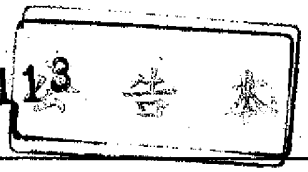
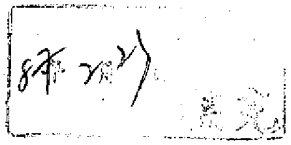
408113 

| | |
|---|---|
| 申請日期 | 84.6.17 |
| 案號 | 84106287 |
| 類別 | C07D 235/02 |

Int.·Cl[6]

A4
C4 

（以上各欄由本局填註）

# 發明 新型 專利說明書

408113

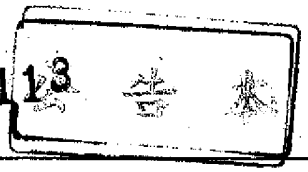
| | | |
|---|---|---|
| 一、發明 新型 名稱 | 中文 | 環庚咪唑衍生物的製備方法 |
| | 英文 | METHOD OF MANUFACTURING THE CYCLOHEPTIMIDAZOLE DERIVATIVES |
| 二、發明 創作 人 | 姓名 | 1.富山剛<br>2.富山格<br>3.柳澤隆 |
| | 國籍 | 日本 |
| | 住、居所 | 1.日本長野縣坂城町1113<br>2.日本長野縣坂城町中峰1295-1<br>3.日本長野縣更埴市稻荷山元町1652-3 |
| 三、申請人 | 姓名（名稱） | 壽製藥股份有限公司 |
| | 國籍 | 日本 |
| | 住、居所（事務所） | 日本長野縣埴科郡坂城町大字坂城6351番地 |
| | 代表人姓名 | 富山剛 |



裝 訂 線

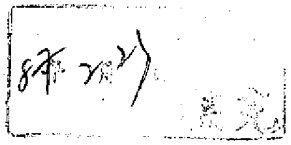
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

408113 

| | |
|---|---|
| 申請日期 | 84.6.17 |
| 案號 | 84106287 |
| 類別 | C07D 235/02 |

Int.·Cl[6]

A4
C4 

（以上各欄由本局填註）

# 發明 新型 專利說明書

408113

| | | |
|---|---|---|
| 一、發明 新型 名稱 | 中文 | 環庚咪唑衍生物的製備方法 |
| | 英文 | METHOD OF MANUFACTURING THE CYCLOHEPTIMIDAZOLE DERIVATIVES |
| 二、發明 創作 人 | 姓名 | 1.富山剛<br>2.富山格<br>3.柳澤隆 |
| | 國籍 | 日本 |
| | 住、居所 | 1.日本長野縣坂城町1113<br>2.日本長野縣坂城町中峰1295-1<br>3.日本長野縣更埴市稻荷山元町1652-3 |
| 三、申請人 | 姓名（名稱） | 壽製藥股份有限公司 |
| | 國籍 | 日本 |
| | 住、居所（事務所） | 日本長野縣埴科郡坂城町大字坂城6351番地 |
| | 代表人姓名 | 富山剛 |



裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

408113

（由本局填寫）

| | |
|---|---|
| 承辦人代碼： | A6<br>B6 |
| 大　　類： | |
| ＩＰＣ分類： | |

本案已向：

日本國（地區）　申請專利，申請日期：1994.9.5 案號：210867/94 □有　☑無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（　）

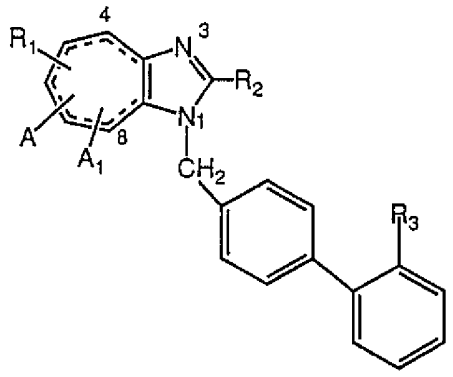
發明的背景

1．發明領域

本發明係有關於一新穎方法以合成具有活性血管緊張素Ⅱ受體拮抗劑的環庚咪唑衍生物，且提供一種對高血壓與充血性心臟衰竭之治療試劑。

2．前案敘述

吾人已經合成多種環庚咪唑衍生物以便發展具有潛在抗高血壓之新穎試劑。目前吾人提出一種具有下列通式之新環庚咪唑衍生之化合物，如示於下文之其等之合成方法，及其等用為潛在抗高血壓，抗充血性心臟衰竭試劑與眼球內壓力降低試劑。



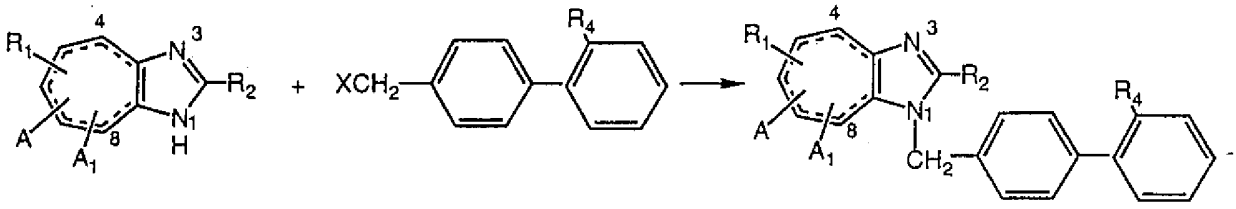

（其中$R_1$為氫或異丙基；$R_2$表低碳烷基；$R_3$表羧基或雙偶氮基；(i)當A和$A_1$分別鍵結於4－或8－位置時，A為氫及$A_1$為氫原子或羥基，或(ii)當A和$A_1$同時鍵結於4－或8－位置時，A和$A_1$共同形成氧代基(=O)或 =CHCOOR'（R'表低碳烷基）；線...為二個雙鍵或飽合之單鍵）。



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

於先前的環庚咪唑衍生物之製備中，環庚咪唑化合物與鹵甲基聯苯基化合物於鹼性條件下反應以得到環庚咪唑衍生物，且腈基（$R_4$ =CN）被轉換成羧基或雙偶氮基（如示於下者）。



（其中$R_4$為腈，X表鹵原子）。

然而，於上述報告之方法中，吾人需進行兩個合成反應步驟且需進一步使用昂貴且難以處理之試劑如 $SnN_3$（疊氮化錫），且於程序中其具有一些困難。

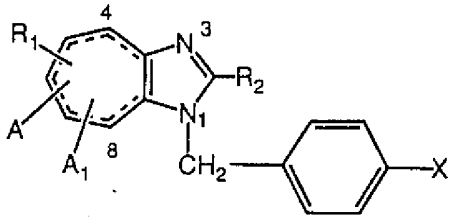
3．發明目的

本發明之主要目的為發現一種簡單且不需使用毒性或昂貴的試劑以製備良好產率之環庚咪唑衍生物。

發明摘要

本發明經深入研究此化合物之新方法，且發現一種簡單及良好產率之合成方法，其係藉鈀催化之交叉偶合反應。

依據本發明，具通式（1）之化合物



(1)

（其中$R_1$為氫或異丙基；$R_2$表低碳烷基；(i) 當A和

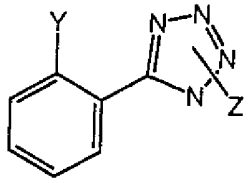


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

$A_1$ 分別鍵結於４－或８－位置時，A為氫及 $A_1$ 為氫原子或羥基，或(ii)當A和 $A_1$ 同時鍵結於４－或８－位置時，A和 $A_1$ 共同形成氧代基(=O)或=CHCOOR'（R'表低碳烷基）；線 ⋯ 為二個雙鍵或飽合之單鍵；X為鹵素原子或三氟甲基磺酸酯），

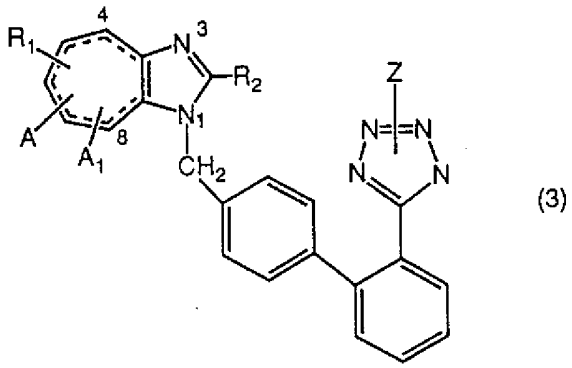
與下列通式（２）反應



(2)

〔其中Y為 $-B(OH)_2$ 或 $-Sn(R_5)_3$（$R_5$ 表低碳烷基）；Z為保護基）

以得到下列通式（３）之化合物，



(3)

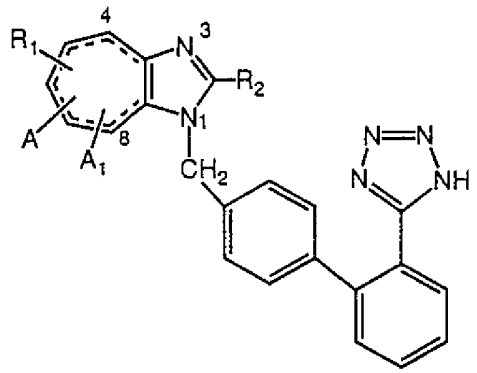
（其中 $R_1$ 為氫或異丙基；$R_2$ 表低碳烷基；(i)當A和 $A_1$ 分別鍵結於４－或８－位置時，A為氫及 $A_1$ 為氫原子或羥基，或(ii)當A和 $A_1$ 同時鍵結於４－或８－位置時，A和 $A_1$ 共同形成氧代基(=O)或=CHCOOR'（R'表低



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

碳烷基）；線 ... 為二個雙鍵或飽合之單鍵；Z為保護基）化合物（3）接著藉去保護而得到通式（4）之化合物，



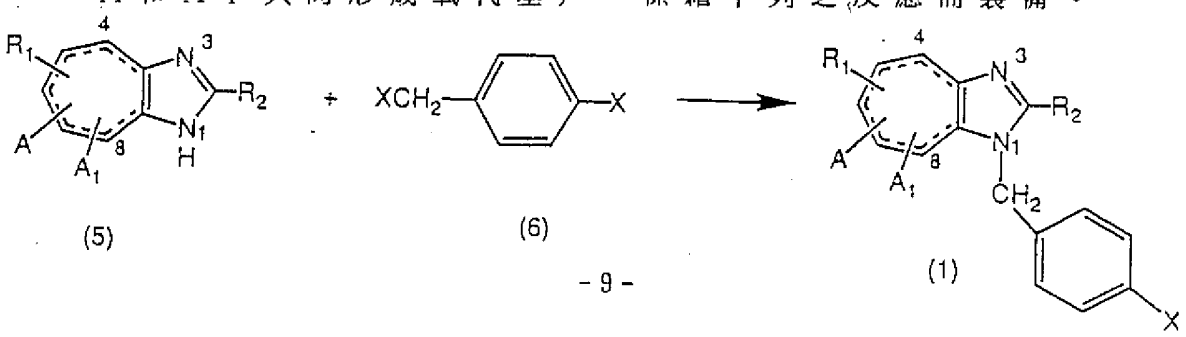
(4)

（其中 $R_1$ 為氫或異丙基；$R_2$ 表低碳烷基；(i) 當A和 $A_1$ 分別鍵結於4－或8－位置時，A為氫及 $A_1$ 為氫原子或羥基，或(ii)當A和 $A_1$ 同時鍵結於4－或8－位置時，A和 $A_1$ 共同形成氧代基(=O)或=CHCOOR'（R'表低碳烷基）；線 ... 為二個雙鍵或飽合之單鍵；Z表第三丁基，三苯甲基(-C(Ph)$_3$)，甲氧基甲基醚，苯甲基甲基醚，對硝基苯基及 $R_2$ 或 $R_3$ 表烷基（C=1-4）。

本發明之更詳細說明

（A）通式（1）化合物之製備方法。

（I）通式（1）化合物之製備方法（其中(i)當A和 $A_1$ 分別鍵結於4－或8－位置時，A為氫及 $A_1$ 為氫原子或羥基，或(ii)當A和 $A_1$ 同時鍵結於4－或8－位置時，A和 $A_1$ 共同形成氧代基），係藉下列之反應而製備。



(5)　　(6)　　(1)



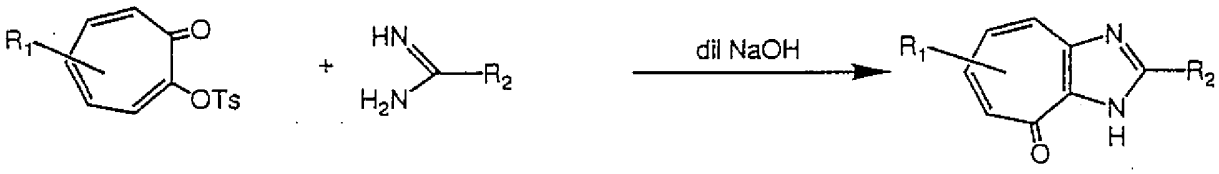
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

（其中 $R_1$，A，$A_1$，$R_2$，X為相同於上述者）

環庚咪唑（５）與鹵苯甲基鹵化合物（６）之反應一般可進行於存有一鹼。被用於本反應之鹼例如氫化鈉，氫氧化鈉與碳酸鉀。當溶劑被使用於此反應時，二甲基甲醯胺（DMF），二甲基亞碸（DMSO），四氫呋喃（THF），丙酮與二噁烷可被應用。更甚者，相轉移觸媒如：硫酸氫四一正一丁基銨可應用於此反應且$H_2O$及苯可被用為溶劑。環庚咪唑（５）（如上述者）依此之製備方法

（i）藉下列反應而製備之通式（９）化合物中，A和$A_1$共同為氧代基且具有二個雙鍵。




(7)　　(8)　　(9)

（其中 $R_1$ 為氫或異丙基；$R_2$ 表低碳烷基）

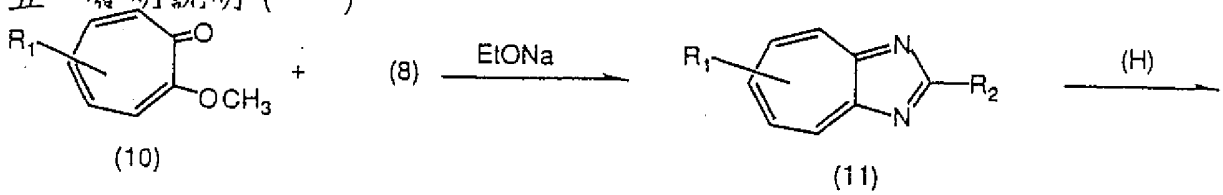
甲苯磺醯基環庚三烯酚酮（７）於存有鹼時與脒（８）反應以生成氧代咪唑（９）（C.A. 74,53785a，J. Pat. 7031,171）。

（ii）藉下列反應而製備之通式（12）化合物中，A和$A_1$為氫且具有單鍵。

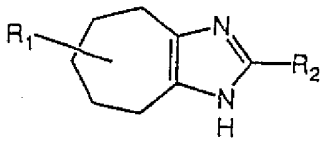


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）



(10)　(8)　EtONa　(11)　(H)

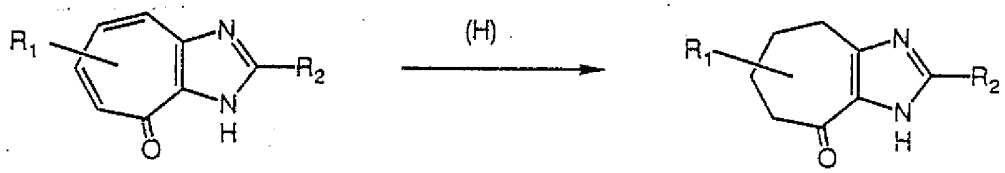


(12)

（其中 $R_1$，$R_2$ 為相同於上述者）

甲基環庚三烯酚酮（10）於存有EtONa時與脒（8）反應以得到環庚咪唑（11），且（11）於$PtO_2$等經氫化至1,4,5,6,7,8-六氫環庚咪唑（12）。

（iii）藉下列反應而製備之通式（13）化合物中，A和$A_1$共同為氧代基且具有單鍵。



(9)　(H)　(13)

（其中 $R_1$，$R_2$ 為相同於上述者）

氧代環庚咪唑（9）化合物於Pd/C或$PtO_2$等經氫化以得到化合物（13）。

（iv）環庚咪唑化合物（A=H，$A_1$=OH）係得自化合物（13），其係藉使用還原劑如硼氫化鈉，氫化鋰鋁。

（Ⅱ）通式（1）化合物之製備方法（其中A或$A_1$=CHCOOR'，R'表低碳烷基），係藉下列之反應而製備。

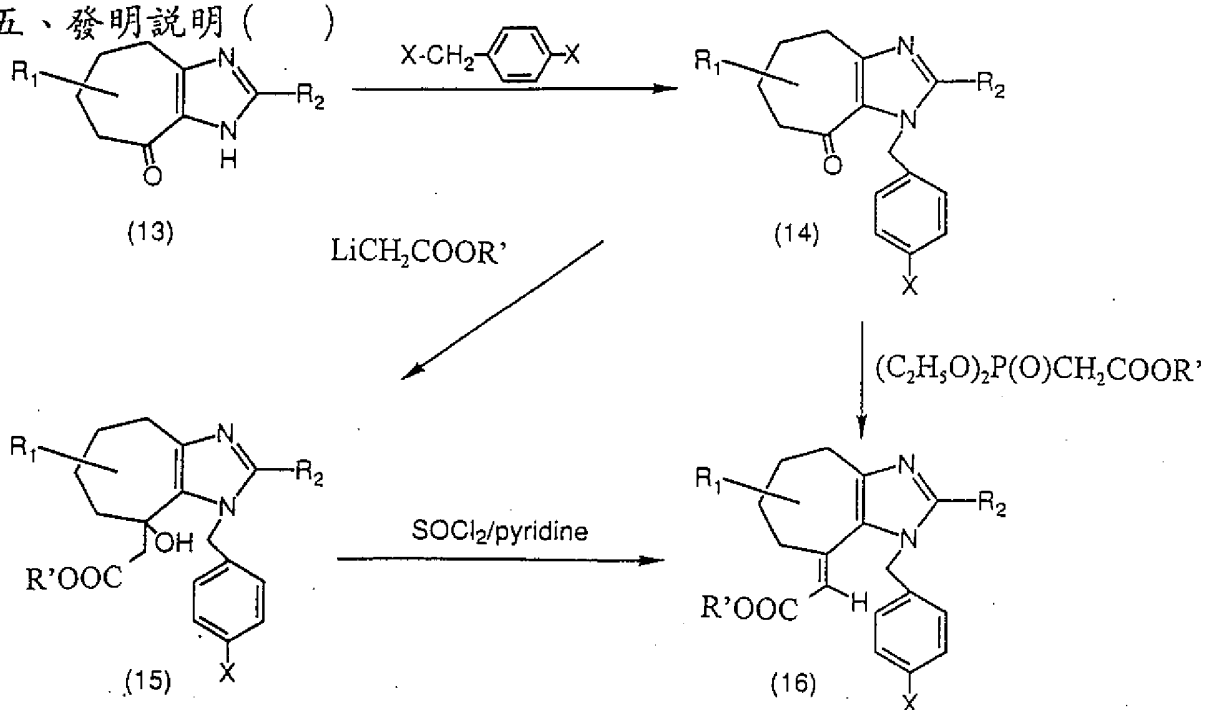


經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）　裝　訂

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ ）

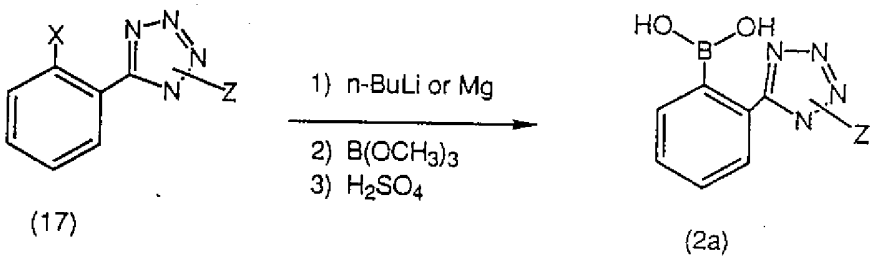



（其中R1，R2，R'，X為相同於上述者）

化合物（13）與對一鹵苯甲基鹵化合物（6）於存有一鹼及相轉移觸媒，如硫酸氫四一正一丁基銨下反應，以得到化合物（14）。所得到之化合物（14）與$LiCH_2COOR'$反應以得到化合物（15），然後以$SOCl_2$／吡啶脫水以得到化合物（16）。亦可使用化合物（14）與$(C_2H_5O)_2P(O)CH_2COOR'$於存有鹼下反應以得到化合物（16）。

（B）通式（2）化合物之製備方法

（I）通式（2）之硼酸製備方法係藉下列之反應而製備。





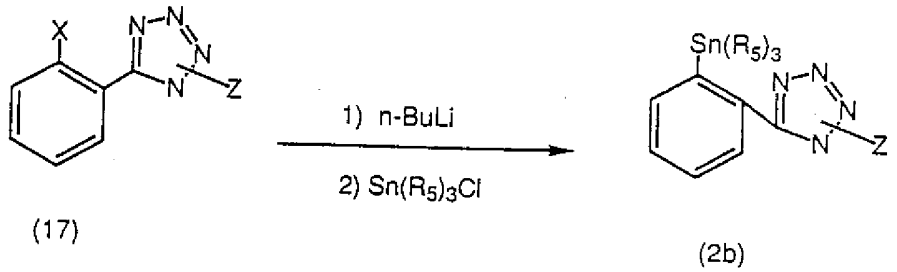

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

（其中X為鹵原子，Z表保護基）

化合物（17）與n-BuLi或Mg反應，然後加入$B(OCH_3)_3$後接著以稀釋$H_2SO_4$水解以得到硼酸（2a）。（Zikken Kagakukouza 24, Yuukigousei VI, Maruzen (KK), 1992, 80p）。

（Ⅱ）通式（２）錫化合物之製備方法係藉下列之反應而製備。




(17)　　(2b)

（其中X為鹵原子，Z表保護基，$R_5$表低碳烷基）

化合物（17）與n-BuLi，而後與$-Sn(R_5)_3Cl$反應以得到錫化合物（2b）。

（Ｃ）通式（３）化合物之製備方法。

依據本發明，通式（１）化合物與通式（２）反應以得到通式（３）之方法將於下文中解釋。

（Ｉ）於通式（２）化合物中若Y為$-B(OH)_2$之例中，其係藉以下的反應所製備。通式（１）於存有鹼及觸媒下與通式（２）反應以得到通式（３）。（Suzuki; Synthetic Communication, 11(7), 513 (1981)）。於此反應中所使用之觸媒例如為$Pd(PPh_3)_4$，$PdCl_2$及Pd/C。於此反應中所使用之鹼例如為碳酸鈉，碳酸鉀，氫氧化鈉，氫氧化



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

鉀。當溶劑被使用於此反應時可例如為水，乙醇，甲醇，苯與甲苯。此反應進行於室溫或迴流。

（Ⅱ）於通式（２）化合物中若Y為-Sn($R_5$)$_3$之例中（其中 $R_5$ 為低碳烷基），其係藉以下的反應所製備。

通式（１）於存有觸媒下與通式（２）反應以得到通式（３）。（Shille；Angew. Chem. Int. Ed. Engl，25，508-524（1988））。於此反應中所使用之觸媒例如為 Pd($PPh_3$)$_4$，$PdCl_2$，Pd/C，CuI及LiCl。當溶劑被使用於此反應時可例如為四氫呋喃（THF），二甲氧基乙烷（DME），二甲基甲醯胺（DMF）。此反應進行於室溫或迴流。

（Ｄ）去保護作用

通式（３）以HCl或$CH_3SO_3H$於存有苯或甲苯，在迴流下去保護以得到目的化合物（４）。

較佳具體實施例之敘述

實施例１：

5-[2-4-(2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑基)甲基聯苯基)]四唑

(a) 1-(4-碘苯甲基)-2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1-(4H)-環庚咪唑

2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-環庚咪唑（5.0克）被溶於甲苯（150毫升），且30%NaOH水溶液（60毫升）被加入。此混合物於室溫下被攪拌達30分鐘。4-碘苯甲基溴（9.2



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

克）與硫酸氫四－正－丁基銨（2.0克）於是被加入且反應混合物於室溫下被攪拌達8小時。此溶液被過濾，且濾液以醋酸乙酯(50毫升x2)萃取，且有機層以水與鹽水漂洗後乾燥（$Na_2SO_4$），經過濾且於真空下濃縮。所得的產物藉矽膠管柱層析法純化（$SiO_2$，120克）。沖提係以正己烷／醋酸乙酯(1/1)進行。所得之目的化合物為黃色晶體(8.69克)：熔點（℃）64-65；質譜分析(m/e)：$M^+$ = 408，217 (BP)；IR ($cm^{-1}$)：2926，1632，1464，1428。$^1$H-NMR ($CDCl_3$)：0.95（3H，t，$-CH_2CH_2\underline{CH_3}$），1.70（2H，m，$-CH_2\underline{CH_2}CH_3$），1.87（2H，m，環），1.92（2H，m，環），2.58（2H，m，環），2.65（2H，m，環），2.96（2H，t，$-\underline{CH_2}CH_2CH_3$），5.47（2H，s，$-\underline{CH_2}-C_6H_5$），6.71（2H，d，芳香族），7.62（2H，d，芳香族）。

(b) 2-第三丁基-5-[2-4-(2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑基)]四唑

得自上述(a)方法之化合物（150毫克）於甲苯（10毫升）及乙醇（1毫升）之溶液中被加入[2-(2-第三丁基-2H-四唑-5-基)苯基]硼酸（96毫克）（實施例3），$Pd(PPh_3)_4$（35毫克）及2M $Na_2CO_3$（0.7毫升）。此混合物於迴流下被攪拌達3小時。此溶液於真空下被濃縮。所得的產物藉矽膠管柱層析法純化。沖提係以醋酸乙酯／正己烷(10:1)進行。所得之目的化合物為黃色油狀體。



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

IR（$cm^{-1}$）：2926, 1632, 1464, 1428。

質譜分析（m/e）：$M^+$ =482, 426, 178（BP）。

$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：0.96（3H，t，$-CH_2$ $CH_2$ $CH_3$），1.55（9H，s，$-(CH_3)_3$），1.75（2H，m，$-CH_2$ $CH_2$ $CH_3$），1.80-2.00（4H，m，環），2.59（2H，t，環），2.68（2H，m，環），3.01（2H，q，$-CH_2$ $CH_2$ $CH_3$），5.57（2H，s，s，$-CH_2$ $-C_6H_5$），6.90（2H，d，芳香族），7.09（2H，d，芳香族），7.35-7.60（3H，m，芳香族），7.89（2H，d，芳香族）。

(c)5-[2-4-(2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑基)甲基聯苯基]四唑

得自上述(b)方法之化合物（100毫克）於甲苯10毫及甲基磺酸（200毫克）之溶液被迴流達3小時。此溶液於真空下被濃縮，而後倒入冰水中。此水溶液以10% NaOH被調至pH 8。所得的沉澱物藉過濾而收集，且以乙醇再結晶。所得的產物為白色晶體（77.4毫克）：熔點（℃）214-216；質譜分析（m/e）：$M^+$ = 426, 383, 355, 178（BP），152。$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：0.90（3H，t，$-CH_2$ $CH_2$ $CH_3$），1.58（2H，m，$-CH_2$ $CH_2$ $CH_3$），1.68（2H，m，環），1.75（2H，m，環），2.30（2H，m，環），2.47（2H，m，環），2.53（2H，t，$-CH_2$ $CH_2$ $CH_3$），5.45（2H，s，$-CH_2$ $-C_6H_5$），6.75（2H，d，芳香族），7.00（2H，d，芳香族），7.42（2H，d，芳香族），7.52（2H，d，



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

芳香族），7.60（2H，d，芳香族），7.85（2H，d，芳香族）。

實施例２：

5-[2-4-(2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑基)甲基聯苯基)]四唑

以敘於實施例1之相似方式所製備之1-(4-碘苯甲基)-2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑（100毫克）及2-(2-第三丁基-2H-四唑-5-基)苯基]三一正丁基錫烷（120毫克）（實施例４）於THF ８毫升之溶液被加入氯化鋰（31.15毫克）及 $Pd(PPh_3)_4$ （1.4毫克）。此反應混合被迴流達４８小時。反應混合物被過濾，且濾液於真空下被濃縮。加入醋酸乙酯後，此混合物以鹽水漂洗，乾燥（$Na_2SO_4$），經過濾後有機溶劑於真空下蒸發。所得油狀體藉矽膠管柱層析法純化，以醋酸乙酯／正己烷(1/1)沖提。得到之 2-第三丁基-5-[2-4-(2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑基)甲基聯苯基]四唑為黃色油狀體（45毫克）：質譜分析(m/e)：$M^+$ = 482, 426, 369, 178 (BP)。

IR ($cm^{-1}$)：2926, 1632, 1464, 1428, 1389

$^1$H-NMR ($CDCl_3$)：0.96（3H，t，$-CH_2CH_2\underline{CH_3}$），1.55（9H，s，$-(\underline{CH_3})_3$），1.74（2H，m，$-CH_2\underline{CH_2}CH_3$），1.80-2.00（4H，m，環），2.59（2H，t，環），2.68（2H，m，環），3.01（2H，q，$-\underline{CH_2}CH_2CH_3$），5.57



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

（ 2H，s，-$CH_2$ -$C_6H_5$ ），6.90（ 2H，d，芳香族），7.09（2H，d，芳香族），7.35-7.60（3H，m，芳香族），7.89（2H，d，芳香族）。

根據述於參考文獻1之步驟，2-第三丁基-5-[2-4-(2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1（4H)-環庚咪唑基)甲基聯苯基]四唑之第三丁基被去保護以得到標的化合物 5-[2-4-(2-丙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑基)甲基聯苯基)]四唑。

實施例3：

[2-(2-第三丁基-2H-四唑-5-基)苯基]硼酸

於THF（20毫升）之5-(2-溴苯基-2-(1,1-二甲基乙基)-2H-四唑（3.3克）之經冷卻（-78℃）溶液中加入於己烷(7.80毫升)之1.6 M n-BuLi且三異丙基硼酸酯（2.3克）被加入。此冷浴被移去，且混合物於室溫攪拌達1小時。HCl(0.5 N)被加入，且此混合物劇烈攪拌達30分鐘。層被分開，且水相以乙醚萃取。合併之有機相以1N KOH（3 x 10毫升）萃取。水性萃取液以2N HCl（20毫升）酸化（pH 1），且沉澱物藉過濾收集以得到1.87克之硼酸為白色固體：熔點= 117-122℃

$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：1.72（9H，s，-$(CH_3)_3$），7.46（2H，m，芳香族），7.90（2H，m，芳香族）。

實施例4：

2-(2-第三丁基-2H-四唑-5-基)苯基]三一正丁基錫烷



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

於THF（8毫升）之5-(2-溴苯基-2-(1,1-二甲基乙基)-2H-四唑（1.23克）之經冷卻（-78℃）溶液中加入於已烷(3.27毫升)之1.6 M n-BuLi。1小時後，氯化三一正丁基錫(1.71克)被加入，且於-78℃繼續攪拌達3小時。此混合物被溫熱至室溫且攪拌達18小時。水被加入，且此混合物以乙醚萃取(30毫升x2)。合併之萃取液以水及鹽水萃取，乾燥且濃縮。所得油狀體藉矽膠管柱層析法純化，以正己烷沖提，得到之丁基錫烷為黃色油狀體(1.0克)。$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：0.78（9H，t，-($CH_3$)$_3$），0.93（6H，t，-($CH_2$-)$_3$），1.21（6H，m，-($CH_2$-)$_3$），1.43（6H，m，-($CH_2$-)$_3$），1.80（6H，t，-($CH_3$)$_3$），7.43（1H，d，芳香族），7.45（1H，d，芳香族），7.60（1H，m，芳香族），8.00（1H，m，芳香族）。

實施例5：

2-乙基-8-乙氧基碳醯基甲基亞基-1-[2'-1H-四唑-5-基）聯苯-4-基)甲基]-4,5,6,7-四氫-環庚咪唑

(a) 1-(4-碘苯甲基)-2-乙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-1-(4H)-環庚咪唑

2-乙基-8-氧代-4,5,6,7-四氫-環庚咪唑（2.5克）被溶於甲苯(50毫升)，且30%NaOH水溶液（30毫升）被加入。此混合物於室溫下被攪拌達30分鐘。4-碘苯甲基溴（3.6克）與硫酸氫四－正－丁基銨（0.5克）於是被加入



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

且反應混合物於室溫下被攪拌達８小時。此溶液被過濾，且濾液以醋酸乙酯（20毫升x2)萃取，且有機層以水與鹽水漂洗後乾燥（$Na_2SO_4$），經過濾且於真空下濃縮。所得的產物藉矽膠管柱層析法純化（$SiO_2$，100克）。沖提係以正己烷／醋酸乙酯（1/1）進行。所得之目的化合物為黃色油狀體（4.0克）。

質譜分析（m/e）：$M^+$ = 347, 319, 169 (BP)。

IR（$cm^{-1}$）：2950, 1640, 1480, 1400, 1330。

$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：1.27（3H，t，$-CH_2\underline{CH_3}$），1.85-1.87（2H，m，環），1.91-1.94（2H，m，環），2.60-2.65（4H，m，環），3.01（2H，q，$-\underline{CH_2}CH_3$），5.48（2H，s，$-\underline{CH_2}-C_6H_5$），6.86（2H，d，芳香族），7.41（2H，d，芳香族）。

(b)1-(4-碘苯甲基)-2-乙基-8-乙氧基碳醯基-8-羥基-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑

於THF（5毫升）之$(Me_3Si)_2NLi$（2.88毫升）溶液於-78℃下被加入乾燥醋酸乙酯（0.25毫升），且此混合物被攪拌達15分鐘。而後參考５(a)所製備之化合物（0.5克）被逐滴加入乾燥THF。此反應混合物於-78℃下攪拌達１小時，且以6N HCl處理以調至pH 5.0。此反應混合物以醋酸乙酯萃取。此醋酸乙酯層以水，然後鹽水漂洗，乾燥（$Na_2SO_4$）後經過濾且於真空下濃縮。所得的產物藉矽膠管柱層析法純化。沖提係以氯仿／甲醇（20/1)進行。得



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

到之目的化合物為黃色油狀體（388毫克）。

質譜分析 (m/e)：$M^+$ = 435, 348, 169 (BP), 90。

IR ($cm^{-1}$)：3300, 2900, 1720, 1170, 1000。

$^1$H-NMR ($CDCl_3$)：1.28（3H，t，$-CH_2\underline{CH_3}$），1.33（3H，t，$-CH_2\underline{CH_3}$），1.80-2.20（6H，m，環），2.71（2H，m，$-\underline{CH_2}COOEt$），2.78（2H，q，$-\underline{CH_2}CH_3$），2.97（2H，m，環），4.57（2H，q，$-\underline{CH_2}CH_3$），5.81（2H，s，$-\underline{CH_2}-C_6H_5$），7.20-7.40（4H，m，芳香族）。

(c)1-(4-溴苯甲基)-2-乙基-8-乙氧基碳醯基甲基亞基-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑

(1)參考５(b)所製備之1-(4-溴苯甲基)-2-乙基-8-乙氧基碳醯基-8-羥基-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑（0.38克）被溶於吡啶（２毫升），加入$SOCl_2$（0.32克），且此混合物於室溫下被攪拌達１小時。此反應混合物於０℃下被倒入10% HCl(２０毫升)且以醋酸乙酯萃取。此醋酸乙酯層以水，然後鹽水漂洗，乾燥（$Na_2SO_4$）後經過濾且於真空下濃縮。所得的產物藉矽膠管柱層析法純化。沖提係以氯仿／甲醇(20/1)進行。得到之目的化合物為黃色油狀體(280毫克)。

(2)KH（0.08克）被溶於THF５毫升，然後二乙基膦醯基醋酸酯於５℃時被加入。此混合物於１０℃下被攪拌１０分鐘後，參考５(a)所製備之1-(4-碘苯甲基)-2-乙基-8-氧



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

代基-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑（0.5克）於THF1毫升被加入。此混合物於40℃下攪拌達5小時。反應混合物被倒入冰水（20毫升）且以醋酸乙酯萃取。此有機層以水，然後鹽水漂洗，乾燥（$Na_2SO_4$）後經過濾且於真空下濃縮。所得的產物藉矽膠管柱層析法純化。沖提係以氯仿／甲醇(20/1)進行。得到之目的化合物為黃色油狀體（60毫克）。

質譜分析（m/e）：$M^+$ = 418, 371, 343, 171 (BP), 90。

IR（$cm^{-1}$）：2900, 1710, 1230, 1170, 1000。

$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：1.26（3H，t，$-CH_2\underline{CH_3}$），1.85（2H，m，環），1.90（2H，m，環），2.91（2H，q，$-\underline{CH_2}CH_3$），2.92（2H，q，$-\underline{CH_2}CH_3$），4.05-4.20（4H，m，環），5.28（2H，s，$-\underline{CH_2}-C_6H_5$），5.68（1H，s，$=CHCOOC_2H_5$），6.80（2H，d，芳香族），7.55（2H，d，芳香族）。

(d)2-第三-丁基-5-[2-(4-(2-乙基-8-乙氧基碳醯基甲基亞基-4,5,6,7-四氫-1(4H)-環庚咪唑)甲基聯苯基)]四挫

依實施例5(c)所製備之化合物（280毫克）於甲苯（5毫升）及乙醇（0.1毫升）之溶液被加入[2-(2-第三丁基-2H-四唑-5-基)苯基]硼酸（175.5毫克），$Pd(PPh_3)_4$（26.8毫克）及2M $Na_2CO_3$（1.6毫升）。此混合物於迴流下被攪拌達4.5小時。此反應混合物被倒入水（30毫升），且以甲苯萃取（20毫升x 3），甲苯層被鹽水漂洗後乾燥



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

（$Na_2SO_4$），經過濾且於真空下濃縮。所得的產物藉矽膠管柱層析法純化。沖提係以醋酸乙酯／正己烷（1/1）進行。所得之目的化合物為黃色油狀體（230毫克）。

質譜分析（m/e）：$M^+$ = 539, 451, 253, 178 (BP)。

IR（$cm^{-1}$）：3420, 3000, 1230, 2950, 1720。

$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：1.25（3H，s，t-Bu），1.82（2H，m，環），1.89(2H，m，環），2.55（2H，q，$-\underline{CH_2}\ CH_3$），2.80-2.83（2H，m，環），3.04-3.07（2H，m，環），4.12（2H，q，$-\underline{CH_2}\ CH_3$），5.17(2H，s，$-\underline{CH_2}-C_6H_5$），5.56（1H，s，$=\underline{CH}COOC_2H_5$），6.82(2H，d，芳香族），7.14（2H，d，芳香族），7.39-7.88（4H，m，芳香族）。

(e) 2-乙基-8-碳醯基甲基亞基-1-[2'-(1H-四唑-5-基)聯苯-4-基)甲基]-4,5,6,7-四氫-環庚咪唑

得自上述實施例5(d)之化合物（200毫克）於甲苯（20毫升）及甲基磺酸（400毫克）之溶液被迴流達3小時。此溶液於真空下濃縮且倒入冰水。水溶液以10% NaOH被調至pH 4。所得的沉澱物以過濾收集且以甲醇（2毫升）再結晶。所得之產物為白色晶體（120毫克）。

熔點：191-193℃

質譜分析(m/e)：$M^+$ = 408 ($M^+$-COOH), 367, 192 (BP), 134。



（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
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　）

IR（$cm^{-1}$）：2914, 1692, 1611, 1452, 1362, 1197。

$^1$H-NMR（$CDCl_3$）：1.30（3H，t，$-CH_2\underline{CH_3}$），1.94（4H，bs，環），2.65-3.03（6H，m，$-\underline{CH_2}CH_3$ +環），5.43(2H，s，$-\underline{CH_2}-C_6H_5$），5.92(1H，s，$=\underline{CH}COOH$)，6.80-7.70（8H，m，芳香族），7.96（1H，s，-NH）。

發明功效

本發明之主要目的為發現一種簡單且不需使用毒性或昂貴的試劑以製備良好產率之環庚咪唑衍生物。

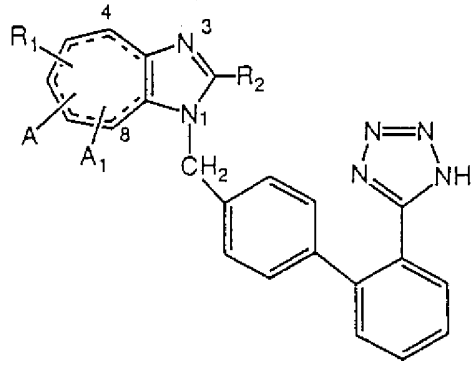


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

環庚咪唑衍生物的製備方法

一種製備通式（４）化合物之方法

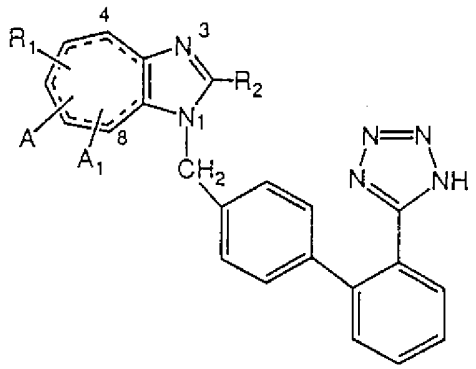


(4)

其中Ｒ１為氫或異丙基；Ｒ２表鏈狀或分枝之Ｃ１－Ｃ４烷基；（ｉ）當Ａ和Ａ１分別鍵結於４－或８－位置時，Ａ為氫及Ａ１為氫原子或羥基，或（ｉｉ）當Ａ和Ａ１同時鍵結於４－或８－位置時，Ａ和Ａ１共同形成氧代基（=0）或

英文發明摘要（發明之名稱：　METHOD OF MANUFACTURING THE CYCLOHEPTIMIDAZOLE DERIVATIVES　）

A method of preparing a compound of general formula (4)



(4)

wherein $R_1$ is hydrogen or isopropyl; $R_2$ represents a chain or branched $C_1$-$C_4$alkyl; (i) when A and $A_1$ are individually bound at 4- or 8- position, A is a hydrogen and $A_1$ is a hydrogen atom or hydroxy group, or (ii) when A and $A_1$ are simultaneously bound at 4- or 8- position, A and $A_1$ together form an oxo group (=O) or =CHCOOR′ (R′represents a chain or branched $C_1$-$C_4$alkyl); line.... is saturated single bond;



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

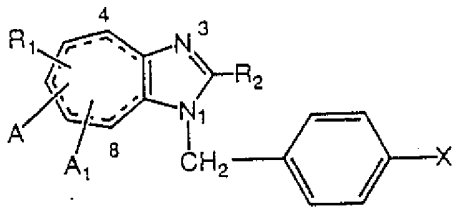
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

=CHCOOR'（R'表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基）；線....為飽合之單鍵；

該方法包含通式（1）化合物

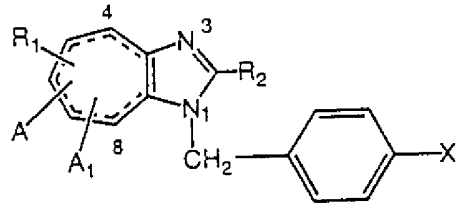


(1)

其中$R_1$，$R_2$，A，$A_1$，線....為上述之定義，X為鹵素原子或三氟甲基磺酸酯；與通式（2）化合物藉由習知之方法反應

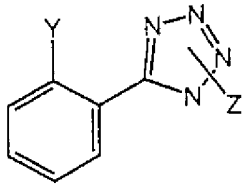
英文發明摘要（發明之名稱：　　）

which comprises reacting a compound of general formula (1)



(1)

wherein $R_1$, $R_2$, A, $A_1$, line.... are as defined above, X is halogen atom or trifluoromethanesulfonate; with a compound of general formula (2) by known method

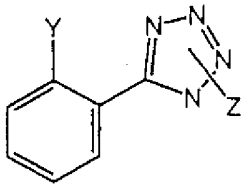


(2)



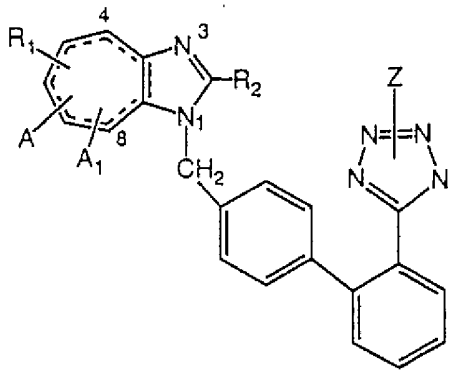
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）



(2)

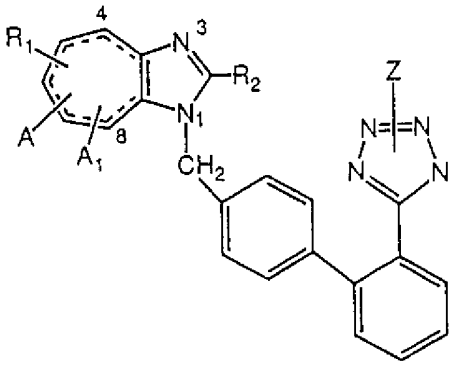
其中Y為 $-B(OH)_2$ 或 $-Sn(R_5)_3$（$R_5$ 表鏈狀或分枝之 $C_1$—$C_4$ 烷基）；Z為保護基選自包含第三丁基，三苯甲基，甲氧基甲基醚，苯甲基甲基醚及對硝基苯；以得到通式（3）之化合物



(3)

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

wherein Y is $-B(OH)_2$ or $-Sn(R_5)_3$ ($R_5$ represents a chain or branched $C_1$-$C_4$alkyl); Z is a protecting group selected from the group consisting of t-butyl, trithyl ($-C(Ph)_3$), methoxymethylether, benzylmethylether and *p*-nitrophenyl;
to give a compound of general formula (3)



(3)



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

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

其中 $R_1$，$R_2$，A，$A_1$，線 ‥‥ 及 Z 為上述之定義；化合物（3）接著以 HCl 或 $CH_3SO_3H$ 於有機溶劑及迴流下去保護而得到通式（4）化合物。

英文發明摘要（發明之名稱：　　）

wherein $R_1$, $R_2$, A, $A_1$, line‥‥ and Z are as defined above; the compound (3) is following deprotected with HCl or $CH_3SO_3H$ in the presence of organic solvent(s) at reflux to give the compound of general formula (4).



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

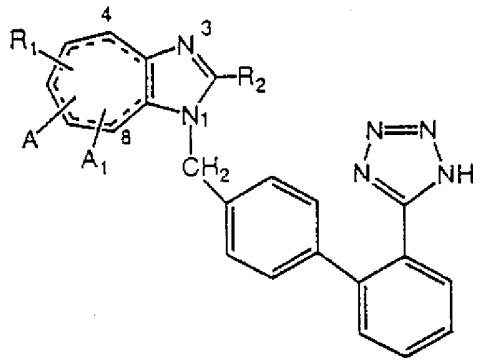
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

公告本

修正補充 89.7.10

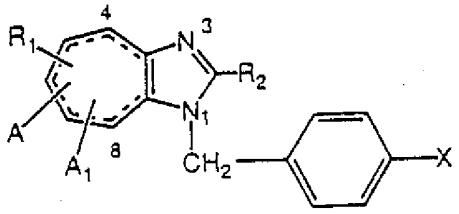
1．一種製備通式（4）化合物之方法



(4)

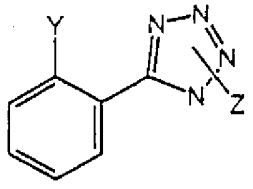
其中$R_1$為氫或異丙基；$R_2$表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基；(i)當A和$A_1$分別鍵結於4－或8－位置時，A為氫及$A_1$為氫原子或羥基，或(ii)當A和$A_1$同時鍵結於4－或8－位置時，A和$A_1$共同形成氧代基（=O）或=CHCOOR'（R'表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基）；線⋯為飽合之單鍵；

該方法包含通式（1）化合物



(1)

其中$R_1$，$R_2$，A，$A_1$，線⋯為上述之定義，X為鹵素原子或三氟甲基磺酸酯；與通式（2）化合物反應，



(2)

其中Y為 $-B(OH)_2$ 或 $-Sn(R_5)_3$（$R_5$表鏈狀或分枝之



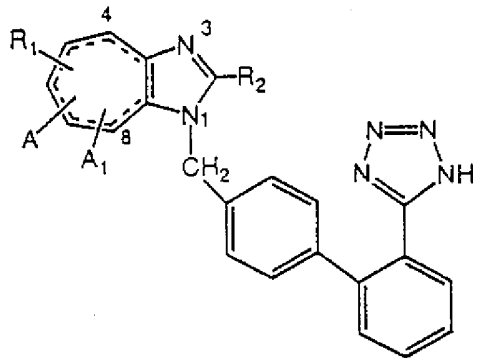
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

公告本

修正補充 89.7.10

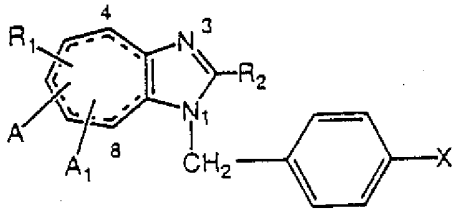
1．一種製備通式（4）化合物之方法



(4)

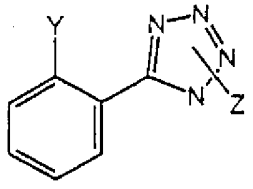
其中$R_1$為氫或異丙基；$R_2$表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基；(i)當A和$A_1$分別鍵結於4－或8－位置時，A為氫及$A_1$為氫原子或羥基，或(ii)當A和$A_1$同時鍵結於4－或8－位置時，A和$A_1$共同形成氧代基（=O）或=CHCOOR'（R'表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基）；線⋯為飽合之單鍵；

該方法包含通式（1）化合物



(1)

其中$R_1$，$R_2$，A，$A_1$，線⋯為上述之定義，X為鹵素原子或三氟甲基磺酸酯；與通式（2）化合物反應，



(2)

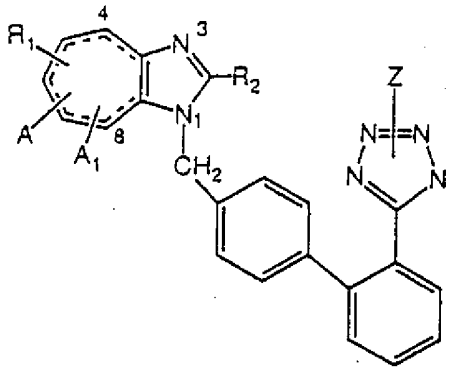
其中Y為 $-B(OH)_2$ 或 $-Sn(R_5)_3$（$R_5$表鏈狀或分枝之



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

## 六、申請專利範圍

$C_1-C_4$烷基）；Z為保護基選自包含第三丁基，三苯甲基，甲氧基甲基醚，苯甲基甲基醚及對硝基苯；以得到通式（3）之化合物



(3)

其中$R_1$，$R_2$，A，$A_1$，線 ⎯ 及Z為上述之定義；化合物（3）接著以HCl或$CH_3SO_3H$於有機溶劑及迴流下去保護而得到通式（4）化合物，其中在Y為－B（$OH)_2$之情形中，反應係於存有鹼及觸媒在室溫或迴流下進行於有機溶劑中，及在Y為－Sn（$R_5)_3$之情形下，反應係於存有觸媒在室溫或迴流下進行於有機溶劑中。

2．如申請專利範圍第1項之方法，其中於Y為－B（$OH_2$）之情形中，該鹼係選自碳酸鈉，氫氧化鈉及氫氧化鉀；

3．如申請專利範圍第1項之方法，其中於Y為－B（$OH_2$）之情形中該觸媒係選自$Pd(PPh_3)_4$，$PdCl_2$及Pd／C；

4．如申請專利範圍第1項之方法，其中於Y為－Sn（$R_5)_3$之情形中，該觸媒係選自$Pd(PPh_3)_4$

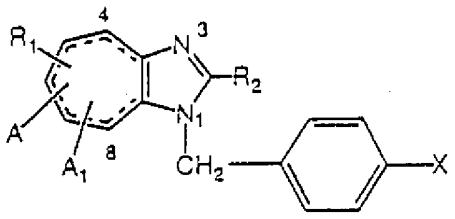


（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4規格（210×297公釐）

## 六、申請專利範圍

，$PdCl_2$，Pd／C，CuI及LiCl。

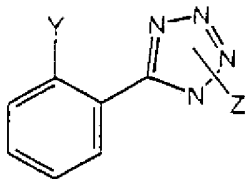
5．一種通式（1）化合物



(1)

其中$R_1$為氫或異丙基；$R_2$表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基；(i)當A和$A_1$分別鍵結於4－或8－位置時，A為氫及$A_1$為氫原子或羥基，或(ii)當A和$A_1$同時鍵結於4－或8－位置時，A和$A_1$共同形成氧代基（=O）或=CHCOOR'（R'表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基）；線…為飽合之單鍵；及X為鹵素原子或三氟甲基磺酸酯。

6．一種通式（2）化合物



(2)

其中Y為 $-B(OH)_2$ 或 $-Sn(R_5)_3$（$R_5$表鏈狀或分枝之$C_1$－$C_4$烷基）；Z為保護基選自包含第三丁基，三苯甲基，甲氧基甲基醚，苯甲基甲基醚及對硝基苯。



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