

公 告 本

1996年1月12日
修正
補充

申請日期	1996, 5, 31
案 號	85106495
類 別	C07D 417/02, 417/02, A61K 31/41

A4
C4

961-3094

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 449534

一、發明 名稱	中 文	苯駢咪唑化合物、其鹽酸鹽類及其醫藥組成物 (90年1月12日修正)
	英 文	BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS, HYDROCHLORATED THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF
二、發明人 創作	姓 名	1. 藤田岳 5. 藤本光一 2. 和田邦雄 6. 藤原俊彦 3. 小口實(小口実) 7. 掘越大能 4. 柳澤宏明(柳沢宏明) 8. 吉岡孝雄
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本 4. 日本 5. 日本 6. 日本 7. 日本 8. 日本
	住、居所	1. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 皆同上
三、申請人	姓 名 (名稱)	三共股份有限公司 (三共株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號
	代 表 人 姓 名	河村喜典

裝

訂

線

449594

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

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

1995年6月1日特願平7-135097

1996年3月4日特願平8-045845(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()

發明背景

本發明為有關具有降血糖，抗糖尿病，抗白內障及5-脂氧化酶抑制活性，能抑制脂質過氧化物形成及相關活性之一系列苯駢咪唑化合物，並提供其製法，使用方法及組成物。

胰島素及包括 tolbutamide 及 glipizide 之磺脲化合物用於治療糖尿病及高血糖症。最近發現像本發明化合物含有尤其噻唑啉二酮，噁唑啉二酮或相關基經亞甲基或甲叉附著在苯環者具有此型活性，提議治療非胰島素依賴性糖尿病。

(1)許多噻唑啉衍生物有降血糖活性之報告，如 EP008203，EP139421，川松等：Chem. Pharm. Bull. 30, 3580-3600 (1982)，EP 0441605。

(2)有雜環基之化合物揭示於 EP208420，EP528734；W092/07850A，W092/07839A，EP177353，EP306228，及 EP356214。

(3)有降血糖活性之噁唑啉-2,4-二酮化合物揭示於如 W091/07107A，W092/02520A。

(4)又有此型活性之含 N-脛脲基或 3,5-二氧噁唑啉-2-基甲基苯基之化合物記載於 W092/03425A。

但這些化合物有些缺點如其活性不當或在安全上有問題。故實際上殷望對這些病有更強而安全之防治劑。

噻唑啉衍生物與各種病之關係記述於下列文獻：

噻唑啉化合物對高血糖症之效果報告於 Diabetes 32(9)，

五、發明說明(>)

804-810 (1983); Diabetes 37(11), 1549-1558 (1988); Prog. Clin. Biol. Res. 265, 177-192 (1988); Metabolism 37(3), 276-280 (1988); Arzneimittelforschung 40(1), 37-42 (1990); Arzneimittelforschung 40(2 Pt 1), 156-162 (1990); and Arzneimittelforschung 40(3), 263-267 (1990).
噻唑啉化合物對高脂血症之效果報告於 Diabetes 40(12) 1669-1674 (1991); Am. J. Physiol. 267(1 Pt 1), E95-E101 (1994); and Diabetes 43(10), 1203-1210 (1994).

噻唑啉化合物對低耐糖症及抗胰島素之效果報告於 Arzneimittelforschung 40(2 Pt 1), 156-162 (1990); Metabolism 40(10), 1025-1230 (1991); Diabetes 43(2), 204-211 (1994); and N. Engl. J. Med. 331(18), 1226-1227 (1994).

噻唑啉化合物對高血壓之效果報告於 Metabolism 42(1), 75-80 (1993); Am. J. Physiol. 265(4 Pt 2), R726-R732 (1993); 及 Diabetes 43(2), 204-211 (1994).

噻唑啉化合物對惡液質之效果報告於 Endocrinology 135(5), 2279-2282 (1994); 及 Endocrinology 136(4), 1474-1481 (1995).

噻唑啉化合物對神經病之效果報告於日本糖尿病學會雜誌第38期, 特刊號 (1995).

噻唑啉化合物對冠狀動脈病之效果報告於 Am. J. Physiol. 265(4 Pt 2), R726-R732 (1993); 及 Hypertension 24(2), 170-175 (1994).

噻唑啉化合物對動脈硬化症之效果報告於 Am. J. Physiol. 265(4 Pt 2), R726-R732 (1993).

此外, 糖尿發生之高危險性最近見於正常人, 其胰島

五、發明說明(3)

素耐性不隨伴低糖耐性〔換言之，胰島素耐性非 IGT(NGT)〕見 N. Engl. J. Med. 331(18), 1226-1227(1994)〕。此事實提示能改善胰島素耐性之劑可用於防止正常人發生糖尿病。

我們現在發現胰島素在某含 N 雙環系之化合物導致這種改善活性之化合物。

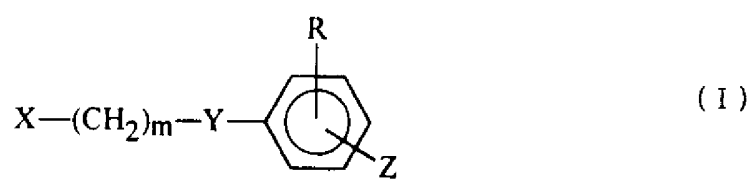
發明之要旨

本發明之目的為提供含苯駢咪唑環而可視為噻唑啉及噁唑啉衍生物或其開環衍生物之一系列新穎化合物。

本發明之另更特殊目的為提供這種化合物，其至少一些可用以防治種種病，包括一種以上高脂血症，高血糖症，肥胖，低耐糖症(IGT)，抗胰島素症及糖尿病併發症。

本發明之其他目的及優點可由下文明白。

故本發明提供如下式(I)化合物或其鹽：



式中 X 為苯駢咪唑基而可有一以上選自下述取代基 α，

Y 為 O 或 S，

Z 為如下式(i),(ii),(iii),(iv)或(v)之基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

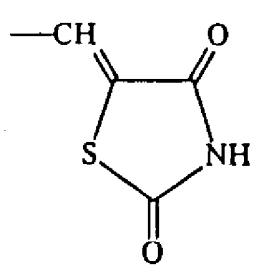
裝

訂

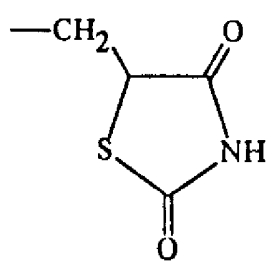
編

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

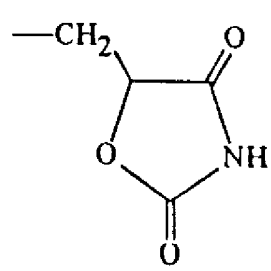
五、發明說明(4)



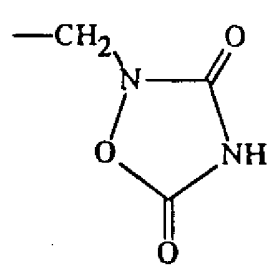
(i)



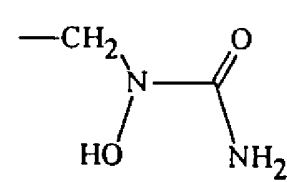
(ii)



(iii)



(iv)



(v)

R 為 H ; C₁ - 4 烷基 ; C₁ - 4 烷氧基 ; 鹵素 ; 羥基 ; 硝基 ; -NR^aR^b 而 R^a 及 R^b 相同或相異 , 各為 H , C₁ - 8 烷基 , 有 C₆ - 10 碳環芳基取代之 C₁ - 5 烷基 ; C₆ - 10 碳環芳基 ; C₁ - 11 脂族鹽基 ; 有至少一 C₆ - 10 碳環芳基取代之 C₂ - 6 脂族鹽基 ; 或 C₇ - 11 芳族鹽基 ; 或有 C₆ - 10 碳環芳基取代之 C₁ - 5 烷基 ;

m 為 1 ~ 5 之整數 ;

該取代基 α 乃選自 : C₁ - 4 烷基 ; C₁ - 4 烷氧基 ; 苄氧基 ; 鹵素 ; 羥基 ; 乙醯氧基 ; 苯硫基 ; C₁ - 4 烷硫基 ; 三氟甲基 ; 硝基 ; -NR^aR^b (R^a 及 R^b 同上) ; C₆ - 10 碳環芳基而可有一以上選自下述取代基 β ; 或可有一以上選自下述取代基 β 之 C₆ - 10 碳環芳基取代之 C₁ - 5 烷基 ;

五、發明說明(5)

該取代基 β 為選自 $C_1 - 4$ 烷基， $C_1 - 4$ 烷氧基，鹵素，羥基，硝基，苯基，三氟甲基及 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 同上)。

本發明也提供用以防治抗胰島素症，糖尿病，高血糖症，動脈硬化症，高脂血症，肥胖，低耐糖症，高血壓，多囊性卵巢症候群，妊娠性糖尿病或胰島素耐性非 IGT，白內障及其併發症之醫藥組成物，內含有效量活性化合物摻和製藥容許載體或稀釋，其中活性化合物乃選自上述化合物(I)或其鹽。

本發明更提供人等哺乳類防治抗胰島素症，糖尿病，高血糖症，動脈硬化症，高脂血症，肥胖，低耐糖症，高血壓，多囊性卵巢症候群，妊娠性糖尿病或胰島素耐性非 IGT，白內障及其併發症之方法，乃對該哺乳類投予有效量活性化合物，其中活性化合物乃選自上述化合物(I)及其鹽。

本發明也提供抑制醛糖還原酶，5-脂氧化酶或脂質過氧化物，及其併發症之醫藥組成物，內含有效量活性化合物摻和製藥容許載體或稀釋，其中活性化合物乃選自上述化合物(I)或其鹽。

本發明更提供人等哺乳類抑制醛糖還原酶，5-脂氧化酶或脂質過氧化物，及其併發症之方法，乃對該哺乳類投予有效量活性化合物，其中活性化合物乃選自上述化合物(I)及其鹽。

本發明也提供本發明化合物之製法，容後詳述。

五、發明說明(6)

發明之詳述

若 X 為未取代苯駢咪唑基，此可為如 1-苯駢咪唑基，2-苯駢咪唑基，4-苯駢咪唑基，5-苯駢咪唑基，6-苯駢咪唑基，或 7-苯駢咪唑基。又若 X 為取代取代苯駢咪唑基時，取代基為一以上前述取代基 α 。取代基之數只要不超過可取代位之數 5，則無限定，故可有 1~5 個。若化合物供防治高血糖症時，且 1~3 個取代基，最好 1 個。若供抑制脂質過氧化物，最好有 5 個取代基。

若 R，取代基 α 及 / 或取代基 β 為烷基時，可為直或分枝之 $C_1 - 4$ 烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基，宜甲基。

若 R，取代基 α 及 / 或取代基 β 為烷氧基時，可為直或分枝之 $C_1 - 4$ 烷氧基，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基及第三丁氧基，宜甲氧基。

若 R，取代基 α 及 / 或取代基 β 為鹵素時，可為如溴，氯或氟，尤宜氟。

若 R，取代基 α ， R^a 及 / 或 R^b 為芳烷基時，可如前述有至少一個 6~10 碳環芳基取代之 $C_1 - 5$ 烷基。在 R， R^a ， R^b ，芳基宜未取代。在取代基 α ，芳基可有取代或未取代，惟宜未取代。雖可有 1~3 個芳基為烷基上取代基，但宜只有一芳基。在烷基部分及芳基部分之碳環中總碳數宜為 7~11，芳烷基之烷基部分可為直或分枝

五、發明說明(7)

C₁ - 5 烷基。這種未取代芳烷基之例包括苄基，2-苯乙基，1-苯乙基，3-苯丙基，2-苯丙基，1-苯丙基，4-苯丁基，1-苯丁基，5-苯戊基，1-萘甲基及2-萘甲基，尤宜苄基。

若 R，取代基 α 及 / 或取代基 β 為 -NR^aR^b 時，此為胺基而未取代或 R^a 及 R^b 任一不為 H 而可任意有取代。例如；

(1)直或分枝 C₁ - 8 烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，1-甲基丁基，1-乙基丙基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，1,1-二甲基丙基，1,2-二甲基丙基，2,2-二甲基丙基，己基，1-甲基戊基，1-乙基丁基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基，1,1,2-三甲丙基，1,2,2-三甲丙基，庚基，1-甲基己基，1-乙基戊基，1-丙基丁基，3,3-二甲基戊基，辛基，1-甲基庚基，2-乙基己基及1,1,3,3-四甲基丁基，其中宜直或分枝 C₁ - 6 烷基，最好直或分枝 C₁ - 4 烷基，尤其甲基及乙基。

(2)在烷基及碳環宜共 C₇ - 11 之芳烷基，如在取代基 α 例示。

(3)在碳環有 C₆ - 10，宜 C₆ 或 C₁₀ 之芳基，可有取代或未取代，若有取代時，宜有一以上取代基 β ，但宜未取代，例如苯基，1-萘基及2-萘基。

五、發明說明(8)

(4)直或分枝 C_{1-11} 脂族醯基，如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，特戊醯基，戊醯基，異戊醯基，己醯基，庚醯基，辛醯基，壬醯基，癸醯基，十一碳醯基，宜甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，特戊醯基，戊醯基及己醯基。

(5)芳基-脂族醯基，其中 C_{2-6} 脂族醯基有至少一個(可有1~3個，宜1個) C_{6-10} 碳環芳基。此芳基可如前(3)所述。這種芳基脂族醯基可例如苯乙醯基，3-苯丙醯基，4-苯丁醯基，5-苯戊醯基，6-苯己醯基， α -甲苯基乙醯基及 α ， α -二甲苯基乙醯基，宜苯乙醯基。

(6) C_{7-11} 芳族醯基，其中芳族部分為如前述(3)之碳環芳基，例如苄醯基，1-萘甲醯基，2-萘甲醯基，宜苄醯基。

R^a 及 R^b 可相同或相異，若兩者均為H時，為單純未取代胺基。若一為H，另一為其他前述基，或一為H以外之基而另一為H以外之其他基，兩者相同之H以外之基。一般宜均為H，或一為H而另一為其他前述者。

故若R，取代基 α 及/或取代基 β 為胺基時，宜例如：

(1)有單一烷基取代基之胺基，即 R^a 為H而 R^b 為烷基，例如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基，異丁胺基，第三丁胺基，第三丁胺基，戊胺基，1-甲基丁胺基，1-乙基丙胺基，2-甲基丁胺基，3-甲基丁胺基，1,1-二甲基丙胺基，1,2-二甲基丙胺基，2,2-二甲基丙胺基，己胺基，1-甲基戊胺基，1-乙基丁胺基，2-甲

五、發明說明(9)

基戊胺基，3-甲基戊胺基，4-甲基戊胺基，

1,1-二甲基丁胺基，1,2-二甲基丁胺基，1,3-二甲基丁胺基，2,2-二甲基丁胺基，2,3-二甲基丁胺基，3,3-二甲基丁胺基，1,1,2-三甲基丁胺基，1,2,2-三甲基丙胺基，庚胺基，1-甲基己胺基，1-乙基戊胺基，1-丙基丁胺基，3,3-二甲基戊胺基，辛胺基，1-甲基庚胺基，2-乙基己胺基及1,1,3,3-四甲基丁胺基；

(2)有單一芳烷基取代基之胺基，即 R^a 為H而 R^b 為芳烷基，例如苄胺基，2-苄乙胺基，1-苄乙胺基，3-苄丙胺基，2-苄丙胺基，1-苄丙胺基，4-苄丁胺基，1-苄丁胺基，5-苄戊胺基，1-萘甲胺基及2-萘甲胺基；

(3)有單一芳基取代基之胺基，即 R^a 為H而 R^b 為芳基，例如苯胺基，1-萘胺基及2-萘胺基；

(4)有單一脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 為H而 R^b 為脂族醯基，例如甲醯胺基，乙醯胺基，丙醯胺基，丁醯胺基，異丁醯胺基，特戊醯胺基，戊醯胺基，己醯胺基，庚醯胺基，辛醯胺基，壬醯胺基，癸醯胺基及十一碳醯胺基；

(5)有單一芳基-脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 為H而 R^b 為芳基-脂族醯基，例如苯乙醯胺基，3-苄丙醯胺基，4-苄丁醯胺基，5-苄戊醯胺基，6-苄己醯胺基， α -甲苄乙醯胺基及 α ， α -二甲苄乙醯胺基；

(6)有單一芳族醯基取代基之胺基，即 R^a 為H而 R^b 為芳族醯基，例如苄醯胺基，1-萘甲醯胺基及2-萘甲醯

五、發明說明(10)

胺基；

(7)有二個烷基取代基之胺基，即 R^a 及 R^b 可相同或相異之烷基，例如二甲胺基，二乙胺基，N-甲基-N-乙胺基及N-甲基-N-戊胺基；

(8)有單一烷基取代基及單一芳烷基取代之胺基，即 R^a 為烷基而 R^b 為芳烷基，例如N-乙基-N-苄胺基，N-第三丁基-N-苄胺基及N-乙基-N-苄胺基；

(9)有單一烷基取代基及單一芳基取代基之胺基，即 R^a 為烷基而 R^b 為芳基，例如N-甲基-N-苯胺基，N-乙基-N-苯胺基及N-辛基-N-苯胺基；

(10)有單一烷基取代基及單一脂族醯基之胺基，即 R^a 為烷基而 R^b 為脂族醯基，例如N-丙基-N-乙醯胺基，N-戊基-N-丙醯胺基及N-乙基-N-乙醯胺基及N-乙基-N-己醯胺基；

(11)有單一烷基取代基及單一芳基脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 為烷基而 R^b 為芳基-脂族醯基，例如N-乙基-N-苯乙醯胺基，N-異丙基-N-(2-苯丙醯基)胺基及-N-甲基-N-(6-苯己醯基)胺基；

(12)有單一烷基取代基及單一芳族醯基取代基之胺基，即 R^a 為烷基而 R^b 為芳族醯基，例如N-甲基-N-苄醯胺基，N-第二丁基-N-苄醯胺基，及N-庚基-N-苄醯胺基；

(13)有二個芳烷基取代基之胺基，即 R^a 及 R^b 為相同或相異之芳烷基，例如二苄胺基，N-苄基-N-(3-苯丙基)胺基及N-苄基-N-(2-苯甲基)胺基；

五、發明說明(〃)

(14)有單一芳烷基取代基及單一芳基取代基之胺基，即 R^a 為芳烷基而 R^b 為芳基，例如 N-苄基-N-苯胺基及 N-(3-苯丙基)-N-苯胺基；

(15)有單一芳烷基取代基及單一脂族醯基取代基之胺基；即 R^a 為芳烷基而 R^b 為脂族醯基，例如 N-苄基-N-乙醯胺基，N-苄基-N-丙醯胺基及 N-苄基-N-戊醯胺基；

(16)有單一芳烷基取代基及單一芳基-脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 為芳烷基 R^b 為芳基-脂族醯基，例如 N-苄基-N-苯乙醯胺基及 N-苄基-N-(4-苯丁醯基)胺基；

(17)有單一芳烷基取代基及單一芳族醯基取代基之胺基，即 R^a 為芳烷基而 R^b 為芳族醯基，例如 N-苄基-N-苄醯胺基及 N-(2-苯乙基)-N-苄醯胺基；

(18)有二個芳基取代基之胺基，即 R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳基取代基，例如二苯胺基，N-(1-萘基)-N-苯胺基及 N-(2-萘基)-N-苯胺基；

(19)有單一芳基取代基及單一脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 為芳基而 R^b 為脂族醯基，例如 N-苯基-N-乙醯胺基，N-苯基-N-丙醯胺基及 N-苯基-N-己醯胺基；

(20)有單一芳基取代基及單一芳基-脂族醯基取代基，即 R^a 為芳基而 R^b 為芳基脂族醯基，例如 N-苄基-N-苯乙醯胺基及 N-苄基-N-(4-苯丁醯基)胺基；

(21)有單一芳基取代基及單一芳族醯基取代基之胺基，即 R^a 為芳基及 R^b 為芳族醯基，例如 N-苄基-N-苄醯胺基及 N-苄基-N-(2-苄甲醯基)胺基；

五、發明說明(12)

(22)有二個脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳族醯基，例如二乙醯胺基，N-乙醯基-N-丙醯胺基及N-丁醯基-N-己醯胺基；

(23)有單一脂族醯基取代基及單一芳基脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 為脂族醯基而 R^b 為芳基脂族醯基，例如N-乙醯基-N-苯乙醯胺基，N-乙醯基-N-(4-苯丁醯基)胺基及N-丁醯基-N-苯乙醯胺基；

(24)有單一脂族醯基取代基及單一芳族醯基取代基之胺基，即 R^a 脂族醯基及 R^b 為芳族醯基，例如N-乙醯基-N-苄醯胺基及N-丁醯基-N-(2-苯甲醯基)胺基；

(25)有二個芳基-脂族醯基取代基之胺基，即 R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳基脂族醯基，例如N,N-二苯基乙醯胺基，N-苯乙醯基-N-(2-苯丙醯基)胺基及N-苯乙醯基-N-胺(4-苯丁醯)胺基；

(26)有單一芳基-脂族醯胺基取代基及單一芳族醯基取代基；即 R^a 為芳基脂族醯基而 R^b 為芳族醯基，例如N-苯乙醯基-N-苄醯胺基及N-苯乙醯基-N-(2-苯甲醯基)胺基，及

(27)有二個芳族醯基取代基之胺基，即 R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳族醯基，例如二苄醯胺基及N-苄醯基-N-(2-苯甲醯基)胺基，

若取代基 α -為烷硫基時，此可為直或分枝 $C_1 - 4$ 烷硫基，例如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，異丁硫基，第二丁硫基及第三丁硫基。

五、發明說明 (13)

若取代基 α 為芳基時，此可為 $C_6 - 10$ 碳環芳基而未取代或有一以上取代基 β 。未取代芳基之例包括苯基，1-萘基及2-萘基。若芳基有取代時，取代基之數無限定，惟受制於可取代位數及立體位阻，故苯基上最多取代基為5個，萘基為7個。一般宜1~3個取代基，尤宜一個取代基。

若取代基 β 為 $C_1 - 4$ 烷基， $C_1 - 4$ 烷氧基，鹵素或 $-NR^a R^b$ 時，可對應取代基 α 。另取代基 β 可為羥基，硝基，苯基或三氟甲基。

取代基 α 代表被取代芳基之例包括：

(1) 有一以上直或分枝 $C_1 - 4$ 烷基取代之芳基，例如4-甲苯基，4-乙苯基，4-丙苯基，4-異丙苯基，4-丁苯基，4-異丁苯基，4-第二丁苯基，4-第三丁苯基，4-甲基-1-萘基，5-乙基-1-萘基，8-丙基-1-萘基，4-異丙基-1-萘基，5-丁基-1-萘基，4-異丁基-1-萘基，4-第二丁基-1-萘基，4-第三丁基-1-萘基，4-甲基-2-萘基，5-乙基-2-萘基，8-丙基-2-萘基，4-異丙基-2-萘基，5-丁基-2-萘基，8-異丁基-2-萘基，4-第二丁基-2-萘基及5-第三丁基-2-萘基。

(2) 有一以上直或分枝 $C_1 - 4$ 烷氧基取代之芳基，例如4-甲氧苯基，4-乙氧苯基，4-丙氧苯基，4-異丙氧苯基，4-丁氧苯基，4-異丁氧苯基，4-第二丁氧苯基，4-第三丁氧苯基，4-甲氧基-1-萘基，5-乙氧基-1-萘基，8-丙氧基-1-萘基，4-異丙氧基-1-萘基，5-丁氧基-1-萘

五、發明說明(14)

基，4-異丁氧基-1-萘基，4-第二丁氧基-1-萘基，4-第三丁氧基-1-萘基，4-甲氧基-2-萘基，5-乙氧基-2-萘基，8-丙氧基-2-萘基，4-異丙氧基-2-萘基，5-丁氧基-2-萘基，8-異丁氧基-2-萘基，4-第二丁氧基-2-萘基及5-第三丁氧基-2-萘基。

(3)有一以上鹵素之芳基，如4-溴苯基，4-氯苯基，4-氟苯基，4-碘苯基，3-氯苯基，3-氟苯基，3-溴苯基，3-碘苯基，4-溴-1-萘基，4-氯-1-萘基，4-氟-1-萘基，4-碘-1-萘基，5-氯-1-萘基，5-氟-1-萘基，5-溴-1-萘基，8-氯-1-萘基，4-氯-2-萘基，4-溴-2-萘基，4-氯-2-萘基，4-碘-2-萘基，5-溴-2-萘基，5-氯-2-萘基，5-氟-2-萘基及5-碘-2-萘基。

(4)有一以上羟基之芳基，例如2-羟苯基，3-羟苯基，4-羟苯基，4-羟基-1-萘基，5-羟基-1-萘基，8-羟基-1-萘基，4-羟基-2-萘基，5-羟基-2-萘基及8-羟基-2-萘基。

(5)有一以上硝基之芳基，例如2-硝苯基，3-硝苯基，4-硝苯基，4-硝基-1-萘基，5-硝基-1-萘基，8-硝基-1-萘基，4-硝基-2-萘基，5-硝基-2-萘基及8-硝基-2-萘基。

(6)有一以上苯基之芳基，例如3-苯基苯基，

4-苯基苯基，4-苯基-1-萘基，5-苯基-1-萘基，8-苯基-1-萘基，4-苯基-2-萘基，5-苯基-2-萘基及8-苯基-2-萘基。

五、發明說明(15)

(7)有一以上三氟甲基之芳基，例如3-三氟甲基，4-三氟甲基，4-三氟甲基-1-苯基，5-三氟甲基-1-苯基，8-三氟甲基-1-苯基，4-醯基-2-苯基，5-醯基-2-苯基及8-三氟甲基-2-苯基。

(8)有一以上未取代胺基之芳基，例如2-胺基-苯基，3-胺基-苯基，4-胺基-苯基，4-胺基-1-苯基及8-胺基-2-苯基。

(9)有一以上取代胺基之芳基，其例包括：

(i)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為烷基)之芳基，例如3-甲胺基-苯基，4-乙胺基-苯基，3-丙胺基-苯基，3-異丙胺基-苯基，4-丁胺基-苯基及3-異丁胺基-苯基；

(ii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳烷基)之芳基，例如4-苄胺基-苯基，4-(2-苄乙胺基)-苯基，4-(1-苄乙胺基)-苯基，4-(4-苄丁胺基)-苯基及4-(1-苄甲胺基)-苯基；

(iii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳基)之芳基，例如4-苯胺基-苯基及4-(1-苯胺基)-苯基；

(iv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為脂族醯基)之芳基，例如4-甲醯胺基-苯基，4-乙醯胺基-苯基，4-丁醯胺基-苯基，4-特戊醯胺基-苯基，4-己醯胺基-苯基，4-辛醯胺基-苯基及4-十一碳醯胺基-苯基；

(v)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳基脂族醯基)之芳基，例如4-苄乙醯胺基-苯基，4-(4-苄丁醯胺基)-苯基，4-(6-苄己醯胺基)-苯基，4-(α -苄乙醯胺基)-苯基及4-(α , α -二甲苄乙醯胺基)-苯基，

(vi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳族醯基)之芳基

五、發明說明 (16)

，例如 4-苄醯胺苯基，4-(1-苯甲醯胺基)苯基及 4-(2-苯甲醯胺基)苯基；

(vii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相異之烷基)芳基，例如 4-二甲胺苯基，4-二乙胺苯基及 4-(N-甲基-N-乙胺基)苯基；

(viii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳烷基)之芳基，例如 4-(N-乙基-N-苄胺基)苯基，4-(N-第三丁基-N-苄胺基)苯基及 4-(N-己基-N-苄胺基)苯基；

(ix)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳基)之芳基，例如 4-(N-甲基-N-苯胺基)苯基及 4-(N-辛基-N-苯胺基)苯基；

(x)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為脂族醯基)之芳基，例如 4-(N-丙基-N-乙醯胺基)苯基及 4-(N-乙基-N-己醯胺基)苯基；

(xi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳基脂族醯基)之芳基，例如 4-(N-乙基-N-苯乙醯胺基)苯基及 4-(N-甲基-N-(6-苯己醯基)胺基)苯基；

(xii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳族醯基)之芳基，例如 4-(N-甲基-N-苄醯胺基)苯基及 4-(N-庚基-N-苄醯胺基)苯基；

(xiii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相之芳烷基)之芳基，例如 4-二苄胺苯基及 4-[N-苄基-N-(2-苯甲基)-胺基]苯基；

(xiv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳烷基而 R^b 為芳基)之芳基，

五、發明說明(7)

例如 4-(N-苄基-N-苯胺基)苯基及 4-[N-(3-苯丙基)-N-苯胺基]苯基；

(xv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳烷基而 R^b 為脂族醯基)之芳基，例如 4-(N-苄基-N-乙醯胺基)苯基及 4-(N-苄基-N-戊醯胺基)苯基；

(xvi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳烷基而 R^b 為芳基-脂族醯基)之芳基，例如 4-(N-苄基-N-苯乙醯胺基)苯基及 4-[N-苄基-N-(4-苯丁醯基)胺基]苯基；

(xvii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳烷基而 R^b 為芳族醯基)之芳基，例如 4-(N-苄基-N-苄醯胺基)苯基及 4-[N-(2-苯乙基)-N-苄醯胺基]苯基；

(xviii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳基)之芳基，例如 4-(二苯胺基)苯基及 4-[N-(2-苯基)-N-苯胺基]苯基；

(xix)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳基而 R^b 為脂族醯基)之芳基。例如 4-(N-苯基-N-乙醯胺基)苯基及 4-(N-苯基-N-己醯胺基)苯基；

(xx)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳基而 R^b 為芳基-脂族醯基)之芳基，例如 4-(N-苯基-N-苯乙醯胺基)苯基及 4-[N-苯基-N-(4-苯丁醯基)胺基]苯基；

(xxi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳基而 R^b 為芳族醯基)之芳基，例如 4-(N-苯基-N-苄醯胺基)苯基；

(xxii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相異之脂族醯基)之芳基，例如 4-二乙醯胺苯基及 4-(N-丁醯基-N-

五、發明說明(18)

己醯胺基)苯基；

(xxiii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為脂族醯基而 R^b 為芳基脂族醯基)之芳基，例如 4-(N-乙醯基-N-苯乙醯胺基)苯基及 4-(N-丁醯基-N-苯乙醯胺基)苯基；

(xxiv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為脂族醯基而 R^b 為芳族醯基)之芳基，例如 4-(N-乙醯基-N-苄醯胺基)苯基及 4-[N-丁醯基-N-(2-萘甲醯基)胺基]苯基；

(xxv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳基-脂族醯基)之芳基，例如 4-(N,N-二苯乙醯胺基)苯基及 4-[N-苯乙醯基-N-(4-苯丁醯基)胺基]苯基；

(xxvi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳基脂族醯基而 R^b 為芳族醯基)之芳基，例如 4-(N-苯乙醯基-N-苄醯胺基)苯基及 4-[N-苯乙醯基-N-(2-萘甲醯基)胺基]苯基；

(xxvii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳族醯基)之芳基，例如 4-二苄醯胺苯基及 4-[N-苄醯基-N-(2-萘甲醯基)胺基]苯基。

若取代基 α 為芳烷基時，係 C_{1-5} 烷基取代著 C_{6-10} 碳環芳基，芳基本身可有取代或未取代，若有取代時選自前述取代基 β 。芳烷基共 C_{7-11} ，其烷基部分可為直或分析 C_{1-5} 烷基。未取代芳烷基之例包括苄基，2-苯乙基，1-苯乙基，3-苯丙基，2-苯丙基，

1-苯丙基，4-苯丁基，1-苯丁基，5-苯戊基，1-萘甲基及 2-萘甲基。若芳烷基中芳基有取代基，其個數無限定，惟受制於可取代位數及位阻。故苯基上最多取代 5

五、發明說明(19)

個，萘基則7個。一般宜1~3個，尤宜1個。

若取代基 β 為 $C_1 - 4$ 烷基， $C_1 - 4$ 烷氧基，鹵素或 $-NR^aR^b$ 時，可對應前述取代基 α 。另取代基 β 可為經基，硝基，苯基或三氟甲基。

取代基 α 代表之取代芳烷基之例包括：

(1)有一以上直或分枝 $C_1 - 4$ 烷基取代之芳烷基，例如4-甲苄基，4-乙苄基，4-丙苄基，4-異丙苄基，4-丁苄基，4-異丁苄基，4-第二丁苄基，4-第三丁苄基，4-甲基-1-萘甲基，5-乙基-1-萘甲基，8-丙基-1-萘甲基，4-異丙基-1-萘甲基，5-丁基-1-萘甲基，4-異丁基-1-萘甲基，4-第二丁基-1-萘甲基，4-第三丁基-1-萘甲基，4-甲基-2-萘甲基，5-乙基-2-萘甲基，8-丙基-2-萘甲基，4-異丙基-2-萘甲基，5-丁基-2-萘甲基，8-異丁基-2-萘甲基，4-第二丁基-2-萘甲基及5-第三丁基-2-萘甲基。

(2)有一以上直或分枝 $C_1 - 4$ 烷氧基取代之芳烷基，例如4-甲氧苄基，4-乙氧苄基，4-丙氧苄基，4-異丙氧苄基，4-丁氧苄基，4-異丁氧苄基，4-第二丁氧苄基，4-第三丁氧苄基，4-甲氧基-1-萘甲基，5-乙氧基-1-萘甲基，8-丙氧基-1-萘甲基，4-異丙氧基-1-萘甲基，5-丁氧基-1-萘甲基，4-異丁氧基-1-萘甲基，4-第二丁氧基-1-萘甲基，4-第三丁氧基-1-萘甲基，4-甲氧基-2-萘甲基，5-乙氧基-2-萘甲基，8-丙氧基-2-萘甲基，4-異丙氧基-2-萘甲基，5-丁氧基-2-萘甲基，8-異氧基-2-

五、發明說明(20)

萘甲基，4-第二丁氧基-2-萘甲基及5-第三丁氧基-2-萘甲基。

(3)有一以上鹵素取代之芳烷基，例如4-溴苄基，4-氯苄基，4-氟苄基，4-碘苄基，3-氯苄基，3-氟苄基，3-溴苄基，3-碘苄基，4-溴-1-萘甲基，4-氯-1-萘甲基，4-氟-1-萘甲基，4-碘-1-萘甲基，5-氯-1-萘甲基，5-氟-1-萘甲基，5-溴-1-萘甲基，8-氯-1-萘甲基，4-氯-2-萘甲基，4-溴-2-萘甲基，4-氯-2-萘甲基，4-碘-2-萘甲基，5-溴-2-萘甲基，5-氯-2-萘甲基，5-氟-2-萘甲基及5-碘-2-萘甲基。

(4)有一以上羟基取代之芳烷基，例如2-羟苄基，3-羟苄基，4-羟苄基，4-羟基-1-萘甲基，5-羟基-1-萘甲基，8-羟基-1-萘甲基，4-羟基-2-萘甲基，5-羟基-2-萘甲基及8-羟基-2-萘甲基。

(5)有一以上硝基取代之芳烷基，例如2-硝基萘基，3-硝基萘基，4-硝基萘基，4-硝基-1-萘甲基，5-硝基-1-萘甲基，8-硝基-1-萘甲基，4-硝基-2-萘甲基，5-硝基-2-萘甲基及8-硝基-2-萘甲基。

(6)有一以上苯基取代之芳烷基，例如3-苯基萘基，4-苯基萘基，4-苯基-1-萘甲基，5-苯基-1-萘甲基，8-苯基-1-萘甲基，4-苯基-2-萘甲基，5-苯基-2-萘甲基及8-苯基-2-萘甲基。

(7)有一以上三氟甲基取代之芳烷基，例如3-三氟甲苄基，4-三氟甲苄基，4-三氟甲基-1-萘甲基，5-三氟

五、發明說明(一)

甲基-1-萘甲基，8-三氟甲基-1-萘甲基，4-三氟甲基-2-萘甲基，5-三氟甲基-2-萘甲基及8-三氟甲基-2-萘甲基。

(8)有一以上未取代胺基取代之芳烷基，例如2-胺苄基，3-胺苄基，4-胺苄基，4-胺基-1-萘甲基及8-胺基-2-萘甲基。

(9)有一以上取代胺基取代之芳烷基，其例包括：

(i)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為烷基)取代之芳烷基，例如3-甲胺苄基，4-乙胺苄基，3-丙胺苄基，3-異丙胺苄基，4-丁胺苄基及3-異丁胺苄基；

(ii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳烷基)取代之芳烷基，例如4-苄胺苄基，4-(2-苯乙胺基)苄基，4-(1-苯乙胺基)苄基，4-(4-苯丁胺基)苄基及4-(1-萘甲胺基)苄基；

(iii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳基)之芳烷基，例如4-苯胺苄基及4-(1-萘胺基)苄基；

(iv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為脂族醯基)之芳烷基，例如4-甲醯胺苄基，4-乙醯胺苄基，4-丁醯胺苄基，4-特戊醯胺苄基，4-己醯胺苄基，4-辛醯胺苄基及4-十一醯胺苄基；

(v)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳基-脂族醯基)之芳烷基，例如4-苯乙醯胺苄基，4-(4-苯丁醯胺基)苄基，4-(6-苯己醯胺基)苄基，4-(α -甲苯乙醯胺基)苄基及4-(α, α -二甲苯乙醯胺基)苄基；

(vi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為 H 而 R^b 為芳族醯基基)之芳烷

五、發明說明(>>)

基，例如4-苄醯胺苄基，4-(1-苯甲醯胺基)苄基及4-(2-苯甲醯胺基)苄基；

(vii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相異之烷基)之芳烷基，如4-二甲胺苄基，4-二乙胺苄基及4-(N-甲基-N-乙胺基)苄基；

(viii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳烷基)之芳烷基，如4-(N-乙基-N-苄胺基)苄基，4-(N-第三丁基-N-苄胺基)苄基及4-(N-己基-N-苄胺基)苄基；

(ix)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳基)之芳烷基，如4-(N-甲基-N-苯胺基)苄基及4-(N-辛基-N-苯胺基)苄基；

(x)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為脂族醯基)之芳烷基，如4-(N-丙基-N-乙醯胺基)苄基及4-(N-乙基-N-己醯胺基)苄基；

(xi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳基脂族醯基)之芳烷基，如4-(N-乙基-N-苯乙醯胺基)苄基及4-[N-甲基-N-(6-苯己醯基)胺基]苄基；

(xii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為烷基而 R^b 為芳族醯基)之芳烷基，如4-(N-甲基-N-苄醯胺基)苄基及4-(N-庚基-N-苄醯胺基)苄基；

(xiii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為芳烷基)之芳烷基，如4-二苄胺苄基及4-[N-苄基-N-(2-苯甲基)胺基]苄基；

(xiv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳烷基而 R^b 為芳基)之芳烷基

五、發明說明(つ)

基，如4-(N-苄基-N-苯胺基)苄基及4-[N-(3-苯丙基)-N-苯胺基]苄基；

(xv)有-NR^aR^b(R^a為芳烷基而R^b為脂族醯基)之芳烷基，如4-(N-苄基-N-乙醯胺基)苄基及4-(N-苄基-N-戊醯胺基)苄基；

(xvi)有-NR^aR^b(R^a為芳烷基而R^b為脂族醯基)之芳烷基，如4-(N-苄基-N-苯乙醯胺基)苄基及4-[N-苄基-N-(4-苯丁醯基)胺基]苄基；

(xvii)有-NR^aR^b(R^a為芳烷基而R^b為芳族醯基)之芳烷基，如4-(N-苄基-N-苄醯胺基)苄基及4-[N-(2-苯乙基)-N-苄醯胺基]苄基；

(xviii)有-NR^aR^b(R^a及R^b均為相同或相異之芳基)之芳烷基，如4-二苯胺苄基及4-[N-(2-苯基)-N-苯胺基]苄基；

(xix)有-NR^aR^b(R^a為芳基而R^b為脂族醯基)之芳烷基，如4-(N-苄基-N-乙醯胺基)苄基及4-(N-苯基-N-己醯胺基)苄基；

(xx)有-NR^aR^b(R^a為芳基而R^b為芳基脂族醯基)之芳烷基，如4-(N-苄基-N-苯乙醯胺基)苄基及4-[N-苯基-N-(4-苯丁醯基)胺基]苄基；

(xxi)有-NR^aR^b(R^a為芳基而R^b為芳族醯基)之芳烷基，如4-(N-苯基-N-苄醯胺基)苄基；

(xxii)有-NR^aR^b(R^a及R^b均為相同或相異之脂族醯基)之芳烷基，如4-二乙醯胺苄基及4-(N-丁醯基-N-

五、發明說明 (24)

己醯胺基)苄基；

(xxiii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為脂族醯基及 R^b 為芳基脂族醯基)之芳烷基，如 4-(N-乙醯基-N-苄乙醯胺基)苄基及 4-(N-丁醯基-N-苄乙醯胺基)苄基；

(xxiv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為脂族醯基而 R^b 為芳族醯基)之芳硫基，如 4-(N-乙醯基-N-苄醯胺基)苄基及 4-[N-丁醯基-N-(2-萘甲醯基)胺基]苄基；

(xxv)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為可相同或相異之芳基脂族醯基)之芳烷基，如 4-(N,N-二苄乙醯胺基)苄基及 4-[N-苄乙醯基-N-(4-苄丁醯基)胺基]苄基；

(xxvi)有 $-NR^a R^b$ (R^a 為芳基脂族醯基而 R^b 為芳族醯基)之芳烷基，如 4-(N-苄乙醯基-N-苄醯胺基)苄基及 4-[N-苄乙醯基-N-(2-萘甲醯基)胺基]苄基；及

(xxvii)有 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 均為相同或相異之芳族醯基)之芳烷基，如 4-二苄醯胺苄基及 4-[N-苄醯基-N-(2-萘甲醯基)胺基]苄基。

若 X 代表之苯駢咪唑基在 1 及 / 或 2 位有取代基 α 時，取代基 α 宜為：

直或分枝 C_{1-4} 烷基；

任意有一以上取代基 β 之 C_{6-10} 芳基，或

任意有一以上取代基 β 之 C_{7-11} 芳烷基。

有 1~5 個取代基 α 之這種苯駢咪唑基之例包括如：

1-甲基苯駢咪唑-2-基，1-乙基苯駢咪唑-2-基，1-丙基苯駢咪唑-2-基，1-異丙基苯駢咪唑-2-基，1-丁基苯駢

五、發明說明(25)

咪唑-2-基，6-甲氧基-1H-苯駢咪唑-2-基，5-甲氧基-1H-苯駢咪唑-2-基，6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，1-乙基-6-甲氧基苯駢咪唑-2-基，1-乙基-5-甲氧基苯駢咪唑-2-基，6-甲氧基-1-丙基苯駢咪唑-2-基，5-甲氧基-1-丙基苯駢咪唑-2-基，1-異丙基-6-甲氧基苯駢咪唑-2-基，1-異丙基-5-甲氧基苯駢咪唑-2-基，1-異丁基-6-甲氧基苯駢咪唑-2-基，1-異丁基-5-甲氧基苯駢咪唑-2-基，6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-乙氧基-1-甲氧基苯駢咪唑-2-基，1-甲基-6-丙氧基苯駢咪唑-2-基，1-甲基-5-丙氧基苯駢咪唑-2-基，6-異丙氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-異丙氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-異丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-異丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-第二丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-第二丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-第三丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-第三丁氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-丁氧基-1-丙基苯駢咪唑-2-基，5-丁氧基-1-丙基苯駢咪唑-2-基，6-苄氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-苄氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-甲氧基-1,6-二甲基苯駢咪唑-2-基，6-甲氧基-1,5-二甲基苯駢咪唑-2-基，6-溴-5-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-溴-6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-乙氧基-6-氟-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-乙氧基-5-氟-1-甲基

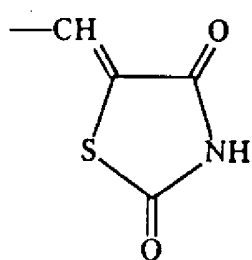
五、發明說明(26)

苯駢咪唑-2-基，5,7-二氟-1-甲基苯駢咪唑-2-基，4,6-
 -二氟-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-氟-1-甲基苯駢咪唑-2-
 -基，5-氟-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-氯-1,6-二甲基苯
 駢咪唑-2-基，6-氯-1,5-二甲基苯駢咪唑-2-基，5-氯
 1,6-二乙基苯駢咪唑-2-基，6-氯-1,5-二乙基苯駢咪唑-2-
 基，5-乙基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-乙基-1-甲基苯
 駢咪唑-2-基，5-溴-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-溴-1-甲
 基苯駢咪唑-2-基，7-溴-1-甲基-5-三氟甲基苯駢咪唑
 -2-基，4-溴-1-甲基-6-三氟甲基苯駢咪唑-2-基，7-氯
 -1-甲基-5-三氟甲基苯駢咪唑-2-基，4-氯-1-甲基-6-
 三氟甲基苯駢咪唑-2-基，1-甲基-7-三氟甲基苯駢咪唑
 -2-基，1-甲基-4-三氟甲基苯駢咪唑-2-基，1-甲基-5-
 三氟甲基苯駢咪唑-2-基，1-甲基-6-三氟甲基苯駢咪唑
 -2-基，5-溴-1,6,7-三甲基苯駢咪唑-2-基，6-溴-1,4,
 5-三甲基苯駢咪唑-2-基，5-氟-6-氯-1-甲基苯駢咪唑
 -2-基，6-氟-5-氯-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-溴-1,7-
 二甲基苯駢咪唑-2-基，6-溴-1,7-二甲基苯駢咪唑-2-
 基，6-溴-1,4-二甲基苯駢咪唑-2-基，6-第三丁基-1-
 甲基苯駢咪唑-2-基，5-第三丁基-1-甲基苯駢咪唑-2-
 基，6-羥基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-羥基-1-甲基苯
 駢咪唑-2-基，1,7-二甲基苯駢咪唑-2-基，1,4-二甲基
 苯駢咪唑-2-基，6,7-二氯-1-甲基苯駢咪唑-2-基，4,5-
 -二氯-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5,6,7-三氟-1-甲基苯駢
 咪唑-2-基，4,5,6-三氟-1-甲基苯駢咪唑-2-基，5-溴-

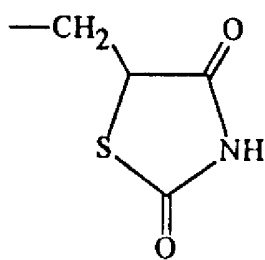
五、發明說明 (27)

6-苄氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-溴-5-苄氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基，7-氯-1-甲基苯駢咪唑-2-基，4-氯-1-甲基苯駢咪唑-2-基，6-羥基-1,5,7-三甲基苯駢咪唑-2-基，5-羥基-1,4,6-三甲基苯駢咪唑-2-基，1-甲基苯駢咪唑-6-基，1-乙基苯駢咪唑-6-基，1-丙基苯駢咪唑-6-基，1-異丙基苯駢咪唑-6-基，1-丁基苯駢咪唑-6-基，1-苄基苯駢咪唑-6-基，1-甲基苯駢咪唑-7-基，1-乙基苯駢咪唑-7-基，1-苄基苯駢咪唑-7-基，1-甲基苯駢咪唑-4-基，1-甲基苯駢咪唑-5-基，1,2-二甲基苯駢咪唑-6-基，5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基，1-乙基-5-羥基-4,6,7-三甲基苯駢咪唑-2-基，1-苄基苯駢咪唑-5-基及5-乙醯氧基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基。

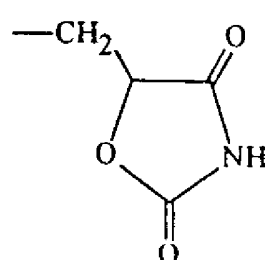
Z 為式 (i)，(ii)，(iii)，(iv) 或 (v) 之基：



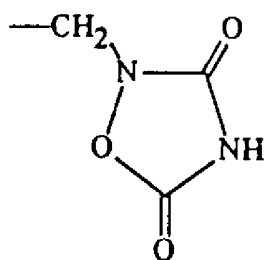
(i)



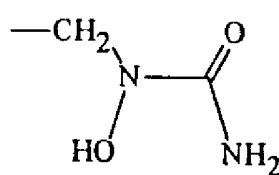
(ii)



(iii)



(iv)



(v)

五、發明說明 (8)

式 (i), (ii), (iii), (iv) 及 (v) 下面分別指 2,4-二氧嘧啶-5-叉甲基, 2,4-二氧嘧啶-5-基-甲基, 2,4-二氧嘧啶-5-基-甲基, 3,5-二氧嘧二啶-2-基-甲基及 N-羥基脲甲基。

本發明化合物中宜式 (I) 化合物或其鹽, 式中:

(A1) X 為未取代或有 1~5 個如下取代基 α' 之苯駢咪唑基;

取代基 α' : $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基, 苄氧基, 鹵素, 羥基, 乙醯氧基, 苯硫基, $C_1 - 4$ 烷硫基, 三氟甲基, 硝基, $-NR^a$ 及 R^b 相同或相異, 各為 H, $C_1 - 8$ 烷基, $C_7 - 11$ 芳烷基, $C_6 - 10$ 芳基, $C_1 - 11$ 脂族醯基, $C_8 - 12$ 芳基脂族醯基或 $C_7 - 11$ 芳族醯基。

$C_6 - 10$ 芳基而可有一以上選自下列取代基 β :

取代基 β : $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基, 鹵素, 羥基, 硝基, 苯基, 三氟甲基或 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 同上); 或

$C_7 - 11$ 芳烷基而可有一以上選自取代基 β ; 及 / 或 (A2) R 為 H, $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基或鹵素; 尤宜 X 如 (A1) 而 R 如 (A2) 所定義之化合物。

本發明尤宜式 (I) 化合物及其鹽, 式中:

(B1) X 為未取代或有 1~5 個如下取代基 α' 之苯駢咪唑基;

取代基 α' : $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基, 苄氧基, 鹵素, 羥基, 乙醯氧基, 苯硫基, $C_1 - 4$ 烷硫基, 三氟甲基, 硝基, $-NR^a$ 及 R^b 相同或相異, 各為 H, $C_1 - 8$ 烷基, $C_7 - 11$ 芳烷基, $C_6 - 10$ 芳基, $C_1 - 11$ 脂族醯基, $C_8 - 12$ 芳基脂族醯基或 $C_7 - 11$ 芳族醯基。

$C_6 - 10$ 芳基而可有一以上選自下列取代基 β :

五、發明說明 (>9)

取代基 β : $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基, 鹵素, 羥基, 硝基, 苯基, 三氟甲基或 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 同上) ; 或

$C_7 - 11$ 芳烷基而可有一以上選自取代基 β ; 及 / 或
(B2) Y 為氧 ; 及 / 或

(B3) Z 為 2,4-二氧噻唑啉-5-叉甲基, 2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基或 2,4-二氧嘔唑啉-5-基甲基 ; 及 / 或

(B4) R 為 H, $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基或鹵素 ;
尤宜 X 如 (B1), Y 如 (B2), Z 如 (B3) 而 R 如 (B4) 所定義者。

本發明尤宜式 (I) 化合物及其鹽, 式中 :

(C1) X 為未取代或有 1~5 個如下取代基 α' 之苯駢咪唑基 ;

取代基 α' : $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基, 苄氧基, 鹵素, 羥基, 乙醯氧基, 苯硫基, $C_1 - 4$ 烷硫基, 三氟甲基, 硝基, $-NR^a R^b$ 而 R^a 及 R^b 相同或相異, 各為 H, $C_1 - 8$ 烷基, $C_7 - 11$ 芳烷基, $C_6 - 10$ 芳基, $C_1 - 11$ 脂族醯基, $C_8 - 12$ 芳基脂族醯基或 $C_7 - 11$ 芳族醯基。

$C_6 - 10$ 芳基而可有 1~3 個選自下列取代基 β :

取代基 β : $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 4$ 烷氧基, 鹵素, 羥基, 硝基, 苯基, 三氟甲基或 $-NR^a R^b$ (R^a 及 R^b 同上) ; 或

$C_7 - 11$ 芳烷基而可有 1~3 個選自取代基 β ; 及 / 或
(C2) Y 為氧 ; 及 / 或

(C3) Z 為 2,4-二氧噻唑啉-5-叉甲基或 2,4-二氧噻唑啉-5-基甲基 ; 及 / 或

(C4) R 為 H, 甲基, 甲氧基, 乙氧基, 氟或氯 ; 及 / 或

(C5) n 為 1~3 之整數 ;

五、發明說明 (30)

尤宜 X 如 (C1), Y 如 (C2), Z 如 (C3), R 如 (C4), m 如 (C5) 所定義之化合物。

本發明尤宜式 (I) 化合物及其鹽，式中
(D1) X 為未取代或有 1 ~ 5 個如下取代基 α'' 之苯駢咪唑基：

取代基 α'' ：C₁ - 4 烷基，C₁ - 4 烷氧基，苄氧基，鹵素，苯硫基，C₁ - 4 烷硫基，三氟甲基，羥基，乙醯氧基，苄基或苯基；及 / 或

(D2) Y 為氧；及 / 或

(D3) Z 為 2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基；及 / 或

(D4) R 為 H，甲基或甲氧基；

(D5) m 為 1 ~ 3 之整數；

尤宜 X 如 (D1)，Y 如 (D2)，Z 如 (D3)，R 如 (D4) 而 m 如 (D5) 所定義之化合物。

本發明尤宜式 (I) 化合物及其鹽，式中

(E1) X 為未取代或有 1 ~ 5 個如下取代基 α''' 之苯駢咪唑基：

取代基 α''' ：甲基，乙基，異丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，苄氧基，氟，氯，苯硫基，甲硫基，乙硫基，羥基，乙醯氧基，苄基或苯基；及 / 或

(E2) Y 為氧；及 / 或

(E3) Z 為 2,4-二氧嘧啶啉-5-基甲基；及 / 或

(E4) R 為 H，及 / 或

(E5) m 為 1 或 2；

尤宜 X 如 (E1)，Y 如 (E2)，Z 如 (E3)，R 如 (E4)，m 如 (E5) 之化合物。

本發明最好為式 (I) 化合物及其鹽，式中

(F1) X 為未取代或有 1 ~ 5 個如下取代基 α''' 之苯駢咪

五、發明說明(2)

噻基：

取代基 α " "：甲基，甲氧基，羥基，苄基或乙醯氧基；
及 / 或

(F2)Y 為氧；及 / 或

(F3)Z 為 2,4-二氧噻啉啶-5-基甲基；及 / 或

(F4)R 為 H，及 / 或

(F5)m 為 1；

尤宜 X 如 (F1)，Y 如 (F2)，Z 如 (F3)，R 如 (F4)，m 如 (F5)之化合物。

本發明化合物各在其分子含鹼性基，故可依常法轉變為與酸之鹽。此鹽之性質無特定，但若供醫藥時，須製藥容許者，即與母體化合物相較，活性不低，毒性也不高。但非供醫藥，如當作製造其他化合物是中間體，其至此限制也無。這種鹽之例包括與礦酸，尤其氫鹵酸（如氫氟酸，氫溴酸，氫碘酸或鹽酸，硝酸，過氯酸，碳酸，硫酸或磷酸之鹽；與低烷磺酸，如甲磺酸，三氟甲磺酸或乙磺酸之鹽；與芳基磺酸，如苯磺酸或對甲苯磺酸之鹽；與有機羧酸，如乙酸，富馬酸，酒石酸，草酸，馬來酸，蘋果酸，丁二酸，苯甲酸，苦杏仁酸，抗壞血酸，乳酸，葡萄糖酸或檸檬酸之鹽；及與胺基酸，如麩胺酸或天冬胺酸等胺基酸之鹽，宜製藥容許鹽。

本發明化合物也可依常法轉變為與鹼之鹽。這種鹽之例包括：與鹼金屬，如鈉，鉀或鋰之鹽；與鹼土金屬，如鈹或鈣之鹽，及與其他金屬，如鎂或鋁之鹽，宜製藥

五、發明說明(32)

容許鹽。

本發明之化合物(I)因不對稱碳而以種種異構物存在。若Z為2,4-二氧嘧啶-5-基甲基或2,4-二氧嘧啶-5-基甲基時,在5位之碳為不對稱。這些異構物雖均以單一分子式(I)表示,但本發明包括各單離異構物及混合物,包括其消旋體,而此異構物可在混合物以任何比例存在。若用立體特定合成技術或以光學活性化合物為原料,則可直接製造個別異構物;反之,若製造異構物之混合物時,可依習用解析技術得個別異構物。

Z為2,4-二氧嘧啶-5-基甲基,2,4-二氧嘧啶-5-叉甲基,2,4-二氧嘧啶-5-基甲基或3,5-二氧嘧啶-2-基甲基之化合物分別如下流程 α , β , γ 及 δ 所示種種互變異構物存在。

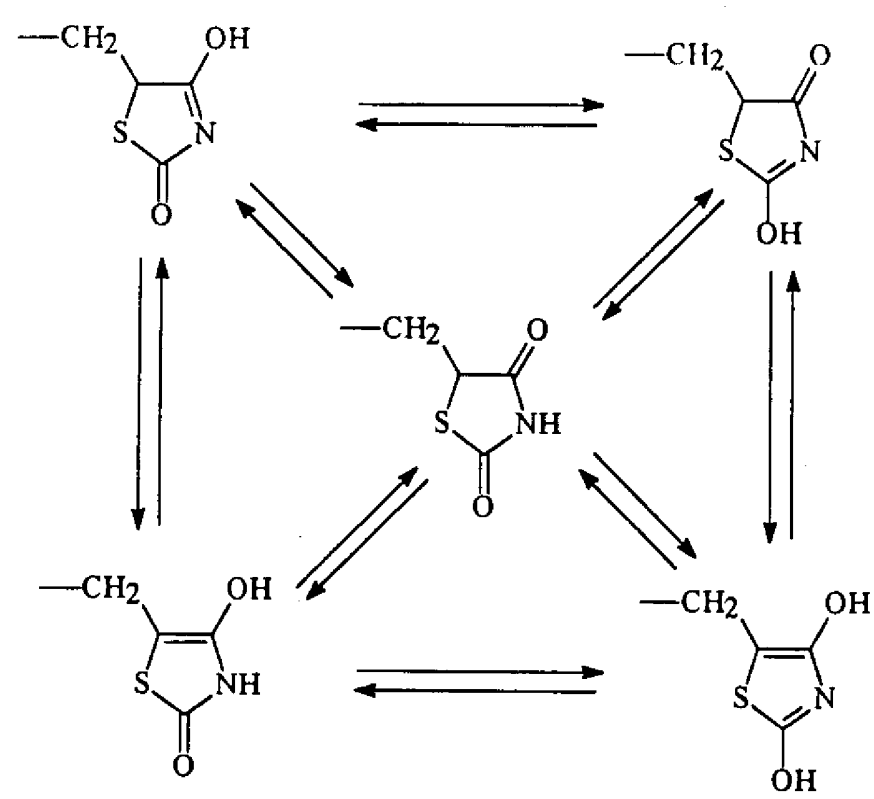
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

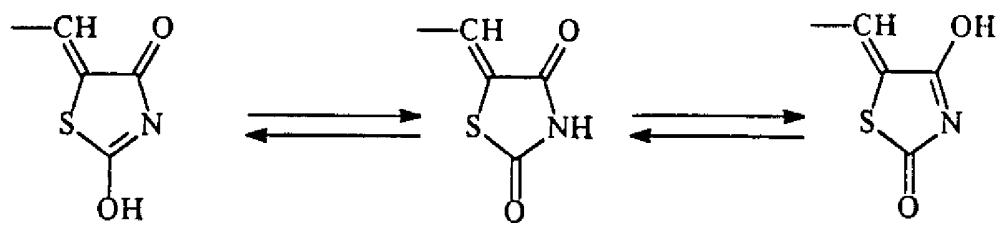
訂

五、發明說明 (33)

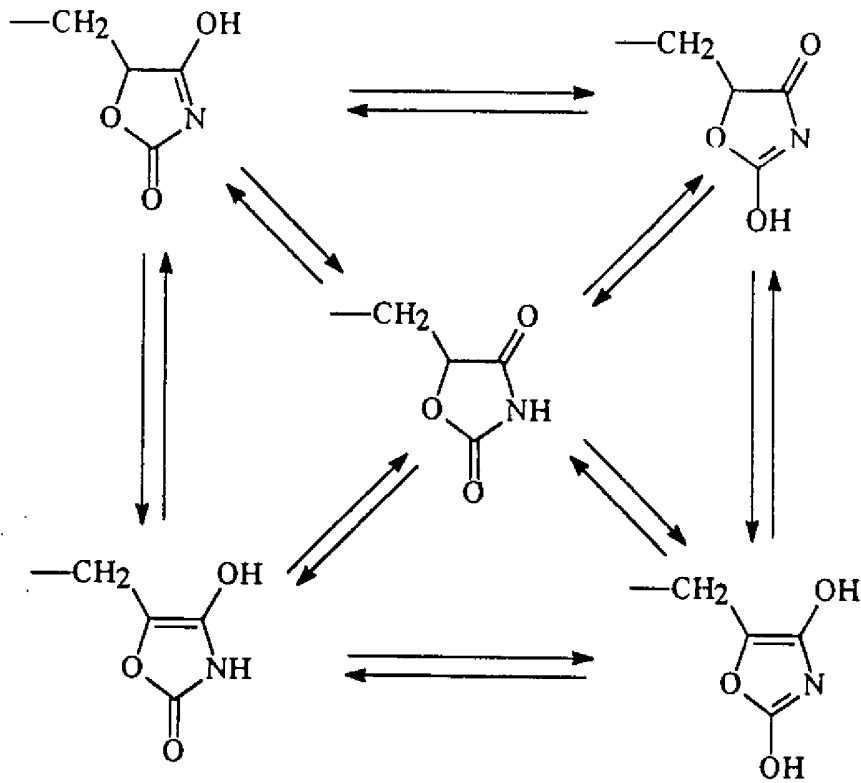
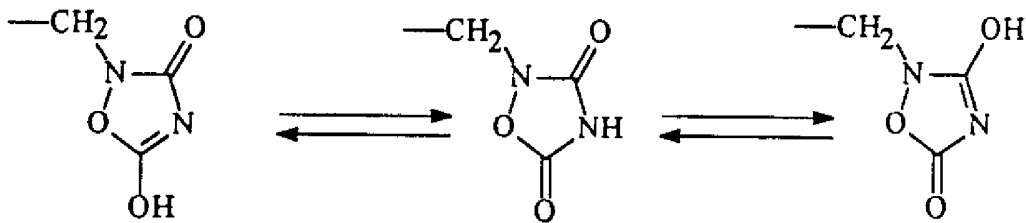
流程 α



流程 β



五、發明說明 (34)

流程 γ 流程 δ 

五、發明說明 (35)

在上述 (I)，所有互變異構物及其等量或不等量混合物皆以一式表示。故所有這些異構物及其混合物均包括在本發明。

本發明也包括化合物 (I) 及其鹽之如水合物等媒合物。

本發明也包括能在人等哺乳類體內由代謝作用轉變成化合物 (I) 或其鹽之所有化合物，即「前藥」。

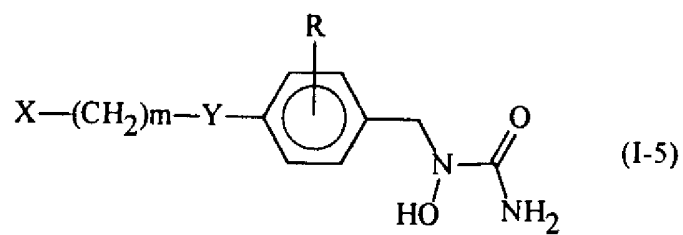
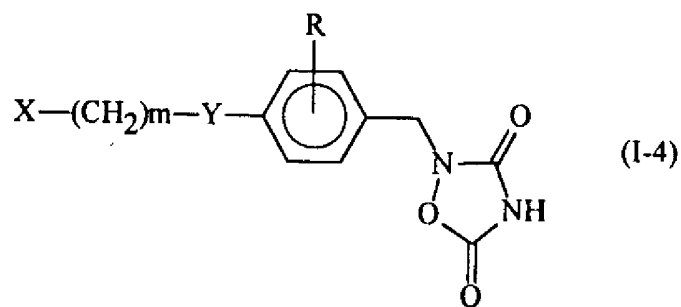
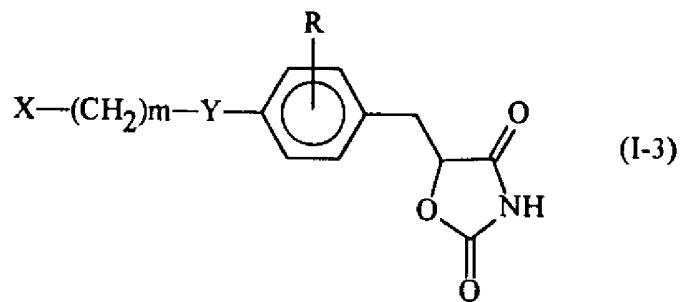
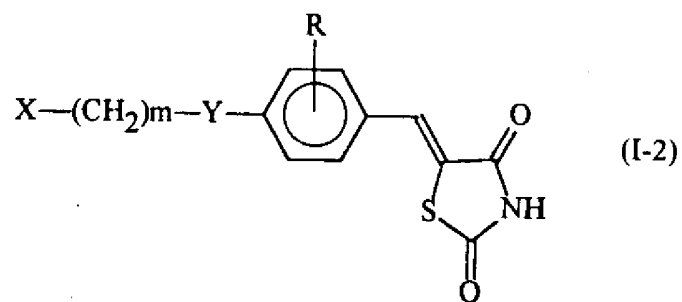
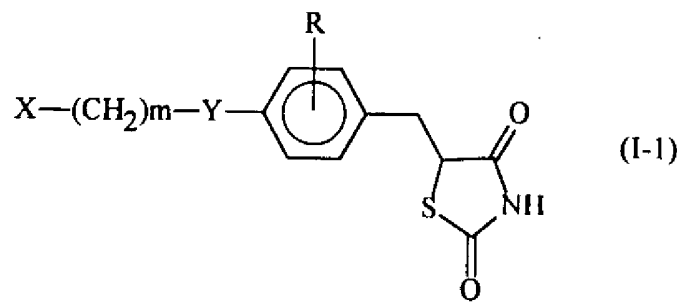
本發明之一些化合物之例呈下式 (I-1) - (I-5)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (ㄅ)



五、發明說明 (37)

在上式中，取代基分別如下表 1~5。表 1 為式 (I-1)，表 2 為式 (I-2)，如此至表 5 為式 (I-5)。其中簡稱如下：

Bu	丁基
iBu	異丁基
sBu	第二丁基
tBu	第三丁基
Bz	苄基
Et	乙基
Me	甲基
Pr	丙基
iPr	異丙基

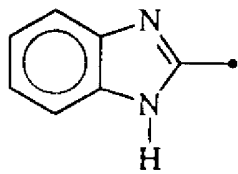
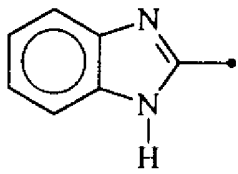
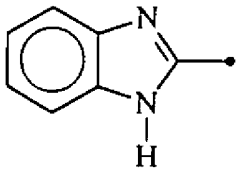
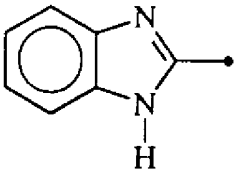
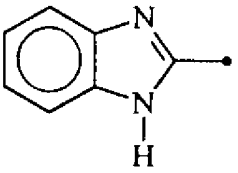
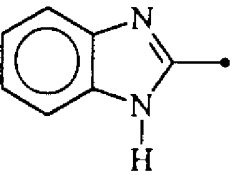
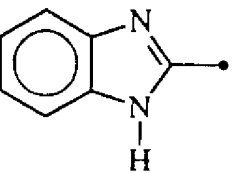
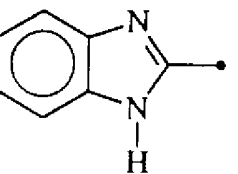
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

表 1

化合物編號	X	Y	m	R
1-1		0	1	H
1-2		0	2	H
1-3		0	3	H
1-4		0	4	H
1-5		0	5	MeO
1-6		S	1	H
1-7		O	1	MeO
1-8		O	1	Cl

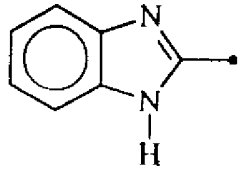
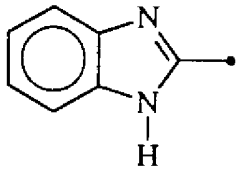
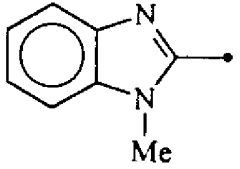
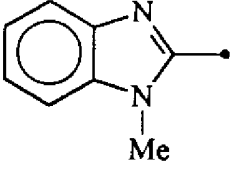
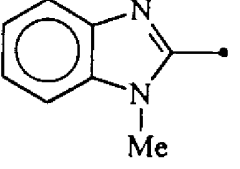
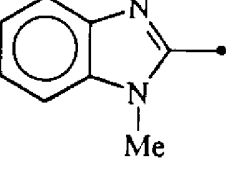
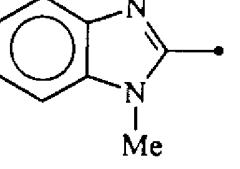
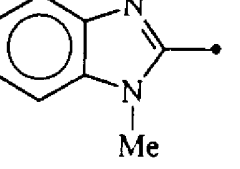
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

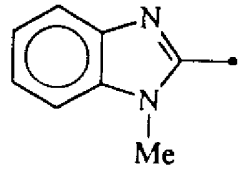
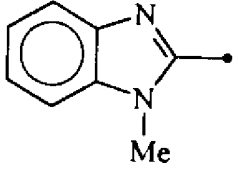
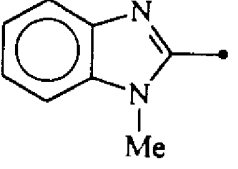
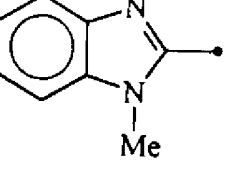
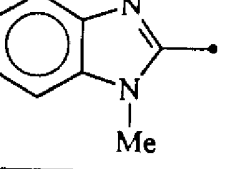
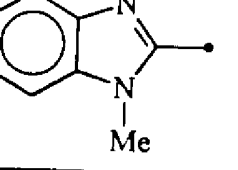
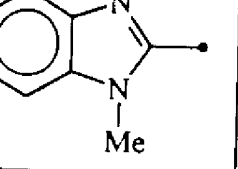
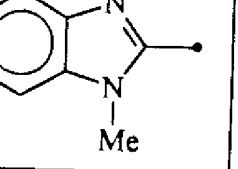
五、發明說明 (39)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-9		O	1	Me
1-10		S	1	MeO
1-11		O	1	H
1-12		O	2	H
1-13		O	3	H
1-14		O	4	H
1-15		O	5	H
1-16		S	1	H

五、發明說明(40)

表 1(續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-17		S	2	H
1-18		O	1	MeO
1-19		O	1	EtO
1-20		O	1	Cl
1-21		O	1	F
1-22		O	1	Me
1-23		O	1	iPr
1-24		O	2	Et

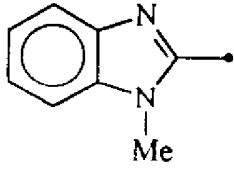
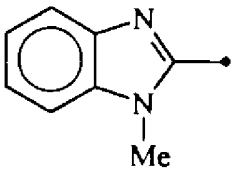
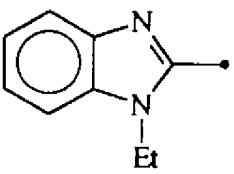
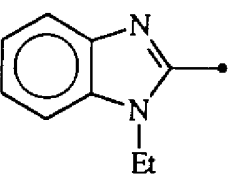
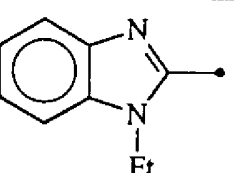
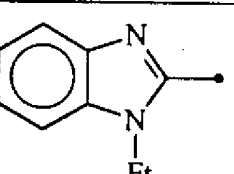
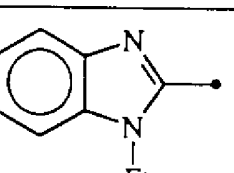
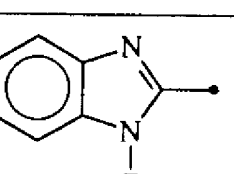
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-25		S	1	Cl
1-26		S	1	Me
1-27		O	1	H
1-28		O	2	H
1-29		O	3	<i>t</i> Bu
1-30		O	1	Me
1-31		O	1	MeO
1-32		S	1	H

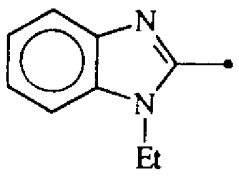
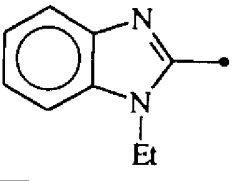
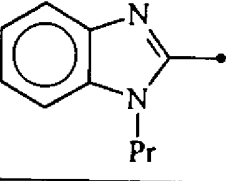
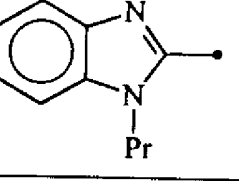
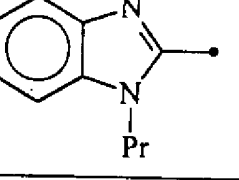
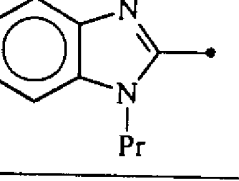
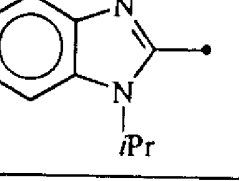
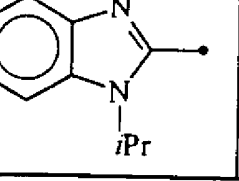
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(42)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-33		S	1	PrO
1-34		S	1	Me
1-35		O	1	H
1-36		O	3	H
1-37		O	1	F
1-38		S	1	H
1-39		O	1	H
1-40		O	2	H

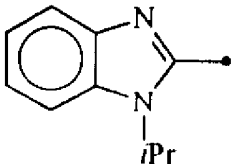
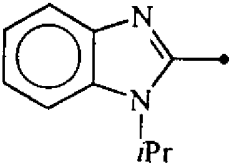
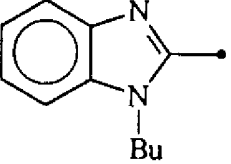
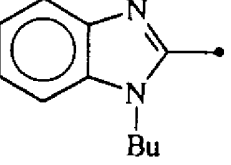
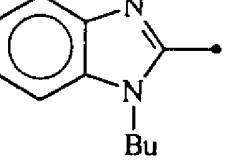
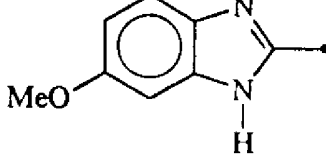
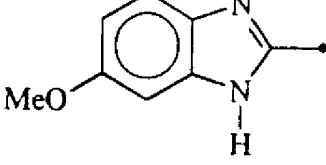
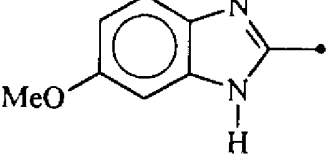
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

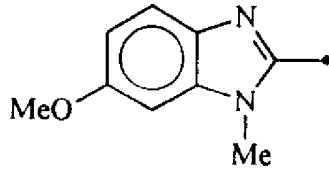
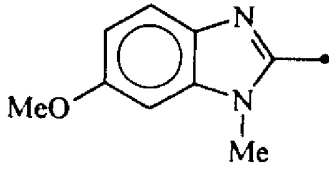
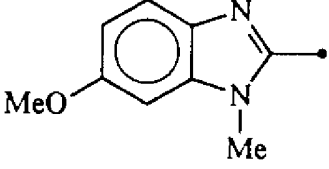
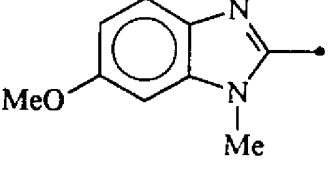
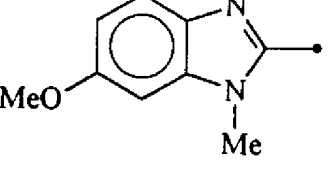
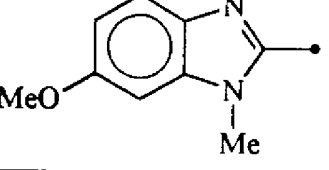
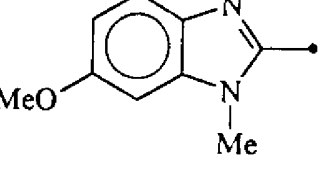
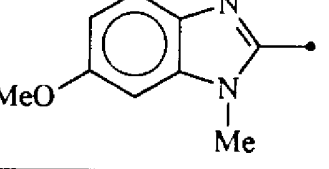
五、發明說明(43)

表 1(續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-41		S	1	H
1-42		S	5	Cl
1-43		O	1	H
1-44		O	4	H
1-45		S	1	H
1-46		O	1	H
1-47		O	3	H
1-48		S	1	H

五、發明說明(44)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-49		O	1	H
1-50		O	2	H
1-51		O	3	H
1-52		O	4	H
1-53		O	5	H
1-54		S	1	H
1-55		S	2	H
1-56		O	1	Me

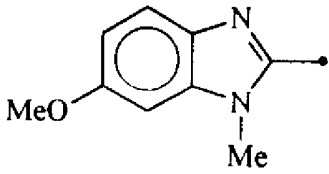
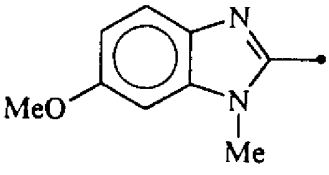
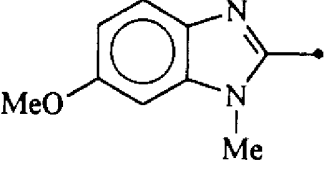
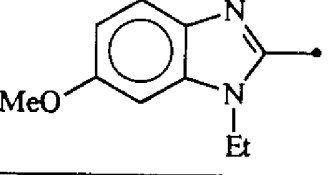
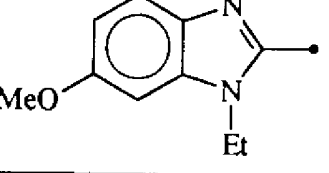
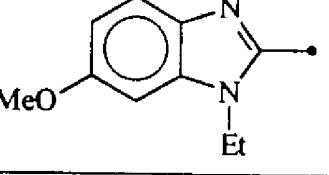
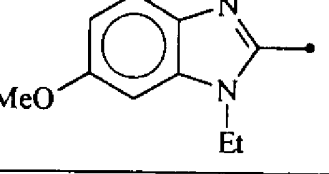
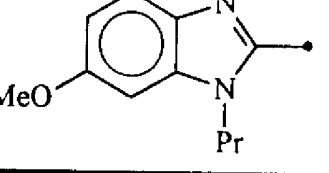
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

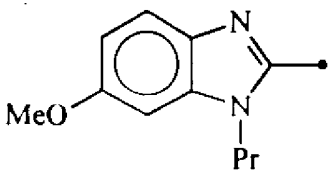
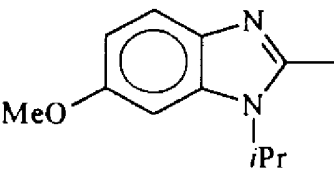
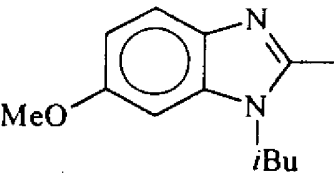
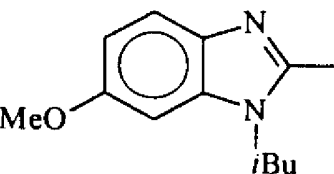
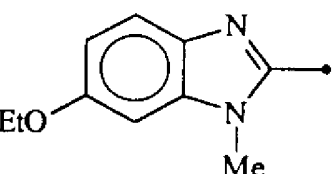
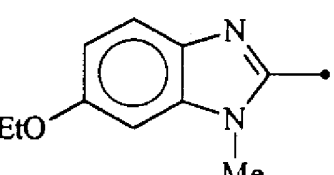
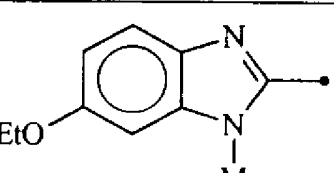
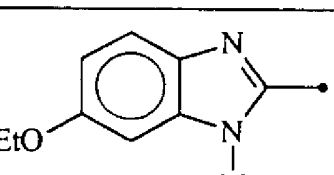
五、發明說明(45)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-57		O	1	MeO
1-58		O	1	F
1-59		O	1	Cl
1-60		O	1	H
1-61		O	2	H
1-62		O	1	MeO
1-63		S	1	H
1-64		O	1	H

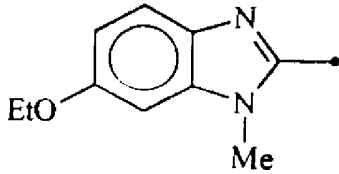
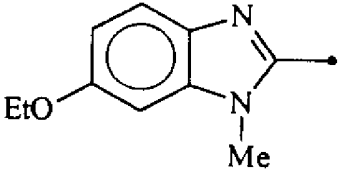
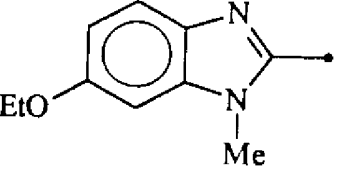
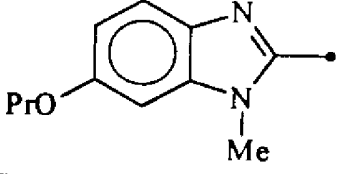
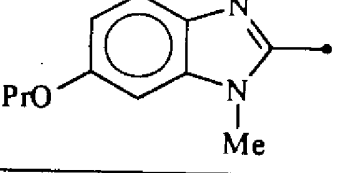
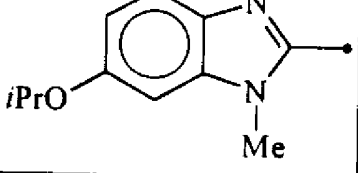
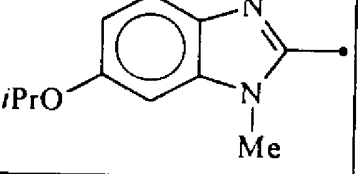
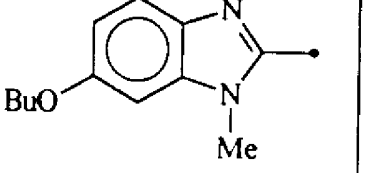
五、發明說明(4b)

表 1(續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-65		S	1	H
1-66		O	1	H
1-67		O	1	H
1-68		S	1	H
1-69		O	1	H
1-70		O	1	MeO
1-71		O	1	Cl
1-72		O	2	H

五、發明說明 (47)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-73		O	3	H
1-74		S	1	H
1-75		S	4	Et
1-76		O	1	H
1-77		S	1	H
1-78		O	1	H
1-79		O	3	H
1-80		O	1	H

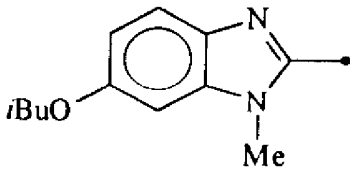
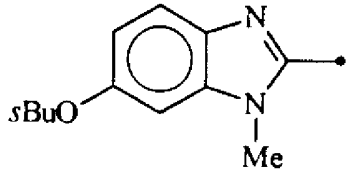
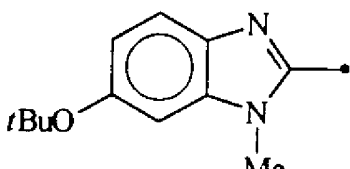
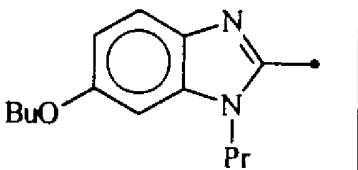
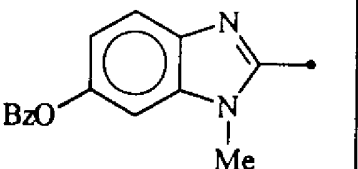
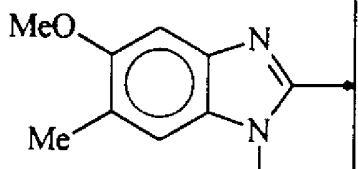
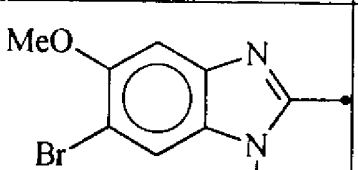
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(48)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-81		O	1	H
1-82		O	1	H
1-83		O	1	H
1-84		O	1	H
1-85		O	1	H
1-86		O	1	H
1-87		O	1	H

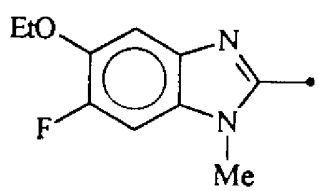
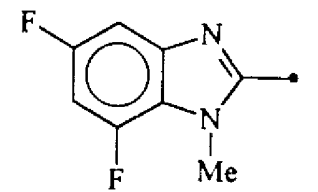
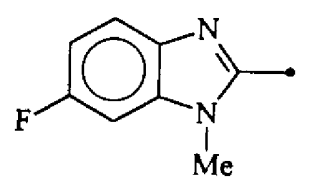
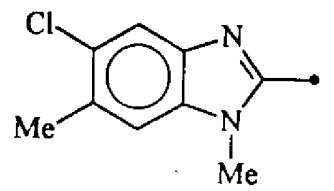
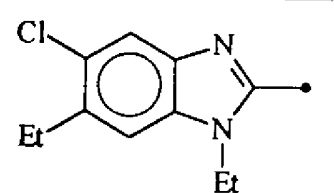
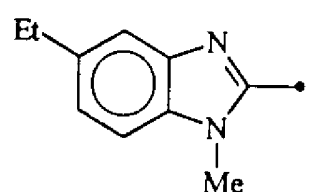
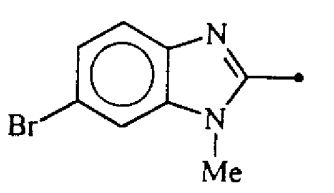
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (49)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-88		O	1	H
1-89		O	1	H
1-90		O	1	H
1-91		O	1	H
1-92		O	1	H
1-93		O	1	H
1-94		O	1	H

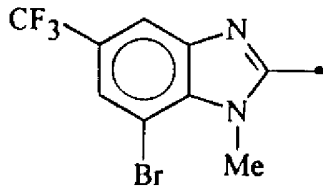
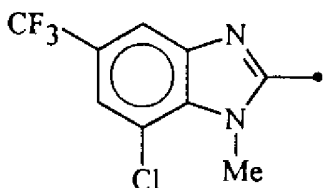
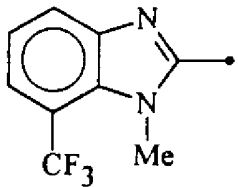
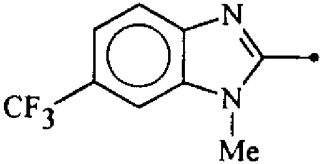
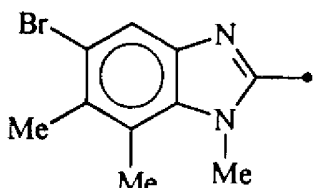
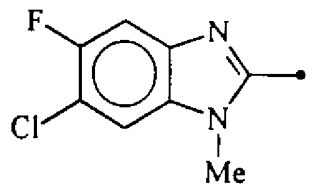
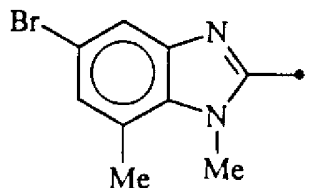
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

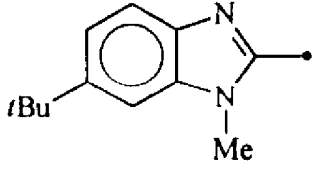
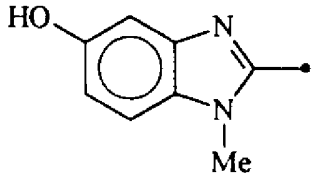
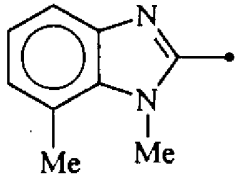
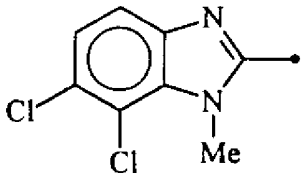
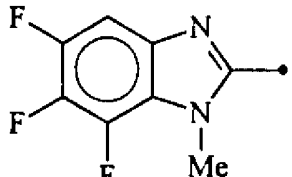
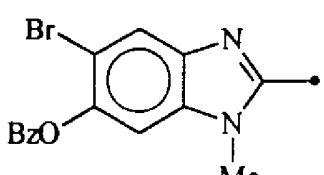
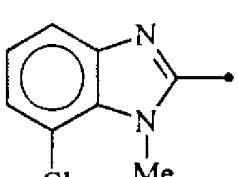
五、發明說明 (50)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-95		O	1	H
1-96		O	1	H
1-97		O	1	H
1-98		O	1	H
1-99		O	1	H
1-100		O	1	H
1-101		O	1	H

五、發明說明(51)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-102		O	1	H
1-103		O	1	H
1-104		O	1	H
1-105		O	1	H
1-106		O	1	H
1-107		O	1	H
1-108		O	1	H

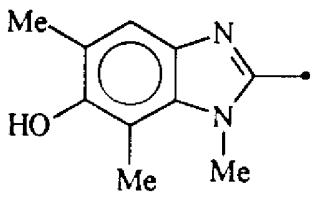
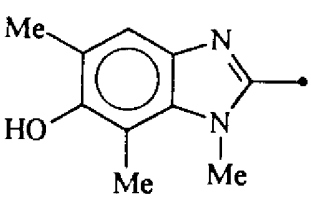
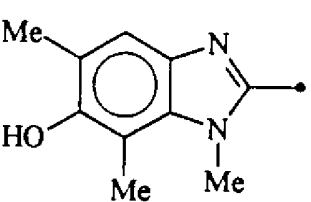
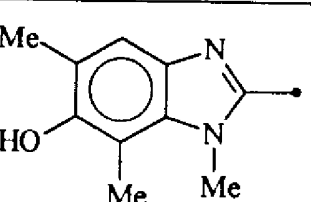
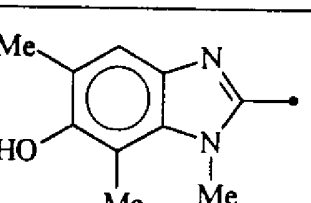
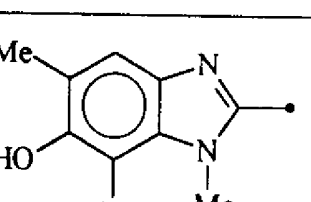
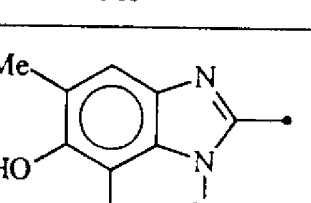
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

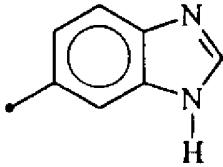
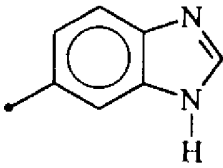
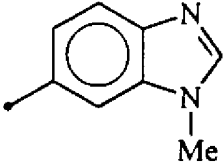
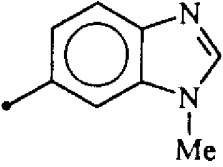
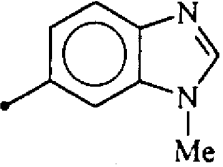
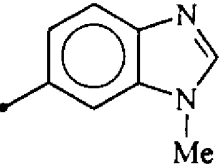
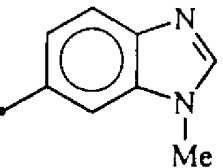
五、發明說明(52)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-109		O	1	H
1-110		O	2	H
1-111		O	3	H
1-112		S	1	H
1-113		O	1	Me
1-114		O	1	MeO
1-115		O	1	Cl

五、發明說明 (53)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-116		O	1	H
1-117		S	1	H
1-118		O	1	H
1-119		O	2	H
1-120		O	3	H
1-121		O	4	H
1-122		O	5	H

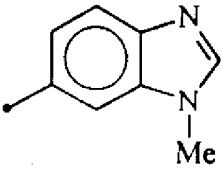
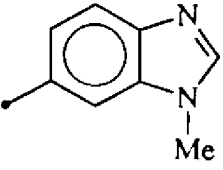
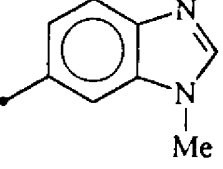
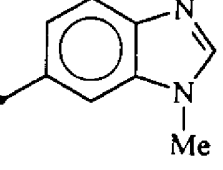
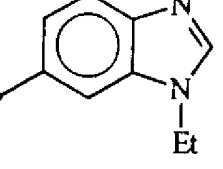
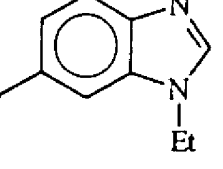
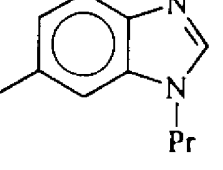
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (54)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-123		O	1	MeO
1-124		O	1	Cl
1-125		S	1	H
1-126		S	3	H
1-127		O	1	H
1-128		S	1	H
1-129		O	1	H

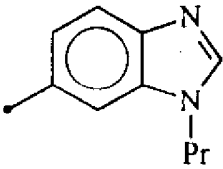
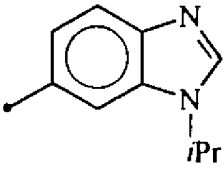
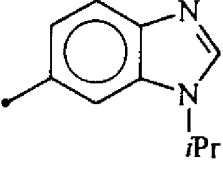
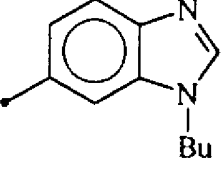
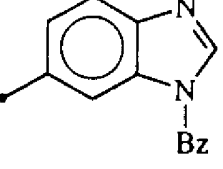
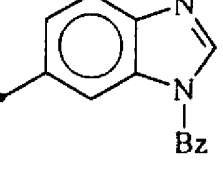
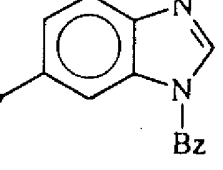
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(55)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-130		O	1	Cl
1-131		O	1	H
1-132		S	1	H
1-133		O	1	H
1-134		O	1	H
1-135		O	3	H
1-136		S	1	H

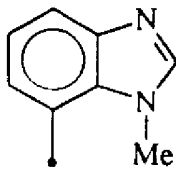
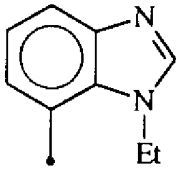
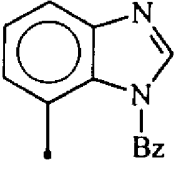
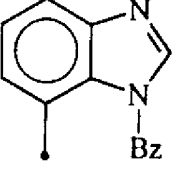
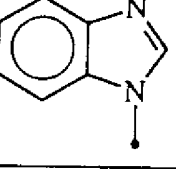
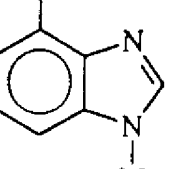
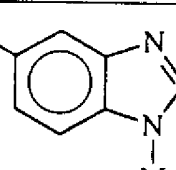
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

五、發明說明 (56)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-137		O	1	H
1-138		O	1	H
1-139		O	1	H
1-140		S	1	H
1-141		O	1	H
1-142		O	1	H
1-143		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

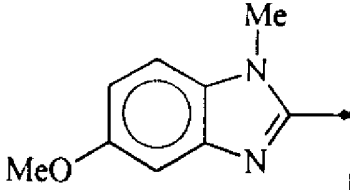
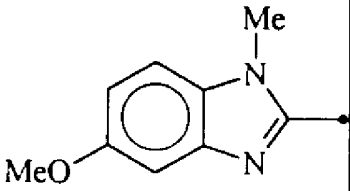
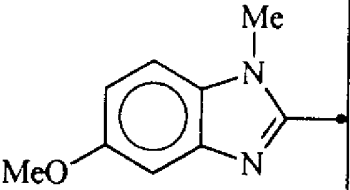
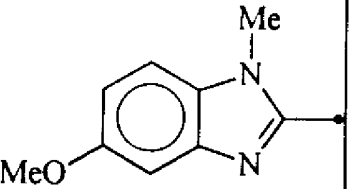
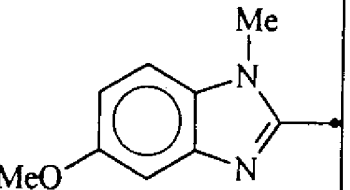
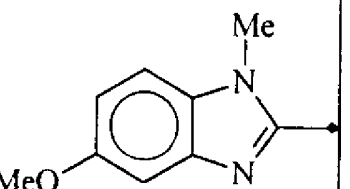
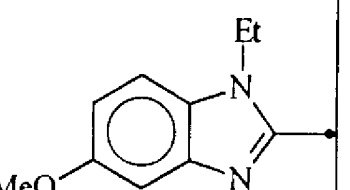
五、發明說明(57)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-144		O	1	H
1-145		S	1	H
1-146		O	1	H
1-147		O	2	H
1-148		O	3	H
1-149		O	4	H
1-150		O	5	H

五、發明說明 (58)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-151		S	1	H
1-152		S	2	H
1-153		O	1	Me
1-154		O	2	Me
1-155		O	1	F
1-156		O	1	Cl
1-157		O	1	H

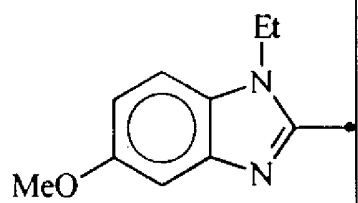
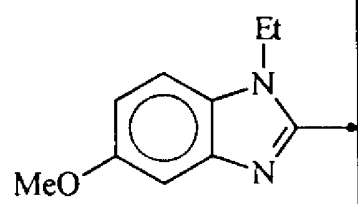
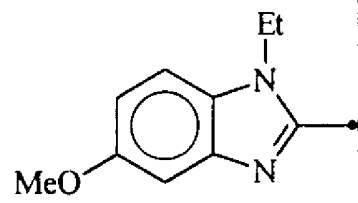
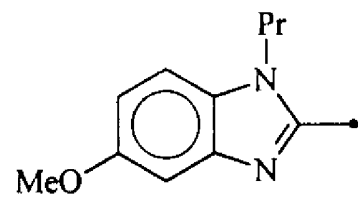
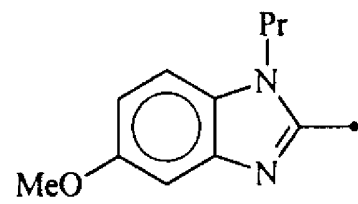
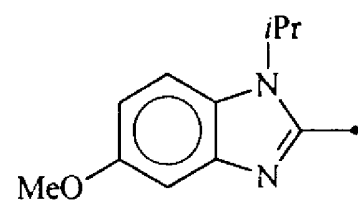
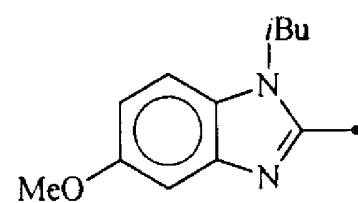
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (59)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-158		O	2	H
1-159		O	1	MeO
1-160		S	1	H
1-161		O	1	H
1-162		S	1	H
1-163		O	1	H
1-164		O	1	H

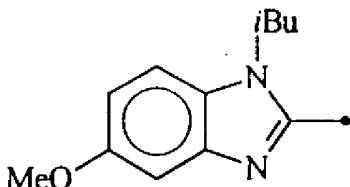
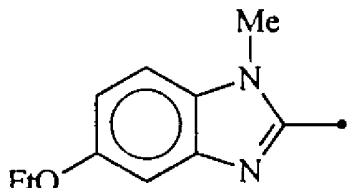
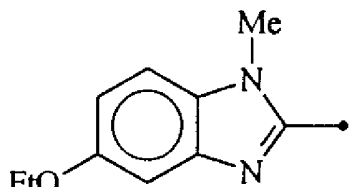
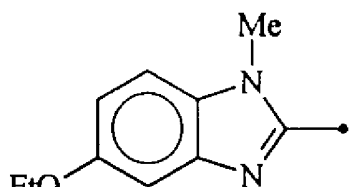
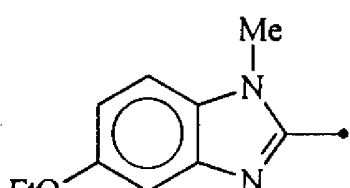
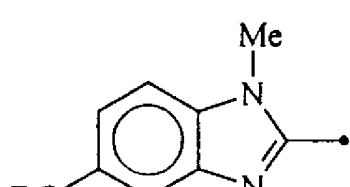
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-165		S	1	H
1-166		O	1	H
1-167		O	1	MeO
1-168		O	1	Cl
1-169		O	2	H
1-170		O	3	H

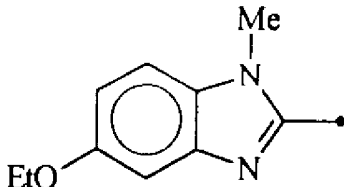
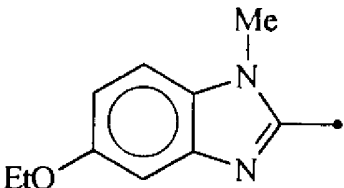
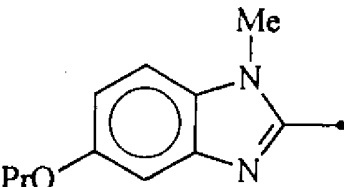
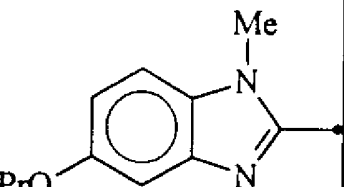
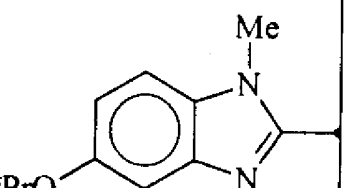
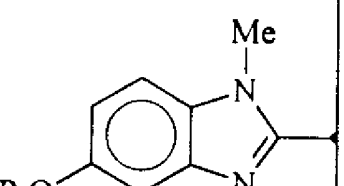
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(61)

表 1(續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-171		S	1	H
1-172		S	4	Et
1-173		O	1	H
1-174		S	1	H
1-175		O	1	H
1-176		O	3	H

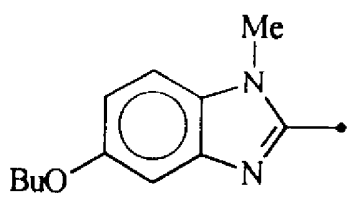
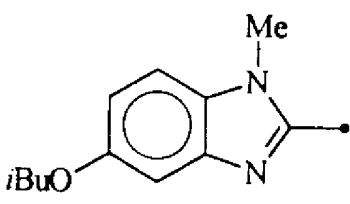
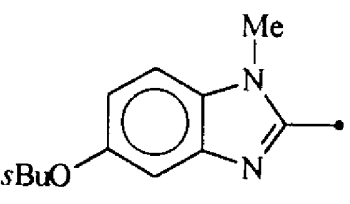
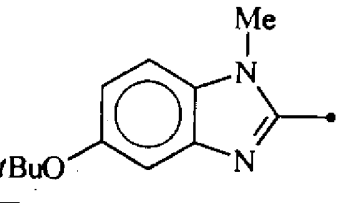
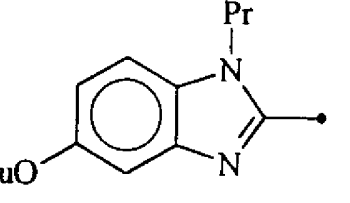
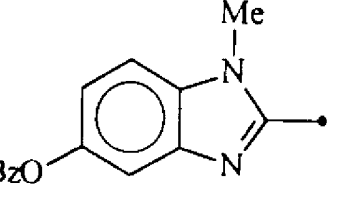
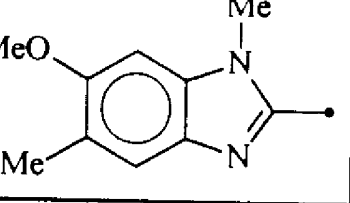
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

承

訂

五、發明說明 (62)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-177		O	1	H
1-178		O	1	H
1-179		O	1	H
1-180		O	1	H
1-181		O	1	H
1-182		O	1	H
1-183		O	1	H

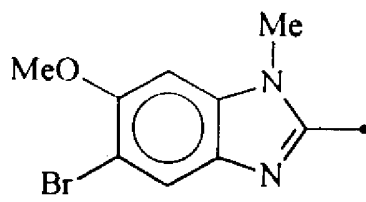
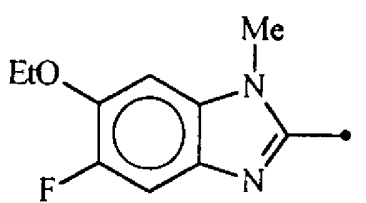
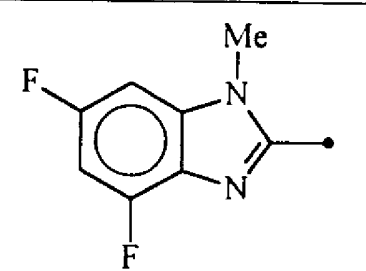
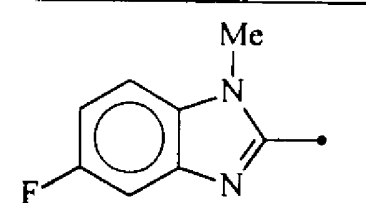
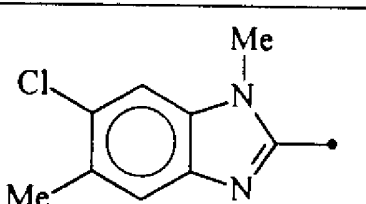
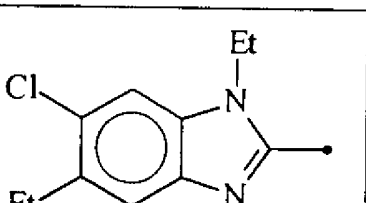
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (63)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-184		O	1	H
1-185		O	1	H
1-186		O	1	H
1-187		O	1	H
1-188		O	1	H
1-189		O	1	H

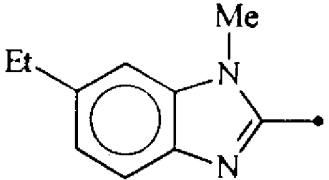
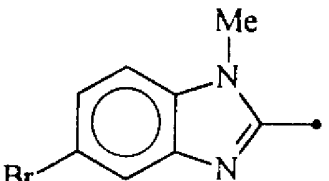
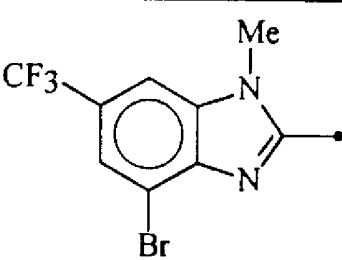
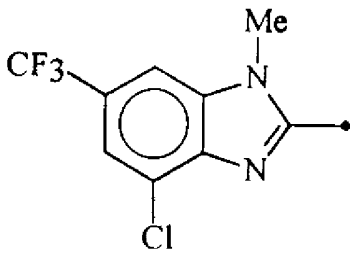
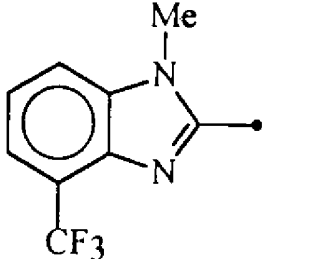
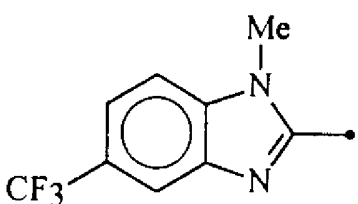
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (64)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-190		O	1	H
1-191		O	1	H
1-192		O	1	H
1-193		O	1	H
1-194		O	1	H
1-195		O	1	H

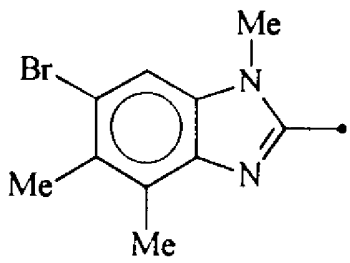
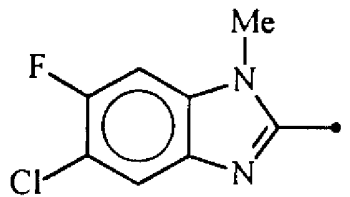
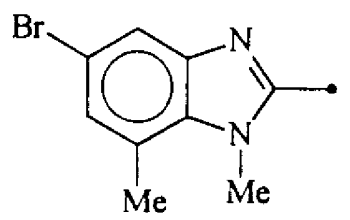
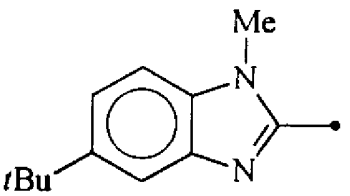
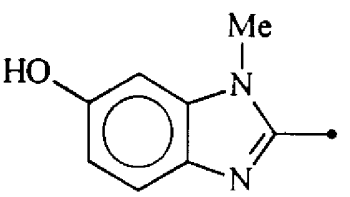
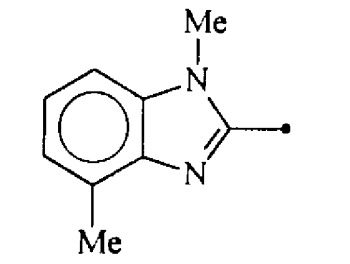
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (65)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-196		O	1	H
1-197		O	1	H
1-198		O	2	H
1-199		O	1	H
1-200		O	1	H
1-201		O	1	H

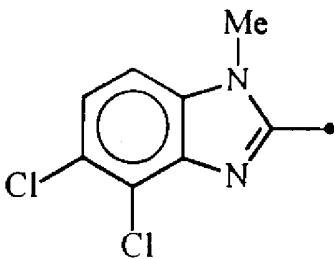
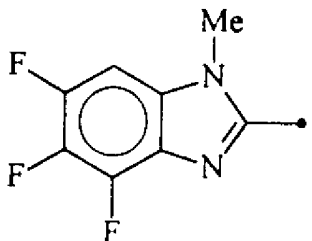
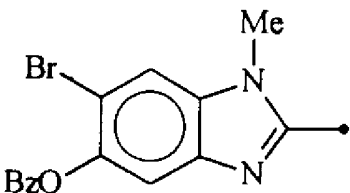
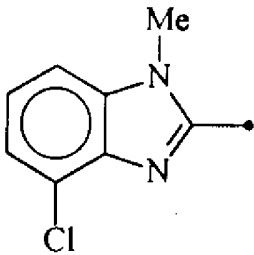
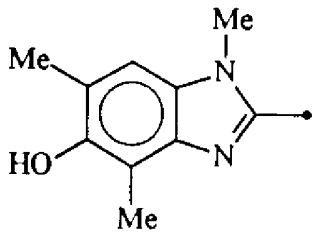
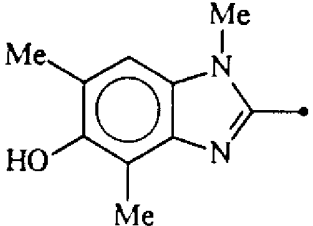
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(66)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-202		O	1	H
1-203		O	1	H
1-204		O	1	H
1-205		O	1	H
1-206		O	1	H
1-207		O	2	H

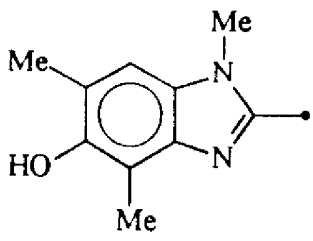
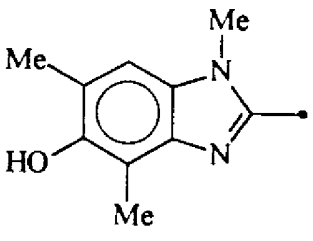
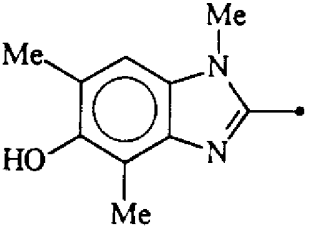
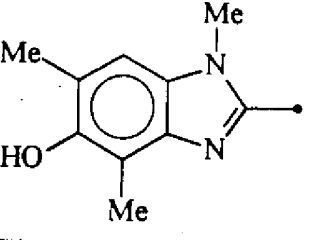
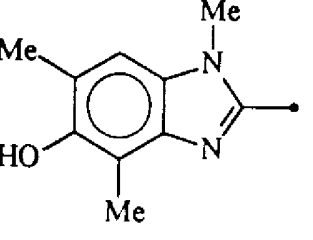
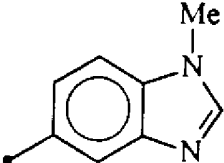
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (67 -)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-208		O	3	H
1-209		S	1	H
1-210		O	1	Me
1-211		O	1	MeO
1-212		O	1	Cl
1-213		O	1	H

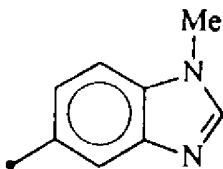
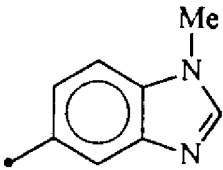
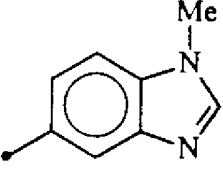
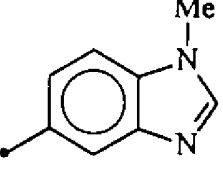
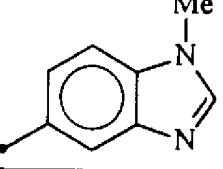
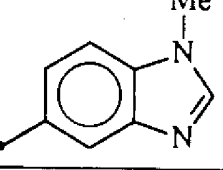
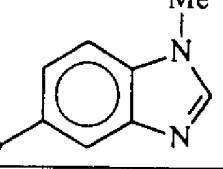
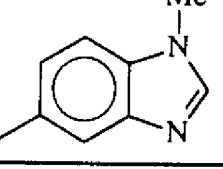
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

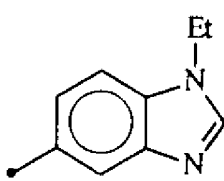
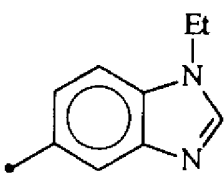
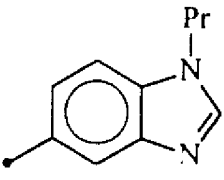
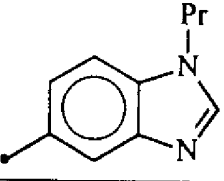
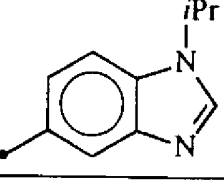
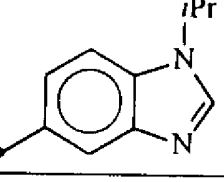
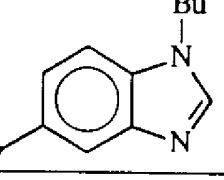
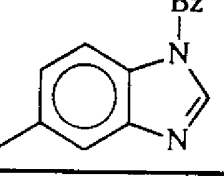
五、發明說明 (68)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-214		O	2	H
1-215		O	3	H
1-216		O	4	H
1-217		O	5	H
1-218		O	1	MeO
1-219		O	1	Cl
1-220		S	1	H
1-221		S	3	H

五、發明說明 (69)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-222		O	1	H
1-223		S	1	H
1-224		O	1	H
1-225		O	1	Cl
1-226		O	1	H
1-227		S	1	H
1-228		O	1	H
1-229		O	1	H

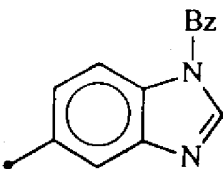
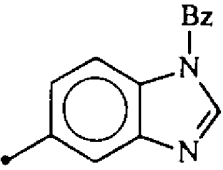
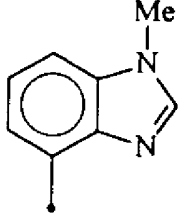
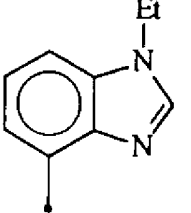
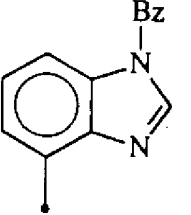
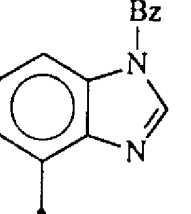
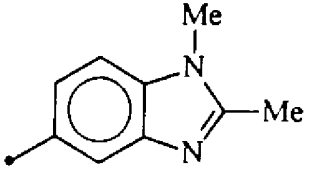
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (70)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-230		O	3	H
1-231		S	1	H
1-232		O	1	H
1-233		O	1	H
1-234		O	1	H
1-235		S	1	H
1-236		O	1	H

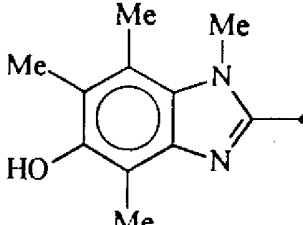
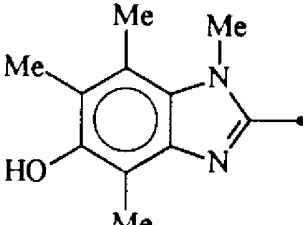
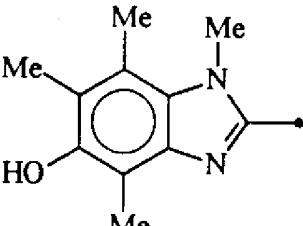
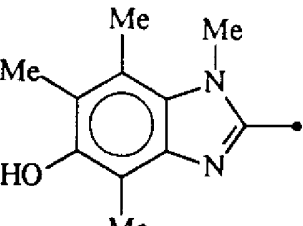
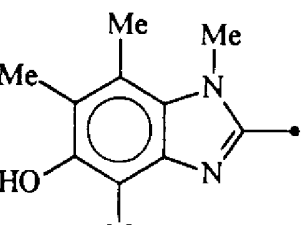
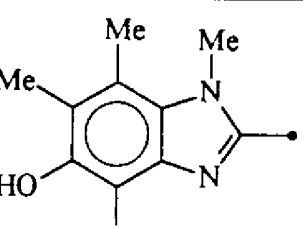
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(71)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-237		O	1	H
1-238		O	2	H
1-239		O	3	H
1-240		O	4	H
1-241		S	1	H
1-242		O	1	MeO

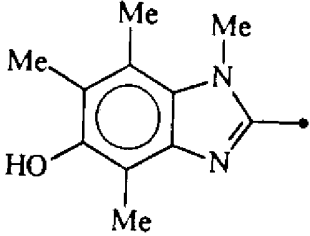
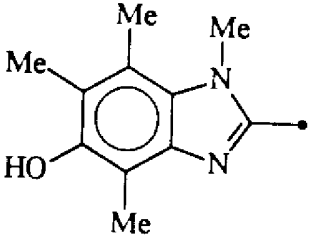
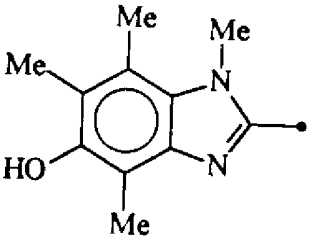
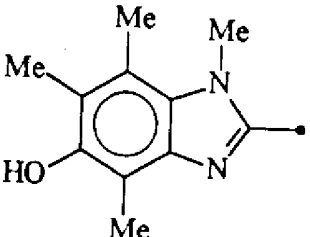
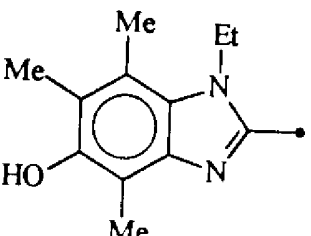
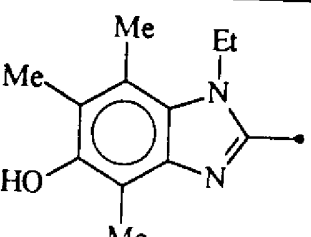
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (72)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-243		O	1	Cl
1-244		O	1	F
1-245		O	1	CF ₃
1-246		O	1	Et
1-247		O	1	H
1-248		O	2	H

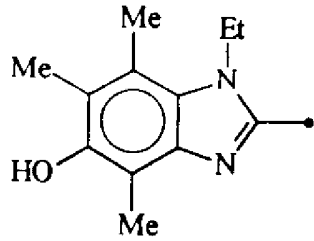
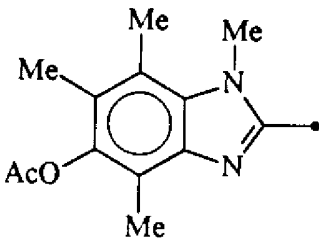
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (73)

表 1 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
1-249		O	1	MeO
1-250		O	1	H

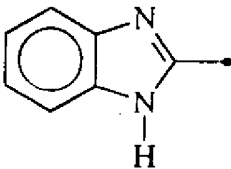
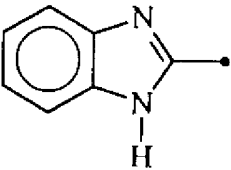
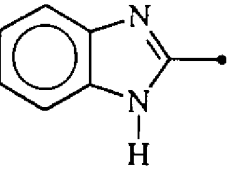
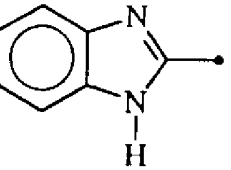
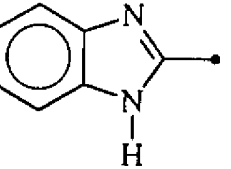
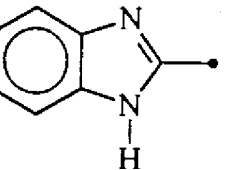
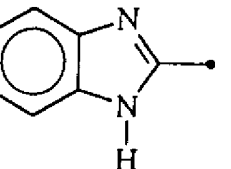
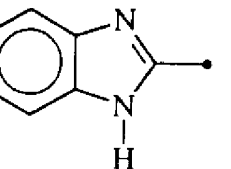
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (74)

表 2

化合物編號	X	Y	m	R
2-1		0	1	H
2-2		0	2	H
2-3		0	3	H
2-4		0	4	H
2-5		0	5	MeO
2-6		S	1	H
2-7		O	1	MeO
2-8		O	1	Cl

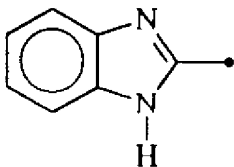
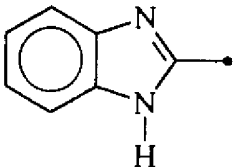
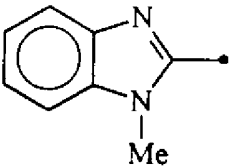
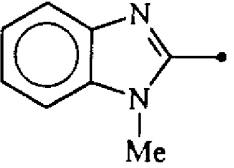
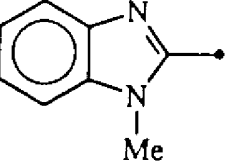
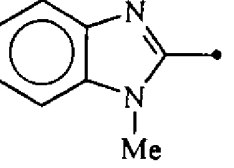
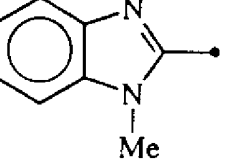
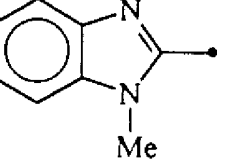
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (75)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-9		O	1	Me
2-10		S	1	MeO
2-11		O	1	H
2-12		O	2	H
2-13		O	3	H
2-14		O	4	H
2-15		O	5	H
2-16		S	1	H

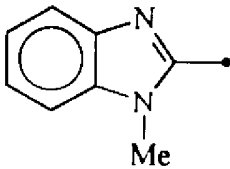
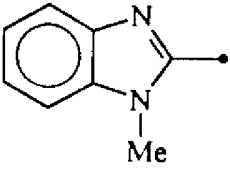
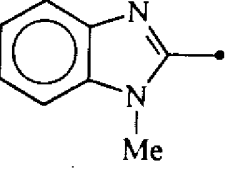
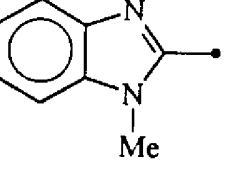
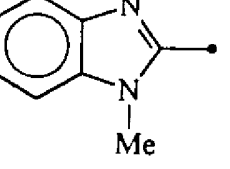
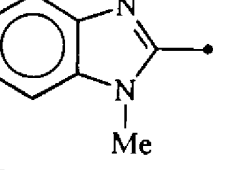
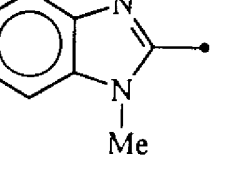
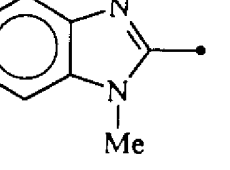
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(76)

表 2 (續)

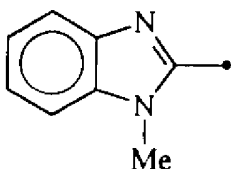
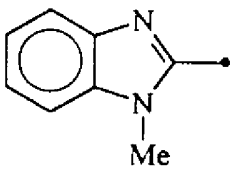
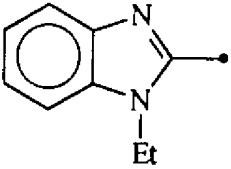
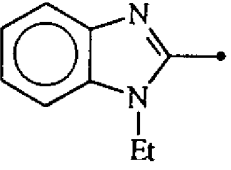
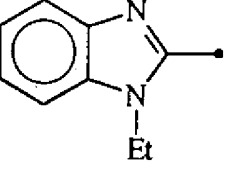
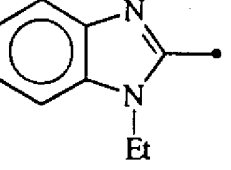
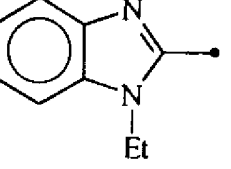
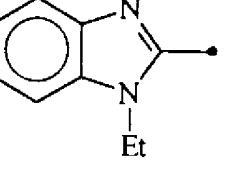
化合物編號	X	Y	m	R
2-17		S	2	H
2-18		O	1	MeO
2-19		O	1	EtO
2-20		O	1	Cl
2-21		O	1	F
2-22		O	1	Me
2-23		O	1	iPr
2-24		O	2	Et

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 訂

五、發明說明 (77)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-25		S	1	Cl
2-26		S	1	Me
2-27		O	1	H
2-28		O	2	H
2-29		O	3	<i>t</i> Bu
2-30		O	1	Me
2-31		O	1	MeO
2-32		S	1	H

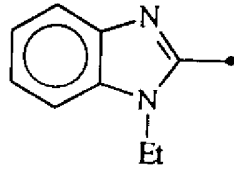
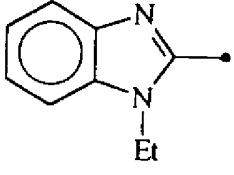
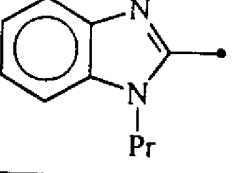
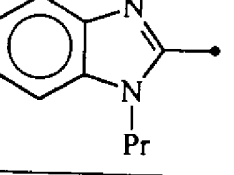
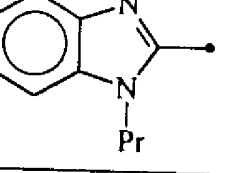
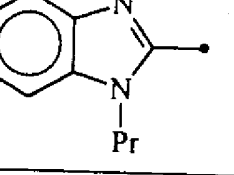
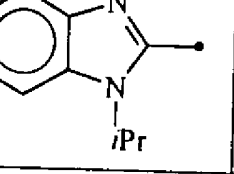
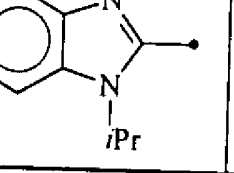
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本

訂

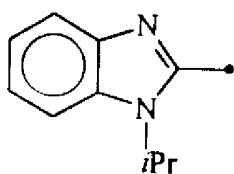
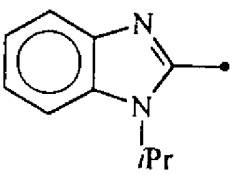
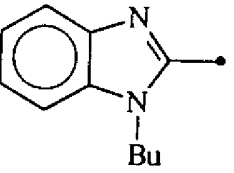
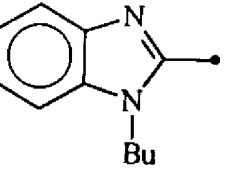
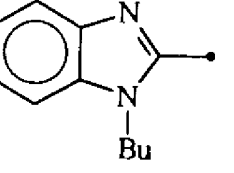
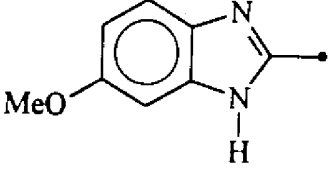
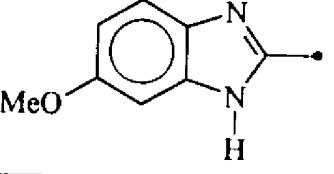
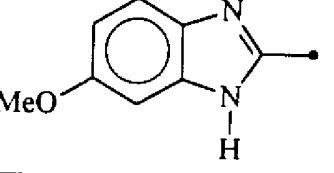
五、發明說明(78)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-33		S	1	PrO
2-34		S	1	Me
2-35		O	1	H
2-36		O	3	H
2-37		O	1	F
2-38		S	1	H
2-39		O	1	H
2-40		O	2	H

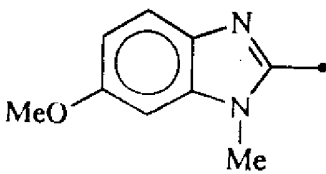
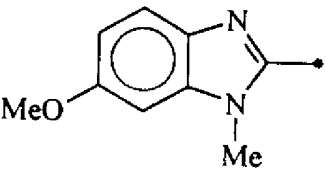
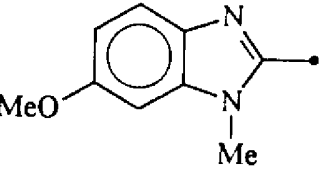
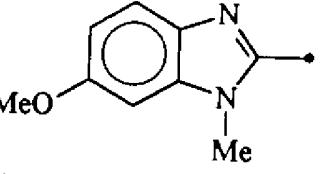
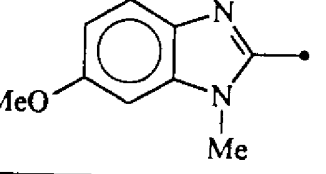
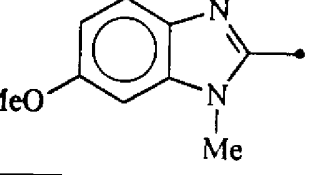
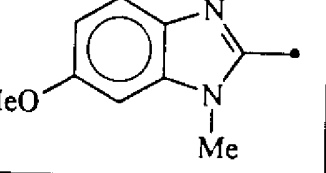
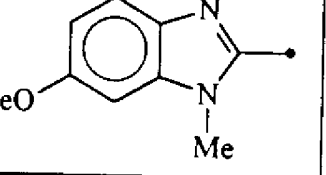
五、發明說明(79)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-41		S	1	H
2-42		S	5	Cl
2-43		O	1	H
2-44		O	4	H
2-45		S	1	H
2-46		O	1	H
2-47		O	3	H
2-48		S	1	H

五、發明說明(80)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-49		O	1	H
2-50		O	2	H
2-51		O	3	H
2-52		O	4	H
2-53		O	5	H
2-54		S	1	H
2-55		S	2	H
2-56		O	1	Me

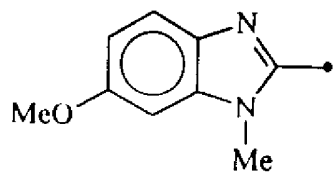
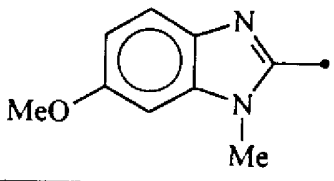
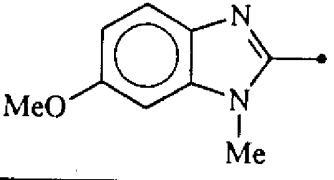
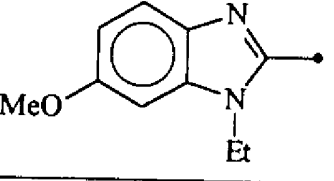
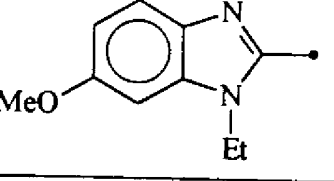
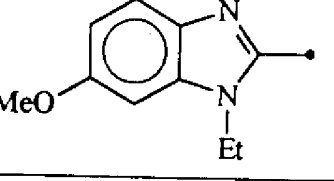
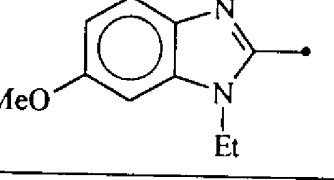
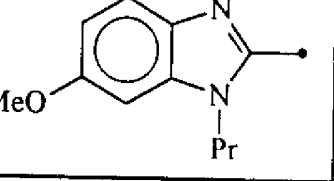
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(81)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-57		O	1	MeO
2-58		O	1	F
2-59		O	1	Cl
2-60		O	1	H
2-61		O	2	H
2-62		O	1	MeO
2-63		S	1	H
2-64		O	1	H

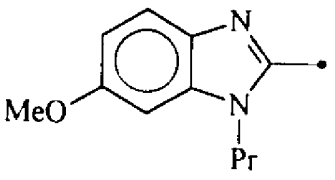
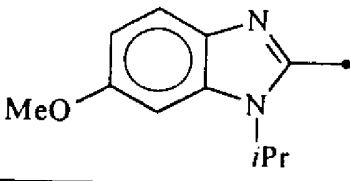
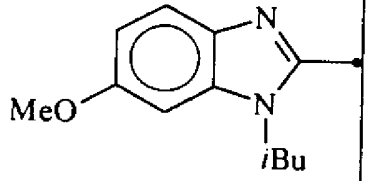
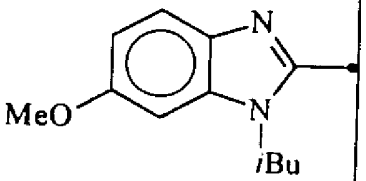
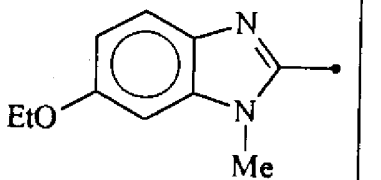
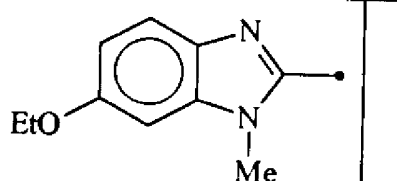
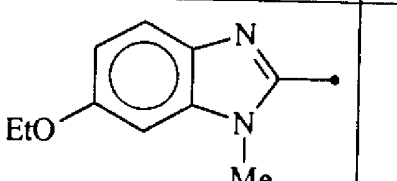
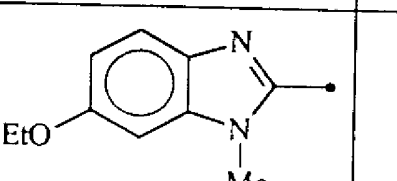
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(82)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-65		S	1	H
2-66		O	1	H
2-67		O	1	H
2-68		S	1	H
2-69		O	1	H
2-70		O	1	MeO
2-71		O	1	Cl
2-72		O	2	H

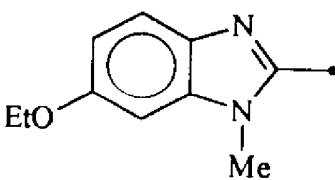
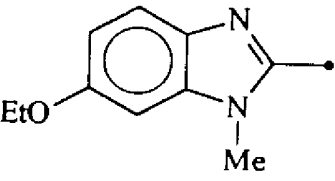
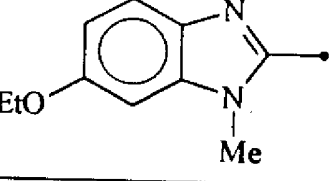
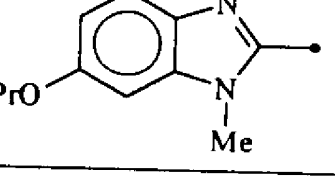
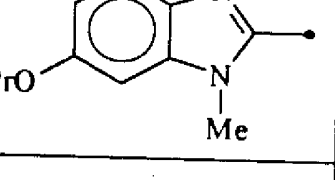
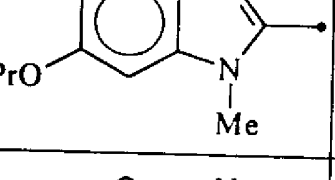
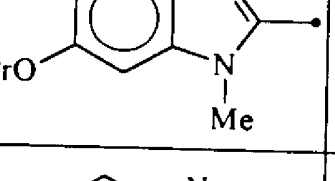
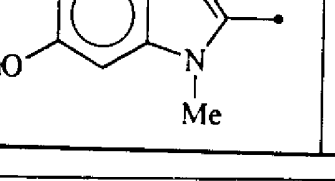
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (83)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-73		O	3	H
2-74		S	1	H
2-75		S	4	Et
2-76		O	1	H
2-77		S	1	H
2-78		O	1	H
2-79		O	3	H
2-80		O	1	H

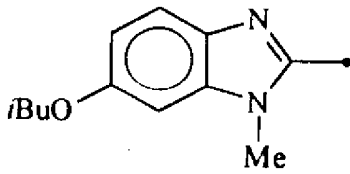
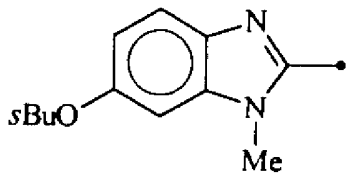
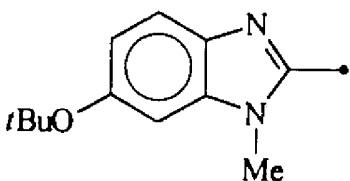
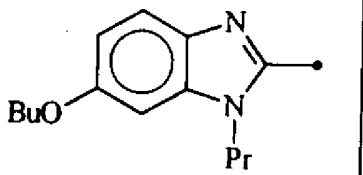
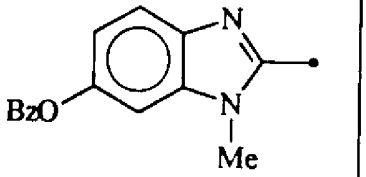
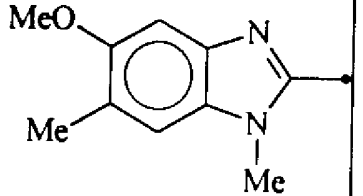
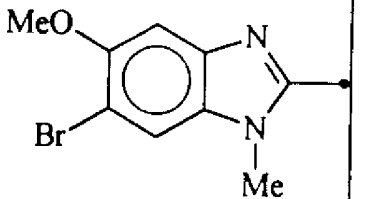
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(84-)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-81		O	1	H
2-82		O	1	H
2-83		O	1	H
2-84		O	1	H
2-85		O	1	H
2-86		O	1	H
2-87		O	1	H

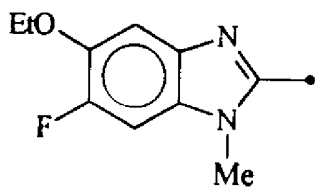
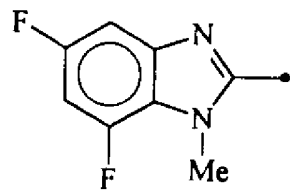
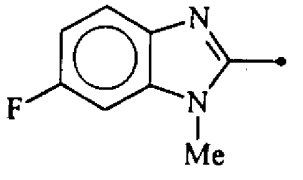
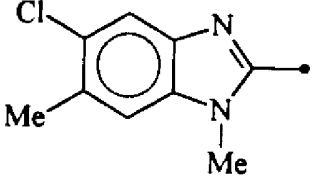
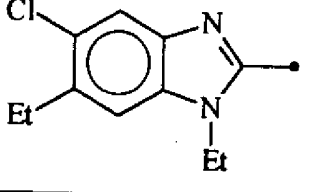
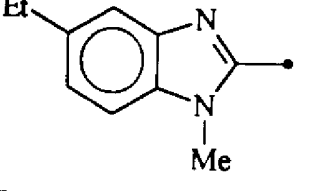
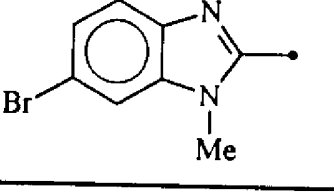
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (85)

表 2 (續)

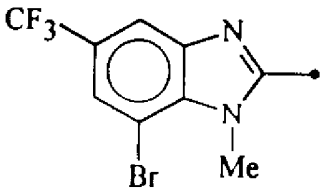
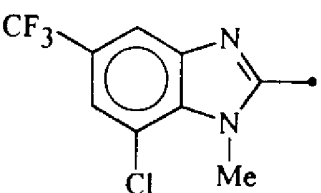
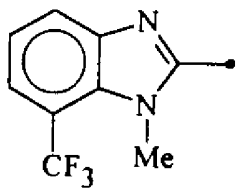
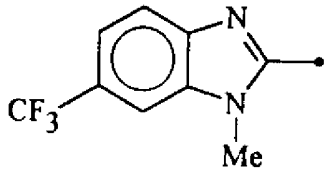
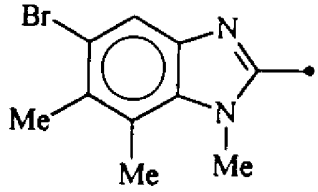
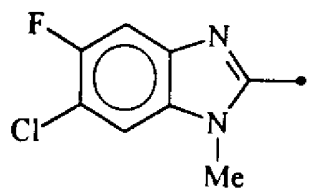
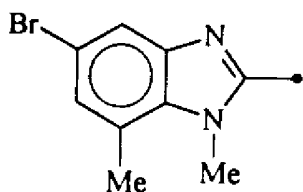
化合物編號	X	Y	m	R
2-88		O	1	H
2-89		O	1	H
2-90		O	1	H
2-91		O	1	H
2-92		O	1	H
2-93		O	1	H
2-94		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

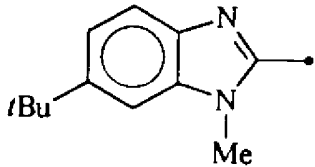
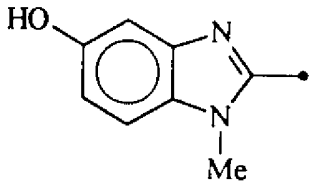
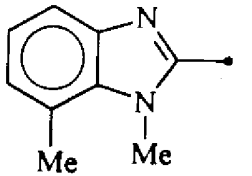
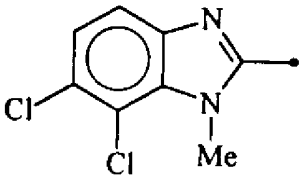
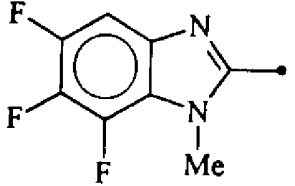
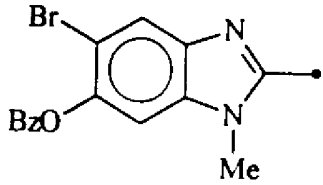
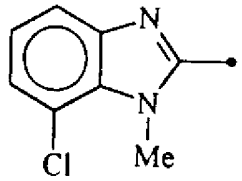
五、發明說明 (86)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-95		O	1	H
2-96		O	1	H
2-97		O	1	H
2-98		O	1	H
2-99		O	1	H
2-100		O	1	H
2-101		O	1	H

五、發明說明 (87)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-102		O	1	H
2-103		O	1	H
2-104		O	1	H
2-105		O	1	H
2-106		O	1	H
2-107		O	1	H
2-108		O	1	H

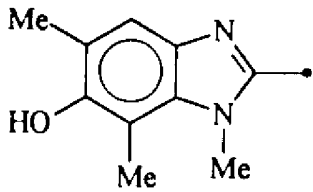
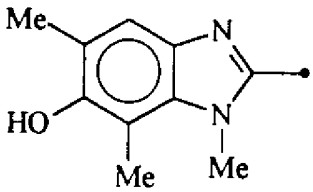
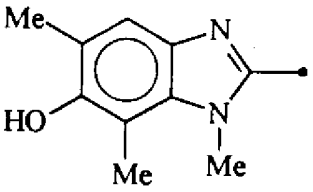
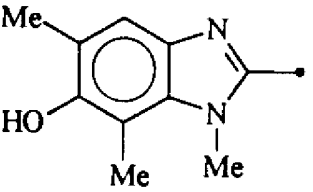
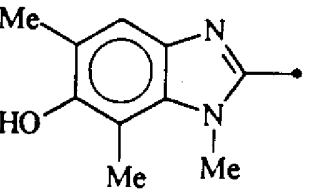
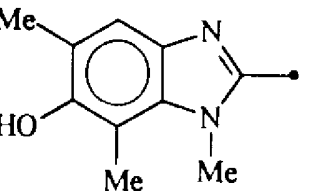
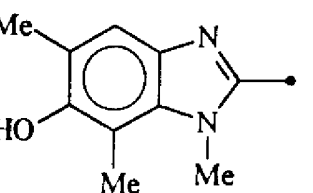
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (88)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-109		O	1	H
2-110		O	2	H
2-111		O	3	H
2-112		S	1	H
2-113		O	1	Me
2-114		O	1	MeO
2-115		O	1	Cl

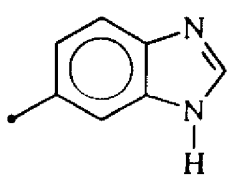
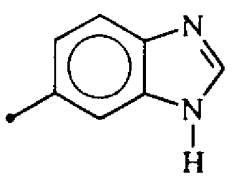
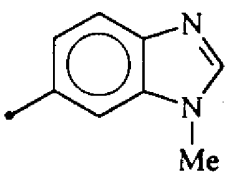
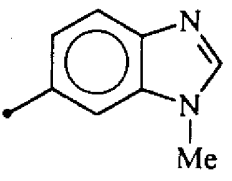
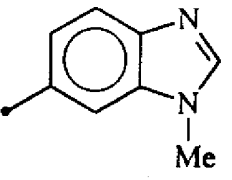
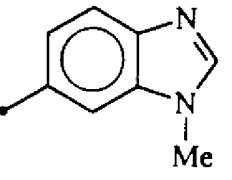
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(89)

表 2 (續)

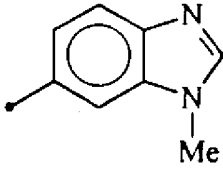
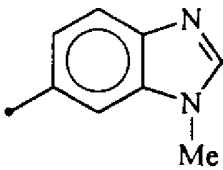
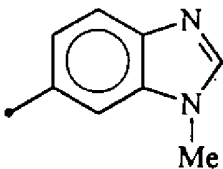
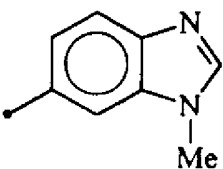
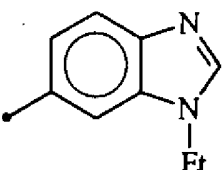
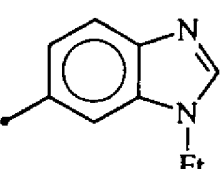
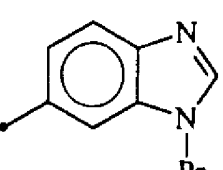
化合物編號	X	Y	m	R
2-116		O	1	H
2-117		S	1	H
2-118		O	1	H
2-119		O	2	H
2-120		O	3	H
2-121		O	4	H
2-122		O	5	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

五、發明說明(90)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-123		O	1	MeO
2-124		O	1	Cl
2-125		S	1	H
2-126		S	3	H
2-127		O	1	H
2-128		S	1	H
2-129		O	1	H

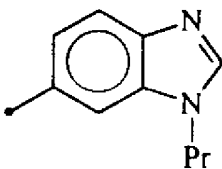
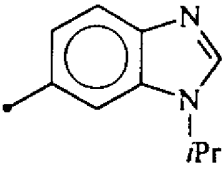
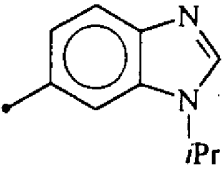
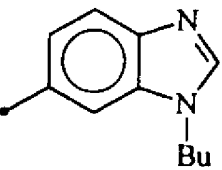
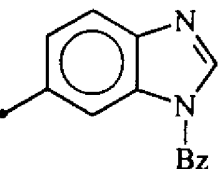
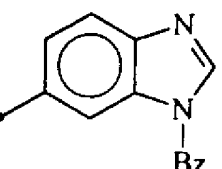
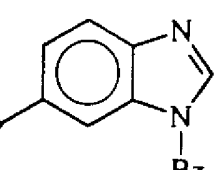
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(91)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-130		O	1	Cl
2-131		O	1	H
2-132		S	1	H
2-133		O	1	H
2-134		O	1	H
2-135		O	3	H
2-136		S	1	H

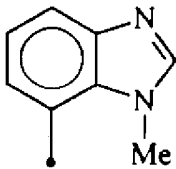
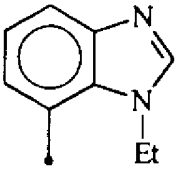
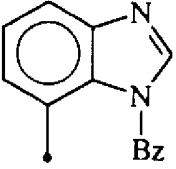
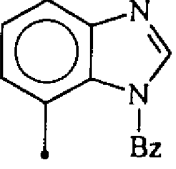
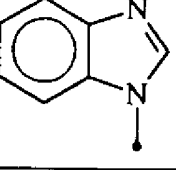
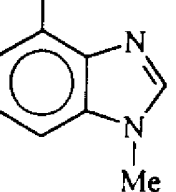
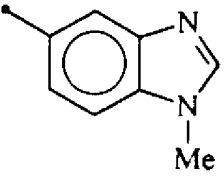
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-137		O	1	H
2-138		O	1	H
2-139		O	1	H
2-140		S	1	H
2-141		O	1	H
2-142		O	1	H
2-143		O	1	H

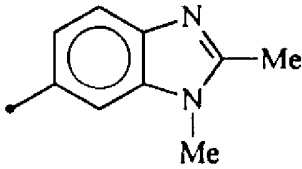
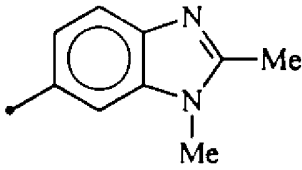
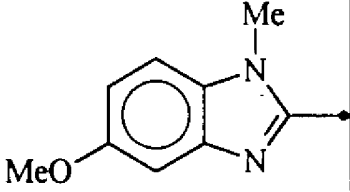
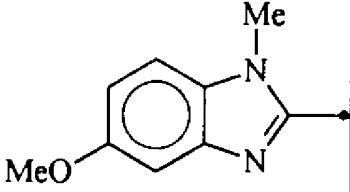
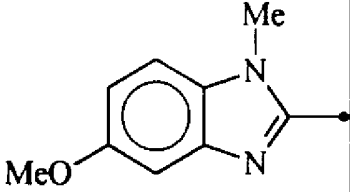
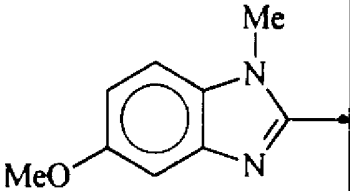
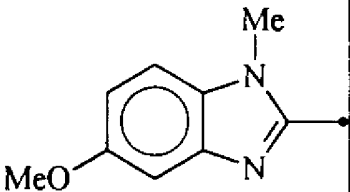
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(93)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-144		O	1	H
2-145		S	1	H
2-146		O	1	H
2-147		O	2	H
2-148		O	3	H
2-149		O	4	H
2-150		O	5	H

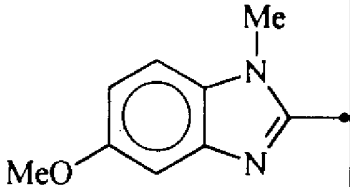
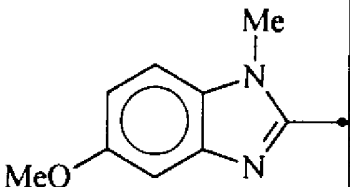
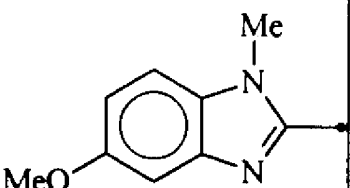
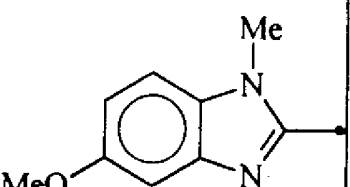
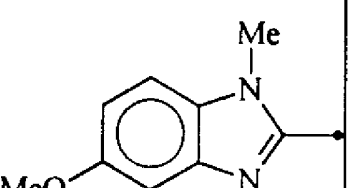
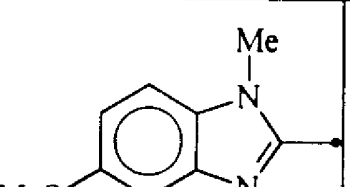
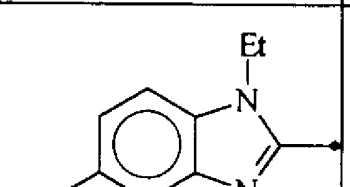
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(94)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-151		S	1	H
2-152		S	2	H
2-153		O	1	Me
2-154		O	2	Me
2-155		O	1	F
2-156		O	1	Cl
2-157		O	1	H

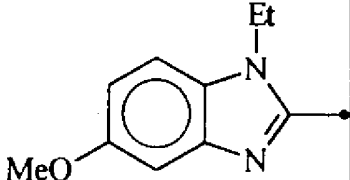
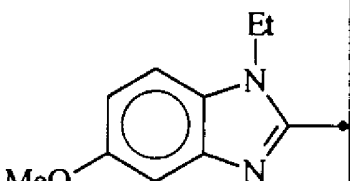
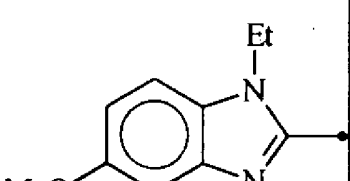
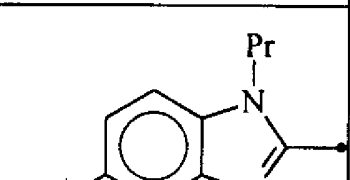
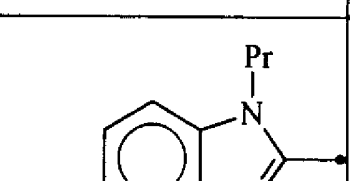
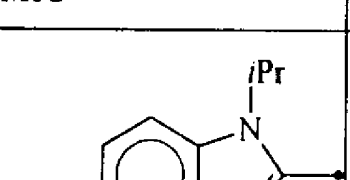
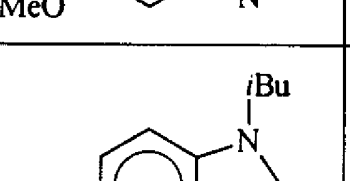
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(95)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-158		O	2	H
2-159		O	1	MeO
2-160		S	1	H
2-161		O	1	H
2-162		S	1	H
2-163		O	1	H
2-164		O	1	H

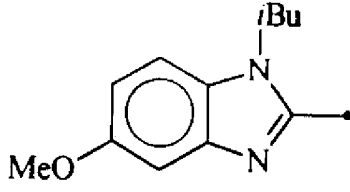
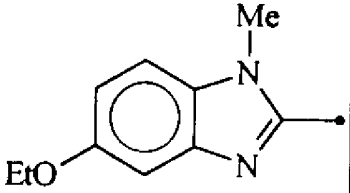
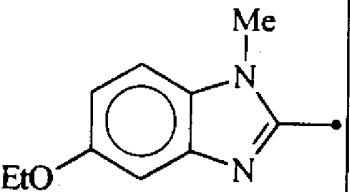
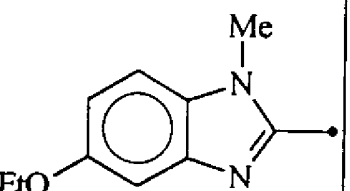
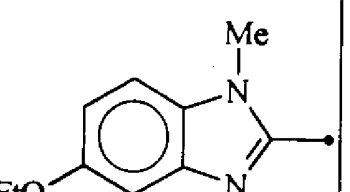
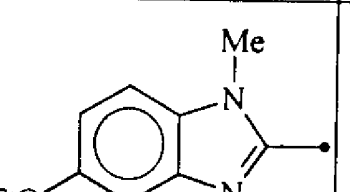
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9b)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-165		S	1	H
2-166		O	1	H
2-167		O	1	MeO
2-168		O	1	Cl
2-169		O	2	H
2-170		O	3	H

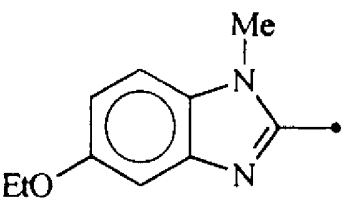
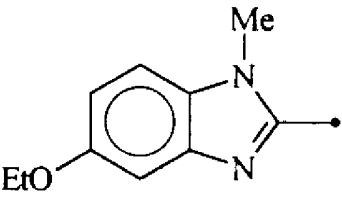
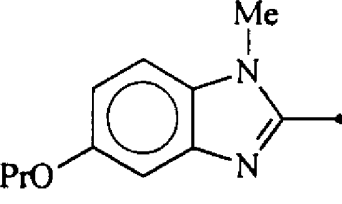
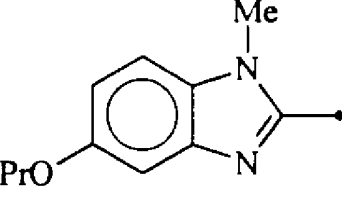
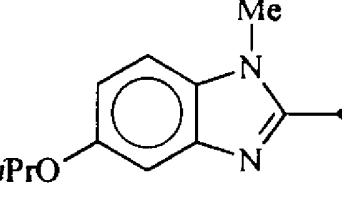
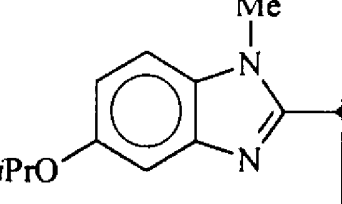
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(97)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-171		S	1	H
2-172		S	4	Et
2-173		O	1	H
2-174		S	1	H
2-175		O	1	H
2-176		O	3	H

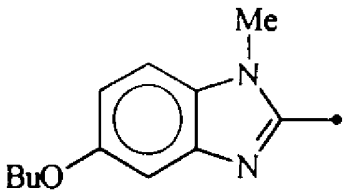
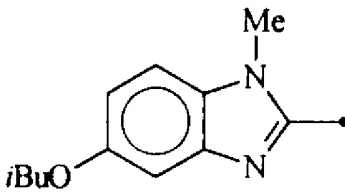
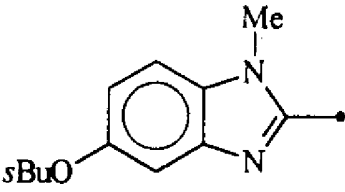
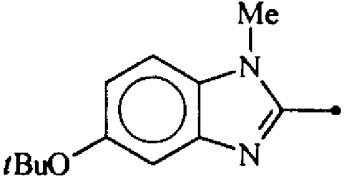
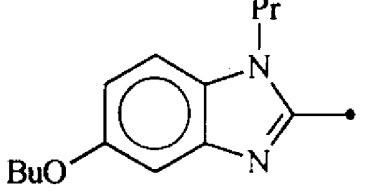
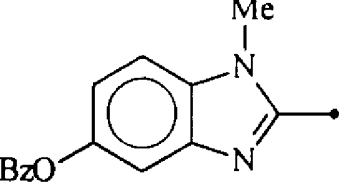
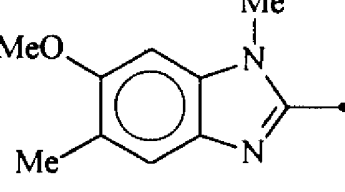
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(78)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-177		O	1	H
2-178		O	1	H
2-179		O	1	H
2-180		O	1	H
2-181		O	1	H
2-182		O	1	H
2-183		O	1	H

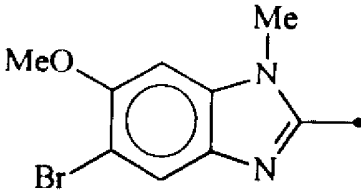
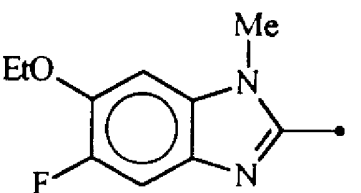
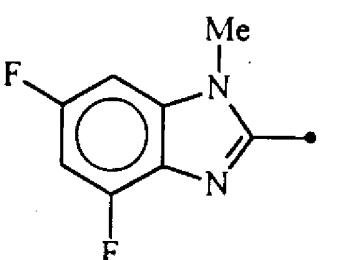
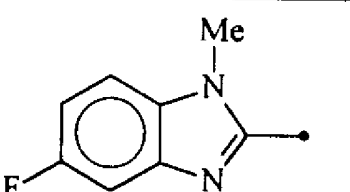
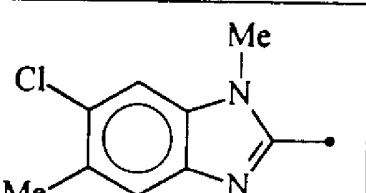
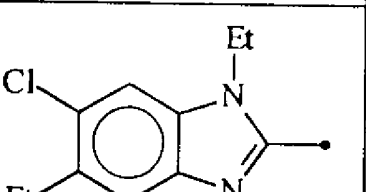
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (99)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-184		O	1	H
2-185		O	1	H
2-186		O	1	H
2-187		O	1	H
2-188		O	1	H
2-189		O	1	H

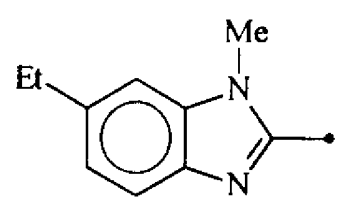
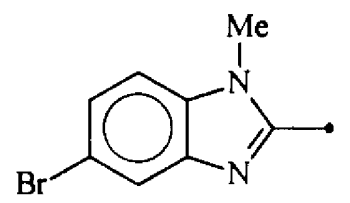
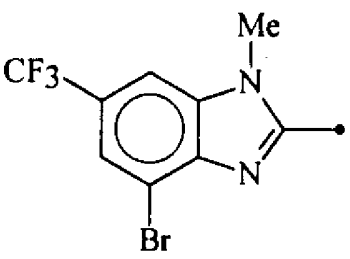
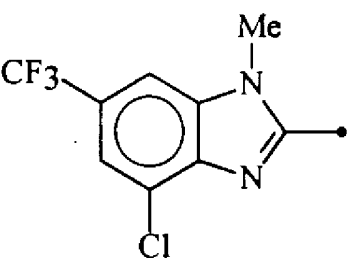
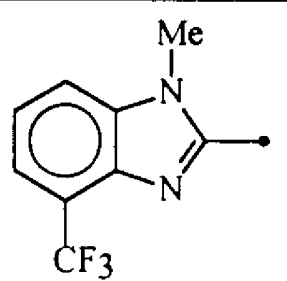
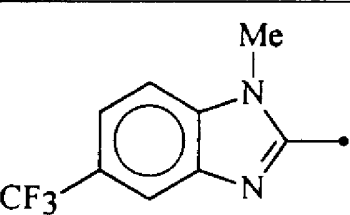
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (100)

表 2 (續)

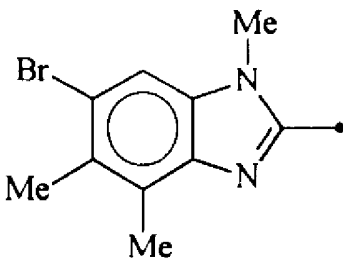
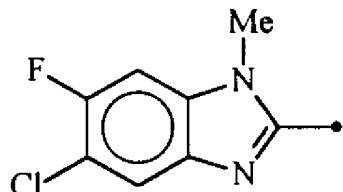
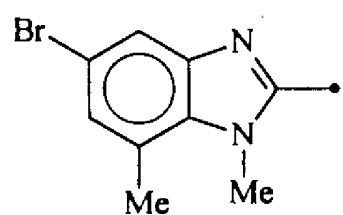
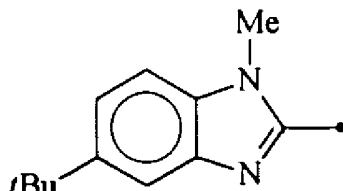
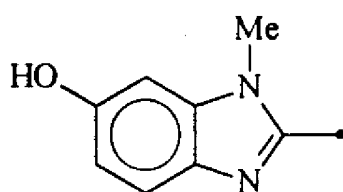
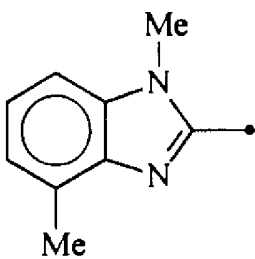
化合物編號	X	Y	m	R
2-190		O	1	H
2-191		O	1	H
2-192		O	1	H
2-193		O	1	H
2-194		O	1	H
2-195		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(101)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-196		O	1	H
2-197		O	1	H
2-198		O	2	H
2-199		O	1	H
2-200		O	1	H
2-201		O	1	H

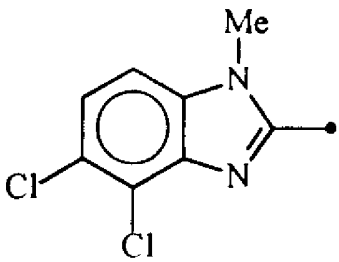
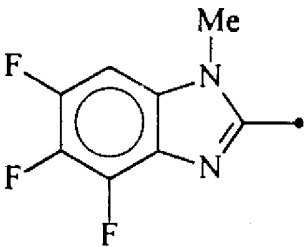
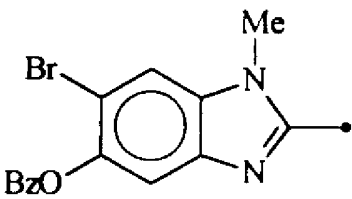
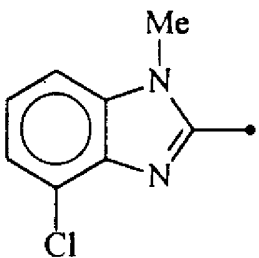
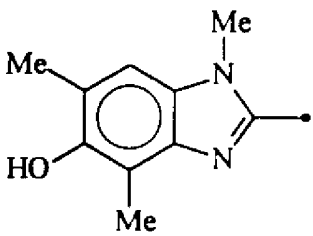
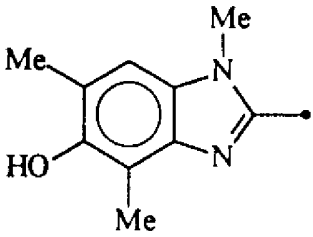
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(102)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-202		O	1	H
2-203		O	1	H
2-204		O	1	H
2-205		O	1	H
2-206		O	1	H
2-207		O	2	H

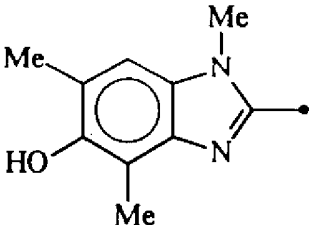
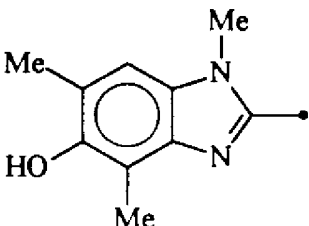
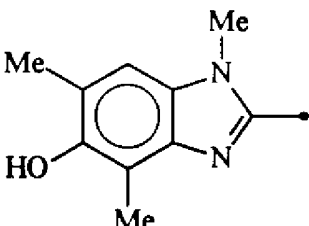
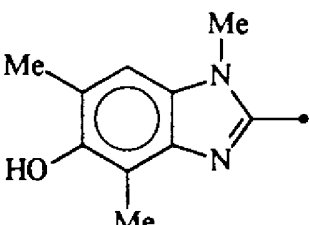
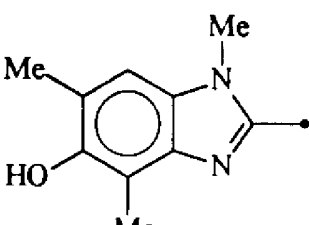
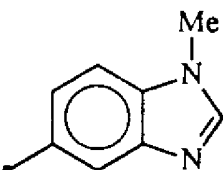
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(104)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-208		O	3	H
2-209		S	1	H
2-210		O	1	Me
2-211		O	1	MeO
2-212		O	1	Cl
2-213		O	1	H

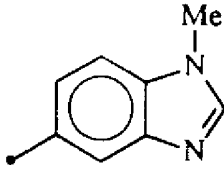
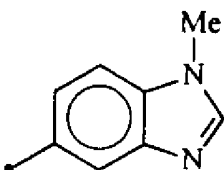
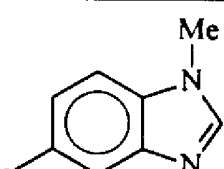
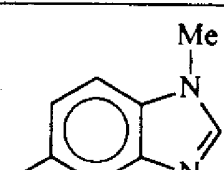
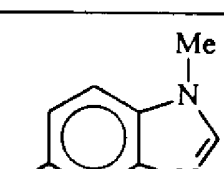
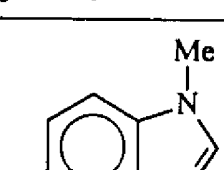
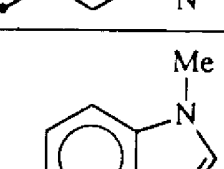
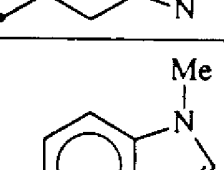
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(104)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-214		O	2	H
2-215		O	3	H
2-216		O	4	H
2-217		O	5	H
2-218		O	1	MeO
2-219		O	1	Cl
2-220		S	1	H
2-221		S	3	H

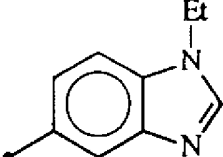
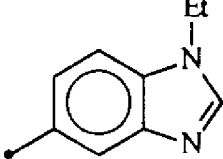
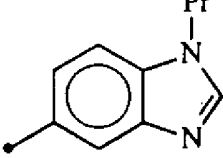
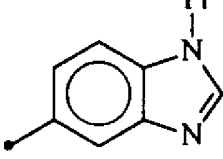
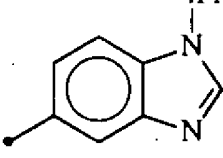
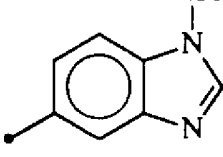
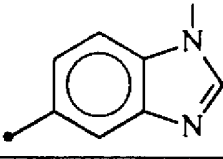
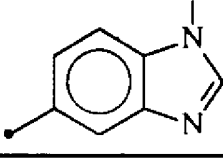
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(105)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-222		O	1	H
2-223		S	1	H
2-224		O	1	H
2-225		O	1	Cl
2-226		O	1	H
2-227		S	1	H
2-228		O	1	H
2-229		O	1	H

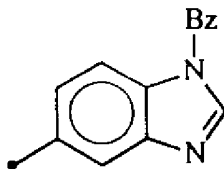
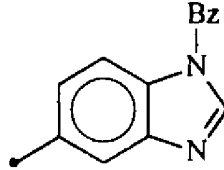
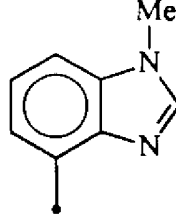
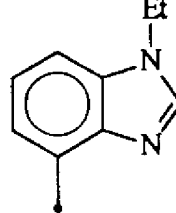
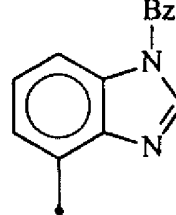
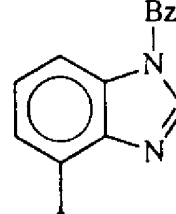
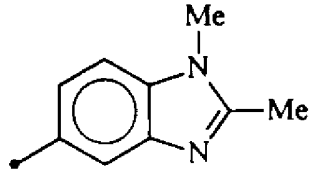
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (106)

表 2 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
2-230		O	3	H
2-231		S	1	H
2-232		O	1	H
2-233		O	1	H
2-234		O	1	H
2-235		S	1	H
2-236		O	1	H

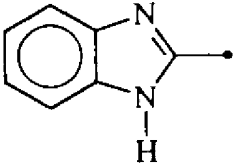
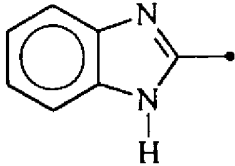
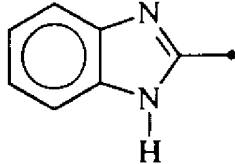
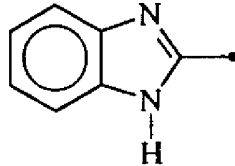
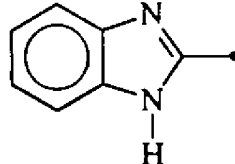
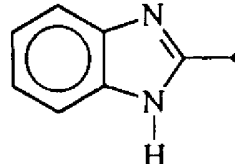
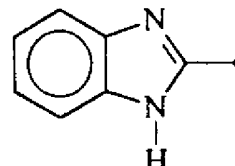
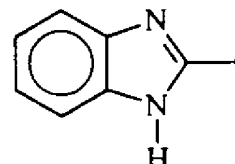
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(107)-

表 3

化合物編號	X	Y	m	R
3-1		0	1	H
3-2		0	2	H
3-3		0	3	H
3-4		0	4	H
3-5		0	5	MeO
3-6		S	1	H
3-7		O	1	MeO
3-8		O	1	Cl

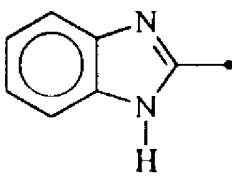
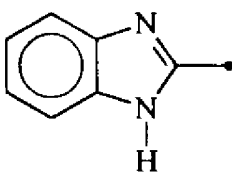
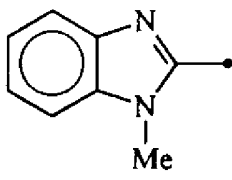
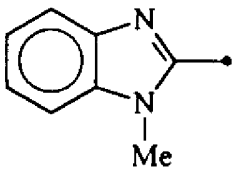
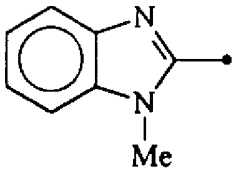
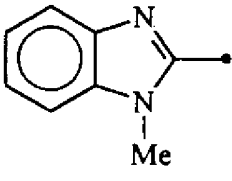
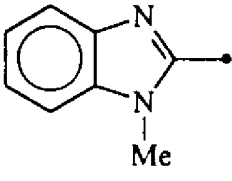
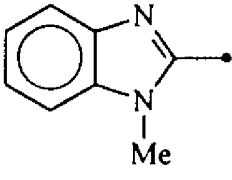
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(108)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-9		O	1	Me
3-10		S	1	MeO
3-11		O	1	H
3-12		O	2	H
3-13		O	3	H
3-14		O	4	H
3-15		O	5	H
3-16		S	1	H

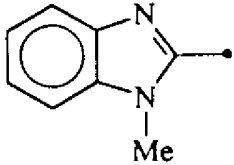
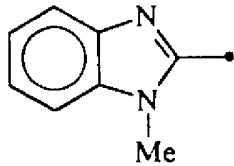
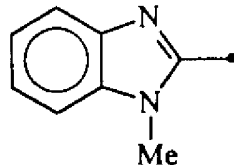
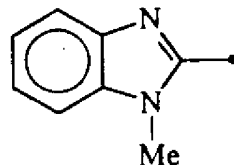
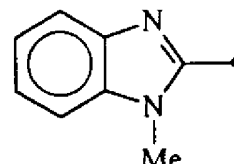
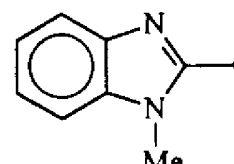
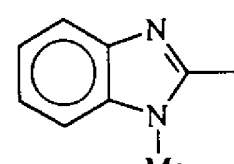
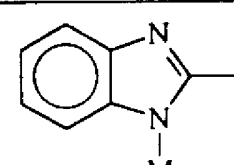
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(109)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-17		S	2	H
3-18		O	1	MeO
3-19		O	1	EtO
3-20		O	1	Cl
3-21		O	1	F
3-22		O	1	Me
3-23		O	1	iPr
3-24		O	2	Et

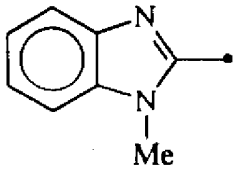
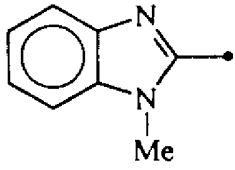
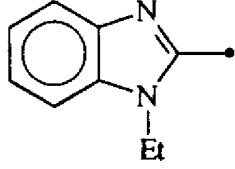
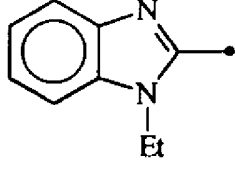
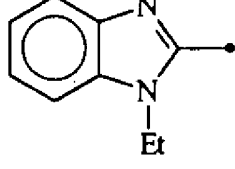
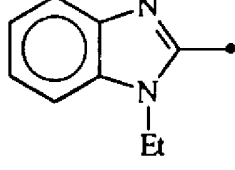
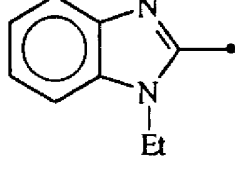
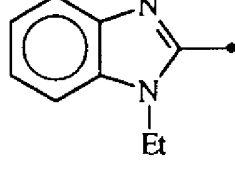
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

表 3 (續)

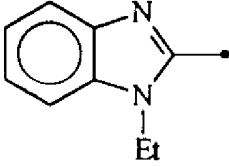
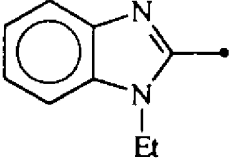
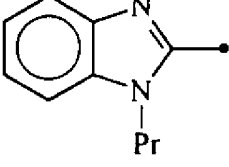
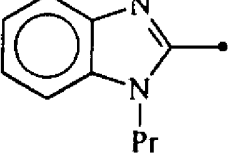
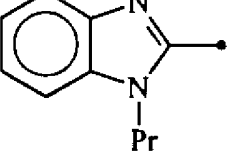
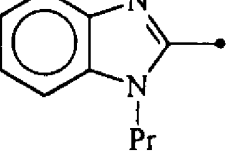
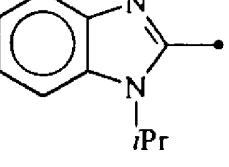
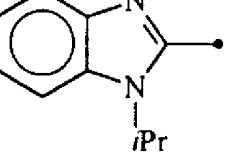
化合物編號	X	Y	m	R
3-25		S	1	Cl
3-26		S	1	Me
3-27		O	1	H
3-28		O	2	H
3-29		O	3	<i>t</i> Bu
3-30		O	1	Me
3-31		O	1	MeO
3-32		S	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (〇〇)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-33		S	1	PrO
3-34		S	1	Me
3-35		O	1	H
3-36		O	3	H
3-37		O	1	F
3-38		S	1	H
3-39		O	1	H
3-40		O	2	H

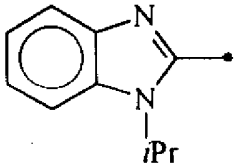
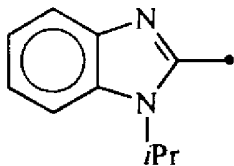
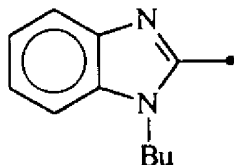
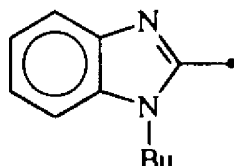
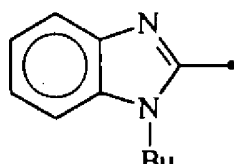
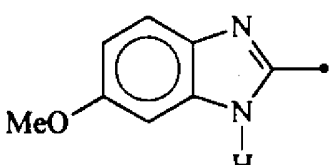
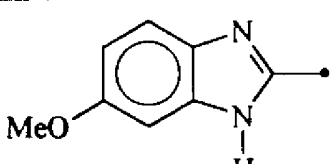
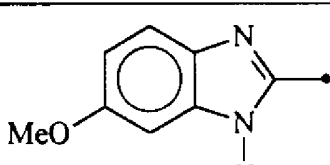
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

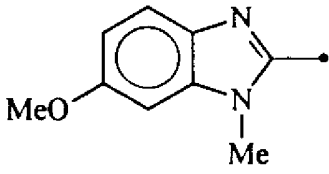
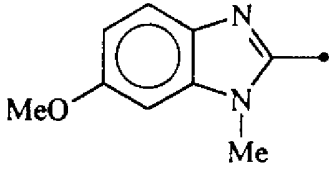
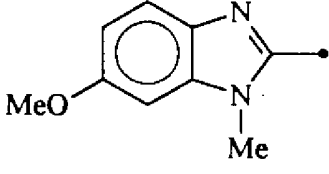
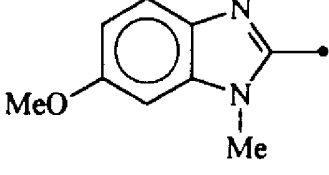
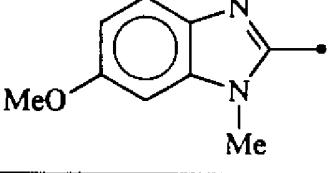
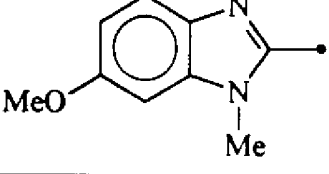
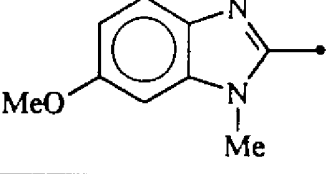
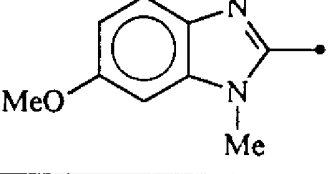
五、發明說明(112)~

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-41		S	1	H
3-42		S	5	Cl
3-43		O	1	H
3-44		O	4	H
3-45		S	1	H
3-46		O	1	H
3-47		O	3	H
3-48		S	1	H

五、發明說明 (113)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-49		O	1	H
3-50		O	2	H
3-51		O	3	H
3-52		O	4	H
3-53		O	5	H
3-54		S	1	H
3-55		S	2	H
3-56		O	1	Me

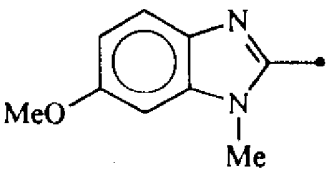
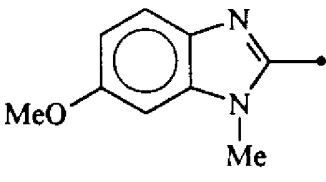
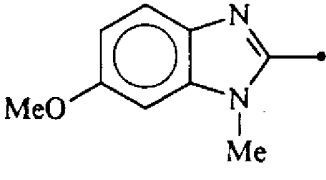
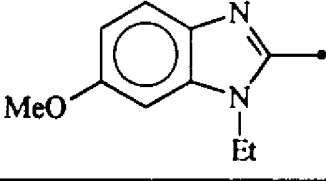
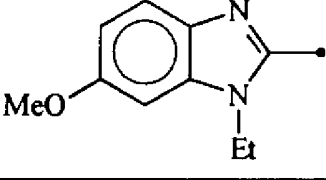
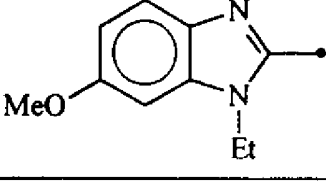
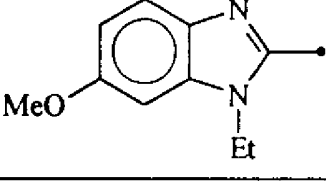
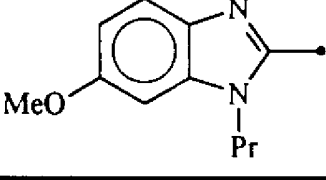
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

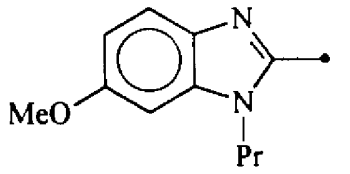
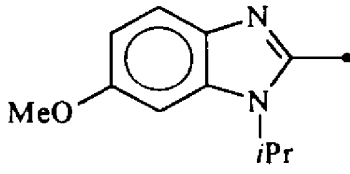
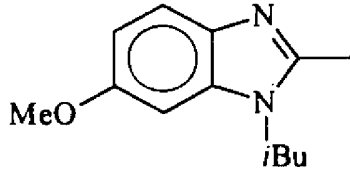
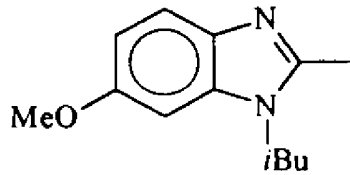
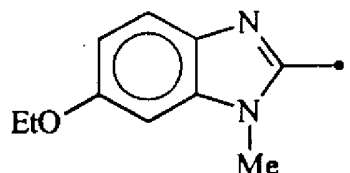
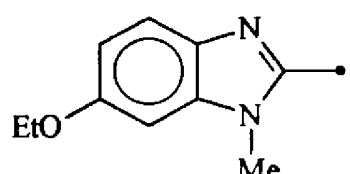
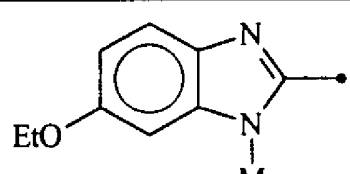
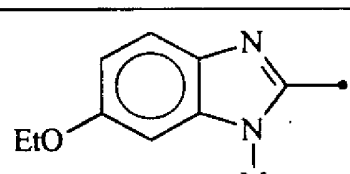
五、發明說明 (114)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-57		O	1	MeO
3-58		O	1	F
3-59		O	1	Cl
3-60		O	1	H
3-61		O	2	H
3-62		O	1	MeO
3-63		S	1	H
3-64		O	1	H

五、發明說明 (115)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-65		S	1	H
3-66		O	1	H
3-67		O	1	H
3-68		S	1	H
3-69		O	1	H
3-70		O	1	MeO
3-71		O	1	Cl
3-72		O	2	H

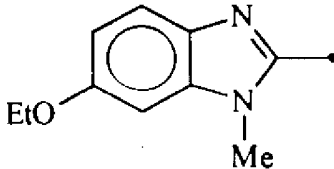
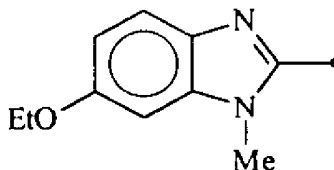
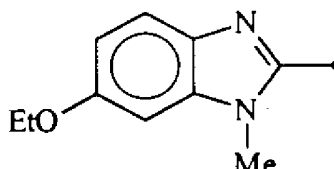
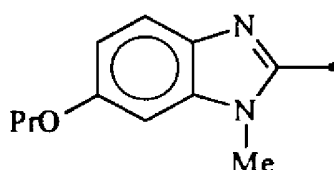
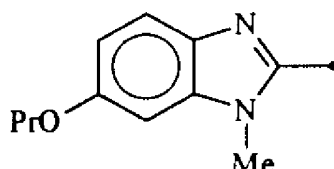
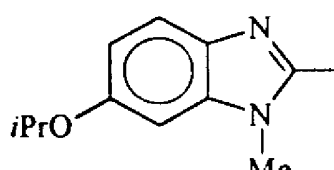
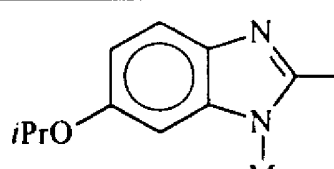
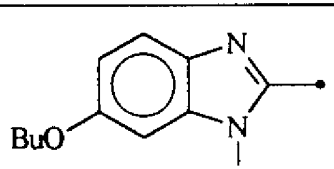
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (116)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-73		O	3	H
3-74		S	1	H
3-75		S	4	Et
3-76		O	1	H
3-77		S	1	H
3-78		O	1	H
3-79		O	3	H
3-80		O	1	H

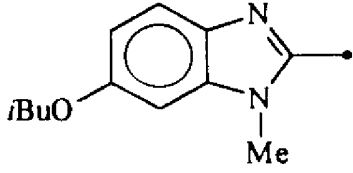
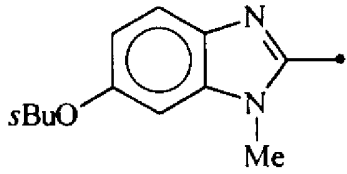
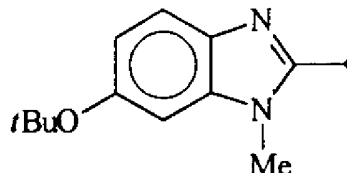
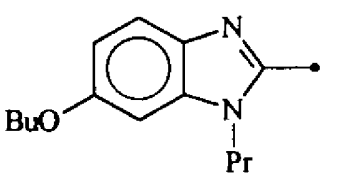
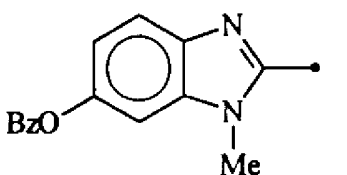
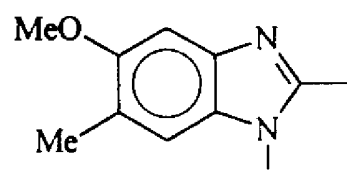
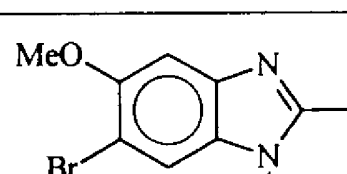
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(17)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-81		O	1	H
3-82		O	1	H
3-83		O	1	H
3-84		O	1	H
3-85		O	1	H
3-86		O	1	H
3-87		O	1	H

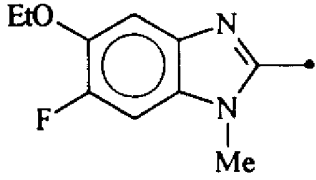
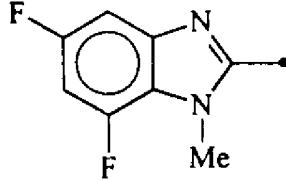
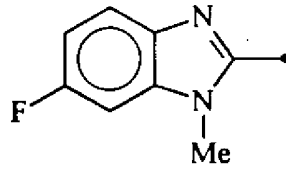
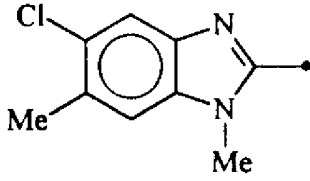
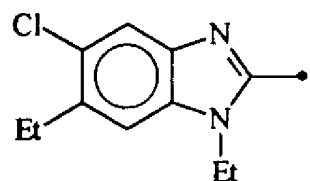
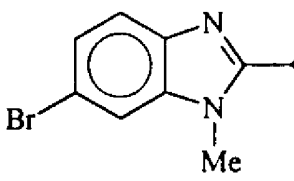
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (118)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-88		O	1	H
3-89		O	1	H
3-90		O	1	H
3-91		O	1	H
3-92		O	1	H
3-93		O	1	H
3-94		O	1	H

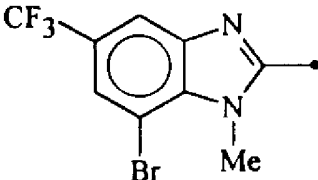
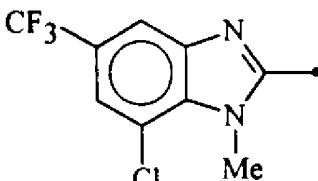
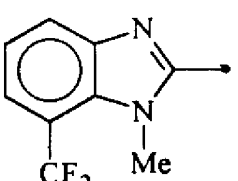
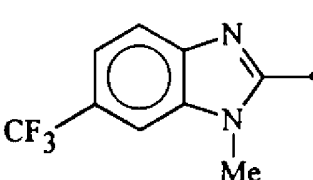
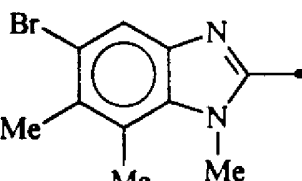
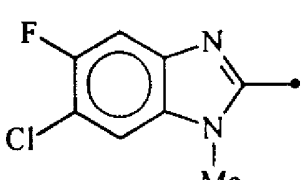
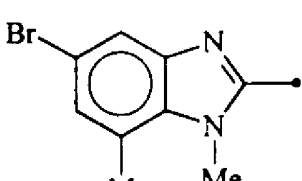
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

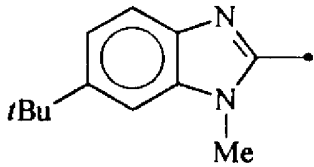
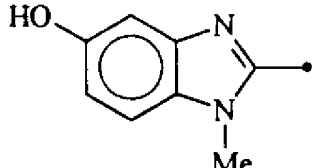
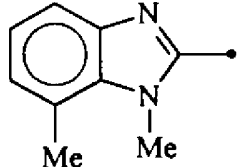
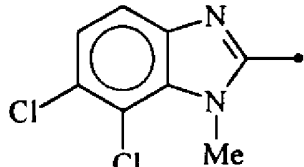
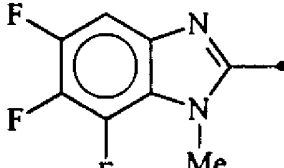
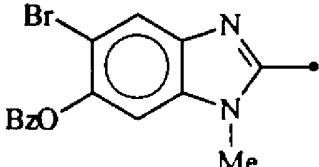
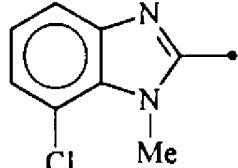
五、發明說明(19)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-95		O	1	H
3-96		O	1	H
3-97		O	1	H
3-98		O	1	H
3-99		O	1	H
3-100		O	1	H
3-101		O	1	H

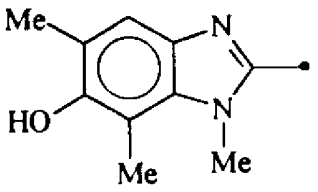
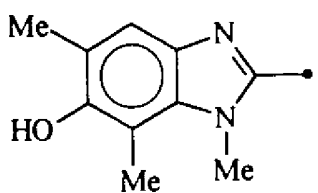
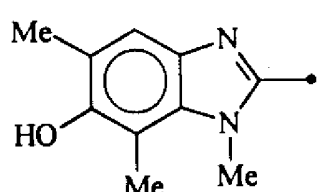
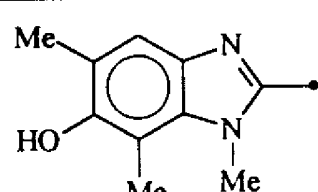
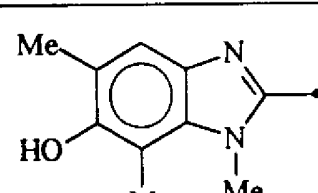
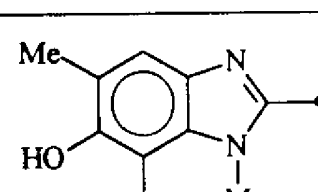
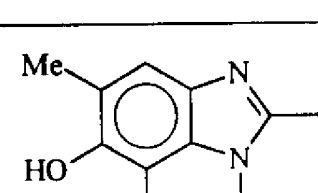
五、發明說明(120)-

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-102		O	1	H
3-103		O	1	H
3-104		O	1	H
3-105		O	1	H
3-106		O	1	H
3-107		O	1	H
3-108		O	1	H

五、發明說明 (101)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-109		O	1	H
3-110		O	2	H
3-111		O	3	H
3-112		S	1	H
3-113		O	1	Me
3-114		O	1	MeO
3-115		O	1	Cl

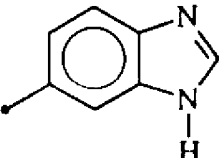
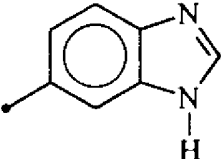
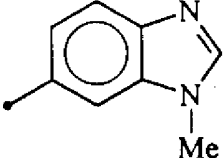
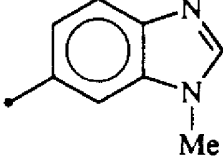
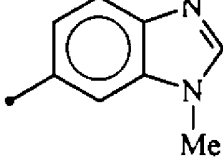
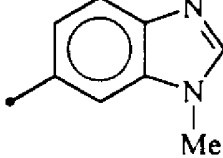
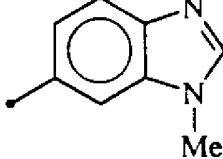
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (122)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-116		O	1	H
3-117		S	1	H
3-118		O	1	H
3-119		O	2	H
3-120		O	3	H
3-121		O	4	H
3-122		O	5	H

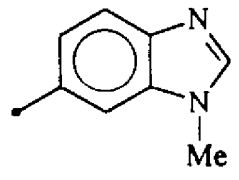
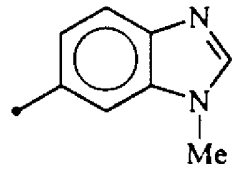
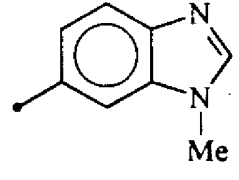
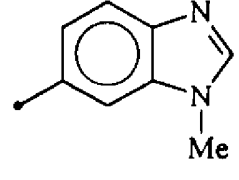
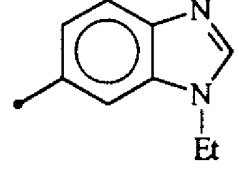
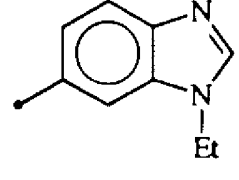
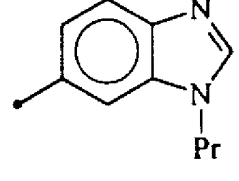
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (123)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-123		O	1	MeO
3-124		O	1	Cl
3-125		S	1	H
3-126		S	3	H
3-127		O	1	H
3-128		S	1	H
3-129		O	1	H

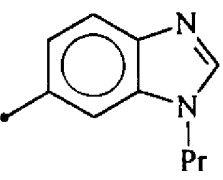
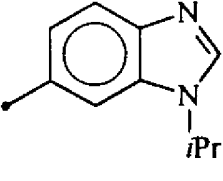
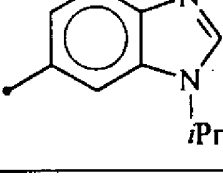
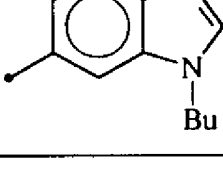
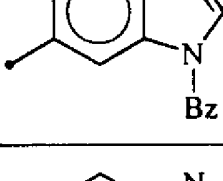
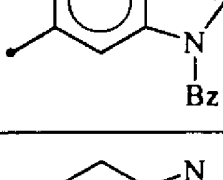
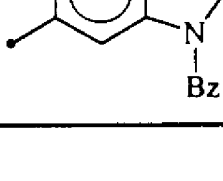
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (14)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-130		O	1	Cl
3-131		O	1	H
3-132		S	1	H
3-133		O	1	H
3-134		O	1	H
3-135		O	3	H
3-136		S	1	H

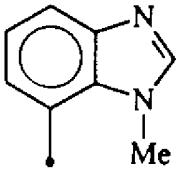
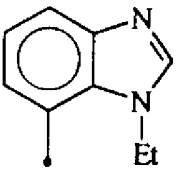
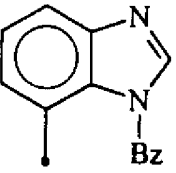
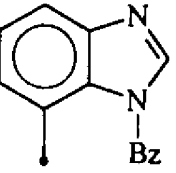
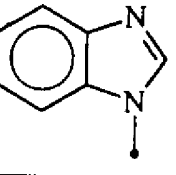
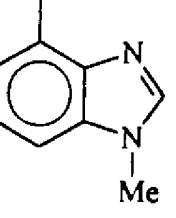
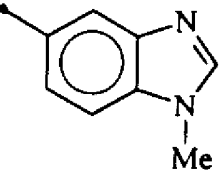
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (125)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-137		O	1	H
3-138		O	1	H
3-139		O	1	H
3-140		S	1	H
3-141		O	1	H
3-142		O	1	H
3-143		O	1	H

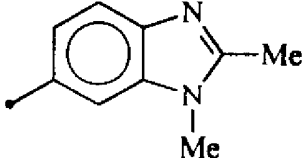
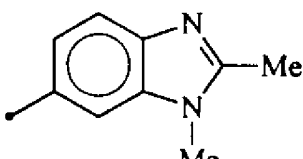
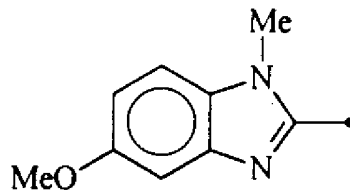
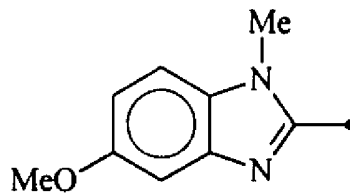
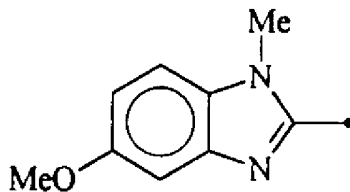
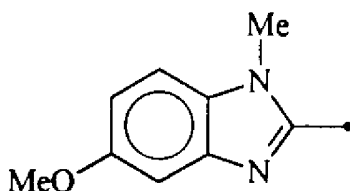
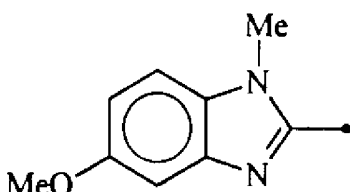
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

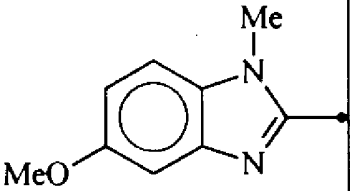
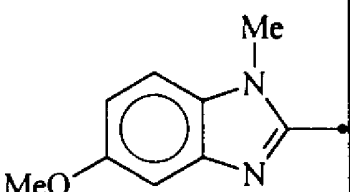
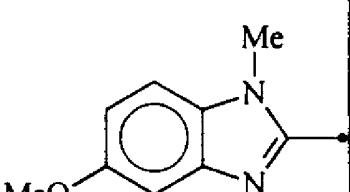
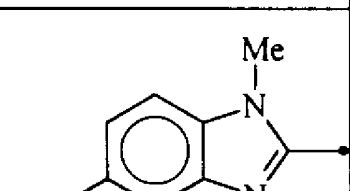
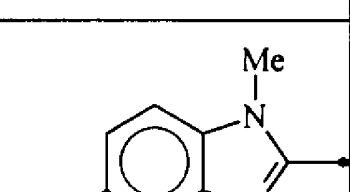
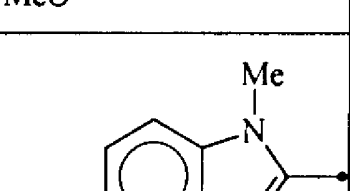
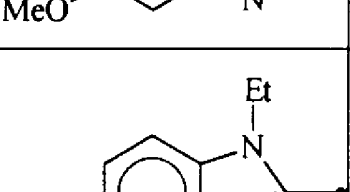
五、發明說明 (126)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-144		O	1	H
3-145		S	1	H
3-146		O	1	H
3-147		O	2	H
3-148		O	3	H
3-149		O	4	H
3-150		O	5	H

五、發明說明 (137)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-151		S	1	H
3-152		S	2	H
3-153		O	1	Me
3-154		O	2	Me
3-155		O	1	F
3-156		O	1	Cl
3-157		O	1	H

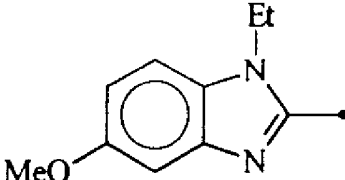
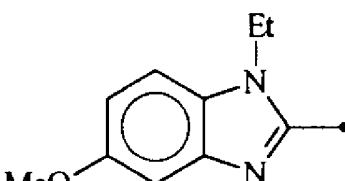
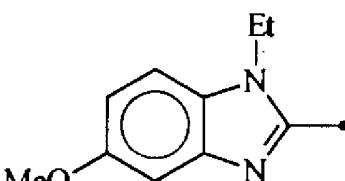
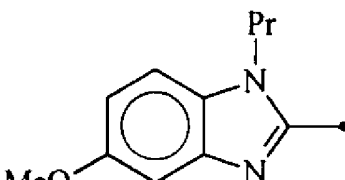
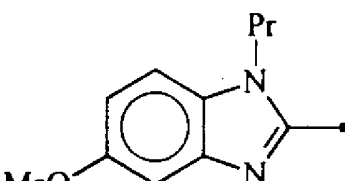
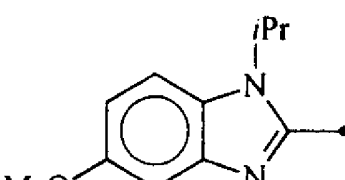
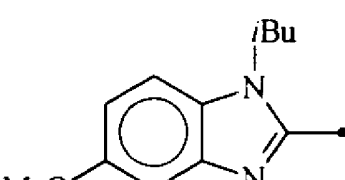
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (128)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-158		O	2	H
3-159		O	1	MeO
3-160		S	1	H
3-161		O	1	H
3-162		S	1	H
3-163		O	1	H
3-164		O	1	H

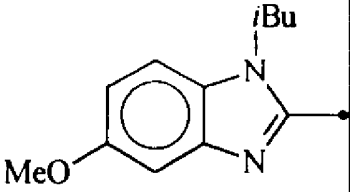
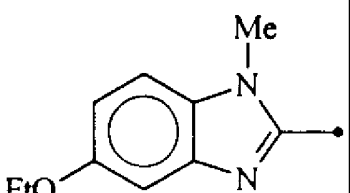
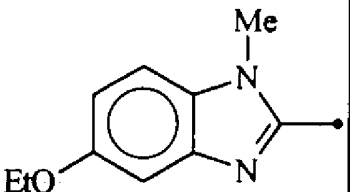
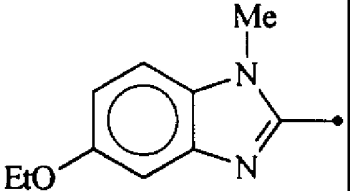
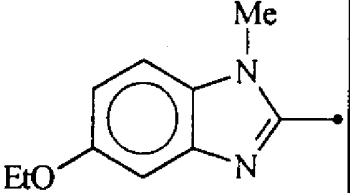
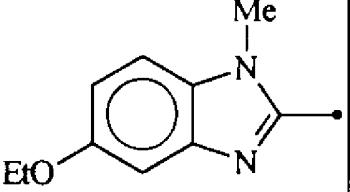
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(一)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-165		S	1	H
3-166		O	1	H
3-167		O	1	MeO
3-168		O	1	Cl
3-169		O	2	H
3-170		O	3	H

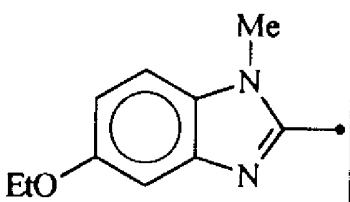
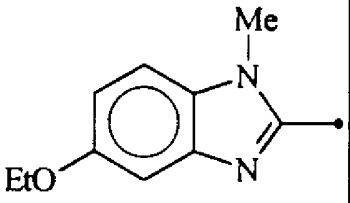
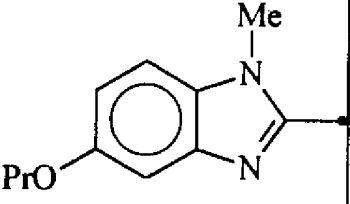
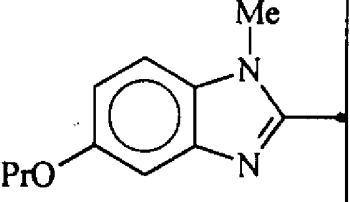
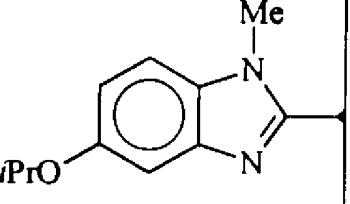
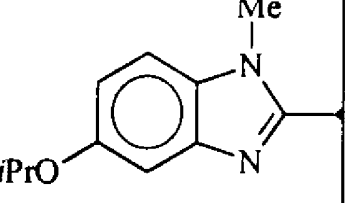
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (120)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-171		S	1	H
3-172		S	4	Et
3-173		O	1	H
3-174		S	1	H
3-175		O	1	H
3-176		O	3	H

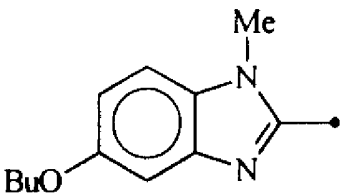
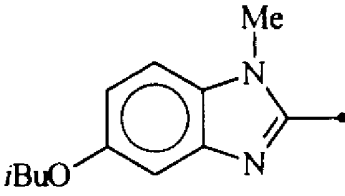
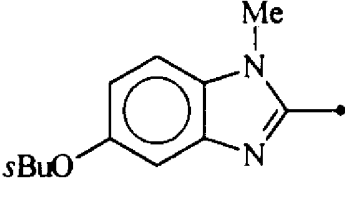
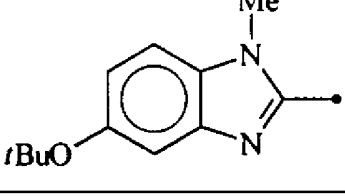
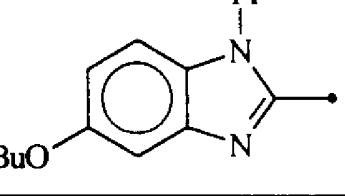
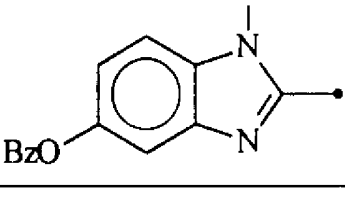
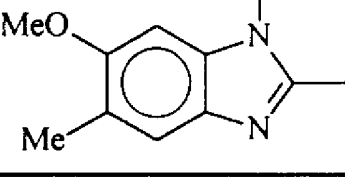
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (一)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-177		O	1	H
3-178		O	1	H
3-179		O	1	H
3-180		O	1	H
3-181		O	1	H
3-182		O	1	H
3-183		O	1	H

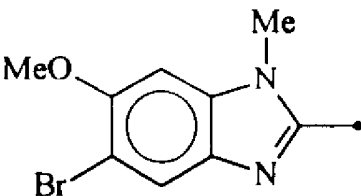
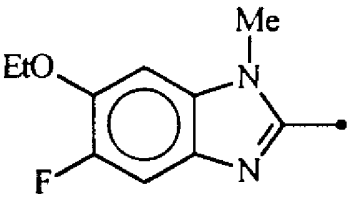
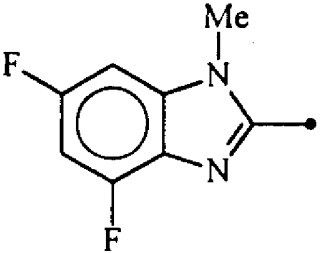
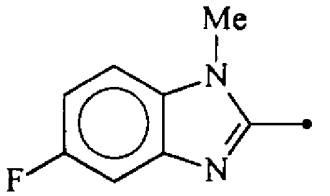
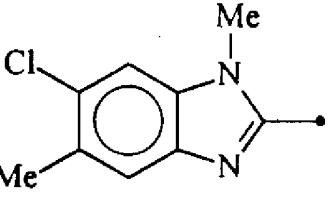
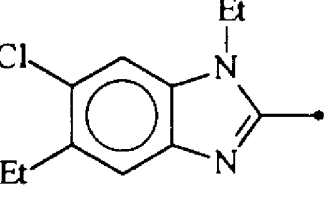
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (132)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-184		O	1	H
3-185		O	1	H
3-186		O	1	H
3-187		O	1	H
3-188		O	1	H
3-189		O	1	H

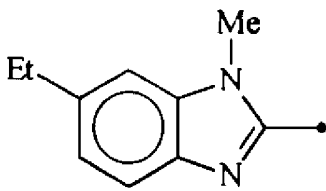
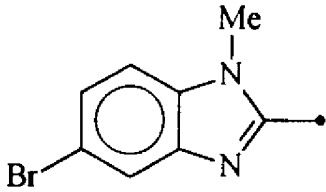
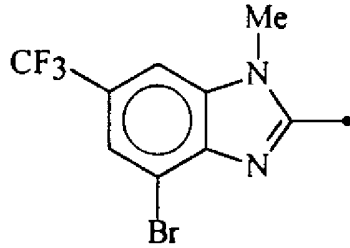
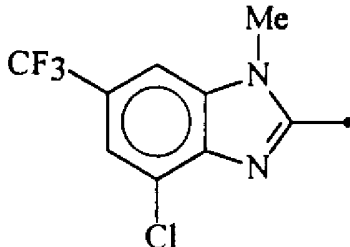
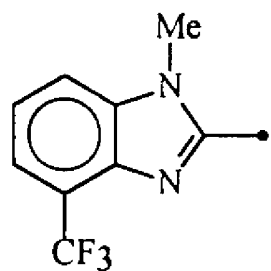
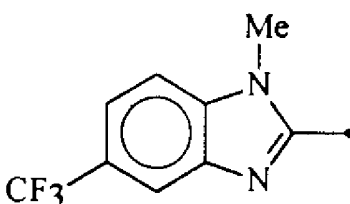
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

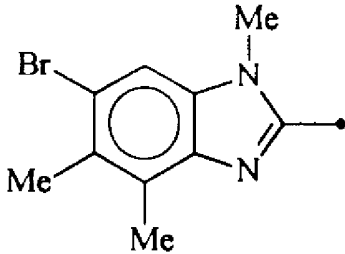
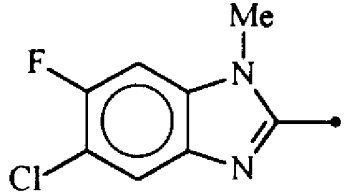
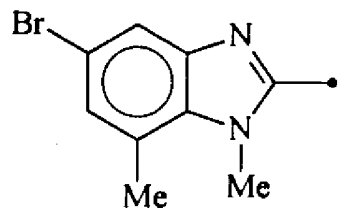
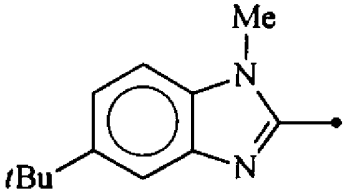
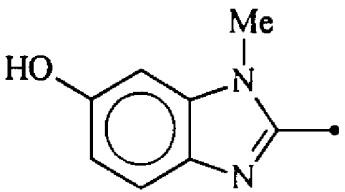
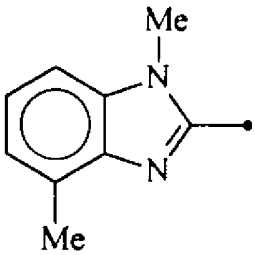
五、發明說明(133)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-190		O	1	H
3-191		O	1	H
3-192		O	1	H
3-193		O	1	H
3-194		O	1	H
3-195		O	1	H

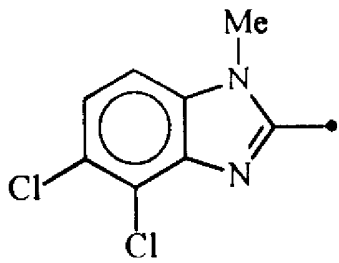
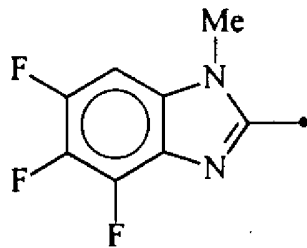
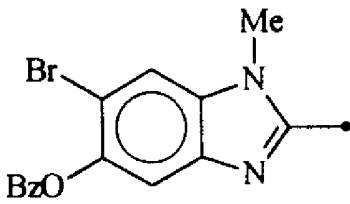
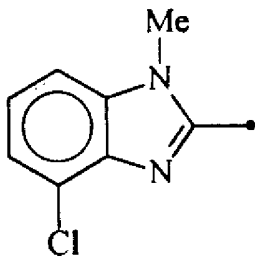
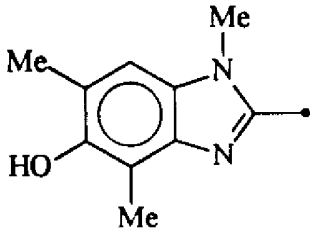
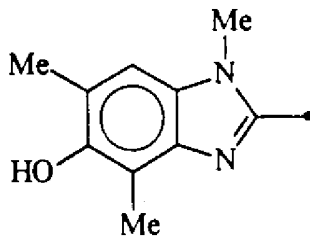
五、發明說明 (134)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-196		O	1	H
3-197		O	1	H
3-198		O	2	H
3-199		O	1	H
3-200		O	1	H
3-201		O	1	H

五、發明說明 (135)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-202		O	1	H
3-203		O	1	H
3-204		O	1	H
3-205		O	1	H
3-206		O	1	H
3-207		O	2	H

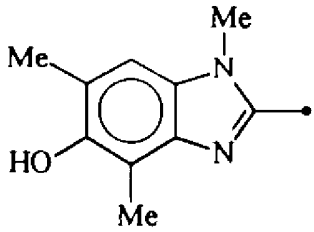
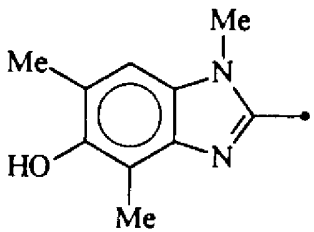
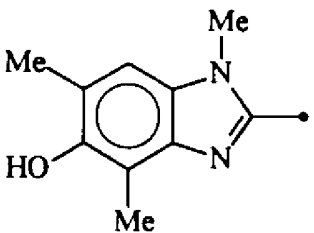
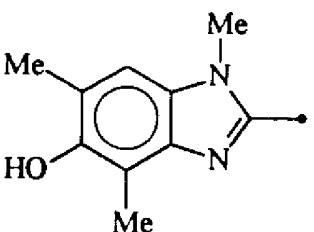
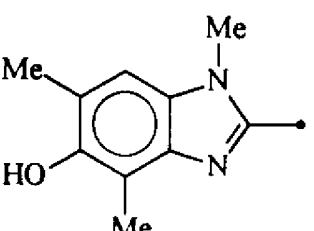
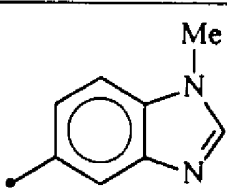
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (176)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-208		O	3	H
3-209		S	1	H
3-210		O	1	Me
3-211		O	1	MeO
3-212		O	1	Cl
3-213		O	1	H

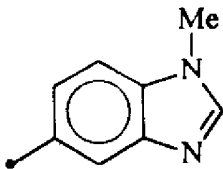
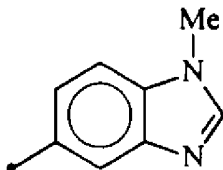
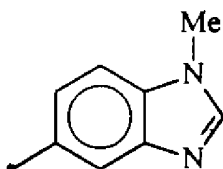
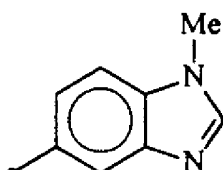
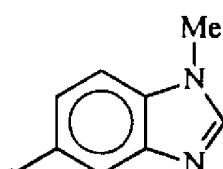
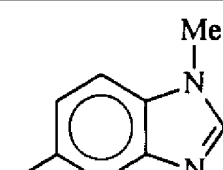
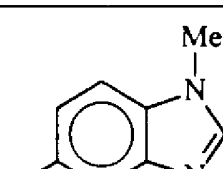
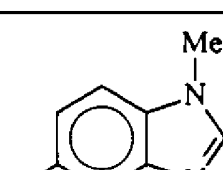
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

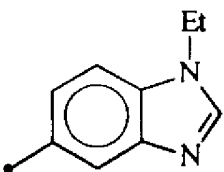
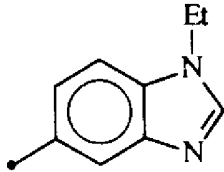
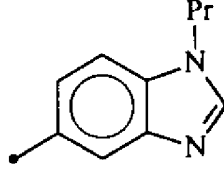
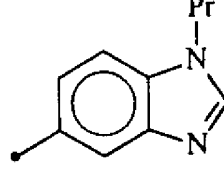
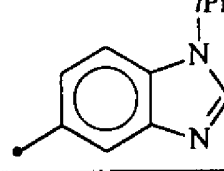
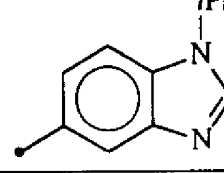
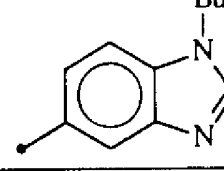
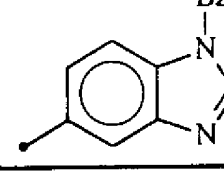
五、發明說明(137)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-214		O	2	H
3-215		O	3	H
3-216		O	4	H
3-217		O	5	H
3-218		O	1	MeO
3-219		O	1	Cl
3-220		S	1	H
3-221		S	3	H

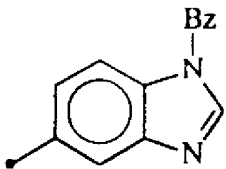
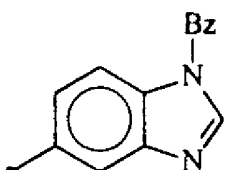
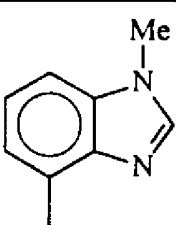
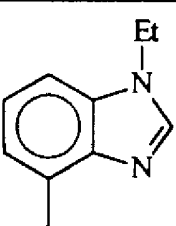
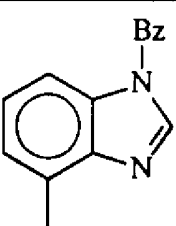
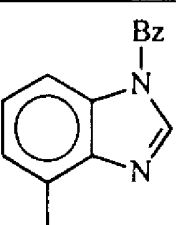
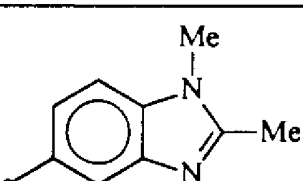
五、發明說明 (138)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-222		O	1	H
3-223		S	1	H
3-224		O	1	H
3-225		O	1	Cl
3-226		O	1	H
3-227		S	1	H
3-228		O	1	H
3-229		O	1	H

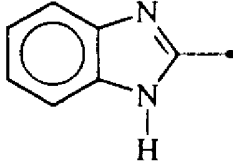
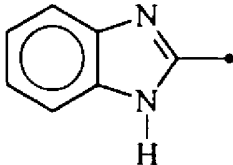
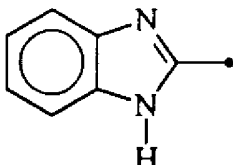
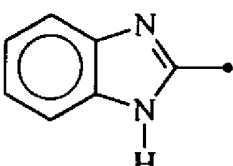
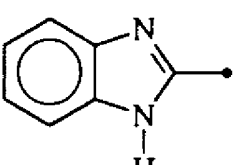
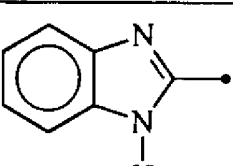
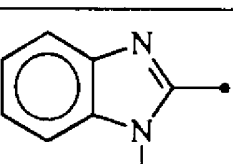
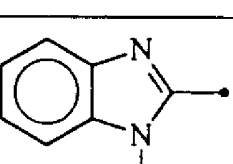
五、發明說明 (139)

表 3 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
3-230		O	3	H
3-231		S	1	H
3-232		O	1	H
3-233		O	1	H
3-234		O	1	H
3-235		S	1	H
3-236		O	1	H

五、發明說明 (140)

表 4

化合物編號	X	Y	m	R
4-1		0	1	H
4-2		0	2	H
4-3		0	3	H
4-4		0	4	H
4-5		0	5	MeO
4-6		S	1	H
4-7		O	1	MeO
4-8		O	1	Cl

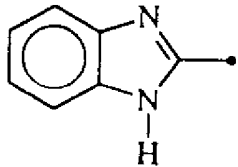
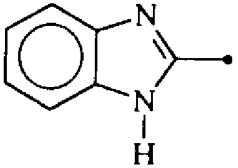
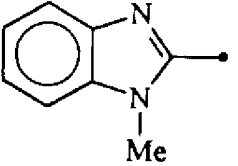
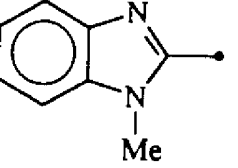
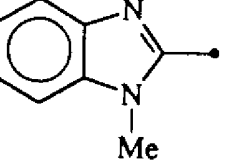
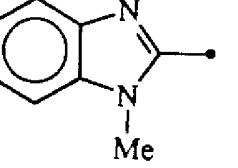
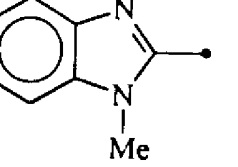
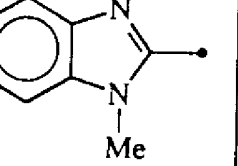
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

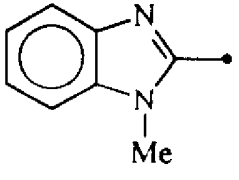
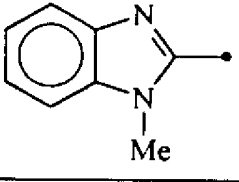
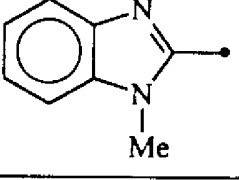
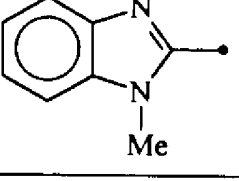
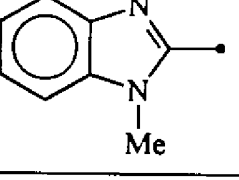
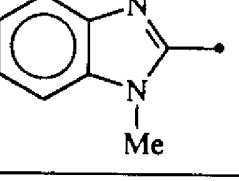
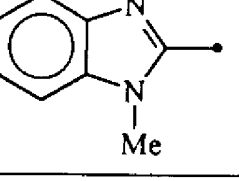
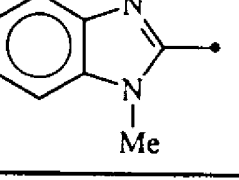
五、發明說明 (14)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-9		O	1	Me
4-10		S	1	MeO
4-11		O	1	H
4-12		O	2	H
4-13		O	3	H
4-14		O	4	H
4-15		O	5	H
4-16		S	1	H

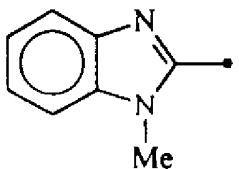
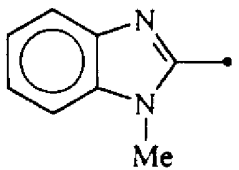
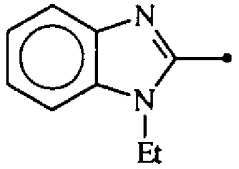
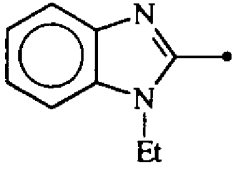
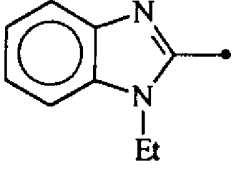
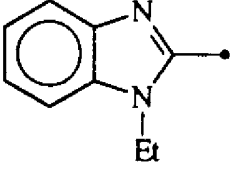
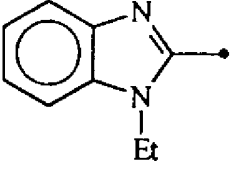
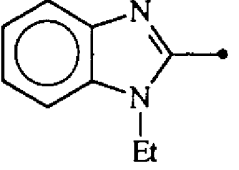
五、發明說明(14)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-17		S	2	H
4-18		O	1	MeO
4-19		O	1	EtO
4-20		O	1	Cl
4-21		O	1	F
4-22		O	1	Me
4-23		O	1	iPr
4-24		O	2	Et

五、發明說明(43)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-25		S	1	Cl
4-26		S	1	Me
4-27		O	1	H
4-28		O	2	H
4-29		O	3	<i>t</i> Bu
4-30		O	1	Me
4-31		O	1	MeO
4-32		S	1	H

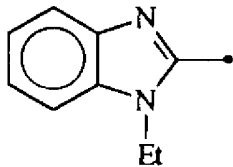
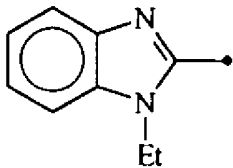
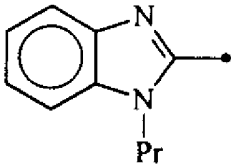
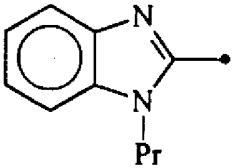
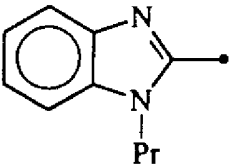
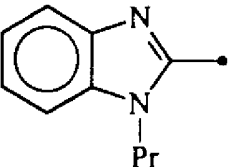
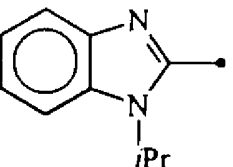
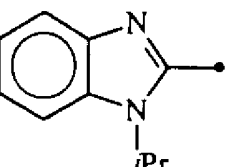
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

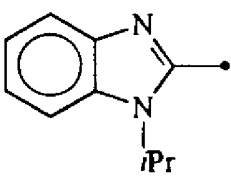
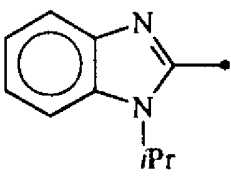
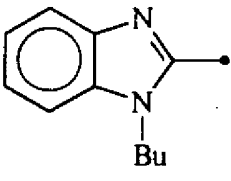
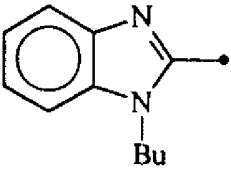
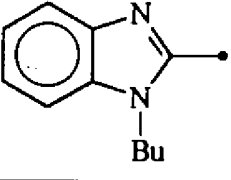
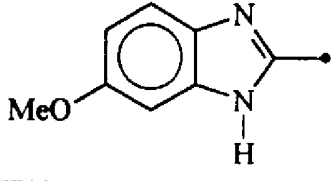
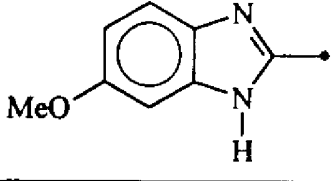
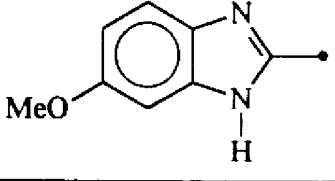
五、發明說明(144)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-33		S	1	PrO
4-34		S	1	Me
4-35		O	1	H
4-36		O	3	H
4-37		O	1	F
4-38		S	1	H
4-39		O	1	H
4-40		O	2	H

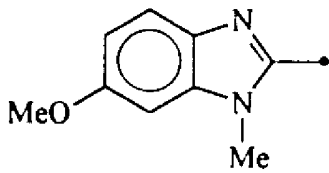
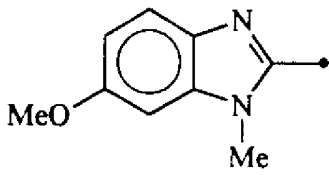
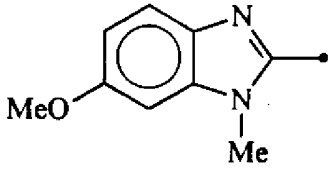
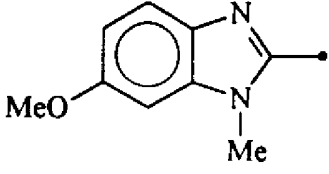
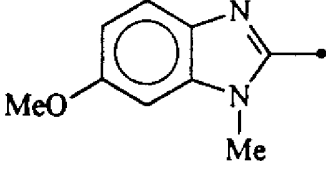
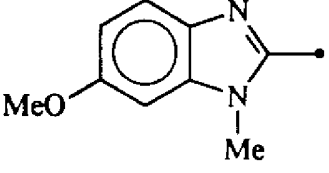
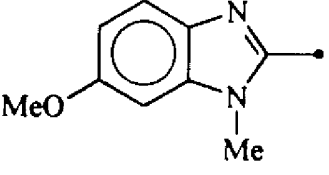
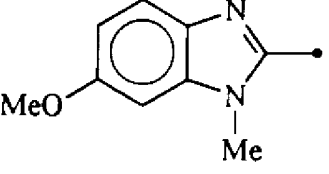
五、發明說明 (145)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-41		S	1	H
4-42		S	5	Cl
4-43		O	1	H
4-44		O	4	H
4-45		S	1	H
4-46		O	1	H
4-47		O	3	H
4-48		S	1	H

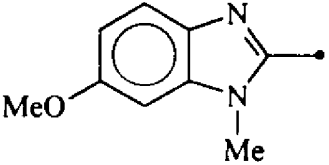
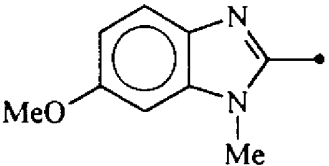
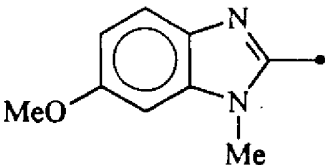
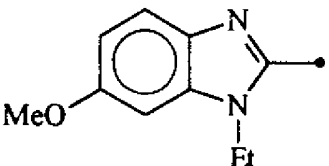
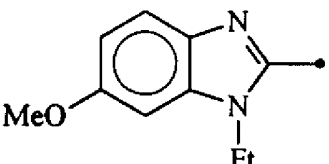
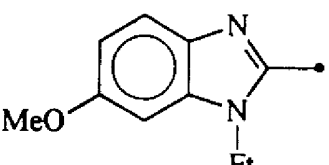
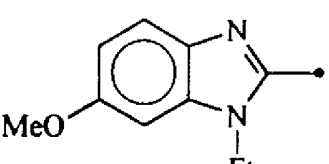
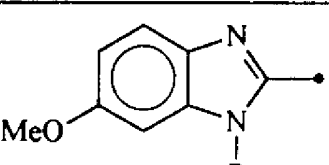
五、發明說明 (146)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-49		O	1	H
4-50		O	2	H
4-51		O	3	H
4-52		O	4	H
4-53		O	5	H
4-54		S	1	H
4-55		S	2	H
4-56		O	1	Me

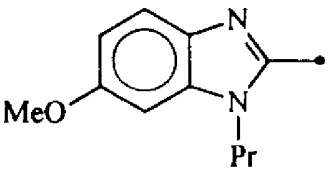
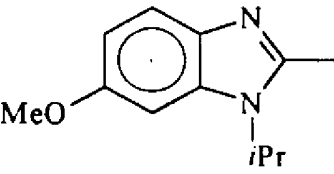
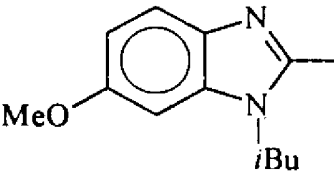
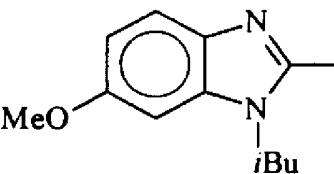
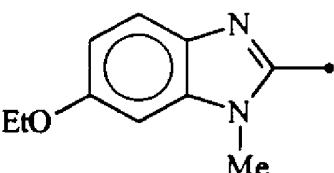
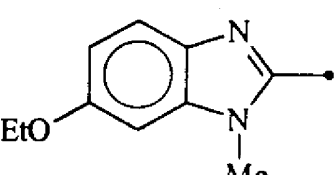
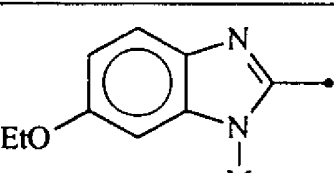
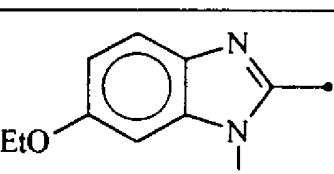
五、發明說明(147)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-57		O	1	MeO
4-58		O	1	F
4-59		O	1	Cl
4-60		O	1	H
4-61		O	2	H
4-62		O ~	1	MeO
4-63		S	1	H
4-64		O	1	H

五、發明說明(148)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-65		S	1	H
4-66		O	1	H
4-67		O	1	H
4-68		S	1	H
4-69		O	1	H
4-70		O	1	MeO
4-71		O	1	Cl
4-72		O	2	H

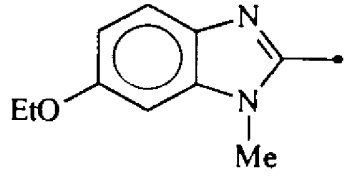
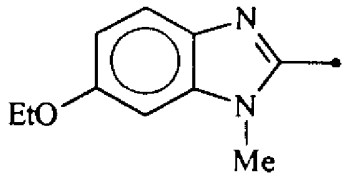
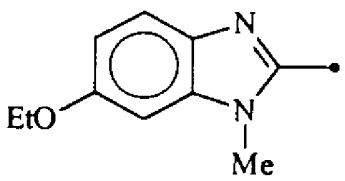
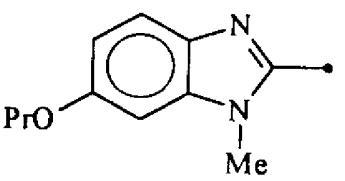
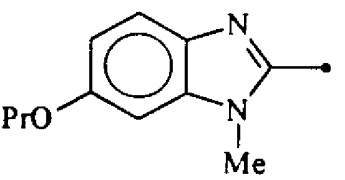
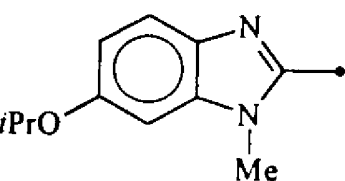
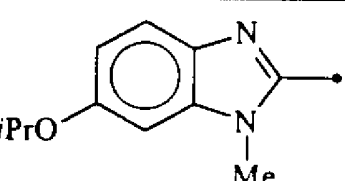
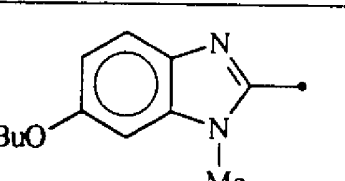
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (149)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-73		O	3	H
4-74		S	1	H
4-75		S	4	Et
4-76		O	1	H
4-77		S	1	H
4-78		O	1	H
4-79		O	3	H
4-80		O	1	H

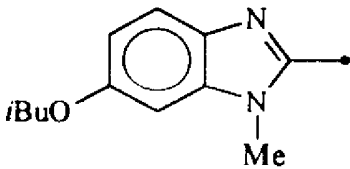
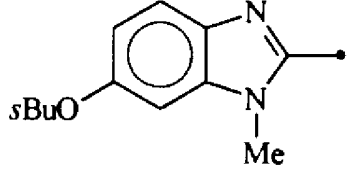
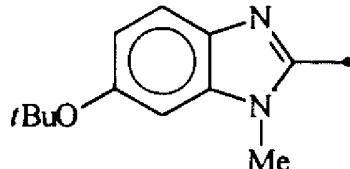
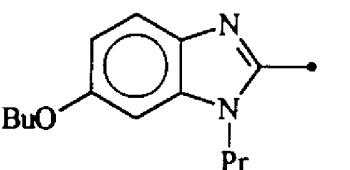
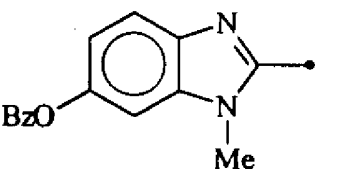
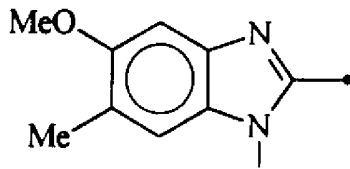
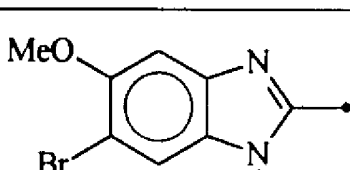
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (150)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-81		O	1	H
4-82		O	1	H
4-83		O	1	H
4-84		O	1	H
4-85		O	1	H
4-86		O	1	H
4-87		O	1	H

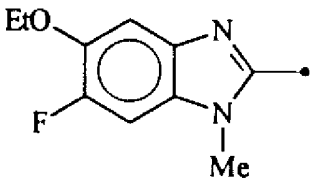
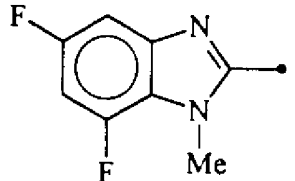
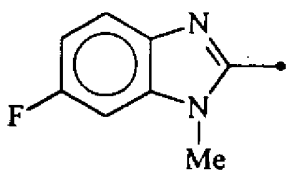
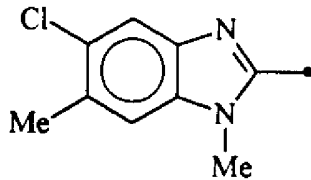
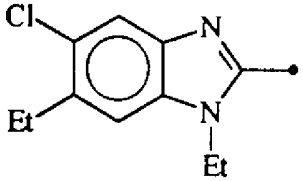
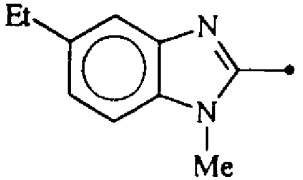
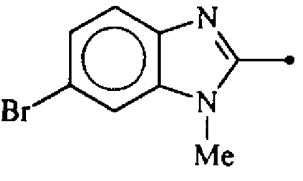
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (151)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-88		O	1	H
4-89		O	1	H
4-90		O	1	H
4-91		O	1	H
4-92		O	1	H
4-93		O	1	H
4-94		O	1	H

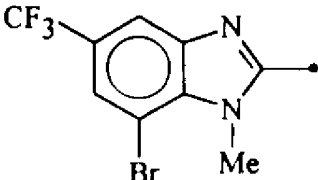
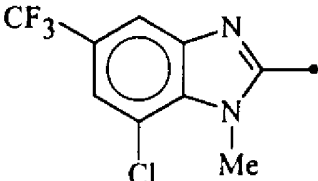
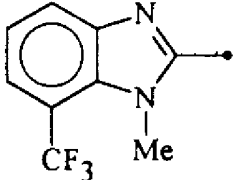
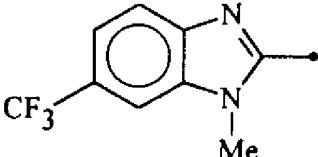
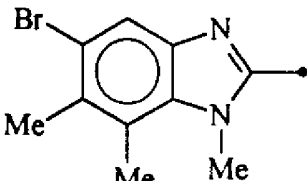
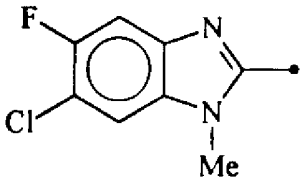
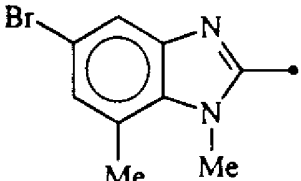
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (152)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-95		O	1	H
4-96		O	1	H
4-97		O	1	H
4-98		O	1	H
4-99		O	1	H
4-100		O	1	H
4-101		O	1	H

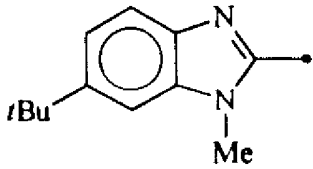
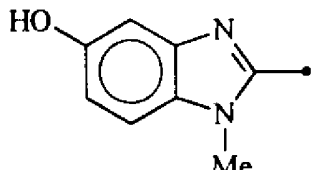
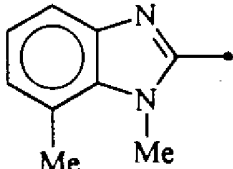
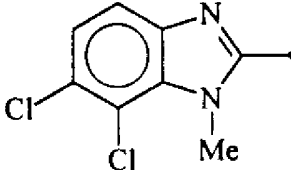
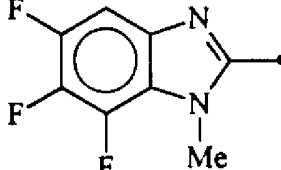
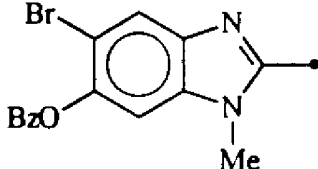
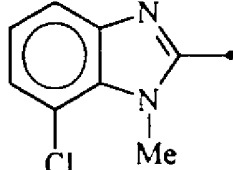
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(15)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-102		O	1	H
4-103		O	1	H
4-104		O	1	H
4-105		O	1	H
4-106		O	1	H
4-107		O	1	H
4-108		O	1	H

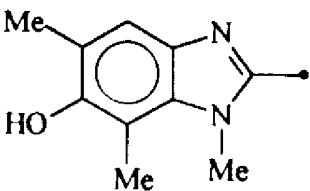
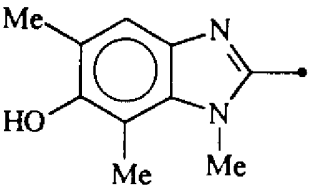
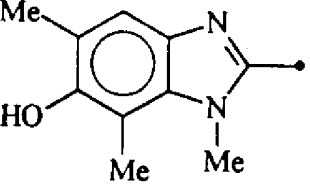
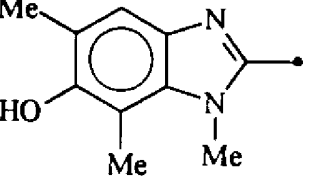
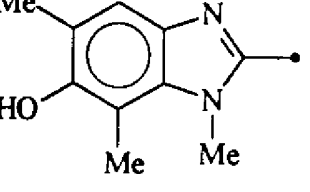
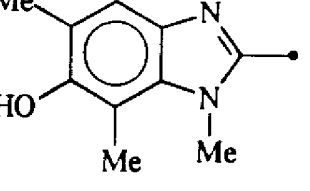
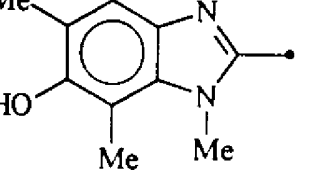
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

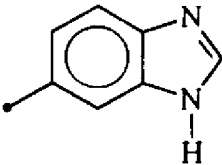
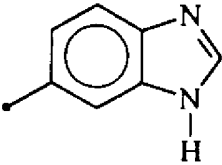
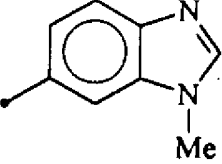
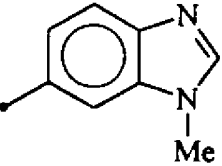
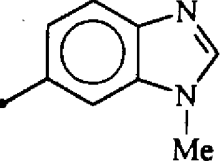
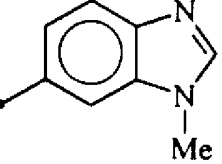
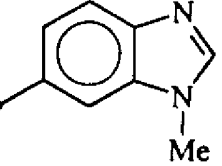
五、發明說明 (154)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-109		O	1	H
4-110		O	2	H
4-111		O	3	H
4-112		S	1	H
4-113		O	1	Me
4-114		O	1	MeO
4-115		O	1	Cl

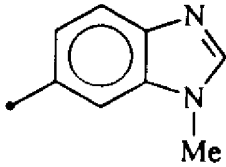
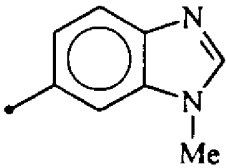
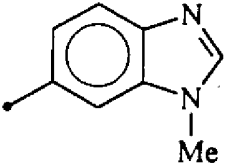
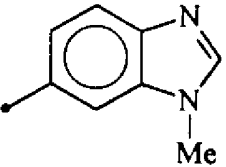
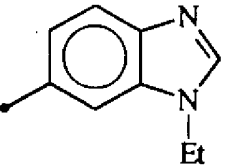
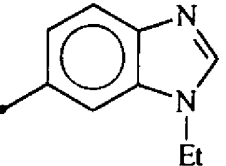
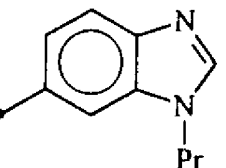
五、發明說明 (155)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-116		O	1	H
4-117		S	1	H
4-118		O	1	H
4-119		O	2	H
4-120		O	3	H
4-121		O	4	H
4-122		O	5	H

五、發明說明 (156)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-123		O	1	MeO
4-124		O	1	Cl
4-125		S	1	H
4-126		S	3	H
4-127		O	1	H
4-128		S	1	H
4-129		O	1	H

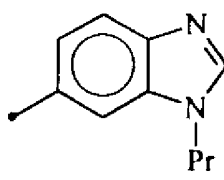
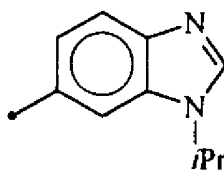
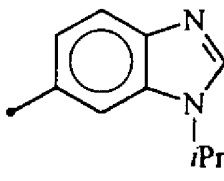
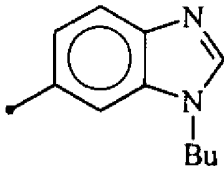
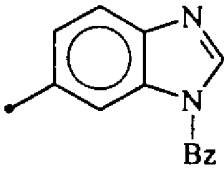
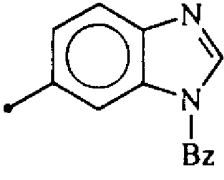
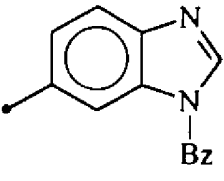
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(157)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-130		O	1	Cl
4-131		O	1	H
4-132		S	1	H
4-133		O	1	H
4-134		O	1	H
4-135		O	3	H
4-136		S	1	H

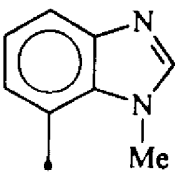
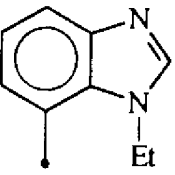
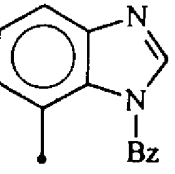
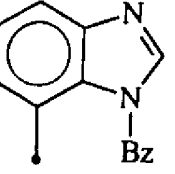
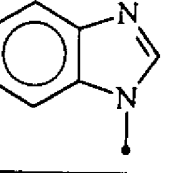
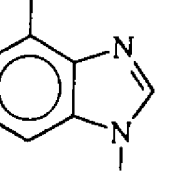
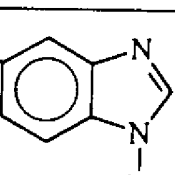
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(158)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-137		O	1	H
4-138		O	1	H
4-139		O	1	H
4-140		S	1	H
4-141		O	1	H
4-142		O	1	H
4-143		O	1	H

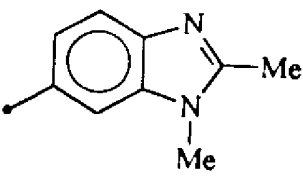
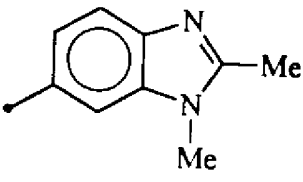
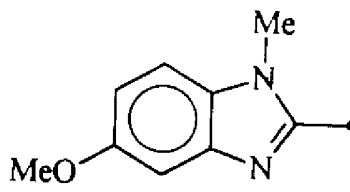
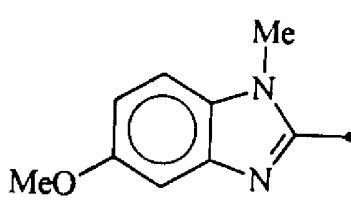
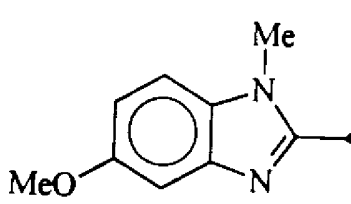
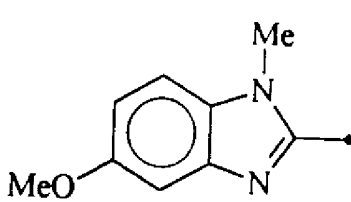
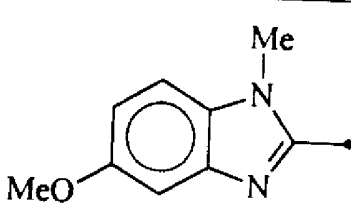
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (159)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-144		O	1	H
4-145		S	1	H
4-146		O	1	H
4-147		O	2	H
4-148		O	3	H
4-149		O	4	H
4-150		O	5	H

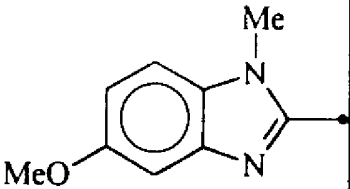
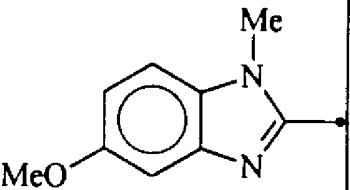
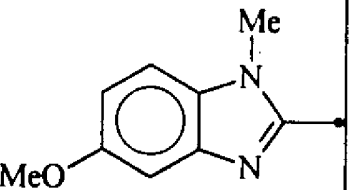
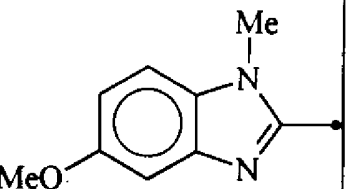
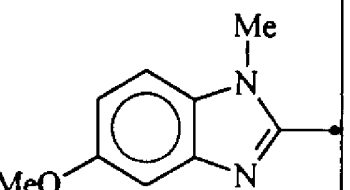
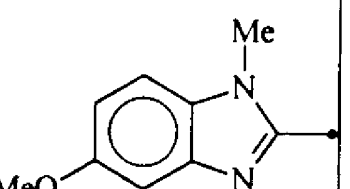
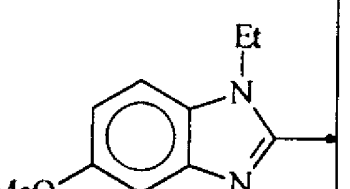
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (160)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-151		S	1	H
4-152		S	2	H
4-153		O	1	Me
4-154		O	2	Me
4-155		O	1	F
4-156		O	1	Cl
4-157		O	1	H

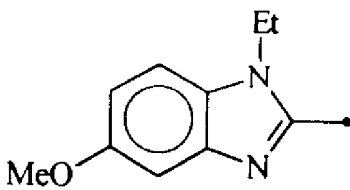
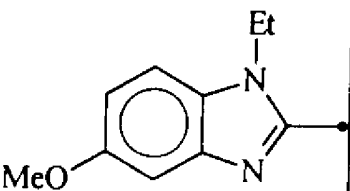
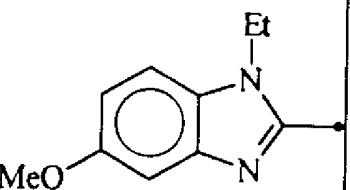
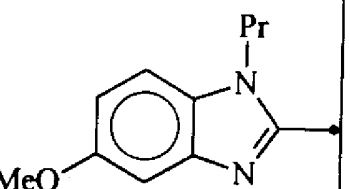
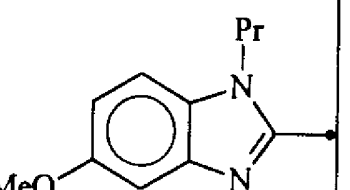
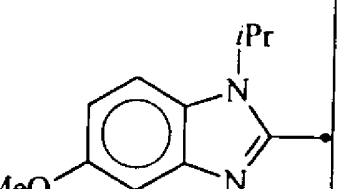
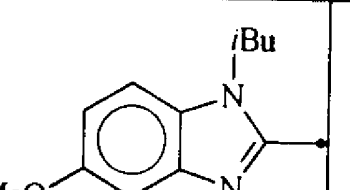
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (161)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-158		O	2	H
4-159		O	1	MeO
4-160		S	1	H
4-161		O	1	H
4-162		S	1	H
4-163		O	1	H
4-164		O	1	H

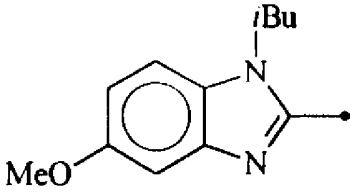
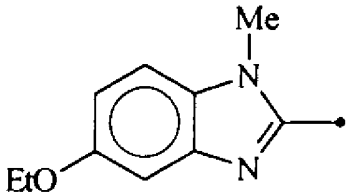
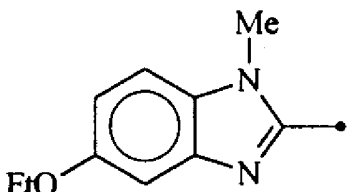
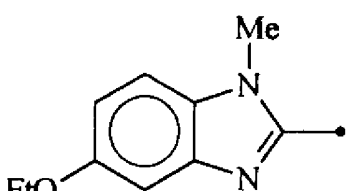
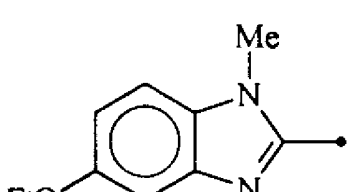
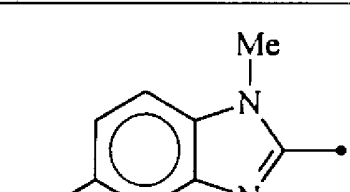
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (162)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-165		S	1	H
4-166		O	1	H
4-167		O	1	MeO
4-168		O	1	Cl
4-169		O	2	H
4-170		O	3	H

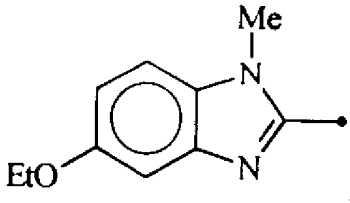
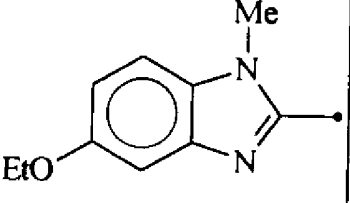
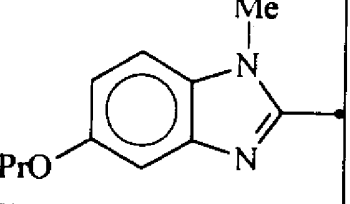
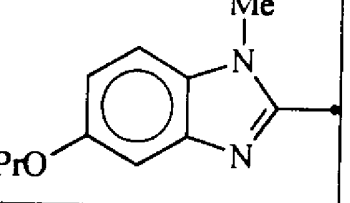
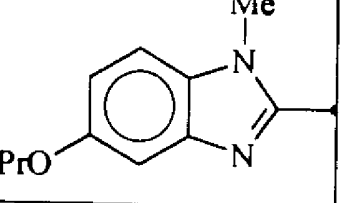
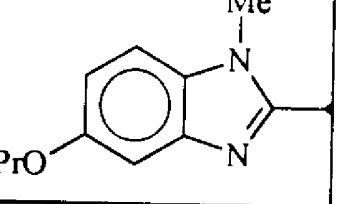
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (163)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-171		S	1	H
4-172		S	4	Et
4-173		O	1	H
4-174		S	1	H
4-175		O	1	H
4-176		O	3	H

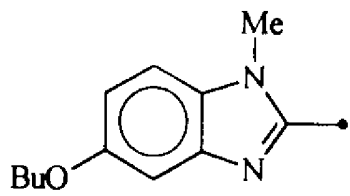
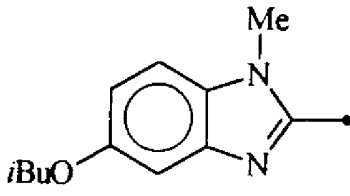
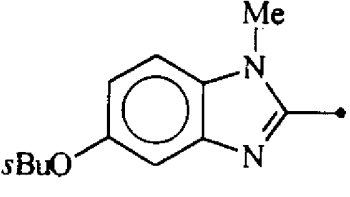
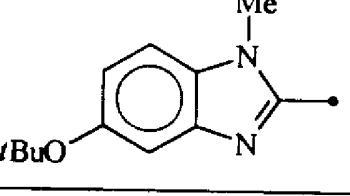
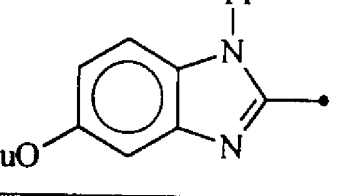
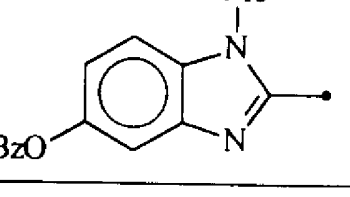
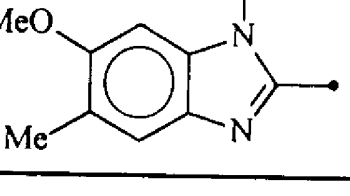
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (164)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-177		O	1	H
4-178		O	1	H
4-179		O	1	H
4-180		O	1	H
4-181		O	1	H
4-182		O	1	H
4-183		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (165)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-184		O	1	H
4-185		O	1	H
4-186		O	1	H
4-187		O	1	H
4-188		O	1	H
4-189		O	1	H

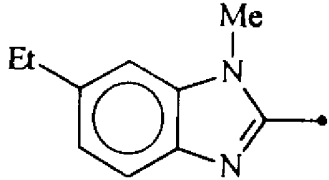
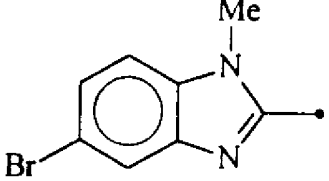
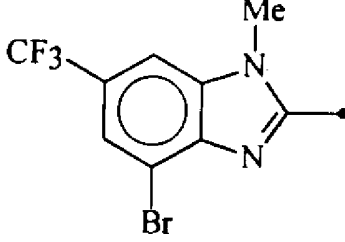
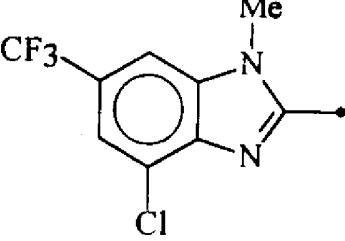
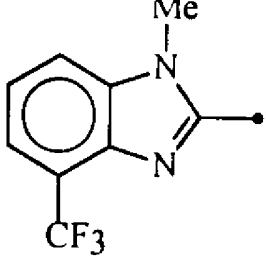
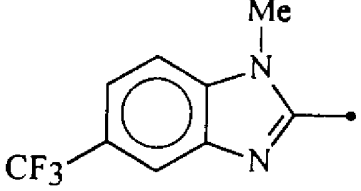
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

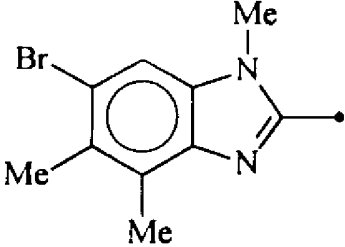
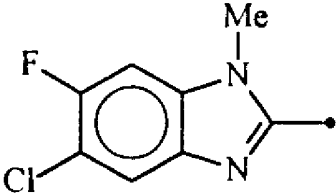
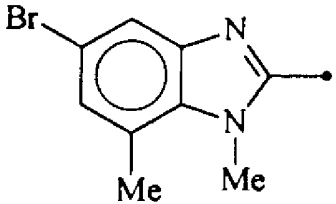
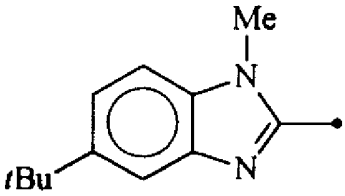
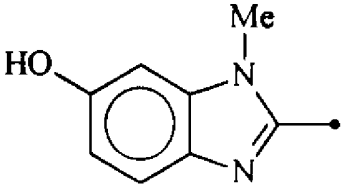
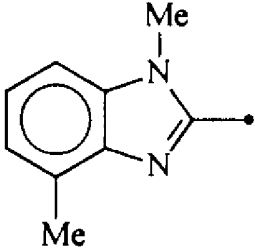
五、發明說明 (166)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-190		O	1	H
4-191		O	1	H
4-192		O	1	H
4-193		O	1	H
4-194		O	1	H
4-195		O	1	H

五、發明說明 (167)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-196		O	1	H
4-197		O	1	H
4-198		O	2	H
4-199		O	1	H
4-200		O	1	H
4-201		O	1	H

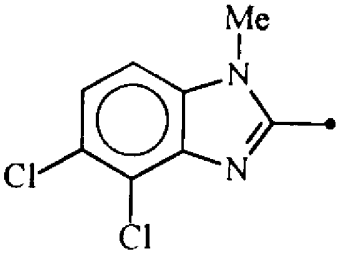
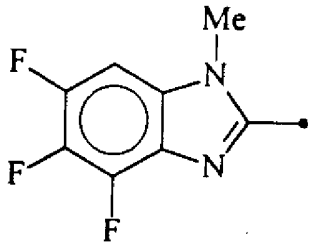
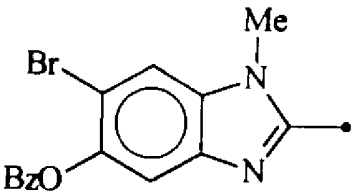
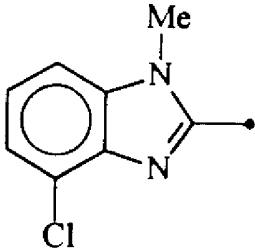
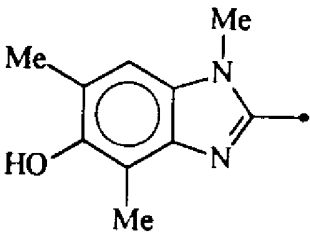
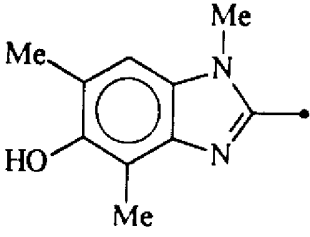
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (168)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-202		O	1	H
4-203		O	1	H
4-204		O	1	H
4-205		O	1	H
4-206		O	1	H
4-207		O	2	H

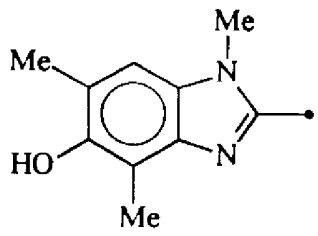
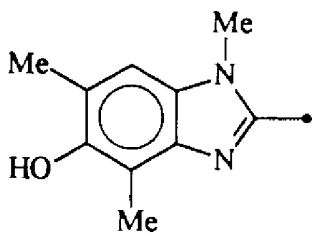
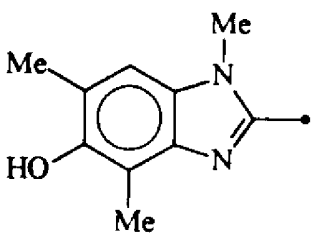
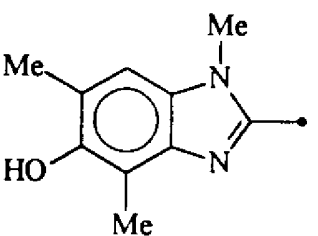
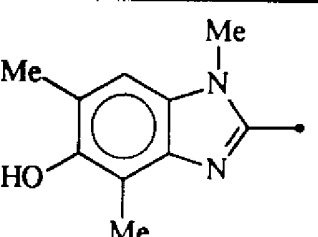
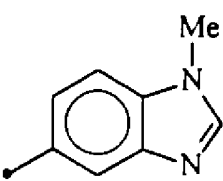
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

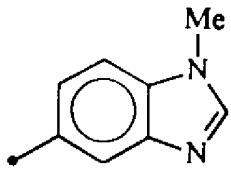
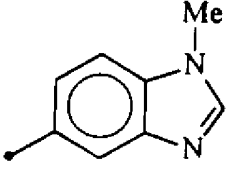
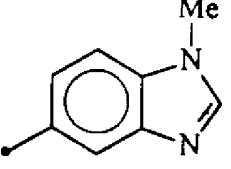
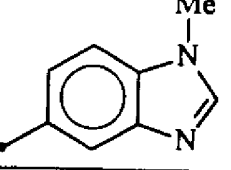
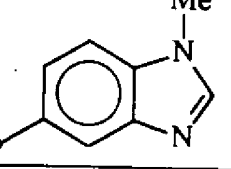
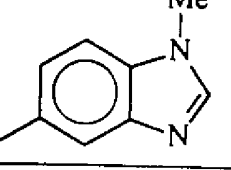
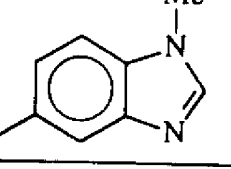
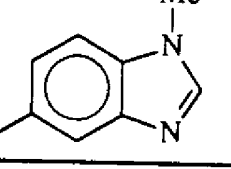
五、發明說明 (169)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-208		O	3	H
4-209		S	1	H
4-210		O	1	Me
4-211		O	1	MeO
4-212		O	1	Cl
4-213		O	1	H

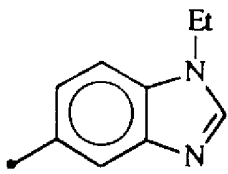
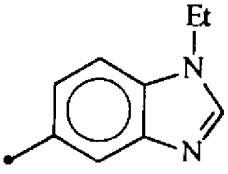
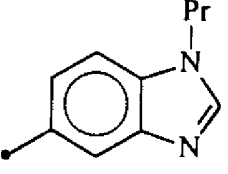
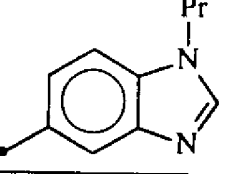
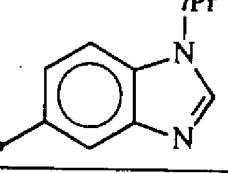
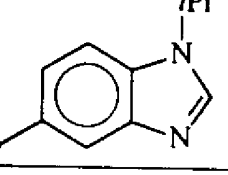
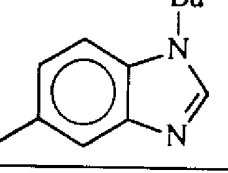
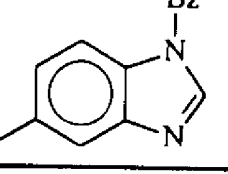
五、發明說明 (170)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-214		O	2	H
4-215		O	3	H
4-216		O	4	H
4-217		O	5	H
4-218		O	1	MeO
4-219		O	1	Cl
4-220		S	1	H
4-221		S	3	H

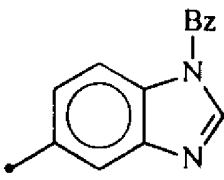
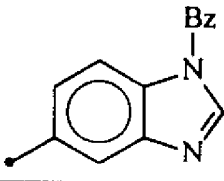
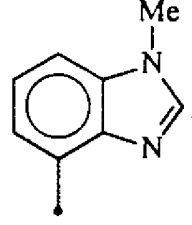
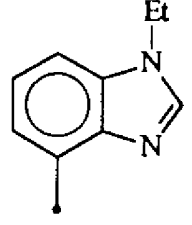
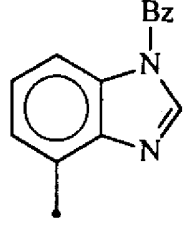
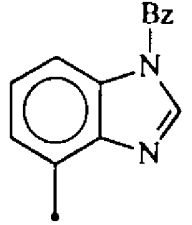
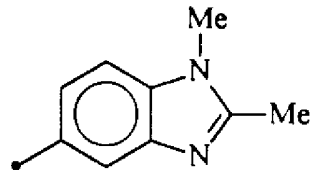
五、發明說明 (17)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-222		O	1	H
4-223		S	1	H
4-224		O	1	H
4-225		O	1	Cl
4-226		O	1	H
4-227		S	1	H
4-228		O	1	H
4-229		O	1	H

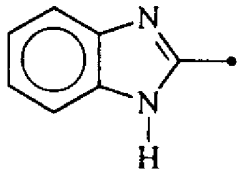
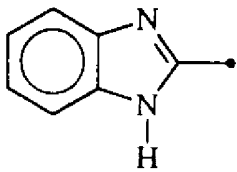
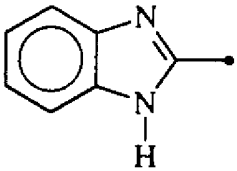
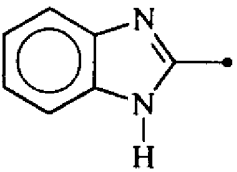
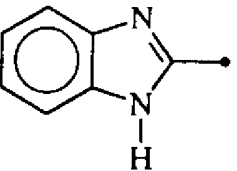
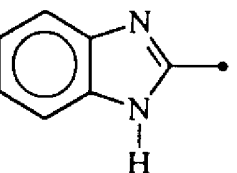
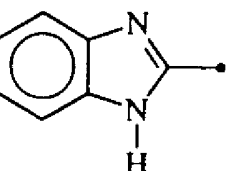
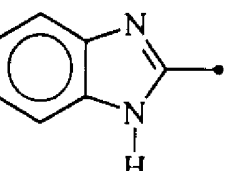
五、發明說明 (172)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
4-230		O	3	H
4-231		S	1	H
4-232		O	1	H
4-233		O	1	H
4-234		O	1	H
4-235		S	1	H
4-236		O	1	H

五、發明說明 (173)

表 5

化合物編號	X	Y	m	R
5-1		0	1	H
5-2		0	2	H
5-3		0	3	H
5-4		0	4	H
5-5		0	5	MeO
5-6		S	1	H
5-7		O	1	MeO
5-8		O	1	Cl

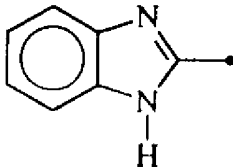
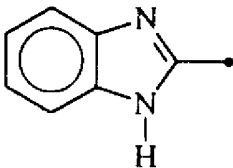
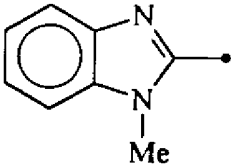
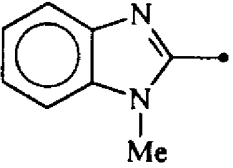
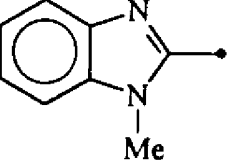
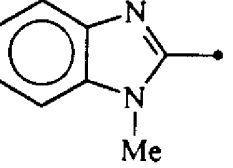
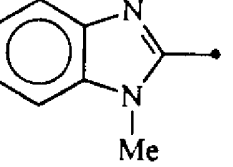
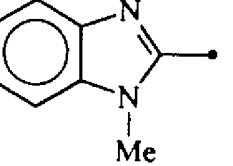
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

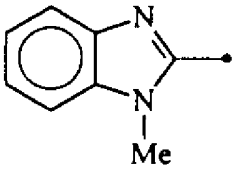
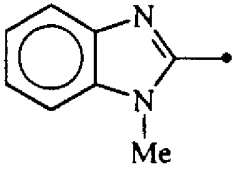
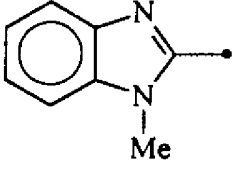
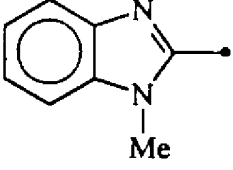
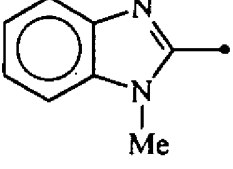
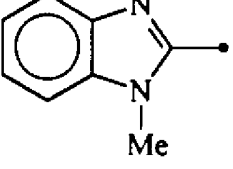
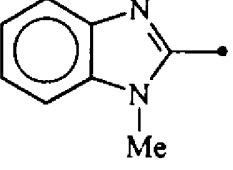
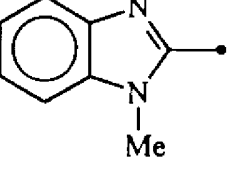
五、發明說明 (174)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-9		O	1	Me
5-10		S	1	MeO
5-11		O	1	H
5-12		O	2	H
5-13		O	3	H
5-14		O	4	H
5-15		O	5	H
5-16		S	1	H

五、發明說明 (175)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-17		S	2	H
5-18		O	1	MeO
5-19		O	1	EtO
5-20		O	1	Cl
5-21		O	1	F
5-22		O	1	Me
5-23		O	1	iPr
5-24		O	2	Et

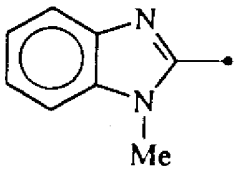
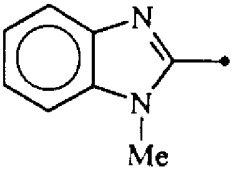
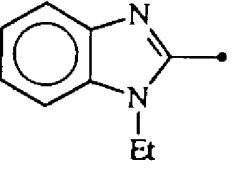
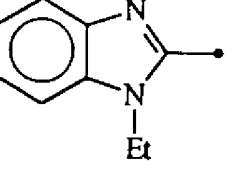
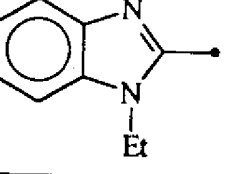
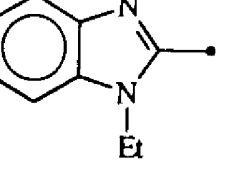
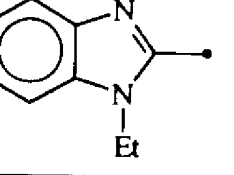
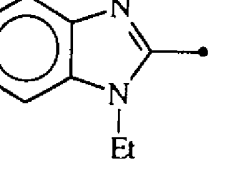
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (176)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-25		S	1	Cl
5-26		S	1	Me
5-27		O	1	H
5-28		O	2	H
5-29		O	3	<i>i</i> Bu
5-30		O	1	Me
5-31		O	1	MeO
5-32		S	1	H

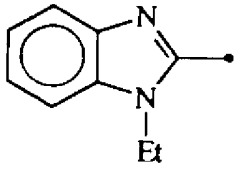
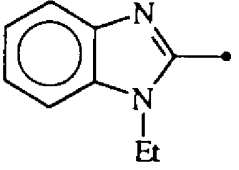
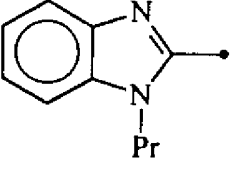
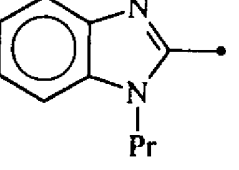
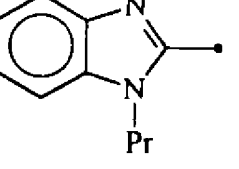
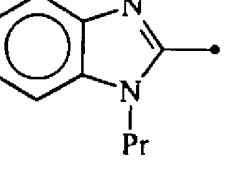
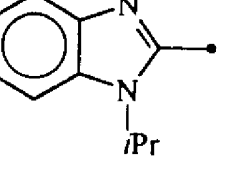
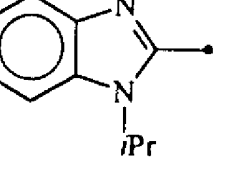
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

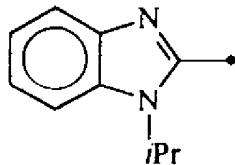
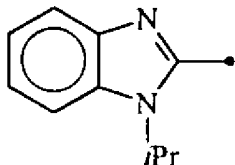
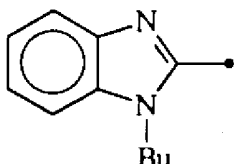
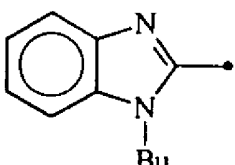
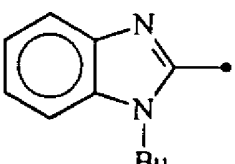
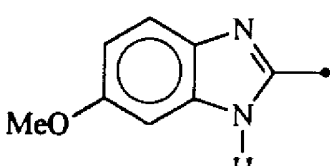
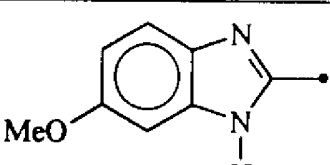
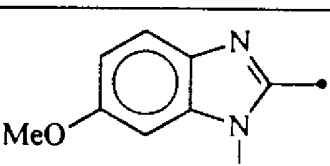
五、發明說明 (177)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-33		S	1	PrO
5-34		S	1	Me
5-35		O	1	H
5-36		O	3	H
5-37		O	1	F
5-38		S	1	H
5-39		O	1	H
5-40		O	2	H

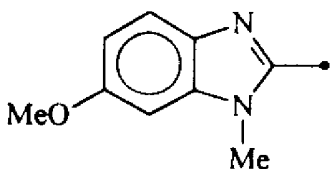
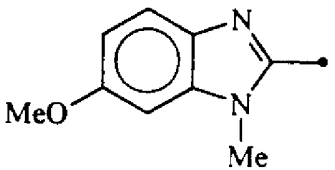
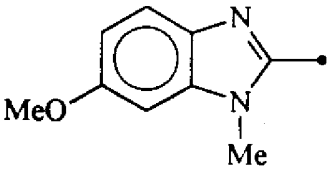
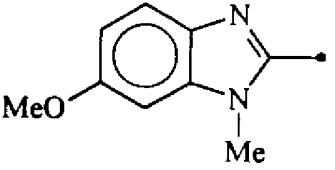
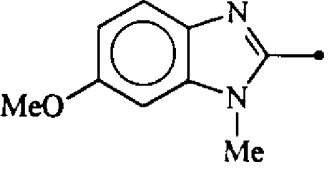
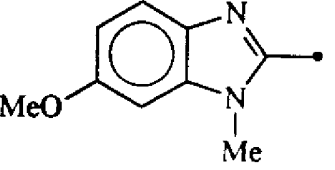
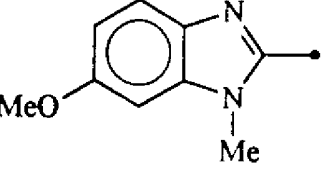
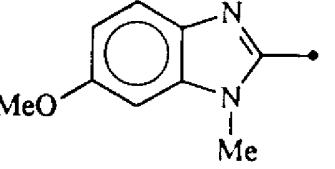
五、發明說明 (178)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-41		S	1	H
5-42		S	5	Cl
5-43		O	1	H
5-44		O	4	H
5-45		S	1	H
5-46		O	1	H
5-47		O	3	H
5-48		S	1	H

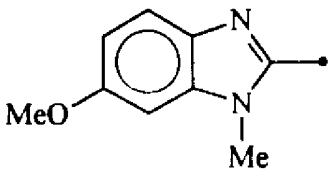
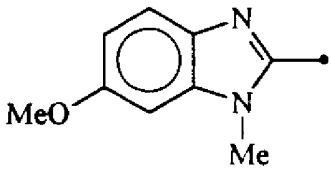
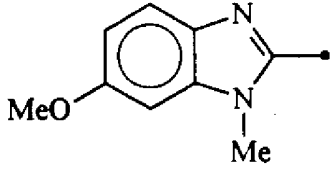
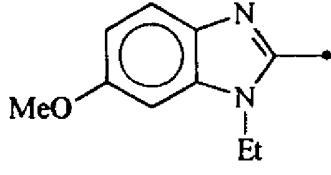
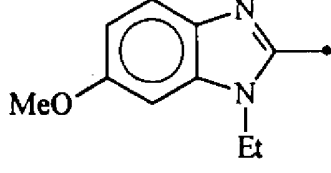
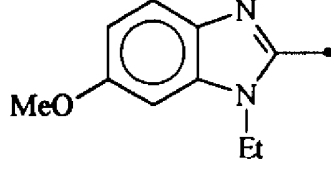
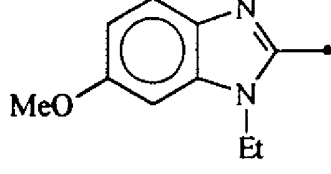
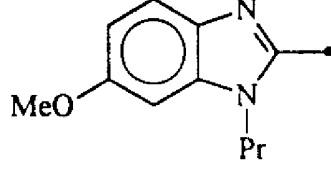
五、發明說明 (179)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-49		O	1	H
5-50		O	2	H
5-51		O	3	H
5-52		O	4	H
5-53		O	5	H
5-54		S	1	H
5-55		S	2	H
5-56		O	1	Me

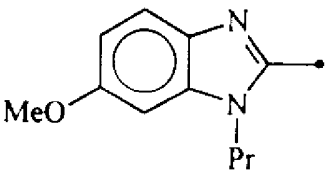
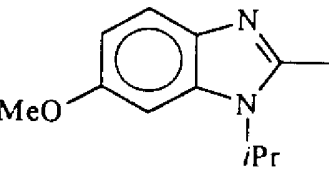
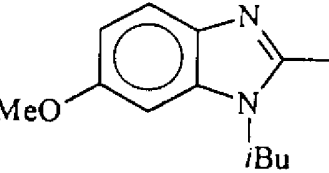
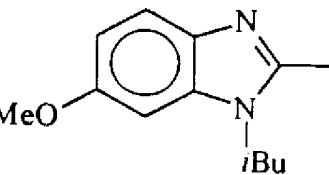
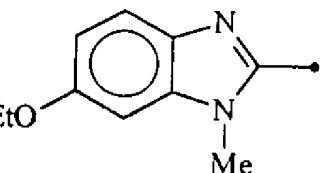
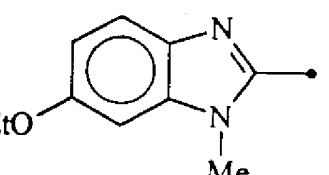
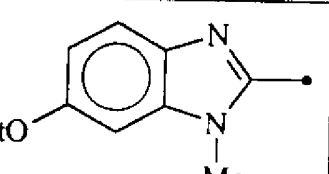
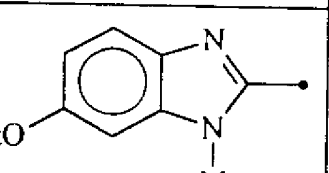
五、發明說明(180)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-57		O	1	MeO
5-58		O	1	F
5-59		O	1	Cl
5-60		O	1	H
5-61		O	2	H
5-62		O	1	MeO
5-63		S	1	H
5-64		O	1	H

五、發明說明 (181)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-65		S	1	H
5-66		O	1	H
5-67		O	1	H
5-68		S	1	H
5-69		O	1	H
5-70		O	1	MeO
5-71		O	1	Cl
5-72		O	2	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

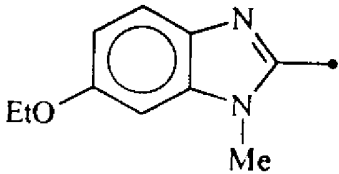
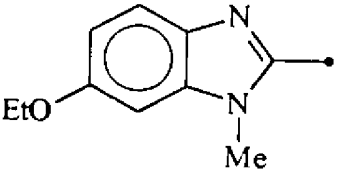
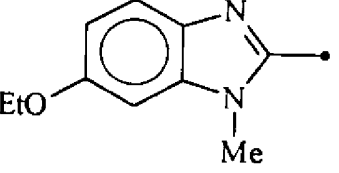
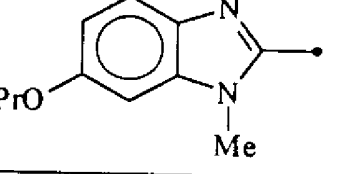
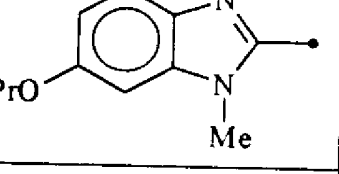
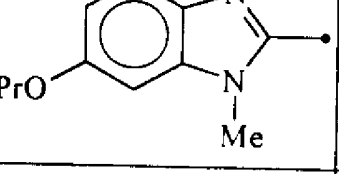
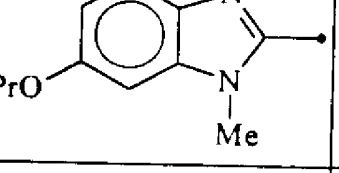
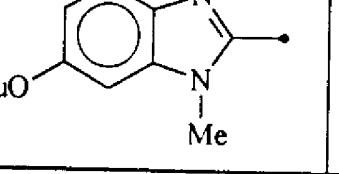
裝

訂

5/8

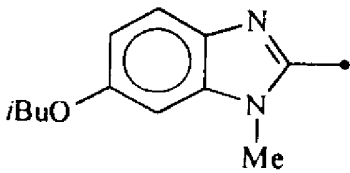
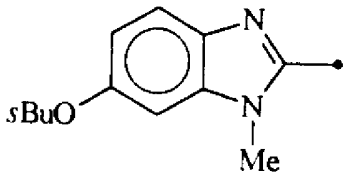
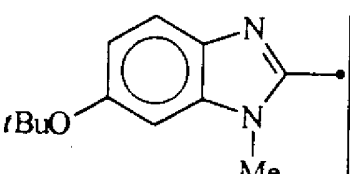
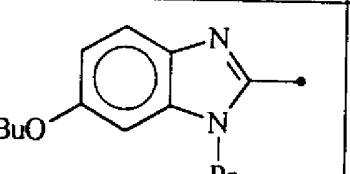
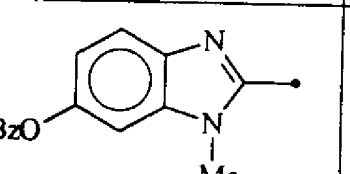
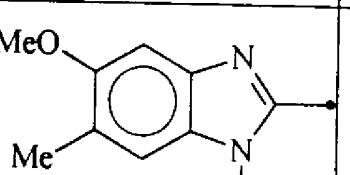
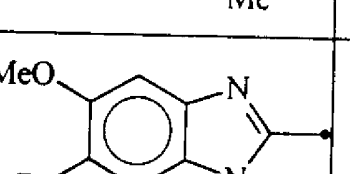
五、發明說明 (182)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-73		O	3	H
5-74		S	1	H
5-75		S	4	Et
5-76		O	1	H
5-77		S	1	H
5-78		O	1	H
5-79		O	3	H
5-80		O	1	H

五、發明說明 (183)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-81		O	1	H
5-82		O	1	H
5-83		O	1	H
5-84		O	1	H
5-85		O	1	H
5-86		O	1	H
5-87		O	1	H

五、發明說明 (184)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-88		O	1	H
5-89		O	1	H
5-90		O	1	H
5-91		O	1	H
5-92		O	1	H
5-93		O	1	H
5-94		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

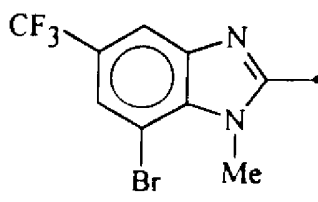
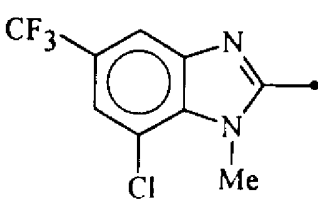
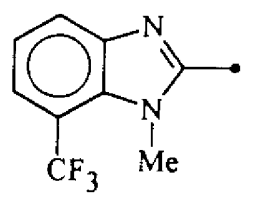
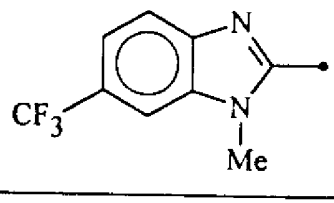
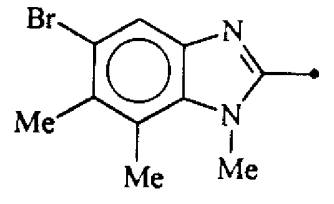
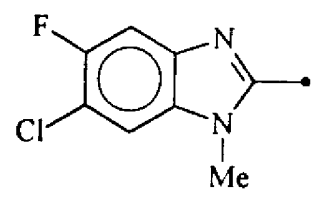
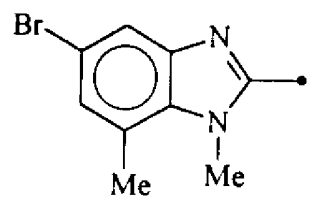
裝

訂

切

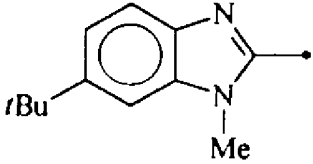
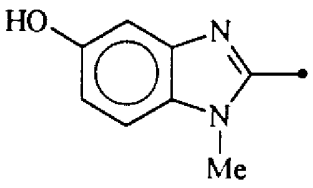
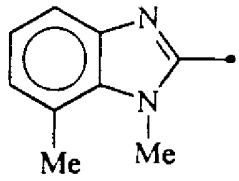
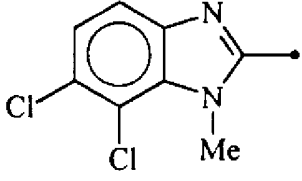
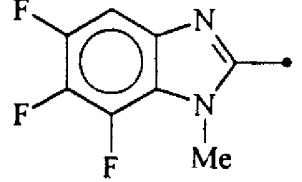
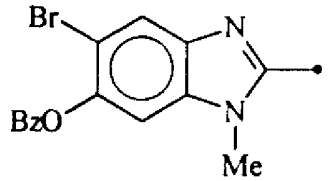
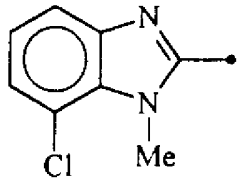
五、發明說明 (185)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-95		O	1	H
5-96		O	1	H
5-97		O	1	H
5-98		O	1	H
5-99		O	1	H
5-100		O	1	H
5-101		O	1	H

五、發明說明 (186)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-102		O	1	H
5-103		O	1	H
5-104		O	1	H
5-105		O	1	H
5-106		O	1	H
5-107		O	1	H
5-108		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

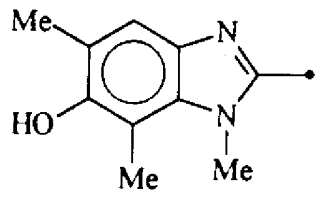
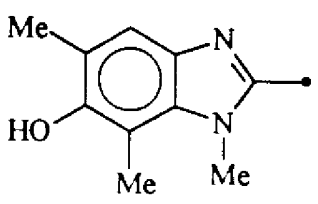
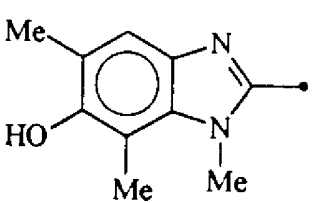
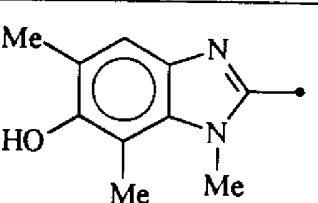
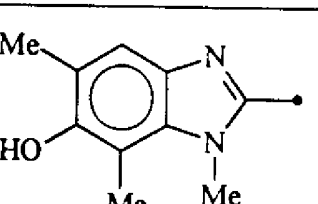
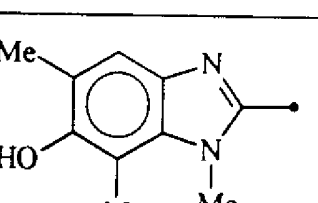
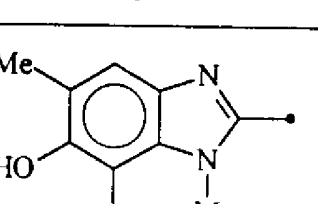
裝

訂

32x

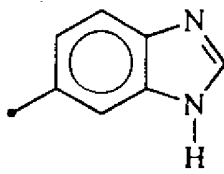
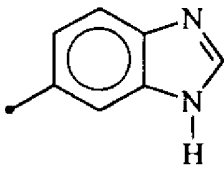
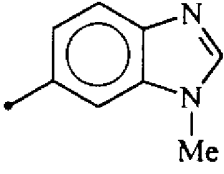
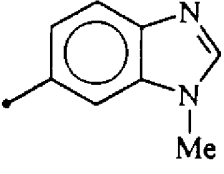
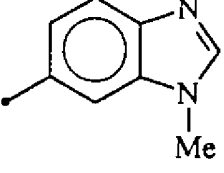
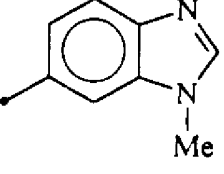
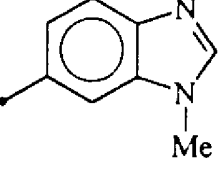
五、發明說明 (187)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-109		O	1	H
5-110		O	2	H
5-111		O	3	H
5-112		S	1	H
5-113		O	1	Me
5-114		O	1	MeO
5-115		O	1	Cl

五、發明說明 (188)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-116		O	1	H
5-117		S	1	H
5-118		O	1	H
5-119		O	2	H
5-120		O	3	H
5-121		O	4	H
5-122		O	5	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

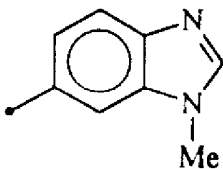
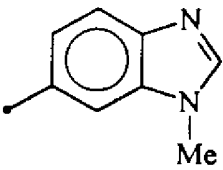
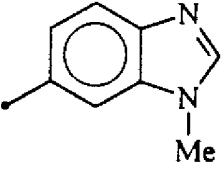
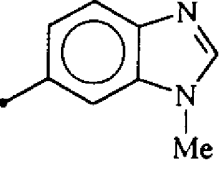
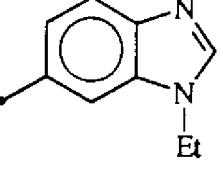
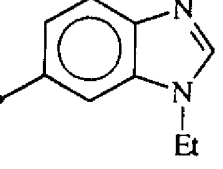
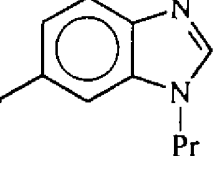
裝

訂

記

五、發明說明 (189)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-123		O	1	MeO
5-124		O	1	Cl
5-125		S	1	H
5-126		S	3	H
5-127		O	1	H
5-128		S	1	H
5-129		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

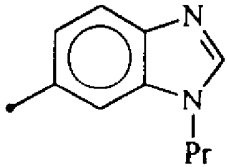
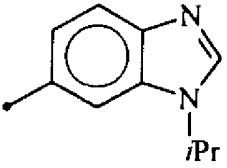
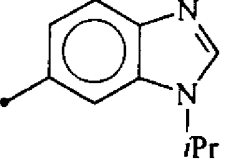
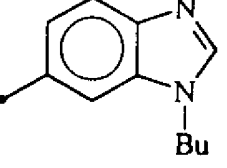
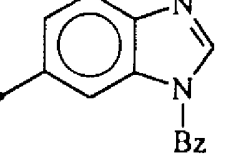
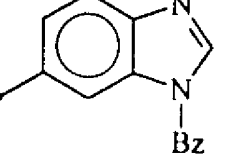
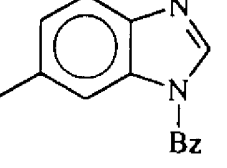
裝

訂

線

五、發明說明(190)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-130		O	1	Cl
5-131		O	1	H
5-132		S	1	H
5-133		O	1	H
5-134		O	1	H
5-135		O	3	H
5-136		S	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

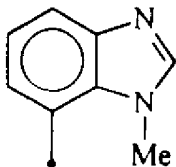
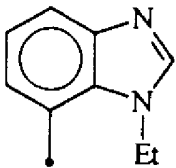
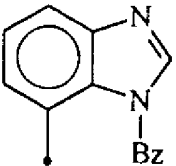
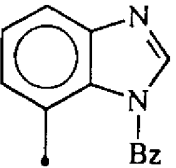
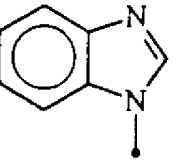
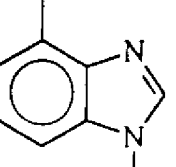
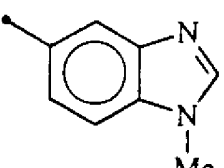
裝

訂

線

五、發明說明(191)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-137		O	1	H
5-138		O	1	H
5-139		O	1	H
5-140		S	1	H
5-141		O	1	H
5-142		O	1	H
5-143		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

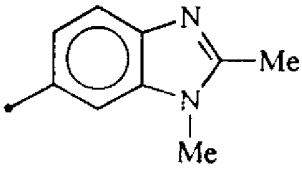
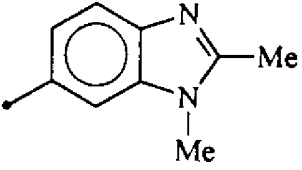
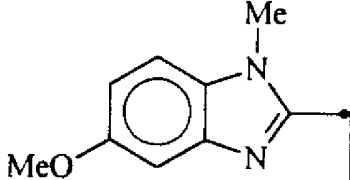
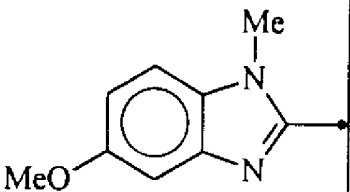
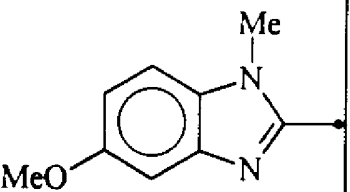
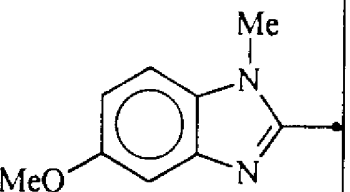
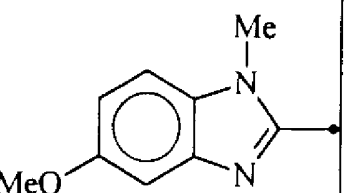
裝

訂

紙

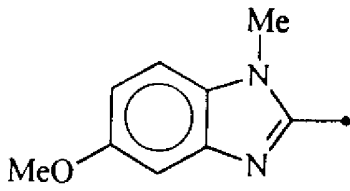
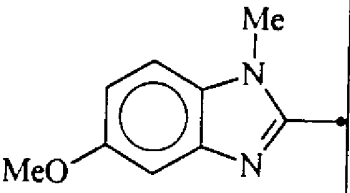
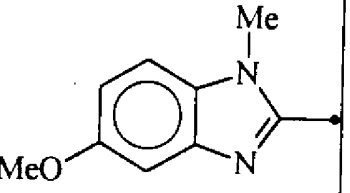
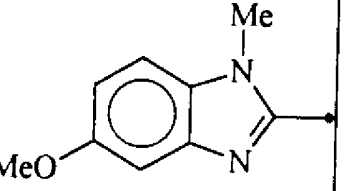
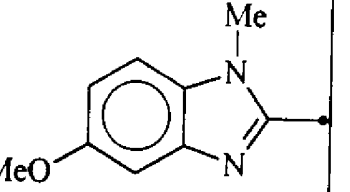
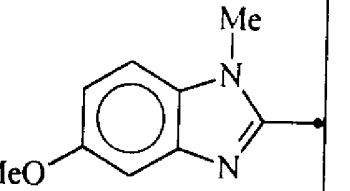
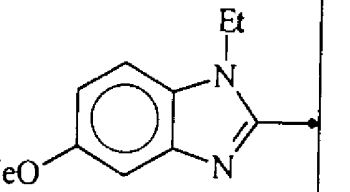
五、發明說明 (19)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-144		O	1	H
5-145		S	1	H
5-146		O	1	H
5-147		O	2	H
5-148		O	3	H
5-149		O	4	H
5-150		O	5	H

五、發明說明 (193)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-151		S	1	H
5-152		S	2	H
5-153		O	1	Me
5-154		O	2	Me
5-155		O	1	F
5-156		O	1	Cl
5-157		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

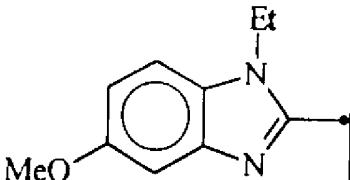
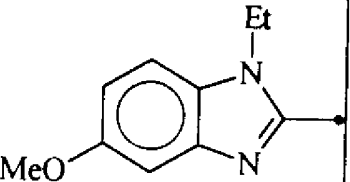
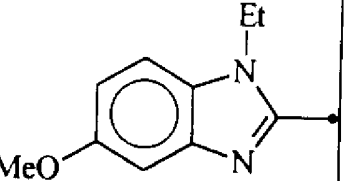
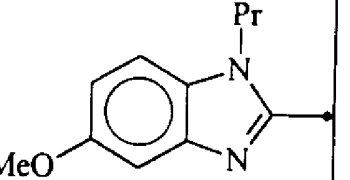
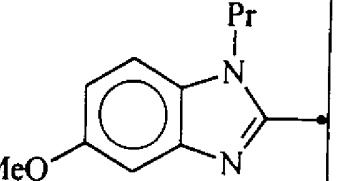
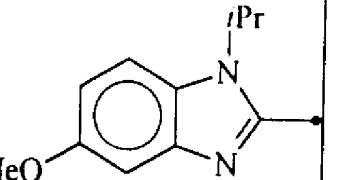
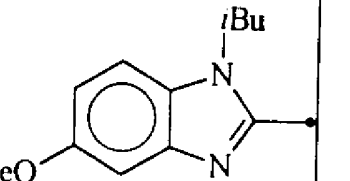
裝

訂

紙

五、發明說明(194)

表 4 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-158		O	2	H
5-159		O	1	MeO
5-160		S	1	H
5-161		O	1	H
5-162		S	1	H
5-163		O	1	H
5-164		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

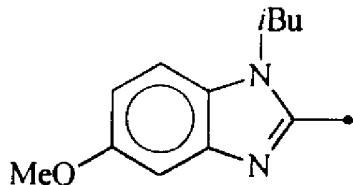
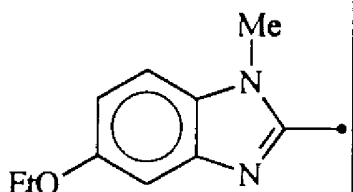
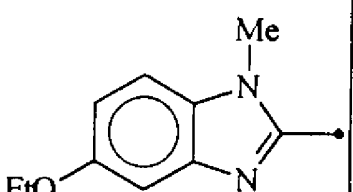
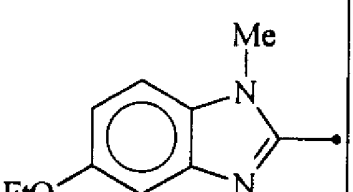
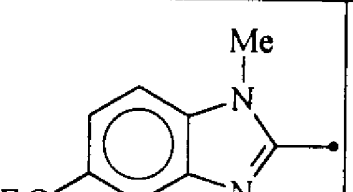
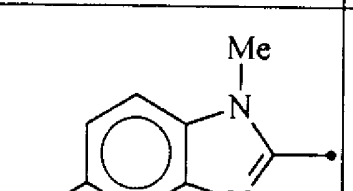
裝

訂

部

五、發明說明 (195)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-165		S	1	H
5-166		O	1	H
5-167		O	1	MeO
5-168		O	1	Cl
5-169		O	2	H
5-170		O	3	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

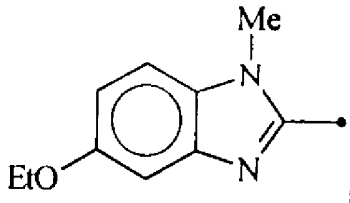
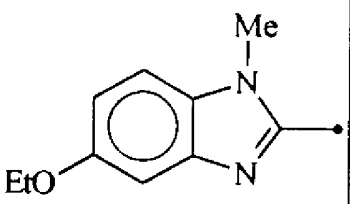
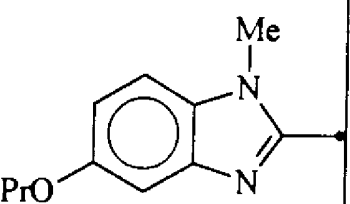
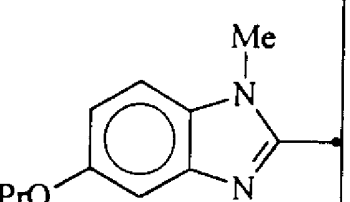
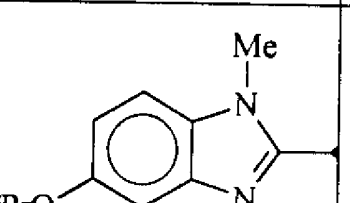
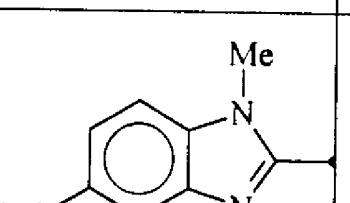
裝

訂

編

五、發明說明(196)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-171		S	1	H
5-172		S	4	Et
5-173		O	1	H
5-174		S	1	H
5-175		O	1	H
5-176		O	3	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

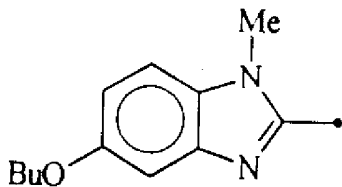
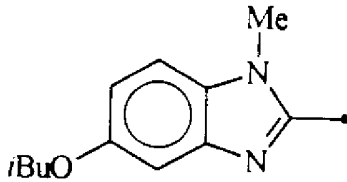
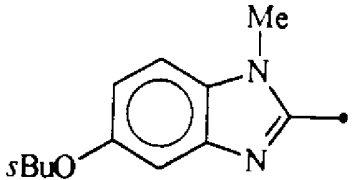
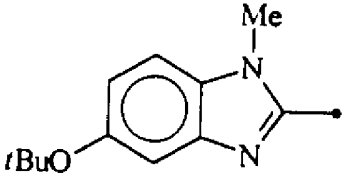
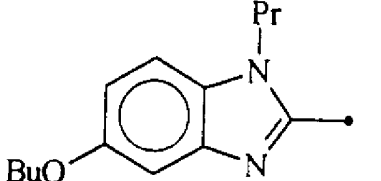
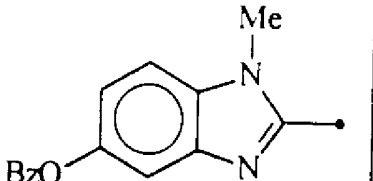
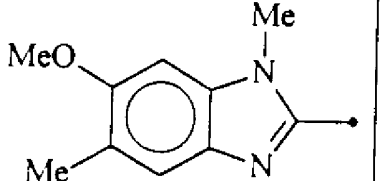
裝

訂

封

五、發明說明(197)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-177		O	1	H
5-178		O	1	H
5-179		O	1	H
5-180		O	1	H
5-181		O	1	H
5-182		O	1	H
5-183		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

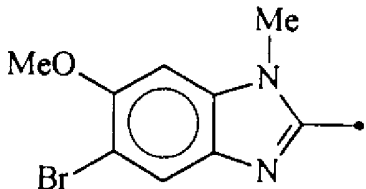
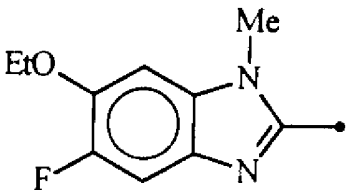
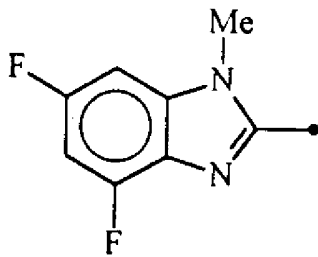
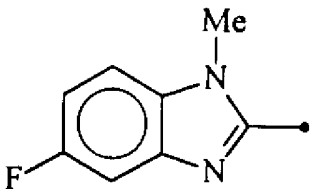
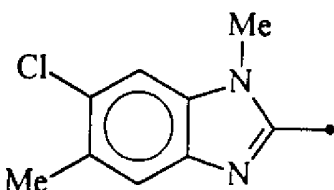
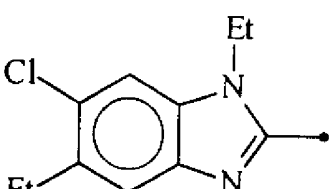
裝

訂

紙

五、發明說明(198)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-184		O	1	H
5-185		O	1	H
5-186		O	1	H
5-187		O	1	H
5-188		O	1	H
5-189		O	1	H

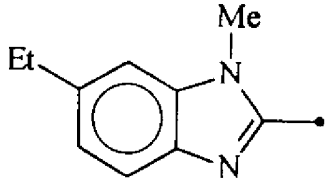
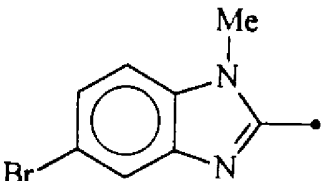
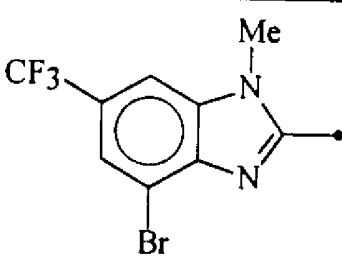
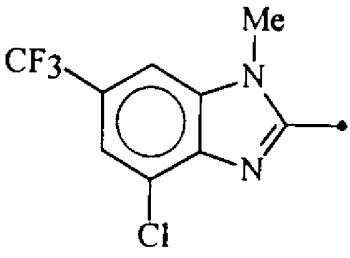
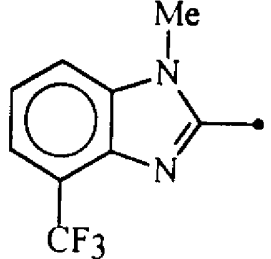
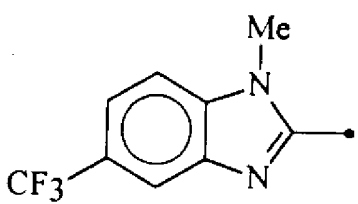
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

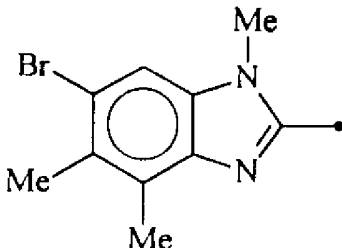
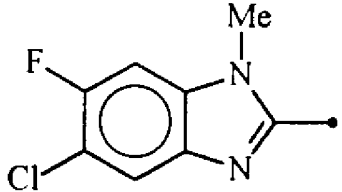
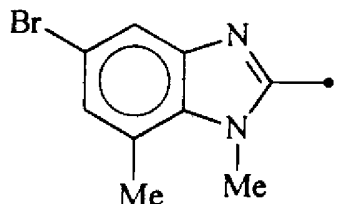
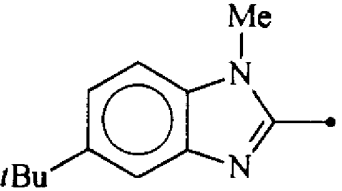
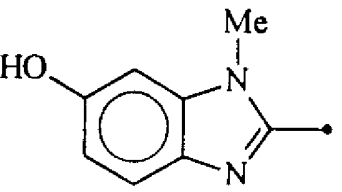
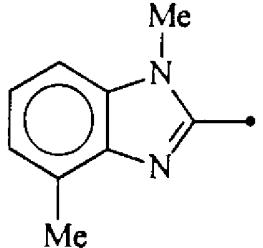
五、發明說明 (199)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-190		O	1	H
5-191		O	1	H
5-192		O	1	H
5-193		O	1	H
5-194		O	1	H
5-195		O	1	H

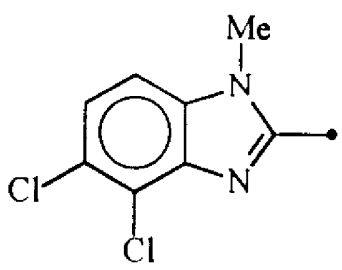
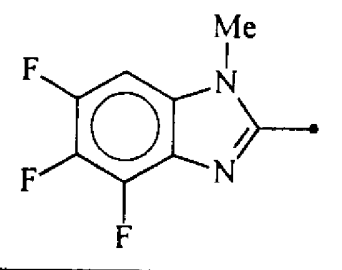
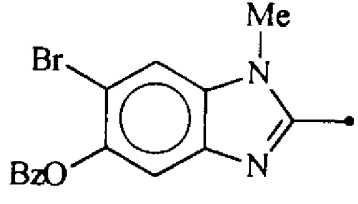
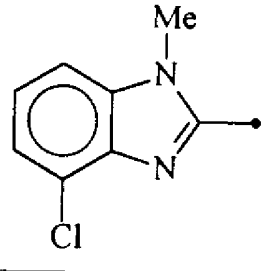
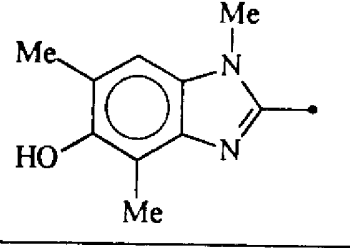
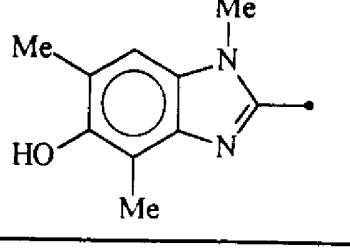
五、發明說明 (200)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-196		O	1	H
5-197		O	1	H
5-198		O	2	H
5-199		O	1	H
5-200		O	1	H
5-201		O	1	H

五、發明說明(201)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-202		O	1	H
5-203		O	1	H
5-204		O	1	H
5-205		O	1	H
5-206		O	1	H
5-207		O	2	H

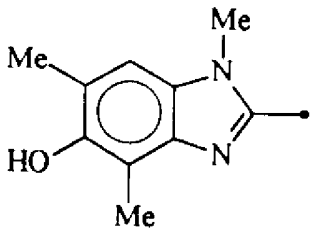
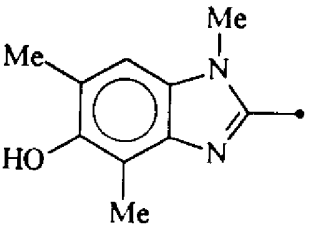
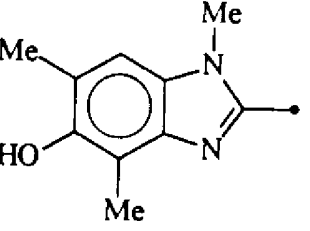
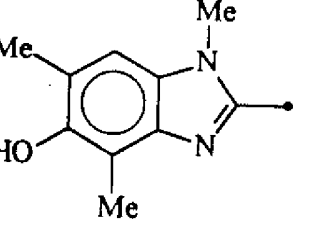
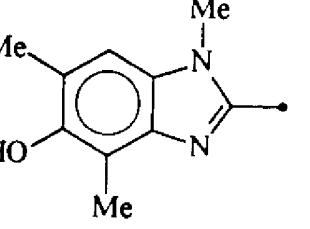
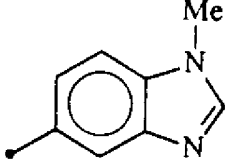
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

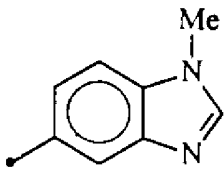
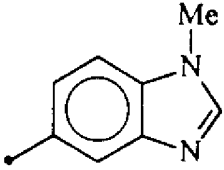
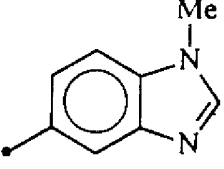
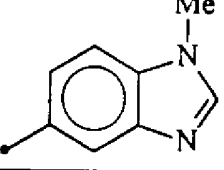
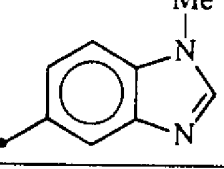
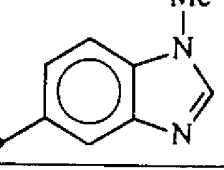
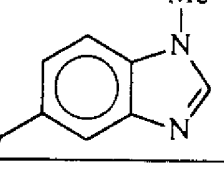
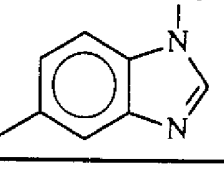
五、發明說明(202)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-208		O	3	H
5-209		S	1	H
5-210		O	1	Me
5-211		O	1	MeO
5-212		O	1	Cl
5-213		O	1	H

五、發明說明 (203)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-214		O	2	H
5-215		O	3	H
5-216		O	4	H
5-217		O	5	H
5-218		O	1	MeO
5-219		O	1	Cl
5-220		S	1	H
5-221		S	3	H

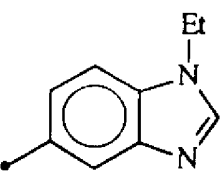
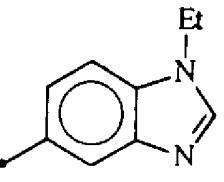
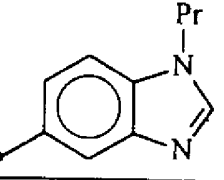
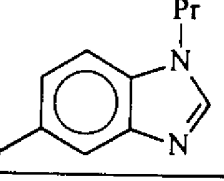
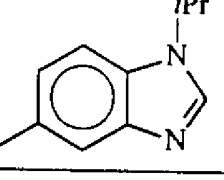
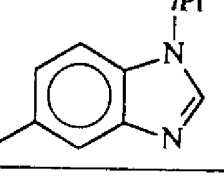
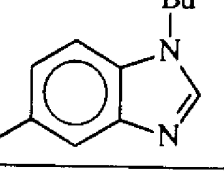
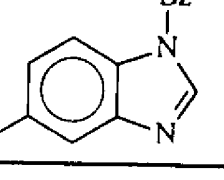
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (204)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-222		O	1	H
5-223		S	1	H
5-224		O	1	H
5-225		O	1	Cl
5-226		O	1	H
5-227		S	1	H
5-228		O	1	H
5-229		O	1	H

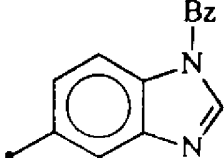
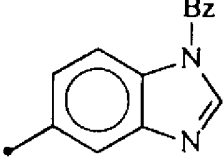
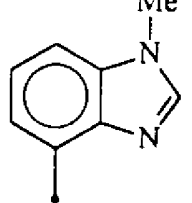
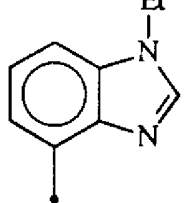
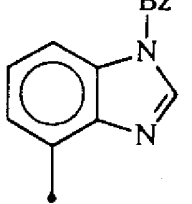
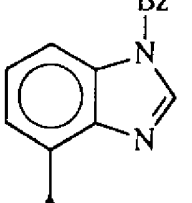
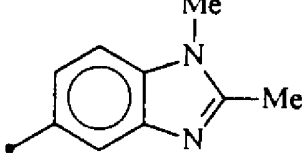
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (205)

表 5 (續)

化合物編號	X	Y	m	R
5-230		O	3	H
5-231		S	1	H
5-232		O	1	H
5-233		O	1	H
5-234		O	1	H
5-235		S	1	H
5-236		O	1	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (206)

上列化合物中，尤宜化合物 1-11, 1-16, 1-18, 1-22, 1-27, 1-49, 1-50, 1-54, 1-56, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129, 1-146, 1-155, 1-156, 1-229, 1-237, 1-238, 1-247, 1-250, 2-11, 2-49, 2-146, 2-229, 2-237, 2-250, 3-11, 3-49, 3-146, 3-229, 3-237, 3-250, 4-11, 4-49, 4-146, 4-229, 4-237, 4-250, 5-11, 5-49, 5-146, 5-229, 5-237 及 5-250 其中 1-11, 1-16, 1-18, 1-22, 1-27, 1-49, 1-50, 1-54, 1-56, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129, 1-146, 1-229, 1-237, 1-238, 1-247, 1-250, 2-11, 2-49, 2-146, 2-229, 2-237, 2-250, 3-11, 3-49, 3-146, 3-229, 3-237 及 3-250 尤宜 1-11, 1-16, 1-27, 1-49, 1-50, 1-54, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129, 1-146, 1-229, 1-237, 1-238, 1-247, 1-250, 2-11, 2-49, 2-146, 2-229, 2-237, 2-250, 3-11, 3-49, 3-146, 3-229, 3-237 及 3-250 尤宜 1-11, 1-16, 1-27, 1-49, 1-50, 1-54, 1-98, 1-100, 1-109, 1-129, 1-146, 1-229, 1-237, 1-238 及 1-250。

最佳之化合物為編號如下者：

1-11 5-〔4-(1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；

1-49 5-〔4-(6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；

1-146 5-〔4-(5-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；

1-229 5-〔4-(1-苄基苯駢咪唑-5-基甲氧基)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；

1-237 5-〔4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基〕噻唑啉-2,4-二酮；及

1-250 5-〔4-(5-乙醯氧基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2

五、發明說明 (207)

-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮;

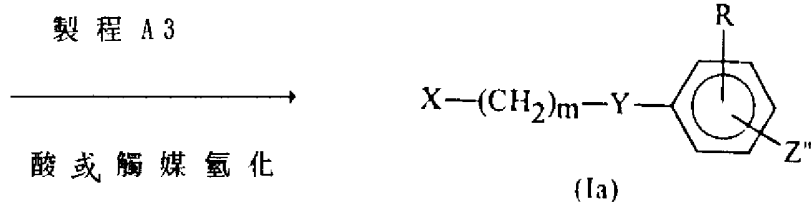
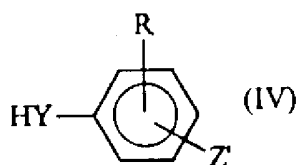
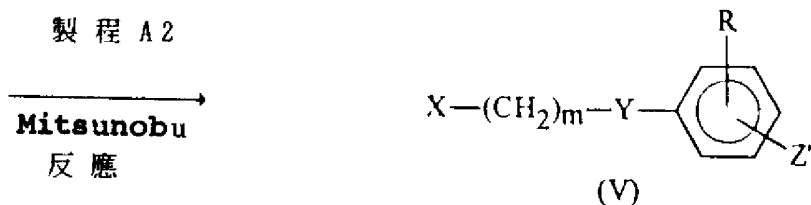
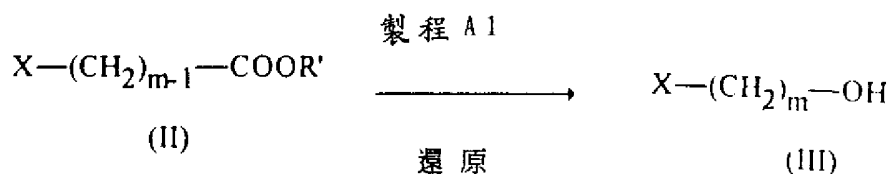
及其製藥容許鹽。

本發明之化合物可由此型化合物之種種已知製法製造，例如可由下列反應圖 A，B，C，D 及 E 製造。

反應圖 A

此反應圖提供 Z 為任何式 (i)，(ii)，(iii) 及 (iv) 之基之化合物 (I)，即化合物 (Ia)。

反應圖 A

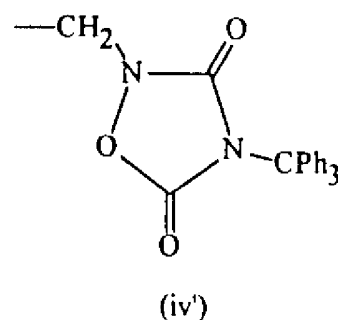
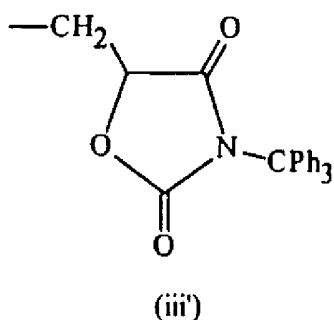
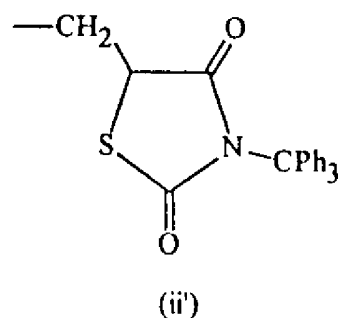
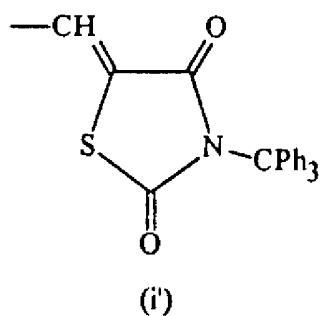


五、發明說明 (208)

式中 X, Y, R 及 m 同前；

R' 為直或分枝 C₁ - 5 烷基，例如任何 C₁ - 5 烷基及包括在前述 R^a 及 R^b 者，尤其甲基，乙基或丁基；

Z' 為式 (i'), (ii'), (iii') 或 (iv') 之基；



(式中 Ph 為苯基)；

Z'' 為前述式 (i), (ii), (iii) 或 (iv),

製程 A1

化合物 (III) 由還原化合物 (II) 來製造。

此反應宜用還原劑來還原。

所用還原劑之性質無特定，任何習知用於此型反應之還原劑均可採用，其適例包括金屬氫化物，如硼氫化鋰，硼氫化鈉，氰硼氫化鈉，氫化鋰鋁及氫化二異丙基鋁。

五、發明說明(29)

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；醇類，如甲醇，乙醇，異丙醇；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在冰冷～加熱，如回流溫度，宜冰冷或室溫。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑(尤其還原劑)及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以0.5小時～數日即足。

反應宜在醇或醇與其他有機溶劑之混液中有硼氫化鋰之存在下，於室溫～回流溫度1小時～1日；或在烴或醚中有氫化鋰鋁或氫化二異丁基鋁之存在下冷卻或加熱1～10小時。

製程 A2

將依製程 A1 製造之化合物(III)與化合物(IV)用 Mitsunobu 反應 [O. Mitsunobu: Synthesis, 1(1981)] 反應來製造化合物(V)。

反應常在溶劑中有至少一種偶氮化合物及至少一種磷之存在下進行。

所用偶氮化合物之性質無特定，任何習用於此型反應之偶氮化合物均可採用，例如偶氮二羧酸二乙酯及 1,1'-

五、發明說明 (10)

(偶氮羰基)二吡啶。同樣所用磷之性質無特定，其例包括三苯磷及三丁磷。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；鹵化烴，如氯仿，二氯甲烷或1,2-二氯乙烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在室溫～加熱，如回流溫度，宜室溫～60℃。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以1.5小時～3日即足。

製程 A3

將在化合物(V)中N脫保護來製造化合物(Ia)。此可由習用反應如以酸處理或觸媒氫化來完成。

若反應用酸施行時，所用酸之性質無特定，任何習用於此型反應之酸均可採用，酸之適例包括三氟乙酸，三氟甲磺酸，乙酸，鹽酸及硫酸，可在溶劑之有或無存在下進行。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或

五、發明說明(一)

庚烷；鹵化烴，如氯仿，二氯甲烷或四氯化碳；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；酯類，如乙酸乙酯或乙酸甲酯；水；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度時對本發明不重要。一般宜在冰冷～加熱，如回流溫度，宜冰冷或室溫。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑(尤其還原劑)及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以數十分～數十小時尤宜0.5～10小時即足。

此製程也可由化合物(V)之觸媒氫化來達成。所用觸媒之性質無特定，任何習用於此型反應之氫化觸媒均可用，例如Pd-C，鈀黑，氧化鉑及鉑黑，尤宜Pd-C。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；鹵化烴，如氯仿，二氯甲烷或四氯化碳；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醇類，如甲酸，乙醇，異丙基；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在室溫～加熱，如回流溫度，宜加熱或室溫。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以數小時～數日，尤宜1小時～1日即足。

五、發明說明 (12)

反應圖 B

可用以製造 Y 為氧而 Z 為式 (i) 或 (ii)，即 2,4-二氧嘧啶-5-叉甲基或 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基之化合物 (I)，即分別為化合物 (VII) 及 (VIII)。

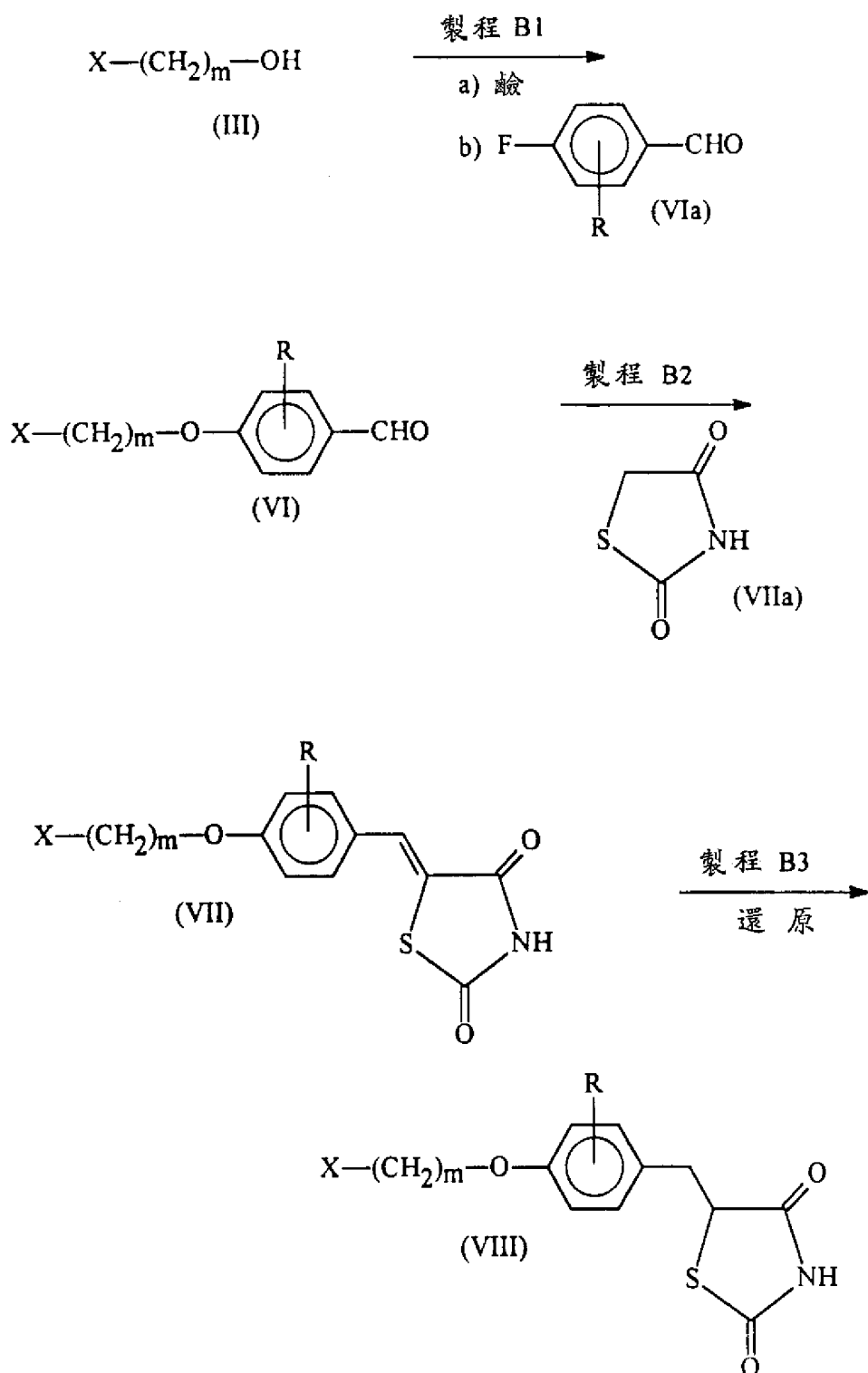
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

反應圖 B

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(24)

製程 B1

令化合物(III)與鹼反應(第1階段)後,所得產物與對氟苄醛衍生物(VIa),如2-甲氧基-4-氟苄醛或3-甲基-4-氟苄醛反應(第2階段),得化合物(VI)。

第1階段所用鹼之性質無特定,任何習用於此型反應之鹼均可採用,例如氫化鈉。

第1階段反應宜在溶劑中進行,所用溶劑之性質無特定,只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括:烴類,如苯,甲苯,二甲苯,己烷或庚烷;醚類,如乙醚,四氫呋喃,二噁烷;醯胺類,如二甲基甲醯胺,二甲基乙醯胺,六甲基磷醯三胺;這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行,準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在冰冷~加熱,如回流溫度,反應時間也廣泛,取決於許多因素,尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時,一般以數十分~1日,尤宜1~10小時即足。

第1階段之反應完成後,第2階段可於反應混合物加對氟苄醛衍生物(VIa)來反應,進行第2階段前無須分離第1階段之反應產物。

第2階段之反應可在廣泛溫度進行,準確反應溫度不重要,宜在室溫~加熱,如回流溫度。反應時間也可廣泛變化,取決於許多因素,尤其反應溫度及所用反應劑及溶劑之性質。若在上述適宜條件下反應,一般以數十

五、發明說明(215)

分～數日即足。

製程 B2

令化合物(VI)與噻唑啉-2,4-二酮(VIIa)反應來製造化合物(VII)。

此反應可在有或無觸媒下進行。若在有觸媒下反應時，觸媒之性質無特定，任何習用於此型反應之觸媒均可用，例如乙酸鈉，乙酸哌錠及苯甲酸哌錠。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醇類，如甲醇，乙醇或異丙醇；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿或1,2-二氯乙烷；腈類，如乙腈或丙腈；酯類，如甲酸乙酯及乙酸乙酯；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在加熱，如回流溫度。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以1～50小時即足。

所得化合物(VII)為本發明化合物，可為所求產物，也可予以任意之製程B3。

製程 B3

令化合物(VII)由觸媒氫化來還原，得化合物(VIII)。
所用觸媒之性質無特定，任何習用於此型反應之氫化反

五、發明說明 (vib)

應均可採用，例如 Pd-C，鉑黑，宜 Pd-C。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；醇類，如甲醇，乙醇，異丙醇；有機酸，如甲酸，乙酸或丙酸；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應一般在大氣壓或超大氣壓；宜在超大氣壓下進行。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在冰冷～加熱，如回流溫度，宜冰冷或室溫。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑（尤其還原劑）及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以數小時～數日，宜1小時～1日即足。

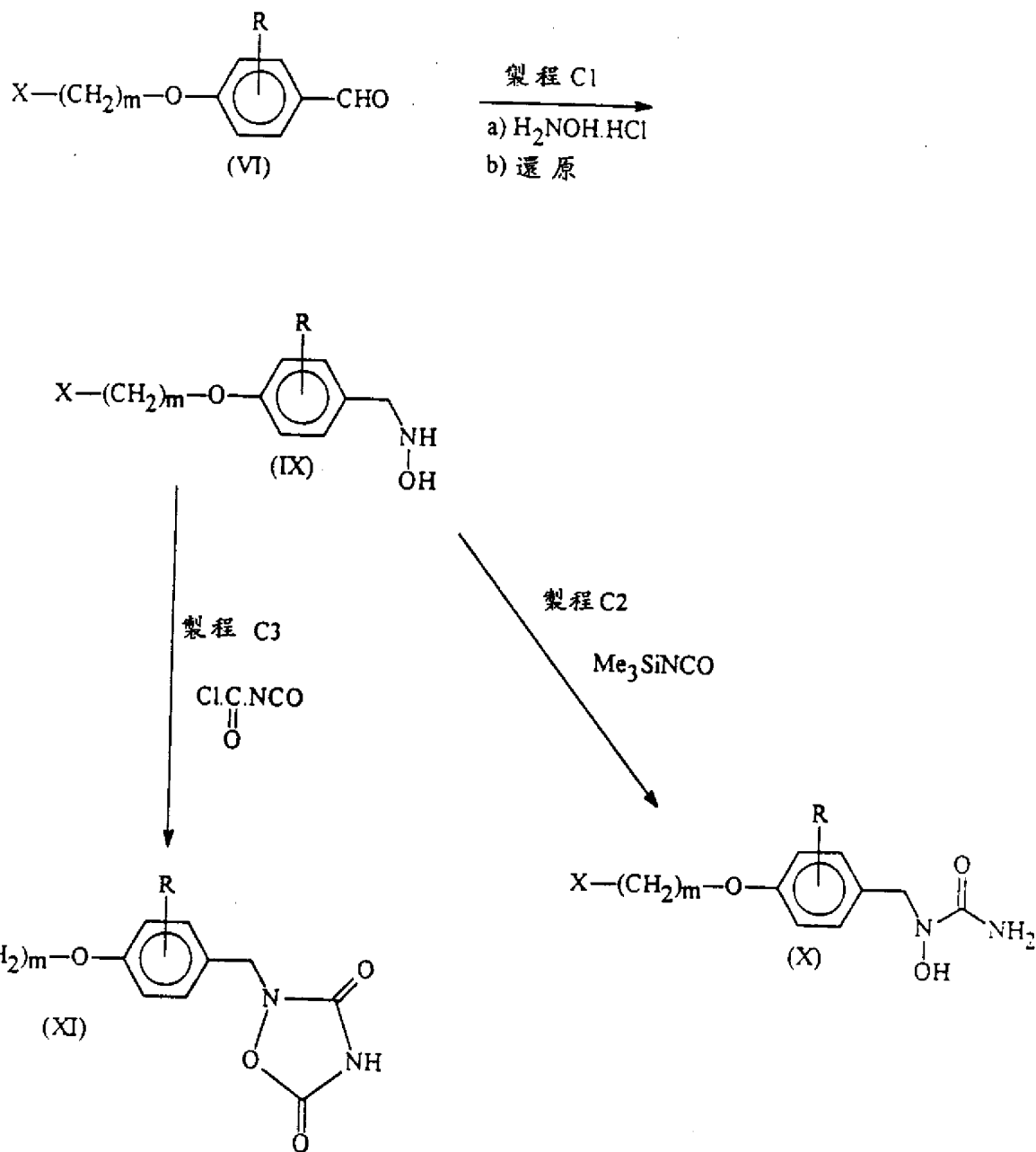
此製程也可將化合物(VII)以金屬氫化物依 W0 93/1309 A 處理來施行。

反應圖 C

製造化合物(I)Z 為對位而呈式(V)者，即化合物(X)，或 Z 為對位而呈式(iv)者，即化合物(XI)。

五、發明說明 (217)

反應圖 C



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

式中 R, X 及 m 同前。

製程 C1

令由反應圖 B 製程 B1 製造之化合物 (VI) 與經胺 (宜鹽酸鹽) 之第 1 階段反應後, 所得產物在第 2 階段還原, 得化合物 (IX)。

化合物 (VI) 與經胺 (鹽酸鹽) 之

反應宜在溶劑中進行, 所用溶劑之性質無特定, 只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括: 脂族及芳族, 烴類, 如苯, 甲苯, 二甲苯, 己烷或庚烷; 醚類, 如乙醚, 二噁烷, 四氫呋喃; 醇類, 如甲醇, 乙醇, 異丙醇; 鹽胺類, 如二甲基甲醯胺, 二甲基乙醯胺, 六甲基磷醯三胺; 鹵化烴, 如二氯甲烷, 氯仿或 1,2-二氯乙烷; 腈類, 如乙腈或丙腈; 酯類, 如甲酸乙酯或乙酸乙酯; 胺類, 如吡啶, 三乙胺或 N,N-二異丙基-N-乙胺; 這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行, 準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在室溫~加熱, 如回流溫度。反應時間也廣泛, 取決於許多因素, 尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時, 一般以數~數十小時即足。

在第 2 階段之還原可在還原劑之存在下氫化來進行。還原劑之性質無特定, 任何習用於此型反應之還原劑均可採用, 包括金屬氫化物, 如氫化鋰鋁, 氫化二異丁基

五、發明說明 (212)

鋁，硼氫化鋰，硼氫化鈉或氟硼氫化鈉。

第2階段反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，二噁烷，四氫呋喃；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；醇類，如甲醇，乙醇，異丙醇；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在冰冷～加熱，如回流溫度。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以數十分～1日，宜1～10小時即足。

製程 C2

令化合物 (IX) 與異氰酸三甲基矽烷酯 Me_3SiNCO (Me 為甲基) 反應來製造化合物 (X)。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，二噁烷，四氫呋喃；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿或1,2-二氯乙烷；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不

五、發明說明()

重要。一般宜在冰冷～加熱，如回流溫度。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以數十分～數日即足。

所得化合物(X)為本發明化合物。必要時化合物(IX)可予以任意之製程C3。

製程C3

令化合物(IX)與N-(羧基)異氰酸酯Cl.CO.NCO反應，得化合物(XI)。

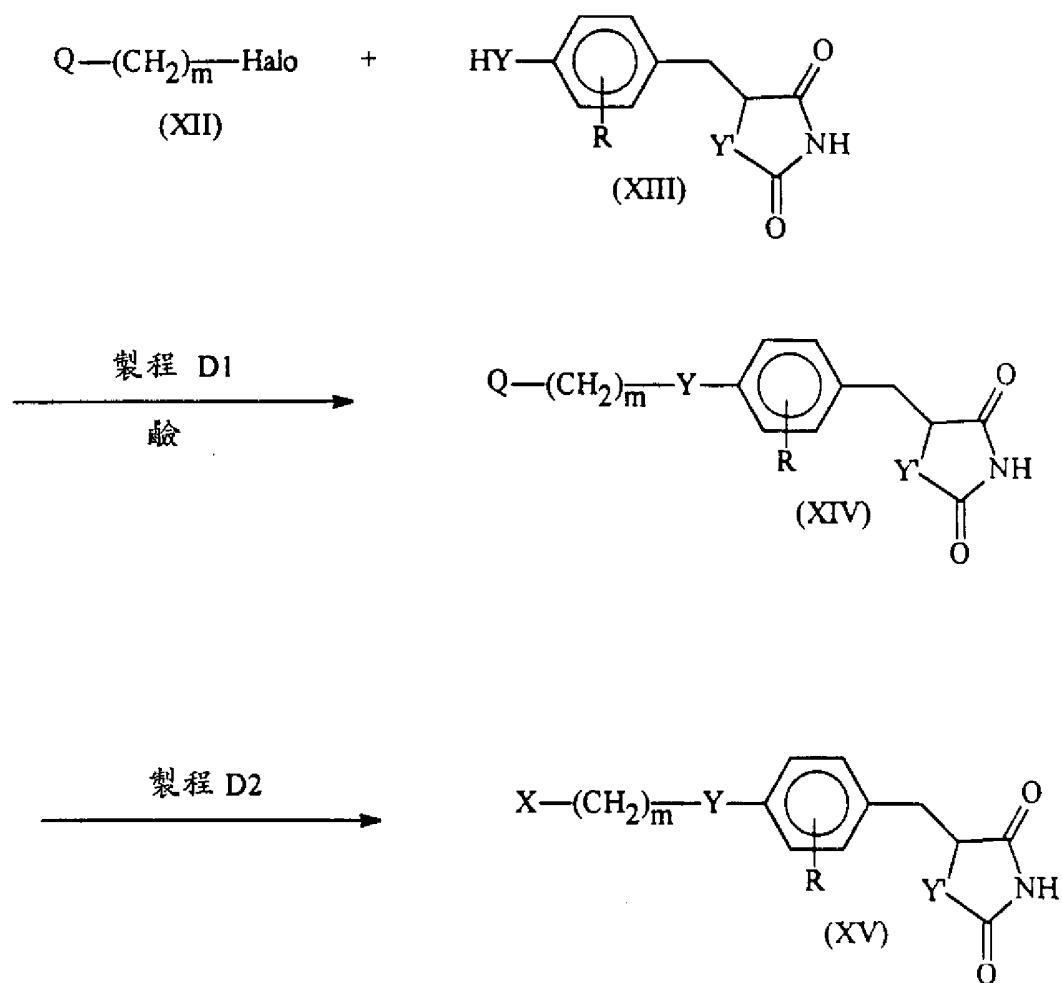
反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：脂族及芳族，烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿或1,2-二氯乙烷；腈類；如乙腈或丙腈；酯類，如甲酸乙酯或乙酸乙酯；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在冰冷～加熱，如回流溫度，宜冰冷或室溫。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑(尤其還原劑)及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以數十分～數十小時即足。

反應圖D

製造化合物(1)，其中Z為式(ii)或(iii)，即2,4-二氧嘧啶-5-基甲基或2,4-二氧嘧啶-5-基甲基者，即化合物(XV)。

五、發明說明 (21)

反應圖 D

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (>>>)

式中 X, Y, R 及 m 同前 ;

Y' 為 O 或 S ;

Q 為低烷氧羰基 , 甲醯基 , 被保護甲醯基 , 羧基或
羰基 ;

Halo 為鹵素。

製程 D1

令化合物 (XII) 與化合物 (XIII) 在鹼之存在下反應 ,
得化合物 (XIV)。

所用鹼之性質無特定 , 任何習用於此型反應之鹼均可
採用 , 包括無機鹼 , 例如氫化物 (如 NaH, KH) 及碳酸鹽
(如碳酸鉀 , 碳酸鈉) ; 及有機鹼 , 如三乙胺。

反應宜在溶劑中進行 , 所用溶劑之性質無特定 , 只要
對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可
。溶劑適例包括 : 脂族及芳族烴類 , 如苯 , 甲苯 , 二甲
苯 , 己烷或庚烷 ; 醚類 , 如乙醚 , 四氫呋喃 , 二噁烷 ;
醯胺類 , 如二甲基甲醯胺 , 二甲基乙醯胺 , 六甲基磷醯
三胺 ; 這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行 , 準確反應溫度對本發明不
重要。一般宜在冰冷 ~ 加熱 , 如回流溫度。反應時間也
廣泛 , 取決於許多因素 , 尤其反應溫度及反應劑及溶劑
之性質。但在上述適宜之條件反應時 , 一般以 0.5 小時
~ 數日即足。

反應最好在醯胺或至少一種醯胺與至少一種其他有機
溶劑之混液中有氫化鈉之存在下冷卻或加熱或室溫進行

五、發明說明(23)

1~10小時。

依此方法製造之化合物(XIV)為製造本發明化合物(I)及其他有用化合物之重要中間體。這些化合物(XIV)也形成本發明之部分。

製程 D2

由如下二方法(a)及(b)之一製造化合物(XV)。

製法 D2(a)

令Q為低烷氧羰基之化合物(XIV)與1,2-二胺基苯衍生物反應來製造化合物(XV)。

若Q為低烷氧羰基時宜共C₂-₇(即烷氧基部分為C₁-₆)，而可直或分枝。包括甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基，異戊氧羰基，新戊氧羰基，2-甲基丁氧羰基，1-乙基丙氧羰基，4-甲基戊氧羰基，3-甲基戊氧羰基，2-甲基戊氧羰基，1-甲基戊氧羰基，3,3-二甲基丁氧羰基，2,2-二甲基丁氧羰基，1,1-二甲基丁氧羰基，1,2-二甲基丁氧羰基，1,3-二甲基丁氧羰基，2,3-二甲基丁氧羰基，2-乙氧丁氧羰基，己氧羰基及異己氧羰基。其中宜C₂-₅烷氧羰基，尤宜甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基及異丁氧羰基，更宜甲氧羰基及乙氧羰基，最好為乙氧羰基。

反應宜在有或無溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程

五、發明說明 (224)

度即可。溶劑適例包括：烴類，宜芳族烴，如苯，甲苯，二甲苯，；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；醇類，如甲醇，乙醇，丁醇；酸類，如乙酸或丙酸；及這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在加熱，如回流溫度，宜冰冷或室溫。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以3小時～數日即足。

反應最好在無溶劑下加熱50～150℃ 5小時～2日。

製程 D2(b)

另化合物(XV)也可由第1階段令Q為甲醯基之化合物(XIV)與1,2-二胺基苯衍生物反應後，在第2階段將所得產物以氧化劑處理來製造。

第1階段反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：脂族或芳族，烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷；；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；醇類，如甲醇，乙醇，異丙醇；酸類，如乙酸或酸丙；亞碲類，如二甲亞碲；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不

五、發明說明(25)

重要。一般宜在室溫～加熱，如回流溫度，溫。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以1小時～數日即足。

次將產物在第二階段以氧化劑處理。氧化劑之性質無特定，任何習用於此型反應之氧化劑均可採用，包括碘，氧化銀及四乙酸鉛，其中宜碘。

此以氧化劑之處理一般宜在溶劑中進行，溶劑之性質無特定，只要對反應及反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可。溶劑之適例包括前在第1階段所列者，宜用醚類。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在加熱下進行。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以1小時～數日即足。

在化合物(XIV)中，若Q為被保護甲醯基時，此甲醯基保護基可在製程D2之反應前去除。這種被保護甲醯基之例包括二甲氧甲基，二乙氧甲基，1,3-二噁烷-2-基，1,3-二噁茂烷-2-基，1,3-二噻烷-2-基及，1,3-二噻茂烷-2-基。此甲醯基保護基可用常壓去除，例如令化合物(XIV)與習用脫保護劑在習用以脫保護之條件下接觸。這些條件記載於T.W.Green。有機合成中保護基(John Wiley & Sons Ed.)或J.F.W. McOmie。有機化學中保護基(Plenum Press Ed.)

五、發明說明 (226)

反應圖 E

製造 Z 為式 (ii) 或 (iii), 即 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基或 2,4-二氧嘧啶-5-基甲基之化合物, 即化合物 (XV)。

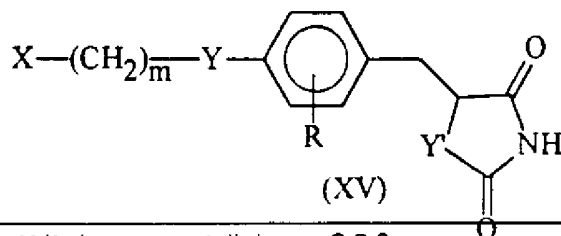
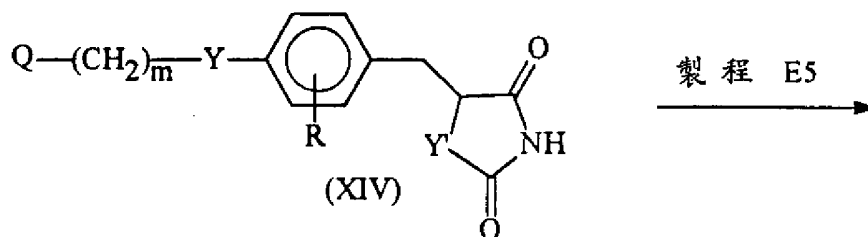
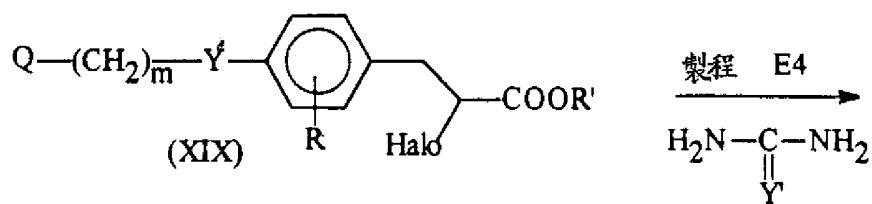
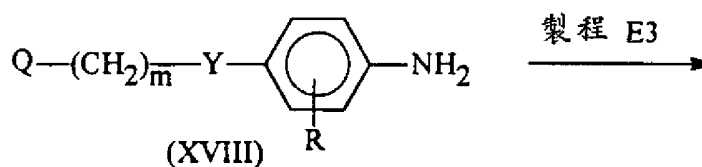
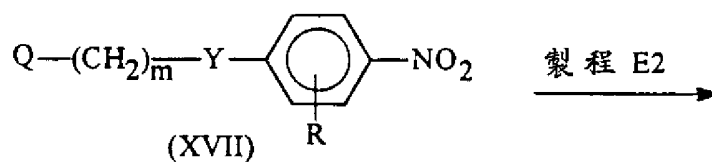
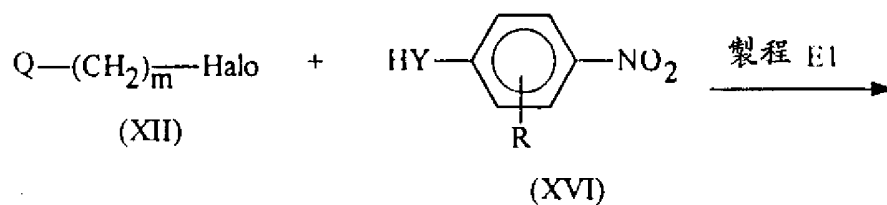
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

反應圖 E

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(228)

式中 Q, X, Y, Y', R, R', Halo 及 m 同前。

製程 E1

令化合物(XII)與化合物(XVI)在鹼之存在下反應來製造化合物(XVII)。此反應幾乎同反應圖D之製程D1, 可用相同反應劑及反應條件進行。

製程 E2

將化合物(XVII)還原而得化合物(XVIII)。

此反應可由習用觸媒氫化或用任何能將硝基還原成胺基之還原劑, 如鋅乙酸或鋅鹽酸。此為習知之反應型, 可用習知反應條件溶劑等。

製程 E3

令化合物(XVIII)進行Meerwein芳基化反應, 得化合物(XIX)。

所用反應條件為習知, 一般類似日本特開昭55-22657或S.Oae等: Bull.Chem.Soc.Japan, 53, 1065(1980)記載者。

製程 E4

令化合物(XIX)與脲或硫脲反應後, 將產物水解, 得化合物(XIV)。

所用反應條件為習知, 一般類似日本特開昭55-22657記載者。

製程 E5

從化合物(XIV)由製程D(a)及D(b)之一, 得化合物(XV)。反應正如同這些製程所示者, 可用相同反應劑及反應

五、發明說明 (229)

條件。

上述各製程之產物必要時可在反應終了時依常法回收，而必要時可更精製以常法，例如柱層層析，再結晶或類似之習知法。這種技術之一例包括：於反應混合物加溶劑；萃取所求化合物；最後蒸除溶劑。殘渣可精製以矽膠等吸附劑柱層層析，得所求化合物之純品。

原料之製備

反應圖 F

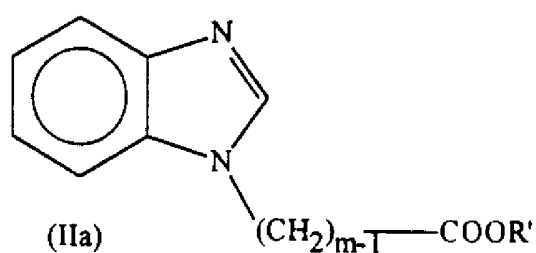
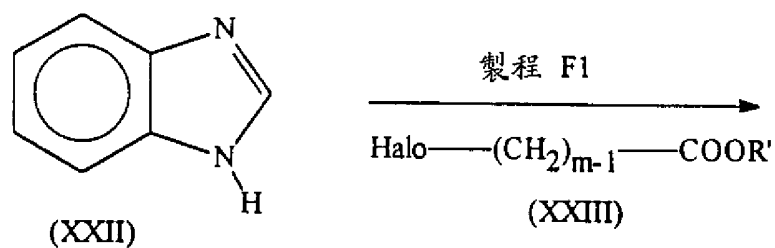
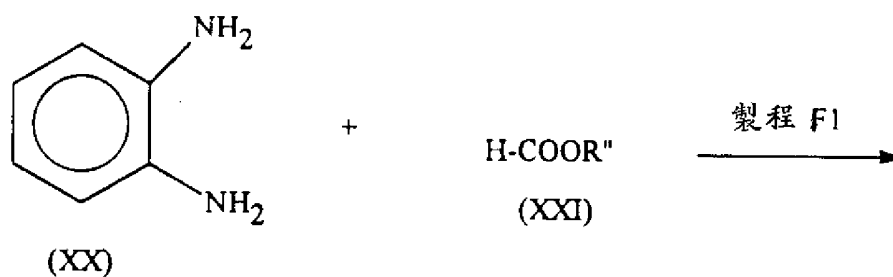
製造 X 為 1-苯駢咪唑基之化合物 (II)，即化合物 (IIa)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(230)

反應圖 F

五、發明說明 (231)

式中 R' , $\blacksquare$ 為 Halo 同前, R'' 為 H 或 $C_1 - 6$ 烷基。化合物 (XXII) 及 (IIa) 中苯駢咪唑環可未取代或可在 2-, 4-, 5-, 6- 及 7- 位之任一以上取代著先自前述取代基 α 。同樣, 化合物 (XX) 之苯環可未取代或可有 1~4 個前述取代基 α 。又化合物 (XXI) 中 H 可取代以一取代基 α 。若在任一化合物 (XX), (XXI), (XXII) 及 (IIa) 有一以上取代基 α 時, 此宜為 $C_1 - 4$ 烷基, 在碳環有 $C_6 - 10$ 之芳基或芳基及烷基部分共 $C_7 - 11$ 之芳烷基, 此芳基及芳烷基可未取代或有取代, 宜 1~3 個前述取代基 β 。

若 R'' 為低烷基時, 此可為直或分枝 $C_1 - 6$ 烷基, 例如甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基, 異丁基, 第二丁基, 第三丁基, 戊基, 異戊基, 新戊基, 2-甲基丁基, 1-乙基丙基, 4-甲基戊基, 3-甲基戊基, 2-甲基戊基, 1-甲基戊基, 3,3-二甲基丁基, 2,2-二甲基丁基, 1,1-二甲基丁基, 1,2-二甲基丁基, 1,3-二甲基丁基, 2,3-二甲基丁基, 2-乙基丁基, 己基及異己基。其中宜 $C_1 - 4$ 烷基, 最好甲基或乙基。

製程 F1

令化合物 (XX) 與化合物 (XXI) 反應, 得化合物 (XXII)。此反應幾乎同反應圖 D 之製程 D2, 可用同樣反應劑及反應條件。

製程 F2

令化合物 (XXII) 與化合物 (XXIII) 縮合, 得化合物 (IIa)。此為習知型反應, 可用習知方法, 如 Liebigs Ann.

五、發明說明 (22)

Chem., 1078 (1983) 進行。

反應圖 G

製造 X 為在 4-, 5-, 6- 或 7- 位有 $-(CH_2)_{m-1}-COOR'$ 取代之苯駢咪唑基之化合物 (II), 即化合物 (IIb)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

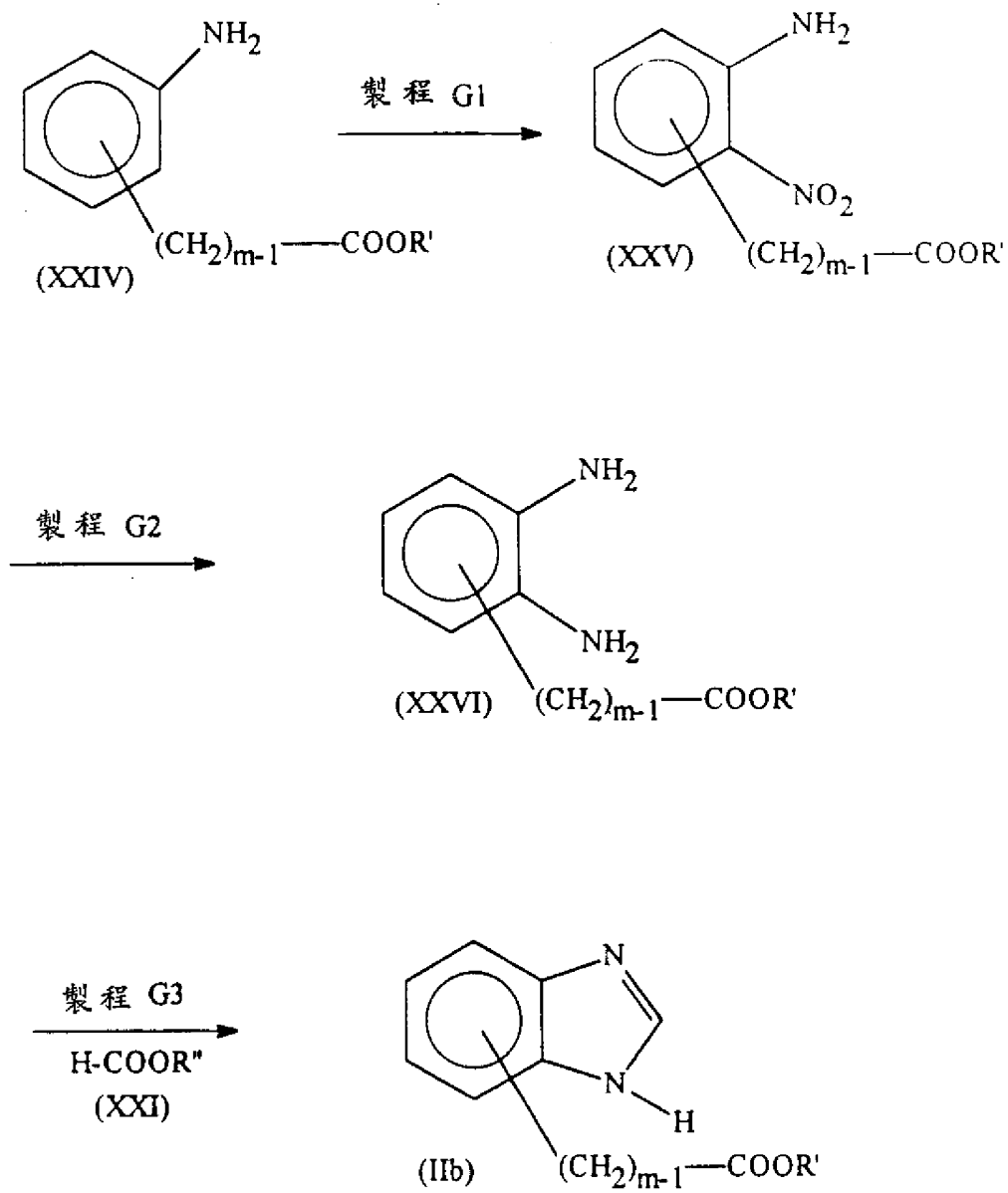
裝

訂

紙

五、發明說明 (233)

反應圖 G



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

封

五、發明說明 (234)

式中 R' 及 n 同前。

在化合物 (I Ib) 之苯駢咪唑環可未取代或在 1-, 2-, 4-, 5-, 6- 及 7- 位之 1~5 個位有選自前述取代基 α 。同樣，化合物 (XXIV), (XXV) 及 (XXVI) 之苯環可未取代或有 1~3 個選自前述取代基 α [但對化合物 (XXIV) 之胺基之鄰位如此取代不超過一]。在化合物 (XXI) 之 H 也可由一取代基 α 取代。化合物 (XXIV), (XXV) 及 (XXVI) 之胺基可有單一選自前述取代基 α 。若在任何一化合物 (XXI), (XXIV), (XXV), (XXVI) 及 (I Ib) 有一以上取代基 α 時，宜為 C₁ - 4 烷基，在碳環有 C₆ - 10 之芳基及在芳基及烷基共 C₇ - 11 之芳烷基，此芳基及芳烷基可未取代或有宜 1~3 個選自前述取代基 β 。

製程 G1

將化合物 (XXIV) 硝化而得化合物 (XXV)。此型硝化反應為習知而可依已知方法施行，例如下列文獻記載者：

J. G. Hoggett, R. B. Moodie, J. R. Peton, K. Schofield, Nitration and Aromatic Reactivity, Cambridge University Press, Cambridge, 1971; K. Schofield, Aromatic Nitration, Cambridge University Press, Cambridge, 1980; P. B. D. de la Mare and J. H. Ridd, Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation, Academic Press, New York, 1959; A. V. Topchiev, Nitration of Hydrocarbons and Other Organic Compounds, Pergamon Press, New York, 1959; L. F. Albright. in Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd ed. Vol. 13; The Interscience Encyclopedia, Inc., New York, pp.784, 1967; H. A. Lubs, Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments, Reinhold Publishing Corp., New York, 1955, pp.12, 71, 350 etc.

五、發明說明 (235)

製程 G2

將化合物 (XXV) 還原來製造化合物 (XXVI)。

所用還原劑之性質無特定，任何習用於此型反應之還原劑均可採用，例如錫與鹽酸，鋅與醇鹼，鋅與乙酸，鈉汞齊與水，硼氫化鈉與錫，及類似之組合。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或庚烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，第三丁醇；酯類，如乙酸乙酯；水；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在約室溫～加熱，如回流溫度。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以 0.5 小時～數日即足。

此製程也可由觸媒氫化來進行。

所用觸媒之性質無特定，習用於此型反應之任何觸媒均可採用。觸媒之適例包括：阮來鐳，Pd-C，鈀黑，鈳及氧化鈳。

反應宜在溶劑中進行，所用溶劑之性質無特定，只要對反應或反應劑無不良影響且能溶解至少某一程度即可。溶劑適例包括：烴類，如苯，甲苯，二甲苯，己烷或

五、發明說明 (226)

庚烷；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷；鹽胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，六甲基磷醯三胺；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇或乙二醇；鹵化烴，如氯仿或二氯甲烷；水；這些溶劑任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確反應溫度對本發明不重要。一般宜在約室溫或加熱，如回流溫度。反應時間也廣泛，取決於許多因素，尤其反應溫度及反應劑及溶劑之性質。但在上述適宜之條件反應時，一般以0.5小時～數日即足。

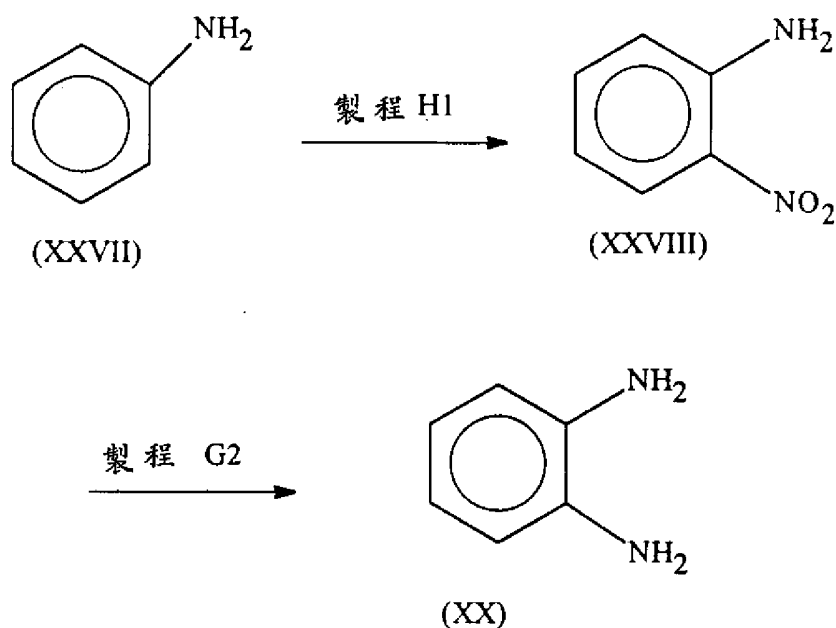
製程 G3

令化合物 (XXVI) 與化合物 (XXI) 反應來製造化合物 (IIb)。此反應幾乎同反應圖 D 之製程 D2，可用同樣反應劑及反應條件施行。

反應圖 H

用於反應圖 D 之製程 D2 及反應圖 F 之製程 F1 之 1,2-二胺基苯衍生物可由下述反應圖 H 之方法製造。

反應圖 H



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

30

五、發明說明 (237)

製程 H1

將化合物 (XXVII) 硝化來製造化合物 (XXVIII)。此反應幾乎同反應圖 G 之製程 G1。可用相同反應劑及反應條件施行。

製程 H2

將化合物 (XXVIII) 還原來製造化合物 (XX)。此反應幾乎同反應圖 G 之製程 G2，可用相同反應劑及反應條件施行。

生物活性

化合物 (I) 及其鹽能降低抗胰島素，高脂血，高血糖，妊娠糖尿病，肥胖，低耐糖，糖尿病併發症，動脈硬化，白內障及多囊卵巢症候群，又有醛糖還原酶及 5-脂氧化酶抑制活性而能抑制過氧化脂質之形成。故可防治高脂血，高血糖，肥胖，低耐糖，高血壓，骨質疏鬆，惡液質，脂肪肝，糖尿病併發症，動脈硬化，白內障及如妊娠糖尿病及多囊卵巢症候群等抗胰島素引起之其他病，又防治炎症，痤瘡，晒傷，乾癬，濕疹，過敏症，氣喘，胃腸潰瘍，心血管病，粥樣硬化症，及絕血症引起之細胞傷害。

本發明化合物可以各種此藝熟知之型式投予，視欲治療疾病和患者年齡，狀況和體重而定。例如，於經口投予化合物方面，其可配方成藥片，膠囊，顆粒，粉末或糖漿；或於非經腸投予方面，其可配方成注射劑（靜脈內，肌肉內或皮下），擴散滴劑或栓劑。於以眼黏膜途

五、發明說明(238)

徑方面，其可配方成眼滴劑或眼藥膏。此些配方可以傳統方式製備，且若意欲，可將活性成分與任何傳統添加物，如賦形藥，結合劑，崩散劑，潤滑劑，矯味劑，助溶劑，懸浮助劑，乳化劑或覆被劑。

載體之適例包括：有機載體，包括糖衍生物，如乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇及花楸醇；澱粉衍生物，如玉米澱粉，馬鈴薯澱粉， α -澱粉，糊精及羧甲基澱粉，纖維素衍生物，如結晶纖維素，低取代羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維素，羧甲基纖維素鈣及內橋聯羧甲基纖維素鈉；阿拉伯膠；聚葡萄糖；交鏈澱粉；及無機載體，包括矽酸鹽衍生物，如輕質矽酐，合成矽酸鋁及偏矽酸鎂鋁；磷酸鹽，如磷酸鈣；碳酸鹽，如碳酸鈣；及硫酸鹽，如硫酸鈣。

潤滑劑之適例包括：硬脂酸；硬脂酸金屬鹽，如硬脂酸鈣及硬脂酸鎂；滑石；膠狀矽石；蠟類，如蜂蠟及鯨蠟；硼酸；己二酸；硫酸鹽，如硫酸鈉；乙二醇；富馬酸；苯甲酸鈉；DL-白胺酸；脂肪酸鈉鹽；硫酸十二酯，如硫酸十二酯鈉及硫酸十二酯鎂；矽酸鹽，如矽酐及矽酸水合物，及前述澱粉衍生物。

結合劑之適例包括：聚乙烯吡咯啉酮；聚乙二醇；及如前在載體所舉者。

崩散劑之適例包括：前在載體所舉者；及化學改質之澱粉及纖維素，如羧甲醚纖維素鈉，羧甲基澱粉鈉及橋連聚乙烯吡咯啉酮。

五、發明說明 (239)

安定劑之適例包括：對羥苯甲酸酯，如對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯，醇類，如氯丁醇，苄醇及苯乙醇；苄烷氯化銨；酚類，如苯酚及甲酚，硫柳汞；脫氫乙酸；及花楸酸。

矯味劑之適例包括：甜劑，酸化劑及香料。

雖然劑量視患者症狀，年齡和體重，欲治療或預防疾病之性質和嚴重性，投予途徑和藥物型式之定，然而通常成人患者被建議之每天劑量為0.1(宜1毫克)2000(宜500，尤宜100)毫克之化合物，且其可以單一劑量或分開劑量投予0.01(宜0.1)~500(宜50)mg。

本發明化合物之活性以下列試驗說明。

試驗1

降血糖活性

使用各具有至少40克體重之KK株高血糖公鼠做為試驗動物。試驗用化合物為與1:1體積比之聚乙二醇400和水混合液混合。各動物被經口投予以下表6所示量之試驗化合物且於其後令以自由餵食18小時。於此時間終了，未麻醉而由尾靜脈集血。血糖濃度(BGL)以葡萄糖分析儀(GL-101，由三菱化成公司製造或Glucoroder.F，由推野試驗公司製造)測定。

降血糖效率以下列公式計算：

$$\text{降血糖功率}(\%) = \left[\frac{\text{BGL}_s - \text{BGL}_t}{\text{BGL}_s} \right] \times 100$$

其中：

五、發明說明 (240)

BGL_s 為僅投予溶劑，但無活性化合物群中之血糖濃度；和

BGL_t 為投予試驗化合物群中之血糖濃度。

結果示於下表 6 中，其中本發明之各化合物為以下列說明其製備之實施例號碼予以認明。

表 6

化合物之 實施例 No.	劑量 (毫克 / 公斤)	降血糖功效 (%)
1	1	36.2
2	1	27.7
3	1	11.2
4	1	19.3

如表 6 所闡明，本發明化合物展現出優異之活性。

試驗 2

醛糖還原酶之抑制作用

以 S. Hyman 和 J. H. Kinoshita [J. Biol. Chem., 240, 877 (1965)] 和 K. Inagaki, I. Miwa 和 J. Okuda [Arch. Biochem. Biophys., 216, 337 (1982)] 之方法分離並部分精製牛晶狀體醛糖還原酶，且其活性以 Varma 等人之方法 [Biochem. Pharmac., 25, 2505 (1976)] 光學地測定。測量本發明化合物於 5 μ g / ml 濃度之酵素活性抑制作用

五、發明說明 (241)

，且此測量值用以計算 IC_{50} 值。結果示於下表 7。

表 7

化合物之 實施例 No.	於 $5 \mu g/ml$ 之抑制作用 (%)	IC_{50} ($\mu g/ml$)
1	80.3	0.77
3	79.6	1.40

試驗 3毒性

本發明化合物之毒性以分成 5 群之 F344 公鼠測試。試驗化合物為以 50 毫克 / 公斤體重 / 天之劑量經口投予至各試驗動物 2 星期。所使用之試驗化合物為實施例 1 和 2 者。動物連續觀察 2 週，且於此時段間，其並未顯示出起因於試驗化合物之不正常。鑑於投予至各動物之實質劑量，其零致命率顯示出本發明化合物具有非常低的毒性。

因此本發明化合物具有優異之活性組成以一非常低的毒性，致使其非常適於治療用途。

例 1

5-〔4-(1-甲基苯基)-2-基甲氧基〕呋喃-2-

4-二酮 (化合物 1-11)

五、發明說明 (242)

混合 1.0 克 N-甲基-1,2-亞苯二胺 3.8 克 5-[4-(乙氧羰甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮 (製備例 4 製造), 20 ml 濃鹽酸, 10 ml 1,4-二噁烷及 10 ml 水, 加熱回流 5 小時後, 濾集析出之不溶物而溶在四氫呋喃, 加水而以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取而水食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯-乙醇), 從四氫呋喃及乙酸乙酯之混液再結晶 2 次, 得 1.3 克標題物, 融點 230-231°C。

例 2

5-[4-(6-甲氧基-1-甲基苯基)噻唑啉-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮 (化合物 No. 1-49)

混合 21.8 克 5-甲氧基-N-甲基-1,2-亞苯二胺 (製備例 9 製造), 63.4 克 5-(4-甲氧羰甲氧苄基)噻唑啉-2,4-二酮 (製備例 21 製造), 250 ml, 1,4-二噁烷及 750 ml 濃鹽酸, 加熱回流 60 小時後, 以冰冷卻, 濾集固體, 加 800 ml, 5% w/v 重碳酸鈉水, 在室溫攪拌 2 小時後, 濾集不溶物, 溶在 1000 ml 二甲基甲醯胺與 200 ml 甲醇之混液, 以活性炭脫色而過濾。將濾液減壓濃縮至約 50 ml, 加至 750 ml 乙醚中而放置 2 日後, 濾集沈澱, 得 20.1 克標題物, 融點 267-271°C, $R_f = 0.68$ (在矽膠薄層層析, 含 5% v/v 乙醇之二氯甲烷)。

例 3

5-[4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯基)噻唑啉-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮 (化合物 1-237)

五、發明說明 (243)

混合 1.0 克 4-乙醯氧基-N-甲基-3,5,6-三甲基-1,2-亞苯二胺 (製備例 19 製造), 2.7 克 5-(4-甲氧羰甲氧苄基)噻唑啉-2,4-二酮 (製備例 21 製造) 5ml 1,4-二噁烷及 25ml 濃鹽酸, 加熱回流 2 日後, 注入冰水中, 以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯)。收集含標題物之部分, 減壓蒸除溶劑, 得紅色油。於此加 150ml 乙醚, 以超音波振盪 5 分。濾集沉澱, 溶在 300ml 四氫呋喃, 減壓濃縮至約 (10~20ml, 加 200ml 乙酸乙酯, 以超音波振盪 20 分。濾集沈澱, 得 0.52 克標題物, 熔點 240-244°C, $R_f = 0.44$ (在矽膠薄層層析, 乙酸乙酯)。

例 4

5-[4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 (化合物 1-237 之鹽酸鹽)

將 0.12 克 5-[4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮 (例 3 製造) 懸浮於 3ml 4N HCl/乙酸乙酯溶液, 在室溫攪拌 3 小時後, 放置過夜。濾集不溶物, 依序以四氫呋喃, 乙酸乙酯及乙醚洗淨, 得 0.11 克標題物, 融點 228-231°C。

例 5

5-[4-(5-乙醯氧基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮 (化合物 1-250)

將 0.12 克 5-[4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮 (例 3 製造) 溶在 2ml 吡

五、發明說明 (244)

啖，在室溫加0.032ml乙酐，攪拌3小時後，放置過夜，減壓蒸除溶劑而混合水。次以乙酸乙酯萃取而先後以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，以乙醚碾製而濾集，以乙醚洗淨，得0.12克標題物，融點250-253℃。

例6

5-[4-(5-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啖-2,4-二酮(化合物1-146)

混合1.17克4-甲氧基-N-甲基-1,2-亞苯二胺(製備例25製造)，3.0克5-(4-甲氧基甲氧苄基)噻唑啖-2,4-二酮(製備例21製造)，20ml 1,4-二噁烷及60ml濃鹽酸，加熱回流2日後，倒入冰水中，以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析(含3% v/v乙醇之二氯甲烷)，得0.3克標題物，融點209-210℃， $R_f = 0.56$ (在矽膠薄層層析，含5% v/v乙醇之二氯甲烷)。

例7

5-[4-(1-苄基苯駢咪唑-5-基甲氧基)苄基]噻唑啖-2,4-二酮半水合物(化合物1-229)之半水合物

混合0.26克5-[4-(1-苄基苯駢咪唑-5-基甲氧基)苄基]-3-三苯甲基噻唑啖-2,4-二酮(製備例29製造)，3ml乙酸及1ml水，在50℃油浴攪拌3小時後，以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，從乙醇及甲醇之混液再結

五、發明說明 (245)

晶，得 116mg 標題物，融點 185-187°C。

製備例 14-硝基苯氧乙酸甲酯

混合 56 克 4-硝酚，90 克溴乙酸甲酯，100 克碳酸鉀及 500ml 二甲基甲醯胺，在室溫攪拌 2 日後，減壓蒸除溶劑。殘渣與水混合，以乙酸乙酯萃取而水洗，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，以己烷碾製，得 63.3 克標題物，融點 98-99°C。

製備例 24-胺基苯氧乙酸甲酯

將 30.8 克 4-硝基苯氧乙酸甲酯 (製備例 1 製造) 溶在 500ml 甲醇，在氫大氣中有 5.0 克 10% w/w Pd-C 之存在下振盪 6 小時後，過濾而減壓濃縮，得 25.8 克標題物， $R_f=0.79$ (在矽膠薄層層析，乙酸乙酯)。

製備例 34-(2-溴-2-丁氧羰乙基-1-基)苯氧乙酸甲酯

將 25.8 克 4-胺基苯氧乙酸甲酯 (製備例 2 製造) 溶在 263 ml 容量比 2:5 之甲醇與丙酮混液，並在冰冷下先後加 98 克 47% w/w 氫溴酸水及 33ml 含 12.8 克亞硝酸鈉水溶液，在冰冷下攪拌 30 分後，加 18.2 克丙烯酸丁酯，在冰冷下攪拌 30 分後，加 3.2 克溴化銅 (I)。在室溫攪拌過夜後，減壓蒸除溶劑，與食鹽水混合。以乙酸乙酯萃取，以食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑，將 51.7 克標題物， $R_f=0.46$ (在矽膠薄層層析，己烷：乙酸乙酯 =

五、發明說明 (246)

5 : 1 v / v)。

製備例 4

5-[4-乙氧羰甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮

混合 100 克 4-(2-溴-2-丁氧羰乙基-1-基)苯氧乙酸甲酯 (製備例 3 製造)，22 克硫脲及 200 ml 乙醇，加熱回流 2.5 小時後，加 2N 鹽酸。加熱回流 5 小時後，減壓蒸除溶劑。殘渣以水稀釋。次以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯：乙酸乙酯：己烷：2：5 v / v)，得 19.4 克標題物，融點 105-106°C。

製備例 5

5-甲氧基-2-硝苯胺

25 克 5-氟-2-硝苯胺溶在 500 ml，1,4-二噁烷，在室溫加 28% w / v 甲醇鈉之甲醇溶液 70 ml，加熱回流 4 小時後，減壓蒸除溶劑，以水稀釋。次以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯：己烷 = 1：4 → 1：2 v / v 梯度溶離)，得 16.3 克，融點 124-128°C。

製備例 6

N-第三丁氧羰基-5-甲氧基-2-硝苯胺

將 16 克 5-甲氧基-2-硝苯胺 (製備例 5 製造) 溶在 500 ml 脫水四氫呋喃，在室溫加 25 克二碳酸二第三丁酯，15 ml 吡啶及 0.6 克 4-二甲胺基吡啶。攪拌 2 小時後，減壓蒸除溶劑，以水稀釋。次以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水

五、發明說明 (247)

洗，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析（乙酸乙酯：己烷 = 1：10 v/v），得 12.5 克標題物，融點 112-114°C。

製備例 7N-第三丁氧羰基-N-甲基-5-甲氧基-2-硝苯胺

將 49.6 克 N-第三丁氧羰基-5-甲氧基-2-硝苯胺（製備例 6 製造）溶在 300 ml 脫水二甲基甲醯胺，在冰冷下加至 12.0 克氫化鈉（55% w/w 懸浮於礦油）與 300 ml 脫水二甲基甲醯胺之懸浮液。在室溫攪拌 30 分後，在室溫加 17.2 ml 甲基碘。攪拌 1 小時後，在室溫放置過夜。減壓濃縮至原容量之約 1/5 後，與冰水混合。次以乙酸乙酯萃取，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑，得 52.1 克標題物，融點 122-124°C。

製備例 8N-甲基-5-甲氧基-2-硝苯胺

將 4N HCl / 1,4-二噁烷溶液 750 ml 在室溫加至 52 克 N-第三丁氧羰基-N-甲基-5-甲氧基-2-硝苯胺（製備例 7 製造），攪拌 2 小時後，減壓蒸除溶劑，與水及乙酸乙酯混合，以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑，得 35.3 克標題物，融點 107~110°C。

製備例 95-甲氧基-N-甲基-1,2-亞苯二胺

混合 35 克 N-甲基-5-甲氧基-2-硝苯胺（製備例 8 製造）

五、發明說明 (248)

， 900ml 第三丁醇及 100ml 乙酸乙酯，在室溫加 346 克氯化亞錫。在 60°C 攪拌 2 小時後，在 60°C 以約 1 小時分添 11 克硼氫化鈉。在 60°C 攪拌 3 小時後，在室溫放置 2 日。然後倒入冰水中，以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取，與飽和食鹽洗淨。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析(乙酸乙酯：己烷 = 3：2 v/v)，得 21.9 克標題物， $R_f = 0.18$ (在矽膠薄層層析(乙酸乙酯：己烷 = 1：1))。

製備例 10

三甲基脒

將 25.6 克氯化鐵懸浮於 50ml 水，在室溫加 20 克三甲基脒與 150ml 丙酮溶液。攪拌 1 小時後，放置 2 日，然後濃縮成約一半容積而與水混合。次以乙酸乙酯萃取，依序以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析(乙酸乙酯：己烷 = 1：6 v/v)，得 16.9 克標題物， $R_f = 0.48$ (在矽膠柱層析(乙酸乙酯：己烷 = 1：6 v/v))。

製備例 11

2,3,6-三甲基脒-4-脒

將 16.9 克三甲基脒(製備例 10 製造)溶在 150ml 甲醇，在室溫加 7.04 克脘胺鹽酸鹽與 30ml 水之溶液，攪拌 2 小時後，放置 2 日。次以 1000ml 水稀釋，濾集沈澱，從乙酸乙酯與己烷之混液再結晶，得 11.2 克標題物，融點 188-190°C。

五、發明說明 (249)

製備例 124-羟基-2,3,5-三甲基苯胺

混合 36.15 克 2,3,6-三甲基醌-4-肟 (製備例 11 製造) 及 880 ml 1N NaOH, 在冰冷下加 152 克亞硫酸氫鈉, 在室溫攪拌 1 小時後, 放置過夜。然後倒入冰水中, 以 5N 鹽酸調為 pH4~5, 以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取, 以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸除溶劑, 以異丙醚碾製而濾集, 以異丙醚洗淨, 得 30.1 克標題物, 融點 131-134°C。

製備例 13N-第三丁氧羰基-4-羟基-2,3,5-三甲基苯胺

將 20 克 4-羟基-2,3,5-三甲基苯胺 (製備例 2 製造) 溶在 500 ml 四氫呋喃, 在室溫先後加 22.0 ml 三乙胺及 34.6 克二碳酸二第三丁酯, 攪拌 6 小時而放置過夜後, 減壓蒸除溶劑, 殘渣與水混合, 以乙酸乙酯萃取, 以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸除溶劑, 以己烷碾製, 得 31.9 克標題物, 融點 158-161°C。

製備例 14N-甲基-4-羟基-2,3,5-三甲基苯胺

將 15 克 N-第三丁氧羰基-4-羟基-2,3,5-三甲基苯胺 (製備例 13 製造) 溶在 200 ml 脫水四氫呋喃, 在冰冷下加至 6.8 克氫化鋰鋁與 300 ml 脫水四氫呋喃之懸浮液, 在室溫攪拌 3 小時, 加熱回流 2 小時後, 加 10 ml 及 30 ml 四氫呋喃之混液來破壞多餘之氫化鋰鋁, 在室溫攪拌 1.5 小時

五、發明說明 (550)

後，藉 Celite (商品名) 助濾劑濾除不溶物。這些物以乙酸乙酯洗淨，合併洗液，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯：己烷 = 1：3)，得 5.1 克標題物，融點 120-122°C。

製備例 15N-第三丁氧羰基-N-甲基-4-羥基-2,3,5-三甲基苯胺

將 5.0 克 N-甲基-4-羥基-2,3,5-三甲基苯胺 (製備例 14 製造) 溶在 70ml 四氫呋喃，在室溫 5.0ml 三乙胺及 7.92 克二碳酸二第三丁酯與 30ml 四氫呋喃之溶液。攪拌 1 小時後，放置過夜。次減壓蒸除溶劑，與水混合，以乙酸乙酯萃取，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑，以己烷碾製而濾集，得 7.35 克標題物，融點 163-166°C。

製備例 16N-第三丁氧羰基-N-甲基-4-乙醯氧基-2,3,5-三甲基苯胺

將 7.2 克 N-第三丁氧羰基-N-甲基-4-羥基-2,3,5-三甲基苯胺 (製備例 15 製造) 溶在 100ml 脫水四氫呋喃，在室溫加 5.64ml 脫水三乙胺及 2.9ml 乙醯氯攪拌 1 小時後，放置過夜而以水稀釋。次以乙酸乙酯萃取，依序以水及飽和食鹽洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣以冰冷己烷碾製，濾集結晶，以冰冷己烷洗淨，得 6.25 克標題物。融點 103-104°C。

製備例 17N-甲基-4-乙醯氧基-2,3,5-三甲基苯胺鹽酸鹽

五、發明說明 (251)

於 5.45 克 N-第三丁氧羰基-N-甲基-4-乙醯氧基-2,3,5-三甲基苯胺(製備例 16 製造)加 100ml 4N HCl-1,4-二噁烷溶液而在室溫攪拌 3 小時後，減壓蒸除溶劑，以異丙醚碾製。濾集結晶，以異丙醚洗淨，得 4.36 克標題物，融點 172-176°C。

製備例 18

N-甲基-4-乙醯氧基-2,3,5-三甲基-6-硝苯胺

將 4.3 克 N-甲基-4-乙醯氧基-2,3,5-三甲基苯胺鹽酸鹽(製備例 17 製造)投入冰冷濃硝酸，在冰冷下攪拌 10 分，在室溫攪拌 10 分後，倒入冰水中，以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水中和，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，加 50ml 異丙醚及 50ml 己烷，以超音波振盪 5 分。將不溶物以異丙醚及己烷 1:1 v/v 混液碾製。濾集結晶，以異丙醚:己烷 = 1:1 v/v 混液洗淨，得 2.76 克標題物，融點 143-146°C。

製備例 19

4-乙醯氧基-N-甲基-3,5,6-三甲基-1,2-亞苯二胺

將 2.65 克 N-甲基-4-乙醯氧基-2,3,5-三甲基-6-硝苯胺(製備例 18 製造)溶在 20ml 乙醇及 20ml 乙酸乙酯之混液，在室溫振盪 3.5 小時後，在 40°C 氬大氣有 0.2 克氧化鉑之存在下振盪 3 小時，然後濾除氧化鉑，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析(乙酸乙酯:己烷 = 1:1 v/v)，得 1.3 克標題物，融點 113-116°C。

製備例 20

五、發明說明 (252)

5-(4-甲氧羰甲氧苄基)-3-三苯甲基噻唑啉-2,4-二酮

將 120 克 5-(4-羥苄基)-3-三苯甲基噻唑啉-2,4-二酮溶在 2.5 公升丙酮，在室溫加 126 克碳酸鉍，次加 36 ml 溴乙酸甲酯，攪拌 1 小時後，減壓蒸除溶劑，與水混合。次以乙酸乙酯萃取而先後以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，加 1 公升乙醚於油狀殘渣，以超音波振盪 10 分。濾集析出之固體，得 126.3 克標題物，融點 158-162°C。

製備例 215-(4-甲氧羰甲氧苄基)噻唑啉-2,4-二酮

將 344 克 5-(4-甲氧羰甲氧苄基)-3-三苯甲基噻唑啉-2,4-二酮(製備例 20 製造)懸浮於 400 ml 1,4-二噁烷，在室溫先後加 1700 ml 乙酸及 400 ml 水。在 80°C 攪拌 5 小時後，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析，依序以乙酸乙酯：己烷 = 1:2 v/v 混液，乙酸乙酯：己烷 = 2:1 v/v 混液及乙酸乙酯溶離，得 161.7 克標題物，融點 100-106°C。

製備例 22N-第三丁氧羰基-4-甲氧基-2-硝苯胺

將 2.5 克 4-甲氧基-2-硝苯胺溶在 30 ml 脫水二甲基甲醯胺，在室溫加至 0.72 克 NaH (55% w/w 懸浮於礦油) 與 30 ml 脫水二甲基甲醯胺之懸浮液。在室溫攪拌 10 分後，在室溫加 3.57 克二碳酸二第三丁酯與 20 ml 脫水二甲基甲醯胺之溶液。攪拌 1 小時後，倒入冰水中。次以乙酸乙酯萃取，先後以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，

五、發明說明 (253)

減壓蒸除溶劑。在矽膠柱層析(乙酸乙酯:己烷 = 1:20 v/v)得 $R_f = 0.39$ (在矽膠薄層層析, 乙酸乙酯:己烷 = 1:20 v/v)。

製備例 23N-第三丁氧羰基-N-甲基-4-甲氧基-2-硝苯胺

仿製備例 7, 惟用 0.46 克 NaH (55% 懸浮於礦油), 15ml 脫水二甲基甲醯胺, 0.66ml 甲基碘及 1.9 克 N-第三丁氧羰基-4-甲氧基-2-硝苯胺 (製備例 22 製造) 與 15ml 脫水二甲基甲醯胺之溶液, 得 2.0 克標題物, $R_f = 0.34$ (在矽膠薄層層析, 乙酸乙酯:己烷 = 1:5 v/v)。

製備例 24N-甲基-4-甲氧基-2-硝苯胺

仿製備例 8, 惟用 2.0 克 N-第三丁氧羰基-N-甲基-4-甲氧基-2-硝苯胺 (製備例 23 製造) 及 30ml 4N HCl/1,4-二噁烷, 得 1.17 克標題物, $R_f = 0.62$ (在矽膠薄層層析, 乙酸乙酯:己烷 = 1:5 v/v)。

製備例 254-甲氧基-N-甲基-1,2-亞苯二胺

將 1.16 克 N-甲基-4-甲氧基-2-硝苯胺 (製備例 24 製造) 溶在 50ml 乙醇, 在氬大氣及有 0.3 克 10% w/w Pd-C 之存在振盪 3 小時後, 濾除 Pd-C, 減壓蒸除溶劑, 得 1.17 克標題物, $R_f = 0.50$ (在矽膠薄層層析, 乙酸乙酯:己烷 = 1:3 v/v)。

製備例 26

五、發明說明 (254)

5-苯駢咪唑羧酸甲酯

混合 10 克 5-苯駢咪唑羧酸，150 ml 甲醇及 100 ml 4N HCl / 1,4-二噁烷，以超音波振盪 4 小時後，減壓蒸除溶劑，加 300 ml 甲醇及 3.5 克硼氫化鋰。攪拌 1 小時後，減壓蒸除溶劑，與食鹽水混合。次以乙酸乙酯萃取，減壓蒸除溶劑，得 5.44 克標題物，融點 136 ~ 138 °C。

製備例 27

1-苄基-5-苯駢咪唑羧酸甲酯

混合 2.8 克 5-苯駢咪唑羧酸甲酯（製備例 26 製造），3.52 克苄基溴，3 克碳酸鉀及 50 ml 丙酮，在室溫攪拌 3 日後，減壓蒸除溶劑，與食鹽水混合。次以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，從乙酸乙酯與己烷之混液再結晶，得 0.94 克標題物，mp 156-162 °C。

製備例 28

1-苄基-5-苯駢咪唑羧酸甲酯

將 0.87 克 1-苄基-5-苯駢咪唑羧酸甲酯（製備例 27 製造）溶在 18 ml 脫水四氫呋喃，在冰冷下注入 0.23 克氫化鋰鋁與 10 ml 脫水四氫呋喃之懸浮液中。在室溫攪拌 2 小時後，追加 0.11 克氫化鋰鋁及 10 ml 脫水四氫呋喃。在室溫攪拌 1 小時，在 50 °C 油浴攪拌 4.5 小時後，加熱回流 2 小時。放冷至室溫，加過量硫酸鈉十水合物，在室溫攪拌 2 小時後，藉 Celite（商品名）助濾劑過濾，減壓蒸除溶劑，從乙醇與異丙醚之混合再結晶，得 383 mg 標題物，mp 148-150 °C。

五、發明說明 (255)

製備例 29

5-[4-(1-苄基)苯駢咪唑-5-基甲氧基)苄基]-3-三苯
甲基噻唑啉-2,4-二酮

混合 822mg 5-(4-羥苄基)-3-三苯甲基噻唑啉-2,4-二酮，454mg 偶氮二羧基二哌啶，6ml 脫水甲苯及 0.44ml 三丁磷，在室溫攪拌 30 分後，加 349mg 1-苄基-5-苯駢咪唑甲醇。攪拌 3 小時後，在室溫放置 10 日。減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析(乙酸乙酯：己烷 = 3：1~1：0)，得 0.32 克標題物，在 90~91°C 軟化。

處方 1粉末製劑

將 4 克 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮(化合物 1-49)，10 克聚乙烯基吡咯啉酮及 0.5 克羥丙基甲基纖維素(商品名：TC-5E，信越化工公司製品)用振動磨混合及粉化 30 分，得所求粉末製劑。

處方 2膠囊製劑

將 20 克 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮(化合物 1-49)及 20 克聚乙烯基吡咯啉酮溶在 100 克丙酮及 100 克乙醇之混液，用流動床造粒機噴霧在 200 克羧甲醚纖維素鈉，得顆粒，於 10 克這些顆粒加 0.1 克羥丙基甲基纖維素(商品名：TC-5E，信越化工公司製品)及 1.9 克乳糖，分 0.24 克裝填明膠

五、發明說明 (>56)

囊，得膠囊製劑，各含0.1克該活性化合物。

處方3

錠劑

將1克5-[4-(6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮(化合物1-49)及1克聚乙烯基吡咯啉酮溶在5克乙醇之混合物，用回轉式蒸發器減壓蒸除有機溶劑。所得固體予以粉化，得細粒。於1克此細粒混合0.25克結晶纖維素，(商品名：TC-5E，信越化工公司製品)，0.18克乳糖及0.2克硬脂酸鎂後，用打錠機製成錠片。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明 (256a)

例 8

5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮之鹽酸鹽

於室溫下，攪拌 10.6 克之 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮與 100 毫升之 4 當量鹽酸-1,4-二噁烷之混合物 1 小時。濃縮反應混合物後，加入乙酸乙酯，過濾取得經析出之沈積體，以乙酸乙酯加以清洗，製得熔點為 275-277°C 之標題化合物 11.0 克。

¹H-核磁共振光譜：δ ppm：

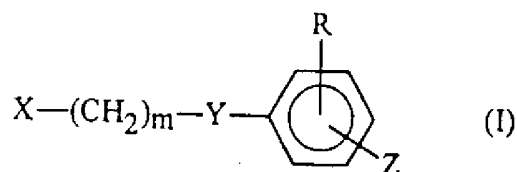
於二甲基甲醯胺 (DMSO-D₆) 中，使用 TMS (四甲基矽烷) 為內部標準，所測定之 ¹H-核磁共振光譜 (400 MHz) 係如下所示：

3.11 (1H, dd, J=14Hz 及 9Hz), 3.34 (1H, dd, J=14Hz 及 4Hz),
3.89 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=9Hz 及 4Hz),
5.64 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.15 (1H, d, J=9Hz),
7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=9Hz),
12.04 (1H, s, 因添加 D₂O 而消失)。

四、中文發明摘要(發明之名稱：

苯駢咪唑化合物、其鹽酸鹽類及其醫藥組成物

可防治種種病，包括一種以上高脂血症，高血糖症，肥胖，低耐糖症(IGT)，抗胰島素症及糖尿病併發症之如下式(I)化合物：



[式中X為任意取代之苯駢咪唑基；Y為O或S；Z為2,4-二氧嘧啶-5-叉甲基，2,4-二氧嘧啶-5-基甲基，2,4-二氧嘧啶-5-基甲基，3,5-二氧嘧啶-2-基甲基或N-脛脲甲基；R為H，烷基，烷氧基，鹵素，經基，硝基，胺基或芳烷基，m為1~5之整數]。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

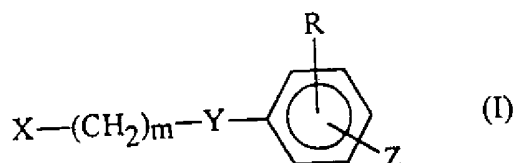
訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱:

BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS, HYDROCHLORATED
THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
THEREOF

Compounds of formula (I):



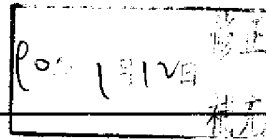
[in which: X represents an optionally substituted benzimidazole group; Y represents an oxygen or sulfur atom; Z represents a 2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenyl-methyl, 2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl, 2,4-dioxo-oxazolidin-5-ylmethyl, 3,5-dioxooxadiazolidin-2-ylmethyl or N-hydroxyureidomethyl group; R represents hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, nitro, amino or aralkyl; and m is an integer from 1 to 5]; have valuable activity for the treatment and/or prophylaxis of a variety of disorders, including one or more of: hyperlipemia, hyperglycemia, obesity, impaired glucose tolerance (IGT), insulin resistance and diabetic complications.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線



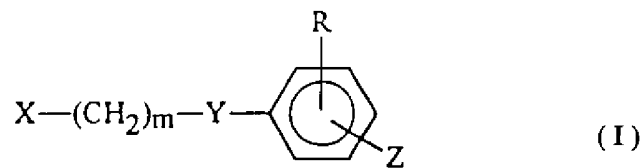
六、申請專利範圍

第 85106495 號「苯駢咪唑化合物、其鹽酸鹽類及其醫藥組成物」專利案

(90 年 1 月 12 日修正)

六 申請專利範圍：

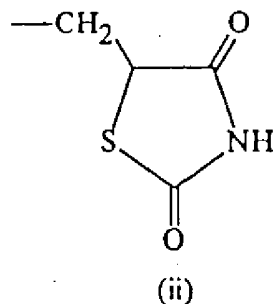
1. 一種如下式 (I) 化合物或其鹽酸鹽：



式中 X 為苯駢咪唑基而可有一以上選自下述取代基 α ，

Y 為 O，

Z 為如下式 (ii) 之基團：



R 為 H；且

m 為 1；

該取代基 α 乃選自：C₁ - 4 烷基；C₁ - 4 烷氧基；羥基；乙醯氧基；或苄基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

X 為未取代或有 1~5 個如下取代基 α' 之苯駢咪唑基；

取代基 α' 為 C₁ - 4 烷基，C₁ - 4 烷氧基，羥基，乙

六、申請專利範圍

鹽氧基，或苄基。

3.如申請專利範圍第1項之化合物，其中

X 為未取代或有 1 ~ 5 個如下取代基 α'' 之苯駢咪唑基：

取代基 α'' 為甲基，乙基，異丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，羥基，乙鹽氧基或苄基。

4.如申請專利範圍第1項之化合物，其中

X 為未取代或有 1 ~ 5 個如下取代基 α''' 之苯駢咪唑基：

取代基 α''' 為甲基，甲氧基，羥基，苄基或乙鹽氧基。

5.如申請專利範圍第1項之化合物，其為 5-[4-(1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮。

6.如申請專利範圍第1項之化合物，其為 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮及其鹽酸鹽。

7.如申請專利範圍第1項之化合物，其為 5-[4-(5-甲氧基-1-甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮。

8.如申請專利範圍第1項之化合物，其為 5-[4-(1-苄基苯駢咪唑-5-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮。

9.如申請專利範圍第1項之化合物，其為 5-[4-(5-羥基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮。

六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 5-〔4-(5-乙
醯氧基-1,4,6,7-四甲基苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基〕噻
唑啉-2,4-二酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

公 告 本

1996年1月12日
修正
補充

申請日期	1996, 5, 31
案 號	85106495
類 別	C07D 417/02, 417/02, A61K 31/41

A4
C4

961-3094

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 449534

一、發明 名稱	中 文	苯駢咪唑化合物、其鹽酸鹽類及其醫藥組成物 (90年1月12日修正)
	英 文	BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS, HYDROCHLORATED THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF
二、發明人 創作	姓 名	1. 藤田岳 2. 和田邦雄 3. 小口實(小口実) 4. 柳澤宏明(柳沢宏明) 5. 藤本光一 6. 藤原俊彦 7. 掘越大能 8. 吉岡孝雄
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本 4. 日本 5. 日本 6. 日本 7. 日本 8. 日本
	住、居所	1. 東京都品川區廣町1丁目2番58號 三共株式會社內 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 皆同上
三、申請人	姓 名 (名稱)	三共股份有限公司 (三共株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號
	代 表 人 姓 名	河村喜典

裝

訂

線

五、發明說明 (256a)

例 8

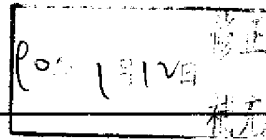
5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮之鹽酸鹽

於室溫下，攪拌 10.6 克之 5-[4-(6-甲氧基-1-甲基-1H-苯駢咪唑-2-基甲氧基)苄基]噻唑啉-2,4-二酮與 100 毫升之 4 當量鹽酸-1,4-二噁烷之混合物 1 小時。濃縮反應混合物後，加入乙酸乙酯，過濾取得經析出之沈積體，以乙酸乙酯加以清洗，製得熔點為 275-277°C 之標題化合物 11.0 克。

¹H-核磁共振光譜：δ ppm：

於二甲基甲醯胺 (DMSO-D₆) 中，使用 TMS (四甲基矽烷) 為內部標準，所測定之 ¹H-核磁共振光譜 (400 MHz) 係如下所示：

3.11 (1H, dd, J=14Hz 及 9Hz), 3.34 (1H, dd, J=14Hz 及 4Hz),
3.89 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J=9Hz 及 4Hz),
5.64 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.15 (1H, d, J=9Hz),
7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=9Hz),
12.04 (1H, s, 因添加 D₂O 而消失)。



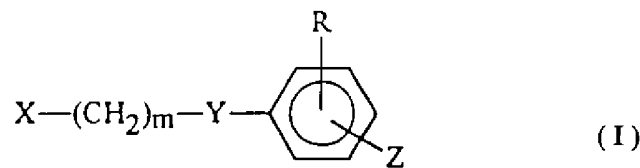
六、申請專利範圍

第 85106495 號「苯駢咪唑化合物、其鹽酸鹽類及其醫藥組成物」專利案

(90 年 1 月 12 日修正)

六、申請專利範圍：

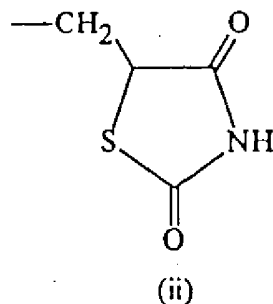
1. 一種如下式 (I) 化合物或其鹽酸鹽：



式中 X 為苯駢咪唑基而可有一以上選自下述取代基 α ，

Y 為 O，

Z 為如下式 (ii) 之基團：



R 為 H；且

m 為 1；

該取代基 α 乃選自：C₁-₄ 烷基；C₁-₄ 烷氧基；羥基；乙醯氧基；或苄基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

X 為未取代或有 1~5 個如下取代基 α' 之苯駢咪唑基；

取代基 α' 為 C₁-₄ 烷基，C₁-₄ 烷氧基，羥基，乙