

公告本

申請日期	AP. P. 11
案 號	AP 118552
類 別	C07C 229/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I225045 ~~新 型~~

一、 發明 名稱 新型	中 文	具有醫藥性質之新穎胺基二羧酸衍生物
	英 文	Novel aminodicarboxylic acid derivatives having pharmaceutical properties
二、 發明 創作	姓 名	1. 阿朗索 Cristina ALONSO-ALIJA 2. 赫馬克 Markus HEIL 3. 佛魯柏 Dietmar FLUBACHER 4. 耐保羅 Paul NAAB 5. 帕奈佛 Josef PERNERSTORFER
	國 籍	1. 為西班牙，5. 為澳洲，2.-4. 為德國
三、申請人	住、居所	1. 德國漢那城法爾街 7 號 Feuerbachstr. 7, 42781 Haan, Germany 2. 德國李奇城史汀街 43a Am weißen Stein 43a, 42799 Leichlingen, Germany 3. 德國海登城瓦德街 352 號 Walderstr. 352, 40724 Hilden, Germany 4. 德國伍陶城艾密力街 29 號 Amalienstr. 29, 42287 Wuppertal, Germany 5. 德國伍陶城艾森街 19 號 Alsenstr. 19, 42103 Wuppertal, Germany
	代 表 人 姓 名	白羅夫 (Dr. Rolf Braun) 羅勞斯 (Dr. Klaus Reuter)

裝

訂

線

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	6. 史塔其 Johannes-Peter STASCH 7. 法蘭克 Frank WUNDER 8. 迪包基 Klaus DEMBOWSKY 9. 包士恩 Elisabeth PERZBORN 10. 史塔爾 Elke STAHL
	國 籍	6.-10. 為德國
三、申請人	住、居所	6. 德國索倫城阿弗雷德街 109 號 Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen, Germany 7. 德國伍陶城維多街 91 號 Viktoriastr. 91, 42115 Wuppertal, Germany 8. 美國麻州波士頓市蕭慕大道 289 號 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116, US 9. 德國伍陶城提契街 13 號 Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal, Germany 10. 德國葛雷城羅德街 124 號 Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach, Germany
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

德 國 (地 區) 申 請 專 利 ， 申 請 日 期 ： 案 號 ： ， 有 無 主 張 優 先 權
西元 1999 年 9 月 13 日 19943635.5

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(6)

含6至10個碳原子之芳基或含7至18個碳原子之芳烷基，其中芳基在其本身可經鹵基、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基單或多取代，

o 是0、1或2，

Q 是不存在、在各情形下含至多12個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基、直鏈或支鏈烯二基、直鏈或支鏈炔二基，其在各情形下含一或多個選自 O 、 $S(O)_p$ 、 NR^5 、 CO 、 NR^5SO_2 或 $CONR^5$ 的基且可經由鹵基、羥基或含至多4個碳原子之烷氧基單或多取代，其中視需要上述鏈之任何兩個原子可彼此連接而形成三至八員環，

其中

R^5 是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，其可經鹵基或含至多4個碳原子之烷氧基取代，

p 是0、1或2，

Y 是氫、 NR^8R^9 、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自 S 、 N 及 O 的雜原子之芳族或飽和雜環、或含3至8個碳原子之直鏈或支鏈環烷基，其也可經由 N 連接，其中在各情形下之環狀基可經在各情形下含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烯基、直鏈或支鏈炔基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷氧基烷氧基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈鹵烷氧基、含3至8個碳原子之直鏈或支鏈環烷基、鹵基、羥基、 CN 、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$

五、發明說明(7)

或 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 單至多取代，

其中

R^6 是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈鹵烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R^7 獨立地與其他可能存在的 R^7 基是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R^8 、 R^9 、 R^{11} 及 R^{12} 彼此獨立地是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環、含8至18個碳原子之芳烷基、含3至8個碳原子之環烷基或式 SO_2R^{13} 之基，其中芳基本身可經鹵基、羥基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

或兩個取代基 R^8 及 R^9 或 R^{11} 及 R^{12} 可彼此連接而形成含O或N之五-或六-員環，

其中

R^{13} 是含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含6至10個碳原子之芳基，其中芳基本身可經鹵基、羥基、CN、 NO_2 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

R^{10} 是氫、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原子之芳基

五、發明說明(8)

、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環或含3至8個碳原子之直鏈或支鏈環烷基，其還可視需要經鹵基、羥基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基取代，

及/或環狀基可在各情形下經含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族或飽和雜環，其也可經由N連接，其可直接連接或經由O、S、SO、SO₂、NR⁷、SO₂R⁷、CONR⁷、在各情形下至多含8個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基、直鏈或支鏈烯二基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈氧烷氧基、直鏈或支鏈磺醯基烷基、直鏈或支鏈硫烷基且其可經在各情形下至多含6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷氧基烷氧基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈鹵烷氧基、直鏈或支鏈羰基烷基或直鏈或支鏈烯基、鹵基、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶或NR¹⁴COR¹⁷單至三取代，

其中

R¹⁴是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R¹⁵及R¹⁶彼此獨立地是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含3至8個碳原子之環烷基、含6至10個碳原子之芳基或式SO₂R¹⁸之基，其中芳基本身可經鹵基、羥基、CN、NO₂、NH₂、NHCOR⁷、含至多6

五、發明說明(9)

個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

其中

R^{18} 是含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含6至10個碳原子之芳基，其中芳基本身可經鹵基、羥基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

且

R^{17} 是氫、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環或含3至8個碳原子之環烷基，其還可視需要經鹵基、羥基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOR^7$ 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基取代，

及/或環狀基可與含1至10個碳原子之芳族或飽和碳環或含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族或飽和雜環稠合，

R^3 是氫、鹵基、各情形下至多含4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈烷氧基或烷酯基、CN、 NO_2 或 $NR^{19}R^{20}$ ，

其中

R^{19} 及 R^{20} 彼此獨立地是氫、含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

m是從1至4之整數，

W是至多含6個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或至多含6個碳原子之直鏈或支鏈烯二基，其在各情形下可含包括O、S(O)_q、NR²¹、CO及CONR²¹之基，或是CO、NHCO或OCO，

其中

q是0、1或2，

R²¹是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

U是至多含4個碳原子之直鏈或支鏈烷基，

A是含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環，其可視需要經鹵基、含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈鹵烷氧基或烷酯基、CN、NO₂或NR²²R²³單至三取代，

其中

R²²及R²³彼此獨立地是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基、羰基烷基或磺醯基烷基，

R²是四唑基、COOR²⁴或CONR²⁵R²⁶，

其中

R²⁴是氫、含1至8個碳原子之烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R²⁵及R²⁶彼此獨立地是氫、含至多8個碳原子之直鏈或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(//)

支鏈烷基、含3至8個碳原子之環烷基或式 SO_2R^{27} 之基，或 R^{25} 及 R^{26} 一起形成可含N或O之五或六員環，其中

R^{27} 是含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或含6至10個碳原子之芳基，其中芳基本身可經鹵基、CN、 NO_2 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

X是含至多12個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烯二基其在各情形下可含1至3個包括O、 $\text{S}(\text{O})_r$ 、 NR^{28} 、CO或 CONR^{29} 之基、含6至10個碳原子之芳基或芳氧基，其中芳基本身可經鹵基、CN、 NO_2 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，其中視需要上述鏈之任何兩個原子經由烷基鏈彼此連接，形成三至八員環，

其中

r是0、1或2，

R^{28} 是氫、含1至8個碳原子之烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R^{29} 是氫、含1至8個碳原子之烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

n是1或2，

R^1 是四唑基、 COOR^{30} 或 $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ ，

其中

R^{30} 是氫、含1至8個碳原子之烷基或含3至8個碳原子之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(/ >)

環烷基，

R^{31} 及 R^{32} 彼此獨立地是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含3至8個碳原子之環烷基或式 SO_2R^{33} 之基，

其中

R^{33} 是含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、或含6至10個碳原子之芳基，其中芳基本身可經鹵基、CN、 NO_2 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

及其立體異構物及鹽類。

在此較佳的式(I)化合物是其中

V是不存在、O、 NR^4 、 NR^4CONR^4 、 NR^4CO 、 NR^4SO_2 、 COO 、 $CONR^4$ 或 $S(O)_o$ ，

其中

R^4 獨立地與其他可能存在的 R^4 基是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含3至8個碳原子之環烷基、含6至10個碳原子之芳基或含7至18個碳原子之芳烷基，其中芳基在其本身可經鹵基、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基單或多取代，

o 是0、1或2，

Q是不存在、在各情形下含至多12個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基、直鏈或支鏈烯二基、直鏈或支鏈炔二基，其在各情形下含一或多個選自O、 $S(O)_p$ 、 NR^5 、CO、 NR^5SO_2 或 $CONR^5$ 的基且可經由鹵基、羥基或含至多4

五、發明說明 (13)

個碳原子之烷氧基單或多取代，其中視需要上述鏈之任何兩個原子可彼此連接而形成三至八員環，

其中

R^5 是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，其可經鹵基或含至多4個碳原子之烷氧基取代，

p 是0、1或2，

Y 是氫、 NR^8R^9 、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族或飽和雜環、或含3至8個碳原子之直鏈或支鏈環烷基，其也可經由N連接，其中在各情形下之環狀基可經在各情形下含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烯基、直鏈或支鏈炔基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷氧基烷氧基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈鹵烷氧基、含3至8個碳原子之直鏈或支鏈環烷基、鹵基、羥基、CN、 SR^6 、 NO_2 、 NR^8R^9 、 NR^7COR^{10} 、 $NR^7CONR^7R^{10}$ 或 $CONR^{11}R^{12}$ 單至多取代，

其中

R^6 是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈鹵烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R^7 獨立地與其他可能存在的 R^7 基是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R^8 、 R^9 、 R^{11} 及 R^{12} 彼此獨立地是氫、含至多8個碳原子

五、發明說明(14)

之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環、含8至18個碳原子之芳烷基、含3至8個碳原子之環烷基或式 SO_2R^{13} 之基，其中芳基本身可經鹵基、羥基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

或兩個取代基 R^8 及 R^9 或 R^{11} 及 R^{12} 可彼此連接而形成含O或N之五-或六-員環，

其中

R^{13} 是含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含6至10個碳原子之芳基，其中芳基本身可經鹵基、CN、 NO_2 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

R^{10} 是氫、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環或含3至8個碳原子之直鏈或支鏈環烷基，其還可視需要經鹵基、羥基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHCOR^7 、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基取代，

及/或環狀基可在各情形下經含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族或飽和雜環，其也可經由N連接，其可直接連接或經

五、發明說明(15)

由O、S、SO、SO₂、NR⁷、SO₂R⁷、CONR⁷、在各情形下至多含8個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基、直鏈或支鏈烯二基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈氧烷氧基、直鏈或支鏈磺醯基烷基、直鏈或支鏈硫烷基且其可經在各情形下至多含6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷氧基烷基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈鹵烷氧基、直鏈或支鏈羰基烷基或直鏈或支鏈烯基、鹵基、SR⁶、CN、NO₂、NR⁸R⁹、CONR¹⁵R¹⁶或NR¹⁴COR¹⁷單至三取代，

其中

R¹⁴是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至8個碳原子之環烷基，

R¹⁵及R¹⁶彼此獨立地是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含3至8個碳原子之環烷基或式SO₂R¹⁸之基，

其中

R¹⁸是含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含6至10個碳原子之芳基，其中芳基本身可經鹵基、CN、NO₂、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基單或多取代，

且

R¹⁷是氫、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(16)

O的雜原子之芳族雜環，其還可視需要經鹵基、CN、NO₂、含至多6個碳原子之烷基、烷氧基、鹵烷基或鹵烷氧基取代，

及/或環狀基可與含1至10個碳原子之芳族或飽和碳環或含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族或飽和雜環稠合，

R³是氫、鹵基、各情形下至多含4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈鹵烷基或直鏈或支鏈烷氧基，

m是從1至4之整數，

W是至多含4個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或直鏈或支鏈之烯二基，

U是-CH₂-，

A是苯基或含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環，其可視需要經鹵基、含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈鹵烷基或直鏈或支鏈烷氧基單至三取代，

R²是COOR²⁴，

其中

R²⁴是氫或含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，

X是含至多8個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烯二基其在各情形下可含1至3個包括苯基、苯氧基、O、CO及CONR²⁹之基，

其中

R²⁹是氫、含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至

(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)

6個碳原子之環烷基，

n是1或2，

R¹是COOR³⁰，

其中

R³⁰是氫或含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

特別較佳的式(I)化合物是其中

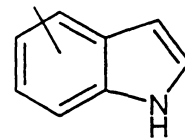
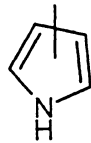
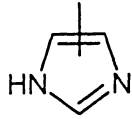
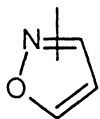
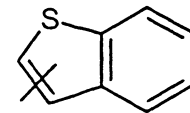
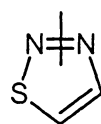
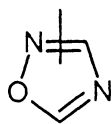
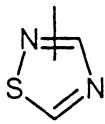
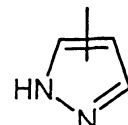
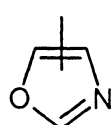
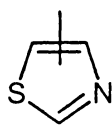
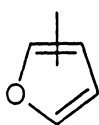
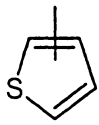
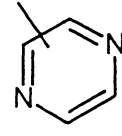
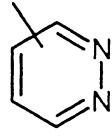
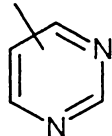
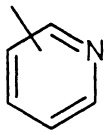
V是不存在、O、S或NR⁴，

其中

R⁴是氫或甲基，

Q是不存在、含至多9個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或直鏈或支鏈烯二基或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈炔二基，其可經由鹵基單取代，

Y是H、NR⁸R⁹、環己基、苯基、萘基或選自下列之雜環



蔡中書律師
專利代理人

五、發明說明(18)



蔡中曾律師
專利代理人

其也可經由N連接，其中在各情形下之環狀基可經在各情形下含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烯基、直鏈或支鏈炔基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷氧基烷氧基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈鹵烷氧基、含3至6個碳原子之直鏈或支鏈環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰或CONR¹¹R¹²單至三取代，

其中

R⁶是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈鹵烷基，

R⁷是氫或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基，

R⁸、R⁹、R¹¹及R¹²彼此獨立地是氫、含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或苯基，其中苯基可經F、Cl、Br、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、胺基、乙醯基胺基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN單至三取代，

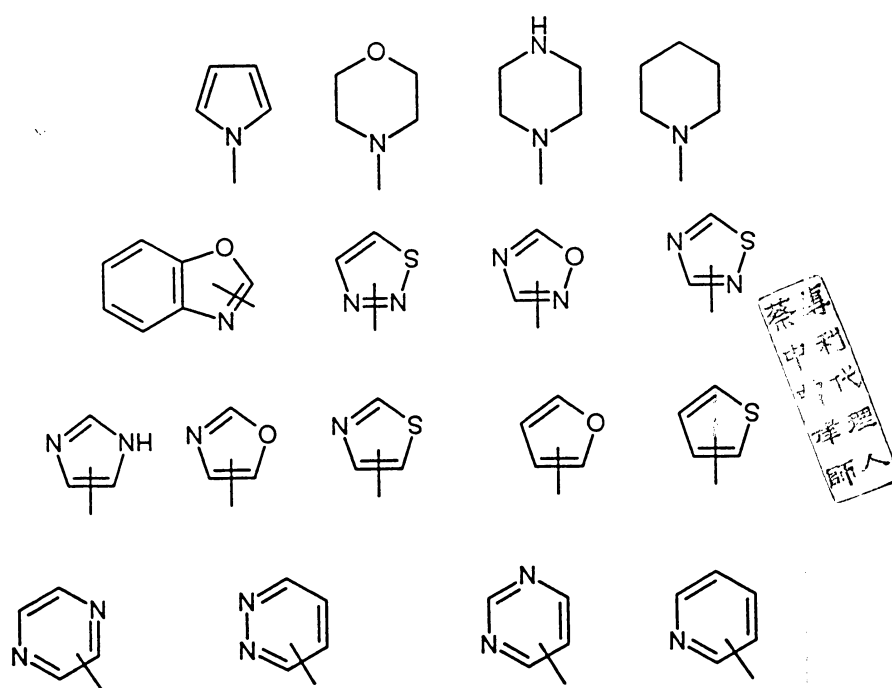
或兩個取代基R⁸及R⁹或R¹¹及R¹²可彼此連接而形成含O或N之五-或六-員環，

R¹⁰是氫、含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或苯基，其

五、發明說明(19)

中苯基可經F、Cl、Br、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、胺基、乙醯基胺基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN單至三取代，

及/或環狀基可在各情形下經苯基或選自下列的雜環單至三取代，



其可直接連接或經由O、S、SO、SO₂、NR⁴、SO₂R⁷、CONR⁷、在各情形下至多含4個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基、直鏈或支鏈烯二基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈氧烷氧基、直鏈或支鏈磺醯基烷基、直鏈或支鏈硫烷基且其可經在各情形下至多含4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷

五、發明說明 (50)

氧基烷氧基、直鏈或支鏈鹵烷基或直鏈或支鏈烯基、
 鹵基、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹
 或NR¹⁴COR¹⁷單至三取代，

其中

R¹⁴是氫、含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至
 8個碳原子之環烷基，

且

R¹⁷是氫、含至多12個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至
 多12個碳原子之直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原
 子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及
 O的雜原子之芳族雜環，其還可視需要經F、Cl、
 Br、I、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁
 基、第二丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧
 基、胺基、乙醯基胺基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN取
 代，

及/或環狀基可與含1至10個碳原子之芳族或飽和碳環
 或含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之
 芳族或飽和雜環稠合，

R³是氫或氟，

m是從1至4之整數，

W是CH₂、-CH₂CH₂-、CH₂CH₂CH₂、CH=CHCH₂，

U是-CH₂-，

A是苯基、吡啶基、噻吩基或噻唑基，其可視需要經甲基
 、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁

五、發明說明(之)

基、第三丁基、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br單至三取代，

R^2 是 COOR^{24} ，

其中

R^{24} 是氫或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基，

X是含至多8個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或含至多8個碳原子之直鏈或支鏈烯二基其在各情形下可含1至3個包括苯基、苯氧基、O、CO及 CONR^{30} 之基，

其中

R^{30} 是氫、含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至6個碳原子之環烷基，

n是1或2，

R^1 是 COOR^{35} ，

其中

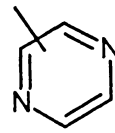
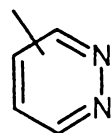
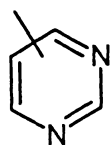
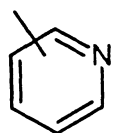
R^{35} 是氫或含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

非常特別較佳的式(I)化合物是其中

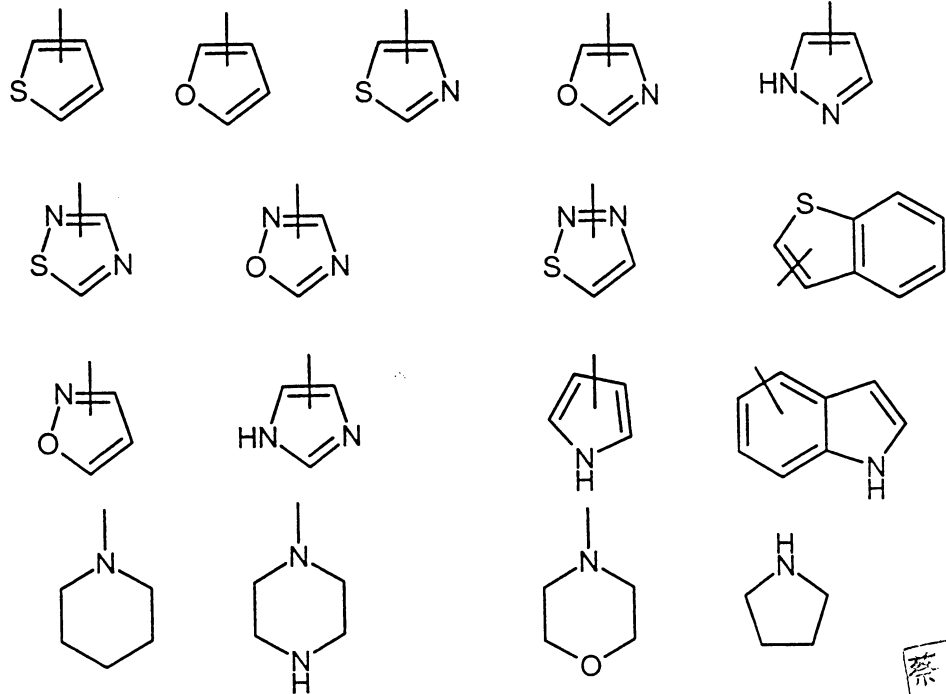
V是O，

Q是含至多9個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或直鏈或支鏈烯二基或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈炔二基，其可經由鹵基單取代，

Y是H、環己基、苯基或選自下列之雜環



五、發明說明 (>>)



其中在各情形下之環狀基可經在各情形下含至多4個
 碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烯基、直鏈或
 支鏈炔基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷氧基烷
 氧基、直鏈或支鏈鹵烷基、直鏈或支鏈鹵烷氧基、含3
 至6個碳原子之直鏈或支鏈環烷基、F、Cl、Br、I、NO₂
 、SR⁶、NR⁸R⁹、NR⁷COR¹⁰或CONR¹¹R¹²單至三取代，
 其中

R⁶是氫、含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含至多
 4個碳原子之直鏈或支鏈鹵烷基，

R⁷是氫或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基，

R⁸、R⁹、R¹¹及R¹²彼此獨立地是氫、含至多4個碳原子
 之直鏈或支鏈烷基或苯基，其中苯基可經F、Cl、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

蔡
專
中
利
曾
代
律師
人

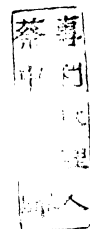
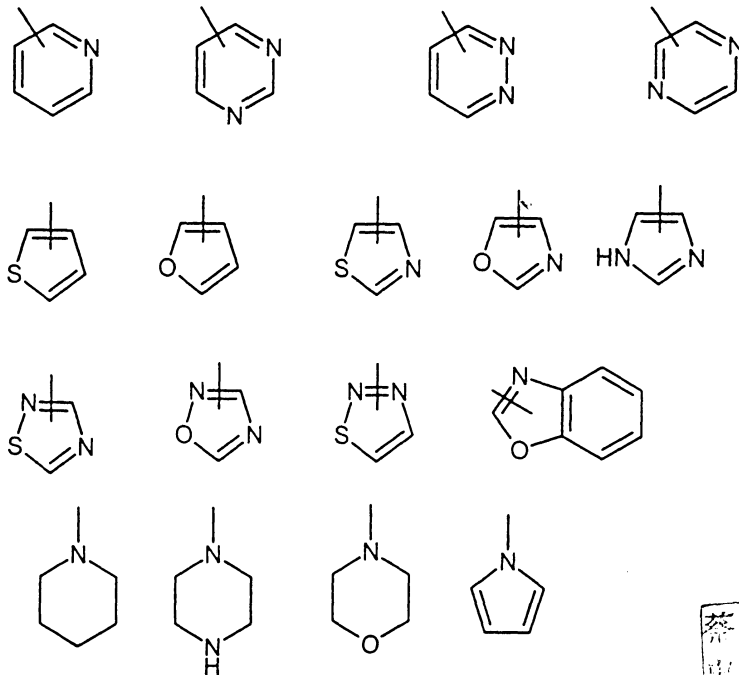
五、發明說明 (>3)

Br、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、胺基、乙醯基胺基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN單至三取代，

或兩個取代基R⁸及R⁹或R¹¹及R¹²可彼此連接而形成含O或N之五-或六-員環，

R¹⁰是氫、含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基或苯基，其中苯基可經F、Cl、Br、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、胺基、乙醯基胺基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN單至三取代，

及/或環狀基可在各情形下經苯基或選自下列的雜環單至三取代，



五、發明說明 (>4)

其可直接連接或經由O、S、SO、SO₂、在各情形下至多含4個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基、直鏈或支鏈烯二基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈氧烷氧基、直鏈或支鏈磺醯基烷基、直鏈或支鏈硫烷基且其可經在各情形下至多含4個碳原子之直鏈或支鏈烷基、直鏈或支鏈烷氧基、直鏈或支鏈烷氧基烷基、直鏈或支鏈鹵烷基或直鏈或支鏈烯基、鹵基、F、Cl、Br、I、CN、SCH₃、OCF₃、NO₂、NR⁸R⁹或NR¹⁴COR¹⁷單至三取代，其中

R¹⁴是氫、含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至6個碳原子之環烷基，

且

R¹⁷是氫、含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烯基、含6至10個碳原子之芳基、含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族雜環，其還可視需要經F、Cl、Br、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、胺基、乙醯基胺基、NO₂、CF₃、OCF₃或CN取代，及/或環狀基可與含1至10個碳原子之芳族或飽和碳環或含1至9個碳原子及至多3個選自S、N及O的雜原子之芳族或飽和雜環稠合，

R³是氫或氟，

m是從1至2之整數，

五、發明說明 (25)

W是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

U是 $-\text{CH}_2-$,

A是苯基, 其可視需要經甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、F、Cl、Br單至三取代,

R^2 是 COOR^{24} ,

其中

R^{24} 是氫或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基,

X是含至多6個碳原子之直鏈或支鏈伸烷基或含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烯二基其在各情形下可含1至3個包括苯氧基、O、CO及 CONR^{30} 之基,

其中

R^{30} 是氫、含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基或含3至6個碳原子之環烷基,

n是1或2,

R^1 是 COOR^{35} ,

其中

R^{35} 是氫或含至多4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

根據本發明之非常特別較佳的化合物是其中

V是O,

Q是 CH_2 ,

Y是苯基其經由選自包括2-苯基乙基、環己基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氯苯氧基、4-甲氧基苯氧基、4-三氟甲基苯氧基、4-氰基苯

五、發明說明(29)

烷基在此通常代表含1至13個碳原子之直鏈或支鏈烴基，可列舉之烷酯基實例如下：甲酯基、乙酯基、丙酯基、異丙酯基、丁酯基或異丁酯基。

環烷基通常代表含3至8個碳原子之環狀烴基，較宜是環丙基、環戊基及環己基，可列舉之實例是環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

環烷氧基在本發明文中代表烴基是環烷基之氧基，環烷基通常含至多8個碳原子，可列舉之實例是：環丙氧基及環己氧基，名詞“環烷氧基”及“環烷基氧基”是同義字使用。

芳基通常代表含6至10個碳原子之芳族基，較佳的芳基是苯基及萘基。

鹵基在本發明文中代表氟、氯、溴及碘。

雜環在本發明文中通常代表飽和、不飽和或芳族3-至10-員例如5-或6-員雜環其可含至多3個選自包括S、N及O之雜原子且其在氮原子之情形下，也可經由此氮原子連接，可列舉之實例是：嘮二唑基、噻二唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、噻噁基、呋喃基、吡咯基、吡咯啶基、六氫吡吡基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、1,2,3-三唑基、噻唑基、嘮唑基、咪唑基、嗎福啉基或六氫吡啶基，較宜是噻唑基、呋喃基、嘮唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基及四氫呋喃基，名詞“雜芳基”代表芳族雜環基。

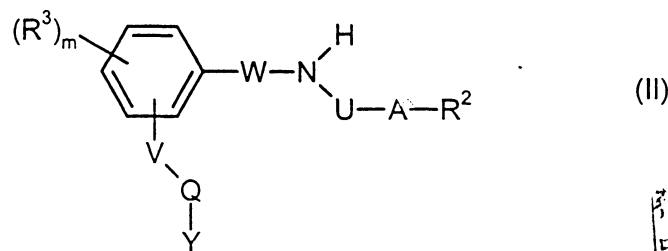
顯現在本申請案中的雜環結構，在各情形下只顯示至

五、發明說明 (30)

相鄰基的一個鍵，例如在雜環結構中對於Y鍵結至單元Q，但是根據所示，這些雜環結構可獨立於此而帶有其他取代基。

本發明還關於式(I)化合物之製法，其特徵是

[A]式(II)化合物



與式(III)化合物反應，



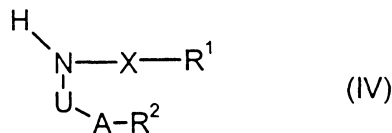
其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A 及 m 相同於上述之定義，

E 是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基官能基；

或

[B]式(IV)化合物



與式(V)化合物反應，

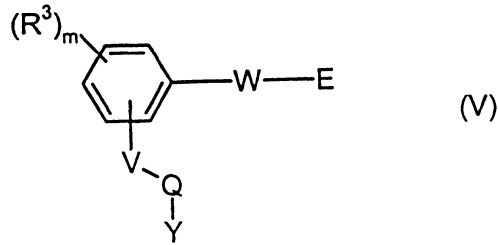
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(之)



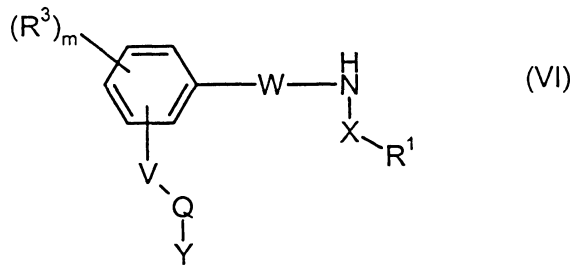
其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A及m相同於上述之定義，

E是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基官能基；

或

[C]式(VI)化合物



與式(VII)化合物反應，



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A及m相同於上述之定義，

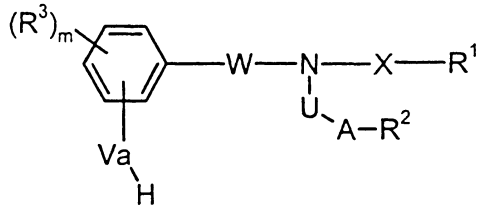
E是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基

五、發明說明 (32)

官能基；

或

[D]式(VIII)化合物



(VIII)

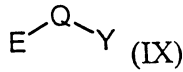
蔡 專
中 利
智 代
慧 理
財 師
產 人

其中

Va是O或S且

R^1 、 R^2 、 R^3 、 W 、 U 、 A 、 X 及 m 相同於申請專利範圍第3項之定義，

與式(IX)化合物反應，



蔡 專
中 利
智 代
慧 理
財 師
產 人

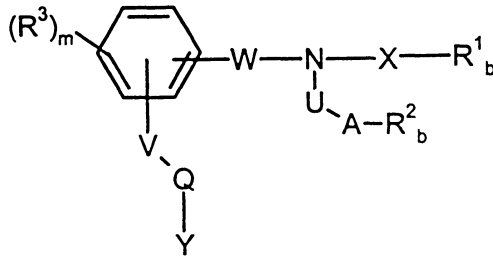
其中

Q 、 Y 相同於上述之定義，

E 是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基官能基；

或

[E]式(X)化合物



(X)

蔡 專
中 利
智 代
慧 理
財 師
產 人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(33)

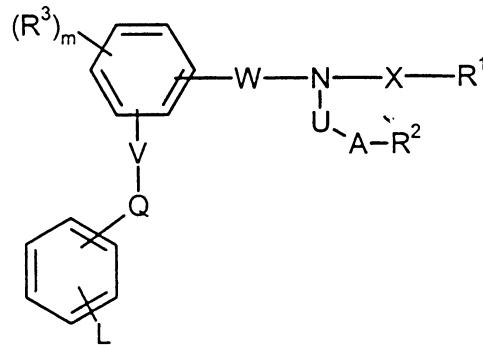
其中

R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A及m相同於上述之定義

R^1_b 及 R^2_b 彼此獨立地代表CN或COOAlk，其中Alk代表含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，

用強酸或強鹼之水溶液轉化成相對應的自由態羧酸；
或

[F]式(XI)化合物



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、X、W、U、A及m相同於上述之定義，

L代表Br、I或 CF_3SO_2-O 基，

與式(XII)化合物



其中

M代表芳基或雜芳基、直鏈或支鏈烷基、烯基或炔基或環烷基或代表芳烷基、芳烯基或芳炔基，

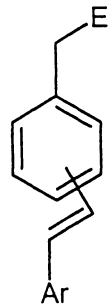
五、發明說明(34)

Z代表 $-B(OH)_2$ 、 $-CH\equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-Sn(nBu)_3$ 基，
E是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基官能基；

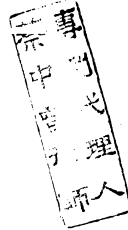
在鈹化合物存在下，如果需要時另外在還原劑存在下及其他添加劑及在鹼存在下反應；

或

[G]式(XIII)化合物



(XIII)

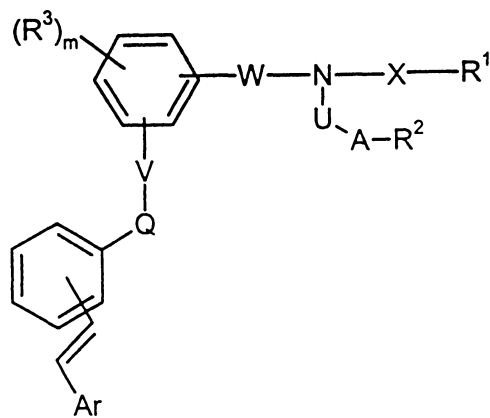


其中

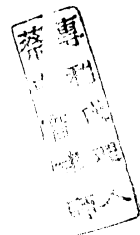
Ar代表芳基或雜芳基，

E代表在鹼存在下取代之釋離基，

根據方法D與式(VIII)化合物反應，並將所得的式(XIV)化合物

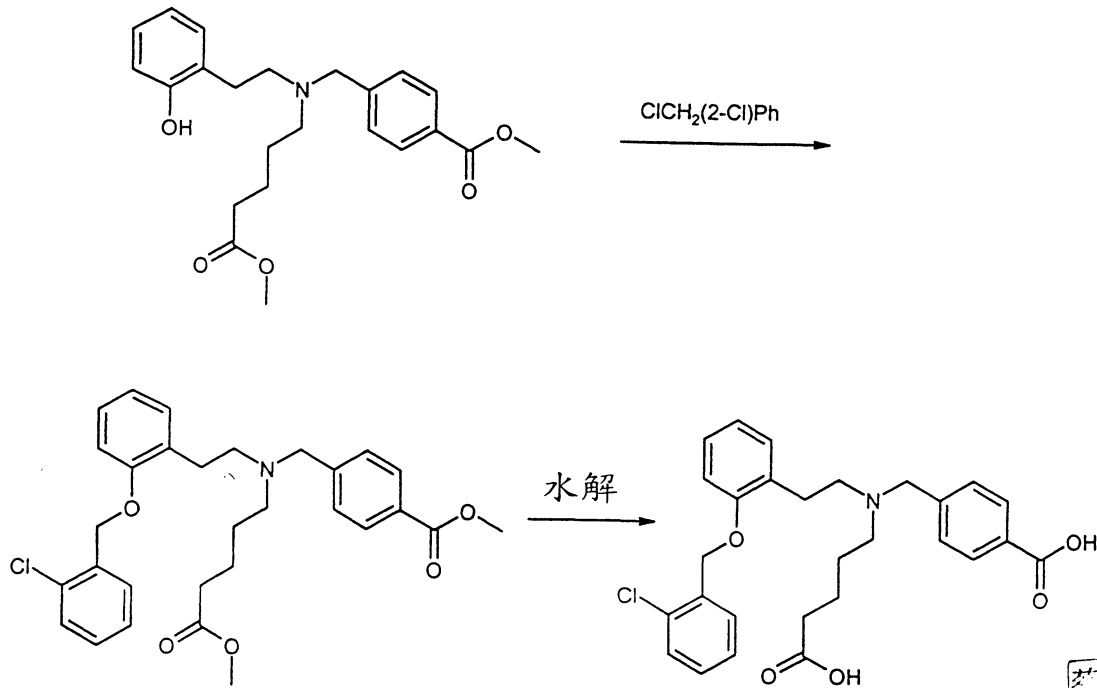


(XIV)

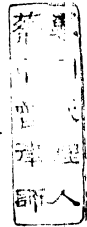


五、發明說明(36)

根據方法D/E反應序列之實例：

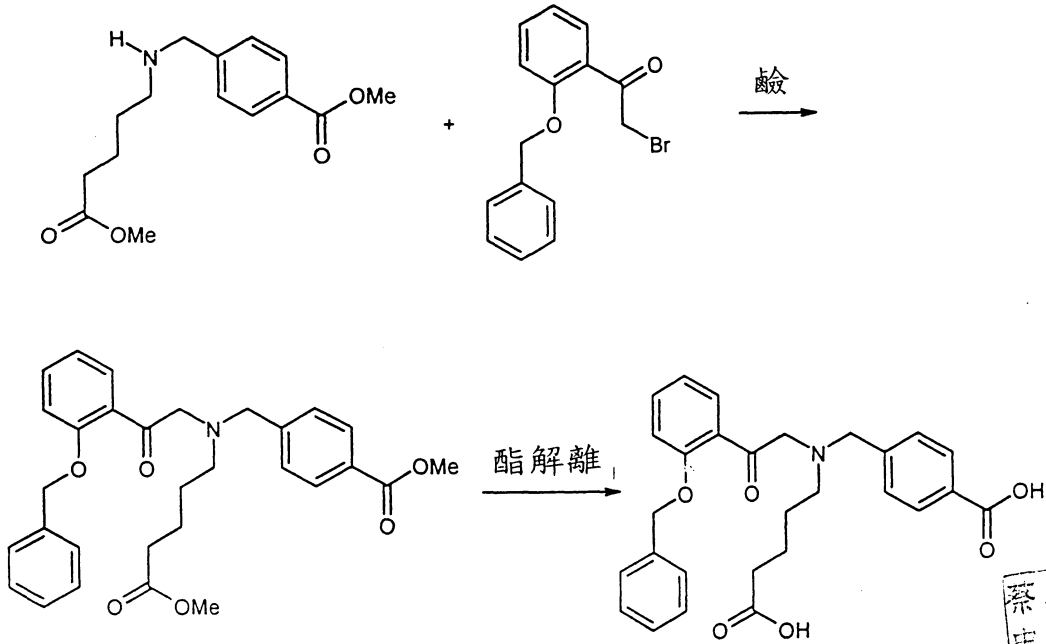


如果(IV)代表例如4-[[5-甲氧基-5-氧戊基)胺基]-甲基} 苯甲酸甲酯且(V)代表1-[2-(苄氧基)苯基]-2-溴-1-乙酮，方法B及E可用下列圖式代表：



五、發明說明(37)

根據方法B/E反應序列之實例：

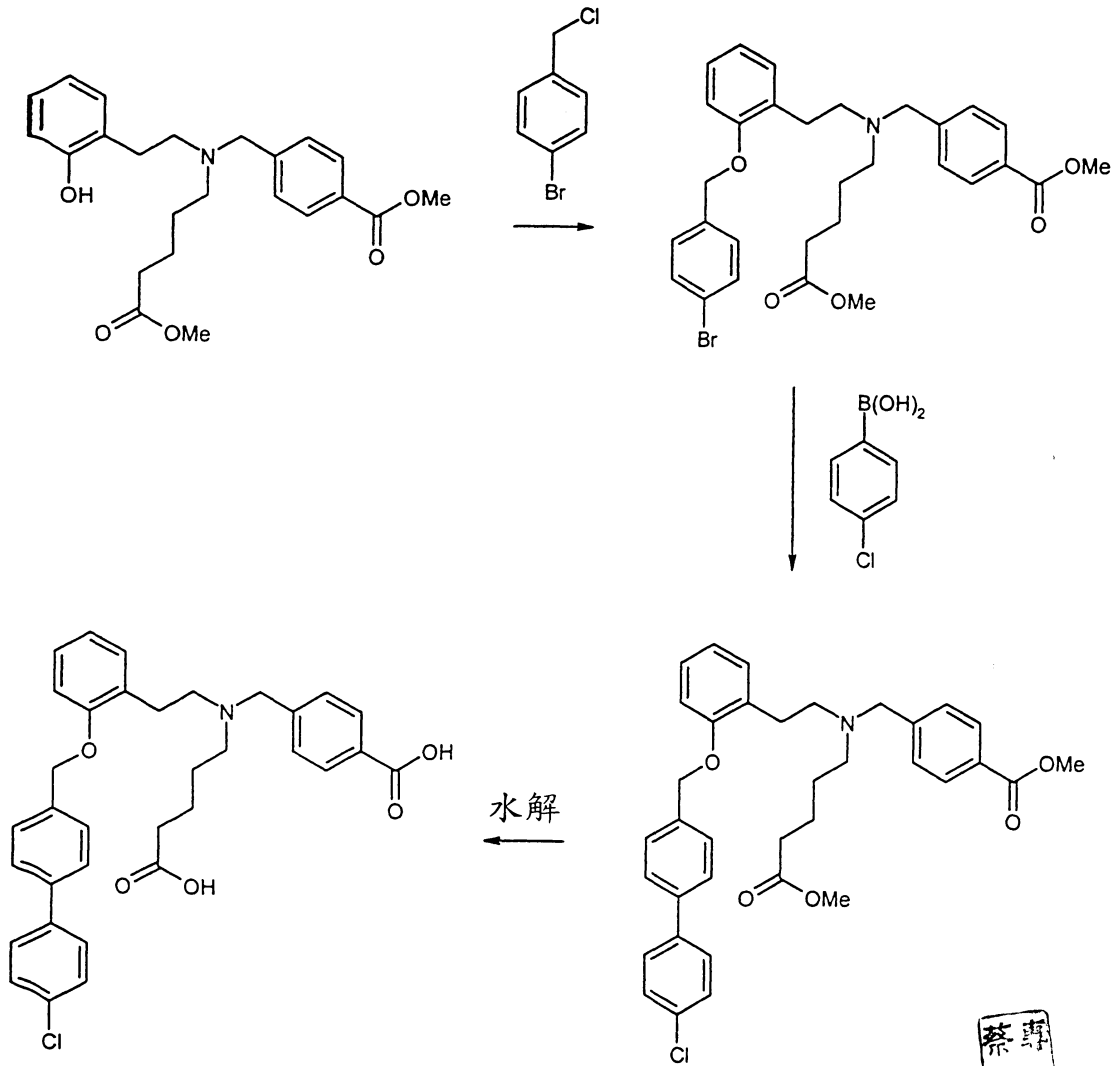


如果(VI)代表例如5-{[2-(苄氧基)苯基乙基]胺基}戊酸甲酯且(VII)代表4-(溴甲基)苯甲酸甲酯，方法C及E可用下列圖式代表：

蔡
中
利
專
利
代
理
師

五、發明說明(39)

根據方法D/E/F反應序列之實例：



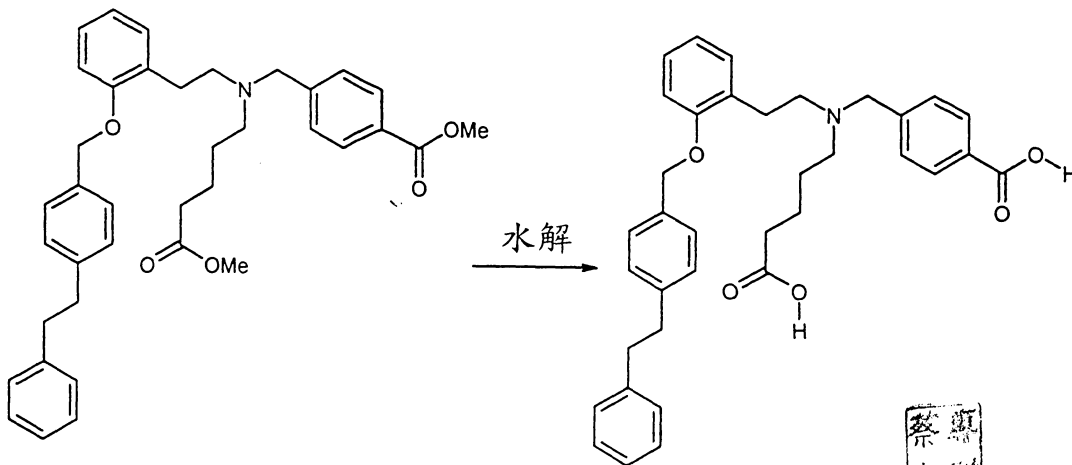
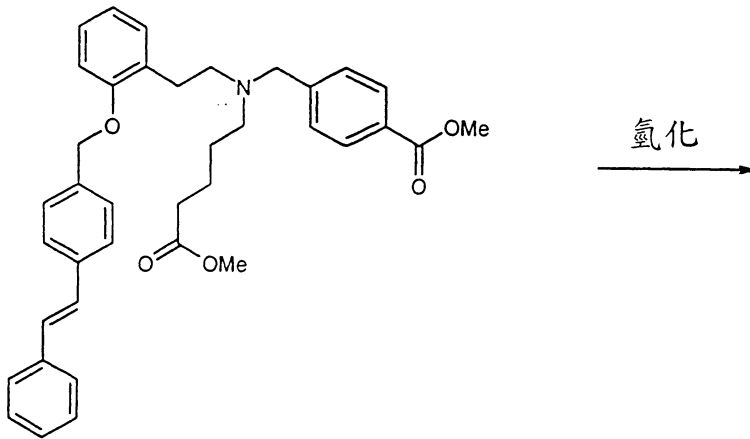
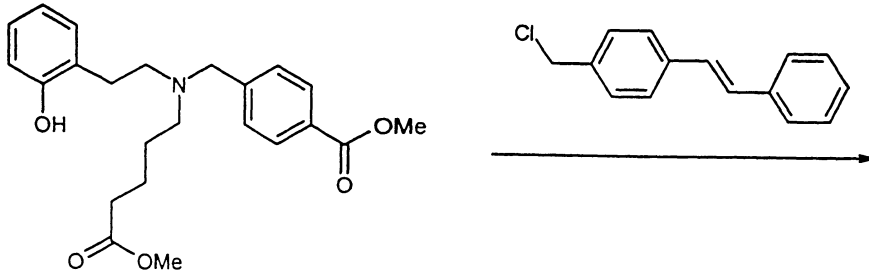
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

蔡
中
利
曾
律
師

五、發明說明(40)

根據方法D/G/E反應序列之實例：



蔡
中
利
律師
人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

的釋離基是例如：鹵基、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽或羥基官能基其係經由試劑例如偶氮二羧酸二異丙酯/ PPh_3 活化(Mitsunobu反應)。

根據本發明之方法D較宜在乙腈中進行，經由使化合物(VIII)及(IX)在鹼例如碳酸鈉、碳酸鉀、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaOH 或 NaH 存在下反應，此反應通常在溫度範圍從 -20°C 至 $+90^\circ\text{C}$ 進行，較宜從 0°C 至 $+90^\circ\text{C}$ ，此反應可在大氣壓力、加或減壓(例如在從0.5至5巴之範圍內)進行，通常，此反應是在大氣壓力下進行。

在根據本發明之方法D中，製備式(I)化合物是經由用式(VIII)化合物之羥基或硫基官能基親核性取代在式(IX)化合物之釋離基E，合適的釋離基是例如：鹵基、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽或羥基官能基其係經由試劑例如偶氮二羧酸二異丙酯/ PPh_3 活化(Mitsunobu反應)。

在根據本發明之方法E中，其中 R^1 及 R^2 各代表自由態羧基官能基之式(I)化合物是得自將化合物(X)之酯及/或腈官能基轉化成相對應的自由態羧基官能基，此反應可例如經由添加強酸例如 HCl 或 H_2SO_4 或強鹼例如 NaOH 、 KOH 或 LiOH 之水溶液進行，反應可在其中一種上述有機溶劑、水或有機溶劑混合物或有機溶劑與水之混合物中進行，根據本發明較宜例如在水與甲醇或二噁烷之混合物中進行，此反應通常在溫度範圍從 -20°C 至 $+90^\circ\text{C}$ 進行，較宜從 0°C 至 $+90^\circ\text{C}$ ，此反應可在大氣壓力、加或減壓(例如在從0.5至5巴之範圍內)進行，通常，此反應是在大氣壓力下進行。

五、發明說明(44)

大氣壓力下進行。

在根據本發明之方法G中，式(I)化合物是得自含可釋離基E之式(XIII)化合物與式(VIII)化合物根據本發明方法D反應，隨後氫化所得的式(XIV)化合物。

據此，方法G之第一個步驟類似於方法D進行，但是不用式(IX)化合物，在此使式(XIII)化合物與式(VIII)之醇類或硫醇類反應，此得到式(XIV)之不飽和的化合物，其可經由慣用的氫化方法而轉化成式(I)化合物。

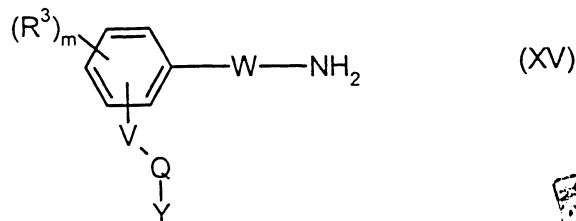
根據本發明較宜在觸媒例如Pd/C或PtO存在下，用氫氣氫化式(XIV)化合物。

方法G可在其中一種上述有機溶劑中進行，在此較宜是醋酸乙酯，此反應通常在溫度範圍從-20°C至+90°C進行，較宜從0°C至+90°C，此反應可在大氣壓力、加或減壓(例如在從0.5至5巴之範圍內)進行，通常，此反應是在大氣壓力下進行。

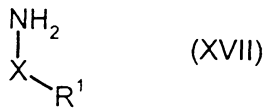
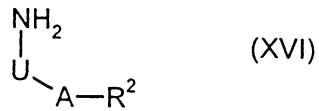
式II、IV及VI之胺是新穎的化合物且也形成本發明主題之一部份。

式II、IV及VI之新穎的化合物可經由下列方法得自一般已知的方式：

a)使式(XV)、(XVI)及(XVII)之胺

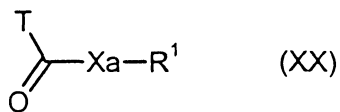
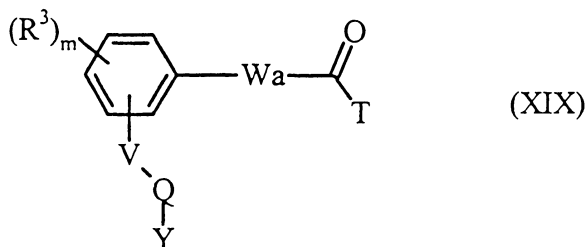
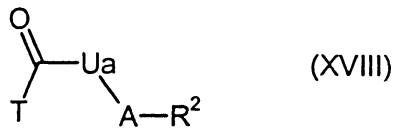


五、發明說明 (45)



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 V 、 Q 、 U 、 W 、 X 、 Y 及 A 相同於上述之定義，

與式(XVIII)、(XIX)、(XX)之羰基化合物反應



其中

Ua 、 Wa 及 Xa 分別有 U 、 W 及 X 之定義但是少一個碳單元，且

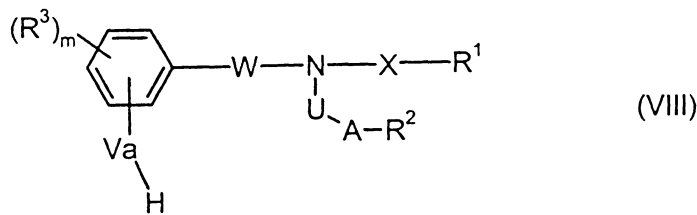
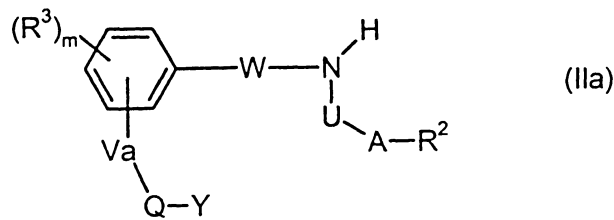
T 代表氫或 C_1 - C_4 -烷基，其也可連接至 Ua 或 Xa 而形成一個環，

五、發明說明(46)

且其他基相同於上述之定義，
最初得到Schiff驗其隨後經慣用的還原劑例如NaBH₄、
H₂/Pd/C等還原，或在還原劑例如H₂/Pd/C、NaCNBH₃、
NaH(OAc)₃存在下，在還原性烷基化情形中直接轉化(見
Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double
Bond, pp. 276-293及其中提到的文獻)。

b)經由使式(XV)、(XVI)及(XVII)之胺與式(III)、(V)、(VII)
化合物反應(見例如J. March, Advanced Organic Chemistry,
fourth Edition, Wiley, 1992, 411頁及其中提到的文獻)。

式(IIa)之胺及式(VIII)化合物

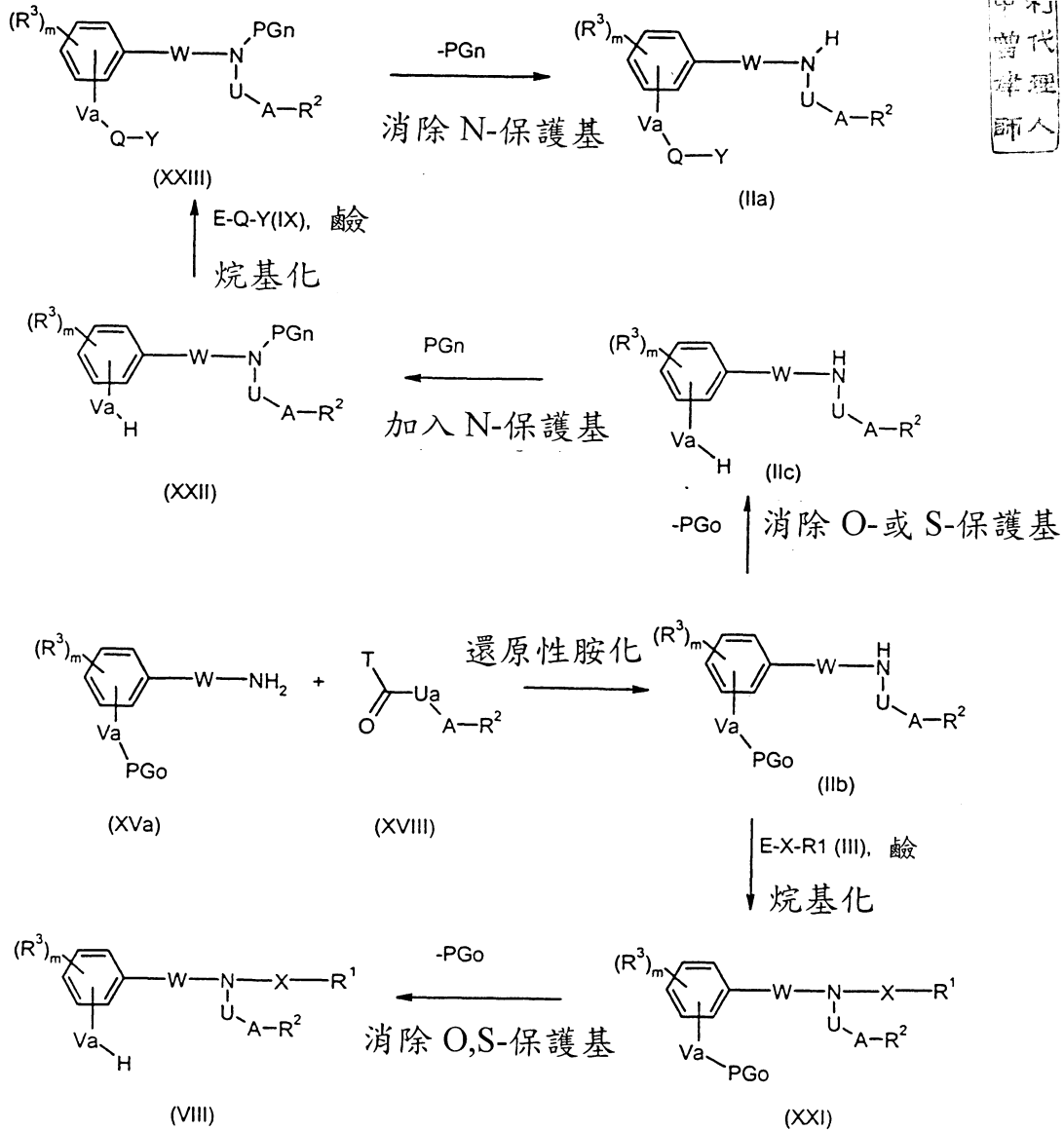


其中Va代表O或S

可經由下列反應圖式得自一般已知的方式：

五、發明說明(47)

專
利
代
理
師



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

在上述圖式中，PG₀代表慣用的酚或硫酚保護基，例如CH₃、CH₂Ph、CH₂CH=CH₂、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂SiMe₃、SiMe₃，PGn代表胺保護基例如tBuOCO，T代表氫或C₁-C₄-烷基其也可連接至Ua而形成一個環，且Ua有U之定義但是少一個CH₂基，其他基相同於上述之定義。

(IIb)是得自例如經先使(XVa)與(XVIII)反應而得到

五、發明說明(48)

Schiff驗其隨後經慣用的還原劑例如 NaBH_4 、 $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 等還原，或在還原劑例如 $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ 、 NaCNBH_3 、 $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ 存在下，在還原性烷基化情形中直接轉化，化合物(IIb)可經由在鹼存在下與式(III)化合物反應而轉化成式(XXI)化合物(見方法A)。

在(IIb)或(XXI)中的O-或S-保護基可使用合適的試劑消除(見T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991)，如果例如在式(IIb)或(XXI)-Va-PG₀代表-O-CH₃，在從-70至20°C使用在二氯甲烷中的三溴化硼、在25-50°C使用在氯仿中的三甲矽烷基碘或在150°C使用在DMF中的乙基硫醇酸鈉，形成酚可將甲基消除。

從所得的式(IIc)化合物，式(XXIII)化合物可得自保護胺基官能基(見T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991)且隨後使所得的胺基經保護之式(XXII)化合物與式(IX)化合物反應。

N-保護基例如在(XXII)中可再次經由慣用的方法加入及去除(見T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991)，如果在式(XXII)中的PG_n代表例如tBuOCO，經由在從0°C至25°C在極性或非極性溶劑中使胺與焦碳酸第三丁酯反應可引入保護基，去除保護基成為(IIa)可在從0至25°C用多種酸例如HCl、 H_2SO_4 或 CF_3COOH 進行(見上述提到的文獻)。

五、發明說明 (49)

式(III)之物質是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由從文獻已知的方法合成(見例如J. Chem. Soc. 1958, 3065)。

式(V)之物質是從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327)。

式(VII)之物質是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623)。

式(IX)之物質是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如J. Prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97; Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137), 具體地說, 製備在4'-位置還帶有其他取代基之4-氯甲基聯苯化合物可在鈀觸媒例如Pd(PPh₃)₄或PdCl₂(PPh₃)₂及碳酸鈉存在下, 使4-B(OH)₂-Ph-CHO與相對應的4-經取代之溴苯基化合物偶合而得到相對應的聯苯化合物, 隨後使用NaBH₄還原而得到醇, 並用例如SOCl₂轉化成相對應的氯化物。

如果E在式(III)、(V)、(VII)及(IX)中代表鹵基, 此化合物也可經由一般已知的方法製備, 例如經由使醇與氯化劑

五、發明說明 (50)

例如亞硫醯氯或硫醯氯反應(見例如J. March. Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, 1274頁及其中提到的文獻)。

式(XV)之胺是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如Tetrahedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO 97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396), 這些化合物可得自例如從相對應的鹵化物且尤其是氯化物, 其中替代式(XV)化合物之W-NH₂基, 存在W'-Hal基其中W'是少一個C原子之W基, 經由氰基取代鹵基, 得到相對應的脞化合物, 且還原脞基, 或經由使相對應的醛化合物其中替代式(XV)化合物之W-NH₂基, 存在W'-CHO基其中W'是少一個C原子之W基, 與硝基甲烷反應, 且隨後還原。

式(XVI)之胺是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922)。

式(XVII)之胺是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787)。

式(XV)、(XVI)及(XVII)之胺也可經由一般已知的方法製備, 例如經由還原相對應的脞、經由使相對應的鹵化物

五、發明說明 (5)

或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919)。

根據本發明之化合物，尤其是通式(I)化合物，具有預想不到的有用藥理活性效應。

根據本發明之化合物，尤其是通式(I)化合物，產生血管之鬆弛作用、抑制血小板凝聚及降低血壓，以及增加冠狀動脈血液流動，這些效應是經由直接刺激可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶及細胞內cGMP增加而引起。

其也可用在藥劑中供治療心血管病症，例如供治療高血壓及心功能不全、穩定及不穩定的心絞痛、末梢及心血管病症、心律不整，供治療血栓栓塞病症及局部缺血例如心肌梗塞、中風、暫時及局部缺血攻擊、末梢循環病症，預防再閉合例如血栓治療後、經皮經管腔血管成形術(PTA)、經皮經管腔心冠血管成形術(PTCA)、分流術及供治療動脈硬化症、纖維變性病例如肝纖維變性或肺纖維變性、氣喘病症及泌尿系統病症例如前列腺肥大、勃起功能不全、女性性功能不全及尿失禁，以及供治療青光眼。

揭示在本發明之化合物，尤其是通式(I)化合物，也是用於控制經由NO/cGMP干擾的特徵之中樞神經系統病症之活性化合物，具體地說，其合適供消除識別缺陷、供改進學習及記憶表現及供治療阿爾茲海默氏症，其也合適供治療中樞神經系統病症，例如焦慮、緊張及抑鬱狀態、睡眠病症及中樞神經系統造成之性功能不全，及供調節病理性飲食病症或與使用刺激劑或藥劑相關的病症。

五、發明說明 (53)

而且，此活性化合物也合適供調節大腦循環，且其因此是控制偏頭痛之有效藥劑。

其也合適供預防及控制腦阻塞(腦中風)例如中風、腦局部缺血及頭顱-腦創傷之後遺症，根據本發明之化合物，尤其是通式(I)化合物，也可用於控制疼痛。

此外，根據本發明之化合物具有抗發炎作用且因此可作為消炎劑使用。

在試管內的血管鬆弛劑作用

經由靜脈內注射硫噴妥鈉麻醉兔子或殺死(約50毫克/公斤)並放血，取出動脈隱靜脈並分成3毫米寬的環，將環在各情形下個別掛在用0.3毫米強特殊鐵線製成的末端開口之三角形鉤對(Remanium®)上，在預張力下，各環轉移至含下列組成物(毫莫耳濃度)在37°C之溫熱經碳氧混合氣充氣之Krebs-Henseleit溶液之5毫升有機池內：NaCl: 119; KCl: 4.8; CaCl₂·2H₂O: 1; MgSO₄·7H₂O: 1.4; KH₂PO₄: 1.2; NaHCO₃: 25; 葡萄糖: 10; 牛犢血清蛋白: 0.001%，使用Statham UC2細胞偵測收縮性，藉由A/D轉化器(DAS-1802 HC, Keithley Instruments Munich)放大並數位化，並聯記錄在直線記錄器上，經由加入苯基腎上腺素引發收縮。

經數次(通常4次)控制循環後，將研究的物質在增加劑量下加入各其他通道中，在測試物質影響下的收縮高度與在最後預通道達到之收縮比較，由此計算減少50%在預控制達到的收縮所需之濃度(IC₅₀)，標準用藥體積是5微升，DMSO在池溶液中的比例是相當於0.1%。

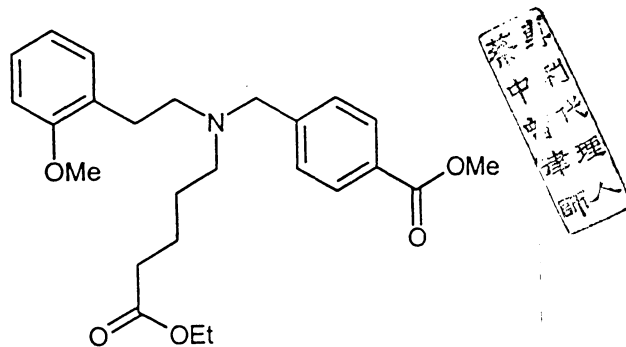
五、發明說明(58)

將17.5克(58.85毫莫耳)的亞胺溶解再200毫升甲醇，每次少量混合4.45克(117.7毫莫耳)的氫硼化鈉，將反應混合物在室溫下攪拌2小時，然後倒入水中並用醋酸乙酯萃取，將有機層用飽和的氯化鈉溶液清洗並乾燥，在減壓下蒸餾去除溶劑後得到產物之油。

產量：16.04克(91%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 2.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (s, 2H)。

I.2 4-[[(5-乙氧基-5-氧戊基)(2-甲氧基苯基乙基)胺基]甲基} 苯甲酸甲酯



將15.0克(50.0毫莫耳)從實例I.1的4-[[(2-甲氧基苯基乙基)胺基]甲基} 苯甲酸甲酯、11.52克(55.0毫莫耳)的5-溴戊酸乙酯及6.37克(106.0毫莫耳)的碳酸鈉溶解在30毫升乙腈並在迴流下加熱18小時，冷卻後，在減壓下將大部分溶劑去除並將殘留物與水混合，用醋酸乙酯重複萃取混合物，將有機層用飽和的氯化鈉溶液清洗，經由硫酸鎂乾燥後，在減壓下將溶劑去除，粗產物在矽膠上(0.04-0.063毫微米)

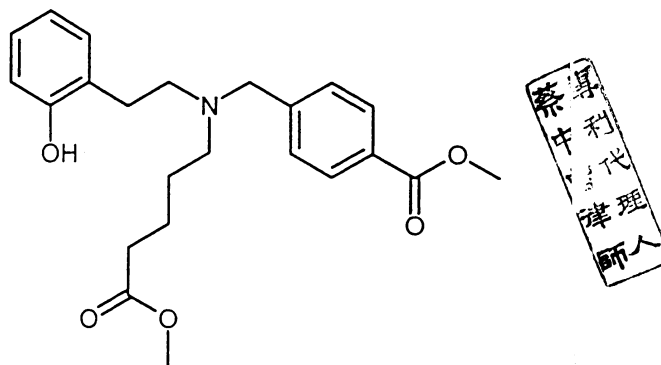
五、發明說明 (59)

用流動相環己烷/醋酸乙酯4/1經由快速層析法純化。

產量：17.77克(80.4%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=1.13$ (t, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.86 (d, 2H)。

I. 4-{\{(2-羥基苯基乙基)(5-甲氧基-5-氧戊基)胺基\}甲基}苯甲酸甲酯



將3.00克(7.02毫莫耳)從實例I.2的4-{\{(5-乙氧基-5-氧戊基)(2-甲氧基苯基乙基)胺基\}甲基}苯甲酸甲酯在60毫升二氯甲烷之溶液冷卻至 0°C ，逐滴加入23.16毫升(23.16毫莫耳)在二氯甲烷中的1當量濃度三溴化硼溶液，將溶液在 0°C 攪拌1小時，加入30毫升無水甲醇後，將此批次在 60°C 加熱1小時，冷卻後，在減壓下將溶劑去除並將殘留物溶解在57毫升醋酸乙酯及3毫升甲醇混合物中並用10%碳酸鈉溶液鹼化，將水層用醋酸乙酯/甲醇9/1重複萃取並將合併的有機層用飽和的氯化鈉溶液清洗，經由硫酸鎂乾燥後，在減壓下將溶劑蒸餾去除，粗產物在矽膠上(0.04-0.063毫微米)

五、發明說明(60)

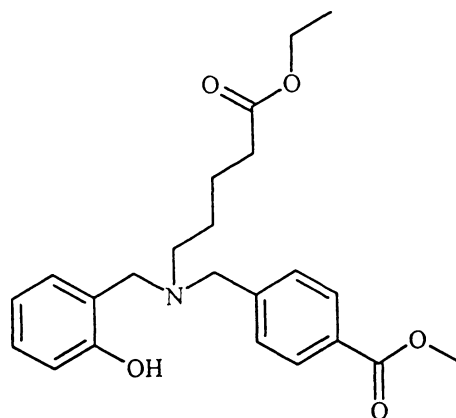
用流動相環己烷/醋酸乙酯2/1經由快速層析法純化。

產量：1.89克(64.2%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=1.46$ (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H)。

下列化合物是得自類似的方法：

II. 4-[[5-乙氧基-5-氧戊基)(2-羥基苄基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯

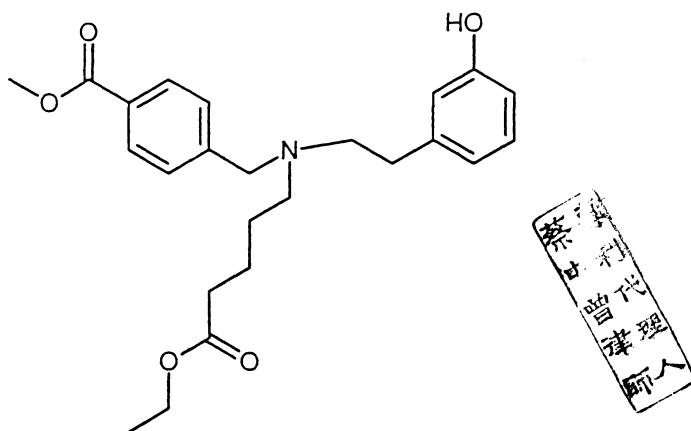


此化合物可得自類似於實例I，起始自2-甲氧基苄基胺代替2-甲氧基苄基乙基胺。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=1.15$ (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H)。

III. 4-[[5-乙氧基-5-氧戊基)(3-羥基苄基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯

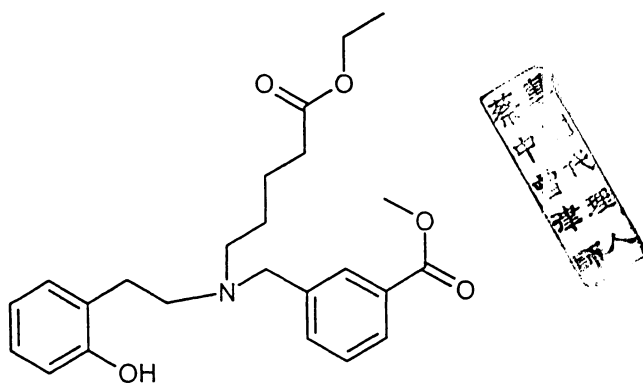
五、發明說明(61)



此化合物可得自類似於實例I，起始自3-甲氧基苄基胺代替2-甲氧基苄基乙基胺。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.46$ (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H)。

IV. 3-[[5-乙氧基-5-氧戊基)(2-羥基苄基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯



此化合物可得自類似於實例I，起始自3-甲醯基苯甲酸甲酯代替4-甲醯基苯甲酸甲酯。

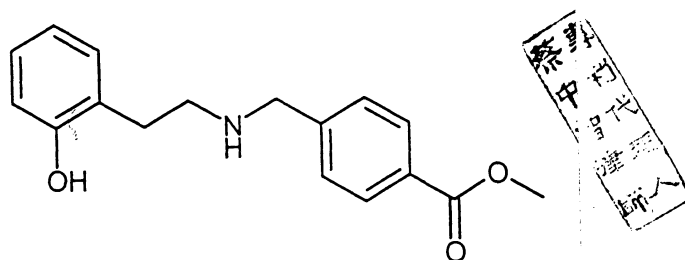
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.48$ (m, 4H), 2.21 (t,

五、發明說明 (6>)

2H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H),
3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.0-7.7 (d, 8H), 9.50
(s, 1H)。

實例V-VIII) 式II化合物：

V.1. 4-[[(2-羥基苯基乙基) 胺基] 甲基] 苯甲酸甲酯



在0°C下，將176.8毫升(176.8毫莫耳)在二氯甲烷中的1
當量濃度三溴化硼溶液逐滴添加至16.03克(53.561毫莫耳)
從實例I.1的4-[[(2-甲氧基苯基乙基) 胺基] 甲基] 苯甲酸甲酯
在100毫升二氯甲烷之溶液，在0°C攪拌1小時後，加入150
毫升甲醇，將溶液在迴流下加熱4小時，在減壓下將溶劑蒸
餾去除並將殘留物溶解在190毫升醋酸乙酯及10毫升甲醇
混合物中，用10%強度碳酸鈉溶液將混合物鹼化並用醋酸乙
酯/甲醇9/1萃取，將合併的有機層用飽和的氯化鈉溶液清
洗，經由硫酸鎂乾燥後，在減壓下將溶劑蒸餾去除，粗產
物在矽膠上(0.04-0.063毫微米)用流動相二氯甲烷/甲醇
100/2經由快速層析法純化。

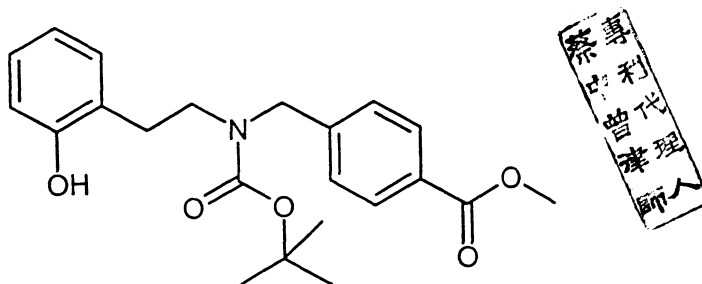
產量：6.80克(42.9%理論值)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ=2.73 (s, 4H), 3.82 (s,
2H), 3.85 (s, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92

五、發明說明(63)

(d, 2H)。

V.2 4-[[[(第三丁氧基羰基)(2-羥基苯基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯

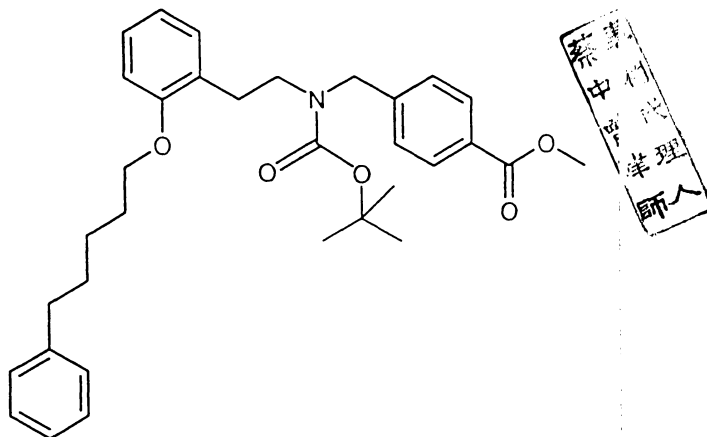


將6.80克(23.82毫莫耳)從實例V.1的4-[[[(2-羥基苯基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯先添加至25毫升二氯甲烷，在0℃下逐滴加入5.46克(25.02毫莫耳)的焦碳酸第三丁酯在25毫升二氯甲烷之溶液，在22℃攪拌18小時，在減壓下將溶劑蒸餾去除。

產量：9.56克(99%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ =1.32 (s, 9H), 2.70 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.92 (d, 2H)。

V.3 4-[[[(第三丁氧基羰基){2-[(5-苯基乙基)氧基]-苯基乙基}胺基]甲基]苯甲酸甲酯



~65~

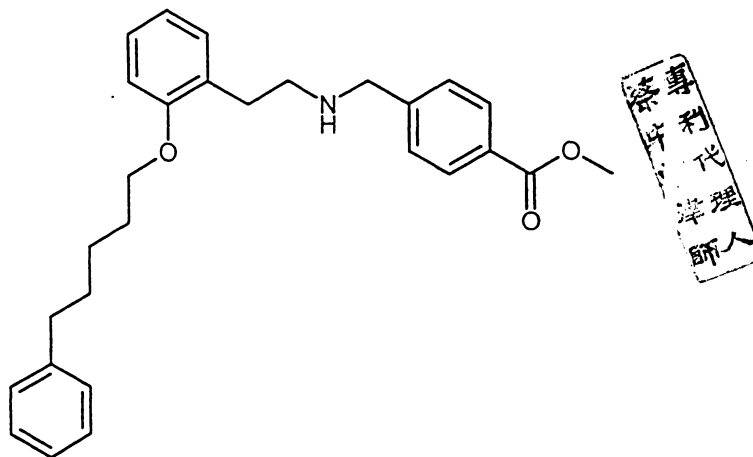
五、發明說明 (64)

將1.78克(4.63毫莫耳)從實例V.2的4-[[[(第三丁氧基羰基)(2-羥基苯基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯、1.05克(4.63毫莫耳)的5-苯基-1-溴戊烷及0.77克(5.55毫莫耳)的碳酸鉀在15毫升乙腈中在迴流下加熱18小時，將反應混合物倒入水中，用醋酸乙酯萃取並經由硫酸鎂乾燥，在減壓下將溶劑蒸餾去除，所得的固體不再純化而再反應。

產量：2.42克(88.8%理論值)

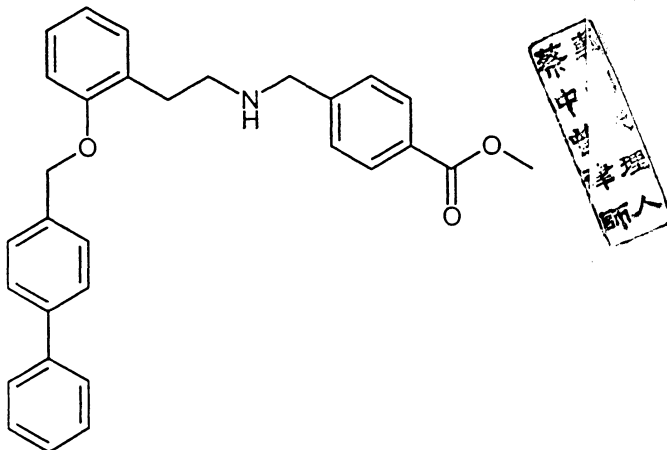
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d^6 -DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.94 (d, 2H)。

V.4 4-[[[(2-[(5-苯基戊基)氧基]苯基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯



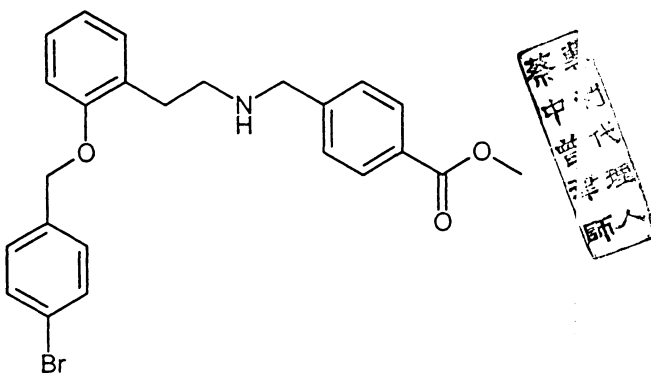
將2.42克(4.54毫莫耳)從實例V.3的4-[[[(第三丁氧基羰基){2-[(5-苯基乙基)氧基]-苯基乙基}胺基]甲基]苯甲酸甲酯加入4毫升三氟醋酸及12毫升二氯甲烷混合物，將混合物在22°C攪拌18小時，使用旋轉蒸發器將溶劑完全蒸餾去除

五、發明說明(66)

基}甲基)苯甲酸甲酯

此化合物可得自類似於實例V，起始自4-苯基苄基溴代替5-苯基-1-溴戊烷。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=2.75$ (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 15H), 7.85 (d, 2H)。

VIII. 4-[(2-[(4-溴苄基)氧基]苄基乙基}胺基)甲基]苯甲酸甲酯

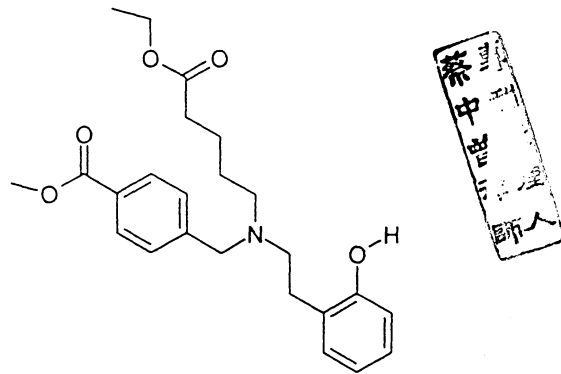
此化合物可得自類似於實例V，起始自4-溴苄基溴代替5-苯基-1-溴戊烷。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=2.75$ (m, 4H), 3.80 (s,

A7

B7

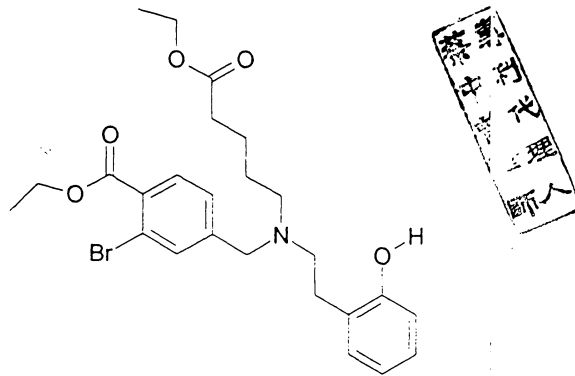
五、發明說明 (68)



此化合物可得自類似於實例IX，除了烷基化劑是使用
溴戊酸乙酯代替4-(2-溴乙氧基)苯甲酸乙酯。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H),
2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s,
3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (m, 1H),
7.10 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 12.1 (bs, 1H)。

XI: 2-溴-4-((5-乙氧基-5-氧戊基)[2-(2-羥基苯基)乙基]胺基)
甲基)苯甲酸甲酯



此化合物可得自類似於實例IX，除了烷基化劑是使用
溴戊酸乙酯代替4-(2-溴乙氧基)苯甲酸乙酯且反應是使用
2-溴-4-[[2-(2-羥基苯基)乙基]胺基]甲基)苯甲酸甲酯(得自2-
甲氧基苯基乙基胺及3-溴-4-甲醯基苯甲酸乙酯類似於實例

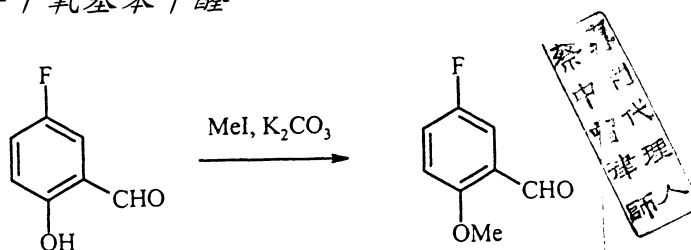
五、發明說明(69)

V.1. [製備3-溴-4-甲醯基苯甲酸乙酯可從2-溴對酞酸二乙酯經由用1當量氫化鋁鋰還原並用二氧化錳氧化所得的醇]

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.70 (bs, 1H)。

XII: 4-((5-甲氧基-5-氧戊基)[2-(5-氟-2-羥基苯基)乙基]胺基)甲基苯甲酸甲酯

XII.1. 5-氟-2-甲氧基苯甲醛



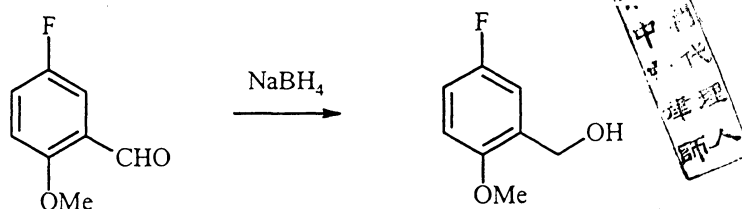
將20.0克(0.143莫耳)的5-氟-2-羥基苯甲醛溶解在250毫升乙腈，加入81.04克(0.57莫耳)的碘甲烷及39.5克(285毫莫耳)的碳酸鉀，並將懸浮液在迴流下加熱3小時，將懸浮液過濾並將母液用醋酸乙酯稀釋，用水清洗兩次，經由硫酸鎂乾燥並過濾，在減壓下將溶劑蒸發。

產量：20.0克(90.9%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3.90 (s, 3H), 6.90 (dd, $J=10$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=10$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 10.40 (d, $J=4$ Hz, 1H)。

五、發明說明(70)

XII.2. (5-氟-2-甲氧基苯基) 甲醇

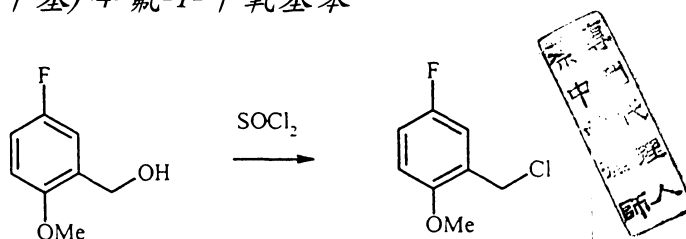


將20.0克(0.13莫耳)的5-氟-2-甲氧基苯甲醛溶解在205毫升甲醇，在氫氣壓下少量加入2.54克(54.9莫耳)的氫硼化鈉，將溶液在室溫下攪拌4小時，將溶液蒸發並將殘留物溶解在水中並攪拌30分鐘，用醋酸乙酯萃取水層並將有機層經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下將溶劑蒸發。

產量：19.0克(93.8%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, $J=7$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=14$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, $J=6$ Hz, $J=4$ Hz, 1H)。

XII.3. 2-(氯甲基)-4-氟-1-甲氧基苯



將19.0克(0.12莫耳)的(5-氟-2-甲氧基苯基)甲醇溶解在105毫升二氯甲烷，加入一滴DMF，然後緩慢加入26.6毫升(0.37莫耳)的亞硫酰氯，將溶液在室溫下攪拌2小時並在減壓下將溶劑蒸發，將殘留物溶解在醋酸乙酯中，使混合物冷卻並混合水，然後用飽和的碳酸氫鈉水溶液及水清洗，

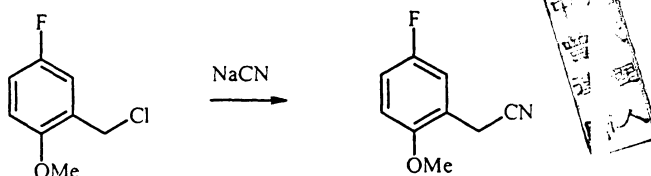
五、發明說明(7/)

經由硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發。

產量：18.0克(84.5%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (dd, $J=14$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=6$ Hz, $J=4$ Hz, 1H)。

XII.4. (5-氟-2-甲氧基苯基)乙腈

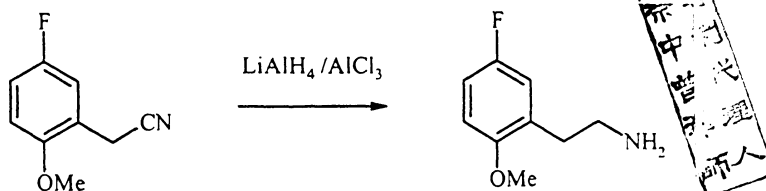


將18.0克(0.103莫耳)的2-(氯甲基)-4-氟-1-甲氧基苯溶解在DMF:水(5:1)並加入30.3克(0.62莫耳)氰化鈉及刮勺尖的碘化鉀，將溶液在120下攪拌過夜，然後將溶液冷卻至室溫，加入水，用醋酸乙酯萃取溶液並將萃取液經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下蒸發，將殘留物在矽膠上使用流動相環己烷:醋酸乙酯(7:3)層析。

產量：14.5克(85.2%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (dd, $J=14$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=6$ Hz, $J=4$ Hz, 1H)。

XII.5. 2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基胺



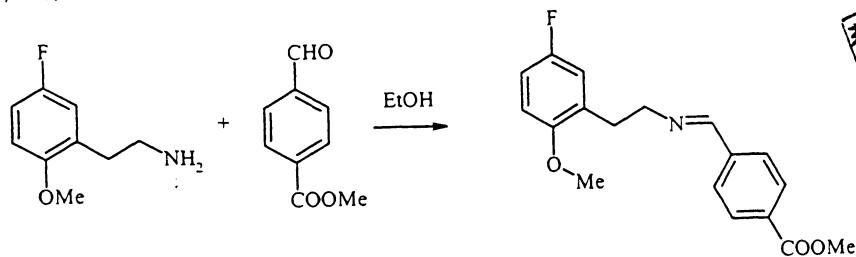
五、發明說明 (ㄉ)

在氫氣壓下，將17.6克(132毫莫耳)的三氯化鋁溶解在THF並將混合物冷卻至0°C，緩慢逐滴加入87毫升氫化鋁鋰溶液(1莫耳濃度於THF)，緩慢加入14.5克(87.8毫莫耳)的(5-氟-2-甲氧基苯基)乙腈在100毫升THF之溶液，將反應混合物在室溫下攪拌2小時，在0°C加入冰/水，用氫氧化鈉溶液鹼化混合物，用醋酸乙酯萃取，將萃取液乾燥，經由旋轉蒸發器濃縮。

產量：10.2克(68.7%理論值)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.30 (bs, 2H), 2.70 (d, J=6 Hz, 2H), 2.90 (t, J=6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H)。

XII.6. 4-({[2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]亞胺基}甲基)苯甲酸甲酯



將9.00克(53毫莫耳)的2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基胺及8.73克(53毫莫耳)的4-甲醯基苯甲酸甲酯溶解在450毫升乙醇，將混合物在迴流下加熱2小時，在減壓下將溶劑蒸發。

產量：17.0克(100%理論值)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.00 (t, J= 6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (s, 1H)。

XII.7. 4-({[2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]胺基}甲基)苯甲酸

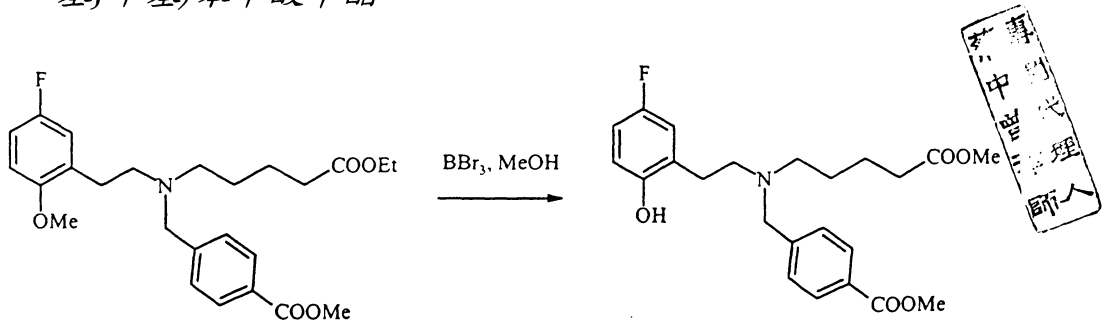
五、發明說明 (>4)

在氫氣壓下，將4.70克(14.8毫莫耳)的4-({[2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]胺基}甲基)苯甲酸甲酯溶解在25毫升乙腈，加入3.25克(15.6毫莫耳)的溴戊酸乙酯、7.24克(22.2毫莫耳)的碳酸鉀及刮勺尖的碘化鉀，並將懸浮液在迴流下加熱過夜，將固體過濾，將溶液濃縮並在矽膠上層析殘留物(環己烷:醋酸乙酯(4:1))。

產量：3.8克(57.6%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)。

XII: 4-({(5-甲氧基-5-氧戊基)[2-(5-氟-2-羥基苯基)乙基]胺基}甲基)苯甲酸甲酯



將2.6克(5.84毫莫耳)的4-({(5-乙氧基-5-氧戊基)[2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]胺基}甲基)苯甲酸甲酯溶解在50毫升二氯甲烷，將混合物冷卻至 0°C ，逐滴加入19.3毫升(19.3毫莫耳)三溴化硼在二氯甲烷中的1當量濃度溶液，將溶液在 0°C 攪拌1小時，在 0°C 下緩慢加入50毫升甲醇，並將反應

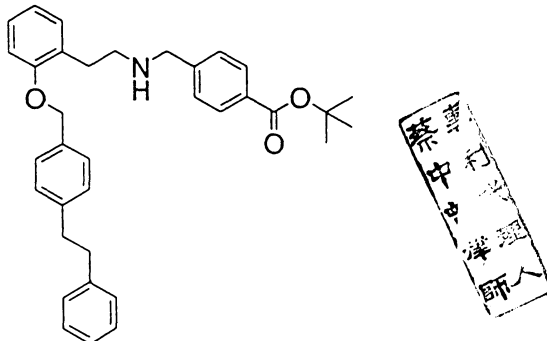
五、發明說明 (75)

混合物在迴流下加熱過夜，將混合物冷卻並在減壓下將溶劑蒸發，將殘留物溶解在醋酸乙酯並用碳酸鈉清洗，用醋酸乙酯萃取水層三次，合併的有機層用飽和的氯化鈉溶液清洗，經由硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，在矽膠上層析殘留物(環己烷:醋酸乙酯(5:1)至醋酸乙酯:甲醇(9:1))。

產量：840毫克(34.5%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 11.90 (bs, 1H)。

XIII: 4-({2-(2-({4-(2-苯基乙基)苄基}氧基)苯基)乙基}胺基)甲基)苯甲酸第三丁酯



此化合物是類似於實例I.1從2-(2-({4-(2-苯基乙基)苄基}氧基)苯基)乙基胺及4-甲醯基苯甲酸第三丁酯製備。

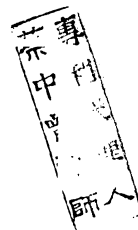
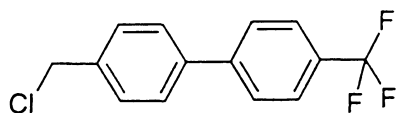
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 1.50 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 13H), 7.80 (d, 2H)。

XIV: 4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯基-4-甲醛

五、發明說明(77)

7.40-7.90 (m, 8H)。

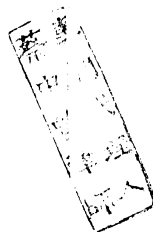
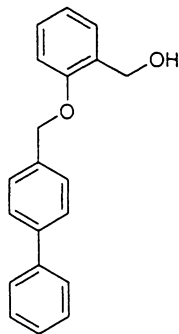
XVI: 4-(氯甲基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯



將883毫克(3.49毫莫耳)的醇XV溶解在二氯甲烷，加入2.5毫升(35毫莫耳)的POCl₃並將混合物在室溫下攪拌2小時，將溶液用水清洗，乾燥並濃縮。

產量：85%

XVIIa: [2-(1,1'-聯苯-4-基甲氧基)苯基]甲醇



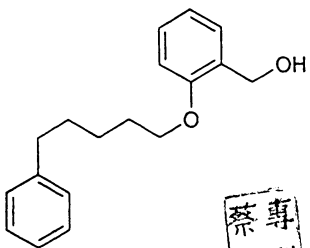
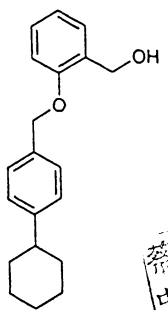
將2.92克(23.49毫莫耳)的2-羥基苯醇、5.00克(24.67毫莫耳)的4-苯基苄基氯及3.41克(24.67毫莫耳)的碳酸鉀在60毫升丙酮中的混合物在迴流下加熱過夜，將形成的沈澱物過濾，將殘留物溶解在1當量濃度NaOH，並用醋酸乙酯萃取混合物，合併的有機層經由Na₂SO₄乾燥並將溶劑去除，經由層析法純化產物(矽膠，環己烷/醋酸乙酯10:1)。

產量：4.27克(62.7%)

五、發明說明 (>8)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=2.26$ (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.18-7.66 (m, 11H)。

下列化合物是經由類似方法製備：

實例	結構	產量 (%)	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
XVIIb (從5- 溴戊基 苯)	 蔡中利 曾代 律師 師人	86.4	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43 - 1.58$ (m, 2H), 1.62 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.80 - 6.97 (m, 2H), 7.10 - 7.34 (m, 7H).
XVIIc (從4- 環己基 苄基氣)	 蔡中利 曾代 律師 師人	90.2	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.14 - 2.59$ (m, 12H), 4.71 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.80 - 7.39 (m, 8H).

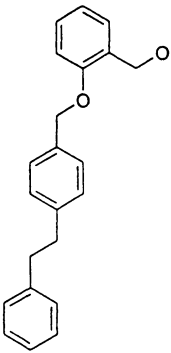
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

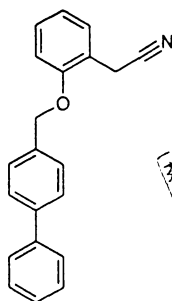
訂

線

五、發明說明(79)

實例	結構	產量 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
XVIIId (從4- 苯基乙 基苄基 氯)		56.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 4H), 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.91 - 6.99 (m, 2H), 7.14 - 7.35 (m, 11H).

XVIIIa: [2-(1,1'-聯苯-4-基甲氧基)苄基]乙腈



將15.20克(52.35毫莫耳)的XVIIa在300毫升苯之溶液逐滴添加至6.49毫升(88.99毫莫耳)亞硫醯氯在150毫升苯之溶液，將溶液在迴流下加熱2小時，將溶劑去除並將殘留物溶解在350毫升DMF，加入25.65克(523.48毫莫耳)的NaCN，將混合物在迴流下加熱16小時，當混合物冷卻至室溫後，將其與水混合並吸氣過濾沈澱物。

五、發明說明(80)

產量：13.6克(81.5%)

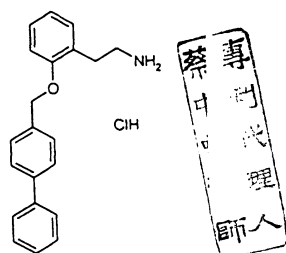
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta=3.74$ (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93-7.03 (m, 2H), 7.21-7.67 (m, 11H)。

下列化合物是經由類似方法製備：

實例	結構	產量 (%)	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
XVIIIb (從 XVIIc)		47.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17 - 1.95$ (m, 10H), 2.43 - 2.60 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.89 - 7.02 (m, 2H), 7.18 - 7.41 (m, 6H).
XVIIIc (從 XVIIId)		75.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.93$ (s, 4H), 3.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.89 - 7.03 (m, 2H), 7.12 - 7.43 (m, 11H).

XIXa: 2-[2-(1,1'-聯苯-4-基甲氧基)苯基]乙胺鹽酸鹽

五、發明說明(8/)



將7.90克(26.39毫莫耳)的XVIIIa在80毫升THF之溶液逐滴添加至52.93毫升(52.93毫莫耳)的 $BH_3 \cdot THF$ (1莫耳濃度於THF)之溶液，將溶液在迴流下加熱2小時，當溶液冷卻至室溫後，非常小心地將其與150毫升6當量濃度氫氯酸混合，將混合物在室溫下攪拌16小時，將形成的沈澱物過濾並在高真空下乾燥。

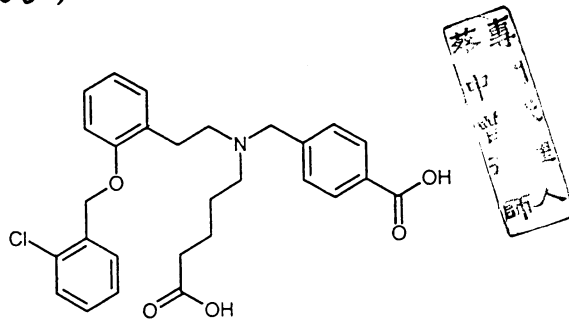
產量：6.72克(74.9%)

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ =2.89-3.01 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.85-7.78 (m, 13H), 7.99 (bs, 3H)。

下列化合物是經由類似方法製備：

實例	結構	產量 (%)	物理數據： 1H -NMR (δ 於ppm, 選擇)或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
XIXb (從 XVIIIb)		70.3	1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1.09 - 1.46 (m, 6H), 1.57 - 1.85 (m, 5H), 2.75 - 2.95 (m, 2H), 2.96 - 3.05 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.77 - 7.44 (m, 8H), 7.77 (bs, 3H).

五、發明說明 (86)

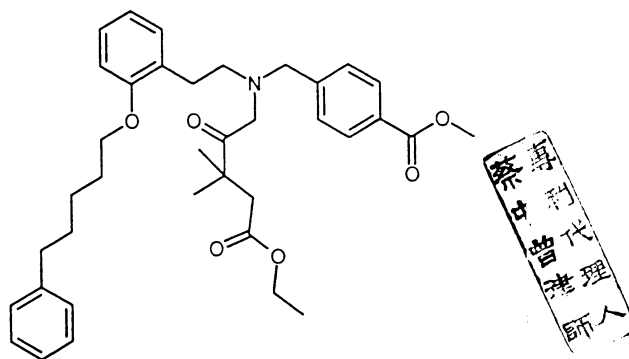


將124.8毫克(0.238毫莫耳)從實例1之4-[[2-[(2-氯苄基)氧基]苯基乙基}(5-甲氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯先加入0.3毫升甲醇及0.17毫升水並混合0.2毫升40%強度氫氧化鈉溶液，將混合物在60°C攪拌1小時後冷卻，在減壓下將甲醇蒸餾去除，經由加入檸檬酸/氫氧化鈉水溶液緩衝液將水層調整至pH 4並將所得的沈澱物分離，用沸騰的環己烷碾製後得到細小的結晶產物。

產量：65.70毫克(54.4%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.35 (br.m, 4H), 1.98 (br.m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 10H), 7.75 (d, 2H), 13.5 (br. s, 1H)。

實例3：4-[[[(5-乙氧基-3,3-二甲基-2,5-二酮基戊基){2-[(5-苄基戊基)氧基]苯基乙基}胺基]甲基}苯甲酸甲酯(方法A)



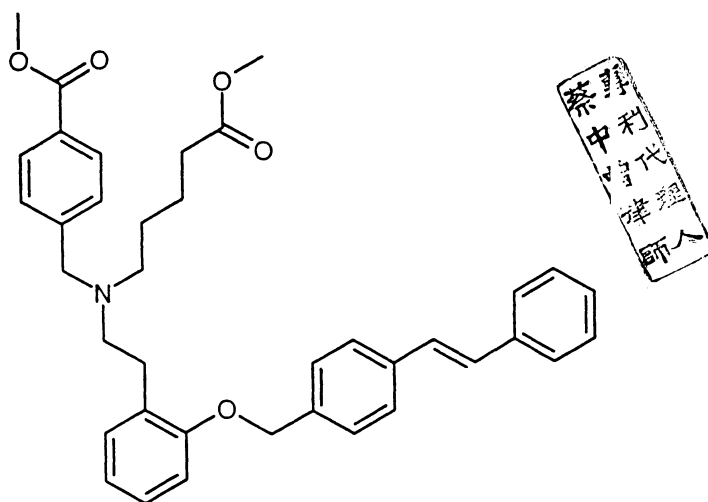
五、發明說明 (89)

入10.0毫克二氯雙(三苯基膦)鈀(II)並將混合物在迴流溫度加熱18小時，使反應溶液冷卻，混合20毫升醋酸乙酯並依序用5%強度磷酸氫鈉溶液、水及飽和的氯化鈉溶液清洗，將有機層經由硫酸鎂乾燥後，在減壓下蒸餾去除溶劑，將粗產物在矽膠上用環己烷/醋酸乙酯=10:1作為流動相經由層析法純化。

產量：240.5毫克(74.3%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.10 (t, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 2H)。

實例6: 4-({(5-甲氧基-5-酮基戊基)[2-({4-[(E)-2-苯基乙烯基]苄基}氧基)苄基乙基]胺基}甲基)苯甲酸甲酯(方法D)



將1.0克(2.50毫莫耳)從實例I之4-{{(2-羥基苄基乙基)-

五、發明說明 (92)

產量：34.0毫克(56.2%理論值)白色晶體

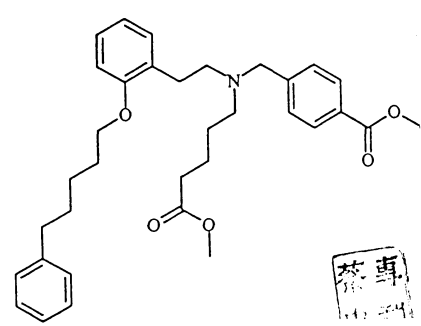
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^4 -甲醇): $\delta=1.52$ (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 13H), 7.55 (d, 2H), 8.05 (d, 2H)。

實例8a：4-[(4-羧基丁基)-{2-[(4-苯基乙基苄基)氧基]苯基乙基}胺基]甲基]苯甲酸

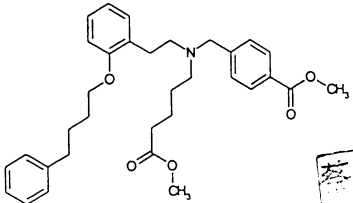
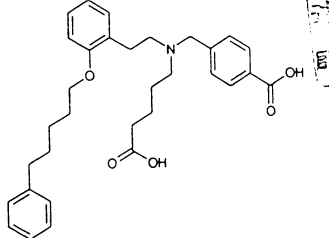
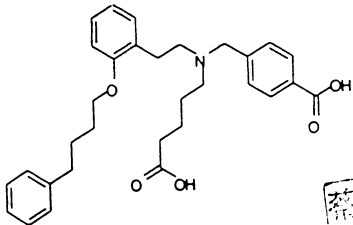
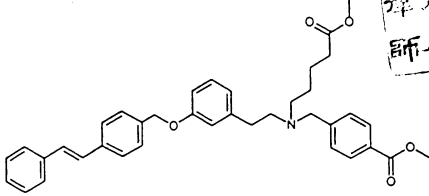
經由相同的途徑但是無最後的步驟，也就是說與HCl之反應，製備自由態酸。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.45$ (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30-3.60 (m), 5.08 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H), 12.5 (bs)。

下列化合物是經由類似方法製備：

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
9 (從I及5-苯基戊基1-溴經由方法D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.82(s)

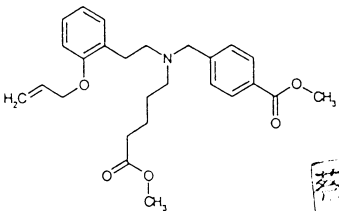
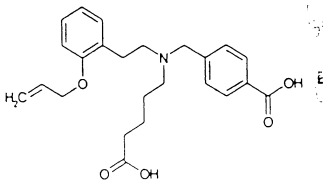
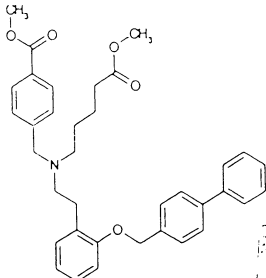
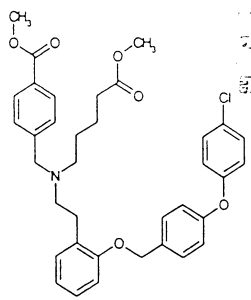
五、發明說明(93)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
10 (從I及4-苯基丁基1-溴經由方法D)		2.41(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.63(s), 3.84(s), 3.83(s)
11 (從9經由方法E)		2.45(dd), 2.55(m), 2.68(m), 3.62(s), 3.85(t), 12.3(br.s)
12 (從10經由方法E)		2.43(dd), 2.57(m), 2.66(m), 3.64(s), 3.87(t), 12.3(br.s)
13 (從III及4-(氯甲基)均二苯乙烯經由方法D)		592 (M+1), Rt=4.23

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

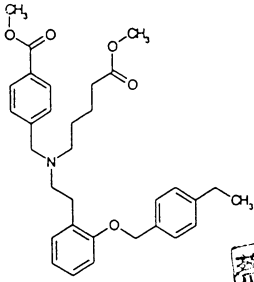
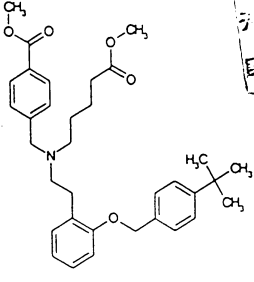
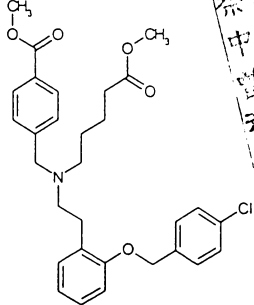
五、發明說明(94)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹)或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²)
14 (從I及烯 丙基溴經 由方法D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.89(d)
15 (從14經由 方法E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.87(d), 12.3(br.s)
16 (從I及4-(氯甲基)聯 苯經由方 法D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)
17 (從I及4-(氯)苯 氧基苄基 氯經由方 法D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(95)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
18 (從I及4-乙基苄基 氯經由方法D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
19 (從I及4-第三丁基 苄基氯經由方法D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
20 (從I及4-氯苄基 經由方法D)		2.40(dd), 2.55(m), 2.74(m), 3.52(s), 3.55(s), 3.75(s), 5.05(s)

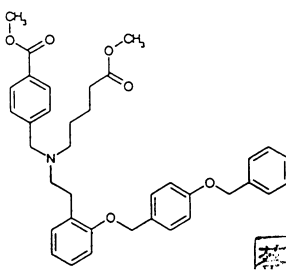
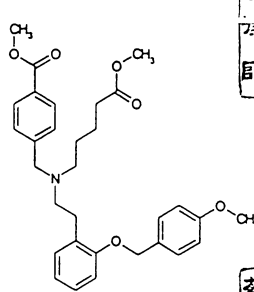
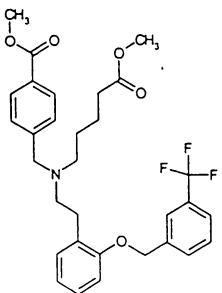
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

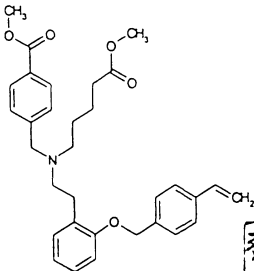
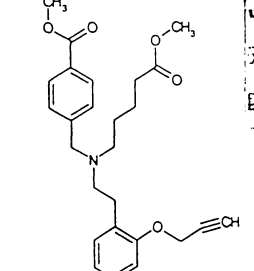
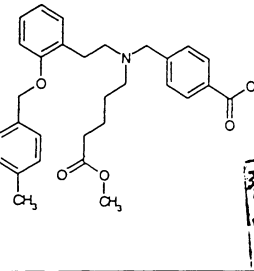
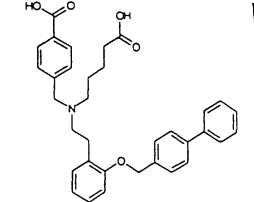
五、發明說明(96)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
21 (從I及4- 苯基甲氧 基苄基氣 經由方法 D)		2.44(dd), 2.58(m), 2.69(m), 3.55(s), 3.64(s), 3.83(s), 5.06(s)
22 (從I及4- 甲氧基苄 基氣經由 方法D)		2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
23 (從I及3- 三氟甲基 苄基氣經 由方法D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(97)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
24 (從I及4-烯丙基苄基氯經由方法D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
25 (從I及3-溴-1-丙炔經由方法D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.91(d)
26 (從I及4-甲基苄基氯經由方法D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)
27 (從16經由方法E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

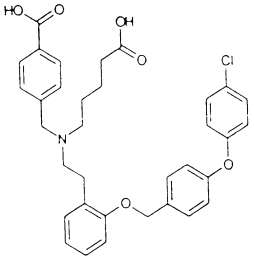
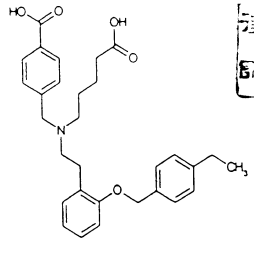
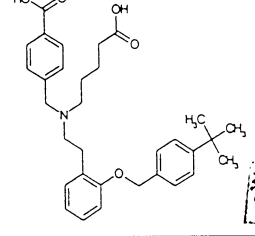
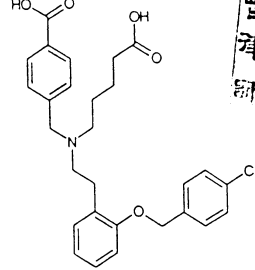
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

再裝

訂

線

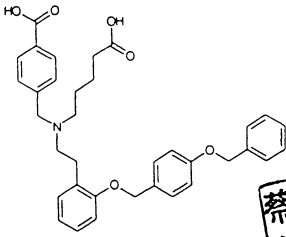
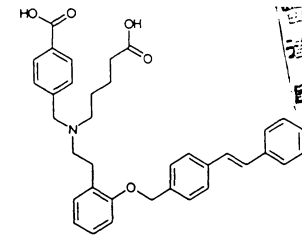
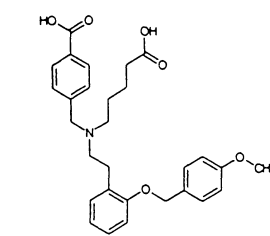
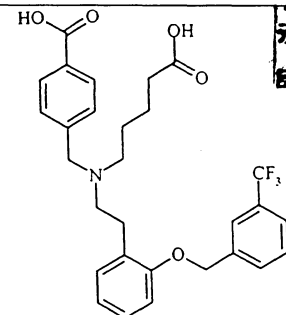
五、發明說明(78)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
28 (從17經由 方法E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
29 (從18經由 方法E)		2.40(dd), 2.62(m), 2.72(m), 3.63(s), 5.05(s), 12.3(br.s)
30 (從19經由 方法E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
31 (從20經由 方法E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

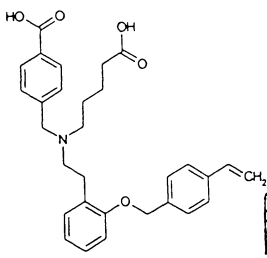
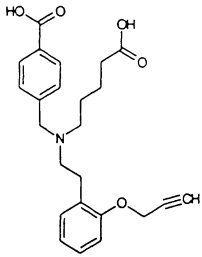
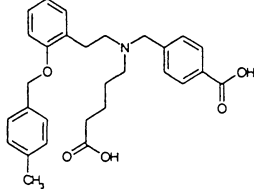
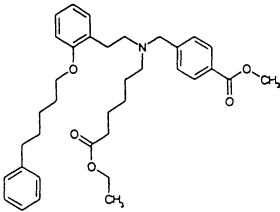
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

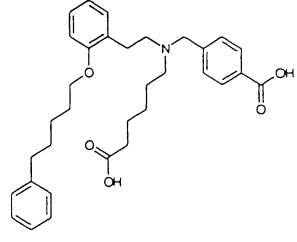
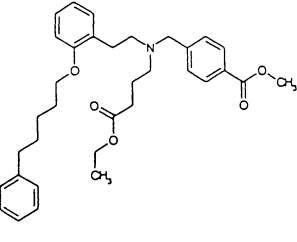
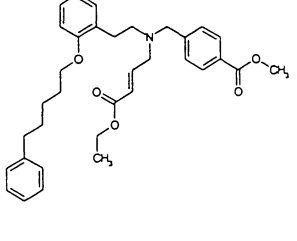
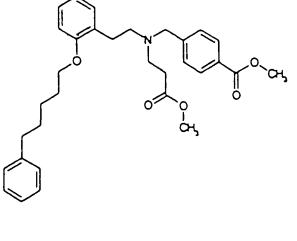
五、發明說明(99)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
32 (從21經由 方法E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
33 (從6經由 方法E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
34 (從22經由 方法E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
35 (從23經由 方法E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s)

五、發明說明(100)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²
36 (從24經由 方法E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
37 (從25經由 方法E)		2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.90(d), 12.3(br.s)
38 (從26經由 方法E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
39 (從V及6- 溴己酸乙 酯經由方 法A)		1.00-1.20 (m), 1.30 1.60 (m), 2.20 (t), 2.30 2.70 (m), 3.60 (s), 3.80 (m), 4.00 (q), 6.80 (m), 7.00-7.30 (m), 7.40 (d), 7.90 (d)

五、發明說明 (6/)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²
40 (從39經由方法E)		1.22 (m), 1.40 (m), 1.60 (m), 2.15 (t), 2.40-2.60 (m), 2.70 (m), 3.65 (s), 3.86 (t), 6.75-6.9 (m), 7.0-7.3 (m), 7.35 (d), 7.90 (d), 12.30 (bs).
41 (從V及4-溴丁酸乙酯經由方法A)		546 (M+1), Rt=4.01
42 (從V及4-溴-2-丁烯酸乙酯經由方法A)		544 (M+1), Rt=4.12
43 (從V及3-溴丙酸乙酯經由方法A)		518(M+1), Rt=4.27

蔡
中
利專
業
理
師蔡
專
中
利
專
業
理
師

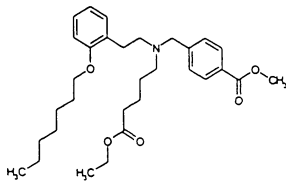
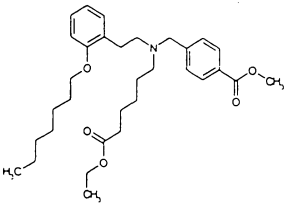
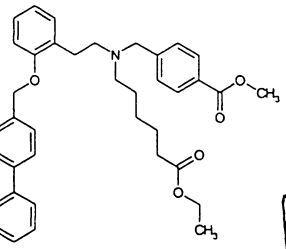
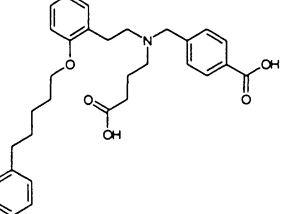
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(103)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
47 (從VI及5- 溴戊酸乙 酯經由方 法A)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)
48 (從VI及6- 溴己酸乙 酯經由方 法A)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d)
49 (從VII及 6-溴己酸 乙酯經由 方法A)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0 (q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
50 (從41經由 方法E)		504 (M+1), Rt=3.30

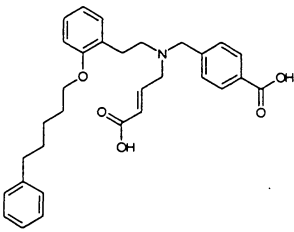
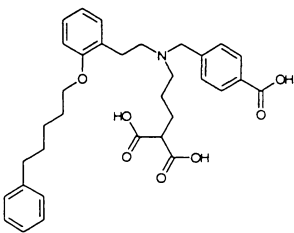
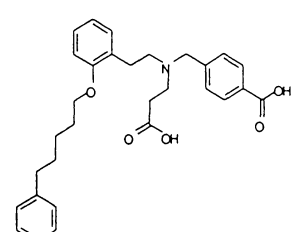
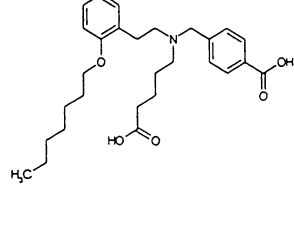
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (104)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
51 (從42經由 方法E)		502 (M+1), Rt=3.34
52 (從44經由 方法E)		562 (M+1), Rt=3.31
53 (從43經由 方法E)		490 (M+1), Rt=3.34
54 (從47經由 方法E)		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)

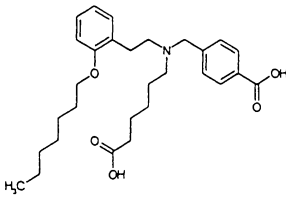

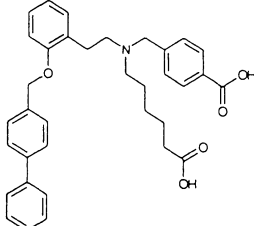
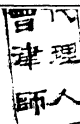
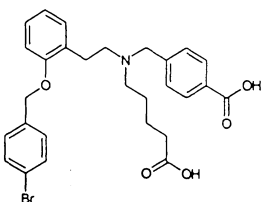

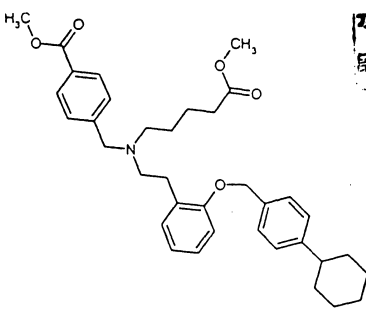
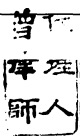
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (105)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
55 (從48經由方法E)	 	1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
56 (從49經由方法D)	 	1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
57 (從4經由方法E)	 	1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7 (m), 3.65 (m), 5.05 (s), 7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s)
58 (從I及4-環己基苄基氣經由方法D)	 	572 (M+1), Rt=3.43

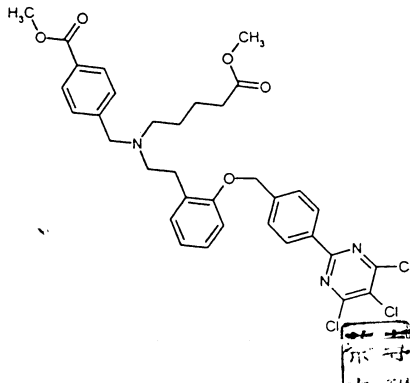
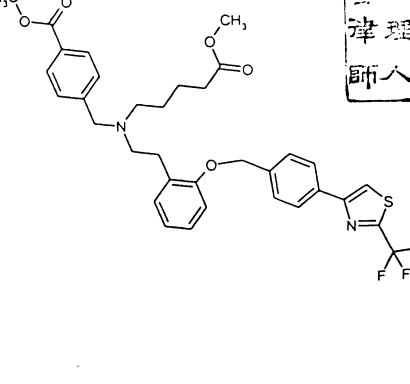
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(106)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
59 (從I及 4-(4,5,6-5 三氯嘓啶 -2-基)苄 基氣經由 方法D)		670 (M+1), Rt=3.39 蔡專利 中曾 律師 師人
60 (從I及 4-(2-三氟 甲基噻唑 -4-基)苄 基氣經由 方法D)		641 (M+1), Rt=3.79 蔡專利 中曾 律師 師人

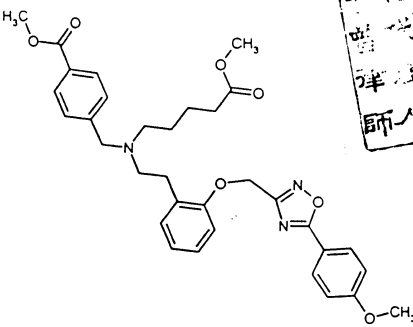
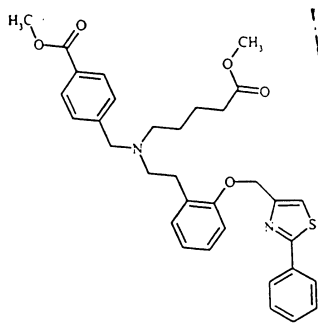
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(107)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
61 (從I及5- (4-甲氧基 苯基)-3- 氯甲基 1,2,4-噁 二唑經由方 法D)		588 (M+1), Rt=3.45
62 (從I及2- 苯基-4-氯 甲基噻唑 經由方法 D)		573 (M+1), Rt=3.51

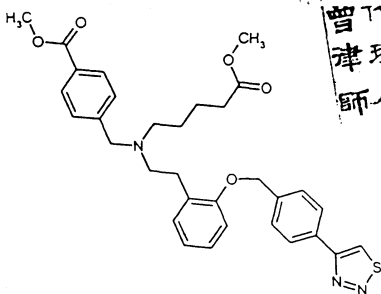
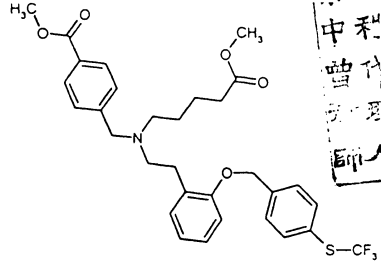
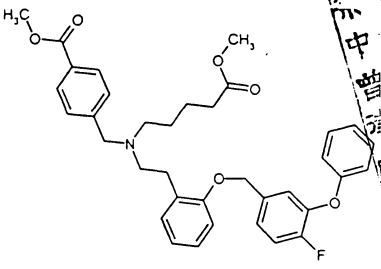
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(108)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
63 (從I及 4-1,2,3-噁 二唑-4-基 苄基氯經 由方法D)		574 (M+1), Rt=3.40
64 (從I及4- 三氟甲基 巰基-苄基 氯經由方 法D)		590 (M+1), Rt=3.74
65 (從I及4- 氟-3-苯氧 基苄基氯 經由方法 D)		600 (M+1), Rt=3.72

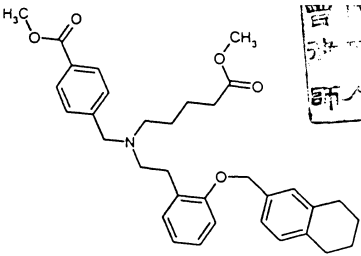
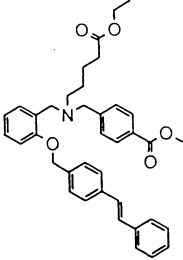
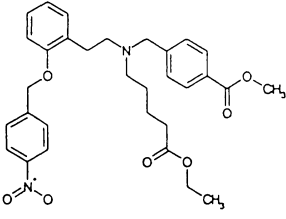
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(109)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²
66 (從I及2- 氯甲基 -5,6,7,8- 四氫萘經 由方法D)		544 (M+1), Rt=3.74
67 (從II及(4- 氯甲基)均 二苯乙烯 經由方法 D)		592 (M+1), Rt=3.70
68 (從I及4- 硝基苄基 氯經由方 法D)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)

蔡
專
中
判
普
代
律
師
人蔡
專
中
判
普
代
律
師
人

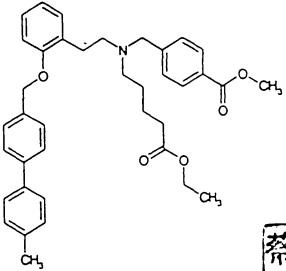
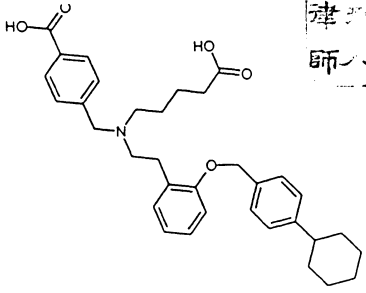
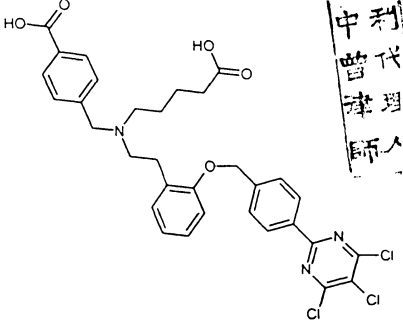
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(110)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
69 (從4及4-甲基苯基硼酸經由方法F)		594 (M+1), Rt=3.39
70 (從58經由方法E)		544 (M+1), Rt=3.62
71 (從59經由方法E)		643 (M+1), Rt=3.30

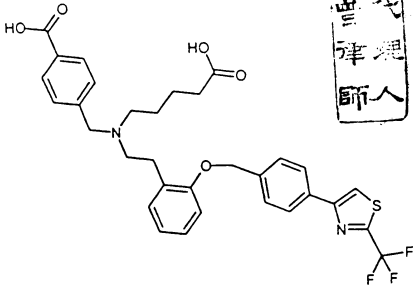
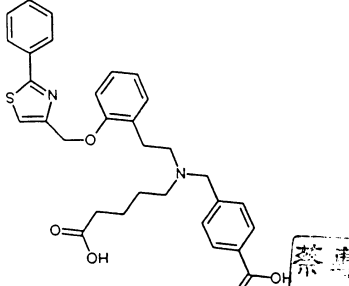
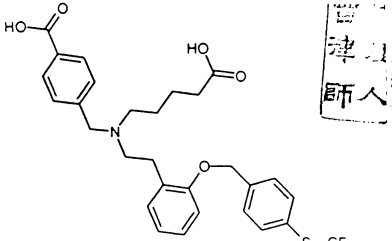
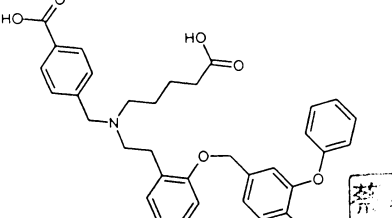
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

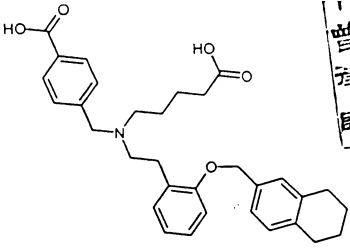
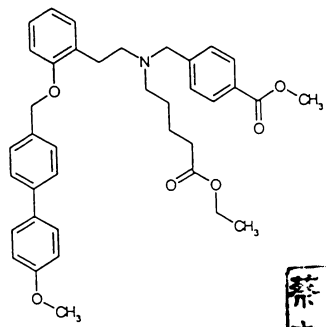
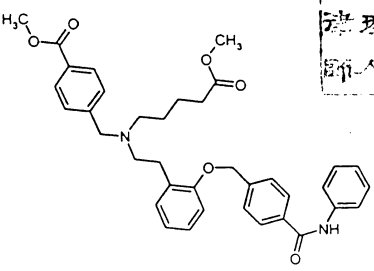
訂

線

五、發明說明 (111)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
72 (從60經由 方法E)		612 (M+1), Rt=3.47
73 (從62經由 方法E)		545 (M+1), Rt=3.18
74 (從64經由 方法E)		562 (M+1), Rt=3.39
75 (從65經由 方法E)		572 (M+1), Rt=3.40

五、發明說明(1/2)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
76 (從66經由方法E)		516 (M+1), Rt=3.38
77 (從4及4-甲氧基苯基硼酸經由方法F)		610 (M+1), Rt=3.41
78 (從I及4-苯基胺基羧基苄基氣經由方法D)		609 (M+1), Rt=3.39

蔡專利
中曾律師蔡專利
中曾律師

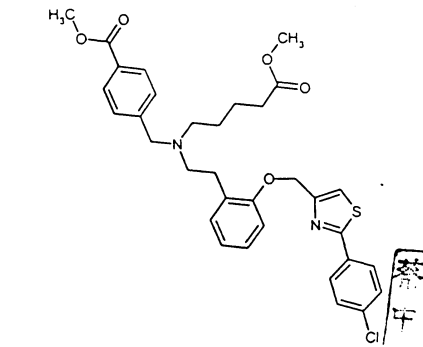
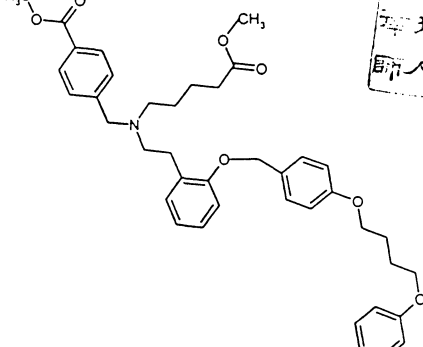
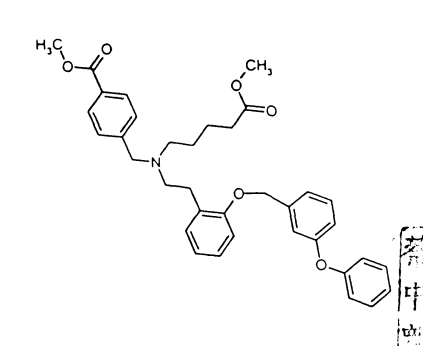
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(113)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
79 (從I及2-(4-氯苯基)-4-氯甲基噻唑經由方法D)		608 (M+1), Rt=3.43
80 (從I及4-苯氧基丁氧基苄基氯經由方法D)		654 (M+1), Rt=3.45
81 (從I及3-苯氧基苄基氯經由方法D)		582 (M+1), Rt=3.34

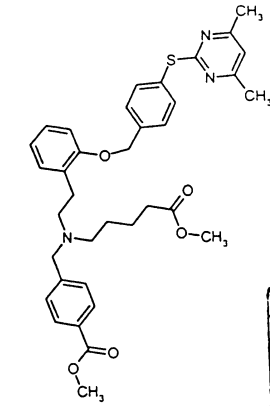
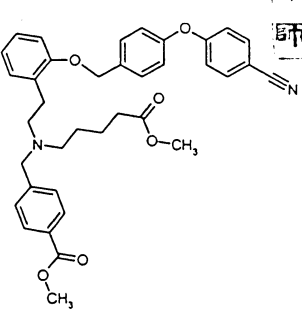
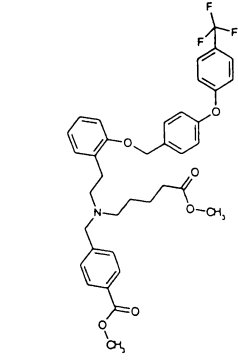
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

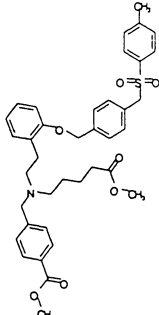
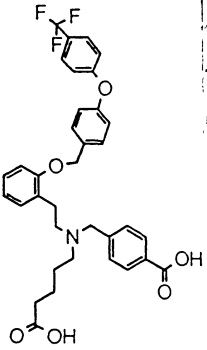
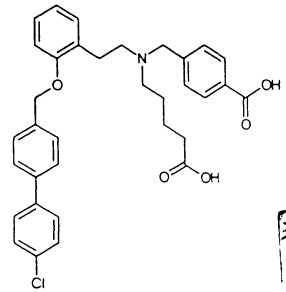
線

五、發明說明 (114)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
82 (從I及 4-(4,6-二 氯嘓啶-2- 基)巰基苄 基氯經由 方法D)		628 (M+1), Rt=3.19
83 (從I及 4-(4-氟基 苯氧基)苄 基氯經由 方法D)		607 (M+1), Rt=3.22
84 (從I及4- (4-三氟甲 基苯氧基 苄基氯經 由方法D)		650 (M+1), Rt=4.01

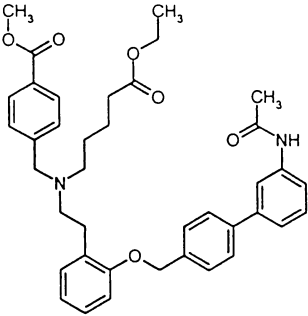
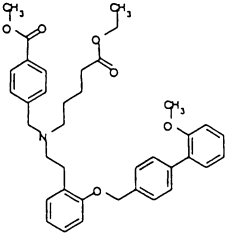
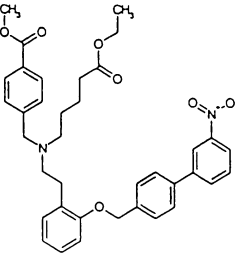
蔡
中
利
曾
理
師蔡
中
利
師

五、發明說明(115)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
85 (從I及4- (4-甲基 磺醯基甲 基苄基氣 經由方法 D)		658 (M+1), Rt=3.85
86 (從84經由 方法E)		622 (M+1), Rt=3.62
87 (從5經由 方法E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

蔡專
中利
曾代
律師
師人蔡專
律師
師人蔡專
律師
師人

五、發明說明 (117)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
91 (從4及3- 甲基羰基 胺基苯基 硼酸經由 方法F)		637 (M+1), Rt=4.30
92 (從4及2- 甲氧基苯 基硼酸經 由方法F)		610 (M+1), Rt=4.25
93 (從4及3- 硝基苯基 硼酸經由 方法F)		625 (M+1), Rt=4.19

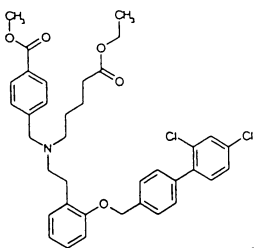
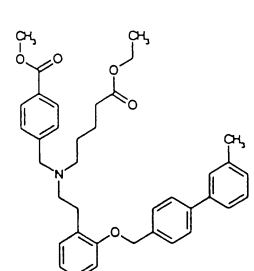
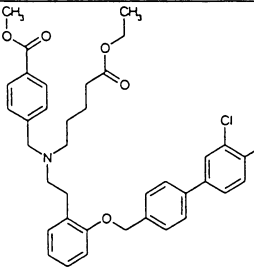
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (118)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
94 (從4及2,4-二氯苯基硼酸經由方法F)		649 (M+1), Rt=4.25
95 (從4及3-甲基苯基硼酸經由方法F)		594 (M+1), Rt=4.33
96 (從4及3-氯-4-氟苯基硼酸經由方法F)		633 (M+1), Rt=4.23

專利
中
審
理
部

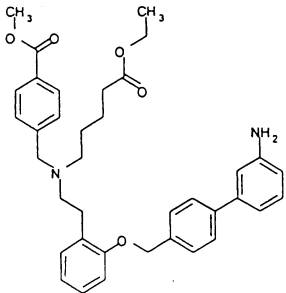
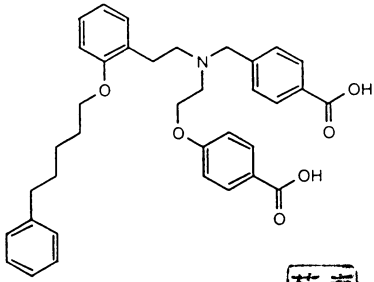
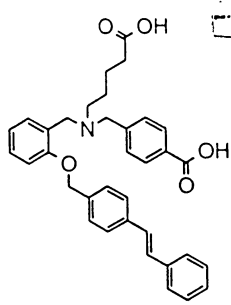
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(119)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
97 (從4及3- 胺基苯基 硼酸經由 方法F)		595 (M+1), Rt=3.23
98 (從V及4- (2-溴乙氧 基)苯甲酸 甲酯經由 方法A及 E)		582 (M+1), Rt=3.45
99 (從67經由 方法E)		550 (M+1), Rt=3.38

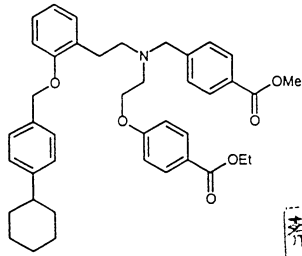
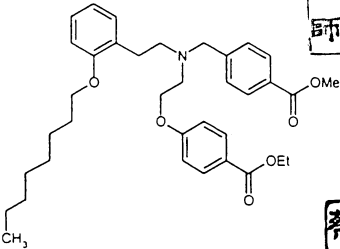
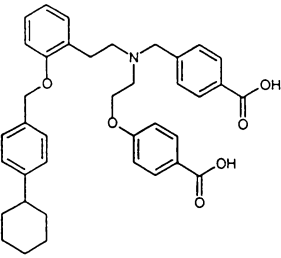
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(120)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
100 (從IX及4-環己基苄基氯經由方法D)		1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
101 (從IX及辛基氯經由方法D)		0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
102 (從100經由方法E)		1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

蔡專
中利
律師蔡專
中利
律師

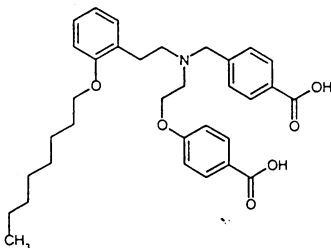
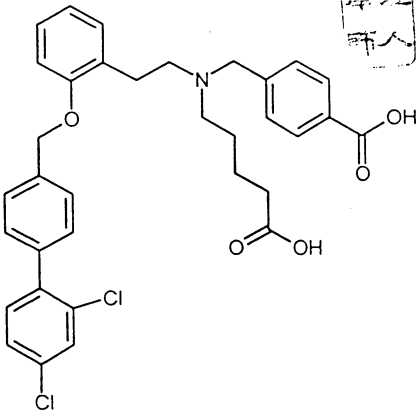
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12/)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
103 (從101經由 方法E)		0.90 (t, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 1.60 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.30 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).
104 (從94經由 方法E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)

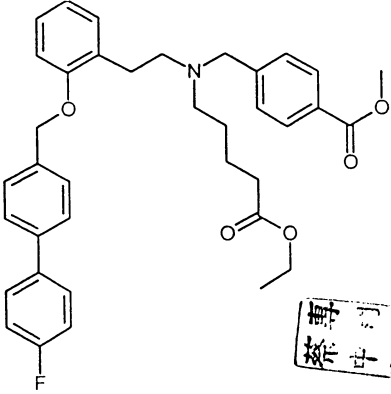
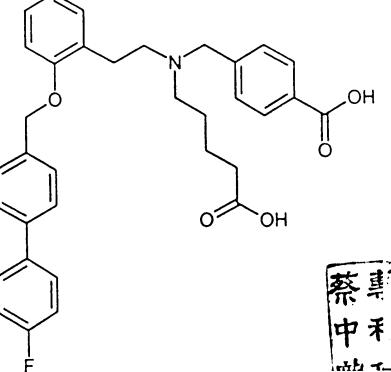
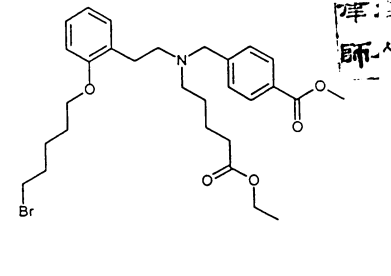
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (122)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
105 (從4及4- 氟苯基硼 酸經由方 法F)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
106 (從105經 由方法E)		555 (M+1), Rt=3.32
107 (從I及1,5- 二溴戊烷 經由方法 D)		561 (M+1), Rt=3.53

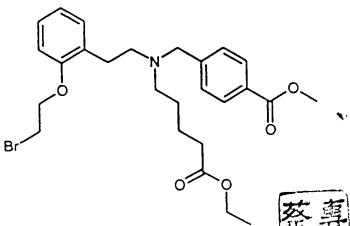
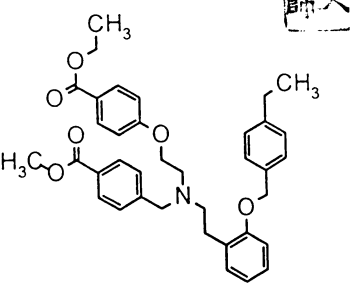
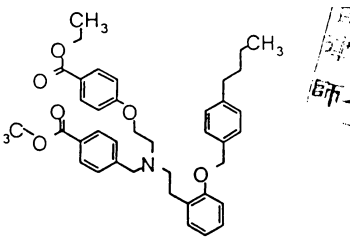
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (123)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
108 (從I及1,2- 二溴乙烷 經由方法 D)		519 (M+1), Rt=3.65
109 (從IX及4- 乙基苄基 氯經由方 法D)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70- 6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
110 (從IX及4- 丁基苄基 氯經由方 法D)		1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

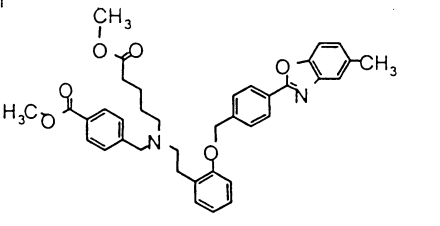
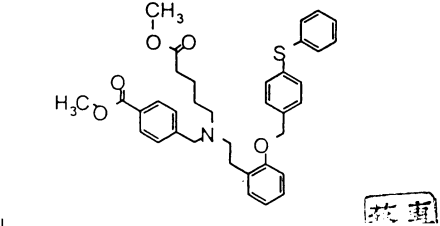
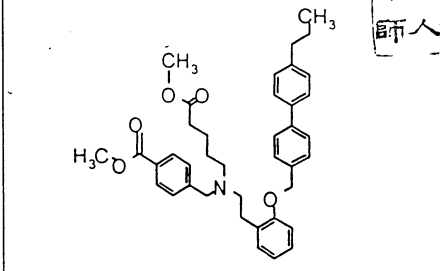
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (124)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
111 (從I及2- [4-(氯甲基) 苯基]-5-甲 基-1,3-苯並 呋唑經由方 法D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 9H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
112 (從I及4- 苯基硫苄 基氯經由 方法D)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.90 (d, 2H)
113 (從X及4-(氯甲基)- 4'-丙基 -1,1'-聯苯 經由方法 D)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m,4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)

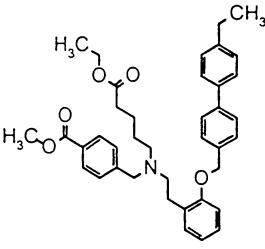
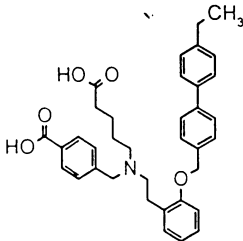
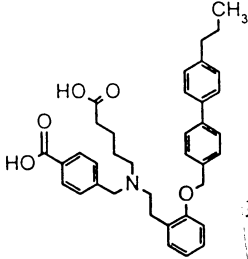
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

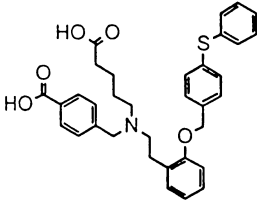
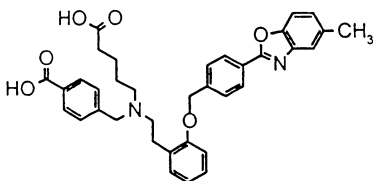
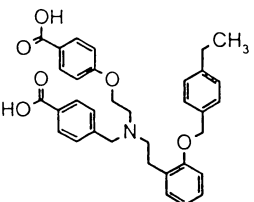
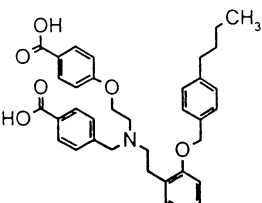
線

五、發明說明 (125)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
114 (從I及4-(氯甲基)- 4'-丙基 -1,1'-聯苯 經由方法 D)		1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
115 (從114經 由方法E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
116 (從113經 由方法E)		1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)

蔡
中
利
代
理
師蔡
中
利
代
理
師

五、發明說明 (126)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
117 (從112經由方法E)		1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 17H)
118 (從111經由方法E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 11H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
119 (從109經由方法E)		1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
120 (從110經由方法E)		1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).

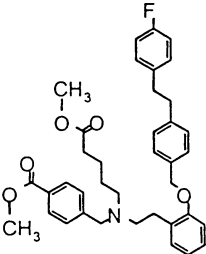
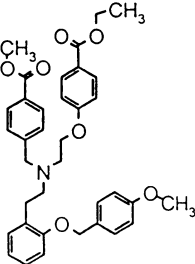
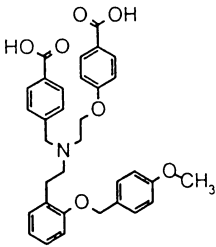
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
121 (從I及1-(氯甲基)- 4-[2-(4-氟 苯基)乙基]苯經由方 法D)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
122 (從IX及4- 甲氧基苄 基氯經由 方法D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
123 (從122經 由方法E)		3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).

中利
曾
理
師

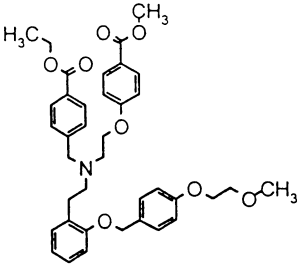
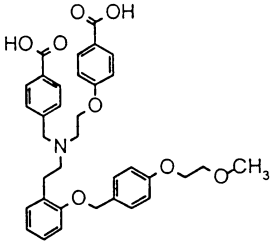
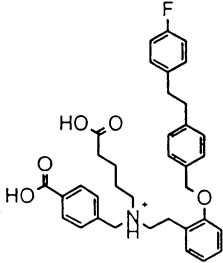
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

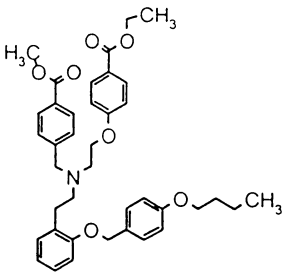
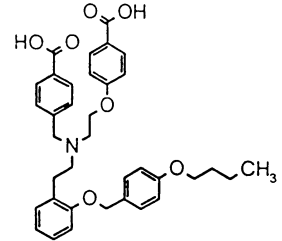
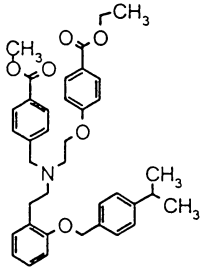
五、發明說明 (1-8)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
124 (從IX及4-甲氧基乙氧基苄基氯經由方法D)		1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m, 11H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
125 (從I124經由方法E)		3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (m, 6H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
126 (從121經由方法E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.20 (m, 10H), 4.40 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) Cl ⁻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(129)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
127 (從IX及4- 丁氧基苄 基氯經由 方法D)		1.50 (m, 10H), 2.90 (m, 6H), 3.95 (m, 9H), 4.30 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
128 (從127經 由方法E)		1.20 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
129 (從IX及4- 異丙基苄 基氯經由 方法D)		1.20 (d, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.70 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).

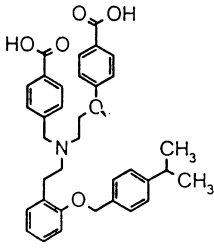
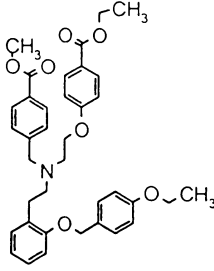
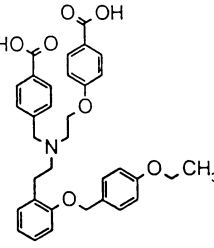
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (130)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
130 (從129經由方法E)		1.20 (d, 6H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 6H), 4.20 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
131 (從IX及4-乙氧基苄基氯經由方法D)		1.40 (m, 6H), 2.70 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
132 (從131經由方法E)		1.30 (m, 3H), 2.80 (m, 6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s, 2H), 6.70-8.00 (m, 16H).

發明
人
師人

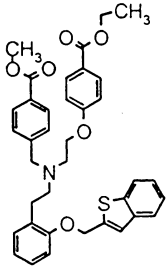
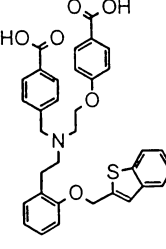
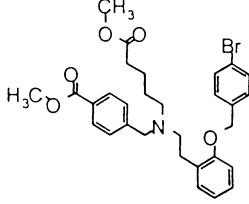
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13/)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
133 (從X及2-(氯甲基)- 1-苯並噻 吩經由方 法D)		624 (M+1)
134 (從133經 由方法E)		582 (M+1)
135 (從X及4- 溴苄基溴 經由方法 D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)

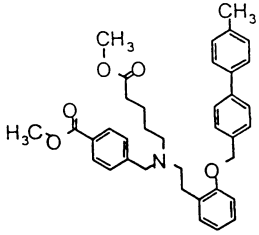
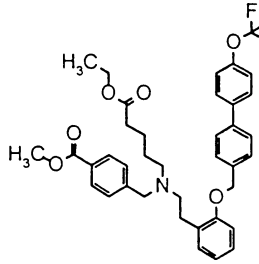
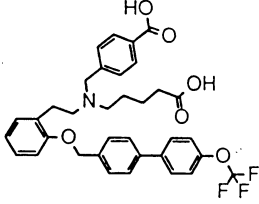
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (132)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
136 (從135及 4-甲基苯 基硼酸經 由方法F)		580 (M+1)
137 (從I及4-(氯甲基)- 4'-三氟甲 氧基苯基 經由方法 D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
138 (從137經 由方法E)		1.70 (m, 4H), 2.20-3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H)

蔡
中
利
曾
律
理

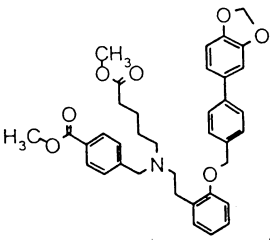
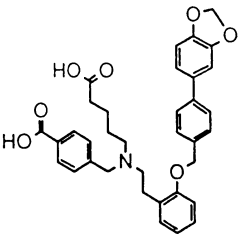
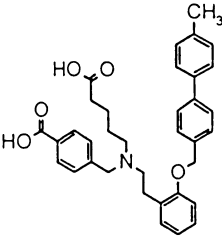
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (123)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²
139 (從135及 1,3-苯並 二噁茂-5- 基硼酸經 由方法F)		610 (M+1), Rt=3.51 ³
140 (從139經 由方法E)		582 (M+1)
141 (從136經 由方法E)		552 (M+1)

蔡
專
中
利
曾
偉
建

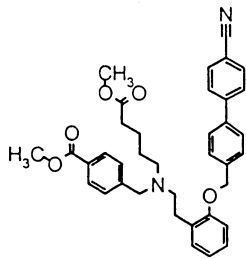
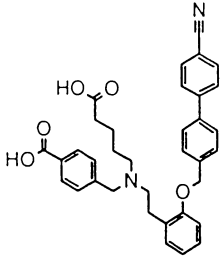
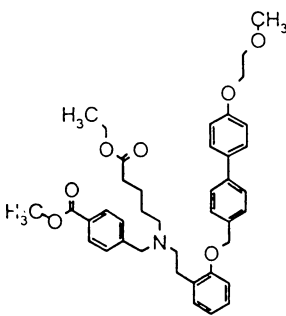
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (134)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
142 (從135及 4-氰基苄 基硼酸經 由方法F)		591 (M+1), Rt=3.42 ³⁾
143 (從142經 由方法E)		563 (M+1)
144 (從I及4-(氯甲基)-4'-甲氧 基乙氧基 苯基經由 方法D)		1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-8.00 (m, 16H)

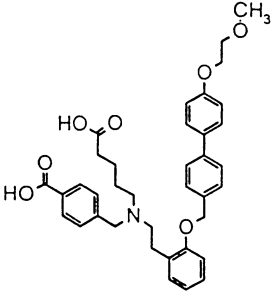
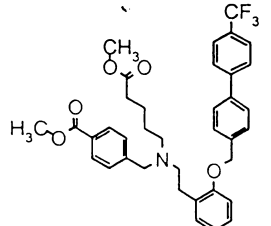
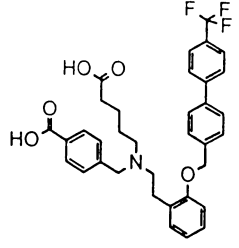
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

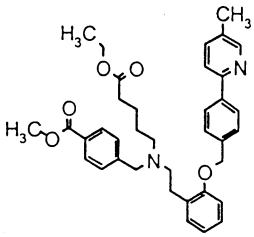
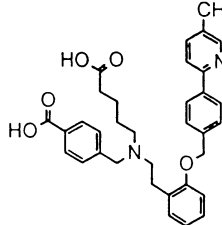
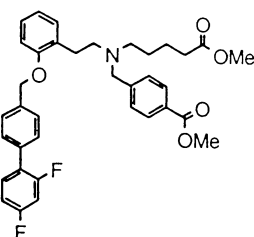
線

五、發明說明 (135)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
145 (從144經由方法E)		1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 11H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
146 (從135及4-三氟甲基苯基硼酸經由方法F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H)
147 (從146經由方法E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)

專
利
代
理
人
中
利
普
律
師

五、發明說明 (136)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
148 (從I及2- [4-(氯甲 基)苯基]-5-甲基 吡啶經由 方法D)		1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 10H), 7.90 (m, 4H), 8.50 (m, 1H)
149 (從148經 由方法E)		553 (M+1), Rt=2.29
150 (從135及 2,4-二氟 苯基硼酸 經由方法 F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)

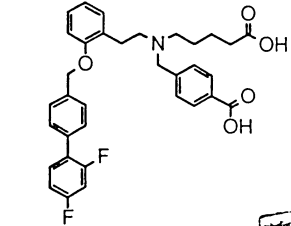
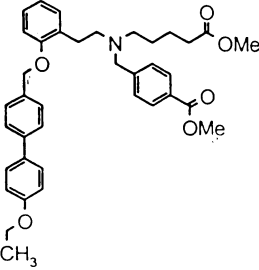
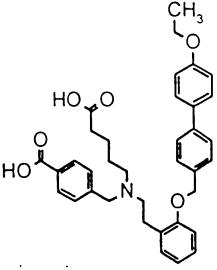
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (137)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
151 (從150經由方法E)		574 (M+1), Rt=3.24
152 (從135及4-乙氧基苯基硼酸經由方法F)		1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
153 (從152經由方法E)		1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H), 3.40 (m), 4.10 (q, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-7.80 (m, 14H), 8.00 (d, 2H)

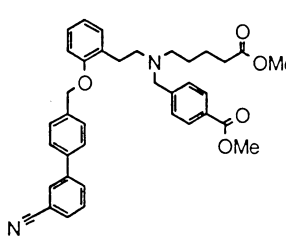
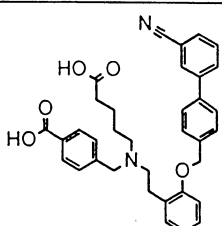
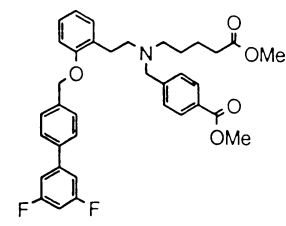
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (138)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
154 (從135及 3-氰基苯 基硼酸經 由方法F)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
155 (從154經 由方法E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)
156 (從135及 3,5-二氟 苯基硼酸 經由方法 F)		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 13H), 7.90 (m, 2H)

蔡中利
律師

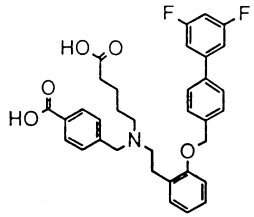
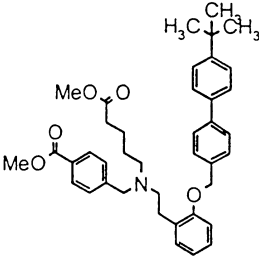
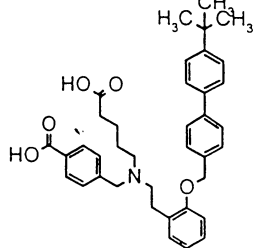
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²
157 (從156經 由方法E)		1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)
158 (從135及 4-第三丁 基苯基硼 酸經由方 法F)		1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (m, 2H)
159 (從158經 由方法E)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 3.40 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 16H)

專利
中
代
理
人

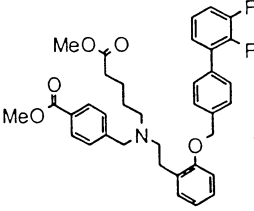
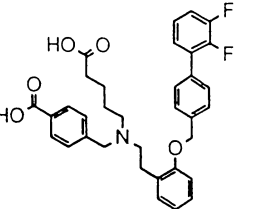
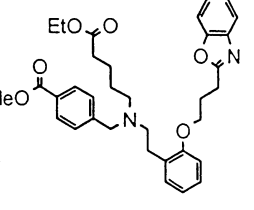
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(140)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
160 (從135及 2,3-二氟 苯基硼酸 經由方法 F)		602 (M+1), Rt=3.56 ³⁾
161 (從160經 由方法E)		1.50 (m, 4H), 2.00-3.50 (m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-8.20 (m, 15H)
162 (從X及2- (3-氯丙基)-1,3-苯並 噁唑經由 方法D)		1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H), 2.20-2.80 (m, 10H), 3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 6.80-8.00 (m, 12H)

專
利
代
理
師
人專
利
代
理
師
人

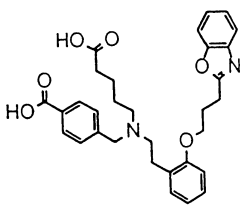
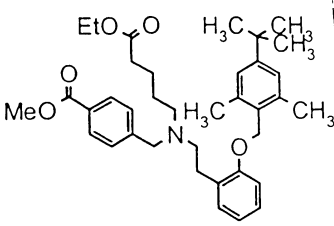
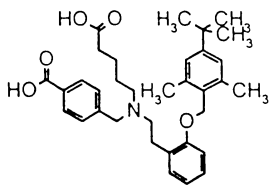
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14/)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
163 (從162經由方法E)		531 (M+1), Rt=2.95 ³⁾
164 (從X及4-第三丁基-2,6-二甲基苄基氯經由方法D)		1.40 (m, 16H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)
165 (從164經由方法E)		1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.80 (m), 3.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)

蔡專
中利
曾代
律師蔡專
中利
曾代
律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (142)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
166 (從X及 2-[4-(氯甲 基)苯基]-1,3-3 苯 並呔唑經 由方法D)		1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.80 (m, 12H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
167 (從166經 由方法E)		579 (M+1), Rt=3.42
168 (從X及 2-(3-氯丁 基)-1,3- 苯 並呔唑經 由方法D)		587 (M+1), Rt=3.44 ³⁾

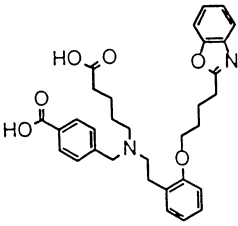
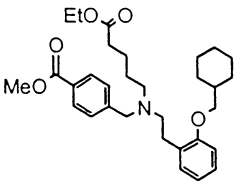
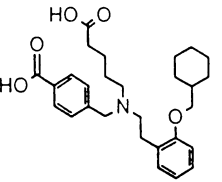
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (143)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
169 (從168經由方法E)		545 (M+1), Rt=3.19
170 (從X及(溴甲基)環己烷經由方法D)		1.00-1.70 (m, 18H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
171 (從170經由方法E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)

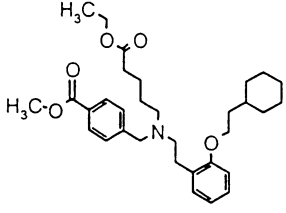
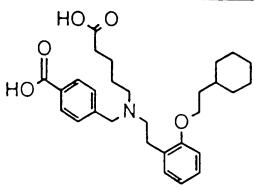
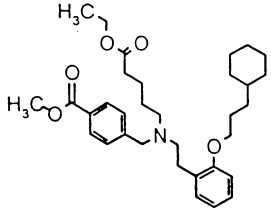
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (144)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
172 (從X及(溴乙基)環己烷經由方法D)		1.00-1.70 (m, 20H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
173 (從172經由方法E)		1.00 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.70 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
174 (從X及(溴丙基)環己烷經由方法D)		0.80-1.70 (m, 22H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

蔡
中
利智
律
理
師

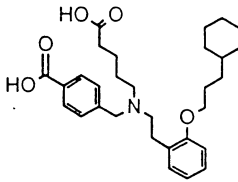
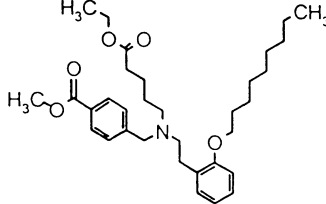
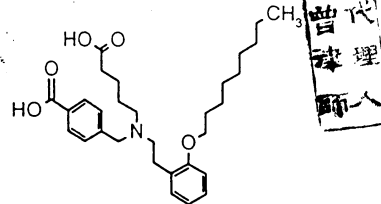
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

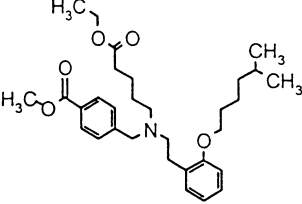
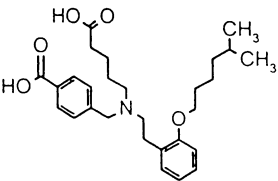
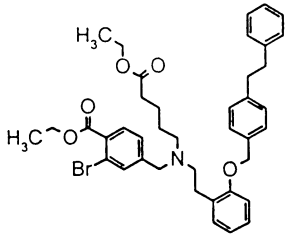
訂

線

五、發明說明 (145)

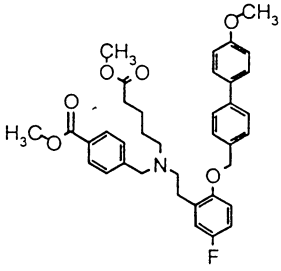
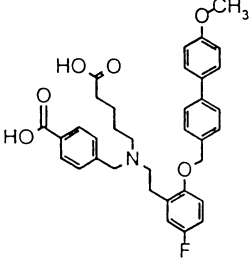
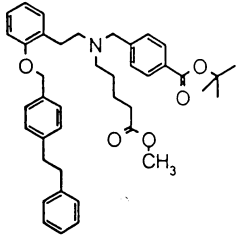
實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
175 (從174經由方法E)		1.00 (m, 2H), 1.30 (m, 7H), 1.70 (m, 8H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
176 (從X及壬基溴經由方法D)		0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m, 21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
177 (從176經由方法E)		0.90 (t, 3H), 1.30 (m, 12H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)

五、發明說明(146)

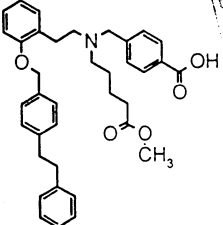
實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
178 (從X及5- 甲基己基 溴經由方 法D)		0.90 (d, 6H), 1.10-1.70 (m, 14H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
179 (從178經 由方法E)		0.90 (d, 6H), 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
180 (從XI及1-(氯甲基)-4-(2-苯基 乙基)苯經 由方法D)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60- 3.00 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.60 (m, 2H)

蔡專
中利代
律師
人

五、發明說明(147)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
181 (從XII及 4-(氯甲基)-4'-甲氧 基-1,1'-聯 苯經由方 法D)		1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d, 2H)
182 (從181經 由方法E)		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 5H), 7.50 (m, 8H), 8.00 (d, 2H)
183 (從XIII及 5-溴戊酸 甲酯類似 於I.2)		1.50 (m, 13H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-3.00 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 15H), 7.80 (m, 2H)

五、發明說明(148)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質 量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
184 (從183使 用三氟醋 酸)		580 (M+1), Rt=3.87

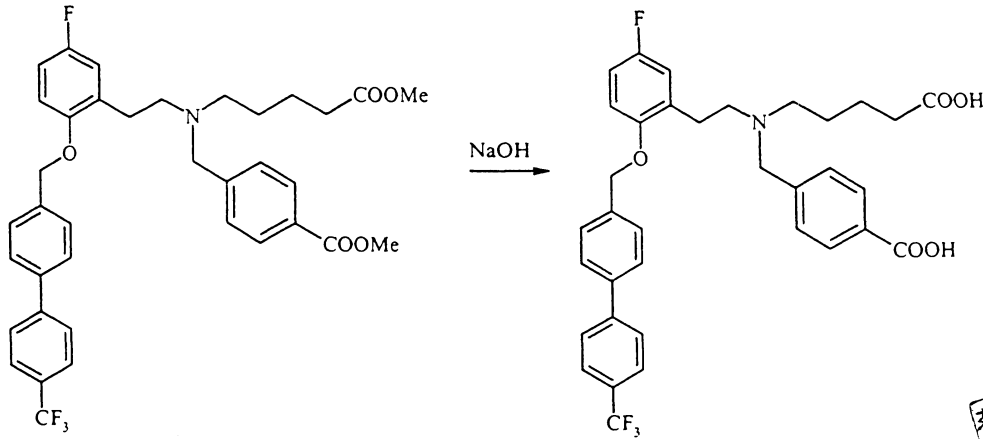
1) NMR 條件：d6-DMSO, 300 MHz

2) LC/MS 條件：Symmetry C18 2.1*150 毫米；流動相：乙腈/0.6 克 30%強度 HCl/H₂O；梯度：10%乙腈至 90%乙腈；流速：0.6 毫升/分鐘；偵測器：UV 210 毫微米

3) LC/MS 條件：Symmetry C18 2.1*150 毫米；流動相：乙腈/H₂O (0.1%甲酸)；梯度：10%乙腈至 90%乙腈；流速：0.5 毫升/分鐘；偵測器：UV 210 毫微米

實例 185：4-[[2-[[5-氟-2-[(4'-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲氧基]苯基]乙基](5-甲氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯

五、發明說明 (150)



將 0.45 克(0.69 毫莫耳)從實例 185 之 4-[[2-(5-氟-2-[(4'-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲氧基]苯基}乙基)(5-甲氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯溶解在 8 毫升甲醇，加入 0.5 毫升氫氧化鈉水溶液(45%)及 1.5 毫升二氯甲烷，將溶液在室溫下攪拌 8 小時，將反應用乙醚萃取，用硫酸將水層酸化並用醋酸乙酯萃取，將萃取液經由 Extrelut 過濾並濃縮。

產量：245 毫克(57.3%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.70 (m, 6H), 7.90 (d, 2H).

實例 187：4-[[5-(2-乙氧基-5-酮基戊基)(2-[[5-(4-苯基六氫吡啶基)戊基]氧基]苯基乙基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯

蔡
中
曾
律
理
師

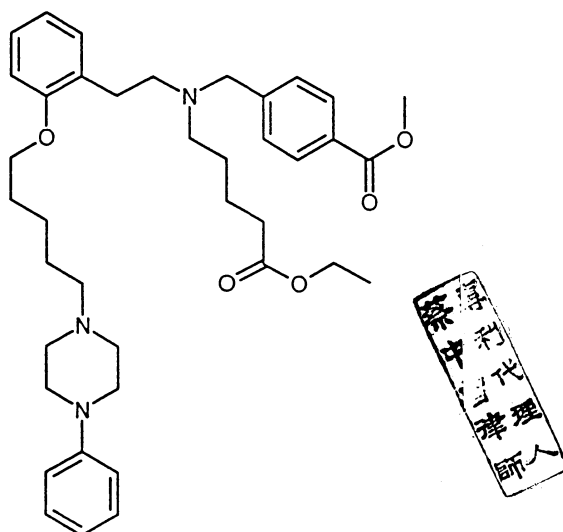
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (151)



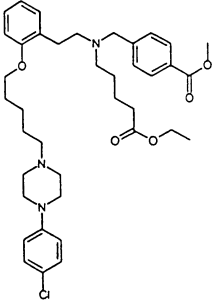
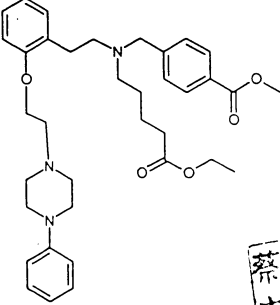
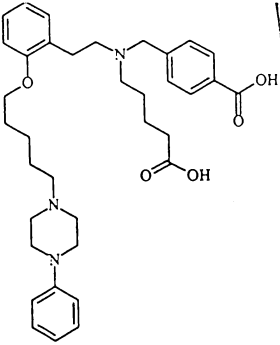
將 200.0 毫克(0.355 毫莫耳)從實例 107 之 4-[[{2-[(5-
 溴戊基)氧基]苯基乙基}(5-乙氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}
 苯甲酸甲酯、69.21 毫克 N-苯基六氫吡啶及 71.95 毫克
 (0.711 毫莫耳)三乙胺在 2 毫升四氫呋喃中迴流加熱 18 小
 時，將反應溶液用水清洗，濃縮並在矽膠上使用流動相醋
 酸乙酯/甲醇 10/1 層析。

產量：66.0 毫克(28.83%理論值)

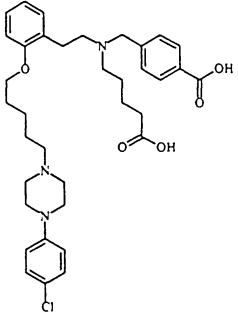
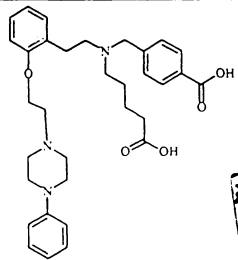
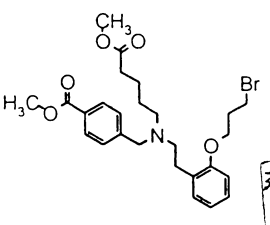
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1.12 (t, 3H), 1.44 (m,
 8H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 2H),
 2.72 (m, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (t,
 2H), 4.05 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 5H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (d,
 2H), 7.8 (d, 2H).

下列化合物是經由類似的方法製備：

五、發明說明 (152)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²
188 (從107及 N-(4-氯苯 基)六氫吡 啶)		679 (M+1), Rt=3.60
189 (從108及 N-苯基六 氫吡啶)		602 (M+1), Rt=3.60
190 (從I及4-(氯甲基)聯 苯經由方 法D)		601 (M+1), Rt=2.43

五、發明說明(153)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
191 (從188經由方法E)		635 (M+1), Rt=2.58
192 (從189經由方法E)		559 (M+1), Rt=2.11
193 (從I及1,3-二溴丙烷經由方法D)		1.50 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)

蔡專利
中曾律師
師人蔡專利
中曾律師
師人

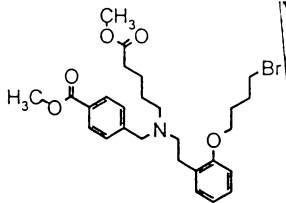
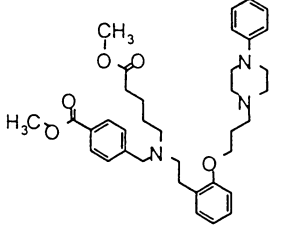
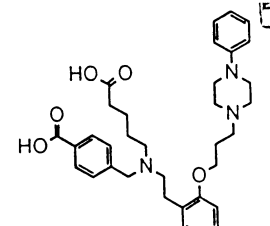
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

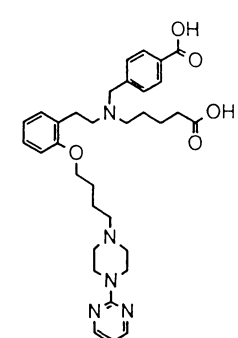
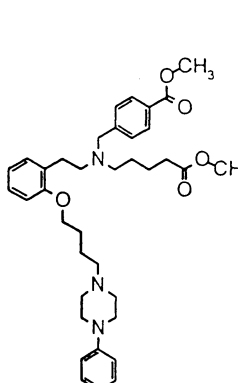
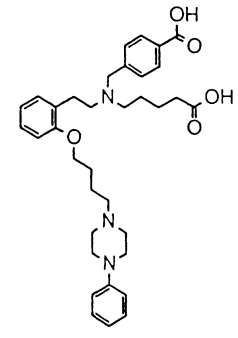
訂

線

五、發明說明 (154)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
194 (從I及1,3- 二溴丁烷 經由方法 D)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
195 (從193及 N-苯基六 氫吡啶)		1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m, 8H), 3.10 (m, 8H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
196 (從195經 由方法E)		574 (M+1)

五、發明說明 (155)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
197 (從194及 N-2-嘓啉 六氫吡嘒 經由方法 E)		1.50-2.80 (m, 20H), 3.60 (s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00 (t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)
198 (從194及 N-苯基六 氫吡嘒)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (m, 12H), 3.10 (m, 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)
199 (從198經 由方法E)		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H), 2.80-2.50 (m, 12H), 3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 11H), 7.90 (d, 2H)

專
業
代
理
人

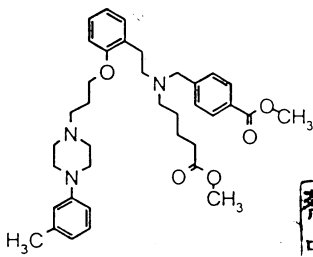
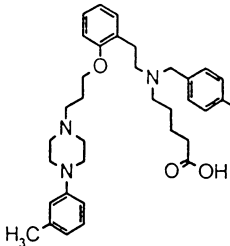
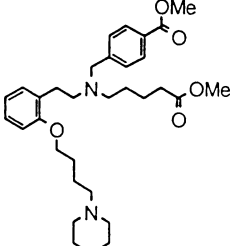
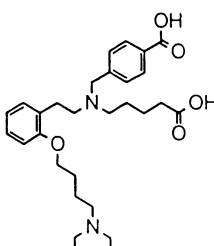
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

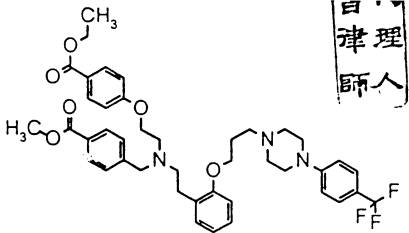
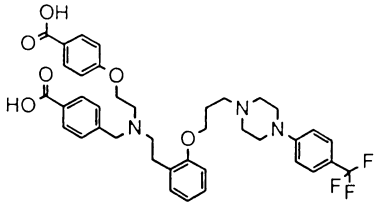
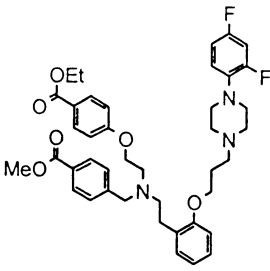
訂

線

五、發明說明 (156)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm ，選擇) ¹ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²
200 (從193及 N-2-甲基 苯基六氫 吡啶)		1.50-3.20 (m), 3.60 (m, 5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
201 (從200經 由方法E)		1.50 (m, 6H), 2.20 (m, 5H), 2.80-2.50 (m), 3.20 (m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 10H), 7.90 (d, 2H)
202 (從194及 六氫吡啶)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
203 (從202經 由方法E)		1.50 (m, 14H), 2.80-2.10 (m, 14H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)

五、發明說明 (158)

實例	結構	物理數據： $^1\text{H-NMR}$ (δ 於ppm ，選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
207 (從204及 N-4-三氟 甲基苯基 六氫吡啶)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.90 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 12H), 8.00 (m, 4H).
208 (從207經 由方法E)		706 (M+1), Rt=2.64 ³⁾
209 (從204及 N-2,4-二 氟苯基六 氫吡啶)		1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (m, 6H), 4.00 (m, 9H), 4.30 (q, 2H), 6.80- 7.40 (m, 11H), 8.00 (m, 4H).

蔡
專
中
利
曾
代
律
理
師

蔡
專
中
利
曾
代
律
理
師

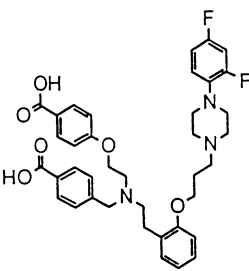
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(159)

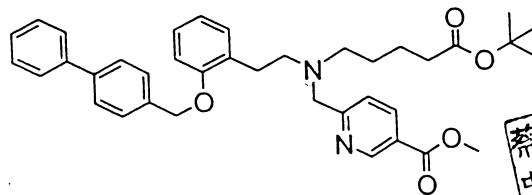
實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
210 (從209經由方法E)		674 (M+1), Rt=2.60 ²⁾

1) NMR 條件：d6-DMSO, 300 MHz

2) LC/MS 條件：Symmetry C18 2.1*150 毫米；流動相：乙腈/0.6 克 30%強度 HCl/H₂O；梯度：10%乙腈至 90%乙腈；流速：0.6 毫升/分鐘；偵測器：UV 210 毫微米

3) LC/MS 條件：Symmetry C18 2.1*150 毫米；流動相：乙腈/H₂O (0.1%甲酸)；梯度：10%乙腈至 90%乙腈；流速：0.5 毫升/分鐘；偵測器：UV 210 毫微米

實例 211：6-[[{2-[2-(1,1'-聯苯-4-基甲氧基)苯基]乙基}(5-第三丁氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基]菸鹼酸甲酯



五、發明說明 (160)

將 132.0 毫克(0.29 毫莫耳)之 XXa 在 3 毫升 DMF 之溶液混合 198.5 毫克(1.44 毫莫耳)之碳酸鉀、121.1 毫克(0.32 毫莫耳)之 6-(溴甲基)菸鹼酸甲酯及觸媒量之 KI, 將混合物在室溫下攪拌 16 小時並經由薄層層析法監視反應, 將溶液與水混合並用醋酸乙酯/環己烷 1:1 萃取, 合併的有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並將溶劑去除, 經由層析法純化產物(矽膠, 環己烷/醋酸乙酯 10:1)。

產量: 55.8%

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.16-1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.70-2.81 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82-7.62 (m, 14H), 8.04-8.17 (m, 1H), 9.02-9.08 (m, 1H).

下列化合物是經由類似的方法製備:

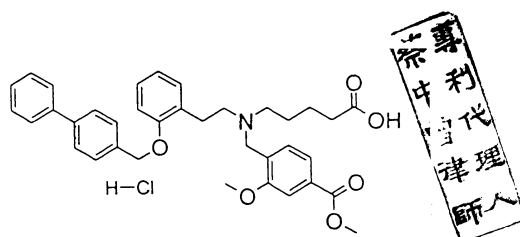
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (164)



將 96.7 毫克(0.15 毫莫耳)從實例 214 之化合物在 3 毫升二噁烷之溶液與 HCl 在二噁烷之 5 毫升 1 莫耳濃度溶液混合,將混合物在室溫下攪拌並經由薄層層析法監視反應,反應結束後,將溶劑去除並用層析法純化產物(矽膠, CH₂Cl₂/MeOH 10:1)。

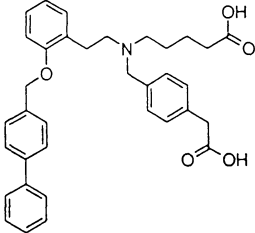
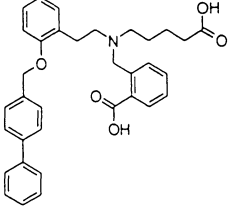
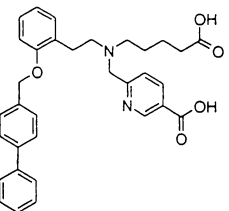
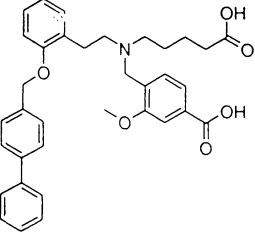
產量: 51.8 毫克(55.2%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37-1.49 (m, 2H), 1.59-1.80 (m, 2H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.95-3.37 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82-7.77 (m, 16H), 9.45 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H).

下列化合物是經由類似的方法製備,其中單酯之再水解是經由下列方法達成:

將 0.078 毫莫耳單酯、1 毫升水、200 微升 45%強度 NaOH 及 2 毫升二噁烷之混合物在室溫下攪拌 16 小時,用 1 當量濃度 HCl 將混合物酸化並將溶劑去除,將殘留物溶解在乙醇並將形成的氯化鈉過濾去除,層析法純化產物(製備性薄層層析法, EtOH)。

五、發明說明 (168)

實例	結構	產量 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
226 (從 216)		100	LC/MS: 4.09分鐘 [m/z]=552 (M+H)
227 (從 212)		76.9	LC/MS: 3.60分鐘 [m/z]=538 (M+H)
228 (從 211)		78.9	LC/MS: 3.29分鐘 [m/z]=539 (M+H)
229 (從 214)		76.2	LC/MS: 3.42分鐘 [m/z]=568 (M+H)

中利
曾代
律師
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

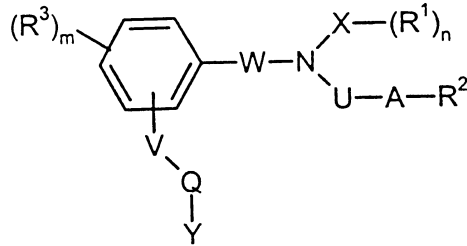
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

具有醫藥性質之新穎胺基二羧酸衍生物

本發明係關於式(I)化合物



(I) 蔡中利律師

及其鹽類與立體異構物之用途，以及製造藥劑用於治療心血管病症。

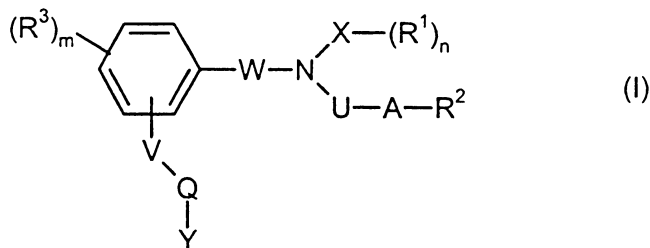
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：)

Novel aminodicarboxylic acid derivatives having pharmaceutical properties

The present invention relates to the use of compounds of the formula (I)



(I)

and their salts and stereoisomers, and to the preparation of medicaments for the treatment of cardiovascular disorders.

~2~

訂

線

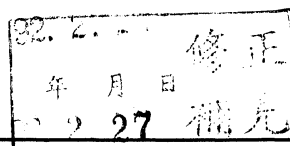
五、發明說明 (1)

92.10.3-補充

本發明係關於新穎的化學化合物其刺激可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶且經由新穎的作用機制進行而沒有參與酶之血紅素，其製備以及其作為藥劑之用途，特別是作為藥劑用於治療心血管病症。

在哺乳動物細胞中，最重要的細胞傳遞系統之一是環狀鳥嘌呤核苷單磷酸鹽(cGMP)，與一氧化氮(NO)一起，其係從內皮釋出並傳遞荷爾蒙及機械訊號，形成NO/cGMP系統，鳥嘌呤核苷酸環化酶催化從鳥嘌呤三磷酸酶(GTP)生物合成cGMP，此族之已知代表根據結構特性及根據配體種類都可分成兩組：可經由鈉利尿肽刺激之特定鳥嘌呤核苷酸環化酶，及可經由NO刺激之可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶，可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶包括兩個次單元，且每個雜二聚物最可能含一個血紅素，其為調節中心之一部份，其對於活化機制具有關鍵重要性，NO可結合至血紅素之鐵原子且因此大幅增加酶之活性，相反地，不含血紅素之製劑無法被NO刺激，CO也可攻擊血紅素之中心鐵原子，但是CO之刺激大幅低於NO之刺激。

經由結合至cGMP，且由於所得的調節磷酸二酯酶、離子通道及蛋白質激酶，鳥嘌呤核苷酸環化酶在多種生理歷程中扮演重要的角色，尤其是在鬆弛及增殖平滑肌細胞、血小板凝聚作用及血小板黏附以及神經元訊號傳遞，以及基於干擾上述歷程之病症，在病理生理情形下，NO/cGMP系統可被抑制，其可導致例如高血壓、血小板活化作用、增加細胞增殖、內皮機能障礙、動脈硬化症、心絞痛、心功



五、發明說明 (2)

能不全、血栓形成、中風及心肌梗塞。

由於預期的高效應及少副作用，治療此種病症時，針對在生物體內之cGMP訊號途徑且與NO無關之效應是一個可行之方向。

迄今，對於醫療刺激可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶都是使用化合物例如有機硝酸鹽類其效應是建立在NO上，此係經由攻擊血紅素的中央鐵原子，生物轉化與活化可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶而形成，除了副作用以外，耐受性的發展是此治療的其中一個決定性缺點。

在過去數年內，經揭示數種物質供直接刺激可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶，也就是說沒有先釋出NO，例如3-(5'-羥基甲基-2'-咪喃基)-1-苄基吡啶(YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681)、脂肪酸類(Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1997), 1279)、二苯基碘鎘六氟磷酸鹽(Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307)、異林克丁素(isoliquiritigenin) (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587)及多種經取代之吡啶衍生物(WO 98/16223, WO 98/16507及WO 98/23619)。

可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶之已知刺激劑可經由血紅素(一氧化碳、一氧化氮或二苯基碘鎘六氟磷酸鹽)直接刺激酶，經由與血紅素之鐵中心作用並使構形變化，導致酶的活性增加(Gerzer et al., FEBS Lett. 132(1981), 71)，或經由血紅素相關的機制，其與NO無關但是導致NO或CO之可能

五、發明說明 (3)

的刺激效應(例如 YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999) 14; 或揭示在 WO 98/16223, WO 98/16507 及 WO 98/23619 之吡唑衍生物)。

在文獻中聲明之異林克丁素及脂肪酸例如花生油酸、前列腺素內過氧化物及脂肪酸過氧化氫對於可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶之刺激效應無法證實(見例如 Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999) 14)。

如果去除可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶之血紅素, 此酶仍然顯示可偵測的催化基體活性, 也就是說如同前述形成 cGMP, 不含血紅素的酶之其他催化基體活性無法經由任何上述已知的刺激劑刺激。

不含血紅素之可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶經由原卟啉 IX 之刺激作用經揭示(Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35), 但是原卟啉 IX 可視為 NO-血紅素加合物之模擬, 由於將原卟啉 IX 加成至可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶將導致形成一種酶結構其相當於含血紅素之可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶且可經由 NO 刺激, 此也經由原卟啉 IX 之刺激效應可經由與 NO 無關但是與血紅素相關的上述刺激劑 YC-1 增加的事實而證實 (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47)。

因此, 迄今沒有化合物經揭示其可刺激可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶而與存在於酶的血紅素無關。

本發明之目的是發展藥劑用於治療心血管病症或可經由影響有機體中 cGMP 訊號途徑而治療之其他病症。

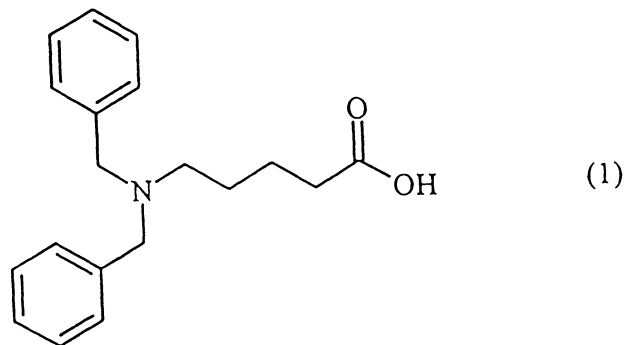
訝異地發現可刺激可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶而與

五、發明說明 (4)

存在於酶的血紅素無關之化合物，這些刺激劑之生物活性是基於刺激可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶之整個新穎的機制，不同於從先前技藝已知作為可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶刺激劑之上述化合物，根據本發明之化合物可同時刺激含血紅素及不含血紅素形式之可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶，在這些新穎刺激劑之情形下，酶之刺激作用因此是經由與血紅素無關的途徑進行，其另一方面也經由此新穎的刺激劑不會與NO在含血紅素的酶顯現增效作用，且另一方面這些新穎的刺激劑不會被可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶之與血紅素相關的抑制劑1H-1,2,4-嘔二唑-(4,3a)-喹啉-1-酮(ODQ)阻止。

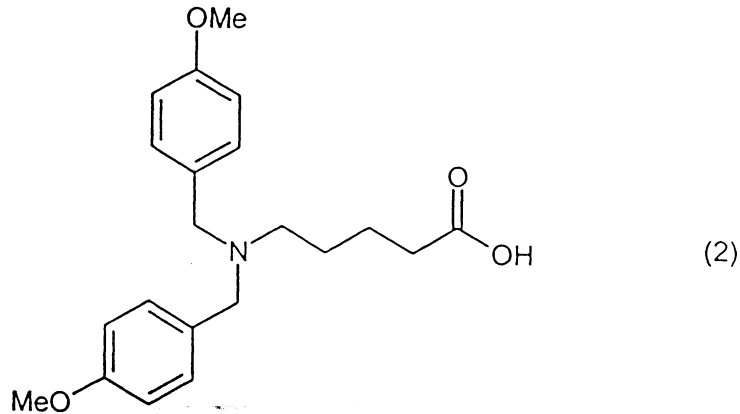
這是一種新穎的醫療方向用於治療心血管病症及可經由影響有機體中cGMP訊號途徑而治療之其他病症。

EP-A-0 345 068揭示特別是胺基烷羧酸(1)作為合成GABA拮抗劑之中間物：



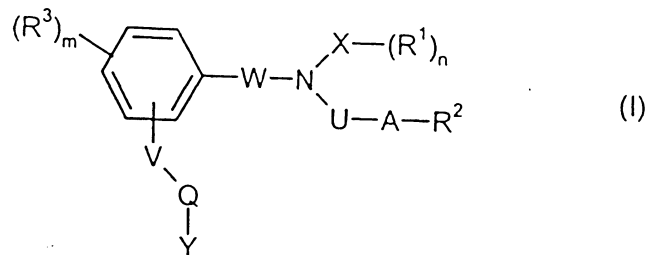
WO 93/00359揭示胺基烷羧酸(2)作為肽合成之中間物及其作為活性化合物用於治療中樞神經系統病症之用途：

五、發明說明 (5)



但是，這兩種公告揭示的胺基烷羧酸都無法有與存在於酶中的血紅素無關之在可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶之刺激效應。

根據本發明之一個較佳具體實施例，刺激與存在於酶中的血紅素無關之可溶性的鳥嘌呤核苷酸環化酶，是使用式(I)之胺基烷羧酸：



其中

V 是不存在、O、NR⁴、NR⁴CONR⁴、NR⁴CO、NR⁴SO₂、COO、CONR⁴或S(O)₀，

其中

R⁴ 獨立地與其他可能存在的 R⁴ 基是氫、含至多 8 個碳原子之直鏈或支鏈烷基、含 3 至 8 個碳原子之環烷基、

五、發明說明 (26)

氧基、4-甲基苯基之基取代，

R^3 是氫或氟，

m 是從1至2之整數，

W 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ，

U 是 $-\text{CH}_2-$ ，

A 是苯基，

R^2 是 COOH ，其中 R^2 是位在 U 基之4-位置，

X 是 $(\text{CH}_2)_4$ ，

R^1 是 COOH 。

根據本發明之通式(I)化合物也可存在為其鹽類，通常，在此可舉例的是與有機或無機鹼或酸之鹽類。

在本發明文中，較宜是生理上可接受之鹽類，根據本發明化合物之生理上可接受之鹽類可為根據本發明之物質與無機酸、羧酸或磺酸之鹽類，特別較佳的是例如與氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、醋酸、丙酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸或苯甲酸之鹽類。

生理上可接受之鹽類也可為含自由態羧基之根據本發明化合物之金屬或銨鹽，特別較佳的是例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，及衍生自氨或有機胺例如乙胺、二或三乙胺、二或三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、精胺酸、賴胺酸或乙二胺之銨鹽。

根據本發明之化合物可存在立體異構物形式，其為例如同像及鏡像(對掌異構物)或不是同像及鏡像(非對掌異構

五、發明說明 (27)

物)，本發明係關於對掌異構物或非對掌異構物及其各混合物。外消旋物，如非對掌異構物，可經由已知的方法分離成立體異構性均一的成份，例如經由光學解離或層析分離，存在於根據本發明化合物中的任何雙鍵可存在為順或反組態(Z或E形式)。

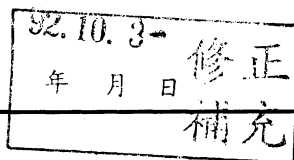
在本發明文中，除非另外說明，取代基通常有下列意義：

烷基通常代表含1至20個碳原子之直鏈或支鏈烴基，可列舉之實例是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、庚基、異庚基、辛基及異辛基、壬基、癸基、十二碳基、二十碳基。

伸烷基通常代表含1至20個碳原子之直鏈或支鏈烴橋，可列舉之實例是亞甲基、伸乙基、伸丙基、 α -甲基伸乙基、 β -甲基伸乙基、 α -乙基伸乙基、 β -乙基伸乙基、伸丁基、 α -甲基伸丙基、 β -甲基伸丙基、 γ -甲基伸丙基、 α -乙基伸丙基、 β -乙基伸丙基、 γ -乙基伸丙基、伸戊基、伸己基、伸庚基、伸辛基、伸壬基、伸癸基、伸十二碳基及伸二十碳基。

烯基通常代表含2至20個碳原子及一或多個較宜是一或兩個雙鍵之直鏈或支鏈烴基，可列舉之實例是烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基、異戊烯基、己烯基、異己烯基、庚烯基、異庚烯基、辛烯基及異辛烯基。

炔基通常代表含2至20個碳原子及一或多個較宜是一



五、發明說明 (28)

或兩個參鍵之直鏈或支鏈烴基，可列舉之實例是乙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基及2-己炔基。

烯二基通常代表含2至20個碳原子及一或多個較宜是一或兩個雙鍵之直鏈或支鏈烴橋，可列舉之實例是乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、丙烯-1,2-二基、1-丁烯-1,4-二基、1-丁烯-1,3-二基、1-丁烯-1,2-二基、2-丁烯-1,4-二基、2-丁烯-1,3-二基、2-丁烯-2,3-二基。

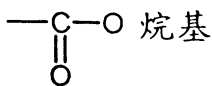
炔二基通常代表含2至20個碳原子及一或多個較宜是一或兩個參鍵之直鏈或支鏈烴橋，可列舉之實例是乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基、1-丁炔-1,4-二基、1-丁炔-1,3-二基、2-丁炔-1,4-二基。

醯基通常代表含1至9個碳原子其經由羰基連接之直鏈或支鏈低碳烷基，可列舉之實例是乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基、丁基羰基及異丁基羰基。

烷氧基通常代表含1至14個碳原子其經由氧原子連接之直鏈或支鏈烴基，可列舉之實例是甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基、異己氧基、庚氧基、異庚氧基、辛氧基或異辛氧基，名詞“烷氧基”及“烷基氧基”是同義使用。

烷氧基烷基通常代表含至多8個碳原子其經由含至多8個碳原子之烷氧基取代之烷基。

烷氧羰基可經由下式描述

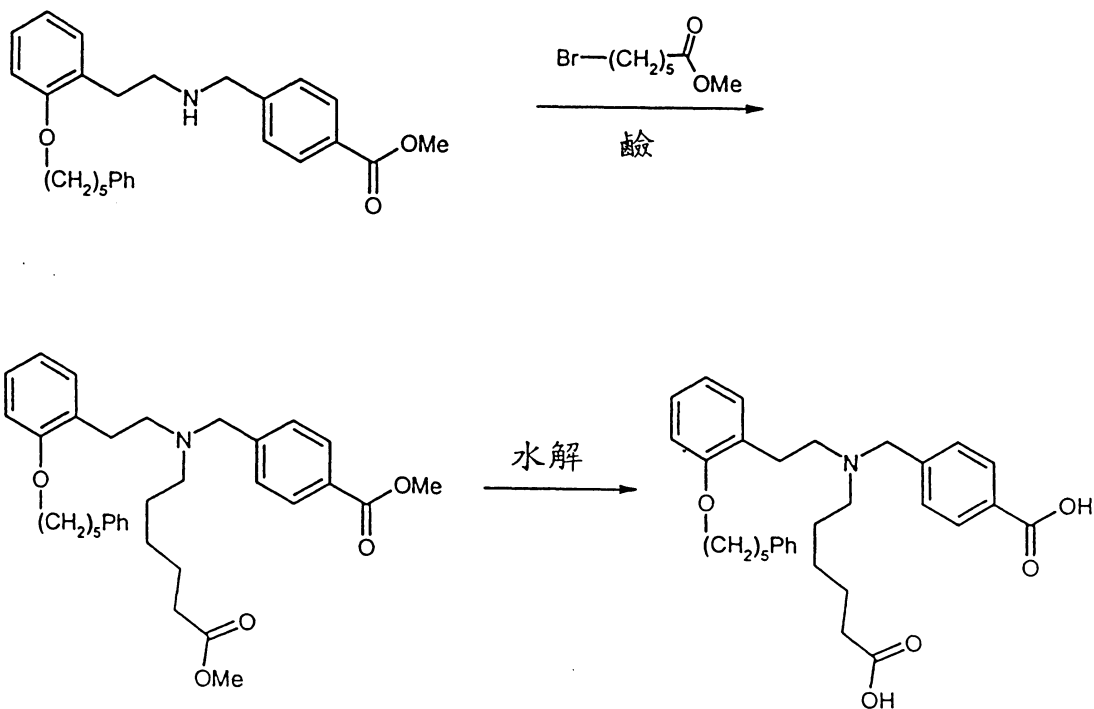


五、發明說明 (35)

在觸媒存在下用氫氣氫化。

以下使用舉例且非限制性的具體實施例說明根據本發明用於製備式(I)化合物之方法。

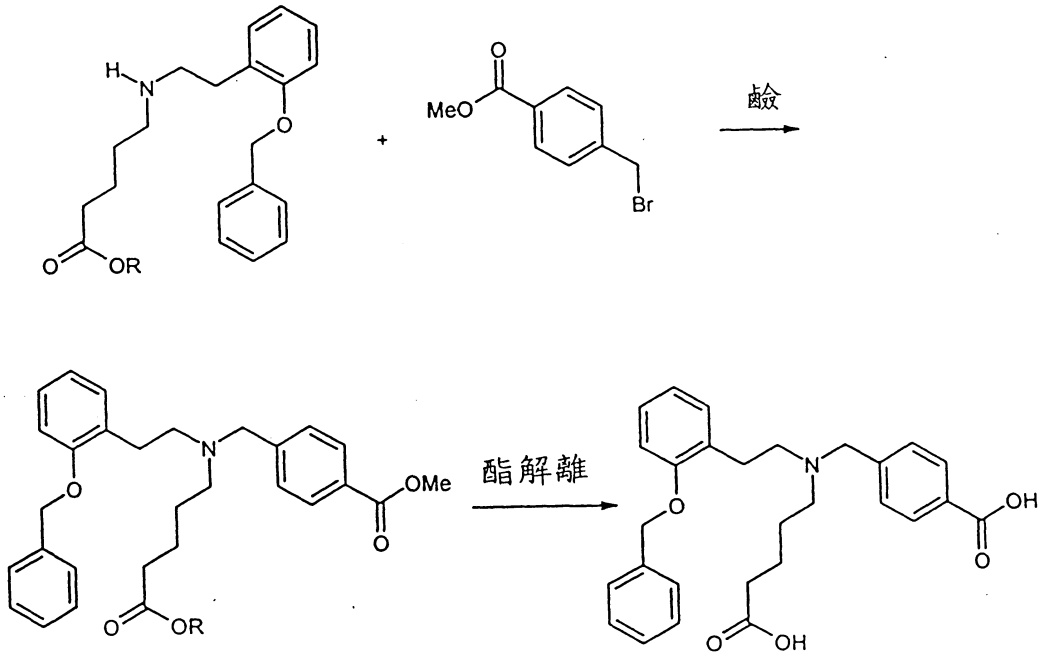
根據方法A/E反應序列之實例：



如果(VIII)代表例如4-{[(2-羥基苯乙基)胺基]-甲基}苯甲酸甲酯且(IX)代表2-氯苯基甲基氣，方法D及E可用下列圖式代表：

五、發明說明 (38)

根據方法C/E反應序列之實例：



較宜R=t-Bu

五、發明說明 (41)

較宜用於根據本發明方法之溶劑是在反應情形下不會改變之慣用有機溶劑或水，根據本發明方法較宜使用醚類例如乙醚、丁基甲基醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；或烴類例如苯、甲苯、二甲苯或石油醚；或醯胺例如二甲基甲醯胺或六甲基磷酸三醯胺；或1,3-二甲基-咪唑啉-2-酮、1,3-二甲基-四氫嘧啶-2-酮、乙腈、醋酸乙酯或二甲亞砷，其當然也可使用上述溶劑之混合物。

較宜用於根據本發明方法之鹼包括慣用於鹼性反應之鹼性化合物，較宜是使用鹼金屬氫化物例如氫化鈉或氫化鉀，或鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、甲醇鉀、乙醇鉀或第三丁醇鉀，或碳酸鹽如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鉀，或胺化物例如胺基鈉或二異丙基胺基鋰，或有機鋰化合物例如苯基鋰、丁基鋰或甲基鋰，或六甲基二矽氮烷鈉。

根據本發明之方法A至C較宜在乙腈中進行，在各情形下經由分別使化合物(II)與(III)、(IV)與(V)及(VI)與(VII)在鹼例如碳酸鈉、 Et_3N 、DABCO、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaOH 或 NaH 存在下反應，此反應通常在溫度範圍從 -20°C 至 $+90^\circ\text{C}$ 進行，較宜從 0°C 至 $+70^\circ\text{C}$ ，此反應可在大氣壓力、加或減壓(例如在從0.5至5巴之範圍內)進行，通常，此反應是在大氣壓力下進行。

在根據本發明之方法A至C中，製備式(I)化合物是經由用其中一種式(II)、(IV)或(VI)化合物之胺官能基親核性取代在其中一種式(III)、(V)或(VII)化合物之釋離基E，合適

五、發明說明 (43)

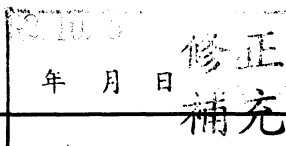
在根據本發明之方法F中，製備式(I)化合物是將含可經取代的L基之式(XI)化合物與式(XII)化合物在鈀化合物存在下，且如果需要時在還原劑及其他添加劑存在下在鹼性介質中反應，通常反應是還原性偶合式(XI)及(XII)化合物，如同揭示在例如 L.S. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994。

在式(XI)化合物中，可經取代的L基可為例如鹵基例如Br或I，或慣用的釋離基例如三氟甲基磺酸鹽基。

式(XII)化合物含反應性Z基其可選自包括-B(OH)₂、-CH≡CH、-CH=CH₂或-Sn(nBu)₃。

使用的鈀化合物可以是鈀(II)化合物例如Cl₂Pd(PPh₃)₂或Pd(OAc)₂，或鈀(0)化合物例如Pd(PPh₃)₄或Pd₂(dba)₃，如果需要時，可將其他的還原劑例如三苯基膦或其他添加劑例如Cu(I)Br、n-Bu₄NCl、LiCl或Ag₃PO₄加入反應混合物(見 T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere in "Metal-catalyzed cross-coupling reactions", Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166)。

此反應是在慣用的鹼例如Na₂CO₃、NaOH或三乙胺存在下進行，合適的溶劑是上述有機溶劑，且特別較宜是醚類例如二甲氧基乙烷，此反應通常在溫度範圍從-20°C至+90°C進行，較宜從0°C至+90°C，此反應可在大氣壓力、加或減壓(例如在從0.5至5巴之範圍內)進行，通常，此反應是在



五、發明說明 (51)

與酞醯亞胺反應且隨後與胼反應或經由在水存在下重組醯基疊氮化物(見例如J. March. Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, 1276頁及其中提到的文獻)。

式(XVIII)之羰基化合物是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679)。

式(XIX)之羰基化合物是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如WO 96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192)。

式(XX)之羰基化合物是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158)。

式(XVIII)、(XIX)及(XX)之羰基化合物也可經由一般已知的方法製備, 例如經由氧化醇類、還原醯基氯或還原腓(見例如J. March. Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, 1270頁及其中提到的文獻)。

式(XII)之化合物是可得自商業化供應、從文獻上已知或經由類似於從文獻已知的方法合成(見例如對於芳族硼酸: J. Chem. Soc. C 1966, 566; J. Org. Chem., 38, 1973, 4016; 或對於三丁基錫化合物: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347)。

式(XIII)之化合物是可得自商業化供應、從文獻上已知

五、發明說明 (54)

結果列在表1：

表1：血管鬆弛劑在試管內之作用

實例	IC ₅₀ (毫微莫耳濃度)
8	0.4
28	2.8
30	1.7
32	6.5
33	0.5
37	830
56	73
70	0.2
72	29
76	29
86	0.4
87	0.5
88	0.4
98	3.4
102	0.2
103	3.9
186	0.90

再重組的可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶(sGC)在試管內的刺激作用

經由詳細說明在下列參考文獻之方法，在由或無硝普鈉及有或無與血紅素相關的sGC抑制劑1H-1,2,4-嘓二唑

五、發明說明 (55)

-(4,3a)-喹啉-1-酮(ODQ)進行研究在再重組的可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶(sGC)之刺激作用及根據本發明之化合物：
M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer and J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23。

不含血紅素之鳥嘌呤核苷酸環化酶是得自添加Tween 20至樣品緩衝液(最終濃度是0.5%)。

sGC經由測試物質之活化作用是以基質活性之n-倍刺激作用說明。

結果列在表2。

表2:再重組的可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶(sGC)在試管內之刺激作用

實例87 濃度 (微莫耳 濃度)	刺激作用(n倍) 含血紅素之sGC			不含血紅素之sGC	
	基質	+SNP (0.1微莫耳 濃度)	+ODQ (10微莫耳 濃度)	基質	+ODQ (10微莫耳 濃度)
0	1	15	1	1	1
0.1	15	41	132	353	361
1.0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477

從表2可看出含血紅素及不含血紅素酶之刺激作用都

92. 2. 27 修正
年 月 日
補充

五、發明說明 (56)

可達到，而且，sGC刺激劑與NO供體之硝普鈉(SNP)組合，不會顯現任何協同效應，也就是說，如同sGC刺激劑經由與血紅素相關的預期機制作用，SNP之效應並未增強。此外，根據本發明刺激劑之效應，不會被可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶與血質相關的刺激劑ODQ抑制，因此在表2的結果證明根據本發明可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶刺激劑作用之新穎機制。

本發明包括醫藥製劑，其除了無毒的惰性在醫學上可接受之賦形劑以外，含根據本發明之化合物，尤其是式(I)化合物，以及這些製劑之製法。

此活性化合物可視需要存在一或多種上述賦形劑以及在微封膠形式內。

此醫療活性化合物，尤其是式(I)化合物，必須在濃度從約0.1至99.5%，較宜從約0.5至95%總混合物重量之範圍內存在於上述醫藥製劑中。

除了根據本發明之化合物，尤其是式(I)化合物，上述醫藥製劑也可含其他藥學活性化合物。

通常，在人類及動物醫學中證明根據本發明之活性化合物有利的用藥總量是從約0.5至約500，較宜從5至100毫克/公斤體重每24小時，如果需要時可分成數次個別的給藥劑量，以達到所要的結果，個別的給藥劑量較宜含從約1至約80，尤其是3至30毫克/公斤體重根據本發明之活性化合物。

以下使用非限制性的較佳實例更詳細地說明本發明，

92.10.3-修正
年 月 日
補充

五、發明說明 (57)

除非另外說明，全部提供的量係指重量%。

實例

縮寫

RT: 室溫

EA: 醋酸乙酯

BABA: 醋酸正丁酯/正丁醇/冰醋酸/磷酸緩衝液pH 6
(50:9:25:15; 有機層)

薄層層析法之流動相：

T1 E1: 甲苯/醋酸乙酯(1:1)

T1 EtOH1: 甲苯/乙醇(1:1)

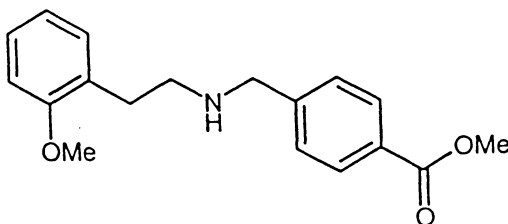
C1 E1: 環己烷/醋酸乙酯(1:1)

C1 E2: 環己烷/醋酸乙酯(1:2)

起始物質：

實例I-IV) 式VIII化合物

1.1 4-[[(2-甲氧基苯基乙基) 胺基] 甲基] 苯甲酸甲酯



將9.23克(56.16毫莫耳)的2-甲氧基苯基乙基胺及9.219克(56.16毫莫耳)的4-甲醯基苯甲酸甲酯在35毫升乙醇之溶液在迴流下加熱2小時，在減壓下將溶劑去除，得到17.5克亞胺，其不再純化而再反應。

五、發明說明 (65)

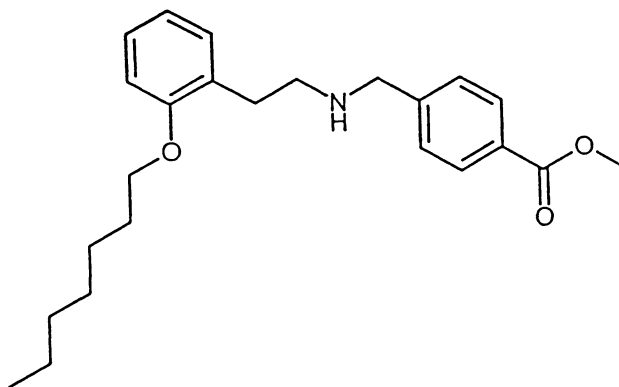
，將殘留物溶解在水中並用醋酸乙酯重複萃取產物，將合併的有機層用2當量濃度氫氧化鈉水溶液清洗兩次，經由硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮。

產量：8.25克(77%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=1.40$ (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)。

下列化合物是得自類似的方法：

VI. 4-([2-(庚氧基)苯基乙基]胺基)甲基)苯甲酸甲酯



此化合物可得自類似於實例V，起始自庚基溴代替5-苯基-1-溴戊烷。

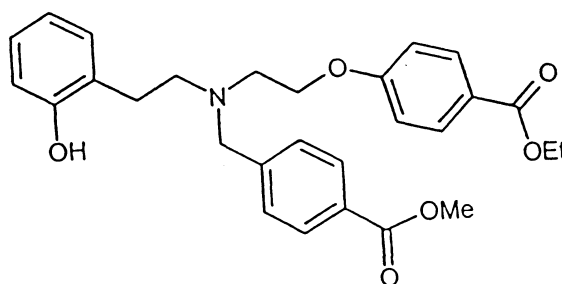
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=0.85$ (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)。

VII. 4-([2-([1,1'-聯苯基]-4-基甲氧基)苯基乙基]胺

五、發明說明 (67)

3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 10H), 7.85 (d, 2H)

IX. 4-{{2-[4-(乙氧基羰基)苯氧基]乙基}(2-羥基苯基乙基)胺基]甲基苯甲酸甲酯

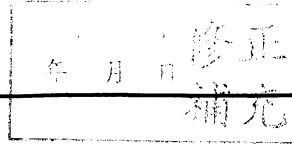


將250毫克(0.88毫莫耳)從實例V.1的4-{{(2-羥基苯基乙基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯、311毫克(1.14毫莫耳)的4-(2-溴乙氧基)苯甲酸乙酯(Eastman Kodak CO, US-279082)及250毫克(2.37毫莫耳)的碳酸鈉溶解在3毫升乙腈,加熱回流18小時,冷卻後,在減壓下將溶劑蒸餾去除,殘留物在矽膠上(0.04-0.063毫微米)用流動相環己烷/醋酸乙酯9/1經由快速層析法純化。

產量: 274毫克(65.5%理論值)

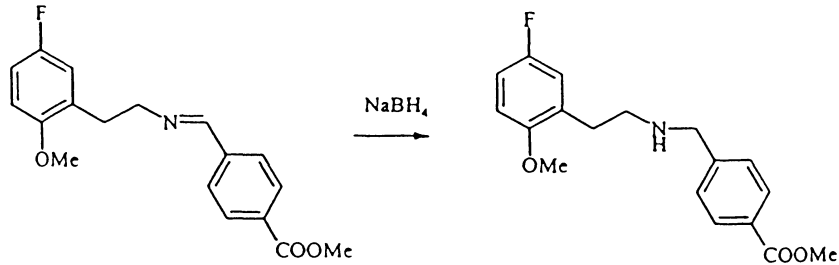
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.13 (t, 3H), 2.80-3.05 (m, 6H), 3.80-4.35 (m, 9H), 6.70-8.00 (m, 12H), 11.40 (bs, 1H)。

X. 4-{{(5-乙氧基-5-氧戊基)[2-(2-羥基苯基)乙基]胺基}甲基}苯甲酸甲酯



五、發明說明 (73)

甲酯

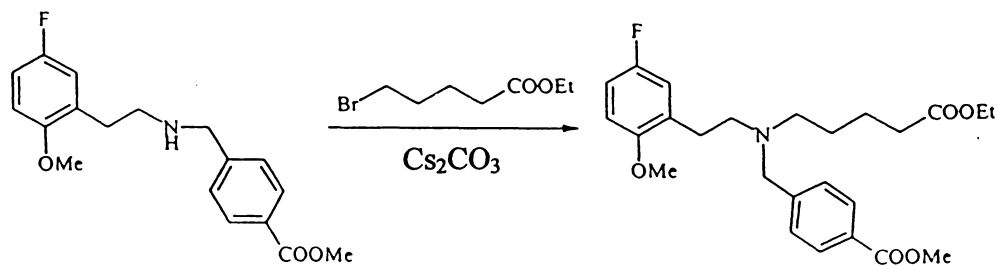


將5.30克(16.8毫莫耳)的4-([2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]亞胺基}甲基)苯甲酸甲酯溶解在48.4毫升甲醇，並加入1.27克(33.6毫莫耳)的氫硼化鈉，將溶液在室溫下攪拌2小時加入水並用醋酸乙酯萃取溶液，將有機層經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，將殘留物溶解在醋酸乙酯並用稀釋的HCl萃取，將水層鹼化並用醋酸乙酯萃取，將萃取液經由硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。

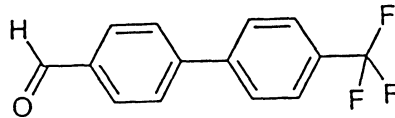
產量：4.79克(89.8%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3.00 (bs, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.20 (bs, 1H)。

XII.8. 4-([5-乙氧基-5-氧戊基][2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-胺基}甲基)苯甲酸甲酯



五、發明說明 (76)

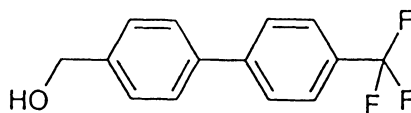


將1克(4.45毫莫耳)的1-溴-4-(三氟甲基)苯及0.73克(4.9毫莫耳)的4-甲醯基苯甲酸添加至30毫升二甲氧基乙烷並混合15毫升1莫耳濃度碳酸鈉溶液，加入110毫克肆(三苯基膦)鈰(0)，然後將混合物在迴流溫度下加熱18小時，使反應溶液冷卻，加入二氯甲烷及水，將混合物經由Extrelut過濾並在減壓下將溶劑蒸餾去除。

產量：87%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.70 (m, 6H), 8.00 (d, 2H), 10.00 (s, 1H)。

XV: [4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-4-基] 甲醇

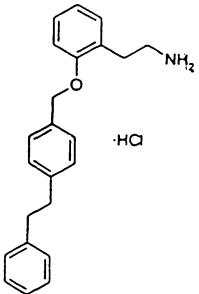


將970毫克(3.88毫莫耳)的醛XIV溶解在甲醇並加入150毫克(3.88毫莫耳)硼氫化鈉，將混合物在室溫下攪拌2小時並濃縮，加入水，將混合物攪拌30分鐘並將固體過濾去除。

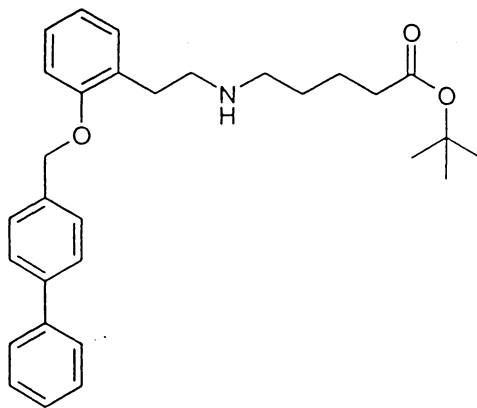
產量：90%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.75 (t, 1H), 4.80 (d, 2H),

五、發明說明 (82)

實例	結構	產率 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
XIXc (從XVIIIc)		83.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 2.69 - 3.06 (m, 8H), 5.10 (s, 2H), 6.83 - 7.42 (m, 13H), 7.95 (bs, 3H).

XXa: 5-((2-((2-(1,1'-聯苯-4-基甲氧基)苯基)乙基)胺基)戊酸第三丁酯



將 13.40 克 (132.40 毫莫耳) 的三乙胺及 1.05 克 (4.41 毫莫耳) 的溴戊酸第三丁酯添加至 3.00 克 (8.83 毫莫耳) 的 XIXa 在 540 毫升 DMF 之溶液，將混合物在室溫下攪拌 16 小時，並經由薄層層析法監視反應，將溶液與水混合並用醋酸乙酯/環己烷 1:1 萃取，合併的有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥並將溶

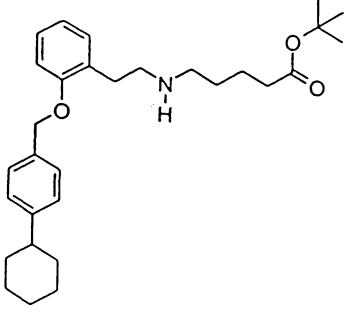
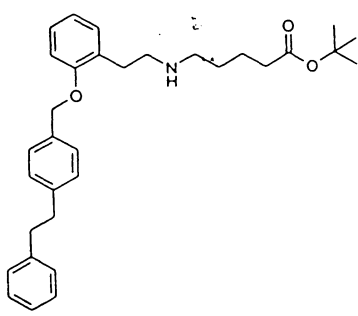
五、發明說明 (83)

劑去除經由層析法純化產物(矽膠, CH₂Cl₂/MeOH 20:1)。

產量: 0.85克(41.9%)

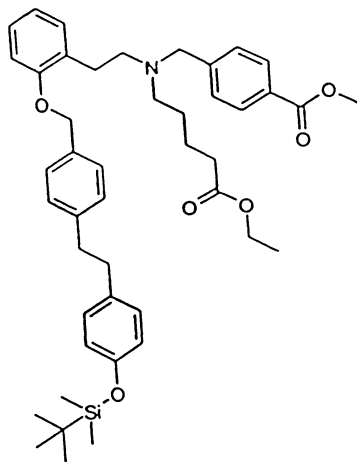
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ=1.31-1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.15 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.70-2.91 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 6.82-7.75 (m, 13H)。

下列化合物是經由類似方法製備:

實例	結構	產量 (%)	物理數據: ¹ H-NMR (δ 於ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
XXb (從XIXb)		68.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.16 - 1.95 (m, 21H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.66 (m, 4H), 2.76 - 3.00 (m, 6H), 5.03 (s, 2H), 6.82 - 7.42 (m, 8H).
XXc (從XIXc)		90.4	LC/MS: 4.04分鐘 [488(M+H)]

XXI: 4-[[2-[2-({4-[2-(4-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]苯基]乙基]苄基}氧基)苯基]乙基](5-乙氧基-5-酮基戊基)胺

五、發明說明 (84)

基[甲基]苯甲酸甲酯

將166毫克(0.403毫莫耳)的4-((5-乙氧基-5-酮基戊基)-[2-(2-羥基苯基)乙基]胺基}甲基)苯甲酸甲酯及160毫克(0.443毫莫耳)的第三丁基(4-{2-[4-(氯甲基)苯基]乙基}苯氧基)二甲基矽烷(其製備是從4-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}苯甲醛及[4-(甲氧基羰基)苄基](三苯基)磷氯經由Wittig反應，隨後氫化雙鍵，用氫化鋁鋰還原並類似於XVI氯化)溶解在6毫升乙腈，加入263毫克(0.81毫莫耳)的碳酸鈉及刮勺尖的碘化鉀，將混合物在迴流下加熱過夜，將懸浮液過濾並濃縮，在矽膠上層析殘留物(環己烷:醋酸乙酯=5:1)。

產量：27毫克(9.1%理論值)

LC/MS: 738 (M+1), Rt=3.76

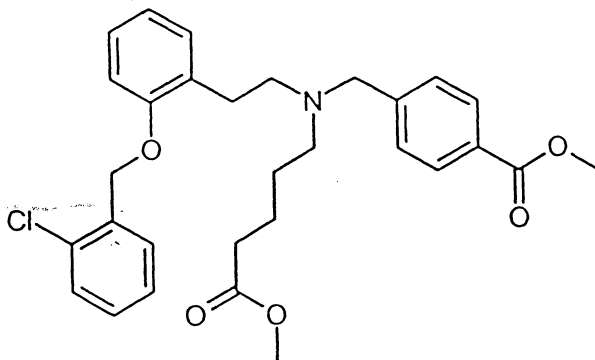
條件：管柱：Symmetry C18 2.1*150毫米；流動相：乙腈+0.6克30%強度HCl/1升H₂O；梯度：10%乙腈至90%乙腈；流速：0.6毫升/分鐘；偵測器：UV 210毫微米

合成實例

92. 2. 27

五、發明說明 (85)

實例1: 4-[[2-[(2-氯苄基)氧基]苄基乙基}(5-甲氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(方法D)



將193.2毫克(0.484毫莫耳)從實例I之4-[[2-羥基苄基乙基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯、77.9毫克(0.484毫莫耳)的2-氯苄基氯及80.2毫克(0.580毫莫耳)的碳酸鉀在2.0毫升乙腈中迴流加熱18小時，將此批次倒入水中並用醋酸乙酯萃取，經由硫酸鎂乾燥後，在減壓下蒸餾去除溶劑，將粗產物在矽膠(0.04-0.063毫微米)用環己烷/醋酸乙酯2/1作為流動相經由快速層析法純化。

產量：245.2毫克(83.5%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.40 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, 2H)。

實例2: 4-[[((4-羧基丁基){2-[(2-氯苄基)氧基]苄基乙基}胺基)甲基]苯甲酸(方法E)

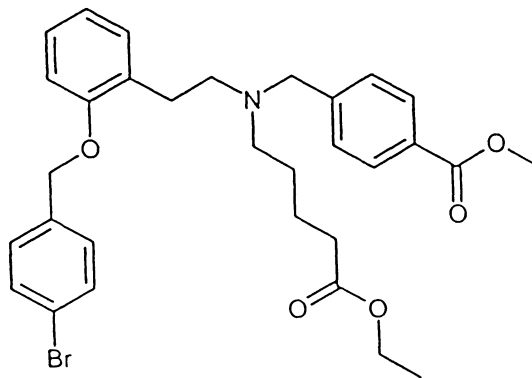
五、發明說明 (87)

將200.0毫克(0.463毫莫耳)從實例V之4-[(2-[(5-苯基戊基)氧基]苯基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯、116.4毫克(0.463毫莫耳)的5-溴-3,3-二甲基乙醯丙酸乙酯及58.9毫克(0.56毫莫耳)的碳酸鈉在1毫升乙腈中在60°C加熱18小時，使用旋轉蒸發器將溶劑蒸餾去除，將殘留物倒入水中並用醋酸乙酯萃取，將有機層用飽和的氯化鈉溶液清洗，經由硫酸鎂乾燥並濃縮，將粗產物在矽膠(0.04-0.063毫微米)用環己烷/醋酸乙酯10/1經由層析法純化。

產量：163.1毫克(58.5%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.09 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)。

實例4：4-[(2-[(4-溴苄基)氧基]苯基乙基)(5-乙氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯(方法D)



將5.00克(11.0毫莫耳)從實例VIII之4-[(2-[(4-溴苄基)氧基]苯基乙基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯、2.30克(11.0毫莫耳

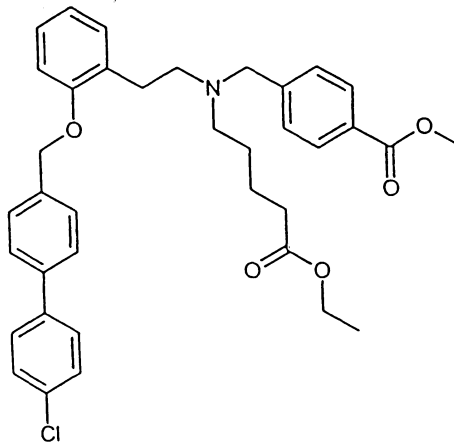
五、發明說明 (88)

)的5-溴戊酸乙酯及1.109克(13.21毫莫耳)的碳酸氫鈉在30毫升乙腈中迴流加熱18小時，將反應混合物與水混合並用二氯甲烷萃取，將有機層用飽和的氯化鈉溶液清洗並經由硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸餾去除溶劑，將粗產物在矽膠(0.04-0.063毫微米)用二氯甲烷/甲醇100/1作為流動相經由層析法純化。

產量：5.69克(88.1%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ =1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 2.15 (t, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d, 2H)。

實例5：4-{{2-[(4'-氯[1,1'-聯苯基]-4-基)甲氧基]苯基乙基}(5-乙氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(方法F)



將300.0毫克(0.51毫莫耳)從實例4之4-{{2-[(4-溴苄基)氧基]苯基乙基}(5-乙氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯先加入3毫升二甲氧基乙烷並依序混合101.7毫克(0.62毫莫耳)的4-氯苯基硼酸及0.57毫升2莫耳濃度碳酸鈉溶液，

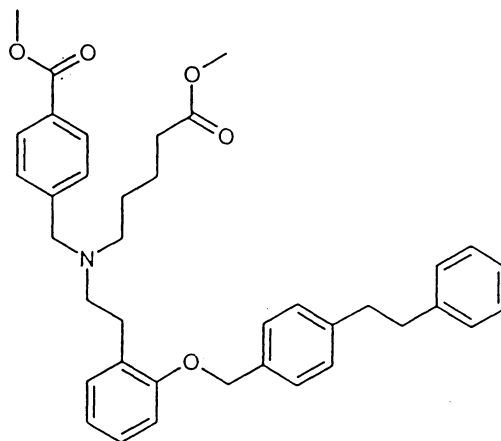
五、發明說明 (90)

(5-甲氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯、0.687克(3.00毫莫耳)的4-(氯甲基)均二苯乙烯及0.520克(3.75毫莫耳)的碳酸鉀在10.0毫升乙腈中迴流加熱18小時，將溶液過濾並在減壓下蒸餾去除溶劑，將粗產物在矽膠上用流動相環己烷/醋酸乙酯4/1經由層析法純化。

產量：1.32克(79.9%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.4-1.6 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7-7.4 (m, 11H), 7.55 (t, 4H), 7.85 (d, 2H)。

實例7：4-[(5-甲氧基-5-酮基戊基){2-[(4-苯基乙基苄基)氧基]苯基乙基}胺基]甲基}苯甲酸甲酯(方法G)



將781.8毫克(1.34毫莫耳)從實例6之4-[(5-甲氧基-5-酮基戊基)[2-[(4-[(E)-2-苯基乙烯基]苄基}氧基)苯基乙基]胺基]甲基}苯甲酸甲酯及80.0毫克10% Pd/C在10毫升醋酸乙酯中在大氣壓力下氫化，經1小時後，消耗計算量的氫氣，將溶液過濾並在減壓下蒸餾去除溶劑，將粗產物在矽膠

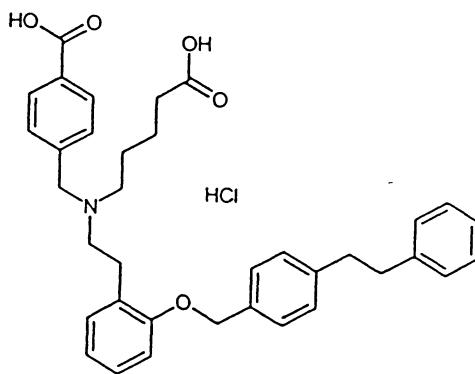
五、發明說明 (91)

上用流動相環己烷/醋酸乙酯=10:1層析法純化。

產量：309毫克(38.9%理論值)

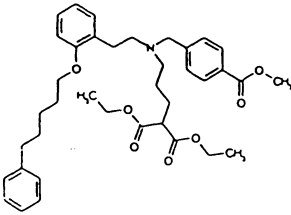
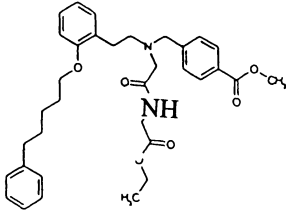
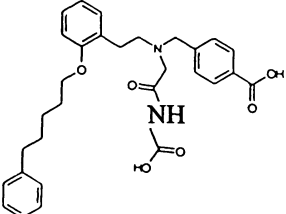
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ =1.42 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 15H), 7.85 (d, 2H)。

實例8：4-[(4-羧基丁基)-{2-[(4-苯基乙基苄基)氧基]苯基乙基}胺基]甲基]苯甲酸鹽酸鹽(方法E)

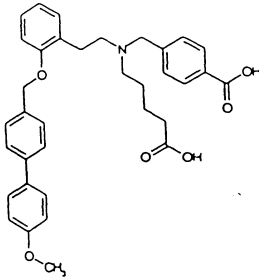
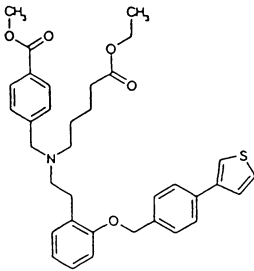
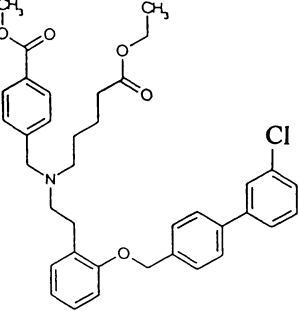


將262.60毫克(0.442毫莫耳)從實例7之4-[(5-甲氧基-5-酮基戊基){2-[(4-苯基乙基苄基)氧基]苯基乙基}胺基]甲基]苯甲酸甲酯先加入2毫升二噁烷並混合0.2毫升45%強度NaOH，並將混合物在60°C加熱18小時，在減壓下蒸餾去除二噁烷並將殘留物溶解在水中，用2當量濃度HCl調整至pH 4，將所得的沈澱物過濾並乾燥，將50毫克產物溶解在2毫升二氯甲烷及1毫升甲醇，並將混合物與HCl在二噁烷中的1毫升4當量濃度溶液混合並在室溫下攪拌1小時，在減壓下蒸餾去除溶劑並將殘留物與乙醚/石油醚攪拌。

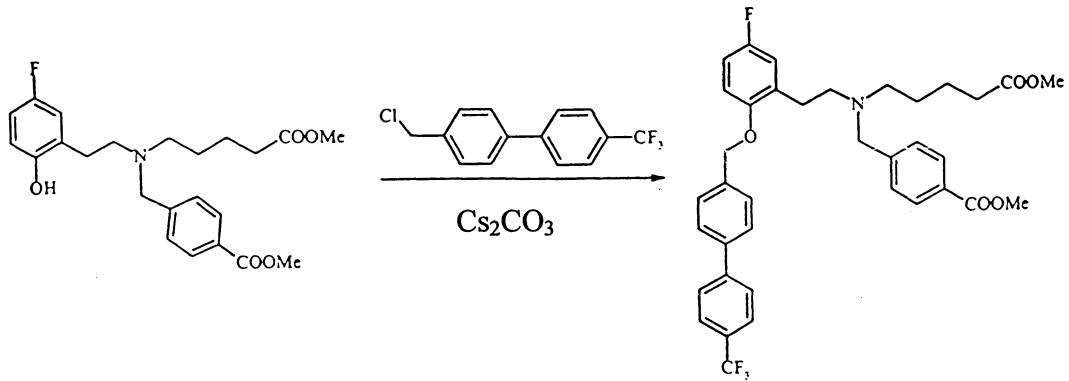
五、發明說明 (102)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
44 (從V及 2-(3-溴丙 基)丙二酸 二乙酯經 由方法A)		518(M+1), Rt=4.25
45 (從V及N-(乙氧基羰 基甲基)-2- 氯乙醯胺 經由方法 A)		575(M+1), Rt=4.34
46 (從45經由 方法E)		1.35 (m), 1.60 (m), 2.45 (s), 2.60 (m), 2.75 (m), 3.15 (s), 3.75 (s), 3.85 (t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1 (m), 7.3 (d), 7.45 (d), 7.85 (d)

五、發明說明 (116)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
88 (從77經由方法E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
89 (從4及3-噻吩硼酸經由方法F)		586 (M+1), Rt=4.21
90 (從4及3-氯苯基硼酸經由方法F)		615 (M+1), Rt=4.19

五、發明說明 (149)

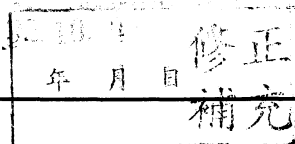


將 447 毫克(0.93 毫莫耳)從實例 XII 之 4-((5-甲氧基-5-酮基戊基)[2-(5-氟-2-羥基苯基)乙基]胺基}甲基)苯甲酸甲酯及 227 毫克(1.02 毫莫耳)的 4-(氯甲基)-4'-(三氟甲基)-1,1'-聯苯溶解在 10 毫升乙腈，加入 455 毫克(1.40 毫莫耳)碳酸鈉及刮勺尖量的碘化鉀，並將混合物在迴流下加熱 48 小時，將懸浮液過濾並濃縮，經由矽膠使用環己烷:醋酸乙酯(5:1)層析殘留物。

產量：447 毫克(73.6%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz): 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.90 (d, 2H).

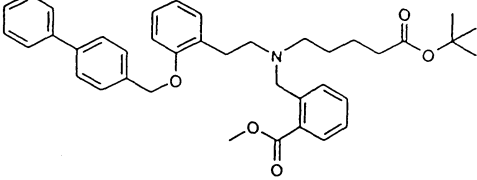
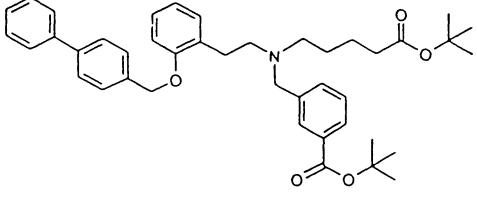
實例 186: 4-[[4-(羧基丁基)(2-{5-氟-2-[(4'-甲基-1,1'-聯苯-4-基)甲氧基]苯基}乙基)胺基]甲基}苯甲酸



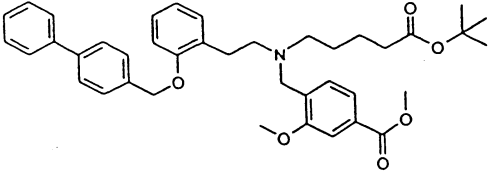
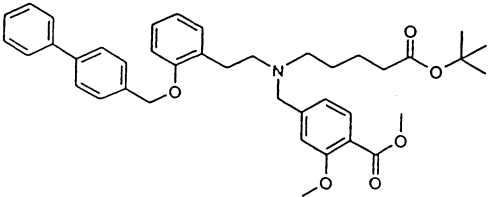
五、發明說明 (157)

實例	結構	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於ppm, 選擇) ¹⁾ 或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘]) ²⁾
204 (從IX及 1,3-二溴丙 烷經由方 法D)		1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).
205 (從204及 N-2-甲基 苯基六氫 吡啶經由 方法E)		652 (M+1), Rt=2.53 ³⁾
206 (從204及 N-苯基六 氫吡啶經 由方法E)		638 (M+1), Rt=2.39 ³⁾

五、發明說明 (161)

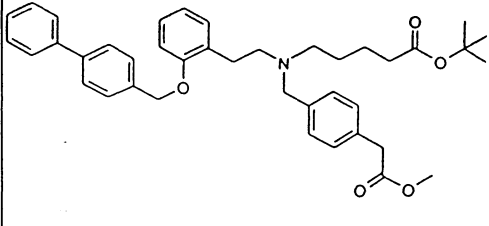
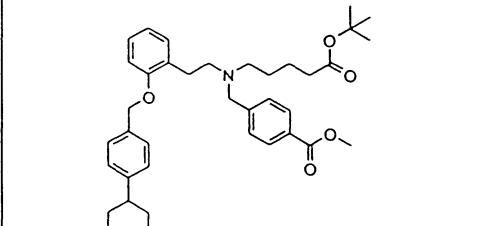
實例	結構	產量 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
212 (從XXa 及2-甲 氧基羰 基苄基 氣)		66.4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.39 (s, 9H), 1.45 - 1.52 (m, 4H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.75 (m, 2H), 2.77 - 2.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.78 - 7.80 (m, 17H).
213 (從XXa 及3-第 三丁氧 基羰基 苄基氣)		85.5	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.35 - 1.64 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 - 2.76 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.80 - 7.92 (m, 17H).

五、發明說明 (162)

實例	結構	產量 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
214 (從XXa 及2-甲 氧基-4- 甲氧基 羰基苄 基氣)		42.8	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.31 - 1.57 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.81 - 2.92 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.81-7.64 (m, 16H).
215 (從XXa 及3-甲 氧基-4- 甲氧基 羰基苄 基氣)		55.6	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 - 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.35 - 2.55 (m, 2H), 2.64 - 2.76 (m, 2H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.73-7.73 (m, 16H).

92. 2. 27 修正
補充

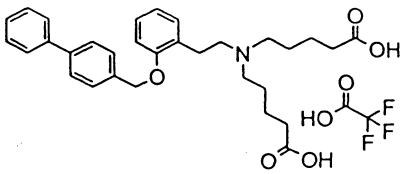
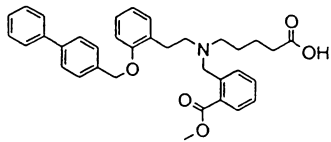
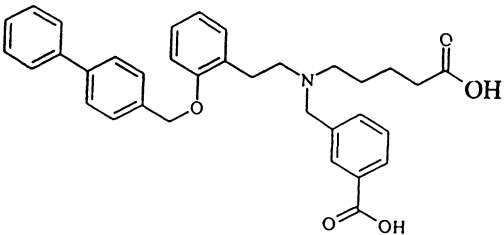
五、發明說明 (163)

實例	結構	產量 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇) 或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
216 (從XXa 及4-甲 氧基羰 基苄基 氣)		57.7	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.34 – 1.59 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62–2.74 (m, 2H), 2.78–2.90 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.80 – 7.64 (m, 17H).
217 (從XXb 及42-甲 氧基羰 基苄基 氣)		50.1	LC/MS: 4.52分鐘, $m/z=614$ (M+1)

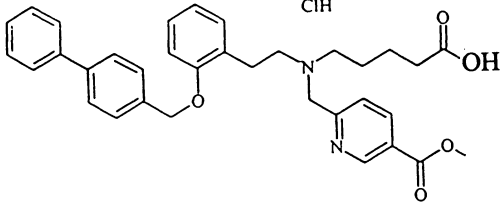
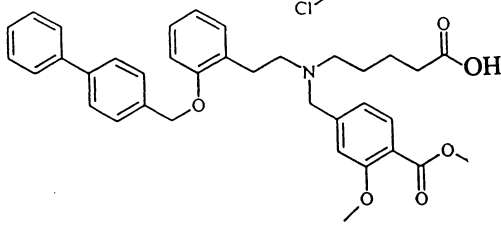
218 : 5-{{2-[2-(1,1'-聯苯-4-基甲氧基)苄基]乙基}[2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苄基]胺基}戊酸鹽酸鹽

修正
年 月 日
補充

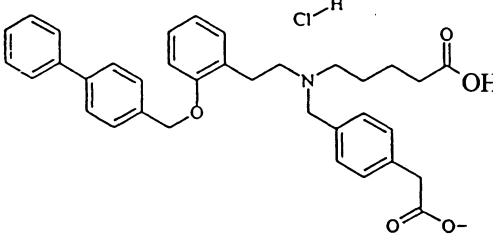
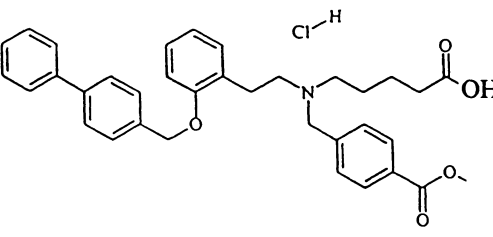
五、發明說明 (165)

實例	結構	產率 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
219 (從XXa 及5-溴 戊酸乙 酯類似 於211 及218)		69.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 - 1.77 (m, 8H), 2.21 - 2.35 (m, 4H), 3.02 - 3.26 (m, 6H), 3.27 - 3.60 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.64 - 7.69 (m, 13H), 9.14 (bs, 1H), 12.10 (bs, 2H).
220 (從212)		77.3	LC/MS: 3.61分鐘 [m/z]=552 (M+H)
221 (從213)		39.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.58 - 1.86 (m, 2H), 2.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.86 - 3.25 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.67 - 8.33 (m, 17H), 12.18 (bs, 1H), 13.12 (bs, 1H).

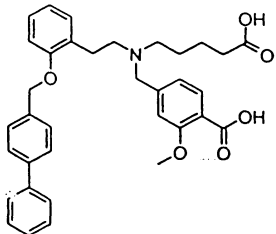
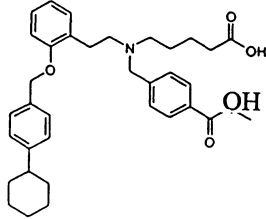
五、發明說明 (166)

實例	結構	產率 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
222 (從211)		44.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.38 - 1.49 (m, 2H), 1.62 - 1.75 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.01 - 3.11 (m, 2H), 3.12 - 3.21 (m, 2H), 3.22 - 3.46 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.82 - 8.39 (m, 16H), 9.08 (bs, 1H).
223 (從215)		32.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.28 - 1.53 (m, 2H), 1.60 - 1.83 (m, 2H), 2.08 - 2.25 (m, 2H), 2.93 - 3.39 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.77 - 7.80 (m, 16H), 10.26 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).

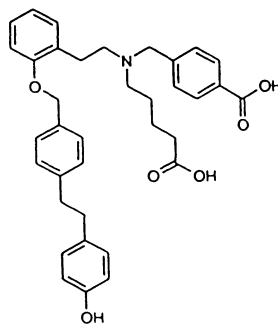
五、發明說明 (167)

實例	結構	產率 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
224 (從 216)		48.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.34 - 1.51 (m, 2H), 1.58 - 1.80 (m, 2H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.91 - 3.23 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 - 7.77 (m, 17H), 10.12 (bs, 1H), 12.11 (bs, 1H).
225 (從 XXa及 4-甲氧基羰基苄基氣類似於 211及 218)		70.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.36 - 1.52 (m, 2H), 1.59 - 1.79 (m, 2H), 2.04 - 2.24 (m, 2H), 2.89 - 3.26 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.76 - 8.13 (m, 17H), 10.24 (bs, 1H), 12.09 (bs, 1H).

五、發明說明 (169)

實例	結構	產率 (%)	物理數據： ¹ H-NMR (δ 於 ppm, 選擇)或 LC/MS (質量/滯留時間[分鐘])
230 (從215)		79.2	LC/MS: 3.32分鐘 [m/z]=568 (M+H)
231 (從217)		76.2	LC/MS: 3.99分鐘 [m/z]=558 (M+H)

232 : 4-[(4-羧基丁基){2-[2-({4-[2-(4-羥基苯基)乙基]苄基}氧基)苯基]乙基}胺基]甲基]苯甲酸



將 27 毫克(0.037 毫莫耳)從 XXI 之

五、發明說明 (170)

4-{{2-[2-({4-[2-(4-{{第三丁基(二甲基)矽烷基}氧基}苯基)乙基]苺基}氧基)苯基]乙基}(5-乙氧基-5-酮基戊基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯溶解在 10 毫升 THF, 加入 0.03 毫升四丁基氟化銨(1 莫耳濃度於 THF), 並將溶液在室溫下攪拌 1 小時, 在減壓下將溶劑蒸發, 將殘留物溶解在 2 毫升甲醇, 加入 0.05 毫升 45% 氫氧化鈉水溶液及 0.2 毫升二氯甲烷, 將溶液在室溫下攪拌 8 小時, 將混合物濃縮, 加入水並用硫酸將溶液酸化, 將固體過濾並乾燥。

產量: 20 毫克(93%理論值)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.45$ (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00-3.40 (m), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.90-7.30 (10H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

裝

訂

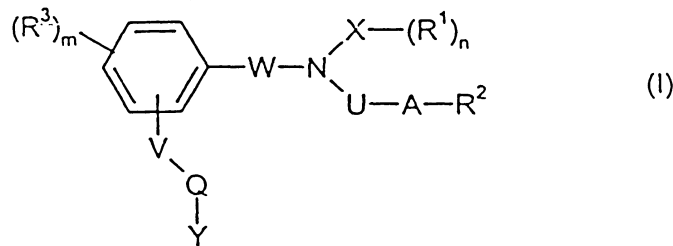
線

六、申請專利範圍

專利申請案第 89118552 號
ROC Patent Appln.No.89118552
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(二)
Amended Claim in Chinese - Encl. (II)
5 (民國 93 年 6 月 15 日送呈)
(Submitted on June 15, 2004)

1. 一種通式(I)之化合物，

10



15 其中

V 為 O；

Q 為不存在，或至多含有 12 個碳原子之直鏈或支鏈
烷基，其可被鹵素所取代；

20 Y 為氫、苯基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、
噁二唑基、噻唑基、四氫茶基、苯並噻吩基、苯
並噁唑基、六氫吡啶基或六氫吡啶基，

其中環狀之官能基可分別為下述基所取代：

苯基，其可被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、硝基、三鹵甲
基、C₁₋₄ 烷基羰基胺基、氰基、三鹵 C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄
25 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基所取代，

鹵素，

C₁₋₁₀ 烷基，

六、申請專利範圍

- C_{1-10} 烷氧基，其可被 C_{1-4} 烷氧基所取代，
 C_{2-4} 烯基，
 C_{3-8} 環烷基，
 苯氧基，其可被鹵素或三鹵甲基所取代，
 5 苯基 C_{1-6} 烷基，其可被鹵素所取代，
 苯基 C_{2-4} 烯基，
 苯基 C_{1-4} 烷氧基，
 苯硫基，
 硝基，
 10 三鹵甲基，
 嘧啶基，其可被鹵素所取代，
 噻唑基，其可被三鹵甲基所取代，
 噻二唑基，
 三鹵甲基巰基，
 15 苯基胺基羰基，
 苯氧基 C_{1-8} 烷氧基
 嘧啶基巰基，其可被 C_{1-4} 烷基所取代，
 脞苯氧基，
 C_{1-4} 烷基苯基磺醯基 C_{1-4} 烷基，
 20 噻吩基，
 苯並呋唑基，其可被 C_{1-4} 烷基所取代，
 苯並二氧基，或
 吡啶基，其可被 C_{1-4} 烷基所取代；
 R^3 為氫或鹵素；

六、申請專利範圍

m 為 1；

W 為直鏈或支鏈 C₁₋₆ 伸烷基；

U 為直鏈或支鏈之具有至多 4 個碳原子之烷基；

A 為苯基、苯氧基或吡啶基；

5 R² 為 COOR²⁴ 或 C₁₋₄ 烷氧基；

R²⁴ 為氫或 C₁₋₈ 烷基；

X 為直鏈或支鏈之具有至多 12 個碳原子之伸烷基或直鏈或支鏈之具有至多 6 個碳原子之烯二基，其可分別包含一個選自由 CO、CONH 及苯基組成之群組之基團；

10

R¹ 為 COOR³⁰；

n 為 1 或 2；及

R³⁰ 為氫或 C₁₋₈ 烷基；

及其立體異構物與鹽類。

15 2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

V 為 O；

Q 為不存在，或至多含有 12 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其可被鹵素所取代；

Y 為氫、苯基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、
20 噁二唑基、噻唑基、四氫茶基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、六氫吡啶基或六氫吡啶基，

其中環狀之官能基可分別為下述基所取代：

苯基，其可被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、硝基、三鹵甲基、C₁₋₄ 烷基羰基胺基、氰基、三鹵 C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄

六、申請專利範圍

- 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基所取代，
 鹵素，
 C₁₋₁₀ 烷基，
 C₁₋₁₀ 烷氧基，其可被 C₁₋₄ 烷氧基所取代，
 5 C₂₋₄ 烯基，
 C₃₋₈ 環烷基，
 苯氧基，其可被鹵素或三鹵甲基所取代，
 苯基 C₁₋₆ 烷基，其可被鹵素所取代，
 苯基 C₂₋₄ 烯基，
 10 苯基 C₁₋₄ 烷氧基，
 苯硫基，
 硝基，
 三鹵甲基，
 嘧啶基，其可被鹵素所取代，
 15 噻唑基，其可被三鹵甲基所取代，
 噻二唑基，
 三鹵甲基巰基，
 苯基胺基羰基，
 苯氧基 C₁₋₈ 烷氧基
 20 嘧啶基巰基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，
 脞基，
 C₁₋₄ 烷基苯基磺醯基 C₁₋₄ 烷基，
 噻吩基，
 苯並呋唑基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，

六、申請專利範圍

苯並二氧基，或

吡啶基，其可被 C_{1-4} 烷基所取代；

R^3 為氫或鹵素；

m 為 1；

5 W 為直鏈或支鏈 C_{1-4} 伸烷基；

U 為 $-CH_2-$ ；

A 為苯基、苯氧基或吡啶基；

R^2 為 $COOR^{24}$ ；

R^{24} 為氫或 C_{1-6} 烷基；

10 X 為直鏈或支鏈之具有至多 8 個碳原子之伸烷基或直鏈或支鏈之具有至多 6 個碳原子之烯二基，其可分別包含一個選自由 CO、CONH 及苯基組成之群組之基團；

R^1 為 $COOR^{30}$ ；

15 n 為 1 或 2；及

R^{30} 為氫或 C_{1-6} 烷基；

及其立體異構物與鹽類。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

V 為 O；

20 Q 為不存在，或至多含有 12 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其可被鹵素所取代；

Y 為氫、苯基、環己基、喹二唑基、噻唑基、四氫茶基、苯並噻吩基、苯並喹唑基、六氫吡啶基或

六、申請專利範圍

六氫吡啶基，

其中環狀之官能基可分別為下述基所取代：

苯基，其可被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、硝基、三鹵甲
基、C₁₋₄ 烷基羰基胺基、氰基、三鹵 C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄

5 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基所取代，

鹵素，

C₁₋₁₀ 烷基，

C₁₋₁₀ 烷氧基，其可被 C₁₋₄ 烷氧基所取代，

C₂₋₄ 烯基，

10 C₃₋₈ 環烷基，

苯氧基，其可被鹵素或三鹵甲基所取代，

苯基 C₁₋₆ 烷基，其可被鹵素所取代，

苯基 C₂₋₄ 烯基，

苯基 C₁₋₄ 烷氧基，

15 苯硫基，

硝基，

三鹵甲基，

嘧啶基，其可被鹵素所取代，

噻唑基，其可被三鹵甲基所取代，

20 噻二唑基，

三鹵甲基巰基，

苯基胺基羰基，

苯氧基 C₁₋₈ 烷氧基

嘧啶基巰基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，

六、申請專利範圍

腈苯氧基，

C₁₋₄ 烷基苯基磺醯基 C₁₋₄ 烷基，

噻吩基，

苯並呋啶基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，

5 苯並二氧基，或

吡啶基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代；

R³ 為氫或氟；

m 為 1；

W 為 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂- 或 -CH₂=CHCH₂-；

10 U 為 -CH₂-；

A 為苯基或吡啶基；

R² 為 COOR²⁴；

R²⁴ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；

15 X 為直鏈或支鏈之具有至多 8 個碳原子之伸烷基或直鏈或支鏈之具有至多 6 個碳原子之烯二基，其可分別包含一個選自由 CO、CONH 及苯基組成之群組之基團；

R¹ 為 COOR³⁰；

N 為 1 或 2；及

20 R³⁰ 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

及其立體異構物與鹽類。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

V 為 O；

六、申請專利範圍

Q 為不存在，或至多含有 12 個碳原子之直鏈或支鏈
烷基，其可被鹵素所取代；

Y 為氫、苯基、環己基、喹二唑基、噻唑基、四氫
萘基、苯並噻吩基、苯並喹唑基、六氫吡啶基或

5 六氫吡啶基，

其中環狀之官能基可分別為下述基所取代：

苯基，其可被 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、三鹵甲
基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、氰基、三鹵 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4}
烷氧基 C_{1-6} 烷氧基所取代，

10 鹵素，

C_{1-10} 烷基，

C_{1-10} 烷氧基，其可被 C_{1-4} 烷氧基所取代，

C_{2-4} 烯基，

C_{3-8} 環烷基，

15 苯氧基，其可被鹵素或三鹵甲基所取代，

苯基 C_{1-6} 烷基，其可被鹵素所取代，

苯基 C_{2-4} 烯基，

苯基 C_{1-4} 烷氧基，

苯硫基，

20 硝基，

三鹵甲基，

嘧啶基，其可被鹵素所取代，

噻唑基，其可被三鹵甲基所取代，

噻二唑基，

六、申請專利範圍

- 三鹵甲基巰基，
 苯基胺基羰基，
 苯氧基 C₁₋₈ 烷氧基
 嘧啶基巰基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，
 5 脞基，
 C₁₋₄ 烷基苯基磺醯基 C₁₋₄ 烷基，
 噻吩基，
 苯並呋啶基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，
 苯並二氧基，或
 10 吡啶基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代；
 R³ 為氫或氟；
 m 為 1；
 W 為 -CH₂- 或 -CH₂CH₂-；
 U 為 -CH₂-；
 15 A 為苯基；
 R² 為 COOR²⁴；
 R²⁴ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；
 X 為直鏈或支鏈之具有至多 6 個碳原子之伸烷基或
 直鏈或支鏈之具有至多 6 個碳原子之烯二基，其
 20 可分別包含一個選自由 CO、CONH 及苯基組成
 之群組之基團；
 R¹ 為 COOR³⁰；
 n 為 1 或 2；及

六、申請專利範圍

R^{30} 為氫或 C_{1-6} 烷基；

及其立體異構物與鹽類。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

V 為 O；

5 Q 為不存在，或至多含有 12 個碳原子之直鏈或支鏈烷基，其可被鹵素所取代；

Y 為氫、苯基、環己基、喹二唑基、噻唑基、四氫茶基、苯並噻吩基、苯並喹唑基、六氫吡啶基或六氫吡啶基，

10 其中環狀之官能基可分別為下述基所取代：

苯基，其可被 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、三鹵甲基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、氰基、三鹵 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基所取代，

鹵素，

15 C_{1-10} 烷基，

C_{1-10} 烷氧基，其可被 C_{1-4} 烷氧基所取代，

C_{2-4} 烯基，

C_{3-8} 環烷基，

苯氧基，其可被鹵素或三鹵甲基所取代，

20 苯基 C_{1-6} 烷基，其可被鹵素所取代，

苯基 C_{2-4} 烯基，

苯基 C_{1-4} 烷氧基，

苯硫基，

硝基，

六、申請專利範圍

- 三鹵甲基，
 嘧啶基，其可被鹵素所取代，
 噻唑基，其可被三鹵甲基所取代，
 噻二唑基，
- 5 三鹵甲基巰基，
 苯基胺基羰基，
 苯氧基 C₁₋₈ 烷氧基
 嘧啶基巰基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，
 脞苯氧基，
- 10 C₁₋₄ 烷基苯基磺醯基 C₁₋₄ 烷基，
 噻吩基，
 苯並噁唑基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代，
 苯並二氧基，或
 吡啶基，其可被 C₁₋₄ 烷基所取代；
- 15 R³ 為氫或氟；
 m 為1；
 W 為-CH₂-或-CH₂CH₂-；
 U 為-CH₂-；
 A 為苯基；
- 20 R² 為COOH；
 X 為直鏈或支鏈之具有至多6個碳原子之伸烷基或
 直鏈或支鏈之具有至多6個碳原子之烯二基，其
 可分別包含一個選自由CO、CONH及苯基組成之

六、申請專利範圍

群組之基團；

R^1 為COOH；及

n 為1或2；

及其立體異構物與鹽類。

5 6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

V 是O，

Q 是 CH_2 ，

Y 是苯基其經由選自包括2-苯基乙基、環己基、4-
10 氯苯基、4-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氟
基苯基、4-氯苯氧基、4-甲氧基苯氧基、4-三氟
甲基苯氧基、4-氟基苯氧基、4-甲基苯基之基取
代，

R^3 是氫或氟，

m 為1，

15 W 是 $-CH_2CH_2-$ ，

U 是 $-CH_2-$ ，

A 是苯基，

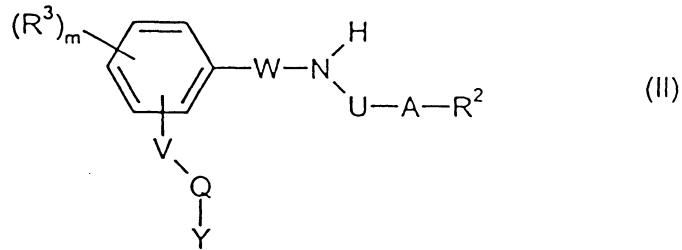
R^2 是COOH，其中 R^2 是位在U基之4-位置，

X 是 $(CH_2)_4$ ，

20 R^1 是COOH。

7. 一種通式(I)化合物之製法，其特徵是
[A] 式(II)化合物

六、申請專利範圍



5

與式(III)化合物反應，



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A 及 m 相同於根據申請專利範圍第1項之定義，

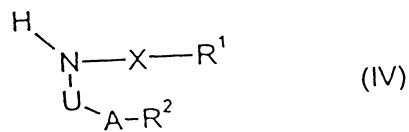
10

E 是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基官能基；

或

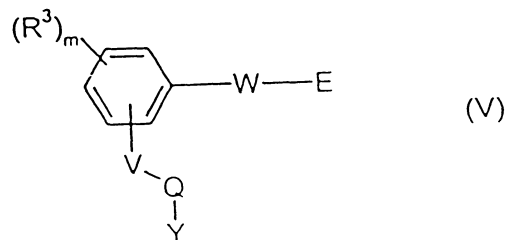
[B] 式(IV)化合物

15



與式(V)化合物反應，

20



六、申請專利範圍

其中

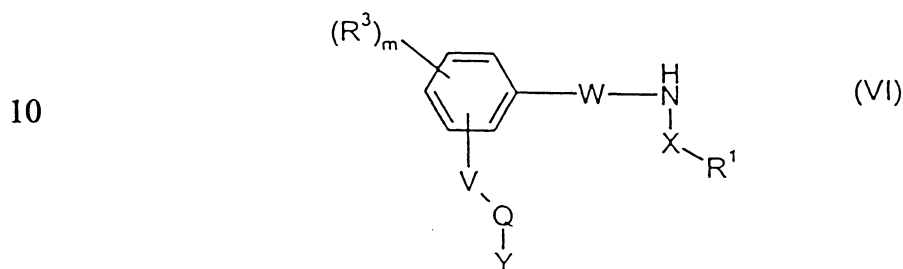
R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A 及 m 相同於根據申請專利範圍第1項之定義，

E 是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基官能基；

5

或

[C] 式(VI)化合物



與式(VII)化合物反應，



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 V 、 Q 、 Y 、 W 、 X 、 U 、 A 及 m 相同於根據申請專利範圍第1項之定義，

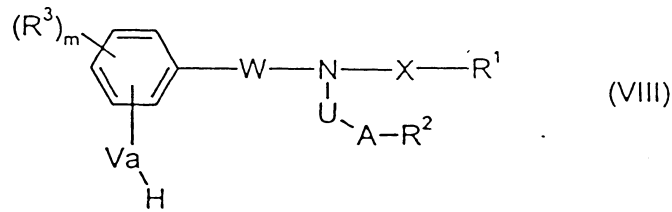
E 是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥基官能基；

20

或

[D] 式(VIII)化合物

六、申請專利範圍



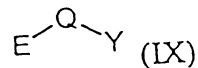
5 其中

Va是O或S且

R¹、R²、R³、W、U、A、X及m相同於根據申請專利
範圍第1項之定義，

與式(IX)化合物反應，

10



其中

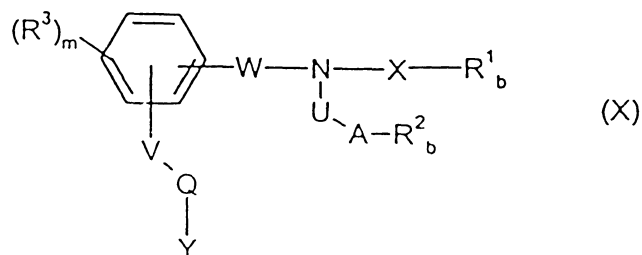
Q、Y相同於根據申請專利範圍第1項之定義，

15 E 是在鹼存在下取代之釋離基，或視需要活化之羥
基官能基；

或

[E] 式(X)化合物

20



六、申請專利範圍

其中

R^3 、V、Q、Y、W、X、U、A及m相同於根據申請專利範圍第1項之定義，

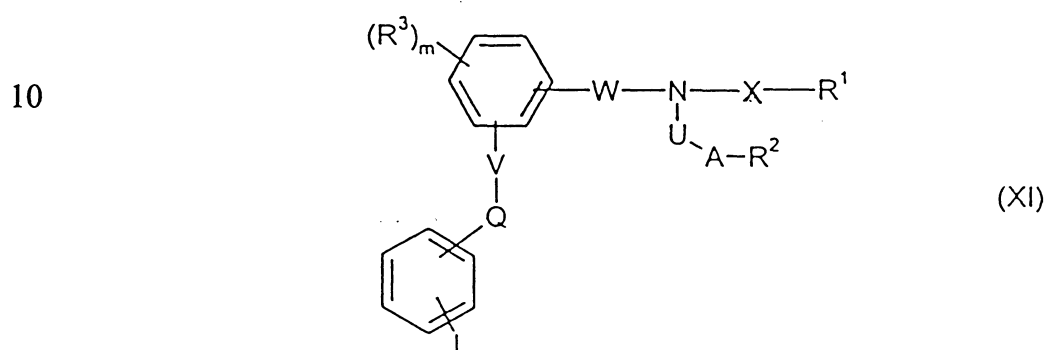
R^1_b 及 R^2_b 彼此獨立地代表CN或COOAlk，其中Alk代表

5 含至多6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，

用強酸或強鹼之水溶液轉化成相對應的自由態羧酸；

或

[F] 式(XI)化合物



15 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、V、Q、X、W、U、A及m相同於根據申請專利範圍第1項之定義，

L 代表Br、I或 CF_3SO_2-O 基，

與式(XII)化合物

20 M-Z (XII)

其中

M 代表芳基或雜芳基、直鏈或支鏈烷基、烯基或炔基或環烷基或代表芳烷基、芳烯基或芳炔基，

Z 代表 $-B(OH)_2$ 、 $-CH \equiv CH$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-Sn(nBu)_3$

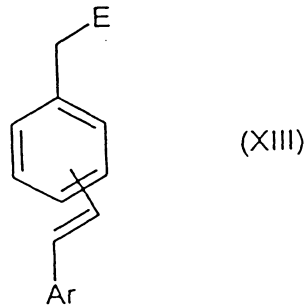
六、申請專利範圍

基，

在鈀化合物存在下，如果需要時另外在還原劑存在下
及其他添加劑及在鹼存在下反應；

或

5 [G] 式(XIII)化合物



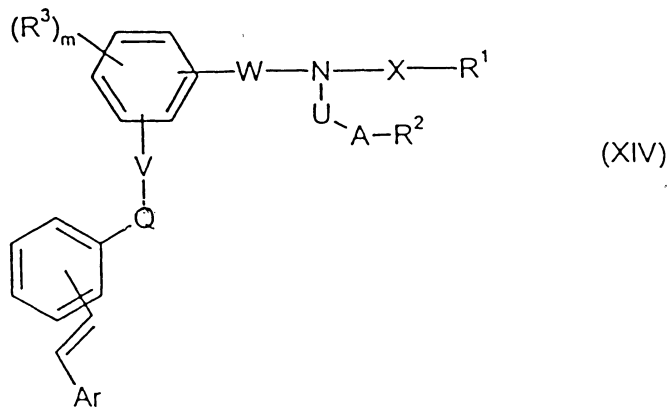
10

其中

Ar 代表芳基或雜芳基，

E 代表在鹼存在下取代之釋離基，

15 根據方法D與式(VIII)化合物反應，並將所得的式
(XIV)化合物

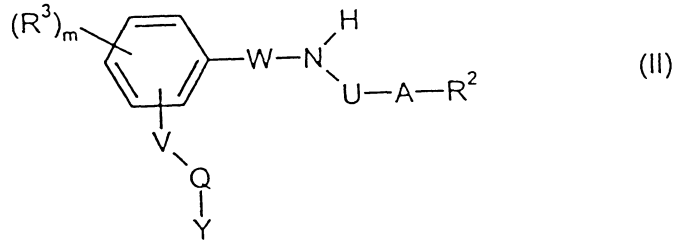


20

在觸媒存在下用氫氣氫化。

六、申請專利範圍

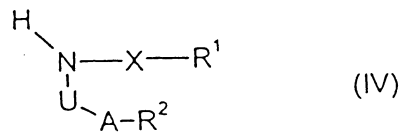
8. 一種式(II)之化合物



其中

V、Q、Y、R³、m、W、N、U、A及R²相同於根據申請專利範圍第1項之定義。

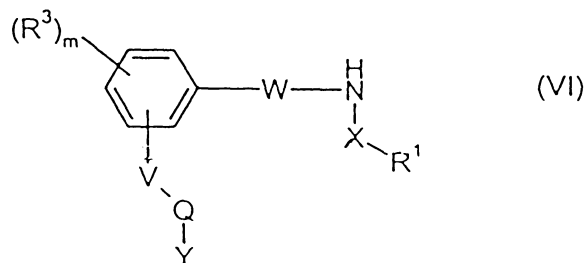
10 9. 一種式(IV)之化合物



其中

15 U、A、X、R¹及R²相同於根據申請專利範圍第1項之定義。

10. 一種式(VI)之化合物



其中

V、Q、Y、R³、m、W、X及R¹相同於根據申請專利

六、申請專利範圍

範圍第1項之定義。

11. 一種用於治療心血管病症之醫藥組成物，其係包含根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物為活性成分及一醫藥上可接受之載體。
- 5 12. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組成物，其中該心血管病症為心絞痛、局部缺血及心功能不全。
13. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組成物，其中該心血管病症為高血壓、血栓栓塞病症、動脈硬化症及靜脈病症。
- 10 14. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組成物，其中該心血管病症為纖維變性病變。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組成物，其特徵是該纖維變性病變是肝纖維變性。