

公告本

A4
C4

Int. Cl.⁸

467904

申請日期	86. 3. 26
案 號	86103862
類 別	C1D 233/84, 40/06, B61K 31/415, 31/44

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	淋巴吸收性咪唑衍生物
	英 文	LYMPHATIC ABSORBING IMIDAZOLE DERIVATIVES
二、發明 創作人	姓 名	1. 青野勝利 2. 市橋輝久 3. 替原民雄 4. 平野耕一郎
	國 籍	1.-4. 皆屬日本
	住、居所	1. 奈良縣奈良市學園朝日元町2丁目529-3 B-308 2. 兵庫縣神戸市須磨區神谷4-2-66 3. 兵庫縣三田市ゆりのき台4丁目29-8 4. 兵庫縣川邊郡豬名川町松尾台3-2-5
三、申請人	姓 名 (名稱)	鹽野義製藥股份有限公司 (塩野義製藥株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪府大阪市中央區道修町3丁目1番8號
	代 表 人 姓 名	鹽野芳彦(塩野芳彦)

裝

訂

線

467904

(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
 日本 1996年3月28日特願平8-103299(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(一)

技術領域

本發明為有關從腸管向淋巴系高效率吸收且向淋巴節高濃度移行之咪唑衍生物及含它之醫藥，尤其抗愛滋病藥。

背景技術

作為後天性免疫不全症候群(愛滋病)之治療藥有數種核酸系衍生物(AZT, ddI, ddC, D4T, 3TC)供應臨床。與這些之作用機制不同。對HIV-1病毒專一地作用，與這些不呈交叉耐性之非核酸系衍生物(Nevirapine, HEPT衍生物, TIBO衍生物等)亦被研究，作為其系統之一，報告AZT等以外之有抗HIV活性之一系列咪唑衍生物(日本特開平5-255270, W096/10019等)。

但近年應注意之現象乃HIV病毒在被認為臨床上呈感染潛伏狀態之無症狀病患之感染淋巴節內亦活潑地持續增殖(Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease Implications for therapy, Science, 262, 1011-1018(1993), Anthony Fauci)。

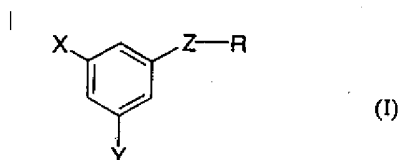
為抗愛滋病藥之藥效增強，暗示提高淋巴節濃度，如此目的之化合物報告有關AZT等核酸系衍生物之文獻(Antiviral Chemistry & Chemotherapy(1995)6(4), 230)，但從無前述咪唑衍生物等非核酸系衍生物之報告。

發明之揭示

鑑此，經本發明者們致力檢討之結果，為增強抗愛滋病藥之藥效，以提高其淋巴節濃度最重要，針對此開發

五、發明說明(>)

淋巴指向性之藥劑，終於發現如下式(I)化合物或其鹽或水合物

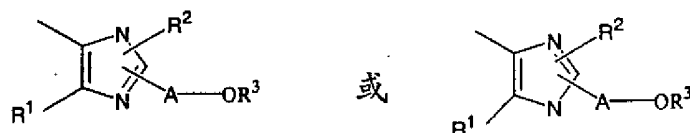


(式中，

X 及 Y 為 H，低烷基，鹵素或硝基；

Z 為 S，SO，SO₂ 或 CH₂；

R 為



(式中 R¹ 為可有取代之低烷基；R² 為可有取代之低烷基，可有取代之低烯基，可有取代之環烷基烷基，可有取代之低芳醯烷基，可有取代之芳烷基，可有取代之雜芳烷基或可有取代之胺甲醯氧烷基；

A 為可有雜原子仲介之低伸烷基；

R³ 為

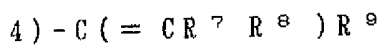
1) C₁₁ - 20 烷基，

2) 醯氧烷基，

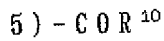
3) -CR⁴R⁵ (OR⁶)

(R⁴ 及 R⁵ 各為 H，可有取代之烷基，可有取代之芳基，可有取代之芳烷基或與鄰接之碳原子共形成可有取代之環狀烷基或鄰聯苯甲烷；R⁶ 為可有取代之烷基)；

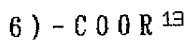
五、發明說明()



(R^7 , R^8 及 R^9 各為 H 或可有取代之烷基, 或 R^7 及 R^9 與鄰接之碳原子共形成可有取代之環狀烯基),



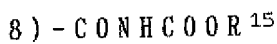
(R^{10} 為 $C_6 - 20$ 烷基, 環烷基, 可有取代之芳烷基, 或 $-B-COOR^{11}$ (B 為伸烷基或伸烯基; R^{11} 為 H, 烷基, 烷醯氧甲基, 烷氧羰基, $-CH(CH_2OCOR^{12})_2$ (R^{12} 為 H 或烷基) 或可有取代之雜芳烷基)),



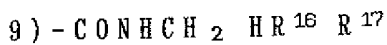
(R^{13} 為 $C_6 - 20$ 烷基, 取代芳基, 可有取代之芳烷基或可有取代之雜芳烷基),



(R^{14} 為 H, 烷基, 烯基, 環烷基, 可有取代之芳基, 可有取代之芳烷基或可有取代之雜芳烷基),



(R^{15} 為烷基, 烯基, 環烷基, 可有取代之芳基, 可有取代之芳烷基或可有取代之雜芳烷基),



(R^{16} 及 R^{17} 各為可有取代之烷基, 可有取代之芳烷基或與鄰接之 N 共形成可有取代之雜環))

(以下稱本發明化合物)發現從腸管至淋巴系高效率地吸收, 且高濃度移至淋巴節。

本發明化合物被淋巴吸收後, 就以此形態在活體內水解轉換為另一構造之活性體而發揮藥理活性。

五、發明說明(4)

實施發明之最佳形態

本發明中適宜形態例示如下。

① X 及 Y 各為低烷基或鹵素；Z 為 S；R¹ 為異丙基；R² 為低烷基或雜芳烷基；A 為可伸介 0 之 C₁ - ₃ 伸烷基者。

② X 及 Y 均為鹵素；R² 為吡啶甲基或甲基；A 為亞甲基或伸乙基；R³ 為 -CONHCH₂NR¹⁶R¹⁷ (R¹⁶ 及 R¹⁷ 同前)，CR⁴R⁵(OR⁶)(R⁴, R⁵ 及 R⁶ 同前)，或 -C(=R⁷R⁸)R⁹ (R⁷, R⁸ 及 R⁹ 同前)者。

③ X 及 Y 為氮，Z 為 S，R¹ 為異丙基；R² 為吡啶甲基；A 為亞甲基；R³ 為 -CONHCH₂NR¹⁶R¹⁷ (R¹⁶ 及 R¹⁷ 均為正丁基或苄基，或 R¹⁶ 及 R¹⁷ 與鄰接之 N 共形成嗎啉基)者。

④ 可在活體內水解而轉換成 R³ 為 H 或 -CONH₂ 之化合物。

次說明各基之定義。

低烷基乃指 C₁ - ₆ 直或分枝狀烷基，如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基，異戊基，正己基等。宜 C₁ - ₃ 烷基。

烷基乃指 C₁ - ₂₀ 直或分枝狀烷基，如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基，異戊基，正己基，正庚基，正辛基，正壬基，正癸基，正十一基，正十二基，正十三基，正十四基，正十五基，正十六基，正十七基，正十八基，正十九基，正二十基等。

C₆ - ₂₀ 烷基乃指 C₆ - ₂₀ 之直或分枝狀烷基。

C₁₁ - ₂₀ 烷基乃指 C₁₁ - ₂₀ 之直或分枝狀烷基。

五、發明說明(ㄟ)

鹵素乃指 F, Cl, Br, I 等。

低烯基乃指 C₂ - 7 直或分枝狀烯基，如乙烯基，烯丙基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基等。

環烷基乃指 C₃ - 12 環烷基乃指如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基等。

環烷基烷基乃指上述烷基上取代上述環烷基者，如環丙基甲基，環丙基乙基(如 1-環丙基乙基)，環丙基丙基(如 2-環丙基丙基)，環丙基丁基(如 3-環丙基丁基)，環丙基戊基(如 5-環丙基戊基)，環丙基己基(如 4-環丙基己基)，環丙基庚基(如 6-環丙基庚基)，環丙基辛基(如 7-環丙基辛基)，環丙基壬基(如 8-環丙基壬基)，環丁基甲基，環丁基乙基(如 1-環丁基乙基)，環丁基丙基(如 3-環丁基丙基)，環丁基丁基(如 4-環丁基丁基)，環丁基戊基(如 5-環丁基戊基)，環丁基己基(如 6-環丁基己基)，環丁基庚基(如 7-環丁基庚基)，環丁基辛基(如 8-環丁基辛基)，環戊基甲基，環戊基乙基(如 2-環戊基乙基)，環戊基丙基(如 3-環戊基丙基)，環戊基丁基(如 4-環戊基丁基)，環戊基戊基(如 5-環戊基戊基)，環戊基己基(如 6-環戊基己基)，環戊基庚基(如 7-環戊基庚基)，環己基甲基，環己基乙基(如 2-環己基乙基)，環己基丙基(如 3-環己基丙基)，環己基丁基(如 4-環己基丁基)，環己基戊基(如 5-環己基戊基)，環己基己基(如 6-環己基己基)，環庚基甲基，環庚基乙基(如 1-環庚基乙基)，環庚基丙基(如 3-環庚基丙基)，環庚基丁基(如

五、發明說明(6)

4-環庚基丁基), 環庚基戊基(如5-環庚基戊基), 環辛基甲基, 環辛基乙基(如2-環辛基乙基), 環辛基丙基(如2-環辛基丙基), 環辛基丁基(如4-環辛基丁基), 環辛基乙基(如1-環辛基乙基), 環壬基丙基(如2-環壬基丙基)等。

芳醯烷基乃指C₈-₁₃芳醯烷基, 可為苄醯甲基, 苄醯乙基(如1-苄醯乙基), 苄醯丙基(如3-苄醯丙基), 苄醯丁基(如4-苄醯丁基), 苄醯戊基(如5-苄醯戊基), 苄醯己基(如6-苄醯己基), 苄醯庚基(如7-苄醯庚基)等。

芳基可為苯基或萘基等。

芳烷基乃指C₇-₁₂芳烷基, 苯甲基, 苯乙基(如1-苯乙基), 苯丙基(如3-苯丙基), 苯丁基(如4-苯丁基), 苯戊基(如5-苯戊基), 苯己基(如6-苯己基), 苯庚基(如7-苯庚基), 萘甲基(如 α -萘甲基), 萘乙基(如1-萘乙基)等。

雜芳烷基可為吡啶甲基(如2-吡啶甲基), 吡啶乙基(如1-或2-(2-吡啶基)乙基, 1-或2-(3-吡啶基)乙基, 1-或2-(4-吡啶基)乙基), 吡啶丙基(如1-, 2-或3-(2-吡啶基)丙基), 噻吩甲基(如2-噻吩甲基, 3-噻吩甲基), 喹啉甲基(如2-喹啉甲基, 3-喹啉甲基, 4-喹啉甲基), 咪唑甲基(如2-咪唑甲基)等。

胺甲醯氧烷基可為胺甲醯氧甲基, 胺甲醯氧乙基(如1-或2-胺甲醯氧乙基), 胺甲醯氧丙基(如1-, 2-或3-胺甲醯氧丙基), 胺甲醯氧丁基(如1-, 2-, 3-或4-胺甲醯

五、發明說明(7)

氧丁基)等。

A 中低伸烷基乃指可有 O, S, NH 等伸介之 C₁ - 6 伸烷基，宜 $-(CH_2)_m-$ ($m=1\sim 3$), $-CH_2OCH_2CH_2-$ 等。

醯氧烷基乃指在上述烷基取代醯氧基者，該醯基可為甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基等。

R⁴ 及 R⁵ 與鄰接之碳共形成之環狀烷基乃指碳數 4 以上，宜 C₄ - 15 之單環，多環，稠合環或橋連之烷基，可為環烷基(如環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，環癸基，環十二基等)，金剛烷基，雙環 [2.2.1] 庚基，萸基等。

R⁷ 及 R⁹ 與鄰接之碳共形成之環狀烯基乃指碳數 4 以上，宜 C₄ - 15 之單環或多環(包括架橋)之烯基，可為由前述環烷基之環烯基(環丁烯基，環戊烯基，環己烯基，環庚烯基，環辛烯基，環癸烯基，環十二碳烯基等)，二氫伸萘基，苯駢環庚烯基，雙環 [2.2.1] 戊烯基等。

伸烷基乃指 C₁ - 18 伸烷基，可為亞甲基，二亞甲基，三亞甲基等。

伸烯基乃指有至少一個雙鍵之由前述伸烷基者，如伸乙烯基，伸丙烯基等。

烷醯氧甲基乃指被上述低烷基由來之烷醯氧基取代之甲基，如乙醯氧甲基等。

烷氧羰甲基乃指被上述低烷基由來之烷氧羰基取代之甲基，如甲氧羰甲基等。

五、發明說明(8)

烯基乃指上述烷基由來之 C_{2-20} 烯基。

R^{16} 及 R^{17} 與鄰接之 N 共形成之雜環基乃指含 N 至少一個之 5~7 員雜環，宜脂族雜環。該雜環可更含選自 O, S, N 之雜原子。例如吡咯基，哌啶基，哌啉基，嗎啉基等。

上述各基有取代時，其取代基可為烷基(如甲基，乙基，異丙基，5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-1H-咪唑-1-基甲基，5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑-2-基乙基)，烯基(如烯丙基)，環烷基(如環丙基)，鹵烷基(如氟甲基)，氧烷基(如乙醯甲基)，芳基(如苯基，萘基)，芳烷基(如苄基)，雜芳烷基(如吡啶甲基)，芳醯烷基(如苄醯甲基)，取代或未取代胺基(如 N-甲胺基，N,N-二甲胺基，N-乙醯胺基，二胺亞甲胺甲基，脲甲基，甲磺醯甲基)，醯基(如乙醯基，丙醯基等)，鹵素，羥基，氧基，烷氧基，醯氧基，氟基，羧基，烷氧羰基，苯硫基(如 3,5-二氯苯硫基)等。這些均可在可能之位置取代 1 個以上。

本發明化合物乃為提高 W096/10019 中咪唑衍生物之淋巴吸收性而合成者。該咪唑衍生物內，鍵結在咪唑環之側鏈上取代基為醇性羥基或胺甲醯氧基之化合物尤呈特強之抗 HIV 作用。故本發明化合物中經淋巴吸收後在活體內被分解而可轉變成有醇性羥基之衍生物或有胺甲醯氧基之衍生物者能發揮特強之抗 HIV 作用，而可期待為優異之抗愛滋病藥。本發明化合物中亦有經淋巴吸收

五、發明說明(9)

後不分解而就此構造呈抗 HIV 作用之化合物。

本發明化合物宜將上述 PCT 之具有醇性羥基或胺甲醯氧基之咪唑衍生物當作母體而導入種種親油性基來合成。

本發明中代表性化合物可依其化學修飾部分 (R^3) 之種類而分類如下。

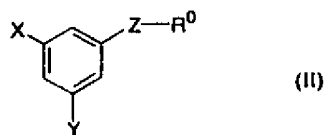
(1) 在具有醇性羥基之咪唑衍生物以醚鍵導入脂溶性修飾基之縮酮衍生物 ($R^3 = -CR^4 R^5 (OR^6)$) 及烯醇醚型衍生物 ($R^3 = -C(=CR^7 R^8)R^9$)。

(2) 於具有醇性羥基之咪唑衍生物利用酯鍵結直接或仲介二羧酸而間接地導入脂溶性修飾基之酯型衍生物 ($R^3 = -COR^{10}$)。

(3) 從具有醇性羥基之咪唑衍生物衍生之 N-醯基胺甲酸酯型衍生物 ($R^3 = -CONHCOR^{14}$) 及 N-烷氧基胺甲酸酯型衍生物 ($R^3 = -CONHCOOR^{15}$)。

(4) 於具有胺甲醯氧基之咪唑衍生物以曼尼西 (Mannich) 鹼鍵導入脂溶性修飾基之 N-曼尼西鹼型衍生物 ($R^3 = -CONHCH_2 NR^{16}$ 及 R^{17})。

呈式 (I) 之本發明化合物可於如下式 (II) 原料醇化合物導入相當於取代基 R^3 之基來製造：



(式中 X, Y 及 Z 同前), R^0 為如下式部分構造

五、發明說明(II)

應中化合物(III)之一個 OR^6 與化合物(II)之經基更換，得 R^3 為 $-CR^4R^5(OR^6)$ 之化合物(I)。化合物(III)之例有脂環或鏈狀縮酮衍生物，尤其1,1-二甲氧基環戊烷，1,1-二己氧基環戊烷，1,1-二甲氧基環己烷，4-第三丁基-1,1-二甲氧基環己烷，1,1-二甲氧基環庚烷，2,2-二甲氧基環庚烷，1,1-二乙氧基環庚烷，1,1-二丙氧基環庚烷，1,1-二丁氧基環庚烷，1,1-二甲氧基環辛烷，1,1-二丁氧基環辛烷，1,1-二甲氧基環癸烷，1,1-二甲氧基環十二烷，1,1-二乙氧基環十二烷，2,2-二甲氧基雙環〔2.2.1〕庚烷，2,2-二乙氧基雙環〔2.2.1〕庚烷，2,2-二甲氧基-1,7,7-三甲基雙環〔2.2.1〕庚烷，1,1-二乙氧基-1,7,7-三甲基雙環〔2.2.1〕庚烷，2,2-二甲氧基金剛烷，2,2-二乙氧基金剛烷，1,1-二甲氧基二苯甲酮，9,9-二甲氧基蒽，2,2-二甲氧基丙烷，2,2-二甲氧基丁烷，2,2-二甲氧基戊烷，2,2-二甲氧基己烷，2,2-二甲氧基庚烷，2,2-二甲氧基辛烷等。反應一般在酸觸媒(鹽酸，溴酸，氯化銨，硝酸銨，對甲苯磺酸，吡啶鹽，三甲苯磺酸，茨磺酸，酸型離子交換樹脂等)之存在下，於有機溶劑(苯，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，乙醚，四氫呋喃，乙酸乙酯，乙腈，N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞砷等)中，與過量化合物(III)反應來進行。適宜之反應溫度為 $0^{\circ}C \sim$ 室溫，反應時間為1~24小時。

(4) R^3 為 $-C(=CR^7R^8)R^9$ 之化合物(I)之製造

五、發明說明(12)

令原料(II)與式 $R^6 (R^6 O)C=CR^7 R^8$ (IV) (式中 R^6 , R^7 , R^8 及 R^9 同前) 之烯醇醚衍生物反應。與前述製法(3)一樣, 本反應亦化合物(IV)之 OR^6 與化合物(II)之經基更換, 得 R^3 為 $-C(=CR^7 R^8)R^9$ 之化合物(I)。化合物(IV)之具體例為脂環或鏈狀酮之烯醇衍生物, 尤其 1-甲氧基環戊烯, 1-甲氧基環己烯, 1-甲氧基環庚烯, 5-甲氧基-8,9-二氫-7H-苯駢環庚-5-烯, 1-甲氧基環辛烯, 1-乙氧基環辛烯, 1-丁氧基環辛烯, 1-甲氧基環癸烯, 1-甲氧基環十二碳烯, 1-甲氧基-3,4-二氫萜, 1-金剛烷基甲基酮, 二甲氧基乙縮醛等。反應可仿上含化合物(II)與縮酮衍生物(III)之反應條件進行。

(5) R^3 為 $-COR^{10}$ 之化合物(I)之製造

令原料(II)與式 $R^{10} COOH$ (V) (式中 R^{10} 同前) 所示羧酸或其反應衍生物反應。羧酸(V)之具體例可為鏈狀或環狀脂族羧酸(庚酸, 辛酸, 癸酸, 十二酸, 環己羧酸, 環癸醯羧酸等), 芳烷羧酸(苯乙酸, 對甲氧苯乙酸, 苯丙酸, 3-(2-氯苯基)丙酸, 苯丁酸等), 或1個羧基可被保護之二鹼性羧酸(丙二酸, 丁二酸, 戊二酸, 1,8-辛烷二羧酸, 1,10-癸烷二羧酸, 1,12-十二烷二羧酸, 1,14-十四烷二羧酸等, 這些羧酸之保護基可為 2-三甲基矽烷基乙基, 1,3-二(十五醯氧基)-丙-2-基, 甲氧羧甲基, 第三丁基等一般羧酸保護基)等。反應可依一般經基之醯化之條件進行, 例如將上述羧酸類就此與醇(II)反應時, 有縮合劑(如二環己基碳化二亞胺), 必要

五、發明說明(13)

時鹼(4-二甲胺基吡啶)之存在下反應。該羧酸(V)之反應性衍生物乃對應羧酸之鹵化物(氯化物, 溴化物等), 酐(與碳酸酐之混合酐或丁二酐等), 活性酯(N-酯基吡啶酯, N-羥基丁二醯亞胺酯, N-羥基酞醯亞胺酯, N-羥基苯駢三唑酯等)等。與反應性衍生物之反應可仿一般醇之醯化反應, 在鹼(吡啶, N,N-二甲苯胺, 三乙胺等)之有或無存在下反應。

(6) R^3 為 $-COOR^{13}$ 之化合物(I)之製造

令原料醇(II)與式 $X-COOR^{13}$ (V) (式中 R^{13} 同前) 所示碳酸酯鹵化物反應來進行。反應可依前述醇與羧酸鹵化物之反應來形成酯之條件進行。

(7) R^3 為 $-CONHCOR^{14}$ 之化合物(I)之製造

令原料醇(II)與式 $R^{14}(CONCO(VI))$ (式中 R^{14} 同前) 所示異氰酸醯酯反應。異氰酸醯酯(VI)之具體例可為異氰酸甲醯酯, 異氰酸烷醯酯(異氰酸乙醯酯, 異氰酸丙醯酯, 異氰酸丁醯酯, 異氰酸戊醯酯, 異氰酸特戊醯酯, 異氰酸辛醯酯, 異氰酸癸醯酯, 異氰酸十二醯酯, 異氰酸十六醯酯, 異氰酸十四醯酯, 異氰酸十八醯酯, 異氰酸油醯酯等), 異氰酸烯醯酯, (異氰酸丙烯醯酯, 異氰酸甲基丙烯醯酯, 異氰酸異巴豆醯酯等), 異氰酸環烷基烷醯酯, (異氰酸環丙基乙醯酯, 異氰酸環丁基丙醯酯, 異氰酸環戊基丁醯酯, 異氰酸環己基戊醯酯等), 異氰酸芳醯酯, (異氰酸苄醯酯, 異氰酸4-氯苄醯酯, 異氰酸3,5-二氯苄醯酯, 異氰酸芳烷醯酯(異氰酸苄乙醯酯,

五、發明說明(14)

異氰酸苯丙醯酯，異氰酸苯丁醯酯，異氰酸苯戊醯酯等)，異氰酸雜芳醯酯(異氰酸呋喃甲醯酯，異氰酸噻吩甲醯酯，異氰酸菸鹼醯酯，異氰酸異菸鹼醯酯等)。反應在惰性有機溶劑(四氫呋喃，二甲氧乙烷等)中於 0°C ~ 室溫進行1~4小時。

(8) R^3 為 $-\text{CONHCOR}^{15}$ 之化合物(I)之製造

先令式 $R^{15}\text{OH}$ (VII)(式中 R^{15} 同前)所示之醇與異氰羰基鹵(如異氰羰基氯等)反應來調整對應之異氰羰酸酯($R^{15}\text{OCONCO}$)，次將此與原料醇(II)反應。呈式(VII)之醇具體例有 $C_1 - 20$ 烷醇(甲醇，乙醇，辛醇，癸醇，十八醇，十二醇，油烯醇等)， $C_2 - 20$ 烯醇(丙烯醇，丁烯醇，戊烯醇，辛烯醇等)， $C_4 - 12$ 環烷基烷醇(環丙基甲醇，環丁基乙醇，環戊基丙醇等)；酚類(2,6-二異丙酚，4-苯基酚，萘酚，甲酚等)，芳烷醇(苯甲醇，苯乙醇，萘乙醇等)，雜芳烷醇(呋喃甲醇，噻吩乙醇，咪啉甲醇，異咪啉乙醇等)。反應以連續製程(一罐反應)進行，一般，化合物(VII)與異氰羰基鹵之反應可在如四氫呋喃等醚溶劑中於 0°C 以下之冷卻下進行1~2小時，在室溫進行1~2小時，次在此反應系加原料醇(II)及三乙胺等鹼在室溫反應5~20小時。

(9) R^3 為 $-\text{CONHCH}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 之化合物(I)之製造

令原料醇(II)一旦胺甲醯化為對應之胺甲醯基衍生物(式I中 R^3 為 $-\text{CONH}_2$ 之化合物)，此在曼尼西反應之條件下與式 $R^{16}\text{R}^{17}\text{NH}$ (VII)(式中 R^{16} 及 R^{17} 同前)所示二

五、發明說明(15)

級胺及甲醛或三聚甲醛縮合。二級胺(VII)可為二烷胺(二乙胺, 二丁胺, 二辛胺等), 二芳烷胺(二苄胺等)或環狀胺(吡咯啉, 哌啉, 嗎啉等)。原料(II)之胺甲醯化可例如與異氰酸三氯乙醯酯, 異氰酸氯磺醯酯等異氰酸酯在有機溶劑(四氫呋喃, 二甲亞碸等)中反應, 次以鹼(如三乙胺)處理脫保護而得, 所得胺甲醯基衍生物與二級胺(VII)及甲醛或三聚甲醛縮合時, 一般在有機溶劑(乙醇, 第三丁醇, 乙酸乙酯, 二噁烷等)中回流數小時~數日。生成物可由再結晶或層析來精製。

本發明化合物可經口投予, 此時本發明化合物以通常之製劑, 如錠劑, 散劑, 顆粒, 膠囊等固形劑; 水劑, 油性懸浮劑, 或糖漿劑或醃劑等液劑之任何劑型使用。其調製時, 任何習用賦形劑, 粘合劑, 滑澤劑, 水性溶劑, 油性溶劑, 乳化劑, 懸浮化劑等均可使用, 亦可含其他添加劑, 如保存劑, 安定劑等。本發明化合物或其鹽之投予量雖依投予方法, 患者之年齡, 體重, 狀態及疾病之種類而異, 但通常經口時每日0.05~3000mg。宜0.1~1000mg, 將每日0.05~500mg, 宜0.1~1000mg分1~5次投予。

次舉實施例詳述本發明, 但不限於此。

實施例1

5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-1-[2-(1-甲氧基環戊氧基)乙氧甲基]-2-甲基-1H-咪唑(2)

(1)依W096/10019號製造之5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異

五、發明說明 (16)

丙基-1-(2-羥基乙氧甲基)-2-甲基-1H-咪唑(1)(301mg, 0.9mmol)及對甲苯磺酸水合物(180mg, 0.945mmol)溶在二氯甲烷5ml-甲苯1ml之混液後, 減壓濃縮蒸乾, 再溶在二氯甲烷9ml, 加1,1-二甲氧基環戊烷(1.17克, 9.00mmol), 在室溫攪拌3小時後, 加三乙胺0.19ml, 減壓蒸乾。殘渣在氧化鋁柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1), 得化合物2(285mg, 73%), 油狀。

Rf 0.45(氧化鋁60, Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H1.26 (6 H, d, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.55-1.76 (8 H, m, -CH₂-), 2.21 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.53 (3 H, s, 2-CH₃), 3.15 (3 H, s, CH₃O), 3.17 (1 H, sep, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 3.41 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 5.29 (2 H, s, NCH₂O), 6.59 (2 H, s, arom 2- and 6-H), 6.74 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₂₄H₃₆N₂O₃S)

計算值: C, 66.63% H, 8.39% N, 6.48%

實測值: C, 66.24% H, 8.38% N, 6.48%

實施例 2

將化合物1(33.4mg, 0.1mmol)及對甲苯磺酸水合物(20.4mg, 0.108mmol)溶在二氯甲烷1ml-甲苯0.1ml之混液, 減壓蒸乾, 溶在二氯甲烷1ml, 加1-甲氧基環戊烯(98.5mg, 1mmol), 在室溫攪拌2小時後, 加三乙胺, 減壓蒸乾, 在氧化鋁柱層析(己烷: 乙酸乙酯: 2: 1), 得與實施例1相同之化合物2(35mg, 81%)。

實施例 3

五、發明說明(17)

5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-1-[2-(1-甲氧基環己氧基)乙氧甲基]-2-甲基-1H-咪唑(3)

將化合物1(33.4mg, 0.1mmol)仿實施例1, 以1,1-二甲氧基環己烷(144mg, 1.00mmol)來縮醛化, 得化合物3(28mg, 60%)。

Rf 0.57(氧化鋁60, Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H1.26 (6 H, d, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.35-1.62 (10 H, m, cyclohexyl-CH₂-), 2.21 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.53 (3 H, s, 2-CH₃), 3.11 (3 H, s, CH₃O), 3.17 (1 H, sep, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 3.40 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 5.30 (2 H, s, NCH₂O), 6.59 (2 H, s, arom 2- and 6-H), 6.73 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₂₅H₃₃N₂O₃S)

計算值 C, 67.23% H, 8.58% N, 6.27%

實測值 C, 66.90% H, 8.61% N, 6.41%

實施例4

將化合物1(502mg, 1.50mmol)仿實施例2, 以1-甲氧基環己烯(1.68克, 15.0mmol)來縮醛化, 得化合物3(502mg, 72%)。

實施例5

5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-1-[2-(1-甲氧基環庚氧基)乙氧甲基]-2-甲基-1H-咪唑(4)

將化合物1(301mg, 0.9mmol)仿實施例1, 以1,1-二甲氧基環庚烷(1.30克, 9 mmol)來縮醛化, 得化合物4

五、發明說明 (18)

(288mg, 67%)。

Rf 0.68 (氧化鋁 60, Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H1.26 (6 H, d, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH),
1.40-1.75 (12 H, m, -CH₂-), 2.21 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.53
(3 H, s, 2-CH₃), 3.10 (3 H, s, CH₃O), 3.18 (1 H, sep, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH),
3.40 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 5.29 (2 H, s, NCH₂O), 6.60 (2 H, s, arom
2- and 6-H), 6.74 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₂₆H₄₀N₂O₃S)

計算值: C, 67.79% H, 8.75% N, 6.08%

實測值: C, 67.78% H, 8.88% N, 6.06%

實施例 6

1,1-雙 - { 2-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-1H-
咪唑-3-基甲氧基 } 乙氧基 } 環庚烷

將化合物 1 (401mg, 1.20mmol) 仿實施例 2, 以 1-甲氧
基環庚烯 (1.51克, 12.0mmol) 來縮醛化, 得化合物 5 (40
mg, 9%), 油狀。

Rf 0.25 (氧化鋁 60-Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H1.25 (12 H, d, J 7.0 Hz, 2 x (CH₃)₂CH),
1.36-1.72 (24 H, m, 2 x -CH₂-), 2.20 (12 H, s, 2 x arom 3- and 5-CH₃),
2.51 (6 H, s, 2 x 2-CH₃), 3.16 (2 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.35
(8 H, m, 2 x OCH₂CH₂O), 5.25 (4 H, s, 2 x NCH₂O), 6.57 (4 H, s, 2
x arom 2- and 6-H), 6.73 (2 H, s, 2 x arom 4-H).

元素分析 (C₄₃H₆₂N₄O₄S₂)

計算值: C, 67.68% H, 8.19% N, 7.34%

實測值: C, 67.49% H, 8.41% N, 7.19%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(19)

實施例 7

1-〔2-(環己烯-1-基氧基)乙氧甲基〕-5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-1H-咪唑(6)

將化合物 1(33.4mg, 0.1mmol)及對甲苯磺酸水合物(20.0mg, 0.105mmol)溶在二氯甲烷 1ml 甲苯 0.1ml 之混液, 減壓蒸乾, 再溶在二噁烷 1ml 苯 0.5ml 之混液, 加 1-甲氧基環己烯(112mg, 1.00mmol), 加熱回流下以 1 小時蒸除溶劑而濃縮至少量, 加 1 滴三乙胺, 減壓蒸乾, 加己烷而濾除不溶物。濾液在氧化鋁柱層析(己烷:乙酸乙酯 = 2:1), 得化合物 6(31mg, 75%), 油狀。

Rf 0.62(氧化鋁 60, Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H 1.26 (6 H, d, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.45-1.70 (4 H, m, -CH₂-), 1.96-2.06 (4 H, m, -CH₂-), 2.21 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.53 (3 H, s, 2-CH₃), 3.17 (1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.55 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 4.50 (1 H, t, 2.8 Hz, olefinic H), 5.30 (2 H, s, NCH₂O), 6.60 (2 H, s, arom 2- and 6-H), 6.74 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₂₄H₃₄N₂O₂S)

計算值: C, 69.53% H, 8.27% N, 6.76%

實測值: C, 69.58% H, 8.44% N, 6.70%

實施例 8

1-〔2-(環庚烯-1-基氧基)乙氧甲基〕-5-(3,5-二甲苯硫基)-2-甲基-1H-咪唑(7)

將化合物 1(401mg, 0.20mmol)仿實施例 4, 以 1-甲氧

五、發明說明 (>)

基-1-環庚烷 (1.51克, 12.0mmol) 來烯醇醚化, 得化合物 7 (372mg, 77%), 油狀

Rf 0.75 (氧化鋁 60-Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.26 (6 H, d, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.42-1.75 (6 H, m, -CH₂-), 2.02 (2 H, m, -CH₂-), 2.21 (6 H, s, 3- and 5-CH₃), 2.22 (2 H, m, cycloheptenyl 7-CH₂), 2.53 (3 H, s, 2-CH₃), 3.18 (1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.50 (4 H, bs, OCH₂CH₂O), 4.60 (1 H, t, 6.6 Hz, olefinic H), 5.30 (2 H, s, NCH₂O), 6.60 (2 H, s, arom 2- and 6-H), 6.74 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₂₅H₃₆N₂O₂S)

計算值: C, 70.05% H, 8.47% N, 6.54%

實測值: C, 69.93% H, 8.59% N, 6.30%

實施例 9

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-[2-(1-甲氧基環庚氧基)乙氧甲基]-2-甲基-1H-咪唑 (9)

將 W096/10019 號製造之 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-[2-羥基乙氧甲基]-2-甲基-1H-咪唑 (8) (450mg, 1.20mmol) 仿實施例 1, 以 1,1-二甲氧基環庚烷 (1.90克, 12.0mmol) 來縮醛化, 得化合物 9 (358mg, 59%), 油狀。

Rf 0.57 (氧化鋁 60, Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.25 (6 H, d, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.45-1.76 (12 H, bm, -CH₂-), 2.56 (3 H, s, 2-CH₃), 3.11 (3 H, s, CH₃O), 3.11 (1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.37 and 3.44 (each 2 H, m, OCH₂CH₂O).

五、發明說明(一)

5.26 (2 H, s, NCH₂O), 6.83 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.11 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₃₄H₃₄N₂O₃SCl₂)

計算值: C, 57.48% H, 6.83% N, 5.59% Cl, 14.14%

實測值: C, 57.75% H, 6.99% N, 5.60% Cl, 14.10%

實施例 10

1- [2-(環庚烯-1-基氧基)乙氧甲基] -5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-1H-咪唑 (10)

將化合物 8 (450 mg, 1.20 mmol) 及對甲磺酸水合物 (20.0 mg, 0.105 mmol) 溶在二氯甲烷 1 ml 甲苯 0.1 ml 混液, 減壓蒸乾, 再溶在甲苯 2 ml, 加 1,1-二甲氧基環庚烯 (1.51 克, 12.0 mmol), 加熱回流下以 1 小時蒸除溶劑至少量, 加 1 滴三乙胺, 減壓蒸乾, 加己烷而濾除不溶物。濾液在氧化鋁柱層析 (己烷: 乙酸乙酯: 2:1), 得化合物 10 (275 mg, 47%), 油狀。

Rf 0.64 (氧化鋁 60, Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃ - 0.1% d₅-Py): δ 1.25 (6 H, d, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.40-1.75 (6 H, m, -CH₂-), 2.03 (2 H, m, -CH₂-), 2.23 (2 H, m, -CH₂-), 2.55 (3 H, s, 2-CH₃), 3.10 (1 H, sep, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 3.54 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 4.61 (1 H, t, J 6.8 Hz, olefinic H), 5.29 (2 H, s, NCH₂O), 6.84 (2 H, d, J 2.0 Hz, arom 2- and 6-H), 7.10 (1 H, t, J 2.0 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₃H₂₀N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 58.84% H, 6.44% N, 5.97% Cl, 15.10%

實測值: C, 59.22% H, 6.65% N, 5.93% Cl, 15.09%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (>>)

實施例 11

1- [2-(環辛烯-1-基氧基)乙氧甲基] -5-(3,5-二氯
苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-1H-咪唑 (11)

將化合物 8 (450mg, 1.2mmol) 仿實施例 10, 以 1-甲氧
基環辛烯 (1.51克, 12mmol) 來烯醇醚化, 得化合物 11
(405mg, 70%), 油狀。

Rf 0.50 (氧化鋁 60, Type E, 10:1 甲苯-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₃-Py): δ H 1.25 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH),
1.45-1.55 (8 H, m, -CH₂-), 2.55 (3 H, s, 2-CH₃), 3.11 (1 H, sep,
J 5.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.58 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 4.38 (1 H, t, J 8.3 Hz,
olefinic H), 5.30 (2 H, s, NCH₂O), and 6.83 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom
2- and 6-H), 7.10 (1 H, t, J 2.0 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₄H₃₁N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 59.62% H, 6.67% N, 5.79% Cl, 14.67%

實測值: C, 60.19% H, 6.91% N, 5.67% Cl, 14.49%

實施例 12

1- [2-(環癸烯-1-基氧基)乙氧甲基] -5-(3,5-二氯
苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-1H-咪唑 (12)

將化合物 8 (375mg, 1 mmol) 仿實施例 10, 以 1-甲氧基
-1-環癸烯 (505mg, 3mmol) 來烯醇醚化, 得化合物 12 (336
mg, 66%), 油狀。

Rf 0.55 (氧化鋁 60, Type E, 10:1 甲苯-乙酸乙酯)

五、發明說明()

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.26 (6 H, d, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.20-1.60 (12 H, m, -CH₂-), 2.18 (2 H, m, -CH₂-), 2.28 (2 H, t, J 6.5 Hz, -CH₂-), 2.54 (3 H, s, 2-CH₃), 3.10 (1 H, sep, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 3.61 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 4.27 (1 H, t, J 8.6 Hz, =CH), 5.29 (2 H, s, NCH₂O), 6.84 (2 H, d, J 2.0 Hz arom 2- and 6-H), 7.10 (1 H, t, J 2.0 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₆H₃₆N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 61.05% H, 7.09% N, 5.48% Cl, 13.86%

實測值: C, 61.44% H, 7.28% N, 5.43% Cl, 13.92%

實施例 13

1- [2-(環十二烯-1-基氧基)乙氧甲基] -5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-1H-咪唑 (13)

將化合物 8 (373 mg, 1 mmol) 仿實施例 10, 以 1-甲氧基環十二烯 (589 mg, 3 mmol) 來烯醇醚化, 得化合物 13 (426 mg, 79%), 油狀。

R_f 0.57 (氧化鋁 60, Type E, 10:1 甲苯-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.25 (6 H, d, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.20-1.56 (16 H, m, -CH₂-), 2.01 (2 H, q, -CH₂-), 2.14 (2 H, t, J 6.6 Hz, -CH₂-), 2.54 (3 H, s, 2-CH₃), 3.10 (1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.59 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 4.26 (1 H, t, J 8.1 Hz, =CH), 5.29 (2 H, s, NCH₂O), 6.84 (2 H, d, J 2.1 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.10 (1 H, t, J 2.1 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₈H₄₀N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 62.32% H, 7.47% N, 5.19% Cl, 13.14%

實測值: C, 62.73% H, 7.62% N, 5.19% Cl, 13.36%

五、發明說明 (24)

實施例 14

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-2-(1-甲氧基環己氧基)甲基-1H-咪唑 (15)

將依 W096/10019 號 (實施例 8) 製造之 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-2-羥甲基-1H-咪唑 (14) (33mg, 0.1mmol) 及對甲苯磺酸吡錠 (27.6mg, 0.11mmol) 溶在甲苯 1.5ml, 在冰冷下加 1-甲氧基環己烯 (112mg, 1.00mmol), 在室溫攪拌 6 小時後, 加 1 滴三乙胺, 濾除不溶物。減壓蒸乾。殘渣以己烷萃取, 濾除不溶物, 在氧化鋁柱層析 (甲苯), 得化合物 15 (37.0mg, 70%), 油狀。Rf 0.16 (氧化鋁 60, Type E, 甲苯)。

PMR (CDCl_3 , -0.1% d_5 -Py): δ 1.24 (6 H, d, J 6.6 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.32-1.75 (10 H, m, $-\text{CH}_2-$), 3.10 (1 H, sep, J 6.6 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.22 (3 H, s, OCH_3), 3.59 (3 H, s, NCH_3), 4.61 (2 H, s, CH_2O), 6.81 (2 H, d, J 2.0 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.11 (1 H, t, J 2.0 Hz, arom 4-H).

元素分析 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}_2$)

計算值: C, 56.88% H, 6.36% N, 6.32% Cl, 15.99%

實測值: C, 57.08% H, 6.46% N, 6.37% Cl, 15.99%

實施例 15

2-[(1-丁氧基環己氧基)甲基]-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑 (16)

將化合物 14 (3.1mg, 0.1mmol) 仿實施例 14 以 1,1-二丁氧基環己烷 (228mg, 1 mmol) 來縮醛化, 得化合物 16 (15

五、發明說明 (ㄨ)

mg, 30%), 油狀。

Rf 0.44 (氧化鋁 60, Type E, 甲苯)。

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H0.93 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH₃), 1.23 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₂)₂CH), 1.35-1.75 (14 H, m, -CH₂-), 3.10 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₂)₂CH), 3.41 (2 H, t, J 6.6 Hz, CH₂O), 3.58 (3 H, s, CH₃N), 4.63 (2 H, s, CH₂O), 6.80 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 及 7.11 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H)。

元素分析 (C₂₂H₃₄N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 59.37% H, 7.06% N, 5.77%

實測值: C, 59.45% H, 7.16% N, 5.80%

實施例 16

2-(環己烯-1-基氧基)甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑 (17)

將化合物 14 (166mg, 0.5mmol), 1-甲氧基環己烯 (280mg, 2.50mmol) 及對甲苯磺酸吡錠 (132mg, 0.505mmol) 溶在甲苯 4ml, 在室溫攪拌 20 小時後, 加苯 60ml, 加熱回流下以 45 分蒸除溶劑至少量, 加三乙胺 1 滴, 濾除不溶物, 減壓濃縮蒸乾。殘渣以己烷萃取, 濾除不溶物, 在氧化鋁柱層析 (甲苯), 得標題物 17 (61mg, 30%, 結晶)。

mp 69-71°C

Rf 0.57 (氧化鋁 60, Type E, 甲苯)。

五、發明說明 (26)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.25 (6 H, d, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.50-1.71 (4 H, m, -CH₂-), 2.07 (4 H, m, -CH₂-), 3.11 (1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.53 (3 H, s, NCH₃), 4.80 (1 H, t, J 2.6 Hz, 2-CH), 4.85 (2 H, s, CH₂O), 6.80 (2 H, d, J 1.6 Hz arom 2- and 6-H), 7.11 (1 H, t, J 1.6 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₀H₂₄N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 58.39% H, 5.88% N, 6.81% Cl, 17.24%

實測值: C, 58.53% H, 5.91% N, 6.92% Cl, 17.09%

實施例 17

2-(環辛烯-1-基氧基)甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑 (18)

將化合物 14 (33.1mg, 0.1mmol) 仿實施例 16, 以 1-甲氧基環辛烯 (140mg, 1 mmol) 來烯醇醚化, 得化合物 18 (11.0mg, 22%), 油狀。

Rf 0.50 (氧化鋁 60, Type E, 甲苯)。

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.26 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.42-1.58 (8 H, m, -CH₂-), 2.10 (2 H, m, -CH₂-), 2.28 (2 H, m, -CH₂-), 3.13 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.54 (3H, s, NCH₃), 4.71 (1 H, t, J 8.1 Hz, =CH), 4.83 (2 H, s, CH₂O), 6.83 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, 1.8 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₂H₂₃N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 60.13% H, 6.42% N, 6.37% Cl, 16.14%

實測值: C, 60.54% H, 6.65% N, 6.19% Cl, 16.23%

五、發明說明(之)

實施例 18

2-(1-丁氧基環戊氧基)甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-乙基-1H-咪唑(20)

將依 W096/10019 號(實施例 25)製造之 2-羥甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-乙基-1H-咪唑(19)(345 mg, 1 mmol)及對甲苯磺酸吡錠(264 mg, 1.05 mmol)溶在二氯甲烷 5 ml, 加 1,1-二丁氧基環己烷(2.14 克, 10.0 mmol), 在室溫攪拌 20 小時, 加三乙胺 1 滴, 濾除不溶物, 減壓蒸乾, 加己烷而濾除不溶物, 在氧化鋁柱層析(甲苯), 得化合物 20(165 mg, 34%)。

Rf 0.41(氧化鋁 60, Type E, 甲苯)。

PMR (CDCl₃, -0.1% d₃-Py): δ H 0.93 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH₃), 1.23 (3 H, t, J 7.0 Hz, CH₃), 1.24 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.33-1.82 (12 H, m, cyclopentyl 2-, 3-, 4- and 5-CH₂, -CH₂-), 3.08 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.45 (2 H, t, J 6.9 Hz, OCH₂), 4.00 (2 H, q, J 7.0 Hz, NCH₂), 4.63 (2 H, s, CH₂O), 6.81 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.10 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₄H₃₄N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 59.37% H, 7.06% N, 5.77%

實測值: C, 59.43% H, 7.15% N, 5.80%

實施例 19

2-(1-丁氧基環己氧基)甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑(21)

將化合物 19(345 mg, 1.00 mmol)仿實施例 18, 以 1,1-

五、發明說明 (> 8)

二丁氧基環己烷 (2.28克, 10.0mmol) 來縮醛化, 得化合物 21 (172mg, 35%), 油狀。

Rf 0.41 (氧化鋁 60, Type E, 甲苯)。

PMR (CDCl_3 , $-0.1\% \text{ d}_5\text{-Py}$): δ 0.94 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH_3), 1.23 (6 H, d, J 6.6 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.25 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH_3), 1.33-1.75 (14 H, m, $-\text{CH}_2-$), 3.08 (1 H, sep, J 6.6 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.42 (2 H, t, J 6.9 Hz, OCH_2), 4.03 (2 H, q, 7.2 Hz, NCH_2), 4.62 (2 H, s, CH_2O), 6.81 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.10 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H)。

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}_2$)

計算值: C, 60.11% H, 7.26% N, 5.61% Cl, 14.19%

實測值: C, 60.34% H, 7.62% N, 5.36% Cl, 14.06%

實施例 20

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(2-甲氧基金剛烷-2-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑 (23)

將依 W096/10019 號製造之 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-(2-羥乙基)-1-甲基-1H-咪唑 (22) (345mg, 1mmol) 及對甲苯磺酸 1 水合物 200mg 溶在四氫呋喃 5ml-甲苯 50ml 之混液, 減壓蒸乾, 用真空泵在油浴上 50°C 乾燥 40 分後, 再溶在甲苯 10ml, 在氮氣流下冰冷。次加 2,2-二甲氧基金剛烷 (1.93克, 10mmol) 之甲苯 1ml, 在同溫攪拌 30 分後, 拆除冰浴, 在室溫攪拌 4 小時, 加三乙胺 (0.17ml, 1.25mmol), 減壓蒸乾, 加己烷而濾除不溶物, 在氧化鋁柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1), 得化合物 23

五、發明說明 (>9)

(227mg, 44%)。

mp 74.5 - 76°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.22 (6 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C), 2.92 (3 H, s, CH₃O), 3.02 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.06 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.52 (3 H, s, NCH₃), 3.71 (2 H, t, J 5.8 Hz, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (1 H, t-like, arom-H)

元素分析 (C₂₇H₃₄N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 61.29% H, 6.73% N, 5.50% S, 6.29% Cl, 13.19%

實測值: C, 61.34% H, 6.75% N, 5.50% S, 6.21% Cl, 13.69%

實施例 21

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(2-乙氧基金剛烷-2-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑 (24)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol) 仿實施例 20, 以 2,2-二乙氧基金剛烷 (2.28克, 10mmol) 來縮醛化, 得化合物 24 (249mg, 47.5%), 油狀。

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.09 (3 H, t, J 7 Hz, CH₃), 1.23 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.01 (2 H, t, J 5.8 Hz, CH₂-Im), 3.11 (2 H, q, J 7 Hz, OCH₂), 3.11 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.52 (3 H, s, NCH₃), 3.71 (2 H, t, J 5.8 Hz, OCH₂), 6.84 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (1 H, t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₇H₃₄N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 61.93% H, 6.93% N, 5.35%

實測值: C, 62.83% H, 7.25% N, 5.17%

五、發明說明(30)

實施例 22

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-甲氧基環庚氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(25)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 20, 以 1,1-二甲氧基環庚烷(1.58克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 25(158mg, 33.5%), 油狀。

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H1.23 (6 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C), 2.92 (3 H, s, CH₃O), 3.01 (2 H, t, J 5.8 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.52 (3 H, s, NCH₃), 3.71 (2 H, t, J 5.8 Hz, OCH₂), 6.82 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₄H₃₄N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 59.36% H, 7.06% N, 5.77%

實測值: C, 59.63% H, 7.13% N, 5.66%

實施例 23

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-乙氧基環庚氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(26)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 20, 以 1,1-二乙氧基環庚烷(2.03克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 26(214mg, 39.8%)。

mp 53-54°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H1.07 (3 H, t, J 7 Hz, Et) 1.24 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.00 (2 H, t, J 6 Hz, CH₂-Im), 3.12 (2 H, q, J 7 Hz, OCH₂CH₃), 3.12 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.71 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.82 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.12 (t-like, arom-H).

五、發明說明(21)

IR(KBr) cm^{-1} : 3435, 3056, 1566, 1459, 1405, 1115, 1093, 1066, 1046, 1012

元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S}$)

計算值: C, 59.37% H, 7.06% N, 5.77% S, 6.60% Cl, 14.60%

實測值: C, 59.91% H, 7.11% N, 5.97% S, 6.56% Cl, 14.46%

實施例 24

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丙氧基環庚氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(27)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 20, 以 1,1-二正丙氧基環庚烷(2.14克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 27(188mg, 38.8%)。

PMR (CDCl_3 , -0.1% d_5 -Py): δ HO: 87 (3 H, t, J 7.4 Hz, Pr) 1.24 (6 H, d, J 7 Hz, $(\text{CH}_2)_2\text{C}$), 3.00 (2 H, t, J 6 Hz, CH_2 -Im), 3.05 (2 H, t, J 7 Hz, OCH_2CH_2), 3.09 (1 H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.51 (3 H, s, NCH_3), 3.71 (2 H, t, J 6 Hz, OCH_2), 6.82 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H).

IR(KBr) cm^{-1} : 3435, 3063, 1563, 1459, 1119, 1096, 1068, 1015.

元素分析 ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S}$)

計算值: C, 60.11% H, 7.26% N, 5.61% S, 6.42% Cl, 14.19%

實測值: C, 60.18% H, 7.30% N, 5.84% S, 6.55% Cl, 13.52%

實施例 25

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-異丁氧基環

五、發明說明()

庚氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(28)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 20, 以 1,1-二異丁氧基環庚烷(2.42克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 28(234mg, 46%), 油狀。

Rf 0.31(氧化鋁 60, Type E, 2:1 己烷-乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 0.87 (6 H, d, J 6.6 Hz, CH₃) 1.24 (6 H, d, J 6.6 Hz, (CH₂)₂C), 1.30-1.75 (13 H, m, -CH₂-), 3.00 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, sep, J 6.6 Hz, (CH₃)₂CH), 3.17 (2 H, t, J 6.6 Hz), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.70 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 6.81 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.12 (1 H, t, J 1.6 Hz, arom-H)

元素分析 (C₂₁H₂₉N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 60.81% H, 7.46% N, 5.45% S, 6.24% Cl, 13.81%

實測值: C, 61.34% H, 7.69% N, 5.33% S, 6.10% Cl, 13.42%

實施例 26

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基環庚氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(29)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 20, 以 1,1-二正丁氧基環庚烷(2.42克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 29(107mg, 20.8%)。

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 0.90 (3 H, t, J 7.4 Hz, CH₃) 1.24 (6 H, d, J 7Hz, (CH₂)₂C), 3.00 (2H, t, J 6Hz, CH₂-Im), 3.11 (3 H, m, OCH₂CH₂, (CH₃)₂CH), 3.52(3 H, s, NCH₃), 3.71 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.12 (t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₆H₃₁N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 60.80% H, 7.46% N, 5.46%

實測值: C, 60.99% H, 6.56% N, 5.41%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(33)

實施例 27

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-甲氧基環辛氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(30)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 20, 以 1,1-二甲氧基環辛烷(1.62克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 30(66mg, 13%)。

mp 54 - 56°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H1.22 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 2.87 (3 H, s, CH₃O), 3.00 (2 H, t, J 6 Hz, CH₂-Im), 3.09 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.52 (3 H, s, NCH₃), 3.68 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.82 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (1-like, arom-H)

元素分析 (C₂₄H₃₁N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 59.36% H, 7.06% N, 5.77%

實測值: C, 59.63% H, 7.13% N, 5.66%

實施例 28

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-乙氧基環辛氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(31)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 20, 以 1-乙氧基環辛烷(1.61克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 31(232 mg, 46%)。

Rf 0.54(氧化鋁 己烷-乙酸乙酯 4:1)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H1.06 (3 H, d, J 7 Hz), 1.37-1.80 (14 H, m), 3.00 (2 H, t, J 6 Hz, CH₂-Im), 3.00 (2 H, t, J 6 Hz, CH₂-Im), 3.07 (2 H, q, J 7 Hz, OCH₂), 3.10 (1 H, s, J 7 Hz, (CH₃)₂CH), 3.51

五、發明說明 (34)

(3 H. s. NCH₃), 3.68 (2 H. t. J. 6.2 Hz, OCH₂), 6.82 (2 H. d. J 1.8 Hz. arom-H), 7.11 (1 H. t-like, arom-H)

元素分析 (C₂₅H₃₆N₂O₂Cl₂S)

計算值: C. 60.11% H. 7.26% N. 5.61% S. 6.42% Cl. 14.19%

實測值: C. 59.91% H. 7.36% N. 5.74% S. 6.23% Cl. 13.88%

實施例 29

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基環庚氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑 (32)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol) 仿實施例 20, 以 1-正丁氧基環辛烯 (1.3克, 5.56mmol) 來縮醛化, 得化合物 32 (203mg, 38%)。

Rf 0.70 (氯化鋁, 己烷-乙酸乙酯 4:1)

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ 0.88 (3 H. t. J 7.2 Hz, CH₃), 1.23 (6 H. d. J 6.9 Hz, (CH₂)₂CH), 1.25-1.80 (14 H. m, -CH₂-), 2.99 (2 H. t. J 5.7 Hz, CH₂-Im), 3.05 (2 H. t. J 6.6 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H. s. J 6.9 Hz, (CH₂)₂CH), 3.51 (3 H. s, NCH₃), 3.67 (2 H. t. J 6 Hz, OCH₂), 6.82 (2 H. d. J 1.8 Hz, arom-H), 7.12 (1 H. t-like, arom-H)

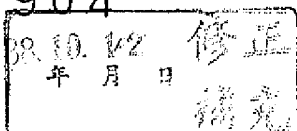
元素分析 (C₂₇H₄₀N₂O₂Cl₂S)

計算值: C. 61.47% H. 7.64% N. 5.31% S. 6.08% Cl. 13.44%

實測值: C. 61.58% H. 7.71% N. 5.36% S. 6.16% Cl. 13.18%

實施例 30

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-乙氧基環十二氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑 (33)



五、發明說明 (35)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol) 仿實施例 20, 以 1,1-二乙氧基環十二烷 (2.6克, 10.0 mmol) 來縮醛化, 得化合物 33 (162mg, 29%)。

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H 1.08 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH₃), 1.23 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.20-1.30 (18 H, m, -CH₂-), 1.55 (4 H, m, -CH₂-), 2.99 (2 H, t, J 5.7 Hz, CH₂-Im), 2.99 (2 H, t, J 5.7 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, s, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.12 (2 H, q, J 7.2 Hz, OCH₂), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.72 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.82 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H)

元素分析 (C₂₉H₄₄N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 62.69% H, 7.98% N, 5.04% S, 5.77% Cl, 12.76%

實測值: C, 62.91% H, 8.18% N, 4.91% S, 6.01% Cl, 12.98%

實施例 31

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基環己氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑 (34)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol) 仿實施例 20, 以 1,1-二正丁氧基環庚烷 (2.28克, 10.0 mmol) 來縮醛化, 得化合物 34 (145mg, 29%)。

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H 0.89 (3 H, t, J 7 Hz, CH₃), 1.23 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.2-2.9 (3 H, m, CH₂-Im, (CH₃)₂CH), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.72 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H)

實施例 32

5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基

五、發明說明 (>b)

環戊氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(35)

將化合物 22(345mg, 1mmol)仿實施例 20 以 1,1-二正丁氧基環戊烷(2.14克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 35(142mg, 29.3%)。

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H0.89 (3 H, t, J 7 Hz, CH₃), 1.24 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.01 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.21 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 3.50 (3 H, s, NCH₃), 3.72 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₄H₃₄N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 59.37% H, 7.06% N, 5.77%

實測值: C, 59.49% H, 7.13% N, 5.82%

實施例 33

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基環戊氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(36)

將化合物 22(345mg, 1mmol)仿實施例 20 以 1,1-二正己氧基環戊烷(2.72克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物 36(178mg, 34.6%)。

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H0.89 (3 H, t-like, CH₃), 1.25 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.02 (2 H, t, J 6 Hz, CH₂-Im), 3.12 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.21 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.76 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.12 (t-like, arom-H)

元素分析 (C₂₆H₃₈N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 60.80% H, 7.46% N, 5.45%

實測值: C, 61.32% H, 7.66% N, 5.22%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(37)

實施例 34

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(內-2-甲氧基-1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(37)及5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(外-2-甲氧基-1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(38)

將化合物 22(345mg, 1mmol)仿實施例 20以 2,2-二甲氧基-1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚烷(2.64克, 10mmol)來縮醛化, 在氧化鋁柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 10: 1), 從先溶離之部分得化合物 37(225mg, 44%), 油狀。次從後溶離之部分得化合物 38(93mg, 18%), 油狀。

37: PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 0.78 (3 H, s, CH₃), 0.85 (3 H, s, CH₃), 0.91 (3 H, s, CH₃), 1.22 (3 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 1.24 (3 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 2.90 (3 H, s, CH₃O), 2.95 (2 H, m, CH₂-Im), 3.09 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.52 (3 H, s, NCH₃), 3.8 (2 H, m, OCH₂), 6.82 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (1 H, t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₈H₃₈N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 61.04% H, 7.09% N, 5.47%

實測值: C, 61.61% H, 7.33% N, 5.47%

38: PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 0.66 (3 H, s, CH₃), 0.76 (3 H, s, CH₃), 0.84 (3 H, s, CH₃), 1.22 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.06 (3 H, s, CH₃O), 3.06 (2 H, m, CH₂-Im), 3.06 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.52 (3 H, s, NCH₃), 3.65 (2 H, m, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (1 H, t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₈H₃₈N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 61.04% H, 7.09% N, 5.47%

實測值: C, 61.22% H, 7.21% N, 5.47%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(28)

實施例 35

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(內-2-乙氧基-1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(39)及5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(外-2-乙氧基-1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(40)

將化合物 22(345mg, 1mmol)仿實施例 20 以 1,1-二乙氧基-1,7,7-三甲基雙環[2.2.1]庚烷(4.5克, 10mmol)來縮醛化, 在氧化鋁柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 15: 1), 從先溶離之部分得化合物 39(150mg, 28.5%), 油狀。從後溶離之部分得化合物 38(93mg, 18%), 油狀。

39: PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 0.93 (3 H, s, CH₃), 0.88 (3 H, s, CH₃), 0.79 (3 H, s, CH₃), 1.08 (3 H, t, J 7.2 Hz, Et) 1.24 (3 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C), 1.25 (3 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C), 2.90 (3 H, m, CH₂-Im, (CH₃)₂CH), 3.20 (2 H, m, OCH₂), 3.53 (3 H, s, NCH₃), 3.80 (2 H, m, OCH₂), 6.93 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.12 (t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₇H₃₄N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 61.70% H, 7.29% N, 5.33%

實測值: C, 62.00% H, 7.52% N, 5.33%

40: PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 0.81 (3 H, s, CH₃), 0.76 (3 H, s, CH₃), 0.67 (3 H, s, CH₃), 1.08 (3 H, t, J 7 Hz, Et) 1.23 (3 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C), 1.24 (3 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C), 3.00 (2 H, t, J 4.2 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.75 (2 H, m, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H).

五、發明說明 (39)

元素分析 ($C_{27}H_{38}N_2O_2Cl_2S$)

計算值：C, 61.70% H, 7.29% N, 5.33%

實測值：C, 61.72% H, 7.38% N, 5.32%

實施例 36

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(內-2-乙氧基雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(41)

將化合物 22 (345mg, 1mmol) 仿實施例 20 以 2,2-二乙氧基雙環[2.2.1]庚烷 (1.84克, 10mmol) 來縮醛化, 得化合物 41 (160mg, 33.1%), 油狀。

PMR ($CDCl_3$, -0.1% d_3 -Py): δ H: 9.0 (3 H, t, J 7 Hz, Et) 1.24 (6 H, d, J 7 Hz, $(CH_3)_2C$), 3.00 (2 H, t, J 6 Hz, CH_2 -Im), 3.11 (2 H, m, OCH_2), 3.11 (1 H, m, $(CH_3)_2CH$), 3.52 (3 H, s, NCH_3), 3.71 (2 H, t, J 6 Hz, OCH_2), 6.83 (2 H, m, arom-H), 7.12 (1 H, t-like, arom-H).

元素分析 ($C_{24}H_{32}N_2O_2Cl_2S$)

計算值：C, 59.61% H, 6.67% N, 5.79%

實測值：C, 59.87% H, 6.71% N, 5.83%

實施例 37

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(甲氧基二苯甲氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(42)

將化合物 22 (345mg, 1mmol) 仿實施例 20 以 1,1-二甲氧基二苯甲酮 (2.28克, 10mmol) 來縮醛化, 得化合物 42 (136mg, 25.1%), 油狀。

五、發明說明(40)

mp 107-108.5°C

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H1.25 (6 H, d, J 4.8 Hz, (CH₃)₂C), 2.97 (3 H, s, CH₃O), 3.09 (3 H, m, CH₂-Im, (CH₃)₂CH), 3.47 (3 H, s, NCH₃), 3.60 (2 H, t, J 4.4 Hz, OCH₂), 6.79 (2 H, m, arom-H), 7.09 (1 H, t-like, arom-H), 7.5-7.1 (10 H, m, Ph).

元素分析 (C₂₉H₃₀N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 64.32% H, 5.58% N, 5.17%

實測值: C, 64.40% H, 5.60% N, 5.24%

實施例 38

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(9-甲氧基-9H-蒽-9-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(43)

將化合物 22 (345mg, 1mmol) 仿實施例 20 以 9,9-二甲氧基蒽 (2.26克, 10mmol) 來縮醛化, 得化合物 43 (114mg, 21.2%)。

mp 130-131°C

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H1.24 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.20 (3 H, s, CH₃O), 3.02 (2 H, m, CH₂-Im), 3.11 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.42 (3 H, s, NCH₃), 3.85 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 6.8-7.6 (8 H, m, arom-H)

元素分析 (C₂₉H₂₈N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 64.56% H, 5.23% N, 5.19% S, 5.94% Cl, 13.14%

實測值: C, 64.65% H, 5.25% N, 5.10% S, 5.95% Cl, 12.89%

實施例 39

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-甲氧基-1-

五、發明說明(41)

甲基乙氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(44)及2,2-雙[5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑-2-基乙氧基]丙烷(45)

將化合物22(345mg, 1mmol)仿實施例20以2,2-二甲氧基丙烷(1.05克, 10mmol)來縮醛化, 在氧化鋁柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1), 從先溶離之部分得化合物44(27mg, 7%), 油狀。又從後溶離之部分得化合物45(143mg, 39%)。

44: mp 74-76°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.23 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 1.27 (6 H, s, CH₃), 2.97 (3 H, s, CH₃O), 3.01 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, sep, (CH₃)₂CH), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.75 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 6.81 (2 H, d, arom-H), 7.01 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom-H)

元素分析 (C₁₉H₂₆N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 54.67% H, 6.28% N, 6.71% S, 7.68% Cl, 16.99%

實測值: C, 54.74% H, 6.34% N, 6.73% S, 7.52% Cl, 16.71%

45: mp 85-87°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.19 (6 H, s, CH₃), 1.22 (12 H, d, J 7 Hz) 2.93 (4 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.09 (2 H, sep, J 7 Hz, (CH₃)₂CH), 3.47 (6 H, s, NCH₃), 3.60 (4 H, t, J 5.8 Hz, OCH₂), 6.78 (4 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.10 (2 H, t, J 1.6 Hz, arom-H)

元素分析 (C₃₃H₄₀N₄O₄Cl₄S₂)

計算值: C, 54.25% H, 5.52% N, 7.67% S, 8.78% Cl, 19.41%

實測值: C, 54.44% H, 5.66% N, 7.65% S, 8.73% Cl, 19.12%

五、發明說明(4>)

實施例 40

1,1-雙-2- { [5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑-2-基] 乙氧基 } 環庚烷 (46)

將化合物 22 (345mg, 1mmol) 仿實施例 20 以 2,2-二甲氧基環庚烷 (2.42克, 10mmol) 來縮醛化, 得化合物 46 (10mg, 3%)。

mp 130-133°C

Rf 0.43 (Al₂O₃, hexane-EtOAc 4:1)

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H 1.22 (12 H, d, J 6.9 Hz), 1.30 (4 H, m), 1.41 (4 H, m), 1.65 (4 H, m), 2.93 (4 H, t, J 6.3 Hz), 3.09 (2 H, sep, J 7.2 Hz), 3.48 (6 H, s), 3.54 (4 H, d, J 6 Hz), 6.80 (2 H, d, J 1.8 Hz), 7.10 (2 H, d, J 1.8 Hz)

元素分析 (C₃₇H₄₆N₄O₂Cl₄S₂)

計算值: C, 56.63% H, 5.91% N, 7.14% S, 8.17% Cl, 18.07%

實測值: C, 56.91% H, 5.98% N, 7.10% S, 8.05% Cl, 17.81%

實施例 41

2- { 2-(環辛烯-1-基氧基)乙基 } -5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑 (47)

將化合物 22 (690mg, 2mmol) 及對甲苯磺酸水合物 (400mg, 2.1mmol) 溶在四氫呋喃 10ml 甲苯 100ml 之混液後, 減壓蒸乾, 在 55°C 油浴中減壓乾燥 40 分後, 再溶在甲苯 100ml, 加 1-甲氧基環辛烯 (1.84克, 10mmol), 加熱回流 1 小時來蒸除溶劑至少量。冷卻至室溫後, 加三乙胺 0.4ml, 在氧化鋁柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 15: 1), 得化

五、發明說明(43)

合物 47 (790 mg, 87%)。

mp 73-74°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.24 (6 H, d, J 4.6 Hz, (CH₃)₂C), 3.13 (2 H, t, J 4.2 Hz, CH₂-Im), 3.08 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.96 (2 H, t, J 4.2 Hz, OCH₂), 4.51 (1 H, t, J 5.6 Hz, =CH), 6.77 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.09 (1 H, t-like, arom-H).

IR (KBr) cm⁻¹: 3436, 3056, 1659, 1568, 1533, 1500, 1160, 1094.

元素分析 (C₂₃H₃₀N₂OCl₂S)

計算值: C, 60.91% H, 6.67% N, 6.18% S, 7.07% Cl, 15.63%

實測值: C, 60.74% H, 6.69% N, 5.94% S, 6.83% Cl, 15.43%

實施例 42

2-[2-(環癸烯-1-基氧基)乙基]-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑(48)

將化合物 22 (345 mg, 1 mmol) 仿實施例 41, 以 1-甲氧基環癸烯 (841 mg, 5 mmol) 來烯醇醚化, 得化合物 48 (432 mg, 89%)。

mp 94-96°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.24 (6 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C), 3.13 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.52 (3 H, s, NCH₃), 4.01 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 4.38 (1 H, t, J 8.4 Hz, =CH), 6.80 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.10 (1 H, t-like, arom-H).

IR (KBr) cm⁻¹: 3436, 3035, 1660, 1567, 1558, 1471, 1408, 1376, 1237, 1104.

元素分析 (C₂₅H₃₄N₂OCl₂S)

計算值: C, 62.36% H, 7.12% N, 5.82% S, 6.66% Cl, 14.73%

實測值: C, 62.54% H, 7.18% N, 5.69% S, 6.60% Cl, 14.52%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(44)

實施例 43

2-[2-(環十二烯-1-基氧基)乙基]-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑(49)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 41, 以 1-甲氧基環十二烯(982mg, 5 mmol)來縮醛化, 得化合物 49(418 mg, 82%)。

mp 96-102°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H1.24 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.11 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.96 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 4.36 (1 H, t, J 7.8 Hz, =CH), 6.80 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.10 (1 H, t-like, arom-H).

IR(KBr)cm⁻¹: 3434, 3057, 1702, 1662, 1566, 1558, 1469, 1409, 1378, 1235, 1130.

元素分析 (C₂₇H₃₈N₂OCl₂S)

計算值: C, 63.64% H, 7.52% N, 5.50% S, 6.29% Cl, 13.91%

實測值: C, 64.48% H, 7.69% N, 5.10% S, 6.03% Cl, 12.85%

實施例 44

2-[2-(4-第三丁基環己烯-1-基氧基)乙基]-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑(50)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 41, 以 4-第三丁基-1,1-二甲氧基環己烯(1克, 5 mmol)來烯醇醚化, 得化合物 50(337mg, 70%)。

五、發明說明(45)

mp 99.5-100.5°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 0.86 (9 H, s, t-Bu), 1.24 (6 H, d, J 4.4 Hz, (CH₃)₂C), 3.12 (2 H, t, J 4.2 Hz, CH₂-Im), 3.12 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.50 (3 H, s, NCH₃), 3.97 (2 H, m, OCH₂), 4.61 (1 H, m, =CH), 6.77 (2 H, d, J 1 Hz, arom-H), 7.09 (1 H, t-like, arom-H).

元素分析 (C₂₅H₃₁N₂OCl₂S)

計算值: C, 62.35% H, 7.12% N, 5.82% S, 6.66% Cl, 14.72%

實測值: C, 62.56% H, 7.13% N, 5.76% S, 6.57% Cl, 14.43%

實施例 45

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(3,4-二氫茶-1-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(51)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol) 仿實施例 41, 以 1-甲氧基-3,4-二氫茶 (801mg, 10mmol) 來烯醇醚化, 得化合物 51 (226mg, 47.8%)。

mp 99-102°C

PMR (CDCl₃, -0.1% d₅-Py): δ H 1.26 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 2.73 (2 H, t, J 7.8 Hz, =-CH₂), 3.27 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.11 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.54 (3 H, s, NCH₃), 4.22 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 5.04 (1 H, t, J 6.4 Hz, =CH), 6.79 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.4-7.0 (5 H, m, arom-H)

IR (KBr) cm⁻¹: 3434, 3060, 1636, 1566, 1252, 1099.元素分析 (C₂₅H₂₈N₂OCl₂S)

計算值: C, 63.42% H, 5.53% N, 5.92% S, 6.77% Cl, 14.98%

實測值: C, 64.13% H, 5.74% N, 5.74% S, 6.62% Cl, 14.11%

五、發明說明(4b)

實施例 46

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(8,9-二氫-7H-
 苯駢環庚烯-5-基氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(52)

將化合物 22(345mg, 1 mmol)仿實施例 41, 以 5-甲氧
 基-8,9-二氫-7h-苯駢環庚-5-烯(1.25克, 6 mmol)來烯
 醇醚化, 得化合物 52(428mg, 87.9%)。

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H1.26 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.22 (2
 H, t, J 6.4 Hz, CH₂-Im), 3.12 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.48 (3 H, s, NCH₃),
 4.18 (2 H, t, J 6.4 Hz, OCH₂), 5.18 (1 H, t, J 7 Hz, =CH), 6.81 (2
 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.3-7.1 (5 H, m, arom-H)

元素分析 (C₂₆H₂₈N₂OCl₂S)

計算值: C, 64.05% H, 5.79% N, 5.75%

實測值: C, 64.51% H, 6.08% N, 5.78%

實施例 47

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-金剛烷-1-
 基乙烯氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(53)

將化合物 22(690mg, 2 mmol)仿實施例 41, 以 1-金剛
 烷基甲基酮二甲基縮醛(2.93克, 13mmol)來烯醇醚化,
 得化合物 53(724mg, 71.7%)。

mp 114.5-115.5°C

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H1.24 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.15 (2
 H, t, J 6.2 Hz, CH₂-Im), 3.11 (1 H, m, (CH₃)₂CH), 3.55 (3 H, s, NCH₃),
 3.97 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH₂), 3.86 (1 H, d, J 2.4 Hz, =CH₂), 3.80
 (1 H, d, J 2.4 Hz, =CH₂) 6.80 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom-H), 7.10 (1 H,

五、發明說明(47)

t-like, arom-H).

元素分析 ($C_{27}H_{34}N_2OCl_2S$)

計算值: C. 64.14% H. 6.78% N. 5.54% S. 6.34% Cl. 14.02%

實測值: C. 64.04% H. 6.82% N. 5.46% S. 6.31% Cl. 13.87%

實施例 48

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-乙氧基環辛氧基)乙基]-1-乙基-1H-咪唑(55)

將仿 W096/10019 號製造之 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-(羥基)乙基]-1-乙基-1H-咪唑(54)(359mg, 1 mmol)仿實施例 20 以 1,1-二乙氧基環辛烷(1.61克, 10 mmol)來縮醛化, 得化合物 55(252mg, 49%)。

Rf 0.59 (Al_2O_3 , hexane-EtOAc 4:1)

PMR ($CDCl_3$, -0.1% d_5 -Py): δ 1.09 (3 H, d, J 7 Hz), 1.19 (3 H, t, J 7.2 Hz) 1.23 (6 H, d, J 6.6 Hz), 1.38-1.75 (14 H, m), 2.97 (2 H, t, J 6 Hz, CH_2 -Im), 3.08 (1 H, sep, J 6.6 Hz, $(CH_3)_2CH$), 3.13 (2 H, q, J 6.9 Hz), 3.72 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH_2), 4.00 (2 H, q, J 7.2 Hz), 6.83 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom-H), 7.11 (1 H, t-like, arom-H)

元素分析 ($C_{26}H_{38}N_2O_2Cl_2S$)

計算值: C. 60.81% H. 7.46% N. 5.45% S. 6.24% Cl. 13.81%

實測值: C. 60.70% H. 7.55% N. 5.44% S. 6.23% Cl. 13.42%

實施例 49

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基環辛氧基)乙基]-1-乙基-1H-咪唑(56)

將化合物 22(359mg, 1 mmol)仿實施例 20 以 1,1-二正

五、發明說明(48)

丁氧基環辛烷(1.61克, 10mmol)來縮醛化, 得化合物56(367mg, 41%)。

Rf 0.54 (Al_2O_3 , hexane-EtOAc 8:1)

PMR ($CDCl_3$, -0.1% d_5 -Py): δ H 0.89 (3 H, t, J 7.5 Hz), 1.18 (3 H, t, J 7.5 Hz), 1.23 (6 H, d, J 6.9 Hz), 1.25-1.75 (18 H, m), 2.97 (2 H, t, J 6.3 Hz), 3.08 (1 H, sep, J 6.6 Hz, $(CH_3)_2CH$), 3.12 (2 H, t, J 6.2 Hz), 3.71 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH_2), 3.99 (2 H, q, J 7.5 Hz), 6.83 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom-H), 7.10 (1 H, t-like, arom-H)

元素分析 ($C_{28}H_{42}N_2O_2Cl_2S$)

計算值: C, 62.09% H, 7.82% N, 5.17% S, 5.92% Cl, 13.09%

實測值: C, 62.12% H, 7.91% N, 5.20% S, 5.89% Cl, 13.01%

實施例50

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-甲氧基-1-正辛基氧乙氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(57)

將化合物54(345mg, 1 mmol)仿實施例20以2,2-二正辛氧基丙烷(1.89克, 6.3mmol)來縮醛化, 得化合物57(190mg, 41%)。

Rf 0.55 (Al_2O_3 , hexane-EtOAc 6:1)

PMR ($CDCl_3$, -0.1% d_5 -Py): δ H 0.88 (3 H, m, CH_3), 1.18 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH_3), 1.23 (6 H, d, J 6.9 Hz, $(CH_3)_2CH$), 1.28 (6 H, s, CH_3), 1.20-1.30 (10 H, m), 1.46 (2 H, m), 2.98 (2 H, t, J 6.6 Hz, CH_2 -Im), 3.08 (1 H, sep, $(CH_3)_2CH$), 3.21 (2 H, t, J 6.6 Hz), 3.78 (2 H, t, J 6.2 Hz, OCH_2), 3.97 (2 H, q, J 7.2 Hz), 6.81 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom-H), 7.01 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom-H)

五、發明說明(49)

元素分析 ($C_{27}H_{42}N_2O_2Cl_2S$)

計算值 : C, 61.23% H, 7.99% N, 5.29% S, 6.05% Cl, 13.39%

實測值 : C, 60.98% H, 7.98% N, 5.35% S, 6.10% Cl, 13.25%

實施例 51

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-甲氧基-1-甲基-正庚氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑(58)

將化合物 54(345mg, 1 mmol)仿實施例 20 以 2,2-二甲氧基辛烷(1.1克, 6.3mmol)來縮醛化, 得化合物 58(98 mg, 24%)。

Rf 0.75 (Al_2O_3 , hexane-EtOAc 4:1)

PMR ($CDCl_3$, -0.1% d_5 -Py): δ H 0.88 (3 H, m, CH_3), 1.15-1.30 (20 H, m), 1.52 (2 H, m), 2.97 (3 H, s, CH_3O), 2.99 (2 H, t, J 6.2 Hz, CH_2 -Im), 3.08 (1 H, sep, $(CH_3)_2CH$), 3.76 (2 H, m, OCH_2), 3.98 (2 H, q, J 7 Hz), 6.81 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.01 (1 H, t, J 2 Hz, arom-H)

元素分析 ($C_{25}H_{33}N_2O_2Cl_2S$)

計算值 : C, 59.87% H, 7.64% N, 5.59% S, 6.39% Cl, 14.14%

實測值 : C, 59.79% H, 7.66% N, 5.65% S, 6.29% Cl, 13.87%

實施例 52

2-[2-(環辛烯-1-基氧基)乙基]-5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-乙基-1H-咪唑(59)

將化合物 54(359mg, 1 mmol)仿實施例 41 以 1-甲氧基環辛烯(0.7克, 5 mmol)來烯醇醚化, 得化合物 59(365 mg, 78%)。

五、發明說明(50)

Rf 0.36 (Al_2O_3 , toluene)

PMR (CDCl_3 , -0.1% d_5 -Py): δ H 1.19 (3 H, t, J 7.5 Hz), 1.23 (6 H, d, J 6.9 Hz), 1.46 (8 H, m), 2.05 (2 H, m), 2.17 (2 H, m), 3.08 (1 H, sep, J 6.9 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.11 (2 H, t, J 6.6 Hz), 3.97 (2 H, q, J 7.5 Hz), 4.00 (2 H, t, J 6.6 Hz), 4.53 (1 H, t, J 7.1 Hz), 6.80 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom-H), 7.09 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom-H)

元素分析 ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OCl}_2\text{S}$)

計算值: C, 61.60% H, 6.90% N, 5.99% S, 6.86% Cl, 15.17%

實測值: C, 61.89% H, 7.04% N, 6.08% S, 6.85% Cl, 15.13%

實施例 53

丁二酸單 - { 2 - [5 - (3,5 - 二甲苯硫基) - 4 - 異丙基 - 2 - 甲基 - 咪唑 - 1 - 基] 甲氧乙基 } 酯 (68)

將化合物 1 (334mg, 1.00mmol) 及丁二酐 (100mg, 1.00mmol) 溶在二氯甲烷 5ml, 在冰冷下加 N,N-二甲胺基吡啶 (122mg, 1.00mmol), 在室溫攪拌 2 小時後, 分配在二氯甲烷 30ml 及 0.01N 鹽酸 30ml。分取有機層而水洗, 以硫酸鈉乾燥, 減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (氯仿: 甲醇 = 9:1), 得化合物 68 (295mg, 68%) 之結晶。

mp 133 - 135 °C (ether-hexane)

Rf 0.26 (10:1 CHCl_3 - CH_3OH).

PMR (CDCl_3): δ H 1.26 (6 H, d, 6.8 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.22 (6 H, s, arom 3- and 5- CH_3), 2.55 (3 H, s, 2- CH_3), 2.60 (4 H, bs, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3.18 (1 H, sep, 6.8 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.49 (2 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 4.08 (2 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 5.28 (2 H, s, NCH_2O), 6.59 (2 H, s, arom 2- and 6-H).

五、發明說明(51)

and 6.76 (1 H, s, arom 4-H).

LSIMS: m/z 435 (M+H)+.

元素分析 (C₂₂H₃₀N₂O₅S)

計算值: C, 60.81% H, 6.96% N, 6.45%

實測值: C, 60.29% H, 6.83% N; 6.40%

實施例 54(1)

癸二酸單 [2-(三甲基矽烷基)乙基] 酯 (60)

將 1,3-二環己基碳化二亞胺 (2.26克, 11mmol) 投入癸二酸 (2.06克, 10mmol), 2-(三甲基矽烷基)乙醇 (1.18克, 10.0mmol), N,N-二甲胺基吡啶 (122mg, 1.00mmol) 之二氯甲烷 (50ml)-乙腈 (50ml) 懸浮液中, 在室溫攪拌 16小時。濾集析出之產物, 將濾液減壓蒸乾, 以己烷 100ml 萃取, 濾除不溶物後, 將濾液減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1), 從己烷再結晶, 得化合物 60 (1.15克, 50%) 之結晶。

MP 34-35°C

Rf 0.49 (2:1 hexane-EtOAc).

PMR (CDCl₃): δ 0.04 (9 H, s, (CH₃)₃Si), 0.98 (2 H, m, CH₂Si), 1.29 (8 H, bs, -CH₂-), 1.62 (4 H, bm, -CH₂-), 2.28 and 2.36 (each 2 H, t, 7.2 Hz, -CH₂CO-), and 4.15 (2 H, m, CH₂O).

元素分析 (C₁₅H₃₀O₄Si)

計算值: C, 59.56% H, 10.0%

實測值: C, 59.64% H, 9.88%

五、發明說明 (52)

(2) 癸二酸 2-〔5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基〕乙基 2-(三甲基矽烷基)乙基酯 (64)

將化合物 1 (334mg, 1mmol), 化合物 60 (303mg, 1.00 mmol) 及 N,N-二甲胺基苯 (122mg, 1mmol) 溶在二氯甲烷 5ml, 在冰冷下加 1,3-二環己基碳化二亞胺 (206mg, 1.08 mmol), 在室溫攪拌 18 小時後, 濾除不溶物。將濾液減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1), 得化合物 64 (580mg, 94%), 油狀。

Rf 0.27 (1:1 EtOAc-hexane).

PMR (CDCl₃): δ 0.04 (9 H, s, (CH₃)₃Si), 0.98 (2 H, m, SiCH₂), 1.26 (6 H, d, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.27 (8 H, bs, -CH₂-), 1.59 (4 H, bm, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.27 (4 H, t, 7.2 Hz, -CH₂CO-), 2.53 (3 H, s, 2-CH₃), 3.16 (1 H, sep, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 3.48 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.04 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.16 (2 H, m, OCH₂), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.59 (2 H, s, arom 2- and 6-H), and 6.75 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₃₃H₅₄N₂O₅SiS)

計算值: C, 64.07% H, 8.79% N, 4.53%

實測值: C, 63.58% H, 8.74% N, 4.67%

(3) 癸二酸單 { 2-〔5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基〕乙基 } 酯 (69)

將化合物 64 (557mg, 0.9mmol) 溶在 N,N-二甲基甲磺醯胺 4.5ml, 加氟化四丁基銨之 1M 四氫呋喃溶液 1.8ml。在室溫放置 18 小時後, 分配在氯仿-甲醇 (10: 1) 混液及水

五、發明說明(53)

。分取有機層而水洗後，以硫酸鎂乾燥，減壓蒸乾，在矽膠柱層析(乙酸乙酯)，得化合物69(210mg, 45%)，油狀。

Rf 0.33 (E10Ac).

PMR (CDCl₃): δ H1.26 (6 H, d, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.32 (8 H, bs, -CH₂-), 1.62 (4 H, bm, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, 3- and 5-CH₃), 2.26 and 2.35 (eaCH₂ H, t, 7.2 Hz, -CH₂CO-), 2.55 (3 H, s, 2-CH₃), 3.18 (1 H, sep, 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 3.49 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.04 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.60 (2 H, s, arom 2- and 6-H), and 6.77 (1 H, s, arom 4-H).

LSIMS: m/z 519 (M+H)⁺.

元素分析 (C₂₅H₄₂N₂O₅S)

計算值: C, 64.83% H, 8.16% N, 5.40%

實測值: C, 64.71% H, 8.29% N, 5.28%

實施例 55(1)

十二烷二酸單 [2-(三甲基矽烷基)乙基] 酯 (61)

將十二烷二酸 (2.30克, 10.0mmol) 仿實施例 54(1) 在 N,N-二甲胺基吡啶 (122mg, 1.00mmol) 及 1,3-二環己基碳化二亞胺 (2.26克, 11mmol) 之存在下以 2-(三甲基矽烷基)乙醇 (1.18克, 10.0mmol) 來酯化，得化合物 61 (1.55克, 47%)。

mp 44°C

Rf 0.51 (2:1 己烷-乙酸乙酯)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

PMR (CDCl₃): δ H 0.04 (9 H, s, (CH₃)₃Si), 0.98 (2 H, m, CH₂Si), 1.28 (12 H, bs, -CH₂-), 1.62 (4 H, bm, -CH₂-), 2.27 and 2.35 (each 2 H, t, 7.2 Hz, -CH₂CO-), and 4.15 (2 H, m, CH₂O).

元素分析 (C₁₇H₃₄O₄Si)

計算值: C, 61.77% H, 10.37%

實測值: C, 61.82% H, 10.26%

(2) 十二烷二酸單 - { 2 - [5 - (3, 5 - 二甲苯硫基) - 4 - 異丙基 - 2 - 甲基 - 咪唑 - 1 - 基甲氧基] 甲基 2 - (三甲基矽烷基) 乙基 酯 (65)

將化合物 1 (335 mg, 1.00 mmol) 仿實施例 54 (2) 在 N, N - 二甲胺基吡啶及 1, 3 - 二環己基碳化二亞胺 (2.26 克, 11 mmol) 之存在下以化合物 61 (331 mg, 1.00 mmol) 來酯化, 得化合物 65 (620 mg, 96%)。

Rf 0.34 (1:1 乙酸乙酯 - 己烷)

PMR (CDCl₃): δ H 0.04 (9 H, s, (CH₃)₃Si), 0.98 (2 H, m, SiCH₂), 1.27 (18 H, m, (CH₃)₂CH and -CH₂-), 1.60 (4 H, bm, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, 3- and 5-CH₃), 2.27 (4 H, t, 7.3 Hz, -CH₂CO), 2.54 (3 H, s, 2-CH₃), 3.17 (1 H, sep, 7.3 Hz, (CH₃)₂CH), 3.48 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.04 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.16 (2 H, m, OCH₂), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.59 (2 H, s, arom 2-H and 6-H), and 6.75 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₃₅H₅₈N₂O₅SiS)

計算值: C, 64.97% H, 9.04% N, 4.33%

實測值: C, 64.22% H, 8.96% N, 4.37%

五、發明說明 (55)

(3) 十二烷二酸單 - [2 - [5 - (3,5-二甲苯硫基) - 4 - 異丙基 - 2 - 甲基 - 咪唑 - 1 - 基甲氧基] 乙基] 酯 (70)

將化合物 65 (610mg, 0.942mmol) 仿實施例 54 (3) 以氟化四丁基銨之 1M 四氫呋喃溶液來脫 2 - (三甲基矽烷基) 乙基化, 得化合物 70 (310mg, 59%)。

Rf 0.41 (乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ H 1.26 (6 H, d, 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.28 (12 H, bm, -CH₂-), 1.62 (4 H, bm, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.27 and 2.36 (each 2 H, t, 7.2 Hz, -CH₂CO-), 2.55 (3 H, s, 2-CH₃), 3.18 (1 H, sep, 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.48 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.06 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.60 (2 H, s, arom 2- and 6-H), and 6.76 (1 H, s, arom 4-H).

LSIMS: m/z 547 (M+H)⁺.

元素分析 (C₃₀H₄₆N₂O₅S)

計算值: C, 65.90% H, 8.48% N, 5.12%

實測值: C, 65.26% H, 8.41% N, 5.26%

實施例 56 (1)

十四烷二酸單 - [2 - (三甲基矽烷基) 乙基] 酯 (62)

將十四烷二酸 (4.90克, 19.0mmol) 仿實施例 54 (1) 在 N,N-二甲胺基吡啶及 1,3-二環己基碳化二亞胺之存在下以 2 - (三甲基矽烷基) 乙醇 (2.25克, 19.0mmol) 來酯化, 得化合物 62 (2.80克, 47%)。

五、發明說明(56)

mp 51-52°C

PMR (CDCl₃): δ 0.04 (9 H, s, (CH₃)₃Si), 0.98 (2 H, m, CH₂Si), 1.28 (16 H, bs, -CH₂-), 1.63 (4 H, bm, -CH₂-), 2.27 and 2.31 (each 2 H, t, 7.2 Hz, -CH₂CO-), and 4.15 (2 H, m, CH₂O).

元素分析 (C₁₉H₃₈O₄Si)

計算值: C, 63.64% H, 10.68%

實測值: C, 63.65% H, 10.59%

(2)十四烷二酸 2-[5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基氧基)乙基] 2-(三甲基矽烷基)乙基酯
(66)

將化合物 1 (500mg, 1.50mmol) 仿實施例 54(2) 在 N,N-二甲胺基吡啶及 1,3-二環己基碳化二亞胺之存在下用化合物 62 (538mg, 1.50mmol) 來酯化, 得化合物 66 (990mg, 98%)。

Rf 0.41 (1:1 乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ 0.04 (9 H, s, (CH₃)₃Si), 0.98 (2 H, m, SiCH₂), 1.24 (22 H, m, (CH₃)₂CH and -CH₂-), 1.61 (4 H, bm, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, 3- and 5-CH₃), 2.27 (4 H, t, 7.4 Hz, -CH₂CO-), 2.53 (3 H, s, 2-CH₃), 3.16 (1 H, sep, 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.48 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.04 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.15 (2 H, m, OCH₂), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.59 (2 H, s, arom 2-H and 6-H), and 6.75 (1 H, s, arom 4-H).

元素分析 (C₃₇H₆₂N₂O₅SSi)

計算值: C, 65.83% H, 9.26% N, 4.15%

實測值: C, 65.25% H, 9.10% N, 4.17%

-58-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(57)

(3)十四烷二酸單 - { 2 - [5 - (3,5 - 二甲苯硫基) - 4 - 異丙基 - 2 - 甲基 - 咪唑 - 1 - 基甲氧基] 乙基 } 酯 (71)

將化合物 66 (950mg, 1.40mmol) 仿實施例 54(3) 以氟化四丁基銨之 1M 四氫呋喃溶液來脫 2 - (三甲基矽烷基) 乙基化, 得化合物 71 (310mg, 39%)。

Rf 0.44 (乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ H 1.26 (6 H, d, 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.27 (16 H, bs, -CH₂-), 1.61 (4 H, bm, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.28 and 2.36 (each 2 H, t, 7.4 Hz, -CH₂CO-), 2.55 (3 H, s, 2-CH₃), 3.19 (1 H, sep, 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.47 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.05 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.60 (2 H, s, arom 2- and 6-H), and 6.76 (1 H, s, arom 4-H).

LSIMS: m/z 575 (M+H)⁺.

元素分析 (C₃₂H₅₀N₂O₅S)

計算值: C, 66.86% H, 8.77% N, 4.87%

實測值: C, 66.09% H, 8.72% N, 4.89%

實施例 57(1)

十六烷二酸單 - [2 - (三甲基矽烷基) 乙基] 酯 (63)

將十六烷二酸 (2.86克, 10.0mmol) 仿實施例 54(1) 在 N,N-二甲胺吡啶及 1,3-二環己基碘化二亞胺之存在下用 2 - (三甲基矽烷基) 乙醇 (1.18克, 10.0mmol) 來酯化, 得化合物 63 (1.81克, 47%)。

五、發明說明 (58)

mp 56-58°C

PMR (CDCl₃): δ H 0.04 (9 H, s, (CH₃)₃Si), 0.98 (2 H, m, CH₂Si),
1.25-1.35 (20 H, bs, -CH₂-), 1.61 (4 H, bm, -CH₂-), 2.27 and 2.35
(each 2 H, t, J 7.2 Hz, -CH₂CO-), and 4.17 (2 H, m, CH₂O).

元素分析 (C₂₁H₄₂O₄Si)

計算值: C, 62.54% H, 10.95%

測值: C, 62.50% H, 10.90%

(2)十六烷二酸 2-[5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-
甲基咪唑-1-基甲氧基)乙基] 2-(三甲基矽烷基)乙基酯
(67)

將化合物 8 (450mg, 1.20mmol) 仿實施例 54(2) 在 N,N-
二甲胺基吡啶及 1,3-二環己基碳化二亞胺之存在下用化
合物 63 (464mg, 1.20mmol) 來酯化, 得化合物 67 (625mg
, 70%)。

Rf 0.43 (1:1 乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ H 0.04 (9H, s, (CH₃)₃Si), 0.99 (2 H, m, SiCH₂),
1.23-1.27 (26 H, m, (CH₃)₂CH and -CH₂-), 1.60 (4 H, m, -CH₂-), 2.27
and 2.28 (each 2 H, t, J 7.8 Hz, -CH₂-), 2.54 (3 H, s, 2-CH₃), 3.10
(1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.54 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.08 (2 H,
m, OCH₂CH₂OCO), 4.17 (2 H, m, SiCH₂CH₂O), 5.25 (2 H, s, NCH₂O), 6.82
(2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2-H and 6-H), and 7.11 (1 H, t, J 1.8 Hz,
arom 4-H).

元素分析 (C₃₇H₆₀N₂O₅SiCl₂)

計算值: C, 59.74% H, 8.13% N, 3.77%

實測值: C, 59.70% H, 8.13% N, 3.76%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (59)

(3)十六烷二酸單 - { 2 - [5 - (3,5-二氯苯硫基) - 4 - 異丙基 - 2 - 甲基 - 咪唑 - 1 - 基甲氧基] 乙基 } 酯 (75)

將化合物 67 (600mg, 0.806mmol) 仿實施例 54 (3) 以氟化四丁基銨之 1M 四氫呋喃溶液來脫 2 - (三甲基矽烷基) 乙基化, 得化合物 75 (542mg, 80%)。

mp 75-76°C

PMR (CDCl₃): δ H 1.22-1.38 (26 H, m, (CH₃)₂CH and -CH₂-), 1.62 (4 H, bm, -CH₂-), 2.29 and 2.36 (each 2 H, t, J 7.5 and 7.2 Hz, -CH₂-), 2.56 (3H, s, 2-CH₃), 3.11 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.53 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.09 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.26 (2 H, s, NCH₂O), 6.84 (2 H, d, 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.12 (1 H, t, 1.8 Hz, arom 4-H).

LSIMS: m/z 642 (M⁺H)⁺.

元素分析 (C₃₇H₄₈N₂O₅SCl₂)

計算值: C, 59.71% H, 7.52% N, 4.35% Cl, 11.02%

實測值: C, 59.72% H, 7.53% N, 4.48% Cl, 10.87%

實施例 58

丁二酸單 - { 2 - [5 - (3,5-二氯苯硫基) - 4 - 異丙基 - 2 - 甲基 - 咪唑 - 1 - 基甲氧基] 乙基 } 酯 (76)

將化合物 8 (563mg, 1.50mmol) 仿實施例 53 以 N,N-二甲胺基吡啶之存在下以丁二酐 (150mg, 1.50mmol) 來酯化, 得化合物 76 (672mg, 94%)。

五、發明說明 (60)

mp 114-116°C

Rf 0.38 (10:1 CHCl₃-CH₃OH).

PMR (CDCl₃): δ H 1.24 (6 H, d, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 2.55 (3 H, s, 2-CH₃), 2.63 (4 H, m, COCH₂CH₂CO), 3.11 (1 H, sep, 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 3.55 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.12 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.26 (2 H, s, NCH₂O), 6.84 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.13 (1 H, t, 1.6 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₀H₂₄N₂O₅SCl₂)

計算值: C, 50.53% H, 5.09% N, 5.89% Cl, 14.92%

實測值: C, 50.62% H, 5.08% N, 5.92% Cl, 14.80%

實施例 59

丁二酸 2-[5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基]乙基(1,3-二軟脂醯基)甘油基酯 (72)

將化合物 68 (86.9 mg, 0.200 mmol), 1,3-二軟脂酸甘油酯 (114 mg, 0.200 mmol) 及 N,N-二甲胺基吡啶 (24.4 mg, 0.2 mmol) 溶於二氯甲烷 3 ml, 加 1,3-二環己基碳化二亞胺 (41.2 mg, 0.200 mmol), 在室溫攪拌 18 小時後, 濾除不溶物, 將濾液減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1), 得化合物 72 (143 mg, 72%)。

mp 32-33°C

Rf 0.65 (2:1 EtOAc-hexane).

PMR (CDCl₃): δ H 0.88 (6 H, t, 7.2 Hz, 2 x CH₃), 1.22-1.34 (54 H, m, -CH₂-), 1.26 (6 H, d, 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 1.60 (4 H, m, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.31 (4 H, t, 7.5 Hz, -CH₂CO-), 2.52

五、發明說明 (b)

(3 H, s, 2-CH₃), 2.62 (4 H, s, OCCH₂CH₂CO), 3.16 (1 H, sep, 6.6 Hz, (CH₃)₂CH), 3.49 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.06 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.15 and 4.29 (2 H, dd, 12.0 Hz, 5.8 Hz and 2H, dd, 12.0 Hz, 4.4 Hz, respectively, glyceryl 1- and 3-CH₂), 5.26 (1 H, m, Glyceryl CH), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.59 (2 H, s, arom 2- and 6-H), 6.75 (1 H, s, arom 4-H).

LSIMS: m/z 985 (M+H)⁺.

元素分析 (C₂₇H₃₆N₂O₃S)

計算值: C, 69.47% H, 9.82% N, 2.84%

實測值: C, 69.19% H, 9.83% N, 2.93%

實施例 60

癸二酸 2-〔5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基〕乙基(1,3-二軟脂醯基)甘油基酯(73)

將化合物 69(78.0mg, 0.150mmol)仿實施例 59 在 1,3-二環己基碘化二亞胺及 N,N-二甲胺基吡啶之存在下以 1,3-二軟脂酸甘油酯(85.0mg, 0.150mmol)來酯化, 得化合物 73(132mg, 82%)。

mp 45-46°C

Rf 0.74 (2:1 EtOAc-hexane).

PMR (CDCl₃): δ H0.89 (6 H, t, 7.2 Hz, 2 x CH₃), 1.22-1.34 (62 H, bm, -CH₂-), 1.60 (8 H, m, -CH₂-), 2.22 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.24-2.35 (8 H, m, -CH₂-), 2.54 (3 H, s, 2-CH₃), 3.17 (1 H, sep, J 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 3.47 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.06 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.29 (2 H, dd, J 12.0 Hz, 6.3 Hz and 2H, dd, J 12.0 Hz, 6.3 Hz,

五、發明說明 (b2)

respectively, glyceryl 1- and 3-CH₂), 5.26 (1 H, m, glyceryl CH), 5.27 (2 H, s, NCH₂O), 6.59 (2H, s, arom 2- and 6-H), and 6.75 (1 H, s, arom 4-H).

LSIMS: m/z 1069 (M+H)+.

元素分析 (C₆₃H₁₀₈N₂O₉S)

計算值: C, 70.74% H, 10.18% N, 2.62%

實測值: C, 70.67% H, 10.16% N, 2.62%

實施例 61

丁二酸 2- [5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基)乙基 2,2-二甲基丙醯氧甲基酯 (74)

將化合物 68 (100mg, 0.230mmol) 及碳酸鉀 (48.0mg, 0.345mmol) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 1ml, 在冰冷下加特戊醯氧甲基碘 (61mg, 0.252mmol), 在室溫攪拌 2 小時後, 分配在冰水及乙酸乙酯-己烷 (1:1) 混液。分取有機層, 以硫酸鈉乾燥後, 減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1), 得化合物 74 (111mg, 88%), 淡黃色油狀。

Rf 0.15 (乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ H 1.21 (9 H, s, t-Bu), 1.25 (6 H, d, 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 2.22 (6 H, s, arom 3- and 5-CH₃), 2.52 (3 H, s, 2-CH₃), 2.63 (4 H, m, COCH₂CH₂CO), 3.16 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.49 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.05 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.26 (2 H, s, NCH₂O), 5.75 (2 H, s, COOCH₂O), 6.59 (2 H, s, arom 2- and 6-H), and 6.75 (1 H, s, arom 4-H).

五、發明說明 (b)

元素分析 ($C_{28}H_{40}N_2O_7S$)

計算值：C. 61.29% H. 7.35% N. 5.11%

實測值：C. 61.08% H. 7.34% N. 5.09%

實施例 62

2-〔5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基〕乙基 2,2-二甲基丙醯氧甲基醚 (77)

將化合物 8 (375mg, 1mmol) 仿實施例 61 在碳酸鉀 (415mg, 3mmol) 存在下以特戊醯氧甲基碘 (1.21克, 5mmol) 來烷基化, 得化合物 77 (158mg, 32%), 油狀。

Rf 0.26 (1:1 乙酸乙酯-己烷)

PMR ($CDCl_3$): δ H 1.21 (9H, s, t-Bu), 1.24 (6H, d, J 6.6 Hz, $(CH_3)_2CH$), 2.54 (3H, s, 2- CH_3), 3.10 (1H, sep, J 6.6 Hz, $(CH_3)_2CH$), 3.50 (2H, m, OCH_2CH_2OCO), 3.61 (2H, m, OCH_2CH_2OCO), 5.23 (2H, s, OCH_2O), 5.26 (2H, s, NCH_2O) 6.83 (2H, d, J 2 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.10 (1H, t, J 2 Hz, arom 4-H).

元素分析 ($C_{27}H_{30}N_2O_4SCl_2$)

計算值：C. 53.99% H. 6.18% N. 5.72% Cl. 14.49%

實測值：C. 53.79% H. 6.16% N. 5.84% Cl. 14.75%

實施例 63

丁二酸 2-〔5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基〕乙基 2,2-二甲基丙醯氧甲基酯 (78)

將化合物 76 (250mg, 0.526mmol) 仿實施例 61 在碳酸鉀 (50.9mg, 0.368mmol) 存在下以特戊醯氧甲基碘 (140mg

五、發明說明 (b4)

， 0.578mmol)來酯化，得化合物 78(262mg, 84%)，油狀。

Rf 0.18(1:1 乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ H1.21 (9 H, s, t-Bu), 1.25 (6 H, d, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 2.54 (3 H, s, 2-CH₃), 2.65 (4 H, m, COCH₂CH₂CO), 3.10 (1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.54 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.10 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.25 (2 H, s, NCH₂O), 5.75 (2 H, s, COOCH₂O), 6.82 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.12 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₆H₃₄N₂O₇SCl₂)

計算值: C, 52.97% H, 5.81% N, 4.75% Cl, 12.03%

實測值: C, 52.93% H, 5.95% N, 4.76% Cl, 12.19%

實施例 64

十六烷二酸 1- { 2- [5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-甲基-咪唑-1-基甲氧基] 乙基 } 16-(2,2-二甲基丙醯氧甲基)二酯 (79)

將化合物 75(250mg, 0.388mmol)仿實施例 61在碳酸鉀(53.6mg, 0.388mmol)存在下以特戊醯氧甲基碘(141mg, 0.582mmol)來酯化，得化合物 79(235mg, 80%)，油狀。

Rf 0.47(1:1 乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ H1.21 (9 H, s, t-Bu), 1.23-1.26 (26 H, m, -CH₂-, (CH₃)₂CH), 1.60 (4 H, m, -CH₂-), 2.35 and 2.38 (each 2 H, t, 7.5 Hz and 7.8 Hz, -CH₂-), 2.54 (3 H, s, 2-CH₃), 3.10 (1 H, sep, 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 3.52 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 4.08 (2 H, m, OCH₂CH₂OCO), 5.25 (2 H, s, NCH₂O), 5.75 (2 H, s, COOCH₂O), 6.82 (2 H, d, 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.11 (1 H, t, 1.8 Hz, arom 4-H).

五、發明說明 (b5)

元素分析 ($C_{38}H_{58}N_2O_7SCl_2$)

計算值 : C, 60.22% H, 7.71% N, 3.70% Cl, 9.36%

實測值 : C, 60.18% H, 7.73% N, 3.74% Cl, 9.46%

實施例 65

乙醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑-2-基甲基酯 (80)

將化合物 19 (77.6 mg, 0.200 mmol) 懸浮於乙醚 1 ml 而加濃硫酸 0.24 當量, 在 110°C 加熱回流 1 小時後, 加三乙胺 0.1 ml, 減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯), 得化合物 80 (31 mg, 35%), 結晶。

mp. 163-164°C (己烷 -

Rf 0.10 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

PMR ($CDCl_3$): δ H 1.22 (3 H, t, J 6.9 Hz, CH_2CH_3), 1.25 (6 H, d, J 7.2 Hz, $(CH_3)_2CH$), 2.44 (3 H, s, CH_3CO), 3.11 (1 H, sep, J 7.2 Hz, $(CH_3)_2CH$), 4.01 (2 H, q, J 6.9 Hz, CH_2CH_3), 5.29 (2 H, s, CH_2O), 6.80 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H), 7.50 (1 H, bs, NH).

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3396 (NH), 1790 and 1765 (NCO), 1719 (NCOO).元素分析 ($C_{18}H_{21}N_3O_3SCl_2$)

計算值 : C, 50.24% H, 4.92% N, 9.76% S, 7.45% Cl, 16.48%

實測值 : C, 49.93% H, 4.90% N, 9.70% S, 7.42% Cl, 16.31%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (bb)

實施例 66

特戊醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑-2-基甲基酯 (81)

將化合物 19 (200mg, 0.580mmol) 溶在四氫呋喃 1ml, 在冰冷下加異氰酸特戊醯酯 5 當量, 在同溫攪拌 1 小時後, 拆除冰浴。在室溫攪拌 1 小時後, 分配在乙酸乙酯與磷酸緩衝液 (pH7.0)。分取有機層而水洗後, 以硫酸鈉乾燥, 減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 2 = 1), 得化合物 81 (227mg, 83%), 結晶。

mp 153-159°C

Rf 0.31 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ H 1.20 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.24 (9 H, s, (CH₃)₃C), 1.26 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.11 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.05 (2 H, q, J 6.9 Hz, CH₂CH₃), 5.31 (2 H, s, CH₂O), 6.81 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.86 (1 H, s, NH).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3440 (NH), 1790 and 1746 (NCO), 1720 (NCOO).

元素分析 (C₂₁H₂₇N₃O₃SCl₂)

計算值: C, 53.39% H, 5.76% N, 8.89% S, 6.79% Cl, 15.01%

實測值: C, 53.21% H, 5.79% N, 8.79% S, 6.59% Cl, 14.81%

實施例 67

辛醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑-2-基甲基酯 (82)

五、發明說明 (b7)

將化合物 19 (104mg, 0.3mmol) 仿實施例 66 用異氰酸辛醯酯 5 當量來胺甲醯基化, 得化合物 82 (97mg, 63%), 結晶。

mp 99-101°C

Rf 0.24 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.22 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH₃), 1.20 - 1.37 (14 H, m, -CH₂- and (CH₃)₂CH), 1.61 (2 H, m, -CH₂-), 2.73 (2 H, t, -CH₂CO-), 3.11 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.01 (2 H, q, 7.5 Hz, CH₂CH₃), 5.28 (2 H, s, CH₂O), 6.80 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H), 7.50 (1 H, bs, NH).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3394 (NH), 1792 and 1763 (NCO), 1714 (NCOO).

元素分析 (C₂₄H₃₃N₃O₃SCl₂)

計算值: C, 56.03% H, 6.46% N, 8.17% S, 6.23% Cl, 13.78%

實測值: C, 56.14% H, 6.55% N, 8.08% S, 5.95% Cl, 13.49%

實施例 68

癸醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑-2-基甲基酯 (83)

將化合物 19 (240mg, 0.695mmol) 仿實施例 66 以異氰酸癸醯酯 (205mg, 1.04mmol) 來胺甲醯基化, 得化合物 83 (335mg, 92%), 結晶。

mp 102-103°C

Rf 0.28 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

五、發明說明 (68)

PMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.22 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH₃), 1.20 - 1.37 (12 H, m, -CH₂-), 1.25 (6 H, d, (CH₃)₂CH), 1.65 (2 H, m, -CH₂-), 2.73 (2 H, t, J 7.6 Hz, -CH₂CO-), 3.11 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.01 (2 H, q, J 7.4 Hz, CH₂CH₃), 5.28 (2 H, s, CH₂O), 6.80 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, J 1.6 Hz, arom 4-H), 7.48 (1 H, s, NH).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3394 (NH), 1793 and 1764 (NCO), 1715 (NCOO).

元素分析 (C₂₆H₃₇N₃O₃SCl₂)

計算值: C, 57.56% H, 6.87% N, 7.74% S, 5.91% Cl, 13.07%

實測值: C, 57.45% H, 6.96% N, 7.68% S, 5.94% Cl, 13.18%

實施例 69

十二醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑-2-基甲基酯 (84)

將化合物 19 (345 mg, 1.00 mmol) 仿實施例 66 以異氰酸十二醯酯 (5 當量) 來胺甲醯基化, 得化合物 84 (430 mg, 71%), 結晶。

mp 100-102°C

Rf 0.32 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

PMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.22 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH₃), 1.20 - 1.35 (22 H, m, -CH₂- and (CH₃)₂CH), 1.62 (2 H, m, -CH₂-), 2.72 (2 H, t, J 7.5 Hz, -CH₂CO-), 3.11 (1 H, sep, J 6.6 Hz, (CH₃)₂CH), 4.01 (2 H, q, J 7.2 Hz, CH₂CH₃), 5.28 (2 H, s, CH₂O), 6.80 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H), 7.52 (1 H, bs, NH).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3394 (NH), 1792 and 1760 (NCO), 1714 (NCOO).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(69)

元素分析 ($C_{28}H_{41}N_3O_3SCl_2$)

計算值：C, 58.94% H, 7.24% N, 7.36% S, 5.62% Cl, 12.43%

實測值：C, 59.02% H, 7.19% N, 7.38% S, 5.56% Cl, 12.13%

實施例 70

十六醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基
-1H-咪唑-2-基甲基酯 (85)

將化合物 19 (250mg, 0.725mmol) 仿實施例 66 以異氰酸 4-
氯苯醯酯 (5 當量) 來胺甲醯基化, 得化合物 86 (26mg,
25%), 結晶。

mp 95-97°C

Rf 0.33 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

PMR ($CDCl_3$): δ H 0.88 (3 H, t like, CH_3), 1.22 (3 H, t, J 6.9 Hz, CH_3), 1.20-1.35 (30 H, m, $-CH_2-$ and $(CH_3)_2CH$), 1.64 (2 H, m, $-CH_2-$), 2.73 (2 H, t, J 7.5 Hz, $-CH_2-$), 3.11 (1 H, sep, J 6.9 Hz, $(CH_3)_2CH$), 4.01 (2 H, q, J 6.9 Hz, CH_2CH_3), 5.28 (2 H, s, CH_2O), 6.80 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H), 7.50 (1 H, s, NH).

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} 3394 (NH); 1791 and 1754 (NCO), 1714 (NCOO).元素分析 ($C_{32}H_{49}N_3O_3SCl_2$)

計算值：C, 61.33% H, 7.88% N, 6.70% S, 5.12% Cl, 11.31%

實測值：C, 61.52% H, 7.96% N, 6.65% S, 5.04% Cl, 10.92%

實施例 71

4-氯苯醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異

五、發明說明(70)

丙基-1H-咪唑-2-基甲基酯(86)

將化合物19(69mg, 0.2mmol)仿實施例66以異氰酸4-氯苄醯酯(5當量)來胺甲醯基化, 得化合物86(26mg, 25%), 結晶。

mp 82-83°C

Rf 0.13(1:2 乙酸乙酯-己烷)

PMR(CDCI₃): δ H 1.23 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH₃), 1.26 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.12 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.06 (2 H, q, J 6.9 Hz, CH₂CH₃), 5.37 (2 H, s, CH₂O), 6.82 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.47 and 7.77 (each 2 H, d, J 8.7 Hz, 4-chlorobenzoyl 2-, 3-, 5- and 6-H), and 8.35 (1 H, bs, NH).

IR(KBr)cm⁻¹ 3394 (NH), and 1789 and 1766 (NCO), 1714 (NCOO).

元素分析(C₂₃H₂₂N₃O₃SCl₃)

計算值: C, 52.43% H, 4.21% N, 7.98% Cl, 20.19%

實測值: C, 52.13% H, 4.23% N, 7.85% Cl, 20.21%

實施例72

3,5-二氯苄醯基胺甲酸5-(3,5-二氯苄硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑-2-基甲基酯(87)

將化合物19(300mg, 0.869mmol)仿實施例66以異氰酸3,5-二氯苄醯酯(1.5當量)來胺甲醯基化, 得化合物87(380mg, 78%), 結晶。

mp 124-125°C

Rf 0.23(1:2 乙酸乙酯-己烷)

五、發明說明(21)

PMR (CDCl₃): δ H1.23 (3 H, t, J 7.5 Hz, CH₃), 1.24 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.12 (1 H, sep, J 7.2 Hz, (CH₃)₂CH), 4.05 (2 H, q, J 6.9 Hz, CH₂CH₃), 5.37 (2 H, s, CH₂O), 6.82 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.13 (1 H, d, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.58 (1 H, t, J 1.5 Hz, 3, 5-dichlorobenzoyl 6-H), 7.70 (1 H, t, J 1.8 Hz, 3, 5-dichlorobenzoyl 2- and 4-H), 8.55 (1 H, bs, NH).

IR(KBr)cm⁻¹ 3416 (NH), and 1790 and 1750 (NCO), 1714 (NCOO).

元素分析 (C₂₃H₂₁N₃O₃SCl₄)

計算值: C, 49.32% H, 3.77% N, 7.49% Cl, 25.26%

實測值: C, 49.27% H, 3.96% N, 7.36% Cl, 25.06%

實施例 73

碳酸雙 - [5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑-2-基甲基] 酯 (88)

將化合物 19 (104mg, 0.3mmol) 及三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶在甲苯 1.6ml, 在冰冷下加氯羰基異氰酸酯 (10mg, 0.1mmol) 之甲苯 0.1ml 溶液, 在冰冷下攪拌 30 分後, 拆除冷卻浴, 在室溫攪拌 1 小時後, 分配在磷酸緩衝液 (pH7) 及乙酸乙酯。分取有機層而在矽膠柱層析 (乙酸乙酯), 得化合物 88 (22mg, 21%)。

mp 73-76°C

LSIMS: m/z 758 [M+H]⁺

PMR (CDCl₃): δ H1.19 (6 H, t, J 7.4 Hz), 1.22 (12 H, d, J 6.8 Hz), 3.10 (2 H, sep, J 6.9 Hz), 4.01 (4 H, q, J 7.4 Hz), 5.30 (4 H, s), 6.79 (4 H, d, J 1.6 Hz), 7.11 (2 H, t, J 1.6 Hz), 8.00 (1 H, bs)

IR(CHCl₃)cm⁻¹ 3418, 1810, 1741

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(72)

元素分析 ($C_{32}H_{35}N_5O_4S_2Cl_4$)

計算值：C, 50.60% H, 4.64% N, 9.22%

實測值：C, 51.04% H, 4.99% N, 8.74%

實施例 74

乙醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯 (90)

將依 W096/10019 號製造之 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-2-羥甲基-1H-咪唑 (89) (245mg, 0.6mmol) 仿實施例 66 以異氰酸乙醯酯 (5 當量) 來胺甲醯基化, 得標題化合物 90 (225mg, 76%), 結晶。

mp 135-137°C

Rf 0.32 (10:1 乙酸乙酯-CH₃OH)

PMR (CDCl₃): δ H 1.31 (6 H, d, J 6.6 Hz, (CH₃)₂CH), 2.33 (3 H, s, NCH₃), 3.19 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 5.22 (2 H, s, NCH₂), 5.27 (2 H, s, OCH₂), 6.70 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.25 (1 H, bs, NH), 8.48 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3397 (NH), 1790 and 1765 (NCO), 1721 (NCOO).

元素分析 ($C_{27}H_{27}N_4O_3SCl_2$)

計算值：C, 53.55% H, 4.49% N, 11.35% S, 6.50% Cl, 14.37%

實測值：C, 53.28% H, 4.58% N, 10.66% S, 5.96% Cl, 13.88%

五、發明說明(73)

實施例 75

辛醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯(91)

將化合物 89(101-1048(816mg, 2.00mmol)仿實施例 66 以異氰酸辛醯酯(5 當量)來胺甲醯基化, 得化合物 91 (650mg, 56%), 結晶。

mp 139-141°C

Rf 0.34(乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ H0.88 (3 H, t like, CH₂CH₃), 1.26 (8 H, m, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.60 (2 H, m, -CH₂-), 2.59 (2 H, t, J 7.6 Hz, -CH₂CO-), 3.19 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 5.22 (2 H, s, NCH₂), 5.26 (2 H, s, OCH₂), 6.70 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.15 (1 H, bs, NH), 8.60 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3394 (NH), 1791 and 1764 (NCO), 1715 (NCOO).

元素分析 (C₂₈H₃₄N₄O₃SCl₂)

計算值: C, 58.23% H, 5.93% N, 9.70% S, 5.55% Cl, 12.28%

實測值: C, 58.16% H, 6.04% N, 9.61% S, 5.49% Cl, 12.22%

實施例 76

癸醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯(92)

將化合物 89(245mg, 0.6mmol)仿實施例 66 以異氰酸癸醯酯(5 當量)來胺甲醯基化, 得化合物 92(152mg, 42%)

五、發明說明(24)

， 結 晶 。

mp 84-86°C

Rf 0.37(乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.27 (12 H, bs, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.59 (2 H, m, -CH₂-), 2.59 (2 H, t, J 7.2 Hz, -CH₂CO-), 3.19 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 5.22 (2 H, s, NCH₂), 5.27 (2 H, s, OCH₂), 6.70 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.6 Hz, arom 4-H), 7.24 (1 H, bs, NH), 8.48 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR(CHCl₃)cm⁻¹ 3394 (NH), 1790 and 1764 (NCO), 1715 (NCOO).

元素分析 (C₃₀H₃₃N₄O₃SCl₂)

計算值: C, 59.50% H, 6.32% N, 9.25% S, 5.29% Cl, 11.71%

實測值: C, 59.44% H, 6.42% N, 9.43% S, 5.00% Cl, 11.45%

實施例 77

十二醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基) - 4 - 異丙基 - 1-(4-吡啶甲基) - 1H-咪唑 - 2-基甲基酯 (93) 及鹽酸鹽

將化合物 89 (204mg, 0.5mmol) 仿實施例 66 以異氰酸十二醯酯來胺甲醯基化, 得化合物 93 (215mg, 67%), 油狀。

Rf 0.41(乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.25 (16 H, bs, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.60 (2 H, m, -CH₂-), 2.58 (2 H, t, J 7.2 Hz, -CH₂CO-), 3.19 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 5.22 (2 H, s, NCH₂), 5.27 (2 H, s, OCH₂), 6.70 (2 H, d, 1.8 Hz, arom 2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(75)

and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.30 (1 H, bs, NH), 8.46 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3394 (NH), 1790 and 1764 (NCO), 1714 (NCOO).

元素分析 (C₃₂H₄₂N₄O₃SCl₂)

計算值: C, 60.65% H, 6.68% N, 8.84% S, 5.06% Cl, 11.19%

實測值: C, 60.39% H, 6.85% N, 8.95% S, 4.87% Cl, 10.92%

於化合物 93 之乙醇溶液加 2 當量濃鹽酸後，減壓蒸乾，從乙醇丙酮混液結晶，得化合物 93 之鹽酸鹽。

mp. 168-170°C

元素分析 (C₃₂H₄₄N₄O₃SCl₄·H₂O)

計算值: C, 53.04% H, 6.40% N, 7.73% S, 4.42% Cl, 19.57%

實測值: C, 53.57% H, 6.42% N, 8.18% S, 4.35% Cl, 18.95%

實施例 78

十四醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯 (94)

將化合物 89 (245 mg, 2.6 mmol) 仿實施例 66 以異氰酸十四醯酯 (5 當量) 來胺甲醯基化，得化合物 94 (182 mg, 46%)，油狀。

Rf 0.41 (乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.25 (20 H, bs, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.58 (2 H, m, -CH₂-), 2.59 (2 H, t, J 7.4 Hz, -CH₂CO-), 3.18 (1 H, sep, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 5.22 (2 H, s, NCH₂), 5.27 (2 H, s, OCH₂), 6.70 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.07 (1 H,

五、發明說明(76)

t, J 1.6 Hz, arom 4-H), 7.21 (1 H, bs, NH), 8.48 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR(CHCl₃) cm⁻¹ 3394 (NH), 1791 and 1764 (NCO), 1715 (NCOO).

元素分析 (C₃₄H₄₆N₄O₃SCl₂)

計算值: C, 61.71% H, 7.01% N, 8.47% S, 4.85% Cl, 10.72%

實測值: C, 62.46% H, 7.55% N, 8.14% S, 4.74% Cl, 10.25%

實施例 79

十六醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯 (95)

將化合物 89 (245 mg, 0.6 mmol) 仿實施例 66 以異氰酸十六醯酯 (5 當量) 來胺甲醯基化, 得化合物 95 (207 mg, 50%), 油狀。

Rf 0.40 (乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.25 (24 H, bs, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.59 (2 H, m, -CH₂-), 2.59 (2 H, t, J 7.8 Hz, -CH₂CO-, 3.19 (1 H, sep, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 5.22 (2 H, s, NCH₂), 5.27 (2 H, s, OCH₂), 6.70 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.6 Hz, arom 4-H), 7.35 (1 H, bs, NH), 8.46 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 3394 (NH), 1792 and 1764 (NCO), 1716 (NCOO).

元素分析 (C₃₄H₄₆N₄O₃SCl₂)

計算值: C, 62.69% H, 7.31% N, 8.12% S, 4.65% Cl, 10.28%

實測值: C, 61.89% H, 7.66% N, 8.41% S, 4.56% Cl, 9.65%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(??)

化合物 95 之鹽酸鹽

mp. 158-160°C.

元素分析 ($C_{36}H_{52}N_4O_3SCl_4$)

計算值: C, 56.69% H, 6.87% N, 7.35% S, 4.20% Cl, 18.59%

實測值: C, 55.85% H, 6.71% N, 7.64% S, 4.28% Cl, 18.66%

實施例 80

十八醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯 (96)

將化合物 89 (245 mg, 0.6 mmol) 仿實施例 66 以異氰酸十八醯酯 (5 當量) 來胺甲醯基化, 得化合物 96 (179 mg, 42%)。

mp 73-77°C

Rf 0.46 (乙酸乙酯)

PMR ($CDCl_3$): δ H 0.88 (3 H, t like, CH_3), 1.25 (24 H, bs, $-CH_2-$), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, $(CH_3)_2CH$), 1.60 (2 H, m, $-CH_2-$), 2.58 (2 H, t, J 7.5 Hz, $-CH_2CO-$), 3.19 (1 H, sep, J 6.9 Hz, $(CH_3)_2CH$), 5.22 (2 H, s, NCH_2), 5.28 (2 H, s, OCH_2), 6.70 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.26 (1 H, bs, NH), 8.48 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} 3394 (NH), 1791 and 1764 (NCO), 1715 (NCOO).

元素分析 ($C_{38}H_{54}N_4O_3SCl_2$)

計算值: C, 63.58% H, 7.58% N, 7.80% S, 4.47% Cl, 9.88%

實測值: C, 64.19% H, 7.83% N, 7.65% S, 4.21% Cl, 8.73%

- 79 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(78)

實施例 81

順-油醯基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯(97)

將化合物 89(327mg, 0.8mmol)仿實施例 66用異氰酸油醯酯(5 當量)來胺甲醯基化, 得化合物 97(350mg, 61%) , 油狀。

Rf 0.42(乙酸乙酯)

PMR (CDCl₃): δ H0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.25 (20 H, bs, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 1.60 (2 H, m, -CH₂-), 2.00 (4 H, m, -CH₂-), 2.58 (2 H, t, J 7.4 Hz, -CH₂CO-), 3.18 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 5.21 (2 H, s, NCH₂), 5.27 (2 H, s, OCH₂), 5.35 (2 H, m, CH=CH), 6.70 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.27 (1 H, bs, NH), 8.46 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR (CHCl₃)cm⁻¹: 3394 (NH), 1791 and 1764 (NCO), 1716 (NCOO).

元素分析 (C₃₈H₅₂N₄O₃SCl₂)

計算值: C, 63.76% H, 7.32% N, 7.83 S, 4.48% Cl, 9.91%

實測值: C, 63.45% H, 7.44% N, 7.89% S, 4.23% Cl, 10.07%

鹽酸鹽

mp. 158-161°C

元素分析 (C₃₈H₅₄N₄O₃SCl₄)

計算值: C, 57.87% H, 6.90% N, 7.10% S, 4.07% Cl, 17.98%

實測值: C, 57.32% H, 6.88% N, 7.28% S, 4.19% Cl, 17.56%

五、發明說明(79)

實施例 82

亞胺二羧酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基辛基酯(98)

將 N-氯羰基異氰酸酯(106mg, 1mmol)溶在四氫呋喃 2ml, 在 -30°C 加 1-辛醇(143mg, 1.1mmol), 在 0°C 攪拌 1 小時後, 拆除冷卻浴, 在室溫攪拌 1 小時後, 冰冷卻而加三乙胺 138ml 及化合物 89(245mg, 0.6mmol)。在室溫攪拌一夜後, 分配在磷酸緩衝液(pH6.4)及乙酸乙酯。分取有機層而以硫酸鈉乾燥, 減壓蒸乾, 在矽膠柱層析(乙酸乙酯), 得化合物 98(294mg, 81%)。

mp 118-120°C (乙醚-己烷)

Rf 0.38(乙酸乙酯)

¹H-NMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.25 - 1.30 (10 H, m, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.62 (2 H, m, -CH₂-), 3.18 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.14 (2 H, t, J 6.9 Hz, OCH₂), 5.23 (2 H, s, NCH₂), 5.31 (2 H, s, OCH₂), 6.71 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.77 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.09 (1 H, bs, NH), 7.05 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 8.45 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3424 (NH), 1807 and 1740 (OOCNHCOO).

元素分析 (C₂₉H₃₆N₄O₄SCl₂)

計算值: C, 57.33% H, 5.97% N, 9.22% S, 5.28% Cl, 11.67%

實測值: C, 57.58% H, 6.02% N, 9.19% S, 5.30% Cl, 11.57%

五、發明說明(80)

實施例 83

亞胺二羧酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基癸基酯(99)

將化合物 89(245mg, 0.6mmol)仿實施例 82以從 1-癸醇(175mg, 1.10mmol)及 N-氯羰基異氰酸酯(106mg, 1mmol)製備之 N-癸氧羰基異氰酸酯來亞胺二羧基化, 得化合物 99(315mg, 83%)。

mp 105-107°C

Rf 0.39(乙酸乙酯)

¹H-NMR (CDCl₃): δ H0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.25 - 1.30 (14 H, m, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.62 (2 H, m, -CH₂-), 3.18 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.14 (2 H, t, J 6.9 Hz, CH₂O), 5.23 (2H, s, NCH₂), 5.31 (2H, s, OCH₂), 6.71 (2H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.77 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 6.99 (1 H, bs, NH), 7.06 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 8.45 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR(CHCl₃)cm⁻¹: 3424 (NH), 1807 and 1739 (OOCNCOO).

元素分析 (C₃₁H₄₀N₄O₄SCl₂)

計算值: C, 58.58% H, 6.34% N, 8.81% S, 5.04% Cl, 11.15%

實測值: C, 58.57% H, 6.37% N, 8.77% S, 5.02% Cl, 10.88%

實施例 84

亞胺二羧酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基十八基酯(100)

將化合物 89(245mg, 0.6mmol)仿實施例 82以從 1-十八

五、發明說明(81)

醇(297mg, 1.1mmol)及N-氯羰基異氰酸酯(106mg, 1mmol)製備之N-十八癸氧羰基異氰酸酯來亞胺二羰基化, 得化合物100(295g, 66%)。

mp 96-98°C

Rf 0.46(乙酸乙酯)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.88 (3 H, t like, CH₃), 1.25 - 1.30 (30 H, m, -CH₂-), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.62 (2 H, m, -CH₂-), 3.18 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.14 (2 H, t, J 6.9 Hz, CH₂O), 5.23 (2 H, s, NCH₂), 5.31 (2 H, s, OCH₂), 6.71 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.77 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 6.95 (1 H, bs, NH), 7.06 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 8.45 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR(CHCl₃)cm⁻¹: 3394 (NH), 1791 and 1764 (NCO), 1715 (NCOO).

元素分析 (C₃₉H₅₆N₄O₄SCl₂)

計算值: C, 62.64% H, 7.55% N, 7.49% S, 4.29% Cl, 9.48%

實測值: C, 62.86% H, 7.73% N, 7.43% S, 4.00% Cl, 9.07%

實施例 85

亞胺二羧酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基油醯基酯(101)

將化合物 89(367mg, 0.9mmol)仿實施例 82以從 1-油醇醇(295mg, 1.1mmol)及N-氯羰基異氰酸酯(106mg, 1mmol)製備之N-油醯氧羰基異氰酸酯來亞胺二羰基化, 得化合物 101(405mg, 60%)。

Rf 0.47(乙酸乙酯)

五、發明說明(82)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.88 (3 H, t like, CH_3), 1.26 (22 H, bs, $-\text{CH}_2-$), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.62 (2 H, m, $-\text{CH}_2-$), 2.01 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 3.09 (1 H, sep, J 6.9 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4.14 (2 H, t, J 6.9 Hz, OCH_2), 5.23 (2 H, s, NCH_2), 5.31 (2 H, s, OCH_2), 5.35 (2 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.71 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.76 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.05 (2 H, m, arom 4-H and NH), 8.44 (2 H, d-like, 4-pyridyl, 3- and 5-H).

IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3423 (NH), 1807 and 1739 (OOCNCOO).

元素分析 ($\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}_2$)

計算值: C, 62.80% H, 7.30% N, 7.51% S, 4.30% Cl, 9.51%

實測值: C, 62.87% H, 7.32% N, 7.43% S, 4.26% Cl, 9.39%

實施例 86

亞胺二羧酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基-2,6-二異丙苯基酯 (102)

將化合物 89 (245 mg, 0.6 mmol) 仿實施例 82 以從 2,6-二異丙酚 (196 mg, 1.1 mmol) 及 N -氯羰基異氰酸酯 (106 mg, 1 mmol) 製備之 2,6-二異丙基苯氧羰基異氰酸酯來亞胺二羧基化, 得化合物 102 (356 mg, 90%)。

mp 177-179°C

Rf 0.65 (乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.19 (12 H, d, J 7.0 Hz, 2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.32 (6 H, d, J 6.8 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.91 (2 H, sep, J 7.0 Hz, 2 x $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.21 (1 H, sep, J 6.8 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5.29 (2 H, s, NCH_2), 5.35 (2

五、發明說明(83)

H, s, OCH₂), 6.71 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.79 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.05 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 7.13 - 7.25 (3 H, m, 2,6-diisopropylphenyl), 7.62 (1 H, bs, NH), 8.46 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR(CHCl₃)cm⁻¹: 3418 (NH), 1818 and 1746 (OOCNCOO).

元素分析 (C₃₃H₃₆N₄O₄SCl₂)

計算值: C, 60.45% H, 5.53% N, 8.55% S, 4.89% Cl, 10.81%

實測值: C, 60.47% H, 5.67% N, 8.44% S, 5.04% Cl, 10.53%

實施例 87

亞胺二羧酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基 4-聯苯基酯 (103)

將化合物 89 (245mg, 0.6mmol) 仿實施例 82 以從 4-苯基酚 (187mg, 1.1mmol) 及 N-氯羰基異氰酸酯 (106mg, 1mmol) 製備之 N-4-聯苯基氯羰基異氰酸酯來亞胺二羧基化, 得化合物 103 (215mg, 55%)。

mp 105-107°C

Rf 0.40 (乙酸乙酯)

¹H-NMR (CDCl₃): δ H 1.32 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.21 (1 H, sep, J 6.8 Hz, (CH₃)₂CH), 5.31 (2 H, s, NCH₂), 5.33 (2 H, s, OCH₂), 6.72 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 6.78 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.06 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H), 7.18 - 7.60 (9 H, m, 4-phenylphenyl), 7.82 (1 H, bs, NH), 8.46 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR(CHCl₃)cm⁻¹: 3418 (NH), 1817 and 1747 (OOCNCOO).

五、發明說明(84)

元素分析 ($C_{33}H_{28}N_4O_4S_2Cl_2$)

計算值：C, 61.21% H, 4.36% N, 8.65% S, 4.95% Cl, 10.95%

實測值：C, 61.06% H, 4.38% N, 8.64% S, 4.94% Cl, 10.78%

實施例 88

亞胺二羧酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基 1-萘基酯 (104)

將化合物 89 (245 mg, 0.6 mmol) 仿實施例 82 以從 1-萘酚之 N-萘基氧羰基異氰酸酯 (106 mg, 1 mmol) 製備之 N-1-萘基氧羰基異氰酸酯來亞胺二羧基化，得化合物 104 (168 mg, 45%)。

mp 166-167°C

Rf 0.38 (乙酸乙酯)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 (6 H, d, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2CH$), 3.21 (1 H, sep, J 6.9 Hz, $(CH_3)_2CH$), 5.33 (4 H, s, NCH_2 and OCH_2), 6.72 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom 2- and 6-H), 6.78 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.05 (1 H, t, J 1.6 Hz, arom 4-H), 7.30-7.91 (7 H, m, 1-naphthyl), 8.04 (1 H, bs, NH), 8.45 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3418 (NH), 1820 and 1748 (OOCNCOO).

元素分析 ($C_{31}H_{26}N_4O_4S_2Cl_2$)

計算值：C, 59.91% H, 4.22% N, 9.01% S, 5.16% Cl, 11.41%

實測值：C, 59.34% H, 4.12% N, 9.27% S, 5.24% Cl, 11.16%

實施例 89

亞胺二羧酸雙 [5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基] 酯 (105)

五、發明說明(85)

將化合物 89 (571mg, 0.6mmol) 及三乙胺 (202mg, 2mmol) 溶在四氫呋喃, 在冰冷下加 N-氯羰基異氰酸酯 (74.0mg, 0.7mmol) 之四氫呋喃溶液。在冰冷攪拌 30 分後, 拆除冷卻浴。在室溫攪拌 1 小時後, 分配在磷酸緩衝液 (pH7) 及乙酸乙酯。分取有機層, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯), 得化合物 105 (418mg, 67%)。

mp 102-106°C

Rf 0.18 (10:1 乙酸乙酯-CH₃OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.30 (12 H, d, J 7.0 Hz, 2 x (CH₃)₂CH), 3.18 (2 H, sep, J 7.0 Hz, 2 x (CH₃)₂CH), 5.20 (4 H, s, 2 x NCH₂CH₂), 5.28 (4 H, s, 2 x NCH₂CH₂), 6.70 (4 H, d, J 1.6 Hz, 2 x arom 2- and 6-H), 6.74 (4 H, d-like, 2 x 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.05 (2 H, t, J 1.6 Hz, 2 x arom 4-H), 7.28 (1 H, bs, NH), 8.42 (4 H, d-like, 2 x 4-pyridyl 3- and 5-H).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3417 (NH), 1809 and 1742 (OOCNCOO).

LSIMS: m/z 884 [M+H]⁺.

元素分析 (C₄₀H₃₇N₇O₄S₂Cl₄)

計算值: C, 54.24% H, 4.21% N, 11.07% S, 7.24% Cl, 16.01%

實測值: C, 54.03% H, 4.46% N, 10.94% S, 7.21% Cl, 15.78%

實施例 90

十一酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑-2-基乙基酯 (106)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol), 十一酸 (186mg, 1mmol) 及 N,N-二甲胺基吡啶 (122mg, 1mmol) 溶在二氯甲烷 3ml,

五、發明說明(8b)

在冰冷下加1,3-二已基碳化二亞胺(206mg, 1mmol), 在室溫攪拌一夜後, 濾除不溶物。將濾液蒸乾, 在矽膠柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1), 得化合物106(461mg, 90%), 油狀。

Rf 0.50(1: 1 乙酸乙酯-己烷)

¹H-NMR (CDCl₃): δ H 0.88 (3 H, s, t-like, CH₃), 1.23 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.25 (14 H, bs, -CH₂-), 3.09 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.10 (2 H, t, J 7.2 Hz, CH₂), 3.49 (3 H, s, NCH₃), 4.42 (2 H, t, J 7.2 Hz), 6.80 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.11 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H)

元素分析 (C₂₆H₃₈N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 60.81% H, 7.46% N, 5.45% S, 6.24% Cl, 13.81%

實測值: C, 60.55% H, 7.39% N, 5.54% S, 6.14% Cl, 13.81%

實施例 91

碳酸雙 [5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-甲基-1H-咪唑-2-基乙基] 酯 (107)

將化合物 22 (345mg, 0.440mmol) 及三乙胺 (0.276mg, 0.202mmol), 在 0°C 攪拌 2 小時後, 拆除冷卻浴, 放回昇至室溫, 分配在乙酸乙酯及磷酸緩衝液 (pH 6.4)。分取有機層而水洗後, 以硫酸鈉乾燥, 減壓蒸乾, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯), 得化合物 107 (53mg, 15%)。

mp 157-159°C

Rf 0.25 (乙酸乙酯)

五、發明說明(87)

¹H-NMR (CDCl₃): δ H 1.22 (6H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.08 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.13 (2 H, t, J 6.6 Hz, CH₂CH₂O), 3.45 (3 H, s, CH₃), 4.49 (2 H, t, J 6.6 Hz, CH₂CH₂O), 6.79 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.10 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H).

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 1747 (OCOO). LSIMS: m/z 715 (M+H)⁺.

元素分析 (C₃₁H₃₄N₄O₃S₂Cl₄)

計算值: C, 51.96% H, 4.78. N, 7.82% S, 8.95% Cl, 19.79%

實測值: C, 53.32% H, 4.86% N, 7.73% S, 9.07% Cl, 19.36%

實施例 92

辛酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑
-2-基甲基酯 (108)

將化合物 19, 仿實施例 90 用 N,N-二甲胺基吡啶及 1,3-
二己基碳化二亞胺之存在下以辛酸來酯化, 得化合物 108。

Rf 0.63 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

¹H-NMR (CDCl₃): δ H 0.86 (3 H, t like, CH₃), 1.22 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH₃), 1.25 (6 H, d, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.18-1.25 (8 H, m, -CH₂-), 1.63 (2 H, m, -CH₂-), 2.37 (2 H, t, J 7.4 Hz, -COCH₂-), 3.11 (1 H, sep, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 3.97 (2 H, q, J 7.0 Hz, OCH₂), 5.21 (2 H, s, CH₂O), 6.81 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.12 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₃H₃₂N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 58.59% H, 6.84. N, 5.94% Cl, 15.04%

實測值: C, 58.23% H, 6.94% N, 6.04% Cl, 15.23%

五、發明說明(88)

實施例 93

癸酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-異丙基-1H-咪唑
-2-基甲基酯(109)

將化合物 19, 仿實施例 90 用 N,N-二甲胺基吡啶及 1,3-
二己基碳化二亞胺之存在下以癸酸來酯化, 得化合物 109。

Rf 0.81(1:2 乙酸乙酯-己烷)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.87 (3 H, t like, CH₃), 1.21 (3 H, t, J 7.4 Hz, CH₃), 1.25 (6 H, d, J 7.0 Hz, (CH₃)₂CH), 1.20-1.35 (12 H, m, -CH₂-), 1.62 (2 H, m, -CH₂-), 2.36 (2 H, t, J 7.5 Hz, -COCH₂-), 3.10 (1 H, sep, J 7.4 Hz, (CH₃)₂CH), 3.96 (2 H, q, 7.0 Hz, OCH₂), 5.20 (2 H, s, CH₂O), 6.81 (2 H, d, J 1.6 Hz, arom 2- and 6-H), and 7.12 (1 H, t, J 1.6 Hz, arom 4-H).

元素分析 (C₂₅H₃₆N₂O₂SCl₂)

計算值: C, 60.11% H, 7.26% N, 5.61% Cl, 14.19%.

實測值: C, 60.30% H, 7.36% N, 5.63% Cl, 14.08%

實施例 94

二-[5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-乙基-1H-咪唑
-2-基甲基] 羧酸酯(110)

將化合物 19(152mg, 0.440mmol)及三乙胺(186mg,
0.484mmol)溶在甲苯 1.5ml, 在冰冷下加三光氣(21.8mg,
0.0733mol)。攪拌 30 分後, 濾除不溶物。將濾液減壓
蒸乾, 在矽膠柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 1:1), 得化合
物 110(16mg, 10%)。

mp 175-177°C

五、發明說明(89)

Rf 0.16 (1:2 乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ H 1.21 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH_2CH_3), 1.23 (6 H, d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.10 (1 H, sep, J 6.9 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3.98 (2 H, q, J 7.2 Hz, CH_2CH_3), 5.31 (2 H, s, CH_2O), 6.81 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 7.12 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H).

I (CHCl_3) cm^{-1} : 1752 (OCOO).

LSIMS: m/z 715 (M+H)+.

元素分析 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2\text{Cl}_4$)

計算值: C, 51.96% H, 4.78% N, 7.82% S, 8.95% Cl, 19.79%

實測值: C, 51.77% H, 4.86% N, 7.68% S, 9.13% Cl, 19.49%

實施例 95

二正丁基胺甲酸甲胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯 (112)

將化合物 89 (1.02 克, 2.5 mM) 溶在 5 ml 四氫呋喃, 在室溫攪拌下滴加異氰酸氯乙醯酯 0.26 ml (3 mM)。攪拌 45 分後, 加飽和碳酸氫鈉水。次以二氯甲烷萃取而水洗, 以碳酸鈉乾燥, 減壓蒸除二氯甲烷。所得油狀化合物溶在含水甲醇 5 ml, 在室溫攪拌下加鋅粉 50 mg。攪拌 3 小時後, 加飽和碳酸氫鈉水, 用矽藻土濾除不溶物, 以甲醇洗淨, 將甲醇濾液減壓蒸發, 殘渣溶在二氯甲烷而水洗後, 以碳酸鈉乾燥, 減壓蒸除二氯甲烷。將殘留油狀物在矽膠柱層析 (乙酸乙酯), 得化合物 111 之粉末 699 mg (62%)。

五、發明說明(90)

mp. 88°C (d)

¹H-NMR (CDCl₃): δ H 1.32 (d, J 7 Hz, 6H), 3.1-3.24 (m, 1H), 4.53 (br, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.69 (d, J 1.6 Hz, 2H), 6.82 (d, J 5.2 Hz, 2H), 7.06 (t, J 1.6 Hz, 1H) 8.46 (br, 2H).

元素分析 (C₂₀H₂₀N₄O₂SCl₂ · 0.5H₂O)

計算值: C, 52.16% H, 4.61% N, 12.17% S, 6.96% Cl, 15.42%

實測值: C, 52.45% H, 4.72% N, 11.73% S, 7.08% Cl, 14.81%

將如上製造之胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基(111)(219mg, 0.5 mmol), 二-正丁基胺(85mg, 0.5 mmol)及三聚甲醛(17.5 mg, 0.583 mmol)懸浮在乙酸乙酯 3ml, 在氮大氣下加熱回流 5 日後, 冷卻至室溫而減壓蒸乾, 溶在少量乙醚後, 加己烷而濾除不溶物。將濾液冷卻至 -50°C, 收集沈澱, 得化合物 112(197mg, 66%), 油狀。

¹H-NMR (CDCl₃): δ H 0.88 (6H, t, J 6.9 Hz, 2 x CH₃), 1.31 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.20-1.42 (8 H, m, 2 x -CH₂-), 2.34 (4 H, t, J 7.8 Hz, 2 x -CH₂-), 3.17 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 4.06 (2 H, d, J 6.0 Hz, NCH₂NH), 4.82 (1 H, t, J 6.0 Hz, NCH₂NH), 5.18 (2 H, s, CH₂O), 5.24 (2 H, s, NCH₂), 6.68 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 6.79 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.03 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H), 8.42 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

元素分析 (C₂₉H₃₉N₅O₂SCl₂)

計算值: C, 58.78% H, 6.63% N, 11.82% S, 5.41% Cl, 11.96%

實測值: C, 58.72% H, 6.76% N, 11.63% S, 5.59% Cl, 11.63%

五、發明說明(91)

112之鹽酸鹽

元素分析 ($C_{29}H_{39}N_5O_2SCl_5 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$)

計算值: C, 47.78% H, 6.22% N, 9.61% S, 4.40% Cl, 24.31%

實測值: C, 47.95% H, 6.01% N, 9.77% S, 4.63% Cl, 23.93%

實施例 96

嗎啉甲基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯(113)

將化合物 111(306mg, 0.7mmol), 嗎啉(61.0mg, 0.7mmol), 及三聚甲醛(22.0mg, 0.733mmol)懸浮於乙酸乙酯 4ml, 在氮大氣下加熱回流 3 日後, 冷卻至室溫, 在矽膠柱層析(乙酸乙酯: 甲醇 = 5: 1), 得化合物 113(265mg, 69%)。

Rf 0.63(5: 1 乙酸乙酯-CH₂OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.30 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 2.44 (4H, m, N(CH₂CH₂)₂O), 3.18 (1 H, sep, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.65 (4 H, m, N(CH₂CH₂)₂O), 3.91 (2 H, d, J 6.6 Hz, NCH₂NH), 4.98 (1 H, t, J 6.6 Hz, NCH₂NH), 5.19 (2 H, s, CH₂O), 5.25 (2 H, s, NCH₂), 6.69 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom 2- and 6-H), 6.71 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.05 (1 H, t, J 1.8 Hz, arom 4-H), 8.45 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H).

元素分析 ($C_{25}H_{29}N_5O_2SCl_2$)

計算值: C, 54.55% H, 5.31% N, 12.72% S, 5.82% Cl, 12.88%

實測值: C, 54.37% H, 5.36% N, 12.80% S, 5.92% Cl, 12.64%

五、發明說明(9)

113之鹽酸鹽

元素分析 ($C_{25}H_{32}N_5O_3SCl_5 \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$)

計算值: C, 42.06% H, 5.36% N, 9.81% S, 4.40% Cl, 24.83%

實測值: C, 42.01% H, 5.34% N, 10.01% S, 4.73% Cl, 24.92%

實施例 97

二苄胺甲基胺甲酸 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶甲基)-1H-咪唑-2-基甲基酯 (114)

將化合物 111 (306mg, 0.7mmol), 二苄胺 (138mg, 0.7mmol) 及三聚甲醛 (22.0mg, 0.733mmol) 溶在乙酸乙酯 4ml, 在氮氣流下加熱回流 8 小時後, 冷卻至室溫, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯), 得化合物 114 (295mg, 64%)。

Rf 0.70 (乙酸乙酯)。

^1H-NMR ($CDCl_3$): δ H 1.31 (6 H, d, J 6.6 Hz, $(CH_3)_2CH$), 3.18 (1 H, sep, J 6.6 Hz, $(CH_3)_2CH$), 3.57 (4H, s, 2 x benzyl- CH_2), 4.04 (2 H, d, J 6.0 Hz, NCH_2NH), 4.88 (1H, t, 6.0 Hz, NCH_2NH), 5.19 (2 H, s, CH_2O), 5.24 (2 H, s, NCH_2), 6.68 (2 H, d, J 1.5 Hz, arom 2- and 6-H), 6.78 (2 H, d-like, 4-pyridyl 2- and 6-H), 7.03 (1 H, t, J 1.5 Hz, arom 4-H), 7.20-7.35 (10 H, m, 2 x benzyl), 8.43 (2 H, d-like, 4-pyridyl 3- and 5-H)。

元素分析 ($C_{35}H_{35}N_5O_2SCl_2$)

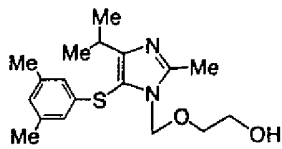
計算值: C, 63.63% H, 5.34% N, 10.60% S, 4.85% Cl, 10.73%

實測值: C, 63.39% H, 5.44% N, 10.63% S, 4.88% Cl, 10.53%

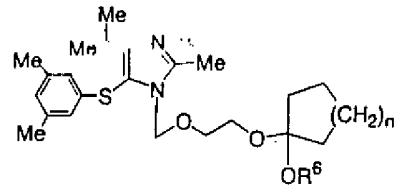
前述記載之化合物如下。

五、發明說明 (9)

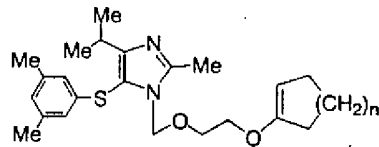
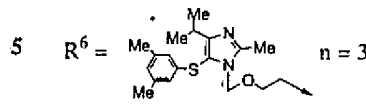
(實施例 1~8)



(1)

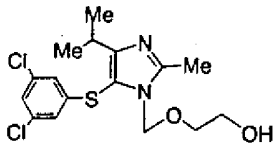


- 2 R⁶ = Me n = 1
- 3 R⁶ = Me n = 2
- 4 R⁶ = Me n = 3

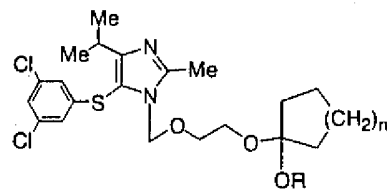


- 6 n = 2
- 7 n = 3

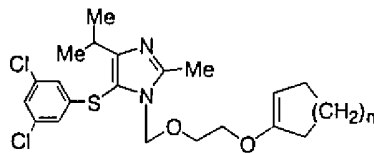
(實施例 1~13)



(8)



- 9 R⁶ = Me n = 3



- 10 n = 3
- 11 n = 4
- 12 n = 6
- 13 n = 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

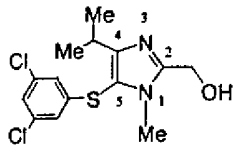
裝

訂

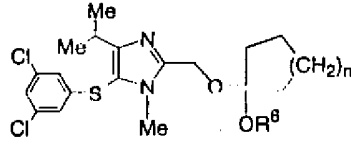
線

五、發明說明(94)

(實施例 14 ~ 17)

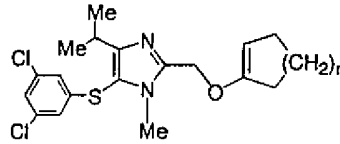


(14)



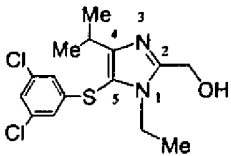
15 R⁶ = Me n = 2

16 R⁶ = n-Bu n = 2

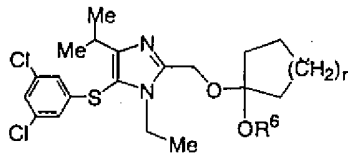


17 n = 2
18 n = 4

(實施例 18 ~ 19)



(19)



20 R⁶ = n-C₄H₉ n = 1

21 R⁶ = n-C₄H₉ n = 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

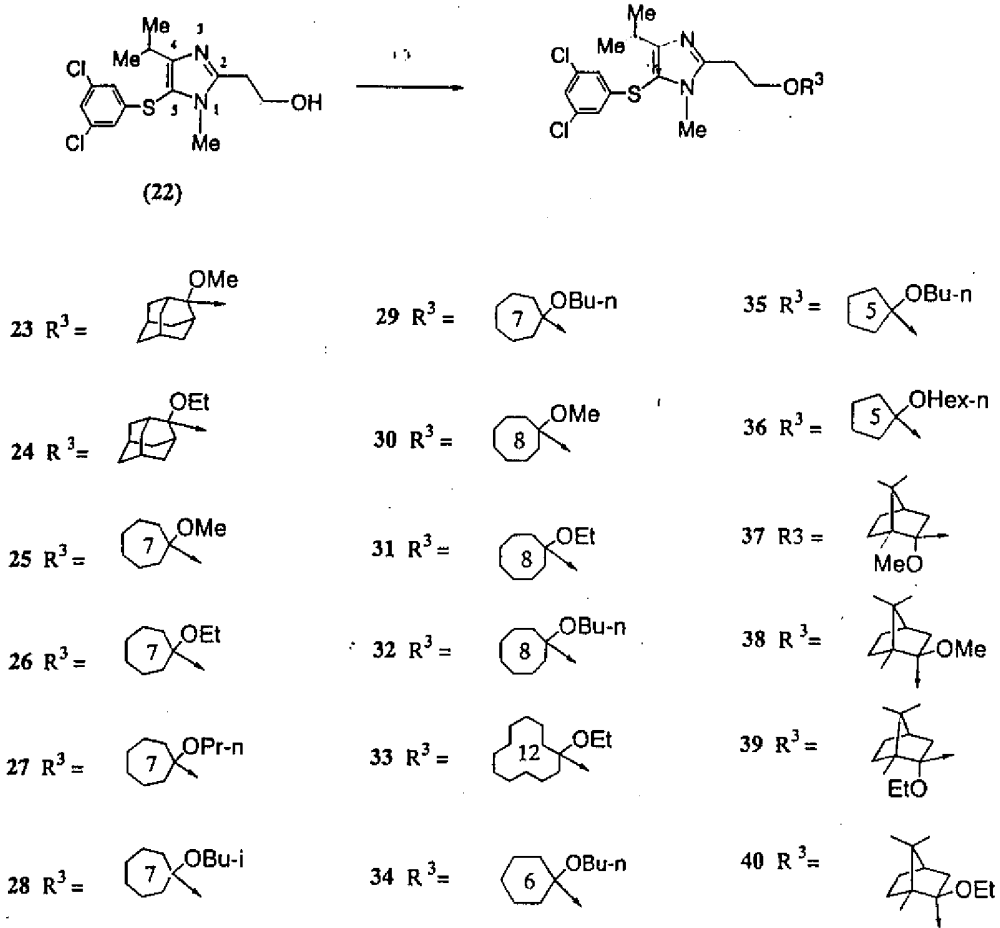
裝

訂

線

五、發明說明 (95)

(實施例 20 ~ 35)

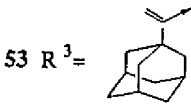
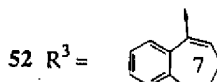
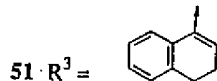
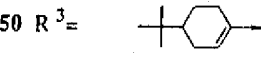
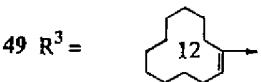
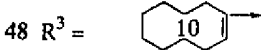
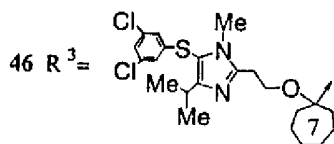
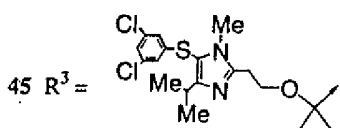
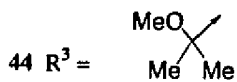
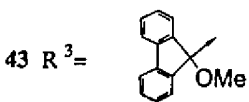
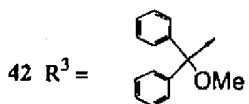
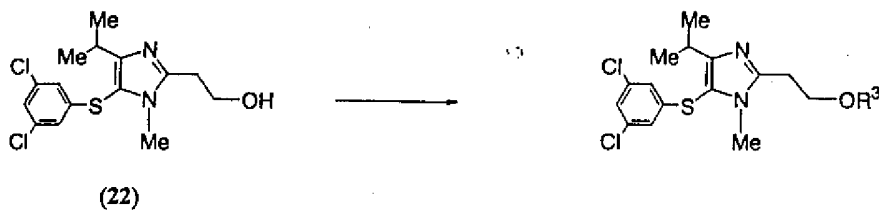


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(9b)

(實施例 36 ~ 47)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

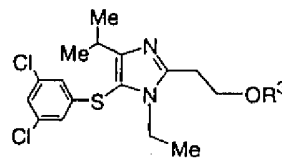
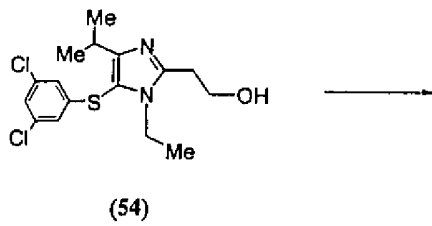
裝

訂

線

五、發明說明(97)

(實施例 48 ~ 52)



- 55 R³ =
- 56 R³ =
- 57 R³ =
- 58 R³ =
- 59 R³ =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

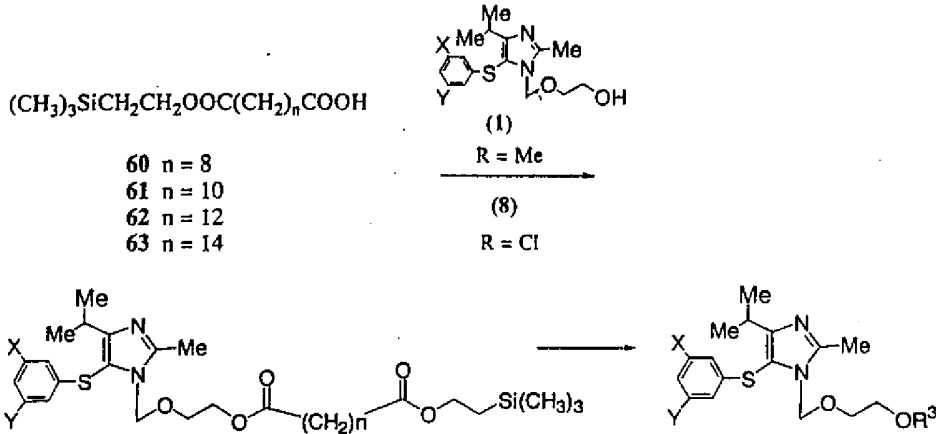
裝

訂

線

五、發明說明 (98)

(實施例 53 ~ 64)



- 64 n = 8 X, Y = Me
 65 n = 10 X, Y = Me
 66 n = 12 X, Y = Me
 67 n = 14 X, Y = Cl

- 68 $R^3 = HOOC(CH_2)_2CO$ X, Y = Me
 69 $R^3 = HOOC(CH_2)_8CO$ X, Y = Me
 70 $R^3 = HOOC(CH_2)_{10}CO$ X, Y = Me
 71 $R^3 = HOOC(CH_2)_{12}CO$ X, Y = Me
 72 $R^3 = \begin{matrix} C_{15}H_{31}COO \\ C_{15}H_{31}COO \end{matrix} \text{---} OOC(CH_2)_2CO$ X, Y = Me
 73 $R^3 = \begin{matrix} C_{15}H_{31}COO \\ C_{15}H_{31}COO \end{matrix} \text{---} OOC(CH_2)_8CO$ X, Y = Me
 74 $R^3 = Me_3CCOOCH_2OOC(CH_2)_2CO$ X, Y = Me
 75 $R^3 = HOOC(CH_2)_{14}CO$ X, Y = Cl
 76 $R^3 = HOOC(CH_2)_2CO$ X, Y = Cl
 77 $R^3 = Me_3CCOOCH_2$ X, Y = Cl
 78 $R^3 = Me_3CCOOCH_2OOC(CH_2)_2CO$ X, Y = Cl
 79 $R^3 = Me_3CCOOCH_2OOC(CH_2)_{14}CO$ X, Y = Cl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

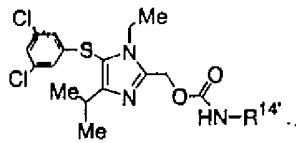
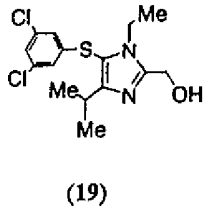
裝

訂

線

五、發明說明 (99)

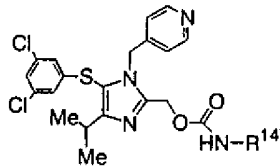
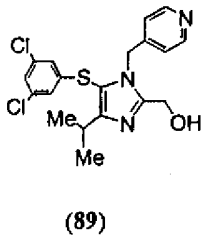
(實施例 65 ~ 73)



- 80 R^{14'} = CH₃CO
- 81 R^{14'} = (CH₃)₃CCO
- 82 R^{14'} = C₇H₁₅CO
- 83 R^{14'} = C₉H₁₉CO
- 84 R^{14'} = C₁₁H₂₃CO
- 85 R^{14'} = C₁₅H₃₁CO

- 86 R^{14'} =
- 87 R^{14'} =
- 88 R^{14'} =

(實施例 74 ~ 81)



- 90 R^{14'} = CH₃CO
- 91 R^{14'} = C₇H₁₅CO
- 92 R^{14'} = C₉H₁₉CO
- 93 R^{14'} = C₁₁H₂₃CO
- 94 R^{14'} = C₁₃H₂₇CO
- 95 R^{14'} = C₁₅H₃₁CO
- 96 R^{14'} = C₁₇H₃₅CO
- 97 R^{14'} = CH₃(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CO

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

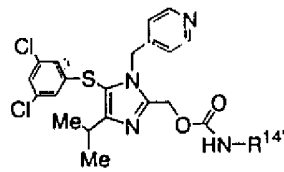
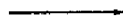
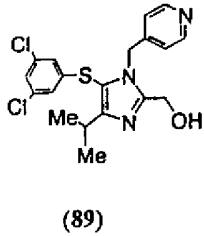
裝

訂

線

五、發明說明(100)

(實施例 82 ~ 89)



- 98 R^{14'} = C₈H₁₇OCO
- 99 R^{14'} = C₁₀H₂₁OCO
- 100 R^{14'} = C₁₈H₃₇OCO
- 101 R^{14'} = CH₃(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₈OCO
- 102 R^{14'} =
- 103 R^{14'} =
- 104 R^{14'} =
- 105 R^{14'} =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

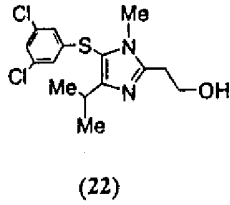
裝

訂

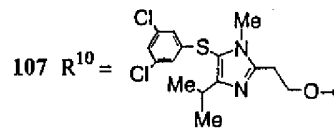
線

五、發明說明 (101)

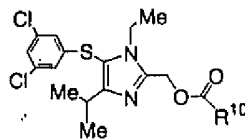
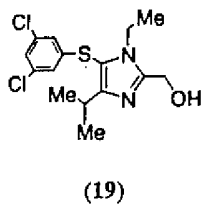
(實施例 90 ~ 94)



106 R¹⁰ = n-C₁₀H₂₁

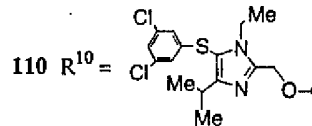


107 R¹⁰ =



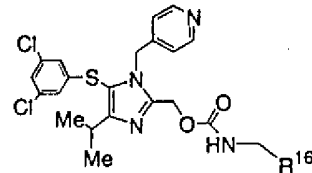
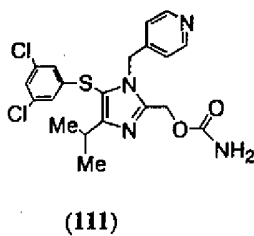
108 R¹⁰ = n-C₇H₁₅

109 R¹⁰ = n-C₉H₁₉



110 R¹⁰ =

(實施例 95 ~ 97)



112 R^{16'} = N(CH₂)₃CH₃

113 R^{16'} =

114 R^{16'} = N(CH₂Ph)₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)

試驗例 1

化合物之抑制感染作用

將依上述實施例製造之代表性化合物之抗 HIV-活性以如下方法試驗。

將 HIV (HTLV-IIIB株) 持續感染人 T 細胞株 MOLT-4 clone 8 在添加 10% 牛胎兒血清之 RPMI-1640 培養基培養，將上清過濾，就濾液測定病毒之力價，而在 -80°C 保存。另將將被檢化合物在上述培養基稀釋成 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ~ $1\text{ng}/\text{ml}$ ，分 $50\mu\text{l}$ 注入 96 穴微板。次將 MT-4 細胞浮游液按 $100\mu\text{l}$ (3.5×10^4 細胞) 分注，再將上述含 HIV 上清以上述培養基稀釋者各加 $50\mu\text{l}$ (60 pfu 菌斑形成單位)。

在 CO_2 培養器內 37°C 培養 5 日後，各穴加 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴 (MTT) $5\text{mg}/\text{ml}$ ，PBS $30\mu\text{l}$ ，再培養 1 小時，此時存活之細胞使 mtt 還原而析出甲醯，故從全部穴各取出培養上清 $150\mu\text{l}$ ，代之以添加 $150\mu\text{l}$ 溶解液 (添加 10% Triton X-100 及 0.4% (v/v) HCl 之異丙醇)，用板混合機振盪來溶出甲醯。將甲醯用微導機以 560nm 及 690nm (參照波長) 測定，結果與被對照比較，將由於病毒之細胞障礙當作 EC_{50} ，結果如表 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(10)

表 1

化合物 編號	EC ₅₀ (μ g/ml)	化合物 編號	EC ₅₀ (μ g/ml)
1	0.008	86	0.008
8	0.005	87	0.008
11	0.008	90	<0.008
14	0.016	91	0.008-0.016
19	0.004	92	<0.008
54	0.002	103	0.008
59	0.0025-0.005	104	<0.008
68	0.008	108	0.008
75	0.008	109	0.008-0.016
76	0.008	111	0.0009
77	0.008	112	0.003
80	0.001	113	0.003-0.005
82	0.008-0.016	114	0.003-0.005

就代表性本發明化合物檢查淋巴吸收性及其後在活體內之水解性。

(1) 縮酮型及稀醇醚型衍生物與母體具有醇性羥基之咪唑衍生物相較，在老鼠口服呈高淋巴吸收，在腸管膜淋巴節為約 40 倍，在血漿中為約 20 倍之濃度。

(2) N-醯基胺甲酸酯型衍生物及 N-烷氧基胺甲酸酯型衍生物在磷酸緩衝液 (pH 7.4)-乙醇中徐徐水解，並生成活

五、發明說明(104)

性體具有羥基之咪唑衍生物及具有胺甲醯氧基之咪唑衍生物。另在血漿中則比在緩衝液中更迅速水解而生成具有胺甲醯氧基之咪唑衍生物及具有羥基之咪唑衍生物。

(3) N-曼尼西鹼型衍生物在磷酸緩衝液(pH7.4)-乙醇中或血漿中水解成具有胺甲醯氧基之咪唑衍生物。

由以上結果得知，本發明化合物之淋巴吸收性高，又在活體內易水解而轉變成活性體元化合物。

本發明化合物從腸管內之淋巴管高效率地吸收，且向淋巴節高濃度地移行。故可期待至少下列效果：

1) 因可期待在淋巴節內發揮藥理特性，尤其對抗 HIV 病毒效果呈現之參與很大。

本發明化合物中，淋巴吸收後在活體內分解而轉變成具有醇性羥基之衍生物或具有胺甲醯氧基之衍生物者大其能發揮特強之抗 HIV 作用，故可期待為抗愛滋病藥。

又本發明化合物中，淋巴吸收後不分解而就此構造呈抗 HIV 作用之化合物，故可期待如下效果。

2) 藉迴避肝首先通過來改善生物學利用率，增加向全身淋巴節之分布。更提供減輕肝毒性之安全醫藥。

產業上利用可能性

本發明提供有抗愛滋病活性及高淋巴吸收性之醫藥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

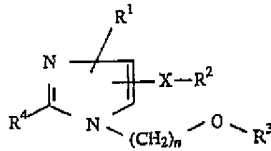
裝

訂

線

附件 1 本發明與 US 5472965 咪唑衍生物之比較

a) US 5472965 所揭示之咪唑衍生物或其製藥可接受之鹽類：



R¹: 為氫, 烷基, 鹵素, 任意可取代之芳基。

R²: 為烷基, 任意可取代之芳基, 任意可取代之芳烷基, 任意可取代之雜環基。

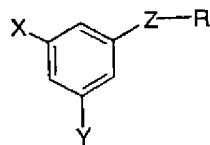
R³: 為氫, 烷基, 任意可取代之芳基, 任意可取代之芳烷基, 任意可取代之羥烷基。

R⁴: 為氫, 烷基, 鹵素, 醯基, 任意可取代之羥烷基, 任意酯化或醯胺化羧基, 羥基, 芳基, 芳硫基。

X: 為 S, SO, SO₂, CH₂ 或 Se。

n: 為整數 1-3。

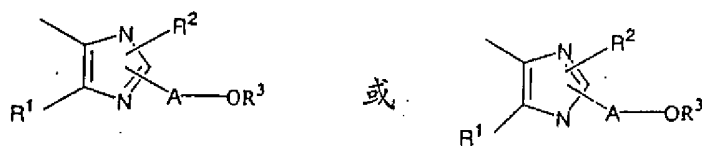
b) 本發明咪唑衍生物或其鹽或水合物：



X, Y: 為 H, 低烷基, 鹵素或硝基。

Z: 為 S, SO, SO₂ 或 CH₂。

R: 爲



R¹: 爲可有取代之低烷基。

R²: 爲可有取代之低烷基，可有取代之低烯基，可有取代之環烷基烷基，可有取代之低芳醯烷基，可有取代之芳烷基，可有取代之雜芳烷基或可有取代之胺甲醯氧烷基。

A: 爲可有雜原子仲介之低伸烷基。

R³: 爲

- 1) C₁₁₋₂₀ 烷基，
- 2) 醯氧烷基，
- 3) -CR⁴R⁵(OR⁶): R⁴ 及 R⁵ 各爲 H，可有取代之烷基，可有取代之芳基，可有取代之芳烷基或與鄰接之碳原子共形成可有取代之環狀烷基或鄰聯苯甲烷，R⁶ 爲可有取代之烷基，
- 4) -C(=CR⁷R⁸)R⁹: R⁷, R⁸ 及 R⁹ 各爲 H 或可有取代之烷基，或 R⁷ 及 R⁹ 與鄰接之碳原子共形成可有取代之環狀烯基，
- 5) -COR¹⁰: R¹⁰ 爲 C₆₋₂₀ 烷基，環烷基，可有取代之芳烷基或 -B-COOR¹¹ (B 爲伸烷基或伸烯基，R¹¹ 爲 H，烷基，烷醯氧甲基，烷氧羰甲基，-CH(CH₂OCOR¹²)₂ (R¹² 爲 H 或烷基) 或可有取代

之雜芳烷基)，

- 6) $-\text{COOR}^{13}$: R^{13} 爲 C_{6-20} 烷基, 取代芳基, 可有取代之芳烷基或可有取代之雜芳烷基,
- 7) $-\text{CONHCOR}^{14}$: R^{14} 爲 H, 烷基, 烯基, 環烷基烷基, 可有取代之芳基, 可有取代之芳烷基或可有取代之雜芳烷基,
- 8) $-\text{CONHCOOR}^{15}$: R^{15} 爲 烷基, 烯基, 環烷基烷基, 可有取代之芳基, 可有取代之芳烷基或可有取代之雜芳烷基,
- 9) $-\text{CONHCH}_2\text{HR}^{16}\text{R}^{17}$: R^{16} 及 R^{17} 各爲可有取代之烷基, 可有取代之芳烷基或與鄰接之 N 形成可有取代之雜環。

附件 2 化合物之淋巴吸收性比較試驗

實驗例 1 淋巴吸收性實驗

將依本發明說明書中實施例製造之代表性化合物之淋巴吸收性以如下方法試驗。

材料

將測試之化合物以加入芝麻油中，並濃縮製成濃度為 26.7 mg/ml 之油劑，在試驗前 1 分鐘將鼠膽汁以 25 比 1 之體積和油劑震盪混合製成測試之乳劑。

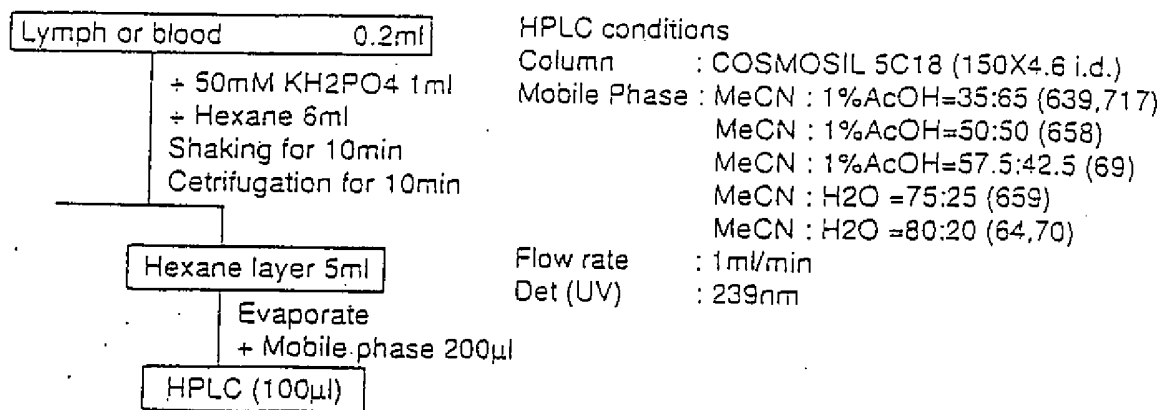
方法

將史帕格-道利 (Sprague-Dawley) 種之雄鼠 (9-11 週大，無禁食)，以 1.4 g/kg 劑量之胺甲酸乙酯皮下注射予以麻醉，仿照包曼 (Bollman) 法將鼠腹部切開，於胸導管中插入以稀釋之肝素沖洗過的聚乙烯導管 (PE50, Clay-adams)，尾靜脈插入以稀釋肝素充滿之聚乙烯導管 (PE50)，將 5-8 公分之空腸前後予以結紮，由尾靜脈注入 0.7 ml 之稀釋肝素 (2000 單位/公撮)，空腸之試驗段腸繫膜靜脈也注入稀釋之肝素，之後立刻於空腸之試驗段注入 0.6 ml 測試之乳劑。由尾靜脈輸血之狀況下，在 2 小時內由各導管收集淋巴液及腸繫膜靜脈血液於試管中，實驗時將鼠置於 37 °C 保溫盤。

分析方法

鼠之全血和淋巴液中之測試化合物分析方法如第 1

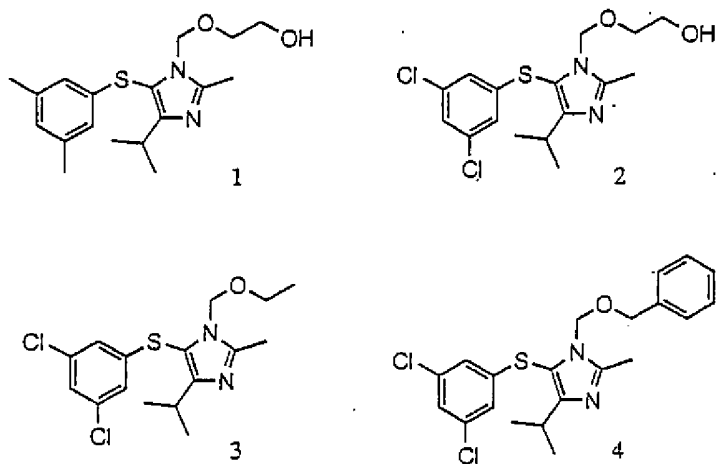
圖：

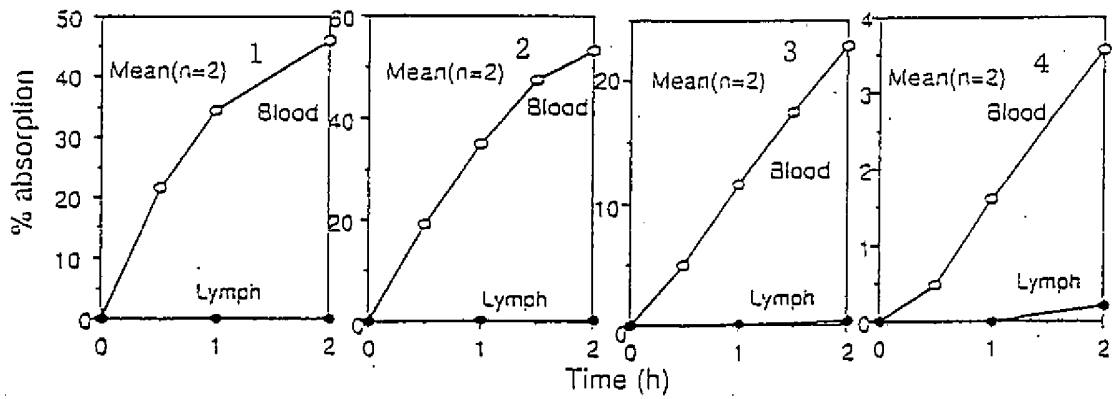


第 1 圖 . 鼠之全血和淋巴液中之測試化合物分析方法。

結果

測驗之化合物 1~4 於 US 5326780 中所揭示，其化學式及測試結果如第 2 圖。

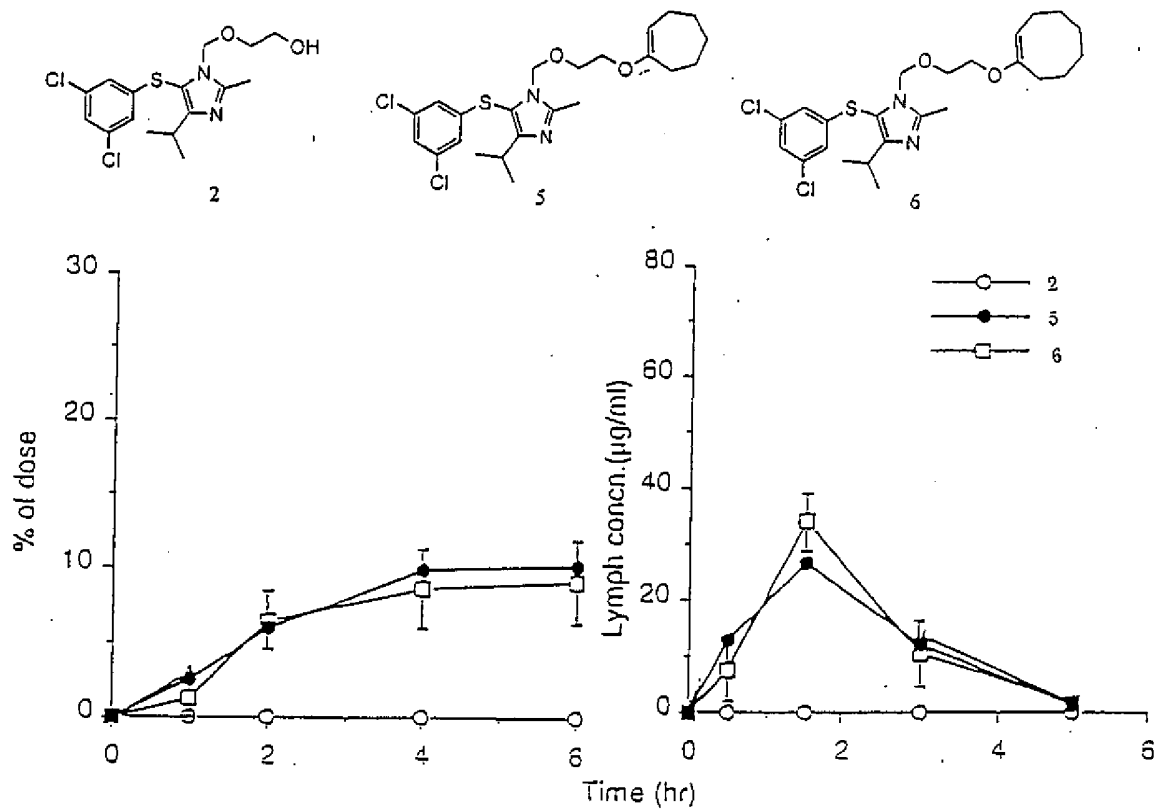




第 2 圖 . 測試化合物於胸導管及腸繫膜血液之吸收力。測試化合物 (0.6 mg) 以加入芝麻油中，混以 0.6 ml 膽汁後注入鼠空腸之試驗段。

實驗例 2

a) 利用 US 5326780 中所揭示之化合物 2 及本發明之化合物 5 及 6，將鼠麻醉及置導管之方法如前述，化合物 (2 mg/kg) 加入芝麻油中，再混以 1 ml 膽汁製成乳劑後注入鼠之小腸，結果如第 3 圖。



第 3 圖. 注與鼠空腸乳劑後，測試化合物在淋巴的轉移。化合物 (2 mg/kg) 加入芝麻油中，再混以 1 ml 膽汁製成乳劑後注入鼠之小腸，每一個數值代表平均值 (n=2) 或平均值 ± 標準差 (n=3-4)。

b) ΔR_m 值代表化合物相對於睪丸酮 (testosterone) 親脂的能力，當化合物之 ΔR_m 值小於 0.2，由肝門靜脈路徑吸收；若 ΔR_m 值愈大，則可由淋巴路徑吸收。淋巴血液分率 (Lymph-blood partition ratio, LBPR) 則為淋巴至血液間未變化之化合物轉移量的比率，並可利用 $\log LBPR = 7.704 \times \Delta R_m - 3.872$ 計算出化合物 LBPR 對數值和 ΔR_m 值的關係。體內淋巴分率 (Intrinsic lymphatic partition rate, ILPR) 為淋巴至淋巴及血液間未變化之化合物轉移量的百分率，利用公式 $ILPR(\%) = 100 \times LBPR / (1 + LBPR)$ 計算。

第 4 圖 . US 5326780 所揭示咪唑衍生物之化學式。

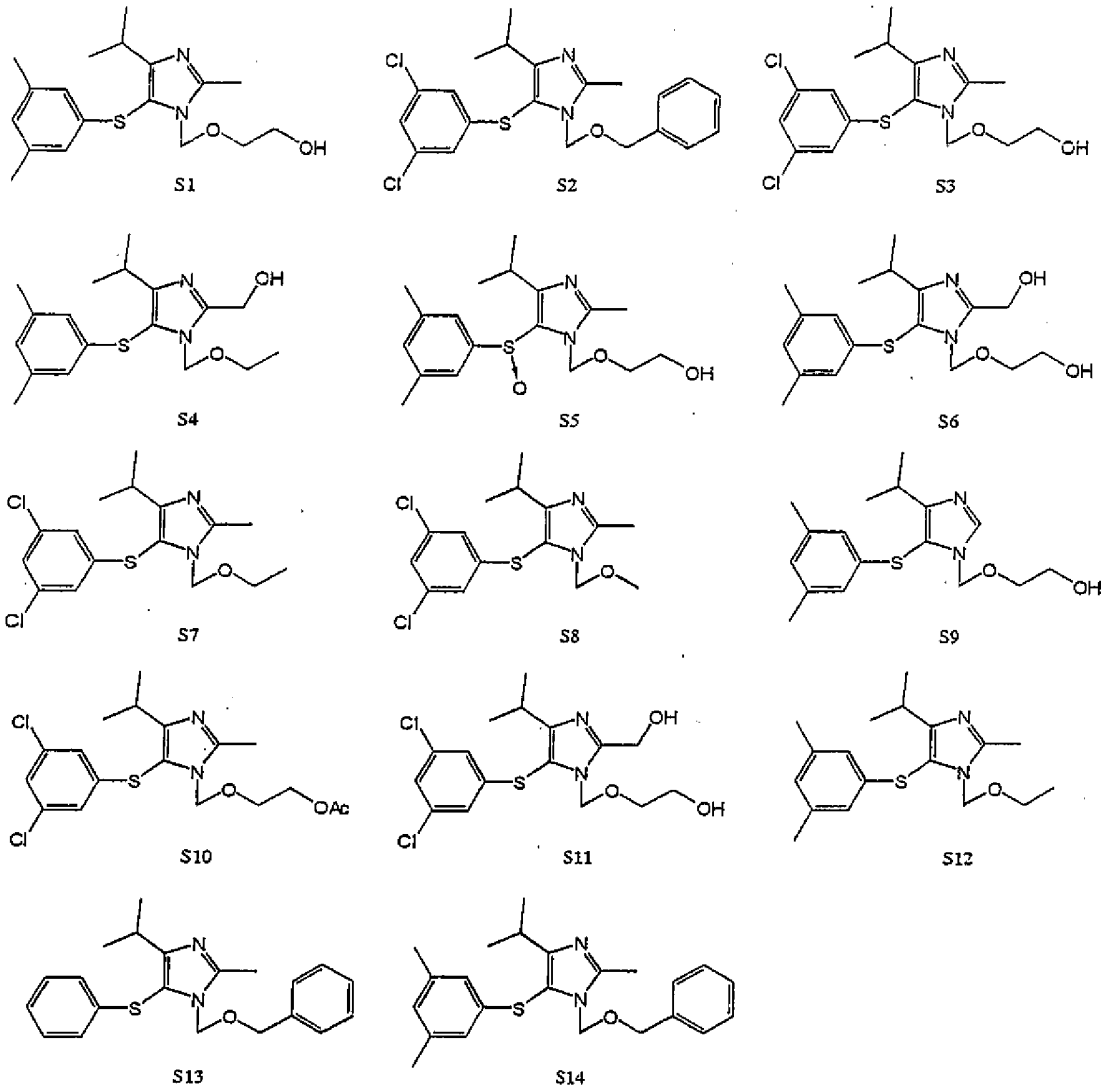


表 1. US 5326780 所揭示之咪唑衍生物之 EC_{50} 值、 ΔR_m 值及 ILPR 值。

Compound No.	EC_{50}	ΔR_m	ILPR (%)
S1	0.005	0.093	
S2	0.005-0.01	0.353	6.58
S3	0.005	0.093	
S4	0.005-0.01	0.143	
S5	0.03	-0.123	
S6	0.006-0.013	-0.053	
S7	0.005-0.01	0.323	3.8
S8	<0.008	0.293	2.37
S9	<0.01	0.043	
S10	0.006	0.213	0.58
S11	0.025-0.05	-0.023	
S12	0.0017	0.303	2.82
S13	0.004	0.273	1.67
S14	0.04	0.343	5.57

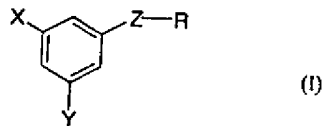
表 2. 本發明咪唑衍生物之 EC_{50} 值、 ΔR_m 值及 ILPR 值。(表中化合物編號:如專利說明書中化合物之編號)

Compound No.	ED_{50}	ΔR_m	ILPR (%)
4	0.016	0.393	12.5
7	0.016	0.413	17.0
9	0.016	0.423	19.6
10	0.008	0.453	29.3
11	0.008	0.493	45.8
15	0.5-1.0	0.401	14.2
17	0.5-1.0	0.434	22.9
18	0.25	0.505	51.1
20	0.08	0.529	61.5
21	0.5-1.0	0.579	79.5
23	1.6	0.525	59.8
24	0.78-1.6	0.575	78.3
25	0.03	0.429	21.3
26	0.016	0.483	41.4
34	0.78	0.536	64.4
37	0.03	0.567	75.8
39	0.03	0.634	91.1
41	0.25-0.5	0.445	30.8
47	0.03	0.495	46.6
48	0.78-1.6	0.569	76.5
49	0.13	0.641	52.1
50	0.13	0.563	74.5
51	0.016	0.399	13.7
53	0.06	0.571	77.1
55	0.06	0.566	75.5
56	0.03	0.751	98.8
57	0.03-0.06	0.745	98.7
58	0.06-0.13	0.635	91.3
59	0.0025-0.005	0.572	77.4
83	0.03	0.430	21.6
84	0.078	0.517	56.4
85	1.3	0.562	74.2
92	<0.008	0.403	14.6
93	0.016	0.491	44.9
94	0.03	0.567	75.8
95	0.13	0.643	92.3
96	0.25	0.733	98.3
97	0.03-0.06	0.659	94.1
99	0.13	0.457	30.8
100	0.5-1	0.773	99.2
112	0.003	0.506	51.6
114	0.003-0.005	0.484	40.8

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

淋巴吸收性咪唑衍生物

提供從腸管內淋巴管吸收效率良好，且向淋巴節高濃度移行之如下式 (I) 化合物或其鹽或水合物



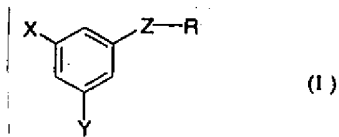
(式中 X, Y, Z 及 R 同後述)。

(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：LYMPHATIC ABSORBING IMIDAZOLE DERIVATIVES)
DERIVATIVES

Compounds of the formula (I)



or the salts or hydrates thereof which can be absorbed effectively from lymphatic ducts in the intestine and removed to lymphatic node in high concentration in disclosed.

訂

線

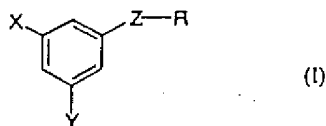
六、申請專利範圍

第 86103842 號「淋巴吸收性咪唑衍生物」專利案

(90年3月8日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 化合物或其鹽

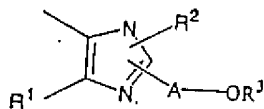


(式中，

X 及 Y 各為 H，C₁₋₆ 烷基或鹵素；

Z 為 S 或 CH₂；

R 為



(式中 R¹ 為 C₁₋₆ 烷基；R² 為 C₁₋₆ 烷基，吡啶 C₁₋₆ 烷基或胺甲鹽氧 C₁₋₆ 烷基；

A 為可夾雜如 O、S、NH 之雜原子之 C₁₋₆ 伸烷基；

R³ 為

1) C₁₁₋₂₀ 烷基，

2) C₁₋₁₀ 鹽氧烷基，

3) -CR⁴R⁵(OR⁶)

(R⁴ 及 R⁵ 各為 H，C₁₋₆ 烷基，苯基或 C₅₋₁₂ 環烷基；R⁶ 為 C₁₋₆ 烷基)；

4) -C(=CR⁷R⁸)R⁹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

(R^7 , R^8 及 R^9 各為 C_{1-6} 烷基),

5) -COR¹⁰

(R^{10} 為 C_{6-20} 烷基, C_{3-12} 環烷基, C_{7-12} 芳烷基, 或 -B-COOR¹¹ (B 為 C_{1-18} 伸烷基; R^{11} 為 H, C_{1-20} 烷基, C_{1-6} 烷醢氧甲基, C_{1-6} 烷氧羰甲基, -CH(CH₂OCOR¹²)₂ (R^{12} 為 H 或 C_{1-20} 烷基) 或吡啶 C_{1-6} 烷基)),

6) -CONHCOR¹⁴

(R^{14} 為 H, C_{1-20} 烷基, C_{2-20} 烯基, C_{3-12} 環烷基 C_{1-20} 烷基, 苯基, 萘基, C_{7-12} 芳烷基或 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-乙基咪唑-2-苯甲基或 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶基甲基)咪唑基-2-苯甲基),

7) -CONHCOOR¹⁵

(R^{15} 為 C_{1-20} 烷基, C_{2-20} 烯基, C_{3-12} 環烷基 C_{1-20} 烷基, 苯基, 萘基, C_{7-12} 芳烷基或 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-乙基咪唑-2-苯甲基或 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-1-(4-吡啶基甲基)咪唑基-2-苯甲基),

8) -CONHCH₂NR¹⁶R¹⁷

(R^{16} 及 R^{17} 各為 C_{1-20} 烷基, C_{7-12} 芳烷基或與鄰接之 N 共形成雜環))。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽, 其中

X 及 Y 各為 C_{1-6} 烷基或鹵素; Z 為 S; R^1 為異丙基;

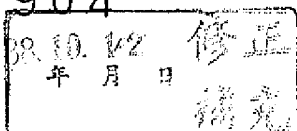
六、申請專利範圍

R^2 為 C_{1-6} 烷基或吡啶 C_{1-6} 烷基；A 為可夾雜 O 之 C_{1-3} 伸烷基者。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽，其中 X 及 Y 均為鹵素； R^2 為吡啶甲基或甲基；A 為亞甲基或伸乙基； R^3 為 $-CONHCH_2NR^{16}R^{17}$ (R^{16} 及 R^{17} 同前)， $CR^4R^5(OR^6)$ (R^4, R^5 及 R^6 同前)，或 $-C(=CR^7R^8)R^9$ (R^7, R^8 及 R^9 同前)。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽，係在活體內水解成 R^3 為 H 或 $-CONH_2$ 者。
5. 一種抗愛滋病之藥學組成物，內含申請專利範圍第 1~4 項中任一項之化合物或其鹽。

訂

線



五、發明說明 (35)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol) 仿實施例 20, 以 1,1-二乙氧基環十二烷 (2.6克, 10.0 mmol) 來縮醛化, 得化合物 33 (162mg, 29%)。

PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H 1.08 (3 H, t, J 7.2 Hz, CH₃), 1.23 (6 H, d, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 1.20-1.30 (18 H, m, -CH₂-), 1.55 (4 H, m, -CH₂-), 2.99 (2 H, t, J 5.7 Hz, CH₂-Im), 2.99 (2 H, t, J 5.7 Hz, CH₂-Im), 3.10 (1 H, s, J 6.9 Hz, (CH₃)₂CH), 3.12 (2 H, q, J 7.2 Hz, OCH₂), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.72 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.82 (2 H, d, J 1.8 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H)

元素分析 (C₂₉H₄₄N₂O₂Cl₂S)

計算值: C, 62.69% H, 7.98% N, 5.04% S, 5.77% Cl, 12.76%

實測值: C, 62.91% H, 8.18% N, 4.91% S, 6.01% Cl, 12.98%

實施例 31

5-(3,5-二氯苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基環己氧基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑 (34)

將化合物 22 (345mg, 1 mmol) 仿實施例 20, 以 1,1-二正丁氧基環庚烷 (2.28克, 10.0 mmol) 來縮醛化, 得化合物 34 (145mg, 29%)。

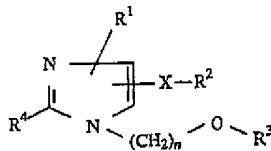
PMR (CDCl₃ -0.1% d₅-Py): δ H 0.89 (3 H, t, J 7 Hz, CH₃), 1.23 (6 H, d, J 7 Hz, (CH₃)₂C), 3.2-2.9 (3 H, m, CH₂-Im, (CH₃)₂CH), 3.51 (3 H, s, NCH₃), 3.72 (2 H, t, J 6 Hz, OCH₂), 6.83 (2 H, d, J 2 Hz, arom-H), 7.11 (t-like, arom-H)

實施例 32

5-(3,5-二甲苯硫基)-4-異丙基-2-[2-(1-正丁氧基

附件 1 本發明與 US 5472965 咪唑衍生物之比較

a) US 5472965 所揭示之咪唑衍生物或其製藥可接受之鹽類：



R¹: 為氫, 烷基, 鹵素, 任意可取代之芳基。

R²: 為烷基, 任意可取代之芳基, 任意可取代之芳烷基, 任意可取代之雜環基。

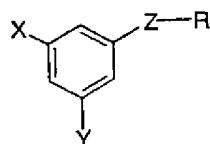
R³: 為氫, 烷基, 任意可取代之芳基, 任意可取代之芳烷基, 任意可取代之羥烷基。

R⁴: 為氫, 烷基, 鹵素, 醯基, 任意可取代之羥烷基, 任意酯化或醯胺化羧基, 羥基, 芳基, 芳硫基。

X: 為 S, SO, SO₂, CH₂ 或 Se。

n: 為整數 1-3。

b) 本發明咪唑衍生物或其鹽或水合物：



X, Y: 為 H, 低烷基, 鹵素或硝基。

Z: 為 S, SO, SO₂ 或 CH₂。

附件 2 化合物之淋巴吸收性比較試驗

實驗例 1 淋巴吸收性實驗

將依本發明說明書中實施例製造之代表性化合物之淋巴吸收性以如下方法試驗。

材料

將測試之化合物以加入芝麻油中，並濃縮製成濃度為 26.7 mg/ml 之油劑，在試驗前 1 分鐘將鼠膽汁以 25 比 1 之體積和油劑震盪混合製成測試之乳劑。

方法

將史帕格-道利 (Sprague-Dawley) 種之雄鼠 (9-11 週大，無禁食)，以 1.4 g/kg 劑量之胺甲酸乙酯皮下注射予以麻醉，仿照包曼 (Bollman) 法將鼠腹部切開，於胸導管中插入以稀釋之肝素沖洗過的聚乙烯導管 (PE50, Clay-adams)，尾靜脈插入以稀釋肝素充滿之聚乙烯導管 (PE50)，將 5-8 公分之空腸前後予以結紮，由尾靜脈注入 0.7 ml 之稀釋肝素 (2000 單位/公撮)，空腸之試驗段腸繫膜靜脈也注入稀釋之肝素，之後立刻於空腸之試驗段注入 0.6 ml 測試之乳劑。由尾靜脈輸血之狀況下，在 2 小時內由各導管收集淋巴液及腸繫膜靜脈血液於試管中，實驗時將鼠置於 37 °C 保溫盤。

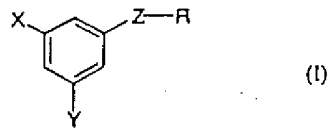
六、申請專利範圍

第 86103842 號「淋巴吸收性咪唑衍生物」專利案

(90年3月8日修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 化合物或其鹽

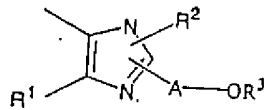


(式中，

X 及 Y 各為 H，C₁₋₆ 烷基或鹵素；

Z 為 S 或 CH₂；

R 為



(式中 R¹ 為 C₁₋₆ 烷基；R² 為 C₁₋₆ 烷基，吡啶 C₁₋₆ 烷基或胺甲鹽氧 C₁₋₆ 烷基；

A 為可夾雜如 O、S、NH 之雜原子之 C₁₋₆ 伸烷基；

R³ 為

1) C₁₁₋₂₀ 烷基，

2) C₁₋₁₀ 鹽氧烷基，

3) -CR⁴R⁵(OR⁶)

(R⁴ 及 R⁵ 各為 H，C₁₋₆ 烷基，苯基或 C₅₋₁₂ 環烷基；R⁶ 為 C₁₋₆ 烷基)；

4) -C(=CR⁷R⁸)R⁹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線