

399044

399044

申請日期	公告	86.4.15
案號		86104833
類別		C07D 211/06, 241/04, 265/30,

Int. Cl⁶A4
C4

(以上各欄由本局填註) 277/18, 277/82, 317/06 A61K 31/33

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	伸烷二胺衍生物，抗潰瘍劑及抗菌劑
	英文	ALKYLENEAMINE DERIVATIVE, ANTI-ULCER AGENT AND ANTIBACTERIAL AGENT
二、發明人	姓名	(1)西野親生 (2)佐藤文孝 (3)植竹智宏 (4)福西宏忠 (5)小島称央
	國籍	日本國
三、申請人	住、居所	(1)日本國神奈川縣橫濱市金沢區福浦2-12-1 株式会社資生堂第二リサーチセンター(研究中心)内 (2)(4)日本國神奈川縣橫濱市港北區新羽町1050番地 株式会社資生堂第二リサーチセンター(研究中心)内 (3)日本國東京都千代田區外神田4-10-2 (5)日本國東京都中央區銀座7-5-5株式会社資生堂内
	姓名 (名稱)	資生堂股份有限公司
	國籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區銀座七丁目5番5號
	代表人姓名	福原義春

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日 本 國 (地 區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒ 有 ☐ 無主張優先權

1996年4月18日 特 願 平 8-122195 (主 張 優 先 權)

1996年9月30日 特 願 平 8-278871 (主 張 優 先 權)

1997年1月6日 特 願 平 9-12056 (主 張 優 先 權)

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

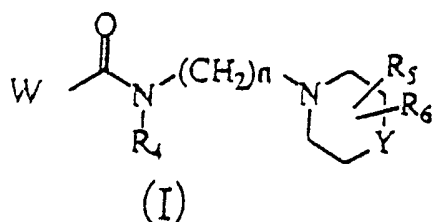
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (2)

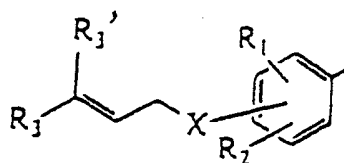
成本發明。

本發明之特徵在於該伸烷二胺衍生物及其塩如下述一般式 1。



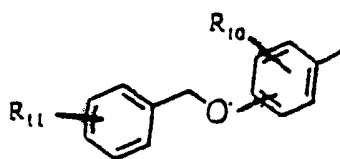
... 一般式 1

[一般式 1 中之 W 為含下述一般式 2 或一般式 3 所示之官能基者。



... 一般式 2

(一般式 2 中 R₁、R₂表氫原子、低級烷氧基、烯氧基或鹵素原子之任一者。R₃、R₃'則表甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基、或香葉基甲基之任一者，但 R₃、R₃'之任一為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之場合，另一方則為甲基。X 表氧原子或硫原子。)



... 一般式 3

(一般式 3 中 R₁₀表低級烷基，R₁₁表鹵素原子。)

R₄、R₅、R₆表氫原子或低級烷基。

五、發明說明(1)

1. 技術領域

本發明為有關於一種伸烷二胺衍生物，該伸烷二胺衍生物特別對幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 具有抗菌作用及抗潰瘍作用。

2. 背景技術

對人類潰瘍發生之原因一般有各種說法。目前已知壓力及風濕症患者治療時服用之非固醇性消炎劑等為誘使胃或十二指腸之酸分泌過剩之原因，而與潰瘍之發生有密切之關聯。因此在預防及治療潰瘍之發生上，抑制酸之分泌很重要。

另一方面，一般認為胃中經常存在之幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 因具有強尿素酶活性，會促使氨產生，而誘導潰瘍發生，同時因可頑強地生存於粘液或粘膜中，一般認為將此菌殺滅將可防止潰瘍再發。

已往以來已有開發各種潰瘍之治療藥，但其中對應壓力性潰瘍之發生有防止效果或對幽門螺旋桿菌有抗菌作用之藥劑則不多。

3. 發明之開示

本發明之目的為鑑於上述已往技術之課題，而提供一種對防止潰瘍發生效果優良之伸烷二胺衍生物及含此成份之幽門螺旋桿菌抗菌劑、抗潰瘍劑。

本發明之發明者為達成上述目的，刻意檢討之結果發現，特定之伸烷二胺衍生物對幽門螺旋桿菌具有抗菌性，並可抑制酸分泌之作用機制，而對各種潰瘍有效，因而完

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

88.12.21

A7
B7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (3)

Y 表 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{N}(\text{R}_7)-$ 所示之官能基。但 R_7 表低級烷基、芳基、胺基甲鹽低級烷基、芳烷基、或 5~9 員之不飽和雜環。

n 表 1~6 之整數。]

此外，本發明中之抗潰瘍劑，其特徵在於其有效成份為上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可用之塩者。

本發明中之幽門螺旋桿菌抗菌劑，其特徵在於其有效成份為上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩者。

本發明中之對人類或哺乳動物消化性潰瘍之治療方法，係以對宿主投與有效劑量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

本發明中抑制人類或哺乳動物胃酸分泌之方法，係以對宿主投與有效劑量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

本發明中抑制人類或哺乳動物胃中幽門螺旋桿菌之增殖方法，係以對宿主投與有效劑量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

再者，本發明中預防人類或哺乳動物之消化性潰瘍的方法，係以對宿主投與有效量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

圖面之簡單說明

第 1 圖為示範本發明中伸烷二胺衍生物製造過程之一例的說明圖。

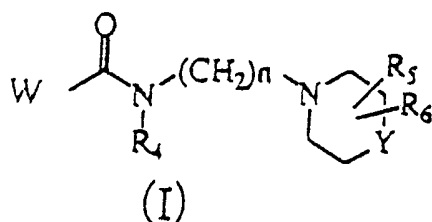
第 2 ~ 7 圖為示範本發明中伸烷二胺衍生物原料化合

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (2)

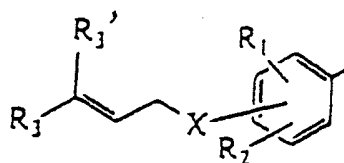
成本發明。

本發明之特徵在於該伸烷二胺衍生物及其塩如下述一般式 1。



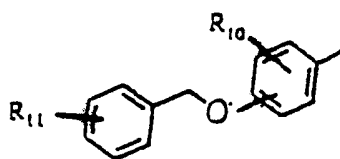
... 一般式 1

[一般式 1 中之 W 為含下述一般式 2 或一般式 3 所示之官能基者。



... 一般式 2

(一般式 2 中 R₁、R₂表氫原子、低級烷氧基、烯氧基或鹵素原子之任一者。R₃、R₃'則表甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基、或香葉基甲基之任一者，但 R₃、R₃'之任一為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之場合，另一方則為甲基。X 表氧原子或硫原子。)



... 一般式 3

(一般式 3 中 R₁₀表低級烷基，R₁₁表鹵素原子。)

R₄、R₅、R₆表氫原子或低級烷基。

五、發明說明(4)

物製造過之一例的說明圖。

實施例

本發明化合物中之 R_1 、 R_2 為低級烷氧基者為碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷氧基，其具體之例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、異丙氧基、1-甲基丙氧基、第三丁氧基、正戊氧基、1-乙基丙氧基、異戊氧基、正己氧基等，甲氧基則更佳。

R_1 、 R_2 為烯氧基者，其烯基為含 1 個以上雙鍵鏈結，碳原子數 2~20 之直鏈或支鏈烯基。雙鍵鏈結之立體結構有順-、反-兩種形式存在，但在烯基中其立體結構不論是何者均可。各烯基中在效果上以支鏈烯基為佳，而 3-甲基丁-2-烯基、香葉基、橙花基(neryl)、法呢基(farnesyl)更佳。

本發明化合物中 R_1 、 R_2 可為相同或不同，為氧原子，上述低級烷氧基、上述烯氧基或鹵素原子。

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 中所見之低級烷基可為碳原子數 1~8 之直鏈或支鏈烷基，具體之例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丙基、異丁基、1-甲基丙基、第三丁基、正戊基、1-乙基丙基、異戊基、正己基、2-乙基己基等， R_4 較好為乙基， R_5 、 R_6 較好為甲基， R_7 較好為乙基或異丁基， R_{10} 較好為異丁基。

R_4 、 R_5 、 R_6 可為相同或不同，為氧原子或上述低級烷基。

R_7 可為上述低級烷基或芳基、胺甲鹽低級烷基、芳烷基、或 5~9 員不飽和雜環。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

88.12.21

A7
B7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (3)

Y 表 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、或 $-\text{N}(\text{R}_7)-$ 所示之官能基。但 R_7 表低級烷基、芳基、胺基甲鹽低級烷基、芳烷基、或 5~9 員之不飽和雜環。

n 表 1~6 之整數。]

此外，本發明中之抗潰瘍劑，其特徵在於其有效成份為上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可用之塩者。

本發明中之幽門螺旋桿菌抗菌劑，其特徵在於其有效成份為上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩者。

本發明中之對人類或哺乳動物消化性潰瘍之治療方法，係以對宿主投與有效劑量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

本發明中抑制人類或哺乳動物胃酸分泌之方法，係以對宿主投與有效劑量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

本發明中抑制人類或哺乳動物胃中幽門螺旋桿菌之增殖方法，係以對宿主投與有效劑量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

再者，本發明中預防人類或哺乳動物之消化性潰瘍的方法，係以對宿主投與有效量之上述伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩為特徵者。

圖面之簡單說明

第 1 圖為示範本發明中伸烷二胺衍生物製造過程之一例的說明圖。

第 2 ~ 7 圖為示範本發明中伸烷二胺衍生物原料化合

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5)

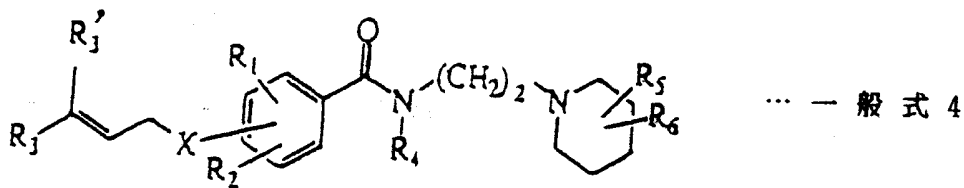
又，R₇所示之芳基可為苯基、萘基等，苯基則更佳。該芳基之芳環上亦可具有取代基，而該取代基可為低級烷氧基。以此所指之低級烷氧基可如前述者，而以甲氧基為佳。

R₇所見之胺甲鹽低級烷基為氮原子被氨基甲鹽基(-CONH₂)取代之低級烷基。在此處所指之低級烷基可如前述者，而以直鏈低級烷基為佳，尤以甲基為佳。該胺甲鹽基之氮原子亦可以低級烷基取代，此種低級烷基可如前述定義者，而以異丙基為佳。胺甲鹽基之氮原子亦可形成飽和雜環，此種飽和雜環之較佳例為吡咯環。

R₇所示之芳烷基可為苯甲基、苯乙基等，而以苯甲基為佳。該芳烷基之芳環上亦可有取代基，該取代基為鹵原子、亞甲二氧基等均可。取代之芳烷基以氟苯甲基、3,4-亞甲二氧苯甲基為佳。

R₇所示之5~9員不飽和雜環可為含氮原子及/或硫原子者，較佳之例如：噻唑環、苯并噻唑環、噁啉環。

本發明較佳之化合物為下述一般式4所示之伸烷二胺衍生物及其塩。



(一般式4中R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₅、R₆及X同前述一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(4)

物製造過之一例的說明圖。

實施例

本發明化合物中之 R_1 、 R_2 為低級烷氧基者為碳原子數 1~6 之直鏈或支鏈烷氧基，其具體之例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、異丙氧基、1-甲基丙氧基、第三丁氧基、正戊氧基、1-乙基丙氧基、異戊氧基、正己氧基等，甲氧基則更佳。

R_1 、 R_2 為烯氧基者，其烯基為含 1 個以上雙鍵鏈結，碳原子數 2~20 之直鏈或支鏈烯基。雙鍵鏈結之立體結構有順-、反-兩種形式存在，但在烯基中其立體結構不論是何者均可。各烯基中在效果上以支鏈烯基為佳，而 3-甲基丁-2-烯基、香葉基、橙花基(neryl)、法呢基(farnesyl)更佳。

本發明化合物中 R_1 、 R_2 可為相同或不同，為氧原子，上述低級烷氧基、上述烯氧基或鹵素原子。

R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{10} 中所見之低級烷基可為碳原子數 1~8 之直鏈或支鏈烷基，具體之例如：甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丙基、異丁基、1-甲基丙基、第三丁基、正戊基、1-乙基丙基、異戊基、正己基、2-乙基己基等， R_4 較好為乙基， R_5 、 R_6 較好為甲基， R_7 較好為乙基或異丁基， R_{10} 較好為異丁基。

R_4 、 R_5 、 R_6 可為相同或不同，為氧原子或上述低級烷基。

R_7 可為上述低級烷基或芳基、胺甲鹽低級烷基、芳烷基、或 5~9 員不飽和雜環。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

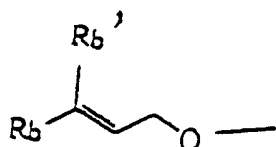
五、發明說明(6)

般式 1 中之定義。)

前述一般式 4 中 X 以氧原子，且 R₄、R₅及 R₆以氫原子為佳。

前述一般式 4 中 R₁及 R₂以氫原子為佳。

前述一般式 4 中 R₁及 / 或 R₂以下述一般式 5 所示之烯氧基為佳。

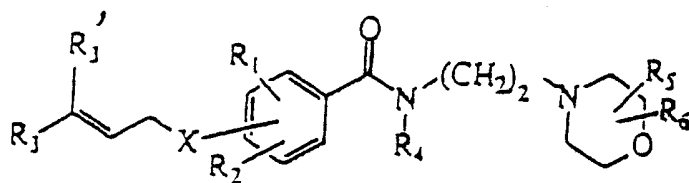


... 一般式 5

(一般式 5 中 R_b、R_{b'}分別表示甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之任一者。R_b、R_{b'}之任一為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之場合另一方則為甲基。)

前述一般式 4 中 R₁及 / 或 R₂以低級烷氧基為佳。

本發明之化合物以下述一般式 6 所示之伸烷二胺衍生物及其塩為佳。



... 一般式 6

(一般式 6 中 R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R₅、R₆及 X 之定義與前述一般式 1 中相同。)

前述一般式 6 中，X 以氧原子，且 R₄、R₅及 R₆以氫原子為佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (5)

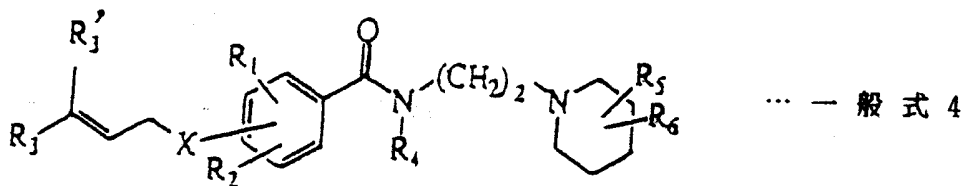
又，R₇所示之芳基可為苯基、萘基等，苯基則更佳。該芳基之芳環上亦可具有取代基，而該取代基可為低級烷氧基。以此所指之低級烷氧基可如前述者，而以甲氧基為佳。

R₇所見之胺甲鹽低級烷基為氮原子被氨基(-CONH₂)取代之低級烷基。在此處所指之低級烷基可如前述者，而以直鏈低級烷基為佳，尤以甲基為佳。該胺甲鹽基之氮原子亦可以低級烷基取代，此種低級烷基可如前述定義者，而以異丙基為佳。胺甲鹽基之氮原子亦可形成飽和雜環，此種飽和雜環之較佳例為吡咯環。

R₇所示之芳烷基可為苯甲基、苯乙基等，而以苯甲基為佳。該芳烷基之芳環上亦可有取代基，該取代基為鹵原子、亞甲二氧基等均可。取代之芳烷基以氟苯甲基、3,4-亞甲二氧苯甲基為佳。

R₇所示之5~9員不飽和雜環可為含氮原子及/或硫原子者，較佳之例如：噻唑環、苯并噻唑環、吡啶環。

本發明較佳之化合物為下述一般式4所示之伸烷二胺衍生物及其塩。



(一般式4中R₁、R₂、R₃、R₃'、R₄、R₅、R₆及X同前述一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(9)

中所示之本發明化合物伸烷二胺衍生物。且化合物(II)中之W及化合物(III)中之R₄、R₅、R₆、n、Y之定義同上述一般式。

混合酸酐法之場合，可使用活化劑，例如二苯膦氯(diphenyl phosphinic chloride)、氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、三甲基乙酯氯等，將羧酸(II)轉變為對應之酸酐後再與化合物(III)反應。可使用之添加劑例如三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉等有機鹼。可使用之溶劑例如二氯甲烷、氯仿等含鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯等芳族烴類，四氫呋喃、二噁烷等醚類，二甲基甲酯胺、二甲基乙酯胺等酯胺類。反應溫度、反應時間依使用之原料化合物而變化為佳，通常在-15℃至溶劑回流溫度範圍下進行。

酸氯化物法之場合，使用之活化劑例如五氯化磷、三氯化磷、亞硫酰氯等，將羧酸(II)變換為相對之酸氯化物後再與化合物(III)反應。使用之添加劑例如三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉等有機鹼、使用之溶劑例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯等芳族烴類，二甲基甲酯胺、二甲基乙酯胺等酯胺類。反應溫度，反應時間視反應化合物而改變為佳，通常在0℃至溶劑回流溫度範圍進行。

DCC法之場合，可使用之縮合劑例如：二環己基羰二亞胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(WSCI)等。可使用之溶劑例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯等芳族烴類，四氫呋喃、二噁烷等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

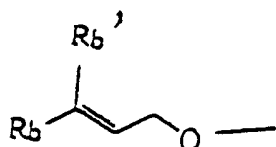
五、發明說明(6)

般式 1 中之定義。)

前述一般式 4 中 X 以氧原子，且 R₄、R₅及 R₆以氫原子為佳。

前述一般式 4 中 R₁及 R₂以氫原子為佳。

前述一般式 4 中 R₁及 / 或 R₂以下述一般式 5 所示之烯氧基為佳。

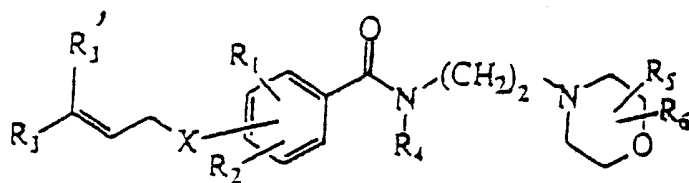


... 一般式 5

(一般式 5 中 R_b、R_{b'}分別表示甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之任一者。R_b、R_{b'}之任一為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之場合另一方則為甲基。)

前述一般式 4 中 R₁及 / 或 R₂以低級烷氧基為佳。

本發明之化合物以下述一般式 6 所示之伸烷二胺衍生物及其塩為佳。



... 一般式 6

(一般式 6 中 R₁、R₂、R₃、R_{3'}、R₄、R₅、R₆及 X 之定義與前述一般式 1 中相同。)

前述一般式 6 中，X 以氧原子，且 R₄、R₅及 R₆以氫原子為佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (12)

第 2 階段之反應，可在酸或鹼存在下將酯化合物 (VI) 水解，即可合成羧酸 (II-a)。酸可使用塩酸、硫酸、對甲苯亞磺酸等，鹼可使用氫氧化鈉、氫氧化鉀、第三丁醇鉀等。溶劑可使用甲酸、乙酸等羧酸類，甲醇、乙醇等醇類，水或上述之混合溶劑。反應溫度、反應時間視原料化合物而變化為佳，通常在 0℃ 至溶劑回流之溫度範圍進行。

具體之例如在室溫至回流溫度下將酯化合物 (VI) 溶解於甲醇、乙醇等醇類中，再加入氫氧化鈉或氫氧化鉀水溶液反應即可達至目的。

反應式 B 中使用之原料化合物 (V) 亦可如第 3 圖所示之反應式 C 合成。

反應式 C 中，Z，R₃、R₃' 之定義同上述反應式 B。本反應中將一般式 (VII) 所表之醇鹵化即可得 (V) 所示之烯鹵化物。

本反應中氫氧基之鹵化反應可使用一般之方法。鹵化所使用之藥劑可使用例如：塩酸或氫溴酸等強酸，三溴化磷、三氯化磷、五氯化磷等磷化合物，亞硫醯氯、N-鹵化琥珀醯亞胺及二甲硫醚、三苯基膦及鹵化烴類、甲烷磺醯氯及鹵化鋰等。溶劑可使用例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯、吡啶等芳族烴類，二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚類，N,N'-二甲基甲醯胺、N,N'-二甲基乙醯胺等醯胺類。反應溫度、反應時間視反應原料化合物而改變為佳，通常在 0℃ 至溶劑回流溫度範圍進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

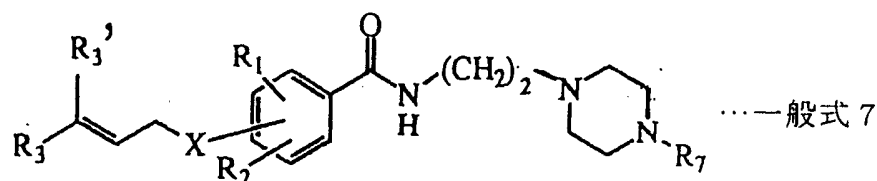
五、發明說明(7)

前述一般式 6 中 R_1 及 R_2 以氫原子為佳。

前述一般式 6 中 R_1 及 / 或 R_2 以前述一般式 5 所示之烯氧基為佳。

前述一般式 6 中 R_1 及 / 或 R_2 以低級烷氧基為佳。

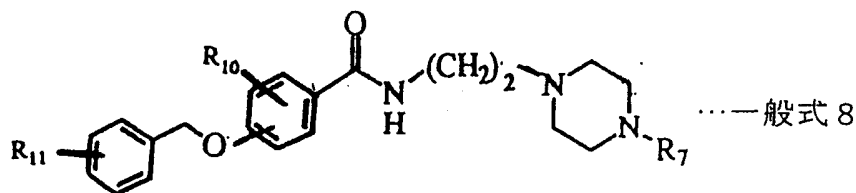
本發明化合物以下述一般式 7 所示之伸烷二胺衍生物及其鹽為佳。



(一般式 7 中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_7 及 X 之定義同前述一般式 1。)

前述一般式 7 中 X 以氧原子，且 R_1 及 R_2 以氫原子為佳。

本發明之化合物以下述一般式 8 所示之伸烷二胺衍生物及其鹽為佳。



(一般式 8 中 R_7 為低級烷基， R_{10} 及 R_{11} 之定義同前述一般式 3。)

前述一般式 8 中， R_7 及 R_{10} 以異丁基為佳。

前述一般式 8 中， R_{11} 以氟原子，且以對位鍵結者為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (13)

具體而言，例如在丙酮溶劑中，於 0℃ 至室溫範圍下，在氯化鉀及三乙胺存在下，以甲磺醯氯等反應即可達至目的。

上述反應式 A 中使用之原料化合物 (II) 中，含上述一般式 3 所示官能基 W 之化合物 (II-b)，可以由如第 4 圖所示之反應式 D 般合成。

於反應式 D 之第一步驟中，一般式 (XVII) 所示之化合物在鹼存在下，與一般式 (XVIII) 所示經適當取代之鹵化甲苯反應，即可得一般式 (XIX) 所示之化合物。化合物 (XVII) 中之 R_{10} 及化合物 (XVIII) 中之 R_{11} 之定義同上述一般式 3。化合物 (XVIII) 中所示之 Z 表鹵素原子。化合物 (XVIII) 中之 R_a 表羧基保護基，該保護基不限於甲基、乙基、第三丁基等低級烷基、苯甲醯基或三氯乙基，只要在其後之反應中不發生問題者均可。

本反應中之鹼可使用之例如：碳酸鉀、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氯化鈉等無機鹼、三乙胺、吡啶等有機鹼。具體之例如使用碳酸鉀為鹼，於丙酮，N,N'-二甲基甲醯胺等之溶劑中，在室溫至溶劑之回流溫度範圍下進行反應即可達至目的。

反應式 D 之第二步驟中，一般式 (XIX) 所表之化合物經脫保護基反應可得一般式 (II-b) 所表之羧酸。

本脫保護基反應可依保護基 R_a 之種類使用各種公知之方法。例如 R_a 為甲基、乙基之場合，可以公知之酯加水分解來脫保護基。具體之例如在室溫至溶劑回流溫度範圍內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(8)

佳。

本發明之伸烷二胺衍生物及其藥理可接受之塩具有抗潰瘍作用、抑制酸分泌作用、對幽門螺旋桿菌之抗菌作用，且安全性優良，因此可作為各種潰瘍之治療、預防藥劑。

本發明化合物開示之類似公知化合物之例有特公昭40-19344號公報中所載對胃、腸具鎮痛、鎮痙攣作用之伸烷二胺衍生物，特開平1-168678號公報中所載對胃運動、嘔吐有作用之伸烷二胺衍生物，特開平2-207069號公報中所載對消化管運動有促進作用之伸烷二胺衍生物，特開平5-239005號公報中所載對腦血管病症有改善作用之伸烷二胺衍生物，但均與本發明之藥理效果無關聯。本發明之伸烷二胺衍生物，其特徵在於前述一般式1所示之基本構造中，W如前述一般式2所示，在芳環上含1~3個烯氧基之苯基或如前述一般式3所示，在其芳環上同時有苯甲氧基及低級烷基之苯基，在構造上此種伸烷二胺衍生物目前仍未見過，因此本發明之伸烷二胺衍生物為全新之化合物。以下說明本發明化合物之一般製法，但本發明並無特別之限制。

前述一般式1所示之本發明化合物(I)可以第1圖所示之反應式A製造。

反應式A中以一般式(II)所示之羧酸與一般式(III)所示之胺，以混合酸酐法、酸氯化物法、DCC法、CDI法或醯胺法等公知之醯胺鍵結形成反應，可以得到一般式(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (52)

參考例 1

4-香葉氧基安息香酸之合成

將 10.9g 溴化香葉烷及 13.8g 之碳酸鉀添加入含 7.61g 之 4-羥基安息香酸甲酯之 80ml 丙酮溶液中，加熱回流 6 小時。反應終了後，加入 150ml 水後以氯仿萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 9:1）精製，即可得 13.00g 之 4-香葉氧基安息香酸甲酯。

再將含 3.90g 氫氧化鉀之水溶液 10ml 加入含 13.00g 4-香葉氧基安息香酸甲酯之 50ml 甲醇溶液中。室溫下攪拌一晚後，加熱回流 1 小時。在反應液中添加濃塩酸使溶液成酸性後，以氯仿萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾除去溶劑。所得到之固體以己烷 - 乙酸乙酯再結晶後可得 9.77g (71%) 之標題化合物。

參考例 2

4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

同參考例 1，自 7.61g 之 4-羥基安息香酸甲酯及 7.45g 之 3-甲基丁-2-烯基溴，得到 5.86g (57%) 之 4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 3

3-香葉氧基安息香酸之合成

同參考例 1，自 7.61g 之 3-羥基安息香酸甲酯及 10.86g 溴化香葉烷，得到 8.45g (62%) 之 3-香葉氧基安息香酸。

參考例 4

五、發明說明(9)

中所示之本發明化合物伸烷二胺衍生物。且化合物(II)中之W及化合物(III)中之R₄、R₅、R₆、n、Y之定義同上述一般式。

混合酸酐法之場合，可使用活化劑，例如二苯膦氯(diphenyl phosphinic chloride)、氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、三甲基乙酯氯等，將羧酸(II)轉變為對應之酸酐後再與化合物(III)反應。可使用之添加劑例如三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉等有機鹼。可使用之溶劑例如二氯甲烷、氯仿等含鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯等芳族烴類，四氫呋喃、二噁烷等醚類，二甲基甲酯胺、二甲基乙酯胺等酯胺類。反應溫度、反應時間依使用之原料化合物而變化為佳，通常在-15℃至溶劑回流溫度範圍下進行。

酸氯化物法之場合，使用之活化劑例如五氯化磷、三氯化磷、亞硫酰氯等，將羧酸(II)變換為相對之酸氯化物後再與化合物(III)反應。使用之添加劑例如三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉等有機鹼、使用之溶劑例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯等芳族烴類，二甲基甲酯胺、二甲基乙酯胺等酯胺類。反應溫度，反應時間視反應化合物而改變為佳，通常在0℃至溶劑回流溫度範圍進行。

DCC法之場合，可使用之縮合劑例如：二環己基羰二亞胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)羰二亞胺鹽酸鹽(WSCI)等。可使用之溶劑例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯等芳族烴類，四氫呋喃、二噁烷等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (54)

3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

依參考例1同法，由9.10g之3,4-二羥基安息香酸乙酯及14.90g 3-甲基丁-2-烯基溴得到11.61g(67%)之3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例9

3,4-二香葉氧基安息香酸之合成

以參考例1同法，可自9.10之3,4-二羥基安息香酸乙酯及21.70g之溴化香葉烷得到13.1g(62%)之3,4-二香葉氧基安息香酸。

參考例10

2,4-二香葉氧基安息香酸之合成

以參考例7同法，自9.10g之2,4-二羥基安息香酸及21.70g之溴化香葉烷得到8.34g(52%)之2,4-二香葉氧基安息香酸。

參考例11

4,5-二甲氧基-3-香葉氧基安息香酸之合成

以參考例1同法，自7.00g之4,5-二甲氧基-3-羥基安息香酸甲酯及10.30g之溴化香葉烷得到5.62g(51%)之4,5-二甲氧基-3-香葉氧基安息香酸。

參考例12

3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯之合成

以參考例7同法，自17.03g之丁香苷酸及甲醇得到13.85g(76%)之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯。

參考例13

五、發明說明(10)

醚類，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等醯胺類等。本反應在必要時以添加1-羥苯并三唑(HOBt)或N-羥琥珀醯亞胺(HOSu)為佳。反應溫度、反應時間依使用原料化合物而改變為佳，通常在0℃至溶劑回流溫度範圍進行。

CDI法之場合，可使用之活化劑例如：N,N'-羰基二咪唑等，將羧酸(II)變換為相對之N-醯基衍生物後，再與化合物(III)反應。可使用之添加劑例如：三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉等有機鹼，氫化鈉、氫化鉀等無機鹼。可使用之溶劑例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類。苯、甲苯、二甲苯等芳族烴類，四氫呋喃、二噁烷等醚類，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等醯胺類等。反應溫度、反應時間依使用原料化合物而改變為佳，通常在0℃至溶劑回流溫度範圍進行。

醯胺法之場合，可使用之活化劑種類如：二苯基磷疊氮等，將羧酸(II)變換為相對之疊氮化合物後再與化合物(III)反應。可使用之添加劑例如：三乙胺、吡啶、N-甲基嗎啉等有機鹼。可使用之溶劑例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類化合物，苯、甲苯、二甲基等芳族烴類，四氫呋喃、二噁烷等醚類，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等醯胺類。反應溫度、反應時間依反應原料化合物而改變為佳，通常在0℃至溶劑回流溫度範圍進行。

具體之例，如混合酸酐法之活化劑可使用氯化二苯膦、三甲基乙醯氮等，使用三乙胺作為氯仿或二甲基甲醯胺溶劑中之添加劑，於-15℃至室溫範圍下進行反應即可達

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (88, 55, 21)

3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成
以參考例1同法，可自7.89g之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯及5.73g之3-甲基丁-2-烯基溴得到5.40g(55%)之3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 14

3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成
以參考例1同法，自5.44g之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯及8.04g之3-甲基丁-2-烯基溴得到5.71g(67%)之3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 15

4-橙花氧基安息香酸之合成

將10.01g之N-氯化琥珀醯亞胺及5.56ml之二甲基硫醚添加於含7.71g橙花醇之200ml二氯甲烷溶液中，於冰浴下攪拌4小時。反應終了後，以飽和食鹽水、水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥。經濃縮後將得到之氯化橙花烷與7.61g之4-羥基安息香酸甲酯以參考例1同法，得7.47g(54%)之4-橙花氧基安息香酸。

參考例 16

3,5-二甲氧基-4-橙花氧基安息香酸之合成

以參考例15同法，可自1.26g之橙花醇及0.96g之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯得到0.19g(9%)之3,5-二甲氧基-4-橙花氧基安息香酸。

參考例 17

3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (11)

成目的。

前述反應式 A 使用之原料化合物 (II) 中，含有前述一般式 2 所示之官能基 W 之化合物 (II-a) 可以由例如第 2 圖所示之反應式 B 合成。

反應式 B 之化合物 (IV) 中，以表 1 至 3 之整數， R_1 ， R_2 及 X 之定義同上述一般式 2， $n=2$ 時 $R_1=H$ ， $n=3$ 時 $R_1=R_2=H$ 。R 表羧基保護基，只要其後之反應中不發生問題，該保護基使用甲基、乙基、第三丁基等低級烷基，苯甲酯甲基或三氯乙基等均可。化合物 (V) 中，Z 表鹵素原子， R_3 ， R_3' 之定義則同上述一般式 2。

反應式 B 中，在鹼存在下將 (V) 所表之烯鹵化物與 (IV) 所表之化合物反應，使其加水分解後，即可合成羧酸 (II-a)。

本反應第一階段可在鹼存在下進行，鹼可使用醯胺鈉、三乙胺、氫化鈉、氫氧化鈉、碳酸鈣、氧化鋇、氧化銀。亦可添加觸媒量之碘化鉀。使用之溶劑例如甲醇、乙醇、丁醇等醇類，苯、甲苯、二甲苯、吡啶等芳族化合物，二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚類，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等醯胺類，二甲基亞砷、丙酮等酮類等。反應溫度、反應時間依反應原料化合物而改變為佳，通常在 0°C 至溶劑回流溫度範圍進行。

具體之例如將化合物 (IV) 溶解於四氫呋喃、N,N'-二甲基甲醯胺等之中，添加氫化鈉等鹼攪拌後，再添加烯鹵化物 (V) 在室溫至溶劑回流溫度範圍反應即可達至目的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (56)

以參考例 1 同法，自 4.95g 之 3,4,5-三羥基安息香酸乙酯及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 5.43g 之 3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 18

2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 9.1g 之 2-羥基-4-甲氧基安息香酸甲酯及 10.86g 3-甲基丁-2-烯基溴得到 7.73g (51%) 之 2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸。

參考例 19

4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 9.1g 之 4-羥基-3-甲氧基安息香酸甲酯及 10.86g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 7.59g (63%) 之 4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸。

參考例 20

2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 7 同法，自 16.80g 之 2-羥基-3-甲氧基安息香酸及 10.86g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 11.54g (64%) 之 2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸。

參考例 21

3-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 3-羥基-4-甲氧基安息香酸甲酯及 10.36g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 3.60g (24%) 之 3-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸。

參考例 22

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (12)

第 2 階段之反應，可在酸或鹼存在下將酯化合物 (VI) 水解，即可合成羧酸 (II-a)。酸可使用塩酸、硫酸、對甲苯亞磺酸等，鹼可使用氫氧化鈉、氫氧化鉀、第三丁醇鉀等。溶劑可使用甲酸、乙酸等羧酸類，甲醇、乙醇等醇類，水或上述之混合溶劑。反應溫度、反應時間視原料化合物而變化為佳，通常在 0℃ 至溶劑回流之溫度範圍進行。

具體之例如在室溫至回流溫度下將酯化合物 (VI) 溶解於甲醇、乙醇等醇類中，再加入氫氧化鈉或氫氧化鉀水溶液反應即可達至目的。

反應式 B 中使用之原料化合物 (V) 亦可如第 3 圖所示之反應式 C 合成。

反應式 C 中，Z，R₃、R₃' 之定義同上述反應式 B。本反應中將一般式 (VII) 所表之醇鹵化即可得 (V) 所示之烯鹵化物。

本反應中氫氧基之鹵化反應可使用一般之方法。鹵化所使用之藥劑可使用例如：塩酸或氫溴酸等強酸，三溴化磷、三氯化磷、五氯化磷等磷化合物，亞硫醯氯、N-鹵化琥珀醯亞胺及二甲硫醚、三苯基膦及鹵化烴類、甲烷磺醯氯及鹵化鋰等。溶劑可使用例如：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯、吡啶等芳族烴類，二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚類，N,N'-二甲基甲醯胺、N,N'-二甲基乙醯胺等醯胺類。反應溫度、反應時間視反應原料化合物而改變為佳，通常在 0℃ 至溶劑回流溫度範圍進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (57)

3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 3,5-二羥基安息香酸甲酯及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 10.06g (69%) 之 3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 23

2,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 2,4-二羥基安息香酸甲酯及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 8.86g (61%) 之 2,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 24

2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 7 同法，可自 23.10g 之 2,5-二羥基安息香酸及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 9.74g (84%) 之 2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 25

3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 3,5-二羥基安息香酸甲酯及 21.72g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 10.09g (47%) 之 3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 26

2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 7.12g 之 2,5-二羥基安息香酸甲酯及 21.72g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 2.17g (10%) 之 2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (13)

具體而言，例如在丙酮溶劑中，於0℃至室溫範圍下，在氯化鉀及三乙胺存在下，以甲磺酸氫等反應即可達至目的。

上述反應式 A 中使用之原料化合物 (II) 中，含上述一般式 3 所示官能基 W 之化合物 (II-b)，可以由如第 4 圖所示之反應式 D 般合成。

於反應式 D 之第一步驟中，一般式 (XVII) 所示之化合物在鹼存在下，與一般式 (XVIII) 所示經適當取代之鹵化甲苯反應，即可得一般式 (XIX) 所示之化合物。化合物 (XVII) 中之 R_{10} 及化合物 (XVIII) 中之 R_{11} 之定義同上述一般式 3。化合物 (XVIII) 中所示之 Z 表鹵素原子。化合物 (XVIII) 中之 R_a 表羧基保護基，該保護基不限於甲基、乙基、第三丁基等低級烷基、苯甲酰基或三氯乙基，只要在其後之反應中不發生問題者均可。

本反應中之鹼可使用之例如：碳酸鉀、氫氧化鉀、氫氧化鈉、氯化鈉等無機鹼、三乙胺、吡啶等有機鹼。具體之例如使用碳酸鉀為鹼，於丙酮，N,N'-二甲基甲酰胺等之溶劑中，在室溫至溶劑之回流溫度範圍下進行反應即可達至目的。

反應式 D 之第二步驟中，一般式 (XIX) 所表之化合物經脫保護基反應可得一般式 (II-b) 所表之羧酸。

本脫保護基反應可依保護基 R_a 之種類使用各種公知之方法。例如 R_a 為甲基、乙基之場合，可以公知之酯加水分解來脫保護基。具體之例如在室溫至溶劑回流溫度範圍內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (58)

參考例 27

3-氟-6-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 7 同法，自 10.00g 之 3-氟-6-羥基安息香酸及 10.86g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 11.57g (79%) 之 3-氟-6-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 28

4-(2-胺乙基)-1-乙基六氫吡啶之合成

將 2.40g 之溴化乙腈及 5.53g 之碳酸鉀加入含 2.28g 1-六氫吡啶乙醇之 40ml 丙酮溶液中，在室溫下攪拌 4 小時。反應終了後，依序以飽和食塩水、水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘餘物再以 60ml 甲醇溶解。再於冰浴中加入 9.50g 之氯化鈷及 7.60g 之硼氫化鈉，於室溫下攪拌 30 分鐘。濃縮反應液後將所得之殘餘物以氯仿溶解後過濾。濾液經濃縮後即可得 1.17g (41%) 之 4-(2-胺乙基)-1-乙基六氫吡啶。

參考例 29

4-(2-胺乙基)-1-異丁基六氫吡啶之合成

將 47.43g 之溴化異丁烷加入含 33.21g 之 1-六氫吡啶羧基醛及 68.34g 碳酸鉀之 150ml 丙酮中。攪拌回流 24 小時後，將反應液過濾。將濾液減壓濃縮後殘餘物以乙酸乙酯溶解，再依序以水及飽和食塩水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。將所得 36.85g 之殘餘物中部份之 27.8g 溶解於 160ml 甲醇中，加入 180ml 之 2N 塩酸甲醇溶液，室溫下置放 60 小時。將丙酮加入反應溶液減壓濃縮後所得之殘餘物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(14)

，使用氫氧化鈉、氫氧化鉀等無機鹼，在水、甲醇、乙醇等溶劑中反應即可達至目的。

另一方面，反應式A中使用之原料化合物(III)中，例如 $n=2$ ， $R_4=H$ 之反應物(III-a)可以由如第5圖所示之反應式E合成。

反應式E中，將(IX)所示之鹵化乙腈，在鹼存在下與(VIII)所示之胺反應，再經氰基還原，即可合成伸烷二胺(III-a)。化合物(VIII)中之 R_5 、 R_6 及 Y 之定義同上述一般式1。化合物(IX)中， Z 表鹵素原子。

本反應中第一步驟之反應條件以反應式B第1步驟中相同之反應條件實施即可。

本反應第2步驟氰基之還原可用公知之方法，例如Birch還原法、金屬氫錯合物之還原法、拉尼鎳合金等方法均可使用。Birch還原之場合，可在液體氨與甲醇、乙醇等醇之混合溶劑中與以鈉或鋰等為主之觸媒反應。使用金屬氫錯合物之場合，可使用氫化鋁鋰或氫化鋁、硼氫化鈉等試藥。溶劑可使用二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚類，甲醇、乙醇、丁醇等醇類。使用硼氫化鈉之場合，可使用拉尼鎳合金、氯化鋁或氯化鈷等觸媒。使用拉尼鎳合金之場合，可在加壓下於氨飽和甲醇溶劑中進行氫化即可達至目的。各反應之反應溫度，反應時間視使用之原料化合物變化為佳，通常在 0°C 至溶劑回流溫度範圍進行。

具體言之，例如在 0°C 至溶劑回流之溫度範圍下，將氫化鋁鋰等懸浮於冰浴之四氫呋喃，再將化合物(X)滴入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

88.12.21

五、發明說明 (60)

以參考例 28 之場合之同法，自 3.40g 之 3,3-二甲基六氫吡啶及 2.27g 之氯化乙腈得到 2.32g (50%) 之 1-(2-胺乙基)-3,3-二甲基六氫吡啶。

以下所示為前述本發明化合物實施例 1~62 之合成方法。

實施例 1

以後述實施例 45 之同法，使 1.44g 之 4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 1.08ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 1.77g (80%) 之標題化合物。

m.p. 86.2-87.0℃

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

δ (ppm) 7.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, bs), 5.49 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.55 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.51 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.51-2.39 (4H, m), 1.80 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.61-1.58 (4H, m), 1.50-1.42 (2H, m)

實施例 2

以實施例 45 同法，使 1.64g 之 4-橙花氧基安息香酸及 0.84ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 1.09g (47%) 之標題化合物。

m.p. 59.8-61.2℃

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

δ (ppm) 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, bs), 5.50 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.12 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(15)

進行反應。其次再以水或氫氧化鈉水溶液等處理，即可達至目的。

前述反應式 A 中之原料化合物(III)中， $n=2$ ， R_4 為低級烷基之化合物(III-b)可以如第 6 圖所示之反應式 F 合成。

反應式 F 中(III-a)所表之伸烷二胺與化合物(XI)醯胺化後，可以將醯胺部位之酮基還原，而合成(III-b)所示之伸烷二胺。化合物(III-a)中 R_5 、 R_6 、 Y 之定義同上述一般式 1。化合物(XI)中 R_8 為氫原子或低級烷基， A 為羥基或 $-OCOR_8$ 。

本反應第一步驟反應中之醯胺化，可以同反應式 A 之反應條件下實施。

第 2 步驟之反應中，可使用之還原劑例如氫化鋁鋰、氫化鋁、硼氫化鈉及四氟化硼三乙氧鎗等。溶劑例如使用：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴類，苯、甲苯、二甲苯、吡啶等芳族烴類，甲醇、乙醇、丁醇等醇類，二乙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚類。各反應中之反應溫度、反應時間依使用原料化合物而變化為佳，通常在 0°C 至溶劑回流溫度範圍進行。

具體之例，如在 0°C 至溶劑回流溫度範圍下，將氫化鋁鋰等懸浮於冰浴之四氫呋喃中，再滴加醯胺化合物(XII)進行反應。其次，再以水或氫氧化鈉水溶液等處理即可達至目的。

前述反應式 E 中使用之原料化合物(VIII)中，含 Y 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (66)

2H, d, J=6.4Hz), 3.52(2H, q, J=6.4Hz), 2.55(2H, t, J=6.4Hz), 2.50-2.37(4H, m), 2.17-2.02(8H, m), 1.72(6H, s), 1.67(6H, s), 1.60(6H, s), 1.51-1.39(2H, m)

實施例 14

以實施例 45 同法，使 2.13g 之 3,5-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 2.24g (84%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 6.94(2H, d, J=2.4Hz), 6.61(1H, t, J=2.4Hz), 5.49(2H, t, J=5.4Hz), 5.12-5.04(2H, m), 4.51(4H, d, J=6.8Hz), 3.52(2H, q, J=5.9Hz), 2.56(2H, t, J=5.8Hz), 2.51-2.37(4H, m), 2.17-2.04(8H, m), 1.73(6H, s), 1.68(6H, s), 1.60(6H, s), 1.50-1.41(2H, m)

實施例 15

以實施例 45 同法，將 1.45g 之 3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.80g (90%) 之標題化合物。

m.p. 101.5-102.5°C

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

δ (ppm) 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 5.55-5.46(2H, m), 4.62(4H, d, J=4.4Hz), 3.56-3.48(2H, m), 2.58-2.52(2H, m), 2.51-2.40(4H, m), 1.77(6H, s), 1.74(3H, s), 1.73(3H, s), 1.64-1.51(4H, m), 1.51-1.43(2H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (16)

-N(R₇)-所示官能基之化合物(XVI)可以如第7圖所示之反應式G合成。

反應式G中，化合物(XIII)中之R₉表胺基保護基，只要在其後之反應中不致發生問題，該保護基可以使用苯甲氧羰基、第三丁氧羰基等胺基甲酸乙酯型保護基、甲醯基或甲苯磺醯基等醯基型保護基，或三苯甲基等之烷基型保護基。化合物(XII)中R₅、R₆及化合物(XIV)中之R₇之定義同前述一般式1，Z則為鹵素原子。

反應式G之第一步驟中，一般式(XIII)所表之經保護之六氫吡啶與一般式(XIV)所表之適當鹵化合物，在鹼存在下反應，即可得一般式(XV)所示之化合物。本反應之反應條件可與反應式B之第一步驟中之反應條件相同下實施。

反應式G之第二步驟中，一般式(XV)所示之化合物可再由脫保護基反應得到一般式(XVI)所示之化合物。本脫保護基反應可視胺基保護基R₉之種類使用各種公知之方法。例如R₉為甲醯基之場合，脫保護基劑可使用聯氨、鹽酸、過氧化氫等。具體之例，如在0℃至室溫範圍下使用1N~6N範圍之鹽酸，在甲醇中反應即可達至目的。

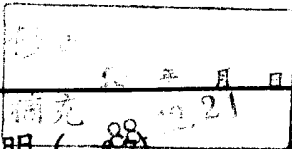
上述各反應式A~G中使用之原料化合物中，無特別註明之化合物可由市售品得到，或者亦可容易地由公知之方法合成。

本發明化合物之一般式(I)仲烷二胺衍生物之酸加成塩有例如：塩酸、氫溴酸、硫酸、磷酸等無機酸之塩，醋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂



五、發明說明 (67)

實施例 16

以實施例 45 同法，將 1.45g 之 2,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.88g (94%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.19-8.15 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 5.52-5.48 (2H, m), 4.63 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.56-3.53 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.42 (4H, s), 1.80 (6H, s), 1.75 (6H, s), 1.58-1.57 (4H, m), 1.49-1.40 (2H, m)

實施例 17

以實施例 45 同法，使 1.45g 之 2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得到 1.68g (84%) 之標題化合物。

m.p. 46.0-47.8°C

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

δ (ppm) 8.43 (1H, bs), 7.79 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=3.4\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.51-4.95 (2H, m), 4.63 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.52 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.52 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.50-2.37 (4H, m), 1.80 (6H, s), 1.74 (6H, s), 1.51-1.39 (2H, m)

實施例 18

以實施例 45 同法，將 2.03g 之 3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 1.00ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(17)

酸、丙酸、檸檬酸、乳酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸等有機酸之塩。此些塩可以容易地由通常之方法製造。

本發明之伸烷二胺衍生物具有強抗壓力性潰瘍作用及優良之胃酸分泌抑制作用，且對潰瘍再發原因之幽門螺旋桿菌具有抗菌作用。此外，其安全性高，因此對人或動物之消化性潰瘍，特別是為人類胃潰瘍之有用之治療、預防劑。由於從未並無同時具有胃酸分泌抑制作用及對幽門螺旋桿菌具有抗菌作用之化合物，本發明之化合物顯示不只對潰瘍之預防、治療且對其再發生之防止亦有效。

本發明處理作為消化性潰瘍之治療、預防劑投藥之場合，可以以口服之錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、糖漿劑等投藥，或者亦可以非口服之栓劑、注射劑、外敷劑、點滴劑投藥。投藥量依症狀之程度、個人差異、年齡、潰瘍之種類等而異，服用下述範圍以外之量亦無不可，但必須在各特定之場合時調節以適合各別之情況。通常成人每日以1日1至數次之約0.01~200mg/kg的量投藥，以0.05~50mg/kg更佳，0.1~10mg/kg又更佳。

在製劑時係使用常用之製劑載劑，依照常法製造，視需要亦可添加藥理上，製劑上可用之添加物。

調製成口服用固形藥劑之場合，除主劑之賦形劑外視需要可再加粘結劑、崩散劑、滑潤劑、著色劑、除臭除味劑等，之後依照常法製成錠劑、包衣錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (68)

合反應後，即可得 2.22g (79%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 6.94 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$),
5.49 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.51 (4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.52 (2H, q,
 $J=5.9\text{Hz}$), 2.56 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.51-2.37 (4H, m),
1.80 (6H, s), 1.74 (6H, s), 1.64-1.55 (4H, m), 1.50-1.41
(2H, m)

實施例 19

以實施例 45 同法，使 13.11g 之 3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 5.42ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 11.98g (71%) 之標題化合物。

m.p. 75.0-79.5°C

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

δ (ppm) 7.02 (2H, s), 6.84 (1H, s), 5.56-5.42 (3H, m),
4.62-4.50 (6H, m), 3.53-3.40 (2H, m), 2.57-2.47 (2H, m),
2.46-2.34 (4H, m), 1.78-1.52 (22H, m), 1.50-1.37 (2H, m)

實施例 20

以實施例 45 同法，使 1.52g 之 2-香葉氧基-5-甲氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.70g (82%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.45 (1H, bs), 7.76 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.06-6.82
(2H, m), 5.77-5.50 (1H, m), 5.10-4.94 (1H, m), 4.67 (2H,
d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.61-3.46 (2H, m), 2.06-2.30

五、發明說明(18)

賦形劑例如：乳糖、玉米澱粉、白砂糖、葡萄糖、山梨糖醇、結晶纖維素、二氧化矽等，粘結劑例如：聚乙烯醇、聚乙烯醚、乙基纖維素、甲基纖維素、阿拉伯膠、西黃蓍膠、明膠、蟲膠、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、聚乙烯吡咯烷酮等，崩散劑例如：澱粉、洋菜、明膠粉、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、糊精、果膠質等，滑潤劑例如硬脂酸鎂、滑石粉、聚乙二醇、二氧化矽、硬化植物油等，著色劑例如可添加於醫藥品中者，除味除臭劑如：可可粉、薄荷腦、芳香酸、薄荷油、龍腦、桂皮粉等。此些錠劑、顆粒劑可視需要適當包以糖衣、明膠層或其他。

調製成注射劑之場合，視需要在主劑中再加調整劑、緩衝劑、安定劑、可溶劑等，再依照常法製成皮下、肌肉、靜脈用注射劑。

以下以具體之例詳細說明本發明，但本發明並不侷限於此。

首先說明各實施例中評定所用之試驗方法。

WIS：浸水束縛壓力潰瘍抑制試驗意義

檢測抑制因壓力導致潰瘍發生之程度。

方法

取6~7週齡之Cij：SD系雄性大鼠或S1c：SD系雄性大鼠禁食一夜(自由取水)，每群為5~8隻，口服給予懸浮或溶解於0.3%羧甲基纖維素鈉鹽水溶液或0.05% Tween 80

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (71)

息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.71g (83%) 之標題化合物。

m.p. 82.2-82.8°C

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

δ (ppm) 7.44 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=8.3\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) 6.91 (1H, bs), 5.50 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.08 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.66 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.52 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.50-2.37 (4H, m), 2.16-1.96 (4H, m), 1.73 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.51-1.39 (2H, m)

實施例 26

以實施例 45 同法，使 1.80g 之 3,5-二甲氧基-4-香葉氧基安息香酸與 0.69g 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 0.70g (29%) 之標題化合物。

m.p. 70.0-72.0°C

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

δ (ppm) 7.03 (2H, s), 6.95 (1H, s), 5.60-5.52 (1H, m), 5.12-5.05 (1H, m), 4.58 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.90 (6H, s), 3.57-3.50 (2H, m), 2.65-2.55 (2H, m), 2.53-2.40 (4H, m), 2.09-2.03 (4H, m), 1.88-1.58 (13H, m), 1.52-1.42 (2H, m)

實施例 27

以實施例 45 之同法，將 1.86g 之 3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 1.08ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後即可得 1.56g (59%) 之標題化合物。

五、發明說明(19)

水溶液之試驗藥劑(100mg/10ml/kg)。對照組則只給予主劑。經10分鐘後將大鼠放入壓力籠(stress case)中，再浸入21℃之恒溫水槽中至刺狀突起物為止。開始浸水後7小時，將大鼠自水槽中升起，即刻以乙醚或二氧化碳犧牲，取出其胃。取10ml之5%中性福馬林緩衝液注入胃內，再保持原狀浸入1%中性福馬林緩衝液中固定30分鐘以上，之後沿胃之大彎切開在解剖顯微鏡下測定腺胃部產生之潰爛的長度。每一胃之潰爛長度之總和即為潰瘍係數。

評定基準

以潰瘍發生抑制率(%)表示投藥100mg/kg試驗藥物之效果。

$$\text{潰瘍發生抑制率}(\%) = (1 - (\text{試驗藥物群之潰瘍係數} / \text{對照組之潰瘍係數})) \times 100$$

VOL, TAO: 酸分泌抑制試驗(生體內)

意義

確認生體內之抑制酸分泌效果。

方法

將7週齡之Crj: Donryu系雄性大鼠禁食一夜(自由取水)，以8~10隻為一群，以胺基甲酸乙酯麻醉(1.25g/kg)後使用。將試驗藥物(100mg/10ml/kg)溶解或懸浮於0.5%羧甲基纖維素鈉鹽水溶液或0.05% Tween 80水溶液中口服投藥。經30分鐘後自正中央切開，將幽門結紮。縫合腹部30分鐘後將溶解於生理食鹽水中之組織胺30mg/kg皮下投藥，再經3小時後以二氧化碳犧牲。將胃即刻取出，回

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

記

五、發明說明 (72)

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

δ (ppm) 7.04 (2H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.55 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$),
4.54 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.90 (6H, s), 3.57-3.45 (2H, m),
3.63-3.40 (6H, m), 1.74 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.60-1.48
(3H, m)

實施例 28

以實施例 45 之同法，使 1.44g 之 4-(3-甲基丁-2-烯基
氧基)安息香酸與 1.00ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應
後即可得 1.77g (80%) 之標題化合物。

m.p. 114.8-115.5 $^{\circ}\text{C}$

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

δ (ppm) 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.66 (1H, bs), 5.49 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.56 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$)
, 3.73 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 2.59 (
2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.50 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 1.81 (3H, s),
1.76 (3H, s)

實施例 29

以實施例 45 之同法，使 1.37g 之 3-香葉氧基安息香酸
與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後即可得 1.73g (
90%) 之標題化合物。

m.p. 54.8-57.2 $^{\circ}\text{C}$

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

δ (ppm) 7.41-7.25 (3H, m), 7.05 (2H, dt, $J=2.4\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$)
, 6.74 (1H, bs), 5.49 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.12-5.06 (1H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明(20)

收蓄積之胃液，測定胃液量。胃液以0.1N NaOH滴定後計算出總酸排出量。

評定基準

100mg/kg試驗藥物之投藥效果，以各胃液量(VOL)、總酸排出量(TAO)之抑制率(%)表示。

各抑制率(%) = $(1 - (\text{試驗藥物之值} / \text{對照群之值})) \times 100$

CAP: 酸分泌抑制試驗(生體外)

意義

檢討細胞層次之酸分泌抑制效果。亦可用以檢討其作用機制。

方法

先製作游離胃底腺膜標本。將雄性日本白色種家兔(2.5-3KG)以念普妥(Nembutal™)麻醉致死，由正中切開後即刻取出胃，將幽門、賁門部切除後沿大彎部切開成2半。先以冰冷之PBS(-)沖洗附著於粘膜面之胃內容物，再小心地以冰冷之PBS(-)沖下。將胃壁之粘膜面向上攤開於軟木板上，以滅菌之紗布完全拭去飼料、粘液。以手術刀剝下粘膜，收集於冰冷之PBS(-)中。以PBS(-)洗淨2次後，以剪刀剪成2~3mm³。其次再以營養液洗2次。營養液之組成為NaCl 132.4mM, KCl 5.4mM, Na₂HPO₄·12H₂O 5mM, NaH₂PO₄·2H₂O 1mM, MgSO₄ 1.2mM, CaCl₂ 1mM, HEPES 25mM, 葡萄糖 2mg/ml, BSA 1mg/ml。

以膠原酶含量1mg/ml之營養液70ml分離細切之粘膜片後，置於三角瓶中，在37℃下以電磁攪拌器劇烈攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (7588.221)

實施例 34

以實施例 45 之同法，使 1.95g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.00g 之 1-(2-胺乙基)-2,6-二甲基嗎啉經縮合反應後，即可得 1.20g (41%) 之標題化合物。

m.p. 74.6-75.8℃

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

δ (ppm) 7.72 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.72-6.92 (1H, m), 5.38-5.54 (1H, m), 5.00-5.16 (1H, m), 4.56 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.63-3.81 (2H, m), 3.57 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.81 (2H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 2.62 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.95-2.25 (4H, m), 1.84 (2H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 1.74 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.17 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)

實施例 35

以實施例 45 之同法，使 1.45g 之 3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.67ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 1.76g (88%) 之標題化合物。

m.p. 119.0-120.0℃

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

δ (ppm) 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.61-5.46 (2H, m), 4.63 (4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 3.54 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.50 (4H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 1.77 (6H, s), 1.74 (3H, s), 1.73 (3H, s)

實施例 36

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(21)

40~60分鐘。其間以100% O₂吹拂營養液之液面並適時測定pH，在降低時即刻以鹼調整至pH 7.4。將營養液加入反應液中至成約200ml，再以濾網過濾後分注入50ml之沈降管中，靜置15分鐘使胃底腺沈澱。以抽氣機除去上清液後，分散於營養液中再靜置，重複3次洗淨胃底腺。此時不使用吸量法(pipeting)而將2支沈降管重複交互倒入分散。於顯微鏡下計算細胞數，調整成 1.6×10^6 個細胞/ml。

其次進行[¹⁴C]-胺基吡啉吸收試驗。先將微試管秤重後，將溶解於上述營養液中之組織胺10μl(最終濃度 10^{-5} M)，溶解於DMSO中之試驗藥物10μl(最終濃度 10^{-5} M)，稀釋於營養液中之[¹⁴C]-胺基吡啉10μl(最終濃度0.05μCi/ml)混合，再添加970μl上述調製之游離胃底腺分散液，於37℃下以125轉/分鐘振盪40分鐘。再離心30分鐘後，將200μl上清液移入小樣品瓶(mini vial)中，以抽氣機除去殘餘部份。沈澱物則在瓶蓋打開之狀態下，於80℃乾燥機中放置一夜，完全乾燥後，將瓶對關閉使其回復至室溫後秤重。其次加入100μl之1N NaOH，關閉瓶蓋後於60℃下處理1~2小時使之溶解，再移入小樣品瓶內。上清液或沈澱之小樣品瓶中再添加4ml之亞東萊特(アトムライト™)，以液體閃爍計數器測定溶液之放射活性。此外，以添加20mM NaSCN消除氫離子濃度梯度者修正沈澱之放射活性後，計算出沈澱中特異截留之胺基吡啉累積率。再者，本實驗之實施為二重複。

在此簡單說明原理。在游離胃底腺中酸蓄積於分泌小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (77)

1.67g (62%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 6.92 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 5.49 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.12-5.04 (2H, m), 4.54 (4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.58 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.53-2.48 (4H, m), 2.17-2.04 (8H, m), 1.73 (6H, s), 1.68 (6H, s), 1.60 (6H, s)

實施例 39

以實施例 45 之同法，使 14.98g 之 3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 5.73g 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 13.54g (70%) 之標題化合物。

m.p. 72.0-75.0 $^{\circ}\text{C}$

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

δ (ppm) 7.00 (2H, s), 6.60 (1H, s), 5.57-5.41 (3H, m), 4.62-4.45 (6H, m), 3.75-3.63 (4H, m), 3.56-3.45 (2H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.52-2.40 (4H, m), 1.78-1.55 (18H, m)

實施例 40

以實施例 45 之同法，將 1.52g 之 2-香葉氧基-5-甲氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 1.93g (93%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.45 (1H, bs), 7.76 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.06-6.82 (2H, m), 5.77-5.50 (1H, m), 5.10-4.94 (1H, m), 4.67 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.73-3.48 (6H, m), 2.61-2.39

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(22)

管至腺腔間之空間。由於氨基吡啉為弱鹼性($pK_a=5.0$)在中性溶液中為非離子型，可以自由通過細胞膜，但在酸性溶液中因離子化帶有電荷而無法通過細胞膜，因此利用此性質而使胺基吡啉蓄積於游離胃底腺之封閉酸性空間內。胺基吡啉之累積率(R)則可以下式計算。

$$R = ((\text{修正之沈澱放射活性} / \text{上清液之放射活性})) \times (200 / (\text{沈澱物之乾燥重量 mg}))$$

評定基準

最終濃度 $10^{-5}M$ 之單位試驗藥物之效果，以酸分泌抑制率(%)表示。

$$\text{酸分泌抑制率}(\%) = (1 - (\text{試驗藥物之} R / \text{對照群之} R)) \times 100$$

AHP: 幽門螺旋桿菌之抗菌性試驗

意義

測定對潰瘍之發生及再感染、再發生有密切關聯之幽門螺旋桿菌(微好氣性之革蘭氏陰性菌；以下略為HP)的最低生長抑制濃度(MIC)，以尋求具抗幽門螺旋桿菌作用之化合物。

方法

MIC以洋菜稀釋法測定。亦即將幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)NCTC 11637之冷凍菌株($-80^{\circ}C$)先以市售添加5%羊血之Trypticase-Soy洋菜培養基活化，再以同樣培養基繼代培養，前培養3日。培養條件為 $37^{\circ}C$ ，5% O_2 ，10% CO_2 ，85% N_2 。

五、發明說明 (78)

(6H, m), 2.14-1.92 (4H, m), 1.73 (3H, s), 1.67 (3H, s),
1.60 (3H, s)

實施例 41

以實施例 45 之同法，使 0.80g 之 3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.42g 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 0.96g (85%) 之標題化合物。

m.p. 116.0-118.0℃

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.00 (2H, s), 6.66 (1H, s), 5.57-5.53 (1H, m),
4.54 (2H, d, J=7.3Hz), 3.89 (6H, s), 3.72 (4H, t, J=4.7Hz),
3.57-3.52 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=6.4Hz), 2.51 (4H, d,
J=4.9Hz), 1.74 (3H, s), 1.68 (3H, s)

實施例 42

以實施例 45 之同法，將 0.80g 之 3,5-二甲氧基-4-香葉氧基安息香酸與 0.31g 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 0.74g (69%) 之標題化合物。

m.p. 86.0-89.0℃

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 6.99 (2H, s), 6.68 (1H, s), 5.59-5.50 (1H, m),
5.12-5.03 (1H, m), 4.57 (2H, d, J=7.3Hz), 3.89 (6H, s),
3.76-3.67 (4H, m), 3.60-3.55 (2H, m), 2.65-2.58 (2H, m),
2.57-2.47 (4H, m), 2.13-1.98 (4H, m), 1.66 (3H, s),
1.65 (3H, s), 1.58 (3H, s)

實施例 43

五、發明說明(23)

取適當量之前培養中生長之菌落，懸浮於 Mueller Hinton Broth 中至肉眼可確認有混濁之程度，形成約 10^7 cfu/ml 之菌懸浮原液。將此菌懸浮原液以 Mueller Hinton Broth 稀釋 10^2 倍作為接種用菌液 (10^5 cfu/ml)。

其次以 25% 以下之 DMSO 溶液調製成 $1000 \mu\text{g/ml}$ 試驗藥物之溶液，再以滅菌純水稀釋成各種濃度，取各濃度之溶液 $100 \mu\text{l}$ 置於 24 孔之免疫反應盤內，再加入 $900 \mu\text{l}$ 已添加 5% 馬血液之 Brucella 洋菜培養基混合固定，調製成 MIC 測定用培養基。

菌之接種，則以分注器將接種用菌液 $10 \mu\text{l}$ (約 10^3 cfu) 滴入 MIC 測定用培養基中。經接種種菌之 MIC 測定用培養基再於前培養相同之條件下培養 7 日，培養終了之後判定有無菌生長。

評定基準

以無 HP 菌落或只有數個菌落時 (5 個以下) 之試驗藥物最低濃度表示 MIC 值 ($\mu\text{g/ml}$)。

PD: 胃黏膜阻害性試驗

意義

一般認為潰瘍試驗模式中有效之化合物的作用機制中可能有適當之細胞保護作用 (弱黏膜壞死物質會增加胃黏膜之內因性前列腺素量，因而顯現外在之抗潰瘍效果)。此種場合因試驗藥物具有黏膜阻害性不適於作為抗潰瘍劑。

因此，可以測定胃黏膜電位差 (PD) 以反映胃黏膜之正

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

束

五、發明說明(24)

常性，以確定試驗藥物是否有胃黏膜阻害性（對胃黏膜之毒性）。

方法

將7~8週齡之Crj:SD系雄大鼠禁食一晚（但自由取水），再以胺基甲酸乙酯麻醉後仰臥固定於軟木板上，由正中切開後再稍切開前胃部，以37℃溫熱之生理食鹽水洗淨胃內。接著在不傷及血管下由前胃部沿大彎切開胃。再將軟木板放置昇降器上調節高度後，將胃置於離體室(ex vivo chamber)內，由該室露出之胃黏膜面積為2.5cm²。接著以微量試管蠕動幫浦灌入加溫至37℃之生理食鹽水，再以PD計測定含3M-KCl之洋菜架橋中離體室內與腹腔內之間之電位差。定時測定直腸溫度以控制體溫。俟PD十分安定後，停止灌流生理食鹽水，再以溶解或懸浮於0.5%羧甲基纖維素鈉鹽水溶液或0.05% Tween 80水溶液中之試驗藥劑100mg/10ml/kg投藥至內，記錄60分鐘內之PD。對照組則僅以主劑投藥。

評定基準

將100mg/kg試驗藥劑投藥後60分鐘內之PD變化綜合計算，參考陽性對照組，分類成5等級表示。

5：與對照組相同，均無阻害性者

4：PD稍有降低之傾向，顯示有某程度之黏膜阻害性，但無問題者。

3：PD有輕度減低，有輕度黏膜阻害性之可能性但近乎無問題者。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

原

五、發明說明(25)

2: PD有中度減低, 有黏膜阻害性者。

1: PD劇烈減低, 有明顯之黏膜阻害性者。

AT: 單元投藥毒性預備試驗

方法

取5週齡之Slc: ICR系雄性大鼠, 一組為3~5隻。試驗當日自晨間9時起禁食(但取水自由)4~5小時, 再以溶解或懸浮於0.5% 羧甲基纖維素鈉鹽水溶液中之試驗藥物200mg/10ml/kg口服投藥。對照組則只以主劑投藥。投藥後15分鐘, 30分鐘, 1小時, 2小時, 3小時之各時段觀察其行動, 症狀, 如此每日觀察情況至一週後。體重則於禁食前, 禁食後每日之相同時刻測定。一旦有死亡者, 隨即解剖檢查, 以肉眼觀察其內臟。生存者在投藥一週後以乙醚或二氧化碳犧牲, 再以肉眼觀察內臟。

評定基準

試驗藥物2000mg/kg單次投藥時之毒性以分類成5等級表示。

5: 死亡率0%, 行動、內臟均無毒性者。

4: 死亡率0%, 內臟均無毒性, 但行動或體重之增加方面則有某程度之毒性者。

3: 有死亡之例(非全數死亡), 但內臟並無毒性者。

2: 不論有無死亡之例, 但內臟有毒性者。

1: 全數死亡者。

MTT: 細胞阻害、保護作用試驗

意義

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

無細胞層次毒性之確認。細胞方面有毒性者，不適於做為抗潰瘍劑。此外亦可確認其他細胞層次試驗中之非屬試驗藥物之毒性。

方法

以念普妥(Nembutal™)將雄性日本白色種家兔(2.5~3kg)麻醉死亡，隨即取出其胃。切開胃大彎後除去胃內容物，再以HBSS(Hank's Balanced Salt Solntion, 漢克斯平衡塩溶液)洗淨黏膜表面，放於冰冷之HBSS中後移入實驗室。摘除幽門前庭部後，以刮刀刮除胃體部黏膜，再於BME(Basal Medium Eagle)中細切成 $2\sim 3\text{mm}^3$ 。於 280U/ml 分離酶(disperase)及 $3\sim 50\text{U/ml}$ 膠原酶(培養基:BME 60ml)中在 37°C ， $120\sim 130$ 轉/分鐘下振盪15分鐘。各批膠原酶濃度之差異，由觀察細胞之狀態適當地改變。以含 1mM EDTA之EBSS(Earle's Balanced Saft Solution)洗淨2次後，再於 37°C 下存含 1mM EDTA之MEM(Muimum Essential Medium, 基本需求培養基)中振盪5分鐘。其次，以前述相同濃度之分離酶、膠原酶振盪15分鐘後除去上清液，再次於 37°C ， $120\sim 130$ 轉/分鐘下振盪50~60分鐘。之後以HBSS洗淨2次，再以含2% Ultrocer G™之Ham F12懸浮成 1×10^6 個細胞/ ml ，各分注 $200\mu\text{l}$ 於96孔之免疫反應盤中。再於 37°C ，5% CO_2 ，95%空氣下培養3日使其達融合狀態後供MTT分析之用。

將試驗藥物溶解於DMSO中成 10^{-2}M ，再以含2%

Ultrocer G™之HBSS稀釋成最終濃度 10^{-4}M 。將其分成各

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(27)

8孔/群後與100 μ l培養基交換，隨即添加10 μ l之MTT試藥。於37℃，5%CO₂，95%空氣中培養4小時後，離心去除上清液，再添加100 μ l之100%乙醇溶解MTT甲臍(formazan)，以免疫反應盤讀出儀測定其吸光度(OD570-630)。此方法係利用只有活細胞之粒腺體可以將MTT變化成MTT甲臍，造成顏色變化之現象。

評定基準

最終濃度10⁻⁴M試驗藥物之細胞阻害作用或細胞保護作用以細胞阻害率(%)表示。

$$\text{細胞阻害率}(\%) = (1 - (\text{試驗藥物群之吸光度} / \text{對照群之吸光度})) \times 100$$

因此以數值小者為佳。

本發明之實施例中各化合物的效果及安全性即根據上述效果試驗及安全性試驗測定。

化合物群1-1

本化合物群具有前述一般式4所示之構造，且其R₁及R₂為氫原子。以下述實施例化合物作為相當於本化合物群1-1之伸烷二胺衍生物，進行試驗。效果試驗、安全性試驗之結果示於表1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

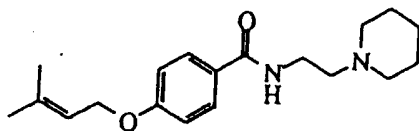
裝

訂

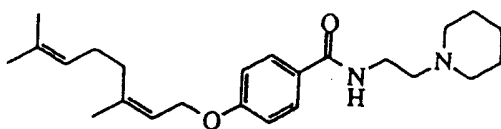
線

五、發明說明(28)

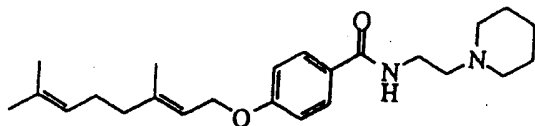
〔實施例 1〕



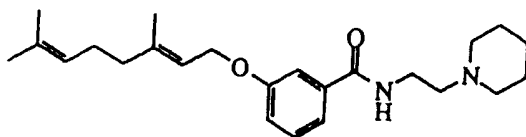
〔實施例 2〕



〔實施例 3〕



〔實施例 4〕



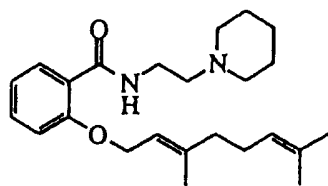
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

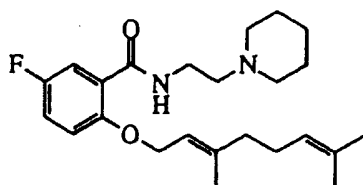
訂

泉

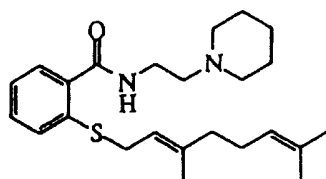
五、發明說明(29)
〔實施例5〕



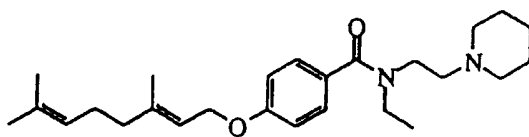
〔實施例6〕



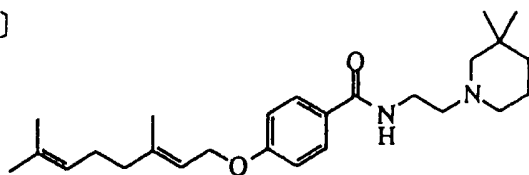
〔實施例7〕



〔實施例8〕



〔實施例9〕



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

〔實施例 10〕

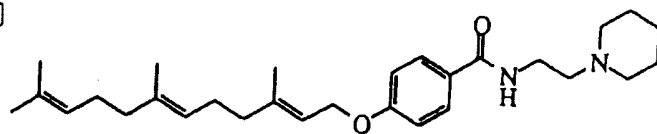


表 1

實 施 例	抗 潰 瘍 試 驗				安 全 性		
	WIS	VOL	TAO	CAP	PD	AT	MTT
1	67						1
2	79					3	
3	79	68	85	100		4	
4	84					3	
5	78						21
6	80					3	16
7	87						
8	67			100			41
9	67						
10	47			98	5	4	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

装

訂

泉

五、發明說明 (31)

由上述表 1 可知，本化合物群 1-1 之化合物具有優良之抗潰瘍作用及酸分泌抑制作用。

本化合物群 1-1 中，芳香環上之烯氧基之鍵結位置之高自由度高，此外，關於 X，例如由實施例 5 及實施例 7 可知，X 之氧原子以硫原子取代之場合仍可維持其效果。此外，例如由實施例 5 及實施例 6 可知，R₁之氫原子以氟原子取代之場合仍能維持其效果。

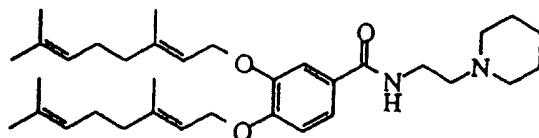
再如實施例 3、實施例 8 及實施例 9 中顯示，R₄、R₅、R₆之氫原子為低級烷基之場合仍有充份之效果。

化合物群 1-2

相對於前述化合物群 1-1 中 R₁及 R₂為氫原子者，與本化合物群 1-2 有關之伸烷二胺衍生物具有之基本構造為前述一般式 4 之 R₁、R₂之中至少一方具有前述一般式 5 所示之烯氧基。

以下述化合物作為相當於本化合物群 1-2 之伸烷二胺衍生物化合物進行試驗。結果示於表 2。

[實施例 11]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

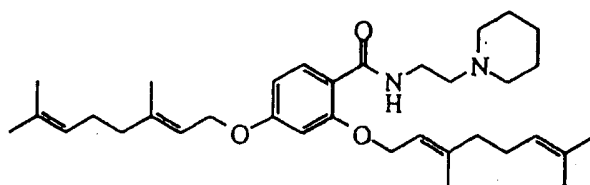
裝

訂

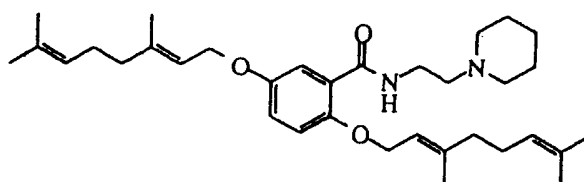
泉

五、發明說明 (32)

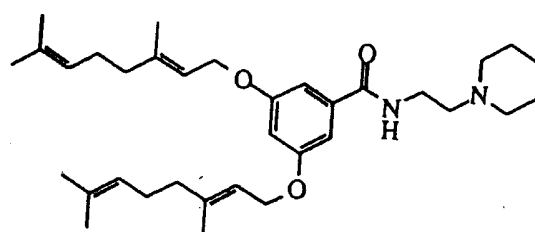
[實施例 12]



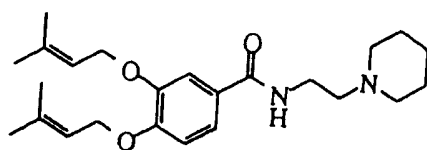
[實施例 13]



[實施例 14]



[實施例 15]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

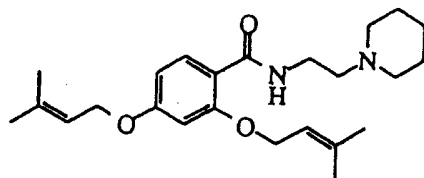
裝

訂

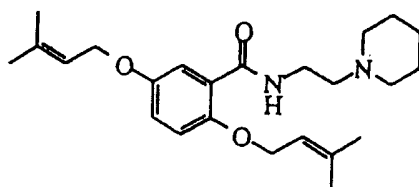
泉

五、發明說明 (33)

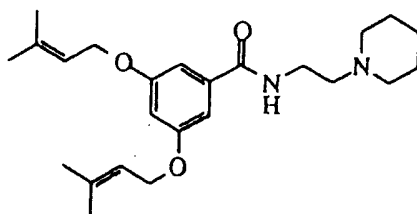
[實施例 16]



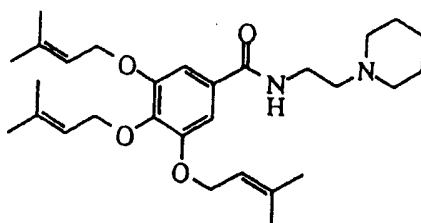
[實施例 17]



[實施例 18]



[實施例 19]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

表 2

實施例	抗潰瘍試驗		安全性		
	WIS	CAP	PD	AT	MTT
11	91		5	4	23
12	75				38
13	67	100		5	-5
14	66			3	26
15	89				17
16	59				18
17	70	100		3	-16
18	40				33
19	57			4	

由上述表 2 可知， R_1 及 / 或 R_2 為烯氧基之場合，可得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(35)

充份之抗潰瘍作用、酸分泌抑制作用，且其安全性良好。

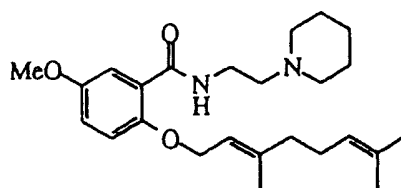
此外，本化合物群中烯氧基之鍵結位置有高自由度，有各種可能之結合位置。

化合物群 1-3

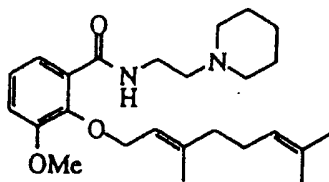
本化合物群 1-3 之伸烷二胺衍生物，具有前述一般式 4 所示之基本構造，但其基本構造中 R_1 、 R_2 至少有一方為低級烷氧基。

以下述化合物作為相當於本化合物群 1-3 之伸烷二胺衍生物，進行試驗。結果示於表 3。

[實施例 20]

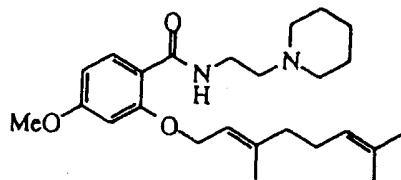


[實施例 21]

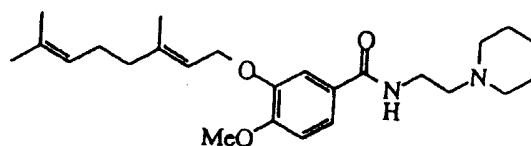


五、發明說明 (36)

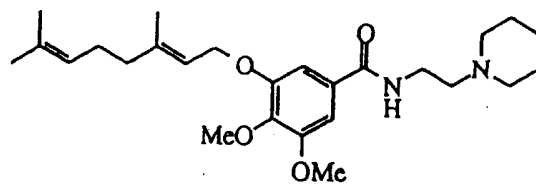
[實施例 22]



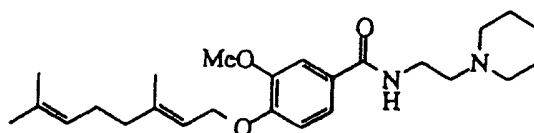
[實施例 23]



[實施例 24]



[實施例 25]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

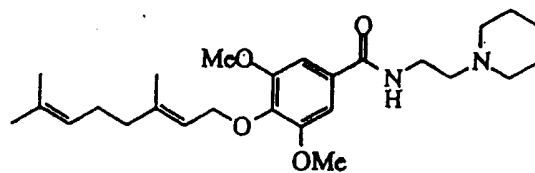
裝

訂

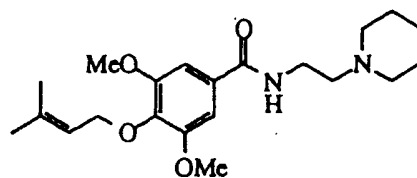
泉

五、發明說明 (37)

[實施例 26]



[實施例 27]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (38)

表 3

實 施 例	抗 潰 瘍 試 驗		安 全 性	
	WIS	PD	AT	MTT
20	71		3	35
21	68			12
22	39			44
23	56		3	43
24	72		5	30
25	44		3	48
26	72			17
27	82	5		-11

由上述表 3 可知， R_1 及 / 或 R_2 為低級烷氧基之場合，可得到充足之抗潰瘍作用。特別在實施例 23 及實施例 24、實施例 25 及實施例 26 中顯示， R_1 及 R_2 同為低級烷基之場合，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

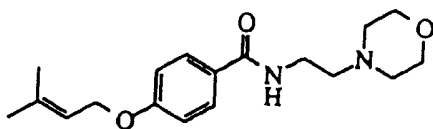
五、發明說明 (39)

可以得到更高之抗潰瘍效果及安全性。

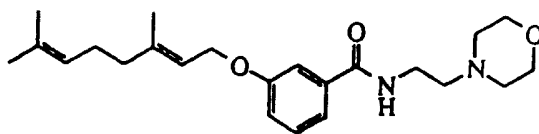
化合物群 2-1

有關本化合物群 2-1 之伸烷二胺衍生物，係具有前述一般式 6 所示之基本構造，且其 R_1 及 R_2 為氫原子之化合物。以下述實施例化合物作為相當於本化合物群 2-1 之伸烷二胺衍生物，進行試驗。

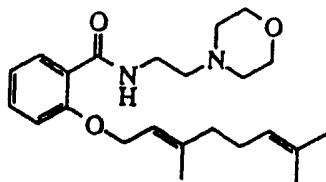
[實施例 28]



[實施例 29]



[實施例 30]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

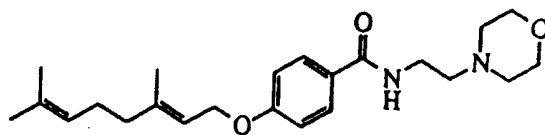
裝

訂

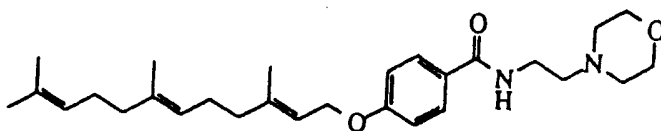
泉

五、發明說明 (40)

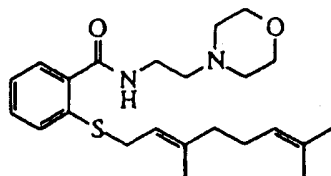
[實施例 31]



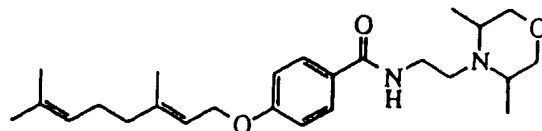
[實施例 32]



[實施例 33]



[實施例 34]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(41)

表 4

實施例	抗潰瘍試驗		安全性		
	WIS	CAP	PD	AT	MTT
28	64	88	5	3	-39
29	63	99		5	16
30	68				
31	54	99	3	5	15
32	55	99		5	58
33	49	100			5
34	38				14

由上述表4可知，本化合物群2-1中Y為-O-之場合，具有高抗潰瘍作用及酸分泌抑制作用。

此外，本化合物群中，如實施例33或實施例34所示，X之氧原子為硫原子，或R₅及R₆為低級烷基時亦可。

化合物群2-2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

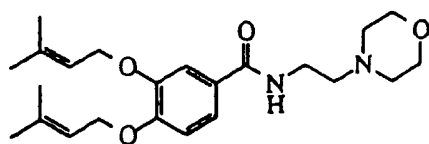
泉

五、發明說明 (42)

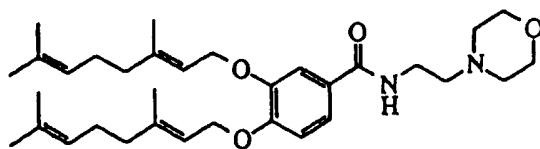
相對於前述化合物群 2-1 中 R_1 及 R_2 為氫原子者，本化合物群 2-2 之伸烷二胺衍生物係在前述一般式 6 之基本構造中， R_1 、 R_2 中至少有一方含前述一般式 5 所示之烯氧基。

以下述化合物作為相當於本化合物群 2-2 之伸烷二胺衍生物，進行試驗。結果示於表 5。

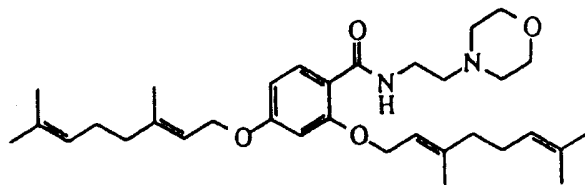
[實施例 35]



[實施例 36]



[實施例 37]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

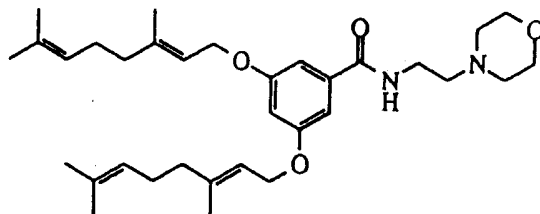
裝

訂

泉

五、發明說明 (43)

[實施例 38]



[實施例 39]

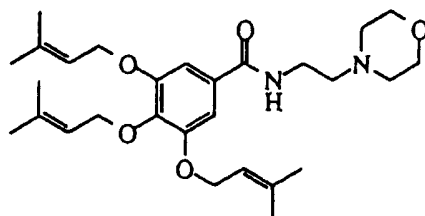


表 5

實 施 例	抗 潰 瘍 試 驗		安 全 性		
	WIS	CAP	PD	AT	MTT
35	48	100	5	4	-17
36	39				
37	71				
38	55				-12
39	76			4	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (44)

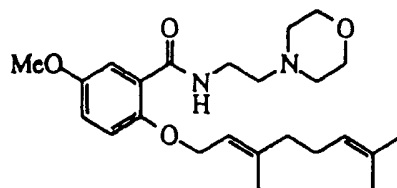
由上述表 5 可知， R_1 及 / 或 R_2 為烯氧基之場合，且有抗潰瘍作用、酸分泌抑制作用，且有優良之安全性。

化合物群 2-3

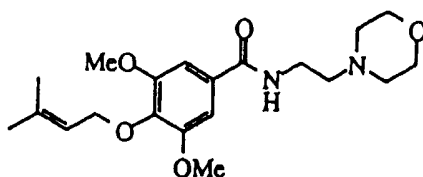
本化合物群之伸烷二胺衍生物，具有前述一般式 6 所示之基本構造，且其基本構造中 R_1 、 R_2 至少有一方為低級烷氧基。

以下述各化合物作為相當於本化合物群 2-3 相當之伸烷二胺衍生物，進行試驗。

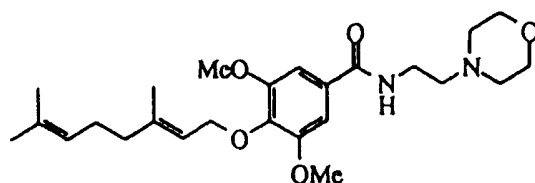
〔實施例 40〕



〔實施例 41〕

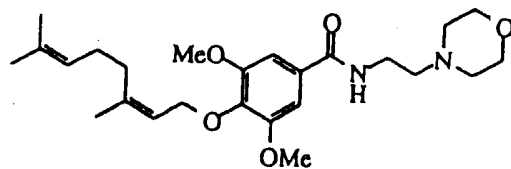


〔實施例 42〕



五、發明說明(45)

〔實施例 43〕



〔實施例 44〕

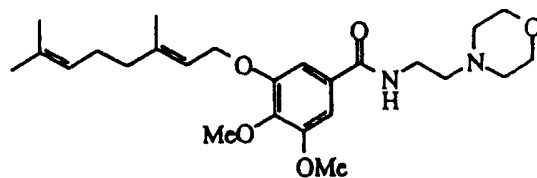


表 6

實施例	抗潰瘍試驗		安全性		
	WIS	CAP	PD	AT	MTT
40	70				
41	39				
42	69	102		4	0
43	41		5	4	10
44	61	100		4	22

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(46)

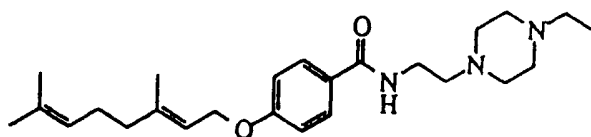
由上述表6可知， R_1 及/或 R_2 為低級烷氧基之場合，具有充份之抗潰瘍作用、酸分泌抑制作用。

化合物群3

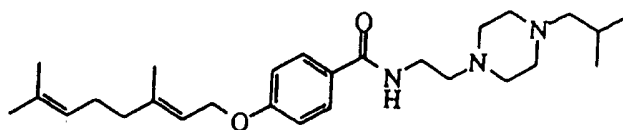
本化合物群3之伸烷二胺衍生物，具有前述化合物7所示之基本構造，且該化合物之 R_1 及 R_2 為氫原子。以下述實施例化合物作為相當於本化合物群3之伸烷二胺衍生物，進行試驗。

以下述各化合物作為相當於本化合物群2-3相當之伸烷二胺衍生物，進行試驗。

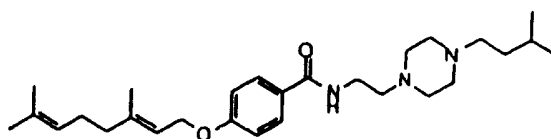
〔實施例45〕



〔實施例46〕



〔實施例47〕



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

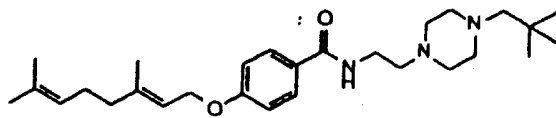
裝

訂

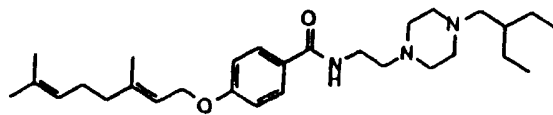
泉

五、發明說明 (47)

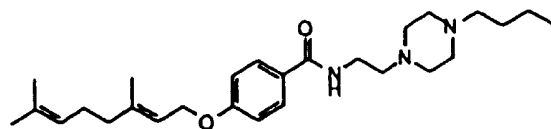
〔實施例 48〕



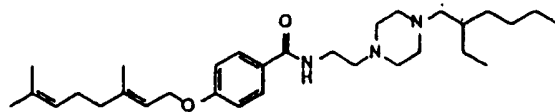
〔實施例 49〕



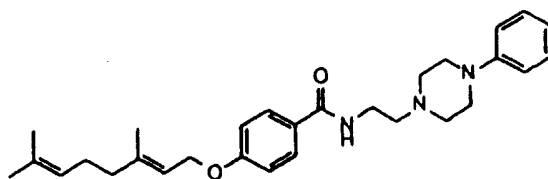
〔實施例 50〕



〔實施例 51〕



〔實施例 52〕



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

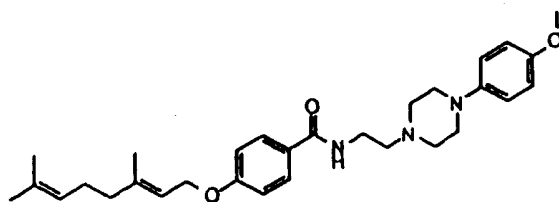
裝

訂

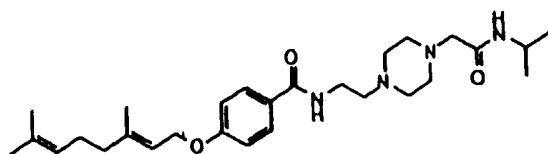
泉

五、發明說明 (48)

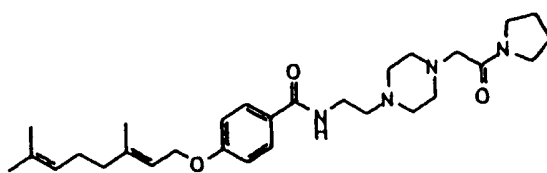
〔實施例 53〕



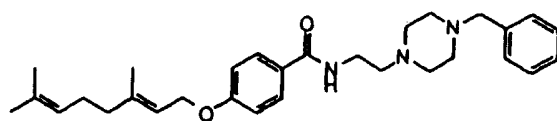
〔實施例 54〕



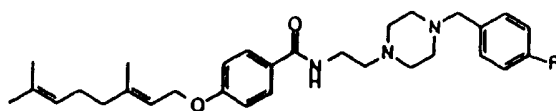
〔實施例 55〕



〔實施例 56〕



〔實施例 57〕



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

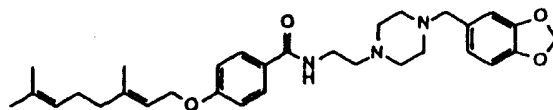
裝

訂

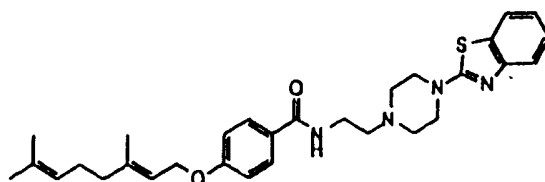
泉

五、發明說明 (49)

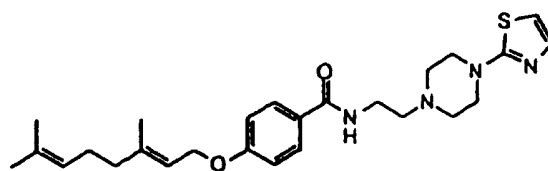
[實施例 58]



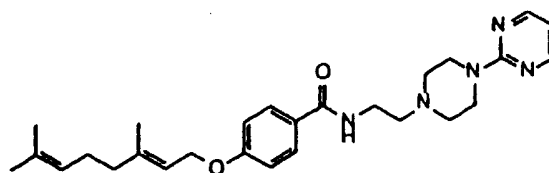
[實施例 59]



[實施例 60]



[實施例 61]



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(50)

由下述表 7 可知，本化合物群 3 具有抗潰瘍作用、酸分泌抑制作用，且同時如實施例 59 對幽門螺旋桿菌具有抗菌作用。

表 7

實施例	抗潰瘍試驗			CAP	抗 HP 試驗	安全性
	WIS	VOL	TAO		AHP	MTT
45	36			99		30
46	78	33	34	100		68
47				101.2		
48				100.1		
49				99.8		
50				95.9		
51				94.8		
52				99.1		11
53				98.7		7
54				100.0		
55				99.2		27
56				99.4		
57				99.4		
58	48			100.0		
59	47			93.0	3.13>	7
60				100.1		7
61				100.1		3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(51)

化合物群4

本化合物群4之伸烷二胺衍生物，為具有前述一般式8所示基本構造之化合物。以下述實施例化合物作為相當於本化合物群4之伸烷二胺衍生物，進行試驗。

〔實施例62〕

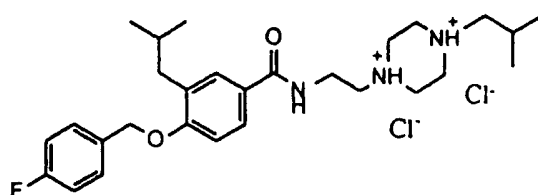


表 8

實施例	抗潰瘍試驗		抗HP試驗	安全性
	WIS	CAP	AHP	AT
62	77	102.5	3.13>	3

由上述表8可知，本化合物群4化合物具有抗潰瘍作用、酸分泌抑制作用，同時對幽門螺旋桿菌具有抗菌作用。

以下說明前述各實施例中化合物之製造方法。

首先，於本發明化合物之合成中使用之原料化合物，其合成方法可如參考例1~32所示者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

本

五、發明說明 (52)

參考例 1

4-香葉氧基安息香酸之合成

將 10.9g 溴化香葉烷及 13.8g 之碳酸鉀添加入含 7.61g 之 4-羥基安息香酸甲酯之 80ml 丙酮溶液中，加熱回流 6 小時。反應終了後，加入 150ml 水後以氯仿萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 9:1）精製，即可得 13.00g 之 4-香葉氧基安息香酸甲酯。

再將含 3.90g 氫氧化鉀之水溶液 10ml 加入含 13.00g 4-香葉氧基安息香酸甲酯之 50ml 甲醇溶液中。室溫下攪拌一晚後，加熱回流 1 小時。在反應液中添加濃塩酸使溶液成酸性後，以氯仿萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸餾除去溶劑。所得到之固體以己烷 - 乙酸乙酯再結晶後可得 9.77g (71%) 之標題化合物。

參考例 2

4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

同參考例 1，自 7.61g 之 4-羥基安息香酸甲酯及 7.45g 之 3-甲基丁-2-烯基溴，得到 5.86g (57%) 之 4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 3

3-香葉氧基安息香酸之合成

同參考例 1，自 7.61g 之 3-羥基安息香酸甲酯及 10.86g 溴化香葉烷，得到 8.45g (62%) 之 3-香葉氧基安息香酸。

參考例 4

五、發明說明 (53)

2-香葉氧基安息香酸之合成

同參考例 1，自 7.61g 之 2-羟基安息香酸甲酯及 10.86g 之溴化香葉烷，得到 10.23g (75%) 之 2-香葉氧基安息香酸。

參考例 5

4-法呢氧基安息香酸之合成

同參考例 1，自 5.33g 之 4-羟基安息香酸甲酯及 10.00g 之溴化法呢烷，得到 7.58g (63%) 之 4-法呢氧基安息香酸。

參考例 6

2-香葉基硫代安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.36g 之 2-氢硫基安息香酸甲酯及 10.86g 之溴化香葉烷，可得 10.97g (76%) 之 2-香葉基硫代安息香酸。

參考例 7

2-香葉氧基-5-甲氧基安息香酸之合成

將 5ml 硫酸添加於含 8.40g 2-羟基-5-甲氧基安息香酸之 100ml 乙醇溶液中，加熱回流 3 小時。反應終了後，先濃縮再添加 100ml 水及碳酸氫鈉。以氯仿萃取後，再以矽膠管柱層析 (己烷:乙酸乙酯) 精製，即可得 2-羟基-5-甲氧基安息香酸乙酯。將 9.10g 所得之化合物與 10.86g 之溴化香葉烷依參考例 1 同樣之方法即可得 7.34g (48%) 之 2-香葉氧基-5-甲氧基安息香酸。

參考例 8

五、發明說明 (54)

3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

依參考例1同法，由9.10g之3,4-二羥基安息香酸乙酯及14.90g 3-甲基丁-2-烯基溴得到11.61g(67%)之3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例9

3,4-二香葉氧基安息香酸之合成

以參考例1同法，可自9.10之3,4-二羥基安息香酸乙酯及21.70g之溴化香葉烷得到13.1g(62%)之3,4-二香葉氧基安息香酸。

參考例10

2,4-二香葉氧基安息香酸之合成

以參考例7同法，自9.10g之2,4-二羥基安息香酸及21.70g之溴化香葉烷得到8.34g(52%)之2,4-二香葉氧基安息香酸。

參考例11

4,5-二甲氧基-3-香葉氧基安息香酸之合成

以參考例1同法，自7.00g之4,5-二甲氧基-3-羥基安息香酸甲酯及10.30g之溴化香葉烷得到5.62g(51%)之4,5-二甲氧基-3-香葉氧基安息香酸。

參考例12

3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯之合成

以參考例7同法，自17.03g之丁香苷酸及甲醇得到13.85g(76%)之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯。

參考例13

五、發明說明 (88, 55, 21)

3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成
以參考例1同法，可自7.89g之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯及5.73g之3-甲基丁-2-烯基溴得到5.40g(55%)之3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 14

3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成
以參考例1同法，自5.44g之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯及8.04g之3-甲基丁-2-烯基溴得到5.71g(67%)之3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 15

4-橙花氧基安息香酸之合成

將10.01g之N-氯化琥珀醯亞胺及5.56ml之二甲基硫醚添加於含7.71g橙花醇之200ml二氯甲烷溶液中，於冰浴下攪拌4小時。反應終了後，以飽和食塩水、水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥。經濃縮後將得到之氯化橙花烷與7.61g之4-羥基安息香酸甲酯以參考例1同法，得7.47g(54%)之4-橙花氧基安息香酸。

參考例 16

3,5-二甲氧基-4-橙花氧基安息香酸之合成

以參考例15同法，可自1.26g之橙花醇及0.96g之3,5-二甲氧基-4-羥基安息香酸甲酯得到0.19g(9%)之3,5-二甲氧基-4-橙花氧基安息香酸。

參考例 17

3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (56)

以參考例 1 同法，自 4.95g 之 3,4,5-三羥基安息香酸乙酯及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 5.43g 之 3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 18

2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 9.1g 之 2-羥基-4-甲氧基安息香酸甲酯及 10.86g 3-甲基丁-2-烯基溴得到 7.73g (51%) 之 2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸。

參考例 19

4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 9.1g 之 4-羥基-3-甲氧基安息香酸甲酯及 10.86g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 7.59g (63%) 之 4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸。

參考例 20

2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 7 同法，自 16.80g 之 2-羥基-3-甲氧基安息香酸及 10.86g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 11.54g (64%) 之 2-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-3-甲氧基安息香酸。

參考例 21

3-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 3-羥基-4-甲氧基安息香酸甲酯及 10.36g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 3.60g (24%) 之 3-(3-甲基丁-2-烯基氧基)-4-甲氧基安息香酸。

參考例 22

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (57)

3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 3,5-二羥基安息香酸甲酯及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 10.06g (69%) 之 3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 23

2,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 2,4-二羥基安息香酸甲酯及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 8.86g (61%) 之 2,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 24

2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 7 同法，可自 23.10g 之 2,5-二羥基安息香酸及 14.90g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 9.74g (84%) 之 2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 25

3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 8.40g 之 3,5-二羥基安息香酸甲酯及 21.72g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 10.09g (47%) 之 3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 26

2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 1 同法，自 7.12g 之 2,5-二羥基安息香酸甲酯及 21.72g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 2.17g (10%) 之 2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (58)

參考例 27

3-氟-6-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸之合成

以參考例 7 同法，自 10.00g 之 3-氟-6-羥基安息香酸及 10.86g 之 3-甲基丁-2-烯基溴得到 11.57g (79%) 之 3-氟-6-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸。

參考例 28

4-(2-胺乙基)-1-乙基六氫吡啶之合成

將 2.40g 之溴化乙腈及 5.53g 之碳酸鉀加入含 2.28g 1-六氫吡啶乙醇之 40ml 丙酮溶液中，在室溫下攪拌 4 小時。反應終了後，依序以飽和食塩水、水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。殘餘物再以 60ml 甲醇溶解。再於冰浴中加入 9.50g 之氯化鈷及 7.60g 之硼氫化鈉，於室溫下攪拌 30 分鐘。濃縮反應液後將所得之殘餘物以氯仿溶解後過濾。濾液經濃縮後即可得 1.17g (41%) 之 4-(2-胺乙基)-1-乙基六氫吡啶。

參考例 29

4-(2-胺乙基)-1-異丁基六氫吡啶之合成

將 47.43g 之溴化異丁烷加入含 33.21g 之 1-六氫吡啶羧基醛及 68.34g 碳酸鉀之 150ml 丙酮中。攪拌回流 24 小時後，將反應液過濾。將濾液減壓濃縮後殘餘物以乙酸乙酯溶解，再依序以水及飽和食塩水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。將所得 36.85g 之殘餘物中部份之 27.8g 溶解於 160ml 甲醇中，加入 180ml 之 2N 塩酸甲醇溶液，室溫下置放 60 小時。將丙酮加入反應溶液減壓濃縮後所得之殘餘物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明(59)

中，過濾析出之結晶，再以丙酮洗淨後乾燥之，即可得 34.8g 之 1-異丁基六氫吡啶 2 塩酸塩。

將 100ml 之 10% 氫氧化鈉水溶液加入 69.5g 之 1-異丁基六氫吡啶 2 塩酸塩中，再以乙醚萃取。經濃縮後減壓蒸餾 (bp 172-174°C, 5mmHg) 即可得 43.7g 之 1-異丁基六氫吡啶。

將 2.84g 之 1-異丁基六氫吡啶及 2.40g 之溴化乙腈以參考例 28 之場合之同法即可得 1.19g (15%) 之 4-(2-胺乙基)-1-異丁基六氫吡啶。

參考例 30

1-(2-胺乙基)-2,6-二甲基嗎啉之合成

以參考例 28 之場合之同法，自 3.46g 之 2,6-二甲基嗎啉及 2.27g 之氯化乙腈得到 2.97g (63%) 之 1-(2-胺乙基)-2,6-二甲基嗎啉。

參考例 31

1-[2-(乙胺基)乙基]六氫吡啶之合成

將 11ml 三乙胺及 4.4ml 無水醋酸加入 100ml 含 5.01g 1-(2-胺乙基)六氫吡啶之二氯甲烷溶液中，於室溫下攪拌 40 分鐘。反應溶液再以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食塩水洗淨後，再以無水硫酸鈉乾燥。經減壓濃縮後，於冰浴中將含 3.46g 氫化鋁鋰之四氫呋喃懸浮液 100ml 滴入殘餘物中。加熱回流 1 小時後，過濾、濃縮，即可得 4.43g (79%) 之 1-[2-(乙胺基)乙基]六氫吡啶。

參考例 32

1-(2-胺乙基)-3,3-二甲基六氫吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

88.12.21

五、發明說明 (60)

以參考例 28 之場合之同法，自 3.40g 之 3,3-二甲基六氫吡啶及 2.27g 之氯化乙腈得到 2.32g (50%) 之 1-(2-胺乙基)-3,3-二甲基六氫吡啶。

以下所示為前述本發明化合物實施例 1~62 之合成方法。

實施例 1

以後述實施例 45 之同法，使 1.44g 之 4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 1.08ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 1.77g (80%) 之標題化合物。

m.p. 86.2-87.0℃

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

δ (ppm) 7.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, bs), 5.49 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.55 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.51 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.51-2.39 (4H, m), 1.80 (3H, s), 1.75 (3H, s), 1.61-1.58 (4H, m), 1.50-1.42 (2H, m)

實施例 2

以實施例 45 同法，使 1.64g 之 4-橙花氧基安息香酸及 0.84ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 1.09g (47%) 之標題化合物。

m.p. 59.8-61.2℃

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

δ (ppm) 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, bs), 5.50 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.12 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (61)

), 4.54 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.51 (2H, q, J=5.8 Hz), 2.54 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.38-2.48 (4H, m), 2.17-2.07 (4H, m), 1.80 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.62-1.57 (7H, m), 1.52-1.42 (2H, m)

實施例 3

以實施例 45 同法, 使 1.37g 之 4-香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應, 即可得 1.70g (88%) 之標題化合物。

m.p. 62.2-63.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.73 (2H, dd, J=1.5 Hz, 8.3 Hz), 6.92 (2H, dd, J=2.0 Hz, 8.8 Hz), 6.88 (1H, bs), 5.48 (1H, t, J=6.3 Hz), 5.13-5.06 (1H, m), 4.57 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.51 (2H, q, J=5.4 Hz), 2.55 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.51-2.39 (4H, m), 2.18-2.02 (4H, m), 1.74 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.50-1.42 (2H, m)

實施例 4

以實施例 45 同法, 使 1.37g 之 3-香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應, 即可得 1.75g (91%) 之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.41-7.23 (3H, m), 7.03 (2H, dt, J=2.4 Hz, 7.3 Hz), 6.99 (1H, bs), 5.49 (1H, t, J=6.4 Hz), 5.13-5.05 (1H, m), 4.58 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.53 (2H, q, J=5.4 Hz), 2.56 (2H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(62)

t, J=6.1Hz), 2.52-2.38(4H, m), 2.17-2.03(4H, m), 1.74(3H, s), 1.68(3H, s), 1.60(3H, s), 1.51-1.39(2H, m)

實施例 5

以實施例 45 同法，將 1.37g 之 2-香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 1.70g (89%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.34(1H, bs), 8.21(1H, dd, J=2.0Hz, 7.8Hz), 7.40(1H, dt, J=2.0Hz, 8.3Hz), 7.05(1H, t, J=7.8Hz), 6.94(1H, d, J=8.3Hz), 5.50(1H, t, J=6.4Hz), 5.11-5.02(1H, m), 4.72(2H, d, J=6.4Hz), 3.56(2H, q, J=6.4Hz), 2.53(2H, t, J=6.4Hz), 2.49-2.34(4H, m), 2.16-2.02(4H, m), 1.75(3H, s), 1.66(3H, s), 1.60(3H, s), 1.49-1.39(2H, m)

實施例 6

以實施例 45 同法，使 1.46g 之 5-氟-2-香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應即可得 1.06g (53%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.40(1H, bs), 7.94-7.89(1H, m), 7.10-7.03(1H, m), 6.93-6.87(1H, m), 5.52-5.42(1H, m), 5.10-5.00(1H, m), 4.70(2H, d, J=6.4Hz), 3.60-3.48(2H, m), 2.57-2.37(6H, m), 2.15-2.05(4H, m), 1.74(3H, s), 1.66(3H, s), 1.60-1.44(9H, m)

五、發明說明(63)

實施例 7

以實施例 45 同法，使 2.03g 之 2-香葉硫基安息香酸與 1.00ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 0.86g (31%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 7.66 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42-7.23 (3H, m), 5.28 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.04 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.57-3.54 (4H, m), 2.54 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.46-2.39 (4H, m), 2.08-1.95 (4H, m), 1.67 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.47-1.43 (2H, m)

實施例 8

以實施例 45 同法，使 1.91g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.20g 之 1-[2-(乙胺基)乙基]六氫吡啶經縮合反應後，即可得 2.13g (74%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 7.73 (2H, dd, $J=1.5\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 6.92 (2H, dd, $J=2.0\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 5.48 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.13-5.06 (1H, m), 4.57 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.75-3.20 (4H, m), 2.72-2.20 (6H, m), 2.18-2.02 (4H, m), 1.74 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.46 (2H, s), 1.10-1.28 (4H, m)

實施例 9

以實施例 45 同法，使 1.92g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.00g 之 1-(2-胺乙基)-3,3-二甲基六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.63g (56%) 之標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(64)

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

δ (ppm) 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.48 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.09 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.58 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.50 (2H, q, $J=5.4\text{Hz}$), 2.51 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.12-2.10 (6H, m), 1.74 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.62-1.60 (5H, m), 1.26 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (6H, s)

實施例 10

以實施例 45 同法，使 1.71g 之 4-法呢氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 2.23g (99%) 之標題化合物。

m.p. 86.2-87.0°C

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

δ (ppm) 7.74 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.88 (1H, bs), 5.49 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.07-5.11 (2H, m), 4.57 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.51 (2H, q, $J=5.4\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 2.51-2.39 (4H, m), 2.15-2.03 (6H, m), 1.75 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.60-1.57 (12H, m)

實施例 11

以實施例 45 同法，將 2.13g 之 3,4-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 2.17g (81%) 之標題化合物。

m.p. 99.5-100.8°C

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

δ (ppm) 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.28-7.23 (1H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (65)

6.87 (1H, d, J=8.3Hz), 5.56-5.45 (2H, m), 5.12-5.03 (2H, m), 4.66 (4H, d, J=6.4Hz), 3.54-3.46 (2H, m), 2.56-2.48 (2H, m), 2.47-2.34 (4H, m), 2.15-2.00 (8H, m), 1.74 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.66 (6H, s), 1.59 (6H, s), 1.51-1.39 (2H, m)

實施例 12

以實施例 45 同法，使 2.13g 之 2,4-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 2.10g (79%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.20 (1H, bs), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 6.58 (1H, dd, J=2.0Hz, 6.8Hz), 6.49 (1H, d, J=2.0Hz), 5.52-5.46 (2H, m), 5.09-5.07 (2H, m), 4.67 (2H, d, J=6.4Hz), 4.56 (2H, d, J=6.4Hz), 3.54 (2H, d, J=4.9Hz), 2.59-2.45 (2H, m), 2.42 (4H, bs), 2.15-2.05 (8H, m), 1.74 (6H, s), 1.68-1.67 (6H, m), 1.60-1.59 (2H, m)

實施例 13

以實施例 45 同法，將 2.13g 之 2,5-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 2.06g (77%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.43 (1H, bs), 7.79 (1H, d, J=3.4Hz), 6.99 (1H, dd, J=3.4Hz, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 5.53-5.42 (2H, m), 5.11-5.02 (2H, m), 4.63 (2H, d, J=6.4Hz), 4.52 (

五、發明說明 (66)

2H, d, J=6.4Hz), 3.52(2H, q, J=6.4Hz), 2.55(2H, t, J=6.4Hz), 2.50-2.37(4H, m), 2.17-2.02(8H, m), 1.72(6H, s), 1.67(6H, s), 1.60(6H, s), 1.51-1.39(2H, m)

實施例 14

以實施例 45 同法，使 2.13g 之 3,5-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 2.24g (84%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 6.94(2H, d, J=2.4Hz), 6.61(1H, t, J=2.4Hz), 5.49(2H, t, J=5.4Hz), 5.12-5.04(2H, m), 4.51(4H, d, J=6.8Hz), 3.52(2H, q, J=5.9Hz), 2.56(2H, t, J=5.8Hz), 2.51-2.37(4H, m), 2.17-2.04(8H, m), 1.73(6H, s), 1.68(6H, s), 1.60(6H, s), 1.50-1.41(2H, m)

實施例 15

以實施例 45 同法，將 1.45g 之 3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.80g (90%) 之標題化合物。

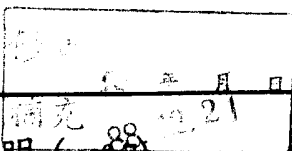
m.p. 101.5-102.5°C

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

δ (ppm) 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 5.55-5.46(2H, m), 4.62(4H, d, J=4.4Hz), 3.56-3.48(2H, m), 2.58-2.52(2H, m), 2.51-2.40(4H, m), 1.77(6H, s), 1.74(3H, s), 1.73(3H, s), 1.64-1.51(4H, m), 1.51-1.43(2H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線



五、發明說明 (67)

實施例 16

以實施例 45 同法，將 1.45g 之 2,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.88g (94%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.19-8.15 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 5.52-5.48 (2H, m), 4.63 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.56-3.53 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.42 (4H, s), 1.80 (6H, s), 1.75 (6H, s), 1.58-1.57 (4H, m), 1.49-1.40 (2H, m)

實施例 17

以實施例 45 同法，使 1.45g 之 2,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得到 1.68g (84%) 之標題化合物。

m.p. 46.0-47.8°C

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

δ (ppm) 8.43 (1H, bs), 7.79 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=3.4\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.51-4.95 (2H, m), 4.63 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.52 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.52 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.50-2.37 (4H, m), 1.80 (6H, s), 1.74 (6H, s), 1.51-1.39 (2H, m)

實施例 18

以實施例 45 同法，將 2.03g 之 3,5-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 1.00ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (68)

合反應後，即可得 2.22g (79%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 6.94 (2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$),
5.49 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.51 (4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.52 (2H, q,
 $J=5.9\text{Hz}$), 2.56 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.51-2.37 (4H, m),
1.80 (6H, s), 1.74 (6H, s), 1.64-1.55 (4H, m), 1.50-1.41
(2H, m)

實施例 19

以實施例 45 同法，使 13.11g 之 3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 5.42ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 11.98g (71%) 之標題化合物。

m.p. 75.0-79.5°C

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

δ (ppm) 7.02 (2H, s), 6.84 (1H, s), 5.56-5.42 (3H, m),
4.62-4.50 (6H, m), 3.53-3.40 (2H, m), 2.57-2.47 (2H, m),
2.46-2.34 (4H, m), 1.78-1.52 (22H, m), 1.50-1.37 (2H, m)

實施例 20

以實施例 45 同法，使 1.52g 之 2-香葉氧基-5-甲氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.70g (82%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.45 (1H, bs), 7.76 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.06-6.82
(2H, m), 5.77-5.50 (1H, m), 5.10-4.94 (1H, m), 4.67 (2H,
d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.61-3.46 (2H, m), 2.06-2.30

五、發明說明 (69)

(6H, m), 2.13-2.00 (4H, m), 1.72 (3H, s), 1.67 (3H, s),
1.60 (3H, s), 1.49-1.35 (2H, m)

實施例 21

以實施例 45 同法，使 1.52g 之 2-香葉氧基-3-甲氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.49g (72%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.38 (1H, bs), 7.70 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$),
7.12 (1H, dt, $J=2.0\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
5.53 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.07-5.02 (1H, m), 4.64 (2H, d,
 $J=7.3\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.56 (2H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 2.53 (2H,
t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.49-2.33 (4H, m), 2.12-1.97 (4H, m),
1.67 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.48-1.39 (2H, m)

實施例 22

以實施例 45 同法，將 1.52g 之 2-香葉氧基-4-甲氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.39g (67%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.22 (1H, bs), 8.17 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.57 (1H,
dd, $J=2.0\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.56-5.47
(1H, m), 5.10-5.03 (1H, m), 4.69 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.83
(3H, s), 3.55 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 2.52 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
2.48-2.35 (4H, m), 2.17-2.04 (4H, m), 1.76 (3H, s),
1.66 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.50-1.36 (2H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

本

五、發明說明 (70)

實施例 23

以實施例 45 同法，將 1.54g 之 3-香葉氧基-4-甲氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.56g (75%) 之標題化合物。

m.p. 101.0-102.5 °C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.45 (1H, bs), 7.28 (1H, d, J=8.3Hz), 6.87 (1H, d, J=8.3Hz), 5.54 (1H, t, J=6.4Hz), 5.09 (1H, t, J=6.8Hz), 4.66 (2H, d, J=6.8Hz), 3.90 (3H, s), 3.51 (2H, q, J=5.4Hz), 2.55 (2H, t, J=5.4Hz), 2.51-2.36 (4H, m), 2.16-2.04 (4H, m), 1.75 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.52-1.41 (2H, m)

實施例 24

以實施例 45 同法，使 1.34g 之 4,5-二甲氧基-3-香葉氧基安息香酸與 0.62ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.60g (90%) 之標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.25-7.07 (2H, m), 5.52 (1H, t, J=5.4Hz), 5.08 (1H, t, J=5.4Hz), 4.64 (2H, d, J=6.8Hz), 3.90 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.55-3.51 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=5.9Hz), 2.55-2.38 (4H, m), 2.13-2.05 (4H, m), 1.74 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.65-1.42 (6H, m)

實施例 25

以實施例 45 同法，將 1.52g 之 4-香葉氧基-3-甲氧基安

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (71)

息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.71g (83%) 之標題化合物。

m. p. 82.2-82.8°C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.44 (1H, d, J=2.0Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz) 6.91 (1H, bs), 5.50 (1H, t, J=6.8Hz), 5.08 (1H, t, J=6.4Hz), 4.66 (2H, d, J=6.4Hz), 3.91 (3H, s), 3.52 (2H, q, J=6.4Hz), 2.55 (2H, t, J=6.4Hz), 2.50-2.37 (4H, m), 2.16-1.96 (4H, m), 1.73 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.51-1.39 (2H, m)

實施例 26

以實施例 45 同法，使 1.80g 之 3,5-二甲氧基-4-香葉氧基安息香酸與 0.69g 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 0.70g (29%) 之標題化合物。

m. p. 70.0-72.0°C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.03 (2H, s), 6.95 (1H, s), 5.60-5.52 (1H, m), 5.12-5.05 (1H, m), 4.58 (2H, d, J=7.3Hz), 3.90 (6H, s), 3.57-3.50 (2H, m), 2.65-2.55 (2H, m), 2.53-2.40 (4H, m), 2.09-2.03 (4H, m), 1.88-1.58 (13H, m), 1.52-1.42 (2H, m)

實施例 27

以實施例 45 之同法，將 1.86g 之 3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 1.08ml 之 1-(2-胺乙基)六氫吡啶經縮合反應後即可得 1.56g (59%) 之標題化合物。

五、發明說明 (72)

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

δ (ppm) 7.04 (2H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 5.55 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$),
4.54 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.90 (6H, s), 3.57-3.45 (2H, m),
3.63-3.40 (6H, m), 1.74 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.60-1.48
(3H, m)

實施例 28

以實施例 45 之同法，使 1.44g 之 4-(3-甲基丁-2-烯基
氧基)安息香酸與 1.00ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應
後即可得 1.77g (80%) 之標題化合物。

m.p. 114.8-115.5 $^{\circ}\text{C}$

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

δ (ppm) 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.66 (1H, bs), 5.49 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.56 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$)
, 3.73 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 2.59 (
2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.50 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 1.81 (3H, s),
1.76 (3H, s)

實施例 29

以實施例 45 之同法，使 1.37g 之 3-香葉氧基安息香酸
與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後即可得 1.73g (
90%) 之標題化合物。

m.p. 54.8-57.2 $^{\circ}\text{C}$

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

δ (ppm) 7.41-7.25 (3H, m), 7.05 (2H, dt, $J=2.4\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$)
, 6.74 (1H, bs), 5.49 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.12-5.06 (1H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (73)

, 4.58 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.73 (4H, t, J=4.9 Hz), 3.55 (2H, q, J=5.9 Hz), 2.60 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.55-2.41 (4H, m), 2.16-2.04 (4H, m), 1.75 (3H, s) 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s)

實施例 30

以實施例 45 之同法，使 1.37g 之 2-香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後即可得 1.71g (89%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.33 (1H, bs), 8.20 (1H, dd, J=1.5 Hz, 7.8 Hz), 7.41 (1H, dt, J=2.0 Hz, 7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.49 (1H, t, J=6.4 Hz), 5.09-5.01 (1H, m), 4.73 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.72 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.58 (2H, q, J=6.4 Hz), 2.57 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.53-2.44 (4H, m), 2.18-2.01 (4H, m), 1.76 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.60 (3H, s)

實施例 31

以實施例 45 之同法，使 1.37g 之 4-香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應，即可得 1.46g (76%) 之標題化合物。

m.p. 85.2-87.0 °C

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

δ (ppm) 7.73 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.76 (1H, bs), 5.57-5.43 (1H, m), 5.15-5.06 (1H, m), 4.58 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.73 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.55 (2H, q,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (74)

$J=5.9\text{Hz}$), $2.62(2\text{H}, t, J=6.3\text{Hz})$, $2.59-2.48(4\text{H}, m)$,
 $2.22-2.04(4\text{H}, m)$, $1.74(3\text{H}, s)$, $1.68(3\text{H}, s)$, $1.60(3\text{H}, s)$

實施例 32

以實施例 45 之同法，將 1.71g 之 4-法呢氧基安息香酸
與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應，即可得 2.18g (96%) 之標題化合物。

m.p. $68.6-71.2^{\circ}\text{C}$

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

δ (ppm) $7.73(2\text{H}, d, J=8.8\text{Hz})$, $6.94(2\text{H}, d, J=8.8\text{Hz})$,
 $6.66(1\text{H}, bs)$, $5.48(1\text{H}, t, J=5.4\text{Hz})$, $5.06-5.16(2\text{H}, m)$,
 $4.58(2\text{H}, d, J=5.4\text{Hz})$, $3.73(4\text{H}, t, J=4.4\text{Hz})$, $3.54(2\text{H}, q,$
 $J=5.4\text{Hz})$, $2.60(2\text{H}, t, J=5.8\text{Hz})$, $2.45-2.55(4\text{H}, m)$,
 $2.17-1.92(6\text{H}, m)$, $1.75(3\text{H}, s)$, $1.68(3\text{H}, s)$, $1.60(6\text{H}, s)$

實施例 33

以實施例 45 之同法，使 2.03g 之 2-香葉氧基安息香酸
與 1.00ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 1.43g (51%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) $7.67(1\text{H}, d, J=7.4\text{Hz})$, $7.41-7.39(1\text{H}, m)$, $7.35-$
 $7.23(2\text{H}, m)$, $5.27(1\text{H}, t, J=7.8\text{Hz})$, $5.04(1\text{H}, t, J=6.4\text{Hz})$
, $4.73(2\text{H}, d, J=6.4\text{Hz})$, $3.70(4\text{H}, t, J=4.9\text{Hz})$, $3.60-$
 $3.54(4\text{H}, m)$, $2.60(2\text{H}, t, J=6.4\text{Hz})$, $2.50(4\text{H}, t, J=5.4\text{Hz})$
, $2.07-1.97(4\text{H}, m)$, $1.67(3\text{H}, s)$, $1.58(3\text{H}, s)$, $1.54($
 $3\text{H}, s)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (7588.221)

實施例 34

以實施例 45 之同法，使 1.95g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.00g 之 1-(2-胺乙基)-2,6-二甲基嗎啉經縮合反應後，即可得 1.20g (41%) 之標題化合物。

m.p. 74.6-75.8℃

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

δ (ppm) 7.72 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.72-6.92 (1H, m), 5.38-5.54 (1H, m), 5.00-5.16 (1H, m), 4.56 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.63-3.81 (2H, m), 3.57 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.81 (2H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 2.62 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.95-2.25 (4H, m), 1.84 (2H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 1.74 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.17 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$)

實施例 35

以實施例 45 之同法，使 1.45g 之 3,4-二(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.67ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 1.76g (88%) 之標題化合物。

m.p. 119.0-120.0℃

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

δ (ppm) 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.61-5.46 (2H, m), 4.63 (4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 3.54 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.50 (4H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 1.77 (6H, s), 1.74 (3H, s), 1.73 (3H, s)

實施例 36

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (76)

以實施例 45 之同法，使 2.13g 之 3,4-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後即可得 2.29g (85%) 之標題化合物。

m.p. 113.5-114.0℃

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

δ (ppm) 7.43 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.28-7.23 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.56-5.45 (2H, m), 5.13-5.02 (2H, m), 4.65 (4H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.78-3.65 (4H, m), 3.58-3.46 (2H, m), 2.63-2.54 (2H, m), 2.53-2.44 (4H, m), 2.16-2.00 (8H, m), 1.74 (3H, s), 1.72 (3H, s), 1.67 (6H, s), 1.60 (6H, s)

實施例 37

以實施例 45 之同法，使 2.13g 之 2,4-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後即可得 2.21g (82%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.24-8.12 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.50 (1H, s), 5.54-5.43 (2H, m), 5.09-5.07 (2H, m), 4.64 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.24-3.18 (4H, m), 3.56 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 2.56 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.15-2.05 (8H, m), 1.74 (6H, s), 1.68-1.67 (6H, m)

實施例 38

以實施例 45 之同法，使 2.13g 之 3,5-二香葉氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (77)

1.67g (62%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 6.92 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 5.49 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.12-5.04 (2H, m), 4.54 (4H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.58 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.53-2.48 (4H, m), 2.17-2.04 (8H, m), 1.73 (6H, s), 1.68 (6H, s), 1.60 (6H, s)

實施例 39

以實施例 45 之同法，使 14.98g 之 3,4,5-三(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 5.73g 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 13.54g (70%) 之標題化合物。

m.p. 72.0-75.0 $^{\circ}\text{C}$

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

δ (ppm) 7.00 (2H, s), 6.60 (1H, s), 5.57-5.41 (3H, m), 4.62-4.45 (6H, m), 3.75-3.63 (4H, m), 3.56-3.45 (2H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.52-2.40 (4H, m), 1.78-1.55 (18H, m)

實施例 40

以實施例 45 之同法，將 1.52g 之 2-香葉氧基-5-甲氧基安息香酸與 0.70ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 1.93g (93%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 8.45 (1H, bs), 7.76 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.06-6.82 (2H, m), 5.77-5.50 (1H, m), 5.10-4.94 (1H, m), 4.67 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 3.73-3.48 (6H, m), 2.61-2.39

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (78)

(6H, m), 2.14-1.92(4H, m), 1.73(3H, s), 1.67(3H, s),
1.60(3H, s)

實施例 41

以實施例 45 之同法，使 0.80g 之 3,5-二甲氧基-4-(3-甲基丁-2-烯基氧基)安息香酸與 0.42g 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 0.96g (85%) 之標題化合物。

m.p. 116.0-118.0℃

¹H-NMR(CDCl₃)

δ (ppm) 7.00(2H, s), 6.66(1H, s), 5.57-5.53(1H, m),
4.54(2H, d, J=7.3Hz), 3.89(6H, s), 3.72(4H, t, J=4.7Hz),
3.57-3.52(2H, m), 2.61(2H, t, J=6.4Hz), 2.51(4H, d,
J=4.9Hz), 1.74(3H, s), 1.68(3H, s)

實施例 42

以實施例 45 之同法，將 0.80g 之 3,5-二甲氧基-4-香葉氧基安息香酸與 0.31g 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 0.74g (69%) 之標題化合物。

m.p. 86.0-89.0℃

¹H-NMR(CDCl₃)

δ (ppm) 6.99(2H, s), 6.68(1H, s), 5.59-5.50(1H, m),
5.12-5.03(1H, m), 4.57(2H, d, J=7.3Hz), 3.89(6H, s),
3.76-3.67(4H, m), 3.60-3.55(2H, m), 2.65-2.58(2H, m),
2.57-2.47(4H, m), 2.13-1.98(4H, m), 1.66(3H, s),
1.65(3H, s), 1.58(3H, s)

實施例 43

五、發明說明(79)

以實施例 45 之同法，使 1.10g 之 3,5-二甲氧基-4-橙花氧基安息香酸與 0.43g 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應即可得 1.46g (99%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 7.00 (2H, s), 6.68-6.78 (1H, bs), 5.56 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 5.08 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.54 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.89 (6H, s), 3.74-3.71 (4H, m), 3.57-3.53 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.53 (4H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 2.14-2.01 (4H, m), 1.75 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.58 (3H, s)

實施例 44

以實施例 45 之同法，使 1.34g 之 4,5-二甲氧基-3-香葉氧基安息香酸與 0.58ml 之 1-(2-胺乙基)嗎啉經縮合反應後，即可得 0.80g (45%) 之標題化合物。

，即可得 0.80g (45%) 之標題化合物。

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

δ (ppm) 7.04 (2H, s), 6.94-6.86 (1H, bs), 5.51 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 5.08 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.63 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.89 (6H, s), 3.73-3.69 (4H, m), 3.57-3.52 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.56-2.48 (4H, m), 2.17-2.04 (4H, m), 1.74 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.60 (3H, s)

實施例 45

將 2.09ml 三乙胺、1.43ml 之氯化二苯磷於冰浴下加入含有 1.92g 4-香葉氧基安息香酸之 30ml 氯仿溶液中。經攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(80)

拌30分鐘後，將1.48g之4-(2-胺乙基)-1-乙基六氫吡啶加入，再於室溫下攪拌2小時。反應液再以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，之後以無水硫酸鈉乾燥之。經減壓濃縮後，殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=15:1)精製。所得之固體再以己烷再結晶，即得0.84g(41%)之標題化合物。

m.p. 65.2-66.9℃

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

δ (ppm) 7.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.75(1H, s), 5.48(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.09(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.58(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.27(2H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 2.62-2.20(12H, m), 2.19-2.04(4H, m), 1.74(3H, s), 1.67(3H, s), 1.60(3H, s), 1.10(3H, t, $J=6.3\text{Hz}$)

實施例46

以實施例45之同法，使1.10g之4-香葉氣基安息香酸與1.19g之4-(2-胺乙基)-1-異丁基六氫吡啶經縮合反應即可得0.75g(42%)之標題化合物。

m.p. 74.0-75.0℃

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

δ (ppm) 7.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.78(1H, s), 5.48(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.09(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.58(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.52(2H, q, $J=5.4\text{Hz}$), 2.59(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.53(4H, s), 2.43(4H, s), 2.19-2.04(6H, m), 1.77(1H, n, $J=6.8\text{Hz}$), 1.74(3H, s), 1.68(3H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (81)

1.60 (3H, s), 0.89 (6H, d, J=6.8 Hz)

實施例 47

以實施例 45 之同法，使 1.10g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.19g 之 4-(2-氯乙基)-1-異戊基六氫吡啶經縮合反應，即可得 0.73g (40%) 之標題化合物。

m.p. 75.0-76.8°C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.73 (1H, s), 5.48 (1H, t, J=6.1 Hz), 5.14-5.04 (1H, m), 4.58 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.53 (2H, q, J=5.4 Hz), 2.61-2.33 (10H, m), 2.19-2.04 (4H, m), 1.74 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.65-1.55 (6H, m), 1.42-1.36 (2H, m), 0.90 (2H, d, J=6.4 Hz)

實施例 48

以實施例 45 之同法，將 1.37g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.49g 之 4-(2-胺乙基)-1-新戊基六氫吡啶經縮合反應後，即可得 0.64g (28%) 之標題化合物。

m.p. 72.0-73.4°C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.76 (1H, s), 5.48 (1H, t, J=6.4 Hz), 5.09 (1H, t, J=6.4 Hz), 4.58 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.52 (2H, q, J=5.9 Hz), 2.58-2.48 (10H, m), 2.17-2.06 (6H, m), 1.74 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s), 0.86 (9H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(82)

實施例 49

以實施例 45 之同法，使 1.65g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.91g 之 4-(2-胺乙基)-1-(2-乙基丁基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.01g (36%) 之標題化合物。

m.p. 59.3-60.1℃

¹H-NMR(CDCl₃)

δ (ppm) 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 6.74(1H, s), 5.48(1H, t, J=6.1Hz), 5.09(1H, t, J=6.8Hz), 4.58(2H, d, J=6.4Hz), 3.52(2H, q, J=5.4Hz), 2.58(2H, t, J=5.8Hz), 2.51(2H, s), 2.43(4H, s), 2.16-2.07(6H, m), 1.74(3H, s), 1.68(3H, s), 1.61(3H, s), 1.45-1.24(5H, m), 0.86(6H, t, J=7.5Hz)

實施例 50

以實施例 45 之同法，將 1.88g 之 4-香葉氧基安息香酸與 3.04g 之 4-(2-胺乙基)-1-正丁基六氫吡啶經縮合反應後，即可得到 1.29g (46%) 之標題化合物。

m.p. 64.3-65.9℃

¹H-NMR(CDCl₃)

δ (ppm) 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 6.70(1H, s), 5.48(1H, t, J=5.9Hz), 5.09(1H, t, J=6.8Hz), 4.58(2H, d, J=6.8Hz), 3.52(2H, q, J=5.4Hz), 2.61-2.40(8H, m), 2.34(2H, t, J=7.8Hz) m, 2.28-2.07(4H, m), 1.74(3H, s), 1.68(3H, s), 1.61(3H, s), 1.54-1.44(2H, m), 1.37-1.27(2H, m),

五、發明說明 (83)

0.92 (3H, t, J=7.3 Hz)

實施例 51

以實施例 45 之同法，使 1.92g 之 4-香葉氧基安息香酸與 203g 之 4-(2-胺乙基)-1-(2-乙基己基)六氫吡啶經縮合反應後即可得 1.46g (42%) 之標題化合物。

m.p. 48.0-49.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.74 (1H, s), 5.48 (1H, t, J=5.9 Hz), 5.09 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.58 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.51 (2H, q, J=5.9 Hz), 2.58 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.50-2.42 (8H, m), 2.19-2.04 (4H, m), 1.78 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.46-1.26 (9H, m), 0.91-0.8 (6H, m)

實施例 52

以實施例 45 之同法，使 1.37g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.54g 之 4-(2-胺乙基)-1-苯基六氫吡啶經縮合反應後即可得 1.57g (68%) 之標題化合物。

m.p. 154.0-156.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃)

δ (ppm) 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.22 (2H, m), 6.95-6.92 (4H, m), 6.87 (1H, t, J=6.8 Hz), 6.73 (1H, s), 5.47 (1H, t, J=6.8 Hz), 5.08 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.58 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.58 (1H, q, J=5.4 Hz), 2.67 (6H, t, J=5.8 Hz), 2.19-2.04 (4H, m), 1.74 (3H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(84)

1.67(3H,s), 1.60(3H,s)

實施例 53

以實施例 45 之同法, 使 1.92g 之 4-香葉氧基安息香酸與 3.01g 之 4-(2-胺乙基)-1-(4-甲氧苯基)六氫吡啶經縮合反應後, 即可得 2.85g (70%) 之標題化合物。

m.p. 159.0-160.0℃

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

δ (ppm) 7.73(2H,d,J=8.8Hz), 6.90-6.83(6H,m),
6.73(1H,s), 5.48(1H,t,J=6.8Hz), 5.09(1H,t,J=6.4Hz),
4.58(2H,d,J=6.4Hz), 3.77(3H,s), 3.57(2H,q,J=5.8Hz),
3.12(4H,t,J=4.9Hz), 2.68(6H,t,J=5.4Hz),
2.19-2.04(4H,m), 1.74(3H,s), 1.67(3H,s), 1.60(3H,s)

實施例 54

以實施例 45 之同法, 使 2.80g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.98g 之 4-(2-胺乙基)-1-(異丙基胺基甲醯甲基)六氫吡啶經縮合反應後, 即可得 2.21g (65%) 淡黃色油狀之標題化合物。

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

δ (ppm) 7.72(2H,d,J=8.8Hz), 6.94(2H,d,J=8.8Hz),
6.91(1H,s), 6.69(1H,s), 5.48(1H,t,J=6.4Hz),
5.09(1H,t,J=6.8Hz), 4.58(2H,d,J=6.8Hz),
4.10(1H,d,J=5.4Hz), 3.54(2H,q,J=5.8Hz), 2.98(2H,s),
2.61(4H,t,J=5.8Hz), 2.56(6H,s), 2.19-2.04(4H,m),
1.74(3H,s), 1.67(3H,s), 1.60(3H,s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(85)

1.17(6H, d, J=6.8Hz)

實施例 55

以實施例 45 之同法，使 1.65g 之 4-香葉氧基安息香酸與 2.86g 之 4-(2-胺乙基)-1-(吡咯啉癩甲基)六氫吡啶經縮合反應即可得 1.22g (41%) 淡黃色油狀之標題化合物。

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

δ (ppm) 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 6.84(1H, s), 5.48(1H, t, J=5.4Hz), 5.09(1H, t, J=5.8Hz), 4.58(2H, d, J=6.4Hz), 3.54(3H, q, J=5.4Hz), 3.52-3.40(4H, m), 3.14(2H, s), 2.73-2.39(10H, m), 2.19-2.04(4H, m), 1.95(2H, q, J=6.8Hz), 1.85(2H, q, J=6.8Hz), 1.75(3H, s), 1.68(3H, s), 1.61(3H, s)

實施例 56

以實施例 45 之同法，使 1.65g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.97g 之 4-(2-胺乙基)-1-苯甲基六氫吡啶經縮合反應後，即可得 2.14g (75%) 之標題化合物。

m.p. 80.0-81.0°C

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

δ (ppm) 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.32-7.23(5H, m), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 6.72(1H, s), 5.48(1H, t, J=6.4Hz), 5.09(1H, t, J=6.8Hz), 4.59(2H, d, J=6.4Hz), 3.52(2H, s), 3.51(2H, q, J=5.8Hz), 2.59(6H, t, J=5.8Hz), 2.52(4H, s), 2.19-2.04(4H, m), 1.75(3H, s), 1.68(3H, s), 1.61(3H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(86)

)

實施例 57

以實施例 45 之同法，使 1.10g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.63g 之 4-(2-胺乙基)-1-(4-氟苯甲基)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 1.12g (57%) 之標題化合物。

m.p. 95.0-96.0℃

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

δ (ppm) 7.72 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32-7.26 (2H, m),
7.02-6.96 (2H, m), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.70 (1H, s),
5.48 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.09 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
4.59 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.52 (2H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 3.48 (2H, s),
2.59 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.58-2.30 (8H, m),
2.19-2.04 (4H, m), 1.75 (3H, s), 1.68 (3H, s),
1.16 (3H, s)

實施例 58

以實施例 45 之同法，使 1.10g 之 4-香葉氧基安息香酸與 1.36g 之 4-(2-胺乙基)-1-(3,4-亞甲二氧基苯甲基)六氫吡啶經縮合反應，即可得 0.96g (46%) 之標題化合物。

m.p. 90.8-98.5℃

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

δ (ppm) 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.85 (1H, s), 6.74 (2H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 5.94 (2H, s),
5.48 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.09 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
4.58 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.52 (2H, q, $J=5.4\text{Hz}$), 3.43 (2H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(87)

, 2.64-2.34(10H, m), 2.19-2.04(4H, m), 1.75(3H, s),
1.68(3H, s), 1.61(3H, s)

實施例 59

以實施例 45 之同法, 使 1.65g 之 4-香葉氧基安息香酸
與 1.88g 之 4-(2-胺乙基)-1-(2-苯并噻唑)六氫吡啶經縮合
反應後, 即可得 2.30g (74%) 之標題化合物。

m.p. 136.0-138.0℃

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

δ (ppm) 7.33(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.61(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$),
7.56(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.30(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
7.09(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.33(H, s),
5.47(1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.08(1H, t, $J=6.8\text{Hz}$),
4.58(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.68(4H, t, $J=4.9\text{Hz}$),
3.59(2H, q, $J=5.4\text{Hz}$), 2.82-2.04(6H, m),
2.19-2.04(4H, m), 1.74(3H, s), 1.67(3H, s),
1.60(3H, s)

實施例 60

以實施例 45 之同法, 使 1.10g 之 4-香葉氧基安息香酸
與 1.34g 之 4-(2-胺乙基)-1-(2-噻唑)六氫吡啶經縮合反應
後, 即可得 0.55g (29%) 之標題化合物。

m.p. 121.3-122.4℃

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

δ (ppm) 7.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=3.9$),
6.93(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.65(1H, s), 6.59(1H, d, $J=3.4\text{Hz}$)

五、發明說明(88)

, 5.47(1H, t, J=6.4Hz), 5.09(1H, t, J=6.8Hz),
4.58(2H, d, J=6.4Hz), 3.58(2H, q, J=5.8Hz),
3.53(4H, t, J=4.9Hz), 2.71-2.60(6H, m),
2.19-2.04(4H, m), 1.74(3H, s), 1.67(3H, s),
1.60(3H, s)

實施例 61

以實施例 45 之同法，使 1.10g 之 4-香葉氧基安息香酸與 2.00g 之 4-(2-胺乙基)-1-(2-噁唑)六氫吡啶經縮合反應後，即可得 0.89g (48%) 之標題化合物。

m.p. 106.0-107.2°C

¹H-NMR(CDCl₃)

δ(ppm) 8.31(2H, d, J=4.4Hz), 7.74(2H, d, J=8.8Hz),
6.92(2H, d, J=8.8Hz), 6.50(1H, t, J=4.9Hz),
5.47(1H, t, J=6.4Hz), 5.09(1H, t, J=6.8Hz),
4.57(2H, q, J=6.8Hz), 3.87(4H, s), 3.60(2H, q, J=5.8Hz),
2.68(2H, t, J=5.8Hz), 2.67-2.54(4H, m),
2.19-2.04(4H, m), 1.74(3H, s), 1.67(3H, s),
1.60(3H, s)

實施例 62

將 2.00g 4-(4-氟苯甲氧基)-3-異丁基安息香酸溶解於 25ml 二氯甲烷、1.73g 三乙胺中，於冰浴中加入 1.75g 之氯化二苯膦。攪拌 40 分鐘後，將 1.85g 之 4-(2-胺乙基)-1-異丁基)六氫吡啶加入，於室溫下攪拌一夜。將反應液以水洗淨後，以硫酸鐵乾燥之，再過濾，濾液經減壓濃縮後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(89)

，殘餘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇 = 20:1)精製，所得之固體經再結晶(正己烷)後即可得0.95g之無色結晶。將結晶以氯仿溶解，再加入1N-塩酸乙醚溶液。室溫下攪拌10分鐘後，過濾析出之固體，經再結晶(乙醇-乙酸乙酯混合液)即可得1.03g(29%)標題化合物之白色結晶。

m.p. 173.0-174.0°C

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

δ (ppm) 13.03(1H, s), 8.13(1H, s), 7.87(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83(1H, s), 7.38(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.08(2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.07(2H, s), 4.50-4.30(2H, bs), 4.04-3.96(2H, m), 3.90(2H, s), 3.64(4H, t, $J=14.7\text{Hz}$), 3.40(2H, s), 2.94(2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.55(2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.01-1.91(1H, m), 1.88-1.71(1H, m), 1.15(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

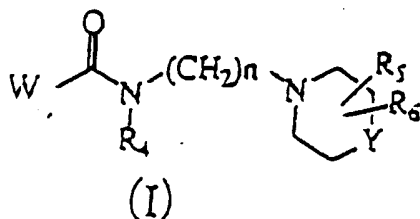
裝

訂

泉

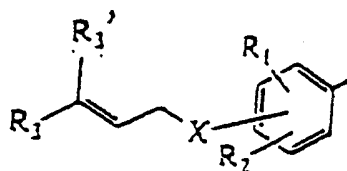
四、中文發明摘要(發明之名稱：伸烷二胺衍生物，抗潰瘍劑及抗菌劑)

本發明提供一種下述一般式 1 所示之伸烷二胺衍生物及其鹽。



... 一般式 1

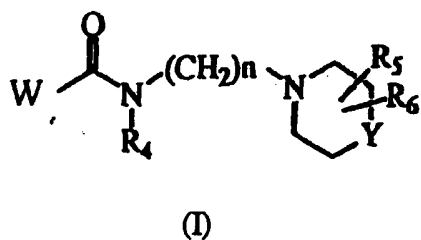
(在一般式 1 中所載之 W 為下述式 2 或一般式 3 所示之官能基。



... 一般式 2

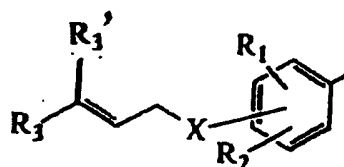
英文發明摘要(發明之名稱：ALKYLENEAMINE DERIVATIVE, ANTI-ULCER AGENT AND ANTIBACTERIAL AGENT)

An alkylene diamine derivative or a salt thereof expressed by the following formula 1:



... formula 1

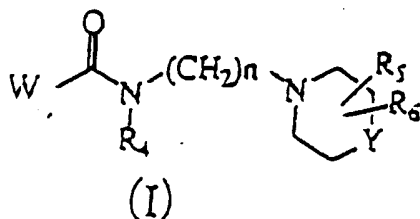
wherein W represents a group expressed by the following formula 2 or formula 3;



... formula 2

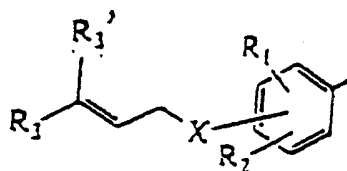
四、中文發明摘要(發明之名稱：伸烷二胺衍生物，抗潰瘍劑及抗菌劑)

本發明提供一種下述一般式 1 所示之伸烷二胺衍生物及其鹽。



... 一般式 1

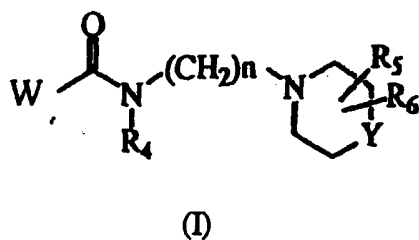
(在一般式 1 中所載之 W 為下述式 2 或一般式 3 所示之官能基。



... 一般式 2

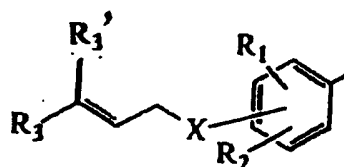
英文發明摘要(發明之名稱：ALKYLENEAMINE DERIVATIVE, ANTI-ULCER AGENT AND ANTIBACTERIAL AGENT)

An alkylene diamine derivative or a salt thereof expressed by the following formula 1:



... formula 1

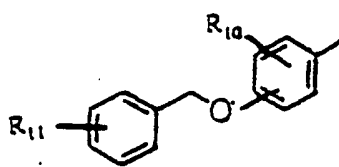
wherein W represents a group expressed by the following formula 2 or formula 3;



... formula 2

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

(一般式 2 中所示之 R_1 、 R_2 為氫原子、低級烷氧基、烯氧基、或鹵素原子之任一者。 R_3 、 R_3' 為甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基(prenylmethyl)、或香葉基甲基之任一者,但 R_3 、 R_3' 之一為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之場合,另一方則為甲基。 X 則表氧原子或硫原子。)

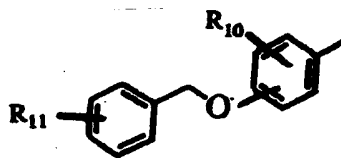


... 一般式 3

(一般式 3 中所示之 R_{10} 為低級烷基, R_{11} 為鹵素原子。)

R_4 、 R_5 、 R_6 為氫原子或低級烷基。

英文發明摘要(發明之名稱:)



... formula 3

wherein each of R_1 and R_2 represents hydrogen atom, a lower alkoxy group, an alkenyloxy group, or a halogen atom;

each of R_3 and R_3' represents methyl group, prenyl- CH_2 - group, or geranyl- CH_2 - group and when one of R_3 and R_3' is prenyl- CH_2 - group or geranyl- CH_2 - group, another is methyl group;

X represents oxygen atom or sulfur atom;

R_{10} represents a lower alkyl group; and

R_{11} represents a halogen atom; and wherein

each of R_4 , R_5 , and R_6 represents hydrogen atom or a lower alkyl group;

Y represents a group expressed by $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, or $-\text{N}(\text{R}_7)-$, while R_7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

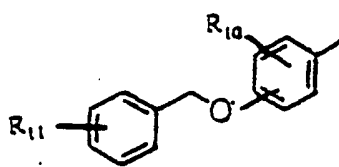
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

(一般式 2 中所示之 R_1 、 R_2 為氫原子、低級烷氧基、烯氧基、或鹵素原子之任一者。 R_3 、 R_3' 為甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基(prenylmethyl)、或香葉基甲基之任一者,但 R_3 、 R_3' 之一為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之場合,另一方則為甲基。 X 則表氧原子或硫原子。)

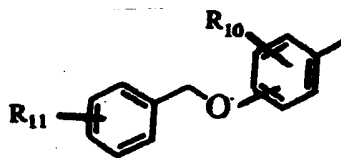


... 一般式 3

(一般式 3 中所示之 R_{10} 為低級烷基, R_{11} 為鹵素原子。)

R_4 、 R_5 、 R_6 為氫原子或低級烷基。

英文發明摘要(發明之名稱:)



... formula 3

wherein each of R_1 and R_2 represents hydrogen atom, a lower alkoxy group, an alkenyloxy group, or a halogen atom;

each of R_3 and R_3' represents methyl group, prenyl-CH₂- group, or geranyl-CH₂- group and when one of R_3 and R_3' is prenyl-CH₂- group or geranyl-CH₂- group, another is methyl group;

X represents oxygen atom or sulfur atom;

R_{10} represents a lower alkyl group; and

R_{11} represents a halogen atom; and wherein

each of R_4 , R_5 , and R_6 represents hydrogen atom or a lower alkyl group;

Y represents a group expressed by -CH₂-, -O-, or -N(R_7)-, while R_7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

88年12月21日

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

Y 所示之官能基為 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 或 $-N(R_7)-$ 。但 R_7 表低級烷基、芳基、胺基甲鹽低級烷基、芳烷基或 5~9 員之不飽和雜環。

n 表 1~6 之整數。]

上述伸烷二胺衍生物具有抗潰瘍作用，對幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 有抗菌作用，且安全性高，對治療或預防各種潰瘍有效。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱：)

represents a lower alkyl group, an aryl group, a carbamoyl lower alkyl group, an aralkyl group, or a heterocyclic group having 5 to 9 members; and

n represents an integer of 1 to 6.

The alkylenediamine derivative has an anti-ulcer effect or an antibacterial activity against *Helicobacter pylori* to be available for prevention or cure of ulcers.

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

Y 所示之官能基為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}_7)-$ 。但 R_7 表低級烷基、芳基、胺基甲鹽低級烷基、芳烷基或 5~9 員之不飽和雜環。

n 表 1~6 之整數。]

上述伸烷二胺衍生物具有抗潰瘍作用，對幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 有抗菌作用，且安全性高，對治療或預防各種潰瘍有效。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱：)

represents a lower alkyl group, an aryl group, a carbamoyl lower alkyl group, an aralkyl group, or a heterocyclic group having 5 to 9 members; and

n represents an integer of 1 to 6.

The alkylenediamine derivative has an anti-ulcer effect or an antibacterial activity against *Helicobacter pylori* to be available for prevention or cure of ulcers.

88年12月21日
補充

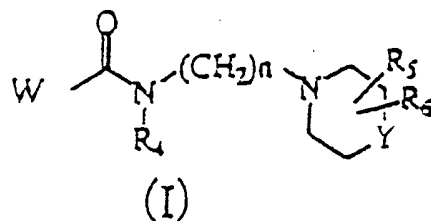
H3

第 86104833 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

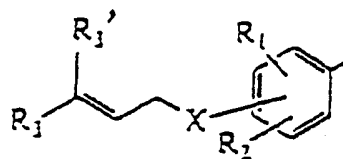
(88年 12月 21日)

1. 一種由下述一般式 1 所示之伸烷二胺衍生物及其塩：



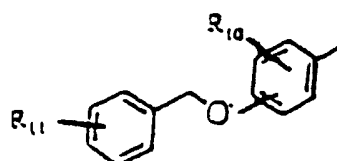
... 一般式 1

[一般式 1 中，W 為下述一般式 2 或一般式 3 所示之官能基：



... 一般式 2

(一般式 2 中， R_1 、 R_2 為氫原子、 C_1-6 烷氧基、 C_2-20 烯氧基、或鹵素原子之任一者； R_3 、 R_3' 則為甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基、或香葉基甲基之任一者，但 R_3 、 R_3' 之任一方為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之時，另一方則為甲基；X 為氧原子或硫原子)；



... 一般式 3

(一般式 3 中， R_{10} 為 C_1-8 烷基、 R_{11} 為鹵素原子)；

88年12月21日
補充

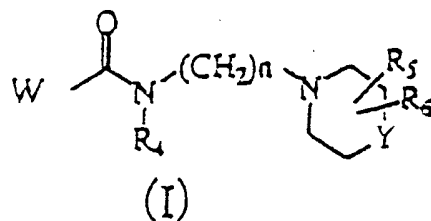
H3

第 86104833 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

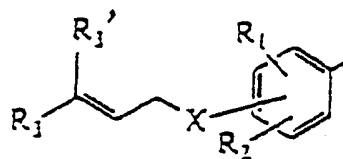
(88年 12月 21日)

1. 一種由下述一般式 1 所示之伸烷二胺衍生物及其塩：



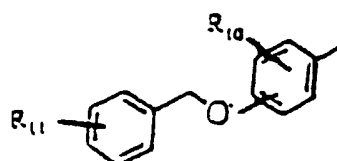
... 一般式 1

[一般式 1 中，W 為下述一般式 2 或一般式 3 所示之官能基：



... 一般式 2

(一般式 2 中，R₁、R₂為氫原子、C₁-6 烷氧基、C₂-20 烯氧基、或鹵素原子之任一者；R₃、R₃'則為甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基、或香葉基甲基之任一者，但 R₃、R₃'之任一方為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之時，另一方則為甲基；X 為氧原子或硫原子)；



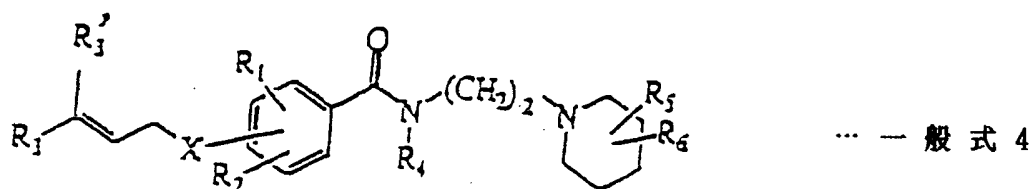
... 一般式 3

(一般式 3 中，R₁₀為 C₁-8 烷基、R₁₁為鹵素原子)；

R_4 、 R_5 、 R_6 為氫原子、或 C_{1-8} 烷基；

Y 為 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、或 $-N(R_7)-$ 所示之官能基；其中 R_7 為 C_{1-8} 烷基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基、 C_{1-8} 烷胺基、 C_{1-8} 烷基、苯基、 C_{1-8} 烷基、鹵基取代之苯基、 C_{1-8} 烷基、吡咯啉基、 C_{1-8} 烷基、甲二氧基苯甲基、苯并噻唑基、噻唑基或噻啉基； n 為 $1 \sim 6$ 之整數]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩為下述一般式 4 所示者：



(一般式 4 中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 X 之定義同申請專利範圍第 1 項者)。

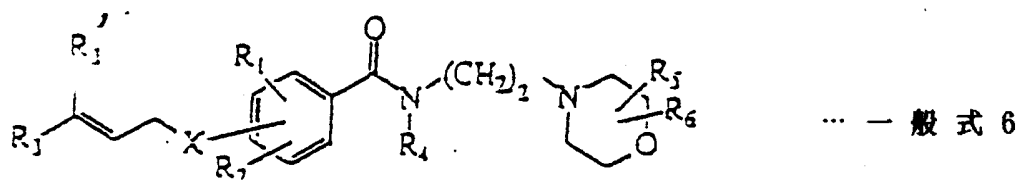
3. 如申請專利範圍第 2 項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 X 為氧原子，且 R_4 、 R_5 及 R_6 為氫原子者。
4. 如申請專利範圍第 3 項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_1 及 R_2 為氫原子者。
5. 如申請專利範圍第 3 項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_1 及 / 或 R_2 為下述一般式 5 所示之烯氧基者：



(一般式 5 中, R_b 、 R_b' 各為甲基、3-甲基丁-2-烯基甲基、或香葉基甲基之任一者, 但當 R_b 、 R_b' 之任一方為 3-甲基丁-2-烯基甲基或香葉基甲基之時, 另一方則為甲基)。

6. 如申請專利範圍第 3 項之伸烷二胺衍生物及其塩, 其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_1 及 / 或 R_2 為 C1-6 烷氧基者。

7. 如申請專利範圍第 1 項之伸烷二胺衍生物及其塩, 其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩為下述一般式 6 所示者:



(一般式 6 中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 X 之定義同申請專利範圍第 1 項者)。

8. 如申請專利範圍第 7 項之伸烷二胺衍生物及其塩, 其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 X 為氧原子, 且 R_4 、 R_5 及 R_6 為氫原子者。

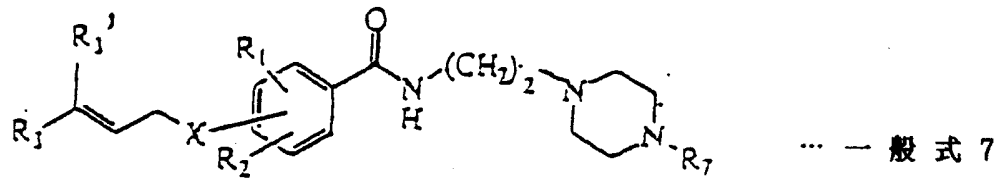
9. 如申請專利範圍第 8 項之伸烷二胺衍生物及其塩, 其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_1 及 R_2 為氫原子者。

10. 如申請專利範圍第 8 項之伸烷二胺衍生物及其塩, 其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_1 及 / 或 R_2 為前述一般式 5 所示之烯氧基者。

11. 如申請專利範圍第 8 項之伸烷二胺衍生物及其塩, 其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_1 及 / 或 R_2 為低級

烷氧基者。

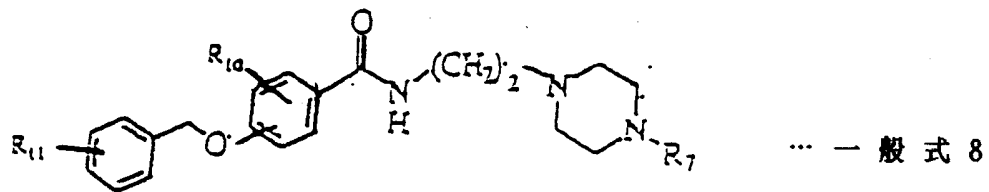
12. 如申請專利範圍第1項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩為下述一般式7所示者：



(一般式7中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_7 及 X 之定義同申請專利範圍第1項者)。

13. 如申請專利範圍第12項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 X 為氧原子，且 R_1 及 R_2 為氫原子者。

14. 如申請專利範圍第1項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩為下述一般式8所示者：



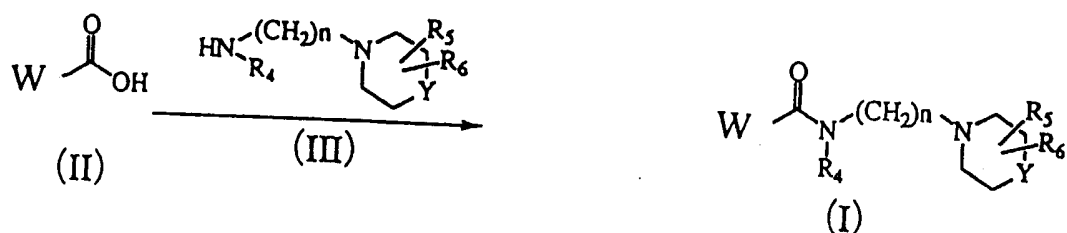
(一般式8中， R_7 為低級烷基， R_{10} 及 R_{11} 之定義同申請專利範圍第1項者)。

15. 如申請專利範圍第14項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_7 及 R_{10} 為異丁基者。

16. 如申請專利範圍第14項或第15項之伸烷二胺衍生物及其塩，其特徵為該伸烷二胺衍生物及其塩之 R_{11} 為氟原子，且為對位鍵結者。
17. 一種抗潰瘍之醫藥組成物，其有效成份為申請專利範圍第1至16項之任一項之伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩者。
18. 一種抑制幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 增殖之醫藥組成物，其有效成份為申請專利範圍第1~16項之任一項之伸烷二胺衍生物或其藥理上可接受之塩者。

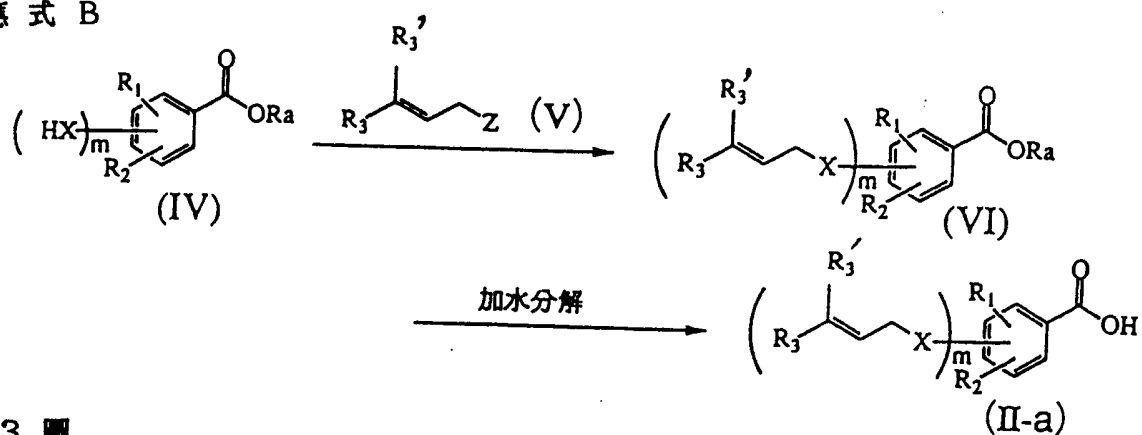
第 1 圖

反應式 A



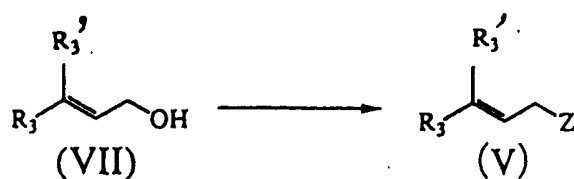
第 2 圖

反應式 B



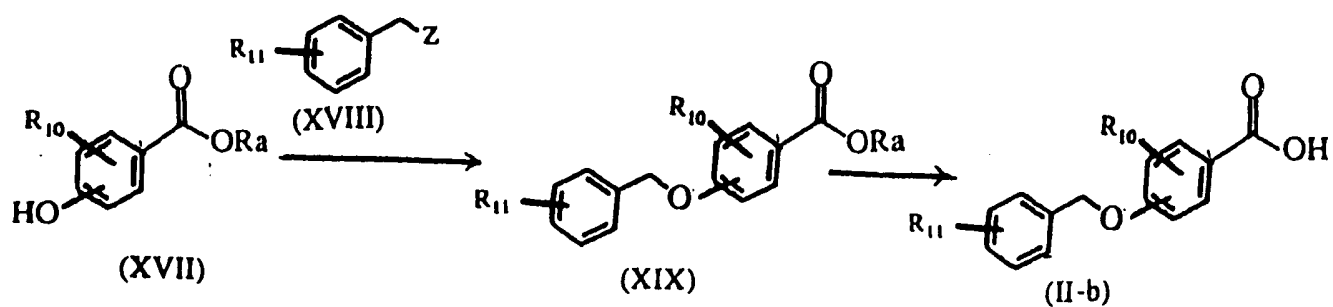
第 3 圖

反應式 C



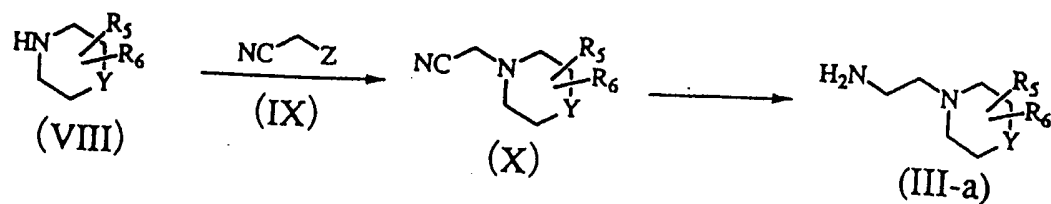
第 4 圖

反應式 D



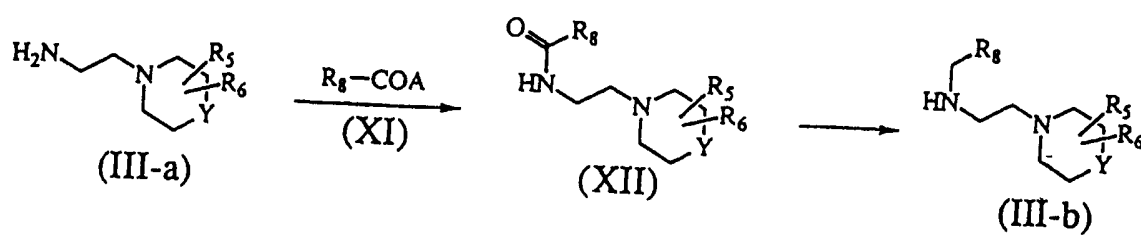
第 5 圖

反應式 E



第 6 圖

反應式 F



第 7 圖

反應式 G

