（此處由本局於收文時黏貼條碼）

767127

公告本

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

C07C 217/72 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
C07C 323/32 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

※申請案號：96129046

※申請日期：96年08月07日　　※IPC分類：

一、發明名稱：

(中) 胺醇衍生物及以此等作爲有效成份之免疫抑制劑

(英)

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：(中) 杏林製藥股份有限公司
(英) KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
代表人：(中) 1.荻原郁夫
(英)
地　址：(中) 日本國東京都千代田區神田駿河台二丁目五番地
(英) 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311 JAPAN
國籍：(中英) 日本　　JAPAN

三、發明人：(共 5 人)

1.姓　名：(中) 河野靖志
(英) KOHNO, YASUSHI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

2.姓　名：(中) 藤井清
(英) FUJII, KIYOSHI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

3.姓　名：(中) 齋藤達洋
(英) SAITO, TATSUHIRO
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

4.姓　名：(中) 栗山和彥
(英) KURIMAYA, KAZUHIKO

國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

5.姓　名：（中）安江德太郎
（英）YASUE, TOKUTAROU
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

四、聲明事項:

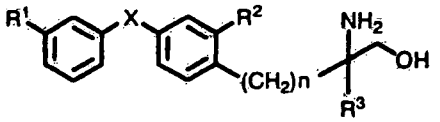
◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】
1.日本　　；2006/08/08；2006-215281 ☑有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：胺醇衍生物及以此等作爲有效成份之免疫抑制劑

本發明之課題在提供做爲優異之免疫抑制劑有用之胺醇衍生物。

本發明爲研究開發具有免疫抑制作用，且安全性高之化合物，銳意研究結果發現下列一般式(1)所示胺醇衍生物具有優異之免疫抑制作用。



(1)

六、英文發明摘要

發明之名稱：

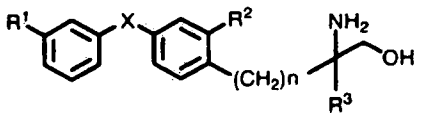
七、指定代表圖：

（一）、本案指定代表圖為：無

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：化(1)

[化1]



(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明乃做爲免疫抑制劑有用之胺醇衍生物以及其鹽及水合物有關。

【先前技術】

風濕性關節炎、腎炎、變形性膝關節炎、全身性紅斑症等之自身免疫性疾病或炎症性腸疾病等慢性炎症性疾病、氣喘、皮膚炎等之過敏性疾病等之治療用藥劑，多方面利用免疫抑制劑。特別是隨醫療技術之進展，最近在醫療現場裡經常多方實施組織或臟器等之外科移植手術，該移植手術之成敗關鍵在如何好好控管移植後之拒斥反應，免疫抑制劑在該領域裡也扮演很重要的角色。

臟器移植時使用硫唑嘌呤或霉酚酸 2-嗎啉乙基酯所代表之代謝拮抗劑、環孢菌素 A 或塔克利姆斯所代表之鈣調神經磷酸酶阻礙劑、潑尼龍所代表之副腎皮質激素劑。然而，這些藥劑不是藥效不足，就是爲要回避腎障礙等嚴重之副作用，使用時必須監控藥劑在血液中濃度，其效果或副作用上難令人滿意。

更加之，爲減輕免疫抑制劑之副作用而獲得充分之免疫抑制作用，通常要採用作用機制不同之複製之藥劑而進行多劑併用治療方法，因此，急盼能研究開發具有不同於上述免疫抑制劑之作用機制之新穎種類之藥劑。

最近，據報告發現有 2-胺基-1,3-丙二醇衍生物或 2-

胺基乙醇衍生物等各種胺醇衍生物等新穎之免疫抑制劑而受到注目。然而，並非該胺醇衍生物本身保持有免疫抑制作用。該藥劑投與後在體內代謝所產生之磷酸酯類才是真正之生理活性物質，所產生磷酸酯對於各種神經鞘氨醇-1-磷酸（S1P）受體表現激動劑作用或拮抗劑作用。其中，對於 $S1P_1$ 受體之激動劑作用，在 2002 年第一次被報告能調節白血球之移動而發揮免疫抑制作用（參照非專利文獻 1、非專利文獻 2）。另外，該非專利文獻所介紹之一連串之衍生物被揭示對於各種臟器移植，GVHD 有藥效之外，對於風濕性關節炎、環腎炎、全身性紅斑症、橋本氏症、多發性硬化症、重症肌無力症、I 及 II 型糖尿病、庫倫病等之自身免疫疾病、異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸皮膚炎等之過敏性疾病、炎症性腸疾病或潰瘍性大腸炎等之炎症性疾病有藥效（參照專利文獻 1、專利文獻 2）。自從上述研究報告之後，不僅胺醇衍生物，尚有胺基磷酸酯衍生物或胺基羧酸衍生物等各種化合物以免疫抑制劑或 $S1P_1$ 受體爲中心之 $S1P_1$~$S1P_5$ 受體調節劑被揭示（參照專利文獻 3~66）。

如就 $S1P_4$ 受體而言，由於極度分布於白血球等免疫細胞或免疫系有相關之臟器中，因此，被猜測和免疫系有重要關係，實際上，也揭示有以治療 SLE、風濕症等自身免疫疾病或氣喘、異位性皮膚炎等過敏性疾病或炎症性疾病等爲目的之具有 $S1P_4$ 激動劑活性之化合物（參照專利文獻 34、39、50）。

如此備有多方面之醫學上可行用途之 S1P 受體作用劑已受到很多關心，然而並非所有 S1P 受體作用劑對於身體能提供所希望之作用。

例如臨床試驗中，對於抑制臟器移植拒斥反應表現效果之 S1P 受體作用劑，在投藥後發現有徐緩脈搏之副作用，因此，也有該作用是否爲對於 $S1P_3$ 受體之激動劑作用所引起之相關研究報告（參照非專利文獻 3、非專利文獻 4）。又，對於 $S1P_3$ 受體之激動劑作用在動物試驗中，也報告引起心肌之血流阻礙作用（參照非專利文獻 5），或引起大腦動脈之攣縮作用（參照非專利文獻 6），或造成肺水腫（參照非專利文獻 7）作用等問題。

專利文獻 1：WO0218395 號小冊子，

專利文獻 2：WO02076995 號小冊子，

專利文獻 3：WO9408943 號小冊子，

專利文獻 4：特開平 9-2579602 號公報，

專利文獻 5：WO0206268 號小冊子，

專利文獻 6：特開 2002-53572 號公報，

專利文獻 7：特開 2002-167382 號公報，

專利文獻 9：WO02076995 號小冊子，

專利文獻 10：特開 2003-137894 號公報，

專利文獻 11：WO03040097 號小冊子，

專利文獻 12：WO02064616 號小冊子，

專利文獻 13：WO02062389 號小冊子，

專利文獻 14：特開 2002-316985 號公報，

專利文獻 15：特開 2003-267936 號公報，

專利文獻 16：WO03051876 號小冊子，

專利文獻 17：WO03061567 號小冊子，

專利文獻 18：WO03062248 號小冊子，

專利文獻 19：WO03062252 號小冊子，

專利文獻 20：WO03073986 號小冊子，

專利文獻 21：WO03074008 號小冊子，

專利文獻 22：WO03105771 號小冊子，

專利文獻 23：WO04010949 號小冊子，

專利文獻 24：WO04024673 號小冊子，

專利文獻 25：WO04058149 號小冊子，

專利文獻 26：WO04071442 號小冊子，

專利文獻 27：WO04096752 號小冊子，

專利文獻 28：WO04096757 號小冊子，

專利文獻 29：WO04103279 號小冊子，

專利文獻 30：WO04103306 號小冊子，

專利文獻 31：WO04103309 號小冊子，

專利文獻 32：WO04110979 號小冊子，

專利文獻 33：WO04113330 號小冊子，

專利文獻 34：WO04074297 號小冊子，

專利文獻 35：WO05014603 號小冊子，

專利文獻 36：WO05020882 號小冊子，

專利文獻 37：WO04002531 號小冊子，

專利文獻 38：WO05032465 號小冊子，

專利文獻 39：WO05041899 號小冊子，

專利文獻 40：WO05058848 號小冊子，

專利文獻 41：WO05070886 號小冊子，

專利文獻 42：WO05082089 號小冊子，

專利文獻 43：WO05082841 號小冊子，

專利文獻 44：WO05021503 號小冊子，

專利文獻 45：WO05040091 號小冊子，

專利文獻 46：WO05085179 號小冊子，

專利文獻 47：WO05118523 號小冊子，

專利文獻 48：WO05014525 號小冊子，

專利文獻 49：WO06020951 號小冊子，

專利文獻 50：WO06001463 號小冊子，

專利文獻 51：WO03029184 號小冊子，

專利文獻 52：WO03029205 號小冊子，

專利文獻 53：WO04026817 號小冊子，

專利文獻 54：WO04074297 號小冊子，

專利文獻 55：WO05021503 號小冊子，

專利文獻 56：特開 2004-307439 號公報，

專利文獻 57：特開 2004-307440 號公報，

專利文獻 58：特開 2004-307441 號公報，

專利文獻 59：特開 2004-307442 號公報，

專利文獻 60：WO06041015 號小冊子，

專利文獻 61：特開 2004-137208 號公報，

專利文獻 62：特開 2005-41867 號公報，

專利文獻 63：特開 2005-47899 號公報，

專利文獻 64：WO05040091 號小冊子，

專利文獻 65：WO05063671 號小冊子，

專利文獻 66：WO05079788 號小冊子，

非專利文獻 1：S. Mandala 等人，Science, 296, 346(2002)。

非專利文獻 2：V. Brinkmann 等人，J. Biol. Chem., 277, 21453(2002)。

非專利文獻 3：M. G. Sanna 等人，J. Biol. Chem., 279, 13839(2004)。

非專利文獻 4：M. Forrest 等人，J. Pharmacol. Exp. Ther., 309, 758(2004)。

非專利文獻 5：B. Levkau 等人，Circulation, 110, 3358(2004)。

非專利文獻 6：S. Salomone 等人，Eur. J. Pharmaco. 469, 125(2003)。

非專利文獻 7：Y. Gon 等人，PNAS 102, 9270(2005)。

【發明內容】

[發明擬解決之課題]

本發明擬解決之課題在提供具有優異免疫抑制作用，且副作用少之胺醇衍生物。

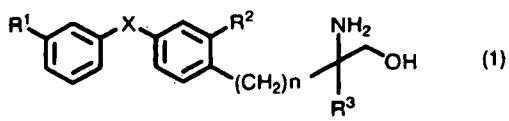
[解決課題之方法]

本發明研究者就代謝拮抗劑或鈣調神經磷酸酶阻礙劑具有不同作用機制之免疫抑制劑銳意研究結果，發現新穎之胺醇衍生物具有高安全性且具有優異之免疫抑制作用，而終於完成了本發明。

即，本發明有關下列項目：

1） 一種下列一般式（1）所示胺醇衍生物，其藥理學上容許之鹽以及其水合物：

[化1]

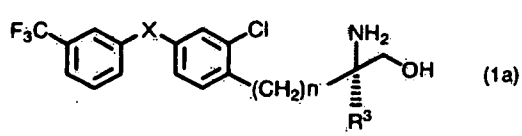


(1)

[式中，R^1 示氫原子，碳數爲 1~3 之直鏈狀烷基或三氟甲基，R^2 示氟原子或氯原子，R^3 示碳數爲 1~3 之直鏈狀烷基，X 示氧原子或硫原子，n 示 2 或 3]。

2） 如 1）項之胺醇衍生物，其藥理學上容許之鹽或其水合物，其中，該一般式（1）所示化合物係下列一般式（1a）所代表之化合物，

[化2]



(1a)

[式中，R^3、X 及 n 所示意義如同前述]。

3） 如 1）或 2）項之胺醇衍生物及其藥理學上容許

之鹽或其水合物，其中，該一般式（1）或（1a）中，R^3示甲基。

4） 如1）項之胺醇衍生物，其藥理學上容許之鹽或其水合物，其中，該一般式（1）所示化合物係下列化合物：

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇，

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇，

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇，

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇，

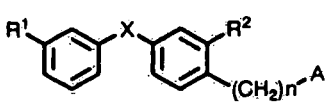
（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-乙基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇，

（R）-2-胺基-5-[2-氟-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇，或

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-丙基戊烷-1-醇。

5） 如1）項之胺醇衍生物，其藥理學上容許之鹽或其水合物，該化合物係由一般式（2）所示化合物，

[化3]

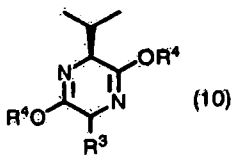


(2)

[式中，R^1 示氫原子，碳數爲 1~3 之直鏈狀烷基或三氟甲基，R^2 示氟或氯原子，A 示鹵素原子，X 示氧原子或硫原子，n 示 2 或 3]，

和一般式（10）所示化合物，

[化4]



(10)

[式中，R^3 示碳數爲 1~3 之直鏈狀烷基，R^4 示碳數爲 1~6 之烷基]，

經鹼之存在下反應之步驟，以及該步驟中所產生化合物以酸分解後，再用第三丁氧基羰基保護氮原子，經還原，再使氮原子脫離保護基之步驟而製成。

6） 一種醫藥物，以含有 1）~5）項中任意項之胺醇衍生物，其藥理學上容許之鹽或其水合物爲有效成份。

7） 如 6）項之醫藥物，其中，該醫藥物係免疫抑制劑。

8） 如 6）項之醫藥物，其中，該醫藥物係臟器移植或骨髓移植之際，提供拒斥反應之預防或治療藥用途。

9） 一種醫藥物，由 1）~5）項中任意項之胺醇衍生物，其藥理學上容許之鹽或其水合物和鈣調神經磷酸酶阻礙劑調配而成者。

[發明之效果]

據本發明可提供具有優異之免疫抑制作用及安全性高之胺醇衍生物。本發明化合物可供臟器移植及骨髓移植之際所產生拒斥反應之預防或治療用藥劑；炎症性腸疾病、全身性紅斑症、庫倫病、腎炎症候群、腎小球硬化症、腎小球腎炎、多發性硬化症、重症肌無力症等自身免疫疾病之預防或治療用藥劑；風濕性關節炎之預防或治療用藥劑；乾癬、過敏性接觸皮膚炎、異位性皮膚炎之預防或治療用藥劑；肝炎、脂肪肝、中毒性肝障礙、肝硬變或糖尿病來源之肝臟疾病之預防或治療用藥劑；過敏性鼻炎、過敏性結膜炎等久預防或治療用藥劑；肺纖維症、突發性間質性肺炎及支氣管氣喘之預防或治療用藥劑等有益用途。

【實施方式】

實施本發明之最佳途徑：

本發明中 R^1 及 R^3 所示碳數爲 1~3 之直鏈狀烷基乃指甲基、乙基或正丙基。

爲達成高安全性之目的而言，R^1 以乙基、丙基或三氟甲基爲佳，其中，以三氟甲基爲更佳。又，R^3 以甲基爲佳，n 以 3 爲較佳。

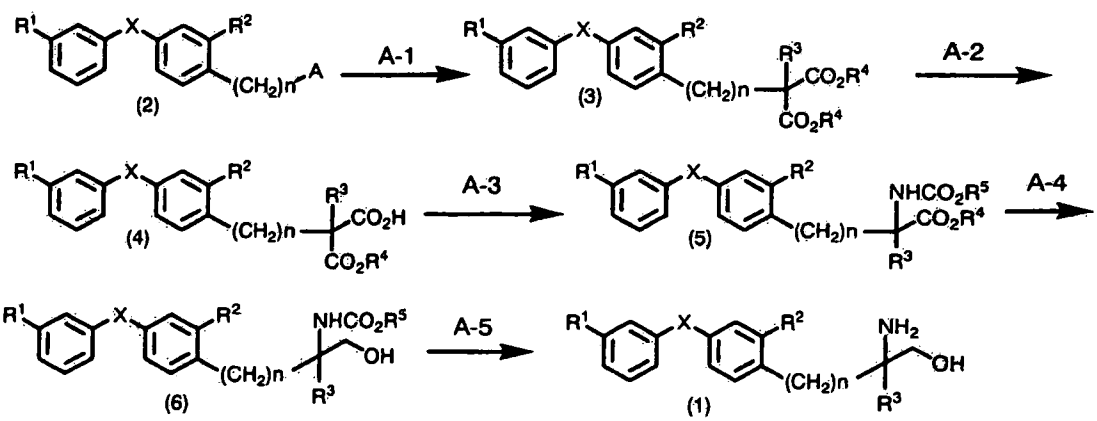
爲獲得高免疫抑制作用而言，X 以硫原子爲佳，R^3 之立體配位以經由下列合成步驟 B（使用化合物（10））所製成主要產物之立體配位爲佳。

本發明中，藥理學上容許之鹽，例如鹽酸鹽、溴氫酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲磺酸鹽、枸櫞酸鹽或酒石酸鹽等之酸加成鹽。

本發明有關一般式（1）所示化合物，例如可按照下列合成步驟A而製成。

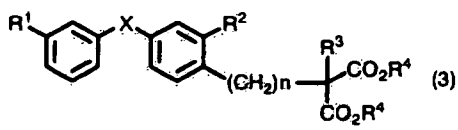
合成步驟A

[化5]



合成步驟A中，一般式（3）所示化合物，

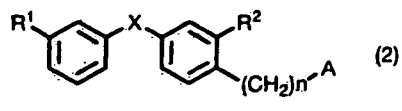
[化6]



[式中，R^1、R^2、R^3、R^4、X及n所示意義同前述]

可由一般式（2）所示化合物，

[化7]

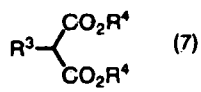


(2)

[式中，R^1、R^2、A、X及n所示意義同前述]

和一般式（7）所示化合物在鹼之存在下反應而製成（參照步驟A-1），

[化8]



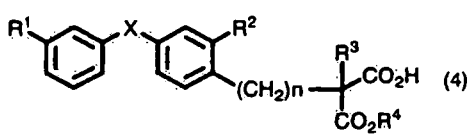
(7)

[式中，R^3及R^4所示意義如同前述]。

該反應以甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、二甲亞碸（DMSO）、N,N-二甲基甲醯胺（DMF）、四氫呋喃（THF）等爲反應溶劑、氫化鈉、氫化鉀、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、甲醇鉀、乙醇鉀、第三丁醇鉀、碳酸鉀等之無機鹼之共存下，0℃~加熱迴流溫度範圍下，其中，較佳在80°~100℃範圍下進行。

合成步驟A中，一般式（4）所示化合物，

[化9]



(4)

[式中，R^1、R^2、R^3、R^4、X及n所示意義如同前述]

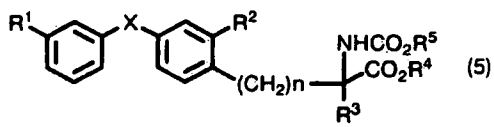
可由一般式（3）所示化合物水解而製成（參照步驟 A-2）。

該反應可在氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液、氫氧化鋰水溶液等鹼之存在下，使用甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、DMF、DMSO、THF 等爲反應溶劑，在 0℃～加熱迴流溫度範圍下進行。其中，以使用氫氧化鉀爲鹼，在乙醇溶液中，50℃下進行反應爲較佳。

本發明有關化合物以特定之光學活性物質爲較佳，其光學離析時期並無特別限制，以備有不對稱分離管之 HPLC 進行光學離析而得所欲具有不對稱構造之光學活性化合物。

合成步驟 1 中，一般式（5）所示化合物，

[化10]



[式中，R^5 示碳數 1～6 之烷基，R^1、R^2、R^3、R^4、X 及 n 所示意義如同前述]。

可將一般式（4）所示化合物進行庫爾修斯轉變反應而製成（參照步驟 A-3）。

該反應可採用將羧基變換成氨基甲酸酯之一般方法而達成。例如調配氯碳酸乙酯和疊氮化鈉、草醯氯和疊氮化鈉而成之方法，或僅採用二苯基磷酸疊氮化物（DPPA）之方法等。其中，將二苯基磷酸疊氮化物在三乙胺等有機

鹼之存在下，在苯或甲苯溶劑中加熱迴流之後，加入一般式（8）所示醇類，繼續加熱攪拌而反應，

R^5OH (8)

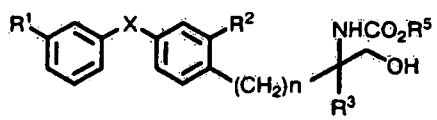
[式中，R^5所示意義如同前述]

或蒸餾去除苯或甲苯等上述反應中所使用溶劑之後，以一般式（8）所示醇類兼爲反應溶劑在加熱迴流下反應。

在該階段中，也可用備有不對稱分離管之 HPLC 進行光學離析，而獲得所欲具有不對稱中心之化合物。

合成步驟 A 中，一般式（6）所示化合物，

[化11]



(6)

[式中，R^1、R^2、R^3、R^5、X 及 n 所示意義如同前述]

可由還原一般式（5）所示化合物而製成（參照步驟 A-4）。

該反應可使用甲硼烷或 9-硼雙環[3.3.1]壬烷（9-BBN）等烷基甲硼烷衍生物、二異丁基氫化鋁（$(iBu)_2AlH$）、硼氫化鈉（$NaBH_4$）、硼氫化鋰（$LiBH_4$）、鋁氫化鋰（$LiAlH_4$）等之金屬氫化配位化合物，其中以使用硼氫化鋰爲較佳，在 THF、1,4-二噁烷或乙醇、甲醇等之反應溶劑

中，0℃～加熱迴流溫度範圍下，其中以在常溫下爲較佳，進行反應。

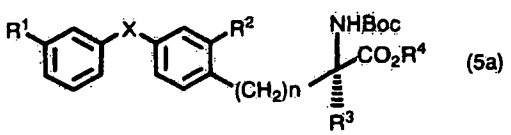
又，在本階段中，也可使用備有不對稱分離管之HPLC進行光學離析，而獲得所欲具有不對稱中心之化合物。

合成步驟A中，一般式（1）所示化合物，可由酸分解或水解一般式（6）所示化合物而製成（參照步驟A-5）。

該反應可在鹽酸、溴氫酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸等無機酸或有機酸中，常溫～加熱迴流溫度範圍下進行，或加入甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷等有機溶劑於鹽酸、溴氫酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸等無機酸或有機酸中，常溫～加熱迴流溫度範圍下進行。另外，使用甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷、DMSO、DMF等反應溶劑，在氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液、氫氧化鋰水溶液等之鹼之存在下，0℃～加熱迴流溫度範圍，其中，以80°~100℃範圍下爲較佳，而進行。

合成步驟A中以一般式（5）所示化合物中，R^5爲第三丁基之化合物，即，一般式（5a）所示化合物，

[化12]

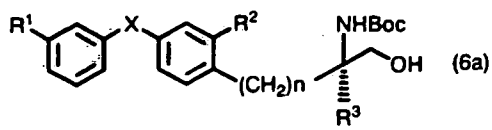


[式中，Boc示第三丁氧基羰基，R^1、R^2、R^3、R^4、X

及 n 所示意義如同前述]，以及

合成步驟 A 中以一般式（6）所示化合物中，R^5 爲第三丁基之化合物，即，一般式（6a）所示化合物，

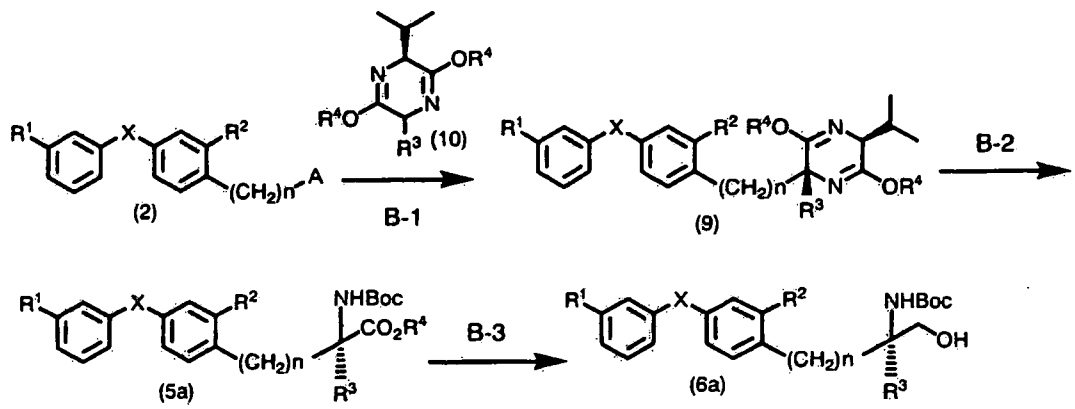
[化13]



[式中，R^1、R^2、R^3、X、Boc 及 n 所示意義如同前述]可經由合成步驟 B 而製成。

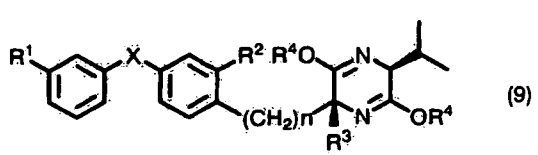
合成步驟 B

[化14]



合成步驟 B 中，一般式（9）所示化合物，

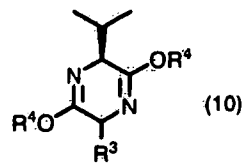
[化15]



[式中，R^1、R^2、R^3、R^4、X及n所示意義如同前述]

可在鹼之存在下，由一般式（2）所示化合物和一般式（10）所示化合物反應而製成（參照步驟B-1），

[化16]



(10)

[式中，R^3及R^4所示意義如同前述]。

該反應使用1,4-二噁烷、THF、醚等爲反應溶劑，再使用正丁基鋰、鋰二異丙醯胺等鹼，其中以使用正丁基鋰爲較佳，在-78℃下處理一般式（10）所示化合物之後，再以一般式（2）所示化合物在-78℃下作用，慢慢提升至常溫而進行反應。

合成步驟B中，一般式（5a）所示化合物可由酸分解一般式（9）所示化合物之後，以第三丁氧基羰基（Boc基）保護氮原子而製成（參照步驟B-2）。

該反應可使用溶解有鹽酸之甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷、乙酸乙酯等溶劑中，其中以含有鹽酸之1,4-二噁烷爲較佳，在加熱迴流溫度下反應後，以鹼中和而製成胺酯化合物。繼之，使用乙酸乙酯、THF、DMF、1,4-二噁烷、二氯甲烷、氯仿、甲醇、乙醇、乙腈等溶劑，將胺酯化合物和Boc_2O在0℃～常溫下反應爲較佳。

合成步驟 B 中，一般式（6a）所示化合物，可介還原一般式（5a）所示化合物而製成（參照步驟 B-3）。

該反應可使用甲硼烷或 9-BBN 等烷基甲硼烷衍生物、$(iBu)_2AlH$、$NaBH_4$、$LiBH_4$、$LiAlH_4$ 等氫化金屬配位化合物，其中以使用 $LiBH_4$ 爲較佳，在 THF、1,4-二噁烷或乙醇、甲醇等之反應溶劑中，0℃～加熱迴流溫度範圍下，其中以常溫下爲較佳，而進行。

又，一般式（2）所示化合物，可參照 WO03029184 號、WO03029205 號、WO04026817 號、WO04074297 號、WO050444780 號等各小冊子中所記載方法而製造。

本發明化合物在體內代謝介產生磷酸酯化合物，而成爲臟器移植及骨髓移植時拒斥反應之優異之預防或治療藥，炎症性腸疾病、全身性紅斑症、庫倫病、腎炎症候群、腎小球硬化症、腎小球腎炎、多發性硬化症、重症肌無力症等自身免疫疾病之預防或治療劑；風濕性關節炎之預防或治療劑；乾癬、過敏性接觸皮膚炎、異位性皮膚炎之預防或治療劑；肝炎、脂肪肝、中毒性肝障礙、肝硬變或糖尿病來源之肝臟疾病之預防或治療劑；過敏性鼻炎、過敏性結膜炎等之預防或治療劑；肺纖維症、特發性間質性肺炎及支氣管氣喘之預防或治療劑等有益用途。

上述用途之際，所必須用量視投與方法，所處理特定病況及所期待效果而不同。一般而言，體重 1 公斤每日使用約 0.03~2.5mg 爲宜。哺乳類中，例如對人之一日指示用量在約 0.5~100mg 範圍，最好是一日 4 次以下之分批用

量或以緩效性形態投與之。經口投與之際，適當單位用量形態宜含有效成份約 1~50mg。

本發明化合物可藉任意慣用經路投與，特別是經腸性，例如經口以錠劑或膠囊劑形態投與、或以非經口性，例如藉可注射用溶液或懸濁液形態投與、或在局部例如以洗滌劑、凝膠、軟膏或乳霜形態投與、或以經鼻腔或栓劑形態投與之。含有本發明之遊離形態或醫藥上容許之鹽之形態之至少一種之化合物及醫藥上容許之載體或稀釋劑而構成之醫藥組成物，可藉常用方法混合醫藥上容許之載體或稀釋劑在本發明化合物而製成。又，本發明化合物尚可和機制不相同之免疫抑制劑及/或具有抗炎症作用之藥劑併用。該可併用之藥劑，例如預防或治療同種及異種移植之急性或慢性拒斥反應，炎症性疾病，自己免疫疾病所使用之免疫抑制劑，具有免疫調整作用之免疫抑制劑及/或抗炎症，具有抑制惡性細胞增殖作用之抗炎症劑。具體而言，例如環孢菌素 A 或 FK506 所代表之鈣調神經磷酸酶阻礙劑；雷帕霉素、40-O-（2-羥甲基）-雷帕霉素、CCI779、ABT578 等之 mTOR 阻礙劑；例如 ABT281、ASM981 及霉酚酸或霉酚酸 2-嗎啉乙基酯、硫唑嘌呤、美速利賓、環磷醯胺等具有免疫抑制作用之子囊霉素類等。另外，甲氨碟呤等之葉酸代謝拮抗劑、皮質類固醇等顯示廣範圍之抗炎症作用之藥劑，具有免疫調節作用之金諾芬（抗關節炎劑）、阿克他利多、胺基水楊酸或柳氮磺吡啶等或抗 TNF α 抗體之因夫利西馬母、抗 IL-6 受體之 MRA、抗整合蛋

白抗體之納他利士馬母等。

實施例

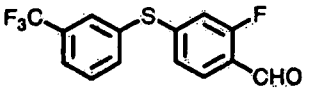
本發明藉具體例說明如下，惟本發明不侷限於該實施例範圍。

又，一般式（2）所示中間化合物等可利用WO03029184號、WO03029205號、W04026817號、WO04074297號、WO050444780號小冊子中之化合物。又，（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡、（5S）-3,6-二甲氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡吡及（5S）-2-丙烯基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2,5-二氫吡吡乃依照Ulrich Shollkopf等人編 Synthesis 969（1981）及Chunrong Ma等人編 J. Org. Chem., 66, 4525（2001）合成之。另外，依照這些參考文獻中所記載之實驗操作而合成之新穎中間化合物等以參考例記載如下。

參考例 1

2-氟-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯甲醛

[化17]



在氬氛圍中，常溫下加入乙基二異丙胺（7.0ml），三個（二苯亞甲基丙酮）二鈀（0）氯仿加成化合物（

518mg），內黃磷酸鹽（578mg），3-三氟甲基硫酚（3.56g）於含有 4-溴-2-氟苯甲醛（4.06g）之 1,4-二噁烷（42ml）溶液中，加熱迴流 5 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=30：1）精製，而得無色油狀物之目的物（4.08g）。

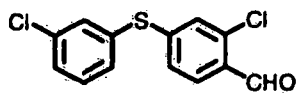
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 6.86(1H, dd, J=10, 1.8Hz), 7.02(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.58(1H, t, J=7.9Hz), 7.68-7.73(2H, m), 7.76(1H, t, J=7.9Hz), 7.80(1H, s), 10.26(1H, s)

EIMS(+)：300$[M]^+$。

參考例 2

2-氯-4-（3-氯苯硫基）苯甲醛

[化18]



按照 WO03029205 號小冊子中之參考例 1 所示相同實驗操作，由 3-氯苯硫醇及 2-氯-4-氟苯甲醛反應而得無色油狀物之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 7.11(1H, dd, J=9.2, 1.8Hz), 7.17(1H, d, J=1.8Hz), 7.36-7.44(3H, m), 7.52(1H, t,

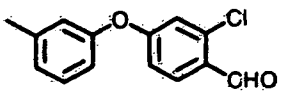
J=1.8Hz), 7.80(1H, d, J=7.9Hz), 10.37(1H, s)

EIMS(+)：282$[M]^+$。

參考例 3

2-氯-4-(3-甲基苯氧基)苯甲醛

[化19]



按照 WO03029184 號小冊子中之參考例 1 所示相同實驗操作，由間-甲酚及 2-氯-4-氟苯甲醛反應，而得無色粉末之目的物。

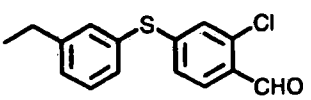
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 2.38(3H, s), 6.87-6.96(4H, m), 7.07(1H, d, J=7.3Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.90(1H, d, J=8.60Hz), 10.36(1H, s)。

EIMS(+)：246$[M]^+$。

參考例 4

2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯甲醛

[化20]



按照 WO03029205 號小冊子中之參考例 1 所示相同實

驗操作，由 3-乙基苯硫醇及 2-氯-4-氟苯甲醛反應，而得無色油狀物之目的物。

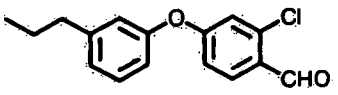
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 2.68(2H, q, J=7.3Hz), 7.04-7.11(2H, m), 7.28-7.40(4H, m), 7.76(1H, d, J=8.6Hz), 10.35(1H, s)。

EIMS(+)：276$[M]^+$。

參考例 5

2-氯-4-(3-丙基苯氧基)苯甲醛

[化21]



按照 WO03029184 號小冊子中之參考例 1 所示相同實驗操作，由 3-丙基苯酚及 2-氯-4-氟苯甲醛反應，而得淡褐色油狀之目的物。

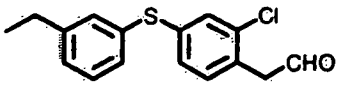
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.62-1.68(2H, m), 2.61(2H, t, J=7.3Hz), 6.89-6.94(3H, m), 6.96(1H, d, J=2.1Hz), 7.08(1H, d, J=7.9Hz), 7.31-7.35(1H, m), 7.90(1H, d, J=8.9Hz), 10.36(1H, d, J=0.6Hz)。

EIMS(+)：274$[M]^+$。

參考例 6

[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]乙醛

[化22]

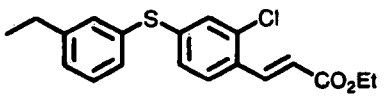


按照 WO04074297 號小冊子中之參考例 326 所示相同實驗操作，由參考例 4 所得化合物反應而得淡黃色油狀之目的物。

參考例 7

3-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]丙烯酸乙酯

[化23]



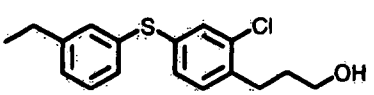
按照 WO03029205 號小冊子中之參考例 10 所示相同實驗操作，由參考例 4 所得化合物反應而得淡黃色油狀之目的物。

EIMS(+)：346[M]$^+$。

參考例 8

3-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]丙烷-1-醇

[化24]



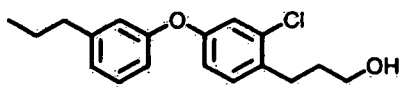
將參考例 7 所得化合物按照 WO03029205 號小冊子中之參考例 19 所示相同實驗操作反應，繼之，按照 WO03029205 號小冊子中之參考例 35 所示相同實驗操作還原反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 1.84-1.90(2H, m), 2.62(2H, q, J=7.6Hz), 2.78-2.82(2H, m), 3.69(2H, t, J=6.1Hz), 7.10-7.18(4H, m), 7.23-7.29(3H, m)。

參考例 9

3-[2-氯-4-(3-丙基苯氧基)苯基]丙烷-1-醇

[化25]



將參考例 5 所得化合物，先按照參考例 7，繼依照參考例 8 所示相同實驗操作依序反應，而得無色油狀之目的物。

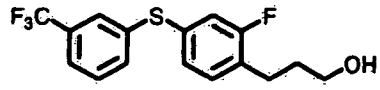
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.37(1H, br s), 1.58-1.68(2H, m), 1.85-1.92(2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.80(2H, t, J=7.6Hz), 3.70(2H, dt, J= 6.1, 4.6Hz), 6.80-6.85(3H, m), 6.95(1H, d, J=7.9Hz), 7.00(1H, d, J=2.8Hz), 7.17(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, t, J=7.9Hz)。

EIMS(+)：304[M]$^+$。

參考例 10

3-[2-氟-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙烷-1-醇

[化26]



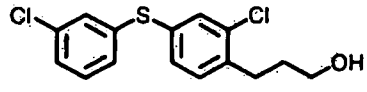
將參考例 1 所得化合物先按照參考例 7，繼按照參考例 8 所示相同實驗操作依序反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.88(2H, tt, J=6.7, 6.1Hz), 2.75(2H, t, J=6.7Hz), 3.69(2H, t, J=6.1Hz), 7.05(1H, dd, J=10, 1.8Hz), 7.10(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.20(1H, t, J=7.9Hz), 7.38-7.51(3H, m), 7.55(1H, s)。

參考例 11

3-[2-氯-4-(3-氯苯硫基)苯基]丙烷-1-醇

[化27]



將參考例 2 所得化合物先按照參考例 7，繼按照參考例 8 所示相同實驗操作依序反應，而得無色油狀之目的物

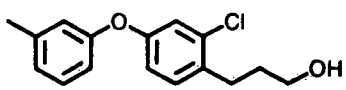
。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.33(1H, br s), 1.83-1.95 (2H, m), 2.81-2.85(2H, m), 3.70(2H, br s), 7.15-7.23(5H, m), 7.24-7.29(1H, m), 7.38(1H, d, J=1.8Hz)。

參考例 12

3-[2-氯-4-(3-甲基苯氧基)苯基]丙烷-1-醇

[化28]



將參考例 3 所得化合物先按照參考例 7，繼按照參考例 8 所示相同操作依序反應，而得無色油狀之目的物。

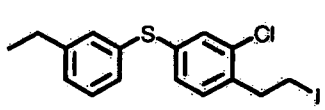
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.31(1H, brs), 1.87-1.90(2H, m), 2.34(3H, s), 2.80(2H, t, J=7.3Hz), 3.70(2H, dd, J=11.6, 6.1Hz), 6.79-6.86(3H, m), 6.94(1H, d, J=7.3Hz), 6.99(1H, d, J=2.4Hz), 7.18(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(1H, t, J=7.3Hz)。

EIMS(+)：276$[M]^+$。

參考例 13

2-氯-4-(3-乙基苯硫基)-1-(2-碘乙基)苯

[化29]



將參考例 6 所得化合物按照 WO04074297 號小冊子中之參考例 327 所示相同實驗操作反應，而得無色油狀之目的物。

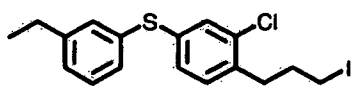
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 2.63(2H, q, J=7.3Hz), 3.23-3.28(2H, m), 3.32-3.35(2H, m), 7.09-7.29(7H, m)。

EIMS(+)：402$[M]^+$。

參考例 14

2-氯-4-(3-乙基苯硫基)-1-(3-碘丙基)苯

[化30]



將參考例 8 所得化合物按照 WO03029184 號小冊子中之參考例 164 所示相同實驗操作反應，而得無色油狀之目的物。

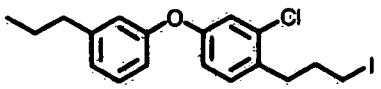
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 2.12(2H, quintet, J=7.3Hz), 2.63(2H, q, J=7.3Hz), 2.81 (2H, t, J=7.3Hz), 3.19(2H, t, J=7.3Hz), 7.09 (=7.19(4H, m), 7.24-7.28(3H, m)。

EIMS(+)：416$[M]^+$。

參考例 15

2-氯-1-(3-碘丙基)-4-(3-丙基苯氧基)苯

[化31]



將參考例 9 所得化合物按照 WO03029184 號小冊子中之參考例 164 所示相同實驗操作反應，而得淡黃色油狀之目的物。

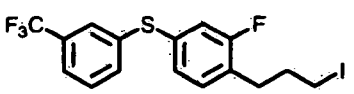
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.60-1.68(2H, m), 2.10-2.17(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 2.81(2H, t, J=7.6Hz), 3.21(2H, t, J=7.0Hz), 6.80-6.85(3H, m), 6.96(1H, d, J=7.9Hz), 6.99(1H, d, J=2.4Hz), 7.19(1H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz)。

EIMS(+)：414$[M]^+$。

參考例 16

2-氟-1-(3-碘丙基)-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯

[化32]



將參考例 10 所得化合物按照 WO03029184 號小冊子中之參考例 164 所示相同實驗操作反應，而得無色油狀之

目的物。

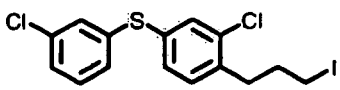
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 2.13(2H, quintet, J=7.3Hz), 2.76(2H, t, J=7.3Hz), 3.18(2H, t, J=6.7Hz), 7.03(1H, dd, J=10, 1.8Hz), 7.09(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.20(1H, t, J=7.9Hz), 7.39-7.52(3H, m), 7.57(1H, s)。

EIMS(+)：404$[M]^+$。

參考例 17

2-氯-4-(3-氯苯硫基)-1-(3-碘丙基)苯

[化33]



將參考例 11 所得化合物按照 WO03029184 號小冊子中之參考例 164 所示相同實驗操作反應，而得無色油狀之目的物。

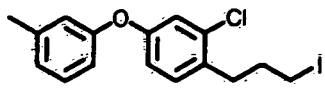
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 2.14(2H, tt, J=7.3, 6.7Hz), 2.84(2H, t, J=7.3Hz), 3.20(2H, t, J=6.7Hz), 7.16-7.25(5H, m), 7.28(1H, t, J=1.8Hz), 7.36(1H, d, J=1.8Hz)。

EIMS(+)：422$[M]^+$。

參考例 18

2-氯-1-(3-碘丙基)-4-(3-甲基苯氧基)苯

[化34]



將參考例 12 所得化合物按照 WO03029184 號小冊子中之參考例 164 所示相同實驗操作反應，而得黃色油狀之目的物。

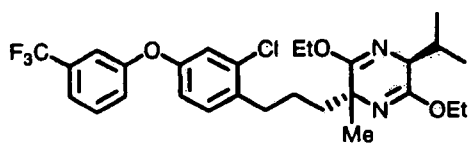
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 2.13(2H, quint, J=7.3Hz), 2.34(3H, s), 2.81(2H, t, J=7.3Hz), 3.21(2H, t, J=7.3Hz), 6.81-6.84(3H, m), 6.95(1H, d, J=7.9Hz), 6.99(1H, d, J=2.4Hz), 7.18(1H, d, J=7.9Hz), 7.23(1H, t, J=7.9Hz)。

EIMS(+)：386$[M]^+$。

<實施例 1>

（2R, 5S）-2-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡**咁**

[化35]



在氬氣氛圍中，-78℃下，加入正丁基鋰-己烷溶液（1.54mol/l，3.59ml）於含有（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡**咁**（905mg）之 THF（16ml）溶液中，並於-78℃下攪拌 30 分鐘。繼之，加入含有 2-氯-1-（3-

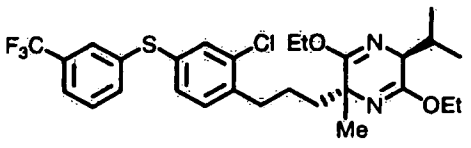
碘丙基）-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯（2.47g）之 THF（4ml）溶液，在-78℃下攪拌 30 分鐘，然後在 0℃下攪拌 1 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，再利用水，飽和食鹽水依序洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=60：1）精製，而得無色油狀之目的物（1.59g）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.70(3H, d, J=6.7Hz), 1.05(3H, d, J=6.7Hz), 1.18-1.50(9H, m), 1.32(3H, s), 1.86-1.97(1H, m), 2.21-2.30(1H, m), 2.65(2H, t, J=7.6Hz), 3.90(1H, d, J=2.1Hz), 3.97-4.21(4H, m), 6.84(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.15(2H, d, J=7.9Hz), 7.24(1H, br s), 7.36(1H, d, J=7.9Hz), 7.44(1H, t, J=7.9Hz)。

<實施例 2>

（2R, 5S）-2-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡𠯿

[化36]



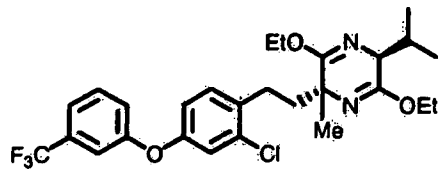
將（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡𠯿及 2-氯-1-（3-碘丙基）-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯按照實施例 1 所示相同方法反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.63(3H, d, J=6.7Hz), 1.07(3H, d, J=6.7Hz), 1.18-1.29(10H, m), 1.34-1.66(2H, m), 1.79-1.91(1H, m), 2.25-2.33(1H, m), 2.70(2H, t, J=7.6Hz), 3.85(1H, br s), 3.99-4.23(4H, m), 7.16(2H, d, J=7.9Hz), 7.20(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.36-7.42(3H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.52(1H, br s)。

<實施例 3>

(2R, 5S)-2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯基]乙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡𠯿

[化37]



按照實施例 1 所示相同方法以(5S)-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡𠯿和 2-氯-1-(2-碘乙基)-4-(3-三氟甲基苯氧基)苯進行反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.72(3H, d, J=6.7Hz), 1.08(3H, d, J=6.7Hz), 1.29(6H, t, J=7.3Hz), 1.36(3H, s), 1.74-1.82(1H, m), 2.13-2.20(1H, m), 2.25-2.32(1H, m), 2.39-2.56(2H, m), 3.95(1H, d, J=3.1Hz), 4.02-4.22(4H, m), 6.83(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 6.99(1H, d, J=2.4Hz), 7.12-7.15(2H, m), 7.23(1H, br s), 7.35(1H, d, J=7.8Hz), 7.44

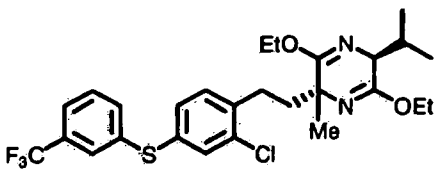
(1H, t, J=7.8Hz)。

EIMS(+)：524[M]$^+$。

<實施例 4>

(2R, 5S)-2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]乙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡𠯿

[化38]



按照實施例 1 所示相同方法，以(5S)-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡𠯿和 2-氯-1-(2-碘乙基)-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯進行反應，而得無色油狀之目的物。

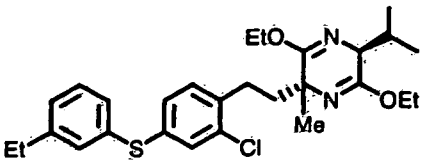
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.72(3H, d, J=6.7Hz), 1.08(3H, d, J=6.7Hz), 1.28(6H, t, J=7.3Hz), 1.35(3H, s), 1.68-1.90 (1H, m), 2.10-2.19(1H, m), 2.38-2.57(1H, m), 3.95(1H, d, J=3.1Hz), 4.02-4.22(4H, m), 7.13(1H, d, J=7.9Hz), 7.18(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.35-7.42(3H, m), 7.43-7.48(1H, m), 7.54(1H, br s)。

<實施例 5>

(2R, 5S)-2-[2-氯-4-(3-乙基苯硫基)苯基]乙基-3,6-二

乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咔

[化39]



按照實施例 1 所示相同方法，以（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咔和參考例 13 所得化合物進行反應，而得無色油狀之目的物。

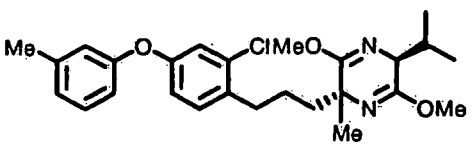
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.72(3H, d, J=6.7Hz), 1.07(3H, d, J=6.7Hz), 1.21(3H, t, J=7.3Hz), 1.28(3H, t, J=7.3Hz), 1.29(3H, t, J=7.3Hz), 1.34(3H, s), 1.70-1.79(1H, m), 2.09-2.16(1H, m), 2.24-2.32(1H, m), 2.35-2.52(2H, m), 2.61(2H, q, J=7.3Hz), 3.95(1H, d, J=3.1Hz), 4.03-4.20(4H, m), 7.04-7.15(4H, m), 7.21-7.26(3H, m)。

ESIMS(+)：501$[M+H]^+$。

<實施例 6>

（2R, 5S）-2-[2-氯-4-（3-甲基苯氧基）苯基]丙基-3,6-二甲氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咔

[化40]



按照實施例 1 所示相同方法，以（5S）-3,6-二甲氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咔和參考例 18 所得化合物進行反應，而得無色油狀之目的物。

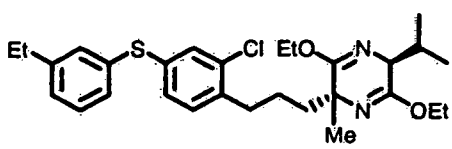
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.68(3H, d, J=6.7Hz), 1.07(3H, d, J=6.7Hz), 1.33(3H, s), 1.36-1.43(1H, m), 1.55-1.62 (1H, m), 1.86-1.92(1H, m), 2.24-2.26(1H, m), 2.34(3H, s), 2.62(2H, t, J=7.9Hz), 3.65(3H, s), 3.66(3H, s), 3.94(1H, d, J=3.7Hz), 6.79-6.82(3H, m), 6.93(1H, d, J=7.3Hz), 6.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.09(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(1H, t, J=7.9Hz)。

EIMS(+)：456$[M]^+$。

<實施例 7>

（2R, 5S）-2-[2-氯-4-（3-乙基苯硫基）苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咔

[化41]



按照實施例 1 所示相同方法，以（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咔和參考例 14 所得化合物進行反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.68(3H, d, J=6.7Hz), 1.04(3H, d, J=6.7Hz), 1.20-1.26(9H, m), 1.31(3H, s),

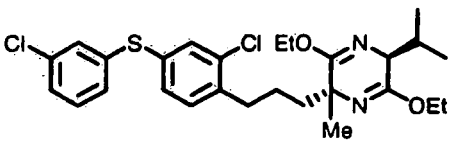
1.36-1.43(1H, m), 1.50-1.57(1H, m), 1.85-1.92(1H, m), 2.21-2.28(1H, m), 2.60-2.65(4H, m), 3.88(1H, d, J=3.7Hz), 4.00-4.16(4H, m), 7.06-7.16(4H, m), 7.22-7.27(3H, m)。

ESIMS(+)：515$[M+h]^+$。

<實施例 8>

（2R, 5S）-2-[2-氯-4-（3-氯苯硫基）苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咁

[化42]



按照實施例 1 所示相同方法，以（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咁和參考例 17 所得化合物進行反應，而得無色油狀之目的物。

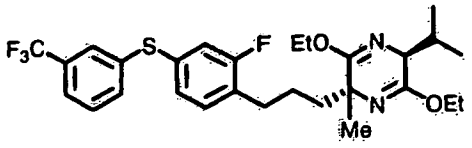
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.69(3H, d, J=6.7Hz), 1.08(3H, d, J=6.7Hz), 1.18-1.29(7H, m), 1.31(3H, s), 1.34-1.47(1H, m), 1.50-1.63(1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 2.20-2.30(1H, m), 2.65(2H, t, J=7.6Hz), 3.89(1H, d, J=3.1Hz), 3.99-4.23(4H, m), 7.11-7.23(6H, m), 7.35(1H; d, J=1.8Hz)。

ESIMS(+)：521$[M+H]^+$。

<實施例 9>

（2R, 5S）-2-[2-氟-4-（3-氟甲基苯硫基）苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咁

[化43]



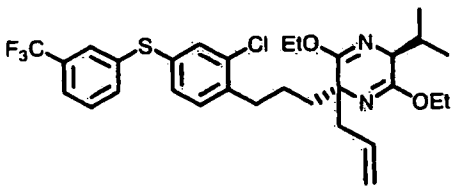
按照實施例 1 所示相同方法，以（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咁和參考例 16 所得化合物進行反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.67(3H, d, J=6.7Hz), 1.06(3H, d, J=6.7Hz), 1.18-1.29(7H, m), 1.33(3H, s), 1.36-1.66(2H, m), 1.85-1.95(1H, m), 2.23-2.33(1H, m), 2.67(2H, t, J=7.6Hz), 3.89(1H, d, J=3.1Hz), 3.99-4.23(4H, m), 7.02(1H, dd, J=9.8Hz, 1.8Hz), 7.08(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 7.13(1H, t, J=7.9Hz), 7.38-7.50(3H, m), 7.55(1H, s)。

<實施例 10>

（2S, 5S）-2-丙烯基-2-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]丙基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2,5-二氫吡咁

[化44]



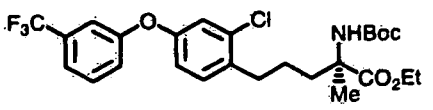
按照實施例 1 所示相同方法，以（5S）-2-丙烯基-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2,5-二氫吡咔和 2-氯-1-（3-碘丙基）-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯進行反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.67(3H, d, J=6.7Hz), 1.05(3H, d, J=6.7Hz), 1.23(3H, t, J=6.4Hz), 1.25(3H, t, J=6.4Hz), 1.30-1.64(3H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.23-2.39(2H, m), 2.53(1H, dd, J=12.4, 7.3Hz), 2.65(2H, t, J=7.6Hz), 3.83(1H, d, J=3.1Hz), 4.03-4.18(4H, m), 4.92-5.04(2H, m), 5.60-5.73(1H, m), 7.13(2H, d, J=7.9Hz), 7.18(1H, dd, J=7.9Hz, 1.8Hz), 7.36(1H, d, J=1.8Hz), 7.38-7.42(2H, m), 7.44-7.49(1H, m), 7.55(1H, br s)。

<實施例 11>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基戊酸乙酯

[化45]



含有實施例 1 所得化合物（1.59g）之 1,4-二噁烷（60ml）溶液中，加入 0.5mol/l 之鹽酸（30ml），在常溫下攪拌 1 小時後，放置於常溫下一夜。濃縮後，以飽和碳酸

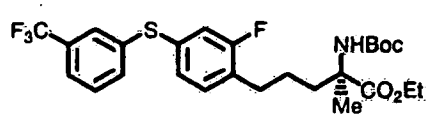
氫鈉水溶液中和，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。濃縮萃取液，殘渣溶解於乙腈（15ml）中，加入二第三丁氧基二羧酸酯（1.55g）。常溫下攪拌4小時，放置於常溫下一夜。加水於反應液中，用乙酸乙酯萃取，依序用水，飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=9：1）精製，而得無色油狀之目的物（1.00g）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(9H, s), 1.53(3H, s), 1.45-1.68(2H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.12-2.30(1H, m), 2.69(2H, t, J=7.6Hz), 4.16-4.24(2H, m), 5.33(1H, br s), 6.85(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 7.02(1H, d, J=2.4Hz), 7.15(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 7.17(1H, d, J=7.9Hz), 7.24(1H, brs), 7.37(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(1H, t, J=7.9Hz)。

<實施例12>

（R）-2-丁氧基羰基胺基-5-[2-氟-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊酸乙酯

[化46]



按照實施例11所示相同方法，將實施例9所得化合

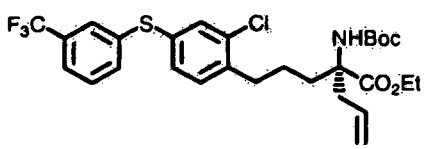
物加以反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(9H, s), 1.51(3H, s), 1.45-1.68(2H, m), 1.77-1.86(1H, m), 2.09-2.20(1H, m), 2.69(2H, t, J=7.6Hz), 4.13-4.23(2H, m), 5.29(1H, br s), 7.02(1H, dd, J=9.8Hz, 1.8Hz), 7.08(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 7.13(1H, t, J=7.9Hz), 7.38-7.50(3H, m), 7.55(1H, s)。

<實施例 13>

（S）-2-丙烯基-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]戊酸乙酯

[化47]



按照實施例 11 所示相同方法，將實施例 10 所得化合物加以反應，而得無色油狀之目的物。

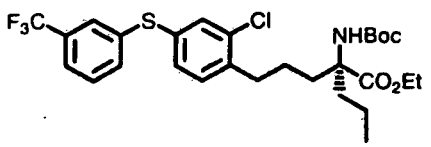
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.24(3H, t, J=7.3Hz), 1.29-1.39(1H, m), 1.43(9H, s), 1.60-1.70(1H, m), 1.78-1.86(1H, m), 2.32-2.50(2H, m), 2.66-2.73(2H, m), 2.99-3.10(1H, m), 4.19(2H, q), 5.03(1H, d, J=3.1Hz), 5.09(1H, s), 5.49(1H, br s), 5.54-5.68(1H, m), 7.16(1H, d, J=7.9Hz), 7.19(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.35(1H, d, J=1.8Hz), 7.39-7.44

(2H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.54(1H, br s)。

<實施例 14>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-丙基戊酸乙酯

[化48]



含有實施例 13 所得化合物（400mg）之乙酸乙酯（20ml）溶液中，加入鈀・活性炭・乙二胺配位化合物（100mg），在氫氣取代中，常溫下攪拌 24 小時。反應液用矽藻土過濾後，蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=30：1）精製，而得無色油狀之目的物（293mg）。

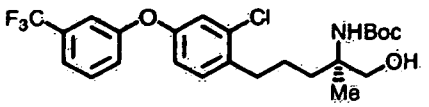
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.91(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(9H, s), 1.15-1.77(8H, m), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.63(1H, d, J=12Hz), 3.67(1H, d, J=12Hz), 4.52(1H, br s), 7.19-7.22(2H, m), 7.39(1H, s), 7.40-7.50(3H, m), 7.54(1H, br s)。

FABMS(+)：532$[M+H]^+$。

<實施例 15>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化49]



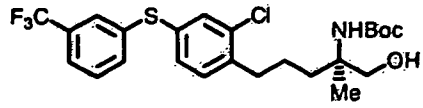
含有實施例 11 所得化合物（1.00g）之 THF（14ml）溶液，在冰冷下加入硼氫化鋰（229mg），繼之，滴加乙醇（1.4ml），冰冷下攪拌 1 小時。加入 10%枸櫞酸水溶液於反應液，用乙酸乙酯萃取，依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=4：1）精製，而得無色油狀之目的物（910mg）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.16(3H, s), 1.43(9H, s), 1.53-1.74(3H, m), 1.81-1.93(1H, m), 2.73(2H, t, J=7.3Hz), 3.61(1H, d, J=12Hz), 3.65(1H, d, J=12Hz), 4.58(1H, br s), 4.58(1H, br s), 6.86(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.03(1H, d, J=2.4Hz), 7.16(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 7.21(1H, d, J=7.9Hz), 7.24(1H, br s), 7.37(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(1H, t, J=7.9Hz)。

<實施例 16>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化50]



按照實施例 11 所示相同方法，將實施例 2 所得化合物加以反應而得酯化物後，再按照實施例 15 所示相同方法將該酯化物加以反應，而得無色油狀之目的物。

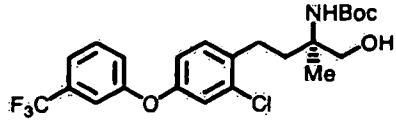
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.14(3H, s), 1.42(9H, s), 1.48-1.76(4H, m), 1.81-1.90(1H, m), 2.74(2H, t, J=6.7Hz), 3.61(1H, d, J=12Hz), 3.65(1H, d, J=12Hz), 4.56(1H, br s), 4.58(1H, br s), 7.20(2H, d, J=1.2Hz), 7.37-7.50(4H, m), 7.54(1H, br s)。

旋光度：$[\alpha]_D^{27}$+14.31(c 0.63, $CHCl_3$)。

<實施例 17>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

[化51]



按照實施例 11 所示相同方法，由實施例 3 所得化合物反應而得酯化物，再按照實施例 15 所示相同方法，將

該酯化物加以反應，而得無色油狀之目的物。

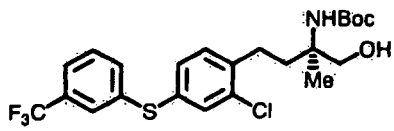
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.26(3H, s), 1.45(9H, s), 1.80-1.88(1H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.66-2.80(2H, m), 3.68(1H, d, J=11.6Hz), 3.73(1H, d, J=11.6Hz), 4.70(1H, br s), 6.86(1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 7.03(1H, d, J=2.5Hz), 7.13-7.16(1H, m), 7.22-7.24(2H, m), 7.37(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(1H, t, J=7.9Hz)。

FABMS(+)：474$[M+H]^+$。

<實施例 18>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

[化52]



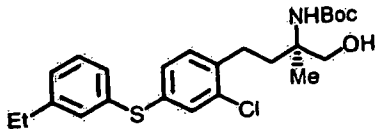
按照實施例 11 所示相同方法，由實施例 4 所得化合物反應而得酯化物後，再將該酯化物按照實施例 15 所示相同方法反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.25(3H, s), 1.44(9H, s), 1.79-1.89(1H, m), 2.05-2.13(1H, m), 2.66-2.83(2H, m), 3.68 (1H, d, J=12Hz), 3.71(1H, d, J=12Hz), 4.69(1H, br s), 7.20-7.23(2H, m), 7.37-7.42(3H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.55(1H, br s)。

<實施例 19>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-4-[2-氯-4-（3-乙基苯硫基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇

[化53]



按照實施例 11 所示相同方法，由實施例 5 所得化合物反應而得酯化物後，再將該酯化物按照實施例 15 所示相同方法反應，而得無色油狀之目的物。

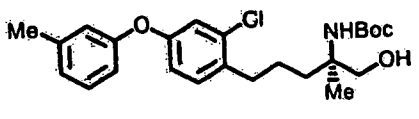
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 1.24(3H, s), 1.44(9H, s), 1.77-1.85(1H, m), 2.02-2.09(1H, m), 2.62(2H, q, J=7.3Hz), 2.63-2.78(2H, m), 3.64-3.73(2H, m), 4.08(1H, br), 4.68(1H, br s), 7.10-7.17(4H, m), 7.22-7.28(3H, m)。

ESIMS(+)：450$[M+H]^+$。

<實施例 20>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-甲基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化54]



按照實施例 11 所示相同方法，由實施例 6 所得化合物反應而得酯化物後，再將該酯化物按照實施例 15 所示相同方法反應，而得無色油狀之目的物。

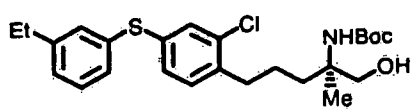
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.15(3H, s), 1.43(9H, s), 1.61-1.67(3H, m), 1.83-1.87(1H, m), 2.34(3H, s), 2.70(2H, t, J=7.0Hz), 3.62-3.65(2H, m), 4.57(1H, s), 6.81-6.84(3H, m), 6.94(1H, d, J=7.3Hz), 6.98(1H, d, J=3.1Hz), 7.15(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(1H, t, J=7.9Hz).

ESIMS(+)：434$[M+H]^+$。

<實施例 21>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-乙基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化55]



按照實施例 11 所示相同方法，由實施例 7 所得化合物反應而得酯化物後，再將該酯化物按照實施例 15 所示相同方法反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.14(3H, s), 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(9H, s), 1.54-1.70(3H, m), 1.79-1.89(1H, m), 2.62(2H, q, J=7.3Hz), 2.70(2H, t, J=7.0Hz), 3.57-3.66(2H,

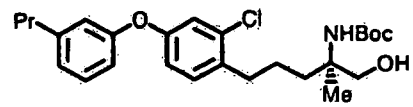
m), 4.05(1H, br), 4.55(1H, br s), 7.10-7.17(4H, m), 7.17-7.28(3H, m)。

ESIMS(+)：464$[M+H]^+$。

<實施例 22>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-丙基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化56]



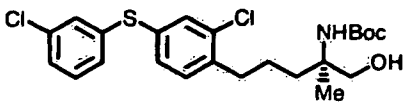
按照實施例 1 所示相同方法，由參考例 15 所得化合物和（5S）-3,6-二乙氧基-5-異丙基-2-甲基-2,5-二氫吡咔反應之後，再將所得化合物依照實施例 11 所示相同方法反應而得酯化物。該酯化物按照實施例 15 所示相同方法反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.94(3H, t, J=7.3Hz), 1.15(3H, s), 1.24-1.28(2H, m), 1.43(9H, s), 1.60-1.69(3H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 2.70(2H, t, J=7.6Hz), 3.58-3.67(2H, m), 4.11(1H, br s), 4.58(1H, br s), 6.79-6.85(3H, m), 6.95(1H, d, J=7.9Hz), 6.99(1H, d, J=2.8Hz), 7.15(1H, d, J=8.3Hz), 7.24(1H, t, J=7.9Hz)。

<實施例 23>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-氯苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化57]



按照實施例 11 所示相同方法，將實施例 8 所得化合物加以反應而得酯化物後，再將該酯化物按照實施例 15 所示相同方法反應，而得無色油狀之目的物。

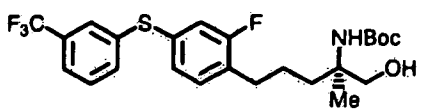
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.14(3H, s), 1.43(9H, s), 1.58 -1.74(3H, m), 1.79-1.92(1H, m), 2.73(2H, t, J=6.7Hz), 3.61(1H, d, J=12Hz), 3.64(1H, d, J=12Hz), 4.08(1H, br s), 4.57(1H, br s), 7.17-7.27(6H, m), 7.37(1H, s)。

ESIMS(+)：470$[M+H]^+$。

<實施例 24>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氟-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化58]



按照實施例 15 所示相同方法，將實施例 12 所得化合

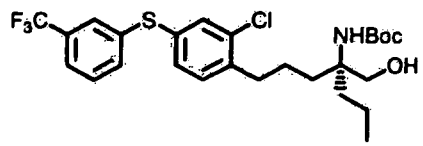
物加以反應而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.14(3H, s), 1.42(9H, s), 1.55-1.74(3H, m), 1.75-1.85(1H, m), 2.65(2H, t, J=6.7Hz), 3.58-3.64(2H, m), 4.03(1H, br s), 4.55(1H, br s), 7.04(1H, dd, J=9.8Hz, 1.8Hz), 7.10(1H, dd, J=7.9Hz, 1.8Hz), 7.17(1H, t, J=7.9Hz), 7.38-7.50(3H, m), 7.54(1H, br s)。

<實施例 25>

（R）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-丙基戊烷-1-醇

[化59]



按照實施例 15 所示相同方法，將實施例 14 所得化合物加以反應，而得無色油狀之目的物。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(9H, s), 1.14-1.80(8H, m), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.62(1H, d, J=12Hz), 3.66(1H, d, J=12Hz), 4.54(1H, br s), 7.16-7.22(2H, m), 7.39(1H, s), 7.40-7.48(3H, m), 7.55(1H, br s)。

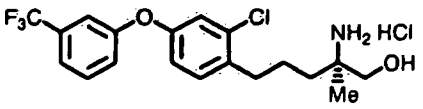
FABMS(+)：532$[M+H]^+$。

<實施例 26>

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲

基戊烷-1-醇　鹽酸鹽

[化60]



加入10w/w%鹽酸甲醇溶液（67ml）於實施例15所得化合物（6.50g），在常溫下攪拌1小時後，放置於常溫下一夜。蒸餾去除溶劑，而得無色非晶質之目的物（5.15g）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.07(3H, s), 1.46-1.64(4H, m), 2.62-2.72(2H, m), 3.31-3.36(2H, m), 7.03(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.20(1H, d, J=2.4Hz), 7.30(1H, d, J=7.9Hz), 7.34(1H, s), 7.39(1H, d, J=7.9Hz), 7.52(1H, d, J=7.9Hz), 7.63(1H, t, J=7.9Hz)。

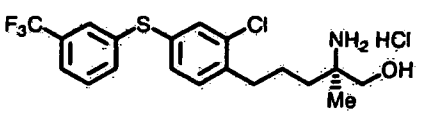
HREIMS(+)：388.1291（以 $C_{19}H_{21}NClF_3O_2$ 計算，爲388.1291）。

旋光度：[α]$_D^{23}$-2.74(c 0.63, $CHCl_3$)。

<實施例27>

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇　鹽酸鹽

[化61]



按照實施例 26 所示相同方法，將實施例 16 所得化合物加以反應，而得白色粉末之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.09(3H, s), 1.49-1.63(4H, m), 2.65-2.71(2H, br s), 3.34(1H, d, J=12Hz), 3.38(1H, d, J=12Hz), 7.34(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 7.41(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.4Hz), 7.55(1H, d, J=7.9Hz), 7.61(1H, d, J=2.4Hz), 7.67(1H, d, J=7.9Hz), 7.53-7.74(3H, br s)。

ESIMS(+)：404$[M+H]^+$。

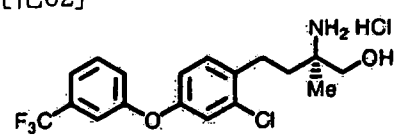
元素分析：實測值 C 51.65%, H 4.86%, N 2.86%，以 $C_{19}H_2ClF_3NOS \cdot HCl$ 計算值爲 C 51.82%, H 5.04%, N 3.18%。

旋光度：$[\alpha]_D^{23}$-3.45(c 1.00, $CHCl_3$)。

<實施例 28>

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇 鹽酸鹽

[化62]



按照實施例 26 所示相同方法，將實施例 17 所得化合物加以反應而得白色粉末之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.24(3H, s), 1.70-1.80(2H, m), 2.71(2H, t, J=8.6Hz), 3.44(1H, dd, J=11Hz, 4.9Hz), 3.50(1H, dd, J=11Hz, 4.9Hz), 5.54(1H, t, J=4.9Hz), 7.04(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.21(1H, d, J=2.4Hz), 7.31(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.35(1H, br s), 7.41(1H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, d, J=7.9Hz), 7.63(1H, t, J=7.9Hz), 7.95(3H, br s)。

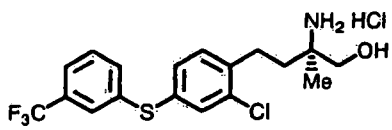
FABMS(+)：374$[M+H]^+$。

元素分析：實測值 C 52.38%, H 4.80%, N 3.42%, 以$C_{18}H_{19}ClF_3NO \cdot HCl$計算值爲 C 52.70%, H 4.91%, N 3.41%。

<實施例 29>

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇 鹽酸鹽

[化63]



按照實施例 26 所示相同方法，將實施例 18 所得化合物加以反應，而得白色粉末之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.22(3H, s), 1.66-1.83(2H, m), 2.72(2H, t, J=8.6Hz), 3.42(1H, dd, J=11.0, 7.9Hz), 3.49(1H, dd, J=11.0, 7.9Hz), 5.54(1H, t, J=4.9Hz),

7.36(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.42(1H, d, J=7.9Hz), 7.50 (1H, d, J=1.8Hz), 7.53-7.64(3H, m), 7.67(1H, d, J=7.9Hz), 7.82(3H, br s)。

FABMS(+)：390$[M+H]^+$。

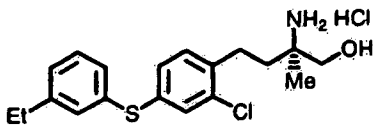
元素分析：實測值 C 50.47%, H 4.65%, N 3.36%, 以 $C_{18}H_{19}ClF_3NOS \cdot HCl$ 計算值爲 C 50.7%, H 4.73%, N 3.29%。

旋光度：$[\alpha]_D^{27}$+5.78(c 0.33, $CHCl_3$)。

<實施例 30>

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-乙基苯硫基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇 鹽酸鹽

[化64]



按照實施例 26 所示相同方法，將實施例 19 所得化合物加以反應，而得白色粉末之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d6, 400MHz)：δ 1.14(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(3H, s), 1.67-1.81(2H, m), 2.59(2H, q, J=7.3Hz), 2.69 (2H, t, J=8.6Hz), 3.42(1H, dd, J=11.6, 5.5Hz), 3.48(1H, dd, J=11.6, 5.5Hz), 5.52(1H, t, J=4.9Hz), 7.16-7.22(2H, m), 7.26-7.27(2H, m), 7.30-7.35(2H, m), 7.93(3H, br s)。

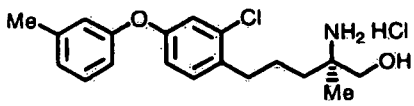
ESIMS(+)：350$[M+H]^+$。

元素分析：實測值 C 58.90%, H 6.42%, N 3.59%, 以 $C_{19}H_{24}ClNOS \cdot HCl$ 計算值爲 C 59.06%, H 6.52%, N 3.63%。

<實施例 31>

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-甲基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇 鹽酸鹽

[化65]



按照實施例 26 所示相同方法，將實施例 20 所得化合物加以反應，而得無色非晶質之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.11(3H, s), 1.57(4H, brs), 2.29(3H, s), 2.64(2H, brs), 3.35-3.39(2H, m), 5.45(1H, t, J=4.9Hz), 6.81(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 6.85(1H, s), 6.92(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 6.99(1H, d, J=8.6Hz), 7.03(1H, d, J=2.4Hz), 7.28(1H, t, J=8.6Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.77(3H, brs)。

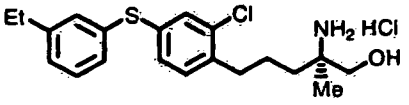
HRESIMS(+)：334.15655(以 $C_{19}H_{25}ClNO_2$ 計算值爲 334.15738)。

旋光度：$[\alpha]_D^{26.7}$-5.75(c 0.60, $CHCl_3$)。

<實施例 32>

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-乙基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇　鹽酸鹽

[化66]



按照實施例26所示相同方法，將實施例21所得化合物加以反應，而得無色油狀之目的物。

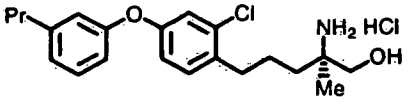
^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.10(3H, s), 1.15(3H, t, J=7.3Hz), 1.52-1.58(4H, m), 2.59(2H, q, J=7.3Hz), 2.62-2.66(2H, m), 3.32-3.39(2H, m), 5.43(1H, br), 7.15-7.22(3H, m), 7.26(2H, d, J=1.8Hz), 7.32(2H, dd, J=7.3, 1.8Hz), 7.81(3H, br s)。

HRESIMS(+)：364.15051(以 $C_{20}H_{27}ClNOS$ 計算值爲364.15019)。

<實施例33>

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-丙基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇　鹽酸鹽

[化67]



按照實施例26所示相同方法，將實施例22所得化合

物加以反應，而得無色非晶質之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.11(3H, s), 1.51-1.61(6H, m), 2.53(2H, t, J=7.3Hz), 2.63(2H, t, J=6.7Hz), 3.34-3.42(2H, m), 5.45(1H, t, J=4.9Hz), 6.81(1H, ddd, J=7.9, 1.8, 0.9Hz), 6.87(1H, t, J=1.8Hz), 6.91(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.00(1H, d, J=7.9Hz), 7.02(1H, d, J=2.4Hz), 7.30(1H, t, J=7.9Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(3H, br s)。

ESIMS(+)：362$[M+H]^+$。

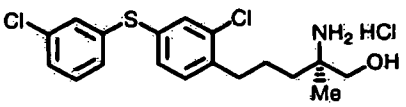
HRESIMS(+)：362.19198(以 $C_{21}H_{29}ClNO_2$ 計算值爲362.18868)。

旋光度：$[\alpha]_D^{25.1}$-4.46 (c 1.27, $CHCl_3$)。

<實施例 34>

(R)-2-胺基-5-[2-氯-4-(3-氯苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇 鹽酸鹽

[化68]



按照實施例 26 所示相同方法，將實施例 23 所得化合物加以反應，而得無色非晶質之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.10(3H, s), 1.49-1.64(4H, m), 2.68(2H, br s), 3.33(1H, dd, J=12, 4.9Hz),

3.38(1H, dd, J=12, 4.9Hz), 5.45(1H, t, J=4.9Hz), 7.26(1H, dt, J=7.3, 1.8Hz), 7.30-7.43(5H, m), 7.45(1H, d, J=1.8Hz), 7.77(3H, br s)。

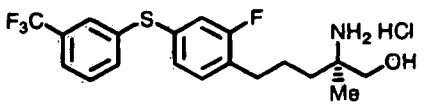
HREIMS(+)：370.0799(以 $C_{18}H_{21}Cl_2NOS$ 計算值爲 370.0799)。

旋光度：$[\alpha]_D^{27}$-3.81(c 0.50, $CHCl_3$)。

<實施例 35>

(R)-2-胺基-5-[2-氟-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-甲基戊烷-1-醇 鹽酸鹽

[化69]



按照實施例 26 所示相同方法，由實施例 24 所得化合物加以反應，而得無色非晶質之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 1.09(3H, s), 1.48-1.61(4H, m), 2.57-2.64(2H, br s), 3.32(1H, dd, J=11, 4.9Hz), 3.37(1H, dd, J=11, 4.9Hz), 5.44(1H,t. J=4.9Hz), 7.20(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.26(1H, dd, J=9.8, 1.8Hz), 7.37(1H, t, J=7.9Hz), 7.54-7.68(4H, m), 7.74(3H, br s)。

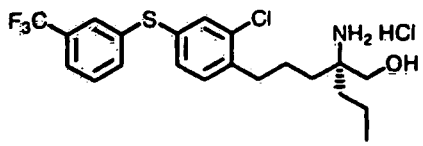
HRESIMS(+)：388.1345(以 $C_{19}H_{22}FNOS$ 計算值爲 388.1358)。

旋光度：$[\alpha]_D^{24}$-3.23(c 0.69, $CHCl_3$)。

<實施例 36>

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-丙基戊烷-1-醇　鹽酸鹽

[化70]



按照實施例 26 所示相同方法，由實施例 25 所得化合物加以反應，而得白色粉末之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.20 (2H, q, J=7.3Hz), 1.36-1.63(6H, m), 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 3.36(2H, t, J=4.9Hz), 5.40(1H, d, J=4.9Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.9Hz, 1.8Hz), 7.42(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=1.8Hz), 7.55(1H, d, J=7.9Hz), 7.58-7.63(2H, m), 7.67(1H, d, J=7.9Hz), 7.69(3H, br s)。

FABMS(+)：432$[M+H]^+$。

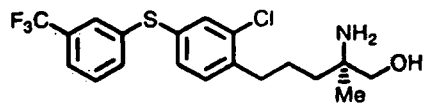
元素分析：實測值 C 53.46%, H 5.62%, N 2.98%, 以 $C_{21}H_{25}ClF_3NOS \cdot HCl$ 計算值爲 C 53.85%, H 5.59%, N 2.99%。

旋光度：$[\alpha]_D^{23}$+3.85(c 0.63, $CHCl_3$)。

<實施例 37>

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化71]



含有實施例 27 所得化合物（9.3g）之乙酸乙酯（450ml）溶液中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液（450ml），在常溫下攪拌 10 分鐘。有機層依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用 NH-矽膠管柱層析法（乙酸乙酯：甲醇=4：1）精製，而得白色粉末之目的物。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)：δ 0.85(3H, s), 1.21(2H, br s), 1.28(2H, t, J=8.6Hz), 1.46-1.67(2H, m), 2.65(2H, t, J=8.6Hz), 3.06(2H, br s), 4.49(1H, br s), 7.32(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.40(1H, d, J=9.8Hz), 7.47(1H, d, J=1.8Hz), 7.54(1H, dd, J=6.7, 1.8Hz), 7.56-7.62(2H, m), 7.65(1H, dd, J=6.7, 1.8Hz)。

ESIMS(+)：404$[M+H]^+$。

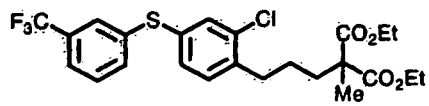
元素分析：實測值 C 56.26%, H 5.14%, N 3.40%, 以 $C_{19}H_{21}ClF_3NOS$ 計算值爲 C 56.50%, H 5.24%, N 3.47%。

<實施例 38>

2-{3-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]丙基}-2-甲基丙

二酸二乙酯

[化72]



按照 WO04026817 號中實施例 152 所示相同操作，以 2-氯-1-（3-碘丙基）-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯和 2-甲基丙二酸二乙酯反應，而得無色油狀之目的物。

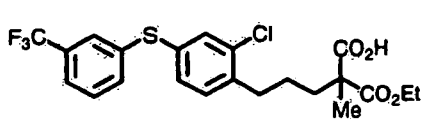
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.25(6H, t, J=7.4Hz), 1.40(3H, s), 1.51-1.63(2H, m), 1.90-1.97(2H, m), 2.73(2H, t, J=7.9Hz), 4.17(4H, q, J=7.4Hz), 7.17-7.23(2H, m), 7.38(1H, d, J=2.2Hz), 7.39-7.44(2H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.55 (1H, s)。

EIMS(+)：502$[M]^+$。

<實施例 39>

（±）-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-乙氧基羰基-2-甲基戊酸

[化73]



加入氫氧化鉀（2.40g）於含有實施例 38 所得化合物（16.8g）之乙醇（167ml）溶液中，在 50℃下攪拌 24 小

時。反應液中加入水，用 2mol/l 鹽酸水溶液中和後，以乙酸乙酯萃取，有機層依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=1：1）精製，而得無色油狀之目的物（11.2g）。

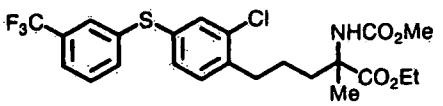
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 1.47(3H, s), 1.55-1.66(2H, m), 1.87-2.06(2H, m), 2.73(2H, t, J=7.9Hz), 4.22(2H, q, J=7.4Hz), 7.18(1H, d, J=7.9Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.38(1H, d, J=1.8Hz), 7.39-7.44(2H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.54(1H, s)。

ESIMS(+)：475$[M+H]^+$。

<實施例 40>

（±）-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲氧基羰基胺基-2-甲基戊酸乙酯

[化74]



加入二苯基磷醯疊氮化物（7.86ml）及三乙胺（6.01ml）於含有實施例 39 所得化合物（15.8g）之苯（166ml）溶液中，加熱迴流 1.5 小時。反應液恢復至常溫，以 20 分鐘時間滴加甲醇（20ml），再加熱迴流 30 分鐘後，再加入甲醇鈉（3.58g），並加熱迴流 1.5 小時。加入

飽和氯化銨於反應液，用乙酸乙酯萃取之。有機層依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=5：1）精製，而得無色油狀之目的物（15.6g）。

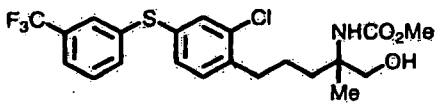
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.25(3H, t, J=7.3Hz), 1.32-1.47(1H, m), 1.52-1.67(1H, m), 1.57(3H, s), 1.80-1.90(1H, m), 2.20-2.37(1H, m), 2.62-2.76(2H, m), 3.64(3H, s), 4.15-4.25(2H, m), 5.62(1H, br s), 7.16(1H, d, J=7.9Hz), 7.20(1H, dd, J=7.9, 1.8Hz), 7.38(1H, d, J=1.8Hz), 7.40-7.44(2H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.55(1H, s)。

ESIMS(+)：504$[M+H]^+$。

<實施例 41>

（±）-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲氧基羰基胺基-2-甲基戊烷-1-醇

[化75]



冰冷下，加入硼氫化鋰（3.75g）於含有實施例 40 所得化合物（15.6g）之 THF（249ml）溶液中，繼之，滴加乙醇（16.6ml），在冰冷下攪拌 1 小時。反應液中加入10%枸櫞酸水溶液，用乙酸乙酯萃取，依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。蒸餾去除溶劑，殘渣用

矽膠管柱層析法（己烷：乙酸乙酯=1：1）精製，而得無色油狀之目的物（12.9g）。

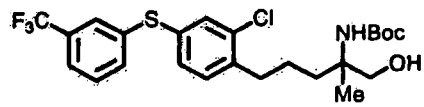
^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.18(3H, s), 1.54-1.74(3H, m), 1.78-1.89(1H, m), 2.73(2H, t, J=7.9Hz), 3.63(3H, s), 3.56-3.70(2H, m), 4.23(1H, br s), 7.17-7.22(2H, m), 7.38-7.50(4H, m), 7.54(1H, s)。

ESIMS(+)：462$[M+H]^+$。

<實施例 42>

（±）-2-第三丁氧基羰基烯基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

[化76]



冰冷下，加入5mol/l之氫氧化鉀水溶液（60ml）於含有實施例41所得化合物（12.9g）之THF（60ml）及甲醇（120ml）之混合溶液中，加熱迴流86小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃，依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥之。萃取液濃縮後，殘渣溶解於1,4-二噁烷（279ml）中，再加入二第三丁氧基二羧酸酯（9.13g）。在常溫下攪拌2小時，並放置於常溫下一夜。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，再依序用水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥之。蒸餾去除溶劑，殘渣用矽膠管

柱層析法（己烷：乙酸乙酯=2：1）精製，而得無水油狀之目的物（13.0g）。

^{1}H-NMR($CDCl_3$, 400MHz)：δ 1.14(3H, s), 1.42(9H, s), 1.53-1.74(3H, m), 1.79-1.92(1H, m), 2.74(2H, t, J=7.9Hz), 3.58-3.69(2H, m), 4.05(1H, br s), 4.57(1H, br s), 7.20-7.22(2H, m), 7.38-7.50(4H, m), 7.54(1H, s)。

ESIMS(+)：504$[M+H]^+$。

<實施例 43 及 44>

（+）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇及（-）-2-第三丁氧基羰基胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇

實施例 42 所得化合物使用高速液相層析法（CHIRALCEL OJ-H，己烷：異丙醇：二乙胺=98：2：0.1（v/v），測定用波長：紫外光 278nm，流速：1.0ml/min）進行光學離析，從溶離前半部分獲得$[\alpha]_D^{25}$+15.08（c 0.63，氯仿）之無色油狀物（實施例 43），另由溶離後半部分獲得$[\alpha]_D^{26}$-13.91（c 0.63，氯仿）之無色油狀物（實施例 44）。

<實施例 45>

（-）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇 鹽酸鹽

按照實施例 26 所示相同方法，將實施例 43 所得化合物加以反應，而得白色粉末之目的物。

ESIMS(+)：404$[M+H]^+$。

旋光度：$[\alpha]_D^{25}$-4.48(c 1.00, $CHCl_3$)。

其次，藉實驗例就本發明化合物證實其有益性功能。

<實驗例 1>　對於鼠末梢血液中白血球總數之影響

溶解或懸濁被檢驗化合物於 DMSO 之後，加入生理食鹽水做爲投與液（DMSO 之最終濃度爲 1%）。投與液非溶解狀或非均一懸濁狀時，加入吐溫 80 使最終濃度爲 0.01~0.1%，經超音波處理而成爲精細懸濁液。該被檢驗化合物以體重 10g 計，0.1ml 或 0.2ml 量藉腹腔內投與在 BALB/cCrSlc 系雄鼠（8 週齡~14 週齡，日本 S.L.C 公司提供）體內。對照群僅投與調製被檢驗化合物時所用相同組成份之溶劑。投與被檢驗化合物含液 6 小時後，在乙醚麻醉下從後大靜脈採血（添加 10μl 之 10% EDTA 做爲抗凝固劑）。白血球總數利用自動血球計測裝置 Cismex F-820（Cismex 公司製品）測定之。

又，抑制率在 60%以上之化合物以+++表示，抑制率小於 60%而大或等於 50%之化合物以++表示，抑制率小於 50%而大或等於 40%之化合物以+表示之。又，該抑制率乃投與量爲 0.3mg/kg 之結果（其中，[ ]內之值爲 3mg/kg 之結果）。該結果示於表 1。

[表 1]

表 1

實施例號碼	抑制率
26	[+]
27	+
28	++
29	+++
36	[++]

[3mg/kg]

<實驗例 2> 對於鼠宿主對移植片之拒斥反應有關被檢驗化合物之抑制作用

參考移植作用（Transplantation），第 55 卷，第 3 期，第 578~591 頁，及 1993 年所記載方法而進行實驗。從 BALB/c 雄鼠（6~23 週齡，日本 S.L.C.提供）採取脾臟。該脾臟取出於 RPMI-1640 培養基（Sigma 公司製品）中，使用兩張載玻片加以磨碎，並通過細胞粗濾器（70μm，富爾康公司製品）而成爲脾臟細胞浮遊液。經離心而去除上澄液後，加入氯化銨-Tris 等滲緩衝液，使紅血球溶血。經 RPMI-1640 培養基 3 次離心洗淨後，浮遊於 RPMI-1640 培養基。加入絲裂霉素 C（協和發酵公司製品）使最終濃度成爲 25 μg/ml，然後在 37℃，5% CO_2 下培養 30 分鐘。經 RPMI-1640 培養基 3 次離心洗淨後，以 2.5×10^8 個/ml 狀浮遊於 RPMI-1640 培養基中，做爲刺激細胞浮遊液。使用 27G 針及微注射器（哈密爾頓公司製品），將該刺激細胞浮遊液 20μl（5×10^6 個/隻），注射在 C_3H/HeN 系雄鼠

（6~11週齡，日本克利亞公司提供）之右後腳足蹠部皮下。正常對照群僅注射以RPMI-1640培養基。4日後，摘取右膝下淋巴節，使用梅特拉AT201型電動天秤（梅特拉公司製品）秤重。被檢驗化合物自注射刺激細胞日起3日後爲止，每日一次，計4次連日進行腹腔內投與。對照群投與調製被檢驗化合物所用相同組成份之溶劑。其結果示於表2。溶劑使用0.5% DMSO之生理食鹽水爲基礎（隨化合物之溶解度調整其用量）。

又，抑制率乃依據下式計算之。

[數 1]

$$\text{抑制率（\%）} = \frac{[(\text{陽性對照群之右膝下淋巴節重量}) - (\text{被檢驗化合物群之右膝下淋巴節重量})] \times 100}{(\text{陽性對照群之右膝下淋巴節重量}) - (\text{正常對照群之右膝下淋巴節重量})}$$

當ED_{50}值未滿0.1mg/kg之化合物以+++表示，ED_{50}值小於1mg/kg而大或等於0.1mg/kg之化合物以++表示，而ED_{50}值小於10mg/kg值大或等於1mg/kg之化合物以+表示之。

[表 2]

表 2

實施例號碼	ED_{50}
26	++
27	+++
28	+
29	++
32	++
35	++
36	++

<實驗例 3> 對於鼠皮膚移植模型之被檢驗化合物之作用

使用鼠皮膚移植模型檢討對於拒斥反應之作用。將主要組織適應基因複合體（MHC）一致之鼠同種異系皮膚移植在參考文獻（Am. J. Med. Technol.; 36, 149-157, 1970年、Transplant. Proc.; 28, 1056-1059, 1996年）下進行實驗。

剝離供體之 LEW/CrlCrlj 鼠（雄，5 週齡，日本查理士・利巴公司提供）之腹部之皮膚，除去皮下之皮肌層後，製成 1.8cm×1.8cm 之移植用皮膚片。繼之，成爲受體之 F344/DuCrlCrlj 鼠（雄，5 週齡，日本查理士・利巴公司提供）藉腹腔內投與戊巴比妥鈉（戊巴比妥注射液，大日本製藥公司製品）40mg/kg 而麻醉之。藉電動理髮機除去鼠背毛，再用剃刀除去殘毛後，在鼠背印下 1.8cm×1.8cm 之記號，沿該記號用外科用刀淺切，然後，沿著該切痕藉鑷子剝除皮膚做爲移植床。該移植床用無菌生理食鹽水（大塚生理食鹽水注射液，大塚製藥公司製品）滴下數滴後以紗布擦乾後，再滴下數滴青霉素（結晶狀青霉素 G 鉀明治，明治製藥公司製品）。然後，放置移植用皮膚片於移植床。用無菌紗布吸收多餘之水分後，貼以急救用膠布。再以黏接帶卷細在鼠體上。手術後第 3 日再用新黏接帶從上面卷綑。手術後第 5 日用剪刀剪除急救用膠布及黏接帶。從除去急救用膠布日起（第 5 日）連日觀察移植片之情形。移植片之拒斥反應乃以皮膚移植片之 90%以上壞死而

褐變之狀態而判定，從移植到確認拒斥反應之間之日數做爲活著期間，將各群之活著期間之平均值計算爲平均活著日數（MST）。該檢討實驗以 5 隻爲一群，所有試驗鼠在個槽中飼養。被檢驗化合物溶解在超純水中，從移植當日起每日一次，經口連續投與。又，對照群僅投與超純水。

該結果示於表 3。對照群之 MST 爲 8.8 日。免疫抑制劑之環孢菌素（CsA）以 30mg/kg 用量，在觀察期間可觀察到移植片之活著情形（MST：28 日以上）。實施例 27 之化合物以單獨投與就能確認移植片之活著期間之延長效果。

其次，就單獨投與在觀察期間無法獲得活著效果之實施例 27 所得化合物之投與量（0.3~10mg/kg）和 CsA（10mg/kg）併用時之效果加以探討。經併用結果，MST 達到 26 日以上，顯然確認有併用效果。

[表 3]

表 3 鼠系統間之同種皮膚移植片之活著期間延長效果

化合物(mg/kg,經口投與)	個別活著日數(日)	MST(日)
對照	8,8,8,9,11	8.8
CsA(10)	11,11,12,13,14	12.2
CsA(10)	28<,28<,28<,28<,28<	28<
實施例 27(3)	11,11,12,12,13	11.8
實施例 27(10)	12,12,14,14,18	14
實施例 27(30)	12,13,21,28<,28<	20.4<
實施例 27(0.3)+CsA(10)	28<,28<,28<,28<,28<	28<
實施例 27(1)+CsA(10)	28<,28<,28<,28<,28<	28<
實施例 27(3)+CsA(10)	23,23,28<,28<,28<	26<
實施例 27(10)+CsA(10)	28<,28<,28<,28<,28<	28<

<實驗例 4>　對於肺臟重量之影響

使用 Crlj：Wistar 鼠（雄性，5~8 週齡）爲試驗鼠。被檢驗化合物水溶液以鼠重 100g 計，各經口投與 0.5ml。6 小時後摘取肺臟而秤重。

實施例 26 所得化合物投與量 30mg/kg 爲止，實施例 27 所得化合物投與量 100mg/kg 爲止，經研討結果對於肺臟重量並無影響。

由該結果，確知實施例 26 及 27 所得化合物乃係減輕副作用而安全性高之化合物。

[產業上利用可行性]

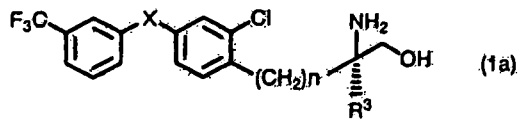
據本發明可提供免疫抑制作用及安全性優異之胺醇衍生物，本發明化合物做爲臟器移植及骨髓移植時之拒斥反應之預防或治療劑；炎症性腸疾病、全身性紅斑症、庫倫病、腎炎症候群、腎小球硬化症、腎小球腎炎、多發性硬化症、重症肌無力症等之自身免疫疾病之預防或治療劑；風濕性關節炎之預防或治療劑；乾癬、過敏性接觸皮膚炎、異位性皮膚炎之預防或治療劑；肝炎、脂肪肝、中毒性肝障礙、肝硬變或糖尿病來源之肝臟疾病之預防或治療劑；過敏性鼻炎、過敏性結膜炎等之預防或治療劑；肺纖維症、突發性間質性肺炎及支氣管氣喘之預防或治療劑等有益用途。

第 096129046 號專利申請案中文申請專利範圍修正本

民國 101 年 11 月 13 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種以一般式（1a）所示之胺醇衍生物，或藥理學上容許之鹽：



(1a)

[式中，R^3 表示碳數 1~3 之直鏈狀烷基、X 表示氧原子或硫原子、n 表示 2 或 3]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之胺醇衍生物，或藥理學上容許之鹽，其中，該一般式（1a）中，R^3 爲甲基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之胺醇衍生物，或藥理學上容許之鹽，其中，該一般式（1a）所示化合物爲：

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇，

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇，

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯氧基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇，

（R）-2-胺基-4-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基丁烷-1-醇，或

（R）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-丙基戊烷-1-醇。

4. 一種（-）-2-胺基-5-[2-氯-4-（3-三氟甲基苯硫基）苯基]-2-甲基戊烷-1-醇，或藥理學上容許之鹽。

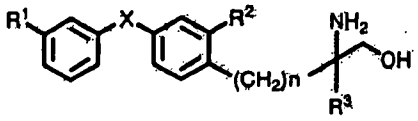
5. 一種含有如申請專利範圍第 1 項~第 4 項中任一項之胺醇衍生物或藥理學上容許之鹽作爲有效成份之醫藥劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥劑，其係免疫抑制劑。

7.如申請專利範圍第 5 項之醫藥劑，其係臟器移植或骨髓移植之際之拒斥反應之預防或治療劑。

8. 一種組合如申請專利範圍第 1 項~第 4 項中任一項之胺醇衍生物、藥理學上容許之鹽或其水合物與鈣調神經磷酸酶(calcineurin)阻礙劑而成之醫藥劑。

9. 一種以一般式（1）

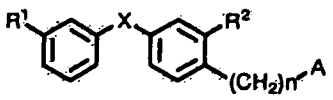


(1)

[式中，R^1 表示三氟甲基，R^2 表示氯原子，R^3 表示碳數爲 1~3 之直鏈狀烷基，X 表示氧原子或硫原子，n 表示 2 或 3]

所示之胺醇衍生物，或藥理學上容許之鹽之製造方法，其係包含

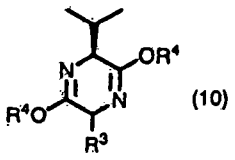
使一般式（2）所示化合物，



(2)

[式中，R^1 表示三氟甲基，R^2 表示氫原子，A 表示鹵素原子，X 表示氧原子或硫原子，n 表示 2 或 3]，

與一般式（10）所示化合物，



(10)

[式中，R^3 表示碳數爲 1~3 之直鏈狀烷基，R^4 表示碳數爲 1~6 之烷基]，

在鹼之存在下作用之步驟；及

將上述步驟中之生成物經酸分解後，進一步以第三丁氧基羰基保護氮原子，還原，再脫去氮原子上之保護基之步驟。