

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權法國 1999年12月17日 9915935 ☒有☐無主張優先權

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

五、發明說明(1)

本發明係關於3-胺基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑之新穎分支經取代胺基衍生物，其製法及包含之醫藥組合物。

該新穎三唑衍生物對於CRF(促皮質素釋放因子)具有拮抗活性，因此可做為醫藥組合物的主要活性成份。

促皮質素釋放因子(CRF)是一種具有41個胺基酸的胜肽，其經Vale W. et al於1981瞭解其特性(科學，1981，213，1394-1397)。CRF是調節下視丘腦下垂體腎上軸(釋放促腎上腺皮質刺激素：ACTH)及其病理性的主要內生性因子，以及因其作用困難而引起的沮喪症狀。CRF也會引起 β -內啡肽、 β -促脂素及皮質酮的分泌。因此CRF是促腎上腺皮質刺激素(ACTH)分泌及皮質固醇分泌的生理調節因子，其藉由ACTH在腎上腺的效應且更專一的是藉著衍生自原鴉片黑皮皮質素(proopiomelanocortin, POMC)的胜肽。除了在下視丘的位置外，CRF廣泛分佈在中央神經系統，以及神經元外的組織，如腎上腺及睪丸。目前已證實在發炎過程中也出現CRF。

經由許多的動物實驗顯示中央神經獲取CRF的結果將引起多種的焦慮的效應，例如改變一般的行為：如老鼠的懼新症，降低性的接受性及減少食物的消耗及緩波睡眠。在腦腔內注射CRF也會提高局部coeruleus副腎腺神經元的興奮，這在動物上會伴隨焦慮的狀態。在老鼠上，由中央或周邊神經給予CRF或相關的胜肽(例尿可汀(urocortin)、蘇瓦真(sauvagine))，除了中央效應之外，也會提高警覺性及對周圍的情感反應性，改變胃部排泄，酸液的分泌，在小

五、發明說明（ 2 ）

腸的輸送時間及糞便的排泄，以及緊張的效應。CRF也關於發炎反應的複合體調節，在有些動物模型（巨細胞的顆粒崩解將造成發炎分子的釋放，如組胺酸、前列腺素，及其相似者）上拌演發炎前的角色，在另一方面則做為抑制因發炎引起的血管通透性提高現象。

使用胜肽的拮抗劑， α -螺旋狀CRF (9-41)(α H-CRF)，或使用具專一性的抗體(Rivier J. et al., 科學, 1984, 224, 889-891)使其可證實該胜肽在所有效應中的角色。前述試驗也證實CRF在已觀察到的人類生理、心理或免疫壓力下的整合複合反應，同時在神經性內分泌、內臟上及行為層面的重要角色(Morley J. E. et al., 內分泌總覽, 1987, 8, 3, 256-287; Smith M. A. et al., 激素研究, 1989, 31, 66-71)。另外，臨牀數據顯示CRF對於來自於壓力所引起的異常可產生有效性(Gulley L. R. et al., 臨牀心理雜誌, 1993, 54, 1, (補篇), 16-19)，例如：

- 在人類進行的CRF試驗（靜脈注射）顯示於沮喪患者之ACTH反應的變化(Breier A. et al., 美國精神病學雜誌, 1987, 144, 1419-1425)。
- 在有些病理上發現內生性CRF的過度分泌，例如在未經藥物治療的沮喪患者或受阿茲海默氏症的癡呆影響者的顱內液中有高量的CRF (Nemeroff C. B. et al., 科學, 194, 226, 4680, 1342-1343; Regul. Pept., 1989, 25, 123-130)或自殺者皮質上的CRF受體密度減低(Nemeroff C. B. et al., Arch. Gen. 精神病學, 1988, 45, 577-579)。

五、發明說明 (3)

- 在嚴重的病症如阿茲海默氏症及巴金森氏症，杭丁頓舞蹈症及肌萎縮性脊髓側索硬化，甚至認為是CRF依賴的神經元作用不良(De Souza E. B.,醫院實習, 1988, 23, 59)。

在多種動物的中央神經施用CRF均產生相似於人類在壓力情況下的行為效應。若不斷的加以重複一段時間後，該效應將產生多種病理特徵，如：疲勞、過度緊張、心臟及緊張異常，胃部分泌及糞便排泄改變(結腸炎、應激性結腸綜合症)，酸分泌改變，高血糖症，生長遲緩，食慾減退，懼新症，偏頭痛，生殖異常，免疫抑制症(發炎過程，多次感染及癌症)及變異性神經精神性異常(沮喪、食慾減退或貪食症及焦慮)。

由顱腔內注射參考胜肽拮抗劑， α H-CRF (9-41)可藉著導引提高內生性CRF而預防因施用外生性CRF或使用壓力導引劑(醚、受限制、噪音、電擊，戒酒或手術)所引起的效應。可經由研究多種在結構上與CRF相關的拮抗劑胜肽分子且相較於 α H-CRF (9-41)有較長的作用時間來證實該結果。(Rivier J. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2851-2859; Menzahgi F. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 2, 564-572; Hernandez J. F. et al., J. Med Chem., 1993, 36, 2860-2867)。

該CRF-拮抗劑胜肽化合物經，例如美國專利5 109 111，5 132 111及5 245 009，及專利申請案WO 92/22 576及WO 96/19 499所提出。

另外，經先前的研究顯示三環抗憂鬱劑可調整腦中CRF

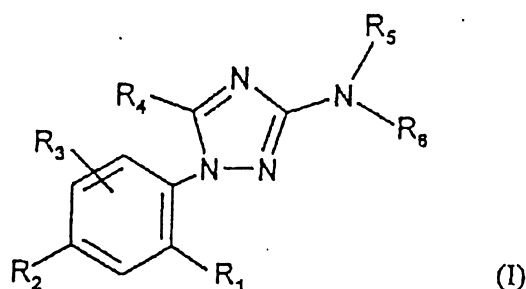
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

因爲其結構之故，該分子在治療常用的溶劑及溶液中具有
良好的分散性及/或溶解性，而給予其藥理活性，也因此
可製備口服及非經腸道使用的藥劑劑量。

本發明的範圍是如下式化合物，以消旋性或鏡像形態：



其中：

- R_1 及 R_2 分別代表鹵素原子； (C_1-C_5) 烷基； (C_1-C_5) 烷氧基；硝基、三氟甲基或氰基； NR_aR_b 胺基，其中 R_a 及 R_b 分別代表氫、 (C_1-C_3) 烷基或 $CO(C_1-C_3)$ 烷基，或 R_a 及 R_b 與其共同鍵結的氮原子共同組成5-至7-員雜環；或S-R基團，其中R代表氫原子或 (C_1-C_5) 烷基，其中的硫原子可以經單氧化或雙氧化；
- R_3 代表氫或如上 R_1 所定義；
- R_4 代表氫；鹵素； (C_1-C_5) 烷基； (C_3-C_5) 環烷基； (C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基；或 $R_c-X-(C_1-C_2)$ 烷基，其中 R_c 代表氫或 (C_1-C_3) 烷基且X代表O、S、SO或 SO_2 ；
- R_5 代表 (C_1-C_5) 烷基，具有3-5個碳原子的炔基或具有3-5個碳原子的烯基； (C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_3) 烷基；或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_0-C_3) 烷基，其中代表O、S、SO或 SO_2 ；
- R_6 代表一個或多個Z基團取代的苯基，至少一個在2-

五、發明說明（ 8 ）

- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-甲基-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例13)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例14)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例15)
- 5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例18)
- 5-環丙基-N-(2-環丙基-1-苯基乙基)-1-(2,4-二氯苯基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例19)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-(2-環丙基-1-苯基乙基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例20)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)-乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例22)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-(2-環丙基-1-苯基乙基)-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例23)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1R)-1-(4-

訂

五、發明說明 (9)

氟苯基)-2-甲氧基乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例24)

- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)-乙基]-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺氫溴酸鹽(實例25)
- 5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例26)
- 5-環丙基-1-(2,4-二氯苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例27)
- 5-環丙基-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二甲基苯基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例28)
- 1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例29)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-甲基-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例30)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例31)
- N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例32)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-乙基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

胺鹽酸鹽(實例33)

- N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-乙基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例34)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例35)
- 5-環丙基-1-(2,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例36)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-乙基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例37)
- N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例38)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例39)
- N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例40)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例41)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例42)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

- 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例43)
- N-[(1S)-1-(1,3-苯并二氧醇-5-基)-2-環丙基乙基]-1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例44)
- N-[(1S)-1-(1,3-苯并二氧醇-5-基)-2-環丙基乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例45)
- 1-[2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基]-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-甲氧基甲基)苯基]乙基}-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例46)
- 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氯-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例47)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-苯基乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例48)
- N-[(1S)-2-環丙基-1-苯基乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例49)
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-1-(4-甲基苯基)丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例50)
- 5-環丙基-1-(2,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-甲基苯基)丁

五、發明說明（12）

基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽（實例51）

- 1-[2-氯-4-(甲基磺醯胺基)苯基]-N-[2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽（實例52）
- 1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽（實例53）

及其相應的鹼，於醫藥上可接受的加成鹽，其溶劑化物及/或其水合物。

本發明化合物在自由態時一般是弱鹼性質。

式(I)化合物於醫藥上可接受的酸之鹽是較佳的鹽，但能使式(I)化合物分離，特別是可加以純化或得到純鏡像物或非鏡像立體異構物的化合物也包括在本發明範圍。

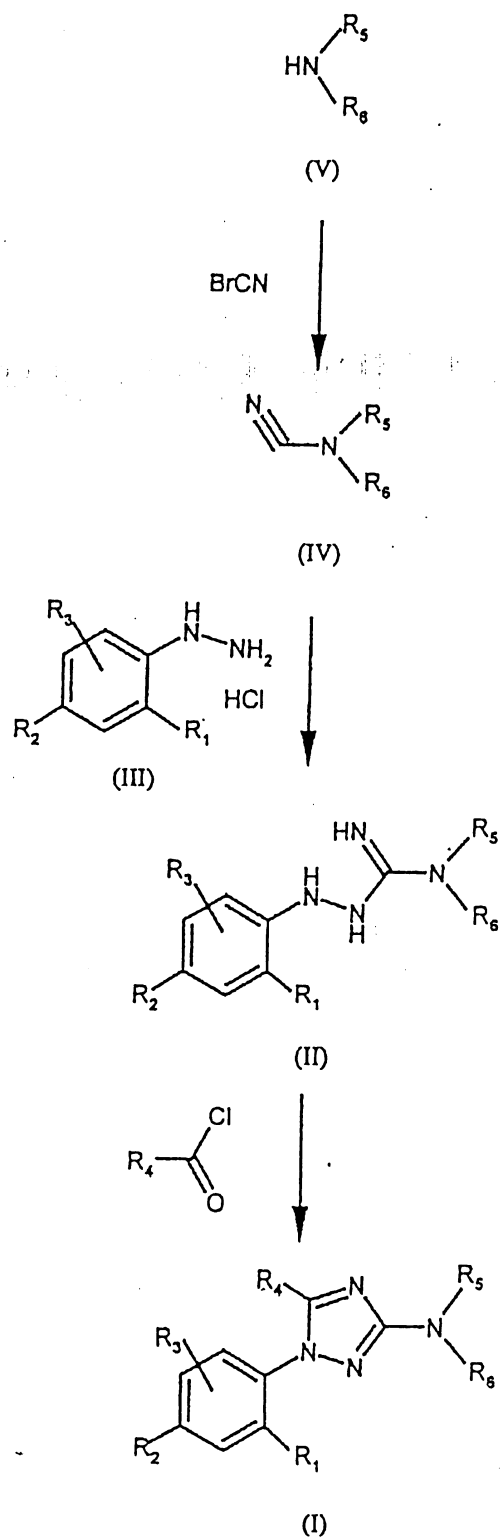
用以製備式(I)化合物之加成鹽之於醫藥上可接受的酸是鹽酸、氫溴酸、磷酸、反丁烯二酸、檸檬酸、草酸、硫酸、壞血酸、酒石酸、順丁烯二酸、扁桃酸、甲磺酸、乳生質酸、葡萄糖酸、還原葡萄糖酸、琥珀酸、磺酸或羥基丙磺酸。

本發明化合物可根據合成路徑A及B的方法製備。

合成路徑A如流程1所示。

五、發明說明 (13)

流程 1：路徑 A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

路徑 A 製備化合物 (I) 的方法是在有機溶劑中，以吡啶為佳，在有機鹼存在下 (吡啶、三乙胺，及其相似者)，將苯胺胍酸鹽 (II) 與 $R_4\text{-CO-X}$ 態的鹵化鹽或 $R_4\text{-CO-O-CO-R}_4$ 態的酸酐進行濃縮反應。

當 R_4 代表氫，則以甲酸取代鹵化鹽 (Chem. Ber., 1965, 98, 1476-1486)。

苯胺胍鹽酸鹽 (II) 係得自根據 Erczi et al. (Eur. J. Med. Chem., 1993, 28, 185-193) 所描述的方法，將苯基聯胺鹽酸鹽 (III) 與氰胺 (IV) 於迴流醇中反應，較佳是異丙醇。

苯基聯胺鹽酸鹽 (III) 的取得可利用購買或以相應的苯胺，利用二氯化反應後，再以氯化錫 (II) 以鹼性硫酸鹽進行還原反應來製備。

氰胺 (IV) 係以二級胺 (V) 來製備，將溴化氰於有機溶劑中反應，如二乙醚或乙腈。

當 R_5 是烷基基團時，合成路徑 A 特別有效。

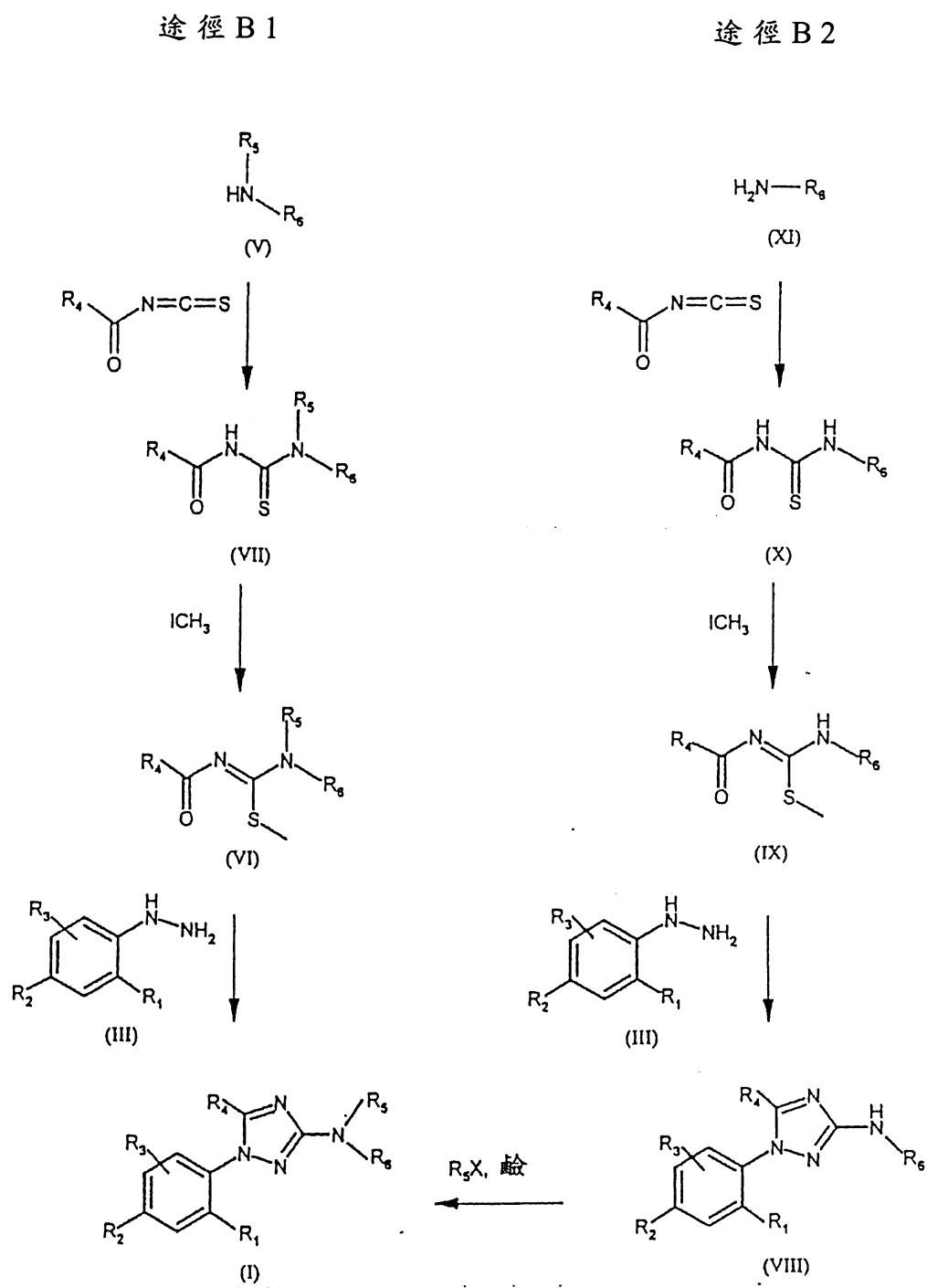
合成路徑 B 如下流程 2 所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

流程 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

當起始的胺是二級時，則使用B1形式，若為初級則使用B2形式。

於路徑B1中，胺基三唑(I)的製備是將苯基聯胺(III)與N-醯基-S-甲基異硫脲(VI)於甲苯、二甲苯、二甲基甲醯胺或二甲基亞砷中加熱進行濃縮反應。當苯基聯胺(III)進行鹽化後，如呈現鹽酸鹽態，則加入鹼如三乙胺，N,N-二乙苯胺或碳酸鉀。

N-醯基-S-甲基異硫脲(VI)係得自與鹼，以氫化鈉為佳進行反應後，將N-醯基硫脲(VII)於溶劑中如二氯甲烷或四氫呋喃，以碘化甲烷進行S-甲基化反應，或在碳酸鉀存在下，於二甲基甲醯胺或四氫呋喃中反應。

N-醯基硫脲(VII)係得自將二級胺(V)加入醯基異硫氰酸鹽 R_4CONCS 反應。其操作條件、溫度及溶劑係根據胺的反應性而異。所使用的溶劑可以是如，丙酮、二氯甲烷、苯、甲苯或氯仿。

醯基異硫氰酸鹽 R_4CONCS 係事先製備，一般將鹵化醯 R_4COCl 與鹼性硫氰酸鹽(如，硫氰酸鉍)於丙酮中反應。

在路徑B2中，胺基三唑(I)係製備自將NH胺基三唑(VIII)進行烷基化反應。其操作條件係根據二級胺及鹵化物的反應性而異。可使用的反應系是：氫化鈉/DMF，氫化鉀/苯/冠狀醚，氫化鉀/四氫呋喃/冠狀醚，鹼性第三丁氧化物/DMSO。

由初級胺藉著N-醯基硫脲(X)中間產物，再接著N-醯基-S-甲基異硫脲(IX)製備NH胺基三唑(VIII)的合成條件與路

五、發明說明 (17)

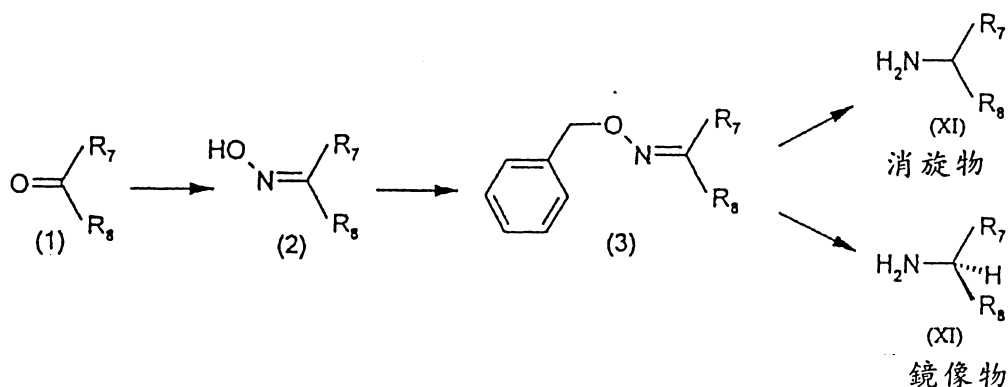
徑 B1 所描述的相似。

使式 (I) 化合物經鹽化，一般是鹽酸態。該鹽酸鹽可以是結晶態或無定形固體，其得自由自溶劑中 (或溶劑混合物) 沉澱而來，如戊烷、二異丙醚或二乙醚。

所使用的初級胺 (XI) 或二級胺 (V)，當其為不對稱碳時 ($R_6=CH(R_8)R_7$)，可以是消旋性或鏡像物。

在初級胺的常用合成方法中，有兩種方式特別常使用，一者是來自胺基酸，另一者是來自經取代苯基酮 (1)。對於後者，該合成是根據流程 3 進行。將經取代苯基酮 (1) 轉換為肟 (2)，再轉換為苯甲肟 (3)。將苯甲肟 (3) 還原，其可利用氫化鋰鋁以獲得消旋性胺，或以不對稱複合物，如不對稱氧氮硼啉啞-硼烷複合物，以獲得胺之鏡像物。

流程 3



前述的式 (I) 化合物可包括一個或多個氫原子或經其具放射性活性的同位素取代之碳原子，例如氘或碳-14。該經標示的化合物可使用在研究、代謝或藥物動力學或另外可使用在生化研究做為受體配位體。

五、發明說明 (18)

本發明化合物可做為生化及醫藥上的主要研究。其於醫藥性質上具有極佳的優點。本發明化合物以濃度低於 $10\mu\text{M}$ 取代經碘化CRF或相應的胜肽(尿可汀(urotensin)、蘇瓦真(sauvagine))，例 ^{125}I -Tyr-CRF，對腦中膜上或培養的細胞表現的受體的結合，其係根據E. B. De Souza所描述的方法(神經科學雜誌，1987, 7, 1, 88-100)。

根據本發明化合物的拮抗劑活性經其可抑制與CRF相關的有些活性而證實。特別是本發明式(I)化合物可抑制由CRF導引的促皮質刺激素(ACTH)的分泌。根據C. Rivier et al., 內分泌學, 1982, 110 (1), 272-278的方法，於有意識的老鼠上進行生生理試驗研究由CRF導引的ACTH分泌。

CRF是一種神經胜肽，其控制下視丘腦下垂體腎上軸的活性。該因子是負責關於壓力的內分泌及行為反應。

事實上，已知CRF可以調節行為及自律神經系統的部份功能(G. F. Koob, F. E. Bloom, Fed. Proc., 1985, 44, 259; M. R. Brown, L. A. Fisher, Fed. Proc., 1985, 44, 243)。特別是，CRF可導引促皮質刺激素(ACTH)、 β -內啡及衍生自原鴉片黑皮質素的其他胜肽之分泌(A. Tazi et al., Regul 胜肽, 1987, 18, 37; M. R. Brown et al., Regul 胜肽, 1986, 16, 321; C. L. Williams et al., 美國生理學雜誌, 1987, G 582, 253)。

因此本發明化合物可使用在調節前述內生性物質的分泌。其可特別使用在醫藥物中做主要活性成份以降低對壓力的反應(行為、情緒狀態、胃腸道及心血管異常或免疫系統異常)，而且更通常使用在關於CRF的病理特性，如精

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

神異常、焦慮、沮喪、食慾不振及貪食、癲癇、性活動及生殖異常、阿茲海默氏症或其他。

本發明化合物非常的穩定，因此特別適用做為醫藥的主成份。

本發明可用在醫藥組合物其中包括，主要活性成份，式(I)化合物或其於醫藥上可接受的鹽，選擇性與一種或多種適當的惰性賦形劑組合。

在每一個劑量單位中，式(I)主要成份的劑量係適合每日的用量。根據劑量及欲使用的劑型，例如，錠劑、硬明膠膠囊及其相似者，chartulas，藥瓶，糖漿及其相似者，滴劑或皮下或黏膜下囊袋來加以調整，因此每日使用的劑量單位包括0.5至800毫克的主要活性成份，較佳是0.5至200毫克。

根據本發明化合物可與用在所欲治療的其他活性主要成份，例如焦解劑、抗沮喪劑或食慾減退療劑。

式(I)化合物具有極低的毒性；其毒性與做為治療前述異常及疾病的醫藥物相容。

式(I)化合物可經調劑為醫藥組合物而使用在哺乳類，特別是人，以用在治療前述的疾病。

所獲得之醫藥組合物可以有利的以多種形式呈現，如可注射溶液或口服溶液，糖衣錠，錠劑或硬明膠膠囊。包括至少一種式(I)化合物或其鹽做為活性主成份的醫藥組合物可做為關於壓力疾病的預防及治療，且一般更常用在治療所有關於CRF的病理性，如：庫辛症(Cushing's

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

disease)，神經精神異常，如沮喪、焦慮、恐慌襲擊、受創後壓力、強迫性異常、情緒異常，行為異常、攻擊性、食慾不振、貪食症、高血糖症、早產、高危險群懷孕、生長延遲、睡眠異常、各類型的癲癇及沮喪；退化性異常：阿茲海默氏症或巴金森氏症；杭丁頓舞蹈症及肌萎縮性脊髓側索硬化；血管、心臟及腦內異常；性能力及生殖異常；早產、免疫力喪失、免疫力抑制、發炎過程、多發性感染、間質囊炎、風濕性關節炎、葡萄膜炎、牛皮癬及糖尿病；癌症；功能性胃腸道異常及由該處引起的發炎(過敏的及發炎的結腸，腹瀉)；痛覺的異常，與睡眠相關或不相關的纖維肌痛，疲勞或偏頭痛；或關於依賴(酒精)及戒除藥癮的症狀。

其劑量學可依患者的年齡、體重及健康狀態，疾病的本質及嚴重性，及使用途徑而有廣泛的變化。該劑量學包括每天使用一種或多種約0.5毫克至800毫克的活性主成份之劑量，較佳是由0.5毫克至200毫克。

本發明使用在服、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、黏膜內、局部或肛門途徑之醫藥組合物，其活性主成份可利用單位劑量的方式，與醫藥載體混合使用在動物及人體。合適使用的單位劑量包括適用在口服途徑，如錠劑、硬明膠膠囊、粉末、顆粒及口服的溶液或懸浮液，適用在舌下及頰的形態，適用在皮下、肌肉內、靜脈內、鼻內或口腔內的形態及適用在直腸的形態。

下述實例，其不用來做任何限制，可闡述本發明。

五、發明說明 (21)

合成多種可獲得本發明化合物之中間產物的方法係於製備中描述。該中間產物係根據熟知的方法獲得。

根據Micro-Küfler技術測量熔點，並以攝氏度數表示。

除非特別提及，於200 MHz或300 MHz下，以氘化氯仿(CDCl_3)記錄核磁共振(^1H NMR)光譜。以ppm表示化學標記，以Hertz記錄耦合常數。

利用得自不對稱HPLC層析儀或不對稱超臨界流體層析儀(SFC)的層析圖評估其鏡像物過量(ee)。

具光學活性的產物之光學旋轉係以 $[\alpha]_D^{t^\circ}$ 表示(經分析溶液的濃度c係以克/100毫升表示)。

下述使用的縮寫如下：s=單電子鍵；m=多電子；d=電子對；t=電子鍵；q=雙電子對；c-Pr=環丙基基團；Ph=苯基基團。

本發明化合物根據理論進行元素分析。

表1及6中的本發明化合物具有根據其結構之NMR光譜及質譜圖。

製備起始的合成酮

1) 製備式III的苯基聯胺

• 2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基聯胺鹽酸化合物III.1

將溶於75毫升5N鹽酸中的8.6克(50毫莫耳)之2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯胺於 -5°C 中攪拌，再加入溶於12.5毫升水中的3.52克硝酸鈉(51毫莫耳)。將該混合物，於 0°C 中攪拌1小時，再加入溶於20毫升35%鹽酸中的22.56克(100毫莫耳)之氯化錫(II)二水合物。使該混合物攪拌2小時使逐漸回復

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

到室溫。將形成的沉澱物過濾去除，再以鹽酸、乙醇及二乙醚淋洗。在乾燥器中乾燥後，可獲得7.8克的化合物 III.1，M.p.是140°C。產率70%。

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ ppm): 2.09 (s, 3H, CH_3); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 7.0 (s, 1H, Ph); 7.05 (s, 1H, Ph); 7.58 (s, 1H, NH); 10.13 (s, 3H, NH_3^+)

2) 製備式 V 的二級胺

- [2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基丙基胺化合物 V.1

將溶於100毫升二氯甲烷中的8.9克(50毫莫耳)之2-環丙基-1-(4-氟苯基)基酮與16.4毫升(200毫莫耳)之丙胺於0°C中攪拌，再緩慢加入溶於二氯甲烷中之四氯化錫的30毫升正常溶液。將該混合物於室溫下攪拌15小時，再冷卻至0°C，加入100毫升的甲醇。加入部份2.1克(55毫莫耳)的氫化硼鈉，再使該混合物於室溫下攪拌2小時。減壓使混合物濃縮至約100毫升，再加入100毫升的水。將懸浮液過濾後，以二氯甲烷溶解濾液，分別以水及飽和氫氧化鈉溶液淋洗，再以硫酸鈉使乾燥，減壓下使溶劑揮發。可獲得9.43克的油狀產物。產率85%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): -0.08-0.12 (m, 2H, c-Pr); 0.28-0.50 (m, 2H, c-Pr); 0.50-0.62 (m, 1H, c-Pr); 0.81-0.88 (m, 3H, CH_3); 1.35-1.70 (m, 5H, CH_2 , $\text{CH}_2\text{-c-Pr}$ and NH); 2.30-2.45 (m, 2H, N- CH_2); 3.62-3.68 (m, 1H, CH); 6.90-7.05 (m, 2H, Ph); 7.21-7.31 (m, 2H, Ph)。

3) 製備式 XI 的初級胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

第一種方法：由胺基酸製備初級胺

a) • (1R)-2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醇

將溶於四氫呋喃之240毫升(240毫莫耳) 1M氫化鋰鋁趁迴流進行攪拌，再滴加20克(118毫莫耳)的(R)-(4-氟苯基)甘胺酸。於迴流攪拌6小時及30分鐘後，將反應混合物於0℃中攪拌，再加入9.5毫升的水，9.5毫升15%的氫氧化鈉溶液及緩慢加入28.5毫升的水。以賽力特矽藻土過濾所得的懸浮液。將濾液濃縮後，以1公升的二氯甲烷溶解。以飽和氯化鈉溶液淋洗該溶液，於無水硫酸鈉上乾燥，再於減壓下使溶劑揮發。由異丙醚中結晶可獲得13.22克(85.2毫莫耳)的結晶產物。產率72%。M.p.=95℃。

¹H NMR (d₆-DMSO): 1.82 (s, 2H, NH₂); 3.35-3.45 (m, 2H, CH₂O); 3.84 (m, 1H, CH); 4.73 (s, 1H, OH); 7.01-7.13 (m, 2H, Ph); 7.30-7.41 (m, 2H, Ph)。

b) • (1R)-1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙胺化合物 XI.1

將利用戊烷淋洗8.1克的油狀懸浮液所獲得的3.64克(91毫莫耳)氫化鉀溶於70毫升的四氫呋喃中，並於10℃中攪拌。緩慢加入溶於175毫升四氫呋喃的13.22克(85毫莫耳)之(1R)-2-胺基-2-(4-氟苯基)乙醇。於室溫下攪拌16小時後，於2小時中加入溶於105毫升四氫呋喃的5.2毫升(83.5毫莫耳)之碘化甲烷。將反應混合物於室溫下攪拌3小時，再倒入1公升的冰鹽水中。以1公升的第三丁基甲基醚萃取該混合物。以水及飽和氯化鈉溶液淋洗有機相，再於無水硫酸鈉上乾燥，減壓使溶劑揮發。可獲得11.87克(70毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

耳)的油狀胺。產率82%。

^1H NMR (CDCl_3): 1.66 (s, 2H, NH_2); 3.29 (d, 1H, CH_2); 3.36 (s, 3H, OCH_3); 3.45 (dd, 1H, CH_2); 4.16 (m, 1H, CH); 6.93-7.05 (m, 2H, Ph); 7.24-7.38(m, 2H, Ph)。

第二種方法：由苯基酮製備初級胺

a) 合成經取代苯基酮化合物 1

◆ 方法 A

• 2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基-1-酮 化合物 1.1

對溶於280毫升二乙醚之61克(323毫莫耳)之4-溴-3-氟甲
苯溶液緩慢加入7.8克(323毫莫耳)的鎂，並使溫和的進行
迴流。將該混合物加熱迴流2小時，使冷卻後以玻璃棉過
濾。將濾液於0℃中攪拌，再加入溶於20毫升二乙醚中的
25克(308毫莫耳)環丙基乙腈。將反應混合物於室溫下攪
拌3小時，再冷卻至0℃，緩慢加入1N鹽酸溶液至達到pH
1。利用乙酸乙酯萃取混合物3次，並以水及飽和氯化鈉淋
洗所得的有機相，再以硫酸鈉乾燥，於減壓下使溶劑揮
發。可獲得53克的粗產物，直接將該產物用於下一個階
段。產率：約85%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.15-0.21 (m, 2H, c-Pr); 0.55-0.65 (m, 2H, c-Pr); 1.07-1.20 (m, 1H, c-Pr); 2.31 (d, $J=1.9$ Hz, 3H, CH_3); 2.82 (d, $J=6.7$ Hz, 2H, CH_2 -c-Pr); 7.22-7.30 (m, 1H, Ph); 7.54-7.64 (m, 2H, Ph)。

下述的酮以相同的方法製備：

• 2-環丙基-1-(4-甲基苯基)乙基-1-酮化合物 1.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

• 2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙胺化合物 XI.2

將溶於500毫升四氫呋喃的10.6克(280毫莫耳)氫化鋰鋁於室溫下攪拌，再緩慢加入40克(140毫莫耳)2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基-1-酮O-苯甲肟。迴流攪拌該混合物4小時，再冷卻至0℃。加入10.6毫升的水，10.6毫升的15%氫氧化鈉溶液及再滴加32毫升的水。將所得的懸浮液以賽力特矽藻土過濾，再利用乙酸乙酯淋洗。將所得的有機相濾液利用水及飽和氯化鈉水溶液淋洗，再於硫酸鈉上乾燥，減壓使溶劑揮發。將粗萃取物以矽膠管柱層析進行純化(沖提液：95/5 (v/v)二氯甲烷/甲醇)。可獲得14.2克的油狀胺。產率57%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): -0.05-0.18 (m, 2H, c-Pr); 0.32-0.50 (m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70 (m, 1H, c-Pr); 1.40-1.70 (m, 2H, CH_2 -c-Pr); 1.76 (s, 2H, NH_2); 3.97-4.05 (m, 1H, CH); 6.92-7.04 (m, 2H, Ph); 7.24-7.34 (m, 2H, Ph)。

下述消旋性胺係利用相同的方法合成：

- 2-環丙基-1-苯基乙胺化合物 XI.3
- 2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙胺化合物 XI.4

e) 合成式 XI 之不對稱的初級胺

- (1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙胺化合物 XI.5

將溶於180毫升四氫呋喃之37.17克(145毫莫耳)的(S)-2-胺基-3-甲基-1,1-二苯基丁-1-醇於-40℃中攪拌，再緩慢加入285毫升之1M硼烷-四氫呋喃複合物(285毫莫耳)。將該混合物攪拌3小時由-40℃中至室溫，再冷卻至-10℃，再加入

五、發明說明 (30)

合物 XI.10

- (1S)-1-苯基-丁胺 ee>99% 化合物 XI.11
- (1S)-1-(4-甲基苯基)-丁胺 ee=97.9% 化合物 XI.12

該化合物的過量鏡像物 (ee) 係以其乙醯胺及硫脲衍生物，利用不對稱超臨界流體層析進行評估。僅有化合物 XI.11 的過量鏡像物是直接以不對稱相 HPLC 評估。對此化合物，以 N-乙醯基-L-白胺酸進行鹽化及再結晶可改善其過量鏡像物 (Yamamoto Y. et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1976, 49 (11), 3247-3249)。

以途徑 A 製備

1) 製備式 IV 之氰胺

- (1-苯基丁基)丙基氰胺化合物 IV.1

將溶於 20 毫升之 9/1 (v/v) 二乙醚/水混合物之 1.4 克 (16.4 毫莫耳) 碳酸鎂懸浮液於 0°C 中攪拌，再加入 5 克 (47 毫莫耳) 的溴化氰。緩慢加入 9 克 (47 毫莫耳) 的 (1-苯基丁基) 丙胺至混合物中，並於 0°C 中攪拌。於室溫中攪拌 1 小時後，加入 50 毫升的水及 100 毫升的二乙醚至反應混合物。

先以水，再以飽和氯化鈉水溶液淋洗醚相。於硫酸鈉上使乾燥，再減壓使溶劑揮發。於 0.3 毫米汞柱的壓力下，在 150°C 中，於燒瓶內蒸餾所得的油狀殘餘物。可獲得 7.6 克的無色油狀物。產率 74%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0.84-0.95 (m, 6H, 2CH_3); 1.28-2.10 (m, 6H, 3CH_2); 2.65-2.90 (m, 2H, NCH_2); 3.77 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, CH); 7.25-7.39 (m, 5H, Ph)。

五、發明說明 (31)

下述化合物以相同的方法合成：

- [2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]丙基胍胺化合物 IV.2

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0-0.2 (m, 2H, c-Pr); 0.37-0.55 (m, 2H, c-Pr); 0.60-0.75 (m, 1H, c-Pr); 0.85-0.93 (m, 3H, CH_3); 1.55-1.75 (m, 3H, CH_2 and HCH-c-Pr); 1.95-2.10 (m, 1H, HCH-c-Pr); 2.72-2.90 (m, 2H, NCH_2); 3.87 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, CH); 6.98-7.09 (m, 2H, Ph); 7.25-7.35 (m, 2H, Ph)。

2) 製備式 II 之苯胺胍

- N-(2,4-二氯苯基胺基)-N'-(1-苯基丁基)-N'-丙基胍鹽酸化合物 II.1

將由 5.13 克 (24 毫莫耳) 之 2,4-二氯苯基聯胺鹽酸鹽，6.5 克 (30 毫莫耳) 之化合物 IV.1 及 10 毫升之無水正丙醇所組成的混合物於 130°C 中攪拌 24 小時。使冷卻後，將反應混合物溶於 50 毫升之二乙醚。濾除沉澱後，使溶於 50 毫升的丙酮。將所得的懸浮液於室溫下攪拌 30 分鐘，濾除沉澱後，以丙酮淋洗。於溫暖條件下使溶於 10 毫升的甲醇，再加入 50 毫升的二乙醚。其將生成白色的沉澱，使濾除後，以醚淋洗並使乾燥。可獲得 6 克 (14 毫莫耳) 的白色粉末。產率 58%。

M.p. = 225°C

下述化合物係以相同的方法合成：

- N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-N'-(2,4-二氯苯基胺基)-N-丙基胍鹽酸鹽化合物 II.2

^1H NMR (d_6 -DMSO, δ ppm): 0.1-0.7 (m, 5H, c-Pr); 0.78 (m,

五、發明說明 (32)

3H, CH₃); 1.4-1.75 (m, 2H, CH₂); 1.85-2.15 (m, 2H, CH₂); 3.0-3.4 (m, 2H, NCH₂); 5.41 (t, 7.3 Hz, 1H, CH); 7.73 (d, 1H, Ph); 7.1-7.6 (m, 6H, Ph); 8.1 (s, 2H, NH₂); 8.23 (s, 1H, NH); 9.98 (s, 1H, NH)。

3) 由途徑A製備式I的胺基三唑

實例1 • 1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-(1-苯基丁基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺

將溶於12毫升吡啶之1.29克(3毫莫耳)化合物II.1於0°C中攪拌，再緩慢加入1.07毫升(15毫莫耳)的氯化乙醯。將反應混合物於室溫中攪拌20小時，再倒入100毫升的冰水中。以1N鹽酸使酸化至pH 1後，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和碳酸氫鈉淋洗有機相，再以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗。以無水硫酸鈉使乾燥後，再使揮發。以矽膠管柱進行層析以純化粗殘餘物(沖提液：9/1 (v/v)環己烷/乙酸乙酯)。可獲得645毫克(1.54毫莫耳)的無色膠狀物。產率52%。

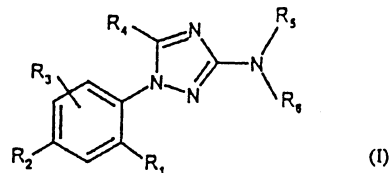
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.71 (m, 3H, CH₃); 0.94 (m, 3H, CH₃); 1.35-1.55 (m, 4H, 2CH₂); 1.96-2.02 (m, 2H, CH₂); 2.23 (s, 3H, CH₃); 2.97-3.07 (m, 2H, NCH₂); 5.41 (t, J=7.6 Hz, 1H, CH); 7.18-7.40 (m, 7H, Ph); 7.53 (d, J=1.9 Hz, 1H, Ph)。

該產物經鹽化為鹽酸鹽態；M.p.=142°C (HCl)。

下表1中的實例2至9係以相同的方法合成：

五、發明說明 (33)

表 1：以途徑 A 合成的式 I 化合物



實例編號	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	鹽; M.p. (°C)
2	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 114
3	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 142
4	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 153
5	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 141

實例編號	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	鹽; M.p. (°C)
6	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 153
7	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 132
8	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 144
9	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 130

由途徑 B 1 製備

1) 製備式 VII 之 N-鹽基硫脲

五、發明說明 (34)

- N-乙醯基-N'-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-N'-丙基硫脲化合物 VII.1

將溶於27毫升丙酮中的2克(26.4毫莫耳)硫化氰酸鉍於室溫下攪拌，再緩慢加入1.82毫升(24.2毫莫耳)的氯化乙醯。於攪拌10分鐘後，緩慢加入溶於44毫升二氯甲烷的4.87克(22毫莫耳)之化合物 V.1。於室溫下攪拌30分鐘後，加入100毫升的二氯甲烷及100毫升的水至反應混合物中。以水，再以飽和氯化鈉水溶液淋洗有機相，於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。以矽膠管柱層析純化粗殘餘物(沖提液：4/1 (v/v)環己烷/乙酸乙酯)。可獲得5.5克(17毫莫耳)的化合物 VII.1。產率77%。

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ ppm): 0.1-0.2 (m, 2H, c-Pr); 0.35-0.50 (m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70 (m, 3H, CH_3); 0.75-0.95 (m, 1H, c-Pr); 1.25-1.75 (m, 2H, CH_2); 1.80-2.10 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{-c-Pr}$ and COCH_3); 3.10-3.60 (m, 2H, NCH_2); 5.32 (m, 1H, CH); 7.15-7.24 (m, 2H, Ph); 7.55-7.62 (m, 2H, Ph); 10.33 (s, 1H, NH)。

2) 製備式 VI 之 N-醯基-S-甲基異硫脲

- N-乙醯基-N'-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-S-甲基-N'-丙基異硫脲化合物 VI.1

將溶於170毫升二氯甲烷的5.5克(17毫莫耳)化合物 VII.1 於0°C中攪拌，再加入溶於油中的740毫克(18.5毫莫耳)之60%氫化鈉。於0°C中攪拌10分鐘後，加入2.1毫升(34毫莫耳)的碘化甲基至反應混合物中。於室溫下將該反應混合物攪拌3小時，使冷卻至0°C，加入10毫升乙醇及10毫升的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

水。以水，再以飽和氯化鈉水溶液淋洗有機相，於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。將無色及油狀粗殘餘物用在下述的階段(定量產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.1-0.16 (m, 2H, c-Pr); 0.45-0.52 (m, 2H, c-Pr); 0.62-0.70 (m, 3H, CH_3); 0.80-0.95 (m, 1H, CH, c-Pr); 1.0-1.2 and 1.45-1.65 (2m, 2H, CH_2); 1.8-2.05 (m, 2H, CH_2 -c-Pr); 2.18 (s, 3H, CH_3CO); 2.41 (s, 3H, SCH_3); 3.04-3.20 (m, 2H, NCH_2); 5.80 (t, 7.6 Hz, 1H, CH); 6.96-7.08 (m, 2H, Ph); 7.30-7.38 (m, 2H, Ph)。

3) 由途徑B1製備式(I)的胺基三唑

實例 10

- N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺

將由1克(3毫莫耳)的化合物VI.1，1克(4毫莫耳)的2,6-二氯-4-三氟甲基苯基聯胺及8毫升的無水二甲基亞砷所組成的混合物攪拌，且於30分鐘內逐漸加熱由 100°C 至 200°C 至起始的異硫脲消失。將先前冷卻的反應混合物倒入冰水中且以鹽酸使酸化。將混合物以乙酸乙酯萃取，並以飽和碳酸氫鈉水溶液淋洗有機相，再以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗。於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。以矽膠管柱純化粗產物(沖提液：9/1 (v/v)環己烷/乙酸甲酯)。可獲得690毫克的膠狀產物。產率44%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.08-0.18 (m, 2H, c-Pr); 0.37-0.41

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

(m, 2H, c-Pr); 0.67-0.75 (m, 3H, CH₃及1H, c-Pr); 1.30-1.45及 1.50-1.65 (2m, 2H, CH₂); 1.84-2.03 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2.21 (s, 3H, CH₃); 2.94-3.02及 3.10-3.18 (2m, 2H, NCH₂); 5.43 (t, 7.5 Hz, 1H, CH); 6.93-7.0 (m, 2H, Ph); 7.36-7.41 (m, 2H, Ph); 7.71 (s, 2H, Ph)。

將該化合物經鹽化為鹽酸鹽態；M.p.=135°C (HCl)。

以途徑 B 2 製備

1) 製備式 X 之 N-醯基硫脲

- N-乙醯基-N'-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)-乙基]硫脲化合物 X.1

將溶於 44 毫升丙酮中的 3.38 克 (44.4 毫莫耳) 之硫氰酸鉍於室溫下攪拌，加入 3.07 毫升 (40.7 毫莫耳) 的氯化乙醯。於攪拌 5 分鐘後，加入 88 毫升的苯，並將反應混合物加熱至 60°C。加入溶於 27 毫升中的 6.62 克 (37 毫莫耳) 的化合物 XI.2。使溫度維持在 60°C 中 5 分鐘，再使混合物於室溫中冷卻，並以 100 毫升的乙酸乙酯稀釋。以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗混合物。於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。以矽膠管柱層析純析粗產物 (11 克) (沖提液：4/1 (v/v) 環己烷/乙酸乙酯)。可獲得 5.6 克的化合物 X.1。產率 54%。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.10-0.25 (m, 2H, c-Pr); 0.45-0.60 (m, 2H, c-Pr); 0.60-0.75 (m, 1H, c-Pr); 1.75-1.85 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2.11 (s, 3H, CH₃CO); 5.38-5.49 (m, 1H, CH); 6.95-7.06 (m, 2H, Ph); 7.22-7.32 (m, 2H, Ph); 8.73 (s, 1H, NH);

五、發明說明 (37)

11.0 (d, 1H, NH)。

以相同方法合成下述化合物：

- N-環丙基羰基-N'-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]硫脲化合物X.2

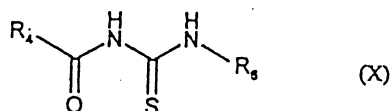
^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.05-0.15 (m, 2H, c-Pr); 0.41-0.50 (m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70 (m, 1H, c-Pr); 1.0-1.1 (m, 2H, c-Pr); 1.1-1.2 (m, 2H, c-Pr); 1.4-1.65 (m, 1H, c-Pr), 1.75-1.85 (m, 2H, CH_2 -c-Pr); 5.40-5.50 (m, 1H, CH); 6.95-7.07 (m, 2H, Ph); 7.23-7.31 (m, 2H, Ph); 8.89 (s, 1H, NH); 11.05 (d, 1H, NH)

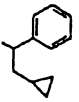
- N-乙醯基-N'-(2-甲氧基-5-甲基苯基)硫脲化合物X.3

M.p.=152°C

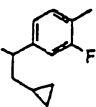
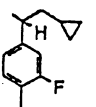
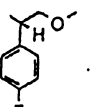
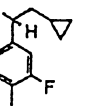
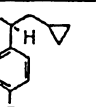
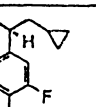
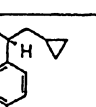
下表2的化合物是以相同方法，或以氯仿取代苯的方法合成：

表2：式X之N-醯基硫脲



化合物編號	R_4	R_5	^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm)
X.4			0.04-0.14(m, 2H, c-Pr); 0.39-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.48-0.68(m, 1H, c-Pr); 0.90-1.08(m, 2H, c-Pr); 1.08-1.15(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.55(m, 1H, c-Pr); 1.75-1.85(m, 2H, CH_2 -c-Pr); 5.41-5.52(m, 1H, CH); 7.15-7.40(m, 5H, Ph); 8.98(s, 1H, NH); 11.08(d, 1H, NH).

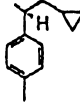
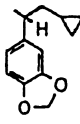
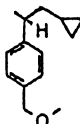
五、發明說明 (38)

化合物 編號	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
X5			0.04-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.39-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.68(m, 1H, c-Pr); 0.90-1.02(m, 2H, c-Pr); 1.03-1.18(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 1.71-1.81(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.22(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 5.34-5.49(m, 1H, CH); 6.90-7.00(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 9.00(s, 1H, NH); 11.03(d, 1H, NH).
X6			0.04-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.39-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.90-1.03(m, 2H, c-Pr); 1.03-1.18(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.81(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.22(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 5.35-5.47(m, 1H, CH); 6.90-7.00(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 8.97(s, 1H, NH); 11.03(d, 1H, NH).
X7			0.88-1.02(m, 2H, c-Pr); 1.08-1.18(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 3.35(s, 3H, OCH ₃); 3.62-3.75(m, 2H, CH ₂ O); 5.50-5.60(m, 1H, CH); 6.94-7.06(m, 2H, Ph); 7.26-7.35(m, 2H, Ph); 8.99(s, 1H, NH); 11.16(d, 1H, NH).
X8	-CH ₂ CH ₃		0.88-0.95(m, 3H, CH ₃); 1.11-1.20(m, 3H, CH ₃); 1.20-1.41(m, 2H, CH ₂); 1.72-2.00(m, 2H, CH ₂); 2.30-2.38(m, 2H, CH ₂); 5.34-5.46(m, 1H, CH); 7.19-7.37(m, 5H, Ph); 8.73(s, 1H, NH); 10.95(d, 1H, NH).
X9	-CH ₃		0.88-0.95(m, 3H, CH ₃); 1.22-1.40(m, 2H, CH ₂); 1.71-2.02(m, 2H, CH ₂); 2.10(s, 3H, CH ₃); 5.33-5.45(m, 1H, CH); 7.19-7.37(m, 5H, Ph); 8.89(s, 1H, NH); 10.92(d, 1H, NH).
X10	-CH ₃		0.07-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.39-0.49(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.68(m, 1H, c-Pr); 1.74-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.10(s, 3H, CH ₃); 2.22(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 5.36-5.46(m, 1H, CH); 6.90-7.00(m, 2H, Ph); 7.08-7.16(m, 1H, Ph); 8.69(s, 1H, NH); 10.96(d, 1H, NH).
X11	-CH ₃		0.02-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.47(m, 2H, c-Pr); 0.48-0.65(m, 1H, c-Pr); 1.74-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.10(s, 3H, CH ₃); 5.38-5.49(m, 1H, CH); 6.94-7.06(m, 2H, Ph); 7.21-7.31(m, 2H, Ph); 8.72(s, 1H, NH); 10.98(d, 1H, NH).
X12	-CH ₂ CH ₃		0.07-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.39-0.49(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.68(m, 1H, c-Pr); 1.12-1.23(m, 3H, CH ₃); 1.74-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.22(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.27-2.39(m, 2H, CH ₂); 5.36-5.46(m, 1H, CH); 6.91-7.00(m, 2H, Ph); 7.08-7.17(m, 1H, Ph); 8.52(s, 1H, NH); 10.97(d, 1H, NH).
X13	-CH ₂ CH ₃		0.03-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.41-0.49(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.68(m, 1H, c-Pr); 1.12-1.22(m, 3H, CH ₃); 1.74-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.27-2.39(m, 2H, CH ₂); 5.39-5.49(m, 1H, CH); 6.95-7.06(m, 2H, Ph); 7.22-7.32(m, 2H, Ph); 8.77(s, 1H, NH); 10.98(d, 1H, NH).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

化合物 編號	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
X.14			0.87-1.02(m, 2H, c-Pr and 3H, CH ₃); 1.02-1.15(m, 2H, c-Pr); 1.18-1.52(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.71-2.02(m, 2H, CH ₂); 5.33-5.44(m, 1H, CH); 7.19-7.37(m, 5H, Ph); 9.05(s, 1H, NH); 10.97(d, 1H, NH)
X.15	-CH ₃		0.04-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.47(m, 2H, c-Pr); 0.48-0.65(m, 1H, c-Pr); 1.75-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.09(s, 3H, CH ₃); 2.31(s, 3H, CH ₃); 5.38-5.49(m, 1H, CH); 7.10-7.23(m, 4H, Ph); 8.69(s, 1H, NH); 10.95(d, 1H, NH).
X.16	-CH ₃		0.06-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.64(m, 1H, c-Pr); 1.75-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.14(s, 3H, CH ₃); 5.38-5.45(m, 1H, CH); 5.97(s, 2H, OCH ₂ O); 6.77-6.83(m, 3H, Ph); 8.61(s, 1H, NH); 10.93(d, 1H, NH).
X.17	-CH ₃		0.07-0.20(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.58-0.68(m, 1H, c-Pr); 1.80-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.14(s, 3H, CH ₃); 3.40(s, 3H, OCH ₃); 4.45(s, 2H, CH ₂ -O); 5.47-5.55(m, 1H, CH); 7.28-7.35(m, 4H, Ph); 8.71(s, 1H, NH); 11.03(d, 1H, NH).
X.18	-CH ₃		0.07-0.20(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.58-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.80-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.14(s, 3H, CH ₃); 5.48-5.56(m, 1H, CH); 7.26-7.40(m, 5H, Ph); 8.67(s, 1H, NH); 11.04(d, 1H, NH).
X.19			0.90-1.03(m, 2H, c-Pr and 3H, CH ₃); 1.03-1.18(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.50(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.75-2.0 (m, 2H, CH ₂); 2.34(s, 3H, CH ₃); 5.34-5.43(m, 1H, CH); 7.14-7.22(m, 4H, Ph); 8.79(s, 1H, NH); 10.92(d, 1H, NH).

2) 製備式IX之N-醯基-S-甲基異硫脲

第一種方法

- N-乙醯基-N'-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-S-甲基異硫脲化合物IX.1

將溶於50毫升四氫呋喃之2.8克(10毫莫耳)化合物X.1於0°C中攪拌，再加入部份的440毫克(11毫莫耳)溶於油中的

五、發明說明 (40)

60%氫化鈉。於0℃中攪拌20分鐘後，加入0.75毫升(12毫莫耳)的碘化甲基。將反應混合物於室溫下攪拌4小時，再使溫度冷卻至0℃，緩慢加5毫升的乙醇及5毫升的水。以150毫升的乙酸乙酯萃取，以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗有機相。於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。將粗產物(3.5克)使用在下述的階段中(定量產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.05-0.15 (m, 2H, c-Pr); 0.43-0.55 (m, 2H, c-Pr); 0.55-0.75 (m, 1H, c-Pr); 1.70-1.85 (m, 2H, CH_2 -c-Pr); 2.15 (s, 3H, CH_3CO); 2.42 (s, 3H, SCH_3); 4.62-4.71 (m, 1H, CH); 6.92-7.06 (m, 2H, Ph); 7.19-7.33 (m, 2H, Ph); 11.57 (s, 1H, NH)。

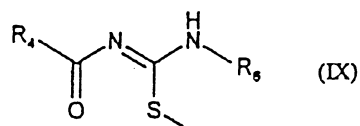
下表3中的產物係以相同的方法獲得。

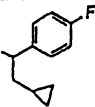
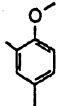
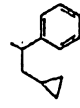
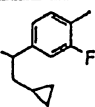
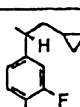
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

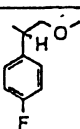
訂

五、發明說明 (41)

表 3：式 IX 之 N-鹽基-S-甲基異硫脲



化合物 編號	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
IX.2			0.05-0.11(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.55(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.92(m, 2H, c-Pr); 1.05-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.55-1.65(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.42(s, 3H, SCH ₃); 4.63-4.73(m, 1H, CH); 6.95-7.05(m, 2H, Ph); 7.18-7.31(m, 2H, Ph); 11.49(1H, NH)
IX.3	-CH ₃		2.24 and 2.27(2s, 6H, CH ₃ and CH ₃ CO); 2.40(s, 3H, SCH ₃); 3.79(s, 3H, OCH ₃); 6.80(d, J=8.3Hz, 1H, Ph); 7.02(d, J=8.3Hz, 1H, Ph); 7.18(s, 1H, Ph); 12.1(s, 1H, NH)
IX.4			0.02-0.18(m, 2H, c-Pr); 0.38-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.75-0.95(m, 2H, c-Pr); 1.00-1.13(m, 2H, c-Pr); 1.50-1.65(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.62-4.75(m, 1H, CH); 7.15-7.40(m, 5H, Ph); 11.53(s, 1H, NH).
IX.5			0.04-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.02-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.52-1.82(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.97(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 11.46(s, 1H, NH).
IX.6			0.04-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.00-1.09(m, 2H, c-Pr); 1.52-1.82(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.97(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 11.47(s, 1H, NH).

化合物 編號	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
IX.7			0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.03-1.11(m, 2H, c-Pr); 1.58-1.72(m, 1H, c-Pr); 2.37(s, 3H, SCH ₃); 3.35(s, 3H, OCH ₃); 3.52-3.65(m, 2H, CH ₂ O); 4.74-4.85(m, 1H, CH); 6.95-7.10(m, 2H, Ph); 7.15-7.30(m, 2H, Ph); 11.50(s, 1H, NH).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

第二種方法

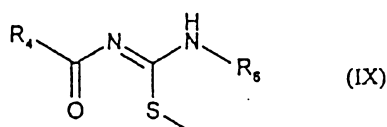
• S-甲基-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N'-丙醯基異脲化合物 IX.8

將溶於120毫升二甲基甲醯胺中的6.4克(24.2毫莫耳)化合物X.8於室溫中攪拌，加入7.9克(24.2毫莫耳)的碳酸碳。接著，緩慢加入3毫升(24毫莫耳)的碘化甲烷。於室溫中攪拌該混合物2小時，加入冰，再以乙酸乙酯進行萃取。以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗有機相。於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。以矽膠管柱層析純化粗產物(沖提液：9/1 (v/v)環己烷/乙酸乙酯)。可獲得5.15克的化合物IX.8。產率72%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.86-0.94 (m, 3H, CH_3); 1.09-1.17 (m, 3H, CH_3); 1.22-1.45 (m, 2H, CH_2); 1.72-1.86 (m, 2H, CH_2); 2.38 (s, 3H, SCH_3); 2.35-2.50 (m, 2H, CH_2); 4.57-4.63 (m, 1H, CH); 7.19-7.37 (m, 5H, Ph); 11.52 (s, 1H, NH)。

下表4中的產物係以相同的方法獲得。

表4：式IX之N-醯基-S-甲基異硫脲



化合物編號	R_4	R_5	^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm)
IX.9	$-\text{CH}_3$		0.85-0.95(m, 3H, CH_3); 1.20-1.48(m, 2H, CH_2); 1.65-1.88(m, 2H, CH_2); 2.15(s, 3H, CH_3); 2.38(s, 3H, SCH_3); 4.55-4.65(m, 1H, CH); 7.18-7.37(m, 5H, Ph); 11.53(s, 1H, NH).
IX.10	$-\text{CH}_3$		0.07-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.42-0.51(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.68(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.90(m, 2H, CH_2 -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH_3); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH_3); 2.39(s, 3H, SCH_3); 4.62-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.95(m, 2H, Ph); 7.08-7.16(m, 1H, Ph); 11.56(s, 1H, NH).

五、發明說明 (43)

化合物 編號	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
IX.11	-CH ₃		0.08-0.20(m, 2H, c-Pr); 0.42-0.55(m, 2H, c-Pr); 0.56-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.68-1.88(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.20(s, 3H, CH ₃); 2.48(s, 3H, SCH ₃); 4.74-4.80(m, 1H, CH); 7.03-7.12(m, 2H, Ph); 7.25-7.31(m, 2H, Ph); 11.67(s, 1H, NH).
IX.12	-CH ₂ CH ₃		0.05-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.10-1.20(m, 3H, CH ₃); 1.60-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.22(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 2.35-2.50(m, 2H, CH ₂); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 6.87-6.95(m, 2H, Ph); 7.08-7.17(m, 1H, Ph); 11.52(s, 1H, NH).
IX.13	-CH ₂ CH ₃		0.05-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.10-1.20(m, 3H, CH ₃); 1.60-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 2.35-2.53(m, 2H, CH ₂); 4.65-4.72(m, 1H, CH); 6.94-7.06(m, 2H, Ph); 7.17-7.27(m, 2H, Ph); 11.50(s, 1H, NH).
IX.14			0.78-0.98(m, 2H, c-Pr and 3H, CH ₃); 1.00-1.08(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.45(m, 2H, CH ₂); 1.65-1.88(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 2.37(s, 3H, SCH ₃); 4.55-4.65(m, 1H, CH); 7.18-7.36(m, 5H, Ph); 11.45(s, 1H, NH).
IX.15	-CH ₃		0.05-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.52(m, 2H, c-Pr); 0.53-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 2.31(s, 3H, CH ₃); 2.37(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 7.08-7.23(m, 4H, Ph); 11.59(s, 1H, NH).
IX.16	-CH ₃		0.06-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.42-0.55(m, 2H, c-Pr); 0.56-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.19(s, 3H, CH ₃); 2.43(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 5.97(s, 2H, OCH ₂ O); 6.73-6.81(m, 3H, Ph); 11.58(s, 1H, NH).
IX.17	-CH ₃		0.10-0.18(m, 2H, c-Pr); 0.45-0.52(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.20(s, 3H, CH ₃); 2.42(s, 3H, SCH ₃); 3.40(s, 3H, OCH ₃); 4.45(s, 2H, CH ₂ -O); 4.70-4.80(m, 1H, CH); 7.25-7.35(m, 4H, Ph); 11.65(s, 1H, NH).
IX.18	-CH ₃		0.08-0.20(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.55(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.63-1.88(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.20(s, 3H, CH ₃); 2.43(s, 3H, SCH ₃); 4.66-4.77(m, 1H, CH); 7.28-7.40(m, 5H, Ph); 11.66(s, 1H, NH).
IX.19			0.80-0.87(m, 2H, c-Pr); 0.87-0.97(m, 3H, CH ₃); 1.02-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.48(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.70-1.85(m, 2H, CH ₂); 2.33(s, 3H, CH ₃); 2.40(s, 3H, SCH ₃); 4.52-4.62(m, 1H, CH); 7.10-7.20(m, 4H, Ph); 11.45(s, 1H, NH).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

3) 製備式 VIII 之 NH 胺基三唑

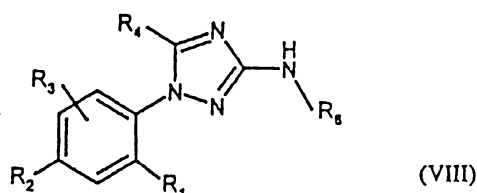
- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺化合物 VIII.1

將 3 克 (11.5 毫莫耳) 的 2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基聯胺鹽酸 (化合物 III.1) 加入溶於 25 毫升的 3.2 克 (10 毫莫耳) 之化合物 IX.1 中，再加入 3.5 毫升 (25 毫莫耳) 之三乙胺並以 4 Å 的分子篩過篩。將反應混合物以適當的迴流下攪拌過夜後，再冷卻。以過濾去除分子篩並以 100 毫升的乙酸乙酯的稀釋濾液。以 1N 的鹽酸淋洗有機相，再以飽和的碳酸氫鈉水溶液，以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗。於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。以矽膠管柱層析純化粗產物 (沖提液：3/1，再 2/1，再 1/1 (v/v) 環己烷/乙酸乙酯)。可獲得 1.35 克的化合物 VIII.1。產率 32%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.02-0.12 (m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45 (m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70 (m, 1H, c-Pr); 1.60-1.82 (m, 2H, CH_2 -c-Pr); 2.17 (s, 6H, 2 CH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 4.60 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, NH); 4.73-4.84 (m, 1H, CH); 6.85 (s, 1H, Ph); 6.90-7.00 (m, 2H, Ph); 7.05 (s, 1H, Ph); 7.25-7.37 (m, 2H, Ph)。

下表 5 中的化合物 VIII 係以相同方法製備。甲苯可利用二甲苯，二甲基甲醯胺或二甲基亞砷來取代。若需要鹼，則以 N,N-二乙基苯胺或碳酸鈣來取代三乙胺。

表 5：式 VIII 之 NH 胺基三唑



化合物編號	R_1, R_2, R_3	R_4	R_6	^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm)
VIII.2	2-Cl 4- OCH_3 5- CH_3			0.0-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.83-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.05(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH_2 -c-Pr); 2.15(s, 3H, CH_3); 3.83(s, 3H, OCH_3); 4.49(d, $J=8.2$ Hz, 1H, NH); 4.68-4.82(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 6.90-6.99(m, 2H, Ph); 7.11(s, 1H, Ph); 7.20-7.34(m, 2H, Ph).

五、發明說明 (45)

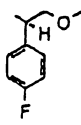
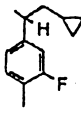
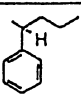
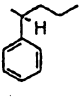
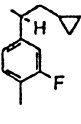
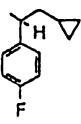
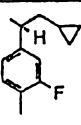
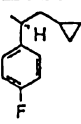
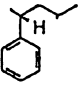
化合物 編號	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
VIII.3	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		2.28(s, 6H, 2CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 6.62(dd, J ₁ =8.1Hz, J ₂ =1.5Hz, 1H, Ph); 6.73(d, J=8.1Hz, 1H, Ph); 7.18(s, 1H, NH); 7.37-7.41(m, 2H, Ph); 7.57(d, J=1.8Hz, 1H, Ph); 7.89(d, J=1.9Hz, 1H, Ph).
VIII.4	2-Cl 4-CF ₃ 6-Cl			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.83-1.04(m, 2H, c-Pr); 1.05-1.20(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.42(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 4.65-4.82(m, 2H, CH and NH); 6.90-7.01(m, 2H, Ph); 7.25-7.45(m, 2H, Ph); 7.63-7.70(m, 2H, Ph)
VIII.5	2-Cl 4-Cl H			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.47(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.80-0.98(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.38-1.50(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 4.58(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.69-4.81(m, 1H, CH); 7.10-7.40(m, 7H, Ph); 7.50(s, 1H, Ph).
VIII.6	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.0-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.32-0.42(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.83-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.54(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.87(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.55(d, J=8.5Hz, 1H, NH); 4.73-4.84(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 7.13-7.38(m, 6H, Ph).
VIII.7	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.85-0.97(m, 2H, c-Pr); 0.99-1.07(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.48(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.68-4.80(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 6.96-7.15(m, 4H, Ph).
VIII.8	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.53-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.85-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.08(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.49(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.68-4.80(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 6.97-7.15(m, 4H, Ph).
VIII.9	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.83-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 3.32(s, 3H, OCH ₃); 3.58-3.72(m, 2H, CH ₂ O); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.78-4.86(m, 2H, CH and NH); 6.85(s, 1H, Ph); 6.87-7.00(m, 2H, Ph); 7.12(s, 1H, Ph); 7.27-7.40(m, 2H, Ph).
VIII.10	2-Cl 4-Cl H			(d ₈ -DMSO, δ ppm): -0.04-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.25-0.40(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.80-0.95(m, 4H, c-Pr); 1.35-1.78(m, 3H, c-Pr and CH ₂ -c-Pr); 2.14(d, J=1.5 Hz, 3H, CH ₃); 4.39-4.51(m, 1H, CH); 6.57(d, J=9.1Hz, 1H, NH); 7.00-7.15(m, 3H, Ph); 7.55(s, 2H, Ph); 7.85(s, 1H, Ph).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (46)

化合物 編號	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
VIII.11	2-Cl 4-Cl H			0.85-1.02(m, 2H, c-Pr); 1.02-1.12(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 3.32(s, 3H, OCH ₃); 3.53-3.70(m, 2H, CH ₂ O); 4.73-4.82(m, 1H, CH); 4.91(d, J=6.7Hz, 1H, NH); 6.90-7.00(m, 2H, Ph); 7.26-7.40(m, 4H, Ph); 7.50(s, 1H, Ph).
VIII.12	2-CH ₃ 4-CH ₃ H			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.83-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.42-1.55(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 1.94(s, 3H, CH ₃); 2.20(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 2.32(s, 3H, CH ₃); 4.54(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.64-4.75(m, 1H, CH); 6.97-7.15(m, 6H, Ph).
VIII.13	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃		0.85-0.95(m, 3H, CH ₃); 1.11-1.20(m, 3H, CH ₃); 1.20-1.45(m, 2H, CH ₂); 1.70-1.95(m, 2H, CH ₂); 2.35-2.48(m, 2H, CH ₂); 4.47(d, J=8.5Hz, 1H, NH); 4.60-4.71(m, 1H, CH); 7.14-7.37(m, 7H, Ph); 7.50(s, 1H, Ph).
VIII.14	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.86-0.96(m, 3H, CH ₃); 1.22-1.45(m, 2H, CH ₂); 1.70-1.90(m, 2H, CH ₂); 2.16(s, 6H, CH ₃); 3.84(s, 3H, OCH ₃); 4.39(d, J=8.8Hz, 1H, NH); 4.66-4.77(m, 1H, CH); 6.86(s, 1H, Ph); 7.09(s, 1H, Ph); 7.15-7.38(m, 5H, Ph).
VIII.15	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 6H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.65-4.85(m, 2H, CH and NH); 6.87(s, 1H, Ph); 6.99-7.12(m, 4H, Ph).
VIII.16	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.02-0.13(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.61-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.17(s, 3H, CH ₃); 4.68-4.80(m, 2H, CH and NH); 6.90-7.01(m, 2H, Ph); 7.21-7.36(m, 4H, Ph); 7.50(d, J=2Hz, 1H, Ph).
VIII.17	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		0.02-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.19(t, J=7.6Hz, 3H, CH ₃); 1.64-1.89(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 2.45(q, J=7.6Hz, 2H, CH ₂); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.68-4.88(m, 2H, CH and NH); 6.86(s, 1H, Ph); 6.99-7.12(m, 4H, Ph).
VIII.18	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃		0.02-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.52(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.14-1.24(m, 3H, CH ₃); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.36-2.48(m, 2H, CH ₂); 4.68-4.80(m, 2H, CH and NH); 6.91-7.02(m, 2H, Ph); 7.20-7.36(m, 4H, Ph); 7.48(d, J=2Hz, 1H, Ph).
VIII.19	2-Cl 4-Cl H			0.83-0.97(m, 3H, CH ₃ and 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.30-1.52(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.65-1.90(m, 2H, CH ₂); 4.41(d, J=8.4Hz, 1H, NH); 4.55-4.68(m, 1H, CH); 7.14-7.37(m, 7H, Ph); 7.50(d, J=2Hz, 1H, Ph).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

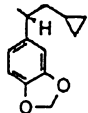
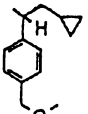
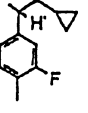
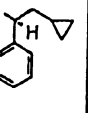
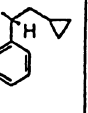
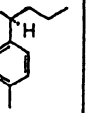
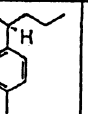
五、發明說明 (47)

化合物 編號	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
VIII.20	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		0.00-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.17(t, J=7.6Hz, 3H, CH ₃); 1.55-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 2.41(q, J=7.6Hz, 2H, CH ₂); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.60(d, J=8.4Hz, 1H, NH); 4.66-4.83(m, 1H, CH); 6.86(s, 1H, Ph); 6.90-7.04(m, 2H, Ph); 7.10(s, 1H, Ph); 7.22-7.35(m, 2H, Ph).
VIII.21	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.02-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 4.62-4.80(m, 2H, CH and NH); 6.93-7.12(m, 3H, Ph); 7.23-7.36(m, 2H, Ph); 7.50(d, J=2Hz, 1H, Ph).
VIII.22	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.44(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 6H, CH ₃); 2.30(s, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.65-4.85(m, 2H, CH and NH); 6.87(s, 1H, Ph); 7.07-7.12(m, 3H, Ph); 7.23-7.27(m, 2H, Ph).
VIII.23	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.48(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.88(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 2.30(s, 3H, CH ₃); 4.60(d, J=8.6Hz, 1H, NH); 4.70-4.85(m, 1H, CH); 7.07-7.12(m, 2H, Ph); 7.23-7.30(m, 4H, Ph); 7.50(d, J=2Hz, 1H, Ph).
VIII.24	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.85-0.97(m, 3H, CH ₃ and 2H, c-Pr); 1.0-1.08(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.53(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.62-1.90(m, 2H, CH ₂); 2.15 (s, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.34(d, J=8.6Hz, 1H, NH); 4.60-4.72(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 7.13(s, 1H, Ph); 7.17-7.34(m, 5H, Ph).
VIII.25	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.00-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.53-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.55-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.14(s, 6H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.60(d, J=8.4Hz, 1H, NH); 4.73-4.85(m, 1H, CH); 6.85(s, 1H, Ph); 6.90-7.05(m, 2H, Ph); 7.12(s, 1H, Ph); 7.24-7.35(m, 2H, Ph).
VIII.26	2-Cl 4-CF ₃ H	-CH ₃		0.05-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.42-0.48(m, 2H, c-Pr); 0.62-0.75(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.26(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 2.30(s, 3H, CH ₃); 4.72-4.79(m, 1H, CH); 5.0-5.15(m, 1H, NH); 7.00-7.17(m, 3H, Ph); 7.51(d, J=8.4Hz; 1H, Ph); 7.66(d, J=8.4Hz; 1H, Ph); 7.82(s, 1H, Ph).
VIII.27	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.05-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.48(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.87(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.19(s, 6H, CH ₃); 3.80(s, 3H, OCH ₃); 4.62(d, J=8.4Hz, 1H, NH); 4.72-4.80(m, 1H, CH); 5.94(s, 2H, OCH ₂ O); 6.75(d, J=8.1Hz; 1H, Ph); 6.81-6.90(m, 3H, Ph); 7.12(s, 1H, Ph).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

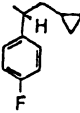
五、發明說明 (48)

化合物 編號	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₄	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
VIII.28	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.08-0.16(m, 2H, c-Pr); 0.42-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.62-0.77(m, 1H, c-Pr); 1.62-1.87(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(s, 3H, CH ₃); 4.62-4.80(m, 2H, CH and NH); 5.95(s, 2H, OCH ₂ O); 6.77(d, J=8Hz; 1H, Ph); 6.86-6.91(m, 2H, Ph); 7.30-7.41(m, 2H, Ph); 7.56(d, J=1.9Hz, 1H, Ph).
VII.29	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.07-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.48(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.75(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.95(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.20(s, 3H, CH ₃); 2.21(s, 3H, CH ₃); 3.41(s, 3H, OCH ₃); 3.89(s, 3H, OCH ₃); 4.46(s, 2H, CH ₂ O); 4.82-4.92(m, 2H, CH and NH); 6.91(s, 1H, Ph); 7.12(s, 1H, Ph); 7.28-7.32(m, 2H, Ph); 7.38-7.42(m, 2H, Ph).
VIII.30	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃		0.07-0.14(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.62-0.77(m, 1H, c-Pr); 1.67-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.21(s, 3H, CH ₃); 2.27(d, J=2Hz, 3H, CH ₃); 3.87(s, 3H, OCH ₃); 4.70(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.78-4.83(m, 1H, CH); 6.88(dd, J ₁ =2.7Hz, J ₂ =8.6Hz, 1H, Ph); 7.05(d, J=2.7Hz, 1H, Ph); 7.07-7.17(m, 3H, Ph); 7.28(d, J=8.6Hz, 1H, Ph).
VIII.31	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.06-0.13(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.48(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.63-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.19(s, 6H, CH ₃); 3.87(s, 3H, OCH ₃); 4.71(d, J=8.3Hz, 1H, NH); 4.82-4.90(m, 1H, CH); 6.89(s, 1H, Ph); 7.10(s, 1H, Ph); 7.22-7.41(m, 5H, Ph).
VIII.32	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.07-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.63-0.78(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.95(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.22(s, 3H, CH ₃); 4.69(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.80-4.90(m, 1H, CH); 7.22-7.42(m, 7H, Ph); 7.55(d, J=2.2Hz, 1H, Ph).
VIII.33	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.86-0.97(m, 3H, CH ₃ and 2H, c-Pr); 1.04-1.12(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.53(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.68-1.95(m, 2H, CH ₂); 2.21 (s, 3H, CH ₃); 2.35 (s, 3H, CH ₃); 3.89(s, 3H, OCH ₃); 4.38(d, J=8.6Hz, 1H, NH); 4.63-4.73(m, 1H, CH); 6.93(s, 1H, Ph); 7.11-7.30(m, 5H, Ph).
VIII.34	2-Cl 4-Cl H			0.89-1.0(m, 3H, CH ₃ and 2H, c-Pr); 1.07-1.13(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.53(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.68-1.98(m, 2H, CH ₂); 2.35 (s, 3H, CH ₃); 4.42(d, J=8.5Hz, 1H, NH); 4.60-4.69(m, 1H, CH); 7.13(d, J=8Hz, 2H, Ph); 7.25(d, J=8Hz, 2H, Ph); 7.38(s, 2H, Ph); 7.56(s, 1H, Ph).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (49)

化合物 編號	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ ppm)
VIII.35	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃		0.06-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.74(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.21(s, 3H, CH ₃); 3.87(s, 3H, OCH ₃); 4.71(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.78-4.85(m, 1H, CH); 6.89(dd J ₁ =2.7Hz, J ₂ =8.6Hz, 1H, Ph); 6.98-7.06(m, 3H, Ph); 7.28-7.40(m, 3H, Ph).

• 1-[2-氯-4-(甲基硫苯胺基)苯基]-N-[2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺化合物 VIII.36 將470毫克(2.2毫莫耳)的2,4-二氯苯基-聯胺鹽加入溶於10毫升二甲基甲醯胺的600毫克(1.9毫莫耳)之N-乙醯基-N'-[2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-S-甲基異硫脲，再加入800毫克(2.5毫莫耳)的碳酸鈣及4 Å的分子篩。將該反應混合物於140°C中攪拌達4小時後使冷卻。以過濾除去分子篩，並以100毫升的乙酸乙酯稀釋濾液。以1N鹽酸，水，飽和碳酸氫鈉溶液，水，再以飽和氯化鈉水溶液淋洗該有機相。於硫酸鈉上乾燥後，減壓下使溶劑揮發。使粗產物以矽膠管柱進行層析純化(沖提液：3/1 (v/v)環己烷/乙酸乙酯)。可獲得385毫克的N-[2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-胺及115毫克的化合物 VIII.36。產率13%。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.02-0.13 (m, 2H, c-Pr); 0.40-0.48 (m, 2H, c-Pr); 0.60-0.72 (m, 1H, c-Pr); 1.60-1.88 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2.20 (s, 3H, CH₃); 2.24 (d, J=1.8 Hz, 3H, CH₃); 2.52 (s, 3H, SCH₃); 4.75-4.88 (m, 2H, CH and NH); 7.04-7.14 (m, 3H, Ph); 7.18 (dd, J₁=2 Hz, J₂=8.3 Hz, 1H, Ph); 7.25 (d,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

J=8.3 Hz, 1H, Ph); 7.33 (d, J=2 Hz, 1H, Ph)。

4) 以途徑 B2 製備式(I)之胺基三唑

實例 11

- 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺

將 240 毫克 (6 毫莫耳) 的氫化鉀 (得自以戊烷淋洗油狀懸浮液後，使於氫氣下乾燥) 溶於 2 毫升的無水苯。將該混合物於 5-10°C 中攪拌，並將 780 毫克 (1.85 毫莫耳) 的化合物 VIII.1 溶於 6 毫升的苯，連續加入 750 毫克 (2 毫莫耳) 的 2,3,11,12-二環己基-1,4,7,10,13,16-己基氧基環十八烷。

於室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘，加入 0.6 毫升 (6 毫莫耳) 的碘化丙烷，並將該混合物於室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物於冰浴上冷卻，加入 1 毫升的乙醇及 1 毫升的水，再以 100 毫升的乙酸乙酯稀釋。以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗有機相，於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。將該殘餘以矽膠管柱層析純化 (沖提液：4/1 (v/v) 環己烷 / 乙酸乙酯)。可獲得 590 毫克的膠狀物。產率 75%。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 0.1-0.17 (m, 2H, c-Pr); 0.39-0.45 (m, 2H, c-Pr); 0.69-0.76 (m, 4H, CH₃ 及 CH, c-Pr); 1.30-1.45 及 1.50-1.65 (2m, 2H, CH₂); 1.88-1.98 (m, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, CH₃); 2.22 (s, 3H, CH₃); 2.94-3.02 及 3.10-3.20 (2m, 2H, NCH₂); 3.87 (s, 3H, CH₃); 5.47 (t, 1H, CH); 6.92 (s, 1H, Ph); 6.94-7.02 (m, 2H, Ph); 7.19 (s, 1H, Ph); 7.38-7.44 (m, 2H, Ph)。

使該產物以鹽酸鹽化：M.p.=38°C (HCl)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

實例 12

- 1-(2,4-二氯苯基)-N-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-5-甲基-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺

將 240 毫克 (6 毫莫耳) 的氫化鉀 (得自以戊烷淋洗油狀懸浮液後，使於氫氣下乾燥) 溶於 2 毫升的無水苯。將該混合物於 10°C 中攪拌，加入溶於 8 毫升苯中的 730 毫克 (2 毫莫耳) 之化合物 VIII.3。加入 75 毫克 (0.2 毫莫耳) 的 2,3,11,12-二環己基-1,4,7,10,13,16-己基氧基環十八烷，使該混合物於室溫中攪拌 2 小時。連續加入 0.66 毫升 (6 毫莫耳) 之溶於甲苯之 80% 溴化丙炔並使該混合物於室溫下攪拌 1 小時。使該反應混合物於冰浴中冷卻 1 小時，連續加入 1 毫升的乙醇及 1 毫升的水，再以 100 毫升的乙酸乙酯稀釋反應混合物。以水及飽和氯化鈉水溶液淋洗有機相，於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。將粗萃取物以矽膠管柱層析純化 (沖提液：3/1 (v/v) 環己烷 / 乙酸乙酯)。可獲得 600 毫克的膠狀物。產率 75%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.15 (t, $J=2.2$ Hz, 1H, CH); 2.21 (s, 3H, CH_3); 2.28 (s, 3H, CH_3); 3.78 (s, 3H, OCH_3); 4.52 (d, $J=2.2$ Hz, 2H, CH_2); 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, Ph); 7.01 (dd, $J_1=2$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, 1H, Ph); 7.23 (d, $J=2$ Hz, 1H, Ph); 7.29-7.39 (m, 2H, Ph); 7.52 (d, $J=2$ Hz, 1H, Ph)。

M.p.=116°C。

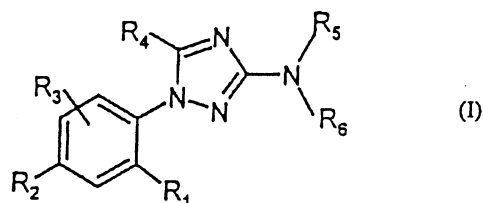
下表 6 中的實例 13 至 53 係以相同的方法合成 (苯可用四氫呋喃取代)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

表 6：以途徑 B 2 合成式 I 化合物

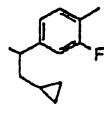
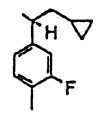
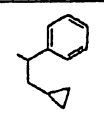
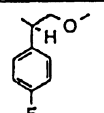
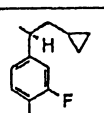
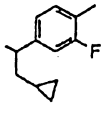
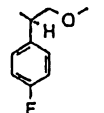
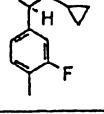
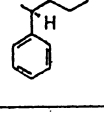
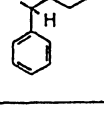
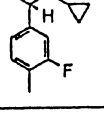
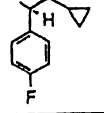


實例	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	鹽 ; M.p. (°C)
13	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -C≡CH		HCl ; 72
14	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 121
15	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-CH ₂ -C≡CH		HCl ; 139
16	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 149
17	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₃ CH ₃		HCl ; 91
18	2-Cl 4-CF ₃ 6-Cl		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HBr ; 90
19	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 132
20	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		0.75 HCl ; 98

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

實例	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	鹽 ; M.p.(°C) α _D
21	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		0.75 HCl ; 88
22	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		0.75 HCl ; 90 [α] _D ²⁰ = -105° (c = 0.52 MeOH)
23	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-CH ₂ -C≡CH		HCl ; 129
24	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 132 [α] _D ²⁰ = -71° (c = 0.52 MeOH)
25	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-CH ₂ -C≡CH		HBr ; 99 [α] _D ²⁰ = -94° (c = 0.25 CH ₂ Cl ₂)
26	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 139
27	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 119 [α] _D ²⁰ = -75° (c = 0.73 MeOH)
28	2-CH ₃ 4-CH ₃ H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 77 [α] _D ²⁰ = -105° (c = 0.55 MeOH)
29	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 130 [α] _D ²⁰ = -116° (c = 0.7 CH ₂ Cl ₂)
30	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 87 [α] _D ²⁰ = -114° (c = 0.55 CH ₂ Cl ₂)
31	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 114 [α] _D ²⁰ = -103° (c = 0.71 CH ₂ Cl ₂)
32	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 82 [α] _D ²⁰ = -89° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

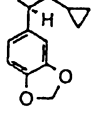
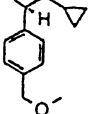
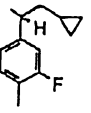
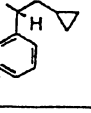
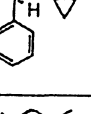
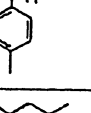
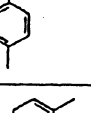
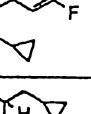
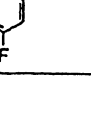
五、發明說明 (54)

實例	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	鹽 ; M.p.(°C) α _D
33	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 93 [α] _D ²⁰ = -96° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)
34	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 139 [α] _D ²⁰ = -88° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)
35	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -C≡CH		HCl ; 89 [α] _D ²⁰ = -98° (c = 0.47 CH ₂ Cl ₂)
36	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 98 [α] _D ²⁰ = -72° (c = 0.52 CH ₂ Cl ₂)
37	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 79 [α] _D ²⁰ = -73° (c = 0.9 CH ₂ Cl ₂)
38	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 93 [α] _D ²⁰ = -99° (c = 0.52 CH ₂ Cl ₂)
39	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 139 [α] _D ²⁰ = -103° (c = 0.56 CH ₂ Cl ₂)
40	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 94 [α] _D ²⁰ = -99° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)
41	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 65 [α] _D ²⁰ = -116° (c = 0.7 CH ₂ Cl ₂)
42	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 120 [α] _D ²⁰ = -138° (c = 0.33 CH ₂ Cl ₂)
43	2-Cl 4-CF ₃ H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 138 [α] _D ²⁰ = -92° (c = 0.62 CH ₂ Cl ₂)
44	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 98 [α] _D ²⁰ = -102° (c = 0.54 CH ₂ Cl ₂)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (55)

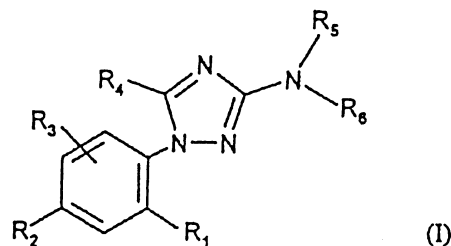
實例	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	鹽 ; M.p. (°C) α _D
45	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 76 [α] _D ²⁰ = -131° (c = 0.35 CH ₂ Cl ₂)
46	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 143 [α] _D ²⁰ = -97° (c = 0.28 CH ₂ Cl ₂)
47	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 118 [α] _D ²⁰ = -100° (c = 0.37 CH ₂ Cl ₂)
48	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 89 [α] _D ²⁰ = -95° (c = 0.38 CH ₂ Cl ₂)
49	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 113 [α] _D ²⁰ = -107° (c = 0.36 CH ₂ Cl ₂)
50	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 78 [α] _D ²⁰ = -123° (c = 0.52 CH ₂ Cl ₂)
51	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 85 [α] _D ²⁰ = -122° (c = 0.32 CH ₂ Cl ₂)
52	2-Cl 4-SMe H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 73
53	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl ; 83 [α] _D ²⁰ = -101° (c = 0.32 CH ₂ Cl ₂)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 3-胺基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑之新穎分支經
取代胺基衍生物，其製法及包含其之醫藥組
合物)

本發明係關於一種如下式之化合物

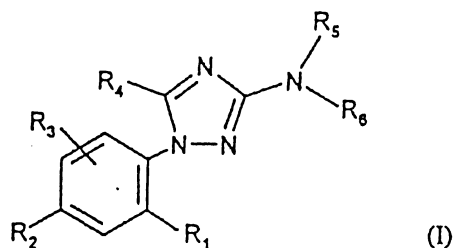


其中特別是：

- R_1 、 R_2 及 R_3 分別代表氫；鹵素原子； (C_1-C_5) 烷基； (C_1-C_5) 烷氧基；三氟甲基或S-R基團，其中R代表 (C_1-C_5) 烷基；
- R_4 及 R_5 代表 (C_1-C_5) 烷基；具有3-5個碳原子的炔基；

英文發明摘要 (發明之名稱： "NOVEL BRANCHED SUBSTITUTED AMINO
DERIVATIVES OF 3-AMINO-1-PHENYL-1H-[1,2,4]
TRIAZOLE, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING
THEM")

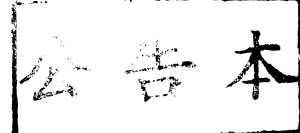
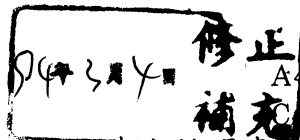
The present invention relates to compounds of
formula:



in which in particular

- R_1 , R_2 and R_3 represent, each independently of one another, hydrogen; a halogen atom; a (C_1-C_5) alkyl; a (C_1-C_5) alkoxy; a trifluoromethyl or an S-R group in which R represents a (C_1-C_5) alkyl;
- R_4 and R_5 represent a (C_1-C_5) alkyl; an alkynyl with 3

申請日期	92.1.29
案 號	089126997
類 別	CONV248/14



中文說明書替換頁(94年3月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	3-胺基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑之新穎分支經取代胺基衍生物，其製法及包含其之醫藥組合物
	英 文	"NOVEL BRANCHED SUBSTITUTED AMINO DERIVATIVES OF 3-AMINO-1-PHENYL-1H-[1,2,4] TRIAZOLE, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM"
二、發明人 創作	姓 名	1. 吉斯林, 米其爾 GESLIN, MICHEL 2. 古利, 丹尼爾 GULLY, DANIELLE
	國 籍	3. 曼法蘭, 珍 皮爾 MAFFRAND, JEAN PIERRE 4. 羅吉爾, 皮爾 ROGER, PIERRE
	住、居所	1-4. 均法國 1. 法國維林紐吐羅森市普皮爾路16號 2. 法國暮瑞市索賓斯區羅奎堤斯路82號 3. 法國波特索賈羅尼市庫普法蘭克波米斯路5號 4. 法國蒙堤尼李布瑞頓紐克斯市保羅維利路6號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	法商賽諾菲-安萬特公司 SANOFI-AVENTIS
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國巴黎市法蘭西大道174號
	代 表 人 姓 名	伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔 THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

五、發明說明 (4)

的程度及CRF受體的數目(Grigoriadis D. E. et al.,神經精神藥理學, 1989, 2, 53-60)。同樣的, 苯并二革解焦慮劑可用來抑制CRF的效應(Britton K. T. et al.,精神藥學學, 1988, 94, 306), 但不完全瞭解作用機制。若需要, 該結果確認對於CRF受体的非胜肽拮抗劑分子需求漸增。

很重要的必須指出三種慢性壓力的可能結果, 其為免疫抑制, 生殖異常及發生糖尿病。

CRF執行該效應的方式是與特定的膜上受體反應, 其存在松果體及多數種類的腦中(小鼠、大鼠及人類), 及心臟, skeletal肌(小鼠、大鼠)及在懷孕時存在子宮肌層及胎盤。

3-胺基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑化合物並未被大量提及。在5-位置上帶有苯基的化合物可能被提及而且由Ebenreth A. et al. (Pharmazie, 1992, 47 (7), 556-7)及由Bozo E., Szilagil G.及Janaky J. (Arch. Pharm. 1989, 322 (10), 583-7, 專利案號HU44522, HU195791, 1986)所發表, 其發表抗發炎-抗風濕的特性。在兩個日本專利(JP 02091061及JP 2729810, 1988)中, Inamori et al.發表製備3-胺基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑做為殺昆蟲劑。

以WO 96/39 400案號發表的神經分泌專利申請案中, 3-胺基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑化合物經發表做為CRF受體的拮抗劑。

已知根據本發明, 本發明的有些3-胺基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑衍生物對CRF受體具有極佳的親合性。特別是

五、發明說明 (6)

位置上，且Z代表鹵素、硝基、三氟甲基或氰基、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_5) 烷基-X-或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_2) 烷基，其中X代表O、S、SO或 SO_2 、羥基 (C_1-C_3) 烷基、或 COR_d 或 $COOR_d$ ，其中 R_d 代表 (C_1-C_3) 烷基或 (C_3-C_5) 環烷基；

- 或者 R_6 代表- CHR_7R_8 ，其中
- R_7 代表 (C_3-C_5) 環烷基；在3-，4-及5-位置上經一個或多個Z'基團取代的苯基，其中Z'代表鹵素、硝基、三氟甲基或氰基、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_5) 烷基-X-或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_2) 烷基，其中X代表O、S、SO或 SO_2 、羥基 (C_1-C_3) 烷基、或 COR_d 或 $COOR_d$ ，其中 R_d 如上所定義、亞甲基二氧基或仲乙基二氧基；或吡啶基團，其選擇性經如上定義之 NR_aR_b 胺基基團或如上定義之Z'基團取代；
- R_8 代表 (C_1-C_6) 烷基； (C_3-C_5) 環烷基； (C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_3) 烷基； (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_3) 烷基，其中X代表O、S、SO或 SO_2 ；或 (C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_2) 烷基-X- (C_1-C_3) 烷基，其中X代表O、S、SO或 SO_2 ；

及其於醫藥上可接受的加成鹽，其水合物及/或溶劑化物。

在本發明中，名詞"鹵素"代表氟、氯、溴或碘原子。烷基或烷氧基是直鏈或分支。

根據本發明範圍，本發明係關於式(I)化合物，於其消旋性或鏡像形態，其中：

- R_1 及 R_2 分別代表鹵素原子； (C_1-C_5) 烷基； (C_1-C_5) 烷氧基；三氟甲基或S-R基團，其中R代表 (C_1-C_5) 烷基；

五、發明說明 (7)

- R_3 代表氫或 (C_1-C_5) 烷基；
- R_4 代表 (C_1-C_5) 烷基； (C_3-C_5) 環烷基；或 $R_a-X-(C_1-C_2)$ 烷基，其中 R_a 代表 (C_1-C_3) 烷基且 X 代表 O ；
- R_5 代表 (C_1-C_5) 烷基，具有 3-5 個碳原子的炔基；
- R_6 代表 CHR_7R_8 ，其中
- R_7 代表在 3-，4- 及 5- 位置上經一個或多個 Z' 基團取代的苯基，其中 Z' 代表鹵素、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_5) 烷基-X-或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_2) 烷基，其中 X 代表 O ，或亞甲基二氧基；
- R_8 代表 (C_1-C_6) 烷基； (C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_3) 烷基；或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_3) 烷基，其中 X 代表 O ；

及其於醫藥上可接受的加成鹽，其水合物及/或溶劑化物。

根據本發明範圍，本發明係關於(I)化合物，於其消旋性或鏡像形態，其中 R_5 代表丙基或丙炔基及其於藥劑上可接受的加成鹽，其水合物及/或其溶劑化物。

本發明係特別關於前述化合物的鏡像形態。

根據本發明範圍，本發明係關於下述化合物：

5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例7)

N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例9)

N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽(實例10)

五、發明說明 (25)

◆ 方法 B

● 2-環丙基-1-(4-甲氧基甲基苯基)乙基-1-酮化合物 1.3

將溶於300毫升四氫呋喃的32.5克(162毫莫耳)之1-溴-4-甲氧基甲基苯於-60℃中攪拌，再緩慢加入112毫升(179毫莫耳)之1.6M丁基鋰溶液。將反應混合物於-60℃中攪拌30分鐘，再緩慢加入27.6克(192毫莫耳)之2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺。將反應混合物攪拌並使溫度逐漸回復至室溫。於攪拌4小時後，使冷卻至0℃，再緩慢加入5毫升的乙醇。以乙酸乙酯萃取混合物，並以水及飽和氯化鈉淋洗所得的有機相，再以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下使溶劑揮發。將所得的殘餘以矽膠管柱進行層析純化(溶劑：環己烷，再20/1 (v/v)環己烷/乙酸乙酯)。可獲得21.8克的酮。產率66%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.13-0.21 (m, 2H, c-Pr); 0.53-0.62 (m, 2H, c-Pr); 0.84-0.93 (m, 1H, c-Pr); 2.85 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-c-Pr}$); 3.40 (s, 3H, OCH_3); 4.68 (s, 2H, OCH_2); 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph); 7.92 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, Ph)。

下述的酮係以相同的方法合成：

● 2-環丙基-1-(3,4-亞甲基二氧基苯基)乙基-1-酮化合物 1.4

b) 合成經取代肟化合物 2

● (E)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基-1-酮肟化合物 2.1

將溶於200毫升吡啶的53克(275毫莫耳)化合物 1.1於0℃中攪拌，再緩慢加入28.5克(410毫莫耳)的羥胺鹽酸鹽。將

五、發明說明 (26)

該混合物於室溫下攪拌12小時後，使減壓濃縮。以乙酸乙脂溶解殘餘物，以水洗有機相3次後，再以飽和氯化鈉淋洗，使於無水硫酸鈉乾燥，於減壓下使溶劑揮發。將所得的殘餘以矽膠管柱進行層析純化(沖提液：20/1 (v/v)環己烷/乙酸乙酯)。可獲得30克的肪。產率52%。

^1H NMR (d_6 -DMSO, δ ppm): 0.10-0.20 (m, 2H, c-Pr); 0.28-0.40 (m, 2H, c-Pr); 0.78-0.95 (m, 1H, c-Pr); 2.21 (d, $J=1.7$ Hz, 3H, CH_3); 2.63 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2 -c-Pr); 7.20-7.56 (m, 3H, Ph); 11.16 (s, 1H, OH)。

下述肪係以相同的方法合成：

2-環丙基-1-苯基乙-1-酮(E)-肪化合物 2.2

2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙-1-酮(E)-肪化合物 2.3

2-環丙基-1-(4-甲基苯基)乙-1-酮(E)-肪化合物 2.4

2-環丙基-1-(4-甲氧基甲基苯基)乙-1-酮(E)-肪化合物 2.5

2-環丙基-1-(3,4-亞甲基二氧基苯基)乙-1-酮(E)-肪化合物 2.6

1-苯基丁-1-酮(E)-肪化合物 2.7

1-(4-甲基苯基)-丁-1-酮(E)-肪化合物 2.8

c) 合成經取代O-苯甲肪化合物 3

2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基-1-酮(E)-O-苯甲肪化合物 3.1

將溶於140毫升二甲基甲醯胺的30克(144毫莫耳)化合物 2.1於0°C中攪拌，再加入部份的8.3克(180毫莫耳)的55%溶

五、發明說明 (27)

於油中之氫化鈉。將該混合物於0℃中攪拌30分鐘，再緩慢加入20.5毫升(172毫莫耳)的苯甲基溴化物。於室溫下將該反應混合物攪拌3小時，再冷卻至0℃，再加入10毫升的乙醇及500毫升的水。利用乙酸乙酯萃取混合物，以水及飽和氯化鈉溶液淋洗有機層，再以硫酸鈉使乾燥，減壓下使溶劑揮發。以矽膠管柱利用層析純化殘餘物(沖提液：95/5 (v/v)環己烷/二氯甲烷)。可獲得30.2克的E-苯甲脞。產率70%。

^1H NMR (d_6 -DMSO, δ ppm): 0.10-0.17 (m, 2H, c-Pr); 0.28-0.40 (m, 2H, c-Pr); 0.78-0.90 (m, 1H, c-Pr); 2.22 (d, $J=1.8$ Hz, 3H, CH_3); 2.67 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2 -c-Pr); 5.16 (s, 2H, O- CH_2 -Ph); 7.20-7.43 (m, 8H, Ph)。

下述苯甲脞係以相同的方法製備：

2-環丙基-1-苯基乙-1-酮(E)-O-苯甲脞化合物3.2

2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙-1-酮(E)-O-苯甲脞化合物3.3

2-環丙基-1-(4-甲基苯基)乙-1-酮(E)-O-苯甲脞化合物
3.4

2-環丙基-1-(4-甲氧基甲基苯基)乙-1-酮(E)-O-苯甲脞化
合物3.5

2-環丙基-1-(3,4-亞甲基二氧基苯基)乙-1-酮(E)-O-苯甲
脞化合物3.6

1-苯基丁-1-酮(E)-O-苯甲脞化合物3.7

1-(4-甲基苯基)-丁-1-酮(E)-O-苯甲脞化合物3.8

d) 合成式XI之消旋性初級胺

五、發明說明 (29)

17 克(57 毫莫耳)之化合物 3.1。於室溫下將反應混合物攪拌 20 小時，再冷卻至 -10°C ，再加入 285 毫升之 2N 鹽酸。使該混合物再攪拌 20 小時，於減壓下使四氫呋喃揮發。將生成 (S)-2-胺基-3-甲基-1,1-二苯基丁-1-醇鹽酸鹽沉澱，過濾後以 1N 鹽酸淋洗。將所得的酸性濾液以第三丁基甲基醚淋洗，使冷卻至 0°C 後，緩慢地以 35% 氫氧化鈉水溶液使鹼化。以二氯甲烷萃取 3 次後，先以水，再以飽和氯化鈉溶液淋洗所得的有機相，於硫酸鈉上乾燥後，減壓使溶劑揮發。將所得的殘餘以矽膠管柱進行層析純化(沖提液：95/5 (v/v) 二氯甲烷/甲醇)。可獲得 7.2 克之油狀胺。產率 47%。
ee>98%。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +5.4$ (c=1.16, 二氯甲烷)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): -0.05-0.15 (m, 2H, c-Pr); 0.35-0.50 (m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70 (m, 1H, c-Pr); 1.43-1.70 (m, 2H, CH_2 -c-Pr); 2.0 (s, 2H, NH_2); 2.25 (d, $J=1.7$ Hz, 3H, CH_3); 3.39-4.04 (m, 1H, CH); 6.99-7.17 (m, 3H, Ph)。

下述的不對稱胺係以相同方法合成：

(1S)-2-環丙基-1-苯基-乙胺 ee=96% 化合物 XI.6

(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)-乙胺 ee=98% 化合物 XI.7

(1S)-2-環丙基-1-(4-甲基苯基)-乙胺 ee=97.2% 化合物 XI.8

(1S)-2-環丙基-1-(4-甲氧基甲基苯基)-乙胺 ee=97.8% 化合物 XI.9

(1S)-2-環丙基-1-(亞甲基二氧基苯基)-乙胺 ee=96.6% 化

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

(C₃-C₅)環烷基或R_a-X-(C₁-C₂)烷基基團，其中R_a代表(C₁-C₃)烷基且X代表O；

- R₆代表-CHR₇R₈，其中R₇代表在3-,4-或5-位置上經一個或多個Z'基團取代的苯基，其中Z'代表鹵素、(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷基-X-或(C₁-C₃)烷基-X-(C₁-C₂)烷基，其中X代表O或亞甲基二氧基；且R₈代表(C₁-C₆)烷基；(C₃-C₅)環烷基(C₁-C₃)烷基；或(C₁-C₃)烷基-X-(C₁-C₃)烷基，其中X代表O。

此等化合物對CRF受體具有親合性。

英文發明摘要(發明之名稱:)

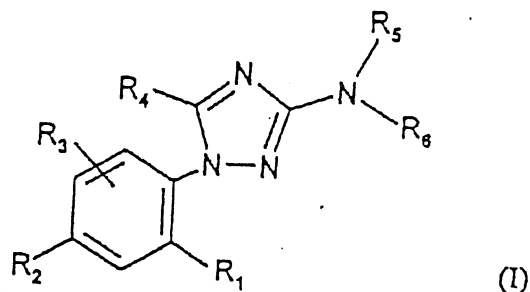
to 5 carbon atoms; a (C₃-C₅)cycloalkyl or an R_a-X-(C₁-C₂)alkyl group in which R_a represents a (C₁-C₃)alkyl and X represents O;

- R₆ represents -CHR₇R₈, in which R₇ represents a phenyl group which can be substituted in the 3-, 4- and 5-positions by one or more Z' radicals, with Z' representing a halogen, a (C₁-C₅)alkyl, a (C₁-C₅)alkyl-X- or (C₁-C₃)alkyl-X-(C₁-C₂)alkyl where X represents O, or a methylenedioxy group; and R₈ represents a (C₁-C₆)alkyl; a (C₃-C₅)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyl; or a (C₁-C₃)alkyl-X-(C₁-C₃)alkyl where X represents O.

These compounds have an affinity for CRF receptors.

六、申請專利範圍

1. 一種如下式的化合物：



其中：

- R_1 及 R_2 分別代表鹵素原子；(C₁-C₅)烷基；(C₁-C₅)烷氧基；三氟甲基或氰基；NR_aR_b胺基，其中R_a及R_b分別代表氫或(C₁-C₃)烷基，或R_a及R_b與其共同鍵結的氮原子共同組成六氫吡啶基；或S-R基團，其中R代表氫原子或(C₁-C₅)烷基；
- R_3 代表氫或如上 R_1 所定義；
- R_4 代表(C₁-C₅)烷基；(C₃-C₅)環烷基；或R_c-X-(C₁-C₂)烷基，其中R_c代表氫或(C₁-C₃)烷基且X代表O；
- R_5 代表(C₁-C₅)烷基或(C₃-C₅)炔基；
- R_6 代表經一個或二個Z基團取代的苯基，至少一個在2-位置上，且Z代表三氟甲基、(C₁-C₅)烷基或(C₁-C₅)烷基-X-，其中X代表O；
- 或者 R_6 代表-CHR₇R₈，其中
- R_7 代表在3-，4-及5-位置上經一個或二個Z'基團取代的苯基，其中Z'代表鹵素、(C₁-C₅)烷基或(C₁-C₃)烷基-X-(C₁-C₂)烷基，其中X代表O，羥基(C₁-C₃)烷

六、申請專利範圍

基、 COR_d ，其中 R_d 為 (C_1-C_3) 烷基，亞甲基二氧基；或吡啶基團，其可經 (C_1-C_5) 烷基取代；

- R_8 代表 (C_1-C_6) 烷基； (C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_3) 烷基；或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_3) 烷基，其中X代表O；

及其於醫藥上可接受的加成鹽，其水合物及/或溶劑化物。

2. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中：

- R_1 及 R_2 分別代表鹵素原子； (C_1-C_5) 烷基； (C_1-C_5) 氧基；三氟甲基或S-R基團，其中R代表 (C_1-C_5) 烷基；
- R_3 代表氫或 (C_1-C_5) 烷基；
- R_4 代表 (C_1-C_5) 烷基； (C_3-C_5) 環烷基；或 R_c -X- (C_1-C_2) 烷基，其中 R_c 代表 (C_1-C_3) 烷基且X代表O；
- R_5 代表 (C_1-C_5) 烷基，或 (C_3-C_5) 炔基；
- R_6 代表-CHR₇R₈，其中
- R_7 代表在3-，4-及5-位置上經一個或二個Z'基團取代的苯基，其中Z'代表鹵素、 (C_1-C_5) 烷基或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_2) 烷基，其中X代表O，或亞甲基二氧基；
- R_8 代表 (C_1-C_6) 烷基； (C_3-C_5) 環烷基 (C_1-C_3) 烷基；或 (C_1-C_3) 烷基-X- (C_1-C_3) 烷基，其中X代表O；

及其於醫藥上可接受的加成鹽，其水合物及/或溶劑化物。

六、申請專利範圍

3. 根據申請專利範圍第1或2項的化合物，其中R₅代表丙基或炔丙基基團。
4. 根據申請專利範圍第1或2項的化合物，其為鏡像異構物型態。
5. 根據申請專利範圍第1或2項的化合物，其係選自：
 - 5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
 - N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
 - N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
 - 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-甲基-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
 - 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
 - 1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
 - 5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-[2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
 - 5-環丙基-N-(2-環丙基-1-苯基乙基)-1-(2,4-二氯苯

六、申請專利範圍

基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-(2-環丙基-1-苯基乙基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)-乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-(2-環丙基-1-苯基乙基)-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)-乙基]-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺氫溴酸鹽

5-環丙基-N-[2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

5-環丙基-1-(2,4-二氯苯基)-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

5-環丙基-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二甲基苯基)-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

六、申請專利範圍

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-甲基-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-乙基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-乙基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-(2-丙炔基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

5-環丙基-1-(2,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-乙基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-

六、申請專利範圍

胺鹽酸鹽

N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-甲基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯
苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-1-
苯基丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-
(4-氟苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺
鹽酸鹽

1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-
氟-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-
3-胺鹽酸鹽

N-[(1S)-1-(1,3-苯并二氧醇-5-基)-2-環丙基乙基]-1-
(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-
1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

N-[(1S)-1-(1,3-苯并二氧醇-5-基)-2-環丙基乙基]-1-
(2,4-二氯苯基)-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽
酸鹽

1-[2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基]-N-[(1S)-2-環丙基-1-
[(4-甲氧基甲基)苯基]乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-
1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(3-氟-4-
甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺
鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-

六、申請專利範圍

苯基乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
N-[(1S)-2-環丙基-1-苯基乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-5-
甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

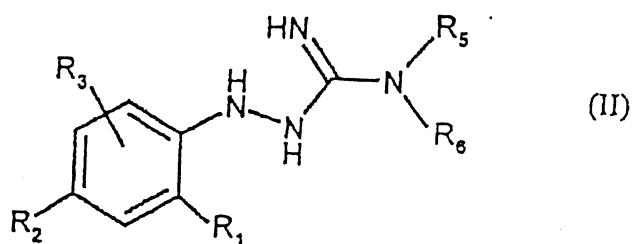
1-(2-氯-4-甲氧基-5-甲基苯基)-5-環丙基-N-[(1S)-1-
(4-甲基苯基)丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽
5-環丙基-1-(2,4-二氯苯基)-N-[(1S)-1-(4-甲基苯基)
丁基]-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

1-[2-氯-4-(甲基磺醯胺基)苯基]-N-[2-環丙基-1-(3-
氯-4-甲基苯基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-
3-胺鹽酸鹽

1-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-[(1S)-2-環丙基-1-(4-氯苯
基)乙基]-5-甲基-N-丙基-1H-1,2,4-三唑-3-胺鹽酸鹽

及其相應的鹼，於醫藥上可接受的加成鹽，其溶劑化
物及/或其水合物。

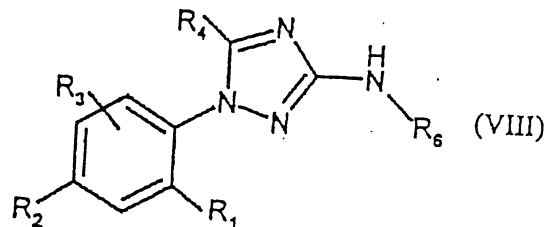
6. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物之方
法，其特徵在於將如下式的化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 及 R_6 如 (I) 所定義，與式 R_4COX 的化
合物 (X 代表鹵素) 反應以提供化合物 (I)。

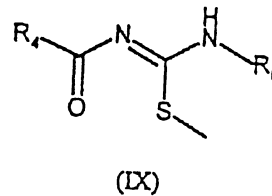
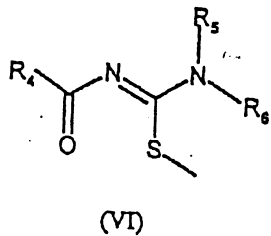
六、申請專利範圍

7. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物之方法，其特徵在於將如下式(VIII)的化合物：

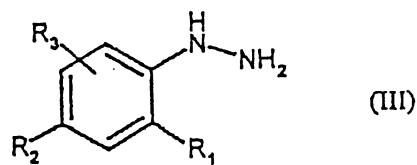


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_6 如 (I) 所定義，與式 R_5X 的化合物 (X 代表鹵素) 進行烷基化反應以提供化合物 (I)。

8. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物及式(VIII)化合物之方法，其特徵在於將如下式(VI)或(IX)的化合物：



其中 R_4 、 R_5 及 R_6 如 (I) 所定義，與下式(III)的化合物反應：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 如 (I) 所定義，以分別提供式 (I) 或式 (VIII) 化合物。

六、申請專利範圍

9. 一種用於預防或治療與壓力有關之疾病之醫藥組合物，其一般更常用在治療所有關於CRF的病理性，如：庫辛症 (Cushing's disease)，神經精神異常，如沮喪、焦慮、恐慌襲擊、受創後壓力、強迫性異常、情緒異常，行為異常、攻擊性、食慾不振、貪食症、高血糖症、早產、高危險群懷孕、生長延遲、睡眠異常、各類型的癲癇及沮喪；退化性異常：阿茲海默氏症或巴金森氏症；杭丁頓舞蹈症及肌萎縮性脊髓側索硬化；血管、心臟及腦內異常；性能力及生殖異常；早產、免疫力喪失、免疫力抑制、發炎過程、多發性感染、間質囊炎、風濕性關節炎、葡萄膜炎、牛皮癬及糖尿病；癌症；功能性胃腸道異常及由該處引起的發炎(過敏的及發炎的結腸，腹瀉)；痛覺的異常，與睡眠相關或不相關的纖維肌痛，疲勞或偏頭痛；或關於依賴(酒精)及戒除藥癮的症狀，其包括做為活性成份的根據申請專利範圍第1或2項之化合物，與一種或多種適當的賦形劑併用。

10. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用於製備用來預防及/或治療CRF-依賴之疾病的醫藥品。