

公告本

附件 1. 第 84113596 號專利申請案
中文說明書修正頁 民國 88 年 03 月修正

申請日期	84 年 12 月 19 日
案 號	84113596
類 別	C07C 335/16, 321/8, 278/18, 205/18, C07D 227/04, 401/60, 402/60, A61K 27/00

Int. Cl⁶

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

474909

一、發明 名稱	中 文	對一氧化氮合成酶具有抑制作用之苯胺衍生物
	英 文	ANILINE DERIVATIVES POSSESSING AN INHIBITORY EFFECT OF NITRIC OXIDE SYNTHASE
二、發明 人	姓 名	(1) 本多利雄 (2) 牧野俊彦 (3) 長藤壽昭
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國東京都北區滝野川五一四一——五〇三
	住、居所	(2) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內 (3) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 中外製藥股份有限公司 中外製藥株式會社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號
	代 表 人 姓 名	(1) 永山治

裝

訂

線

修正
補充

申請日期	84 年 12 月 19 日
案 號	84113596
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	(4) 紀藤康 (5) 木村伸彰
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (4) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內
	住、居所	(5) 日本國靜岡縣御殿場市駒門一丁目一三五番地 中外製藥株式會社內
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝
訂
線

(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
日本 1994 年 12 月 12 日 6-336795 ☒ 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(1)

本發明係有關一種以氮取代之苯胺衍生物，更詳而言係有關對一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)具有抑制作用，可抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)生成，對於可能與過量之NO或NO代謝物有相關連之腦血管障礙，尤其對閉塞性腦血管障礙之病狀為主的頭部外傷、痙攣、頭痛或疼痛、嗎啡耐性或依賴性、阿爾茲海默病、帕金森氏病、敗血症休克、慢性關節風濕性、變形性關節症、病毒性或非病毒性感染性、糖尿病等極有用之式(1)所示化合物、或其可能之立體異構物、光學活性體及此等之醫藥上可容許之鹽、以及含有此等為有效成份之預防及治療劑者。

因某種機序而在腦動脈或頸部動脈產生閉塞或降低灌流壓，在腦組織產生缺血性壞死之狀態稱為腦梗塞。腦梗塞因其機序之不同可大體分為腦栓塞與腦血栓。即，因心內血栓或偶因動脈壁血栓剝離而在腦動脈產生栓塞者為腦栓塞，另外，主要因腦動脈之硬化性病變，另外加上血液粘度昇高或降低灌流壓等而成動脈閉塞，甚至腦組織成缺血性壞死之狀態者稱為腦血栓(曲直部壽夫、尾前照雄監修「腦血管障礙」、Life science出版、54~55頁，1992)。

不論原因係腦栓塞，或腦血栓、陷於缺血之腦組織係隨著梗塞巢之形成進展，可同時或在其以前即可觀察到浮腫。血管性之腦浮腫係腦缺血發病之數小時後即會出現，一直會持續至發病後之一週左右。其後腦浮腫會逐漸減少

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

，雖視其梗塞巢之範圍的不同而異，通常係在1個月至3個月之間成為梗塞巢病變而固定下來。腦係以硬頭殼所罩住，所以腦浮腫會增加腦容量。腦浮腫進展到某一程度時會急劇地引起組織壓及頭內壓之上昇，常常會導致致命性之剝脫，最後會促進腦障礙惡化、然後會決定其後之梗塞巢病變的範圍（稻村、赫彰郎「CT、MRI時代之腦中風學上卷」，日本臨床社，231～239頁，1993）。又，腦之一部份產生梗塞時會失去該領域所負責之功能，例如認知、感覺、記憶等會消失。

如上述可左右病人之生命癒後的腦浮腫或腦梗塞治療係在臨床上極重要之課題。惟現今對於例如腦浮腫之治療係與依賴喘息性呼吸或腦脊髓液洩液法，同時併用高滲性液或類脂醇劑或其他藥劑，惟此等效果幾乎均為暫時性者，無法期待最後能得到較大治療效果（龜山正邦編集「腦中風治療方式」醫學書院，34～36頁，1991）。因此對局部缺血性腦血管障礙之治療法，極希望開發出與以往之病因論不同之完全新機序的藥劑。

一般認為NOS之同功型(isoforms)至少有三種存在，此種說法由現今基因來解析時具相當說服力。即有構成性地存在於神經細胞中而為鈣依賴性的N-cNOS(1型)，構成性地存在於血管內皮細胞中而為鈣依賴性之E-cNOS(3型)，以及藉由血球蛋白或生體內微量毒素(lipopolysaccharid, LPS)刺激於巨噬細胞或其他多種細胞被衍生合成，表現上為鈣非依賴性之iNOS(

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

2 型)。(Nathan et al., FASEB J. 16, 3051-3064, 1992; Nagafuji et al, Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。

一般最常被指出之隋腦局部缺血而引起之腦組織障礙機序，係經由細胞外麩胺酸濃度之上昇，胞突接合後部所存在麩胺酸受體之異常性活化、細胞內鈣濃度之上昇，鈣依賴性酶之活化等一連串路程(Siesjo, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 155-185, 1981; Siesjo, J. Neurosurg. 60, 883-908, 1984; Choi, Trends Neurosci. 11, 465-469, 1988; Siesjo and Bengtsson, J. Cereb. Blood Flow Metab. 9, 127-140, 1989)。如上述 N - c N O S 係鈣依賴性者，所以被推測阻礙此型 N O S 同功型，同功型異常活化時，藉由 N O S 抑制劑可以發揮神經細胞之保護作用。(Dawson et al., Annals Neurol. 32, 297-311, 1992)。

事實上，N - c N O S 之 m R N A 量與含 N - c N O S 神經細胞數係自鼠局部腦缺血後早期即開始增多，其經久之變化與梗塞巢之出現大約一致(Zhang et al., Brain Res. 654, 85-95, 1994)又，鼠局部腦缺血實驗中在至少可確認具有縮水梗塞巢作用之 L - N N A 用量範圍，N - c N O S 活性抑制率與梗塞巢之縮小率與其有相關關係(Carreau et al., Eur. J. Pharmacol. 256, 241-249, 1994)。另外還有報告指出 N - c N O S 擊昏鼠中局部腦缺血後所觀察到之梗塞巢體積與對照區相比顯

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

地小 (Huang et al., Science 265, 1883-1885, 1994)

。

又，有報告暗示 i N O S 對於局部缺血性引起之腦損傷以及其進展機序有相關關係。即，鼠局部腦缺血 1 2 小時後，病症側大腦皮質中開始增加 i N O S 之 m R N A，2 天後隨著 i N O S 之活性而達到最大，其係來自多核白血球 (Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 52-59, 1995; Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 378-384, 1995)。考慮其經時變化，在缺血 3 小時後投予 N O S 抑制劑之一的 N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L - N A M E) 時，有報告指出會顯著縮小梗塞病巢之體積。(Zhang et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 595-601, 1995)

。

另外還有報告指出，在鼠腦局部缺血後，於星形細胞 (astrocyte) 或腦微小血管中會增加 i N O S 表現量或酶活性 (Endoh et al., Neurosci. Lett. 154, 125-128, 1993; Endoh et al., Brain Res. 651, 92-100, 1994; Nagafuji et al., in Brain Edema IX (Ito et al. eds.), 60, pp285-288, 1994, Springer-Verlag; 長藤壽昭，松居徹，實驗醫學，13, 127-135, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。

此等報告均暗示在腦局部缺血所引起之組織損傷以及

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

其進展機序中，N - c N O S 或 i N O S 均與其具有極密切之關連者。另一方面，N O 係血管內皮由來弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor, EDRF）之至少一個本體，所以可推想而知對血管張力與血流量之調節有相關連（Moncada et al., Pharmacol. Rev. 43, 109-142, 1991）。事實上已有報告指出以高用量投予 L - N N A 於鼠時，隨著其用量增加提昇時中血壓同時可觀察到腦血流量降低（松居徹氏等，實驗醫學，11, 55-60, 1993）。腦係與體血壓之一定範圍變動無關，具備可維持一定量腦血流量之機構者（一般稱為「自己調節機構」）（佐野圭司氏監修「腦中風實驗 handbook」I.P.C 247-249, 1990）。松居等之報告係暗示此「自己調節機構」已不發生作用。所以腦局部缺血時，尤其抑制 E - c N O S 至某一程度以上時，會降低腦血流量並產生體血壓之上昇、惡化微小循環動態，最後必然會擴大缺血病變。

以往本發明人等曾發現做為 N O S 抑制劑以往被熟知之已知物質 N^G-nitro-L-arginine (L-NNA) 對實驗性腦局部缺血後所發生之腦浮腫，腦梗塞（Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162, 1992；特開平 6 - 1 9 2 0 8 0 號公報），神經細胞壞死（Nagafuji et al., Eur. J. Pharmacol. Env. Tox. 248, 325-328, 1993）具有改善作用。另方面有報告指出較高用量之 N O S 抑制劑對局部缺血性腦損傷無效，反而有使其惡化之作

（請先閱讀背面之注意事項再
（本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(6)

用 (Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 175-192, 1994 ; 長藤壽昭、松居徹、實驗醫學, 13, 127-135, 1995 ; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995) 。另外有關永久或暫時性腦局部缺血實驗中, 報告腦內或血中 NO 或 NO 相關代謝產物之變化的論文, 均一致指出其有增大之結果, 此亦為事實。(長藤壽昭, 松居徹, 實驗醫學, 13, 127-135, 1995 ; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995) 。

有關腦局部缺血之 NOS 抑制劑效果有相反之報告被提出之理由, 根據推測可能係使用之 NOS 抑制劑對 N-c NOS 或 i NOS 係為低選擇性者。事實上, 以 L-NNA 或 L-NAME 為主之已有 NOS 抑制劑中, 幾乎沒有對特定之 NOS 同型具有高選擇性抑制作用者 (Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem. Neuropathol. 26, 107-157, 1995) 。因此可想而知做為局部缺血性障礙治療劑最好係對 N-c NOS 或 i NOS 具有選擇性抑制作用者為宜。(Nowicki et al., Eur. J. Pharmacol. 204, 339-340, 1991; Dawson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 6368-6371, 1991; Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 52-59, 1995; Iadecola et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 15, 378-384, 1995 ; 長藤壽昭, 松居徹, 實驗醫學, 13,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

127-135, 1995; Nagafuji et al., Mol. Chem.

Neuropathol. 26, 107-157, 1995)。

又，N - c N O S 抑制劑亦被暗示可做為頭部外傷 (Oury et al., J. Biol. Chem. 268, 15394-15398, 1993 ; MacKenzie et al., Neuroreport 6, 1789-1794, 1995)、痙攣 (Rigaud-Monnet et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 581-590; 1994)、頭痛疼痛 (Moore et al., Br. J. Pharmacol. 102, 198-202, 1991; Olesen., Trends Pharmacol. 15, 149-153, 1994)、嗎啡耐性依賴性 (Kolesnikov et al., Eur. J. Pharmacol. 221, 399-400, 1992; Cappendijk et al., Neurosci Lett. 162, 97-100, 1993)、阿爾茲海墨病 (Hu and El-Fakahany, Neuroreport 4, 760-762, 1993; Meda et al., Nature 374, 647-650, 1995)、巴金森氏病 (Youdim et al., Advances Neurol. 60, 259-266, 1993; Schulz et al., J. Neurochem. 64, 936-939, 1995) 之治療劑。

另一方面，因某種血球蛋白 (cytokine) 或 L P S，在巨噬細胞或神經膠質細胞等免疫承擔細胞或其他細胞中被引發合成 i N O S、發生之大量 N O 會擴張血管而招致致命性之血壓降低，所以被推測 i N O S 抑制劑可能對敗血症休克有效 (Kilbourn and Griffith, J. Natl. Cnccr Inst. 84, 827-831, 1992; Cobb et al., Crit. Care Med. 21, 1261-1263, 1993; Lorente et al.,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

Crit. Care Med. 21, 1287-1295, 1993) 。

又 i N O S 抑制劑還被暗示可做為慢性關節風濕或變形關節症 (Farrell et al., Ann. Rheum. Dis. 51, 1219-1222, 1992; Hauselmann et al., FFBS Lett. 352, 361-364, 1994; Islante et al., Br. J. Pharmacol. 110, 701-706, 1993) 、病毒性非病毒性感染症 (Zembvitz and Vane, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 2051-2055, 1992; Koprowski et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 3024-3027, 1993) 、糖尿病 (Kolb et al., Life Sci. PL213-PL217, 1991) 之治療劑極為有用。

以往對 N - c N O S 具有選擇性之 N O S 抑制曾有報告提及 N^G-cyclopropyl-L-arginine(L-CPA)(Lamberte et al., Eur. J. Pharmacol. 216, 131-134. 1992) 、 L - N N A (Furfine et al., Biochem. 32, 8512-8517, 1993) 、 S-methyl-L-thiocitrulline(L-MIN)(Narayanan and Griffith, J. Med. Chem. 37, 885-887, 1994; Furfine et al., J. Biol. Chem. 37, 885-887, 1994; Furfine et al., J. Biol. Chem. 269, 26677-26683, 1994; W095/09619 號公報; Narayanan et al., J. Biol. Chem. 270, 11103-11110, 1995; Nagafuji et al., Neuroreport6, 1541-1545, 1995) 、 S-ethyl-L-thiocitrulline (L-EIN)(Furfine et al., J. Biol. Chem. 269, 26677-26683, 1994; W095/09619 號公報;

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

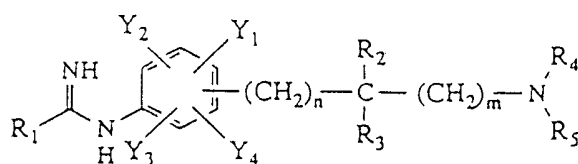
五、發明說明 (9)

Narayanan et al., J. Biol. Chem. 270, 11103-11110, 1995)。

對 i N O S 具有選擇性之抑制劑，亦有報告提及 N^G-iminoethyl-L-ornithine(L-NIO)(McCall et al., Br. J. Pharmacol. 102, 234-238, 1991)、aminoguanidine(AG)(Griffith et al., Br. J. Pharmacol. 110, 963-968, 1993; Hasan et al., Eur. J. Pharmacol. 249, 101-106, 1993)。

本發明係以提供對於腦內，尤其在神經細胞中成為其構成成份所存在的鈣依賴性 N O S (N - c N O S)、或為誘發型，且表觀上為鈣非依賴性之 N O S (i N O S) 具有選擇性之抑制作用，做為腦血管障礙治療劑，阿爾茲海墨病治療劑、鎮痛劑、嗎啡耐性或依賴性治療劑、敗血症治療劑、慢性關節風濕病治療劑、變形性關節症治療劑、病毒性或非病毒性感染症治療劑、糖尿病治療劑、巴金森氏病治療劑有用之新穎化合物為目的者。

本發明人等係為解決上述課題經再三深入研突之結果，發現如下式 (1)



(1)

五、發明說明 (10)

(式中， R_1 表示 SR_6 或 NR_7R_8 ；

在此 R_6 表示可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 烯基；

R_7 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 烯基、直鏈或支鏈狀之 $C_3 \sim C_6$ 炔基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烯氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或硝基；

R_8 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、羧基、或可與 R_3 一起形成為三～八節環；

R_3 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或可與 R_2 一起形成為三～八節環；

R_4 表示氫原子直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、可具有取代基之 $C_1 \sim C_8$ 鹽基、在氮原子上被直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基所取代之甲脞基、或與 R_5 一起形成為三～八節環；

R_5 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰胺基、胺基、或與 R_4 一起所形成為三～八節環；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、硝基、氰基、羥基、可被 1～3 個鹵素原

(請先閱讀背面之注意事項，寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 烯基、直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 炔基、可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 NY_5Y_6 、 COY_7 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 鹽基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、或一起形成為三 ~ 八節環；

又， Y_7 係表示氫原子、羥基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧基、 NY_5Y_6 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數)

所示 N 取代苯胺衍生物，可其可能之立體異構物、光學活性體及此等可做為醫藥被容許之鹽，具有比已有之 NOS 抑制劑更優之抑制 N - c NOS 或 i NOS 之作用，或具有選擇性，做為腦血管障礙治療劑（尤其閉塞性腦血管障礙之治療劑）具有極顯著效果，遂而完成了本發明。

另外，又發現以式 (21) 所示化合物係在合成式 (1) 所示化合物時為極有用之合成中間體。

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

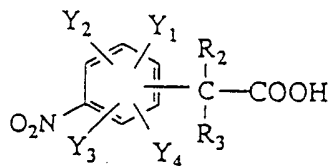
裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (12)



(2 1)

(式 中

R_2 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或與 R_3 一起形成爲三～八節環；

R_3 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或與 R_2 一起形成爲三～八節環；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子，可被 1～3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被 1～3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基，烷基部份爲可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 NY_5Y_6 、 COY_7 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子，可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 鹽基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基；或 Y_5 、 Y_6 一起形成爲三～八節環；

又， Y_7 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基)。

日本公開特許公報；特開昭 50-13391 號、及 Clin. Sci. Mol. Med. 53, 355-364, 1977; J. Chem. Eng. Data, 22, 3, 224-245, 1977; Clin. Sci. Mol. Med. 54, 673-677, 1978; J. Biochem. 94, 123-128, 1983 國際公開公報 WO 94 / 21621 號中示有有關式 (1) 所示之本發明化合物。

又，式 (1) 所示本發明化合物中之一部份上位概念者示於特開昭 52-97933 號，特開昭 52-99227 號，特開昭 62-158249 號。惟此等公報中對於相當於本發明化合物之化合物的 NOS 抑制作用及可做為腦血管障礙治療劑、頭部外傷治療劑、痙攣治療劑、阿爾茲海墨病治療劑、巴金森氏病治療劑、鎮痛劑、嗎啡耐性或依賴性之治療劑、敗血症休克治療劑、慢性關節風濕治療劑、變形性關節症治療劑、病毒性或非病毒性感染症治療劑、糖尿病治療劑之用途等，完全未提及。

又，本案之優先權日 (1994 年 12 月 12 日) 時未公開，其後才被公開之國際公開公報 WO 95 / 00505 號，及 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2025-2030, 1977 中則記載式 (1) 所示本發明化合物中之一部份，其國際公開公報中示有本發明化合物中之一部份上位概念者。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

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(14)

另外，本案之優先權日(1994年12月12日)時尚未公開，其後被公開之國際公開公報W O 9 5 / 0 9 6 1 9 號公報中則示有式(1)所示本發明化合物中之一部份上位概念者。

如試驗例所示，本發明之實施例中所記載化合物係比國際公開公報0 9 5 / 0 0 5 0 5 及W O 9 5 / 0 9 6 1 9 號記載之化合物，更具優異之N O S 抑制作用，以及極高之N - c N O S 選擇性，以及i N O S 選擇性者。

圖面之簡單說明

圖1係表示實施例9 6 之化合物對於鼠左中大腦動脈4 8 小時閉塞後形成浮腫之改善作用圖。

圖2係表示實施例9 6 之化合物對於鼠左中大腦動脈3 小時閉塞2 4 小時再灌流後形成梗塞病巢之改善作用圖。

本發明中所指：

直鏈或支鏈狀之C₁~C₆烷基可為例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等。

環狀之C₃~C₆烷基可為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

直鏈或支鏈狀之C₂~C₆烯基可為例如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基可為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

直鏈或支鏈狀之 $C_3 \sim C_6$ 炔基可為例如丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基可為例如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、正丙氧基等。

烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基可為例如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、異丙氧羰基、正丁氧羰基、第三丁氧羰基。

$C_1 \sim C_8$ 之鹽基可為例如乙鹽基、丙鹽基、丁鹽基、異丁鹽基、苯甲鹽基等。

直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基可為例如甲硫基、乙鹽基、丙硫基等。

可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，及可具有取代基之 $C_1 \sim C_8$ 鹽基、及可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基的該取代基可為鹵素原子，苯基等烴基等。

可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基可為例如甲基、乙基、2-氟化乙基、正丙基等。

可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基可為例如甲氧基、乙氧基、三氟化甲氧基、丙氧基、苯甲氧基等。

可具有取代基之 $C_1 \sim C_8$ 鹽基可為例如乙鹽基、苯甲鹽基等。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (16)

NY_5Y_6 可為例如胺基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、乙基甲胺基、N-六氫吡啶基、乙醯胺基、N-甲基乙醯胺基、第三丁氧羰胺基、N-甲基-第三丁氧羰胺基等。

COY_2 可為例如甲醯基、羧基、乙醯基、丙醯基、環丁醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、胺羰基、甲胺羰基、乙胺羰基、二甲胺羰基、乙基甲胺羰基等。

做為 R_1 以直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基所取代之氫硫基，或以直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基所取代胺基，或硝胺基為宜，尤其甲硫基、乙硫基、乙胺基、硝胺基為宜。

R_2 以氫原子，或直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基為宜，尤其氫原子、甲基、乙基為宜。

R_3 以氫原子或直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基為宜，尤以氫原子，甲基為宜。

又， R_2 ， R_3 一起形成為三～八節環時之取代基係以環丙基、環丁基、環戊基、環己基為宜。

R_4 係以氫原子為宜。
 R_5 係以氫原子為宜。

m 、 n 係式 (1) 中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為間一取代時均為 0 較適宜，式 (1) Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外取代基的苯核取代位置為對一取代時， m 為 1， n 為 0，或 m 為 0， n 為 1 為宜。

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (17)

子、鹵素原子、氰基、羥基、被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 烯基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、乙基甲胺基為宜，更以氫原子、鹵素原子、被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基，直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 烯基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、乙基甲胺基為宜。

式 (1) 所示本發明化合物可依例如以下之方法合成。

。

(請先閱讀背面之注意事項，寫本頁)

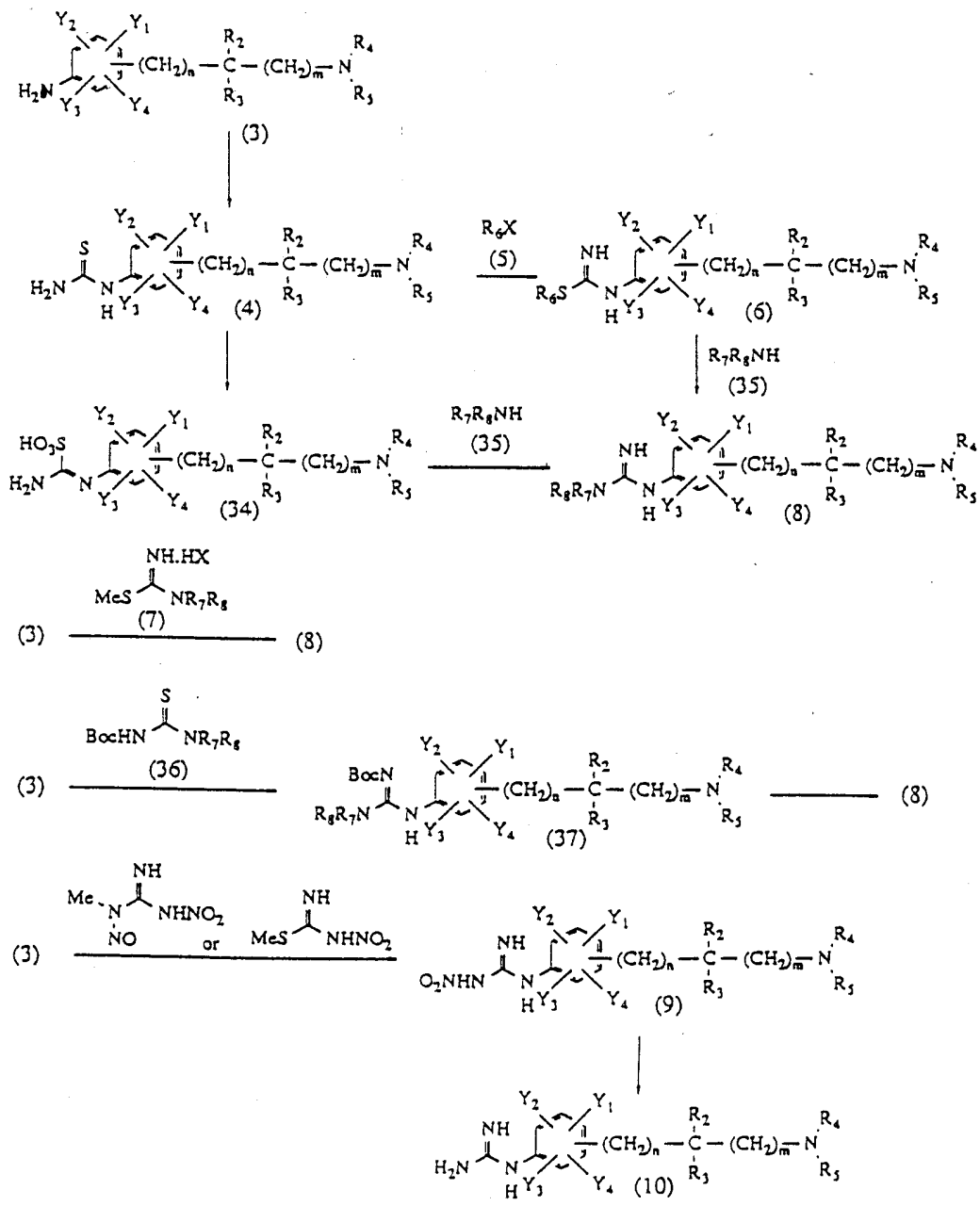
裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (18)



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

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 (19)

式 (1) 所示化合物中 R_1 為 SR_6 之式 (6) 所示化合物可以用式 (3) 所示化合物做為起始原料，經由式 (4) 所示化合物予以合成。

式 (6) 所示化合物，

(式中

R_2 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、或可與 R_3 一起形成為三～八節環；

R_3 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或可與 R_2 一起形成為三～八節環；

R_4 表示烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、可具有取代基之 $C_1 \sim C_6$ 鹽基；

R_5 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰胺基；

R_6 表示可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 烯基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子，可被 1～3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被 1～3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基，烷基部份為可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 NY_5Y_6 ， COY_7 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子，可具

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 鹽基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基；或 Y_5 、 Y_6 一起形成為三～八節環；

又， Y_7 表示可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基；

m 表示 0、1 之整數； n 表示 0、1 之整數）

可以如下合成。惟下述式 (3)、(4)、(5)、(6) 中之 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n 係如同上述， X 表示溴原子、碘原子。

即，在碳酸鉀、碳酸鈣等無機鹼或三乙胺、 N ， N - 二甲胺基吡啶等有機鹼存在下，較佳在碳酸鈣或 N ， N - 二甲胺基吡啶存在下，於氯仿、二氯甲烷、水、二甲基甲醯胺等對不會影響反應之溶媒中、較佳在二氯甲烷與水之混合溶媒或二氯甲烷中，於 0°C 至反應混合物之沸點為止之溫度，較佳在室溫下，使式 (3) 所示化合物與硫代光氣反應後，以濃氨水處理，得式 (4) 所示化合物。

其次使式 (4) 所示化合物，在式 (5) 所示化合物與乙腈、丙酮、1，4 - 二氧陸圓、甲醇、乙醇等不會影響反應之溶媒中，在室溫至反應混合物之沸點為止的溫度，較佳在乙腈中、加熱回流反應混合物、得式 (6) 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

又，式 (6) 所示化合物。

R_2 表示氫原子，直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或與 R_3 一起形成爲三～八節環；

R_4 、 R_5 可相同或不同表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或與 R_4 、 R_5 一起形成爲三節～八節環；

R_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X 、 m 、 n 係如上述所定義)

亦可以如下合成。惟下述式 (3)、(4)、(5)、(6) 中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X 、 m 、 n 係如上述所定義。

即，在不影響反應之溶媒中，例如丙酮中，使式 (3) 所示化合物與苯甲醯氯及硫氰酸鉍、於室溫至反應混合物之沸點爲止之溫度，較佳於室溫反應後，與 10 % 氫氧化鈉水溶液加熱回流，得式 (4) 所示化合物。

其次，使式 (4) 所示化合物與鹽酸、硫酸、硝酸等無機酸形成爲四級鉍鹽後，於式 (5) 所示化合物與乙腈、丙酮、1, 4 - 二氧陸圓、甲醇、乙醇等不影響反應之溶媒中，在室溫至反應混合物之沸點爲止之溫度，較佳在乙腈中加熱回流反應混合物，得式 (6) 所示化合物，

式 (1) 所示化合物中， R_1 爲 NR_7R_8 之式 (8) 所示化合物，

(式中，

R_2 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、或可

(請先閱讀背面之注意事項再
心本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

與 R_3 一起形成爲三～八節環；

R_4 表示氫原子直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、可具有取代基之 $C_1 \sim C_6$ 鹽基、或與 R_5 一起形成爲三～八節環，惟 R_5 爲氫原子時 R_4 不表示烷基；

R_5 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧胺基、或與 R_4 一起形成爲三～八節環；

R_7 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_2 \sim C_6$ 烯基、直鏈或支鏈狀之 $C_3 \sim C_6$ 炔基；

R_8 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n 係如上述所定義）可以用式 (6)、(4)、(3) 所示化合物做爲起始原料予以合成。惟以下式 (3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(3 4)、(3 5)、(3 6)、(3 7) 中之 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 X 、 m 、 n 係如同上述所定義， R_6 係可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

式 (8) 所示化合物可以在不影響反應之溶媒中加熱下，較佳在二甲基甲醯胺中，於 80°C 使式 (6) 所示化合物與式 (3 5) 所示化合物反應即可得。

又，式 (8) 所示化合物可以依 C. A. Maryanoff 等之方法 (J. Org. Chem. 51, 1882-1884, 1986) 將式 (

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

4) 所示化合物變換為式 (3 4) 所示化合物後，與式 (3 5) 所示胺反應即可製得。

另外，式 (8) 所示化合物亦可以在吡啶等溶媒中，君熱回流式 (3) 所示化合物與式 (7) 所示化合物以製得。

又，式 (8) 所示化合物還可以依 M. A. Poss 等之方法 (Tetrahedron Lett. 33, 5933-5936, 1992) 使式 (3) 所示化合物與式 (3 6) 所示化合物反應，得式 (3 7) 所示化合物後，依以下所述條件脫保護第三丁氧羰基保護基，以製得。

式 (1) 所示化合物中， R_1 為 $NHNO_2$ 之式 (9) 所示化合物及 R_1 為 NH_2 之式 (1 0) 所示化合物可用式 (3) 所示化合物做為起始原料予以合成。惟以下式 (3)、(9)、(1 0) 中之 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 m 、 n 係如上述所定義。

式 (9) 所示化合物係可在乙腈、乙醇、甲醇、水等不影響反應之溶始中，較佳在乙腈中，於室溫至反應混合物之沸點為止溫度，較佳在室溫下，視其需要加入三乙胺或醋酸，使式 (3) 所示化合物與 N - 甲基 - N' - 硝基 - N - 亞硝基胍或 N - 硝基 - S - 甲基異硫脲反應即可製得。

式 (1 0) 所示化合物可以使式 (9) 所示化合物進行還原反應即可製得。還原反應係在不影響反應之溶媒中，例如甲醇中，使用甲酸及鈀 - 黑，於室溫中進行。

式 (1) 所示化合物中 R_4 為氫原子者可依如下合成

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

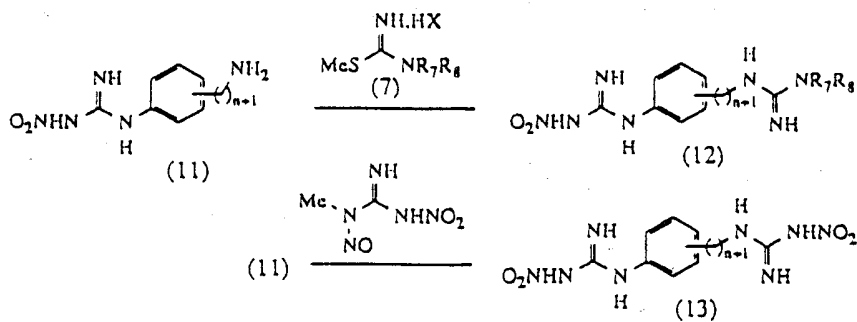
裝

訂

線

五、發明說明 (24)

以脫保護劑處理脫保護式 (6) 、 (8) 、 (9) 、 (10) 所示化合物中 R_4 為烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基保護基者，即可得 R_4 為氫原子者。脫保護可視保護基之種類於一般使用之條件下進行。例如 R_4 為第三丁氧羰基時係在不影響反應之溶劑中，例如二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、1,4-二氧陸圓、水中或無溶媒中，於室溫使用三氟代乙酸、鹽酸、硫酸、甲磺酸等脫保護劑進行為宜，尤其室溫下於無水條件下使用三氟代乙酸為宜。惟 R_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 為第三丁氧羰基者，藉由脫保護反應 R_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 會變換為羧基、 R_5 為第三丁氧羰胺基者則會由於此反應而變換為胺基。



式 (1) 所示化合物中，以式 (12) 、 (13) 所示化合物係以式 (11) 所示化合物做為起始原料予以合成。惟下述式 (7) 、 (12) 、 (13) 中、 R_1 、 R_8 、 X 、 n 係如同上述所定義。

式 (12) 所示化合物係使式 (9) 所示化合物中，

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寫本頁)

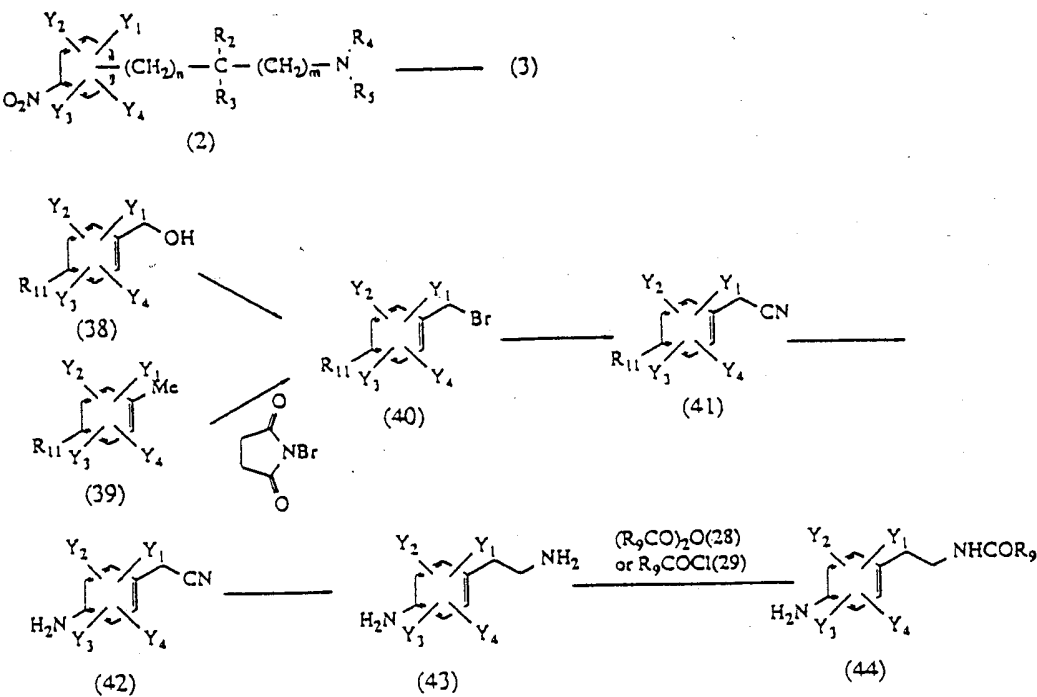
裝訂線

五、發明說明 (25)

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 爲氫原子， m 爲 0 之式 (1 1) 所示化合物，與式 (7) 所示化合物在吡啶等溶劑中加熱回流即可製得。

又，式 (1 3) 所示化合物係在吡啶等溶劑中，於室溫至反應混合物之沸點爲止溫度，較佳在室溫下，使式 (1 1) 所示化合物與 N - 甲基 - N' - 硝基 - N - 亞硝基胍反應即可得。

可做式 (1) 所示化合物之製造原料的式 (3) 所示化合物可以例如以下予以製造。



式 (3) 所示化合物，

(式中，

R_2 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷

五、發明說明 (26)

基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、或可與 R_3 一起形成爲三～八節環；

R_3 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或可與 R_2 一起形成爲三～八節環；

R_4 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、可具有取代基之 $C_1 \sim C_8$ 鹽基、或與 R_5 一起形成爲三～八節環；

R_5 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰胺基、或與 R_4 一起形成爲三～八節環；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子，可被 1～3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被 1～3 個鹵素原子所取化之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基，烷基部份爲可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 NY_5Y_6 、 COY_7 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子，可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 鹽基、烷基部份爲直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基；或 Y_5 、 Y_6 一起形成爲三～八節環；

又， Y_7 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 NY_5Y_6 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、直鏈

(請先閱讀背面之注意事項再爲本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基；

m 表示 0、1 之整數。

n 表示 0、1 之整數)

可以用式 (2) 所示化合物做為起始原料予以合成。惟以下式 (2)、(3) 中之 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、m、n 係如上述所定義。

在乙醇、甲醇、乙酸乙酯、乙酸、1, 4 - 二氧陸圈等不影響反應之溶媒中，較佳在乙醇、甲醇中，於氫氣氛下在室溫至反應混合物之沸點為止溫度，較佳在室溫下，使用鈀 - 碳、來尼鎳或氧化鉑做為觸媒進行接觸還原反應，或使用氯化鎳及氫化硼鈉等進行還原反應，還原硝基，得式 (3) 所示化合物。

又，式 (3) 所示化合物中， R_4 為烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 之烷氧羰基者，可以使式 (3) 所示化合物中 R_4 為以氫原子所示化合物之 $NH R_5$ 所示胺基予以以胺基甲酸酯化即可得。烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 之烷氧羰基的上述胺基甲酸酯化反應係例 R_4 為甲氧羰基時，可以在不影響反應之溶媒中，例如二氯甲烷中、三乙胺、N, N - 二甲胺基吡啶等有機鹼存在下，於 $0^\circ C$ 至室溫下與氯化碳酸甲酯進行反應。又， R_4 為第三丁氧羰基時則可在不影響反應之溶媒中，例如二氯甲烷、二甲基甲醯胺或 1, 4 - 二氧陸圈與水之混合溶媒中，在三乙胺、N, N - 二甲胺基吡啶等有機鹼，或氫氧化鈉、碳酸氫鈉等無機鹼存在下， $0^\circ C$ 至室溫下與二碳酸二第三

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

丁酯進行反應。

式 (3) 所示化合物中以式 (4 4) 所示化合物，

(式中，

R_9 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子，可被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基，烷基部份為可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 $N Y_5 Y_6$ ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

或 Y_5 、 Y_6 一起形成為三 ~ 八節環)，可以用式 (3 8)、(3 9) 所示化合物做為起始原料予以合成。惟以下式 (3 8)、(3 9)、(4 0)、(4 1)、(4 2)、(4 3)、(4 3) 中之 R_9 係如上述所定義， R_{11} 表示以第三丁氧羰基、酞鹽基、三氟化乙鹽基等所保護之胺基。弓，以下式 (3 8)、(4 1)、(4 2)、(4 3) 中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係如上述所定義。

以溴原子取代式 (3 8) 所示化合物之一級羥基，即可得式 (4 0) 所示化合物，(式中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係如上述所定義)。溴化反應係在不影響反應之溶媒中，例如二氯甲烷中，使用四溴化碳與三苯膦，在 $0^\circ C \sim$ 室溫

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

下進行。

又，式 (40) 所示化合物

(式中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素子、烷基部為可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 $N Y_5 Y_6$ ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

或 Y_5 、 Y_6 一起形成為三～八節環)，

可以在 N-溴代丁二醯亞胺與四氯化碳或苯等不影響反應之溶媒中、 α ， α' -偶氮二(異丁腈)存在下，加熱回流以式 (39) 所示化合物 (式中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係如上述所定義) 亦可製得。

其次，使式 (40) 所示化合物，

(式中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子，可被 1～3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被 1～3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基，烷基部份為可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 $N Y_5 Y_6$ ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

或 Y_5 、 Y_6 一起形成爲三～八節環)

與氰化鈉或氰化鉀反應，可得式 (4 1) 所示化合物。所得式 (4 1) 所示化合物之胺保護基可以施予脫保護反應，使其爲式 (4 2) 所示化合物後，在硫酸存在下，乙醚、四氫呋喃等不影響反應之溶媒中，較佳在乙醚中，在室溫至反應混合物之沸點爲止溫度，較佳加熱回流下使其與氫化還原劑，較佳與氫化鋰鋁反應，還原氰基，即可得式 (4 3) 所示化合物。又，可以使用式 (2 8) 或式 (2 9) 所示試藥、鹽基化或胺基甲酸酯化式 (4 3) 所示化合物之脂肪族胺基時亦可得式 (4 4) 所示化合物。胺基之鹽基化反應係例如 R_9 爲甲基時，在不影響反應之溶媒中，例如二氯甲烷中、三乙胺、N，N-二甲胺基吡啶等有機鹼存在下，與乙鹽基氯或醋酐等乙鹽基化劑，在 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 室溫下反應。

可做爲式 (3) 所示化合物之製造原料的式 (2) 所示化合物可以依例如以下方法製造。

(請先閱讀背面之注意事項再爲本頁)

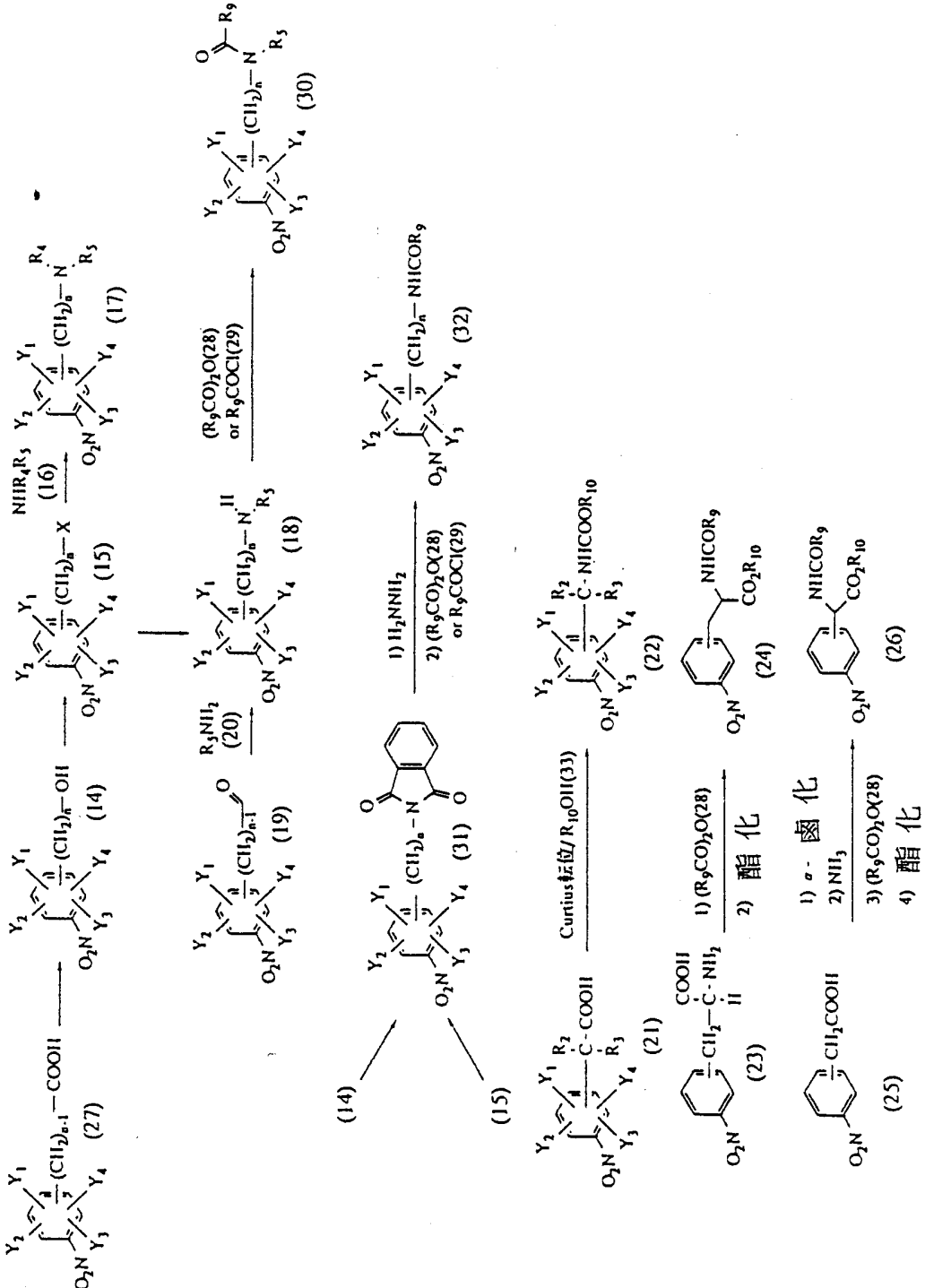
裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (31)



(請先閱讀背面之注意事項)

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 (32)

式 (2) 所示化合物中以式 (1 7) 所示化合物

(式中 ,

R_4 、 R_5 可相同或不同、分別表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基 ;

又 , R_4 、 R_5 可一起形成爲三 ~ 八節環 ;

n 表示 1、2 整數 ;

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係如上述所定義)

可以用式 (2 7) 所示化合物做爲起始原料 , 經由式 (1 4)、(1 5) 所示化合物予以合成。惟以下式 (2 7)、(1 4)、(1 5)、(1 6)、(1 7) 中之 R_4 、 R_5 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n 係係如上述所定義、 X 表示氯原子、溴原子。

使氫化還原劑 , 較佳爲乙硼烷、在不影響反應之溶媒中例如四氫呋喃中、加熱回流式 (2 7) 所示化合物之羧基 , 即可得式 (1 4) 所示化合物。

其次 , 在一般反應條件下 , 以鹵素原子取代式 (1 4) 所示化合物之一級羥基 , 即可得式 (1 5) 所示化合物。例如 X 爲氯原子之鹵化反應係可在不影響反應之溶媒中 , 例如苯中 , 於適當之鹼 , 例如吡啶存在下 , 使用亞磺醯氯在 $0^\circ\text{C} \sim$ 室溫進行。

在此所得式 (1 5) 所示化合物可與式 (1 6) 所示胺 , 在不影響反應之溶媒中 , 例如二甲基甲醯胺中、三乙胺、 N, N -二甲胺基吡啶等有機鹼、或碳酸氫鈉、碳酸鉀等無機鹼存在下 , 於 $0^\circ\text{C} \sim$ 室溫下反應 , 得式 (1 7)

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

所示化合物。

式 (2) 所示化合物中以式 (1 7)

(式中 R_4 、 R_5 均表示烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基；

n 表示 1； Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係如上述所定義)

所示化合物可依如下合成。惟以下式 (1 5)、(1 6)、(1 7) 中之 R_4 、 R_5 、 X 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n 係如上述所定義。

在不影響反應之溶媒中，例如二甲基甲醯胺中、氫化鈉存在下，於 $0^\circ\text{C} \sim$ 室溫，使式 (1 5) 所示化合物與式 (1 6) 所示化合物反應即可得式 (1 7) 所示化合物。

式 (2) 所示化合物中以式 (3 0) 所示化合物，

(式中，

R_5 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子，可被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基，烷基部份為可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 NY_5Y_6 、 COY_7 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子，可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 醯基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基；或 Y_5 、 Y_6 一起形成為三 ~ 八節環；

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

又， Y_7 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、
 NY_5Y_6 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基；

R_9 、 n 係如上述所定義)

可以用式 (15)、(19) 所示化合物做為起始原料，經由式 (18) 所示化合物予以合成。惟以下式 (15)、(18)、(19)、(20)、(28)、(29)、(30) 中之 X 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n 係如上述所定義。

在不影響反應之溶媒中，例如在含水二甲亞碸中，於 $0^\circ C \sim$ 室溫，使式 (15) 所示化合物與氨反應，即可得式 (18) 所示化合物，(式中， R_5 表示氫原子)。

又，使式 (19) 所示化合物與式 (20) 所示胺 (式中 R_5 係表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基)，進行還原性胺基化反應，即可得式 (18) 所示化合物。

(式中 R_5 係如上述所定義)

還原性胺基化反應可以在不影響反應之溶媒中，例如乙醇或甲醇中，使用適當還原劑，例如氰基氫化硼鈉，在 $0^\circ C \sim$ 溫度下進行。

其次，可以與上述一樣醯基化或胺基甲酸酯化式 (18) 所示化合物之胺基，

(式中 R_5 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

基) ,

即可得式 (3 0) 所示化合物 ,

(式中 R_5 表示氫原子 , 直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基) 。

式 (2) 所示化合物中以式 (3 2) 所示化合物 ,

(式中 ,

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子 , 可被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基 , 可被 1 ~ 3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基 , 烷基部份可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 NY_5Y_6 , COY_7 ;

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子 , 可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 鹽基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基之烷氧羰基 ;

或 Y_5 、 Y_6 一起形成為三 ~ 八節環 ;

又 , Y_7 表示氫原子、羥基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ;

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_6$ 烷基 ;

R_9 , n 係如上述所定義)

可以使用式 (1 4)、(1 5) 所示化合物做為起始原料 , 經由式 (3 1) 所示化合物予以合成。惟以下式 (1 4

(請先閱讀背面之注意事項再填) (本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

)、(1 5)、(2 8)、(2 9)、(3 1)、(3 2) 中之 R_9 、 X 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 n 係如上述所定義。

式 (3 1) 所示化合物可以使式 (1 4) 所示化合物與酞醯亞胺進行光延反應，或在不影響反應之溶媒中例如二甲基甲醯胺中，於室溫下使式 (1 5) 所示化合物與酞醯亞胺鉀反應即可得。

其次，使用肼使式 (3 1) 所示化合物之酞醯胺保護基進行脫保護反應後，與上述一樣進行胺基甲酸酯化或醯基化，即可得式 (3 2) 所示化合物。

式 (2) 所示化合物中，式 (2 2) 所示化合物，

(式中，

R_2 、 R_3 可相同或不同分別表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或 R_2 與 R_3 一起形成為三～八節環；

R_{10} 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、可被 1～3 個鹵素原子所取代之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被 1～3 個鹵素原子所取代之環狀 $C_3 \sim C_6$ 烷基、烷基部份可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、
 NY_5Y_6 、 COY_7 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子、可具有取代基之直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基或環狀之 C_3

(請先閱讀背面之注意事項再
(本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

~ C₆ 烷基、C₁ ~ C₆ 鹽基、烷基部份為直鏈或支鏈狀之 C₁ ~ C₆ 烷基之烷氧羰基；

或 Y₅、Y₆ 一起形成為三 ~ 八節環；

又，Y₇ 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 C₁ ~ C₆ 烷基、環狀之 C₃ ~ C₆ 烷基、直鏈或支鏈狀之 C₁ ~ C₆ 烷氧基、N Y₅ Y₆；

在此 Y₅、Y₆ 相同或不同、分別表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 C₁ ~ C₆ 烷基、環狀之 C₃ ~ C₆ 烷基。）

可以庫爾修斯轉變 (Curtius conversion) 式 (2 1) 所示化合物，

(式中、R₂、R₃、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄ 係如上述所定義)

以及進行式 (3 3) 所示各種醇類 (式中 R₁₀ 係如上述所定義) 之加成反應即可得。庫爾修斯轉變反應及各種醇類之加成反應係在不影響反應之溶媒中，例如二氯甲烷中、三乙胺、N，N - 二甲胺基吡啶等有機鹼存在下，使式 (2 1) 所示化合物，

(式中 R₂、R₃、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄ 係如上述所定義) 與可以自羧酸生成為醯疊氮之試藥，例如二苯基磷醯疊氮在室溫下反應後，使其於加熱回流下與甲醇、乙醇、第三丁醇等醇類反應即可。另外亦可在甲醇、乙醇、第三丁醇等醇中、三乙胺、N，N - 二甲胺基吡啶等有機鹼存在下，與可以自羧酸生成醯疊氮之試藥例如二苯基磷醯疊氮加熱回流下反應。

五、發明說明 (38)

式 (2) 化合物中，式 (2 4) 所示化合物

(式中 R_9 表示直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基；
 R_{10} 係如上述所定義) 可以與上述一樣胺基甲酸酯化式 (2 3) 所示化合物之胺基後依常法進行酯化反應即可得。
酯化反應可以在例如不影響反應之溶媒中，有機鹼存在下，使用適當之縮合劑與各種醇類，在 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 進行。
例如第三丁基酯化時，可在二氯甲烷中、三乙胺或 N, N -二甲胺基吡啶等有機鹼存在下，使用 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳二醯亞胺之鹽酸鹽與第三丁醇，在 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ ，較佳在室溫反應。又，另外一個方法係為甲酯化時，在不影響反應之溶媒中，例如甲醇、乙醚等單一或混合溶媒中，使用二甲矽烷基二氮雜甲烷，在 $0^\circ\text{C} \sim$ 室溫進行。

式 (2) 所示化合物中，以式 (2 6) 所示化合物 (式中 R_9 、 R_{10} 係如上述所定義) 係，以式 (2 5) 所示化合物為起始原料，依照 H. Tsunematsu 等之方法 (*Journal of Biochemistry* 88, 1773-1783, 1980)，使其成為 3 或 4-硝基-DL-苯基甘胺酸後，與上述一樣胺基甲酸酯化胺基，再進行酯化即可得。

式 (1) 所示本發明化合物其構造中具有不對稱碳者，此等純粹立體異構物及光學活性體係可以運用公知之方法，例如光學異構物分離管柱的層析法或分離結晶予以取得。

式 (1) 所示本發明化合物之做為醫藥可容許之鹽係

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

只要醫藥上可容許之鹽即不特別限制，惟可爲例如鹽酸、硫酸、硝酸、溴化氫酸、碘化氫酸等無機酸鹽、甲酸、乙酸、草酸、酒石酸等有機酸鹽、鈉、鉀等鹼金屬鹽、鈣、鎂等鹼土類金屬鹽等。

本發明化合物或其鹽可以加入適當之賦形劑、補助劑、滑澤劑、防腐劑、散解劑、緩衝劑、結合劑、安定劑、濕潤劑、乳化劑、著色劑、風味劑或芳香劑等，做成錠劑、顆粒劑、細粒劑、粉劑、膠囊劑、糖漿劑、酏劑、懸濁劑、乳劑、注射劑等形態，經口或非經口投予。對腦血管障礙之超急性期（發作時）、急性期（發作至其後2、3天）、次急性期（發作後2、3天至二週），主要可用肌肉注射或靜脈注射投予。又，慢性期（發作經3週以後）可以經口攝取時亦可經口服用。

本發明化合物或其鹽之投予量係視病人之體型、年齡、身體狀況、病況程度、發病後經過之時間等而適當地選擇，惟以每日每人0.1~100mg爲宜。又，投予一般之同等用量亦有時因病人血中濃度有極大差異，所以最好一邊監視血中藥劑濃度，一邊決定每一病人之適當藥劑用量較爲理想。

製劑爲內服藥時，做爲製劑之載劑以例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、馬鈴薯澱粉或玉米澱粉等澱粉或澱粉衍生物，纖維素衍生物或明膠之類的一般可使用助劑爲較適宜，同時可添加例如硬脂酸鎂，酚蠟或聚乙二醇之類的滑澤劑，依常法使此等混合物成爲顆粒劑，錠劑、

（請先閱讀背面之注意事項再
向本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(40)

膠囊劑等。

製劑為水性製劑時可以例如在注射用蒸餾水中溶解有效量主成份，視其需要加入抗氧化劑、安定劑、溶解補助劑、緩衝劑、保存劑等，經完全溶解後，以常法經過濾、填充、密封，藉由高壓蒸汽殺菌法、乾熱殺菌法等經殺菌製成注射劑。

製劑為凍結乾燥劑時係溶解主成份於注射用蒸餾水成為水溶液後依常法凍結乾燥，亦可視其需要添加易施行凍結乾燥之賦形劑，例如甘露糖醇、肌醇、乳糖、麥芽糖、蔗糖等糖或糖醇類或甘胺酸等，依常法凍結乾燥予以調製。

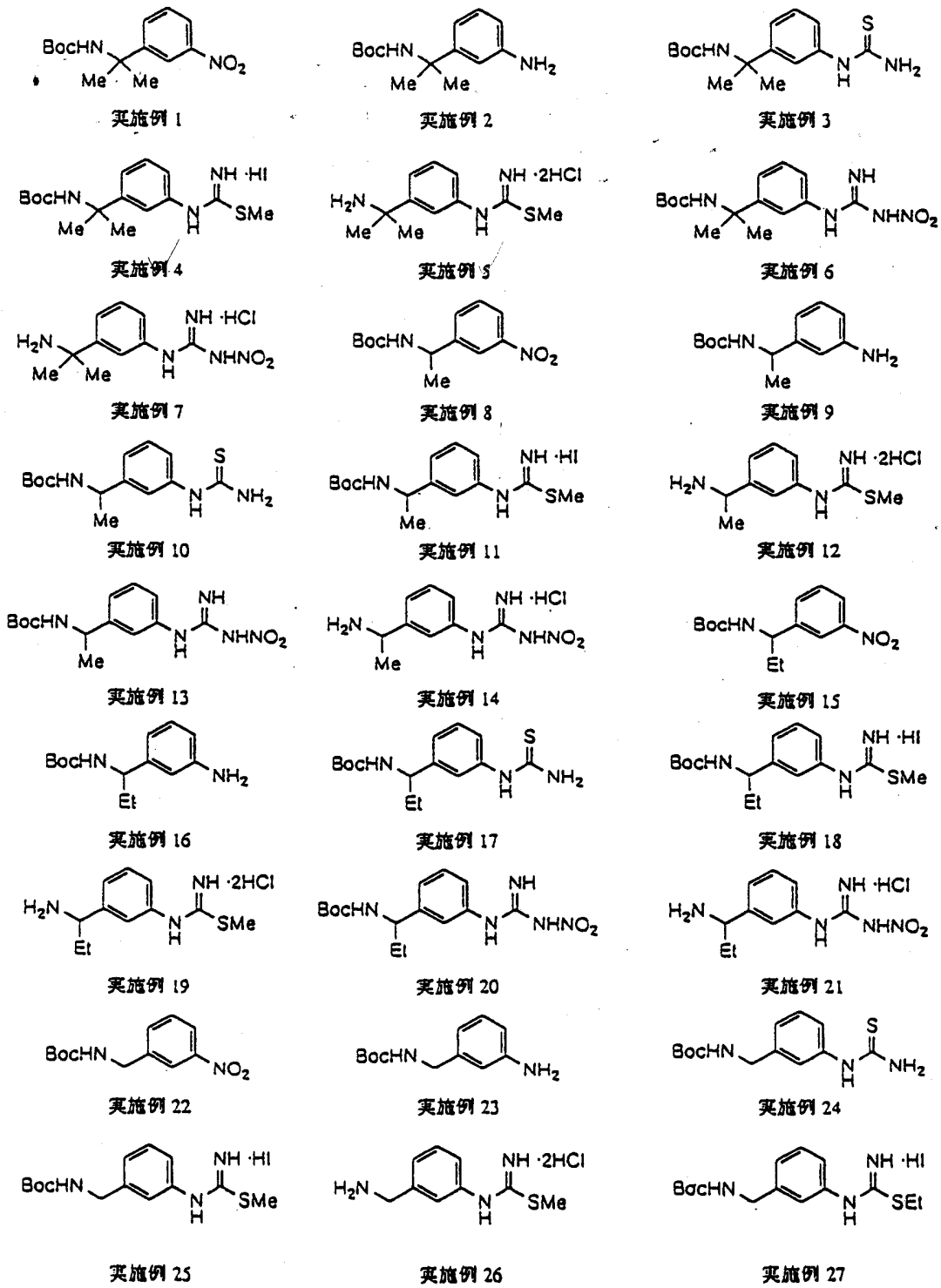
以下依據實施例更詳細說明本發明化合物製造方法，惟本發明並不受此等例所限制。

又，為表示本發明之有用性，以試驗例表示式(1)所示化合物對各種NOS之選擇性抑制作用，與使用病態實驗模特兒動物之改善閉塞性腦血管障礙作用之有關試驗結果。

於表1～表26中示實施例化合物之化學結構式

五、發明說明 (41)

表 1



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

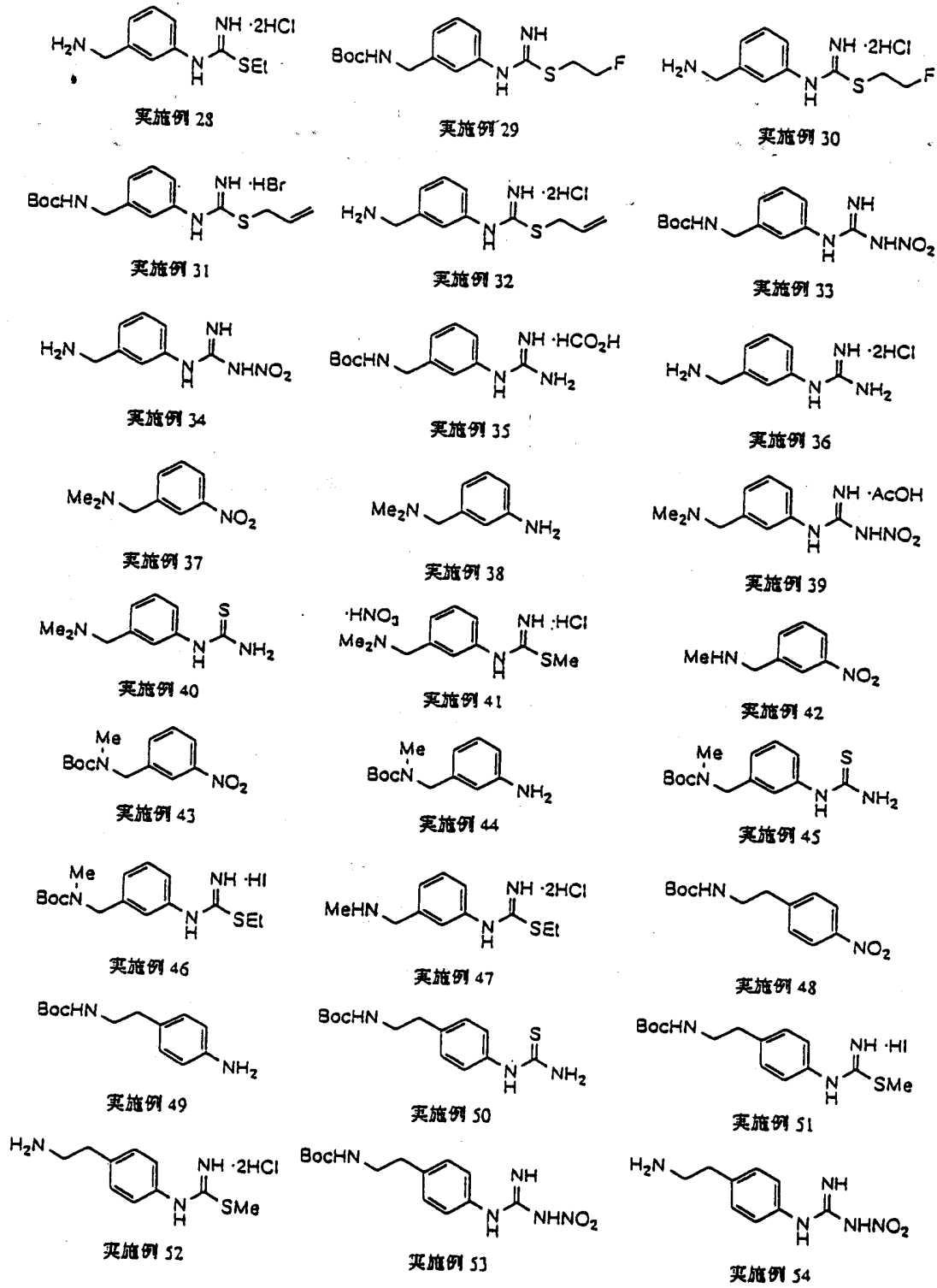
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (42)

表 2



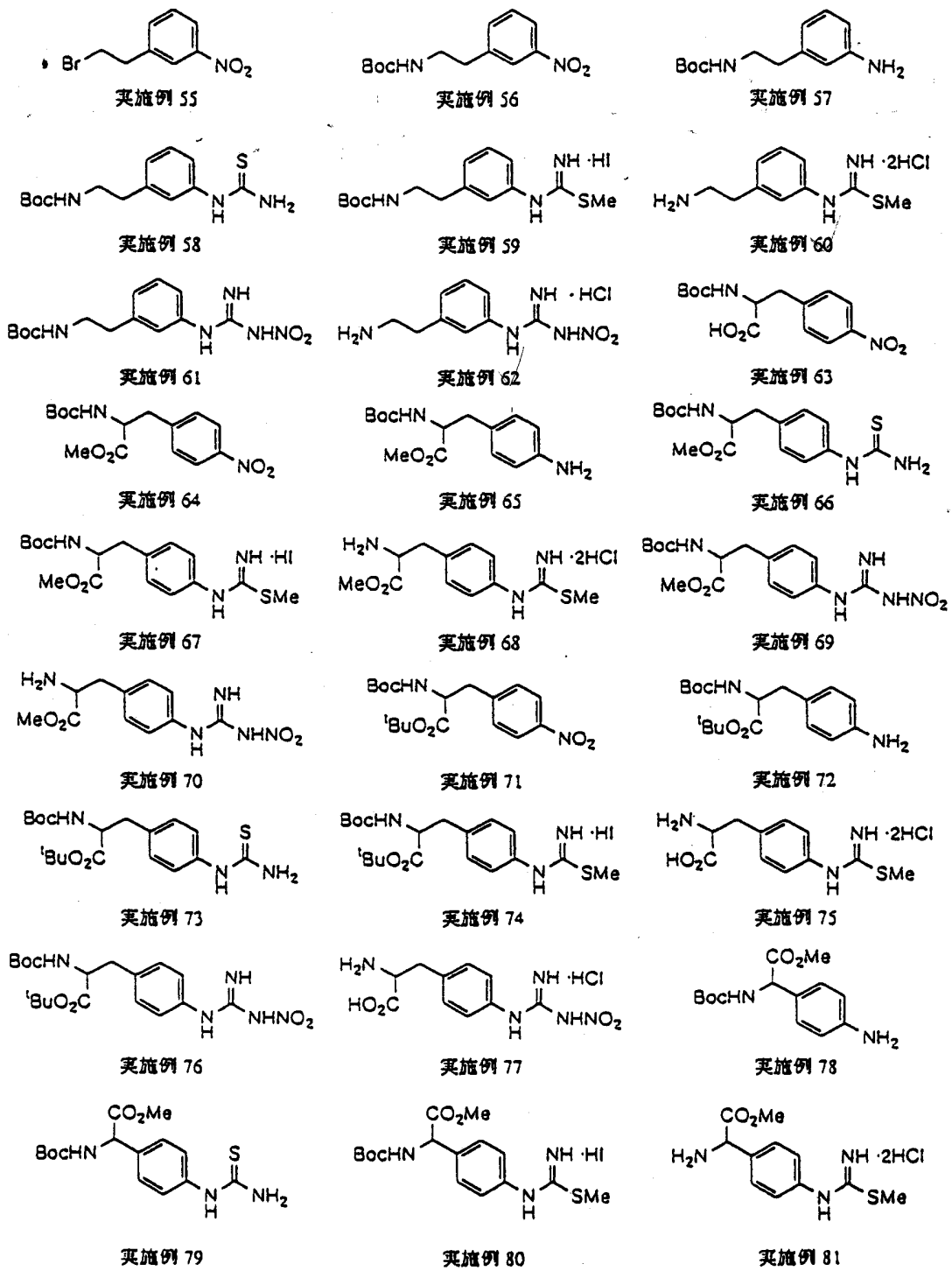
(請先閱讀背面之注意事項，寫本頁)

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 (43)

表 3



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，再寫本頁)

裝

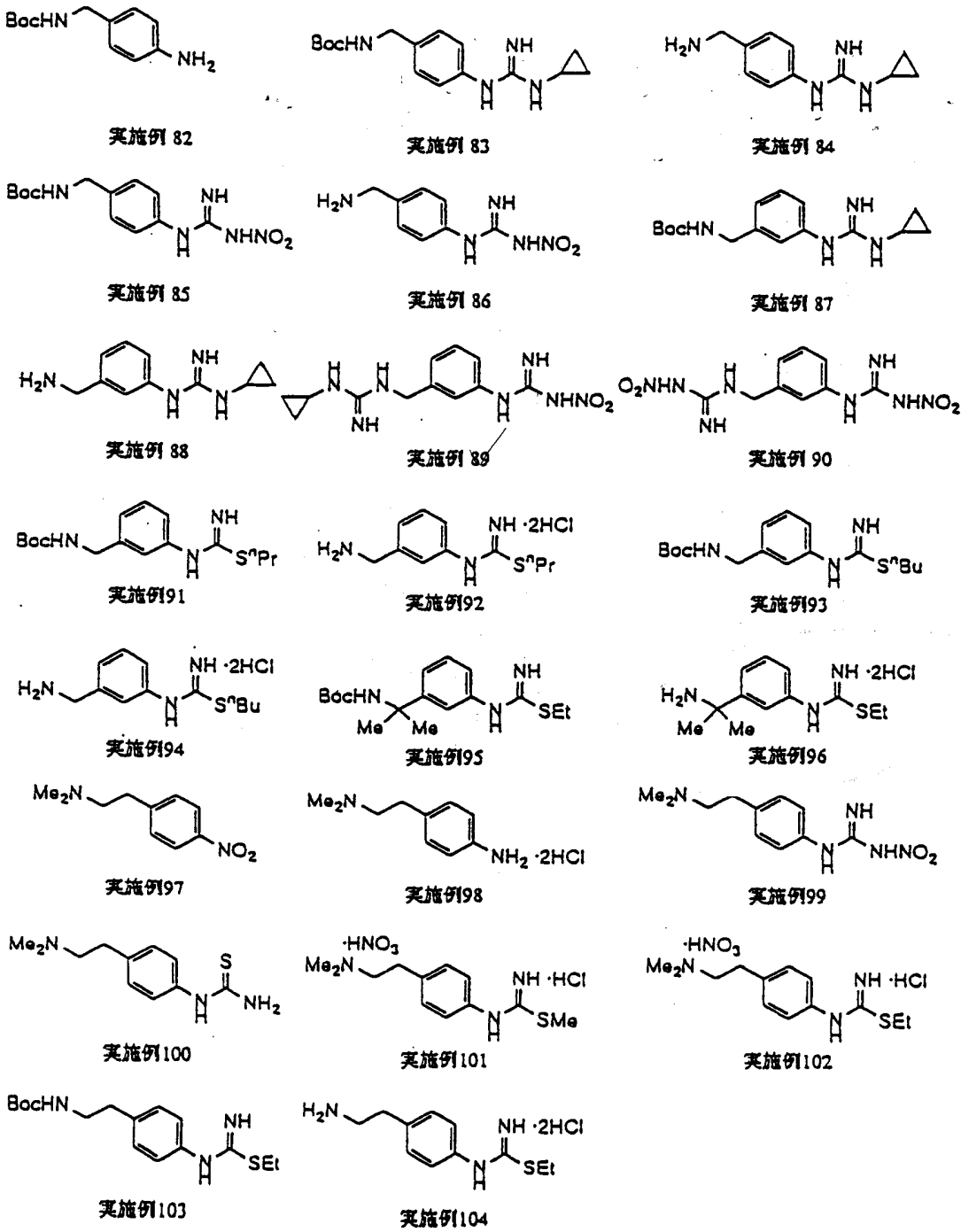
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (44)

表 4



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，寫本頁)

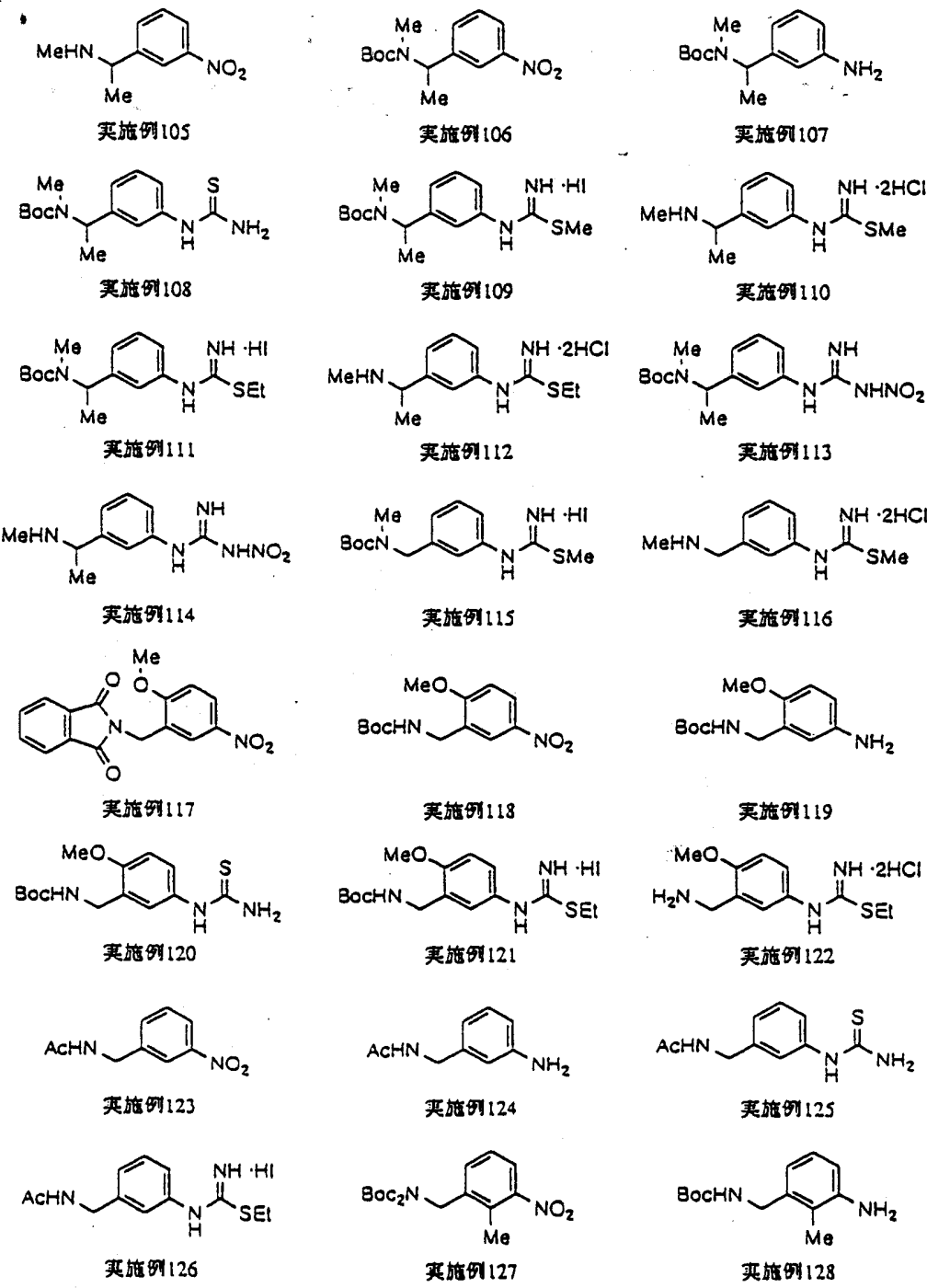
裝

訂

線

五、發明說明 (45)

表 5



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寫本頁)

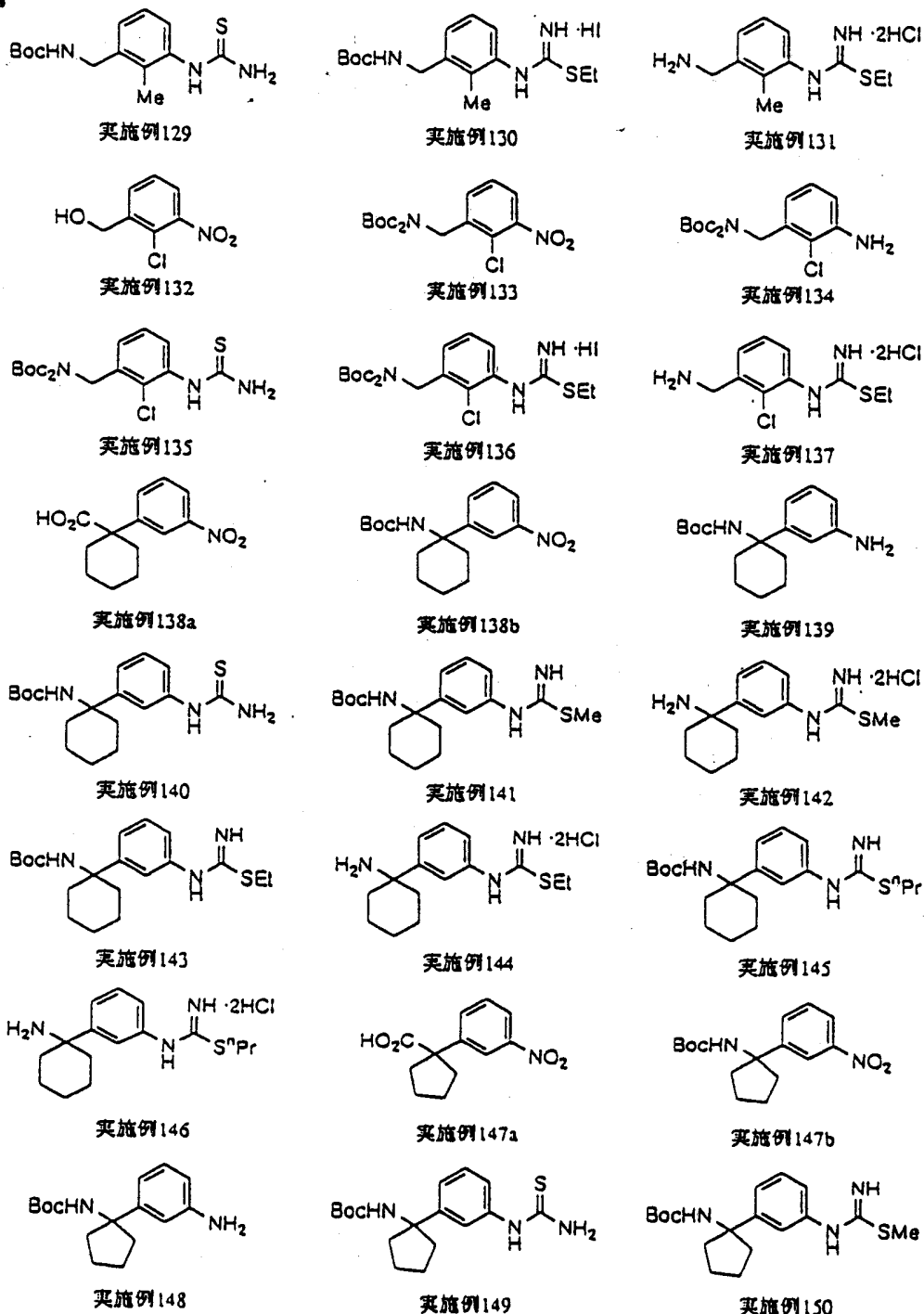
裝

訂

線

五、發明說明 (46)

表 6



(請先閱讀背面之注意事項，為本頁)

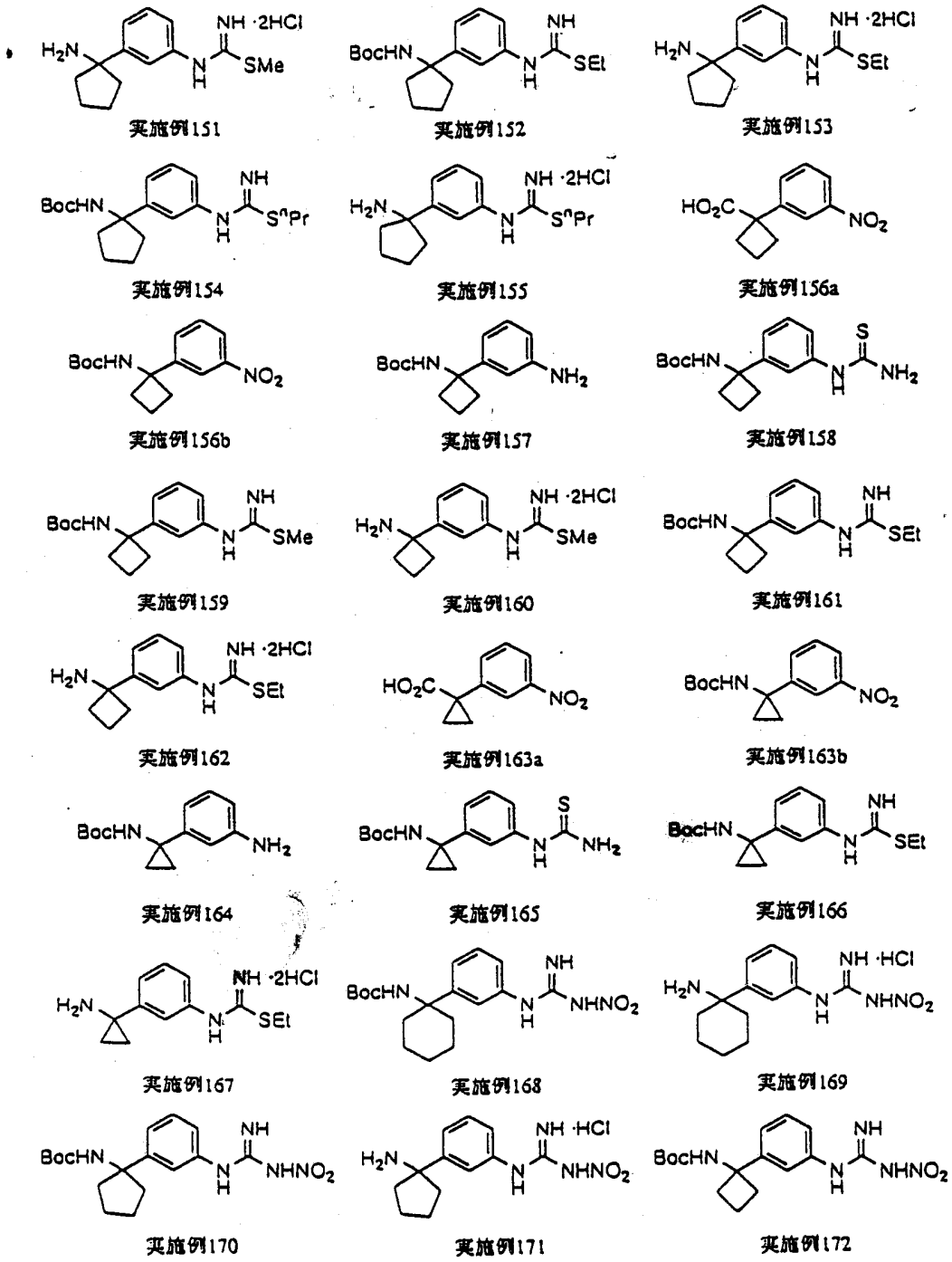
裝

訂

線

五、發明說明 (47)

表 7



(請先閱讀背面之注意事項，寫本頁)

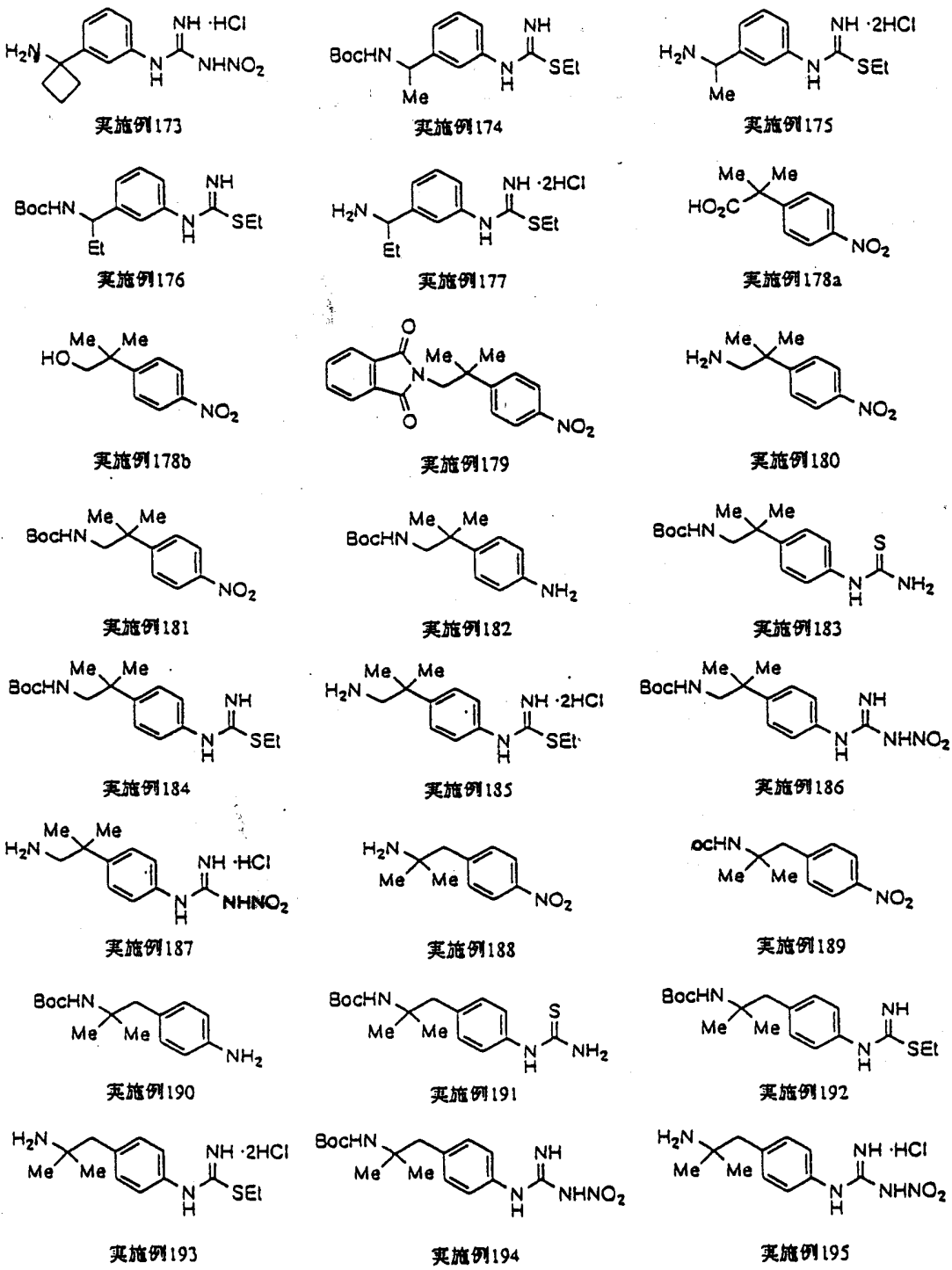
裝

訂

線

五、發明說明 (48)

表 8



(請先閱讀背面之注意事項)

裝

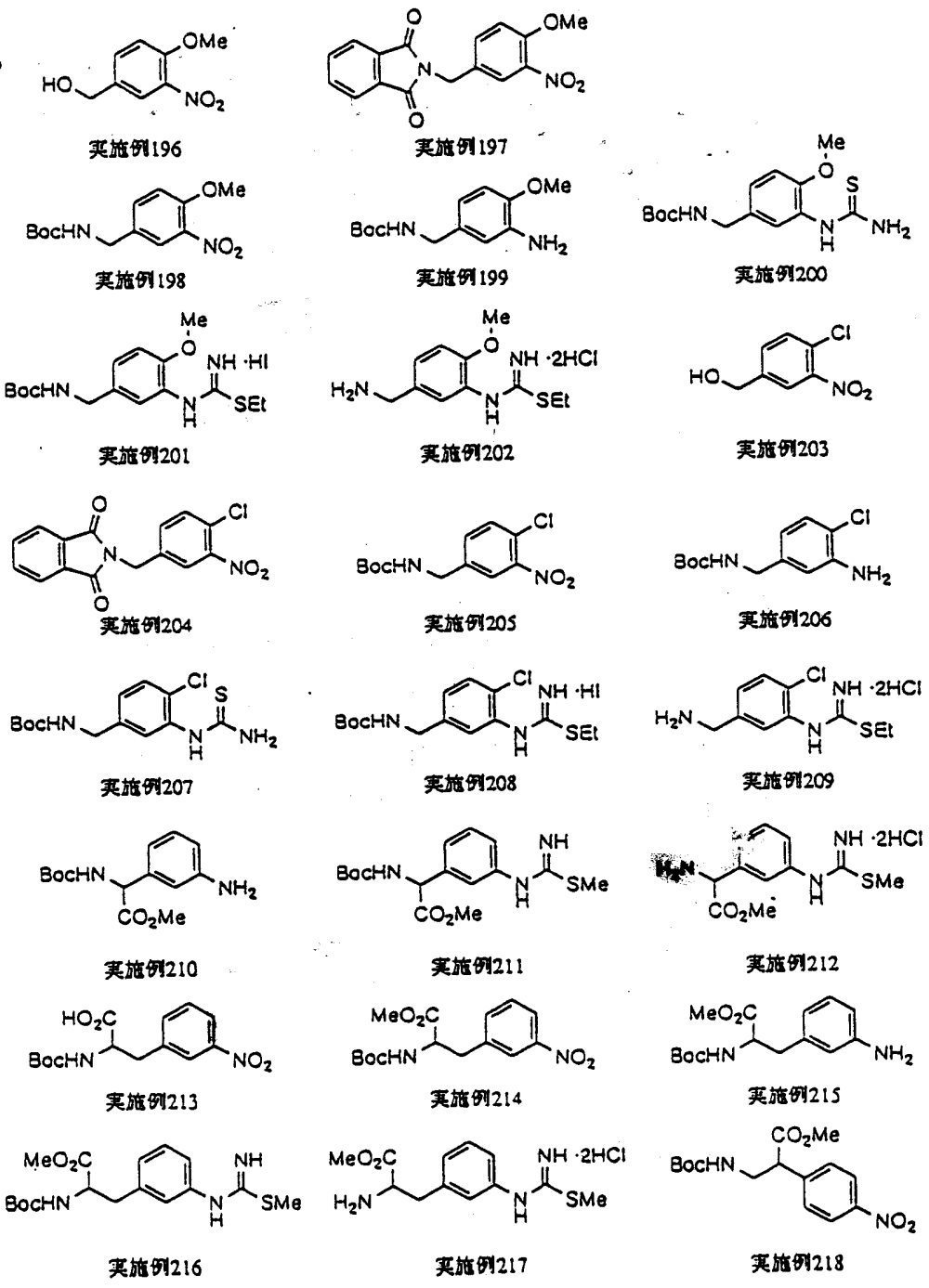
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (49)

表 9



(請先閱讀背面之注意事項，寫本頁)

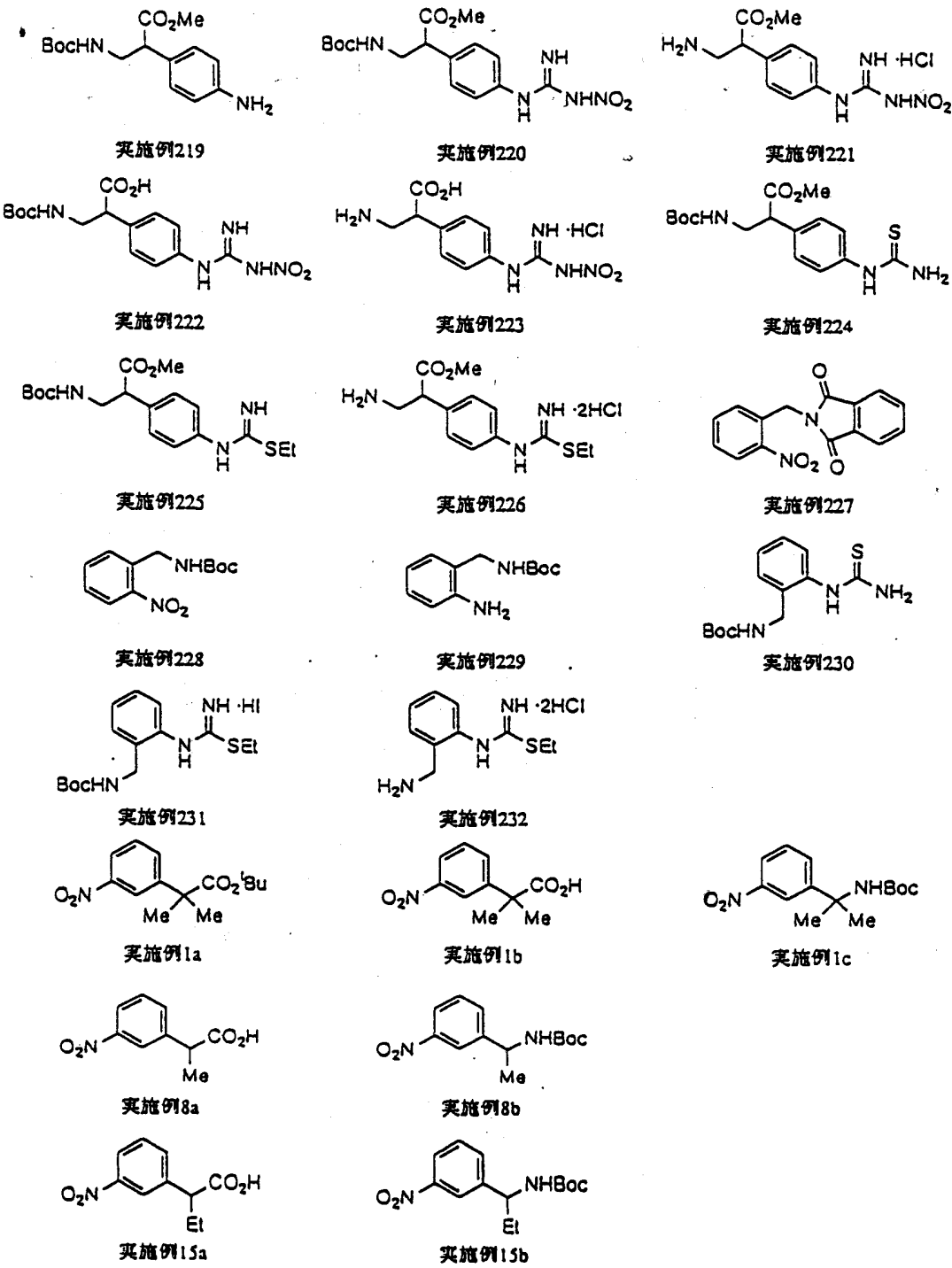
裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (50)

表 10



(請先閱讀背面之注意事項)

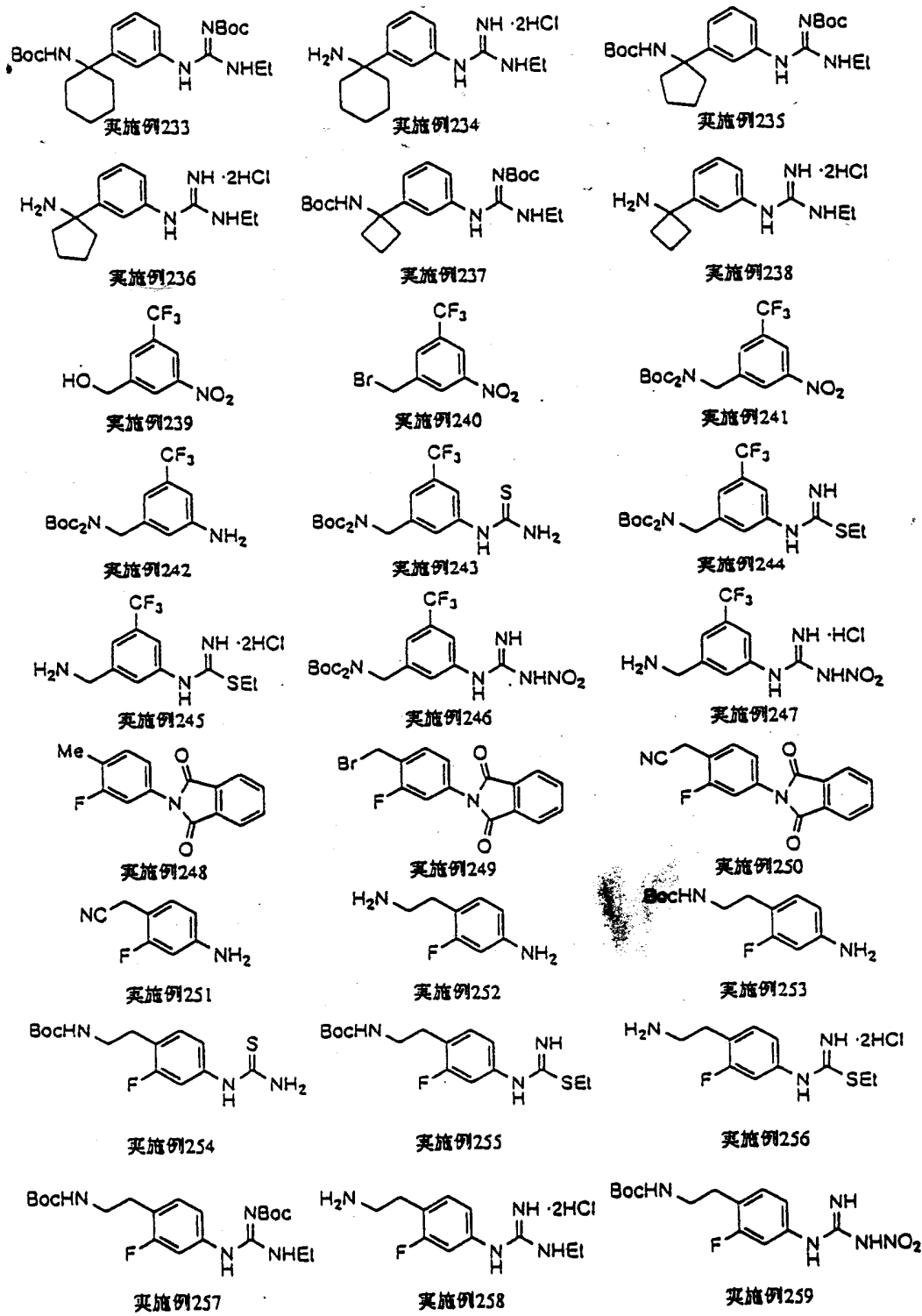
裝

訂

線

五、發明說明 (51)

表 1 1



(請先閱讀背面之注意事項)

裝

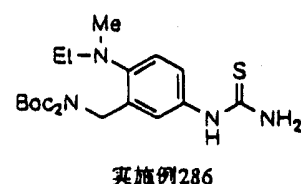
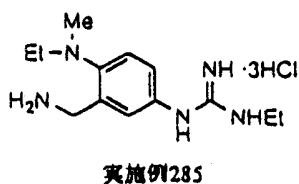
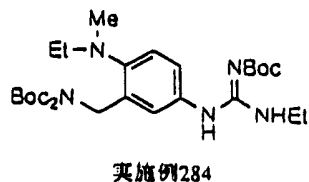
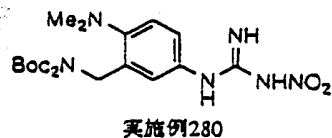
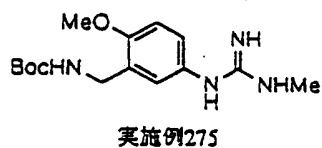
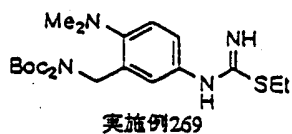
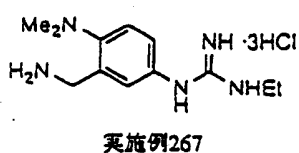
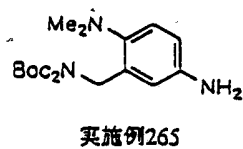
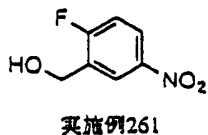
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (52)

表 1 2



(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

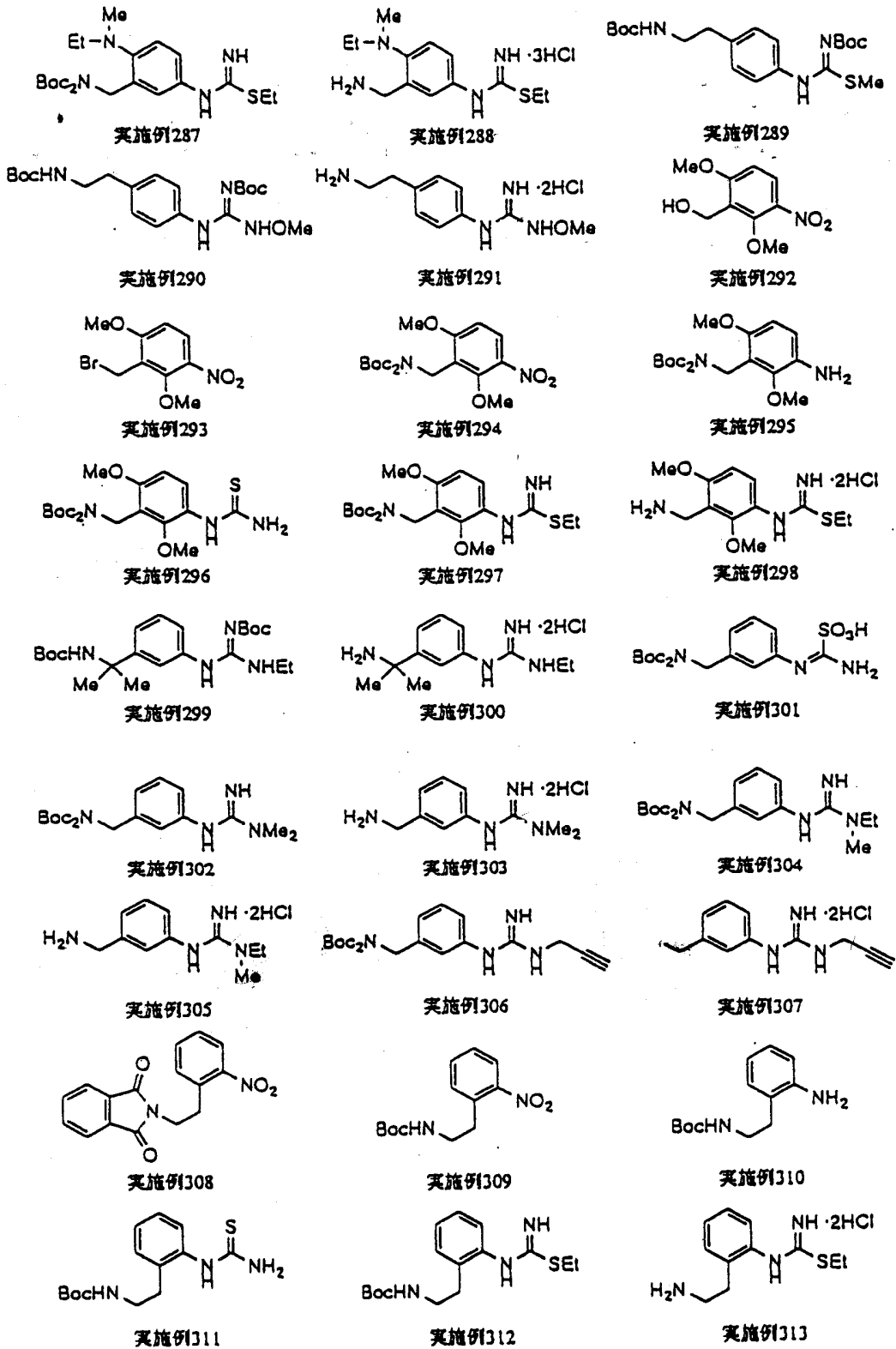
裝

訂

線

五、發明說明 (53)

表 1 3



(請先閱讀背面之注意事項)

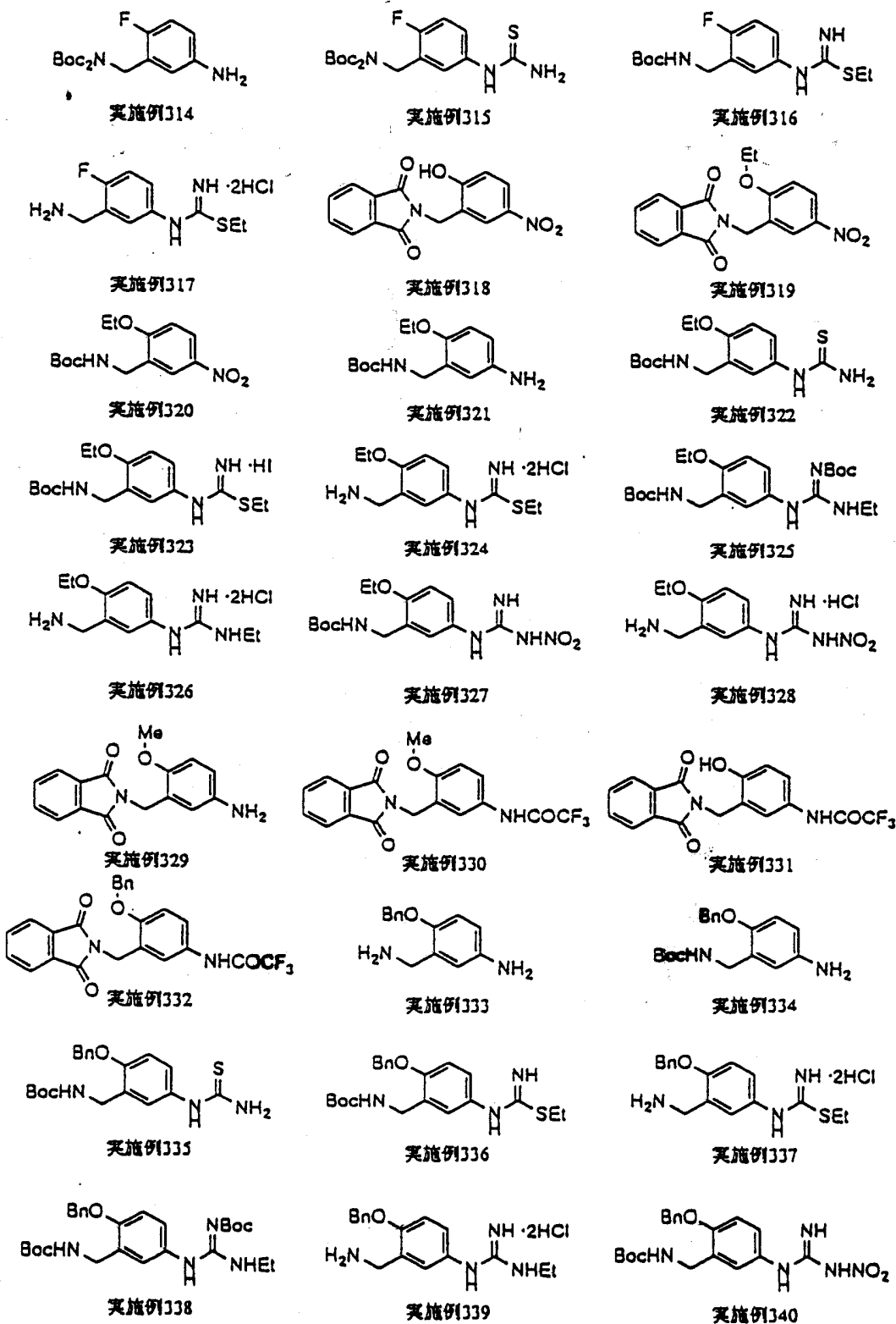
裝

訂

線

五、發明說明 (54)

表 1 4



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)

為寫本頁)

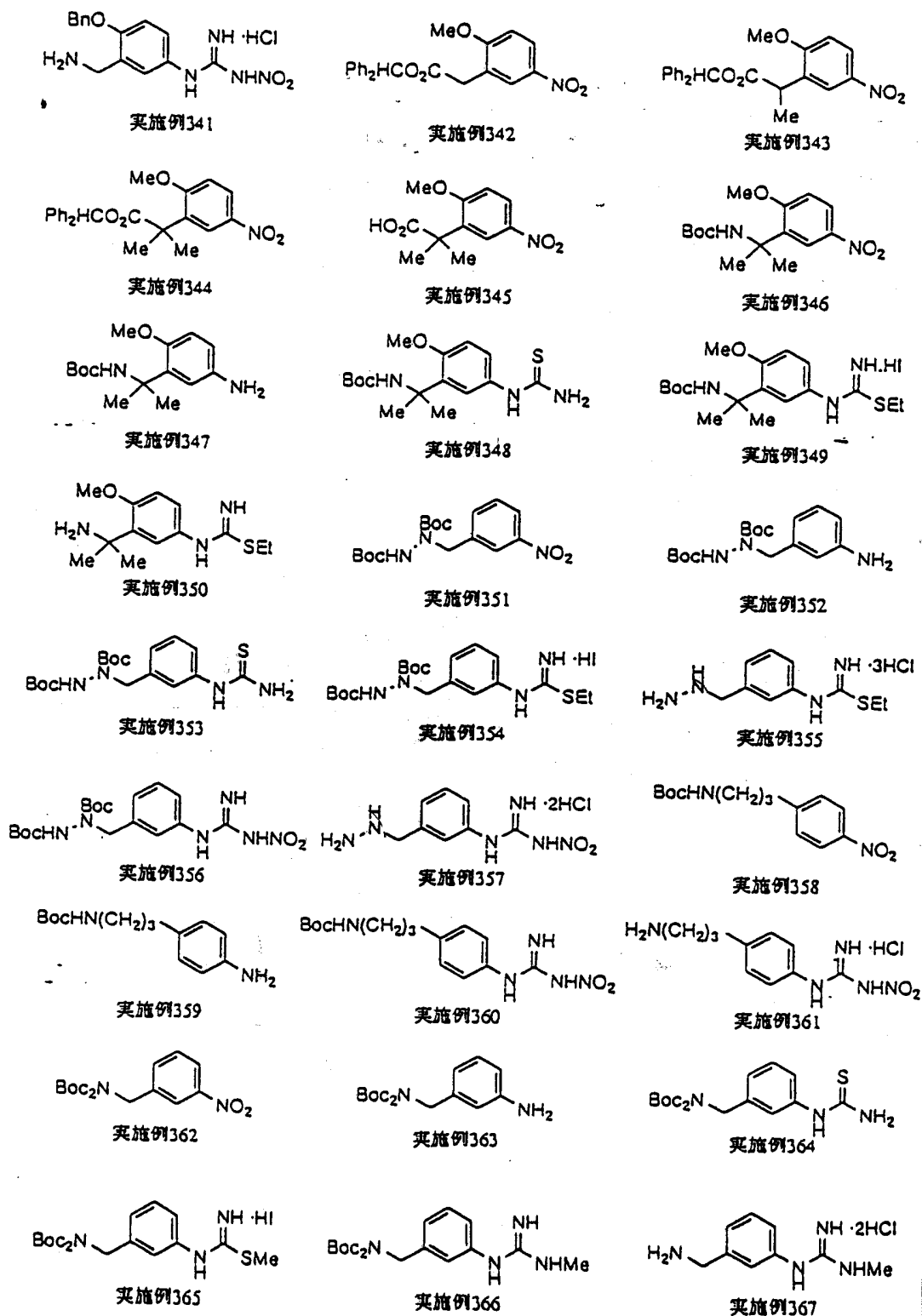
裝

訂

線

五、發明說明 (55)

表 1 5



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

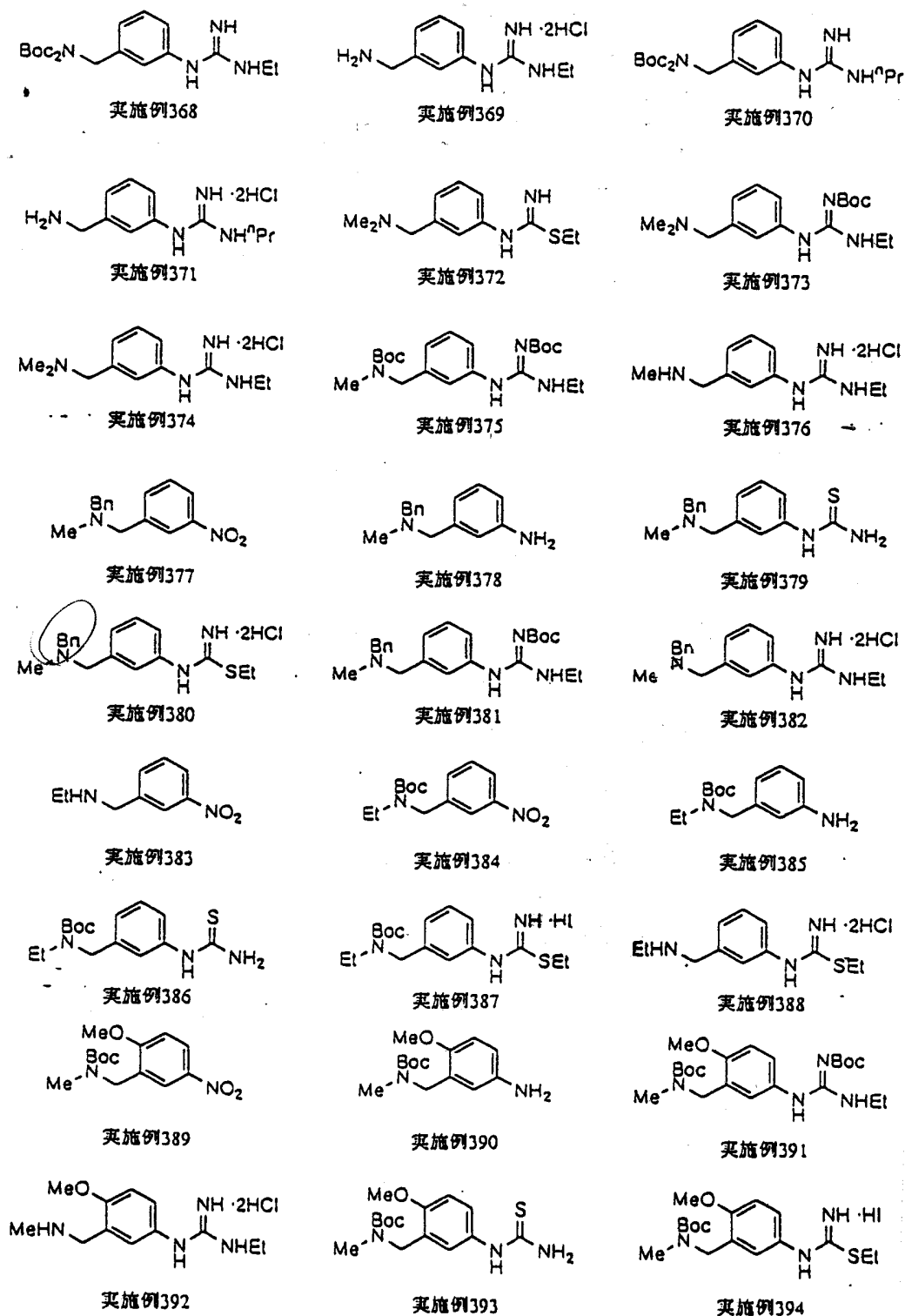
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (56)

表 1 6



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

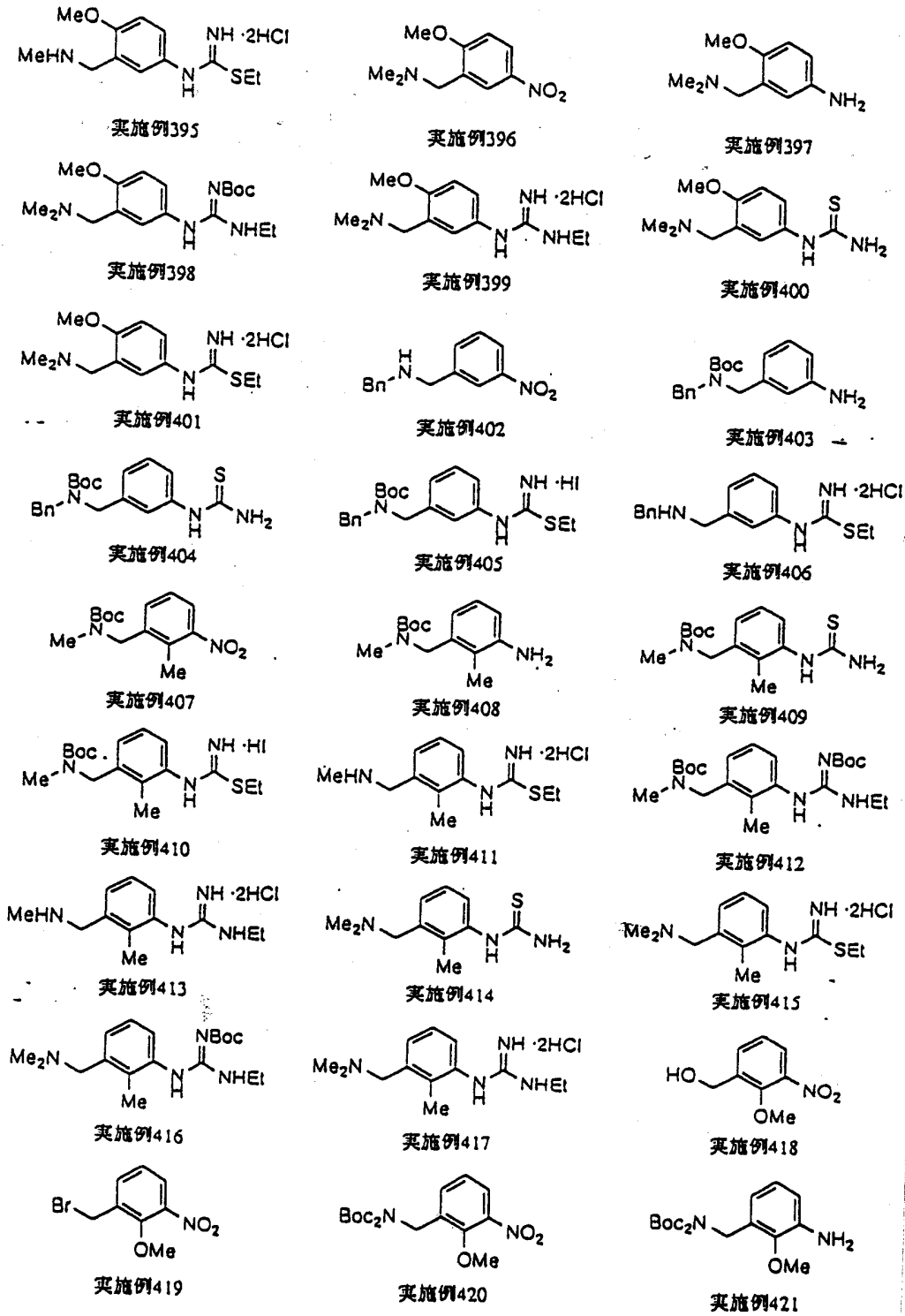
裝

訂

線

五、發明說明 (57)

表 1 7



(請先閱讀背面之注意事項
不為本頁)

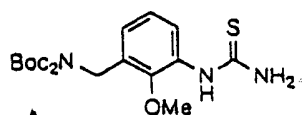
裝

訂

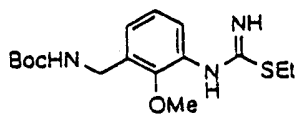
線

五、發明說明 (58)

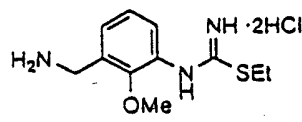
表 1 8



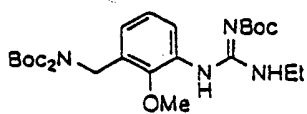
實施例422



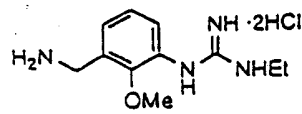
實施例423



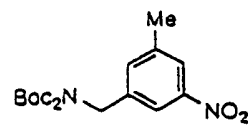
實施例424



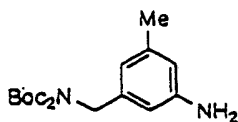
實施例425



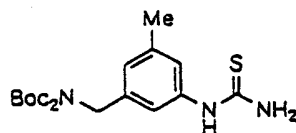
實施例426



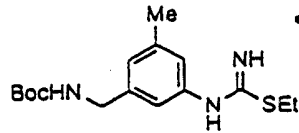
實施例427



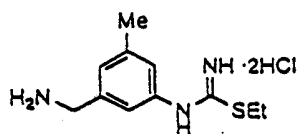
實施例428



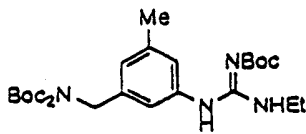
實施例429



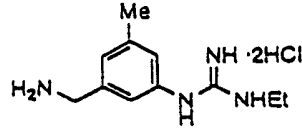
實施例430



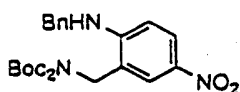
實施例431



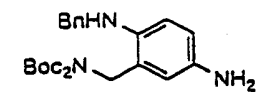
實施例432



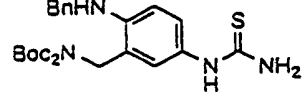
實施例433



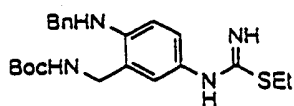
實施例434



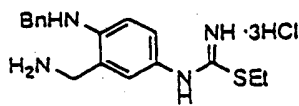
實施例435



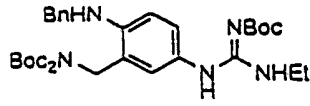
實施例436



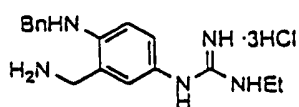
實施例437



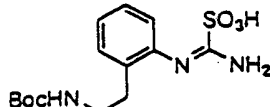
實施例438



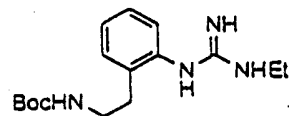
實施例439



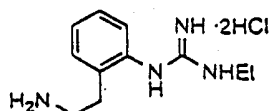
實施例440



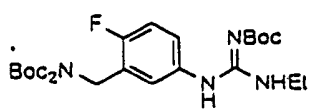
實施例441



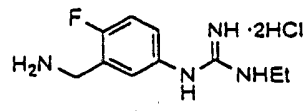
實施例442



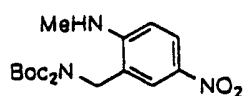
實施例443



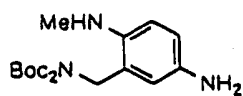
實施例444



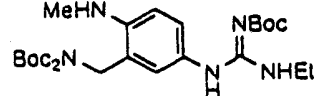
實施例445



實施例446



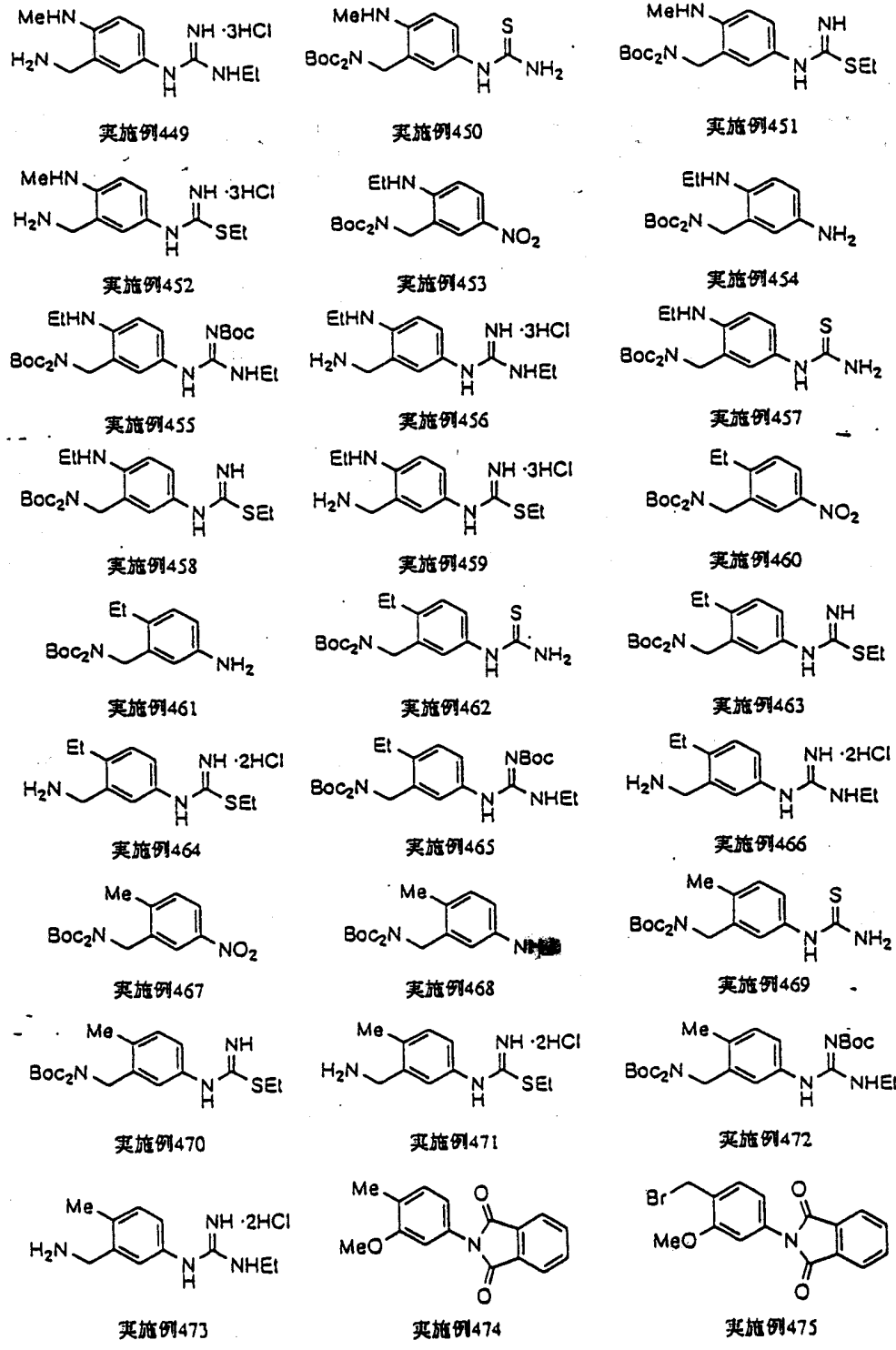
實施例447



實施例448

五、發明說明 (59)

表 1 9



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

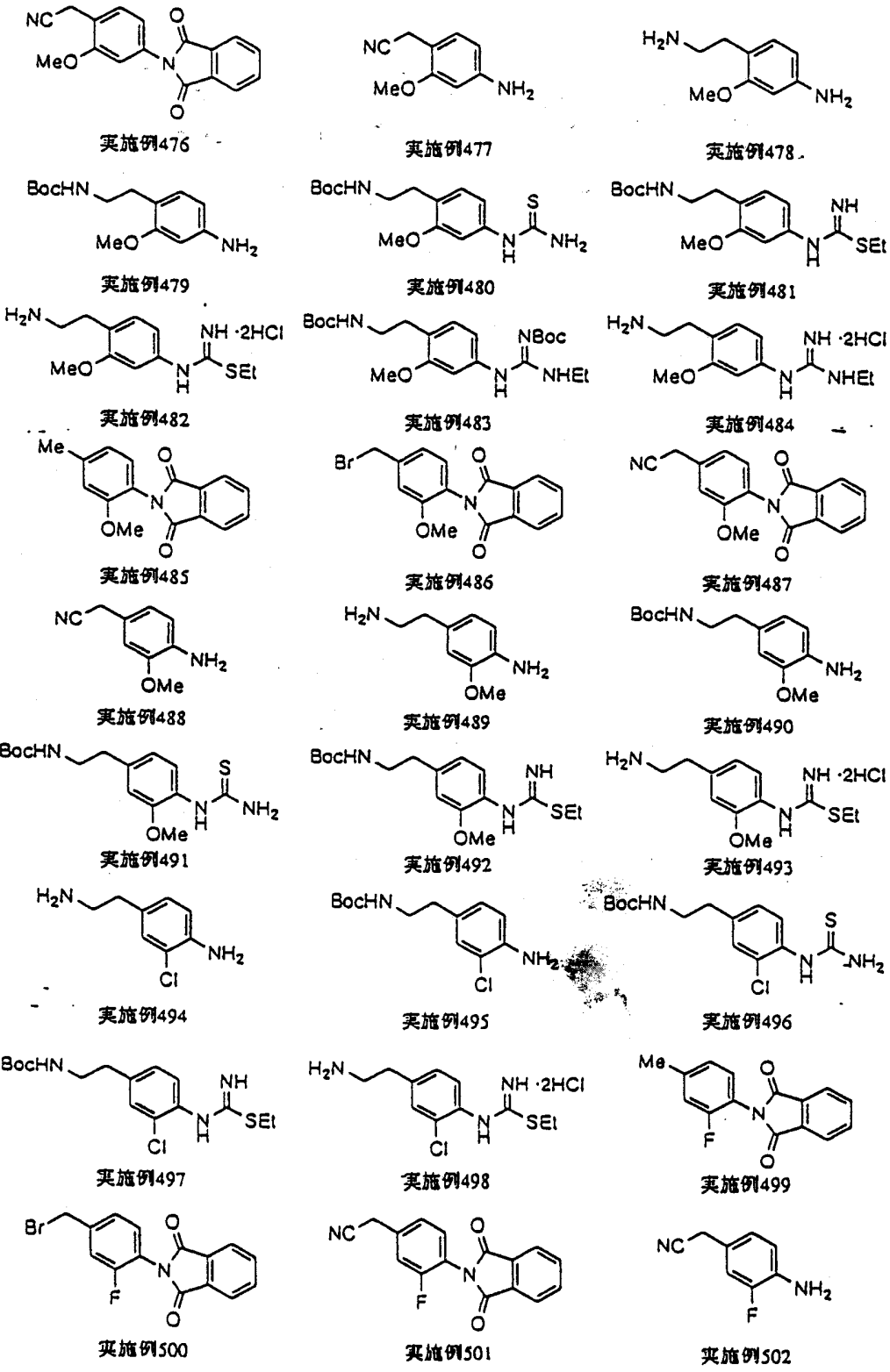
裝

訂

線

五、發明說明 (60)

表 20



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

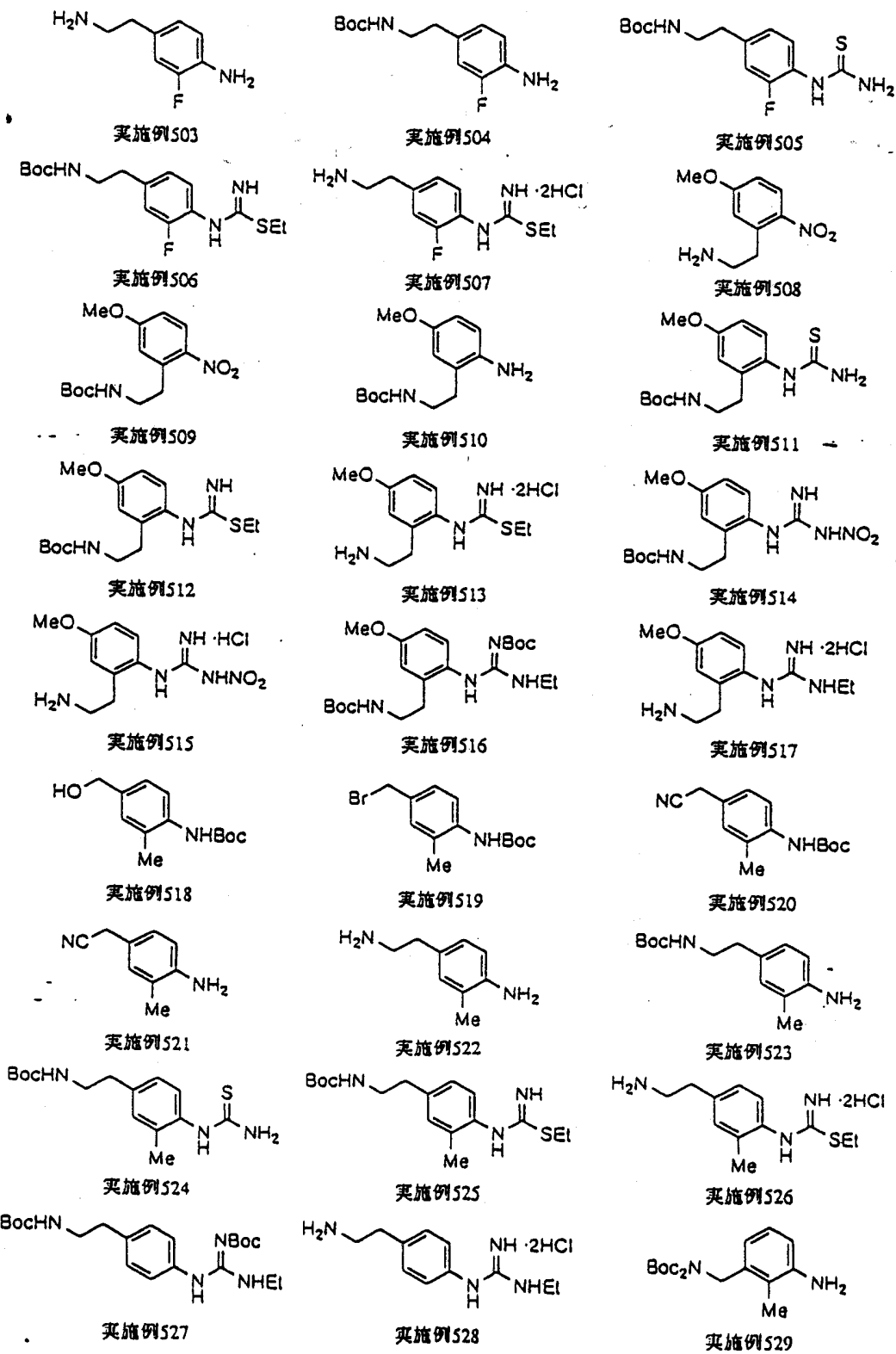
裝

訂

線

五、發明說明 (61)

表 2 1



(請先閱讀背面之注意事項)

裝

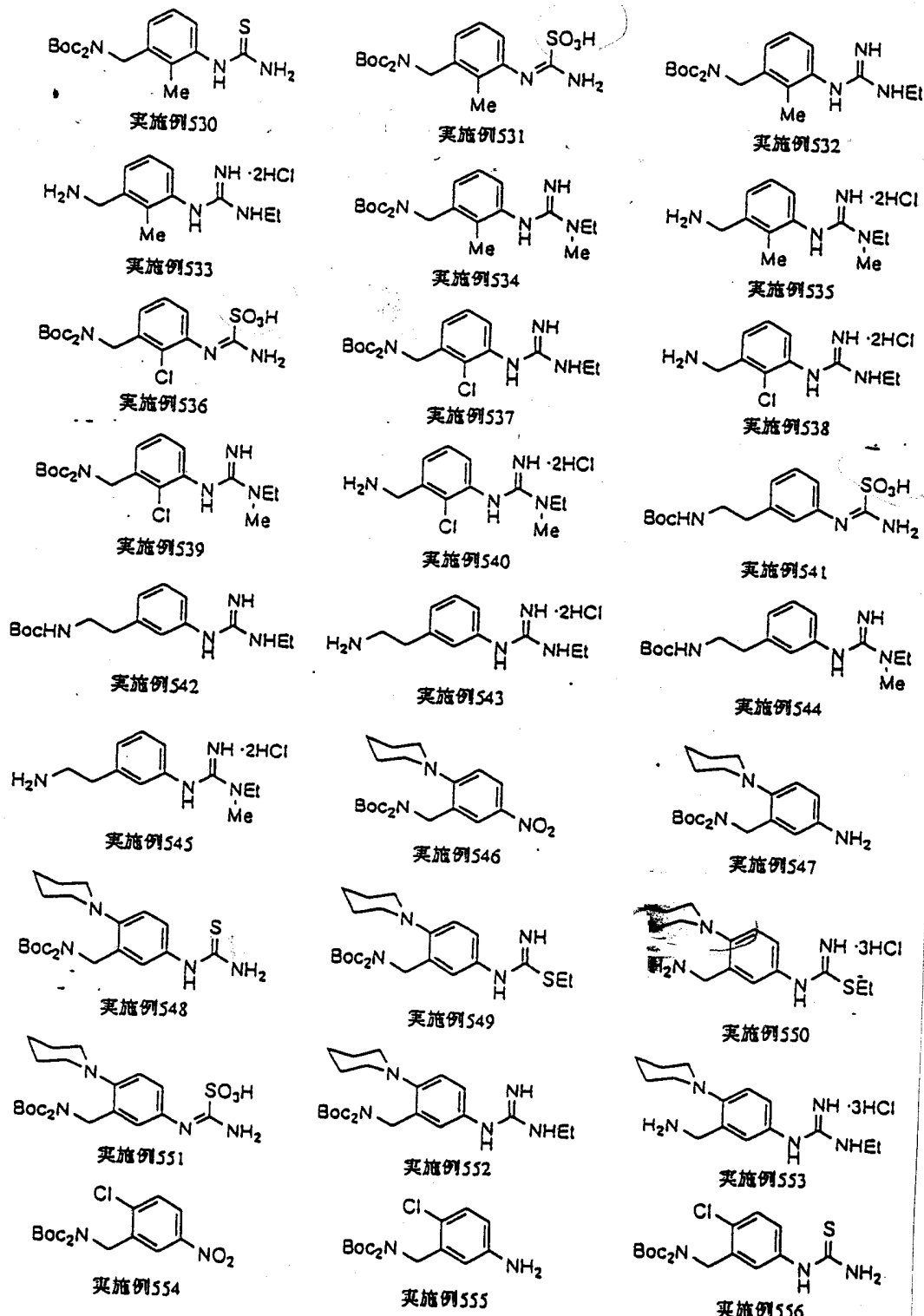
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (62)

表 2 2



(請先閱讀背面之注意事項，為本頁)

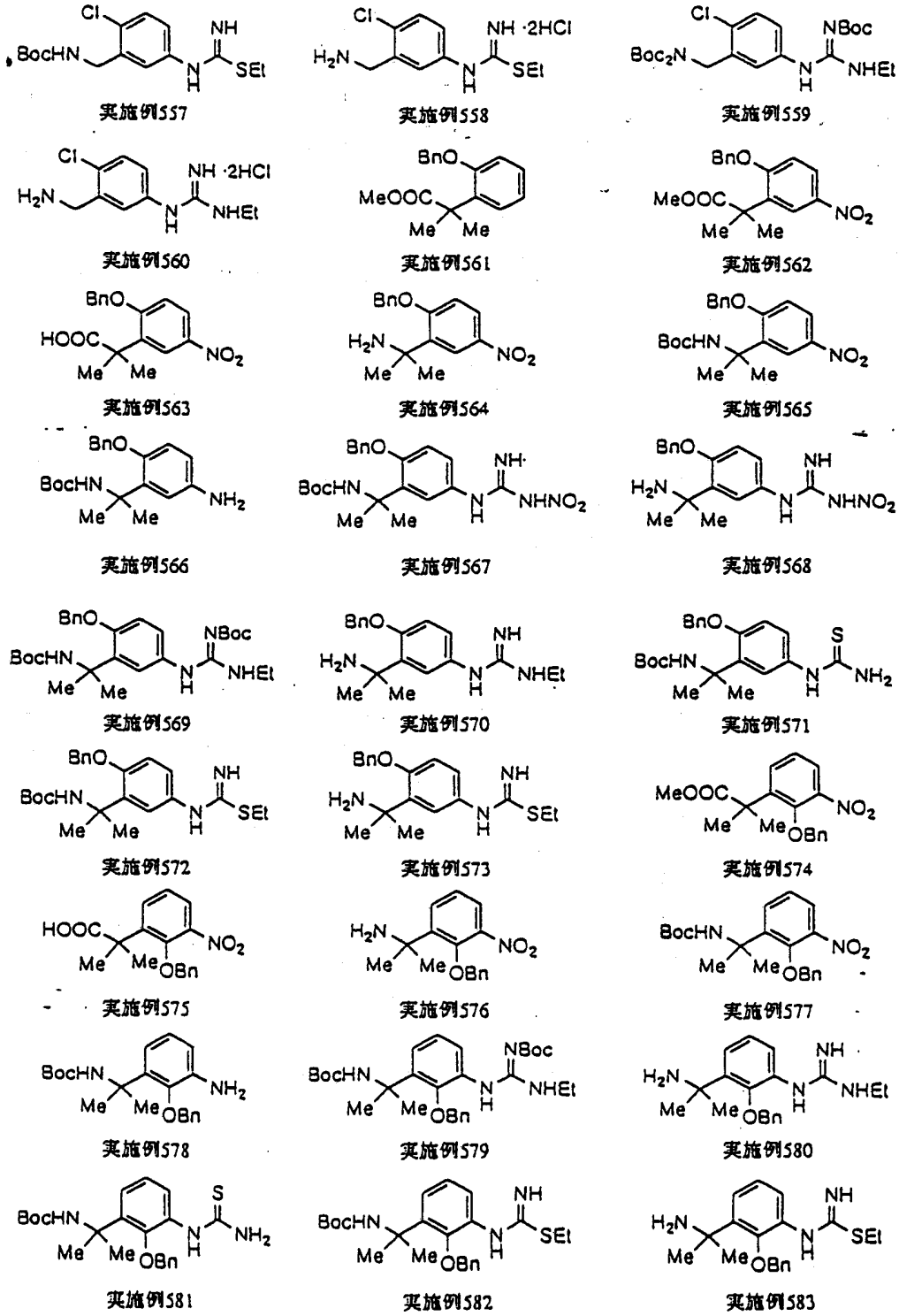
裝

訂

線

五、發明說明 (63)

表 2 3



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，再寫本頁)

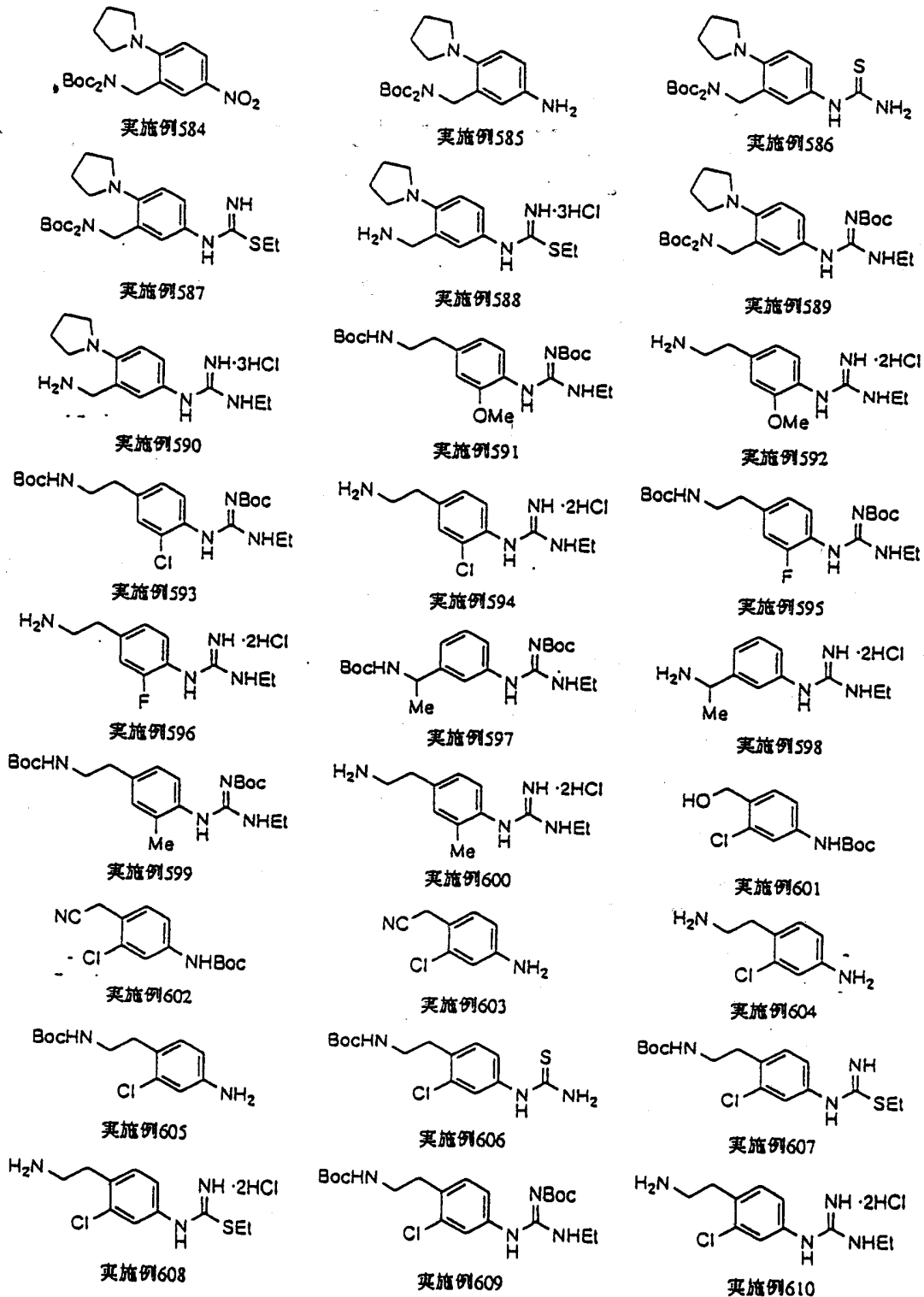
裝

訂

線

五、發明說明 (64)

表 2 4



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)

(請先閱讀背面之注意事項)

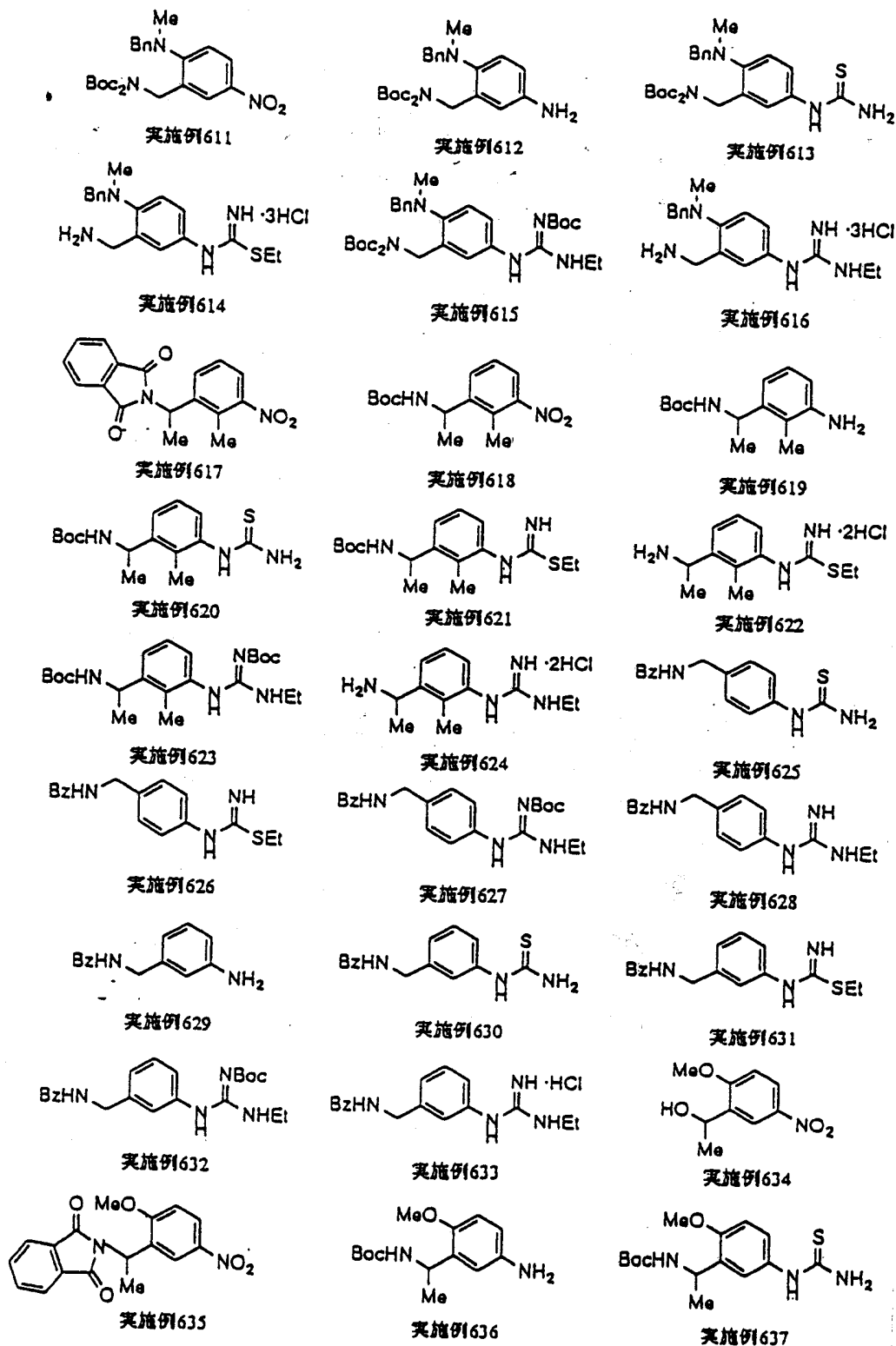
裝

訂

線

五、發明說明 (65)

表 2 5



(請先閱讀背面之注意事項，為本頁)

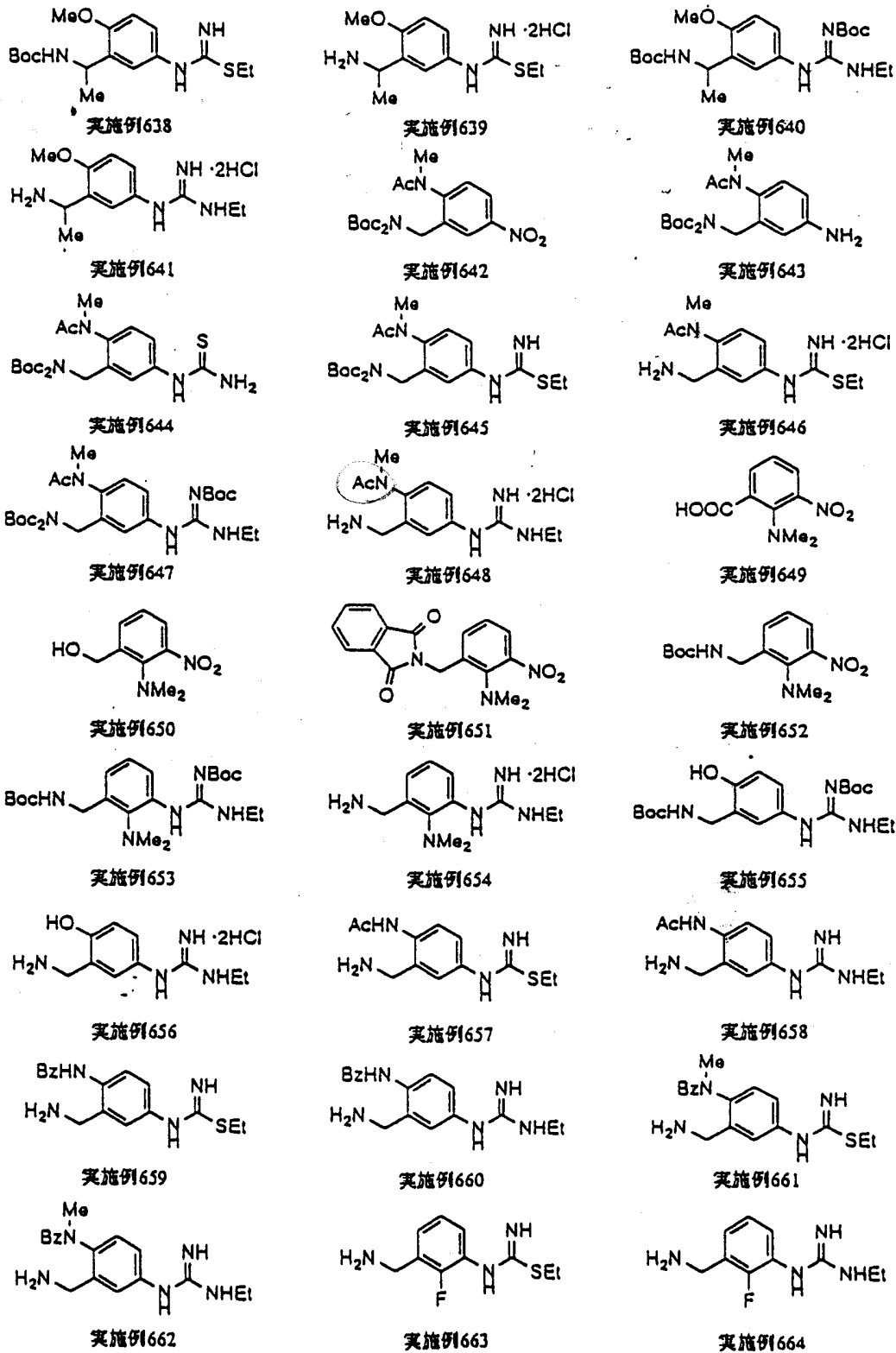
裝

訂

線

五、發明說明 (66)

表 2 6



(請先閱讀背面之注意事項，寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (67)

又，在表 2 7 ~ 表 4 8 中示實施例中以式 (1) 所示者。

(請先閱讀背面之注意事項)
寫本頁)

裝

訂

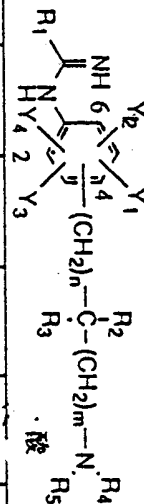
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (68)

表 2 7

實施例號碼	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₁ ⁺	Y ₁ ⁺	Y ₁ ⁺	Z ₁ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
4	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	^t BuOCO	H	HI
5	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
6	NIINO ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	^t BuOCO	H	-
7	NIINO ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
11	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	HI
12	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
13	NIINO ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	-
14	NIINO ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
18	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Et	H	0	^t BuOCO	H	HI
19	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Et	H	0	H	H	HCl
20	NIINO ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Et	H	0	^t BuOCO	H	-
21	NIINO ₃	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Et	H	0	H	H	HCl
25	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HI
26	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
27	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HI



*: 數字係表示苯環上之取代位置。
 $\star: Z = \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$

(請先閱讀背面之注意事項，(寫本頁))

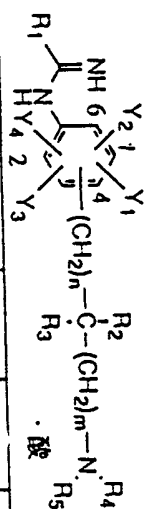
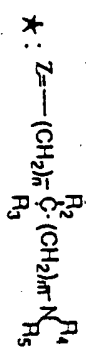
裝 訂 線

五、發明說明 (69)

表 28

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z*之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
28	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
29	SC ₂ H ₄ F	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HCl
30	SC ₂ H ₄ F	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HBr
31	SC ₂ H ₄ CH=CH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
32	SC ₂ H ₄ CH=CH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
33	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
34	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HCOOH
35	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
36	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	CH ₃ COOH
39	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	HNO ₂ , HCl
41	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	Me	HI
46	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
47	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	1	^t BuOCO	H	HI
51	SMe	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	1	H	H	HCl
52	SMe	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	1	H	H	HCl

*：數字係表示苯環上之取代位置。



(請先閱讀背面之注意事項，為本頁)

裝

訂

線

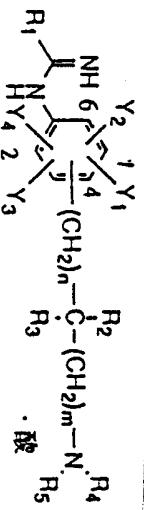
(請先閱讀背面之注意事項)(寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (70)

表 29

實施例號碼	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₂ ⁺	Y ₃ ⁺	Y ₄ ⁺	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
53	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	1	BuOCO	H	-
54	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	1	H	H	-
59	SMc	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	1	BuOCO	H	HCl
60	SMc	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	1	H	H	HCl
61	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	1	BuOCO	H	-
62	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	1	H	H	HCl
67	SMc	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOMe	H	0	BuOCO	H	H
68	SMc	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOMe	H	0	H	H	HCl
69	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOMe	H	0	BuOCO	H	-
70	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOMe	H	0	H	H	-
74	SMc	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOBu	H	0	BuOCO	H	H
75	SMc	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOH	H	0	H	H	HCl
76	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOBu	H	0	BuOCO	H	-
77	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	COOH	H	0	H	H	HCl
80	SMc	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOMe	H	0	BuOCO	H	H



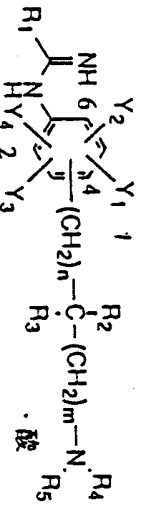
*: 數字係表示苯環上之取代位置。
★: Z = (CH₂)_n - C(R₂) - (CH₂)_m - N(R₄)₂ R₃

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (71)

表 30

實施例號碼	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₂ ⁺	Y ₃ ⁺	Y ₄ ⁺	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
81	SMc	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	COOMe	H	0	H	H	HCl
83	NHPh	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	BuOCO	H	-
84	NHPh	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	H	H	-
85	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	BuOCO	H	-
86	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	H	H	-
87	NHPh	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	-
88	NHPh	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
89	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	C(=NH)NHPh	H	-
90	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	C(=NH)NHNO ₂	H	-
91	SPh	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	-
92	SPh	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
93	SBu	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	-
94	SBu	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
95	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	BuOCO	H	-
96	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl



* : 數字係表示苯環上之取代位置。
* : Z = (CH₂)_n - C(=O) - (CH₂)_m - N(R₄)₂

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

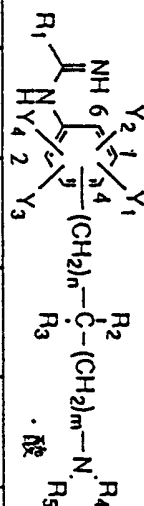
裝 訂 線

五、發明說明 (72)

表 3 1

實施例號碼	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₂ ⁺	Y ₃ ⁺	Y ₄ ⁺	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
99	NHNO ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	Me	Me	-
101	SMe	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	Me	Me	HNO ₂ , HCl
102	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	Me	Me	HNO ₂ , HCl
103	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	BuOCO	H	-
104	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
109	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	BuOCO	Me	Hl
110	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	Me	HCl
111	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	BuOCO	Me	Hl
112	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	Me	HCl
113	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	BuOCO	Me	-
114	NHNO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	Me	-
115	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	Me	Hl
116	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
121	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	Hl
122	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 數字係表示苯環上之取代位置。

* : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$ 

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

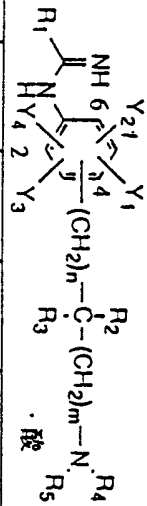
裝

訂

線

五、發明說明 (74)

表 3 3



實施例號碼	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₂ ⁺	Y ₃ ⁺	Y ₄ ⁺	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
154	SiPr	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
155	SiPr	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
159	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
160	SMe	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
161	Sei	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
162	Sei	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
166	Sei	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
167	Sei	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
168	MeINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
169	MeINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
170	MeINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
171	MeINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
172	MeINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	^t BuOCO	H	-
173	MeINO ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	HCl
174	Sei	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	-

*：數字係表示苯環上之取代位置。

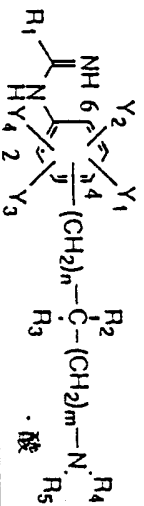
$$\star: Z = \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\dot{\text{C}}(\text{R}_2)(\text{R}_3)\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$$

五、發明說明 (75)

表 3 4

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
175	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
176	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Et	H	0	^t BuOCO	H	-
177	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Et	H	0	H	H	HCl
184	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	Me	Me	1	^t BuOCO	H	-
185	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	Me	Me	1	H	H	HCl
186	NiNO ₃	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	Me	Me	1	^t BuOCO	H	-
187	NiNO ₃	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	Me	Me	1	H	H	HCl
192	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	Me	Me	0	^t BuOCO	H	-
193	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	Me	Me	0	H	H	HCl
194	NiNO ₃	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	Me	Me	0	^t BuOCO	H	-
195	NiNO ₃	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	Me	Me	0	H	H	HCl
201	SEt	2-H	4-H	5-H	6-OMe	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H
202	SEt	2-H	4-H	5-H	6-OMe	3	0	H	H	0	H	H	HCl
208	SEt	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H
209	SEt	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 數字係表示苯環上之取代位置。
★ : Z = $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ (CH_2)_n - C - (CH_2)_m - N \\ | \\ R_3 \end{matrix}$ $\begin{matrix} R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix}$



(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

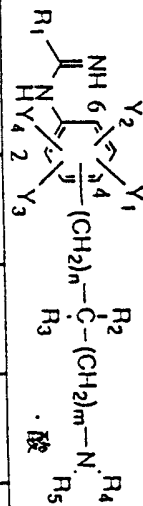
裝 訂 線

五、發明說明 (76)

表 3 5

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z*之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
211	SMe	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	COOMe	H	0	^t BuOCO	H	-
212	SMe	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	COOMe	H	0	H	H	HCl
216	SMe	2-II	4-II	5-II	6-II	3	1	COOMe	H	0	^t BuOCO	H	-
217	SMe	2-II	4-II	5-II	6-II	3	1	COOMe	H	0	H	H	HCl
220	NiEtO ₂	2-II	3-II	5-II	6-II	4	0	COOMe	H	1	^t BuOCO	H	-
221	NiEtO ₂	2-II	3-II	5-II	6-II	4	0	COOMe	H	1	H	H	HCl
222	NiEtO ₂	2-II	3-II	5-II	6-II	4	0	COOH	H	1	^t BuOCO	H	-
223	NiEtO ₂	2-II	3-II	5-II	6-II	4	0	COOH	H	1	H	H	HCl
225	SEt	2-II	3-II	5-II	6-II	4	0	COOMe	H	1	^t BuOCO	H	-
226	SEt	2-II	3-II	5-II	6-II	4	0	COOMe	H	1	H	H	HCl
231	SEt	3-II	4-II	5-II	6-II	2	0	H	H	0	^t BuOCO	H	H
232	SEt	3-II	4-II	5-II	6-II	2	0	H	H	0	H	H	HCl
234	NiEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	-	(CH ₃) ₂ -	0	H	H	HCl
236	NiEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	-	(CH ₃) ₂ -	0	H	H	HCl
238	NiEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	-	(CH ₃) ₂ -	0	H	H	HCl

*: 數字係表示苯環上之取代位置。
 ★: Z = $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ (CH_2)_n - C - (CH_2)_m - N \\ | \\ R_3 \end{matrix}$ $\begin{matrix} R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix}$



(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

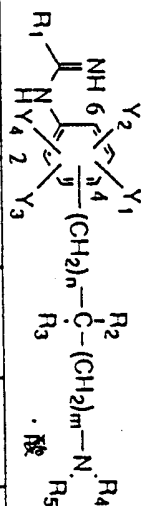
裝 訂 線

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝 訂 線

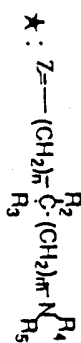
五、發明說明 (77)

36



實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
244	SEt	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
245	SEt	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
246	NHNO ₂	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
247	NHNO ₂	2-H	4-H	5-CF ₃	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
255	SEt	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	H	H	0	BuOCO	H	-
256	SEt	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
258	NHEt	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
259	NHNO ₂	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	H	H	0	BuOCO	H	-
260	NHNO ₂	2-H	3-F	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
267	NHEt	2-H	4-NMe ₂	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
269	SEt	2-H	4-NMe ₂	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
270	SEt	2-H	4-NMe ₂	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	-
271	NHNO ₂	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	-
272	NHNO ₂	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
274	NHEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

*: 數字係表示苯環上之取代位置。

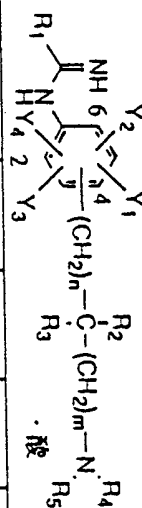


五、發明說明 (78)

表 3 7

實施例號碼	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₂ [*]	Y ₃ [*]	Y ₄ [*]	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
275	NHMe	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
276	NHMe	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
278	NHPr	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
279	NHPr	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
280	NHPr	2-II	4-NMe ₂	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
281	NHPr	2-II	4-NMe ₂	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
285	NHEt	2-II	4-NMeEt	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
287	SEt	2-II	4-NMeEt	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
288	SEt	2-II	4-NMeEt	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
291	NHOMe	2-II	3-II	5-II	6-II	4	1	H	H	0	H	H	HCl
297	SEt	2-OMe	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
298	SEt	2-OMe	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
300	NHEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
302	NMe ₂	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	-
303	NMe ₂	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl

* : 數字係表示苯環上之取代位置。

* : Z = $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ (CH_2)_n - C - (CH_2)_m - N \\ | \quad | \\ R_3 \quad R_5 \end{matrix}$ 

(請先閱讀背面之注意事項，始為本頁)

裝

訂

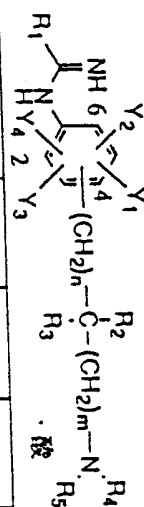
線

五、發明說明 (79)

表 3 8

實施例號碼	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₂ ⁺	Y ₃ ⁺	Y ₄ ⁺	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
304	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
305	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
306	NHCH ₂ C≡CH	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	TbOCO	-
307	NHCH ₂ C≡CH	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
312	SEt	3-H	4-H	5-H	6-H	2	1	H	H	0	TbOCO	H	-
313	SEt	3-H	4-H	5-H	6-H	2	1	H	H	0	TbOCO	H	HCl
316	SEt	2-H	4-F	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
317	SEt	2-H	4-F	5-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	H	H
323	SEt	2-H	4-OEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
324	SEt	2-H	4-OEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
326	NHEt	2-H	4-OEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	H	-
327	NHNO ₂	2-H	4-OEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
328	NHNO ₂	2-H	4-OEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	TbOCO	H	-
336	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
337	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

*: 數字係表示苯環上之取代位置。

★: Z⁺ = (CH₂)_n - C^{R₂} - C^{R₃} - (CH₂)_m - N^{R₄} - R₅

(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

訂

線

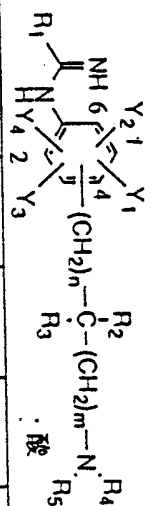
A7
B7

五、發明說明 (80)

表 3 9

實施例號碼	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₂ [*]	Y ₃ [*]	Y ₄ [*]	Z [*] 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
339	NH ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
340	NH ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	-
341	NH ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
349	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	BuOCO	H	H
350	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	HCl
354	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuCONH	H
355	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	NH ₂	HCl
356	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuCONH	-
357	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	NH ₂	HCl
360	NH ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	1	BuOCO	H	-
361	NH ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	1	H	H	HCl
365	SMc	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	H
366	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
367	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
368	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-

* : 數字係表示苯環上之取代位置。
* : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

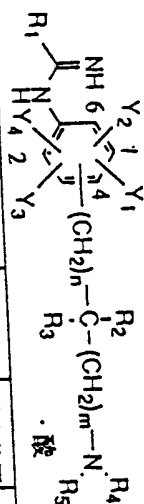
裝 訂 線

五、發明說明 (81)

表 4 0

實施例號碼	R ₁	Y ₁ ⁺	Y ₁ ⁺	Y ₃ ⁺	Y ₄ ⁺	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
369	NHEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
370	NHPh	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	tBuCO	tBuCO	-
371	NHPh	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	H	HCl
372	SEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl
374	NHEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Me	H	HCl
376	NHEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Bn	Me	HCl
380	SEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Bn	Me	HCl
382	NHEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	tBuCO	Et	HI
387	SEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	Et	HCl
388	SEt	2-II	4-II	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Me	H	HCl
392	NHEt	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	tBuCO	Me	HI
394	SEt	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
395	SEt	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl
399	NHEt	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl
401	SEt	2-II	4-OMe	5-II	6-II	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl

* : 數字係表示苯環上之取代位置。
 * : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

訂

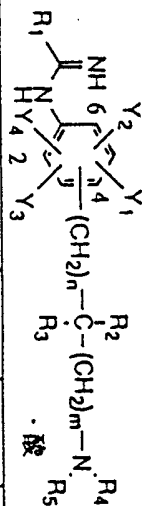
線

五、發明說明 (82)

表 4 1

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
405	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	Bn	HI
406	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Bn	HCl
410	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	Me	HI
411	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
413	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	Me	HCl
415	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl
417	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	Me	Me	HCl
423	SEt	2-OMe	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
424	SEt	2-OMe	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
426	NHEt	2-OMe	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	HCl
430	SEt	2-H	4-H	5-Me	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
431	SEt	2-H	4-H	5-Me	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
433	NHEt	2-H	4-H	5-Me	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
437	SEt	2-H	4-NHBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	H	-
438	SEt	2-H	4-NHBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

*：數字係表示苯環上之取代位置。

★：Z=—(CH₂)_n— $\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}$ —(CH₂)_m— $\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$ 

(請先閱讀背面之注意事項，再為本頁)

裝

訂

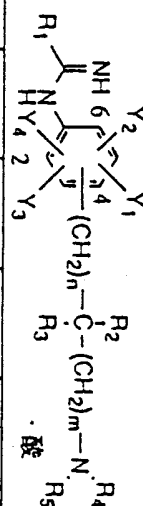
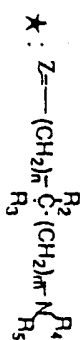
線

五、發明說明 (83)

表 4 2

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Z*之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
440	NHEt	2-H	4-NHBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
442	NHEt	3-H	4-H	5-H	6-H	2	1	H	H	0	BuOCO	H	-
443	NHEt	3-H	3-H	5-H	6-H	2	1	H	H	0	H	H	HCl
445	NHEt	2-H	4-F	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
449	NHEt	2-H	4-NHMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
451	SEt	2-H	4-NHMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
452	SEt	2-H	4-NHMe	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
456	NHEt	2-H	4-NHEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
458	SEt	2-H	4-NHEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
459	SEt	2-H	4-NHEt	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
463	SEt	2-H	4-Et	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
464	SEt	2-H	4-Et	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
466	NHEt	2-H	4-Et	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
470	SEt	2-H	4-Me	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
471	SEt	2-H	4-Me	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl

*：數字係表示苯環上之取代位置。



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項，填寫本頁)

裝

訂

線

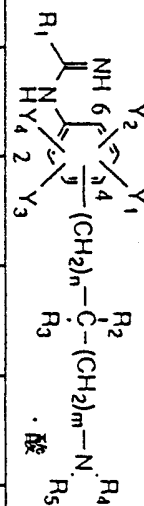
五、發明說明 (84)

表 4 3

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
473	NHEt	2-H	4-Me	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
481	SEt	2-H	3-OMe	5-H	6-H	4	1	H	H	0	BuOCO	H	-
482	SEt	2-H	3-OMe	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
484	NHEt	2-H	3-OMe	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
492	SEt	2-OMe	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	BuOCO	H	-
493	SEt	2-OMe	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
497	SEt	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	BuOCO	H	-
498	SEt	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
506	SEt	2-F	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	BuOCO	H	-
507	SEt	2-F	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
512	SEt	3-H	4-OMe	5-H	6-H	2	1	H	H	0	BuOCO	H	-
513	SEt	3-H	4-OMe	5-H	6-H	2	1	H	H	0	H	H	HCl
514	NHNO ₂	3-H	4-OMe	5-H	6-H	2	1	H	H	0	BuOCO	H	-
515	NHNO ₂	3-H	4-OMe	5-H	6-H	2	1	H	H	0	H	H	HCl
517	NHEt	3-H	4-OMe	5-H	6-H	2	1	H	H	0	H	H	HCl

*：數字係表示苯環上之取代位置。

*：Z⁺ = (CH₂)_n - C(R₂)(R₃) - (CH₂)_m - N(R₄)(R₅)



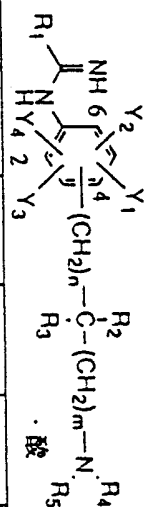
A7
B7

五、發明說明 (85)

表 4 4

實施例號碼	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₁ [*]	Y ₂ [*]	Y ₃ [*]	Y ₄ [*]	Z [*] 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
525	Sei	2-Me	3-H	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	TuOCO	H	-
526	Sei	2-Me	3-H	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	H	H	HCl
528	NHEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	1	1	H	H	0	H	H	HCl
532	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TuOCO	TuOCO	-
533	NHEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
534	NMeEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TuOCO	TuOCO	-
535	NMeEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
537	NHEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TuOCO	TuOCO	-
538	NHEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
539	NMeEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	TuOCO	TuOCO	-
540	NMeEt	2-Cl	4-H	5-H	6-H	3	0	0	H	H	0	H	H	HCl
542	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	TuOCO	H	-
543	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	H	H	HCl
544	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	TuOCO	H	-
545	NMeEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	1	1	H	H	0	H	H	HCl

* : 數字係表示苯環上之取代位置。
★ : Z=—(CH₂)_n— $\overset{\overset{R_2}{\text{C}}}{\underset{\underset{R_3}{\text{C}}}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_m\overset{\overset{R_4}{\text{N}}}{\underset{\underset{R_5}{\text{C}}}{\text{C}}}$



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

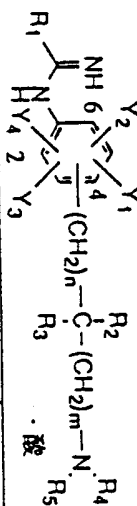
裝 訂 線

五、發明說明 (86)

表 45

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Y ₁ *	Z ⁺ 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₁	R ₃	酸
549	SEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
550	SEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
552	NHEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
553	NHEt	2-H	4-pipelidino	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
557	SEt	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	H	-
558	SEt	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
560	NHEt	2-H	4-Cl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
567	NHNO ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	BuOCO	H	-
568	NHNO ₂	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	-
570	NHEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	-
572	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	BuOCO	H	-
573	SEt	2-H	4-OBn	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	-
580	NHEt	2-OBn	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	-
582	SEt	2-OBn	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	BuOCO	H	-
583	SEt	2-OBn	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	Me	0	H	H	-

* : 數字係表示苯環上之取代位置。

* : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$ 

(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

訂

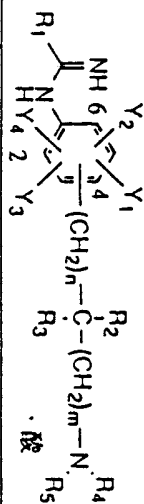
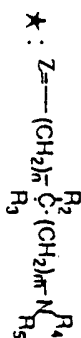
線

五、發明說明 (87)

表 4 6

實施例號碼	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₂ [*]	Y ₃ [*]	Y ₄ [*]	Z [*] 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
587	SEt	2-H	4-pyrrolidinyl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	^t BuOCO	^t BuOCO	HCl
588	SEt	2-H	4-pyrrolidinyl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
590	NHEt	2-H	4-pyrrolidinyl	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
592	NHEt	2-OMe	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
594	NHEt	2-Cl	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
596	NHEt	2-F	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
598	NHEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
600	NHEt	2-Me	3-H	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
607	SEt	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	1	H	H	0	^t BuOCO	H	-
608	SEt	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
610	NHEt	2-H	3-Cl	5-H	6-H	4	1	H	H	0	H	H	HCl
614	SEt	2-H	4-NMeBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
616	NHEt	2-H	4-NMeBn	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
621	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	^t BuOCO	H	-
622	SEt	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl

* : 數字係表示苯環上之取代位置。



(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

訂

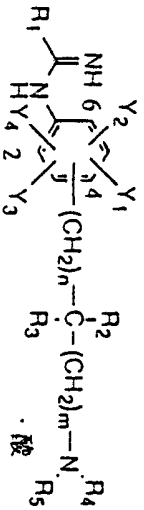
線

A7
B7

五、發明說明 (88)

表 4 7

實施例號碼	R ₁	Y ₁ [*]	Y ₁ ⁺	Y ₁ ⁺	Y ₁ ⁺	Z [*] 之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
624	NH ₂	2-Me	4-H	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
626	SEt	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	PhCO	H	-
628	NH ₂	2-H	3-H	5-H	6-H	4	0	H	H	0	PhCO	H	-
631	SEt	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	PhCO	H	-
633	NH ₂	2-H	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	PhCO	H	HCl
638	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	BuOCO	H	-
639	SEt	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
641	NH ₂	2-H	4-OMe	5-H	6-H	3	0	Me	H	0	H	H	HCl
645	SEt	2-H	4-NMeAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	BuOCO	BuOCO	-
646	SEt	2-H	4-NMeAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
648	NH ₂	2-H	4-NMeAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
654	NH ₂	2-NMe ₂	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
656	NH ₂	2-H	4-OH	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	HCl
657	SEt	2-H	4-NHAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
658	NH ₂	2-H	4-NHAc	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-



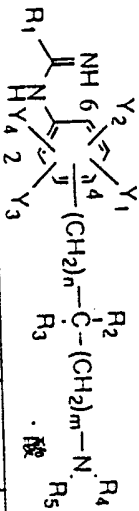
* : 數字係表示本環上之取代位置。
★ : Z = $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}\overset{\text{R}_2}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}\overset{\text{R}_4}{\underset{\text{R}_5}{\text{N}}}$

A7
B7

五、發明說明 (89)

表 4 8

實施例號碼	R ₁	Y ₁ *	Y ₂ *	Y ₃ *	Y ₄ *	Z*之位置	n	R ₂	R ₃	m	R ₄	R ₅	酸
659	SEt	2-H	4-NHBr ₂	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
660	NHEt	2-H	4-NHBr ₂	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
661	SEt	3-H	4-NMeBz	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
662	NHEt	3-H	4-NMeBz	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
663	SEt	2-F	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-
664	NHEt	2-F	4-H	5-H	6-H	3	0	H	H	0	H	H	-



* : 數字係表示苯環上之取代位置。
★ : Z = —(CH₂)_n—C(R₂)(R₃)(CH₂)_m—N(R₄)(R₅)

(請先閱讀背面之注意事項，再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(90)

實施例 1

合成 N - (1 甲基 - 1 - (3 - 硝苯基) 乙基) 胺基甲
酸第三丁酯

實施例 1 a

在 631 mg (含量 60%) 氫化鈉及 45 ml 二甲基
甲醯胺之混合物中，於 0℃ 下滴入 1.56 g 3-硝苯基
乙酸第三丁酯之 30 ml 二甲基甲醯胺溶液。攪拌反應液
10 分鐘後，於 0℃ 滴入 0.9 ml (2 當量) 甲基碘、
攪拌 30 分鐘後，於室溫攪拌 16 小時。減壓下濃縮反應
液，所得殘留物中加入水，以乙酸乙酯萃取。以飽和氯化
鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮
。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：正己烷：乙酸乙
酯 = 97 : 3) 精製，得 367 mg (收率 28%) 2-甲
基 - 2 (3 - 硝苯基) 丙酸第三酯。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.39 (9H, s), 1.59 (6H, s),
7.46 - 7.69 (2H, m), 8.08 - 8.25
(2H, m)

實施例 1 b

於室溫攪拌 2 小時 1.1 g 上述反應所得二甲基體與
25 ml 三氟代乙酸之混合物。減壓下濃縮反應液，所得
殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 4
: 6) 精製，定量地得到 60.87 g 2-甲基 - 2 -

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (91)

(3 - 硝 苯 基) 丙 酸。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 6 7 (6 H , s) , 7 . 5 2 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 8 . 1 2 - 8 . 2 9 (2 H , m)

實施例 1 c

加熱回流 1 6 小時 8 6 6 mg 實施例 1 b 所得 2 - 甲基 - 2 - (3 - 硝 苯 基) 丙 酸 , 0 . 8 9 m l 二 苯 基 磷 醯 疊 氮 , 0 . 5 8 m l 三 乙 胺 及 1 5 m l 第 三 丁 醇 之 混 合 物 , 減 壓 下 濃 縮 。 溶 解 殘 留 物 於 苯 後 , 依 序 以 5 % 檸 檬 酸 水 溶 液 、 水 、 飽 和 氯 化 鈉 水 溶 液 、 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 予 以 洗 淨 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 後 , 減 壓 下 濃 縮 。 所 得 殘 留 物 以 矽 膠 管 柱 層 析 (展 開 液 : 正 己 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 8 5 : 1 5) 精 製 , 得 6 4 9 mg (收 率 5 6 %) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 8 (9 H , s) , 1 . 6 5 (6 H , s) , 5 . 0 8 (1 H , b r s) , 7 . 4 6 - 7 . 7 5 (2 H , m) , 8 . 0 7 - 8 . 2 8 (2 H , m)

MS (m / z) 2 8 0 (M⁺)

實施例 2

合 成 N - (1 - 甲 基 - 1 - (3 - 胺 苯 基) 乙 基) 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

在 氫 氣 氛 下 , 於 室 溫 攪 拌 1 6 小 時 6 4 9 mg 實 施 例 1

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (92)

所得化合物，300 mg 10% 鈹-碳及100 ml 乙醇之混合物，過濾反應液後減壓下濃縮反應，所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 7 : 3）精製，得439 mg（收率76%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.37 (9H, s), 1.60 (6H, s),
3.62 (2H, brs), 4.87 (1H, brs)
, 6.53 - 6.81 (3H, m), 7.07 -
7.13 (1H, m)

MS (m/z) 250 (M^+)

實施例 3

合成 N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - 硫脲苯基) 乙基) 胺
基甲酸第三丁酯

在319 mg 碳酸鈣及5 ml 水之懸濁液中，滴入
0.12 ml 硫光氣及284 mg 實施例2所得化合物之
10 ml 二氯甲烷溶液，於室溫攪拌5小時後，加入5
ml 28% 氨水溶液於反應液，於室溫攪拌16小時。反
應液以2N 鹽酸中和後，以乙酸乙酯萃取，以飽和氯化鈉
水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘
留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 6 :
4）精製，得351 mg（收率89%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.36 (9H, s), 1.60 (6H, s),

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (93)

5 . 0 4 (1 H , b r s) , 6 . 2 1 (2 H , b r s)
 , 7 . 0 5 - 7 . 4 2 (4 H , m) , 8 . 0 7 (1 H ,
 b r s)

M S (m / z) 3 0 9 (M ⁺)

實施例 4

合成 N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

在 1 6 4 mg 實施例 3 所得化合物及 1 5 m l 乙腈之混合物中加入 0 . 1 m l 甲基碘，加熱回流 2 小時。減壓下濃縮反應液後，所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：氯仿：甲醇 = 9 5 : 5）精製，得 1 3 0 mg（收率 5 4 %）標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 3 7 (9 H , s) , 1 . 6 0 (6 H , s) ,
 2 . 4 7 (3 H , s) , 4 . 9 3 (1 H , b r s) ,
 6 . 7 7 - 7 . 2 9 (4 H , m)

實施例 5

合成 N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

於室溫攪拌 2 小時 1 3 0 mg 實施例 4 所得化合物及 1 5 m l 三氟代乙酸之混合物後，減壓下濃縮。溶解殘留物於 5 m l 乙醇後，於室溫下加入 0 . 2 9 m l 4 N

（請先閱讀背面之注意事項再
為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (94)

1, 4 - 二氧陸圈溶液。減壓下濃縮反應液。溶解殘留物於水，以乙酸乙酯洗淨後凍結乾燥，得 100 mg (收率 84%) 標記化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.77 (6H, s), 2.70 (3H, s),
7.40 - 7.68 (4H, m)

MS (m/z) 223 (M^+)

實施例 6

合成 N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - N' - 硝基胍基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

於室溫下攪拌 16 小時 145 mg 實施例 2 所得化合物，10 ml 乙腈，85 mg N - 甲基 - N' - 硝基 - N - 亞硝基胍，0.08 ml 三乙胺及 0.03 ml 乙酸之混合物。減壓下濃縮反應液後，所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1) 精製，得 106 mg (收率 54%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.36 (9H, s), 1.62 (6H, s),
5.06 (1H, brs), 7.16 - 7.47 (4H, m), 9.73 (1H, brs)

FAB - MS (m/z) 338 ($\text{M}^+ + 1$)

實施例 7

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (95)

合成 N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - (N - 硝基胍基) 苯基) 乙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 6 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 66 mg (收率 77%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.76 (6 H, s), 7.37 - 7.62 (4 H, m)

FAB - MS (m/z) 238 ($\text{M}^{++} + 1$)

實施例 8

合成 N - (1 - (3 - 硝苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

實施例 8 a

以 3 - 硝苯基乙酸第三丁酯為起始原料，使用甲基碘 (一當量) 為反應劑，實施例 1 a, 1 b 一樣操作得 2 - (3 - 硝苯基) 丙酸。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.59 (3 H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.88 (1 H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.49 - 7.68 (2 H, m), 8.13 - 8.21 (2 H, m)

實施例 8 b

2 - (3 - 硝苯基) 丙酸做為起始原料，實施例 1 c 一樣操作得 183 mg (收率 67%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 1 . 4 8 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 4 . 6 8 - 5 . 0 6 (2 H , m) , 7 . 4 7 - 7 . 6 6 (2 H , m) , 8 . 1 0 - 8 . 1 7 (2 H , m)

M S (m / z) 2 6 6 (M⁺)

實施例 9

合成 N - (1 - (3 - 胺苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 8 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣操作得 4 9 6 mg (收率 7 8 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l₃)

δ : 1 . 4 0 - 1 . 4 2 (1 2 H , m) , 3 . 6 6 (2 H , b r s) , 4 . 5 8 - 4 . 8 6 (2 H , m) , 6 . 5 5 - 6 . 7 0 (3 H , m) , 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (1 H , m)

實施例 1 0

合成 N - (1 - (3 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 9 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣操作得 2 4 6 mg (收率 8 9 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l₃)

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 1 . 4 3 (3 H , d , J =

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (97)

6 . 9 H z) , 4 . 6 7 - 4 . 7 9 (1 H , m) ,
4 . 8 0 - 4 . 9 8 (1 H , m) , 6 . 1 4 (2 H ,
b r s) , 7 . 0 9 - 7 . 4 3 (4 H , m) , 7 . 9 7
(1 H , b r s)

實施例 1 1

合成 N - (1 - 3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基
胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 1 0 所得化合物為起始原料，實施例 4 一樣
操作得 3 1 8 mg (收率 8 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 - 1 . 4 5 (1 2 H , m) , 2 . 6 0 (6 H , s) , 4 . 6 8 - 4 . 9 1 (2 H , m) ,
7 . 0 3 - 7 . 3 7 (7 H , m)

實施例 1 2

合成 N - (1 - 3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基
胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 1 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣
操作定量地得 1 9 2 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 6 7 (3 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 7 0
(3 H , s) , 4 . 6 1 (1 H , q , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$)
, 7 . 4 2 - 7 . 6 7 (4 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (98)

MS (m / z) 209 (M⁺)

實施例 13

合成 N - (1 - 3 - (N ' - 硝基胍基) 苯基) 乙基)
胺基甲酸第三丁酯

以實施例 9 所得化合物為起始原料，實施例 6 一樣操作得 123 mg (收率 40 %) 標題化合物。

¹H - NMR (CDCl₃)

δ : 1.41 (9H, s), 1.46 (3H, d, J = 6.9 Hz), 4.72 - 4.80 (1H, m), 4.89 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.17 - 7.49 (4H, m), 9.25 (1H, br s)

FAB - MS (m / z) 324 (M⁺⁺ 1)

實施例 14

合成 N - (1 - 3 - (N ' - 硝基胍基) 苯基) 乙基)

五、發明說明 (99)

實施例 1 5

合成 N - (1 - (3 - 硝苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯

實施例 1 5 a

以 3 - 硝苯基乙酸第三丁酯為起始原料，使用甲基碘（一當量）為反應劑，實施例 1 a，1 b 一樣操作得 2 - (3 - 硝苯基) 丁酸。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 0 . 9 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 7 9 - 1 . 9 5 (1 H , m) , 2 . 1 0 - 2 . 2 6 (1 H , m) , 3 . 6 0 (1 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 4 9 - 7 . 7 8 (2 H , m) , 8 . 1 3 - 8 . 2 8 (2 H , m)

實施例 1 5 b

以 2 - (3 - 硝苯基) 丁酸為起始原料，實施例 1 c 一樣操作得 1 . 0 g (收率 9 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 0 . 9 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 2 (9 H , s) , 1 . 7 3 - 1 . 8 4 (2 H , m) , 4 . 5 1 - 4 . 7 1 (1 H , m) , 4 . 7 8 - 4 . 9 8 (1 H , m) , 7 . 4 7 - 7 . 6 7 (2 H , m) , 8 . 1 0 - 8 . 1 3 (2 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (100)

實施例 16

合成 N - (1 - (3 - 胺苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 15 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣操作得 701 mg (收率 79 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 0.87 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 1.41 (9 H , s) , 1.68 - 1.85 (2 H , m) , 3.64 (2 H , brs) , 4.30 - 4.50 (1 H , m) , 4.62 - 4.86 (1 H , m) , 6.55 - 6.66 (3 H , m) , 7.07 - 7.13 (1 H , m)

實施例 17

合成 N - (1 - (3 - 硫脲基苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 16 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣操作得 371 mg (收率 97 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 0.92 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 1.40 (9 H , s) , 1.69 - 1.80 (2 H , m) , 4.40 - 4.60 (1 H , m) , 4.80 - 5.00 (1 H , m) , 6.15 (2 H , brs) , 7.09 -

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (101)

7 . 4 2 (4 H , m) , 7 . 9 7 (1 H , b r s)

實施例 1 8

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 1 7 所得化合物為起始原料，實施例 4 一樣操作得 4 4 3 mg (收率 8 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 0 . 9 0 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 1 (9 H , s) , 1 . 7 0 - 1 . 8 0 (2 H , m) , 2 . 5 9 (3 H , s) , 4 . 3 9 - 4 . 6 1 (1 H , m) , 4 . 8 5 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 0 1 - 7 . 3 6 (4 H , m)

實施例 1 9

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 丙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 8 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 2 6 7 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 0 . 8 9 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 9 1 - 2 . 1 6 (2 H , m) , 2 . 7 0 (3 H , s) , 4 . 3 0 - 4 . 3 6 (1 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 7 0 (4 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)

MS (m/z) 223 (M⁺)

實施例 20

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝基胍基) 苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 16 所得化合物為起始原料，實施例 6 一樣操作得 406 mg (收率 87%) 標題化合物。

¹H - NMR (CDCl₃)

δ : 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40 (9H, s), 1.72 - 1.83 (2H, m), 4.43 - 4.58 (1H, m), 4.84 - 5.01 (1H, m), 7.19 - 7.48 (4H, m), 9.56 (1H, brs)

FAB - MS (m/z) 338 (M⁺⁺ 1)

實施例 21

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝基胍基) 苯基) 丙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 20 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 270 mg (收率 83%) 標題化合物。

¹H - NMR (D₂O)

δ : 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.93 - 2.12 (2H, m), 4.30 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.39 - 7.61 (4H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (103)

F A B - M S (m / z) 2 3 8 (M + + 1)

實施例 2 2

合成 N - (3 - 硝苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

在 1 . 5 g 3 - 硝苯甲胺 · 鹽酸鹽之 3 0 m l 二甲基甲醯胺溶液中加入 2 . 8 m l 三乙胺及 2 . 3 g 二碳酸二第三丁酯，於室溫下攪拌 1 6 小時。反應液中加入水及 2 N 鹽酸使其為 p H 3，以乙酸乙酯萃取後，依序以飽和氯化鈉水溶液，飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 6 : 4）精製，得 1 . 9 g（收率 9 4 %）標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 4 . 4 2 (2 H , d , J = 6 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 9 2 - 5 . 1 0 (1 H , m) , 7 . 4 8 - 7 . 6 5 (2 H , m) , 8 . 1 1 - 8 . 1 5 (2 H , m)

實施例 2 3

合成 N - (3 - 胺苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 2 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣操作定量地得 1 . 1 g 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 3 . 6 6 (2 H , b r s)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

頁

五、發明說明 (104)

， 4 . 2 1 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 4 . 7 3 -
4 . 8 7 (1 H , m) , 6 . 5 6 - 6 . 6 7 (3 H , m
) , 7 . 0 7 - 7 . 1 3 (1 H , m)

實施例 2 4

合成 N - (3 - 硫脲基甲基苯基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 3 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣
操作得 3 8 2 mg (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 4 . 3 2 (2 H , d , J =
5 . 9 H z) , 4 . 9 7 - 5 . 1 1 (1 H , m) ,
6 . 2 2 (2 H , b r s) , 7 . 1 2 - 7 . 2 7 (3 H
, m) , 7 . 3 6 - 7 . 4 2 (1 H , m) , 8 . 1 9 (1
H , b r s)

F A B - M S (m / z) 2 8 2 (M ^ { + } + 1)

實施例 2 5

合成 N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲
酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 2 4 所得化合物為起始原料，實施例 4 一樣
操作得 4 8 9 mg (收率 8 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 4 6 (3 H , s) ,
4 . 2 8 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 4 . 7 5 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (105)

4 . 8 9 (1 H , m) , 6 . 8 1 - 6 . 9 7 (3 H , m) , 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (1 H , m)
F A B - M S (m / z) 2 9 6 (M ^ { + + } 1)

實施例 2 6

合成 N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 5 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 1 5 0 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 7 0 (3 H , s) , 4 . 2 5 (2 H , s) ,
7 . 3 1 - 7 . 6 6 (4 H , m)

F A B - M S (m / z) 1 9 6 (M ^ { + + } 1)

實施例 2 7

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 2 4 所得化合物為起始原料，使用甲基碘為反應劑與實施例 4 一樣操作得 1 7 8 mg (收率 6 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 7 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 4 6 (9 H , s) , 3 . 0 6 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 2 9 (2 H , d , J = 5 . 9 \text{ Hz}) , 4 . 7 8 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

久

五、發明說明 (106)

4 . 9 2 (1 H , m) , 6 . 8 7 - 7 . 3 1 (4 H , m)

實施例 2 8

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 7 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 1 0 5 mg (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 5 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 2 5 (2 H , s) , 7 . 4 3 - 7 . 6 6 (4 H , m)

MS (m / z) 2 0 9 (M^+)

實施例 2 9

合成 N - (3 - (S - (2 - 氟化乙基) 異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

在 5 0 0 mg 實施例 2 4 所得化合物及 2 0 m l 乙腈之混合物中，加入 0 . 2 6 m l 1 - 溴 - 2 - 氟化乙烷，加熱回流 2 小時。減壓下餾去反應液後，將所得殘留物溶解於乙酸乙酯，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 6 : 4) 精製，得 5 0 mg (收率 9 %) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明 (107)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.46 (9H, s), 3.36 (2H, distorted dt, $J = 22.1, 5.9 \text{ Hz}$), 4.27 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 4.66 (2H, distorted dt, $J = 47.2, 5.9 \text{ Hz}$), 4.80 - 4.94 (1H, m), 6.77 - 6.97 (3H, m), 7.24 - 7.29 (1H, m)

實施例 30

合成 N - (3 - (S - (2 - 氟化乙基) 異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 29 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 36 mg (收率 79%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3.61 (2H, distorted dt, $J = 25.4, 5.3 \text{ Hz}$), 4.24 (2H, s), 4.82 (2H, distorted dt, $J = 46.5, 5.3 \text{ Hz}$), 7.41 - 7.71 (4H, m)

實施例 31

合成 N - (3 - (S - (2 - 丙烯基) 異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯 · 溴化氫酸鹽

以實施例 24 所得化合物為起始原料，使用烯丙基溴做為反應劑，與實施例 4 一樣操作得 118 mg (收率 34%)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (108)

%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.46 (9H, s), 3.85 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.93 - 5.05 (1H, m), 5.28 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.44 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.83 - 5.98 (1H, m), 7.03 - 7.36 (4H, m)

MS (m/z) 321 (M^+)

實施例 32

合成 N - (3 - (S - (2 - 丙烯基) 異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 31 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 73 mg (收率 85%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3.91 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.24 (2H, s), 5.36 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.44 (1H, d, J = 16.8 Hz), 5.93 - 6.08 (1H, m), 7.42 - 7.66 (4H, m)

MS (m/z) 221 (M^+)

實施例 33

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (109)

合成 N - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 3 所得化合物為起始原料，實施例 6 一樣操作得 2 0 1 mg (收率 7 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 4 . 3 3 (2 H , d , J = 6 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 8 6 - 5 . 0 0 (1 H , m) , 6 . 5 5 (1 H , b r s) , 7 . 1 7 - 7 . 4 7 (4 H , m) , 9 . 0 3 (1 H , b r s)

F A B - M S (m / z) 3 1 0 ($\text{M}^{++} 1$)

實施例 3 4

合成 N - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 胺

於室溫攪拌 3 小時 2 3 0 mg 實施例 3 3 所得化合物，3 m l 二氯甲烷及 1 . 1 5 m l 三氟代乙酸之混合物。減壓下濃縮反應液，所得殘留物中加入 2 5 % 氨水溶液，以氯仿萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：甲醇) 精製，得 1 1 7 mg (收率 7 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4 . 1 4 (2 H , s) , 7 . 3 0 - 7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 4 5 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 5 6 (1 H , s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (110)

實施例 3 5

合成 N - (3 - 胍基苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯 · 甲酸鹽

在 200 mg 鈹 - 黑之 10 ml 4.4% 甲酸 - 甲醇懸濁液中，於室溫滴下 190 mg 實施例 33 所得化合物之 10 ml 4.4% 甲酸 - 甲醇溶液，於室溫下攪拌 16 小時。過濾反應液後，減壓下濃縮濾液，所得殘留物以矽膠管柱層析術（展開溶媒：氯仿：甲醇 = 8：2）精製，得 71 mg（37%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.39 (9H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.59 - 5.76 (1H, m), 7.05 - 7.36 (4H, m), 9.72 (1H, br s)

FAB - MS (m/z) 265 ($\text{M}^{++} + 1$)

實施例 3 6

合成 N - (3 - 胍基苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 35 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作定量地得 57 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 4.22 (2H, s), 7.35 - 7.60 (4H, m)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

裝

五、發明說明 (111)

F A B - M S (m / z) 1 6 5 (M + + 1)

實施例 3 7

合成 N - (3 - 硝基甲基) 二甲胺

將 3 . 2 g 間硝基 - α - 溴化甲苯之 5 0 m l 二甲基
甲醯胺溶液滴入 1 . 4 5 g 二甲胺鹽酸鹽與 4 3 6 m l 三
乙胺之 5 0 m l 二甲甲醯胺溶液中。室溫下攪拌 1 小時反
應液，昇至 5 0 °C 溫度攪拌 3 小時。減壓下餾去反應液後
，加水於殘留物，以乙酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉水溶液
洗淨有機層，以無水硫酸鎂乾燥有機層後，減壓下餾去溶
媒。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸
乙酯 = 2 : 1）精製，得 2 . 5 6 g（收率 9 6 %）標題
化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2 . 2 6 (6 H , s) , 3 . 1 5 (2 H , s) ,
7 . 4 9 (1 H , dd , J = 7 . 9 , 7 . 6 \text{ Hz}) ,
7 . 6 7 (1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 8 . 1 2 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz}) , 8 . 1 9 (1 H , s)

實施例 3 8

合成 N - (3 - 胺苯甲基) 二甲胺

以實施例 3 7 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣
操作得 1 . 6 g（收率 9 9 %）標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

頁

五、發明說明 (112)

δ : 2 . 2 4 (6 H , s) , 3 . 3 7 (2 H , s) ,
3 . 4 5 (2 H , b r s) , 6 . 5 8 (1 H , d , J =
6 . 6 H z) , 6 . 6 6 - 6 . 6 9 (2 H , m) ,
7 . 1 0 (1 H , d d , J = 7 . 6 , 6 . 6 H z)

實施例 3 9

合成 N - (3 - (N - 硝胍基) 苯甲基) 二甲胺 · 乙酸鹽

以實施例 3 8 所得化合物為起始原料，實施例 6 一樣操作得 0 . 1 1 mg (收率 4 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d_6)

δ : 2 . 1 3 (3 H , s) , 2 . 1 6 (6 H , s) ,
3 . 3 7 (2 H , s) , 7 . 0 8 (1 H , d , J =
7 . 3 H z) , 7 . 2 2 - 7 . 3 0 (3 H , m) ,
8 . 2 6 - 8 . 8 0 (1 H , m)

M S (m / z) 1 9 1 ($M^+ - 4 6$)

實施例 4 0

合成 N - (3 - 硫脲基苯甲基) 二甲胺

在 0 . 1 2 g 硫氰酸銨之 7 m l 丙酮溶液中加入
0 . 1 8 m l 苯甲醯氯，加熱回流 5 分鐘。繼而加入
0 . 2 1 g 實施例 3 8 所得化合物之 6 m l 丙酮溶液。室
溫下攪拌 2 0 分鐘反應液後，加入水，濾別生成之黃色沉
澱物。所得濾取物中加入 2 0 m l 1 0 % 氫氧化鈉水溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

及

五、發明說明 (113)

液，加熱回流 5 分鐘。以 3 5 % 鹽酸使反應液為酸性後，以 2 8 % 氨水溶液使其為弱鹼性，減壓濃縮至 2 0 m l 。濾別生成之沈澱物，以氯仿萃取濾液，以無水硫酸鎂乾燥有機層後，減壓下濃縮溶媒。殘渣以矽膠管柱層析（展開液：氯仿：甲醇 = 5 : 1 ）精製，得 0 . 1 g （收率 3 5 % ）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 2 . 2 2 (6 H , s) , 3 . 4 9 (2 H , s) ,
6 . 7 2 (2 H , b r s) , 7 . 1 5 - 7 . 3 6 (4 H
, m) , 9 . 1 2 (1 H , b r s)

MS (m/z) 2 0 9 (M^+)

實施例 4 1

合成 N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基) 二甲胺
· 一硝酸鹽 · 一鹽酸鹽

在 4 2 . 7 mg 實施例 4 0 所得化合物與 2 m l 四氫呋喃之混合物中加入 0 . 1 m l 6 0 % 硝酸，減壓下濃縮使其為硝酸鹽後，與實施例 4 一樣反應，溶解殘留物於乙醇 (1 m l) 中後，於室溫下加入 1 m l 4 N 氯化氫之 1 , 4 - 二氧陸圓溶液，減壓下濃縮反應液。溶解殘留物於水，以乙酸乙酯洗淨後，凍結乾燥，得 4 6 . 9 mg （收率 7 1 % ）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 2 . 3 4 (6 H , s) , 2 . 4 2 (3 H , s) ,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (114)

3 . 5 4 (2 H , s) , 4 . 4 5 (3 H , b r) ,
 6 . 8 6 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 6 . 9 2 (1 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
 7 . 2 5 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 7 . 6 H z) ,
 7 . 6 9 (1 H , s)
 M S (m / z) 2 2 3 (M ⁺)

實施例 4 2

合成 N - (3 - 硝基甲基) 甲胺

於室溫下，以 2 0 分鐘時間將 1 0 . 1 0 g 間硝基苯
 醛滴入 2 . 5 2 g 氰基氫化硼鈉，1 8 . 7 m l 三乙胺，
 5 . 4 2 g 甲胺·鹽酸鹽及 6 6 0 m l 甲醇之混合物中，
 然後於室溫攪拌 2 0 小時。加入 1 0 % 鹽酸於反應液，使
 其為 p H 2，減壓下餾去甲醇。以氯仿洗淨殘留物，加入
 1 0 % 氫氧化鉀水溶液於水層，使之為 p H 1 2 後，以氯
 仿萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鎂
 乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開
 液：氯仿：甲醇 = 9 5 : 5）精製，得 3 . 0 g（收率
 2 7 %）標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 5 2 (1 H , b r s) , 2 . 4 7 (3 H , s)
 , 3 . 8 7 (2 H , s) , 7 . 5 0 (1 H , d d , J =
 7 . 8 , 7 . 8 H z) , 7 . 6 8 (1 H , d , J =
 7 . 8 H z) , 8 . 2 0 (1 H , d , J = 7 . 8 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

及

五、發明說明 (115)

， 8 . 4 4 (1 H , s)

實施例 4 3

合成 N - (3 - 硝基苯基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 2 所得化合物為起始原料，實施例 2 2 一樣操作得 4 . 1 g (收率 8 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 9 (9 H , s) , 2 . 8 7 (3 H , s) ,
4 . 5 1 (2 H , s) , 7 . 4 9 - 7 . 5 6 (2 H , m) ,
8 . 1 1 - 8 . 1 5 (2 H , m)

實施例 4 4

合成 N - (3 - 胺基苯基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 3 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣操作得 2 . 9 6 g (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 8 (9 H , s) , 2 . 8 0 (3 H , s) ,
3 . 4 0 (2 H , b r) , 4 . 3 3 (2 H , s) ,
6 . 4 4 - 6 . 6 4 (3 H , m) , 7 . 1 0 (1 H ,
d d , J = 7 . 8 , 7 . 8 \text{ Hz})

FAB - MS (m / z) 236 (M⁺)

實施例 4 5

合成 N - (3 - 硫脲基苯基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (116)

以實施例 4 4 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣操作得 2 . 2 1 mg (收率 8 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 2 . 8 4 (3 H , s) ,
4 . 4 2 (2 H , s) , 6 . 3 6 (2 H , b r s) ,
7 . 1 0 - 7 . 1 8 (3 H , m) , 7 . 3 9 (1 H ,
d d , $J = 7 . 8 , 7 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 5 6 (1 H , s)

F A B - M S (m/z) 2 9 6 ($M^{++} + 1$)

實施例 4 6

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 甲基胺
基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 4 5 所得化合物為起始原料，實施例 2 7 一樣操作得 0 . 2 7 g (收率 6 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 8
(9 H , s) , 2 . 8 1 (3 H , s) , 3 . 0 1 (2 H
, q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 8 (2 H , s) ,
4 . 5 5 (1 H , b r s) , 6 . 7 8 - 6 . 8 2 (2 H
, m) , 6 . 8 9 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,
7 . 2 5 (1 H , d d , $J = 7 . 6 , 7 . 6 \text{ Hz}$)

F A B - M S (m/z) 3 2 4 ($M^{++} + 1$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (117)

實施例 4 7

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 甲胺 ·
二鹽酸鹽

以實施例 4 6 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 8 5 . 5 mg (收率 8 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 7 8 (3 H , s) , 3 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 7 (2 H , s) , 7 . 4 7 - 7 . 5 1 (2 H , m) , 7 . 5 6 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 6 6 (1 H , dd , $J = 7 . 6 , 7 . 3 \text{ Hz}$)

實施例 4 8

合成 N (4 - 硝苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以 N - (4 - 硝苯乙基) 胺做為起始原料，實施例 2 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 2 . 7 2 - 3 . 0 2 (2 H , m) , 3 . 1 9 - 3 . 5 0 (2 H , m) , 7 . 2 3 (2 H , d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 0 5 (2 H , d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$)

FAB - MS (m / z) 2 6 7 ($\text{M}^{++} + 1$)

實施例 4 9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (118)

合成 N (4 - 胺 苯 乙 基) 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

以實施例 4 8 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣操作得 (收率 7 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 6 2 - 2 . 6 9 (2 H , m) , 3 . 2 2 - 3 . 3 6 (2 H , m) , 3 . 5 7 (2 H , b r s) , 4 . 5 6 - 4 . 7 2 (1 H , m) , 6 . 6 1 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 6 . 9 5 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz})

MS (m / z) 2 3 6 (M^+)

實施例 5 0

合成 N (4 - 硫 脲 基 苯 乙 基) 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

以實施例 4 9 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣操作得 (收率 7 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 3 9 (9 H , s) , 2 . 5 7 - 2 . 7 1 (2 H , m) , 3 . 1 0 - 3 . 2 1 (2 H , m) , 6 . 7 0 - 6 . 8 4 (1 H , m) , 7 . 1 3 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 7 . 3 0 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 9 . 5 9 (1 H , s)

MS (m / z) 2 9 5 (M^+)

實施例 5 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (119)

合成 N (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 胺基甲酸
第三丁酯

以實施例 5 0 所得化合物為起始原料，實施例 4 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 2 . 7 1 (3 H , s) ,
2 . 9 9 (3 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 2 6 -
3 . 3 8 (2 H , m) , 4 . 8 0 - 4 . 9 2 (1 H , m
) , 6 . 7 5 - 7 . 0 8 (2 H , m) , 7 . 1 8 - 7 .
2 7 (4 H , m)

MS (m / z) 3 0 9 (M⁺)

實施例 5 2

合成 N (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 胺 · 二鹽
酸鹽

以實施例 5 1 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 7 1 (3 H , s) , 3 . 0 8 (3 H , t , J =
7 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 3 0 - 3 . 3 6 (2 H , m) ,
7 . 3 5 - 7 . 5 2 (4 H , m)

FAB - MS (m / z) 2 1 0 (M⁺⁺ 1)

實施例 5 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (120)

合成 N (4 - (N ' - 硝胍基) 苯乙基) 胺基甲酸第三
丁酯

以實施例 4 9 所得化合物為起始原料，實施例 6 一樣
操作 (收率 3 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 3 8 (9 H , s) , 2 . 6 6 - 2 . 7 2
(2 H , m) , 3 . 1 0 - 3 . 1 8 (2 H , m)
, 6 . 8 2 (1 H , b r s) , 7 . 2 0 (4 H , s
) , 8 . 1 3 (1 H , b r s) , 9 . 5 2 (1 H , s
)

F A B - M S (m / z) 3 2 4 ($M^{++} + 1$)

實施例 5 4

合成 N (4 - (N ' - 硝胍基) 苯乙基) 胺

以實施例 5 3 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣
反應後，以鹼性矽膠管柱展開溶媒，二氯甲烷：甲醇 =
9 5 : 5) 精製，自乙醇及二乙醚之混合物再結晶，得標
記化合物 (收率 5 7 %)

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 2 . 6 0 - 2 . 6 5 (2 H , m) , 2 . 7 7 (2 H
, d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 5 . 7 5 (2 H , b r) ,
7 . 2 0 (4 H , s) , 8 . 2 7 - 8 . 3 0 (2 H , m
)

F A B - M S (m / z) 2 2 4 ($M^{++} + 1$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (121)

實施例 5 5

合成 3 - (2 - 溴乙基) 硝基苯

冰冷下在 1 . 0 g 3 - 硝基乙醇與 20 m l 二氯甲烷之混合物中，加入 2 . 48 g 四溴化碳與 2 . 35 g 三苯膦，冰冷下攪拌 30 分鐘。減壓下餾去反應液，所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1）精製定量得 1 . 58 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3 . 29 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 65 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 48 - 7 . 61 (2 H , m) , 8 . 08 - 8 . 10 (2 H , m)

MS (m / z) 230 (M^+)

實施例 5 6

合成 N - (3 - 硝基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

在 1 . 58 g 實施例 5 5 所得化合物與 30 m l 二甲亞碸之混合物中加入 15 m l 28 % 氨水，於室溫下攪拌 2 . 5 小時。減壓下餾去未反應之 28 % 氨水溶液，所得殘留物中加入 6 . 5 g 二碳酸二第三丁酯及 1 . 3 m l 三乙胺，室溫下反應 18 小時。以乙酸乙酯稀釋反應液，依序以 2 N 鹽酸，水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1）精製，得 1 . 22 g（收率 77 %）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

頁

五、發明說明 (122)

%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.42 (9H, s), 2.91 - 2.97 (2H, m), 3.41 - 3.46 (2H, m), 4.98 - 5.13 (1H, m), 7.45 - 7.58 (2H, m), 8.05 - 8.08 (2H, m)

MS (m/z) 266 (M^+)

實施例 57

合成 N - (3 - 胺苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 56 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣操作得 (收率 69%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.44 (9H, s), 2.70 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.34 - 3.48 (2H, m), 4.48 - 4.60 (1H, m), 6.53 - 6.60 (3H, m), 7.80 (1H, t, J = 7.6 Hz)

MS (m/z) 236 (M^+)

實施例 58

合成 N - (3 - 硫脲基苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 57 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣操作得 (收率 82%) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

五、發明說明 (123)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.29 (9H, s), 2.76 - 2.81 (2H, m), 3.35 - 3.49 (2H, m), 4.53 - 4.68 (1H, m), 6.46 (2H, brs), 7.02 - 7.35 (4H, m), 8.09 (1H, brs)

MS (m/z) 295 (M^+)

實施例 59

合成 N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 58 所得化合物為起始原料，實施例 4 一樣操作得 (收率 94%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.39 (9H, s), 2.76 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.35 - 3.38 (2H, m), 4.75 - 4.87 (1H, m), 7.15 - 7.19 (3H, m), 7.30 - 7.38 (1H, m), 7.72 (2H, br)

MS (m/z) 309 (M^+)

實施例 60

合成 N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (124)

以實施例 5 9 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2.72 (3H, s), 3.05 - 3.11 (2H, m), 3.34 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.31 - 7.59 (4H, m)
MS (m/z) 209 (M^+)

實施例 6 1

合成 N - (3 - (N' - 硝胍基) 苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 7 所得化合物為起始原料，實施例 6 一樣操作得 (收率 59%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.29 (9H, s), 2.79 (2H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.38 - 3.43 (2H, m), 4.91 - 5.03 (1H, m), 7.11 - 7.36 (4H, m), 9.76 (1H, br s)
FAB-MS (m/z) 324 ($\text{M}^{++} + 1$)

實施例 6 2

合成 N - (3 - (N' - 硝胍基) 苯乙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 6 1 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 (收率 44%) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (125)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3 . 0 4 (2 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 3 . 3 1

(2 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 2 6 - 7 . 5 5 (

4 H , m)

實施例 6 3

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - 硝苯基) 丙酸

在 5 . 3 5 g 4 - 硝苯基丙胺酸 , 8 0 m l 1 ,

4 - 二氧陸圓及 4 0 m l 水之混合物中 , 冰冷下加入

1 2 . 3 m l 2 N 氫氧化鈉水溶液與 6 . 3 6 g 二碳酸

二第三丁酯 , 於室溫下攪拌 1 小時。減壓下濃縮反應液 ,

以乙酸乙酯稀釋所得殘留物 , 依序以 2 N 鹽酸 , 水洗淨 ,

以無水硫酸鈉乾燥有機層後 , 減壓下濃縮溶媒。所得殘渣

以乙酸乙酯及正己烷之混合液予以再結晶 , 定量地得標題

化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (9 H , s) , 3 . 0 6 - 3 . 2 5 (2 H

, m) , 4 . 0 1 - 4 . 7 8 (1 H , m) , 7 . 4 5 (

2 H , d , J = 9 . 0 \text{ Hz }) , 8 . 0 8 (2 H , d , J

= 9 . 0 \text{ Hz })

MS (m / z) 3 1 0 (M⁺)

實施例 6 4

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - 硝苯基) 丙酸甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明 (126)

酯

在 1 . 1 5 g 實施例 6 3 所得化合物，6 m l 二乙醚及 1 4 m l 甲醇之混合物中，加入 7 . 4 m l 2 . 0 M 三甲矽烷基重氮甲烷之正己烷溶液，室溫下攪拌 1 6 小時，減壓下濃縮反應液，定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 3 . 0 8 - 3 . 3 1 (2 H , m) , 3 . 7 5 (3 H , s) , 4 . 3 8 - 4 . 7 8 (1 H , m) , 4 . 9 5 - 5 . 4 2 (1 H , m) , 7 . 2 8 (2 H , d , J = 9 . 0 \text{ Hz}) , 8 . 0 9 (2 H , d , J = 9 . 0 \text{ Hz})

MS (m / z) 3 2 4 (M^+)

實施例 6 5

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - 胺苯基) 丙酸甲酯

以實施例 6 4 所得化合物為起始原料，實施例 2 一樣

操作得 (收率 8 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 2 . 9 5 (2 H , d , J = 5 . 8 \text{ Hz}) , 3 . 6 1 (2 H , \text{brs}) , 3 . 6 8 (3 H , s) , 4 . 4 0 - 4 . 5 8 (1 H , m) , 5 . 0 4 - 5 . 0 8 (1 H , m) , 6 . 5 8 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 6 . 8 8 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz})

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

A7

A7

B7

五、發明說明 (127)

M S (m / z) 2 9 4 (M ⁺)

實施例 6 6

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - 硫脲苯基) 丙酸甲酯

以實施例 6 5 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣操作得 (收率 7 3 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 2 . 9 7 - 3 . 1 9 (2 H , m) , 3 . 7 4 (3 H , s) , 4 . 5 6 - 4 . 6 0 (1 H , m) , 5 . 1 1 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 6 . 2 8 (2 H , b r s) , 7 . 1 8 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 7 . 2 1 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 8 . 3 6 (1 H , s)

F A B - M S (m / z) 3 5 4 (M ⁺⁺ 1)

實施例 6 7

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 丙酸甲酯 · 氬碘酸鹽

以實施例 6 6 所得化合物為起始原料，實施例 4 一樣操作得 (收率 8 0 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 2 . 6 4 (3 H , s) , 2 . 9 9 - 3 . 1 7 (2 H , m) , 3 . 7 2 (3 H , s

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (128)

), 4.48 - 4.53 (1 H, m), 5.04 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 6.25 - 6.53 (2 H, m), 7.13 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2 H, d, J = 8.6 Hz)
FAB - MS (m/z) 368 (M⁺⁺ 1)

實施例 68

合成 2-胺基-3-(4-(S-甲基異硫脲基)苯基)丙酸甲酯·二鹽酸鹽

以實施例 67 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

¹H - NMR (D₂O)

δ: 2.70 (3 H, s), 3.28 - 3.47 (2 H, m), 3.85 (3 H, s), 4.45 - 4.52 (1 H, m), 7.39 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2 H, d, J = 8.6 Hz)
FAB - MS (m/z) 268 (M⁺⁺ 1)

實施例 69

合成 2-第三丁氧羰胺基-3-(4-(N'-硝胍基)苯基)丙酸甲酯

以實施例 65 所得化合物為起始原料，實施例 6 一樣操作得 (收率 74%) 標題化合物。

¹H - NMR (CDCl₃)

五、發明說明 (129)

δ : 1.41 (9 H, s), 3.00 - 3.20 (2 H, m), 3.73 (3 H, s), 4.50 - 4.36 (1 H, m), 5.20 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.20 - 7.28 (4 H, m)

FAB-MS (m/z) 382 ($M^{++} 1$)

實施例 70

合成 2-胺基-3-(4-(N'-硝胍基)苯基)丙酸甲酯

以實施例 69 所得化合物為起始原料，實施例 54 一樣操作得 (收率 65%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.80 - 2.91 (1 H, m), 3.07 - 3.17 (1 H, m), 3.74 (3 H, s), 3.70 - 3.82 (1 H, m), 7.24 - 7.34 (4 H, m)

FAB-MS (m/z) 282 ($M^{++} 1$)

實施例 71

合成 2-第三丁氧羰胺基-3-(4-硝苯基)丙酸第三丁酯

在 6.9 g 實施例 63 所得化合物及 70 ml 二氯甲烷之混合物中加入 20 ml 第三丁醇，2.63 g N,N-二甲胺基吡啶及 4.9 g 1-乙基-3-(3-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

47089

A7
B7

五、發明說明 (130)

甲胺丙基) 碳二醯亞胺之鹽酸鹽，室溫攪拌 4 小時。以乙酸乙酯稀釋反應液後依序以 2 N 鹽酸，飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾去溶媒。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3：1）精製，得 7.64 g（收率 97%）標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.417 (9H, s), 1.419 (9H, s), 3.08 - 3.30 (2H, m), 4.45 - 4.53 (1H, m), 5.02 - 5.11 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

FAB - MS (m/z) 367 ($M^{++} + 1$)

實施例 72

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - 胺苯基) 丙酸第三丁酯

以實施例 71 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物。（收率 84%）。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO}-d_6)$

δ : 1.36 (18H, s), 2.51 - 2.80 (2H, m), 3.88 - 3.94 (1H, m), 4.58 - 4.80 (2H, m), 6.48 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (131)

F A B - M S (m / z) 3 3 7 (M + + 1)

實施例 7 3

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - 硫脲苯基) 丙酸
第三丁酯

以實施例 7 2 所得化合物為起始原料，與實施例 3 一樣操作定量地得標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 1 . 4 2 (9 H , s) ,
2 . 9 6 - 3 . 1 4 (2 H , m) , 4 . 2 2 - 4 . 4 6
(1 H , m) , 5 . 1 6 (1 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz})
, 6 . 4 0 (2 H , b r s) , 7 . 1 8 (2 H , d , J
= 8 . 3 \text{ Hz}) , 7 . 2 4 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz})
, 8 . 7 0 (1 H , b r s)

F A B - M S (m / z) 3 9 6 (M + + 1)

實施例 7 4

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - (S - 甲基異硫
脲基) 苯基) 丙酸第三丁酯 · 氬碘酸鹽

以實施例 7 3 所得化合物為起始原料，實施例 4 一樣操作得標題化合物 (收率 9 9 %) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (1 8 H , s) , 2 . 7 6 (3 H , s) ,
2 . 9 9 - 3 . 1 6 (2 H , m) , 4 . 4 2 - 4 . 4 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (132)

(1 H , m) , 5 . 0 7 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)
 , 7 . 2 6 (4 H , s) , 8 . 5 5 (2 H , b r)
 F A B - M S (m / z) 4 1 0 (M + + 1)

實施例 7 5

合成 2 - 胺基 - 3 - (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 丙酸 · 二鹽酸鹽

以實施例 7 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 9 1 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 6 9 (3 H , s) , 3 . 2 3 - 3 . 3 6 (2 H , m) , 4 . 2 1 - 4 . 2 6 (1 H , m) , 7 . 3 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 6 (2 H , d , J = 8 . 6 H z)

M S (m / z) 2 5 3 (M +)

實施例 7 6

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (4 - (N - 硝胍基) 苯基) 丙酸第三丁酯

以實施例 7 2 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得標題化合物 (收率 6 7 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1 . 3 6 (9 H , s) , 1 . 3 9 (9 H , s) ,
 2 . 8 0 - 2 . 9 3 (2 H , m) , 4 . 0 2 - 4 . 0 7

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (133)

(1 H , m) , 7 . 1 0 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)
 , 7 . 1 9 - 7 . 2 6 (4 H , m) , 8 . 1 4 (1 H ,
 b r s) , 9 . 4 9 (1 H , s)
 F A B - M S (m / z) 4 2 4 (M ^ { + + } 1)

實施例 7 7

合成 2 - 胺基 - 3 - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 丙
酸 · 鹽酸鹽

以實施例 7 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d ₆ + D ₂ O)
 δ : 3 . 0 5 - 3 . 2 2 (2 H , m) , 4 . 1 2 -
 4 . 1 7 (1 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 3 3 (4 H , m)
 F A B - M S (m / z) 2 6 8 (M ^ { + + } 1)

實施例 7 8

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - 胺苯基) 乙酸甲
酯

在 2 . 0 g 4 - 硝苯基乙酸，4 0 m l 苯及 3 . 3 g N - 溴代丁二醯亞胺之混合物中，加入 0 . 1 6 g 2 , 2 ' - 偶氮雙 (2 - 甲基丙腈) ，加熱回流 2 2 小時。以乙酸乙酯稀釋，依序以 2 N 鹽酸，水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾去溶媒。所得殘留物以矽膠管

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (134)

柱層析 (展開液 : 正己烷 : 乙酸乙酯 : 乙酸 = 7 5 : 2 5 : 1) 精製 , 得 2 - 溴 - 2 - (4 - 硝苯基) 乙酸。室溫下攪拌 2 小時所得溴體及 5 m l 2 8 % 氨水溶液之混合物。減壓下濃縮反應液 , 所得殘留物中加入 2 0 m l 1 N 氫氧化鈉水溶液 , 1 0 m l 1 , 4 - 二氧陸圈及 7 . 2 g 二碳酸二第三丁酯 , 於室溫攪拌 2 小時。減壓下濃縮反應液 , 所得殘渣溶解於 2 0 m l 甲醇與 1 0 m l 二乙醚之混合液 , 加入 2 . 0 M 三甲矽烷基重氮甲烷之正己烷溶液使反應不發泡為止後 , 減壓下濃縮反應液 , 以矽膠管柱層術 (展開液 : 正己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製殘留物 , 得 2 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - 硝苯基) 乙酸甲酯。以實施例 2 一樣處理所得甲酯體 , 得 0 . 7 7 g (收率 2 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 3 . 6 8 (9 H , s) ,
3 . 7 5 (2 H , b r s) , 5 . 1 6 (1 H , d , J =
6 . 9 \text{ Hz}) , 5 . 4 5 - 5 . 5 6 (1 H , m) ,
6 . 6 0 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 1 0 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz})

MS (m / z) 2 8 0 (M⁺)

實施例 7 9

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - 硫脲苯基) 乙酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (135)

以實施例 7 8 所得化合物為起始原料，與實施例 3 一樣操作得標題化合物（收率 4 3 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 3 . 7 3 (3 H , s) ,
5 . 2 5 - 5 . 3 8 (1 H , m) , 5 . 7 3 - 5 . 9 0
(1 H , m) , 6 . 4 1 (2 H , b r s) , 7 . 2 3 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 4 2 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 8 . 7 0 (1 H , b r s)

MS (m/z) 3 3 9 (M^+)

實施例 8 0

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - (S - 甲基異硫脲基) 乙酸甲酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 7 9 所得化合物為起始原料，與實施例 4 一樣操作得標題化合物（收率 5 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 7 0 (3 H , s) ,
3 . 7 3 (3 H , s) , 5 . 3 0 - 5 . 3 4 (1 H , m) ,
5 . 7 3 - 5 . 7 7 (1 H , m) , 7 . 2 7 (2 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 3 8 - 7 . 6 0 (4 H , m)

MS (m/z) 3 5 3 (M^+)

實施例 8 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 (136)

合成 2 - 胺基 - 2 - (4 - (S - 甲基異硫脲) 苯基)
乙酸甲酯 · 二鹽酸鹽

以實施例 8 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 7 1 (3 H , s) , 3 . 8 5 (3 H , s) ,
5 . 4 0 (1 H , s) , 7 . 5 2 (2 H , d , J =
8 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 6 4 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz})
MS (m / z) 2 5 3 (M^+)

實施例 8 2

合成 N - (4 - 胺苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

在 3 . 0 g N - (4 - 胺苯甲基) 胺與 3 0 m l 水之混合物中，於冰冷下加入 1 . 7 7 g 氫氧化鈉，冰冷下攪拌 5 分鐘後，冰冷下在反應液中加入 4 . 8 8 g 二碳酸二第三丁酯，室溫下攪拌 1 0 小時。濾取反應中生成之沈澱物，得 5 . 8 3 g 標題化合物（收率 9 2 %）

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 3 . 6 4 (2 H , b r s)
, 4 . 1 8 (2 H , d , J = 5 . 5 \text{ Hz}) , 6 . 6 4 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 0 7 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz})

實施例 8 3

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (137)

合成 N - (4 - (N ' - 環丙基胍基) 苯甲基) 胺基甲
酸第三丁酯

在 1 . 0 g N - 環丙基 - S - 甲基異硫脲之碘化氫酸鹽與 1 0 m l 吡啶之混合物中，加入 0 . 9 4 6 g 實施例 8 2 所得化合物，加熱回流 2 天。減壓下濃縮反應液。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1）精製，得 1 . 1 3 1 g（收率 1 2 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$

δ : 0 . 6 1 - 0 . 6 5 (2 H , m) , 0 . 7 6 - 0 . 8 6 (2 H , m) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 2 . 7 2 - 2 . 8 6 (1 H , m) , 4 . 1 8 - 4 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 2 3 - 7 . 3 4 (4 H , m)

實施例 8 4

合成 N - (4 - (N ' - 環丙基胍基) 苯甲基) 胺

以實施例 8 3 所得化合物為起始原料，與實施例 3 4 一樣操作得標題化合物（收率 5 3 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$

δ : 0 . 5 8 - 0 . 6 5 (2 H , m) , 0 . 7 3 - 0 . 8 6 (2 H , m) , 2 . 7 2 - 2 . 8 8 (1 H , m) , 3 . 7 6 (2 H , s) , 7 . 3 0 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 3 5 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz})

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (138)

實施例 8 5

合成 N - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 8 2 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得標題化合物（收率 5 6 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 4 . 2 2 (2 H , s) ,
7 . 2 7 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 7 . 3 4 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz })

實施例 8 6

合成 N - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 胺

以實施例 8 5 所得化合物為起始原料，與實施例 3 4 一樣操作得標題化合物（收率 7 5 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$

δ : 4 . 1 2 (2 H , s) , 7 . 4 1 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 4 9 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz })

實施例 8 7

合成 N - (3 - (N ' - 環丙基胍基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 3 所得化合物為起始原料，與實施例 8 3 一樣操作得標題化合物（收率 8 . 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

（請先閱讀背面之注意事項再填此本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (139)

δ : 0 . 6 2 - 0 . 7 6 (2 H , m) , 0 . 8 0 -
0 . 9 5 (2 H , m) , 1 . 4 6 (9 H , s) ,
2 . 7 3 - 2 . 9 2 (1 H , m) , 4 . 3 0 (2 H , d
, J = 5 . 5 H z) , 4 . 9 3 - 5 . 0 7 (1 H , m)
, 6 . 5 2 (1 H , b r s) , 7 . 1 2 - 7 . 3 9 (
4 H , m) , 7 . 9 8 (1 H , b r s)

實施例 8 8

合成 N - (3 - (N ' - 環丙基脲基) 苯甲基) 胺

以實施例 8 7 所得化合物為起始原料，與實施例 3 4 一樣操作得標題化合物 (收率 5 1 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$

δ : 0 . 6 1 - 0 . 6 9 (2 H , m) , 0 . 8 0 -
0 . 8 7 (2 H , m) , 2 . 7 2 - 2 . 9 0 (1 H , m)
, 3 . 7 7 (2 H , s) , 7 . 1 3 - 7 . 3 5 (4 H
, m)

實施例 8 9

合成 N - (3 - (N ' - 環丙基脲甲基) 苯基) N ' - 硝基脲

以實施例 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例 8 3 一樣操作得標題化合物 (收率 2 2 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$

δ : 0 . 5 7 - 0 . 6 2 (2 H , m) , 0 . 7 8 -

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (140)

0 . 8 4 (2 H , m) , 2 . 5 2 - 2 . 6 8 (1 H , m) , 4 . 8 6 (2 H , s) , 7 . 1 8 - 7 . 4 0 (4 H , m)

實施例 9 0

合成 N - (3 - (N ' - 硝基基甲基) 苯基) - N ' - 硝基胍

以實施例 3 4 所得化合物為起始原料，以 N - 甲基 - N ' - 硝基 - N - 硝基胍做為反應劑，與實施例 8 3 一樣操作得 (收率 2 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$

δ : 4 . 5 0 (2 H , s) , 7 . 2 0 - 7 . 2 2 (1 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 4 3 (3 H , m)

實施例 9 1

合成 N - (3 - (S - 正丙基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 4 所得化合物為起始原料，使用正丙基碘做為反應劑，實施例 2 9 一樣操作得 2 2 7 mg (收率 9 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 6 (9 H , s) , 1 . 6 8 - 1 . 8 1 (2 H , m) , 3 . 1 0 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 1 (

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (141)

2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 4 . 8 4 - 4 . 9 8 (1 H , m) , 6 . 9 8 - 7 . 3 5 (4 H , m)
F A B - M S (m / z) 3 2 4 (M + + 1)

實施例 9 2

合成 N - (3 - (S - 正丙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 了鹽酸鹽

以實施例 9 1 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 1 7 3 mg (收率 8 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 0 5 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 7 3 - 1 . 8 7 (2 H , m) , 3 . 2 2 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 4 . 2 5 (2 H , s) , 7 . 4 3 - 7 . 6 6 (4 H , m)

F A B - M S (m / z) 2 2 4 (M + + 1)

實施例 9 3

合成 N - (3 - (S - 正丙基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 4 所得化合物為起始原料，以正丁基碘為反應劑，與實施例 2 9 一樣操作得 2 2 0 mg (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 0 . 9 4 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 3 9

(請先閱讀背面之注意事項再
(本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (142)

- 1 . 5 3 (2 H , m) , 1 . 4 6 (9 H , s) ,
 1 . 6 4 - 1 . 7 5 (2 H , m) , 3 . 1 4 (2 H , t
 , J = 7 . 3 H z) , 4 . 3 1 (2 H , d , J = 5 . 6
 H z) , 4 . 8 2 - 4 . 9 8 (1 H , m) , 7 . 0 2 -
 7 . 3 6 (4 H , m)
 F A B - M S (m / z) 3 3 8 (M ⁺⁺ + 1)

實施例 9 4

合成 N - (3 - (S - 正丁基異硫脲基) 苯甲基) 胺 ·
 二鹽酸鹽

以實施例 9 3 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣
 操作得 1 9 4 mg (收率 9 6 %) 標題化合物。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 0 . 9 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 0
 - 1 . 5 3 (2 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 8 0 (2 H ,
 m) , 3 . 2 3 (H , t , J = 7 . 3 H z) , 4 . 2 4
 (2 H , s) , 7 . 4 3 - 7 . 6 5 (4 H , m)

F A B - M S (m / z) 2 3 8 (M ⁺⁺ + 1)

實施例 9 5

合成 N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基)
) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 所得化合物為起始原料，用乙基碘為反應
 劑，與實施例 2 9 一樣操作得 1 1 0 mg (收率 9 7 %) 標

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (143)

題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.37 (9H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.60 (6H, s), 3.04 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.92 (1H, brs), 6.77 - 7.28 (4H, m)

MS (m/z) 337 (M^+)

實施例 96

合成 N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 95 所得化合物為起始原料，實施例 5 一樣操作得 72 mg (收率 71%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.77 (6H, s), 3.24 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.37 - 7.68 (4H, m)

MS (m/z) 237 (M^+)

實施例 97

合成 N - (4 - 硝基乙基) 二甲胺

以對硝基苯乙基溴為起始原料，用碳酸氫鈉為鹼，實施例 37 一樣操作得 2.3 g (收率 54%) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (144)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.30 (6H, s), 2.56 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 8.14 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 194 (M^+)

實施例 98

合成 N - (4 - 胺基乙基) 二甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 97 所得化合物為起始原料，加入 4 N 氯化氫之 1,4 - 二氧陸圈溶液，與實施例 2 一樣操作得 2.37 g (收率 85%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.27 (6H, s), 2.55 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.80 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 164 (M^+)

實施例 99

合成 N - (4 - (N' - 硝胍基) 苯乙基) 二甲胺

以實施例 98 所得化合物為起始原料，溶解於乙腈與甲醇之混合溶媒後與實施例 6 一樣操作得 45 mg (收率 30%) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (145)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.28 (6H, s), 2.43 - 2.49 (2H, m), 2.64 - 2.69 (2H, m), 6.61 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 219 ($M^+ - 32$)

實施例 100

合成 N - (4 - 硫脲基苯乙基) 二甲胺

以實施例 98 所得化合物為起始原料，實施例 3 一樣操作得 1.46 g (收率 99%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.29 (6H, s), 2.54 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.80 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 6.04 (2H, brs), 7.15 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, brs)

MS (m/z) 223 (M^+)

實施例 101

合成 N - (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 二甲胺
· 一鹽酸鹽 · 一硝酸鹽

以實施例 100 所得化合物為起始原料，實施例 41 一樣操作得 0.18 g (收率 99%) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (146)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 2.68 (3H, s), 2.86 (6H, s),
 2.99 - 3.05 (2H, m), 3.17 - 3.44
 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)
 , 7.43 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 9.27 (
 1H, brs), 9.69 (1H, brs),
 11.22 (1H, brs)
 MS (m/z) 227 (M^+)

實施例 102

合成 N - (3 - (S - 乙基硫脲基) 苯乙基) 二甲胺 ·
一鹽酸鹽 · 一硝酸鹽

以實施例 100 所得化合物為起始原料，以乙基碘做為反應劑，與實施例 41 一樣操作得 107 mg (收率 48%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.27
 (6H, s), 2.50 - 2.60 (2H, m),
 2.64 - 2.85 (2H, m), 2.89 (2H, q,
 $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.74 (2H, d, $J = 7.9$
 Hz), 7.07 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)
 MS (m/z) 251 (M^+)

實施例 103

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (147)

合成 N - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 胺基甲
酸第三丁酯

以實施例 50 所得化合物為起始原料，以乙基碘做為反應劑，與實施例 29 一樣操作得（收率 85 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1.22 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 1.38 (9 H , s) , 2.58 - 2.65 (2 H , m) , 2.90 (2 H , q , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.06 - 3.15 (2 H , m) , 6.21 - 6.58 (1 H , b r s) , 6.68 - 6.84 (2 H , m) , 7.05 (2 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 323 (M^+)

實施例 104

合成 N - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 胺 · 二
鹽酸鹽

以實施例 103 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 93 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 1.41 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.02 - 3.10 (2 H , m) , 3.18 - 3.34 (4 H , m) , 7.36 (2 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 7.47 (2 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$)

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (148)

F A B - M S (m / z) 2 2 4 (M + + 1)

實施例 1 0 5

合成 N - (1 - (3 - 硝基基) 乙基) 甲胺

以 3 - 硝基乙醯苯為起始原料，與實施例 4 2 一樣操作得 4 . 1 4 g 標題化合物 (收率 8 0 %) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 8 (3 H , d , J = 6 . 8 \text{ Hz }) , 2 . 3 2 (3 H , s) , 3 . 7 9 (1 H , q , J = 6 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 5 1 (1 H , dd , J = 7 . 8 , 7 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 6 9 - 7 . 7 4 (1 H , m) , 8 . 0 3 - 8 . 1 4 (1 H , m) , 8 . 1 7 - 8 . 2 6 (1 H , m)

實施例 1 0 6

合成 N - (1 - (3 - 硝基基) 乙基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 0 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 2 一樣操作定量地得標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 9 (9 H , s) , 1 . 5 5 (3 H , d , J = 5 . 8 \text{ Hz }) , 2 . 6 4 (3 H , s) , 5 . 3 4 - 5 . 7 1 (1 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 6 9 (2 H , m) , 8 . 0 7 - 8 . 2 0 (2 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (149)

實施例 1 0 7

合成 N - (1 - (3 - 胺苯基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 0 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物 (收率 8 6 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (3 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 9 (9 H , s) , 2 . 5 8 (3 H , s) , 3 . 5 3 - 3 . 7 5 (2 H , m) , 5 . 3 7 - 5 . 5 9 (1 H , m) , 6 . 5 5 - 6 . 8 7 (3 H , m) , 7 . 1 1 (1 H , dd , $J = 8 . 2 , 7 . 6 \text{ Hz}$)

實施例 1 0 8

合成 N - (1 - (3 - 硫脲苯基) 乙基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 0 7 所得化合物為起始原料，與實施例 3 一樣操作得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 9 - 1 . 5 5 (1 2 H , m) , 2 . 6 1 (3 H , s) , 5 . 3 0 - 5 . 5 0 (1 H , m) , 6 . 3 2 (2 H , brs) , 7 . 1 1 - 7 . 2 2 (3 H , m) , 7 . 3 8 (1 H , dd , $J = 8 . 2 , 7 . 9 \text{ Hz}$) , 8 . 7 2 (1 H , brs)

MS (m / z) 3 0 9 (M^+)

五、發明說明 (150)

實施例 1 0 9

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基) 甲基胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 1 0 8 所得化合物為起始原料，與實施例 4 一樣操作得標題化合物 (收率 8 7 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 - 1 . 5 3 (1 2 H , m) , 2 . 6 1 (3 H , s) , 2 . 7 7 (3 H , s) , 5 . 2 6 - 5 . 5 7 (1 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 5 7 (4 H , m) , 8 . 5 1 (2 H , b r)

實施例 1 1 0

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基) 甲基胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 0 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 7 1 (3 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 6 3 (3 H , s) , 2 . 7 2 (3 H , s) , 4 . 4 5 (1 H , q , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 3 4 - 7 . 8 4 (4 H , m)

$\text{MS} (m/z)$ 2 2 3 (M^+)

實施例 1 1 1

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (151)

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 甲基胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 108 所得化合物為起始原料，與實施例 27 一樣操作得標題化合物（收率 83%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.43 - 1.61 (12H, m), 2.62 (3H, s), 3.35 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 5.29 - 5.56 (1H, m), 7.16 - 7.28 (2H, m), 7.28 - 7.34 (1H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 8.17 (2H, br)

實施例 112

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 甲基胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 111 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 98%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.70 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.63 (3H, s), 3.25 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.44 (1H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.40 - 7.74 (4H, m)

MS (m/z) 237 (M^+)

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (152)

實施例 1 1 3

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 乙基)
甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 0 7 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得標題化合物（收率 6 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 3 - 1 . 4 8 (1 2 \text{H} , \text{m}) , 2 . 5 6 (3 \text{H} , \text{s}) , 3 . 5 2 - 3 . 8 2 (1 \text{H} , \text{m}) , 6 . 5 2 - 6 . 6 8 (3 \text{H} , \text{m}) , 7 . 1 0 (1 \text{H} , \text{dd} , J = 8 . 2 , 7 . 6 \text{Hz})

實施例 1 1 4

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 乙基) 甲胺

以實施例 1 1 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 5 一樣操作得標題化合物（收率 2 9 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 3 (3 \text{H} , \text{d} , J = 6 . 8 \text{Hz}) , 2 . 3 1 (3 \text{H} , \text{s}) , 3 . 5 4 (1 \text{H} , \text{q} , J = 6 . 8 \text{Hz}) , 6 . 4 9 - 6 . 7 3 (3 \text{H} , \text{m}) , 7 . 1 1 (1 \text{H} , \text{dd} , J = 7 . 8 , 7 . 3 \text{Hz})

$\text{MS} (\text{m/z})$ 2 3 7 (M^+)

實施例 1 1 5

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

泉

五、發明說明 (153)

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基)
甲基胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 4 5 所得化合物為起始原料，與實施例 4 一
樣操作得標題化合物 (收率 5 6 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 2 . 4 4 (3 H , s) ,
2 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 3 8 (2 H , s) ,
6 . 7 9 - 6 . 8 3 (2 H , m) , 6 . 9 0 (1 H , d
, $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 (1 H , dd , $J =$
8 . 6 , 7 . 6 \text{ Hz})

實施例 1 1 6

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基)
甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 1 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得標題化合物 (收率 5 6 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 7 0 (3 H , s) , 2 . 7 5 (3 H , s) ,
4 . 2 8 (2 H , s) , 7 . 4 0 - 7 . 7 1 (4 H , m
)

實施例 1 1 7

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯甲基) 肽鹽亞胺

在 1 . 0 1 g 2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯甲基溴之 4 1

五、發明說明 (154)

m l 二甲基甲醯胺溶液中，加入 836 mg 酞醯亞胺鉀，於室溫下攪拌 10 分鐘。反應液中加入水及 2 N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取後，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物依序以乙酸乙酯、己烷洗淨，得 1.2 g (收率 94%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 3.97 (3H, s), 4.80 (2H, s),
7.26 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.82 -
7.93 (4H, m), 7.99 (1H, d, $J =$
2.9 Hz), 8.40 (1H, dd, $J = 9.3,$
2.9 Hz)

實施例 118

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯甲基) 胺基甲酸第三
丁酯

在 357 mg 實施例 117 所得化合物與 10 ml 甲醇之混合物中，加入 0.06 ml 肼·一水合物，於室溫下攪拌 3 小時。反應液中加入 2 N 鹽酸使其為酸性，以乙酸乙酯洗淨。水層中加入 2 N 氫氧化鈉水溶液使其為鹼性，以乙酸乙酯萃取後，依序以水，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物之 10 ml 二甲基甲醯胺溶液中加入 274 mg 二碳酸二第三丁酯及 0.17 ml 三乙胺，室溫下攪拌 3 小時。反應液

五、發明說明 (155)

中加入水及 2 N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取後，依序以水，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1）精製，得 62 mg（收率 20%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.47 (9H, s), 3.96 (3H, s),
4.23 - 4.40 (2H, m), 4.80 - 5.09
(1H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$)
, 8.16 - 8.20 (2H, m)

實施例 119

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 甲氧苯甲基) 胺基甲酸第三
丁酯

以實施例 118 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物（收率 95%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.44 (9H, s), 3.34 (2H, br),
3.76 (3H, s), 4.22 (2H, d, $J =$
5.9 Hz), 4.80 - 5.19 (1H, m),
6.57 (1H, dd, $J = 8.6, 3.0 \text{ Hz}$),
6.64 - 6.82 (2H, m)

實施例 120

五、發明說明 (156)

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - 硫脲苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

在 52 mg 實施例 119 所得化合物及 53 mg N, N - 二甲胺基吡啶之 5 ml 二氯甲烷溶液中，滴下 0.02 ml 硫化光氣，室溫下攪拌 15 分鐘。反應液中加入 5 ml 28% 氨水溶液，於室溫攪拌 1.5 小時。以 2N 鹽酸中和反應液後，以二氯甲烷萃取，依序以水，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：乙酸乙酯）精製，得 58 mg（收率 91%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.44 (9H, s), 3.86 (3H, s),
4.27 (2H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 4.90 -
5.05 (1H, m), 5.95 (2H, brs),
6.88 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.09 -
7.16 (2H, m), 7.66 (1H, brs)

實施例 121

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 120 所得化合物為起始原料，與實施例 27 一樣操作得標題化合物（收率 90%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.45

五、發明說明 (157)

(9 H , s) , 3 . 3 0 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 3 . 8 6 (3 H , s) , 4 . 1 8 - 4 . 3 1 (2 H , m) , 5 . 0 0 - 5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 8 9 (1 H , d , J = 9 . 3 H z) , 7 . 1 4 - 7 . 2 6 (2 H , m)

M S (m / z) 3 3 9 (M ⁺)

實施例 1 2 2

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 3 . 9 5 (3 H , s) , 4 . 2 2 (2 H , s) , 7 . 2 2 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 3 5 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 4 4 (1 H , d d , J = 8 . 9 , 2 . 6 H z)

M S (m / z) 1 7 8 (M ⁺ - 6 1)

實施例 1 2 3

合成 N - (3 - 硝苯甲基) 乙醯胺

在 1 3 9 mg 3 - 硝苯甲胺 · 鹽酸鹽及 0 . 2 2 m l 三乙胺之 1 0 m l 二氯甲烷溶液中，滴下 0 . 0 8 m l 醋

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (158)

酐，室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入 2 N 鹽酸，以二氯甲烷萃取後，依序以水，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯）精製，得 102 mg（收率 71%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.03 (3 H, s), 4.51 (2 H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 6.43 - 6.86 (1 H, m), 7.48 (1 H, dd, $J = 7.8, 6.8 \text{ Hz}$), 7.63 (1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.07 - 8.11 (1 H, m)

實施例 124

合成 N - (3 - 胺苯甲基) 乙醯胺

以實施例 123 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物（收率 69%）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.97 (3 H, s), 3.70 (2 H, br s), 4.28 (2 H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 6.00 - 6.28 (1 H, m), 6.48 - 6.68 (3 H, m), 7.00 - 7.14 (1 H, m)

實施例 125

合成 N - (3 - 硫脲苯甲基) 乙醯胺

五、發明說明 (159)

以實施例 1 2 4 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 9 8 (3 H , s) , 4 . 3 3 (2 H , d , J = 5 . 8) , 6 . 9 4 (2 H , b r s) , 7 . 0 0 - 7 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 3 7 (3 H , m) , 7 . 7 1 - 7 . 9 1 (1 H , m) , 9 . 4 9 (1 H , b r s)

實施例 1 2 6

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 乙醯胺 · 氫碘酸鹽

以實施例 1 2 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得標題化合物 (收率 6 7 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 3 3 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 3 1 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 3 0 (2 H , d , J = 5 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 1 9 - 7 . 2 2 (2 H , m) , 7 . 2 9 (1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 4 6 (2 H , d d , J = 7 . 6 , 7 . 6 \text{ Hz}) , 8 . 3 0 - 8 . 5 0 (1 H , m) , 9 . 3 3 (2 H , b r)

MS (m/z) 2 5 1 (M^+)

五、發明說明 (160)

實施例 1 2 7

合成 N - (2 - 甲基 - 3 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

於 0 °C , 在 1 . 3 8 g 亞胺基二羧酸二第三丁酯與 0 . 3 0 g (含量 6 0 %) 氫化鈉之 3 0 m l 二甲基甲醯胺中滴下 1 . 0 7 g 2 - 甲基 - 3 - 硝苯甲基氯的 3 0 m l 二甲基甲醯胺溶液。於室溫下攪拌 1 小時後, 提昇溫度至 8 0 °C , 攪拌 1 小時。減壓下濃縮反應液, 在殘留物中, 加入水, 以乙酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層, 以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液: 正己烷: 乙酸乙酯 = 1 0 : 1) 精製, 得 1 . 4 9 g (收率 9 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) ,
2 . 4 3 (3 H , s) , 4 . 3 7 - 4 . 4 1 (2 H , m) ,
7 . 3 0 (1 H , dd , $J = 8 . 1 , 8 . 0 \text{ Hz}$) ,
7 . 5 1 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 6 9 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$)

實施例 1 2 8

合成 N - (3 - 胺基 - 2 - 甲苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 2 7 所得化合物為起始原料, 與實施例 2 一樣操作得標題化合物 (收率 7 4 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (161)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 46 (9 H , s) , 2 . 11 (3 H , s) ,
 3 . 62 (2 H , b r s) , 4 . 29 (2 H , d , J =
 5 . 3 H z) , 4 . 55 - 4 . 78 (1 H , m) , 6 .
 63 - 6 . 71 (2 H , m) , 6 . 99 (1 H , d d ,
 J = 7 . 9 , 7 . 6 H z)

MS (m / z) 236 (M^+)

實施例 129

合成 N - (2 - 甲基 - 3 - 硫脲基苯甲基) 胺基甲酸第
 三丁酯

以實施例 128 所得化合物為起始原料，與實施例
 120 一樣操作得標題化合物 (收率 88%) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 46 (9 H , s) , 2 . 27 (3 H , s) ,
 4 . 34 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 4 . 71 -
 4 . 94 (1 H , m) , 5 . 83 (2 H , b r) ,
 7 . 15 - 7 . 30 (5 H , m) , 7 . 71 (1 H ,
 b r s)

實施例 130

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲) - 2 - 甲苯甲基)
 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 129 所得化合物為起始原料，與實施例

五、發明說明 (162)

27 一樣操作得標題化合物 (收率 89%) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 1.47 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.27 (2H, q, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.36 (2H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 4.66 - 4.86 (1H, m), 7.19 - 7.37 (3H, m)

實施例 131

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 130 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 66%) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 1.43 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 3.25 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.31 (2H, s), 7.37 - 7.54 (3H, m)
MS (m/z) 223 (M^+)

實施例 132

合成 (2 - 氯 - 3 - 硝苯基) 甲醇

氮氣氛下，於 5.0 g 2 - 氯 - 3 - 硝基苯甲酸之 30 ml 無水四氫呋喃溶液中，滴下 20 ml 1.0 M 甲硼烷 - 四氫呋喃錯合物後，加熱回流 16 小時。加入水

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (163)

於反應液中，以乙酸乙酯萃取，依序以飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 5：2）精製，得 3.5 g（收率 84%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.04 (1H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 4.88 (2H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9 \text{ Hz}$), 7.72 - 7.82 (2H, m)

實施例 133

合成 (2-氯-3-硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

加熱回流 48 小時 1.01 g 實施例 132 所得化合物與 50 mL 亞磺醯氯混合物。減壓下濃縮反應液後，溶解所得殘留物於 25 mL 二甲基甲醯胺中，於 0℃ 滴下 0.24 g（含量 60%）氫氧化鈉及 1.29 g 亞胺基二羧酸二第三丁酯之 25 mL 二甲基甲醯胺溶液。於室溫攪拌 1 小時後，於 80℃ 攪拌 2 小時。反應液中加入水，2N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取後依序以水，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 5：1）精製，得 1.70 g（收率 82%）標題化合物。

五、發明說明 (164)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) ,
 4 . 9 7 (2 H , s) , 7 . 3 2 - 7 . 4 2 (2 H , m) ,
 7 . 6 6 - 7 . 7 2 (1 H , m)

實施例 1 3 4

合成 N - (3 - 胺基 - 2 - 氯苯甲基) 亞胺基二羧酸二
 第三丁酯

以實施例 1 3 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2
 一樣操作得標題化合物 (收率 6 7 %) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) ,
 4 . 1 0 (2 H , b r s) , 4 . 8 6 (2 H , s) ,
 6 . 5 3 - 6 . 6 6 (2 H , m) , 7 . 0 6 (1 H , d ,
 $J = 8 . 3 , 7 . 8 \text{ Hz}$)

MS (m / z) 3 5 6 (M^+)

實施例 1 3 5

合成 N - (2 - 氯 - 3 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基三羧酸
 二第三丁酯

以實施例 1 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例
 1 2 0 一樣操作得標題化合物 (收率 8 2 %) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 1 . 4 7 (9 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再
 向本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (165)

4 . 9 0 (2 H , s) , 6 . 3 5 (2 H , b r s) ,
7 . 1 1 - 7 . 1 3 (1 H , m) , 7 . 3 1 - 7 . 4 3
(2 H , m) , 8 . 0 5 (2 H , b r s)

實施例 1 3 6

合成 N - (2 - 氯 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 1 3 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得標題化合物 (收率 3 8 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 0 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 5
(1 8 H , s) , 3 . 3 4 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,
, 4 . 9 2 (2 H , s) , 7 . 2 2 - 7 . 3 6 (3 H , m)

實施例 1 3 7

合成 N - (2 - 氯 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 3 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 9 7 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 1 . 4 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 6
(2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 4 2 (2 H , s)
, 7 . 5 3 - 7 . 7 0 (3 H , m)

MS (m/z) 2 4 3 (M^+)

五、發明說明 (166)

實施例 1 3 8

合成 N - (1 - (3 - 硝苯基) 環己基) 胺基甲酸第三丁酯

實施例 1 3 8 a

以 3 - 硝苯基乙酸第三丁酯為起始原料，使用 1，5 - 二溴戊烷（一當量）為反應劑，實施例 1 a，1 b 一樣操作得 1 - (3 - 硝苯基) 環己烷羧酸。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.19 - 1.86 (8 H, m), 2.49 - 2.54 (2 H, m), 7.49 - 7.81 (2 H, m), 8.10 - 8.33 (2 H, m)

實施例 1 3 8 b

以 1 - (3 - 硝苯基) 環己烷羧酸為起始原料，實施例 1 c 一樣操作得 110 mg (收率 28%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.39 (9 H, s), 1.52 - 1.82 (8 H, m), 2.21 - 2.25 (2 H, m), 4.94 (1 H, br s), 7.46 - 7.77 (2 H, m), 8.06 - 8.29 (2 H, m)

實施例 1 3 9

合成 N - (1 - (3 - 胺苯基) 環己基) 胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (167)

以實施例 1 3 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 8 7 7 mg (收率 7 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 8 (9 H , s) , 1 . 4 8 - 1 . 7 8 (8 H , m) , 2 . 0 8 - 2 . 3 0 (2 H , m) , 3 . 5 9 (2 H , b r s) , 4 . 7 5 (1 H , b r s) , 6 . 5 2 - 6 . 8 2 (3 H , m) , 7 . 0 6 - 7 . 1 2 (1 H , m)

實施例 1 4 0

合成 N - (3 - 硫脲基) 環己基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 3 9 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 2 2 4 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 5 0 - 1 . 8 1 (8 H , m) , 2 . 0 6 - 2 . 1 7 (2 H , m) , 4 . 9 3 (1 H , b r s) , 6 . 2 1 (2 H , b r s) , 7 . 0 3 - 7 . 4 2 (4 H , m) , 8 . 0 3 (1 H , b r s)

實施例 1 4 1

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環己基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 4 0 所得化合物為起始原料，用甲基碘做為反應劑，與實施例 2 9 一樣操作得 8 5 mg (收率 7 0 %) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (168)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.36 (9H, s), 1.49 - 1.83 (8H, m), 2.15 - 2.20 (2H, m), 2.46 (3H, s), 4.55 (1H, brs), 4.81 (1H, brs), 6.75 - 7.26 (4H, m)

實施例 142

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環己基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 141 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 74 mg (收率 94%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.43 - 2.02 (8H, m), 2.48 - 2.52 (2H, m), 2.69 (3H, s), 7.44 - 7.78 (4H, m)

FAB - MS (m/z) 264 ($\text{M}^{++} + 1$)

實施例 143

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環己基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 140 所得化合物為起始原料，與實施例 95 一樣操作得 108 mg (收率 93%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.34 - 1.39 (3H, m), 1.37 (9H

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (169)

, s) , 1 . 4 9 - 1 . 8 2 (8 H , m) , 2 . 1 5 -
2 . 2 0 (2 H , m) , 2 . 9 2 - 3 . 2 0 (2 H , m
) , 4 . 5 2 (1 H , b r s) , 4 . 8 0 (1 H ,
b r s) , 6 . 7 5 - 7 . 2 8 (4 H , m)

實施例 1 4 4

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環
己基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 4 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得 7 9 mg (收率 8 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 3 2 - 2 . 0 8 (8 H , m) , 1 . 4 1 (3 H
, t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 2 . 4 7 - 2 . 5 2 (2 H ,
m) , 3 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz}) ,
7 . 4 3 - 7 . 7 4 (4 H , m)

FAB - MS (m / z) 2 7 8 (M + + 1)

實施例 1 4 5

合成 N - (1 - (3 - (S - 正丙基異硫脲基) 苯基)
環己基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 4 0 所得化合物為起始原料，與實施例
9 1 一樣操作得 7 8 mg (收率 6 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 2 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 3 6

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (170)

(9 H , s) , 1 . 4 9 - 1 . 8 2 (1 0 H , m) ,
2 . 1 5 - 2 . 2 0 (2 H , m) , 2 . 9 0 - 3 . 1 4
(2 H , m) , 4 . 5 2 (1 H , b r s) , 4 . 8 0 (1 H , b r s) , 6 . 7 3 - 7 . 2 8 (4 H , m)

實施例 1 4 6

合成 N - (1 - (3 - (S - 正丙基異硫脲基) 苯基) 環己基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 4 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 6 4 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 0 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 3 9 - 2 . 0 5 (1 0 H , m) , 2 . 4 7 - 2 . 5 2 (2 H , m) , 3 . 2 0 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 4 3 - 7 . 7 4 (4 H , m)

F A B - M S (m/z) 2 9 2 ($M^{++} + 1$)

實施例 1 4 7

合成 N - (1 - (3 - 硝苯基) 環戊基) 胺基甲酸第三丁酯

實施例 1 4 7 a

以 3 - 硝苯基乙酸第三丁酯為起始原料，使用 1 , 4 - 二溴丁烷 (一當量) 為反應劑，實施例 1 a , 1 b 一樣操作得 1 - (3 - 硝苯基) 環戊烷羧酸。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (171)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.78 - 2.05 (6H, m), 2.68 -
2.74 (2H, m), 7.46 - 7.74 (2H, m)
, 8.10 - 8.25 (2H, m)

實施例 147b

以 1 - (3 - 硝苯基) 環戊烷羧酸為起始原料，實施
例 1c 一樣操作得 211 mg (收率 54%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.37 (9H, s), 1.86 - 2.23 (8H
, m), 4.97 (1H, brs), 7.45 -
7.78 (2H, m), 8.06 - 8.27 (2H, m)

實施例 148

合成 N - (1 - (3 - 胺苯基) 環戊基) 胺基甲酸第三
丁酯

以實施例 147 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得 1.81 g (收率 96%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.35 (9H, s), 1.72 - 2.18 (8H
, m), 3.60 (2H, brs), 4.83 (1H,
brs), 6.51 - 7.11 (4H, m)

實施例 149

合成 N - (1 - (3 - 硫脲苯基) 環戊基) 胺基甲酸第

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (172)

三丁酯

以實施例 1 4 8 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作定量地得 2 9 6 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 3 (9 H , s) , 1 . 8 4 - 2 . 2 1 (8 H , m) , 4 . 9 1 (1 H , b r s) , 6 . 2 4 (2 H , b r s) , 6 . 8 7 - 7 . 4 0 (4 H , m) , 7 . 9 0 (1 H , b r s)

實施例 1 5 0

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環戊基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 4 9 所得化合物為起始原料，用甲基碘做為反應劑，與實施例 2 9 一樣操作得 8 2 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (9 H , s) , 1 . 8 0 - 2 . 1 8 (8 H , m) , 2 . 4 7 (3 H , s) , 4 . 5 7 (1 H , b r s) , 4 . 8 4 (1 H , b r s) , 6 . 7 8 - 7 . 2 7 (4 H , m)

實施例 1 5 1

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環戊基) 胺 · 二鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (173)

以實施例 1 5 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 7 2 mg (收率 9 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 8 7 - 1 . 9 7 (4 H , m) , 2 . 3 0 - 2 . 3 5 (4 H , m) , 2 . 7 0 (3 H , s) , 7 . 3 9 - 7 . 6 7 (4 H , m)

F A B - M S (m / z) 2 5 0 (M ^ { + } + 1)

實施例 1 5 2

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環戊基) 胺基甲酸乙酯

以實施例 1 4 9 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 9 7 mg (收率 9 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 6 - 1 . 3 9 (1 2 H , m) , 1 . 8 0 - 2 . 3 0 (8 H , m) , 2 . 9 5 - 3 . 2 0 (2 H , m) , 4 . 5 5 (1 H , b r s) , 4 . 8 6 (1 H , b r s) , 6 . 7 7 - 7 . 2 4 (4 H , m)

實施例 1 5 3

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環戊基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 5 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 7 9 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (174)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 1 . 8 8 - 1 . 9 8 (4 \text{ H } , \text{ m }) , 2 . 3 0 - 2 . 3 5 (4 \text{ H } , \text{ m }) , 3 . 2 4 (2 \text{ H } , \text{ q } , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 3 9 - 7 . 6 8 (4 \text{ H } , \text{ m })

F A B - M S (m / z) 2 6 4 (M ^ { + + } 1)

實施例 1 5 4

合成 N - (1 - (3 - (S - 正丙基異硫脲基) 苯基) 環戊基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 4 9 所得化合物為起始原料，與實施例 9 1 一樣操作得 9 4 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 3 (3 \text{ H } , \text{ t } , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 1 . 3 4 (9 \text{ H } , \text{ s }) , 1 . 7 0 - 2 . 1 7 (1 0 \text{ H } , \text{ m }) , 2 . 9 5 - 3 . 1 5 (2 \text{ H } , \text{ m }) , 4 . 5 4 (1 \text{ H } , \text{ b r s }) , 4 . 8 5 (1 \text{ H } , \text{ b r s }) , 6 . 7 6 - 7 . 2 5 (4 \text{ H } , \text{ m })

實施例 1 5 5

合成 N - (1 - (3 - (S - 正丙基異硫脲基) 苯基) 環戊基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 5 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 8 3 mg 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (175)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 0 4 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 1 . 7 3 - 1 . 9 7 (6 \text{ H } , \text{ m }) , 2 . 2 9 - 2 . 3 5 (4 \text{ H } , \text{ m }) , 3 . 2 0 (2 \text{ H } , \text{ t } , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 4 0 - 7 . 6 4 (4 \text{ H } , \text{ m })

F A B - M S (m / z) 2 7 8 (M ^ { + } + 1)

實施例 1 5 6

合成 N - (1 - (3 - 硝苯基) 環丁基) 胺基甲酸第三丁酯

實施例 1 5 6 a

以 3 - 硝苯基乙酸第三丁酯為起始原料，使用 1 , 3 - 二溴丙烷 (一當量) 為反應劑，實施例 1 a , 1 b 一樣操作得 1 - (3 - 硝苯基) 環丁烷羧酸

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 8 6 - 2 . 2 7 (2 \text{ H } , \text{ m }) , 2 . 5 0 - 2 . 6 2 (2 \text{ H } , \text{ m }) , 2 . 8 8 - 2 . 9 7 (2 \text{ H } , \text{ m }) , 7 . 4 8 - 7 . 6 4 (2 \text{ H } , \text{ m }) , 8 . 1 0 - 8 . 1 7 (2 \text{ H } , \text{ m })

實施例 1 5 6 b

以 1 - (3 - 硝苯基) 環戊烷羧酸為起始原料，實施例 1 c 一樣操作得 2 . 0 g (收率 8 9 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (176)

δ : 1 . 3 6 (9 H , s) , 1 . 8 5 - 2 . 2 6 (2 H , m) , 2 . 4 6 - 2 . 6 2 (4 H , m) , 5 . 2 8 (1 H , b r s) , 7 . 5 1 - 8 . 2 8 (4 H , m)

實施例 1 5 7

合成 N - (1 - (3 - 胺苯基) 環丁基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 5 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 1 . 2 g 標題化合物 (收率 6 2 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (9 H , s) , 1 . 7 2 - 2 . 1 2 (2 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 5 3 (4 H , m) , 3 . 6 4 (2 H , b r s) , 4 . 9 9 (1 H , b r s) , 6 . 5 4 - 7 . 1 5 (4 H , m)

實施例 1 5 8

合成 N - (1 - (3 - 硫脲苯基) 環丁基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 5 7 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作定量地得 3 0 2 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (9 H , s) , 1 . 8 0 - 2 . 2 4 (2 H , m) , 2 . 3 7 - 2 . 5 9 (4 H , m) , 5 . 2 4 (1 H , b r s) , 6 . 3 4 (2 H , b r s) , 7 . 0 4

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (177)

- 7 . 4 5 (4 H , m) , 8 . 2 4 (1 H , s)

實施例 1 5 9

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環
丁基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 5 8 所得化合物為起始原料，用甲基碘為反應劑，與實施例 2 9 一樣操作得 1 5 0 mg 標題化合物（收率 9 6 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 7 6 - 2 . 2 0 (2 H , m) , 2 . 4 6 - 2 . 7 2 (7 H , m) , 4 . 5 6 (1 H , b r s) , 5 . 0 7 (1 H , b r s) , 6 . 7 8 - 7 . 2 5 (4 H , m)

實施例 1 6 0

合成 N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環
丁基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 5 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 1 1 0 mg（收率 8 6 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 8 8 - 2 . 2 9 (2 H , m) , 2 . 6 0 - 2 . 8 4 (7 H , m) , 7 . 4 2 - 7 . 6 9 (4 H , m)

實施例 1 6 1

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (178)

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環
丁基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 5 8 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得 1 5 0 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 6 - 1 . 4 3 (1 2 H , m) , 1 . 7 9 -
2 . 1 6 (2 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 5 4 (4 H , m
) , 2 . 9 0 - 3 . 1 4 (2 H , m) , 4 . 5 4 (1 H
, b r s) , 5 . 0 7 (1 H , b r s) , 6 . 7 8 -
7 . 2 4 (4 H , m)

實施例 1 6 2

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環
丁基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 6 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得 1 0 0 mg (收率 8 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 9 4
- 2 . 2 3 (2 H , m) , 2 . 6 0 - 2 . 8 4 (4 H ,
m) , 3 . 2 4 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 4
2 - 7 . 6 9 (4 H , m)

實施例 1 6 3

合成 N - (1 - (3 - 硝苯基) 環丙基) 胺基甲酸第三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (179)

丁酯實施例 1 6 3 a

以 3 - 硝苯基乙酸第三丁酯為起始原料，使用 1，2 - 二溴乙烷（一當量）為反應劑，實施例 1 a，1 b 一樣操作得 1 - （3 - 硝苯基）環丙烷羧酸。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 4 (2 H , d d , $J = 7 . 3 , 4 . 3 \text{ Hz}$) ,
3 . 5 6 (2 H , d d , $J = 7 . 3 , 4 . 3 \text{ Hz}$) ,
7 . 4 6 - 7 . 7 1 (2 H , m) , 8 . 1 3 - 8 . 2 1
(2 H , m)

實施例 1 6 3 b

以 1 - （3 - 硝苯基）環丙烷羧酸為起始原料，實施例 1 c 一樣操作得 1 6 2 mg （收率 7 8 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 1 - 1 . 4 5 (1 3 H , m) , 5 . 3 4 (1 H , b r s) , 7 . 4 3 - 7 . 4 8 (2 H , m) ,
8 . 0 3 - 8 . 0 8 (2 H , m)

實施例 1 6 4

合成 N - （1 - （3 - 胺苯基）環丙基）胺基甲酸第三

丁酯

以實施例 1 6 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 1 8 . 7 mg （收率 2 %）標題化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (180)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.18 - 1.28 (4 H, m), 1.43 (9 H, s), 3.61 (2 H, brs), 5.24 (1 H, brs), 6.49 - 6.61 (2 H, m), 7.03 - 7.09 (2 H, m)

實施例 165

合成 N - (1 - (3 - 硫脲苯基) 環丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 164 所得化合物為起始原料，與實施例 120 一樣操作得 20 mg (收率 87%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.24 - 1.35 (4 H, m), 1.43 (9 H, s), 5.31 (1 H, brs), 6.21 (2 H, brs), 7.03 - 7.37 (4 H, m), 8.10 (1 H, brs)

實施例 166

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 165 所得化合物為起始原料，與實施例 95 一樣操作得 20 mg (收率 92%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.21 - 1.25 (4 H, m), 1.35 (3 H

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (181)

, t, J = 7.3 Hz), 1.43 (9H, s),
2.95 - 3.10 (2H, m), 5.29 (1H,
b r s), 6.73 - 6.88 (2H, m), 7.18
- 7.27 (2H, m)

實施例 167

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環
丙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 166 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作定量地得 21 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.31 - 1.49 (7H, m), 3.23 (2H
, q, J = 7.3 Hz), 7.39 - 7.44 (2H,
m), 7.59 - 7.61 (2H, m)

實施例 168

合成 N - (1 - (3 - (N' - 硝胍基) 苯基) 環己基
) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 139 所得化合物為起始原料，與實施例 6
一樣操作得 63 mg (收率 32%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.35 (9H, s), 1.51 - 1.86 (8H
, m), 2.14 - 2.19 (2H, m), 4.95 (
1H, b r s), 7.15 - 7.47 (4H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (182)

9 . 6 6 (1 H , b r s)

實施例 1 6 9

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環己基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 1 6 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 5 1 mg (收率 9 7 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 - 2 . 0 7 (8 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 5 3 (2 H , m) , 7 . 3 7 - 7 . 6 2 (4 H , m)

實施例 1 7 0

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環戊基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 4 8 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 1 2 1 mg (收率 6 1 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (9 H , s) , 1 . 8 7 - 2 . 2 4 (8 H , m) , 4 . 9 4 (1 H , b r s) , 7 . 1 4 - 7 . 4 5 (4 H , m) , 9 . 6 7 (1 H , b r s)

實施例 1 7 1

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環戊基) 胺 · 鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (183)

以實施例 1 7 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 7 8 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 9 0 - 1 . 9 7 (4 H , m) , 2 . 2 9 - 2 . 3 2 (4 H , m) , 7 . 3 7 - 7 . 6 1 (4 H , m)

實施例 1 7 2

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環丁基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 5 7 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 1 0 6 mg (收率 5 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 8 7 - 2 . 2 8 (2 H , m) , 2 . 3 8 - 2 . 6 3 (4 H , m) , 5 . 2 6 (1 H , b r s) , 7 . 1 5 - 7 . 4 8 (4 H , m) , 9 . 6 9 (1 H , b r s)

實施例 1 7 3

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環丁基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 1 7 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 7 2 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 9 0 - 2 . 2 8 (2 H , m) , 2 . 5 9 -

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (184)

2 . 8 4 (4 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 6 3 (4 H , m)

實施例 1 7 4

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 0 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 7 1 mg (收率 7 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 - 1 . 4 4 (1 5 H , m) , 2 . 9 0 - 3 . 1 2 (2 H , m) , 4 . 4 2 - 4 . 5 4 (1 H , m) , 4 . 7 6 (1 H , b r s) , 6 . 8 2 - 7 . 2 9 (4 H , m)

實施例 1 7 5

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 7 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 5 3 mg (收率 9 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 1 . 6 7 (3 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 2 5 (2 H , q , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 4 . 6 0 (1 H , q , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 4 2 - 7 . 6 7 (4 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (185)

實施例 1 7 6

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 7 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 8 2 0 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 0 . 8 8 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 3 0 - 1 . 5 0 (1 2 H , m) , 1 . 7 2 - 1 . 7 8 (2 H , m) , 3 . 0 0 - 3 . 1 7 (2 H , m) , 4 . 4 0 - 4 . 5 8 (2 H , m) , 4 . 7 8 (1 H , b r s) , 6 . 8 0 - 6 . 9 4 (2 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 2 8 (2 H , m)

實施例 1 7 7

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 丙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 7 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 6 5 3 mg (收率 8 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 0 . 8 9 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 9 4 - 2 . 1 3 (2 H , m) , 3 . 2 4 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 3 (1 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 4 4 - 7 . 6 8 (4 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (186)

實施例 1 7 8

合成 2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 丙醇實施例 1 7 8 a

以 4 - 硝苯基乙酸二苯甲酯為起始原料，使用甲基碘 (2 當量) 為反應劑，實施例 1 a，1 b 一樣操作得 2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 丙酸。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 6 5 (6 H , s) , 7 . 5 7 (2 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz}) , 8 . 2 0 (2 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz})

實施例 1 7 8 b

以 2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 丙酸為起始原料，實施例 1 3 2 一樣操作得 1 7 2 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 8 (6 H , s) , 3 . 6 9 (2 H , s) , 7 . 5 6 (2 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz}) , 8 . 1 8 (2 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz})

實施例 1 7 9

合成 N - (2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 丙基) 酞醯亞胺

在氮氣氛，0 °C 下在 4 8 4 mg 三苯膦，0 . 2 9 m l

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (187)

偶氮二羧酸二乙酯及 20 ml 無水四氫呋喃之混合物中，滴下 152 mg 實施例 178 所得化合物之 10 ml 無水四氫呋喃溶液。繼而於 0 °C 下在反應混合物中滴下 272 mg 酞醯亞胺之 10 ml 無水四氫呋喃溶液，攪拌 10 分鐘後，於室溫再攪拌 4 小時。減壓下濃縮反應液後，所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 8 : 2）精製，得 439 mg（收率 88%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.46 (6H, s), 3.84 (2H, s), 7.72 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.75 - 7.83 (4H, m), 8.17 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$)

實施例 180

合成 N - (2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 丙基) 胺

在 152 mg 實施例 179 所得化合物，10 ml 甲醇及 10 ml 氯仿之混合物中，加入 0.05 ml 胼·一水合物，加熱回流 24 小時。過濾反應液後，減壓下濃縮濾液，加入 2 N 鹽酸後，以乙酸乙酯洗淨。繼而以 2 N 氫氧化鈉水溶液使其為鹼性，以乙酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮得 71 mg（收率 78%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.36 (6H, s), 2.87 (2H, s),

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (188)

7 . 5 2 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 1 8 (2 H , d , J = 8 . 9 H z)

實施例 1 8 1

合成 N - (2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 8 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 2 一樣操作得 7 7 mg (收率 8 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 7 (6 H , s) , 1 . 3 8 (9 H , s) , 3 . 3 6 (2 H , d , J = 6 . 3 H z) , 4 . 3 0 - 4 . 4 0 (1 H , m) , 7 . 5 3 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 8 . 1 8 (2 H , d , J = 8 . 9 H z)

實施例 1 8 2

合成 N - (2 - (4 - 胺苯基) - 2 - 甲基丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 8 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 7 9 6 mg (收率 6 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 6 (6 H , s) , 1 . 4 0 (9 H , s) , 3 . 2 6 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 3 . 6 0 (2 H , b r s) , 4 . 2 0 - 4 . 3 8 (1 H , m) , 6 . 6 6 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 2 (

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (189)

2 H , d , J = 8 . 6 H z)

實施例 1 8 3

合成 N - (2 - 甲基 - 2 - (4 - 硫脲苯基) 丙基) 胺
基甲酸第三丁酯

以實施例 1 8 2 所得化合物為起始原料，與實施例
2 0 一樣操作得 2 4 0 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 2 (6 H , s) , 1 . 3 8 (9 H , s) ,
3 . 3 0 (2 H , d , J = 6 . 3 H z) , 4 . 3 8 -
4 . 5 0 (1 H , m) , 6 . 2 0 (2 H , b r s) ,
7 . 2 0 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 4 2 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 1 9 (1 H , b r s)

實施例 1 8 4

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) -
2 - 甲基丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 8 3 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得 1 2 0 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 0 (6 H , s) , 1 . 3 4 - 1 . 4 0 (1 2 H , m) , 3 . 0 0 - 3 . 1 8 (2 H , m) ,
3 . 2 9 (2 H , d , J = 6 . 3 H z) , 4 . 2 0 (1 H , b r s) , 4 . 4 0 - 4 . 6 0 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (190)

6 . 8 0 - 6 . 9 5 (2 H , m) , 7 . 2 8 (2 H , d , J = 7 . 6 H z)

實施例 1 8 5

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異 硫脲基) 苯基) - 2 - 甲基丙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 8 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 1 1 0 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 3 9 - 1 . 4 6 (9 H , m) , 3 . 1 9 - 3 . 2 9 (4 H , m) , 7 . 4 0 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 6 3 (2 H , d , J = 8 . 6 H z)

實施例 1 8 6

合成 N - (2 - (甲基 - 2 - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 丙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 8 2 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 1 6 3 mg (收率 8 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (6 H , s) , 1 . 3 9 (9 H , s) , 3 . 3 2 (2 H , d , J = 6 . 3 H z) , 4 . 1 8 - 4 . 2 8 (1 H , m) , 7 . 2 9 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 4 8 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 9 . 8 5 (1 H , b r s)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (191)

實施例 1 8 7

合成 N - (2 - (甲基 - 2 - (4 - (N - 硝胍基) 苯基) 丙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 1 8 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 9 0 mg (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 5 (6 H , s) , 3 . 2 7 (2 H , s) ,
7 . 3 8 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 5 8 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz})

實施例 1 8 8

合成 N - (1 , 1 - 二甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 乙基) 胺

以 0 °C , 在 3 . 5 7 m l 硫酸中滴下 1 . 0 g 苯丁胺之 2 0 m l 氯仿溶液，繼而於 0 °C 滴入 2 . 8 m l (比重 1 . 5 2) 發煙硝酸。於 0 °C 攪拌反應液 2 小時後，以水及 2 N 氫氧化鈉水溶液使其為鹼性，以乙酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：氯仿：甲醇 = 9 : 1) 精製，得 3 6 7 mg (收率 2 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 5 (6 H , s) , 2 . 7 8 (2 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (192)

7 . 3 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 6 H z)

實施例 1 8 9

合成 N - (1 , 1 - 二甲基 - 2 - (4 - 硝苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 8 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 2 一樣操作得 4 7 3 mg (收率 8 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 8 (6 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) ,
3 . 1 5 (2 H , s) , 4 . 2 4 (1 H , b r s) ,
7 . 3 1 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 0 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z)

實施例 1 9 0

合成 N - (2 - (4 - 胺苯基) - 1 , 1 - 二甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 8 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 3 5 0 mg (收率 8 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 4 (6 H , s) , 1 . 4 6 (9 H , s) ,
2 . 8 4 (2 H , s) , 3 . 5 8 (2 H , b r s) ,
4 . 2 7 (1 H , b r s) , 6 . 6 1 (2 H , d , J =
8 . 2 H z) , 6 . 9 4 (2 H , d , J = 8 . 2 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (193)

實施例 1 9 1

合成 N - (1 , 1 - 二甲基 - 2 - (4 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 9 0 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 1 5 2 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 6 (6 H , s) , 1 . 4 7 (9 H , s) ,
3 . 0 2 (2 H , s) , 4 . 2 6 (1 H , b r s) ,
6 . 0 6 (2 H , b r s) , 7 . 1 4 (2 H , d , J =
8 . 3 H z) , 7 . 2 3 (2 H , d , J = 8 . 3 H z)
, 7 . 8 5 (1 H , b r s)

實施例 1 9 2

合成 N - (1 , 1 - 二甲基 - 2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 9 1 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 1 5 0 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 5 (6 H , s) , 1 . 3 7 (3 H , t , J =
7 . 3 H z) , 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 9 2 (2 H
, s) , 2 . 9 8 - 3 . 1 8 (2 H , m) , 4 . 2 5 (1
H , b r s) , 4 . 4 9 (1 H , b r s) , 6 . 7 8
- 6 . 9 0 (2 H , m) , 7 . 0 9 (2 H , d , J =

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (194)

7 . 9 H z)

實施例 1 9 3

合成 N - (1 , 1 - 二甲基 - 2 - (4 - (S - 乙基異
硫脲基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 1 9 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 1 4 0 mg 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 3 7 (6 H , s) , 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 6 \text{ H z }) , 3 . 0 2 (2 \text{ H } , \text{ s }) , 3 . 2 3 (2 \text{ H } , \text{ q } , J = 7 . 6 \text{ H z }) , 7 . 3 7 (2 \text{ H } , \text{ d } , J = 8 . 3 \text{ H z }) , 7 . 4 4 (2 \text{ H } , \text{ d } , J = 8 . 3 \text{ H z })

實施例 1 9 4

合成 N - (1 , 1 - 二甲基 - 2 - (4 - (N ' - 硝胍
基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 9 0 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 7 0 mg (收率 4 3 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 8 (6 \text{ H } , \text{ s }) , 1 . 4 8 (9 \text{ H } , \text{ s }) , 3 . 0 5 (2 \text{ H } , \text{ s }) , 4 . 3 0 (1 \text{ H } , \text{ b r s }) , 7 . 2 3 (2 \text{ H } , \text{ d } , J = 8 . 6 \text{ H z }) , 7 . 2 8 (2 \text{ H } , \text{ d } , J = 8 . 6 \text{ H z }) , 9 . 7 3 (1 \text{ H } , \text{ b r s })

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (195)

實施例 1 9 5

合成 N - (1 , 1 - 二甲基 - 2 - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 乙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 1 9 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 5 6 mg (收率 9 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 3 7 (6 H , s) , 3 . 0 0 (2 H , s) ,
7 . 3 4 - 7 . 4 4 (4 H , m)

實施例 1 9 6

合成 (4 - 甲氧基 - 3 - 硝苯基) 甲醇

以 4 - 甲氧基 - 3 - 硝基苯甲酸為起始原料，與實施例 1 3 2 一樣操作得 5 . 4 g (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 8 7 (1 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 9 6
(3 H , s) , 4 . 6 9 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$)
, 7 . 0 8 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 5 5 (1 H , dd , $J = 8 . 6 , 2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 8 5 (1 H , d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$)

實施例 1 9 7

合成 N - (4 - 甲氧基 - 3 - 硝苯甲基) 酞鹽亞胺

以實施例 1 9 6 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (196)

1 7 9 一樣操作得 2 . 7 4 g (收率 5 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 8 2 (2 H , s) ,
7 . 0 3 (1 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 6 5 (1 H , dd , $J = 8 . 8 , 2 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 7 0 -
7 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 8 4 - 7 . 8 9 (2 H , m) , 7 . 9 2 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$)

實施例 1 9 8

合成 N - (4 - 甲氧基 - 3 - 硝苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 9 7 所得化合物為起始原料，與實施例 1 1 8 一樣操作得 1 . 4 7 g (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 3 . 9 5 (3 H , s) ,
4 . 2 9 (2 H , d , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 9 3 (1 H , br) , 7 . 0 5 (1 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) ,
7 . 4 9 (1 H , dd , $J = 8 . 8 , 2 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 7 7 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$)

實施例 1 9 9

合成 N - (3 - 胺基 - 4 - 甲氧苯甲基) 胺基甲酸第三

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (197)

丁酯

以實施例 198 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 1.24 g (收率 96%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.46 (9H, s), 3.79 (2H, br),
3.83 (3H, s), 4.16 (2H, d, J =
5.6 Hz), 4.71 (1H, br), 6.60 -
6.65 (2H, m), 6.72 (1H, d, J =
8.3 Hz)

實施例 200

合成 N - (4 - 甲氧基) - 3 - 硫脲苯甲基) 胺基甲酸
第三丁酯

以實施例 199 所得化合物為起始原料，與實施例 120 一樣操作得 605 mg (收率 97%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆)

δ : 1.39 (9H, s), 3.79 (3H, s),
4.03 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.92 -
9.03 (2H, m), 7.23 - 7.27 (1H, m),
7.30 (2H, br), 7.61 (1H, s),
8.96 (1H, s)

實施例 201

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 4 - 甲氧苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (198)

基) 胺基甲酸第三丁酯·氯碘酸鹽

以實施例 200 所得化合物為起始原料，與實施例 27 一樣操作得 591 mg (收率 89%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 3.30 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.25 (2H, d, $J = 5.6 \text{ Hz}$), 4.93 (1H, br), 6.93 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.22 - 7.30 (3H, m)

實施例 202

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 4 - 甲氧苯基) 胺·二鹽酸鹽

以實施例 201 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 102 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO}-d_6)$

δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.29 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.86 (3H, s), 3.97 - 4.01 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0 \text{ Hz}$), 8.45 (3H, br), 9.53 (1H, br), 11.28 (1H, br)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (199)

實施例 2 0 3

合成 (4 - 氯 - 3 - 硝基苯基) 甲醇

以 4 - 氯 - 3 - 硝基苯甲酸為起始原料，與實施例 1 3 2 一樣操作得 1 . 5 3 g (收率 8 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 9 6 (1 H , t , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) , 4 . 7 8 (2 H , d , $J = 5 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 4 8 - 7 . 5 7 (2 H , m) , 7 . 9 0 (1 H , s)

實施例 2 0 4

合成 N - (4 - 氯 - 3 - 硝基苯基) 酞醯亞胺

以實施例 2 0 3 所得化合物為起始原料，與實施例 1 7 9 一樣操作得 1 . 6 5 g (收率 8 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4 . 8 7 (2 H , s) , 7 . 5 0 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 6 0 (1 H , dd , $J = 8 . 3 , 2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 7 6 - 7 . 8 0 (2 H , m) , 7 . 8 3 - 7 . 9 1 (2 H , m) , 7 . 9 3 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$)

實施例 2 0 5

合成 N - (4 - 氯 - 3 - 硝基苯基) 胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (200)

以實施例 2 0 4 所得化合物為起始原料，與實施例 1 1 8 一樣操作得 6 2 6 mg (收率 7 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 4 . 3 3 - 4 . 3 7 (2 H , m) , 5 . 0 1 (1 H , b r) , 7 . 4 1 - 7 . 5 4 (2 H , m) , 7 . 7 9 (1 H , d , J = 1 . 5 \text{ Hz})

實施例 2 0 6

合成 N - (3 - 胺基 - 4 - 氯苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 0 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 3 7 6 mg (收率 8 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 4 . 1 8 - 4 . 2 2 (2 H , m) , 4 . 7 9 (1 H , b r) , 6 . 5 9 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 1 . 5 \text{ Hz}) , 6 . 6 9 (1 H , d , J = 1 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 1 7 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz})

實施例 2 0 7

合成 N - (4 - 氯 - 3 - 硫脲苯基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 0 6 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 1 0 0 g (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (201)

δ : 1.44 (9 H, s), 4.28 (2 H, d, J = 5.9 Hz), 5.26 (1 H, br), 6.49 (2 H, br), 7.14 (1 H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.37 - 7.42 (2 H, m), 8.15 (1 H, br)

實施例 208

合成 N - (4 - 氯 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 207 所得化合物為起始原料，與實施例 27 一樣操作得 113 g (收率 75%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.40 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 1.46 (9 H, s), 3.20 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.28 (2 H, d, J = 6.3 Hz), 4.94 (1 H, br), 7.10 - 7.14 (2 H, m), 7.40 (1 H, d, J = 9.3 Hz)

實施例 209

合成 N - (4 - 氯 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 208 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 97 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (202)

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 3 2
 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 4 . 0 1 - 4 . 0 8 (2 H , m) , 7 . 5 6 - 7 . 6 3 (2 H , m) ,
 7 . 7 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 8 . 6 1 (3 H , b r) , 9 . 4 1 (2 H , b r) , 1 1 . 9 0 (1 H , b r)

實施例 2 1 0

合成 (2 - (3 - 胺苯基) - 2 - 第三丁氧羰胺基乙酸甲酯

以 3 - 硝苯基乙酸為起始原料，與實施例 7 8 一樣操作得 2 . 0 9 g (收率 2 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 3 . 8 1 (3 H , s) ,
 5 . 2 0 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) , 5 . 5 1 -
 5 . 6 6 (1 H , m) , 6 . 6 1 - 6 . 7 4 (3 H , m) , 7 . 0 9 - 7 . 1 5 (1 H , m)

$\text{MS} (m/z) 280 (M^+)$

實施例 2 1 1

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙酸甲酯

以實施例 2 1 0 所得化合物為起始原料，與實施例 4 0 一樣得 2 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (3 - 硫脲基) 乙

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (203)

酸。將所得化合物溶解於 10 ml 甲醇與 5 ml 二乙醚之混合液中，於室溫下加入 2.0 M 三甲矽烷基重氮甲烷之正己烷溶液，一直到反應液不致於起泡為止。減壓下濃縮反應液。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1）精製，得 0.15 g（收率 21%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.42 (9H, s), 2.44 (3H, s),
3.71 (3H, s), 4.61 (2H, brs),
5.27 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 5.56 -
5.67 (1H, m), 6.86 - 6.92 (2H, m),
7.02 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.24 -
7.37 (1H, m)

FAB-MS (m/z) 354 ($M^{++} + 1$)

實施例 212

合成 2-胺基-2-(3-(S-甲基異硫脲基)苯基)
) 乙酸甲酯·二鹽酸鹽

以實施例 211 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 123 mg（收率 90%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D₂O)

δ : 2.70 (3H, s), 3.84 (3H, s),
5.37 (1H, s), 7.30 - 7.57 (3H, m),
7.65 - 7.71 (1H, m)

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (204)

F A B - M S (m / z) 2 5 4 (M + + 1)

實施例 2 1 3

合成 N - (2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (3 - 硝苯基) 丙酸

以 3 - 硝苯基丙胺酸為起始原料，與實施例 6 3 一樣操作定量地得 2 . 5 4 g 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 3 . 1 0 - 3 . 2 2 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 3 . 4 5 (1 H , m) , 4 . 6 0 - 4 . 7 3 (1 H , m) , 5 . 0 2 - 5 . 1 1 (1 H , m) , 7 . 4 5 - 7 . 5 6 (2 H , m) , 8 . 0 7 - 8 . 1 4 (2 H , m)

F A B - M S (m / z) 3 1 1 (M + + 1)

實施例 2 1 4

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (3 - 硝苯基) 丙酸甲酯

以實施例 2 1 3 所得化合物為起始原料，與實施例 6 4 一樣操作定量地得 2 . 7 g 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 1 (9 H , s) , 3 . 1 2 (1 H , d d , J = 1 3 . 9 , 6 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 3 0 (1 H , d d , J = 1 3 . 9 , 5 . 6 \text{ Hz}) , 3 . 7 6 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (205)

4 . 5 7 - 4 . 6 8 (1 H , m) , 5 . 1 0 - 5 . 1 7
(1 H , m) , 7 . 4 6 - 7 . 5 3 (2 H , m) ,
7 . 9 9 - 8 . 0 4 (1 H , m) , 8 . 0 8 - 8 . 1 7
(1 H , m)

實施例 2 1 5

合成 3 - (3 - 胺苯基) - 2 - 第三丁氧羰胺基丙酸甲酯

以實施例 2 1 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得 1 . 8 4 g (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 2 . 9 0 - 3 . 0 2 (2 H
, m) , 3 . 6 2 (2 H , b r s) , 3 . 7 1 (3 H ,
s) , 4 . 4 7 - 4 . 6 1 (1 H , m) , 4 . 9 2 -
5 . 0 0 (1 H , m) , 6 . 4 5 - 6 . 5 8 (3 H , m
) , 7 . 0 4 - 7 . 1 0 (1 H , m)

實施例 2 1 6

合成 2 - 第三丁氧羰胺基 - 3 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 丙酸甲酯

以實施例 2 1 5 所得化合物為起始原料，與實施例
2 1 1 一樣操作得 0 . 1 0 g (收率 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (9 H , s) , 2 . 4 6 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (206)

2 . 8 5 - 2 . 9 3 (1 H , m) , 3 . 0 8 - 3 . 1 5
 (1 H , m) , 3 . 7 3 (3 H , s) , 4 . 5 7 -
 4 . 6 9 (2 H , m) , 4 . 9 8 - 5 . 0 1 (1 H , m
) , 6 . 7 2 - 6 . 8 0 (3 H , m) , 7 . 1 9 -
 7 . 2 7 (1 H , m)

實施例 2 1 7

合成 2 - 胺基 - 3 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 丙酸甲酯 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 1 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 3 3 mg (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 6 9 (3 H , s) , 3 . 3 0 (1 H , d d , J = 1 4 . 5 , 7 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 4 0 (1 H , d d , J = 1 4 . 5 , 6 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 4 5 - 4 . 5 0 (1 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 4 0 (3 H , m) , 7 . 5 4 - 7 . 5 9 (1 H , m)

實施例 2 1 8

合成 3 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - 硝苯基) 丙酸甲酯

以 3 - 苯基丁二酸 - 甲酯為起始原料，與實施例 1 c 一樣操作得 4 . 2 g (收率 4 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (207)

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 3 . 5 3 - 3 . 6 8 (2 H , m) , 3 . 7 2 (3 H , s) , 4 . 0 0 - 4 . 1 2 (1 H , m) , 4 . 8 5 - 4 . 9 5 (1 H , m) , 7 . 4 5 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 8 . 2 0 (2 H , d , J = 8 . 6 H z)

實施例 2 1 9

合成 2 - (4 - 胺苯基) - 3 - 第三丁氧羰胺基丙酸甲酯

以實施例 2 1 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 3 . 1 g (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1H - NMR (CDCl_3)$

δ : 1 . 4 8 (9 H , s) , 3 . 4 7 - 3 . 8 2 (5 H , m) , 3 . 7 2 (3 H , s) , 4 . 8 7 - 4 . 9 5 (1 H , m) , 6 . 6 8 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 0 9 (2 H , d , J = 8 . 5 H z)

實施例 2 2 0

合成 3 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 丙酸甲酯

以實施例 2 1 9 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 0 . 8 6 g (收率 6 8 %) 標題化合物。

$^1H - NMR (CDCl_3)$

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 3 . 3 9 - 3 . 8 9 (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 (208)

, m) , 3 . 6 6 (3 H , s) , 4 . 8 0 - 4 . 9 2 (1 H , m) , 6 . 2 3 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 0 3 (2 H , d , J = 8 . 3 H z)

實施例 2 2 1

合成 3 - 胺基 - 2 - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 丙酸甲酯 · 鹽酸鹽

以實施例 2 2 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 3 4 8 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3 . 4 4 (1 H , d d , J = 1 3 . 2 , 6 . 9 H z) , 3 . 6 3 - 3 . 8 0 (1 H , m) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 4 . 2 2 - 4 . 2 8 (1 H , m) , 7 . 4 8 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 5 3 (2 H , d , J = 8 . 9 H z)

實施例 2 2 2

合成 3 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 丙酸

於室溫攪拌 5 小時 0 . 4 2 g 實施例 2 2 0 所得化合物，0 . 6 m l 2 N 氫氧化鈉水溶液及 1 0 m l 甲醇之混合物，減壓下濃縮反應液，殘留物中加 5 % 檸檬酸水溶液與乙酸乙酯。水洗乾燥有機層後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：甲醇：二氯甲烷 = 5 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (209)

95) 精製，得 0.34 g (收率 84%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO- d_6)

δ : 1.35 (9H, s), 3.05 - 3.18 (1H, m), 3.32 - 3.41 (3H, m), 3.52 - 3.58 (1H, m), 6.50 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

實施例 223

合成 3-胺基-2-(4-(N'-硝胍基)苯基)丙酸·鹽酸鹽

以實施例 222 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 287 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 3.40 (1H, dd, $J = 13.2, 6.9 \text{ Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J = 13.2, 7.9 \text{ Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J = 7.9, 6.9 \text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$)

實施例 224

合成 3-第三丁氧羰胺基-2-(4-硫脲苯基)丙酸甲酯

以實施例 219 所得化合物為起始原料，與實施例 120 一樣操作得 1.10 g (收率 94%) 標題化合物

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (210)

。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.41 (9H, s), 3.38 - 3.70 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.82 - 3.97 (1H, m), 5.04 - 5.16 (1H, m), 6.57 (2H, brs), 7.22 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 9.00 (1H, brs)

MS (m/z) 353 (M^+)

實施例 225

合成 3 - 第三丁氧羰胺基 - 2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 丙酸甲酯

以實施例 224 所得化合物為起始原料，用甲基碘做為反應劑，與實施例 29 一樣操作得 0.55 g 標題化合物 (收率 96%)。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.42 (9H, s), 2.92 - 3.08 (2H, m), 3.40 - 3.72 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.78 - 3.90 (1H, m), 4.67 (1H, br), 4.90 - 5.06 (1H, m), 6.78 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (211)

F A B - M S (m / z) 3 8 2 (M + + 1)

實施例 2 2 6

合成 3 - 胺基 - 2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 丙酸甲酯 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 2 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 0 . 1 9 9 g (收率 8 3 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 2 4 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 4 4 (1 H , dd , J = 13 . 2 , 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 6 9 - 3 . 7 4 (1 H , m) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 4 . 2 1 - 4 . 2 7 (1 H , m) , 7 . 4 4 (2 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 5 2 (2 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz})

F A B - M S (m / z) 2 8 2 (M + + 1)

實施例 2 2 7

合成 N - (2 - 硝苯甲基) 酞醯亞胺

以 2 - 硝苯基甲基溴為起始原料，與實施例 1 1 7 一樣操作得 6 . 2 4 g (收率 9 6 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 5 . 3 1 (2 H , s) , 7 . 2 5 - 7 . 2 7 (1 H , m) , 7 . 4 5 (1 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 5 5 (1 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 7 5 -

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (212)

7 . 9 4 (4 H , m) , 8 . 1 1 (1 H , d , J =
7 . 9 H z)
M S (m / z) 2 8 2 (M ⁺)

實施例 2 2 8

合成 N - (2 - 硝苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 2 7 所得化合物為起始原料，與實施例
1 1 8 一樣操作定量地得 7 . 5 9 g 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 4 . 5 7 (2 H , d , J =
6 . 6 H z) , 5 . 3 0 - 5 . 4 3 (1 H , m) ,
7 . 3 8 - 7 . 5 0 (1 H , m) , 7 . 6 2 - 7 . 6 4
(2 H , m) , 8 . 0 5 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)

實施例 2 2 9

合成 N - (2 - 胺苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 2 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作定量地得 4 . 5 4 g (收率 9 2 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 4 . 1 8 (2 H , d , J =
6 . 4 H z) , 6 . 4 0 - 6 . 7 9 (1 H , m) ,
6 . 8 5 - 7 . 2 3 (2 H , m) , 7 . 8 0 (1 H , d
, J = 8 . 0 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (213)

M S (m / z) 2 2 2 (M ⁺)

實施例 2 3 0

合成 N - (2 - 硫脲苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 2 9 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 5 2 5 mg (收率 2 6 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 0 (9 H , s) , 4 . 2 6 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 5 . 3 8 - 5 . 5 7 (1 H , m) , 6 . 4 2 (2 H , b r s) , 7 . 2 8 - 7 . 3 8 (4 H , m) , 9 . 2 7 (1 H , b r s)

M S (m / z) 2 8 1 (M ⁺)

實施例 2 3 1

合成 N - (2 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 2 3 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作定量地得 0 . 6 0 g 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 8 8 - 3 . 0 6 (2 H , m) , 4 . 1 5 (2 H , d , J = 4 . 4 H z) , 4 . 8 0 (2 H , b r s) , 5 . 2 5 - 5 . 3 8 (1 H , m) , 6 . 8 0 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 6 . 9 8 (

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (214)

1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 1 3 - 7 . 3 4 (

2 H , m)

M S (m / z) 3 0 9 (M ⁺)

實施例 2 3 2

合成 N - (2 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二
鹽酸鹽

以實施例 2 3 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作定量地得 4 5 1 mg (收率 8 6 %) 標題化合物。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 1 . 4 0 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 4

(2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 4 . 2 3 (2 H , s)

, 7 . 4 7 - 7 . 6 4 (4 H , m)

F A B - M S (m / z) 2 1 0 (M ⁺⁺ 1)

實施例 2 3 3

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' -
乙胍基) 苯基) 環己基) 胺基甲酸第三丁酯

室溫下在 1 0 0 mg 實施例 1 3 9 所得化合物，8 5 mg
N - 乙基 - N ' - 第三丁氧羰基硫脲及 5 m l 二甲基甲醯
胺之混合物中，加入 7 9 mg 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲
胺基丙基) 碳醯亞胺 · 鹽酸鹽，於室溫下攪拌 1 6 小時。
以乙酸乙酯稀釋反應液後，以飽和氯化鈉水溶液洗淨，有
機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽

五、發明說明 (215)

膠管柱層析 (展開液 : 氯仿 : 甲醇 = 9 8 : 2) 精製 , 得 1 5 6 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 0 - 1 . 0 8 (3 H , m) , 1 . 2 7 - 1 . 8 2 (8 H , m) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 1 . 6 2 (9 H , s) , 2 . 0 7 - 2 . 3 0 (2 H , m) , 3 . 3 2 - 3 . 4 8 (2 H , m) , 4 . 8 4 (1 H , b r s) , 6 . 9 8 - 7 . 4 0 (4 H , m) , 8 . 0 2 (1 H , s)

實施例 2 3 4

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 乙基胍基) 苯基) 環己基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 3 3 所得化合物為起始原料 , 與實施例 5 一樣操作得 8 5 mg (收率 7 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 3 1 - 1 . 6 4 (4 H , m) , 1 . 6 4 - 1 . 8 6 (2 H , m) , 1 . 9 0 - 2 . 0 6 (2 H , m) , 2 . 4 0 - 2 . 6 0 (2 H , m) , 3 . 3 3 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 3 0 - 7 . 7 7 (4 H , m)

實施例 2 3 5

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N ' -

五、發明說明 (216)

乙胍基) 苯基) 環戊基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 4 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 1 6 0 mg (收率 9 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 0 - 1 . 2 0 (3 H , m) , 1 . 3 4 (9 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 1 . 7 2 - 1 . 9 2 (4 H , m) , 1 . 9 3 - 2 . 1 0 (2 H , m) , 2 . 1 2 - 2 . 3 5 (2 H , m) , 3 . 3 0 - 3 . 5 0 (2 H , m) , 4 . 8 2 (1 H , b r s) , 6 . 9 0 - 7 . 2 0 (4 H , m) , 8 . 0 2 (1 H , s)

實施例 2 3 6

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯基) 環戊基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 3 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 8 8 mg (收率 7 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 8 2 - 2 . 0 6 (4 H , m) , 2 . 2 2 - 2 . 4 0 (4 H , m) , 3 . 3 3 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 3 4 - 7 . 6 1 (4 H , m)

實施例 2 3 7

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' -

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (217)

乙胍基) 苯基) 環丁基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 5 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作定量地得 1 7 1 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 0 - 1 . 2 1 (3 H , m) , 1 . 3 6 (9 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 1 . 6 5 - 1 . 9 8 (1 H , m) , , 2 . 0 1 - 2 . 2 2 (1 H , m) , 2 . 2 6 - 2 . 6 0 (4 H , m) , 3 . 3 5 - 3 . 5 0 (2 H , m) , 5 . 1 7 (1 H , b r s) , 6 . 9 5 - 7 . 2 0 (4 H , m) , 8 . 0 1 (1 H , s)

實施例 2 3 8

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯基) 環丁基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 3 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 8 5 mg (收率 7 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 4 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 9 4 - 2 . 0 4 (1 H , m) , 2 . 1 9 - 2 . 2 4 (1 H , m) , 2 . 6 0 - 2 . 8 4 (4 H , m) , 3 . 3 3 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 7 . 3 5 - 7 . 6 3 (4 H , m)

實施例 2 3 9

五、發明說明 (218)

合成 3 - 硝基 - 5 - 三氟化甲基苯基) 甲 醇

以 3 - 硝基 - 5 - 三氟化甲基苯甲酸為起始原料，與實施例 132 一樣操作得 4.6 g (收率 98%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.21 (1 H , t , $J = 5.6 \text{ Hz}$) , 4.92 (2 H , d , $J = 5.6 \text{ Hz}$) , 7.99 (1 H , s) , 8.41 (1 H , s) , 8.44 (1 H , s)

實施例 240

合成 3 - 溴甲基 - 5 - 三氟化甲基硝苯

以實施例 239 所得化合物為起始原料，與實施例 55 一樣操作定量地得 7.72 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4.58 (2 H , s) , 7.99 (1 H , s) , 8.44 (1 H , s) , 8.46 (1 H , s)

實施例 241

合成 N - (3 - 硝基 - 5 - 三氟化甲基苯基) 亞胺二羧酸二第三丁酯

以實施例 240 所得化合物為起始原料，與實施例 27 一樣操作得 2.6 g (收率 59%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.51 (18 H , s) , 4.92 (2 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (219)

7 . 9 3 (1 H , s) , 8 . 4 1 (2 H , s)

實施例 2 4 2

合成 N - (3 - 胺基 - 5 - 三氟化甲苯甲基) 亞胺二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 4 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 2 . 1 9 g (收率 9 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 4 . 7 1 (2 H , s) ,

6 . 7 6 - 6 . 9 0 (3 H , m)

實施例 2 4 3

合成 N - (3 - 硫脲基 - 5 - 三氟化甲苯甲基) 亞胺二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 4 2 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作定量地得 1 . 0 2 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 4 . 8 2 (2 H , s) ,

6 . 2 6 (2 H , b r s) , 7 . 4 5 - 7 . 5 0 (3 H , m) , 8 . 3 2 (1 H , s)

實施例 2 4 4

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 5 - 三氟化甲苯甲基) 亞胺二羧酸二第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (220)

以實施例 2 4 3 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 9 9 mg (收率 5 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (1 8 H , s) , 2 . 9 0 - 3 . 1 2 (2 H , m) , 4 . 7 8 (2 H , s) , 7 . 0 0 - 7 . 2 2 (3 H , m)

實施例 2 4 5

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 5 - 三氟化甲
苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 4 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 8 1 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 6 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 3 (2 H , s) , 7 . 7 2 (1 H , s) , 7 . 8 3 (1 H , s) , 7 . 8 9 (1 H , s)

實施例 2 4 6

合成 N - (3 - (N - 硝胍基) - 5 - 三氟化甲
苯基) 亞胺二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 4 2 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 1 7 . 2 mg (收率 5 . 6 %) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (221)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.48 (18H, s), 4.84 (2H, s),
7.50 - 7.60 (3H, m), 9.79 (1H, s)

實施例 247

合成 N - (3 - (N' - 硝胍基) - 5 - 三氟化甲苯甲基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 246 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 81 mg (收率 88%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 4.29 (2H, s), 7.68 - 7.78 (3H, m)

實施例 248

合成 N - (3 - 氟 - 4 - 甲苯基) 酞鹽亞胺

加熱回流 6 天 12.5 g 3 - 氟 - 4 - 甲苯胺，
17.8 g 酞酐，27.9 ml 三乙胺及 100 ml 氯仿之混合物後，減壓下濃縮。溶解殘留物於乙酸乙酯後，依序以 2 N 鹽酸，飽和氯化鈉水溶液以無水硫酸鈉乾燥有機層後，過濾，減壓餾去溶媒。繼而在所得殘留物中加入氯仿攪取不溶物，減壓下濃縮濾液。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：氯仿：甲醇 = 98 : 2) 精製，得
18.7 g (收率 73%) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (222)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.33 (3H, s), 7.14 (1H, s),
 7.18 (1H, s), 7.28 - 7.34 (1H, m)
), 7.79 - 7.82 (2H, m), 7.94 -
 7.98 (2H, m)

實施例 249

合成 N - (4 - 溴甲基 - 3 - 氟苯基) 酞醯亞胺

加熱回流 16 小時 1.0 g 實施例 248 所得化合物，698 mg N - 溴代丁二醯亞胺，觸媒量 α ， α - 偶氮雙 (異丁腈) 及 20 ml 四氯化碳之混合物。減壓下濃縮反應液，所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 8 : 2) 精製，得 605 mg (收率 46%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 4.55 (2H, s), 7.28 - 7.33 (2H, m),
 7.50 - 7.56 (1H, m), 7.80 -
 7.84 (2H, m), 7.96 - 7.99 (2H, m)

實施例 250

合成 N - (4 - 氟甲基 - 3 - 氟苯基) 酞醯亞胺

於 60 °C 下，在 99 mg 氟化鈉之 5 ml 二甲亞碸溶液中，滴下 605 mg 實施例 249 所得化合物之 10 ml 二

五、發明說明 (223)

甲亞碲溶液，於 60 °C 攪拌 40 分鐘。以水稀釋反應液，以乙酸乙酯 - 二乙醚 (1 : 1) 萃取後，以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液 : 正己烷 : 乙酸乙酯 = 6 : 4) 精製，得 164 mg (收率 32 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.83 (2H, s), 7.33 - 7.41 (2H, m), 7.57 - 7.63 (1H, m), 7.81 - 7.84 (2H, m), 7.96 - 8.00 (2H, m)

實施例 251

合成 4 - 氘甲基 - 3 - 氘代苯胺

在 164 mg 實施例 250 所得化合物之 5 mL 甲醇溶液中，加入 0.057 mL 肼 - 水合物，加熱回流 3 小時。反應液係在減壓下濃縮，所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液 : 正己烷 : 乙酸乙酯 = 6 : 4) 精製，得 67 mg (收率 76 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.62 (2H, s), 3.84 (2H, brs), 6.37 - 6.47 (2H, m), 7.09 - 7.16 (1H, m)

實施例 252

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (224)

合成 4 - (2 - 胺乙基) - 3 - 氟代苯胺

在 76 mg 氫化鋁之 5 ml 二乙醚懸濁液中，於冰冷下加入 0.53 ml 濃硫酸，於室溫下攪拌 1 小時。繼而在室溫下滴入 100 mg 實施例 251 所得化合物之 15 ml 二乙醚溶液，加熱回流 18 小時。冰冷下於反應液中加入 1 ml 水及 10 ml 2 N 氫氧化鈉水溶液，以二乙醚萃取以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓下濃縮，定量地得 110 mg 標記化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.65 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.70 (2H, br s), 6.34 - 6.42 (2H, m), 6.91 - 6.98 (1H, m)

實施例 253

合成 N - (2 - (4 - 胺基 - 2 - 氟苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

冰冷下在 110 mg 實施例 252 所得化合物之 10 ml 二氯甲烷溶液中，加入 113 mg 二碳酸二第三丁酯，冰冷下攪拌 1 小時。減壓下濃縮反應液，所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 6 : 4）精製，得 51 mg（收率 39%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.43 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J =$

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (225)

6 . 9 H z) , 3 . 2 2 - 3 . 3 8 (2 H , m) ,
3 . 7 0 (2 H , b r s) , 4 . 5 8 (1 H , b r s)
, 6 . 3 4 - 6 . 4 0 (2 H , m) , 6 . 9 0 -
6 . 9 6 (1 H , m)

實施例 2 5 4

合成 N - (2 - (2 - 氟 - 4 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 2 5 3 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 0 一樣操作定量地得 1 7 2 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 2 . 8 4 (2 H , t , J =
6 . 9 H z) , 3 . 3 0 - 3 . 4 4 (2 H , m) ,
4 . 6 3 (1 H , b r s) , 6 . 1 9 (2 H , b r s)
, 6 . 9 5 - 6 . 9 9 (2 H , m) , 7 . 2 0 -
7 . 3 5 (1 H , m) , 8 . 1 0 (1 H , b r s)

實施例 2 5 5

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 氟
苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 5 4 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作定量地得 1 5 1 mg (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (226)

δ : 1 . 3 6 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 3
 (9 H , s) , 2 . 7 8 (2 H , t , J = 6 . 9 H z)
 , 2 . 9 2 - 3 . 1 5 (2 H , m) , 3 . 2 8 -
 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 5 8 (1 H , b r s) ,
 6 . 6 0 - 6 . 7 0 (2 H , m) , 7 . 0 7 - 7 . 1 3
 (1 H , m)

實施例 2 5 6

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 氟
 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 5 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5
 一樣操作定量地得 1 4 1 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 0 9
 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 3 (2 H , q ,
 J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 9 (2 H , t , J = 7 . 3
 H z) , 7 . 1 9 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 4 5 -
 7 . 5 2 (1 H , m)

實施例 2 5 7

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' -
 乙脒基) - 2 - 氟苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 5 3 所得化合物為起始原料，與實施例
 2 3 3 一樣操作得 1 6 7 mg (收率 7 6 %) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (227)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.48 (9H, s), 2.70 - 2.86 (2H, m), 3.22 - 3.48 (4H, m), 5.94 (1H, br s), 6.50 - 7.22 (3H, m), 8.02 (1H, s)

實施例 258

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 氟苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 257 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 75 mg (收率 67%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.27 - 3.36 (4H, m), 7.11 - 7.45 (3H, m)

實施例 259

合成 N - (2 - (2 - 氟 - 4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 253 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 65 mg (收率 48%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.42 (9H, s), 2.87 (2H, t, $J =$

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (228)

6 . 6 H z) , 3 . 3 0 - 3 . 4 6 (2 H , m) ,
4 . 6 9 (1 H , b r s) , 7 . 0 0 - 7 . 1 2 (2 H
, m) , 7 . 2 8 - 7 . 4 0 (1 H , m) , 9 . 8 4 (1 H , s)

實施例 2 6 0

合成 N - (2 - (2 - 氟 - 4 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 乙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 2 5 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 2 8 mg (收率 5 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3 . 0 7 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 3 0 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 1 5 - 7 . 4 5 (3 H , m)

實施例 2 6 1

合成 2 - 氟 - 5 - 硝基苯甲醇

以 2 - 氟 - 5 - 硝基苯甲酸為起始原料，與實施例 1 3 2 一樣操作得標題化合物 (收率 9 5 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2 . 1 0 (1 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 4 . 8 6 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 1 6 - 7 . 2 4 (1 H , m) , 8 . 1 5 - 8 . 2 5 (1 H , m) , 8 . 4 0 - 8 . 4 7 (1 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (229)

實施例 2 6 2

合成 2 - 氟 - 5 - 硝苯甲基溴

以實施例 2 6 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 5 一樣操作得標題化合物（收率 9 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4 . 5 3 (2 H , s) , 7 . 2 2 - 7 . 3 0 (1 H , m) , 8 . 1 8 - 8 . 2 7 (1 H , m) , 8 . 4 0 - 8 . 4 7 (1 H , m)

MS (m/z) 2 3 4 (M^+)

實施例 2 6 3

合成 N - (2 - 氟 - 5 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 2 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 7 一樣操作得標題化合物（收率 9 9 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 5 0 (1 8 H , s) , 4 . 9 1 (2 H , s) , 7 . 1 5 - 7 . 2 2 (1 H , m) , 8 . 1 2 - 8 . 2 1 (2 H , m)

實施例 2 6 4

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 5 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (230)

於 80 °C 加熱 5 . 5 小時 1 . 0 g 實施例 263 所得化合物，485 mg 二甲胺·鹽酸鹽，0 . 8 m l 三乙胺及 10 m l 二甲基甲醯胺之混合物。減壓下餾去反應液，殘留物中加入水，2 N 鹽酸，以乙酸乙酯萃取後，以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1）精製定量得 1 . 1 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 39 (18 H , s) , 2 . 78 (6 H , s) ,
4 . 78 (2 H , s) , 6 . 97 (1 H , d , J =
8 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 95 - 8 . 02 (2 H , m)

實施例 265

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 二甲胺苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 264 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物（收率 99 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 42 (18 H , s) , 2 . 58 (6 H , s) ,
3 . 48 (2 H , b r s) , 4 . 85 (2 H , s) , 6
. 43 - 6 . 54 (2 H , m) , 6 . 94 (1 H , d ,
J = 8 . 3 \text{ Hz})

MS (m / z) 365 (M⁺)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (231)

實施例 2 6 6

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 二甲胺苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 7 3 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 8 - 1 . 1 2 (3 H , m) , 1 . 4 3 (1 8 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 2 . 6 8 (6 H , s) , 3 . 1 0 - 3 . 4 8 (2 H , m) , 4 . 8 5 (2 H , s) , 6 . 8 4 - 7 . 1 2 (3 H , m)

$\text{MS} (\text{m/z})$ 5 3 5 (M^+)

實施例 2 6 7

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 2 6 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 6 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 4 (6 H , s) , 3 . 3 5 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 4 1 (2 H , s) , 7 . 4 9 - 7 . 5 8 (2 H , m) , 7 . 8 2 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$)

$\text{MS} (\text{m/z})$ 2 3 5 (M^+)

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (232)

實施例 2 6 8

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 5 - 硫脲苯甲基) 亞胺基二
羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 5 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 9 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} \left(\text{CDCl}_3 \right)$

δ : 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 2 . 6 8 (6 H , s) ,
4 . 8 4 (2 H , s) , 6 . 2 2 (2 H , b r s) ,
6 . 9 2 - 7 . 0 0 (1 H , m) , 7 . 0 4 - 7 . 1 6
(2 H , m) , 8 . 2 5 (1 H , b r s)

$\text{MS} \left(m / z \right) 424 \left(\text{M}^+ \right)$

實施例 2 6 9

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基)
苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 8 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得標題化合物（收率 9 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} \left(\text{CDCl}_3 \right)$

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 2
(1 8 H , s) , 2 . 6 3 (6 H , s) , 2 . 8 3 -
3 . 1 3 (2 H , m) , 4 . 8 7 (2 H , s) ,
6 . 6 9 - 7 . 0 6 (3 H , m)

$\text{MS} \left(m / z \right) 452 \left(\text{M}^+ \right)$

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (233)

實施例 2 7 0

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基)
苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 2 6 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 6 7 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 3 3 (6 H , s) , 4 . 4 8 (2 H , s) , 7 . 6 6 (1 H , d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 7 2 (1 H , dd , $J = 8 . 6 , 2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 9 7 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)

MS (m / z) 2 5 2 (M^+)

實施例 2 7 1

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基
) 胺基甲酸第三丁酯

加熱回流 2 0 小時 1 3 0 mg 實施例 1 1 9 所得化合物，0 . 0 9 m l 三乙胺，8 4 mg S - 甲基 - N - 硝基異硫脲，3 m l 乙腈及 1 m l 甲醇之混合物。減壓餾去反應液，以矽膠管柱層析 (展開液：氯仿：乙酸乙酯 = 1 : 1) 精製殘留物，得 5 7 . 2 mg (收率 3 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 3 . 8 7 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (234)

4 . 2 8 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 5 . 2 0 (1 H , b r s) , 6 . 9 1 (1 H , d , J = 9 . 3 H z) , 7 . 1 9 - 7 . 2 8 (2 H , m) , 9 . 2 8 (1 H , b r s)

實施例 2 7 2

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 2 7 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 4 1 mg (收率 9 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3 . 9 5 (3 H , s) , 4 . 2 0 (2 H , s) , 7 . 1 8 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 4 1 (1 H , d d , J = 8 . 9 , 2 . 6 H z)

實施例 2 7 3

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 1 1 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物 (收率 6 1 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 0 - 1 . 2 0 (3 H , m) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 3 . 3 0 - 3 . 5 0 (

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (235)

2 H , m) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 4 . 2 8 (2 H ,
b r s) , 5 . 0 0 (1 H , b r s) , 6 . 8 0 -
7 . 2 0 (3 H , m)

實施例 2 7 4

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲氧基甲基)
胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 7 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得標題化合物（收率 9 5 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 9
(2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 9 3 (3 H , s)
, 4 . 1 7 (2 H , s) , 7 . 1 6 (1 H , d , $J =$
8 . 9 Hz) , 7 . 2 8 (1 H , d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$)
, 7 . 3 8 (1 H , dd , $J = 8 . 9 , 2 . 6 \text{ Hz}$)

MS (m / z) 2 2 2 (M^+)

實施例 2 7 5

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - (N ' - 甲胍基) 苯甲基
) 胺基甲酸第三丁酯

溶解實施例 1 2 1 所得化合物於乙酸乙酯，以飽和碳酸
氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮。
於 8 0 °C 攪拌 5 小時 1 5 0 mg 所得殘留物，3 3 mg 甲胺 ·
鹽酸鹽，0 . 1 3 m l 三乙胺及 6 m l 二甲甲醯胺之混合

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (236)

物。減壓下濃縮反應液。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：氯仿：甲醇 = 6：1）精製，得 106.1 mg（收率 78%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.40 (9H, s), 2.96 (3H, d, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 5.50 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.00 - 7.20 (2H, m), 9.54 (1H, brs)

MS (m/z) 308 (M^+)

實施例 276

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - (N' - 甲胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 275 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 55%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 208 (M^+)

實施例 277

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (237)

合成 N - (3 - 第三丁氧羰胺甲基) - 4 - 甲氧苯基)

甲脒基磺酸

於 0 °C , 在 3 2 7 mg 實施例 1 2 0 所得化合物 , 2 5 mg 鉬酸鈉二水合物 , 1 0 m l 甲醇及 1 0 m l 水之混合物中滴下 0 . 3 m l 過氧化氫水 , 於室溫攪拌 1 . 5 小時反應液 , 減壓下餾去甲醇。濾取所得之懸濁溶液 , 以水洗淨後減壓下乾燥 , 得 3 3 5 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1 . 4 0 (9 H , s) , 3 . 8 3 (3 H , s) ,
4 . 1 2 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 0 3 -
7 . 1 9 (3 H , m) , 8 . 9 8 (1 H , b r s) ,
9 . 5 0 (1 H , b r s) , 1 1 . 3 0 (1 H , b r s)

實施例 2 7 8

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - (N ' - 正丙胍基) 苯甲
基) 胺基甲酸第三丁酯

在 1 6 0 mg 實施例 2 7 7 所得化合物之 5 m l 乙腈溶液中 , 滴下 0 . 0 5 m l 正丙胺 , 於室溫攪拌 1 . 5 小時。減壓下濃縮反應混合物 , 所得殘留物中加入 2 N 氫氧化鈉水溶液 , 以乙酸乙酯萃取。依序以水 , 飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層 , 以無水硫酸鎂乾燥後 , 減壓下濃縮。所得殘留物以鹼性矽膠管柱層析 (展開液 : 正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2) 精製 , 定量得 1 6 0 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (238)

δ : 0 . 9 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 2
 (9 H , s) , 1 . 4 9 - 1 . 5 9 (2 H , m) ,
 3 . 1 5 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 4 . 2 2 (2 H , b r s) , 4 . 9 2 (1 H , b r s) , 6 . 7 5 - 6 . 8 6 (3 H , m)
 M S (m / z) 3 3 6 (M ^ { + })

實施例 2 7 9

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - (N ' - 正丙胍基) 苯甲
 基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 7 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 7 1 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 0 . 9 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 5 5 - 1 . 6 8 (2 H , m) , 3 . 2 2 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 7 . 1 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 2 8 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 3 8 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 6 H z)

M S (m / z) 2 3 6 (M ^ { + })

實施例 2 8 0

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯甲
 基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再於本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (239)

以實施例 2 6 5 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得標題化合物（收率 5 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 3 (1 8 H , s) , 2 . 7 1 (6 H , s) ,
4 . 8 6 (2 H , s) , 7 . 0 2 - 7 . 1 6 (3 H , m) ,
9 . 8 2 (1 H , b r s)

實施例 2 8 1

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 5 - (N - 硝胍基) 苯甲
基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 8 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 3 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3 . 1 3 (6 H , s) , 4 . 3 8 (2 H , s) ,
7 . 5 1 - 7 . 5 5 (2 H , m) , 7 . 7 3 (1 H ,
d d , J = 7 . 9 , 1 . 3 \text{ Hz})

實施例 2 8 2

合成 N - (2 - (N - 乙基 - N - 甲胺基) - 5 - 硝苯
甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料用乙基甲胺做為反應劑，與實施例 2 6 4 一樣操作得標題化合物（收率 4 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

（請先閱讀背面之注意事項再於本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (240)

δ : 1.18 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (1.8 H, s), 2.81 (3 H, s), 3.05 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 4.82 (2 H, s), 7.06 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 8.04 - 8.15 (2 H, m)

實施例 283

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - (N - 乙基 - N - 甲胺基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 282 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物 (收率 58%)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.04 (3 H, t, J = 7.0 Hz), 1.42 (1.8 H, s), 2.56 (3 H, s), 2.79 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 3.55 (2 H, br s), 4.84 (2 H, s), 6.43 - 6.56 (3 H, m)

MS (m/z) 379 (M⁺)

實施例 284

合成 N - (5 - (N' - 第三丁氧羰基 - N'' - 乙胍基) - 2 - (N - 乙基 - N - 甲胺基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 283 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (241)

2 3 3 一樣操作得標題化合物 (收率 7 7 %)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1.09 (3 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.29
- 2.66 (2 H, m), 2.65 (3 H, s),
2.86 (2 H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.30 -
3.50 (2 H, m), 4.84 (2 H, s),
6.80 - 7.11 (3 H, m)

MS (m/z) 549 (M^+)

實施例 285

合成 N - (5 - (N - 乙胍基) - 2 - (N - 乙基 -
N - 甲胺基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 284 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得標題化合物 (收率 83 %)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D₂O)

δ : 1.15 - 1.26 (6 H, m), 3.21 (3 H
, s), 3.26 - 3.38 (2 H, m), 3.54 -
3.65 (2 H, m), 4.39 (2 H, s),
7.35 - 7.57 (2 H, m), 7.75 (1 H, d
, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

實施例 286

合成 N - (2 - (N - 乙基 - N - 甲胺基) - 5 - 硫脲
基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (242)

以實施例 2 8 3 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 7 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1 . 1 4 (3 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 2 . 6 6 (3 H , s) , 2 . 8 9 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 8 3 (2 H , s) , 6 . 1 5 (2 H , b r s) , 6 . 9 4 - 7 . 1 4 (3 H , m) , 8 . 0 0 (1 H , b r s)

MS (m / z) 4 3 9 (M⁺⁺ 1)

實施例 2 8 7

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - (N - 乙基 - N - 甲胺基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 8 6 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物（收率 6 6 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl₃)

δ : 1 . 0 4 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) , 1 . 3 1 - 1 . 4 5 (2 1 H , m) , 2 . 6 1 (3 H , s) , 2 . 8 3 (2 H , q , J = 7 . 1 H z) , 3 . 0 0 - 3 . 2 0 (2 H , m) , 4 . 4 7 (1 H , b r s) , 4 . 8 6 (2 H , s) , 6 . 6 0 - 6 . 8 5 (2 H , m) , 7 . 0 5 (1 H , d , J = 8 . 2 H z)

MS (m / z) 4 6 6 (M⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (243)

實施例 288

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - (N - 乙基 - N - 甲胺基) 苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 287 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 95%)。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.43 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.27 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.72 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.51 (2H, s), 7.69 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3 \text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 266 (M^+)

實施例 289

合成 N - (2 - (4 - (N' - 第三丁氧羰基 - S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

在 280 mg 實施例 51 所得化合物，87 mg 碳酸氫鈉及 5 ml 二氯甲烷之混合物中加入 227 mg 二碳酸二第三丁酯，室溫下攪拌 15 小時後，加入二氯甲烷及水。以無水硫酸鎂乾燥有機層後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製，得 303 mg (收率 81%) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填。本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (244)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.26 - 1.56 (18 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.77 - 2.80 (2 H, m), 3.35 - 3.38 (2 H, m), 4.69 (1 H, br s), 7.20 (4 H, s), 11.28 (1 H, br s)

實施例 290

合成 N - (2 - (4 - (N' - 第三丁羰基 - N'' - 甲氧胍基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

在 190 mg 實施例 289 所得化合物，0.14 mL 三乙胺，84 mg O - 甲基脛胺·鹽酸鹽及 5 mL 乙腈之混合物中加入 90 mg 硝酸銀之 2 mL 乙腈溶液，於 0 °C 攪拌 15 分鐘。使用矽藻土 (celite) 過濾反應液，減壓下濃縮濾液。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：氯仿：乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製，得 75 mg (收率 38%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.43 (9 H, s), 1.51 (9 H, s), 2.72 (2 H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.32 - 3.35 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 4.53 (1 H, br s), 7.08 (2 H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.40 (2 H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.85 (1 H, br s), 8.88 (1 H, br s)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (245)

)

M S (m / z) 4 0 8 (M ⁺)

實施例 2 9 1

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 甲氧胍基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 2 9 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 3 . 0 4 (2 H , t , J = 7 . 2 H z) , 3 . 2 9
(2 H , t , J = 7 . 2 H z) , 3 . 8 1 (3 H , s)
, 7 . 3 0 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 2 (2 H , d , J = 8 . 6 H z)

M S (m / z) 2 0 8 (M ⁺)

實施例 2 9 2

合成 (2 , 6 - 二甲氧基 - 3 - 硝苯基) 甲醇

以 2 , 6 - 二甲氧基 - 3 - 硝基苯甲酸為起始原料，與實施例 1 3 2 一樣操作得標題化合物 (收率 3 9 %) 。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 3 . 9 8 (6 H , s) , 4 . 7 9 (2 H , s) ,
6 . 7 5 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 7 . 9 9 (1 H , d , J = 9 . 2 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再填(本頁))

裝

訂

線

五、發明說明 (246)

實施例 2 9 3

合成 2, 6 - 二甲氧基 - 3 - 硝基苯甲溴

以實施例 2 9 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 5 一樣操作得標題化合物（收率 9 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4 . 0 0 (3 H , s) , 4 . 0 2 (3 H , s) ,
4 . 6 2 (2 H , s) , 6 . 7 4 (1 H , d , J =
9 . 2 H z) , 8 . 0 2 (1 H , d , J = 9 . 2 H z)
MS (m / z) 2 7 6 (M^+)

實施例 2 9 4

合成 N - (2 , 6 - 二甲氧基 - 3 - 硝基苯基) 亞胺基
二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 9 3 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 7 一樣操作得標題化合物（收率 7 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 4 - 1 . 4 8 (1 8 , m) , 3 . 8 6 (3 H
, s) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 4 . 9 4 (2 H , s)
, 6 . 6 8 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 7 . 9 3 (1 H , d , J = 9 . 2 H z)

實施例 2 9 5

合成 N - (3 - 胺基 - 2 , 6 - 二甲氧基苯基) 亞胺基
二羧酸二第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (247)

以實施例 2 9 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物（收率 4 5 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 2 (1 8 H , s) , 3 . 5 0 (2 H , b r s) , 3 . 7 0 (6 H , s) , 4 . 9 1 (2 H , s) , 6 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 6 . 6 3 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz})

MS (m/z) 3 8 2 (M^+)

實施例 2 9 6

合成 N - (2 , 6 - 二甲氧基 - 3 - 硫脲基甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 9 5 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 4 6 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 8 9 (2 H , s) , 6 . 1 1 (2 H , b r s) , 6 . 6 6 (1 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 1 2 (1 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 6 3 (1 H , b r s)

MS (m/z) 4 4 1 (M^+)

實施例 2 9 7

合成 N - (2 , 6 - 二甲氧基 - 3 - (S - 乙基異硫脲

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (248)

基) 苯 甲 基) 亞 胺 基 二 羧 酸 二 第 三 丁 酯

以實施例 2 9 6 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 7 1 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 - 1 . 5 1 (2 1 H , m) , 3 . 0 0 -
3 . 1 2 (2 H , m) , 3 . 7 0 (3 H , s) ,
3 . 7 6 (3 H , s) , 4 . 5 8 (1 H , b r s) ,
4 . 9 1 (2 H , s) , 6 . 5 8 (1 H , d , J =
8 . 9 H z) , 6 . 7 5 - 6 . 7 8 (1 H , m)

$\text{MS} (m / z) 4 6 9 (M^+)$

實施例 2 9 8

合成 N - (2 , 6 - 二甲氧基 - 3 - (S - 乙基異硫脲
基) 苯 甲 基) 胺 · 二 鹽 酸 鹽

以實施例 2 9 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 3 4
(2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 3 . 6 3 (3 H , s)
, 3 . 6 6 (3 H , s) , 4 . 2 8 (2 H , s) , 7 .
0 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 4 2 (1 H ,
d , J = 8 . 9 H z)

$\text{MS} (m / z) 2 6 9 (M^+)$

五、發明說明 (249)

實施例 299

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 苯基) - 1 - 甲 · 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 2 所得化合物為起始原料，與實施例 233 一樣操作得標題化合物 (收率 81%) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.11 - 1.60 (27 H , m) , 3.30 - 3.40 (2 H , m) , 5.00 (2 H , s) , 7.00 - 7.34 (4 H , m)

MS (m / z) 420 (M⁺)

實施例 300

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯基) - 1 - 甲 · 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 299 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.24 (3 H , t , J = 7.3 Hz) , 1.77 (6 H , s) , 3.33 (2 H , q , J = 7.3 Hz) , 7.36 - 7.68 (4 H , m)

MS (m / z) 220 (M⁺)

實施例 301

合成 N - (3 - (二 (第三丁氧羰基) 胺甲基) 苯基) 甲

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (250)

脘基磺酸

以 N - (3 - 硫脘基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯做為起始原料，與實施例 2 7 7 一樣操作得標題化合物 (收率 9 8 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 4 2 (1 8 H , s) , 4 . 7 1 (2 H , s) ,
7 . 1 5 - 7 . 2 4 (3 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 4 9
(1 H , m) , 9 . 6 1 (1 H , b r s) , 1 1 . 5 0
(1 H , b r s)

實施例 3 0 2

合成 N - (3 - (N ' - N ' - 二甲基胍基) 苯甲基)
亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 3 0 1 所得化合物為起始原料，用二甲胺·鹽酸鹽及三乙胺為反應劑，與實施例 2 7 8 一樣操作得標題化合物 (收率 5 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 2 . 9 8 (6 H , s) ,
4 . 7 3 (2 H , s) , 6 . 7 5 - 6 . 8 7 (3 H , m) ,
7 . 1 6 - 7 . 1 9 (1 H , m)

MS (m/z) 3 9 2 (M^+)

實施例 3 0 3

合成 N - (3 - (N ' - N ' - 二甲基胍基) 苯甲基) 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (251)

• 二鹽酸鹽

以實施例 302 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 96%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 3.14 (6H, s), 4.19 (2H, s),

7.31 - 7.57 (4H, m)

MS (m/z) 192 (M^+)

實施例 304

合成 N - (3 - (N' - 乙基 - N' - 甲胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 301 所得化合物為起始原料，使用乙基甲胺為反應劑，與實施例 278 一樣操作得標題化合物（收率 27%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.45

(18H, s), 2.95 (3H, s), 3.38 (

2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.73 (2H, s),

6.75 - 7.19 (4H, m)

MS (m/z) 406 (M^+)

實施例 305

合成 N - (3 - (N' - 乙基 - N' - 甲胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (252)

以實施例 304 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 3.53 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.23 (2H, s), 7.30 - 7.70 (4H, m)

MS (m/z) 206 (M^+)

實施例 306

合成 N - (3 - (N' - (2 - 丙基) 胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 301 所得化合物為起始原料，用丙炔基胺做為反應劑，與實施例 278 一樣操作得標題化合物（收率 55%）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.45 (18H, s), 2.26 (1H, s), 4.04 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.78 - 6.90 (3H, m), 7.21 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 402 (M^+)

實施例 307

合成 N - (3 - (N' - (2 - 丙基) 胍基) 苯甲基)

（請先閱讀背面之注意事項再填本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (253)

胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 0 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 8 1 (1 H , t , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$) , 4 . 1 5
(2 H , d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$) , 4 . 2 4 (2 H , s)
, 7 . 2 8 - 7 . 4 1 (2 H , m) , 7 . 4 7 (1 H ,
d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 5 8 (1 H , dd , $J =$
7 . 9 , 7 . 9 Hz)

MS (m / z) 2 0 2 (M^+)

實施例 3 0 8

合成 N - (2 - 硝基乙基) 酞醯亞胺

以 2 - 硝基苯乙醇為起始原料，與實施例 1 7 9 一樣操作得標題化合物 (收率 9 7 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3 . 3 1 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 4 . 1 0
(2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 2 8 - 7 . 5 0 (3 H , m) , 7 . 6 8 - 7 . 7 4 (2 H , m) ,
7 . 7 7 - 7 . 8 4 (2 H , m) , 7 . 9 6 - 8 . 2 0
(1 H , m)

實施例 3 0 9

合成 N - (2 - 硝基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (254)

以 2 . 1 8 g 實施例 3 0 8 所得化合物為起始原料，與實施例 1 8 0 一樣得 2 - 硝基苯乙胺。於室溫下攪拌 1 4 小時所得胺體，1 . 7 7 g 二碳酸二第三丁酯，1 2 0 m l 二氯甲烷及 3 0 m l 2 N 氫氧化鈉水溶液所成之二層系混合物。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓下餾去。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1）精製，得 1 . 9 5 g（收率 9 9 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 3 . 0 9 (2 H , t , J = 6 . 6 \text{ Hz}) , 3 . 4 6 (2 H , dt , J = 6 . 6 , 6 . 6 \text{ Hz}) , 4 . 7 0 (1 H , brs) , 7 . 3 4 - 7 . 4 3 (2 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 5 9 (1 H , m) , 7 . 9 1 - 7 . 9 7 (1 H , m)

MS (m / z) 2 6 6 (M⁺)

實施例 3 1 0

合成 N - (2 - 胺苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 0 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物（收率 9 4 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 2 . 7 0 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 2 8 (2 H , dt , J = 6 . 9 , 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 9 3 (2 H , brs) , 4 . 8 7 (

（請先閱讀背面之注意事項再填本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (255)

1 H, b r s), 6.64 - 6.74 (2 H, m),

6.96 - 7.09 (2 H, m)

MS (m/z) 236 (M⁺)

實施例 3 1 1

合成 N - (2 - 硫脲基苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 1 0 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物 (收率 98%)。

¹H - NMR (CDCl₃)

δ: 1.35 (9 H, s), 2.80 (2 H, t, J =

6.9 Hz), 3.32 (2 H, dt, J = 6.9,

6.9 Hz), 4.80 (1 H, b r s), 6.28

(2 H, b r s), 7.20 - 7.28 (4 H, m)

MS (m/z) 295 (M⁺)

實施例 3 1 2

合成 N - (2 - (S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 1 1 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 81%)。

¹H - NMR (CDCl₃)

δ: 1.33 - 1.40 (3 H, m), 1.39 (9 H

, s), 2.69 (2 H, t, J = 6.3 Hz),

3.00 - 3.20 (2 H, m), 3.32 (2 H,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (256)

d t , J = 6 . 3 , 6 . 3 H z) , 4 . 5 6 (2 H ,
b r s) , 5 . 2 7 (1 H , b r s) , 6 . 8 0 -
6 . 8 8 (1 H , m) , 6 . 9 5 - 7 . 0 5 (1 H , m
) , 7 . 1 2 - 7 . 2 4 (2 H , m)
M S (m / z) 3 2 3 (M +)

實施例 3 1 3

合成 N - (2 - (S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 胺 · 二
鹽酸鹽

以實施例 3 1 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得標題化合物（收率 8 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 3 5 - 1 . 5 0 (3 H , m) , 2 . 9 9 (2 H
, t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 0 - 3 . 3 3 (4 H ,
m) , 7 . 3 6 - 7 . 4 2 (1 H , m) , 7 . 4 4 -
7 . 6 0 (3 H , m)

實施例 3 1 4

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 氟苯甲基) 亞胺基二羧酸二
第三丁酯

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得標題化合物（收率 8 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 3 . 5 0 (2 H , b r s

（請先閱讀背面之注意事項再填本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (257)

) , 4 . 7 8 (2 H , s) , 6 . 4 7 - 6 . 5 4 (2 H , m) , 6 . 7 7 - 6 . 8 5 (1 H , m)

實施例 3 1 5

合成 N - (2 - 氟 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 3 1 4 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物 (收率 9 9 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 4 . 8 4 (2 H , s) , 6 . 1 1 (2 H , b r s) , 7 . 0 9 - 7 . 1 4 (3 H , m) , 8 . 0 6 (1 H , b r s)

實施例 3 1 6

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 氟化苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 1 5 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 5 3 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 3 - 1 . 3 9 (3 H , m) , 1 . 4 5 (9 H , s) , 3 . 0 0 - 3 . 1 7 (2 H , m) , 4 . 2 3 (2 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz}) , 4 . 4 9 (1 H , b r s) , 4 . 8 5 (1 H , b r s) , 6 . 7 1 - 7 . 0 1 (4 H , m)

五、發明說明 (258)

M S (m / z) 3 2 7 (M ⁺)

實施例 3 1 7

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 氟化苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 1 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 3 %）。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 0
- 3 . 2 8 (2 H , m) , 4 . 2 9 (2 H , s) ,
7 . 3 9 - 7 . 5 3 (3 H , m)

M S (m / z) 2 2 7 (M ⁺)

實施例 3 1 8

合成 N - (2 - 羥基 - 5 - 硝苯甲基) 酞鹽亞胺

在氮氣氛下，於 9 3 7 mg 實施例 1 1 7 所得化合物之 3 0 m l 無水二氯甲烷溶液中，於 - 7 8 °C 滴下 9 m l 1 . 0 M 三溴化硼之二氯甲烷溶液後，於 - 7 8 °C 攪拌 1 小時，於室溫攪拌 2 1 小時。反應液中加入水，以氯仿萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 1：1）精製，得 7 4 3 mg（收率 8 3 %）標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

五、發明說明 (259)

δ : 4 . 8 4 (2 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 7 . 8 5 - 7 . 9 2 (4 H , m) ,
7 . 9 5 (1 H , d d , J = 9 . 2 , 2 . 6 H z) ,
8 . 0 6 (1 H , d d , J = 9 . 2 , 2 . 6 H z) ,
1 1 . 4 (1 H , s)
M S (m / z) 2 9 8 (M +)

實施例 3 1 9

合成 N - (2 - 乙氧基 - 5 - 硝苯甲基) 酞醯亞胺

氮氣氛，0℃下，於36mg（含量60%）氫化鈉及5mℓ無水二甲基甲醯胺之混合物中，依序滴入224mg實施例318所得化合物之3mℓ無水二甲基甲醯胺溶液，0.072mℓ乙基碘，於室溫攪拌24小時。反應溶中加入水，減壓下餾去後，殘留物中加入乙酸乙酯與水。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯=1：1）精製，得213mg（收率87%）標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 4 . 1 7 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 4 . 9 3 (2 H , s) , 6 . 9 0 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 7 . 7 4 - 7 . 9 1 (4 H , m) , 8 . 0 5 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 8 . 1 7 (1 H , d d , J = 9 . 2 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填「本頁」)

裝

訂

線

五、發明說明 (260)

2. 6 H z)

M S (m / z) 3 2 6 (M ⁺)

實施例 3 2 0

合成 N - (2 - 乙氧基 - 5 - 硝苯甲基) 胺基甲酸第三
丁酯

以實施例 3 1 9 所得化合物為起始原料，與實施例
3 0 9 一樣操作得標題化合物 (收率 9 5 %) 。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 1 . 4 9 (3 H , t , J =
7 . 3 H z) , 4 . 1 7 (2 H , q , J = 7 . 3 H z)
, 4 . 3 6 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 4 . 9 8 (
1 H , b r s) , 6 . 8 6 - 6 . 9 1 (1 H , m) ,
8 . 1 4 - 8 . 1 7 (2 H , m)

實施例 3 2 1

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 乙氧苯甲基) 胺基甲酸第三
丁酯

以實施例 3 2 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得標題化合物 (收率 7 5 %) 。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 3 8 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 1 . 4 4
(9 H , s) , 3 . 4 1 (2 H , b r s) , 3 . 9 7 (
2 H , q , J = 6 . 9 H z) , 4 . 2 3 (2 H , d , J

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (261)

= 5 . 9 H z) , 5 . 0 0 (1 H , b r s) , 6 . 5 5
(1 H , d d , J = 8 . 6 , 3 . 0 H z) , 6 . 6 6 -
6 . 6 9 (2 H , m)

實施例 3 2 2

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 乙氧苯甲基) 胺基甲酸第三
丁酯

以實施例 3 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 0 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 4
(9 H , s) , 4 . 0 7 (2 H , q , J = 7 . 3 H z)
, 4 . 2 8 (2 H , d , J = 6 . 3 H z) , 5 . 0 3 (1 H , b r s) , 6 . 0 4 (2 H , b r s) , 6 . 8 5
(1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 7 - 7 . 1 6 (2 H , m) , 7 . 8 5 (1 H , b r s)

$\text{MS} (m/z) 325 (M^+)$

實施例 3 2 3

合成 N - (2 - 乙氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯
甲基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 3 2 2 所得化合物為起始原料，與實施例
2 7 一樣操作得標題化合物 (收率 9 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (262)

δ : 1 . 3 8 (6 H , t , J = 7 . 6 H z) , 1 . 4 5
 (9 H , s) , 3 . 2 2 (2 H , q , J = 7 . 6 H z)
 , 4 . 0 7 (2 H , q , J = 7 . 6 H z) , 4 . 2 8 -
 4 . 2 9 (2 H , m) , 5 . 0 2 (1 H , b r s) ,
 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 6 -
 7 . 1 0 (2 H , m)

M S (m / z) 3 5 3 (M⁺)

實施例 3 2 4

合成 N - (2 - 乙氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯
 甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 2 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5
 一樣操作定量地得標題化合物。

¹H - N M R (D₂O)

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 1 . 4 3
 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 3 . 1 5 - 3 . 3 0 (2 H , m) ,
 4 . 1 6 - 4 . 3 1 (4 H , m) ,
 7 . 2 0 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) ,
 7 . 4 2 (1 H , d d , J = 8 . 9 , 2 . 6 H z)

M S (m / z) 2 5 3 (M⁺)

實施例 3 2 5

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (263)

)- 2 - 乙氧苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 9 0 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 0 - 1 . 4 7 (3 H , m) , 1 . 4 5 (9 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 3 . 3 3 - 3 . 4 3 (2 H , m) , 4 . 0 6 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 1 6 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 4 . 9 7 (1 H , b r s) , 6 . 8 3 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 0 4 - 7 . 1 2 (2 H , m)

實施例 3 2 6

合成 N - (2 - 乙氧基 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 2 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 3 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 2 9 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 1 7 - 4 . 2 8 (4 H , m) , 7 . 1 6 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 2 9 (1 H , d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 6 (1 H , d d , $J = 8 . 9 , 2 . 6 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (264)

M S (m / z) 2 3 6 (M ⁺)

實施例 3 2 7

合成 N - (2 - 乙氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作定量地得標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 4 4 - 1 . 4 8 (3 H , m) , 4 . 0 5 - 4 . 1 1 (2 H , m) , 4 . 3 0 (2 H , d , J = 3 . 0 H z) , 5 . 0 8 (1 H , b r s) , 6 . 8 8 - 6 . 9 3 (1 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 2 7 (2 H , m) , 9 . 6 3 (1 H , b r s)

M S (m / z) 3 5 3 (M ⁺)

實施例 3 2 8

合成 N - (2 - 乙氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 3 2 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 9 5 %) 。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 4 . 1 9 - 4 . 2 9 (4 H , m) , 7 . 1 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 2 . 6 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (265)

， 7 . 3 9 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 6 H z)

實施例 3 2 9

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 甲氧苯甲基) 酞醯亞胺

以實施例 1 1 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物 (收率 9 1 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3 . 3 6 (2 H , b r s) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 4 . 8 5 (2 H , s) , 6 . 5 2 - 6 . 5 9 (2 H , m) , 6 . 7 0 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 6 8 - 7 . 7 6 (2 H , m) , 7 . 8 2 - 7 . 9 0 (2 H , m)

實施例 3 3 0

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - (N ' - 三氟化乙醯氧胺基) 苯甲基) 酞醯亞胺

室溫下於 1 5 0 mg 實施例 3 2 9 所得化合物與 0 . 1 3 m l 吡啶之 5 m l 無水二氯甲烷溶液中滴下 0 . 1 6 5 m l 無水三氟化乙酸，於室溫下攪拌 1 小時。反應溶液中加入水，以二氯甲烷萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去。所得殘留物以氯仿洗淨，得 1 7 6 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (266)

δ : 3.86 (3 H, s), 4.89 (2 H, s),
6.87 (1 H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.17 (
1 H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.66 (1 H, dd,
 $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.71 - 7.74 (2 H
, m), 7.83 - 7.87 (2 H, m)

MS (m/z) 378 (M^+)

實施例 331

合成 N - (2 - 羥基 - 5 - (N' - 三氟化乙醯氧胺基)
) 苯甲基) 酞醯亞胺

以實施例 330 所得化合物為起始原料，與實施例
318 一樣操作 (收率 93%) 得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO- d_6)

δ : 4.71 (2 H, s), 6.84 (1 H, d, $J =$
8.9 Hz), 7.16 (1 H, d, $J = 2.3$ Hz)
, 7.52 (1 H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz),
7.86 - 7.97 (4 H, m), 9.88 (1 H, s)
, 10.88 (1 H, s)

MS (m/z) 364 (M^+)

實施例 332

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N' - 三氟化乙醯氧
胺基) 苯甲基) 酞醯亞胺

以實施例 331 所得化合物為起始原料，用碳酸鉀為

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (267)

驗，以苯甲溴為反應劑，與實施例 3 1 9 一樣操作得標題化合物（收率 5 3 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO- d_6)

δ : 4 . 8 0 (2 H , s) , 5 . 1 9 (2 H , s) ,
7 . 0 0 - 7 . 1 8 (2 H , m) , 7 . 2 7 - 7 . 5 2
(5 H , m) , 7 . 6 8 (1 H , d d , J = 8 . 9 ,
2 . 6 H z) , 7 . 8 5 - 7 . 9 8 (4 H , m) ,
1 0 . 9 9 (1 H , b r s)
MS (m / z) 4 5 4 (M^+)

實施例 3 3 3

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 苯甲氧基苯甲基) 胺

以 6 8 4 mg 實施例 3 3 2 所得化合物做為起始原料，與實施例 1 8 0 一樣得 N - (3 - 胺甲基 - 4 - 苯甲氧基苯基) - 2 , 2 , 2 - 三氟化乙醯胺。所得胺體之 1 0 . 6 m l 含水 6 % 甲醇溶液中，加入 2 6 5 mg 碳酸鉀，加熱回流 2 小時。減壓下餾去反應液後，殘留物中加入乙酸乙酯與水。以飽和氯化鈉水溶液洗淨後以無水硫酸鈉乾燥，減壓餾去，得 3 3 9 mg (收率 9 8 %) 得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl $_3$)

δ : 3 . 7 9 (2 H , s) , 5 . 0 2 (2 H , s) ,
6 . 5 4 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 3 . 0 H z) ,
6 . 6 5 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) , 6 . 7 6 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (268)

1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 0 - 7 . 4 3 (5 H , m)

M S (m / z) 2 2 8 (M +)

實施例 3 3 4

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 苯甲氧苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 3 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 3 一樣操作得標題化合物（收率 7 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 4 . 2 6 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 4 . 9 8 (1 H , b r s) , 5 . 0 1 (2 H , s) , 6 . 5 5 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 6 H z) , 6 . 6 7 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 6 . 7 6 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 3 1 - 7 . 4 0 (5 H , m)

M S (m / z) 3 2 8 (M +)

實施例 3 3 5

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 8 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d ₆)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (269)

δ : 1 . 4 0 (9 H , s) , 4 . 1 7 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 5 . 1 3 (2 H , s) , 7 . 0 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 7 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 7 . 1 1 - 7 . 2 2 (2 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 5 0 (4 H , m) , 9 . 5 1 (1 H , b r s)

實施例 3 3 6

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 3 5 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 9 3 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 3 (9 H , s) , 3 . 0 0 - 3 . 0 7 (2 H , m) , 4 . 3 2 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 4 . 5 0 (1 H , b r s) , 4 . 9 7 (1 H , b r s) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 7 2 - 6 . 9 0 (3 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 4 2 (5 H , m)

$\text{MS} (m/z) 415 (\text{M}^+)$

實施例 3 3 7

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (270)

以實施例 3 3 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 9 4 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 3 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 2 4 (2 H , s) , 5 . 3 4 (2 H , s) , 7 . 2 4 - 7 . 6 0 (8 H , m)

實施例 3 3 8

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 第三丁氧羰基 = N '' - 乙胍基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 7 0 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 7 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 3 . 3 6 - 3 . 4 1 (2 H , m) , 4 . 3 3 (2 H , d , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$) , 4 . 9 8 (1 H , b r s) , 5 . 1 0 (2 H , s) , 6 . 9 2 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 0 1 - 7 . 1 9 (2 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 4 5 (5 H , m)

實施例 3 3 9

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (271)

基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 3 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 9 4 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 9 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 2 2 (2 H , s) , 5 . 3 2 (2 H , s) , 7 . 2 0 - 7 . 5 8 (8 H , m)
MS (m / z) 2 9 8 (M^+)

實施例 3 4 0

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯甲
基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得標題化合物 (收率 8 7 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1 . 4 0 (9 H , s) , 4 . 1 9 (2 H , q , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 1 5 (2 H , s) , 7 . 0 2 - 7 . 2 0 (4 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 5 1 (5 H , m) , 8 . 3 0 (1 H , s)

實施例 3 4 1

合成 N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯甲
基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 3 4 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (272)

一樣操作得標題化合物 (收率 32%) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 4.22 (2H, s), 5.31 (2H, s),
7.20 - 7.24 (1H, m), 7.32 - 7.39
(2H, m), 7.40 - 7.57 (5H, m)

實施例 342

合成 2-甲氧基-5-硝苯基乙酸二苯甲酯

以 5.00 g 2-甲氧苯基乙酸為起始原料，與實施例 188 一樣得 2-甲氧基-5-硝苯基乙酸。所得硝基體之 140 ml 二氯甲烷溶液中，於室溫加入二苯基重氮基甲烷之二氯甲烷溶液至反應液呈紫色為止，然後加入乙酸至反應液之紫色消失。依序以飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和氯化鈉水溶液洗淨反應液後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下餾去。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製，得 2.34 g (收率 21%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3.73 (3H, s), 3.77 (2H, s),
6.88 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 6.91 (
1H, s), 7.20 - 7.39 (10H, m),
8.12 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 8.20 (
1H, dd, $J = 8.6, 2.6 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (273)

實施例 3 4 3

合成 2 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯基) 丙酸二苯甲酯

以實施例 3 4 2 所得化合物為起始原料，用甲基碘做為反應劑，與實施例 1 a 一樣操作得標題化合物（收率 46 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.55 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.63 (3 H , s) , 4.08 (1 H , q , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 6.84 (1 H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$) , 6.91 (1 H , s) , 7.15 - 7.38 (10 H , m) , 8.12 (1 H , d , $J = 2.6 \text{ Hz}$) , 8.19 (1 H , dd , $J = 8.9 , 2.6 \text{ Hz}$)

實施例 3 4 4

合成 2 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯基) - 2 - 甲基丙酸二苯甲酯

以實施例 3 4 3 所得化合物為起始原料，與實施例 3 4 3 一樣操作得標題化合物（收率 82 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.60 (6 H , s) , 3.26 (3 H , s) , 6.73 (1 H , d , $J = 8.9 \text{ Hz}$) , 6.94 (1 H , s) , 7.12 - 7.31 (10 H , m) , 8.19 (1 H , dd , $J = 8.9 , 2.6 \text{ Hz}$) , 8.26 (1 H , d , $J = 2.6 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (274)

實施例 3 4 5

合成 2 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯基) - 2 - 甲基丙酸

以實施例 3 4 4 所得化合物為起始原料，與實施例 1 b 一樣操作得標題化合物 (收率 8 8 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 6 0 (6 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) ,
6 . 9 5 (1 H , d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$) , 8 . 1 8 -
8 . 2 3 (2 H , m)

MS (m/z) 2 3 9 (M^+)

實施例 3 4 6

合成 N - (1 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 4 5 所得化合物為起始原料，與實施例 1 c 一樣操作得標題化合物 (收率 4 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 3 (9 H , b r s) , 1 . 7 0 (6 H , s) ,
3 . 9 5 (3 H , s) , 5 . 0 6 (1 H , b r s) ,
6 . 9 4 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 8 . 1 5 (1 H , d d , $J = 8 . 9 , 2 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 2 6 (1 H , d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$)

實施例 3 4 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (275)

合成 N - (1 - (5 - 胺基 - 2 - 甲氧苯基) - 1 - 甲
基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 4 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得標題化合物（收率 8 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 3 (9 H , b r s) , 1 . 6 5 (6 H , s)
, 3 . 7 7 (3 H , s) , 5 . 2 1 (1 H , b r s) ,
6 . 5 4 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 3 . 0 \text{ Hz }) ,
6 . 7 0 - 6 . 7 4 (2 H , m)

MS (m / z) 2 8 0 (M⁺)

實施例 3 4 8

合成 N - (1 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硫脲基苯基) - 1
- 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 4 7 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 0 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 6 6 (6 H , s) ,
3 . 8 5 (3 H , s) , 5 . 0 8 (1 H , b r s) ,
6 . 1 4 (2 H , b r s) , 6 . 9 0 (1 H , d , J =
8 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 0 7 (1 H , d d , J = 8 . 9 ,
2 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 2 3 (1 H , d , J = 2 . 0 \text{ Hz })
, 7 . 8 0 (1 H , b r s)

MS (m / z) 3 3 9 (M⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (276)

實施例 3 4 9

合成 N - (1 - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
氧苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸
鹽

以實施例 3 4 8 所得化合物為起始原料，與實施例
2 7 一樣操作得標題化合物（收率 7 0 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (9 H , s) , 1 . 3 6 (3 H , t , J =
7 . 6 \text{ Hz}) , 1 . 6 6 (6 H , s) , 3 . 0 3 (2 H
, q , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 3 . 8 1 (3 H , s) ,
5 . 1 6 (1 H , b r s) , 6 . 8 0 - 6 . 9 1 (3 H
, m)

$\text{MS} (\text{m/z})$ 3 6 7 (M^+)

實施例 3 5 0

合成 N - (1 - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
氧苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺

以 1 1 1 mg 實施例 3 4 9 所得化合物為起始原料，與
實施例 5 一樣反應後，以鹼性矽膠管柱層析術（展開液；
正己烷：氯仿 = 1 : 3 ）精製，得 2 4 . 9 mg （收率 4 2
%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 - 1 . 4 1 (3 H , m) , 1 . 5 1 (6 H

五、發明說明 (277)

, s), 3.01 - 3.15 (2 H, m), 3.85 (3 H, s), 4.50 (1 H, brs), 6.69 - 6.92 (3 H, m)
MS (m/z) 267 (M⁺)

實施例 351

合成 N, N' - 二 (第三丁氧羰基) - N - (3 - 硝苯甲基) 肼

冰冷下, 在 2.06 g 三苯膦之 20 ml 四氫呋喃溶液中, 滴下 1.80 g 偶氮基二羧酸二第三丁酯之 15 ml 四氫呋喃溶液, 攪拌 15 分鐘。再於此反應液中滴下 1.0 g 間硝苯甲基醇之 15 ml 四氫呋喃溶液, 於室溫下攪拌 63 小時。減壓下濃縮反應液, 所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液: 正己烷: 乙酸乙酯 = 1:1) 精製, 得 2.25 g (收率 94%) 標題化合物。

¹H - NMR (CDCl₃)

δ: 1.47 (9 H, s), 1.49 (9 H, s), 4.72 (2 H, s), 6.30 (1 H, brs), 7.51 (1 H, t, J = 7.3 Hz), 7.65 (1 H, d, J = 7.3 Hz), 8.15 (1 H, d, J = 7.3 Hz), 8.16 (1 H, s)

實施例 352

合成 N - (3 - 胺苯甲基) - N, N' - 二 (第三丁氧

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (278)

羰基) 肼

以實施例 3 5 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 9 8 5 mg (收率 6 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) ,
4 . 5 6 (2 H , s) , 6 . 2 5 (1 H , b r s) ,
6 . 5 9 (1 H , d , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 6 . 6 5 (1 H , d , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 6 . 8 1 - 6 . 9 8 (2 H , m)

實施例 3 5 3

合成 N , N ' - 二 (第三丁氧羰基) - N - (3 - 硫脲基苯甲基) 肼

以實施例 3 5 2 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 1 7 3 mg (收率 7 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) ,
4 . 6 0 (2 H , s) , 6 . 4 4 (1 H , b r s) ,
6 . 5 7 (2 H , b r s) , 7 . 0 8 - 7 . 2 1 (2 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 4 0 (2 H , m) , 8 . 2 7 (1 H , m)

實施例 3 5 4

合成 N , N ' - 二 (第三丁氧羰基) - N - (3 - (S

五、發明說明 (279)

— 乙基異硫脲基) 苯甲基) 肼 · 氫碘酸鹽

以實施例 3 5 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得 1 4 3 mg (收率 7 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) , 3 . 3 1 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 6 4 (2 H , s) , 6 . 4 0 (1 H , b r s) , 7 . 2 3 - 7 . 4 1 (4 H , m)

實施例 3 5 5

合成 N - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基肼 · 三鹽酸鹽

以實施例 3 5 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 6 2 mg (收率 7 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 8 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 0 8 (2 H , s) , 7 . 3 0 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 4 1 (1 H , s) , 7 . 4 2 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 5 3 (1 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 9 . 2 6 (1 H , b r s) , 9 . 6 1 (1 H , b r s) , 1 1 . 5 1 (1 H , b r s)

MS (m/z) 2 2 4 (M^+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (280)

實施例 3 5 6

合成 N , N ' - 二 (第三丁羰基) - N - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基) 肼

以實施例 3 5 2 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 22 mg (收率 18 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.32 (9 H , s) , 1.48 (9 H , s) ,
4.62 (2 H , s) , 6.48 (1 H , b r s) ,
7.15 - 7.25 (2 H , m) , 7.38 (1 H , t
, $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 7.49 (1 H , s) , 9.54
(1 H , b r s)

MS (m/z) 224 ($\text{M}^+ - 200$)

實施例 3 5 7

合成 3 - (N ' - 硝胍基) 苯甲基肼 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 5 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 15 mg (收率 74 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 3.75 (2 H , s) , 7.08 - 7.40 (6 H
, m) , 8.26 (2 H , b r s)

MS (m/z) 208 ($\text{M}^+ - 16$)

實施例 3 5 8

合成 N - (4 - 硝苯丙基) 胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (281)

以 4 - (4 - 硝 苯 基) 丁 酸 為 起 始 原 料 , 與 實 施 例 1 c 一 樣 操 作 得 4 0 0 mg (收 率 3 0 %) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 8 4 (2 H , quin , J = 7 . 3 H z) , 2 . 7 5 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 1 0 - 3 . 2 6 (2 H , m) , 4 . 5 7 (1 H , b r s) , 7 . 3 4 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 5 (2 H , d , J = 8 . 8 H z)

MS (m / z) 2 8 1 (M^+)

實 施 例 3 5 9

合 成 N - (4 - 胺 苯 丙 基) 胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

以 實 施 例 3 5 8 所 得 化 合 物 為 起 始 原 料 , 與 實 施 例 2 一 樣 操 作 得 1 7 0 mg (收 率 4 8 %) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 1 . 7 5 (2 H , quin , J = 7 . 3 H z) , 2 . 5 3 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 0 4 - 3 . 1 8 (2 H , m) , 3 . 5 3 (2 H , b r s) , 4 . 4 8 (1 H , b r s) , 6 . 6 2 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 6 . 9 5 (2 H , d , J = 8 . 3 H z)

實 施 例 3 6 0

合 成 N - (4 - (N - 硝 胍 基) 苯 丙 基) 胺 基 甲 酸 第

(請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (282)

三丁酯

以實施例 3 5 9 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 4 2 mg (收率 3 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 1 . 8 2 (2 H , quin , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 7 0 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 1 6 (2 H , dt , $J = 7 . 3 , 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 5 4 (1 H , brs) , 7 . 2 4 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 3 1 (2 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 9 . 6 0 (1 H , brs)

實施例 3 6 1

合成 N - (4 - (N ' - 硝胍基) 苯丙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 3 6 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 3 5 . 5 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 9 4 (2 H , quin , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) ,
2 . 6 7 (2 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 2 . 7 4 -
2 . 8 6 (2 H , m) , 7 . 2 0 (2 H , d , $J =$
8 . 6 Hz) , 7 . 2 6 (2 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)
, 8 . 1 6 (1 H , brs) , 9 . 5 8 (1 H , s)
MS (m / z) 2 3 7 (M^+)

實施例 3 6 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (283)

合成 N - (3 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以間硝苯甲溴為起始原料，與實施例 1 2 7 一樣操作定量地得 1 1 . 7 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 8 (1 8 \text{H} , \text{s}) , 4 . 8 6 (2 \text{H} , \text{s}) ,
7 . 4 9 (1 \text{H} , \text{dd} , J = 7 . 9 , 7 . 5 \text{Hz}) ,
7 . 6 5 (1 \text{H} , \text{d} , J = 7 . 5 \text{Hz}) , 8 . 1 3 (1 \text{H} , \text{d} , J = 7 . 9 \text{Hz}) , 8 . 1 9 (1 \text{H} , \text{s})

實施例 3 6 3

合成 N - (3 - 胺苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 3 6 2 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 5 . 4 5 g (收率 4 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (1 8 \text{H} , \text{s}) , 3 . 6 0 (2 \text{H} , \text{br s}) ,
4 . 6 8 (2 \text{H} , \text{s}) , 6 . 5 3 - 6 . 5 8 (1 \text{H} , \text{m}) ,
6 . 6 0 (1 \text{H} , \text{s}) , 6 . 6 6 (1 \text{H} , \text{d} , J = 7 . 6 \text{Hz}) ,
7 . 0 7 (1 \text{H} , \text{dd} , J = 7 . 9 , 7 . 6 \text{Hz})

實施例 3 6 4

合成 N - (3 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 3 6 3 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (284)

1 2 0 一樣操作定量地得 2 . 1 g 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (1 8 \text{H} , \text{s}) , 4 . 7 8 (2 \text{H} , \text{s}) ,
6 . 1 2 (2 \text{H} , \text{br s}) , 7 . 1 0 - 7 . 4 2 (4 \text{H} , \text{m}) , 7 . 9 6 (1 \text{H} , \text{br s})

實施例 3 6 5

合成 N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 3 6 4 所得化合物為起始原料，與實施例 4 一樣操作得 1 . 8 1 g (收率 7 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (1 8 \text{H} , \text{s}) , 2 . 4 6 (3 \text{H} , \text{s}) ,
4 . 4 9 (1 \text{H} , \text{br s}) , 4 . 7 5 (2 \text{H} , \text{s}) ,
6 . 7 6 - 6 . 8 8 (2 \text{H} , \text{m}) , 6 . 9 5 (1 \text{H} , \text{d} , \text{J} = 7 . 6 \text{Hz}) , 7 . 2 0 - 7 . 2 8 (1 \text{H} , \text{m})

實施例 3 6 6

合成 N - (3 - (N - 甲胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

於 8 0 °C 加熱 4 小時 1 5 8 mg 實施例 3 6 5 所得化合物，3 1 mg 甲胺 · 鹽酸鹽，1 5 6 mg 三乙胺及 3 m l 二甲基甲醯胺之混合物。減壓下濃縮反應液，以鹼性矽膠管柱層析術 (展開液：二氯甲烷：甲醇 = 2 0 : 1) 精製所得

五、發明說明 (285)

殘留物，得 60 mg (收率 72%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.45 (18 H, s), 2.85 (3 H, s),
4.73 (2 H, s), 6.81 (1 H, d, $J =$
7.9 Hz), 6.85 (1 H, s), 6.89 (1 H
, d, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (1 H, dd, $J =$
7.9, 7.6 Hz)

實施例 367

合成 N - (3 - (N' - 甲胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 366 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 49 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$)

δ : 2.84 (3 H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.03
(2 H, s), 7.22 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz)
, 7.44 - 7.51 (1 H, m), 7.69 -
7.86 (2 H, m), 9.82 (1 H, br s)
MS (m/z) 178 (M^+)

實施例 368

合成 N - (3 - (N' - 乙胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 365 所得化合物為起始原料，用乙胺 · 鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (286)

酸鹽為反應劑，與實施例 3 6 6 一樣操作得 5 9 mg (收率 6 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 1 9 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 3 . 2 3 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 7 3 (2 H , s) , 6 . 8 0 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 6 . 8 5 (1 H , s) , 6 . 8 8 (1 H , d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 2 1 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 7 . 5 \text{ Hz}$)

實施例 3 6 9

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 6 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 2 8 . 6 mg (收率 7 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 1 6 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 2 6 - 3 . 3 8 (2 H , m) , 4 . 0 3 (2 H , d , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 2 1 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 6 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 3 9 (1 H , s) , 7 . 4 8 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 7 7 (1 H , brs) , 7 . 9 6 - 8 . 0 2 (1 H , m) , 8 . 4 7 (2 H , brs) , 9 . 9 2 (1 H , brs)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (287)

M S (m / z) 1 9 2 (M ⁺)

實施例 3 7 0

合成 N - (3 - (N ' - 正丙胍基) 苯甲基) 亞胺基二
羧酸二第三丁酯

以實施例 3 6 5 所得化合物為起始原料，用正丙胺做為反應劑，與實施例 3 6 6 一樣操作得 1 5 mg (收率 6 4 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 0 . 9 6 (3 H , t , J = 7 . 6 H z) , 1 . 4 5
(1 8 H , s) , 1 . 5 4 - 1 . 6 6 (2 H , m) ,
3 . 1 5 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 4 . 7 3 (2 H , s) , 6 . 8 4 - 6 . 9 7 (3 H , m) ,
7 . 2 1 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)

實施例 3 7 1

合成 N - (3 - (N ' - 正丙胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽
酸鹽

以實施例 3 7 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 1 0 . 7 mg 標題化合物。

¹H - N M R (D M S O - d ₆)

δ : 0 . 9 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 5 0
- 1 . 6 2 (2 H , m) , 3 . 2 0 (2 H , d t , J =
6 . 6 , 6 . 3 H z) , 4 . 0 4 (2 H , d , J =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (288)

5 . 6 H z) , 7 . 2 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)
 , 7 . 3 4 (1 H , s) , 7 . 3 5 (1 H , d , J =
 7 . 6 H z) , 7 . 4 8 (1 H , d d , J = 7 . 9 ,
 7 . 6 H z) , 7 . 6 7 - 7 . 7 3 (1 H , m) ,
 7 . 9 0 - 7 . 9 6 (1 H , m) , 9 . 7 3 (1 H ,
 b r s)
 M S (m / z) 2 0 6 (M ⁺)

實施例 3 7 2

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 二甲胺

在 4 3 . 5 mg 實施例 4 0 所得化合物之 5 m l 乙腈溶
 液中，加入 0 . 1 m l 4 N 氯化氫之 1 , 4 - 二氧陸圓
 溶液，5 0 m l 甲基碘，加熱回流 5 小時。減壓下濃縮反
 應液，以鹼性矽膠管柱層析術（展開液：二氯甲烷：甲醇
 = 5 : 1）精製所得殘留物，得 9 . 2 mg（收率 1 9 %）
 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 1 4
 (6 H , s) , 2 . 8 9 (2 H , q , J = 7 . 3 H z)
 , 3 . 3 1 (2 H , s) , 6 . 1 6 (2 H , b r s) ,
 6 . 6 0 - 6 . 6 4 (2 H , m) , 6 . 8 4 (1 H , d
 , J = 7 . 3 H z) , 7 . 1 6 (1 H , d d , J =
 7 . 6 , 7 . 3 H z)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (289)

實施例 3 7 3

合成 N - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 苯甲基) 二甲胺

以實施例 3 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 1 0 4 mg (收率 6 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 5 - 1 . 1 0 (3 H , m) , 1 . 5 1 (9 H , s) , 2 . 2 5 (6 H , s) , 3 . 3 9 - 3 . 4 2 (4 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 3 3 (4 H , m)

MS (m/z) 3 2 0 (M^+)

實施例 3 7 4

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 二甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 7 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 4 8 . 2 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 1 5 (3 H , t , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 7 0 (3 H , d , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 2 9 (2 H , q , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 4 . 2 7 (2 H , d , $J = 4 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 2 8 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 4 2 - 7 . 5 6 (2 H , m) , 7 . 8 0 (1 H , b r s) , 8 . 0 0 - 8 . 0 8 (1 H , m) , 9 . 9 2 (1 H , s) , 1 0 . 9 2 (1 H , b r s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (290)

M S (m / z) 2 2 0 (M ⁺)

實施例 3 7 5

合成 N - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 1 0 7 mg (收率 6 9 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 0 6 - 1 . 1 8 (3 H , m) , 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 2 . 8 3 (3 H , s) , 3 . 3 8 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) , 4 . 4 2 (2 H , s) , 7 . 0 6 - 7 . 3 4 (4 H , m) , 1 0 . 5 8 (1 H , b r s)

實施例 3 7 6

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 7 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 5 7 . 6 mg 標題化合物。

¹H - N M R (D M S O - d ₆)

δ : 1 . 1 6 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 2 . 5 5 (3 H , t , J = 5 . 3 H z) , 3 . 2 5 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 4 . 1 2 (2 H , t , J = 5 . 3 H z) , 7 . 2 5 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 4 0 (

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (291)

^1H , d , $J = 7.9 \text{ Hz}$) , 7.41 (^1H , b r s) , 7.49 (^1H , t , $J = 7.9 \text{ Hz}$) , 7.75 (^1H , b r s) , 7.94 (^1H , t , $J = 5.3 \text{ Hz}$) , 9.22 (^1H , b r s) , 9.78 (^1H , b r s)

M S (m / z) 206 (M^+)

實施例 377

合成 N - (3 - 硝苯甲基) 苯甲基甲胺

於室溫下，在 630 mg 實施例 42 所得化合物，及 768 mg 三乙胺之 20 ml 乙腈溶液中滴下 778 mg 苯甲溴。於室溫攪拌 1 小時後加水，以乙酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1）精製，得 925 mg（收率 95%）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2.21 (3 H , s) , 3.57 (2 H , s) , 3.60 (2 H , s) , 7.26 - 7.40 (5 H , m) , 7.48 (^1H , d d , $J = 8.3$, 7.6 Hz) , 7.70 (^1H , d , $J = 7.6 \text{ Hz}$) , 8.10 (^1H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 8.24 (^1H , s)

實施例 378

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (292)

合成 N - (3 - 胺苯甲基) 苯甲基甲胺

以實施例 3 7 7 所得化合物為起始原料，用 5 % 鈀 - 碳為觸媒及乙酸乙酯為反應溶媒與實施例 2 一樣操作得 4 8 7 mg (收率 6 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2 . 1 8 (3 H , s) , 3 . 4 3 (2 H , s) ,
3 . 5 1 (2 H , s) , 3 . 6 4 (2 H , b r s) ,
6 . 5 8 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 7 3 (s
, 1 H) , 6 . 7 5 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,
7 . 1 0 (1 H , d d , $J = 8 . 6 , 7 . 6 \text{ Hz}$) ,
7 . 2 1 - 7 . 3 9 (5 H , m)

實施例 3 7 9

合成 N - (3 - 硫脲基苯甲基) 苯甲基甲胺

以實施例 3 7 8 所得化合物為起始原料，與實施例 4 0 一樣操作得 1 5 3 mg (收率 3 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2 . 1 9 (3 H , s) , 3 . 5 4 (4 H , s) ,
6 . 1 5 (2 H , b r s) , 6 . 6 0 (s , 1 H) ,
6 . 7 5 - 6 . 7 9 (1 H , m) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0
(1 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 3 6 (6 H , m) ,
8 . 0 1 - 8 . 1 8 (1 H , b r s)

實施例 3 8 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (293)

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 苯甲基
甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 7 9 所得化合物為起始原料，與實施例 3 7 2 一樣得 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 苯甲基甲胺，在其中加入 0 . 1 m l 4 N 氯化氫之 1，4 - 二氧陸圓溶液，減壓下濃縮得 9 . 3 mg (收率 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d_6)

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 5 4 (3 H , d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 3 0 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 2 0 - 4 . 3 1 (2 H , m) , 4 . 3 8 - 4 . 4 9 (2 H , m) , 7 . 4 0 - 7 . 5 0 (4 H , m) , 7 . 5 5 - 7 . 6 8 (5 H , m) , 9 . 4 3 (1 H , b r s) , 9 . 7 2 (1 H , b r s) , 1 1 . 2 4 (1 H , b r s) , 1 1 . 6 6 (1 H , b r s)

實施例 3 8 1

合成 N - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙脲基) 苯甲基) 苯甲基甲胺

以實施例 3 7 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 9 6 g (收率 6 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (C D C l $_3$)

δ : 1 . 0 1 - 1 . 1 8 (3 H , m) , 1 . 5 2 (9 H

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (294)

， s) ， 2 . 1 8 (3 H ， s) ， 3 . 3 6 - 3 . 4 1 (2 H ， m) ， 3 . 4 9 (2 H ， s) ， 3 . 5 4 (2 H ， s) ， 4 . 7 1 (1 H ， b r s) ， 7 . 0 8 (1 H ， b r s) ， 7 . 2 6 - 7 . 3 5 (9 H ， m) ， 1 0 . 7 0 (1 H ， b r s)

實施例 3 8 2

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 苯甲基甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 8 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 1 3 3 mg 標題化合物。

¹H - N M R (D M S O - d ₆)

δ : 1 . 1 6 (3 H ， t ， J = 6 . 9 H z) ， 2 . 5 6 (3 H ， s) ， 3 . 2 7 - 3 . 3 3 (2 H ， m) ， 4 . 1 7 - 4 . 2 7 (2 H ， m) ， 4 . 3 6 - 4 . 4 7 (2 H ， m) ， 7 . 2 9 (1 H ， d ， J = 6 . 9 H z) ， 7 . 4 8 - 7 . 6 0 (8 H ， m) ， 7 . 7 3 - 7 . 8 0 (1 H ， m) ， 7 . 9 3 - 7 . 9 9 (2 H ， m) ， 9 . 7 5 (1 H ， b r s) ， 1 0 . 8 7 (1 H ， b r s)

M S (m / z) 2 9 6 (M ⁺)

實施例 3 8 3

合成 N - (3 - 硝苯甲基) 乙胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (295)

以間硝基苯甲醛起始原料，用乙胺·鹽酸鹽做為反應劑，與實施例 4 2 一樣操作得 2 . 8 g (收率 4 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 1 5 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 6 9 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 9 1 (2 H , s) , 7 . 4 9 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 6 8 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 1 1 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 8 . 2 1 (1 H , s)

實施例 3 8 4

合成 N - (3 - 硝基苯基) 乙基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 8 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 2 一樣操作得 1 . 9 4 g (收率 9 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 1 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 8 (9 H , s) , 3 . 2 0 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 5 0 (2 H , s) , 7 . 5 0 (1 H , t , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 5 5 - 7 . 6 0 (1 H , m) , 8 . 1 1 (1 H , s) , 8 . 1 2 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$)

實施例 3 8 5

合成 N - (3 - 胺苯基) 乙基胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (296)

以實施例 3 8 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作定量地得 8 9 0 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 6 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (9 H , s) , 3 . 1 3 - 3 . 2 6 (2 H , m) , 3 . 6 4 (2 H , s) , 4 . 3 4 (2 H , s) , 6 . 5 5 - 6 . 6 5 (3 H , m) , 7 . 0 9 (1 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)

實施例 3 8 6

合成 N - (3 - 硫脲苯甲基) 乙基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 8 5 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 4 6 0 mg (收率 7 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 9 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (9 H , s) , 3 . 2 2 - 3 . 3 0 (2 H , m) , 4 . 4 2 (2 H , s) , 6 . 0 9 (2 H , b r s) , 7 . 1 1 (1 H , s) , 7 . 1 2 (1 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 1 9 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 9 (1 H , d d , $J = 7 . 6 , 5 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 9 2 (1 H , b r s)

實施例 3 8 7

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 乙基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (297)

基甲酸第三丁酯·氫碘酸鹽

以實施例 3 8 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得 1 5 5 mg (收率 4 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 6 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (9 H , s) , 2 . 9 7 - 3 . 1 2 (2 H , m) , 3 . 1 2 - 3 . 3 7 (2 H , m) , 4 . 3 9 (2 H , s) , 4 . 4 8 (1 H , b r s) , 6 . 7 5 - 6 . 8 6 (2 H , m) , 6 . 9 0 (1 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 7 . 3 \text{ Hz}$)

實施例 3 8 8

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 乙基胺·二鹽酸鹽

以實施例 3 8 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 1 6 2 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 2 6 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 3 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 9 0 - 3 . 0 1 (2 H , m) , 3 . 3 5 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 1 1 (2 H , s) , 7 . 3 5 (1 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 5 0 - 7 . 6 6 (3 H , m) , 9 . 5 3 (2 H , b r s) , 9 . 7 5 (1 H , b r s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (298)

1 1 . 7 9 (1 H , b r s)

M S (m / z) 2 3 7 (M +)

實施例 3 8 9

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝基苯基) 甲基胺基甲酸
第三丁酯

冷凍下在 5 0 m l 甲胺之 4 0 % 甲醇溶液中，加入
1 . 0 4 g 5 - 硝基 - 2 - 苯甲溴，於室溫攪拌 1 小時
。減壓下濃縮反應液，與實施例 2 2 一樣處理所得殘留物
，得標題化合物 (收率 3 9 %)

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 9 2 (3 H , s) ,
3 . 9 5 (3 H , s) , 4 . 4 4 (2 H , s) , 6 . 9
2 (1 H , d , J = 9 . 2 \text{ Hz }) , 7 . 9 0 - 8 . 1 9
(2 H , m)

實施例 3 9 0

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 甲氧基苯基) 甲基胺基甲酸
第三丁酯

以實施例 3 8 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作定量地得 4 3 6 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 8 4 (3 H , s) ,
3 . 4 1 (2 H , s) , 3 . 7 5 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (299)

4 . 3 9 (2 H , s) , 6 . 4 7 - 6 . 5 3 (1 H , m) , 6 . 5 6 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 3 H z) , 6 . 7 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z)

實施例 3 9 1

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯甲基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 9 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 7 5 mg (收率 6 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 6 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 7 (9 H , s) , 1 . 5 4 (9 H , s) , 2 . 8 7 (3 H , s) , 3 . 3 8 (2 H , \text{quin} , J = 7 . 3 H z) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 4 2 (2 H , s) , 6 . 8 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 9 7 (1 H , s) , 7 . 0 2 - 7 . 1 3 (1 H , m) , 1 0 . 4 7 (1 H , \text{brs})

實施例 3 9 2

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯甲基) 甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 9 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 4 2 . 6 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (300)

δ : 1 . 1 5 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 2 . 5 2
 - 2 . 5 8 (3 H , m) , 3 . 2 0 - 3 . 3 8 (2 H ,
 m) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 4 . 0 5 - 4 . 1 7 (2 H ,
 m) , 7 . 1 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 2 7 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 3 6 (1 H ,
 s) , 7 . 4 3 - 7 . 6 1 (1 H , m) ,
 7 . 6 6 - 7 . 8 1 (1 H , m) , 9 . 0 5 (1 H ,
 b r s) , 9 . 6 0 (1 H , b r s)
 M S (m / z) 2 3 6 (M +)

實施例 3 9 3

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 甲基胺基
 甲酸第三丁酯

以實施例 3 9 0 所得化合物為起始原料，與實施例
 1 2 0 一樣操作得 2 3 3 mg (收率 9 6 %) 標題化合物。
 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 2 . 8 9 (3 H , s) ,
 3 . 8 5 (3 H , s) , 4 . 4 1 (2 H , s) ,
 5 . 9 8 (2 H , b r s) , 6 . 8 8 (1 H , d , J =
 8 . 6 H z) , 7 . 0 1 (1 H , s) , 7 . 0 5 -
 7 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 7 1 (1 H , s)

實施例 3 9 4

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧基苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (301)

基) 甲基胺基甲酸第三丁酯·氫碘酸鹽

以實施例 3 9 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得 2 1 7 mg (收率 6 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 5 (9 H , s) , 2 . 8 4 (3 H , s) , 2 . 9 2 - 3 . 1 0 (2 H , m) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 4 . 4 1 (2 H , s) , 6 . 7 3 - 6 . 8 1 (3 H , m)

實施例 3 9 5

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯基) 甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 9 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 2 0 7 . 8 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1 . 3 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 5 2 - 2 . 5 9 (3 H , m) , 3 . 2 2 - 3 . 3 6 (2 H , m) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 4 . 0 3 - 4 . 1 8 (2 H , m) , 7 . 2 0 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 7 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 4 7 (1 H , s) , 9 . 0 8 (2 H , b r s) , 9 . 5 7 (1 H , b r s) , 1 1 . 4 5 (1 H , b r s)

$\text{MS} (m/z) 253 (M^+)$

五、發明說明 (302)

實施例 3 9 6

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝基苯基) 二甲胺

以 5 - 硝基 - 2 - 苯甲溴為起始原料，與實施例 3 7 一樣操作得 3 . 4 g (收率 8 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2 . 2 9 (6 H , s) , 3 . 4 7 (2 H , s) ,
3 . 9 4 (3 H , s) , 6 . 9 2 (1 H , d , J =
8 . 9 \text{ Hz}) , 8 . 1 7 (1 H , dd , J = 8 . 9 ,
3 . 0 \text{ Hz}) , 8 . 2 3 (1 H , d , J = 3 . 0 \text{ Hz})

實施例 3 9 7

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 甲氧基苯基) 二甲胺

以實施例 3 9 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 1 . 0 5 g (收率 3 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2 . 2 6 (6 H , s) , 3 . 3 9 (4 H , s) ,
3 . 7 6 (3 H , s) , 6 . 5 8 (1 H , dd , J =
8 . 6 , 3 . 0 \text{ Hz}) , 6 . 7 1 (1 H , d , J =
8 . 6 \text{ Hz}) , 6 . 7 2 (1 H , d , J = 3 . 0 \text{ Hz})

實施例 3 9 8

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙基)
) - 2 - 甲氧基苯基) 二甲胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (303)

以實施例 3 9 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 4 4 mg (收率 4 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 2 - 1 . 1 5 (3 H , m) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 2 . 3 5 (6 H , s) , 3 . 3 9 - 3 . 4 8 (2 H , m) , 3 . 4 9 (2 H , s) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 6 . 8 7 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 0 5 - 7 . 2 6 (2 H , s)

實施例 3 9 9

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯甲基) 二甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 3 9 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 4 4 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 1 5 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 7 3 (6 H , d , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 2 9 (2 H , quin , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 4 . 2 5 (2 H , d , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 1 8 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 3 1 (1 H , dd , $J = 8 . 9$, 1 . 9 Hz) , 7 . 4 4 (1 H , d , $J = 1 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 6 0 (1 H , brs) , 7 . 7 8 - 7 . 8 8 (1 H , m) , 9 . 6 5 (1 H , brs) , 1 0 . 4 1 (1 H , brs)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (304)

M S (m / z) 2 5 0 (M +)

實施例 4 0 0

合成 N - (2 - 甲氧基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 二甲胺

以實施例 3 9 7 所得化合物為起始原料，與實施例 4 0 一樣操作得 4 1 0 mg (收率 6 2 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (C D C l ₃)

δ : 2 . 2 6 (6 H , s) , 3 . 4 3 (2 H , s) ,
3 . 8 5 (3 H , s) , 6 . 0 0 (2 H , b r s) ,
6 . 8 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 7 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 6 H z) , 7 . 2 3 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 7 . 7 7 (1 H , b r s)

實施例 4 0 1

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯甲基) 二甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 0 0 所得化合物為起始原料，與實施例 3 8 0 一樣操作得 6 9 . 5 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d ₆)

δ : 1 . 3 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 7 3 (6 H , d , J = 5 . 0 H z) , 3 . 2 8 - 3 . 4 2 (2 H , m) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 4 . 2 6 (2 H ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (305)

d , J = 5 . 0 H z) , 7 . 2 4 (1 H , d , J =
8 . 6 H z) , 7 . 3 8 - 7 . 4 4 (1 H , m) ,
7 . 5 7 - 7 . 6 0 (1 H , m) , 9 . 2 7 (1 H ,
b r s) , 9 . 6 5 (1 H , b r s) , 1 0 . 6 1 (1 H ,
b r s) , 1 1 . 5 8 (1 H , b r s)
M S (m / z) 2 6 7 (M ⁺)

實施例 4 0 2

合成 N - (3 - 硝 苯 甲 基) 苯 甲 胺

冰冷下，在 1 . 0 g 間硝苯甲基溴及 1 . 1 9 g 二異丙基乙胺之 5 0 m l 甲醇溶液中，滴入 4 9 5 mg 苯甲基溴。於室溫下攪拌反應混合物 3 天後，加入水，以乙酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1）精製，得 5 5 5 mg（收率 5 0 %）標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 3 . 8 3 (2 H , s) , 3 . 9 1 (2 H , s) ,
7 . 2 3 - 7 . 3 8 (5 H , m) , 7 . 4 9 (1 H , t ,
J = 7 . 9 H z) , 7 . 7 0 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
8 . 0 7 - 8 . 1 4 (1 H , m) , 8 . 2 1 (1 H , s)

實施例 4 0 3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (306)

合成 N - (3 - 胺苯甲基) 苯甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 0 2 所得化合物為起始原料，與實施例 2 2 一樣操作後繼而以實施例 2 方法使所得化合物反應得 5 1 7 mg (收率 7 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 9 (9 H , s) , 3 . 6 5 (2 H , b r s) , 4 . 2 5 - 4 . 4 3 (4 H , m) , 6 . 5 0 - 6 . 6 3 (3 H , m) , 7 . 1 1 (1 H , t , J = 7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 2 0 - 7 . 4 0 (5 H , m)

實施例 4 0 4

合成 N - (3 - 硫脲基苯甲基) 苯甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 0 3 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 2 2 3 mg (收率 9 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 9 (9 H , s) , 4 . 4 1 (4 H , b r s) , 6 . 1 6 (2 H , b r s) , 7 . 0 2 - 7 . 2 3 (5 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 4 1 (4 H , m) , 8 . 2 9 (1 H , b r s)

實施例 4 0 5

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 苯甲基胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (307)

以實施例 4 0 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得 2 0 5 mg (收率 6 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 7 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 9 (9 H , s) , 3 . 0 0 - 3 . 1 2 (2 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 4 8 (4 H , m) , 6 . 7 5 - 6 . 9 0 (2 H , m) , 7 . 1 8 - 7 . 3 8 (7 H , m)

實施例 4 0 6

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 苯甲基胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 0 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 1 7 6 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 3 5 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 3 0 - 3 . 4 2 (2 H , m) , 4 . 1 7 - 4 . 2 6 (4 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 6 5 (9 H , m) , 9 . 4 6 (1 H , b r s) , 9 . 7 8 (1 H , b r s) , 1 0 . 0 2 (1 H , b r s) , 1 1 . 8 0 (1 H , b r s)

MS (m/z) 2 9 9 (M^+)

實施例 4 0 7

合成 N - (2 - 甲基 - 3 - 硝基苯基) 甲基胺基甲酸第

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (308)

三丁酯

以 2 - 甲基 - 3 - 硝基苯甲基溴為起始原料，與實施例 389 一樣操作得 900 mg (收率 74%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.47 (9 H , s) , 2.38 (3 H , s) ,
2.83 (3 H , s) , 4.51 (2 H , s) ,
7.30 - 7.34 (2 H , m) , 7.65 - 7.69
(1 H , m)

實施例 408

合成 N - (3 - (胺基 - 2 - 甲苯甲基) 甲基胺基甲酸
第三丁酯

以實施例 407 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作定量地得 805 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.48 (9 H , s) , 2.08 (3 H , s) ,
2.73 (3 H , s) , 3.62 (2 H , b r s) ,
4.44 (2 H , s) , 6.59 (1 H , d , J =
7.6 Hz) , 6.64 (1 H , d , J = 7.6 Hz)
, 6.99 (1 H , t , J = 7.6 Hz)

實施例 409

合成 N - (2 - 甲基 - 3 - 硫脲基苯甲基) 甲基胺基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (309)

酸第三丁酯

以實施例 4 0 8 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 2 2 5 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 7 (9 H , s) , 2 . 2 3 (3 H , s) ,
2 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 4 6 (2 H , s) ,
5 . 7 9 (2 H , b r s) , 7 . 1 7 (1 H , d d , J
= 6 . 9 , 6 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 2 3 - 7 . 3 2 (2 H ,
m) , 7 . 5 6 (1 H , b r s)

實施例 4 1 0

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲基苯甲
基) 甲基胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 4 0 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得 1 1 4 mg (收率 7 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 9 (3 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz }) , 1 . 4 7
(9 H , s) , 2 . 0 7 (3 H , s) , 2 . 7 8 (3 H
, s) , 3 . 0 2 - 3 . 1 8 (2 H , m) , 4 . 3 5 (1
H , b r s) , 4 . 4 5 (2 H , s) , 6 . 7 5 (1
H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 6 . 8 2 (1 H , d , J
= 7 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 1 1 (1 H , d d , J = 7 . 6 ,
7 . 3 \text{ Hz })

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (310)

實施例 4 1 1

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲基苯甲
基) 甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 1 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作定量地得 1 2 8 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 2 7
(3 H , s) , 2 . 6 0 - 2 . 6 5 (3 H , m) ,
3 . 2 5 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 4 . 2 0 - 4 . 2 7
(2 H , m) , 7 . 3 1 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$)
, 7 . 4 1 (1 H , dd , $J = 7 . 6 , 7 . 3 \text{ Hz}$) ,
7 . 6 0 (1 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 9 . 2 3 (2 H , brs) , 9 . 4 5 - 9 . 6 0 (1 H , m) ,
1 1 . 4 6 (1 H , brs)

MS (m/z) 2 3 8 (M^+)

實施例 4 1 2

合成 N - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙脲基) - 2 - 甲基苯基) 甲基胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 0 8 所得化合物為起始原料，與實施例
2 3 3 一樣操作得 4 3 mg (收率 5 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 1 - 1 . 1 8 (3 H , m) , 1 . 4 8 (9 H , s) , 1 . 5 4 (9 H , s) , 2 . 1 8 (3 H , s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (311)

， 2 . 8 1 (3 H , s) , 3 . 3 8 - 3 . 4 2 (2 H , m) , 4 . 4 5 (1 H , s) , 7 . 0 5 - 7 . 2 6 (3 H , m) , 1 0 . 5 6 (1 H , b r s)

實施例 4 1 3

合成 N - (3 - (N - 乙脲基) - 2 - 甲基苯甲基) 甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 1 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 3 0 . 5 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 1 5 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 2 8 (3 H , s) , 2 . 6 3 (3 H , t , $J = 5 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 2 2 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 4 . 1 9 (2 H , t , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 2 6 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 5 (1 H , dd , $J = . 6 , 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 4 5 (1 H , b r s) , 7 . 5 2 (1 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 6 1 - 7 . 7 2 (1 H , m) , 9 . 2 1 (2 H , b r s) , 9 . 5 5 (1 H , b r s)

MS (m/z) 2 2 0 (M^+)

實施例 4 1 4

合成 N - (2 - 甲基 - 3 - 硫脲基苯甲基) 二甲胺

以 N - (3 - 胺基 - 2 - 甲苯基甲基) 二甲胺為起始

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (312)

原料，與實施例 4 0 一樣操作得 3 5 5 mg 標題化合物（收率 5 6 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2 . 2 5 (6 H , s) , 2 . 3 2 (3 H , s) ,
3 . 4 0 (2 H , s) , 5 . 8 1 (2 H , b r s) ,
7 . 1 4 - 7 . 3 2 (3 H , m) , 7 . 5 3 - 7 . 7 2
(1 H , m)

實施例 4 1 5

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲苯基甲
基) 二甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 1 4 所得化合物為起始原料，與實施例 3 8 0 一樣操作得 1 0 8 mg (收率 8 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 3 1
(3 H , s) , 2 . 7 7 (6 H , d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$)
, 3 . 2 8 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 4 0 (2 H ,
d , $J = 5 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 3 5 - 7 . 4 6 (2 H , m)
, 7 . 7 2 (1 H , d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 9 . 5 6
(1 H , b r s) , 1 0 . 6 6 (1 H , b r s) ,
1 1 . 4 9 (1 H , b r s)

MS (m/z) 2 5 2 (M^+)

實施例 4 1 6

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (313)

合成 N - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 甲基苯基) 二甲胺

以 N - (3 - 胺基 - 2 - 甲基苯基) 二甲胺為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 4 6 mg 標題化合物 (收率 4 5 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 0 - 1 . 0 8 (3 H , m) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 2 . 2 6 (9 H , s) , 3 . 3 3 - 3 . 4 3 (2 H , m) , 3 . 4 2 (2 H , s) , 4 . 3 0 (1 H , b r s) , 7 . 0 2 - 7 . 2 0 (3 H , m) , 1 0 . 5 7 (1 H , b r s)

實施例 4 1 7

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲基苯基) 二甲胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 1 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 3 7 . 3 mg (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 1 5 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 3 2 (3 H , s) , 2 . 7 7 (6 H , d , $J = 4 . 0 \text{ Hz}$) , 3 . 2 3 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 4 . 3 8 (2 H , d , $J = 5 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 2 9 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 7 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 5 3 (1 H , b r s) , 7 . 6 4 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (314)

1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 7 0 - 7 . 8 6 (1 H , m) , 9 . 6 7 (1 H , b r s) , 1 0 . 7 1 (1 H , b r s)
M S (m / z) 2 3 5 (M ⁺)

實施例 4 1 8

合成 2 - 甲氧基 - 3 - 硝基苯甲醇

加熱回流 5 小時 4 . 8 2 g 2 - 甲氧基 - 3 - 硝基苯甲酸甲酯 , 2 9 8 mg 氫化硼鋰 , 0 . 2 7 m l 硼酸三甲酯及 2 0 0 m l 無水四氫呋喃之混合物 , 減壓下餾去反應液後 , 加入乙酸乙酯於殘留物。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層 , 以無水硫酸鈉乾燥後 , 減壓下餾去。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液 : 正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 精製 , 得 3 . 1 8 g (收率 7 6 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 2 . 0 8 (1 H , t , J = 5 . 6 H z) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 4 . 8 1 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 7 . 2 3 (1 H , t , J = 7 . 9 H z) , 7 . 6 9 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 7 9 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)

實施例 4 1 9

合成 2 - 甲氧基 - 3 - 硝基苯基溴

以實施例 4 1 8 所得化合物為起始原料 , 與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (315)

5 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 4 . 0 3 (3 H , s) , 4 . 5 7 (2 H , s) ,

7 . 2 1 (1 H , t , J = 7 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 6 5 (

1 H , d d , J = 7 . 9 , 1 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 8 1 (

1 H , d d , J = 7 . 9 , 1 . 6 \text{ Hz })

實施例 4 2 0

合成 N - (2 - 甲氧基 - 3 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸
二第三丁酯

以實施例 4 1 9 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 7 一樣操作得標題化合物 (收率 6 4 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) ,

4 . 9 1 (2 H , s) , 7 . 1 9 (1 H , t , J =

7 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 4 1 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz })

， 7 . 7 4 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz })

實施例 4 2 1

合成 N - (3 - 胺基 - 1 - 甲氧苯甲基) 亞胺基二羧酸
二第三丁酯

以實施例 4 2 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得標題化合物 (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (316)

δ : 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 3 . 7 5 (3 H , s) ,
 4 . 8 5 (2 H , s) , 6 . 5 4 (1 H , d , J =
 7 . 3 H z) , 6 . 6 4 (1 H , d , J = 7 . 3 H z)
 , 6 . 8 7 (1 H , t , J = 7 . 3 H z)

實施例 4 2 2

合成 N - (2 - 甲氧基 - 3 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二
 羧酸二第三丁酯

以實施例 4 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例
 1 2 0 一樣操作得標題化合物 (收率 9 8 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 3 . 8 3 (3 H , s) ,
 4 . 8 6 (2 H , s) , 6 . 2 9 (2 H , b r s) ,
 7 . 1 1 - 7 . 2 0 (3 H , m) , 7 . 8 8 (1 H ,
 b r s)

實施例 4 2 3

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧基苯
 甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 2 2 所得化合物為起始原料，與實施例
 9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 8 6 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 9 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) , 1 . 4 5
 (9 H , s) , 3 . 0 8 - 3 . 1 8 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (317)

3 . 7 7 (3 H , s) , 4 . 3 1 - 4 . 3 2 (2 H , m) , 4 . 5 4 (2 H , b r s) , 4 . 9 8 (1 H , b r s) , 6 . 8 0 - 7 . 0 1 (3 H , m)

實施例 4 2 4

合成 N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧基苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 2 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 7 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 7 . 2 8 (2 H , s) , 7 . 3 5 (1 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 4 5 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 5 4 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 2 . 0 \text{ Hz}$)

實施例 4 2 5

合成 N - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 甲氧基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 5 0 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (2 7 H , s) , 1 . 4 8 - 1 . 5 8 (

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (318)

3 H , m) , 3 . 3 8 - 3 . 4 8 (2 H , m) ,
 3 . 7 8 (3 H , s) , 4 . 8 6 (2 H , s) ,
 7 . 0 0 - 7 . 2 5 (3 H , m)

實施例 4 2 6

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯甲基)
胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 2 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5
 一樣操作得標題化合物（收率 9 3 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 3 4
 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 8 7 (3 H , s)
 , 4 . 2 5 (2 H , s) , 7 . 2 9 (1 H , t , $J =$
 $7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 3 9 - 7 . 4 9 (2 H , m)

實施例 4 2 7

合成 N - (3 - 甲基 - 5 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二
第三丁酯

以 3 - 甲基 - 5 - 硝苯甲基溴為起始原料，與實施例
 2 7 一樣操作得標題化合物（收率 9 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 9 (1 8 H , s) , 2 . 4 4 (3 H , s) ,
 4 . 8 2 (2 H , s) , 7 . 4 4 (1 H , s) ,
 7 . 9 4 (1 H , s) , 7 . 9 8 (1 H , s)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (319)

實施例 4 2 8

合成 N - (5 - 胺基 - 3 - 甲苯甲基) 亞胺基二羧酸二
第三丁酯

以實施例 4 2 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得標題化合物 (收率 8 9 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 2 . 2 3 (3 H , s) ,
3 . 5 6 (2 H , b r s) , 4 . 6 5 (2 H , s) ,
6 . 3 9 (1 H , s) , 6 . 4 1 (1 H , s) ,
6 . 9 4 (1 H , s)

實施例 4 2 9

合成 N - (3 - 甲基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧
酸二第三丁酯

以實施例 4 2 8 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 0 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 2 . 3 4 (3 H , s) ,
4 . 4 7 (2 H , s) , 6 . 1 0 (2 H , b r s) ,
6 . 9 1 (1 H , s) , 6 . 9 6 (1 H , s) ,
7 . 0 6 (1 H , s) , 7 . 8 4 (1 H , b r s)

實施例 4 3 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (320)

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 甲苯基甲
基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 2 9 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 7 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 6
(9 H , s) , 2 . 3 0 (3 H , s) , 2 . 9 5 -
3 . 1 0 (2 H , m) , 4 . 2 4 (2 H , d , $J =$
5 . 6 \text{ Hz}) , 4 . 4 9 (1 H , \text{brs}) , 4 . 8 0 (1 H , \text{brs}) , 6 . 6 4 (2 H , s) , 6 . 7 6 (1 H , s)

實施例 4 3 1

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 甲苯基甲
基) 胺 · 二鹽酸

以實施例 4 3 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得標題化合物 (收率 7 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 4 0
(3 H , s) , 3 . 2 3 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$)
, 4 . 2 0 (2 H , s) , 7 . 2 3 (1 H , s) ,
7 . 2 8 (1 H , s) , 7 . 3 7 (1 H , s)

實施例 4 3 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (321)

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 3 - (甲苯基甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 2 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 6 4 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 1 - 1 . 1 5 (3 H , m) , 1 . 4 7 (2 7 H , s) , 2 . 3 2 (3 H , s) , 3 . 3 4 - 3 . 4 5 (2 H , m) , 4 . 7 2 (2 H , s) , 6 . 8 2 - 7 . 0 0 (3 H , m)

實施例 4 3 3

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 3 - 甲苯基甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 3 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 0 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 3 8 (3 H , s) , 3 . 3 2 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 7 . 1 5 (1 H , s) , 7 . 2 0 (1 H , s) , 7 . 2 6 (1 H , s)

實施例 4 3 4

合成 N - (2 - 苯甲胺基 - 5 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (322)

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料，使用苯甲胺為反應劑，與實施例 2 6 4 一樣操作得標題化合物（收率 7 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 4 . 4 5 - 4 . 4 8 (2 H , m) , 4 . 7 5 (2 H , s) , 6 . 4 2 - 6 . 5 5 (1 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 3 9 (5 H , m) , 7 . 9 7 - 8 . 0 9 (1 H , m) , 8 . 1 7 - 8 . 2 3 (1 H , m)

實施例 4 3 5

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 苯甲胺基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物（收率 3 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 4 . 3 1 (2 H , s) , 4 . 6 9 (2 H , s) , 6 . 4 3 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 6 . 5 2 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 6 . 6 8 (1 H , s) , 7 . 1 9 - 7 . 4 0 (5 H , m)

實施例 4 3 6

合成 N - (2 - 苯甲胺基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (323)

二 羧 酸 二 第 三 丁 酯

以實施例 4 3 5 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 3 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 4 . 3 9 (2 H , d , J = 5 . 6 \text{ Hz }) , 4 . 7 0 (2 H , s) , 5 . 9 1 (2 H , \text{brs}) , 6 . 1 0 (1 H , t , J = 5 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 5 0 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz }) , 6 . 9 0 - 6 . 9 4 (1 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 2 5 - 7 . 3 4 (5 H , m) , 7 . 5 5 (1 H , \text{brs})

實施例 4 3 7

合 成 N - (2 - 苯 甲 胺 基 - 5 - (S - 乙 基 異 硫 脲 基) 苯 甲 基) 亞 胺 基 二 羧 酸 二 第 三 丁 酯

以實施例 4 3 6 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物（收率 4 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 1 . 4 0 (9 H , s) , 3 . 0 0 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 4 . 2 5 (2 H , d , J = 6 . 3 \text{ Hz }) , 4 . 3 6 (2 H , s) , 4 . 8 3 (1 H , \text{brs}) , 5 . 1 6 (1 H , \text{brs}) , 6 . 5 0 - 6 . 5 4 (1 H , m) , 6 . 6 0 - 6 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 2 0 - 7 . 3 9

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (324)

(5 H , m)

實施例 4 3 8

合成 N - (2 - 苯甲胺基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基)
苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 4 3 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 9 9 %) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 0 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 0
 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 2 1 (2 H , s)
 , 4 . 5 3 (2 H , s) , 6 . 8 8 (1 H , d , $J =$
 8 . 6 Hz) , 7 . 2 0 (1 H , dd , $J = 8 . 6$,
 2 . 6 Hz) , 7 . 2 6 (1 H , d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$)

實施例 4 3 9

合成 N - (2 - 苯甲胺基 - 5 - (N ' - 第三丁氧羰基
- N '' - 乙胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 3 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物 (收率 5 4 %) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4
 (1 8 H , s) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 3 . 3 0 -
 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 3 8 (2 H , d , $J =$
 4 . 6 Hz) , 4 . 5 3 (1 H , br s) , 4 . 6 9 (

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (325)

2 H, s), 5.87 (1 H, b r s), 6.51 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 6.86 - 6.94 (1 H, m), 7.08 - 7.13 (1 H, m), 7.32 - 7.35 (5 H, m)

實施例 440

合成 N - (2 - 苯胺基 - 5 - (N' - 乙胍基) 苯基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 439 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 89%)。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.19 (3 H, t, J = 7.3 Hz), 3.28 (2 H, q, J = 7.3 Hz), 4.16 (2 H, s), 4.52 (2 H, s), 6.90 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 - 7.24 (2 H, m), 7.32 - 7.48 (5 H, m)

實施例 441

合成 N - (2 - (2 - 第三丁氧羰胺乙基) 苯基) 甲脒基磺酸

以實施例 311 所得化合物為起始原料，與實施例 277 一樣操作得標題化合物 (收率 86%)。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1.36 (9 H, s), 2.64 (2 H, t, J =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (326)

6 . 9 H z) , 3 . 1 6 (2 H , d t , J = 5 . 3 ,
 6 . 9 H z) , 6 . 7 2 (1 H , t , J = 5 . 3 H z)
 , 7 . 1 2 - 7 . 2 0 (1 H , m) , 7 . 2 8 -
 7 . 4 0 (3 H , m) , 9 . 4 8 (1 H , b r s) ,
 1 1 . 2 9 (1 H , b r s)

實施例 4 4 2

合成 N - (2 - (N ' - 乙胍基) 苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 4 1 所得化合物為起始原料，用乙胺·鹽酸鹽為反應劑，與實施例 3 0 2 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 3 6
 (9 H , s) , 2 . 7 5 (2 H , t , J = 6 . 3 H z)
 3 . 2 8 - 3 . 3 7 (4 H , m) , 3 . 9 9 (2 H ,
 b r s) , 5 . 8 9 (1 H , b r s) , 6 . 9 1 -
 7 . 0 3 (2 H , m) , 7 . 1 3 - 7 . 1 9 (2 H , m)

實施例 4 4 3

合成 N - (2 - (N ' - 乙胍基) 苯乙基) 胺·二鹽酸

以實施例 4 4 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 9 0 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填「本頁」)

裝

訂

線

五、發明說明 (327)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.01
(2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.19 - 3.37 (4H, m), 7.32 - 7.50 (4H, m)

實施例 444

合成 N - (5 - (N' - 第三丁氧羰基 - N'' - 乙胍基) - 2 - 氟化苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 314 所得化合物為起始原料，與實施例 233 一樣操作得標題化合物 (收率 70%)。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.03 - 1.08 (3H, m), 1.47 (27H, s), 3.15 - 3.22 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.99 - 7.15 (3H, m)

實施例 445

合成 N - (5 - (N' - 乙胍基) - 2 - 氟苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 444 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 90%)。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.31 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.27 (2H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (328)

， 7 . 2 8 - 7 . 4 6 (3 H , m)

實施例 4 4 6

合成 N - (2 - 甲胺基 - 5 - 硝基苯基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料，用甲胺·鹽酸鹽為反應劑，與實施例 2 6 4 一樣操作得標題化合物（收率 9 9 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 5 0 (1 8 H , s) , 2 . 9 2 (3 H , d , J = 4 . 9 \text{ Hz}) , 4 . 6 8 (2 H , s) , 6 . 5 0 (1 H , d , J = 9 . 3 \text{ Hz}) , 6 . 7 2 (1 H , \text{br s}) , 8 . 0 8 - 8 . 1 5 (2 H , m)

實施例 4 4 7

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 甲胺基苯基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 4 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物（收率 6 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 2 . 7 8 (3 H , s) , 3 . 6 0 (2 H , \text{br s}) , 4 . 6 3 (2 H , s) , 6 . 4 5 - 6 . 6 8 (3 H , m)

MS (m / z) 3 5 1 (M⁺)

五、發明說明 (329)

實施例 4 4 8

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 甲胺基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 4 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 4 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 5 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 - 1 . 5 3 (2 7 H , m) , 2 . 8 4 (3 H , s) , 3 . 3 5 - 3 . 3 9 (2 H , m) , 4 . 6 3 (2 H , s) , 5 . 3 0 (1 H , b r s) , 6 . 5 5 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 9 9 - 7 . 0 7 (2 H , m) , 1 0 . 3 9 (1 H , b r s)

實施例 4 4 9

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲胺基苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 4 4 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 5 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 1 0 (3 H , s) , 3 . 3 5 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 6 (2 H , s) , 7 . 5 0 - 7 . 5 1 (3 H , m)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (330)

M S (m / z) 2 2 1 (M ⁺)

實施例 4 5 0

合成 N - (2 - 甲胺基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 4 7 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 6 1 %）。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 2 . 8 4 (3 H , d , J = 3 . 5 H z) , 4 . 6 3 (2 H , s) , 5 . 5 0 (2 H , b r s) , 6 . 5 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 4 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 7 H z) , 7 . 1 2 (1 H , d , J = 2 . 7 H z) , 7 . 9 9 (1 H , b r s)

M S (m / z) 4 1 0 (M ⁺)

實施例 4 5 1

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲胺基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 5 0 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物（收率 6 1 %）。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 7 (1 8 H , s) , 2 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 0 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 (331)

2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 4 . 6 4 (2 H , s) ,
 6 . 5 5 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 6 . 8 1 -
 6 . 8 8 (2 H , m)
 M S (m / z) 4 3 8 (M ⁺)

實施例 4 5 2

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲胺基苯
 甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 4 5 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5
 一樣操作定量地得標題化合物。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 0 4
 (3 H , s) , 3 . 2 5 (2 H , q , J = 7 . 3 H z)
 , 4 . 3 2 (2 H , s) , 7 . 4 0 (1 H , d , J =
 8 . 6 H z) , 7 . 4 9 - 7 . 5 5 (2 H , m)
 M S (m / z) 2 3 8 (M ⁺)

實施例 4 5 3

合成 N - (2 - 乙胺基 - 5 - 硝基苯甲基) 亞胺基二羧酸
 二第三丁酯

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料，用乙胺 · 鹽
 酸鹽做為反應劑，與實施例 2 6 4 一樣操作得 (收率 5 2
 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (332)

δ : 1 . 3 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 5 0
(1 8 H , s) , 3 . 1 4 - 3 . 3 4 (2 H , m) ,
5 . 3 7 (2 H , s) , 6 . 5 2 (1 H , d , J =
8 . 0 H z) , 6 . 6 5 (1 H , b r s) , 8 . 0 5 -
8 . 2 5 (2 H , m)

M S (m / z) 3 9 5 (M ⁺)

實施例 4 5 4

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 乙胺基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 5 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物 (收率 7 1 %) 。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 2 5 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 6
(1 8 H , s) , 3 . 0 7 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) ,
3 . 5 5 (2 H , b r s) , 4 . 6 4 (2 H , s) ,
6 . 4 6 - 6 . 6 7 (3 H , m)

M S (m / z) 3 6 5 (M ⁺)

實施例 4 5 5

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 乙胺基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 5 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物 (收率 5 0 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (333)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 1 . 4 3
 - 1 . 5 3 (3 0 H , m) , 3 . 1 1 - 3 . 1 7 (2 H
 , m) , 3 . 3 4 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 4 5 (1 H , b r s) , 4 . 6 4 (2 H , s) , 5 . 2 9 (1 H , b r s) , 6 . 5 5 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 6 . 9 8 (1 H , d d , $J = 8 . 5 , 2 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 0 7 (1 H , d , $J = 2 . 7 \text{ Hz}$)

實施例 4 5 6

合成 N - (2 - 乙胺基 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 4 5 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 8 9 %) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 3 4 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 4 8 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 4 4 (2 H , s) , 7 . 5 0 - 7 . 5 2 (3 H , m)

MS (m / z) 2 3 5 (M^+)

實施例 4 5 7

合成 N - (2 - 乙胺基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (334)

羧酸二第三丁酯

以實施例 4 5 4 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作，得標題化合物（收率 5 5 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 2 9 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (1 8 H , s) , 3 . 1 4 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 6 4 (2 H , s) , 5 . 9 0 (2 H , b r s) , 6 . 5 6 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 9 8 - 7 . 1 2 (2 H , m) , 7 . 5 5 (1 H , b r s)

MS (m/z) 4 2 4 (M^+)

實施例 4 5 8

合成 N - (2 - 乙胺基 - 5 - (乙基異硫脲基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 5 7 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物（收率 6 0 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 2 8 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 3 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (1 8 H , s) , 3 . 0 1 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 1 2 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 6 6 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 6 . 5 5 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 6 . 7 9 (1 H , d d , $J = 8 . 3 , 2 . 4 \text{ Hz}$) , 6 . 8 6 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (335)

M S (m / z) 4 5 3 (M ⁺ + 1)

實施例 4 5 9

合成 N - (2 - 乙胺基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯
甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 4 5 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得標題化合物 (收率 6 3 %) 。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 1 . 3 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 1
(3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 3 (2 H , q ,
J = 7 . 3 H z) , 3 . 3 2 - 3 . 4 2 (2 H , m) ,
4 . 2 8 (2 H , s) , 7 . 3 0 - 7 . 4 9 (3 H , m
)

M S (m / z) 2 5 2 (M ⁺)

實施例 4 6 0

合成 N - (2 - 乙基 - 5 - 硝基苯基) 亞胺基二羧酸二
第三丁酯

以 2 - 氯甲基 - 4 - 乙硝基苯為起始原料，與實施例
1 2 7 一樣操作得 (收率 7 2 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 2 8 (3 H , t , J = 7 . 4 H z) , 1 . 4 9
(1 8 H , s) , 2 . 7 6 (2 H , q , J = 7 . 4 H z
) , 4 . 8 8 (2 H , s) , 7 . 3 3 (1 H , d , J =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (336)

8 . 3 H z) , 7 . 9 9 - 8 . 1 0 (2 H , m)

實施例 4 6 1

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 乙基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 6 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作，得標題化合物（收率 9 9 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 2 . 5 4 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 7 7 (2 H , b r s) , 6 . 4 5 - 6 . 6 0 (2 H , m) , 6 . 9 5 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$)

$\text{MS} (m/z) 350 (M^+)$

實施例 4 6 2

合成 N - (2 - 乙基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 6 1 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 8 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (1 8 H , s) , 2 . 6 5 (2 H , q , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 4 . 8 1 (2 H , s) , 6 . 1 1 (2 H , b r s) , 7 . 0 0 (1 H , d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 0 4 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (337)

1 H , d d , J = 8 . 0 , 1 . 8 H z) , 7 . 2 3 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 9 (1 H , b r s)

實施例 4 6 3

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 乙苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 6 2 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作，得標題化合物（收率 7 6 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 9 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 2 8 - 1 . 3 4 (3 H , m) , 1 . 4 3 (1 8 H , s) , 2 . 6 1 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 3 . 0 0 - 3 . 1 0 (2 H , m) , 4 . 8 0 (2 H , s) , 6 . 6 7 - 7 . 1 0 (3 H , m)

MS (m / z) 4 3 7 (M⁺)

實施例 4 6 4

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 乙苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 6 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作，得標題化合物（收率 7 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , J = 7 . 4 H z) , 1 . 4 2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (338)

(3 H , t , J = 7 . 4 H z) , 2 . 7 4 (2 H , q , J = 7 . 4 H z) , 3 . 2 5 (2 H , q , J = 7 . 4 H z) , 4 . 2 9 (2 H , s) , 7 . 3 4 - 7 . 4 1 (2 H , m) , 7 . 5 2 (1 H , d , J = 8 . 2 H z)
M S (m / z) 2 3 7 (M ⁺)

實施例 4 6 5

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 乙苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 6 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作，得標題化合物（收率 8 0 %）。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 0 8 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 2 6 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) , 1 . 4 3 - 1 . 6 9 (2 7 H , m) , 2 . 6 6 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 3 . 3 9 (2 H , q , J = 7 . 5 H z) , 4 . 8 1 (2 H , s) , 6 . 9 6 - 7 . 2 7 (3 H , m) , 1 0 . 6 1 (1 H , b r s)

實施例 4 6 6

合成 N - (2 - 乙基 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 6 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 9 %）。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (339)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.19 - 1.25 (6 H , m) , 2.74 (2 H , q , J = 7.5 \text{ Hz }) , 3.10 (2 H , q , J = 7.3 \text{ Hz }) , 4.27 (2 H , s) , 7.29 - 7.34 (2 H , m) , 7.45 (1 H , d , J = 7.9 \text{ Hz })

MS (m / z) 221 ($\text{M}^{++} 1$)

實施例 467

合成 N - (2 - 甲基 - 5 - 硝基甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以 3 - 氯甲基 - 4 - 甲硝基苯為起始原料，與實施例 127 一樣操作得 (收率 37%) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.49 (18 H , s) , 2.42 (3 H , s) , 4.83 (2 H , s) , 7.27 - 7.32 (1 H , m) , 7.99 - 8.03 (2 H , m)

實施例 468

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 甲苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 467 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物 (收率 82%) 。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (340)

δ : 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 2 . 1 8 (3 H , s) ,
 3 . 5 1 (2 H , b r s) , 4 . 7 1 (2 H , s) ,
 6 . 4 7 - 6 . 5 2 (2 H , m) , 6 . 8 5 (1 H , d
 , J = 8 . 1 H z)

實施例 4 6 9

合成 N - (2 - 甲基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 6 8 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物（收率 9 9 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 2 . 3 0 (3 H , s) ,
 4 . 7 5 (2 H , s) , 6 . 0 4 (2 H , b r s) ,
 6 . 9 5 - 7 . 0 1 (2 H , m) , 7 . 2 4 (1 H , d
 , J = 7 . 3 H z) , 7 . 8 3 (1 H , b r s)

MS (m / z) 3 9 6 (M⁺)

實施例 4 7 0

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 6 9 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (341)

(1 8 H , s) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 2 . 9 5 -
 3 . 0 5 (2 H , m) , 4 . 7 4 (2 H , s) ,
 6 . 6 3 - 6 . 7 5 (2 H , m) , 7 . 0 5 (1 H , d
 , J = 7 . 9 H z)
 M S (m / z) 4 2 4 (M + + 1)

實施例 4 7 1

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 7 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 3 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 2 . 4 3
 (3 H , s) , 3 . 2 5 (2 H , q , J = 7 . 3 H z)
 , 4 . 2 8 (2 H , s) , 7 . 3 1 - 7 . 5 0 (3 H ,
 m)

M S (m / z) 2 2 3 (M +)

實施例 4 7 2

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰 - N '' - 乙胍基) - 2 - 甲苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 4 7 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 5 5 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (342)

δ : 1 . 0 7 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) , 1 . 4 4
 - 1 . 5 3 (2 7 H , m) , 2 . 3 0 (3 H , s) ,
 3 . 3 1 - 3 . 4 5 (2 H , m) , 4 . 6 5 (1 H ,
 b r s) , 4 . 7 5 (2 H , s) , 6 . 9 5 - 7 . 2 0
 (3 H , m)

M S (m / z) 5 0 7 (M + + 1)

實施例 4 7 3

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲苯甲基) 胺
· 二鹽酸鹽

以實施例 4 7 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5
 一樣操作得標題化合物 (收率 8 5 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , J = 7 . 4 H z) , 2 . 7 1
 (3 H , s) , 3 . 3 1 (2 H , q , J = 7 . 4 H z)
 , 4 . 2 4 (2 H , s) , 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (2 H ,
 m) , 7 . 3 9 - 7 . 4 4 (1 H , m)

M S (m / z) 2 0 6 (M +)

實施例 4 7 4

合成 N - (3 - 甲氧基 - 4 - 甲苯基) 酞鹽亞胺

以 3 - 甲氧基 - 4 - 甲苯胺為起始原料，與實施例
 2 4 8 一樣操作得 1 . 5 5 g (收率 1 4 %) 標題化合物

。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (343)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.26 (3H, s), 3.85 (3H, s),
 6.82 - 6.95 (2H, m), 7.21 - 7.30
 (1H, m), 7.77 - 7.81 (2H, m),
 7.94 - 7.97 (2H, m)

實施例 475

合成 N - (4 - 溴甲基 - 3 - 甲氧苯基) 酞醯亞胺

以實施例 474 所得化合物為起始原料，與實施例
 249 一樣操作得 80 mg 標題化合物 (收率 74%)。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3.93 (3H, s), 4.58 (2H, s),
 6.96 - 7.10 (2H, m), 7.42 - 7.50
 (1H, m), 7.79 - 7.82 (2H, m),
 7.95 - 7.98 (2H, m)

實施例 476

合成 N - (4 - 氟甲基 - 3 - 甲氧苯基) 酞醯亞胺

以實施例 475 所得化合物為起始原料，與實施例
 250 一樣操作得 26 mg 標題化合物 (收率 42%)。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3.73 (3H, s), 3.90 (3H, s),
 7.01 - 7.14 (2H, m), 7.48 - 7.53
 (1H, m), 7.80 - 7.83 (2H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (344)

7 . 9 6 - 7 . 9 9 (2 H , m)

實施例 4 7 7

合成 4 - 氘甲基 - 3 - 甲氧基苯胺

以實施例 4 7 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 1 一樣操作得 6 4 0 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3 . 5 5 (2 H , s) , 3 . 7 5 (2 H , b r s) , 3 . 8 0 (3 H , s) , 6 . 1 8 - 6 . 3 5 (2 H , m) , 7 . 0 0 - 7 . 1 4 (1 H , m)

實施例 4 7 8

合成 4 - (2 - 胺乙基) - 3 - 甲氧基苯胺

以實施例 4 7 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 2 一樣操作得 6 0 8 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 6 8 (2 H , b r s) , 2 . 6 4 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 8 4 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 6 1 (2 H , b r s) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 6 . 1 8 - 6 . 2 6 (2 H , m) , 6 . 8 4 - 6 . 9 5 (1 H , m)

實施例 4 7 9

合成 N - (2 - (4 - 胺基 - 2 - 甲氧苯基) 乙基) 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (345)

基甲酸第三丁酯

以實施例 4 7 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 3 一樣操作得 2 5 3 mg (收率 3 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 6 8 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 2 0 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 3 . 6 2 (2 H , b r s) , 3 . 7 7 (3 H , s) , 4 . 6 3 (1 H , b r s) , 6 . 2 0 - 6 . 2 5 (2 H , m) , 6 . 8 2 - 6 . 9 2 (1 H , m)

實施例 4 8 0

合成 N - (2 - (2 - 甲氧基 - 4 - 硫脲苯基) 乙基)

胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 7 9 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 7 0 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (9 H , s) , 2 . 7 9 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 2 5 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 4 . 6 0 (1 H , b r s) , 6 . 1 2 (2 H , b r s) , 6 . 7 1 - 6 . 7 9 (2 H , m) , 7 . 1 6 - 7 . 1 8 (1 H , m) , 7 . 9 3 (1 H , s)

實施例 4 8 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 (346)

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 480 所得化合物為起始原料，與實施例 95 一樣操作得 50 mg (收率 66%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.37 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 1.43 (9 H , s) , 2.75 (2 H , t , $J = 6.6 \text{ Hz}$) , 2.95 - 3.20 (2 H , m) , 3.20 - 3.38 (2 H , m) , 3.79 (3 H , s) , 4.54 (1 H , brs) , 4.61 (1 H , brs) , 6.38 - 6.60 (2 H , m) , 7.00 - 7.05 (1 H , m)

實施例 482

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 481 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 45 mg (收率 81%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.42 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.03 (2 H , t , $J = 6.9 \text{ Hz}$) , 3.19 - 3.28 (4 H , m) , 3.88 (3 H , s) , 6.95 - 7.00 (2 H , m) , 7.36 - 7.39 (1 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (347)

實施例 4 8 3

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 7 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 1 1 8 mg (收率 9 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 9 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 1 . 4 3 (9 \text{ H , s }) , 1 . 5 2 (9 \text{ H , s }) , 2 . 7 8 (3 \text{ H , t , J = 6 . 6 \text{ Hz } }) , 3 . 3 2 - 3 . 4 4 (4 \text{ H , m }) , 3 . 8 0 (3 \text{ H , s }) , 4 . 6 2 (1 \text{ H , b r s }) , 6 . 5 6 - 6 . 9 0 (2 \text{ H , m }) , 7 . 3 0 - 7 . 8 0 (1 \text{ H , m }) , 8 . 0 2 (1 \text{ H , b r s })

實施例 4 8 4

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 8 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 7 2 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 3 (3 \text{ H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz } }) , 3 . 0 1 (2 \text{ H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz } }) , 3 . 2 2 - 3 . 6 1 (4 \text{ H , m }) , 3 . 8 7 (3 \text{ H , s }) , 6 . 8 9 - 6 . 9 6 (2 \text{ H , m }) , 7 . 3 0 - 7 . 3 3 (1 \text{ H , m })

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (348)

)

實施例 4 8 5

合成 N - (2 - 甲氧基 - 4 - 甲苯基) 酞鹽亞胺

以 2 - 甲氧基 - 4 - 甲苯胺為起始原料，與實施例 2 4 8 一樣操作得 4 . 4 6 g (收率 1 1 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2 . 4 1 (3 H , s) , 3 . 7 7 (3 H , s) ,
6 . 8 6 - 6 . 9 0 (2 H , m) , 7 . 1 1 - 7 . 1 4
(1 H , m) , 7 . 7 5 - 7 . 7 8 (2 H , m) ,
7 . 8 9 - 7 . 9 5 (2 H , m)

實施例 4 8 6

合成 N - (4 - 溴甲基 - 2 - 甲氧苯基) 酞鹽亞胺

以實施例 4 8 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 4 9 一樣操作得 4 . 4 6 g (收率 7 6 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 3 . 8 2 (3 H , s) , 4 . 5 2 (2 H , s) ,
7 . 0 8 - 7 . 2 4 (3 H , m) , 7 . 7 6 - 7 . 8 0
(2 H , m) , 7 . 9 3 - 7 . 9 6 (2 H , m)

實施例 4 8 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (349)

合成 N - (4 - 氟甲基 - 2 - 甲氧苯基) 酞醯亞胺

以實施例 4 8 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 0 一樣操作得 2 . 0 g (收率 5 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3 . 8 3 (5 H , s) , 7 . 0 2 - 7 . 2 9 (3 H , m) , 7 . 7 7 - 7 . 8 1 (2 H , m) , 7 . 9 3 - 7 . 9 6 (2 H , m)

實施例 4 8 8

合成 4 - 氟甲基 - 2 - 甲氧基苯胺

以實施例 4 8 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 1 一樣操作得 8 4 4 mg (收率 7 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3 . 6 5 (2 H , s) , 3 . 7 0 - 3 . 9 5 (5 H , m) , 6 . 6 5 - 6 . 7 2 (3 H , m)

實施例 4 8 9

合成 N - (2 - 胺乙基) - 2 - 甲氧基苯胺

以實施例 4 8 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 2 一樣操作得 2 3 0 mg (收率 6 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 3 (2 H , b r s) , 2 . 6 5 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 9 2 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 6 9 (2 H , b r s) , 3 . 8 4 (3 H ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (350)

s) , 6 . 6 1 - 6 . 7 2 (3 H , m)

實施例 4 9 0

合成 N - (2 - (4 - 胺基 - 3 - 甲氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 8 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 3 一樣操作得 9 5 mg (收率 2 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 2 . 6 9 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 2 8 - 3 . 4 4 (2 H , m) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 5 4 (1 H , \text{brs}) , 6 . 5 9 - 6 . 7 2 (3 H , m)

實施例 4 9 1

合成 N - (2 - (3 - 甲氧基 - 4 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 0 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 3 8 mg (收率 7 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 8 0 (2 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 3 0 - 3 . 4 4 (2 H , m) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 4 . 5 7 (1 H , \text{brs}) , 6 . 0 7 (2 H , \text{brs}) , 6 . 8 0 - 6 . 8 3 (2 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 4 (1 H , m) , 7 . 6 2 (

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (351)

1 H , b r s)

實施例 4 9 2

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 1 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得 2 5 mg (收率 6 1 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 8 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4
(9 H , s) , 2 . 7 5 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$)
, 2 . 8 8 - 3 . 1 4 (2 H , m) , 3 . 3 0 -
3 . 4 2 (2 H , m) , 3 . 8 2 (3 H , s) ,
4 . 5 2 (1 H , b r s) , 6 . 7 2 - 6 . 7 6 (2 H
, m) , 7 . 2 6 (1 H , s)

實施例 4 9 3

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 4 9 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得 1 9 mg (收率 9 2 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 0 5
(2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 1 8 - 3 . 3 4 (4
H , m) , 3 . 9 0 (3 H , s) , 7 . 0 2 (1 H ,

(請先閱讀背面之注意事項再填。本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (352)

d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 1 5 (1 H , s) ,
7 . 3 0 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)

實施例 4 9 4

合成 4 - (2 - 胺乙基) - 2 - 氯苯胺

以 2 - 氯 - 4 - 氰甲基苯胺為起始原料，與實施例
5 2 一樣操作定量地得 6 1 4 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 1 (2 H , b r s) , 2 . 6 1 (2 H , t ,
J = 6 . 9 H z) , 2 . 9 0 (2 H , t , J = 6 . 9
H z) , 3 . 9 6 (2 H , b r s) , 6 . 6 9 -
7 . 0 9 (3 H , m)

實施例 4 9 5

合成 N - (2 - (4 - 胺基 - 3 - 氯苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 4 所得化合物為起始原料，與實施例
2 5 3 一樣操作得 9 1 2 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 2 . 6 6 (2 H , t , J =
6 . 9 H z) , 3 . 2 0 - 3 . 4 0 (2 H , m) ,
3 . 9 7 (2 H , b r s) , 4 . 5 4 (1 H , b r s)
, 6 . 6 9 - 7 . 0 7 (3 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (353)

實施例 4 9 6

合成 N - (2 - (3 - 氯 - 4 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 5 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 0 一樣操作得 1 1 4 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 7 9 (2 H , t , J =
6 . 9 H z) , 3 . 3 3 - 3 . 4 0 (2 H , m) ,
4 . 6 8 (1 H , b r s) , 6 . 2 4 (2 H , b r s)
, 7 . 1 5 - 7 . 1 8 (1 H , m) , 7 . 3 4 -
7 . 3 9 (2 H , m) , 7 . 9 3 (1 H , b r s)

實施例 4 9 7

合成 N - (2 - (3 - 氯 - 4 - (S - 乙基異硫脲基)
苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 6 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得 1 1 8 mg (收率 9 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 0 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 4
(9 H , s) , 2 . 7 3 (2 H , t , J = 6 . 9 H z)
, 2 . 9 6 - 3 . 2 0 (2 H , m) , 3 . 3 1 -
3 . 3 5 (2 H , m) , 4 . 5 2 (1 H , b r s) ,
6 . 9 2 - 7 . 0 4 (2 H , m) , 7 . 2 2 (1 H , s
)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (354)

實施例 498

合成 N - (2 - (3 - 氯 - 4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 497 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 95 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.44 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.22 - 3.35 (4H, m), 7.40 - 7.49 (2H, m), 7.62 (1H, s)

實施例 499

合成 N - (2 - 氟 - 4 - 甲苯基) 酞醯亞胺

以 2 - 氟 - 4 - 甲基苯胺為起始原料，與實施例 248 一樣操作得 8.8 g (收率 22%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2.42 (3H, s), 7.06 - 7.26 (3H, m), 7.78 - 7.81 (2H, m), 7.94 - 7.97 (2H, m)

實施例 500

合成 N - (4 - 溴甲基 - 2 - 氟苯基) 酞醯亞胺

以實施例 499 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (355)

2 4 9 一樣操作得 6 . 0 g (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 4 . 4 9 (2 H , s) , 7 . 3 0 - 7 . 3 8 (3 H , m) , 7 . 8 0 - 7 . 8 3 (2 H , m) , 7 . 9 6 - 7 . 9 9 (2 H , m)

實施例 5 0 1

合成 N - (4 - 氟甲基 - 2 - 氟苯基) 酞醯亞胺

以實施例 5 0 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 0 一樣操作得 2 . 0 g (收率 4 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3 . 8 4 (2 H , s) , 7 . 2 7 - 7 . 4 7 (3 H , m) , 7 . 7 9 - 7 . 8 4 (2 H , m) , 7 . 9 6 - 8 . 0 0 (2 H , m)

實施例 5 0 2

合成 4 - 氟甲基 - 2 - 氟化苯胺

以實施例 5 0 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 1 一樣操作得 2 9 0 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3 . 6 2 (2 H , s) , 3 . 7 8 (2 H , b r s) , 6 . 7 2 - 6 . 9 7 (3 H , m)

實施例 5 0 3

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (356)

合成 4 - (2 - 胺乙基) - 2 - 氟化苯胺

以實施例 5 0 2 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 2 一樣操作得 2 9 0 mg (收率 9 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 1 (2 H , b r s) , 2 . 6 2 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 9 0 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 6 4 (2 H , b r s) , 6 . 6 7 - 6 . 8 5 (3 H , m)

實施例 5 0 4

合成 N - (2 - (4 - 胺基 - 3 - 氟苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 5 0 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 3 一樣操作得 2 9 0 mg (收率 6 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (9 H , s) , 2 . 6 7 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 6 5 - 2 . 7 5 (2 H , m) , 3 . 6 4 (2 H , b r s) , 4 . 5 3 (1 H , b r s) , 6 . 6 8 - 6 . 8 4 (3 H , m)

實施例 5 0 5

合成 N - (2 - (3 - 氟 - 4 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 5 0 4 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (357)

1 2 0 一樣操作得 8 8 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 2 . 8 0 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 3 3 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 6 2 (1 H , b r s) , 6 . 1 5 (2 H , b r s) , 7 . 0 3 - 7 . 0 6 (2 H , m) , 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (1 H , m) , 7 . 7 4 (1 H , b r s)

實施例 5 0 6

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 氟苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 0 5 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 7 9 mg (收率 8 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 7 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 2 . 7 4 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 2 . 9 5 - 3 . 2 0 (2 H , m) , 3 . 2 8 - 3 . 4 4 (2 H , m) , 4 . 5 3 (1 H , b r s) , 6 . 8 5 - 7 . 0 0 (3 H , m)

實施例 5 0 7

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 氟苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 0 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (358)

一樣操作得 44 mg (收率 64 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1.42 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.07
(2 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.20 - 3.34 (4 H , m) , 7.25 - 7.45 (3 H , m)

實施例 508

合成 2 - (5 - 甲氧基 - 2 - 硝苯基) 乙胺

冰冷下在 1.51 g 2 - (3 - 甲氧苯基) 乙胺之 30 ml 氯仿溶液中，依序滴下 0.84 ml (比重 1.52) 發煙硝酸及 1.07 ml 硫酸，冰冷下攪拌 3 小時，反應液中加入水及 2 N 氫氧化鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液：氯仿：甲醇 = 9 : 1) 精製，得 400 mg (收率 21 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.51 (2 H , b r s) , 3.00 - 3.20 (4 H , m) , 3.89 (3 H , s) , 6.81 - 6.84 (2 H , m) , 8.04 - 8.08 (1 H , m)

實施例 509

合成 N - (2 - (5 - 甲氧基 - 2 - 硝苯基) 乙基) 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (359)

基甲酸第三丁酯

以實施例 5 0 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 2 一樣操作得 4 4 8 mg (收率 7 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 3 (9 H , s) , 3 . 1 4 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 4 2 - 3 . 5 0 (2 H , m) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 4 . 7 3 (1 H , b r s) , 6 . 8 2 - 6 . 8 6 (2 H , m) , 8 . 0 5 - 8 . 0 8 (1 H , m)

實施例 5 1 0

合成 N - (2 - (2 - 胺基 - 5 - 甲氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 0 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 3 0 0 mg (收率 7 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 5 (9 H , s) , 2 . 7 0 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 2 7 - 3 . 3 5 (2 H , m) , 3 . 7 4 (3 H , s) , 4 . 8 2 (1 H , b r s) , 6 . 6 2 - 6 . 6 4 (3 H , m)

實施例 5 1 1

合成 N - (2 - (5 - 甲氧基 - 2 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填(本頁))

裝

訂

線

五、發明說明 (360)

以實施例 5 1 0 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作定量地得 1 7 0 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (9 H , s) , 2 . 7 6 (2 H , t , J = 6 . 9 \text{ Hz}) , 3 . 2 8 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 4 . 8 2 (1 H , b r s) , 6 . 3 2 (2 H , b r s) , 6 . 7 8 - 6 . 8 1 (2 H , m) , 7 . 1 5 - 7 . 2 7 (1 H , m) , 8 . 0 3 (1 H , b r s)

實施例 5 1 2

合成 N - (2 - (2 - (S - 乙基異硫脲基) - 5 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 1 1 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 5 4 mg (收率 8 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 7 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 4 0 (9 H , s) , 2 . 6 7 (2 H , t , J = 6 . 6 \text{ Hz}) , 3 . 0 0 - 3 . 2 0 (2 H , m) , 3 . 2 8 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 3 . 7 7 (3 H , s) , 5 . 3 0 (1 H , b r s) , 6 . 7 0 - 6 . 8 1 (3 H , m)

實施例 5 1 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (361)

合成 N - (2 - (2 - (S - 乙基異硫脲基) - 5 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 1 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作定量地得 5 2 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 0 - 1 . 5 0 (3 H , m) , 2 . 9 4 (2 H
, t , J = 7 . 6 \text{ Hz }) , 3 . 1 9 - 3 . 2 5 (4 H ,
m) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 3 4 (1 H , m)

實施例 5 1 4

合成 N - (2 - (5 - 甲氧基 - 2 - (N ' - 硝胍基)
苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 1 0 所得化合物為起始原料，與實施例 6
一樣操作得 5 9 mg (收率 5 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 9 (9 H , s) , 2 . 7 7 (2 H , t , J =
6 . 3 \text{ Hz }) , 3 . 3 0 - 3 . 3 7 (2 H , m) ,
3 . 8 1 (3 H , s) , 4 . 7 8 (1 H , b r s) ,
6 . 7 9 - 6 . 8 5 (2 H , m) , 7 . 1 9 - 7 . 2 2
(1 H , m)

實施例 5 1 5

合成 N - (2 - (5 - 甲氧基 - 2 - (N ' - 硝胍基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (362)

苯基) 乙基) 胺 · 鹽酸鹽

以實施例 5 1 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 4 5 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 2 . 9 7 (2 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 2 2 (2 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 7 . 0 0 - 7 . 0 6 (2 H , m) , 7 . 3 1 - 7 . 3 4 (1 H , m)

實施例 5 1 6

合成 N - (2 - (2 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 1 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 1 1 2 mg (收率 9 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 0 . 9 6 - 1 . 1 8 (3 H , m) , 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 5 4 (9 H , s) , 2 . 7 0 - 2 . 7 2 (2 H , m) , 3 . 2 8 - 3 . 4 1 (4 H , m) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 4 . 6 7 (1 H , b r s) , 6 . 7 0 - 6 . 8 2 (2 H , m) , 7 . 0 2 - 7 . 2 0 (1 H , m) , 8 . 0 2 (1 H , b r s)

實施例 5 1 7

合成 N - (2 - (2 - (N ' - 乙胍基) - 5 - 甲氧苯

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (363)

基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 1 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 7 0 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 9 6 (2 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 2 0 - 3 . 3 4 (4 H , m) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 7 . 0 0 - 7 . 1 0 (2 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 3 2 (1 H , m)

實施例 5 1 8

合成 N - (4 - 羥甲基 - 2 - 甲苯基) 胺基甲酸第三丁酯

懸濁 5 . 0 2 g 氫化鋰鋁於 3 0 0 m l 四氫呋喃，室溫下，慢慢加入 1 0 . 5 3 g 4 - 胺基 - 3 - 甲基苯甲酸，加熱回流 3 小時反應混合物。反應液中加入乙酸乙酯，水，攪拌 3 0 分鐘後，加入矽藻土，無水硫酸鈉。過濾此反應混合物，減壓下濃縮濾液，得粗精製物。其次，依序於室溫下在此粗生成物加入水，3 . 0 7 g 氫氧化鈉，及 1 5 . 2 g 二碳酸二第三丁酯，於室溫下攪拌一夜。反應液中加入乙酸乙酯，以水洗淨一次有機層後以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液 : 正己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1) 精製，得 7 . 6 5 8 g (收率 4 6 %) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (364)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 7.77 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.22
 - 7.13 (2H, m), 6.27 (1H, brs),
 4.59 (2H, s), 2.25 (3H, s),
 1.79 (1H, brs), 1.52 (9H, s)

實施例 519

合成 N - (4 - 溴甲基 - 2 - 甲苯基) 胺基甲酸第三丁酯

冰冷下溶解 1.035 g 實施例 518 所得化合物於
 20 ml 二氯甲烷，依序加入 1.38 g 三苯膦，
 1.74 g 四溴化碳。冰冷下攪拌 30 分鐘反應混合物後
 室溫下攪拌 30 分鐘，減壓下餾去溶媒，所得殘留物以矽
 膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 5 : 1）精製
 ，得 476.6 mg（收率 36%）標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 7.84 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.29
 - 7.15 (2H, m), 6.28 (1H, brs),
 4.46 (2H, s), 2.24 (3H, s),
 1.52 (9H, s)

實施例 520

合成 N - (4 - 氰甲基 - 2 - 甲苯基) 胺基甲酸第三丁酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (365)

溶解 1 5 5 . 1 mg 實施例 5 1 9 所得化合物於 5 m l 二甲亞碸中，加入 1 2 7 mg 氰化鈉，加熱為 5 0 °C，攪拌 1 0 分鐘。所得反應混合物中加入乙酸乙酯，以水洗淨有機層二次，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1）精製，得 7 7 . 7 mg（收率 6 1 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7 . 8 4 (1 H , d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 1 7 - 7 . 0 8 (2 H , m) , 6 . 2 8 (1 H , b r s) , 3 . 6 7 (2 H , s) , 2 . 2 5 (3 H , s) , 1 . 5 2 (9 H , s)

實施例 5 2 1

合成 4 - 氰甲基 - 2 - 甲基苯胺

溶解 1 . 1 6 g 實施例 5 2 0 所得化合物於 1 5 m l 二氯甲烷，加入 4 m l 三氟代乙酸，室溫下攪拌 1 小時。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾去溶媒。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1）精製，得 4 8 0 . 5 mg（收率 7 0 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7 . 0 6 - 6 . 9 3 (2 H , m) , 6 . 6 5 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 6 7 (2 H , b r s) , 3 . 6 1 (2 H , s) , 2 . 1 6 (3 H , s)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (366)

實施例 5 2 2

合成 4 - (2 - 胺乙基) - 2 - 甲基苯胺

以實施例 5 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 2 一樣操作得 4 8 6 . 5 mg (收率 1 0 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 6 . 9 3 - 6 . 8 3 (2 H , m) , 6 . 6 2 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 5 2 (2 H , \text{brs}) , 2 . 9 0 (2 H , t , J = 6 . 8 \text{ Hz}) , 2 . 6 2 (2 H , t , J = 6 . 8 \text{ Hz}) , 2 . 1 5 (3 H , s) , 1 . 6 9 (2 H , \text{brs})

實施例 5 2 3

合成 N - (2 - (4 - 胺基 - 3 - 甲苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 2 2 所得化合物為起始原料，與實施例 2 5 3 一樣操作得 4 7 7 . 4 mg (收率 5 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 6 . 9 1 - 6 . 8 3 (2 H , m) , 6 . 6 2 (1 H , d , J = 7 . 8 \text{ Hz}) , 4 . 5 2 (1 H , \text{brs}) , 3 . 5 3 (2 H , \text{brs}) , 3 . 3 1 (2 H , \text{dt} , J = 5 . 4 , 7 . 3 \text{ Hz}) , 2 . 6 6 (2 H , t , J =

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (367)

7 . 3 H z) , 2 . 1 5 (3 H , s) , 1 . 4 4 (9 H , s)

實施例 5 2 4

合成 N - (2 - (3 - 甲基 - 4 - 硫脲苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 2 3 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 8 2 . 7 mg (收率 9 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 7 . 8 4 (1 H , b r s) , 7 . 2 0 - 7 . 0 4 (3 H , m) , 6 . 0 0 (2 H , b r s) , 4 . 6 2 (1 H , b r s) , 3 . 3 6 (2 H , d t , J = 6 . 3 , 6 . 6 \text{ Hz}) , 2 . 7 7 (2 H , t , J = 6 . 6 \text{ Hz}) , 2 . 2 9 (3 H , s) , 1 . 4 3 (9 H , s)

實施例 5 2 5

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 甲基苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 2 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得 8 2 . 4 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 7 . 0 0 (1 H , s) , 6 . 9 6 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz}) , 6 . 7 5 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz})

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (368)

， 4 . 5 2 (1 H , b r s) , 4 . 3 7 (1 H , b r s) , 3 . 3 4 (2 H , d t , J = 6 . 3 , 6 . 6 H z) , 3 . 2 0 - 3 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 7 1 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 2 . 1 3 (3 H , s) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 3 8 (3 H , t , J = 7 . 3 H z)

實施例 5 2 6

合成 N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 3 - 甲基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 2 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 7 5 . 5 mg (收率 1 0 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d_6)

δ : 1 1 . 5 5 (1 H , b r s) , 9 . 5 0 (2 H , b r s) , 8 . 2 3 (3 H , b r s) , 7 . 2 8 (1 H , s) , 7 . 2 0 (2 H , s) , 3 . 4 5 - 3 . 2 3 (2 H , m) , 3 . 1 5 - 2 . 8 7 (4 H , m) , 2 . 1 9 (3 H , s) , 1 . 3 0 (3 H , t , J = 7 . 1 H z)

實施例 5 2 7

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙脲基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (369)

2 3 3 一樣操作得 7 4 . 4 mg (收率 1 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 3 - 1 . 1 6 (3 H , m) , 1 . 4 3 (9 H , s) , 1 . 5 1 (9 H , s) , 2 . 7 6 - 2 . 8 2 (2 H , m) , 3 . 2 7 - 3 . 4 6 (4 H , m) , 4 . 6 2 (1 H , b r s) , 6 . 9 8 - 7 . 2 8 (5 H , m)

MS (m/z) 4 0 6 (M^+)

實施例 5 2 8

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 乙胍基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 2 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 4 4 . 6 mg (收率 8 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 0 3 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 5 - 3 . 3 5 (4 H , m) , 7 . 2 9 (2 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 4 0 (2 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)

MS (m/z) 2 0 6 (M^+)

實施例 5 2 9

合成 N - (3 - 胺基 - 2 - 甲苯甲基) 亞胺基二羧酸二

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (370)

第三丁酯

以實施例 1 2 7 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 4 . 4 g (收率 8 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 3 (1 8 H , s) , 2 . 0 3 (3 H , s) ,
3 . 4 5 (2 H , b r s) , 4 . 7 4 (2 H , s) ,
6 . 4 3 - 6 . 9 8 (3 H , m)

MS (m/z) 3 3 6 (M^+)

實施例 5 3 0

合成 N - (2 - 甲基 - 3 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 2 9 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 1 . 8 9 6 g (收率 8 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 2 . 2 5 (3 H , s) ,
4 . 8 0 (2 H , s) , 5 . 8 3 (2 H , b r s) ,
7 . 1 5 (2 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 2 3 -
7 . 2 9 (1 H , m) , 7 . 8 0 (1 H , s)

實施例 5 3 1

合成 N - (3 - (二 (第三丁羧基) 胺甲基) - 2 - 甲基苯基) 甲脒基磺酸

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (371)

以實施例 5 3 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 7 一樣操作得 1 . 9 6 g (收率 9 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 2 . 2 2 (3 H , s) , 4 . 8 0 (2 H , s) , 7 . 1 3 - 7 . 2 4 (2 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 3 6 (1 H , m)

實施例 5 3 2

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 3 1 所得化合物為起始原料，使用乙胺·鹽酸鹽為反應劑，與實施例 2 7 8 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 1 7 (3 H , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 1 . 4 3 (1 8 H , s) , 2 . 0 9 (3 H , s) , 3 . 2 4 (2 H , q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 3 . 8 9 (2 H , b r s) , 4 . 7 6 (2 H , s) , 6 . 7 2 - 6 . 7 9 (2 H , m) , 7 . 0 2 - 7 . 1 0 (1 H , m) , 7 . 2 8 (1 H , s)

MS (m/z) 4 0 6 (M^+)

實施例 5 3 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (372)

合成 N - (2 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲基苯甲基)
胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 3 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 2 8 (3 H , s) , 3 . 3 1 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 2 9 (2 H , s) , 7 . 3 2 - 7 . 4 6 (3 H , m)

MS (m / z) 2 0 6 (M^+)

實施例 5 3 4

合成 N - (3 - (N ' - 乙基 - N ' - 甲胍基) - 2 - 甲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 3 1 所得化合物為起始原料，與實施例 3 0 4 一樣操作得 7 7 . 6 mg (收率 2 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 9 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 3 (1 8 H , s) , 2 . 0 8 (3 H , s) , 2 . 9 6 (3 H , s) , 3 . 4 1 (2 H , q , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 4 . 7 7 (2 H , s) , 6 . 7 3 (2 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 0 5 (1 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$)

MS (m / z) 4 2 0 (M^+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(373)

實施例 5 3 5

合成 N - (3 - (N ' - 乙基 - N ' - 甲胍基) - 2 - 甲基苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 4 2 . 7 mg (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 8 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 2 7 (3 H , s) , 3 . 1 5 (3 H , s) , 3 . 5 2 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 0 (2 H , s) , 7 . 3 4 (1 H , dd , $J = 7 . 6 , 2 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 4 1 - 7 . 4 8 (2 H , m)

MS (m / z) 2 2 0 (M^+)

實施例 5 3 6

合成 N - (2 - 氯 - 3 - (二 (第三丁氧羰基) 胺甲基) 苯基) 甲脒基磺酸

以實施例 1 3 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 7 一樣操作得 0 . 6 8 g (收率 9 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 4 . 9 0 (2 H , s) , 7 . 2 2 - 7 . 2 9 (1 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 4 6 (2 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (374)

實施例 5 3 7

合成 N - (2 - 氯 - 3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 亞
胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 3 6 所得化合物為起始原料，與實施例
4 4 2 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 0 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 5
(1 8 H , s) , 3 . 2 8 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$
) , 4 . 8 9 (2 H , s) , 6 . 7 7 (1 H , d , $J =$
 $7 . 7 \text{ Hz}$) , 6 . 8 7 (1 H , d , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$)
, 7 . 1 3 (1 H , t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$)

$\text{MS} (\text{m/z})$ 4 2 6 (M^+)

實施例 5 3 8

合成 N - (2 - 氯 - 3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺
· 二鹽酸鹽

以實施例 5 3 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 3 3
(2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 9 (2 H , s)
, 7 . 5 1 - 7 . 6 2 (3 H , m)

$\text{MS} (\text{m/z})$ 2 2 6 (M^+)

五、發明說明 (375)

實施例 5 3 9

合成 N - (2 - 氯 - 3 - (N ' - 乙基 - N ' - 甲胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 3 6 得化合物為起始原料，與實施例 3 0 4 一樣操作得 0 . 1 2 g (收率 3 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 2 . 9 8 (3 H , s) , 3 . 4 3 (2 H , q , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 8 5 (1 H , b r s) , 4 . 8 8 (2 H , s) , 6 . 7 5 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 8 4 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 1 1 (3 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$)

$\text{MS} (m/z)$ 4 4 0 (M^+)

實施例 5 4 0

合成 N - (2 - 氯 - 3 - (N ' - 乙基 - N ' - 甲胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 3 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 7 6 . 2 mg (收率 9 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 8 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 1 6 (3 H , s) , 3 . 5 3 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (376)

， 4 . 4 0 (2 H , s) , 7 . 5 1 - 7 . 6 0 (3 H , m)

M S (m / z) 2 4 0 (M ⁺)

實施例 5 4 1

合成 N - (3 - (第三丁氧羰胺乙基) 甲脒基磷酸

以實施例 5 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 7 一樣操作得 1 . 9 9 g (收率 8 0 %) 標題化合物。

¹H - N M R (D M S O - d ₆)

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 2 . 7 4 (2 H , t , J = 6 . 9 H z) , 3 . 1 2 - 3 . 3 3 (2 H , m) , 6 . 7 4 (1 H , b r s) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 (3 H , m) , 7 . 3 9 (1 H , t , J = 7 . 6 H z) , 9 . 0 8 (1 H , b r s) , 9 . 6 3 (1 H , s) , 1 1 . 4 5 (1 H , s)

實施例 5 4 2

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 4 1 所得化合物為起始原料，與實施例 4 4 2 一樣操作得 0 . 4 1 5 g (收率 9 3 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (377)

δ : 1 . 1 6 - 1 . 2 1 (3 H , m) , 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 6 8 - 2 . 8 1 (2 H , m) , 3 . 2 2 - 3 . 4 7 (4 H , m) , 4 . 9 5 (2 H , b r s) , 5 . 3 5 (1 H , b r s) , 6 . 8 1 - 6 . 8 5 (3 H , m) , 7 . 1 5 - 7 . 2 2 (1 H , m)

M S (m / z) 3 0 6 (M⁺)

實施例 5 4 3

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 4 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 0 . 3 5 6 g (收率 9 4 %) 標題化合物。

¹H - N M R (D₂O)

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 0 3 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 6 - 3 . 3 6 (4 H , m) , 7 . 2 2 - 7 . 2 5 (2 H , m) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 4 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z)

M S (m / z) 2 0 6 (M⁺)

實施例 5 4 4

合成 N - (3 - (N ' - 乙基 - N ' - 甲胍基) 苯乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 4 1 所得化合物為起始原料，與實施例

五、發明說明 (378)

3 0 4 一樣操作得 1 2 6 . 5 mg (收率 2 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 1 7 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 0 (9 H , s) , 2 . 7 0 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 9 3 (3 H , s) , 3 . 3 3 - 3 . 4 1 (4 H , m) , 3 . 8 6 (2 H , br) , 4 . 7 4 (1 H , br s) , 6 . 6 5 - 6 . 7 8 (3 H , m) , 7 . 1 6 (1 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$)

FAB-MS (m/z) 3 2 1 ($M^{++} + 1$)

實施例 5 4 5

合成 N - (3 - (N ' - 乙基 - N ' - 甲胍基) 苯乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 4 4 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 1 0 6 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 1 . 2 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 0 3 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 1 3 (3 H , s) , 3 . 3 0 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 5 0 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 2 1 - 7 . 2 3 (2 H , m) , 7 . 3 1 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 4 8 (1 H , t , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (379)

M S (m / z) 2 2 0 (M +)

實施例 5 4 6

合成 N - (5 - 硝基 - 2 - N - 六氫吡啶基苯甲基) 亞
胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料，用六氫吡啶
為反應劑在無觸媒下反應，與實施例 2 6 4 一樣操作得
1 . 5 2 4 g (收率 9 8 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 1 . 6 0 - 1 . 7 9 (6 H , m) , 2 . 9 1 - 2 . 9 5 (4 H , m) ,
4 . 8 2 (2 H , s) , 7 . 0 4 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz}) , 8 . 0 0 (1 H , d , J = 2 . 3 \text{ Hz}) ,
8 . 0 9 (1 H , dd , J = 8 . 6 , 2 . 3 \text{ Hz})

F A B - M S (m / z) 4 3 6 (M + + 1)

實施例 5 4 7

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - N - 六氫吡啶基苯甲基) 亞
胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 4 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2
一樣操作得 1 . 0 1 g (收率 7 2 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 1 (1 8 H , s) , 1 . 4 3 - 1 . 7 2 (6 H , m) , 2 . 6 5 - 2 . 7 3 (4 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (380)

3 . 4 5 (2 H , b r) , 4 . 8 4 (2 H , s) ,
6 . 4 4 (1 H , d , J = 2 . 6 H z) , 6 . 5 2 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 6 H z) , 6 . 8 9 (1 H , d , J = 8 . 3 H z)

F A B - M S (m / z) 4 0 6 (M ^ { + + } 1)

實施例 5 4 8

合成 N - (2 - N - 六氫吡啶基 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 4 7 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 0 . 5 9 g (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 1 . 5 6 - 1 . 7 9 (6 H , m) , 2 . 7 8 - 2 . 8 3 (4 H , m) , 4 . 8 3 (2 H , s) , 5 . 9 9 (2 H , b r s) , 6 . 9 3 - 6 . 9 4 (1 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 0 6 (2 H , m) , 7 . 7 2 (1 H , b r s)

M S (m / z) 4 6 4 (M ^ { + })

實施例 5 4 9

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - N - 六氫吡啶基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 4 8 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(381)

9 5 一樣操作得 0 . 2 7 1 g (收 率 8 5 %) 標 題 化 合 物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 1
(1 8 H , s) , 1 . 4 8 - 1 . 7 3 (6 H , m) ,
2 . 6 7 - 2 . 8 5 (4 H , m) , 2 . 9 2 - 3 . 1 3
(2 H , m) , 4 . 8 2 (1 H , br) , 4 . 8 6 (2 H , s) , 6 . 6 2 - 6 . 7 8 (2 H , m) ,
7 . 0 0 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$)

MS (m / z) 4 9 2 (M^+)

實施例 5 5 0

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - N - 六氫吡啶基苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 4 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 1 2 8 . 4 mg (收 率 5 8 %) 標 題 化 合 物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 6 7 - 1 . 8 5 (2 H , m) , 1 . 9 4 - 2 . 1 1 (4 H , m) , 3 . 2 4 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,
3 . 4 0 - 3 . 6 9 (4 H , m) , 4 . 4 2 (2 H , s) , 7 . 5 6 - 7 . 6 8 (2 H , m) , 7 . 7 8 - 7 . 9 2 (1 H , m)

MS (m / z) 2 9 2 (M^+)

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (382)

實施例 5 5 1

合成 N - (3 - (二 (第三丁氧羰基) 胺甲基) - 4 -
N - 六氫吡啶基) 甲脒基磺酸

以實施例 5 4 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 7 一樣操作得 1 5 2 mg (收率 7 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 2 (1 8 H , s) , 1 . 5 0 - 1 . 7 3 (6 H , m) , 2 . 6 7 - 2 . 8 5 (4 H , m) , 4 . 8 3 (2 H , s) , 7 . 0 6 (1 H , s) , 7 . 1 5 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 2 2 - 7 . 3 2 (1 H , m)

實施例 5 5 2

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - N - 六氫吡啶
基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 5 1 所得化合物為起始原料，與實施例 4 4 2 一樣操作得 0 . 1 1 g (收率 5 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 7 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 4 0 (1 8 H , s) , 1 . 4 7 - 1 . 7 5 (6 H , m) , 2 . 6 8 - 2 . 8 3 (4 H , m) , 3 . 2 1 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 8 4 (2 H , s) , 6 . 6 9

(請先閱讀背面之注意事項再填：本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (383)

(1 H , s) , 6 . 7 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z)

, 6 . 9 7 (1 H , d , J = 8 . 3 H z)

M S (m / z) 4 7 5 (M ⁺)

實施例 5 5 3

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - N - 六氫吡啶
基苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 5 5 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得 7 6 . 7 mg (收率 8 7 %) 標題化合物。

¹H - N M R (D ₂O)

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 6 9

- 1 . 8 1 (2 H , m) , 1 . 9 7 - 2 . 0 9 (4 H ,

m) , 3 . 3 4 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) ,

3 . 5 1 (4 H , t , J = 5 . 6 H z) , 4 . 3 9 (

2 H , s) , 7 . 4 8 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) ,

7 . 5 3 (1 H , d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z) ,

7 . 7 7 (1 H , d , J = 8 . 9 H z)

M S (m / z) 2 7 6 (M ⁺)

實施例 5 5 4

合成 N - (2 - 氯 - 5 - 硝苯甲基) 亞胺基二羧酸二第
三丁酯

以 2 - 氯 - 5 - 硝苯甲基溴為起始原料，與實施例
1 2 7 一樣操作得 3 . 5 g (收率 9 2 %) 標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (384)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.49 (9H, s), 1.50 (9H, s),
 4.95 (2H, s), 7.52 (1H, dd, $J =$
 5.6, 3.2 Hz), 8.02 - 8.13 (2H, m)

FAB - MS (m/z) 387 ($M^{++}1$)

實施例 555

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - 氯苯甲基) 亞胺基二羧酸二
 第三丁酯

以實施例 554 所得化合物為起始原料，使用萊尼鎳
 為觸媒，與實施例 2 一樣操作得 3.17 g (收率 98%)
) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.48 (18H, s), 3.69 (2H, br s)
), 4.82 3.5, 6.47 (1H, s),
 6.49 - 6.52 (1H, m), 7.08 (1H, d,
 $J = 7.6$ Hz)

MS (m/z) 356 (M^+)

實施例 556

合成 N - (2 - 氯 - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸
 二第三丁酯

以實施例 555 所得化合物為起始原料，與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (385)

1 2 0 一樣操作得 0 . 4 5 g (收率 7 4 %) 標題化合物

。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 8 (1 8 H , s) , 4 . 8 7 (2 H , s) ,

6 . 1 2 (2 H , b r s) , 7 . 0 4 (1 H , s) ,

7 . 0 9 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 4 1 (

1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 0 3 (1 H , b r s

)

MS (m / z) 4 1 5 (M^+)

實施例 5 5 7

合成 N - (2 - 氯 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 5 6 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 0 . 3 7 g (收率 9 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4

(9 H , s) , 4 . 1 2 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$)

, 4 . 3 5 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 5 . 0 0 (

1 H , b r s) , 6 . 6 8 - 6 . 8 3 (1 H , m) ,

6 . 9 3 (1 H , s) , 7 . 2 1 - 7 . 3 3 (1 H , m

)

FAB - MS (m / z) 3 4 3 ($M^{++} 1$)

(請先閱讀背面之注意事項再填(本頁))

裝

訂

線

五、發明說明 (386)

實施例 5 5 8

合成 N - (2 - 氯 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 5 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 1 9 8 . 3 mg (收率 5 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 5 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 3 8 (2 H , s) , 7 . 4 7 (1 H , dd , $J = 8 . 6 , 2 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 5 5 (1 H , d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 7 1 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$)

FAB - MS (m/z) 2 4 4 ($M^{++} + 1$)

實施例 5 5 9

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 氯苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 5 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 0 . 1 5 9 g (收率 5 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 7 - 1 . 4 0 (3 H , m) , 1 . 4 6 (1 8 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) , 3 . 3 8 - 3 . 4 3 (2 H , m) , 4 . 8 7 (2 H , s) , 6 . 7 5 - 6 . 9 8 (1 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 4 2

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (387)

(2 H , m)

F A B - M S (m / z) 5 2 7 (M ^ { + + } 1)

實施例 5 6 0

合成 N - (2 - 氯 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺
· 二鹽酸鹽

以實施例 5 5 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 6 2 . 2 mg (收率 6 9 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 3 . 3 3 (2 H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 4 . 3 5 (2 H , s) , 7 . 3 8 (1 H , dd , J = 8 . 6 , 2 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 4 5 (1 H , d , J = 2 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 6 4 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz })

F A B - M S (m / z) 2 7 7 (M ^ { + + } 1)

實施例 5 6 1

合成 N - (2 - (2 - 苯甲氧苯基) - 2 - 甲基丙酸甲酯

以 2 - 苯甲氧苯基乙酸乙酯為起始原料，使用第三丁醇鉀做為鹼，與實施例 1 a 一樣得到 2 - (2 - 苯甲氧苯基) 丙酸甲酯。再使用二異丙基醯胺鋰做為鹼，與實施例 1 a 一樣處理所得 2 - (2 - 苯甲氧苯基) 丙酸甲酯，得 4 . 7 2 g 標題化合物 (收率 7 0 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填。本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (388)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 5 8 (6 H , s) , 3 . 4 2 (3 H , s) ,
 5 . 0 7 (2 H , s) , 6 . 9 1 (1 H , d d , J =
 7 . 3 , 1 . 2 H z) , 6 . 9 9 (1 H , d d , J =
 7 . 3 , 1 . 2 H z) , 7 . 2 1 (1 H , d d , J =
 7 . 9 H z) , 7 . 3 3 (1 H , d d , J = 7 . 9 ,
 1 . 8 H z) , 7 . 3 5 - 7 . 4 0 (5 H , m)

實施例 5 6 2

合成 2 - (2 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - 硝苯基) - 2 -
甲基丙酸甲酯

在 0 . 2 7 m l 硫酸及 0 . 3 4 m l 硝酸之混合物中
 , 於 5 °C 下滴入 1 . 0 g 實施例 5 6 1 所得化合物之 3 0
 m l 乙酸溶液。於 4 5 °C 下攪拌 4 小時反應混合物後, 倒
 入冰冷水中, 加入乙酸乙酯。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽
 和氯化鈉水溶液洗淨有機層後以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓
 下餾去溶媒。所得殘留物以矽膠管柱層析 (展開液: 正己
 烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1) 精製, 得 5 3 0 mg (收率 4 6 %
) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 6 0 (6 H , s) , 3 . 4 2 (3 H , s) ,
 5 . 2 9 (2 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , d , J =
 9 . 2 H z) , 7 . 3 3 - 7 . 4 5 (5 H , m) ,
 8 . 1 6 (1 H , d d , J = 9 . 2 , 3 . 1 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (389)

8 . 2 5 (1 H , d , J = 3 . 1 H z)

實施例 5 6 3

合成 2 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - 硝苯基) - 2 - 甲基丙
酸

在 1 . 5 4 g 實施例 5 6 2 所得化合物及 2 0 m l
1 , 4 - 二氧陸園中加入 4 7 m l 1 . 0 M 氫氧化鋰水
溶液。於 1 0 0 °C 加熱回流 1 2 小時反應混合物後，加入
2 N 鹽酸及乙酸乙酯。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層後
，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。自乙酸乙酯再
結晶所得殘留物，得 1 . 3 5 5 g (收率 9 2 %) 標題化
合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 6 0 (6 H , s) , 5 . 0 2 (2 H , s) ,
6 . 9 1 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 7 . 3 0 -
7 . 3 7 (5 H , m) , 8 . 1 6 (1 H , dd , J =
9 . 2 , 3 . 1 H z) , 8 . 2 5 (1 H , d , J =
3 . 1 H z)

實施例 5 6 4

N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - 硝苯基) - 1 - 甲基
乙基) 胺

在 1 . 6 g 實施例 5 6 3 所得化合物，2 0 m l 二氯
甲烷及 0 . 9 2 m l 三乙胺之混合物中，加入 1 . 3 7

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (390)

m l 二苯基磷醯疊氮。於室溫下攪拌 10 小時反應混合物後，加入 2 N 鹽鹽及氯仿。以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。所得殘留物中加入 16 m l 水及 32 m l 1, 4 - 二氧陸園。加熱回流 2 小時反應混合物後，加入 2 N 鹽酸及氯仿。加入 2 N 氫氧化鈉水溶液及氯仿於水層，以飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。自乙酸乙酯及正己烷混合液再結晶所得殘留物，得 1.09 g (收率 75%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.58 (6H, s), 2.01 (2H, br s), 5.25 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.37 - 7.45 (5H, m), 8.13 (1H, dd, $J = 9.2, 3.1 \text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$)

實施例 565

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - 硝苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 564 所得化合物為起始原料，用碳酸鉀做為鹼，與實施例 63 一樣操作得 828 mg (收率 94%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.34 (9H, s), 1.71 (6H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (391)

5 . 0 7 (1 H , b r s) , 5 . 1 8 (2 H , s) ,
 7 . 0 0 (1 H , d , J = 9 . 2 H z) , 7 . 3 5 -
 7 . 4 8 (5 H , m) , 8 . 1 3 (1 H , d d , J =
 9 . 2 , 3 . 1 H z) , 8 . 2 9 (1 H , d , J =
 3 . 1 H z)

實施例 5 6 6

合成 N - (1 - (5 - 胺基 - 2 - 苯甲氧苯基) - 1 -
 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

在 1 0 0 mg 實施例 5 6 5 所得化合物，1 2 3 mg 氯化
 鎳六水合物及 6 m l 甲醇之混合物中加入 3 9 mg 氫化硼鈉
 。室溫下攪拌 1 0 分鐘反應液後，加入 2 N 鹽酸，再加入
 飽和碳酸氫鈉水溶液及氯仿。有機層以飽和氫化鈉水溶液
 洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。所得殘
 留物以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3：
 2）精製，得 8 7 mg（收率 9 4 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 4 (9 H , s) , 1 . 6 6 (6 H , s) ,
 2 . 8 0 (2 H , b r) , 4 . 9 9 (2 H , b r) ,
 5 . 2 7 (1 H , b r s) , 6 . 5 4 (1 H , d d , J
 = 8 . 6 , 2 . 4 H z) , 6 . 7 4 (1 H , d , J =
 2 . 4 H z) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z)
 , 7 . 2 9 - 7 . 4 9 (5 H , m)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (392)

實施例 5 6 7

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 6 6 所得化合物為起始原料，與實施例 6 一樣操作得 1 1 0 mg (收率 8 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (9 H , s) , 1 . 6 9 (6 H , s) ,
5 . 1 1 (2 H , s) , 7 . 0 1 (1 H , d , J =
8 . 5 H z) , 7 . 1 8 (1 H , dd , J = 8 . 5 ,
2 . 4 H z) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 2 . 4 H z)
, 7 . 3 4 - 7 . 4 6 (5 H , m) , 9 . 3 5 (1 H ,
b r s)

實施例 5 6 8

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 硝胍基) 苯基) - 1 - 甲基甲基) 胺

以實施例 5 6 7 所得化合物為起始原料，與實施例 3 4 一樣操作得 4 7 . 4 mg (收率 5 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 5 8 (6 H , s) , 5 . 1 6 (2 H , s) ,
7 . 0 1 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 1 6 (1 H , dd , J = 8 . 5 H z , 2 . 4 H z) , 7 . 3 4 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 7 . 3 5 - 7 . 4 6 (5 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (393)

實施例 5 6 9

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 第三丁
氧羰基 - N " - 乙胍基) 苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 5 6 6 所得化合物為起始原料，與實施例
2 3 3 一樣操作得 1 0 6 mg (收率 7 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 9 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 3 4
(9 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 1 . 6 7 (6 H
, s) , 3 . 3 4 - 3 . 4 6 (2 H , m) , 4 . 8 0 (1 H , b r s) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 5 . 1 4 (1 H , b r s) , 6 . 9 4 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 0 2 - 7 . 0 7 (1 H , m) , 7 . 2 2 (1 H , s) , 7 . 3 2 - 7 . 5 0 (5 H , m) , 1 0 . 5 3 (1 H , b r)

實施例 5 7 0

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (N ' - 乙胍基
) 苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺

以實施例 5 6 9 所得化合物為起始原料，與實施例
3 4 一樣操作得 5 8 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 5 1

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (394)

(6 H , s) , 3 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 3 H z)
 , 3 . 6 9 (2 H , b r) , 5 . 0 9 (2 H , s) ,
 6 . 7 5 (1 H , d d , J = 8 . 5 , 2 . 4 H z) ,
 6 . 8 9 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 6 . 9 5 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 7 . 2 9 - 7 . 4 7 (5 H , m)

實施例 5 7 1

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - 硫脲苯基 - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 6 6 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 1 1 4 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 6 7 (6 H , s) ,
 5 . 0 9 (2 H , s) , 6 . 1 6 (2 H , b r s) ,
 6 . 9 5 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 5 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 4 H z) , 7 . 2 7 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 7 . 3 6 - 7 . 4 6 (5 H , m) , 7 . 8 0 (1 H , b r s)

實施例 5 7 2

合成 N - (1 - (2 - (苯甲氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基 - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 7 1 所得化合物為起始原料，與實施例

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (395)

95 一樣操作得 105.5 mg (收率 95%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.32 - 1.37 (3H, m), 1.34 (9H, s), 1.67 (6H, s), 3.03 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 5.04 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.78 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4 \text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.31 - 7.50 (5H, m)

實施例 573

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) - 甲基乙基) 胺

以實施例 572 所得化合物為起始原料，與實施例 34 一樣操作得 51 mg (收率 63%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.68 (6H, s), 2.97 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 5.15 (2H, s), 5.63 (4H, br), 6.67 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.77 - 6.82 (2H, m), 7.32 - 7.42 (5H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (396)

實施例 5 7 4

合成 2 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - 硝苯基) - 2 - 甲基丙
酸甲酯

以實施例 5 6 2 所得化合物為起始原料，得 1 4 0 mg
(收率 1 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 5 7 (6 H , s) , 3 . 3 8 (3 H , s) ,
4 . 8 4 (2 H , s) , 7 . 2 0 (1 H , t , J =
7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 3 1 - 7 . 4 5 (5 H , m) ,
7 . 5 8 (1 H , dd , J = 7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz}) ,
7 . 7 5 (1 H , dd , J = 7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz})

實施例 5 7 5

合成 2 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - 硝苯基) - 2 - 甲基丙
酸

以實施例 5 7 4 所得化合物為起始原料，與實施例
5 6 3 一樣操作得 3 7 0 mg (收率 8 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 5 4 (6 H , s) , 4 . 8 3 (2 H , s) ,
7 . 1 9 (1 H , t , J = 7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 2 9 -
7 . 4 1 (5 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , dd , J =
7 . 9 , 1 . 2 \text{ Hz}) , 7 . 7 6 (1 H , dd , J =
7 . 9 , 1 . 2 \text{ Hz})

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (397)

實施例 5 7 6

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - 硝苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺

以實施例 5 7 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 6 4 一樣操作得 2 6 8 mg (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 5 2 (6 H , s) , 2 . 0 3 (2 H , s) ,
5 . 2 4 (2 H , s) , 7 . 1 4 (1 H , t , J =
7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 3 4 - 7 . 4 9 (5 H , m) ,
7 . 6 8 (1 H , dd , J = 3 . 7 , 1 . 8 \text{ Hz}) ,
7 . 7 1 (1 H , dd , J = 3 . 7 , 1 . 8 \text{ Hz})

實施例 5 7 7

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - 硝苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 7 6 所得化合物為起始原料，與實施例 5 6 5 一樣操作得 3 2 9 mg (收率 9 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 7 (9 H , s) , 1 . 6 9 (6 H , s) ,
4 . 8 6 (2 H , s) , 5 . 0 3 (1 H , brs) ,
7 . 1 8 (3 H , t , J = 7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 3 3 -
7 . 4 6 (3 H , m) , 7 . 5 0 - 7 . 6 6 (2 H , m) ,
7 . 6 7 (1 H , dd , J = 7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz}) ,
7 . 7 3 (1 H , dd , J = 7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz})

五、發明說明 (398)

實施例 5 7 8

合成 N - (1 - (3 - 胺基 - 2 - 苯甲氧苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 7 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 6 6 一樣操作得 2 4 4 mg (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (9 H , s) , 1 . 7 2 (6 H , s) ,
3 . 6 7 (2 H , s) , 4 . 9 6 (2 H , s) ,
5 . 3 4 (1 H , b r) , 6 . 6 9 (1 H , d d , J =
7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz}) , 6 . 8 2 (1 H , d d , J =
7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz}) , 6 . 9 0 (1 H , t , J =
7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 3 0 - 7 . 4 6 (3 H , m) ,
7 . 5 1 - 7 . 5 5 (2 H , m)

實施例 5 7 9

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 7 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 8 2 . 4 mg (收率 7 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 3 - 1 . 1 4 (3 H , m) , 1 . 3 7 (9 H

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (399)

， s) ， 1 . 2 0 - 1 . 6 0 (9 H ， m) ， 1 . 6 9 (6 H ， s) ， 3 . 1 5 - 3 . 4 3 (2 H ， m) ， 4 . 8 1 - 5 . 1 6 (3 H ， m) ， 6 . 9 7 - 7 . 2 3 (3 H ， m) ， 7 . 3 0 - 7 . 4 2 (3 H ， m) ， 7 . 4 5 - 7 . 5 3 (2 H ， m)

實施例 5 8 0

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - (N ' - 乙胍基 苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺

以實施例 5 7 9 所得化合物為起始原料，與實施例 3 4 一樣操作得 4 6 . 5 mg (收率 9 2 %) 標題化合物。
¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 1 2 (3 H ， t ， J = 7 . 3 H z) ， 1 . 5 3 (6 H ， s) ， 3 . 1 9 (2 H ， q ， J = 7 . 3 H z) ， 5 . 1 7 (2 H ， s) ， 6 . 8 6 (1 H ， d d ， J = 7 . 9 ， 1 . 8 H z) ， 6 . 9 7 (1 H ， t ， J = 7 . 9 H z) ， 7 . 0 4 (1 H ， d d ， J = 7 . 9 ， 1 . 8 H z) ， 7 . 2 5 - 7 . 4 6 (3 H ， m) ， 7 . 4 7 - 7 . 4 9 (2 H ， m)

實施例 5 8 1

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - 硫脲苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 7 8 所得化合物為起始原料，與實施例

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (400)

1 2 0 一樣操作得 9 4 mg (收率 9 9 . 6 %) 標題化合物

。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 4 (9 H , s) , 1 . 6 5 (6 H , s) ,
4 . 9 2 (2 H , s) , 5 . 1 3 (1 H , s) ,
6 . 3 8 (2 H , b r s) , 7 . 1 1 (1 H , t , J =
7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 1 7 - 7 . 2 1 (1 H , m) ,
7 . 3 0 - 7 . 4 4 (4 H , m) , 7 . 5 6 - 7 . 6 1
(2 H , m) , 8 . 3 7 (1 H , s)

實施例 5 8 2

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 8 1 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得 9 8 mg (收率 9 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 2 8 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 1 . 3 5
(9 H , s) , 1 . 6 8 (6 H , s) , 3 . 0 0 -
3 . 0 7 (2 H , m) , 4 . 5 2 (2 H , b r s) ,
4 . 9 9 (2 H , s) , 5 . 1 7 (1 H , b r s) ,
6 . 8 0 - 6 . 8 5 (1 H , m) , 7 . 0 1 (1 H , t
, J = 7 . 9 \text{ Hz}) , 7 . 1 1 (1 H , d d , J =
7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz}) , 7 . 2 7 - 7 . 4 2 (3 H , m
) , 7 . 4 9 - 7 . 5 4 (2 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再向本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (401)

實施例 5 8 3

合成 N - (1 - (2 - 苯甲氧基 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺

以實施例 5 8 2 所得化合物為起始原料，與實施例 3 4 一樣操作得 7 2 mg (收率 9 5 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 0 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 5 3 (6 H , s) , 2 . 1 2 (2 H , b r s) , 2 . 9 6 - 3 . 0 8 (2 H , m) , 4 . 6 0 (1 H , b r s) , 5 . 1 0 (2 H , s) , 6 . 7 9 - 6 . 8 7 (1 H , m) , 7 . 0 0 (1 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 1 0 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 2 8 - 7 . 4 1 (5 H , m) , 7 . 4 7 (1 H , d d , $J = 7 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz}$)

實施例 5 8 4

合成 N - (5 - 硝基 - 2 - (吡咯啉 - 1 - 基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料，以吡咯啉為反應劑，與實施例 2 6 4 一樣操作得標題化合物 (收率 8 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 7 (1 8 H , s) , 1 . 9 5 - 2 . 0 5 (4 H , m) , 3 . 3 8 - 3 . 4 2 (4 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (402)

4 . 8 7 (2 H , s) , 6 . 7 0 - 6 . 8 0 (1 H , m) , 7 . 9 5 - 8 . 0 3 (2 H , m)

實施例 5 8 5

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - (吡咯啉 - 1 - 基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 8 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得標題化合物 (收率 9 8 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 0 (1 8 H , s) , 1 . 8 4 - 1 . 8 8 (4 H , m) , 2 . 8 9 - 2 . 9 3 (4 H , m) , 4 . 5 0 (2 H , b r s) , 4 . 8 1 (2 H , s) , 6 . 4 5 - 6 . 5 3 (2 H , m) , 6 . 8 8 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz})

MS (m / z) 3 9 2 (M ^ { + } + 1)

實施例 5 8 6

合成 N - (2 - (吡咯啉 - 1 - 基) - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第二丁酯

以實施例 5 8 5 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得標題化合物 (收率 9 4 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 4 (1 8 H , s) , 1 . 9 4 - 1 . 9 7 (4 H , m) , 3 . 1 2 - 3 . 1 6 (4 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (403)

4 . 7 8 (2 H , s) , 5 . 9 4 (2 H , b r s) ,
6 . 9 1 - 7 . 0 0 (3 H , m) , 7 . 6 6 (1 H ,
b r s)

M S (m / z) 4 5 0 (M ⁺)

實施例 5 8 7

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - (吡咯啉
- 1 - 基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 8 6 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 8 5 %) 。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 3 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 1
(1 8 H , s) , 1 . 8 7 - 1 . 9 0 (4 H , m) ,
2 . 9 0 - 3 . 1 0 (4 H , m) , 4 . 3 9 - 4 . 6 9
(2 H , m) , 4 . 8 1 (2 H , s) , 6 . 6 2 -
6 . 8 2 (2 H , m) , 6 . 9 5 (1 H , d , J =
8 . 1 H z)

實施例 5 8 8

合成 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - (吡咯啉
- 1 - 基) 苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 5 8 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作得標題化合物 (收率 6 3 %) 。

¹H - N M R (D ₂O)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (404)

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) , 2 . 0 7
- 2 . 2 9 (4 H , m) , 3 . 2 5 (2 H , q , J =
7 . 5 H z) , 3 . 6 0 - 3 . 8 3 (4 H , m) ,
4 . 4 6 (2 H , s) , 7 . 6 0 - 7 . 8 2 (3 H , m
)
M S (m / z) 2 7 8 (M ⁺)

實施例 5 8 9

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N " - 乙胍基) - 2 - (吡咯啉 - 1 - 基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 5 8 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 7 1 %）。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 0 6 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 8
(1 8 H , s) , 1 . 5 9 (9 H , s) , 1 . 9 3 -
2 . 0 3 (4 H , m) , 3 . 0 0 - 3 . 1 0 (4 H , m
) , 3 . 3 3 - 3 . 4 3 (2 H , m) , 4 . 5 8 (1 H
, b r s) , 4 . 7 9 (2 H , s) , 6 . 9 0 -
6 . 9 5 (3 H , m) , 1 0 . 4 9 (1 H , b r s)

實施例 5 9 0

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - (吡咯啉 - 1 - 基) 苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

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為本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (405)

以實施例 5 8 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 9 1 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 4 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 2 9 - 2 . 3 1 (4 H , m) , 3 . 3 5 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 8 4 - 4 . 0 0 (4 H , m) , 4 . 4 5 (2 H , s) , 7 . 5 1 - 7 . 7 8 (3 H , m)

$\text{MS} (m/z) 261 (M^+)$

實施例 5 9 1

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N " - 乙胍基) - 3 - 甲氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 0 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 1 2 mg（收率 1 6 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 5 - 1 . 2 0 (3 H , m) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 2 . 7 8 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 3 2 - 3 . 4 7 (4 H , m) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 5 7 (1 H , b r s) , 6 . 7 4 - 6 . 9 2 (3 H , m)

實施例 5 9 2

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 乙胍基) - 3 - 甲氧苯

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (406)

基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 9 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 8 mg (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 0 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 0 3 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 4 - 3 . 3 3 (4 H , m) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 1 0 (1 H , s) , 7 . 2 7 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)

實施例 5 9 3

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 3 - 氯苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 4 9 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 2 7 mg (收率 1 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 2 7 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 4 7 (9 H , s) , 2 . 7 5 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 3 0 - 3 . 5 0 (4 H , m) , 4 . 5 3 (1 H , b r s) , 7 . 0 0 - 7 . 3 0 (3 H , m)

實施例 5 9 4

合成 N - (2 - (3 - 氯 - 4 - (N ' - 乙胍基) 苯基

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (407)

) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 9 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 1 7 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 0 4 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 7 - 3 . 3 6 (4 H , m) , 7 . 3 3 - 7 . 4 4 (2 H , m) , 7 . 5 6 (1 H , s)

實施例 5 9 5

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 3 - 氟苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 0 4 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 9 0 mg (收率 5 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 0 - 1 . 3 2 (3 H , m) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 4 8 (9 H , s) , 2 . 7 7 (2 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 3 5 - 3 . 4 6 (4 H , m) , 4 . 5 5 (1 H , b r s) , 6 . 9 0 - 7 . 0 0 (3 H , m)

實施例 5 9 6

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 3 - 氟苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (408)

以實施例 5 9 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 5 3 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 0 4 (2 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 2 7 - 3 . 3 6 (4 H , m) , 7 . 1 9 - 7 . 4 1 (3 H , m)

實施例 5 9 7

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N " - 乙胍基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 2 8 0 mg (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 2 - 1 . 2 0 (3 H , m) , 1 . 4 2 (1 2 H , b r s) , 1 . 5 1 (9 H , s) , 3 . 3 8 - 3 . 4 3 (2 H , m) , 4 . 6 4 - 4 . 9 0 (2 H , m) , 6 . 9 0 - 7 . 2 0 (4 H , m)

實施例 5 9 8

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 9 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 5 4 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (409)

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 6 5
(3 H , d , J = 6 . 9 H z) , 3 . 3 2 (2 H , q ,
J = 7 . 3 H z) , 4 . 5 7 (1 H , q , J = 6 . 9
H z) , 7 . 3 4 - 7 . 6 0 (4 H , m)

實施例 5 9 9

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' -
乙胍基) - 3 - 甲苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 5 2 3 所得化合物為起始原料，與實施例
2 3 3 一樣操作得 4 3 . 5 mg (收率 3 9 %) 標題化合物
。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 0 . 5 (1 H , b r s) , 7 . 1 8 - 7 . 0 0 (3 H , m) , 4 . 5 7 (1 H , b r s) , 4 . 4 0 (1 H , b r s) , 3 . 3 6 (2 H , d t , J = 5 . 4 , 6 . 4 H z) , 2 . 7 6 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 2 . 2 3 (3 H , s) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 0 3 - 1 . 1 9 (3 H , m)

實施例 6 0 0

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 乙胍基) - 3 - 甲苯基
) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 5 9 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (410)

一樣操作得 28.3 mg (收率 93%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 9.54 (1 H , s) , 8.00 - 8.25 (4 H , m) , 7.80 (1 H , b r s) , 7.50 (2 H , b r s) , 7.23 (1 H , s) , 7.20 - 7.12 (2 H , m) , 3.34 - 3.17 (2 H , m) , 3.18 - 2.82 (4 H , m) , 2.19 (3 H , s) , 1.11 (3 H , t , $J = 7.1 \text{ Hz}$)

實施例 601

合成 N - (3 - 氯 - 4 - 羥甲基) 胺基甲酸第三丁酯

在 1.0125 g 4 - 胺基 - 2 - 氯苯甲醇中加入水，室溫下加入 283 mg 氫氧化鈉，1.543 g 二碳酸二第三丁酯，室溫下攪拌一夜。反應液中加入乙酸乙酯，以水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。以矽膠管柱層析 (展開液：己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1) 精製所得殘留物得 1.0576 g (64%) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 7.56 (1 H , d , $J = 2.1 \text{ Hz}$) , 7.35 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 7.15 (1 H , d d , $J = 2.1 , 8.3 \text{ Hz}$) , 6.55 (1 H , s) , 4.71 (2 H , s) , 2.01 (1 H , b r s) , 1.52 (9 H , s)

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (411)

實施例 6 0 2

合成 N - (3 - 氯 - 4 - 氰甲基苯基) 胺基甲酸第三丁酯

將 5 5 5 . 3 mg 實施例 6 0 1 所得化合物溶於 1 0 m l 二氯甲烷，冰冷下依序加入 7 3 5 mg 三苯膦，9 3 0 mg 四溴化碳，攪拌 3 0 分鐘後，於室溫攪拌 3 0 分鐘。繼而將減壓下餾去溶媒所得殘留物溶於 5 m l 二甲亞砜，加入 1 1 7 . 8 mg 氰化鈉，加熱為 5 0 °C，攪拌 1 0 分鐘。反應混合物中加入乙酸乙酯，以水洗淨二次有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。以矽膠管柱層析（展開液：正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1）精製所得殘留物得 8 9 . 6 mg (1 6 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 7 . 6 6 (1 H , d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 3 9 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 1 8 (1 H , dd , $J = 2 . 2 , 8 . 6 \text{ Hz}$) , 6 . 5 3 (1 H , brs) , 3 . 7 8 (2 H , s) , 1 . 5 2 (9 H , s)

實施例 6 0 3

合成 3 - 氯 - 4 - 氰甲基苯胺

以實施例 6 0 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5 2 1 一樣操作得 1 8 4 . 7 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (412)

δ : 7 . 2 1 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 6 . 7 3
(1 H , d , J = 2 . 5 H z) , 6 . 5 7 (1 H , d d
, J = 2 . 5 , 8 . 3 H z) , 3 . 8 0 (2 H , b r s
) , 3 . 7 1 (2 H , s)

實施例 6 0 4

合成 4 - (2 - 胺乙基) - 3 - 氯苯胺

以實施例 6 0 3 所得化合物為起始原料，與實施例
2 5 2 一樣操作得 1 8 9 mg (收率 1 0 0 %) 標題化合物
。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 7 . 0 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 6 . 7 1
(1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 6 . 5 2 (1 H , d d
, J = 2 . 4 , 8 . 3 H z) , 3 . 6 4 (2 H , b r s
) , 2 . 9 8 - 2 . 8 7 (2 H , m) , 2 . 8 3 -
2 . 7 1 (2 H , m) , 1 . 2 4 (2 H , b r s)

實施例 6 0 5

合成 N - (2 - (4 - 胺基 - 2 - 氯苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 6 0 4 所得化合物為起始原料，與實施例
2 5 3 一樣操作得 2 0 8 . 3 mg (收率 6 4 %) 標題化合
物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (413)

δ : 6 . 9 8 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 6 . 7 0 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 6 . 5 2 (1 H , d d , J = 2 . 4 , 8 . 1 H z) , 4 . 5 5 (1 H , b r s) , 3 . 6 4 (2 H , b r s) , 3 . 3 2 (2 H , d t , J = 6 . 6 , 6 . 6 H z) , 2 . 8 1 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 1 . 4 3 (9 H , s)

實施例 6 0 6

合成 N - (2 - (2 - 氯 - 4 - 硫脲基苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 6 0 5 所得化合物為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 7 8 . 9 mg (收率 1 0 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 8 . 4 2 (1 H , b r s) , 7 . 3 8 - 7 . 2 0 (2 H , m) , 7 . 1 7 - 7 . 0 4 (1 H , m) , 6 . 3 0 (2 H , b r s) , 4 . 6 9 (1 H , b r s) , 3 . 3 8 (2 H , d t , J = 6 . 6 , 6 . 6 H z) , 2 . 9 4 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) , 1 . 4 2 (9 H , s)

實施例 6 0 7

合成 N - (2 - (2 - 氯 - 4 - (s - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

五、發明說明 (414)

以實施例 6 0 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 7 一樣操作得 6 6 . 7 mg (收率 7 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 7 . 1 5 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) , 6 . 9 6 (1 H , d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$) , 6 . 7 7 (1 H , dd , $J = 2 . 2 , 8 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 5 8 (1 H , brs) , 4 . 2 8 (2 H , brs) , 3 . 3 6 (2 H , dt , $J = 6 . 6 , 6 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 0 1 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 8 8 (2 H , t , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$)

實施例 6 0 8

合成 N - (2 - (2 - 氯 - 4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 0 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 6 5 . 3 mg (收率 1 0 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1 1 . 8 8 (1 H , brs) , 9 . 5 8 (2 H , brs) , 8 . 3 2 (3 H , brs) , 7 . 5 3 (1 H , d , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 7 . 5 2 (1 H , d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$) , 4 . 1 0 - 3 . 6 0 (2 H , m) , 3 . 3 5 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 1 4 - 2 . 9 3 (2 H , m) , 1 . 3 0 (3 H , t , $J =$

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (415)

7 . 3 H z)

實施例 6 0 9

合成 N - (2 - (4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N " - 乙胍基) - 2 - 氯苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 6 0 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 7 1 . 5 mg (收率 5 2 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 10 . 70 (1 H , b r s) , 7 . 25 - 6 . 72 (4 H , m) , 4 . 58 (1 H , b r s) , 3 . 47 - 3 . 27 (4 H , m) , 2 . 91 (2 H , t , J = 6 . 4 \text{ Hz}) , 1 . 49 (9 H , s) , 1 . 44 (9 H , s) , 1 . 19 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz})

實施例 6 1 0

合成 N - (2 - (2 - 氯 - 4 - (N ' - 乙胍基) 苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 0 9 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 5 1 . 7 mg (收率 1 0 0 %) 標題化合物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 9 . 98 (1 H , s) , 8 . 35 (3 H , b r s) , 8 . 11 (1 H , b r s) , 7 . 83 (2 H , b r s) , 7 . 44 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) , 7 . 35

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (416)

(1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 7 . 1 8 (1 H , d d , J = 2 . 2 , 8 . 3 H z) , 5 . 0 0 - 3 . 5 0 (2 H , m) , 3 . 3 6 - 3 . 1 5 (2 H , m) , 3 . 1 0 - 2 . 9 0 (2 H , m) , 1 . 1 3 (3 H , t , J = 7 . 1 H z)

實施例 6 1 1

合成 N - (2 - (N - 苯甲基 - N - 甲胺基) - 5 - 硝
苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 2 6 3 所得化合物為起始原料，用 N - 甲基苯甲胺做為反應劑，與實施例 2 6 4 一樣操作得標題化合物 (收率 5 6 %) 。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 4 7 (1 8 H , s) , 2 . 7 3 (3 H , s) , 4 . 1 9 (2 H , s) , 4 . 9 3 (2 H , s) , 7 . 0 7 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 2 6 - 7 . 3 3 (5 H , m) , 8 . 0 3 - 8 . 0 9 (2 H , m)

實施例 6 1 2

合成 N - (5 - 胺基 - 2 - (N - 苯甲基 - N - 甲胺基
) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 6 1 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 6 6 一樣操作得標題化合物 (收率 9 1 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (417)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.43 (18H, s), 2.48 (3H, s),
 3.50 (2H, brs), 3.91 (2H, s),
 4.98 (2H, s), 6.45 - 6.47 (1H, m)
), 6.52 - 6.56 (1H, m), 6.98 (1H,
 , d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.25 - 7.40 (5H,
 m)

實施例 613

合成 N - (2 - (N - 苯甲基 - N - 甲胺基) - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 612 所得化合物為起始原料，與實施例 120 一樣操作得標題化合物 (收率 94%)。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.46 (18H, s), 2.59 (3H, s),
 4.02 (2H, s), 4.96 (2H, s),
 6.03 (2H, brs), 6.98 - 7.00 (1H,
 , m), 7.03 - 7.08 (1H, m), 7.16 (1H,
 , d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.26 - 7.37 (5H, m),
 7.80 (1H, brs)

實施例 614

合成 N - (2 - (N - 苯甲基 - N - 甲胺基) - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝訂線

五、發明說明 (418)

以實施例 6 1 3 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作所得化合物以實施例 5 一樣處理，得標題化合物（收率 9 5 %）。

¹H - N M R (D ₂ O)

δ : 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 1 2 (3 H , s) , 3 . 2 3 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 3 . 9 4 (2 H , s) , 4 . 4 6 (2 H , s) , 7 . 2 0 - 7 . 2 3 (2 H , m) , 7 . 3 4 - 7 . 4 6 (4 H , m) , 7 . 5 8 (1 H , d d , J = 8 . 9 , 2 . 6 H z) , 7 . 7 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z)

實施例 6 1 5

合成 N - (2 - (N - 苯甲基 - N - 甲胺基) - 5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 6 1 2 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 5 8 %）。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 0 5 - 1 . 1 1 (3 H , m) , 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 2 . 5 8 (3 H , s) , 3 . 3 2 - 3 . 4 5 (2 H , m) , 4 . 0 1 (2 H , s) , 4 . 9 7 (2 H , s) , 6 . 9 2 - 7 . 1 7 (3 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 3 9 (5 H , m)

五、發明說明 (419)

實施例 6 1 6

合成 N - (2 - (N - 苯甲基 - N - 甲胺基) - 5 - (N - 乙胍基) 苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 6 1 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 8 9 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 3 (3 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 2 3 (3 H , s) , 3 . 3 3 (2 H , q , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 8 2 (2 H , s) , 4 . 5 4 (2 H , s) , 7 . 1 8 - 7 . 2 5 (3 H , m) , 7 . 3 4 - 7 . 4 8 (3 H , m) , 7 . 5 3 (1 H , dd , $J = 8 . 9$, $2 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 7 7 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$)

實施例 6 1 7

合成 N - (1 - (2 - 甲基 - 3 - 硝苯基) 乙基) 酞鹽亞胺

以 1 - (2 - 甲基 - 3 - 硝苯基) 乙醇為起始原料，與實施例 1 7 9 一樣操作得（收率 5 2 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1 . 8 1 (3 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 2 . 3 1 (3 H , s) , 5 . 6 9 (1 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 7 . 4 8 (1 H , dd , $J = 7 . 9$, $7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 7 5 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 8 4 (

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (420)

4 H , s) , 7 . 9 7 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)

實施例 6 1 8

合成 N - (1 - (2 - 甲基 - 3 - 硝苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 6 1 7 所得化合物為起始原料，與實施例
3 0 9 一樣操作得標題化合物 (收率 8 5 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 0 (9 H , s) , 1 . 4 1 (3 H , d , J =
6 . 3 H z) , 2 . 4 6 (3 H , s) , 4 . 8 3 (1 H
, b r s) , 4 . 9 8 - 5 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 3
1 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 7 . 9 H z) , 7 . 5 3
(1 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 6 1 (1 H , d ,
J = 7 . 9 H z)

實施例 6 1 9

合成 N - (1 - (3 - 胺基 - 2 - 甲苯基) 乙基) 胺基
甲酸第三丁酯

以實施例 6 1 8 所得化合物為起始原料，與實施例
5 6 6 一樣操作得標題化合物 (收率 7 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 4 1 (3 H , d , J = 6 . 3 H z) , 1 . 4 2
(9 H , s) , 2 . 1 4 (3 H , s) , 3 . 6 1 (2 H
, b r s) , 4 . 7 4 (1 H , b r s) , 4 . 9 8 -

(請先閱讀背面之注意事項再製為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (421)

5 . 1 5 (1 H , m) , 6 . 6 2 (1 H , d , J =
7 . 9 H z) , 6 . 7 4 (1 H , d , J = 7 . 9 H z)
, 7 . 0 2 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 7 . 9 H z)

實施例 6 2 0

合成 N - (1 - (2 - 甲基 - 3 - 硫脲基苯基) 乙基)
胺基甲酸第三丁酯

以實施例 6 1 9 所得化合物為起始原料，與實施例
1 2 0 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 9 (3 H , d , J = 6 . 3 H z) , 1 . 4 1
(9 H , s) , 2 . 3 3 (3 H , s) , 4 . 8 9 (1 H
, b r s) , 4 . 9 0 - 5 . 0 3 (1 H , m) ,
7 . 1 5 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 2 4 -
7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 7 1 (1 H , b r s)

實施例 6 2 1

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 6 2 0 所得化合物為起始原料，與實施例
9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 8 0 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 - 1 . 4 5 (3 H , m) , 1 . 4 0 (3 H
, d , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 2 (9 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (422)

2 . 1 6 (3 H , s) , 3 . 0 2 - 3 . 1 8 (2 H , m) , 4 . 3 6 (1 H , b r s) , 4 . 7 5 (1 H , b r s) , 4 . 9 3 - 5 . 0 8 (1 H , m) , 6 . 7 3 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 6 . 9 8 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 1 3 (1 H , d d , J = 7 . 6 , 7 . 6 H z)

實施例 6 2 2

合成 N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 2 1 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 9 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 6 2 (3 H , d , J = 6 . 9 H z) , 2 . 2 9 (3 H , s) , 3 . 2 4 - 3 . 2 8 (2 H , m) , 4 . 8 8 (1 H , q , J = 6 . 9 H z) , 7 . 3 7 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 1 . 3 H z) , 7 . 5 0 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 7 . 9 H z) , 7 . 6 0 (1 H , d , J = 7 . 9 , 1 . 3 H z)

實施例 6 2 3

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' -
乙脲基) - 2 - 苯甲基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

（請先閱讀背面之注意事項再為本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (423)

以實施例 6 1 9 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 3 8 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 0 - 1 . 2 0 (3 H , m) , 1 . 4 0 (3 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz }) , 1 . 4 1 (9 \text{ H , s }) , 1 . 5 4 (9 \text{ H , s }) , 2 . 2 9 (3 \text{ H , s }) , 3 . 3 6 - 3 . 4 5 (2 \text{ H , m }) , 4 . 8 0 (1 \text{ H , br s }) , 4 . 9 0 - 5 . 1 0 (1 \text{ H , m }) , 7 . 1 0 - 7 . 3 0 (2 \text{ H , m })

實施例 6 2 4

合成 N - (1 - (3 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 2 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 9 2 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D_2O)

δ : 1 . 2 2 (3 \text{ H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz } }) , 1 . 6 2 (3 \text{ H , d , J = 6 . 6 \text{ Hz } }) , 2 . 2 8 (3 \text{ H , s }) , 3 . 3 1 (2 \text{ H , q , J = 7 . 3 \text{ Hz } }) , 4 . 8 7 (1 \text{ H , q , J = 6 . 6 \text{ Hz } }) , 7 . 3 4 (1 \text{ H , dd , J = 7 . 6 , 1 . 3 \text{ Hz } }) , 7 . 4 5 (1 \text{ H , dd , J = 7 . 6 , 7 . 6 \text{ Hz } }) , 7 . 5 3 (1 \text{ H , dd , J = 7 . 6 , 1 . 3 \text{ Hz } })

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (424)

實施例 6 2 5

合成 N - 苯甲醯基 - 4 - 硫脲基苯甲胺

以 4 - 胺基 - N - 苯甲醯苯甲胺為起始原料，與實施例 1 2 0 一樣操作得 1 4 3 . 5 mg (收率 7 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 4 . 4 4 (2 H , d , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 2 0 - 7 . 3 8 (5 H , m) , 7 . 4 0 - 7 . 5 8 (4 H , m) , 7 . 8 9 (1 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) , 9 . 0 3 (1 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) , 9 . 6 4 (1 H , s)

實施例 6 2 6

合成 N - 苯甲基 - 4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲胺

在 1 3 9 . 1 mg N - 苯甲基 - 4 - 硫脲基苯甲胺及 1 0 m l 乙腈之混合物中加入 0 . 5 m l 乙基碘，加熱回流 3 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液於反應液中，以乙酸乙酯萃取。依序以水，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。以矽膠管柱層析術 (展開液 : 氯仿 : 甲醇 = 2 0 : 1) 精製所得殘留物得 1 3 4 . 8 mg (收率 8 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 3 6 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 6 7 (1 H , b r s) , 2 . 9 0 - 3 . 1 1 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (425)

4 . 4 6 (1 H , b r s) , 4 . 6 0 (2 H , d , J =
5 . 6 H z) , 6 . 2 5 - 6 . 4 1 (1 H , m) ,
6 . 9 1 (2 H , b r d , H = 8 . 3 H z) , 7 . 2 9
(2 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 3 8 - 7 . 5 3 (3 H , m) , 7 . 7 5 - 7 . 8 3 (3 H , m) ,
7 . 7 9 (2 H , d , J = 6 . 6 H z)

實施例 6 2 7

合成 N - 苯甲基 - 4 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 苯甲胺

以實施例 6 2 5 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 1 8 0 . 8 mg (收率 6 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 0 - 1 . 2 1 (3 H , m) , 1 . 4 7 (9 H , s) , 3 . 3 2 - 3 . 4 8 (2 H , m) , 4 . 6 2 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 6 . 6 2 (1 H , b r s) , 7 . 1 1 (2 H , b r s) , 7 . 2 5 - 7 . 6 0 (6 H , m) , 7 . 7 8 - 7 . 8 8 (2 H , m) , 1 0 . 7 0 (1 H , b r s)

實施例 6 2 8

合成 N - 苯甲基 - 3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲胺

於室溫下攪拌 3 0 分鐘 1 8 0 . 8 mg 實施例 6 2 7 所

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (426)

得化合物及 5 m l 三氟代乙酸之混化物。減壓下濃縮反應液，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓下餾去溶媒，得 46 mg (收率 34 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1.06 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 3.11 (2 H , q , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 4.40 (2 H , d , $J = 6.5 \text{ Hz}$) , 5.30 (2 H , b r s) , 6.73 (2 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 7.14 (2 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) , 7.43 - 7.58 (3 H , m) , 7.86 - 7.96 (2 H , m) , 8.96 (1 H , t , $J = 6.5 \text{ Hz}$)

實施例 629

合成 3 - 胺基 - N - 苯甲醯基苯甲胺

以 N - 苯甲醯基 - 3 - 硝基苯甲胺為起始原料，與實施例 566 一樣操作得 985 mg (收率 86 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 3.69 (2 H , s) , 4.55 (2 H , d , $J = 5.3 \text{ Hz}$) , 6.39 (1 H , b r s) , 6.57 - 6.60 (1 H , m) , 6.67 (1 H , s) , 6.7

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (427)

， 7 . 7 7 (1 H , s) , 7 . 7 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z)

實施例 6 3 0

合成 N - 苯甲基 - 3 - 硫脲基苯甲胺

以實施例 6 2 9 所得化合物為起始原料，與實施例 3 一樣操作得 1 4 7 mg (收率 5 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (D M S O - d_6)

δ : 4 . 4 8 (2 H , d , J = 5 . 9 H z) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) , 7 . 2 2 - 7 . 5 7 (8 H , m) , 7 . 9 0 (2 H , d , J = 6 . 6 H z) , 8 . 9 8 (1 H , b r s) , 9 . 6 8 (1 H , s)

實施例 6 3 1

合成 N - 苯甲基 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲胺

以實施例 6 3 0 所得化合物為起始原料，與實施例 6 2 6 一樣操作得 3 9 . 0 mg (收率 9 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (C D C l $_3$)

δ : 1 . 3 5 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 0 0 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 4 . 5 2 (1 H , b r s) , 4 . 5 9 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 6 . 5 0 (1 H , b r s) , 6 . 8 5 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) , 6 . 9 0 (1 H , s) , 7 . 0 1 (1 H

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (428)

， d ， J = 7 . 6 H z) ， 7 . 2 7 (1 H ， d d ， J =
8 . 1 ， 7 . 6 H z) ， 7 . 3 8 - 7 . 5 0 (3 H ， m
) ， 7 . 7 6 - 7 . 7 9 (2 H ， m)

實施例 6 3 2

合成 N - 苯甲基 - 3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' -
乙胍基) 苯甲胺

以實施例 6 2 9 所得化合物為起始原料，與實施例
2 3 3 一樣操作得 5 7 mg (收率 5 9 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 3 - 1 . 2 0 (3 H ， m) ， 1 . 4 7 (9 H
， s) ， 3 . 3 0 - 3 . 4 2 (2 H ， m) ， 4 . 6 1 (2 H ， d ， J = 5 . 6 H z) ， 4 . 8 8 (1 H ， b r s)
) ， 6 . 9 1 (1 H ， b r s) ， 6 . 9 2 - 7 . 2 0 (4 H ， m) ， 7 . 2 6 - 7 . 5 5 (5 H ， m) ，
7 . 8 2 (2 H ， d ， J = 6 . 9 H z)

實施例 6 3 3

合成 N - 苯甲基 - 3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲胺 · 一鹽
酸鹽

以實施例 6 3 2 所得化合物為起始原料，與實施例 5
一樣操作定量地得 3 1 . 7 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 1 4 (3 H ， t ， J = 6 . 9 H z) ， 3 . 2 1

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (429)

- 3 . 3 8 (2 H , m) , 4 . 5 0 (2 H , d , J =
5 . 6 H z) , 7 . 1 0 (1 H , d , J = 6 . 9 H z)
, 7 . 1 9 (1 H , s) , 7 . 2 4 (1 H , d , J =
7 . 9 H z) , 7 . 3 4 - 7 . 7 1 (5 H , m) ,
7 . 7 5 - 7 . 7 9 (3 H , m) , 9 . 0 4 (1 H ,
b r s) , 9 . 4 5 - 9 . 5 9 (1 H , m)

實施例 6 3 4

合成 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯基) 乙醇

在 4 5 0 mg 2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯甲醛之 3 0 m l
甲苯溶液中，於冰冷下滴入 3 . 0 m l 三甲基鋁之己烷溶
液。室溫下攪拌 1 小時後，加水於反應液中，以乙酸乙酯
萃取。依序以水，飽和氯化鈉水溶液洗淨有機層，以無水
硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒。以矽膠管柱層析術（展
開液：正己烷：乙酸乙酯 = 2：1）精製所得殘留物得
3 8 5 mg（收率 7 9 %）標題化合物。

¹H - N M R (C D C l ₃)

δ : 1 . 5 1 (3 H , d , J = 6 . 3 H z) , 2 . 2 5
(1 H , d , J = 3 . 3 H z) , 3 . 9 6 (1 H , s)
, 5 . 1 2 - 5 . 2 3 (1 H , m) , 6 . 9 3 (1 H ,
d , J = 9 . 2 H z) , 8 . 1 8 (1 H , d d , J =
9 . 2 , 2 . 6 H z) , 8 . 3 5 (1 H , d , J =
2 . 6 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

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 (430)

實施例 6 3 5

合成 N - (1 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯基) 乙基) 酞
醯亞胺

以實施例 6 3 4 所得化合物為起始原料，與實施例
1 7 9 一樣操作得 3 5 8 mg (收率 5 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 8 7 (3 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 8 7
(3 H , s) , 5 . 8 2 (1 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$)
, 6 . 8 9 (1 H , d , $J = 9 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 7 0 (2 H , dd , $J = 5 . 3 , 3 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 8 1 (2 H , dd , $J = 5 . 3 , 3 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 2 1 (1 H , dd , $J = 9 . 2 , 2 . 7 \text{ Hz}$) , 8 . 5 4 (1 H , d , $J = 2 . 7 \text{ Hz}$)

實施例 6 3 6

合成 N - (1 - (5 - 胺基 - 2 - 甲氧苯基) 乙基) 胺
基甲酸第三丁酯

以實施例 6 3 5 所得化合物為起始原料，與實施例
3 0 9 一樣操作得 N - ((1 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硝苯
基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯，與實施例 2 一樣使所得硝
基物反應，得 1 6 5 mg (收率 5 8 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 9 (3 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) , 1 . 4 2
(9 H , s) , 3 . 4 0 (2 H , br s) , 3 . 7 9 (

(請先閱讀背面之注意事項再填)

裝

訂

線

五、發明說明 (431)

3 H , s) , 4 . 7 8 - 4 . 9 0 (1 H , m) ,
 5 . 2 8 - 5 . 4 1 (1 H , m) , 6 . 5 2 - 6 . 6 0
 (2 H , m) , 6 . 7 1 (1 H , d , J = 8 . 4 H z)

實施例 6 3 7

合成 N - (1 - (2 - 甲氧基 - 5 - 硫脲苯基) 乙基)
胺基甲酸第三丁酯

以實施例 6 3 6 所得化合物為起始原料，與實施例
 1 2 0 一樣操作得 1 1 0 mg (收率 9 0 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 8 (3 H , d , J = 6 . 9 H z) , 1 . 4 1
 (9 H , s) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 4 . 9 0 -
 5 . 0 1 (1 H , m) , 5 . 0 2 - 5 . 0 9 (1 H , m
) , 5 . 9 1 (2 H , b r s) , 6 . 8 8 (1 H , d ,
 J = 8 . 3 H z) , 7 . 0 5 - 7 . 1 7 (2 H , m) ,
 7 . 5 8 (1 H , s)

實施例 6 3 8

合成 N - (1 - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯 · 氫碘酸鹽

以實施例 6 3 7 所得化合物為起始原料，與實施例
 9 5 一樣操作得 1 2 9 mg (收率 8 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 6 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 3 9

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (432)

(3 H , d , J = 6 . 9 H z) , 1 . 4 2 (9 H , s)
 , 3 . 0 2 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 3 . 8 3 (3 H , s) , 4 . 8 2 - 4 . 9 5 (1 H , m) ,
 5 . 1 0 - 5 . 2 8 (1 H , m) , 6 . 7 3 - 7 . 0 1
 (3 H , m)

實施例 6 3 9

合成 N - (1 - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲
氧苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 3 8 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 1 1 2 . 6 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{DMSO} - d_6)$

δ : 1 . 3 3 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 5 2 (3 H , d , J = 6 . 6 H z) , 3 . 2 2 - 3 . 4 0 (2 H , m) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 4 . 5 0 - 4 . 7 1 (1 H , m) , 7 . 1 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 9 (1 H , s) , 8 . 5 5 (2 H , b r s) , 9 . 1 8 (1 H , b r s) , 9 . 7 4 (1 H , b r s) , 1 1 . 5 6 (1 H , b r s)

實施例 6 4 0

合成 N - (1 - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙脲基) - 2 - 甲氧苯基) 乙基) 胺基甲酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (433)

以實施例 6 3 6 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 6 6 mg (收率 6 2 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 0 6 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 3 8 (3 H , d , $J = 7 . 0 \text{ Hz}$) , 1 . 4 2 (9 H , s) , 1 . 5 3 (9 H , s) , 3 . 3 1 - 3 . 4 6 (2 H , m) , 3 . 8 6 (3 H , s) , 4 . 5 3 (1 H , b r s) , 4 . 9 0 - 5 . 0 3 (1 H , m) , 5 . 0 7 (1 H , b r s) , 6 . 8 6 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 0 2 - 7 . 1 2 (2 H , m) , 1 0 . 5 0 (1 H , b r s)

實施例 6 4 1

合成 N - (1 - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲氧苯基) 乙基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 4 0 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得 5 8 . 8 mg 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{DMSO} - d_6$)

δ : 1 . 1 5 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 9 (3 H , d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$) , 3 . 2 8 (2 H , d q , $J = 6 . 0 , 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 8 8 (3 H , s) , 4 . 5 2 - 4 . 6 5 (1 H , m) , 7 . 1 4 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) , 7 . 1 8 - 7 . 2 6 (1 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 3 4 (1 H , m) , 7 . 4 3 -

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (434)

7 . 5 8 (2 H , m) , 7 . 6 6 - 7 . 7 8 (1 H , m) , 8 . 3 6 (2 H , b r s) , 9 . 5 9 (1 H , b r s)

實施例 6 4 2

合成 N - (2 - (N - 乙醯基 - N - 甲胺基) - 5 - 硝基甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

在 5 4 0 mg 實施例 4 4 6 所得化合物，1 . 9 6 g 碳酸鉀及 3 0 m l 乙腈之混合物中，加入 8 9 0 mg 乙醯基氯，加熱回流 2 4 小時。加入乙酸乙酯於反應液中，水洗後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析（展開液：二氯甲烷：乙酸乙酯 = 5 : 1）精製，得 3 3 0 mg（收率 5 . 5 %）標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 5 0 (1 8 H , s) , 1 . 8 4 (3 H , s) , 3 . 2 3 (3 H , s) , 4 . 7 9 (2 H , s) , 7 . 3 3 (1 H , d , J = 8 . 4 \text{ Hz}) , 8 . 1 2 (1 H , d , J = 2 . 3 \text{ Hz}) , 8 . 1 9 (1 H , dd , J = 8 . 4 , 2 . 3 \text{ Hz})

實施例 6 4 3

合成 N - (2 - (N - 乙醯基 - N - 甲胺基) - 5 - 胺基甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 6 4 2 所得化合物為起始原料，與實施例 2

（請先閱讀背面之注意事項再填此本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (435)

一樣操作得標題化合物 (收率 96%) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.48 (18 H, s), 1.80 (3 H, s),
3.15 (3 H, s), 3.77 (2 H, br s),
4.64 (1 H, d, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 4.65 (1 H, d, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 6.45 (1 H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 6.55 (1 H, dd, $J = 8.3$, 2.3 Hz), 6.86 (1 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

實施例 644

合成 N - (2 - (N - 乙醯基 - N - 甲胺基) - 5 - 硫脲基苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 643 所得化合物為起始原料，與實施例 120 一樣操作得標題化合物 (收率 80%) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1.48 (18 H, s), 1.83 (3 H, s),
3.19 (3 H, s), 4.70 (1 H, d, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 4.71 (1 H, d, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 6.26 (2 H, br s), 7.14 - 7.26 (3 H, m), 8.32 (1 H, br s)

實施例 645

合成 N - (2 - (N - 乙醯基 - N - 甲胺基) - 5 - (

(請先閱讀背面之注意事項再向本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (436)

S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 6 4 4 所得化合物為起始原料，與實施例 9 5 一樣操作得標題化合物 (收率 8 3 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 3 5 (3 H , t , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 1 . 4 5 (1 8 H , s) , 1 . 8 2 (3 H , s) , 2 . 9 0 - 3 . 1 5 (2 H , m) , 3 . 1 3 (3 H , s) , 4 . 5 3 (2 H , b r s) , 4 . 6 9 (1 H , d , $J = 1 7 . 2 \text{ Hz}$) , 4 . 7 0 (1 H , d , $J = 1 7 . 2 \text{ Hz}$) , 6 . 7 6 (1 H , b r s) , 6 . 7 9 - 6 . 9 2 (1 H , m) , 7 . 0 4 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)

實施例 6 4 6

合成 N - (2 - (N - 乙醯基 - N - 甲胺基) - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 4 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物 (收率 5 3 %) 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 4 3 (3 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 2 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 2 6 (2 H , q , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 4 4 (3 H , s) , 4 . 1 2 (1 H , d , $J = 1 4 . 2 \text{ Hz}$) , 4 . 1 4 (1 H , d , $J = 1 4 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 5 0 - 7 . 6 0 (3 H , m)

(請先閱讀背面之注意事項再填) (本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (437)

實施例 6 4 7

合成 N - (2 - (N - 乙醯基 - N - 甲胺基) - 5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) 苯甲基) 亞胺基二羧酸二第三丁酯

以實施例 6 4 3 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得標題化合物（收率 6 9 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 1 9 (3 H , t , $J = 7 . 4 \text{ Hz}$) , 1 . 4 7 (2 7 H , s) , 1 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 2 0 (3 H , s) , 3 . 3 0 - 3 . 4 4 (2 H , m) , 4 . 7 0 (1 H , d , $J = 1 6 . 8 \text{ Hz}$) , 4 . 7 1 (1 H , d , $J = 1 6 . 8 \text{ Hz}$) , 6 . 8 5 - 7 . 0 5 (2 H , m) , 7 . 0 8 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$)

實施例 6 4 8

合成 N - (2 - (N - 乙醯基 - N - 甲胺基) - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺 · 二鹽酸鹽

以實施例 6 4 7 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得標題化合物（收率 2 7 %）。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 4 (3 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 2 . 3 6 (3 H , s) , 3 . 3 4 (2 H , q , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 4 2 (3 H , s) , 4 . 0 9 (1 H , d , $J =$

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (438)

1 4 . 2 H z) , 4 . 1 2 (1 H , d , J = 1 4 . 2
H z) , 7 . 4 3 - 7 . 5 3 (3 H , m)

實施例 6 4 9

合成 2 - 二甲胺基 - 3 - 硝基苯甲酸

以 2 - 溴 - 3 - 硝基苯甲酸為起始原料，與實施例
2 6 4 一樣操作得 4 . 8 g (收率 9 6 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2 . 9 9 (6 H , s) , 7 . 5 6 (1 H , dd , J
= 7 . 9 , 7 . 9 H z) , 7 . 9 1 (1 H , dd , J =
7 . 9 , 1 . 7 H z) , 8 . 6 0 (1 H , dd , J =
7 . 9 , 1 . 7 H z)

FAB - MS (m / z) 2 1 1 ($\text{M}^{++} + 1$)

實施例 6 5 0

合成 (2 - 二甲胺基 - 3 - 硝基苯) 甲醇

以實施例 6 4 9 所得化合物為起始原料，與實施例
1 3 2 一樣操作得 4 . 2 3 g (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 2 . 8 0 (6 H , s) , 3 . 1 6 - 3 . 2 8 (1 H
, m) , 4 . 8 0 (2 H , d , J = 4 . 4 H z) ,
7 . 1 9 (1 H , dd , J = 7 . 8 , 7 . 8 H z) ,
7 . 5 3 - 7 . 6 1 (2 H , m)

FAB - MS (m / z) 1 9 7 ($\text{M}^{++} + 1$)

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (439)

實施例 6 5 1

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 3 - 硝基甲苯) 酞鹽亞胺

以實施例 6 5 0 所得化合物為起始原料，與實施例 1 7 9 一樣操作得 4 . 4 g (收率 6 3 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 2 . 8 4 (6 H , s) , 4 . 9 9 (2 H , s) ,
7 . 0 9 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 7 . 9 \text{ Hz}$) ,
7 . 3 1 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 5 3 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 7 4 - 7 . 7 9 (2 H , m) , 7 . 8 7 - 7 . 9 1 (2 H , m)

MS (m/z) 3 2 5 (M^+)

實施例 6 5 2

合成 N - (2 - 二甲胺基 - 3 - 硝基甲苯) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 6 5 1 所得化合物為起始原料，與實施例 3 0 9 一樣操作得 3 . 7 4 g (收率 9 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3)

δ : 1 . 4 6 (9 H , s) , 2 . 7 7 (6 H , s) ,
4 . 4 2 (2 H , d , $J = 5 . 6 \text{ Hz}$) , 5 . 0 2 (1 H , br s) , 7 . 1 5 (1 H , dd , $J = 7 . 9 , 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 5 2 (2 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (440)

M S (m / z) 2 9 5 (M +)

實施例 6 5 3

合成 N - (3 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 二甲胺苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 6 5 2 所得化合物為起始原料，與實施例 2 3 3 一樣操作得 (收率 7 1 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 6 - 1 . 2 5 (3 H , m) , 1 . 4 6 (9 H , s) , 1 . 5 1 (9 H , s) , 2 . 7 8 (6 H , s) , 3 . 3 2 - 3 . 4 8 (2 H , m) , 4 . 2 8 - 4 . 4 3 (2 H , m) , 4 . 6 7 - 5 . 3 3 (2 H , m) , 6 . 5 5 - 6 . 6 8 (1 H , m) , 6 . 9 4 (1 H , dd , J = 7 . 6 , 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 0 5 - 7 . 2 3 (2 H , m)

F A B - M S (m / z) 4 3 6 (M + + 1)

實施例 6 5 4

合成 N - (3 - (N ' - 乙胍基 - 2 - 二甲胺基苯甲基) 胺 · 三鹽酸鹽

以實施例 6 5 3 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作定量地得標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 2 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 2 . 9 0

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (441)

(3 H , s) , 2 . 9 1 (3 H , s) , 3 . 3 3 (2 H
 , q , J = 7 . 3 H z) , 4 . 3 2 (2 H , s) ,
 7 . 3 7 - 7 . 5 8 (3 H , m)

實施例 6 5 5

合成 N - (5 - (N ' - 第三丁氧羰基 - N '' - 乙胍基) - 2 - 羥苯甲基) 胺基甲酸第三丁酯

以實施例 3 3 8 所得化合物為起始原料，與實施例 2 一樣操作得 (收率 7 4 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3)$

δ : 1 . 0 6 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 1 . 4 6
 (9 H , s) , 1 . 5 2 (9 H , s) , 3 . 3 2 -
 3 . 4 0 (2 H , m) , 4 . 1 9 (2 H , d , J =
 6 . 9 H z) , 5 . 2 2 - 5 . 3 0 (1 H , m) ,
 6 . 8 8 - 7 . 0 8 (3 H , m)

實施例 6 5 6

合成 N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 羥苯甲基) 胺
· 二鹽酸鹽

以實施例 6 5 5 所得化合物為起始原料，與實施例 5 一樣操作得 (收率 7 7 %) 標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O})$

δ : 1 . 2 1 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) , 3 . 2 9
 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) , 4 . 1 7 (2 H , s)

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (442)

， 7 . 0 2 - 7 . 0 4 (1 H , m) , 7 . 2 2 -
7 . 2 6 (2 H , m)

試驗例 1

以下將本發明化合物對於已知三種同功型 N O S 之抑制作用，與已有之 N O S 抑制劑做比較檢討。

對照化合物使用：

L - N N A ,

L - C P A ,

L - M I N ,

L - E I N ,

L - N A M E ,

N^G - 胺基 - L - 精胺酸 (L - A A) ,

L - N I O ,

N^G - 甲基 - L - 精胺酸 (L - N M M A)

依以下順序調製各粗酶標本 (Nagafuji et al.,
Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)。

N - c N O S 之粗酶標本係依以下手法製作。將無處理之雄性 Sprague Dawley (SD) 系鼠 (體重 3 0 0 ~ 4 0 0 g) 切去頭部，立即取出全腦，在冰上分離出大腦皮質。繼而加入 5 倍量之 5 0 m M T r i s - H C l , 1 m M D T T (p H 值 7 . 4) 溶液，均質化 3 分鐘，以 1 0 0 0 × g 離心 1 0 分鐘。以 1 0 0 0 0 0 × g 離心 6 0 分鐘所得上澄液，以最後所得上澄液之可溶性細胞質

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (443)

餾份做為 N - c N O S 之粗酶標本。

E - c N O S 之粗酶標本係依以下手法製作。

在含有 20 % F B S 之 M E M 培養基中培養手肺動脈血管內皮細胞株 (C P A E) 。數日後，使用 0 . 25 % 胰蛋白酶，1 m M E D T A 溶液自燒瓶中剝離，添加適量之 F B S 後，以 1000 r p m 離心 10 分鐘。在沈渣之細胞中加入適量之不含鈣與鎂的磷酸緩衝液 (p H 7 . 4) ，以 1000 r . p . m 離心 10 分鐘。重覆同一操作洗淨細胞後加入含 1 % Triton X - 100 與 1 m M D T T 之 50 m M T r i s - H C l (p H 7 . 4) 在冰中放置 1 小時。繼而均質化 3 分鐘後，重覆攪拌同時放置於冰中 30 分鐘。最後以 100,000 × g 離心 60 分鐘，所得上澄液做為 E c N O S 之粗酶標本。i N O S 之粗酶標本係依以下手法調製。將 L P S (10 mg / kg) 投予鼠之腹腔內，經 6 小時後以 10 u / m l 含肝素之生理食鹽水攪拌流動後，摘出肺。繼而加入 5 倍容量之 50 m M T r i s - H C l , 1 m M D T T (p H 7 . 4) 溶液，均質化 3 分鐘，以 1000 × g 離心 10 分鐘，再次以 100000 × g 離心 60 分鐘所得上澄液，以最後所得上澄液之可溶性細胞質餾份做為 i N O S 粗酶標本。

基本上依照本發明人等所報告之方法，自基質之一的 L - [³H] 精胺酶定量反應產物之一的 L - [³H] 瓜胺酸之轉變量以測定 N O S 活性 (Nagafuji et al., in

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (444)

Brain Edema IX (Ito et al. eds.) 60 , p p .
285 - 288 , 1994 ; Nagafuji et al.,
Neuroreport6, 1541 - 1545 , 1995) 。

反應液係由 100 nM L - [^3H] arginine , 粗
酶標本 (10 - 30 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 蛋白) , 1.25 mM
 CaCl_2 , 1 mM EDTA , 10 $\mu\text{g} / \text{ml}$
calmodulin, 1 mM NADPH , 100 μM
tetrahydrobiopterine , 10 μM FAD , 10 μM
FMN , 50 mM Tris - HCl (pH 7.4)
所構成在其中加入本發明化合物或對照化合物。

加入 L - [^3H] 精胺酸開始反應 , 於 37 $^{\circ}\text{C}$ 培養
10 分鐘後 , 加入 2 ml 50 mM Tris - HCl
(pH 5.5) , 1 mM EDTA , 放在冰中停止反應
。使反應溶液通過陽離子交換樹脂管柱 (Dowex AG50WX-8
, Na^+ form , 3.2 ml) , 分離未反應殘留之基質 L
- [^3H] 精胺酸與反應產物之 L - [^3H] 瓜胺酸。使
此溶離液 , 另外使一定量之蒸餾水通過蒸餾水 , 將所得溶
離液放入小注射液瓶中 , 回收 L - [^3H] 瓜胺酸。其後
加入閃爍劑 , 以液體閃爍計數管計測其輻射線 , 定量 L -
[^3H] 瓜胺酸。

N - cNOS 與 E - cNOS 之活性係自 CaCl_2
與攜鈣素存在下所偵測出之活性減去 CaCl_2 與攜鈣素
不存在下偵測出活性以求得。iNOS 之活係在
 CaCl_2 與攜鈣素不存在下偵測出。粗酶標本中之蛋白

(請先閱讀背面之注意事項再裝訂)

裝

訂

線

五、發明說明 (445)

濃度係使用 B I O R A D 公司之 microassaykit 決定。全部實驗均以複製子進行。

在表 4 9 、表 5 0 、表 5 1 中表示第 1 次至第 4 次各自獨立實驗所得試驗化合物對各同功型 N O S 之 I C ₅₀ 值 (對 5 0 % 活性抑制時所需濃度) 平均值，做為選擇性指標之各 I C ₅₀ 值之比。

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (446)

表 4 9

對三種同功型N O S之試驗化合物的抑制作用與選擇性

實施例號碼 或 對照化合物	I C ₅₀ 值 (nM)			I C ₅₀ 值之比		
	N-cNOS (Type 1)	E-cNOS (Type 3)	iNOS (Type 2)	E-cNOS / N-cNOS	iNOS / N-cNOS	E-cNOS / iNOS
96	2.1	198.3	28.6	94.4	13.6	6.9
122	3.8	3,525.3	24,649.9	927.7	6486.8	0.1
175	4.0	199.8	n.d.	50.0	n.d.	n.d.
270	4.3	3,586.1	4528.7	834.0	1053.2	0.8
131	4.5	481.1	78.2	106.9	17.4	6.2
324	4.8	2,305.6	8728.2	480.3	1818.4	0.3
171	5.0	29.2	n.d.	5.8	n.d.	n.d.
104	5.2	117.8	86.5	22.7	16.6	1.4
28	5.5	n.d.	32.7	n.d.	5.9	n.d.
L-MIN	5.7	152.0	247.6	26.7	43.4	0.6
14	5.9	n.d.	3,681.3	n.d.	623.9	n.d.
21	5.9	n.d.	2,606.2	n.d.	441.7	n.d.
411	5.9	341.3	n.d.	57.8	n.d.	n.d.
452	6.4	3631.7	6,963.2	567.5	1088.0	0.5
137	7.1	484.6	n.d.	68.3	n.d.	n.d.
7	7.6	42.4	2,123.2	5.6	279.4	0.02
162	7.9	575.7	n.d.	72.9	n.d.	n.d.
173	8.2	24.1	n.d.	2.9	n.d.	n.d.
L-EIN	8.4	732.2	6,760.8	87.2	804.9	0.1
458	8.4	4101.1	n.d.	488.2	n.d.	n.d.
47	8.8	72.9	n.d.	8.3	n.d.	n.d.
112	10.8	407.6	n.d.	37.7	n.d.	n.d.
177	11.6	510	n.d.	44.0	n.d.	n.d.
317	12.2	238.6	n.d.	19.6	n.d.	n.d.
167	13.3	365.8	n.d.	27.5	n.d.	n.d.
169	14.0	41.5	n.d.	3.0	n.d.	n.d.
12	14.2	538.5	239.3	37.9	16.9	2.3
L-NNA	16.9	68.2	3,464.3	4.0	205.0	0.02
288	19.9	1263.8	n.d.	63.5	n.d.	n.d.
26	20.9	430.5	1,345.9	20.6	64.4	0.3
376	21.3	338.6	n.d.	15.9	n.d.	n.d.
153	22.2	422.8	n.d.	19.0	n.d.	n.d.
528	22.8	436.2	n.d.	19.1	n.d.	n.d.
5	23.4	429.2	448.7	18.3	19.2	1.0
372	23.6	359.9	n.d.	15.3	n.d.	n.d.
538	24.4	2543.3	305.9	104.2	12.5	8.3

(注) 「n.d.」 表示未予測定。

(請先閱讀背面之注意事項
寫本頁)

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 (447)

表 5 0

對三種同功型 N O S 之試驗化合物的抑制作用與選擇性

實施例號碼 或 對照化合物	I C ₅₀ 值 (nM)			I C ₅₀ 值之比		
	N-cNOS (Type 1)	E-cNOS (Type 3)	iNOS (Type 2)	E-cNOS / N-cNOS	iNOS / N-cNOS	E-cNOS / iNOS
L-CPA	27.3	986.6	7,153.9	36.1	262.0	0.1
52	35.2	483.5	2,760.6	13.7	78.4	0.2
298	36.4	4141.6	n.d.	113.8	n.d.	n.d.
160	36.6	477.2	n.d.	13.0	n.d.	n.d.
144	37.5	898.2	n.d.	24.0	n.d.	n.d.
151	37.6	262.3	n.d.	7.0	n.d.	n.d.
482	39.7	1992.1	n.d.	50.2	n.d.	n.d.
438	41.3	6946	n.d.	168.2	n.d.	n.d.
142	44.0	662.6	n.d.	15.1	n.d.	n.d.
337	44.8	5201.8	15473.6	116.1	345.4	0.3
355	46.0	662.5	n.d.	14.4	n.d.	n.d.
533	46.1	3771.3	n.d.	81.8	n.d.	n.d.
305	53.9	1706.9	n.d.	31.7	n.d.	n.d.
236	56.8	325.2	n.d.	5.7	n.d.	n.d.
226	57.9	1,436.8	n.d.	24.8	n.d.	n.d.
110	58.1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
238	63.9	1164.3	n.d.	18.2	n.d.	n.d.
54	67.0	n.d.	5,023.4	n.d.	75.0	n.d.
300	69.8	492.0	n.d.	7.0	n.d.	n.d.
258	72.7	1085.8	n.d.	14.9	n.d.	n.d.
374	77.1	1288.8	n.d.	16.7	n.d.	n.d.
L-NAME	79.4	923.0	13,533.1	11.6	170.4	0.1
19	88.4	n.d.	2,404.4	n.d.	27.2	n.d.
234	88.8	1167.2	n.d.	13.1	n.d.	n.d.
543	95.0	3120.6	n.d.	32.8	n.d.	n.d.
267	99.6	50,081.6	4,788.8	502.8	48.1	10.5
350	105.7	15,842.9	58,397.6	149.9	552.5	0.3
281	107.9	1,620.2	n.d.	15.0	n.d.	n.d.
39	116.4	n.d.	22,856.0	n.d.	196.4	n.d.
41	121.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
193	127.8	1,541.9	n.d.	12.1	n.d.	n.d.
L-AA	152.5	167.0	1,281.0	1.1	8.4	0.1
341	160.2	874.0	n.d.	5.5	n.d.	n.d.
30	162.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60	170.6	n.d.	6,745.3	n.d.	39.5	n.d.
367	193.4	3,707.3	n.d.	19.2	n.d.	n.d.
285	198.9	7,305.4	n.d.	36.7	n.d.	n.d.

(注) 「n.d.」 表示未予測定。

五、發明說明 (448)

表 5 1

對三種同功型 N O S 之試驗化合物的抑制作用與選擇性

實施例號碼 或 對照化合物	I C ₅₀ 值 (nM)			I C ₅₀ 值之比		
	N-cNOS (Type 1)	E-cNOS (Type 3)	iNOS (Type 2)	E-cNOS / N-cNOS	iNOS / N-cNOS	E-cNOS / iNOS
L-NIO	277.0	1,226.3	457.8	4.4	1.7	2.7
339	280.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34	280.8	n.d.	6,760.8	n.d.	24.1	n.d.
185	298.6	3,165.1	n.d.	10.6	n.d.	n.d.
L-NMMA	337.8	489.9	3,480.9	1.5	10.3	0.1

(注) 「n.d.」 表示未予測定。

由表 4 9 、 表 5 0 、 表 5 1 可以獲知以下四點。

1 . 實施例 2 8 、 9 6 、 1 0 4 、 1 2 2 、 1 3 1 、
1 7 1 、 1 7 5 、 2 7 0 、 3 2 4 之化合物係與以往
N O S 抑制劑中具最強 N - c N O S 抑制活性的
L - M I N 相比，具有比其更強之抑制性。

2 . E c N O S 之選擇性中，以往之 N O S 抑制劑中
L - E I N 係具有極優之 N - c N O S 選擇性抑制活性者
，但本發明之實施例 9 6 、 1 2 2 、 1 3 1 、 1 7 5 、
2 6 7 、 2 7 0 、 2 9 8 、 3 2 4 、 3 3 7 、 3 5 0 、 4
3 8 、 4 5 2 、 4 5 8 、 4 6 6 、 4 7 3 、 5 3 8 、
5 6 0 之化合物的 N - c N O S 選擇性抑制活性比其更優
。

3 . 與以往 N O S 抑制劑中具最強 i N O S 抑制作用
之 L - M I N 相比，實施例 1 2 、 2 8 、 9 6 、 1 0 4 、
1 3 1 之化合物具有比其更強之 i N O S 抑制作用。

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (449)

4. 與 E - c N O S 之選擇性中，以往之 N O S 抑制劑中之 L - N I O 係具最強 i N O S 選擇性抑制活性者，實施例 96、131、267、538 之化合物則具有比其更優之 i N O S 選擇性抑制活性。

試驗例 2

使用本發明化合物檢討其對鼠局部腦缺血動物的作用。

鼠左中大腦動脈 (middle cerebral artery, MCA) 閉塞所引起之局部腦缺血實驗動係本發明人所提出報之方法製作 (Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162, 1992; Nagafuji et al., in Brain Edema IX (Ito et al. eds.) 60, pp. 285-288, 1994, Springer-Verlag; Nagafuji et al., Neuroreport 6, 1541-1545, 1995)。即，使 8 ~ 9 週齡之雄性 S D 系鼠吸入 2 % 2 - 溴 2 - 氯 - 1, 1, 1 - 三氟乙烷 (halothane 以 70 % N₂O, 30 % O₂ 稀釋) 予以麻醉，維持吸入 1 % 2 - 溴 - 2 - 氯 - 1, 1, 1 - 三氟乙烷之下，在右大腿靜脈置投藥用聚乙烯導管。繼而將其側臥固定於手術抬上，在左外耳孔與外眼角中間皮膚切一條線狀，沿著側頭肌下方切開至顴骨弓後，使用雙極性凝固器摘去側頭肌。在手術用顯微鏡下，在側頭肌底部深處可看到在側頭肌內側之三叉神經第三分枝的卵形圓孔與眼窩裂之中間，使用浸漬於冰冷之生理食鹽水之刀片的微鑽孔機鑽孔約 3 m m 直徑小

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(450)

孔，留下一層薄骨，使用微鉤針與微針器除去。

繼而使用 27 G 針與微鉤針稍微切開硬膜與蛛蛛網膜，使用小夾在於豆狀核與紋狀體的動脈 (LSA) 之分支部靠近末梢側位置夾住閉塞 MCA 主幹。

繼而永久閉塞之動物係使用雙極性凝固器燒灼切斷夾住之中框側 MCA 主幹與 LSA。暫時性閉塞動物則只藉由小夾子閉塞，再灌流時係在手術用顯微鏡下攤去小夾。

對照溶媒 (0.9% 生理食鹽水, $10 \mu\text{l} / \text{h}$) 或實施例 96 化合物 ($0.12 \sim 3.6 \mu\text{g} / \text{kg}$) 係在 MCA 閉塞後自右大腿靜脈投入，繼而將連接於其之 Alzet 之滲透壓泵埋入鼠之皮下，開始持續投予 ($0.01 \sim 0.3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$)。最後將浸漬於含抗生素之生理食鹽水的膠凍泡棉填充於手術腔內，封好傷口，把動物送回其各自之籠中。

腦浮腫形成之指標的腦內水份含量測定係依乾燥重量法進行 (Nagafuji et al., Neurosci. Lett. 147, 159-162 1992)。即在 MCA 閉塞 48 小時切斷鼠頭部，分別以化學天秤在 90 秒內測定於 60 秒以內取出之左右大腦半球的濕重量。其後在 105°C 烘箱中乾燥 3 天，測定乾燥重量。以 $[(\text{濕重量} - \text{乾燥重量}) / (\text{濕重量} \times 100\%)]$ 求得腦內水份含量，對於健常狀態 (右) 大腦半球之病患 (左) 大腦半球內水份含量比率示於圖 1。

又，評估腦梗塞巢縮小作用之實驗係在 MCA 閉塞 3 小時與再灌流 24 小時後之鼠頭切斷，自取出之全腦前葉

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (451)

作成 6 枚 2 m m 間隔之冠狀斷連續切斷 (Nagafuji et al., Neuroreport6, 1541-1545, 1995) 。在 3 7 °C 之 2 , 3 , 5 - 三 苯 基 四 唑 (鎘) 鹽 酸 化 物 (T T C) 之 生 理 食 鹽 水 溶 液 (2 %) 中 培 養 3 0 分 鐘 後 , 照 相 各 切 片 之 表 與 裏 。 以 掃 描 輸 入 照 相 之 畫 面 , 為 避 免 過 大 評 估 形 成 浮 腫 所 造 成 之 梗 塞 巢 面 積 , 以 電 腦 使 用 畫 像 解 析 用 軟 體 (N I H Image) , 依 據 [(患 塞 側 大 腦 半 球 內 梗 塞 巢 之 面 積) = (健 常 大 腦 半 球 內 正 常 區 域 面 積) - (患 塞 側 大 腦 半 球 內 正 常 區 域 之 面 積)] , 定 量 各 切 片 中 之 梗 塞 巢 面 積 。

又 , 梗 塞 巢 之 體 積 係 以 [(梗 塞 巢 之 面 積 × (1 m m))] 求 得 之 體 積 總 和 示 於 表 2 。

全部之實驗成績係以平均值±標準誤差表示,括弧內表示各群之動物數。統計學上之解析係施行參數式之 Dunnett 型多重比較檢定,以危險率 (p 值) 為 0 . 0 5 以下時視為統計學上有效。如圖 1 所示, M C A 閉塞 4 8 小時後投予生理食鹽水群之患塞側大腦半球內水份含量係與健常側內者相比約增大 1 0 3 . 8 % , 顯示形成浮腫。此增加之水份含量係可藉由投予實施例 9 6 之化合物可依其用量而被改善,投予靜脈 3 . 6 μ g / kg 接著持續投予 0 . 3 μ g / kg / m i n 之群係可減少至 1 0 2 . 1 % , 統計學上亦在 1 % 以下危險率下有效。又,投予生理食鹽水群之健常側大腦半球內的水份含量係 7 9 . 2 9 ± 0 . 0 6 % 。

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (452)

如圖 2 所示，經 3 小時之 M C A 閉塞與 2 4 小時之再灌流，左大腦半球內之背側紋狀體領域大腦皮質之廣泛領域可看到形成大約 104.2 mm^3 之梗塞巢。此梗塞巢之形成可以藉由投予實施例 9 6 之化合物，隨著用量而被改善，投予靜脈內 $3.6 \mu\text{g} / \text{kg}$ 後繼而持續投予 $0.3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ 即可減約 79.7%，統計學上言亦在 1% 以下危險率下為有效。

由以上實驗成績可知，以實施例 9 6 為主之本發明化合物在治療腦血管障礙上有效並具極優異性。

產業上可利用性

與已有之 N O S 抑制劑相比，本發明化合物具有較其更強之抑制 N - c N O S 活性或抑制 i N O S 活性，又，同功型 N O S 中還對 N - c N O S 或 i N O S 具有選擇性之抑制作用，對腦血管障礙，尤其以閉塞性腦血管障礙疾病為主之頭部外傷，痙攣，頭痛或疼痛，鴉啡耐性或中毒，阿爾茲海默病，巴金森氏病，敗血症休克，慢性關節風濕病，變形性關節症，病毒性或非病毒性感染症，糖尿病，做為治療劑極為有用。

[表 1]
NOS 異構形抑制劑之效力與選擇性

Ex	IC ₅₀ 值 (nM)		IC ₅₀ 值比
	N-cNOS	E-cNOS	
	平均	平均	E-cNOS/ N-cNOS
GW34	5.7	35.8	6.3
122	3.8	3525.3	916.5
270	4.3	3586.1	826.7
395	5.9	4697.2	790.0
588	4.9	2772.7	560.2
452	7.0	3708.8	532.1
459	8.4	4101.1	485.6
401	141.8	65349.5	460.8
639	16.8	7519.6	448.1
324	6.0	2577.9	432.8
464	1.5	380.8	258.2
438	41.3	6946.0	168.1
202	626.3	100000.0	159.7
614	32.6	5034.4	154.6
350	105.7	15842.9	149.9
471	1.3	194.7	148.4
313	613.6	78550.0	128.0
337	44.8	5201.8	116.2
298	36.4	4141.6	113.7
558	3.2	338.1	104.4
96	2.1	198.3	95.9
513	637.5	61058.5	95.8
131	5.5	521.3	95.2
162	7.9	575.7	72.9
137	7.1	484.6	68.0
622	44.2	2964.8	67.1
288	19.9	1263.8	63.5
411	5.9	341.3	57.6
482	39.7	1992.1	50.1
175	4.0	199.8	50.0
431	237.0	11324.8	47.8
177	11.6	510.0	44.0
550	85.8	3532.4	41.2
12	14.2	538.5	37.9
112	10.8	407.6	37.7
415	86.8	3146.4	36.2
28	5.5	166.3	30.2
493	7.8	217.8	27.9
167	13.3	365.8	27.5
406	86.7	2331.6	26.9
144	37.5	898.2	24.0
104	5.2	117.8	22.7
380	221.0	4563.0	20.6
26	20.9	430.5	20.6
317	12.2	238.6	19.5
424	19.7	378.3	19.2
153	22.2	422.8	19.0
5	23.4	429.2	18.3
102	28.6	516.6	18.1
388	16.6	293.2	17.6
526	18.4	306.1	16.7
372	23.6	359.9	15.3
142	44.0	662.6	15.1
355	46.0	662.5	14.4
52	35.2	483.5	13.7
498	24.7	322.5	13.1
160	36.6	477.2	13.0
116	28.2	346.7	12.3
193	127.8	1541.9	12.1
185	298.6	3165.1	10.6
47	8.8	72.9	8.3
256	40.6	298.5	7.4
151	37.6	262.3	7.0

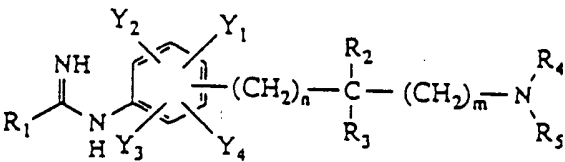
89年2月30日 修正
補充

修正
年 月 日
充

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 對一氧化氮合成酶具有抑制作用之
苯胺衍生物)

本發明係有關一種以式 (1) 所示化合物，或其可能
之立體異構物、光學異構物及此等可容許做為醫藥之鹽，

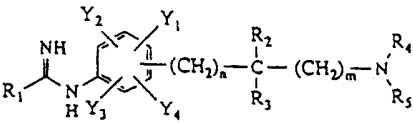


(1)

(式中 R₁ 表示 S R₆ 或 N R₇ R₈，R₆ 表示 C₁ ~ C₆ 烷
基等；R₇ 表示氫原子、C₁ ~ C₆ 烷基或硝基；R₈ 表示
氫原子或 C₁ ~ C₆ 烷基；R₂，R₃ 表示氫原子、C₁ ~
C₆ 烷基；R₄ 表示氫原子、C₁ ~ C₆ 烷基或胺部份被烷
基或硝基所取代之甲脒基；R₅ 表示氫原子或 C₁ ~ C₆ 烷
基；Y₁、Y₂、Y₃、Y₄ 可相同亦可以不同，分別表示鹵
素原子、C₁ ~ C₆ 烷氧基；n、m 分別表示 0 或 1 之整數

英文發明摘要 (發明之名稱： ANILINE DERIVATIVES POSSESSING AN INHIBITORY EFFECT OF
NITRIC OXIDE SYNTHASE)

Compounds represented by the general formula (1):



(1)

(where R₁ is S R₆ or N R₇ R₈, where R₆ is typically an alkyl group having
1 - 6 carbon atoms, R₇ is a hydrogen atom, an alkyl group having 1 - 6
carbon atoms or a nitro group, and R₈ is a hydrogen atom or an alkyl
group having 1 - 6 carbon atoms; R₂ and R₃ are each typically a hydrogen
atom or an alkyl group having 1 - 6 carbon atoms; R₄ is a hydrogen atom,
an alkyl group having 1 - 6 carbon atoms or an amidino group of which
the amine portion may be substituted by an alkyl or nitro group; R₅ is a
hydrogen atom or an alkyl group having 1 - 6 carbon atoms; Y₁, Y₂, Y₃
and Y₄, which may be the same or different are each typically a hydrogen
atom, a halogen atom or an alkoxy group having 1 - 6 carbon atoms; n and
m are each an integer of 0 or 1), or possible stereoisomers or optically
active forms of the compounds or pharmaceutically acceptable salts
thereof. The compounds possess a potent nitric oxide synthase inhibiting
activity and are useful as therapeutics of cerebrovascular diseases.

(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

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱：))
) 。

上述化合物具有強力之抑制一氧化氮合成酶作用，做為腦血管障礙治療劑極為有用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱：))

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正
年 月 日
補充

A8
B8
C8
D8

公告本

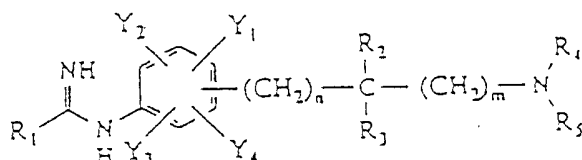
六、申請專利範圍

第 84113596 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 90 年 12 月 修正

1. 一種以式 (1) 所示之化合物或其可能之互變異構物及此等做為醫藥上可被容許之鹽，



(1)

(式中， R_1 表示 $S R_6$ 或 $N R_7 R_8$ ；

在此 R_6 表示 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_7 表示氫原子、直鏈 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基、 $C_3 \sim C_6$ 炔基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基或硝基；

R_8 表示氫原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

n 、 m 分別表示 0 或 1 的整數，

R_1 表示 $S R_6$ 時，

R_4 、 R_5 可表示相同或相異的氫原子、可由苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

R_1 表示 NR_7R_8 時，

R_4 、 R_5 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基所取代之甲苄基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 可表示相同或相異，分別表示氫原子、鹵素原子、羥基、可被 1 至 3 個鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中， Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基，或一起形成為三～八節環）。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

R_1 表示 SR_6 ，

在此 R_6 表示直鏈或支鏈 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異的氫原子、可由苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；
 n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

R_1 表示 SR_6 ，

在此 R_6 表示 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；
 n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為間位一取代；

R_1 為甲硫基或乙硫基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原

(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

六、申請專利範圍

子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；
 n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為間位－取代；

R_1 為甲硫基或乙硫基；

R_2 、 R_3 為氫原子；

R_4 為氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_5 為氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；
 n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為間位－取代；

R_1 為甲硫基或乙硫基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

R_2 為氫原子、或甲基、或乙基；

R_3 為氫原子，或甲基；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為對位一取代；

R_1 為甲硫基或乙硫基；

R_2 為氫原子、或甲基、或乙基；

R_3 為氫原子，或甲基；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥

六、申請專利範圍

上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

R_1 為 $N R_7 R_8$ ，在此 R_7 為氫原子，直鏈 $C_1 \sim C_6$ 烷基，環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基、或硝基、

R_8 為氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基所取代之甲苄基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 可表示相同或相異，分別表示氫原子、鹵素原子、羥基、可被 1 至 3 個鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中， Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基，或一起形成為三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為間位－取代；

R_1 為 $N R_7 R_8$ ，在此在此 R_7 為氫原子，直鏈 $C_1 \sim C_6$ 烷基，環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基、或硝基、

R_8 為氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀

六、申請專利範圍

$C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基所取代之甲苄基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 可表示相同或相異，分別表示氫原子、鹵素原子、羥基、可被 1 至 3 個鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中， Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基，或一起形成為三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

R_1 為硝胺基、或乙胺基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、支鏈或支鏈狀的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為間位－取代；

R_1 為硝胺基，或乙胺基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為間位－取代；

R_1 為硫胺基、或乙胺基；

R_2 為氫原子、或甲基、或乙基；

R_3 為氫原子、或甲基；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、
可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

1 3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫
藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為
對位一取代；

R_1 為硝胺基、或乙胺基；

R_2 為氫原子、或甲基、或乙基；

R_3 為氫原子、或甲基；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原
子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$
烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、
可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

1 4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物此等做為醫藥
上可被容許之鹽，其中式 (1) 中

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基的苯核取代位置為
間位一取代；

R_1 為硝胺基、或乙胺基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或反鏈

狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或可一起形成為三～八節環；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

R_4 、 R_5 為氫原子；

R_5 為氫原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

15. 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的治療腦血管障礙醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

16. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦出血。

17. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為蛛網膜下出血。

18. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦梗塞。

19. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦浮腫。

20. 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的阿爾茲海默病用醫藥組成物，其特徵為含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

2 1 . 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的鎮痛用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或其此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

2 2 . 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的治療對嗎啡具耐性或依賴性用之醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

2 3 . 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的治療敗血症休克用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

2 4 . 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的治療慢性關節風濕症用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

2 5 . 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的治療變形性關節症用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或此等在醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

2 6 . 一種以 NOS 阻礙作用為基礎的治療病毒性或非病毒性感染症用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

2 7 . 如申請專利範圍第 1 5 項之以 NOS 阻礙作用為基

六、申請專利範圍

礎的治療糖尿病用醫藥組成物，其中含有 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯甲基) 胺之如申請專利範圍第 1 項之化合物或做為醫藥可被容許之鹽做為有效成份者。

28. 如申請專利範圍第 15 項之以 NOS 阻礙作用為基礎的治療腦血管障礙用醫藥組成物，其中含有 N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯甲基) 胺之如申請專利範圍第 1 項之化合物或做為醫藥可被容許之鹽做為有效成份者。

29. 如申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦出血。

30. 如申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為蛛網膜下出血。

31. 如申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦梗塞。

32. 如申請專利範圍第 28 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦染腫。

33. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其為選

N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) - 1 - 甲基) 乙基) 胺，

N - (1 - 甲基 - 1 - (3 - N - 硝胍基) 苯基) 乙基) 胺，

N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺，

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

- N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 乙基) 胺 ,
- N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 丙基) 胺 ,
- N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基) 胺 ,
- N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺 ,
- N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 甲胺 ,
- N - (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 胺 ,
- N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) - 1 - 甲基) 乙基) 胺 ,
- N - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 二甲胺 ,
- N - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 胺 ,
- N - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯甲基) 甲胺 ,
- N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 甲胺 ,
- N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環戊基) 胺 ,
- N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環戊基) 胺 ,
- N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環己基) 胺 ,
- N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環己基) 胺 ,
- N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環己基)

(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

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

胺，

N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 乙基) 胺，

N - (1 - (3 - (N ' - 硝胍基) 苯基) 環丁基) 胺，

N - (1 - (3 - (S - 甲基異硫脲基) 苯基) 環丁基) 胺，

N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環丁基) 胺，

N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 環丙基) 胺，

N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯甲基) 胺，

N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲苯基甲基) 胺，

N - (2 - 氯 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺，

N - (1 - (3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯基) 丙基) 胺，

N - (2 - 二甲胺基 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺，

N - (2 - 二甲胺基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺，

N - (5 - S - 乙基異硫脲基) - 2 - (N - 乙基 -

(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

六、申請專利範圍

N - 甲胺基) 苯甲基) 胺,

N - (2 , 6 - 二甲氧基 - 3 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺,

N - (2 - 乙氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺,

N - (2 - 苯甲氧基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺,

N - (1 - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧苯基) - 1 - 甲基乙基) 胺,

N - (3 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺,

N - (3 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲苯基甲基) 甲胺,

N - (2 - 苯甲胺基 - 5 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺,

N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 氟苯甲基) 胺,

N - (5 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲胺基苯甲基) 胺,

N - (2 - 乙胺基 - (S - 乙基異硫脲基) 苯甲基) 胺,

N - (2 - 乙基 - 5 - (N ' - 乙胍基) 苯甲基) 胺,

N - (5 - (N ' - 乙胍基) - 2 - 甲苯基甲基) 胺,

N - (2 - (4 - (S - 乙基異硫脲基) - 2 - 甲氧

(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

苯基)乙基)胺,

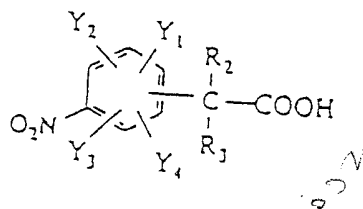
N-(3-(N'-乙胍基)-2-甲苯基甲基)胺

N-(2-氯-3-(N'-乙胍基)苯甲基)胺,

N-(2-氯-5-(N'-乙胍基)苯甲基)胺,

所成化合物群。

3.4.一種以式(21)所示化合物



(21)

(式中

R_2 、 R_3 表示相同或相異的氫原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或一起形成爲三～八節環；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子，可被1～3個鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，可被苯基取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

在此 Y_5 、 Y_6 可相同或不同、分別表示氫原子，可被苯基取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 醯基或一起形成爲三～八節環；但， Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 並非全爲氫原子)但，上述式所表示的化合物中除去2-(3-氯-4-硝基苯)-二乙基甲酮。

3.5.如申請專利範圍第1項之化合物或此等在醫藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綠

六、申請專利範圍

上可被容許之鹽，其中式（1）中，

R_1 為 SR_6 ，在此 R_6 表示直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異的氫原子、可由苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係分別表示氫原子；

n 表示 0 或 1 的整數，

m 表示 0。

36. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其可能之立體異構物，光學活性體及此等在醫藥上可被容許之鹽，其中式（1）中，

R_1 為 SR_6 ，在此 R_6 表示直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

37. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此做為醫藥上可被容許之鹽，其中式（1）中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基在苯核取代位置為

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

間位取代；

R_1 為甲硫基或乙硫基；

R_2 為氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或與

R_3 一起形成三～八節環；

R_3 為直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或與 R_2 一起形成三～八節環；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

38. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基在苯核取代位置為間位取代；

R_1 為甲硫基或乙硫基；

R_2 、 R_3 為氫原子；

R_4 為氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_5 直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

39. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基在苯核取代位置為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

間位取代；

 R_1 為甲硫基或乙硫基； R_2 為氫原子、或甲基、或乙基； R_3 為氫原子，或甲基； R_4 、 R_5 為氫原子； Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子； n 、 m 均為0。

40. 如申請專利範圍第1項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式(1)中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基在苯核取代位置為對位取代；

 R_1 為甲硫基或乙硫基； R_2 為氫原子、或甲基、或乙基； R_3 為氫原子，或甲基； R_4 、 R_5 為氫原子； Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子； n 為1； m 為0。

41. 如申請專利範圍第1項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式(1)中， R_1 為 NHR_7 ，

在此 R_7 表示氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基、 $C_3 \sim C_6$ 炔基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基或硝基；

 R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

$C_1 \sim C_8$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 可表示氫原子、直鏈或支鏈的 $C_1 \sim C_8$ 烷基、胺基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基所取代之甲苄基；

R_5 可表示氫原子或直鏈或支鏈的 $C_1 \sim C_8$ 的烷基

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

4 2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或做此等醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基在苯核取代位置為間位取代；

R_1 為 NHR_7 ，

在此 R_7 表示氫原子、直鏈或支鏈 $C_1 \sim C_8$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_8$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 可表示氫原子、直鏈或支鏈的 $C_1 \sim C_8$ 烷基、胺基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基所取代之甲苄基；

R_5 可表示氫原子或直鏈或支鏈的 $C_1 \sim C_8$ 的烷基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

4 3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

六、申請專利範圍

R_1 為硝胺基；

R_2 、 R_3 可相同亦可不同，為氫原子，或直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

44. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基在苯核取代位置為間位取代；

R_1 為硝胺基；

R_2 表示氫原子、或直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或與 R_3 一起形成為三～八節環；

R_3 為氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或可與 R_2 一起形成為三～八節環；

✓ R_4 、 R_5 為氫原子；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

45. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 以外之取代基在苯核取代位置為間位取代；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

- R₁ 為硝胺基；
- R₂ 為氫原子、或甲基、或乙基；
- R₃ 為氫原子、或甲基；
- R₄、R₅ 為氫原子；
- Y₁、Y₂、Y₃、Y₄分別為氫原子；
- n、m 均為 0。

46. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄以外之取代基在苯核取代位置為對位取代；

- R₁ 為硝胺基；
- R₂ 為氫原子、或甲基、或乙基；
- R₃ 為氫原子、或甲基；
- R₄、R₅ 為氫原子；
- Y₁、Y₂、Y₃、Y₄分別為氫原子；
- n 為 1；
- m 為 0。

47. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄以外之取代基在苯核取代位置為間位取代；

- R₁ 為硝胺基；
- R₂、R₃ 為氫原子；
- R₄ 為氫原子、直鏈或支鏈狀之 C₁~C₆烷基；

(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

六、申請專利範圍

R₅ 表示氫原子、直鏈或支鏈狀之 C₁~C₆ 烷基；

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄ 分別為氫原子；

n 為 0 或 1 之整數；

m 為 0。

48. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其做為醫藥上可被容許之鹽，其為 N - (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 胺。

49. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或做為醫藥上可被容許之鹽，其為 N - (4 - (S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 胺。

50. 如申請專利範圍第 15 項之以 NOS 阻礙做為基礎的治療腦血管障礙用醫藥組成物，其中含有 N - (4 - (S - 甲基異硫脲基) 苯乙基) 胺之如申請專利範圍第 1 項之化合物或做為醫藥可被容許之鹽做為有效成份者。

51. 如申請專利範圍第 50 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦出血。

52. 如申請專利範圍第 50 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為蛛網膜下出血。

53. 如申請專利範圍第 50 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦梗塞。

54. 如申請專利範圍第 50 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦浮腫。

55. 如申請專利範圍第 15 項之以 NOS 阻礙做為基礎的治療腦血管障礙用醫藥組成物，其中含有 N - (4 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

S - 乙基異硫脲基) 苯乙基) 胺之如申請專利範圍第 1 項之化合物或做為醫藥可被容許之鹽做為有效成份者。

56. 如申請專利範圍第 55 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦出血。

57. 如申請專利範圍第 55 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為蛛網膜下出血。

58. 如申請專利範圍第 55 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦梗塞。

59. 如申請專利範圍第 55 項之醫藥組成物，其中該腦血管障礙之病態為腦浮腫。

60. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中， R_1 表示 SR_6 ，

在此 R_6 表示直鏈或支鏈 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異的氫原子、可由苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中 Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或一起形成三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

61. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等做為醫

六、申請專利範圍

藥上可被容許之鹽，其中式 (1) 中，

R_1 為 $N R_7 R_8$ ， R_7 表示氫原子、直鏈 $C_1 \sim C_6$ 烷基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基、 $C_3 \sim C_6$ 炔基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基或硝基；

R_8 表示氫原子、直鏈或支鏈之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈狀 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基或硝基所取代之甲苄基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 可表示相同或相異，分別表示氫原子、鹵素原子、羥基、可被 1 至 3 個鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中， Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基，或一起形成為三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

62. 如申請專利範圍第 15 項之以 NOS 阻礙作用為基礎的治療腦血管障礙用醫藥組成物，其中含有如申請專利範圍第 1 項之以式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份，而式 (1) 中 R_1 為 $S R_6$ ，在此 R_6 表示

直鏈或支鏈 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可相同或不同、分別表示氫原子，或直鏈

(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

或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或 R_2 、 R_3 表示相同或相異的氫原子、直鏈或支鏈的 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或互相一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異的氫原子、可由苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 係可相同或不同、分別表示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中， Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基，或一起形成為三～八節環；

n 、 m 係分別表示 0 或 1 之整數。

63. 如申請專利範圍第 15 項之以 NOS 阻礙作用為基礎的腦血管障礙醫藥組成物，其特徵含有如申請專利範圍第 1 項之以式 (1) 所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份，而式 (1) 中，

R_1 為 NR_7R_8 ，在此 R_7 為氫原子，直鏈之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基、硝基；

R_8 為氫原子、直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

R_2 、 R_3 可相同或不同、分別表示氫原子，或直鏈或支鏈狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基，或 R_2 、 R_3 一起形成為三～八節環；

R_4 、 R_5 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基取代的烷基、 $C_1 \sim C_8$ 醯基、環狀之 $C_3 \sim C_8$ 烷基

(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

或硝基所取代之甲苄基、胺基；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 可表示相同或相異，分別表示氫原子、鹵素原子、羥基、可被1至3個鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被苯基取代的 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 NY_5Y_6 ；

其中， Y_5 、 Y_6 可表示相同或相異，分別表示氫原子、可被苯基所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_8$ 鹽基，或一起形成為三～八節環；

n 、 m 係分別表示0或1之整數。

64.一種以NOS阻礙作用為基礎的治療巴金森氏病用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第1項之式(1)所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

65.一種以NOS阻礙作用為基礎的治療頭部外傷用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第1項之式(1)所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

66.一種以NOS阻礙作用為基礎的治療痙攣用醫藥組成物，其特徵為包含如申請專利範圍第1項之式(1)所示化合物或此等做為醫藥上可被容許之鹽做為有效成份者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

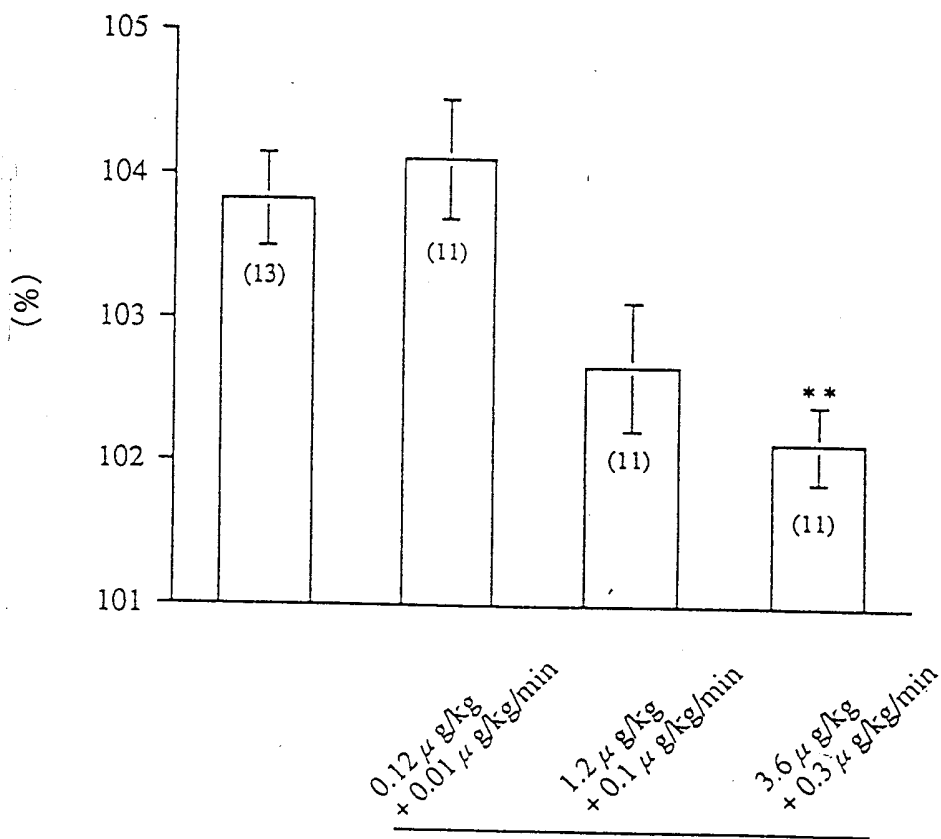
裝

訂

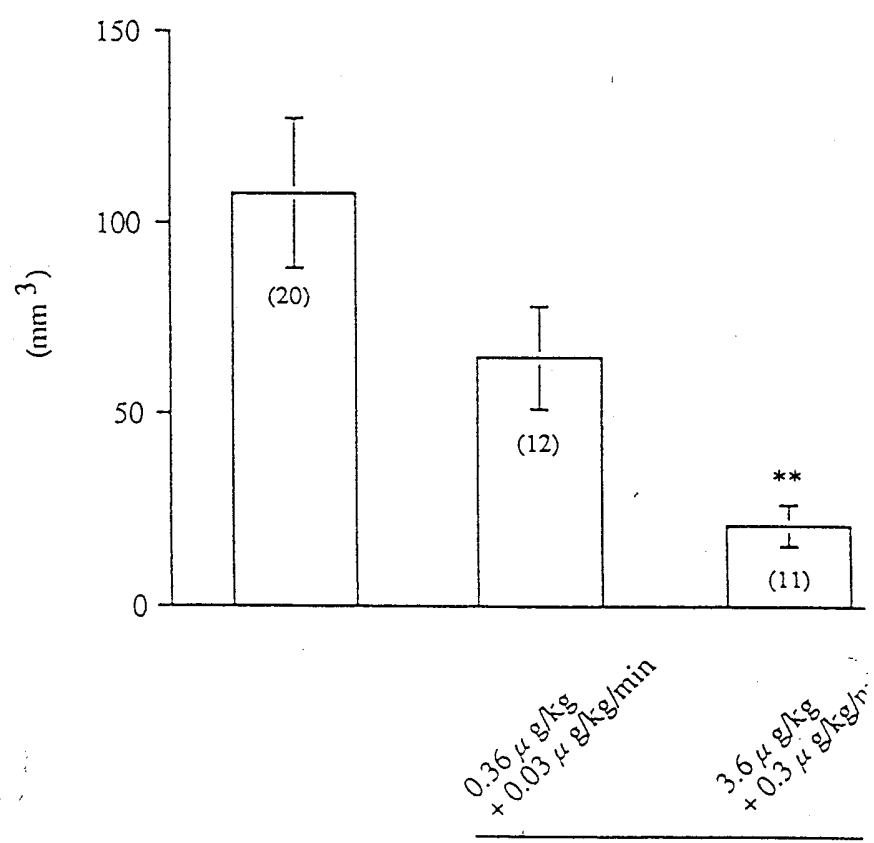
84113596

724417

公告本



第 1 圖



第 2 圖