

附
告
本

第84108581號專利申請案
中文說明書修正頁

民國86年6月修正

86.8.-B

323271

申請日期	84年8月15日
案號	84108581
類別	C ³³ /02, W ⁷ D ⁶³ /56, A61K ³¹ /16, 31/42

A4
C4

Int. Cl⁶

323271

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	抗腫瘤用之取代醯胺衍生物及其醫藥組成物
	英 文	Substituted amide derivatives and their pharmaceutical compositions useful as antitumor agents
二、發明 人	姓 名	(1) 岩沢善一 (2) 青山哲也 (3) 川上久美子
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國茨城縣つくば市大久保三番 萬有製藥株式会社 つくば研究所内 (2) 日本國茨城縣つくば市大久保三番 萬有製藥株式会社 つくば研究所内 (3) 日本國茨城縣つくば市大久保三番 萬有製藥株式会社 つくば研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 萬有製藥股份有限公司 萬有製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都中央區日本橋本町二丁目二番三號
	代 表 人 姓 名	(1)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

323271

申請日期	84 年 8 月 15 日
案 號	84108581
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 型 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(4) 新井幸惠 (5) 佐藤俊彦 (6) 門田芳明
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (6) 日本
	住、居所	(4) 日本國茨城縣つくば市大久保三番 萬有製藥株式会社 つくば研究所内
		(5) 日本國茨城縣つくば市大久保三番 萬有製藥株式会社 つくば研究所内
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

300271

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國 (地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
日本	1994 年 8 月 11 日	6-210646	☒ 無主張優先權
日本	1995 年 4 月 10 日	7-109067	☒ 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

五、發明說明(1)

本發明係新穎之取代醯胺衍生物。更詳而言，本發明之取代醯胺衍生物係可抑制活體內之蛋白質—法呢基轉移酶(PFT)，藉此可抑制癌基因蛋白質拉司(Ras)的機能表現而具有抗腫瘤作用，所以做為抗腫瘤劑極為有用。

拉司癌基因係會藉由突然變異而活化，其轉譯生產物之拉司蛋白係在使正常細胞轉形為癌細胞時具極重要之作用。在結腸直腸癌或胰臟癌等許多癌中可觀察到此拉司癌基因之活化，被認為其比率約達全部癌之25%，因此抑制此等拉司癌基因的活化，並且抑制該生產物之拉司蛋白的機能，即可期待與抑制癌化有關之抗癌效果。

最近已獲知，拉司蛋白之機能表現係必須拉司蛋白本身予以法呢基化，抑制此法呢基化時可抑制拉司蛋白局部存在於細胞膜，即可以阻止其轉形為癌細胞。蛋白質—法呢基轉移酶(PFT)係可觸媒此拉司蛋白法呢基化的酶，只要抑制此酶，而可以抑制致癌拉司蛋白之機能表現。又，此酶係在活體內，只會干涉極小部份蛋白之法呢基化，所以此酶抑制劑係安全，且可期待成為選擇性極高之抗癌劑。〔參照Cell，第57卷，1167—1177頁(1989年)；Proc.Natl.Acad.Sci.，第86卷，8323—8327(1989年)；同第90卷，2281—2285頁(1993年)；Science，第245卷，379—385頁(1989年)；同第260卷，1934—1937(1993年)；同第2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

結

五、發明說明(2)

60 卷，1937-1942 頁(1993 年)；J. Biol. Chem. 第 266 卷，15575-15578 頁(1991 年)；J. Antibiotics，第 46 卷，222-227 頁(1993)；特開平 5-201869 號公報；同 5-213992 號公報等]。

惟現今已提出報告之全部 P F T 抑制劑均有在細胞內活性低，活體內(in vivo)效果不足等，做為醫藥開發仍有許多問題存在。

一方面，角鯊烯合成酶(squalene synthetase)係與蛋白質-法呢基轉移酶(P F T)之基質為相同之酵素，此為周知，可期待該酵素之抑制劑一併具有蛋白質-法呢基轉移酶(P F T)之抑制活性。

角鯊烯合成酶抑制劑，例如有本發明人等所擁有歐洲專利公開 0611749A1 號公報記載之化合物為已知。

但是，該公報記載之化合物，構造上雖與本發明化合物類似，但蛋白質-法呢基轉移酶(P F T)之抑制活性極弱，故無法期待抗腫瘤劑之有用性。

本發明之目的係在於提供可抑制蛋白質-法呢基轉移酶(P F T)，藉此抑制癌基因蛋白質拉斯之機能表現，最後可具抗腫瘤效果之新穎抗腫瘤劑者。

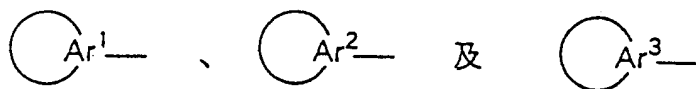
本發明人等係發現以式 [I]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



and

係表示 1 或 6 之整數) 或 $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$ (在此 W 係表示氧原子, 硫原子, 伸乙烯基或伸乙炔基; n 及 p 係相同或不同, 表示 0 或 3 之整數) 之基; R^1 係表示氫原子, 鹵素原子, 羥基, 低級烷基, 低級烷氧基, 或可具有選自鹵素原子, 低級烷基及低級烷氧基所成群取代基的芳基或雜芳香環基; R^2 , R^7 及 R^8 係相同或不同表示氫原子, 鹵素原子, 羥基, 低級烷基或低級烷氧基; R^3 及 R^4 係相同或不同表示氫原子, 鹵素原子, 羥基, 胺基, 硝基, 氰基, 羧基, 低級烷氧羰基, 胺甲鹽基, 低級烷胺甲鹽基, 低級烷基, 低級羥烷基, 低級氟化烷基或低級烷氧基; R^5 係表示低級烷基; R^6 係表示氫原子或低級烷基) 所示化合物可以抑制蛋白質-法呢基轉移酶 (PFT), 藉此可抑制癌基因蛋白質拉司之機能表現, 結果做為抗腫瘤劑極為有用, 遂而完成本發明。

芳基係指苯基，萘基或蒽基，以苯基，萘基為宜。

雜芳香環基係指含有 1 或 2 個選自氧原子，氮原子及硫原子所成群，相同或不同雜原子之五環或六環之單環式芳香族雜環基或該單環式芳香族雜環基與上述芳基縮合所成，相同或不相同之該單環式芳香族雜環基為互相縮合的縮合環式芳香雜環基，例如吡咯基，咪唑基，吡唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，嗒嗪基，嘮唑基，異嘮唑基，呋喃基，噻吩基，噻唑基，異噻唑基，吲哚基，苯并呋喃基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

， 苯并噻吩基， 苯并咪唑基， 苯并噁唑基， 苯并異噁唑基， 苯并噻唑基， 苯并異噻唑基， 吲唑基， 喋呤基， 喹啉基， 異喹啉基， 酞嗪基， 聯苯胺基， 喹噁啉基， 喹唑啉基， 噌啉基， 蝶啶基等， 其中以呋喃基， 噻吩基， 嘧啶基， 噁唑基， 異噁唑基， 噻唑基， 苯并呋喃基， 苯并噻吩基， 苯并咪唑基， 苯并噁唑基， 苯并噻唑基， 喹啉基等為宜。

低級烷基係指碳數 1 ~ 6 之直鏈或支鏈烷基， 例如甲基， 乙基， 丙基， 異丙基， 丁基， 第二丁基， 第三丁基， 戊基， 己基等， 其中以甲基， 乙基等為宜。

低級羥烷基係指具有羥基之烷基， 即， 碳數 1 ~ 6 之羥烷基， 例如羥甲基， 羥乙基， 羥丙基， 羥丁基等。 其中以羥甲基， 羥乙基為宜。

低級烷氧基係指碳數 1 ~ 6 之烷氧基或伸烷二氧基， 例如甲氧基， 乙氧基， 丙氧基， 異丙氧基， 丁氧基， 第三丁氧基， 亞甲二氧基， 伸乙二氧基， 三亞甲二氧基等， 其中以甲氧基， 乙氧基， 亞甲二氧基等宜。

低級羧烷基係指具有羧基之上述低級烷基， 即， 碳數 1 ~ 7 之羧烷基， 例如羧甲基， 羧乙基， 羧丙基， 羧丁基等， 其中以羧甲基， 羧乙基等為宜。

芳烷基係指具有芳基之上述低級烷基， 例如苯甲基， 苯乙基， 3 - 苯丙基， 1 - 苯甲基， 2 - 苯乙基， 1 - (2 - 苯基) 乙基等， 其中以苯甲基， 苯乙基， 2 - 苯甲基等為宜。

飽和脂肪族烴基係為伸乙基， 伸丙基， 伸丁基， 伸戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

基，伸己基，伸庚基，伸辛基，其中尤以伸丙基，伸丁基，戊基為宜。

不飽和脂肪族烴基係指碳鍵上任意位置具有1或2以上，較佳為具1或2以上雙鍵之不飽和脂肪族烴基，例如有伸乙烯基，伸丙烯基，1-伸丁烯基，2-伸丁烯基，1，3-伸丁二烯基，1-伸戊烯基，2-伸戊烯基，1，3-伸戊二烯基，1，4-伸戊二烯基，1-伸己烯基，2-伸己烯基，1，3-伸己二烯基，1，4-伸己二烯基，1，5-伸己二烯基，1，3，5-伸己三烯基，1-伸庚烯基，2-伸庚烯基，3-伸庚烯基，1，3-伸庚二烯基，1，4-伸庚二烯基，1，5-伸庚二烯基，1，6-伸庚二烯基，1，3，5-伸庚三烯基，1-伸辛烯基，2-伸辛烯基，3-伸辛烯基，4-伸辛烯基，1，3-伸辛二烯基，1，4-伸辛二烯基，1，5-伸辛二烯基，1，6-伸辛二烯基，1，7-伸辛二烯基，2，4-伸辛二烯基，2，5-伸辛二烯基，2，6-伸辛二烯基，3，5-伸辛二烯基，1，3，5-伸辛三烯基，2，4，6-伸辛三烯基，1，3，5，7-伸辛四烯基等，其中尤以伸丙烯基，1-伸丁烯基，1，3-伸丁二烯基，1-伸戊烯基等為宜。

鹵素原子指氟原子，氯原子，溴原子，碘原子，以氟原子，氯原子為宜。

低級烷氧羰基係指碳數1~7之烷氧羰基，有例如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，丁氧羰基，第三丁氧羰基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

等，其中以甲氧羰基，乙氧羰基等為宜。

低級烷胺甲鹽基係指被上述低級烷基單取代或二取代之胺甲鹽基，有例如甲基胺甲鹽基，乙基胺甲鹽基，二甲基胺甲鹽基，二乙基胺甲鹽基等。

低級氟化烷基係指具有氟原子之上述低級烷基，即，碳數1～6之氟化烷基，有例如氟化甲基，二氟化甲基，三氟化甲基，1-氟化乙基，2-氟化乙基，2，2，2-三氟化乙基，五氟化乙基等。

式〔I〕所示化合物之鹽係指做為醫藥可容許之習用性者而言，例如在末端之羧基， R^3 及／或 R^4 為羧基時之該羧基，或式中以A所示飽和或不飽和脂肪族烴基上有羧基或低級羧烷時之該羧基上的鹽基加成鹽，或 R^3 及／或 R^4 為胺基時之該胺基或具有鹽基性雜芳香環時之該鹽基性雜芳香環上的酸加成鹽之鹽類。

該鹽基加成鹽可為例如鈉鹽，鉀鹽等鹼金屬鹽；例如鈣鹽，鎂鹽等之鹼土類金屬鹽；例如銨鹽；例如三甲胺鹽，三乙胺鹽，二環己胺鹽，乙醇胺鹽，二乙醇胺鹽，三乙醇胺鹽，普魯卡因鹽，N，N'-二苯甲基乙二胺鹽等有機胺鹽等。

該酸加成鹽係有例如鹽酸鹽，硫酸鹽，硝酸鹽，磷酸鹽，過氯酸鹽等無機酸鹽；例如順丁烯二酸鹽，反丁烯二酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，抗壞血酸鹽，三氟化乙酸鹽等有機酸鹽；例如甲磺酸鹽，羥乙磺酸鹽，苯磺酸鹽，對甲苯磺酸鹽等磺酸鹽等。

五、發明說明(7)

以式〔 I 〕所示化合物之酯係指在末端之羧基， R^3 及／或 R^4 為羧基之該羧基，或式中 A 所示飽和或不飽和脂肪族烴基上具有羧基或低級羧烷基時之該羧基中做為醫藥可容許之習用者而言，例如可為甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第二丁基，第三丁基，環丙基，環戊基等低級烷基之酯，苯甲基，苯乙基等芳烷基之酯，烯丙基，2-丁烯基等低級烯基之酯，甲氧甲基，2-甲氧乙基，2-乙氧乙基等低級烷氧烷基之酯，乙醯氧甲基，三甲基乙醯氧基甲基，1-三甲基乙醯氧基乙基等低級烷醯氧烷基之酯，甲氧羧甲基，異丙氧羧甲基等低級烷氧羧烷基之酯，羧甲基等低級羧烷基之酯，1-(乙氧羧氧基)乙基，1-(環己氧羧氧基)乙基等之低級烷氧羧基烷基之酯，胺甲醯氧甲基等低級胺甲醯氧烷基等之酯，酞基之酯，(5-甲基-2-氧基-1,3-二噁唑-4-基)甲基等之(5-取代-2-氧基-1,3-二噁唑-4-基)甲基之酯等。

另外在末端之羧基或式中 A 所示飽和或不飽和脂肪族烴基上羧基或具有低級羧烷基時之該羧基的 r 位或 δ 位具有烴基時，亦可在該烴基與羧基之間形成分子內酯，即五環或六環之內酯環。

又，本發明之化合物有時可以因其取代基之態樣而有光學異構物，非對映異構物，幾何異構物等立體異構物，本發明之化合物係包括此等全部之立體異構物及此等之混合物者。其中尤以以下所示化合物為宜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

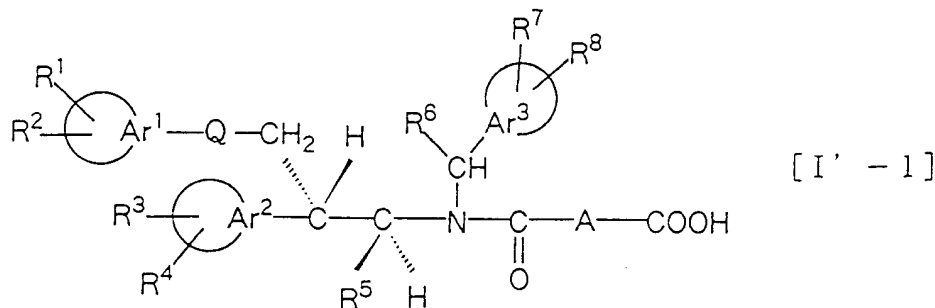
裝

訂

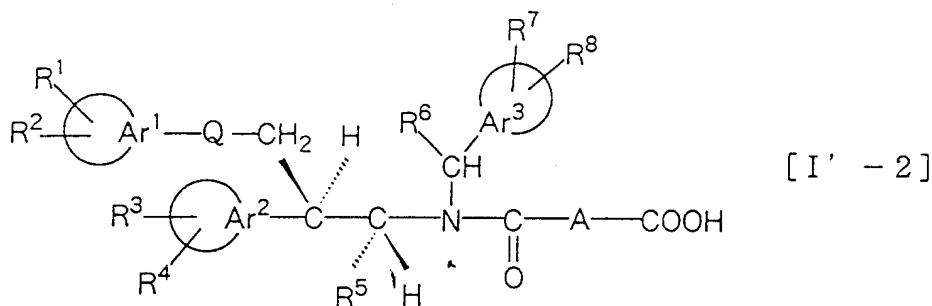
線

五、發明說明(8)

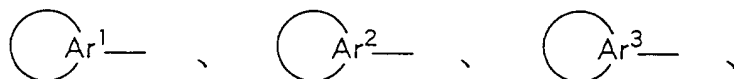
式 [I' - 1]



或式 [I' - 2]



[式中、



A , Q , R¹ , R² , R³ , R⁴ , R⁵ , R⁶ , R⁷ 及 R⁸ 係如上述所定義] 。

又 , Q 中以 $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$ (在此 W , n 及 p 係如上述所定義) 所示基中 , W 為伸乙烯基時 , 依該基之幾何異構物有 E 異構物 (反式異構物) 及 Z 異構物 (順式異構物) , 惟以 E 異構物為宜。

式 [I] 中 , 以 A 所示可具有選自低級烷基 , 羥基 , 低級羥烷基 , 低級烷氧基 , 羧基 , 低級羧烷基 , 芳基及芳烷基所成群取代基之碳數 2 ~ 8 之飽和或不飽和脂肪族烴基係指不取代之上述飽和脂肪族烴基或上述不飽和脂肪族

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

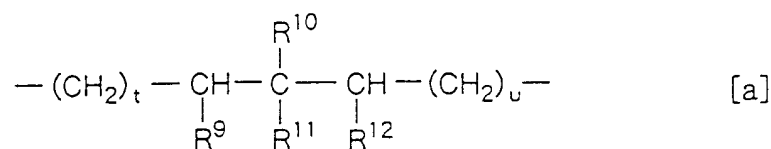
訂

線

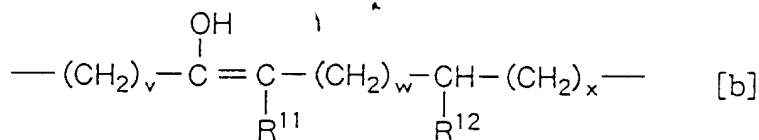
五、發明說明 (9)

烴基，或可以取代之任意位置上具有取代基之上述飽和脂肪族烴基或上述不飽和脂肪族烴基，該取代基可為由低級烷基，烴基，低級烴烷基，低級烷氧基，羧基，低級羧烷基，芳基及芳烷基所成群，可相同或不同之選擇 1 或 2 以上，較佳係選擇 1 ~ 3。

A 為式 [a]



(式中 R^9 係表示氫原子，烴基，低級烴烷基，低級烷氧基或羧基； R^{10} 表示氫原子，烴基，低級烷氧基，羧基或低級羧烷基； R^{11} 表示氫原子，低級烴烷基或羧基； R^{12} 表示氫原子，烴基或羧基； t 及 u 係相同或不同表示 0 至 2 的整數) 所示基之化合物及 A 為式 [b]



(式中 R^{11} 表示氫原子，低級烴烷基或羧基； R^{12} 表示氫原子，烴基或羧基； v 係 0 或 1， w 及 x 可相同亦可不同表示 0 至 2 的整數) 所示基之化合物較為適宜。

A 為式 (a) 時， R^9 係以氫原子，烴基，羧基等， R^{10} 係以羧基，羧甲基等低級羧烷基等， R^{11} 及 R^{12} 係以氫原子，羧基等較為適宜， t 及 u 係相同或不同以 0 或 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

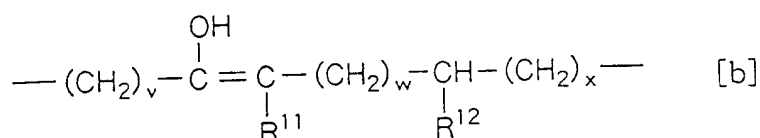
線

五、發明說明 (10)

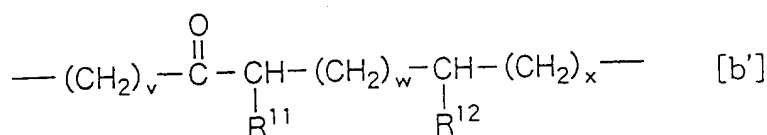
爲宜。

A 爲以式 [b] 所示時， R^{11} 係以羥甲基等低級羥烷基，羧基等， R^{12} 係以氫原子， v ， w 及 x 係以 0 爲最理想。

又，通常具有以式 [b] 所示部份構造之化合物時係會有如下所示，會有烯醇形與酮基形之互變異構存在乃爲人所知者，惟本發明化合物亦包括烯醇形，酮基形之異構物及此等之混合物在內。



(烯 醇 形)



(酮 基 形)

(在此， R^{11} ， R^{12} ， v ， w 及 x 係如上述所定義)。

做爲 Q，若 Q 爲以 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ (m 係如上所定義) 所示之基時 (m 係 1 至 4 爲宜) 以 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}W\text{---}(\text{CH}_2)_p$ (在此 W ， n 及 p 係如上述所定義) 所示時， W 係以伸乙烯基或伸乙炔基，更佳以伸乙烯基，又， n 及 p 係相同或不同，以 0 或 1 時較爲適宜。

有關式 [I] 所示化合物之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

$\bigcirc\text{Ar}^1\text{—}$ 、 $\bigcirc\text{Ar}^2\text{—}$ 及 $\bigcirc\text{Ar}^3\text{—}$ 係

以 $\bigcirc\text{Ar}^1\text{—}$

為苯基，萘基，苯并呋喃基，苯并噻吩基或苯并噁唑基，

$\bigcirc\text{Ar}^2\text{—}$

為苯基及

$\bigcirc\text{Ar}^3\text{—}$

為萘基，苯并呋喃基或苯并噻吩基時為較適宜。

R^{11} 係表示氫原子，鹵素原子，羥基，低級烷基，低級烷氧基，或可具有選自鹵素原子，低級烷基及低級烷氧基所成群取代基的芳基或雜芳香環基； R^2 ， R^7 表示氫原子，鹵素原子，羥基，低級烷基或低級烷氧基；分別可取代於以

$\bigcirc\text{Ar}^1\text{—}$

所表示之芳基或雜芳香環基上的任意可取代之位置。

R^1 中可具有選自鹵素原子，低級烷基及低級烷基所成群取代基的芳基或雜芳香環基係指不取代之上述芳基或上述雜芳香環基，或在任一可取代之位置上具有取代基之上述芳基或上述雜芳香環基而言，該取代基可以自鹵素原子，低級烷基及低級烷氧基所成群選擇 1 或 2 個以上相同

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

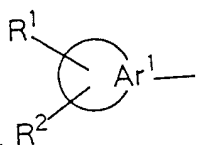
訂

線

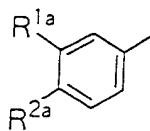
五、發明說明 (12)

或不相同者，其中尤以不取代之上述芳基或雜芳香環基為宜。

以式〔 I 〕所示化合物中，式



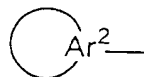
所示基可為例如以



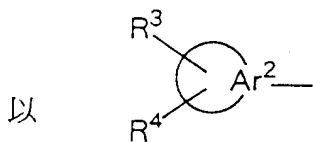
(式中 R^{1a} 表示氫原子，鹵素原子，低級烷基或低級烷氧基； R^{2a} 表示氫原子，鹵素原子，低級烷基)

所示基，萘基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并噁唑基及苯并咪唑基等，更具體言，以苯基，2 - 苯并〔 b 〕呋喃基，2 - 苯并〔 b 〕噻吩基，2 - 萘基，2 - 苯并噁唑基等為宜。

R^3 及 R^4 係指相同或不同表示氫原子，鹵素原子，羥基，胺基，硝基，氰基，羧基，低級烷氧羰基，胺甲鹽基，低級烷胺甲鹽基，低級烷基，低級羥烷基，低級氟化烷基或低級烷氧基，分別可取代於以



所示之芳基或雜芳香環基上之可以取代的任意位置。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

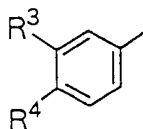
裝

訂

線

五、發明說明 (13)

所示之基可爲例如以式

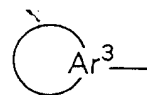


(其中 R^3 及 R^4 係如上述所定義) 所示基，萘基及環上具有 R^3 之吡啶基，呋喃基或噻吩基，更具體言，以 4-氟化苯基，4-氯苯基，4-甲苯基，3-氟-4-甲苯基，4-氟-3-甲苯基，3-氯-4-甲苯基，4-氯-3-甲苯基，3,4-二氯苯基，3,4-二甲苯基，4-甲氧苯基，3,4-二甲氧苯基，4-硝苯基，4-胺苯基，4-羥苯基，4-胺甲醯苯基，4-甲基胺甲醯苯基，4-羥甲苯基，4-三氟化甲苯基，4-氰苯基，4-甲氧羰苯基，3,4-亞甲二氧苯基，4-羥基-3-甲氧苯基，3-羥基-4-甲氧苯基，3,4-雙(甲氧羰基)苯基，3,4-雙(羥甲基)苯基，1-萘基，2-萘基，5-甲基呋喃基，5-甲噻吩基，6-甲基-3-吡啶基等爲宜。

R^5 係以甲基，乙基，丙基爲宜，尤以甲基，乙基爲宜。

R^6 係以氫原子，甲基，乙基，丙基等爲宜，尤以氫原子，甲基等爲宜。

R^7 及 R^8 係相同或不相同，表示氫原子，鹵素原子，羥基，低級烷基或低級烷氧基，可取代於以



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

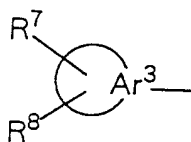
訂

線

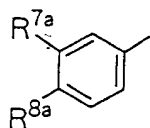
五、發明說明 (14)

所示芳基或雜芳香環基上可取代之任意位置。

式



所示基可爲例如以



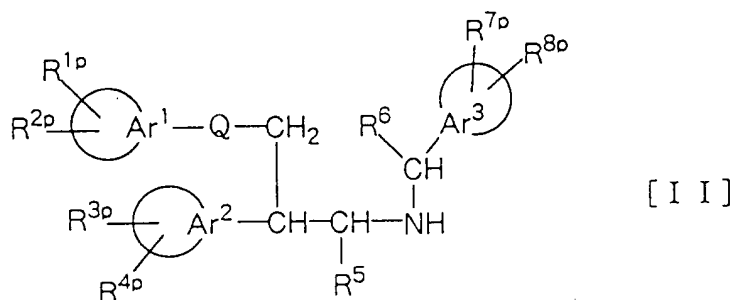
(式中 R^{7a} 及 R^{8a} 係相同或不同，表示氫原子，鹵素原子，低級烷基或低級烷氧基) 所示基，萘基，喹啉基，苯并呋啶基，苯并呋喃基及苯并噻吩基等，更具體言，以 3，4 - 二氯苯基，3，4 - 二氟化苯基，3，4 - 二甲苯基，2 - 萘基，2 - 苯并呋啶基，2 - 苯并 [b] 呋喃基，2 - 苯并 [b] 噻吩基，5 - 苯并 [b] 噻吩基爲宜。

其次說明本發明化合物之製造方法。

以式 [I] 所示本發明化合物可依以下例如製造法 1，2，3，4，5，6 或 7 所示方法予以製造。

製造法 1

使式 [I I]



[I I]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

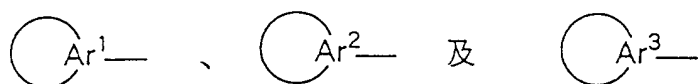
裝

訂

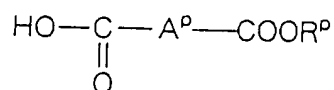
線

五、發明說明 (15)

[式中]



係相同或不相同表示芳基或雜芳香環基；Q係表示
 $-(\text{CH}_2)_m-$ （在此m係表示1或6之整數）或
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}-(\text{CH}_2)_p-$ （在此W係表示氧原子，
 硫原子，伸乙烯基或伸乙炔基；n及p係相同或不相同，
 表示0或3之整數）之基； $\text{R}^{1\text{P}}$ 係表示氫原子，鹵素原子，
 可被保護之羥基，低級烷基，低級烷氧基，或可具有選自鹵素
 原子，低級烷基及低級烷氧基所成群取代基的芳基或雜芳香環
 基； $\text{R}^{2\text{P}}$ ， $\text{R}^{7\text{P}}$ 及 $\text{R}^{8\text{P}}$ 係相同或不相同表示氫原子，鹵素原子，
 可被保護之羥基，低級烷基或低級烷氧基； $\text{R}^{3\text{P}}$ 及 $\text{R}^{4\text{P}}$ 係相同
 或不同表示氫原子，鹵素原子，硝基，氰基，羧基，低級烷氧羧
 基，胺甲醯基，低級烷胺甲醯基，低級烷基，低級氟化烷基，
 低級烷氧基或可被保護之羥基，胺基，羧基或低級羧烷基； R^5
 係表示低級烷基； R^6 係表示氫原子或低級烷基）所示化合物，
 與式〔III〕



〔III〕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

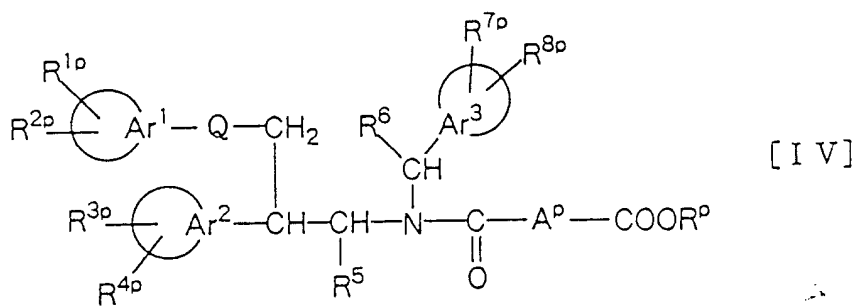
裝

訂

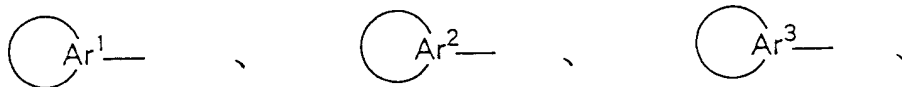
線

五、發明說明 (16)

[式中 A^P 表示低級烷基低級烷基，芳基及芳烷基及可具有選自，可被保護之羥基，低級羥烷基，羧基及低級羧烷基所成群取代基的碳數 2 ~ 8 飽和或不飽和脂肪族烴基， R^P 係表示氫原子或羧基之保護基] 所示羧酸或其反應性衍生物相反應，即可成為以式 [I V]



[式中、



A^P ， Q ， R^{1P} ， R^{2P} ， R^{3P} ， R^{4P} ， R^5 ， R^6 ， R^{7P} ， R^{8P} 及 R^P 係如上述所定義] 所示化合物，視其需要去除保護基，即可得式 [I] 所示化合物。

式 [Ⅲ] 所示羧酸之反應性衍生物可用例如醯基鹵化物，混合酸酐，活性酯，活性醯胺等。

又，使用式 [Ⅲ] 之羧酸時係以在 N ， N' - 二環己基碳二醯亞胺，1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳二醯亞胺，2 - 氯 - 1，3 - 二甲咪唑基氯等縮合劑存在進行反應為宜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

— 裝 —

訂 —

線 —

五、發明說明 (17)

式〔Ⅱ〕所示化合物與式〔Ⅲ〕之羧酸或其反應性衍生物間之反應係對 1 莫耳式〔Ⅱ〕所示化合物，使用 1 莫耳或過量莫耳之式〔Ⅲ〕的羧酸或其反應性衍生物，較佳係使用 1 ~ 5 莫耳進行為宜。

反應係通常在惰性溶劑中進行，該惰性溶劑可為例如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，三氯乙烯等鹵化烴類；例如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等醚類；例如苯，甲苯，氯苯，二甲苯等芳香族烴類；例如二甲基甲醯胺，乙腈，丙酮，乙酸乙酯，六甲基磷酸三醯胺等非質子性極性溶媒，或其混合溶媒等。

反應溫度係通常在 - 70 °C 至反應中所用溶劑之沸點，較佳 - 20 °C ~ 100 °C。

反應時間係通常為 5 分鐘 ~ 7 天，較佳係 10 分鐘 ~ 24 小時。

又，為順利地進行反應，上述反應亦可以在鹼存在下進行。

該鹼可為例如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鈣，碳酸鈉，碳酸鉀，碳酸氫鈉等無機鹼，或例如三乙胺，N - 乙基二異丙胺，吡啶，4 - 二甲胺基吡啶，N，N - 二甲苯胺等有機鹼存在下進行為宜。

該鹼之使用量係以對 1 莫耳式〔Ⅲ〕羧酸的反應性衍生物為 1 莫耳至過量莫耳，更佳係 1 ~ 5 莫耳。

式〔Ⅲ〕化合物之醯基鹵化物可以依常法使式〔Ⅲ〕之羧酸與鹵化劑反應即可製得。鹵化劑可用例如亞磺醯氯

五、發明說明 (18)

，三氯化磷，五氯化磷，磷醯氯，三溴化磷，草醯氯，碳醯氯等。

式〔Ⅲ〕化合物之混合酸酐可依常法使式〔Ⅲ〕之羧酸與例如氯化碳酸乙酯等氯化碳酸烷酯；乙醯氯等脂肪族羧醯氯等反應即可得。又，在兩端之羧基間形成分子內酸酐，或式〔Ⅲ〕中以 A^P 所示飽和或不飽和脂肪族烴基上具有羧基時，可在該羧基與反應相關之羧基之間形成分子內酸酐，使其成為羧酸之反應性衍生物。

式〔Ⅲ〕化合物之活性酯係可依常法使式〔Ⅲ〕之羧酸，在例如 N, N' -二環己基碳化二醯亞胺，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二醯亞胺等縮合劑存在下，與例如 N -羥基丁醯亞胺， N -羥基酞醯亞胺，1-羥基苯并三唑等 N -羥基化合物；4-硝基酚，2,4-二硝基酚，2,4,5-三氯酚，五氯酚等酚化合物等反應即可製得。

式〔Ⅲ〕化合物之活性醯胺可以依常法使式〔Ⅲ〕之羧酸與例如1,1'-羧基二咪唑，1,1'-羧基雙(2-甲基咪唑)等反應即可製得。

式中，在



所示基上具有羥基時，以 A^P 表示之飽和或不飽和脂肪族烴基上具有羥基，低級羥烷基，羧基或羧烷基時及

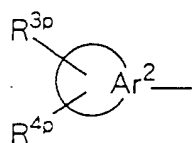
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)



所示基上具有羥基，胺基，羧基或低級羥烷基時，可以用適當之羥基的保護基，胺基之保護基或羧基之保護基保護該羥基，低級羥烷基，胺基，羧基或低級羧烷基後進行反應，反應後除去該保護基為宜。

羥基之保護基可為例如三甲基矽烷基，第三丁基二甲矽烷基等低級烷基矽烷基；例如甲氧甲基，2-甲氧乙氧甲基等低級烷氧甲基；例如四氫化呓喃基；例如苯甲基，對甲氧苯甲基，對硝苯甲基，三苯甲基等芳烷基；例如甲醯基，乙醯基等醯基等，尤其甲氧甲基，四氫化呓喃基，三苯甲基，第三丁基二甲矽烷基，乙醯基等為宜。

胺基之保護基可為例如苯亞甲基，對氯苯亞甲基，對硝苯亞甲基等伸芳烷基；例如苯甲基，對甲氧苯甲基，對硝苯甲基，二苯甲基，三苯甲基等芳烷基；例如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基等低級烷醯基；例如三氟化乙醯基等低級鹵化烷醯基；例如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，第三丁氧羰基等低級烷氧羰基；例如2,2,2-三氯乙氧羰基等低級鹵化烷氧羰基；例如2-丙烯氧羰基等烯氧羰基；例如苯甲氧羰基，對硝苯甲氧羰基等芳烷氧羰基；例如三甲矽烷基，第三丁基二甲矽烷基等低級烷基矽烷基等，其中尤以乙醯基，三氟化乙醯基，第三丁氧羰基，苯甲氧羰基等為宜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

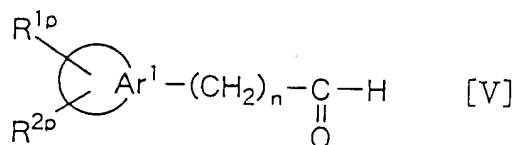
羧基之保護基可爲例如甲基，乙基，丙基，異丙基，第三丁基等低級烷基；例如 2，2，2-三氯化乙基等低級鹵化烷基；例如 2-丙烯基等低級烯基；例如苯甲基，對甲氧苯甲基，對硝苯甲基，二甲苯基，三甲苯基等芳烷基等，尤以甲基，乙基，第三丁基，2-丙烯基，苯甲基，對甲氧苯甲基，二甲苯基等爲宜。

反應完後施予一般之處理，即可得式〔I V〕所示化合物之粗生成物。依常法精製如上述所得式〔I V〕所示化合物，或不必精製視其需要適當地組合除去羥基，胺基及羧基之保護基的反應，即可製造爲式〔I〕之化合物。

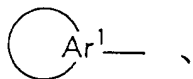
除去保護基之方法係因其種類而不同，可依文獻記載之方法，〔參照 Protective groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 著，John Wiley & Sons 公司 1981 年〕或參考該方法，例如使用酸或鹼之加溶媒分解，使用氫化金屬錯合物等之化學上還原或使用鈀-碳觸媒，來尼鎳觸媒等之接觸還原等。

製造法 2

使式〔V〕



〔式中、



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

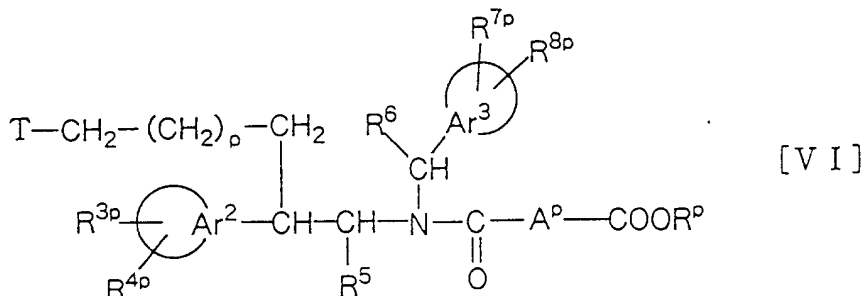
裝

訂

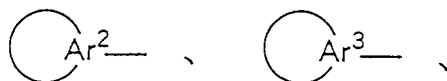
線

五、發明說明 (21)

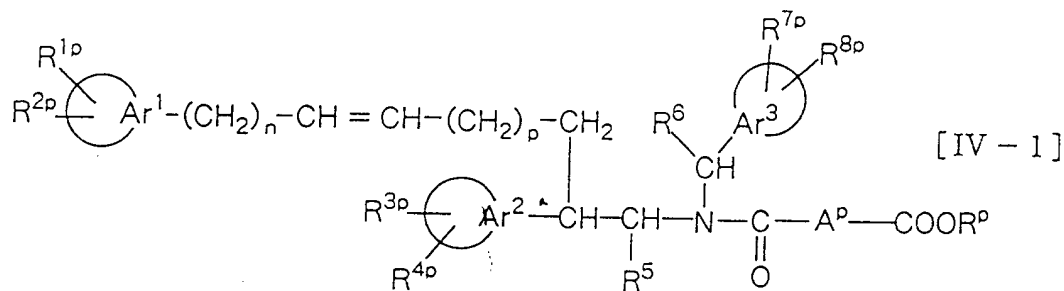
R^{1P} , R^{2P} 係如上述所定義] 所示化合物與式 [V I]



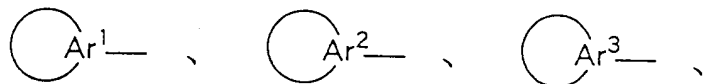
[式中, T 係表示三苯磷鹽, 二甲氧磷鹽基或二乙氧磷鹽基;



A^p , p , R^{3P} , R^{4P} , R^5 , R^6 , R^{7P} , R^{8P} 及 R^P 係如上述] 所示化合物反應, 成為式 [IV - 1]

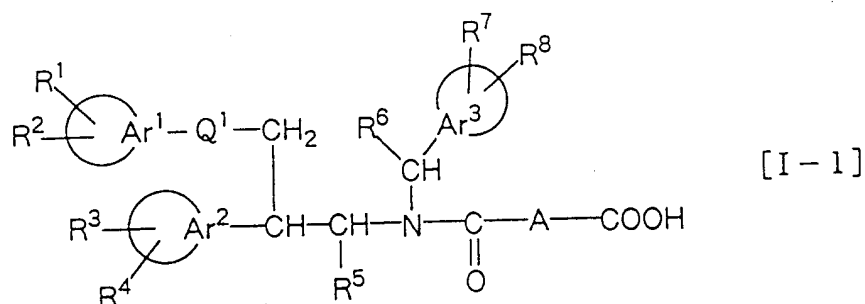


[式中、

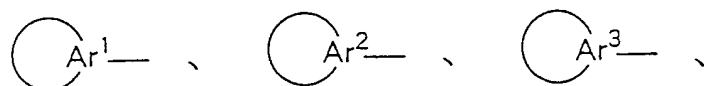


A^p , n , p , R^{1P} , R^{2P} , R^{3P} , R^{4P} , R^5 , R^6 , R^{7P} , R^{8P} 及 R^P 係如上述] 所示化合物, 視其必要除去保護基得式 [I - 1]

五、發明說明 (22)



[式中， Q^1 係表示 $-(CH_2)_n-CH=CH-$
 $(CH_2)_p-$ (n 及 p 係如上述) 所示基；



A ， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 係如上述
 所定義] 所示之化合物。

製造法 2 係合成式 [I] 所示本發明化合物中，以式
 中 Q 所示部分為 $-(CH_2)_n-CH=CH-$
 $(CH_2)_p-$ (n 及 p 係如上述) 所示基之化合物，即，
 式 [I - 1] 所示化合物之製造方法。

式 [V] 所示化合物與式 [VI] 所示化合物之反應
 係通常二者為使用等莫耳或其中之一為稍過量莫耳予以進
 行。

反應係通常在惰性溶劑中進行，該惰性溶劑可為例如
 乙醚，四氫呋喃，二噁烷等醚類；例如苯，甲苯，氯苯，
 二甲苯等芳香族烴類；例如二甲基甲醯胺，乙腈，丙酮，
 乙酸乙酯，六甲基磷酸三醯胺等非質子性極性溶媒，或其
 混合溶媒等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

反應溫度係通常在 100°C 至反應中所用溶劑之沸點，較佳係 $-70^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間係通常為 5 分鐘 $\sim$ 7 天，較佳係 10 分鐘 $\sim$ 24 小時。

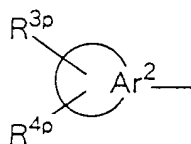
又，為順利地進行反應，上述反應亦可以在鹼存在下進行。尤其式 [I V] 中之 T 為三苯磷鹽基時以在例如氫化鈉，正丁基鋰，甲醇鈉，第三丁醇鉀，氫氧化鈉，氫化鉀等鹼存在下進行為宜。

該鹼之使用量係對 1 莫耳式 [V I] 所示化合物中 T 為三苯磷基的化合物為 1 莫耳至過量莫耳，較佳係 1 $\sim$ 5 莫耳。

式中，在



所示基具有羥基時，以 A^p 表示之飽和或不飽和脂肪族羥基上具有羥基，低級羥烷基，羧基或羧烷基時及



所示基上具有羥基，胺基，羧基或低級羥烷基時，可以用適當之羥基的保護基，胺基之保護基或羧基之保護基保護該羥基，低級羥烷基，胺基，羧基或低級羧烷基後進行反應，反應後除去該保護基為宜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

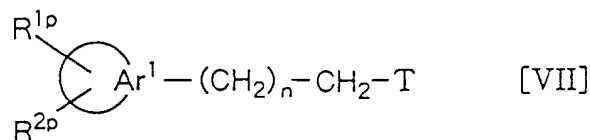
該羥基之保護基，胺基之保護基及羧基之保護基可為上述製造法 1 所記載之保護基。

反應完後施予一般之處理，即可得式〔I V - 1〕所示化合物之粗生成物。依常法精製如上述所得式〔I V - 1〕所示化合物，或不必精製視其需要適當地組合除去羥基，胺基及羧基之保護基的反應，即可製造為式〔I - 1〕所示化合物。

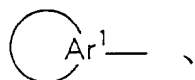
除去保護基之方法係因該保護基之種類及目的化合物〔I - 1〕之安定性等之不同而異，而依例如上述文獻所記載之方法或參照該方法適當地進行。

製造法 3

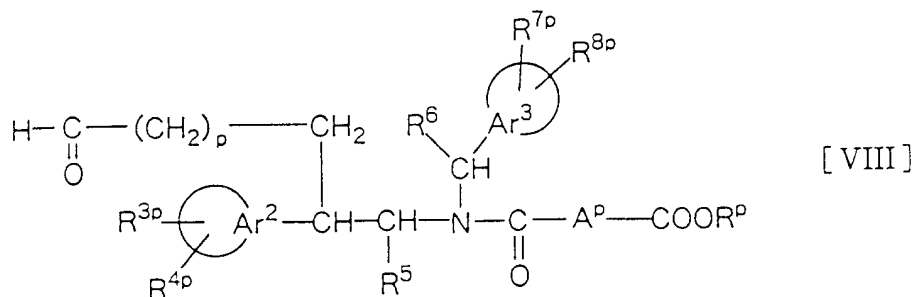
使式〔V I I〕



[式中、



T，n，R^{1p}及R^{2p}係如上述所定義〕所示化合物，與式〔V I I I〕



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

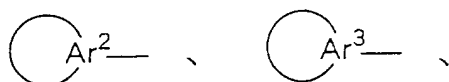
裝

訂

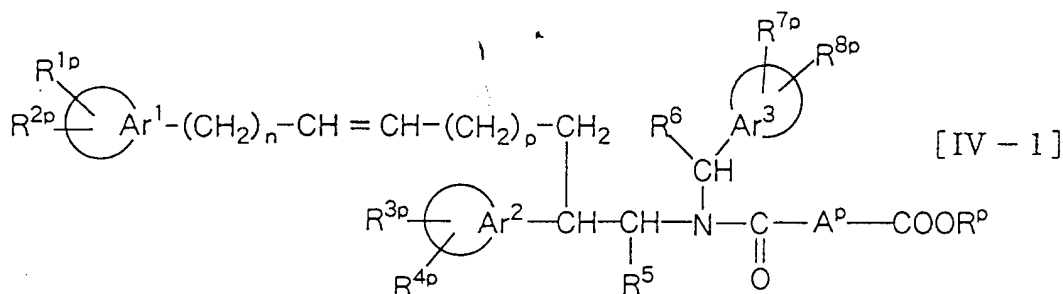
線

五、發明說明 (25)

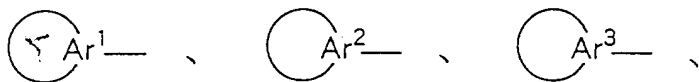
〔式中，



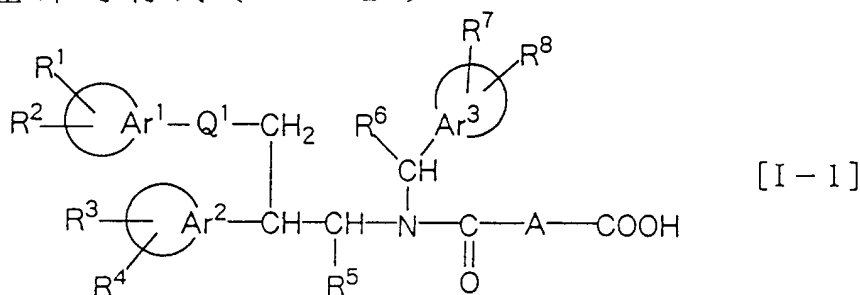
A^P , p , R^{3P} , R^{4P} , R^5 , R^6 , R^{7P} , R^{8P} 及 R^P 係如上述所定義〕所示化合物反應，使其成為〔IV-1〕



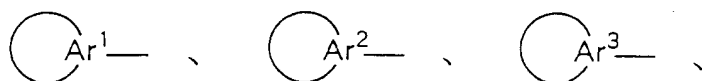
〔式中、



A^P , n , p , R^{1P} , R^{2P} , R^{3P} , R^{4P} , R^5 , R^6 , R^{7P} , R^{8P} 及 R^P 係如上述所定義〕所示化合物，視必要除去保護基即可得式〔I-1〕



〔式中、



A , Q^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 及 R^8 係如上述所定義〕所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

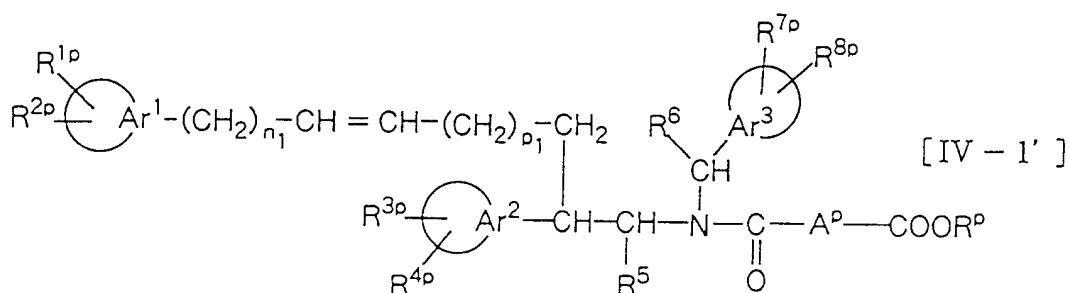
五、發明說明 (26)

製造法 3 係與上述製造法 2 同，係為合成式〔I〕所示本發明化合物中，式中 Q 所示部分為 $-(CH_2)_n-CH=CH-(CH_2)_p-$ （n 及 p 係如上述所定義）所示基之化合物，即式〔I-1〕所示化合物之製造法。

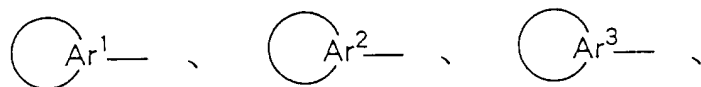
製造法 3 係等於將製造法 2 之原料化合物的化合物〔V〕與化合物〔V I〕分別改用化合物〔V I I I〕與化合物〔V I I〕之反應，所以反應之方法及條件等均可依製造法 2 進行。

製造法 4

還原式〔I V - 1'〕

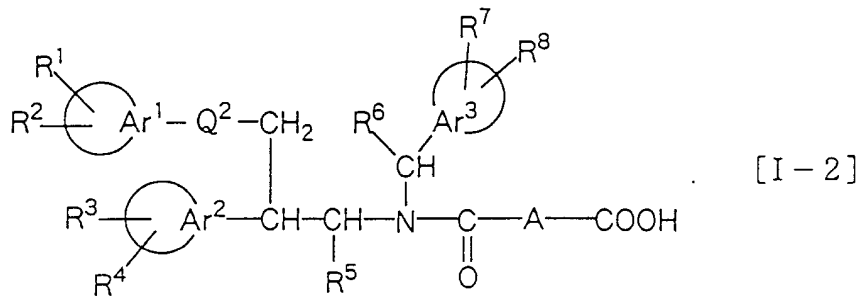


[式 中 , n_1 及 p_1 係相同或不同 , 表示 0 至 3 整數 ;

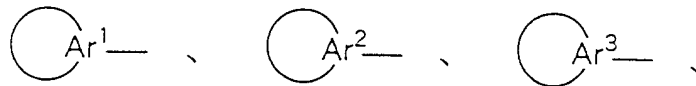


$A^P, R^1P, R^2P, R^3P, R^4P, R^5, R^6, R^7P, R^8P$
及 R^P 係如上述所定義，惟 n_1 及 p_1 之和為 4 以下）所
示化合物後，視必要除去保護基即可得式〔I-2〕

五、發明說明 (27)



[式中， Q^2 係表示 $-(\text{CH}_2)_m-$ (m 係如上述所定義) 所示基；



A ， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 係如上述所定義] 所示化合物。

製造法 4 係為合成式 [I] 所示本發明化合物中，式中之 Q 所示部份為以 $-(\text{CH}_2)_m-$ (在此 m 係如上述所定義) 所示基之化合物，即，為合成式 [I - 2] 所示化合物之製造法。

還原式 [I V - 1 '] 所示化合物之反應通常最好在惰性溶劑中，使用鈀—碳觸媒，來尼鎳觸媒或鉑觸媒等之接觸還原進行為宜。

該惰性溶劑可為例如甲醇，乙醇，丙醇等醇類或乙酸等。

反應溫度係通常在 $-20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ ，較佳在 $0^\circ\text{C} \sim$ 室溫。

反應時間通常係 5 分鐘 $\sim$ 7 天，較佳係 10 分鐘 $\sim$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

訂

五、發明說明 (28)

2 4 小時。

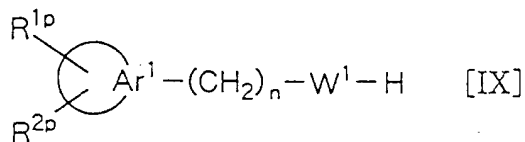
又，接觸還原反應中之氫壓係通常以常壓 ~ 5 氣壓為宜，又，觸媒之使用量係對 1 莫耳原料化合物 [I V - 1 '] 為通常 0 . 0 1 ~ 1 莫耳，較佳係 0 . 0 5 ~ 0 . 2 莫耳。

反應完後若生成物中有保護基時即除去該保護基後，或生成物中無保護基時則直接施予一般之處理，製造式 [I - 2] 化合物。

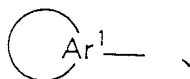
除去保護基及後處理之方法可直接適用上述製造法 1 所記載之方法。

製造法 5

使式 [I X]



[式中，W 表示氧原子或硫原子；



n , R ^{1P} 及 R ^{2P} 係如上述所定義) 所示化合物，與式 [X]

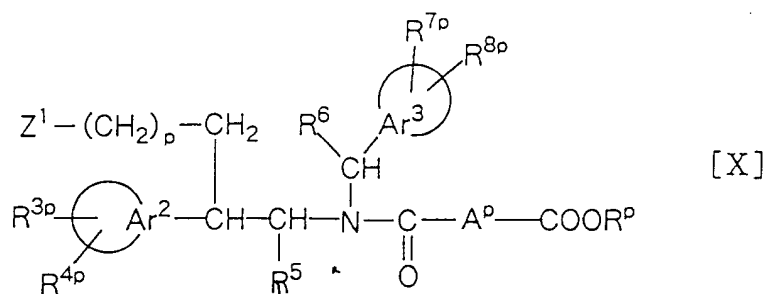
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

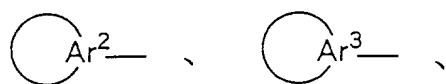
訂

封

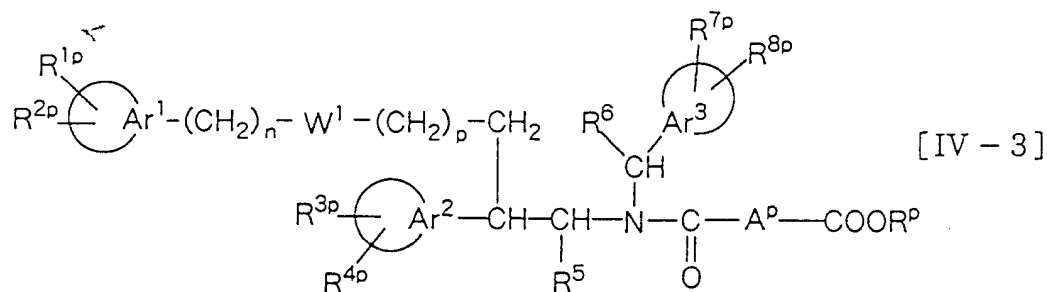
五、發明說明 (29)



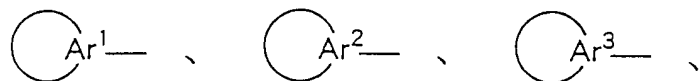
[式中， Z^1 表示脫離基；



A^p ， p ， R^{3p} ， R^{4p} ， R^5 ， R^6 ， R^{7p} ， R^{8p} 及 R^p 係如上述所定義] 所示化合物反應，成為式 [I V - 3]

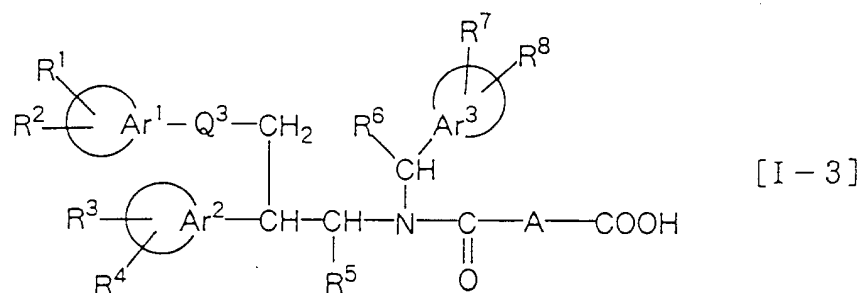


[式中、

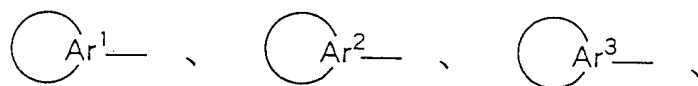


A^p ， n ， p ， W^1 ， R^{1p} ， R^{2p} ， R^{3p} ， R^{4p} ， R^5 ， R^6 ， R^{7p} ， R^{8p} 及 R^p 係如上述所定義] 所示化合物，視必要除去保護基，即可得式 [I - 3]

五、發明說明 (30)



[式中， Q^3 係表示 $-(CH_2)_n-W^1-(CH_2)_p-$ (在此 n ， p 及 W^1 係如上述所定義) 所示基；



A ， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 係如上述所定義) 所示化合物。

製造法 5，係為合成式 [I] 所示本發明化合物中，式中之 Q 所示部份為 $-(CH_2)_n-W^1-(CH_2)_p-$ (在此 n ， p 及 W^1 係如上述所定義) 所示基之化合物，即合成式 [I - 3] 所示化合物之製造法。

式 [I X] 所示化合物與式 [X] 所示化合物間之反應通常係對 1 莫耳式 [X] 所示化合物，使用 1 莫耳或過量莫耳之式 [I X] 所示化合物，較佳係使用 1 ~ 3 莫耳進行為宜。

反應係通常在惰性溶劑中進行，該惰性溶劑可為例如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，三氯乙烯等鹵化烴類；例如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等醚類；例如苯，甲苯，氯苯，二甲苯等芳香族烴類；例如二甲基甲醯胺，乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

部

五、發明說明 (31)

睛，丙酮，乙酸乙酯，六甲基磷酸三鹽胺等非質子性極性溶媒，或其混合溶媒等。

反應溫度係通常在 -70°C 至反應中所用溶劑之沸點，較佳係 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間係通常為 5 分鐘 $\sim$ 7 天，較佳係 10 分鐘 $\sim$ 24 小時。

又，為順利地進行反應，上述反應最好在鹼存在下進行。該鹼可為例如氫化鈉，第三丁基鋰，氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鈣，碳酸鈉，碳酸鉀，碳酸氫鈉等無機鹼，或例如三乙胺，N-乙基二異丙胺，吡啶，4-二甲胺基吡啶，N，N-二甲苯胺等有機鹼存在下進行為宜。

該鹼之使用量係以對 1 莫耳式 [I X] 所示化合物為 1 莫耳至過量莫耳，更佳係 1 $\sim$ 5 莫耳。

Z¹ 所示脫離基可為例如氯原子，溴原子或碘原子等鹵素原子，或例如甲磺醯氧基，對甲苯磺醯氧基或苯磺醯氧基等有機磺醯氧基等。

式中，在



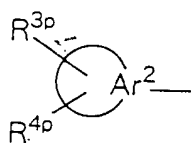
所示基上具有羥基時，以 A^P 表示之飽和或不飽和脂肪族羥基上具有羥基，低級羥烷基，羧基或羧烷基時及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (32)



所示基上具有羥基，胺基，羧基或低級羥烷基時，可以用適當之羥基的保護基，胺基之保護基或羧基之保護基保護該羥基，低級羥烷基，胺基，羧基或低級羧烷基後進行反應，反應後除去該保護基為宜。

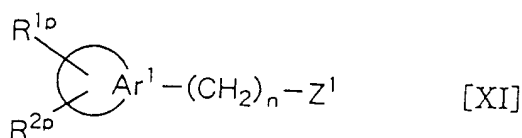
該羥基之保護基，胺基之保護基及羧基之保護基可為如上述製造法所記載之保護基。

反應完後施予一般之處理，即可得式〔I V - 3〕所示化合物之粗生成物。依常法精製如上述所得式〔I V - 3〕所示化合物，或不必精製視其需要適當地組合除去羥基，胺基及羧基之保護基的反應，即可製造為式〔I - 3〕之化合物。

除去保護基之方法係因該保護基之種類及目的化合物〔I - 3〕之安定性等之不同而異，而依例如上述文獻所記載之方法或參照該方法適當地進行。

製造法 6

使式〔X I〕



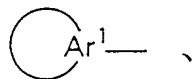
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

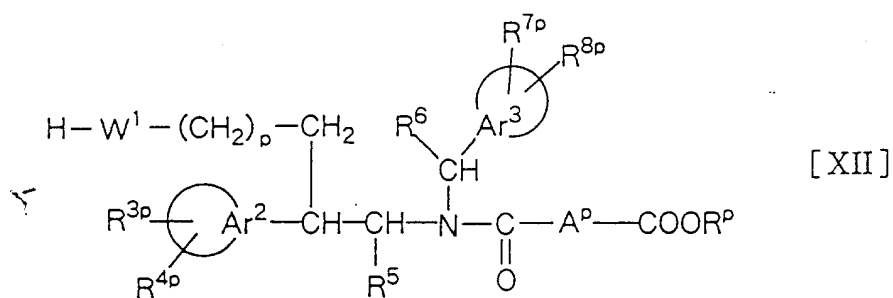
訂

五、發明說明 (33)

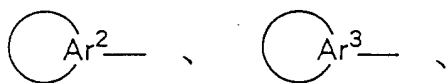
〔 式中，



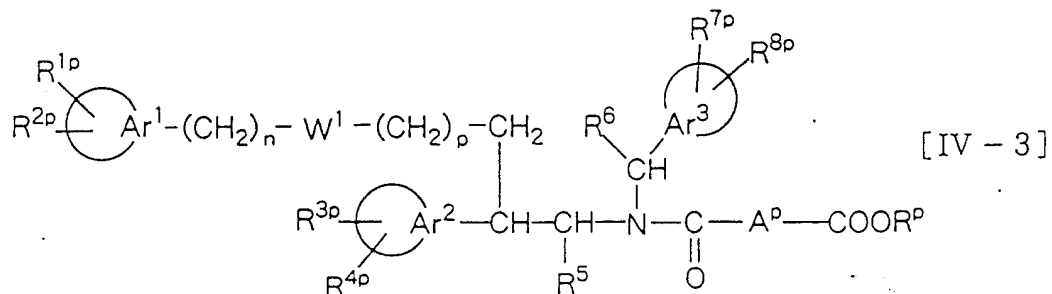
n ， Z^1 ， R^{1P} 及 R^{2P} 係如上述所定義〕所示化合物與式〔X I I〕



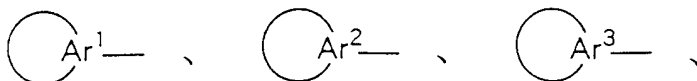
〔式中、



A^p ， p ， W^1 ， R^{3P} ， R^{4P} ， R^5 ， R^6 ， R^{7P} ， R^{8P} 及 R^p 係如上述所定義〕所示化合物反應，成為式〔I V - 3〕

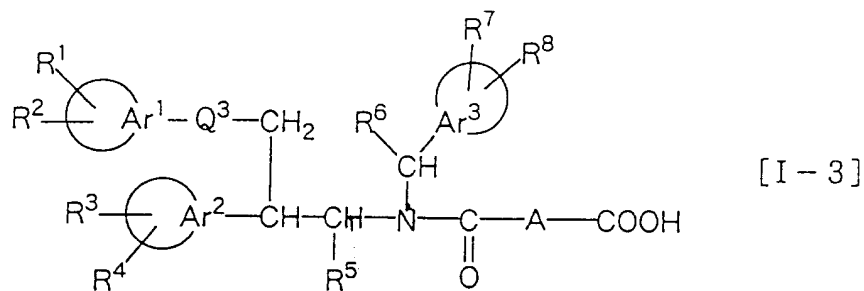


〔式中、

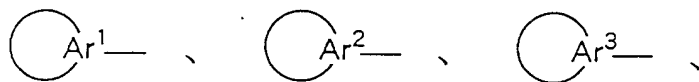


五、發明說明 (34)

A^P , n , p , W^1 , R^{1P} , R^{2P} , R^{3P} , R^{4P} , R^5 , R^6 , R^{7P} , R^{8P} 及 R^P 係如上述所定義] 所示化合物, 視必要除去保護基, 即可得式 [I - 3]



[式中、



A , Q^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 及 R^8 係如上述所定義] 所示化合物。

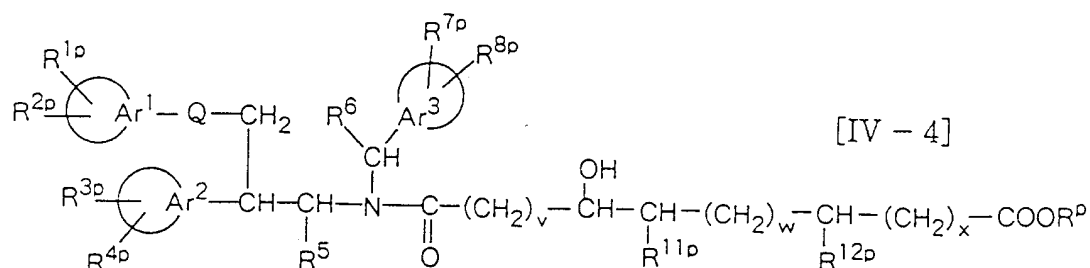
如上述製造法 5, 製造法 6 亦為合成式 [I] 所示本發明化合物中, 式中 Q 所示部份為 $(CH_2)_n - W^1 - (CH_2)_p -$ (在此 n , p 及 W^1 係如上述所定義) 所示基之化合物, 即合成式 [I - 3] 所示化合物之製造法。

上述製造法通常係在惰性溶劑中, 較佳係在鹼存在下, 對 1 莫耳式 [X I I] 所示化合物, 使用 1 莫耳或過量莫耳之式 [X I] 所示化合物, 較佳係使用 1 ~ 3 莫耳進行為宜。此時之惰性溶劑及鹼之種類, 以及反應條件等則可適用上述製造法 5 所記載者, 因此反應及反應後之後處理等均可全部依製造法 5 進行為宜。

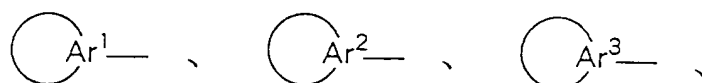
製造法 7

五、發明說明 (35)

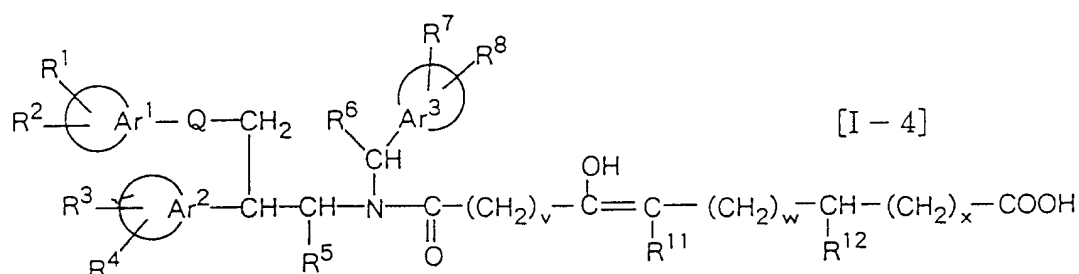
氧化以下式 (I V - 4)



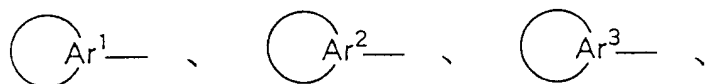
[式中 R^{11p} 表示可被保護之低級羥烷基或羧基， R^{12p} 表示氫原子或可被保護之羥基或羧基；



Q ， R^{1p} ， R^{2p} ， R^{3p} ， R^{4p} ， R^5 ， R^6 ， R^{7p} ， R^{8p} ， R^p ， v ， w 及 x 係如上述所定義] 所示化合物後，視其必要除去保護基，得式 [I - 4]



[式中、



Q ， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 ， R^7 ， R^8 ， R^{11} ， R^{12} ， v ， w 及 x 係如上述所定義] 所示化合物。

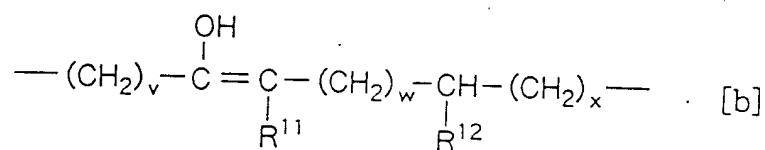
製造法 7 係合成式 [I] 所示本發明化合物中，式中 A 為式 [b]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (36)



(其中， R^{11} ， R^{12} ， v ， w 及 x 係如上述所定義)所示基的化合物，即，為合成式〔I-4〕所示化合物之製造法。

氧化式〔IV-4〕所示化合物之反應係通常在惰性溶劑中，使用12-I-5-Triacetoxy Periodenan之所謂Ders-Martin氧化方法；使用草醯氯與二甲基甲醯胺之所謂Swern氧化；藉由三氧化硫·吡啶錯合物；氯代鉻酸吡啶；活性二氧化錳；過釭酸四正丙基鉍等進行為宜。

該惰性溶劑可為例如二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷等，鹵化烴類；例如乙醚，四氫呋喃，二噁烷等醚類；例如乙腈，丙酮，乙酸乙酯，二甲亞砜等非質子性極性溶劑，或其混合溶劑等。

反應溫度係因使用之氧化劑種類而有所不同。

反應溫度係通常在 -100°C 至反應中所用溶劑之沸點，較佳係 $-70\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間係通常為5分鐘 $\sim$ 7天，較佳係10分鐘 $\sim$ 24小時。

反應完後若生成物中有保護基時即除去該保護基後，或生成物中無保護基時則直接施予一般之處理，製造式〔I-4〕化合物。

除去保護基及後處理之方法可直接適用上述製造法1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

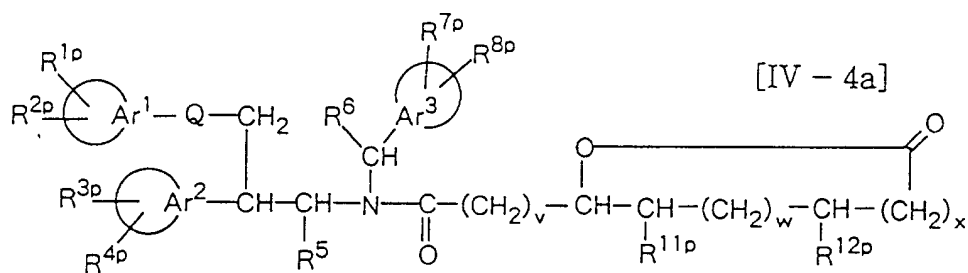
裝

訂

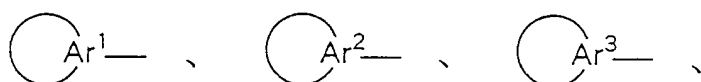
五、發明說明 (37)

所記載之方法。

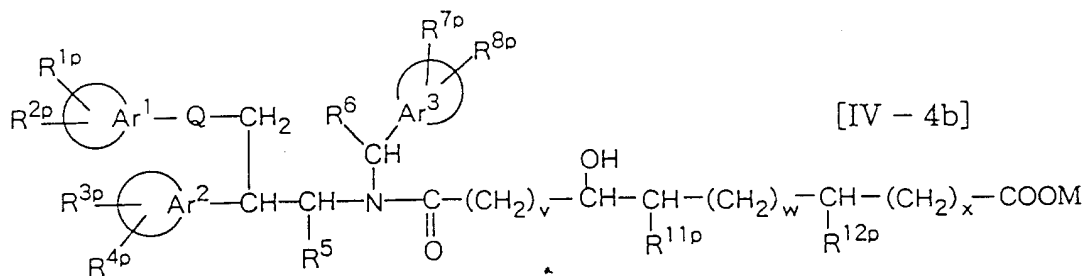
另外，亦可以在鹼存在下水解例如以下式 [I V - 4 a]



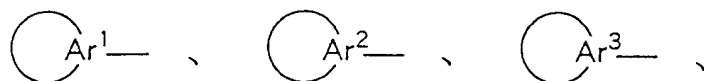
[式中、



Q , R^{1p} , R^{2p} , R^{3p} , R^{4p} , R⁵ , R⁶ , R^{7p} , R^{8p} ,
R^{11p} , R^{12p} , v , w 及 x 係如上述所定義] 所示化合物
，亦可使其成為以下式 [I V - 4 b] 所示化合物，



[式中，M 表示氫原子或鹼金屬原子；



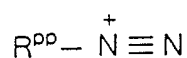
Q , R^{1p} , R^{2p} , R^{3p} , R^{4p} , R⁵ , R⁶ , R^{7p} , R^{8p} ,
R^{11p} , R^{12p} , v , w 及 x 係如上述所定義] 所示化合物
，繼而與式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)



(在此 R^{PP} 係表示低級烷基，低級烯基，芳烷基或低級烷氧羰烷基) 所示重氮化合物反應，或與式 $R^{PP}-Z$ (在此 R^{PP} 及 Z 係如上述所定義) 所示烷基化劑反應，製造為上述製造法 7 中做為原料使用之對應於式 [I V - 4] 化合物的化合物。

單離，精製依上述方法所得式 [I]，[I - 1]，[I - 2]，[I - 3] 或 [I - 4] 化合物係可以單獨或組合例如使用矽膠，吸附樹脂之柱層析術，液體層析術，溶劑萃取或再結晶，再沈澱等常用分離手段予以完成。

式 [I]，[I - 1]，[I - 2]，[I - 3] 或 [I - 4] 化合物可以依常法使其成為醫藥上可容許之鹽或酯，又可依常法相反地自鹽或酯變換為游離羧酸。

另外，本發明有關化合物可以使用對應於目的化合物之原料，全部可以與上述製造法一樣之方法製造。

式 [I I]，[I I I]，[V]，[V I]，[V I I]，[V I I I]，[I X]，[X]，[X I]，[X I I] 所示化合物可用例如市販品或文獻記載之方法 [參照 J. Med. Chem.，第 10 卷，717 頁 (1967 年)；同 725 頁；J. Chem. Soc. Perkin]，1978 年，1636 頁；Chem. Lett. 191 頁 (1980 年)；同 375 頁 (1984 年)；Chem. Soc. Chem. Commun.) 1984 年，579 頁；J. Am. Chem. Soc.，第 104 卷，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

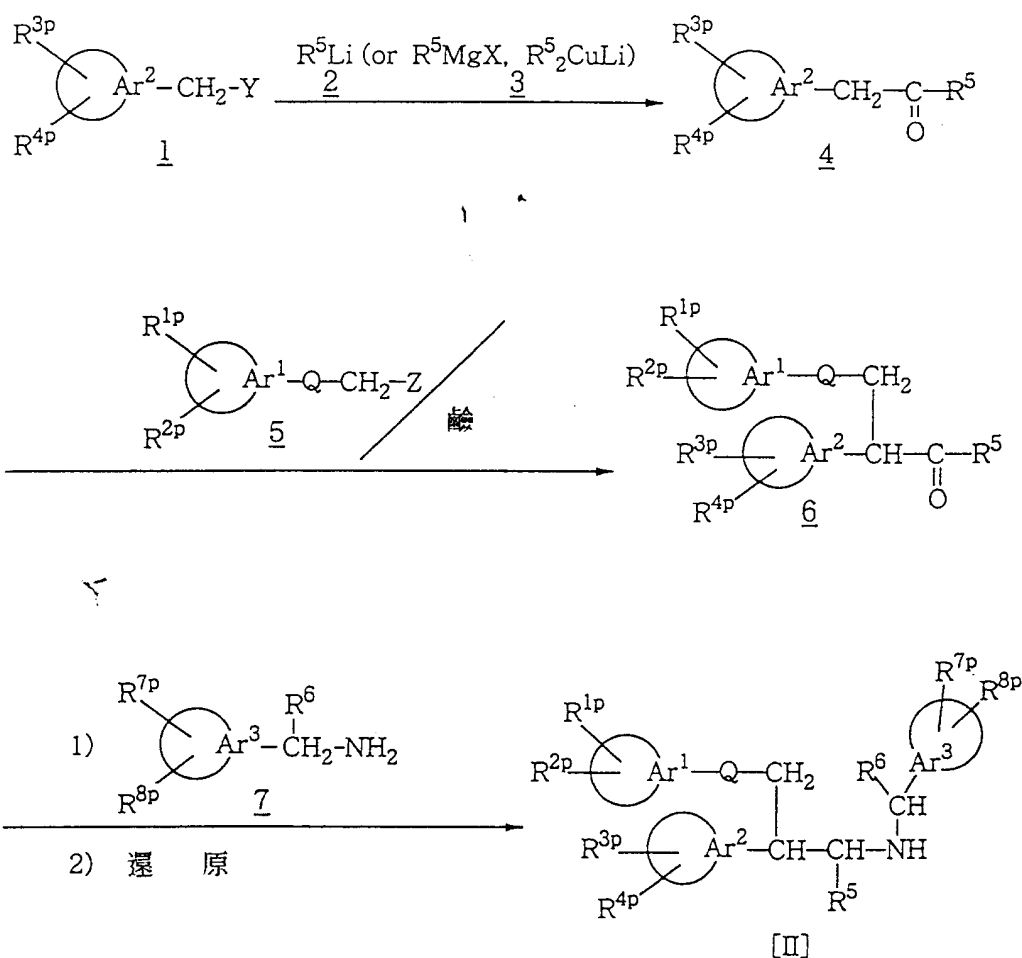
裝

訂

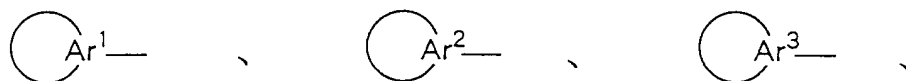
五、發明說明 (39)

5 7 1 6 頁 (1 9 8 2) 年等] 或參酌此等之方法 , 或依以下方法或參考例記載之方法等予以製造。

製造法 A



[式中、



Q , R^{1p} , R^{2p} , R^{3p} , R^{4p} , R⁵ , R⁶ , R^{7p} 及 R^{8p} , 係如上述所定義 , x 係表示鹵素原子 ; Y 表示氰基 , 羧基 , 低級烷氧羰基 , 氯化甲醯基或 N - 甲氧基 - N - 甲基胺甲醯基 ; Z 表示選自氯原子 , 溴原子 , 碘原子 , 三氟化乙醯氧基 ; 甲磺醯氧基 , 三氟化甲磺醯氧基 , 對甲苯磺醯氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

基所成群之脫離基] 。

依此製造法時目的化合物 [III] 可使式 [I] 所示腈或羧酸衍生物與式 2 所示烷基鋰或式 3 所示烷基格利雅試藥 (或烷基基魯曼試藥) 反應，以製造酮體 4，使該酮體 4 與式 5 所示烷基化劑反應成為式 6 所示化合物，使式 6 化合物與式 7 所示胺化合物反應後，經由還原予以製造。

舉例較佳反應條件更具體說明上述反應步驟。

首先之步驟，製造酮體 4 係通常在例如四氫呋喃，乙醚或苯等不干涉反應之惰性溶劑中，與對 1 莫耳原料化合物 1 為 1 莫耳至過量莫耳，較佳 1 ~ 5 莫耳烷基鋰 2 或烷基格利亞試藥 (或化合物 1 之取代基 Y 為氯化甲醯基時係烷基基魯曼試藥) 3 反應，繼而視其需要於酸性條件下水解予以進行。

反應溫度係通常在 - 80 °C 至反應所用溶劑之沸點，較佳為 - 70 °C ~ 50 °C，反應時間係通常 5 分鐘 ~ 48 小時，較佳為 30 分鐘 ~ 24 小時。

又，原料化合物 1 之式中取代基 Y 為氰基時，有時必須在反應完後於酸性條件下水解反應，這時反應可在例如鹽酸，硫酸或對甲苯磺酸等酸存在下，例如甲醇，乙醇，四氫呋喃或此等與水之混合溶劑中進行。

反應溫度係通常在 0 °C ~ 反應中所用溶劑之沸點為止，反應時間係 30 分鐘 ~ 24 小時。

自酮體 4 製造式 6 所示化合物之步驟係在無溶劑中或不影響及反應之惰性溶劑中，鹼存在下，與對 1 莫耳酮體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

4 爲 1 莫耳或過量莫耳，較佳爲 1 ~ 2 莫耳式 5 所示烷基化劑反應予以製造。

該惰性溶劑可爲例如乙醚，四氫呋喃等醚類；例如苯，甲苯，氯苯，二甲苯等芳香族烴類；例如二甲基甲醯胺，二甲亞碸，六甲基磷酸三醯胺等非質子性極性溶媒，或上述溶劑之混合物。

此反應中所用鹼可爲例如氫化鈉，氫化鋰，氫化鉀等氫化鹼金屬；例如醯胺鋰，二異丙醯胺鋰，雙三甲矽烷醯胺鋰等醯胺鋰類；例如甲基鋰，丁基鋰，第三丁基鋰等烷基鋰；例如甲醇鈉，乙醇鈉，第三丁醇鉀等鹼金屬醇；例如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鋰等氫氧化鹼金屬等。

該鹼之使用量係通常對 1 莫耳原料之烷基化劑 5 爲 1 莫耳 ~ 過量莫耳，較佳係 1 ~ 5 莫耳。

反應溫度係通常在 - 1 0 0 °C 至反應所用溶劑之沸點，較佳爲 - 8 0 °C ~ 1 0 0 °C，反應時間係通常 1 0 分鐘 ~ 4 8 小時，較佳爲 3 0 分鐘 ~ 2 4 小時。

自式 6 所示化合物製造目的化合物 [II] 之步驟通常係在例如甲醇，乙醇，苯，乙醚，四氫呋喃等惰性溶劑中，對 1 莫耳式 6 所示化合物用 1 莫耳至過量莫耳，較佳爲 1 ~ 2 莫耳之式 7 所示胺化合物作用，預先形成亞胺，然後予以還原，製造。

上述亞胺形成步驟中的反應溫度通常爲 0 °C 至反應中使用之溶劑沸點爲止，較佳係室溫 ~ 1 0 0 °C，反應時間係通常爲 5 分鐘 ~ 4 8 小時，較佳係 3 0 分鐘 ~ 2 4 小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

。又，形成亞胺後直接使用於以下步驟之還原反應，或餾去反應液，或使用一般之分離手段單離亞胺體，供予以後之還原反應。

還原反應可以在使用例如氫化硼鈉，氰硼化鈉，氫化鋰鋁等氫化金屬錯合物，或使用例如鈀－碳觸媒，萊尼鎳觸媒予以接觸還原。

做為還原劑使用氫化金屬錯合物時，還原劑之使用量係通常對 1 莫耳上述亞胺為 1 莫耳或過量莫耳，較佳係 1 ~ 5 莫耳。

該還原反應係視還原劑種類之不同，可適當地使用例如甲醇，乙醇等醇類；例如乙醚，二甲醚，二丙醚，二丁醚，二甲氧乙烷，二噁烷，四氫呋喃，二甘醇二甲醚等醚類；例如戊烷，己烷，庚烷，環己烷等脂肪族烴類；例如苯，甲苯等芳香族烴類等惰性溶劑或其混合溶劑。

反應溫度係通常在 0 °C ~ 室溫，反應時間係通常為 1 小時 ~ 6 小時。

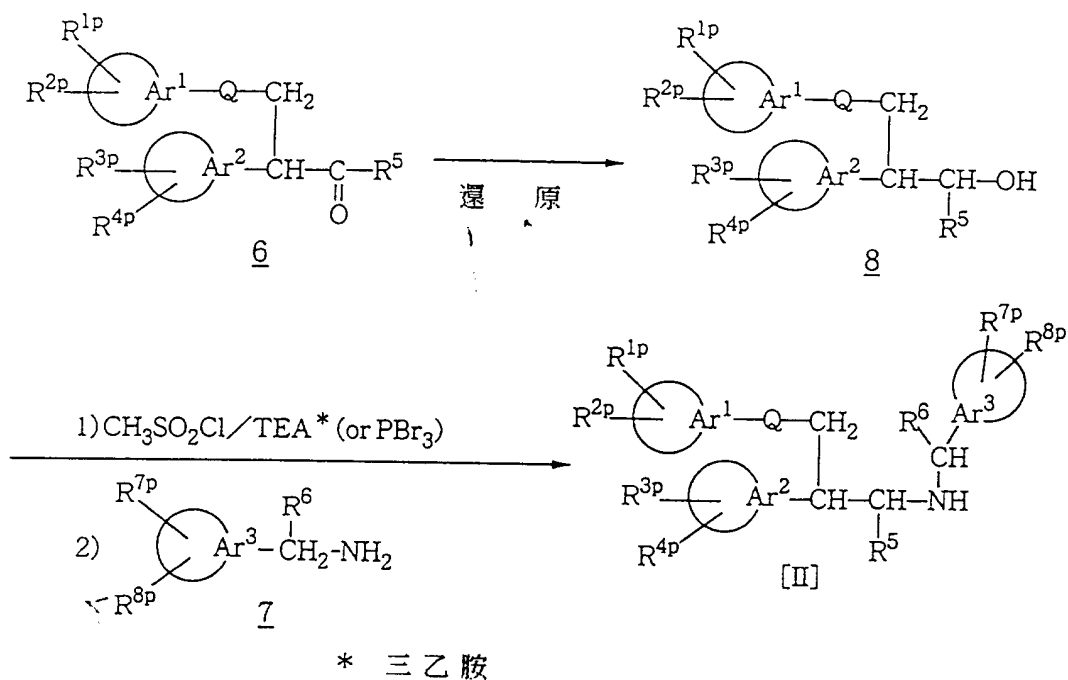
又，本製造法中係使式 1 所示腈或羧酸衍生物與式 5 所示烷基化劑作用，預先製造為烷基體後，使該烷基體與式 2 所示烷基鋰或式 3 所示烷基格利雅試藥（或烷基基魯曼試藥）反應使其成為式 6 所示化合物。這時之反應可在如上述製造法 A 之條件進行，所以反應條件等亦全部可利用上述製造法 A 所記載方法。

又，式 1，2，3，5 或 7 所示化合物可使用市販品，或依參考例所記載方法或公知之方法，或參照適當組合

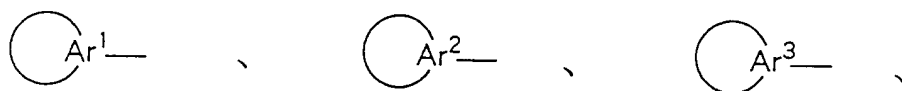
五、發明說明 (43)

此等方法予以製造。

製造法 B



[式中、



Q , R^{1p} , R^{2p} , R^{3p} , R^{4p} , R⁵ , R⁶ , R^{7p} 及 R^{8p} , 係如上述所定義] 。

依此製造法時目的化合物 [II] 係使式 6 所示化合物與氫化金屬錯合物等還原劑反應，以製造醇體 8，使該醇體 8 與式 7 所示胺化合物反應即可製造。

以下具體說明上述反應步驟之較佳反應條件等。

還原式 6 所示化合物為醇體 8 之步驟，通常係在不影響反應之惰性溶劑中，例如使用氫化硼鈉，氫化異丁基鋁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

， 氫化鋰鋁， 三第三丁基氫化硼鋰 (L-Selectride™) 等氫化金屬錯合物， 或例如使用鈀－碳觸媒， 萊尼鎳觸媒等接觸還原以進行。

使用氫化金屬錯合物時該還原劑之使用量係通常對 1 莫耳式 6 所示化合物為 1 莫耳過量莫耳， 較佳係 1 ~ 5 莫耳。

此反應中所用惰性溶劑係視還原劑之種類而可以適當地選擇。

例如還原劑為氫化硼鈉時係使用例如甲醇， 乙醇等醇類； 例如二甲氧乙烷， 二噁烷， 四氫呋喃， 二甘醇二甲醚， 等醚類； 例如二甲基甲醯胺， 二甲基乙醯胺等非質子性極性溶劑等惰性溶劑或水， 或此等之混合溶劑等， 尤其甲醇， 乙醇等醇類為宜。

例如還原劑為氫化二異丁基鋁時， 可使用例如二甲醚， 乙醚， 二丙醚， 二丁醚， 二甲氧乙烷， 二噁烷， 四氫呋喃， 二甘醇二甲醚等醚類； 例如戊烷， 己烷， 庚烷， 環己烷等脂肪族烴類； 例如苯， 甲苯等芳香族烴類； 二氯甲烷等惰性溶劑或其混合溶劑等， 尤以甲苯二氯甲烷等為宜。

例如還原劑為氫化鋰鋁， 三第二丁基氫化硼鋰時， 係以使用例如乙醚， 二甲醚， 二丙醚， 二丁醚， 二甲氧乙烷， 二噁烷， 四氫呋喃， 二甘醇二甲醚等醚類； 例如戊烷， 己烷， 庚烷， 環己烷等脂肪族烴類； 例如苯， 甲苯等芳香族烴類等惰性溶劑或其混合溶劑， 尤以乙醚， 四氫呋喃為宜。 進行接觸還原時， 溶劑係以甲醇， 乙醇等醇類為宜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

反應溫度及反應時間係視原料之酮體 6 的安定性及還原反應之容易性，還原劑種類及溶劑之種類等而不同，反應溫度係通常為 $-80^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，較佳係 $-70^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ ，反應時間係通常為 5 分鐘 $\sim$ 2 天，較佳係 30 分鐘 $\sim$ 24 小時。

自式 8 所示化合物製造目的化合物〔II〕之步驟係在鹼存在下，使例如甲磺醯氯等磺醯化劑與式 8 所示醇體反應，或使例如亞磺醯氯或三溴化磷等鹵化劑與醇體反應，將式中之羥基變換為脫離基後，繼而與式 7 所示胺化合物反應即可製得。

導入脫離基之反應通常可在二氯甲烷，氯仿，苯，四氫呋喃，乙酸乙酯等惰性溶劑中，對 1 莫耳醇體 8 使用 1 莫耳或過量莫耳，較佳係 1 $\sim$ 2 莫耳磺醯化劑及三乙胺等鹼與其反應，或使用 1 莫耳 $\sim$ 過量莫耳，較佳係 1 $\sim$ 5 莫耳鹵化劑進行反應。

反應溫度係通常在 -70°C 至反應中所用溶劑之沸點，較佳係 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。反應時間係通常為 5 分鐘 $\sim$ 48 小時，較佳係 30 分鐘 $\sim$ 24 小時。

其次，使胺化合物 7 作用於上述反應所得導入脫離基後之化合物的步驟係通常在例如二氯甲烷，氯仿，苯，乙醚，四氫呋喃等惰性溶劑中，對 1 莫耳具有脫離基之原料化合物使用 1 莫耳至過量莫耳，較佳係 1 $\sim$ 50 莫耳之胺化合物 7 進行。

又，本反應可視其需要還可在除式 7 所示胺化合物以

五、發明說明 (46)

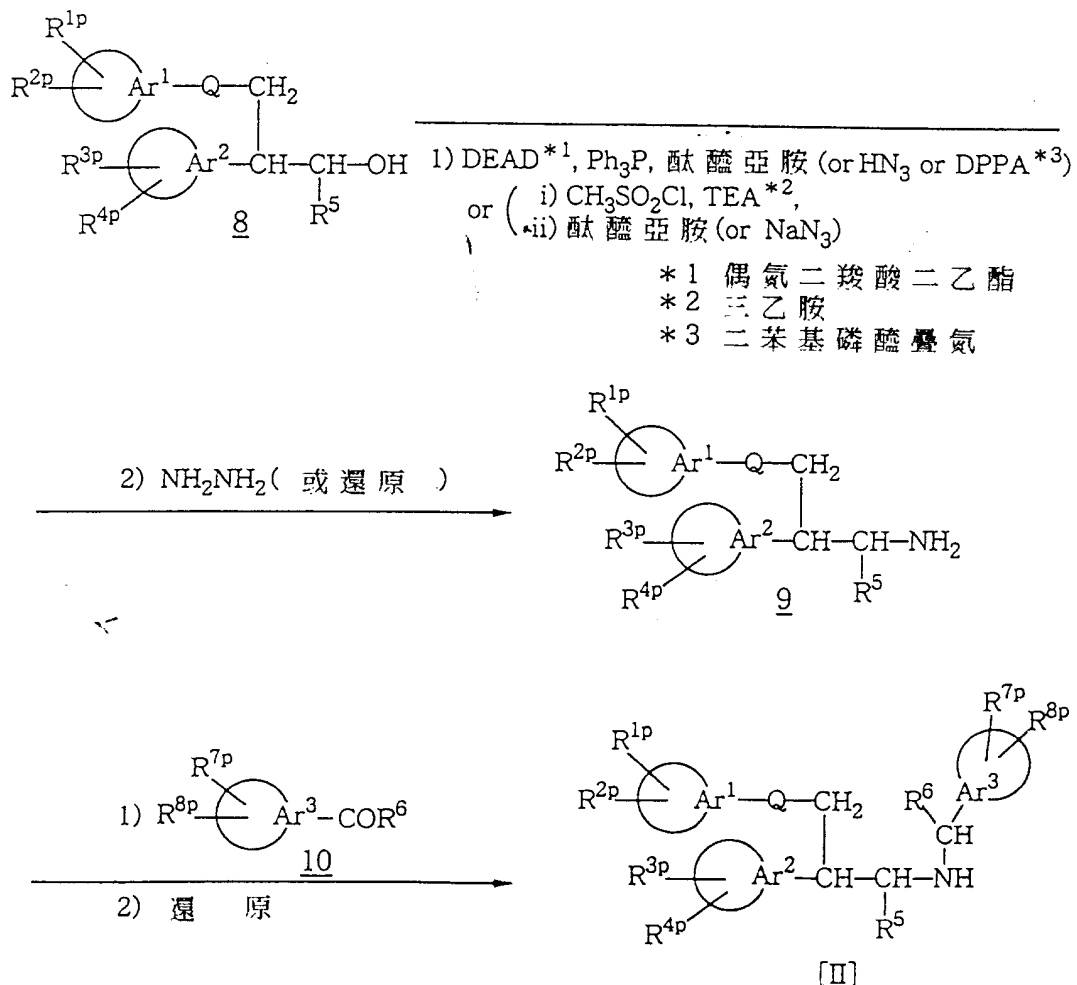
外之其他鹼存在下進行。

該鹼可為例如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鈣，碳酸鈉，碳酸鉀，碳酸氫鈉等無機鹼，或例如三乙胺，N-乙基二異丙胺，吡啶，4-二甲胺基吡啶，N，N-二甲苯胺等有機鹼。

該鹼之使用量係以對1莫耳式〔Ⅲ〕原料化合物為1莫耳至過量莫耳，更佳係1~5莫耳。

反應溫度係通常為-50℃~150℃，較佳為-20℃~100℃，反應時間係通常為5分鐘~7天，較佳為10分鐘~24小時。

製造法 C



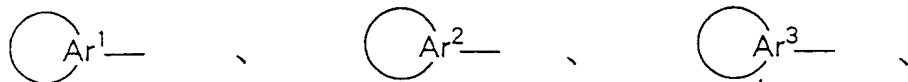
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)

[式中、



Q , R^{1P} , R^{2P} , R^{3P} , R^{4P} , R⁵ , R⁶ , R^{7P} 及 R^{8P} ,
係如上述所定義] 。

依此製造法時目的化合物 [II] 係首先使式 8 所示醇體，與偶氮二羧酸二乙酯，三苯膦及酞醯亞胺（或疊氮酸或二苯基磷醯疊氮）反應，或在三乙胺等鹼存在下，與甲磺醯氯等磺醯基化劑反應後，在鹼存在下與酞醯亞胺（或疊氮化鈉）反應，製造胺體 9 之酞醯亞胺保護體（或疊氮體），繼而與肼（或還原劑）反應除去酞醯亞胺基（或還原疊氮基），製造式 9 所示胺體後，藉由還原予以製造。

以下舉出較佳之反應條件更具體說明上述反應步驟。

自醇體 8 製造式 9 所示化合物之步驟可利用有機合成化學中所知，變換醇體為胺之各種合成方法及反應條件。例如使用偶氮二羧酸二乙酯，三苯膦及酞醯亞胺（或疊氮酸或二苯基磷醯疊氮），進行所謂光延反應，或在三乙胺等鹼存在下，使其與甲磺醯氯等磺醯化劑作用予磺醯化，繼而在鹼存在下，與酞醯亞胺作用後，所得酞醯亞胺體（或疊氮體）則以肼處理（或還原）所得酞醯亞胺體（或疊氮體）之方法等為宜。

上述反應係通常在不干涉反應之惰性溶劑中進行，該惰性溶劑係在上述光延反應時可為例如四氫呋喃，三甲氧乙烷，苯，甲苯等，又，磺醯化後，與酞醯亞胺（或疊氮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (48)

化鈉)反應時係在例如二氯甲烷,氯仿,四氫呋喃,苯,乙酸乙酯,二甲基甲醯胺等,又,其後階段之藉由肼除去酞醯亞胺基等之反應中係以例如甲醇,乙醇等醇類等為宜。又,疊氮體之還原反應中做為還原劑使用氫化金屬錯合物時係以例如乙醚,四氫呋喃等醚類,以三苯膦等進行膦還原時係以例如含水四氫呋喃等,接觸還原之還原係以例如甲醇,乙醚等醇類等為宜。

所用試藥之量係例如上述光延反應中,對1莫耳醇體8為偶氮二羧酸二乙酯,三苯膦及酞醯亞胺(或疊氮酸或二苯基磷醯疊氮)為分別1莫耳至過量莫耳,較佳為1~5莫耳,經磺醯基化後與酞醯亞胺(或疊化鈉)作用之反應係對1莫耳醇體8為1至過量莫耳,較佳係1~2莫耳甲磺醯氯等磺醯化劑,又,這時所用三乙胺等鹼係對1莫耳磺醯基化劑為1莫耳至過量莫耳,較佳係1~2莫耳,其次階段之鹼存在下使酞醯亞胺(或疊化鈉)作用之反應係對1莫耳磺醯基化劑使用1莫耳至過量莫耳或1~5莫耳之酞醯亞胺及鹼,或疊化鈉。這時可以與酞醯亞胺一起使用之鹼係以碳酸鈉,碳酸鉀為宜。更可以不使用此等鹼,直接使用酞醯亞胺之鈉鹽,或鉀鹽。其次,藉由肼除去酞醯亞胺基之反應係對1莫耳原料化合物之酞醯亞胺體。肼為1莫耳至過量莫耳,較佳係1~10莫耳,藉由氫化金屬錯合物或三苯膦予以還原疊氮體之反應係對1莫耳疊氮體,還原劑為1莫耳至過量莫耳,較佳係1~2莫耳。

上述光延反應時反應溫度係通常為 -70°C ~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (49)

100℃，較佳係-20℃~50℃，反應時間係通常為5分鐘~48小時，較佳30分鐘~24小時。以肼除去酞醯亞胺基之反應時，反應溫度係通常為0℃~反應所用溶劑之沸點，較佳係室溫~100℃，反應時間係通常為5分鐘~48小時，較佳係30分鐘~24小時。還原疊氮體為胺體之反應，使用氫化金屬錯合物為還原劑時反應溫度係通常為-70℃~150℃，較佳係-20℃~50℃，反應時間係通常為5分鐘~48小時，較佳為10分鐘~10小時。又，還原劑為使用三苯膦時反應溫度係通常為室溫至反應中使用之溶媒的沸點，較佳係30℃~100℃，反應時間係通常為10分鐘~48小時，較佳係30分鐘~24小時。以接觸還原予以還原時反應溫度係通常為0℃~100℃，較佳係室溫~50℃，反應時間係通常為10分鐘~48小時，較佳10分鐘~24小時。

自式9所示化合物製造目的化合物〔Ⅱ〕之步驟係通常在甲醇，乙醇，苯，乙醚，四氫呋喃等惰性溶劑中，對1莫耳式9所示化合物，使1莫耳至過量莫耳，較佳係1~2莫耳之式10所示化合物與之反應，預先形成亞胺後，藉由還原即可製得。

此步驟可以與製造A之由式6化合物製造目的化合物〔Ⅱ〕之步驟一樣進行，因此反應條件亦可利用同樣方法。

又，式10所示化合物可用市販者，或依參考例所記

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

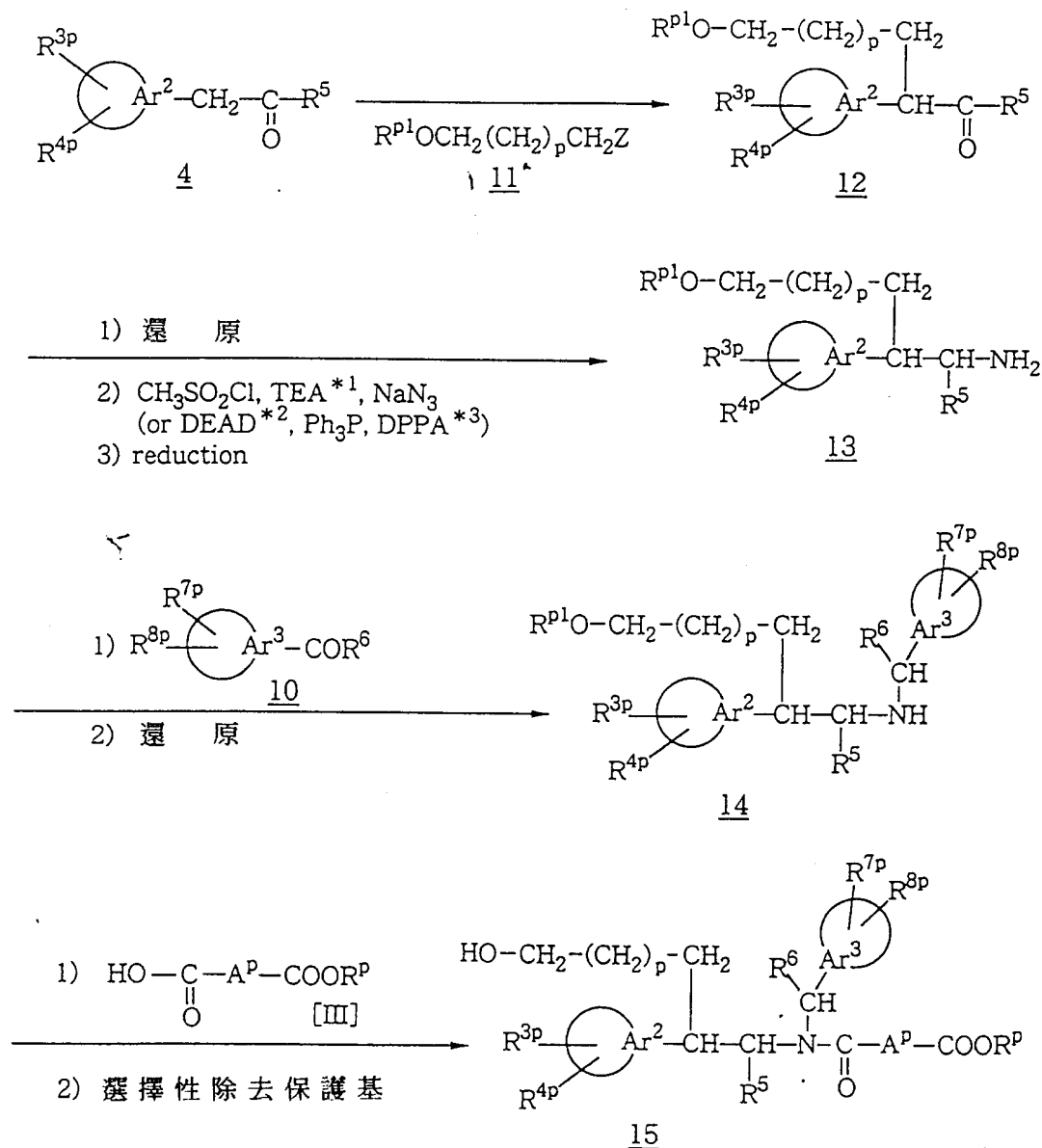
裝

訂

五、發明說明 (50)

載方法或適當地組合公知方法或依據此等之方法予以製造。

製造法 D



- *1 三 乙 胺
*2 偶 氮 二 羧 酸 二 乙 酯
*3 二 苯 基 磷 酰 疊 氮

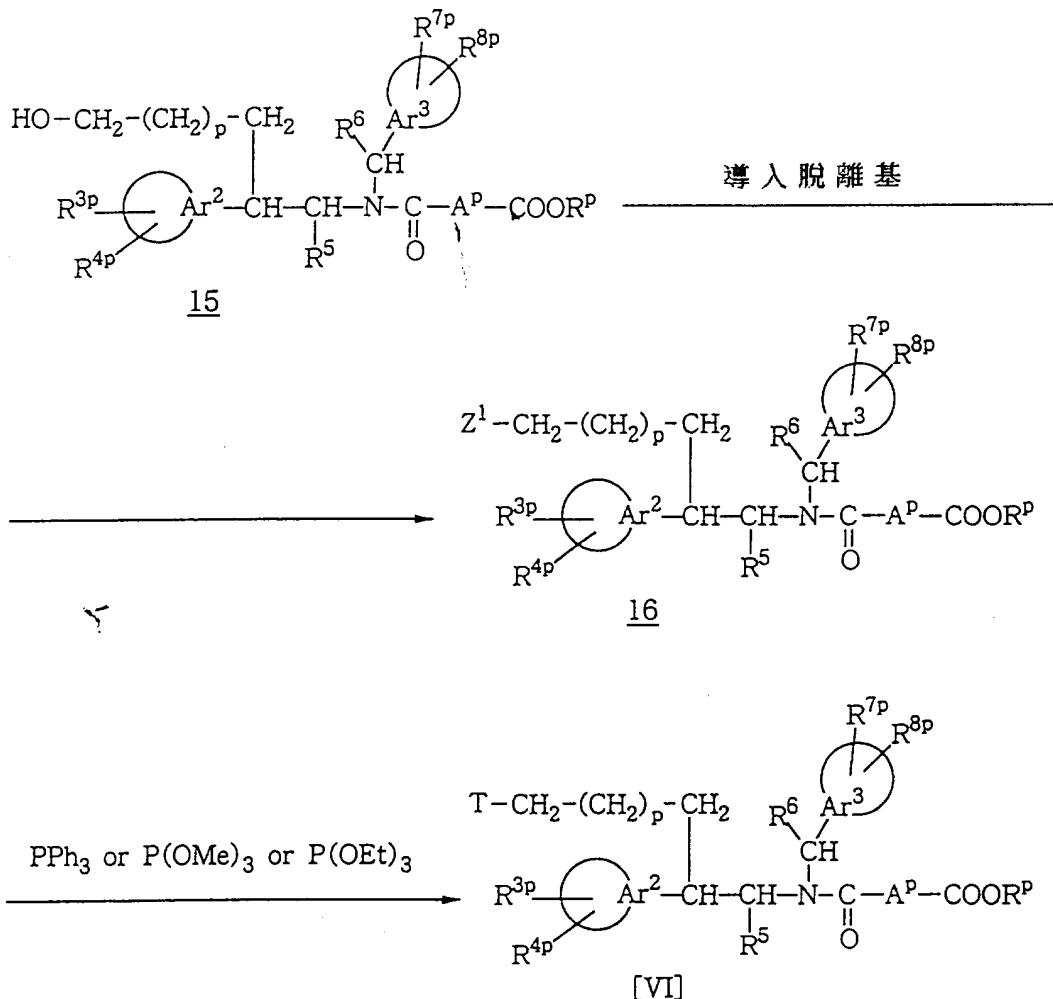
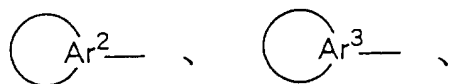
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

製造法 D (續)

〔式中， R^{p1} 表示羥基之保護基；

A^p , p , T , Z , Z^1 , R^{3p} , R^{4p} , R^5 , R^6 , R^{7p} , R^{8p} 及 R^p 係如上述所定義〕。

依此製法時目的化合物〔VI〕係首先使式 4 所示酮體與式 11 所示烷基化劑反應，使其成為式 12 所示化合物，使該化合物 12 與氫化金屬錯合物等還原劑作用成為醇體後與偶氮二羧酸二乙酯，三苯磷及酞鹽亞胺（或疊氮

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

訂

五、發明說明 (52)

酸或二苯基磷醯疊氮)反應,或在三乙胺等鹼存在下,與甲磺醯氯等磺醯基化劑反應後,在鹼存在下與酞醯亞胺(或疊氮化鈉)反應,製造胺體 1 3 之酞醯亞胺保護體(或疊氮體),繼而與肼(或還原劑)反應除去酞醯亞胺基(或還原疊氮基),製造式 1 3 所示胺體,使該化合物 1 3 與式 1 0 所示化合物反應後,還原成為式 1 4 所示化合物,使該化合物 1 4 與式〔Ⅲ〕所示羧酸或其反應性衍生物反應後,選擇性地除去 R^{P1} 所示保護基成為式 1 5 所示化合物,導入脫離基於該化合物 1 5,成為式 1 6 所示化合物後,最後使其與三苯膦,亞磷酸三甲酯,亞磷酸三乙酯等反應即可製造。

以 R^{P1} 所示羥基之保護基可為上述製造法 1 所記載之羥基的保護基。

自式 4 所示酮體製造式 1 2 所示化合物之步驟係可以與上述製造法 A 中自式 4 所示酮體製造式 6 所示化合物之步驟一樣的方法進行,因此反應條件亦可適用同樣之條件。

使氫化金屬錯合物等還原劑作用於式 1 2 所示化合物成為醇體後,製造式 1 3 所示胺體之步驟中,使式 1 2 所示化合物成為醇體之步驟可以與上述製造法 B 中還原式 6 所示化合物為醇體 8 之步驟一樣的方法進行,因此反應條件等亦可適用同樣條件。又自所得醇體製造式 1 3 所示胺體之步驟係可以與上述製造法 C 中自式 8 所示醇體製造胺體 9 之步驟一樣之方法進行,因此反應條件等亦可適用同

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

樣條件。

自式 1 3 所示胺體製造式 1 4 所示化合物之步驟係可以與上述製造 C 中自式 9 所示胺體製造式〔Ⅱ〕所示化合物之步驟一樣之方法進行，因此反應條件等亦可以適用同樣條件。

自式 1 4 所示化合物製造式 1 5 所示化合物之步驟中，式 1 4 所示化合物與式〔Ⅲ〕所示羧酸或其反應衍生物之反應係可以與上述製造方法 1 中式〔Ⅱ〕所示化合物與式〔Ⅲ〕所示羧酸或其反應性衍生物之反應一樣的方法進行，因此反應條件等亦可適用同樣條件。

自上述反應中所得化合物選擇性地除去 R^{P1} 所表示保護基之步驟，可以配合保護基之種類及特性適當地選擇各種方法。即，利用 R^{P1} 與其他保護基對於酸，鹼或還原等之安定性上差異，藉由酸，鹼或還原等常用手段選擇性地除去保護基。此等反應之具體條件可以利用例如公知文獻記載之方法〔參照 Protective Groups in Organic Synthesis. T.W.Greene 著，John Wiley & Sons 公司（1981 年）〕。

導入脫離基於式 1 5 所示化合物以製造式 1 6 所示化合物之步驟係做為鹵化劑使用例如亞磺醯氯，三氯化磷，五氯化磷，磷醯氯，三溴化磷，草醯氯，碳醯氯等，例如做為磺醯化劑使用甲磺醯氯，對甲苯磺醯氯，苯磺醯氯等，與上述製造法 B 中導入脫離基於式 8 所示化合物中之方法一樣的方法進行，因此反應條件亦可適用同樣條件。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (54)

自式 1 6 所示化合物製造目的化合物 [V I] 的步驟係使式 1 6 所示化合物與三苯膦，亞磷酸三甲酯或亞磷酸三乙酯等反應即可製造。

上述反應中與三苯膦反應時，通常係在不干涉反應之惰性溶媒中進行，該惰性溶媒係以甲苯，二甲苯為宜。

所用三苯膦之量係通常對 1 莫耳化合物 1 6 為 1 莫耳至過量莫耳，較佳係 1 ~ 5 莫耳。

反應溫度係通常為室溫至反應所用溶劑沸點，較佳係 80 °C ~ 150 °C，反應時間係通常為 5 分鐘 ~ 7 天，較佳係 1 小時 ~ 24 小時。

又，上述反應中使亞磷酸三甲酯或亞磷酸三乙酯與化合物 1 6 反應時通常係在不干涉反應之惰性溶劑中，或較佳係以過量之亞磷酸三甲酯或亞磷酸三乙酯做為溶劑兼反應劑進行。

反應溫度係通常為室溫至反應所用溶劑沸點，較佳係 80 °C ~ 150 °C，反應時間係通常為 5 分鐘 ~ 7 天，較佳係 1 小時 ~ 24 小時。

又，式 1 1 所示化合物可用市販者，或依參考例所記載方法或適當地組合公知方法或依據此等之方法予以製造。

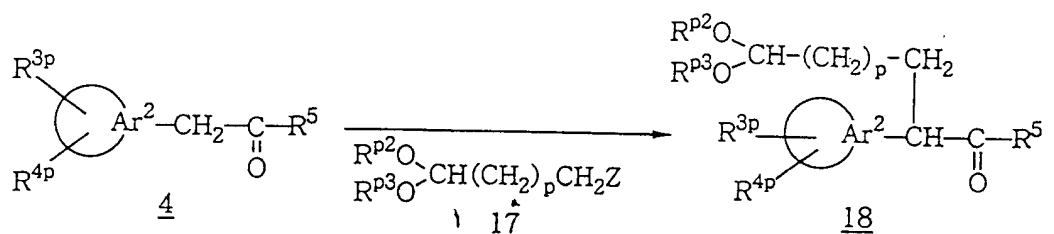
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

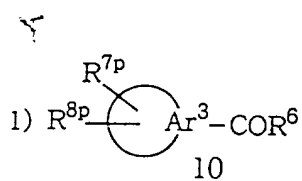
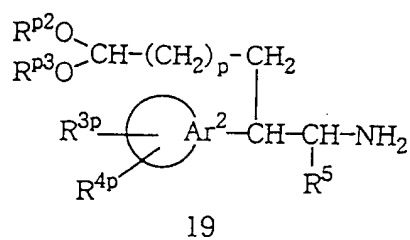
製造法 E



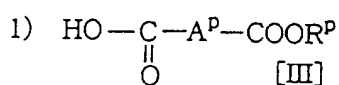
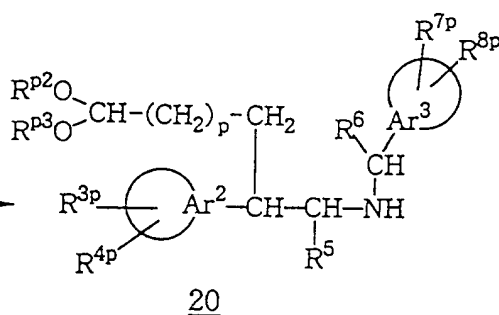
1) 還 原

2) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, TEA *¹, NaN_3
(or DEAD *², Ph_3P , DPPA *³)

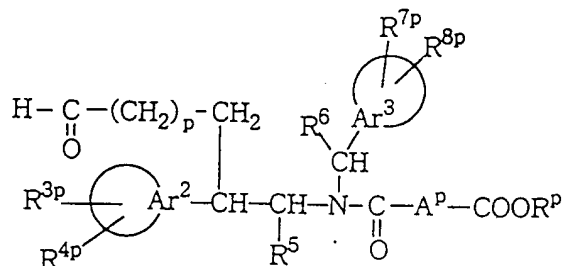
3) 還 原



2) 還 原



2) 選擇性除去保護基



[VIII]

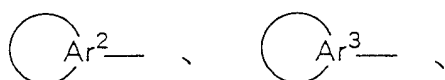
* 1 三 乙 胺

* 2 偶 氮 二 羧 酸 二 乙 酯

* 3 二 苯 基 磷 醯 疊 氮

五、發明說明 (56)

[式中 R^{P2} 及 R^{P3} 係可相同或不同，表示甲基，乙基，或 R^{P2} 與 R^{P3} 一起表示伸烷基；



A^P ， p ， Z ， R^{3P} ， R^{4P} ， R^5 ， R^6 ， R^{7P} ， R^{8P} 及 R^P 係如上述所定義]。

依此製法時目的化合物 [V III] 係首先使式 4 所示酮體與式 1 7 所示烷基化劑反應，使其成為式 1 8 所示化合物，使該化合物 1 8 與氫化金屬錯合物等還原劑作用成為醇體後與偶氮二羧酸二乙酯，三苯磷及酞醯亞胺（或疊氮酸或二苯基磷醯疊氮）反應，或在三乙胺等鹼存在下，與甲磺醯氯等磺醯基化劑反應後，在鹼存在下與酞醯亞胺（或疊氮化鈉）反應，製造胺體 1 9 之酞醯亞胺保護體（或疊氮體），繼而與肼（或還原劑）反應除去酞醯亞胺基（或還原疊氮基），製造式 1 9 所示胺體，使該化合物 1 9 與式 1 0 所示化合物反應後，還原成為式 2 0 所示化合物，使該化合物 2 0 與式 [III] 所示羧酸或其反應性衍生物反應後，選擇性地除去 R^{P2} 及 R^{P3} 所示保護基即可製得。

除去此等保護基時係通常在含水甲醇，含水乙醇，含水四氫呋喃等溶劑中，於鹽酸，硫酸，對甲苯磺酸等酸存在下進行為宜。

反應溫度係通常在 $-20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ ，較佳在 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 。

反應時間通常係 5 分鐘 $\sim$ 48 小時，較佳係 10 分鐘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

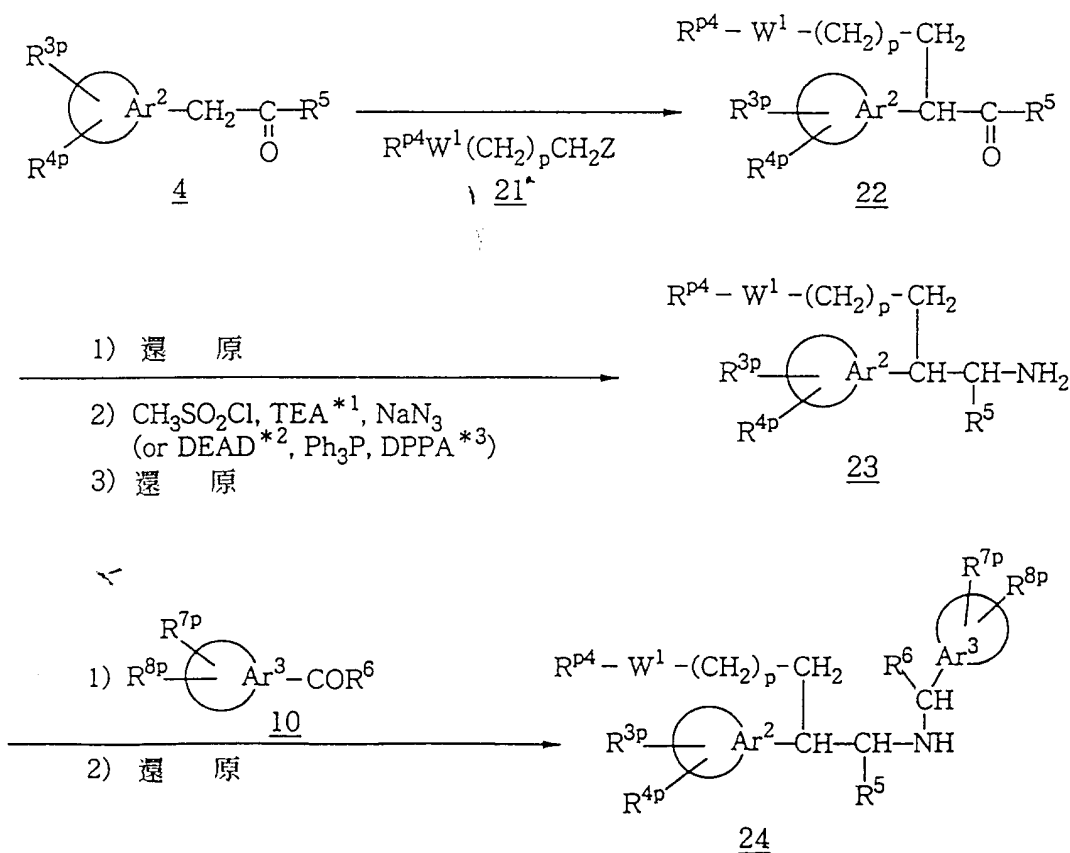
五、發明說明 (57)

~ 24 小時。

自式 4 所示酮體製造目的化合物 [V III] 為止之各步驟可以與製造法 D 中自式 4 所示酮體製造式 15 所示化合物之各步驟一樣的方法進行，因此反應條件等亦可以與相對應之步驟一樣的條件。

又，式 17 所示化合物可用市販者，或依參考例所記載方法或適當地組合公知方法或依據此等之方法予以製造。

製造法 F



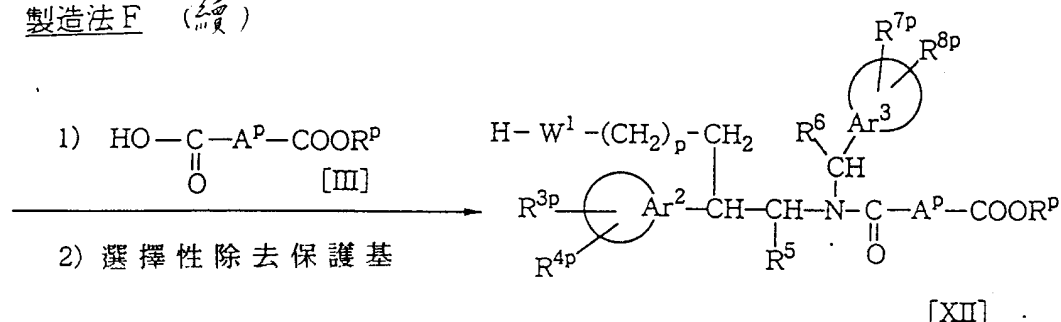
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

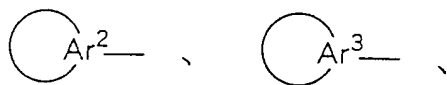
五、發明說明 (58)

製造法 F (續)



- *1 三乙胺
 *2 偶氮二羧酸二乙酯
 *3 二苯基磷醯疊氮

[式中 $\text{R}^{\text{P}4}$ 係 W^1 為氧原子時表示羥基之保護基； W^1 為硫原子時表示氫硫基之保護基；



A^{P} ， p ， W^1 ， Z ， R^3P ， R^4P ， R^5 ， R^6 ， R^7P ， R^8P 及 R^{P} 係如上述所定義]。

依此製法時目的化合物 [XII] 係首先使式 4 所示酮體與式 21 所示烷基化劑反應，使其成為式 22 所示化合物，使該化合物 22 與氫化金屬錯合物等還原劑作用成為醇體後與偶氮二羧酸二乙酯，三苯磷及酞醯亞胺（或疊氮酸或二苯基磷醯疊氮）反應，或在三乙胺等鹼存在下，與甲磺醯氯等磺醯基化劑反應後，在鹼存在下與酞醯亞胺（或疊氮化鈉）反應，製造胺體 23 之酞醯亞胺保護體（或疊氮體），繼而與肼（或還原劑）反應除去酞醯亞胺基（或還原疊氮基），製造式 23 所示胺體，使該化合物 23 與式 10 所示化合物反應後，還原成為式 14 所示化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (59)

，使該化合物 2 4 與式〔Ⅲ〕所示羧酸或其反應性衍生物反應後，選擇性地除去 R^{P4} 所示保護基即可製造。

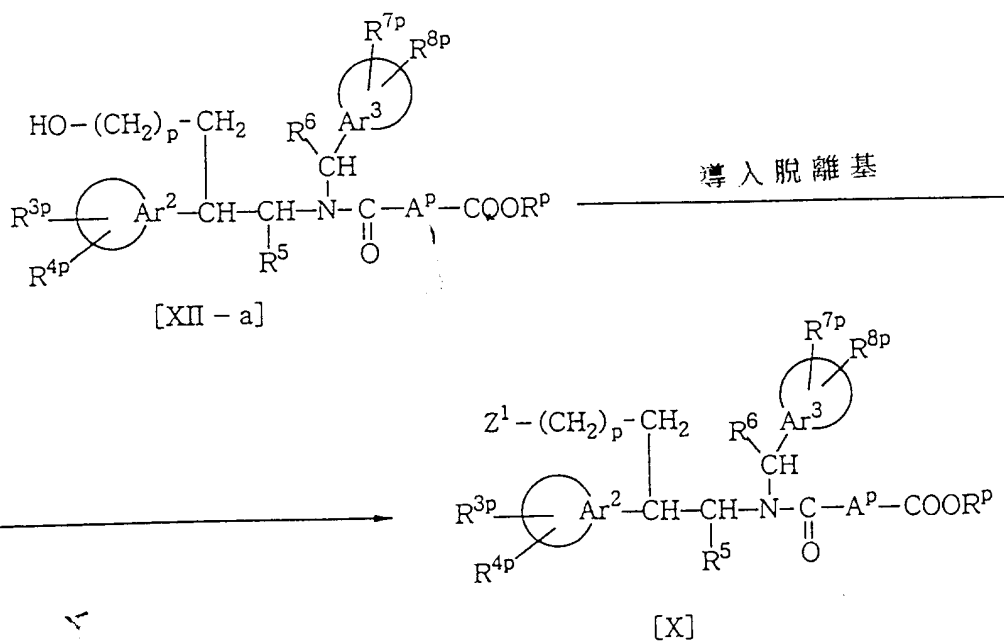
R^{P4} 為羥基之保護基時，該羥基之保護基可為上述製造法 1 中所記載之羥基保護基。

R^{P4} 為氫硫基時，做為該氫硫基之保護基可適用上述製造法 1 所記載之羥基的保護基。

自式 4 所示酮體製造目的化合物〔XⅡ〕為止之各步驟可以與製造法 D 中自式 4 所示酮體製造式 1 5 所示化合物之各步驟一樣的方法進行，因此反應條件等亦可以與相對應之步驟一樣的條件。

又，式 2 1 所示化合物可用市販者，或依參考例所記載方法或適當地組合公知方法或依據此等之方法予以製造。

製造法 G



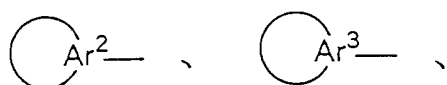
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

〔 式 中 ，

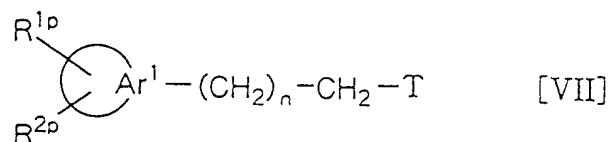


A^{P} , p , Z^1 , $\text{R}^{3\text{P}}$, $\text{R}^{4\text{P}}$, R^5 , R^6 , $\text{R}^{7\text{P}}$, $\text{R}^{8\text{P}}$ 及 R^{P} 係如上述所定義〕。

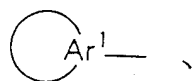
依本製造法，目的化合物〔X〕可以導入脫離基於式〔X II - a〕所示化合物予以製造。

此步驟可以與上述製造法 D 中導入脫離基於式 1 5 所示化合物之方法一樣的方法進行，因此反應條件亦可適用同樣條件。

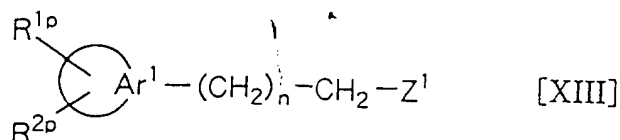
式〔V II〕



〔 式 中 ，



n , T , $\text{R}^{1\text{P}}$ 及 $\text{R}^{2\text{P}}$ 係如上述所定義〕所示化合物係可依製造法 D 之自式 1 6 所示化合物製造式〔V I〕所示化合物之方法，一般式〔X III〕



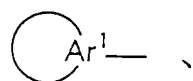
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

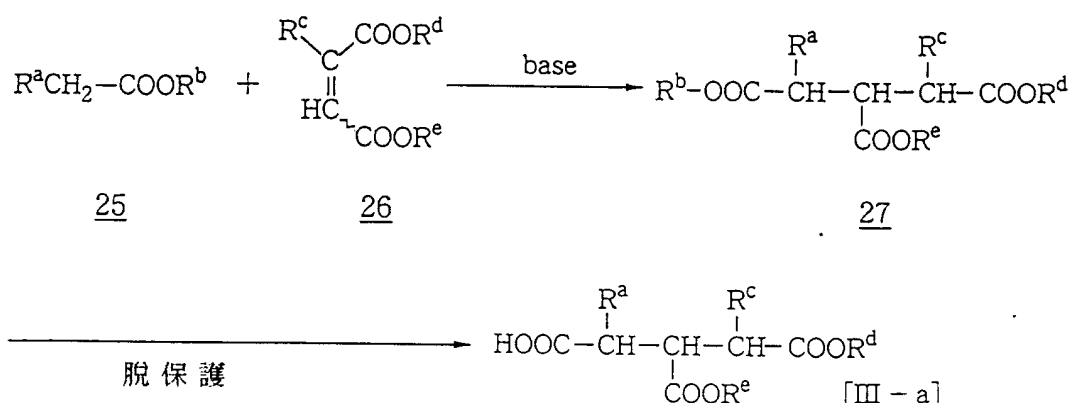
〔 式中，



n, Z¹, R^{1P}及 R^{2P}係如上述所定義〕所示化合物製造。

又，式 X III 所示化合物可用市販者，或依參考例所記載方法或適當地組合公知方法或依據此等之方法予以製造。

製造法 H



〔 式中 R^a及 R^c係相同或不同，表示氫原子，低級烷基，芳基或芳烷基；R^d及 R^e係相同或不同表示羧基之保護基；R^b表示第三丁基，苯甲基，二苯甲基或三苯甲基〕。

製造法 H 係為製造上述式〔 III 〕所示化合物中，以式〔 III - a 〕所示羧酸衍生物之合成法。

依此製造法時目的之羧酸衍生物〔 III - a 〕係於鹼存在下使式 25 所示具有可極易脫離之羧基保護基 R^b之酯衍生物與式 26 所示順式丁烯二酸衍生物或反應丁烯二酸衍生物反應，進行所謂麥克加成反應後，自所得麥克加成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (62)

體 2 7，在緩和之條件下除去羧基之保護基即可製得。

R^d 及 R^e 之羧基保護基係以例如第三丁基等低級烷基，二苯甲基等為宜。

保護基 R^b 係可在例如第三丁基，苯甲基，二苯甲基或三苯甲基等之弱酸性或接觸還原等緩和條件下即可極容易去除，且麥克加成反應條件下係以安定者為宜。

此麥克加成反應係通常在例如苯，乙醚，四氫呋喃等惰性溶劑中，例如氫化鈉，丁基鋰，二異丙醯胺鋰，雙三甲基矽烷醯胺鋰等鹼存在下，對 1 莫耳式 2 5 所示化合物，使 1 莫耳至過量莫耳，較佳為 1 ~ 2 莫耳之式 2 6 所示化合物反應即可進行。

該鹼之使用量係通常對 1 莫耳式 2 6 所示化合物為 1 莫耳至稍過量莫耳，較佳係 1 ~ 1.5 莫耳。

反應溫度係通常為 $-100^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，較佳係 $-80^{\circ}\text{C} \sim$ 室溫，反應時間係通常為 5 分鐘 ~ 24 小時，較佳係 10 分鐘 ~ 10 小時。

自式 2 7 所示化合物脫保護反應為目的之羧酸衍生物 [III - a] 係因保護基之種類等而其各反應條件均不同，例如保護基為第三丁基，二苯甲基或三苯甲基時通常採用在例如二氯甲烷，苯甲醚，四氫呋喃，甲醇，乙醇等惰性溶劑或此等與水之混合溶劑中，或溶劑不存在下，使用例如乙酸，甲酸三氟化乙酸，鹽酸等酸，較佳係在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 處理 10 分鐘 ~ 24 小時之方法等。

例如該保護基為苯甲基，二苯甲基或三苯甲基時，通

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

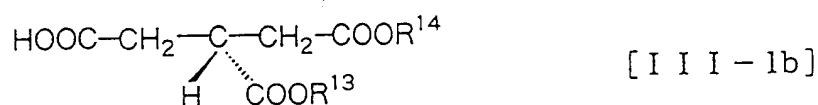
裝

訂

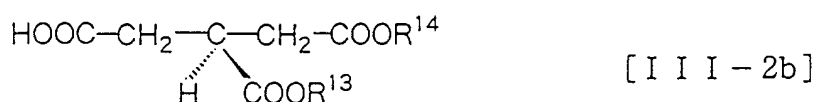
五、發明說明 (63)

常採用在例如甲醇，乙醇，二噁烷，水，乙酸等惰性溶劑或其混合溶劑中，使用例如鈀－碳觸媒，萊尼鎳觸媒等觸媒，較佳在 $1 \sim 20 \text{ kg} / \text{cm}^2$ 之氫壓下，較佳在 $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ 接觸還原 10 分鐘 $\sim$ 24 小時之方法等。

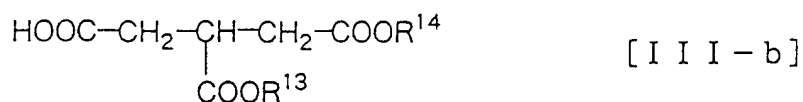
式 [III - a] 所示化合物中式 [III - b]



或 [III - 2 b]



[式中， R^{13} 及 R^{14} 係相同或不同，表示羧基之保護基]
所示光學活性化合物係使式 [III - b]



[式中 R^{13} 及 R^{14} 係相同或不同，表示羧基之保護基] 所示化合物的消旋體，與辛可尼丁 (cinchonidine) 或奎寧 (quinine) 反應，使其成為非對映異構物混合物後，利用該非對映異構物互相各不同之溶解性差異，分離，採取其中之任一個非對映異構物後，以酸分解即可製得。

分離非對映異構物混合物時係在例如四氯化碳，異丙醚等有機溶劑中進行，通常係熱溶解於該非對映異構物混合物於該有機溶劑中後慢慢冷卻，利用該非對映異構物中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

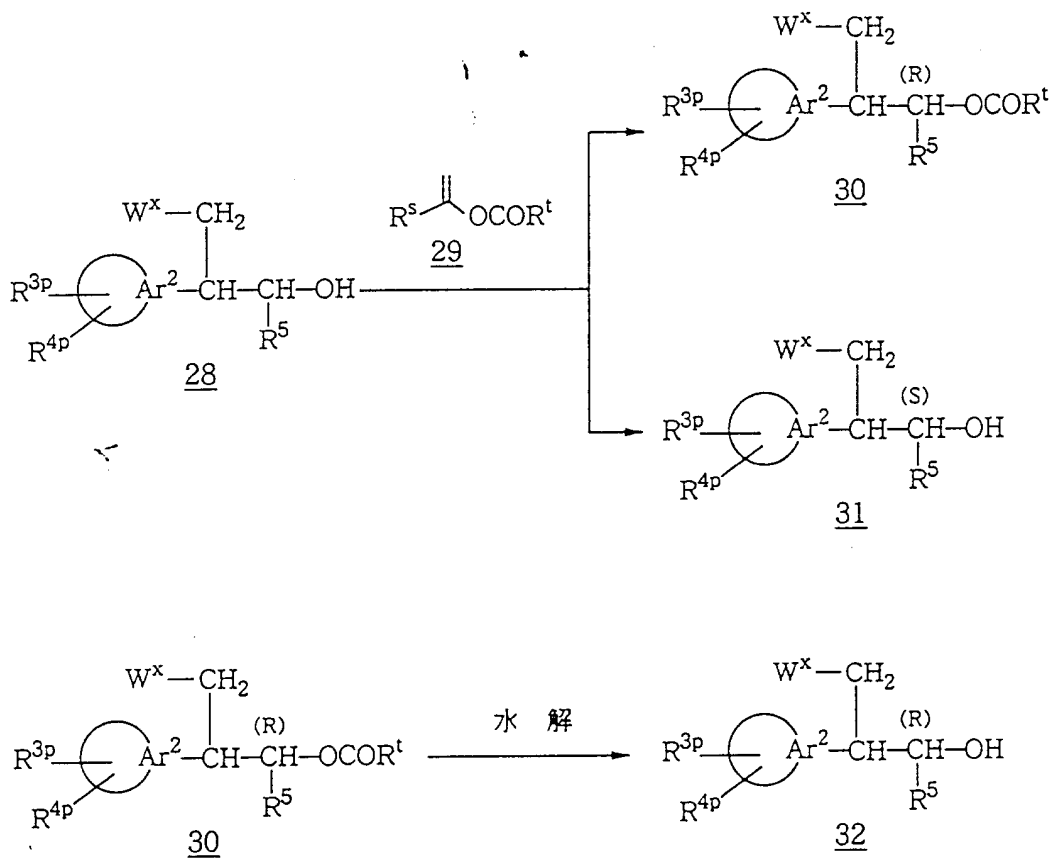
五、發明說明 (64)

互相不同之溶解性差異即可進行。

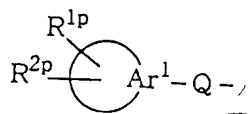
又，使用例如鹽酸等酸處理上述所得其中任一之非對映異構物，即可得式〔Ⅲ-1b〕或式〔Ⅲ-2b〕所示光學活性化合物。

又式 25 或 26 所示化合物可用市販者，或依參考例所記載方法或適當地組合公知方法或依據此等之方法予以製造。

製造法 I



〔式中， W^x 表示



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

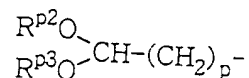
訂

五、發明說明 (65)

(其中 $\bigcirc_{Ar^1-}$, Q , R^{1P}及 R^{2P}係如上述所定義

) , R^{P4} - W¹ - (C H₂)_p - (其中 , p 係 0 ~ 4 之整

數 ; R^{P4}及 W¹係如上述所定義) 或



(其中 , R^{P2} , P^{P3}及 p 係如上述所定義) 所示基 ; R^s

係氫原子或甲基 ; R^t表示低級烷基 , 芳基或低級烯基 ;

$\bigcirc_{Ar^2-}$, R^{3P} , R^{4P}及 R⁵係如上述所定義)

。

製造法 I 係為製造做為上述式 8 或式 12 , 18 或 22 之還原體所得之醇體 28 的光學活性體 31 或 32 之合成法。

依此製造法時目的之光學活性醇體 31 及 32 係在脂肪酶存在下 , 使式 28 所示消旋體之醇衍生物與式 29 所示乙烯酯衍生物反應 , 分離所得光學活性之酯衍生物 30 與光學活性之醇衍生物後 , 光學活性之酯衍生物 30 係可以水解酯基予以製造。

式 29 之乙烯酯衍生物的 R^t係以例如甲基 , 乙基等低級烷基 ; 苯基 , 萘基等芳基 ; 苯甲基 , 2 - 苯乙基等芳烷基為宜 , 尤其為甲基時 , 即式 29 之化合物為乙酸乙烯酯或乙酸異丙烯酯時為宜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (66)

上述以脂肪酶之光學分割反應係通常在例如二氯甲烷，氯仿，乙醚，四氫呋喃，苯，甲苯，己烷，庚烷，乙腈等惰性溶劑中或以原料之式 2 9 的乙烯酯衍生物本身做為溶劑進行。

乙烯酯衍生物 2 9 之使用量係通常對 1 莫耳原料化合物 2 8 為 1 莫耳至大過量莫耳，較佳係 1 ~ 1 0 0 莫耳，又，觸媒之脂肪酶量係對化合物 2 8 為 0 . 0 1 ~ 1 0 0 %，較佳為 0 . 1 ~ 2 0 % 重量比。

脂肪酶之種類可為桿菌屬 (Pseudomonas SP.) 由來之脂肪酶，例如 Toyotam LIP™ (東洋紡製) 等為宜。

又，上述酶反應可在鹼存在下進行以加速反應，這時所用鹼以例如三乙胺，二異丙基乙胺等有機鹼為宜。

該鹼之使用量係對原料化合物 2 8 通常為 0 . 0 1 莫耳至稍過量莫耳，較佳係 0 . 1 ~ 1 . 5 莫耳。

反應溫度係通常為 0 °C ~ 5 0 °C，較佳係室溫 4 0 °C，反應時間係通常為 3 0 分鐘 ~ 7 天，較佳係 1 小時 ~ 4 8 小時。

式 3 0 所示酯體之水解反應可在酸性或鹼性條件下，以有機合成化學上所熟知之一般方法進行。

為具體地表示本發明之有用性，求得對本發明化合物之蛋白質 - 法呢基轉移酶 (P F T) 活性的 5 0 % 抑制濃縮 (I C ₅₀ 值) 。

蛋白質 - 法呢基轉移酶抑制作用

五、發明說明 (67)

(1) 調製 P F T

P F T 係使以 3 0 % ~ 5 0 % 飽和硫酸銨分級分離鼠腦之可溶性餾份，再予滲析後，藉由 Q-Sepharose™ (Pharmacia 公司製) 之柱層析術分離 [Reiss 等 Cell. 第 6 2 卷，8 1 ~ 8 8 頁 (1 9 9 0 年)] 。

(2) 測定 P F T 活性之方法

P F T 活性之測定係以相當於 H - r a s 蛋白質或 K - r a s B 蛋白質之 C 末端的 7 胺基酸殘基的肽末端附加生物素者 (L y s - T h r - S e r - C y s - V a l - I l e - M e t 附加生物素) 做為異戊烯受體，以 [^3H] 標識之法呢基焦磷酸 (F P P) 做為異戊烯供體進行 [Reiss 等，Methods: A Companion to Methods in Enzymology 第 1 卷 3 號 2 4 1 ~ 2 4 5 頁 (1 9 9 0 年)] 。

[^3H] 標識之法呢基焦磷酸 (2 2 . 5 C i / 毫莫耳) 係自新英格蘭 Neuclear 公司購入。非標識之法呢基焦磷酸係自磷酸二 (三乙基銨) 與反應轉法呢基醇與三氯化乙腈予以化學合成，藉由 X A D - 2 樹脂柱及二乙胺基乙基纖維素予以精製 [Cornforth 等，Methods in Enzymology，第 1 5 卷，3 8 5 - 3 9 0 頁 (1 9 6 9 年)] 。

H - r a s 蛋白質係以大腸菌表現精製 [Gibbs 等 Proc. Natl. Acad. Sci., 第 8 1 卷 5 7 0 4 ~ 5 7 0 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (68)

頁 (1 9 8 4 年)] 。

以 H - r a s 蛋白質做為異戊烯受體之 P F T 反應液量係 2 5 μ l , 其組成 5 0 m M H e p e s p H 7 . 5 / 5 0 μ M Z n C l ₂ / 5 m M M g C l ₂ / 2 0 m M K C l / 5 m M D T T / 0 . 6 μ M 全轉 [³H] - 法呢基焦磷酸 / 2 5 μ M H - r a s 蛋白質 / 鼠腦由來 P F T (Q-Sepharose 餾份) , 反應溫度係 3 7 °C , 熱平衡化時間 1 0 分鐘 , 反應時間 2 0 分鐘之條件下進行。

以 L y s - T h r - S e r - C y s - V a l - I l e - M e t 附加生物素做為異戊烯受體之 P F T 反應液量係 2 5 μ l , 其組成係 5 0 m M T r i s - C l p H 7 . 5 / 5 0 μ M Z n C l ₂ / 5 m M M g C l ₂ / 2 0 m M K C l / 1 m M D T T / 0 . 2 % 正辛基 - β - D - 葡萄糖吡喃糖苷 / 0 . 6 μ M 全轉 [³H] - 法呢基焦磷酸 / 3 . 6 μ M L y s - T h r - S e r - C y s - V a l - I l e - M e t / 附加生物素鼠腦由來 P F T (Q-Sepharose 餾份) 在反應溫度係 3 7 °C , 熱平衡化時間 1 0 分鐘 , 反應時間 2 0 分鐘進行。

以 S D S - P A G E (十二烷基硫酸鈉 / 聚丙烯醯胺凝膠電泳) 分析以 H - r a s 蛋白質做為異戊烯受體之酶反應生成物。在含 2 % S D S / 5 0 m M T r i s - C l , p H 6 . 8 / 1 0 % 蔗糖 / 5 % 2 - 氫硫基乙醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

之緩衝液中煮沸 3 分鐘，以 12% 聚丙烯醯胺凝膠之凝膠片電泳，以 EN³HANCE™ (新英格蘭 Neuclear 公司製) 螢光光度法增強 [³H] 標識之 H-ras 蛋白質後，以放射自顯術予以可視化 [James 等 Science, 第 26 卷 25 號, 1937-1942 頁 (1993 年)]。

以 H-ras 蛋白質做為異戊烯受體之 PFT 測定係可以另外以別的方法快速分析。預先熱平衡化不含異戊烯供體之測定混合物後，添加 [³H] - FPP 以開始異戊烯基轉移反應，添加 0.5 ml 4% SDS 在適當之時間停止反應。另外再添加 0.5 ml 之 30% 三氯代乙酸，充分混合後，放置反應液於 4℃ 60 分鐘使 H-ras 蛋白質沈澱。藉由華特曼 GF-B 濾器減壓過濾。以 2 ml 6% 三氯代乙酸洗滌 6 次濾器，與 8 ml 閃爍計數用螢光溶液 (Cleazol I™, Nakalaitesk 公司製) 混合，繼而以 Beckman TRI-CARB2500TR 閃爍計數器予計數。

PFT 活性之測定亦可以用 Lys-Thr-Ser-Cys-Val-Ile-Met 附加生物素做為異戊烯受體進行。以 Lys-Thr-Ser-Cys-Val-Ile-Met 附加生物素做為異戊烯受體，預先熱平衡不含異戊烯供體之測定混合溶液後，添加 [³H] - FPP 開始異戊烯基轉移反應，添加 0.2 ml 2 mg / ml 牛血清白蛋白 / 2% 十二烷基硫酸鈉 / 150 mM NaCl，在適當時間停止反應。再添加 0.02 ml 抗生素蛋白瓊脂糖，振盪 30 分鐘，使添加 [³H]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (70)

— 法呢基之 L y s - T h r - S e r - C y s - V a l - I l e - M e t 附加生物素充分結合於抗生物素蛋白瓊脂糖後，以 1 m l 2 m g / m l 牛血清白蛋白 (B S A) / 4 % 十二烷基硫酸鈉 / 1 5 0 m M N a C l 洗滌抗生物素蛋白瓊脂糖 4 次，與 1 m l 閃爍計數用螢光溶液 (Cleazol ITM Nakalaitesk 公司製) 混合，繼而以 Beckman TRI-CARB2500TR 閃爍計數器予計數。

做為人造基質所用之 L y s - T h r - S e r - C y s - V a l - I l e - M e t 附加生物素之肽係以 Applied Biosystems model 431A 肽合成機予以固相合成，將附帶有樹脂之 L y s - T h r - S e r - C y s - V a l - I l e - M e t 的 α -胺基末端，以 N-羥基丁二醯亞胺生物素予以生物素化後，切去樹脂，以逆相高性能液體層析術 (H P L C) 予以精製。

添加予本發明化合物之 P F T 反應系係以預先加入對反應液為 1 % 容積 (0 . 2 5 μ l) 之二甲亞碲，藉此施行。

求得本發明化合物對 P F T 活性之 5 0 % 抑制濃度 (I C₅₀ 值)，結果示於以下表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (71)

表 1 對 PFT 活性之 50% 抑制濃度

化 合 物	IC ₅₀ (nM)
實 施 例 34	0.53
實 施 例 45	0.15
實 施 例 59	0.46

由以上結果可知，本發明化合物係具有優異之抑制蛋白質－法呢基轉移酶（PFT）作用，所以做為抗腫瘤劑極為有用。

以式〔I〕所示化合物可以經口或非經口投服還可以製劑為適於投服之形態，供做抗腫瘤劑。臨床上使用本發明化合物時，可以配合其投服形態，加入藥學上可容許之添加劑製劑後投服。這時之添加劑可以使用製劑分野中一般所用之各種添加劑，例如明膠，乳糖，白糖，氧化鈦，澱粉，結晶纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維，玉米澱粉，微晶蠟，白色凡士林，矽酸鋁酸鎂，無水磷酸鈣，檸檬酸，檸檬酸三鈉，羥丙基纖維素，山梨糖醇，山梨聚糖脂肪酸酯，聚山梨酸酯，蔗糖脂肪酸酯，聚氧化乙烯硬化蓖麻油，聚乙烯吡咯烷酮，硬脂酸鎂，輕質無水矽酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (72)

，滑石，植物油，苯甲醇，阿拉伯橡膠，丙二醇，聚烷二
醇，環糊精或羥丙基環糊精等。

與此等添加劑成爲混合物被製劑的劑形可爲錠劑，膠
囊劑，顆粒劑，粉劑或栓劑等固體製劑；或例如爲糖漿劑
，酏劑或注射劑等液體製劑等，此等可依製劑上常被習用
之方法調製。又，液體製劑時還可以在使用時溶解或懸濁
於水或其他適當媒體之形態。又，特別是注射劑時，可視
其需要溶解或懸濁於生理食鹽水或葡萄糖液，更可添加緩
衝劑或保存劑。

此等製劑可以在全藥劑中含有 1 . 0 ~ 1 0 0 重量 %
，較佳係 1 . 0 ~ 6 0 重量 % 。此等製劑中還可以含有其
他治療上有效之化合物在內。

使用本發明化合物做爲抗腫瘤劑時，其投予量及投予
次數係視病人性別，年齡，體重，症狀之程度及目的治療
效果種類與範圍而異，通常經口投服時每天每一成人爲
0 . 0 1 ~ 2 0 m g / k g ，分爲 1 天數次，非經口投予
時係分爲 1 ~ 數次投予 0 . 0 0 2 ~ 1 0 m g / k g 爲宜
。

在此舉實施例與參考例更具體說明本發明，惟本發明
並不受此等之任何限制。

實施例 1

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基)
- 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - N - (

五、發明說明 (73)

2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸之製造

溶解 237 mg 參考例 1 所得 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺於 2 ml 二氯甲烷中，加入 105 mg 氯甲醯甲基丁二酐與 83 μ l 三乙胺，於室溫攪拌 1 小時。減壓乾固反應液後，溶解殘渣於 3 ml 四氫呋喃，加入 3 ml 1 N 氫氧化鈉水溶液，於室溫攪拌 1 小時。加入 4 ml 1 N 鹽酸於反應液中使其為酸性後，加入乙酸乙酯，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，以矽膠柱層析術 [氯仿 / 甲醇 = 50 / 1] 精製殘渣後，以二氯甲烷與己烷之混合液處理，得 235 mg (收率 74 %) 之白色粉末的標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ :

0.93 及 1.00 (total 3 H , each d , J = 5.1 Hz 及 6.5 Hz) ,
2.25 - 3.53 (8 H , m) ,
4.48 - 4.95 (3 H , m) ,
5.30 - 5.62 , 5.64 - 5.77 , 5.85 - 6.00 , 6.29 - 6.40 (total 2 H , each m) ,

6.92 - 7.98 (18 H , m) ,

FAB - MS : 634 (M + H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (74)

代替上述反應中使用做為原料之 $N - \{ (1R, 2R, 4E) - 2 - (4 - \text{氯苯基}) - 1 - \text{甲基} - 5 - (2 - \text{萘基}) - 4 - \text{戊烯基} \} - 2 - \text{萘甲基胺}$ 使用相對應之胺衍生物，其他則均與實施例 1 一樣之反應，得實施例 2 ~ 21 之化合物。

實施例 2

$N - \{ (1R, 2R, 4E) - 2 - (4 - \text{氯苯基}) - 1 - \text{甲基} - 5 - (1 - \text{萘基}) - 4 - \text{戊烯基} \} - N - (2 - \text{萘甲基}) - \text{胺甲醯基甲基丁二酸}$

$^1H - NMR (CDCl_3 + CD_3OD) \delta :$

0.95 及 1.00 (total 3H, each d, $J = 6.1 \text{ Hz}$ 及 6.3 Hz),

2.32 - 3.54 (8H, m),

4.26 - 4.93 (3H, m),

5.30 - 5.44, 5.70 - 5.82 (total 1H, each m),

6.51 及 6.82 (total 1H, each dd, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 15.0 Hz 及 3.9 Hz , 10.4 Hz),

6.91 - 7.88 (18H, m),

FAB-MS: 634 (M + H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (75)

實施例 3

N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘 基) - 戊 烯 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 0 - 0 . 9 2 (t o t a l 3 H , m 及 d , J = 6 . 6 H z) ,

1 . 0 8 - 1 . 7 4 (4 H , m) ,

2 . 2 7 - 3 . 4 7 (8 H , m) ,

4 . 1 1 - 5 . 3 5 (3 H , m) ,

6 . 8 3 - 7 . 8 6 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 3 4 (M - H)

實施例 4

N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲基 - 4 - (2 - 萘 氧 基) 丁 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 0 - 0 . 9 5 (3 H , m) ,

1 . 8 9 - 3 . 8 9 (8 H , m) ,

4 . 5 8 - 4 . 9 3 (5 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (76)

6 . 7 4 - 7 . 8 9 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 3 8 (M + H)

實施例 5

N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲 基 - 4 - (2 - 萘 基) 丁 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺
甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 7 2 - 0 . 8 4 (3 H , m) ,

1 . 7 3 - 3 . 5 2 (1 0 H , m) ,

3 . 9 5 - 5 . 3 0 (3 H , m) ,

6 . 9 3 - 7 . 8 4 (1 8 H , m) ,

F A B - M S : 6 2 2 (M + H)

實施例 6

N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲 基 - 6 - (2 - 萘 基) 己 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺
甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 5 及 0 . 8 9 (t o t a l 3 H , e a c h
d , J = 6 . 5 H z 及 6 . 7 H z) ,

0 . 9 3 - 1 . 7 2 (6 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (77)

2 . 2 5 - 3 . 4 8 (8 H , m) ,

4 . 0 3 - 5 . 3 0 (3 H , m) ,

7 . 0 2 - 7 . 8 2 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 5 0 (M + H)

實施例 7

N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲 基 - 5 - 苯 基 - 4 - 戊 烯 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 2 - 0 . 9 9 (3 H , m) ,

2 . 5 5 - 2 . 8 4 (5 H , m) ,

2 . 9 8 - 3 . 3 0 (2 H , m) ,

3 . 3 2 - 3 . 4 7 (1 H , m) ,

4 . 4 4 - 5 . 4 5 (3 H , m) ,

7 . 1 8 - 7 . 8 7 (1 6 H , m)

F A B - M S : 5 8 2 (M + H)

實施例 8

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 甲 氧 苯 基) - 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 4 - 戊 烯 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (78)

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0.85 - 1.00 (3H, m),

2.25 - 3.45 (8H, m),

4.20 - 4.30, 4.40 - 4.60, 4.55
- 4.75 及 5.49 - 5.85 (total 6H,
each m),

5.90 - 6.05 (1H, m),

6.36 及 6.38 (total 1H, each
d, each $J = 15.9 \text{ Hz}$),

6.80 - 7.89 (18H, m)

FAB-MS: 630 (M+H)

實施例 9

N - { (1RS, 2RS, 4E) - 1 - 甲基 - 2 - (4
- 甲苯基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0.85 - 1.00 (3H, m),

2.05 - 3.70 及 4.15 - 4.87 (
total 11H, each m),

5.45 - 5.60 及 5.68 - 5.83 (1H,
each m),

5.90 - 6.15 及 6.30 - 6.44 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)

t o t a l 1 H , e a c h m) ,

6 . 9 5 - 7 . 9 0 (1 8 H , m) ,

F A B - M S : 6 1 4 (M + H)

實施例 1 0

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 2 - (4 - 硝苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

¹H - N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 7 4 - 0 . 9 0 及 1 . 1 1 (t o t a l 3 H , m 及 b r d , J = 5 . 3 H z) ,

2 . 1 0 - 3 . 5 4 (8 H , m) ,

4 . 1 2 - 4 . 8 8 (3 H , m) ,

5 . 1 2 - 5 . 3 0 , 5 . 5 2 - 5 . 6 4 , 5 . 6 9 - 5 . 8 7 及 6 . 1 7 - 6 . 3 2 (t o t a l 2 H , e a c h m) ,

6 . 8 0 - 8 . 0 7 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 4 5 (M + H)

實施例 1 1

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氟苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (80)

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 5 - 1 . 0 1 (3 H , m) ,
2 . 3 0 - 3 . 4 5 (8 H , m) ,
4 . 3 0 - 4 . 5 0 , 4 . 6 0 - 5 . 0 5 , 5 . 3 0
- 5 . 5 0 及 5 . 5 0 - 5 . 7 0 (t o t a l 3 H ,
e a c h m) ,
5 . 8 0 - 6 . 0 0 (1 H , m) ,
6 . 2 6 (1 H , d , J = 1 5 . 5 H z) ,
6 . 8 6 - 7 . 9 3 (1 8 H , m)
F A B - M S : 6 1 8 (M + H)

實施例 1 2

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 5 - (2
- 萘基) - 2 - (4 - 三氟化甲基苯基) - 4 - 戊烯基 }
- N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 9 及 0 . 9 3 (t o t a l 3 H , e a c h
d , J = 5 . 5 H z 及 6 . 4 H z) ,
2 . 2 0 - 3 . 5 6 (8 H , m) ,
4 . 1 0 - 4 . 2 6 及 4 . 9 5 - 5 . 4 0 (t o t a l 1 H , e a c h b r s) ,
4 . 3 8 - 4 . 9 2 (t o t a l 2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (81)

5 . 2 5 - 5 . 3 5 及 5 . 8 0 - 6 . 0 0 (t o t a l 1 H , e a c h m) ,

5 . 6 9 及 6 . 3 3 (t o t a l 1 H , e a c h d d , J = 1 0 . 2 H z , 1 5 . 5 H z 及 1 1 . 2 H z , 1 5 . 5 H z) ,

6 . 9 0 - 7 . 8 2 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 6 8 (M + H)

實施例 1 3

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 2 - 苯基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

¹H - N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 9 2 及 0 . 9 5 (t o t a l 3 H , e a c h d , J = 6 . 1 H z 及 6 . 9 H z) ,

2 . 2 2 - 3 . 6 0 (8 H , m) ,

4 . 1 2 - 4 . 2 6 及 4 . 9 0 - 5 . 4 0 (t o t a l 1 , e a c h b r s) ,

4 . 3 8 - 4 . 8 2 (2 H , m) ,

5 . 4 5 - 5 . 6 0 及 5 . 9 3 - 6 . 0 8 (t o t a l 1 H , e a c h m) ,

5 . 8 0 及 6 . 4 1 (t o t a l 1 H , e a c h d d , J = 9 . 3 H z , 1 5 . 5 H z 及 8 . 3 H z ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (82)

1 5 . 4 H z ,

7 . 0 9 - 7 . 8 3 (1 9 H , m) ,

F A B - M S : 6 0 0 (M + H)

實施例 1 4

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 2 - (6 - 甲基 - 3 - 吡啶基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 5 - 1 . 1 0 (3 H , m) ,

2 . 4 0 - 3 . 5 0 (8 H , m) ,

2 . 7 0 (3 H , s) ,

4 . 5 0 - 5 . 4 0 (3 H , m) ,

5 . 6 5 - 6 . 4 0 (2 H , m) ,

6 . 8 0 - 8 . 0 0 (1 5 H , m) ,

8 . 3 5 - 8 . 7 0 (2 H , m)

F A B - M S : 6 1 5 (M + H)

實施例 1 5

N - { (1 R S , 2 R S , 6 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 7 - 苯基 - 6 - 庚烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (83)

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0.87 及 0.90 (total 3H, each d, each $J = 6.9 \text{ Hz}$),

1.02 - 2.20 (4H, m),

2.48 - 3.51 (8H, m),

4.06 - 5.35 (3H, m),

5.77 - 6.33 (2H, m),

7.07 - 7.81 (16H, m)

FAB - MS : 612 (M + H)

實施例 16

N - { (1RS, 2RS, 6E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 7 - (2 - 萘基) - 6 - 庚烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0.80 - 1.00 (3H, m),

1.05 - 3.40 (12H, m),

3.95 - 5.20 (3H, m),

5.83 - 6.51 (2H, m),

6.98 - 7.85 (18H, m)

FAB - MS : 662 (M + H)

實施例 17

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (84)

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯 苯 基)
- 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 4 - 戊 烯 基 } - N - (3 - 喹 啉 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 7 2 - 0 . 9 0 (3 H , m) ,

2 . 2 6 - 3 . 6 4 (8 H , m) ,

4 . 1 0 - 5 . 3 7 (3 H , m) ,

5 . 5 3 - 5 . 6 6 及 5 . 7 8 - 5 . 8 3 (

t o t a l 1 H , e a c h m) ,

5 . 9 9 及 6 . 2 7 (t o t a l 1 H , b r d 及
d d , J = 1 5 . 9 H z 及 4 . 8 H z , 1 5 . 3 H z)

,

6 . 7 6 - 7 . 8 5 (1 3 H , m) ,

8 . 0 5 及 8 . 1 3 (t o t a l 2 H , e a c h

d , e a c h J = 9 . 9 H z) ,

8 . 0 8 - 8 . 5 0 (2 H , m) ,

8 . 8 8 , 8 . 9 2 及 8 . 9 7 (t o t a l 1 H ,
e a c h b r s)

F A B - M S : 6 3 5 (M + H)

實 施 例 1 8

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯 苯 基)
- 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 4 - 戊 烯 基 } - N - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (85)

3, 4 - 二氟化苯甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0.84 及 0.89 (total 3H, each d, $J = 7.1 \text{ Hz}$ 及 6.6 Hz),

2.30 - 3.92 (8H, m),

4.09 - 4.73 及 4.75 - 5.40 (total 3H, each m),

5.66 - 5.79 及 5.89 - 6.02 (total 1H, each m),

6.18 及 6.39 (total 1H, each dd, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 15.6 Hz 及 6.1 Hz , 15.8 Hz),

6.82 - 7.74 (14H, m)

FAB - MS: 620 (M + H)

實施例 19

N - (2 - 苯并呋啉甲基) - N - { (1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 苯基) - 4 - 戊烯基 } 胺甲醯基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0.83 - 1.05 (3H, m),

2.41 - 3.80 (8H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (86)

4 . 1 9 - 5 . 3 0 (3 H , m) ,

5 . 7 2 - 5 . 9 1 (1 H , m) ,

6 . 0 7 - 6 . 3 0 (1 H , m) ,

7 . 1 0 - 7 . 7 2 (1 5 H , m)

F A B - M S : 6 2 5 (M + H)

實施例 2 0

N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) - N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) 4 - 戊烯基 } 胺甲醯基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 7 - 1 . 0 5 (3 H , m) ,

2 . 3 8 - 3 . 8 0 (8 H , m) ,

4 . 0 2 - 5 . 2 0 (2 H , m) ,

5 . 4 8 - 5 . 6 7 , 5 . 8 3 - 6 . 0 0 ,

6 . 2 0 - 6 . 3 4 及 6 . 5 1 - 6 . 5 7 (

t o t a l 2 H , e a c h m) ,

6 . 9 1 - 7 . 8 2 (1 6 H , m)

F A B - M S : 6 4 0 (M + H)

實施例 2 1

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (87)

} - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 9 0 及 0 . 9 5 (t o t a l 3 H , e a c h
d , J = 6 . 3 H z 及 6 . 7 H z) ,

2 . 4 0 - 3 . 2 0 及 3 . 3 0 - 3 . 6 0 (t o t a l 8 H , e a c h m) ,

4 . 0 0 - 4 . 2 0 及 4 . 3 0 - 4 . 9 0 (t o t a l 3 H , e a c h m) ,

5 . 4 0 - 5 . 6 0 及 5 . 7 0 - 6 . 1 0 (t o t a l 3 H , e a c h m) ,

6 . 3 0 - 6 . 4 0 及 6 . 5 0 - 6 . 8 0 (t o t a l 4 H , e a c h m) ,

7 . 0 0 - 7 . 2 0 及 7 . 2 0 - 7 . 8 0 (t o t a l 1 4 H , e a c h m)

F A B - M S : 6 4 4 (M + H)

實施例 2 2

(2 R *) - 2 - [N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸之製造

將 1 9 0 m g 參考例 2 所得 N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 2 - (4 - 氯甲基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (88)

基) - 4 - 戊烯基 - 2 - 苯甲基胺 75 mg 二甲胺基吡
啶 175 mg 參考例 3 所得 (R*) - 1, 2, 3 - 丙烷
三羧酸 1, 2 - 二第三丁酯溶解於 7 ml 二氯甲烷, 冰冷
攪拌下, 加入 117 mg 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲
胺基丙基) 碳化二醯亞胺, 於室溫攪拌 4 小時。以二氯甲
烷稀釋反應液後, 依序以 1 N 鹽酸, 飽和碳酸氫鈉水溶液
及飽和食鹽水洗淨, 藉由無水硫酸鎂予以乾燥。濾別乾燥
劑後, 減壓餾去溶媒, 以中壓液體層析術 [Lobar
Column™, Size B, Lichroprep™ Si60F (墨克公司製)
; 己烷 / 乙酸乙酯 = 10 / 1 → 5 / 1] 精製殘渣, 得
274 mg (收率 92%) 標題化合物之二第三丁酯體。

溶解 240 mg 上述所得酯體於 5 ml 甲酸, 於室溫
攪拌 1 小時後減壓餾去甲酸, 加入甲苯於殘渣再次減壓乾
固, 以二氯甲烷 - 己烷處理殘渣, 得 191 mg (收率
94%) 白色結晶性粉末之標題化合物。

mp 125 - 127 °C,

[α]_D²⁰ + 73.4° (c 1.0, 甲醇)

¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) δ :

0.92 及 0.97 (total 3H, each
d, each J = 6.6 Hz),

2.20 - 3.55 (8H, m),

4.15 - 4.30 (1H, m),

4.47 及 4.72 (total 1H, each

五、發明說明 (89)

d , J = 1 8 . 3 H z 及 1 7 . 7 H z) ,

4 . 7 4 及 4 . 8 5 (t o t a l 1 H , e a c h
d , J = 1 8 . 3 H z 及 1 7 . 7 H z) ,

5 . 4 5 及 5 . 9 5 (t o t a l 1 H , e a c h
d t , J = 1 5 . 6 H z , 7 . 8 H z 及 1 5 . 6 H z ,
6 . 3 H z) ,

5 . 7 5 及 6 . 3 8 (t o t a l 1 H , e a c h
d , e a c h J = 1 5 . 6 H z) ,

6 . 9 9 - 7 . 8 8 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 3 5 (M + H)

代替上記反應做為原料使用之 N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 4 - 戊 烯 基 } - 2 - 萘 甲 基 胺 及 / 或 (R *) - 1 , 2 , 3 - 丙 烷 三 羧 酸 1 , 2 - 二 第 三 丁 酯 , 使用 N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 4 - 戊 烯 基 } - 2 - 萘 甲 基 胺 及 / 或 (S *) - 1 , 2 , 3 - 丙 烷 三 羧 酸 1 , 2 - 二 第 三 丁 酯 其 他 則 與 實 施 例 2 2 同 樣 反 應 得 實 施 例 2 3 ~ 2 5 化 合 物 。

實 施 例 2 3

(2 R *) - 2 - { N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 2
- (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (90)

戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基 } 丁二酸

m p 1 5 8 - 1 6 1 °C

[α] $^{20}_D$ - 8 1 . 4 ° (c 1 . 0 , 甲醇)

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ :

0 . 9 3 及 0 . 9 8 (t o t a l 3 H , e a c h
d , e a c h J = 6 . 6 H z) ,

2 . 2 3 - 3 . 5 6 (8 H , m) ,

4 . 1 5 - 4 . 3 0 (1 H , m) ,

4 . 5 2 及 4 . 6 9 (t o t a l 1 H , e a c h
d , e a c h J = 1 8 . 3 H z) ,

4 . 6 9 及 4 . 8 6 (t o t a l 1 H , e a c h
d , e a c h J = 1 8 . 3 H z) ,

5 . 4 5 及 5 . 9 5 (t o t a l 1 H , e a c h
d t , J = 1 5 . 3 H z , 7 . 2 H z 及 1 5 . 9 H z ,
6 . 6 H z) ,

5 . 7 4 及 6 . 3 7 (t o t a l 1 H , e a c h
d , J = 1 5 . 3 H z 及 1 5 . 9 H z) ,

6 . 9 6 - 7 . 8 6 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 3 5) (M + H)

實施例 2 4

(2 S *) - 2 - [N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 2
- (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (91)

戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

m p 1 2 5 - 1 2 7 °C ,

[α] _D²⁰ - 8 0 . 3 ° (c 1 . 0 , 甲醇)

¹H - N M R (C D C l ₃ + C D ₃O D) δ :

0 . 9 2 及 0 . 9 7 (t o t a l 3 H , e a c h d , e a c h J = 6 . 6 H z) ,

2 . 2 0 - 3 . 5 5 (8 H , m) ,

4 . 1 5 - 4 . 3 0 (1 H , m) ,

4 . 4 7 及 4 . 7 2 (t o t a l 1 H , e a c h d , J = 1 8 . 3 H z 及 1 7 . 7 H z) ,

4 . 7 2 及 4 . 8 5 (t o t a l 1 H , e a c h d , J = 1 8 . 3 H z 及 1 7 . 7 H z) ,

5 . 4 5 及 5 . 9 5 (t o t a l 1 H , e a c h d t , J = 1 5 . 6 H z , 7 . 8 H z 及 1 5 . 6 H z , 6 . 3 H z) ,

5 . 7 5 及 6 . 3 8 (t o t a l 1 H , e a c h d , e a c h J = 1 5 . 6 H z) ,

6 . 9 9 - 7 . 8 8 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 3 5 (M + H)

實施例 2 5

(2 S *) - 2 - [N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (92)

戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸

m p 1 5 6 - 1 5 8 °C ,

[α] D^{20}_D + 8 3 . 4 ° (c 1 . 0 , 甲醇)

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ :

0 . 9 3 及 0 . 9 8 (t o t a l 3 H , e a c h d , e a c h $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) ,

2 . 2 0 - 3 . 5 5 (8 H , m) ,

4 . 1 5 - 4 . 3 0 (1 H , m) ,

4 . 5 2 及 4 . 6 9 (t o t a l 1 H , e a c h d , $J = 1 8 . 3 \text{ Hz}$ 及 $1 5 . 9 \text{ Hz}$) ,

4 . 7 1 及 4 . 8 6 (t o t a l 1 H , e a c h d , $J = 1 8 . 3 \text{ Hz}$ 及 $1 5 . 9 \text{ Hz}$) ,

5 . 4 2 及 5 . 8 7 (t o t a l 1 H , e a c h d t , $J = 1 5 . 6 \text{ Hz}$, $7 . 2 \text{ Hz}$ 及 $1 5 . 9 \text{ Hz}$, $6 . 6 \text{ Hz}$) ,

5 . 7 5 及 6 . 3 8 (t o t a l 1 H , e a c h d , $J = 1 5 . 6 \text{ Hz}$ 及 $1 5 . 9 \text{ Hz}$) ,

6 . 9 6 - 7 . 8 6 (1 8 H , m) .

F A B - M S : 6 3 5 (M + H)

實施例 2 6

5 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯
苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (93)

N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 戊酸之製造

溶解 69 mg 參考例 1 所得 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺 , 38 mg 己二酸 - 乙酯及 27 mg 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳化二醯亞胺 , 於室溫攪拌 24 小時。以乙醚稀釋反應液後 , 依序以 1 N 鹽酸 , 飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨 , 藉由無水硫酸鎂予以乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑 , 以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 5 / 1] 精製殘渣後 , 將所得標題化合物之乙酯體加入 1 ml 1 N 氫氧化鈉水溶液與 1 ml 乙醇之混合液中 , 於室溫攪拌一夜。加入 2 ml 1 N 鹽酸於反應液成為酸性後 , 加入乙醚 , 以飽和食鹽水洗淨有機層後 , 以無水硫酸鎂予以乾燥 , 濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒 , 以矽膠薄層層析術 [Kieselgel™ 60F₂₅₄ , Art 5744 (墨克公司製) : 氯仿 / 甲醇 = 10 / 1] 精製殘渣 , 得 67 mg (收率 76 %) 標題化合物。

¹H - NMR (CDCl₃) δ :

0.92 及 0.97 (total 3 H , each d , J = 6.8 Hz 及 6.6 Hz) ,

1.50 - 1.95 (4 H , m) ,

2.20 - 2.90 (7 H , m) ,

2.90 - 3.10 , 4.10 - 4.25 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (94)

t o t a l 1 H , e a c h b r s) ,

4 . 4 8 及 4 . 9 0 (t o t a l 1 H , e a c h
d , e a c h J = 1 8 . 3 H z) ,

4 . 5 7 (1 H , d , J = 1 8 . 3 H z) ,

5 . 4 2 及 5 . 9 8 (t o t a l 1 H , d t ,
e a c h J = 7 . 3 H z , 1 5 . 9 H z) ,

5 . 7 0 及 6 . 3 6 (t o t a l 1 H , e a c h
d , e a c h J = 1 5 . 9 H z) ,

6 . 9 5 - 7 . 9 0 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 0 4 (M + H)

實施例 2 7

(2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) -
5 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞
甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲
醯基甲基] 丁二酸及 (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S
, 2 R S , 4 Z) - 5 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基
- 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N -
(2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸之製造

(1) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) -
4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧
苯基) 丁基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二
酸二第三丁酯之製造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (95)

將 4 3 6 m g 參考例 1 同樣方法所得之 N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) 丁基 } - 2 - 苯甲基胺 , 3 4 6 m g 參考例 3 所得之 (R *) - 1 , 2 , 3 - 丙烷三羧酸 1 , 2 - 二第三丁酯及 1 2 2 m g 4 - 二甲胺基吡啶溶解於 5 m l 二氯甲烷加入 2 4 9 m g 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳化二醯亞胺 , 於室溫攪拌 1 4 小時。以稀釋反應液後 , 依序以 1 N 鹽酸 , 飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨 , 藉由無水硫酸鎂予以乾燥。濾別乾燥劑後 , 減壓餾去溶媒 , 以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 1 0 / 1 → 5 / 1] 精製殘渣 , 得 6 3 6 m g (收率 9 0 %) 無色泡狀物質之標題化合物。

(2) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 3 - 甲醯基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) 丙基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯之製造

將 6 3 6 m g (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) 丁基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯溶解於 1 2 m l 四氫呋喃 , 加入 3 m l 2 N 鹽酸 , 於室溫攪拌 3 小時。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液 , 以乙酸乙酯萃取後 , 以飽和食鹽水洗淨有機層 , 以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑 , 減壓餾去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (96)

溶劑，得 5 6 7 m g (定量之收率) 無色油狀物之標題化合物。

(3) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯之製造

將 5 3 m g 6 0 % 油性氫化鈉懸濁於四氫呋喃，加入 6 3 4 m g 溴化 2 - 苯并呋啞甲基 (三苯基) 磷，於室溫攪拌 3 0 分鐘，加入 5 6 3 m g 之 (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 3 - 甲醯基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) 丙基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯的 5 m l 四氫呋喃溶液，於室溫攪拌 1 2 小時後，加入水於反應液，以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 1 0 / 1 → 5 / 1] 精製殘渣，分別為無色泡狀固體之 5 2 8 m g (收率 7 9 %) 標題化合物及 1 0 5 m g (收率 1 6 %) 標題化合物之 Z - 體。

(4) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸之製造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (97)

溶解 486 mg (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基] 丁二酸二第三丁酯

於 10 ml 甲酸，於室溫攪拌 12 小時後減壓餾去甲酸，得白色固體之 412 mg (收率定量) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 - 1.00 (3 H , m) ,

2.30 - 3.70 (8 H , m) ,

4.20 - 5.30 (3 H , m) ,

5.90 - 5.94 (2 H , m) ,

6.43 (1 H , d , $J = 15.7 \text{ Hz}$) ,

6.57 - 6.76 (4 H , m) ,

7.26 - 7.84 (11 H , m)

FAB - MS : 635 (M + H)

同樣使用 (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 Z) - 5 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基] 丁二酸二第二丁酯。

其他則均與上述一樣處理，得標題化合物之 Z - 體。

代替上述反應中做為原料使用之 N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (98)

— 亞甲二氧苯基) 丁基 } — 2 — 萘甲基胺及 / 或 (R *)
 — 1 , 2 , 3 — 丙烷三羧酸 1 , 2 — 二第三丁酯及 / 或溴
 化 2 — 苯并呋啶基甲基 (三苯基) 磷 , 使用相對應之胺衍
 生物及 / 或羧酸衍生物及 / 或磷鹽衍生物 , 其他則均與實
 施例 2 7 一樣進行 , 得實施例 2 8 ~ 4 4 化合物。

實施例 2 8

(2 R *) — 2 — [N — (2 — 苯并 [b] 呋喃甲基) —
 N — { (1 R S , 2 R S , 4 E) — 5 — (2 — 苯并呋啶
 基) — 1 — 甲基 — 2 — (3 , 4 — 亞甲二氧苯基) — 4 —
 戊烯基 } — 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

¹H — N M R (C D ₃ O D) δ :

0 . 9 9 及 1 . 0 9 (t o t a l 3 H , e a c h
 d , J = 6 . 6 H z 及 7 . 5 H z) ,
 2 . 4 0 — 3 . 4 0 (8 H , m) ,
 4 . 2 5 — 4 . 3 5 及 4 . 6 0 — 5 . 0 0 (t o t a l 3 H , e a c h m) ,
 5 . 9 0 及 5 . 9 3 (t o t a l 2 H , e a c h s) ,
 6 . 0 3 — 6 . 0 5 及 6 . 1 1 (t o t a l 1 H , e a c h d , J = 1 6 . 0 H z , 1 6 . 0 H z 及 1 6 . 3 H z) ,
 6 . 5 3 — 6 . 6 1 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (99)

6 . 7 0 - 6 . 9 2 (4 H , m) ,

7 . 1 0 - 7 . 6 0 (8 H , m)

F A B - M S : 6 2 5 (M + H)

實施例 2 9

(2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) -
N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑
基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 -
戊烯基 } - 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

1 . 0 2 - 1 . 1 0 (3 H , m) ,

2 . 4 4 - 3 . 4 0 (8 H , m) ,

4 . 2 0 - 4 . 3 0 及 4 . 7 2 - 5 . 0 5 (
t o t a l 3 H , e a c h m) ,

5 . 7 6 , 5 . 8 1 , 6 . 2 4 , 及 6 . 2 6 (
t o t a l 1 H , e a c h d , J = 1 6 . 1 H z ,
1 5 . 5 H z , 1 6 . 2 H z 及 1 6 . 2 H z) ,

5 . 9 1 及 5 . 9 2 (t o t a l 2 H , e a c h
s) ,

6 . 3 1 - 6 . 3 9 及 6 . 6 1 - 6 . 7 1 (
t o t a l 1 H , e a c h m) ,

6 . 7 3 - 6 . 9 1 (3 H , m) ,

7 . 1 0 - 7 . 8 2 (9 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (100)

F A B - M S : 6 4 1 (M + H)

實施例 3 0

(2 R *) - 2 - [N - [(1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 2 - { 3 , 4 - 雙 (甲氧羰基) 苯基 } - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基] - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 9 0 - 1 . 0 6 (3 H , m) ,

2 . 6 0 - 3 . 6 0 (8 H , m) ,

4 . 5 2 - 5 . 1 2 (3 H , m) ,

5 . 9 6 - 6 . 7 6 (2 H , m) ,

7 . 2 3 - 8 . 0 5 (1 4 H , m)

F A B - M S : 6 3 7 (M + H)

實施例 3 1

(2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) - N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 2 - (4 - 甲氧羰基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 4 - 1 . 0 8 (3 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (101)

2 . 3 0 - 3 . 6 8 (8 H , m) ,
3 . 9 0 (3 H , s) ,
4 . 2 0 - 5 . 4 3 (3 H , m) ,
5 . 9 9 - 6 . 5 8 (2 H , m) ,
7 . 1 3 - 7 . 7 7 (1 1 H , m) ,
7 . 9 5 - 8 . 1 0 (2 H , m)
F A B - M S : 6 5 5 (M + H)

實施例 3 2

(2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 呋喃甲基) -
N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑
基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基
} - 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 8 5 - 1 . 0 4 (3 H , m) ,
2 . 4 7 - 3 . 6 3 (8 H , m) ,
3 . 8 8 (3 H , s) ,
4 . 2 0 - 5 . 3 4 (3 H , m) ,
6 . 0 9 - 6 . 7 4 (3 H , m) ,
7 . 0 7 - 7 . 6 2 (1 0 H , m)
F A B - M S : 6 3 9 (M + H)

實施例 3 3

五、發明說明 (102)

(2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) -
N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑
基) - 2 - (4 - 氰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } -
胺甲鹽基甲基] 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

1 . 0 4 , 1 . 1 0 及 1 . 1 1 (t o t a l 3 H ,
e a c h d , J = 6 . 6 H z , 6 . 6 H z 及
6 . 3 H z) ,

2 . 5 9 - 6 . 6 3 (8 H , m) ,

4 . 4 7 - 5 . 5 2 (3 H , m) ,

4 . 4 7 - 5 . 5 2 (3 H , m) ,

5 . 9 0 - 6 . 7 1 (2 H , m) ,

7 . 2 3 - 7 . 9 0 (1 3 H , m)

F A B - M S : 6 2 2 (M + H)

實施例 3 4

(2 R *) - 2 - [N - (5 - 苯并 [b] 噻吩基甲基)
N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑
基) - 2 - (4 - 甲氧羰基苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯
基 } 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 8 7 - 1 . 0 3 (3 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (103)

2 . 5 6 - 3 . 6 2 (8 H , m) ,

3 . 8 4 (3 H , s) ,

4 . 3 4 - 5 . 0 5 (3 H , m) ,

5 . 9 5 - 6 . 7 1 (2 H , m) ,

7 . 2 3 - 8 . 0 4 (1 3 H , m)

F A B - M S : 6 5 5 (M + H)

實施例 3 5

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (3 - 氯 - 4 - 甲苯基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 0 - 0 . 9 5 及 0 . 9 9 (t o t a l 3 H , m 及 d , J = 6 . 1 H z) ,

2 . 2 1 及 2 . 2 5 (t o t a l 3 H , e a c h s) ,

2 . 2 0 - 3 . 5 0 (8 H , m) ,

4 . 3 0 - 5 . 4 5 (3 H , m) ,

5 . 6 2 - 5 . 8 0 (1 H , m) ,

6 . 0 1 (1 H , d , J = 1 5 . 7 H z) ,

6 . 4 5 - 6 . 7 0 ,

6 . 8 0 - 7 . 6 0 及 7 . 8 0 - 7 . 9 0 (t o t a l 1 4 H , e a c h m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (104)

F A B - M S : 6 3 2 (M + H)

實施例 3 6

N - { (1 R S , 2 R S , 4 Z) - 5 - (3 - 氯 - 4 - 甲苯基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基甲基 } 丁二酸

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 7 5 - 0 . 9 0 (3 H , m) ,
 2 . 3 5 (3 H , s) ,
 2 . 3 0 - 3 . 4 0 (8 H , m) ,
 4 . 2 0 - 4 . 9 0 (3 H , m) ,
 5 . 0 0 - 5 . 1 5 及 5 . 2 5 - 5 . 4 0 (
 t o t a l 1 H , e a c h m) ,
 6 . 0 7 , 6 . 1 0 及 6 . 2 1 (t o t a l 1 H ,
 e a c h d , e a c h J = 1 1 . 7 H z) ,
 6 . 9 0 - 7 . 0 5 , 7 . 0 5 - 7 . 3 0 ,
 7 . 3 0 - 7 . 5 0 及 7 . 6 0 - 7 . 9 0 (
 t o t a l 1 4 H , e a c h m)

F A B - M S : 6 3 2 (M + H)

實施例 3 7

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并 [b] 呋喃基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (105)

基 } - N - (2 - 苯 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 5 - 0 . 9 5 及 0 . 9 7 (t o l a t 3 H ,
m 及 d , J = 6 . 6 H z) ,

2 . 3 0 - 3 . 5 0 (8 H , m) ,

4 . 3 0 - 4 . 4 0 及

4 . 6 0 - 5 . 0 0 (t o t a l 3 H , m) ,

5 . 4 4 , 5 . 5 1 及

5 . 9 9 (t o t a l 1 H , e a c h d ,
e a c h J = 1 5 . 9 H z) ,

5 . 5 2 - 5 . 7 0 及

5 . 9 4 - 6 . 0 6 (t o t a l 1 H , e a c h
m) , 6 . 1 0 , 6 . 1 5 及

6 . 3 6 (t o t a l 1 H , e a c h
J = 2 . 0 H z) ,

7 . 0 5 - 7 . 6 0 及

7 . 7 5 - 7 . 9 0 (t o t a l 1 5 H , m)

F A B - M S : 6 2 4 (M + H)

實 施 例 3 8

N - { (1 R S , 2 R S , 4 Z) - 5 - (2 - 苯 并 [b
] 呋 喃 基) - 2 - (4 - 氯 苯 基) - 1 - 甲 基 - 4 - 戊 烯
基 } - N - (2 - 苯 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (106)

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 3 - 1 . 0 0 (3 H , m) ,

2 . 5 0 - 3 . 5 0 (8 H , m) ,

4 . 4 0 - 5 . 2 5 及

5 . 3 5 - 5 . 5 0 (t o t a l 3 H , e a c h m) , 6 . 0 4 , 6 . 0 7 及

6 . 1 6 (t o t a l 1 H , e a c h d , e a c h J = 1 2 . 0 H z) ,

6 . 5 7 , 6 . 6 0 及 6 . 6 3 (t o t a l 1 H , e a c h s) ,

7 . 1 5 - 7 . 9 0 (1 5 H , m)

F A B - M S : 6 2 4 (M + H)

實施例 3 9

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并咪唑基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 0 - 1 . 0 2 (3 H , m) ,

2 . 2 5 - 3 . 7 5 (8 H , m) ,

4 . 1 9 - 5 . 4 0 (3 H , m) ,

6 . 0 3 - 6 . 6 1 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (107)

6 . 9 7 - 7 . 8 6 (1 5 H , m)

F A B - M S : 6 2 5 (M + H)

實施例 4 0

N - { (1 R S , 2 R S , 4 Z) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } -

N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸

¹H - N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 7 6 - 0 . 9 7 (3 H , m) ,

2 . 3 0 - 3 . 6 0 (8 H , m) ,

4 . 4 0 - 5 . 4 0 (3 H , m) ,

5 . 8 0 - 6 . 6 0 (2 H , m) ,

6 . 9 5 - 8 . 0 5 (1 5 H , m)

F A B - M S : 6 2 5 (M + H)

實施例 4 1

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并咪唑基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } -

N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸

¹H - N M R (C D ₃ O D) δ :

0 . 9 1 - 0 . 9 7 (3 H , m) ,

2 . 4 4 - 2 . 8 4 (5 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (108)

3 . 0 0 - 3 . 6 6 (4 H , m) ,

4 . 4 5 - 5 . 1 0 (2 H , m) ,

6 . 1 2 - 6 . 5 3 (2 H , m) ,

7 . 1 6 - 7 . 1 9 (2 H , m) ,

7 . 2 5 - 7 . 3 4 (5 H , m) ,

7 . 4 4 - 7 . 4 6 (4 H , m) ,

7 . 7 1 - 7 . 8 8 (4 H , m)

F A B - M S : 6 2 2 (M + H)

實施例 4 2

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯 苯 基)
- 1 - 甲 基 - 5 - (3 , 4 - 亞 甲 二 氧 苯 基) - 戊 烯 基 }
- N - (2 - 萘 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 0 - 1 . 0 0 (3 H , m) ,

2 . 1 0 - 3 . 2 0 及 3 . 3 0 - 3 . 7 0 (

t o t a l 8 H , e a c h m) ,

4 . 3 5 - 4 . 8 0 (3 H , m) ,

5 . 1 0 - 5 . 3 0 及 5 . 6 0 - 5 . 7 0 (

t o t a l 1 H , e a c h m) ,

5 . 8 6 及 5 . 8 8 (t o t a l 2 H , e a c h
s) , 5 . 5 0 - 5 . 6 0 , 6 . 1 1 及

6 . 1 4 (t o t a l 1 H , m , d 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (109)

d , J = 1 5 . 6 H z 及 1 5 . 9 H z) ,
6 . 2 0 - 6 . 3 5 及 6 . 5 0 - 6 . 7 0 (
t o t a l 3 H , e d a c h m) ,
7 . 0 0 - 7 . 8 0 (1 1 H , m)
F A B - M S : 6 2 8 (M + H)

實施例 4 3

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噻唑
基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } -
N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

¹H - N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 7 5 - 1 . 0 0 (3 H , m) ,
2 . 2 0 - 3 . 7 0 (8 H , m) ,
4 . 2 0 - 5 . 4 0 (3 H , m) ,
5 . 7 5 - 5 . 8 5 及 6 . 1 0 - 6 . 3 0 (
t o t a l 1 H , m) ,
6 . 3 9 , 6 . 4 3 , 6 . 7 4 及
6 . 7 6 (t o t a l 1 H , e a c h d ,
e a c h J = 1 5 . 9 H z) ,
7 . 0 0 - 8 . 2 0 (1 5 H , m)
F A B - M S : 6 4 1 (M + H)

實施例 4 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (110)

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并喹啉基) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } -
N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

¹H - N M R (C D ₃ C O C D ₃) δ :
0 . 8 4 - 1 . 0 1 (3 H , m) ,
2 . 5 0 - 3 . 7 8 (8 H , m) ,
4 . 1 6 - 5 . 2 2 (3 H , m) ,
5 . 7 7 - 6 . 1 0 及 6 . 3 7 (t o t a l 1 H ,
m 及 b r d , J = 1 6 . 3 H z) ,
6 . 6 2 - 6 . 7 3 及
6 . 8 9 - 7 . 0 6 (t o t a l 1 H , e a c h
m) ,
7 . 3 1 - 7 . 9 5 (1 5 H , m)
F A B - M S : 6 1 6 (M + H)

實施例 4 5

製造 4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并喹啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] -
1 , 2 , 3 - 丁烷三羧酸

(1) 製造 4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 4
, 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (111)

基) - 4 - 戊烯基} - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基) -
1, 2, 3 - 丁烷三羧酸三乙酯

溶解 80 mg 參考例 1 一樣之方法所得 N - { (1 R S, 2 R S) - 4, 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3, 4 - 亞甲二氧苯基) 丁基} - 2 - 苯甲基胺,

100 mg 參考例 12 所得 1, 2, 3, 4 - 丁烷四羧酸 2, 3, 4 - 二乙酯及 27 mg 4 - 二甲胺基吡啶於 5 ml 二氯甲烷, 加入 43 mg 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳化二醯亞胺, 於室溫攪拌一夜, 以乙酸乙酯稀釋反應液後依序以 1 N 鹽酸, 飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨, 藉由無水硫酸鎂予以乾燥。濾別乾燥劑後, 減壓餾去溶媒以矽膠柱層析術 [乙酸乙酯] 粗精製殘渣後, 以中壓液體層析術 [Lobar Column™, Size B, Lichroprep™ Si60F (墨克公司製) ; 己烷 / 乙酸乙酯 = 2 / 1] 精製, 得 54 mg (收率 40 %) 無色泡狀固體之標題化合物。

(2) 製造 4 - { N - { (1 R S, 2 R S, 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3, 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基} - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基} - 1, 2, 3 - 丁烷羧酸

與實施例 27 一樣處理上述 (1) 所得 N - 醯體, 製造 4 - { N - { (1 R S, 2 R S, 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3, 4 - 亞甲二氧苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (112)

)-4-戊烯基}-N-(2-萘甲基)胺甲醯基]-1, 2, 3-丁烷三羧酸三乙酯，溶解所得酯體於1 mℓ四氫呋喃後，加入0.5 mℓ 3 N氫氧化鈉水溶液，於室溫放置一夜。以乙酸乙酯稀釋反應液後，以1 N鹽酸，使其成為酸性以飽和食鹽水洗淨，藉由無水硫酸鎂予以乾燥。濾別乾燥劑後，減壓餾去溶媒，以中壓液體層析術〔Lobar Column™, Size A, RP-8 (墨克公司製)；乙腈／0.1%三氟化乙酸水溶液=1／1〕予以精製殘渣，得14 mg (收率52%)白色粉末之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ :

0.80 - 1.00 (3 H , m) ,

2.30 - 3.75 (9 H , m) ,

4.20 - 5.30 (3 H , m) ,

5.85 - 5.95 (2 H , m) ,

6.40 - 6.80 (5 H , m) ,

7.20 - 7.50 (6 H , m) ,

7.55 - 7.85 (5 H , m)

FAB - MS : 693 (M + H)

代替上述反應中做為原料使用之1, 2, 3, 4-丁烷四羧酸2, 3, 4-三乙酯，使用對應之羧酸，其他則與實施例45同樣反應，得實施例46~50。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (113)

實施例 4 6

3 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 1 , 2 , 2 - 丙烷三羧酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 2 - 1 . 0 4 (3 H , m) ,

2 . 5 0 - 3 . 9 0 (7 H , m) ,

5 . 9 3 - 7 . 9 7 (2 1 H , m)

F A B - M S : 6 7 9 (M + H)

實施例 4 7

(2 S , 3 R) - 4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] - 3 - 羧基 - 2 - 羥基丁酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 9 9 及 1 . 0 9 (t o t a l 3 H , e a c h d , J = 7 . 0 H z 及 6 . 6 H z) ,

2 . 1 6 - 2 . 9 8 (5 H , m) ,

3 . 3 2 - 3 . 7 0 (1 H , m) ,

4 . 0 2 - 5 . 0 2 (3 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (114)

5 . 2 3 - 6 . 1 0 (3 H , m) ,

6 . 3 5 - 6 . 9 5 (5 H , m) ,

7 . 1 0 - 7 . 9 2 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 5 1 (M + H)

實施例 4 8

4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 羧甲基) 胺甲鹽基] - 3 - 羧基 - 4 - 甲氧丁酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 9 8 - 1 . 1 4 (3 H , m) ,

2 . 5 8 - 3 . 7 6 (6 H , m) ,

3 . 3 6 , 3 . 4 0 , 3 . 4 5 , 3 . 4 7 , 3 . 5 6

及 3 . 6 5 (t o t a l 3 H , e a c h s) ,

4 . 5 0 - 5 . 2 0 (4 H , m) ,

5 . 9 3 - 5 . 9 6 (2 H , m) ,

6 . 1 4 - 6 . 5 0 (1 H , m) ,

6 . 6 0 - 7 . 0 0 (4 H , m) ,

7 . 3 0 - 8 . 1 0 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 6 5 (M + H)

實施例 4 9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (115)

5 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 羧基 - 3 - 羧甲基戊酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 8 0 - 1 . 1 5 (3 H , m) ,

2 . 2 5 - 3 . 6 5 (1 1 H , m) ,

4 . 3 0 - 5 . 3 0 (3 H , m) ,

5 . 9 0 - 6 . 6 0 (2 H , m) ,

6 . 1 0 - 7 . 0 3 (5 H , m) ,

7 . 2 6 - 7 . 7 0 (6 H , m) ,

7 . 7 5 - 8 . 0 5 (5 H , m)

F A B - M S : 7 0 7 (M + H)

實施例 5 0

1 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - 2 - (苯并呋啞基) - (2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基) } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 1 , 2 , 3 - 丙烷三羧酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 8 2 - 1 . 1 0 (3 H , m) ,

2 . 6 0 - 3 . 9 0 (1 0 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (116)

4 . 5 1 - 5 . 3 0 (3 H , m) ,

5 . 8 7 - 6 . 7 5 (2 H , m) ,

7 . 1 0 - 8 . 1 6 (1 5 H , m)

F A B - M S : 6 9 3 (M + H)

實施例 5 1

製造 (3 R *) - 及 (3 S *) - 4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啶基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 3 - 甲氧丁酸

代替實施例 4 5 之 1 , 2 , 3 , 4 - 丁烷四羧酸 2 , 3 , 4 - 三乙酯 , 使用 (R S) - 3 - 甲氧戊二酸 - 甲酯 , 其他則均與實施例 4 5 一樣之方法 , 所得 (3 R S) - 4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啶基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 3 - 甲氧丁酸甲酯則使用矽膠薄層層析 [Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art™ 5744 ; 己烷 / 乙酸乙酯 = 2 / 1] 分離 , 製造為 (3 R *) 及 (3 S *) - 4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啶基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 3 - 甲氧丁酸甲酯 , 將 9 . 9 m g (3 R *) - 體與 9 . 5 m g (3 S *) - 體分開個別

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (117)

溶解於 1 m l 四氫呋喃與 0 . 5 m l 水之混合液中，加入 6 . 5 m g 氫氧化鋰－水合物，於室溫放置一夜。分別以乙醚稀釋反應液。加入 2 N 鹽酸於反應液中使其為酸性後，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，以矽膠薄層層析術 [

Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art™ 5744; 氯仿 / 甲醇 = 10 / 1] 精製殘渣，分別以白色粉末得 7 . 5 m g (收率 77 %) 被命名為 (3 R *) - 體之標題化合物，與 8 . 7 m g (收率 97 %) 被命名為 (3 S *) - 體之標題化合物。

¹H - NMR (CDCl₃) δ :

0 . 83 - 1 . 06 (3 H , m) ,

2 . 41 - 3 . 06 (7 H , m) ,

3 . 38 及 3 . 51 (t o t a l 3 H , e a c h s) , 4 . 02 - 5 . 40 (4 H , m) ,

5 . 94 (2 H , s) ,

6 . 19 - 7 . 88 (18 H , m)

FAB - MS : 621 (M + H)

(3 S *) - 體

¹H - NMR (CDCl₃) δ :

0 . 85 - 1 . 02 (3 H , m) ,

2 . 48 - 3 . 31 (7 H , m) ,

3 . 42 及 3 . 52 (t o t a l 3 H , e a c h

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (118)

s) , 4 . 1 7 - 5 . 3 5 (4 H , m) ,

5 . 9 4 及 5 . 9 6 (t o t a l 2 H , e a c h
s) , 6 . 1 2 - 7 . 8 8 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 2 1 (M + H)

實施例 5 2

製造 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并
呋唑基) - 2 - (4 - 羧苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基
} - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸

溶解 8 m g 實施例 2 7 之同樣方法所得 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 2 - (4 - 亞甲羧苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸於 1 m l 甲醇，加入 0 . 5 m l 1 N 氫氧化鈉水溶液，放置於室溫一夜，以乙酸乙酯稀釋反應液後，加入 1 N 鹽酸於反應液中使其為酸性，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後，減壓乾固溶劑，得 8 m g (定量收率) 淡黃色粉末之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CD}_3\text{COCD}_3 + \text{CDCl}_3$) δ :

0 . 8 0 - 1 . 0 0 (3 H , m) ,

2 . 5 0 - 3 . 8 0 (8 H , m) ,

4 . 4 0 - 5 . 2 0 (3 H , m) ,

5 . 9 0 - 6 . 1 0 , 6 . 6 0 - 7 . 0 0 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (119)

6 . 3 7 (t o t a l 2 H , m 及 d , J = 1 5 . 9
H z) , 7 . 2 0 - 8 . 1 0 (1 5 H , m)

F A B - M S : 6 3 5 (M + H)

實施例 5 3

製造 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并
呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - { 4 - (N - 胺甲鹽基) 苯基
} - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基甲基丁
二酸

將 8 6 m g 與實施例 2 7 一樣方法所得 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸二第三丁酯溶解於 1 m l 四氫呋喃與 0 . 5 m l 水之混合液中，加入 4 9 m g 氫氧化鋰 - 水合物，於室溫攪拌 3 小時，以乙酸乙酯稀釋反應液後，加入 1 N 鹽酸於反應液中使其為酸性後，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，溶解殘渣於 1 m l 二氯甲烷後，加入 5 0 μ l 三乙胺與 1 7 μ l 氯代甲酸異丁酯，於 0 °C 攪拌 3 0 分鐘。加入 5 m l 4 0 % - 甲基胺 - 甲醇溶液，於室溫攪拌 1 小時後減壓乾固反應液，以矽膠柱層析術 [氯仿 / 甲醇 = 5 0 / 1 $\rightarrow$ 1 0 / 1] 精製殘渣，得 4 7 m g (收率 5 1 %) 無色泡狀固體之標題化合物的二第三丁酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (120)

溶解 42 mg 上述所得 N - 甲基胺甲醯基體於 1 ml 甲酸，於室溫攪拌 1 夜後，減壓乾固。加入甲苯於殘渣中再次減壓乾固後，以矽膠薄層層析術 [Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art™ 5744; 氯仿 / 甲醇 / 乙酸 = 200 / 20 / 1] 精製生成物，得 32 mg (收率 90%) 白色粉末之標題化合物。

¹H - NMR (CDCl₃) δ :

0.75 - 1.00 (3H, m),

2.20 - 3.70 (8H, m),

2.93 及 2.95 (total 3H, each s), 4.20 - 5.40 (3H, m),

5.97, 6.03, 6.35 及 6.36 (total 1H, each d, each

J = 15.9 Hz),

6.10 - 6.30 及

6.40 - 6.80 (total 2H, each m), 7.10 - 8.00 (15H, m)

FAB - MS : 648 (M + H)

實施例 54

製造 (2R*) - 2 - [N - { (1RS, 2RS, 4E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 2 - (4 - 羥基 - 3 - 甲氧苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (121)

溶解 50 mg 與實施例 27 一樣之方法所得之 (2 R *) - 2 - { 4 - { N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 2 - (3 - 甲氧基 - 4 - 甲氧甲基氧苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基 } 丁二酸二第三丁酯於 2 ml 甲酸中，於室溫攪拌一夜後減壓乾固反應液，加入甲苯於殘渣中再次減壓乾固，得 44 mg (收率定量) 白色粉末之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0.92 - 1.04 (3 H , m) ,

2.55 - 3.50 (8 H , m) ,

3.82 (3 H , s) ,

4.40 - 5.10 (3 H , m) ,

6.02 - 7.95 (16 H , m)

FAB - MS : 637 (M + H)

實施例 55

製造 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 羥甲基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基甲基丁二酸

溶解 44 mg 與參考例 1 一樣之方法所得 4 - { N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 甲氧羰基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (122)

甲基胺於 1 . 5 m l 四氫呋喃，冰冷攪拌下加入 7 m g 氫化鋰鋁，於同溫度攪拌 1 5 分鐘。以乙醚稀釋後，加入 5 g 吸濕之氟化鈉，於室溫攪拌 3 0 分鐘，濾別不溶物後，以無水硫酸鎂乾燥濾液。濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，溶解殘渣於 1 m l 二氯甲烷，加入 3 1 m g 氯甲鹽甲基丁二酞與 2 4 μ l 三乙胺，於室溫攪拌 1 小時。減壓乾固反應液後，溶解殘渣於 1 m l 四氫呋喃與 0 . 5 m l 甲醇，加入 0 . 5 m l 1 N 氫氧化鈉水溶液，於室溫下放置一夜。以乙酸乙酯稀釋反應液後。加入 1 N 鹽酸於反應液中使其為酸性，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 1 / 1 $\rightarrow$ 氯仿／甲醇 = 3 0 / 1 〕精製殘渣，得 4 2 m g (收率定量) 淺黃色粉末之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3COCD_3) δ :

0 . 9 2 及 1 . 0 1 (t o t a l 3 H , e a c h d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$ 及 $6 . 6 \text{ Hz}$) ,
 2 . 4 6 - 3 . 6 3 (8 H , m) ,
 3 . 6 5 - 4 . 5 0 (1 H , m) ,
 4 . 5 9 及 4 . 6 0 (t o t a l 2 H , e a c h s) , 4 . 7 6 - 5 . 0 4 (2 H , m) ,
 5 . 5 2 - 5 . 6 7 , 6 . 0 3 及
 6 . 0 9 (t o t a l 1 H , m , t d 及
 t d , e a c h $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, $16 . 0 \text{ Hz}$) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (123)

5 . 7 5 - 5 . 9 0 及

6 . 4 1 (t o t a l 1 H , m 及 d ,
J = 1 6 . 0 H z) ,

7 . 0 0 - 8 . 0 0 (1 8 H , m)

F A B - M S : 6 3 0 (M + H)

實施例 5 6

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 胺 苯 基)
- 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 4 - 戊 烯 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸 之 製 造

將 9 9 m g 實 施 例 1 0 之 中 間 體 的 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲 基 - 5 - (2 - 萘 基) - 2 - (4 - 硝 苯 基) - 4 - 戊 烯 基 } - N - (2 - 萘 甲 基) 胺 甲 醯 基 甲 基 丁 二 酸 二 第 三 丁 酯 溶 解 於 1 6 m l 含 水 5 0 % 乙 醇 中 , 加 入 1 4 6 m g 鐵 粉 , 加 熱 為 6 0 ° C 後 加 入 1 滴 濃 鹽 酸 , 再 於 攪 拌 下 加 熱 回 流 1 小 時 。 以 舖 有 矽 藻 土 (celite) 之 過 濾 器 過 濾 , 減 壓 乾 固 濾 液 後 , 以 矽 膠 柱 層 析 術 [己 烷 / 乙 酸 乙 酯 = 4 / 1] 精 製 , 得 9 9 m g 標 題 化 合 物 之 二 第 三 丁 酯 體 。

將 1 8 m g 上 述 所 得 胺 體 溶 解 於 3 m l 四 氫 呋 喃 , 加 入 1 m l 3 N 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 , 於 8 0 ° C 加 熱 2 小 時 。 放 冷 反 應 液 後 , 加 入 1 N 鹽 酸 於 反 應 液 中 使 其 為 酸 性 , 加 入 乙 酸 乙 酯 萃 取 , 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 萃 取 液 後 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 , 濾 別 乾 燥 劑 後 減 壓 餾 去 溶 媒 , 以 矽 膠 柱 層 析 術

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (124)

[Empore™ (3M Indastorial and Electronic Sector 公司製) 氯仿 / 甲醇 = 10 / 1] 精製殘渣，得 9 mg (收率 62%) 白色固體之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) δ :

0.90 及 1.00 (total 3 H, each d, $J = 6.9 \text{ Hz}$ 及 6.6 Hz) ,

2.20 - 3.47 (8 H, m) ,

4.25 - 5.00 (3 H, m) ,

5.30 - 6.05 及

6.27 (total 2 H, m 及 d ,

$J = 15.5 \text{ Hz}$) ,

6.60 - 6.80 , 6.90 - 7.05 ,

7.25 - 7.70 及

7.80 - 7.90 (18 H, each m)

FAB - MS : 615 (M + H)

實施例 57

(3 RS , 4 RS) - 4 - [N - { (1 RS , 2 RS , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 3 - 羧基 - 4 - 羥基丁酸二鈉之製造

(1) (2 RS , 3 RS) - 2 - [N - { (1 RS , 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (125)

R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基 } - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸之製造

代替實施例 27 之 (R *) - 1 , 2 , 3 - 丙烷三羧酸 1 , 2 - 二第三丁酯，使用參考例 4 所得 (2 R S , 3 R S) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 4 - 羧酸，其他則均與實施例 27 一樣之方法，將 47 mg 所得之 (2 R S , 3 R S) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基 } - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸第三丁酯溶解於 1 ml 甲酸，於室溫放置一夜，減壓餾去反應液後，殘渣中加入甲苯再予餾去，以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 2 / 1 → 氯仿 / 甲醇 = 50 / 1] 精製生成物，得 20 mg (收率 46 %) 白色固體之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

0 . 99 及 1 . 10 (t o t a l 3 H , e a c h d , J = 6 . 2 H z , 6 . 3 H z) ,

2 . 50 - 3 . 10 (5 H , m) ,

4 . 15 - 4 . 25 及

4 . 37 - 4 . 47 (t o t a l 1 H , e a c h m) , 4 . 50 - 5 . 35 (4 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (126)

5 . 7 3 , 5 . 7 5 , 5 . 8 8 及
 5 . 9 4 (t o t a l 2 H , e a c h s) ,
 6 . 0 7 及 6 . 3 6 (t o t a l 1 H , e a c h
 d , e a c h J = 1 5 . 8 H z) ,
 6 . 6 0 - 6 . 7 5 (4 H , m) ,
 7 . 2 5 - 7 . 8 2 (1 1 H , m)
 F A B - M S : 6 3 3 (M + H)

(2) (3 R S , 4 R S) - 4 - [N - { (1 R S , 2
 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2
 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2
 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 3 - 羧基 - 4 - 羥丁酸二鈉

將 8 m g 上述所得內酯體溶解於 1 m l 甲醇與 1 m l
 四氫呋喃之混合溶液中，冰冷攪拌下加入 2 6 μ l 1 N
 氫氧化鈉水溶液後，於室溫攪拌 1 0 分鐘。減壓乾固反應
 液，得 1 0 m g (收率定量) 白色固體之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 9 1 及 1 . 0 3 (t o t a l 3 H , e a c h
 d , J = 6 . 0 H z 及 6 . 7 H z) ,
 2 . 3 5 - 3 . 4 0 (6 H , m) ,
 4 . 6 0 - 5 . 1 0 (4 H z , m) ,
 5 . 8 6 及 5 . 9 0 (t o t a l 2 H , e a c h
 s) , 5 . 9 0 - 6 . 9 5 (5 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (127)

7 . 2 8 - 8 . 0 1 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 9 5 (M + H)

代替上述反應中做為原料使用之 (2 R S , 3 R S)
- 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸 , 使
用相對應之羧酸衍生物 , 其他則與實施例 5 7 一樣反應 ,
得實施例 5 8 ~ 6 0 。

實施例 5 8

N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑
基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 -
戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 -
碳化醯亞胺

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

1 . 0 2 及 1 . 1 0 (t o t a l 3 H , e a c h
d , J = 7 . 0 H z 及 6 . 7 H z) ,

2 . 3 7 - 3 . 0 0 (7 H , m) ,

4 . 2 5 - 5 . 4 5 (4 H , m) ,

5 . 9 4 - 5 . 9 6 (2 H , m) ,

6 . 3 3 (1 H , d , J = 1 6 . 2 H z) ,

6 . 6 3 - 6 . 7 7 (4 H , m) ,

7 . 2 4 - 7 . 8 9 (1 1 H , m)

F A B - M S : 5 8 9 (M + H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

五、發明說明 (128)

實施例 5 9

4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 4 - 羥基丁酸鈉

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 9 6 - 1 . 0 9 (3 H , m) ,

1 . 8 5 - 2 . 7 7 (7 H , m) ,

2 . 9 5 - 3 . 5 5 (1 H , m) ,

4 . 5 0 - 5 . 1 5 (3 H , m) ,

5 . 8 7 - 5 . 9 0 (2 H , m) ,

6 . 0 0 - 6 . 4 0 (1 H , m) ,

6 . 6 4 - 6 . 9 3 (4 H , m) ,

7 . 2 6 - 7 . 9 2 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 2 9 (M + H)

實施例 6 0

4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 2 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 基乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (129)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

1. 00 - 1. 10 (3 H , m) ,

2. 50 - 3. 80 , 4. 10 - 4. 20 及

4. 30 - 4. 90 (t o t a l 12 H , e a c h m) , 5. 91 - 5. 96 (2 H , m) ,

6. 00 及 6. 43 (t o t a l 1 H , e a c h d , e a c h J = 16. 2 H z) ,

6. 58 - 6. 70 (4 H , m) ,

7. 26 - 7. 84 (11 H , m)

F A B - M S : 647 (M + H)

實施例 61

(2 R *) - 2 - [N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸及 (2 R *) - 2 - [N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸之製造

(1) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基丁基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯之製造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (130)

將 4 8 5 g 參考例 1 一樣之方法所得 N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 乙氧基 - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基丁基 } - 2 - 苯甲基胺 , 3 7 4 m g 參考例 3 所得 (R *) - 1 , 2 , 3 - 丙烷三羧酸 1 , 2 - 二第三丁酯及 9 8 m g 4 - 二甲胺基吡啶溶解於 5 m l 二氯甲烷中 , 加入 6 2 1 m g 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳化二醯亞胺 , 於室溫攪拌 3 小時。以二氯甲烷稀釋反應液後 , 依序以檸檬酸水溶液 , 飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨 , 藉由無水硫酸鎂予以乾燥有機層。濾別乾燥劑後 , 減壓餾去溶媒 , 以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 3 / 1] 精製殘渣 , 得 7 2 5 m g (收率 9 3 %) 無色油狀物之標題化合物。

(2) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 3 - 甲醯基 - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基丙基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯

將 7 2 5 m g (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基丁基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯溶解於 1 5 M l 四氫呋喃 , 加入 3 . 5 m l 1 N 鹽酸 , 於 4 0 ° C 攪拌 3 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液於反應液中 , 以乙酸乙酯萃取後 , 有機層以飽和食鹽水洗淨 , 藉由無水硫酸鎂予以乾燥。濾別乾燥劑後 , 減壓餾去溶媒 , 得 6 5 0 m g (收率定量) 無色油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (131)

狀物之標題化合物。

(3) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯及 (2 R *) - 2 - [N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯之製造

懸濁 5 8 m g 6 0 % 油性氫化鈉於 4 m l 四氫呋喃，加入 6 9 0 m g 溴化 2 - 苯并呋啞甲基 (三苯基) 鎂，於室溫攪拌 2 0 分鐘。加入 6 2 9 m g (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 3 - 甲醯基 - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基丙基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯之 3 m l 四氫呋喃溶液，於反應液中加入 1 N 鹽酸使其為酸性，以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，以中壓液體層析術 [Lobar Column™, Size B, Lichroprep™ Si60F (墨克公司製) ; 己烷 / 乙酸乙酯 = 3 / 1] 粗精製殘渣後，使用高速液體層析術 [Senshu Pak™, Silica-5301-N ; 己烷 / 乙酸乙酯 = 3 / 1] 分離，分別得 1 3 3 m g (收率 1 8 %)，1 3 3 m g (收率 1 8 %) 無色油狀物之非對映異構物

五、發明說明 (132)

相關之二種標題化合物。

(4) (2 R *) - 2 - [N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸及 (2 R *) - 2 - [N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸製造

與實施例 2 7 (4) 一樣反應，分別得白色粉末之二種標題化合物的非對映異構物。

(2 R *) - 2 - [N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 9 4 及 1 . 0 1 (t o t a l 3 H , e a c h d , J = 6 . 3 H z 及 6 . 6 H z) ,

2 . 6 0 - 3 . 1 4 (6 H , m) ,

3 . 3 0 - 3 . 4 9 (2 H , m) ,

3 . 8 4 (3 H , s) ,

4 . 5 0 - 4 . 6 2 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (133)

4 . 8 0 - 5 . 5 0 (t o t a l 1 H , e a c h m) , 4 . 8 4 - 5 . 0 9 (2 H , m) ,

6 . 0 0 及 6 . 3 4 (t o t a l 1 H , e a c h d , J = 1 6 . 9 H z 及 1 6 . 2 H z) ,

6 . 2 5 - 6 . 3 4 及 6 . 6 7 (t o t a l 1 H , m 及 d t , J = 7 . 2 H z , 1 6 . 2 H z) ,

7 . 2 6 - 7 . 3 3 (2 H , m) ,

7 . 4 0 - 7 . 6 5 (7 H , m) ,

7 . 8 2 - 7 . 9 8 (6 H , m)

m p 1 2 1 - 1 2 2 °C

F A B - M S : 6 4 9 (M + H)

(2 R *) - 2 - [N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啉基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 羧甲基) 胺甲醯基甲基] 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 9 3 及 1 . 0 0 (t o t a l 3 H , e a c h d , J = 6 . 4 H z 及 6 . 6 H z) ,

2 . 6 0 - 3 . 5 1 (8 H , m) ,

3 . 8 4 (3 H , s) ,

4 . 5 1 - 4 . 6 2 及

4 . 8 0 - 5 . 3 0 (t o t a l 1 H , e a c h

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (134)

m) ,

4 . 8 6 (1 H , b r d d , J = 6 . 3 H z ,
1 4 . 7 H z) ,

5 . 0 4 (1 H , d , J = 1 5 . 8 H z) ,

6 . 0 3 及 6 . 3 4 (t o t a l 1 H , e a c h
d , J = 1 6 . 0 H z 及 1 6 . 5 H z) ,

6 . 3 0 - 6 . 4 1 及 6 . 6 7 (t o t a l 1 H ,
m 及 d t , J = 7 . 1 H z , 1 6 . 0 H z) ,

7 . 2 7 - 7 . 3 4 (2 H , m) ,

7 . 4 1 - 7 . 6 5 (7 H , m) ,

7 . 8 2 - 8 . 0 1 (6 H , m)

m p 1 1 5 - 1 1 6 °C

F A B - M S : 6 4 9 (M + H)

代替上述反應中做為原料使用之 (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基丁基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基丁二酸二第三丁酯 , 使用 (2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) - N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲二氧苯基) 丁基 } 胺甲醯基甲基] 丁二酸二第三丁酯

其他則與實施例 6 1 同樣進行反應得實施例 6 2 與 6 3 之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (135)

實施例 6 2

(2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) -
N - { (1 S * , 2 S * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 -
戊烯基 } 胺甲鹽基甲基 } 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

1 . 0 3 及 1 . 0 9 (t o t a l 3 H , e a c h
d , J = 7 . 0 H z 及 7 . 6 H z) ,

2 . 4 5 - 3 . 3 4 (8 H , m) ,

4 . 2 6 - 4 . 2 8 及

4 . 7 1 - 5 . 0 5 (t o t a l 3 H , e a c h
m) , 5 . 7 7 及

6 . 2 6 (t o t a l 1 H , e a c h d ,
J = 1 6 . 2 H z 及 1 5 . 8 H z) ,

5 . 9 1 及 5 . 9 2 (t o t a l 2 H , e a c h
s) ,

6 . 3 3 及 6 . 6 6 (t o t a l 1 H , e a c h
d t , J = 8 . 5 H z , 1 5 . 8 H z 及

8 . 0 H z , 1 5 . 7 H z) ,

6 . 7 4 - 6 . 9 0 (3 H , m) ,

7 . 1 0 - 7 . 8 2 (9 H , m)

F A B - M S : 6 4 1 (M + H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

五、發明說明 (136)

實施例 6 3

(2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) -
N - { (1 R * , 2 R * , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 -
戊烯基 } 胺甲鹽基甲基] 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

1 . 0 3 及 1 . 0 8 (t o t a l 3 H , e a c h
d , J = 6 . 7 H z 及 6 . 5 H z) ,

2 . 5 0 - 3 . 5 0 (8 H , m) ,

4 . 2 5 - 4 . 3 1 及

4 . 7 1 - 4 . 9 4 (t o t a l 3 H , e a c h
m) , 5 . 8 0 及

6 . 2 4 (t o t a l 1 H , e a c h d ,
e a c h J = 1 5 . 8 H z) ,

5 . 9 1 及 5 . 9 2 (t o t a l 2 H , e a c h
s) , 6 . 3 6 及

6 . 6 4 (t o t a l 2 H , e a c h d t , J =
7 . 6 H z , 1 6 . 1 H z 及 7 . 6 H z , 1 6 . 4 H z
) ,

6 . 6 9 - 6 . 9 1 (3 H , m) ,

7 . 1 2 - 7 . 8 3 (9 H , m)

F A B - M S : 6 4 1 (M + H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (137)

實施例 6 4

(2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 戊烯基 - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基 } 丁二酸之製造。

將 1 0 0 m g 實施例 2 7 (3) 所得 (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 Z) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基 } 丁二酸二第三丁酯溶解於 3 m l 乙醚，加入 1 1 m g 1 0 % 鈀 - 碳觸媒，於室溫氫常壓下接觸還原 4 8 小時。濾別觸媒後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 7 / 1 → 4 / 1] 精製殘渣，得 7 2 m g (收率 6 8 %) 無色油狀物之標題化合物的二第三丁酯體。

溶解 7 2 m g 上述所得酯體於 2 m l 甲酸，於室溫攪拌 1 2 小時後，減壓餾去甲酸，得 6 3 m g (收率定量) 白色固體之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

0 . 8 6 - 0 . 9 6 (3 H , m) ,

1 . 3 0 - 1 . 7 0 (4 H , m) ,

2 . 3 0 - 3 . 6 0 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (138)

3 . 9 8 - 4 . 1 0 (t o t a l 8 H , e a c h
m) , 4 . 4 0 - 5 . 2 0 (3 H , m) ,
5 . 8 4 - 5 . 9 3 (2 H , m) ,
6 . 4 0 - 6 . 4 6 及 6 . 5 6 - 6 . 7 3 (3 H , m
) , 7 . 1 6 - 7 . 6 0 及
7 . 7 0 - 7 . 8 3 (1 1 H , m)
F A B - M S : 6 3 7 (M + H)

代替上述反應中做為原料使用之 (2 R *) - 2 - [N - { (1 R S , 2 R S , 4 Z) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基 } 丁二酸二第三丁酯 , 用 (2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) - N - { (1 R S , 2 R S , 4 Z) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } 胺甲醯基甲基 } 丁二酸二第三丁酯 , (2 R *) - 2 - [N - { (1 R * , 2 R * , 4 Z) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基 - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基甲基 } 丁二酸二第三丁酯。其他則與實施例 6 4 同樣進行反應得到實施例 6 5 與 6 6 之化合物。

實施例 6 5

(2 R *) - 2 - [N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

五、發明說明 (139)

N - { (1 R S , 2 R S) - 5 - (2 - 苯并呋啶基) -
1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 戊基 } 胺
甲醯基甲基 } 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 9 5 - 1 . 0 5 (3 H , m) ,

1 . 2 7 - 1 . 6 0 (4 H , m) ,

2 . 3 0 - 3 . 4 0 (8 H , m) ,

4 . 1 0 - 4 . 2 0 及

4 . 6 0 - 5 . 0 0 (t o t a l 3 H , e a c h
m) , 5 . 9 0 (2 H , s) ,

6 . 7 2 - 6 . 9 0 (3 H , m)

7 . 1 0 - 7 . 8 0 (9 H , m)

F A B - M S : 6 4 3 (M + H)

實施例 6 6

(2 R *) - 2 - [N - { (1 R * , 2 R *) - 5 - (2
- 苯并呋啶基) - 2 - (4 - 甲氧羰苯基) - 1 - 甲基戊
基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基甲基 } 丁二酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta :$

0 . 8 3 - 0 . 9 2 及 0 . 9 5 (t o t a l 3 H ,
m 及 d , J = 6 . 0 H z) ,

1 . 0 4 - 2 . 3 0 (4 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (140)

2 . 5 4 - 3 . 4 7 (8 H , m) ,
3 . 8 6 (3 H , s) ,
4 . 3 7 - 4 . 4 8 及
4 . 9 0 - 5 . 4 0 (t o t a l 1 H , e a c h
m) , 4 . 7 4 - 4 . 9 3 (2 H , m) ,
7 . 2 8 - 7 . 3 6 (2 H , m) ,
7 . 3 7 - 7 . 6 7 (7 H , m) ,
7 . 7 8 - 7 . 9 7 (6 H , m)
F A B - M S : 6 5 1 (M + H)

實施例 6 7

(3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) -
5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞
甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺
甲鹽基] - 3 - 羧基 - 4 - 羥基丁酸二鈉之製造

(1) (2 S , 3 S) - 2 - [N - { (1 R , 2 R) -
4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二
氧苯基) 丁基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基] - 5 -
氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸第三丁酯之製造

代替參考例 1 之 (2 R S , 3 S R , 5 E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 苯甲基) - 5 - 己烯 - 2 - 醇
用參考例 1 0 所得 (2 S , 3 R) - 5 , 5 - 二乙氧基 -
3 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 戊烷 - 2 - 醇 , 其他則

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (141)

將 6 1 m g 與參考例 1 一樣之方法所得 N - { (1 R , 2 R) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 丁基 } - 2 - 萘甲基胺 , 3 5 m g 參考例 1 1 所得 (2 S , 3 S) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸及 8 3 μ l 三乙胺溶解於 2 m l 氯仿中 , 冰冷下加入 3 4 m g 氯化 2 - 氯 - 1 , 3 - 二甲基咪唑啉的 0 . 5 m l 氯仿溶液 , 於同溫度攪拌 3 0 分鐘。將反應液倒入水中 , 以乙酸乙酯萃取 , 以無水硫酸鎂乾燥萃取液 , 濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒 , 以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 3 / 1] 精製殘渣 , 得 8 7 m g (收率 9 6 %) 無色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 (3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋喃基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 3 - 羧酸 - 4 - 羥基丁酸二鈉。

以上述 (1) 之 N - 鹽基體做為原料 , 與實施例 5 7 一樣之方法得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 8 3 - 1 . 0 8 (3 H , m) ,

2 . 3 0 - 3 . 2 0 (6 H , m) ,

4 . 5 3 - 5 . 1 0 (4 H , m) ,

5 . 8 5 及 5 . 8 9 (t o t a l 2 H , e a c h

五、發明說明 (142)

s) , 5 . 8 0 - 6 . 9 5 (4 H , m) ,

7 . 2 0 - 8 . 0 6 (1 2 H , m)

F A B - M S : 6 9 5 (M + H)

實施例 6 8

(3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基] - 3 - 乙氧羰基 - 4 - 羥基丁酸鈉之製造

(1) (2 S , 3 S) - 2 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基] - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸乙酯之製造

將 1 5 5 m g 實施例 6 7 (1) 化合物之酯以甲酸脫保護所得 (2 S , 3 S) - 2 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基] - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸

1 3 . 5 m g 乙醇及 3 6 . 0 g 4 - 二甲胺基吡啶溶解於 2 m l 氯仿，加入 5 7 . 0 m g 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳化二鹽亞胺，於室溫攪拌一夜。反應液注入水中，以氯仿萃取，藉由無水硫酸鎂乾燥萃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (143)

取液。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 2／1〕精製殘渣，得 123 mg (收率 76%) 淺黃色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 (3S, 4S) - 4 - [N - { (1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3, 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 3 - 乙氧羰基 - 4 - 羥基丁酸鈉

將 120 mg (2S, 3S) - 2 - [N - { (1R, 2R, 4E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3, 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸乙酯溶解於 5 ml 四氫呋喃與 2 ml 水之混合液中，加入 182 μ l 1N 氫氧化鈉水溶液，於室溫攪拌 1 小時。減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔氯仿／甲醇 = 20／1 $\rightarrow$ 10／1〕精製殘渣，得 33.0 mg (收率 26%) 無色泡狀固體之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) δ :

0.94 及 1.08 (total 3H, each d, $J = 6.1 \text{ Hz}$ 及 6.6 Hz),

1.19 及 1.29 (total 3H, each t, each $J = 7.1 \text{ Hz}$),

2.35 - 3.15 (5H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (144)

3 . 3 8 - 3 . 5 6 (1 H , m) ,

4 . 1 4 及 4 . 2 3 (t o t a l 2 H , e a c h
q , e a c h J = 7 . 1 H z) ,

4 . 4 8 - 5 . 1 5 (4 H , m) ,

5 . 7 5 及 6 . 1 7 (t o t a l 2 H , e a c h
s) , 6 . 5 0 - 6 . 8 6 (3 H , m) ,

7 . 2 3 - 8 . 0 0 (1 2 H , m)

F A B - M S : 6 7 9 (M + H)

實施例 6 9

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁
唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) -
4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 3 - 第
三丁氧羰基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸之製造

(1) (3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4
E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 ,
4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲
基) 胺甲鹽基] - 3 - 第三丁氧羰基 - 4 - 羥基丁酸甲酯
之製造

將 1 9 3 m g 實施例 6 7 (1) 得 (2 S , 3 S) -
2 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁
唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) -
4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 5 - 氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (145)

基四氫呋喃 - 3 - 羧酸第三丁酯溶解於 5 m l 四氫呋喃與 2 m l 水之混合液中，加入 0 . 3 1 m l 1 N 氫氧化鈉水溶液，於室溫攪拌 1 5 小時。加入 1 N 鹽酸使其為酸性（約 p H 4 ）後以乙酸乙酯萃取。無水硫酸鎂予以乾燥萃取液。濾別乾燥劑後，減壓餾去溶媒，溶解所得羧酸於乙酸乙酯，於室溫加入稍過量之重氮甲烷。減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 2 ／ 1 〕精製殘渣，得 2 0 2 m g （收率定量）無色油狀物之標題化合物。

（ 2 ）製造 4 - [N - { （ 1 R ， 2 R ， 4 E ） - 5 - （ 2 - 苯并呋啞基 ） - 1 - 甲基 - 2 - （ 3 ， 4 - 亞甲基二氧苯基 ） - 4 - 戊烯基 } - N - （ 2 - 苯甲基 ）胺甲鹽基] - 3 - 第三丁氧羰基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸甲酯

將 3 6 m g （ 3 S ， 4 S ） - 4 - [N - { （ 1 R ， 2 R ， 4 E ） - 5 - （ 2 - 苯并呋啞基 ） - 1 - 甲基 - 2 - （ 3 ， 4 - 亞甲基二氧苯基 ） - 4 - 戊烯基 } - N - （ 2 - 苯甲基 ）胺甲鹽基] - 3 - 第三丁氧羰基 - 4 - 羥基丁酸甲酯溶解於 2 m l 氯仿中，加入 4 2 m g Dess-Martin 試藥（Periodenan），於室溫攪拌 1 小時。將反應液注入飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和硫代硫酸鈉水溶液之混合液，以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，藉由無水硫酸鎂予以乾燥。濾別乾燥劑後，減壓餾去溶媒，以矽膠薄層層析術〔Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art™ 5744 己烷／乙酸乙酯 = 3 ／ 2 〕精製殘渣，得 1 4 . 7 m g （收率

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (146)

4 1 %) 無色油狀物之標題化合物。

(3) 製造 4 - { N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基 } - 3 - 第三丁氧羰基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸

將 9 . 9 m g 4 - { N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基 } - 3 - 第三丁氧羰基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸甲酯溶解於 3 m l 四氫呋喃與 1 m l 水之混合液中，加入 1 4 0 μ l 1 N 氫氧化鈉水溶液，於室溫攪拌 4 小時。加入 1 N 鹽酸於水應液使其為酸性後，以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取液，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，以矽膠薄層層析術 [KieselgelTM 60F₂₅₄, ArtTM 5744 氯仿 / 甲醇 = 1 0 / 1] 精製殘渣，得 6 . 9 m g (收率 7 0 %) 無色泡狀物質之標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 9 6 - 1 . 0 6 (3 H , m) ,

1 . 4 1 - 1 . 5 1 (9 H , m) ,

2 . 3 0 - 3 . 2 9 (5 H , m) ,

4 . 1 5 - 4 . 9 8 (4 H , m) ,

5 . 8 8 - 6 . 3 4 (3 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (147)

6 . 4 1 - 6 . 7 4 (4 H , m) ,

7 . 2 1 - 7 . 8 8 (1 1 H , m)

F A B - M S : 7 0 5 (M + H)

代替實施例 6 8 使用之乙醇，使用相對應之醇類，與實施例 6 8 一樣處理實施例 6 8 (1) 一樣處理所得之酯類，得實施例 7 0 ~ 7 6 之化合物。

實施例 7 0

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基] - 4 - 經基 - 3 - 甲氧羰基 - 3 - 丁烯酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 2 - 1 . 0 7 (3 H , m) ,

1 . 9 1 - 3 . 3 7 (5 H , m) ,

3 . 6 2 - 5 . 0 1 (7 H , m) ,

5 . 8 9 - 6 . 3 2 (3 H , m) ,

6 . 4 8 - 6 . 7 9 (4 H , m) ,

7 . 2 3 - 7 . 8 9 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 6 3 (M + H)

實施例 7 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (148)

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁
唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) -
4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基] - 4 - 羥
基 - 3 - 異丙氧羰基 - 3 - 丁烯酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 9 8 - 1 . 0 7 (3 H , m) ,

1 . 1 4 - 1 . 3 2 (6 H , m) ,

2 . 3 2 - 3 . 6 7 (5 H , m) ,

4 . 1 8 - 5 . 2 1 (5 H , m) ,

5 . 8 9 - 6 . 3 4 (3 H , m) ,

6 . 4 1 - 6 . 7 1 (4 H , m) ,

7 . 2 1 - 7 . 8 9 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 9 1 (M + H)

實施例 7 2

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁
唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) -
4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基] - 3 - 環
己氧羰基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 5 - 1 . 0 8 (3 H , m) ,

1 . 1 3 - 1 . 9 0 (1 0 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (149)

2 . 2 3 - 3 . 6 6 (5 H , m) ,

4 . 1 7 - 5 . 0 1 (5 H , m) ,

5 . 8 9 - 6 . 3 2 (3 H , m) ,

6 . 4 2 - 6 . 7 5 (4 H , m) ,

7 . 2 1 - 7 . 9 0 (1 1 H , m)

F A B - M S : 7 3 1 (M + H)

實施例 7 3

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 羥基 - 3 - (2 - 甲氧乙氧基) 羰基 - 3 - 丁烯酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 9 4 - 1 . 1 0 (3 H , m) ,

2 . 2 7 - 3 . 4 0 (8 H , m) ,

3 . 5 4 - 3 . 6 9 (2 H , m) ,

4 . 0 3 - 5 . 0 0 (6 H , m) ,

5 . 8 9 - 6 . 3 1 (3 H , m) ,

6 . 4 9 - 6 . 7 8 (4 H , m) ,

7 . 2 4 - 7 . 8 9 (1 1 H , m)

F A B - M S : 7 0 7 (M + H)

實施例 7 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (150)

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并喹啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 83 - 1 . 06 (3 H , m) ,

2 . 29 - 3 . 40 (5 H , m) ,

3 . 97 - 4 . 99 (4 H , m) ,

5 . 14 - 5 . 30 (2 H , m) ,

5 . 88 - 6 . 34 (3 H , m) ,

6 . 42 - 6 . 77 (4 H , m) ,

7 . 20 - 7 . 84 (16 H , m)

FAB - MS : 739 (M + H)

實施例 75

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并喹啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 3 - 環戊氧羰基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 97 - 1 . 09 (3 H , m) ,

1 . 50 - 1 . 90 (8 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (151)

2 . 3 0 - 3 . 2 0 (5 H , m) ,

4 . 2 0 - 5 . 0 0 (4 H , m) ,

5 . 1 8 - 5 . 3 5 (1 H , m) ,

5 . 8 9 - 5 . 9 2 (2 H , m) ,

6 . 0 4 - 6 . 3 2 (1 H , m) ,

6 . 4 5 - 6 . 7 5 (4 H , m) ,

7 . 2 3 - 7 . 8 8 (1 1 H , m)

F A B - M S : 7 1 7 (M + H)

實施例 7 6

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 羥基 - 3 - (3 - 四氫呋喃氧羰基) - 3 - 丁烯酸

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 0 - 1 . 1 0 (3 H , m) ,

2 . 0 0 - 3 . 7 0 (7 H , m) ,

3 . 7 0 - 4 . 0 0 (4 H , m) ,

4 . 0 0 - 5 . 0 0 (4 H , m) ,

5 . 4 0 - 5 . 5 0 (1 H , m) ,

5 . 8 8 及 5 . 9 3 (t o t a l 2 H , e a c h s) , 6 . 0 0 - 6 . 7 0 (5 H , m) ,

7 . 2 0 - 7 . 9 0 (1 1 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (152)

F A B - M S : 7 0 5 (M + H)

實施例 7 7

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基] - 4 - 羥基 - 3 - (2 - 羥基 - 1 - 羥甲基乙氧羰基) - 3 - 丁烯酸之製造

代替實施例 6 8 使用之乙醇，使用 1 , 3 - 雙 (第三丁基二甲矽烷氧基) - 2 - 丙醇，使所得酯類供予實施例 6 9 一樣之反應後，脫保護矽烷基，得標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 0 - 1 . 0 0 (3 H , m) ,

2 . 2 0 - 5 . 0 0 (1 4 H , m) ,

5 . 8 5 - 5 . 9 5 (2 H , m) ,

6 . 0 0 - 6 . 8 0 (5 H , m) ,

7 . 2 0 - 7 . 9 0 (1 1 H , m)

F A B - M S : 7 2 3 (M + H)

實施例 7 8

3 - 烯丙氧羰基 - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (153)

甲醯基] - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸之製造

將 69 mg 實施例 67 所得 (3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 3 - 羧基 - 4 - 羥基丁酸二鈉溶解於 3 ml 二甲基甲醯胺，加入烯丙基溴，攪拌 6 小時後，追加 19 μ l 烯丙基溴，再攪拌 15 小時。將反應液倒入水中，以乙醚萃取後，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後，減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 3 / 2] 精製殘渣，以實施例 69 (2) ， (3) 一樣之方法處理所得二烯丙酯，得 17 mg (收率 25 %) 無色油狀物之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

0 . 96 - 1 . 07 (3 H , m) ,

2 . 30 - 3 . 68 (5 H , m) ,

4 . 16 - 5 . 40 (8 H , m) ,

5 . 71 - 6 . 71 (8 H , m) ,

7 . 20 - 7 . 89 (11 H , m)

FAB - MS : 689 (M + H)

實施例 79

4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并噁唑基) - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 1 - 甲基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (154)

4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲鹽基] - 3 - 羧
 甲基羧基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸之製造

代替實施例 6 7 之 (2 S , 3 S) - 3 - 第三丁氧羰
 基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸，使用參考例 1 4 所得
 之 (2 R S , 3 S R) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四
 氫呋喃 - 2 - 羧酸，其他則用與實施例 6 7 同樣之方法所
 得之 (3 R S , 4 S R) - 4 - [N - { (1 R , 2 R ,
 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3
 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯
 甲基) 胺甲鹽基] - 3 - 羧基 - 4 - 羥基 - 丁酸二鈉與溴
 代乙酸第三丁酯，其他則均與實施例 7 8 同樣之反應進行
 ，得標題化合物之白色固體。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta :$

0 . 9 5 - 1 . 1 3 (3 H , m) ,

2 . 0 0 - 2 . 6 9 (5 H , m) ,

4 . 0 2 - 5 . 6 0 (6 H , m) ,

5 . 8 0 - 6 . 8 0 (7 H , m) ,

7 . 2 2 - 8 . 1 0 (1 1 H , m)

F A B - M S : 7 2 9 (M + N a)

實施例 8 0

5 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋
 啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (155)

4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 乙氧羰基 - 5 - 羥基 - 4 - 戊烯酸之製造

(1) 5 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 乙氧羰基 - 5 - 羥基戊酸乙酯之製造

代替參考例 1 之 (2 R S , 3 S R , 5 E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘甲基) - 5 - 己烯 - 2 - 醇，使用參考例 10 所得 (2 S , 3 S) - 5 , 5 - 二乙氧基 - 3 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 戊烷 - 2 - 醇，另外，以實施例 67 (1) 之方法使參考例 (1) 一樣之方法所得 N - { (1 R , 2 R) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 丁基 } - 2 - 萘甲基胺與參考例 13 所得 1 - 乙鹽氧基 - 1 , 2 , 4 - 丁烷三羧酸 2 , 4 - 二乙酯予以縮合反應後，與實施例 57 (2) , (3) 一樣處理，將 71 m g 所得 5 - 乙鹽氧基 - 5 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 乙氧羰基戊酸乙酯溶解於乙醇，加入 7 m g 乙醇鈉，於室溫攪拌 1 小時。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以無水硫酸鎂乾燥有機層。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 2 / 1] 精製殘渣，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (156)

得 23 mg (收率 34%) 標題化合物。

(2) 製造 5 [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 4 - 乙氧羰基 - 5 - 羥基 - 4 - 戊烯酸

與實施例 69 (2) , (3) 一樣處理上述 (1) 之化合物 , 得無色油狀物之標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.97 - 1.09 (3 H , m) ,

1.22 - 1.32 (3 H , m) ,

2.14 - 2.95 (7 H , m) ,

4.19 - 5.01 (6 H , m) ,

5.89 - 6.74 (7 H , m) ,

7.22 - 7.90 (11 H , m)

FAB - MS : 691 (M + H)

實施例 81

5 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 4 - 第三丁氧羰基 - 5 - 羥基 - 4 - 戊烯酸之製造

代替實施例 80 之 1 - 乙醯氧基 - 1 , 2 , 4 - 丁烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (157)

三羧酸 2, 4 - 二乙酯，使用 1 - 乙醯氧基 - 1, 2, 4 - 丁烷三羧酸 2, 4 - 二第三丁酯〔以戊二酸二第三丁酯為起始原料，其他則與參考例 13 一樣之方法合成〕，與實施例 80 一樣處理，得 5 - 乙醯氧基 - 5 - [N - { (1 R, 2 R, 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3, 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 4 - 第三丁氧羰基戊酸第三丁酯後，使用氫氧化鈉水溶液，將乙醯氧基改變為羥基，與實施例 80 (2) 一樣反應，得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0.80 - 1.05 (3 H, m),

1.22 - 1.52 (9 H, m),

1.80 - 2.90 (7 H, m),

4.10 - 5.38 (6 H, m),

5.88 - 6.74 (7 H, m),

7.25 - 7.92 (11 H, m)

FAB - MS : 719 (M + H)

實施例 82

製造 4 - [N - { (1 R, 2 R, 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3, 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 4 - 羥基 - 3 - 羥甲基 - 3 - 丁烯酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (158)

(1) 製造 (3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基] - 4 - 羥甲基 - 2 - 氧基四氫呋喃

將 95 mg 以甲酸脫保護實施例 67 (1) 之化合物的酯所得 (2 S , 3 S) - 2 - [N - { (1 R , 2 R) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 丁基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基] - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸溶解於 3 ml 四氫呋喃，在冰冷下加入 42 μ l 三乙胺與 39 μ l 氯代甲酸異丁酯。於同溫度攪拌 30 分鐘後，加入 38 mg 氫化硼鈉，於室溫攪拌 30 分鐘。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取後，以無水硫酸鎂乾燥有機層。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠薄層層析術 [KieselgelTM 60F₂₅₄, ArtTM 5744; 己烷 / 乙酸乙酯 = 1 / 2] 精製殘渣，得 39 mg (收率 42 %) 無色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 (3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲醯基] - 4 - 第三丁基二甲矽烷氧基甲基 - 2 - 氧基四氫呋喃

將 56 mg (3 S , 4 S) - 4 - [N - { (1 R ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (159)

2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 羥甲基 - 2 - 氧基四氫呋喃溶解於 27 mg 第三丁基二甲矽烷基氯，於室溫攪拌 18 小時。將反應液倒入水中以乙醚萃取，以無水硫酸鎂乾燥萃取液。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 2／1〕精製殘渣，得 39 mg (收率 75%) 無色油狀物之標題化合物。

(3) 製造 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 4 - 羥基 - 3 - 羥甲基 - 3 - 丁烯酸

使用上記 (2) 所得化合物，其他則與實施例 69 同樣反應後，脫保護矽烷基得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 01 - 1 . 13 (3 H , m) ,

2 . 19 - 5 . 22 (11 H , m) ,

5 . 71 - 6 . 79 (7 H , m) ,

7 . 19 - 7 . 88 (11 H , m)

FAB - MS : 635 (M + Na)

實施例 83

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (160)

製造 4 - [N - { (1 R S , 2 R S , 5 E) - 6 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 5 - 己烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲酯基] - 3 - 第三丁氧羰基 - 4 - 羥基 - 3 - 丁烯酸

使用與參考例 1 一樣之方法所得 N - [(1 R S , 2 R S) - 5 - (1 , 3 - 二氧伍圓 - 2 - 基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 丁基] - 2 - 苯甲基胺與參考例 4 所得 (2 R S , 3 R S) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸，以實施例 6 7 (1) 方法縮合反應，與實施例 2 7 (2) ， (3) 一樣處理上述所得酯化體，使用所得 (4 R S , 5 R S) - 5 - [N - { (1 R S , 2 R S , 5 E) - 6 - (2 - 苯并呋啉基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 5 - 己烯基 } - N - (2 - 苯甲基) 胺甲酯基] - 2 - 氧基四氫呋喃 - 4 - 羧酸第三酯，與實施例 6 9 一樣之方法得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta :$

0 . 8 0 - 1 . 1 0 (3 H , m) ,

1 . 4 0 - 1 . 5 0 (9 H , m) ,

1 . 5 0 - 2 . 0 0 (4 H , m) ,

2 . 6 0 - 3 . 6 0 (3 H , m) ,

4 . 1 0 - 5 . 0 0 (4 H , m) ,

5 . 8 0 - 7 . 0 0 (7 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (161)

7 . 2 0 - 7 . 9 0 (1 1 H , m)

F A B - M S : 7 1 8 (M + H)

實施例 8 4

製造 (2 S * , 3 R *) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 1 , 2 , 3 - 丁烷三羧酸及 (2 R * , 3 S *) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋啞基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 1 , 2 , 3 - 丁烷三羧酸

(1) 製造 (2 R S , 3 S R) - 4 - [N - { (1 R , 2 R) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 丁基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲醯基] - 1 , 2 , 3 - 丁烷三羧酸三乙酯

代替參考例 1 之 (2 R S , 3 S R , 5 E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘甲基) - 5 - 己烯 - 2 - 醇 , 使用參考例 1 0 所得 (2 S , 3 R) - 5 , 5 - 二乙氧基 - 3 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 戊烷 - 2 - 醇 , 溶解 1 5 0 m g 參考例 1 一樣之方法所得 N - { (1 R , 2 R) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 丁基 } - 2 - 萘甲基胺 , 1 2 0 m g 參考

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (162)

例 1 2 所得 (2 R S , 3 S R) - 1 , 2 , 3 , 4 - 丁烷四羧酸 2 , 3 , 4 - 三乙酯及 2 0 5 μ l 三乙胺於氯仿，冰冷下加入 8 3 m g 2 - 氯 - 1 , 3 - 二甲基咪唑啉氯之 1 m l 氯仿溶液，於同溫度攪拌 3 0 分鐘，再於室溫攪拌 3 0 分鐘。將反應液倒入水中，以乙酸乙酯萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後，減壓餾去溶媒，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 5 / 1 $\rightarrow$ 2 / 1 〕精製殘渣，得 2 0 0 m g (收率 8 0 %) 無色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 (2 S * , R *) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 1 , 2 , 3 - 丁烷三羧酸及 (2 R * , 3 S *) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 1 , 2 , 3 - 丁烷三羧酸。

與實施例 2 7 一樣處理上述 (1) 所得 N - 鹽化體，製造 (2 R S , 2 S R) - 4 - [N - { (1 R , 2 R , 4 E) - 5 - (2 - 苯并呋唑基) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 4 - 戊烯基 } - N - (2 - 萘甲基) 胺甲鹽基] - 1 , 2 , 3 - 丁烷三羧酸三乙酯，使用高速液體層析術〔 Senshu PakTM, Silica-5301-N; 己

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (163)

烷 / 乙酸乙酯 = 2 / 1) 分離所得酯體為非對映異構物相關之二種化合物，方便上命名為 (2 S * , 3 R *) - 體 [在高速液體層析時光行溶離部份] 及 (2 R * , 3 S *) - 體 [在高速液體層析時後溶離部份] 之標題化合物酯體，分別得 85 mg (收率 39 %) , 97 mg (收率 44 %) 之無色油狀物。其後各將其分別溶於四氫呋喃，加入溶解 30 當量之氫氧化鋰 - 水合物於水的溶液，於室溫攪拌 8 小時。繼而減壓餾去四氫呋喃使其成為均勻之水溶液，再予攪拌 2 天。加入 1 N 鹽酸於反應液中，使其成為酸性，以乙酸乙酯萃取後，以無水硫酸鎂乾燥萃取液。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以中壓液體層析術 [Lobar Column™, Size B, RP-8 (墨克公司製) ; 乙腈 / 0.1 % 三氟化乙酸水溶液 = 1 / 1] 精製殘渣後，以己烷 / 乙酸乙酯結晶化，各得白色粉末之 53 mg (收率 69 %) 命名 (2 S * , 3 R *) - 體之標題化合物，與 59 mg (收率 70 %) 命名為 (2 R * , 3 S *) - 體之標題化合物。

(2 S * , 3 R *) - 體

¹H - NMR (C D ₃ O D) δ :

0.80 - 1.00 (3 H , m) ,

2.30 - 3.60 (9 H , m) ,

4.30 - 5.00 (3 H , m) ,

5.80 - 6.00 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (164)

6 . 1 0 - 6 . 4 0 (1 H , m) ,

6 . 6 0 - 6 . 9 0 (4 H , m) ,

7 . 2 0 - 8 . 0 0 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 9 3 (M + H)

(2 R * , 3 S *) - 體

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) δ :

0 . 8 0 - 1 . 0 5 (3 H , m) ,

2 . 3 0 - 3 . 6 0 (9 H , m) ,

4 . 3 0 - 5 . 0 0 (3 H , m) ,

5 . 8 5 - 6 . 0 0 (2 H , m) ,

6 . 2 0 - 6 . 4 0 (1 H , m) ,

6 . 5 0 - 6 . 9 0 (4 H , m) ,

7 . 2 0 - 7 . 9 0 (1 1 H , m)

F A B - M S : 6 9 3 (M + H)

參考例 1

製造 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺

(1) 製造 (E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘基) - 5 - 己烯 - 2 - 酮

溶解 2 . 5 6 g 對氯苯基丙酮於 5 m l 二甲基甲醯胺與 5 m l 苯之混合液中，冰冷攪拌下加入 0 . 6 2 g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (165)

60 % 油性氫化鈉與 3.50 g (E) - 3 - (2 - 萘基) - 2 - 丙烯溴之 8 ml 二甲基甲醯胺 / 8 ml 苯溶液，於室溫攪拌 2 小時。加入 1 N 鹽酸於反應液中使其成為酸性，加入水與乙醚予以萃取後，以飽和食鹽水洗淨有機層，繼而以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，以矽膠柱層析術〔己烷 / 乙酸乙酯 = 5 / 1〕精製殘渣，得 3.70 g 標題化合物。

(2) 製造 (2RS, 3SR, 5E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘基) - 5 - 己烯 - 2 - 醇

溶解 4.78 g (E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘基) - 5 - 己烯 - 2 - 酮於 30 ml 四氫呋喃，於 -78 °C 冷卻攪拌下，加入 14.3 ml 氫化三第二丁基硼鈉之 1 M 四氫呋喃溶液，於同溫度攪拌 2 小時。冰冷攪拌下加入 10 ml 2 N 氫氧化鈉水溶液，繼而慢慢滴入 15 ml 30 % 過氧化氫水後，於室溫攪拌 1 小時。反應液中加入乙醚與水予以萃取，以飽和硫代硫酸鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨有機層後以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷 / 乙酸乙酯 = 15 / 1 → 5 / 1〕精製殘渣，得 4.06 g 標題化合物。

(3) 製造 (1RS, 2RS, 4E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基 - 4 - 戊烯胺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (166)

溶解 4 . 0 6 g (2 R S , 3 S R , 5 E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘基) - 5 - 己烯 - 2 - 醇於 3 0 m l 四氫呋喃中，冰冷攪拌下加入 4 . 7 7 g 三苯膦，2 . 8 9 m l 偶氮甲酸二乙酯及 4 . 7 7 g 二苯基磷醯胺，於室溫攪拌 3 0 分鐘。減壓乾固反應液後，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 5 0 / 1 → 3 0 / 1〕精製殘渣，所得疊氮化物與 3 . 2 g 三苯膦一起在 1 0 0 m l 1 0 % 含水四氫呋喃中加熱回流 3 小時。減壓乾固反應液後，以矽膠柱層析術〔二氯甲烷／甲醇 = 5 0 / 1 → 2 0 / 1〕精製殘渣，得 2 . 3 0 g 標題化合物。

(4) 製造 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺

將 0 . 7 5 g (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯胺溶解於 1 0 m l 甲醇中，加入 0 . 3 4 g 2 - 萘甲醛，溶解析出之沈澱，加入 8 4 m g 氫化硼鈉，於室溫攪拌 2 小時。加入乙醚與水於反應液中，予以萃取，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 7 / 1 → 3 / 1〕精製殘渣，得 0 . 7 6 g 標題化合物。

代替上述反應中做為原料使用之對氯苯基丙酮及／或 (E) - 3 - (2 - 萘基) - 2 - 丙烯溴及／或 2 - 萘甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (167)

醛，使用相對應之芳基丙酮衍生物及／或鹵化物及／或芳基甲醛衍生物，其他則均與參考例 1 一樣反應得 N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (1 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) 戊基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - (2 - 萘氧基) 丁基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 4 - (2 - 萘基) 丁基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 6 - (2 - 萘基) 己基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - 苯基 - 4 - 戊炔基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 甲氧苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 甲苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 2 - (4 - 硝基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氟化苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 2 - (4 - 三氟化甲苯基) - 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (168)

戊烯基} - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 2 - 苯基 - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 2 - (6 - 甲基 - 3 - 吡啶基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 6 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 7 - 苯基 - 6 - 庚烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 1 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 7 - (2 - 萘基) - 6 - 庚烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 3 - 喹啉甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 3 , 4 - 二氟化苯甲基胺，N - (2 - 苯并噁唑甲基) - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } 胺，N - (2 - 苯并 [b] 噻吩甲基) - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } 胺，N - { (1 R S , 2 R S , 4 E) - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 2 - 萘甲基胺，N - { (1 R S , 2 R S) - 4 , 4 - 二乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 丁基 } - 2 - 萘甲基胺，N - (2 - 苯并 [b] 呋喃甲基) - { (1 R S , 2 R S)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (169)

- 4, 4-二乙氧基-1-甲基-2-(3, 4-亞甲基二氧苯基)丁基}胺, N-(2-苯并[b]噻吩甲基)-{ (1 R S, 2 R S)-4, 4-二乙氧基-1-甲基-2-(3, 4-亞甲基二氧苯基)丁基胺}, N-{ (1 R S, 2 R S)-4, 4-二乙氧基-1-甲基-2-{3, 4-雙(甲氧羰基)苯基}丁基}-2-萘甲基胺, N-(2-苯并[b]噻吩甲基)-{ (1 R S, 2 R S)-4, 4-二乙氧基-2-(4-甲氧羰苯基)-1-甲基丁基}胺, N-(2-苯并[b]呋喃甲基)-{ (1 R S, 2 R S)-4, 4-二乙氧基-2-(4-甲氧羰苯基)-1-甲基丁基}胺, N-(2-苯并[b]噻吩甲基)-{ (1 R S, 2 R S)-2-(4-氯苯基)-4, 4-二乙氧基-1-甲基丁基}胺, N-(5-苯并[b]噻吩甲基)-{ (1 R S, 2 R S)-4, 4-二乙氧基-2-(4-甲氧羰苯基)-1-甲基丁基}胺, N-{ (1 R S, 2 R S)-2-(4-氯苯基)-4, 4-二乙氧基-1-甲基丁基}-2-萘甲基胺, N-{ (1 R S, 2 R S)-2-(4-氯苯基)-4, 4-二乙氧基-1-甲基丁基}-2-萘甲基胺, N-{ (1 R S, 2 R S)-2-(4-氯苯基)-4, 4-二乙氧基-1-甲基丁基}-2-萘甲基胺, N-{ (1 R S, 2 R S)-4, 4-二乙氧基-2-(4-甲氧羰苯基)-1-甲基丁基}-2-萘甲基胺, N-{ (1 R S, 2 R S, 4 E)-2-(4-甲氧羰苯基)-1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

五、發明說明 (170)

— 甲基 — 5 — (2 — 萘基) — 4 — 戊烯基 } — 2 — 萘甲基
胺及 N — { (1 R S , 2 R S) — 5 — (1 , 3 — 二氧伍
圓 — 2 — 基) — 1 — 甲基 — 2 — (3 , 4 — 亞甲基二氧苯
基) 丁基 } — 2 — 萘甲基胺。

參考例 2

製造 N — { 1 S * , 2 S * , 4 E) — 2 — (4 — 氯苯基)
— 1 — 甲基 — 5 — (2 — 萘基) — 4 — 戊烯基 } — 2 — 萘
甲基胺

溶解 7 . 0 g 對氯苯基乙酸於 1 4 m l 亞磺醯氯，於
6 0 °C 加熱 2 小時後減壓下餾去過量之亞磺醯氯。溶解殘
渣於 5 m l 四氫呋喃，將此液慢慢滴入預先在 5 0 m l 四
氫呋喃中，於 - 7 8 °C 攪拌 1 小時 4 . 4 g (4 S) — (—) — 異丙基 — 2 — 噁唑二酮與 2 3 . 2 m l 正丁基鋰之
1 . 6 M 己烷溶液之液體中，滴完後於同溫度攪拌 3 0 分
鐘加入水與乙醚於反應液中予以萃取，以飽和食鹽水洗淨
有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶
劑以矽膠柱層析術精製殘渣，得 6 . 0 2 g (4 S) — N
— (對氯苯基乙醯基) — 4 — 異丙基 — 2 — 噁唑烷酮。

溶解 6 . 0 0 g 上述所得 2 — 噁唑烷酮體於
1 2 0 m l 四氫呋喃，於 - 7 8 °C 冷卻攪拌下加入
2 3 . 4 m l 雙 (三甲矽烷基) 醯胺鈉之 1 M 四氫呋喃溶
液，攪拌 1 小時後保持於 - 7 8 °C，於攪拌下加入
2 1 m l 六甲基磷三醯胺及 6 . 6 0 g 3 — (2 — 萘基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (171)

) - 2 - 丙烯溴之四氫呋喃溶液 (15 m l) , 於同溫度攪拌 1 小時。在反應液中加入水與乙酸乙酯予以萃取, 以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑, 以矽膠柱層析術 [己烷 / 二氯甲烷 = 1 / 1] 粗精製後, 以中壓液體層析術 [己烷 / 二氯甲烷 = 2 / 1] 精製, 得 3 . 08 g 方便上稱為 (2 S *) 體, (2 R *) - 體之 (4 R) - N { (2 S * , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯醯基 } - 4 - 異丙基 - 2 - 噁唑烷酮 (中壓液體層析時先行溶離成份) 與 3 . 25 g (4 R) - N - { (2 R * , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯醯基 } - 4 - 異丙基 - 2 - 噁唑烷酮 (中壓液體層析中後溶離成份) 。

將 3 . 08 g 上述所得 (2 S *) 體溶解於 130 m l 四氫呋喃與 38 m l 水之混合液中, 冰冷攪拌下, 加入 4 . 9 m l 30 % 過氧化氫水後, 再加入 0 . 67 g 氫氧化鋰 - 水合物, 冰冷下攪拌 1 小時。加入亞硫酸鈉於反應液中分解過氧化氫後, 加入 2 N 鹽酸及乙酸乙酯予以萃取, 以飽和食鹽水洗淨有機層後, 以無水硫酸鎂乾燥, 濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑。溶解殘渣於 51 m l 四氫呋喃, 加入 1 . 59 g 1, 1' - 碳化二咪唑在室溫攪拌 1 小時後, 加入 4 . 94 g N, O - 二甲羥基胺與 8 . 8 m l N, N - 二異丙乙基胺於室溫攪拌 2 小時。反應液中加入 1 N 鹽酸與乙醚予以萃取, 以飽和食

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (172)

鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾劑乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 5 / 1〕精製殘渣，得 2.70 g (2 S*, 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯酸 N, O - 二甲羥基鹽亞胺。

溶解 2.70 g 上述所得羧酸衍生物於 83 ml 乙醚中，冰冷攪拌下加入 9.5 ml 甲基鋰之 1.5 M 乙醚溶液，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液中加入水與乙酸乙酯予以萃取，以常法後處理後，以矽膠柱層析〔己烷／乙酸乙酯 = 5 / 1〕精製，得 1.98 g (3 S*, 5 E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘基) - 5 - 己烯 - 2 - 酮。

溶解 1.95 g 上述所得酮體於 62 ml 四氫呋喃中，於 - 78 °C 冷卻攪拌下，加入 7.0 ml 氫化三第二丁基鋰之 1 M 四氫呋喃溶液，於同溫度攪拌 30 分鐘。反應液中加入 20 ml 0.5 M 氫氧化鈉水溶液後，反應液中加入水與乙酸乙酯予以萃取，以常法後處理後，以中壓液體層析〔己烷／乙酸乙酯 = 5 / 1〕精製，得 1.91 g (2 S*, 3 S*, 5 E) - 3 - (4 - 氯苯基) - 6 - (2 - 萘基) - 5 - 己烯 - 2 - 醇。

溶解 1.81 g 上述所得醇體於 18 ml 四氫呋喃，冰冷攪拌下加入 2.11 g 三苯膦，1.27 ml 偶氮二羧酸二乙酯及 1.73 g 疊氮化二苯基磷酸，於室溫攪拌 30 分鐘。減壓乾固反應液後，以矽膠柱層析術〔己烷／

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (173)

乙酸乙酯 = 50 / 1) 精製殘渣，得 1.59 g (4 S* , 5 S* , 5 E) - 5 - 疊氮基 - 4 - (4 - 氯苯基) - 1 - (2 - 萘基) - 1 - 己烯。

溶解 1.59 g 上述所得疊氮體於 36 ml 四氫呋喃與 3 ml 水之混液中，加入 1.3 g 三苯膦加熱回流 1 小時。放冷反應液至室溫後，加入水與乙醚予以萃取，以常法後處理後，以矽膠柱層析 [二氯甲烷 / 甲醇 = 50 / 1 → 30 / 1] 精製，得 0.88 g (1 S* , 2 S* , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯胺。

溶解 0.84 g 上述所得胺體於 25 ml 甲醇，加入 0.43 g 2 - 萘甲醛，回流下加熱 30 分鐘。放冷反應液至室溫，加入 10 ml 四氫呋喃以溶解沈澱，繼而加入 0.21 g 氫化硼鈉，於室溫攪拌 30 分鐘。反應液中加入水與乙醚予以萃取，以常法後處理後，以中壓液體層析 [(己烷 / 乙酸乙酯 = 10 / 1 → 4 / 1) 精製，得 0.76 g 標題化合物 (α) $D^{20} + 23.8^\circ$ (c 0.992 , 氯仿) 。

使用上述反應中做為中間體所得之 (4 R) - N - { (2 R* , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 } - 4 - 異丙基 - 2 - 噁唑烷酮，其他則與上述參考例 2 一樣之反應，得與標題化合物具有鏡相異構性之 N - { (1 R* , 2 R* , 4 E) - 2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2 - 萘基) - 4 - 戊烯基 }

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (174)

- 2 - 萘甲基胺， $[\alpha]_D^{20} - 23.5^\circ$ (c 1.012, 氯仿)。

參考例 3

製造 1, 2, 3 - 丙烷三羧酸 1, 2 - 二第三丁酯及其光學分割

溶解 13.1 m ℓ 二異丙醯胺鋰之 1.5 M 環己烷溶液於 10 m ℓ 四氫呋喃中，於 -70°C 冷卻攪拌下，加入 2.96 g 乙酸苯甲酯之四氫呋喃溶液 (10 m ℓ)，於同溫度攪拌 30 分鐘。繼而滴下 2.96 g 順丁烯二酸二第三丁酯之四氫呋喃溶液 (10 m ℓ)，於同溫度攪拌 30 分鐘。加入 20 m ℓ 水與 50 m ℓ 乙醚於反應液中予以萃取，分取有機層後，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後減壓餾去溶劑。溶解殘渣於 50 m ℓ 二氧陸圓，加入 0.4 g 10% 鈀-碳觸媒，室溫氫常壓下，接觸還原 20 小時。濾別觸媒後減壓餾去溶劑，以己烷處理殘渣，濾取所得沈澱後經乾燥，得 3.02 g 無色結晶性粉末之標題化合物 (熔點 $55 - 57^\circ\text{C}$)。

加熱溶解 12.97 g 上述所得二第三丁酯與 13.24 g 辛可尼汀於 1 ℓ 四氯化碳後，加入晶種，於室溫放置 24 小時。濾取結晶後，再加熱溶解於 1 ℓ 四氯化碳，加入晶種放置於室溫 24 小時，重覆此操作二次後，得 6.66 g 方便上稱為 (S*) 體之辛可尼汀鹽之標題化合物 $[\alpha]_D^{20} - 62.7^\circ$ (c 1.0, 氯仿)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (175)

冰冷下溶解上述所得辛可尼汀鹽於乙醚與 1 N 鹽酸之混合液，分取有機層後依常法後處理，得無色油狀物之標題化合物的 (S *) 體， $[\alpha]_D^{20} + 4.44^\circ$ (c 0.92, 氯仿)。

將上述光學分割操作時所得含較多另一鏡相異構物之餾份變換為遊離酸後，使用奎寧在異丙醚中同樣操作，得方便上命名為 (R *) 體之鏡相異構物。

參考例 4

製造 (2 R S , 3 R S) - 3 - 第三丁氧基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸

(1) 製造 (2 R S , 3 S R) - 2 - 二苯基甲氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸

溶解 262 mg (2 R S , 3 S R) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2, 3 - 二羧酸於 5 ml 丙酮中，加入 291 mg 二苯基重氮甲烷，於室溫攪拌 20 分鐘。減壓乾固反應液，以矽膠柱層析術 [氯仿 / 甲醇 = 100 / 1 → 10 / 1] 精製殘渣，得 163 mg 白色粉末之標題化合物。

(2) 製造 (2 R S , 3 R S) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2, 3 - 二羧酸 3 - 第三丁基 2 - 二苯基甲酯

溶解 163 mg (2 R S , 3 R S) - 2 - 二苯基甲氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸於 4 ml 二氯甲烷，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (176)

加入 1 1 0 m g 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺丙基) 碳化二醯亞胺，於室溫攪拌 1 3 小時。以二氯甲烷稀釋反應液後，依序以 1 0 % 檸檬酸水溶液，飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 1 0 / 1 〕精製殘渣，得 1 4 8 m g 無色油狀物之標題化合物。

(3) 製造 (2 R S , 3 R S) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸

將 1 4 8 m g (2 R S , 3 R S) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 , 3 - 二羧酸 3 - 第三丁基 2 - 二苯甲酯溶解於 4 m l 乙酸乙酯，加入 1 5 m g 1 0 % 鈀 - 碳觸媒，於室溫氫常壓下接觸還原 1 5 小時。濾別觸媒後減壓餾去溶劑，以苯洗淨殘渣，得 6 6 m g 白結晶粉末之標題化合物。

參考例 5

製造 1 , 2 , 2 , 3 - 丙烷四羧酸 2 , 2 , 3 - 三第二丁酯

懸濁 1 . 2 g 6 0 % 油性氫化鈉於 3 0 m l 二甲基甲醯胺，冰冷攪拌下滴入 3 . 0 g 丙二酸二第三丁酯之 3 m l 二甲基甲醯胺溶液。於同溫度攪拌 3 0 分鐘後，滴入 2 . 7 g 溴化乙酸第三丁酯之 3 m l 二甲基甲醯胺，於室

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (177)

溫攪拌 2 小時。繼而加入 3 . 5 g 溴化乙酸苯甲酯之 3 m l 二甲基甲醯胺溶液，再於室溫攪拌 2 小時後加入飽和氯化銨水溶液於反應液，以乙醚萃取。以飽和食鹽水洗淨乙醚層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑。溶解殘渣於 7 5 m l 乙醇後，加入 3 5 0 m g 7 0 % 鈀－碳觸媒，於室溫氫常壓下接觸還原 1 2 小時。濾別觸媒，減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 5 / 1 → 氯仿／甲醇 = 1 0 / 1〕精製殘渣，得 2 . 9 6 g 無色油狀物之標題化合物。

參考例 6

製造法 1，1，2，3－丙烷四羧酸 1，2，3－三第三丁酯

懸濁 3 0 m g 6 0 % 油性氫化鈉於 4 m l 四氫呋喃，冰冷攪拌下滴入 1 8 6 m g 丙二酸二第三丁酯之 1 m l 四氫呋喃之溶液。於同溫度攪拌 2 0 分鐘。在同樣之冷卻攪拌下，滴入 1 4 3 m g 順丁烯二酸二第三丁酯之 1 m l 四氫呋喃溶液，於同溫度攪拌 3 小時，繼而在室溫下再攪拌 2 小時，另在 6 0 ℃ 攪拌 1 小時。加入飽和氯化銨水溶液於反應液，以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨乙酸乙酯層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑。溶解殘渣於 3 m l 乙醇後，加入 3 0 m g 7 0 % 鈀－碳觸媒，於室溫氫常壓下接觸還原 1 2 小時。濾別觸媒，減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔氯仿／甲醇 = 1 0 / 1〕

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (178)

精製殘渣，得 2 0 7 m g 無色油狀物之標題化合物。

參考例 7

製造 (1 S , 2 R) - 1 - 乙醯氧基 - 1 , 2 , 3 - 丙烷
三羧酸 1 , 2 - 二乙酯

(1) 製造 (1 S , 2 R) - 1 - 乙醯氧基 - 1 , 2 , 3
- 丙烷三羧酸 3 - 苯甲基 - 1 , 2 - 二乙酯

溶解 5 . 2 m l 二異丙醯胺之 2 M 環己烷溶液於 1 0
m l 四氫呋喃溶液，於 - 7 8 °C 氮氣氛下，滴下 2 g (S)
- 羥基丁二酸二乙酯之 5 m l 四氫呋喃溶液。以 1 小時
之時間慢慢昇溫反應液至 - 2 0 °C 後，再次冷卻至
- 7 8 °C，加入 1 . 3 2 g 溴化乙酸苯甲酯之 5 m l 四氫
呋喃溶液，於 - 7 8 °C ~ - 2 0 °C 攪拌 1 小時。加入 1 0
m l 1 N 檸檬酸水溶液，以乙醚萃取後，以飽和食鹽水
洗淨乙醚層，並以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾
去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷 / 乙酸乙酯 = 1 0 / 1 →
3 / 1〕精製殘渣，將所得 (1 S , 2 R) - 1 - 羥基 -
1 , 2 , 3 - 丙烷三羧酸 3 - 苯甲基 1 , 2 - 二乙酯溶解
於 6 m l 吡啶中，加入 3 m l 醋酐，於室溫攪拌 1 2 小時
，減壓乾固反應液，以矽膠柱層析術〔己烷 / 乙酸乙酯 =
3 / 1〕精製殘渣，得 9 6 6 m g 無色油狀物之標題化
合物。

(2) 製造 (1 S , 2 R) - 2 - 乙醯氧基 - 1 , 2 , 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (179)

— 丙烷三羧酸 1, 2 - 二乙酯

溶解 966 mg (1 S, 2 R) - 1 - 乙醯氧基 - 1, 2, 3 - 丙烷三羧酸 1, 2 - 二乙酯於 9 ml 乙醇，加入 40 mg 10% 鈀 - 碳觸媒於室溫氫常壓下接觸還原 3 小時。濾別觸媒，減壓餾去溶媒，得 737 mg 無色油狀物之標題化合物。

參考例 8

製造 1 - 甲氧基 - 1, 2, 3 - 丙烷三羧酸 2, 3 - 二甲酯

在 - 78 °C 氮氣氛下，於 731 mg 甲氧基乙酸第三丁酯之 10 ml 四氫呋喃溶液中滴入 3.33 ml 二異丙醯胺鋰之 1.5 M 環己烷溶液，繼而滴下 721 mg 順丁烯二酸二甲酯之 5 ml 四氫呋喃溶液後，於同溫度攪拌 1 小時。在反應液中加入飽和氯化銨水溶液，加入冰水與乙酸乙酯予以萃取後以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 5 / 1] 精製殘渣，得 567 mg，淡黃色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 1 - 甲氧基 - 1, 2, 3 - 丙烷三羧酸 2, 3 - 二甲酯

溶解 567 mg 1 - 甲氧基 - 1, 2, 3 - 丙烷三羧酸 1 - 第三丁基 2, 3 - 二甲酯於 3 ml 二氯甲烷，加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

五、發明說明 (180)

入 3 m l 三氟化乙酸，於室溫攪拌 2 . 5 小時。減壓乾固反應液後，加入甲苯於殘渣中，再次減壓乾固，得 4 5 7 m g 無色油狀物之標題化合物。

參考例 9

製造 3 - 甲氧羰基 - 4 - 甲氧羰基甲基己二酸 6 - 甲酯

(1) 製造 3 - 甲氧羰基 - 4 - 甲氧羰基甲基己二酸 1 - 苯甲基 - 6 - 甲酯

於 - 7 8 °C 氮氣氛下，於 6 0 0 m g 3 - 甲氧羰基甲基戊二酸二甲酯之 5 m l 四氫呋喃溶液中，滴下 1 . 3 6 m l 1 . 5 M 二異丙基醯胺鋰之環己烷溶液及 0 . 5 4 m l 六甲基磷醯胺，於同溫度攪拌 1 . 5 小時後，加入 6 2 0 m g 溴化乙酸苯甲酯之四氫呋喃溶液，再攪拌 1 小時。加入飽和氯化銨水溶液於反應液中，以乙醚萃取。有機層則以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以中壓液體層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 3 / 1 〕精製殘渣，得 5 5 5 m g 無色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 3 - 甲氧羰基 - 4 - 甲氧羰基甲基己二酸 6 - 甲酯

溶解 5 5 5 m g 3 - 甲氧羰基 - 4 - 甲氧羰基甲基己二酸 1 - 苯甲基 6 - 甲酯於 3 m l 1 , 4 - 二氧陸圓中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (181)

，加入 198 mg 10% 鈀－碳觸媒於室溫氫常壓下接觸還原 12 小時。濾別觸媒，減壓餾去溶媒，得 415 mg 無色油狀物之標題化合物。

參考例 10

製造 (2 S , 3 R) - 5 , 5 - 二乙氧基 - 3 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 戊烷 - 2 - 醇

溶解 31.98 g (2 R S , 3 R S) - 5 , 5 - 二乙氧基 - 3 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 戊烷 - 2 - 醇 [3 , 4 - 亞甲基二氧苯基丙酮與碘化乙醯醛二乙基縮醛做為原料，與參考例 1 (1) ， (2) 一樣之方法合成者] 於 320 ml 乙酸乙酯，加入 15.1 ml 三乙胺，繼而加入 1.0 g 固定化脂肪酶 (Toyoteam LIP) ，於 30 °C 攪拌 16 小時。再加入 0.9 g 固定化脂肪酶，於同溫度攪拌 46 小時後，濾去不溶物。以乙酸乙酯稀釋濾液後，依序以 1 N 鹽酸，飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 5 / 1 → 1 / 1] 精製殘渣，得 16.05 g 無色油狀物之標題化合物 [α]_D²⁰ - 31.8° (c 1.0 甲醇) ，另外，得 18.04 g 無色油狀物之 (2 R , 3 S) - 2 - 乙醯氧基 - 5 , 5 - 二乙氧基 - 3 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯基) 戊烷。又，標題化合物之立體絕對位置係使用 Mosher 法 [J. Am. Chem. Soc. 第 113 卷，4092 頁 (1991)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (182)

年)) 決定。

參考例 1 1

製造 (2 S , 3 S) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫
呋喃 - 2 - 羧酸

(1) 製造 (1 S , 2 R) - 1 - 羥基 - 1 , 2 , 3 - 丙
烷三羧酸 3 - 第三丁基 1 , 2 - 二乙酯

溶解 3 1 m l 正丁鋰之 1 . 6 9 M 己烷溶液於
3 0 m l 四氫呋喃，冰冷下加入 7 . 1 m l 二異丙胺，於
同溫度攪拌 3 0 分鐘後，冷卻為 -78°C 。於 -50°C 以
下滴下 4 . 9 4 g (S) - 羥基丁二酸二乙酯之 2 0 m l
四氫呋喃溶液，於 -20°C 攪拌 1 . 5 小時。冷卻反應液
為 -78°C 後，於 -50°C 以下滴入 5 . 5 8 g 溴化乙酸
第三丁酯與 4 . 6 6 g 六甲基磷三鹽胺之 2 0 m l 四氫呋
喃溶液後，於室溫攪拌 1 小時。將反應液倒入 1 5 0 m l
0 . 5 N 鹽酸中，以二乙醚萃取後，有機層以飽和碳酸
氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。濾別
乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙
酯 = 5 / 1 $\rightarrow$ 4 / 1〕精製殘渣，得 3 . 8 8 g 黃色油狀
物之標題化合物。

(2) 製造 (2 S , 3 R) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 , 3
- 二羧酸

混合 1 6 . 4 9 g (1 S , 2 R) - 1 - 羥基 - 1 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (183)

2, 3 - 丙烷三羧酸 3 - 第三丁基 1, 2 - 二乙酯, 100 mℓ 乙酸及 50 mℓ 濃鹽酸, 於 70 °C 攪拌 5 小時。減壓下餾去乙酸及鹽酸後, 將殘渣溶解於 100 mℓ 乙酸, 50 mℓ 濃鹽酸, 於 70 °C 攪拌 12 小時。減壓餾去乙酸及鹽酸後, 加入 100 mℓ 三氟化乙酸於殘渣, 於 60 °C 攪拌 5 小時。減壓下餾去三氟化乙酸, 自己烷 - 乙酸乙酯結晶化殘渣, 得 9.38 g 白色粉末之標題化合物。

(3) 製造 (2S, 3R) - 2 - 苯甲氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸

溶解 5.2 g (2S, 3R) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2, 3 - 二羧酸於 88 mℓ 丙酮中, 加入 6.5 g 1, 1' - 二環己基碳化二醯亞胺, 於室溫攪拌 2 小時。加入 3.26 mℓ 苯甲醇於反應液中, 於同溫度攪拌 12 小時。濾去不溶物後減壓下濃縮濾液, 以矽膠柱層析術 [己烷 / 乙酸乙酯 = 4 / 1 → 氯仿 / 甲醇 = 50 / 1] 精製殘渣, 得 7.93 g 黃色固體之標題化合物。

(4) 製造 (2S, 3S) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2, 3 - 二羧酸 2 - 苯甲基 3 - 第三丁酯

溶解 7.93 g (2S, 3R) - 2 - 苯甲氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸於 75 mℓ 氯仿, 依序加入 5.5 g 4 - 二甲胺基吡啶, 8.6 g 鹽酸 1 - 乙基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (184)

3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳化二鹽亞胺及 5 . 7 m l 第三丁醇，於室溫攪拌 6 0 小時。將反應液倒入冰冷之 1 N 鹽酸，以乙酸乙酯萃耳。以無水硫酸鎂乾燥有機層，濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 5 / 1 〕精製殘渣，得 6 . 4 8 g 白色固體之標題化合物。

(5) 製造 (2 S , 3 S) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸

溶解 6 . 4 g (2 S , 3 S) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 , 3 - 二羧酸 2 - 苯甲基 - 3 - 第三丁酯於 8 0 m l 乙酸乙酯，加入 6 4 0 m g 1 0 % 鈀 - 碳觸媒，於室溫氫壓常下接觸還原 3 小時。濾別觸媒後，減壓乾固濾液，得 4 . 3 9 g 白色固體之標題化合物。

參考例 1 2

製造 (2 R S , 3 S R) - 1 , 2 , 3 , 4 - 丁烷四羧酸 2 , 3 , 4 - 三乙酯

溶解 1 . 1 7 g (2 R S , 3 S R) - 1 , 2 , 3 , 4 - 丁烷四羧酸四乙酯於 5 m l 乙醇與 5 m l 水之混合液，加入 1 4 2 m g 氫氧化鋰 - 水合物，於室溫攪拌一夜。減壓下餾去乙醇後，加入二乙醚予以分液。分取水層，加入 1 N 鹽酸使其為酸性，以二乙醚萃取。藉由無水硫酸鎂乾燥有機層，濾別乾燥劑後，減壓餾去溶劑，以矽膠柱層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (185)

析術 [氯仿 / 甲醇 = 1 0 0 / 1 → 3 0 / 1] 精製殘渣，得 4 6 0 m g 無色油狀物之標題化合物。

參考例 1 3

製造 1 - 乙醯氧基 - 1 , 2 , 4 - 丁烷三羧酸 2 , 4 - 二乙酯

(1) 製造 4 - 羥基 - 4 - 苯基 - 1 , 3 - 丁烷二羧酸二乙酯

溶解 2 . 0 g 戊二酸二乙酯與 1 . 1 g 苯甲醛於 3 0 m l 四氫呋喃，於 - 7 8 °C 氮氣氛下滴入 8 . 5 m l 1 . 5 二異丙醯胺鋰環己烷溶液，於同溫度攪拌 1 . 5 小時。反應液中加入飽和氯化銨水溶液於反應液，以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥，濾別乾燥劑後，減壓餾去溶劑。以中壓液體層析術 [Lobar Column™, Size C. Lichroprep™ Si60 (墨克公司製) : 己烷 / 乙酸乙酯 = 3 / 1] 精製殘渣，得 1 . 5 6 g 無色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 4 - 乙醯氧基 - 4 - 苯基 - 1 , 3 - 丁烷二羧酸二乙酯

在 5 0 0 m g 4 - 羥基 - 4 - 苯基 - 1 , 3 - 丁烷二羧酸二乙酯，5 m l 吡啶及 1 m l 醋酐之混合液中加入 5 m g 二甲胺基吡啶，於室溫攪拌一夜。反應液中加入 2 N 鹽酸後，以乙酸乙酯萃取，依序以 2 N 鹽酸，飽和碳酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (186)

氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶劑，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 4 / 1〕精製殘渣，得 497 mg 無色油狀物之標題化合物。

(3) 製造 1 - 乙醯氧基 - 1 , 2 , 4 - 丁烷三羧酸 2 , 4 - 二乙酯

混合 269 mg 4 - 乙醯氧基 - 4 - 苯基 - 1 , 3 - 丁烷二羧酸二乙酯，6 ml 四氯化碳，6 ml 乙腈及 8.9 ml 水，冰冷下加入 1.43 g 磷酸二鈉，856 mg 過碘酸鈉及 25 mg 氯化鈦，於室溫攪拌 15 小時。加入 30 mg 氯化鈦與 500 mg 過碘酸鈉，攪拌 24 小時。濾別不溶物後，以飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿洗淨，混合濾液與洗液後，分取水層。使用 3 N 鹽酸使所得水層為酸性後，以乙酸乙酯萃取。以飽和硫代硫酸鈉水溶液與飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鎂乾燥。濾別乾燥劑後減壓餾去溶媒，得 128 mg 白色固體之標題化合物。

參考例 14

製造 (2 R S , 3 S R) - 3 - 第三丁氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸

(1) 製造 (2 R S , 3 S R) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 , 3 - 二羧酸 2 - 苯甲基 3 - 第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (187)

參考例 1 1 (3) 中，除使用市販之 (4 R S ， 5 S R) - 2 - 氧基四氫呋喃 - 4 ， 5 - 二羧酸做為原料外，其他均與參考例 1 1 (3) 一樣反應，將 3 . 3 8 g 所得之 (2 R S ， 3 S R) - 2 - 苯甲氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 3 - 羧酸溶解於 1 0 0 m l 四氫呋喃，加入 7 . 6 9 g N ， N ' - 二異丙基 - O - 第三丁基異脲，於室溫攪拌 4 天。過濾不溶物後減壓下濃縮濾液，以矽膠柱層析術〔己烷／乙酸乙酯 = 5 ／ 1 〕精製殘渣，得 2 . 7 0 g 無色油狀物之標題化合物。

(2) 製造 (2 R S ， 3 S R) - 3 - 第三氧羰基 - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 - 羧酸

溶解 2 . 7 0 g (2 R S ， 3 S R) - 5 - 氧基四氫呋喃 - 2 ， 3 - 二羧酸 2 - 苯甲基 3 - 第三丁酯於 3 0 m l 乙酸乙酯中，加入 3 0 0 m g 1 0 % 鈀 - 碳觸媒，於室溫常壓氬下接觸還原 3 小時。濾別觸媒後減壓乾固濾液，得 1 . 8 6 g 白色固體之標題化合物。

產業上可利用性

本發明化合物係具有優異之蛋白質 - 法呢基轉移酶 (P F T) 抑制作用者，所以做為抗腫瘤劑極為有用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

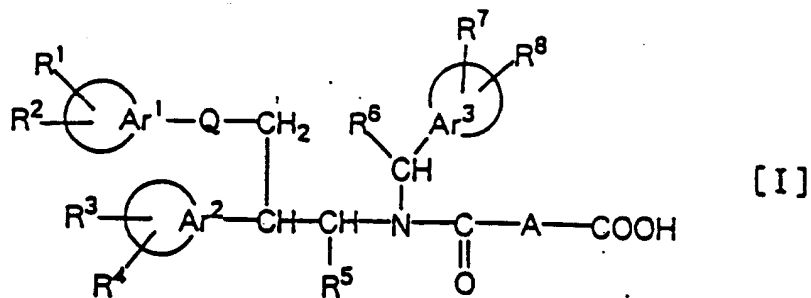
表

訂

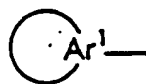
四、中文發明摘要 (發明之名稱：

抗腫瘤用之取代醯胺衍生物及其醫藥組成物

一種以式 [I] 所示化合物，其醫藥上可容許之鹽或酯，



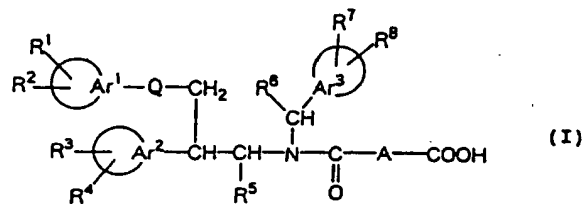
[式中



係表示苯基，萘基，苯并呋喃基，苯并咪唑基，苯并噁唑基，或苯并噻唑基；

英文發明摘要 (發明之名稱：Substituted amide derivatives and their pharmaceutical compositions useful as antitumor agents)

The present invention relates to a compound of the formula (I):



wherein



is a phenyl group, a naphthyl group, a benzofuranyl group, a benzoimidazolyl group, a benzoxazolyl group or a benzothiazolyl group;



is a phenyl group or a pyridyl group;

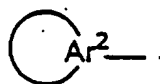


is a phenyl group, a naphthyl group, a benzofuranyl group, a benzothienyl group, a benzoxazolyl group or quinolyl group;

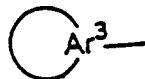
A is a

group of the formula (a):

四、中文發明摘要(發明之名稱:

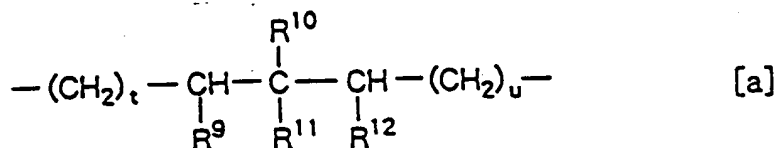


係表示苯基或吡啶基;



係表示苯基, 萘基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噁唑基或喹啉基;

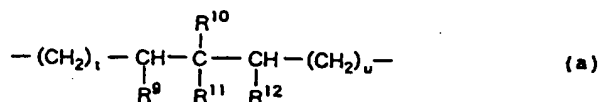
A 爲以式 [a] 所示之基,



(式中 R^9 係表示氫原子, 羥基, C_1-C_6 羥烷基, C_1-C_6 烷氧基或羧基; R^{10} 表示氫原子, C_1-C_6 烷氧基, 羧基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_7$ 羧烷基; R^{11} 表示氫原子或羧基; R^{12} 表示氫原子, 羥基或羧基; t 及 u 係相同或不同表示 0 或 1 之整數),

或式 [b] 所示基

英文發明摘要(發明之名稱:



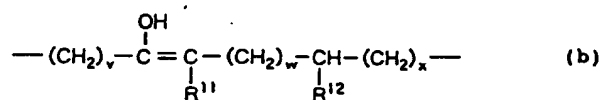
wherein R^9 is a hydrogen atom, a hydroxyl group, a C_1-C_6 hydroxyalkyl group a C_1-C_6 alkoxy group or a carboxyl group; R^{10} is a hydrogen atom, a C_1-C_6

alkoxy group, a carboxyl group or a C_1-C_7 carboxyalkyl group; R^{11} is a hydrogen atom,

or a carboxyl group; R^{12} is a hydrogen atom, a hydroxyl group or a carboxyl group; and each of t and u which are the same or different, is an integer of 0 or 1; or

A is a

group of the formula (b):



wherein R^{11} is a C_1-C_6 hydroxyalkyl group or a carboxyl group; R^{12} is a hydrogen atom;

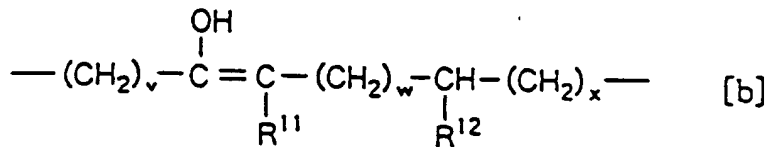
v is 0, w is 0 or 1 and x is 0;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)



(式中 R^{11} 表示 $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 烷基或羧基； R^{12} 表示氫原子； v 係 0； w 係 0 或 1； x 係 0)，

Q 係表示 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ (在此 m 係表示 1 至 6 之整數) 或 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---W---}(\text{CH}_2)_p\text{---}$ (在此 W 係表示氧原子，伸乙炔基或伸乙炔基； n 及 p 係相同或不相同，表示 0 至 3 之整數) 之基； R^1 係表示氫原子，鹵素原子， $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 烷基或甲二氧基； R^2 ， R^7 及 R^8 係相同或不相同表示氫原子，鹵素原子或 $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 烷基； R^3 及 R^4 係相同或不同表示氫原子，鹵素原子，羥基，胺基，硝基，氰基，羧基， $\text{C}_1\sim\text{C}_7$ 烷氧羰基，胺甲鹽基， $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 烷胺甲鹽基， $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 烷基， $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 羥烷基， $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 氟化烷基或 $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 烷氧基或甲二氧基； R^5 係表示 $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ 烷基； R^6 係表示氫原子)。

英文發明摘要(發明之名稱:)

is a group of the formula $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ (wherein m is an integer of from 1 to 6) or $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---W---}(\text{CH}_2)_p\text{---}$ (wherein W is an oxygen atom, a vinylene group or an ethynylene group; and each of n and p which are the same or different, is an integer of from 0 to 3); R^1 is a hydrogen atom, a halogen atom, a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ alkyl group or a methylenedioxy group; each of R^2 , R^7 and R^8 which are the same or different, is a hydrogen atom, a halogen atom, or a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ alkyl group; each of R^3 and R^4 which are the same or different, is a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxyl group, an amino group, a nitro group, a cyano group, a carboxyl group, a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_7$ alkoxy carbonyl group, a carbamoyl group, a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ alkyl carbamoyl group, a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ alkyl group, a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ hydroxyalkyl group, a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ fluoroalkyl group, a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ alkoxy group or a methylenedioxy group; R^5 is a $\text{C}_1\text{---}\text{C}_6$ alkyl group; and R^6 is a hydrogen atom; its pharmaceutically acceptable salt or ester, and an antitumor agent containing it as an active ingredient.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

六、申請專利範圍

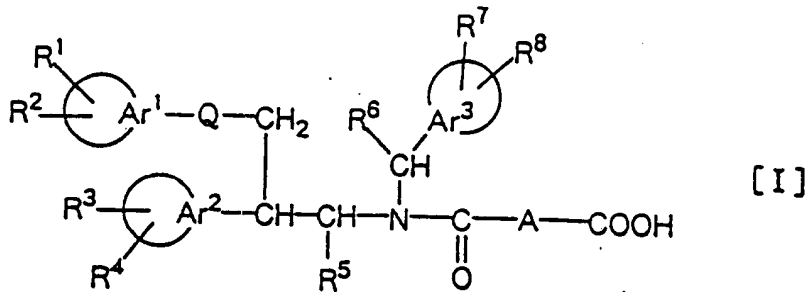
附件二 A

第 84108581 號 專利 申請 案

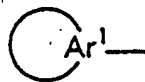
中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 86 年 6 月 修正

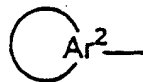
1. 一種以式 [I] 所示化合物，其醫藥上可容許之鹽或酯，



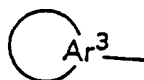
[式 中



係表示苯基，萘基，苯并呋喃基，苯并咪唑基，苯并噁唑基，或苯并噻唑基；



係表示苯基或吡啶基；



係表示苯基，萘基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并噁唑基或喹啉基；

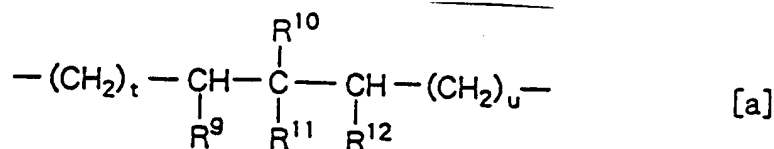
A 為以式 [a] 所示之基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

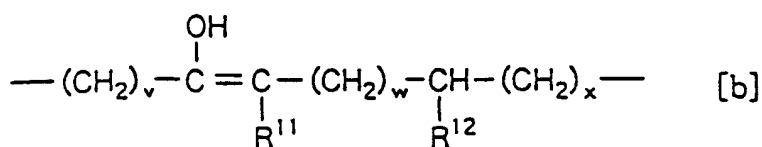
訂

六、申請專利範圍



(式中 R^9 係表示氫原子，羥基， C_1-C_6 羥烷基， C_1-C_6 烷氧基或羧基； R^{10} 表示氫原子， C_1-C_6 烷氧基，羧基或 $C_1 \sim C_7$ 羧烷基； R^{11} 表示氫原子或羧基； R^{12} 表示氫原子，羥基或羧基； t 及 u 係相同或不同表示 0 或 1 之整數)，

或式 [b] 所示基



(式中 R^{11} 表示 C_1-C_6 羥烷基或羧基； R^{12} 表示氫原子； v 係 0； w 係 0 或 1； x 係 0)，

Q 係表示 $-(CH_2)_m-$ (在此 m 係表示 1 至 6 之整數) 或 $-(CH_2)_n-W-(CH_2)_p-$ (在此 W 係表示氧原子，伸乙烯基或伸乙炔基； n 及 p 係相同或不相同，表示 0 至 3 之整數) 之基； R^1 係表示氫原子，鹵素原子， C_1-C_6 烷基或甲二氧基； R^2 ， R^7 及 R^8 係相同或不相同表示氫原子，鹵素原子或 C_1-C_6 烷基； R^3 及 R^4 係相同或不同表示氫原子，鹵素原子，羥基，胺基，硝基，氰基，羧基， $C_1 \sim C_7$ 烷氧羰基，胺甲鹽基， C_1-C_6 烷胺甲鹽基， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 羥烷基， C_1-C_6 氟化烷基或 C_1-C_6 烷氧基或甲二氧基； R^5 係表示 C_1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

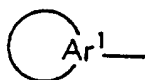
裝

訂

六、申請專利範圍

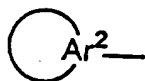
— C₆烷基；R⁶係表示氫原子）。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中



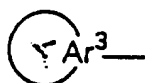
為苯基，萘基，苯并呋喃基或苯并噁唑基。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中



為苯基。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中



為萘基，苯并呋喃基或苯并噁吩基。

5. 一種具有抗腫瘤作用之醫藥組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第1項式〔I〕所示化合物，其醫藥上可容許之鹽或酯。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂