

210283

公告本

申請日期	81. 9. 15
案 號	81107228
類 別	C07C 209/68, 211/26, C07D 211/58, A61K 31/35, 31/445

A4
C4

(81107228)

(以上各欄由本局填註)

發明 專利說明書
新 型

一、發明 名稱	中 文	經取代之胺基丙烷，其製法，及其用途
	英 文	Substituted aminopropanes, processes for their preparation, and their use
二、發明人 姓名	姓 名	1. 金雷哈 (Reinhard KIRSCH) 2. 何漢斯 (Heinz HÄNEL) 3. 寇哈洛 (Hariolf KOTTMANN)
	籍 貫 (國籍)	4. 令亞杜 (Adolf Heinz LINKIES) 5. 魏迪特 (Dieter Bernd REUSCHLING) 6. 威法克 (Volkmar WEHNER)
	住、居所	1 ~ 6. 皆德國
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 德國法蘭克福城強哈內街十八號 Johannesallee 18, D-6230 Frankfurt am Main, Germany
	籍 貫 (國籍)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	住、居所 (事務所)	德國 德國法蘭克福城6230號 6230 Frankfurt am Main 80, Federal Republic of Germany
	代表人 姓 名	安哈德·亞伯特 (Dr. Albrecht Engelhardt) 烏利希·特高 (Dr. Ulrich Tergau)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

210283

公告本

申請日期	81.1.18
案號	81107228
類別	C07C 209/68, 211/26, C07D 211/58, A61K 31/35, 31/445

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

(81107228)

發明
專利說明書

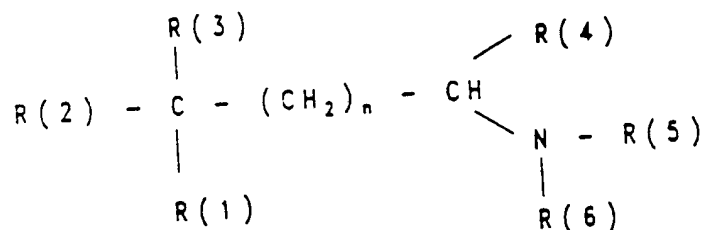
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中文	經取代之胺基丙烷，其製法，及其用途
	英文	Substituted aminopropanes, processes for their preparation, and their use
二、發明人	姓名	1. 金雷哈 (Reinhard KIRSCH) 2. 何漢斯 (Heinz HANEL) 3. 寇哈洛 (Hariolf KOTTMANN)
	籍貫 (國籍)	4. 令亞杜 (Adolf Heinz LINKIES) 5. 魏迪特 (Dieter Bernd REUSCHLING) 6. 威法克 (Volkmar WEHNER)
三、申請人	住、居所	1. ~ 6. 皆德國
	姓名 (名稱)	1. 德國法蘭克福城強哈內街十八號 Johannesallee 18, D-6230 Frankfurt am Main, Germany
	籍貫 (國籍)	2. 德國阿貝爾區陶拿斯街一四八號 TanusstraBe 148, D-6370 Oberursel, Germany
	住、居所 (事務所)	3. 德國哈佛漢區安亞頓街六號 Am alten Birnbaum 6, D-6238 Hofheim am Taunus, Germany
	代表人姓名	4. 德國法蘭克福城路瑞雷街十二號 LoreleistraBe 12, D-6230 Frankfurt am Main, Germany
		5. 德國布茲貝克區比少芬街二十七號 BeethovenstraBe 27, D-6308 Butzbach, Germany
		6. 德國聖德城林登街一號 LindenstraBe 1, D-8741 Sandberg, Germany

五、發明說明 (1)

本發明係有關式 I 經取代之胺基丙烷，其製法，及含此等化合物之製藥組合物，及其作為藥物之用途，特定言之，作為二型酵母菌細胞之致病型之生長抑制劑及作為抗真菌素。根據本發明化合物可用於預防，亦可用於治療。

德國公告說明書 DE 3,300,005 A1述及式 A 化合物



A.

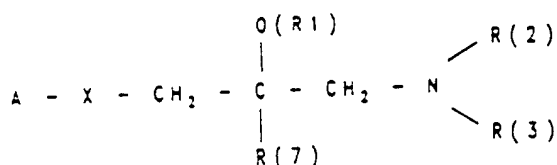
此公告說明書中，R(3)之一般定義為芳基，烷基或環烷基（此等自由基各可經取代），及氫。然而，說明中文及實例中均未提及有關式中R(3)為芳基，烷基或環烷基之化合物，僅述及式中R(3)為氫之化合物之酒石酸衍生物。

相反地，式 I 中胺組成份具有脂系，環脂系或芳香系自由基且式 I 中之取代基 R(7)同時為一個經由碳鍵結之基團之化合物，及此等化合物作為真菌之細胞外酵素（致病原因子）之抑制劑及作為抗真菌素之用途均未知

五、發明說明(2)

者。

因此本發明係有關式 I 經取代之胺基丙烷，



I

其製法及其作為抗真菌素及二型酵母菌細胞之致病型之生長抑制劑之用途。

因此該等化合物可用於預防及治療真菌性疾病。本發明尚有關含此等化合物之製藥品及其與製藥上可接受之酸類形成之鹽類，及其生理上可水解之衍生物。

除非明確說明，否則任何形式之烷基，烷氧基，烷硫基，次烷基及烯基為直鏈或分支；烯基鏈為單不飽和或多不飽和。然而，菲基，芴基及蒽基亦可作為芳基自由基。

式 I 中：

R(1)為H，(C₁-C₁₀)-烷基，(C₁-C₁₀)-烯基，苄基，〔未經取代或經F，Cl，

Br，CF₃，(C₁-C₄)-烷基，OCH₃，O-苯基或苯基一

次或多次取代〕，C(O)-(C₁-C₈)-烷基，C(O)-苯基

R(2)為H，(C₁-C₁₈)-烷基，(C₁-C₆)-烷基-氧-(C₁-C₆)-

210283 (民國 82 年 3 月 6 日送呈)

A6

B6

五、發明說明 (3)

烷基， $(C_1 - C_6)$ -烷基-硫-苯基， $(C_1 - C_6)$ -烷基-氧-苯基， $(C_2 - C_{18})$ -烯基， $(C_3 - C_{12})$ -環烷基（單環，雙環或多環系，如：原冰片烷基，金剛烷基，十氫萘基），苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，該烷基鏈未經取代或經 OH 一次或二次取代，或為苯基- $(C_2 - C_6)$ -烯基，二苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，苯基，該苯基系係未經取代或經選自下列之取代基一次或多次取代：F，Cl，Br， $(C_1 - C_{10})$ -烷基， $(C_3 - C_{10})$ -環烷基，OH，SH， $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基， $(C_1 - C_4)$ -次烷二氧基， $(C_1 - C_{10})$ -烷硫基，二甲胺乙氧基， $(C_1 - C_4)$ -烷氧羰甲氧基，苯氧基，苯基，苄基，苄乙基，苄硫基， $C_a F_{2a+1}$ （其中 a 等於 1 ~ 6），或

R(2) 為吡啶-3-基- $(C_1 - C_4)$ -烷基，噻吩基或噻吩甲基自由基，噻吩環係未經取代或經 F，Cl， $(C_1 - C_4)$ -烷基，O $(C_1 - C_4)$ 烷基取代，或

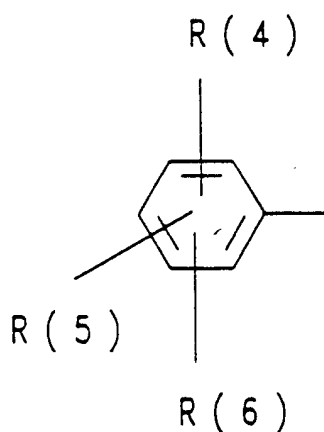
R(2) 為六氫吡啶-4-基，未經取代或經 1 至 4 個甲基取代，且於六氫吡啶之 N 原子上具有一個氫，乙醯基，苯基或苄基，

R(3) 如 R(2) 之定義，R(2) 與 R(3) 之定義分別為相同或相異者，或

R(2) 與 R(3) 共同形成一個 $-(CH_2)_m-$ 鏈，其中 m 等於 4-6，且其中一個 CH_2 基團可被氧或硫取代，

五、發明說明(4)

A 為 $(C_1 - C_{18})$ -烷基， $(C_2 - C_{18})$ -烯基或一個如下式基團



式中自由基 $R(4)$ ， $R(5)$ 與 $R(6)$ 如下列定義：

$R(4)$ 為 H， $(C_1 - C_{18})$ -烷基， $(C_2 - C_{18})$ -烯基， $(C_3 - C_{20})$ -環烷基（單環，雙環或多環系）， $Y-(C_1 - C_{20})$ -烷基， $Y-(C_2 - C_{18})$ -烯基， $Y-(C_3 - C_{20})$ -環烷基（單環，雙環或多環系）苯基， Y -苯基，苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，苯基- $(C_1 - C_4)$ -烷氧基，聯苯基，F，Cl，Br， $C_a F_{2a+1}$ （其中 a 等於 1 至 8）， CCl_3 ，YH，萘基，CN， NO_2 ，該苯基系未經取代或經 F，Cl， CF_3 ， $(C_1 - C_4)$ -烷基， $(C_1 - C_4)$ -烷氧基，CN，-O- $(CH_2)_{1-2}$ -O-一次或二次取代，

其中 Y 等於氧或硫，SO， SO_2 ，

$R(5)$ 如 $R(4)$ 之定義， $R(4)$ 與 $R(5)$ 為相同或相異者，或

五、發明說明 (5)

若該等取代基呈相鄰位置與苯環鍵結時，

R(4)與R(5)共同形成一個 $(CH_2)_r$ 鏈，其中r等於3或4，或一個 $O(CH_2)_{1-2}-O$ -鏈，

R(6)為H， (C_1-C_{15}) -烷基， (C_2-C_{15}) -烯基，Y- (C_1-C_{15}) -烷基，Y- (C_2-C_{15}) -烯基，苯基，Y-苯基，苄基，聯苯基，F，Cl，Br，I， C_aF_{2a+1} （其中a等於1-8）， CCl_3 ，萘基，YH，

X 為氧或硫，

R(7)為 (C_1-C_{12}) -烷基， (C_3-C_{12}) -環烷基（單環，雙環或多環系，如：原冰片烷基或金剛烷基）， (C_3-C_{12}) -烯基，苯基-硫-苯基，苯基-氧-苯基，聯苯基，苯基-甲基-苯基，萘基，苯基，噻吩基，吡啶基，上述芳香環與雜芳香環系未經取代或經F，Cl，Br， (C_1-C_{18}) -烷基， (C_1-C_{18}) -烷氧基， (C_2-C_{18}) -烯氧基， CF_3 ， C_2F_5 ，CN， (C_1-C_{18}) -烷硫基一次或多次取代。

較佳之式I化合物為彼等式中

R(1)為H， (C_1-C_6) -烷基，苄基，〔未經取代或經F，Cl，Br， CF_3 ， (C_1-C_4) -烷基， OCH_3 ，O-苯基或苯基一次或二次取代〕， $C(O)-(C_1-C_8)$ -烷基， $C(O)$ -苯基，

R(2)為H， (C_1-C_{18}) -烷基， (C_1-C_6) -烷基-氧- (C_1-C_6) -

五、發明說明(6)

烷基， $(C_1 - C_6)$ -烷基-硫-苯基， $(C_1 - C_6)$ -烷基-氧-苯基， $(C_2 - C_{18})$ -烯基， $(C_3 - C_{12})$ -環烷基（單環，雙環或多環系，如：原冰片烷基，金剛烷基，十氫萘基），苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，該烷基鏈係未經取代或經OH一次或二次取代，或為苯基- $(C_2 - C_6)$ -烯基，二苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，苯基，該苯基係未經取代或經選自下列之取代基一次或多次取代：
F, Cl, Br, $(C_1 - C_{10})$ -烷基， $(C_3 - C_{10})$ -環烷基， $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基， $(C_1 - C_4)$ -次烷二氧基， $(C_1 - C_4)$ -烷氧羧甲氧基，苯氧基，苯基，苄基，苯乙基，苯硫基， CF_3 ，或

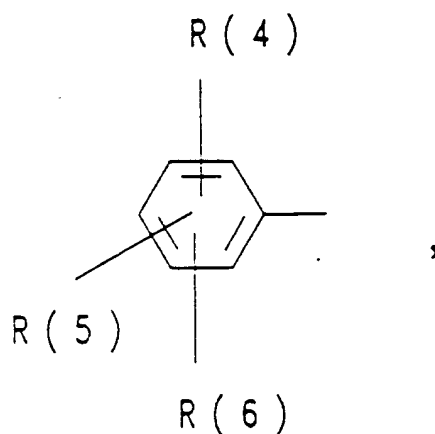
R(2)為吡啶-3-基- $(C_1 - C_4)$ -烷基，噻吩基或噻吩甲基自由基，該噻吩環係未經取代或經Cl， $(C_1 - C_4)$ -烷基，O $(C_1 - C_4)$ 烷基取代，或

R(2)為六氫吡啶-4-基，係未經取代或經1至4個甲基取代，且於六氫吡啶之N原子上具有一個氫，乙醯基，苯基或苄基，

R(3)如R(2)之定義，R(2)與R(3)之定義分別為相同或相異者，或

A 為 $(C_1 - C_{18})$ -烷基， $(C_1 - C_{18})$ -烯基或一個如下式基團

五、發明說明(7)



式中自由基 R(4)，R(5) 與 R(6) 如下列定義：

R(4) 為 H，(C₁-C₁₆)-烷基，(C₃-C₁₆)-烯基，(C₃-C₁₂)-環烷基（單環，雙環或多環系），Y-(C₁-C₁₆)-烷基，Y-(C₃-C₁₆)-烯基，Y-(C₃-C₁₂)-環烷基（單環，雙環或多環系），苯基，Y-苯基，苯基-(C₁-C₆)-烷基，苯基-(C₁-C₄)-烷氧基，聯苯基，F，Cl，CF₃，萘基，CN，該苯基系未經取代或經 F，Cl，CF₃，(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-烷氧基，-O-(CH₂)₁₋₂-O-一次或二次取代，

其中 Y 等於氧或硫，

R(5) 如 R(4) 之定義，R(4) 與 R(5) 為相同或相異者，或

若該等取代基呈相鄰位置與苯環鍵結時，

R(4) 與 R(5) 共同形成一個 (CH₂)_r 鏈，其中 r 等於 3 或 4

R(6) 為 H，(C₁-C₆)-烷基，Y-(C₁-C₆)-烷基，F，Cl，

CF₃，

五、發明說明(8)

X 為氧或硫，

R(7) 為 $(C_1 - C_{12})$ -烷基， $(C_3 - C_{12})$ -環烷基（單環，雙環或多環系，如：原冰片烷基或金剛烷基）， $(C_3 - C_{12})$ -烯基，苯基-硫-苯基，苯基-氧-苯基，聯苯基，苯基-甲基-苯基，苯基，噻吩基，上述芳香環與雜芳香環系未經取代或經 F, Cl, Br, $(C_1 - C_{18})$ -烷基， $(C_1 - C_{18})$ -烷氧基， $(C_2 - C_{18})$ -烯氧基， CF_3 ， C_2F_5 ， $(C_1 - C_{18})$ -烷硫基一次或多次取代。

特別佳之式 I 化合物為彼等式中

R(1) 為 H, $C(0) - (C_1 - C_4)$ -烷基， $C(0)$ -苯基

R(2) 為 H, $(C_1 - C_{15})$ -烷基， $(C_1 - C_6)$ -烷基-氧- $(C_1 - C_6)$ -烷基， $(C_1 - C_6)$ -烷基-硫-苯基， $(C_1 - C_6)$ -烷基-氧-苯基， $(C_2 - C_{15})$ -烯基， $(C_3 - C_{12})$ -環烷基（單環，雙環或多環系，如：原冰片烷基，金剛烷基，十氫萘基），苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，二苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，苯基，該苯基係未經取代或經選自下列之取代基一次或二次取代：F, Cl, $(C_1 - C_8)$ -烷基， $(C_3 - C_6)$ -環烷基， $(C_1 - C_{10})$ -烷氧基， $(C_1 - C_4)$ -次烷二氧基，苯氧基，苯基，苄基，苯乙基，苯硫基， CF_3 ，或

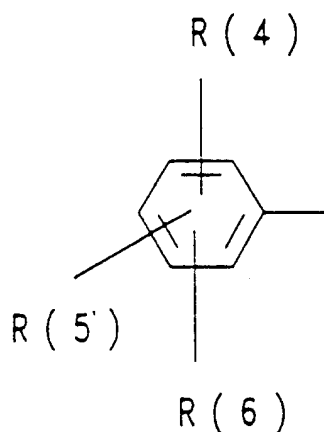
R(2) 為吡啶-3-基- $(C_1 - C_4)$ -烷基，噻吩基或噻吩甲基自由基，且該噻吩環未經取代，或

五、發明說明 (9)

R(2) 為六氫吡啶-4-基，經 1 至 4 個甲基取代且於六氫吡啶之 N 原子上具有一個氫，乙醯基，苯基或苄基

R(3) 為氫，

A 為 $(C_1 - C_{18})$ -烷基， $(C_2 - C_{18})$ -烯基或一個如下式之基團



式中自由基 R(4)，R(5) 與 R(6) 如下列定義：

R(4) 為 H， $(C_1 - C_{12})$ -烷基， $(C_3 - C_{12})$ -烯基， $(C_3 - C_{12})$ -環烷基（單環，雙環或多環系），Y- $(C_1 - C_{12})$ -烷基，Y- $(C_3 - C_{12})$ -烯基，Y- $(C_3 - C_{12})$ -環烷基（單環，雙環或多環系），苯基，Y-苯基，苯基- $(C_1 - C_6)$ -烷基，苯基- $(C_1 - C_4)$ -烷氧基，聯苯基，F，Cl， CF_3 ，該苯基系未經取代或經 F，Cl， CF_3 ， $(C_1 - C_4)$ -烷基， $(C_1 - C_4)$ -烷氧基一次或二次取代，

五、發明說明(10)

其中 Y 等於氧或硫，

R(5) 如 R(4) 之定義，R(4) 與 R(5) 為相同或相異者，或

R(6) 為 H，(C₁-C₆)-烷基，Y-(C₁-C₄)-烷基，F，Cl，

X 為氧或硫，

R(7) 為 (C₁-C₁₀)-烷基，(C₃-C₁₂)-環烷基（單環，雙環

或多環系，如：原冰片烷基或金剛烷基），苯基-硫-苯基，苯基-氧-苯基，聯苯基，苯基-甲基-苯基，苯基，上述芳香環系未經取代或經 F，Cl，

(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-烷氧基，CF₃，(C₁-C₄)-烷硫基一次或多次取代。

極特別佳之式 I 化合物為彼等式中

R(1) 為 H，

R(2) 為 H，(C₁-C₁₅)-烷基，(C₁-C₆)-烷基-氧-(C₁-C₆)-

烷基，(C₁-C₆)-烷基-硫-苯基，(C₁-C₆)-烷基-氧-苯基，

(C₃-C₁₂)-烯基，(C₃-C₁₀)-環烷基（單環，雙環或多環系，如：原冰片烷基，金剛烷基，十

氫萘基），苯基-(C₁-C₄)-烷基，二苯基-(C₁-C₆)-

烷基，該苯基系未經取代或經選自下列之取代基一

次或多次取代：F，Cl，(C₁-C₈)-烷基，(C₃-C₆)-

環烷基，(C₁-C₁₀)-烷氧基，(C₁-C₂)-次烷二氧基，

苯氧基，苯基，苄基，苯乙基，苯硫基，CF₃，

或

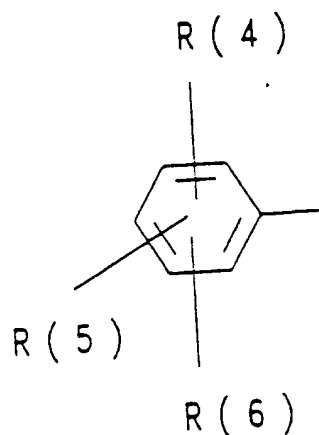
五、發明說明 (11)

R(2) 為 吡 啶 -3-基 - (C₁ - C₄) - 烷基，噻吩基或噻吩甲基自由基，且該噻吩環未經取代，或

R(2) 為 六 氫 吡 啶 -4-基，經 1 至 4 個甲基取代且於六氫吡啶之 N 原子上具有一個氫，乙醯基或苄基

R(3) 為 氫，

A 為一個如下式之基團



式中自由基 R(4)，R(5) 與 R(6) 如下列定義：

R(4) 為 H，(C₁ - C₁₂) - 烷基，(C₃ - C₁₂) - 烯基，(C₃ - C₁₂) - 環烷基（單環，雙環或多環系），Y - (C₁ - C₁₂) - 烷基，Y - (C₃ - C₁₂) - 烯基，Y - (C₃ - C₁₂) - 環烷基（單環，雙環或多環系），苯基，Y - 苯基，苯基 - (C₁ - C₆) - 烷基，苯基 - (C₁ - C₄) - 烷氧基，F，Cl，該苯基系未經取代或經 F，Cl，CF₃，(C₁ - C₄) - 烷基，(C₁ - C₄) -

五、發明說明 (12)

烷氧基一次或二次取代，

其中 Y 等於氧或硫，

R(5) 如 R(4) 之定義，R(4) 與 R(5) 為相同或相異者，或

R(6) 為 H，(C₁-C₆)-烷基，Y-(C₁-C₄)-烷基，

X 為氧，

R(7) 為 (C₁-C₄)-烷基，(C₃-C₁₂)-環烷基 (單環，雙環

或多環系，如：原冰片烷基或金剛烷基)，苯基-硫

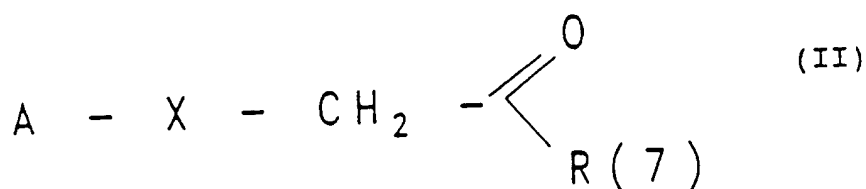
-苯基，苯基-氧-苯基，聯苯基，苯基，上述芳香環系未

經取代或經 F，Cl，(C₁-C₄)-烷基，(C₁-C₄)-

烷氧基，CF₃，(C₁-C₄)-烷硫基一次或二次取代。

消旋物可依習知方法解析成對映異構物，例如：與一種旋光性酸類形成鹽類，分離非對映異構鹽類，並利用一種鹼釋出純對映異構物。此外，對映異構物亦可經由對掌性相上進行之層析法或利用酵素法解析。

本發明尚有關式 (I) 化合物之製法，該製法包括使一種式 (II) 化合物

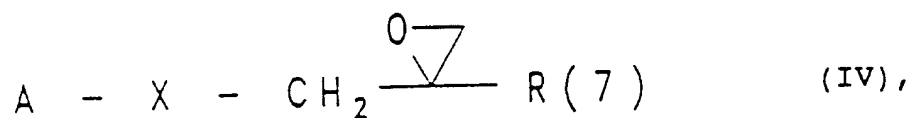


五、發明說明(13)

式中 R(7), A 與 X 如上述定義,
與一種式 III 之硫亞烴化物反應



式中 p 為零或 1 ,
產生一種式 IV 化合物



式 IV 化合物續與一種如式 MNR(2)R(3) 之親核試劑反應,
式中 R(2) 與 R(3) 如上述定義且 M 為氫或一種金屬同等物

,
產生一種化合物 I, 式中 R(1)=H, 該化合物係以一種酸
加成鹽或一種生理上可水解之衍生物之游離鹼形式單離
出。

製備式 (I) 化合物時, 係於式 (IV) 化合物製法
之第一個反應步驟中, 使一種式 (II) 中, R(7), A 與
X 如上述定義之酮與一種式 (III) 硫亞烴化物於一種惰

五、發明說明(14)

性溶劑中，最好於二甲亞碲或四氫呋喃中，或於二甲亞碲與其他惰性溶劑，例如：四氫呋喃之混合物中反應。若使用式(Ⅲ)中 $p = 0$ 之硫亞烴化物時，反應溫度範圍宜在 -10° 至 50°C ，以 0° 至 30°C 較佳；若使用式中 $p = 1$ 之式(Ⅲ)硫亞烴化物時，溫度範圍宜在 0° 至 80°C ，最好 20° 至 60°C 。

式Ⅳ中間物則於第二反應步驟中，與式 $\text{MNR}(2)\text{R}(3)$ 化合物反應（式中 $\text{R}(2)$ ， $\text{R}(3)$ 與 M 如上述定義），轉化成式Ⅰ終產物，式中 $\text{R}(1)=\text{H}$ 。

此反應係於 $20-160^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍內，若適當時，於一種惰性溶劑中進行。

適當溶劑實例為 N,N -二甲基甲醯胺， N,N -二甲基乙醯胺，二甲亞碲，磺烷(sulfolane)， N -甲基-2-吡咯啉酮，二氧陸圓，四氫呋喃，乙腈，4-甲基-2-戊酮，甲醇，乙醇，異丙醇，丙醇，丁醇，戊醇，三級丁醇，甲基二醇，二氯甲烷或一種芳香烴如：苯，氯苯，硝基苯，甲苯或二甲苯，或水。亦可使用上文例舉之溶劑混合物。

式Ⅱ化合物與式Ⅲ化合物形成式Ⅳ中間物之反應，及其與式 $\text{MNR}(2)\text{R}(3)$ 化合物形成式Ⅰ中 $\text{R}(1)=\text{H}$ 之化合物之反應亦可以一個反應爐之步驟形式進行。

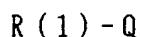
最後使一種式Ⅱ化合物與一種式Ⅲ化合物反應，先

五、發明說明 (15)

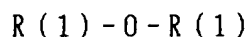
如上述製得一種式 IV 化合物之上述一種惰性溶劑溶液，
續在此溶液中添加至少等當量之式 $\text{HNR}(2)\text{R}(3)$ 化合物。

製備式 I 中， $\text{R}(1)$ 如上述定義且不為氫之化合物時，
係使一種式中 $\text{R}(1)=\text{H}$ 之化合物與一種相應之烷基鹵化
物，烯基鹵化物或苄基鹵化物，最好與一種氯化物，溴
化物或甲苯磺酸鹽或甲磺酸鹽，於一種鹼之存在下，於
一種惰性溶劑中，於 $0-100^\circ\text{C}$ 溫度範圍下反應。所採用
之溶劑最好為式 IV 化合物與 $\text{MNR}(2)\text{R}(3)$ 之反應所採用之
溶劑，及鹼類，適當鹼類為例如：無機鹼類如：鹼金屬
或鹼土金屬之碳酸鹽，碳酸氫鹽，氫氧化物，醇鹽或氫
化物，例如：碳酸鈉，碳酸氫鈉，碳酸鉀，氫氧化鈉，
甲醇鈉或氫化鈉，或有機鹼類如：三級胺類，如：三乙
胺，乙基嗎啉，或例如：DBU，咪唑或吡啶。

製備式 I 中 $\text{R}(1)$ 之定義為 $\text{C}(0)-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基或 $-\text{C}$
(0)-苯基之化合物時，係使一種式 I 中 $\text{R}(1)$ 等於 H 之化
合物與一種式 Va 或 Vb 化合物



Va

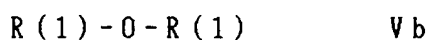


Vb

式中 Q 等於羥基，鹵素，如：氯或溴，
或一種咪唑化物 (imidazolidine) 反應。該製程最好使

五、發明說明(16)

用等莫耳量或至多過量50倍之一種式I化合物，式中R(1)等於H，若適當時於一種惰性，質子惰性溶劑中如：氯仿，二氯甲烷，四氫呋喃（THF）或二氧陸圓中，若適當時於一種鹼，最好於吡啶或三乙胺之存在下，反應至完全為止。若使用式Va中，Q等於OH之化合物時，若適當時於一種觸媒如：N,N-二甲胺基吡啶（DMAP）之存在下，宜添加二環己基碘化二亞胺（DCC）。若使用Vb（一種酸酐）時



則該製法可使用或未使用一種觸媒如：DMAP或4-吡咯啶基吡啶（PPY）進行。此時之反應溫度在-70℃至+120℃之間，若使用一種溶劑時，反應溫度最好在溶劑之熔點與沸點之間，特定言之，-30℃至+60℃。反應時間為1至180小時，最好1至48小時，特別佳者為1至8小時。

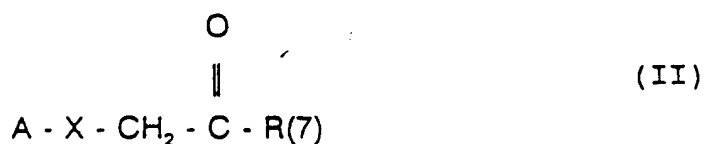
含有一個硫醚基之式I化合物之硫可以氧化形成一種亞碲或碲。最後使此類式I化合物於一種惰性溶劑中及-10℃至80℃之溫度範圍內，與一種氧化劑例如：過氧化氫或間氯過苯甲酸反應。製備亞碲時，使用1莫耳當量氧化劑，若製備碲時，則使用2莫耳當量，或若適

五、發明說明(17)

當時，使用過量。

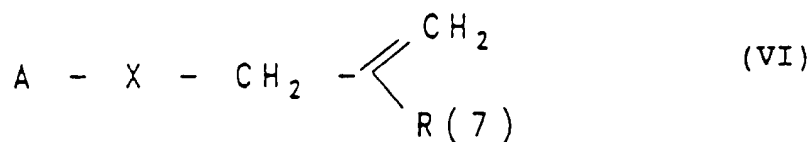
較適用之溶劑為式 IV 化合物與 M-NR(2)R(3) 之反應所使用者。

本發明尚有關式 I 化合物之製法，其中使一種式 II 化合物

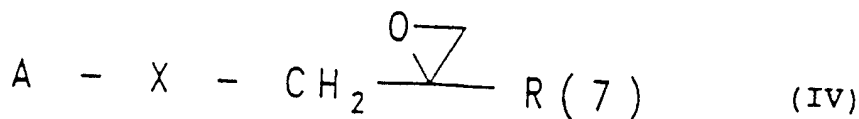


式中 R(7)，X 與 A 如上述定義，

與一種磷亞烴化物反應，產生一種式 VI 化合物



且該化合物 VI 續與一種過氧化物反應，產生一種式 IV 化合物



五、發明說明 (18)

且 IV 續如上述，與一種如式 $M-NR(2)R(3)$ 之親核試劑反應，式中 $R(2)$ 與 $R(3)$ 如上述定義且 M 為氫或為一種金屬同等物，產生一種式 I 化合物，式中 $R(1)$ 等於氫，且若需要時，使此化合物烷化，烯化，苄基化或酯化，且若需要時，使硫醚基上之硫氧化，形成亞磺或磺，且若適當時，利用一種生理上可接受之酸類將產物轉化成鹽類，或轉化成一種生理上可水解之衍生物。

製備式 I 化合物時，於第一個反應步驟中製備式 V 化合物，使式 II 中 A ， X 與 $R(7)$ 如上述定義之酮，與一種磷亞烴化物於一種惰性溶劑中，在 -60 至 $+80^{\circ}\text{C}$ 之溫度下反應。

此時所使用之磷亞烴化物之製法係使一種甲基三芳基磷鹽，最好為甲基三苯基磷化氯，甲基三苯基磷化溴或甲基三苯基磷化碘，與一種強鹼於一種惰性溶劑中反應。適當鹼類實例為鹼金屬氫化物，鹼金屬胺化物，鹼金屬醇鹽，鹼土金屬氫化物，鹼土金屬胺化物或鹼土金屬醇鹽，雙-三甲矽烷胺化鈉或有機鋰化合物如：正丁基鋰或苯基鋰。

所採用之溶劑為式 IV 化合物與 $M-NR(2)R(3)$ 之反應所採用者。

製備式 IV 化合物之第二個反應步驟中，使一種式 VI 化合物與一種氧化劑於一種惰性溶劑中，在 -10 至 $+80^{\circ}\text{C}$

五、發明說明(19)

之溫度下，若適當時在一種鹼及一種腈，例如：腈，或亞硫醯基雙咪唑或一三唑之存在下反應。

適當氧化劑為 H_2O_2 或過羧酸類如，例如：過乙酸，三氟過乙酸，過苯甲酸或間氯過苯甲酸。

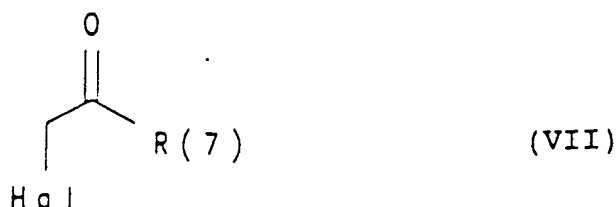
所採用之溶劑為式 IV 化合物與 $M-NR(2)R(3)$ 之反應所採用者。

由式 IV 化合物製備式 I 中 $R(1)=H$ 之化合物之第三個反應步驟製程已如上述。

若需要時，此等式 I 中 $R(1)=H$ 之化合物可進行烷化，烯化，苄基化或酯化及氧化，產生式中 $R(1)$ 不為 H 之化合物，且若需要時，可依上述製程，經一種生理上可接受之酸類轉化成鹽。

起始物質之製法

式 II 化合物之製法係文獻上已知者。例如：使一種式 VII α -鹵酮類



與一種苯酚或硫苯酚於一種惰性溶劑如：丙酮中，使用一種鹼（例如： K_2CO_3 ）反應。

五、發明說明(20)

適當鹼類實例為：鹼金屬或鹼土金屬之碳酸鹽，碳酸氫鹽，氫氧化物或氫化物，如，例如：碳酸鈉，碳酸氫鈉，碳酸鉀，氫氧化鈉或氫化鈉。

式 VII 化合物可自商品取得或可依文獻上已知之製程，由相應之芳基甲基酮進行鹵化作用合成。

式 I 化合物，其酸加成鹽類及其生理上可水解之衍生物均為有價值之藥物。該等化合物特定言之具有抗菌作用且適用於預防及治療人類及各種哺乳類之真菌感染。

本發明亦有關於呈游離鹼或酸加成鹽形式之 I 類化合物之製法及其作為有效之真菌細胞外酵素抑制劑或抗真菌素上之用途。

製藥上可接受之形成鹽之酸類實例為無機酸類如：鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，磷酸或硝酸，或有機酸類如：丙二酸，草酸，葡萄糖酸，樟腦磺酸，苯磺酸，乙酸，丙酸，對甲苯磺酸或水楊酸。

化合物 I 含有至少一個不對稱 C 原子且因此呈對映異構物及非對映異構物形式。本發明涵蓋該等純異構物及其混合物之製法與用途。非對映異構物混合物可依習知方法解析成各成份，例如：自適當溶劑中進行選擇性結晶法，或於矽膠或氧化鋁上進行層析法。

式 I 化合物，其酸加成鹽類及其生理上可水解之衍

五、發明說明 (21)

生物均為有價值之藥物。該等化合物特定言之具有抗菌作用，且適於預防或治療人類及各種哺乳動物之真菌感染。

該等化合物具有極佳之活體外活性來對抗皮膚真菌如，例如：鬚髮癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)，狗小孢黴 (*Microsporum canis*)，絮狀表皮癬菌 (*Epidermophyton floccosum*)；對抗黴菌如，例如：黑曲黴 (*Aspergillus niger*)，或對抗酵母菌如，例如：白念珠菌 (*Candida albicans*)，熱帶念珠菌 (*C. tropicalis*)，光滑球念珠菌 (*Torulopsis glabrata*) 及多孢絲念珠菌 (*Trichosporon cutanuem*) 或對抗原生蟲如：陰道滴蟲 (*Trichomonas vaginalis*) 或胚胎滴蟲 (*T. fetus*)，或對抗格蘭陽性與格蘭陰性細菌。

該等化合物經過口服或非經腸式施藥後，例如：對小白鼠實驗性腎念珠菌感染亦具有極佳之活體外全身效果，例如：對抗白念珠菌 (*Candida albicans*)。此時，尤其是白念珠菌酵母之細胞外酵素系統受到影響，使病原菌之致病力顯著降低。天竺鼠接受口服，非經腸式或局部施藥後，對許多種皮膚菌病之病原菌（例如：鬚髮癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 具有極佳效果。

五、發明說明(22)

人體醫學中可述及之病症實例為：由鬚髮癬菌及其他癬菌，小孢黴，絮狀表皮癬菌，與二型真菌，及黴菌等引起之皮癬菌病及全身性真菌病。

特定言之，由於可以防止或阻礙真菌滲入寄主細胞中，因此對白念珠菌引起之深部真菌病具有利之影響。

獸醫範圍中可述及之病症實例為：所有皮癬菌及全身性真菌病，特定言之由上述病原菌引起者。

本發明包括製藥製品，該製品含有一種或多種活性物質及無毒，惰性且製藥上適用之載體，或該製品可由根據本發明之一種或多種活性物質組成，本發明並有關此等製品之製法。

咸了解，無毒，惰性且製藥上適用之載體係指固體，半固體或液體之稀釋劑，填料及任何種類之配方輔劑。

患者身上所有可能使真菌薄壁組織 (parenchyma) 聚合之部位均必須含有適當濃度之各種白念珠菌磷脂酶抑制劑。其前提為必須依動物實驗中已先證明有效之濃度來投與適當物質。

若患者出現嚴重之深部念珠菌病症狀時，其一般狀態通常很差。經常出現高燒及其他疾病。當決定劑量時，必須區分預防性施藥或已確定感染時之治療。進行預

五、發明說明 (23)

防時，可推斷患者之一般情況較佳，可以口服投與。可使用藥片，溶液，凝膠或濃縮果汁。若確定為深部念珠菌病時，必須經常推斷活性物質之經口控制之再吸收作用經常無法落實。此時則適於非經腸式施藥形式。例外時亦可考慮經皮下施藥。

接受預防處理者主要為，因為藥物或內因性免疫問題所引起之壓力而處於免疫受壓抑情況下之患者。特定言之，移植者，糖尿病與／或肥胖者，A I D S 患者，接受化學治療之患者，常期通氣之患者，等等。

有些化合物對白念珠菌磷脂酶之抑制程度能達到遠低於活體外所決定活性物質對白念珠菌之最小抑制濃度之抑制程度。因此許多情況下之劑量比例可低於純抗真菌素療法所需之比例。

活性物質在患者體內之作用係根據該等物質對薄壁組織四周之念珠菌細胞具有二種不同作用之事實。其一為防止酵母細胞附著於體細胞，其二則防止白念珠菌經由芽管滲入體細胞。

這二種作用防止了酵母菌完全發展其致病性。然而，必須注意，除了白念珠菌磷脂酶外，尚有其他致病機制如，例如：蛋白酶。然而，附著於內生性細胞上仍是侵入之第一個步驟。由於此附著作用被磷脂酶抑制劑阻止，因此其他致病機制則無法完全利用。

五、發明說明(24)

適當配方為例如：藥片，包覆藥片，膠囊，藥丸，水溶液，懸浮液及乳液，視需要使用之消毒注射用溶液，非水性乳液，懸浮液與溶液，軟膏，乳霜，貼藥，洗液，噴洒液，等等。

上述製藥品應包含預防性及治療性活性化合物，其濃度佔混合物總重量約0.1至99.5%，最好約0.5至95%。

上述製藥品中除了根據本發明所使用之活性物質外，尚可包含其他製藥用之活性物質。

上述製藥品係依習知方式，以已知方法製備，例如：使（一種或多種）活性物質與（一種或多種）載體混合。

本發明包括根據本發明活性物質及含有一種或多種根據本發明活性物質之製藥品於人體或獸醫醫學上，供預防，減輕與／或治療上述疾病之用途。

該等活性物質或製藥品可局部，經口式，非經腸式，內部非經腸式（intraparenterally）與／或經直腸式投與。

通常已經過人體及獸醫醫學證實，根據本發明所使用之（一種或多種）活性物質之施藥總量為每24小時每公斤體重投與至少0.05，最好0.1，特定言之0.5毫克至不超過約200，最好至高100，特定言之至高10毫克，若

五、發明說明(25)

適當時可分成數小份劑量，以達到所需之結果。總劑量係分成1至8份，最好1至3份小劑量，但是若出現深部真菌病時，則投與相當長期（長達6週）。

然而，上述劑量比例可能必須隨待處理對象之種類與體重，病症之性質與嚴重性，藥物之製品及投與，及投與期間長短或間隔等因素變化。因此，有些情況下，低於上述量之活性物質可能足夠，而其他情況下則必須超過上述活性物質劑量。相關技藝之任何專家根據其專門知識即可判斷所必要之最適當活性物質劑量比例與施用方式。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

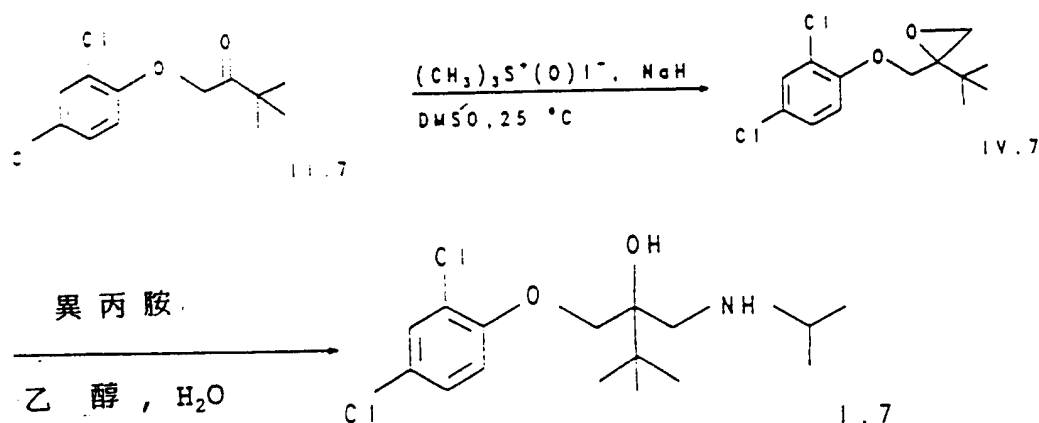
訂

線

五、發明說明 (26)

實例 1

2-三級丁基-1-(2,4-二氯苯氧基)-3-異丙基-胺基-2-丙醇 (I.7)



(2個步驟)

a) 環氧乙烷 IV.7 之製法

使 1.5 克三甲基磺鎗化碘 (trimethylsulfoxonium iodide) (6.8 毫莫耳) 溶於 30 毫升無水 DMSO 中，添加 0.195 (6.5 毫莫耳) 氫化鈉 (80% 礦物油懸浮液)，攪拌混合物至氣體停止釋出為止 (約 30 分鐘)。於 25°C 下，添加 1.51 克 (5.8 毫莫耳) 1-(2,4-二氯苯氧基)-3,3-二甲基-2-丁酮之 5 毫升無水 DMSO 溶液，並於 25°C 下攪拌反應混合物 1 小時，於 40°C 下攪拌 2 小時。

五、發明說明(27

操作時，將反應混合物倒入水（400毫升）中，使用每份100毫升二氯甲烷萃取水相4次。合併之有機相以每份100毫升水洗滌4次，經 Na_2SO_4 脫水，濾除乾燥劑，混合物於旋轉蒸發器中減壓濃縮。

收量：1.24克（78%，4.5毫莫耳，無色油）

該粗產物未再進行純化步驟即直接使用。

b) 與異丙胺反應

使1克a)項製得之環氧乙烷（3.63毫莫耳）溶於30毫升乙醇中，並添加6.38毫升（4.43克，75毫莫耳）異丙胺與1毫升水。反應混合物回流12小時。利用薄層層析法（矽膠板，移動相：二氯甲烷／乙酸乙酯 = 1/1）監視反應過程。

操作時，於旋轉蒸發器上減壓排除溶劑，所得之粗產物經矽膠層析（默克（Merck）公司產品Silica Gel 60，0.043-0.060毫米，移動相： CH_2Cl_2 ／甲醇 = 19/1）。

收量：0.972克（2.9毫莫耳，理論值之80%），無色油。

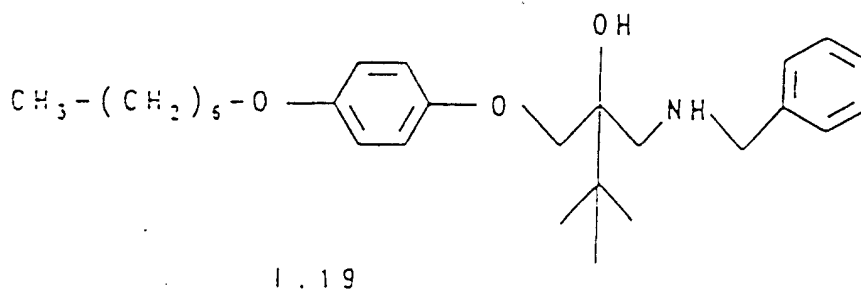
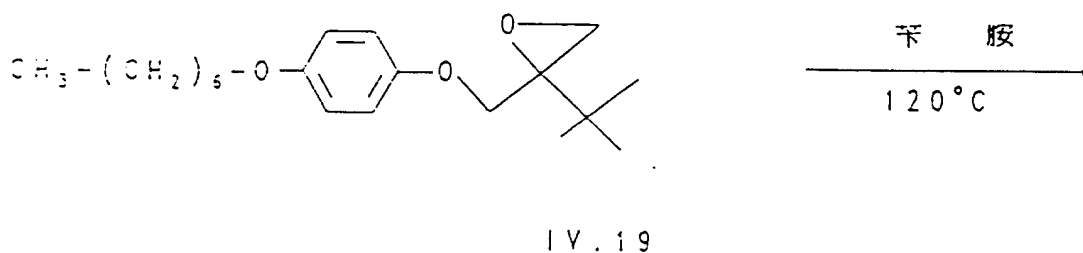
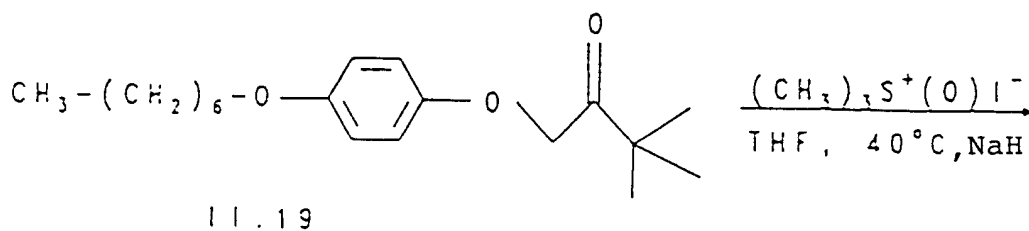
R_f (CH_2Cl_2 ／乙酸乙酯 = 1:1，矽膠玻璃板) = 0.18

實例 2

3-N-苄胺基-2-三級丁基-1-(4-庚氧基-苯氧基)-2-丙醇
(I.19)之合成

五、發明說明(28)

(2個步驟)



a) 環氧乙烷 IV.19 之製法

添加 7.37 克 (33.5 毫莫耳) 二甲基硫鎧化碘至 150

五、發明說明(29)

毫升無水四氫呋喃中，並於 N_2 保護大氣下，分批添加 0.88 克 (29 毫莫耳) 氫化鈉 (80% 石蠟油懸浮液)。攪拌回流 2 小時，使混合物完全脫去質子。然後添加 7.67 克 (25 毫莫耳) 3,3-二甲基-1-(4-庚氧基-苯氧基)-2-丁酮之 40 毫升無水 THF 溶液，反應溶液於 $40^\circ C$ 下加熱 6 小時。

操作時，將反應混合物倒入 400 毫升冰-水中，待二相分開後，使用 4×100 毫升乙酸乙酯萃取水相。合併之有機相以 4×100 毫升水洗滌，並經 Na_2SO_4 脫水。過濾排除乾燥劑後，減壓排除溶劑。

根據 1H NMR 光譜，黃色固體殘質具有上示之結構且純度約 96%。

收量：6.9 克 (87%)，黃色固體

R_f (矽膠玻璃板，移動相 CH_2Cl_2) = 0.42

b) 環氧乙烷 IV.19 與苯胺之反應

使 1 克 (3.14 毫莫耳) 得自 a) 項之環氧乙烷溶於 6 毫升苯胺中，並於 $120^\circ C$ 下加熱 2 小時。

利用球管蒸餾法於油泵真空 (0.1 毫巴) 下排除大部份苯胺後，使產物經矽膠管柱進行層析 (移動相： $CH_2Cl_2 / MeOH = 40:1$)。

反應產物接著自庚烷中結晶。

收量：1.002 克 (2.3 毫莫耳，75%)

五、發明說明(30)

熔點：52℃

其他類似實例1與2，但使用相應式IV化合物及
MNR(2)R(3)製備之式I中R(1)=H之化合物列於表1。

實例1與2包括在表1中I.7與I.19下。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

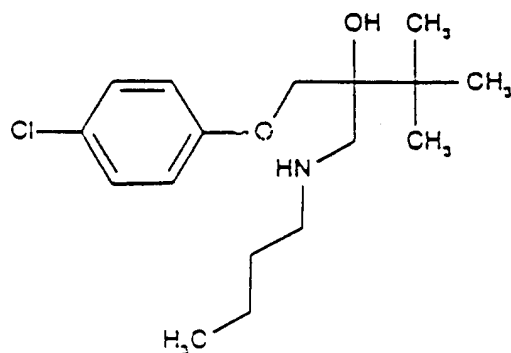
線

五、發明說明(31)

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:
%

1.1

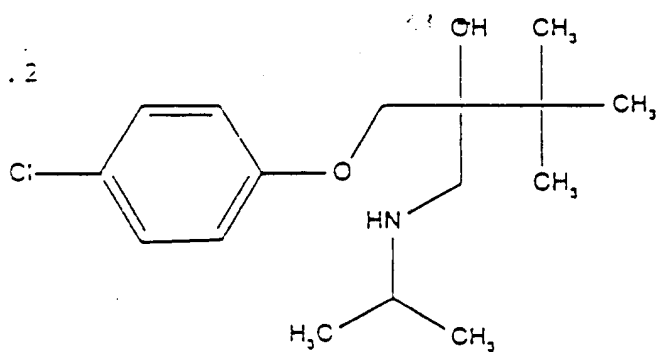


C	65.06%	C	65.0
H	8.99%	H	8.9
Cl	11.30%	N	4.5
N	4.46%		
O	10.19%		

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

1.2

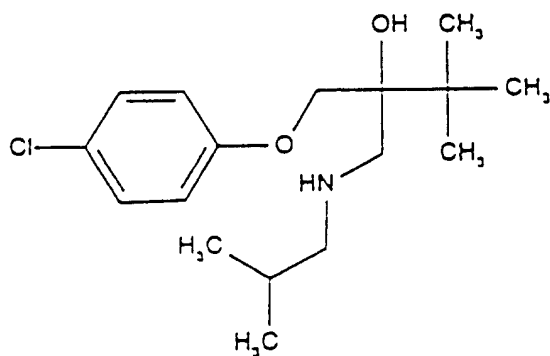


C	64.09%	64.2
H	8.74%	8.8
Cl	11.82%	
N	4.67%	4.8
O	10.67%	

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

1.3



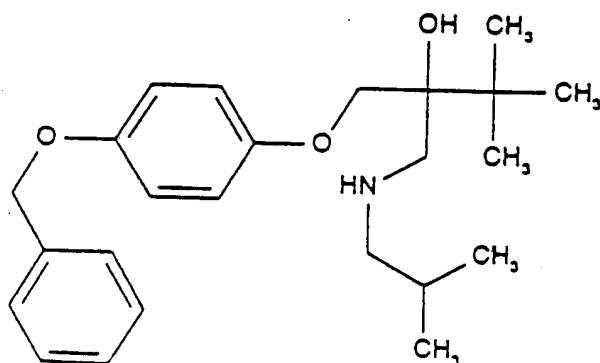
C	65.06%	65.2
H	8.99%	9.1
Cl	11.30%	
N	4.46%	4.6
O	10.19%	

五、發明說明(32)

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

1.4

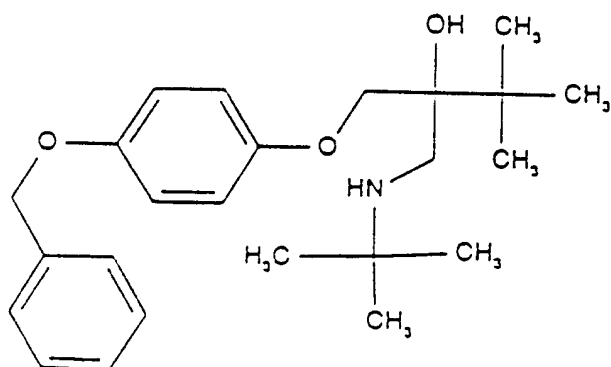


C	74.77%	74.7
H	9.15%	9.3
N	3.63%	3.7
O	12.45%	

M.p.: 樹脂

EA: 計算值: 實測值:

1.5

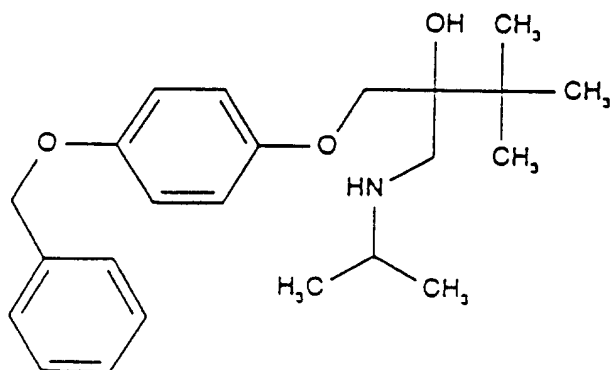


C	74.77%	74.8
H	9.15%	9.2
N	3.63%	3.8
O	12.45%	

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

1.6

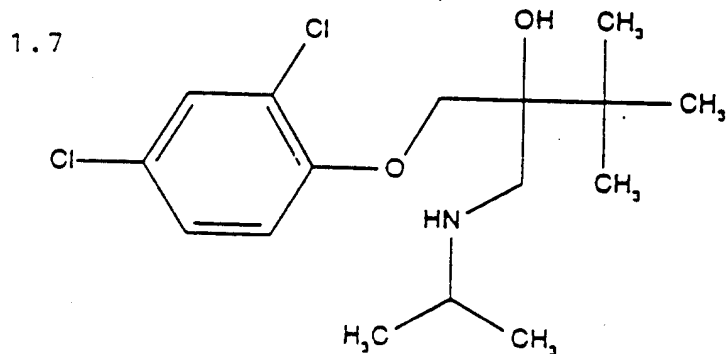


C	74.36%	74.5
H	8.95%	9.0
N	3.77%	3.7
O	12.92%	

五、發明說明(33)

M.p.: 油

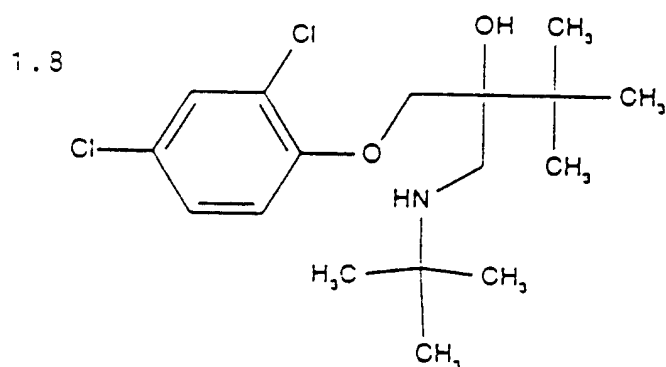
EA: 計算值: 實測值



C	57.49%	57.4
H	7.54%	7.6
Cl	21.21%	
N	4.19%	4.3
O	9.57%	

M.p.: 油

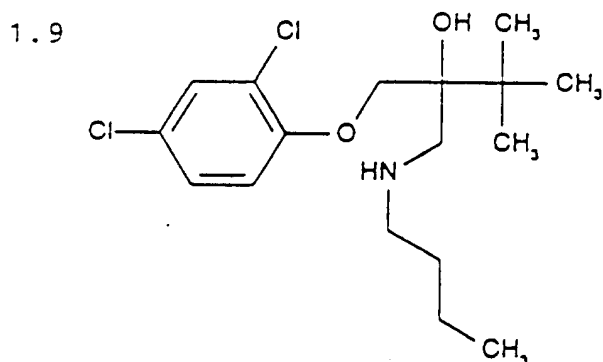
EA: 計算值: 實測值



C	58.62%	58.6
H	7.81%	7.9
Cl	20.36%	
N	4.02%	4.1
O	9.19%	

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值

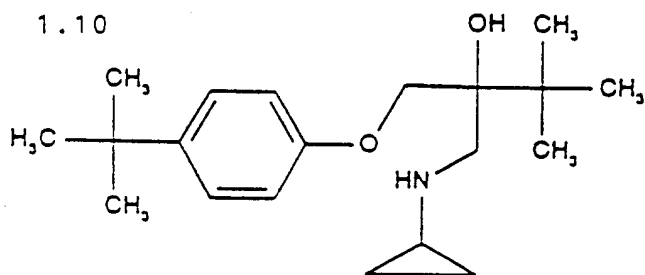


C	58.62%	58.6
H	7.81%	7.9
Cl	20.36%	
N	4.02%	4.2
O	9.19%	

五、發明說明(34)

M.p.: 油

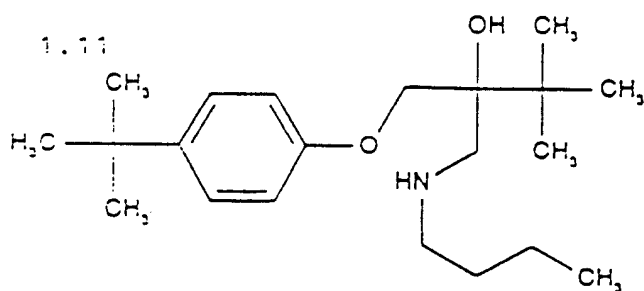
EA: 計算值: 實測值:



C	75.19%	74.2
H	10.41%	0.6
N	4.38%	4.4
O	10.02%	

M.p.: 油

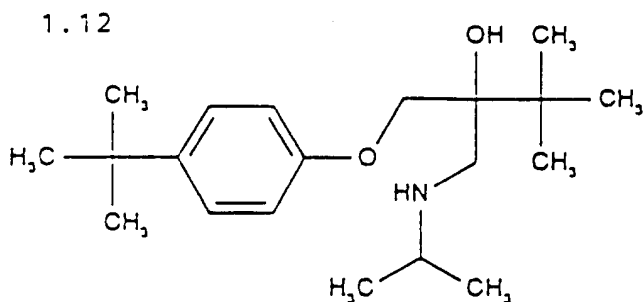
EA: 計算值: 實測值:



C	75.17%	75.2
H	11.12%	11.3
N	4.17%	4.3
O	9.54%	

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:



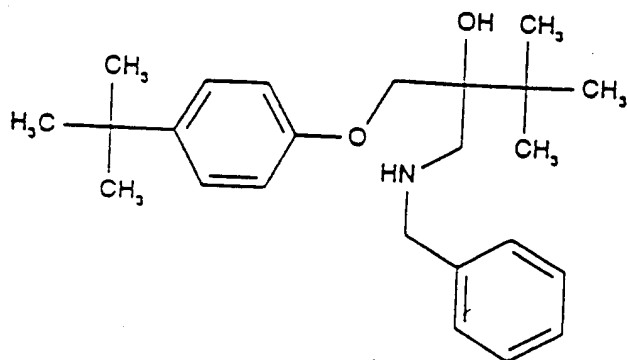
C	74.72%	74.8
H	10.97%	10.8
N	4.36%	4.4
O	9.95%	

210283

A6
B6

五、發明說明(35)

1.13

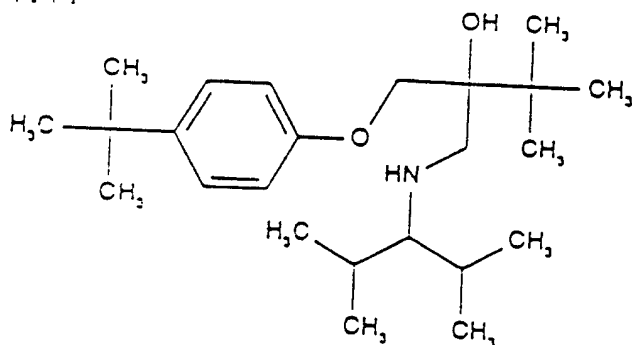


M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

C	78.00%	78.2
H	9.55%	9.6
N	3.79%	3.8
O	8.66%	

1.14

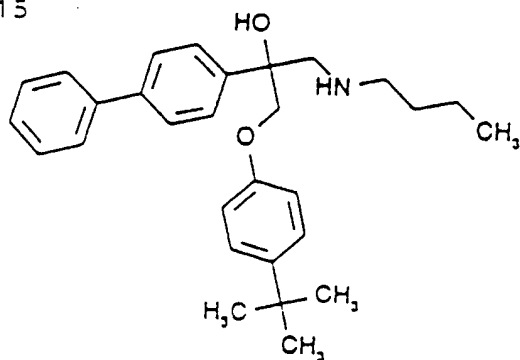


M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

C	76.34%	76.4
H	11.48%	11.6
N	3.71%	3.9
O	8.47%	

1.15



M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

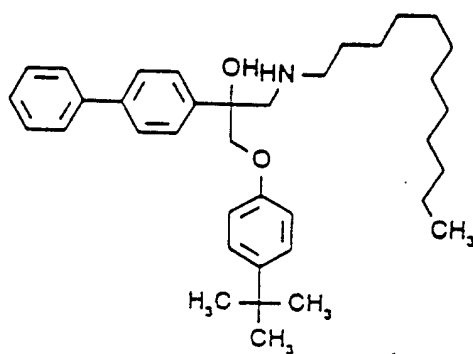
C	80.70%	80.8
H	8.64%	8.6
N	3.25%	3.3
O	7.41%	

210283

A6
B6

五、發明說明(36)

1.16



M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

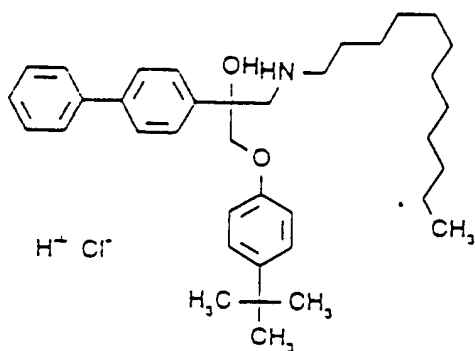
C	81.72%	81.7
H	9.82%	9.9
N	2.58%	2.6
O	5.88%	

A

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

1.17

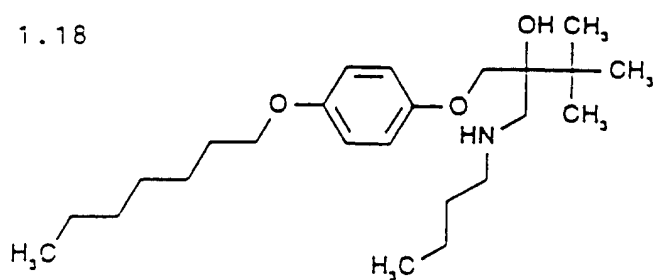


C	76.58%	76.6
H	9.38%	9.5
Cl	6.11%	
N	2.41%	2.7
O	5.51%	

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

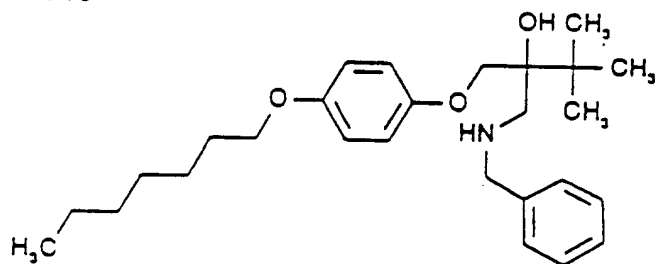
1.18



C	73.24%	73.3
H	11.01%	11.2
N	3.56%	3.58
O	12.19%	

五、發明說明(37)

1.19



M.p.: 油

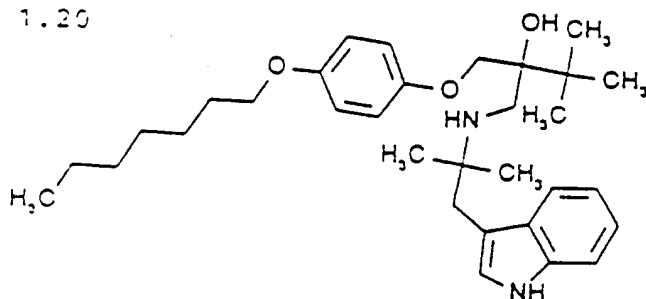
EA: 計算值: 實測值:

C	75.84%	75.9
H	9.66%	9.8
N	3.28%	3.3
O	11.22%	

M.p.: 樹脂

EA: 計算值: 實測值:

1.20

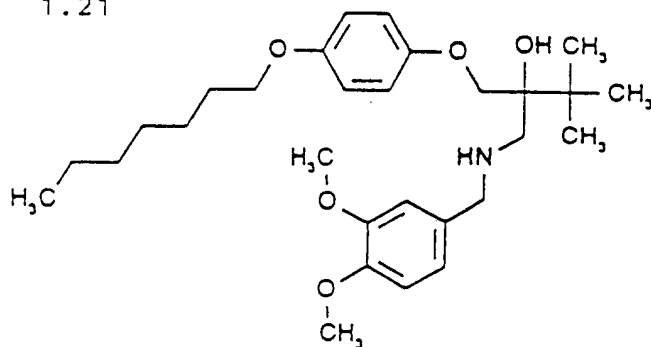


C	75.55%	75.3
H	9.51%	9.5
N	5.51%	5.6
O	9.43%	

M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

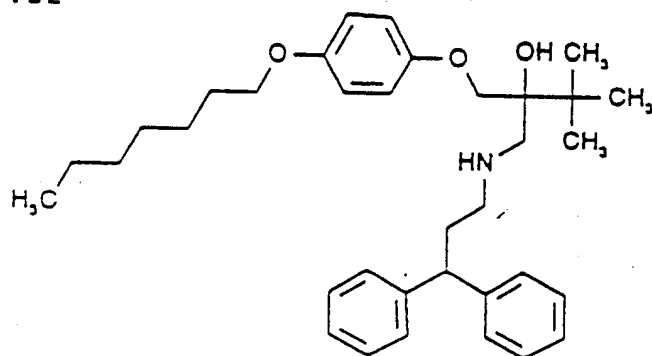
1.21



C	71.42%	71.4
H	9.30%	9.3
N	2.87%	3.0
O	16.40%	

五、發明說明書 ()

1.22

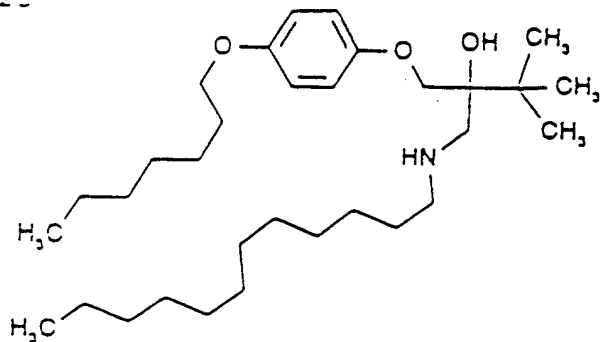


M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

C	79.05%	79.3
H	9.29%	9.1
N	2.63%	2.6
O	9.03%	

1.23

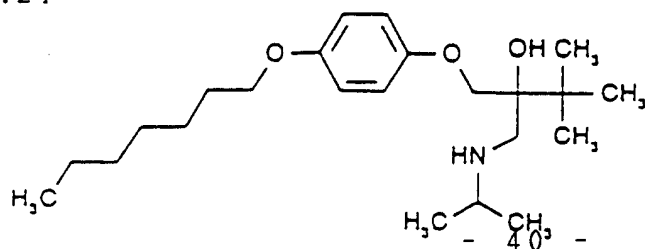


M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

C	75.99%	75.7
H	11.76%	11.8
N	2.77%	2.9
O	9.49%	

1.24



M.p.: 油

EA: 計算值: 實測值:

C	72.78%	73.0
H	10.89%	10.7
N	3.69%	3.6
O	12.64%	

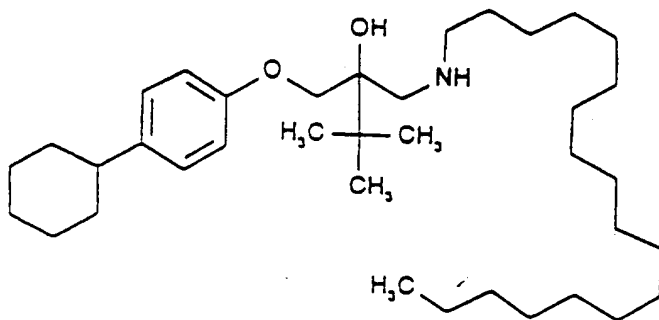
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

A 6
B 6

M.p.: 油

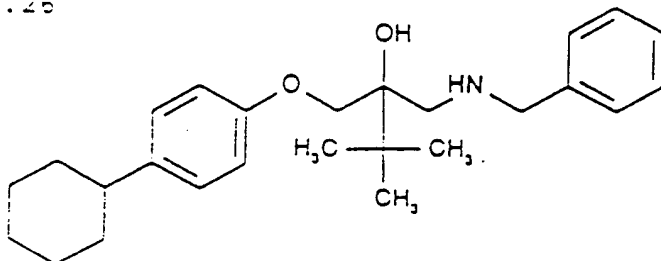
EA:計算値:實測値:



C	79.65%	79.6
H	12.10%	12.3
N	2.51%	2.6
O	5.74%	

M.p.: 油

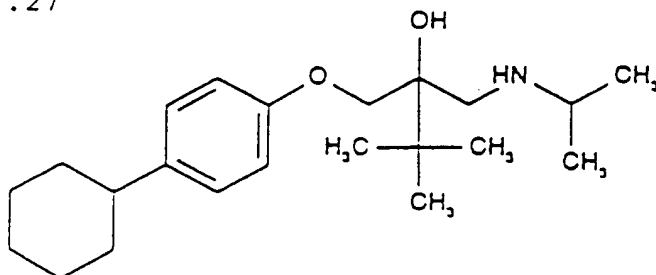
EA:計算値:實測値



C	78.94%	78.9
H	9.43%	9.4
N	3.54%	3.7
O	8.09%	

M.p.: 油

EA:計算値:實測値:



C	76.03%	76.2
H	10.73%	10.9
N	4.03%	4.0
O	9.21%	

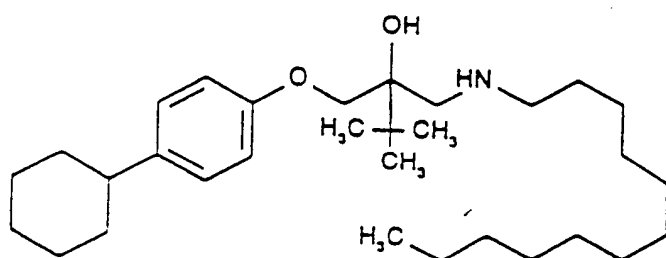
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

M.p.: 油

1.28

EA: 計算値: 實測値:

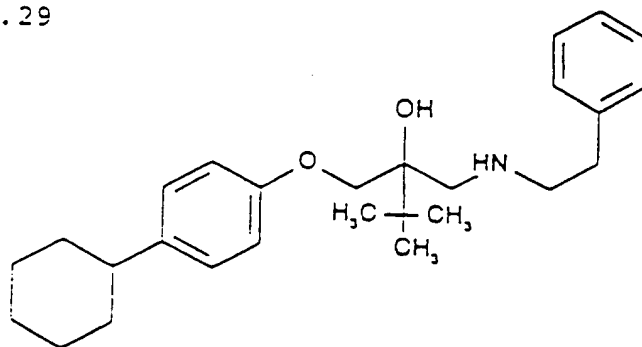


C	78.59%	78.7
H	11.70%	11.6
N	2.96%	3.0
O	6.75%	

M.p.: 樹脂

1.29

EA:計算値:實測値:

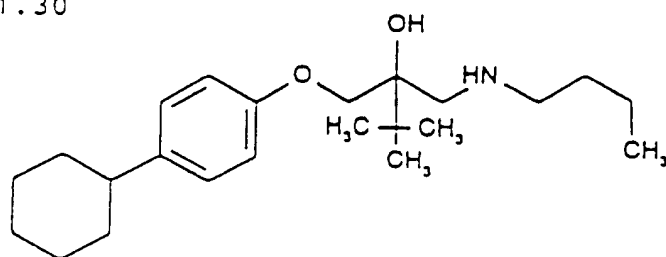


C	79.17%	79.2
H	9.60%	9.8
N	3.42%	3.4
O	7.81%	

M.p.: 油.

1.30

EA:計算値:實測値:



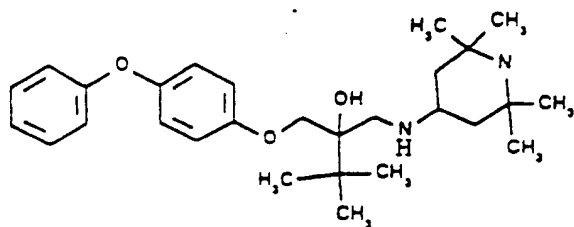
C	76.40%	76.4
H	10.87%	10.9
N	3.87%	
O	8.85%	3.9

210283

A6
B6

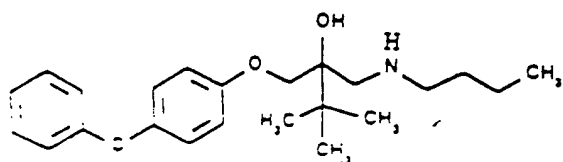
五、發明說明(41)

1.31

 $C_{28}H_{42}N_2O_3$

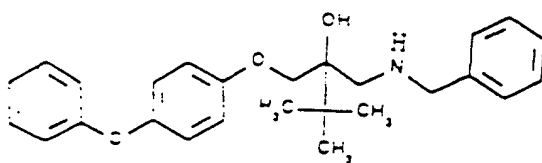
	實測值:	計算值:
C	73.8	73.97
H	9.4	9.31
N	6.3	6.16
O		10.56

1.32

 $C_{23}H_{33}NO_3$

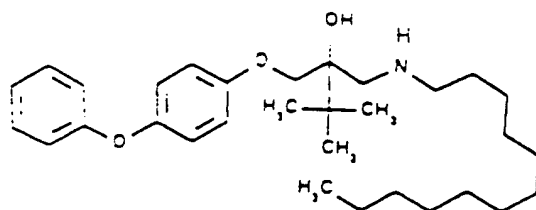
	實測值:	計算值:
C	74.1	74.36
H	9.1	8.95
N	3.8	3.77
O		12.92

1.33

 $C_{26}H_{31}NO_3$

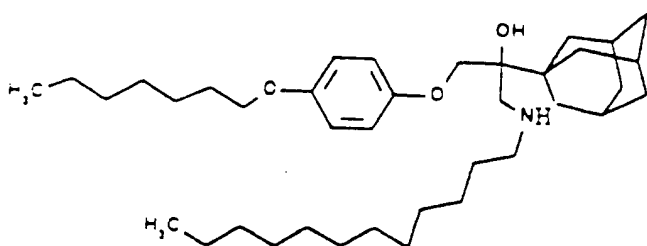
	實測值:	計算值:
C	76.8	77.01
H	7.6	7.71
N	3.4	3.45
O		11.84

1.34

 $C_{31}H_{49}NO_3$

	實測值:	計算值:
C	77.1	76.97
H	10.4	10.21
N	3.1	2.90
O		9.92

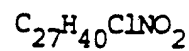
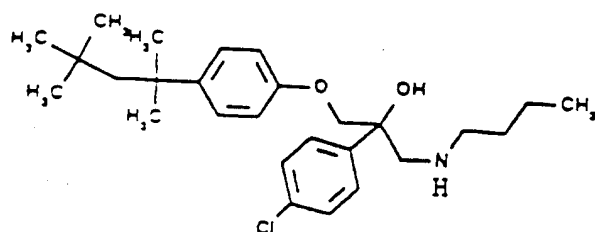
1.35

 $C_{38}H_{65}NO_3$

	實測值:	計算值:
C	78.4	78.16
H	11.1	11.22
N	2.6	2.40
O		8.22

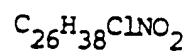
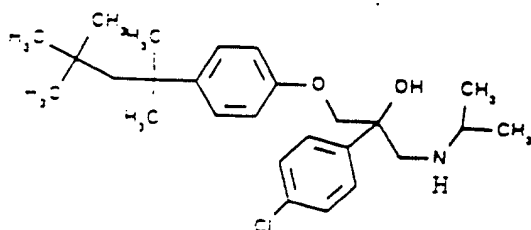
五、發明說明(42)

1.36



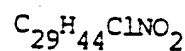
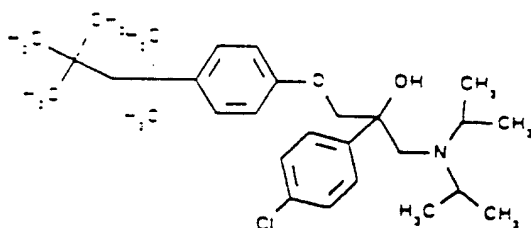
	實測值:	計算值:
C	72.5	72.70
H	9.0	9.04
N	3.2	3.14
O		7.17
Cl		7.95

1.37



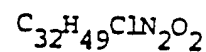
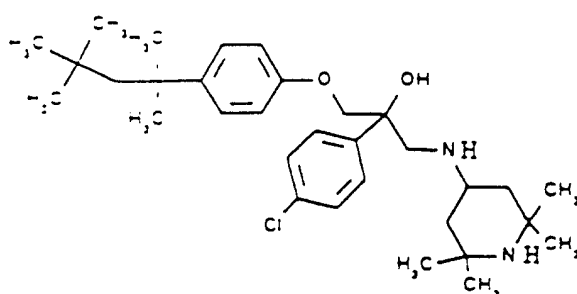
	實測值:	計算值:
C	72.4	72.28
H	8.8	8.87
N	3.1	3.24
O		7.40
Cl		8.21

1.38



	實測值:	計算值:
C	73.3	73.47
H	9.5	9.35
N	3.0	2.95
O		6.75
Cl		7.48

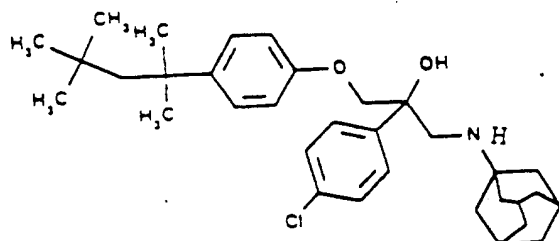
1.39



	實測值:	計算值:
C	72.5	72.63
H	9.3	9.33
N	5.4	5.29
O		6.05
Cl		6.70

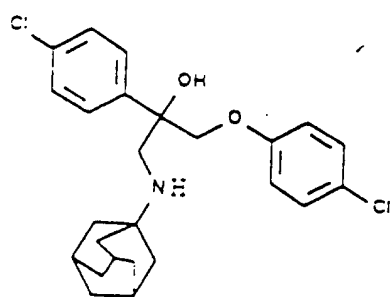
五、發明說明(43)

1.40

 $C_{33}H_{46}ClNO_2$

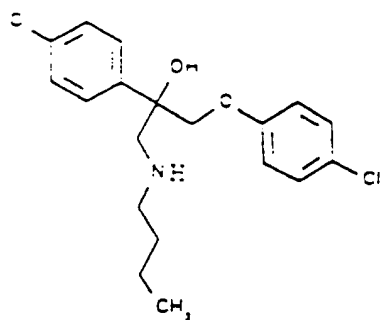
	實測值:	計算值:
C	75.8	75.61
H	8.9	8.85
N	2.5	2.67
O		6.10
Cl		6.76

1.41

 $C_{25}H_{29}Cl_2NO_2$

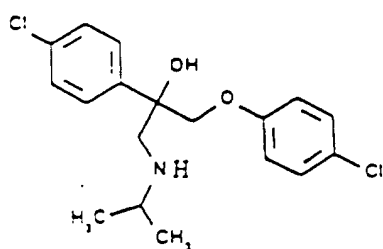
	實測值:	計算值:
C	67.4	67.26
H	6.6	6.55
N	3.2	3.14
O		7.17
Cl		15.88

1.42

 $C_{19}H_{23}Cl_2NO_2$

	實測值:	計算值:
C	61.8	61.96
H	6.4	6.29
N	3.9	3.80
O		8.69
Cl		19.25

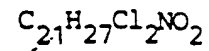
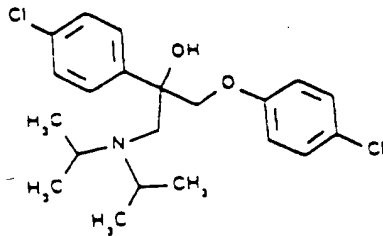
1.43

 $C_{18}H_{21}Cl_2NO_2$

	實測值:	計算值:
C	60.8	61.03
H	6.0	5.97
N	3.9	3.95
O		9.03
Cl		20.01

五、發明說明(44)

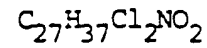
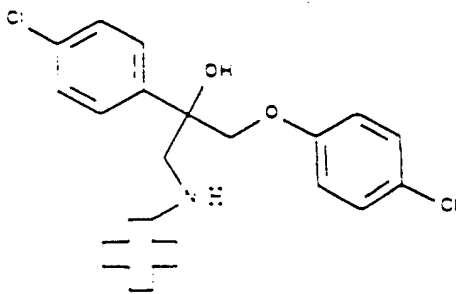
1.44



實測值: 計算值:

C	63.5	63.64
H	6.8	6.87
N	3.4	3.53
O		8.07
Cl		17.89

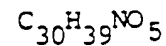
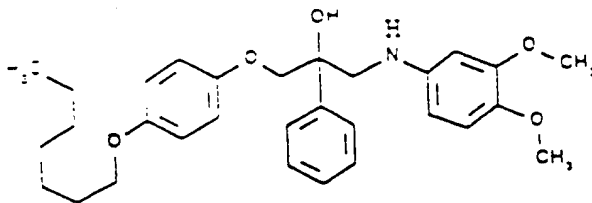
1.45



實測值: 計算值:

C	67.9	67.78
H	7.8	7.79
N	3.0	2.93
O		6.69
Cl		14.82

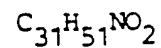
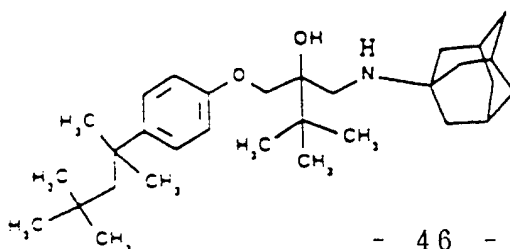
1.46



實測值: 計算值:

C	72.9	72.99
H	7.8	7.96
N		2.84
O		16.21

1.47

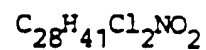
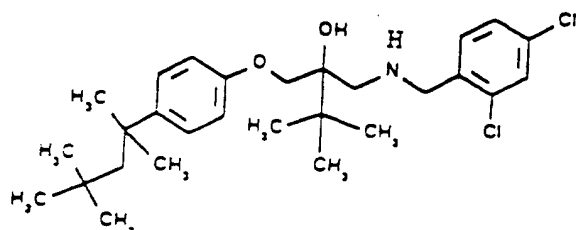


實測值: 計算值:

C	80.0	79.26
H	10.9	10.94
N	3.1	2.98
O		6.81

五、發明說明(45)

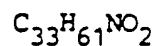
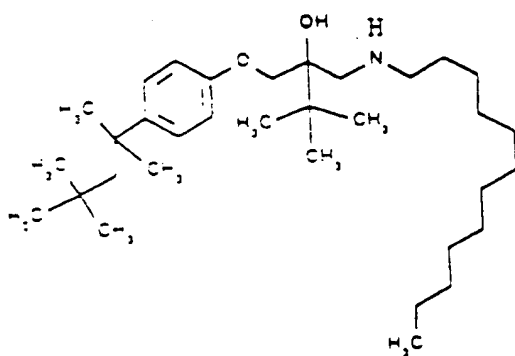
1.48



實測值: 計算值:

C	67.8	68.00
H	8.4	8.36
N	2.8	2.83
O		6.47

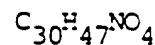
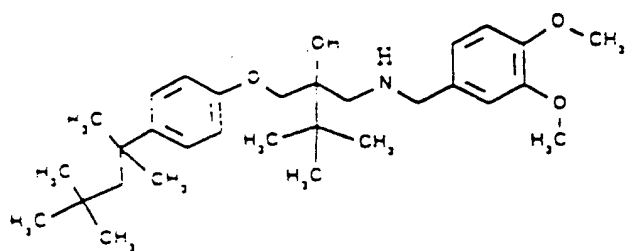
1.49



實測值: 計算值:

C	78.7	78.67
H	12.1	12.20
N	2.9	2.78
O		6.35

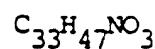
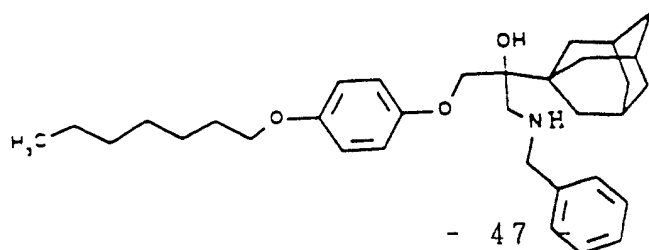
1.50



實測值: 計算值:

C	74.1	74.19
H	9.6	9.75
N	2.8	2.88
O		13.18

1.51

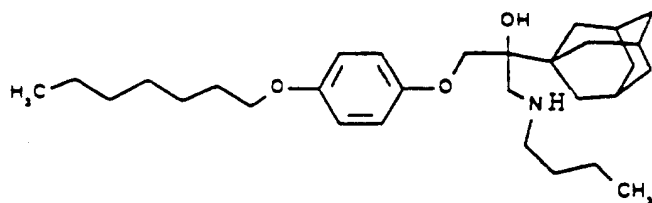


實測值: 計算值:

C	78.1	78.37
H	9.2	9.37
N	2.8	2.77
O		9.49

五、發明說明(46)

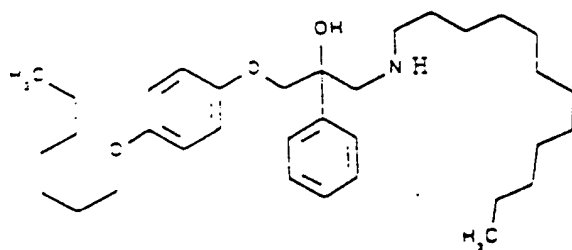
1.52

 $C_{30}H_{49}NO_3$

實測值: 計算值:

C	76.6	76.39
H	10.6	10.47
N	3.1	2.97
O		10.17

1.53

 $C_{34}H_{55}NO_3$

實測值: 計算值:

C	77.4	77.66
H	10.4	10.54
N	2.8	2.66
O		9.13

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

專利申請案第 81107228 號

補充之分析資料中文本一附件一

(民國 82年 3 月 6 日送呈)

五、發明說明 ()

化合物 1.1 - 1.53 之分析數據

編號	Rf 值 (溶劑)	熔點	¹ H-NMR (100 MHz, COCl ₂ /TMS)
1.1	0.13 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 1.05 (s, 12H), 1.18-1.63 (m, 4H), 2.80-2.80 (m, 2H), 2.55 (A of AB, 1H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.90 (A of A'B', 1H), 4.05 (B' of A'B', 1H), 6.70-7.32 (m, 4H) ppm.
1.2	0.14 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.93 (s, 9H), 0.96 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 2.50 (A of AB, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.95 (B of AB, 1H), 2.75 (A' of A'B', 1H), 2.95 (B' of A'B', 1H), 6.68-7.20 (m, 4H) ppm.
1.3	0.13 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.88 (d, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.55-1.90 (m, 1H), 2.20-2.64 (m, 3H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.10 (brs, NH), 3.88 (A' of A'B', 1H), 4.05 (B' of A'B', 1H), 6.73-7.33 (m, 4H) ppm.
1.4	0.12 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.90 (d, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.55-1.90 (m, 1H), 2.25-2.70 (m, 3H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.85 (A' of A'B', 1H), 4.02 (B' of A'B', 1H), 5.01 (s, 2H), 6.65-7.45 (m, 8H) ppm.
1.5	0.12 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	樹脂	δ = 1.00 (s, 9H), 1.10 (s, 9H), 2.88 (A of AB, 1H), 2.93 (B of AB, 1H), 3.80 (A' of A'B', 1H), 3.96 (B' of A'B', 1H), 4.98 (s, 2H), 6.70-7.50 (m, 9H) ppm.
1.6	0.12 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.95 (s, 9H), 0.97-1.08 (m, 6H), 2.53 (A of AB, 1H), 2.55-2.96 (m, 1H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.78 (A' of A'B', 1H), 3.95 (B' of A'B', 1H), 4.95 (s, 2H), 6.68-7.43 (m, 9H) ppm.
1.7	0.16 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	60°C	δ = 1.00 (s, 9H), 1.05 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 2.56 (A of AB, 1H), 2.58-3.00 (m, 1H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.88-4.08 (A'B', 2H), 6.75-7.38 (m, 3H) ppm.
1.8	0.20 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	93-94°C	δ = 1.00 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 2.63 (A of AB, 1H), 2.90 (B of AB, 1H), 3.90-4.09 (A'B', 2H), 6.78-7.40 (m, 3H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 ()

編號	IR 值 (溶 劑)	熔 點	¹ H-NMR (100 MHz, COCl ₂ /TMS)
1.9	0.10 (CH ₂ Cl)	43-44°C	δ = 0.85 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.55-1.90 (m, 1H), 2.15-2.75 (m, 3H), 3.06 (B of AB, 1H), 3.84-4.07 (A'B', 2H), 6.76-7.38 (m, 3H) ppm.
1.10	0.20 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.20-0.55 (m, 4H), 1.02 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 2.06-2.33 (m, 1H), 2.70 (A of AB, 1H), 3.16 (B of AB, 1H), 3.79 (A' of A'B', 1H), 4.02 (B' of A'B', 1H), 6.73-7.35 (m, 4H) ppm.
1.11	0.13 (CH ₂ Cl ₂)	油	δ = 0.94-1.05 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.20-1.55 (m, 4H), 1.14 (s, 9H), 2.40-2.73 (m, 3H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.84 (A' of A'B', 1H), 4.02 (B' of A'B', 1H), 6.70-7.35 (m, 4H) ppm.
1.12	0.12 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	45-46°C	δ = 1.01 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.33 (s, 9H), 2.59 (A of AB, 1H), 2.63-3.00 (m, 1H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.83 (A' of A'B', 1H), 4.05 (B' of A'B', 1H), 6.74-7.40 (m, 4H) ppm.
1.13	0.47 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.98 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 2.64 (A of AB, 1H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.92 (A' of A'B', 1H), 4.02 (B' of A'B', 1H), 6.70-7.38 (m, 9H) ppm.
1.14	0.16 (CH ₂ Cl ₂)	油	δ = 0.80-1.05 (m, 12H), 0.95 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.60-2.05 (m, 3H+NH), 2.55 (A of AB, 1H), 3.21 (B of AB, 1H), 3.93 (A' of A'B', 1H), 4.06 (B' of A'B', 1H), 6.72-7.38 (m, 4H) ppm.
1.15	0.38 (CH ₂ Cl ₂ / MeOH = 19/1)	油	δ = 0.73-0.95 (m, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.26-1.48 (m, 4H), 2.46-2.70 (m, 2H), 3.01 (A of AB, 1H), 3.28 (B of AB, 1H), 4.08 (s, 2H), 6.71-7.73 (m, 13H) ppm.
1.16	0.41 (CH ₂ Cl ₂ / MeOH = 19/1)	油	δ = 0.78-0.95 (m, 3H), 1.16-1.45 (m, 29H), 2.48-2.66 (m, 2H), 3.02 (A of AB, 1H), 3.28 (B of AB, 1H), 4.07 (s, 2H), 6.75-7.70 (m, 13H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

編號	Rf 值 (溶劑)	熔點	¹ H-NMR (100 MHz, COCl ₂ /TMS)
1.17	見 1.16 (游離鹼)	油	見 1.16 (游離鹼)
1.18	0.52 (CH ₂ Cl ₂ / MeOH = 19/1)	油	δ = 0.75-1.91 (m, 20H), 0.95 (s, 9H), 2.42-2.76 (m, 3H), 3.04 (B of AB, 1H), 3.46 (brs, OH, NH), 3.73-4.10 (m, 4H), 6.78 (s, 4H) ppm.
1.19	0.10 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	52°C	δ = 0.76-1.91 (m, 13H), 0.96 (s, 9H), 2.60 (A of AB, 1H), 3.06 (B of AB, 1H), 3.65-4.08 (m, 6H), 6.81 (s, 4H), 7.29 (s, 5H) ppm.
1.20	0.50 (乙醇 / MeOH = 19/1)	116°C	δ = 0.80-1.94 (m, 19H), 1.01 (s, 9H), 2.64-3.07 (m, 4H), 3.65-4.02 (m, 4H), 6.18-7.70 (m, 9H), 8.58 (brs, NH) ppm.
1.21	0.12 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.78-1.91 (m, 13H), 0.96 (s, 9H), 2.64 (A of AB, 1H), 3.02 (B of AB, 1H), 3.70-4.08 (m, 12H), 6.71-6.86 (m, 7H) ppm.
1.22	0.20 (CH ₂ Cl ₂ / 庚烷 = 1/2)	油	δ = 0.76-2.70 (m, 18H), 0.95 (s, 3H), 2.95 (B of AB, 1H), 3.66-4.07 (m, 5H), 6.74 (s, 4H), 7.02-7.30 (m, 10H) ppm.
1.23	0.19 (CH ₂ Cl ₂ / 庚烷 = 1/2)	油	δ = 0.46-1.63 (m, 45H), 2.21-2.48 (m, 3H), 2.76 (B of AB, 1H), 3.10 (brs, NH), 3.48-3.88 (m, 4H), 6.54 (s, 4H) ppm.
1.24	0.20 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	油	δ = 0.80-1.91 (m, 13H), 1.01 (s, 9H), 1.15 (d, 6H), 2.78 (A of AB, 1H), 2.77-3.07 (m, 1H), 3.08 (B of AB, 1H), 3.78-4.07 (m, 4H), 4.21 (brs, NH, OH), 6.83 (s, 4H) ppm.

五、發明說明 ()

編號	Rt 值 (溶劑)	熔點	¹ H-NMR (100 MHz, COCl ₂ /TMS)
1.25	0.40 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 10/1)	油	δ = 0.78-1.93 (m, 45H), 1.28 (s, 9H), 2.50-3.31 (m, 5H), 3.88 (A of AB, 1H), 4.05 (B of AB, 1H), 6.71-7.18 (m, 4H) ppm.
1.26	0.21 (乙酸乙酯 / CH ₂ Cl ₂ = 1/1)	70°C	δ = 0.96 (s, 9H), 1.18-1.95 (m, 10H), 2.28-2.54 (m, 1H), 2.62 (A of AB, 1H), 3.06 (B of AB, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.87 (A' of A'B', 1H), 4.06 (B' of A'B', 1H), 6.70-7.41 (m, 9H) ppm.
1.27	0.21 (乙酸乙酯 / EtOH = 10/1)	油	δ = 1.00 (s, 9H), 1.03 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.14-1.95 (m, 10H), 2.23-2.47 (m, 1H), 2.57 (A of AB, 1H), 2.58-3.00 (m, 1H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.13 (bfs, NH), 3.81 (A' of A'B', 1H), 4.01 (B' of A'B', 1H), 6.68-7.20 (m, 4H) ppm.
1.28	0.47 (乙酸乙酯 / EtOH = 10/1)	1.28 (xHCl) 112°C	δ = 0.74-1.95 (m, 42H), 2.26-3.01 (m, 5H), 3.13 (bfs, 1H), 3.85 (A of AB, 1H), 4.02 (B of AB, 1H), 6.70-7.18 (m, 4H) ppm.
1.29	0.49 (乙酸乙酯 / EtOH = 10/1)	63°C	δ = 0.98 (s, 9H), 1.15-1.96 (m, 10H), 2.25-2.51 (m, 1H), 2.53-3.08 (m, 6H), 3.83 (A of AB, 1H), 3.97 (B of AB, 1H), 6.55-7.37 (m, 9H) ppm.
1.30	0.48 (乙酸乙酯 / EtOH = 10/1)	油	δ = 0.82-1.98 (m, 17H), 0.98 (s, 9H), 2.22-2.50 (m, 1H), 2.52-2.73 (m, 3H), 3.03 (B of AB, 1H), 3.40 (bfs, NH, OH), 3.85 (A' of A'B', 1H), 4.04 (B' of A'B', 1H), 6.73-7.22 (m, 4H) ppm.
1.31	0.19 (乙酸乙酯 / MeOH = 3/1)	油	δ = 0.92-1.33 (m, 23H), 1.76-2.00 (m, 2H), 2.63 (A of AB, 1H), 2.70-3.01 (m, 1H), 3.17 (B of AB, 1H), 3.83 (A' of A'B', 1H), 4.03 (B' of A'B', 1H), 6.78-7.45 (m, 9H) ppm.

A6
B6

210283

五、發明說明 ()

編號	R _f 值 (溶 劑)	熔 點	¹ H-NMR (100 MHz, COCl ₂ /TMS)
1.32	0.28 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/1)	油	δ = 0.81-0.92 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.14-1.65 (m, 4H), 2.53 (A of AB, 1H), 2.54-2.70 (m, 1H), 3.03 (B of AB, 1H), 3.85 (A' of A'B', 1H), 4.06 (B' of A'B', 1H), 6.79-7.38 (m, 9H) ppm.
1.33	0.40 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/1)	油	δ = 0.98 (s, 9H), 2.65 (A of AB, 1H), 3.07 (B of AB, 1H), 3.10 (brs, NH, OH), 3.88 (s, 2H), 3.91 (A' of A'B', 1H), 4.08 (B' of A'B', 1H), 6.75-7.40 (m, 14H) ppm.
1.34	0.12 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/3)	油	δ = 0.76-0.94 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.15-1.60 (m, 20H), 2.43-2.75 (m, 3H), 3.05 (B of AB, 1H), 3.87 (A' of A'B', 1H), 4.05 (B' of A'B', 1H), 6.78-7.40 (m, 9H) ppm.
1.35	0.13 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/3)	油	δ = 0.81-0.96 (m, 6H), 1.08-2.05 (m, 45H), 2.52-2.74 (m, 3H), 2.95 (B of AB, 1H), 3.42 (brs, NH, OH), 3.75-4.07 (m, 4H), 6.80 (s, 4H) ppm.
1.36	0.25 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/2)	油	δ = 0.68 (s, 9H), 0.75-0.95 (m, 3H), 1.15-1.46 (m, 10H), 1.65 (s, 2H), 2.48-2.69 (m, 2H), 2.90 (A of AB, 1H), 3.19 (B of AB, 1H), 4.00 (s, 2H), 6.70-7.56 (m, 8H) ppm.
1.37	0.10 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/2)	油	δ = 0.70 (s, 9H), 1.01 (d, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 2.60-2.92 (m, 1H), 2.93 (A of AB, 1H), 3.22 (B of AB, 1H), 3.96 (s, 2H), 6.68-7.63 (m, 8H) ppm.
1.38	0.20 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/10)	油	δ = 0.64 (s, 9H), 0.89 (d, 6H), 0.98 (d, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.69 (s, 2H), 2.55-2.99 (m, 2H), 2.93 (A of AB, 1H), 3.25 (B of AB, 1H), 3.82 (A' of A'B', 1H), 3.98 (B' of A'B', 1H), 5.35 (brs, OH), 6.70-7.61 (m, 8H) ppm.
1.39	0.16 (乙酸乙酯 / MeOH = 3/1)	油	δ = 0.66 (s, 9H), 0.66-0.98 (m, 2H), 1.05-1.40 (m, 18H), 1.65 (s, 2H), 1.66-1.91 (m, 2H), 2.64-2.92 (m, 1H), 3.03 (A of AB, 1H), 3.32 (B of AB, 1H), 4.03 (m, 2H), 6.66-7.60 (m, 8H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 ()

編號	R _f 值 (溶 劑)	熔 點	¹ H-NMR (100 MHz, COCl ₂ /TMS)
1.40	0.34 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/1)	油	δ = 0.68 (s, 9H), 1.32 (s, 6H), 1.50-2.17 (m, 15H), 1.70 (s, 2H), 2.83 (A of AB, 1H), 3.22 (B of AB, 1H), 3.95 (A' of A'B', 1H), 4.03 (B' of A'B', 1H), 6.70-7.55 (m, 8H) ppm.
1.41	0.18 (乙酸乙酯 / EtOH = 20/1)	油	δ = 1.40-2.17 (m, 15H), 2.92 (A of AB, 1H), 3.19 (B of AB, 1H), 3.87-4.05 (m, 2H), 6.68-7.58 (m, 8H) ppm.
1.42	0.15 (乙酸乙酯 / EtOH = 20/1)	油	δ = 0.76-0.95 (m, 3H), 1.08-1.62 (m, 4H), 2.43-2.64 (m, 2H), 2.95 (A of AB, 1H), 3.22 (B of AB, 1H), 3.88-4.10 (m, 2H), 6.53-7.63 (m, 8H) ppm.
1.43	0.14 (乙酸乙酯 / EtOH = 20/1)	油	δ = 1.02 (d, 3H), 1.08 (d, 3H), 2.55-2.98 (m, 1H), 2.95 (A of AB, 1H), 3.23 (B of AB, 1H), 3.98 (s, 2H), 6.65-7.58 (m, 8H) ppm.
1.44	0.19 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 15/1)	油	δ = 0.85 (d, 6H), 1.01 (d, 6H), 2.62-3.03 (m, 2H), 2.92 (A of AB, 1H), 3.22 (B of AB, 1H), 3.85-4.02 (m, 2H), 6.75-7.58 (m, 8H) ppm.
1.45	0.20 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 4/1)	油	δ = 1.05-1.42 (m, 22H), 2.35-2.65 (m, 1H), 2.94 (A of AB, 1H), 3.20 (B of AB, 1H), 3.87-4.02 (m, 2H), 6.68-7.55 (m, 8H) ppm.
1.46	0.14 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/1)	油	δ = 0.78-0.98 (m, 3H), 1.12-1.91 (m, 10H), 3.00 (A of AB, 1H), 3.27 (B of AB, 1H), 3.68-4.05 (m, 12H), 6.78-7.65 (m, 12H) ppm.
1.47	0.31 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/2)	油	δ = 0.72 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 1.32 (s, 6H), 1.50-2.13 (m, 15H), 1.68 (s, 2H), 2.65 (A of AB, 1H), 2.88 (B of AB, 1H), 3.83 (A' of A'B', 1H), 3.98 (B' of A'B', 1H), 6.78-7.32 (m, 4H) ppm.

五、發明說明 ()

編號	R _f 值 (溶 劑)	熔 點	¹ H-NMR (100 MHz, COCl ₂ /TMS)
1.48	0.11 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/8)	油	δ = 0.82 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.32 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 2.62 (A of AB, 1H), 3.02 (B of AB, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.92 (A' of A'B', 1H), 4.05 (B' of A'B', 1H), 6.68-7.37 (m, 7H) ppm.
1.49	0.29 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/2)	油	δ = 0.68 (s, 9H), 0.78-0.92 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.10-1.52 (m, 28H), 1.68 (s, 2H), 2.45-2.78 (m, 3H), 3.02 (B of AB, 1H), 3.82 (A' of A'B', 1H), 4.03 (B' of A'B', 1H), 6.68-7.32 (m, 4H) ppm.
1.50	0.15 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/8)	油	δ = 0.70 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.27 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 2.65 (A of AB, 1H), 3.02 (B of AB, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86-4.06 (m, 2H), 6.68-7.27 (m, 7H) ppm.
1.51	0.13 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/3)	油	δ = 0.80-0.98 (m, 3H), 1.08-2.05 (m, 25H), 2.65 (A of AB, 1H), 2.98 (B of AB, 1H), 3.73-4.05 (m, 6H), 6.78 (s, 4H), 7.25 (s, 5H) ppm.
1.52	0.15 (CH ₂ Cl ₂)	油	δ = 0.78-1.00 (m, 6H), 1.10-2.05 (m, 29H), 2.48-2.65 (m, 3H), 2.96 (B of AB, 1H), 3.70-4.13 (m, 4H), 6.78 (s, 4H) ppm.
1.53	0.21 (乙酸乙酯 / 庚烷 = 1/2)	油	δ = 0.73-0.95 (m, 6H), 1.05-1.92 (m, 30H), 2.47-2.55 (m, 2H), 3.00 (A of AB, 1H), 3.27 (B of AB, 1H), 3.77-3.92 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 6.73-7.63 (m, 9H) ppm.

五、發明說明(48)

測定酵素抑制作用時，使已經過測光法調整細胞密度至吸收度 0.5 (500nm) 之白念珠菌芽分生孢子 (blastocandidia) (菌種 200/175) 之懸浮液與製品之溶液混合。或與作為對照之溶劑溶液混合，即

a) 100 微升製品之溶液 (懸浮液)

+900 微升細胞懸浮液

b) 100 微升溶劑

+900 微升細胞懸浮液

芽分生孢子懸浮液於 21℃ 下培養 30 分鐘後，取 5 微升滴加至洋菜盤上 (Sabouraud 洋菜加 8% 蛋黃，1mM NaCl₂ 5mM CaCl₂)。

依此方式接種之平盤於 37℃ 下培養 3 天。

評估方式如下：

1. 測定白念珠菌菌落 (處理組及未處理組) 之直徑 (毫米) 及
2. 測定由細胞外酵素所引起之混濁菌落與區域之總直徑 (處理及未處理組)。

由處理組與對照組之商數值視為酵素活性之測定值。

由表 2 可見，根據本發明使用之化合物對釋出之細胞外酵素之抑制程度遠大於普班諾 (propranolol)。

普班諾係文獻上 (帕普 (Pappu) A.S. 等人，Biochem.

五、發明說明(49)

Pharmacol. 34, 521-24, 1985)為最有效之物質，該物質於一項適當之活體外試驗中對來自肝細胞之磷脂酶具有抑制作用。

根據本發明所使用之化合物 I 顯然優於過去相關技藝。

表 2

白念珠菌釋出細胞外酵素之活體外抑制作用百分比

製品	濃度 ($\mu\text{m}/\text{ml}$)	% 磷脂酶之抑制 %
1.5	100	100
	50	100
1.7	100	100
	100	100
	10	20
1.11	100	100
	100	100
1.15	100	100
	50	100
	10	100
	5	100
1.17	100	100
	50	100
	10	100
	5	100
1.18	100	100
	50	100
	10	100

五、發明說明(50)

	5	100
1.19	100	100
	50	100
	10	100
	5	100
1.21	100	100
	50	100
	10	100
1.22	100	100
	50	100
	10	10
1.23	100	100
	50	100
	10	100
	5	100
1.24	100	100
	50	100
	10	100
	5	100
1.31	100	100
	50	100
	10	100
	5	7.7
1.34	100	100
	50	100
	10	100
	5	33.3
	1	6.3
1.48	100	100
	50	100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

	10	100
	5	100
	1	14.3
1.53	100	100
	50	100
	10	100
	5	100
普班諾	100	30

藉幾項實例之助（見表3），參考活體外對鬚髮癬菌之破壞百分比，證明化合物之破壞真菌，抗真菌活性（以標準製品里洛皮斯（Rilopirox）為對照物質）。

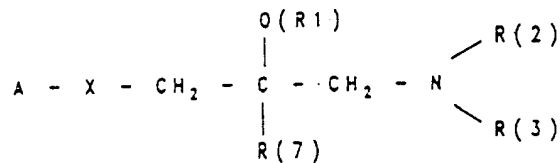
表 3

化 合 物	μ g/ml	
	80	40
1.17	100	97.8
里洛皮斯	100	100

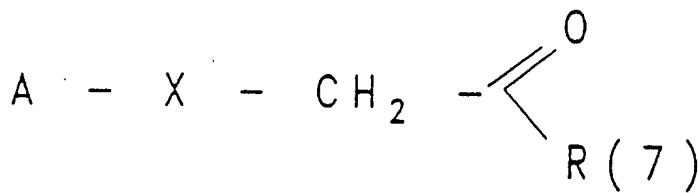
（數值為於蒸餾水中14小時後對鬚髮癬菌之破壞%）

四、中文發明摘要(發明之名稱：經取代之胺基丙烷，其製法、及其用途)

式 I 化合物

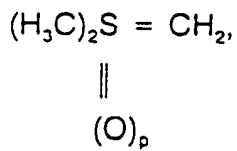


可用來治療及預防真菌性疾病。該等化合物之製法係由 II



II

與 III 反應，



III

附註：本案已向 德 國(地區) 申請專利，申請日期：

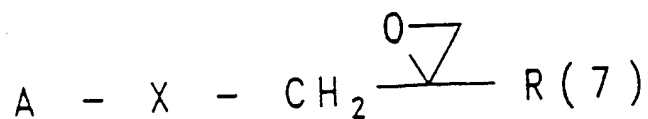
1991年9月14日

案號：

P 41 30 708.9

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

產生 IV



(IV)

並與親核試劑 M-NR(2)R(3) 反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

- 2-A -

經濟部中央標準局印製

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

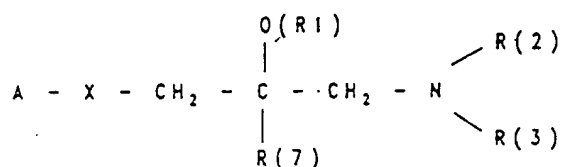
案號：

四、~~英~~文發明摘要(發明之名稱:)

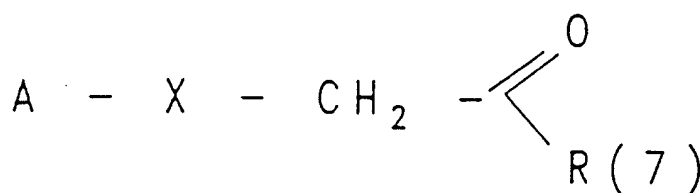
Abstract of the disclosure

Substituted aminopropanes, processes for their preparation, and their use

Compounds of the formula I



can be used for the treatment and for the prophylaxis of fungal diseases. They are obtained by reacting II



II

- 2-B -

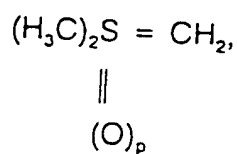
附註: 本案已向

國(地區)申請專利、申請日期:

案號:

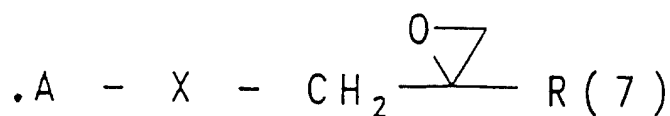
四、~~文~~發明摘要(發明之名稱:)

with III



III

to give IV



(IV)

and by reaction with a nucleophile M-NR(2)R(3)

- 2-C -

附註: 本案已向

國(地區)申請專利、申請日期:

案號:

六、申請專利範圍

專利申請案第 81 107288 號

ROC Patent Appln. No. 81 107288

修正之申請專利範圍中文本 - 附件二

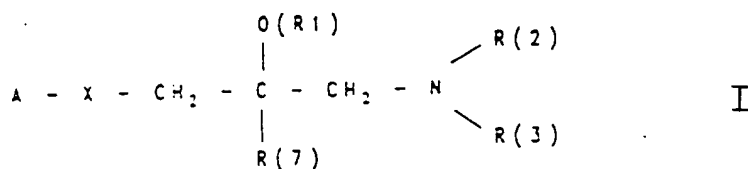
Amended Claims in Chinese - Encl. II

(民國 82 年 3 月 6 日送呈)

(Submitted on March 6, 1993)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1. 如式 (I) 之經取代之胺基丙烷



式中

R(1) 為 H ,

R(2) 為 H , (C₁-C₁₈)- 烷基 , (C₃-C₁₂)- 環烷基(單環, 雙環或多環系) , 苯基-(C₁-C₆)- 烷基, 二苯基-(C₁-C₆)- 烷基, 或苯基, 其中該苯基系可被鹵素, (C₁-C₆)- 烷基, (C₃-C₆)- 環烷基, 或

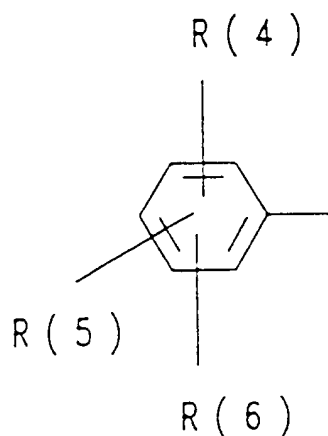
六、申請專利範圍

(C₁-C₆)-烷基所取代，或為吡啶-3-基
-(C₁-C₄)-烷基，或為六氫吡啶-4-基，未經取代
或經 1 至 4 個甲基取代，

R(3)如 R(2)之定義，R(2)與 R(3)之定義分別為相同或
相異者，或

R(2)與 R(3)共同形成一個 -(CH₂)_m-鍵，其中 m 等於
4-6，

A 為 (C₁-C₇)-烷基，或一個如下式基團



式中自由基 R(4)，R(5)與 R(6)如下列定義：

R(4)為 H，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₆)-環烷基(單環系)
，Y-(C₁-C₆)-烷基，Y-苯基，苯基-(C₁-C₄)-烷
氧基或 Cl，該苯基系可被 Cl，或 (C₁-C₄)-烷基所
取代，

六、申請專利範圍

其中 Y 等於氧，

R(5) 如 R(4) 之定義，R(4) 與 R(5) 為相同或相異者，

R(6) 如 R(4) 之定義，R(4) 與 R(6) 為相同或相異者，

X 為氧或硫，

R(7) 為 (C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₁₂)-環烷基(單環，雙環或多環系)，聯苯基，或苯基，上述苯環系可被 F，Cl，Br，或 (C₁-C₆)-烷基所取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，式中

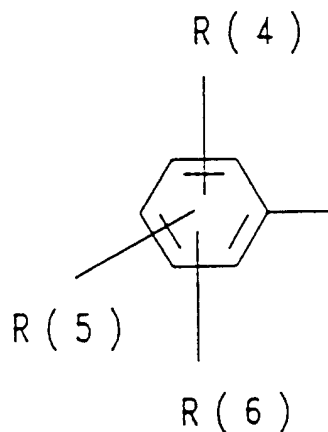
R(1) 為 H，

R(2) 為 H，(C₁-C₁₅)-烷基，(C₃-C₁₀)-環烷基(單環，雙環或多環系)，苯基-(C₁-C₄)-烷基，或二苯基-(C₁-C₆)-烷基，其中該苯基系可被 F，Cl，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₆)-環烷基，或 (C₁-C₆)-烷氧基所取代，或為嘔啉-3-基-(C₁-C₄)-烷基，或為六氫吡啶-4-基，經 1 至 4 個甲基取代，

R(3) 為氫，

A 為一個如下式基團

六、申請專利範圍



式中自由基R(4)，R(5)與R(6)如下列定義：

R(4)為H，(C₁-C₈)-烷基，(C₃-C₆)-環烷基(單環系)，Y-(C₁-C₈)-烷基，Y-苯基，苯基-(C₁-C₄)-烷氧基，或Cl，該苯基系可被Cl，或(C₁-C₄)-烷基所取代，

其中Y等於氧，

R(5)如R(4)之定義，R(4)與R(5)為相同或相異者，

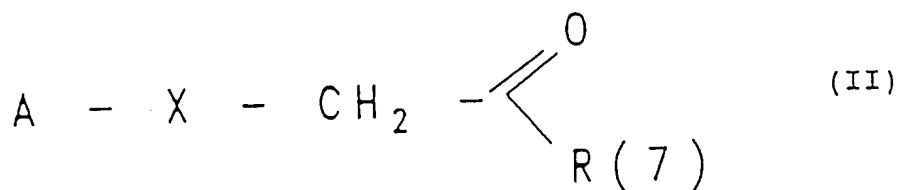
R(6)為H，(C₁-C₄)-烷基，Y-(C₁-C₄)-烷基，

X為氧，

R(7)為(C₁-C₄)-烷基，(C₃-C₁₂)-環烷基(單環，雙環或多環系)，聯苯基，或苯基，上述苯環系可被F，Cl，或(C₁-C₄)-烷基所取代。

六、申請專利範圍

3. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物的方法，該製法包括將式 (II) 化合物



式中 R(7)、A 與 X 如申請專利範圍第 1 項所述之定義

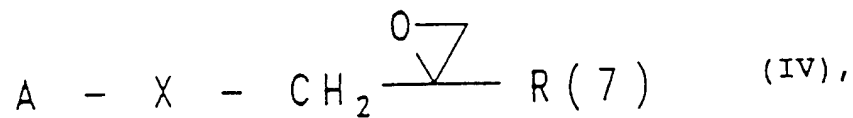
與式 (III) 之硫亞烴化物反應



式中 p 為零或 1，

產生式 (IV) 化合物

六、申請專利範圍



式(IV)化合物續與如式MNR(2)R(3)之親核試劑反應，
式中R(2)與R(3)如上述定義且M為氫或金屬同等物，
產生化合物(I)，式中R(1)=H，該化合物係以酸加成
鹽或生理上可水解之衍生物之游離鹼形式單離出。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物(I)，其係用於治
療及預防真菌性疾病。

5. 一種供治療及預防真菌性疾病之醫藥組成物，其包含
如申請專利範圍第1項之化合物(I)。