

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美國 1998 年 7 月 2 日 09/109,542 ☒ 有主張優先權

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

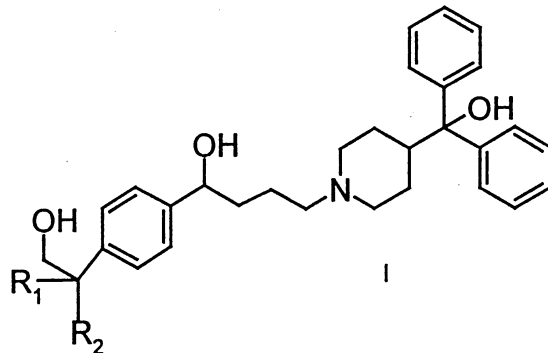
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

本發明係關於新穎的式（I）哌啶衍生物及其製法。



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COOH$ 或 $-COO$ 烷基，其中，烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽。

特芬納丁（Terfenadine）， α - [4 - (1 , 1 - 二甲基乙基) 苯基] - 4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶丁醇，是一種已知的抗組織胺劑，其目前以 Seldane® 名稱以每日兩次的 60 毫克建議劑量售於市面上（請參考 PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 52nd Edition, 1998, pp.1238-1244, Medical Economics Company, Inc. Montvale, New Jersey）。特芬納丁揭示於 1975 年 4 月 15 日發佈的美國專利案第 3,878,217 號中。Sorken 和 Heel 提出特芬納丁的藥物動力性質和療效之回顧 [Drugs, 29, 34-56 (1985)]。

特芬納丁使得絕大多數（99%）的第一種代謝物轉變成兩種主要代謝物，費塞芬納丁（fexofenadine）和非活

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（2）

性去烷基化的代謝物。已經由1981年3月3日發佈的美國專利案第4,254,129號知道費塞芬納丁，即，4-[1-羥基-4-[4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基]丁基- α ， α -二甲基苯乙酸，是一種具有口服活性的抗組織胺劑。其目前以 Allegra® 名稱銷售（請參考 PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, 52nd Edition, 1998, pp.1189-1190, Medical Economics Company, Inc. Montvale, New Jersey）。

發明概述

本發明的目的是要提出一種新穎的式（I）的哌啶衍生物，其可用以治療過敏性失調。另一目的是要提出該衍生物之製法及提出可用以製備彼之新穎的中間物。

此外，本發明的目的是要提出一種治療罹患過敏性失調的患者的方法，包含在該10個病患施用有效抗過敏量的式（I）化合物。

此外，本發明的目的是要提出一種組成物，包含可分析量式（I）化合物與一或多種藥用上可接受的載體或賦形劑。

本發明的另一目是要提出一種用以製備可用以合成特芬納丁和相關化合物之中間物的方法。

進一步研究專利說明書和所附申請專利範圍之後，嫻於此技藝者會瞭解本發明的其他目的和優點。

（請先閱讀背面之注意事項再
為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（3）

發明詳述

式（I）化合物可藉嫻於此技藝者習知的技巧和程序製得。

此處所謂之具 1 至 6 個碳原子之直鏈或帶有支鏈的烷基是指甲基、乙基、正丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基及直鏈和帶有支鏈的戊基和己基。

式（I）的哌啶衍生物可形成藥用上可接受的鹽類。本發明之化合物之藥用上可接受的酸加成鹽是任何適當的無機或有機酸的加成鹽。適當的無機酸是，如：氫氯酸、氫溴酸、硫酸和磷酸。適當的有機酸包括羧酸（如：乙酸、丙酸、甘醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、反一丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、環磺酸、抗壞血酸、順一丁烯二酸、羥基順一丁烯二酸和二羥基順一丁烯二酸、苯甲酸、苯乙酸、4-胺基苯甲酸、4-羥基苯甲基、鄰一胺基苯甲酸、肉桂酸、4-胺基水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸和扁桃酸、磺酸（如：甲磺酸、乙磺酸和 β -羥基乙磺酸）。前式化合物與無機或有機鹼形成的無毒性鹽類亦屬本發明之範圍內，可以包括，如：鹼金屬（如：鈉、鉀和鋰）、鹼土金屬（如：鈣和鎂）、I I I A 族輕金屬（如：鋁）、有機胺（如：一級、二級或三級胺，如：環己胺、乙胺、吡啶、甲基胺基乙醇和哌嗪）。此鹽可藉傳統方式製得，如：以適當的酸或鹼處理式（I）的哌啶衍生物。

式（I）的哌啶衍生物之新穎製法示於圖表 A， R_1 和

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

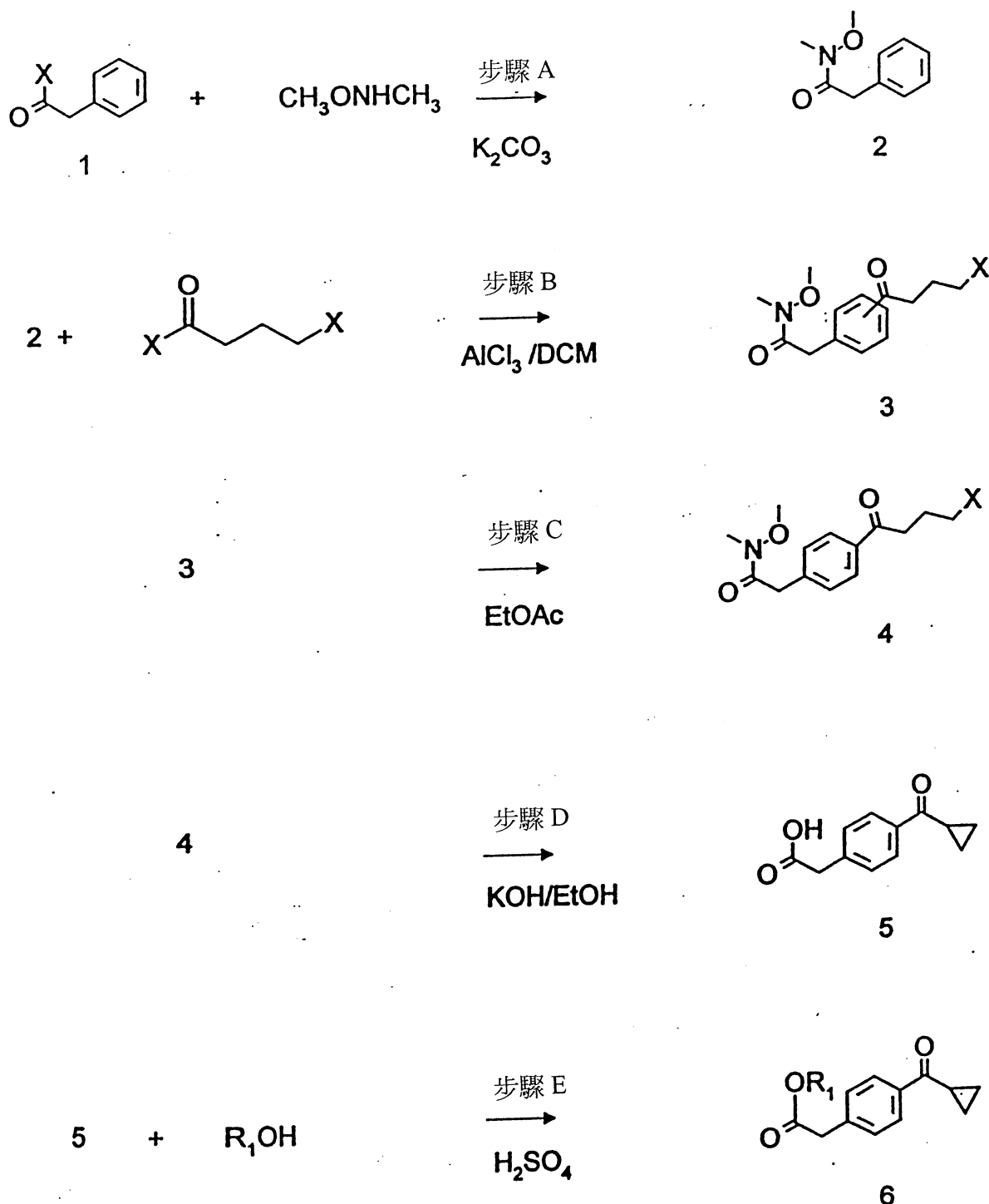
訂

線

五、發明說明(4)

R_2 是直鏈或帶有支鏈的 $C_1 - C_6$ 烷基； R_3 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中， $C_1 - C_6$ 烷基是直鏈或帶有支鏈；X 是 Cl、Br 或 I。

圖表 A



(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

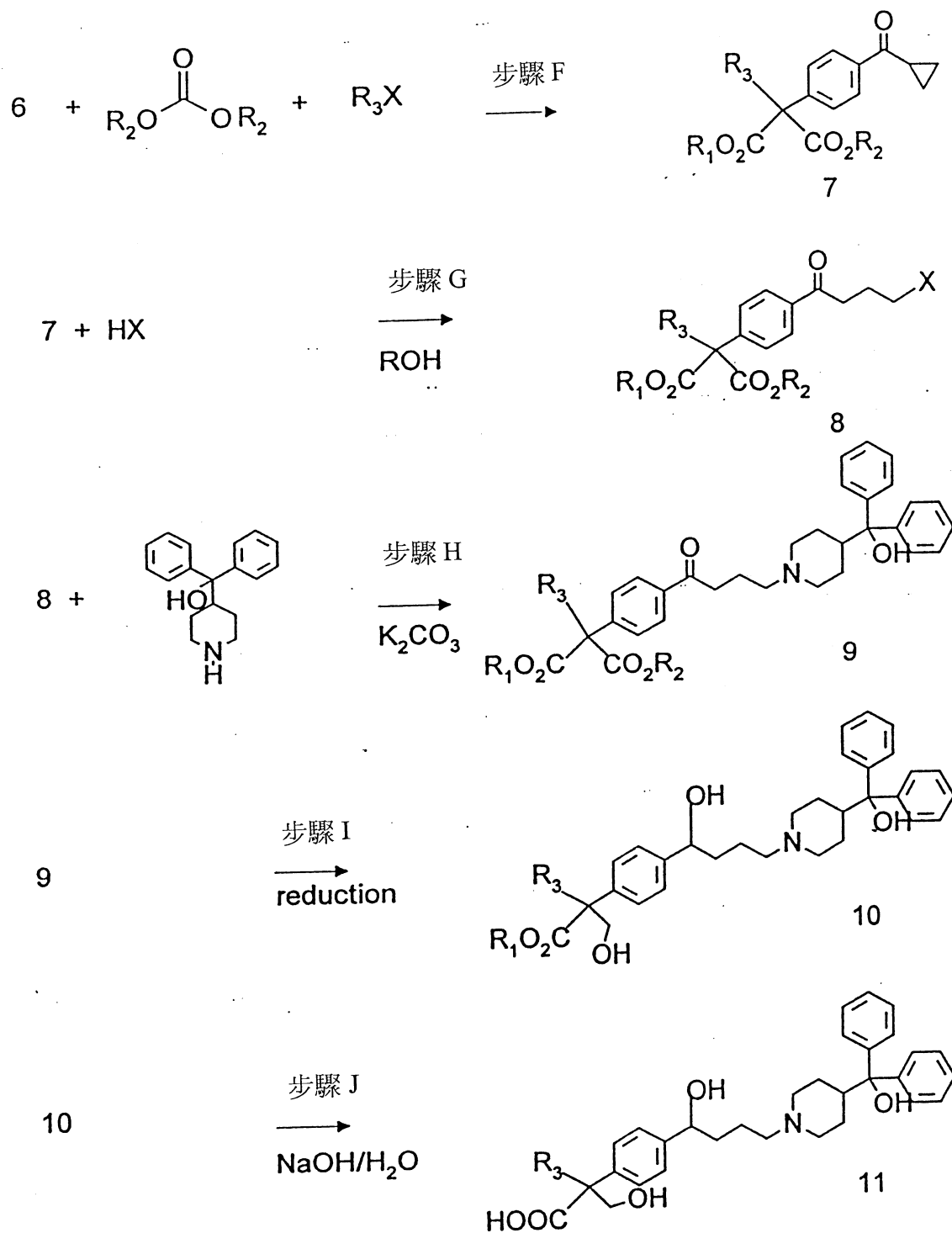
裝

訂

線

五、發明說明(5)

圖表 A (續)



(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

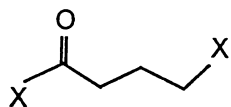
五、發明說明（6）

圖表 A 提出製備式（I）化合物的一般合成法。

步驟 A 中，苯基乙醯鹵（1）（其中，X 是 Cl、Br 或 I）與 N-O-二甲基羥基胺氯化氫反應，形成 N-甲氧基-N-甲基苯乙醯胺（2）。

例如，適當的苯基乙醯鹵（1）與莫耳數過量的碳酸鉀在適當溶劑（如：甲苯）中接觸。適當的苯基乙醯鹵包括苯基乙醯氯、苯基乙醯溴或苯基乙醯碘。較佳的苯基乙醯鹵是苯基乙醯氯。之後添加溶解於水中之莫耳當量的 N-O-二甲基羥基胺氯化氫。此反應混合物於 0℃ 至 60℃ 攪拌 1 至 24 小時。較佳攪拌時間是 3 小時。較佳溫度是 25℃。以此技藝中習知的萃取法自反應區中回收 N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺（2）。

步驟 B 中，N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺（2）在 Friedel-Crafts 條件下以其式如下之適當之經 4-鹵-取代的丁醯鹵加以乙醯化



其中，各個 X 分別是 Cl、Br 或 I；

得到對位、間位經取代的 ω -鹵- α -酮基-苯乙醯胺（3）。令人訝異地，此對位異構物可以在藉由述於步驟 C 之後續的再結晶處理而簡便分離。

例如，在步驟 B 中，使用適當的路易士酸，使 N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺（2）與適當之經 4-鹵取代

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（ 7 ）

的丁醯鹵在 Friedel-Crafts 一般條件下接觸。適當之經 4 - 鹵取代的丁醯鹵的例子包括 4 - 氯丁醯氯、4 - 溴丁醯溴之類。較佳之 4 - 鹵取代的丁醯鹵是 4 - 氯丁醯氯。此反應於溶劑（如：二硫化碳、1, 2 - 二氯乙烷、正己烷、乙腈、1 - 硝基丙烷、硝基甲烷、二乙醚、四氯化碳、二氯甲烷、四氯乙烷或硝基苯）中進行，較佳溶劑是二氯甲烷。反應時間由約 1 / 2 小時至 2 5 小時，溫度由 0 °C 至 4 0 °C。較佳攪拌時間是 6 小時。較佳溫度是 4 0 °C。水冷之後，以此技藝中習知的萃取法自反應區中回收對位、間位經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙醯胺（3）。

此技藝中知道並瞭解適用於步驟 B 中所述之醯化反應的路易士酸。適當的路易士酸的例子是三氯化硼、氯化鋁、四氯化鈦、三氟化硼、四氯化錫和氯化鋅。嫻於此技藝者熟知並瞭解用於步驟 B 之醯化反應之適當的路易士酸之選擇和利用。

對位經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙醯胺（3）以步驟 C 中所述的再結晶法加以純化。

例如，前述步驟 B 所述之萃取法之產物攪入適當的有機溶劑（如：庚烷／乙酸乙酯（約 4 : 1）之混合物）中並加以收集。固體溶解於溫度範圍由 2 5 °C 至 7 6 °C 的適當溶劑（如：乙酸乙酯）中。較佳溫度是 7 6 °C。之後，溶液與木炭接觸。之後過濾此混合物並以適當溶劑（如：庚烷）稀釋。之後將所得糊狀物加熱至得到均勻溶液。於室溫靜置之後，結晶出實質上純淨之對位經取代的 ω - 鹵

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（8）

— α — 酮基 — 苯乙醯胺（4）。

步驟 D 中，實質上純淨之對位經取代的 ω — 鹵 — α — 酮基 — 苯乙醯胺（4）水解成 4 — （環丙基羰基）苯乙酸（5）。

例如，實質上純淨之對位經取代的 ω — 鹵 — α — 酮基 — 苯乙醯胺（4）與莫耳過量的適當鹼（如：氫氧化鉀）在適當溶劑（如：乙醇）中接觸。反應物基本上一同於 0 °C 至 78 °C 的溫度範圍內攪拌 1 至 24 小時。較佳攪拌時間是 18 小時。較佳溫度是 25 °C。4 — （環丙基羰基）苯乙酸（5）係藉由此技藝中知道的酸化和萃取法自反應區回收。

步驟 E 中，4 — （環丙基羰基）苯乙酸（5）被酯化成相關的 4 — （環丙基羰基）苯乙酸酯（6）。

例如，在有催化量的無機酸（如：氫氯酸或硫酸，以氫氯酸為佳）存在的情況下，於 25 °C 至 78 °C 的溫度範圍內，適當的 4 — （環丙基羰基）苯乙酸（5）與過量之適當的 C₁ — C₆ 直鏈或帶有支鏈的醇反應。反應物基本上一同攪拌 2 至 72 小時。較佳攪拌時間是 24 小時。較佳溫度是 25 °C。相關的 4 — （環丙基羰基）苯乙酸酯（6）係藉由此技藝中知道的鹼化和萃取法自反應區回收。其可藉矽膠層析法加以純化。

步驟 F 中，適當的 4 — （環丙基羰基）苯乙酸酯（6）以適當的醯化劑加以醯化而得到相關的〔4 — （環丙基羰基）苯基〕丙二酸二酯（7）。

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（9）

例如，適當的 4 - （環丙基羰基）苯乙酸酯（6）與莫耳數略為過量之適當的醃化劑反應。適當的醃化劑包括碳酸二烷基酯（如：碳酸二甲酯或碳酸二乙酯）；或氯甲酸酯（如：氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯）。此反應基本上於適當的非質子溶劑中在有適當的非親核性鹼存在的情況下進行約 0.5 小時至 7 天，實施溫度是約 0 °C 至溶劑的迴餾溫度。較佳攪拌時間是 3 天。較佳溫度是 25 °C。適用於此醃化反應的溶劑包括四氫呋喃、二噁烷或第三丁基甲基醚。較佳溶劑是四氫呋喃。適用於此醃化反應的非親核性鹼包括無機鹼（如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀）或氫化物（如：氫化鈉或氫化鉀）或烷氧化物（如：第三丁氧化鉀）。較佳的鹼是鈉雙（三甲基甲矽烷基）醃胺。

藉由醃化反應形成的衍生物在醃化反應之後視情況地於原處以適當的烷化劑加以烷化。適當的烷化劑包括烷基鹵（如：碘甲烷、氯甲烷或溴甲烷）；或硫酸二烷基酯（如：硫酸二甲酯或硫酸二乙酯）。反應物基本上於 0 °C 至 30 °C 的溫度範圍內攪拌 1 至 48 小時。較佳攪拌時間是 24 小時。較佳溫度是 25 °C。

藉由此技藝中知道的萃取法自反應區回收相關的〔4 - （環丙基羰基）苯基〕丙二酸二酯（7）。其可藉矽膠層析／或再結晶程序加以純化。

因為步驟 F 中的醃化法及後續烷化法中不須利用酮基，所以可以用適當的保護基來保護 4 - （環丙基羰基）苯乙酸酯（6）的酮官能基，結構（6）的酮基之適當保護

（請先閱讀背面之注意事項再
為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（10）

基之利用和選擇為關於此技藝者所習知並述於” Protective Groups in Organic Synthesis（有機合成中的保護基）”，Theodora W. Greene, Wiley(1981)。例如，用於酮官能性之適當的保護基包括非環系縮醛（如：二甲縮醛）；環縮醛（如：1,3-二噁烷和1,3-dioxalane）；非環二硫代縮醛（如：S,S-二甲縮醛）；環狀二硫代縮醛（如：1,3-二硫胺素和1,3-dithiolane衍生物）；非環一硫代縮醛類；環狀一硫代縮醛類（如：1,3-氧雜thiolane）。

步驟G中，適當的〔4-（環丙基羰基）苯基〕丙二酸二酯（7）開環得到相關的〔4-（4-鹵基-1-氧-丁基）苯基〕丙二酸二酯（8）。

例如，適當的〔4-（環丙基羰基）苯基〕丙二酸二酯（7）與適當的鹵化氫（如：氯化氫、溴化氫或碘化氫）在適當的有機溶劑中或無溶劑存在的情況下接觸。適當的有機溶劑包括醇溶劑（如：乙醇、甲醇、異丙醇或正丁醇）；烴溶劑（如：苯、甲苯或二甲苯）；鹵化烴（如：氯苯、氯仿或二氯甲烷或二甲替甲醯胺）或醋酸或二噁烷，其溫度範圍由0℃至100℃。以無溶劑存在為佳。反應物基本上一同攪拌1小時至24小時。較佳攪拌時間是4小時至16小時。較佳溫度範圍是60℃至80℃。有溶劑存在時，利用此技藝中已知的萃取法及後續的溶劑蒸發程序，自反應區回收〔4-（4-鹵基-1-氧-丁基）苯基〕丙二酸二酯（8）。

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（11）

步驟 H 中，適當〔4-（4-鹵基-1-氧-丁基）苯基〕丙二酸二酯（8）的鹵官能性被 α -（4-哌啶基）二苯甲醇（Aldrich Chemicals 的市售品）加以烷化，得到〔4-〔4-〔4-相對應的（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）。

例如，此烷化反應在適當溶劑中進行，以在無非親核性鹼存在並視情況地有催化量的碘來源（如：碘化鉀或碘化鈉）存在時進行為佳。反應時間由約 4 小時至 7 天，反應溫度由約 25 °C 至溶劑的迴餾溫度。較佳攪拌時間是 3 天。較佳溫度是溶劑的迴餾溫度。適用於此烷化反應的溶劑包括醇溶劑（如：甲醇、乙醇、異丙醇或正丁醇）；酮溶劑（如：甲基異丁基酮）；烴溶劑（如：苯、甲苯或二甲苯）及它們與水的混合物；鹵化烴（如：氯苯或二氯甲烷或二甲替甲醯胺）。較佳溶液是甲苯／水（10：4）。適用於此烷化反應的非親核性鹼包括無機鹼（如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀或碳酸鉀）或有機鹼（如：三烷基胺（如：三乙胺或吡啶）），或者可使用過量的 α -（4-哌啶基）二苯甲醇。較佳的鹼是碳酸鉀。

以嫻於此技藝者已知的萃取法，自反應區中回收相對應的〔4-〔4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）。其可藉由矽膠層析法加以純化。

因為步驟 H 的烷化反應中不須利用，所以〔（4-鹵基-1-氧-丁基）苯基〕丙二酸二酯（8）的酮官能性

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（12）

可以適當保護基加以保護。結構（8）的酮基之適當保護基之選擇和利用為嫻於此技藝者所習知並述於” Protective Groups in Organic Synthesis（有機合成中的保護基）”，Theodora W. Greene, Wiley(1981)。例如，用於酮官能性之適當的保護基包括非環系縮醛（如：二甲縮醛）；環縮醛（如：1,3-二噁烷和1,3-dioxalane）；非環二硫代縮醛（如：S,S-二甲縮醛）；環狀二硫代縮醛（如：1,3-二硫胺素和1,3-dithiolane 衍生物）；非環一硫代縮醛類；環狀一硫代縮醛類（如：1,3-氧雜thiolane）。

步驟 I 中，適當的〔4-〔4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）被選擇性地還原成相對應的4-〔1-羥基-4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕丁基〕- α -（羥基甲基）-苯乙酸酯（10）。藉由利用適當的選擇性還原劑可達此目的。適當的選擇性還原劑是一種物劑或物劑之合併物，其選擇性地僅將丙二酸二酯官能性中的一個酯還原成相對應的羥基甲基部分，而不會使丙二酸二酯官能性中的第二個酯還原。適當的選擇性還原劑包括三-第三丁氧基氫化鋁或適當矽烷和適當之以二茂鈦為基礎的觸媒之合併物。

例如，適當的〔4-〔4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）與適當的選擇性還原劑（如：三-第三丁氧基氫化鋁）

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（13）

在適當溶劑（如：四氫呋喃、二乙醚或二噁烷）中接觸。較佳溶劑是四氫呋喃。反應物基本上於 0 °C 至 65 °C 的溫度範圍內攪拌 0.5 至 48 小時。較佳溫度是 25 °C。

亦可利用催化性還原反應自適當的〔4-〔4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）製備 4-〔1-羥基-4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕丁基〕- α -（羥基甲基）-苯乙酸酯（10），此時，使用，如：適當之以二茂鈦為基礎的觸媒，其中，適當的矽烷（如：聚甲基羥基氫矽氧烷）作為化學還原劑。適當之以二茂鈦為基礎的觸媒包括一般被稱為“Cp₂TiH”活性催化物種。嫻於此技藝者熟知此活性催化性物種“Cp₂TiH”可以再生，如：藉由在適當溶劑（如：四氫呋喃）中將 2 當量乙基溴化鎂加至 1 當量 Cp₂TiH 中。

例如，此催化性還原反應在適當溶劑（如：四氫呋喃或二乙醚或二噁烷）中於約 25 °C 至溶劑之迴餾溫度的溫度範圍內進行。以催化性還原反應進行的較佳溫度是 65 °C。反應時間由約 8 小時至 24 小時。較佳攪拌時間是 18 小時。以 Bu₄NF 處理及利用嫻於此技藝者知道的萃取程序之後，自反應區回收 4-〔1-羥基-4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕丁基〕- α -（羥基甲基）-苯乙酸酯（10）。其可藉由矽膠層析法加以純化。

此外，亦可利用對掌性催化性還原反應自〔4-〔4

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（14）

—〔4—（羥基二苯基甲基）—1—哌啶基〕—1—氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）製備4—〔1—羥基—4—〔4—（羥基二苯基甲基）—1—哌啶基〕丁基〕— α —（羥基甲基）—苯乙酸酯（10），此時，使用適當的對掌性二茂鈦系統，如：述於 Journal of the American Chemical Society, 116, 11667-11670 (1994) 者。

如嫻於此技藝者所知道，其酮基受到保護的〔4—〔4—〔4—（羥基二苯基甲基）—1—吡啶基〕—1—氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）必須在步驟 I 所述的還原反應之前與適當去保護劑反應。適當的去保護劑之選擇和利用為嫻於此技藝者所熟知且述於” Protective Groups in Organic Synthesis（有機合成中的保護基）”，Theodora W. Greene, Wiley (1981)。例如，如此技藝中已知者，〔4—〔4—〔4—（羥基二苯基甲基）—1—哌啶基〕—1—氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯（9）之酮官能基上的二甲基縮醛保護基之裂解可以藉由使用碘三甲基矽烷或稀釋酸而達成。

步驟 J 中，適當的4—〔1—羥基—4—〔4—（羥基二苯基甲基）—1—哌啶基〕丁基〕— α —（羥基甲基）—苯乙酸酯（10）視情況地被水解成相對應的4—〔1—羥基—4—〔4—（羥基二苯基甲基）—1—哌啶基〕丁基〕— α —（羥基甲基）—苯乙酸（11）。

例如，使用此技藝中已知的方法達到水解的目的，如：碳酸鉀的甲醇溶液、氨／甲醇溶液、碳酸鉀、氫氧化鉀

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（15）

、氫氧化鈣、氫氧化鈉、氫氧化鎂、氫氧化鈉／吡啶的甲醇溶液、氟化鉀的乙醇溶液和氫氧化鈉的含水醇溶液，以氫氧化鈉為佳。此反應基本在含水低碳醇溶劑（如：甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇、2-乙氧基乙醇或乙二醇）或吡啶中進行。較佳溶劑是四氫呋喃／甲醇／水（3：2：1）混合物。此反應基本上於室溫至溶劑迴餾溫度的溫度範圍內進行。較佳溫度是65℃。反應物基本上一同攪拌1至24小時。較佳攪拌時間是4小時。藉由此技藝中已知的酸化程序和萃取法自反應區回收4-〔1-羥基-4-〔4-（羥基二苯基甲基）-1-哌啶基〕丁基〕- α -（羥基甲基）-苯乙酸（11）。

當然瞭解式（I）化合物可以各種立體異構物形式存在。此化合物的對掌中心不只一個。例如：有羧基、羥基甲基和甲基連接的苄基碳可以（R）或（S）形式存在。此外，有羥基、氫和烷基胺基連接的苄基碳可以（R）或（S）形式存在。另瞭解到本發明的式（I）化合物含括它們的各種結構和立體異構物及這些異構物之混合物。

另一製備4-（環丙基羧基）苯乙酸的方法示於圖表B。此化合物可用以合成式（I）化合物和費塞芬納丁及相關化合物。圖表B中，R₁是C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷基部分是直鏈或帶有支鏈。

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

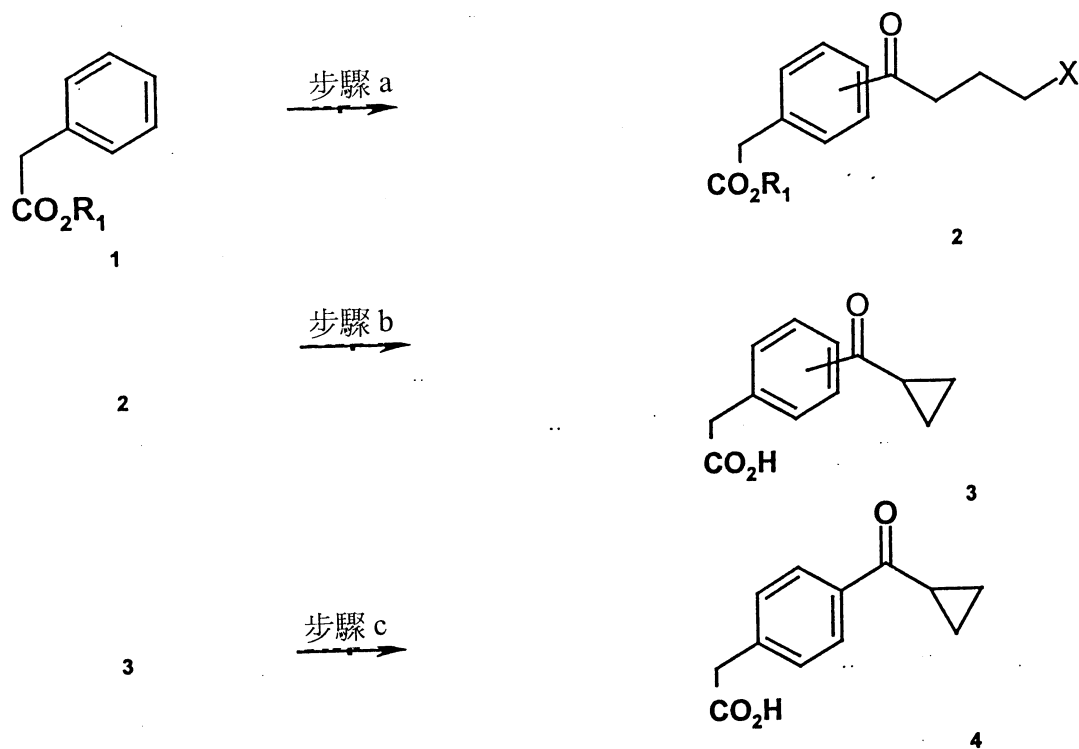
裝

訂

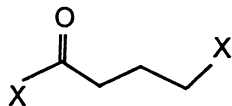
線

五、發明說明 (16)

圖表 B



圖表 B 的步驟 a 中，適當的苯乙酸酯 (1) (其中， R_1 是 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基， $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈) 在 Friedel-Crafts 條件下以其式如下之適當之經 4 - 鹵 - 取代的丁醯鹵加以醯化



其中，各個 X 分別是 Cl、Br 或 I；得到相對應的對位、間位經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙酸酯 (2)，其中，X 是 Cl、Br 或 I。

例如，在步驟 a 中，適當的苯乙酸酯 (1) 與 4 - 鹵 - 取代的丁醯鹵在 Friedel-Crafts 一般條件下以適當的路易士

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（17）

酸接觸。適當之 4 - 鹵取代的丁醯鹵的例子包括 4 - 氯丁醯氯、4 - 溴丁醯溴之類。較佳之 4 - 鹵取代的丁醯鹵是 4 - 氯丁醯氯。此反應於溶劑（如：二硫化碳、1, 2 - 二氯乙烷、正己烷、乙腈、1 - 硝基丙烷、硝基甲烷、二乙醚、四氯化碳、二氯甲烷、四氯乙烷或硝基苯）中進行，較佳溶劑是二氯甲烷。反應時間由約 1 / 2 小時至 2 5 小時，溫度範圍由 0 °C 至 4 0 °C。較佳攪拌時間是 6 小時。較佳溫度是 4 0 °C。水冷之後，以此技藝中習知的萃取法自反應區中回收對位一、間位一經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙酸酯（2）。

此技藝中已經知道並瞭解適用於步驟 a 所描述之醯化反應的路易士酸。適當的路易士酸的例子是三氯化硼、氯化鋁、四氯化鈦、三氟化硼、四氯化錫和氯化鋅。嫻於此技藝者熟知並瞭解用於步驟 a 之醯化反應之適當的路易士酸之選擇和利用。

圖表 B 的步驟 b 中，間位一和對位一經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙酸酯（2）之混合物被水解成間位一和對位一經取代的（環丙基羰基）苯乙酸（3）之混合物。

例如，間位一和對位一經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙酸酯（2）之混合物與莫耳過量的適當鹼（如：氫氧化鋰或氫氧化鉀）在適當溶劑（如：乙醇）中接觸。此反應物基本上於 0 °C 至 7 8 °C 的溫度範圍內攪拌 1 至 2 4 小時。較佳攪拌時間是 1 8 小時。較佳溫度是 2 5 °C。利用此技藝中已知的酸化和萃取法，自反應區中回收間位一和對

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（18）

位一經取代的（環丙基羰基）苯乙酸（3）。

令人訝異地，此幾乎純淨的對位異構物可藉圖表 B 中的步驟 c 所示的後續結晶處理而簡便分離。

例如，在步驟 b 中所列萃取法的產物溶解於適當之加熱至迴餾的有機溶劑（如：庚烷／乙酸乙酯的約 4：1 混合物）中。此溶液以木炭處理並過濾。冷卻之後，收集所得固體並由適當有機溶劑（如：乙酸乙酯／庚烷）再結晶。於室溫靜置之後，結晶得到幾乎純淨之對位經取代的（環丙基羰基）苯乙酸（4）。

如前述者，4 - （環丙基羰基）苯乙酸作為合成式（I）化合物的中間產物。如圖表 C 所示者，4 - （環丙基羰基）苯乙酸也可以作為製備式（7）化合物的中間產物。式（7）化合物包括費芬納丁和相關化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

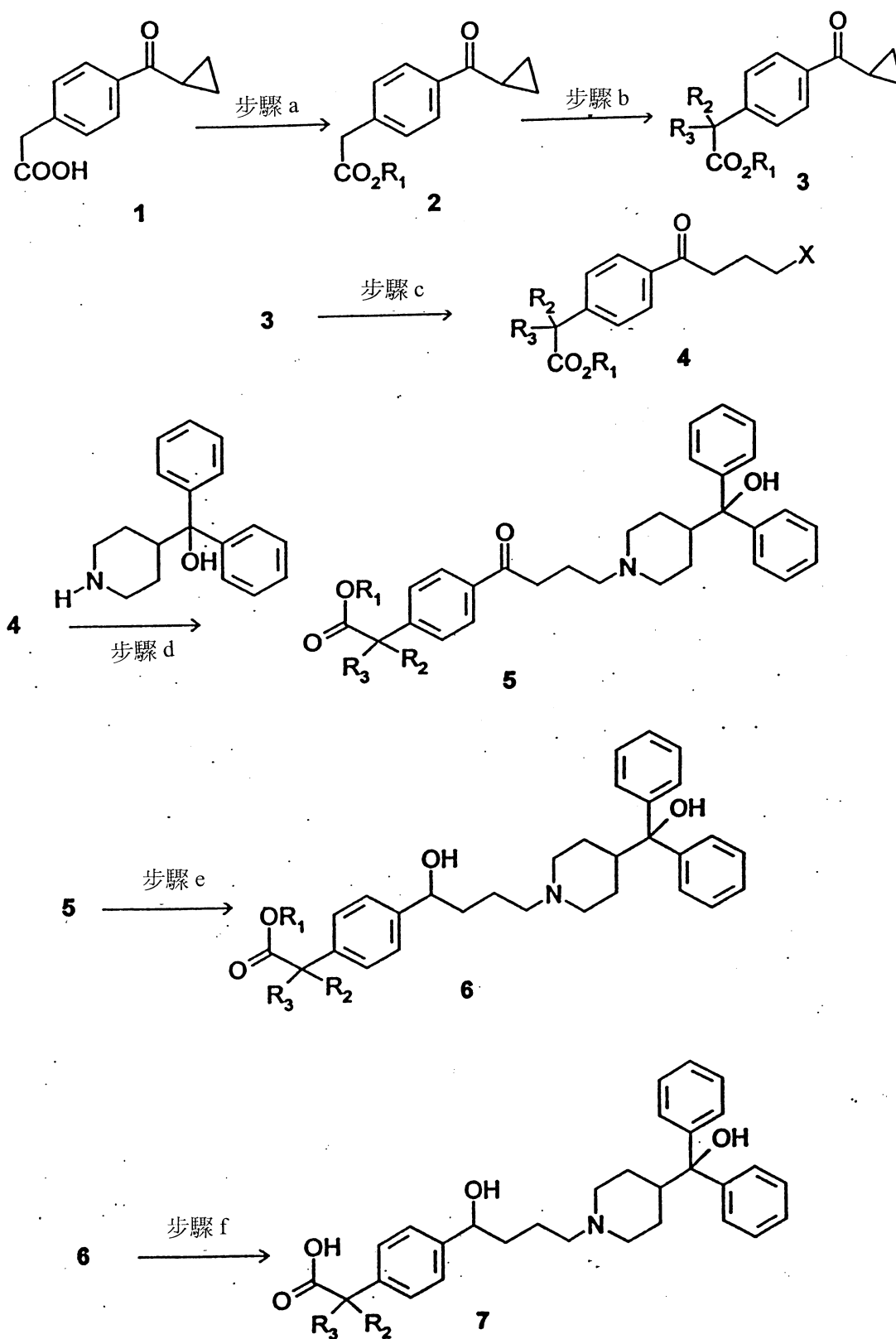
裝

訂

線

五、發明說明(19)

圖表 C



(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（20）

圖表 C 的步驟 a 中，4 -（環丙基羰基）苯乙酸（1）在圖表 A 步驟 E 所示的條件下被酯化而得到相對應的 4 -（環丙基羰基）苯乙酸酯（2），其中， R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈。

圖表 C 的步驟 b 中，4 -（環丙基羰基）苯乙酸酯（2）以適當烷化劑烷化，得到相對應之烷化的〔4 -（環丙基羰基）苯基〕苯乙酸酯（3），其中， R_1 如步驟 a 中所定義者， R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈。

例如，此反應基本上於適當的非質子溶劑中在有適當的非親核性鹼存在的情況下進行。適用於此醯化反應的溶劑包括四氫呋喃、二噁烷或第三丁基甲基醚。較佳溶劑是二甲醚·一縮貳〔乙二醇〕（diglyme）。適用於此醯化反應的非親核性鹼包括鈉雙（三甲基甲矽烷基）醯胺、無機鹼（如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀）或氫化物（如：氫化鈉或氫化鉀）或烷氧化物（如：第三丁氧化鉀）。較佳的鹼是第三丁氧化鉀。適當的烷化劑包括烷基鹵（如：碘甲烷、氯甲烷或溴甲烷）；或硫酸二烷基酯（如：硫酸二甲酯或硫酸二乙酯）。反應物基本上於 0°C 至 80°C 的溫度範圍內攪拌 1 至 48 小時。

圖表 C 的步驟 c 中，適當之經烷化的〔4 -（環丙基羰基）苯基〕苯乙酸酯（3）開環得到相關的〔4 -（4 - 鹵基 - 1 - 氧 - 丁基）苯基〕苯乙酸酯（4），其中， R_1 、 R_2 和 R_3 如步驟 b 所定義者，X 是 Cl、Br 或 I

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

。其反應條件如圖表 A 中的步驟 G。

步驟 d 中，適當的〔4 - (4 - 鹵基 - 1 - 氧 - 丁基) 苯基〕苯乙酸酯 (4) 在美國專利案第 4,254,129 號 (茲將其中所述者併入本文中以資參考) 所述條件下，被 α - (4 - 吡啶基) 二苯甲醇烷化成〔4 -〔4 -〔4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基〕 - 1 - 氧丁基〕苯基〕苯乙酸酯 (5) (其中， R_1 、 R_2 和 R_3 如前面的步驟 b 所定義者)。

圖表 C 的步驟 e 中，在前述美國專利案第 4,254,129 號所述條件下，適當的〔4 -〔4 -〔4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基〕 - 1 - 氧丁基〕苯基〕苯乙酸酯 (5) 與適當還原劑反應而製得 4 -〔1 - 羥基 - 4 -〔4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基〕丁基〕苯乙酸酯 (6) (其中， R_1 、 R_2 和 R_3 如前面的步驟 b 所定義者)。適當還原劑包括，如：硼氫化鈉或硼氫化鉀。使用，如：Raney 鎳、鈀、鉑或銻觸媒，的催化性還原反應亦可用於圖表 C 的步驟 e。

圖表 C 的步驟 f 中，在前述美國專利案第 4,254,129 號所述條件下，4 -〔1 - 羥基 - 4 -〔4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基〕丁基〕苯乙酸酯 (6) 視情況地被水解成 4 -〔1 - 羥基 - 4 -〔4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基〕丁基〕苯乙酸 (7) (其中， R_2 和 R_3 如前面的步驟 b 所定義者)。

因為烷化步驟 b 和 d 不必利用，所以 4 - (環丙基羰

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（22）

基）苯乙酸酯（6）的酮官能基可以適當保護基加以保護。結構（6）的酮基之適當保護基之選擇和利用為嫻於此技藝者所習知並述於” Protective Groups in Organic Synthesis（有機合成中的保護基）”，Theodora W. Greene, Wiley(1981)。例如，用於酮官能性之適當的保護基包括非環系縮醛（如：二甲縮醛）；環縮醛（如：1，3－二噁烷和1，3－dioxalane）；非環二硫代縮醛（如：S，S－二甲縮醛）；環狀二硫代縮醛（如：1，3－二硫胺素和1，3－dithiolane 衍生物）；非環一硫代縮醛類；環狀一硫代縮醛類（如：1，3－氧雜 thiolane）。

下列實例顯示圖表 A、B 和 C 所述的典型合成法。嫻於此技藝者知道如何取得圖表 A、B 和 C 中所用的起始物反應物。這些實例僅作說明之用，不欲對本發明之範圍造成任何限制。此處（整篇申請專利說明書），下列名詞意義如下：” μ M ” 代表微莫耳濃度。

圖表 A 所示合成之實例

步驟 A：N－甲氧基－N－甲基－苯乙醯胺之製備

將碳酸鉀（100克，720毫莫耳）溶解於水（200毫升）中。添加苯基乙醯氯（50克，320毫莫耳）的甲苯（250毫升）溶液。之後以一小時以上的時間逐滴添加 N－O－二甲基羥基胺氯化氫（32克，330毫莫耳）的水（100毫升）溶液。三小時之後，小心地添加 10% 鹽酸（250毫升）和第三丁基甲基醚

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（23）

（125 毫升）。分離有機相，以 10 % 鹽酸和碳酸氫鈉飽和溶液清洗。以無水硫酸鎂加以乾燥並加以濃縮，得到標題化合物（55 克，95 %）。

步驟 B：〔4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基苯乙醯胺之製備

以冰浴冷卻氯化鋁（87 克、650 毫莫耳）於二氯甲烷（100 毫升）中之糊狀物。以長達 0.5 小時以上的時間逐滴添加 4 - 氯丁醯氯（51 克，360 毫升）。以 0.5 小時以上的時間添加 N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺（53 克，300 毫莫耳）。使所得溶液溫熱至室溫。之後於迴餾溫度加熱 6 小時。將溶液冷卻至室溫。將溶液倒入冰（1 升）中並添加二氯甲烷（1 升）。分離有機相。水相以二氯甲烷（2 x 500 毫升）萃取。以無水硫酸鎂乾燥合併的有機物，濃縮得到固體，其中含有標題化合物和間位異構物的約 1 : 1 混合物。

步驟 C：〔4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基苯乙醯胺之結晶

使得步驟 B 中得到的固體在庚烷 / 乙酸乙酯（約 4 : 1）中形成糊狀物，之後加以收集。將此固體溶解於熱乙酸乙酯中，所得固體以約 5 克木炭處理。濾經矽藻土並添加庚烷（60 毫升）。加熱此糊狀物，直到得到均勻液體。使此溶液於室溫靜置一夜。過濾所得晶狀固體並以庚烷

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(24)

清洗，得到經純化的〔4-(4-氯-1-氧丁基)〕-N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺(20克)。使母液靜置5天並收集第二批晶狀固體(3.0克)，共得到23克(28%)經純化的〔4-(4-氯-1-氧丁基)〕-N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺。

步驟D：4-(環丙基羰基)苯乙酸之製備

將經純化的〔4-(4-氯-1-氧丁基)〕-N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺(9.4克，330毫莫耳)加至氫氧化鉀(22.0克)的乙醇(160毫升)溶液中。攪拌18小時。將溶液倒入稀鹽酸(30毫升濃鹽酸於500毫升水中)中。以三份500毫升乙酸乙酯萃取此溶液。以無水硫酸鎂乾燥合併的有機相並加以濃縮，得到標題化合物(6.4克，95%)。

步驟E：4-(環丙基羰基)苯乙酸乙酯之製備

將4-(環丙基羰基)苯乙酸溶解於含濃硫酸(10滴)的乙醇(150毫升)中。攪拌24小時。添加三乙胺(2毫升)並濃縮此溶液。將渣質溶解於水/乙酸乙酯中。以碳酸氫鈉飽和溶液清洗有機相，以無水硫酸鎂乾燥並加以濃縮。以矽膠層析術(400毫升矽膠，20%乙酸乙酯/庚烷作為沖提液)加以純化，得到標題化合物(7.0克，88%)。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

步驟 E : 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸甲酯之製備

將 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸溶解於含濃硫酸 (1 0 滴) 的甲醇 (1 0 0 毫升) 中。攪拌 2 4 小時。添加三乙胺 (2 毫升) 並濃縮此溶液。將渣質溶解於水 / 乙酸乙酯中。以碳酸氫鈉飽和溶液清洗有機相，以無水硫酸鎂乾燥並加以濃縮。以矽膠層析術 (4 0 0 毫升矽膠，2 0 % 乙酸乙酯 / 庚烷作為沖提液) 加以純化，得到標題化合物 (4 . 6 克，6 8 %)。

步驟 F : [4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基丙二酸二乙酯之製備

將 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸乙酯 (6 . 5 克，2 8 毫莫耳) 和碳酸二乙酯 (4 . 0 克，3 4 毫莫耳) 溶解於四氫呋喃 (1 0 0 毫升) 中。以長達 0 . 5 小時的時間添加 6 2 毫升 (6 2 毫莫耳) 1 . 0 M 雙 (三甲基甲矽烷基) 鹽胺鈉的四氫呋喃溶液。攪拌 2 8 小時。添加碘甲烷 (5 . 3 克，3 5 毫莫耳)。攪拌兩天。添加水和乙酸乙酯。以鹽水清洗有機相，以無水硫酸鎂乾燥並加以濃縮。以加壓層析法 (2 0 0 克矽膠，乙酸乙酯 / 庚烷作為沖提液) 加以純化，得到標題化合物 (1 . 4 3 克，1 7 %)。

步驟 F : [4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基丙二酸二甲酯之製備

將 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸甲酯 (1 . 5 克，

(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)

6 . 0 毫莫耳) 和 碳 酸 二 甲 酯 (9 3 0 毫 克 , 1 0 . 3 毫莫耳) 溶 解 於 四 氫 呋 喃 (1 0 毫 升) 中 。 以 長 達 0 . 5 小 時 的 時 間 添 加 2 0 毫 升 (2 0 毫 莫 耳) 1 . 0 M 雙 (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 醯 胺 鈉 的 四 氫 呋 喃 溶 液 。 攪 拌 3 天 。 添 加 碘 甲 烷 (5 . 3 克 , 3 5 毫 莫 耳) 。 攪 拌 2 4 小 時 。 添 加 水 和 乙 酸 乙 酯 。 以 鹽 水 清 洗 有 機 相 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 並 加 以 濃 縮 。 以 加 壓 層 析 法 (5 0 克 矽 膠 , 乙 酸 乙 酯 / 庚 烷 作 為 沖 提 液) 加 以 純 化 , 得 到 標 題 化 合 物 (3 1 5 毫 克 , 1 6 %) 。

此外 , 可 藉 步 驟 F 所 述 的 合 成 程 序 製 備 下 列 化 合 物 :

[4 - (環 丙 基 羰 基) 苯 基] 甲 基 - 丙 二 酸 , 乙 基 甲 基 二 酯

[4 - (環 丙 基 羰 基) 苯 基] 甲 基 - 丙 二 酸 , 甲 基 丙 基 二 酯

[4 - (環 丙 基 羰 基) 苯 基] 甲 基 - 丙 二 酸 , 丁 基 甲 基 二 酯

[4 - (環 丙 基 羰 基) 苯 基] 甲 基 - 丙 二 酸 , 甲 基 戊 基 二 酯

[4 - (環 丙 基 羰 基) 苯 基] 甲 基 - 丙 二 酸 , 己 基 甲 基 二 酯

[4 - (環 丙 基 羰 基) 苯 基] 甲 基 - 丙 二 酸 , 乙 基 丙 基 二 酯

[4 - (環 丙 基 羰 基) 苯 基] 甲 基 - 丙 二 酸 , 丁 基 乙 基 二 酯

(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)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 乙基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 乙基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 二丙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 丁基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 戊基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 己基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 二丁酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 丁基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 丁基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 二戊酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 己基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 二己酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 二乙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 二甲酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 乙基甲基二酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(28)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 甲基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 丁基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 甲基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 己基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 乙基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 丁基乙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 乙基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 乙基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 二丙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 丁基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 戊基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 己基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸 , 二丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(29)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸，丁基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸，丁基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸，二戊酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸，己基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 乙基 - 丙二酸，二己酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，二乙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，二甲酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，乙基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，甲基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，丁基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，甲基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，己基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，乙基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸，丁基乙基二酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(30)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 乙基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 乙基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 二丙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 丁基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 戊基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 己基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 二丁酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 丁基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 丁基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 二戊酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 己基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙基 - 丙二酸 , 二己酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 二乙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 二甲酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 乙基甲基二酯

(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)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 甲基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 丁基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 甲基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 己基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 乙基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 丁基乙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 乙基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 乙基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 二丙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 丁基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 戊基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 己基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸 , 二丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(32)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸，丁基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸，丁基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸，二戊酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸，己基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 丁基 - 丙二酸，二己酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，二乙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，二甲酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，乙基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，甲基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，丁基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，甲基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，己基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，乙基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸，丁基乙基二酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(33)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 乙基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 乙基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 二丙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 丁基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 戊基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 己基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 二丁酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 丁基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 丁基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 二戊酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 己基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 戊基 - 丙二酸 , 二己酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 二乙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 二甲酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 乙基甲基二酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(34)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 甲基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 丁基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 甲基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 己基甲基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 乙基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 丁基乙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 乙基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 乙基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 二丙酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 丁基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 戊基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 己基丙基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸 , 二丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸，丁基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸，丁基己基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸，二戊酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸，己基戊基二酯

[4 - (環丙基羰基) 苯基] 己基 - 丙二酸，二己酯

步驟 G : [4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基) 苯基] 甲基 - 丙二酸，二乙酯之製備

將氯化氫氣體通入 [4 - (環丙基羰基) 苯基] 甲基丙二酸，二乙酯 (5 7 0 毫克，2 . 0 毫莫耳) 的乙醇 (4 毫升) 溶液中達 5 分鐘。將溶液加熱迴餾。1 8 小時之後，將溶液冷卻至室溫，在溶液中通以氮氣達 1 小時。在渣質中添加乙酸乙酯和水。有機相以無水硫酸鎂加以乾燥並加以濃縮。將粗產物溶解於乙醇 (5 0 毫升) 中，在溶液中通以氯化氫氣達 1 0 分鐘。將溶液加熱至迴餾。攪拌 2 天之後，濃縮此溶液。在渣質中添加乙酸乙酯和水。有機相以無水硫酸鎂加以乾燥並加以濃縮。以加壓層析法 (1 5 0 克矽膠，2 0 % 乙酸乙酯 / 庚烷作為沖提液) 加以純化，得到標題化合物 (4 0 9 毫克，5 9 %)。

步驟 G : [4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基) 苯基] 甲基 - 丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

二酸，二甲酯之製備

將氯化氫氣體通入〔 4 - (環丙基羰基) 苯基 〕 甲基丙二酸，二甲酯 (3 1 5 毫克， 1 . 1 毫莫耳) 的乙醇 (3 毫升) 和甲苯 (9 毫升) 溶液中達 1 0 分鐘。將溶液加熱至 6 8 °C。4 小時之後，將溶液冷卻至室溫，在溶液中通以氮氣達 1 小時。在渣質中添加乙酸乙酯和水。有機相以無水硫酸鎂加以乾燥並加以濃縮，得到標題化合物 (3 2 1 毫克， 9 1 %)。

此外，可藉步驟 G 所述的合成程序製備下列化合物：

〔 4 - (4 - 溴 - 1 - 氧丁基) 苯基 〕 甲基 - 丙二酸，二甲酯

〔 4 - (4 - 碘 - 1 - 氧丁基) 苯基 〕 甲基 - 丙二酸，二甲酯

〔 4 - (4 - 溴 - 1 - 氧丁基) 苯基 〕 甲基 - 丙二酸，二甲酯

〔 4 - (4 - 碘 - 1 - 氧丁基) 苯基 〕 甲基 - 丙二酸，二甲酯

此外，可藉由步驟 G 中所述合成程序而自步驟 F 所得之具各種取代基者衍生出多種化合物。

步驟 H：〔 4 - 〔 4 - 〔 4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基 〕 - 1 - 氧丁基 〕 苯基 〕 甲基 - 丙二酸，二甲酯之製備

使〔 4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基) 苯基 〕 甲基 - 丙二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(37)

酸，二乙酯(380毫克，1.1毫莫耳)、碳酸鉀(450毫克，3.2毫莫耳)、 α -(4-哌啶基)二苯甲醇(500毫克，1.9毫莫耳)、水(4毫升)和甲苯(10毫升)混合。將此混合物加熱至迴餾。7天之後，冷卻至室溫。添加乙酸乙酯和水。有機相以鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥並加以濃縮。以加壓層析法(200克矽膠，10%甲醇/氯仿作為沖提液)加以純化，得到標題化合物(627毫克，99%)。

步驟H：〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕甲基-丙二酸，二甲酯之製備

使〔4-(4-氯-1-氧丁基)苯基〕甲基-丙二酸，二甲酯(300毫克，0.92毫莫耳)、碳酸鉀(350毫克，2.5毫莫耳)、 α -(4-哌啶基)二苯甲醇(500毫克，1.9毫莫耳)、水(3毫升)和甲苯(7毫升)混合。將此混合物加熱至迴餾。5天之後，冷卻至室溫。添加乙酸乙酯和水。有機相以鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥並加以濃縮。以加壓層析法(150克矽膠，10%甲醇/氯仿作為沖提液)加以純化，得到標題化合物(387毫克，76%)。

此外，可藉由步驟H中所述合成程序而自步驟F所得之具各種取代基者衍生出多種化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

步驟 I : 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸 , 乙酯之製備

將 [4 - [4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 氧丁基] 苯基] 甲基 - 丙二酸 , 二乙酯 (5 1 5 毫克 , 0 . 8 8 毫莫耳) 溶解於四氫呋喃 (5 毫升) 中 , 並以冰浴冷卻此溶液。以長達 2 0 分鐘的時間 , 分多次添加鋰第三丁氧基氫化鋁 (1 0 毫升 , 於四氫呋喃中的 1 M 溶液 , 1 0 毫莫耳) 。 2 小時之後 , 使溶液溫熱至室溫。 4 8 小時之後 , 溶液以冰浴冷卻並添加 1 0 % 硫酸氫鉀水溶液 (1 0 毫升) 。 有機相以鹽水清洗 , 以無水硫酸鎂加以乾燥並加以濃縮。以加壓層析法 (1 5 0 克矽膠 , 5 % 甲醇 / 氯仿作為沖提液) , 得到化合物 (3 2 1 毫克 , 6 7 %) 。

此外 , 可依步驟 I 所示合成程序製備下列化合物 :

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸 , 甲酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸 , 丙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸 , 丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(39)

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸，戊酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸，己酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 乙基 - 苯乙酸，甲酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 乙基 - 苯乙酸，乙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 乙基 - 苯乙酸，丙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 乙基 - 苯乙酸，丁酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 乙基 - 苯乙酸，戊酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 乙基 - 苯乙酸，己酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(40)

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丙基 - 苯乙酸，甲酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丙基 - 苯乙酸，乙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丙基 - 苯乙酸，丙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丙基 - 苯乙酸，丁酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丙基 - 苯乙酸，戊酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丙基 - 苯乙酸，己酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丁基 - 苯乙酸，甲酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丁基 - 苯乙酸，乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(41)

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丁基 - 苯乙酸
， 丙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丁基 - 苯乙酸
， 丁酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丁基 - 苯乙酸
， 戊酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 丁基 - 苯乙酸
， 己酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 戊基 - 苯乙酸
， 甲酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 戊基 - 苯乙酸
， 乙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 戊基 - 苯乙酸
， 丙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 戊基 - 苯乙酸
， 丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(42)

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 戊基 - 苯乙酸，戊酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 戊基 - 苯乙酸，己酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 己基 - 苯乙酸，甲酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 己基 - 苯乙酸，乙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 己基 - 苯乙酸，丙酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 己基 - 苯乙酸，丁酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 己基 - 苯乙酸，戊酯

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 己基 - 苯乙酸，己酯

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

步驟 J : $4 - [1 - \text{羥基} - 4 - [4 - (\text{羥基二苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶基}] \text{丁基}] - \alpha - (\text{羥基甲基}) - \alpha - \text{甲基}$
二

苯乙酸之製備

將 $4 - [1 - \text{羥基} - 4 - [4 - (\text{羥基二苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶基}] \text{丁基}] - \alpha - (\text{羥基甲基}) - \alpha - \text{甲基}$ 苯乙酸乙酯 (200 毫克, 0.37 毫莫耳) 溶解於甲醇 (8 毫升) 和四氫呋喃 (12 毫升) 中。添加 1.6 毫升 (1.6 毫莫耳) 1 M 氫氧化鈉水溶液。4 小時之後, 將此溶液冷卻至室溫並添加幾滴 10 % 鹽酸 (約 1 毫升) 直到 pH 為 5 - 6。濃縮此溶液, 以加壓層析法 (50 克矽膠, 甲醇 / 氯仿梯度沖提) 加以純化, 得到標題化合物 (127 毫克, 66 %)。

此外, 可依步驟 I 所示合成程序製備下列化合物:

$4 - [1 - \text{羥基} - 4 - [4 - (\text{羥基二苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶基}] \text{丁基}] - \alpha - (\text{羥基甲基}) - \alpha - \text{乙基} - \text{苯乙酸}$
 $4 - [1 - \text{羥基} - 4 - [4 - (\text{羥基二苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶基}] \text{丁基}] - \alpha - (\text{羥基甲基}) - \alpha - \text{丙基} - \text{苯乙酸}$
 $4 - [1 - \text{羥基} - 4 - [4 - (\text{羥基二苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶基}] \text{丁基}] - \alpha - (\text{羥基甲基}) - \alpha - \text{丁基} - \text{苯乙酸}$
 $4 - [1 - \text{羥基} - 4 - [4 - (\text{羥基二苯基甲基}) - 1 - \text{哌啶基}] \text{丁基}] - \alpha - (\text{羥基甲基}) - \alpha - \text{戊基} - \text{苯乙酸}$
 $4 - [1 - \text{羥基} - 4 - [4 - (\text{羥基二苯基甲基}) - 1 -$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（44）

哌啶基〕丁基〕- α -(羥基甲基)- α -己基-苯乙酸

圖表 B 所示合成法之實例

在以冰浴冷卻之 A 1 C 1₃ (210 克, 1.6 莫耳) 與二氯甲烷 (200 毫升) 的糊狀物中逐滴添加 4-氯丁醯氯 (121 克), 並同時使鍋溫維持低於 10 °C。10 分鐘之後, 鍋溫維持低於 10 °C 時, 逐滴添加苯乙酸乙酯 (118 克, 0.72 莫耳)。此混合物於室溫攪拌 1 小時, 之後加熱至 40 °C。4 小時之後, 溶液冷卻至室溫並倒入碎冰 (2 升) 中。添加二氯甲烷 (1 升)。分離有機相。水相以兩份 1 升二氯甲烷萃取。合併的有機物以硫酸鎂乾燥並濃縮。添加甲苯 (1 升), 溶液濃縮至約 500 毫升。添加乙醇 (500 毫升)。溶液加熱至 70 °C, 通入 HCl (g) 達 20 分鐘。溶液通以氮氣並濃縮。層析通過矽膠 (2.5 升), 使用乙酸乙酯/庚烷梯度作為沖提液, 得到間位一、對位一 (4-氯-1-氧丁基) 苯乙酸乙酯的 1:1 混合物 (119 克)。在 LiOH (23.5 克, 0.56 莫耳) 於水 (100 毫升) 和乙醇 (100 毫升) 中之糊狀物中添加間位一、對位一 (4-氯-1-氧丁基) 苯乙酸乙酯的 1:1 混合物 (50 克, 0.19 莫耳)。此反應放熱, 以冰浴冷卻。1 小時之後, 使此溶液溫熱至室溫。18 小時之後, 濃縮此混合物。添加水 (400 毫升) 和濃鹽酸 (直到 pH 4)。添加乙酸乙酯 (600 毫升)。分離有機相, 以鹽水清洗, 以硫

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

酸鎂乾燥。此溶液在蒸汽浴中加熱並添加木炭（約 3 克）。此混合物濾經塞里塑料並濃縮。渣質於加日熱石時溶解於乙酸乙酯（300 毫升）和庚烷（600 毫升）中。添加晶種。冷卻之後顯現有機油。添加庚烷（500 毫升），混合物加熱至迴餾，以木炭（約 5 克）處理，過濾及添加晶種。形成固體並收集此固體。¹H NMR 顯示其為約對位：間位異構物的約 4：1 混合物。以乙酸乙酯／庚烷再結晶，得到 4 -（環丙基羰基）苯乙酸（4.3 克，11%）。

圖表 C 所示合成法之實例

步驟 a：4 -（環丙基羰基）苯乙酸乙酯之製備

請參考此處先前揭示的圖表 A 步驟 E 之製備程序。

步驟 b：[4 -（環丙基羰基）-α，α - 二甲基苯乙酸乙酯之製備

在 2 升有護套的玻璃反應器中載入 4 -（環丙基羰基）苯乙酸乙酯（232 克，1 莫耳）、二甲醚·一縮貳〔乙二醇〕（150 毫升）和甲基氯（127 克，2.5 莫耳）。在已受熱的添液漏斗中載入第三丁氧化鉀（182.4 克，1.6 毫莫耳）和二甲醚·一縮貳〔乙二醇〕（1050 毫升）。反應器的護套設定於 -10℃，添液漏斗內容物加熱至 60℃。此鹼溶液以使反應器的內溫維持低於 25℃ 的速率添加。鹼添加之後，添加乙氧化

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

鈉 (於乙醇中的 21 % 溶液 (86 克 , 0.3 莫耳)) , 以去除任何過量的甲基氯。所有反應混合物與甲苯 (900 毫升) 和含有碳酸氫鈉 (8.4 克) 的水 (1200 毫升) 一起攪拌。分離各相, 有機層以外加的水 (200 毫升) 清洗, 以移除任何殘留的氯化鉀鹽。在未進行相分離的情況下, 所有溶液以濃鹽酸酸化至 $pH = 3$ 。之後去除有機相中的溶劑, 得到標題化合物。

步驟 c : 4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基) - α , α - 二甲基苯乙酸乙酯之製備

在配備有氣體入口、塔頂餾出物攪拌器和溫度控制器的 4 升反應器中填載 [4 - (環丙基羰基) - α , α - 二甲基苯乙酸乙酯 (500 克)。將此油加熱至 $60^{\circ}C$, 對頂部空間抽真空。之後添加 HCl 而將壓力提高至 10 p s i g。4 小時之後, 抽除過量的 HCl , 油中以氮氣達 5 分鐘。

步驟 d : 4 - [4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 氧丁基] - α , α - 二甲基苯乙酸乙酯氯化氫之製備

根據 Carr 等人於美國專利案 4,254,129 號中所描述的程序, 4.5 克 (0.0163 莫耳) α , α - 二苯基 - 4 - 哌啶甲醇、6.1 克 (0.205 莫耳) 4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基) - α , α - 二甲基苯基乙酸乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(47)

酯、5克(0.05莫耳)碳酸氫鉀和0.05克碘化鉀於50毫升甲苯中之混合物攪拌及迴餾72小時，之後過濾。在濾液中先後添加乙醚和氯化氫的乙醚溶液，收集所得沉澱物，以甲醇—丁酮和丁酮再結晶多次，得到4-[4-[4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基]-1-氧丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸乙酯氯化氫。熔點205.5-208℃。

步驟 e：4-[4-[4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基]-1-氧丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸乙酯之製備

根據 Carr 等人於美國專利案4,254,129號中所描述的程序，5.64克(0.01莫耳)4-[4-[4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基]-1-氧丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸乙酯氯化氫於200毫升絕對乙醇和50毫升甲醇及0.5克甲氧化鉑之溶液於約50 p s i 氫化約1小時，直到紅外光譜顯示無酮羰基官能性為止。過濾此溶液，濾液濃縮之後留下渣質，渣質由丁酮和甲醇—丁酮再結晶，得到4-[4-[4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基]-1-氧丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸乙酯 HCl，熔點185-187℃。

步驟 f：4-[4-[4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基]-1-羥基丁基]- α ， α -二甲基苯乙酸

五、發明說明 (48)

根據 Carr 等人於美國專利案 4 , 2 5 4 , 1 2 9 號中所描述的程序，在 0 . 6 克 4 - [4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 氧丁基] - α , α - 二甲基苯乙酸乙酯的 2 0 毫升絕對乙醇溶液中添加 1 0 毫升 5 0 % 氫氧化鈉溶液。此混合物迴餾 3 . 5 小時，濃縮成固體，之後添加少量甲醇以溶解渣質。添加 1 0 % 含水 H C l 直到達到 p H 7 ，蒸發移除甲醇，添加水 (2 5 毫升) 。所得沉澱物自甲醇—丁酮中再結晶，得到 4 - [4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] - 1 - 羥基丁基] - α , α - 二甲基苯乙酸，熔點 1 9 5 - 1 9 7 °C 。

根據本發明，使用式 (I) 的哌啶衍生物作為組織胺 H₁ - 受體拮抗劑，此會舒緩患者之與組織胺媒介的過敏性失調有關的徵狀。組織胺媒介的過敏性失調是有組織胺媒介的過敏性失調疾病或狀況，如：季節性過敏性鼻炎、常年性鼻炎、原發性蕁麻疹、氣喘 . . 等。根據本發明治療而舒緩過敏性失調徵狀是指藉由治療而減低徵狀的嚴重程度，但並非代表完全消除疾病。

藉由測定試驗化合物對於與動物腦模中之 H₁ - 組織胺性受體的拮抗組份有關之 [³ H] 新安替根 (pyrilamine) 結合位址結合的親和力而測定抗組織胺效果。與此受體的親和力是試驗化合物與中央和周圍 H₁ - 組織胺性受體作用之趨勢的指標。

下列方法用以測定試驗化合物於老鼠皮質中之 [³ H]

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

] 新安替根結合位址之親和性。

取得年輕雄鼠的腦部。剖析皮質並儲存於 -20°C 或立即使用。使用 Polytron (設定 6, 15 秒鐘), 使此組織於 10 毫升冰冷的 50 mM K / NaPO_4 ($\text{pH } 7.4$) 緩衝液中均質化。此均質物於 40,000 重力、 4°C 離心 15 分鐘。丸粒再度懸浮於相同緩衝液中, 以形成 100 毫克/毫升緩衝液。此培養管含有 50 mM K / NaPO_4 緩衝液、異丙嗪 (promethazine) (最終 $2 \times 10^{-6} \text{ M}$) 或試驗化合物、 $[^3\text{H}]$ 新安替根 (最終 2 nM) 和均質物 (濕重 10 毫克/管), 最終體積是 250 – 1000 毫升。於室溫培養 30 分鐘之後, 藉由迅速濾經 Whatman GF/B 玻璃纖維濾器而中止培養, 使用 Brandel 細胞收集器時, 事先浸泡於水中, 或者, 以 96 槽 Skatron 細胞收集器過濾時, 依此方式進行。濾器以 3×3 毫升 0.9% NaCl (Brandel) 清洗或預先潤濕並以 NaCl (Skatron) 清洗 10 秒鐘。濾器移至閃爍小平瓶中, 添加 10 毫升 Quicksafe A 以用於液體閃爍光譜儀, 或者, 固態閃爍物熔解於濾器上, 之後使用 betaplate β 計數器計算。以超出在有 $2 \times 10^{-6} \text{ M}$ promethazine 存在時之空白組的值作為 $[^3\text{H}]$ 新安替根的特定結合值。膜的蛋白質含量以 Lowry 等人, J.Biol.Chem.193,265-275(1951)的方法測定。使用 GraphPad(GraphPad Software, Inc.)或類四程式分析置換曲線, 以得到 Hill 斜率和 IC_{50} 值。之後以 Cheng 等人於 Biochem.Pharmacol.22,3099-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（50）

3108(1973)中所描述的 Chemg-Prusoff 等式定出 K_i 值，使用 $[^3H]$ 新安替根在相同條件下進行之事先飽和實驗所得的 K_D 值。

4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸的 K_i 值是 3.6×10^{-7} ，顯示式 (I) 的哌啶衍生物可用以治療組織胺媒介的過敏性失調。

此處所謂的”病患”是指患有組織胺媒介的過敏性失調的成人。應瞭解就本發明之目的，所謂的”成人”是指基本上以建議成人使用之抗組織胺藥劑治療過敏性失調的 12 歲或以上者。

嫻於此技藝者具有可受益於本發明的這些病患之辨認的能力和知識。嫻於此技術的醫師能夠不費力地藉由臨床測試、物理檢驗和藥物／家族病史而辨認出患有組織胺媒介的過敏性失調者。

所施用之新穎化合物量將視施用模式而定，可以是任何有效的抗過敏量。所施用之新穎化合物量的變化範圍大，單位劑量有效量由約 0.01 至 20 毫克／患者公斤體重／天，以達到所欲效果。例如，每天對病患施用其量約 10 毫克至約 50 毫克的式 (I) 哌啶化合物，可以達到所欲抗組織胺、抗過敏和支氣管擴張效果。較佳的每日劑量由約 20 毫克至約 40 毫克。最佳的每日劑量是約 30 毫克。

當然能夠瞭解每日劑量可以根據藥劑攝取而單次或分

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

多次施用於病患。例如，每日劑量可以分一、二、三或四次施用。基本上，這些單元劑量是相等強度且依時程施用，使得一天中的每次施藥時間間隔相等。例如，須每日攝取一次的每日劑量可以每隔約 24 小時施用；須每日攝取兩次的每日劑量可以每隔約 12 小時施用；須每日攝取三次的每日劑量可以每隔約 8 小時施用；須每日攝取四次的每日劑量可以每隔約 6 小時施用。

根據本發明，式 (I) 的哌啶衍生物可以此化合物具有有效生物可例用量的任何形式或模式施用，包括口服和非經腸途徑。例如：式 (I) 的哌啶衍生物可以口服、皮下、皮膚、鼻內施用之類。以口服施用為佳。嫻於製劑者能夠不費力地視選用化合物的特性、欲治療的疾病狀況、疾病階段和他種相關環境地選擇適當的形式或模式。

化合物可以單獨施用或與藥用上可接受的載體或賦形劑以藥用組成物（其比例和本質藉由選用的施用途徑和標準藥物業務定出）形式施用。就安定性、結晶方便性、提高溶解度之類的目的，本身具有效果之式 (I) 的哌啶衍生物可以經過調配並以其藥用上可接受的酸加成鹽形式施用。此外，也可以使用式 (I) 的哌啶衍生物的各種同晶型物、溶劑化物或立體異構物，即，(R , R) - 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸；(R , S) - 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥甲基) - α - 甲基 - 苯

五、發明說明 (52)

乙酸；(S, S) - 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸及 (S, R) - 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥甲基) - α - 甲基 - 苯乙酸。

本發明含括包含式 (I) 的哌啶衍生物摻合物或與一或多種惰性載體之摻合物的組成物。這些組成物可以作為，如：分析標準品、製造整體運送的便利裝置，或者作為藥用組成物。式 (I) 的哌啶衍生物的可分析量是以嫻於此技藝者熟知的標準分析程序和技巧能夠簡便測定的量。式 (I) 的哌啶衍生物的可分析量通常是以組成物重量計之約 0.001 % 至約 75 %。惰性載體可以是任何不會分解且不會與式 (I) 的哌啶衍生物反應的材料。適當的惰性載體的例子有水、水性緩衝液（如：常用於高效液態層析分析的有機溶劑，如：乙腈、乙酸乙酯、己烷之類）；及藥用上可接受的載體或賦形劑。

更特別地，本發明含括固態單元藥劑形式的藥用組成物，包含約 15 毫克至約 30 毫克之式 (I) 的哌啶衍生物及藥用上可接受的載體。此處所謂之“固態單元藥劑形式”含括用於口服施用的固態單元藥劑形式（如：錠、膠囊之類）及用於非經腸施用的固態單元藥劑形式（如：皮膚貼布之類）。

此藥用組成物以藥學技術熟知的方式製得。載體或賦形劑可以是固體、半固體或液體材料，其作為活性成份的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（53）

媒質或介質。此技藝熟知適當的載體或賦形劑。此藥用組成物可以口服或非經腸施用並可以錠、膠囊、溶液、懸浮液、皮膚貼布之類形式施用。

式（I）的哌啶衍生物可以口服施用，例如，與惰性稀釋劑或可食用的載體一併施用。其可包封於明膠膠囊中或壓成錠。用於口服治療施用時，式（I）的哌啶衍生物可以與賦形劑摻雜，並以錠、膠囊、甘香酒劑、懸浮液、糖漿、雙層扁片、口嚼錠之類形式使用。這些製劑應含有至少4%的本發明之化合物（活性成份），但可視特定形式而改變，且可便利地介於單元重量的約4%至約70%之間。存在於組成物中的化合物量是使得施用後能夠得到適當劑量的量。根據本發明的較佳組成物和製劑之製備使得口服單元藥劑形式含有介於約15毫克至約30毫克。用於口服施用的最佳單元藥劑形式含有約15毫克至約30毫克。

這些錠、丸、膠囊之類亦可含有下列佐藥中的一或多者：黏合劑，如：微晶纖維、特拉加康斯樹膠或明膠；賦形劑，如：澱粉或乳糖；粉碎劑，如：木酸、PrimogelTM、玉米澱粉、碳酸鹽（如：碳酸氫鈉或碳酸鈣之類）；潤滑劑，如：硬脂酸鎂或SterotexTM；滑動劑，如：膠態二氧化矽；和甜味劑，如：蔗糖或糖精；或香料，如：薄荷油、水楊酸甲酯或橘子香料。藥劑單元形式是膠囊時，除了前述類型的材料之外，其可含有液態載體，如：聚乙二醇或脂肪油。他種藥劑單元形式可以含有其他的能夠修飾

五、發明說明 (54)

藥劑單元形式之物理形式的材料，如：作成塗層形式的材料。因此，錠或丸可覆以糖、蟲膠或他種腸衣塗覆劑。糖漿除了本化合物之外，可含有蔗糖（作為甜味劑）和某些防腐劑、染料和著色劑及香料。用以製備這些各種組成物的材料應為藥用純度且用量不具毒性才行。較佳賦形劑是玉米澱粉、明膠、乳糖、硬脂酸鎂和碳酸氫鈉。

口服單元藥劑形式可以調配成立即或緩釋形式。這些形式可以根據傳統技巧和程序調配以提供所欲溶解度和生物可利用性。

此外，式（I）的哌啶衍生物可以摻入用於口服或非經腸施用的溶液或懸浮液中。這些製劑應含有至少 0.1 % 式（I）的哌啶衍生物，但其量可變化於 0.1 和約 50 重量 % 之間。組成物中的式（I）的哌啶衍生物量使得口服或非經腸施用之後能夠得到適當藥量。

溶液或懸浮液亦可包括下列佐藥的一或多者：無菌稀釋劑，如：注射用水、鹽水溶液、凝固的油、乙二醇、甘油、丙二醇或他種合成溶劑；抗菌劑，如：苯甲醇或對一羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，如：抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；鉗合劑，如：乙二胺四醋酸；緩衝劑，如：醋酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及用以調整滲透壓的物劑，如：氯化鈉或葡萄糖。

用以施用式（I）的哌啶衍生物的皮膚藥劑形式可製自藥學技術中熟知的慣用技巧，例如：將式（I）的哌啶衍生物摻入各種聚合型儲存基質材料中。這些聚合型儲存

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（55）

基質材料可包括壓敏性丙烯酸物、矽酮、聚胺基甲酸乙酯、
乙烯乙酸乙烯酯聚合物、聚烯烴和橡膠黏合性基質、藥品
級矽酮油及藥品級矽酮彈料，它們是此技藝中熟知可用以
形成用於皮膚傳輸藥物之儲槽者。

根據本發明，式（I）的哌啶衍生物進一步含括與多
種常用以與抗組織胺併用的其他的活性成份（如：解充血
藥（包括類麻黃鹼之類）、止痛劑（如：對位乙醯胺基酚
（acetaminophen）之類、非固醇抗炎劑（如：異丁苯丙酸
之類））一起調配。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

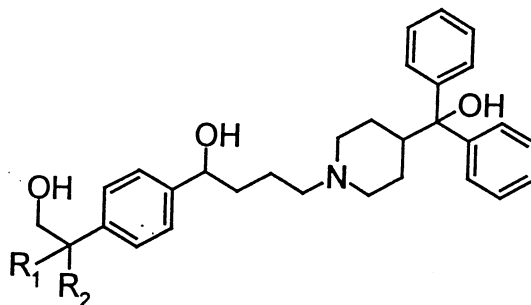
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新穎之抗組織胺性哌啶衍生物及用於製備之中間物

本發明係關於新穎的式 (I) 哌啶衍生物及其製法。



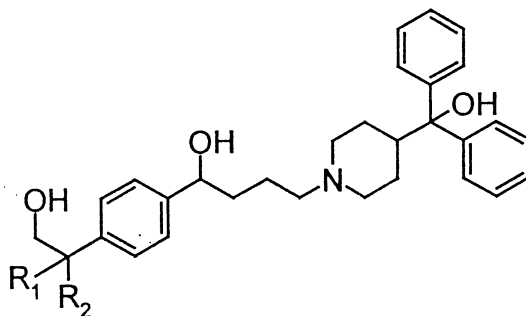
其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COOH$ 或 $-COO$ 烷基，其中，烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽。

英文發明摘要 (發明之名稱： Novel antihistaminic piperidine derivatives)
and intermediates for the preparation thereof

This invention relates to novel piperidine derivatives of formula (I) and a process for the preparation thereof.



wherein

R_1 is H or $C_1 - C_6$ alkyl wherein the $C_1 - C_6$ alkyl moiety is straight or branched;

R_2 is $-COOH$ or $-COO$ alkyl wherein the alkyl moiety has from 1 to 6 carbon atoms and is straight or branched; or

stereoisomers or pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

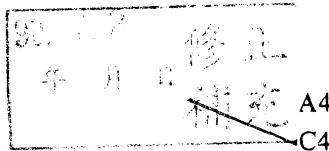
裝

訂

線

民國90年7月呈

申請日期	88 年 6 月 29 日
案 號	88111017
類 別	C ₂₇ D ^{21/} ₂₂ , C ₂₇ C ^{69/} ₃₈ , A ₆₁ K ^{31/} ₄₄ 5



533197

（以上各欄由本局填註）

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	新穎之抗組織胺性哌啶衍生物及用於製備之中間物
	英 文	Novel antihistaminic piperidine derivatives and intermediates for the preparation thereof
二、發明 人	姓 名	(1) 提摩西·艾爾司 Ayers, Timothy A. (2) 保羅·布朗 Brown, Paul Wayne
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國
住、居所		(1) 美國俄亥俄州愛地格蘭湖路一七九號 179 Glen Lake Road, Loveland, OH 45140, USA (2) 美國勘薩斯州李伍德坎特伯里一三一〇四號 13104 Canterbury, Leawood, Kansas 66209, U. S. A.
	三、申請人	姓 名 (名稱)
住、居所 (事務所)	國 籍	(1) 美國
	代 表 人 姓 名	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A. (1) 蘿絲·歐勒 Oehler, Ross J.

修正
補充

本館

本 告 公

中文申請專利範圍替換本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

CC1(C)C(O)C(C2=CC=CC=C2)C(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C3

R₁ 是 H 或 C₁ - C₆ 烷基，其中的 C₁ - C₆ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R₂ 是 -C O O H 或 -C O O 烷基，其中，烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， R_1 是甲基， R_2 是 $COOCH_2CH_3$ 。

R1C(C(=O)OR2)(C(=O)OR3)c1ccc(cc1)C(=O)C2CC2

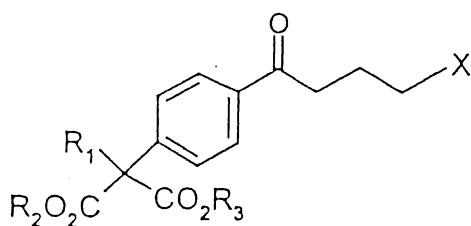
R₁ 是 H 或 C₁ - C₆ 烷基，其中的 C₁ - C₆ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

六、申請專利範圍

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；或其立體異構物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中， R_1 是甲基， R_2 和 R_3 是乙基。

5. 一種如下式所示之化合物，



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

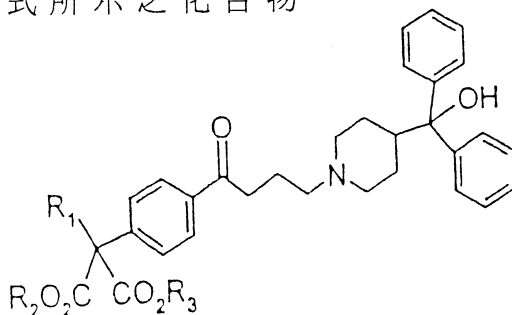
R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

X 是 Cl、Br 或 I；或

其立體異構物。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中， R_1 是甲基， R_2 和 R_3 是乙基。

7. 一種如下式所示之化合物



其中，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

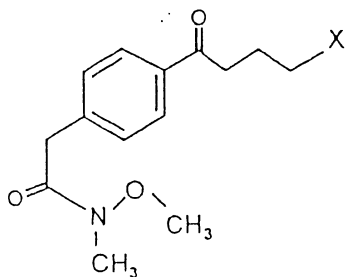
R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中， R_1 是甲基， R_2 和 R_3 是乙基。

9. 一種如下式所示之化合物

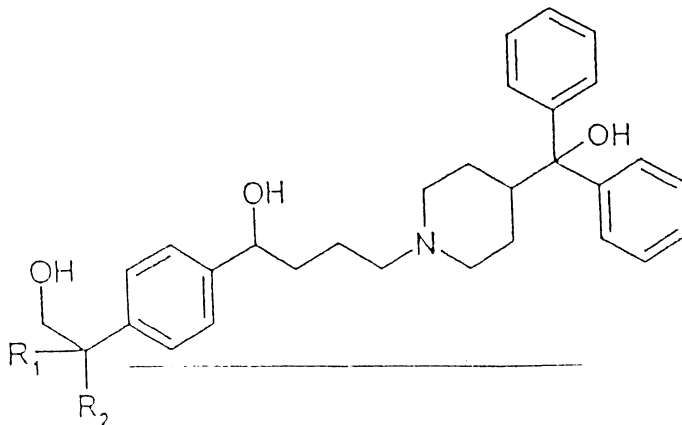


其中，

X 是 Cl、Br 或 I。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中，X 是 Cl。

11. 一種製備如下式所示之化合物的方法



其中，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

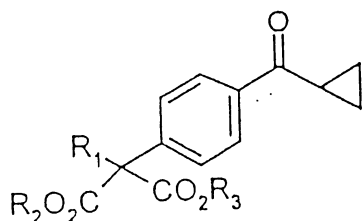
訂

六、申請專利範圍

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COOH$ 或 $-COO$ 烷基，其中，烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽，其特徵在於其步驟包含：

(a) 使如下式所示的化合物

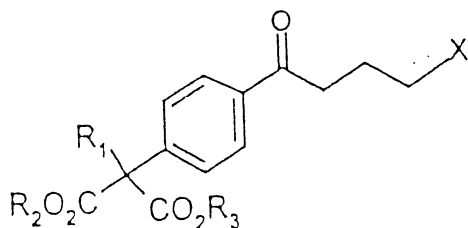


其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；或其立體異構物；

與適當的鹵化氫（選自氯化氫、溴化氫或碘化氫）於適當的有機溶劑中或在無溶劑的情況下在 0°C 至 100°C 的溫度下反應 1 至 24 小時而製得如下式所示的〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) 苯基〕丙二酸二酯



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍

其中，

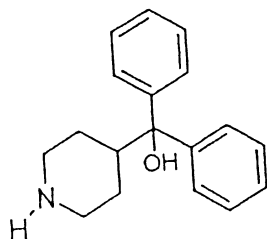
R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

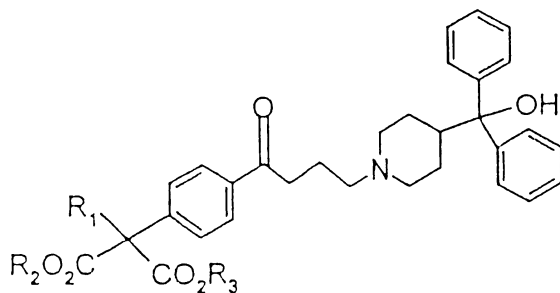
X 是 Cl、Br 或 I；或

其立體異構物；

(b) 使〔4-(4-鹵-1-氧丁基)苯基〕丙二酸二酯與如下式所示的化合物反應



製得如下式所示的〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯化合物



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

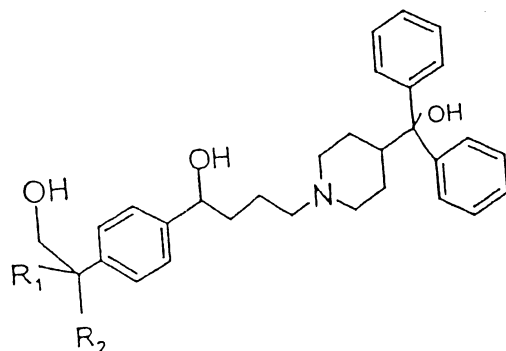
訂

六、申請專利範圍

基部分是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(c) 使〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯與適當的選擇性還原劑(選自三第三丁氧基氫化鋁鋰或適當的矽烷和適當之以二茂鈦為基礎的觸媒之合併物)於適當的溶劑中在0℃至65℃的溫度下反應0.5至168小時而得到如下式所示的4-〔1-羥基-4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕丁基〕- α -(羥基甲基)苯乙酸酯化合物



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COO$ 烷基且此烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；及

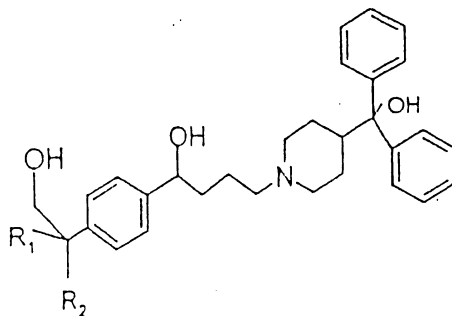
(d) 視情況地將 4-〔1-羥基-4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基〕丁基〕- α -(羥基甲基)-苯乙酸酯化合物加以水解，製得如下式所示的化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

物



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COOH$ ；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

但步驟 a - b 中所述化合物中所存在的酮基可以視情況地受到保護或未受到保護。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中，適當的選擇性還原劑是三第三丁氧基氫化鋁鋰。

13. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中，此方法是催化法。

14. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中，適當的選擇性還原劑是適當的矽烷與適當之以二茂鈦為基礎的觸媒之合併物。

15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中，適當的矽烷是聚甲基氫矽氧烷，適當之以二茂鈦為基礎的觸媒是 " Cp_2TiH "。

16. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中，還原反應不對稱反應。

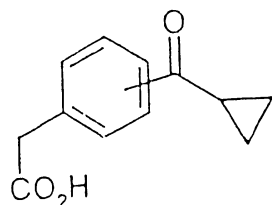
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

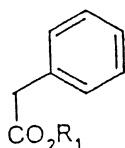
六、申請專利範圍

17. 一種製備如下式所示之化合物的方法



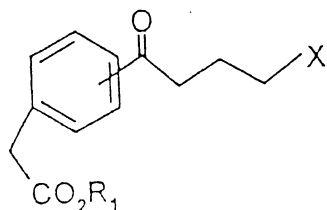
其特徵在於其步驟包含：

(a) 使如下式所示的苯乙酸酯



其中， R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

與經 4-鹵-取代的丁醯鹵在 Friedel-Crafts 條件下使用適合的路易士酸於適合的溶劑中在 0°C 至 40°C 的溫度下反應 1 / 2 小時至 25 小時，以形成如下式所示之對位和間位經取代的 ω -鹵- α -酮基-苯乙酸酯之混合物



其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中 $C_1 - C_6$ 烷基是直鏈或帶

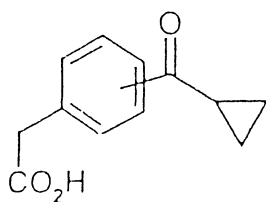
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

有支鏈，X 是 C l、B r 或 I ；

(b) 對位-和間位-經取代的 ω -鹵- α -酮基-苯乙酸酯之混合物被水解成如下式所示之對位-和間位-經取代的(環丙基羰基)苯乙酸之混合物



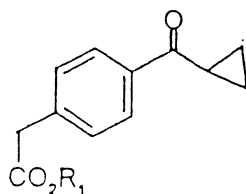
及

(c) 選擇性地結晶及分離幾乎純淨的 4-(環丙基羰基)苯乙酸。

18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中，X 是 C l。

19. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中，包含如申請專利範圍第 17 項的步驟 a)、b) 和 c) 且另包含：

(d) 酯化此幾乎純淨的 4-(環丙基羰基)苯乙酸，得到相對應之如下式所示的 4-(環丙基羰基)苯乙酸酯



其中，

R₁ 是 C₁-C₆ 烷基且此 C₁-C₆ 烷基部分是直鏈或

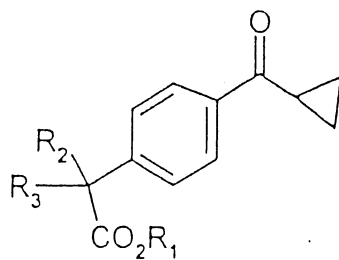
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

帶有支鏈；

(e) 以適當的烷化劑將 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸酯加以烷化，得到相對應之經烷化的〔4 - (環丙基羰基) 苯基〕苯乙酸酯



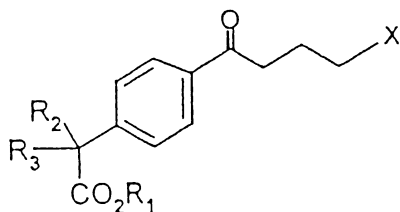
其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中 $C_1 -$

C_6 烷基是直鏈或帶有支鏈，

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(f) 將此經烷化的〔4 - (環丙基羰基) 苯基〕苯乙酸酯開環，得到相對應之如下式所示的〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) 苯基〕苯乙酸酯



其中，

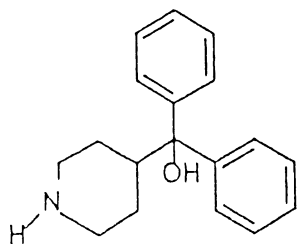
R_1 、 R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中 $C_1 - C_6$ 烷基是直鏈或帶有支鏈，X 是 Cl、Br 或 I；

(g) 使經烷化的〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) 苯基〕苯乙酸酯與如下式所示的化合物反應

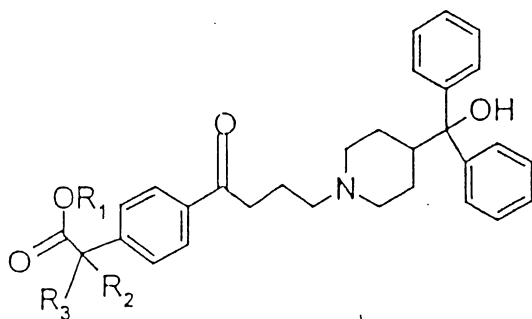
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

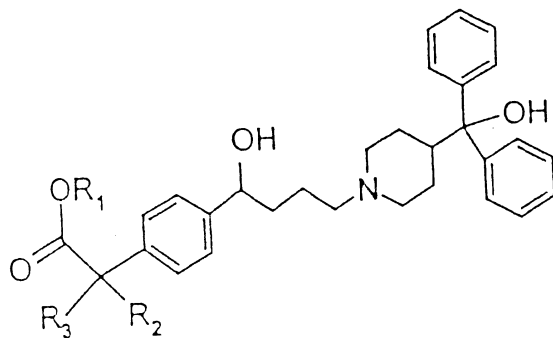


得到如下式所示的〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕苯乙酸酯



其中， R_1 、 R_2 和 R_3 分別是 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基是直鏈或帶有支鏈；或者其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(h) 使〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕苯乙酸酯與適當還原劑反應而製得如下式所示的4-〔1-羥基-4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕丁基〕苯乙酸酯



其中， R_1 、 R_2 和 R_3 分別是 C_1 -

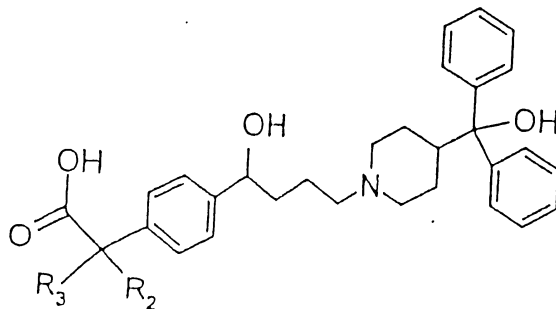
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

C₆ 烷基，其中 C₁ - C₆ 烷基是直鏈或帶有支鏈；或者其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(i) 視情況地將 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] 苯乙酸酯加以水解而形成如下式所示的化合物



其中，

R₂ 和 R₃ 分別是 C₁ - C₆ 烷基，其中 C₁ - C₆ 烷基是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

但存在於步驟 (d) - (g) 中所述化合物中的各個酮基可以視情況地受到保護或未受到保護。

20. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中，步驟 (i) 中之化合物的 R₂ 和 R₃ 是甲基。

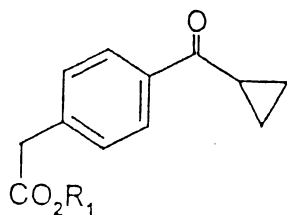
21. 如申請專利範圍第 17 項之方法，其中，包含如申請專利範圍第 17 項的步驟 a)、b) 和 c) 且另包含：

(d) 酯化此幾乎純淨的 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸，得到相對應之如下式所示的 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

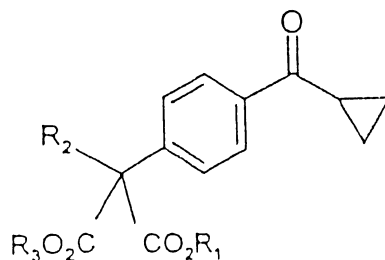
六、申請專利範圍



其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(e) 醯化此 (環丙基羰基) 苯乙酸酯，得到如下式所示的 [4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙二酸二酯

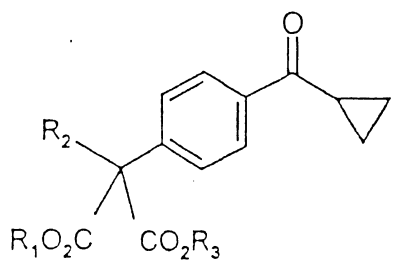


其中，

R_2 是 H；而

R_1 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(f) 視情況地將 [4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙二酸二酯加以烷化而得到 [4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙二酸二酯



其中，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

R_2 是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈，而

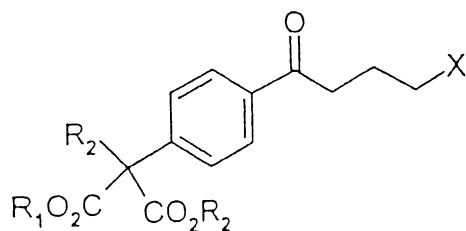
R_1 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(g) 使 [4 - (環丙基羰基) 苯基] 丙二酸二酯
其中，

R_2 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈，而

R_1 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

與適當的鹵化氫反應而製得如下式所示的 [4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) 苯基] 丙二酸二酯



其中，

R_2 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈，而

R_1 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

X 是 Cl、Br 或 I；或

其立體異構物；

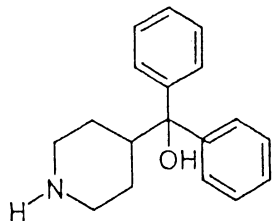
(h) 使 [4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) 苯基] 丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

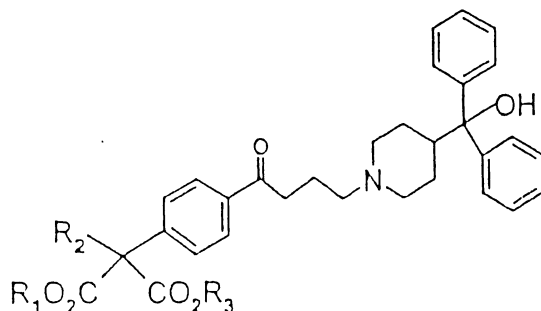
訂

六、申請專利範圍

二酸二酯與如下式所示的化合物反應



以製得如下式所示的〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯



其中，

R_2 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_1 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；或

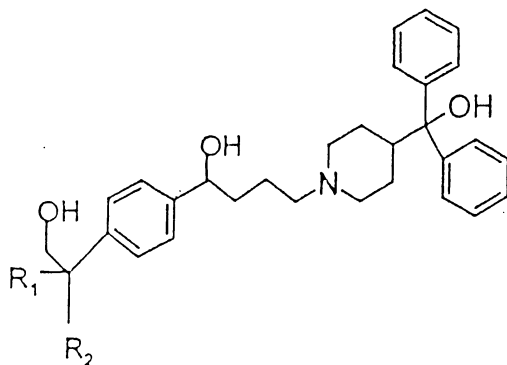
其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(i) 使〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯與適當的選擇性還原劑反應而製得如下式所示的4-〔1-羥基-4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕丁基〕- α -(羥基甲基)苯乙酸酯化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



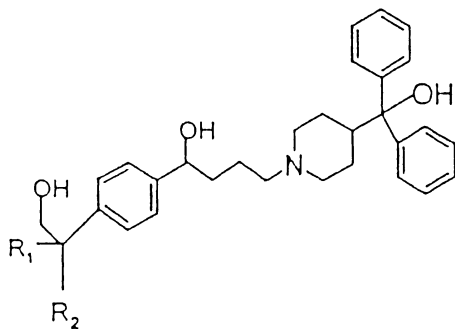
其中，

R_2 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_1 是 $-COO$ 烷基，其中的烷基部分具 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(j) 視情況地將 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - α - (羥基甲基) 苯乙酸酯化合物加以水解而形成如下式所示的化合物



其中，

R_2 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_1 是 $-COOH$ ；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

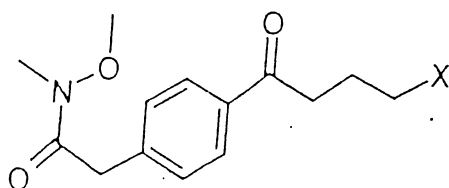
訂

六、申請專利範圍

但存在於步驟 (d) - (h) 中所述化合物中的各個酮基可以視情況地受到保護或未受到保護。

22 . 如申請專利範圍第 21 項之方法，其中，j) 中的化合物中的 R₂ 是甲基。

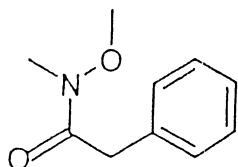
23 . 一種製備如下式所示之化合物的方法



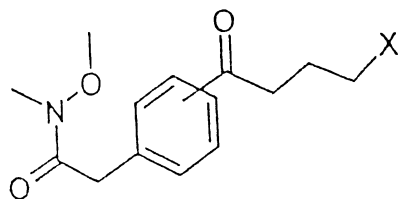
其中，X 是 Cl、Br 或 I；

其特徵在於其步驟包含：

(a) 使如下式所示的化合物



與經 4 - 鹵 - 取代的丁醯鹵在 Friedel-Crafts 條件下反應，以形成如下式所示之對位 - 和間位 - 經取代的 (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺



其中，

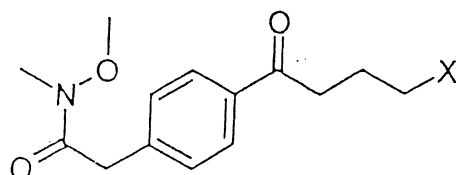
X 是 Cl、Br 或 I；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

(b) 選擇性地結晶及分離如下式所示之幾乎純淨的〔4-(4-鹵-1-氧丁基)〕-N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺



其中，

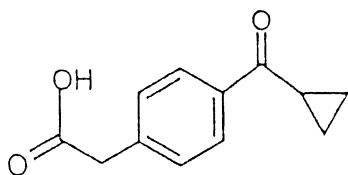
X 是 Cl、Br 或 I。

24. 如申請專利範圍第23項之方法，其中，經4-鹵-取代的丁醯鹵是4-氯丁醯鹵。

25. 如申請專利範圍第23項之方法，其中，〔4-(4-鹵-1-氧丁基)〕-N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺是〔4-(4-氯-1-氧丁基)〕-N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺。

26. 如申請專利範圍第23項之方法，其中，包含專利範圍第23項的步驟(a)和(b)，另包含：

(c) 將幾乎純淨的〔4-(4-鹵-1-氧丁基)〕-N-甲氧基-N-甲基-苯乙醯胺加以水解，得到如下式所示的(環丙基羰基)苯乙酸



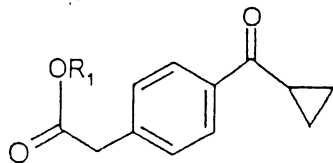
(d) 將(環丙基羰基)苯乙酸加以酯化，得到如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

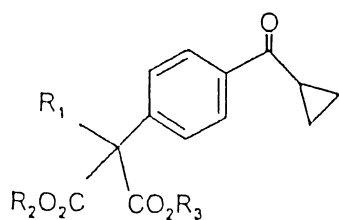
下式所示的（環丙基羰基）苯乙酸酯



其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(e) 視情況地將（環丙基羰基）苯乙酸酯加以醯化，得到如下式所示的〔4-（環丙基羰基）苯基〕丙二酸二酯

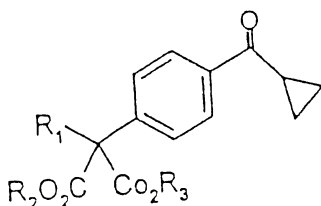


其中，

R_1 是 H；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(f) 視情況地將〔4-（環丙基羰基）苯基〕丙二酸二酯加以烷基化，得到如下式所示的〔4-（環丙基羰基）苯基〕丙二酸二酯



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

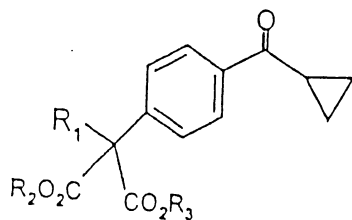
訂

六、申請專利範圍

其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；而 R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(g) 使如下式所示的〔4-(環丙基羰基)苯基〕丙二酸二酯

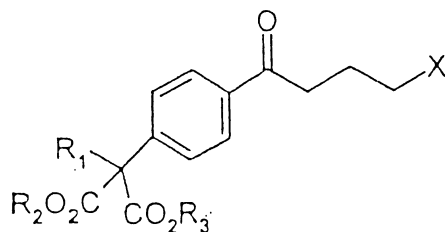


其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

與適當的鹵化氫反應而製得如下式所示的〔4-(4-鹵-1-氧丁基)苯基〕丙二酸二酯



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷基部分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

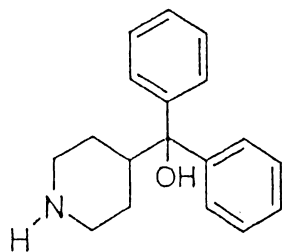
訂

六、申請專利範圍

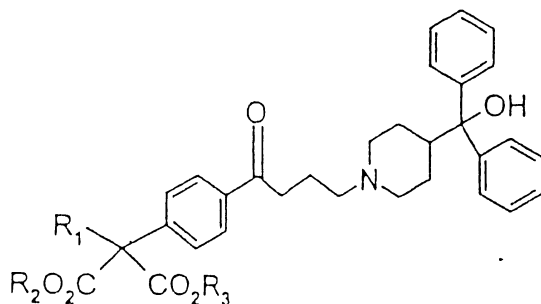
是直鏈或帶有支鏈；

X 是 C l、B r 或 I；

(h) 使〔4-(4-鹵-1-氧丁基)苯基〕丙二酸二酯與如下式所示的化合物反應



製得如下式所示的〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯化合物



其中，

R₁ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基，其中的 C₁-C₆ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R₂ 和 R₃ 分別是 C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

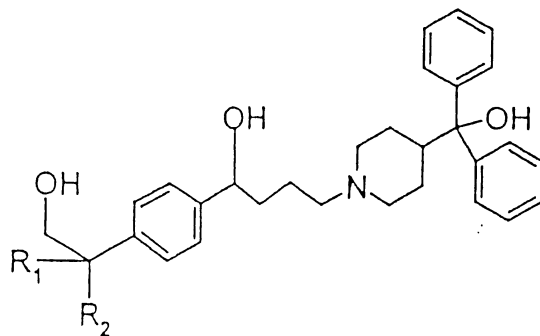
(i) 使〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-哌啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕丙二酸二酯化合物與適當的選擇性還原劑反應而得到如下式所示的 4-〔1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

— 羟基 — 4 — [4 — (羟基二苯基甲基) — 1 — 哌啶基]
丁基] — α — (羟基甲基) 苯乙酸酯化合物



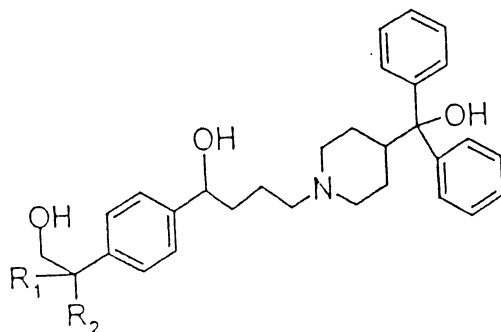
其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COO$ 烷基，其中，烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；及

(j) 視情況地將 4 — [1 — 羟基 — 4 — [4 — (羟基二苯基甲基) — 1 — 吡啶基] 丁基] — α — (羟基甲基) — 苯乙酸酯化合物加以水解，製得如下式所示的化合物



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COOH$ ；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

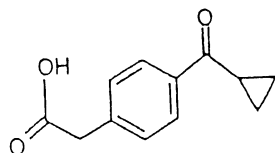
但步驟 c - h 中所述化合物中所存在的酮基可以視情況地受到保護或未受到保護。

27. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中，〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺是〔4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺。

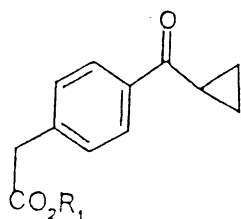
28. 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中，步驟 j) 中製得的化合物之 R_1 是甲基。

29. 如申請專利範圍第 23 項之方法，其中，包含如申請專利範圍第 23 項的步驟 a) 和 b)，且另包含：

(c) 將幾乎純淨的〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺加以水解，得到如下式所示的(環丙基羰基)苯乙酸



(d) 將 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸加以酯化，得到如下式所示之相對應的 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸酯



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

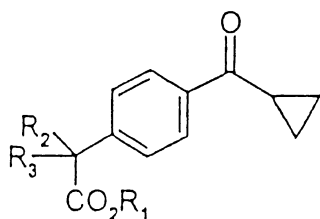
訂

六、申請專利範圍

其中，

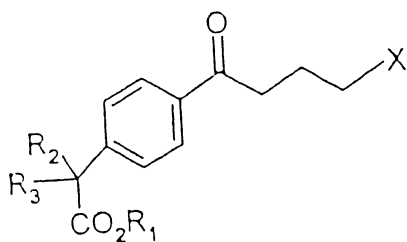
R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(e) 4 - (環丙基羰基) 苯乙酸酯以適當的烷化劑加以烷化，得到相對應之經烷化的〔4 - (環丙基羰基) 苯基〕苯乙酸酯



其中， R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中 $C_1 - C_6$ 烷基是直鏈或帶有支鏈， R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基且此 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

(f) 將此經烷化的〔4 - (環丙基羰基) 苯基〕苯乙酸酯開環，得到相對應之如下式所示的〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) 苯基〕苯乙酸酯



其中，

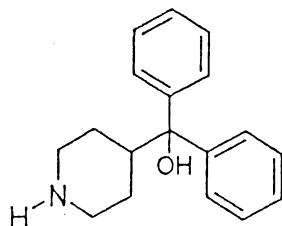
R_1 、 R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中 $C_1 - C_6$ 烷基是直鏈或帶有支鏈，X 是 Cl、Br 或 I；

(g) 使經烷化的〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基) 苯基〕苯乙酸酯與如下式所示的化合物反應

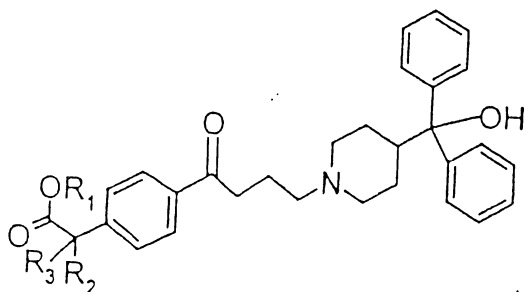
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



得到如下式所示的〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕苯乙酸酯

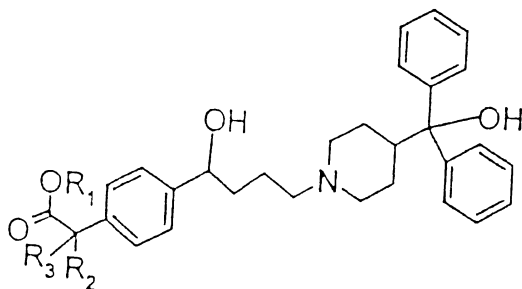


其中， R_1 、 R_2 和 R_3 分別是 C_1 -

C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基是直鏈或帶有支鏈；或者

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(h) 使〔4-〔4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基〕-1-氧丁基〕苯基〕苯乙酸酯與適當還原劑反應而製得如下式所示的4-(1-羥基-4-〔4-(羥基二苯基甲基)-1-吡啶基〕丁基〕苯乙酸酯



其中， R_1 、 R_2 和 R_3 分別是 C_1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

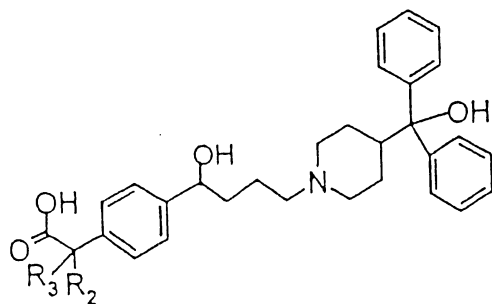
訂

六、申請專利範圍

C₆ 烷基，其中 C₁ - C₆ 烷基是直鏈或帶有支鏈；或者

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

(i) 視情況地將 4 - [1 - 羥基 - 4 - [4 - (羥基二苯基甲基) - 1 - 哌啶基] 丁基] 苯乙酸酯加以水解而形成如下式所示的化合物



其中，

R₂ 和 R₃ 分別是 C₁ - C₆ 烷基，其中 C₁ - C₆ 烷基是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

但存在於步驟 c - g 中所述化合物中的各個酮基可以視情況地受到保護或未受到保護。

30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中，步驟 c) 的 [4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基)] - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺是 [4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基)] - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺。

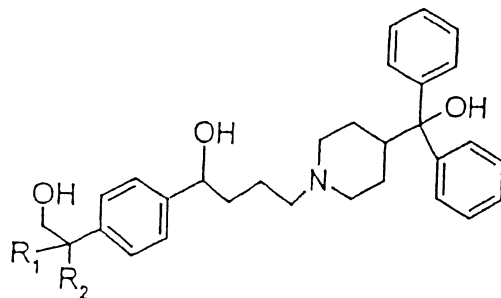
31. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中，步驟 (h) 中的化合物的 R₂ 和 R₃ 是甲基。

32. 一種製備如下式所示之化合物的方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

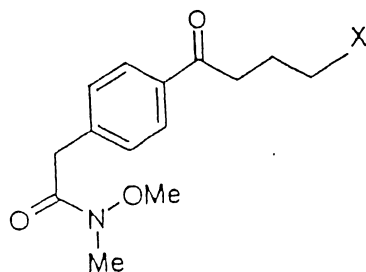
六、申請專利範圍



其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COOH$ 或 $-COO$ 烷基，其中，烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽，其特徵在於其使用如下式所示的化合物作為中間產物

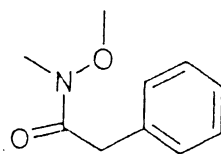


其中，

X 是 Cl 、 Br 或 I ；

其改良點在於該中間產物化合物之製法包含

(a) 使如下式所示的化合物



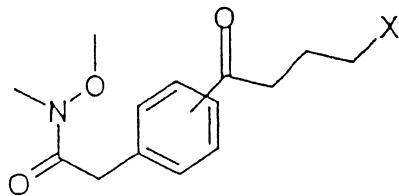
與經 4-鹵-取代的丁醯鹵在 Friedel-Crafts 條件下反應，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

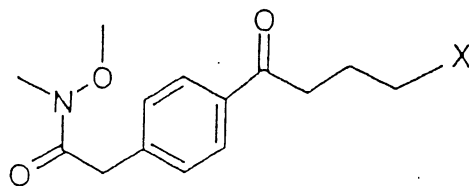
以形成如下式所示之對位－和間位－經取代的〔4－鹵－1－氧丁基〕－N－甲氧基－N－甲基苯乙醯胺



其中，

X 是 Cl、Br 或 I；和

(b) 選擇性地結晶及分離幾乎純淨的〔4－(4－鹵－1－氧丁基)〕－N－甲氧基－N－甲基苯乙醯胺



其中，

X 是 Cl、Br 或 I。

33．如申請專利範圍第32項之方法，其中，經4－鹵－取代的丁醯鹵是4－氯丁醯氯。

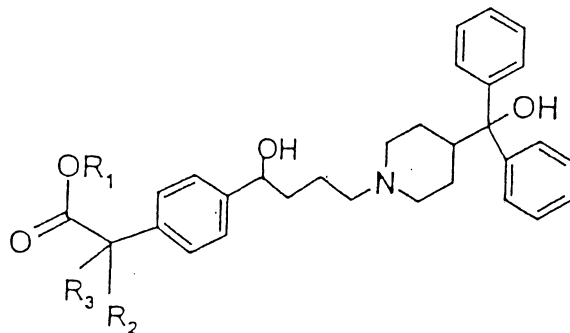
34．如申請專利範圍第32項之方法，其中，步驟b)中的〔4－(4－鹵－1－氧丁基)〕－N－甲氧基－N－甲基苯乙醯胺是〔4－(4－氯－1－氧丁基)〕－N－甲氧基－N－甲基苯乙醯胺。

35．一種製備如下式所示之化合物的方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



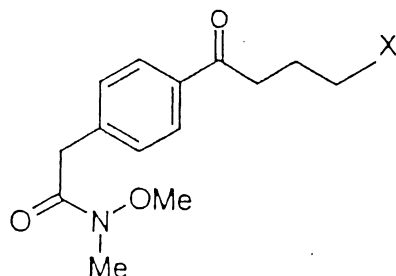
其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中， $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；或

其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽，

其特徵在於其使用如下式所示的化合物作為中間產物

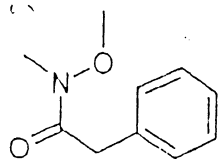


其中，

X 是 Cl、Br 或 I；

其改良點在於該中間產物化合物之製法包含

(a) 使如下式所示的化合物



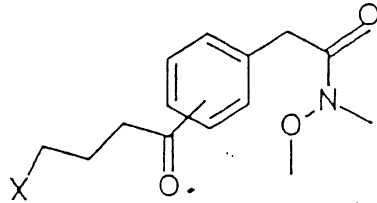
與經 4-鹵-取代的丁醯鹵在 Friedel-Crafts 條件下反應，以形成如下式所示之對位-和間位-經取代的（4-鹵-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍

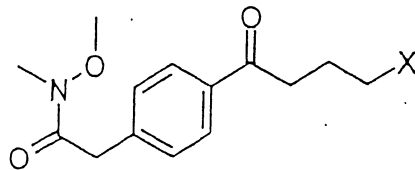
1 - 氧丁基) - N - 甲氧基 - N - 甲基苯乙醯胺



其中，

X 是 Cl、Br 或 I；和

(b) 選擇性地結晶及分離幾乎純淨的〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基苯乙醯胺



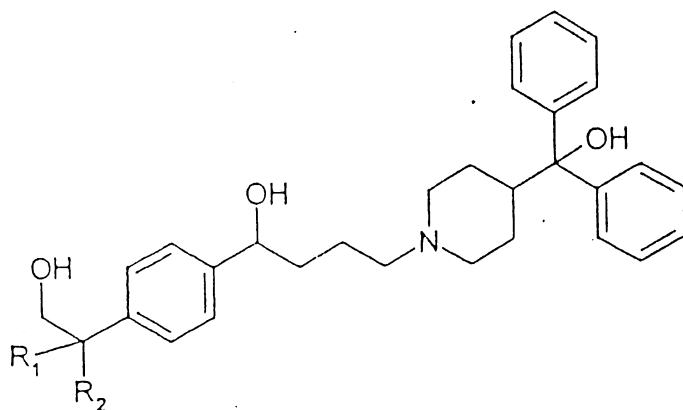
36. 如申請專利範圍第35項之方法，其中，經4 - 鹵 - 取代的丁醯鹵是4 - 氯丁醯鹵。

37. 如申請專利範圍第35項之方法，其中，〔4 - (4 - 鹵 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺是〔4 - (4 - 氯 - 1 - 氧丁基)〕 - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 苯乙醯胺。

38. 如申請專利範圍第35項之方法，其中，R₂和R₃是甲基，而R₁是氫。

39. 一種製備如下式所示之化合物的方法

六、申請專利範圍



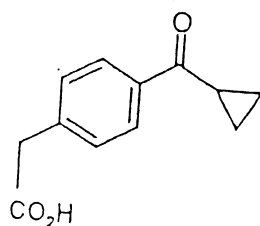
其中，

R_1 是 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 是 $-COOH$ 或 $-COO$ 烷基，其中，烷基部分具有 1 至 6 個碳原子且是直鏈或帶有支鏈；或

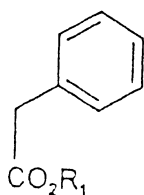
其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽，

其特徵在於其使用如下式所示的羧酸作為中間產物



其改良點在於該羧酸係根據包含下列步驟的程序製得：

(a) 使如下式所示的苯乙酸酯



其中， R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基

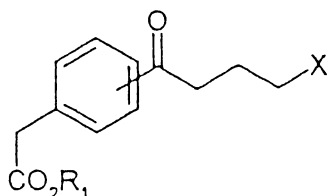
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

部分是直鏈或帶有支鏈；

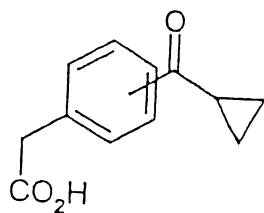
與經 4 - 鹵 - 取代的丁醯鹵在 Friedel-Crafts 條件下反應，以形成如下式所示之對位和間位經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙酸酯之混合物



其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中 $C_1 - C_6$ 烷基是直鏈或帶有支鏈，X 是 Cl、Br 或 I；

(b) 將對位和間位經取代的 ω - 鹵 - α - 酮基 - 苯乙酸酯之混合物加以水解，得到如下式所示之對位和間位經取代的（環丙基羰基）苯乙酸酯之混合物



(c) 選擇性地結晶及分離幾乎純淨的 4 - （環丙基羰基）苯乙酸。

40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中，經 4 - 鹵 - 取代的丁醯鹵是 4 - 氯丁醯氯。

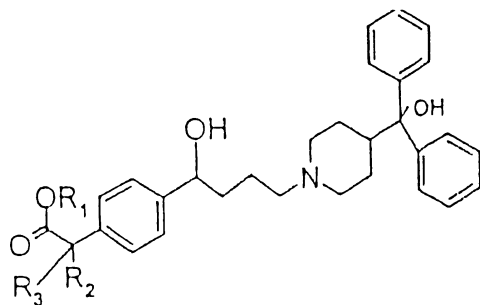
41. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中，X 是 Cl。

42. 一種製備如下式所示之化合物的方法

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍



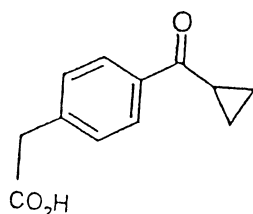
其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

R_2 和 R_3 分別是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；或

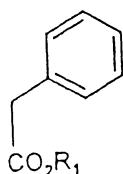
其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽；

其特徵在於其使用如下式所示的羧酸作為中間產物



其改良點在於該羧酸係根據包含下列步驟的程序製得：

(a) 使如下式所示的苯乙酸酯



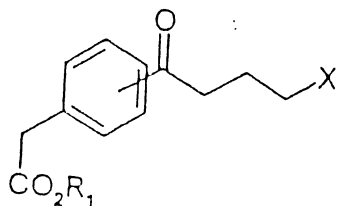
其中， R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中的 $C_1 - C_6$ 烷基部分是直鏈或帶有支鏈；

與經 4-鹵-取代的丁鹽鹵在 Friedel-Crafts 條件下反應，以形成如下式所示之對位和間位經取代的 ω -鹵- α -酮基-苯乙酸酯之混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

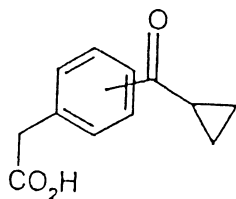
六、申請專利範圍



其中，

R_1 是 $C_1 - C_6$ 烷基，其中 $C_1 - C_6$ 烷基是直鏈或帶有支鏈， X 是 Cl 、 Br 或 I ；

(b) 將對位和間位經取代的 ω -鹵- α -酮基-苯乙酸酯之混合物加以水解，得到如下式所示之對位和間位經取代的（環丙基羰基）苯乙酸酯之混合物



(c) 選擇性地結晶及分離幾乎純淨的 4-（環丙基羰基）苯乙酸。

43. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中， R_1 是氫， R_2 和 R_3 是甲基。

44. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中，經 4-鹵-取代的丁醯鹵是 4-氯丁醯氯。

45. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中， X 是 Cl 。

46. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於製造用以治療組織胺媒介的過敏性失調之藥物。

47. 一種用以治療組織胺媒介的過敏性失調的藥物組成物，其特徵為其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍

或其立體異構物或其藥用上可接受的酸加成鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂