

五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明係有關新穎化合物、醫藥組合物及抑制氧合了的多不飽和脂肪酸代謝及藉此引起之疾病狀態之方法。特殊地被抑制者為動物中花生油酸代謝之脂肪氧合酶途徑。

發明背景

花生油酸之代謝由許多途徑發生。代謝之一途徑乃經由環氧酶(CO)媒介之途徑，其產生PGH₂依序代謝成類前列腺烷酸(prostanoid)(PGE₂, TxA₂及環前列腺素)。此等產物由各種細胞包括多形核白細胞、肥大細胞及單核細胞產生。另外之途徑為由脂肪氧合酶媒介之途徑，其最初氧化花生油酸成5-氫過氧基-廿碳四烯酸(5-HPETE)，其進一步代謝為至肽白三烯素類(LTC₄, LTD₄與LTE₄)之先驅物LTA₄及LTB₄。另外地將5-HPETE轉化成5-羥基廿碳四烯酸(5-HETE)。

脂肪氧合酶依據氧合了的花生油酸中之位置分類。血小板代謝花生油酸成12-HETE，而多形核白細胞(PMNs)含5與15個脂肪氧合酶。已知12-HETE與5,12-二HETE對人類嗜中性白血球及嗜曙紅細胞具向化性，而可增加發炎過程。5-HPETE已知為至以前稱為過敏性反應之慢反應之物質(SRS-A)之肽基白三烯素類及LTB₄之先驅物，SRS族之分子如白三烯C₄與D₄已顯示為有效之支氣管收縮物。LTB₄已顯示對PMNs具強力之向化性。咸信5-脂肪氧合酶途徑，在起始及維持氣喘、過敏、關節炎、牛皮癬及發炎性腸病之發炎性反應中擔任重要之任務。咸信此酶之阻斷會打斷有

五、發明說明 (2)

關這些疾病狀態之各種途徑，而作為抑制劑應有用於治療各種上舉之那些發炎性疾病。與環氧合酶相反，在活體內為活性之脂肪氧合酶之選擇性抑制劑之不存在，已阻礙白三烯類在發炎中之任務之充分研究。

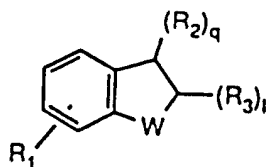
如上所提之花生油酸氧合之產物，已鑑別為各種發炎情況之介體。由這些介體引起之各種發炎性疾病狀態及許多本文討論之其他情況，皆為其中顯示有已氧含了的多不飽和脂肪酸代謝物抑制劑如 5-L0 抑制劑之情況。

於此方面留下須要能藉由抑制如脂肪氧合酶特別是 5-脂肪氧合酶 (5-L0) 之酶而抑制花生油酸之氧合作用，藉以防止各種白三烯素及前列腺素之形成之化合物之治療。

式 (I) 化合物已發現不只為選擇性之 5-脂肪氧化酶抑制劑，而且出乎意料地，具有非正常地與具脂肪氧合酶抑制之化合物有關之鎮痛活性。

發明之概述

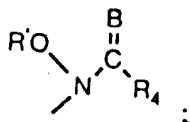
本發明係有關式 (I) 之化合物及其藥用鹽



式 (I)

式中

R₂ 與 R₃ 為



LFW

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

第 80103062 號專利申請案
中文說明書修正頁 (10 年 10 月)

修正 80.10.10
本 年 月 日
補充

A6
B6

五、發明說明()

219934

若當 q 為 0 時，則 1 為 1 且 R_2 為氫；且當 q 為 1 時則 1 為 0 且 R_3 為氫；

R_1 為 選自包括氫、烷基₁₋₁₀、烷氧基₁₋₁₀、萘基、
 $(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、 $(CH_2)_m(C=C)_n(CH_2)_p-Ar-(X)_v$ 、
 $O(CH_2)_mAr-(X)_v$ 、 $S(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、或
 $N(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 之組成分子；

p 為具 0 至 3 之值之數；

m 為具 0 至 3 之值之數；

n 為具 0 至 3 之值之數；

v 為具 0 至 3 之值之數；

但當 q 為 1， R_4 為 NR_5R_6 ， R_5 和 R_6 為氫或烷基， W 為
 $CH_2(CH_2)_s$ 及 s 為 1 時，則 R_1 非為氫、烷基₁₋₁₀ 或烷氧
基₁₋₁₀；

Ar 為 選自包括苯基、萘基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、
呋喃基、咪唑基、苯並咪唑基、三唑基、噁唑基、異
噁唑基、噻唑或噻吩基之組成份子；

X 為 選自包括氫、鹵素、烷基₁₋₁₀、環烷基₅₋₈、烯基
₂₋₁₀、經基、 $(CHY)_t$ -經基、 O -烷基₁₋₁₀、 $S(O)_r$ 烷
基₁₋₁₀、芳氧基、芳烷基₁₋₈ 氧基、鹵基取代之烷基
₁₋₈、經基取代之烷基₁₋₈、 $(CHY)_tN(R_5)_2$ 或氰基之
組成份子；若 v 為大於 1 之數，則一個取代基必須選
自烷基、 O -烷基₁₋₁₀ 或鹵基；

r 為 0 至 2； Y 為氫或烷基₁₋₃；

t 為 0 或 1；若當 q 為 1， R_4 為 NR_4R_5 ， W 為 $CH_2(CH_2)_s$ ，且 s 為 1，
則 R_1 為除了氫、烷基₁₋₁₀ 或烷氧基₁₋₁₀ 以外者。

五、發明說明 (5)

本發明亦有關包含藥用載劑或稀釋劑及有效、非毒性之5-脂肪氧合酶途徑抑制量之如上所定義之式(I)化合物或其藥用鹽之醫藥組合物。

本發明亦有關治療須其治療之動物中已氧合了的多不飽和脂肪酸(下文稱為OPUFA)媒介之病之方法，其包括投藥予此種動物一有效量之式(I)化合物或其藥用鹽。

更特殊地，本發明係有關治療須其治療之動物中，脂肪氧合酶途徑媒介之病之方法，其包括投藥予此種動物一有效、非毒性之脂肪氧合酶途徑抑制量之式(I)化合物或其藥用鹽。

本發明另有關治療需其治療之動物中疼痛之方法，其包括投藥予此種動物一有效、鎮痛量之式(I)化合物或其藥用鹽。

發明之詳細說明

本發明係有關上述式(I)化合物、包含藥用載劑或稀釋劑及式(I)化合物與其藥用鹽之醫藥組合物、治療OPUFA媒介之病，特別是5-脂肪氧合酶途徑媒介之病之方法包括投予式(I)化合物及其鹽、以及治療疼痛之方法包括投予式(I)化合物及其鹽。

式(I)化合物已發現有用於抑制須其治療之動物包括人之有關包括花生油酸之代謝之已氧合了的多不飽和脂肪酸途徑之酶。式(I)化合物具口服活性，而因此有用於治療各種發炎性疾病狀態。式(I)化合物，特別是羥基尿素衍生物，亦具有出人意料、優越之鎮痛活性，於是提供治

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (6)

療須其治療之動物中疼痛之方法。有用於治療疼痛及作為 OPFUA 途徑之抑制劑之式 (I) 化合物之種類包括其中 q 為 1, R_4 為 NR_4R_5 , W 為 $CH_2(CH_2)_s$, s 為 1, 及 R_1 為氫、烷基 $1-10$ 或烷氧基 $1-10$ 之化合物。

本發明之較佳具體實施例為其中 R_1 為選自 $O(CH_2)_m-Ar(X)_v$ 、 $(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、或 $S(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 者； m 為具 0 至 3 之值之數；及 v 為具 1 至 2 之值之數。較佳之 X 基為氫、烷氧基、鹵基及 CF_3 , 較佳地於 4-位上。當 X 為 $(CH_2)_tN(R_5)_2$ 時, R_5 分別選自氫或 1-6 個碳之烷基, 產生未取代、單或雙取代之胺組份。

關心之特殊 R_1 為烷氧基、苄基、苄氧基、芳氧基及其取代之衍生物。特殊地此類基為甲氧基、苯氧基、苄氧基、4-甲氧苄氧基、4-氯苄氧基、4-氟苯氧基、2-苄基、2-噁啉甲氧基及 2-萘甲氧基。本發明之更佳具體實施例為其中 W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 或 $O(CH_2)_s$ 者且 s 為具 0 或 1 之值之數。

本發明之另外較佳具體實施例為其中 B 為氧者。較佳之 R_4 取代基為 NR_5R_6 及氧脂肪烷基酯衍生物。較佳之 R_6 取代基為當 R_6 為芳基或芳烷基為苯基或苄基時。更佳之具體實施例為其中 R_5 與 R_6 分別為氫或烷基者。最佳者為其中對所有 R_2 與 R_3 取代基與 W 項, q 為 1 且 1 為 0。

較佳之環配置為當 W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 且 s 為 1 而在苯環之 5-或 6-位上, 及當 s 為 0 較佳位置為 4-或 5-位時; 可應用之取代型且亦為較佳者為當 W 為 $O(CH_2)_s$ 時, 亦即當 s 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (7)

1 在 7-或 8-位上，及當 s 為 0 在 6-或 7-位上時。

當 R_4 為除了 NR_5R_6 部份以外時，產生氧肪酸酯衍生物， R_4 較佳地為烷基，更佳地 C_{1-6} 如甲基、乙基、正丙基、異丙基或第三丁基，所有皆選擇性地被取代；B 為氧及 q 為 1。更佳的為其中 W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 或 $O(CH_2)_s$ 且 s 為 0 或 1。

對所有本文之化合物， R' 較佳地為氫或藥用陽離子。

其本身在本發明範圍內之式 (I) 化合物之一些較佳脛基尿素化合物包括下列：

N-1- (6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛基尿素；

N-1- (5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛基尿素；

N-1- (6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛基尿素；

N-1- (1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛基尿素；

N-1- [6- (4-甲氧苄氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N-脛基尿素；

N-1- [6- (4-氯苄氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N-脛基尿素；

N-1- [6- (2-萘甲氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N-脛基尿素；

N-1- [6- (2-苄乙基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N-脛基尿素；

N-1- [6- (2-噻啉甲氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N-脛基尿素；

N-3- (6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基) -N-脛基尿素；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

[illegible]

五、發明說明 (10)

N-羥基-N-2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫奈基)乙醯胺；
 N-羥基-N-1-(7-苄氧基-1,2,3,4-四氫奈基)乙醯胺；
 N-羥基-N-[1-(6-苯基-1,2,3,4-四氫奈基)]乙醯胺；
 N-羥基-N-1-[5-(4-甲氧苄氧基)氫茚基]乙醯胺；
 N-羥基-N-3-[6-(4-甲氧苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基]
]乙醯胺；
 N-羥基-N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺；
 N-羥基-N-1-(6-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)]乙醯胺；
 N-羥基-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)丙醯胺；
 N-羥基-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)苯醯胺；
 N-羥基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]-2,
 2-二甲基丙醯胺。

如本文所揭示之氧肪酸酯與羥基尿素乃經由共同中間物
 式(II)之羥胺衍生物製造，本文製造之對應羥胺之任何
 N-羥基乙醯胺衍生物，亦被認為本發明之較佳具體實施例
 。

式(II)之特佳羥胺為：

N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺；
 N-1-(5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺；
 N-1-[5-(4-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺
 ；
 N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺；
 N-1-(6-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺；
 N-1-[6-(4-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

裝訂線

.....

五、發明說明 (12)

N-1- (4- (4-氟苯氧基) -N- 羥胺 ;
 N-1- [5- (4-甲氧苄氧基) - 氧基] -N- 羥胺 ;
 N-1- (7-苯氧基) -N- 羥胺 ;
 N-3- (7-苯氧基-2,3- 二氫苯並呋喃基) -N- 羥胺 ;
 N-3- [7- (4-氟苯氧基) -2,3- 二氫苯並呋喃基] -N- 羥
 胺 ; 或
 N-3- (7-苄氧基-2,3- 二氫苯並呋喃基) -N- 羥胺 ;
 N-3- (6-苯氧基-2,3- 二氫苯並呋喃基) -N- 羥胺 ;
 N-3- [6- (4-氟苯氧基) -2,3- 二氫苯並呋喃基] -N- 羥
 胺 ; 或
 N-3- (6-苄氧基-2,3- 二氫苯並呋喃基) -N- 羥胺 。
 N-3- (6-苄氧基-2,3- 二氫苯並呋喃基) -N- 羥胺 ;
 N-3- [6- (4-甲氧苄氧基) -2,3- 二氫苯並呋喃基] -N-
 羥胺 ; 或
 N-3- [7-苯氧基-2,3- 二氫苯並呋喃基] -N- 羥胺 。

如本文所用於所有存在之術語“芳基”或“雜芳基”意
 即含由5至16個碳原子之取代及未取代之芳環(單或多)
 環系，其可包括雙-或三環系，且可包括但並不限於選自
 O、N或S之雜原子。代表性實例包括但不限於苯基、萘基
 、吡啶基、噻吩基、噻吩基及呋喃基。

如本文所用於所有存在之術語“低碳烷基”或“烷基”
 意即1至10個碳原子之直鏈或支鏈基，除非鏈長受限至那
 裡，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基
 、第二丁基、異丁基、第三丁基之類。

五、發明說明 (13)

如本文所用於所有存在之術語“烯基”意即2-10個碳原子之直鏈或支鏈基，除非鏈長受限至那裡，包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基之類。

本文所用術語“芳烷基”意即 $C_{1-4}Ar$ ，其中Ar如式(I)中所定義。

本文所用術語“芳羰基”意即 $-C(O)Ar$ ，其中Ar如式(I)中所定義，包括但不限於苄基、1-或2-萘基之類。

本文所用術語“烷羰基”意即 $-C(O)C_{1-10}$ ，其中烷基如上所定義，包括不限於甲基、乙基、異丙基、正丁基、第三丁基之類。

本文所用術語“環烷基”意即環狀基，較佳地為3至8個碳原子，包括但不限於環丙基、環戊基、環己基之類。

本文互換地使用之術語“鹵基”或“鹵素”意即自元素氟、氯、溴與碘衍生之基。

本文所用術語“脂肪氧合酶”意指5-，12-，或15-脂肪氧合酶，較佳地為5-脂肪氧合酶。

術語“OPUFA媒介之疾病或疾病狀態”意即由氧化之多不飽和脂肪酸所媒介（或調節），特殊地為花生油酸代謝途徑之疾病狀態。花生油酸由此種酶如脂肪氧合酶之氧化特別地為本發明之目標。此種酶包括但不限於5-L0。

12-L0及15-L0，其產生下列介體，包括但不限於 LTB_4 、 LTC_4 、 LYD_4 、5,12-二HETE、5-HPETE、12-HPETE、15-HPETE、5-HETE、12-HETE及15-HETE。

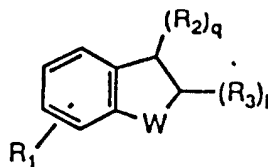
五、發明說明 (14)

術語“OPUFA 干擾量”意即有效量之式(I)或(II)化合物，其顯示活體內已氧合了的多不飽和脂肪酸，較佳地為花生油酸代謝物之含量之降低。

本發明化合物可含一個或多個不對稱碳原子，且可以外消旋與光學活性型式存在。所有這些化合物皆涵蓋於本發明範圍內。特別地例示之化合物為成對之(+)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素與(-)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素；及(+)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫並苯呋喃基)-N-羥基尿素與(-)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫並苯呋喃基)-N-羥基尿素。

本發明有用之中間物為由下列表示之式(II)之新穎羥胺衍生物。式(II)化合物亦已經發現為抑制OPUFA途徑及於治療疼痛中 useful 之化合物。有用的作為OPUFA抑制劑或於疼痛之治療中 useful 之式(II)化合物之種類，包括其中B為氫，W為 $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_s$ 且s為0或1之化合物，及其中B為氫，W為 $\text{S}(\text{CH}_2)_s$ 且s為1之化合物。

式(II)化合物由下面結構表示：



式(II)

式中 R_2 與 R_3 為 -N-OB' ；
 A

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

.....

(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)

(ii) 與氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，產生式(I)化合物之羥基尿素衍生物其中 R_4 為 NH_2 ；或

(iii) 與氣態 HCl 反應，接著以光氣或光氣相當物處理，產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯；將其與含水氨或取代之胺反應，產生式(I)化合物之選擇性取代之羥基尿素衍生物；或

(iv) 與乙醯氯及有機溶劑如三乙胺反應，產生 N, O -二乙醯酯衍生物，接著以鹼性氫氧化物如氫氧化鋰水解，產生式(I)化合物其中 R_4 為除了 NR_5R_6 以外者；或

(v) 與醯化劑如醯酸酐於鹼如吡啶之存在下反應，接著以鹼性氫氧化物如氫氧化鋰水解，產生式(I)化合物其中 R_4 為羧酐衍生物；或

B. 將如上述之式(II)化合物其中 B 為苄基、取代之苄基、或碳酸苄基酯保護基者，與

(i) 乙醯氯於有機溶劑中反應，產生式(I)化合物之經保護之羧酐衍生物，再將其去保護，選擇性地藉由氫化作用，或與乙基硫醇(ethane thiol)於三氯化鋁之存在下反應，產生式(I)化合物其中 R_4 為除了 NR_5R_6 以外者；或

(ii) 異氰酸三甲矽烷基酯如上面步驟 A 中般反應，產生式(I)化合物之經保護之羥基尿素衍生物，再將其去保護，選擇性地藉由以乙基硫醇在三氯化鋁之存在下氫化，產生式(I)化合物，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 (18)

(iii) 光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯，將其與含水氨或取代之胺反應；再將其去保護，選擇性地藉由氫化作用或與乙基硫醇於三氯化鋁之存在下反應，產生式 (I) 化合物；或

(iv) 氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，再將其去保護，選擇性地藉由氫化作用或與乙基硫醇在三氯化鋁存在下反應，產生式 (I) 化合物；或

C. 將如上述之式 (II) 化合物，其中 B 為 $\text{Si}(\text{R}_x)_3$ 或 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{R}_x)_3$ 者，與

(i) 氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，藉由使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護，產生對應之式 (I) 化合物；或

(ii) 光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯，將其與含水之氨或取代之胺反應；將其藉使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護，產生對應之式 (I) 化合物；或

(iii) 異氰酸三甲矽烷基酯反應，並藉使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護，產生對應之式 (I) 化合物；或

(iv) 乙醯氯於有機溶劑中反應，再將其藉使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護，產生對應之式 (I) 化合物；或

五、發明說明 (19)

D. 將如上述之式 (II) 化合物，其中 B 為四氫呋喃基、
C₁ 烷基 - C₁₋₃ 烷氧基或 C₁ 烷基 C₂ 烷氧基 C₁₋₃ 烷氧基者，與

(i) 氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，並藉由弱酸處理，
如對甲苯磺酸吡錠於甲醇或稀 HCl 中去保護，產生對應
之式 (I) 化合物；或

(ii) 光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲酸酯
，將其與含水氨或取代之胺反應；並藉弱酸處理如對甲苯
磺酸吡錠於甲醇或稀 HCl 中去保護；產生對應之式 (I) 化
合物；或

(iii) 與異氰酸三甲矽烷基酯反應，再藉弱酸處理，如
對甲苯磺酸吡錠於甲醇或稀 HCl 中去保護；產生對應之式
(I) 化合物；或

(iv) 與乙醯氯於有機溶劑中反應，再藉弱酸處理，如
對甲苯磺酸吡錠於甲醇或稀 HCl 中去保護，產生對應之式
(I) 化合物；或

E. 將如上述之式 (II) 化合物中，其中 B 為第三丁氧羰基
者，與

(i) 氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，並藉由以三氟醋
酸、三富利酸三甲矽烷基酯 (trimethylsilyltrifilate)
與 2,6-二甲基吡啶或以無水醚 HCl 處理去保護；或

(ii) 光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲醯氯
中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應
之胺基甲酸酯，將其與含水氨或取代之胺反應；並藉由以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (20)

三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與2,6-二甲基吡啶、或以無水醚HCl去保護；產生對應之式(I)化合物；或

(iii)與異氰酸三甲矽烷基酯反應，再去保護，選擇性地以乙基硫醇在三氯化鋁存在下處理，藉由以三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與2,6-二甲基吡啶、或無水醚HCl處理；產生對應之式(I)化合物；或

(iv)與乙硫氯於有機溶劑中反應，再將其去保護，選擇性地以乙基硫醇在三氯化鋁存在下；或藉由以三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與2,6-二甲基吡啶或無水醚HCl處理，產生對應之式(I)化合物；或

F.將如上述之式(II)化合物，其中B為烷硫基或芳硫基者，與

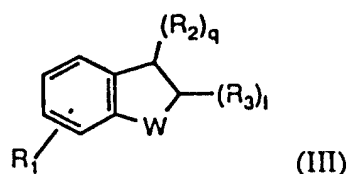
(i)氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，並以適當鹼如碳酸鉀去保護；產生對應之式(I)化合物；或

(ii)與異氰酸三甲矽烷基酯反應，並以適宜之鹼如碳酸鉀去保護；產生對應之式(I)化合物；或

(iii)與乙硫氯於有機溶劑中反應，再將其藉由以適宜鹼如碳酸鉀處理；產生對應之式(I)化合物。

式(II)化合物可藉由包含製造如上所定義之式(II)化合物方法之方法製造，其方法包括

A.將式(III)化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

W、R₁、R₇、s、q、l、m、v、Ar、S、t，與Y如對式(II)所定義；

(IV)

W、R₁、R₇、s、q、l、m、v、Ar、S、t，與Y如對式(II)所定義；

B. 將定義如上之式(IV)化合物與氫硼氰化鈉或苯二甲基矽烷(於酸酐中)於三氟醋酸中反應，產生式(II)之羥胺衍生物；或

(V)

X 為離基，如鹵素、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三富利酸酯

五、發明說明 (22)

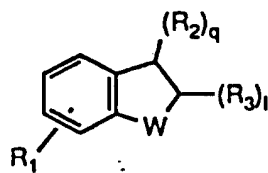
部分；

W 、 R_1 、 R_2 、 s 、 q 、 l 、 m 、 v 、 Ar 、 S 、 t ，與 Y 如對式 (II) 所定義；

與 Z -呋喃甲醛肟及鹼反應，產生對應之式 (VI) 之尼特酮 (nitron)，將其水解產生對應之式 (II) 之羥胺衍生物；

D. 將如上述之式 (V) 化合物與經保護之羥胺反應產生對應之經保護之式 (II) 之羥胺；或

E. 將式 (VI) 化合物



(VI)

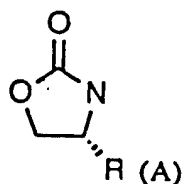
式中 R_2 與 R_3 為 OH ；

W 、 R_1 、 R_2 、 s 、 q 、 l 、 m 、 v 、 Ar 、 S 、 t ，與 Y 如上面所述對式 (II) 所定義；

與經保護之羥胺如 N,O -雙 (第三丁氧羰基) - 羥胺) 或雙苄氧羰基，及三苯基膦 / 重氮二羧酸二乙酯反應，產生中間物，將其以酸處理，產生式 (II) 之羥胺。

式 (I) 之同對掌性 (homochiral) 化合物以及式 (II) 之同對掌性中間物可藉包括下列之方法製備

A. (i) 將式 (A) 之同對掌性噁唑烷二酮



(A)

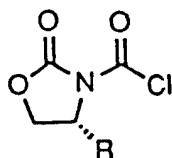
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (23)

式中 R 為選擇性取代之芳基、芳甲基、雜芳基、或雜芳甲基；

與光氣或光氣相當物及鹼於無水溶劑中反應，產生對應之式 (VI) 之鹼氯中間物



(VII)

(ii) 將式 (VII) 加成物與氯化了之烴或醚的溶劑及鹼反應，產生對應之式 (II) 之 (+) 與 (-) 化合物；

(iii) 於鹼性條件下裂解加成物，產生個別之式 (II) 化合物之對掌異構物；或

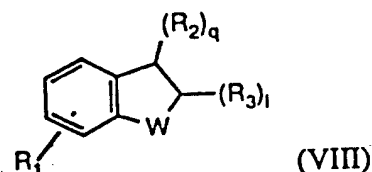
B. 將如上所定義之式 (VI) 之光學活性醇，與 N,O-雙 (第三丁氧羰基) 羥胺) 及三苯基膦 / 重氮二羧酸二乙酯反應，產生中間物，將其以酸處理，產生式 (II) 之羥胺；或將對應之光學活性之式 (VI) 之鹵基或磷酸酯 (其可選擇性保護) 與鹼如三乙胺或吡啶反應；再選擇性地去除保護產生式 (II) 化合物，再將其選擇性地於本文所述之各種途徑中之任何一種之下反應，產生光學活性之最終式 (I) 化合物；或

C. (i) 將光學活性之式 (VII) 之胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (24)



式中 R_2 與 R_3 為 NH_2 ；

W 、 R_1 、 R_7 、 s 、 q 、 l 、 n 、 v 、 Ar 、 S 、 t 、及 Y 如對式 (I) 所定義；

與 4-甲氧基苯甲醛於三甲胺中反應；

(ii) 將步驟 (i) 之中間物氧化產生對應之噁嗪啉啉 (oxaziridine) ；

(iii) 將步驟 (ii) 之噁嗪啉啉於酸之條件下反應，產生式 (II) 化合物之羥胺鹽；然後再選擇性地於本文所述之各種途徑下反應，產生光學活性之最終式 (I) 化合物；或

D. 將如上述之式 (VII) 之光學活性之胺與二甲基二環氧乙烷或過酸酐如過氧化苯甲醯反應，產生式 (II) 化合物之經保護之對掌性羥胺；可將其選擇性地去保護，產生式 (II) 之最終化合物；並選擇性地藉由各種本文所述之途徑反應，產生光學活性之式 (I) 之最終化合物；或

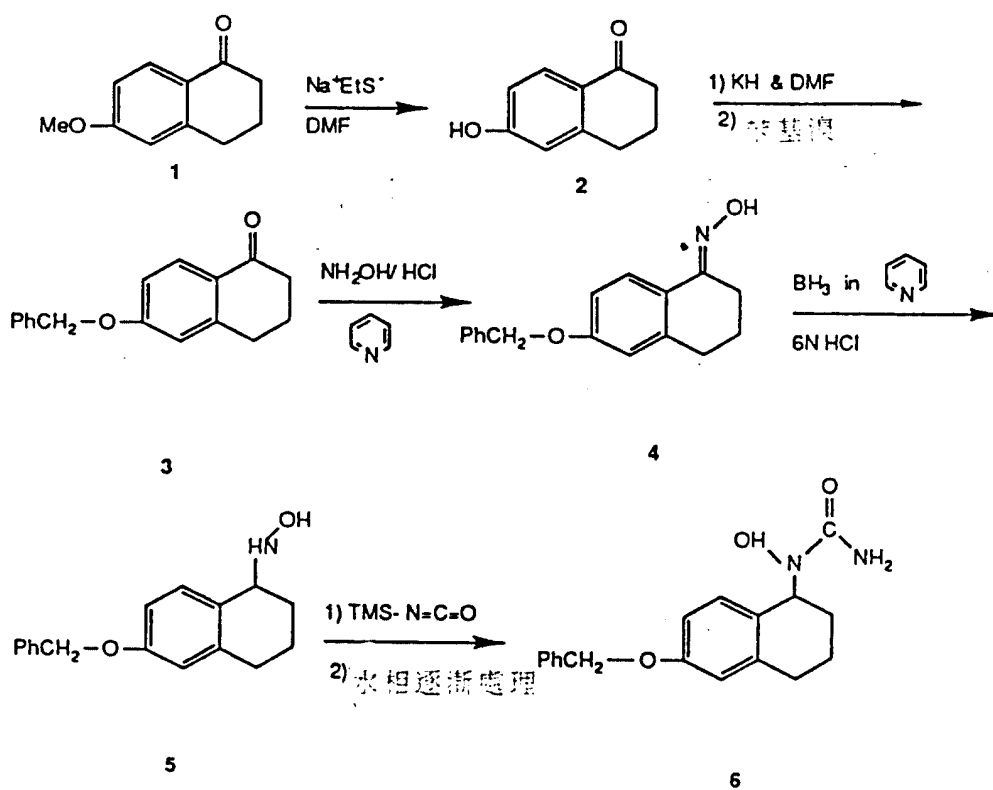
E. 將如上述之式 (VI) 之光學活性醇與疊氮化及二苯基磷醯三苯基膦／重氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 反應，產生光學活性之疊氮化物中間物，可將其還原產生用於上面步驟 C，

(i) 與 (ii) 部分中之光學活性之胺；並選擇性地藉本文所述之各種途徑反應，產生光學活性之式 (I) 最終化合物。

(I) 之化合物可依下列示於下面圖示 I 之合成途徑製備：

：

五、發明說明 (25)



圖示 I

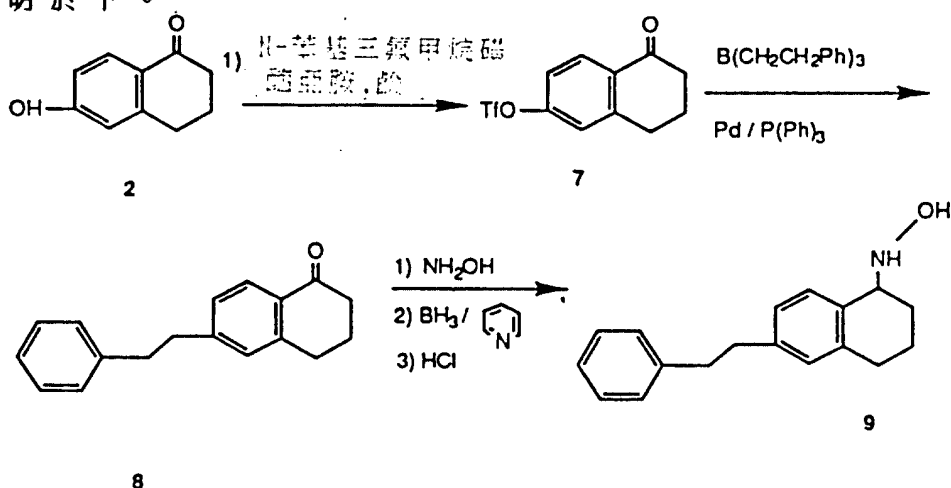
於圖示 I 中，化合物 1 或任何其他適宜之烷氧基衍生物可藉已知之方法處理除去烷氧基之烷基部分，如使用乙基硫醇鈉於溶劑（如無水 DMF）中之溶液，於其中加入烷氧基衍生物並加熱。在將反應混合物濃縮並添加有機溶劑如乙酸乙酯、含水之酸性逐漸處理後，產生對應之羥基衍生物 2。羥基化合物 2 再以金屬氫化物如氫化鉀處理，在氣體放出消退後，加苄基鹵或苯乙基鹵如苄基溴。攪拌並濃縮後，將殘留物溶於有機溶劑如乙酸乙酯中，並以酸最好是鹽酸洗，於標準之水相逐漸處理後，產生苄氧基衍生物 3。再藉加脛胺鹽酸鹽（於溶劑如吡啶中）並加熱約 30 分至 2 小時，將化合物 3 轉化成對應之肟 4。藉由加硼烷／吡啶錯合物於肟 4，並攪拌其酸性溶液（較好是 6N HCl）

五、發明說明 (26)

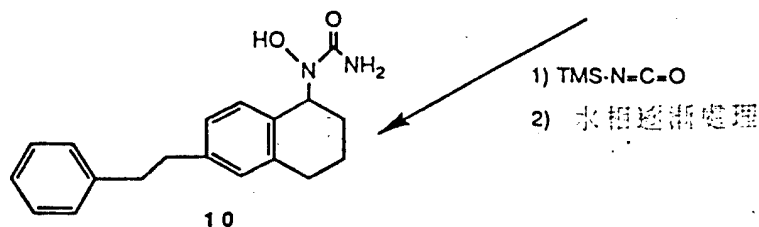
後，將其還原成對應之羥胺 5。亦可使用硼烷二甲基硫（於四氫呋喃中）。加鹼金屬氫氧化物如 NaOH，並抽提於有機溶劑例如乙醚或 CH_2Cl_2 中，產生羥胺 5。藉由加異氰酸三甲矽烷基酯，並加熱接著經水相 / 有機相逐漸處理，將羥胺轉化成對應之羥基尿素 6。

羧酸酯亦可以類似方式，自相同中間物 5 再將其藉加醯化劑如乙醯氯（約 2 當量）與三乙胺（約 3 當量）於二氯甲烷中歷約 30 分鐘，轉化成二醯酸酯中間物來製造。醯酸酐於其他鹼如吡啶之存在下亦可製造。O-醯酸酯部分藉由以鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰水解除去，產生對應之式 (I) 之羧酸。羧 4 或 O-經保護之衍生物如醯酸酯，亦可藉硼烷 - 三甲胺、硼烷 - 四氫呋喃、氫硼氟化鈉（於甲醇中），或其他硼烷化合物還原。

製備式 (I) 化合物之另外合成途徑，記述於圖示 II 中，說明於下。



五、發明說明 (27)



圖示 II

將羥基萘滿酮衍生物之修飾使含有活性離基如指示於 7 中之 triflate。其他可接受之離基為溴化物、氯化物、碘化物、甲苯磺酸酯及甲磺酸酯。使用雙牙團 Pd(II) 催化劑如 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 或 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或任何其他可接受之偶聯劑，及叁(苯乙基)硼烷衍生物，使用 Suzuki (A. Suzuki 等人, J.A.C.S., 111, 314-321 頁, 1989) 之方法，致使適當 R_1 基之添加，產生對應之萘滿酮化合物 8。上面引用之方法尤其有用於製備其中 R_1 為烷基之化合物。其他有機金屬如烷基鋅、- 鋰、- 錫或 - 鋁試劑之使用，當 R_1 為烷基時亦為有用的 (參見引用於 Suzuki 論文中之參考)。其他使用鈀催化劑及有機硼烷 (A. Suzuki, Pure & Appl. Chem., 57, 1749-1758 頁, 1985)，有機鋅 (R. Keenan 等人, Syn. Commun., 19, 793-798 頁, 1989)，或有機錫 (J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed., 25, 508-524 頁, 1986) 化合物之偶聯方法，當 R_1 為芳基或烯基時，亦可有用於此方法步驟。當 R_1 為烷基、芳基或烯基時，銅媒介之三富利酸芳基酯 (諸如 7) 之偶聯，使用 McMurry 之方法 (J. E. McMurry 等人, Tett. Lett., 24, 2723-2726 頁, 1983) 亦可能為有用的。酮 8 藉由與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (28)

脙胺反應，隨後以硼烷於吡啶及鹽酸中還原，轉化成脙胺 9。脙胺 9 藉由概要於圖示 I 中之方法，轉化成對應之脙基尿素 10。脙胺 9 亦藉由概要於上面圖示 I 中之方法，轉化成對應之羧肪酸酯。

替代地，式 (I) 之脙基尿素，其中 R_4 為 NR_5R_6 。為一取代之胺或環胺者，可藉由適當取代之式 (II) 之脙胺鹽酸鹽與光氣反應產生離氨中間物，將其與適當之胺反應產生式 (I) 化合物來製備。

對光氣之使用之另外之替代法為氯甲酸烷基酯；如氯甲酸乙酯，於其例中，所成之式 (I) 之 R_4 項，決定反應進行所須之反應時間與溫度，亦即於 0°C 或較低溫，或若慢則在適當溶劑中提高之溫度 $100^\circ - 200^\circ\text{C}$ 下進行。

式 (I) 之脙基尿素當 -OB 為保護基時之製備，相對於自由態脙基，以類似之方式進行。將經保護之脙胺與光氣或光氣相當物如羰基二咪唑或光氣三聚體反應，產生經保護之脙胺中間物，將其與適當之胺組份 (NHR_5R_6) 反應，產生經保護之式 (I) 之脙基尿素。替代地，經保護之脙胺與異氰酸三甲矽烷基酯或與氰酸鈉或鉀如上面所討論般於酸性溶液中反應，可用來製備經保護之式 (I) 之脙基尿素。此接著任何適宜將 -OB 基去保護之方式。脙基之去保護當 B 為苄基時可藉由以 $H_2/Pd/C$ 氫化，當 B 為四氫呋喃時，藉弱酸處理，如對甲苯磺酸吡啶於迴流之甲醇或稀 HCl 中處理，當 B 為烷酯基或芳酯基時，藉由適宜之鹼如碳酸鉀處理，當 B 為 $Si(R_x)_3$ 時藉使用無水氟化物 ($R_4N^+F^-$) 為之，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (29)

或當 B 為第三丁氧羰基時，藉由以三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與 2,6-二甲基吡啶或無水醚 HCl 處理。一般而言，適宜之保護基及彼等去除之方法，可於 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1981 中找到。

經保護之羥胺，如 O-苄基羥胺或 O-四氫嘧喃基羥胺，或其他 O-經保護之羥胺亦可用來製造式 (I) 之羥基尿素，使用具活性離基 X 如 Cl、Br、OMs 或 OTs 之化合物（於結構 11 中，圖示 III 以 X 代替 OH）為起始物質，藉由與羥胺 (NH₂-OB) 反應，並於適當溶劑中加熱，產生經保護之式 (II) 中間物。再將經保護之中間物去保護，使用對所用之保護基之標準除去條件，產生自由態之式 (II) 之羥胺，或可將經保護之中間物如上面所概要的，用來製備 O-經保護之羥基尿素，再去保護產生式 (I) 之最終化合物。類似地，上面所提之方法可用來製造起始之胺化合物，如所須為對掌性或非對掌性，藉使用 NH₃ 或 N₃ 與適宜之還原步驟，所有皆熟知於精於此道者。

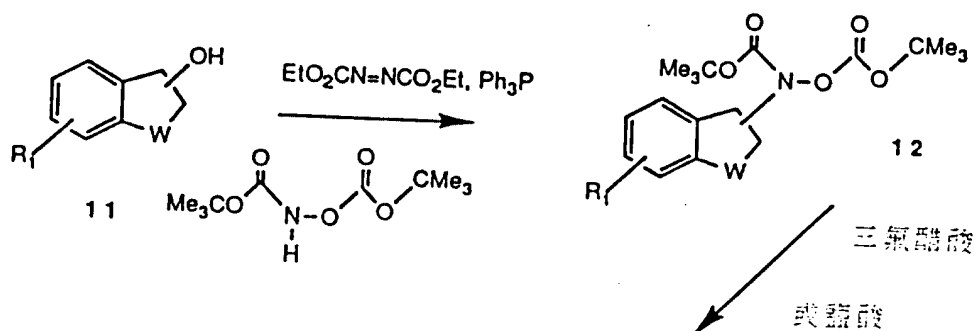
起始化合物，鹵基化合物可容易地自甲磺酸酯或甲苯磺酸酯衍生物（苄基系磺酸酯為高度反應性而因此於大部分例中被用為非單離之中間物）製備，或可直接地藉許多技藝界已知之方法，自對應之醇製備。甲磺酸酯或甲苯磺酸酯衍生物，可自酮衍生物藉任何易於利用之試劑如氫硼化鈉或氫化鋁鋰還原成對應之醇來製備。再將醇與甲磺酸或甲苯磺酸氯在適當鹼例如吡啶或三乙胺存在下，有或無加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (31)

氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 處理，產生光學活性之疊氮化物，可將其還原成光學活性之胺 13。

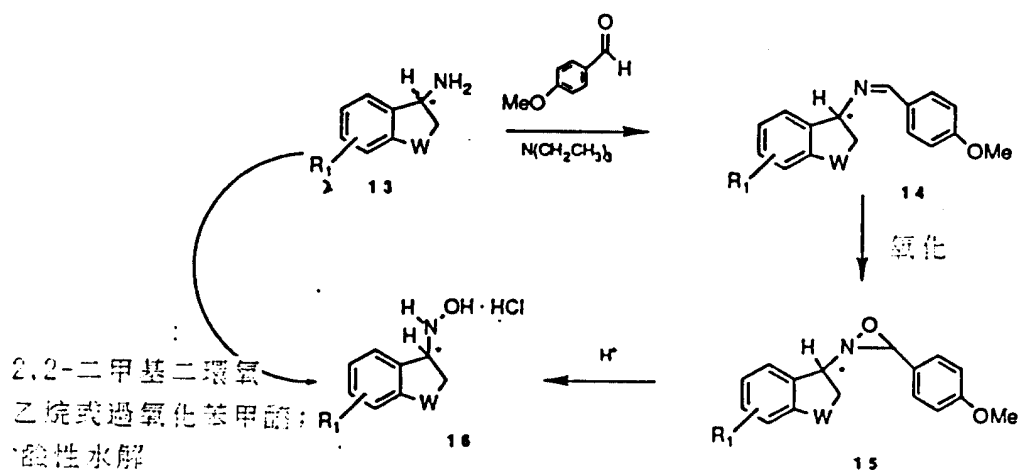


圖示 II 式 (II) 經胺化合物

製備光學活性之式 (I) 化合物之另外之途徑詳述於下面圖示 IV 中。順序以光學活性之胺開始，經由各種方法包括以對掌性酸如樟腦磺酸製備鹽之古典方法而得，此等技術對精於此道者易於明瞭的。所須之外消旋之胺可自醇 11 或其活化之衍生物，藉由前面概述於上之方法，以氮代替經取代之經胺製備。對離析外消旋化合物之一可供利用之綜論為 R. M. Secor, Chem. Rev., 63, 197 (1963)。起始物質 13 或為純的 "R" 或純的 "S" 構型，再將其與 4-甲氧基苯甲醛於三乙胺中反應，形成中間物 14。再將中間物 14 藉各種試劑如 MCPBA (間氯過苯甲酸)、MPP (過一氧酞酸鹽 monoperoxyphthalate) 或 MMPP (過一氧酞酸鎂) 氧化，產生嗎啡啉衍生物 15，其在酸性條件下則產生經胺鹽 16。一般之方法可於 Polanski 等人，Tetrahedron

五、發明說明 (32)

Letters., 28, 2453-2456 (1974) 中找到。替代地，光學活性之胺 13 可直接地轉化成對掌性脛胺 16，使用二甲基二環氧乙烷 (Danishesky 等人，J. Org. Chem., vol. 55, p1981-1983, 1990) 或過酸酐如過氧化苯甲醯 (R.M. Coates 等人，J. Org. Chem., vol. 55, 3464-3474, 1990)。



圖示 IV

得到式 II 之同對掌性脛基尿素之另外之方法為形成外消旋之脛基尿素或氧脞酸酯之非對映異構物之加合物，可再將其藉各種常用之技術，包括快速 (flash) 層析法及 HPLC 分離。此方法說明於圖示 V 中。將同對掌性嘔唑烷酮例如 4-(苯甲基)-2-嘔唑烷酮 (參見 Org. Syn., John Wiley & Sons, Inc., vol 68, p77 供製備)，與光氣或光氣相當物如光氣三聚體或巯基二咪唑，及鹼於無水溶劑中反應較佳地，以 NaH 於甲苯中迴流，再加於此經冷卻於約 -70℃ 至約 20℃ (較佳地供與光氣使用為約 -30℃ 至約

(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)

0℃ 之溶液。如使用光氣相當物，溫度範圍應自約 20℃ 至約 200℃，例如當使用光氣時，可單離如此形成之中間物，氯胺基甲酸酯。

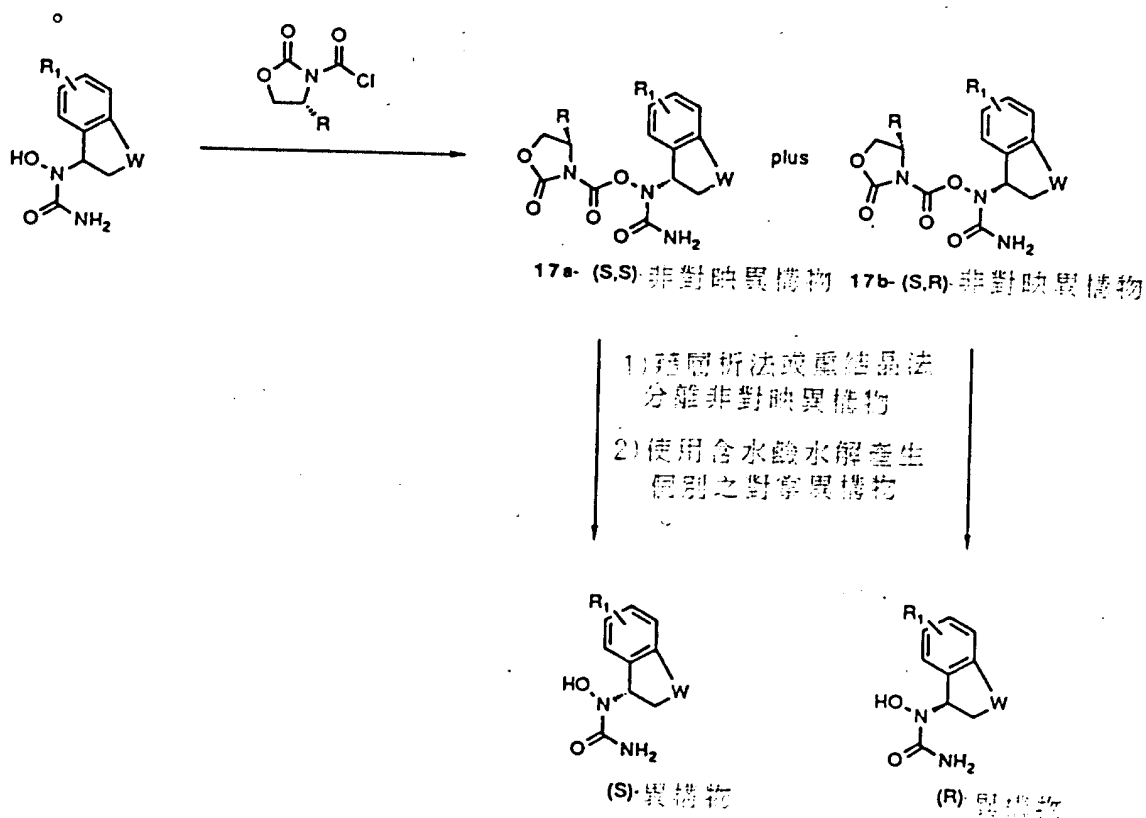
亦可使用之其他 4-取代之對掌性噁唑烷酮為選擇性取代 (R 基) 之芳基、芳甲基、雜芳基或雜芳甲基，其中取代基包括但不限於單或雙取代之烷基、鹵基、烷氧基、氨基或任何其他之經保護之胺基、醇、羧基或硫 (不論氧化態)。其他地 R 可為大於 2 個碳之烷基部分，較佳地為更長之鏈，如第三丁基或異丙基，其亦可選擇性地取代。芳基與雜芳基之代表性實例包括但不限於苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、噻吡基及呋喃基。這些噁唑烷酮乃自對掌性胺基醇製備，後者易得自對掌性胺基酸之還原，藉由 Evans (Org. Syn., John Wiley & Sons, Inc. vol. 68, p77 及其中引用之參考) 之一般方法，將其併於本文供參考。

將此加合物加於含有羥基尿素於氯化了之烴或醚之溶劑較佳地為 CH_2Cl_2 ，及鹼 (或為胺鹼如三烷基胺或吡啶或固體鹼金屬碳酸鹽，如碳酸鉀或鈣，但最好是三乙胺) 之溶液，提供非對映異構物之加合物，17A 與 17B。層析法或其他物理方法用來分離這些加合物，再將其於鹼性條件下，例如使用鹼金屬氫過氧化物如鋰，於含水-醚之溶劑 (THF，乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚，乙醚) 中，於約 -20℃ 至約 50℃，較佳地由約 -5℃ 至約室溫，更佳地由約 0℃ 至約 15℃ 下裂解，產生羥基尿素之個別之對掌異構物

(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)

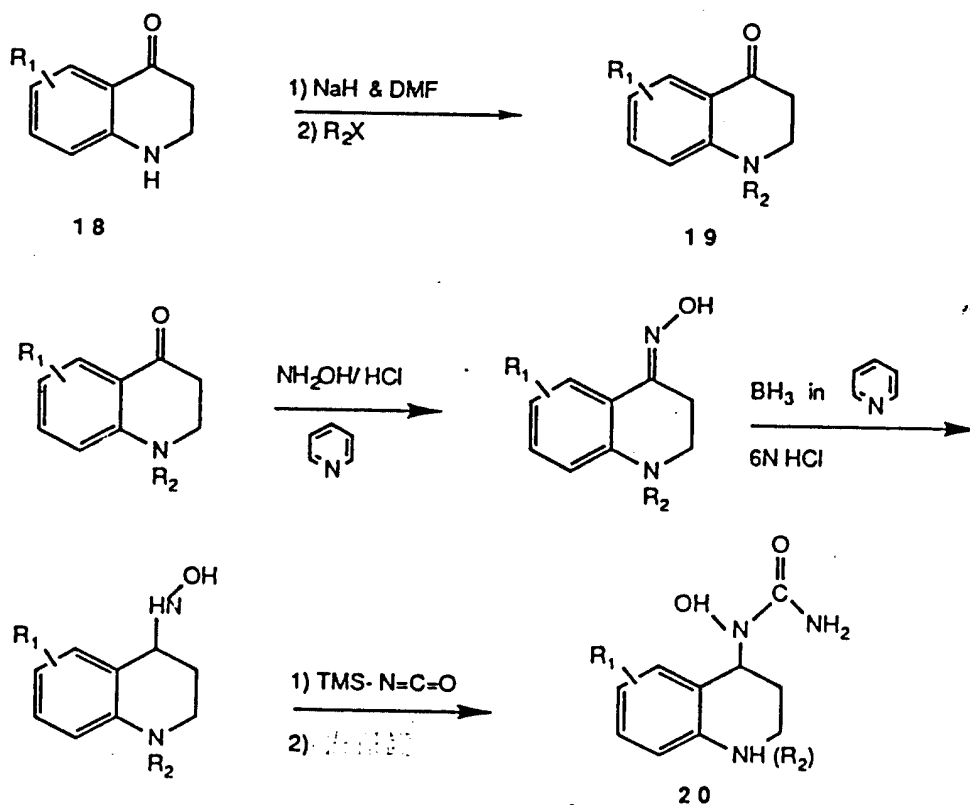


圖示 V

製備其 W 含氮之化合物，使用類似於概要於圖示 I 中之合成順序（說明於圖示 VI）。示於圖示 VI 中之起始物質 18 可藉 Kano 等人之方法（J.C.S. Perkin I, 2105-2111 頁，1980 及其中之參考）製備，或當 $R_1 = \text{OMe}$ 時，藉由前面實例（圖示 I 與 II）中所述之去烷基化作用／使重具官能度作用（refunctionalization）製備。當 R_2 為烷基或取代之烷基時，此基藉由 18 之反應，使用適當鹼催化及烷基化試劑黏附上去。當於最終產物 20 中之 R_2 為氫時，則須藉形

五、發明說明 (35)

成胺基甲酸酯 19 來保護 18 ($R_2 = CO_2R_3$)。在較變至經保護之
羥基尿素 20 後，將氮去保護，例如當 R_3 為第三丁基或三甲
矽烷乙基時，分別以酸或氟化物為之。對掌異構物性純的
化合物可自 19 使用概要於上（圖示 III 與 TV 加 VI 文）之方法
，或自 20 ($R_3 =$ 烷基或取代之烷基或 COR_3) 藉由離析（圖
示 V）製備。

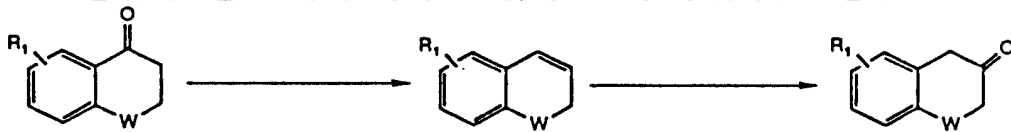


$R_2 =$ 烷基、取代之烷基或 CO_2R_3 ，其中 R_3 為第三丁基或三
甲矽烷乙基

圖示 VI

五、發明說明 (36)

其中 $q=0$ 及 $l=1$ 之化合物 (式 I) 可藉由用來製備其中 $q=1$ 及 $l=0$ 之化合物之酮 1,2 羰基移位之中間物製備 (圖示 VII)。許多此種 1,2 羰基移位方法為已知 (參見 Tetrahedron, 39, p345, 1983 供綜論)。特別有用且為一般方法為還原、脫水、氫硼化一氧化順序 (參見 Kirkiacharian, B. S. 等人, Synthesis, p815, 1990 供氫硼化一氧化)。當 W 含氮時, 須適宜之保護使此轉變生效。如前面概要之保護基為可應用的。當 W 為硫時, 硼烷之氧化成酮可提供硫供硫氧化產物, 亞磺或磺。於氧化之硫之選擇性還原為不可能之情形, 可用替代之途徑。



圖示 VII

藥用鹼加成鹽及彼等之製備乃熟知於精於製藥者。式 (I) 化合物之藥用鹼 (陽離子) 有用於本發明者, 包括但不限於非毒性有機與無機鹼, 如氫氧化銨、精胺酸, 有機胺如三乙胺、丁胺、六氫吡啶及 (三羥基) 甲胺, 非毒性鹼金屬與鹼土金屬鹼, 如氫氧化鉀、鈉與鈣。有用於本發明之式 (I) 化合物之藥用酸加成鹽包括但不限於馬來酸鹽、延胡索酸鹽、乳酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽及磷酸鹽, 且此等鹽易於藉已知於精於此道者之技術製備。

五、發明說明 (37)

治療之方法

現已發現式(I)化合物有用於治療在需其治療之動物包括哺乳類中，由花生油酸代謝之5-脂肪氧合酶途徑所媒介之疾病狀態。式(I)化合物為5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之發現乃基於式(I)化合物對活體內血液中5-脂肪氧合酶產物之產生，及對活體外測定中5-脂肪氧合酶之效應，其某些記述於下文。式(I)化合物之5-脂肪氧合酶途徑抑制作用，藉由顯示彼等損害5-脂肪氧合酶產物如由RBL-1細胞上清液產生之白三烯B₄之產生而証實。亦已發現，使用苯基苯並醌扭轉(Writhing)試驗，出乎意料地式(I)化合物具鎮痛活性。已進一步發現式(I)化合物在活體外並無顯示抑制前列腺素之產生，因此為選擇性之5-脂肪氧合酶抑制劑。提供於本專利說明書之試驗資料，與前述者之本發明化合物之鎮痛活性機制與普通環氧合酶抑制劑有關之作用機制不同且獨立的一致。

花生油酸代謝物之病理生理學之任務已為最近深入研究之焦點。除了前列腺素之詳述之炎性活性（亦即一般之發炎性活性）外，對其他類花生酸(eicosanoids)包括白三烯之類似活性之更近之記述，已增廣對這些產物作為發炎之介體之關心〔參見O'Flaherty, Lab. Invest., 47, 314-329 (1982)〕。經報告之對LTB₄之強力之向化及鎮痛活性〔參見Smith, Gen. Pharmacol., 12, 211-216 (1981) 及 Levine等人, Science, 225, 743-745 (1984)〕，及已知之LTC₄與LTD₄-媒介之增加毛

319934

五、發明說明 (38)

細血管通透性 [參見 Simmons 等人, Biochem. Pharmacol., 32, 1353-1359(1983), Vane 等人, Prostaglandins, 21, 637-647(1981), 及 Camp 等人, Br. J. Pharmacol., 80, 497-502(1983)], 一起已導致彼等之被認為在發炎性疾病之流體與細胞兩階段中, 供藥理學之介入之標的。

幾種發炎性模式系統之藥理學已為皮質類固醇降低細胞之浸入之有效性作証。這些結果, 及皮質類固醇抑制環氧合酶與脂脂氧合酶兩產物之產生之觀察, 提示此二重之抑制劑可有效地降低發炎性反應之流體與細胞階段, 因選擇性之環氧合酶抑制劑並不能可靠地抑制細胞流入發炎之部位 [參見 Vinegar 等人, Fed. Proc., 35, 2447-2456(1976), Higgs 等人, Brit. Bull., 39, 265-270(1983), 及 Higgs 等人, Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine, 13, 89-92(1984)]。在最適條件下, 可能具優先之脂肪氧合酶抑制活性之劑不會分有環氧合酶抑制劑之易生成潰瘍之缺點, 或皮質類固醇之毒性。此可提示本發明化合物可有用於治療諸如骨關節炎之疾病, 在那種情形限制潰瘍生成活性或類固醇之副作用為有利的。 [參見 Palmoski 等人, "Benoxaprofen Stimulates Proteoglycan Synthesis in Normal Canine Knee Cartilage in Vitro", Arthritis and Rheumatism 26, 771-774(1983) 及 Rainsford, K. D., Agents and Actions 21, 316-319(1987)。]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

219934

五、發明說明 (39)

臨床之資料支持對在其中粒細胞及／或單核細胞浸入為顯著之各種發炎性疾病中，對5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑熱衷。經報告在類風濕性關節炎關節液中LTB₄含量之提高之證據，〔參見Davidson等人，Ann. Rheum. Dis.，42，677-679(1983)〕，亦提示花生油酸代謝物在類風濕性關節炎中提供之任務。用來治療潰瘍性結腸炎之磺胺沙拉嗪(Sulfasalazine)已被報告抑制活體外產生之LTB₄及5-HETE〔參見Stenson等人，J. Clin. Invest.，69，494-497(1982)〕。最近報導之預備以磺胺沙拉嗪治療類風濕性關節炎病人報告，包括減輕病情之有效性之觀察，說明5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑在風濕性關節炎中之用途。

另外，亦已報告得自發炎性腸疾患病人之發炎之胃腸黏膜，顯示增加LTB₄之產生〔參見Sharon等人，Gastroenterol.，84，1306(1983)〕，其提示磺胺沙拉嗪可由於抑制向化類花生酸（如5-脂肪氧合酶途徑產物，稱為LTB₄）之產生而為有效。此等觀察供強調5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑在發炎性腸疾患中之效用。

5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之另外之效用方面為牛皮癬之治療。已証明有關牛皮癬之皮膚具有提高之LTB₄含量〔參見Brain等人，Lancet，19，1983年，2月19日〕。具活體外脂肪氧合酶抑制活性之化合物之苯噁普若芬(benoxaprofen)對牛皮癬之有希望之作用〔參見Allen等人，Brit. J. Dermatol.，109，126-129(1983)〕，有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

五、發明說明 (41)

Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research, 13, 209-217(1983)] 。

5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑再另外方面之效用為組織損傷之治療 [參見例如 Denzlinger 等人, Science, 230 (4723), 330-332(1985)] 。

再者, 5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之另外方面之效用為治療中樞神經系統中之發炎性反應, 包括多數性硬化 [參見例如 Mackay 等人, Clin. Exp. Immunology, 15, 471-482(1973)] 。

5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之另外方面之效用為治療氣喘 [參見例如 Ford-Hutchinson, J. Allergy Clin. Immunol. 74, 437-440(1984)] 。5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之加添之另外效用為成人呼吸窘迫症候群之治療 [參見例如 Pacitti 等人, Circ. Shock, 21, 155-168(1987)] 。5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之又一另外之效用為過敏性鼻炎之治療。

5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之另外方面之效用為治療脈管炎、血管球性腎炎及免疫症候群病 [參見 Kadison 等人, "Vasculitis: Mechanism of Vessel Damage" in Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 703-718, Ed. Gallin 等人, Raven Press, N.Y., N.Y.(1988)] 。

5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之另外方面之效用為治療皮炎。 [參見 Pye 等人, "Systemic Therapy" 於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (42)

Textbook of Dermatology, vol. III, 2501-2528, Rook 等人編輯, Blackwell Scientific Publications, Oxford, England (1986)。]

5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之另外方面之效用為治療動脈粥狀硬化。最近之研究已顯示抑制低密度脂蛋白之氧化性修飾作用減慢動脈粥狀硬化之進展, 而脂肪氧合酶之抑制劑有效地抑制細胞誘發之氧化性修飾作用。[參見 Carew 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 7725-7729, 1987 年 11 月; 及 Steinberg, D., Cholesterol and Cardiovascular Disease, 76, 3,508-514(1987)。]

5-脂肪氧合酶途徑之抑制劑之另外方面之效用為眼科學方面, 特別是由於疾病或外科手術如外科手術後之發炎、葡萄膜炎及過敏性結膜炎之角膜炎前與後段之一般發炎。[參見 Rao N. 等人, Arch. Ophthalmol. 105 (3) 413-419(1987); Chiou, L. 及 Chiou, G. J., Ocular Pharmacol., 1, 383-390 (1985); Bazan H., J. Ocular Pharma. 4, 43-49(1988); 及 Verbey N.L. 等人, Current Eye Research 7, 361-368(1988)。]

醫藥組合物之調配

本發明之醫藥上有效化合物以習用之劑型給藥, 其製備藉由將足以產生 5-脂肪氧合酶途徑抑制活性之 (I) 或 (II) (“活性成分”) 化合物與標準醫藥載劑或稀釋劑依習用方法混合。這些方法可包括混合、製粒及壓縮或溶解成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (43)

分，為對所須製備物適當者。

所用之醫藥載劑可為，例如或固體或液體。固體載劑之例示為乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、金合歡膠、硬脂酸鎂、硬脂酸之類。液體載劑之例示為糖漿、花生油、橄欖油、水之類。類似地，載劑或稀釋劑可包括熟知於技藝界之時間延遲物質，如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯單用或與蠟併用。

可使用廣大不同之醫藥型式。因此，若用固體載劑，可將製備物壓片，以粉末或小粒型式置於硬明膠膠囊內，或以糖錠(troche)或含錠劑之型式。固體載劑之量變化很廣但較佳地在由約25毫克至約1克。當用液體載劑時，製備劑可以糖漿、軟明膠膠囊、滅菌注射用液體如安瓶或非水液體懸浮液之型式。

較佳地，各腸胃外劑量單位含以由約30毫克至約300毫克之量之活性成分〔亦即式(I)化合物〕。較佳地，各口服劑量含以由約50毫克至約1000毫克之量之活性成分。

式(I)化合物亦可局部地投藥予須抑制花生油酸代謝之5-脂肪氧合酶途徑之哺乳類。如此，可將式(I)化合物局部地投藥治療或預防動物，包括人與其他哺乳類中之發炎，且可用來解除或預防5-脂肪氧合酶途徑媒介之疾病如類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎及其他關節炎情況，發炎之關節、濕疹、牛皮癬、或其他發炎性皮膚情況如晒斑；發炎性眼睛情況包括結膜炎；發熱(pyresis)、疼痛及其他與發炎有關之情況。

五、發明說明 (4)

在局部給藥供治療效果所須之式 I (下文稱為活性成分) 化合物之量，當然隨所選之化合物、發炎性情況之性質與嚴重性、及進行治療之動物而異，而最終依醫師之自由決定。活性成分之適宜抗發炎劑量供局部給藥為 1.5 毫克至 500 毫克，最佳劑量為 1 毫克至 100 毫克，例如 5 至 25 毫克每天給藥 2 或 3 次。

局部給藥意即非全身性給藥，而包括式 (I) 化合物之外在地應用於表皮、於頰腔、及此種化合物之滴入耳、眼及鼻，而在這些地方化合物不會大量地進入血流中。全身性給藥意即口服、靜脈內、腹膜內及肌肉內給藥。

而活性成分以粗的化學物單獨給藥為可能的，較佳地以醫藥組合物提供。供局部給藥，活性成分可含由 0.001% 至 10% w/w，例如由調配物 1% 至 2% 重量比，雖然其可含高如 10% w/w，但較佳地不超過調配物之 5% w/w，且更佳地由 0.1% 至 1% w/w。

本發明供獸醫與供人之醫學使用之局部調配物，包含活性成分與一種或多種可接受之其載劑，及選擇性之任何其他治療成分一起。載劑必須為“可接受的”，在意義上為與調配物之其他成分可相容，且並不有害於其接受者。

適宜局部給藥之調配物包括適宜透過皮膚至發炎部位之液體或半液體製備物，如：擦劑、洗劑、霜劑、軟膏劑或糊劑、及適宜投藥至眼、耳或鼻之滴劑。

根據本發明之滴劑可包括滅菌之水或油狀溶液或懸浮液，且可藉由溶解活性成分於適宜之殺細菌及／或殺黴菌劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (45)

及／或任何其他適宜防腐劑，且較佳地包括界面活性劑之水或醇之溶液、而製備。然後所成之溶液可藉過濾使澄清，移至適宜容器，然後將其密封並藉壓熱器或維持於98-100℃半小時滅菌。替代地，溶液可藉過濾滅菌並藉無菌技術移至容器。適宜包含於滴劑中之殺細菌及殺黴菌劑之實例為硝酸苯基汞或醋酸苯基汞(0.002%)、氯化烷基二甲基苄基銨(benzalkonium chloride)(0.01%)及氯己啶醋酸鹽(chlorhexidine acetate)(0.01%)。製備油狀溶液之適宜溶劑包括甘油、稀醇及丙二醇。

根據本發明之洗液包括那些適宜應用於皮膚或眼睛者。眼洗液可包含選擇性地含有殺菌劑之滅菌水溶液，且可藉由類似於那些製備滴劑之方法製備。供應用於皮膚之洗劑或擦劑亦包括催進乾燥與冷卻皮膚之劑，如醇或丙酮，及／或使潮濕劑如甘油或如蓖麻油或花生油之油。

根據本發明之霜劑、軟膏劑或糊劑為供外用之活性成分之半固體調配物。彼等可藉助於適宜之機器，將以細分或粉末型式之活性成分以單獨或於水或非水流體中之溶液或懸浮液與油脂的或非油脂之基劑混合製成。基劑可包括如硬、軟或液體石蠟之烴、甘油、蜂蠟、金屬皂；膠水，天然源之油如杏仁、玉米、花生、蓖麻或橄欖油；羊毛脂或其衍生物，或脂肪酸如硬脂酸或油酸與醇如丙二醇一起。調配物可併入任何適宜之界面活性劑如陰離子、陽離子或非離子界面活性劑，如山梨糖醇酐酯或其聚氧乙烯衍生物。懸浮劑如天然之膠、纖維素衍生物或無機物質如矽石之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (46)

二氧化矽及其他成分如羊毛脂亦可包含在內。

式(I)化合物亦可以吸入法給藥。“吸入法”意即鼻內及口吸入給藥。供此種給藥之適當劑型，如氣溶膠調配物或經測量之劑量吸入器，可藉習用之技術製備。由吸入給藥之式(I)化合物之每日劑量由每天約0.1毫克至約100毫克，較佳地每天約1毫克至約10毫克。

本發明係有關治療須其治療之動物包括人與其他哺乳類中由5-脂肪氧合酶途徑媒介之疾病狀態之方法，其包括給藥予此種動物一有效之5-脂肪氧合酶途徑抑制量之式(I)化合物。本發明另外係有關治療須其治療之動物疼痛之方法，其包括給藥予此動物一有效之疼痛抑制量之式(I)化合物。

術語“治療”意即預防性或治療性治療。術語“媒介之”意即藉由引起或藉由加劇。此式(I)化合物可以習用之劑型給藥予此種動物，其製備藉由根據已知之技術混合式(I)化合物與習用之藥用載劑或稀釋劑。將為精於此道者所認知的是，藥用載劑或稀釋劑之型式與性質由將被混合之活性成分之量、給藥之途徑及其他熟知之變數指定。式(I)化合物以是以抑制5-脂肪氧合酶途徑之量，給藥予須抑制5-脂肪氧合酶途徑之動物。給藥之途徑可為口服、腸胃外、藉吸入或局部給藥。

如用於本文之術語腸胃外包括靜脈內、肌肉內、皮下、直腸內、陰道內或腹膜內給藥。腸胃外給藥之皮下及肌肉內型式一般為較佳。每日腸胃外劑量控制法較佳地為每日

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · · 裝 · · · · · · 訂 · · · · · · 線 · · · · · ·

五、發明說明 (47)

由約 30 毫克至約 300 毫克。每日口服劑量控制法，對 5-脂
肪氧合酶及疼痛治療，較佳地每日由約 100 毫克至約
2000 毫克。

為精於此道者所認知的是式 (I) 或 (II) 化合物之個別劑
量之最適量與間隔，由待治療之情況之性質與程度、給藥
之型式、途徑與部分及待治療之特別動物決定，且此等最
適者可由習用之技術測定。亦將為精於此道者所重視的是
最好的治療做法，亦即對一限定之日數，每天所給之式 (I)
化合物之劑量數可由精於此道者使用習用之治療決定
試驗之做法確定。

實例

無須進一步之苦心經營，咸信精於此道者使用先前之記
述，可利用本發明至其最完全之程度。下列實例進一步說
明本發明化合物之合成與用途。因此下列實例無論如何應
被解釋為只是舉例說明而非為本發明範圍之限制。

合成實例實例 1

N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 6-羥基-1-萘滿酮 於乙烷硫醇 (17 毫升，230 毫莫耳)
) 於無水 DMF (150 毫升) 中之溶液，慢慢地加 NaH (4.5
克於礦油中之 80% 懸浮液，150 毫莫耳)。當氣體之放出
消退時，加 6-甲氧基-1-萘滿酮 (10 克，56.8 毫莫耳)。所
成之混合物於 150℃ 加熱 3 小時，再令於減壓下冷卻並
濃縮。殘留物溶於 EtOAc 並連續以 3N HCl、H₂O 及飽和含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

250MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.98(d, 1H); 6.78(dd, 1H); 6.72(d, 1H); 2.91(t, 2H); 2.64(t, 2H); 2.12(s, 2H)。

於 6-羥基-1-萘滿酮 (9.2克, 56.8毫莫耳) 於 DMF (150 毫升) 之溶液中, 加氫化鉀 (2.49克, 62毫莫耳)。當氣體之放出消退時, 加苄基溴 (10.6克, 62毫莫耳)。室溫攪拌 2 小時後, 反應混合物於減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中, 並連續地以 3NHCl、H₂O 及飽和含水 NaCl 洗。真空去除溶劑並藉快速層析法, 以 0-100% 之梯度濃度之 CH₂Cl₂/己烷溶離純化, 產生所要產物 (9.7 克, 73%)。產物之紅外光譜指示於 1665-1685 cm⁻¹ 之共軛酮。NMR 光譜指示苄次次甲基於 δ 5 及芳族苄基氫於 δ 7.4 之存在。

d) N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 於上面製得之肪 (4.7 克, 17.6 毫莫耳) 於 2:1 Et₂O: MeOH (400 毫升) 中之溶液, 於 0℃ 下加 BH₃·吡啶錯合物 (

五、發明說明 (49)

7.8 毫升，77毫莫耳)。溫至室溫並攪拌1小時後，加6N HCl (10毫升)，並將反應混合物攪拌另2小時。薄層分析指示反應為完全，於是加另外之 $\text{BH}_3 \cdot \text{吡啶}$ (2毫升，20毫莫耳)，並將混合物攪拌3小時。於此時，再加 $\text{BH}_3 \cdot \text{吡啶}$ (2毫升，20毫莫耳)，接著加6N HCl (30毫升)，並令反應攪拌過夜。將反應混合物以10% NaOH調至pH 10並以 Et_2O 抽提。有機抽提物連續地以 H_2O 及飽和含水NaCl洗，並真空濃縮，產生羥胺 (4.3克，92%)，將其使用而無進一步純化。

e) N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

於上面製得之羥胺 (4.3克，15.9毫莫耳) 於無水THF (120毫升) 中之溶液加異氰酸三甲砂烷基酯 (4.3毫升，31.8毫莫耳)。於60℃加熱1小時後，反應混合物真空濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中，連續地以 H_2O 、飽和含水NaCl洗再乾燥(MgSO_4)。減壓下去除溶劑，並以 Et_2O (60毫升) 磨碎，提供所須羥基尿素 (4.0克，87%)；
m. p. 160-162℃。

250MHz ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.63(m, 5H); 7.20(d, 1H); 6.80(dd, 1H); 6.70(d, 1H); 5.45(brt, 1H); 5.04(s, 2H); 2.71(m, 2H); 2.00(m, 3H); 1.75(m, 1H)。

CIMS(異丁烷) ; m/e(rel. int.): 313[(M+H)+2], 252(19), 238(17), 237(100)。

分析，對 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 之計算值：C69.23, H6.41, N8.97;

五、發明說明 (50)

所得值：C69.19, H6.46, N9.03。

實例 2N-1-(5-苄氧基)-1-氫茛酮-N-羥基尿素

a) 5-羥基-1-氫茛酮 於乙烷硫醇 (35毫升, 0.473 莫耳) 於無水 DMF (300 毫升) 中之溶液, 於氫氣下慢慢加氫化鈉 (8.47克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 0.308 莫耳)。於氫氣放出停止後, 加 5-甲氧基-1-氫茛酮 (20.0克, 0.123 莫耳), 所成混合物於 135℃ 加熱。加熱 1/2 小時後, 薄層層析法分析指示反應為完全, 過量之乙烷硫醇藉於大氣壓下蒸餾除去。再將反應混合物於減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 並以 1:1 10% HCl/飽和含水 NaCl (500 毫升) 抽提。有機抽提物以飽和含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。混合物過濾並令置於 0℃ 下幾天。形成之固體藉過濾收集並以 1:1 EtOAc/己烷洗, 提供標題化合物為結晶性固性 (12.44 克, 68%)。

b) 5-苄氧基-1-氫茛酮 於 5-羥基-1-氫茛酮 (8.02克, 54.2毫莫耳) 於無水 DMF (120 毫升) 中之溶液, 於氫氣下慢慢地加氫化鈉 (1.64克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 59.6毫莫耳)。在氫氣之放出停止後, 加苄基氧 (7.12毫升, 60.0毫莫耳), 並將所成混合物攪拌 15 分。反應混合物於減壓下濃縮, 並將殘留物於 EtOAc 與 1:1 飽和含水 NaCl/3N HCl 之間分配。有機抽提物以飽和含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空去除溶劑, 並將殘留物使用而無進一步純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (51)

c) 5-苄氧基-1-氫茛鹼酮肟 於前面製得之 5-苄氧基-1-氫茛鹼酮於無水吡啶 (100 毫升) 中之溶液，加羥胺鹽酸 (7.7 克，110 毫莫耳)。所成混合物於 60℃ 加熱 1 小時。真空去除溶劑，殘留物自 EtOH/H₂O 中重結晶，提供所須之肟為不純白色粉末 (10.43 克，對於 2 個步驟為 78%)。

d) N-1-(5-苄氧基)-N-羥胺 於 5-苄氧基-1-氫茛鹼酮肟 (7.5 克，29.6 毫莫耳) 於 2:1 THF/EtOH (360 毫升) 中之溶液，於 5℃ 下加 BH₃·吡啶 (15 毫升，149 毫莫耳)，維持溫度於 5-8℃。於所成混合物在 20 分鐘內滴加 3N HCl。令所成混合物溫至室溫並放置過夜。加醚 (500 毫升)，接著加固體 Na₂CO₃，並將混合物倒於 2N NaOH 與飽和含水 NaCl 之混合物中。分離兩層，並乾燥有機相 (K₂CO₃)。真空去除溶劑，並將固體殘留物溶於 CH₂Cl₂ (40 毫升)。混合物於蒸氣浴上濃縮，並加 Et₂O (50-100 毫升)。將此進一步濃縮並加己烷 (50 毫升)，接著加種晶。令混合物冷卻，並藉過濾收集形成之固體並真空乾燥，提供標題化合物 (4.55 克，60%)。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40 (m, 6H); 6.83 (m, 2H); 5.52 (br s, 2H); 5.05 (s, 2H); 4.50 (dd, 1H); 3.02 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.14 (m, 1H)。

e) N-1-(5-苄氧基)-N-羥基尿素 於 N-1-(5-苄氧基)-N-羥胺 (4.55 克，17.8 毫莫耳) 於無水 THF (100 毫升) 中之溶液，在氬氣下加異氰酸三甲矽烷基酯 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (52)

5 毫升，32毫莫耳)。所成混合物於迴流下加熱4.5 小時，再令冷至室溫並放置過夜。在減壓下除去溶劑，並將固體殘留物自 MeOH/CHCl₃ 中重結晶，提供白色結晶性固體 (2.5 克)。母液藉快速層析法純化，以 5-10% MeOH/CHCl₃ 之梯度濃度溶劑溶離。合併之固體物質進一步自 EtOH 重結晶、以 Et₂O 洗並於減壓下乾燥，提供標題化合物 (2.62克，49%)，m.p.167℃ (分解)。

分析 對 C₁₇H₁₈N₂O₃ 之計算值：C68.44，H6.08，N9.39；所得值 C68.64，H6.39，N9.42。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃/MeOH-d₄): δ 7.46-7.16(m, 6H); 6.82(m, 2H); 5.78(dd, 1H); 5.04(s, 2H); 3.03(m, 1H); 2.84(m, 1H); 2.45-2.13(m, 2H)。

實例 3

N-1-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 6-甲氧基-1-萘滿酮肟 於 6-甲氧基-1-萘滿酮 (5.19克，29.0毫莫耳) 於無水吡啶 (50毫升) 中之溶液，加羥胺鹽酸鹽 (4.41克，58.0毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 40 分，並令冷卻至室溫。真空去除溶劑，並將殘留物自 EtOH/H₂O 中重結晶，提供 5.08 克之肟 (92% 產率)。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.82(d, 1H); 6.76(dd, 1H); 6.66(d, 1H); 3.80(s, 3H); 2.78(t, 2H); 2.73(t, 2H); 1.85(m, 2H)。

b) N-1-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (53)

6-甲氧基-1-萘滿酮肟 (568 毫克, 2.96 毫莫耳) 於 1:2 MeOH/Et₂O (5 毫升) 中之溶液, 加 BH₃·吡啶 (0.9 毫升, 9.0 毫莫耳), 接著滴加 3N HCl。所成混合物於室溫攪拌 1 小時, 再另加 BH₃·吡啶 (0.25 毫升, 2.5 毫莫耳), 接著滴加 3N HCl。室溫攪拌 5 小時後, 加碳酸鈉, 混合物以 CH₂Cl₂ 抽提。有機抽提物以 H₂O 與飽和含水 NaCl 洗。真空去除溶劑。殘留物溶於乙醇, 並滴加 3N HCl 並冷卻。加碳酸鈉, 混合物以 Et₂O 抽提。有機油提物以 H₂O 及飽和含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 提供白色固體 (391 毫克, 69% 產率), 將其使用而無進一步純化。

c) N-1-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

於 N-1-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 (339 毫克, 1.76 毫莫耳) 於 THF (5 毫升) 中之溶液, 加異氰酸三甲砂烷基酯 (0.40 毫升, 2.96 毫莫耳)。所成混合物加熱至 60℃ 1-1/2 小時, 再以減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中, 以 H₂O 及飽和含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 殘留物以 Et₂O (10 毫升) 磨碎再以 CH₂Cl₂ 重結晶, 提供白色結晶性固性 (149 毫克, 39% 產率) m.p. 164℃。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.25(d, 1H); 6.76(dd, 1H); 6.65(d, 1H); 5.50(br t, 1H); 5.37(br s, 1H); 5.24(br s, 2H); 3.78(s, 3H); 2.77(m, 2H); 2.05(m, 3H); 1.78(m, 1H)。

IR (cm⁻¹): 3470, 3320, 3180, 2940, 2900, 1650。

CIMS/NH₃(m/e, rel.int.): 237(M+H⁺, 12); 221(9);

五、發明說明 (54)

176(16); 161(100)。

分析 對 $C_{12}H_{16}N_2O_3$ 之計算值: C61.00; H6.83;

N11.86; 所得值 C60.21; H6.77, N11.72。

實例 4

N-1-(1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 1-萘滿酮肟 於 1-萘滿酸 (4.97克, 34.0毫莫耳) 於無水吡啶 (30毫升) 中之溶液加羥胺鹽酸鹽 (3.62克, 52.0毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 1 小時, 並令冷至室溫。真空去除溶劑, 殘留物自乙醇中重結晶, 提供 5.42克之肟 (99% 產率)。

250MHz 1H NMR($CDCl_3$): δ 7.90(br d, 1H); 7.21(m, 3H); 2.80(t, 2H); 2.75(t, 2H); 1.90(m, 2H); 1.65(br, 1H)。

b) N-1-(1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 於 1-萘滿酮肟 (488 毫克, 3.0 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中之溶液, 加 BH_3 · 吡啶 (0.9 毫升, 9.0 毫莫耳), 接著加冰醋酸 (3 毫升)。所成混合物加熱至迴流 4 小時, 並真空去除溶劑。殘留物以 3 N HCl (20 毫升) 處理並攪拌過夜。加碳酸鈉並以 CH_2Cl_2 抽提混合物。有機抽提物以 H_2O 及飽和含水 NaCl 洗。於真空去除溶劑, 提供白色固體 (368 毫克, 77% 產率)。

c) N-1-(1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素 於 N-1-(1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 (313 毫克, 1.9 毫莫耳) 於 THF (5 毫升) 中之溶液, 加異氰酸三甲矽烷基酯 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

0.31毫升)，2.3毫莫耳)。所成混合物加熱至60℃小時，再於減壓下濃縮。殘留物溶於EtOAc並以H₂O與飽和含水NaCl洗。真空去除溶劑，並將殘留物以Et₂O(5毫升)磨碎，並以CH₂Cl₂重結晶，提供白色結晶性固體(154毫克，39%產率)。m.p. 168-169℃。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃/MeOD): δ 7.25(m, 4H); 5.53(br t, 1H); 2.84(m, 2H); 2.10(m, 3H), 1.86(m, 1H)。

IR(cm⁻¹): 3470, 3320, 3200, 2920, 1660。

CIMS/CH₄(m/e, rel. int.): 207(M+H⁺, 7); 146(22); 131(100)。

分析對C₁₁H₁₄N₂O₂·1/8H₂O之計算值: C63.37, H6.89, N13.44; 所得值 C63.37, H6.75, N13.39。

實例 5

N-1-[6-(4-甲氧苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥基尿素

a) 6-(4-甲氧苄氧基)-1-萘滿酮 於6-羥基-1-萘滿酮(參見實例1; 3.05克, 18.8毫莫耳)於DMF(30毫升)中之溶液，加氫化鈉(0.60克，於礦油中之80%之懸浮液，18.8毫莫耳)。氫之放出後，加4-甲氧苄基氧(2.84克，20.0毫莫耳)，並將所成混合物於50℃加熱1小時，接著於90℃加熱1小時。令反應混合物冷卻並於減壓下濃縮。殘留物於EtOAc與3N HCl之間分配，有機抽提物以H₂O與飽和之含水NaCl洗，真空去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以CH₂Cl₂溶離，提供4.13克(78%產率)之所須

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (56)

產物。

250MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.00 (d, 1H); 7.34 (d, 2H);
6.98-6.86 (m, 3H); 6.78 (d, 1H); 5.04 (s, 2H);
3.82 (s, 3H); 2.92 (t, 2H); 2.63 (t, 2H), 2.12 (m,
2H)。

b) 6-(4-甲氧苄氧基)-1-萘滿酮肟 於 6-(4-甲氧苄氧基)-1-萘滿酮 (469 毫克, 1.7 毫莫耳) 於無水吡啶 (4 毫升) 中之溶液, 加脛胺鹽酸鹽 (0.27 克, 3.9 毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 1 小時, 並令冷至室溫。真空去除溶劑, 殘留物自 EtOH 中重結晶, 提供 440 毫克之肟 (87% 產率)。

250MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.82 (d, 1H); 7.35 (d, 2H);
6.91 (d, 2H); 6.82 (dd, 1H); 6.72 (d, 1H); 5.00 (s,
2H); 3.82 (s, 3H); 2.80 (t, 2H); 2.74 (t, 2H);
1.86 (m, 2H); 1.64 (br s, 1H)。

c) N-1-[6-(4-甲氧苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛胺 於 6-(4-甲氧苄氧基)-1-萘滿酮肟 (713 毫克, 2.4 毫莫耳) 於 1:2 EtOH/THF (20 毫升) 中之溶液加 BH_3 · 吡啶 (0.48 毫升, 4.8 毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌 2 小時, 於其時滴加 3N HCl。反應混合物於室溫攪拌過夜。加碳酸鈉並以 CH_2Cl_2 抽提混合物。有機抽提物以 H_2O 與飽和含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO_4)。真空去除溶劑提供白色固體 (489 毫克, 68% 產率)。

d) N-1-[6-(4-甲氧苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (57)

羥基尿素 於 N-1-[6-(4-甲氧苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺 (160 毫克, 0.54 毫莫耳) 於 THF (8 毫升) 中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯 (0.16 毫升, 1.2 毫莫耳)。所成混合物於 60℃ 加熱 2 小時, 再減壓濃縮。此殘留物溶於 EtOAc 並以 H₂O 及飽和含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 殘留物以 Et₂O 磨碎, 並藉快速層析法純化, 以 CH₂Cl₂ 溶離。自 CH₂Cl₂ 重結晶, 提供 65 毫克 (35% 產率) 之羥基尿素。m.p. 165-166℃。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃/MeOH-d₄): δ 7.32 (d, 2H);

7.19 (d, 1H); 6.90 (d, 2H); 6.80 (dd, 1H); 6.71 (d, 1H); 5.45 (br t, 1H); 4.96 (s, 1H); 3.83 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 2.03 (m, 3H); 1.78 (m, 1H)。

IR (cm⁻¹): 3480, 3240, 2930, 1660, 1645。

CIMS/NH₃ (m/e, rel. int.): 342 (M+H⁺, 2); 282 (45); 267 (100); 147 (20); 121 (50)。

分析對 C₁₉H₂₂N₂O₄·1/4 H₂O 之計算值: C 65.79, H 6.54, N 8.08; 所得值 C 65.89, H 6.41, N 8.07。

實例 6

N-1-[6-(4-氯苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥基尿素

a) 6-(4-氯苄氧基)-1-萘滿酮 於 6-羥基-1-萘滿酮 (參見實例 1, 489 毫克, 3.0 毫莫耳) 於 DMF (10 毫升) 中之溶液, 加氫化鈉 (105 毫克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 3.5 毫莫耳)。於氫氣放出後, 加 4-氯苄基氯 (576 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (58)

克，3.6 毫莫耳)，所成混合物於室溫攪拌2小時，接著於60℃加熱2小時。令反應混合物冷卻並於減壓下濃縮。殘留物於EtOAc與3N HCl之間分配，有機抽提物以H₂O與飽和之含水NaCl洗。真空去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以CH₂Cl₂溶離，提供600毫克(70%產率)之所須產物。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.01(d, 1H); 7.35(s, 4H); 6.90(dd, 1H); 6.80(d, 1H); 5.09(t, 2H); 2.91(t, 2H); 2.64(t, 2H); 2.13(m, 2H)。

b) 6-(4-氯苄氧基)-1-萘滿酮肟 於6-(4-氯苄氧基)-1-萘滿酮(286毫克，1.0毫莫耳)於無水吡啶(3毫升)中之溶液，加脛胺鹽酸鹽(140毫克，2.0毫莫耳)。所成混合物於50℃加熱30分；並令冷至室溫。真空去除溶劑，並自乙醇中將殘留物重結晶，提供248毫克之肟(81%產率)。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.84(d, 1H); 7.36(s, 4H); 6.82(dd, 1H); 6.72(d, 1H); 5.04(s, 2H); 2.80(t, 2H); 2.73(t, 2H); 1.88(m, 2H), 1.65(br, 1H)。

c) N-1-[6-(4-氯苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛胺 於6-(4-氯苄氧基)-1-萘滿酮肟(2.20克，7.31毫莫耳)於1:2 EtOH/THF(15毫升)中之溶液，加BH₃·吡啶(1.46毫升，14.6毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌1小時，於其時滴加3N HCl(50毫升)。反應混合物於室溫攪拌1小時。加碳酸鈉，並以CH₂Cl₂(3x)抽提混合物。有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (59)

機抽提物以 H_2O 與飽和含水 $NaCl$ 洗並乾燥 ($MgSO_4$)。真空去除溶劑提供所須之脛胺 (2.02克, 91% 產率)。

d) N-1-[6-(4-氯苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛基尿素 於 N-1-[6-(4-氯苄氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛胺 (180 毫克, 0.60 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 中之溶液, 加異氰酸三甲砂烷基酯 (0.16 毫升, 1.2 毫莫耳)。所成混合物於 $60^\circ C$ 加熱 1 小時, 再減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中並以 H_2O 與飽和含水之 $NaCl$ 洗。真空去除溶劑, 將殘留物以 Et_2O 磨碎, 並自 CH_2Cl_2 中重結晶, 提供 71 毫克 (34% 產率) 之脛基尿素。m.p. $166^\circ C$ 。

250MHz 1H NMR ($CDCl_3/MeOH-d_4$): δ 7.36 (s, 4H); 7.20 (d, 1H); 6.78 (dd, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.43 (br t, 1H); 5.00 (s, 2H); 2.74 (m, 2H); 2.00 (m, 3H); 1.77 (m, 1H)。

IR (cm^{-1}): 3460, 3320-3100, 2920, 2860, 1640。

CIMS/ NH_3 (m/e, rel. int.): 347 ($M+H^+$, 10); 331 (17); 286 (52); 271 (100)。

分析對 $C_{18}H_{19}N_2O_3Cl$: C 62.34, H 5.52, N 8.08; 所得值 C 61.94, H 5.54, N 8.05。

實例 7

N-1-[6-(2-萘甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛基尿素

A) 6-(2-萘甲氧基)-1-萘滿酮 於 6-脛基-1-萘滿酮 (參見實例 1, 1.65 克, 9.4 毫莫耳) 於 DMF (20 毫升) 中

五、發明說明 (60)

之溶液，加氫化鈉（0.30克，於礦油中之80%懸浮液，9.4毫莫耳）。氫氣放出停止後，加2-（氧甲基）萘（1.77克，10.0毫莫耳），所成混合物於室溫攪拌1小時。減壓下將溶劑濃縮，並將殘留物於EtOAc與3N HCl之間分配。有機抽提物以H₂O與飽和含水NaCl洗。真空去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以CH₂Cl₂溶離提供1.92克（68%產率）之烷基化之萘滿酮。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.05-7.85(m, 4H); 7.52(m, 4H); 6.96(dd, 1H); 6.86(d, 1H); 5.53(s, 2H); 2.93(t, 2H); 2.61(t, 2H); 2.10(m, 2H)。

b) 6-（2-萘甲氧基）-1-萘滿酮肟 於6-（2-萘甲氧基）-1-萘滿酮（1.80克，6.0毫莫耳）於無水吡啶（50毫升）中之溶液，加脛胺鹽酸鹽（0.83克，11.9毫莫耳）。所成混合物於50℃加熱15分，並令冷至室溫。真空去除溶劑，殘留物自EtOAc中重結晶，提供1.67克之肟（88%產率）。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.05(m, 1H); 7.92(m, 3H); 7.65-7.45(m, 4H); 6.92(dd, 1H); 6.84(d, 1H); 5.50(s, 2H); 2.83(t, 2H); 2.78(t, 2H); 1.88(m, 2H)。

c) N-1-〔6-（2-萘甲氧基）-1,2,3,4-四氫萘基〕-N-脛胺 於6-（2-萘甲氧基）-1-萘滿酮肟（1.67克，5.3毫莫耳）於1:2 EtOH/THF（30毫升）中之溶液，加BH₃·吡啶（1.6毫升，15.8毫莫耳）。所成混合物於室溫攪拌過

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝訂線

五、發明說明 (61)

夜，於其時滴加 3N HCl (18 毫升)。反應混合物於室溫攪拌 4 小時。加碳酸鈉，並以 CH_2Cl_2 抽提混合物。有機抽提物以 H_2O 與飽和含水 NaCl 洗，真空去除溶劑，提供所須脛胺 (1.54 克，92% 產率)。

d) N-1-[6-(2-萘甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛基尿素

於 N-1-[6-(2-萘甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛胺 (1.50 克，4.7 毫莫耳) 於 THF (20 毫升) 中之溶液，加異氰酸三甲砂烷基酯 (1.27 毫升，9.4 毫莫耳)。所成混合物於 60°C 加熱，再於減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 並加 H_2O 與飽和含水 NaCl 洗。真空去除溶劑，殘留物以 Et_2O 磨碎，提供 584 毫克 (34% 產率) 之脛基尿素。
m.p. 169-170°C。

250MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$): δ 8.08 (m, 1H); 7.90 (m, 2H); 7.53 (m, 4H); 7.23 (d, 1H); 6.90 (dd, 1H); 6.81 (br t, 1H); 5.48 (s, 2H); 5.45 (br t, 1H); 2.78 (m, 2H); 2.05 (m, 3H); 1.80 (m, 1H)。

IR (cm^{-1}): 3490, 3460, 3320-3160, 2900, 1650。

CIMS/ NH_3 (m/e, rel. int.): 347 (26); 302 (25); 287 (76); 158 (26); 147 (100)。

實例 8

N-1-[6-(2-萘乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛基尿素

a) 三氟甲基磺酸 6-(1-萘滿酮) 酯於 6-脛基-1-萘滿酮 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (62)

參見實例 1，324 毫克，2.0 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 中之溶液，在 -30°C 下加三氟甲烷磺酸酐 (282 毫克，2.0 毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶 (278 毫克，2.6 毫莫耳) 及二甲胺基吡啶 (60 毫克，0.5 毫莫耳)。令所成溶液溫至室溫並攪拌過夜。真空去除溶劑，殘留物溶於 EtOAc 中並過濾。濾液連續地以 10% HCl 與 H_2O 洗。溶劑於減壓下去除，殘留物藉快速層析法純化，以梯度濃度之 EtOAc/己烷 (0.5-2%) 溶離，提供所須產物 (490 毫克，83%)。

250MHz ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.12(m, 1H); 7.20(m, 2H); 3.00(m, 2H); 2.68(m, 2H); 2.15(m, 2H)。

b) 6-(2-苯乙基)-1-萘滿酮 於三氟甲基磺酸 6-(1-萘滿酮基) 酯 (447 毫克，1.5 毫莫耳) 於 THF/DMF (20 毫升) 中之溶液，加三苯乙基硼烷 (0.3M 溶液 5.8 毫升，1.7 毫莫耳；自苯乙烯與硼烷-THF 錯合物於 THF 中製得) 之溶液，接著加 K_2CO_3 (714 毫克，5.1 毫莫耳) 及 HMPA (1 毫升)。將反應混合物去氧化，並加肆 (三苯基膦) 鈹 (111 毫克，0.1 毫莫耳)。反應混合物再去氧化並於 50°C 加熱過夜。令反應混合物冷卻並減壓濃縮。殘留物溶於 EtOAc 並連續地以 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以梯度濃度之 EtOAc/己烷 (0.8-3%) 溶離，提供所須產物 (274 毫克，73%)。

250MHz ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.94(d, 1H); 7.30-7.02(m, 7H); 2.93(s, 4H); 2.92(t, 2H); 2.63(t, 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 (63)

2.05(m, 2H)。

c) 6-(2-苯乙基)-1-萘滿酮肟 於 6-(2-苯乙基)-1-萘滿酮 (5.01克, 20.1毫莫耳) 於無水吡啶 (40毫升) 中之溶液, 加脛胺鹽酸鹽 (2.79克, 40.2毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 30 分, 並令冷至室溫。真空去除溶劑。殘留物自乙醇中重結晶, 提供 5.26克之肟 (99% 產率)。

250MHz ^1H NMR(CDCl₃): δ 7.81(d, 1H); 7.24(m, 5H);

7.04(dd, 1H); 6.99(br s, 1H); 2.90(s, 4H);

2.83(t, 2H); 2.73(t, 2H); 1.88(m, 2H)。

d) N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛胺

於 6-(2-苯乙基)-1-萘滿酮肟 (4.63克, 17.5毫莫耳) 於 1:2 EtOH/THF (35毫升) 中之溶液, 於 0℃ 下加 BH₃·吡啶 (1.10毫升, 11.0毫莫耳), 接著滴加 3N HCl (12毫升)。反應混合物於室溫攪拌過夜。薄層層析法分析指示為不完全之反應, 另加 BH₃·吡啶 (1.1 毫升, 11.0毫莫耳), 接著加 3N HCl (12毫升)。反應混合物於室溫攪拌 1 小時, 另加 BH₃·吡啶 (1.1 毫升, 11毫莫耳), 接著加 3N HCl (15毫升)。混合物於室溫攪拌另 5 小時。減壓下去除溶劑; 加 3N HCl, 並將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。

加碳酸鈉並以 CH₂Cl₂ 抽提混合物。有機抽提物提供脛胺 (4.30克, 92% 產率)。

e) N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-脛基尿素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (64)

於 N-1-〔6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基〕-N-脛胺 (3.1 克, 11.6 毫莫耳) 於 THF (30 毫升) 中之溶液, 加異氰酸三甲矽烷基酯 (3.1 毫升, 23.2 毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 1 小時, 再於減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中並以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 殘留物以 Et₂O 磨碎, 並自 CH₂Cl₂ 中重結晶, 提供 1.30 克 (36% 產率) 之脛基尿素, m.p. 162-163℃。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): 8.24(m, 6H); 7.03(dd, 1H); 6.95(s, 1H); 5.49(br t, 1H); 5.40(s, 1H); 5.27(br s, 2H); 2.89(m, 4H); 2.74(m, 2H); 2.05(m, 3H); 1.79(m, 1H)。

IR(cm⁻¹): 3480, 3330-3100, 2920, 2860, 1660。

CIMS/NH₃(m/e, rel. int.): 311(M+H⁺, 15); 250(40); 235(100)。

分析對 C₁₉H₂₂N₂O₂·3/8H₂O: C71.96, H7.23, N8.83; 所得值 C71.87, H7.01, N8.97。

實例 9

N-1-〔6-(2-噁啉甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基〕-N-脛基尿素

a) 6-(2-噁啉甲氧基)-1-萘滿酮 於 6-脛基-1-萘滿酮 (參見實例 1; 3.21 克, 19.8 毫莫耳) 於 DMF (50 毫升) 中之溶液, 加氫化鈉 (0.75 克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 25.0 毫莫耳)。在氫氣放出後, 加已先以飽和含水 K₂CO₃ 處理過之 2-(氧甲基) 噁啉-鹽酸鹽 (5.08 克, 23.7 毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (65)

耳)，所成混合物於50℃加熱2小時。令反應混合物冷卻，並於減壓下濃縮。殘留物於EtOAc與3N HCl之間分配，有機抽提物以H₂O與飽和之含水NaCl洗。真空去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以CH₂Cl₂溶離提供所須產物(3.03克，51%)。

b) 6-(2-噻啉甲氧基)-1-萘滿酮肟 於6-(2-噻啉甲氧基)-1-萘滿酮(3.00克，9.9毫莫耳)於無水吡啶中之溶液，加羥胺鹽酸鹽(1.37克，19.7毫莫耳)。所成混合物於50℃加熱30分並令冷至室溫。真空去除溶劑，殘留物自EtOH中重結晶提供肟(950毫克，30%)。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.30(d, 1H); 8.08(d, 1H); 7.92-7.56(m, 5H); 6.89(dd, 1H); 6.81(d, 1H); 5.38(s, 2H); 2.75(m, 4H); 1.85(m, 2H)。

c) N-1-[6-(2-噻啉甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺 於6-(2-噻啉甲氧基)-1-萘滿酮肟(0.95克，3.0毫莫耳)於CH₂Cl₂中之溶液，加BH₃·吡啶(1.0毫升，10.0毫莫耳)，接著加冰醋酸(3毫升)。所成混合物於迴流下加熱5小時並令冷卻。減壓下去除溶劑，加3N HCl(10毫升)，並將混合物於室溫攪拌過夜。加碳酸鈉，並以CH₂Cl₂(4x)抽提混合物。有機抽提物以H₂O與飽和之含水NaCl洗。真空去除溶劑提供所須羥胺(0.92克，96%)。將其使用而無進一步純化。

d) N-1-[6-(2-噻啉甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥基尿素 於N-1-[6-(2-噻啉甲氧基)-1,2,3,4-四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (66)

氫苯基]-N-羥胺(0.90克, 2.8毫莫耳), 於THF (20毫升)中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯(0.76毫升, 5.6毫莫耳)。所成混合物於60℃加熱1小時, 再於減壓下濃縮。殘留物溶於EtOAc中並以H₂O與飽和之含水NaCl洗。真空去除溶劑, 並將殘留物以Et₂O磨碎並藉快速層析法純化, 以CH₂Cl₂溶離, 提供所須之羥基尿素(0.31克, 30%)。m.p. 180.5-182.0℃。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃, MeOH-d₄): δ 8.30(d, 1H);

8.08(d, 1H); 7.88(d, 1H); 7.72-7.50(m, 3H);

7.20(d, 1H); 6.85(dd, 1H); 6.77(d, 1H); 5.40(br

t, 1H); 5.32(s, 2H); 2.73(m, 2H); 2.02(m, 3H);

1.80(m, 1H)。

IR(cm⁻¹): 3480, 3330, 3200, 2960-2870, 1660。

CIMS/NH₃(m/e, rel. int.): 364[(M+H⁺), 17]; 305(75);

288(85); 144(100)。

分析對C₂₁H₂₁N₃O₃·1/2H₂O之計算值: C67.72, H5.95,

N11.28; 所得值 C67.92, H5.84, N11.04。

實例 10

N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫)苯並呋喃基-N-羥基尿素

a) 2-氫-(2,4-二羥苯基)-1-乙烷亞胺, 鹽酸鹽 於間苯二酚(250克, 2.27莫耳)於Et₂O(1升)中之溶液加氯乙腈(208克, 2.75莫耳)與ZnCl₂(172克, 1.26莫耳)。所成混合物40分鐘內通過無水HCl氣體, 維持溫度於25℃。再將所成混濁混合物冷至15℃並加攪拌, 形成帶粉

五、發明說明 (67)

紅色之沈澱物。令混合物溫至室溫並攪拌18小時。形成之白色固體藉過濾收集並以 Et_2O (2 升) 洗並乾燥，提供標題化合物 (602 克，100%)。

b) 2-氯-1-(2,4-二羥苯基)-1-乙酮 將 2-氯-1-(2,4-二羥苯基)-1-乙烷亞胺鹽酸鹽 (504 克，2.27 莫耳) 置於 H_2O (5 升) 中，並於迴流下加熱1小時，再令冷至室溫。加種晶，將混合物攪拌過夜。形成之固體藉過濾收集，以 H_2O (3 升) 洗並乾燥，提供標題化合物 (280 克，66%) 為淡橙色固體。

c) 2,3-二氯-6-羥基-3-氯苯並呋喃 於 2-氯-1-(2,4-二羥苯基)-1-乙酮 (11.0 克，0.059 莫耳) 於無水 EtOH (150 毫升) 中之溶液，加醋酸鈉 (7.5 克，0.092 莫耳)，所成混合物於迴流下加熱1小時。令混合物冷卻至 5°C ，所形成之固體藉過濾收集並以 EtOH (25 毫升) 洗。將固體懸浮於 H_2O (100 毫升) 中，攪拌20分並過濾。固體於 40°C 乾燥，提供標題化合物 (7.0 克，79%)。

$250\text{MHz } ^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.50(d, 1H); 6.57(dd, 1H); 6.50(d, 1H); 4.62(s, 2H); 4.15(br s, 1H)。

d) 6-苄氧基-3-氯-2,3-二氯苯並呋喃 於 2,3-二氯-6-羥基-3-氯代苯並呋喃 (363 克，2.42 莫耳) 於 DMF (4 升) 中之溶液加無水碳酸鉀 (668 克，4.84 莫耳)。於室溫攪拌5分後，在15分鐘內滴加苄基溴 (582 克，3.40 莫耳) 至混合物。所成混合物於室溫攪拌18小時，於其時藉過濾除去碳酸鉀並以 DMF 洗。將合併之有機物質倒入於冷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (68)

H₂O(12升)中並攪拌。形成之固體藉過濾收集、以H₂O(4升)洗並乾燥，提供標題化合物(554克，100%)。

e) 6-苄氧基-3-肟基(oximino)-2,3-二氫苯並呋喃 於6-苄氧基-3-氧-2,3-二氫苯並呋喃(5.8克，25毫莫耳)於無水吡啶(38毫升)中之溶液加脛胺鹽酸鹽(3.5克，50毫莫耳)。所成混合物於50℃加熱1小時，再令冷至室溫並倒入於冷H₂O(100毫升)中。所成懸浮液攪拌15分所形成之固體藉過濾收集，以冷H₂O(30毫升)洗並乾燥，提供肟為黃色固體(5.9克，92%)。

250MHz ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.45(d, 1H); 7.40(m, 5H); 6.64(dd, 1H); 6.55(d, 1H); 5.17(s, 2H); 5.07(s, 2H); 4.07(br s, 1H)。

f) N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫)苯並呋喃基-N-脛胺 於6-苄氧基-3-肟基-2,3-二氫苯並呋喃(505克，1.98莫耳)於1:1 MeOH/CH₂Cl₂(10升)中之溶液加BH₃·吡啶(808克，8.69莫耳)。所成混合物在1.25小時內滴加6N HCl(1.5升)，令所成之溶液於室溫攪拌18小時。加活性碳(100克)，混合物再攪拌1小時、過濾並於減壓下濃縮。濃縮物冷至10℃並小心地加3N HCl(2升)。所成懸浮液於室溫攪拌1小時，再冷至5℃。形成之固體藉過濾收集並懸浮於冷H₂O中。將pH調至pH 10.5，再將混合物攪拌1小時。將混合物過濾並以H₂O洗固體並乾燥，提供標題化合物(440克，86%)。

g) N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫)苯並呋喃基-N-脛基尿素

五、發明說明 (69)

於 N-3- (6-苄氧基-2,3-二氫) 苯並呋喃基-N-羥胺 (1100克, 0.39莫耳) 於 THF (2.3 升) 中之溶液加脫色之活性碳 (Norit A, 10克), 所成之混合物攪拌 15 分。將混合物過濾, 並在氫氣下以一部分一部分地加異氰酸三甲砂烷基酯 (77毫升, 0.57莫耳) 至濾液中。所成混合物於 55℃ 加熱 1 小時, 於其時, HPLC 分析指示反應為完全。再另加異氰酸三甲砂烷基酯 (23毫升, 0.17莫耳), 並於 55℃ 繼續加熱另 30 分。令反應混合物冷至室溫。於攪拌過夜後, 將混合物冷至 5℃。形成之固體藉過濾收集、以 THF (250 毫升) 洗並於 40℃ 乾燥, 提供標題化合物為白色粉末 (62克, 53%)。m.p. 174.5-175.5℃。

250MHz ^1H NMR (CDCl_3 , $\text{MeOH}-d_4$): δ 7.45-7.25 (m, 5H); 7.14 (d, 1H); 6.51 (dd, 1H); 6.41 (d, 1H); 5.87 (t, 1H); 5.03 (s, 2H); 4.53 (d, 1H)。

IR (cm^{-1}): 3460, 3320, 3180, 2880, 1650-1620。

← 分析對 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 3/8\text{H}_2\text{O}$ 之計算值: C 62.58, H 5.50, N 9.12; 所得值 C 62.62, H 5.34, N 9.24。

實例 11

N-2- (7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-羥基尿素

a) 7-甲氧基-2-萘滿酮肟 於 7-甲氧基-2-萘滿酮 (499 毫克, 2.83 毫莫耳) 於無水吡啶 (2 毫升) 中之溶液加羥胺鹽酸鹽 (399 毫克, 5.80 毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 1 小時。溶劑於減壓下濃縮, 固體殘留物自乙醇中重結晶, 提供肟 (511 毫克, 95%), 將其使用而無進一步

五、發明說明 (70)

純化。

b) N-2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 於 7-甲氧基-2-萘滿酮肟 (500 毫克, 2.6 毫莫耳) 於 1:2 EtOH/THF (15 毫升) 中之溶液, 於 0℃ 下慢慢加 BH₃·吡啶 (0.52 毫升, 5.2 毫莫耳), 接著加 3N HCl (1.5 毫升)。所成混合物令溫至室溫並攪拌 2 小時。加碳酸鈉, 混合物以 CH₂Cl₂ 抽提。有機抽提物以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 水並乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑提供所須羥胺 (171 毫克, 34%), 將其使用而無進一步純化。

c) N-2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

於 N-2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 (150 毫克, 0.78 毫莫耳) 於無水 THF (5 毫升) 中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯 (0.78 毫升, 1.56 毫莫耳), 所成混合物於 50℃ 加熱 1 小時。在減壓下將溶劑濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中並以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 殘留物以 Et₂O 磨碎並自 CH₂Cl₂ 與 MeOH 重結晶, 提供羥基尿素 (88 毫克, 48% 產率)。m.p. 152-153℃。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃, MeOH-d₄): δ 7.00 (d, 1H);

6.69 (dd, 1H); 6.64 (d, 1H); 4.42 (m, 1H); 3.10 (dd, 1H); 2.85 (m, 3H); 1.96 (dd, 2H)。

IR (cm⁻¹): 3500, 3330, 3160, 2900, 1640。

CIMS/NH₃ (m/e, rel. int.): 237 (M+H⁺, 49); 221 (15);

194 (65); 178 (100)。

實例 12

五、發明說明 (71)

N-1-(7-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 7-羥基-1-萘滿酮 於乙烷硫醇 (8.4 毫升, 0.114 莫耳) 於無水 DMF (75 毫升) 中之溶液慢慢地加氫化鈉 (1.6 克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 57 毫莫耳)。氫之放出停止後, 加 7-甲氧基-1-萘滿酮 (5.14 克, 29 毫莫耳), 所成混合物於 150℃ 加熱 3 小時。令混合物冷卻並於減壓下濃縮。殘留物於 EtOAc 與 3N HCl 之間分配, 有機抽提物以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑, 殘留物以 CH₂Cl₂ 磨碎, 提供羥基萘滿酮 (3.27 克, 69%), 將其使用而無進一步純化。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.00 (dd, 1H); 2.90 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 2.12 (m, 2H)。

b) 7-苄氧基-1-萘滿酮 於 7-羥基-1-萘滿酮 (2.01 克, 12.4 毫莫耳) 於無水 DMF (50 毫升) 中之溶液慢慢地加氫化鈉 (0.60 克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 18.6 毫莫耳)。於氫之放出停止後, 加苄基氧 (2.47 克, 18.6 毫莫耳), 所成混合物於 60℃ 加熱 30 分。令混合物冷卻, 並於 EtOAc 與 3N HCl 之間分配。有機抽提物以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 2:3 CH₂Cl₂/己烷溶離, 提供所須萘滿酮為白色結晶性固體 (1.69 克, 54%)。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.62 (d, 1H); 7.46-7.10 (m, 7H); 5.10 (s, 2H); 2.90 (t, 2H); 2.64 (t, 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 (72)

2.10 (m, 2H)。

c) 7-苄氧基-1-萘滿酮肟 於 7-苄氧基-1-萘滿酮 (

1.53克, 6.1 毫莫耳) 於無水吡啶 (20毫升) 中之溶液, 加脛胺鹽酸鹽 (0.81克, 12.1毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌1小時。真空去除溶劑, 殘留物自 EtOH/H₂O 中重結晶, 提供所須之肟 (1.52克, 99%)。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.53 (d, 1H); 7.49-7.24 (m, 5H); 7.05 (d, 1H); 6.92 (dd, 1H); 5.06 (s, 2H); 2.80 (t, 2H); 2.70 (t, 2H); 1.85 (m, 2H)。

d) N-1-(7-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-脛胺 於

7-苄氧基-1-萘滿酮肟 (107 毫克, 0.42毫莫耳) 於乙醇 (5 毫升) 中之溶液, 加 BH₃·吡啶 (0.14毫升, 1.4 毫莫耳)。將溶液冷至 0℃, 並滴加 3N HCl (1.4 毫升)。

令所成混合物溫至室溫並攪拌2小時。加碳酸鈉, 再以 CH₂Cl₂ 抽提混合物。有機抽提物以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空去除溶劑提供所須脛胺 (100 毫克, 95%), 將其使用而無進一步純化。

e) N-1-(7-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-脛基尿素

於 N-1-(7-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-脛基胺 (1.10克, 4.3 毫莫耳) 於無水 THF (20毫升) 中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯 (1.2 毫升, 8.7 毫莫耳)。所成混合物於 60℃ 加熱 30 分, 再令冷卻至室溫並攪拌過夜。減壓下去除溶劑。殘留物溶於 EtOAc 並以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 殘留物以 Et₂O 磨碎, 提供所須脛

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (73)

基尿素 (858 毫克, 64%)。m.p. 158-161°C。

250MHz ^1H NMR(CDCl₃, MeOH-d₄): δ 7.47-7.30(m, 5H); 7.00(d, 1H); 6.95(d, 1H); 6.82(dd, 1H); 5.43(br t, 1H); 5.02(s, 2H); 2.72(m, 2H); 2.00(m, 3H); 1.78(m, 1H)。

IR(cm^{-1}): 3470, 3330-3100, 2930, 2870, 1670-1630。

分析對 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 之計算值: C69.21, H6.45, N8.97; 所得值 C69.15, H6.52, N8.95。

實例 13

N-1-(6-苯基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 6-苯基-1-萘滿酮 於氯化鋅 (5.1 毫升之 1.0M 溶液, 5.1 毫莫耳) 於無水 THF (20 毫升) 中之溶液加苯基鋰 (2.6 毫升之 2.0M 溶液, 5.1 毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌 30 分並加至含三氟甲基磺酸 6-(1-萘滿酮基) 酯 (1.09 克, 3.7 毫莫耳, 參見實例 8 供製備)、醋酸鈹 (7.6 毫克, 0.03 毫莫耳) 及雙 (1,3-二苯基膦) - 丙烷 (14 毫克, 0.03 毫莫耳) 於無水 THF (50 毫升) 中之溶液。所成混合物於室溫攪拌 1 小時, 再於 EtOAc 與 3N HCl 之間分配。有機抽提物以飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO_4)。真空去除溶劑, 並將殘留物藉快速層析法純化, 以 10% EtOAc/己烷溶離, 提供所須產物, 將其自己烷重結晶 (0.42 克, 51%)。

250MHz ^1H NMR(CDCl₃): δ 8.10(d, 1H); 7.66-7.35(m, 7H); 3.03(t, 2H); 2.70(t, 2H); 2.20(m, 2H)。

五、發明說明 (74)

b) 6-苯基-1-萘滿酮肟 於 6-苯基-1-萘滿酮 (99 毫克, 0.4 毫莫耳) 於無水吡啶 (6 毫升) 中之溶液, 加脛胺鹽酸鹽 (90 毫克, 1.3 毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌 30 分。真空去除溶劑, 殘留物自 EtOH 中重結晶, 提供所須之肟 (85 毫克, 81%)。

250MHz ^1H NMR(CDCl₃/MeOH-d₄): δ 7.96(d, 1H);

7.63-7.33(m, 7H); 2.85(2t, 4H); 1.92(m, 2H).

c) N-1-(6-苯基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-脛胺 於 6-苯基-1-萘滿酮肟 (352 毫克, 1.5 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ (10 毫升) 中之溶液加 BH₃·吡啶 (0.6 毫升, 6.0 毫莫耳), 接著加冰醋酸 (1.5 毫升)。所成混合物於迴流下加熱 2 小時, 並令冷卻。減壓下去除溶劑, 加 3N HCl (5 毫升), 混合物於室溫攪拌 2 小時。加碳酸鈉並以 CH₂Cl₂ (4x) 抽提混合物。有機抽提物以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空去除溶劑提供所須脛胺 (270 毫克, 75%), 將其使用而無進一步純化。

250MHz ^1H NMR(CDCl₃): δ 7.60-7.30(m, 8H); 4.17(t, 1H); 2.85(m, 2H); 2.25(m, 1H); 2.05-1.73(m, 3H)。

d) N-1-(6-苯基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-脛基尿素 於 N-1-(6-苯基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-脛胺 (270 毫克, 1.1 毫莫耳) 於無水 THF (10 毫升) 中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯 (0.30 毫升, 2.2 毫莫耳)。所成混合物於 60°C 加熱 1 小時, 再減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中並以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗再乾燥 (MgSO₄)。真空去除溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (75)

劑，殘留物以 Et_2O 磨碎並自 CH_2Cl_2 / 己烷中重結晶。藉快速層析法進一步純化，以 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 之梯度濃度之溶劑溶離，提供所須羥基尿素（70毫克，23%）。m.p.

175-176°C。

250MHz ^1H NMR (CDCl_3 , $\text{MeOH}-d_4$): δ 7.57(d, 2H); 7.46-7.32(m, 6H); 5.53(br t, 1H); 2.85(m, 2H); 2.07(m, 3H); 1.84(m, 1H)。

IR (cm^{-1}): 3490, 3320-3160, 2930, 2860, 1640, 1630。

分析對 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 之計算值: C 71.18, H 6.50, N 9.77; 所得值 C 71.06, H 6.42, N 9.74。

實例 14

N-1-[5-(4-甲氧苄基) 氫卽基] -N- 羥基尿素

a) 5-(4-甲氧苄基) -1- 氫卽酮 於 5-羥基 -1- 氫卽酮 (1.30克, 8.8 毫莫耳, 參見實例 2 供製備) 於無水 DMF (25毫升) 中之溶液, 慢慢地加氫化鈉 (0.26克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 8.8 毫莫耳)。氫之放出停止後, 加 4-甲氧苄基氯 (1.50克, 10.6 毫莫耳), 所成混合物於 60°C 攪拌 1 小時。令混合物冷卻並於 EtOAc 與 3N HCl 之間分配。有機抽提物以 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 CH_2Cl_2 溶離提供所須產物 (1.76克, 75%)。

250MHz ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.70(d, 1H); 7.35(d, 2H); 6.96(m, 4H); 5.05(s, 2H); 3.82(s, 3H); 3.10(dd, 2H); 2.69(dd, 2H)。

五、發明說明 (76)

b) 5-(4-甲氧苄氧基)-1-氫茚酮肟 於 5-(4-甲氧苄氧基)-1-氫茚酮 (1.74克, 6.5 毫莫耳) 於無水吡啶 (40毫升) 中之溶液加脛胺鹽酸鹽 (0.90克, 13.0毫莫耳)。所成混合物於 60℃ 加熱 1 小時。真空去除溶劑, 殘留物自 EtOH/H₂O 重結晶提供所須之肟 (1.32克, 72%)。

c) N-1-[5-(4-甲氧苄氧基) 氫茚基]-N-脛基-胺 於 5-(4-甲氧苄氧基)-1-氫茚酮肟 (1.30克, 4.6 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ (25毫升) 中之溶液, 加 BH₃·吡啶 (1.84毫升, 18.4毫莫耳), 接著加冰醋酸 (4.6 毫升)。所成混合物於迴流下加熱 4 1/2 小時並令冷卻。減壓下去除溶劑, 加 3N HCl (15毫升), 混合物於室溫攪拌過夜。加飽和之含水碳酸鈉並加冷卻, 混合物以 CH₂Cl₂ (2x) 抽提並乾燥 (Na₂SO₄)。真空去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以梯度濃度之 MeOH/CH₂Cl₂ 溶離提供所須之脛胺 (227 毫克, 17%)。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.31(m, 3H); 6.86(m, 4H); 5.42(br, 1H); 4.98(s, 2H); 4.50(dd, 1H); 3.82(s, 3H); 3.02(m, 1H); 2.81(m, 1H); 2.30(m, 1H); 2.10(m, 1H); 1.60(br, 1H)。

d) N-1-[5-(4-甲氧苄氧基) 氫茚基]-N-脛基尿素 於 N-1-[5-(4-甲氧苄氧基) 氫茚基]-N-脛胺 (220 毫克, 0.8 毫莫耳) 於無水 THF (4 毫升) 中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯 (0.21毫升, 1.5 毫莫耳)。所成混合物於 60℃ 加熱 1 小時, 再令冷卻至室溫並攪拌過夜。減壓下去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝·····訂·····線·····

五、發明說明 (77)

除溶劑，殘留物以 Et_2O 磨碎。藉快速層析法純化，以梯度濃度之 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離提供所須羥基尿素 (154 毫克，61%)。m.p. 166-167°C。

250MHz ^1H NMR (CDCl_3 , $\text{MeOH}-d_4$): d 7.35(d, 2H); 7.18(d, 1H); 6.92(d, 2H); 6.82(m, 2H); 5.78(dd, 1H); 4.97(s, 2H); 3.04(m, 1H); 2.82(m, 1H); 2.45-2.14(m, 2H)。

IR (cm^{-1}): 3400, 3350, 3290, 3100, 2870, 1690, 1615。

CI/MS (NH_3), m/e (rel.int.): 346(23); 330(25); 284(22); 268(34); 253(100); 133(36); 121(29)。

分析對 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 之計算值: C 65.84, H 6.14, N 8.53; 所得值 C 65.54, H 6.15, N 8.52。

實例 15

N-3-[6-(4-甲氧苄基)-2,3-二氫苯並呋喃基]-N-羥基尿素

a) 2,3-二氫-6-羥基-3-氧代苯並呋喃 (參見實例 10, 1.93 克, 12.9 毫莫耳) 於 DMF (35 毫升) 中加氫化鈉 (0.46 克, 於礦油中之 80% 懸浮液, 15.5 毫莫耳)。氫之放出後，加 4-甲氧苄基氯 (2.19 克, 15.5 毫莫耳)，所成混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於 EtOAc 與 3N HCl 之間分配。有機抽提物以 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離提供 2.46 克 (69% 產率) 之所須產物。

b) 6-(4-甲氧苄基)-3-肟基-2,3-二氫苯並呋喃 於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (8)

6-(4-甲氧苄氧基)-3-氧-2,3-二氫苯並呋喃 (2.46 克, 9.1 毫莫耳) 於無水吡啶 (10 毫升) 中之溶液加脛胺鹽酸鹽 (1.24 克, 18.0 毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 2 小時並令冷至室溫。真空下去除溶劑, 殘留物首先自 EtOH/H₂O, 第二次自 CH₂Cl₂ 重結晶, 提供 739 毫克之脛 (29% 產率)。

c) N-3-[6-(4-甲氧苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基]-N-脛胺 於 6-(4-甲氧苄氧基)-3-脛基-2,3-二氫苯並呋喃基 (739 毫克, 2.6 毫莫耳) 於 CH₂Cl₂ (8 毫升) 中之溶液加 BH₃·吡啶 (1.00 毫升, 10.0 毫莫耳) 接著加冰醋酸 (2.6 毫升)。所成混合物於迴流下加熱 5 小時, 令冷至室溫並於減壓下濃縮。殘留物以 3N HCl (10 毫升) 處理, 混合物於室溫下攪拌 2 小時。加碳酸鈉, 混合物以 CH₂Cl₂ 抽提。有機抽提物以 H₂O 與飽和含水 NaCl 洗。真空去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 2% MeOH/CH₂Cl₂ 溶離提供脛胺 (510 毫克, 68%)。

d) N-3-[6-(4-甲氧苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基]-N-脛基尿素 於 N-3-[6-(4-甲氧苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基]-N-脛胺 (510 毫克, 1.78 毫莫耳) 於無水 THF (10 毫升) 中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯 (0.48 毫升, 3.55 毫莫耳)。所成溶液於 60℃ 加熱 1 小時, 並減壓濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中並以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空下去除溶劑, 殘留物以 Et₂O 磨碎, 並自 MeOH/CH₂Cl₂ 中重結晶, 提供脛基尿素 (92 毫克, 16%)。

(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)

250MHz ^1H NMR(CDCl_3 , $\text{MeOH}-d_4$): d 7.35(d, 2H);
7.20(d, 1H); 6.91(d, 2H); 6.56(dd, 1H); 6.48(d,
1H); 5.92(t, 1H); 4.95(s, 2H); 4.60(d, 2H);
3.72(s, 3H)。

IR(cm^{-1}): 3460, 3320, 3200-3120, 2950-2840,
1700-1610, 1600, 1580。

EAB MS, m/e (rel.int.): 331[(M+H) $^+$, 58]; 330(M $^+$,
73); 329[(M-H) $^+$, 95]; 313(48); 255(55); 137(100),
121(100)。

分析對 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 之計算值: C 60.98, H 5.57,
N 8.37; 所得值 C 60.88, H 5.41, N 8.31。

實例 16

N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 5-苄氧基-1-萘滿酮 於氫化鉀 (120 毫克, 3.0 毫莫耳) 於 DMF 中之溶液加 5-羥基-1-萘滿酮 (486 毫克, 3.0 毫莫耳), 所成混合物於室溫攪拌 1 小時。再於此混合物加苄基溴 (0.38 毫升, 3.2 毫莫耳)。於室溫攪拌另 1.5 小時後, 反應混合物於減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 並連續地以酸性 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥。真空下去除溶劑, 將此物質使用而無進一步純化。

b) 5-苄氧基-1-萘滿酮, 肼 於上面製得之 5-苄氧基-1-萘滿酮於 1:1 EtOH/吡啶 (25 毫升) 中之溶液加羥胺鹽酸鹽 (630 毫克, 9.1 毫莫耳), 令所成混合物於室溫攪拌過夜。反應混合物於減壓下濃縮。殘留物藉快速層析法純

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (80)

化，以梯度濃度之 0-20% EtOAc/己烷之溶劑溶離，提供標題化合物 (444 毫克，兩步驟 55%)。

c) N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基胺 於 5-苄氧基-1-萘滿酮，酐 (420 毫克，1.57 毫莫耳) 於 EtOH 中之溶液加 $\text{BH}_3 \cdot \text{吡啶}$ (1.20 毫升，11.9 毫莫耳)。於此加 3N HCl 直至看到微冒泡，反應混合物於室溫攪拌幾個小時。於此混合物加過量 3N HCl 直至冒泡停止，再以 3N NaOH 調至 pH 9-10。加水 (200 毫升)，藉過濾收集形成之固體，並將其使用而無進一步純化。m.p. 108-110°C。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.49-7.28(m, 5H); 7.15(t, 1H); 6.99(d, 1H); 6.81(d, 1H); 5.07(s, 2H); 4.12(明顯之 t, 1H); 2.99-2.84(ddd, 1H); 2.67-2.51(ddd, 1H); 2.22(m, 1H); 1.99-1.70(m, 3H)。

$\text{CIMS}(\text{NH}_3)$; m/e(rel.int.): 270[(M+H)⁺, 85], 254(100), 237(72)。

分析 對 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 之計算值: C75.81, H7.11, N5.20; 所得值 C75.83, H7.31, N5.24。

d) N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素 於 N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基胺 (350 毫克，1.49 毫莫耳) 於 THF 中之溶液加異氰酸三甲砂烷基酯。所成混合物於迴流下加熱 1 小時，再令其冷卻。藉過濾收集形成之固體並以 Et_2O 洗，提供標題化合物 (130 毫克)。合併母液與 Et_2O 洗液，連續地以稀 HCl、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (81)

H₂O 及飽和之含水 NaCl 洗並乾燥。減壓下去除溶劑提供另外之羥基尿素 (200 毫克, 總共 43%) 為白色結晶性固體。
m.p. 187-188°C。

¹H NMR(CDCl₃, MeOH-d₄): δ 7.39-7.20(m, 5H); 7.04(t, 1H); 6.82(d, 1H); 6.70(d, 1H); 5.40(br t, 1H); 4.96(s, 2H); 3.40-3.29(m, 2H); 2.03-1.85(m, 3H); 1.69(m, 1H)。

CIMS(NH₃); m/e(rel.int.): 330[(M+NH₄)⁺, 79], 313[(M+H)⁺, 71], 297(39), 270(55); 254(100); 237(85)。

分析 對 C₁₈H₂₀N₂O₃ 之計算值: C69.21, H6.45, N8.97; 所得值 C68.93, H6.55, N8.99。

實例 17

N-1-(5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 5-苯氧基-1-萘滿酮 於含有 5-羥基-1-萘滿酮 (970 毫克, 6.0 毫莫耳) 與碘苯 (4.0 毫升, 35.7 毫莫耳) 於 DMF (12 毫升) 中之溶液, 慢慢地加冷卻之氫化鈉 (150 毫克, 6.25 毫莫耳)。將所成混合物加熱直至發生溶解, 再令其冷卻。於混合物慢慢地加冷卻之氯化亞銅 (600 毫克, 6.1 毫莫耳), 接著加叁 [2-(2-甲氧乙氧基) 乙基] 胺 (0.68 毫升, 2.1 毫莫耳)。所成混合物於 145-150°C 加熱過夜再令其冷卻。反應混合物於 3N HCl 與 EtOAc 之間分配再過濾。有機抽提物連續地以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑, 殘留物藉快速

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (82)

分析法純化，以 0-5% 梯度濃度之溶劑 EtOAc / 己烷溶離提供標題化合物 (300 毫克，21%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 7.89(dd, 1H); 7.40-7.25(m, 3H); 7.10(m, 2H); 6.94(m, 2H); 2.93(明顯之 t, 2H); 2.67(dd, 2H); 2.14(明顯之五重峰, 2H)。

b) 5-苯氧基-1-萘滿酮，肟 於 5-苯氧基-1-萘滿酮 (400 毫克，1.68 毫莫耳) 於 1:1 EtOH / 吡啶中之溶液加脛胺鹽酸鹽 (352 毫克，5.1 毫莫耳)，令所成混合物於室溫攪拌過夜。減壓下濃縮反應混合物。將殘留物懸浮於 H_2O 並藉過濾收集形成之固體，提供肟 (330 毫克，78%)，將其使用而無進一步純化。

c) N-1-(5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-脛胺 於 5-苯氧基-1-萘滿酮，肟 (330 毫克，1.3 毫莫耳) 於 EtOH 中之溶液加 $\text{BH}_3 \cdot \text{吡啶}$ (0.52 毫升，1.3 毫莫耳)。於此加 3N HCl 直至看到微冒泡，反應混合物於室溫攪拌幾小時。於此混合物加過量 3N HCl 直至冒泡停止，再以 3N NaOH 調 pH 至 pH 9-10。加水，藉過濾收集形成之固體，將其使用而無進一步純化 (316 毫克，95%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 7.29(m, 2H); 7.18-7.01(m, 3H); 6.91(m, 2H); 6.82(dd, 1H); 4.17(m, 1H); 2.90-2.78(m, 1H); 2.62-2.49(m, 1H); 2.27-2.15(m, 1H); 1.95-1.71(m, 3H)。

$\text{CI MS}(\text{NH}_3): m/e(\text{rel.int.}): 256[(M+H)^+, 100], 240(88), 238(74); 223(39)。$

五、發明說明 (83)

分析 對 $C_{16}H_{17}NO_2$ 之計算值: C75.27, H6.71, N5.49; 所得值 C75.11, H6.80, N5.41。

d) N-1-(5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

於 N-1-(5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 (255 毫克, 1.0 毫莫耳) 於 THF 中之溶液加異氰酸三甲砂烷基酯 (0.32 毫升, 1.0 毫莫耳)。所成混合物於迴流下加熱 1 小時再令其冷卻。反應混合物於減壓下濃縮並加 Et_2O 至殘留物。藉過濾收集形成之固體提供標題化合物 (150 毫克, 50%)。m.p. 123-125°C。

1H NMR($CDCl_3$, $MeOH-d_4$): δ 7.30-7.22(m, 2H);

7.12-6.99(m, 3H); 6.88(m, 2H); 6.73(m, 1H);

5.46(m, 1H); 2.82-1.70(m, 6H)。

CI MS(NH_3): m/e(rel.int.): 316[(M+ NH_4) $^+$, 46],

299[(M+H) $^+$, 100]。

分析 對 $C_{17}H_{18}N_2O_3$ 之計算值: C68.44, H6.08, N9.39; 所得值 C68.18, H6.04, N9.54。

實例 18

N-1-(5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

a) 3-苯氧基苄基溴 於含 3-苯氧基苄醇 (5.0 克, 25.0 毫莫耳) 與三苯基膦 (7.2 克, 27.5 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (200 毫升) 中之溶液, 於 -30°C、氬氣下、以部分部分地加 N-溴基琥珀醯亞胺 (4.4 克, 25.0 毫莫耳)。所成混合物於 -30°C 攪拌 1 小時, 再於減壓下濃縮。經由砂膠過濾殘留物, 以己烷溶離, 提供標題化合物為無色油 (4.73 克,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (64)

72%) 。

b) 3-苯氧苄基丙二酸二乙酯 氫化鈉 (1.36克，於礦油中之60%分散液，33.9毫莫耳) 於DMF(30毫升)中之懸浮液，於氫氣、0℃下，10分鐘內加丙二酸二乙酯(5.42毫升，35.7毫莫耳)於DMF(20毫升)中之溶液。反應混合物於0℃下攪拌30分，於其時加苯氧苄基溴(4.7克，17.9毫莫耳)於DMF(25毫升)中之溶液。令所成混合物溫至室溫並攪拌1小時。混合物於Et₂O與含水之NH₄Cl之間分配，有機抽提物連續地以H₂O與飽和之含水NaCl洗並乾燥(MgSO₄)。真空下去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以10% EtOAc/己烷溶離，提供標題化合物為無色油(4.17克，68%)。

c) 3-(3-苯氧苄基)丙酸 於3-苯氧苄基丙二酸二乙酯(4.17克，12.2毫莫耳)於EtOH(100毫升)中之溶液加1M NaOH(61毫升，60.9毫莫耳)，所成混合物於迴流下加熱過夜。令混合物冷卻，並藉加1M HCl調pH至pH4。混合物以CH₂Cl₂稀釋，有機層連續地以H₂O與飽和之含水NaCl洗並乾燥(MgSO₄)。真空去除溶劑，殘留物溶於醋酸，並於迴流下加熱過夜。令反應混合物冷卻並於CH₂Cl₂與H₂O之間分配。水相以CH₂Cl₂(2×100毫升)抽提，合併之有機抽提物連續地以H₂O與飽和之含水NaCl洗並乾燥(MgSO₄)。真空下去除溶劑提供標題化合物為淡黃色油(2.67克，90%)。

d) 5-苯氧基-1-氫茚酮及7-苯氧基-1-氫茚酮 於裝有機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (85)

械性攪拌器之圓底瓶加聚磷酸 (600 克)。於此在一小時內加 3- (3-苯氧苯基) 丙酸 (49克, 0.202 莫耳), 維持溫度於 75℃。在完全加入後, 所成混合物於 80℃ 攪拌 1 小時, 再冷至 0℃ 並以冰冷之 H₂O 稀釋。加醚將混合物攪拌 30 分。分離兩層, 水相以 Et₂O (2 × 200 毫升) 抽提。合併之有機抽提物連續地以 H₂O、飽和之 K₂CO₃、H₂O 及飽和之含水 NaCl 洗再乾燥 (K₂CO₃)。真空下去除溶劑, 殘留物藉快速層析法分成部分地純化, 以 10% EtOAc/己烷溶離。將單離之主要組分自環己烷重結晶, 提供 5-苯氧基-1-氫卽酮 (4.63 克, 10%)。m.p. 67-69℃。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.72 (d, 1H); 7.42 (t, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 6.93 (s, 1H); 3.06 (dd, 2H); 2.71 (dd, 2H)。

亦將較小量之組分單離並自環己烷中重結晶, 提供 7-苯氧基-1-氫卽酮 (548 毫克, 1%)。m.p. 102-103℃。

e) 5-苯氧基-1-氫卽酮, 肼 於 5-苯氧基-1-氫卽酮 (45 克, 19.9 毫莫耳) 於吡啶 (30 毫升) 中之溶液加羥胺鹽酸鹽 (2.78 克, 39.9 毫莫耳)。所成混合物於 50℃ 加熱 30 分, 再令冷卻。混合物於減壓下濃縮, 殘留物以 H₂O (100 毫升) 處理並攪拌 1 小時。藉過濾收集形成之固體, 以 H₂O 洗並於減壓下乾燥, 提供肼 (4.48 克, 94%) 為固體, m.p. 107-108℃。

f) N-1- (5-苯氧基-1-氫卽基) -N-羥胺 於 5-苯氧基-1-氫卽酮, 肼 (6.38 克, 26.6 毫莫耳) 於 2:1 Et₂O/MeOH (120

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (66)

毫升) 中之溶液，於氫氣、0℃ 下加 $\text{BH}_3 \cdot \text{吡啶}$ (11.78 毫升、116.6 毫莫耳)。經完全添加後，薄層層析之分析指示反應為不完全，所以再加 $\text{BH}_3 \cdot \text{吡啶}$ (3 毫升，30 毫莫耳)。繼續再攪拌 30 分，於其時滴加 2N HCl (25 毫升，50 毫莫耳)。藉加 3N NaOH 調 pH 至 pH 12。混合物以 CH_2Cl_2 (4 × 250 毫升) 抽提，合併之有機抽提物連續地以 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (Na_2SO_4)。真空下去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以 25% EtOAc /己烷溶離，提供標題化合物為白色固體 (5.1 克，79%)。m.p. 99-100℃。

g) N-1-(5-苯氧氫苄基)-N-羥基尿素 於 N-1-(5-苯氧氫苄基)-N-羥胺 (4.9 克，20.3 毫莫耳) 於 THF (100 毫升) 中之溶液於氫氣下加異氰酸三甲砂烷基酯 (2.75 毫升，40.6 毫莫耳)。所成混合物加熱至 60℃ 歷 1.5 小時再令其冷卻。混合物於減壓下濃縮，固體殘留物自 EtOH 重結晶，提供標題化合物為白色固體 (3.05 克，53%)。

m.p. 172-173℃。

$\text{CIMS}(\text{NH}_3)$; m/e (rel. int.): 302 [(M+ NH_4)⁺, 9],

285 [(M+H)⁺, 10], 209 (100)。

分析 對 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ 之計算值: C 67.59, H 5.67, N 9.85;

所得值: C 67.51, H 5.72, N 9.90。

實例 19

N-1-[5-(4-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥基尿素

五、發明說明 (87)

a) 5-(4-氟苯氧基)-1-萘滿酮 於含 5-羥基-1-萘滿酮 (1.0 克 6.1 毫莫耳及對二氟苯 (4.4 毫升, 42.4 毫莫耳) 於 DMF (13 毫升) 中之溶液, 慢慢地加冷卻之氫化鈉 (160 毫克, 6.67 毫莫耳)。所成混合物加熱至溶解發生, 再令其冷卻。慢慢地加冷卻之氫化亞銅 (585 毫克, 6.1 毫莫耳) 至混合物, 接著加叁 [2-(2-甲氧乙氧基) 乙基] 胺 (0.68 毫升, 2.1 毫莫耳)。所成混合物於 145-150 °C 加熱過夜, 再令其冷卻。反應混合物於 3N HCl 與 EtOAc 之間分配並過濾。有機抽提物連續地以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑, 提供標題化合物 (250 毫克, 16%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.83 (d, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.03 (m, 3H); 6.91 (m, 2H); 2.94 (t, 2H); 2.66 (dd, 2H); 2.12 (明顯之五重峰, 2H)。

CI MS (NH₃), m/e (rel. int.): 274 [(M+NH₄)⁺, 100], 257 [(M+H)⁺, 42]。

b) 5-(4-氟苯氧基)-1-萘滿酮, 肼 於 5-(4-氟苯氧基)-1-萘滿酮 (250 毫克, 1.0 毫莫耳) 於 1:1 EtOH/吡啶 (4 毫升) 中之溶液加羥胺鹽酸鹽 (210 毫克, 3.0 毫莫耳), 令所成混合物於室溫攪拌過夜。反應混合物於減壓下濃縮。令殘留物懸浮於 H₂O 中, 並藉過濾收集形成之固體, 提供肼 (160 毫克, 62%), 將其使用而無進一步純化。

c) N-1-[5-(4-氟苯氧基)-1,2,3,4-四氧萘基]-N-羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (8)

胺 於 5- (4-氟苯氧基) -1- 萘滿酮，肪 (150 毫克，0.55 毫莫耳) 於 EtOH 中之溶液加 $BH_3 \cdot$ 吡啶 (0.40 毫升，4.0 毫莫耳)。於此加 3N HCl 至看到微冒泡，反應混合物於室溫攪拌幾小時。於混合物加過量 3N HCl 直至冒泡停止，再以 3N NaOH 調 pH 至 pH 9-10。加水，並藉過濾收集形成之固體，將此使用而無進一步純化 (79 毫克，53%)。

d) N-1- [5- (4-氟苯氧基) -1,2,3,4- 四氫萘基] -N- 羥基尿素 於 N-1- [5- (4-氟苯氧基) -1,2,3,4- 四氫萘基] -N- 羥胺 (79 毫克，0.29 毫莫耳) 於 THF 中之溶液加異氰酸三甲矽烷基酯 (0.10 毫升，0.74 毫莫耳)。所成混合物於迴流下加熱 1 小時再令冷卻。反應混合物於減壓下濃縮，並加 Et_2O 至殘留物。藉過濾收集形成之固體，提供標題化合物 (40 毫克，44%)。

1H NMR ($CDCl_3$, MeOH- d_4): δ 7.08 (m, 2H); 6.97 (m, 2H); 6.84 (m, 2H); 6.68 (dd, 1H); 5.49 (m, 1H); 2.84-2.50 (m, 2H); 2.00 (m, 3H); 1.74 (br m, 1H)。

CI MS (NH_3), m/e (rel. int.): 334 [$(M+NH_4)^+$, 41], 317 [$(M+H)^+$, 100]。

分析 對 $C_{17}H_{17}FN_2O_3$ 之計算值: C 64.55, H 5.42, N 8.86; 所得值: C 62.15, H 5.51, N 9.17。

實例 20

N-1- [6- (2-吡啶甲氧基) -1,2,3,4- 四氫萘基] -N- 羥基尿素

a) 6- (2-吡啶甲氧基) -1- 萘滿酮 於含 6-羥基 -1- 萘滿

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (89)

酮 (500 毫克, 3.08 毫莫耳) 與 2-吡啶甲基氯鹽酸鹽 (556 毫克, 3.39 毫莫耳) 於無水 DMF (15 毫升) 中之溶液, 於氫氣下加碳酸鉀 (1.28 克, 9.24 毫莫耳)。令所成混合物於室溫攪拌 24 小時, 再以 EtOAc 稀釋並過濾。濾液連續地以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 2:1 己烷 / EtOAc 溶離提供標題化合物 (578 毫克, 74%) 為無色油, 其經放置固化。m.p. 58-59°C。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.60 (m, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 6.90 (dd, 1H); 6.80 (d, 1H); 5.25 (s, 2H); 2.91 (t, 2H); 2.60 (t, 2H); 2.10 (m, 2H)。

CI MS (NH₃), m/e: 271 [(M+NH₄)⁺], 254 [(M+H)⁺]。

分析 對 C₁₅H₁₅NO₂ 之計算值: C 75.87, H 5.97, N 5.53; 所得值: C 75.95, H 5.99, N 5.61。

b) 6-(2-吡啶甲氧基)-1-萘滿酮肟 於 6-(2-吡啶甲氧基)-1-萘滿酮 (560 毫克, 2.21 毫莫耳) 於無水吡啶 (6 毫升) 中之溶液, 於氫氣下加羥胺鹽酸鹽 (307 毫克, 4.42 毫莫耳)。所成混合物於 50°C 加熱 0.5 小時, 再令冷卻至室溫, 並於減壓下濃縮。殘留物自 EtOH 結晶提供標題化合物為白色固體 (468 毫克, 79%)。m.p. 164-165°C。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.60 (br d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.55 (明顯之 d, 1H); 7.26 (m, 1H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

.....

c) N-1-(6-(2-吡啶甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 於 6-(2-吡啶甲氧基)-1-萘滿酮，肪 (335 毫克，1.25 毫莫耳) 於 2:1 Et₂O/MeOH (65 毫升) 中之溶液於氫氣、0℃ 下加 BH₃·吡啶 (0.55 毫升，5.49 毫莫耳)。令反應混合物溫至室溫。攪拌 1 小時後，於 10 分內滴加 2N HCl (2 毫升，4.0 毫莫耳)。混合物攪拌 5 小時，於其時加 1N HCl 並繼續攪拌直至冒泡停止。再藉加 3N NaOH 調 pH 至 pH 9-10。混合物以 CH₂Cl₂ (4x) 抽提，並將合併之有機抽提物連續以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (HgSO₄)。真空下去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以 2% MeOH/CH₂Cl₂ 溶離提供羥胺為白色固體 (216 毫克，64%)。m.p. 114-115℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (寬的 d, 1H); 7.70 (明顯之 t, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.22 (m, 2H); 6.79 (dd, 1H); 6.71 (寬的 s, 1H); 5.14 (s, 2H); 4.06 (m, 1H); 2.72 (m, 2H); 2.20 (m, 1H); 1.97-1.65 (m, 3H)。

CLMS (NH₃), m/e: 271 [(M+H)⁺], 253.

分析 對 $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot 0.25H_2O$ 之計算值：C69.92，
H6.78，N10.19；所得值：C70.24，H6.86，N10.30。

五、發明說明 (91)

d) N-1-[6-(2-吡啶甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥基尿素 於 N-1-[6-(2-吡啶甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺 (260 毫克, 0.96 毫莫耳) 於無水 THF (15 毫升) 中之溶液, 於氬氣下加異氰酸三甲矽烷基酯 (0.26 毫升, 1.92 毫莫耳)。所成混合物於 60℃ 加熱 1 小時, 再令冷卻至室溫再攪拌另 1 小時。反應混合物於減壓下濃縮。殘留物溶於 EtOAc 中並連續地以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗, 再乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑, 固體殘留物自 EtOH/Et₂O 中重結晶提供標題化合物為不純白色固體 (117 毫克, 39%)。m.p. 175-176℃。

¹H NMR (CDCl₃-d₆): δ 8.88 (s, 1H); 8.56 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.06 (d, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.30 (s, 2H); 5.22 (m, 1H); 5.12 (s, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.00-1.57 (m, 4H)。

IR (KBr): 1675 cm⁻¹。

CIMS (NH₃), m/e: 331 [(M+NH₄)⁺], 314 [(M+H)⁺]。

分析 對 C₁₇H₁₉N₃O₃ 之計算值: C65.16, H6.11, N13.41; 所得值: C65.16, H6.18, N13.04。

實例 21

N-1-[6-(2-苯並咪唑甲氧基)-(1,2,3,4-四氫萘基)]-N-羥基尿素

a) 6-(2-苯並咪唑甲氧基)-1-萘滿酮 於含 6-羥基-1-萘滿酮 (2.0 克, 12.3 毫莫耳) 與 2-(氮甲基) 苯並咪唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (62)

(2.26克, 13.6毫莫耳) 於無水 DMF (60毫升) 中之溶液, 在氫氣下加碳酸鉀 (5.11克, 37.0毫莫耳)。令所成混合物於室溫攪拌 24 小時, 再以 EtOAc 稀釋並過濾。濾液連續地以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 1:1 EtOAc/己烷溶離, 提供標題化合物為淡黃色固體 (507 毫克, 14%)。

m.p. 165-166°C。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.96 (d, 1H); 7.75 (寬的 s, 1H); 7.45 (寬的 s, 1H); 7.28 (m, 2H); 6.85 (dd, 1H); 6.75 (d, 1H); 5.40 (s, 2H); 2.88 (m, 2H); 2.60 (m, 2H); 2.10 (m, 2H)。

分析 對 C₁₈H₁₆N₂O₂ 之計算值: C 73.95, H 5.52, N 9.58; 所得值: C 73.48, H 5.51, N 9.55。

b) 6-(2-苯並咪唑甲氧基)-1-萘滿酮, 胍 於 6-(2-苯並咪唑甲氧基)-1-萘滿酮 (375 毫克, 1.28 毫莫耳) 於吡啶 (4 毫升) 中之溶液加脛胺鹽酸鹽 (178 毫克, 2.56 毫莫耳)。所成混合物於 50°C 加熱 30 分, 再令冷卻至室溫並於減壓下濃縮。殘留物自 EtOH 結晶, 提供標題化合物為白色固體 (278 毫克, 71%)。m.p. >210°C (分解)。

¹H NMR (CDCl₃, MeOH-d₄): δ 7.69 (d, 1H); 7.53 (m, 2H); 7.35 (m, 2H); 6.73 (m, 2H); 5.40 (s, 2H); 2.57 (m, 4H); 1.65 (m, 2H)。

分析 對 C₁₈H₁₇N₃O₂ · HCl 之計算值: C 62.88, H 5.28, N 12.22; 所得值: C 62.63, H 5.31, N 12.10。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (93)

c) N-1-[6-(2-苯並咪唑甲氧基)-(1,2,3,4-四氫萘基)]-N-羥胺 於 6-(2-苯並咪唑甲氧基)-1-萘滿酮，肪 (262 毫克，0.85 毫莫耳) 於 1:2 MeOH/Et₂O (50 毫升) 中之溶液，於 0℃、氫氣下加 BH₃·吡啶 (0.38 毫升，3.75 毫莫耳)。令反應混合物溫至室溫並攪拌 1 小時，於其時在 10 分鐘內滴加 2N HCl (1.36 毫升，2.73 毫莫耳)。令所成混合物於室溫攪拌過夜。於混合物中 1N HCl，並繼續攪拌直至冒泡停止。藉加 3N NaOH 調 pH 至 pH 9-10，混合物以 CH₂Cl₂ (4x) 抽提。合併之有機抽提物連續地以 H₂O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (MgSO₄)。真空下去除溶劑，並自 CH₂Cl₂ 將固體殘留物重結晶，提供標題化合物 (129 毫克，49%)。m.p. 157-159℃。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.60 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.32-7.12 (m, 3H); 6.83 (m, 2H); 5.22 (s, 2H); 3.80 (m, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.88 (m, 1H); 1.60 (m, 2H)。

d) N-1-[6-(2-苯並咪唑甲氧基)-(1,2,3,4-四氫萘基)]-N-羥基尿素 於 N-1-[6-(2-苯並咪唑甲氧基)-(1,2,3,4-四氫萘基)]-N-羥胺 (115 毫克，0.37 毫莫耳) 於無水 THF (7 毫升) 中之溶液，於氫氣下加異氰酸三甲砂烷基酯 (0.10 毫升，0.74 毫莫耳)。所成之混合物於 60℃ 加熱 2 小時，令冷至室溫並於減壓下濃縮。固體殘留物藉快速層析法純化，以 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ 溶離，提供標題化合物為白色固體 (64 毫克，49%)。m.p. 158-161℃。

(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)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.88 (寬的 s, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.10 (寬的 d, 1H); 6.85 (寬的 dd, 1H); 6.78 (寬的 d, 1H); 6.31 (寬的 s, 2H); 5.23 (重疊之 s 及 m, 3H); 2.63 (m, 2H); 2.00-1.77 (兩重疊之 m, 3H); 1.65 (m, 1H)。

FAB MS, m/e : 391 $[(M+K)^+]$, 375 $[(M+Na)^+]$, 353 $[(M+H)^+]$ 。

分析 對 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 之計算值: C61.61, H5.99, N15.13; 所得值: C61.71, H5.98, N14.84。

實例 22

N-1-(7-苯氧基-1-氫印酮)-N-羥基尿素

a) 7-苯氧基-1-氫印酮, 於 7-苯氧基-1-氫印酮 (485 毫克, 2.16 毫莫耳, 參見實例 18 供製備) 於吡啶 (20 毫升) 中之溶液加脛胺鹽酸鹽 (300 毫克, 4.32 毫莫耳)。所成混合物於 50°C 加熱 1 小時, 再令冷卻。混合物於減壓下濃縮, 殘留物以 H_2O 磨碎。藉過濾收集形成之固體, 以 H_2O 洗並於減壓下乾燥, 提供脛 (460 毫克, 89%) 為黃色固體, $m.p. > 200^\circ\text{C}$ (分解)。

b) N-1-(7-苯氧基-1-氫印酮)-N-脛胺 於 7-苯氧基-1-氫印酮, 脛 (450 毫克, 1.88 毫莫耳) 於 2:1 $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (100 毫升) 中之溶液, 於氫氣下加 BH_3 。吡啶 (0.83 毫升, 8.27 毫莫耳), 接著滴加 2N HCl (3 毫升, 6 毫莫耳)。令所成混合物於室溫攪拌 2 小時, 於其時滴加 2N HCl (20 毫升)。藉加 3N NaOH 調 pH 至 pH 9-10。混合物以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

五、發明說明 (95)

CH_2Cl_2 (4×100毫升) 抽提，而合併之有機抽提物連續地以 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (Na_2SO_4)。真空下去除溶劑，殘留物藉快速層析法純化，以 25% EtOAc /己烷溶離，提供標題化合物為淡棕色油，其經放置固化 (341 毫克，75%)。將油與環己烷磨碎提供淡黃褐色固體。

c) N-1-(7-苯氧羰基)-N-羥基尿素 於 N-1-(7-苯氧羰基)-N-羥胺 (315 毫克，1.30 毫莫耳) 於 THF (20 毫升) 中之溶液，於氫氣下加異氰酸三甲砂烷基酯 (0.35 毫升，2.60 毫莫耳)。所成混合物加熱至 60°C 2 小時，再令冷卻。混合物於減壓下濃縮，固體殘留物自 EtOH 重結晶，提供黃褐色固體。此藉快速層析法進一步純化，以 1:1 EtOAc /己烷溶離提供標題化合物為白色固體 (168 毫克，45%)。m.p. $161-162^\circ\text{C}$ 。

EAB MS, m/e: 285 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

分析 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$ 之計算值: C 67.06, H 5.70, N 9.79; 所得值: C 67.02, H 5.62, N 9.60。

實例 23

N-羥基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]乙醯胺

a) N-乙醯基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]乙醯胺 於 N-羥基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]胺 (0.63 克，2.4 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (12 毫升) 中之溶液 (於實例 8 步驟 (c) 中製得) 加三乙胺 (0.99 毫升，7.08 毫莫耳) 及乙醯基氯 (0.37 毫升，5.19 毫莫耳)。

五、發明說明 (6)

所成混合物於室溫下攪拌30分，再倒入於稀含水HCl，並連續地以H₂O與飽和之含水NaCl洗。減壓下去除溶劑，殘留物再藉快速層析法純化，以CH₂Cl₂溶離提供所須產物（0.59克，72%）。

b) N-羥基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]乙醯胺 於N-乙醯氧基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]乙醯胺（590毫克，1.7毫莫耳）於2:1異丙醇/H₂O（6毫升）中之溶液加LiOH（204毫克，8.5毫莫耳）。所成混合物於室溫攪拌30分，再倒入於CH₂Cl₂，連續地以H₂O及飽和之含水NaCl洗並乾燥（Na₂SO₄）。真空下去除溶劑，殘留物自CH₂Cl₂/己烷重結晶。殘留物藉快速層析法進一步純化，以25% EtOAc/己烷溶離提供所須乙醯胺（67毫克，13%）。

250MHz ¹H NMR (CDCl₃): δ 5.80 and 5.10 (寬的 t and dd 1H); 2.87 (s, 4H); 2.76 (m, 2H); 2.25 (s, 3H); 2.06 (m, 3H); 1.81 (m, 1H)。

IR (cm⁻¹): 3090-3010, 2960-2780, 1620-1570。

CI MS (NH₃), m/e (rel. int.): 310 [(M+H)⁺, 4]; 294 (40), 235 (100)。

分析 對C₂₀H₂₃NO₂之計算值: C 77.64, H 7.49, N 4.53; 所得值: C 77.55, H 7.34, N 4.51。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (97)

實例 24

N-羥基-N-[1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺]
N-羥基-N-[1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)]乙醯胺

所須化合物乃根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 1 步驟 (d) 中所製得之 N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺之溶液外。

實例 25

N-羥基-N-[1-(5-苄氧基呋基)]乙醯胺

N-羥基-N-1-(5-苄氧基呋基)乙醯胺 所須化合物乃根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 2 步驟 (d) 中所製得之 N-1-(5-苄氧基呋基)-N-羥胺之溶液外。

實例 26

N-羥基-N-1-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺
N-羥基-N-1-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺

所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 3 步驟 (b) 中所製得之 N-1-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺之溶液外。

實例 27

N-羥基-N-1-(-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺

N-羥基-N-1-(-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 4 步驟 (b) 中所製之 N-1-(-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺之溶液外。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (98)

實例 28

N-羥基-N-1-[6-(4-甲氧苄基) 氨基-1,2,3,4-四氫萘基] 乙醯胺

N-羥基-N-1-[6-(4-甲氧苄基) 氨基-1,2,3,4-四氫萘基] 乙醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 5 步驟 (c) 所製得之 N-1-[6-(4-甲氧苄基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺之溶液外。

實例 29

N-羥基-N-1-[6-(4-氯苄基)-1,2,3,4-四氫萘基] 乙醯胺

N-羥基-N-1-[6-(4-氯苄基)-1,2,3,4-四氫萘基] 乙醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 6 步驟 (c) 中所製得之 N-1-[6-(4-氯苄基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺之溶液外。

實例 30

N-羥基-N-1-[6-(2-萘甲基)-1,2,3,4-四氫萘基] 乙醯胺

N-羥基-N-1-[6-(2-萘甲基)-1,2,3,4-四氫萘基] 乙醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 7 步驟 (c) 中所製得之 N-1-[6-(2-萘甲基)-1,2,3,4-四氫萘基]-N-羥胺之溶液外。

實例 31

N-羥基-N-3-(6-苄基-2,3-二氫苯並呋喃基) 乙醯胺

N-羥基-N-3-(6-苄基-2,3-二氫苯並呋喃基) 乙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

实例 32

N-羥基-N-1-[6-(2-噻啉甲氧基)-1,2,3,4-四氫萘基]

實例 33

實例 34

實例 35

經濟部中央標準局印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 13 步驟 (c) 所製得之 N-1-(6-苯基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺之溶液外。

N-羥基-N-1-[5-(4-甲氧苄氧基) 氫茚基] 乙醯胺 所須
化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實
例 14 步驟 (c) 所製得之 N-1-[5-(4-甲氧苄氧基) 氫茚基]
-N-羥胺之溶液外。

N-羥基-N-3-[6-(4-甲氧苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基]乙醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 15 步驟 (c) 所製得之 N-3-[6-(4-甲氧苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基]-N-羥胺之溶液外。

N-羥基-N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萆基)乙醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 16 步驟 (c) 所製備之 N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萆基)-N-羥胺之溶液外。

經濟部中央標準局印製

五、發明說明 (101)

N-羥基-N-1-(6-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺

(a) 6-苯氧基-1-萘滿酮 將三氟甲基磺酸 6-(1-萘滿酮基)酯 (447 毫克, 1.5 毫莫耳); 參見實例 1 供製備) 與酚 (300 毫克, 3.2 毫莫耳) 於無水 4-乙-2-甲氮苯 (collidine) (3 毫升) (含 Cu_2O (107 毫克, 0.75 毫莫耳)) 中之溶液於 170°C 加熱 72 小時。所成溶液以醚稀釋、以 6N HCl 及鹽水洗, 再真空濃縮產生所須之二芳基醚。

(b) 6-苯氧基-1-萘滿酮肟 於 6-苯氧基-1-萘滿酮 (2.4 克, 10.7 毫莫耳) 於無水吡啶 (25 毫升) 中之溶液加羥胺鹽酸鹽 (1.4 克, 24 毫莫耳)。所成混合物於 50°C 加熱 30 分, 再令冷卻並於減壓下濃縮提供肟。

(c) N-1-(6-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺 於上面製得之肟之 (2.39 克, 10 毫莫耳) 於 2:1 $\text{Et}_2\text{O}:\text{MeOH}$ (200 毫升) 中之溶液, 於 0°C 下加 $\text{BH}_3 \cdot$ 吡啶錯合物 (3.9 毫升, 38 毫莫耳)。溫至室溫並攪拌 1 小時後, 加 6N HCl, 反應混合物攪拌另 2 小時, 於此時加 $\text{BH}_3 \cdot$ 吡啶 (2 毫升, 20 毫莫耳), 接著加 6N HCl (30 毫升), 令反應攪拌過夜。反應混合物以 10% NaOH 調至 pH 10 並以 Et_2O 抽提。有機抽提物連續地以 H_2O 與飽和含水 NaCl 洗, 並真空濃縮產生羥胺, 將其使用而無進一步純化。

(d) N-羥基-N-1-(6-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)乙醯胺

所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備, 除了使用如上面步驟 (c) 所製得之 N-1-(6-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺之溶液外。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

N-羥基-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萆基)丙醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用如實例 1 步驟 (d) 所製得之 N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萆基)-N-羥胺之溶液外。

N-羧基-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氢萘基)苯醌胺

N-羥基-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)苯醯胺 所須化合物根據實例 23 步驟 (a) 與 (b) 之方法製備，除了使用苄基氯之溶液及實例 1 步驟 (c) 所製得之 N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺之溶液外。

N-羥基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]-2,
2-二甲基丙醯胺

a) 1-羥基-6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘 於 6-(2-苯乙基)-1-萘滿酮 (參見實例 8 步驟 b), 2.50 克, 10.0 毫莫耳) 於 THF 中之溶液, 於氬氣下加氫化鋁鋰 (190 毫克, 5.0 毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌幾小時並藉連續地滴加 H_2O (0.19 毫升)、15% $NaOH$ (0.19 毫升) 及 H_2O (0.57 毫升) 終止反應。藉過濾及真空去除溶劑得醇。

b) 1-氯-6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘 於 1-羥基
-6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘 (2.52克, 10.0毫莫耳
) 於 CH_2Cl_2 (15毫升) 中之溶液加 CCl_4 (1.21毫升,

五、發明說明 (103)

12.5毫莫耳)。分成部分地加三苯基膦(3.93克, 15.0毫莫耳)並冷卻, 令所成混合物溫至室溫並攪拌30分。真空去除溶劑。加醚至殘留物, 其以H₂O洗並乾燥。所須產物藉真空下去除溶劑而得。

c) N-苄氧基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]

胺 於0-苄基羥胺鹽酸鹽(4.79克, 30.0毫莫耳)於THF(150毫升)中之懸浮液加三乙胺(4.20毫升, 30.0毫莫耳)。於攪拌1小時後, 室溫下將混合物過濾並於減壓下濃縮。殘留物溶於苯(15毫升)並加至1-氯-6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘(2.71克, 10.0毫莫耳)之溶液中。所成混合物於室溫下攪拌48小時。於減壓下去除溶劑並藉快速層析法純化後得烷基化之0-苄基羥胺。

d) N-苄氧基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]

-2,2-二甲基丙醯胺 於N-苄氧基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]胺(3.57克, 10.0毫莫耳)於THF中之溶液加三乙胺(1.72毫升, 12.5毫莫耳), 接著加三甲乙醯氯(1.54毫升, 12.5毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌2小時並過濾。藉真空下去除溶劑得所須產物。

e) N-羥基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]

-2,2-二甲基丙醯胺 於N-苄氧基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]-2,2-二甲基丙醯胺(4.41克, 10.0毫莫耳)於無水EtOH中之溶液加5%鈀(於活性碳上)(0.25毫莫耳), 混合物於25psi H₂下氫化24小時。將混合物過濾, 真空下去除溶劑提供N-羥基醯胺, 將其藉快速

(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)

層析法純化。

實例 43

(+)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

及

(-)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

(S)-4-苄基-2-噁唑烷酮-N-3-鹽基 將氫化鈉於礦油中之 60% 分散液 (0.82 克, 20.0 毫莫耳) 以戊烷洗。將戊烷以無水甲苯 (70 毫升) 置換, 所成懸浮液加 (S)-4-苄基-2-噁唑烷酮 (3.00 克, 16.9 毫莫耳)。混合物於迴流下加熱過夜, 再令冷至 -17°C 並慢慢地加至預先冷卻 (-17°C) 之光氣溶液 (於甲苯中之 20% 溶液 110 毫升, 22.1 毫莫耳)。所成混合物於 -17°C 下攪拌 1 小時, 再過濾並減壓濃縮。殘留物以己烷洗提供標題化合物 (2.91 克, 72%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta 7.34-7.17(\text{m } 5\text{H}); 4.68(\text{m}, 1\text{H});$

$4.22(\text{m}, 2\text{H}); 3.32(\text{dd}, 1\text{H}); 2.91(\text{dd}, 1\text{H})$ 。

IR: 2150, 1830, 1800, 1725cm^{-1} 。

(1RS, 4S)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-

(N'-4-苄基-3-羧基噁唑烷-2-酮基) 尿素 於 N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素 (2.00 克, 6.4 毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (300 毫升) 中之溶液加三乙胺 (1.7 毫升, 12.8 毫莫耳), 接著加 (S)-4-苄基-2-噁唑烷

(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)

酮-N-3- 醯氯 (2.30克, 9.6 毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌 1 小時, 再倒入 CHCl_3 中, 並連續地以 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (Na_2SO_4)。真空去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離, 提供標題化合物為非對映異構物之混合物 (2.77克, 84%), 藉半製備性、逆相 HPLC (Ultrasphere 管柱, 30 毫升 / 分流速, 280nm UV 偵測器), 以 7:3 $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ 溶離分離非對映異構物。

(-)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

將得自 (1RS, 4S)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-(N'-4-苄基-3-羧基噁唑烷-2-酮基) 尿素分離之非對映異構物之一之於 4:1 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (21 毫升) 中之溶液, 於 0°C 下加過氧化氫 (30% 水溶液 40 毫升), 接著加氫氧化鋰 (0.40 克, 9.5 毫莫耳)。令所成混合物溫至室溫並攪拌 1 小時。再將混合物冷至 0°C , 並慢慢地加飽和之含水 NaHSO_3 (50 毫升)。混合物以 EtOAc 抽提, 有機抽提物連續地以 H_2O 及飽和之含水 NaCl 洗並乾燥 (Na_2SO_4)。真空下去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 2% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 溶離提供標題化合物。將此異構物藉 HPLC 分析測定 (以 2:8 異丙醇 / 己烷溶離, chiracel 管柱, 254nm UV 檢出器) 由超過 98% 之對掌異構物組成。m.p. 146-147 $^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$): δ 7.48 (m, 5H); 7.18 (d, 1H);

6.80 (dd, 1H); 6.71 (d, 1H); 5.42 (明顯之 t, 1H);

五、發明說明 (106)

5.04(s, 2H); 2.90-2.63(m, 2H); 2.02(m, 3H);
1.78(m, 1H)。

(+)-N-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥基尿素

以類似方式製備(+)-對掌異構物，除了使用得自(1RS, 4S)-N-1-(6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-(N'-4-苄基-3-羧基嘔唑烷-2-酮基)尿素之分離之另一非對映異構物。(+)異構物藉HPLC(以2:8異丙醇/己烷溶離，chiracel管柱，254nm uv檢出器)分析測定，由超過88%之對掌異構物組成。m.p. 154.5-155.5℃。[α]_D=+2.98。

¹HNMR(MeOH-d₄): δ 7.37(m, 5H); 7.20(d, 1H);
6.80(dd, 1H); 6.71(d, 1H); 5.43(明顯之 t, 1H);
5.05(s, 2H); 2.90-2.63(m, 2H); 2.00(m, 3H);
1.78(m, 1H)。

IR: 3500, 3460, 3360, 3180-3100, 2940, 2880,
1650, 1635cm⁻¹。

實例 44

(+)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-羥基尿
素

及

(-)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-羥基尿
素

(3RS, 4S)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-
(N'-4-苄基-3-羧基嘔唑烷-2-酮基)尿素 於 N-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 (107)

6-苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-羥基尿素 (2.01克, 6.41毫莫耳) 於 CH_2Cl_2 (50毫升) 中之溶液加三乙胺 (1.7毫升, 12.8毫莫耳), 接著加 (S)-4-苄基-2-噁唑烷酮-N-3-醯氯 (2.30克, 9.6毫莫耳)。所成混合物於室溫攪拌1小時, 再連續地以 H_2O 與飽和之含水 NaCl 洗。真空下去除溶劑, 殘留物藉快速層析法純化, 以 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶離, 提供標題化合物為非對映異構物之混合物 (1.67克, 68%)。非對映異構物藉正相 HPLC (porasil 管柱, 400 毫升/分流速, R.I. 偵測器) 分離, 以 60:40:1 己烷/EtOAc/ HCO_2H 溶離。

(+)-N-3-(6-苄氧基)-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-羥基尿素 將得自 (3RS, 4S)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-(N'-4-苄基-3-羧基噁唑烷-2-酮基) 尿素分離之非對映異構物中之一於 3:1 THF/ H_2O (12毫升) 中之溶液, 於 0°C 下加過氧化氫 (30% 水溶液, 6.6 毫升), 接著加氫氧化鋰 (0.07克, 1.68毫莫耳)。令所成混合物溫至室溫並攪拌1小時。再將混合物冷至 0°C , 並慢慢地加飽和之含水 NaHSO_3 。混合物於減壓下濃縮, 殘留物以 CH_2Cl_2 抽提。有機抽提物真空濃縮, 殘留物藉快速層析法純化, 以 5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 溶離, 提供標題化合物。此異構物藉 HPLC 分析測定 (以 2:8 異丙醇/己烷溶離, chiracel 管柱, 254nm uv 檢出器) 由超過 97% 之對掌異構物組成。

m.p. $189-190^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]_D^{25} = +10.1^\circ$ (DMSO)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H); 7.40 (m, 5H);

五、發明說明 ()
108

7.05(d, 1H); 6.50(m, 4H); 5.78(dd, 1H); 5.05(s, 2H); 4.56(明顯之 t, 1H); 4.45(dd, 1H)。

IR: 3480, 3340, 3200-3160, 2920-2880, 1650, 1635 cm^{-1} 。

分析 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 之計算值: C63.99, H5.37, N9.33; 所得值: C62.68, H5.23, N8.73。

(-)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-脛基尿素 以類似方法製備(-)-對掌異構物，除了使用得自(3RS, 4S)-N-3-(6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基)-N-(N'-4-苄基-3-羧基-噁唑烷-2-酮基)尿素之另一非對映異構物。m.p. 188-189 $^{\circ}\text{C}$ 。 $[\alpha]_{\text{D}} = -10.7^{\circ}$ (DMSO)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.12(s, 1H); 7.40(m, 5H); 7.06(d, 1H); 6.49(m, 4H); 5.78(dd, 1H); 5.05(s, 2H); 4.56(明顯之 t, 1H); 4.46(dd, 1H)。

IR: 3480, 3340, 3180, 2880, 1650, 1635 cm^{-1} 。

CIMS(NH_3), m/z(rel. int.): 318[(M+ NH_4) $^{+}$, 11], 225(100)。

分析 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 之計算值: C63.99, H5.37, N9.33; 所得值: C63.76, H5.24, N9.20。

實例 45- 膠囊劑組合物

本發明以膠囊劑型之醫藥組合物，藉由以 50 毫克之式 (I) 化合物 (以粉末型式)、110 毫克乳糖、32 毫克滑石及 8 毫克硬脂酸鎂充填標準之兩片硬凝膠膠囊而製備。

實例 46- 軟膏劑組合物

五、發明說明 (109)

式 (I-) 化合物 1.0 克

白色軟石蠟至 100.0 克

將式 (I) 化合物分散於小體積之媒劑，且漸漸地將此分散劑併入於主體內產生平滑、均勻之產物，將其充填於可收縮之金屬管中。

實例 47- 局部用霜劑組合物

式 (I) 化合物 1.0 克

卡巴蠟 (Carbowax) 200 20.0 克

無水羊毛脂 2.0 克

白蜂蠟 2.5 克

羥基苯甲酸甲酯 0.1 克

蒸餾水至 100.0 克

將卡巴蠟、蜂蠟及羊毛脂一起於 60℃ 加熱並加至羥基苯甲酸甲酯之溶液。使用高速攪拌達到均化並令溫度降至 50℃。加式 (I) 化合物，並分散於各處，以慢速攪拌令組合物冷卻。

實例 48- 局部用洗劑組合物

式 (I) 化合物 1.0 克

單月桂酸山梨糖醇酐酯 0.6 克

聚山梨酸酯 20 0.6 克

鯨蠟硬脂醯醇 1.2 克

甘油 6.0 克

羥基苯甲酸甲酯 0.2 克

B.P. 之純水 至 100.00 毫升

五、發明說明 (10)

將羥基苯甲酸甲酯與甘油溶於70毫升之於75℃之水。將單月桂酸山梨糖醇酐酯、聚山梨酸酯20及鯨蠟硬脂醯醇於75℃下一起熔化並加至水溶液。將所成乳劑均化，以連續攪拌令冷卻。並將式(I)化合物加於剩下之水中為懸浮液。將整個懸浮液攪拌直至均化。

實例 49- 供藉由吸入給藥之組合物

對具15—20毫升容量之氣溶膠容器：混合10毫克式(I)化合物與0.1-0.2%之潤滑劑如史片(Span)85或油酸，並將此混合物分散於推進劑(c.a.)如氟利昂(freon)，較佳地為氟利昂114與氟利昂12之混合物中，並放入於適當氣溶膠容器使適應供鼻內或口吸入給藥。

實例 50- 供藉由吸入給藥之組合物

對具15—20毫升容量之氣溶膠容器：溶解10毫克式(I)化合物於乙醇(6-8毫升)中，加0.1-0.2%之潤滑劑如史片85或油酸，並將此分散於推進劑(c.a.)如氟利昂，較佳地為氟利昂144與氟利昂12之混合物中，並放入適當之氣溶膠容器使適應供鼻內或口吸入給藥。

實用的實例I. 方法

供活體外實驗，將化合物以適當濃度溶於乙醇或DMSO(二甲亞砜)中，具最後濃度少於或等於1.0%，再使用於本文中指示之緩衝液稀釋至彼等各別之濃度。

動物：

於實驗中當使用小白鼠時，彼等為得自Charles River

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (11)

Breeding Laboratories 之 CD1 小白鼠，並在單一實驗內將小白鼠配合年齡使一致。彼等之重量範圍由 25 至 42 克。

試驗組一般含 3-6 隻動物。

5-脂肪氧合酶活性：

自 RBL-1 細胞之抽提物單離 5-脂肪氧合酶 (5-L0)。評定 5-L0 活性之抑制之測定為監測氧 (O_2) 之消耗之連續性測定。將細胞抽提物 (100 微克) 預先與抑制劑或其載體於含有 1mMEDTA、1mMATP、150mM NaCl 及 5% 乙二醇之 25-mM BisTris 緩衝液 (pH 7.0) 中於 20℃ 下培育 2 分鐘 (總體積 2.99 毫升)。加花生油酸 ($10\mu M$) 與 $CaCl_2$ (2mM) 以開始反應，使用克拉克 (Clark) 一型電極及黃春 (Yellow Spring) O_2 監測器 (53 型) (Yellow Springs, OH)。自進行曲線 (progress curve) 計算最適速度。將所有化合物溶於乙醇以最後之乙醇濃度在測定中為 1%。

藥物誘發之對酶活性之作用記述為引起氧消耗之 50% 抑制之藥物濃度 (IC_{50})。

類花生酸於活體外自人類單核細胞之產生

人類單核細胞自 American Red Cross 供應之白細胞源包製備。白細胞源包藉由 F. Colatta 等人所記述之兩步法 (J. Immunology 132:936, 1984) 使用在 Ficoll 上沈降接著在 Percoll 上沈降來級分。由此技術產生之單核細胞級分部分由 80-90% 單核細胞組成，其餘為嗜中性細胞及淋巴細胞。此外，存在相當大量之血小板。

將單核細胞 (10^6 個細胞) 置於聚丙烯管內並以懸浮之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (112)

培養物使用。測定緩衝液由RPMI 1640 緩衝液、2mM 穀胺酸、2.5mM HEPES 及2mM CaCl_2 組成 (總體積0.475 毫升)。將化合物 (0.005 毫升) 加於DMSO, 並將細胞預先培育於37℃ 10分鐘並不斷的攪動。用A23187 (2 μM) 來刺激細胞。於另10分鐘後, 藉離心 (2500xg, 15分鐘) 收集緩衝液並貯於-70℃ 直至測定。藉放射免疫測定法測 LTB_4 產生, 其乃根據廠商 (Advanced Magnetics, Boston, MA) 之說明書執行。使用由New England Nuclear (Boston, MA) 供應之RIA 套組測定 PGE_2 。

活體外小白鼠血液類花生酸測定

將小白鼠在移除血液前30分預先經口以載體或測試化合物 (溶於二甲基乙醯胺並以芝麻油稀釋1至10倍)。在A23187刺激後自全血抽提5-脂肪氧合酶產物 LTB_4 。將自雄CD1 小白鼠 (Charles River) 聚集之肝素處理之小白鼠血液 (各份1 毫升) 部分置於4 毫升聚丙烯管中。將管子預先於37℃ 培育約5 分。加A23187 (60 μM) 以刺激類花生酸之產生。幾個血液部分不加以刺激, 於是提供類花生酸產生之背景含量。所有管子於37℃ 培育約30分。血液樣品於400xg 離心約15分, 並回收血漿供抽提。將1 體積之冷乙腈加至於5℃ 下之所有血漿。回收上清液並以1%甲酸: 1%三乙胺稀釋以達到最後濃度為20% 乙腈。再將此等上清液裝載於抽提筒上, 其已先根據廠商說明書調整狀態 (固相抽提管柱, J.T.Baehr, C18 3毫升尺寸)。將樣品以3 毫升之1%甲酸: 1%三乙胺洗、空氣乾燥、再以3 毫升石油

(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)

醚洗。於再度空氣乾燥後，以甲酸甲酯溶離。真空下濃縮溶離液。將濃縮物再懸浮於以50mM醋酸銨緩衝之30%乙腈(200微升)。LTB₄之回收率為60%。由實驗計畫書藉放射性受體(radioreceptor)檢測法測300微升濃縮物之LTB₄。

苯基苯並醌—誘發之腹腔收縮測定

將苯基苯並醌(PBQ, Eastman Kodak Co., Rochester, NY)溶於溫(50℃)乙醇並以蒸餾水稀釋至最後濃度0.2毫克/毫升。將以鋁箔捲避光之溶液，以0.01毫升/克之劑量體積腹膜內給藥。

將小白鼠預先以載體或測試化合物(溶於或懸浮於25%PEG 200)處理約15分，再注射以PBQ，接著將各小白鼠置於個別之4升燒杯中。CD1小白鼠顯示特徵之腹腔收縮/伸張反應，其由一隻或兩隻後肢之伸展所構成。以變化之頻率(分開地不少於1-2秒)發生之此等反應於手計數器上計數。計數期間為10分鐘接著5分鐘之馴化期。結果乃基於在10分鐘期間內所觀察之收縮總數。

數據分析與統計

計算組之平均值並在載體控制組平均與測試組之間定出抑制百分比。ED₅₀乃使用線性迴歸分析定出且被取為產生載體控制組收縮反應之50%抑制之劑量。統計分析乃使用Student氏“t”試驗，且 $p < 0.05$ 被認為在統計上有意義。

結果

經濟部中央標準局印製

這些化合物之活體內 5-L0 抑制活性之評估乃使用活體外以鈣離子載體 (A23187) 刺激之小白鼠全血為之。如表 II 中所見，除了 3 種化合物 (3, 7 與 12) 外，所有其他經測試者在活體外及玻管內顯示抑制 5-L0 活性。這些化合物之幾種亦顯示劑量有關之 LTB_4 產生之抑制 (ED_{50} 之範圍自 1-10 毫克 / 公斤, p.o.)。

N-乙醯氧基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萜基]乙醯胺以10毫克/公斤之劑量，在活體外小白鼠血液內，顯示64%之LTB₄之抑制，或IC₅₀為5.8。式(II)化合物：N-1-(5-苄氧氫萆基)-N-羥胺、N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萜基)-N-羥胺、N-1-(5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萜基)-N-羥胺、N-1-(5-苯氧氫萆基)-N-羥胺，所有皆以10毫克/公斤之劑量抑制LTB₄。

LFW

五、發明說明 (115)

縮測定來試驗。如表 II 中所見，這些化合物之幾種 (1, 2, 5, 6, 7, 8, 與 10) 具有顯著之鎮痛活性。這些化合物之幾種亦顯示劑量反應 (ED_{50} 7.9 至 11.2 毫克 / 公斤，p.o.)。

N-乙醯氧基-N-1-[6-(2-苯乙基)-1,2,3,4-四氫萘基]-乙醯胺，為式 (I) 化合物之氧肟酸酯，產生統計上有意性的 PBQ 扭動抑制百分比，以 10 毫克 / 公斤之劑量為 27%。式 (II) 化合物：N-1-(5-苄氧氫茛基)-N-羥胺產生統計上有意性的 PBQ 扭動抑制百分比，以 10 毫克 / 公斤之劑量；N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺、N-1-(5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基)-N-羥胺、N-1-(5-苄氧氫茛基)-N-羥胺，產生有意性的 PBQ 扭動抑制百分比，以 20 毫克 / 公斤之劑量。

討論與結論

示於本文之化合物，活體外使用單離之酶、全細胞及小白鼠血液，抑制 5-L0 酶活性。脂肪酸氧合酶活性之此抑制作用並未擴展至環氧合酶，因此，這些選擇性 5-L0 抑制劑並不被期望且鎮痛活性，其為環氧合酶抑制劑之性質

(Doherty, N. S. Mediators of the Pain of Inflammation. Annual Reports in Med. Chem.

22:245-252, 1987)。因此驚異地發現許多此等 5-L0 抑制劑具顯著且有效之鎮痛活性。此性質促使這些抑制劑用於如骨關節炎之疾病，其在臨床上之終點為疼痛

(Moskowitz, R.W. Treatment of Osteoarthritis, In:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (116)

Arthritis and Allied Conditions, Ed. D.J.
McCarty, Lea and Febiger, Philadelphia, PA p.
1181-1189, 1979)。

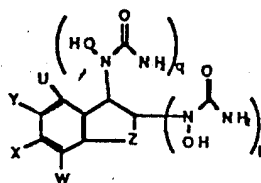
上面之敘述完全地揭示本發明包括其較佳具體實施例。
特別地揭示於本文之較佳具體實施例之修飾與改進，在下面之申請專利範圍之範圍內。無須進一步之闡述，咸信精於此道者可使用先前之記述，利用本文發至其最完全之程度。因此本文之實例應被解釋為只是舉例說明，無論如何不是本發明範圍之限制。本發明之具體實施例，其中聲明之除外之性質或基本權利乃定義如下。

(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)

表 I



人類單核細胞

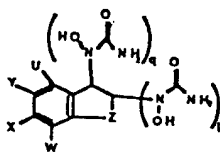
example	X	q	Y	W	U	Z	5-LO IC ₅₀ ,μM	LTB ₄	PGE ₂
1	OCH ₂ Ph	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	1.8	0.19	>30
2	OCH ₂ Ph	110	H	H	H	CH ₂	1.5	0.19	NT
3	OCH ₃	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	48.0	NT	NT
4	H	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	29.0	NT	NT
5	OCH ₂ (4-OMe-Ph)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	0.5	0.15	NT
6	OCH ₂ (4-Cl-Ph)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	2.2	0.32	NT
7	OCH ₂ (2-苯基)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	0.5	0.25	stim
8	(CH ₂) ₂ Ph	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	0.6	0.02	stim
9	OCH ₂ (2-噻吩基)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	1.9	0.09	>30
10	OCH ₂ Ph	110	H	H	H	O	2.3	0.42	>30
11	H	011	OCH ₃	H	H	(CH ₂) ₂	15.0	NT	NT
12	H	110	OCH ₂ Ph	H	H	(CH ₂) ₂	3.0	0.74	>30
13	Ph	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	1.5	0.34	>30
14	OCH ₂ (4-OMe-Ph)	110	H	H	H	CH ₂	1.4	0.33	>30
15	OCH ₂ (4-OMe-Ph)	110	H	H	H	O	2.7	0.75	>30
16	H	110	H	OCH ₂ Ph	H	(CH ₂) ₂	0.91	0.16	>30
17	H	110	H	OPh	H	(CH ₂) ₂	0.84	0.12	>30
18	OPh	110	H	H	H	CH ₂	0.85	0.33	>30
19	H	110	H	O(4-F-Ph)	H	(CH ₂) ₂	0.61	0.45	>30
20	OCH ₂ (2-噻吩基)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	10	NT	NT
21	OCH ₂ (2-噻吩基)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	11	NT	NT
22	H	110	H	H	OPh	CH ₂	5.6	NT	NT

NT - 未測試

stim - 經刺激之上面控制組值

五、發明說明 (11)

表 II



尚經外小血液血液 PBQ扭動抑制%
之LFB之抑制% 10毫克/公斤
毫克/公斤 ED₅₀ (ED₅₀)

example	X	qH	Y	W	U	Z		
1	OCH ₂ Ph	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	67 (9.9 mg/kg)	58 (7.9)
2	OCH ₂ Ph	110	H	H	H	CH ₂	85 (4.0 mg/kg)	52 (7.7)
3	OCH ₃	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	NA	NA
4	H	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	30	NA
5	OCH ₂ (4-OMe-Ph)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	81 (4.8 mg/kg)	68 (10.2)
6	OCH ₂ (4-Cl-Ph)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	70 (4.5 mg/kg)	72 (11.2)
7	OCH ₂ (2-naphthyl)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	19 @ 10 mg/kg	23
8	(CH ₂) ₂ Ph	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	34	56 (8.9)
9	OCH ₂ (2-噻吩基)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	65 (10.2 mg/kg)	NA (62 % @ 2.83 h @ 20)
10	OCH ₂ Ph	110	H	H	H	O	100 (3.9)	38 (7.7)
11	H	011	OCH ₃	H	H	(CH ₂) ₂	NT	NA
12	H	110	OCH ₂ Ph	H	H	(CH ₂) ₂	STIM (59-100)	23% @ 20 mg/kg
13	Ph	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	52	NA
14	OCH ₂ (4-OMe-Ph)	110	H	H	H	CH ₂	10	NT
15	OCH ₂ (4-OMe-Ph)	110	H	H	H	O	73 (9.8)	NA
16	H	110	H	OCH ₂ Ph	H	(CH ₂) ₂	44 (>15)	64% @ 20 mg/kg
17	H	110	H	OPh	H	(CH ₂) ₂	57	NA (11% @ 20 mg/kg)
18	OPh	110	H	H	H	CH ₂	88 (6.4)	NA (8% @ 20 mg/kg)
19	H	110	H	O(4-F-Ph)	H	(CH ₂) ₂	85	32 % @ 20 mg/kg
20	OCH ₂ (吡啶基)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	NT	NT
21	OCH ₂ (2-噻吩基)	110	H	H	H	(CH ₂) ₂	NT	NT
22	H	110	H	H	OPh	CH ₂	NT	NT

NA - 無活性

NT - 未測試

Stim - 經刺激之上面控制組值，於括弧內表以毫克/公斤表示之
ED₅₀

四、中文發明摘要(發明之名稱：

可作為5-脂肪氧合酶抑制劑之新穎尿素或
乙醯胺衍生物

包括取代與未取代之1,2,3,4-四氫萘、氫茚、二氫苯並
呋喃、4H-2,3-二氫苯並呋喃、二氫苯並噻吩及二氫吲哚
衍生物之經基尿素化合物，含該化合物之醫藥組合物及彼
等之用為鎮痛劑及5-脂肪氧合酶抑制劑。

(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 UREA OR ACETAMIDE DERIVATIVES FOR
USE AS 5-LIPOXYGENASE INHIBITORS"

Hydroxyurea compounds comprising substituted and unsubstituted 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, indane, dihydrobenzofuran, 4H-2,3-dihydrobenzopyran, dihydrobenzothiophene, and indoline derivatives, pharmaceutical compositions containing said compounds, and their use as analgesics and 5-lipoxygenase pathway inhibitors.

訂

線

附註：本案已向

美

國(地區) 申請專利，申請日期：

1990.3.27

案號：

07/500,153

- 2 -

1990.3.27

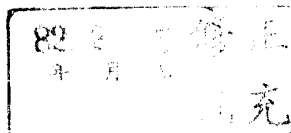
07/500,179

219934

公告本

申請日期	80. 4. 20.
案 號	80103062
類 別	C07D 31/44, 227/60, 247/60 A61K 31/325, 31/345

(以上各欄由本局填註)



A4

C4

405/12

修正頁 82. 2.

發明
專利說明書

一、發明 名稱	中 文	可作為5 - 脂肪氧合酶抑制劑之新穎尿素或乙醯胺衍生物
	英 文	NOVEL UREA OR ACETAMIDE DERIVATIVES FOR USEAS 5-LIPOXYGENASE INHIBITORS
二、發明人 創作	姓 名	1.傑瑞·李洛·亞當斯 JERRY LEROY ADAMS 2.拉維·夏克·葛瑞吉帕提- RAVI SHANKER GARIGIPATI 3.丹·安格·格瑞斯伍德 DON EDGAR GRISWOLD 4.史丹利·詹姆士·史考米特 STANLEY JAMES SCHMIDT
	籍 貫 (國籍)	1.3.4.美國 2.印度
	住、居所	1.美國賓州韋恩市森林路611號 2.美國賓州韋恩市山景路1303號 3.美國賓州北華里斯市低谷路205 號 4.美國賓州契斯特史賓市葉洛史賓路1191號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商史密斯克林貝契姆公司 SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
	籍 貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國賓夕凡尼亞州費城富蘭克林廣場1號
	代 表 人 姓 名	史都特·爾·蘇特 STUART R. SUTER

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

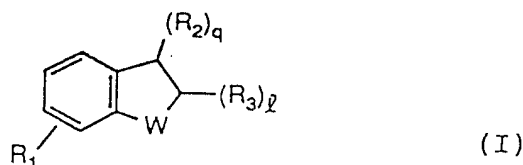
訂

線

六、申請專利範圍

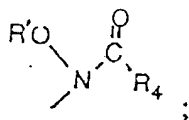
219934

1. 一種式 (I) 化合物



式中

R_2 與 R_3 為



R' 為氫、醫藥上可接受之陽離子、芳酯基或 C_{1-12} 烷酯基；
前述醫藥上可接受之陽離子包括非毒性有機與無機鹼，如氫氧化銨、精胺酸，有機胺如三乙胺、丁胺、六氫吡啶及（三經基）甲胺、非毒性鹼金屬與鹼土金屬鹼，如氫氧化鉀、鈉與鈣；

R_4 為 NR_5R_6 或 C_{1-6} 烷基；

R_5 為 H- 或 C_{1-6} 烷基；

R_6 為 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 或 $O(CH_2)_s$ ；

s 為具 0 或 1 之值之數；若當 l 為 1 且 W 為 $O(CH_2)_s$ 時，則 s 為 1；

q 為具 0 或 1 之值之數；

l 為具 0 或 1 之值之數；

若當 q 為 0 時，則 l 為 1 且 R_2 為氫；且當 q 為 1 時則 l 為 0 且 R_3 為氫；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、 $O(CH_2)_mAr(X)_v$ 或 $S(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ ；

m 為具 0 至 3 之值之數；

v 為具 0 至 3 之值之數；

Ar 選自苯基、萘基、噻啉基、異噻啉基、吡啶基、咪唑基或苯並咪唑基；

X 選自氫、鹵素、 C_{1-5} 烷基、羥基、 $O-C_{1-5}$ 烷基、 $S(O)_rC_{1-5}$ 烷基、鹵基取代之 C_{1-6} 烷基；若 v 為大於 1 之數，則一個取代基必須選自烷基、 $O-C_{1-5}$ 烷基或鹵基；

r 為 0 至 2 之值之數；

Y 為氫或 C_{1-3} 烷基；

t 為具 0 或 1 之值之數；

但當 q 為 1， R_4 為 NR_5R_6 ， W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 及 s 為 1 時，則 R_1 非為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

及其醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_4 為 NR_5R_6 。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 q 為 1。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R_1 為

$O(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、 $(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、或

$S(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ ； m 為具 0 至 2 之值之數；且 v 為具 1 至 2 之值之數。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 s 為 1， W 為 CH_2CH_2 ， R_1 在 5-或 6-位；且當 W 為 OCH_2 時， R_1 在 7-或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

8-位；且當 s 為 0 時， W 為 CH_2 ， R_1 在 4-或 5-位，且當 W 為 0 時， R_1 在 6-或 7-位。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R_1 為苄氧基、4-甲氧苄氧基、4-氯苄氧基、苯氧基或 4-氟苄氧基。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R_5 與 R_6 分別選自氫或烷基。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中化合物與其醫藥上可接受之鹽係選自

N-1- (6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素；

N-1- (5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素；

N-1- (6-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素；

N-1- (1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素；

N-1- [6- (4-甲氧苄氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素；

N-1- [6- (4-氯苄氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素；

N-1- [6- (2-萘甲氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素；

N-1- [6- (2-苯乙基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素；

N-1- [6- (2-噻啉甲氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素；

N-3- (6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基) -N- 羥基尿素；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

N-2- (7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (7-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (6-苯基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- [5- (4-甲氧苄氧基) - 氫茛基] -N- 羥基尿素 ;
 N-3- [6- (4-甲氧苄氧基) -2,3- 二氫苯並呋喃基]
 -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (5-苯氧氫茛基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (4-苯氧氫茛基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (5- (4-氟苯氧氫茛基) -N- 羥基尿素 ;
 N-1- (4- (4-氟苯氧氫茛基) -N- 羥基尿素 ;
 N-3- (7-苯氧基-2,3- 二氫苯並呋喃基) -N- 羥基尿素 ;
 ;
 N-1- [5- (4-氟苯氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素 ;
 N-1- [6- (2-吡啶甲氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素 ;
 N-1- [6- (2-苯並咪唑甲氧基) - (1,2,3,4-四氫萘基)] -N- 羥基尿素 ; 或
 N-1- (7-苯氧氫茛基) -N- 羥基尿素 。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為N-1- [(5-苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘基] -N- 羥基尿素及其醫藥上可接受之鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

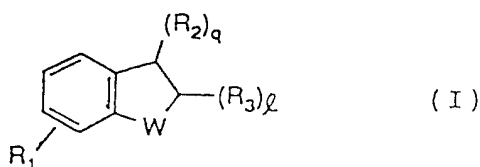
裝

訂

線

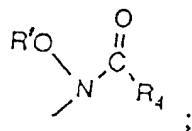
六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N-1-（6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基）-N-羥基尿素及其醫藥上可接受之鹽。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N-1-〔5-（4-氟苄氧）-1,2,3,4-四氫萘基）-N-羥基尿素及其醫藥可接受之鹽。
12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N-1-（5-苄氧基苄基）-N-羥基尿素及其醫藥上可接受之鹽。
13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N-3-（6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基）-N-羥基尿素及其醫藥上可接受之鹽。
14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (-)-N-1-（6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基）-N-羥基尿素及其醫藥上可接受之鹽。
15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (+)-N-3-（6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基）-N-羥基尿素及其醫藥上可接受之鹽。
16. 一種用於抑制脂肪氧合酶之醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑或稀釋劑及式 (I) 化合物



式中

六、申請專利範圍

R₂與R₃為

R'為氫、醫藥上可接受之陽離子、芳酯基或C₁₋₁₂ 烷酯基；，前述醫藥上可接受之陽離子包括非毒性有機與無機鹼，如氫氧化銨、精胺酸，有機胺如三乙胺、丁胺、六氫吡啶及（三羥基）甲胺、非毒性鹼金屬與鹼土金屬鹼，如氫氧化鉀、鈉與鈣；

R₄為NR₅R₆或C₁₋₆ 烷基；

R₅為H 或C₁₋₆ 烷基；

R₆為H、C₁₋₆ 烷基或苄基；

W 為CH₂(CH₂)_s或O(CH₂)_s；

s 為具0或1 之值之數；若當ℓ 為1'且W 為O(CH₂)_s時，則s 為1 ；

q 為具0 或1 之值之數；

ℓ 為具0 或1 之值之數；，

若當q 為0 時，則ℓ 為1 且R₂為氫；且當q 為1 時則ℓ 為0 且R₃為氫；

R₁選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、(CH₂)_m-Ar-(X)_v、O(CH₂)_mAr(X)_v或S(CH₂)_m-Ar-(X)_v ；

m 為具0 至3 之值之數；

v 為具0 至3 之值之數；

Ar選自苯基、萘基、噻啉基、異噻啉基、吡啶基、咪唑基或苯並咪唑基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

X 選自氫、鹵素、 C_{1-5} 烷基、經基、 $O-C_{1-5}$ 烷基、
 $S(O)_r C_{1-5}$ 烷基、鹵基取代之 C_{1-5} 烷基；若 v 為大於 1
 之數，則一個取代基必須選自烷基、 $O-C_{1-5}$ 烷基或鹵基
 ；

r 為 0 至 2 之值之數；

Y 為氫或 C_{1-3} 烷基；

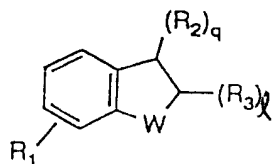
t 為具 0 或 1 之值之數；

但當 q 為 1， R_4 為 NR_5R_6 ， W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 及 s 為 1 時，

則 R_1 非為氫、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷氧基；

及其醫藥上可接受之鹽。

17. 一種式 (II) 化合物



(II)

式中 R_2 與 R_3 為 $-N-OB'$ ；



B' 為氫、苄基、經 C_{1-5} 烷氧基或 C_{1-5} 烷基所取代之苄基
 、 $Si(R_x)_3$ 、 $C(O)R_5$ 、 $C(O)OR_5$ 、 CH_2OCH_2-
 $CH_2Si(CH_3)_3$ 、 C_{1-4} 烷氧基、及 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基
 、或四氫呋喃基；

R_5 為 C_{1-5} 烷基、苄基、萘基、苄基 C_{1-10} 烷基或萘基
 C_{1-10} 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

六、申請專利範圍

R_x 為分別選 C_{1-6} 烷基或芳基；

W 為 $CH_2(CH_2)$ 或 $O(CH_2)_s$ ；

s 為具 0 或 1 之值之數；

但當 A 和 B 為氫， W 非為 $CH_2(CH_2)_s$ ，及 s 為 0 或 1；

且當 B 為 H ， W 非為 $S(CH_2)_s$ ，及 s 為 1；

q 為具 0 或 1 之值之數；

l 為具 0 或 1 之值之數；

若當 q 為 0 時，則 l 為 1 及 R_2 為氫，且當 q 為 1 時則 l 為 0 及 R_3 為氫；

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、 $O(CH_2)_mAr-(X)_v$ 或 $S(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ ；

m 為具 0 至 3 之值之數；

n 為具 0 至 3 之值之數；

v 為具 1 至 3 之值之數；

Ar 選自苯基、萘基、噻啉基、異噻啉基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、苯並咪唑基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑、或噻吩基；

X 選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{5-8} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、羥基、 $(CHY)_t$ 羧基、 $O-C_{1-10}$ 烷基、 $S-C_{1-10}$ 烷基、 $SO-C_{1-10}$ 烷基、 SO_2-C_{1-10} 烷基、鹵基取代之 C_{1-6} 烷基、 $(CHY)_tN(R_5)_2$ 、或氰基；若 v 為大於 1 之數，則一個取代基必須選自烷基、 $O-C_{1-10}$ 烷基、或鹵基；

Y 為氫或 C_{1-3} 烷基；

t 為 0 或 1；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

六、申請專利範圍

及其醫藥上可接受之鹽。

18. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其為

N-1- (5-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛胺；

N-1- (5-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛胺；

N-1- [5- (4-氟苯氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N-脛胺；

N-1- (6-苄氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛胺；

N-1- (6-苯氧基-1,2,3,4-四氫萘基) -N-脛胺；

N-1- [6- (4-氟苯氧基) -1,2,3,4-四氫萘基] -N-脛胺；或

N-1- (5-苄氧氫茛基) -N-脛胺

N-1- (5-苯氧氫茛基) -N-脛胺

N-1- (5- (4-氟苯氧氫茛基) -N-脛胺；

N-1- (4-苄氧氫茛基) -N-脛胺；

N-1- (4-苯氧氫茛基) -N-脛胺；

N-1- [4- (4-氟苯氧氫茛基) -N-脛胺；

N-3- (7-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基) -N-脛胺；

N-3- [7- (4-氟苯氧基) -2,3-二氫苯並呋喃基] -N-脛胺；或

N-3- (7-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基) -N-脛胺；

N-3- (6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基) -N-脛胺；

N-3- [6- (4-氟苯氧基) -2,3-二氫苯並呋喃基] -N-脛胺；或

N-3- (6-苄氧基-2,3-二氫苯並呋喃基) -N-脛胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

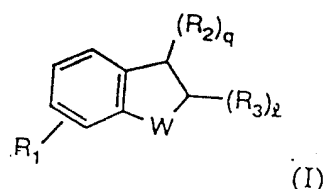
裝

打

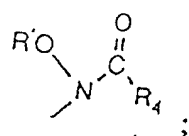
線

六、申請專利範圍

19. 一種製備 (I) 式化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法



式中

 R_2 與 R_3 為

R' 為氫、醫藥上可接受之陽離子、芳酯基或 C_{1-12} 烷酯基；
 前述醫藥上可接受之陽離子包括非毒性有機與無機鹼，如氫氧化銨、精胺酸，有機胺如三乙胺、丁胺、六氫吡啶及（三經基）甲胺、非毒性鹼金屬與鹼土金屬鹼，如氫氧化鉀、鈉與鈣；

R_4 為 NR_5R_6 或 C_{1-6} 烷基；

R_5 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R_6 為 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 或 $O(CH_2)_s$ ；

s 為具 0 或 1 之值之數；若當 l 為 1 且 W 為 $O(CH_2)_s$ 時，
 則 s 為 1；

q 為具 0 或 1 之值之數；

l 為具 0 或 1 之值之數；

若當 q 為 0 時，則 l 為 1 且 R_2 為氫；且當 q 為 1 時則 l
 為 0 且 R_3 為氫；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

打

線

六、申請專利範圍

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、 $O(CH_2)_mAr(X)_v$ 或 $S(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ ；

m 為具 0 至 3 之值之數；

v 為具 0 至 3 之值之數；

Ar 選自苯基、萘基、噻啉基、異噻啉基、吡啶基、咪唑基或苯並咪唑基；

X 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、羥基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $S(O)_rC_{1-6}$ 烷基、鹵基取代之 C_{1-6} 烷基；若 v 為大於 1 之數，則一個取代基必須選自烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基或鹵基；

r 為 0 至 2 之值之數；

Y 為氫或 C_{1-3} 烷基；

t 為具 0 或 1 之值之數；

但當 q 為 1， R_4 為 NR_5R_6 ， W 為 $CH_2(CH_2)_s$ 及 s 為 1 時，則 R_1 非為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

及其醫藥上可接受之鹽，

其包括：

A. 將根據申請專利範圍第 17 項之化合物其中 B' 為氫者

(i) 與異氰酸三甲矽烷基酯 (TMSNCO) 反應，接著以氯化銨逐漸處理，產生式 (I) 化合物之羥基尿素衍生物其中 R_4 為 NH_2 者；或

(ii) 與氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，產生式 (I) 化合物之羥基尿素衍生物，其中 R_4 為 NH_2 者；或

(iii) 與氣態 HCl 反應，接著以光氣或光氣相當物處理，

六、申請專利範圍

產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯；將其與氨水或取代之胺反應，產生經式(I)化合物之選擇性取代之羥基尿素衍生物；或

(iv)與乙醯氯及有機溶劑如三乙胺反應，產生N,O-二醯酸酯衍生物，接著以鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰水解，產生式(I)化合物，其中 R_4 為除了 NR_5R_6 以外者；或

(v)與醯化劑如醯酸酐於鹼如吡啶之存在下反應，接著以鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰水解，產生式(I)化合物其中 R_4 為氧肟酸衍生物者；或

B.將根據申請專利範圍第17項之式(II)化合物，其中 B' 為苄基、取代之苄基、或碳酸苄酯保護基者，與

(i)乙醯氯於有機溶劑中反應，產生經保護之式(I)化合物之氧肟酸衍生物，再將其去保護，選擇性地藉由氫化或與乙烷硫醇於三氯化鋁之存在下反應，產生式(I)化合物其中 R_4 為除了 NR_5R_6 以外者；或

(ii)與異氰酸三甲矽烷基酯反應，產生經保護之式(I)化合物之羥基尿素衍生物，再將其去保護，選擇性地藉由氫化或與乙烷硫醇在三氯化鋁之存在下反應，產生式(I)化合物，或

(iii)與光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯，將其與氨水或取代之胺反應；再將其中間物去保護，選擇性地藉由氫化或與乙烷硫醇在三氯

六、申請專利範圍

化鋁之存在下反應，產生式(I)化合物；或

(iv)與氟酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，再將其去保護，選擇性地藉由氫化或與乙烷硫醇在三氯化鋁之存在下反應，產生式(I)化合物；或

C.將根據申請專利範圍第17項之式(II)化合物，其中B'為 $\text{Si}(\text{Rx})_3$ 或 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Rx})_3$ 者，與

(i)氟酸鈉或鉀於酸性溶液中，如記述於上面步驟A般反應，並藉使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護；或

(ii)光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯，將其與氨水或取代之胺反應；其藉使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護；或

(iii)與異氟酸三甲矽烷基酯如上面步驟A中般反應，再藉使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護；或

(iv)與乙醯氯於有機溶劑中反應，再將其藉使用無水氟化物 $(\text{R}_4\text{N}^+)\text{F}^-$ 或於弱酸性條件下去保護，產生對應之式(I)化合物；或

D.將根據申請專利範圍第17項之式(II)化合物，其中B'為四氫呋喃、 C_1 烷基- C_{1-3} -烷氧基或 C_1 烷基 C_2 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基者，與

(i)氟酸鈉或鉀於酸性條件中，如上面步驟A中所述般反應，並藉由弱酸處理，如對甲苯磺酸吡啶於甲醇或稀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

HCl 中去保護；或

(ii) 光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯，將其與氨水或取代之胺反應；並藉弱酸性處理如對甲苯磺酸吡啶於甲醇或稀 HCl 中去保護；或

(iii) 與異氰酸三甲矽烷基酯如上述步驟 A 中般反應，並藉由弱酸處理如對甲苯磺酸吡啶於甲醇或稀 HCl 中去保護；

(iv) 與乙醯氯於有機溶劑中反應，再將其藉弱酸處理如對甲苯磺酸吡啶於甲醇或稀 HCl 中去保護，產生對應之式 (I) 化合物；或

E. 將根據申請專利範圍第 17 項之式 (II) 化合物中，其中 B' 為第三丁氧羰基者，與

(i) 氰酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，並藉由以三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與 2,6-二甲基吡啶、或以無水醚 HCl 處理去保護；或

(ii) 與光氣或光氣相當物反應，產生對應之胺基甲醯氯中間物；或與氯甲酸烷基酯如氯甲酸乙酯反應，產生對應之胺基甲酸酯，將其與氨水或取代之胺反應；並藉由以三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與 2,6-二甲基吡啶、或以無水醚 HCl 去保護；或

(iii) 與異氰酸三甲矽烷基酯反應，再與乙烷硫醇於三氯化鋁之存在下反應；並藉由以三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與 2,6-二甲基吡啶，或無水醚 HCl 處理去保護

六、申請專利範圍

；或

(iv) 與乙醯氯於有機溶劑中反應，再去保護選擇性地以乙烷硫醇在三氯化鋁存在下；或藉由以三氟醋酸、三富利酸三甲矽烷基酯與2,6-二甲基吡啶，或無水醚HCl處理，產生對應之式(I)化合物；或

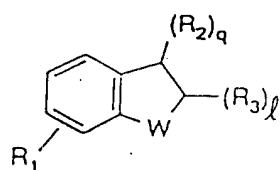
F. 將根據申請專利範圍第17項之式(II)化合物，其中B'為烷醯基或芳醯基者，與

(i) 氟酸鈉或鉀於酸性溶液中反應，並以適當之鹼如碳酸鉀去保護；或

(ii) 與異氟酸三甲矽烷基酯如上面步驟A中般反應，並以適宜之鹼如碳酸鉀去保護；或

(iii) 與乙醯氯於有機溶劑中反應，再藉由以適當之鹼如碳酸鉀處理去保護；產生對應之式(I)化合物。

20. 一種製備式(II)化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法



(II)

式中 R_2 與 R_3 為 $-N-OB'$ ；



B' 為氫、苄基、經 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基所取代之苄基、 $Si(R_x)_3$ 、 $C(O)R_5$ 、 $C(O)OR_5$ 、 CH_2OCH_2- 、 $CH_2Si(CH_3)_3$ 、 C_{1-4} 烷氧基、及 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基、或四氫呋喃基；

六、申請專利範圍

R_5 為 C_{1-6} 烷基、苯基、萘基、苯基 C_{1-10} 烷基或萘基 C_{1-10} 烷基；

R_x 為分別選 C_{1-6} 烷基或芳基；

W 為 $CH_2(CH_2)$ 或 $O(CH_2)_s$ ；

s 為具 0 或 1 之值之數；

但當 A 和 B 為氫， W 非為 $CH_2(CH_2)_s$ ，及 s 為 0 或 1；

且當 B 為 H ， W 非為 $S(CH_2)_s$ ，及 s 為 1；

q 為具 0 或 1 之值之數；

ℓ 為具 0 或 1 之值之數；

若當 q 為 0 時，則 ℓ 為 1 及 R_2 為氫，且當 q 為 1 時則 ℓ 為 0 及 R_3 為氫；

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ 、 $O(CH_2)_mAr-(X)_v$ 或 $S(CH_2)_m-Ar-(X)_v$ ；

m 為具 0 至 3 之值之數；

n 為具 0 至 3 之值之數；

v 為具 1 至 3 之值之數；

Ar 選自苯基、萘基、噻啉基、異噻啉基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、苯並咪唑基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑、或噻吩基；

X 選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{5-8} 環烷基、 C_{2-10} 烯基、羥基、 $(CHY)_t$ 羧基、 $O-C_{1-10}$ 烷基、 $S-C_{1-10}$ 烷基、 $SO-C_{1-10}$ 烷基、 SO_2-C_{1-10} 烷基、鹵基取代之 C_{1-6} 烷基、 $(CHY)_tN(R_5)_2$ 、或氨基；若 v 為大於 1 之數，則一個取代基必須選自烷基、 $O-C_{1-10}$ 烷基、或鹵基；

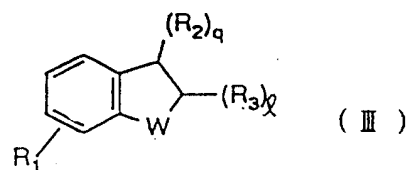
六、申請專利範圍

Y 為氫或 C₁₋₃ 烷基；

t 為 0 或 1；

其包括

A. 將式 (III) 化合物

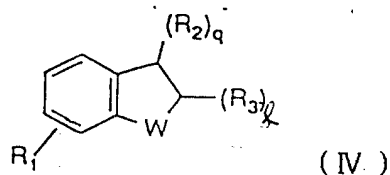


式中

R₂ 與 R₃ 為 = 0；

W、R₁、R₇、s、q、l、m、v、Ar、S、t，與 Y 如對式 (II) 所定義；

與羥胺於溶劑中反應，產生對應之式 (IV) 之肟衍生物



式中

R₂ 與 R₃ 為 =N-OH；

W、R₁、R₇、s、q、l、m、v、Ar、S、t，與 Y 如對式 (II) 所定義；

再將其以硼烷吡啶錯合物、硼烷三甲胺或硼烷四氫呋喃或其他硼烷錯合物還原，產生式 (II) 之羥胺衍生物；或
B. 將如上定義之式 (IV) 化合物與氫硼氟化鈉或苯基二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

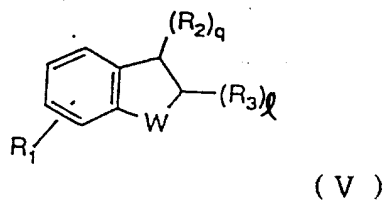
訂

線

六、申請專利範圍

矽烷（於酸酐中）於三氟醋酸中反應，產生式（II）之羥胺衍生物；或

C. 將式（V）化合物



式中

R_2 與 R_3 為 X；

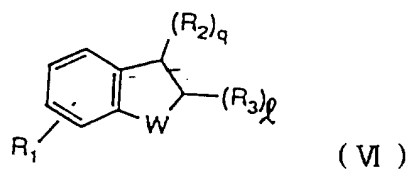
X 為離基；

W、 R_1 、 R_7 、s、q、 ℓ 、m、v、Ar、S、t，與 Y 如對式（II）所定義；

與 2-呋喃甲醛肟及鹼反應，產生對應之式（VI）之尼特酮，將其水解產生式（II）之羥胺衍生物；

D. 將式（V）化合物與經保護之羥胺反應，產生對應之經保護之式（II）之羥胺；或

E. 將式（VI）化合物



式中

R_2 與 R_3 為 OH；

W、 R_1 、 R_7 、s、q、 ℓ 、m、v、Ar、S、t、與 Y 如上述對

六、申請專利範圍

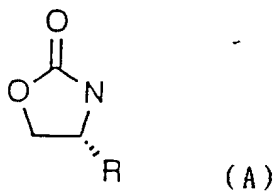
式(II)所定義；

與經保護之羥胺如N,O-雙(第三丁氧羰基-羥胺)或雙苄氧羰基，及三苯基磷/疊氮二羧酸二乙酯反應，產生中間物，將其以酸處理，產生式(II)之羥胺。

21. 根據申請專利範圍第20項之方法，其中步驟C中，離基為鹵素、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯或三富利酸酯部分；且藉由羥胺或在酸性條件下水解。

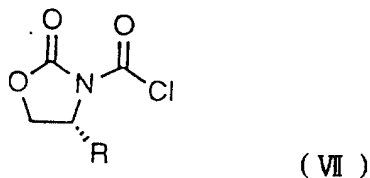
22. 一種製備根據申請專利範圍第1或17項之對掌性化合物之方法，其包括

A.(i)將式(A)之同對掌性噁唑烷酮



式中R為選擇性取代之芳基、芳甲基、雜芳基、或雜芳甲基；

與光氣或光氣相當物及鹼於無水溶劑中反應，產生式(VII)之對應之醯氯中間物



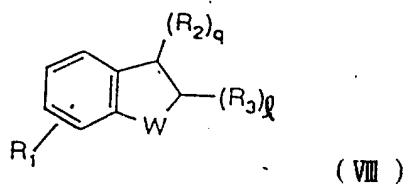
(ii)將式(VII)化合物與氯化之烴或醚的溶劑及鹼反應，產生對應之式(II)之(+)與(-)化合物；及選擇性地

六、申請專利範圍

(iii) 將加合物在鹼性條件下裂解，產生個別之式(I)化合物之對掌異構物；或

B. (i) 將如上所定義光學活性之式(VI)之醇與N, O-雙(第三丁氧羰基)羥胺)及三苯基膦/疊氮二羧酸二乙酯反應，產生中間物，將其以酸處理產生式(II)之羥胺；再將其選擇性地在根據申請專利範圍第19項A至F部分之任何步驟下反應，形成式(I)化合物；(ii) 將式(VI)之對應光學活性鹵或磺酸酯選擇地以鹼(如三乙胺、吡啶)保護，以得到對應之對掌性式(II)化合物，然後其可選擇地以根據申請專利範圍第19項A至F部分之任何步驟反應形成對掌性式(I)化合物；或

C. (i) 將光學活性之式(VIII)之胺



式中

R_2 與 R_3 為 NH_2 ；

W 、 R_1 、 R_7 、 s 、 q 、 l 、 m 、 v 、 Ar 、 S 、 t 、及 Y 如對式(II)所定義；

與4-甲氧基苯甲醛於三甲胺中反應；

(ii) 氧化步驟(i)之中間物，產生對應之嗎季啉啶；

(iii) 將步驟(ii)之嗎季啉啶於酸之條件下反應，產生式(II)化合物之羥胺鹽；再選擇性地將其於根據申請專利

六、申請專利範圍

範圍第19項A至F部分之任何步驟下反應形成對掌性式(I)化合物；或

D. 將如上述之光學活性之式(VIII)之胺與二甲基二環氧乙烷或過酸酐如過氧化苯甲醯反應，產生經保護之式(II)化合物之對掌性經胺；可將其選擇性地去保護產生最終之對掌性式(II)化合物，再將其在根據申請專利範圍第19項A至F部分之任何步驟下反應，形式對掌性式(I)化合物。

23. 根據申請專利範圍第22項之方法，其中A部分(i)中，R為選擇性取代之苯基；於步驟(i)中之鹼為NaH，無水溶劑為甲苯，並將溶液冷卻至約 -70°C 至約 20°C 。

24. 根據申請專利範圍第23項之方法，其中步驟(ii)之鹼為胺鹼如三烷基胺或吡啶，或為固體鹼金屬碳酸鹽，如碳酸鈉或碳酸鉀。

25. 根據申請專利範圍第24項之方法，其中加合物乃於步驟(C)中藉由鹼金屬氫過氧化物如氫過氧化鋰裂解。

26. 根據申請專利範圍第25項之方法，其中裂解在水-醚之溶劑如四氫呋喃、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚、或乙醚中，於約 -20°C 至約 50°C 之溫度下發生。

第80103062號專利申請案

中文補充說明書(80年10月)

N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基呋喃基-N-羥基尿素
(-)-N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基呋喃基-N-羥基尿素
(+)-N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基呋喃基-N-羥基尿素

3-苯氧基苯氧基乙酸乙基酯

將碳酸鉀(4.00克, 29毫莫耳)及溴乙酸乙基酯(4.84克, 29毫莫耳)加入3-苯氧基酚(4.48克, 24毫莫耳)之丙酮(20毫升)溶液中。將所得混合物加熱迴流過夜, 再使之冷卻。將混合物過濾, 再於低壓下濃縮過濾液。將殘留物溶解於EtOAc中, 再連續以H₂O及飽和NaCl水溶液清洗。以真空除去溶劑, 得到標題化合物(5.14克, 79%), 其未經進一步純化即供使用。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.31 (m, 2H); 7.20 (apparent t, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.00 (m, 2H); 6.60 (m, 3H); 4.54 (s, 2H); 4.19 (q, 2H); 1.22 (t, 3H).

3-苯氧基苯氧基乙酸

將氫氧化鋰(1.20克, 50毫莫耳)加入3-苯氧基苯氧基乙酸乙基酯(上述製程之粗產物)之1:4 H₂O/EtOH(40毫升)溶液中, 再將所得混合物於室溫下攪拌1.5小時。加入3N HCl調整pH值至中性, 再以EtOAc萃取該混合物。將該有機萃出物以飽和NaCl水溶液清洗, 再於低壓下濃縮。所得標題化合物(3.60克, 79%)呈紅色油狀, 其未經進一步純化即供使用。

219934

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.30 (m, 2H); 7.21 (apparent t, 1H); 7.10 (m, 1H); 7.00 (m, 2H); 6.60 (m, 3H); 4.61 (s, 2H).

IR (cm^{-1}): 3100 - 3000 (br), 1730, 1590.

3-苯氧基苯氧基乙醯氮

將乙二醯氮 (4 毫升, 45.8 毫莫耳) 加入 3-苯氧基苯氧基醋酸 (0.74 克, 2.6 毫莫耳) 之苯 (3 毫升) 溶液中。將所得混合物於室溫下攪拌 2 小時, 再加熱迴流 30 分鐘, 於該時間所做之 IR 分析顯示該反應已完全。將該混合物於低壓下濃縮以得標題化合物。

IR (cm^{-1}): 3060, 3000, 2310, 1810

2,3-二氫-6-苯氧基苄基呋喃-3-酮

將三氯化鋁 (2.53 克, 19 毫莫耳) 加入 3-苯氧基苯氧基乙醯氮 (3.9 克, 15 毫莫耳) 之苯 (75 毫升) 溶液中。將所得混合物於室溫下攪拌 2 小時, 再倒至冰水中。將相分離, 再將有機萃出物以飽和 NaCl 水溶液清洗, 並於低壓下濃縮。得到標題化合物 (3.12 克, 92%), 其未經進一步純化即供使用。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.60 (d, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.09 (m, 1H); 6.70 (dd, 1H); 6.50 (dd, 1H); 4.60 (s, 2H).

2,3-二氫-6-苯氧基苄基呋喃-3-酮, 肟

將氫氧基胺 (1.91 克, 27.6 毫莫耳) 加入 2,3-二氫-6-苯基苄基呋喃-3-酮 (3.12 克, 13.8 毫莫耳) 之吡啶 (100 毫升) 溶液中。將所得混合物於 50°C 加熱 1.5 小時, 再使之冷卻, 並於低壓下濃縮。將殘留物溶解於 EtOAc 中, 並連續以 H_2O 及飽和 NaCl 水溶液清洗。將溶劑以真空除去, 並將固體殘留物由 CH_2Cl_2 / 己烷中再結晶出來以得標題化合物

219934

(1.48克，45%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , MeOH-d_4): δ 7.51 (d, 1H); 7.39 (m, 2H); 7.18 (m, HH); 7.04 (apparent d, 2H); 6.63 (dd, 1H); 6.52 (d, 1H); 5.18 (s, 2H).

N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基咪喃基-N-羥基胺

將 BH_3 吡啶 (7.48 毫升，75.4 毫莫耳) 加入 2,3-二氫-6-苯氧基苄基咪喃-3-酮，肟 (3.33 克，13.8 毫莫耳) 之 EtOH (200 毫升) 溶液中。於室溫下將該反應混合物攪拌 30 分鐘，再於 1 小時內將 20% 乙醇 HCl 逐滴加入該反應混合物中，再攪拌 5 小時。將飽和 Na_2CO_3 水溶液加入該混合物中，再將之除去，並於低壓下濃縮。將殘留物溶解於 EtOAc 中，再連續以 H_2O (2x) 及飽和 NaCl 水溶液清洗。將溶劑以真空除去，將固體殘留物由 CH_2Cl_2 / 己烷中再結晶出來以得標題化合物 (1.55 克，46%)。

N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基咪喃基-N-羥基尿素

將三甲基單矽烷基異氰酸鹽 (3.22 克，22 毫莫耳) 加入 N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基咪喃基-N-羥基胺 (2.68 克，11 毫莫耳) 之 TNF (100 毫升) 溶液中。將所得混合物於 60°C 加熱 1 小時，再使之冷卻，並於低壓下濃縮。將殘留物溶解於 EtOAc 中，並連續以 H_2O 及飽和 NaCl 水溶液清洗，並以真空濃縮。將殘留物以 Et_2O 和液研磨，並由 $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 中再結晶出來以得標題化合物 (1.26 克，40%)；m.p. $168-169^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , MeOH-d_4): δ 7.35 (m, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.11 (apparent t, 1H); 7.00 (d, 2H); 6.57 (br d, 1H); 6.46 (br s, 1H); 5.96 (apparent t, 1H); 4.61 (d, 2H).

IR (cm^{-1}): 3470, 3340 - 3180, 1650 - 1620.

CIMS (NH_3), m/z (rel. int.): 304 [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, 4], 211 (100).

219934

以半- 製備 HPLC (以 20% EtOH / 己烷溶離, chiralcel 管柱, 254 nm UV 偵測儀) 分離鏡像異構物。

(-)-N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基咪喃基-N-羥基尿素

該異構物係以 HPLC 分析測定, 其含有 > 99% 過量之鏡像異構物。
m.p. 176-178°C, $[\alpha]_D = -10.00^\circ$ (MeOH)。

(+)-N-3-(2,3-二氫-6-苯氧基)苄基咪喃基-N-羥基尿素

該異構物係以 HPLC 分析測定, 其含有 > 99% 過量之鏡像異構物。
m.p. 175-177°C, $[\alpha]_D = +8.97^\circ$ (MeOH)。