

申請日期	86.04.12
案 號	86104727
類 別	ω /c 255/32, ω /s 28, 69/112, 233/4, 57/8 ω /D 234/60, Alik 3/60

公 告 本

A4
C4

INT. C16

425383

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	新穎 α -羥酸衍生物，其製法及用途
	英 文	"NOVEL α -HYDROXY ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE"
二、發明人 姓名	姓 名	1. 惠姆安伯格 2. 哈德慕利奇爾斯 3. 安德瑞斯克林 4. 達格馬克林吉 5. 莉麗安溫格 6. 曼佛瑞德拉查克 7. 史戴芬荷根羅德 8. 恩斯特巴曼 9. 沙比尼史庫特
二、發明人 住所	國 籍	均德國
二、發明人 住所	住、居所	1. 德國菲德瑞斯多夫市史泰提納街24號 2. 德國紐大特市慕勒-特高-威格街5號 3. 德國曼翰市瑞傑勒威格14號 4. 德國海德堡市布魯肯可街15號 5. 德國勞域沙芬市梧爾街129號 6. 德國威森漢市杜納伯格街7號 7. 德國曼茲市漢斯-巴克勒-街108號 8. 德國杜登哈夫市法肯街6a號 9. 德國史派爾市艾杜德歐斯街13號
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商巴地斯顏料化工廠
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國來恩河勞域沙芬市
	代 表 人 名 姓	1. 安德瑞斯·拜伯拜奇 2. 維拉·史塔克

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

425383

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權
 德 1996.04.12 196 44 533.3

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於新穎 α -羧基酸衍生物，其製法及用途。

內皮素(endothelin)是包含21個胺基酸的肽，且其由血管內皮所合成及釋出。內皮素以三種異構形式ET-1，ET-2，ET-3存在。此後「內皮素」或「ET」表示一種或所有內皮素的異構形式。內皮素是一種有效的血管收縮劑，並且對血管張力有很大的影響。吾人已知這種血管收縮是由於內皮素結合至其受體所引起的(<自然>，第332期，411-415頁，1988年；<FEBS通信>，第231期，440-444頁，1988年，和<生物化學及生物物理研究通訊>，(Biochem. Biophys. Res. Commun.)，第154期，868-875頁，1988年)。

增加或不正常地釋放內皮素會引起周圍的、腎的和大腦的血管收縮，而可能導致疾病。如文獻中報導的，內皮素牽涉許多疾病，而這些疾病包括：高血壓、心肌梗塞、心臟衰竭、腎衰竭、肺部高血壓，雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)，大腦的血管痙攣、動脈粥狀硬化、中風、良性前列腺肥大和氣喘病(<日本高血壓雜誌>，第12期，79頁1989年，<血管醫用生物學雜誌>(J. Vascular Med. Biology)，第2期，207頁(1990年)，美國醫學會誌)(J. Am. Med. Association)，第264期，2868頁(1990年)，<自然>，第344期，114頁(1990年)，<北英格蘭醫學雜誌>，(N. Engl. J. Med.)，第322期，205頁(1989年)，<北英格蘭醫學雜誌>，第328期，1732頁(1993年)，<腎元>，第66期，373頁(1994年)，<中風>，第25期，904頁(1994年)，<自然>，第365期，759頁(1993年)，<分子細胞心臟炎學>(J. Mol. Cell.

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

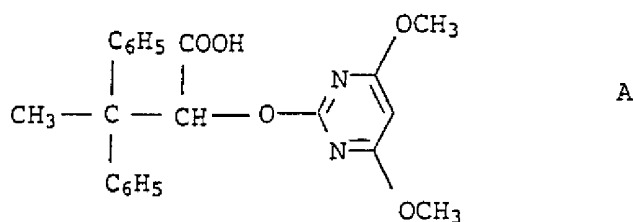
訂

線

五、發明說明(2)

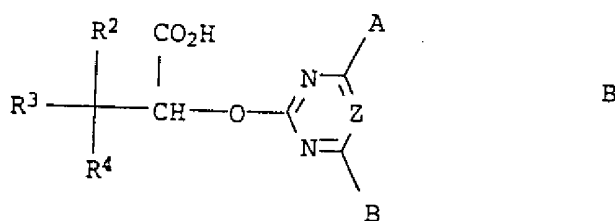
Cardist.)第27期，A234頁(1995年)，〈癌症研究〉(Cancer Research)，第56期，663頁(1996年))。

在歐洲專利申請案編號P 44 36 851.8的檔案(第32頁，化合物I-28)中提到式A之化合物。

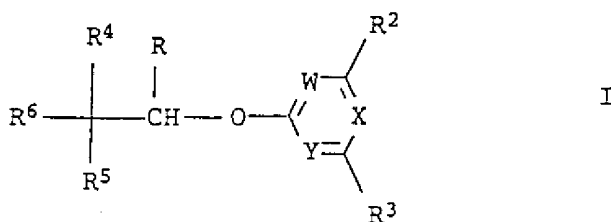


然而，這種化合物卻無法用此專利案所提出的製備法製備出來。

而歐洲專利案第0 347 811 B1號對式B的化合物作過說明，指其為具有殺草活性的物質；其中R³可為例如苯基，且R²和R⁴可為氫或C₁-C₄-烷基。

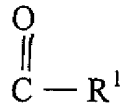


本發明則係關於式I的α-羥基羧酸衍生物，



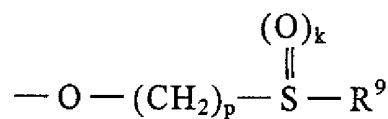
五、發明說明(3)

其中R是甲醯基、四唑基、氰基、COOH基團或是可被水解成COOH的基。例如，R是



其中，R¹具有下述意義：

- a) 氫
- b) 琥珀醯亞胺基氧基
- c) 一個五員的雜芳香系，如吡咯基、吡唑基、咪唑基和三唑基，這些基團經由氮原子連接，且其可能帶有一個或二個鹵原子或是一個或二個C₁-C₄-烷基，或者一個或二個C₁-C₄-烷氧基；
- d) R¹還是一個下述基團



其中k可假設值為0，1和2，p可假設為1，2，3，和4的值，且R⁹是

C₁-C₄-烷基，C₃-C₇-環烷基，C₃-C₆-烯基，C₃-C₆-炔基，或者是未經取代或經取代的苯基，其可經一個或更多(例如：1至3個)以下的基所取代：鹵基、硝基、氰基、C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-鹵烷基，羥基，C₁-C₄-烷氧基，

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

C₁-C₄-烷基硫基，氫硫基，胺基，C₁-C₄-烷基胺基，C₁-C₄-二烷基胺基；

e) R¹還可以是OR¹⁰基，其中R¹⁰是：

氫、鹼金屬如鋰、鈉、鉀的陽離子，或鹼土金屬如鈣、鎂和鋇的陽離子，以及生理上可耐受之烷基銨離子或銨離子；

C₃-C₈-環烷基，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；

C₁-C₈-烷基，尤其是C₁-C₄-烷基，如甲基，乙基，正-丙基，異丙基，正-丁基，異-丁基，三級丁基；

CH₂-苯基，可被一個以上之以下基團取代：鹵基、硝基，氰基，C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-鹵烷基、羥基，C₁-C₄-烷氧基，氫硫基，C₁-C₄-烷基硫基，胺基，C₁-C₄-烷基胺基，C₁-C₄-二烷基胺基，

一個C₃-C₆-烯基或C₃-C₆-炔基，這些基團可能帶有一至五個鹵原子。

R¹⁰還可以是苯基，該苯基帶有1至5個鹵原子和/或/至3個以下的基：硝基、氰基、C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-鹵烷基，羥基，C₁-C₄-烷氧基，氫硫基，C₁-C₄-烷基硫基，胺基，C₁-C₄-烷基胺基，C₁-C₄-二烷基胺基；

一個五員的雜芳香系，其以一個氮原子連接且含有1至3個氮原子，且可能帶有1或2個鹵原子和/或/或2個以下的基：C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-鹵烷基，C₁-C₄-烷氧基，苯基，C₁-C₄-鹵烷氧基，和/或C₁-C₄-烷基硫基。尤其要提出

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

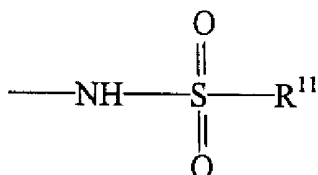
訂

線

五、發明說明(5)

的可能由：1-吡唑基，3-甲基-1-吡唑基，4-甲基-1-吡唑基，3,5-二甲基-1-吡唑基，3-苯基-1-吡唑基，4-苯基-1-吡唑基，4-氯-1-吡唑基，4-溴-1-吡唑基，1-咪唑基，1-苯并咪唑基，1,2,4-三唑-1-基，3-甲基-1,2,4-三唑-1-基，5-甲基-1,2,4-三唑-1-基，1-苯基疊氮基，3,4-二氧咪唑-1-基；

f) R^1 還可以是

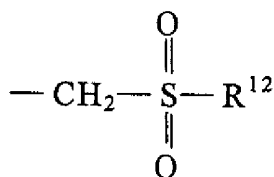


其中 R^{11} 是：

C_1 - C_4 -烷基， C_3 - C_6 -烯基， C_3 - C_6 -炔基， C_3 - C_8 -環烷基，這些基團可能帶有一個 C_1 - C_4 -烷氧基， C_1 - C_4 -烷硫基，和/或一個苯基；

苯基可以是未經取代或經取代者，尤其是如以上所提到過的；

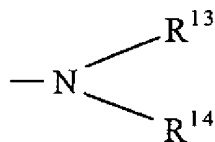
g) R^1 是



五、發明說明(6)

其中R¹²具有和R¹¹相同的意義；

h) R¹還可以是



其中R¹³和R¹⁴可為完全相同，或是互異且其具有下述之意義：

氫、C₁-C₇-烷基，C₃-C₇-環烷基，C₃-C₇-烯基，C₃-C₇-炔基，苯基，苄基，未經取代或經取代者，如以上說明過的取代方式；

或者R¹³和R¹⁴可共同形成一個C₄-C₇-伸烷基鏈，而封閉成環，此環是未經取代或經C₁-C₄-烷基取代者，並且該環可能含有一個雜原子，例如：

氧、氮或硫，如-(CH₂)₄-，-(CH₂)₅-，-(CH₂)₆-，-(CH₂)₇-，
-(CH₂)-O-(CH₂)₂-，-(CH₂)-S(CH₂)₂-，-CH₂-NH-(CH₂)₂-，
-(CH₂)₂-NH-(CH₂)-。

其他取代基具有下述意義：

W 是氫或C-NO₂，還有W可以是CH基，當一個以上取代基R²，R³，R¹⁵和/或R¹⁶是硝基，或者當X和/或Y是氫時；

R² 是氫，鹵基，C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-鹵烷基，C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-鹵烷氧基，羥基，氫硫基，C₁-C₄-烷硫基，硝基，胺基，C₁-C₄-烷基胺基或C₁-C₄-二烷基胺基，苯基，此苯基可未經取代或經以下基團作一次至

五、發明說明(7)

三次的取代：鹵基、羥基、胺基、烷基或二烷基，(C₁-C₃)-胺基，C₁-C₃-烷基，C₁-C₃-烷氧基，氫硫基或C₁-C₃-烷硫基，羧基，C₁-C₄-烷基羧基；

或是一個五員或六員的雜芳香系，其中包含1至3個氮原子和/或1個氧或硫原子，且帶有1至3個上面敘述過的取代基。

R²還可與毗鄰的碳原子和X形成一個五員或六員的伸烷基或伸烯基環，二者均可有一個或兩個碳原子被雜原子，如氮、硫、或氧所取代，且可被以下基團取代一至三次：鹵基、硝基、氰基、羥基、氫硫基、C₁-C₃-烷基，C₁-C₃-鹵烷基，C₁-C₃-烷氧基，C₁-C₃-烷硫基，胺基，C₁-C₃-烷基胺基，C₁-C₃-二烷基胺基；

X是氮或CR¹⁵，其中R¹⁵是氮、硝基、C₁-C₅-烷基或C₂-C₅-烯基，視需要可被羥基、羧基或苯基作一次或二次取代，而苯基可被C₁-C₃-烷基，羥基或羧基，C₁-C₆-烷氧基，C₁-C₆-烷硫基，苯基，羥基，氫硫基，硝基，胺基，C₁-C₄-烷基胺基，C₁-C₄-二烷基胺基，氰基或羧基所取代。

而且，CR¹⁵可能連接至R²而產生一個上述的五員或六員環，或者CR¹⁵可與R³及其相鄰之碳原子形成一個五員或六員的伸烷基或伸烯基環，二者均可有一個或兩個碳原子被氮、氧或硫所置換，並且該五員或六員環可視需要被以下基團取代一至三次：

鹵基、硝基、氰基、羥基、氫硫基、C₁-C₃-烷基，

(請先閱讀背面之注意事項)

(高本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

C_1-C_3 -鹵烷基， C_1-C_3 -烷氧基， C_1-C_3 -烷硫基，胺基， C_1-C_3 -烷基胺基， C_1-C_3 -二烷基胺基或羧基；

五員環中的氮亦可被甲醯基或乙醯基取代；

R^3 可具有和 R^2 相同的意義， R^2 和 R^3 可以完全相同或互異， R^3 還可能與鄰近的碳原子和 X 形成上述的五員或六員環； R^3 還可與鄰近的碳原子和 Y 形成一個五員或六員的伸烷基或伸烯基環，其中二者均可有一個或兩個碳原子被氮、氧或硫所置換；該五員或六員環可視需要被以下基團取代一至三次：

鹵基、硝基、氰基、羥基、氫硫基、 C_1-C_3 -烷基， C_1-C_3 -鹵烷基， C_1-C_3 -烷氧基， C_1-C_3 -烷硫基，胺基， C_1-C_3 -烷基胺基， C_1-C_3 -二烷基胺基或羧基；

五員環中的氮可被甲醯基或乙醯基取代；

Y 是氮或 CR^{16} ，其中 R^{16} 是氮， C_1-C_5 -烷基， C_1-C_5 -烷氧基， C_1-C_5 -烷硫基，硝基，苯基，羥基，鹵基，氰基，胺基， C_1-C_4 -烷基胺基， C_1-C_4 -二烷基胺基，氫硫基或羧基，或 CR^{16} 與 R^3 和它鄰近的碳原子共同形成上述的五員或六員環；

R^4 是苯基，萘基，二氫或四氫萘基，其可被一個以上之以下基團所取代：

鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -鹵烷基， C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -鹵烷氧基，苯氧基、苯基、 C_1-C_4 -二烷基硫基，胺基。 C_1-C_4 -烷基胺基或 C_1-C_4 -二烷基胺基，相鄰接的碳原子上的兩個基團可能與後者共

(請先閱讀背面之注意事項)

(寫本頁)

裝

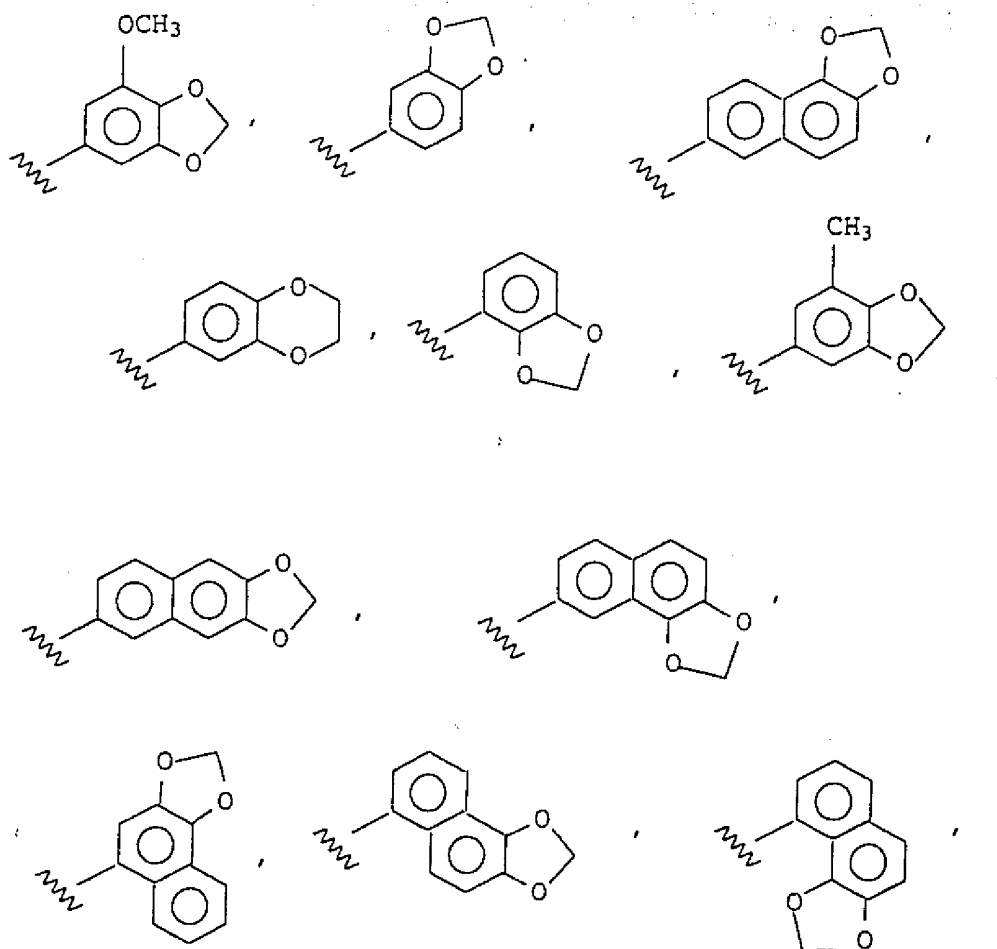
訂

線

五、發明說明 (9)

同形成一個由伸烷基或伸烯基連接成的五員或六員環，其中一個或更多亞甲基可被氧置換，比如 $-(CH_2)_3-$ ， $-(CH_2)_4-$ ， $-CH=CH-O-$ ， $-O-CH_2-O-$ ， $-O-(CH_2)_2-O-$ ， $-CH=CH-CH_2-$ 或 $-O-CH=CH-O-$ ；

R^4 可以是例如以下的基團：



R^4 還可以是一個五員或六員的雜芳香系，其中包含一個氮、硫或氧原子，並可帶有一個或二個以下基團：
鹵基、氰基、硝基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -鹵烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基胺基或

(請先閱讀背面之注意事項
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

C_1-C_4 -二烷基胺基；

此外， R^4 和 R^5 還可以是經由直接連結、亞甲基、伸乙基或伸乙烯基，一個氧原子或硫原子，或 SO_2 -， NH -，或 N -烷基在鄰位連接成一體的苯基。

R^5 可具有和 R^4 相同的意義，但 R^4 和 R^5 可能完全相同或互異；

R^6 是氫， C_1-C_8 -烷基， C_2-C_8 -烯基或 C_3-C_8 -炔基，這些基團的每一者均可被以下基團取代一次以上：鹵基、硝基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、羥基、 C_1-C_4 -烷硫基、氫硫基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、羧基、 C_1-C_4 -烷基羧基、 C_1-C_4 -烷基羰基、胺基， C_1-C_4 -烷基胺基、 C_1-C_4 -二烷基胺基，或苯基，或萘基；而這些取代又可被以下基團取代一次以上：鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -鹵烷基， C_1-C_4 -鹵烷氧基，氫硫基， C_1-C_4 -烷硫基，胺基， C_1-C_4 -烷基胺基， C_1-C_4 -二烷基胺基或苯氧基。

R^6 還可以是經苯氧基甲基或苯氧基取代的 C_1-C_4 -烷基，其中苯基可被鹵基、甲基或甲氧基取代一次或兩次；

R^6 還可以是經以下基團取代之 C_1-C_8 -烷基， C_3-C_8 -烯基或 C_3-C_8 -炔基鏈：

含有一至三個氮原子和/或一個硫或氧原子的五員或六員雜芳基或雜芳氧基，其可帶有一至四個鹵原子和/或一個或二個下列基團： C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -鹵烷基， C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基， C_1-C_4 -烷硫基、苯基、

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

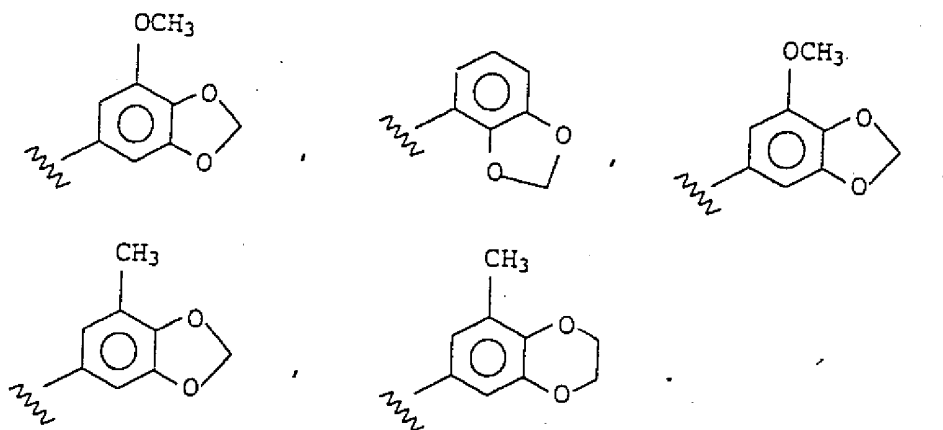
線

五、發明說明 (11)

苯氧基或苯基巰基，而該苯基可能帶有一至五個鹵原子和 / 或一至三個以下基團：C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-鹵烷基，C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-鹵烷氧基和 / 或 C₁-C₄-烷硫基；

苯基或萘基，此二基則可經以下基團取代一次以上：鹵基、硝基、氰基、羥基、C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-鹵烷基，C₁-C₄-鹵烷氧基，氫硫基，C₁-C₄-烷硫基，胺基，C₁-C₄-烷基胺基，C₁-C₄-二烷基胺基或苯氧基；

或以下基團之一：



該化合物及用以製備它們的中間體 II 可能具有一個或更多非對稱取代之碳原子。此種化合物或為純鏡像物形式，或為純的非鏡像立體異構物，或為其混合物。較好是使用鏡像結構純粹的化合物做為活性物質。

本發明尚關於以上提到之胺基酸衍生物用於生產藥物之用途，尤其是生產內皮素受體的抑制劑。

根據本發明的化合物係由羧基酸衍生物 II. (其取代基具

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

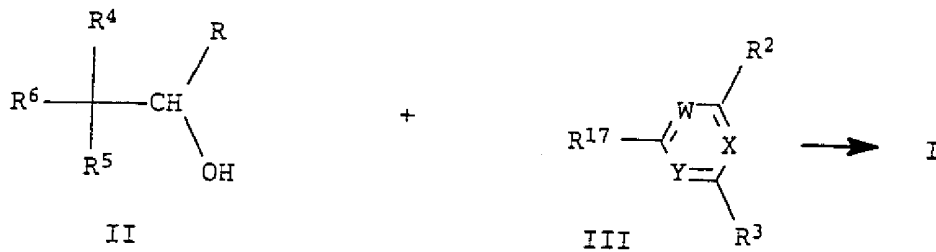
裝

訂

線

五、發明說明 (12)

有上述之意義者)與一般式III之化合物作用而製得，



其中R⁷是鹵基或R¹⁸-SO₂-, 而R¹⁸可為C₁-C₄-烷基, C₁-C₄-鹵烷基或苯基。

該反應較好是在添加適當鹼的鈍性稀釋劑中進行, 亦即添加能去掉中間體II之質子的鹼, 並且在室溫至該溶劑沸點之溫度範圍內進行。

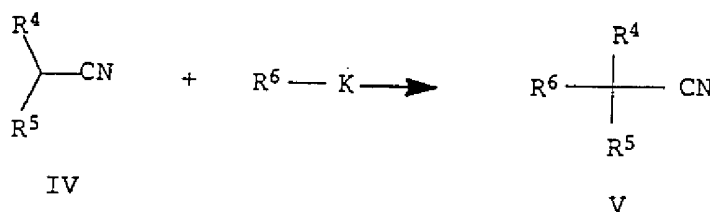
此種溶劑或稀釋劑的實施例為水、脂肪族、脂肪環狀和芳香族的碳氫化合物, 其或經氯化者, 如: 己烷、環己烷, 石油醚、萘、苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、氯化乙烯、和三氯乙烯; 醚類如: 二異丙醚, 二丁醚氧化丙烯、環氧己烷和四氫呋喃; 酮類如: 丙酮、甲基乙基酮, 甲基異丙基酮和甲基異丁基酮; 腈類如: 乙腈和丙腈; 醇類如: 甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇和乙二醇; 酯類如: 乙酸乙酯和乙酸戊酯; 醃胺類如: 二甲基甲醃胺和二甲基乙醃胺; 亞砷類和砷類如: 二甲亞砷和環砷烷; 以及鹼如: 吡啶、N-甲基吡咯酮; 環尿素類如: 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮和1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮。該反應較好是在0°C至該溶劑或溶劑混合物之沸點的溫度範圍內進行。

五、發明說明 (13)

可用做為鹼的鹼金屬或鹼土金屬的氫化物，如氫化鈉、氫化鉀或氫化鈣；碳酸鹽如鹼金屬碳酸鹽，例如：碳酸鈉或碳酸鉀；鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物如氫氧化鈉或氫氧化鉀，有機金屬化合物如丁基鋰或鹼金屬醯胺如：鋰二異丙醯胺或鋰醯胺；或三級胺類，例如：三乙胺、吡啶，4-N,N-二甲基胺基吡啶、咪唑或重氮二環十一烯。

本發明亦關於式II的未知化合物。它們可用已知的方式製備。

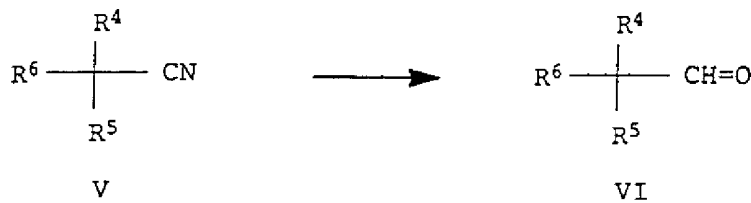
舉例而言，式II之化合物可經由式IV的腈轉變而製得，其藉由一種鹼的幫助與R⁶-K化合物進行烷基化反應而轉變成一種腈V，



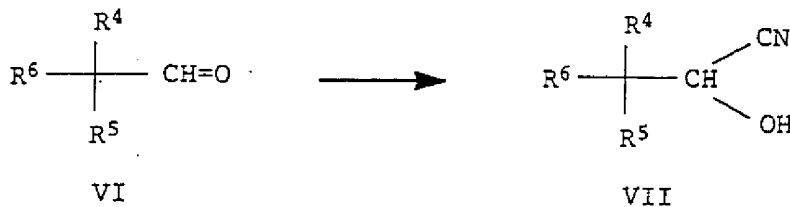
此方法說明於例如：Ca. J. of Chem. 47 (1969年)，第1587頁，其中K是一個脫離基，如鹵基，甲基苯硫醯基、甲基硫醯基或三氟甲磺酸根。

然後依〈合成通訊〉(Synth. Comm.)第19期(1989年)，355頁或〈美國化學會誌〉，第107期(1985年)，4577頁說明的方法將腈V還原成醛VI。可用的還原劑為金屬氫化物。如LiAlH₄或(正-丁基)₂AlH。

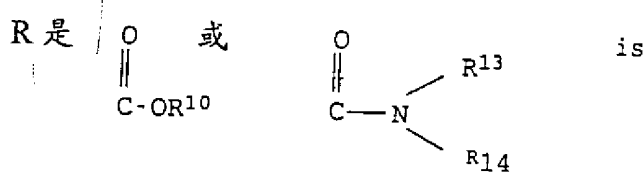
五、發明說明 (14)



藉由已知的方法(例如：<化學藥物公報>(Chem. Pharm. Bull)，第37期(1989年)2570-2頁所說明的方法)將醛VI轉化成爲對應之氰醇：



氰醇VII又可藉由水解方式，例如用HCl水溶液，或將HCl氣體通入醇R¹⁰OH的匹納法(Pinner method)，而轉化成α-羥基羧酸衍生物II，其中



化合物II亦可藉已知的方法將胺基酸衍生物VIII重氮化而製得，例如：依照<合成>(1987年出版)，479-480頁說明的

(請先閱讀背面之注意事項)

爲本頁)

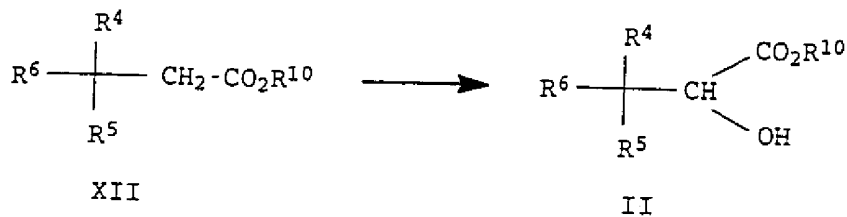
裝

訂

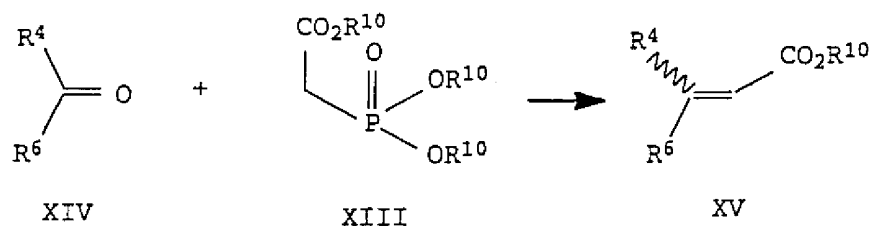
線

五、發明說明 (16)

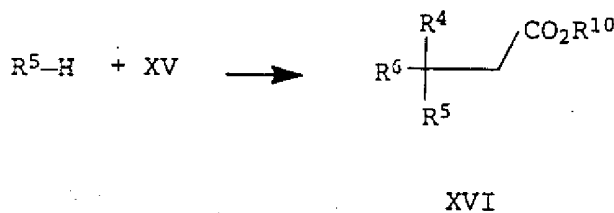
來，例如：在去質子反應後用氧進行氧化作用，如：〈四面體通信〉，第21期(1975年)，1731-4頁所說明的方法，或者是用〈有機化學雜誌〉，第47期(1982年)，1775-77頁中說明的方法，利用戴維斯(Davis)試劑進行氧化作用：



化合物 XII 的製備則可利用適當的磷酸鹽化合物 XIII 和羰基化合物進行衛提-亨納(Wittig-Horner)反應產生不飽和化合物 XV

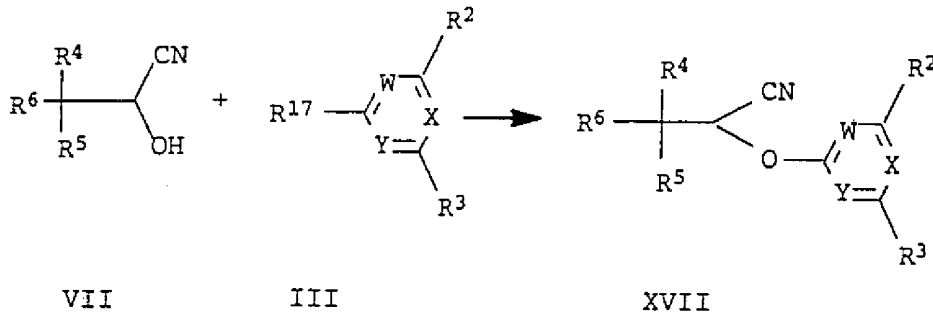


然後，化合物 XV 可藉〈Chem. Ber.〉，第64期(1931年)，1493頁的方法，與 R⁵-H 在弗利得-克拉福(Friedel-Crafts)催化劑，如氯化鋁(AlCl₃)存在的條件下，轉變成羧酸衍生物 XVI。



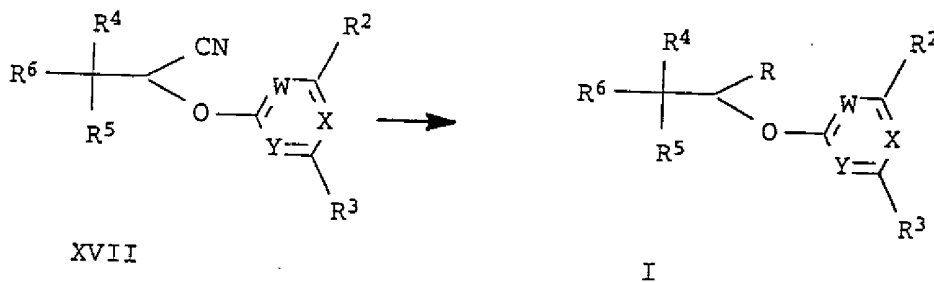
五、發明說明 (17)

化合物 I 的製備亦可由氰醇 VII 與化合物 III 反應產生腈 XVII，



此反應較好如先前說明的方法在添加適當鹼的鈍性溶劑中進行。

然後，用已知的方法將化合物 XVII 轉變成型 I 之化合物，例如：將 XVII 與酸，如：鹽酸或硫酸反應，在添加或未添加醇的條件下作用而得。



式 I 的化合物可由鏡像化合物 II 作起始反應物，而得到純粹的鏡像形式，而鏡像化合物 II 則可用古典的消旋解析法或鏡像選擇性的合成(例如：<純粹應用化學>，第 55 期，(1983 年)，1799 頁；<Helv. Chim. Acta>，第 71 期(1988 年)，244 頁；<美國化學會誌>，第 110 期，(1988 年)，1547-1557

五、發明說明 (18)

頁；〈化學工程報導〉(Chem. Eng. News)，(1989年)，25-27
 頁；製備出純粹的鏡像形式，且若需要可製備出純粹的非
 鏡像的立體異構形式並且將這些化合物II與上述的III反
 應。另一種獲得式I之純粹鏡像形式的可能方法是用適當
 之具純粹鏡像形式的鹼，如：番木鱉鹼，馬錢子鹼、金雞
 納鹼、奎尼丁、辛可寧定、辛可寧、育亨鹼、嗎啡、去氫
 松脂鹼胺、麻黃鹼(-)，(+)，去氫麻黃鹼(+)，(-)，蘇胺鹼基-
 2-胺基-1-(對-硝基苯基)-1,3-丙二醇(+)，(-)，蘇胺鹼基-
 2-(N,N-二甲基胺基)-1-(對-硝基苯基)-1,3-丙二醇(+)，(-)，
 蘇胺鹼基-2-胺基-1-苯基-1,3-丙二醇(+)，(-)， α -甲基苯甲胺
 (+)，(-)， α -(1-萘基)乙胺(+)，(-)， α -(2-萘基)乙胺(+)，(-)
)，胺基甲基蒞酮，N,N-二甲基-1-苯基乙胺，N-甲基-1-苯
 基乙胺，4-硝基苯基乙胺，4-氯苯基乙胺，假麻黃鹼、正
 麻黃鹼、正假麻黃鹼、胺基酸衍生物和肽衍生物對消旋化
 合物或非鏡像立體異構物進行消旋解析。

對較佳之式I化合物之純粹鏡像物和純粹非鏡像立體異
 構物二者或其混合物而言，其取代基具有以下的意義：

R 是一種羧酸、羧酸鹽或可水解成羧酸的基團，如以上
 說明者。

W 是氫或C-NO₂；

X 是氫或CR¹⁵，其中R¹⁵是氫、硝基、C₁-C₅-烷基或C₁-C₅-
 烯基，視需要可經羥基、羧基或苯基，而苯基可被
 C₁-C₃-烷基，羥基或羧基取代，C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷
 硫基，羥基，硝基，胺基，氰基或羧基，或者CR¹⁵與R²

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

和毗鄰的碳原子形成一個五員或六員的伸烷基或伸烯基環，而其中可有一個或二個碳原子被雜原子，如：氮、氧或硫所置換，並且該環可被 C_1-C_3 -烷基或 C_1-C_3 -烷氧基取代一次或兩次；五員環中的氮還可經 CHD 或 $COCH_3$ 取代；

R^2 是氫，鹵基， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -鹵烷基， C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷硫基，硝基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基或氰基； R^2 還可與毗鄰的碳原子和 X 形成一個上述的五員或六員環；

R^3 是氫，鹵基， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -鹵烷基， C_1-C_4 -烷硫基，硝基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基或氰基； R^3 還可與毗鄰的碳原子和 Y 形成一個五員或六員的伸烷基或伸烯基，而其中可有一個或二個碳原子被氮、氧或硫所置換，且可被 C_1-C_3 -烷基或 C_1-C_3 -烷氧基取代一次或二次；且五員環中的氮亦可被甲醯基或乙醯基取代；

Y 是氮或 CR^{16} ，其中 R^{16} 是氫， C_1-C_3 -烷基， C_1-C_3 -烷氧基， C_1-C_3 -烷硫基，硝基，鹵基，氰基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基或羧基；或者 CR^{16} 與 R^3 及其毗鄰的碳原子共同形成上述的五員或六員環；

R^4 是苯基或萘基，且其可被一個或更多以下之基團取代：

鹵基、羥基、 C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -鹵烷基， C_1-C_4 -烷氧基， C_1-C_4 -烷硫基或苯基，且該芳香系還可被二個不包

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

含以上所提到之基團，或除了上述基團以外的基團，在其毗鄰的碳原子上做取代，共同代表一個亞甲基二氧基或伸乙基二氧基，且分別與毗鄰的碳原子形成一個五員或六員環；

此外， R^4 和 R^5 還可是在鄰位以直接相連、或以亞甲基，伸乙基或伸乙烯基或以氧原子或硫原子連接在一起的苯基；

R^5 可具有和 R^4 相同的意義，但 R^4 和 R^5 可能完全相同或互異；

R^6 是氫， C_1-C_6 -烷基， C_2-C_6 -烯基或 C_3-C_6 -炔基，而這些基團的每一者均可能被以下基團取代一次到三次：

鹵素、氰基、 C_1-C_3 -烷氧基，羥基， C_1-C_3 -烷硫基，氫硫基、 C_1-C_3 -鹵烷氧基、羧基、 C_1-C_3 -烷基羧基或苯基，或萘基，而萘基可同樣地被以下基團取代一次到三次：

鹵素、氰基、羥基、 C_1-C_3 -烷氧基， C_1-C_4 -烷基， C_1-C_4 -鹵烷基， C_1-C_3 -鹵烷氧基，巰基， C_1-C_3 -烷硫基，苯基或苯氧基；或者不包含或在上面提到的基團之外，兩個在毗鄰之碳原子上的基可共同代表一個亞甲基二氧基或伸乙基，而 R^6 還可以是經苯氧基甲基或苯氧基取代的 C_1-C_3 -烷基，其中該苯基可被甲基，甲氧基或鹵基所取代。

尤佳之式I化合物呈純粹鏡像物和純粹非鏡像立體異構物或呈其混合物者，乃取代基具有以下意義的化合物：

(請先閱讀背面之注意事項)

(寫本頁)

裝

訂

線

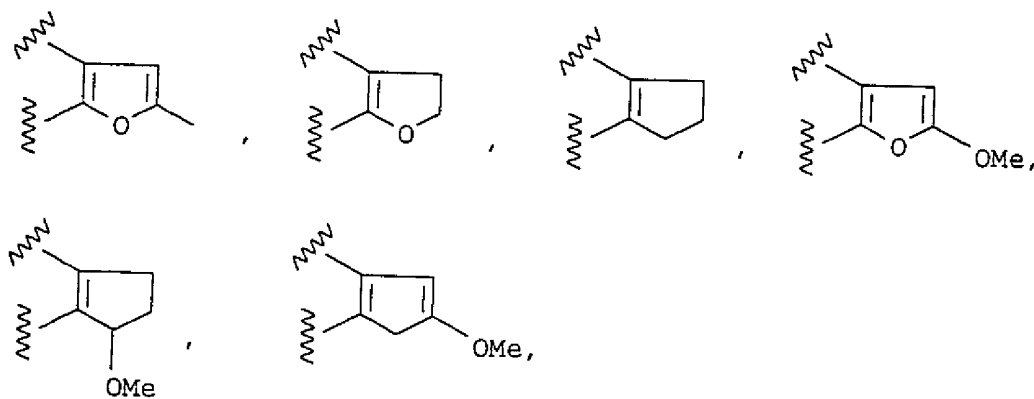
五、發明說明 (21)

R 是一種羧酸、羧酸鹽或是可被水解成羧酸的基團，如以上說明者；

W 是氫；

X 是氫或 CR^{15} ，其中 R^{15} 是氫、 C_1-C_5 -烷基或 C_1-C_5 -烯基，視需要可經羥基、羧基或苯基取代者，該苯基則可經 C_1-C_3 -烷基，羥基或羧基； C_1-C_3 -烷氧基， C_1-C_3 -烷硫基，羥基或羧基所取代，或者 CR^{15} 可與 R^3 和毗鄰的碳原子形成一個五員或六員的伸烷基或伸烯基環，其中有一個碳原子可被氧置換且其可經一個甲氧基或甲基取代；

例如，該五員或六員的伸烷基和伸烯基環可具以下結構：



R^2 是氫、氫、甲基、乙基、三氟甲基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基氫硫基、胺基、二甲基胺基、甲基胺基； R^2 還可以和毗鄰的碳原子和 X 形成一個上述的五員或六員環；

R^3 是氫，氫、甲基、乙基、三氟甲基、硝基、甲氧基、

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

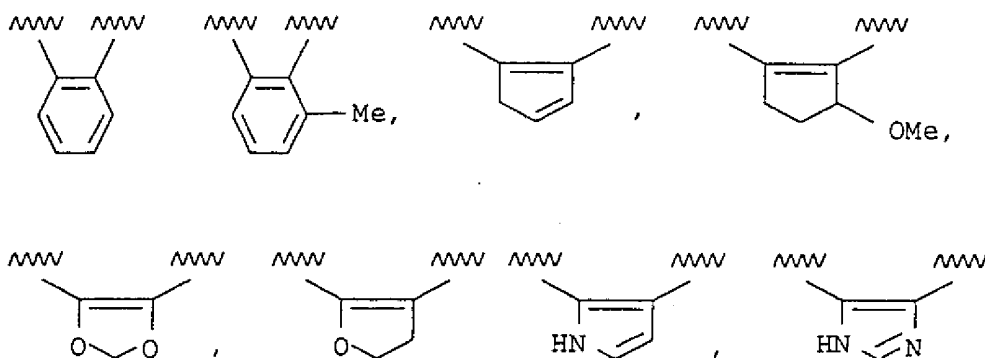
訂

線

五、發明說明 (22)

乙氧基、甲基氫硫基、胺基、甲基胺基或二甲基胺基；

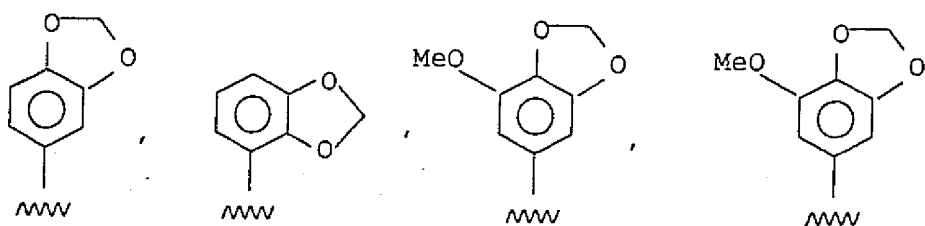
R^3 還可與 Y 形成一個五員或六員的伸烷基或伸烯基環，其中可有一個或二個碳原子被氮或氧置換，且其可經一個甲基或甲氧基取代；這類伸烷基或伸烯基環的實例為：



Y 是氮或 CR^{16} ，其中 R^{16} 是氫、硝基、甲基、乙基、氯或氟基，或者 CR^{16} 可與 R^3 及其毗鄰的碳原子形成一個上述的五員或六員環；

R^4 是帶有一個或二個以下基團的苯基：

鹵基、羥基、甲氧基、乙氧基、 C_1-C_3 -烷基，三氟甲基，甲基氫硫基、乙基氫硫基或苯基；還有可能是其兩個取代基代表一個亞甲基二氧基，不包含或在其他取代基之外者；此種代表 R^4 基團的實例為：



五、發明說明 (23)

此外， R^4 和 R^5 可以是在鄰位以直接鍵結，一個亞甲基或亞乙基連接的苯基；

R^5 具有和 R^4 相同的意義，且 R^4 和 R^5 可以完全相同或互異；

R^6 是氫， C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_6 -烯基，這些基團之每一者均可能被以下基團取代一次或兩次：

氟、氟基、羥基、羧基、甲氧基、乙氧基、甲氧基氫硫基，甲基羧基，苯基甲氧基，對-甲基苯基甲氧基，對-甲氧基苯基甲氧基；對-氟苯基甲氧基，或被以下基團取代一次或二次的苯基：

氟、氟、氟基、羥基、甲氧基、乙氧基，三氟甲基、三氟甲氧基、甲基氫硫基、苯基或苯氧基，或者不包括或除以上提過的基團以外，兩個在毗連之碳原子上的基團可表示一個亞甲基二氧基。

本發明的化合物提供新穎而具潛勢之治療以下疾病的治療法：高血壓、肺高血壓、心肌梗塞、心絞痛、急性腎衰竭、腎機能不足、大腦的血管痙攣、大腦局部缺血、蛛網膜下出血、偏頭痛、氣喘、動脈粥樣硬化、內毒中風、內毒素引起的器官衰竭、血管內血液凝固、血管成形術後的再狹窄、良性攝護腺肥大、局部缺血和中毒及高血壓引發的腎衰竭，以及癌症；尤其是攝護腺癌和皮膚癌。

該化合物的優良效果可從以下實驗顯示出來：

受體結合研究

對此結合研究而言，係採用轉殖的人類 ET_A 受體表現CHO細胞和天竺鼠之小腦細胞膜，而該膜之 ET_B 受體較 ET_A 受體

(請先閱讀背面之注意事項)

(寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

要多出60% (>60%)。

製備細胞膜

在含有10%胚牛血清，1%麩醯胺，100 U/毫升青黴素和0.2%鏈黴素的F₁₂培養基(Gibco BRL公司出品，位於美國馬里蘭州的蓋色斯堡)中培養ET_A受體表現之CHO細胞。48小時之後，用PBS沖洗，並用含有0.05%胰蛋白酶的PBS培育5分鐘。待以F₁₂培養基中和以後，用離心法在300 × g下收集細胞。對細胞溶解而言，則將離心後的細胞小塊用溶解緩衝液(5 mM Tris-HCl, pH 7.4, 並含有10%甘油)短暫沖洗，並且在4°C下以10⁷個細胞/毫升溶解緩衝液的濃度培育30分鐘。在20,000 × g下將細胞膜離心十分鐘，並將所得的小塊保存在液態氮裡。

把天竺鼠的小腦放在帕特-艾維揚(Potter-Elvehjem)均質器中使其均質化，然後在1000 × g下進行鑑別離心10分鐘，並重複使上澄液在20,000 × g下離心10分鐘，而得到細胞膜。

結合檢驗

在ET_A和ET_B受體結合檢驗中，將細胞膜懸浮在培養緩衝液中(50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 並含5 mM MnCl₂, 40微克/毫升桿菌肽和0.2% BSA)，濃度為50微克蛋白質/每個檢驗混合物；並且在25°C與25 pM [¹²⁵I]-ET₁ (ET_A受體檢驗)或25 pM [¹²⁵I]-RZ₃ (ET_B受體檢驗)，在有和沒有檢驗物質的條件下培養。30分鐘後經由GF/B玻璃纖維濾器(Whatman公司出品，英國)過濾至史卡特隆細胞收集器(Skatron公司出品，

(請先閱讀背面之注意事項)

裝
寫本頁)

訂

線

五、發明說明(25)

挪威)，以分離自由的與結合的放射性配體；並用冰冷的 Tris-HCl 緩衝液，pH 7.4，內含 0.2% BSA 之溶液沖洗該濾器。用派卡 2200 CA (Packard 2200 CA) 的閃爍計數器定量濾器上收集到的放射性。

探究內皮素受體(次型 A)拮抗物之官能性體外檢驗系統

這個檢驗法是一種官能性，以細胞為基礎之內皮素受體的檢驗。某些細胞顯示當它們被內皮素 1 (ET1) 刺激時，會使細胞內的鈣離子濃度增加。這種鈣濃度的增加可在裝入鈣敏感性染料的完整細胞中測量到。

將老鼠體內分離出之 1-纖維母細胞且其內源之內皮素受體(次型 A)已被測得者，裝載以螢光染料 Fura-2-am，過程如下：在胰蛋白酶處理後，將細胞重新懸浮於緩衝液 A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM 葡萄糖, pH 7.4)，使其密度為 2×10^6 個/毫升，並且在 37°C 黑暗中與 Fura-2-am. (2 μM), Pluronic F-127 (0.04%) 和 DMSO (0.2%) 一同培養 30 分鐘。然後用緩衝液 A 將該細胞沖洗兩次並重新懸浮成 2×10^6 /毫升的細胞溶液。

出自 2×10^5 個細胞/毫升之螢光信號 Ex/Em 380/510 持續地在 30°C 被記錄下來。將試驗物質添加入細胞，培養三分鐘後再添入 ET1，並測定最大的螢光變化值。將未預先加入試驗物質的細胞對 ET1 的反應當作是對照組，並將其設定為等於 100%。

ET拮抗物之細胞內試驗

將重量為 250-300 公克之雄性 SD 老鼠用 5-乙基-5-異戊基巴

(請先閱讀背面之注意事項)

高本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

比妥酸麻醉，以人工換氣，切斷其迷定神經，並且損毀其腦脊髓。在其頸動脈和頸靜脈插上導管。

對於對照組的動物而言，在其靜脈內注射1微克/公斤ET1會導致明顯的血壓增加，並且持續很長一段時間。

在施用ET1之前5分鐘，將試驗之化合物(1毫升/公斤)以靜脈內注射方式注入試驗動物體內。將試驗動物身上的血壓增加與對照組動物比較，以決定ET-的拮抗性質。

在鼠體內之內皮素-1引發的「猝死」

本試驗主要係包括預先施以內皮素受體拮抗物，以防止老鼠體內由於內皮素引起，且可能由於冠狀動脈收縮所造成的突發性心臟死亡。在注射10毫微莫耳/公斤內皮素(體積為5毫升/公斤)之後數分鐘內，動物會死亡。

致命的內皮素-1之劑量在一小群動物身上做了每種情況的檢查。若試驗物質是以靜脈內注射方式施用，則在參照群中致命的內皮素-1注射在5分鐘之後實行。對其他施用方式而言，施用藥物之間的時間較長，若必要可達數小時。

記錄存活率，並測定能有效保護50%動物在24小時或更長的時間裡免於內皮素引發之心臟死亡(ED 50)的劑量。

內皮素受體拮抗物之血管官能性試驗

在最初張力為2g且緩解時間為1小時之後，於37°C之克拉伯-漢斯萊溶液(Krebs-Henseleit solution), pH 7.3-7.4之中，首先用K⁺引發兔子主動脈切段收縮。待沖洗後，內皮素劑量-效果之作圖會增至最高。

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

在開始進行內皮素劑量-效果的作圖之前十五分鐘，將具潛勢之內皮素拮抗物投入其他含同樣血管的製備物中。內皮素之效果計算為 K^+ 收縮的a%。以有效的內皮素拮抗物進行試驗，則該內皮素劑量-效果的作圖為偏移到右側。

根據本發明的化合物可用傳統方式以口服或非經腸的施用(皮下的、血管內的、肌內的、腹膜內的方式)。一般而言，活性物質的每日劑量係自大約0.5至50毫克/公斤體重，而每日非經腸的施用則自大約0.1至10毫克/公斤體重。

該新穎化合物可以用傳統的固體或液體藥物形式使用，例如：未包覆或包覆外衣的藥錠，膠囊、藥粉，藥丸、栓劑、溶液，藥膏、乳霜或噴霧劑。這些藥物形式係以傳統方式製造。為了達到這個目的，該活性物質可用傳統的藥物助劑予以加工，例如用藥錠結合劑、膨大劑、保存劑、藥錠解體劑、流動調節劑、成型劑、溼潤劑、分散劑、乳化劑、溶劑、延緩釋放劑、抗氧化劑和/或推進氣體(參考H. Sucker等人所著(藥物技術)(Pharmazentische Technologie)，司徒加市的Thieme-Verlag公司出版，一九九一年)。以此種方式得到的藥物形式通常含有0.1至90%重量比率的活性物質。

本發明還關於式I化合物和腎活素-血管收縮肽系統(RAS)的抑制劑之組合物。RAS抑制劑公佈於例如EP 634 175專利案之中。

根據本發明的組合物適用於治療式I之化合物亦可顯示

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

原

五、發明說明 (29)

將反應混合物濃縮至大約30%；把濃縮液倒入水中，並且用乙酸乙酯萃取三次。將合併的有機相用亞硫酸鈉溶液沖洗兩次，並以MgSO₄乾燥之，再減壓濃縮。以正-庚烷/乙酸乙酯(20:1)作溶劑對反應之粗產物進行矽膠層析，得到41.2公克(86%)2-羥基-3,3-二苯基丁腈。

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 1.9 (s, 3H); 2.7 (d, 1H); 5.1 (d, 1H); 7.2-7.4 (m, 10H)

實施例3

2-羥基-3,3-二苯基丁酸乙酯

將2-羥基-3,3-二苯基丁腈1.0公克(4.2毫莫耳)溶於10毫升乙醇中，並添加10毫升濃HCl。將此混合物迴流24小時，然後將溶劑以減壓除去，並使殘留物溶到水中，用乙酸乙酯萃取二次。用10%強度的NaOH沖洗合併的有機相，以MgSO₄乾燥並且減壓濃縮。由此獲得0.8公克(67%)產物。

¹H-NMR [CDCl₃],

δ = 0.9 (t, 3H); 1.8 (s, 3H); 3.0 (d, 1H); 3.9 (q, 2H); 5.0 (d, 1H);
7.1-7.4 (m, 10H)

實施例4

2-羥基-3,3-二苯基丁醯胺

將2-羥基-3,3-二苯基丁腈10公克(42.2莫耳)溶於500毫升甲醇中(無水甲醇)，並且在5-10°C，通入HCl三小時。然後，在5°C攪拌此混合物3小時，並在室溫下攪拌16小時。然後添加200毫升6M的HCl，並將該混合物在減壓條件下蒸發至乾，將粗產物自乙酸乙酯/庚烷混合溶劑中再結晶出

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

原

五、發明說明 (30)

來。由此獲得 2.5 公克 (23%) 白色固狀的 2-羥基-3,3-二苯基丁醯胺。

實施例 5

2-羥基-3,3-二苯基丁酸乙酯

將 2-羥基-3,3-二苯基丁醯胺 2.15 公克 (8.4 毫莫耳) 溶於 15 毫升乙醇中，添加濃鹽酸 15 毫升，並將此混合物迴流 40 小時。在減壓條件下除去溶劑，而使殘留物溶於水中。用乙酸乙酯萃取水液相三次，而將合併的有機相用 10% 強度的氫氧化鈉溶液沖洗二次。以 $MgSO_4$ 乾燥後減壓除去溶劑，則可獲得 1.75 公克 (73%) 的 2-羥基-3,3-二苯基丁酸乙酯。

實施例 6

2-羥基-3,3-二苯基丁酸

將 1.75 公克 (6.2 毫莫耳) 2-羥基-3,3-二苯基丁酸乙酯溶於 10 毫升 THF，並添加 $LiOH$ 0.23 公克 (9.3 毫莫耳) 溶於 6 毫升水的溶液。將該混合物在室溫下攪拌 16 小時，並在 $40^\circ C$ 攪拌 4 小時。緊接著以減壓濃縮此混合物，再溶於水中，並以乙酸乙酯沖洗之。接著用 HCl 將混合物酸化，而用乙酸乙酯萃取三次。將合併的乙酸乙酯以 $MgSO_4$ 乾燥，而在減壓下除去溶劑。在矽膠上對殘留物進行層析，而以 $CH_2Cl_2/MeOH$ (2:1) 做為溶劑。由此可得 0.80 公克 (50%) 的 2-羥基-3,3-二苯基丁酸。

^1H-NMR [$DMSO-d_6$],

$\delta = 1.75$ (s, 3H); 4.85 (s, 1H); 5.5 (s, 寬帶, 1H); 7.1-7.4 (m, 10H), 12.2 (s, 寬帶, 1H)。

五、發明說明 (31)

實施例 7

2-(4,6-二甲基-2-咪啉基氧基)-3,3-二苯基丁酸

將 NaH 0.29 公克 (9.5 毫莫耳) 加進 DHF 中，並在氮氣下添加 2-羥基-3,3-二苯基丁酸溶於 3 毫升 DMF 之溶液。在室溫下攪拌 30 分鐘後，添加 4,6-二甲基-1,2-二氧-咪啉 0.45 公克 (3.15 毫莫耳) 溶於 DMF 4 毫升之溶液，然後在 RT 攪拌該混合物 16 小時。在減壓下除去溶劑之後，將殘留物溶於水中，用 HCl 酸化，並用乙酸乙酯萃取二次。將合併的有機相用 MgSO₄ 乾燥，並以減壓方式除去溶劑。在矽膠上對殘留物進行層析，而以 CH₂Cl₂/甲醇 (10:1) 做為溶劑。

由此得到 2-(4,6-二甲基-2-咪啉基氧基)-3,3-二苯基-丁酸 0.37 公克 (32%)，其熔點為 225-230°C。

¹H-NMR [DMSO-d₆],

δ = 1.95 (s, 3H); 2.3 (s, 6H); 5.95 (s, 1H); 6.8 (s, 1H); 7.0-7.45 (m, 10H)

再以消旋解析法將此化合物分成其二種鏡像物 (見表 2)。

實施例 8

2-羥基-3,3-二苯基丁酸甲酯

將 2-羥基-3,3-二苯基丁腈 15.0 公克 (63.3 毫莫耳) 溶於無水甲醇 250 毫升之中，而在 30-50°C 下將 HCl 通入至飽和。然後將混合物迴流 72 小時，並緊接著減壓濃縮，而將殘留物溶於水中。用乙酸乙酯萃取該水液相三次；用 MgSO₄ 使合併的有機相乾燥，在減壓下除去溶劑，而以矽膠對殘留物進

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

行層析，以正-庚烷/乙酸乙酯(20:1)做為溶劑。

由此可得2-羥基-3,3-二苯基丁酸甲酯1.2公克(7%)。

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3]

$\delta = 1.8$ (s, 3H); 2.95 (d, 1H); 3.45 (s, 3H); 5.0 (d, 1H); 7.1-7.4 (m, 10H)。

實施例9

2-(4,6-二甲氧基-2-嘓啶基氧基)-3,3-二苯基丁酸甲酯

將2-羥基-3,3-二苯基丁酸甲酯1.2公克(4.4毫莫耳)溶於無水DMF 10毫升中。在氮氣下，將 K_2CO_3 1.2公克(8.8毫莫耳)和2-甲硫鹽基-4,6-二甲氧基嘓啶0.97公克(4.4毫莫耳)添加至該混合物。將此混合物在室溫下攪拌16小時。然後予以蒸發，使殘留物溶於水並用乙酸乙酯萃取三次。以 MgSO_4 將合併的有機層乾燥後，再予濃縮。由此得到1.8公克粗產物，而在未經純化的條件下做進一步反應。

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3]

$\delta = 2.0$ (s, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 5.75 (d, 1H); 5.8 (s, 1H); 7.1-7.3 (m, 10H)

實施例10

2-(4,6-二甲氧基-2-嘓啶基氧基)-3,3-二苯基丁酸

將1.8公克(4.4毫莫耳)的2-(4,6-二甲氧基-2-嘓啶基氧基)-3,3-二苯基丁酸溶於25毫升環氧己烷中，並添加以1M KOH 26.5毫升(26.5毫莫耳)。將此混合物在 90°C 攪拌6小時。然後濃縮。再將殘留物溶於水，而用乙酸乙酯萃取三次。以 MgSO_4 使合併的有機相乾燥，並予蒸發。從乙醇中將殘留

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

物再結晶。由此得到2-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基氧基)-3,3-二苯基-丁酸1.12公克(65%)，其熔點為229-234°C。

$^1\text{H-NMR}$ [DMSO- d_6]

$\delta = 1.9$ (s, 3H); 3.85 (s, 6H); 5.85 (s, 1H); 5.95 (s, 1H); 7.1-7.4 (m, 10H); 12.5 (s, 寬帶, 1H)

實施例11

2,2-二苯基丁腈

在 -78°C 氬氣下，將1.5 M LDA溶於THF的溶液173毫升(0.259毫莫耳)滴加到二苯基乙腈50.0公克(0.259莫耳)溶於THF(無水)500毫升的溶液中，然後在 -30°C 將此混合物攪拌1小時。然後，在 -78°C 添加乙基溴28.23公克(0.259莫耳)。使該混合物達到室溫，並予攪拌16小時。接著，添加80毫升磷酸緩衝液(pH 7)，並將混合物蒸發。使殘留物溶於水中，而用乙酸乙酯萃取三次。用 MgSO_4 乾燥合併之有機相，而以減壓除去溶劑。在矽膠上對粗產物進行層析，而以正-庚烷/乙酸(20:1)作為溶劑。由此可得2,2-二苯基丁腈38.2公克(67%)。

實施例12

2,2-二苯基丁醛

將2,2-二苯基丁腈21.1公克(95毫莫耳)溶於甲苯100毫升中。在 -78°C 氬氣下，滴加入二異丁基鋁氫化物之1 M溶液95毫升(95毫莫耳)。接著在室溫下攪拌此混合物16小時，然後再添加飽和氯化銨溶液與2N H_2SO_4 以2:1混合的溶液60毫升，並將此混合物攪拌30分鐘。將兩相分離後，以乙酸

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

乙酯對水液相萃取三次。用 $MgSO_4$ 使合併的有機相乾燥，並予減壓濃縮。在矽膠上對粗產物進行層析，而以二氯甲烷做為溶劑。由此可得淡白色油狀的 2,2-二苯基丁醛 19.0 公克 (89%)。

實施例 13

2-羥基-3,3-二苯基戊腈

在 $35^\circ C$ ，將對-甲基苯磺酸· H_2O 17.4 公克 (91.6 毫莫耳) 和 KCN 5.9 公克 (91.6 毫莫耳) 溶於 25 毫升水之溶液添加至 2,2-二苯基丁醛 19.09 公克 (84.8 毫莫耳) 溶於 THF (無水) 97 毫升的溶液中。在 $40^\circ C$ 攪拌此混合物四小時，並在室溫下再攪拌 16 小時。將此混合物蒸發至 1/3 的體積，然後加水，把兩相分開。然後，用乙酸乙酯對水液相萃取三次，而將合併的有機相用 10% 強度的亞硫酸鈉溶液沖洗，以 $MgSO_4$ 使其乾燥，再予減壓濃縮。在矽膠上對此粗產物進行層析，而以正-庚烷/乙酸 (20:1) 作溶劑。由此可得 2-羥基-3,3-二苯基戊腈 19.5 公克 (92%) 呈淡白色油狀。

 1H -NMR [$CDCl_3$]

$\delta = 0.7$ (t, 3H); 2.2-2.5 (m, 3H); 5.25 (d, 1H); 7.1-7.4 (m, 10H)

實施例 14

2-(4,6-二甲氧基-2-嘓啶基氧基)-3,3-二苯基戊腈

將 2-羥基-3,3-二苯基戊腈 7.0 公克 (27.9 毫莫耳) 溶於 DMF (無水) 100 毫升中。並且，在氮氣下添加以碳酸鉀 7.57 公克 (55.7 毫莫耳) 和 2-甲硫醯基-4,6-二甲氧基嘓啶 6.1 公克 (27.9 毫莫耳)，而在室溫下攪拌該混合物 72 小時。在減壓

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (35)

下將此混合物濃縮，而將殘留物溶於水中，用乙酸乙酯萃取三次。以 $MgSO_4$ 使合併的有機相乾燥，並使溶劑蒸發掉。在矽膠上對粗產物進行層析，而以正-庚烷/乙酸乙酯 (20:1) 作為溶劑。由此可得 8.8 公克 (81%) 的產物。

1H -NMR [$CDCl_3$]

$\delta = 0.8$ (t, 3H); 2.45 (dq, 3H); 3.95 (s, 6H); 5.8 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 7.2-7.4 (m, 10H)

實施例 15

2-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基氧基)-3,3-二苯基戊酸

將 0.5 公克 (1.3 毫莫耳) 的 2-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基氧基)-3,3-二苯基戊腈溶於乙醇 5 毫升中。在添加 5 毫升濃鹽酸之後，將此混合物迴流 3 小時。然後將此混合物減壓濃縮，再將殘留物溶於水中，用乙酸乙酯萃取二次。以 $MgSO_4$ 使合併的乙酸乙酯相乾燥，並予蒸發。以 MPLC 藉由逆相材質對殘留物進行層析，而用乙腈/水作為沖提劑。由此可得 2-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶基氧基)-3,3-二苯基戊酸 0.17 公克 (32%)，其熔點為 78-87°C。

1H -NMR [$DMSO-d_6$]

$\delta = 0.7$ (t, 3H); 2.2-2.55 (m, 2H); 3.85 (s, 6H); 5.9 (s, 2H); 7.0-7.4 (m, 10H); 12.7 (s, 寬帶, 1H)

接下來表 1 中所指出的實例可由開始時說明的方法製得。

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

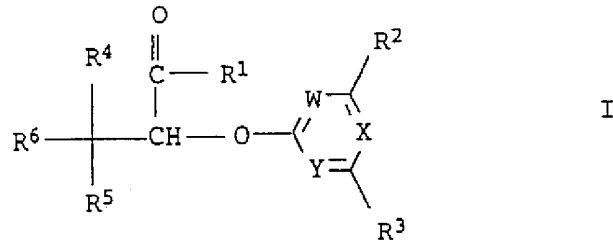
裝

訂

線

五、發明說明 (36)

表 1



(請先閱讀背面之注意事項
再寫本頁)

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 (37)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-1	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-2	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-3	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-4	OH	苯基	苯基	甲基	O-CH ₂ -CH ₂ -C		OCH ₃	N	N
I-5	OH	苯基	苯基	甲基	O-CH ₂ -CH ₂ -C		OCH ₃	N	N
I-6	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-7	OH	苯基	苯基	甲基	乙基	CH	乙基	N	N
I-8	OH	苯基	苯基	甲基	乙基	CH	CH ₃	N	N
I-9	OH	苯基	苯基	乙基	乙基	CH	OCH ₃	N	N
I-10	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	乙基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-11	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-12	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-13	OCH ₃	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-14	O-苄基	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-15	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-16	OH	苯基	苯基	乙基	O-CH ₂ -CH ₂ -C		OCH ₃	N	N
I-17	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		OCH ₃	N	N
I-18	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	乙基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N

(請先閱讀背面之注意事項)

第

頁

號

五、發明說明 (38)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-19	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-20	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-21	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-22	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	CH	乙基	N	N
I-23	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	OCH ₃	N	N
I-24	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	O-CH=CH-C	OCH ₃	OCH ₃	N	N
I-25	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-26	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-27	O-苯基	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-28	OH	苯基	苯基	苯基-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-29	OH	苯基	苯基	4-Me 苯基-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-30	OH	苯基	苯基	4-Me 苯基-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-31	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-32	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-33	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	OCH ₃	N	N
I-34	OH	苯基	苯基	Cl-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	乙基	N	N
I-35	OH	苯基	苯基	Cl-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-36	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

五、發明說明 (39)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-37	OH	苯基	苯基	丙基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-38	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-39	OH	苯基	苯基	丙基	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		OCH ₃	N	N
I-40	OH	苯基	苯基	丙基	-O-CH ₂ -CH ₂ -C		OCH ₃	N	N
I-41	OH	苯基	苯基	異丙基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-42	OH	4-Cl-苯基	4-Cl-苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-43	OH	4-Cl-苯基	4-Cl-苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-44	O-苄基	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-45	OH	苯基	苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-46	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-47	OH	苯基	苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-48	OH	苯基	苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-49	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-50	OH	苯基	苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-51	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-52	OH	苯基	苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	COH ₃	N	N
I-53	OH	苯基	苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-54	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C		CH ₃	N	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明(40)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-55	OH	苯基	苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	N	N	
I-56	OH	苯基	苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-57	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-58	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-59	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-60	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-61	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-62	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-63	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-64	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-65	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-Cl-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-66	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-67	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	
I-68	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-69	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	OCH ₃	N	N	
I-70	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	乙基	CH	CH ₃	N	
I-71	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	乙基	CH	乙基	N	
I-72	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	

五、發明說明 (41)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-73	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-74	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	乙基	CH	CH ₃	N	N
I-75	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	CH ₃	N	N
I-76	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-77	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-78	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-79	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	CH ₃	CH	乙基	N	N
I-80	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-81	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	乙基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-82	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	乙基	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-83	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-84	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-Me-苄基-O-CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-85	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-Me-苄基-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-86	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-Me-苄基-O-CH ₂	CH ₃	CH	乙基	N	N
I-87	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苄基-O-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-88	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苄基-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-89	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苄基-O-CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-90	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苄基-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

(請先閱讀背面之注意事項)

五、發明說明 (42)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-91	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-92	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-93	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-94	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-95	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-96	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	乙基	N	N
I-97	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-98	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-99	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-100	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	乙基	CH	CH ₃	N	N
I-101	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-102	OH	苯基	苯基	甲基	N(CH ₃) ₂	CH	N(CH ₃) ₂	N	N
I-103	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-104	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-105	OH	苯基	苯基	乙基	N(CH ₃) ₂	CH	N(CH ₃) ₂	N	N
I-106	OH	苯基	苯基	異丙基	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-107	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-108	OH	苯基	苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N

五、發明說明 (43)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-109	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-110	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-111	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-112	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-113	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-114	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-115	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-116	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-117	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	OCH ₃	N	N
I-118	OH	苯基	苯基	4-乙基-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-119	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-120	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-121	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	SCH ₃	N	N
I-122	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-123	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-124	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-125	OH	苯基	苯基	甲基	乙基	N	乙基	N	N
I-126	OH	苯基	苯基	甲基	乙基	N	CH ₃	N	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝 訂 線

五、發明說明 (44)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-127	OH	苯基	苯基	乙基	乙基	N	OCH ₃	N	N
I-128	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-129	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-130	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-131	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-132	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-133	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -	CH ₃	N	乙基	N	N
I-134	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-135	OH	苯基	苯基	苄基-O-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-136	OH	苯基	苯基	4-OMe-苄基-O-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-137	OH	苯基	苯基	4-Me-苄基-O-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-138	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH ₂)-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-139	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-140	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-141	OH	苯基	苯基	丙基	OCH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-142	OH	苯基	苯基	異丙基	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-143	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	OCH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-144	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	乙基	CH ₃	N	OCH ₃	N	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-145	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-146	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-147	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-148	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-149	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	乙基	CH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-150	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-151	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-152	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-153	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-154	OH	苯基	苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-155	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-156	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	N	N
I-157	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-158	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	SCH ₃	N	N
I-159	OH	苯基	苯基	甲基	N(CH ₃) ₂	N	N(CH ₃) ₂	N	N
I-160	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	SCH ₃	N	N
I-161	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-162	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N

五、發明說明(46)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-163	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-164	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-165	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	乙基	CH	N
I-166	OH	苯基	苯基	甲基	乙基	N	乙基	CH	N
I-167	OH	苯基	苯基	甲基	乙基	N	CH ₃	CH	N
I-168	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	N	SCH ₃	CH	N
I-169	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	N	CF ₃	CH	N
I-170	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-171	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-172	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-173	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-174	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	乙基	CH	N
I-175	OH	苯基	苯基	乙基	乙基	N	乙基	CH	N
I-176	OH	苯基	苯基	乙基	乙基	N	CH ₃	CH	N
I-177	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	N	SCH ₃	CH	N
I-178	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	N	CF ₃	CH	N
I-179	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-180	OH	苯基	苯基	丙基	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N

五、發明說明 (47)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-181	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-182	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-183	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-184	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-185	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-186	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-187	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-188	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-189	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-190	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-191	OH	苯基	苯基	4-OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	乙基	N	CH ₃	CH	N
I-192	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-193	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-194	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-195	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	乙基	N	乙基	CH	N
I-196	OH	苯基	苯基	4-SMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	乙基	CH	N
I-197	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-198	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	CH ₃	N	乙基	CH	N

(請先閱讀背面之注意事項)

第

頁

第

五、發明說明 (48)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-199	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-200	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-201	OH	4-F-苯基	4-F-苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-202	OH	4-OMe-苯基	4-OMe-苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-203	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-204	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-205	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	乙基	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-206	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	乙基	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-207	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	乙基	乙基	N	CF ₃	CH	N
I-208	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-209	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-210	OH	4-Me-苯基	4-Me-苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	乙基	N	CH ₃	CH	N
I-211	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-212	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-213	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	乙基	N	CH ₃	CH	N
I-214	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CF ₃	CH	N
I-215	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-216	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	乙基	CH	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝 訂 線

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-217	OH	苯基	苯基	HOOC-CH ₂ -CH ₂	CF ₃	N	乙基	CH	N
I-218	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	CF ₃	N	乙基	CH	N
I-219	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	CH ₃	N	乙基	CH	N
I-220	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂	乙基	N	CH ₃	CH	N
I-221	OH	苯基	苯基	(HO-CH ₂) ₂ CH-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-222	OH	苯基	苯基	(HO-CH ₂) ₂ CH-CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-223	OH	苯基	苯基	(HO-CH ₂) ₂ CH-CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-224	OH	苯基	苯基	(HO-CH ₂) ₂ CH-CH ₂	CH ₃	N	乙基	CH	N
I-225	OH	苯基	苯基	甲基	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	CH ₃	CH	N
I-226	OH	苯基	苯基	甲基	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	H	CH	N
I-227	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH ₃	CH	N
I-228	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	OCH ₃	CH	N
I-229	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	乙基	CH	N
I-230	OH	苯基	苯基	甲基	乙基	CH	CH ₃	CH	N
I-231	OH	苯基	苯基	乙基	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	CH ₃	CH	N
I-232	OH	苯基	苯基	乙基	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	H	CH	N
I-233	OH	苯基	苯基	丙基	CH=CH-CH=CH-C	CH=CH-CH=CH-C	CH ₃	CH	N
I-234	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH ₃	CH	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-235	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	CH ₃	CH	N
I-236	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	CH	CH ₃	CH	N
I-237	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	乙基	CH	N
I-238	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	CH	N
I-239	OH	苯基	苯基	乙基	乙基	CH	CH ₃	CH	N
I-240	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	OCH ₃	CH	N
I-241	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	XH	CH ₃	CH	N
I-242	OH	苯基	苯基	甲基	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	H	CH	N
I-243	OH	苯基	苯基	甲基	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	CH ₃	CH	N
I-244	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	CH ₃	CH	N
I-245	OH	苯基	苯基	乙基	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	H	CH	N
I-246	OH	苯基	苯基	乙基	-O-CH ₂ -CH ₂ -C	CH	CH ₃	CH	N
I-247	OH	苯基	苯基	乙基	-O-CH ₂ -O-C	CH	H	CH	N
I-248	OH	苯基	苯基	乙基	-O-CH ₂ -O-C	CH	CH ₃	CH	N
I-249	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N
I-250	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N
I-251	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N
I-252	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	CH=CH-CH=CH-C	CH	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-253	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C		N
I-254	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C		N
I-255	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C		N
I-256	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	O-CH ₂ -O-C		N
I-257	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C		N
I-258	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C		N
I-259	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C		N
I-260	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	CH ₂ -CH ₂ -O-C		N
I-261	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	N=CH-NH-C		N
I-262	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	N=CH-NH-C		N
I-263	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	N=CH-NH-C		N
I-264	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	N=CH-NH-C		N
I-265	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N
I-266	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N
I-267	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N
I-268	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N
I-269	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N
I-270	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-271	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N
I-272	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	CH=CH-NH-C		N
I-273	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	CH=CH-NH-C		N
I-274	OH	苯基	苯基	甲基	OCH ₃	N	CH=CH-NH-C		N
I-275	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	CH=CH-NH-C		N
I-276	OH	苯基	苯基	乙基	OCH ₃	N	CH=CH-NH-C		N
I-277	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	N	CH=CH-NH-C		N
I-278	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	N	CH=CH-NH-C		N
I-279	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	N=CH-NH-C		N
I-280	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	N=CH-NH-C		N
I-281	OH	苯基	苯基	丙基	CH ₃	N	N=CH-NH-C		N
I-282	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C		N
I-283	OH	苯基	苯基	苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C		N
I-284	OH	苯基	苯基	苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C		N
I-285	OH	苯基	苯基	4-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	N=CH-NH-C		N
I-286	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-287	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-288	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N

五、發明說明 (53)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-289	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-290	OH	苯基	苯基	苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	O-CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-291	OH	苯基	苯基	苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -O-C		N
I-292	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -O-C		N
I-293	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -O-C		N
I-294	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-295	OH	苯基	苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-296	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-297	OH	苯基	苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-298	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-299	OH	苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-300	OH	苯基	苯基	苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-301	OH	苯基	苯基	4OMe-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C		N
I-302	OH	2-萘基	苯基	甲基	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-303	OH	2-萘基	苯基	甲基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-304	OH	2-萘基	苯基	甲基	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-305	OH	2-萘基	苯基	甲基	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-306	OH	2-萘基	苯基	甲基	乙基	N	CH ₃	CH	N

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明 (54)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-307	OH	2-萜基	苯基	乙基	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-308	OH	2-萜基	苯基	乙基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-309	OH	2-萜基	苯基	乙基	OCH ₂	N	CH ₃	CH	N
I-310	OH	2-萜基	苯基	乙基	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-311	OH	2-萜基	苯基	乙基	乙基	N	CH ₃	CH	N
I-312	OH	2-萜基	苯基	丙基	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-313	OH	2-萜基	苯基	丙基	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-314	OH	2-萜基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-315	OH	2-萜基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-316	OH	2-萜基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-317	OH	2-萜基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-318	OH	2-萜基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-319	OH	2-萜基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-320	OH	2-萜基	苯基	對-Me-萜基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-321	OH	2-萜基	苯基	對-Me-萜基-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-322	OH	2-萜基	苯基	對-MeO-萜基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-323	OH	2-萜基	苯基	對-MeO-萜基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-324	OH	2-萜基	苯基	對-Me-萜基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

A7
B7

425383

五、發明說明 (55)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-325	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-326	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-327	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	CH	N
I-328	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	OCH ₃	CH	N
I-329	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	N	CH ₃	N	N
I-330	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	CH ₃	N	N
I-331	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	N	OCH ₃	N	N
I-332	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	CH ₃	N	N
I-333	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	H	N	N
I-334	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	OCH ₃	N	N
I-335	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	CH ₃	N	N
I-336	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	H	N	N
I-337	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	OCH ₃	N	N
I-338	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	CH ₃	N	N
I-339	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	H	N	N
I-340	OH	2-萘基	苯基	HO ₂ C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	CH ₃	N	N
I-341	OH	2-萘基	苯基	HO ₂ C-CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	H	N	N
I-342	OH	2-萘基	苯基	甲基	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C	N	CH ₃	N	N

五、發明說明 (56)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-343	OH	2-萘基	苯基	甲基	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C	CH	H	N	N
I-344	OH	2-萘基	苯基	乙基	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C	CH	CH ₃	N	N
I-345	OH	2-萘基	苯基	乙基	CH ₂ CH ₂ CH ₂ C	CH	H	N	N
I-346	OH	2-萘基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-347	OH	2-萘基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-348	OH	2-萘基	苯基	乙基	乙基	CH	CH ₃	N	N
I-349	OH	2-萘基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-350	OH	2-萘基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-351	OH	2-萘基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-352	OH	2-萘基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-353	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-354	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-355	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-356	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂	乙基	CH	CH ₃	N	N
I-357	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-358	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-359	OH	2-萘基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-360	OH	2-萘基	苯基	HO ₂ C-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝訂

五、發明說明(57)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-361	OH	2-萘基	苯基	HO ₂ C-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-362	OH	2-萘基	苯基	HO ₂ C-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-363	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-364	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-365	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-366	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-367	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-368	OH	2-萘基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-369	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-370	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-371	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH=CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-372	OH	2-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH=CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-373	OH	1-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH=CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-374	OH	1-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH=CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-375	OH	1-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH=CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-376	OH	1-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-377	OH	1-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-378	OH	1-萘基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N

五、發明說明 (58)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-379	OH	1-萘基	苯基	苯基甲基-O-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-380	OH	1-萘基	苯基	苯基甲基-O-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-381	OH	1-萘基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-382	OH	1-萘基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-383	OH	1-萘基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-384	OH	1-萘基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-385	OH	1-萘基	苯基	丙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-386	OH	1-萘基	苯基	丙基	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-387	OH	1-萘基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-388	OH	1-萘基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-389	OH	1-萘基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-390	OH	1-萘基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-391	OH	1-萘基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-392	OH	1-萘基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-393	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	甲基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-394	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-395	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	甲基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-396	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	乙基	CH ₃	CH	CH ₃	N	N

(請先閱讀背面之注意事項)

裝 訂 線

五、發明說明 (59)

編號	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	X	R ³	Y	W
I-397	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-398	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	乙基	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N
I-399	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	HO-CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-400	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	HO-CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-401	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-402	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	HO-CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-403	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-404	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	對-Me-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-405	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-406	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	CH ₃	N	N
I-407	OH	3,4-亞甲二氧苯基	苯基	對-MeO-苯基-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	OCH ₃	CH	OCH ₃	N	N

五、發明說明 (60)

表 2

受體結合數據 (K_i 值)

化合物	ET _A [nM]	ET _B [nM]
I-3	4	325
I-3 鏡像物 I	0.85	73
I-3 鏡像物 II	450	>720
I-1	25	950
I-2	3.5	290
I-11	20	1400
I-12	4	250
I-15	4	540
I-20	5	445

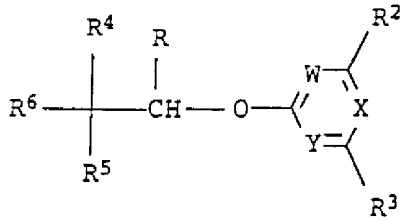
實施例 16

受體結合數據係經以上說明之結合檢驗法量測以下所列之化合物。

其結果顯示於表 2。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新穎 α -羥酸衍生物，其製法及用途)

本發明係關於下式之羧酸衍生物



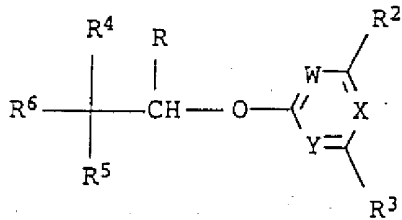
其中之基團具有說明書中所申述的意義，以及這些化合物的製法和它們作為藥物的用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱： "NOVEL α -HYDROXY ACID DERIVATIVES,)
THEIR PREPARATION AND USE"

The present invention relates to carboxylic acid derivatives of the formula



where the radicals have the meanings stated in the description, to the preparation of these compounds and to their use as drugs.

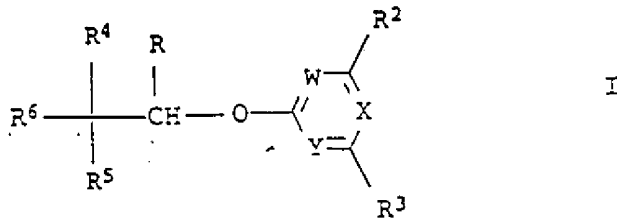
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1. 一種式I α -羥基羧酸衍生物，



其中R是羧基或C₁-C₆烷氧羰基：

R²及R³是C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷氧基，

X是CH，

W及Y是N，

R⁴及R⁵是苯基，

R⁶是甲基、乙基、羥甲基或雜芳基。

2. 根據申請專利範圍第1項之 α -羥基羧酸衍生物，其中R是COOH。
3. 根據申請專利範圍第1項或第2項之 α -羥基羧酸衍生物，其中R⁶是甲基、乙基或羥甲基。
4. 根據申請專利範圍第1項或第2項之 α -羥基羧酸衍生物，其中R²和R³基團中至少一個是C₁-C₄-烷基。
5. 根據申請專利範圍第1項或第2項之 α -羥基羧酸衍生物，其係用於生產治療高血壓、肺高血壓，急性和慢性腎衰竭，慢性心臟衰竭，大腦局部缺血，血管成形術後的再狹窄，攝護腺癌之藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

六、申請專利範圍

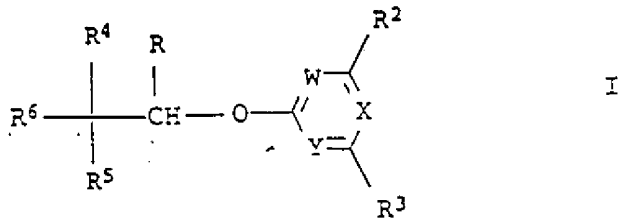
6. 根據申請專利範圍第1項或第2項之 α -羥基羧酸衍生物，其係用於與腎活素-血管收縮肽系統(RAS)之抑制劑組合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

1. 一種式I α -羥基羧酸衍生物，



其中R是羧基或C₁-C₆烷氧羰基：

R²及R³是C₁-C₄-烷基或C₁-C₄-烷氧基，

X是CH，

W及Y是N，

R⁴及R⁵是苯基，

R⁶是甲基、乙基、羥甲基或雜芳基。

2. 根據申請專利範圍第1項之 α -羥基羧酸衍生物，其中R是COOH。
3. 根據申請專利範圍第1項或第2項之 α -羥基羧酸衍生物，其中R⁶是甲基、乙基或羥甲基。
4. 根據申請專利範圍第1項或第2項之 α -羥基羧酸衍生物，其中R²和R³基團中至少一個是C₁-C₄-烷基。
5. 根據申請專利範圍第1項或第2項之 α -羥基羧酸衍生物，其係用於生產治療高血壓、肺高血壓，急性和慢性腎衰竭，慢性心臟衰竭，大腦局部缺血，血管成形術後的再狹窄，攝護腺癌之藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝