申請日期	88. 3. 29
案號	88104933
類別	C07D401/00

公告本 A4 C4

448155

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	醯胺化合物及喹唑啉衍生物之製法
	英文	
二、發明創作人	姓名	1.周文智 2.周銘城 3.盧彥宇 4.陳思豐
	國籍	均中華民國
	住、居所	均台北市長興街81號
三、申請人	姓名（名稱）	財團法人生物技術開發中心
	國籍	中華民國
	住、居所（事務所）	台北市長興街81號
	代表人姓名	陸之琳

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

（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

本案在向中華民國提出申請前未曾向其他國家提出申請專利。

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

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（1）

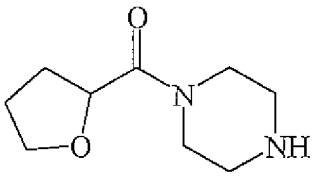
發明領域

本發明係關於一種製備醯胺化合物之方法，其包括在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸反應。所得到之醯胺化合物可用作抗高血壓藥物之前驅物。

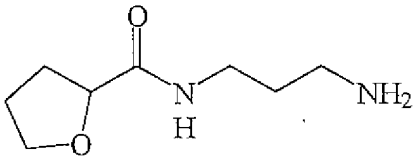
發明背景

醯胺單元(amide unit)係一種極廣泛出現之官能基，且為許多重要天然產品及人造化合物之主要特性之一。許多具有醯胺結構的化合物，在藥品合成上佔有極重要的地位，例如可作為合成最終藥品的中間體或前驅物。舉例而言，化學式(I')或(II')所示之N-醯基伸烷基二胺(N-acylalkylenediamines)係一種醯胺化合物，可分別作為合成化學式(I)或(II)所示之抗高血壓藥物的中間體。

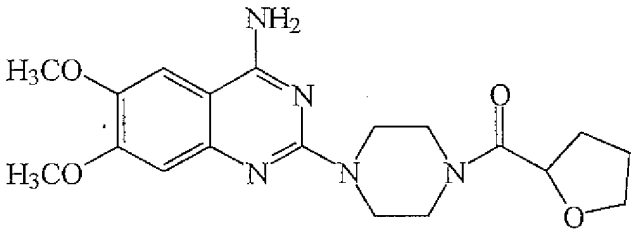
(I')



(II')



(I)



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

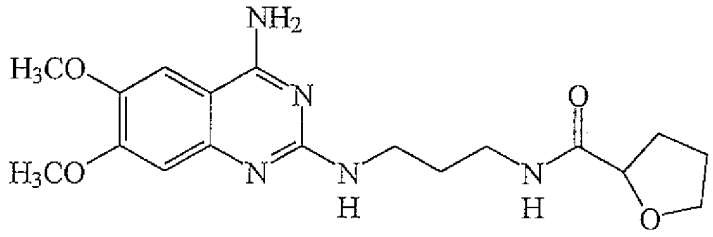
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

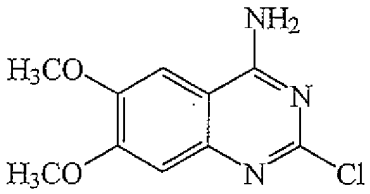
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2）



(II)

一般而言，此類抗高血壓藥品之合成，係使式(III)之喹唑啉基氯中間體



(III)

與式(I')或(II')之N-醯基伸烷基二胺中間體反應，以獲得化合物(I)或(II)。

關於式(III)之中間體，即4-胺-2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉之合成，GP 2847623及*J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 49已充分揭示其合成步驟。

醯胺化合物的習知合成方法有許多種，例如可使用胺與酯反應生成，此係習知的基本有機化學反應。於加熱條件下，使一級胺與酯反應可直接生成醯胺鍵。然而，此反應大部分需於溶劑之存在下進行。而關於二級胺與酯之醯胺化反應，除了需要溶劑，尚需於路易士酸、強鹼、或酵素的催化下方能進行。

將羧酸直接轉化為醯胺化合物之習知方法，需要於相當高的反應溫度(超過190℃)，或特殊偶合試劑(例如碳化二亞胺、磷試劑及uronium鹽)之存在下進行。該偶合試劑需要製備，且造成單離所欲醯胺化產物之困難。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

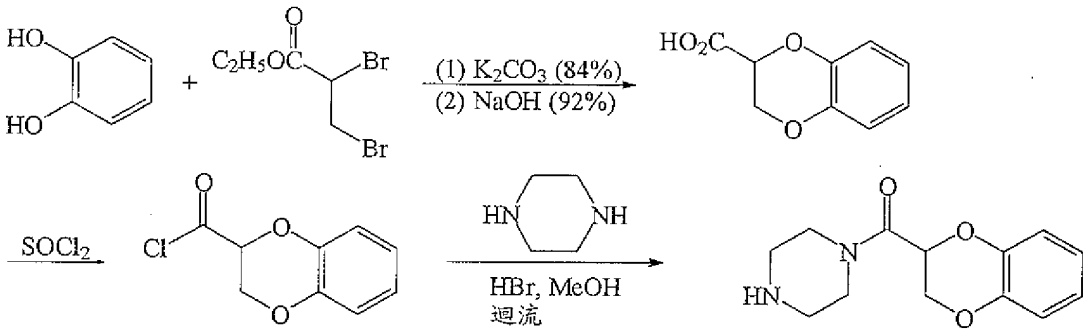
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

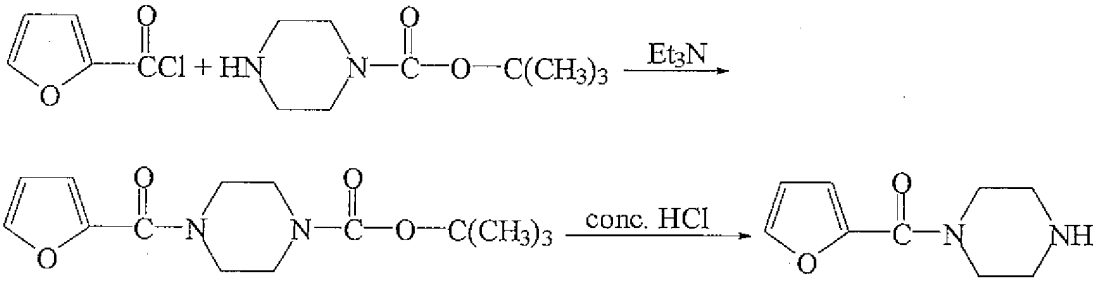
五、發明說明（ 3 ）

近年來，有許多研究者致力於以各種方法來合成新的N-醯基伸烷基二胺中間體，以期合成出新的抗高血壓藥物。舉例而言，

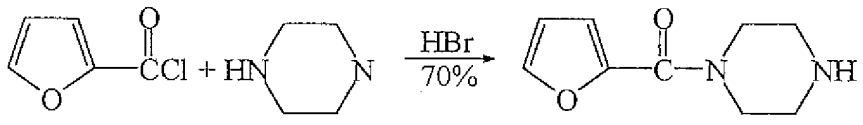
GP 2847623及*J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 49中揭示：



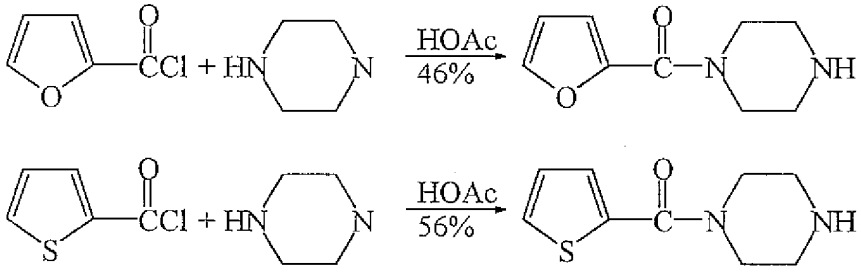
Arch. Pharm. **1994**, *327*, 661中揭示：



Farmaco. **1996**, *51*, 551、*J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 146及USP 4,026,894中揭示：



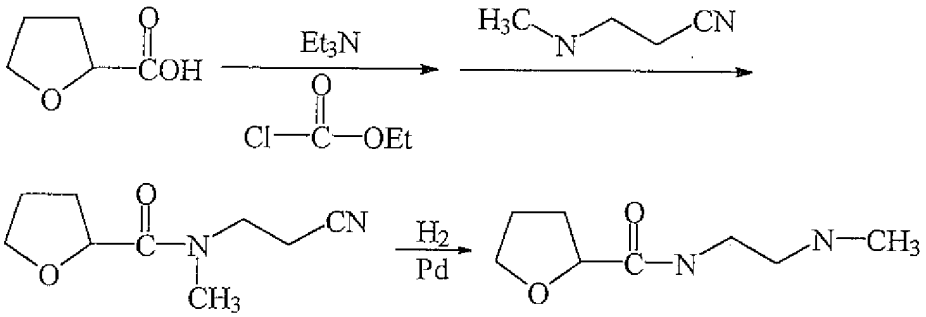
Org. Prep. Proced. Int. **1976**, *8*, 85中揭示：



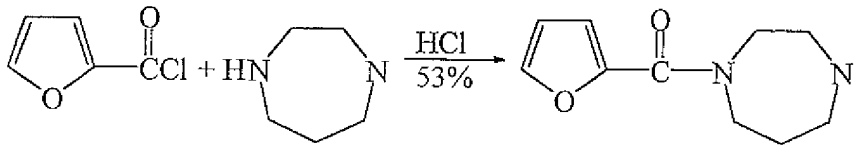
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（4）

J. Med. Chem. **1986**, *29*, 19中揭示：



USP 4,093,726中揭示：



綜上所述，習知關於製備N-醯基伸烷基二胺中間體的方法，具有下列特點：

(1) 均由相對應的有機酸為起始物，經活化成為醯氯或活性較高之中間體例如酐等，再以該醯氯或酐與二胺反應以製得所欲的之N-醯基伸烷基二胺。此種方法之反應步驟太過複雜，且產率並不高(約40%-70%)，並產生其它廢棄化學品，造成環保問題。

(2) 由於醯氯或酐的反應性很高，因此，所使用之二胺均需藉由氯化氫、溴化氫、醋酸或第三丁基氧羰而先行保護其中一個胺基，以避免二醯胺化合物之產生，隨後需進行去保護步驟，以得到所欲之N-醯基伸烷基二胺。

因此，本發明之目的係在於提供一種步驟簡單且產率高的醯胺化合物之製法，其簡單的藉由將胺與羧酸在矽氮化合物之存在下反應，而直接於當場(in situ)形成醯胺化

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（5）

合物。本發明方法不需要事先將酸轉化為烷基酯，亦不需要使用高反應溫度或額外試劑。

發明概述

本發明係關於一種製備醯胺化合物之方法，其係在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸反應。

本發明進一步係關於一種製備喹唑啉衍生物之方法，其係在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸反應以獲得醯胺化合物，及令所得醯胺化合物與一喹唑啉接觸。

發明詳細說明

本發明首先係關於一種製備醯胺化合物之方法，其係在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸反應。

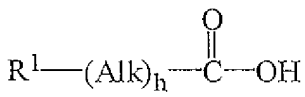
適用於本發明製備醯胺化合物方法之胺包括下式之胺：



或

其中R係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；較佳係選自氫及C_{1-6}烷基；最佳係選自氫及甲基；X係CR或NR，R係如前述定義；m係2或3，較佳係2；n係2或3，較佳係2；k係1至8，較佳係3。

適用於本發明製備醯胺化合物方法之羧酸包括下式之羧酸：



其中R^1係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，芳基，雜環

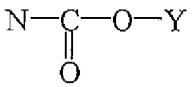
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

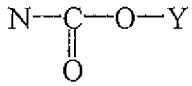
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

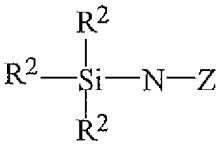
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（6）



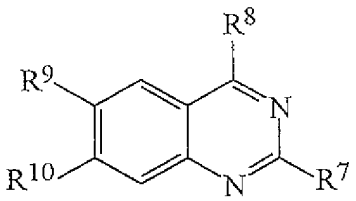
基，及  ，其中Y係選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基，R^1較佳係選自C_{1-6}烷基，苯基，4至7員雜環基，其含有1至3個相同或相異且選自氮，氧及硫之雜原子且視需要稠合苯環或雜環，及 ，其中Y係直鏈或支鏈C_{1-6}烷基；Alk係伸烷基，較佳係未經取代、經羥基取代或經甲基取代之伸烷基；h係0至4，較佳係0至2。

適用於本發明製備醯胺化合物方法之矽氮化合物包括下式化合物：



其中R^2係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基，較佳係未經取代之C_{1-6}烷基；Z係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，及矽烷基，較佳係經C_{1-6}烷基取代之矽烷基。最佳者，該矽氮化合物係1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷（1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane，簡稱HMDS）。

本發明進一步係關於一種製備喹唑啉衍生物之方法，包括在矽氮化合物之存在下，將胺與羧酸反應以獲得醯胺化合物，及將所得醯胺化合物與具下式之喹唑啉接觸



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（7）

其中R^7、R^8、R^9及R^{10}係獨立地選自鹵素、氫、胺基、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、C_{4-8}芳基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷硫基及C_{3-8}雜環基。

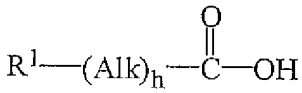
適用於本發明製備喹唑啉衍生物方法之胺包括下式之胺：



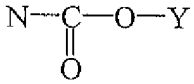
或

其中R係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；較佳係選自氫及C_{1-6}烷基；最佳係選自氫及甲基；m係2或3，較佳係2；n係2或3，較佳係2；k係1至8，較佳係3。

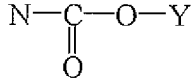
適用於本發明製備喹唑啉衍生物方法之羧酸包括下式之羧酸：



其中R^1係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，芳基，雜環基，及



，其中Y係選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基，R^1較佳係選自C_{1-6}烷基，苯基，4至7員雜環基，其含有1至3個相同或相異且選自氮，氧及硫之雜原子且視需要稠合苯環或雜環，及



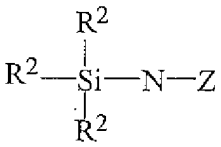
，其中Y係直鏈或支鏈C_{1-6}烷基；Alk係伸烷基，較佳係未經取代、經羥基取代或經甲基取代之伸烷基；h係0至4，較佳係0至2。

適用於本發明製備喹唑啉衍生物方法之矽氮化合物包括

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（8）

下式化合物：



其中R^2係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基，較佳係未經取代之C_{1-6}烷基；Z係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，及矽烷基，較佳係經C_{1-6}烷基取代之矽烷基。最佳者，該矽氮化合物係1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷（1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane，簡稱HMDS）。

名詞「C_{1-6}烷基」代表具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，第三戊基，及己基。名詞「C_{2-6}烯基」代表具有2至6個碳原子且在任何位置具有至少一個雙鍵之直鏈或支鏈烯基，例如乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基，及5-己烯基。名詞「芳基」代表芳香單-或多環烴基，例如苯基，及萘基。名詞「雜環基」代表飽和，部分飽和，或未飽和雜環基，除了碳原子，環上另含有選自包括氧，硫，及氮之雜原子。名詞「伸烷基」代表-CH_2取代基。名詞「矽烷基」代表-SiH_3取代基。C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，芳基，雜環基，伸烷基，及矽烷基，可以被一或多個取代基所取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（9）

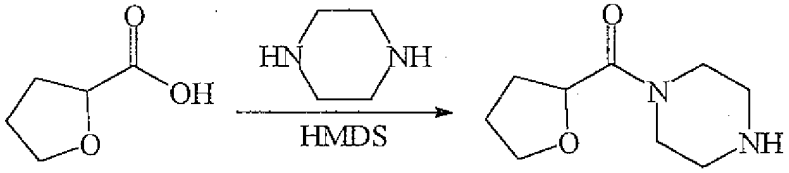
代，例如C_{1-6}烷基，及羥基。

本發明方法之醯胺化反應包括，在氮氣之存在下，將矽氮化合物添加至胺與羧酸之混合物中，於適溫(75-150℃之間)攪拌該混合物數小時，直至醯胺化反應完成。經冷卻後，以適當之溶劑(例如氯仿與碳酸氫鈉水溶液)分配該混合物。有機層係以例如水洗滌，以例如無水硫酸鈉乾燥，且經層析，以得到所欲之醯胺產物。產率係在72-93%之間。

下列實施例係用以說明本發明之可實施性，唯並非用於限定本發明之專利保護範圍。

實施例

實例1　N-(四氫呋喃-2-基羰基)六氫吡呾(即化合物3)的製備



3

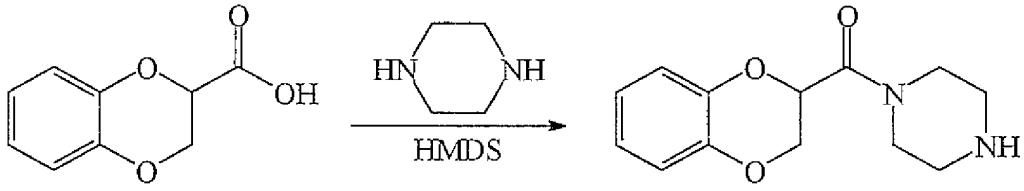
將四氫呋喃-2-羧酸(3.48克，30毫莫耳)、六氫吡呾(5.16克，60毫莫耳)及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷(4.83克，30毫莫耳)加入100毫升的圓底瓶中，於氮氣系統下攪拌並加熱至110℃，經5小時後，以薄層色析法知反應完全，冷卻至室溫後，以氯仿溶解產物，再以碳酸氫鈉水溶液及水各洗一次，有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾抽乾得到5.13克之化合物3，產率93%。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（10）

化合物3係 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.87-1.91 (m, 1 H), 1.93-2.07 (m, 2 H), 2.22-2.27 (m, 1 H), 2.45 (s, 1 H, NH), 2.85-2.91 (m, 4 H), 3.48-3.57 (m, 2 H), 3.60-3.69 (m, 2 H), 3.86-3.90 (m, 1 H), 3.93-3.99 (m, 1 H), 4.61 (dd, J=7.3, 5.4 Hz, 1 H)；^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 25.6 (t), 28.4 (t), 43.0 (t), 45.8 (t), 46.2 (t), 46.6 (t), 68.9 (t), 75.6 (d), 169.8 (s)。

實例2　N-(1,4-苯并二噁烷-2-基羰基)六氫吡啡(即化合物4)的製備



4

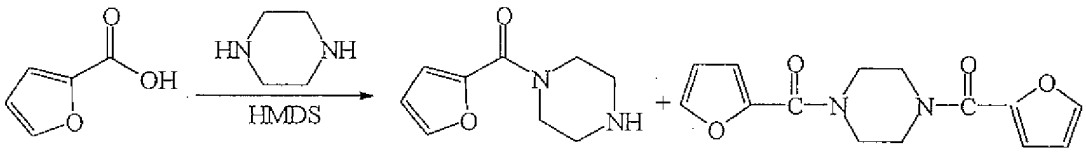
步驟同實例1，但使用1,4-苯并二噁烷-2-羧酸(3.6克，20毫莫耳)、六氫吡啡(3.44克，40毫莫耳)及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷(6.44克，40毫莫耳)，於110℃下反應5小時，經萃取純化得到4.51克之化合物4，產率91%。

化合物4係 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.20 (s, 1 H, NH), 2.90-2.95 (m, 2 H), 2.95-3.00 (m, 2 H), 3.56-3.61 (m, 2 H), 3.75-3.82 (m, 2 H), 4.37 (dd, J=11.9, 8.2 Hz, 1 H), 4.53 (dd, J=11.9, 2.5 Hz, 1 H), 4.87 (dd, J=8.2, 2.5 Hz, 1 H), 6.88-6.96 (m, 4 H)；^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 43.2 (t), 45.8 (t), 46.4 (t), 47.0 (t), 65.2 (t), 70.5 (d), 117.3 (d), 117.4 (d), 121.5 (d), 122.2 (d), 142.6 (s), 143.3 (s), 164.8 (s)。

實例3　N-(呋喃-2-基羰基)六氫吡啡(即化合物5)的製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（11）

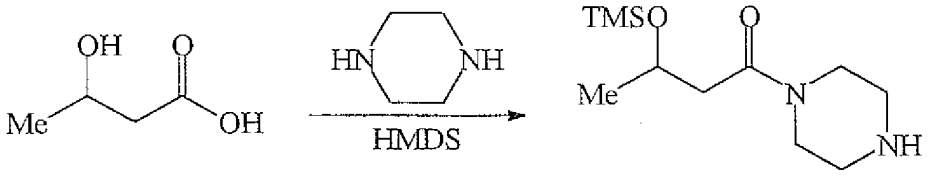


5　　5'

將呋喃-2-羧酸（3.9克，35毫莫耳）、六氫吡啡（6.02克，70毫莫耳）及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷（11.27克，70毫莫耳）加入100毫升的圓底瓶中，於氮氣系統下攪拌並加熱至110℃，經3小時後，以薄層色析法知反應完全，冷卻至室溫後，以二氯甲烷溶解產物，用0.5 N鹽酸水溶液萃取，分別取出有機層及水層，有機層以碳酸氫鈉水溶液及水各洗一次，有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾抽乾得到0.48克之二醯胺化合物5'。水層以碳酸鉀水溶液鹼化至pH為10時，再以氯仿萃取，萃取液以無水硫酸鈉乾燥，過濾抽乾得到5.3克之化合物5，產率83%。

化合物5係 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.27 (br s, 1 H, NH), 2.92-2.96 (m, 4 H), 3.79 (br s, 4 H), 6.49 (dd, J=3.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J=3.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=1.8, 0.8 Hz, 1 H)；^{13}C NMR ($CDCl_3$, -50 ℃) δ 43.3 (t), 45.7 (t), 46.3 (t), 47.7 (t), 111.4 (d), 116.4 (d), 144.2 (d), 146.8 (s), 159.2 (s)。

實例4　N-(3-三甲基矽氧基丁羰基)六氫吡啡(即化合物6)的製備



6

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

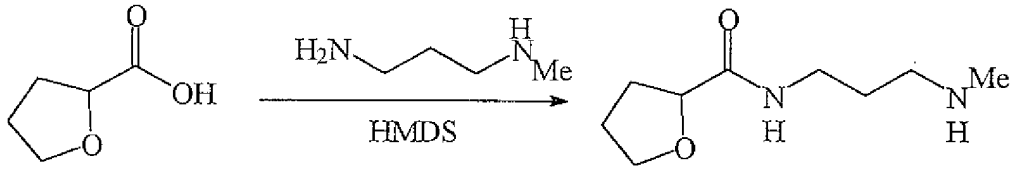
裝　訂　線

五、發明說明（12）

步驟同實例1，但使用3-羥基丁酸（3.4克，33毫莫耳）、六氫吡啶（5.7克，66毫莫耳）及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷（10.6克，66毫莫耳），於110℃下反應5小時，經萃取純化得6.7克之化合物6，產率83%。

產物6係黃色液體；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.11 (s, 9 H)，1.24 (d, J=6.1 Hz, 3 H)，2.33 (dd, J=14.2, 5.2 Hz, 1 H)，2.64 (dd, J=14.2, 7.3 Hz, 1 H)，2.66 (br s, 1 H, NH)，2.86-2.91 (m, 4 H)，3.48-3.66 (m, 4 H)，4.33 (ddt, J=7.3, 6.1, 5.2 Hz, 1 H)；^{13}C NMR ($CDCl_3$) 1.38, 24.26, 42.44, 42.67, 45.73, 46.05, 47.15, 66.61, 169.85。

實例5　N-甲基-N-四氫呋喃-2基羰基丙二胺（即化合物7）的製備



7

步驟同實例1，但使用化合物四氫呋喃-2-羧酸（3.7克，30毫莫耳）、N-甲基丙二胺（5.3克，60毫莫耳）及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷（9.7克，60毫莫耳），於110℃下反應5小時，經萃取純化得到4.7克之化合物7，產率85%。

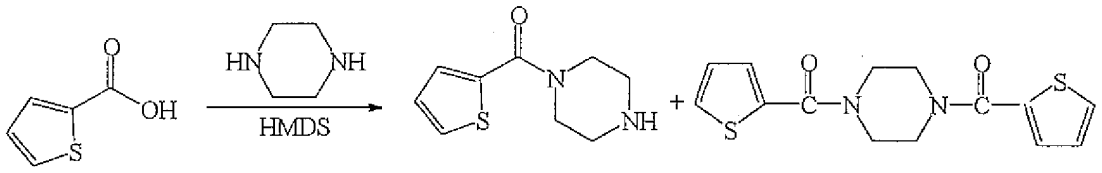
化合物7係^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.63-1.68 (m, 2 H), 1.73 (br s, 1 H, NH), 1.81-1.89 (m, 2 H), 1.98-2.05 (m, 1 H), 2.17-2.26 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.57-2.64 (m, 2 H), 3.26-3.34 (m, 2 H), 3.80-3.85 (m, 1 H), 3.86-3.91 (m, 1 H), 4.30 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 1 H), 7.22 (br s,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（13）

1 H, NH)；^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 25.4 (t), 28.9 (t), 30.2 (t), 36.1 (q), 37.3 (t), 49.6 (t), 69.2 (t), 78.4 (d), 173.2 (s)。

實例6　N-(噻吩-2-基羰基)六氫吡啡(即化合物8)的製備

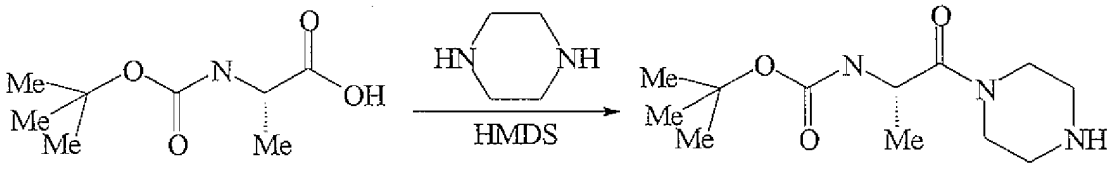


8　　8'

步驟同實例3，但使用噻吩-2-羧酸(4.5克，35毫莫耳)、六氫吡啡(6.0克，70毫莫耳)及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷(11.3克，70毫莫耳)，於110℃下反應，經萃取純化得到5.7克之化合物8，產率72%，以及0.97克之二醯胺化合物8'。

化合物8係^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.08 (s, 1 H, NH), 2.89-2.93 (m, 4 H), 3.70-3.74 (m, 4 H), 7.04 (dd, J=5.1, 3.7 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=3.7, 1.1 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1 H)；^{13}C NMR ($CDCl_3$, -50℃) δ 43.5 (t), 45.6 (t), 46.3 (t), 48.9 (t), 126.9 (d), 128.9 (d), 129.1 (d), 136.6 (s), 163.7 (s)。

實例7　N-(2-第三丁氧羰胺基丙羰基)六氫吡啡(即化合物9)的製備



1f　　9

步驟同實例1，但使用化合物1f (5.6克，30毫莫耳)、六氫吡啡 (5.2克，60毫莫耳)及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷(9.7克，60毫莫耳)，於110℃下反應5小時，經萃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

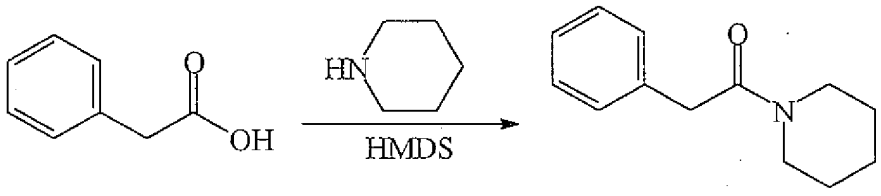
五、發明說明（14）

取純化得到6.7克之化合物9，產率87%。

產物9係無色固體；熔點142.0-142.5℃；^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (d, J=6.9 Hz, 3 H)，1.41 (s, 9 H)，2.10 (brs, 1 H, NH)，2.81-2.88 (m, 4 H)，3.40-3.43 (m, 1 H)，3.47-3.54 (m, 2 H)，3.58-3.61 (m, 1 H)，4.58 (dq, J=7.5, 6.9 Hz, 1 H)，5.59 (d, J=7.5 Hz, 1 H, amide NH)；^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 19.36, 28.35, 42.84, 45.61, 45.99, 46.05, 46.33, 79.05, 155.07, 171.15。

若將反應條件降至75℃，反應12小時，經萃取純化可得到3.9克之化合物9，產率為40%。經測定，其旋光度$[\alpha]_D^{23}$ - 18.5°(c 0.2, MeOH)，其仍然保留91%的鏡像超度(enantiomeric excess)。

實例8　N-(苄羰基)六氫吡啡(即化合物10)的製備



10

步驟同實例1，但使用苯乙酸(3.4克，25毫莫耳)、六氫吡啶(4.3克，50毫莫耳)及1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷(4.0克，25毫莫耳)，於110℃下反應5小時，經萃取純化得到4.2克之化合物10，產率82%。

化合物10係無色液體，^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.33-1.37 (m, 2 H)，1.51-1.54 (m, 2 H)，1.56-1.59 (m, 2 H)，3.37 (t, J=5.5 Hz, 2 H)，3.58 (t, J=5.5 Hz, 2 H)，3.73 (s, 2 H)，7.21-7.28 (m, 3 H)，7.29-7.33 (m, 2 H)。

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

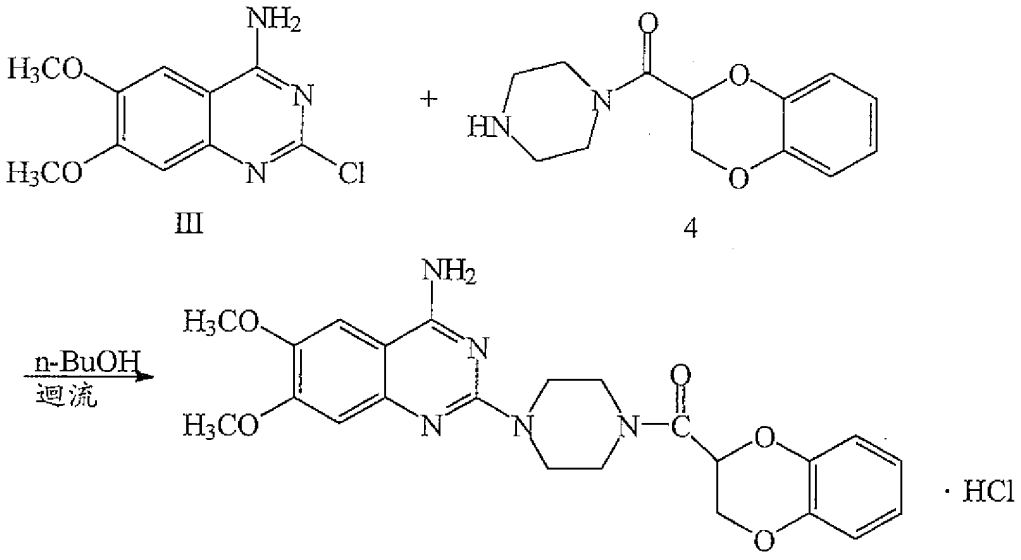
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

五、發明說明（15）

實例9　抗高血壓藥物Doxazosin的製備



Doxazosin

50毫升圓底瓶中放入4-胺-2-氯-6,7-雙甲氧基喹唑啉(III)(3.2克，13.35毫莫耳)及實例2所製備之化合物4(3.4克，13.75毫莫耳)及72毫升的正丁醇，於氮氣系統下加熱迴流3.5小時，冷卻至75℃，固體產物過濾收集，放至烘箱烘乾得5.25克的Doxazosin鹽酸鹽(10.76毫莫耳，產率81%)。放入1N NaOH水溶液，並加熱助其溶解，冷卻後，以150毫升的二氯甲烷萃取二次，有機層以無水硫酸鈉乾燥過濾，濃縮得4.61克的Doxazosin。白色固體，^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.63-4.09 (m, 8H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.35 (dd, J=11.9, 7.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=11.9, 2.4 Hz, 1H), 4.88 (dd, J=7.9, 2.4 Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 5H)。

實例10 抗高血壓藥物Terazosin的製備

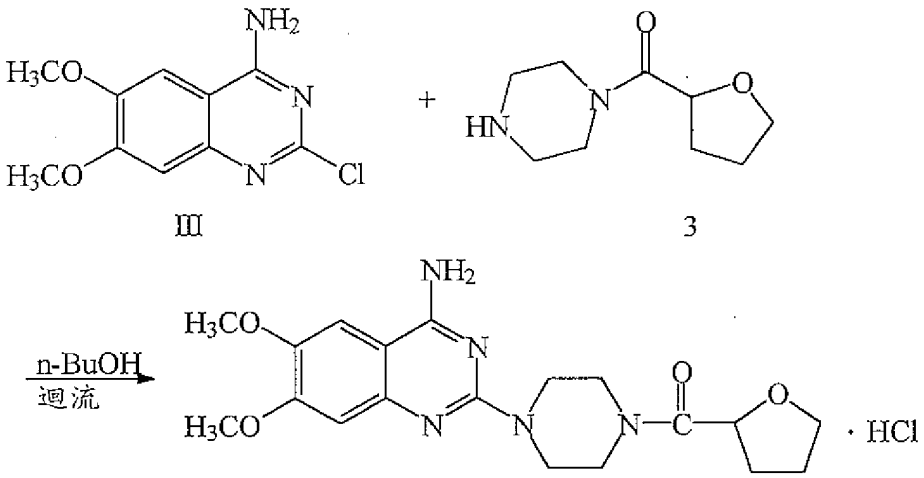
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

五、發明說明（16）



Terazosin

步驟同實例9，但以實例1中所製得之化合物3(3.0克，16.3毫莫耳)與4-胺-2-氯-6,7-雙甲氧基喹唑啉III(3.8克，16.1毫莫耳)反應，得5.0克Terazosin鹽酸鹽(產率73%)，經鹼化後得Terazosin(4.7克)。白色固體。

比較實例1

步驟同實例1，但使用四氫呋喃-2-羧酸(0.9克，5毫莫耳)、六氫吡啡(0.86克，10毫莫耳)及氯三甲基矽烷(0.54克，5毫莫耳)，於110℃反應5小時，反應物呈固態，經分析未得到預期的醯胺產物。

雖然本發明已由前述特定實例示範，但並不侷限於此；而本發明涵蓋在上述揭示內之上位性範圍，在不偏離本發明精神及範疇下可進行改良及修正。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　醯胺化合物及喹唑啉衍生物之製法　）

本發明係關於一種製備醯胺化合物之方法，包括在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸反應。本發明進一步係關於一種製備喹唑啉衍生物之方法，其包括在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸反應以獲得醯胺化合物，及令所得醯胺化合物與一喹唑啉接觸。

英文發明摘要（發明之名稱：　）

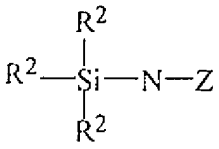
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍 修正 88.12.20 補充

1. 一種製備醯胺化合物之方法，包括在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸於70℃至200℃下反應，其中該矽氮化合物具下式



001

其中R^2係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；Z係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，及矽烷基。

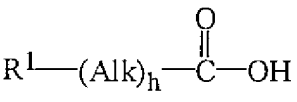
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該胺具下式



002

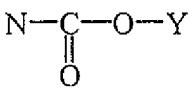
其中R係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；X係CR或NR，R係如前述定義；m係2或3；n係2或3；k係1至8。

3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該羧酸具下式



003

其中R^1係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{6-10}芳基，4至7員雜環基，其含有1至3個相同或相異且選自氮，氧及硫之雜原子，及



004

，其中Y係選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；Alk係伸烷基；h係0至4。

4. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中R係選自氫，及C_{1-6}烷基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

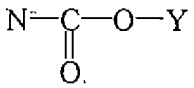
六、申請專利範圍

5. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中R係選自氫及甲基。

6. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中m係2。

7. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中n係2。

8. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中k係3。

9. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中R^1係選自C_{1-6}烷基，苯基，4至7員雜環基，其含有1至3個相同或相異且選自氮，氧及硫之雜原子且視需要稠合苯環或雜環，及 ，其中Y係直鏈或支鏈C_{1-6}烷基。

10. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中Alk係未經取代、經羥基取代或經甲基取代之伸烷基。

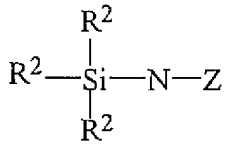
11. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中h係0至2。

12. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中R^2係未經取代之C_{1-6}烷基。

13. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中Z係經C_{1-6}烷基取代之矽烷基。

14. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該矽氮化合物係1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷。

15. 一種製備喹唑啉衍生物之方法，包括在矽氮化合物之存在下，將胺與羧酸於70℃至200℃下反應以獲得醯胺化合物，其中該矽氮化合物具下式



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

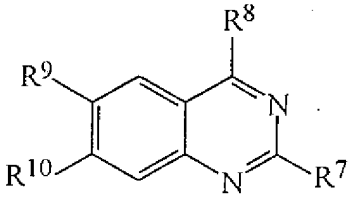
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

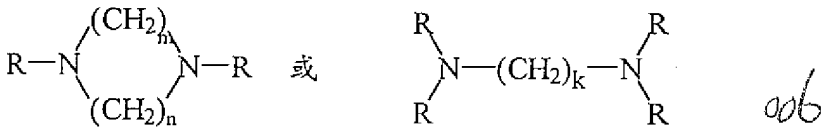
六、申請專利範圍

其中R^2係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；Z係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，及矽烷基，及將所得醯胺化合物與具下式之喹唑啉接觸



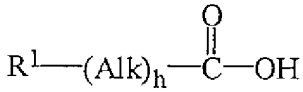
其中R^7、R^8、R^9及R^{10}係獨立地選自鹵素、氫、胺基、C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、C_{4-8}芳基、C_{1-8}烷氧基、C_{1-8}烷硫基及C_{3-8}雜環基。

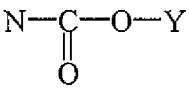
16. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該胺具下式



其中R係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；m係2或3；n係2或3；k係1至8。

17. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該羧酸具下式



其中R^1係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{6-10}芳基，4至7員雜環基，其含有1至3個相同或相異且選自氮，氧及硫之雜原子，及  ，其中Y係選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；Alk係伸烷基；h係0至4。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

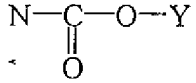
18. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中R係選自氫，及C_{1-6}烷基。

19. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中R係選自氫及甲基。

20. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中m係2。

21. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中n係2。

22. 根據申請專利範圍第16項之方法，其中k係2。

23. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中R^1係選自C_{1-6}烷基，苯基，4至7員雜環基，其含有1至3個相同或相異且選自氮，氧及硫之雜原子且視需要稠合苯環或雜環，及  ，其中Y係直鏈或支鏈C_{1-6}烷基。

24. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中A1k係未經取代、經羥基取代或經甲基取代之伸烷基。

25. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中h係0至2。

26. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中R^2係未經取代之C_{1-6}烷基。

27. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中Z係經C_{1-6}烷基取代之矽烷基。

28. 根據申請專利範圍第15項之方法，其中該矽氮化合物係1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

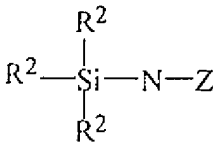
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍 修正 88.12.20 補充

1. 一種製備醯胺化合物之方法，包括在矽氮化合物之存在下令胺與羧酸於70℃至200℃下反應，其中該矽氮化合物具下式



001

其中R^2係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；Z係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{2-6}烯基，及矽烷基。

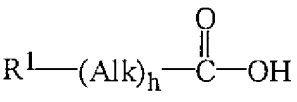
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該胺具下式



002

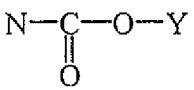
其中R係相同或相異且選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；X係CR或NR，R係如前述定義；m係2或3；n係2或3；k係1至8。

3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該羧酸具下式



003

其中R^1係選自氫，C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，C_{2-6}烯基，C_{6-10}芳基，4至7員雜環基，其含有1至3個相同或相異且選自氮，氧及硫之雜原子，及



004

，其中Y係選自氫，C_{1-6}烷基，及C_{2-6}烯基；Alk係伸烷基；h係0至4。

4. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中R係選自氫，及C_{1-6}烷基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）