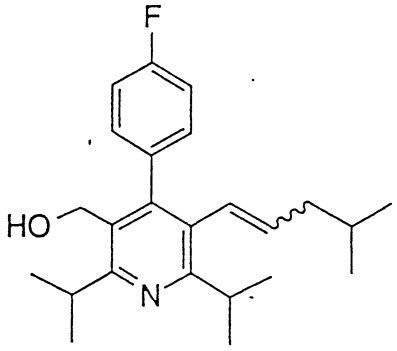
(*Z*)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-甲基-1-丁烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化異丁基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.07 (m, 4H)、5.92 (d, J=10.7Hz, 1H)、5.20 (dd, J=10.7、11.4Hz, 1H)、4.42 (bs, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.30 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.06 (m, 1H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.31 (m, 1H)、1.24 (m, 5H)、0.69 (bs, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{30}FNO$) 355，實驗值 356 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{30}FNO$理論值:C, 77.71；H, 8.51；N, 3.94，實驗值: C, 77.94；H, 8.59；N, 3.79，熔點112℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（21）

實例28



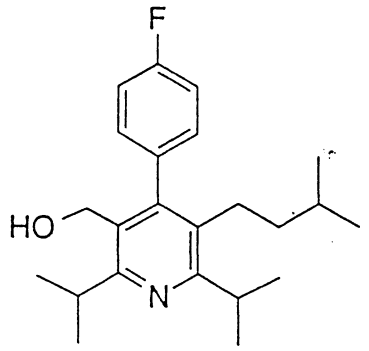
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基-1-戊烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化異戊基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為6:4反式:順式異構物之混合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、6.04 (dt, J=1.5、11Hz, 0.4H)、5.96 (dt, J=1.5、16Hz, 0.6H)、5.47 (dt, J=7、11Hz, 0.4H)、5.32 (dt, J=7、16Hz, 0.6H)、4.41 (m, 2H)、3.44 (m, 0.8H)、3.38 (七重峰, J=6.6Hz, 0.6H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 0.6H)、1.84 (m, 1H)、1.45 (m, 1H)、1.35 (m, 6H)、1.24 (m, 7H)、0.79 (d, J=6.6Hz, 2.4H)、0.73 (d, J=6.6Hz, 3.6H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{32}FNO$) 369，實驗值 370 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{32}FNO$理論值:C, 78.01；H, 8.73；N, 3.79，實驗值: C, 78.14；H, 8.62；N, 3.50，熔點 48-50℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (222)

實例29



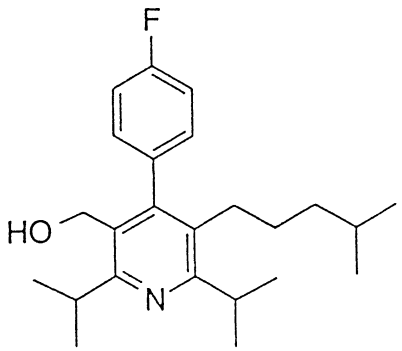
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-甲基丁基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-甲基-1-丁烯基)吡啶(實例27)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.33 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.22 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.27 (m, 2H)、1.35 (m, 1H)、1.33 (d, J=7Hz, 6H)、1.30 (d, J=7Hz, 6H)、1.17 (m, 3H)、0.70 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}FNO$) 357，實驗值 358 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{32}FNO$理論值:C, 77.27；H, 9.02；N, 3.92，實驗值: C, 77.34；H, 9.15；N, 3.69，熔點 43-45℃，R_f=0.2 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (223)

實例30



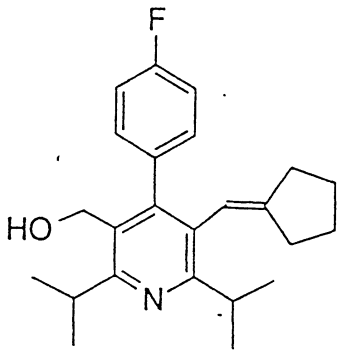
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基戊基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基-1-戊烯基)吡啶(實例28)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.33 (d, J=5Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.22 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.23 (m, 2H)、1.38 (m, 1H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (m, 1H)、1.17 (m, 1H)、1.00 (m, 3H)、0.76 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}FNO$) 371，實驗值 372 (M+H)，元素分析 $C_{24}H_{34}FNO$理論值:C, 77.59；H, 9.22；N, 3.77，實驗值: C, 77.63；H, 9.39；N, 3.58，熔點101-103℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（224）

實例31



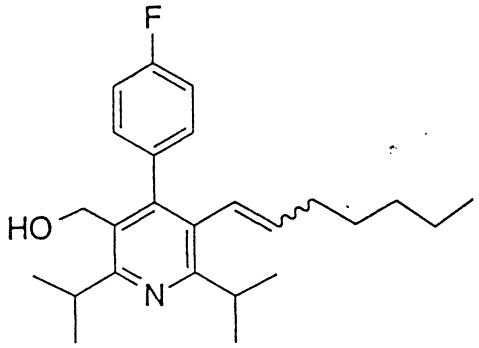
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(環亞戊基亞甲基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化環戊基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為6:4反式:順式異構物之混合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 2H)、7.07 (m, 2H)、5.88 (s, 1H)、4.43 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.11 (m, 2H)、1.75 (m, 2H)、1.47 (m, 4H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (m, 1H)、1.21 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{30}FNO$) 367，實驗值 368 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{30}FNO$理論值:C, 78.44；H, 8.23；N, 3.81，實驗值: C, 78.46；H, 8.18；N, 3.63，熔點 97-98℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (225)

實例32



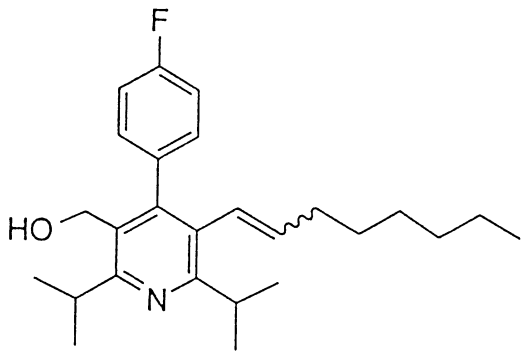
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-庚烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化正己基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為1:1反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、5.99 (m, 1H)、5.42 (dt, J=7、11Hz, 0.5H)、5.30 (dt, J=7、16Hz, 0.5H)、4.41 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.45 (m, 1H)、3.37 (七重峰, J=6.6Hz, 0.5H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 0.5H)、1.94 (m, 1H)、1.35 (m, 6H)、1.29 (m, 1H)、1.26 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.22 (m, 6H)、1.15 (m, 4H)、0.86 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{25}H_{34}FNO$) 383，實驗值 384 (M+H)，元素分析 $C_{25}H_{34}FNO$理論值:C, 78.29；H, 8.93；N, 3.65，實驗值: C, 78.37；H, 8.88；N, 3.57，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (226)

實例33



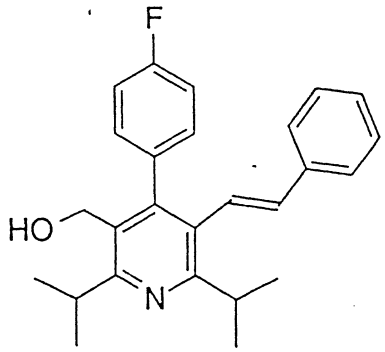
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-辛烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化正庚基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為1:1反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、5.98 (m, 1H)、5.42 (dt, J=7、11Hz, 0.5H)、5.30 (dt, J=7、16Hz, 0.5H)、4.41 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.44 (m, 1H)、3.37 (七重峰, J=6.6Hz, 0.5H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 0.5H)、1.94 (m, 1H)、1.35 (m, 6H)、1.30 (m, 1H)、1.26 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (m, 4H)、1.16 (m, 5H)、0.87 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{26}H_{36}FNO$) 397，實驗值 398 (M+H)，元素分析 $C_{26}H_{36}FNO$理論值:C, 78.55；H, 9.13；N, 3.52，實驗值: C, 78.63；H, 9.16；N, 3.48，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (227)

實例34



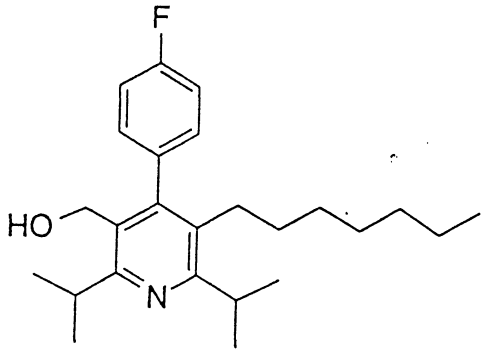
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-苯基乙烯基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化苄基三苯基膦/胺基鈉製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.21 (m, 9H)、6.70 (d, J=16.5Hz, 1H)、6.26 (d, J=16.5Hz, 1H)、4.45 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.48 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、1.37 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{26}H_{28}FNO$) 389，實驗值 390 (M+H)，元素分析 $C_{26}H_{28}FNO$理論值:C, 80.17；H, 7.25；N, 3.60，實驗值: C, 78.89；H, 7.28；N, 3.49，熔點107-110℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（228）

實例35



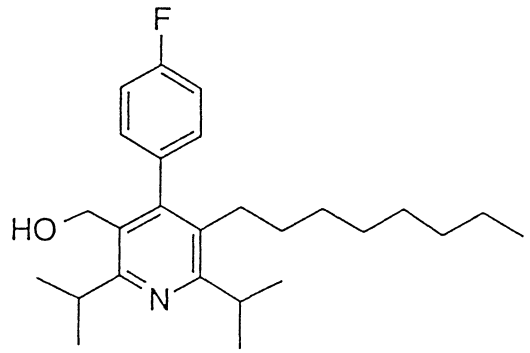
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-庚基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-庚烯基)吡啶(實例32)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 4H)、4.33 (s, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.22 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (m, 3H)、1.11 (m, 8H)、0.85 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}FNO$) 385，實驗值 386 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{36}FNO$理論值:C, 77.88；H, 9.41；N, 3.63，實驗值: C, 77.86；H, 9.66；N, 3.59，熔點73-75℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (229)

實例36



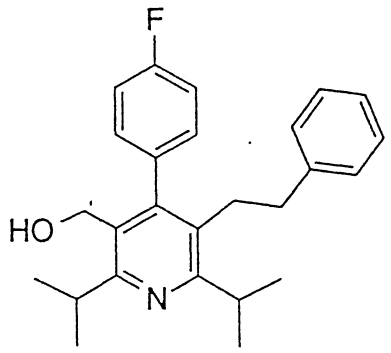
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-辛基吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-辛烯基)吡啶(實例33)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.33 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 3H)、1.15 (m, 10H)、0.87 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{38}FNO$) 399，實驗值 400 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{38}FNO$理論值:C, 78.15；H, 9.59；N, 3.51，實驗值: C, 78.27；H, 9.81；N, 3.43，黏稠性油，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (230)

實例37



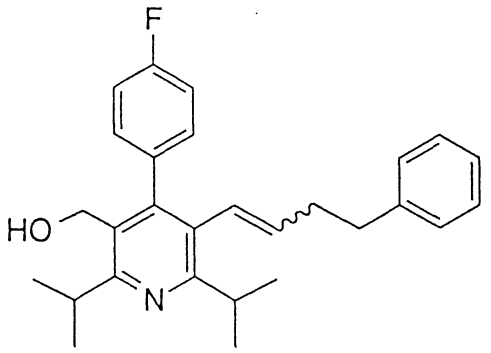
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-苯基乙基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-苯基乙烯基]吡啶(實例34)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.19 (m, 7H)、6.86 (m, 2H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.35 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.58 (m, 4H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.19 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNO$) 391，實驗值 392 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{30}FNO$理論值:C, 79.76；H, 7.72；N, 3.58，實驗值: C, 79.57；H, 7.61；N, 3.44，熔點158-159 ℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (22/)

實例38



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-苯基-1-丁烯基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化3-苯基丙基三苯基膦製備標題化合物，所得產物為5:1反式:順式異構物之混合物；黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.26 (m, 2H)、7.19 (m, 1H)、7.09 (m, 6H)、6.05 (d, J=11Hz, 0.2H)、5.98 (d, J=16Hz, 0.8H)、5.47 (dt, J=7、11Hz, 0.2H)、5.33 (dt, J=7、16Hz, 0.2H)、4.40 (d, J=5Hz, 2H)、3.43 (m, 1H)、3.26 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.51 (m, 2H)、2.29 (m, 1.6H)、2.05 (m, 0.5H)、1.34 (m, 6H)、1.25 (m, 1H)、1.22 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{32}FNO$) 417，實驗值 418 (M+H)，元素分析$C_{28}H_{32}FNO$理論值:C, 80.54；H, 7.72；N, 3.35，實驗值: C, 80.56；H, 7.56；N, 3.32，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

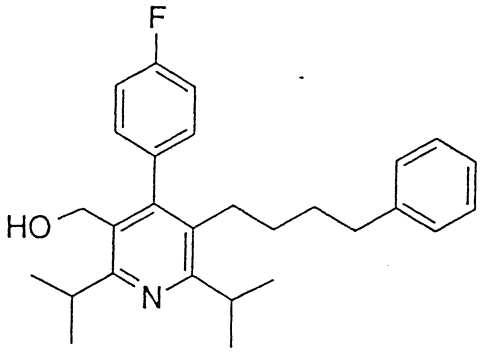
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (232)

實例39



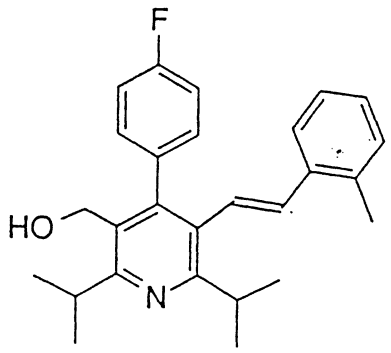
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-苯基丁基)吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-苯基-1-丁烯基)吡啶(實例38)製備標題化合物，黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.24 (m, 3H)、7.08 (m, 6H)、4.31 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.17 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.46 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.29 (m, 2H)、1.47 (m, 2H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (m, 2H)、1.27 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNO$) 419，實驗值 420 (M+H)，元素分析$C_{28}H_{34}FNO$理論值:C, 80.15；H, 8.17；N, 3.34，實驗值: C, 80.06；H, 7.94；N, 3.28，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (233)

實例40



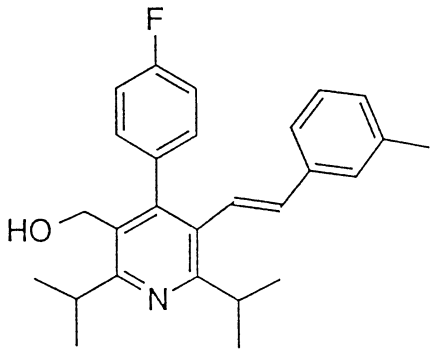
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-(2-甲基-苯基)乙烯基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化2-甲基苄基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.22 (m, 3H)、7.10 (m, 5H)、6.62 (d, J=17Hz, 1H)、6.45 (d, J=17Hz, 1H)、4.45 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.48 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)、1.37 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.31 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{30}FNO$) 403，實驗值 404 (M+H)，元素分析 $C_{27}H_{30}FNO$理論值:C, 80.36；H, 7.49；N, 3.47，實驗值: C, 80.23；H, 7.23；N, 3.44，熔點108-111℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (234)

實例41



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-(3-甲基-苯基)乙烯基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及氯化3-甲基苄基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.18 (m, 3H)、7.11 (m, 2H)、7.00 (m, 3H)、6.68 (d, J=17Hz, 1H)、6.23 (d, J=17Hz, 1H)、4.44 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.47 (m, 2H)、2.32 (s, 3H)、1.37 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.28 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{30}FNO$) 403，實驗值 404 (M+H)，元素分析$C_{27}H_{30}FNO$理論值:C, 80.36；H, 7.49；N, 3.47，實驗值: C, 80.38；H, 7.45；N, 3.45，熔點97-99℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

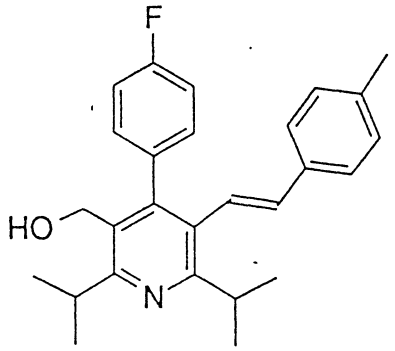
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (235)

實例42



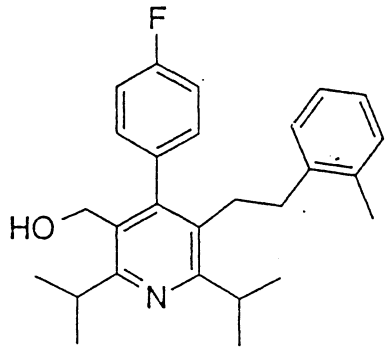
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-(4-甲基-苯基)乙烯基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化4-甲基苄基三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.18 (m, 2H)、7.08 (m, 6H)、6.63 (d, J=17Hz, 1H)、6.23 (d, J=17Hz, 1H)、4.43 (d, J=5Hz, 2H)、3.47 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、2.31 (s, 3H)、1.36 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{30}FNO$) 403，實驗值 404 (M+H)，元素分析$C_{27}H_{30}FNO$理論值:C, 80.36；H, 7.49；N, 3.47，實驗值: C, 79.93；H, 7.34；N, 3.47，熔點131-133 ℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (236)

實例43



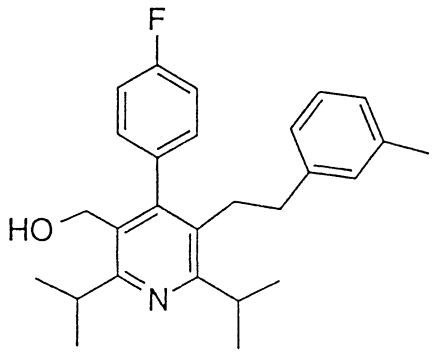
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2-(2-甲基-苯基)乙基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-(2-甲基苯基)乙烯基]吡啶(實例40)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4H)、7.06 (m, 3H)、6.81 (m, 1H)、4.35 (d, J=4Hz, 2H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、2.57 (m, 4H)、1.97 (s, 3H)、1.36 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.19 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{32}FNO$) 405，實驗值 406 (M+H)，元素分析$C_{27}H_{32}FNO$理論值:C, 79.96；H, 7.95；N, 3.45，實驗值: C, 80.08；H, 8.05；N, 3.46，熔點125-126 ℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (37)

實例44



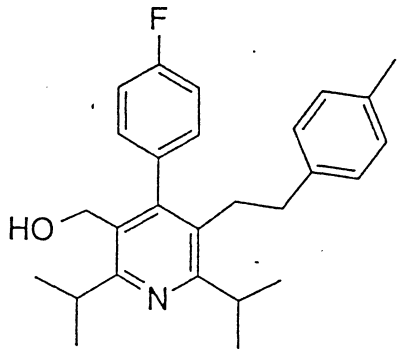
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2-(3-甲基-苯基)乙基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-(3-甲基苯基)乙烯基]吡啶(實例41)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.18 (d, J=7Hz, 4H)、7.10 (m, 1H)、6.97 (m, 1H)、6.65 (m, 2H)、4.36 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.35 (d, J=6.6Hz, 1H)、2.57 (m, 4H)、2.28 (s, 3H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.20 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{27}H_{32}FNO$) 405，實驗值 406 (M+H)，元素分析 $C_{27}H_{32}FNO$理論值:C, 79.96；H, 7.95；N, 3.45，實驗值: C, 79.30；H, 8.10；N, 3.36，熔點148-150℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (238)

實例45



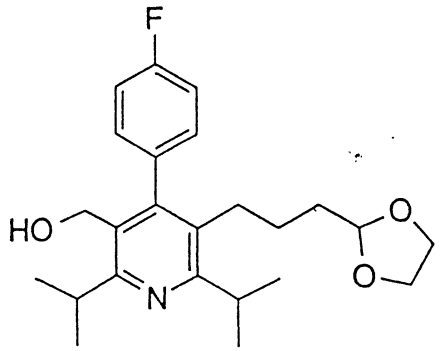
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2-(4-甲基-苯基)乙基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[2(E)-(4-甲基苯基)乙烯基]吡啶(實例42)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.17 (m, 4H)、7.02 (d, J=7.7Hz, 2H)、6.75 (d, J=7.7Hz, 2H)、4.36 (d, J=4Hz, 2H)、3.43 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.34 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.55 (m, 4H)、2.29 (s, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.20 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{32}FNO$) 405，實驗值 406 (M+H)，元素分析 $C_{27}H_{32}FNO$理論值:C, 79.96；H, 7.95；N, 3.45，實驗值: C, 79.40；H, 7.84；N, 3.44，熔點121-123℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (239)

實例46



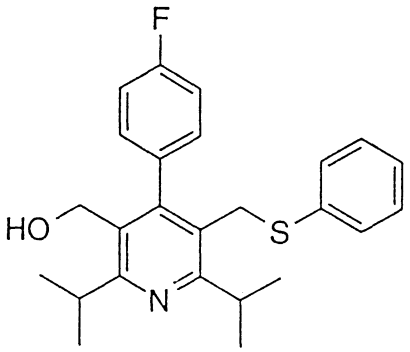
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]吡啶

根據揭示在實例1的步驟A-G，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及溴化[2-(1,3-二氧戊環-2-基)乙基]三苯基膦製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4H)、4.63 (t, J=4Hz, 1H)、4.33 (d, J=5Hz, 2H)、3.88 (m, 2H)、3.77 (m, 2H)、3.41 (bm, 1H)、3.24 (bm, 1H)、2.34 (m, 2H)、1.47 (m, 4H)、1.32 (m, 12H)、1.18 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{32}FNO_3$) 401，實驗值 402 (M+H)，熔點 90-91℃，R_f=0.2 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (240)

實例47



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(苯硫基)甲基]吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-3-吡啶羧酸甲酯

根據揭示在實例1的步驟A-D，從異丁醯基醋酸甲酯、4-氟苯甲醛及醋酸銨製備。

步驟B: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-溴甲基-3-吡啶羧酸甲酯

將得自步驟A 的中間物(20克，57.9毫莫耳)在乙腈(500毫升)中的溶液在0℃下攪拌並逐份加入二溴三苯基磷烷(36.7克，86.9毫莫耳)，然後使懸浮液溫熱至室溫並攪拌2小時，在真空下將溶液移除並使殘留物分佈於乙醚(400毫升)及水(350毫升)中，乙醚層用鹽水(150毫升)清洗、乾燥($MgSO_4$)並濃縮，經由矽膠層析純化(5%乙醚/己烷)後得到白色固體(20.6克，50.5毫莫耳，87%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.31 (m, 2H)、7.12 (m, 2H)、4.29 (s,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (241)

2H)、3.49 (s, 3H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.06 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.33 (m, 12H)，熔點109-111℃，R_f=0.6 (50%CH_2Cl_2/己烷)。

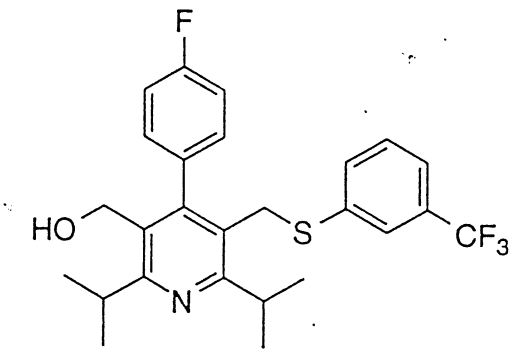
步驟C: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(苯硫基)甲基]吡啶

將得自步驟B的中間物(200毫克，0.47毫莫耳)在無水THF(5毫升)中的溶液在氬氣壓下攪拌並加入苯硫醇(73微升，0.71毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(0.26毫升，2.4毫莫耳)，使反應混合物在迴流下攪拌14小時，使其冷卻至室溫並加入氫化鋁鋰(1.9毫升，1.9毫莫耳，1.0莫耳濃度於THF中)，使反應混合物在迴流下攪拌1小時，然後使其冷卻至室溫，依序加入水(80微升)、20%NaOH(80微升)及水(240微升)使反應停止，所得的懸浮液經由矽藻土過濾並濃縮，經由快速矽膠層析法純化(5%乙醚/己烷)後得到白色固體(160毫克，0.39毫莫耳，83%)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.23 (m, 5H)、7.11 (m, 4H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.81 (s, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.43 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.21 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{28}FNOS$) 409，實驗值 410 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{28}FNOS$理論值:C, 73.32；H, 6.89；N, 3.42；S, 7.83，實驗值: C, 73.24；H, 6.90；N, 3.35；S, 8.01，熔點119-121℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (242)

實例48



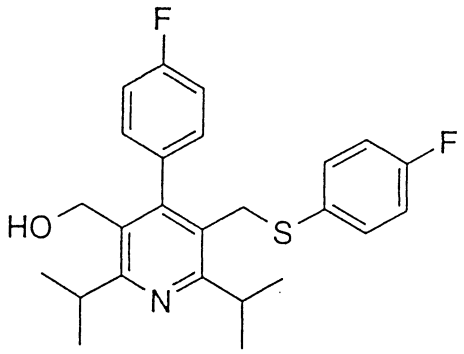
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[((3-三氟甲基)苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從3-三氟甲基硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.34 (m, 2H)、7.24 (m, 4H)、7.10 (m, 2H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.85 (s, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.38 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.23 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{27}F_4NOS$) 477，實驗值 478 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{27}F_4NOS$理論值:C, 65.39；H, 5.70；N, 2.93；S, 6.71，實驗值: C, 65.39；H, 5.76；N, 2.88；S, 6.62，熔點110-111℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (243)

實例49



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-氟苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從4-氟硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (m, 2H)、7.12 (m, 4H)、6.93 (m, 2H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.76 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{27}F_2NOS$) 427，實驗值 428 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{27}F_2NOS$理論值:C, 70.23；H, 6.37；N, 3.28；S, 7.50，實驗值: C, 70.22；H, 6.41；N, 3.22；S, 7.39，熔點119-121℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

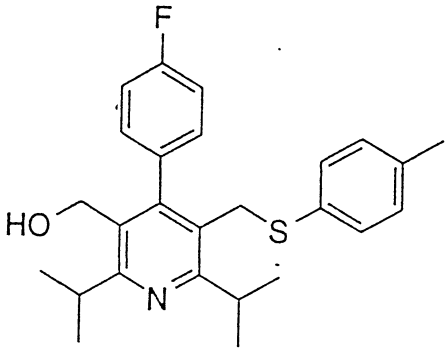
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (244)

實例50



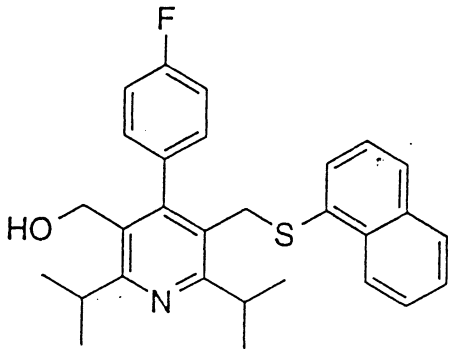
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[((4-甲基)苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從對-硫甲酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (m, 2H)、7.13 (m, 2H)、7.03 (m, 4H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.77 (s, 2H)、3.44 (m, 2H)、2.31 (s, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNOS$) 423，實驗值 424 (M+H)，元素分析 $C_{26}H_{30}FNOS$理論值:C, 73.72；H, 7.14；N, 3.31；S, 7.57，實驗值: C, 74.00；H, 7.15；N, 3.36；S, 7.32，熔點90-91 ℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (245)

實例51



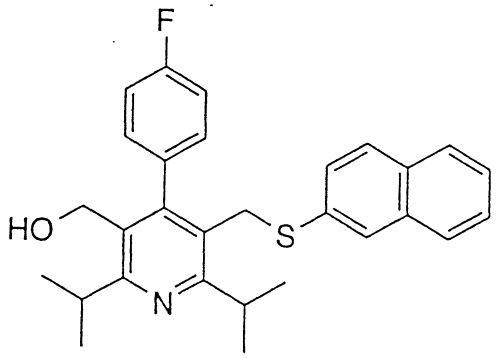
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-萘硫基)甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從1-萘硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 8.01 (d, J=8.5Hz, 1H)、7.82 (d, J=8.5Hz, 1H)、7.74 (d, J=8Hz, 1H)、7.46 (m, 3H)、7.34 (m, 1H)、7.20 (m, 2H)、7.06 (m, 2H)、4.34 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.82 (s, 2H)、3.51 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.36 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.19 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{29}H_{30}FNOS$) 459，實驗值 460 (M+H)，元素分析 $C_{29}H_{30}FNOS$理論值:C, 75.78；H, 6.58；N, 3.05；S, 6.98，實驗值: C, 75.36；H, 6.52；N, 2.91；S, 6.74，熔點77-79 ℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (246)

實例52



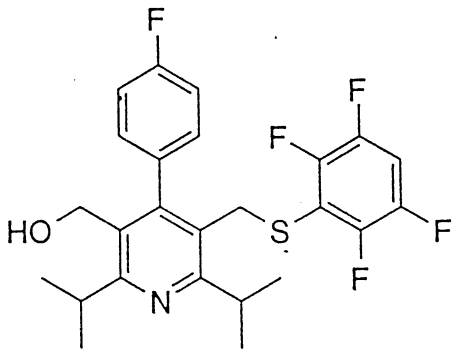
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-萘硫基)甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從2-萘硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.77 (d, J=9Hz, 1H)、7.68 (d, J=9Hz, 2H)、7.52 (d, J=1.5Hz, 1H)、7.45 (m, 2H)、7.25 (m, 2H)、7.17 (dd, J=1.8、8.5Hz, 1H)、7.07 (m, 2H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.91 (s, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.21 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{30}FNOS$) 459，實驗值 460 (M+H)，元素分析$C_{29}H_{30}FNOS$理論值:C, 75.78；H, 6.58；N, 3.05；S, 6.98，實驗值: C, 75.55；H, 6.60；N, 2.95；S, 6.91，熔點127-129℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (247)

實例53



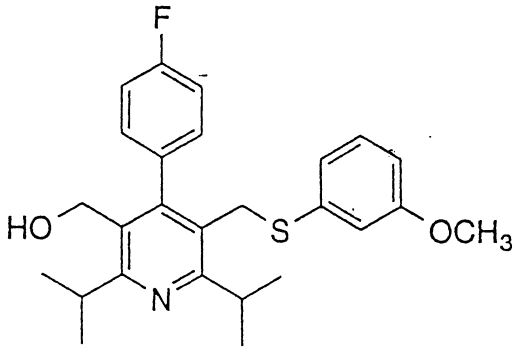
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(2,3,5,6-四氟苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從五氟硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.27 (m, 2H)、7.11 (m, 2H)、6.99 (m, 1H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.84 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.43 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.23 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{24}F_5NOS$) 481，實驗值 482 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{24}F_5NOS$理論值:C, 62.36；H, 5.02；N, 2.91；S, 6.66；F, 19.73，實驗值: C, 62.40；H, 4.96；N, 2.82；S, 6.74；F, 19.49，熔點109-110℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (548)

實例54



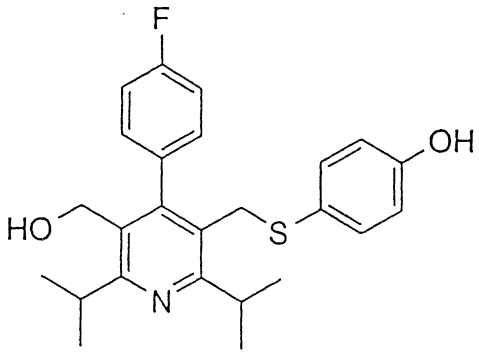
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(3-甲氧基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從3-甲氧基苯硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.24 (m, 2H)、7.13 (m, 3H)、6.72 (m, 1H)、6.62 (m, 1H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.81 (s, 2H)、3.75 (s, 3H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.23 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNO_2S$) 339，實驗值 340 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{30}FNO_2S$理論值:C, 71.04；H, 6.88；N, 3.19；S, 7.29，實驗值: C, 70.94；H, 6.77；N, 2.96；S, 7.41，熔點93-94℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (249)

實例55



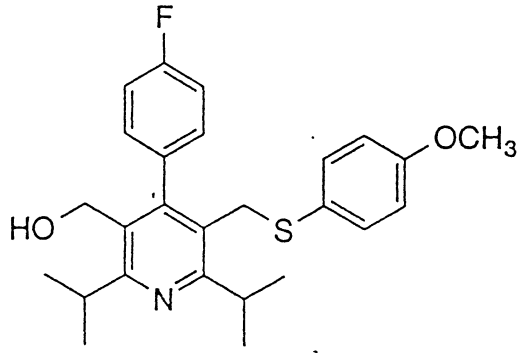
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-羥基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從4-羥基硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (m, 2H)、7.06 (m, 2H)、6.97 (d, J=8.5Hz, 2H)、6.64 (d, J=8.5Hz, 2H)、4.27 (s, 2H)、3.66 (s, 2H)、3.40 (m, 2H)、1.29 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.28 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{25}H_{28}FNO_2S$) 425，實驗值 426 (M+H)，元素分析 $C_{25}H_{28}FNO_2S$理論值:C, 70.56；H, 6.63；N, 3.29；S, 7.53，實驗值: C, 70.29；H, 6.34；N, 3.12；S, 7.44，熔點178-179 ℃，R_f=0.3 (30%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (250)

實例56



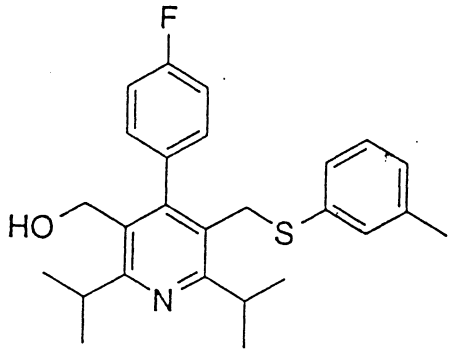
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-甲氧基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從4-甲氧基苯硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.23 (m, 2H)、7.12 (m, 4H)、6.77 (d, J=9Hz, 2H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.79 (s, 3H)、3.73 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.21 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNO_2S$) 439，實驗值 440 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{30}FNO_2S$理論值:C, 71.04；H, 6.88；N, 3.19；S, 7.29，實驗值: C, 70.96；H, 6.90；N, 3.15；S, 7.35，熔點92-93℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (25)

實例57



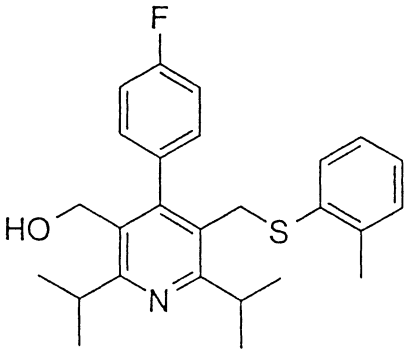
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(3-甲基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從間-硫甲酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H)、7.11 (m, 3H)、7.00 (m, 1H)、6.94 (m, 2H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.81 (s, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.43 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.28 (s, 3H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNOS$) 423，實驗值424 (M+H)，元素分析 $C_{26}H_{30}FNOS$理論值:C, 73.72；H, 7.14；N, 3.31；S, 7.57，實驗值: C, 73.76；H, 7.09；N, 3.27；S, 7.42，熔點92-93 ℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (252)

實例58



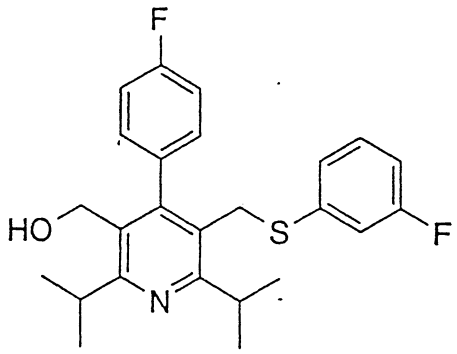
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(2-甲基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從鄰-硫甲酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H)、7.11 (m, 6H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.74 (s, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、2.26 (s, 3H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 12H)、1.21 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNOS$) 423，實驗值424 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{30}FNOS$理論值:C, 73.72；H, 7.14；N, 3.31；S, 7.57，實驗值: C, 73.54；H, 7.09；N, 3.06；S, 7.37，熔點140-141℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (253)

實例59



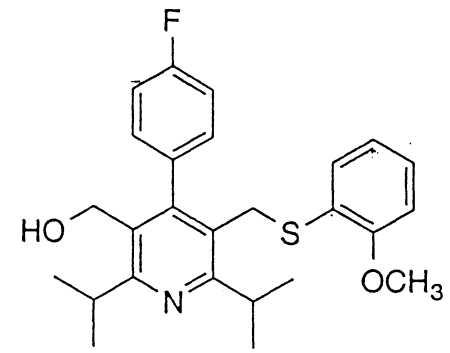
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(3-氟苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從3-氟硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.27 (m, 3H)、7.11 (m, 2H)、6.87 (m, 2H)、6.78 (m, 1H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.82 (s, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.38 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.23 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{27}F_2NOS$) 427，實驗值428 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{17}F_2NOS$理論值:C, 70.23；H, 6.37；N, 3.28；S, 7.50，實驗值: C, 70.22；H, 6.31；N, 3.20；S, 7.41，熔點99-100℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (254)

實例60



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(2-甲氧基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從2-甲氧基硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.22 (m, 3H)、7.07 (m, 3H)、6.83 (m, 2H)、4.34 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.78 (s, 3H)、3.75 (s, 2H)、3.49 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.43 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 12H)、1.19 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNO_2S$) 439，實驗值440 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{30}FNO_2S$理論值:C, 71.04；H, 6.88；N, 3.19；S, 7.29，實驗值: C, 70.93；H, 6.67；N, 3.12；S, 7.48，熔點129-131℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

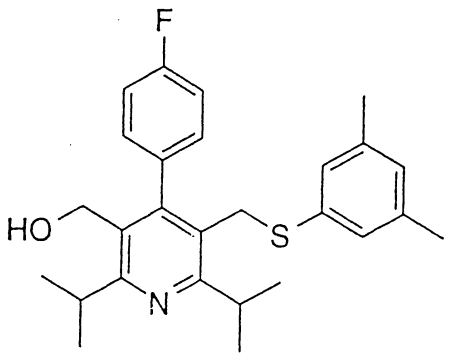
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

五、發明說明 (>55)

實例61



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(3,5-二甲基苯基)硫基]甲基吡啶

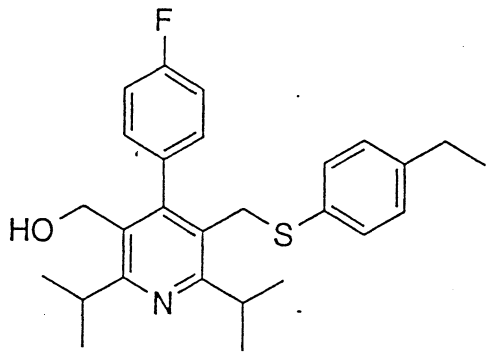
根據揭示在實例47的步驟，從3,5-二甲基硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.24 (m, 2H)、7.11 (m, 2H)、6.80 (s, 1H)、6.69 (s, 2H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.79 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.23 (s, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.21 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{32}FNOS$) 437，實驗值438 (M+H)，元素分析 $C_{27}H_{32}FNOS$理論值:C, 74.11；H, 7.37；N, 3.20；S, 7.33，實驗值: C, 74.18；H, 7.22；N, 3.13；S, 6.86，熔點109-110 ℃，R_f=0.5 (20%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

五、發明說明 (256)

實例62



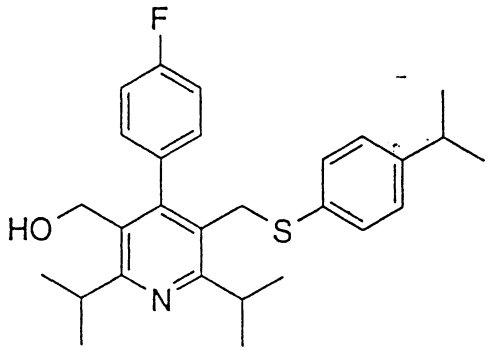
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-乙基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從4-乙基硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.24 (m, 2H)、7.05 (m, 6H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.77 (s, 2H)、3.43 (m, 2H)、2.60 (q, J=7.7Hz, 2H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.21 (m, 4H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{27}H_{32}FNOS$) 437，實驗值438 (M+H)，元素分析 $C_{27}H_{32}FNOS$理論值:C, 74.11；H, 7.37；N, 3.20；S, 7.33，實驗值: C, 74.07；H, 7.23；N, 3.09；S, 7.23，熔點102-103 ℃，R_f=0.5 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (257)

實例63



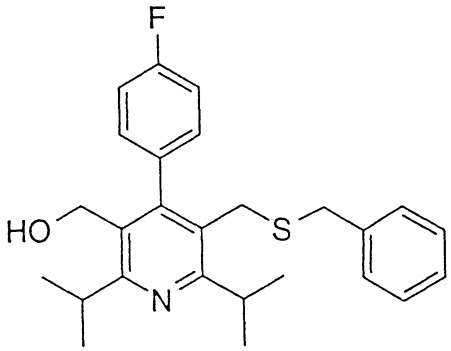
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-異丙基苯基)硫基]甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從4-異丙基硫酚製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H)、7.06 (m, 6H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.79 (s, 2H)、3.43 (m, 2H)、2.86 (七重峰, J=7Hz, 1H)、1.34 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (d, J=7Hz, 6H)、1.20 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNOS$) 451，實驗值452 (M+H)，元素分析$C_{28}H_{34}FNOS$理論值:C, 74.46；H, 7.59；N, 3.10；S, 7.10，實驗值: C, 74.51；H, 7.48；N, 3.04；S, 6.85，熔點108-109℃，R_f=0.5 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (258)

實例64



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-苄硫基甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從苄基硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.23 (m, 5H)、7.08 (m, 4H)、4.31 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.55 (s, 2H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.24 (s, 12H)、3.19 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.24 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.17 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNOS$) 423，實驗值424 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{30}FNOS$理論值:C, 73.72；H, 7.14；N, 3.31；S, 7.57，實驗值: C, 73.58；H, 7.25；N, 3.05；S, 7.45，熔點150-151℃，R_f=0.5 (20%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

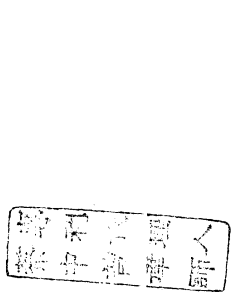
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (259)

實例65



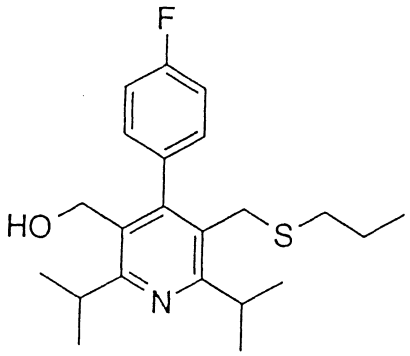
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(苯乙基)硫甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從苯乙基硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (m, 5H)、7.11 (m, 4H)、4.34 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.39 (m, 4H)、2.70 (m, 2H)、2.61 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.20 (t, J=5.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{32}FNOS$) 437，實驗值438 (M+H)，元素分析$C_{27}H_{32}FNOS$理論值:C, 74.11；H, 7.37；N, 3.20；S, 7.33，實驗值: C, 73.99；H, 7.46；N, 2.96；S, 7.23，黏稠性油，R_f=0.5 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (260)

實例66



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(丙硫基)甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從丙基硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.30 (m, 2H)、7.14 (m, 2H)、4.34 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.41 (m, 2H)、3.37 (m, 2H)、2.31 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.31 (m, 15H)、0.89 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}NFOS$) 375，實驗值376 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{30}NFOS$理論值:C, 70.36；H, 8.05；N, 3.73；F, 5.06；S, 8.54，實驗值: C, 70.32；H, 7.97；N, 3.58；F, 4.76；S, 8.49，熔點98℃(分解)，R_f=0.3 (10%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

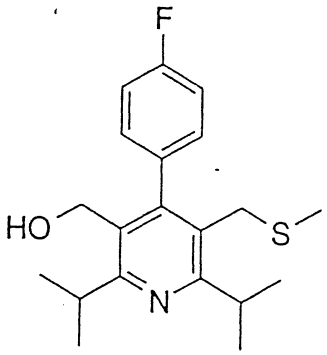
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (261)

實例67



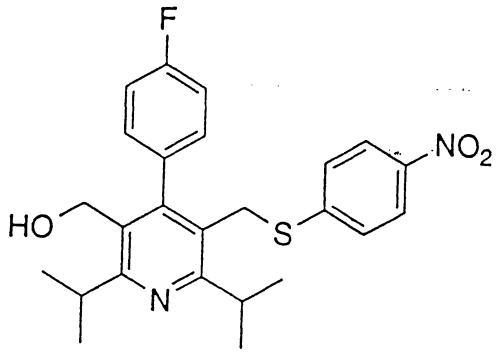
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(甲硫基)甲基吡啶

根據揭示在實例47的步驟，從甲基硫醇製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.30 (m, 2H)、7.16 (m, 2H)、4.35 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.43 (m, 2H)、3.38 (m, 2H)、1.95 (s, 3H)、1.30 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{20}H_{26}NFOS$) 347，實驗值348 (M+H)，元素分析 $C_{20}H_{26}NFOS$理論值:C, 69.13；H, 7.54；N, 4.03；F, 5.47實驗值: C, 69.29；H, 7.54；N, 3.91；F, 5.45，熔點49℃(分解)，R_f=0.2 (10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (262)

實例68



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-硝基苯基)硫基]甲基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]吡啶

將3克(8.3毫莫耳)2,6-二異丙基-3-羥甲基-3-吡啶羧酸甲酯(實例47的步驟A)在無水DMF(75毫升)的溶液在室溫下用咪唑(1.3克，19毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶(50毫克，0.4毫莫耳)及第三丁基二甲基矽烷基氯(1.4克，9.3毫莫耳)處理，使反應混合物在室溫下攪拌48小時，用乙醚(200毫升)稀釋溶液並用水(2x100毫升)、1當量濃度HCl(100毫升)、飽和的$NaHCO_3$(50毫升)及鹽水(100毫升)清洗，經由$MgSO_4$乾燥並濃縮後得到4克的油:R_f=0.4 (10%醋酸乙酯/己烷)。

將此中間物(4克)溶解在無水THF(100毫升)，在氬氣壓下攪拌並用氫化鋁鋰(17毫升，17毫莫耳，1.0莫耳濃度於THF 中)處理，使反應混合物在迴流下攪拌1小時，然後

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (263)

使其冷卻至室溫，依序逐滴加入水(0.6毫升)、20%NaOH(0.6毫升)及水(1.9毫升)使反應停止，所得的懸浮液經由矽藻土過濾並濃縮，經由快速矽膠層析法(5%醋酸乙酯/己烷)純化後得到無色的樹脂(1.8克，4.2毫莫耳，51%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H)、7.12 (m, 2H)、4.38 (d, J=5Hz, 2H)、4.28 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.33 (t, J=6.6Hz, 12H)、1.24 (t, J=5.5Hz, 1H)、0.84 (s, 9H)、-0.08 (s, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{38}FNSiO_2$) 431，實驗值432 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{38}FNSiO_2$理論值:C, 69.56；H, 8.87；N, 3.24，實驗值: C, 69.70；H, 8.82；N, 3.12，R_f=0.2 (10%醋酸乙酯/己烷)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-溴甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]吡啶

將得自步驟A 的中間物(1.7克，3.9毫莫耳)溶解在0℃的乙腈(50毫升)並逐份用二溴三苯基磷烷(2.6克，6.2毫莫耳)處理，使懸浮液溫熱至室溫並攪拌2小時，在真空下將溶劑移除並使殘留物分佈於乙醚(150毫升)及水(100毫升)中，乙醚層用鹽水(50毫升)清洗，乾燥($MgSO_4$)並濃縮，經由矽膠層析法(5%乙醚/己烷)純化後得到黏稠性油(1.4克，2.8毫莫耳，72%)且放置後逐漸固化:^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.28 (m, 2H)、7.13 (m, 2H)、4.23 (m, 4H)、3.37 (m, 2H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.83 (s, 9H)、-0.09 (s, 6H)，FAB-MS: 計算值

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (264)

($C_{27}H_{37}BrFSiNO$) 493，實驗值494 (M+H)，熔點72-73℃，R_f=0.5 (10%醋酸乙酯/己烷)。

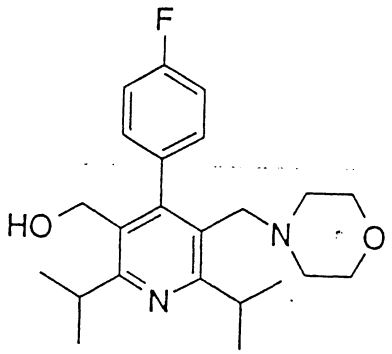
步驟C: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-硝基苯基)硫基]甲基吡啶

將得自步驟B 的中間物(200毫克，0.40毫莫耳)溶解在無水THF(5毫升)，在氬氣壓及室溫下攪拌並用4-硝基硫酚(118毫克，0.6毫莫耳，80%等級)及N-甲基嗎福啉(0.2毫升，1.8毫莫耳)處理，使反應混合物在迴流下攪拌18小時，然後使其冷卻至室溫，用四丁基氟化銨(0.8毫升，0.8毫莫耳，1.0莫耳濃度於THF 中)處理並使其在室溫下攪拌24小時，在真空下將溶劑移除，使殘留物溶解在醋酸乙酯(100毫升)，用1當量濃度HCl(50毫升)、飽和的$NaHCO_3$(50毫升)及鹽水(50毫升)清洗，乾燥($MgSO_4$)並濃縮，經由矽膠層析法(逐步梯度5-10%醋酸乙酯/己烷)純化後得到淡色固體之標題化合物(130毫克，0.28毫莫耳，70%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 8.08 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.27 (m, 2H)、7.13 (m, 4H)、4.37 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.91 (s, 2H)、3.46 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.33 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.35 (t, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (t, J=5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{27}FSN_2O_3$) 454，實驗值455 (M+H)，熔點178-180℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (265)

實例69



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(嗎福啉基甲基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(嗎福啉基)甲基-3-吡啶羧酸甲酯

將2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-溴甲基-3-吡啶羧酸甲酯(實例47的步驟B) (500毫克，1.22毫莫耳)在CH_2Cl_2(20毫升)的溶液在氬氣壓下用嗎福啉(0.14毫升，1.61毫莫耳)處理，使反應在室溫下攪拌48小時，然後用CH_2Cl_2(70毫升)稀釋，用飽和的$NaHCO_3$(2x40毫升)、水(1x40毫升)及鹽水(1x40毫升)清洗，有機層經由$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到白色固體(495毫克，1.2毫莫耳，98%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 2H)、7.07 (m, 2H)、3.54 (t, J=4.4Hz, 4H)、3.49 (m, 4H)、3.27 (s, 2H)、2.98 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.19 (t, J=4.8Hz, 4H)、1.30 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{31}N_2FO_3$) 414，實驗值415 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{31}N_2O_3F$理論值:C, 69.54；H, 7.54；N, 6.76；F,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (266)

4.58，實驗值: C, 69.55； H, 7.43； N, 6.50； F, 4.45，熔點132-134℃，R_f=0.2 (20%乙醚/己烷)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(嗎福啉基甲基)吡啶

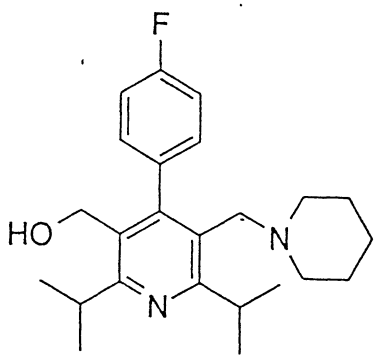
將得自步驟A的中間物(375毫克，0.905毫莫耳)溶解在無水THF(50毫升)中並逐滴用氫化鋁鋰(1莫耳濃度/THF，1.81毫升)處理，使反應在迴流下攪拌24小時，然後依序加入水(0.1毫升)、20%NaOH(0.1毫升)及水(0.3毫升)使反應停止，在真空下濃縮後得到白色殘留物，使其分佈在CH_2Cl_2及水中，有機層用$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到油，使產物通過矽膠(40%乙醚/己烷)後產生油且緩慢固化後得到白色固體之標題化合物(259毫克，0.76毫莫耳，84%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.35 (d, 2H)、3.53 (t, J=4.8Hz, 4H)、3.45 (m, 2H)、3.18 (s, 2H)、2.18 (t, J=4.5Hz, 4H)、1.26 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}N_2FO_2$) 386，實驗值387 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{31}N_2FO_2$理論值:C, 71.47； H, 8.08； N, 7.25； F, 4.92，實驗值: C, 71.55； H, 8.16； N, 7.05； F, 4.70，熔點93.5-95.5℃，R_f=0.4 (40%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (267)

實例70



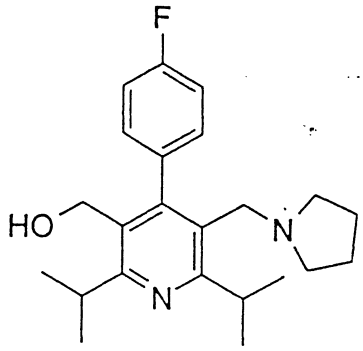
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(六氫吡啶基甲基)吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從六氫吡啶製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.05 (m, 4H)、4.27 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.38 (m, 2H)、3.01 (s, 2H)、2.02 (m, 4H)、1.22 (m, 24H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{33}N_2FO$) 384，實驗值385 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{33}N_2FO$理論值:C, 74.96；H, 8.65；N, 7.28；S, 4.94，實驗值: C, 75.13；H, 8.48；N, 6.92；S, 4.77，黏稠性油，R_f=0.5 (40%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (268)

實例71



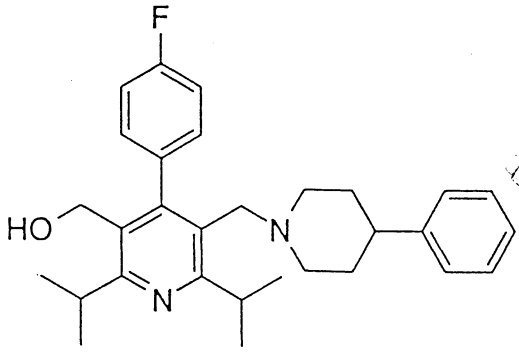
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(吡咯啶基甲基)吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從吡咯啶製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 4H)、4.34 (d, J=4.8Hz, 2H)、3.52 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.28 (s, 2H)、2.22 (t, J=6.3Hz, 4H)、1.60 (t, J=3.3Hz, 5H)、1.27 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{23}H_{31}N_2FO$) 370，實驗值371 (M+H)，元素分析 $C_{23}H_{31}N_2OF$理論值:C, 74.56；H, 8.43；N, 7.56；S, 5.13，實驗值: C, 74.67；H, 8.72；N, 7.35；S, 5.01，熔點122-124℃，R_f=0.3 (40%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (269)

實例72



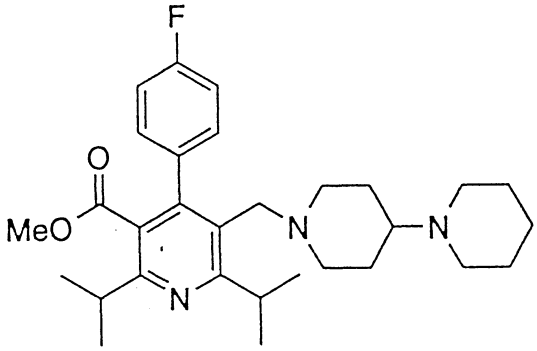
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-苯基六氫吡啶-1-基)甲基]吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從4-苯基六氫吡啶製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.29 (m, 2H)、7.15 (m, 7H)、4.36 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.48 (m, 2H)、3.19 (s, 2H)、2.71 (d, J=11.0Hz, 2H)、2.38 (m, 1H)、1.86 (m, 2H)、1.71 (m, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.58 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{31}N_2FO$) 460，實驗值461 (M+H)，元素分析 $C_{30}H_{31}N_2OF$理論值:C, 78.22；H, 8.10；N, 6.08；S, 4.12，實驗值: C, 78.01；H, 8.21；N, 5.96；S, 4.41，熔點66-68℃，R_f=0.5 (40%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (270)

實例73



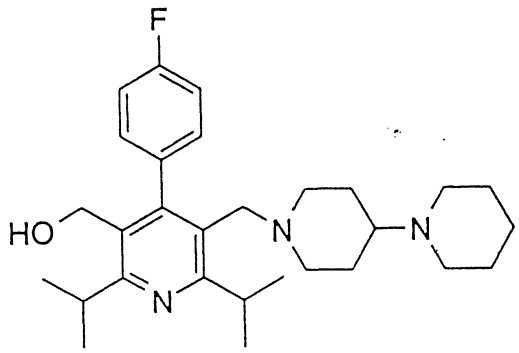
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-六氫吡啶基六氫吡啶-1-基)甲基-3-吡啶羧酸甲酯

根據揭示在實例69的步驟(步驟A)，從4-六氫吡啶基六氫吡啶製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 2H)、7.04 (m, 2H)、3.51 (七重峰, J=5.5Hz, 1H)、3.47 (s, 3H)、3.20 (s, 2H)、2.98 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.65 (d, J=11.0Hz, 2H)、2.44 (m, 4H)、2.05 (m, 1H)、1.62 (m, 10H)、1.31 (m, 16H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{42}N_3FO_2$) 495，實驗值496 (M+H)，元素分析$C_{30}H_{42}N_3FO_2$理論值:C, 72.69；H, 8.54；N, 8.48；F, 3.83，實驗值: C, 72.43；H, 8.56；N, 8.37；F, 3.74，熔點59-61℃，R_f=0.1 (40%乙醚/己烷+1滴MeOH)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（271）

實例74



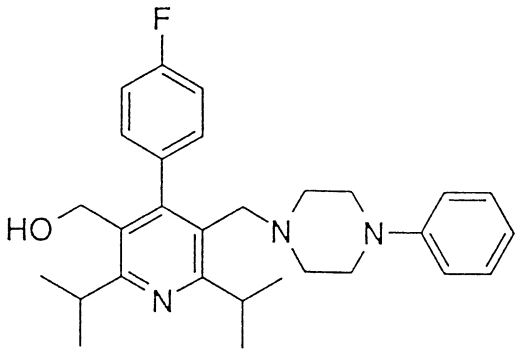
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-六氫吡啶基六氫吡啶-1-基)甲基]吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從4-六氫吡啶基六氫吡啶製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.12 (m, 4H)、4.34 (d, J=3.7Hz, 2H)、3.45 (m, 2H)、3.10 (m, 2H)、2.63 (d, J=11.0Hz, 2H)、2.44 (m, 4H)、2.03 (m, 1H)、1.44 (m, 29H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{42}N_3FO$) 467，實驗值468 (M+H)，元素分析$C_{29}H_{42}N_3FO$理論值:C, 74.48；H, 9.05；N, 8.98；F, 4.06，實驗值: C, 74.93；H, 9.35；N, 8.39；F, 3.83，熔點143-145℃，R_f=0.1 (50%乙醚/己烷+2滴MeOH)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (>7>)

實例75



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(4-苯基六氫吡啡-1-基)甲基]吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從4-苯基六氫吡啡製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (m, 6H)、6.85 (m, 3H)、4.36 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.47 (m, 2H)、3.24 (s, 2H)、3.04 (t, J=4.8Hz, 4H)、2.35 (t, J=4.8Hz, 4H)、1.29 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{36}N_3FO$) 461，實驗值462 (M+H)，元素分析$C_{29}H_{36}N_3FO$理論值:C, 75.46；H, 7.86；N, 9.10；F, 4.12，實驗值: C, 75.35；H, 7.82；N, 8.80；F, 3.99，熔點111-113℃，R_f=0.5 (40%乙醚/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

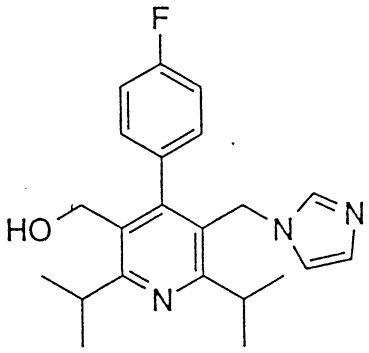
裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (273)

實例76



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(咪唑-1-基)甲基吡啶

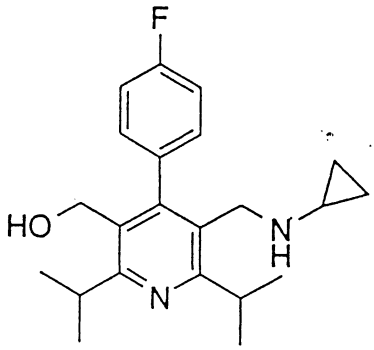
根據揭示在實例69的步驟，從咪唑製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.01 (m, 6H)、6.57 (s, 1H)、4.84 (s, 2H)、4.39 (s, 2H)、3.49 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.70 (s, 1H)、1.36 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{26}N_3FO$) 367，實驗值368 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{26}N_3FO$理論值:C, 71.91；H, 7.13；N, 11.43；F, 5.17，實驗值: C, 71.26；H, 7.24；N, 11.03；F, 5.35，熔點184-186℃，R_f=0.1 (50%乙醚/己烷+2滴MeOH)。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

五、發明說明 (>74)

實例77



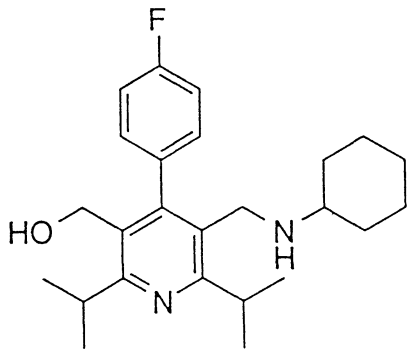
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(環丙胺基)甲基吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從環丙胺製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.04 (m, 4H)、4.21 (s, 2H)、3.35 (s, 2H)、3.26 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、1.78 (m, 1H)、1.17 (m, 13H)、0.153 (m, 2H)、-0.006 (m, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{29}N_2FO$) 356，實驗值357 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{29}N_2FO$理論值:C, 74.12；H, 8.20；N, 7.86；F, 5.33，實驗值: C, 74.29；H, 8.62；N, 7.93；F, 4.90，熔點81-83℃，R_f=0.3 (50%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (275)

實例78



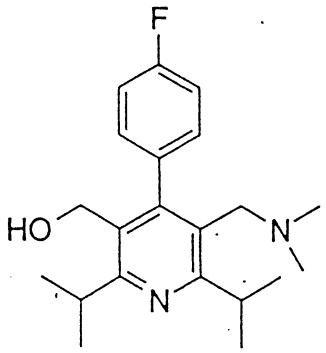
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(環己胺基)甲基吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從環己胺製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.25 (m, 2H)、7.13 (m, 2H)、4.34 (s, 2H)、3.38 (m, 4H)、2.16 (m, 1H)、1.58 (m, 5H)、1.23 (m, 16H)、0.936 (m, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}N_2FO$) 398，實驗值399 (M+H)，元素分析 $C_{25}H_{35}N_2FO$理論值:C, 74.12；H, 8.20；N, 7.86；F, 5.33，實驗值: C, 74.29；H, 8.62；N, 7.93；F, 4.90，熔點131-133℃，R_f=0.1 (40%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (276)

實例79



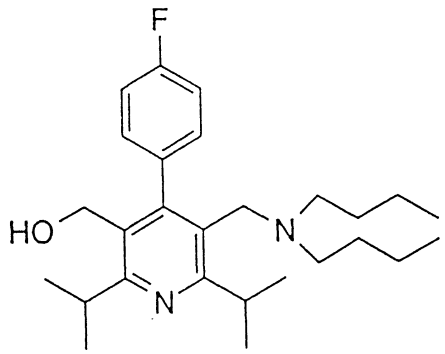
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(二甲胺基)甲基吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從二甲胺鹽酸鹽製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (m, 4H)、4.25 (m, 2H)、4.09 (m, 1H)、3.68 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.18 (m, 1H)、1.69 (d, J=4.1Hz, 1H)、1.26 (m, 12H)、0.947 (d, J=6.3Hz, 3H)、0.555 (d, J=7.0Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}NFO_2$) 359，實驗值 360 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{30}NFO_2$理論值:C, 73.51；H, 8.41；N, 3.90；F, 5.28，實驗值: C, 73.69；H, 8.40；N, 3.82；F, 5.04，熔點77-79℃，R_f=0.2 (40%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (277)

實例80



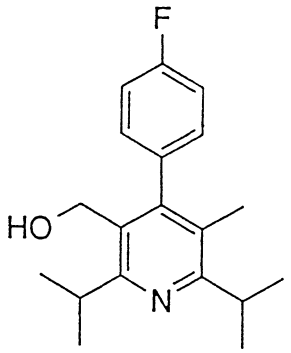
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(二丁胺基)甲基吡啶

根據揭示在實例69的步驟，從二丁胺製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、4.33 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.62 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.62 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.24 (s, 2H)、2.12 (t, J=7.0Hz, 4H)、1.55 (s, 1H)、1.33 (t, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (t, J=6.6Hz, 6H)、1.16 (m, 8H)、0.796 (t, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{41}N_2FO$) 428，實驗值429 (M+H)，元素分析$C_{27}H_{41}N_2FO$理論值:C, 75.66；H, 9.64；N, 6.54；F, 4.43，實驗值: C, 75.91；H, 9.83；N, 6.26；F, 4.33，黏稠性油，R_f=0.6 (40%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (278)

實例81



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-甲基吡啶

將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-溴甲基-3-吡啶羧酸甲酯(實例47，步驟B) (300毫克，0.7毫莫耳)在無水THF(10毫升)的溶液在氬氣及室溫下攪拌，並逐滴用氫化鋁鋰(2.1毫升，1.0莫耳濃度於THF中，2.1毫莫耳)處理，使反應混合物在迴流下攪拌1小時，然後冷卻至室溫，在室溫下依序逐滴加入水(80微升)、20%NaOH(80微升)及水(240微升)使反應停止，所得懸浮液經由矽藻土過濾並濃縮，經由矽膠層析(5%醋酸乙酯/己烷)純化後得到白色固體之標題化合物(182毫克，0.6毫莫耳，85%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (d, J=7Hz, 4H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.42 (七重峰，J=6.6Hz, 1H)、3.26 (七重峰，J=6.6Hz, 1H)、1.94 (s, 3H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.19 (t, J=5.5Hz, 4H)，FAB-MS: 計算值($C_{19}H_{24}NFO$) 301，實驗值302 (M+H)，元素分析$C_{19}H_{24}NFO$理論值:C,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

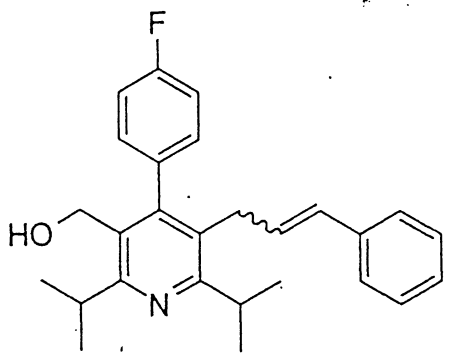
裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (279)

75.72；H, 8.03；N, 4.65，實驗值: C, 75.62；H, 8.02；N, 4.57，熔點127-128℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

實例82



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-苯基-2-丙烯基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-氧乙基)-3-吡啶羧酸甲酯

在氬氣壓下將甲氧甲基三苯基氯化鏻(1.15克，3.35毫莫耳)懸浮在25毫升無水蒸餾的THF並在-78℃下攪拌，逐滴加入丁基鋰(1.6莫耳濃度/己烷中，1.2當量，2.1毫升)，然後使反應混合物在0℃下攪拌1.0小時，將溶液再度冷卻至-78℃，逐滴用5-乙酯基-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-吡啶羧醛(實例1，步驟E) (1.0克，2.8毫莫耳)在20毫升無水THF中的溶液處理，然後溫熱至室溫並攪拌過夜，用2毫升的水使反應停止並在真空下將THF 蒸發，加入乙醚並用水(2x40毫升)、鹽水(1x40毫升)清洗，用$MgSO_4$乾燥，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (280)

使殘留物溶解在THF(20毫升)，用濃鹽酸的溶液處理並在室溫下攪拌1小時，用乙醚(150毫升)稀釋反應混合物，用水(50毫升)、鹽水(50毫升)清洗，用$MgSO_4$乾燥並在真空下蒸發，快速層析(10%醋酸乙酯/己烷)純化後得到335毫克(0.9毫莫耳，32%)產物，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.62 (s, 1H)、7.09 (m, 4H)、3.97 (q, J=7Hz, 2H)、3.60 (s, 2H)、3.06 (七重峰，J=6.6Hz, 1H)、3.00 (七重峰，J=6.6Hz, 1H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.97 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{26}FNO_3$) 371，實驗值372 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{26}FNO_3$理論值:C, 71.14；H, 7.06；N, 3.77，實驗值: C, 70.91；H, 6.91；N, 3.63，熔點69-71℃，R_f=0.3 (10%醋酸乙酯/己烷)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-苯基-2-丙烯基)吡啶

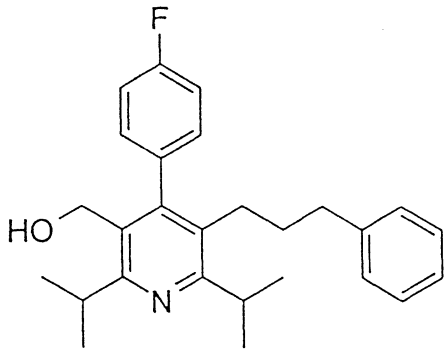
根據敘述在實例1的步驟A-G，從得自步驟A的中間物及苄基三苯基溴化鏻/胺基鈉製備標題化合物，所得產物為6:4反式:順式異構物之混合物，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.19 (m, 8H)、6.96 (m, 1H)、6.32 (d, J=11Hz, 0.4H)、6.09 (dt, J=5.5、16Hz, 0.6H)、5.96 (d, J=16Hz, 0.6H)、5.45 (dt, J=7、11Hz, 0.4H)、4.37 (d, J=5Hz, 1.25H)、4.33 (d, J=5.5Hz, 0.75H)、3.41 (m, 1.6H)、3.25 (m, 2H)、3.08 (m, 0.4H)、1.35 (m, 5H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 5H)、1.21 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{30}FNO$) 403，實驗值404 (M+H)，元素分析$C_{27}H_{30}FNO$理論值:C, 80.36；H,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（281）

7.49；N, 3.47，實驗值: C, 80.15；H, 7.44；N, 3.26，熔點72-73℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

實例83



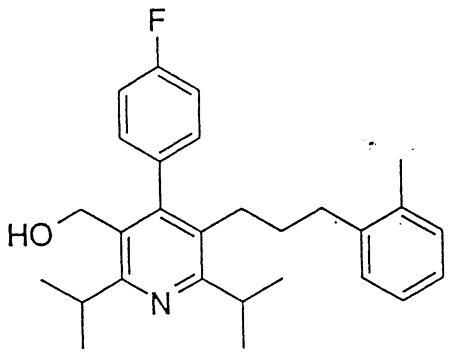
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-苯基丙基)吡啶

根據敘述在實例1的步驟H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-苯基-2-丙烯基)吡啶(實例82)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 9H)、4.31 (s, 2H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.12 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.46 (t, J=7.35Hz, 2H)、2.29 (m, 2H)、1.62 (m, 2H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.16 (bm, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{32}FNO$) 405，實驗值406 (M+H)，熔點137-140℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（12）

實例84



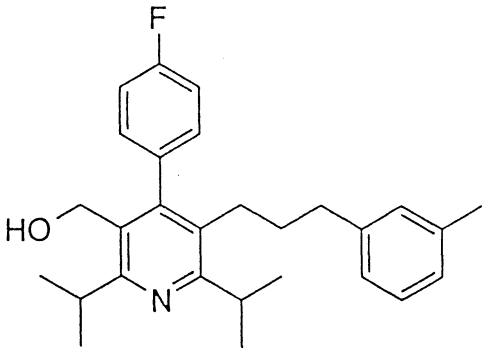
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[3-(2-甲基苯基)丙基]吡啶

根據敘述在實例1的步驟F-H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-噁乙基)-3-吡啶羧酸甲酯(實例82，步驟A)及2-甲苄基三苯基溴化鏻製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.07 (m, 7H)、6.90 (m, 1H)、4.31 (s, 2H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.15 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.43 (t, J=7.5Hz, 2H)、2.34 (m, 2H)、2.17 (s, 3H)、1.56 (m, 2H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNO$) 419，實驗值420 (M+H)，元素分析$C_{28}H_{34}FNO$理論值:C, 80.15；H, 8.17；N, 3.34，實驗值: C, 80.12；H, 8.01；N, 3.25，熔點65-70℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (283)

實例85



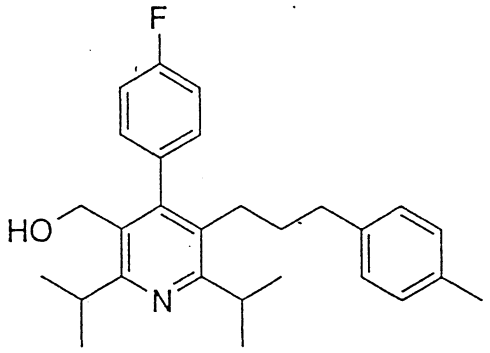
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[3-(3-甲基苯基)丙基]吡啶

根據敘述在實例1的步驟F-H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-哼乙基)-3-吡啶羧酸甲酯(實例82，步驟A)及3-甲苄基三苯基溴化鏻製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.09 (m, 5H)、6.98 (m, 1H)、6.78 (m, 2H)、4.31 (s, 2H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.12 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.42 (t, J=7Hz, 2H)、2.30 (s, 3H)、2.28 (m, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNO$) 419，實驗值420 (M+H)，元素分析$C_{28}H_{34}FNO$理論值:C, 80.15；H, 8.17；N, 3.34，實驗值: C, 80.23；H, 8.17；N, 3.23，熔點68-70℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (384)

實例86



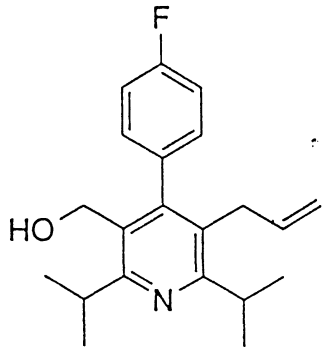
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[3-(4-甲基苯基)丙基]吡啶

根據敘述在實例1的步驟F-H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-哼乙基)-3-吡啶羧酸甲酯(實例82，步驟A)及4-甲苄基三苯基溴化鏻製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.08 (m, 4H)、7.01 (d, J=8Hz, 2H)、6.85 (d, J=8Hz, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.13 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.41 (t, J=7Hz, 2H)、2.31 (s, 3H)、2.27 (m, 2H)、1.58 (m, 2H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNO$) 419，實驗值420 (M+H)，元素分析 $C_{28}H_{34}FNO$理論值:C, 80.15；H, 8.17；N, 3.34，實驗值: C, 80.33；H, 8.28；N, 3.22，熔點79-80℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (285)

實例87



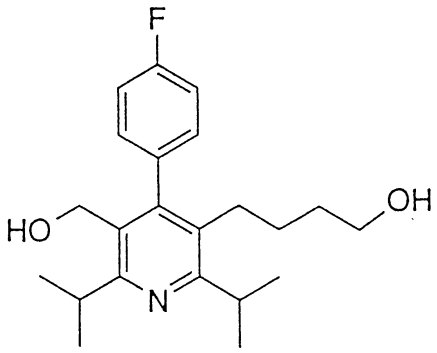
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-丙烯基)-吡啶

根據敘述在實例1的步驟F-H，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-氧乙基)-3-吡啶羧酸甲酯(實例82，步驟A)及甲基三苯基溴化鏻製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 4H)、5.73 (m, 1H)、4.81 (dd, J=4.8、1.8Hz, 2H)、4.35 (s, 2H)、3.43 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.07 (d, J=1.8Hz, 2H)、1.24 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO$) 327，實驗值 328 (M+H)，元素分析$C_{21}H_{26}FNO$理論值:C, 74.17；H, 7.71；N, 4.12；F, 5.59+0.7H_2O，實驗值: C, 74.17；H, 7.57；N, 3.94；F, 5.26，熔點69-71℃，R_f=0.35 (15%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (286)

實例88



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-羥丁基)吡啶

將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]吡啶(實例46) (2克，5毫莫耳)在THF(50毫升)的溶液加入2當量濃度HCl水溶液(10毫升)，使溶液在室溫下攪拌17小時，在真空下將THF 移除，用飽和的$NaHCO_3$水溶液小心地將殘留的懸浮液中和至pH 7，用乙醚(3x100毫升)萃取水層，合併的乙醚萃取液用鹽水(50毫升)清洗、乾燥($MgSO_4$)及濃縮，經由矽膠層析(逐步梯度，10%-20%醋酸乙酯/己烷)純化後得到白色固體(1.5克，4.2毫莫耳，83%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.57 (s, 1H)、7.16 (m, 4H)、4.33 (d, J=5Hz, 2H)、3.42 (m, 1H)、3.24 (m, 1H)、2.33 (m, 2H)、2.27 (dt, J=1.8、7.4Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.32 (m, 12H)、1.20 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}FNO_2$) 359，實驗值360 (M+H)，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

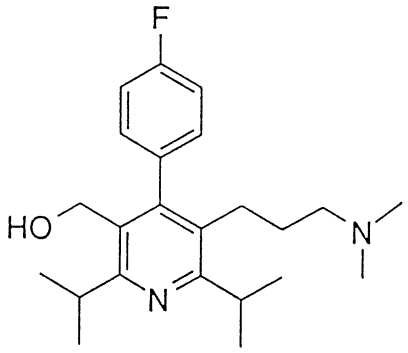
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (287)

將此中間物(200毫克，0.56毫莫耳)溶解在無水乙醇(5毫升)，在室溫及攪拌下用氫硼化鈉(32毫克，0.85毫莫耳)處理，攪拌1小時後，逐滴加入2當量濃度HCl(3毫升)使反應停止，將溶液攪拌5分鐘，然後小心加入飽和的$NaHCO_3$將其中合化，用乙醚(3x50毫升)萃取水層，將合併的萃取液乾燥($MgSO_4$)及濃縮，經由矽膠層析(20%醋酸乙酯/己烷)純化後得到標題化合物之白色固體(88毫克，0.25毫莫耳，44%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4H)、4.33 (d, J=5Hz, 2H)、3.46 (m, 2H)、3.41 (m, 1H)、2.23 (m, 1H)、2.32 (m, 2H)、1.40 (m, 4H)、1.32 (m, 12H)、1.19 (m, 1H)、1.09 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}FNO_2$) 359，實驗值360 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{30}FNO_2$理論值:C, 75.31； H, 8.41； N, 3.90，實驗值: C, 73.37； H, 8.41； N, 3.72，熔點135-137℃，R_f=0.4 (50%醋酸乙酯/己烷)。

實例89



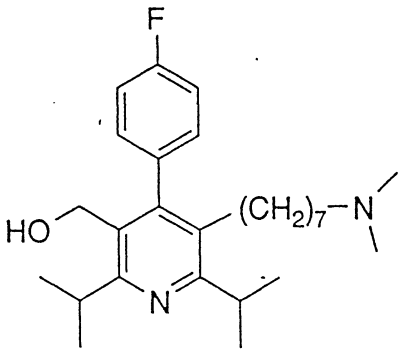
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (288)

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(3-二甲胺基)丙基]吡啶

根據敘述在實例1的步驟F-H，從5-乙酯基-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-吡啶羧醛(實例1，步驟E)及(2-二甲胺乙基)三苯基溴化鏻製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (m, 4H)、4.33 (s, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.32 (m, 2H)、2.16 (m, 2H)、2.14 (s, 6H)、1.49 (m, 2H)、1.32 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{33}FN_2O$) 372，實驗值373 (M+H)，熔點50-51℃，R_f=0.35 (20%乙醇/CH_2Cl_2)。

實例90



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(3-二甲胺基)庚基]吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-氧丁基)吡啶

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (289)

將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]吡啶(實例46) (2克，5毫莫耳)在THF(50毫升)的溶液加入2當量濃度HCl水溶液(10毫升)，使溶液在室溫下攪拌17小時，在真空下將THF 移除，用飽和的$NaHCO_3$水溶液小心地將殘留的懸浮液中和至pH 7，用乙醚(3x100毫升)萃取水層，合併的乙醚萃取液用鹽水(50毫升)清洗、乾燥($MgSO_4$)及濃縮，經由矽膠層析(逐步梯度，10%-20%醋酸乙酯/己烷)純化後得到白色固體(1.5克，4.2毫莫耳，83%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.57 (s, 1H)、7.16 (m, 4H)、4.33 (d, J=5Hz, 2H)、3.42 (m, 1H)、3.24 (m, 1H)、2.33 (m, 2H)、2.27 (dt, J=1.8、7.4Hz, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.32 (m, 12H)、1.20 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{28}FNO_2$) 357，實驗值358 (M+H)，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(3-二甲胺基)庚基]吡啶

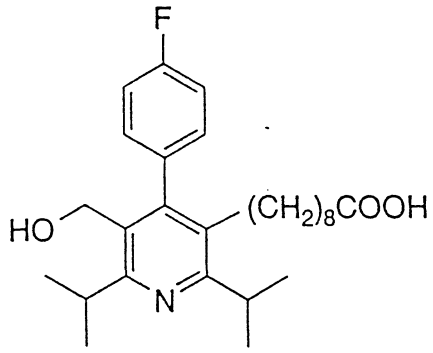
根據敘述在實例1的步驟F-H，將步驟A 製備的中間物用(3-二甲胺基)丙基三苯基溴化鏻處理，得到標題化合物之固體，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4H)、4.32 (s, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.22 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.28 (s, 6H)、2.26 (m, 4H)、1.43 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.27 (m, 3H)、1.31 (m, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{41}FN_2O$) 428，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (290)

實驗值429 (M+H)，熔點85-87℃，R_f=0.1 (20%EtOH/CH_2Cl_2)。

實例91



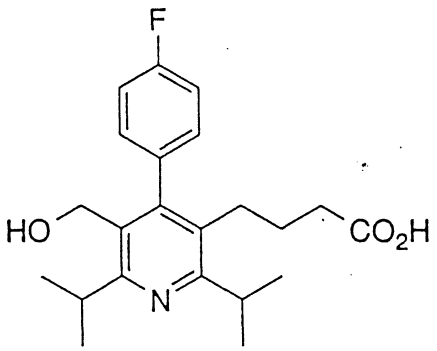
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(8-羧庚基)吡啶

根據敘述在實例90的步驟B，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-氧丁基)吡啶(實例90，步驟A)及(4-羧丁基)三苯基溴化鏻製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (m, 4H)、4.23 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.28 (m, 2H)、2.14 (t, J=7.5Hz, 2H)、1.54 (m, 2H)、1.28 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.24 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (m, 4H)、1.17 (m, 2H)、1.10 (m, 4H)，EI-MS: 計算值($C_{27}H_{38}FNO_3$) 443，實驗值444 (M^+)，熔點240℃(分解)，R_f=0.3 (50%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (291)

實例92



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(3-羧丙基)吡啶

將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[3-(1,3-二氧戊環-2-基)丙基]吡啶(實例46) (2克，5毫莫耳)在THF(50毫升)的溶液加入2當量濃度HCl水溶液(10毫升)，使溶液在室溫下攪拌17小時，在真空下將THF 移除，用飽和的$NaHCO_3$水溶液小心地將殘留的懸浮液中和至pH 7，用乙醚(3x100毫升)萃取水層，合併的乙醚萃取液用鹽水(50毫升)清洗、乾燥($MgSO_4$)及濃縮，經由矽膠層析(逐步梯度，10%-20%醋酸乙酯/己烷)純化後得到1.5克白色固體之中間物:R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

將280毫克此中間物溶解在無水吡啶(5毫升)，在室溫及氬氣壓下攪拌並用醋酸酐(0.37毫升，3.9毫莫耳)處理，使反應混合物在室溫下攪拌17小時，在真空下將吡啶移除，使殘留物溶解在乙醚(50毫升)，用飽和的$CuSO_4$(10毫升)、水(20毫升)、飽和的$NaHCO_3$(20毫升)及鹽水(10毫升)清洗，乾燥($MgSO_4$)及濃縮，經由矽膠層析(20%醋酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (292)

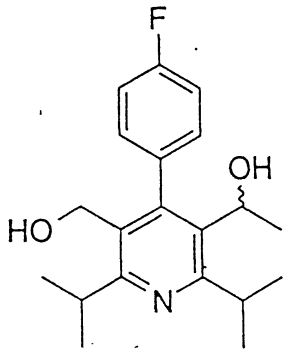
/己烷)純化後得到220毫克之黏稠性黃色油:R_f=0.6 (50%醋酸乙酯/己烷)。

將200毫克的油溶解在丙酮(5毫升)，在室溫下攪拌並用Jones 試劑(2毫升，從67克CrO_3、125毫升H_2O 及58毫升濃H_2SO_4製備)處理，使反應混合物攪拌0.5小時，加入2-丙醇使反應停止，經由短柱矽膠過濾並濃縮，使殘留物溶解在MeOH(5毫升)，用20%NaOH(2毫升)處理並在室溫下攪拌14小時，用HCl 水溶液中和至pH 7後，用NaCl 使溶液飽和並用$CHCl_3$(3x20毫升)萃取，將合併的萃取液乾燥($MgSO_4$)及濃縮，經由矽膠層析(1:1醋酸乙酯/己烷)純化後得到標題化合物之白色泡綿體(22毫克):^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.18 (m, 4H)、4.24 (s, 2H)、3.46 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.33 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.34 (m, 2H)、1.99 (t, J=7Hz, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.29 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{28}FNO_3$) 373，實驗值374 (M+H)，熔點160℃，R_f=0.3 (50%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (293)

實例93



(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶

步驟A: (±)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-3-吡啶羧酸乙酯

在氬氣及在-78℃攪拌下，在5-乙酯基-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-3-吡啶羧酸乙酯(實例1，步驟E)(1克，2.91毫莫耳)於THF(30毫升)中，逐滴加入甲基鋰(1.4莫耳濃度溶液，1.0當量，2.08毫升)，使反應攪拌2小時，然後用水將反應停止，將THF 蒸發後得到白色固體，使產物分佈在乙醚及水中，有機層經由$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到白色固體，使產物通過矽膠填充物(10%醋酸乙酯/己烷)後得到白色固體(857毫克，2.4毫莫耳，82%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.86 (dq, J=3.7、6.6Hz, 1H)、3.80 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.47 (s, 3H)、2.96 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.65 (d, J=3.7Hz, 1H)、1.46 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.27 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (294)

($C_{21}H_{26}NFO_3$) 359，實驗值360 (M+H)，元素分析 $C_{21}H_{26}NFO_3$理論值:C, 69.54；H, 7.54；N, 6.76；F, 4.58，實驗值: C, 69.55；H, 7.43；N, 6.50；F, 4.45，熔點169-171℃，R_f=0.2 (10%醋酸乙酯/己烷)。

步驟B: (±)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶

將得自步驟A 的中間物(300毫克，0.835毫莫耳)溶解在40毫升無水THF 中，逐滴加入LAH 溶液(1莫耳濃度/THF，1.67毫升，2當量)，使反應混合物在迴流下攪拌24小時，然後使其冷卻至室溫，用水(70微升)、20% NaOH (70微升)及水(140微升)使反應停止，過濾後，將溶劑蒸發並得到白色殘留物，使產物進行快速層析(20%醋酸乙酯/己烷)後得到標題化合物之白色固體(84毫克，0.25毫莫耳，30%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.71 (dq, J=3.7、6.6Hz, 1H)、4.30 (m, 2H)、3.79 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.62 (d, J=3.68Hz, 1H)、1.58 (s, 3H)、1.43 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.28 (m, 16H)，FAB-MS: 計算值($C_{20}H_{26}NFO_2$) 331，實驗值332 (M+H)，元素分析$C_{20}H_{26}NFO_2$理論值:C, 76.84；H, 8.69；N, 3.90，實驗值: C, 76.67；H, 8.76；N, 3.77，熔點184-186℃，R_f=0.2 (20%醋酸乙酯/己烷)。

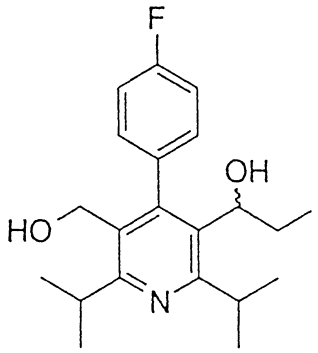
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (295)

實例94



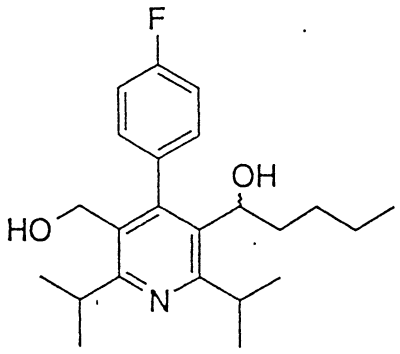
(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥丙基)吡啶

根據敘述在實例93的步驟，從5-乙酯基-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-3-吡啶羧醛(實例1，步驟E)及溴化乙基鎂製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.40 (dq, J=5.2Hz, 1H)、4.30 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.72 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.88 (m, 1H)、1.63 (t, J=5.5Hz, 1H)、1.27 (m, 14H)、0.804 (t, J=7.36Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}NFO_2$) 345，實驗值346 (M+H)，元素分析$C_{21}H_{28}NO_2F$理論值:C, 76.84；H, 8.69；N, 3.90，實驗值: C, 76.67；H, 8.76；N, 3.77，熔點173-175℃，R_f=0.2 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (296)

實例95



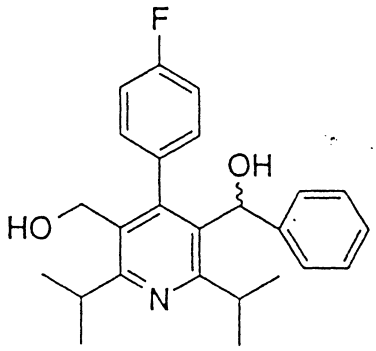
(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥戊基)吡啶

根據敘述在實例93的步驟，從5-乙酯基-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-3-吡啶羧醛(實例1，步驟E)及正丁基鋰製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4H)、4.49 (m, 1H)、4.31 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.74 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.88 (m, 1H)、1.58 (t, J=3.3Hz, 1H)、1.18 (m, 18H)、0.821 (t, J=4.1Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}NFO_2$) 373，實驗值 374 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{32}NO_2F$理論值:C, 73.69；H, 8.64；N, 3.75；F, 5.09，實驗值: C, 73.81；H, 8.60；N, 3.58；F, 5.02，熔點166-168℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (>97)

實例96



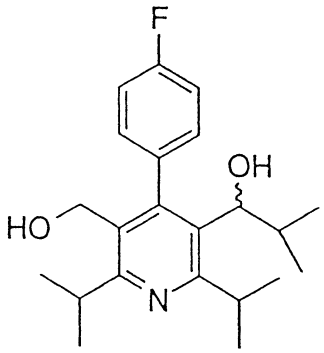
(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(羥苯基甲基)吡啶

根據敘述在實例93的步驟，從5-乙酯基-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-3-吡啶羧醛(實例1，步驟E)及苯基鋰製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.23 (m, 7H)、7.06 (m, 2H)、5.71 (d, J=5.14Hz, 1H)、4.38 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.47 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.12 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.12 (d, J=5.1Hz, 1H)、1.57 (s, 1H)、1.29 (m, 10H)、0.797 (d, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{25}H_{28}NFO_2$) 393，實驗值394 (M+H)，元素分析 $C_{25}H_{28}NO_2F$理論值:C, 76.84；H, 8.69；N, 3.90，實驗值: C, 76.67；H, 8.76；N, 3.77，熔點202-204℃，R_f=0.2 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (298)

實例97



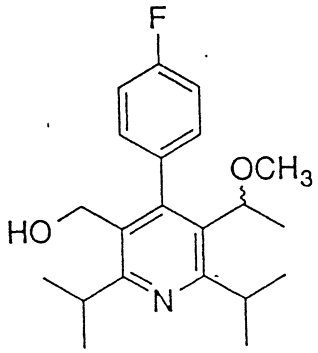
(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-[(1-羥基-2-甲基)丙基]吡啶

根據敘述在實例93的步驟，從5-乙酯基-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-3-吡啶羧醛(實例1，步驟E)及溴化異丙基鎂製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.35 (d, 2H)、3.53 (t, J=4.8Hz, 4H)、3.45 (m, 2H)、3.18 (s, 2H)、2.18 (t, J=4.5Hz, 4H)、1.26 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}N_2FO_2$) 386，實驗值387 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{31}N_2O_2F$理論值:C, 76.84；H, 8.69；N, 3.90，實驗值: C, 76.67；H, 8.76；N, 3.77，熔點139-140℃，R_f=0.3 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (299)

實例98



(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-甲氧基乙基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基乙基)-3-吡啶羧酸甲酯

將(±)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)-3-吡啶羧酸乙酯(實例93，步驟A)溶解在50毫升無水THF中，在氬氣壓下用NaH (0.20克，8.13毫莫耳)處理並攪拌15分鐘，用甲基碘(0.34毫升，5.24毫莫耳)處理，使反應混合物在迴流下攪拌2小時，然後冷卻至室溫，用水停止反應，濃縮後得到水狀殘留物，使產物分佈於乙醚及水中，用$MgSO_4$將有機層乾燥、過濾並濃縮後得到白色固體，使產物通過矽膠填充物(5%醋酸乙酯/己烷)後得到白色固體(495毫克，1.33毫莫耳，98%)，^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (m, 4H)、4.25 (q, J=6.6Hz, 1H)、3.80 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.48 (s, 3H)、3.10 (s, 3H)、2.97 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.41 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.29 (m, 12H)，FAB-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (300)

MS: 計算值($C_{22}H_{31}FNO_3$) 373，實驗值374 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{31}FNO_3$理論值:C, 70.75；H, 7.56；N, 3.75；F, 5.09，實驗值: C, 70.70；H, 7.63；N, 3.59；F, 4.77，熔點132-134℃，R_f=0.5 (10%醋酸乙酯/己烷)。

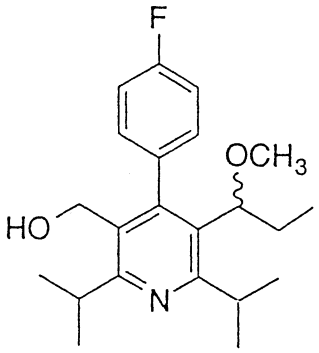
步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-甲氧基乙基)吡啶

將得自步驟A的中間物(359毫克，0.961毫莫耳)溶解在40毫升無水THF中，逐滴加入LAH溶液(1莫耳濃度/THF，0.192毫升，2當量)，使反應混合物在迴流下攪拌24小時，然後冷卻至室溫，用水(80微升)、20%NaOH(80微升)及水(160微升)使反應停止，過濾後將溶劑蒸發而得到殘留物，使其經由矽膠填充物過濾(10%醋酸乙酯/己烷)後得到標題化合物之白色固體(281毫克，0.72毫莫耳，85%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 4H)、4.32 (dq, J=5.2、11.4Hz, 1H)、4.11 (q, J=6.3Hz, 1H)、3.77 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.10 (s, 3H)、1.29 (m, 16H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}FNO_2$) 345，實驗值346 (M+H)，元素分析$C_{21}H_{28}FNO_2$理論值:C, 76.84；H, 8.69；N, 3.90，實驗值: C, 76.67；H, 8.76；N, 3.77，熔點151-153℃，R_f=0.4 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (30/)

實例99



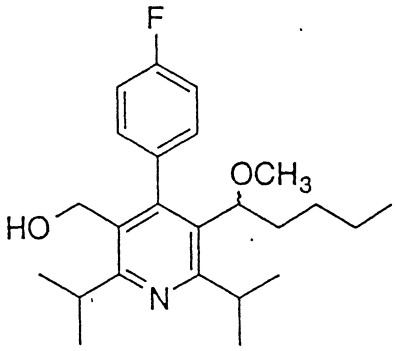
(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-甲氧基丙基)吡啶

根據敘述在實例98的步驟，從(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥丙基)吡啶(實例94)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、4.32 (m, 2H)、3.83 (m, 1H)、3.74 (七重峰，H=6.6Hz, 1H)、3.41 (七重峰，H=6.6Hz, 1H)、3.12 (s, 2H)、1.88 (m, 1H)、1.56 (m, 2H)、1.27 (m, 12H)、0.776 (t, J=3.7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}NFO_2$) 359，實驗值360 (M+H)，元素分析 $C_{22}H_{30}NFO_2$理論值:C, 73.51；H, 8.41；N, 3.90；F, 5.28，實驗值: C, 73.55；H, 8.54；N, 3.75；F, 5.06，熔點147-149℃，R_f=0.5 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（302）

實例100



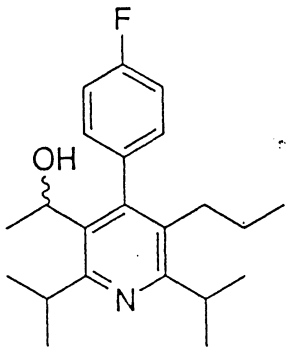
(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-甲氧基戊基)吡啶

根據敘述在實例98的步驟，從(±)-2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥戊基)吡啶(實例95)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.10 (m, 4H)、4.32 (m, 2H)、3.92 (m, 1H)、3.76 (七重峰，H=7.0Hz, 1H)、3.42 (七重峰，H=6.6Hz, 1H)、3.12 (s, 3H)、1.87 (m, 1H)、1.52 (m, 2H)、1.19 (m, 16H)、0.821 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}NFO_2$) 387，實驗值388 (M+H)，元素分析 $C_{24}H_{34}NFO_2$理論值:C, 74.38；H, 8.84；N, 3.61；F, 4.90，實驗值: C, 74.38；H, 8.82；N, 3.45；F, 4.90，熔點121-123℃，R_f=0.5 (20%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (303)

實例101



(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

步驟A: (±)-2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-丙基-3-吡啶羧醛

在2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶(實例25) (5.7克，17毫莫耳)於二氯甲烷(250毫升)的溶液中，加入Brockman I中性氧化鋁(3.5克，34毫莫耳)，使懸浮液在室溫下攪拌並用氯鉻酸吡錠(PCC) (7.5克，34毫莫耳)處理，持續在室溫下攪拌1小時，將懸浮液倒入10%醋酸乙酯/己烷(500毫升)中，經由矽膠填充物過濾並在真空下濃縮後得到(4.2克/12.8毫莫耳，74%)的蠟狀固體，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.72 (s, 1H)、7.15 (m, 4H)、3.83 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.28 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.31 (m, 2H)、1.30 (m, 14H)、0.78 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO$) 327，實驗值 328 (M+H)，熔點81-83℃，R_f=0.6(10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (306)

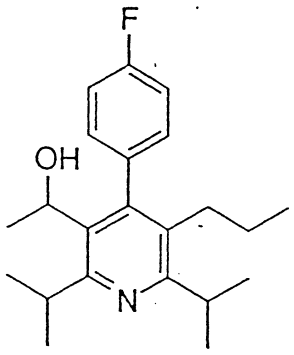
步驟B: (±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

得自步驟A的中間物(400毫克，1.22毫莫耳)溶解在THF(10毫升)，在氬氣及在-78℃下逐滴加入MeLi(1.4莫耳濃度，1.2當量，1.05毫升)，使反應攪拌20分鐘，因為仍然存在起始物質，所以加入另一份0.5當量的MeLi，經20分鐘後，用水(2毫升)使反應停止，在真空價將THF移除後得到油，使產物分佈在水及CH_2Cl_2(50毫升)中，有機層經由$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到黏著性固體，經由矽膠層析(60% CH_2Cl_2/己烷)後得到油並緩慢固化成標題化合物之固體(0.387克/1.13毫莫耳，92%)，^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (m, 4H)、4.66 (dq, J=3.3、6.6Hz, 1H)、3.75 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.17 (t, J=1.5Hz, 2H)、1.58 (d, J=5.2Hz, 1H)、1.41 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.29 (m, 14H)、0.74 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}FNO$) 343，實驗值 344 (M+H)，元素分析 $C_{22}H_{30}FNO$理論值:C, 76.93；H, 8.80；N, 4.08；F, 5.53，實驗值: C, 76.98；H, 8.73；N, 3.93；F, 5.80，熔點124.5-126.5℃，R_f=0.2 (60% CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (305)

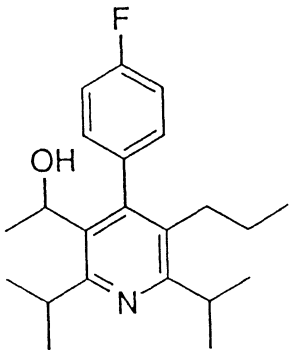
實例102



(+)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶(實例101)之對掌異構性混合物經由對掌性HPLC 分離，以Chirapak AD管柱均等溶離(99%己烷/甲基第三丁基醚)，溶離得到的第一個對掌異構物有99% ee，熔點103-104℃，$[a]_D^+$40.4°。

實例103



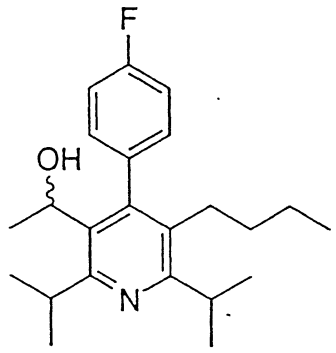
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (306)

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶(實例101)之對掌異構性混合物經由對掌性HPLC分離，以Chirapak AD管柱均等溶離(99%己烷/甲基第三丁基醚)，溶離得到的第二個對掌異構物有90% ee，熔點95-97℃。

實例104



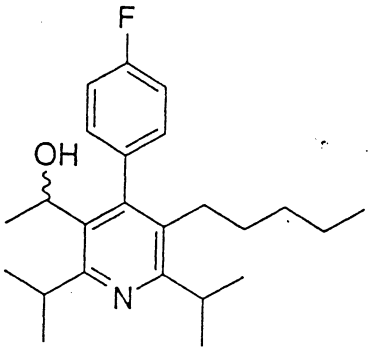
(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丁基吡啶

根據敘述在實例101的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丁基吡啶(實例24)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.1 (m, 4H)、4.7 (dq, J=3Hz, 1H)、3.7 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.2 (七重峰, J=7Hz, 1H)、2.2 (t, J=1.5Hz, 2H)、1.6 (d, J=5Hz, 1H)、1.4 (d, J=7Hz, 3H)、1.3 (m, 16H)、0.8 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{23}H_{32}FNO$) 357，實驗值 358 (M+H)，熔點103-104℃，R_f=0.2 (60% CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (307)

實例105



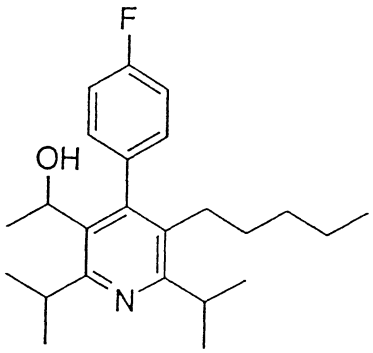
(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例101的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(實例1)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.10 (m, 4H)、4.65 (dq, J=2.8、6.6Hz, 1H)、3.75 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.19 (t, J=8.1Hz, 2H)、1.63 (d, J=2.6Hz, 1H)、1.40 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.31 (m, 14H)、1.11 (m, 4H)、0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}FNO$) 371，實驗值 372 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{34}FNO$理論值:C, 77.59；H, 9.22；N, 3.77；F, 5.11，實驗值: C, 77.59；H, 9.34；N, 3.75；F, 5.26，熔點99-101℃，R_f=0.2 (70% CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (308)

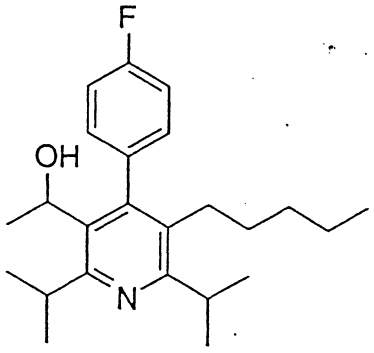
實例106



2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(實例105)之對掌異構性混合物經由對掌性HPLC 分離，以Chirapak AD管柱均等溶離(99%己烷/甲基第三丁基醚)，溶離得到的第一個對掌異構物有99% ee，熔點83℃。

實例107



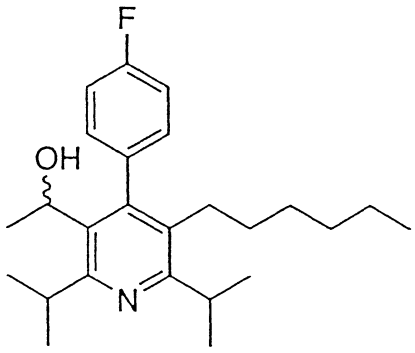
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (309)

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(實例105)之對掌異構性混合物經由對掌性HPLC 分離，以Chirapak AD管柱均等溶離(99%己烷/甲基第三丁基醚)，溶離得到的第二個對掌異構物有93% ee，熔點84-86℃。

實例108



(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶

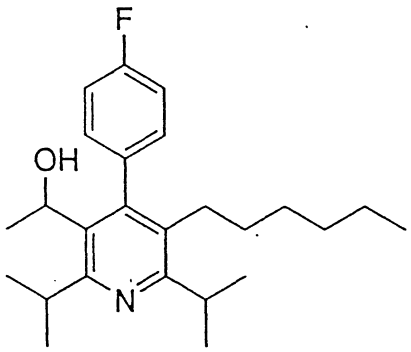
根據敘述在實例101的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶(實例23)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 3H)、7.40 (m, 1H)、4.65 (m, 1H)、3.73 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.19 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.18 (m, 2H)、1.39 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.30 (m, 13H)、1.18 (m, 4H)、1.09 (m, 4H)、0.81 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}FNO$) 385，實驗值 386 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{36}FNO$理論值:C, 77.88；H, 9.41；N,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (310)

3.63，實驗值: C, 77.84； H, 9.49； N, 3.65，熔點96-99℃，R_f=0.3 (10% 醋酸乙酯/己烷)。

實例109



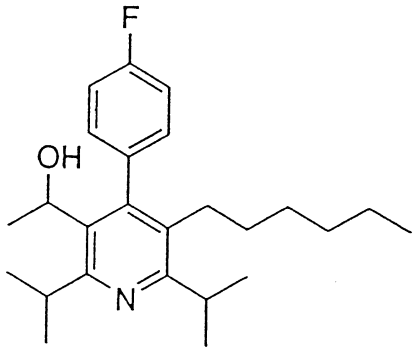
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶

(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶(實例108)之對掌異構性混合物經由對掌性HPLC 分離，以Chirapak AD管柱均等溶離(99%己烷/甲基第三丁基醚)，溶離得到的第一個對掌異構物有98% ee，熔點75-77℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（311）

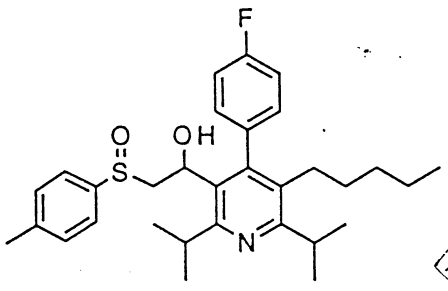
實例110



2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶

(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶(實例105)之對掌異構性混合物經由對掌性HPLC 分離，以Chirapak AD管柱均等溶離(99%己烷/甲基第三丁基醚)，溶離得到的第二個對掌異構物有88% ee，熔點66-68℃。

實例111



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（312）

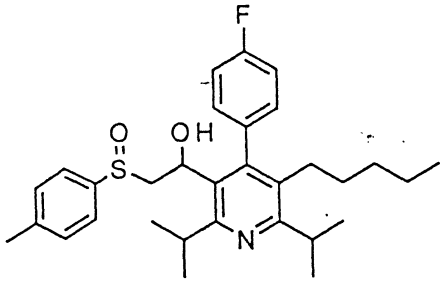
2,6-二異丙基-3-[1-羥基-2-((S)-甲苯基亞碸基)乙基]-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

經由添加正丁基鋰(3.5毫升，2當量，1.6莫耳濃度/己烷)至二異丙基胺(0.73毫升，5.57毫莫耳)在無水四氫呋喃(50毫升)的0℃溶液而製備二異丙胺基鋰溶液，在此溶液中逐滴加入(S)-(-)-甲基對甲苯基亞碸(0.863克，5.60毫莫耳)在無水四氫呋喃(50毫升)的溶液並攪拌，使混合物在0℃下攪拌2小時，然後逐滴加入2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A)(1.0克，2.80毫莫耳)在無水四氫呋喃(20毫升)的溶液並攪拌，在0℃下攪拌15分鐘後，經由添加飽和的NH_4Cl(1毫升)使反應混合物停止反應，在真空下將溶劑蒸發並使殘留物分佈於$CHCl_3$ 100毫升)及水(50毫升)中，有機層用飽和的NaHCO3(100毫升)、水(100毫升)及鹽水(50毫升)清洗，經由$MgSO_4$乾燥並濃縮，粗產物中含1.2:1比例的非對掌異構物，快速層析(逐步梯度5%-10%-20%醋酸乙酯/己烷)後得到740毫克(52%)第一個溶離的非對掌異構物，^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.4 (m, 4H)、7.0 (m, 2H)、6.7 (m, 2H)、5.1 (m, 1H)、4.6 (s, 1H)、3.8 (m, 2H)、2.6 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.5 (s, 3H)、2.3 (m, 1H)、2.1 (m, 2H)、1.4 (m, 18H)、0.8 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{31}H_{40}FNO_2S$) 509，實驗值 510 (M+H)，元素分析$C_{31}H_{40}FNO_2S$理論值:C, 73.05；H, 7.91；N, 2.75；S, 6.29，實驗值: C, 72.88；H, 7.95；N, 2.50；S, 6.38，熔點170-171℃，R_f=0.3 (20% 醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3/3）

實例112



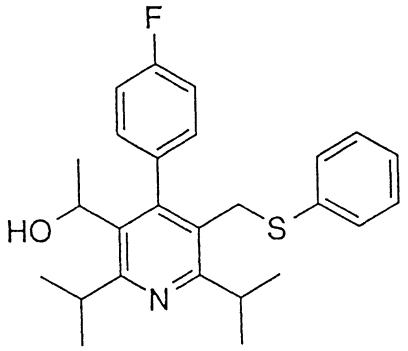
2,6-二異丙基-3-[1-羥基-2-(S)-甲苯基亞碸乙基]-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

從實例111敘述的快速層析，得到600毫克(42%)第二個溶離的標題化合物，^{1}H NMR (500MHz，$CDCl_3$): δ 7.4 (m, 2H)、7.2 (m, 2H)、7.0 (m, 3H)、6.8 (m, 1H)、4.8 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、3.7 (m, 1H)、3.2 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.1 (s, 1H)、2.7 (m, 1H)、2.4 (s, 3H)、2.1 (m, 2H)、1.3 (m, 18H)、0.6 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{31}H_{40}FNO_2S$) 509，實驗值 510 (M+H)，元素分析$C_{31}H_{40}FNO_2S$理論值:C, 73.05；H, 7.91；N, 2.75；S, 6.29，實驗值: C, 72.90；H, 7.95；N, 2.50；S, 6.54，熔點190℃，R_f=0.1 (20% 醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3/4）

實例113



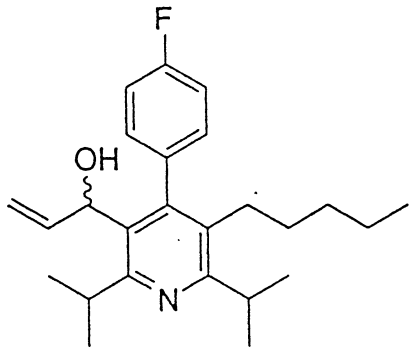
(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-苯硫甲基吡啶

根據敘述在實例101的步驟，從2,6-二異丙基-3-(1-羥甲基)-4-(4-氟苯基)-5-[(苯硫基)甲基]吡啶(實例47)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.19 (m, 4H)、7.09 (m, 5H)、4.67 (m, 1H)、3.74 (m, 3H)、3.38 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.58 (d, J=4Hz, 1H)、1.41 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.31 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{30}FNOS$) 423，實驗值 424 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{30}FNOS$理論值:C, 73.72；H, 7.14；N, 3.31；S, 7.57，實驗值: C, 73.52；H, 7.12；N, 3.20；S, 7.51，熔點12-128℃，R_f=0.5 (20% 醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（315）

實例114



(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥基-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛

將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(實例1) (2.30克，6.43毫莫耳)在氬氣壓下溶解於175毫升的二氯甲烷中，並加入2當量氧化鋁(中性，1.31克，12.87毫莫耳)及2當量氯鉻酸吡錠(PCC) (2.77克，12.87毫莫耳)，使反應在室溫下攪拌1.5小時，將懸浮液倒入500毫升1:1的己烷/乙醚中，然後經由矽膠填充物(300克)過濾，用100毫升乙醚清洗矽膠填充物，將過濾液合併並在真空下濃縮後得到固體，用矽石快速層析(60:40，CH_2Cl_2/己烷)後得到1.84克灰色固體(5.2毫莫耳，80%)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 9.74 (s, 1H)、7.17 (m, 4H)、3.85 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.30 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.34 (t, J=5.2Hz, 2H)、1.30 (m, 14H)、1.15 (m, 4H)、0.80 (t, J=6.6Hz, 3H), FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{30}FNO$) 355，實驗值 356 (M+H)，元

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (316)

素分析$C_{23}H_{30}FNO$理論值:C, 77.71；H, 8.51；N, 3.94；F, 5.34，實驗值: C, 77.91；H, 8.47；N, 3.83；F, 5.42，熔點75.5-77.5℃，R_f=0.4(50%CH_2Cl_2/己烷)。

步驟B: (±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥基-2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

得自步驟A的中間物(100毫克，0.281毫莫耳)溶解在THF(10毫升)，在氬氣及在-78℃下逐滴加入溴化乙烯基鎂(1莫耳濃度，1.5當量，0.42毫升)，經1小時後，加入飽和的NH_4Cl溶液(2毫升)並用乙醚萃取水層，當加入NH_4Cl後形成沈澱並將其過濾，乙醚層經由$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到黏稠性油，快速層析(60% CH_2Cl_2/己烷)後得到標題化合物之固體(38毫克，0.1毫莫耳，35%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、6.06 (δ, J=17.4、10.3、4.0Hz, 1H)、5.08 (q, J=1.5Hz, 1H)、5.00 (m, 2H)、3.51(七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.21 (t, J=4.4Hz, 2H)、1.74 (d, J=4.1Hz, 1H)、1.27 (m, 14H)、1.11 (m, 4H)、0.783 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{34}FNO$) 383，實驗值 384 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{34}FNO$理論值:C, 78.29；H, 8.93；N, 3.65；F, 4.95，實驗值: C, 78.28；H, 8.97；N, 3.53；F, 5.04，熔點83-85℃，R_f=0.2 (50% CH_2Cl_2/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

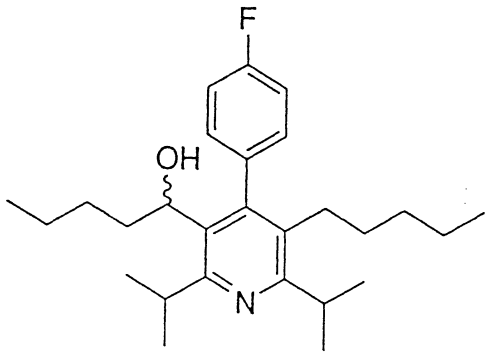
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (317)

實例115



(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥戊基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例114的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(實例1)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 6.95 (m, 4H)、4.33 (m, 1H)、3.59 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.09 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.08 (d, J=5.2Hz, 2H)、1.75 (m, 2H)、1.47 (m, 2H)、1.04 (m, 22H)、0.719 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.674 (t, J=7.0Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{40}FNO$) 413，實驗值 414 (M+H)，元素分析$C_{27}H_{40}FNO$理論值:C, 78.41；H, 9.75；N, 3.39；F, 4.59，實驗值: C, 77.84；H, 9.51；N, 3.27；F, 5.08，熔點 66-68℃，R_f=0.2 (50% CH_2Cl_2/己烷)。

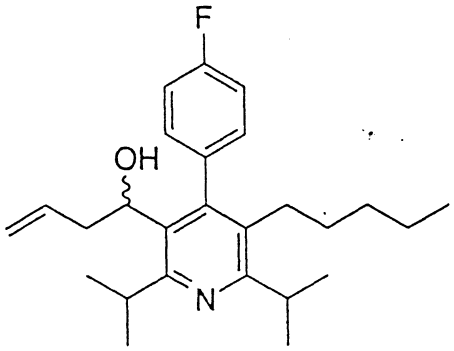
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（318）

實例116



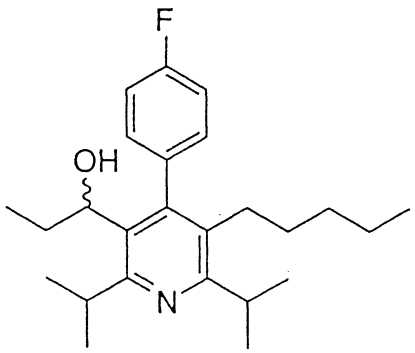
(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥基-2-丁烯基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例114的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(實例1)及溴化烯丙基鎂製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.09 (m, 4H)、6.58 (m, 1H)、5.06 (s, 1H)、5.01 (m, 1H)、4.47 (m, 1H)、3.71 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.59 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、2.18 (t, J=4.8Hz, 2H)、1.72 (d, J=2.9Hz, 1H)、1.28 (m, 14H)、1.11 (m, 4H)、0.783 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{36}FNO$) 397，實驗值398 (M+H)，元素分析$C_{26}H_{36}FNO$理論值:C, 77.88；H, 9.41；N, 3.63；F, 4.93，實驗值: C, 78.10；H, 9.21；N, 3.43；F, 4.89，熔點70-72℃，R_f=0.2 (50% CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (319)

實例117



(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥基-2-丙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例114的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(實例1)及氯化乙基鎂製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.10 (m, 4H)、4.35 (dq, J=3.7、8.8Hz, 1H)、3.68 (七重峰, J=6.3Hz, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.18 (d, J=5.2Hz, 2H)、1.86 (七重峰, J=5.5Hz, 1H)、1.63 (m, 2H)、1.28 (m, 14H)、1.09 (m, 4H)、0.789 (m, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}FNO$) 385，實驗值 386 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{36}FNO$理論值:C, 77.88；H, 9.41；N, 3.63；F, 4.93，實驗值: C, 77.44；H, 9.37；N, 3.35；F, 4.87，熔點77-79℃，R_f=0.2 (50% CH_2Cl_2/己烷)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

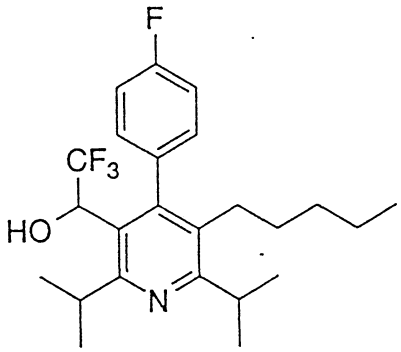
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (320)

實例118



(±)-2,6-二異丙基-3-(2,2,2-三氟-1-羥基)乙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

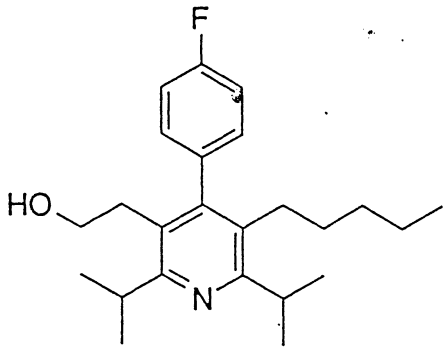
在氬氣壓及22℃下，在2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A) (190毫克，0.53毫莫耳)在無水四氫呋喃(5毫升)的溶液中，加入三甲基(三氟甲基)矽烷(5.3毫升，2.65毫莫耳，0.5莫耳濃度於THF 中)，隨後再加入四丁基氟化銨(100微升，1.0莫耳濃度於THF 中)，在22℃下攪拌5分鐘後，加入四丁基氟化銨(3毫升，3毫莫耳，1.0莫耳濃度於THF 中)並使反應混合物攪拌17小時，在真空下將溶劑移除，使殘留物溶解在乙醚(50毫升)中，用1當量濃度HCL(50毫升)、飽和的$NaHCO_3$(50毫升)、水(50毫升)及鹽水(20毫升)清洗，經由$MgSO_4$乾燥並濃縮，快速矽膠層析法純化(2%醋酸乙酯/己烷)後得到153毫克(68%)標題化合物之白色固體，^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、4.90 (bs, 1H)、3.64 (bs, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.35 (m, 1H)、2.15 (m, 2H)、1.30

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (32)

(d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (m, 2H)、1.10 (m, 4H)、0.77 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{24}H_{31}F_4NO$) 425，實驗值 426 (M+H)，元素分析 $C_{24}H_{31}F_4NO$理論值:C, 67.75；H, 7.34；N, 3.29；F, 17.86，實驗值: C, 67.82；H, 7.13；N, 3.02；F, 18.05，熔點88-89℃，R_f=0.35 (10% 醋酸乙酯/己烷)。

實例119



2,6-二異丙基-3-(2-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-(氧乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

將(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(350毫克，0.985毫莫耳)在THF(30毫升)的溶液在-78℃下用丁基鋰(1.6莫耳濃度，1.2當量，0.74毫升)處理，使反應在0℃下攪拌1小時後再度冷卻至-78℃，逐滴加入2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A) (350毫克，0.985毫莫耳)於THF(5毫升)的溶液，並使反應混合物回復至室溫，經24小時後，用水將反應停止，在真空下將THF 蒸發，使殘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (322)

留物分佈在乙醚及水中，有機層經由$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到油，快速層析(10%CH_2Cl_2/己烷)後得到油(172毫克)。

將此油(172毫克)溶解在THF(15毫升)並加入4毫升濃HCl，將溶液攪拌1.5小時，然後用乙醚(150毫升)稀釋，將反應用$NaHCO_3$(2x50毫升)清洗並用$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮後得到固體(20毫克，0.054毫莫耳，6%)，產物不再純化而直接在下一步驟中使用。

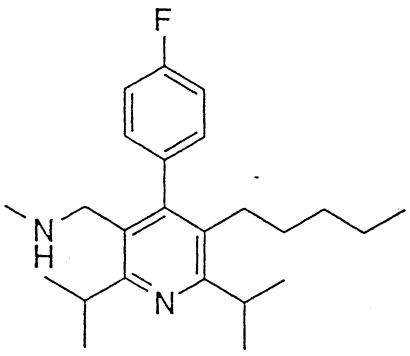
步驟B: 2,6-二異丙基-3-(2-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

將得自步驟A 的中間物(20毫克，0.054毫莫耳)溶解在THF(10毫升)中，在氬氣壓下逐滴加入LAH 溶液(2當量，1莫耳濃度，0.11毫升)，使反應混合物在迴流下攪拌1小時，用水(3.9微升)、20% NaOH (3.9微升)及水(7.8微升)使反應停止，濃縮後得到白色固體，使產物經由矽膠(CH_2Cl_2)後得到標題化合物之白色固體(14毫克，0.038毫莫耳，70%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.39 (m, 2H)、7.12 (m, 2H)、3.52 (t, J=5.5Hz, 2H)、3.23 (m, 2H)、2.60 (t, J=2.9Hz, 2H)、2.20 (t, J=3.7Hz, 2H)、1.30 (m, 14H)、1.11 (m, 4H)、0.771 (t, J=6.3Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}NFO$) 371，實驗值372 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{34}NFO$理論值:C, 77.59；H, 9.22；N, 3.77，實驗值: C, 77.57；H, 9.44；N, 3.05，熔點81-83℃，R_f=0.6 (10%乙醚/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (323)

實例120



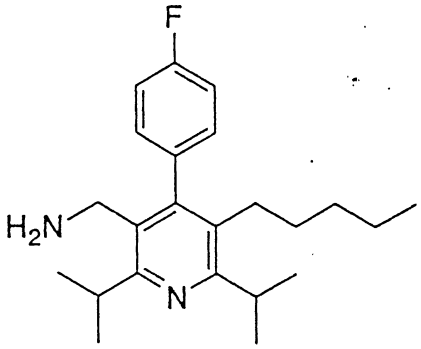
2,6-二異丙基-3-甲胺甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

在氬氣壓下，將甲基氯化銨(37.99毫克，0.563毫莫耳)添加至配備攪拌棒且經烘箱乾燥的圓底燒瓶中的甲基胺在甲醇(2莫耳濃度，0.28毫升)的攪拌溶液中，然後加入氰基氫硼化鈉(4當量，10.60毫克，0.169毫莫耳)，加入2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A)(100毫克，0.281毫莫耳)在甲醇(2毫升)的溶液，使反應迴流18小時，然後用水將反應停止，濃縮並加入CH_2Cl_2(25毫升)，用水(2x15毫升)、鹽水(1x25毫升)清洗，使溶液經由$MgSO_4$乾燥、過濾及濃縮後得到無色的油，用矽膠快速層析(40%乙醚/CH_2Cl_2)後得到標題化合物之白色固體(21毫克，0.057毫莫耳，20%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 4H)、3.26 (m, 4H)、2.24 (m, 5H)、1.20 (m, 19H)、0.783 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}FN_2$) 370，實驗值371 (M+H)，熔點77-79℃，R_f=0.2 (20%乙醚/CH_2Cl_2)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (324)

實例121



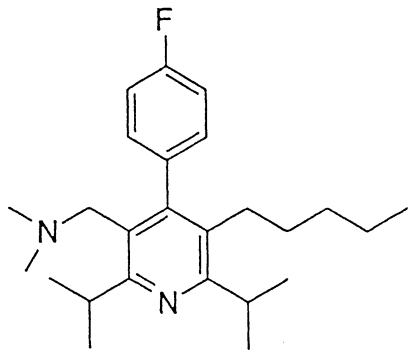
2,6-二異丙基-3-胺甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例120的步驟，從2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A)及NH_4Ac製備標題化合物，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.10 (m, 4H)、2.61 (m, 4H)、2.20 (t, J=5.5Hz, 2H)、1.17 (m, 20H)、0.776 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{33}FN_2$) 356，實驗值 357 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{33}FN_2$理論值:C, 77.48；H, 9.33；N, 7.86；F, 5.33，實驗值: C, 77.42；H, 9.12；N, 7.64；F, 5.51，熔點47-49℃，R_f=0.6 (50% CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (325)

實例122



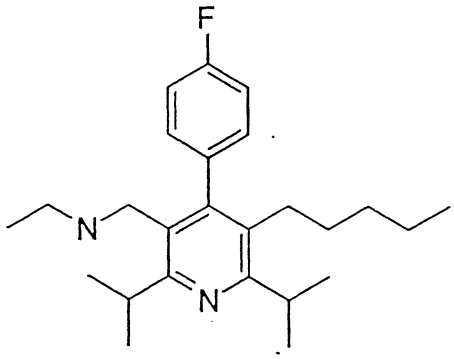
2,6-二異丙基-3-(二甲胺基)甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例120的步驟，從2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A)及二甲胺鹽酸鹽製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.09 (m, 4H)、3.49 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.05 (s, 2H)、2.22 (t, J=5.2Hz, 2H)、1.99 (s, 6H)、1.18 (m, 18H)、0.790 (t, J=6.3Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{25}H_{37}FN_2$) 384，實驗值 385 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{37}FN_2$ 理論值:C, 78.08；H, 9.70；N, 7.28；F, 4.94，實驗值: C, 77.95；H, 9.66；N, 7.12；F, 5.25，熔點69-71℃，R_f=0.4 (20% 乙醚/CH_2Cl_2)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (326)

實例123



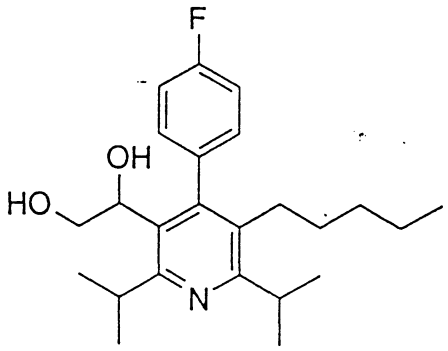
2,6-二異丙基-3-(乙胺基)甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例120的步驟，從2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A)及乙胺製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.06 (m, 4H)、3.18 (m, 4H)、2.32 (q, J=7.4Hz, 2H)、2.15 (t, J=5.2Hz, 2H)、1.13 (m, 18H)、0.839 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.698 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{37}FN_2$) 384，實驗值385 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{37}FN_2$理論值:C, 78.08；H, 9.70；N, 7.28；F, 4.94，實驗值: C, 77.85；H, 9.50；N, 6.99；F, 4.79，熔點48-50℃，R_f=0.1 (20% 乙醚/CH_2Cl_2)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (327)

實例124



(±)-2,6-二異丙基-3-(1,2-二羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-乙烯基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

在氬氣壓下，將甲基三苯基溴化鏻懸浮在15毫升的無水THF並在-78℃下攪拌，逐滴加入丁基鋰(1.6莫耳濃度，0.42毫升)歷時2分鐘，然後使反應混合物在0℃下攪拌1.5小時後再度冷卻至-78℃，逐滴加入2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛(實例114，步驟A)於5毫升無水THF的溶液，然後在0℃下攪拌2.5小時，用水(10毫升)將反應停止，在真空下將THF 蒸發，加入乙醚並用水(2x20毫升)、鹽水(1x20毫升)清洗混合物並用$MgSO_4$乾燥，過濾、濃縮及快速層析(30%CH_2Cl_2/己烷)後得到固體(0.132克，0.37毫莫耳，66%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.08 (m, J=1.1Hz, 4H)、6.34、6.28 (d, J=11.4、11.4Hz, 1H)、5.19 (d, J=1.8Hz, 1H)、4.96 (d, J=1.8Hz, 1H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.30 (t,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (338)

J=5.2Hz, 2H)、1.20 (m, J=2.2Hz, 18H)、0.979 (t, J=6.0Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{32}FN$) 353，實驗值354 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{32}FN$理論值:C, 81.54；H, 9.12；N, 3.96；F, 5.37，實驗值: C, 81.46；H, 9.06；N, 3.78；F, 5.59，熔點44-46℃，R_f=0.7 (30%CH_2Cl_2/己烷)。

步驟B: (±)-2,6-二異丙基-3-(1,2-二羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

在氬氣壓下，在配備攪拌棒的烘箱乾燥圓底燒瓶中，加入在吡啶(10毫升)中的得自步驟A 的中間物(150毫克，0.424毫莫耳)，攪拌溶液並一次整份加入OsO_4(0.129克，0.509毫莫耳)，當持續在室溫下攪拌時反應變成黑色，經3小時後，在真空下將吡啶蒸發並使殘留物溶解在CH_2Cl_2(10毫升)及飽和的$NaHSO_3$(10毫升)中，所得的不均勻溶液非常快速地攪拌18小時，將液層分離並用CH_2Cl_2萃取水層數次，將合併的有機層乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮後得到白色固體，使產物經由矽膠(65/35；CH_2Cl_2/乙醚)後得到白色固體(70毫克，0.18毫莫耳，43%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.08 (m, 4H)、4.57 (d, J=1.5Hz, 1H)、3.85 (m, 1H)、3.65 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.50 (m, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.19 (m, 2H)、1.96 (m, 1H)、1.24 (m, 14H)、1.07 (m, 4H)、0.780 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}NFO$) 387，實驗值388 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{34}NFO$理論值:C, 74.38；H, 8.84；N, 3.61；F, 4.90，

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

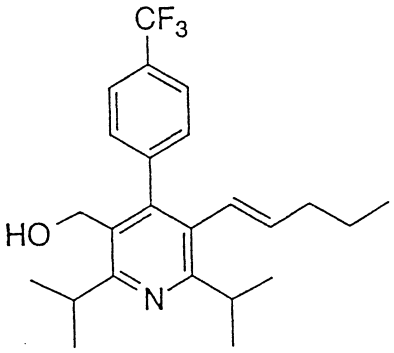
訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (329)

實驗值: C, 74.60； H, 9.03； N, 3.83； F, 5.04，熔點175-177℃，R_f=0.5 (65/35； CH_2Cl_2/乙醚)。

實例125



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-三氟甲基)苯基]-5-(戊-1-烯基)吡啶

步驟A: 1,4-二氫-2,6-二異丙基-4-[(4-三氟甲基)苯基]吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

根據Chucholowski的步驟(美國專利4,950,675)，在18.0克(0.11莫耳)異丁醯基醋酸乙酯及9.9克(56.8毫莫耳)4-(三氟甲基)苯甲醛在乙醇(25毫升)的溶液中，加入濃氫氧化銨(3.0毫升)，使反應混合物在迴流下加熱12小時，冷卻至室溫後，在真空下將反應混合物濃縮後得到黃色的油，粗產物不再純化而直接在下一步驟中使用。

步驟B: 2,6-二異丙基-4-[(4-三氟甲基)苯基]吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（330）

經由敘述在實例160的步驟B，從步驟A所得的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.92 (t, J=7.0Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 12H)、3.14 (m, 4H)、4.0 (q, J=7.0Hz, 4H)、7.42 (d, J=8.0Hz, 2H)，熔點100-101℃。

步驟C: 2,6-二異丙基-4-[(4-三氟甲基)苯基]-5-羥甲基吡啶-3-羧酸乙酯

經由敘述在實例1的步驟D，從步驟B所得的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、3.08 (m, 1H)、3.50 (m, 1H)、3.96 (q, J=7.0Hz, 2H)、4.43 (d, J=4.0Hz, 2H)、7.44 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.68 (d, J=8.0Hz, 2H)，熔點102-103℃。

步驟D: 5-乙氧羰基-2,6-二異丙基-4-[(4-三氟甲基)苯基]吡啶-3-羧醛

在步驟C所得的中間物(1.9克，4.6毫莫耳)在二氯甲烷(50毫升)的溶液中加入矽藻土(2.0克)，使懸浮液在室溫下攪拌並分成三份加入氯鉻酸吡錠(PCC) (9.3毫莫耳)，使懸浮液在室溫下攪拌1小時，然後倒入1:1的乙醚/己烷(250毫升)中，經由矽膠填充物過濾，用乙醚(250毫升)清洗矽膠填充物，合併的溶離液濃縮後得到1.7克(93%)產物之黏稠性油並緩慢固化，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.94 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、3.14 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、4.0 (q, J=7.0Hz, 2H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（331）

7.42 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.71 (d, J=8.0Hz, 2H)、9.86 (s, 1H)，熔點105-106℃。

步驟E: 2,6-二異丙基-4-[(4-三氟甲基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

經由敘述在實例1的步驟D，從步驟D所得的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.69 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.90 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.09-1.34 (m, 14H)、1.92 (δ, J=14.0、7.0、1.5Hz, 2H)、3.07 (m, 1H)、3.38 (m, 1H)、3.96 (q, J=7.0Hz, 2H)、5.29 (m, 1H)、6.05 (m, 1H)、7.31 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.59 (d, J=8.0Hz, 2H)，熔點70-72℃。

步驟F: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-三氟甲基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶

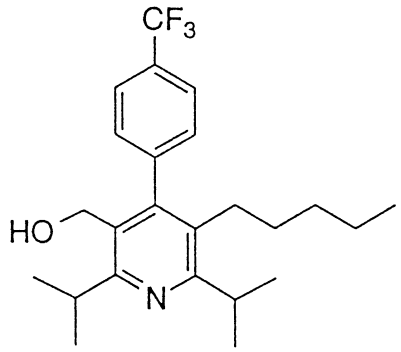
在氬氣壓下，將步驟E所得的中間物(0.91克，2.04毫莫耳)溶解在無水THF(100毫升)中，在室溫下逐滴加入氫化鋁鋰(1.0莫耳濃度於THF 中，10毫升，10毫莫耳)，使反應混合物在迴流下攪拌1小時，冷卻至室溫並依序加入H_2O、20%NaOH 水溶液及H_2O 使反應停止，所得的懸浮液經由矽藻土過濾，將過濾液濃縮，經由矽膠快速層析法純化(5%醋酸乙酯/正己烷)後得到0.77克(1.90毫莫耳，93%)標題化合物之白色泡綿體，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.68 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.05-1.40 (m, 14H)、1.90 (δ, J=14.7、1.5Hz, 2H)、3.34 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、4.37 (d, J=5.5Hz, 2H)、5.26 (m, 1H)、5.95 (m, 1H)、7.30 (d,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（333）

J=8.0Hz, 2H)、7.65 (d, J=8.0Hz, 2H)，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點77-78℃。

實例126



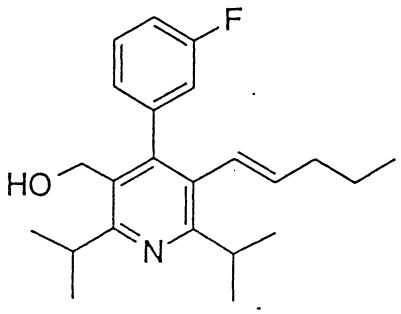
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-三氟甲基)苯基]-5-戊基吡啶

將0.59克(1.46毫莫耳)化合物2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-三氟甲基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例125)溶解在無水乙醇(50毫升)並加入10%Pd/C(0.1當量)，使反應燒瓶在吸氣器真空下沖提並灌入氫氣(3次)，使反應混合物在氫氣壓下攪拌6小時，用氬氣沖提系統後，經由矽藻土過濾去除觸媒，在真空下濃縮將溶劑去除，粗產物經由快速層析法(10%醋酸乙酯/正己烷)純化後得到0.58克(1.41毫莫耳，97%)標題化合物之白色固體，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.12 (m, 4H)、1.31 (m, 14H)、2.26 (m, 2H)、3.25 (m, 1H)、3.42 (m, 1H)、4.29 (s, 2H)、7.34 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.72 (d, J=8.0Hz, 2H)，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點99-100℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（333）

實例127



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(3-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從3-氟苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.76 (m, 3H)、0.97 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.13-1.37 (m, 14H)、1.95 (m, 2H)、3.07 (m, 1H)、3.21-3.45 (m, 1H)、4.0 (m, 2H)、5.30-5.60 (m, 1H)、6.06 (m, 1H)、6.90-7.03 (m, 3H)、7.27 (m, 1H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

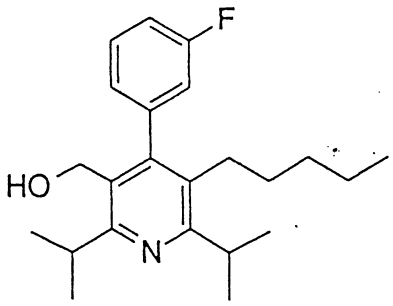
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.78 (m, 3H)、1.13-1.37 (m, 14H)、1.93 (m, 2H)、3.41 (m, 2H)、4.40 (s, 2H)、5.28-5.45 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (336)

1H)、6.0 (m, 1H)、6.87-7.07 (m, 3H)、7.34 (m, 1H)，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點117-118℃。

實例128



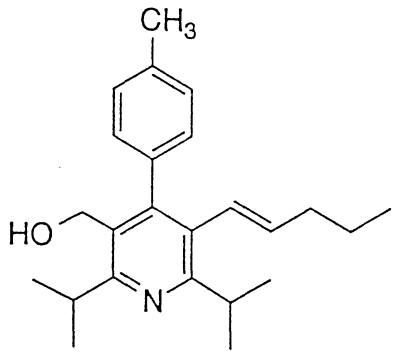
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例127)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.79 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.35 (m, 18H)、2.28 (m, 2H)、3.24 (m, 1H)、3.42 (m, 1H)、4.33 (s, 2H)、6.96 (m, 2H)、7.12 (m, 1H)、7.40 (m, 1H)，熔點117-118℃，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (335)

實例129



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從4-甲基苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.75 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.20-1.40 (m, 14H)、1.95 (tdd, J=7.4、7.4、1.5Hz, 2H)、2.35 (s, 3H)、3.10 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、3.99 (q, J=7.4Hz, 2H)、5.30-5.40 (m, 1H)、6.05 (dt, J=16.2、1.5Hz, 1H)、7.0-7.2 (m, 4H)，熔點74-77℃。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

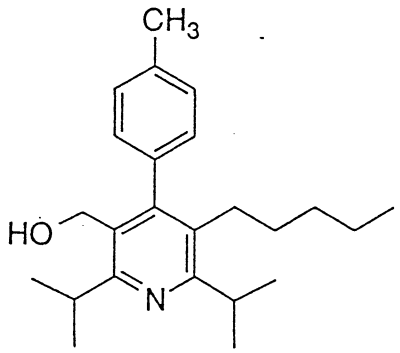
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.77 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.1-1.3 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (336)

15H)、2.27 (m, 2H)、2.42 (s, 3H)、3.4 (m, 2H)、4.34 (d, J=6.0Hz, 2H)、5.30-5.40 (m, 1H)、5.90 (d, J=16.0Hz, 1H)、7.0 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.18 (d, J=8.0Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{33}NO$) 352，實驗值352 (M+H，100%)，R_f=0.38 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點72-75℃。

實例130



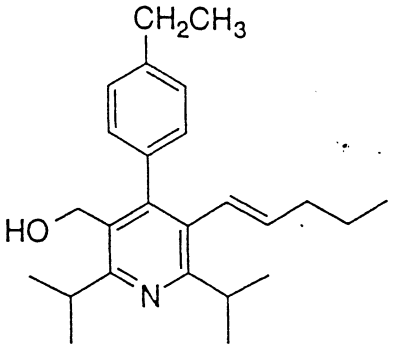
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例129)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 19H)、2.27 (m, 2H)、2.42 (s, 3H)、3.22 (m, 1H)、3.41 (m, 1H)、4.34 (d, J=6.0Hz, 2H)、7.10 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.20 (d, J=8.0Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}NO$) 354，實驗值354 (M+H，100%)，R_f=0.38 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點92-94℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (337)

實例131



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-乙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-乙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從4-乙基苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.90 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 17H)、1.94 (tdd, J=7.0、7.0、1.5Hz, 2H)、2.64 (q, J=7.7Hz, 2H)、3.0 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、3.96 (q, J=7.4Hz, 2H)、5.35 (m, 1H)、6.08 (dt, J=16.2、1.5Hz, 1H)、7.10 (m, 4H)，熔點67-68℃。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-乙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

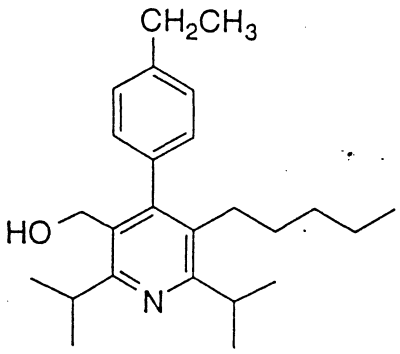
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.73 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (338)

18H)、1.91 (tdd, J=7.0、7.0、1.0Hz, 2H)、2.68 (q, J=7.4Hz, 2H)、3.3-3.5 (m, 2H)、4.41 (d, J=5.5Hz, 2H)、5.20-5.40 (m, 1H)、6.0 (dt, J=16.0、1.0Hz, 1H)、7.0 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.23 (d, J=8.5Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}NO$) 366，實驗值366 (M+H，100%)，R_f=0.31 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例132



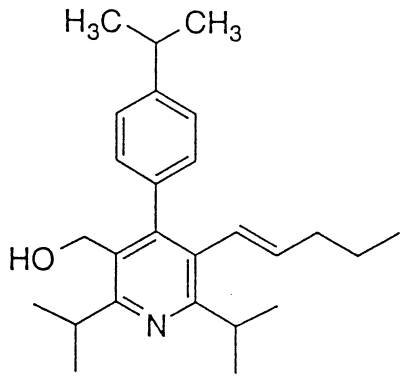
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-乙基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-乙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例131)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 22H)、2.28 (m, 2H)、2.73 (q, J=7.5Hz, 2H)、3.35 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、4.35 (s, 2H)、7.10 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.18-7.34 (d, J=8.0Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{37}NO$) 368，實驗值368 (M+H，100%)，R_f=0.31 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點87-88℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (339)

實例133



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-異丙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-異丙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從4-異丙基苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.70 (t, J=7.7Hz, 3H)、0.84 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 20H)、1.95 (tdd, J=7.0、7.0、1.5Hz, 2H)、2.80-3.10 (m, 2H)、3.40 (m, 1H)、3.94 (q, J=7.4Hz, 2H)、5.30 (m, 1H)、6.10 (dt, J=15.8、1.5Hz, 1H)、7.0-7.20 (m, 4H)，熔點41-45℃。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-異丙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

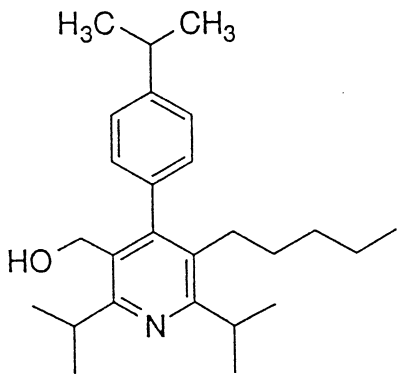
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (340)

構物之混合物報告):δ 0.68 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.0-1.4 (m, 21H)、1.90 (tdd, J=7.0、7.0、1.0Hz, 2H)、2.9 (m, 1H)、3.3-3.5 (m, 2H)、4.43 (d, J=6.0Hz, 2H)、5.20-5.35 (m, 1H)、6.0 (dt, J=16.0、1.5Hz, 1H)、7.0 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.25 (d, J=8.0Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{37}NO$) 380，實驗值380 (M+H，100%)，R_f=0.40 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例134



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-異丙基苯基)-5-戊基吡啶

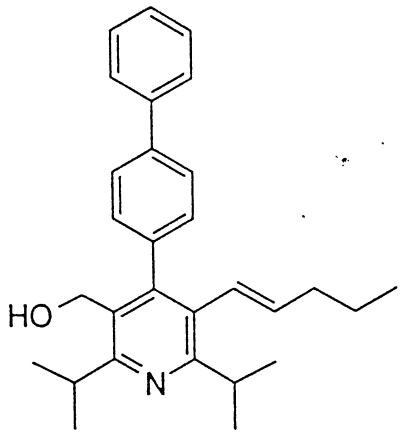
根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-異丙基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例133)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.74 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.0-1.40 (m, 25H)、2.25 (m, 2H)、2.95 (m, 1H)、3.25 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、4.35 (d, J=6.0Hz, 2H)、7.1 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.25 (d, J=8.5Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (341)

($C_{26}H_{39}NO$) 382，實驗值382 (M+H，100%)，R_f=0.40 (10%醋酸乙酯/正己烷)，熔點42-44℃。

實例135



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(苯基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-[4-(苯基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從4-苯基苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.73 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.93 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 14H)、1.97 (tdd, J=7.0、7.0、1.1Hz, 2H)、3.10 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、4.0 (q, J=7.4Hz, 2H)、5.40 (m, 1H)、6.10 (dt, J=16.2、1.1Hz, 1H)、7.20-7.70 (m, 9H)，熔點104-106℃。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

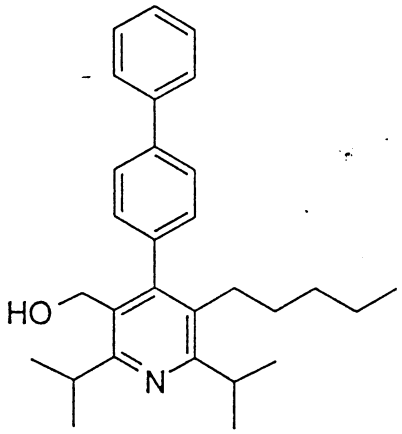
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（342）

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(苯基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.70 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 15H)、1.90 (tdd, J=7.0、7.0、1.5Hz, 2H)、3.30-3.50 (m, 2H)、4.40 (d, J=6.0Hz, 2H)、5.35 (m, 1H)、6.05 (dt, J=16.0、1.5Hz, 1H)、7.20-7.24 (m, 2H)、7.35-7.70 (m, 7H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{35}NO$) 414，實驗值414 (M+H，100%)，R_f=0.15 (6% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點50-52℃。

實例136



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(苯基)苯基]-5-戊基吡啶

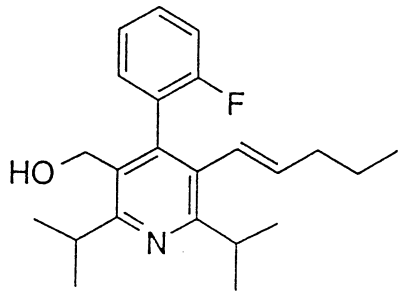
根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(苯基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例135)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.76 (t, J=7.0Hz,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（343）

3H)、1.0-1.40 (m, 19H)、2.31 (m, 2H)、3.25 (m, 1H)、3.44 (m, 1H)、4.40 (d, J=5.9Hz, 2H)、7.22-7.70 (m, 9H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{37}NO$) 416，實驗值416 (M+H，100%)，R_f=0.34 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點56-58℃。

實例137



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(2-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從2-氟苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告): δ 0.70 (m, 3H)、0.92 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.05-1.40 (m, 14H)、1.90 (m, 2H)、3.10 (m, 1H)、3.35 (m, 1H)、3.97 (m, 2H)、5.29-5.50 (m, 1H)、6.16 (m, 1H)、7.08-7.32 (m, 4H)。

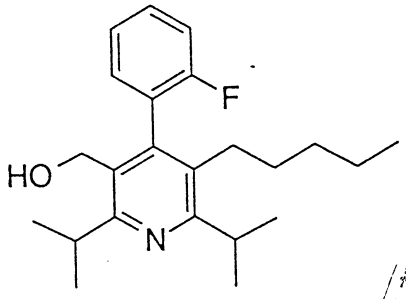
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (346)

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.69-0.82 (m, 3H)、1.09-1.40 (m, 14H)、1.90 (m, 2H)、3.20-3.45 (m, 2H)、4.40 (m, 2H)、5.25-5.45 (m, 1H)、6.08 (m, 1H)、7.08-7.41 (m, 5H)，R_f=0.24 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例138



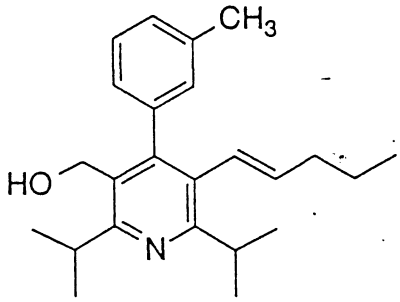
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例137)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.07-1.40 (m, 18H)、2.29 (m, 2H)、3.26 (m, 1H)、3.46 (m, 1H)、4.34 (m, 2H)、7.20 (m, 3H)、7.42 (m, 1H)，R_f=0.24 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (345)

實例139



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(3-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從3-甲基苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.74 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.92 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 14H)、1.95 (tdd, J=7.0、7.0、1.5Hz, 2H)、2.32 (s, 3H)、3.10 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、3.96 (q, J=7.4Hz, 2H)、5.40 (m, 1H)、6.05 (dt, J=16.2、1.5Hz, 1H)、6.90-7.20 (m, 4H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.73 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

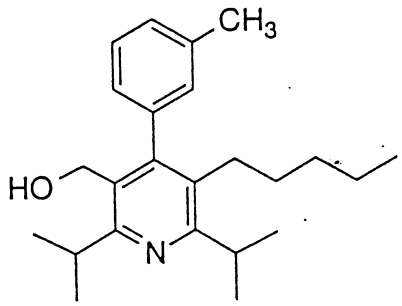
裝

訂

五、發明說明 (346)

15H)、1.90 (tdd, J=7.0、7.0、1.0Hz, 2H)、2.36 (s, 3H)、3.30-3.50 (m, 2H)、4.40 (d, J=4.0Hz, 2H)、5.20-5.40 (m, 1H)、5.95 (dt, J=16.0、1.0Hz, 1H)、6.90 (m, 2H)、7.10-7.30 (m, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{33}NO$) 352，實驗值352 (M+H，100%)，R_f=0.34 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點94-97℃。

實例140



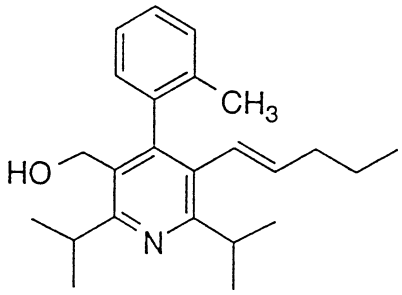
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-甲基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例139)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.0-1.40 (m, 19H)、2.25 (m, 2H)、2.39 (s, 3H)、3.23 (m, 1H)、3.44 (m, 1H)、4.34 (s, 2H)、6.97 (m, 2H)、7.18-7.34 (m, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}NO$) 354，實驗值354 (M+H，100%)，R_f=0.34 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點88-90℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (347)

實例141



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(2-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從2-甲基苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.88 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.0-1.40 (m, 14H)、1.90 (td, J=7.0、7.0Hz, 2H)、2.0 (s, 3H)、3.10 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、3.90 (m, 2H)、5.30-5.40 (m, 1H)、6.0 (m, 1H)、7.0-7.20 (m, 4H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

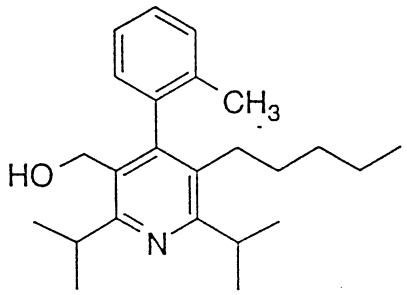
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.70 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 15H)、1.87 (tdd, J=7.5、7.5、1.5Hz, 2H)、1.95 (s, 3H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (348)

3.30-3.50 (m, 2H)、4.20 (m, 1H)、4.45 (m, 1H)、5.30 (m, 1H)、5.93 (m, 2H)、6.90-7.30 (m, 4H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{24}H_{33}NO$) 352，實驗值352 (M+H，100%)，R_f=0.32 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點76-79℃。

實例142



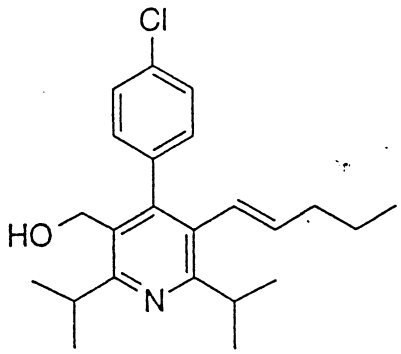
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-甲基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-甲基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例141)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.76 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.0-1.40 (m, 19H)、1.97 (s, 3H)、2.0 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、3.22 (m, 1H)、3.42 (m, 1H)、4.16 (dd, J=12.0、5.0Hz, 1H)、4.40 (dd, J=12.0、5.0Hz, 1H)、7.0-7.10 (m, 1H)、7.20-7.40 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}NO$) 354，實驗值354 (M+H，100%)，R_f=0.32 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點81-83℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (349)

實例143



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從4-氯苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告): δ 0.76 (m, 3H)、0.98 (m, 3H)、1.15-1.35 (m, 14H)、1.95 (m, 2H)、3.05 (m, 1H)、3.39 (m, 1H)、4.0 (m, 2H)、5.29-5.48 (m, 1H)、6.03 (m, 1H)、7.11 (m, 2H)、7.30 (m, 2H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

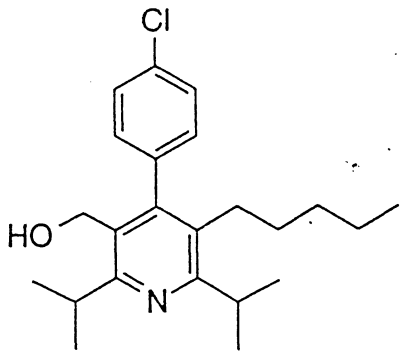
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之6:1混合物報告):δ 0.73-0.83 (m, 3H)、1.10-1.40 (m, 14H)、1.91 (m, 2H)、3.93 (m, 2H)、4.39 (d, J=5.0Hz, 2H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (350)

5.25-5.45 (m, 1H)、5.98 (m, 1H)、7.11 (m, 2H)、7.35 (m, 2H)，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例144



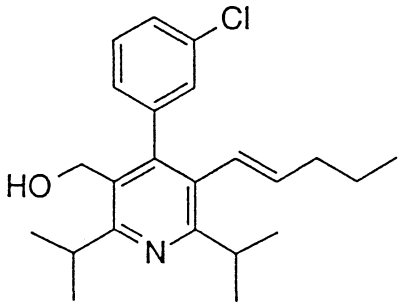
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例143)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.79 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.08-1.38 (m, 18H)、2.26 (m, 2H)、3.22 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、4.31 (d, J=5.0Hz, 1H)、7.13 (d, J=8.0Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.0Hz, 2H)，熔點83-85℃，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（35/）

實例145



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(3-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從3-氯苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.75 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.98 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.20-1.40 (m, 14H)、1.96 (tdd, J=7.0、7.0、1.5Hz, 2H)、3.05 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、4.0 (q, J=7.0Hz, 2H)、5.45 (m, 1H)、6.05 (dt, J=16.2、1.5Hz, 1H)、7.0-7.30 (m, 4H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

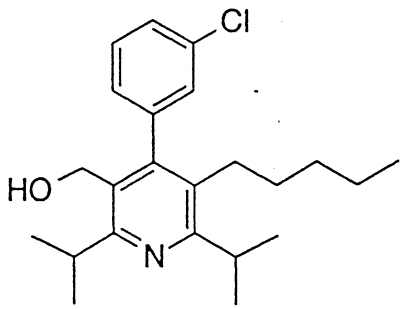
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.75 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 15H)、1.93 (tdd, J=7.0、7.0、1.0Hz, 2H)、3.30-3.50 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (352)

2H)、4.37 (d, J=12.0Hz, 1H)、4.43 (d, J=12.0Hz, 1H)、5.20-5.40 (m, 1H)、5.9 (dt, J=16.0、1.1Hz, 1H)、7.0-7.40 (m, 4H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{30}NOCl$) 372，實驗值372 (M+H，100%)，R_f=0.26 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點101-104℃。

實例146



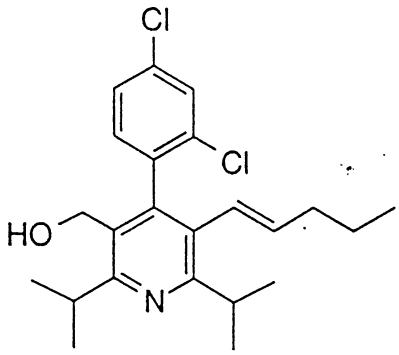
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氯苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例145)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.80 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.0-1.40 (m, 19H)、2.26 (m, 2H)、3.23 (m, 1H)、3.41 (m, 1H)、4.34 (m, 2H)、7.05-7.45 (m, 4H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}NOCl$) 374，實驗值374 (M+H，100%)，R_f=0.26 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點94-95℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (353)

實例147



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(2,4-二氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從2,4-二氯苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之1:1混合物報告): δ 0.79 (m, 3H)、0.99 (m, 3H)、1.12-1.38 (m, 14H)、1.91 (m, 2H)、3.12 (m, 1H)、3.32 (m, 1H)、4.0 (m, 2H)、5.20-5.60 (m, 1H)、6.09 (m, 1H)、7.05-7.41 (m, 3H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

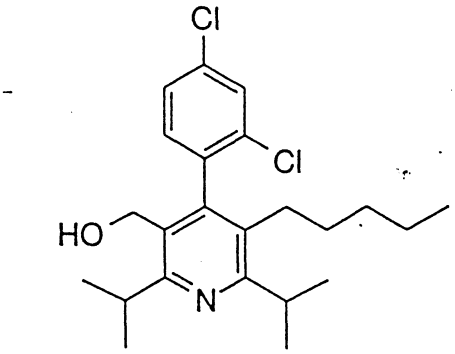
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之1:1混合物報告):δ 0.75-0.87 (m, 3H)、1.13-1.37 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (354)

14H)、1.65-2.0 (m, 2H)、3.20-3.51 (m, 2H)、4.30 (m, 1H)、4.42 (m, 1H)、5.31-5.50 (m, 1H)、6.0 (m, 1H)、7.05 (m, 1H)、7.28 (m, 1H)、7.47 (m, 1H)，R_f=0.38 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例148



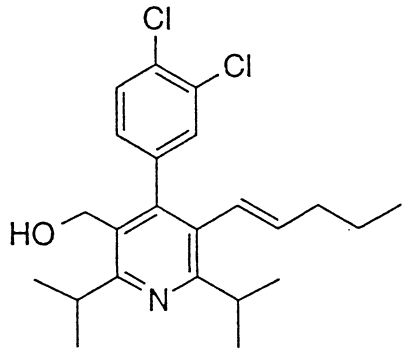
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氯苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例147)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.80 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.12-1.48 (m, 18H)、2.12 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、3.26 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、4.31 (AB, J=12.0Hz, 2H)、7.16 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.36 (dd, J=8.0、2.0Hz, 1H)、7.54 (d, J=2.0Hz, 1H)，R_f=0.38 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (355)

實例149



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3,4-二氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(3,4-二氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例160的步驟A-E，從3,4-二氯苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告): δ 0.78 (m, 3H)、1.04 (m, 3H)、1.16-1.35 (m, 14H)、1.98 (m, 2H)、3.04 (m, 1H)、3.57 (m, 1H)、5.31-5.58 (m, 1H)、6.02 (m, 1H)、7.04 (m, 1H)、7.28-7.42 (m, 2H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3,4-二氯苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之6:1混合物報告):δ 0.80 (m, 3H)、1.16-1.57 (m,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

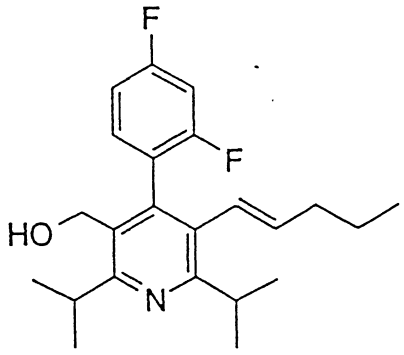
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (356)

14H)、1.95 (m, 2H)、3.40 (m, 2H)、4.41 (m, 2H)、5.28-5.42 (m, 1H)、6.0 (m, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.45 (m, 1H)，熔點46-48℃，R_f=0.38 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例150



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氟苯基)-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(2,4-二氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從2,4-二氟苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.75 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.0 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 14H)、1.93 (tdd, J=7.4、7.4、1.5Hz, 2H)、3.10 (m, 1H)、3.35 (m, 1H)、4.0 (q, J=7.0Hz, 2H)、5.30 (dt, J=15.0、7.0Hz, 1H)、6.10 (m, 1H)、6.80-7.20 (m, 3H)。

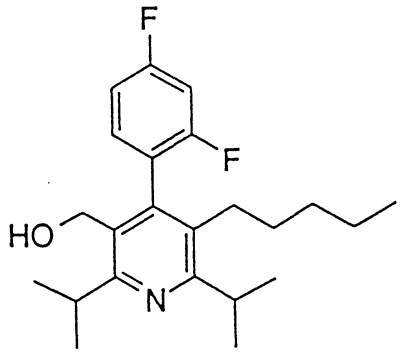
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (357)

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.75 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.10-1.40 (m, 15H)、1.92 (tdd, J=7.0、7.0、1.5Hz, 2H)、3.30-3.60 (m, 2H)、4.34 (dd, J=12.0、6.0Hz, 1H)、4.43 (dd, J=12.0、6.0Hz, 1H)、5.3 (m, 1H)、6.05 (d, J=16.0Hz, 1H)、6.80-7.20 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{29}NOF_2$) 374，實驗值374 (M+H，100%)，R_f=0.24 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點59-62℃。

實例151



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氟苯基)-5-戊基吡啶

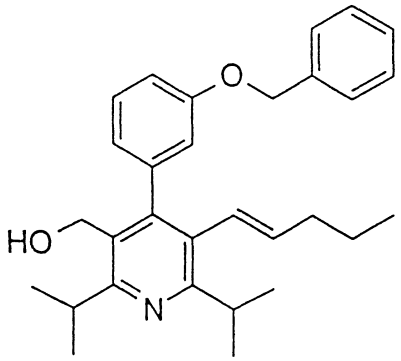
根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2,4-二氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例150)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.79 (t, J=7.0Hz,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (358)

3H)、1.10-1.40 (m, 18H)、2.30 (m, 2H)、3.20 (m, 1H)、3.45 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、4.30 (d, J=12.0Hz, 1H)、4.36 (d, J=12.0Hz, 1H)、6.90-7.20 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{23}H_{31}F_2NO$) 376，實驗值376 (M+H，100%)，R_f=0.24 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點93-95℃。

實例152



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(3-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例160的步驟A-E，從3-苄氧基苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告): δ 0.75 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.93 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.25 (m, 14H)、1.93 (tdd, J=7.4、7.4、1.1Hz, 2H)、3.07 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、3.97 (m, 2H)、5.04 (bs, 2H)、5.35 (m, 1H)、6.06 (dt,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

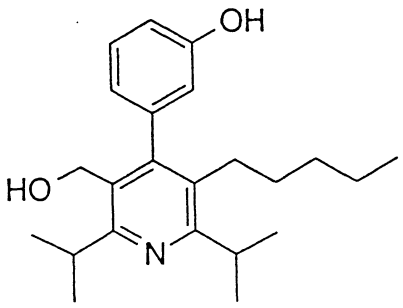
五、發明說明 (359)

J=16.2、1.5Hz, 1H)、6.79 (m, 2H)、6.89 (m, 1H)、7.31 (m, 6H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.74 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.25 (m, 14H)、1.90 (m, 2H)、3.39 (m, 2H)、4.39 (d, J=6.0Hz, 2H)、5.07 (s, 2H)、5.32 (m, 1H)、5.97 (m, 1H)、6.74 (m, 2H)、6.95 (m, 1H)、7.35 (m, 7H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{37}NO_2$) 444，實驗值444 (M+H，100%)，元素分析$C_{30}H_{37}NO_2$理論值:C, 81.22；H, 8.41；N, 3.16，實驗值: C, 80.51；H, 8.41；N, 3.36，R_f=0.5 (25% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例153



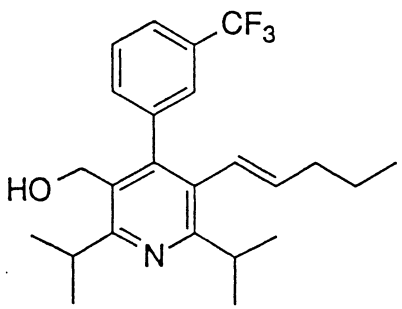
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-羥苯基)-5-戊基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (360)

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例152)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.28 (m, 18H)、2.28 (m, 2H)、3.22 (m, 1H)、3.39 (m, 1H)、4.34 (m, 2H)、5.52 (s, 1H)、6.63 (m, 1H)、6.71 (d, J=8.0Hz, 1H)、6.81 (m, 1H)、7.26 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{33}NO_2$) 356，實驗值357 (M+H，100%)，元素分析 $C_{23}H_{33}NO_2$理論值:C, 77.70；H, 9.36；N, 3.94，實驗值: C, 76.51；H, 9.49；N, 3.85，R_f=0.21 (10% 醋酸乙酯/正己烷)，熔點121-122℃。

實例154



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-三氟甲基)苯基-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(3-三氟甲基)苯基-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

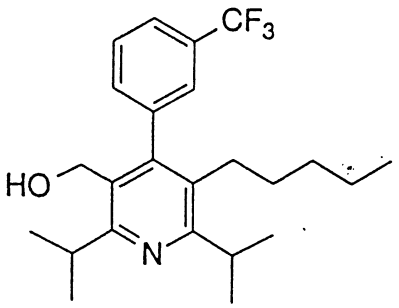
五、發明說明 (361)

根據敘述在實例160的步驟A-E，從3-(三氟甲基)苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之6:1混合物報告): δ 0.72 (m, 3H)、0.94 (m, 3H)、1.10-1.40 (m, 14H)、1.94 (m, 2H)、3.07 (m, 1H)、3.41 (m, 1H)、3.97 (m, 2H)、5.33 (m, 1H)、6.05 (m, 1H)、7.29-7.60 (m, 4H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-三氟甲基)苯基-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A 所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之6:1混合物報告):δ 0.67-0.87 (m, 3H)、1.08-1.38 (m, 14H)、1.90 (m, 2H)、3.20-3.50 (m, 2H)、4.39 (dq, J=12.0、5.0Hz, 2H)、5.24-5.50 (m, 1H)、5.93-6.02 (m, 1H)、7.37-7.62 (m, 3H)，熔點100-103℃，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例155



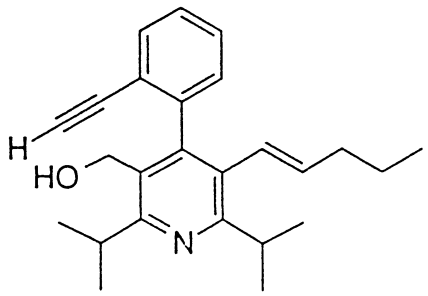
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（362）

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-三氟甲基)苯基-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-三氟甲基)苯基-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例154)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.75 (t, J=6.5Hz, 3H)、1.07-1.39 (m, 18H)、2.24 (m, 2H)、3.24 (m, 1H)、3.42 (m, 1H)、4.31 (qd, J=12.0、5.0Hz, 2H)、7.42 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.57 (t, J=8.0Hz, 1H)、7.67 (t, J=8.0Hz, 1H)，熔點96-97℃，R_f=0.36 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例156



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-乙炔基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(2-乙炔基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-B，從2-碘苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (363)

$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告): δ 0.94 (t, J=7.0Hz, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 6H)、3.19 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、4.0 (q, J=7.0Hz, 4H)、7.0-7.40 (m, 3H)、7.85 (m, 1H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-4-[(2-三甲矽烷基乙炔基)苯基]吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

在1.50克(3毫莫耳)得自步驟A的中間物在甲苯的溶液中加入1.48克(15毫莫耳)三甲矽烷基乙炔、87.1克(0.86莫耳)三乙胺、0.1克(0.15毫莫耳)雙(三苯基膦)氯化鈀(II)、0.2克(0.8毫莫耳)三苯基膦及0.2克91.17毫莫耳)碘化銅，反應混合物在室溫下攪拌1小時後，在密閉反應器內於90℃下加熱16小時，使反應混合物冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，氣提後得到深色的油，經由快速矽膠層析法純化後得到1.22克(2.5毫莫耳)產物，^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.0 (s, 9H)、0.93 (t, J=7.0Hz, 6H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、3.18 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、3.90 (q, J=7.0Hz, 4H)、7.20-7.50 (m, 4H)。

步驟C: 2,6-二異丙基-4-(2-乙炔基苯基)吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

在5.68克(11.9毫莫耳)得自步驟B的中間物在800毫升乙醇的溶液中加入2.8克(20.3毫莫耳)碳酸鉀並使反應混合物在室溫下攪拌16小時，用醋酸乙酯稀釋反應混合物，用氯化銨飽和水溶液及鹽水清洗並分離，有機層經由硫酸鎂

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (364)

乾燥、過濾並在減壓下濃縮，經由快速矽膠層析法純化粗產物，用10%醋酸乙酯/正己烷溶離後得到3.95克(9.6毫莫耳)產物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.90 (t, J=7.0Hz, 6H)、1.32 (m, 12H)、2.97 (s, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、3.90 (q, J=7.0Hz, 4H)、7.2-7.6 (m, 4H)。

步驟D: 2,6-二異丙基-4-(2-乙炔基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例125的步驟A-E，從步驟C所得的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.68 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.88 (td, J=7.0、2.4Hz, 3H)、1.20-1.40 (m, 14H)、1.88 (tdd, J=7.0、7.0、1.1Hz, 2H)、2.92 (d, J=2.4Hz, 1H)、3.0-3.40 (m, 2H)、3.90 (m, 2H)、5.28 (dt, J=16.2、7.0Hz, 1H)、6.15 (dt, J=16.2、1.5Hz, 1H)、7.10-7.60 (m, 4H)。

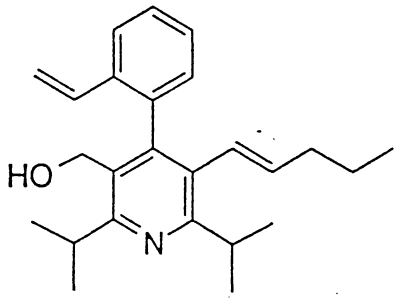
步驟E: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-乙炔基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從步驟D所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之6:1混合物報告):δ 0.81 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.0-1.40 (m, 15H)、1.75 (m, 2H)、2.98 (d, J=3.3Hz, 1H)、3.20-3.60 (m, 2H)、4.20-4.50 (m, 2H)、5.40 (m, 1H)、6.0 (m, 1H)、7.0-7.60 (m, 4H)，R_f=0.23 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (365)

實例157



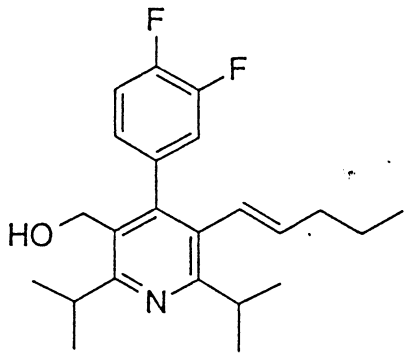
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-乙炔基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例125的步驟F，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-乙炔基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.60-0.90 (m, 3H)、1.0-1.40 (m, 15H)、1.60-1.90 (m, 2H)、3.20-3.50 (m, 2H)、4.20-4.40 (m, 2H)、5.14 (dt, J=11.0、1.0Hz, 1H)、5.40 (m, 1H)、5.90 (m, 1H)、6.30 (m, 1H)、7.0-7.70 (m, 4H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{33}NO$) 363.5，實驗值364 (M+H，100%)，R_f=0.28 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（366）

實例158



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3,4-二氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(3,4-二氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶-3-羧酸乙酯

根據敘述在實例1的步驟A-E，從3,4-二氟苯甲醛、異丁醯基醋酸乙酯及濃氫氧化銨製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之8:1混合物報告): δ 0.78 (m, 3H)、1.03 (m, 3H)、1.18-1.33 (m, 14H)、1.97 (m, 2H)、3.04 (m, 1H)、3.38 (m, 1H)、4.04 (m, 2H)、5.30-5.45 (m, 1H)、6.02 (m, 1H)、6.89-7.17 (m, 3H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3,4-二氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

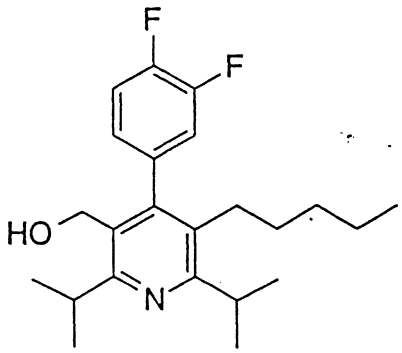
根據敘述在實例125的步驟F，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告):δ 0.75 (m, 3H)、1.05-1.38 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (367)

14H)、1.90 (m, 2H)、3.35 (m, 2H)、4.35 (m, 2H)、5.25 (m, 1H)、5.91 (m, 1H)、6.80-7.20 (m, 4H)，熔點105-106℃，R_f=0.3 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

實例159



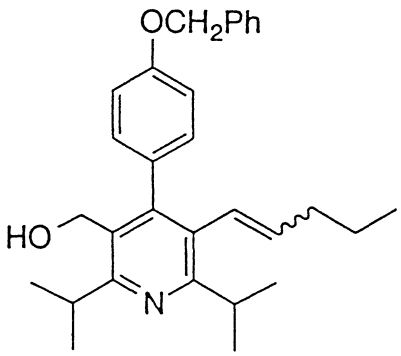
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3,4-二氟苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3,4-二氟苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例158)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.81 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.12 (m, 4H)、1.30 (m, 14H)、2.27 (m, 2H)、3.24 (m, 1H)、3.41 (m, 1H)、4.32 (d, J=4.0Hz, 2H)、6.95 (m, 1H)、7.06 (m, 1H)、7.25 (m, 1H)，熔點106-107℃，R_f=0.30 (10% 醋酸乙酯/正己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（368）

實例160



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

步驟A: 1,4-二氫-2,6-二異丙基-4-(4-苄氧基苯基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯

在4-苄氧基苯甲醛(24.3克，114毫莫耳)及異丁醯基醋酸乙酯(37.8克，239毫莫耳)中加入乙醇(50毫升)、醋酸(1毫升)及六氫吡啶(1.7毫升)，使混合物在氬氣壓及25℃下攪拌12小時，然後加入新鮮製備的在乙醇中的乙醇鈉(15%，15毫升)並使反應混合物在25℃下攪拌2小時，在此混合物中加入醋酸銨(13.1克，171毫莫耳)在醋酸(100毫升)中的溶液，使反應在迴流下加熱14小時，然後冷卻至25℃，在此時形成白色沈澱，在混合物中加入40%(體積/體積)2-丙醇在水中的溶液，使混合物在25℃下攪拌0.5小時，然後冷卻至-20℃2小時，真空過濾收集白色的固體，用50%(體積/體積)異丙醇在水中的溶液清洗後得到產物(41.8克，85毫莫耳，75%)之純白色固體(熔點140-141

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (369)

℃)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.14-1.29 (m, 18H)、4.10 (q, J=6.9Hz, 4H)、4.19 (七重峰, J=6.9Hz, 2H)、4.95 (s, 1H)、5.01 (s, 2H)、6.12 (s, 1H)、6.82 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.17 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.27-7.45 (m, 5H)。

步驟B: 2,6-二異丙基-4-(4-苄氧基苯基)-3,5吡啶二羧酸二乙酯

將得自步驟A的中間物(39.72克，81毫莫耳)在丙酮(400毫升)的溶液在氬氣壓及25℃下攪拌並加入硝酸鈰(IV)銨("CAN")水溶液(1莫耳濃度，162毫升)，使混合物在25℃下攪拌0.5小時，在減壓下將丙酮去除，所得的混合物用二氯甲烷(400毫升)稀釋並倒入水中(100毫升)，取出有機層並用二氯甲烷(100毫升)萃取水層，合併的有機層用氯化鈉飽和水溶液(100毫升)清洗，經由硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮後得到產物之白色粉末(39.51克，100%) (熔點87℃)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.96 (t, J=6.9Hz, 6H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 12H)、3.10 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、4.01 (q, J=7.5Hz, 4H)、5.09 (s, 2H)、5.07 (s, 2H)、5.32 (m, 1H)、5.97 (m, 1H)、6.74 (m, 2H)、6.95 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.21 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.32-7.46 (m, 5H)。

步驟C: 2,6-二異丙基-4-(4-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)-3-吡啶羧酸乙酯

根據敘述在實例1的步驟D-F，從步驟B所得的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=7.2Hz,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (370)

3H)、0.95 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.21-1.34 (m, 14H)、1.96 (q, J=7.2Hz, 2H)、3.05 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.94-4.03 (m, 2H)、5.06-5.12 (m, 2H)、5.32-5.42 (m, 1H)、6.03-6.15 (m, 1H)、6.94 (d, J=9.0Hz, 2H)、7.10 (d, J=9.0Hz, 2H)、7.34-7.47 (m, 5H)。

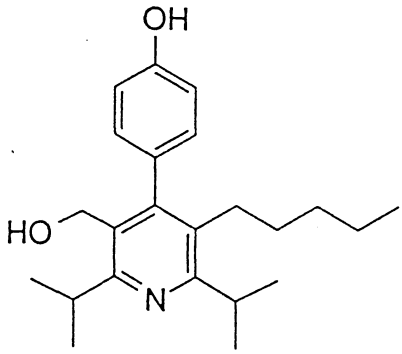
步驟D: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

在氬氣壓下，將得自步驟C的中間物(6克，12.35毫莫耳)溶解在無水四氫呋喃("THF")(130毫升)中，並在室溫下逐滴加入氫化鋁鋰("LAH") (1.0莫耳濃度於THF中，24.7毫升，24.7毫莫耳)，使反應混合物在迴流下攪拌3小時，然後使其冷卻至室溫，用0.9毫升水、0.9毫升20% NaOH水溶液及2.7毫升水使反應停止，所得的懸浮液經由矽藻土過濾後，將過濾液濃縮並經由矽膠層析純化(20%醋酸乙酯/己烷)後得到4.76克標題化合物之無色蠟，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.73-0.83 (m, 3H)、1.37-1.70 (m, 14H)、1.56 (s, 1H)、1.92 (dq, J=0.90、6.90Hz, 2H)、3.41 (δ, J=6.60、13.20、24.60Hz, 2H)、4.43 (d, J=5.1Hz, 2H)、5.10 (s, 2H)、5.27-5.37 (m, 1H)、5.97 (d, J=15.90Hz, 1H)、6.97-7.09 (m, 4H)、7.35-7.48 (m, 5H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (371)

實例161



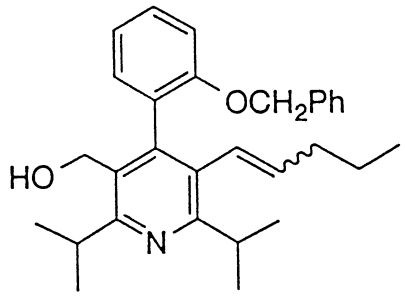
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-羥苯基)-5-戊基吡啶

在氫氣壓下，將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例160) (500毫克，1.13毫莫耳)溶解在無水乙醇(10毫升)，加入10% Pd/C (15毫克)，然後在氫氣壓下攪拌14小時，用氬氣沖提系統後，經由矽藻土填充物將觸媒過濾去除，將溶劑去除並經由快速層析(5%甲醇-二氯甲烷)純化殘留物，得到371毫克標題化合物之蠟質固體(熔點158.5℃)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.06-1.36 (m, 21H)、2.24-2.30 (m, 2H)、3.22 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.36 (d, J=5.4Hz, 2H)、4.85 (s, 1H)、6.89 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.05 (d, J=8.7Hz, 1H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (372)

實例162



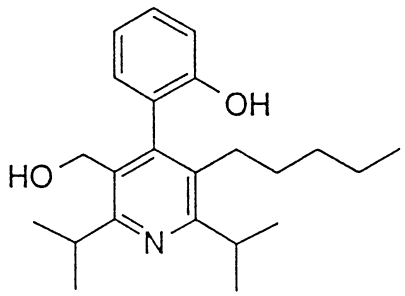
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例160的步驟，從2-苄氧基苯甲醛製備標題化合物之蠟質固體，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): (以烯烴異構物之混合物報告): δ 0.69-0.74 (m, 3H)、1.07-1.38 (m, 14H)、1.69-1.79 (m, 1H)、1.84-1.99 (m, 2H)、3.26-3.54 (m, 2H)、4.28-4.46 (m, 2H)、4.90-5.09 (m, 2H)、5.26-5.47 (m, 1H)、6.00 (dd, J=15.9、1.2Hz, 1H)、7.05-7.10 (m, 5H)、7.24-7.36 (m, 4H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（373）

實例163



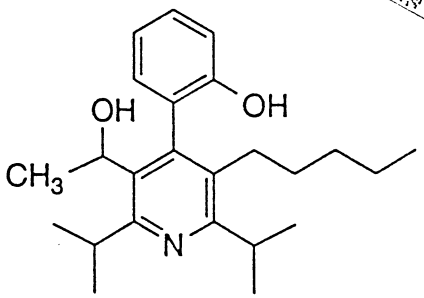
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例161的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例162)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.75-0.73 (m, 3H)、1.09-1.15 (m, 4H)、1.30-1.37 (m, 14H)、1.70-1.73 (m, 1H)、2.16-2.28 (m, 1H)、2.32-2.42 (m, 1H)、3.22-3.32 (m, 1H)、3.39-3.51 (m, 1H)、4.29-4.35 (m, 1H)、4.48-4.54 (m, 1H)、5.14 (br s, 1H)、7.02-7.05 (m, 3H)、7.28-7.36 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{33}NO_2$) 355，實驗值356 (M+1)，元素分析$C_{23}H_{33}NO_2$理論值:C, 77.70；H, 9.36；N, 3.94，實驗值: C, 77.63；H, 9.12；N, 3.75，熔點125.5℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (376)

實例164



2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥苯基)-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(2-苄氧基苯基)-5-戊基-3-吡啶羧醛

在氬氣壓下，將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例162) (680毫克，1.53毫莫耳)溶解在15毫升二氯甲烷中，加入矽藻土(661毫克)及氯鉻酸吡錠("PCC") (661毫克，2當量)的混合物，使反應在室溫下攪拌1.5小時，使懸浮液經由矽膠填充物過濾，用50毫升CH_2Cl_2清洗矽膠填充物，將過濾液合併且在真空下濃縮，得到572.4毫克產物(84%)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.70 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.08-1.35 (m, 15H)、1.85-1.93 (m, 1H)、3.26-3.45 (m, 1H)、3.87-3.97 (m, 1H)、4.97-5.06 (m, 2H)、5.27-5.50 (m, 1H)、6.01-6.10 (m, 1H)、6.94-7.34 (m, 9H)、9.82 (d, J=3.6Hz, 1H)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (375)

步驟B: 2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-苄氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例101的步驟B，從步驟A所得的中間物製備兩種非對掌異構物之可分離的混合物，在矽膠上經由快速層析法將兩種非對掌異構物分離，用10%醋酸乙酯-己烷溶離。

非對掌異構物1: 無色的油，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.68-1.91 (m, 23H)、3.19-3.40 (m, 1H)、3.77 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.69-4.79 (m, 14H)、4.94 (dd, J=12.3、3.9Hz, 1H)、5.05 (d, J=12.3Hz, 1H)、5.20-5.43 (m, 1H)、5.90-6.05 (m, 1H)、6.94-7.38 (m, 9H)，FAB-MS: 計算值($C_{31}H_{39}NO_2$) 457，實驗值458 (M+1)。

非對掌異構物2: 無色的油，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.69 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.05-1.40 (m, 17H)、1.67-1.73 (m, 1H)、1.80-1.88 (m, 2H)、3.18-3.41 (m, 1H)、3.68-3.80 (m, 1H)、4.84-5.08 (m, 3H)、5.25-5.42 (m, 1H)、5.86-6.08 (m, 1H)、6.90-7.38 (m, 9H)，FAB-MS: 計算值($C_{31}H_{39}NO_2$) 457，實驗值458 (M+1)。

步驟C: 2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥苯基)-5-戊基吡啶

在氫氣壓下，將步驟B所得中間物的非對掌異構性混合物(39毫克)溶解在無水乙醇(1.5毫升)，加入10% Pd/C (4毫克)，然後在氫氣壓下攪拌8小時，用氬氣沖提系統後，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（376）

經由矽藻土填充物過濾將觸媒去除，將溶劑移除並在真空下使產物乾燥，得到32毫克標題化合物之無色固體，製備性薄層層析法("製備性TLC")用20%醋酸乙酯-己烷混合物作為溶離劑，得到兩種非對掌異構物。

非對掌異構物1(D1) (11.2毫克): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 (t, J=7.30Hz, 3H)、0.99-1.03 (m, 4H)、1.19-1.34 (m, 17H)、1.62 (d, J=3.60Hz, 1H)、1.97-2.07 (m, 1H)、2.16-2.26 (m, 1H)、3.14 (七重峰, J=7.30Hz, 1H)、3.67 (七重峰, J=7.30Hz, 1H)、4.72 (br s, 1H)、4.83 (dq, J=4.20、6.60Hz, 1H)、6.89-6.97 (m, 3H)、7.19-7.25 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}NO_2$) 369，實驗值370 (M+1)。

非對掌異構物1(D1)可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 2000 HPLC系統，用2%(1%醋酸、99%乙醇)及98%己烷的動相以175毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在動相(20毫克/毫升)且每隔30分鐘注射5毫升的溶液，在280毫微米監測溶離液，並分別在(15-17分鐘，100% ee)及(19-26分鐘，>99% ee)收集兩份溶離液。

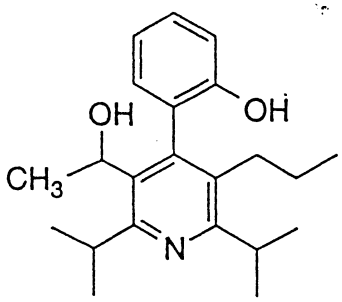
非對掌異構物2(D2) (11.8毫克): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.68 (t, J=6.60Hz, 3H)、0.99-1.03 (m, 4H)、1.16-1.32 (m, 17H)、1.86 (br s, 1H)、2.00-2.10 (m, 1H)、2.19-2.29 (m, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.60Hz, 1H)、3.67 (七重峰, J=6.60Hz, 1H)、4.57 (q, J=6.60Hz, 1H)、4.76 (br s, 1H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (377)

6.84-6.93 (m, 3H)、7.19-7.24 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{24}H_{35}NO_2$) 369，實驗值370 (M+1)。

實例165



2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥苯基)-5-丙基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(2-苄氧基苯基)-3,5-吡啶二羧酸二乙酯

根據敘述在實例160的步驟A-B，從2-苄氧基苯甲醛製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.87 (t, J=6.9Hz, 6H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、3.19 (七重峰, J=6.60Hz, 2H)、3.97 (q, J=7.2Hz, 4H)、5.01 (s, 2H)、6.88 (d, J=8.1Hz, 1H)、6.94 (dt, J=7.2、0.6Hz, 1H)、7.16 (dd, J=7.8、1.8Hz, 1H)、7.14-7.30 (m, 6H)。

步驟B: 5-乙氧羰基-2,6-二異丙基-4-(2-苄氧基苯基)-3-吡啶羧醛

根據敘述在實例1的步驟D-E，從步驟A的中間物製

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（378）

備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.91 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.30-1.39 (m, 12H)、3.18 (七重峰, J=6.0Hz, 1H)、3.91-4.03 (m, 3H)、5.04 (dd, J=6.6、12.6Hz, 2H)、6.96-7.05 (m, 2H)、7.17-7.28 (m, 6H)、7.34-7.40 (m, 1H)。

步驟C: 2,6-二異丙基-4-(2-苄氧基苯基)-3-乙氧羰基-5-(丙烯-1-基)吡啶

在氬氣壓下，使乙基三苯基溴化鏻(4.01克，10.8毫莫耳)懸浮在無水THF(130毫升)並在-78℃下攪拌，逐滴加入正丁基鋰在己烷中的1.6莫耳濃度溶液(6.75毫升，10.8毫莫耳)，使反應混合物回復至0℃並在此溫度下攪拌1小時，將所得的透明色溶液再度冷卻至-78℃，並逐滴加入步驟B所得的中間物(4.0克，9.0毫莫耳)在THF(20毫升)的溶液，使反應混合物在25℃下攪拌3小時，然後加入水(5毫升)使反應停止，在真空下將THF移除，使殘留物分佈於乙醚(200毫升)及水(50毫升)中，有機層經由$MgSO_4$乾燥並濃縮，經由矽膠快速層析(5%醋酸乙酯/己烷)後得到4.1克產物(E、Z混合物)之黏稠性油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.86-0.92 (m, 3H)、1.40-1.21 (m, 15H)、3.06-3.28 (m, 2H)、3.91-4.01 (m, 2H)、5.00 (br s, 2H)、5.29-5.56 (m, 1H)、6.10-6.19 (m, 1H)、6.89-6.97 (m, 2H)、7.08-7.12 (m, 1H)、7.15-7.19 (m, 2H)、7.22-7.29 (m, 4H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (379)

步驟D: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-苄氧基苯基)-5-(丙烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例160的步驟D，從步驟C的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.21-1.60 (m, 15H)、1.90-1.95 (m, 1H)、3.18-3.53 (m, 2H)、4.26-4.58 (m, 2H)、4.87-4.94 (m, 1H)、5.06 (d, J=12.3Hz, 1H)、5.27-5.57 (m, 1H)、5.95-6.05 (m, 1H)、7.00-7.06 (m, 5H)、7.22-7.37 (m, 4H)。

步驟E: 2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥苯基)-5-丙基吡啶

根據敘述在實例164的步驟A-C，將步驟D的中間物轉化成標題化合物，經由輻射譜帶層析法解離非對掌異構物，用100%至5%醋酸乙酯-己烷梯度溶離。

非對掌異構物1(D1) (11.2毫克): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.66 (t, J=7.50Hz, 3H)、1.15-1.34 (m, 15H)、1.59 (br s, 1H)、1.96-2.06 (m, 1H)、2.15-2.25 (m, 1H)、3.15 (七重峰, J=6.60Hz, 1H)、3.56 (七重峰, J=6.60Hz, 1H)、4.70 (br s, 1H)、4.81-4.87 (m, 1H)、6.90-6.97 (m, 3H)、7.19-7.26 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{31}NO_2$) 341，實驗值342 (M+1)。

非對掌異構物1(D1)可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9466A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 2000 HPLC系統，用25%己烷及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (380)

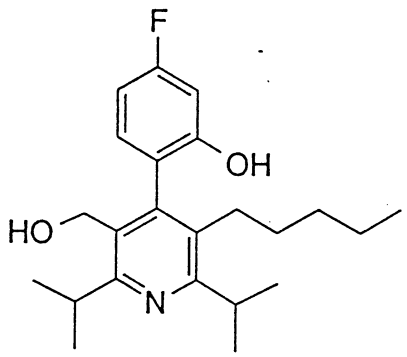
75%的(15%THF在庚烷中)混合物的動相以150毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在動相(10毫克/毫升)且每隔35分鐘注射5毫升的溶液，在280毫微米監測溶離液，波峰重疊且因此剃除，然後將混合的溶離份蒸發並重新注射，收集的對掌異構物在分析管柱(BRB-9705A)以1.5毫升/分鐘用1%(1%醋酸在乙醇中)及99%己烷作為動相進行離線分析，從製備性管柱所得的低R_t對掌異構物在分析管柱上為高R_t對掌異構物且R_t=8.80分鐘，98.8% ee，從製備性管柱所得的高R_t對掌異構物在分析管柱上為低R_t對掌異構物且R_t=3.71分鐘，81% ee。

非對掌異構物2(D2) (11.8毫克): ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 (t, J=7.50Hz, 3H)、1.22-1.36 (m, 15H)、2.03-2.15 (m, 1H)、2.23-2.33 (m, 1H)、2.56 (d, J=3.0Hz, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.60Hz, 1H)、3.73 (七重峰, J=6.60Hz, 1H)、4.56-4.63 (dq, J=3.0、6.0Hz, 1H)、5.66 (br s, 1H)、6.88-6.99 (m, 3H)、7.25-7.28 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{31}NO_2$) 341，實驗值342 (M+1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (38/)

實例166



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-2-羥基)苯基]-5-戊基吡啶

步驟A: 2-苄氧基-4-氟苯

含2-溴-5-氟酚(50克，0.26莫耳)的500毫升丙酮溶液中，加入碳酸鉀(54.2克，0.39毫莫耳)及苄基溴(34.3毫升，0.288莫耳)，在氬氣壓下使反應迴流加熱2小時後冷卻至25℃，在減壓下將丙酮移除並使殘留物溶解在乙醚中(400毫升)，有機層用水(5x100毫升)及鹽水(1x100毫升)清洗，然後乾燥($MgSO_4$)，在減壓下將溶液濃縮，進行快速層析並用己烷作為溶離液，在此方法下得到2-苄氧基-4-氟苯之白色固體，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 5.14 (s, 2H)、6.57-6.63 (m, 1H)、6.69 (dd, J=2.7、10.2Hz, 1H)、7.32-7.52 (m, 6H)。

步驟B: 2-苄氧基-4-氟苯甲醛

在配備冷凝管的1升圓底燒瓶內的鎂(9.52克，0.39莫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (384)

耳)在THF(25毫升)的稠漿中加入得自步驟A 的中間物(1克)，立即開始激烈的迴流，在此迴流的混合物中，在保持迴流的速率下加入得自步驟A 的中間物溶液(109克)，完成添加後，使反應進行直到冷卻至25℃，然後在迴流下加熱1小時，使反應冷卻至25℃，然後逐滴加入DMF(48毫升)，使反應冷卻至25℃，然後經由矽藻土填充物過濾，在減壓下將THF 去除，使殘留物溶解在醋酸乙酯(500毫升)並依序用水(100毫升)、10%HCl(100毫升)、飽和的碳酸氫鈉溶液(100毫升)及鹽水(100毫升)清洗，將有機層乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析(10%醋酸乙酯-己烷)純化後得到77.3克2-苄氧基-4-氟苯甲醛，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 5.16 (s, 2H)、6.70-6.76 (m, 2H)、7.34-7.44 (m, 5H)、7.87-7.92 (m, 1H)、10.43 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{14}H_{11}O_2F$) 230，實驗值231 (M+1)。

步驟C: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(2-苄氧基-4-氟)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例160的步驟A-D，從得自步驟B 的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.73 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.09-1.36 (m, 14H)、1.63-1.73 (m, 2H)、1.89 (q, J=6.9Hz, 1H)、3.25 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.46 (d 七重峰, J=2.7、6.6Hz, 1H)、4.29-4.42 (m, 2H)、4.89-5.06 (m, 2H)、5.24-5.47 (m, 1H)、5.95-6.00 (m, 1H)、6.70-6.79 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

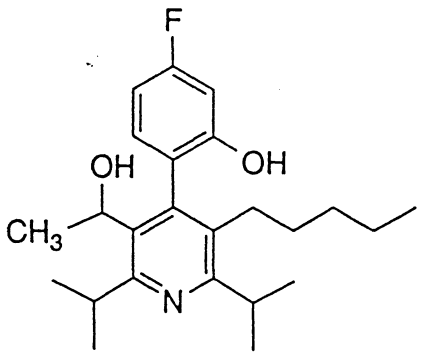
五、發明說明 (383)

3H)、7.00-7.07 (m, 5H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{36}NO_2F$) 461，實驗值462 (M+1)。

步驟D: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-2-羥基)苯基]-5-戊基吡啶

根據敘述在實例161的步驟，從得自步驟C的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.09-1.35 (m, 18H)、1.65 (t, J=5.0Hz, 1H)、2.13-2.23 (m, 1H)、2.28-2.38 (m, 1H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.29 (dd, J=11.1、5.0Hz, 1H)、4.52 (dd, J=11.1、5.1Hz, 1H)、5.45 (bs, 1H)、6.71-6.78 (m, 2H)、6.95-7.00 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}NO_2F$) 373，實驗值374 (M+1)，R_f=0.15 (20% 乙醚-己烷)，熔點152℃。

實例167



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (384)

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-[(4-氟-2-羥基)苯基]-5-戊基吡啶

根據敘述在實例164的步驟A-C，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(2-苄氧基-4-氟)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例166，步驟C)製備標題化合物，經由輻射譜帶層析法解離非對掌異構物，用100%己烷至20%乙醚-己烷梯度溶離。

非對掌異構物1(D1): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.80 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.10-1.42 (m, 21H)、1.64 (d, J=3.6Hz, 1H)、2.03-2.13 (m, 1H)、2.21-2.31 (m, 1H)、3.15-3.26 (七重峰, 1H)、3.54-3.65 (七重峰, 1H)、4.89-4.98 (m, 1H)、4.99 (br s, 1H)、6.69-6.75 (m, 2H)、6.94-6.99 (δ, J=2.7、6.5、6.5Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}NO_2F$) 387，實驗值388 (M+1)，R_f=0.41 (40% 乙醚-己烷)，熔點124-126 ℃。

非對掌異構物1(D1)可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 2000 HPLC系統，用2%(1%醋酸，99%乙醇)及98%己烷的動相以175毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在動相(50毫克/毫升)且每隔30分鐘注射5毫升的溶液，在280毫微米監測溶離液，並分別在(13-18分鐘，100% ee)及(18.5-27分鐘，>99% ee)收集兩份溶離液。

非對掌異構物2(D2): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.5Hz, 3H)、1.06-1.40 (m, 21H)、1.75 (d, J=3.6Hz,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

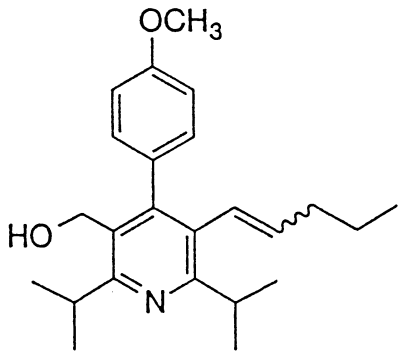
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (385)

1H)、2.06-2.16 (m, 1H)、2.26-2.37 (m, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.74 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.59-4.67 (m, 1H)、4.83 (br s, 1H)、6.68-6.75 (m, 2H)、6.86-6.91 (δ, J=3.0、6.6、6.6Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}NO_2F$) 387，實驗值388 (M+1)，R_f=0.24 (40% 乙醚-己烷)，熔點 157-159℃。

實例168



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

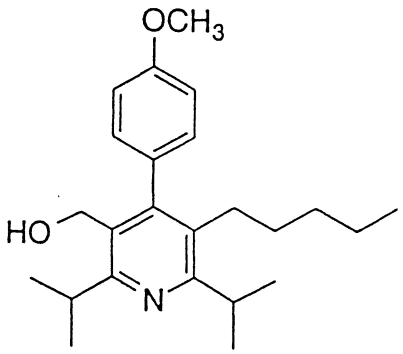
根據敘述在實例125的步驟，從4-甲氧基苯甲醛製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.76及0.81 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.12-1.39 (m, 14H)、1.60-1.80 (bs, 1H)、1.86-1.97 (m, 2H)、3.33-3.50 (m, 2H)、3.85 (s, 3H)、4.43 (m, 2H)、5.27-5.48 (m, 1H)、5.93-6.05 (m, 1H)、6.92 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.07 (d, J=8.4Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (386)

($C_{24}H_{33}NO_2$) 367，實驗值368 (M+1)。

實例169



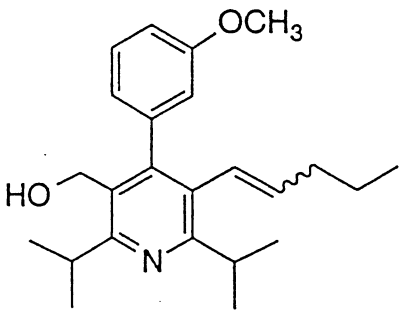
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲氧基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例168)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.80 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.08-1.19 (m, 4H)、1.24-1.38 (m, 15H)、2.27-2.33 (m, 2H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、4.35 (d, J=5.7Hz, 2H)、6.97 (d, J=8.7Hz, 2H)、7.11 (d, J=8.7Hz, 2H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}NO_2$) 369，實驗值370 (M+1)，熔點47-49℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (387)

實例170



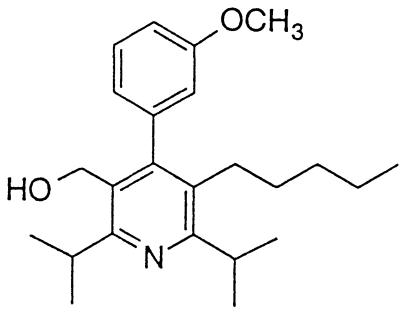
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-甲氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟，從3-甲氧基苯甲醛製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.17-1.41 (m, 14H)、1.65 (s, 1H)、1.97 (δ, J=14.0、7.2、1.5Hz, 2H)、3.39-3.55 (m, 2H)、3.81 (s, 3H)、4.45 (s, 2H)、5.35-5.50 (m, 1H)、6.01-6.09 (m, 1H)、6.73-6.77 (m, 2H)、6.89 (δ, J=8.1、2.1、0.9Hz, 1H)、7.30 (t, J=8.0Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{33}NO_2$) 367，實驗值368 (M+1)，熔點71-75℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (388)

實例171



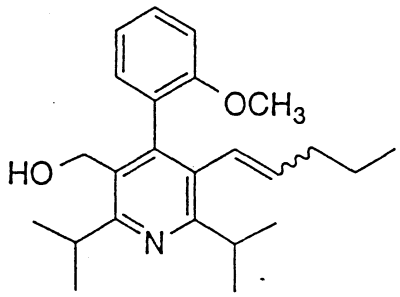
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-甲氧基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-甲氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例170)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.09-1.33 (m, 7H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、2.25-2.31 (m, 2H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)、4.35 (d, J=6.0Hz, 2H)、6.73 (dd, J=2.4、1.5Hz, 1H)、6.76 (dt, J=7.5、1.4Hz, 1H)、6.93 (δ, J=8.4、3.6、1.2Hz, 1H)、7.34 (t, J=8.1Hz, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{35}NO_2$) 369，實驗值370 (M+1)，熔點65-66℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (389)

實例172



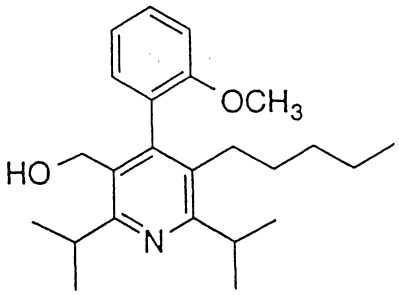
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-甲氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟，從2-甲氧基苯甲醛製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.82及0.72 (t, J=7Hz, 3H)、1.05-1.47 (m, 15H)、1.80-2.00 (m, 1H)、2.05 (bs, 1H)、3.21-3.60 (m, 2H)、3.75及3.76 (s, 3H)、4.27 (d, J=11.4Hz, 1H)、4.43 (d, J=11.4Hz, 1H)、5.25-5.44 (m, 1H)、6.01-6.07 (m, 1H)、6.93-7.03 (m, 3H)、7.29-7.37 (m, 1H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (390)

實例173



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-甲氧基苯基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例126的步驟，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-甲氧基苯基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例172)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.06-1.11 (m, 4H)、1.22-1.38 (m, 14H)、1.87 (dd, J=9.3、3.3Hz, 1H)、2.14-2.40 (m, 2H)、3.25 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.46 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、4.19 (dd, J=11.7、3.0Hz, 1H)、4.39 (dd, J=11.7、9.0Hz, 1H)、7.00-7.08 (m, 3H)、7.35-7.42 (m, 1H)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

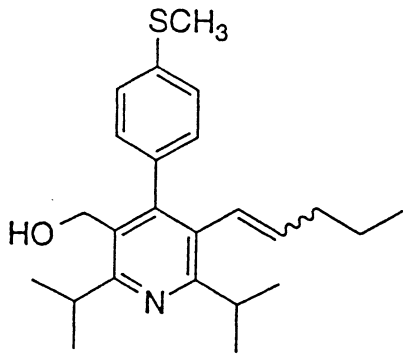
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (391)

實例174



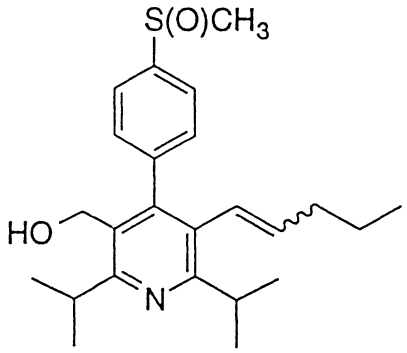
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(甲硫基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的步驟，從4-(甲硫基)苯甲醛製備標題化合物之濃稠無色油，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.66及0.72 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.05-1.32 (m, 14H)、1.51-1.70 (bs, 1H)、1.80-1.89 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)、3.12-3.41 (m, 2H)、4.32 (bs, 2H)、5.17-5.40 (m, 1H)、5.85-5.97 (m, 1H)、6.99 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.18 (d, J=8.1Hz, 2H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (392)

實例175



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(甲亞磺醯基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶

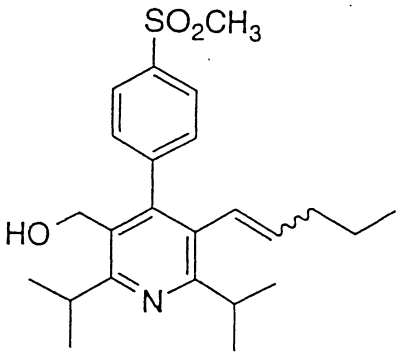
將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(甲硫基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶(100毫克，0.261毫莫耳)(實例174)溶解在二氯甲烷(1.5毫升)並在0℃的氬氣壓下攪拌，在此混合物中加入3-氯過氧苯甲酸("mCPBA")(85%，53毫克，0.261毫莫耳)在二氯甲烷(1毫升)的溶液，使混合物在0℃下攪拌1.5小時，然後添加$NaHSO_3$的飽和水溶液(3毫升)使反應停止，經由添加水(5毫升)使反應混合物進一步稀釋，然後用二氯甲烷(3x10毫升)萃取，合併的有機層依序用碳酸氫鈉的飽和水溶液(10毫升)及鹽水(10毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析純化後得到標題化合物(52毫克，50%)，熔點133-135℃，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77及0.69 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.08-1.36 (m, 14H)、1.70-1.92 (m, 3H)、2.75及2.76 (s, 3H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (393)

3.19-3.51 (m, 2H)、4.32-4.40 (m, 2H)、5.20-5.45 (m, 1H)、5.93-6.00 (m, 1H)、7.31-7.38 (m, 2H)、7.59-7.70 (m, 2H)，元素分析$C_{24}H_{33}NO_2S$理論值:C, 71.86；H, 8.29；N, 3.39；S, 7.73，實驗值: C, 72.14；H, 8.32；N, 3.51；S, 8.02。

實例176



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(甲磺醯基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶

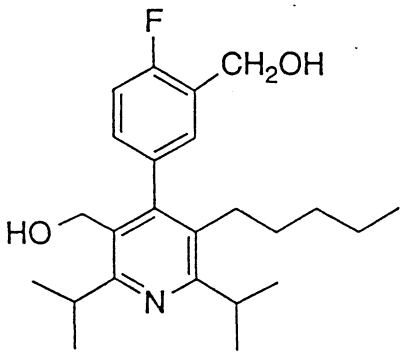
將2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-(甲亞磺醯基)苯基]-5-(戊烯-1-基)吡啶(100毫克，0.261毫莫耳)(實例175)溶解在二氯甲烷(1.5毫升)並在0℃的氬氣壓下攪拌，在此混合物中加入3-氯過氧苯甲酸("mCPBA") (85%，53毫克，0.261毫莫耳)在二氯甲烷(1毫升)的溶液，使混合物在0℃下攪拌1.5小時，然後添加$NaHSO_3$的飽和水溶液(3毫升)使反應停止，經由添加水(5毫升)使反應混合物進一步稀釋，然後用二氯甲烷(3x10毫升)萃取，合併的有機層依序用碳酸氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (394)

鈉的飽和水溶液(10毫升)及鹽水(10毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析純化後得到標題化合物(31.1毫克，29%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.69及0.79 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.08-1.37 (m, 14H)、1.45 (t, J=4.2Hz, 1H)、1.86-1.93 (m, 2H)、3.10及3.11 (s, 3H)、3.25-3.50 (m, 2H)、4.34-4.36 (m, 2H)、5.20-5.50 (m, 1H)、5.93-6.00 (m, 1H)、7.41 (d, J=8.4Hz, 2H)、7.96 (d, J=8.4Hz, 2H)，元素分析$C_{24}H_{33}NO_3S$理論值:C, 69.28； H, 7.91； N, 3.18； S, 7.50，實驗值: C, 69.36； H, 8.00； N, 3.37； S, 7.71。

實例177



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-3-羥甲基)苯基]-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (395)

在2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶(3.14克，8.78毫莫耳)(實例1，步驟H)在二氯甲烷(45毫升)的溶液中加入咪唑(0.9克，13.17毫莫耳，1.5當量)及第三丁基二甲基矽烷基氯(2.0克，13.17毫莫耳，1.5當量)，白色沈澱物立即開始形成，使混合物在25℃下攪拌14小時，然後用二氯甲烷(100毫升)稀釋並依序用10%氫氯酸(20毫升)、碳酸氫鈉飽和水溶液(20毫升)及鹽水(20毫升)清洗，有機層在減壓下濃縮，所得的殘留物從甲醇中再結晶，得到產物(3.27克，79%)之白色絨毛狀結晶固體，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ -0.10 (s, 6H)、0.79 (t, J=6.9Hz, 3H)、0.83 (s, 9H)、1.07-1.20 (m, 4H)、1.29-1.32 (m, 14H)、2.23-2.30 (m, 2H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.35 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.24 (s, 2H)、7.05-7.18 (m, 4H)，元素分析 $C_{29}H_{46}NOFSi$理論值:C, 73.83；H, 9.83；N, 2.97，實驗值: C, 73.82；H, 9.95；N, 2.86。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-羥甲基)苯基]-5-戊基吡啶

在得自步驟A的中間物(5.4克，11.4毫莫耳)在THF(80毫升)的溶液中，在-78℃及氬氣壓下加入第二丁基鋰(1.3莫耳濃度，26.4毫升，3當量)，黃色溶液在-78℃下攪拌1小時，經由添加水(50毫升)使反應停止，使混合物溫熱至25℃並用醋酸乙酯(3x50毫升)萃取，有機層用水(50毫升)及鹽水(50毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮而得

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (396)

到粗中間物(6.41克)。

將此中間物(3.2克)溶解在THF(50毫升)中，在攪拌及0℃下加入氫化鋁鋰("LAH") (1莫耳濃度於THF中，25.7毫升，25.7毫莫耳)，所得的混合物在0℃下攪拌1.5小時，經由添加水(1毫升)、1當量濃度氫氧化鈉水溶液(1毫升)及水(3毫升)使反應停止，過濾所得的混合物並用乙醚(100毫升)清洗沈澱物，合併的有機層用水(25毫升)及鹽水(25毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮，所得的殘留物進行快速層析，用10%乙醚-己烷混合物作為溶離液，在此方法下，得到1.1克產物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ -0.09 (s, 6H)、0.83 (s, 9H)、1.07-1.20 (m, 4H)、1.29-1.33 (m, 17H)、1.96-2.02 (m, 1H)、2.22-2.31 (m, 2H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.36 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.22-4.32 (m, 2H)、4.70-4.90 (m, 2H)、7.09-7.12 (m, 2H)、7.23-7.28 (m, 1H)。

步驟C: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-3-羥甲基)苯基]-5-戊基吡啶

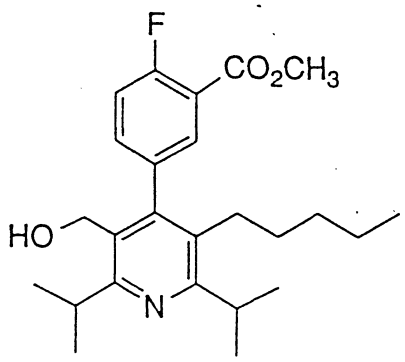
在得自步驟B的中間物(123毫克，0.245毫莫耳)在THF(3毫升)的溶液中，在25℃及氬氣壓下加入氟化四丁銨(1莫耳濃度於THF中，0.7毫升，0.7毫莫耳)，使混合物在25℃下攪拌14小時，然後用水(5毫升)稀釋並用二氯甲烷(3x5毫升)萃取，合併的有機層用鹽水(5毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析純

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (397)

化，用40%醋酸乙酯-己烷混合物作為溶離液，在此方法下，得到標題化合物(79毫克，83%)之無色油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.10-1.17 (m, 4H)、1.24-1.35 (m, 14H)、2.10-2.40 (m, 2H)、2.73 (bs, 1H)、3.22 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.34 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.85 (bs, 1H)、4.06 (d, J=11.4Hz, 1H)、4.35 (d, J=11.4Hz, 1H)、4.48 (d, J=14.1Hz, 1H)、4.73 (d, J=14.1Hz, 1H)、7.00-7.06 (m, 2H)、7.25 (d, J=7.2Hz, 1H)。

實例178



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-3-甲氧羰基)苯基]-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶

在2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (398)

4-[(4-氟-3-羥甲基)苯基]-5-戊基吡啶(實例177，步驟B) (1.09克，2.18毫莫耳)在二氯甲烷(100毫升)的溶液中加入PCC(0.94克，4.35毫莫耳，2當量)及矽藻土(0.94克)的混合物，使所得的混合物在25℃下攪拌2小時，然後經由矽膠填充物過濾，用10%醋酸乙酯-己烷混合物(200毫升)清洗矽膠填充物，合併的有機層濃縮後得到粗產物(0.78克)之白色蠟狀固體。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲氧羰基)苯基]-5-戊基吡啶

在得自步驟A的中間物(82毫克，0.164毫莫耳)在甲醇(3毫升)的溶液中，加入氰化鉀(53毫克，0.82毫莫耳)及活化的二氧化錳(71毫克，5當量)，使混合物在25℃下攪拌14小時，然後經由矽藻土填充物過濾，用醋酸乙酯(25毫升)清洗矽藻土填充物，合併的有機層用鹽水(5毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析純化，得到中間物(70毫克)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ -0.13 (s, 6H)、0.75 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.06-1.40 (m, 27H)、2.20-2.35 (m, 2H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.32 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.15 (d, J=10.8Hz, 1H)、4.25 (d, J=10.8Hz, 1H)、7.15-7.25 (m, 1H)、7.40-7.50 (m, 1H)、7.69 (dd, J=6.6、2.4Hz, 1H)、10.41 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{46}NO_2FSi$) 499，實驗值500 (M+1)。

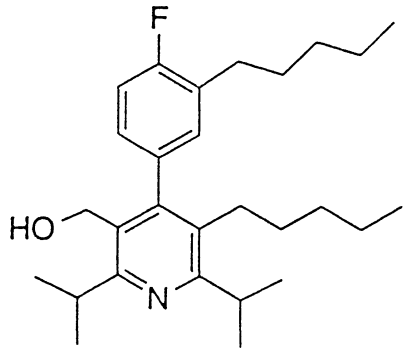
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (399)

步驟C: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-3-甲氧羰基)苯基]-5-戊基吡啶

根據敘述在實例177的步驟C，從步驟B所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.08-1.16 (m, 4H)、1.23-1.34 (m, 15H)、2.20-2.30 (m, 2H)、3.22 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.93 (s, 3H)、4.25-4.39 (m, 2H)、7.12 (dd, J=10.3、8.5Hz, 1H)、7.28 (δ, J=8.5、4.8、2.2Hz, 1H)、7.69 (dd, J=6.6、2.2Hz, 1H)。

實例179



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-3-戊基)苯基]-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-(戊烯-1-基)苯基]-5-戊基吡啶

在2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶(實例178，步驟A)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (400)

(200毫克，0.40毫莫耳) 在THF(10毫升)的溶液中，在氬氣壓下加入丁基三苯基溴化鏻/胺基鈉混合物(Fluka，0.55克，3當量)，使反應在25℃下攪拌1.5小時，然後逐滴加入水(3毫升)使反應停止並用鹽水(5毫升)進一步稀釋，用醋酸乙酯(2x20毫升)萃取混合物，合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)及在減壓下濃縮，所得的殘留物進行快速層析後得到中間物(205毫克)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ -0.13 (s, 6H)、0.75-1.47 (m, 35H)、2.13-2.33 (m, 4H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.34 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.7 (d, J=2.7Hz, 2H)、5.75-6.31 (m, 1H)、6.41-6.59 (m, 1H)、6.89-7.09 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{34}H_{54}NOFSi$) 539，實驗值540 (M+1)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-戊基)苯基]-5-戊基吡啶

將得自步驟A的中間物(200毫克)溶解在乙醇(10毫升)並用氬氣沖提混合物，然後加入10% Pd-C (20毫克)，用氫氣沖提混合物並在25℃的氫氣壓下攪拌16小時，使混合物經由矽膠填充物過濾並用乙醇(25毫升)清洗矽膠填充物，有機層在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析純化，用己烷作為溶離液後得到中間物(150毫克，75%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ -0.11 (s, 6H)、0.76-1.65 (m, 39H)、2.17-2.33 (m, 2H)、2.51-2.78 (m, 2H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.35 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.42 (dd,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

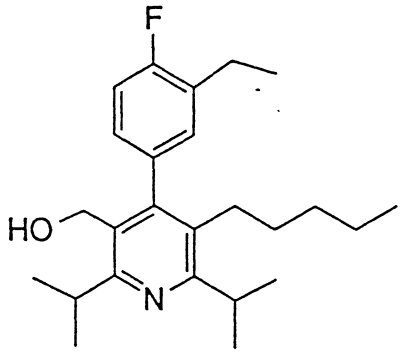
五、發明說明（401）

J=10.2、16.2Hz, 2H)、6.92-7.05 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{34}H_{56}NOFSi$) 541，實驗值542 (M+1)。

步驟C: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-3-戊基)苯基]-5-戊基吡啶

根據敘述在實例177的步驟C，從步驟B所得的中間物製備標題化合物，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=6.9Hz, 3H)、0.88 (t, J=6.9Hz, 3H)、1.08-1.34 (m, 24H)、1.57-1.65 (m, 1H)、2.22-2.29 (m, 2H)、2.57-2.75 (m, 2H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.33 (dd, J=5.6、1.4Hz, 2H)、6.93-7.09 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{42}NOF$) 427，實驗值428 (M+1)，R_f=0.42 (20% 乙醚-己烷)。

實例180



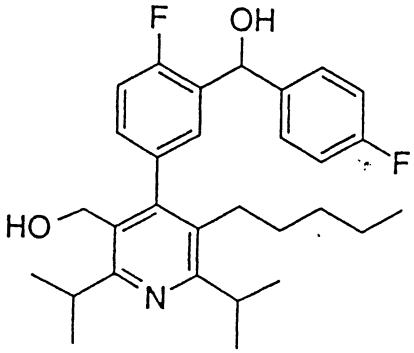
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(4-氟-3-乙基)苯基]-5-戊基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (402)

根據敘述在實例179的步驟A-C，從2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶(實例179，步驟A) (200毫克，0.40毫莫耳)及乙基三苯基溴化鏻/胺基鈉(Fluka)製備標題化合物之白色蠟，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=6.9Hz, 3H)、1.10-1.33 (m, 22H)、2.17-2.33 (m, 2H)、2.60-2.80 (m, 2H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.40 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.34 (dd, J=5.7、1.8Hz, 2H)、6.94-7.09 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}NOF$) 385，實驗值386 (M+1)，R_f=0.38 (20% 乙醚-己烷)。

實例181



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-氟-3-(α-羥基-4-氟苄基)]-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-4-[4-氟-3-(α-羥基-4-氟苄基)苯基]-5-戊基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (403)

在2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶(160毫克，0.321毫莫耳) (實例178，步驟A) 在THF(10毫升)的溶液中，在氬氣壓及25℃下加入4-氟苯基溴化鎂(1.0莫耳濃度於THF 中，0.4毫升，2.5當量)，使混合物攪拌30分鐘，然後逐滴加入水(5毫升)使反應停止，用乙醚(2x10毫升)萃取混合物，合併的有機層用鹽水清洗，經乾燥(Na_2SO_4)及在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析純化，用10%乙醚-己烷混合物作為溶離液，得到150毫克中間物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ -0.19 (d, J=6.3Hz, 3H)、-0.10 (d, J=7.2Hz, 3H)、0.70-1.30 (m, 30H)、2.17-2.28 (m, 3H)、3.18 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.25-3.40 (m, 1H)、4.04-4.38 (m, 2H)、6.14 (dd, J=4.4、17.9Hz, 1H)、6.97-7.38 (m, 7H)，FAB-MS: 計算值($C_{36}H_{51}NOF_2Si$) 595，實驗值596 (M+1)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-氟-3-(α-羥基-4-氟苄基)]-5-戊基吡啶

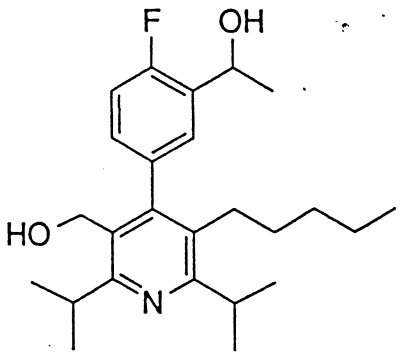
根據敘述在實例177的步驟C，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.72-1.45 (m, 22H)、2.13-2.36 (m, 2H)、2.65 (d, J=4.2Hz, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.21-4.39 (m, 2H)、6.14-6.17 (m, 1H)、6.98-7.12 (m, 4H)、7.35-7.42 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{37}NO_2F_2$) 481，實驗值

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (404)

482 (M+1)，R_f=0.21、0.51 (50% 乙醚-己烷)，熔點118-120℃。

實例182



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-氟-3-(1-羥乙基)苯基]-5-戊基吡啶

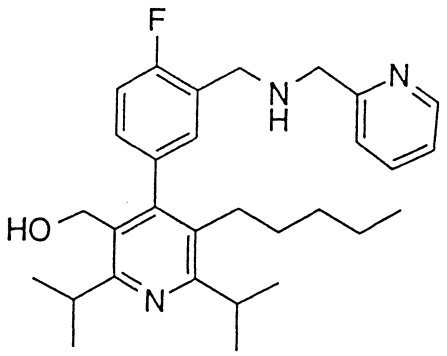
根據敘述在實例181的步驟A-B，從2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶(實例178，步驟A)及溴化甲基鎂製備標題化合物之油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.76 (t, J=6.0Hz, 3H)、1.09-1.53 (m, 21H)、1.84 (br s, 1H)、2.18-2.27 (m, 2H)、2.87 (br s, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.37 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.16 (d, J=11.4Hz, 1H)、4.28-4.35 (m, 1H)、5.16-5.19 (m, 1H)、7.01-7.07 (m, 2H)7.25-7.34 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}NO_2F$) 401，實驗值402 (M+1)，R_f=0.32及0.20 (50% 乙醚-己

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (405)

烷)。

實例183



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-氟-3-((N-((吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)]苯基-5-戊基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基甲基)-4-[4-氟-3-((N-((吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)]苯基-5-戊基吡啶

在2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶(500毫克，1毫莫耳)(實例178，步驟A)在甲醇(10毫升)及乙醚(2毫升)的溶液中，在氬氣壓及25℃下加入2-甲胺基吡啶(0.42毫升，4毫莫耳，4當量)，在此溶液中加入在甲醇中的$ZnCl_2$(68.1毫克，0.5當量)及氰基氫硼化鈉(62.8毫克，1當量)，使反應攪拌20小時，然後加入氫氧化鈉水溶液(0.1當量濃度，7毫升)使反應停止，在減壓下將甲醇去除，用醋酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (406)

(3x30毫升)萃取水性殘留物，有機層用水(10毫升)及鹽水(10毫升)清洗，經乾燥(Na_2SO_4)及在減壓下濃縮，所得的殘留物經由快速層析純化，用60%乙醚-己烷混合物作為溶離液，得到中間物(260毫克，44%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ -0.12 (s, 6H)、0.72-0.81 (m, 12H)、1.80 (br s, 1H)、1.07-1.15 (m, 4H)、1.27-1.31 (m, 14H)、2.23-2.29 (m, 2H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.34 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.83-4.03 (m, 4H)、4.25 (dd, J=10.5、27.6Hz, 2H)、7.06-7.33 (m, 5H)、7.64 (δ, J=1.8、7.5、7.5Hz, 1H)、8.54-8.56 (m, 7H)，FAB-MS: 計算值($C_{36}H_{54}N_3OFSi$) 591，實驗值592 (M+1)。

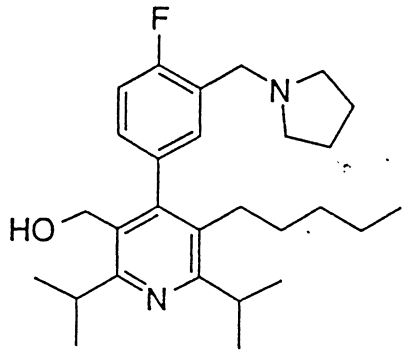
步驟B: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-氟-3-((N-((吡啶-2-基)甲基)胺基)甲基)]苯基-5-戊基吡啶

根據敘述在實例177的步驟C，從步驟A所得的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.75 (t, J=6.9Hz, 3H)、1.07-1.36 (m, 18H)、1.75 (bs, 2H)、2.19-2.36 (m, 2H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.47 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.74 (d, J=14.1Hz, 1H)、3.79 (d, J=13.5Hz, 1H)、3.89 (d, J=13.5Hz, 1H)、4.07 (d, J=14.1Hz, 1H)、4.20 (d, J=11.4Hz, 1H)、4.41 (d, J=11.4Hz, 1H)、7.02-7.25 (m, 4H)、7.38 (d, J=7.8Hz, 1H)、7.66 (δ, J=7.5、7.5、1.8Hz, 1H)、8.47 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{40}N_3OF$) 477，實驗值478 (M+1)，R_f=0.4 (醋酸乙酯)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (407)

實例184



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-氟-3-(吡咯啶-1-基)甲基]苯基-5-戊基吡啶

根據敘述在實例183的步驟A-B，從2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶(實例178，步驟A)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=6.6Hz, 3H)、1.05-1.31 (m, 18H)、1.75-1.85 (m, 5H)、2.23-2.29 (m, 2H)、2.50-3.50 (m, 4H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.71 (d, J=12.9Hz, 1H)、3.82 (d, J=12.9Hz, 1H)、4.29 (dd, J=11.7、20.4Hz, 2H)、7.03-7.13 (m, 2H)、7.26-7.30 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{41}N_2OF$) 440，實驗值441 (M+1)，R_f=0.2 (醋酸乙酯)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

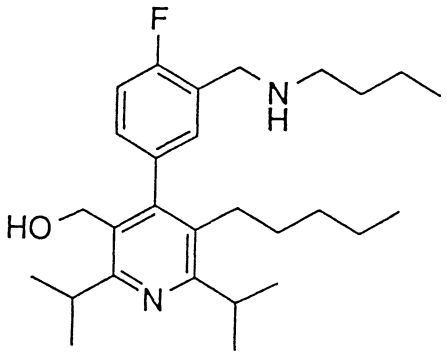
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (408)

實例185



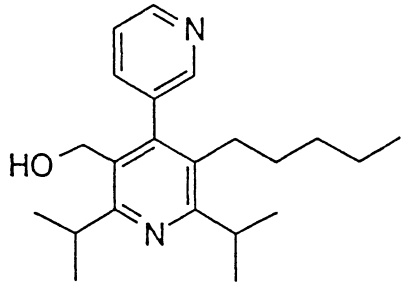
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[4-氟-3-(丁胺基)甲基]苯基-5-戊基吡啶

根據敘述在實例183的步驟A-B，從2,6-二異丙基-3-[(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基]-4-[(4-氟-3-甲醯基)苯基]-5-戊基吡啶(實例178，步驟A)製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.79 (t, J=6.8Hz, 3H)、0.91 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.10-1.61 (m, 24H)、2.25-2.31 (m, 2H)、2.62 (t, J=7.2Hz, 2H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.89 (s, 2H)、4.32 (dd, J=11.7Hz, 2H)、7.04-7.20 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{43}N_2OF$) 442，實驗值443 (M+1)，R_f=0.33 (醋酸乙酯)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (409)

實例186



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(吡啶-3-基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例125的方法，從異丁醯基醋酸乙酯、醋酸銨及吡啶-3-羧醛製備標題化合物之油，0.56%產率，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{32}N_2O$) 340，實驗值341 (M+1)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=6.5Hz, 3H)、1.08-1.32 (m, 18H)、2.27-2.33 (m, 2H)、3.28 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.48 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.25 (s, 2H)、7.52-7.57 (m, 1H)、7.73-7.76 (m, 1H)、8.42-8.43 (m, 2H)、8.59 (dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)，元素分析$C_{22}H_{32}N_2O$理論值:C, 77.60；H, 9.47；N, 8.23，實驗值: C, 75.96；H, 9.32；N, 7.88，R_f=0.40 (醋酸乙酯)。

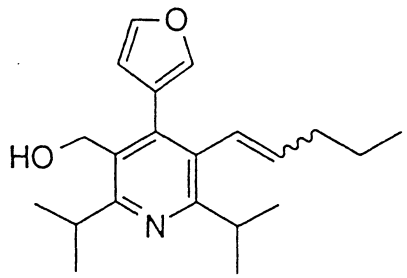
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（410）

實例187



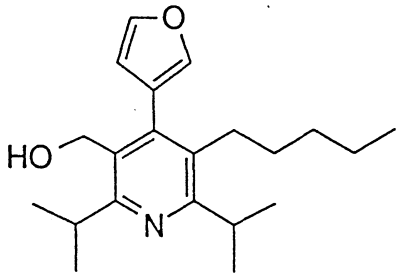
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-呋喃基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

用2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯並醌(DDQ)取代硝酸銨鈰(CAN)，將二羥基吡啶中間物氧化成苯基吡啶，根據敘述在實例125的方法，從異丁醯基醋酸乙酯、醋酸銨及呋喃-3-羧醛製備E及Z異構物混合物(4.5:1)之標題化合物，10%產率，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{29}NO_2$) 327，實驗值328 (M+1)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.84 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.17-1.38 (m, 14H)、2.01-2.04 (m, 2H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.47 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.44 (s, 2H)、5.40-5.58 (m, 2H)、6.11-6.25 (m, 1H)、6.38-6.40 (m, 1H)、7.41-7.54 (m, 2H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（411）

實例188



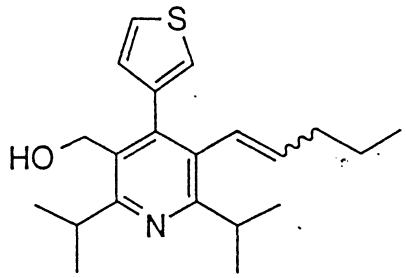
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-呋喃基)-5-戊基吡啶

根據敘述在實例125的方法，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(3-呋喃基)-5-(戊烯-1-基)吡啶(實例187)製備標題化合物，6%產率，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{31}NO_2$) 329，實驗值330 (M+1)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.83 (t, J=6.8Hz, 3H)、1.19-1.36 (m, 19H)、2.42-2.48 (m, 2H)、3.25 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.38 (s, 2H)、6.42 (m, 1H)、7.45-7.46 (m, 1H)、7.61-7.62 (t, J=1.7Hz, 1H)，元素分析$C_{21}H_{31}NO_2$理論值:C, 76.55；H, 9.48；N, 4.25，實驗值: C, 76.41；H, 9.76；N, 4.24，R_f=0.59 (20%醋酸乙酯/己烷)，熔點98-100℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（412）

實例189



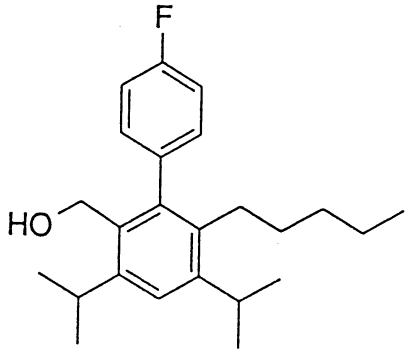
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(噻吩-3-基)-5-(戊烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例125的方法，從異丁醯基醋酸乙酯、醋酸銨及噻吩-3-羧醛製備E及Z異構物混合物(5.5:1 E:Z)之標題化合物，7%產率，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{29}NOS$) 343，實驗值344 (M+1)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78-0.84 (m, 3H)、1.22-1.37 (m, 15H)、1.96-2.00 (m, 2H)、3.37-3.50 (m, 2H)、4.47 (d, J=5.7Hz, 2H)、5.32-5.43 (m, 1H)、6.02-6.12 (m, 1H)、6.95-6.97 (m, 1H)、7.12-7.13 (m, 1H)、7.35-7.38 (m, 1H)，元素分析$C_{21}H_{29}NOS$理論值:C, 73.43；H, 8.52；N, 4.08；S, 9.32，實驗值: C, 73.38；H, 8.75；N, 3.97；S, 9.03，R_f=0.65 (20%醋酸乙酯/己烷)，熔點85-87℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (413)

實例190



3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

步驟A: 1-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基甲基-2,4-二異丙基-5-羥甲基苯

將1,5-雙(羥甲基)-2,4-二異丙基苯(0.947克，4.26毫莫耳) (根據Fey, et al. 美國專利5,138,090的方法製備)、甲氧基乙氧基甲基氯(0.49毫升，4.29毫莫耳)、及二異丙基乙基胺(1.1毫升，6.31毫莫耳)在CH_2Cl_2(9.6毫升)的混合物攪拌過夜，用水(50毫升)稀釋混合物並用CH_2Cl_2(3x50毫升)萃取，矽膠層析(67:33己烷/醋酸乙酯)後得到無色的油(0.679克，51%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.31 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、4.83 (s, 2H)、4.72 (s, 2H)、4.66 (s, 2H)、3.76 (m, 2H)、3.60 (m, 2H)、3.43 (s, 3H)、3.26 (m, 2H)、1.27 (d, J=7.0Hz, 12H)，EI-MS: 計算值($C_{18}H_{30}O_4$) 310，實驗值292 (M-H_2O，24%)、221(100%)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4/4）

步驟B: 3-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基甲基-4,6-二異丙基苯甲醛

根據敘述在實例1的步驟E，從得自步驟A 的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 10.29 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.39 (s, 1H)、4.83 (s, 2H)、4.70 (s, 2H)、3.98 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.76 (m, 2H)、3.59 (m, 2H)、3.42 (s, 3H)、3.26 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、1.30 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.28 (d, J=7.0Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{18}H_{28}O_4$) 308，實驗值309 (M+H)。

步驟C: N-苯基3-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基甲基-4,6-二異丙基苄亞胺

將得自步驟B 的中間物(2.35克，7.62毫莫耳)、苯胺(700毫升，7.68毫莫耳)、對甲苯磺酸(58.8毫克，309毫莫耳)、及分子篩(20.7克)在甲苯的混合物迴流過夜，將混合物冷卻至室溫並過濾，用醋酸乙酯(65毫升)稀釋過濾液，用$NaHCO_3$飽和水溶液(50毫升)及水(50毫升)清洗、乾燥($MgSO_4$)、及濃縮後得到橙色的油(2.78克，96%)，此產物不再純化而直接用在下一步驟，^{1}H NMR (C_6D_6，300MHz): δ 8.70 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.17 (m, 4H)、7.00 (m, 1H)、4.61 (s, 2H)、4.60 (s, 2H)、3.56 (m, 2H)、3.46 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.29 (m, 2H)、3.20 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.07 (s, 3H)、1.17 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.12 (d, J=7.0Hz, 6H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (415)

步驟D: 雙[(2-N-苯基甲基亞胺基)-3,5-二異丙基-6-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基甲基苯基]二鈀

將得自步驟C的中間物(2.78克，7.27毫莫耳)及$Pd(OAc)_2$(1.63克，7.26毫莫耳)在醋酸(34毫升)的混合物迴流1小時，使混合物冷卻至室溫，倒入水(135毫升)中並經由中度多孔漏斗過濾，將過濾液冷凍乾燥，使殘留物溶解在醋酸乙酯(100毫升)中，用$NaHCO_3$飽和水溶液(50毫升)及NaCl飽和水溶液(50毫升)清洗、乾燥($MgSO_4$)、及濃縮後得到棕色的固體，將固體與50:50石油醚/醋酸乙酯(17毫升)混合並在冰箱中冷卻，收集所得的沈澱物並乾燥後得到棕色的固體(0.951克，27%)，^1H NMR (C_6D_6，300MHz): δ 7.70 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.11 (s, 1H)、7.08 (s, 1H)、6.99 (m, 1H)、6.73 (s, 1H)、5.33 (s, 2H)、5.08 (s, 2H)、4.19 (m, 2H)、3.35 (m, 2H)、3.04 (s, 3H)、2.68 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.15 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、1.01 (d, J=7.0Hz, 6H)、0.96 (d, J=7.0Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{48}H_{64}N_2O_6Pd_2$) 976，實驗值488 (M/2)。

步驟E: 3,5-二異丙基-2-甲醯基-6-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基甲基-4'-氟-1,1'-聯苯

將1,2-二溴乙烷(80毫升)及鎂條(0.349克，14.4毫莫耳)在乙醚(1毫升)的混合物加熱至迴流數分鐘，用乙醚稀釋混合物，加入1-溴-4-氟苯(950毫升，8.65毫莫耳)及1,2-二溴乙烷(160毫升)在乙醚(1毫升)的溶液歷時數分鐘，持續

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（416）

迴流1小時，然後使混合物冷卻至室溫，將上層澄清液經由管子添加至得自步驟D的中間物(0.951克，973毫莫耳)及三苯基膦(2.02克，7.71毫莫耳)在苯(19毫升)中的溶液，使混合物攪拌過夜，加入6當量濃度HCl水溶液(6毫升)並攪拌混合物2小時，過濾混合物並用乙醚(75毫升)清洗固體，合併的過濾液用氯化鈉飽和水溶液(50毫升)清洗，矽膠層析後得到無色的固體(0.413克，53%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 9.70 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.26 (m, 2H)、7.11 (m, 2H)、4.59 (s, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.89 (七重峰, J=6.8Hz, 2H)、3.55 (m, 2H)、3.44 (m, 2H)、3.37 (s, 3H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.90 (d, J=7.0Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{31}FO_4$) 402，實驗值403 (M+H)。

步驟F: 3,5-二異丙基-2-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基甲基-6-(戊烯-1-基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例1的步驟F，從得自步驟E的中間物製備，此烯烴為順式及反式異構物在9:91比例下的混合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.32 (s, 1H)、7.12 (m, 2H)、7.01 (m, 2H)、5.95 (d, J=16.2Hz, 1H)、5.23 (dt, J=16.2、7.0Hz, 1H)、4.57 (s, 2H)、4.29 (s, 2H)、3.53 (m, 2H)、3.43 (m, 2H)、3.37 (s, 3H)、3.31 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.23 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.2 (m, 2H)、0.74 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{39}FO_3$) 442，實驗值442 (M^+)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (417)

步驟G: 3,5-二異丙基-2-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基甲基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例1的步驟H，從得自步驟F的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.29 (s, 1H)、7.19 (m, 2H)、7.07 (m, 2H)、4.52 (s, 2H)、4.21 (s, 2H)、3.51 (m, 2H)、3.41 (m, 2H)、3.37 (s, 3H)、3.37 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.16 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.27 (m, 2H)、1.30 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.27 (m, 2H)、1.23 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.10 (m, 4H)、0.77 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{28}H_{41}FO_3$) 444，實驗值445 (M+H)。

步驟H: 3,5-二異丙基-2-乙醯氧基甲基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

將氯三甲基矽烷(110毫升，867毫莫耳)添加至得自步驟G的中間物(62.4毫克，140毫莫耳)及NaI(132毫克，880毫莫耳)在CH_3CN(1.4毫升)且冷卻至0℃的混合物中，經25分鐘後，使混合物經由矽膠過濾(5:1己烷/醋酸乙酯)並將過濾液濃縮，將殘留物與醋酸鈉(122毫克，1.49毫莫耳)在二甲基甲醯胺(2.3毫升)中的混合物在80℃下加熱過夜，將溶劑移除並使殘留物溶解在水(15毫升)中，用CH_2Cl_2(3x15毫升)萃取，矽膠層析(95:5己烷/醋酸乙酯)後得到無色的油(38.2毫克，69%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.31 (s, 1H)、7.15 (m, 2H)、7.07 (m, 2H)、4.76 (s, 2H)、3.18 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.12 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.28 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (418)

2H)、1.97 (s, 3H)、1.29 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (m, 2H)、1.29 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.14-1.07 (m, 4H)、0.78 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{26}H_{35}FO_2$) 398，實驗值338 (M-AcOH)。

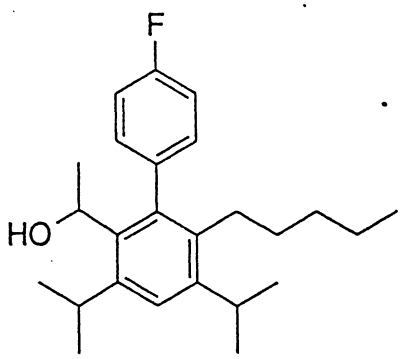
步驟I: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

將得自步驟H的中間物(11.2毫克，28.1毫莫耳)及氫氧化鉀(109毫克，1.65毫莫耳)在甲醇(2毫升)的溶液在50℃下加熱3小時，將溶劑移除並使殘留物溶解在氯化銨飽和水溶液(15毫升)中，用乙醚(3x15毫升)萃取，矽膠層析(5:1己烷/醋酸乙酯)後得到標題化合物之無色結晶固體(12.0毫克，120%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.30 (s, 1H)、7.19 (m, 2H)、7.11 (m, 2H)、4.32 (s, 2H)、3.37 (七重峰, J=6.9Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (m, 2H)、1.28 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.17-1.03 (m, 4H)、0.77 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{33}FO$) 356，實驗值356 (M^+)，R_f=0.33 (83:17己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{24}H_{33}FO$理論值:C, 80.85；H, 9.33，實驗值: C, 80.63；H, 9.40，熔點98-99℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (419)

實例191



3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

步驟A: 3,5-二異丙基-2-甲醯基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例1的步驟E，從3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例190)製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 9.70 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.23-7.10 (m, 4H)、3.88 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.34 (m, 2H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.28 (m, 2H)、1.14 (m, 4H)、0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{31}FO$) 354，實驗值355 (M+H)。

步驟B: 3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例101的步驟B，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.32 (s, 1H)、7.19-7.06 (m, 4H)、4.70 (dq, J=7.0、2.9Hz, 1H)、3.88 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.13 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.20

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

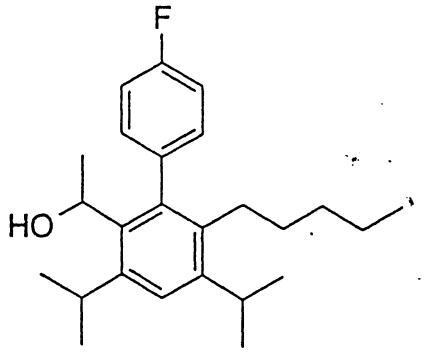
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（429

(m, 2H)、1.63 (d, J=2.9Hz, 1H)、1.40 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.30 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.3 (m, 2H)、1.27 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.08 (m, 4H)、0.78 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}FO$) 370，實驗值370 (M^+)，R_f=0.36 (83:17己烷/醋酸乙酯)，熔點126℃。

實例192



3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

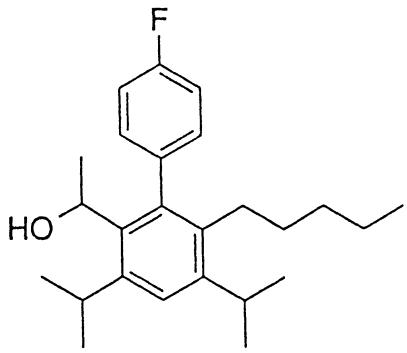
在另一個實驗中，根據敘述在實例191的方法製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 0.76-0.80 (m, 3H)、1.04-1.31 (m, 19H)、1.40 (d, J=6.6Hz, 3H)、2.17-2.22 (m, 2H)、3.11-3.16 (m, 1H)、3.86-3.90 (m, 1H)、4.66-4.73 (m, 1H)、7.06-7.22 (m, 4H)、7.32 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.87、22.01、23.37、24.22、24.55、24.61、25.08、28.66、28.94、29.91、31.02、32.22、68.89、114.65-115.15(2d,2C)、124.25、130.33-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (421)

131.28(2d,2C)、135.51、136.96、137.72、139.00、145.80(2C)、161.67(d, J=245.7Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}FO$) 370，實驗值370 (M^+)，元素分析$C_{25}H_{35}FO$理論值:C, 81.03；H, 9.52，實驗值: C, 81.05；H, 9.70，R_f=0.37 (9:1己烷/醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A=0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:75%-100%歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間=20.0分鐘，(91.1 面積%)；(Daicel Chiralcel OD-H；均等性99:1 己烷:甲基第三丁基醚；254毫微米，1.5毫升/分鐘)；滯留時間=5.83分鐘(49.0面積%)、7.67分鐘(51面積%)，熔點124.0-125.0℃。

實例193



(+)-3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

步驟A: 3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯，半酞酸酯

將1.90克(5.36毫莫耳)3,5-二異丙基-2-甲醯基-6-戊基-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (422)

4'-氟-1,1'-聯苯(實例191，步驟A)在36毫升四氫呋喃中的溶液，在-78℃及氬氣壓下，逐滴加入4.6毫升(6.43毫莫耳)甲基鋰在乙醚中的1.4莫耳濃度溶液，使反應混合物溫熱至室溫歷時1小時，然後加入1.03克(6.97毫莫耳)酞酸酐固體並持續再攪拌1小時，用30毫升氯化銨飽和水溶液使反應停止，用60毫升醋酸乙酯萃取，分離後的有機層再度用30毫升氯化銨飽和水溶液清洗，合併的水層用數份的20毫升醋酸乙酯萃取，將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮，在矽膠上經由快速管柱層析法純化粗混合物，用己烷:醋酸乙酯:醋酸(75:24:1)作為溶離液後得到2.55克(4.94毫莫耳，97%)產物，FAB-MS: 計算值($C_{33}H_{39}O_4F$) 518，實驗值519 (M+H)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.77 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.03-1.30 (m, 18H)、1.53 (d, J=7.0Hz, 3H)、2.16-2.22 (m, 2H)、3.05-3.20 (m, 1H)、3.53-3.65 (m, 1H)、5.87-5.93 (m, 1H)、7.05-7.37 (m, 4H)、7.54-8.06 (m, 5H)，R_f=0.47 (75:24:1己烷:醋酸乙酯:醋酸)。

步驟B: (+)-3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

將2.54克(4.90毫莫耳)得自步驟A的半酞酸酯在50毫升己烷及0.5毫升甲醇中的溶液，在迴流下加入0.63毫升(4.90毫莫耳) (R)-(+)-α-甲基苄基胺，持續迴流直到固體開始沈澱，在此時，將燒瓶從加熱板移開並使其冷卻，將燒瓶放在冰箱(-25℃)過夜達到進一步冷卻，經由過濾收集

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (423)

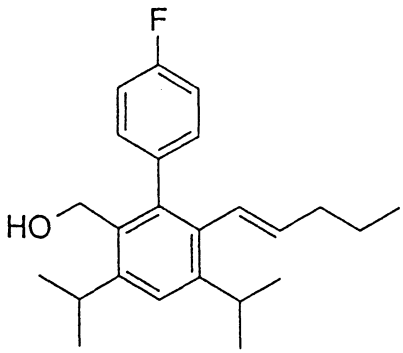
沈澱物並用己烷清洗，然後使銨鹽晶體懸浮在己烷中，在迴流下加入甲醇直到晶體溶解，持續迴流直到固體開始沈澱，在此時，將燒瓶從加熱板移開並使其冷卻，不需要進一步冷卻且根據上述方法收集鹽晶體，經由上述第二種方法進行第三次結晶，並將收集到的晶體放在50℃的真空烘箱中過夜，得到0.57克(0.89毫莫耳，18%)結晶態的銨鹽，將0.57克(0.89毫莫耳)銨鹽在5毫升二噁烷中的溶液，加入$NaOH/H_2O$的20%溶液(重量/體積)並持續迴流3.5小時，冷卻至室溫後，用20毫升醋酸乙酯稀釋反應混合物，分離後的水層用醋酸乙酯(2x10毫升)萃取，將合併的有機萃取液乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮，在矽膠上經由快速管柱層析法純化粗油，用己烷:醋酸乙酯(19:1)作為溶離液，所得的物質放在真空烘箱(50℃)中過夜後得到0.26克(0.70毫莫耳，79%)標題化合物之白色固體，^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.75-0.80 (m, 3H)、1.02-1.30 (m, 19H)、1.40(d, J=6.6Hz, 3H)、2.17-2.22 (m, 2H)、3.08-3.18 (m, 1H)、3.83-3.92 (m, 1H)、4.66-4.73 (m, 1H)、7.05-7.23 (m, 4H)、7.32 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.88、22.02、23.38、24.23、24.56、24.63、25.09、28.68、28.96、29.92、31.04、32.23、68.91、114.66-115.16(2d,2C)、124.27、130.34-131.30(2d,2C)、135.53、136.98、137.74、139.02、145.82(2C)、161.68(d, J=245.4Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}FO$) 370，實驗值370 (M^+)，元素分析 $C_{25}H_{35}FO$理論值:C, 81.03； H, 9.52，實驗值: C, 81.15； H,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (424)

9.68，R_f=0.36 (9:1己烷/醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A=0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:75%-100%B歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間=20.0分鐘，(93.9 面積%)；(Daicel Chiralcel OD-H；均等性99:1 己烷:甲基第三丁基醚；254毫微米，1.5毫升/分鐘)；滯留時間=5.23分鐘(98.0面積%)、8.37分鐘(0.89面積%)，98.2% e.e.，$[a]_D$=+26.9° (c=0.11196克/毫升，CH_2Cl_2)，熔點95.0-96.0℃。

實例194



3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-(戊烯-1-基)-4'-氟-1,1'-聯苯

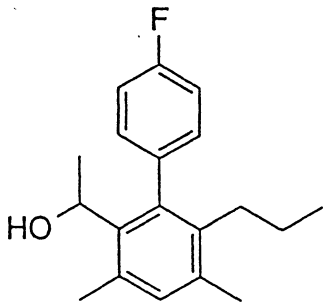
根據敘述在實例190的步驟H及I，從得自實例190的步驟F的中間物製備標題化合物，此烯烴為順式及反式異構物在17:83比例下的混合物，^1H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.33 (s, 1H)、7.15-7.02 (m, 4H)、5.95 (d, J=16.2Hz, 1H)、5.24 (dt, J=16.2、7.0Hz, 1H)、4.40 (s, 2H)、3.41 (七重峰,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (425)

J=6.8Hz, 1H)、3.30 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、1.89 (dt, J=7.2、7.2Hz, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.24 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.2 (m, 2H)、0.74 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{31}FO$) 354，實驗值354 (M^+)，R_f=0.36 (83:17己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{24}H_{31}FO$理論值:C, 81.31；H, 8.81，實驗值: C, 81.04；H, 8.65，熔點85-95℃。

實例195



3,5-二甲基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯

步驟A: 2-丙烯氧基-4,6-二甲基乙醯苯

在2-羥基-4,6-二甲基乙醯苯(4.99克，30.4毫莫耳)在二甲基甲醯胺(31毫升)的溶液，添加至氫化鈉(0.772克，32.1毫莫耳)在二甲基甲醯胺(8毫升)的冷卻(0℃)溶液，使混合物溫熱至室溫歷時2.5小時，將混合物再度冷卻至0℃並加入烯丙基溴(5.4毫升，62.4毫莫耳)，使混合物溫熱至室溫並攪拌25小時，用氯化鈉飽和水溶液(150毫升)稀釋混合

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (426)

物並用乙醚(250毫升+2x125毫升)萃取，合併的有機層用1當量濃度KOH(2x125毫升)及氯化鈉飽和水溶液清洗，矽膠層析後得到無色的油(5.74克，92%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 6.64 (s, 1H)、6.56 (s, 1H)、6.03 (ddt, J=17.3、10.7、5.2Hz, 1H)、5.38 (d, J=17.3Hz, 1H)、5.27 (d, J=10.7Hz, 1H)、4.55 (d, J=5.0Hz, 2H)、2.51 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。

步驟B: 2-羥基-3-(丙烯-2-基)-4,6-二甲基乙醯苯

將得自步驟A 的中間物(6.30克，30.8毫莫耳)及2,6-二第三丁基-4-甲基酚(71.9毫克，326和莫耳)在二甲苯的溶液經由三次冷凍抽泣解凍的循環除氣，使混合物在225℃的油浴中加熱8小時，使混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮，矽膠層析後得到黃色的油(5.47克，87%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 13.09 (s, 1H)、6.56 (s, 1H)、5.93 (m, 1H)、4.95 (m, 2H)、3.42 (d, J=6.0Hz, 2H)、2.65 (s, 3H)、2.55 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)，EI-MS: 204 (M^+, 70)、189 (100)。

步驟C: 2-乙醯基-3,5-二甲基-6-(丙烯-2-基)苯基三氟甲基磺酸酯

將三氟甲基磺酸酐(1.10毫升，6.54毫莫耳)在CH_2Cl_2 (3.8毫升)的溶液添加至吡啶(0.58毫升，6.54毫莫耳)在CH_2Cl_2 (9.6毫升)的冷卻(-10℃)溶液，經35分鐘後，加入得

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (427)

自步驟B 的中間物(0.271克，1.33毫莫耳)在CH_2Cl_2(6.4毫升)的溶液並使混合物溫熱至室溫，經5小時後，將混合物倒入冰水中並用CH_2Cl_2(2x15毫升)萃取，矽膠層析後得到黃色的油(0.426克，95%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.09 (s, 1H)、5.86 (m, 1H)、5.09 (d, J=10.3Hz, 1H)、4.93 (d, J=17.1Hz, 1H)、3.51 (d, J=5.6Hz, 2H)、2.52 (s, 3H)、2.34 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)。

步驟D: 3,5-二甲基-2-乙醯基-6-(丙烯-2-基)-4'-氟-1,1'-聯苯

將得自步驟C的中間物(3.25克，9.68毫莫耳)、4-氟苯基硼酸(2.06克，14.7毫莫耳)、$Pd(PPh_3)_4$(1.13克，976毫莫耳)、K_3PO_4(4.10克，19.3毫莫耳)、及KBr(1.97克，16.6毫莫耳)在1,4-二噁烷(50毫升)的混合物在85℃下加熱16.5小時，將混合物倒入氯化銨飽和水溶液(100毫升)中並用乙醚(100毫升+2x75毫升)萃取，矽膠層析(95:5己烷/醋酸乙酯)後得到黃色的油(1.03克，38%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.18 (m, 2H)、7.06 (m, 3H)、5.76 (m, 1H)、4.97 (d, J=10.2Hz, 1H)、4.72 (d, J=10.7Hz, 1H)、3.15 (d, J=5.5Hz, 2H)、2.32 (s, 3H)、2.24 (s, 3H)、1.91 (s, 3H)。

步驟E: 3,5-二甲基-2-乙醯基-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例1的步驟H，從得自步驟D 的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.19 (m, 2H)、7.07 (m, 3H)、2.36 (m, 5H)、2.22 (s, 3H)、1.91 (s, 3H)、1.32 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (428)

2H)、0.75 (t, J=7.2Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{19}H_{21}FO$) 284，實驗值285 (M+H)。

步驟F: 3,5-二甲基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯

將得自步驟E的中間物(21.0毫克，73.8毫莫耳)及氫化鋁鋰(31.0毫克，0.818毫莫耳)在四氫呋喃(2毫升)的混合物迴流過夜，加入氫氯酸水溶液(5%，1毫升)並攪拌混合物1小時，用5%氫氯酸水溶液(25毫升)稀釋混合物並用乙醚(3x15毫升)萃取，矽膠層析後得到標題化合物之無色結晶態固體(15.7毫克，74%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.19-7.01 (m, 5H)、4.71 (dq, J=6.7、3.2Hz, 1H)、2.56 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.20 (m, 2H)、1.52 (d, J=3.3Hz, 1H)、1.38 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.28 (m, 2H)、0.73 (t, J=7.2Hz, 3H)，EI-MS: 計算值($C_{19}H_{23}FO$) 286，實驗值286 (M^+, 29)、225 (100)，R_f=0.31 (83:17己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{19}H_{23}FO$理論值:C, 79.68；H, 8.10，實驗值: C, 79.46；H, 7.95，熔點98-99℃。

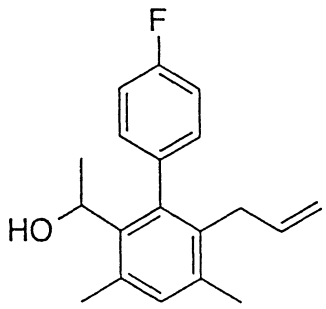
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (429)

實例196



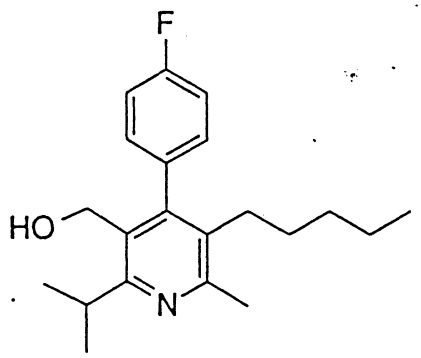
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-(丙烯-2-基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例195的步驟F，從得自實例195的步驟D的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.16-7.02 (m, 5H)、5.66 (m, 1H)、4.90 (d, J=10.2Hz, 1H)、4.75-4.62 (m, 2H)、2.99 (d, J=5.5Hz, 2H)、2.57 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、1.50 (d, J=3.7Hz, 1H)、1.38 (d, J=7.0Hz, 3H)，R_f=0.27 (83:17己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{19}H_{21}FO$ 理論值:C, 80.25；H, 7.44，實驗值: C, 80.14；H, 7.36，熔點92℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (430)

實例197



2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-甲基吡啶

步驟A: 2-異丙基-3-乙酯基-4-(4-氟苯基)-5-甲酯基-6-甲基-1,4-二氫吡啶

將3-胺基巴豆酸甲酯(13克，114毫莫耳)及4-乙酯基-5-(4-氟苯基)-2-甲基戊-4-烯-2-酮(30克，114毫莫耳) (根據Angerbauer, et al. 美國專利5,169,857的方法製備)在無水乙醇(300毫升)的混合物迴流過夜，在真空下將混合物濃縮，粗產物不再純化而直接用在下一步驟。

步驟B: 2-異丙基-3-乙酯基-4-(4-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)-6-甲基吡啶

根據敘述在實例1的步驟C-F，從得自步驟A 的中間物製備，所得的烯烴為順式與反式異構物在34:66比例下的混合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 2H)、7.04 (m, 2H)、6.02 (m, 1H)、5.46 (m, 1H)、4.01 (m, 2H)、3.06

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (43)

(m, 1H)、2.61 (s, 3H, 主要異構物)、2.50 (s, 3H, 次要異構物)、1.99 (m, 1H)、1.67 (m, 1H)、1.4-1.15 (m, 8H)、0.98 (m, 3H)、0.79 (m, 3H)。

步驟C: 2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(戊烯-1-基)-6-甲基吡啶

將1.25克(3.38毫莫耳)得自步驟B 的中間物及氫化鋁鋰(0.28克，6.8毫莫耳)在四氫呋喃(50毫升)的混合物迴流2.5小時，用水(10毫升)使反應停止並用醋酸乙酯萃取，得到無色結晶態的固體(1.0克，90%)，所得的烯烴為順式與反式異構物在19:81比例下的混合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.10 (m, 4H)、5.88 (d, J=16.2Hz, 1H)、5.39 (dt, J=16.2、7.0Hz, 1H)、4.39 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.44 (七重峰, J=7.0Hz, 1H)、2.57 (s, 3H, 主要異構物)、2.46 (s, 3H, 次要異構物)、1.92 (m, 2H)、1.14-1.15 (m, 4H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.75 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO$) 310，實驗值326 ($(M-H)^+$)，R_f=0.44 (80:20己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{21}H_{26}FNO$理論值:C, 77.03； H, 8.00； F, 5.80； N, 4.28，實驗值: C, 77.02； H, 8.14； F, 5.99； N, 4.22，熔點106-108℃。

步驟D: 2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-甲基吡啶

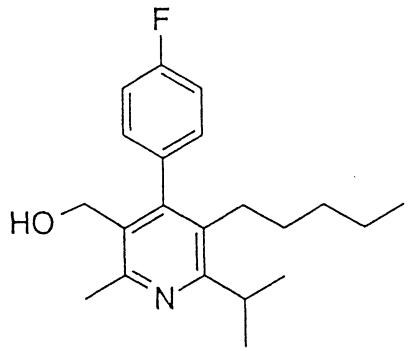
將得自步驟C的中間物(1.3克)及10% Pd/C(0.1克)在無

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (432)

水乙醇(50毫升)的混合物在氫氣壓下攪拌過夜，經由矽膠填充物將觸媒過濾去除，並用醋酸乙酯清洗矽膠填充物，矽膠層析(80:20己烷/醋酸乙酯)及從醋酸乙酯再結晶後得到標題化合物之無色晶體(650毫克，50%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.25 (s, 2H)、7.23 (s, 2H)、4.43 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.53 (七重峰, J=7.0Hz, 1H)、2.69 (s, 3H)、2.35 (m, 2H)、1.44 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.4 (m, 2H)、1.2 (m, 4H)、0.88 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}FNO$) 310，實驗值328 ($(M-H)^+$)，R_f=0.43 (80:20己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{21}H_{28}FNO$理論值:C, 76.56；H, 8.57；F, 5.77；N, 4.25，實驗值: C, 76.71；H, 8.60；F, 6.04；N, 4.21，熔點83-85℃。

實例198



經濟部智慧財產局
員工消費合作社

2-異丙基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-甲基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (433)

步驟A: 2-異丙基-3-乙酯基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-甲基吡啶

根據敘述在實例1的步驟C及D，從得自實例197的步驟A的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.25 (m, 2H)、7.09 (m, 2H)、4.44 (d, J=5.1Hz, 2H)、3.97 (q, J=7.1Hz, 2H)、3.04 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.71 (s, 3H)、1.53 (t, J=5.2Hz, 1H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.96 (t, J=7.2Hz, 3H)，EI-MS: 計算值($C_{19}H_{22}FNO_3$) 331，實驗值331。

步驟B: 2-異丙基-3-乙酯基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基-6-甲基吡啶

將得自步驟A的中間物(3.41克，10.3毫莫耳)、第三丁基二甲基矽烷基氯(1.86克，1.2當量)、及咪唑(1.75克，2.5當量)在二甲基甲醯胺(6毫升)的溶液攪拌過夜，用水稀釋混合物並用醋酸乙酯萃取，矽膠層析(95:5己烷/醋酸乙酯)後得到無色固體(3.5克，76%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.30 (m, 2H)、7.20 (m, 2H)、4.49 (s, 2H)、4.03 (q, J=7Hz, 2H)、3.1 (七重峰, 1H)、2.72 (s, 3H)、1.34 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.01 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.90 (s, 9H)、0.00 (s, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}FNO_3Si$) 331，實驗值446 (M+H)。

步驟C: 2-異丙基-3-(戊烯-1-基)-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基-6-甲基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (434)

根據敘述在實例1的步驟D、E及F，從得自步驟B的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.2-7.0 (m, 4H)、5.99 (d, J=16.2Hz, 1H)、5.28 (dt, J=15.6、7.2Hz, 1H)、4.30 (s, 2H)、3.38(m, 1H)、2.67 (m, 3H)、1.92 (m, 2H)、1.4-1.2 (m, 8H)、0.85 (s, 9H)、0.75 (t, J=7.4Hz, 3H)、-0.06 (s, 6H)。

步驟D: 2-異丙基-3-(戊烯-1-基)-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-甲基吡啶

將四丁基氟化銨(1毫升在四氫呋喃中的1.0莫耳濃度溶液，2.5當量)添加至得自步驟C的中間物(200毫克，0.45毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)的溶液，經2小時後，在真空下將混合物濃縮，使殘留物溶解在水中並用醋酸乙酯萃取，矽膠層析(80:20己烷/醋酸乙酯)後得到無色的固體(120毫克，81%)，所得的烯烴為順式與反式異構物在8:92比例下的混合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.09 (m, 4H)、5.96 (d, J=16.2Hz, 1H)、5.27 (dt, J=16.2Hz, 1H)、4.38 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.36 (七重峰, 1H)、2.69 (s, 3H)、1.90 (m, 2H)、1.4-1.1 (m, 4H)、1.25 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.73 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO$) 327，實驗值 327 (M^+)，R_f=0.23 (80:20己烷/醋酸乙酯)，元素分析 $C_{21}H_{26}FNO$理論值:C, 77.03；H, 8.00；F, 5.80；N, 4.28，實驗值: C, 76.92；H, 8.07；F, 5.92；N, 4.15，熔點119-120 ℃。

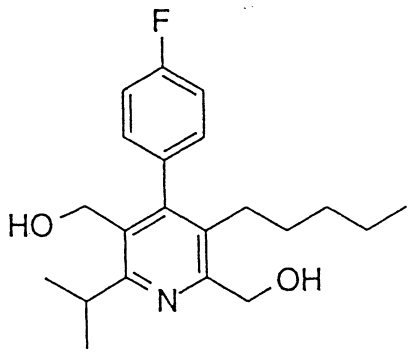
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (435)

步驟E: 2-異丙基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-甲基吡啶

根據敘述在實例1的步驟H，從得自步驟D的中間物製備，得到標題化合物之無色固體，產率86%，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.2 (m, 4H)、4.29 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.65 (s, 3H)、2.26 (m, 2H)、1.29 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 4H)、1.1 (m, 4H)、0.76 (t, J=7.0Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}FNO$) 329，實驗值328 ($(M-H)^+$)，R_f=0.20 (80:20己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{21}H_{28}FNO$理論值:C, 76.56；H, 8.57；F, 5.77；N, 4.25，實驗值: C, 76.49；H, 8.55；F, 5.78；N, 4.21，熔點110-112℃。

實例199



2-嗎福啉基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (436)

步驟A: 2-異丙基-3-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-甲基吡啶

將得自實例197步驟D的中間物(50毫克，0.15毫莫耳)、第三丁基二苯基矽烷基氯(50毫克，1.2當量)、及咪唑(25毫克，2.5當量)在二甲基甲醯胺(0.5毫升)的溶液攪拌2小時，用水稀釋混合物並用醋酸乙酯萃取，矽膠層析(95:5己烷/醋酸乙酯)後得到無色固體(64毫克，75%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.41 (m, 6H)、7.33 (m, 4H)、7.05 (m, 4H)、4.25 (s, 2H)、3.13 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.57 (s, 3H)、2.23 (m, 2H)、1.3 (m, 2H)、1.17 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (m, 4H)、0.99 (s, 9H)、0.78 (t, J=6.4Hz, 3H)。

步驟B: 2-異丙基-3-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-甲基吡啶N-氧化物

將得自步驟A的中間物(60毫克，0.11毫莫耳)及3-氯過氧苯甲酸(52毫克，1.4當量)在氯仿(5毫升)的混合物攪拌15分鐘，用醋酸乙酯(30毫升)稀釋混合物並用碳酸氫鈉飽和水溶液(3x25毫升)清洗，有機層在室溫下經由矽膠填充物過濾，濃縮後得到黃色的固體(54毫克，84%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.31 (m, 6H)、7.24 (m, 4H)、6.96 (m, 4H)、4.13 (s, 2H)、3.16 (br s, 1H)、2.47 (s, 3H)、2.18 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 2H)、1.05 (m, 4H)、0.93 (s, 9H)、0.70 (t, J=6.4Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (437)

步驟C: 2-氯甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將磷醯氯(9.5克)及三乙胺(8.6毫升)同時添加至得自步驟B的中間物(15克，25.8毫莫耳)在CH_2Cl_2(30毫升)的迴流溶液，經3小時後，用CH_2Cl_2(100毫升)稀釋混合物並用碳酸氫鈉飽和水溶液(3x100毫升)清洗，矽膠層析(90:10己烷/醋酸乙酯)後得到固體(9.4克，61%)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (m, 6H)、7.32 (m, 4H)、7.06 (m, 4H)、4.75 (s, 2H)、4.27 (s, 2H)、3.15 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.39 (m, 2H)、1.35 (m, 2H)、1.18 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.12 (m, 4H)、1.00 (s, 9H)、0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)。

步驟D: 2-嗎福啉基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將得自步驟C的中間物(0.5克，0.83毫莫耳)、嗎福啉(0.108克，1.5當量)、及4-二甲胺基吡啶(0.172克，1.7當量)在CH_2Cl_2(15毫升)的混合物迴流2小時，用氯化鈉飽和水溶液清洗混合物，矽膠層析(90:10己烷/醋酸乙酯)後得到黃色的油(170毫克，30%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.41 (m, 6H)、7.34 (m, 4H)、7.05 (m, 4H)、4.26 (s, 2H)、3.71 (m, 4H)、3.67 (s, 2H)、3.13 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.61 (m, 4H)、2.35 (m, 2H)、1.15 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.1 (m, 4H)、0.99 (s, 9H)、0.9 (m, 2H)、0.78 (t, J=7.0Hz, 3H)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

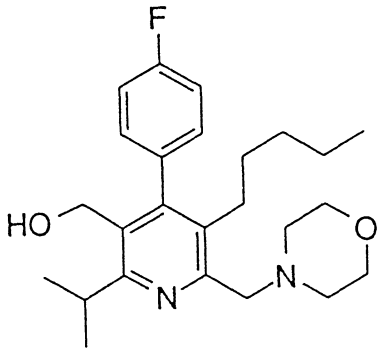
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (438)

步驟E: 2-嗎福啉基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟D的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.17 (m, 4H)、4.36 (d, J=5.1Hz, 2H)、3.68 (m, 6H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.59 (m, 4H)、2.39 (m, 2H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 2H)、1.1 (m, 4H)、0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}FN_2O_2$) 414，實驗值415 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{35}FN_2O_2$理論值:C, 72.43；H, 8.51；F, 4.58；N, 6.76，實驗值: C, 72.49；H, 8.42；F, 4.71；N, 7.05。

實例200



2,5-(雙羥甲基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-乙醯氧基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (439)

將得自實例199步驟B的中間物(4.8克，7.97毫莫耳)、及醋酸酐(200毫升)之混合物在100℃下加熱20分鐘，將混合物倒入冰中並用醋酸乙酯(3x30毫升)萃取水層，合併的有機層用碳酸氫鈉飽和水溶液(3x50毫升)及氯化鈉飽和水溶液(3x50毫升)清洗，矽膠層析後得到黃色的油(4.4克，90%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.40 (m, 6H)、7.31 (m, 4H)、7.06 (m, 4H)、5.29 (s, 2H)、4.26 (s, 2H)、3.14 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.2 (m, 2H)、2.18 (s, 3H)、1.2 (m, 2H)、1.16 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.05 (m, 4H)、0.99 (s, 9H)、0.77 (t, J=6.8Hz, 3H)。

步驟B: 2-羥甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將得自步驟A的中間物(60毫克，0.096毫莫耳)及碳酸鉀(5當量)在甲醇(8毫升)及水(2毫升)中的混合物迴流1.5小時，用醋酸乙酯稀釋混合物並用氯化鈉飽和水溶液清洗，將有機層濃縮後得到無色的固體(60毫克，100%)，不再純化而直接在下一步驟中使用，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.4-7.2 (m, 10H)、7.11 (m, 4H)、4.90 (s, 2H)、4.39 (s, 2H)、3.34 (七重峰, J=7.0Hz, 1H)、2.34 (m, 2H)、1.25 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.2 (m, 2H)、1.04 (m, 4H)、0.90 (s, 9H)、0.68 (t, J=7.0Hz, 3H)。

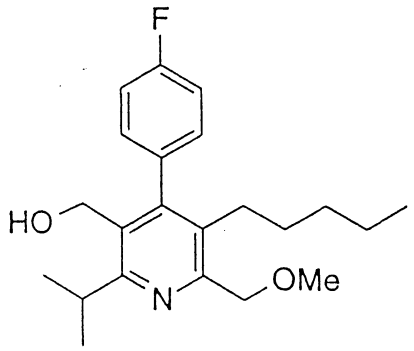
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (440)

步驟C: 2,5-(雙羥甲基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟B的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.21 (m, 4H)、4.70 (s, 2H)、4.30 (s, 2H)、3.54 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.28 (m, 2H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 2H)、1.1 (m, 4H)、0.75 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{21}H_{28}FNO_2$) 345，實驗值346 (M+H)，元素分析 $C_{21}H_{28}FNO_2$理論值:C, 73.01；H, 8.17；F, 5.50；N, 4.05，實驗值: C, 72.89；H, 8.25；F, 5.21；N, 4.41，熔點135-136℃。

實例201



2-甲氧基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-甲氧基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將得自實例200步驟B的中間物(0.1克，0.17毫莫耳)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
•本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (44/)

甲基碘(0.013毫升，1.2當量)及氫化鈉(8毫克在礦物i.6中的懸浮液，1.2當量)在四氫呋喃(1毫升)中的混合物在40℃下加熱3小時，用水稀釋混合物並用醋酸乙酯(3x10毫升)萃取，合併的有機層用氯化鈉飽和水溶液(3x10毫升)清洗，矽膠層析後得到無色的固體(40毫克，40%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.41 (m, 6H)、7.32 (m, 4H)、7.06 (m, 4H)、4.62 (s, 2H)、4.27 (s, 2H)、3.48 (s, 3H)、3.15 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.36 (m, 2H)、1.27 (m, 2H)、1.18 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.12 (m, 2H)、1.00 (s, 9H)、0.87 (m, 2H)、0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)。

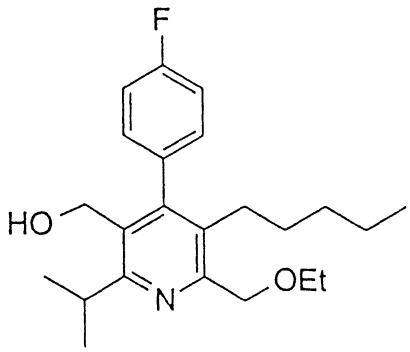
步驟B: 2-甲氧基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.14 (m, 4H)、4.62 (s, 2H)、4.36 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.46 (s, 3H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.38 (m, 2H)、1.34 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.23 (m, 2H)、1.12 (m, 4H)、0.77 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}FNO_2$) 359，實驗值360 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{30}FNO_2$理論值:C, 73.51；H, 8.41；F, 5.28；N, 3.90，實驗值: C, 73.40；H, 8.47；F, 5.19；N, 3.91。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (443)

實例202



2-乙氧基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例201的步驟A及實例198的步驟D，從得自實例200的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.18 (m, 4H)、4.68 (s, 2H)、4.35 (d, J=4.4Hz, 2H)、3.65 (q, J=7.0Hz, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.40 (m, 2H)、1.4 (m, 2H)、1.34(d, J=6.6Hz, 6H)、1.26 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.13 (m, 4H)、0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}FNO_2$) 373，實驗值374 (M+H)，元素分析$C_{23}H_{32}FNO_2$理論值:C, 73.69；H, 8.64；F, 5.09；N, 3.75，實驗值: C, 73.97；H, 8.83；F, 5.33；N, 3.52。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

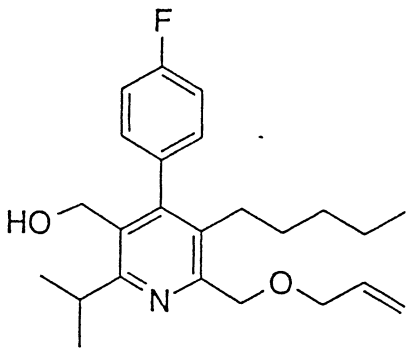
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (443)

實例203



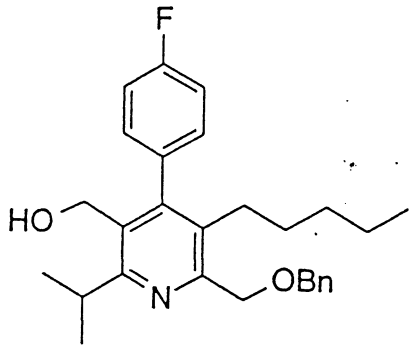
2-(丙-2-烯氧基)甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例201的步驟A及實例198的步驟D，從得自實例200的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.15 (m, 4H)、5.97 (ddt, J=17.1、10.5、6Hz, 2H)、5.33 (d, J=17.3Hz, 1H)、5.21 (d, J=10.3Hz, 1H)、4.68 (s, 2H)、4.34 (s, 2H)、4.12 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.39 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (m, 2H)、1.10 (m, 4H)、0.77 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{32}FNO_2$) 385，實驗值386 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{32}FNO_2$理論值:C, 74.8；H, 8.37；F, 4.93；N, 3.63，實驗值: C, 75.2；H, 8.54；F, 4.90；N, 3.52。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (444)

實例204



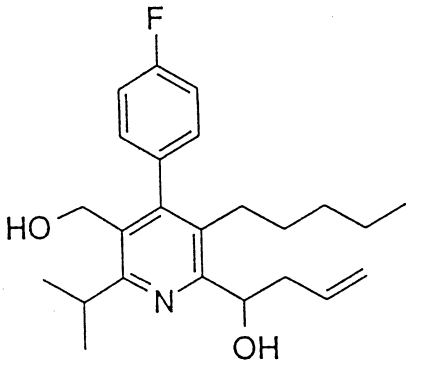
2-苄氧基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例201的步驟A及實例198的步驟D，從得自實例200的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.43-7.30 (m, 5H)、7.17 (m, 4H)、4.73 (s, 2H)、4.66 (s, 2H)、4.36 (s, 2H)、3.46 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.38 (m, 2H)、1.36 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 2H)、1.05 (m, 4H)、0.75 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNO_2$) 435，實驗值436 (M+H)，元素分析 $C_{28}H_{34}FNO_2$理論值:C, 77.21；H, 7.87；F, 4.36；N, 3.22，實驗值: C, 77.26；H, 7.84；F, 4.42；N, 3.11，熔點110-112 ℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (445)

實例205



2-(1-羥基丁烯-3-基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-甲醯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例1的步驟E，從2-羥甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-[(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基]-6-異丙基吡啶(實例200，步驟B)製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 10.20 (s, 1H)、7.41 (m, 6H)、7.33 (m, 4H)、7.04 (m, 4H)、4.33 (s, 2H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.66 (m, 2H)、1.3-1.1 (m, 6H)、1.22 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.01 (s, 9H)、0.79 (t, J=7.0Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{37}H_{44}FNO_2Si$) 581，實驗值582 (M+H)。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (446)

步驟B: 2-(1-羥基丁烯-3-基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將得自步驟A的中間物(0.2克，0.34毫莫耳)及烯丙基溴化鎂(1毫升在四氫呋喃中的1.0莫耳濃度溶液，3當量)在四氫呋喃(10毫升)中的混合物迴流1.5小時，在真空下將混合物濃縮，將殘留物溶解在醋酸乙酯並用氯化鈉飽和水溶液清洗，矽膠層析(97:3己烷/醋酸乙酯)後得到黃色的油(110毫克，52%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.42 (m, 6H)、7.2 (m, 4H)、7.06 (m, 4H)、5.94 (m, 1H)、5.14-5.08 (m, 2H)、4.99-4.90 (m, 2H)、4.28 (d, J=2.2Hz, 2H)、3.16 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.55 (m, 1H)、2.45-2.15 (m, 3H)、1.3 (m, 2H)、1.20 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.15 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.1 (m, 4H)、0.76 (t, J=6.6Hz, 3H)。

步驟C: 2-(1-羥基丁烯-3-基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

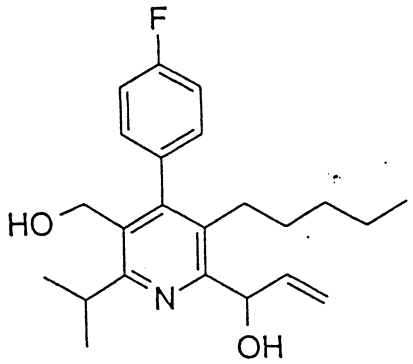
根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟B的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.16 (m, 4H)、5.94 (m, 1H)、5.13 (d, J=7.7Hz, 1H)、5.08 (s, 1H)、4.92 (s, 2H)、4.38 (m, 2H)、3.47 (七重峰, J=6.7Hz, 1H)、2.51 (m, 1H)、2.4-2.1 (m, 3H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.29 (m, 2H)、1.10 (m, 4H)、0.77 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{32}FNO_2$) 385，實驗值 386 (M+H)，R_f=0.15 (85:15己烷/醋酸乙酯)，元素分析

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (447)

$C_{24}H_{32}FNO_2$理論值:C, 74.77； H, 8.37； F, 4.93； N, 3.63，
實驗值: C, 74.85； H, 8.53； F, 4.99； N, 3.50。

實例206



2-(1-羥基丙烯-2-基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

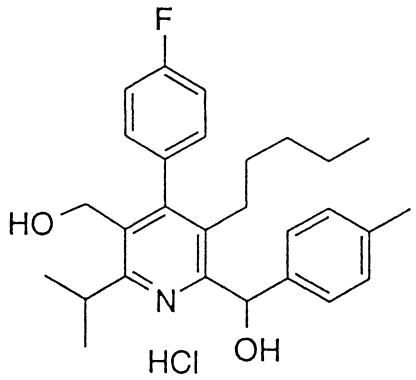
根據敘述在實例205的步驟B及實例198的步驟D，從得自實例205的步驟A的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.16 (m, 4H)、5.89 (δ, J=17.0、10.0、7.1Hz, 1H)、5.66 (d, J=5.5Hz, 1H)、5.37 (d, J=16.9Hz, 1H)、5.26 (t, J=5.7Hz, 1H)、5.20 (d, J=9.9Hz, 1H)、4.38 (d, J=4.8Hz, 2H)、3.49 (七重峰, J=6.7Hz, 1H)、2.33 (m, 1H)、2.13 (m, 2H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.2 (m, 2H)、1.10 (m, 4H)、0.76 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{30}FNO_2$) 371，實驗值372 (M+H)，R_f=0.15 (85:15己烷/醋酸乙酯)，熔點=113-115℃，元素分析$C_{23}H_{30}FNO_2$理

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (448)

論值:C, 74.36； H, 8.14； F, 5.11； N, 3.77， 實驗值: C, 74.16； H, 8.28； F, 5.11； N, 3.60。

實例207



2-(羥基-對甲苯基)甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶鹽酸鹽

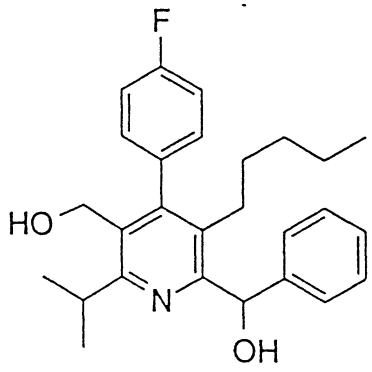
根據敘述在實例205的步驟B及實例198的步驟D，從得自實例205的步驟A的中間物製備，^{1}H NMR (CD_3OD, 300MHz): δ 7.28 (m, 6H)、7.21 (m, 2H)、6.90 (d, J=7.7Hz, 1H)、6.43 (s, 1H)、4.48 (d, J=11.8Hz, 1H)、4.41 (t, J=11.8Hz, 1H)、3.96 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.46 (s, 3H)、2.19 (m, 2H)、1.61 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.58 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.0-0.6 (m, 5H)、0.57 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.3 (m, 1H), FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNO_2$) 435，實驗值436 (M+H)，元素分析$C_{28}H_{34}FNO_2$·HCl理論值:C, 71.25； H, 7.47； Cl, 7.51； F, 4.02； N, 2.97， 實驗值: C, 71.43； H, 7.49； Cl,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (449)

7.48；F, 4.10；N, 2.87，熔點178-180℃。

實例208



2-(α-羥基)苄基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例205的步驟B及實例198的步驟D，從得自實例205的步驟A的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.30 (m, 5H)、7.17 (m, 4H)、6.43 (d, J=6.6Hz, 1H)、5.79 (d, J=6.6Hz, 1H)、4.40 (m, 2H)、3.55 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.21-2.09 (m, 2H)、1.45 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.43 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.32 (m, 1H)、1.14-0.88 (m, 6H)、0.69 (t, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{32}FNO_2$) 421，實驗值422 (M+H)，R_f=0.10 (85:15己烷/醋酸乙酯)，元素分析 $C_{27}H_{32}FNO_2$理論值:C, 76.93；H, 7.65；F, 4.51；N, 3.32，實驗值: C, 76.70；H, 7.86；F, 4.45；N, 3.14。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

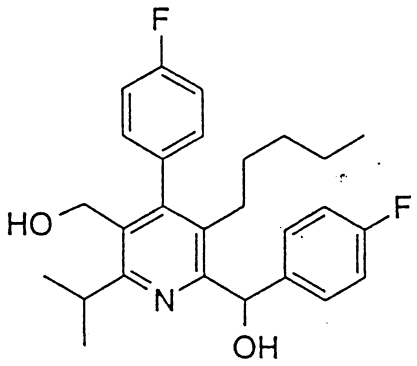
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (450)

實例209



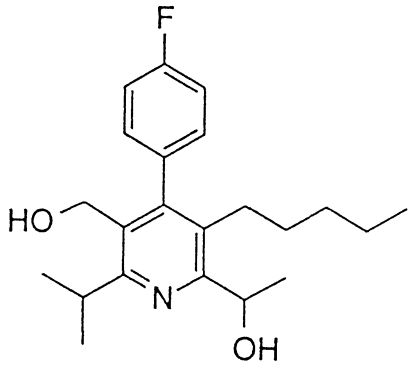
2-(4-氟苯基)羥甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例205的步驟B及實例198的步驟D，從得自實例205的步驟A的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.24 (m, 2H)、7.15 (m, 4H)、6.98 (m, 2H)、6.40 (d, J=5.9Hz, 1H)、5.77 (d, J=5.5Hz, 1H)、4.40 (m, 2H)、3.55 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.13 (m, 2H)、1.43 (d, J=6.3Hz, 3H)、1.41 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.08 (m, 1H)、0.99 (m, 6H)、0.69 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{27}H_{31}F_2NO_2$) 439，實驗值440 (M+H)，R_f=0.15 (85:15己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{27}H_{31}F_2NO_2$理論值:C, 73.78；H, 7.11；F, 8.64；N, 3.19，實驗值: C, 73.49；H, 7.23；F, 8.45；N, 3.01。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（451）

實例210



2-(1-羥乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-(1-羥乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例205的步驟B，從得自實例205的步驟A的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.42 (m, 6H)、7.32 (m, 4H)、7.05 (m, 4H)、5.16 (d, J=7.7Hz, 1H)、4.99 (m, 1H)、4.28 (s, 2H)、3.16 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.25 (m, 2H)、1.45 (d, J=6.3Hz, 2H)、1.19 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.16 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.10 (m, 6H)、0.76 (t, J=6.8Hz, 3H)。

步驟B: 2-(1-羥乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

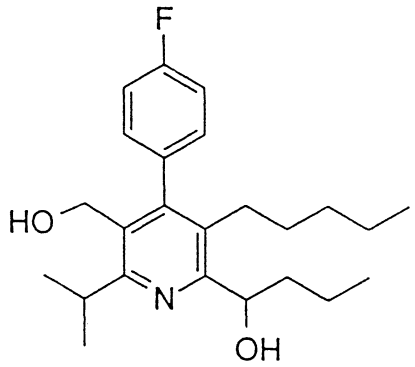
根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.19-7.15

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (452)

(m, 4H)、5.12 (d, J=7.0Hz, 1H)、4.99 (t, 1H)、4.38 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.48 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.27 (m, 2H)、1.43 (d, J=6.3Hz, 1H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.30 (m, 2H)、1.09 (m, 7H)、0.76 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}FNO_2$) 359，實驗值360 (M+H)，R_f=0.15 (85:15己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{22}H_{30}FNO_2$理論值:C, 73.51；H, 8.41；F, 5.28；N, 3.90，實驗值: C, 73.24；H, 8.40；F, 5.41；N, 3.85，熔點125-127℃。

實例211



2-(1-羥丁基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

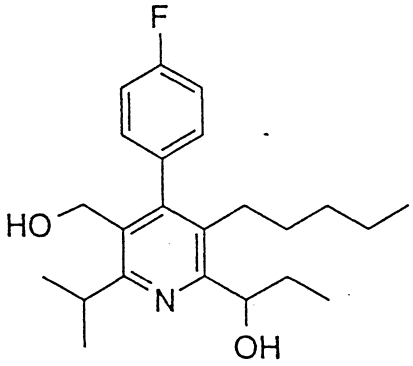
根據敘述在實例1的步驟H，從得自實例205的化合物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.17 (m, 4H)、4.92 (br s, 2H)、4.85 (br s, 2H)、4.37 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.47 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.29-2.23 (m, 2H)、1.62-1.53 (m, 5H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.3 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (453)

1H)、1.11 (m, 5H)、0.94 (t, J=7.0Hz, 3H)、0.77 (t, J=6.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}FNO_2$) 387，實驗值388 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{34}FNO_2$理論值:C, 74.38；H, 8.84；F, 4.90；N, 3.61，實驗值: C, 74.11；H, 8.93；F, 4.96；N, 3.51。

實例212



2-(1-羥丙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

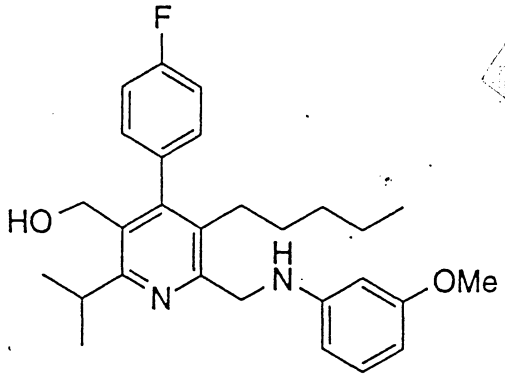
根據敘述在實例1的步驟H，從得自實例206的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.18 (m, 4H)、4.94 (br s, 1H)、4.82 (br s, 1H)、4.39 (d, J=4.8Hz, 2H)、3.48 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.3-2.1 (m, 2H)、1.82 (m, 1H)、1.36 (d, J=5.5Hz, 3H)、1.34 (d, J=6.3Hz, 3H)、1.11 (m, 8H)、1.02 (t, J=7.4Hz, 3H)、0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}FNO_2$) 373，實驗值374 (M+H)，R_f=0.15 (85:15己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{23}H_{32}FNO_2$理論值:C, 73.96；H,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (454)

8.64；F, 5.09；N, 3.75，實驗值: C, 73.88；H, 8.57；F, 5.17；N, 3.53，熔點89-90℃。

實例213



2-N-(2-甲氧基苯基)胺基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-N-(2-甲氧基苯基)胺基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將得自實例205的步驟A的中間物(60毫克，0.10毫莫耳)及間-茴香胺(50毫克，4當量)在甲醇(10毫升)中的混合物，加入氯化鋅(7毫克，0.5當量)及氰基氫硼化鈉(6毫克，1當量)在甲醇(15毫升)中的混合物，在室溫下攪拌過夜後，用水使反應停止並用醋酸乙酯(3x15毫升)萃取，合併的有機層用氯化鈉飽和水溶液(3x15毫升)清洗，矽膠層析後得到無色的固體(70毫克，99%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.43 (m, 6H)、7.32 (m, 4H)、7.16 (m, 1H)、

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (455)

7.06 (m, 4H)、6.43 (m, 1H)、6.32 (m, 2H)、5.98 (br s, 1H)、4.38 (s, 2H)、4.29 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.19 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.28 (m, 2H)、1.25 (m, 2H)、1.22 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.14 (m, 2H)、0.99 (s, 9H)、0.80 (t, J=6.8Hz, 3H)。

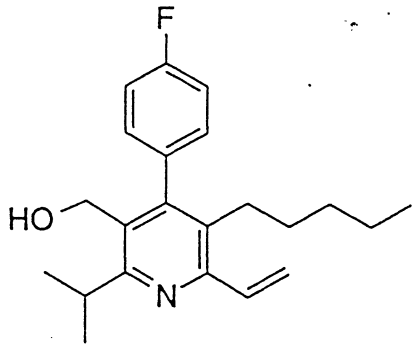
步驟B: 2-N-(2-甲氧基苯基)胺基甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.16 (m, 5H)、6.43 (m, 1H)、6.32 (m, 2H)、4.40 (s, 2H)、4.39 (s, 2H)、3.83 (s, 3H)、3.50 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.32 (m, 2H)、1.39 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.31 (m, 2H)、1.16 (m, 4H)、0.80 (t, J=6.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{35}FN_2O_2$) 450，實驗值451 (M+H)，元素分析$C_{28}H_{35}FN_2O_2$理論值:C, 74.64；H, 7.83；N, 6.22，實驗值: C, 74.44；H, 7.75；N, 6.03，熔點109-110℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (456)

實例214



2-乙烯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-乙烯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將正丁基鋰(0.03毫升在己烷中的1.6莫耳濃度溶液)添加至甲基三苯基溴化鏻(18毫克)在四氫呋喃(3毫升)的冷卻(0℃)溶液，經2小時後，加入2-甲醯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶(實例205，步驟A)在四氫呋喃(1毫升)中的溶液，使混合物溫熱至室溫，經30分鐘後，用水使反應停止並用醋酸乙酯萃取，矽膠層析(95:5己烷/醋酸乙酯)後得到無色的固體(20毫克)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.44-7.36 (m, 6H)、7.34-7.27 (m, 4H)、7.08-6.98 (m, 5H)、6.59 (dd, J=16.7、2.7Hz, 1H)、5.48 (dd, J=10.5、2.8Hz, 1H)、4.26 (s, 2H)、3.16 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.29 (m, 2H)、1.4-1.2 (m, 2H)、1.19 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (m, 4H)、0.98 (s, 9H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

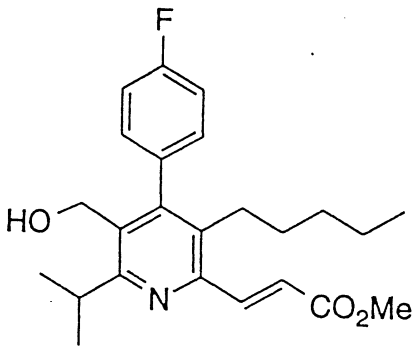
五、發明說明 (457)

0.78 (t, J=6.8Hz, 3H)。

步驟B: 2-乙烯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.17 (s, 2H)、7.14 (s, 2H)、7.04 (dd, J=16.7、10.5Hz, 1H)、6.61 (dd, J=16.7、2.8Hz, 1H)、5.51 (dd, J=10.5、2.8Hz, 1H)、4.36 (s, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.7Hz, 1H)、2.32 (m, 2H)、1.37 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.34 (m, 2H)、1.15 (m, 4H)、0.80 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{28}FNO$) 341，實驗值 342 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{28}FNO$理論值:C, 77.38； H, 8.27； N, 4.10，實驗值: C, 77.15； H, 7.98； N, 4.06。

實例215



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (458)

2-(2-甲酯基乙烯基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-(2-甲酯基乙烯基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將得自實例205步驟A的中間物(50毫克，85毫莫耳)及(三苯基膦)醋酸甲酯(31毫克，1.1當量)在甲苯(5毫升)中的混合物在迴流下加熱5小時，使混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮，矽膠層析後得到黃色的油(60毫克)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.96 (d, J=15.1Hz, 1H)、7.42 (m, 6H)、7.34-7.21 (m, 5H)、7.05 (s, 2H)、7.03 (s, 2H)、4.28 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.17 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.38 (m, 2H)、1.31 (m, 2H)、1.19 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.14 (m, 4H)、1.00 (s, 9H)、0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)。

步驟B: 2-(2-甲酯基乙烯基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

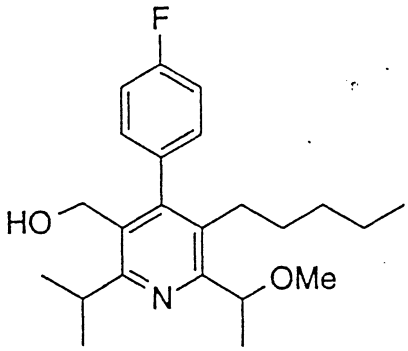
根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.95 (d, J=15.1Hz, 1H)、7.25 (d, J=15.1Hz, 1H)、7.17 (s, 2H)、7.15 (s, 2H)、4.37 (d, J=3.7Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.40 (m, 2H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.3 (m, 4H)、1.14 (m, 4H)、1.00 (s, 9H)、0.79 (t, J=6.6Hz, 3H), EI-MS: 計算值($C_{24}H_{30}FNO_3$) 399，實驗值399 (M^+)，元素分析$C_{24}H_{30}FNO_3$理論值:C, 72.16；H, 7.57；N, 3.51，實驗

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (459)

值: C, 71.79； H, 7.50； N, 3.32，熔點82-83℃。

實例216



2-(1-甲氧基乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例201的步驟A及實例198的步驟D，從得自實例210步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.15 (m, 4H)、4.75 (q, J=6.3Hz, 1H)、4.35 (d, J=3.7Hz, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.4Hz, 1H)、3.31 (s, 3H)、2.4-2.2 (m, 2H)、1.58 (d, J=6.3Hz, 3H)、1.35 (d, J=6.3Hz, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.27 (m, 2H)、1.11 (m, 4H)、0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{23}H_{32}FNO_2$) 373，實驗值374 (M+H)，元素分析 $C_{23}H_{32}FNO_2$理論值:C, 73.96； H, 8.64； F, 5.09； N, 3.75，實驗值: C, 73.92； H, 8.75； F, 4.93； N, 3.60。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

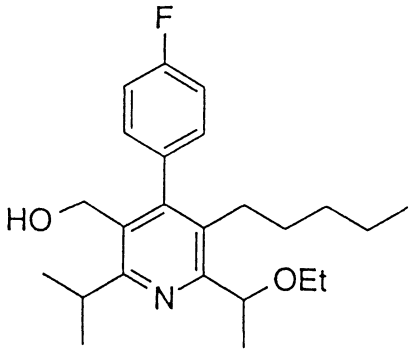
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (460)

實例217



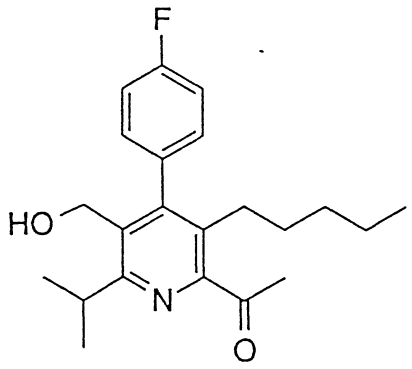
2-(1-乙氧基乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例201的步驟A及實例198的步驟D，從得自實例210步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.16 (m, 4H)、4.83 (q, J=6.5Hz, 1H)、4.34 (d, J=4.4Hz, 2H)、3.5-3.2 (m, 3H)、2.4-2.2 (m, 2H)、1.57 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.34 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.27 (m, 2H)、1.10 (m, 4H)、1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)、0.77 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{24}H_{34}FNO_2$) 387，實驗值388 (M+H)，元素分析 $C_{24}H_{34}FNO_2$理論值:C, 74.38；H, 8.84；F, 4.90；N, 3.61，實驗值: C, 74.67；H, 9.00；F, 5.14；N, 3.27。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (461)

實例218



2-乙醯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-乙醯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將得自實例210步驟A 的中間物(210毫克，0.35毫莫耳)、氯鉻酸吡錠(113毫克，1.5當量)及矽藻土(110毫克)在CH_2Cl_2(13毫升)中的混合物攪拌過夜，使混合物經由短的矽膠填充物過濾，矽膠層析(95:5己烷/醋酸乙酯)後得到無色的固體(120毫克，57%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.41 (m, 6H)、7.34 (m, 4H)、7.06 (s, 2H)、7.03 (s, 2H)、4.29 (s, 2H)、3.18 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.54 (m, 2H)、1.3 (m, 2H)、1.19 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (m, 4H)、1.00 (s, 9H)、0.77 (m, 3H)。

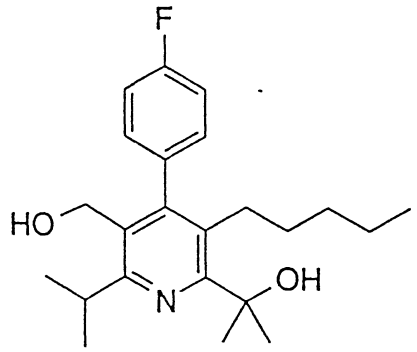
步驟B: 2-乙醯基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (462)

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.17 (s, 2H)、7.15 (s, 2H)、4.39 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.48 (七重峰, J=6.8Hz, 3H)、2.74 (s, 3H)、2.55 (m, 2H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.3 (m, 2H)、1.1 (m, 4H)、0.77 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{28}FNO_2$) 357，實驗值358 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{28}FNO_2$理論值:C, 73.92；H, 7.90；N, 3.92，實驗值: C, 73.89；H, 8.14；N, 3.88，熔點69-70℃。

實例219



2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

步驟A: 2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例205的步驟B，從得自實例218步驟A的中間物製備，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.41 (m,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

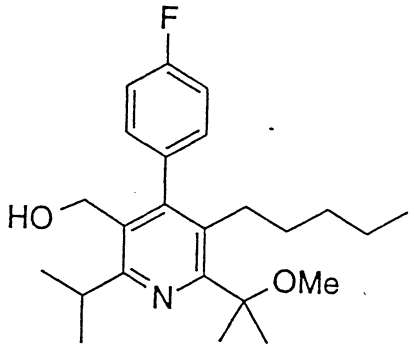
五、發明說明 (463)

6H)、7.32 (m, 4H)、7.08 (m, 4H)、4.25 (s, 2H)、3.13 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.44 (m, 2H)、1.62 (s, 6H)、1.2 (m, 2H)、1.17 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.03 (m, 4H)、1.01 (s, 9H)、0.72 (t, J=6.8Hz, 3H)。

步驟B: 2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.19 (m, 4H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.48 (七重峰, J=6.6Hz, 3H)、2.47 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.25 (m, 2H)、1.05 (m, 4H)、0.72 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{32}FNO_2$) 373，實驗值374 (M+H)，元素分析 $C_{23}H_{32}FNO_2$理論值:C, 73.96；H, 8.63；F, 5.09；N, 3.75，實驗值: C, 73.88；H, 8.64；F, 4.81；N, 3.59，熔點180-182℃。

實例220



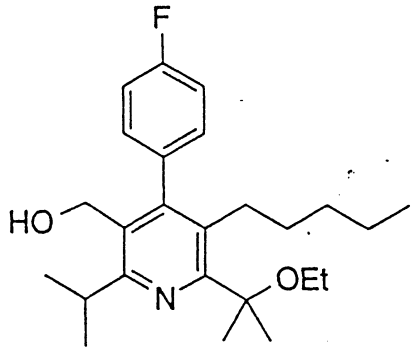
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (464)

2-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例201的步驟A及實例198的步驟D，從得自實例219步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.26-7.12 (m, 4H)、4.34 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.40 (七重峰, J=6.5Hz, 1H)、3.12 (s, 3H)、2.76 (m, 2H)、1.67 (s, 6H)、1.31 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.3-0.9 (m, 6H)、0.72 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}FNO_2$) 387，實驗值388 (M+H)，元素分析$C_{24}H_{34}FNO_2$理論值:C, 74.38；H, 8.84；N, 3.61，實驗值: C, 74.64；H, 8.97；N, 3.61，熔點57-59℃。

實例221



2-(1-乙氧基-1-甲基)乙基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

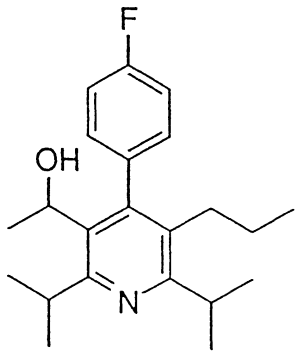
根據敘述在實例201的步驟A及實例198的步驟D，從

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (465)

得自實例219步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.23-7.11 (m, 4H)、4.33 (d, J=5.1Hz, 2H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.28 (q, J=7.0Hz, 2H)、2.80 (m, 2H)、1.67 (s, 6H)、1.30 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.15 (t, J=7.0Hz, 3H)、1.15-0.9 (m, 6H)、0.71 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}FNO_2$) 401，實驗值402 (M+H)，元素分析$C_{25}H_{36}FNO_2$理論值:C, 74.78；H, 9.04；N, 3.49，實驗值: C, 74.89；H, 9.22；N, 3.24。

實例222



(+)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

步驟A: (±)-2,6-二異丙基-3-[1-羥基-2-(S)-甲苯磺醯氧基乙基]-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

經由將正丁基鋰(15毫升，23毫莫耳，1.6莫耳濃度/己烷)添加至二異丙胺(3毫升，23毫莫耳)在無水四氫呋喃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (466)

(100毫升)的0℃溶液而製備二異丙胺基鋰的溶液，在此溶液中逐滴加入(S)-(-)-甲基對甲苯基亞碸(3.6克，23毫莫耳)在無水四氫呋喃(20毫升)的溶液並攪拌，使混合物在0℃下攪拌2小時，然後逐滴加入2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-丙基-3-吡啶羧醛(實例101，步驟A) (3.8克，11毫莫耳)在無水四氫呋喃(50毫升)的溶液並攪拌，在0℃下攪拌15分鐘後，經由添加飽和的NH_4Cl(5毫升)使反應停止，在真空下將溶劑移除並使殘留物分佈於$CHCl_3$(300毫升)及水(100毫升)中，有機層用飽和的$NaHCO_3$(100毫升)、水(100毫升)及鹽水(50毫升)清洗，經由$MgSO_4$乾燥並濃縮，粗產物中含1.3:1比例的非對掌異構物，用快速層析法(逐步梯度5%-15%-20%醋酸乙酯/己烷)將其分離，得到1.5克較快的非對掌異構物(I)，以及2.7克較慢的非對掌異構物(II)，及0.83克混合的部份，非對掌異構物II從乙醇/己烷中再結晶後得到微細的白色針狀(1.7克，3.5毫莫耳，30%產率)。

I: 熔點225-227℃； R_f=0.4 (30%醋酸乙酯/己烷)； ^1H NMR ($CDCl_3$，500MHz): δ 7.23 (m, 4H)、6.95 (m, 2H)、6.63 (m, 1H)、6.55 (m, 1H)、5.03 (d, J=11.0Hz, 1H)、4.53(s, 1H)、3.79 (m, 2H)、3.11 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.46 (s, 3H)、2.30 (dd, J=1.9、14.1Hz, 1H)、2.01 (m, 2H)、1.25 (m, 12H)、1.16 (m, 2H)、0.64 (t, J=7.3Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{36}FNO_2S$) 481，實驗值482 (M+H)。

II: 熔點205-206℃； R_f=0.2 (30%醋酸乙酯/己烷)； ^1H NMR ($CDCl_3$，500MHz): δ 7.38 (d, J=8.2Hz, 2H)、7.24 (m, 2H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (467)

7.05 (m, 1H)、7.03 (m, 1H)、6.97 (m, 1H)、6.87 (m, 1H)、4.84 (dt, J=2.7、10.8Hz, 1H)、3.69 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.49 (dd, J=10.38、13.1Hz, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.00 (d, J=2.5Hz, 1H)、2.68 (dd, J=2.5、13.1Hz, 1H)、2.41 (s, 3H)、2.10 (m, 2H)、1.23 (m, 14H)、0.69 (t, J=7.3Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{36}FNO_2S$) 481，實驗值482 (M+H)。

步驟B: (+)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

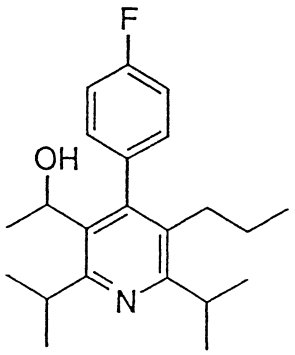
將Raney 鎳(20克)在甲醇(50毫升)中的懸浮液在氫氣壓下攪拌1小時，將懸浮液冷卻至0℃並加入得自步驟A 的中間物II(1.6克，3.3毫莫耳)在甲醇(50毫升)中的溶液，使懸浮液在氫氣及0℃下激烈攪拌16小時，然後用氬氣沖提，將甲醇的溶液從觸媒倒出，在用甲醇清洗觸媒並倒出，合併的倒出溶液經由矽藻土過濾並濃縮，經由矽膠填充物快速層析(10%醋酸乙酯/己烷)後得到標題化合物(99% e.e.)之白色固體(1.1克，3.2毫莫耳，96%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.11 (m, 3H)、7.04 (m, 1H)、4.64 (dq, J=3.7、6.6Hz, 1H)、3.73 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.18 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.15 (m, 2H)、1.56 (d, J=3.7Hz, 1H)、1.39 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.28 (m, 14H)、0.73 (t, J=7.35Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}FNO$) 343，實驗值344 (M+H)，元素分析$C_{22}H_{30}FNO$理論值:C, 76.93；H, 8.80；N,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (468)

4.08；F, 5.53，實驗值: C, 76.98；H, 8.71；N, 3.76；F, 5.73，$[a]_D$=+41.5°($CHCl_3$)，熔點101-103℃，R_f=0.3 (10%醋酸乙酯/己烷)。

實例223



(+)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-丙基-3-[(1-酮基-2-甲苯磺醯氧基)乙基]吡啶

在二異丙胺(4.8毫升，36.7毫莫耳)在無水四氫呋喃(160毫升)的溶液中，在0℃下加入正丁基鋰(23毫升，33.4毫莫耳，1.45莫耳濃度/THF)，在此反應混合物中加入(S)-(-)-甲基對甲苯基亞碸(5.65克，36.7毫莫耳)在無水四氫呋喃(30毫升)的溶液，使混合物攪拌1.5小時，然後在0℃下加入2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-丙基-3-吡啶羧醛(實例101，步驟A) (8.0克，24.4毫莫耳)在無水四氫呋喃(100毫升)的溶液，在0℃下攪拌15分鐘後，經由添加飽和的氯化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (469)

銨溶液(8毫升)使反應停止，在真空下將溶劑移除並使殘留物溶解於氯仿(480毫升)中，有機層用水(2x160毫升)及鹽水(160毫升)清洗，經由硫酸鎂乾燥並濃縮，使殘留物溶解在二氯甲烷(800毫升)中並加入二氧化錳(IV) (40克，464毫莫耳)，用機械攪拌器激烈攪拌懸浮液並迴流16小時，經由矽藻土過濾將二氧化錳(IV)去除，用二氯甲烷(100毫升)清洗並在真空下將溶劑去除，經由矽膠填充物過濾(7.5%乙醚/二氯甲烷)，得到白色固體(10.2克，2.13毫莫耳，87%產率)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.39 (m, 2H)、7.26 (m, 2H)、7.05 (m, 4H)、3.72 (d, J=16Hz, 1H)、3.38 (d, J=16Hz, 1H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.59 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.32 (m, 2H)、1.27 (m, 8H)、1.20 (m, 8H)、0.75 (t, J=7.35Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{34}FNO_2S$) 479，實驗值480 (M+H)，熔點140-142 ℃； R_f=0.2 (20%醋酸乙酯/己烷)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-(1-羥基-2-(S)-甲苯磺醯乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

將得自步驟A的中間物(5.8克，12.1毫莫耳)在無水四氫呋喃(145毫升)的溶液，在-78℃下快速加入氫化鋁鋰溶液(169毫升，169毫莫耳，1.0莫耳濃度/THF)，經15分鐘後，反應混合物變成混濁並在-78℃下緩慢用水(6毫升)、20%氫氧化鈉水溶液(6毫升)及水(18毫升)使反應停止，使反應混合物溫熱至室溫，所得的懸浮液經由矽藻土填充物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (470)

過濾，將溶劑蒸發並用矽膠層析法純化殘留物(10%乙醚/二氯甲烷)，得到白色固體(4.8克，10毫莫耳，83%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.41 (d, J=8.5Hz, 2H)、7.27 (m, 2H)、7.06 (d, J=7Hz, 2H)、7.00 (m, 1H)、6.89 (m, 1H)、4.85 (dt, J=2.2、11Hz, 1H)、3.71 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.51 (dd, J=11、13Hz, 1H)、3.16 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.02 (d, J=2.2Hz, 1H)、2.70 (dd, J=2.2、13Hz, 1H)、2.43 (s, 3H)、2.12 (m, 2H)、1.25 (m, 14H)、0.71 (t, J=7.35Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{36}FNO_2S$) 481，實驗值482 (M+H)，熔點204-206℃，R_f=0.2 (30%醋酸乙酯/己烷)。

步驟C: (+)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

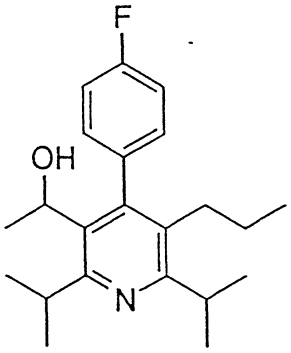
將Raney 鎳(40克，用3x100毫升乙醇清洗)在乙醇(80毫升)中的懸浮液在氫氣壓下攪拌1.5小時，在室溫下於懸浮液中加入得自步驟B的中間物(4.1克，8.5毫莫耳)在乙醇(180毫升)的溶液並激烈攪拌5小時，使懸浮液小心經由矽藻土過濾並濃縮，經由矽膠過濾(CH_2Cl_2)後得到標題化合物(99% e.e.)之白色固體(2.74克，8毫莫耳，94%)，^{1}H NMR ($CDCl_3$，300MHz): δ 7.11 (m, 3H)、7.04 (m, 1H)、4.64 (dq, J=3.7、6.6Hz, 1H)、3.73 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.18 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.15 (m, 2H)、1.56 (d, J=3.7Hz, 1H)、1.39 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.28 (m, 14H)、0.73 (t, J=7.35Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{31}FNO$，M+H)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (471)

344，實驗值344，元素分析$C_{22}H_{30}FNO$理論值:C, 76.93；H, 8.80；N, 4.08；F, 5.53，實驗值: C, 77.20；H, 8.97；N, 4.01；F, 5.60，$[a]_D$=+39.4°(CH_2Cl_2)，熔點104-106℃，R_f=0.4 (CH_2Cl_2)。

實例224



(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-(1-氧乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

在(±)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶(實例101) (8.03克，23.4毫莫耳)於二氯甲烷(600毫升)的溶液中，在氬氣壓下加入氯鉻酸吡錠(10.08克，46.76毫莫耳)及矽藻土(10.1克)，使反應在室溫下攪拌16小時，將反應物添加至乙醚/己烷的1:1混合物(1升)中，然後經由矽膠填充物過濾，用150毫升乙醚清洗矽膠填充物，合併的過濾液在真空下濃縮後得到白色固體(7.95克，23.3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（472）

毫莫耳，98%），^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.12 (m, 4H)、3.26 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.85 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.36 (m, 2H)、1.97 (s, 3H)、1.33 (m, 14H)、0.774 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{28}NOF$) 341，實驗值 342 (M+H)，熔點131-133℃，R_f=0.5 (50%CH_2Cl_2/己烷)。

步驟B: (+)-2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶

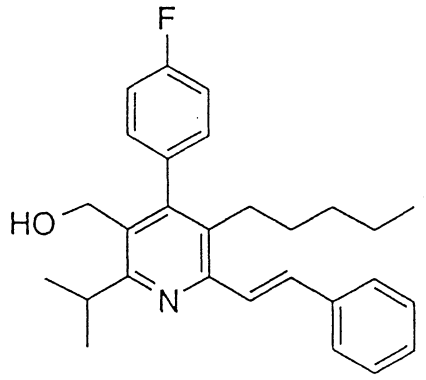
在氬氣及在-78℃下，在(1S,2R)-(+)-N-甲基麻黃鹼(31.1克，0.174莫耳)在乙醚(208毫升)的溶液中加入氫化鋁鋰(1莫耳濃度/乙醚，1.5當量，174毫升)，使反應迴流1.5小時，從澄清的溶液變成白色乳狀的溶液，將反應冷卻至室溫且然後再冷卻至-78℃，將得自步驟A 的中間物(39.53克，0.116毫莫耳)溶解再400毫升無水乙醚並冷卻至0℃後逐滴添加至反應混合物(~2毫升/分鐘，溫度不可超過-60℃)，使反應保持在-78℃歷時4.0小時，然後使其溫熱過夜，在0℃下用異丙醇(70毫升)使反應停止並用乙醚(700毫升)稀釋，用水(4x500毫升)、10% HCl(2x500毫升)、鹽水(2x500毫升)清洗並用$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮後得到殘留物，使其經由矽膠填充物過濾(600克，10% 乙醚/己烷)後得到標題化合物(97% e.e.)之白色固體(36.67克，107毫莫耳，92%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.11 (m, 4H)、4.67 (dq, J=3.3、6.6Hz, 1H)、3.74 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.17 (m, 2H)、1.61 (d,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (473)

J=2.9Hz, 1H)、1.40 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.30 (m, 14H)、0.741 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}NOF$) 343，實驗值 344 (M+H)，熔點102-104℃，R_f=0.2 (60% CH_2Cl_2/己烷)。

實例225



2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-(2-反式-苯基乙基)吡啶

步驟A: 2-溴甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例47的步驟B，從得自實例200步驟B的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.40 (m, 6H)、7.32 (m, 4H)、7.04 (m, 4H)、4.64 (s, 2H)、4.26 (s, 2H)、3.14 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.38 (m, 2H)、1.34 (m, 2H)、1.17 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.12 (m, 4H)、1.00 (s, 9H)、0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (4)

步驟B: 2-(二乙膦酸基)甲基-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將二乙基亞磷酸鹽(280毫克)及金屬鈉(50毫克)在苯(5毫升)中的混合物攪拌過夜，將二乙基亞磷酸鈉(1毫升)及得自步驟A的中間物(110毫克，0.17毫莫耳)在苯(5毫升)中的混合物迴流2小時，使混合物在真空下濃縮，將殘留物溶解在醋酸乙酯(30毫升)並用氯化鈉飽和水溶液(3x10毫升)清洗，矽膠層析(70:30己烷/醋酸乙酯)後得到黃色的油(80毫克，67%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.41 (m, 6H)、7.32 (m, 4H)、7.04 (m, 4H)、4.25 (s, 2H)、4.15 (dq, J=7.2Hz, 4H)、3.49 (d, J=22.4Hz, 2H)、3.14 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.38 (m, 2H)、1.30 (t, J=7.2Hz, 6H)、1.25 (m, 2H)、1.16 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.10 (m, 4H)、0.99 (s, 9H)、0.77 (t, J=6.8Hz, 3H)。

步驟C: 2-(反式-2-苯基乙烯基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-6-異丙基吡啶

將氫化鈉(8毫克)添加至得自步驟B的中間物(90毫克，128微莫耳)及苯甲醛(20毫克)在THF(2.7毫升)中的混合物，經15分鐘後，用醋酸乙酯稀釋混合物並用氯化鈉飽和水溶液清洗，矽膠層析(97:3己烷/醋酸乙酯)後得到黃色的油(100毫克)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 8.00 (d, J=15.4Hz, 1H)、7.61 (m, 2H)、7.45-7.27 (m, 14H)、7.04 (m, 4H)、4.29 (s, 2H)、3.20 (七重峰, J=6.4Hz, 1H)、2.38 (m,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

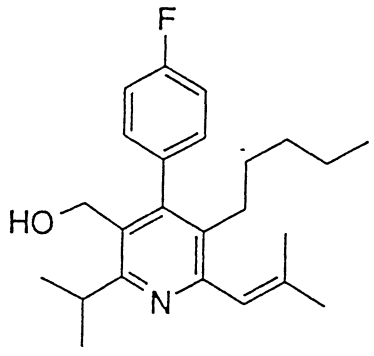
五、發明說明 (475)

2H)、1.40 (m, 2H)、1.25 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.18 (m, 4H)、1.00 (s, 9H)、0.81 (m, 3H)。

步驟D: 2-(反式-2-苯基乙烯基)-3-戊基-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基-6-異丙基吡啶

根據敘述在實例198的步驟D，從得自步驟C 的中間物製備標題化合物，矽膠層析(94:6己烷/醋酸乙酯)後得到黃色的油(24毫克，38%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 8.02 (d, J=15.5Hz, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.43-7.31 (m, 4H)、7.16 (m, 4H)、4.38 (s, 2H)、3.48 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.41 (m, 2H)、1.42 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.4 (m, 2H)、1.19 (m, 4H)、0.82 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{32}FNO$) 417，實驗值418 (M+H)，R_f=0.13 (90:10己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{28}H_{32}FNO$理論值:C, 80.54；H, 7.72；N, 3.35，實驗值: C, 80.34；H, 7.79；N, 3.10，熔點98-100℃。

實例226



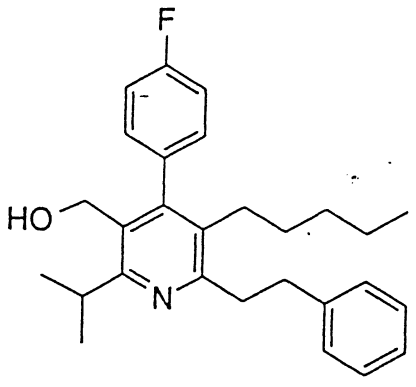
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (476)

2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-(2-甲基丙烯基)吡啶

根據敘述在實例225的步驟C及實例198的步驟D，從得自實例225步驟B的中間物製備標題化合物之黃色的油，所得的產物為標題化合物及84:16比例下相對應去除共軛的烯烴之無法分離的混合物，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4H)、6.43 (s, 1H)、4.82 (s, 1H, 次要異構物)、4.60 (s, 1H, 主要異構物)、4.36 (s, 2H)、3.58 (s, 2H, 次要異構物)、3.46 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)、2.07 (s, 3H)、1.99 (s, 3H)、1.82 (s, 3H, 次要異構物)、1.35 (d, J=7.0Hz, 6H)、1.28 (m, 2H)、1.13 (m, 4H)、0.79 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{32}FNO$) 369，實驗值 370 (M+H)，R_f=0.16 (90:10己烷/醋酸乙酯)，元素分析 $C_{24}H_{32}FNO$理論值:C, 78.01； H, 8.73； N, 3.79，實驗值: C, 77.73； H, 8.86； N, 3.97。

實例227



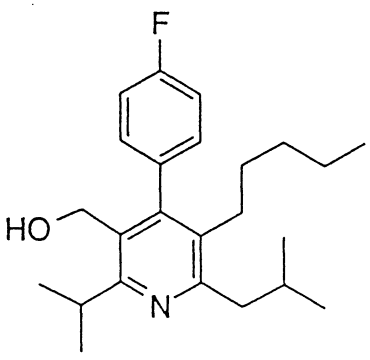
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (477)

2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-(2-苯基乙基)吡啶

根據敘述在實例1的步驟H，從得自實例225步驟D的中間物製備標題化合物之黃色的油，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.19 (m, 5H)、7.14 (s, 2H)、7.12 (s, 2H)、4.34 (s, 2H)、3.44 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.18-3.10 (m, 4H)、2.20 (m, 2H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.22 (m, 2H)、1.08 (m, 4H)、0.76 (t, J=6.8Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{34}FNO$) 419，實驗值420 (M+H)，R_f=0.21 (90:10己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{28}H_{34}FNO$理論值:C, 80.18；H, 8.17；N, 3.34，實驗值: C, 80.12；H, 8.15；N, 3.24。

實例228



2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-(2-甲基丙基)吡啶

根據敘述在實例1的步驟H，從得自實例226的中間物

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

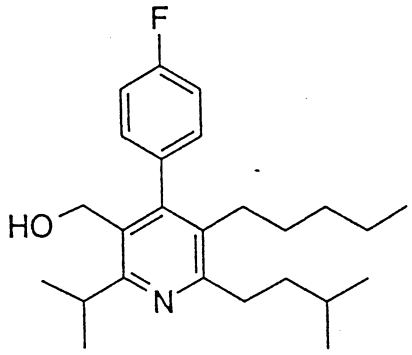
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (478)

製備標題化合物之無色結晶態固體，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.33 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.67 (d, J=7.0Hz, 2H)、2.34 (m, 2H)、2.25 (m, 2H)、1.32 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.20 (m, 2H)、1.12 (m, 4H)、0.99 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.78 (t, J=6.6Hz, 3H), FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{34}FNO$) 371，實驗值372 (M+H), R_f=0.77 (90:10己烷/醋酸乙酯)，元素分析$C_{24}H_{34}FNO$理論值:C, 77.59；H, 9.22；N, 3.77，實驗值: C, 77.49；H, 9.20；N, 3.73。

實例229



2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基-6-(3-甲基丁基)吡啶

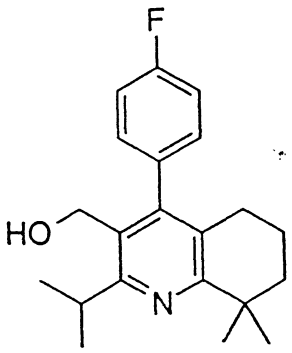
根據敘述在實例225的步驟C及D與實例1的步驟H，從得自實例225步驟B的中間物製備標題化合物之黃色的油，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 4H)、4.34 (d,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (479)

J=3.7Hz, 2H)、3.41 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.80 (m, 2H)、2.26 (m, 2H)、1.68 (m, 3H)、1.33 (d, J=6.6Hz, 6H)、1.29 (m, 2H)、1.12 (m, 4H)、0.98 (d, J=6.3Hz, 6H)、0.79 (t, J=6.6Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{36}FNO$) 385，實驗值 386 (M+H)，R_f=0.15 (90:10己烷/醋酸乙酯)，元素分析 $C_{25}H_{36}FNO$理論值:C, 77.88；H, 9.41；N, 3.63，實驗值: C, 77.62；H, 9.13；N, 3.42。

實例230



2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-8,8-二甲基喹啉

步驟A: 2-[(4-氟苯基)亞甲基]-4-甲基-3-氧丙酸

在醋酸異丁醯酯(30克，0.190莫耳)於乙醇(75毫升)的溶液中加入環己烷(120毫升)、醋酸(0.6毫升)、六氫吡啶(0.6毫升)及4-氟苯甲醛(20.35毫升，0.190莫耳)，用丁-斯達克集水器使反應在迴流下加熱5小時，將混合物倒入200

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (480)

毫升乙醚中並用鹽水(1x75毫升)清洗，有機層用$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到橙色的油，產物不再純化而直接在下一步驟中使用，R_f=0.1 (50% CH_2Cl_2/己烷)。

步驟B: 2-異丙基-3-乙酯基-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-8,8-二甲基喹啉

在雙(三甲矽烷基)胺基鋰(1.0莫耳濃度/THF，2當量，13.6毫升)在THF(15毫升)的溶液中，在-78℃下加入2,2-二甲基環己酮(1.88毫升，13.6毫莫耳)，使反應攪拌15分鐘，然後逐滴加入得自步驟A的中間物(3克，11.4毫莫耳)，使反應攪拌過夜並溫熱至室溫，在粗產物中加入醋酸(19.4毫升)、醋酸銨(2.62克，34.0毫莫耳)及醋酸銅(5.14克，28.3毫莫耳)，使反應混合物在100℃下加熱並經由蒸餾將THF 去除，將反應加熱至130℃並使其迴流24小時，加入醋酸乙酯(100毫升)並用碳酸氫鈉(2x30毫升)、水(2x20毫升)及鹽水(2x20毫升)清洗，用$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到油，快速層析(5%醋酸乙酯/己烷)後得到白色固體(1.36克，3.7毫莫耳，32%)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (m, 2H)、7.08 (m, 2H)、3.98 (d, J=7.4Hz, 2H)、3.03 (七重峰, J=7.0Hz, 1H)、2.35 (t, J=5.9Hz, 2H)、1.70 (m, 4H)、1.36 (s, 6H)、1.31 (d, J=4.1Hz, 6H)、0.965 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{28}FNO$) 369，實驗值370 (M+H)，熔點124-126℃，R_f=0.6 (50%CH_2Cl_2/己烷)。

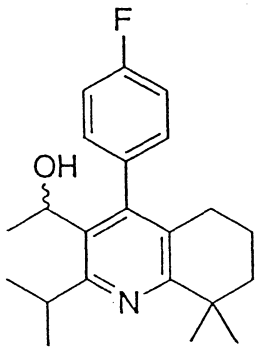
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (481)

步驟C: 2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-8,8-二甲基喹啉

在得自步驟B 的中間物(1.32克，3.6毫莫耳)在THF(35毫升)中逐滴加入氫化鋁鋰(1莫耳濃度/THF，2當量，7.2毫升)，使反應迴流1.5小時後冷卻至室溫，然後用水使反應停止並將THF 蒸發，使殘留物分佈在乙醚(150毫升)及水(100毫升)中，有機層用鹽水(1x100毫升)清洗，用$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到固體，快速層析(40% CH_2Cl_2/己烷)後得到標題化合物之白色固體(808毫克，2.5毫莫耳，70%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (d, J=7.0Hz, 4H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.24 (t, J=5.5Hz, 2H)、1.67 (m, 4H)、1.32 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO$) 327，實驗值328 (M+H)，熔點146-149℃，R_f=0.2 (50%CH_2Cl_2/己烷)。

實例231



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (482)

2-異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-8,8-二甲基喹啉

步驟A: 2-異丙基-3-羧醛-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-8,8-二甲基喹啉

在2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-8,8-二甲基喹啉(實例230) (765毫克，2.34毫莫耳)於二氯甲烷(30毫升)的溶液中加入矽藻土(1.01克)及氯鉻酸吡錠(1.01克，4.69毫莫耳)，使反應在室溫下攪拌2小時，然後加入1:1乙醚/己烷溶液(500毫升)，使溶液通過矽膠填充物並用乙醚清洗數次，濃縮後得到白色的固體(568毫克，1.75毫莫耳，75%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.78 (s, 1H)、7.15 (m, 4H)、3.86 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.31 (t, J=5.9Hz, 2H)、1.70 (m, 4H)、1.37 (s, 6H)、1.30 (m, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{24}FNO$) 325，實驗值326 (M+H)，熔點94-96℃，R_f=0.7 (50%CH_2Cl_2/己烷)。

步驟B: 2-異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫-8,8-二甲基喹啉

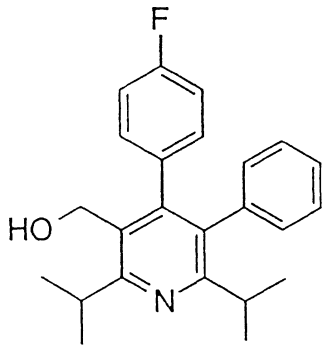
在得自步驟A的中間物(508毫克，1.56毫莫耳)在THF(20毫升)的溶液中，在-78℃下逐滴加入甲基溴化鎂(0.57毫升，3.0莫耳濃度/乙醚，1.1當量)，經2小時後，用氯化銨飽和水溶液(30毫升)使反應停止，並用二氯甲烷(100毫升)稀釋，將固體過濾並用水(1x50毫升)、鹽水(1x50毫升)清洗母液，用$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (483)

白色固體，快速層析(50%二氯甲烷/己烷)後得到白色固體(205毫克，0.6毫莫耳，39%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.13 (m, 3H)、7.01 (m, 1H)、4.73、4.71 (dq, J=3.7、6.6Hz, 1H)、3.74 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.13 (q, J=4.4Hz, 2H)、1.64 (m, 3H)、1.31 (m, 17H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{27}FNO$) 341，實驗值342 (M+H)，熔點56.5-58.5℃，R_f=0.2 (50%CH_2Cl_2/己烷)。

實例232



2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-(1-丁烯基)吡啶

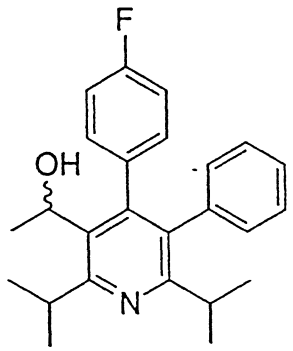
根據敘述在實例230的步驟，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及3-甲基-1-苯基-2-丁酮製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 3H)、6.91 (m, 6H)、4.45 (d, J=5.1Hz, 2H)、3.52 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.86 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.55 (s, 1H)、1.36 (m, 1H)、1.17 (d, J=6.6Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{24}H_{26}FNO$) 363，實驗值

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (484)

364 (M+H)，熔點115-117℃，R_f=0.3 (60%CH_2Cl_2/己烷)。

實例233



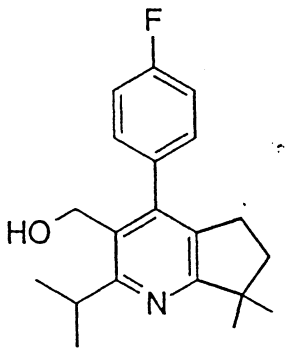
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-苯基吡啶

根據敘述在實例231的步驟製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 3H)、6.88 (m, 6H)、4.80 (dq, J=7.0、3.7Hz, 1H)、3.84 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.79 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.66 (d, J=3.7Hz, 1H)、1.48 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.39 (m, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{28}FNO$) 377，實驗值378 (M+H)，熔點155-157℃，R_f=0.4 (60% CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (485)

實例234



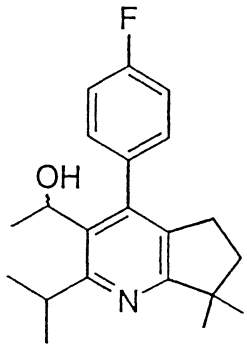
2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-7,7-二甲基-5H-環戊[b]吡啶

根據敘述在實例230的步驟，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及2,2-二甲基環戊酮製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.29 (m, 2H)、7.14 (m, 2H)、4.49 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.46 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.56 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.90 (t, J=7.0Hz, 2H)、1.34 (m, 13H)，FAB-MS: 計算值($C_{20}H_{24}FNO$) 313，實驗值314 (M+H)，熔點141-143℃，R_f=0.1 (60%CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (486)

實例235



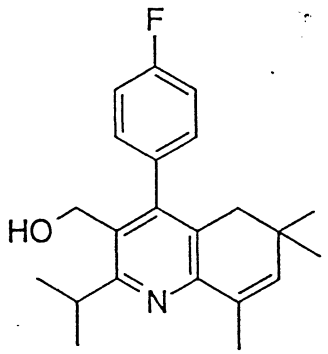
2-異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-7,7-二甲基-5H-環戊[b]吡啶

根據敘述在實例231的步驟製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.15 (m, 4H)、4.95 (dq, J=6.6、3.7Hz, 1H)、3.77 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.44 (m, 2H)、1.88 (t, J=7.4Hz, 2H)、1.62 (d, J=3.7Hz, 1H)、1.48 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.32 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{26}FNO$) 327，實驗值328 (M+H)，熔點90-92℃，R_f=0.1 (60%CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (487)

實例236



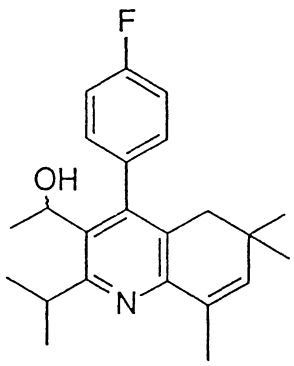
2-異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5,6-二氫-6,6,8-三甲基喹啉

根據敘述在實例230的步驟，從異丁醯基醋酸乙酯、4-氟苯甲醛及2,4,4-三甲基-2-環己烯-1-酮製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.16 (m, 4H)、5.81 (s, 1H)、4.41 (d, J=5.2Hz, 2H)、3.45 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.29 (s, 2H)、2.16 (s, 3H)、1.58 (s, 1H)、1.35 (d, J=6.6Hz, 6H)、0.95 (s, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{26}FNO$) 339，實驗值340 (M+H)，熔點112-114℃，R_f=0.2 (60%CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (488)

實例237



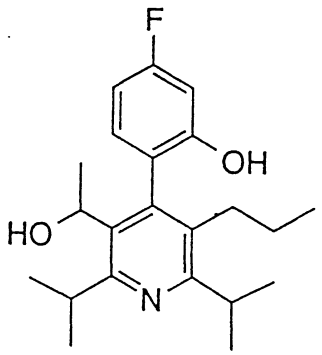
2-異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5,6-二氫-6,6,8-三甲基喹啉

根據敘述在實例231的步驟製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.14 (m, 3H)、7.00 (m, 1H)、5.78 (s, 1H)、4.77 (dq, J=6.6、3.7Hz, 1H)、3.76 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.18 (s, 2H)、2.14 (s, 3H)、1.61 (d, J=3.7Hz, 1H)、1.43 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.33 (m, 6H)、0.91 (s, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{28}FNO$) 353，實驗值354 (M+H)，熔點117-119℃，R_f=0.3 (60%CH_2Cl_2/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (489)

實例238



2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟-2-羥苯基)-5-丙基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(2-苄氧基-4-氟)苯基]-5-(丙烯-1-基)吡啶

根據敘述在實例160的步驟A-D，從得自實例166步驟B的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.20-1.34 (m, 12H)、1.56-1.59 (m, 3H)、1.68-1.74 (m, 1H)、3.13-3.50 (m, 2H)、4.23-4.42 (m, 2H)、4.87-5.05 (m, 2H)、5.25-5.56 (m, 1H)、5.23-6.03 (m, 1H)、6.69-6.77 (m, 2H)、6.95-7.08 (m, 3H)、7.22-7.27 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{32}NO_2F$) 433，實驗值434 (M+1)，R_f=0.30 (10%醋酸乙酯-己烷)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟-2-羥苯基)-5-丙基吡啶

根據敘述在實例164的步驟A-C，從得自步驟A的中間物製備，得到兩種可分離的非對掌異構物之標題化合物，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (490)

經由輻射譜帶層析法解離非對掌異構物，用100%至20%乙醚-己烷梯度溶離。

非對掌異構物1: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.75 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.27-1.40 (m, 17H)、1.66 (br s, 1H)、2.02-2.12 (m, 1H)、2.20-2.31 (m, 1H)、3.21 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.60 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.94 (m, 1H)、5.03 (br s, 1H)、6.70-6.76 (m, 2H)、6.94-7.00 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}NO_2F$) 359，實驗值360 (M+1)，R_f=0.29 (20%醋酸乙酯-己烷)，熔點152-153℃。

非對掌異構物1可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 2000 HPLC系統，用1%(1%醋酸，99%乙醇)及99%己烷的動相以150毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在氯仿(50毫克/毫升)且每隔40分鐘注射5毫升的溶液，在280毫微米監測溶離液，分別在(17-23分鐘，100% ee)及(23-32分鐘，98% ee)收集兩種溶離份(相對應的兩種對掌異構物)。

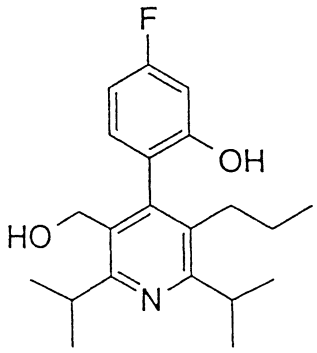
非對掌異構物2: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 0.75 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.26-1.31 (m, 14H)、1.38 (d, J=6.9Hz, 3H)、1.84-1.87 (m, 1H)、2.05-2.14 (m, 1H)、2.24-2.34 (m, 1H)、3.20 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.72 (七重峰, J=6.60Hz, 1H)、4.58-4.65 (m, 1H)、5.06 (br s, 1H)、6.67-6.74 (m, 2H)、6.85-6.90 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{30}NO_2F$) 359，實驗值360 (M+1)，R_f=0.19 (20%乙醚-己烷)，熔點157-159

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (491)

℃。

實例239



2,6-二異丙基-3-(1-羥甲基)-4-(4-氟-2-羥苯基)-5-丙基吡啶

根據敘述在實例161的步驟A，從2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(2-苄氧基-4-氟)苯基]-5-(丙烯-1-基)吡啶(實例238的步驟A)製備標題化合物(熔點138-141℃)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.76 (t, J=7.2Hz, 3H)、1.24-1.35 (m, 14H)、1.82 (br s, 1H)、2.12-2.22 (m, 1H)、2.27-2.37 (m, 1H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.39 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.29 (d, J=11.4Hz, 1H)、4.52 (d, J=10.8Hz, 1H)、5.72 (br s, 1H)、7.70-6.77 (m, 2H)、6.94-7.00 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}NO_2F$) 345，實驗值346 (M+1)，R_f=0.30 (10%醋酸乙酯-己烷)。

外消旋物可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

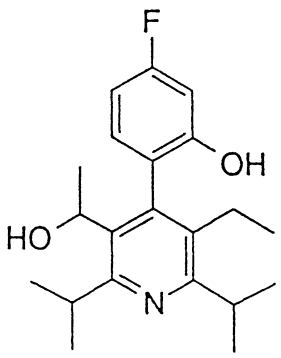
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (492)

Waters Prep LC 2000 HPLC系統，用1%(1%醋酸，99%乙醇)及99%己烷的動相以100毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在動相(5毫克/毫升)且每隔30分鐘注射3毫升的溶液，在280毫微米監測溶離液，分別在(24-36分鐘，100% ee)及(26-30分鐘，95.5% ee)收集兩種溶離份(相對應的兩種對掌異構物)。

實例240



2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟-2-羥苯基)-5-乙基吡啶

步驟A: 2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-[(2-苄氧基-4-氟)苯基]-5-(乙烯基)吡啶

根據敘述在實例160的步驟A-D，從得自實例166步驟B的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.25-1.33 (m, 12H)、1.66-1.70 (m, 1H)、3.34-3.50 (m, 2H)、4.28-4.41 (m, 2H)、4.89-5.18 (m, 4H)、6.29-6.39 (m, 1H)、6.67-6.78 (m, 2H)、7.23-7.25 (m, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{30}NO_2F$)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (493)

419，實驗值420 (M+1)，R_f=0.29 (10%醋酸乙酯-己烷)。

步驟B: 2,6-二異丙基-3-羧醛-4-[(2-苄氧基-4-氟)苯基]-5-(乙烯基)吡啶

根據敘述在實例164的步驟A，從得自步驟A的中間物製備，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.25-1.33 (m, 12H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.89 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.93-5.04 (m, 3H)、5.23 (dd, J=1.5、11.4Hz, 1H)、6.40 (dd, J=11.4、17.7Hz, 1H)、6.70-7.04 (m, 2H)、6.99-7.04 (m, 1H)、7.10-7.14 (m, 2H)、7.24-7.29 (m, 3H)、9.82 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{27}H_{28}NO_2F$) 417，實驗值418 (M+1)，R_f=0.68 (10%醋酸乙酯-己烷)。

步驟C: 2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟-2-羥苯基)-5-乙基吡啶

在配備溫度計且經烘箱乾燥的250毫升三頸圓底燒瓶中，在氬氣壓下加入碘化銅(I) (3.21克，16.9毫莫耳)及甲苯(40毫升)，使稠漿冷卻至內部溫度為0℃，在使反應溫度<5℃的速率下加入甲基鋰(1.4莫耳濃度於乙醚中，25毫升，0.03314莫耳)，然後使反應在0℃下攪拌50分鐘，結束後在使反應溫度<5℃的速率下經由注射針加入得自步驟B的中間物(1.33克，3.19毫莫耳)在10毫升甲苯中的溶液，再用4毫升的甲苯清洗注射針並在使反應溫度<5℃的速率下將清洗液添加至反應混合物中，使反應在0℃下攪

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (494)

拌35分鐘，然後經由添加氯化銨飽和溶液(20毫升)使反應停止並在25℃下攪拌36小時，將反應混合物倒入分離漏斗並用醋酸乙酯(3x50毫升)萃取，合併的有機層濃縮後得到粗的中間物(1.4克，黃色的油，9:1比例下的非對掌異構物)，在氫氣壓下將粗的中間物溶解在乙醇(30毫升)及四氫呋喃(10毫升)的混合物中，加入10% Pd/C (140毫克)，並在氫氣壓下攪拌14小時，用氬氣沖提系統後，經由矽藻土填充物過濾將觸媒去除，將溶劑移除並用快速層析(12-15%醋酸乙酯-己烷)純化殘留物，得到1.0克標題化合物之兩種可分離的非對掌異構物。

非對掌異構物1: ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.28-1.40 (m, 15H)、1.70 (d, J=3.9Hz, 1H)、2.12-2.24 (m, 1H)、2.29-2.41 (m, 1H)、3.24 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.61 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.89-5.00 (m, 1H)、5.10 (br s, 1H)、6.70-6.76 (m, 2H)、6.96-7.01 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}NO_2F$) 345，實驗值346 (M+1)，R_f=0.43 (30%乙醚-己烷)，熔點190-191℃。

非對掌異構物1可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 2000 HPLC系統，用1%(1%醋酸，99%乙醇)及99%己烷的動相以100毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品(1克)溶解在CH_2Cl_2(40毫升)、乙醇(1毫升)及10毫升動相的混合物中，注射混合物並在280毫微米監測溶離液，分別在(27-29分鐘，98.8% ee)及(35-37分鐘，99.4%

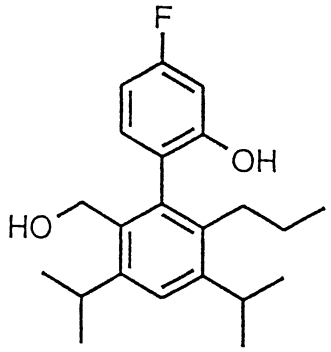
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (495)

ee)收集兩種溶離份(相對應的兩種對掌異構物)，溶離份1(27-29分鐘):$[\alpha]^{25}_{D}$ +4.7°(c=0.54，CH_2Cl_2)。

非對掌異構物2: ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.89 (t, J=7.5Hz, 3H)、1.26-1.38 (m, 15H)、1.92 (d, J=3Hz, 1H)、2.12-2.25 (m, 1H)、2.31-2.43 (m, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.72 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、4.56-4.63 (m, 1H)、5.14 (br s, 1H)、6.68-6.74 (m, 2H)、6.85-6.91 (m, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{28}NO_2F$) 345，實驗值346 (M+1)，R_f=0.27 (30%乙醚-己烷)，熔點201-202℃。

實例241



3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

步驟A: 4,6-二乙基-2-羥基-1,3-苯二羧酸二甲酯

將1,3-丙酮二羧酸二甲酯(200克，1.15莫耳)、3,5-庚二酮(140克，1.09莫耳)及甲醇鈉(70克，1.25莫耳)在甲醇(1.5升)的混合物迴流過夜，經由旋轉蒸發將甲醇去除，使

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (496)

所得的橙色稠漿分佈在乙醚(1升)及10%氫氯酸水溶液(1升)中，分離後的水層用乙醚(0.5升x2)萃取，合併的有機層用氯化鈉飽和水溶液(0.1聲)清洗，用硫酸鈉乾燥，經由矽膠填充物(40毫米x100毫米)過濾並在真空下濃縮，粗油在0.25毫米汞柱下經由真空蒸餾純化，得到透明黃色油的純產物(沸點:124-125℃，202克，70%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.20 (t, J=7.4Hz, 6H)、2.71-2.80 (m, 4H)、3.95 (s, 6H)、6.64 (s, 1H)、11.67 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 15.42、28.31、52.27、115.22、121.91、148.63、159.71、169.86，EI-MS: 計算值($C_{14}H_{18}O_5$) 266，實驗值266 (M^+)，元素分析$C_{14}H_{18}O_5$理論值:C, 63.15；H, 6.81，實驗值: C, 63.23；H, 6.92，R_f=0.38 (9:1己烷:醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A=0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:50%-100%B 歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間14.4分鐘 (100.0面積%)。

步驟B: 4,6-二乙基-2-甲氧基-1,3-苯二羧酸二甲酯

將得自步驟A的中間物(241.6克，0.91莫耳)、碳酸鉀(204克，1.48莫耳)及硫酸二甲酯(129毫升，1.37莫耳)在丙酮(1升)中的混合物激烈攪拌過夜，迴流6小時後，使反應冷卻至室溫，另外再加入硫酸二甲酯(43毫升，0.46莫耳)並持續迴流過夜，使混合物通過矽藻土填充物，用乙醚(1升)清洗矽藻土填充物，合併的過濾液在真空下濃縮，所

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (497)

得的粗油經由真空蒸餾純化後得到透明黃色油的純產物(沸點:180-190℃，178.1克，58%(兩個步驟)): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.16-1.25 (m, 6H)、2.55-2.66 (m, 4H)、3.81 (s, 3H)、3.91 (s, 6H)、6.89 (s, 1H)，R_f=0.34 (9:1 己烷:醋酸乙酯)。

步驟C: 4,6-二異丙基-2-甲氧基-1,3-苯二羧酸二甲酯

將二異丙基胺(26.7毫升，0.20莫耳)在無水四氫呋喃(0.2升)的溶液，在-78℃及氬氣壓下緩慢加入正丁基鋰(2.47莫耳濃度於己烷中，85.0毫升，0.20莫耳)，攪拌反應15分鐘後，將得自步驟B的中間物(58.0克，0.16莫耳)在無水四氫呋喃(0.2升)的溶液添加至LDA 歷時45分鐘，持續攪拌80分鐘並使內部溫度保持在-76℃，經由注射針將純的甲基碘(13.2毫升，0.21莫耳)添加至反應混合物中；開始時先輸送三分之二的添加物，使反應攪拌30分鐘，然後再加入最後三分之一的添加物，使反應再攪拌30分鐘，用上述方法製備另一份的LDA (0.2莫耳)於無水四氫呋喃(0.2升)中，並經由輸送管傳送至反應混合物歷時45分鐘，在-76℃下持續攪拌80分鐘，然後根據上述的添加次序，經由注射針將第二份純的甲基碘(13.2毫升，0.21莫耳)添加至反應混合物中，移去冷卻浴並用氯化銨飽和水溶液(0.4升)使反應停止，用乙醚(3x0.4升)萃取混合物，合併的有機層用硫酸鎂乾燥，經由矽膠填充物過濾並在真空下濃縮，得到灰色固體的純產物(60.2克，98%): ^{1}H NMR

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (498)

(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (d, J=6.6Hz, 12H)、2.84-2.96 (m, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.92 (s, 6H)、7.04 (s, 1H), ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 23.72、31.36、52.30、63.56、117.95、125.66、148.68、153.76、168.36, FAB-MS: 計算值($C_{17}H_{24}O_5$) 308, 實驗值309 ($(M+H)^+$), 元素分析 $C_{17}H_{24}O_5$理論值:C, 66.21; H, 7.84, 實驗值: C, 66.22; H, 7.94, R_f=0.3 (9:1己烷:醋酸乙酯), HPLC: (C-18, A= 0.05%三氟醋酸水溶液, B=CH_3CN; 線性梯度:50%-100%B 歷時30分鐘; 254毫微米, 1毫升/分鐘):滯留時間16.2分鐘 (97.6面積%), 熔點70.5-71.5℃。

步驟D: 4,6-二異丙基-2-甲氧基-1,3-苯二羧酸二異丙酯

將異丙醇(50毫升)小心地添加至含氫化鈉(95%, 0.33克, 13.8毫莫耳)的燒瓶中, 加入得自步驟C的中間物(8.5克, 27.6毫莫耳)在異丙醇(100毫升)的溶液, 將所得的混合物迴流過夜, 再加入氫化鈉(95%, 0.33克, 13.8毫莫耳)及異丙醇(50毫升)促使反應完全, 持續迴流5小時, 然後使反應混合物冷卻至環境溫度, 用10%氫氯酸水溶液(60毫升)使反應停止, 在真空下將異丙醇去除, 殘留的水層用乙醚(2x150毫升)萃取, 合併的乙醚萃取液用硫酸鎂乾燥, 在真空下濃縮, 在矽膠(300克)上用二氯甲烷:己烷(1:1)作為溶離液層析後得到無色結晶態固體的純產物(8.5克, 85%): ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (d, J=7.0Hz, 12H)、1.37(d, J=6.3Hz, 12H)、2.90-2.98 (m, 2H)、3.85 (s,

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (499)

3H)、5.30 (七重峰，J=6.3Hz, 2H)、7.02 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 21.77、23.74、31.12、63.59、68.92、117.78、126.44、148.08、153.20、167.40，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{32}O_5$) 364，實驗值365 ($(M+H)^+$)，元素分析 $C_{21}H_{32}O_5$理論值:C, 69.20；H, 8.85，實驗值: C, 69.23；H, 8.86，R_f=0.42 (9:1己烷:醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A= 0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:50%-100% B 歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間24.4分鐘 (96.6面積%)，熔點68.0-69.0℃。

步驟E: 3,5-二異丙基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2,6-二羧酸二異丙酯

將含新鮮研磨的鎂條(2.88克，120毫莫耳)及一顆碘晶體的乾燥燒瓶加熱，直到形成紫色的碘氣壓，將燒瓶冷卻至環境溫度並在足以保持迴流的速率下逐份加入2-溴-5-氟苯基苄基醚(33.8克，120毫莫耳，實例166，步驟A)在無水四氫呋喃(60毫升)的溶液歷時40分鐘，持續迴流45分鐘，然後使反應冷卻至室溫，將由注射針將此格林亞試劑轉移至含得自步驟D的中間物(11.0克，30.2毫莫耳)在無水苯(66毫升)中的溶液之燒瓶，使反應混合物保持迴流1小時，用10%氫氯酸水溶液(300毫升)使反應停止，用乙醚(3x300毫升)萃取，合併的萃取液用硫酸鎂乾燥，在真空下濃縮後的到棕色的油，在矽膠上進行快速管柱層析(80毫米x19.5")，用二氯甲烷:己烷(1:3、1:2、1:1，各4升)逐

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (500)

步梯度溶離，將含產物的溶離份合併並濃縮後得到產物與未經鑑定的副產物在約1:1比例下的無法分離混合物之淡黃色膠質(5.3克，33%質量平衡)，此物質沒有經充分鑑定且不再純化而直接使用。

步驟F: 3,5-二異丙基-6-羥甲基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2-羧酸異丙酯

將得自步驟E的中間物(5.83克，10.9毫莫耳)及Red-A1(3.3毫升，10.9毫莫耳)在無水四氫呋喃(100毫升)的溶液保持迴流2.5小時，再加入Red-A1(每次3.3毫升)並保持迴流直到較低的Rf點消失(21小時，共8當量的Red-A1；也就是說先前步驟中的副產物比所要的二酯反應更快速)，使反應混合物冷卻至0℃，小心用水(14毫升)使反應停止，並激烈攪拌2小時，用濾紙經由真空過濾將沈澱的固體去除，用醋酸乙酯(3x100毫升)清洗收集到的固體並再度過濾，合併的過濾液用水及氯化鈉飽和水溶液之1:1混合物(100毫升)、水(75毫升)及氯化鈉飽和水溶液(50毫升)清洗，將有機層分離，用硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，在矽膠上進行快速管柱層析(80毫米x6")，用己烷:醋酸乙酯(19:1)作為溶離液，得到純的3,5-二異丙基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2,6-二羧酸二異丙酯(2.63克，4.92毫莫耳)，將此再度進行反應情形，用Red-A1(2.95毫升，9.84毫莫耳)在無水四氫呋喃(45毫升)中，再度加入Red-A1(每次2.95毫升)並保持迴流直到反應完全(30小時，共12當量Red-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（50/）

A1)，根據紹述方法處理，使粗產物在矽膠上進行快速管柱層析(40毫米x7")，用己烷:醋酸乙酯(19:1)作為溶離液，得到透明無色油的所要產物(1.25克，55%): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.91 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.09 (d, J=6.3 Hz, 3H)、1.20-1.33 (m, 9H)、1.35 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.91-2.00 (br s, 1H)、2.94-3.07 (m, 1H)、3.37-3.50 (m, 1H)、4.24-4.46 (m, 2H)、4.84-5.06 (m, 3H)、6.73-6.87 (m, 2H)、7.01-7.08 (m, 2H)、7.14-7.29 (m, 4H)、7.39 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{30}H_{35}O_4F$) 478，實驗值479 ($(M+H)^+$)，R_f= 0.23 (9:1己烷:醋酸乙酯)。

步驟G: 3,5-二異丙基-6-甲醯基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2-羧酸異丙酯

將得自步驟F的中間物(0.73克，1.52毫莫耳)、矽藻土(1.46克)及氯鉻酸吡錠(0.61克，2.84毫莫耳)在無水二氯甲烷(30毫升)的冷卻(0℃)溶液攪拌5小時並使其溫熱至室溫，用醋酸乙酯(30毫升)及己烷(60毫升)稀釋混合物，並經由矽膠填充物(30毫米x3")過濾，用醋酸乙酯:己烷(1:1的混合物，2x120毫升)繼續溶離，合併的過濾液在真空下濃縮後得到透明無色油的所要產物(0.72克，99%): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.90 (d, J=6.3Hz, 3H)、1.07 (d, J=6.3 Hz, 3H)、1.23-1.36 (m, 12H)、2.99-3.10 (m, 1H)、3.92-4.02 (m, 1H)、4.85-5.06 (m, 3H)、6.65-6.76 (m, 2H)、7.15-7.30 (m, 6H)、7.46 (s, 1H)、9.84 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (502)

($C_{30}H_{33}O_4F$) 476，實驗值477 ($(M+H)^+$)，R_f=0.47 (9:1己烷:醋酸乙酯)。

步驟H: 3,5-二異丙基-6-(丙烯-1-基)-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2-羧酸異丙酯

將(乙基)三苯基溴化鏻(0.88克，2.37毫莫耳)在無水四氫呋喃(6毫升)中的冷卻(-70℃)懸浮液逐滴加入正丁基鋰(2.47莫耳濃度於己烷中，1.04毫升，2.56毫莫耳)，立即使混合物溫熱至0℃，在0℃下攪拌90分鐘後再度冷卻至-70℃，將得自步驟G的中間物(0.94克，1.97毫莫耳)在無水四氫呋喃(6毫升)的溶液添加至磷炔化物溶液歷時數分鐘，使反應混合物再度溫熱至0℃並攪拌1小時，用水(3毫升)使反應停止並用醋酸乙酯(25毫升)稀釋，用氯化鈉飽和水榮4(2x15毫升)清洗有機層，合併的水層再度用醋酸乙酯(10毫升)萃取，合併的有機層經由硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，所得的粗固體在矽膠上進行快速管柱層析(30毫米x6")，用己烷:醋酸乙酯(19:1)作為溶離液，合併澄清的溶離份並在真空下濃縮後得到淡黃色油的所要產物(0.81克，84%): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.84-0.92 (m, 3H)、1.02-1.59 (m, 18H)、2.96-3.31 (m, 2H)、4.82-4.97 (m, 1H)、4.98 (s, 2H)、5.19-5.52 (m, 1H)、6.07-6.19 (m, 1H)、6.57-6.69 (m, 2H)、7.05-7.31 (m, 7H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{32}H_{37}O_3F$) 488，實驗值489 ($(M+H)^+$)，R_f=0.58 (9:1己烷:醋酸乙酯)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (503)

步驟I: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-(丙烯-1-基)-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯

將含氫化鋁鋰(95%，0.14克，3.3毫莫耳)在無水四氫呋喃(5毫升)的懸浮液之反應燒瓶加熱至迴流，用注射針將得自步驟H的中間物(0.80克，1.64毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)的溶液逐滴添加至迴流的懸浮液中，使反應混合物保持迴流23小時，冷卻至環境溫度並逐滴加入硫酸鈉飽和水溶液使反應停止直到停止產生氣體，然後用醋酸乙酯(15毫升)稀釋混合物，攪拌數分鐘後經由矽藻土填充物過濾，用醋酸乙酯充分清洗矽藻土填充物，合併的過濾液在真空下濃縮，在矽膠上進行快速管柱層析(30毫米x3")，得到澄清油的產物(0.53克，75%): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.05-1.46 (m, 15H)、1.68-1.78 (br s, 1H)、3.07-3.49 (m, 2H)、4.27-4.47 (m, 2H)、4.85-5.05 (m, 2H)、5.25-5.52 (m, 1H)、5.92-6.08 (m, 1H)、6.68-6.76 (m, 2H)、6.98-7.13 (m, 3H)、7.18-7.29 (m, 3H)、7.35 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{33}O_2F$) 432，實驗值432 $(M)^+$，R_f= 0.29 (9:1己烷:醋酸乙酯)。

步驟J: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

將得自步驟I的中間物(0.53克，1.23毫莫耳)及10% Pd/C (53毫克)在甲醇(12毫升)的混合物在一大氣壓的氫氣下攪拌18小時，然後使反應混合物經由矽藻土填充物過

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (50K)

濾，用甲醇(100毫升)充分清洗矽藻土填充物，合併的過濾液在真空下濃縮，在矽膠上進行快速管柱層析(20毫米x4")，使用己烷:醋酸乙酯(9:1)作為溶離液，在此方法下，得到澄清油的純產物，並緩慢固化而得到標題化合物之白色固體(0.37克，87%): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.76 (t, J=7.4Hz, 3H)、1.16-1.36 (m, 15H)、2.11-2.42 (m, 2H)、3.12-3.25 (m, 1H)、3.30-3.43 (m, 1H)、4.29-4.47 (m, 2H)、6.69-6.80 (m, 2H)、7.00-7.07 (m, 1H)、7.36 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 14.65、24.29、24.34、24.50、24.58、29.21、32.18、59.61、103.6(d, J=24.4Hz)、107.6 (d, J=22.0Hz)、123.50、123.67 (d, J=2.4Hz)、131.21 (d, J=9.8Hz)、134.07、134.66、137.42、146.30、148.12、154.26 (d, J=12.2Hz)、163.01 (d, J=244.2Hz)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{29}O_2F$) 344，實驗值344 $(M)^+$，元素分析 $C_{22}H_{29}O_2F$理論值:C, 76.71；H, 8.49，實驗值: C, 76.66；H, 8.34，R_f=0.41 (4:1己烷:醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A= 0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:50%-100% B 歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間17.1分鐘 (97.5面積%)，熔點127.5-129.0℃。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

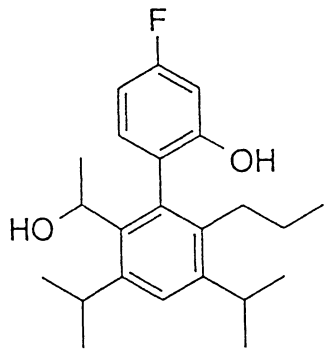
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (505)

實例242



3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

步驟A: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-氟-2'-苄氧基-1,1'-聯苯

將實例241製備的外消旋性化合物(293毫克，851微莫耳)、苄基溴(110微升，925微莫耳)及碳酸鉀(303毫克，2.19毫莫耳)在丙酮(29毫升)的混合物在迴流下加熱3小時，用氯化銨飽和水溶液(50毫升)稀釋混合物並用Et_2O (3x50毫升)萃取，矽膠層析(90:10己烷/醋酸乙酯)後得到無色的油(0.369克，100%)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.34 (s, 1H)、7.23 (m, 3H)、7.12 (m, 1H)、7.03 (m, 2H)、6.84-6.75 (m, 2H)、5.04 (d, J=12.1Hz, 1H)、4.94 (d, J=12.1Hz, 1H)、4.38 (dd, J=11.4、8.5Hz, 1H)、4.25 (dd, J=11.4、3.3Hz, 1H)、3.39 (七重峰, J=6.9Hz, 1H)、3.18 (七重峰, J=6.9Hz, 1H)、2.30-2.40 (m, 1H)、2.09-2.20 (m, 1H)、1.65 (dd, J=8.5、3.3Hz, 1H)、1.26-1.34 (m, 14H)、0.72 (t,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (506)

J=7.4Hz, 3H)。

步驟B: 3,5-二異丙基-2-甲醯基-6-丙基-4'-氟-2'-苄氧基-1,1'-聯苯

根據實例218的步驟A，從得自步驟A的中間物製備，矽膠層析(95:5己烷/醋酸乙酯)後得到無色結晶態的固體(0.323克，88%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.74 (s, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.22-7.28 (m, 3H)、7.06-7.13 (m, 3H)、6.72-6.80 (m, 2H)、5.00 (s, 2H)、3.91 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.23 (七重峰, J=6.7Hz, 1H)、2.37-2.46 (m, 1H)、2.17-2.27 (m, 1H)、1.20-1.36 (m, 14H)、0.73 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{33}FO_2$) 432，實驗值433 (M+H)。

步驟C: 3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-2'-苄氧基-1,1'-聯苯

將甲基鋰(2.7毫升在乙醚中的1.4莫耳濃度溶液，3.78毫莫耳)逐滴添加至CuI (715毫克，3.75毫莫耳，用THF 萃取純化)在甲苯(10.8毫升)中的冷卻(冰浴)懸浮液歷時5分鐘，使混合物內部溫度保持≤3℃，添加後先產生黃橙色的懸浮液，然後變成無色的溶液，經25分鐘後，混合物再度形成黃橙色的懸浮液，逐滴加入得自步驟B的中間物(306毫克，707微莫耳)在甲苯(1毫升)的溶液歷時4分鐘，使混合物內部溫度保持≤2℃，經30分鐘後，加入1/3飽和的水性NH_4OH 溶液(40毫升)，再過60分鐘後，用NH_4Cl 飽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (507)

和水溶液(40毫升)稀釋混合物並用乙醚(3x40毫升)萃取，矽膠層析(83:17己烷/醋酸乙酯)後得到無色的固體(0.290克，91%)，此產物經HPLC 分析為93:7比例下的非對掌異構物之混合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$，只看到相對應於主要非對掌異構物之波峰): δ 7.35 (s, 1H)、7.22-7.24 (m, 3H)、7.11 (dd, J=8.1、7.0Hz, 1H)、7.04 (m, 2H)、6.70-6.78 (m, 2H)、4.99 (d, J=2.6Hz, 2H)、4.83 (qd, Jq=6.8Hz、Jd=2.8Hz, 1H)、3.84 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.9Hz, 1H)、2.29 (m, 1H)、2.07 (m, 1H)、1.74 (d, J=2.9Hz, 1H)、1.25-1.35 (m, 17H)、0.70 (t, J=7.4Hz, 3H)，EI-MS: 計算值($C_{30}H_{37}FO_2$) 448，實驗值448 (M^+)。

步驟D: 3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

根據實例1的步驟H，從得自步驟C的中間物製備標題化合物，矽膠層析(83:17己烷/醋酸乙酯)後得到兩種無色的固體(0.229克，99%)。

非對掌異構物1得到為無色結晶態的固體(0.214克，92%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H)、7.03 (m, 1H)、6.72 (m, 2H)、4.80-4.89 (m, 2H)、3.79 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.31 (m, 1H)、2.08 (m, 1H)、1.64 (d, J=3.3Hz, 1H)、1.41 (d, J=7.0Hz, 3H)、1.26-1.31 (m, 14H)、0.74 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}FO_2$) 358，實驗值341 (M-OH)，熔點149-150

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（508）

℃，R_f=0.25 (83:17己烷/醋酸乙酯)。

非對掌異構物1(212毫克)可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 4000 HPLC系統，用1%丁醇及99%庚烷的動相以100毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在二氯甲烷(70毫克/毫升)且每隔40分鐘注射1毫升的溶液，在280毫微米監測溶離液，分別在(19-23分鐘，100% ee)及(30-37分鐘，≥98% ee)收集兩種溶離份(相對應的兩種對掌異構物)。

對掌異構物1得到為無色的固體(78毫克)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H)、7.02 (m, 1H)、6.71 (m, 2H)、4.77-4.89 (m, 2H)、3.77 (m, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.31 (m, 1H)、2.08 (m, 1H)、1.63 (d, J=2.9Hz, 1H)、1.41 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.26-1.31 (m, 14H)、0.74 (t, J=7.2Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}FO_2$) 358，實驗值341 (M-OH)。

對掌異構物2得到為無色的固體(74毫克): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.38 (s, 1H)、7.03 (m, 1H)、6.72 (m, 2H)、4.80-4.90 (m, 2H)、3.79 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.7Hz, 1H)、2.30 (m, 1H)、2.07 (m, 1H)、1.63 (d, J=3.3Hz, 1H)、1.41 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.26-1.31 (m, 14H)、0.74 (t, J=7.2Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}FO_2$) 358，實驗值341 (M-OH)。

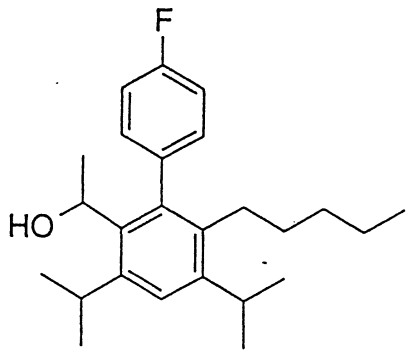
非對掌異構物2得到為無色結晶態的固體(15.3毫克，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (509)

7%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H)、6.92 (m, 1H)、6.70 (m, 2H)、5.1 (br s, 1H)、4.64 (q, J=6.7Hz, 1H)、3.85 (七重峰, J=6.7Hz, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.8Hz, 1H)、2.32 (m, 1H)、2.09 (m, 1H)、1.8 (br s, 1H)、1.37 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.24-1.30 (m, 14H)、0.74 (t, J=7.2Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}FO_2$) 358，實驗值341 (M-OH)，熔點179-180℃。

實例243



(+)-3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

步驟A: 3,5-二異丙基-2-(1-氧乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

將3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例192，13.7克，37.1毫莫耳)、矽藻土(26克)及氯鉻酸吡錠(14.9克，69.3毫莫耳)在二氯甲烷(750毫升)的混合物攪拌45分鐘，用醋酸乙酯(750毫升)及己烷(1.5升)稀釋混合物，並經由矽藻土填充物(100毫米x0.5")及矽膠填充物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (510)

(100毫米x2")過濾，用醋酸乙酯:己烷(1:1的混合物，3升x2)繼續溶離，合併的過濾液在真空下濃縮後得到白色固體的所要產物(13.5克，99%): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.75-0.80 (m, 3H)、1.06-1.31 (m, 18H)、1.95 (s, 3H)、2.33-2.39 (m, 2H)、2.78 (七重峰，J=7.0Hz, 1H)、3.18 (七重峰，J=7.0Hz, 1H)、7.03-7.09 (m, 2H)、7.17-7.22 (m, 2H)、7.26 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.75、22.02、24.32、24.37、28.99、29.10、29.28、30.60、31.04、32.06、33.03、114.85 (d, J=20.8Hz, 2C)、122.06、132.03 (d, J=7.3Hz, 2C)、135.52 (d, J=2.4Hz, 1C)、135.58、135.76、140.13、140.85、147.66、161.99 (d, J=246.6Hz, 1C)、208.23，EI-MS: 計算值($C_{25}H_{33}OF$) 368，實驗值368 $(M)^+$，元素分析$C_{25}H_{33}OF$理論值:C, 80.86；H, 8.96，實驗值: C, 81.04；H, 9.06，R_f=0.65 (9:1己烷:醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A=0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:75%-100%B 歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間22.7分鐘 (94.0面積%)，熔點123.0-124.5℃。

步驟B: (+)-3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯

在氬氣及在0℃下，在(1S,2R)-(+)-N-甲基麻黃鹼(13.9克，77.3毫莫耳)在乙醚(225毫升)的混合物中緩慢加入氫化鋁鋰(1莫耳濃度於乙醚中，77.3毫升，77.3毫莫耳)，使混合物迴流1小時後冷卻至-75℃，然後將得自步驟A 的中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（511）

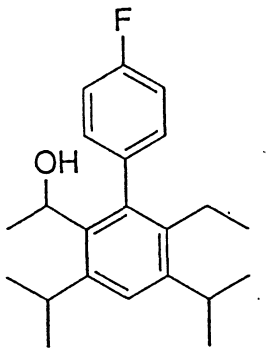
間物(13.5克，36.7毫莫耳)在乙醚(500毫升，50毫升清洗液)的溶液添加至反應混合物中，內部溫度不可高於-68℃，使反應在-75℃下攪拌3小時，然後溫熱至環境溫度過夜，使反應冷卻至0℃，加入水(500毫升)使反應停止，用乙醚(750毫升)稀釋，將水層分離並再度用乙醚(200毫升)萃取，合併的有機層用水(2x500毫升)、10% 氫氯酸水溶液(500毫升)、氯化鈉飽和水溶液(2x500毫升)清洗並用硫酸鈉乾燥，使其經由矽膠填充物過濾(80毫米x1.25")並在真空下濃縮，所得的固體從乙醇:水(2:1)再結晶並在真空下數次加熱乾燥後得到標題化合物之微細白色粉末(11.08克，82%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.75-0.80 (m, 3H)、1.02-1.31 (m, 19H)、1.40 (d, J=6.6Hz, 3H)、2.17-2.22 (m, 2H)、3.08-3.18 (m, 1H)、3.83-3.92 (m, 1H)、4.66-4.73 (m, 1H)、7.05-7.23 (m, 4H)、7.32 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.88、22.02、23.38、24.23、24.56、24.63、25.09、28.68、28.96、29.92、31.04、32.23、68.91、114.80 (d, J=20.8Hz, 2C)、115.02 (d, J=20.8Hz, 1C)、124.27、130.40 (d, J=8.5Hz, 1C)、131.25 (d, J=7.3Hz, 1C)、135.53、136.98、137.73 (d, J=2.4Hz, 1C)、139.02、145.82 (2C)、161.68 (d, J=245.4Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}OF$) 370，實驗值370 $(M)^+$，元素分析$C_{25}H_{35}OF$理論值:C, 81.03； H, 9.52，實驗值: C, 81.15； H, 9.68，R_f=0.36 (9:1己烷:醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A=0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN； 線性梯度:75%-100%B 歷時30分鐘；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (512)

254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間22.6分鐘 (98.3面積%)，(Daicel Chiralcel OD-H；均等性99:1 己烷:甲基第三丁基醚；254毫微米，1.5毫升/分鐘)；滯留時間=6.20分鐘(97.2面積%)、8.37分鐘(0.36面積%)；99.5% e.e.，$[a]_D$= +26.9° (c=0.00196克/毫升，CH_2Cl_2)，熔點108.5-109.5℃。

實例244



(+)-3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯

步驟A: 4,6-二乙基-2-三氟甲基磺醯氧基-1,3-苯二羧酸二甲酯

在90克(338毫莫耳)4,6-二乙基-2-羥基-1,3-苯二羧酸二甲酯(實例241，步驟A)在二氯甲烷(1升)的溶液中加入吡啶(109毫升，1.35莫耳)，使混合物在氬氣壓及0℃下攪拌並逐滴加入三氟甲基磺酸酐(83毫升，507毫莫耳)，使反應混合物溫熱至室溫並攪拌3小時，然後用5%HCl(1.5升)、水(1升)及飽和的碳酸氫鈉(2x500毫升)清洗，用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (513)

$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮後得到深色的油(129.7克，326毫莫耳，96%)，R_f=0.4 (10%醋酸乙酯/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.20 (s, 1H)、3.93 (s, 6H)、2.74 (q, J=7.4Hz, 4H)、1.22 (t，J=4.8Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{15}H_{27}F_3O_7$) 398，實驗值399 (M+H)。

步驟B: 3,5-二乙基-2,6-二羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯

在得自步驟A的中間物(129.7克，326毫莫耳)在二噁烷(2.5升)的溶液中加入4-氟苯基硼酸(68.4克，492毫莫耳)、磷酸鉀(145克，683毫莫耳)、溴化鉀(58.1克，488毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈀(18.8克，16.3毫莫耳)、及水(20毫升)，使反應混合物在氬氣壓下迴流攪拌24小時，使反應混合物經由矽藻土填充物過濾並在真空下濃縮，使油性殘留物經由矽膠填充物過濾兩次(700克，40%二氯甲烷/己烷)，得到黃色的固體，從己烷中再結晶後得到白色固體(52.6克，153毫莫耳，47%)，熔點98-99℃，R_f=0.4 (10%醋酸乙酯/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.26 (m, 2H)、7.17 (s, 1H)、7.04 (m, 2H)、3.49 (s, 6H)、2.67 (q, J=7.7Hz, 4H)、1.25 (t，J=7.7Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{20}H_{21}FO_4$) 344，實驗值345 (M+H)。

步驟C: 3,5-二異丙基-2,6-二羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯

將二異丙基胺(22.7毫升，0.174莫耳)在無水四氫呋喃(0.2升)的溶液，在-78℃及氬氣壓下緩慢加入正丁基鋰(2.5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (514)

莫耳濃度於己烷中，70毫升，0.174莫耳)，攪拌反應15分鐘後，將得自步驟B的中間物(46.0克，0.133莫耳)在無水四氫呋喃(0.2升)的溶液添加至LDA歷時15分鐘，持續攪拌30分鐘並使溫度保持在-78℃，經由注射針將純的甲基碘(11.2毫升，0.180莫耳)添加至反應混合物中；開始時先輸送三分之二的添加物，使反應攪拌20分鐘，然後再加入最後三分之一的添加物，使反應再攪拌10分鐘，用上述方法製備另一份的LDA (0.174莫耳)於無水四氫呋喃(0.2升)中，並經由輸送管傳送至反應混合物歷時15分鐘，在-78℃下持續攪拌30分鐘，然後根據上述的添加次序，經由注射針將第二份純的甲基碘(11.2毫升，0.180莫耳)添加至反應混合物中，移去冷卻浴並用氯化銨飽和水溶液(0.4升)使反應停止，用乙醚(3x0.4升)萃取混合物，合併的有機層用硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮後得到油，經放置後形成結晶，用少量的己烷清洗白色的固體(41.7克，84%)，熔點128-130℃，R_f=0.5 (10%醋酸乙酯/己烷)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.33 (s, 1H)、7.26 (m, 2H)、7.03 (m, 2H)、3.49 (s, 6H)、2.97 (七重峰, J=6.6Hz, 2H)、1.29 (d, J=7.0Hz, 6H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{25}FO_4$) 372，實驗值373 (M+H)。

步驟D: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯

將得自步驟C的中間物(37.3克，100毫莫耳)在無水四氫呋喃(350毫升)的溶液中，在氬氣壓及0℃攪拌下經由注

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (515)

射針加入雙-(2-甲氧基乙氧基)二氫鋁鈉在甲苯中的0.34莫耳濃度溶液(Red-Al)(105毫升，204毫莫耳，65重量%於甲苯中)歷時20分鐘，使反應混合物在室溫下攪拌24小時，然後再度冷卻至0℃，小心逐滴加入水使反應停止，將溶液從形成的固體倒出並在真空下將溶劑去除，經由逐步梯度的快速層析法(500克矽膠)純化殘留物，用5%乙醚/己烷溶離後得到9.8克(26.3毫莫耳，28%)回收的起始物質，用40%乙醚(Et_2O)/己烷溶離後得到所要產物的白色固體(26.8克，77.8毫莫耳，78%)，熔點124-126℃，R_f=0.2 (10%醋酸乙酯/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.35 (s, 1H)、7.27 (m, 2H)、7.08 (m, 2H)、4.44 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.43 (m, 4H)、2.92 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.59 (s, 1H)、1.28 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{25}FO_3$) 344，實驗值345 (M+H)。

步驟E: 3,5-二異丙基-2-羧醛-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯

將得自步驟D的中間物(26.8克，77.8毫莫耳)在二氯甲烷(400毫升)的溶液中加入矽藻土(33.6克)，使懸浮液在室溫下攪拌並分成三份加入氯鉻酸吡錠(PCC) (33.6克，15.6毫莫耳)，使懸浮液在室溫下攪拌2小時，然後倒入1:1的乙醚/己烷(1升)中，經由矽膠填充物過濾，用乙醚(600毫升)清洗矽膠填充物，合併的溶離液濃縮後得到黏稠性的油(23.3克，68.1毫莫耳，87%): R_f=0.4 (10%醋酸乙酯/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 9.87 (s, 1H)、7.36 (s,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (516)

1H)、7.28 (m, 2H)、7.15 (m, 2H)、3.48 (s, 3H)、3.89 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.10 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.35 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{23}FO_3$) 342，實驗值343 (M+H)。

步驟F: 3,5-二異丙基-2-羧甲基-6-乙烯基-4'-氟-1,1'-聯苯

在氬氣壓下將甲基三苯基溴化鏻(15.5克，43.4毫莫耳)懸浮在無水THF(250毫升)並在-78℃下攪拌，逐滴加入正丁基鋰在己烷中的1.6莫耳濃度溶液(25毫升，40.2毫莫耳)，使反應混合物達到0℃並在此溫度下攪拌1.5小時，將所得透明顏色的溶液再度冷卻至-78℃並逐滴加入得自步驟E的中間物(11.4克，33.3毫莫耳)在THF(100毫升)的溶液，使反應混合物在0℃下攪拌1小時，然後加入水(30毫升)使反應停止，在真空下將THF 移除，使殘留物分佈在乙醚(400毫升)及水(400毫升)中，有機層用鹽水(100毫升)清洗，用$MgSO_4$乾燥並濃縮，在矽膠上快速層析(5%乙醚/己烷)後得到固體(10.3克，30.3毫莫耳，91%) (E、Z 混合物): ^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.31 (s, 1H)、7.16 (m, 2H)、7.02 (m, 2H)、6.10 (dd, J=6.3、11.4Hz, 1H)、6.04 (dd, J=1.8、13.6Hz, 1H)、5.48 (dd, J=1.8、19.9Hz, 1H)、3.46 (s, 3H)、3.35 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.93 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.29 (m, 12H)，EI-MS: 計算值($C_{22}H_{25}FO_2$) 340，實驗值340 (M^+)，熔點58-61℃，R_f=0.6 (10%醋酸乙酯/己烷)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (517)

步驟G: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙烯基-4'-氟-1,1'-聯苯

在氬氣壓下將得自步驟F的中間物(10.0克，29.4毫莫耳)溶解在無水THF(150毫升)，並在室溫下逐滴加入氫化鋁鋰(1.0莫耳濃度於THF 中，41毫升，41毫莫耳)，使反應混合物在迴流下攪拌2小時，使其冷卻至室溫並添加30毫升H_2O 使反應停止，在真空下將THF 移除，使殘留物分佈在乙醚(400毫升)及水(3x400毫升)中，有機層用鹽水(300毫升)清洗，用$MgSO_4$乾燥並濃縮，在矽膠上快速層析(5%乙醚/己烷)後得到固體(7.7克，24.7毫莫耳，84%): ^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.38 (s, 1H)、7.14 (m, 4H)、6.35 (dd, J=6.3、11.4Hz, 1H)、5.20 (dd, J=1.8、13.6Hz, 1H)、4.98 (dd, J=1.8、19.9Hz, 1H)、4.40 (d, J=5.5Hz, 2H)、3.39 (m, 2H)、1.29 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{25}FO$) 312，實驗值312 (M^+)，熔點97-99℃，R_f=0.1 (50%二氯甲烷/己烷)。

步驟H: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯

在氬氣壓下將得自步驟G的中間物(7.7克，24.7毫莫耳)溶解在無水乙醇(200毫升)，加入10% Pd/C (610毫克，0.1當量)，然後在氫氣壓下攪拌2小時，用氬氣沖提後，經由矽藻土填充物過濾將觸媒去除，在真空下將溶劑移除並將產物乾燥，得到標題化合物之白色固體(7.7克，25毫莫耳，99%): ^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.32 (s, 1H)、7.15 (m, 4H)、4.33 (m, 2H)、3.39 (七重峰, J=7Hz, 1H)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (518)

3.32 (七重峰, J=7Hz, 1H)、2.37 (q, J=7.7Hz, 2H)、1.29 (m, 13H)、0.92 (t, J=7.7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{21}H_{27}FO$) 314，實驗值314 (M^+)，熔點106-108℃，R_f=0.1 (50%二氯甲烷/己烷)。

步驟I: 3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯

在氬氣壓下將得自步驟H的中間物(7.65克，24.3毫莫耳)溶解在二氯甲烷(250毫升)並加入矽藻土(10.5克)，使懸浮液在室溫下攪拌並加入氯鉻酸吡錠(PCC) (10.5克，48.7毫莫耳)，持續在室溫下攪拌2小時，將懸浮液倒入1:1乙醚/己烷(1升)中，經由矽膠填充物過濾，用乙醚(600毫升)清洗矽膠填充物，合併的溶離液濃縮後得到固體(7.25克，23.2毫莫耳，95%)。

在0℃及氬氣壓下將中間物(7.25克，23.2毫莫耳)溶解在THF(75毫升)，逐滴加入甲基溴化鎂(3莫耳濃度，1.3當量，10.1毫升)，使反應攪拌1小時，用飽和的氯化銨(7毫升)使反應停止，在真空下將THF蒸發後得到油，使產物分佈在水(100毫升)及乙醚(250毫升)中，有機層用$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮後得到白色固體，在矽膠上快速層析(60%CH_2Cl_2/己烷)後得到白色固體(7.2克，22毫莫耳，99%)，熔點138-140℃，R_f=0.1 (50%CH_2Cl_2/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.34 (s, 1H)、7.15 (m, 4H)、4.69 (dq, J=2.9、7Hz, 1H)、3.88 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.17 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.28 (q, J=7.4Hz, 2H)、1.64 (d, J=

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (519)

2.9Hz, 1H)、1.39 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.27 (m, 12H)、0.89 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{29}FO$) 328，實驗值328 (M^+)。

步驟J: 3,5-二異丙基-2-(1-氧乙基)-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯

在氬氣壓下將得自步驟I的中間物(7.23克，22毫莫耳)溶解在二氯甲烷(100毫升)並加入氯鉻酸吡錠(9.49克，44毫莫耳)及矽藻土(9.49克)，使反應在室溫下攪拌24小時，將反應添加至乙醚/己烷的1:1混合物(1升)中，然後經由矽膠填充物過濾，用650毫升乙醚清洗矽膠填充物，合併的過濾液在真空下濃縮後得到白色固體(7.18克，22毫莫耳，99%)，熔點121-123℃，R_f=0.3 (50%CH_2Cl_2/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.27 (s, 1H)、7.21 (m, 2H)、7.07 (m, 2H)、3.22 (七重峰, J=7Hz, 1H)、2.78 (七重峰, J=7Hz, 1H)、2.43 (q, J=7.4Hz, 2H)、1.96 (s, 3H)、1.28 (m, 12H)、0.930 (t, J=7.7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{27}FO$) 326，實驗值327 (M+H)。

步驟K: (+)-3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯

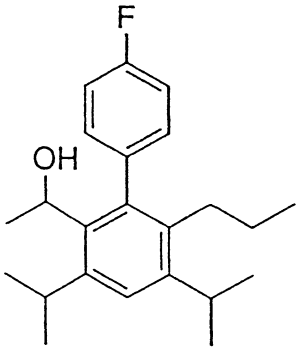
在氬氣及在0℃下，在(1S,2R)-(+)-N-甲基麻黃鹼(6.29克，35.1毫莫耳)在乙醚(45毫升)的溶液中逐滴加入氫化鋁鋰(1莫耳濃度/乙醚，1.5當量，35毫升)，使反應迴流1.5小時，從澄清的溶液變成白色乳狀的溶液，使反應冷卻至室

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (520)

溫然後再冷卻至-78℃，將得自步驟J的中間物(6.64克，20.3毫莫耳)溶解在60毫升無水乙醚並逐滴添加至反應混合物中(~2毫升/分鐘，溫度不可高於-60℃)，使反應保持在-78℃下2小時，然後使其溫熱過夜，在0℃下用水(30毫升)使反應停止，用乙醚(250毫升)稀釋，用水(3x200毫升)、鹽水(100毫升)清洗並用$MgSO_4$乾燥，過濾及濃縮後得到殘留物，使其經由矽膠填充物過濾(400克，80%二氯甲烷/己烷)後得到標題化合物(99% e.e,)之白色固體(5.85克，17.8毫莫耳，88%)，熔點143-145℃，R_f=0.1 (50% CH_2Cl_2/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.34 (s, 1H)、7.15 (m, 4H)、4.68 (dq, J=3.3、7Hz, 1H)、3.88 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.18 (七重峰, J=7Hz, 1H)、2.29 (q, J=7.7Hz, 2H)、1.68 (s, 1H)、1.37 (d, J=4.8Hz, 3H)、1.26 (m, 12H)、0.890 (t, J=7.4Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{29}FO$) 328，實驗值328 (M^+)，元素分析$C_{22}H_{29}FO$理論值:C, 80.45；H, 8.90；F, 5.78，實驗值: C, 80.19；H, 8.77；F, 5.84，$[\alpha]^{22}$=+26.6。

實例245



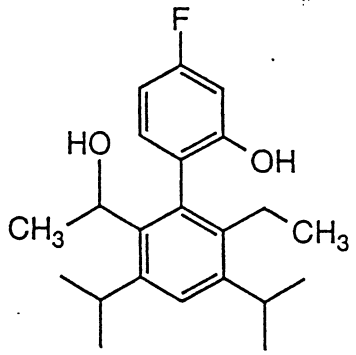
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (52)

(+)-3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例244的步驟F-K，從得自實例244步驟E的中間物及乙基三苯基溴化鏻製備標題化合物(99% ee)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.33 (s, 1H)、7.14 (m, 4H)、4.70 (dq, J=2.9、7Hz, 1H)、3.88 (七重峰, J=6.62Hz, 1H)、3.14 (七重峰, J=6.62Hz, 1H)、2.18 (m, 2H)、1.67 (q, J=2.9Hz, 1H)、1.37 (d, J=7Hz, 3H)、1.29 (m, 14H)、0.719 (t, J=7Hz, 3H)，FAB-MS: 計算值($C_{23}H_{31}FO$) 342，實驗值 342 (M^+)，元素分析$C_{23}H_{31}FO$理論值:C, 80.66；H, 9.12；F, 5.55，實驗值: C, 80.71；H, 8.99；F, 5.34，$[\alpha]^{22}$=+23.8，熔點114-116℃，R_f=0.1 (50% CH_2Cl_2/己烷)。

實例246



3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

步驟A: 4,6-二乙基-2-羥基-1,3-苯二羧酸二第三丁酯

將1,3-丙酮二羧酸二第三丁酯(10克，38.7毫莫耳)、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (522)

3,5-庚二酮(6.5克，50.3毫莫耳)及甲醇鈉(2.7克，50.3毫莫耳)在甲醇(100毫升)的混合物在室溫下攪拌過夜，經由旋轉蒸發法將甲醇去除，使殘留的橙色稠漿分佈在乙醚(100毫升)及10%氫氯酸水溶液(100毫升)中，分離後的水層用乙醚(50毫升x2)萃取，合併的有機層用氯化鈉飽和水溶液(20毫升)清洗，經由硫酸鈉乾燥，經由矽膠填充物(20毫米x40毫米)過濾，在真空下濃縮後得到黃色的油(13.23克，97%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.20 (t, 6H)、1.60 (s, 18H)、2.74 (q, 4H)、6.55 (s, 1H)、11.73 (s, 1H)。

步驟B: 3,5-二異丙基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2,6-二羧酸二第三丁酯

根據敘述在實例241的步驟B、C及E，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 1.15 (s, 18H)、1.27 (dd, J=5.15、1.65Hz, 12H)、3.06 (m, 2H)、4.95 (s, 2H)、6.65 (m, 2H)、7.27 (m, 7H)。

步驟C: 3,5-二異丙基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2,6-二羧酸酯

將14.37克(25.53毫莫耳)得自步驟B的中間物在二氯甲烷(150毫升)中的溶液，在0℃下加入三氟醋酸(20毫升，259.60毫莫耳)，使此反應混合物溫熱至室溫過夜，將反應混合物蒸乾並使殘留物分佈在乙醚及氫氧化鈉水溶液中，將有機層移除，用氫氧化鈉水溶液清洗並將兩份水層

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (523)

合併，合併的水層用乙醚清洗(1次)，然後加入HCl(10%)使其成為酸性並用乙醚萃取(3次)，合併的有機層經由硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮後得到灰色的固體，此粗產物不再有任何純化而直接在下一步驟使用。

步驟D: 3,5-二異丙基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2,6-二羧酸二甲酯

將7.17克(15.93毫莫耳)得自步驟C的中間物在二氯甲烷(200毫升)的懸浮液，在0℃下加入碳酸鉀固體(10.05克，72.71毫莫耳)，再加入甲基碘(5.0毫升，80.31毫莫耳)，使混合物溫熱至室溫，攪拌1天後，用水稀釋混合物並用乙醚萃取(3次)，合併的萃取液用鹽水清洗(1次)，經由硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮後得到灰色的固體，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1.22 (dd, J=4.41、2.4Hz, 12H)、2.94 (m, 2H)、3.39 (s, 6H)、4.93 (s, 2H)、6.55 (m, 2H)、7.05 (m, 1H)、7.18 (m, 6H)。

步驟E: 3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

根據實例241的步驟F-I (在步驟H中使用乙基三苯基溴化鏻)及實例242的步驟B-D，從得自步驟D的中間物製備標題化合物，矽膠層析(90%己烷/10%醋酸乙酯)後得到兩種無色的固體(1.129克，84%)。

非對掌異構物1得到為無色結晶態的固體(1.029克，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (524)

77%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.89 (t, J=7.36Hz, 3H)、1.28 (m, 12H)、1.40 (d, J=6.62Hz, 3H)、1.63 (bs, 1H)、2.29 (m, 2H)、3.17 (m, 1H)、3.78 (m, 1H)、4.84 (m, 1H)、6.70 (m, 2H)、7.03 (m, 1H)、7.38 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值($C_{22}H_{29}O_2F$) 344，實驗值367 (M+Na)，熔點174-175℃。

非對掌異構物1(1.029克)可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 4000 HPLC系統，用0.75%丁醇及99.25%己烷的動相以100毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在二氯甲烷(20毫克/毫升)且在一次注射中注入樣品，在285毫微米監測溶離液，分別在(26-32分鐘，≥98% ee)及(34-48分鐘，≥99% ee)收集兩種溶離份(相對應的兩種對掌異構物)。

對掌異構物1得到為無色的固體(480毫克)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.89 (t, J=7.54Hz, 3H)、1.28 (m, 12H)、1.40 (d, J=5.14Hz, 3H)、1.65 (bs, 1H)、2.19 (m, 1H)、2.35 (m, 1H)、3.17 (m, 1H)、3.78 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、6.71 (m, 2H)、7.03 (m, 1H)、7.38 (s, 1H)，熔點冷凝在57-59℃。

對掌異構物2得到為無色的固體(483毫克): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.89 (t, J=7.36Hz, 3H)、1.28 (m, 12H)、1.39 (d, J=6.99Hz, 3H)、1.63 (bs, 1H)、2.29 (m, 2H)、3.17 (m, 1H)、3.78 (m, 1H)、4.84 (m, 1H)、6.70 (m,

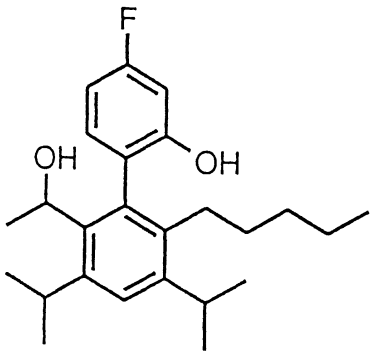
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (525)

2H)、7.03 (m, 1H)、7.38 (s, 1H)，FAB-MS: 計算值 ($C_{22}H_{29}O_2F$) 344，實驗值367 (M+Na)，熔點冷凝在57-59℃。

非對掌異構物2得到為無色結晶態的固體(100毫克，7%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.88 (t, J=7.54Hz, 3H)、1.27 (m, 12H)、1.36 (d, J=6.62Hz, 3H)、1.8 (bs, 1H)、2.19 (m, 1H)、2.39 (m, 1H)、3.16 (m, 1H)、3.84 (m, 1H)、4.63 (q, J=6.62Hz, 1H)、5.09 (bs, 1H)、6.69 (m, 2H)、6.92 (t, J=7.35Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)，熔點183-184℃。

實例247



3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

步驟A: 3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-(戊烯-1-基)-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯

根據實例241的步驟F-I (在步驟H中使用戊基三苯基溴

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (526)

化鏻)，從3,5-二異丙基-2'-苄氧基-4'-氟-1,1'-聯苯基-2,6-二羧酸二甲酯(實例246，步驟D)製備所要的化合物，所得到的純產物為澄清的油(4.73克，52%全部4個步驟)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.67-0.78 (m, 3H)、1.09-1.34 (m, 14H)、1.66-1.88 (m, 3H)、3.16-3.46 (m, 2H)、4.29-4.44 (m, 2H)、4.88-5.04 (m, 2H)、5.27-5.41 (m, 1H)、5.94-6.01 (m, 1H)、6.69-6.78 (m, 2H)、7.00-7.06 (m, 3H)、7.22-7.26 (m, 3H)、7.35 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 14.18、14.52、22.89、23.05、24.39、24.64、24.94、25.11、25.38、29.73、30.50、30.66、31.68、35.85、60.78、71.07、71.45、102.25、102.59、108.08、108.37、122.33、122.54、127.11、127.22、127.92、128.11、128.51、129.16、132.70、132.83、133.39、134.06、135.96、136.96、137.29、137.35、147.48、147.63、147.79、156.90、156.93、163.26 (d, J=246.6Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{31}H_{37}O_2F$) 460，實驗值460 (M^+)，元素分析$C_{31}H_{37}O_2F$理論值:C, 80.83；H, 8.10，實驗值: C, 80.91；H, 8.01，R_f=0.34 (9:1己烷/醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A=0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:80%-100%歷時20分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間14.8分鐘，(37.7面積%)，15.2分鐘(56.0面積%)，93.7%純度(順式及反式)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (527)

步驟B: 3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-2'-羥基-1,1'-聯苯

根據敘述在實例242的步驟B-D，從得自步驟A的中間物製備標題化合物，粗產物在矽膠(50毫米x6")上進行快速管柱層析，使用己烷:醋酸乙酯(19:1及9:1)作為溶離液分離非對掌異構物(2.19克，90%，75%全部3個步驟)。

非對掌異構物1得到為白色的固體(2.03克，83%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)、0.96-1.23 (m, 19H)、1.41 (d, J=7.0Hz, 3H)、2.04-2.37 (m, 2H)、3.09-3.19 (m, 1H)、3.74-3.84 (m, 1H)、4.81-4.90 (m, 2H)、6.68-6.75 (m, 2H)、6.99-7.06 (m, 1H)、7.37 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.83、21.94、23.83、24.27、24.38、24.50、24.88、28.70、29.05、29.80、30.76、32.20、68.21、102.98 (d, J=24.4Hz, 1C)、107.33 (d, J=20.8Hz, 1C)、123.58 (d, J=2.4Hz, 1C)、125.45、130.70 (d, J=9.8Hz, 1C)、131.78、137.45、138.55、146.48、146.94、154.29 (d, J=6.1Hz, 1C)、163.04 (d, J=244.2Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}O_2F$) 386，實驗值409 $(M+Na)^+$，元素分析 $C_{25}H_{35}O_2F$理論值:C, 77.68；H, 9.13，實驗值: C, 77.38；H, 9.20，R_f=0.30 (9:1己烷/醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A= 0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:70%-100% 歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間12.9分鐘 (91.3面積%)；(矽膠，A=己烷，B=異丙醇，均等操作: 3%B 歷時15分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘): 滯留時間5.1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (528)

分鐘(100面積%)，熔點122.5-124.0℃。

非對掌異構物1(1.92克)可根據下列方法解離成組成的對掌異構物，配備對掌性HPLC管柱(BRB-9668A；6x50公分直徑)的Waters Prep LC 4000 HPLC系統，用0.75%丁醇及99.25%己烷的動相以100毫升/分鐘的流率使系統平衡，將樣品溶解在二氯甲烷(20毫克/毫升)且將樣品分成兩次注射，在285毫微米監測溶離液，收集兩種溶離份(相對應的兩種對掌異構物)。

對掌異構物1得到為白色的結晶態固體(0.78克)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)、0.96-1.23 (m, 19H)、1.41 (d, J=7.0Hz, 3H)、2.04-2.37 (m, 2H)、3.09-3.19 (m, 1H)、3.74-3.84 (m, 1H)、4.81-4.90 (m, 2H)、6.68-6.75 (m, 2H)、6.99-7.06 (m, 1H)、7.37 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.83、21.94、23.83、24.27、24.38、24.50、24.88、28.70、29.05、29.80、30.76、32.20、68.21、102.98 (d, J=24.4Hz, 1C)、107.33 (d, J=20.8Hz, 1C)、123.58 (d, J=2.4Hz, 1C)、125.45、130.70 (d, J=9.8Hz, 1C)、131.78、137.45、138.55、146.48、146.94、154.29 (d, J=6.1Hz, 1C)、163.04 (d, J=244.2Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}O_2F$) 386，實驗值409 $(M+Na)^+$，元素分析 $C_{25}H_{35}O_2F$理論值:C, 77.68；H, 9.13，實驗值: C, 77.74；H, 9.00，R_f=0.30 (9:1己烷/醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A= 0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:70%-100%歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間12.8分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (529)

鐘，(94.9面積%)；(BRB-9668，99% (1%丁醇在己烷中)，5分鐘，285毫微米，2毫升/分鐘):滯留時間2.6分鐘(100面積%，100% e.e.)，$[a]_D$=-14.3° (c=0.00200克/毫升，CH_2Cl_2)，熔點105.0-106.5℃。

對掌異構物2得到為白色片狀的固體(0.73克): ^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)、0.96-1.23 (m, 19H)、1.41 (d, J=7.0Hz, 3H)、2.04-2.37 (m, 2H)、3.09-3.19 (m, 1H)、3.74-3.84 (m, 1H)、4.81-4.90 (m, 2H)、6.68-6.75 (m, 2H)、6.99-7.06 (m, 1H)、7.37 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.83、21.94、23.83、24.27、24.38、24.50、24.88、28.70、29.05、29.80、30.76、32.20、68.21、102.98 (d, J=24.4Hz, 1C)、107.33 (d, J=20.8Hz, 1C)、123.58 (d, J=2.4Hz, 1C)、125.45、130.70 (d, J=9.8Hz, 1C)、131.78、137.45、138.55、146.48、146.94、154.29 (d, J=6.1Hz, 1C)、163.04 (d, J=244.2Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}O_2F$) 386，實驗值409 $(M+Na)^+$，元素分析$C_{25}H_{35}O_2F$理論值:C, 77.68；H, 9.13，實驗值: C, 77.64；H, 9.06，R_f=0.30 (9:1己烷/醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A= 0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:70%-100%歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間12.8分鐘，(94.7面積%)；(BRB-9668，99% (1%丁醇在己烷中)，5分鐘，285毫微米，2毫升/分鐘):滯留時間1.7分鐘(0.51面積%)，2.9分鐘(0.97面積%)，4.0分鐘(98.5面積%，98% e.e.)，$[a]_D$=+16.0° (c=0.00200克/毫升，CH_2Cl_2)，熔點

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (530)

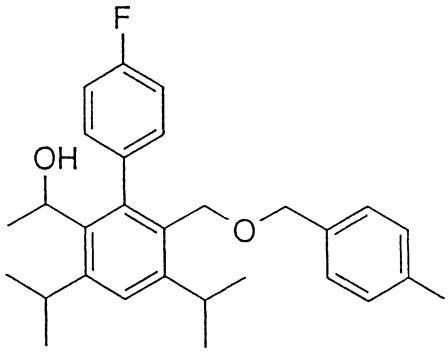
103.5-105.5℃。

非對掌異構物2得到為白色的固體(0.16克，7%)，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 0.78 (t, J=6.6Hz, 3H)、0.96-1.33 (m, 19H)、1.37 (d, J=6.6Hz, 3H)、2.05-2.38 (m, 2H)、3.09-3.19 (m, 1H)、3.80-3.89 (m, 1H)、4.61-4.68 (m, 1H)、4.75-5.25 (br s, 1H)、6.66-6.74 (m, 2H)、6.90-6.96 (m, 1H)、7.37 (s, 1H)，^{13}C NMR (75MHz，$CDCl_3$): δ 13.83、21.94、23.43、24.08、24.48、24.56、24.98、28.70、29.04、29.80、30.76、32.19、68.89、102.80 (d, J=24.4Hz, 1C)、107.36 (d, J=22.0Hz, 1C)、123.24 (d, J=2.4Hz, 1C)、125.64、131.25 (d, J=9.8Hz, 1C)、131.56、137.08、138.44、146.81、146.84、154.37 (d, J=12.2Hz, 1C)、163.03 (d, J=244.2Hz, 1C)，FAB-MS: 計算值($C_{25}H_{35}O_2F$) 386，實驗值409 $(M+Na)^+$，元素分析$C_{25}H_{35}O_2F$理論值:C, 77.68；H, 9.13，實驗值: C, 77.70；H, 9.12，R_f=0.17 (9:1 己烷/醋酸乙酯)，HPLC: (C-18，A=0.05%三氟醋酸水溶液，B=CH_3CN；線性梯度:70%-100%歷時30分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間17.6分鐘(86.9面積%)；(矽膠，A=己烷，B=異丙醇，均等操作:3%B 歷時15分鐘；254毫微米，1毫升/分鐘):滯留時間4.9分鐘(100面積%)，熔點148.0-150.0℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (531)

實例248



(+)-3,5-二異丙基-2-[(對甲基苄氧基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

步驟A: 3,5-二異丙基-2-[(對甲基苄氧基)甲基]-6-羥甲基-4'-氟-1,1'-聯苯

將3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D) (4.09克，11.9毫莫耳)在THF(70毫升)的溶液在室溫下逐份加入氫化鈉(0.85克，35.4毫莫耳)，使反應混合物攪拌10分鐘，然後加入α-溴-對二甲苯(2.64克，14.3毫莫耳)，使反應混合物在迴流下加熱24小時，然後冷卻至室溫並用水(30毫升)使反應停止，在真空下將溶劑去除，使殘留物分佈於乙醚(300毫升)及水(200毫升)中，將乙醚層乾燥($MgSO_4$)並濃縮，經由矽膠純化殘留物(70%CH_2Cl_2/己烷)，得到白色固體(4.5克，10.3毫莫耳，84%)，將產物溶解在THF(40毫升)並加入氫化鋁鋰(19.8毫升，19.8毫莫耳，1.0莫耳濃度於THF 中)，使反應混合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (532)

在迴流下加熱2小時，然後冷卻至室溫，用水(6毫升)使反應停止，在真空下將溶劑去除，使殘留物分佈於乙醚(200毫升)及水(300毫升)中，有機層用水(3x300毫升)及鹽水(100毫升)清洗，乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮，使殘留物經由矽膠塊過濾(CH_2Cl_2，1升)並蒸發後得到白色固體(3.26克，7.7毫莫耳，78%)，熔點99-101℃，R_f=0.07 (80% CH_2Cl_2/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.38 (s, 1H)、7.24 (m, 2H)、7.09 (m, 6H)、4.36 (d, J=5.5Hz, 2H)、4.27 (s, 2H)、4.11 (s, 2H)、3.42 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.32 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.35 (s, 3H)、1.60 (s, 1H)、1.22 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{33}FO_2$) 420，實驗值403 (M-OH)。

步驟B: (+)-3,5-二異丙基-2-[(對甲基苄氧基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

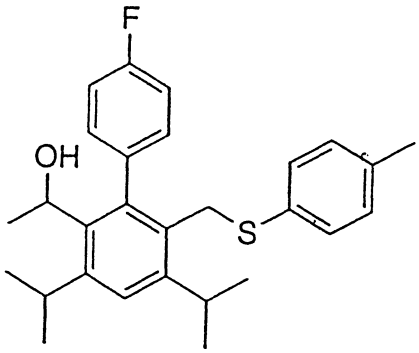
使得自步驟A的中間物進行根據敘述在實例244的步驟I-K，製備標題化合物，熔點84-86℃，R_f=0.1 (80% CH_2Cl_2/己烷)，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.39 (s, 1H)、7.27 (m, 2H)、7.09 (m, 6H)、4.76 (dq, J=1.5、7Hz, 1H)、4.22 (s, 2H)、4.03 (s, 2H)、3.89 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.26 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.35 (s, 3H)、1.66 (s, 1H)、1.40 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.26 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{29}H_{35}FO_2$) 434，實驗值417 (M-OH)，元素分析 $C_{29}H_{35}FO_2$理論值:C, 80.15； H, 8.12； F, 4.37，實驗值: C,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (533)

80.10；H, 8.30；F, 4.24，$[\alpha]^{22}$=+30.7。

實例249



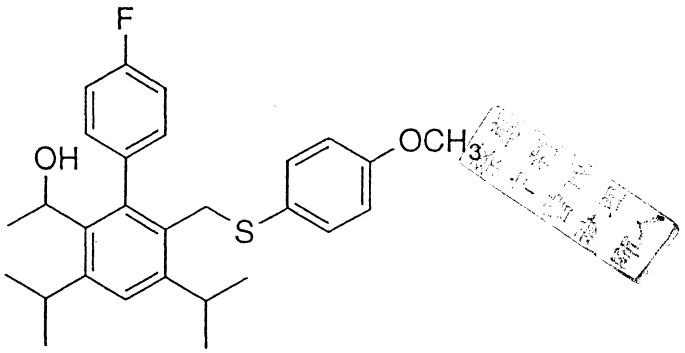
(+)-3,5-二異丙基-2-[(對甲基硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例47的步驟B及C，以及敘述在實例244的步驟I-K，從對-硫甲酚及3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D)製備標題化合物，R_f=0.36 (70% CH_2Cl_2/己烷)，^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (s, 1H)、7.28 (m, 2H)、7.11 (m, 6H)、4.76 (dq, J=1.8、7Hz, 1H)、3.92 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.78 (s, 2H)、3.26 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、2.36 (s, 3H)、1.66 (s, 1H)、1.40 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.28 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{33}FOS$) 436，實驗值436 (M^+)，元素分析 $C_{28}H_{33}FOS$理論值:C, 77.02；H, 7.62；S, 7.34；F, 4.35，實驗值: C, 76.90；H, 7.77；S, 7.30；F, 4.37，$[\alpha]^{22}$=+32.2。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (534)

實例250



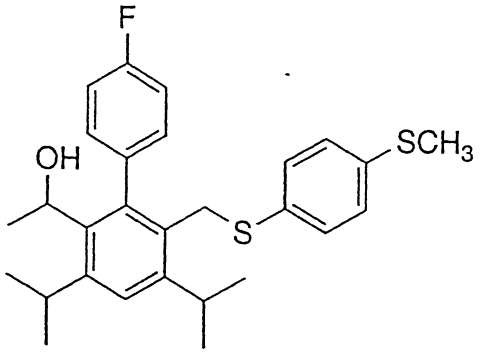
(+)-3,5-二異丙基-2-[(4-甲氧基硫苯基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例47的步驟B及C，以及敘述在實例244的步驟I-K，從4-甲氧基硫酚及3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D)製備標題化合物，R_f=0.23 (70% CH_2Cl_2/己烷)，熔點140-142℃，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.36 (s, 1H)、7.30 (m, 2H)、7.08 (m, 4H)、6.75 (m, 2H)、4.72 (q, J=7Hz, 1H)、3.89 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.68 (m, 2H)、3.38 (七重峰, J=7Hz, 1H)、1.57 (m, 1H)、1.40 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.31 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{33}FO_2S$) 452，實驗值452 (M^+)，元素分析$C_{28}H_{33}FO_2S$理論值:C, 74.30；H, 7.35；S, 7.08；F, 4.20，實驗值: C, 74.06；H, 7.46；S, 6.87；F, 4.09，$[\alpha]^{22}$=+24.5。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (535)

實例251



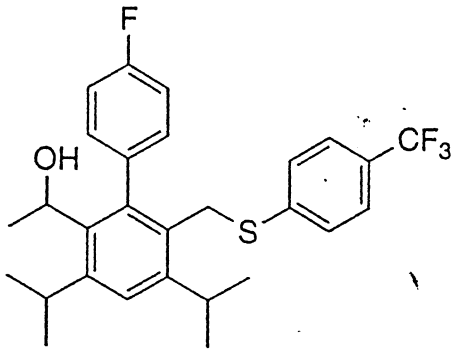
(+)-3,5-二異丙基-2-[(4-硫甲基硫苯基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例47的步驟B及C，以及敘述在實例244的步驟I-K，從4-(甲硫基)酚及3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D)製備標題化合物，R_f=0.52 (90% CH_2Cl_2/己烷)，熔點157-159℃，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H)、7.30 (m, 2H)、7.12 (m, 6H)、4.71 (q, J=7Hz, 1H)、3.90 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.75 (d, J=11Hz, 1H)、3.70 (d, J=11Hz, 1H)、3.33 (七重峰, J=7Hz, 1H)、2.46 (s, 3H)、1.58 (s, 1H)、1.40 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.29 (m, 12H)，EI-MS: 計算值($C_{28}H_{33}FOS_2$) 468，實驗值468 (M^+)，元素分析$C_{28}H_{33}FOS_2$理論值:C, 71.76；H, 7.10；S, 13.68；F, 4.05，實驗值: C, 71.54；H, 7.22；S, 13.26；F, 4.17，$[\alpha]^{22}$=+40.6。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (536)

實例252



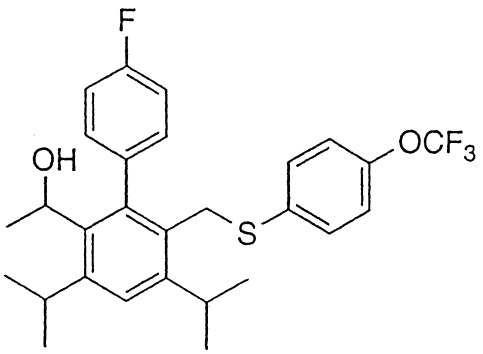
(+)-3,5-二異丙基-2-[(4-三氟甲基硫苯基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例47的步驟B及C，以及敘述在實例244的步驟I-K，從4-(三氟甲基)苯硫醇及3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D)製備標題化合物，R_f=0.39 (80% CH_2Cl_2/己烷)，熔點171-173℃，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.45 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.30 (m, 1H)、7.09 (m, 5H)、4.72 (q, J=7Hz, 1H)、3.91 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.83 (d, J=11Hz, 1H)、3.78 (d, J=11Hz, 1H)、3.28 (七重峰, J=7Hz, 1H)、1.60 (s, 1H)、1.41 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.29 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{30}F_4OS$) 490，實驗值490 (M^+)，元素分析 $C_{28}H_{33}F_4OS$理論值:C, 68.55；H, 6.16；S, 6.53；F, 15.49，實驗值: C, 68.67；H, 6.15；S, 6.56；F, 15.33，$[\alpha]^{22}$= +25.6。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (537)

實例253



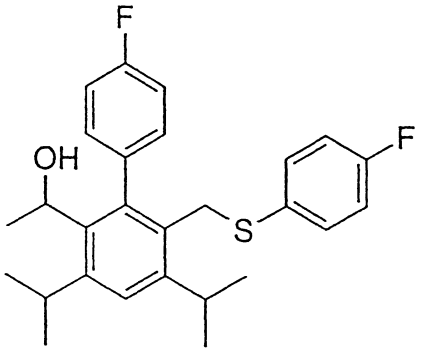
(+)-3,5-二異丙基-2-[(4-三氟甲氧基硫苯基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例47的步驟B及C，以及敘述在實例244的步驟I-K，從4-(三氟甲氧基)苯硫醇及3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D)製備標題化合物，R_f=0.39 (80% CH_2Cl_2/己烷)，熔點124-126℃，^{1}H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.38 (s, 1H)、7.30 (m, 2H)、7.09 (m, 6H)、4.73 (q, J=7Hz, 1H)、3.91 (七重峰, J=7Hz, 1H)、3.78 (d, J=11Hz, 1H)、3.73 (d, J=11Hz, 1H)、3.31 (七重峰, J=7Hz, 1H)、1.60 (s, 1H)、1.41 (d, J=7Hz, 3H)、1.28 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{30}F_4O_2S$) 506，實驗值506 (M^+)，元素分析$C_{28}H_{30}F_4O_2S$理論值:C, 66.39；H, 5.97；S, 6.33；F, 15.00，實驗值: C, 66.71；H, 6.06；S, 6.22；F, 15.24，$[\alpha]^{22}$=+25.8。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (538)

實例254



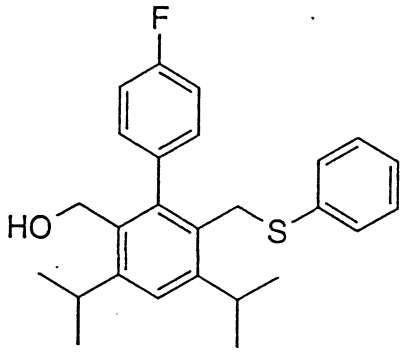
(+)-3,5-二異丙基-2-[(4-氟硫苯基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯

根據敘述在實例47的步驟B及C，以及敘述在實例244的步驟I-K，從4-氟硫酚及3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D)製備標題化合物，R_f=0.35 (70% CH_2Cl_2/己烷)，熔點138-140℃，^1H NMR (300MHz，$CDCl_3$): δ 7.37 (s, 1H)、7.30 (m, 2H)、7.05 (m, 4H)、6.90 (m, 2H)、4.71 (q, J=7Hz, 1H)、3.90 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、3.72 (m, 2H)、3.33 (七重峰, J=6.6Hz, 1H)、1.52 (s, 1H)、1.39 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.27 (m, 12H)，FAB-MS: 計算值($C_{28}H_{30}FO_2S$) 506，實驗值506 (M^+)，元素分析$C_{28}H_{33}FO_2S$理論值:C, 74.30；H, 7.35；S, 7.08；F, 4.20，實驗值: C, 74.06；H, 7.46；S, 6.87；F, 4.09，$[\alpha]^{22}$=+17.6。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (539)

實例255



3,5-二異丙基-2-(硫苯基甲基)-6-(1-羥甲基)-4'-氟-1,1'-聯苯

將Wang-樹脂懸浮液(100克，1.09毫莫耳/克羥基化)懸浮在HCl在二噁烷中的4當量濃度1升溶液並在室溫下溫和地攪拌2天，過濾後，用各下列溶劑清洗氯化的樹脂6次:二噁烷、異丙醇及最後用THF，然後使樹脂在60℃下乾燥過夜，將2.5克此樹脂(2.2毫莫耳，用元素分析根據測得的氯含量為基準)懸浮在DMF(25毫升)，並在室溫下攪拌5分鐘，然後將DMF 倒除，加入3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-羧甲基-4'-氟-1,1'-聯苯(實例244，步驟D) (1.13克，3.3毫莫耳)在DMF(25毫升)的溶液，隨後加入氫化鈉(60%在礦物油中，170毫克，3.3毫莫耳)在DMF(12.5毫升)的溶液，使懸浮液在室溫下及氬氣壓下攪拌2天，然後將懸浮液過濾，所得的樹脂依序用各下列溶劑清洗10次:DMF、THF/水(1:1)混合物、THF 及最後用CH_2Cl_2。

然後將樹脂殘留物用氫化鋁鋰(1莫耳濃度於THF 中，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (540)

15毫升，15毫莫耳)處理並在迴流下加熱2天，將懸浮液過濾，所得的殘留物依序用各下列溶劑清洗10次:THF、THF/水(1:1)混合物、THF/水(2:1)混合物、及最後用CH_2Cl_2。

將殘留物懸浮在THF(25毫升)並在室溫下緩慢加入PBr_3(835微升，8.7毫莫耳)，將樹脂過濾出來並用各下列溶劑清洗10次:THF、THF/1當量濃度碳酸氫鈉(1:1)混合物、THF/水(1:1)混合物、THF及最後用CH_2Cl_2，然後在60℃下乾燥過夜，得到2.25克樹脂(0.62毫莫耳/克，用元素分析根據測得的溴含量為基準)。

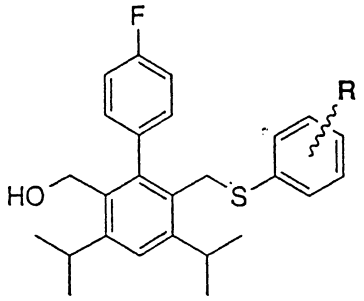
在25毫克與樹脂偶合的此中間物中加入在無水THF(500微升)中的硫酚(26.4毫克，0.24毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(26微升，0.24毫莫耳)，然後使懸浮液迴流8小時，過濾後，樹脂依序用各下列溶劑清洗10次:THF、THF/水(1:1)混合物、及THF，然後使樹脂懸浮在TFA 及CH_2Cl_2的(1:1)混合物並在室溫下攪拌1小時，將樹脂過濾，將溶劑回收後蒸發，使殘留物溶解在甲醇及乙腈的(1:1)混合物及1滴的二異丙基乙基胺，然後攪拌1小時，HPLC: 12.5分鐘(Hypersil BDS-C18，5微米，125x2毫米/Hewlett Packward，流量0.5毫升，0-13分鐘30-90%C，13-15分鐘90%C，溶劑A: 水/0.1%TFA；溶劑B: 乙腈)，將溶劑蒸發後，將殘留物移轉至微量滴定盤供測試。

在下表中，實例256-288的化合物係根據類似於實例255的化合物製備。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (54)

表:實例化合物255-288



實例	R	HPLC 滯留時間(方法)	估計純度 (%)
255	H	12.5 (I)	60-70
256	4-tBu	14.9 (I)	90
257	4-OMe	12.2 (I)	60-70
258	4-Me	13.2 (I)	50-60
259	4-ipr	14.4 (I)	50-60
260	4-F	12.5 (I)	90
261	4-Et	15.1 (I)	90
262	4-CF_3	13.4 (I)	70-80
263	4-Br	13.9 (I)	90
264	3-Me	13.2 (I)	90
265	3-F	13.0 (I)	70-80
266	3-Cl	13.5 (I)	90
267	3-CF_3	13.4 (I)	90
268	2-Me	13.2 (I)	90
269	2-F	12.4 (I)	60-70
270	2-Cl	12.9 (I)	50-60
271	2,3-Me	ND	ND
272	2,3-Cl	6.8 (III)	50-60
273	2,4-Me	13.9 (I)	50-60
274	2,4-Cl	14.2 (I)	60-70

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (542)

實例	R	HPLC 滯留時間(方法)	估計純度 (%)
275	2,4-F	12.6 (I)	60-70
276	2-Me-4-Cl	14.2 (I)	90
277	2-Cl-4-F	13.3 (I)	80-90
278	2,5-Cl	14.0 (I)	60-70
279	2,6-Cl	13.7 (II)	50
280	3,4-Me	15.0 (I)	90
281	3,4-Cl	14.3 (I)	90
282	3-Cl-4-F	13.5 (I)	90
283	3,5-Me	13.9 (I)	90
284	3,5-CF_3	14.4 (I)	90
285	3,5-Cl	14.8 (I)	90
286	2,3,5,6-F-4-Me	14.0 (I)	80-90
287	2,3,5,6-F-4-Cl	14.0 (I)	60-70
288	2,3,5,6-F	12.9 (I)	60-70

HPLC: 列在上表實例化合物255-290中，化合物的滯留時間(R.T.)係根據下述三種方法中的一種以分鐘為單位測試:

(I) Hypersil BDS-C18，5微米，125x2毫米/Hewlett Packward, 流量0.5毫升，0-13分鐘30-90%C，13-15分鐘90%C，溶劑A: 水/0.1%TFA；溶劑B: 乙腈。

(II) Hypersil BDS-C18，5微米，125x2毫米/Hewlett Packward, 流量0.5毫升，0-13分鐘30-90%C，13-25分鐘90%C，溶劑A: 水/0.1%TFA；溶劑B: 乙腈。

(III) NPS ODS-1，1.5毫米，33x4.6毫米/Micra, 流量1.0毫升，0-8分鐘15-70%C，溶劑A: 水/0.1%TFA；溶劑B: 乙腈。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (543)

估計的純度是經由比較尖峰數而測定，不是與標準品對照。

本發明化合物的醫學用途是經由下列對高血糖素受體活性的測試方法顯示。

本發明化合物對高血糖素受體的親和性是經由高血糖素受體結合測試法測定，從釋出高血糖素受體的中國倉鼠卵巢細胞(CHO-HGR)製備細胞膜，將細胞刮入低滲性溶解緩衝液(10毫莫耳濃度Tris，pH 7.4、2毫莫耳濃度EDTA、5毫莫耳濃度$MgCl_2$及1毫莫耳濃度PMSF)，並使物質進行Polytron 均勻作用，在4℃下經由15分鐘的800x克離心步驟將細胞核去除，在4℃下經由15分鐘的15,000x克的離心收集含受體的細胞膜，用溶解緩衝液清洗細胞膜一次，並懸浮在0.25莫耳濃度蔗糖、10毫莫耳濃度Tris、5毫莫耳濃度EDTA，pH 7.4，將細胞膜在根據揭示(Yoo-Warren, H., Willse, A. G., Hancock, N., Hull, J., McCaleb, M., 及Livingston, J. Regulation of Rat Glucagon Receptor Expression. Biochem. *Biophysical Res. Commun.* **1994**, *205*, 347-353)的配位體結合研究中使用，簡要地說，將10微克的細胞膜蛋白質在130微升的結合緩衝液中培養，其中含20毫莫耳濃度Tris，pH 7.4、1毫莫耳濃度EDTA、1毫克/毫升BSA及1毫克/毫升桿菌肽，將細胞膜懸浮液放在96-槽過濾盤(玻璃纖維C型，Millipore)的各槽中，在各槽中加入20微升的測試化合物使最後的濃度範圍為2毫微莫耳濃度至20微莫耳濃度，加入測試化合物後，在各槽中加入

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (546)

50微升的^{125}I-高血糖素(9 fmol) (NEN)，對照槽中含細胞膜、0.5%DMSO(測試化合物的溶劑)、放射性標示的高血糖素其中不含或含過量的本質高血糖素(1微莫耳濃度)以建立非專一性的結合，使盤在室溫下培育60分鐘，然後在Millipore 真空裝置過濾，用冰冷的PBS/0.1%BSA 清洗後，將濾紙放入試管中，並測定結合放射性的細胞膜，計算各化合物之IC_{50}值(使細胞膜與放射性標示之高血糖素的結合降低50%所需的測試化合物濃度)，如果20微莫耳濃度的化合物無法使高血糖素的結合降低50%，用在20微莫耳濃度的降低%代替IC_{50}值，本發明化合物之結合特性列在表I (C)。

表I (C)

實例	IC50 (μM)	抑制% (20μM)
1	0.6	
2		2.73

經濟部智慧財產局 核准審議 專利師

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (545)

實例	IC_{50} (μM)	抑制% (20μM)
3		1.52
4		1.98
5		12.42
6		34.23
7		42.14
8		17.02
9		16.56
11	8	
12	1.7	
13	3	
14	1.4	
15	1.7	
16	0.85	
17	0.6	
18	0.75	
19	0.7	
20	1.3	
21	0.8	
22	1.1	
23	0.39	
24	0.75	
25	0.4	
26	1	
27	20	
28	1	
29	1	
30	0.9	
31	2.6	
32	1.1	
33	1.8	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (546)

實例	IC_{50} (μM)	抑制% (20μM)
34	0.6	
35	0.7	
36	1.8	
37	0.75	
38	0.6	
39	1.3	
40	0.75	
41	0.6	
42	0.7	
43	1.8	
44	1.0	
45	1.1	
46	9	
47	1.5	
48	1.8	
49	1.1	
50	0.9	
51	16	
52	20	
53	4.9	
54	1.8	
55		15.66
56	1.9	
57	1.1	
58	1.5	
59	1	
60	1.6	
61	3.4	
62	1.1	
63	1.7	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (547)

實例	IC_{50} (μM)	抑制% (20μM)
64	1.1	
65	0.75	
66	1	
67	1.1	
68	13	
69		40.21
70	12	
71		46.33
72		42.15
73		17.46
74		27.08
75		34.16
76		5.18
77	6	
78	7.5	
79	10	
80		38.76
81	7.5	
82	1.9	
83	0.65	
84	1.9	
85	1.5	
86	1.1	
87	1.9	
88		24.75
89		36.03
90		29.14
91		14.15
92		11.59
93		28.33

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (548)

實例	IC_{50} (μM)	抑制% (20μM)
94		38.54
95		26.53
96		27.84
97		29.25
98	14	
99		43.18
100		39.61
101	0.22	
102	0.11	
103	1.9	
104	0.25	
105	0.3	
106	0.15	
107	3	
108	0.24	
109	0.12	
110	2	
112		4.17
113	0.6	
114		38.49
115		21.12
116		17.03
117		45.14
118	13	
119		30.2
120		37.01
121		26.19
122		7.54
123		49.22
124	12	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (549)

實例	IC50 (μM)	抑制% (20μM)
125		31.62
126		35..29
127		45.53
128	3	
129	1.5	
130	1	
131		37.27
132		42.48
133		35.46
134		34.41
135		4.64
136		2.37
137	11	
138	9	
139	17	
140		46.28
141		34.05
142		33.11
143	0.9	
144	0.8	
145		41.44
146		48.78
148		7.78
149		39.03
150	4.5	
151	10.5	
152		25.35
153	6	
154		20.71
155		25.25

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（550）

實例	IC_{50} (μM)	抑制% (20μM)
156		26.05
157		32.6
158	1.8	
159	1.1	
160		21.03
161		23.99
162		13.88
163	0.5	
164 - D1	0.045	
164 - D2	0.1	
165 - D1	0.04	
165 - D2	1.1	
166	0.19	
167 - D1	0.03	
167 - D2	2.2	
169		37.06
170		45.45
171		48.37
173		27.4
174		33.38
175		40.88
176		13.83
177	19	
178		25.98
179		26.79
180		38.21
181		45.96
182		49.07
183		13.23
184		28.93

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (55)

實例	IC_{50} (μM)	抑制% (20μM)
185		41.22
186	20	
187	12	
188	10.5	
189	12	
190	0.3	
191	0.13	
192	0.13	
193	0.086	
194	1	
195	12	
196		40.32
197	7	
198	17	
199		8.67
200		32.77
201		46.67
202	9	
203	6.3	
204	1.8	
205	18	
206		44.57
207		43.97
208	19	
210	18	
211	19	
212	14	
213	7	
214	5	
215	19	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（55-）

實例	IC50 (μM)	抑制% (20μM)
217	8	
218	6.5	
219		5.11
220	1.3	
221	1.3	
222	0.11	
223	0.11	
224	0.11	
225	7	
226	3	
227	1.3	
228	2	
229	0.8	
230	0.9	
231	0.5	
232	1.2	
233	0.6	
234	8	
235	3.1	
236	4	
237	1.2	
238	0.01	
239 - rac	0.08	
239 - E1	2.5	
239 - E2	0.05	
240	0.016	
241	0.11	
242	0.005	
243	0.086	
244	0.18	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (553)

實例	IC50 (μM)	抑制% (20μM)
245	0.3	
246	0.011	
247	0.006	
248	0.31	
249	0.13	
250	0.2	
251	0.4	
252	0.18	
253	0.18	
254	0.11	
255	3	
256	7	
257	7.3	
258	7	
259	6	
260	2.5	
261	5.4	
262	1.7	
263	4.4	
264	3.4	
265	3	
266	2	
267	1.7	
268	4.1	
269	3.4	
270	5	
271	12	
272	2.6	
273	5	
274	12	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（554）

實例	IC_{50} (μM)	抑制% (20μM)
275	3	
276	20	
277	2	
278	10	
279	20	
280	10	
281	5.4	
282	1.7	
283	12	
284	7	
285	9	
286	18	
287	20	
288	2	

通式(IC)及更特定的通式1B的較佳苯基吡啶化合物列示如下:

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-乙基吡啶;

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-乙基吡啶;

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-乙基吡啶;

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-乙基吡啶;

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-乙基吡啶;

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-乙基吡啶;

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-丙基吡啶;

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶;

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (555)

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-己基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-己基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-己基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-己基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-己基吡啶；
2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-苯基-5-羥甲基吡啶；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (556)

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氯苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-苯基-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氯苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-乙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-乙基吡啶；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (557)

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-戊基吡啶；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (558)

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-戊基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-苯基-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氯苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-苯基-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-(1-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (559)

羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氯苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶。

通式(IC)及更特定的通式1D的較佳聯苯化合物列示如下：

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-1,1'-聯苯；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（560）

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-4'-甲基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-2'-羥基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-甲基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-2'-羥基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-4'-甲基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-2'-羥基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（561）

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-1,1'-聯苯；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (562)

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-4'-甲基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-2'-羥基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-甲基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-2'-羥基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-4'-氟-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-4'-氯-1,1'-聯苯；
3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (563)

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (564)

基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯。

熟悉此項技藝者經由查考本發明說明或實施本發明之揭示，可以很容易地知道本發明的其他較佳具體實施例，此發明說明及實例只是視為舉例之用途，本發明的確實範圍及精神將由下列的申請專利範圍說明。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：經取代之吡啶及聯苯）

製備式(IA)經取代之吡啶係經由使經適當取代的吡啶醛類與格林亞(Grignard)或維替(Wittig)試劑反應，並將所得的產物適當地還原，式(IA)吡啶適合在藥學產品中作為活性化合物，尤其是供抑制膽固醇酯轉移蛋白質之藥學產品，經3-雜烷基-芳基取代的式(IB)吡啶是從在羥基經相對應保護且經相對應取代的吡啶製備，根據本發明的式(IB)化合物適合在藥學產品中作為活性化合物，尤其是供治療高脂蛋白血症的藥學產品，式(IC)經取代之吡啶及苯類係經由本文所揭示的步驟製備，且適合在藥學產品中作為活性化合物，尤其是供抑制高血糖素受體的藥學產品，導致可治療高血糖素引發的症狀例如糖尿病。

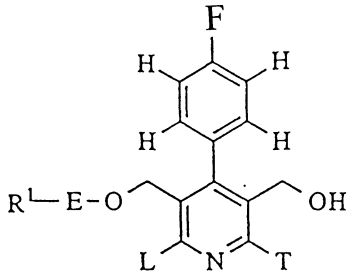
英文發明摘要（發明之名稱：SUBSTITUTED PYRIDINES AND BIPHENYLS）

Substituted pyridines of formula (IA) are produced by reaction of suitably substituted pyridylaldehyes with Grignard or Wittig reagents, and the resulting products are appropriately reduced. The pyridines of formula (IA) are suitable as active compounds in pharmaceutical products, particularly in pharmaceutical products for the inhibition of cholesterol ester transfer proteins. 3-Heteroalkyl-aryl-substituted pyridines of formula (IB) are produced from pyridines which are correspondingly protected at the hydroxy group and correspondingly substituted. The compounds of formula (IB) according to the invention are suitable as active compounds in pharmaceutical products, particularly pharmaceutical products for the treatment of hyperlipoproteinemia. Substituted pyridines and benzenes of formula (IC) are produced by procedures disclosed herein, and are useful as active ingredients in pharmaceutical products, particularly pharmaceutical products for inhibition of the glucagon receptor, leading to treatment of glucagon-mediated conditions such as diabetes.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明 (117)

表4(B): 修正補充本91年6月10日



實例	R^1-E	T	L	R_f (溶劑)
79	2-CN-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.16 (A3)
80	3-CN-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.10 (A3)
81	4-CN-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.10 (A3)
82	4-F-$C_6H_4CH_2$	環 -C_3H_5	$CH(CH_3)_2$	0.46 (A5)
83	4-F-$C_6H_4CH_2$	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	0.36 (A5)
84	$C_6H_5CH_2$	C_2H_5	$CH(CH_3)_2$	0.36 (A5)
85	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	吡咯啶-1-基	0.10 (A3)
86	3-CF_3-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	環 -C_6H_{11}	0.15 (A3)
87	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	環 -C_6H_{11}	0.15 (A3)
88	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	2-CH_3-C_6H_4	0.12 (A3)
89	4-F-$C_6H_4CH_2$	$CH(CH_3)_2$	4-Cl-C_6H_4	0.19 (A3)
90	4-F-$C_6H_4CH_2$	4-F-$C_6H_4(CH_2)_2$	$CH(CH_3)_2$	0.11 (A3)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A8
B8
C8
D8

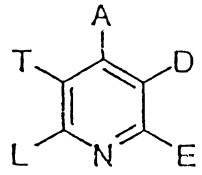
六、申請專利範圍

公告本

修正補充本91年12月20日

專利申請案第 86110851 號
ROC Patent Appln. No. 86110851
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
(民國 91 年 12 月 20 日送呈)
(Submitted on December 20, 2002)

1. 一種通式(IA)經取代之吡啶，



(IA)

其中

A 代表經鹵素取代之苯基；

D 代表至多含 8 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其被羥基取代，

E 代表至多含 8 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，經鹵素取代之苯基，

或

代表含 3 至 8 個碳原子之環烷基，

L 代表至多含 8 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，含至多 7 個碳原子之烷氧基，或代表含 3 至 8 個碳原子之環烷氧基；及

T 代表下式的基團



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

六、申請專利範圍

其中

R^7 代表苯並噁唑基，

X 代表含 2 至 10 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

R^8 代表萘基或經鹵素或三氟甲基取代之苯基，

R^9 代表氫，

且

R^{10} 代表氫、鹵素、胺基或巯基，

及其鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之經取代的吡啶，其中

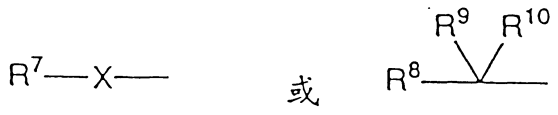
A 代表苯基，其被氟、氯或溴取代至多 3 次，

D 代表至多含 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其被羥基取代，

E 代表至多含 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，或代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基，或代表經氟、氯或溴取代之苯基；

L 代表至多含 5 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，含至多 6 個碳原子之烷氧基，或代表環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、或環庚氧基，

T 代表下式的基團



其中

R^7 代表苯並噁唑基，

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

X 代表個別含 2 至 8 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

R^8 代表萘基或經氟、氯、溴或三氟三甲基取代之苯基，

R^9 代表氫，

且

R^{10} 代表氫、氟、氯、溴、胺基或巯基，

及其鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之經取代的吡啶，其中

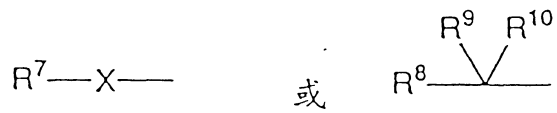
A 代表苯基，其被氟、氯或溴取代至多 2 次，

D 代表至多含 5 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，其被羥基取代，

E 代表至多含 5 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，或代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基，

L 代表至多含 4 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，含至多 5 個碳原子之烷氧基，或代表環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、或環庚氧基，

T 代表下式的基團



或

其中

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

R^7 代表苯並噁唑基，

X 代表個別含 2 至 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

R^8 代表萘基或經氟、氯、溴或三氟甲基取代之苯基，

R^9 代表氫，

且

R^{10} 代表氫、氟、氯、溴、胺基或巯基，

及其鹽類。

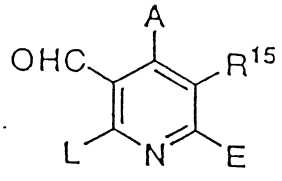
4. 根據申請專利範圍第 1 項之經取代的吡啶，其中

A 代表苯基，其可視需要被氟或氯取代。

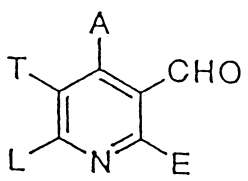
5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之經取代的吡啶，其係用於抑制膽固醇酯轉移蛋白質。

6. 一種用於抑制膽固醇酯轉移蛋白質之醫藥組成物，其中含根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之經取代的吡啶，且必要時含藥學上可耐受的調配輔藥。

7. 一種通式(IB)的 3-雜烷基-芳基-經取代的吡啶



(II)



(III)

其中

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

A 代表苯基，其可視需要被鹵素取代；

D 及 E 為相同或不同且代表至多含 8 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

或

E 代表一個鍵，

V 代表氧或硫原子或代表式-NH-之基團，

R^1 代表苯基，其視情況經下列取代基取代：鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯並噻唑基、C_{1-6} 烷苯磺醯基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基、視情況經鹵素或苯基取代之苯氧基、三唑基或 C_{1-6} 烷氧羰基；

經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；

經 C_{1-6} 烷基取代之四唑基；

視情況經 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基；

四氫嘧啶基；

苯並噁唑基；

喹啉基；

噁唑基；

經 C_{1-6} 烷氧羰基、鹵素或三氟甲基取代之苯 C_{1-6} 烷基；

吲哚基；

經 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基取代之吡咯啶基；

呋喃 C_{1-6} 烷基；

C_{3-6} 環烷基 C_{1-6} 烷基；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

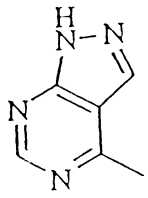
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

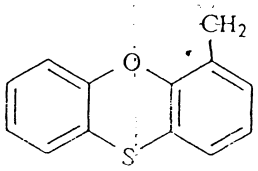
嗎福啉基；

萘基；

經鹵素取代之苯氧基；



或



；

L 代表 C_{3-7} 環烷基；含至多 8 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其視情況經下列取代基取代：含 3 至 7 個碳原子之環烷基或經三氟甲基取代之苯基；吡咯啶基；經 C_{1-6} 烷基或鹵素取代之苯基；三氟甲基；或呋喃基；

T 代表含至多 8 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其視情況經被鹵素或三氟甲基取代之苯基取代；視情況經鹵素、三氟甲基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基取代之苯基；C_{3-7} 環烷基；吡咯啶基；呋喃基；或萘基；

但當 L 及 T 為異丙基且 A 為 4-氟苯基時，-D-V-E-R^1 不為-CH_2-O-苯基、-CH_2-O-CH_2-苯基或-CH_2-O-  ；

及其鹽類。

8. 根據申請專利範圍第 7 項的 3-雜烷基-芳基-經取代之吡啶，其中

A 代表苯基，其可視需要被氟或氯取代至多 3 次，

D 及 E 為相或不同且

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

代表至多含6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

或

E 代表一個鍵，

V 代表氧或硫原子或代表式-NH-之基團，

R^1 代表苯基，其視情況經下列取代基取代：氟、氯、溴、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯並噻唑基、C_{1-4}烷苯磺醯基、C_{1-4}烷氧基、C_{1-4}烷基、視情況經鹵素或苯基取代之苯氧基、三唑基或C_{1-4}烷氧羰基；

經C_{1-4}烷基取代之咪唑基；

經C_{1-4}烷基取代之四唑基；

視情況經C_{1-4}烷基取代之吡啶基；

四氫嘧啶基；

苯並噁唑基；

喹啉基；

噁唑基；

經C_{1-4}烷氧羰基、鹵素或三氟甲基取代之苯C_{1-4}烷基；

吲哚基；

經C_{1-4}烷氧基C_{1-4}烷基取代之吡咯啶基；

呋喃C_{1-4}烷基；

C_{3-6}環烷基C_{1-4}烷基；

嗎福啉基；

萘基；

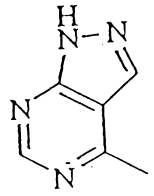
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

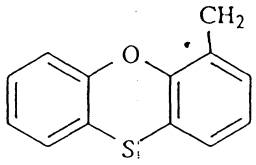
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297公釐）

六、申請專利範圍

經氟、氯或溴取代之苯氧基；



或



；

L　代表 C_{3-7} 環烷基；含至多 7 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其視情況經下列取代基取代：含 3 至 7 個碳原子之環烷基或經三氟甲基取代之苯基；吡咯啶基；經 C_{1-6} 烷基或鹵素取代之苯基；三氟甲基；或呋喃基；

T　代表含至多 7 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其視情況經被氟、氯、溴或三氟甲基取代之苯基取代；視情況經鹵素、三氟甲基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基取代之苯基；C_{3-7} 環烷基；吡咯啶基；呋喃基；或萘基；

及其鹽類。

9. 根據申請專利範圍第 7 項的 3-雜烷基-芳基-經取代之吡啶，其中

A　代表苯基，其可視需要被氟或氯取代至多 2 次，

D 及 E 為相同或不同且

代表至多含 3 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基鏈，

或

E　代表一個鍵，

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝　訂　線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

V　代表氧或硫原子或代表式-NH-之基團，

R^1　代表苯基，其視情況經下列取代基取代：氟、氯、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、苯基、苯並噻唑基、C_{1-3} 烷苯磺醯基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷基、視情況經鹵素或苯基取代之苯氧基、三唑基或 C_{1-3} 烷氧羰基；

經 C_{1-3} 烷基取代之咪唑基；

經 C_{1-3} 烷基取代之四唑基；

視情況經 C_{1-3} 烷基取代之吡啶基；

四氫嘧啶基；

苯並噁唑基；

喹啉基；

噁唑基；

吲哚基；

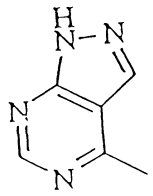
經 C_{1-3} 烷氧基烷基取代之吡咯啶基；

呋喃 C_{1-3} 烷基；

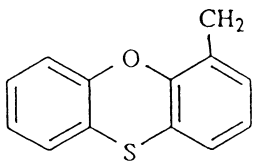
C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基；

嗎福啉基；

萘基；



或



；

L　代表 C_{3-7} 環烷基；含至多 6 個碳原子之直鏈或支

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝　訂　線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

鏈烷基，其視情況經下列取代基取代：含 3 至 7 個碳原子之環烷基或經三氟甲基取代之苯基；吡咯啶基；經 C_{1-4} 烷基、氟或氯取代之苯基；三氟甲基；或呋喃基；

T 代表含至多 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其視情況經被氟、氯、溴或三氟甲基取代之苯基取代；視情況經氟、氯、三氟甲基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基取代之苯基；C_{3-7} 環烷基；吡咯啶基；呋喃基；或萘基；

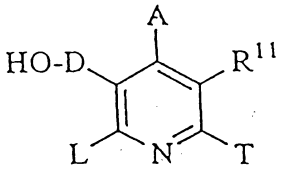
及其鹽類。

10. 根據申請專利範圍第 7 至 9 項中任一項的 3-雜烷基-芳基-經取代之吡啶，其用於治療高脂蛋白血症。

11. 一種製備根據申請專利範圍第 7 至 9 項中任一項的 3-雜烷基-芳基-經取代之吡啶的方法，其特徵在於

[A]在 V=O 的情形下

通式(II)化合物



(II)

其中

A、D、L 及 T 相同於申請專利範圍第 10 項之定義，且

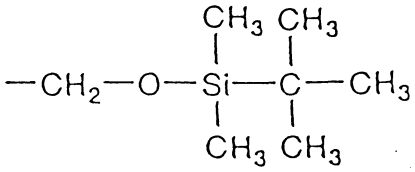
R^{11} 代表至多含 4 個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧羰基，或代表下式的基團，

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

六、申請專利範圍



與通式(III)化合物

$$R^1\text{-}E\text{-}Z \qquad (III)$$

其中

R^1 及 E 相同於申請專利範圍第 10 項之定義，

且

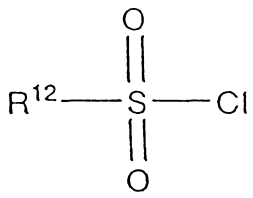
Z 代表鹵素，以氯或溴較佳，

在惰性溶劑且視需要在鹼及/或輔助試劑存在下反應，

且然後進行還原性分離，決定於 R^{11} 基團之定義，

或

[B]通式(II)化合物與通式(IV)化合物反應



(IV)

其中

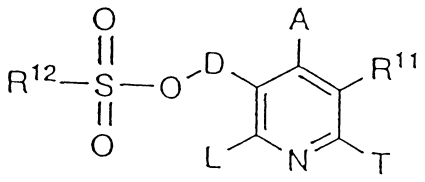
R^{12} 代表至多含 4 個碳原子之直鏈烷基，

先轉化成通式(V)化合物

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍



(V)

其中

A、D、L、T、R^{11}及R^{12}相同於上述之定義，

且此隨後與通式(VI)化合物反應

$$R^1\text{-}E\text{-}V\text{-}H \qquad (VI)$$

其中

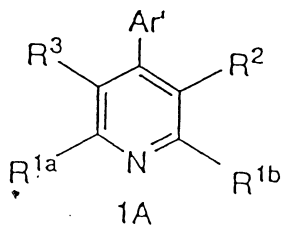
R^1、E及V相同於上述之定義，

並進行還原性分離，

且視需要加入或改變列在取代基 A、L、T、及 R^1 之基團。

12. 一種用於治療高脂蛋白血症之醫藥組成物，其中含根據申請專利範圍第 7 至 9 項中任一項的 3-雜烷基-芳基-經取代之吡啶，以及藥學上安全的調配輔藥。

13. 一種化合物，其具有高血糖素受體拮抗活性及結構式 1A



1A

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

其中

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地代表(C_1-C_{10})-烷基；

R^2 代表(C_1-C_{10})-烷基、(C_2-C_{10})-烯基；

R^3 代表經羥基取代之(C_1-C_6)-烷基；

Ar' 代表雜芳族環，選自包括吡啶基、呋喃基及噻吩基；及

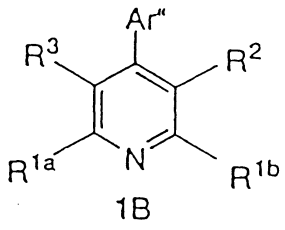
其藥學上可被接受的鹽類。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其中在結構式 IA 中

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地代表(C_1-C_6)-烷基。

15. 一種治療高血糖素傳介的症狀使用之醫藥組成物，其中含根據申請專利範圍第 13 項的化合物及其藥學上可被接受之載劑。

16. 一種化合物，其具有高血糖素受體拮抗活性及結構式 IB



1B

其中

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地代表(C_1-C_{10})烷基，其視情況經下列取代基取代：嗎福啉、羥基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_2-C_6)-烯氧基、視情況經(C_1-C_6)-烷基或鹵

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

裝 訂 線

六、申請專利範圍

素取代之苯基或苯基經(C_1-C_6)-烷氧基取代之苯胺基；

視情況經羥基、(C_1-C_6)-烷氧羰基或苯基取代之(C_2-C_{10})-烯基；或(C_1-C_6)-烷醯基；

R^2 代表(C_1-C_{10})烷基，其視情況經下列取代基取代：苯基、1,3-二氧戊環-2-基、苯基視情況經三氟甲基、鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、羥基、硝基或羧基取代之苯硫基、萘硫基、苯(C_1-C_6)-烷硫基、(C_1-C_6)-烷硫基、嗎福啉基、視情況經苯基或六氫吡啶基取代之六氫吡啶基、吡咯啶基、經苯基取代之六氫吡咔基、咪唑基、(C_3-C_6)-環烷胺基或二(C_1-C_6)-烷胺基；或

代表(C_2-C_{10})-烯基，其視情況下列取代基取代：經(C_3-C_6)-環烷基或視情況經(C_1-C_6)-烷基取代之苯基；或

代表苯基；

R^2 視情況可連接至 R^{1b} 以形成含 3 至 5 個碳原子之伸烷基橋；環碳原子間連接 R^2 及 R^{1b}；

R^3 代表(C_1-C_6)-烷基，其經羥基、(C_1-C_6)-烷苯亞碸基、(C_2-C_6)-烯基、三氟甲基、(C_1-C_6)-烷胺基、胺基或二(C_1-C_6)-烷胺基取代；

Ar" 代表苯基，其視情況經下列取代基取代：鹵素、三氟甲基、視情況經羥基、鹵苯基、吡啶(C_1-C_6)-烷胺基、吡咯啶基或(C_1-C_6)-烷胺基取代之(C_1-

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

C_6)-烷基、苯基、苯(C_1-C_6)-烷氧基、羥基、(C_2-C_6)-炔基、(C_2-C_6)-烯基、(C_1-C_6)-烷氧基、(C_1-C_6)-烷硫基、(C_1-C_6)-烷亞碸基、(C_1-C_6)-烷磺醯基或(C_1-C_6)-烷氧羰基；及

其藥學上可被接受的鹽類。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其中在結構式 IB 中

R^{1a} 及 R^{1b} 彼此獨立地代表(C_1-C_6)-烷基或(C_2-C_6)-烯基；

R^2 代表(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基或(C_2-C_{10})-烯基；其中在該經取代之烷基之取代基為彼此獨立的 1 至 3 個的鹵素或-$S(O)_mR^7$ 其中 m=0；

R^7 代表(C_1-C_6)-烷基、苯基，其視情況經三氟甲基、鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_6)-烷氧基、羥基、硝基或羧基取代，或苯基-(C_1-C_6)-烷基；

R^3 代表經取代之(C_1-C_6)-烷基；其中取代基為 1 或 2 個羥基；且

Ar" 代表苯環，且視需要的取代基為彼此獨立的 1 至 3 個鹵素、(C_1-C_6)-烷基、(C_2-C_6)-烯基、羥基、-OR^4 或-$OC(O)R^4$，其中 R^4 為(C_1-C_6)-烷基。

18. 根據申請專利範圍第 16 項化合物，其係選自包括下列的化合物：

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-乙基吡啶；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-乙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丙基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丁基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-戊基吡啶；
2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-苯基-5-己基吡啶；

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-氯苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(4-甲基苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-羥甲基-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-苯基-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氯苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-苯基-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氯苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-羥甲基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-乙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-乙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-乙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-乙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-乙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-乙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-丙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-丙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-丙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-丙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丙基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-丁基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-丁基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-丁基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-丁基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-丁基吡啶；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-丁基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-戊基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-戊基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-戊基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-戊基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-戊基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-戊基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-苯基-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氟苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-氯苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(4-甲基苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-(1-羥乙基)-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-己基吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-苯基-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-氯苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297公釐）

六、申請專利範圍

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[(對甲苯硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-苯基-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

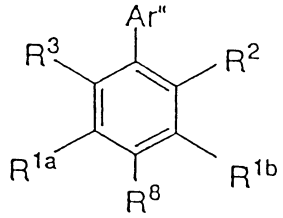
2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(4-甲基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶；

2,6-二異丙基-3-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-4-(2-羥基-4-氟苯基)-5-(1-羥乙基)吡啶。

19. 一種治療高血糖素傳介的症狀之醫藥組成物，其中含根據申請專利範圍第 16 項的化合物及其藥學上可被接受之載劑。

20. 一種化合物，其具有高血糖素受體拮抗活性及結構式 ID



1D

其中

R^8 代表氫；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地代表(C_1-C_{10})-烷基；

R^2 代表(C_1-C_{10})-烷基，其視情況經下列取代基取代：苯基(C_1-C_6)烷基，其中苯基又經(C_1-C_6)烷基取代；苯硫基，其中苯基視情況又經(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵素取代

R^3 代表經羥基取代之(C_1-C_6)烷基；

Ar" 代表經1至3個鹵素或羥基取代之苯基；及

其藥學上可被接受的鹽類。

21. 根據申請專利範圍第20項之化合物，其中在結構式ID中

R^8 代表氫；

R^{1a}及R^{1b}彼此獨立地代表(C_1-C_6)-烷基；

R^2 代表(C_1-C_{10})-烷基、經取代之(C_1-C_{10})-烷基或(C_2-C_{10})-烯基；其中在該經取代之烷基的取代基為彼此獨立的1至3個$-S(O)mR^7$其中m=0；

R^7 代表苯基，其視情況經(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、三氟甲基、三氟甲氧基或鹵素取代；

R^3 代表經取代之(C_1-C_6)-烷基；其中取代基為1或2個羥基；且

Ar" 代表苯環，且視需要的取代基為彼此獨立的1至3個鹵素或羥基。

22 根據申請專利範圍第20項之化合物，其係選自包括下列的化合物：

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297公釐）

六、申請專利範圍

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-乙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-丁基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-戊基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-4'-氟-1,1'-聯苯；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-羥甲基-6-己基-2'-羥基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297公釐）

六、申請專利範圍

1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-羥甲基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-乙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丙基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-丁基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-戊基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-(1-羥乙基)-6-己基-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氯-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥基-1,1'-聯苯；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格（210 x 297公釐）

六、申請專利範圍

3,5-二異丙基-2-[(對甲苯硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氟-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-氯-1,1'-聯苯；

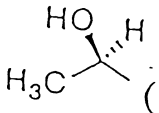
3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-4'-甲基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥基-1,1'-聯苯；

3,5-二異丙基-2-[((4-氟苯基)硫基)甲基]-6-(1-羥乙基)-2'-羥基-4'-氟-1,1'-聯苯。

23. 一種治療高血糖素傳介的症狀之醫藥組成物，其中含根據申請專利範圍第 20 項的化合物及其藥學上可被接受之載劑。

24. 一種根據申請專利範圍第 13、16 或 20 項的化合物，其中顯示為 R^3 的取代基為具有下列立體化學的羥乙基：



(分子之其他部份)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）