

209-15

申請日期	87.10.17
案 號	87-2-1-1
類 別	Co7D 333/82 317/46 319/16 Co7C 1924 AGIK 4/325 31/8 36/5

(以上各欄由本局填註)

公 告 本

A4
C4

發明 專利 說明 書

一、發明 名稱	中 文	木聚糖類似物及其製造方法與抗脂血症藥學組合物
	英 文	リグナン類縁体及びその製造方法ならびに抗脂血症剤
二、發明 人	姓 名	1. 森 幸 雄 2. 武 智 正 三 3. 木 田 士 郎 4. 水 井 卓 司 5. 市 橋 輝 久
	籍 貫 (國籍)	日 本
	住、居所	1. 日本國兵庫縣蘆屋市新浜町2-3-906 2. 日本國大阪府東大阪市森河内西2-24-22 3. 日本國大阪府大阪市淀川區東三國3-9-12-712 4. 日本國兵庫縣寶塚市山本台1-5-16 5. 日本國兵庫縣神戸市須磨區神之谷4-2-66
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・鹽野義製藥股份有限公司
	籍 貫 (國籍)	日 本
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町3丁目1番8號
	代表人 姓 名	吉利一雄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

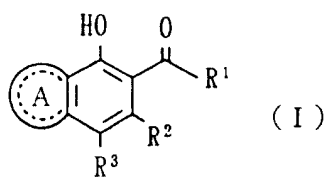
裝

訂

線

五、發明說明 ()

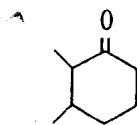
本發明係有關於一種以式(I)表示之化合物〔以下，稱為本發明化合物(I)〕及其藥學上容許之鹽，此外本發明亦提供一種含有此等之抗脂血症藥學組合物



〔式中， R^1 為可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之環烷基低級烷基、可具有取代基之芳基、或可具有取代基之芳烷基；

R^2 為以式： $-COOR'$ （其中， R' 為可具有取代基之低級烷基或可具有取代基之芳烷基）表式之基、低級烷基或鹵化低級烷基；或

R^1 與 R^2 為鄰接一起之羰基及形成以式



表式之環己酮環；

R^3 為可具有取代基之苯基；

A環表示可具有取代基之苯環、或、含有S或O且可具有取代基之雜環〕

習知技術

高脂血症被認為是成人病即動脈硬化症的主要原因之一。高脂血症之中尤其高膽固醇血症與動脈硬化有極深

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

的關係。此外，膽固醇在血液中是以超低比重脂白蛋白（以下表示為VLDL）、低比重脂白蛋白（以下表示為LDL）或高比重脂白蛋白（以下，表示為HDL）的形式存在。其中，VLDL及LDL會促進膽固醇積沈於動脈壁而引起動脈硬化症，但，HDL卻會阻止膽固醇積沈於動脈壁而發揮動脈硬化症之治療及預防效果，此據悉已記載於“Annals of Internal Medicine, 90, 85, (1979)”。因此，就動脈硬化症之治療、預防的領域上期盼開發出一種可選擇性地只減少VLDL膽固醇及LDL膽固醇之抗脂血症劑。

至今，針對此種目的之抗脂血症藥學組合物有：特開平3-72422號、特開平3-157351號、特開平2-72136號、特開平1-135766號等。

又，動脈硬化症中，於被視為最重要之粉瘤性動脈硬化的發症因子之中尤其倍受注目者為血液中之LDL膽固醇的行為。特別是，LDL浸透動脈壁與位於該處之巨噬體引起之噬取，其重要結果為引起內膜中泡沫細胞生成、膽固醇的蓄積、及血管障礙等。另外，被此巨噬體噬取可認為是一種縱然於LDL內也會受到氧化變性之LDL[D. Steinberg, S. Parthasarathy, T.E. Carew, J.C. Khoo和J.L. Witztum, N. Engl. J. Med., 320 915(1989)]。因此，如前所述般，期盼開發出一種除具VLDL膽固醇及LDL膽固醇之選擇性低下作用外，亦具有對LDL之抗氧化作用的抗脂血症藥學組合物，但，直至目前，據報告仍未有如此之組合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

本發明人等，有鑑於上述情況，經銳意研究結果，發現本發明化合物(I)及其藥學上容許之鹽，除具VLDL膽固醇及LDL膽固醇之選擇性低下作用外，亦具有對LDL之抗氧化作用者，而終完成本發明。

本發明化合物(I)依公知的方法可以很容易得到所要的鹽。

本發明化合物(I)之藥學上容許之鹽可舉例如：鈉鹽、鉀鹽等之鹼金屬鹽、鈣鹽、鎂鹽等之鹼土族金屬鹽、或四甲基銨鹽等之第4級銨鹽等。本發明說明書中，各用語如下定義之。

式(I)中，基： R^1 之定義中，「可具有取代基之低級烷基」意指可具有1個以上取代基之直鏈狀或分枝狀的 $C_1 \sim C_6$ 烷基，而「直鏈狀或分枝狀之 $C_1 \sim C_6$ 烷基」可舉例如甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第2丁基、第3丁基、正-戊基、異-戊基、特-戊基、第2戊基、第3戊基、1-乙丙基、正-己基、特己基、異-己基、第2己基、第3己基等。該取代基可任意地選自氫氧基、鹵原子(F、Cl、Br、I)、胺基、氰基、硝基、亞硝基、肼基、羥胺基、巰基、或低級烷氧等，該低級烷氧基可舉例如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、特戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、特己氧基、異己氧基、第二己氧基、第三己氧基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

又，所謂「可具有取代基之環烷基」乃意指可具有 1 個以上取代基之 $C_3 \sim C_7$ 環烷基。 $C_3 \sim C_7$ 環烷基可舉例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷等。該取代基可任意地選自氫氧基、鹵原子 (F、Cl、Br、I)、胺基、氰基、硝基、亞硝基、肼基、羥胺基、巰基、或低級烷氧基等，該低級烷氧基可舉例如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、特戊氧基、第二戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、特己氧基、異己氧基、第二己氧基、第三己氧基等。

所謂「可具有取代基之環烷基低級烷基」乃意指於前述低級烷基上具有被前述環烷基取代者，可舉例如環丙烷甲基、環丁烷丙基、環戊烷乙基、環己烷丙基、環己烷甲基等。

又，基： R^1 之定義中，「具有取代基之芳基」乃意指具有 1 個以上取代基之苯基或萘基。該取代基可任意選自前述低級烷基、前述低級烷氧基、羥基、鹵原子 (F、Cl、Br、I) 三氟甲基等之鹵烷基、胺基、氰基、硝基、亞硝基、肼基、羥胺基、巰基等。

所謂「具有取代基之芳烷基」乃意指於前述烷基上具有被前述芳基取代者，可舉例如苯甲基、對-甲氧苯甲基、苯乙基、苯丙基、萘甲基等。

式 (I) 中、基： R^2 之定義中，「以式： $-COOR'$

(式中， R' 為具有低級烷基或芳烷基之取代基者) 表示之基者」乃意指具有低級烷基或芳烷基之取代基的羧酸酯殘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

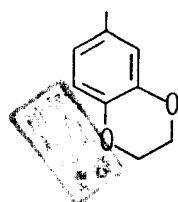
訂

五、發明說明 ()

基。

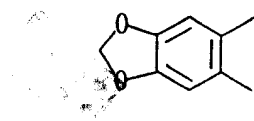
又，基： R^3 中所謂「鹵化低級烷基」例如以式： $-CF_3$ 所示之三氟甲基、五氟乙基、氯乙基等，乃意指被鹵素取代之前述低級烷基。

基： R^3 之定義中「具有取代基之苯基」乃意指具有 1 個取代基之苯基、或含有以式：

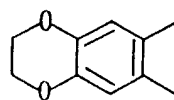


表示之 3,4-乙撐二氧苯基等之苯基的縮合環。該取代基可任意地選自氫氧基、鹵原子 (F、Cl、Br、I)、胺基、氰基、硝基、亞硝基、胼基、羥胺基、巰基、或低級烷氧等。

A 環之定義中「具有取代基之苯環」乃意指具有 1 個取代基以上之苯環，或含有以式：



或



表示之苯環的縮合環。該取代基可任意地選自氫氧基、鹵原子 (F、Cl、Br、I)、胺基、氰基、硝基、亞硝基、胼基、羥胺基、巰基、或低級烷氧等。

又，A 環之定義中「含 S 或 O 任一者、且具有取代基之雜環」乃意指具有 1 個以上之取代基、且環內含有 S 或 O 1 個以上之 5 ~ 6 員芳香族雜環。該取代基可任意地選自氫氧基、鹵原子 (F、Cl、Br、I)、胺基、氰基、硝基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

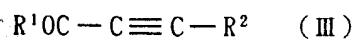
訂

五、發明說明 ()

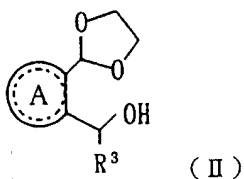
、亞硝基、胼基、脛胺基、巯基、或低級烷氧等、或 $C_1 \sim C_3$ 烷撐二氧基等。

其次，說明本發明化合物之方法。本發明化合物及其製藥上容許之鹽的代表性製造方法，其特徵在於：

A) 以式 (III)：

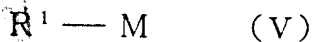


[式中， R^1 之意義同前，且 R^2 為以式 $-COOR'$ (此處， R' 為具有低級烷基或芳烷基之取代基者) 表示之化合物 (以下，稱為化合物 (III))] 對以式 (II)：

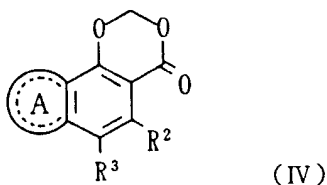


[式中，A 環及 R^3 之意義同前] 表式之化合物 [以下，稱為化合物 (II)] 進行加成反應；或，

B) 以式 (V)：



(式中， R^1 之意義同前，M 表示由鋰原子或鎂原子——鹵原子構成之基者) 表示之化合物 [以下，稱為化合物 (V)] 對以式 (IV)：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

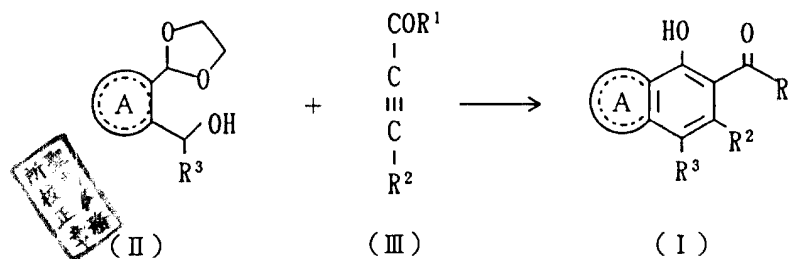
五、發明說明 ()

(式中， R^2 、 R^3 及A環之意義同前)表式之化合物〔以下，稱為化合物(IV)〕進行取代反應。

更詳而言之，說明本發明化合物之製造方法如下。又，本說明書中，化合物之使用比例均以莫耳比表示。

(A 法)

過程圖



〔式中， R^1 、 R^3 及A環之意義同前， R^2 為具有低級烷基或芳烷基之取代基的羧酸酯殘基〕

依記載於 H.P. Plaumann, J.G. Smith. and R. Rodrigo, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 354(1980)之方法，使原料即化合物(II)與化合物(III)於溶劑中或無溶劑中、且酸觸媒的存在下進行熱環狀加成反應。

化合物(II)與化合物(III)之使用比例無特別限制，但通常為1:1。

反應溶劑可使用如：苯、甲苯、二甲苯等芳香族碳氫化合物、二氯甲烷、氯仿等之鹵化碳氫化合物、或二甲氧基乙烷、二噁烷、四氫呋喃等之非氫性溶劑等。

酸觸媒可廣泛使用一般可用於熱環狀加成反應者，可舉例如：鹽酸、硫酸、路易士酸(BF_3)等之無機酸、或三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

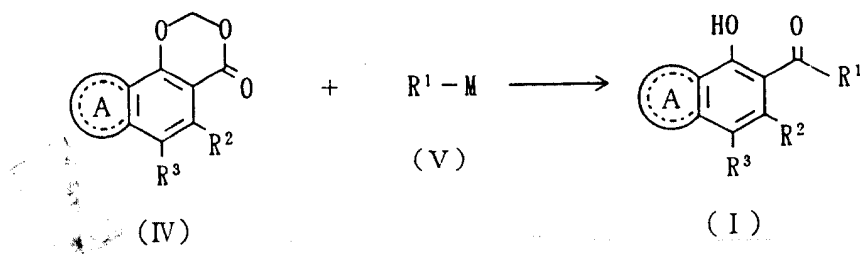
五、發明說明 ()

氟乙酸、乙酸、蟻酸、磺酸類（甲烷磺酸、對- 甲苯磺酸等）等之有機酸。

本反應通常在室溫至約150℃下、宜在約50℃至約130℃下加熱數十分鐘至數小時即可。

（B 法）

過程圖



〔式中， R^1 、 R^3 、A 環及 M 之意義同前， R^2 為具有低級烷基或芳烷基之取代基的羧酸酯殘基〕

使原料即化合物 (IV) 與化合物 (V) 在鈍氣氣壓下進行取代反應。

化合物 (IV) 與化合物 (V) 之使用量無特別限制，但通常相對於化合物 (IV) 約使用化合物 (V) 1 至 10 倍當量、尤以約 3 ~ 5 倍當量為佳。

反應溶劑可使用二氯甲烷、通常係使用可用於進行格納 (Grignard) 反應者，可舉例如無水酯或二氯甲烷 - 四氫呋喃混合液等。

鈍氣並無特別限制，通常可使用 Ar 或 N_2 。

本反應通常在約 -100℃ 至約 100℃ 下、宜在約 -50℃ 至 70℃ 下攪拌數分鐘至數小時即可。

本發明化合物可依上述 A 法或 B 法以外之方法製造。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

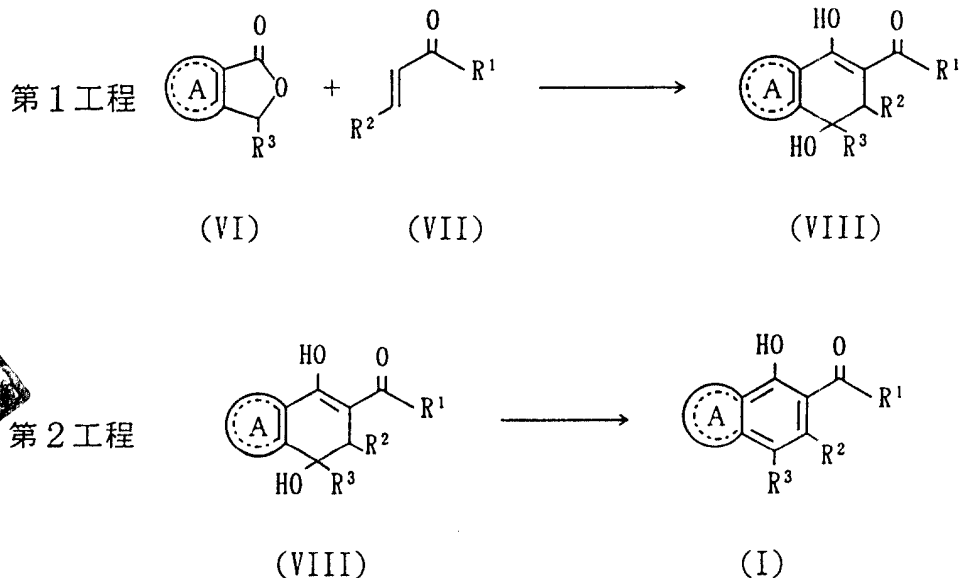
訂

五、發明說明 ()

其中一種製法之過程圖如示於下。

(C 法)

過程圖



第 1 過程係藉由內酯化合物 [VI] 與不飽和酮化合物 [VIII] 之 Michael 加成反應，繼而，進行分子內縮合反應（在同一反應容器內）以合成化合物 (III) 之過程。

化合物 [VI] 與化合物 [VII] 之使用比率並無特別限制，通常，係相對於 VI 使用 VII 過量、宜為 1:1~1:2。

反應溶劑可單獨或混合地使用如四氫呋喃、二乙基酯、二甲氧基乙烷、二噁烷等之酯類、甲苯、二甲苯等之芳香族類、正己烷、正戊烷、正庚烷等之碳氫化合物類、二氯甲烷、二氯乙烷等之鹵化碳氫化合物類、N,N-二甲基甲醯胺、六甲基磷三醯胺等之胺類。較佳之溶劑為四氫呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、六甲基磷三醯胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

鹼基可使用二烷基金屬鹽胺類、如鋰二異丙鹽胺、鈉二環己鹽胺、鉀二乙鹽胺或雙(三烷矽烷基)金屬鹽胺類、如鋰雙(三甲基矽烷基)鹽胺、鈉雙(三甲基矽烷基)鹽胺、鉀雙(二甲基苯基矽烷基)鹽胺、或烷氧化合物類如第三丁氧基鉀等。較佳之鹼基為鋰雙(三甲基矽烷基)鹽胺。

本反應通常在 -100°C 至 100°C 下、宜在 -80°C 至室溫下，反應數分鐘至數小時即可。

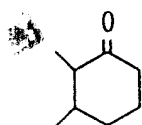
第2過程係藉酸處理對化合物(III)進行脫水以合成化合物(I)之過程。

反應溶劑可使用如苯、甲苯、二甲苯等之芳香族類、二氯甲烷、氯仿等之鹵化碳氫化合物類。

酸係可使用鹽酸、硫酸、三氟乙酸、磺酸類(甲烷磺酸、對-甲苯磺酸等)之質子酸、三氟化硼、四氯化鈦等之路易士酸，尤以三氟化硼為佳。使用量並無特別限制，但宜使用1至2當量。

本反應通常於 -70°C 至 100°C 下、宜在 -20°C 至室溫下反應數分鐘至數十小時即可。

以式(I)表示之本發明化合物中， R^1 為低級烷基或鹵化低級烷基、或 R^1 及 R^2 為形成鄰接一起之羰基、並以式：



表示之環己酮環的化合物亦可藉由上述之(A)法或(B)法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

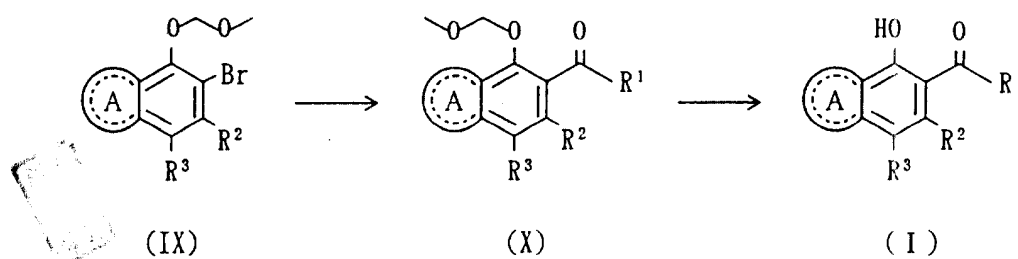
訂

五、發明說明 ()

製造。

又，當製造 R^2 為以低級烷基或鹵化低級烷基表示之式

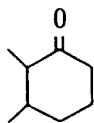
(I) 化合物時，可依反應式：



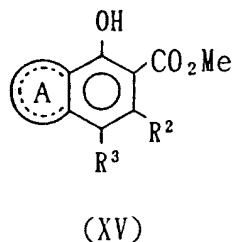
所表示之 2 過程來製造。亦即，以公知方法所製造的溴化物 (IX) 藉烷基鋰 (RLi) 反應成為鋰鹽，再與氧氯化物 (R^1COCl) 進行反應，而得到化合物 (IX)。又，使前述鋰鹽與醛 (R^1CHO) 反應後，藉由氧化亦能得到化合物 (X)。將化合物 (X) 去保護基後可製得化合物 (I)。

此外，當製造 R^1 及 R^2 為形成鄰接一起之羰基、並以式

：



表示之環己酮環的式 (I) 化合物時，可以式：



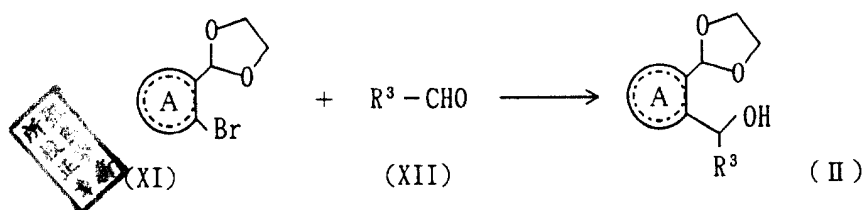
表示之化合物 (XV) 為原料，依後述實施例 80 之方法製造。

五、發明說明 ()

以下，說明於製造本發明化合物中所使用之上述原料化合物的製造方法，但利用如下之方法以外的製造方法來製造原料化合物並無不當。

[化合物(II)的製造方法]

過程圖

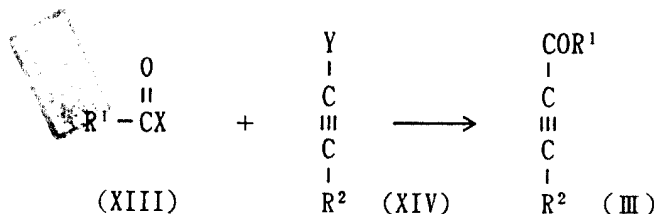


[式中，A環、R³之意義同前述]

依公知的方法使自公知方法得到或市售之化合物(XII)、與參考自J. Org. Chem. 51, 3490(1986)之方法合成而得到之化合物(XI)反應即可得到化合物(II)。

[化合物(III)之製造方法]

過程圖



(式中，R¹、R²之意義同前述，X表示H或Cl、Y表示Li或Ag)

依記載於Tetrahedron 38, 1579(1982)之方法，使化合物(XIV、Y=Ag)與自公知方法所得之化合物(XIII、X=Cl)反應，或，使化合物(XIV、Y=Li)與化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

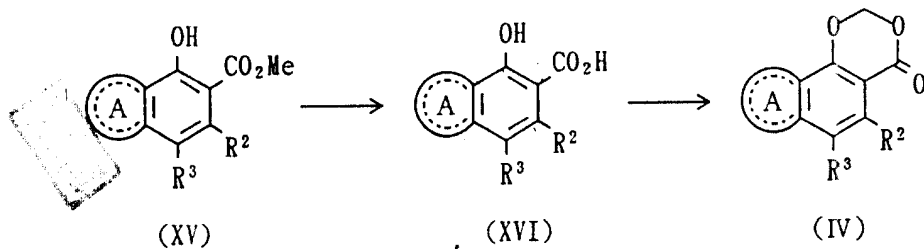
五、發明說明 ()

(XIII、X=H) 反應後藉氧化反應，可得到化合物(III)

。

[化合物(IV)的製造方法]

過程圖



(式中， R^2 、 R^3 、A 環之意義同前述)

依 Tetrahedron Lett., 3361(1976) 記載之方法處理以公知方法由化合物(XV)所得到之化合物(XVI)即可得到化合物(IV)。

又，化合物(XV)係可依記載於 H.P. Plaumann, J.G. Smith, and R. Rodrigo, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 354(1980) 之方法自化合物(II)得到，但亦可依記載於特開平 1-250316 號或特開平 3-72422 號之方法合成。

又，使用於上述 C 法之原料化合物及 VII，例如可依記載於後述之參考例 16~26 的方法製造之。

本發明化合物(I)及其製藥上容許之鹽可作為抗脂血症藥學組合物，可經口或非經口投藥。

經口投藥時，可使用如錠劑、散劑、膠囊劑、顆粒劑等之固形體，這些亦可含有常用之賦形劑、結合劑、稀釋劑、潤滑劑等之添加劑。又，亦可以水性或油性之懸濁劑、溶液、糖漿、酏劑等之溶劑投藥。又，非經口投藥時可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

使用注射劑等。

投藥量沒有一定的規定，可依患者之年齡、體重及狀態或疾患之程度亦或投藥方法等而異，但，通常成人每日約0.01~約50 mg/kg，尤以約0.1~約30 mg/kg 為佳。

以下，舉出實施例及參考例更詳細說明本發明，但本發明並不限定於此。

參考例1

6-乙基-4-氧-2-辛炔酸甲酯：III-1之合成

過程-1 (3-乙基-2-丙烯酸乙酯：2之合成)

在氮氣流下，將〔(乙氧羰基)甲基〕磷酸二乙酯25.0g (112 mmol) 加入60%氫氧化鈉4.46g (112 mmol, 1.0 eq.) 之苯150 ml 懸濁液中，並於室溫下攪拌1小時。反應液中加二乙基酮12.4 ml，並於60℃ 下攪拌11小時後，加入飽和氯化銨水溶液，再以乙酸乙酯萃取2次。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，用無水硫酸鎂，減壓蒸餾後得到10.1g (57.7%) 目的化合物2。

沸點：87~88℃ (25 mmHg)。

過程-2 (3-乙基戊烷酸乙酯：3之合成)

將10%鉑-碳0.65g加入含前述不飽和酯2 (10.0g, 64.1 mmol) 之乙醇50 ml溶液中，並在氮氣中、室溫下攪拌2小時。將反應液過濾，濾過物以乙醇50 ml 洗淨。合併濾液及洗淨液而得到目的飽和酯3的乙醇溶液。再將此溶液使用於以下之反應中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

過程 - 3 (3-乙基戊烷酸 : 4 的合成)

將 20% 氫氧化鈉水溶液 20 ml 加入前述酯 3 之乙醇溶液中，並於 60℃ 下攪拌 11 小時。於減壓濃縮反應液後之殘渣中加入 1N 鹽酸 100 ml，以乙酸乙酯萃取 2 次。萃取液以水和食鹽水洗淨後，再以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮後而得到 9.50g 目的化合物 4 之粗生成物。此物不經精製而使用於以下之反應中。

過程 - 4 (氯化 3-乙基戊烷酸 : 5 的合成)

將亞硫酸氯 7.0 ml (2.0 eq.) 加入前述羧酸 4 之苯溶液 40 ml 中，並於 60℃ 下攪拌 2 小時。於常壓下餾去反應液中之苯後，減壓蒸餾，而得到 7.50g (78.5%) 作為目的之酸氯化物 5 油狀物質。

沸點：66~67℃ (25 mmHg)。

過程 - 5 (6-乙基-4-氧-2-辛炔酸甲酯：III-1 之合成)

將丙炔酸甲酯銀乙炔化合物 3.07g (16.1 mmol) 加入前述酸氯化物 5 (2.65g、17.8 mmol) 之二氯乙烷溶液 50 ml 中，並加熱回流 18 小時。將回復至室溫之反應液過濾之，再減壓濃縮濾液。殘渣以矽膠管柱色層分析精製 (矽膠 65g；乙酸乙酯：正己烷 = 1：49~1：33)，而得到 2.24g (70.8%) 油狀物質化合物 III-1。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 0.88 (6H, t, J=7Hz) 1.23~1.52 (4H, m) 1.83~2.02 (1H, m) 2.55 (2H, d, J=7Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: δ (CDCl₃) 10.8, 25.9, 37.1, 49.5, 53.5, 77.8, 81.4, 153.1, 186.7 ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

參考例 2

4-(3,5-二-第三丁基-4-甲氧基甲氧基) 苯基-4-氧基-丁炔酸甲基酯：III-2之合成

過程 - 1

(3,5-二-第三丁基-4-羥基苯甲醛 乙撐二氧縮醛：7 之合成)

將乙二醇 35 ml、對甲苯磺酸 1.0g 加入 3,5-二第三丁基-4-羥基苯甲醛(6) 100g (0.427 mmol) 之苯溶液 400 ml 中，一面以汀·史達克管脫水一面加熱回流 2 日。在冰冷後之反應液中加入吡啶 1 ml，再加入飽和碳酸氫鈉水溶液後，以乙酸乙酯萃取 2 次。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，再以無水硫酸鎂乾燥之，經減壓蒸餾，而得 117g 粗生成物即化合物 7。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

過程 - 2

(3,5-二第三丁基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲醛 乙撐二氧基縮醛：8 之合成)

將冰冷下、60% 氫氧化鈉 18.8g (0.470 mmol、1.1 eq.) 之 DMF 懸濁液 100 ml 滴入前述縮醛 7 粗生成物之 DMF 溶液 200 ml 中。滴入終了後，再攪拌 30 分鐘，加入氫甲基甲基醚 38.9 ml (0.513 mmol、1.2 eq.)。同溫下攪拌 1 小時後，加入碳酸氫鈉水溶液，減壓下餾去 DMF。將水加入殘渣內，並以乙酸乙酯萃取乙次。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，再以無水硫酸鎂乾燥之。經減壓濃縮之殘渣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

以正己烷結晶，而得 105g (76.2%) 之目的化合物 8。

融點：107~109℃。

過程 - 3

[3,5-二第三丁基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲醛：9
之合成]

將冰冷下、1N鹽酸 5 ml 加入前述縮醛 8 (10.0g、30.1 mg) 之丙酮溶液 50 ml 中，一面回復至室溫一面攪拌 50 分鐘。反應液中加入碳酸氫鈉水溶液，再以正己烷萃取乙次。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。經減壓濃縮後之殘渣以甲醇-水結晶之，而得到 8.12g (94.0%) 之目的化合物 9。

融點：63~64℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 1.48(18H, s) 3.66(3H, s) 4.94(2H, s) 7.81(2H, s) 9.92(1H, s) ppm.

過程 - 4

[4-(3,5-二第三丁基-4-甲氧基甲氧基) 苯基-4-羥基-2-丁炔酸甲酯：10 之合成]

將冷卻至 -78℃ 之丙炔酸甲酯 1.78 ml (20.0 mmol) 加入氮氣流下、鋰二異丙基醯胺 (由二異丙基胺 3.08 ml 及 1.58N 正丁基鋰-正己烷溶液 14.2 ml 調製而成) 之 THF 溶液 60 ml 中。同溫下再攪拌 30 分鐘後，滴入醛 9 (5.56g、20.0 mmol) 之 THF 溶液 20 ml。滴入終了後，再攪拌 30 分鐘，於反應液中加入飽和氯化銨水溶液，再以乙酸乙酯萃取 2 次。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

鎂乾燥之。經減壓濃縮後之殘渣以矽膠管柱色層分析精製之（矽膠 100g；乙酸乙酯：正己烷 = 1：10~1：3），而得 6.16g（85.1%）油狀物質即化合物 10。此生成物不須精製即應用於以下反應之中。

過程 - 5

〔4-（3,5-二第三丁基-4-甲氧基甲氧基）苯基-4-氧基-2-丁炔酸甲酯：III-2之合成〕

將冰冷下 8N 約翰試藥 6.40 ml 滴入前述醇 10（6.61g、17.0 mmol）之丙酮溶液 60 ml 中。滴入終了後，攪拌 13 分鐘，加入異丙基醇 2.0 ml，一面回復至室溫一面攪拌 20 分鐘。減壓濃縮後之殘渣中加入水，並以醚萃取 2 次。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之，減壓濃縮，而得 5.91g 油狀物質即目的化合物 III-2 的粗生成物。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 1.47(18H, s) 3.66(3H, s) 3.90(3H, s) 4.94(2H, s) 8.05(2H, s) ppm.

參考例 3

2-（3,4-二甲氧基- α -羥基苯甲基）-3,4,5-三甲氧基苯甲醛 乙撐二氧基縮醛：II-1之合成

過程 - 1

（2-溴-3,4,5-三甲氧基苯甲醛乙撐二氧基縮醛：XI-1之合成）

進行如同參考例 2 之過程 - 1 的反應，自 2-溴-3,4,5-三甲氧基苯甲醛 (11) 8.25g (30.0 mmol) 獲得 9.60g 油

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()

狀目的物 XI-1 的粗生成物。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.89 (3H, s) 3.90 (6H, s) 4.05~4.22 (4H, m) 6.05 (1H, s) 7.01 (1H, s) ppm.

過程 - 2

氮氣流下將冰冷至 -78°C 之 1.55N 正丁基鋰 - 正己烷溶液 21.3 ml (33.0 mmol) 滴入前述縮醛 XI-1 粗生成物 9.60g 之 THF 溶液 120 ml 中。再於同溫下攪拌 20 分鐘後，加入 3,4-二甲氧基苯甲醛 4.98g (30.0 mmol)，並攪拌 30 分鐘。反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之，減壓濃縮，而得 12.8g 油狀物質即目的化合物 II-1 之粗生成物。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

參考例 4

2-[(3,5-二第三丁基-4-甲氧基甲氧基)- α -羥基苯甲基]-3,4,5-三甲氧基苯甲醛 乙撐二氧基縮醛：II-2 之合成

過程 - 1

進行如同參考例 3 過程 - 2 之反應，而自縮醛 XI-1 (參考例 3、過程 - 1) 與 3,5-二第三丁基-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲醛 9 (參考例 2、過程 - 3) 得到油狀之粗生成物即目的物 (II-2)。此目的物不須精製即使用於如下之反應中。

參考例 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

2-(3,4,5-三甲氧基- α -羥苯甲基)-3,4,5-三甲氧基苯甲醛 乙撐二氧基縮醛：II-3之合成

過程 - 1

進行如同參考例3過程-2之反應，而自縮醛XI-1(參考例3、過程-1)與3,4,5-三甲氧基苯甲醛得到油狀之粗生成物即目的物(II-3)。此生成物不須精製即使用於如下之反應中。

參考例6

2-(3,4-二甲氧基- α -羥苯甲基)-4,5-甲撐二氧基苯甲醛 乙撐二氧基縮醛：II-4之合成

過程 - 1

(2-溴-4,5-甲撐二氧基苯甲醛 乙撐二氧基縮醛：XI-2之合成)

進行如同參考例2過程-1之反應，而自2-溴-4,5-甲撐二氧基苯甲醛得到目的物XI-2之粗結晶。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.98~4.20(4H, m) 5.98(2H, s) 6.01(1H, s) 7.00(1H, s) 7.07(1H, s) ppm.

過程 - 2

進行如同參考例3過程-2之反應，而自縮醛XI-2與3,4-二甲氧基苯甲醛得到油狀之目的物(II-4)。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CD}_3\text{OD})$ 3.77(3H, s) 3.80(3H, s) 3.90~4.17(4H, m) 5.91(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$) 5.93(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$) 5.97(1H, s) 6.13(1H, s) 6.85(1H, s) 6.87(1H, s) 6.88(1H, s) 6.98(1H, s) 7.02(1H, s) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

參考例 7

6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基羧基-7,8,9-三甲氧基-4H-茚並[1,2-d][1,3]二噁烷-4-酮：IV-1之合成過程-1

[2,3-雙(甲氧基羧基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-6,7,8-三甲氧基羧基：12-1]

將冰冷下氯甲基甲基醚 9.09 ml (120 mmol、1.8 eq.) 加入由特開平 1-250316 號記載之方法所得到的 2,3-雙(甲氧基羧基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-6,7,8-三甲氧基羧基(XV-1)、32.2g (66.5 mmol) 及二異丙基乙胺 23.2 ml (133 mmol、2.0 eq.) 之二氯甲烷溶液 200 ml 中，回復至室溫同時攪拌 1.5 小時。反應液中加入冰、1N 鹽酸 500 ml，以二氯甲烷萃取。萃取液經水洗後，以無水硫酸鎂乾燥之，減壓濃縮而得到 35.8g 粗結晶即化合物 12-1。此化合物不須精製即使用於以下之反應中。

過程-2

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲氧基羧基-4-甲氧基甲氧基-6,7,8-三甲氧基-3-羧基：13-1]

將氫氧化鉀水溶液〔由氫氧化鉀 22.4g (399 mmol、6.0 eq.) 與水 40 ml 調製而成〕加入前述粗結晶化合物 12-1 35.8g (66.5 mmol) 之二噁烷 300 ml、甲醇 40 ml 中，並於室溫下攪拌 3 日。反應液中加入冰、濃鹽酸 50 ml，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，而得到 36.0g 粗結晶即目的之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

羧酸 13-1。此目的物不須精製即使用於如下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.28(3H,s) 3.50(3H,s) 3.71(3H,s)
3.84(3H,s) 3.90(3H,s) 3.93(3H,s) 4.03(3H,s) 5.28
(2H,s) 6.53(1H,br.s) 6.84(3H,br.s) 7.53(1H,s) ppm.

過程 - 3

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羰基-6
,7,8-三甲氧基-3-羧甲酸: XVI-1]

將冰冷下氯化三甲基矽烷 12.7 ml (99.8 mmol、1.5 eq.) 加入前述化合物 13-1 之粗生成物 36.0g (66.5 mmol) 及碘化鈉 15.0g (99.8 mmol、1.5 eq.) 之乙腈溶液 200 ml 中，並攪拌 35 分鐘。反應液中加入水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、硫代硫酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之，減壓濃縮。殘渣以 THF-甲醇結晶，而得到目的化合物 XVI-1 22.4g (71.4%，乃由化合物 XV-1 三過程合算)。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.27(3H,s) 3.48(3H,s) 3.85(3H,s)
3.90(3H,s) 3.93(3H,s) 4.03(3H,s) 6.34(1H,br.s) 6.85
(3H,br.s) 7.67(1H,s) 12.24(1H,br.s) ppm.

過程 - 4 (IV-1 之合成)

將氟化銻 24.2g (159 mmol、3.0 eq.) 及二碘甲烷 21.3g (79.5 mmol、1.5 eq.) 加入氮氣流下前述化合物 XVI-1 (25.0g、53.0 mmol) 之 DMF 溶液 175 ml 中，並於 120℃ 下攪拌 4 小時。反應液中加入冰水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、硫代硫酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明（ ）

，以無水硫酸鎂乾燥之，減壓濃縮。殘渣以乙酸乙酯-正己烷結晶，而得19.9g (77.6%) 之目的化合物(IV-1)。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.28(3H,s) 3.60(3H,s) 3.85(3H,s) 3.91(3H,s) 3.93(3H,s) 4.03(3H,s) 5.87(2H,s) 6.85(3H, br.s) 7.40(1H,s) ppm.

參考例 8

5-甲氧基羰基-7,8,9-三甲氧基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4H-苯並[1,2-d][1,3]二噁烷-4-酮：IV-3之合成過程-1

[2,3-雙(甲氧基羰基)-4-羥基-6,7,8-三甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)禁：XV-3]

依 H.P. PLAUMANN, J.G. Smith, and R. Rodorigo, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 354, (1980) 之方法，將乙炔二羧酸二甲酯 27.0 ml (220 mmol) 及對苯甲酸 95 mg 加入化合物 II-3 (參考例 5) 之粗生成物 96.0g (200 mmol) 之苯溶液 1 升中，並加熱回流 1 小時 20 分。冰冷反應液，濾取析出之結晶後，再以甲醇再結晶而得 52.8g (51.1% 乃由化合物 11 三過程合算)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.32(3H,s) 3.51(3H,s) 3.82(6H,s) 3.90(6H,s) 3.93(3H,s) 4.04(3H,s) 6.52(2H,s) 7.66 (1H,s) 12.42(1H,s) ppm.

過程-2

[2,3-雙(甲氧基羰基)-4-甲氧基甲氧基-6,7,8-三

五、發明說明 ()

甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基) 禁：12-3]

進行如同參考例 2 過程 - 2 之反應，而自前述禁 XV-3 (20.6g、40.0 mmol) 得到目的物 12-3 的粗生成物 25.6g。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.33(3H,s) 3.50(3H,s) 3.68(3H,s) 3.82(6H,s) 3.90(9H,s) 4.03(3H,s) 5.23(2H,s) 6.53(2H,s) 7.56(1H,s) ppm.

過程 - 3

[2-甲氧基羰基-4-甲氧基甲氧基-6,7,8-三甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-禁甲酸：13-3]

進行如同參考例 7 過程 - 2 之反應，而自前述化合物 12-3 (過程 - 2) 之粗生成物 25.7g (40.0 mmol) 得到 23.3g 目的物 13-3 之粗生成物。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.34(3H,s) 3.52(3H,s) 3.71(3H,s) 3.82(6H,s) 3.91(6H,s) 4.04(3H,s) 5.28(2H,s) 6.53(2H,s) 7.51(1H,s) ppm.

過程 - 4

[4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3-禁甲酸：XVI-3]

進行如同參考例 7 過程 - 3 之反應，而自前述化合物 13-3 (過程 - 3) 之粗生成物 23.3g (40.0 mmol) 得到 19.4g (96.4%、由化合物 XV-3 三過程合算) 結晶之目的物 XVI-3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 ()

融點：167~171℃ (醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.33(3H, s) 3.51(3H, s) 3.82(6H, s)
3.91(6H, s) 4.04(3H, s) 6.53(2H, s) 7.66(1H, s) 12.35
(1H, s) ppm.

過程 - 5 (IV-3之合成)

進行如同參考例7過程-4之反應，而自化合物XVI-3
(過程-4) 19.4g (38.6 mmol) 得到13.9g (70.1%)
結晶化合物(IV-3)。

融點：225~228℃ (丙酮)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.34(3H, s) 3.62(3H, s) 3.82(6H, s)
3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 4.04(3H, s) 5.87(2H, s) 6.53
(2H, s) 7.40(1H, s) ppm.

參考例9

6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基羧基-8,9-甲撐二
氧基-4H-苯並[1,2-d][1,3]二噁烷-4-酮：IV-4之合成
過程 - 1

[2,3-雙(甲氧基羧基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-
4-羥基-6,7-甲撐二氧基萘：XV-4之合成]

進行如同參考例8過程-1之反應，而自化合物(II-4)
(參考例6) 16.7g (46.3 mmol) 得到14.1g (69.2%)
結晶之目的物XV-4。

融點：168~170℃ (甲醇)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.56(3H, s) 3.85(3H, s) 3.93(3H, s)
)3.95(3H, s) 6.06(2H, s) 6.74~6.97(4H, m) 7.75(1H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 ()

12.23(1H,s) ppm.

過程 - 2

[2,3-雙(甲氧基羰基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-6,7-甲撐二氧基禁:12-4之合成]

進行如同參考例2過程-2之反應，而自前述禁XV-4(過程-1)4.40g(10.0 mmol)得到目的物12-4之粗結晶5.02g。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.55(3H,s) 3.65(3H,s) 3.85(3H,s) 3.91(3H,s) 3.95(3H,s) 5.21(2H,s) 6.07(2H,s) 6.78~6.98(4H,m) 7.61(1H,s) ppm.

過程 - 3

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲氧基羰基-4-甲氧基甲氧基-6,7-甲撐二氧基-3-禁甲酸:13-4]

進行如同參考例7過程-2之反應，而自化合物12-4(過程-2)之粗生成物5.02g(10.0 mmol)得到4.65g目的物13-4之粗結晶。此目的物不須精製即使用於以下之反應中。

過程 - 4

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7-甲撐二氧基-3-禁甲酸:XVI-4]

進行如同參考例7過程-3之反應，而自化合物13-4(過程-3)之粗生成物4.65g(10.0 mmol)得到3.48g(81.8%、由化合物XV-4三過程合算)結晶之目的物XVI-4。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

融點：187~192℃ (醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ 3.55(3H,s) 3.85(3H,s) 3.95(3H,s) 6.06(2H,s) 6.76(1H,s) 6.80~6.98(3H,m) 7.74(1H,s) ppm.

過程 - 5

進行如同參考例 7 過程 - 4 之反應，而自化合物 XVI-4 (過程 - 4) 4.51g (10.6 mmol) 得到 3.38g (72.8%) 結晶之化合物 (IV-4)。

融點：272~275℃ (酮)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.67(3H,s) 3.86(3H,s) 3.95(3H,s) 5.86(2H,s) 6.11(2H,s) 6.82~7.00(4H,m) 7.52(1H,s) ppm.

參考例 10

[6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基羰基-4H-[1]苯並噻吩甲基[4,5-d][1,3]二噁烷-4-酮：IV-5之合成]

過程 - 1

[5,6-雙(甲氧基羰基)-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(甲氧基甲氧基)苯並[b]噻吩：12-5]

進行如同參考例 2 過程 - 2 之反應，而自依特開平 3-72422 號記載之方法獲得的 5,6-雙(甲氧基羰基)-4-羥基-7-(3,4-二甲氧基苯基)苯並[b]噻吩(XV-5) 4.71g (11.7 mmol) 中反應得到 5.90g 目的物 12-5 的粗生物。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.61(3H,s) 3.65(3H,s) 3.87(3H,s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

五、發明說明 ()

3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 5.26(3H, s) 6.91~7.06(3H, m)
7.56(1H, d, J=5.6Hz) 7.61(1H, d, J=5.6Hz) ppm.

過程 - 2

[7-(3,4-二甲氧基苯基)-6-甲氧基羰基-4-(甲氧基甲氧基)苯並[b]噻吩-5-羧酸: 13-5]

進行如同參考例7過程-2之反應，而自化合物12-5(過程-1)之粗生成物5.90g (11.7 mmol)得到目的物13-5之粗生成物5.16g。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.65(3H, s) 3.68(3H, s) 3.88(3H, s)
3.95(3H, s) 5.34(2H, s) 6.95~7.07(3H, m) 7.60(2H, s)
ppm.

過程 - 3

[7-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-6-(甲氧基羰基)苯並[b]噻吩-5-羧酸: XVI-5]

進行如同參考例7過程-3之反應，而自化合物13-5(過程-2)之粗生成物5.16g (11.7 mmol)得到2.72g (59.8%、由化合物XV-5三過程合算)結晶之目的物XVI-5。

融點: 180~186 (甲醇)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ 3.63(3H, s) 3.87(3H, s) 3.95(3H, s) 6.90~7.10(3H, m) 7.44(1H, d, J=5.6Hz) 7.68(1H, d, J=5.6Hz) ppm.

過程 - 4 (IV-5之合成)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

進行如同參考例 7 過程 - 4 之反應，而自化合物 XVI-5 (過程 - 3) 2.72g 得到 2.35g (83.8%) 結晶之化合物 (IV-5)。

融點：215~216 (甲醇)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.74(3H,s) 3.88(3H,s) 3.95(3H,s) 5.85(2H,s) 6.93~7.10(3H,m) 7.59(2H,s) ppm.

實施例 1：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁：化合物 I-1 之合成

(A 法)

將對-甲苯磺酸 13 mg 加入乙炔 III-1 (參考例 1) 2.23g (11.4 mmol) 及化合物 II-1 (參考例 3) 4.63g (11.4 mmol) 之苯溶液 100 ml 中，並加熱回流 1 小時。反應液經減壓濃縮後之殘渣以中壓矽膠管柱色層分析精製之 (矽膠 500g; 乙酸乙酯：二氯甲烷 = 1:20)，繼而以二異丙基醚結晶，而得到目的化合物 (I-1) 1.84g (29.8%)。

(B 法)

於氬氣下，將冰冷之 0.70M 溴化 (2-乙基) 丁基鎂-THF 溶液 43.0 ml (30.1 mmol 3.01 eq.) 以 10 分鐘滴入化合物 IV-1 (參考例 7) 4.84g (10.0 mmol) 之二氯甲烷溶液 150 ml 中，相同溫度下攪拌 30 分鐘。將飽和氯化銨水溶液加入反應液中，再以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鎂乾燥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

萃取液後，經減壓濃縮後之殘渣以中壓矽膠管柱色層分析精製之（矽膠 150g；乙酸乙酯：正己烷 = 1：2），繼而，以乙酸乙酯 - 正己烷進行結晶，而得到目的化合物 (I-1) 3.40g (57.1%)。於此所得到之化合物 (I-1) 的物性係與依 A 法所得到者相同。

實施例 2 ~ 10

實施例 2：

3-乙醯-1-(3,4-二甲基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化甲基鎂以外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得標題化合物。

實施例 3：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-3-(2-甲基-1-氧基-丙基)-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化異丙基鎂以外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 4：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-乙基-1-氧基丁基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 1-乙基丙基鎂以外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 5：

3-環己甲醯基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

除使用溴化環己基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 6：

3-苯甲醯-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 7：

3-(2-環己基-1-氧基乙基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化環己基甲基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 8：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-3-(2-苯基-1-氧基乙基)-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化苯甲醯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 9：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-3-[2-(4-甲氧基苯基)-1-氧基乙基]-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 4-甲氧基苯基甲基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 10：

3-[(3,5-二異丙基-4-羥基)苯甲醯]-1-(3,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 ()

甲氧基苯基) -4-羟基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 3,5-二異丙基-4-(甲氧基甲氧基) 苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，再進行脫甲氧基甲基處理，而得到標題化合物。

又，上述實施例化合物之構造如示於表 1 中，並將物性值表示於表 2 及表 3 中。

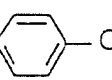
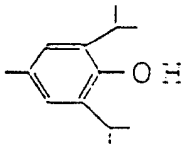
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

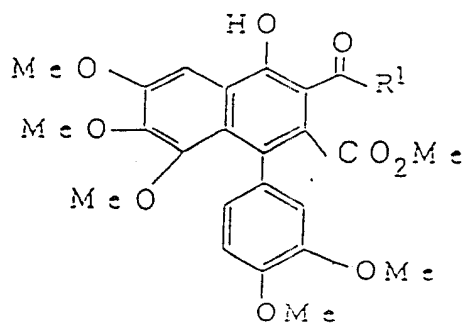
裝

訂

五、發明說明 ()

表 1

實施例	R ¹
1	$-\text{CH}_2\text{CHEt}_2$
2	$-\text{Me}$
3	$-\text{CHMe}_2$
4	$-\text{CHEt}_2$
5	
6	
7	$-\text{CH}_2-$ 
8	$-\text{CH}_2-$ 
9	$-\text{CH}_2-$  $-\text{OMe}$
10	



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

表 2

實施例編號	融點(°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) ppm	IR ν max(cm^{-1})
1	129~130 (異丙基醚)	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.96~2.12(1H, m) 2.73(2H, d, J=6Hz) 3.25(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.04(3H, s) 6.78~6.90(3H, m) 7.73(1H, s) 14.38(1H, s)	(CHCl_3) 2968, 1729, 1606, 1576, 1514, 1489, 1464, 1412, 1139, 1064, 1028
2	151~152 (乙酸乙酯-異丙基醚)	2.55(3H, s) 3.25(3H, s) 3.46(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.85(3H, m) 7.73(1H, s) 14.70(1H, s)	(nu) 1725, 1605, 1574, 1513, 1412, 1220, 1128, 1024, 840
3	106~107 (異丙基醚-正己烷)	1.15(3H, d, J=7Hz) 1.16(3H, d, J=7Hz) 3.09~3.20(1H, m) 3.24(3H, s) 3.43(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.79~6.90(3H, m) 7.71(1H, s) 13.76(1H, s)	(nu) 1724, 1604, 1579, 1510, 1410, 1195, 1133, 1104, 1024, 988, 959, 843
4	98~99 (異丙基醚-石油醚)	0.82(3H, t, J=8Hz) 0.83(3H, t, J=8Hz) 1.42~1.60(2H, m) 1.64~1.81(2H, m) 2.78~2.90(1H, m) 3.24(3H, s) 3.42(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.87(3H, m) 7.72(1H, s) 14.18(1H, s)	(nu) 1714, 1606, 1580, 1516, 1489, 1410, 1240, 1199, 1138, 1061, 1027
5	150~151 (異丙基醚)	1.15~1.90(10H, m) 2.70~2.90(1H, m) 3.24(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.87(3H, m) 7.71(1H, s) 13.99(1H, s)	(nu) 1714, 1606, 1582, 1516, 1489, 1410, 1240, 1197, 1142, 1107, 1063, 1027, 1004

五、發明說明()

209115

A6
B6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

表 3

實施例 編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	IR ν max(cm ⁻¹)
6	139~140 (乙酸乙酯-異丙基醚)	2.71(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.89(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.83(3H, m) 7.34~7.68(5H, m) 7.41(1H, s) 12.44(1H, s)	(nujol) 1727, 1598, 1573, 1509, 1486, 1409, 1213, 1125, 1049, 1022
7	119~120 (乙酸乙酯-異丙基醚)	0.81~1.40(4H, m) 1.55~1.68(6H, m) 1.85~2.10(1H, m) 2.67(2H, d, J=7Hz) 3.25(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.80~6.88(3H, m) 7.73(1H, s) 14.41(1H, s)	(nujol) 1721, 1614, 1600, 1568, 1515, 1484, 1405, 1241, 1134, 1022, 982, 917
8	171~173 (二氯甲烷-異丙基醚)	3.26(3H, s) 3.46(3H, s) 3.88(3H, s) 3.90(3H, s) 3.94(3H, s) 4.02(3H, s) 4.17(2H, s) 6.83~6.90(3H, m) 7.20~7.40(5H, m) 7.72(1H, s) 14.24(1H, s)	(nujol) 1720, 1618, 1601, 1581, 1515, 1490, 1413, 1240, 1197, 1141, 1102, 1060, 1023
9	85~87 (乙酸乙酯-醚)	3.26(3H, s) 3.46(3H, s) 3.80(3H, s) 3.87(3H, s) 3.90(3H, s) 3.94(3H, s) 4.02(3H, s) 4.11(2H, s) 6.80~6.93(5H, m) 7.11(2H, d, J=8Hz) 7.72(1H, s) 14.25(1H, s)	(nujol) 1739, 1716, 1610, 1581, 1514, 1489, 1413, 1247, 1198, 1133, 1103, 1060, 1022
10	114~115 (乙酸乙酯-醚)	1.24(6H, d, J=7Hz) 1.26(6H, d, J=7Hz) 2.79(3H, s) 3.06~3.20(2H, m) 3.26(3H, s) 3.82(3H, s) 3.89(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 5.26(1H, br, s) 6.72~6.81(2H, m) 6.86(1H, d, J=1.5Hz) 7.40(2H, s) 7.72(1H, s) 11.87(1H, s)	(nujol) 3442, 1742, 1713, 1581, 1202, 1133, 1055, 1026

五、發明說明 ()

五、發明說明 ()

實施例 11：

3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基) 禁之合成

除使用以式 (IV-3) 表示之化合物外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到標題化合物。

實施例 12：

1-(3,5-二-第三丁基-4-羥基) 苯基-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

過程 - 1

[1-(3,5-二-第三丁基-4-甲氧基甲氧基) 苯基-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-羥基羧基-6,7,8-三甲氧基禁：14]

如同實施例 1 之 A 法進行反應，自乙炔 III-1 (參考例 1) 4.11g (20.9 mmol) 及化合物 II-2 (參考例 4) 11.9g (22.8 mmol、1.1 eq.) 而得到目的化合物 14 及其結構異構物 15 之混合物 11.0 (80.7%)。此物不經分離即使用於如下之反應中。

過程 - 2

如同參考例 7 之過程 - 3 進行反應，自化合物 14 及 15 之混合物 (過程 - 1) 11.0g (16.8 mmol) 而得到結晶之目的化合物 4.50g (35.3%)。

實施例 13：

3-(3,5-二-第三丁基-4-羥基) 苯甲醯基-1-(3,5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 ()

二-第三丁基-4-羥基) 苯基-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,
8-三甲氧基禁之合成

過程 - 1

[3-(3,5-二-第三丁基-4-甲氧基甲氧基) 苯甲醯基
-1-(3,5-二-第三丁基-4-羥基) 苯基-4-羥基-2-羥基羰
基-6,7,8-三甲氧基禁: 16]

如同實施例 1 之 A 法進行反應, 自乙炔 III-2 (參考
例 2) 5.91g (16.4 mmol) 及化合物 II-2 (參考例 4)
9.84g (19.0 mmol、1.16 eq.) 而得到油狀之目的化合物
16、1.71g (12.8%)。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 1.40(18H, s) 1.41(18H, s) 2.69(3H,
s) 3.14(3H, s) 3.64(3H, s) 3.65(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06
(3H, s) 4.86(2H, s) 4.87(2H, s) 7.09(2H, s) 7.54(2H, s)
7.72(1H, s) 12.10(1H, s) ppm.

過程 - 2

如同參考例 7 之過程 - 3 進行反應, 自化合物 16 (過
程 - 1) 1.71g (2.09 mmol) 而得結晶之目的化合物 1.02g
(66.8%)。

實施例 14:

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-乙基-1-氧基戊基)
-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7-甲撐二氧基禁之合成

過程 - 1

如同實施例 1 之 A 法進行反應, 自乙炔 III-1 (參考
例 1) 216 mg (1.10 mmol) 及化合物 II-4 (參考例 6)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

360 mg (1.00 mmol) 而得到結晶之目的化合物 116 mg (23.5%)。

又，除使用 (IV-4) (參考例 9) 之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而得到與 A 法相同之目的化合物。

實施例 15：

7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-乙基-1-氧基戊基)
-4-羥基-6-(甲氧基羰基)苯並[b]噻吩

除使用化合物 (IV-5) (參考例 10) 之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應而得到目的化合物。

上述實施例化合物之構造如示於表 4 中，並將物性值示於表 5 中。

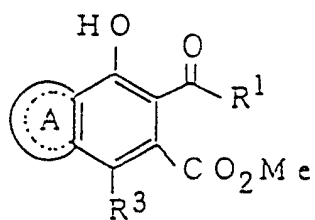
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

表 4



(I)

實施例	R ¹	R ³	A環
11	-CH ₂ CHEt ₂		
12	-CH ₂ CHEt ₂		
13			
14	-CH ₂ CHEt ₂		
15	-CH ₂ CHEt ₂		

表 5

實施例編號	融點 (°C)	¹ H-NMR δ (CDCl ₃) ppm	IR ν max (cm ⁻¹)
1 1	99~102 (醚-正戊烷)	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.98~2.13(1H, m) 2.73(2H, d, J=6Hz) 3.31(3H, s) 3.47(3H, s) 3.83(6H, s) 3.90(6H, s) 4.04(3H, s) 6.53(2H, s) 7.73(1H, s) 14.40(1H, s)	(CHCl ₃) 2960, 2940, 1725, 1600, 1583, 1487, 1460, 1432, 1401, 1379, 1126, 1070
1 2	119~120 (甲醇-水)	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.40(4H, m) 1.44(18H, s) 1.98~2.13(1H, m) 2.74(2H, d, J=6Hz) 3.13(3H, s) 3.34(3H, s) 3.89(3H, s) 4.03(3H, s) 5.14(1H, s) 7.04(2H, s) 7.72(1H, s) 14.41(1H, s)	(CHCl ₃) 3604, 2968, 1721, 1606, 1574, 1489, 1464, 1435, 1413, 1380, 1071
1 3	267~274 (二氯甲烷-甲醇-水)	1.40(18H, s) 1.41(18H, s) 2.70(3H, s) 3.16(3H, s) 3.92(3H, s) 4.05(3H, s) 5.07(1H, s) 5.65(1H, s) 6.72(2H, s) 7.52(2H, s) 7.71(1H, s) 12.01(1H, s)	(CHCl ₃) 3658, 2968, 1742, 1711, 1607, 1587, 1490, 1464, 1435, 1414, 1375, 1069
1 4	124~126 (醚-正戊烷)	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.96~2.16(1H, m) 2.73(2H, d, J=7Hz) 3.51(3H, s) 3.86(3H, s) 3.96(3H, s) 6.06(2H, s) 6.72~6.98(4H, m) 7.81(1H, s) 14.17(1H, s)	(CHCl ₃) 2975, 1730, 1623, 1610, 1586, 1517, 1463, 1176, 1142, 1043, 1028, 945
1 5	84~86 (醚-正戊烷)	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.97~2.15(1H, m) 2.74(2H, d, J=7Hz) 3.59(3H, s) 3.88(3H, s) 3.95(3H, s) 6.92~6.99(3H, m) 7.45(1H, d, J=6Hz) 7.72(1H, d, J=6Hz) 13.34(1H, s)	(CHCl ₃) 2960, 1728, 1625, 1586, 1513, 1462, 1435, 1416, 1174, 1139, 1091, 1077, 1042, 1023

五、發明說明 ()

20915

A6
B6

五、發明說明 ()

實施例 16~30

實施例 16：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-3-
(1-氧基丙基) -6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化乙基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 17：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-3- (2-甲基苯甲醯基) -6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 2-甲基苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 18：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-3- (3-甲基苯甲醯基) -6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 3-甲基苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 19：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-3- (4-甲基苯甲醯基) -6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 4-甲基苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 20：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-3- (2-甲氧基苯甲醯基) -2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

除使用溴化 2-甲氧基苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 21：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-3- (3-甲氧基苯甲醯基) -2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 3-甲氧基苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 22：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-3- (4-甲氧基苯甲醯基) -2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 4-甲氧基苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 23：

3- (4-溴苯甲醯基) -1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 4-氯苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 24：

3- (3,4-二甲氧基苯甲醯基) -1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 3,4-二甲氧基苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 25：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-3-
(2-羧甲醯基) -6,7,8-三甲氧基羰

除使用溴化2-羧基鎂之外，其餘如同實施例1之B法進行反應，而自化合物(IV-1)得到標題化合物。

實施例26：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -3- (4-氟苯甲醯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基--6,7,8-三甲氧基羰

除使用溴化4-氟苯基鎂之外，其餘如同實施例1之B法進行反應，而自化合物(IV-1)得到標題化合物。

實施例27：

3- (2,4-二氟苯甲醯基) -1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基羰

除使用溴化2,4-二氟苯基鎂之外，其餘如同實施例1之B法進行反應，而自化合物(IV-1)得到標題化合物。

實施例28：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-3-
[4- (三氟甲基) 苯甲醯基] -6,7,8-三甲氧基羰

除使用溴化4- (三氟甲基) 苯基鎂之外，其餘如同實施例1之B法進行反應，而自化合物(IV-1)得到標題化合物。

實施例29：

1- (3,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-3-
[4- (1-丙基) 苯甲醯基] -6,7,8-三甲氧基羰

除使用溴化4- (正丙基) 苯基鎂之外，其餘如同實施

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

實施例 30：

3-[4-(第三丁基)苯甲醯基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

除使用溴化 4-(第三丁基)苯基鎂之外，其餘如同實施例 1 之 B 法進行反應，而自化合物 (IV-1) 得到標題化合物。

又，上述實施例化合物之構造如示於表 6 中，其物性值亦示於表 7、8、9。

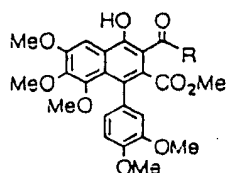
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

表 6



實施例編號

16 R = Et

17 R =

18 R =

19 R =

20 R =

21 R =

22 R =

23 R =

24 R =

25 R =

實施例編號

26 R =

27 R =

28 R =

29 R =

30 R =

31 R = -C₂F₅

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表 7

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν max cm ⁻¹
1 6	145~146 (乙酸乙酯 -異丙基醚)	1. 18(3H, t, J=7. 2Hz) 2. 81~2. 91(2H, m) 2. 25(3H, s) 3. 45(3H, s) 3. 86(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 93(3H, s) 4. 03(3H, s) 6. 80~6. 85(3H, m) 7. 74(1H, s) 14. 60 (1H, s)	(nujol) 1730, 1604, 1577, 1202, 1117, 1023
1 7	159~160 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2. 40(3H, s) 2. 65(3H, s) 3. 23(3H, s) 3. 81(3H, s) 3. 87(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 77(3H, br. s) 7. 08~7. 35(4H, m) 7. 77(1H, s) 13. 57(1H, s)	(CHCl ₃) 1740, 1712, 1604, 1583, 1514, 1489, 1462, 1411, 1138, 1056
1 8	125~126 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2. 36(3H, s) 2. 72(3H, s) 3. 23(3H, s) 3. 83(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 77~6. 84 (3H, m) 7. 25~7. 47(4H, m) 7. 74(1H, s) 12. 47(1H, s)	(CHCl ₃) 1739, 1713, 1601, 1583, 1514, 1488, 1462, 1411, 1130, 1057, 1027
1 9	165~167 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2. 37(3H, s) 2. 76(3H, s) 3. 24(3H, s) 3. 83(3H, s) 3. 89(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 78~6. 86 (3H, m) 7. 20(2H, d, J=8. 0Hz) 7. 55(2H, d, J=8. 0Hz) 7. 73(1H, s) 12. 26(1H, s)	(CHCl ₃) 1739, 1713, 1605, 1585, 1514, 1489, 1464, 1411, 1131, 1056
2 0	183~184 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2. 70(3H, s) 3. 23(3H, s) 3. 78(3H, s) 3. 80(3H, s) 3. 87(3H, s) 3. 91(3H, s) 4. 06(3H, s) 6. 76(3H, br. s) 6. 84~7. 00(2H, m) 7. 27~7. 43(2H, m) 7. 78(1H, s) 13. 68(1H, s)	(CHCl ₃) 1738, 1714, 1601, 1582, 1514, 1490, 1463, 1412, 1135, 1058

五、發明說明 ()

209315

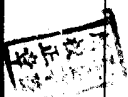
A6
B6

表 8

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
2 1	119~121 (異丙基醚)	2.77(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(6H, s) 3.89(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.77~6.85(3H, m) 7.00~ 7.07(1H, m) 7.16~7.34(3H, m) 7.74(1H, s) 12.41 (1H, s)	1738, 1711, 1598, 1581, 1511, 1487, 1460, 1410, 1130, 1055
2 2	151~152 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2.83(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(6H, s) 3.89(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(3H, s) 4.05(3H, s) 6.80~6.93 (5H, m) 7.66(2H, d, J=6.9Hz) 7.71(1H, s) 11.97 (1H, s)	1738, 1713, 1600, 1510, 1461, 1412, 1168, 1055, 1028
2 3	165~166 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2.79(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.86(3H, m) 7.38 (2H, d, J=8.8Hz) 7.58(2H, d, J=8.8Hz) 7.73(1H, s) 12.30(1H, s)	1739, 1712, 1602, 1583, 1512, 1489, 1462, 1411, 1131, 1090, 1056
2 4	146~148 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2.85(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(6H, s) 3.93(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.88 (4H, m) 7.24~7.33(2H, m) 7.72(1H, s) 11.87(1H, s)	1738, 1714, 1597, 1583, 1513, 1463, 1414, 1140, 1059, 1025
2 5	151~152 (二氯甲烷 -異丙基醚)	2.40(3H, s) 3.25(3H, s) 3.82(3H, s) 3.86(3H, s) 3.93(3H, s) 4.07(3H, s) 6.74~6.88(3H, m) 7.46~ 7.61(2H, m) 7.77~7.93(5H, m) 8.04(1H, br. s) 12.49(1H, s)	1738, 1712, 1605, 1584, 1513, 1488, 1461, 1411, 1131, 1054

五、發明說明 ()

A6
B6

209 15

表 9

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
26	151~153 (二氯甲烷-甲醇)	2.79(3H, s), 3.24(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78~6.85(3H, m), 7.07(2H, t, J=8.6Hz), 7.63~7.72(2H, m), 7.73(1H, s), 12.20(1H, s)	1738, 1712, 1600, 1585, 1510, 1488, 1462, 1435, 1410, 1371, 1230, 1155, 1131, 1056, 1028, 848
27	159~161 (二氯甲烷-甲醇)	2.84(3H, s), 3.23(3H, s), 3.82(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.76~6.95(5H, m), 7.37~7.50(1H, m), 7.76(1H, s), 13.01(1H, s)	1736, 1713, 1608, 1585, 1512, 1488, 1463, 1434, 1413, 1235, 1131, 1056, 1027, 970, 853
28	108~110 (二氯甲烷-甲醇)	2.69(3H, s), 3.24(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 4.07(3H, s), 6.76~6.84(3H, m), 7.62~7.73(4H, m), 7.76(1H, s), 12.57(1H, s)	1737, 1711, 1605, 1580, 1511, 1488, 1461, 1433, 1410, 1373, 1323, 1171, 1135, 1064, 1017
29	125~126 (異丙基醚)	0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.53~1.72(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.4Hz), 2.74(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78~6.85(3H, m), 7.19(2H, d, J=8.0Hz), 7.56(2H, d, J=8.0Hz), 7.73(1H, s), 12.30(1H, s)	2950, 1739, 1714, 1605, 1584, 1514, 1489, 1464, 1435, 1413, 1373, 1132, 1057
30	156~157 (異丙基醚)	1.30(9H, s), 2.70(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.82(3H, s), 7.41(2H, d, J=8.2Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.74(1H, s), 12.42(1H, s)	2965, 1739, 1714, 1607, 1586, 1515, 1490, 1465, 1436, 1411, 1374, 1133, 1058, 1029
31	213~215 (二氯甲烷-甲醇)	3.23(3H, s), 3.49(3H, s), 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 4.04(3H, s), 6.70~6.88(3H, m), 7.67(1H, s), 10.06(1H, s)	3565~2345, 1743, 1688

五、發明說明 ()

A6
B6

209.15

五、發明說明 ()

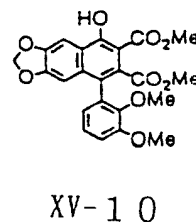
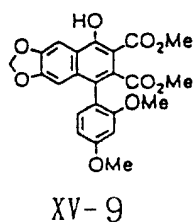
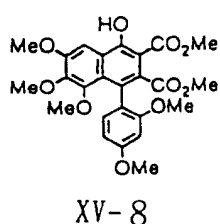
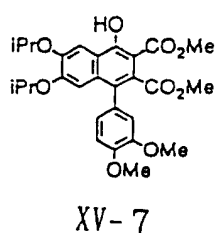
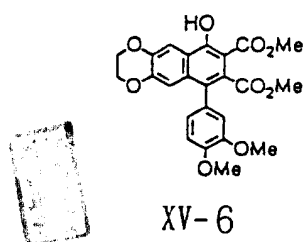
實施例 31:

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羰基-3-(五氟-1-氧基丙基)-6,7,8-三甲氧基禁

在氮氣流、 -78°C 之下，將 $1.5\text{M MeLi} \cdot \text{LiBr}$ 醚溶液 1.3 ml (2.0 mmol) 滴入含化合物 IV-1 (參考例 7) 260 mg (0.54 mmol) 與五氟碘化乙烷 900 mg (3.7 mmol) 之乾燥二氯甲烷 15 ml 溶液中。滴完後，在同溫度下攪拌 15 分鐘。將飽和氯化銨水溶液加入反應液中後，以二氯甲烷萃取。並於水洗後，以無水硫酸鎂乾燥萃取液。以甲醇洗淨在減壓下餾去溶劑後之殘渣，而得到目的物之粗結晶 240 mg 。繼而，由二氯甲烷-甲醇再結晶而得到目的物 170 mg (56%)。又，合成獲得之化合物的構造如示於表 6 中，其物性如示於表 9 中。

參考例 11~15

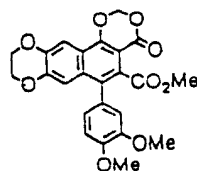
使用以下式表示之化合物 (XV):



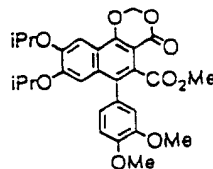
五、發明說明 ()

並依參考例 7 之記載，分別合成以下式表示之化合物 (IV)

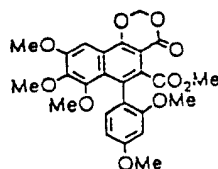
。



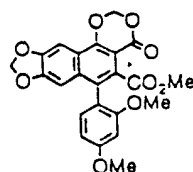
IV-6



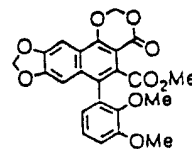
IV-7



IV-8



IV-9



IV-10

此等本發明化合物之原料物質的物性值如示於下：

• XV-6：融點：172~173℃（二氯甲烷-甲醇）

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.56(3H, s) 3.85(3H, s) 3.92(3H, s)
3.94(3H, s) 4.32(4H, s) 6.80~6.95(4H, m) 7.89(1H, s)
12.31(1H, s) ppm.

• XV-7：融點：120~121℃（二氯甲烷-甲醇）

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.25(3H, d, J=2.4Hz) 1.28(3H, d, J=2.4Hz)
1.42(6H, d, J=9Hz) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.93(3H, s)
3.96(3H, s) 4.29~4.41(1H, m) 4.65~4.77(1H, m) 6.79(1H, s)
6.83~6.95(3H, m) 7.80(1H, s) 12.29(1H, s) ppm.

• XV-8：融點：145~146℃（二氯甲烷-甲醇）

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.26(3H, s) 3.47(3H, s) 3.67(3H, s)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()

3.85(3H,s) 3.88(3H,s) 3.96(3H,s) 4.02(3H,s) 6.43~
6.48(3H,m) 7.01~7.06(1H,m) 7.65(1H,s) 12.40(1H,s)
ppm.

• XV-9：融點：176~177℃ (二氯甲烷- 甲醇)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.53(3H,s) 3.67(3H,s) 3.87(3H,s)
3.91(3H,s) 6.04(2H,d,J=4.6Hz) 6.51(2H,m) 6.64(1H,s)
7.04(1H,d,J=9Hz) 7.74(1H,s) 12.20(1H,s) ppm.

• XV-10：融點：234~236℃ (二氯甲烷- 甲醇)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.56(3H,s) 3.60(3H,s) 3.92(6H,s)
6.03(2H,s) 6.66(1H,s) 6.73~6.77(1H,m) 6.97~7.13
(2H,m) 7.74(1H,s) 12.22(1H,s) ppm.

參考例 11(IV-6)：融點：288~289℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.67(3H,s) 3.85(3H,s) 3.95(3H,s)
4.35(4H,s) 5.86(2H,s) 6.84~6.95(3H,m) 7.05(1H,s)
7.67(1H,s) ppm.

參考例 12(IV-7)：融點：201~203℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.28(3H,d,J=1.8Hz) 1.28(3H,d,J=
1.8Hz) 1.44(6H,d,J=6.2Hz) 3.68(3H,s) 3.85(3H,s)
3.96(3H,s) 4.32~4.44(1H,m) 4.64~4.76(1H,m) 5.86
(2H,s) 6.87~6.94(4H,m) 7.54(1H,s).

參考例 13(IV-8)：融點：178~180℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.28(3H,s) 3.58(3H,s) 3.67(3H,s)
3.86(3H,s) 3.90(3H,s) 4.02(3H,s) 5.82~5.91(2H,m)
6.45~6.50(2H,m) 7.04~7.09(1H,m) 7.39(1H,s) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

參考例 14(IV-9)：融點：225~227℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.64(3H,s) 3.67(3H,s) 3.87(3H,s)
5.82~5.89(2H,m) 6.07~6.09(2H,m) 6.54~6.58(2H,m)
6.76(1H,s) 7.04~7.08(1H,m) 7.49(1H,s) ppm.

參考例 15(IV-10)：融點：229~230℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.62(3H,s) 3.66(3H,s) 3.93(3H,s)
5.83~5.91(2H,m) 6.07(2H,s) 6.74~6.78(2H,m) 6.99~
7.15(2H,m) 7.50(1H,s) ppm.

實施例 32~34

依實施例 1 之 B 法，並使用化合物(IV-4)(參考例 9)
) 進行反應，合成以下實施例之化合物。

實施例 32：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7-
-乙撐二氧基-3-(1-氧基丙基) 禁

實施例 33：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-乙基-1-氧基丁基)-
-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7-(乙撐二氧基) 禁

實施例 34：

3-(4-氯苯甲醯)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-
-2-甲氧基羰基-6,7-(乙撐二氧基) 禁

上述化合物之構造如示於以下之表 10 中，且其物性值
如示於以下之表 13 中。

實施例 35~37

依實施例 1 之 B 法，使用化合物(IV-6)(參考例 11)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

進行反應，合成以下實施例之化合物。

實施例 35：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-6,7-乙撐二氧基-4-羥基-2-
-甲氧基羰基-3-(1-氧基丙基) 禁

實施例 36：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-6,7-乙撐二氧基-3-(3-乙
基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-(甲氧基羰基) 禁

實施例 37：

1-(4-氯苯甲醯)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-6,7-乙
撐二氧基-4-羥基-2-(甲氧基羰基) 禁

上述化合物之構造如示於以下之表 10 中，且其物性值
如示於表 13 中。

實施例 38~40

依實施例 1 之 B 法，使用化合物 (IV-7) (參考例 12)
進行反應，合成以下實施例之化合物。

實施例 38：

6,7-雙(2-丙基氧基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-
羥基-2-甲氧基羰基-3-(1-氧基丙基) 禁

實施例 39：

6,7-雙(2-丙基氧基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-
(3-乙基-1-氧基丙基)-4-羥基-2-(甲氧基羰基) 禁

實施例 40：

6,7-雙(2-丙基氧基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-
羥基-2-甲氧基羰基-3-[4-(三氟甲基)苯甲醯] 禁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

上述化合物之構造如示於以下之表 10 中，且其物性值如示於以下之表 14 中。

實施例 41~43

依實施例 1 之 B 法，使用化合物 (IV-8) (參考例 13) 進行反應，合成以下實施例之化合物。

實施例 41：

1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-3-(1-氧基丙基)-6,7,8-三甲氧基禁

實施例 42：

1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

實施例 43：

1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-3-[4-(三氟甲基)苯甲醯基]-6,7,8-三甲氧基禁

上述化合物之構造如示於以下之表 11 中，又，其物性值如示於以下之表 15 中。

實施例 44~46

依實施例 1 之 B 法，並使用化合物 (IV-9) (參考例 14) 進行反應，合成以下實施例之化合物。

實施例 44：

1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7-乙撐二氧基-3-(1-氧基丙基)禁

實施例 45：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

1- (2,4-二甲氧基苯基) -3- (3-乙基-1-氧基戊基)
-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7- (乙撐二氧基) 禁

實施例 46 :

1- (2,4-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7
-乙撐二氧基-3- [4- (三氟甲基) 苯甲醯基] 禁

上述化合物之構造如示於以下之表 12 中，又其物性值
如示於以下之表 16 中。

實施例 74~49

依實施例 1 之 B 法，並使用化合物 (IV-10) (參考例
15) 進行反應，合成以下實施例之化合物。

實施例 47 :

1- (2,3-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7
-乙撐二氧基-3- (1-氧基丙基) 禁

實施例 48 :

1- (2,3-二甲氧基苯基) -3- (3-乙基-1-氧基戊基)
-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7- (乙撐二氧基) 禁

實施例 49 :

1- (2,3-二甲氧基苯基) -4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7
-乙撐二氧基-3- [4- (三氟甲基) 苯甲醯基] 禁

上述化合物之構造如示於以下之表 12 中，又，其物性
值如示於以下之表 17 中。

其次，以 C 法來說明製造本發明化合物的方法。首先
，製造如示於下之原料化合物。

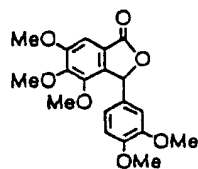
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

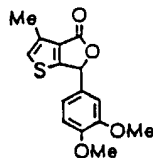
訂

五、發明說明 ()

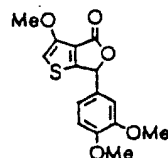
[VI]



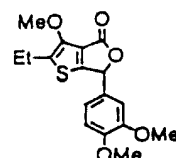
VI-1



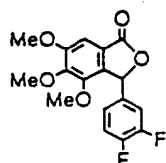
VI-2



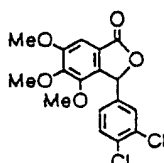
VI-3



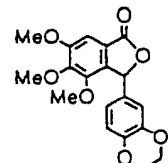
VI-4



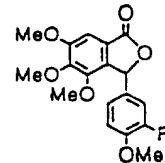
VI-5



VI-6

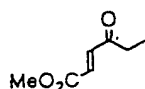


VI-7

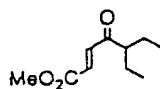


VI-8

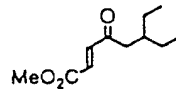
[VII]



VII-1



VII-2

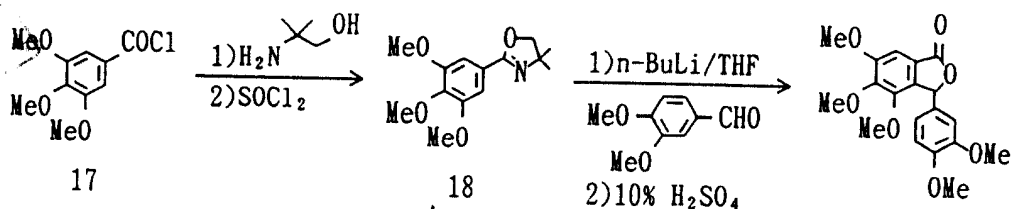


VII-3

參考例 16

3-(3,4-二甲氧基苯基)-4,5,6-三甲氧基-1(3H)-異

苯並呋喃酮：VI-1之合成



VI-1

過程 - 1

(4,4-二甲基-2-(3,4,5-三甲氧基基苯基)-2-噁唑

啉：18)

五、發明說明 ()

以30分鐘，將冰冷下、3,4,5-三甲氧基苯甲醚氣(17) 16.2g (70 mmol) 之乾燥二氯甲烷40 ml 溶液滴入2-胺基-2-甲基-1-丙醇12.5g (140 mmol) 之乾燥二氯甲烷50 ml 溶液中。滴入終了後，再攪拌45分鐘，並以玻璃濾器過濾反應液。過濾物以二氯甲烷洗淨後，令過濾液與洗淨液合併一起減壓濃縮。使殘渣溶解於乾燥甲苯溶液30 ml中，冰冷下，滴入亞硫醚氣6.64 ml (91.0 mmol)。回復至室溫再攪拌45分鐘後，加入冰(20g)及氫氧化鈉水溶液(NaOH 18g/水 60 ml)並以甲苯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮過後之殘渣利用正己烷70 ml結晶，而得到16.8g (90.6%) 目的化合物18。

融點：87~89℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.39(6H,s) 3.88(3H,s) 3.91(6H,s) 4.10(2H,s) 7.20(2H,s) ppm.

過程 - 2 (VI-1之合成)

氮氣流下，以15分鐘將1.68N 正丁基鋰-正-己烷溶液40.0 ml (97.2 mmol) 滴入以冷媒冷卻至-30℃之化合物18 (16.8g、63.4 mmol) 的乾燥THF 100 ml溶液中。滴入終了後，再於相同溫度下攪拌45分鐘，冷卻至-78℃，再滴入3,4-二甲基苯醛11.6g (69.7 mmol) 之乾燥THF 溶液30 ml。回復至室溫同時並攪拌1小時後，加入飽和氯化銨水溶液(20 ml)及水(20 ml)，並以乙酸乙酯萃取。令減壓濃縮後之殘渣溶解於10%硫酸70 ml 中，加熱回流30分鐘。

五、發明說明 ()

將冰水加入反應液中，以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取液，減壓濃縮後之殘渣以甲醇 80 ml 結晶，而後得到 20.6g (90.4%) 之目的化合物 (VI-1)。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.52(3H, s) 3.83(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.32(1H, s) 6.72(1H, s) 6.86(2H, s) 7.21(1H, s) ppm.

參考例 17-20

如同參考例 16 進行反應，而得到化合物 VI-5, 6, 7, 8, 其產率與物性值分別如示於下。

參考例 17 (VI-5): 產率: 80% (2 過程合計)

融點: 107~108 (醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.60(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.29(1H, s) 7.02~7.18(3H, m) 7.20(1H, s) ppm.

參考例 18 (VI-6): 產率: 79% (2 過程合計)

融點: 125~127 (醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.62(3H, s) 3.91(3H, s) 3.95(3H, s) 6.28(1H, s) 7.15(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$) 7.20(1H, s) 7.39(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$) 7.45(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) ppm.

參考例 19 (VI-7): 產率: 88% (2 過程合計)

融點: 119~121 (醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.56(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.24(4H, s) 6.25(1H, s) 6.72~6.88(3H, m) 7.19(1H, s) ppm.

參考例 20 (VI-8): 產率: 82% (2 過程合計)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

融點：121~122.5 (醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.56(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s)
3.95(3H, s) 6.28(1H, s) 6.89~7.09(3H, m) 7.20(1H, s)
ppm.

參考例 21

4,6-二氫-6-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-4-氧基
噻吩[2,3-c]呋喃：VI-2 的合成

過程 - 1 (4-甲基噻吩-3-羧酸：19)

令 3-氧基-4-甲基噻吩 [J.W. Terpstra and A.M.
Von Leusen, J. Org. Chem., 51, 230(1986)] 8.30g (
67.4 mmol) 與濃鹽酸 83 ml 之混合物加熱回流 40 小時。冷
卻後，以乙酸乙酯萃取。以水、飽和食鹽水洗淨萃取液後
，再以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後之殘渣再以
石油醚洗淨，而得到 6.40g 之目的化合物 19。繼而，餾去
洗淨液中之溶劑後加入乙酸 5 ml、濃硫酸 5 ml，並於 135
℃ 下攪拌 3.5 小時。冷卻後，以醚萃取。以 10% 氫氧化鈉
水溶液萃取該醚層，而水層滴入稀鹽酸酸化之後，再次以
醚萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂
乾燥之。減壓下餾去溶劑後之殘渣再以石油醚洗淨，而得
到 1.57g 目的化合物 19。(合計產率 83%)

融點：137~138℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.49(3H, d, J=0.8Hz) 6.94 ~ 6.98
(1H, m) 8.24(1H, d, J=3.6Hz) ppm.

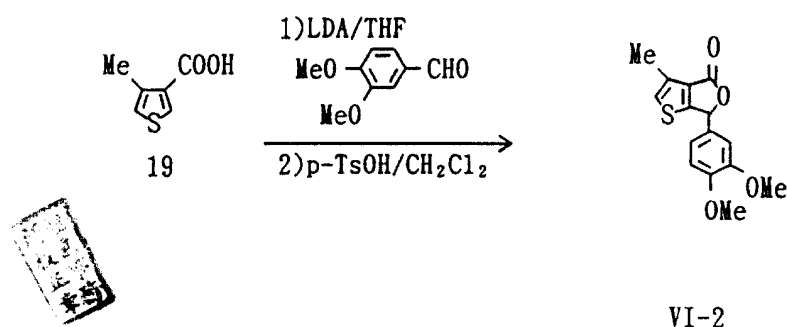
過程 - 2 (VI-2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()



在氮氣流下，將 1.66M 正丁基鋰 - 正己烷溶液 68.9 ml (114 mmol) 滴入冷卻至 -78°C 之二異丙基胺 11.6g (114 mmol) 之乾燥 THF 150 ml 溶液中。滴入終了後，於 0°C 下再攪拌 30 分鐘，並冷卻至 -78°C 。於冷卻後之反應液中滴入上述 4-甲基-3-噻吩羧酸 19 (7.40g, 52.0 mmol) 之乾燥 THF 50 ml 溶液後，在 0°C 下攪拌 30 分鐘，再次冷卻至 -78°C 。於冷卻後之反應液中以 10 分鐘滴入 3,4-二甲氧基苯甲醛 8.65g (52.1 mmol) 之乾燥 THF 50 ml 溶液。滴入終了後，在同溫下再攪拌 100 分鐘。將冰與 6N 鹽酸加入反應液使成酸性之後，以乙酸乙酯萃取。以水、飽和食鹽水洗淨萃取液後，再以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後之殘渣再使之溶解於乾燥二氯甲烷 50 ml 中，並加入對-甲苯磺酸·1 水和物 740 mg (3.87 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。以飽和碳酸氫鈉及水洗淨反應液後，再以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以石油醚洗淨，而得到 13.5g (89.3%) 內酯體 VI-2。

融點： $155.5 \sim 158^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.44 (3H, d, $J=1.2\text{Hz}$) 3.85 (3H, s) 3.89 (3H, s) 6.43 (1H, s) 6.77~7.04 (4H, m) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

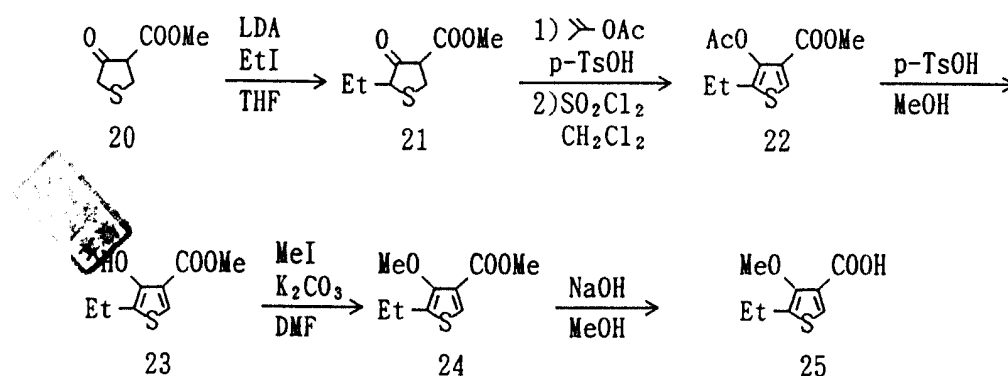
裝

訂

五、發明說明 ()

參考例 22-23

VI-3,4 之合成



過程 - 1

(四氫-5-乙基-4-氧基噻吩-3-羧酸甲酯：21)

在氮氣流下，將 1.66M 正丁基鋰 - 正己烷溶液 199 ml (330 mmol) 滴入冷卻至 -78°C 之二異丙基胺 33.4g (330 mmol) 之乾燥 THF 300 ml 溶液中。滴入終了後，於 0°C 下再攪拌 30 分鐘，並冷卻至 -78°C 。於冷卻後之反應液中滴入四氫-4-氧基噻吩-3-羧酸甲酯 20 [O. Hromatka, D. Binder and K. Eichinger, Monatsh. Chem., 104, 1520 (1973)] 24.0g (150 mmol) 之乾燥 THF 30 ml 溶液後，在 30°C 下攪拌 30 分鐘，同溫度下，以 10 分鐘滴入碘化乙烷 23.4g (150 mmol)。滴入終了後，在 -20°C 下再攪拌 2 小時。將冰與 6N 鹽酸加入反應液使成酸性之後，以乙酸乙酯萃取。以水、飽和食鹽水洗淨萃取液後，再以無水硫酸鎂乾燥之。減壓下餾去溶劑後之殘渣再以矽膠管柱色層分析精製，而得到油狀物質 13.6g (48%) 之目的化合物 21。

 $^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3) \quad 1.00(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}) \quad 1.63 \sim 2.12$

五、發明說明 ()

(2H, m) 3.66~3.70(2H, m) 3.77(3H, s) 4.12~4.22(1H, m) 10.98(1H, s) ppm.

過程 - 2

(4-乙醯氧基-5-乙基噻吩-3-羧酸甲酯：22)

令化合物 21 (13.6g、72.2 mmol) 與乙酸異丙酯 41 ml 與對甲苯磺酸·1 水和物 50 mg 混合，加熱回流 22 小時。減壓下，將過剩之乙酸異丙酯所生成之丙酮縮去後，以矽膠管柱色層分析精製 (乙酸乙酯：正己烷 = 4:1)，而得到油狀物質 17.2g。將此溶解於乾燥二氯甲烷溶液 150 ml 中，於 -20℃ 下以 30 分鐘加入硫醯氯 11.7g (86.6 ml)。同溫度下攪拌 1 小時後，於室溫放置 1 晚。以飽和碳酸氫鈉水溶液、水洗淨反應液之後，以無水硫酸鎂乾燥之，減壓下縮去溶劑，而得到油狀物質 14.7g (88%) 之目的化合物 22。

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 1.24(3H, t, J=7.5Hz) 2.35(3H, s) 2.69(3H, q, J=7.5Hz) 3.81(3H, s) 7.89(1H, s) ppm.

過程 - 3

(5-乙基-4-羥基噻吩-3-羧酸甲酯：23)

將對甲苯磺酸·1 水和物 250 mg 加入前述化合物 22 (14.8g、64.9 mmol) 之乾燥甲醇 41 ml 溶液中，加熱回流 22 小時。減壓下，縮去甲醇後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。再以水洗淨萃取液後，以無水硫酸鎂乾燥之，減壓下縮去溶劑，而得到油狀物質 10.4g (86%) 之目的化合物 23。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.25(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.74(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) 3.90(3H, s) 7.71(3H, s) 8.52(1H, s) ppm.

過程 - 4

(5-乙基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸甲基酯：24)

將碳酸鉀 9.71g (70.3 mmol)、碘化甲烷 9.97g (70.2 mmol) 加入前述化合物 23 (10.1g, 50.0 mmol) 之乾燥 DMF 100 ml 溶液中，並於 70℃ 下加熱攪拌 2 小時。冷卻後，加入稀鹽酸、冰之混合物，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾去溶劑之殘渣再經減壓蒸餾而得到油狀物質 6.36g (59%) 之目的化合物 24。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.26(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$) 2.78(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) 3.83(3H, s) 3.86(3H, s) 7.81(1H, s) ppm.

過程 - 5

(5-乙基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸：25)

將 10% 氫氧化鉀水溶液 20 ml 加入前述化合物 24 (6.36g、31.8 mmol) 之甲醇溶液 50 ml 中，加熱回流 35 分鐘。冷卻後，加入稀鹽酸、冰，以乙酸乙酯萃取。此萃取液以水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下餾去溶劑之殘渣再以矽膠管柱色層分析精製 (二氯甲烷：甲醇 = 19：1)，而得到 4.74g (80%) 目的化合物 25。

融點：109~112℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.29(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.72(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) 3.89(3H, s) 7.99(1H, s) ppm.

過程 - 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

如同參考例 21 之過程 - 2 進行反應，自 4-甲氧基-3-噻吩羧酸 [J.B. Press, C.M. Hofmann and S.R. Safir, J. Org. Chem., 44, 3292(1979)]、5-乙基-4-甲氧基噻吩-3-羧酸 25，分別得到化合物 VI-3、VI-4。其物性與產率分別如示於下。

參考例 22 (VI-3)：產率：45% (2 過程合計)

融點：158.5~160.5℃ (醚)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.94(3H, s) 6.34(2H, s) 6.76~6.96(3H, m) ppm.

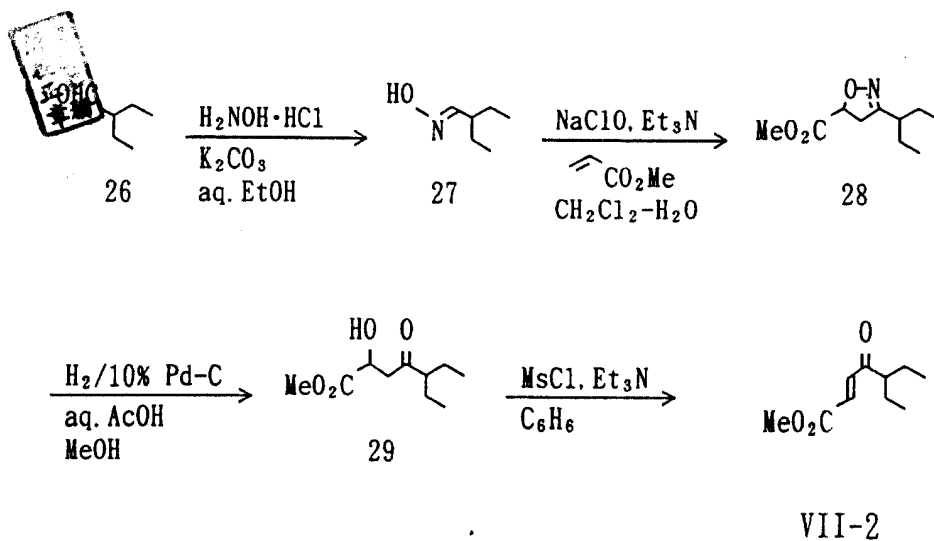
參考例 23 (VI-4)：產率：86% (2 過程合計)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.24(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) 2.68 ~ 2.83 (2H, m) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 4.13(3H, s) 6.30(1H, s) 6.78~6.94(3H, m) ppm.

其次，列示製造化合物 (VII) 之參考例。

參考例 24

(E)-5-乙基-4-氧基-2-庚烯酸甲酯：VII-2 之合成



五、發明說明 ()

過程 - 1

〔 (2-乙基丁烯基) 肟 : 27〕

冰冷下，將 (2-乙基) 丁醛 40.0g (400 mmol) 之 99% 乙醇 250 ml 溶液滴入羥胺·鹽酸鹽 30.6g (440 mmol) 與碳酸鉀 33.1g (240 mmol) 水溶液 250 ml 中，滴入終了後回復至室溫，同時並攪拌 1.5 小時，將冰水 500 ml 加入反應液中，以醚萃取。再以水、飽和食鹽水洗淨萃取液，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮而得油狀物質 48.1g 之目的化合物 27 的粗生成物。將此生成物應用於如下反應之精製中。

過程 - 2

〔 3- (1-乙基) 丙基-5- (甲氧基羰基) -2-異噁唑啉 : 28〕

冰冷下，對約 10% 次亞氯酸鈉水溶液 400 ml (約 600 mmol) 及丙烯酸甲酯 40.0 ml (440 mmol) 與三乙基胺 5.57 ml (40 mmol) 之二氯甲烷溶液 150 ml 的混合物劇烈攪拌，同時並滴入前述 27 之粗生成物 48.1g 的二氯甲烷溶液 150 ml。滴入終了後回復至室溫，攪拌 2 小時後將冰水加入反應液中，再以二氯甲烷萃取之。萃取液以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮後之殘渣再經減壓蒸餾而得油狀物質 60.2g (75.7%，2 過程合計) 之目的化合物 28。

沸點：95~97℃ (1mmHg)

 $^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3) \quad 0.88(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.4\text{Hz}) \quad 0.89(3\text{H}, \text{t}, \text{J}=7.4\text{Hz}) \quad 1.33\sim 1.71(4\text{H}, \text{m}) \quad 2.36\sim 2.53(1\text{H}, \text{m}) \quad 3.13(1\text{H},$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

d, J=9.6Hz) 3.14(1H, d, J=7.8Hz) 3.79(3H, s) 4.99(1H, dd, J=9.6Hz, 7.8Hz) ppm.

過程 - 3

(5-乙基-2-羥基-4-氧基庚酸甲酯：29)

將前述異噁唑啉 28 (45.4g, 228 mmol) 溶解於甲醇 200 ml、水 40 ml、乙酸 40 ml 之混合溶劑中，加入 10% 鉑-碳 1.36g 並於氫氣流、室溫下攪拌 5 小時。於過濾除去鉑-碳之反應液中加入水 200 ml，以醚萃取。萃取液以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，而得到油狀物質 42.3g 之目的化合物 29 的粗生成物。將此生成物應用於如下之精製反應中。

過程 - 4 (VII-2)

冰冷下，將甲磺醯氯 24.3 ml 加入前述羥酮 29 之粗生成物 42.3g 與三乙胺 139 ml (838 mmol) 之乾燥苯 200 ml 溶液中，回復至室溫後，徹夜攪拌。反應液中加入水 300 ml，並以乙酸乙酯萃取，萃取液以水、2N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨。再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮後之殘渣經減壓蒸餾，而得到油狀物質 32.1g (76.5%、2 過程合計) 之目的化合物 VII-2。

沸點：64~67°C (0.5mmHg)

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 0.86(6H, t, J=7.4Hz) 1.42~1.8(4H, m) 2.51~2.70(1H, m) 3.82(3H, s) 6.72(1H, d, J=15.8Hz) 7.19(1H, d, J=15.8Hz) ppm.

參考例 25-26

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

VII-1及VII-3

如同參考例24進行反應，而得化合物VII-1、3。將其物性如示於下。

參考例25 (VII-1)：沸點：87~90℃ (8mmHg)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.14(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 2.67(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) 3.81(3H, s) 6.69(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$) 7.09(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$) ppm.

參考例26 (VII-3)：沸點：75~76℃ (0.8mmHg)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 0.86(6H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.19 ~ 1.50 (4H, m) 1.79~1.96(1H, m) 2.54(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 3.82(3H, s) 6.67(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$) 7.09(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$) ppm.

實施例50：

合成例係依實施例1中製造化合物(I-1)之C法過程-1

[1,2-二氫-1,4-二羥基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-2-(甲氧基羰基)-6,7,8-三甲氧基萘：VIII-1]

冰冷下、將1.68M正丁基鋰-正己烷溶液30 ml (50.4 mmol) 滴入氮氣流下、 $(\text{TMS})_2\text{NH}$ 10.6 ml (50.4 mmol) 之乾燥THF溶液35 ml中。滴入終了後，在同溫下再攪拌20分鐘後，冷卻至-78℃。經冷卻後之反應液，以20分鐘滴入參考例16所製得之內酯VI-1 (9.00g、25.0 mmol) 的乾燥二氯甲烷溶液25 ml。繼而，攪拌25分鐘後，以20分鐘滴入參考例26所製得之不飽和酮酯VII-3 (5.45g、27.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

mmol) 的乾燥 THF 溶液 20 ml。滴入終了後，加入 HMPA 8.8 ml (27.5 mmol) 並昇溫至 0℃。冰冷下攪拌 2.5 小時之反應液中加入冰和 2N 鹽酸 50 ml，再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨之後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後之殘渣以甲醇 35 ml 結晶，所得之結晶再以甲醇 30 ml 進行 2 次再結晶，而得到 8.93g (63.9%) 之目的化合物 VIII-1。

融點：132~133℃

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 0.65 (3H, t, J=7.2Hz) 0.69 (3H, t, J=7.2Hz) 0.80~1.29 (5H, m) 2.03 (1H, dd, J=14.0Hz, 7.0Hz) 2.31 (1H, dd, J=14.0Hz, 6.4Hz) 3.40 (3H, s) 3.67 (3H, s) 3.81 (3H, s) 3.86 (3H, s) 3.88 (1H, s) 3.94 (3H, s) 3.99 (3H, s) 5.73 (1H, s) 6.43 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz) 6.64 (1H, d, J=8.4Hz) 7.14 (1H, d, J=2.2Hz) 7.54 (1H, s) ppm.

過程 - 2 (I-1)

以 10 分鐘將冰冷下 BF₃·OEt₂ (2.56 ml、208 mmol) 之乾燥二氯甲烷溶液 7 ml 滴入氮氣流下前述化合物 VIII-1 (8.93g、160 mmol) 之乾燥二氯甲烷溶液 40 ml 中，並於同溫下攪拌 17 分鐘。反應液中加入三乙胺 4.0 ml (28.8 mmol)，室溫下攪拌 10 分鐘。將水加入反應液中，再以二氯甲烷萃取。萃取液以 1N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以甲醇 30 ml 結晶，所得之結晶再以甲醇 30 ml 進行再結晶，而得到 8.32g (96.3%) 之目的化合物 I-1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

208-15

五、發明說明 ()

融點：127.5~128.5℃

實施例 51：

合成例係依實施例 4 製造化合物 (I-4) 之 C 法

過程 - 1

[1,2-二氫-1,4-二羥基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-乙基-1-氧基丁基)-2-(甲氧基羰基)-6,7,8-三甲氧基禁：VIII-4]

將冰冷下、1.68 錳-丁基鋰-正己烷溶液 59.6 ml (50.0 mmol、2.0 eq.) 滴入氮氣流下、(TMS)₃NH 21.2 ml (50.0 mmol、2.0 eq.) 之乾燥 THF 溶液 10 ml 中。滴入終了後，同溫度下再攪拌 20 分鐘，並冷卻至 -78℃。以 30 分鐘將參考例 16 中合成得到之內酯 VI-1 (18.0g、50.0 mmol) 乾燥 DMF 80 ml 溶液滴入冷卻之反應液中。繼而再攪拌 20 分鐘後，以 12 分鐘滴入參考例 24 合成得到之不飽和酮酯 VII-2 (11.0g、60.0 mmol、1.2 eq.) 乾燥 THF 溶液 40 ml。滴入終了後，同溫下再攪拌 25 分鐘，以 35 分鐘昇溫至 0℃。對冰冷下攪拌 3.5 小時之反應液加入冰和 2M 鹽酸 100 ml，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無硫酸鎂乾燥之。經減壓濃縮後之殘渣以甲醇 100 ml 結晶，所得到之結晶再以甲醇 100 ml 進行再結晶，而得到 15.1g (55.4%) 目的化合物 VIII-4。

融點：156~157℃

¹H-NMR: δ (CDCl₃) 0.19 (3H, t, J=7.4 Hz) 0.75 (3H, t, J=7.4 Hz) 1.13~1.72 (4H, m) 2.35~2.51 (1H, m) 3.42 (3H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

3.65(3H,s) 3.79(3H,s) 3.86(3H,s) 3.94(3H,s) 3.96(1H,s) 3.99(3H,s) 5.76(1H,s) 6.42(1H,dd,J=8.4Hz,2.2Hz) 6.64(1H,d,J=8.4Hz) 7.14(1H,d,J=2.2Hz) 7.56(1H,s) ppm.

過程 - 2 (化合物 I-4)

以 7 分鐘將冰冷下 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ 4.43 ml (36.0 mmol、1.3 eq.) 乾燥二氯甲烷溶液 20 ml 滴入氮氣流下前述化合物 III-4 (15.1g、27.7 mmol) 乾燥二氯甲烷溶液 150 ml 中，同溫下再攪拌 10 分鐘。反應液中加入三乙胺 9.64 ml (6.93 mmol、2.5 eq.)、並於室溫下攪拌 5 分鐘。反應液中加入水、再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，再以無硫酸鎂乾燥之。經減壓濃縮後之殘渣以含 90% 水乙醇再結晶，所得到之結晶再以含 80% 水乙醇 50 ml 進行再結晶，而得到 11.3g (77.3%) 目的化合物 I-4。

融點：113~114℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 0.82(3H,t,J=8Hz) 0.83(3H,t,J=8Hz) 1.42 ~ 1.60(2H,m) 1.64 ~ 1.81(2H,m) 7.78~2.90(1H,m) 3.24(3H,s) 3.42(3H,s) 3.86(3H,s) 3.89(3H,s) 3.93(3H,s) 4.03(3H,s) 6.81~6.87(3H,m) 7.72(1H,s) 14.18(1H,s) ppm.

實施例 52~61

依實施例 50 之 C 法，合成以下之實施例化合物。

實施例 52：

7-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羧基-6-甲氧基羧基-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

甲基-5-(1-氧基丙基)-苯並[b]噻吩

利用化合物 VI-2 (參考例 21) 及化合物 VII-1 (參考例 25) 合成得到標題化合物。

實施例 53:

7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-6-甲氧基羰基-3-甲基苯並[b]噻吩

利用化合物 VI-2 (參考例 21) 及化合物 VII-3 (參考例 26) 合成得到標題化合物。

上述化合物之構造如示於以下之表 10 中，又，其物性值如示於以下之表 18 中。

實施例 54:

7-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-3-甲氧基-6-甲氧基羰基-5-(1-氧基丙基)苯並[b]噻吩

利用化合物 VI-3 (參考例 22) 及化合物 VII-1 (參考例 25) 合成得到標題化合物。

實施例 55:

7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-3-甲氧基-6-(甲氧基羰基)苯並[b]噻吩

利用化合物 VI-3 (參考例 22) 及化合物 VII-3 (參考例 26) 合成得到標題化合物。

實施例 56:

7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-乙基-4-羥基-3-甲氧基-6-甲氧基羰基-5-(1-氧基丙基)苯並[b]噻吩

利用化合物 VI-4 (參考例 23) 及化合物 VII-1 (參考

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

例 25) 合成得到標題化合物。

實施例 57:

7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-乙基-5-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-3-甲氧基-6-(甲氧基羰基)苯並[b]噻吩

利用化合物 VI-4 (參考例 23) 及化合物 VII-3 (參考例 26) 合成得到標題化合物。

上述化合物之構造如示於以下之表 10 中，又，其物性值如示於以下之表 19 中。

實施例 58:

1-(3,4-二氟苯基)-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

利用化合物 VI-5 (參考例 17) 及化合物 VII-3 (參考例 26) 合成得到標題化合物。

實施例 59:

1-(3,4-二氯苯基)-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

利用化合物 VI-6 (參考例 18) 及化合物 VII-3 (參考例 26) 合成得到標題化合物。

實施例 60:

1-[3,4-(乙撐二氧基)苯基]-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羥基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁

利用化合物 VI-7 (參考例 19) 及化合物 VII-3 (參考例 26) 合成得到標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

實施例 61:

3-(3-乙基-1-氧基戊基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)
)-4-羥基-2-甲氧基羧基-6,7,8-三甲氧基禁

利用化合物 VI-8 (參考例 20) 及化合物 VII-3 (參考
例 26) 合成得到標題化合物。

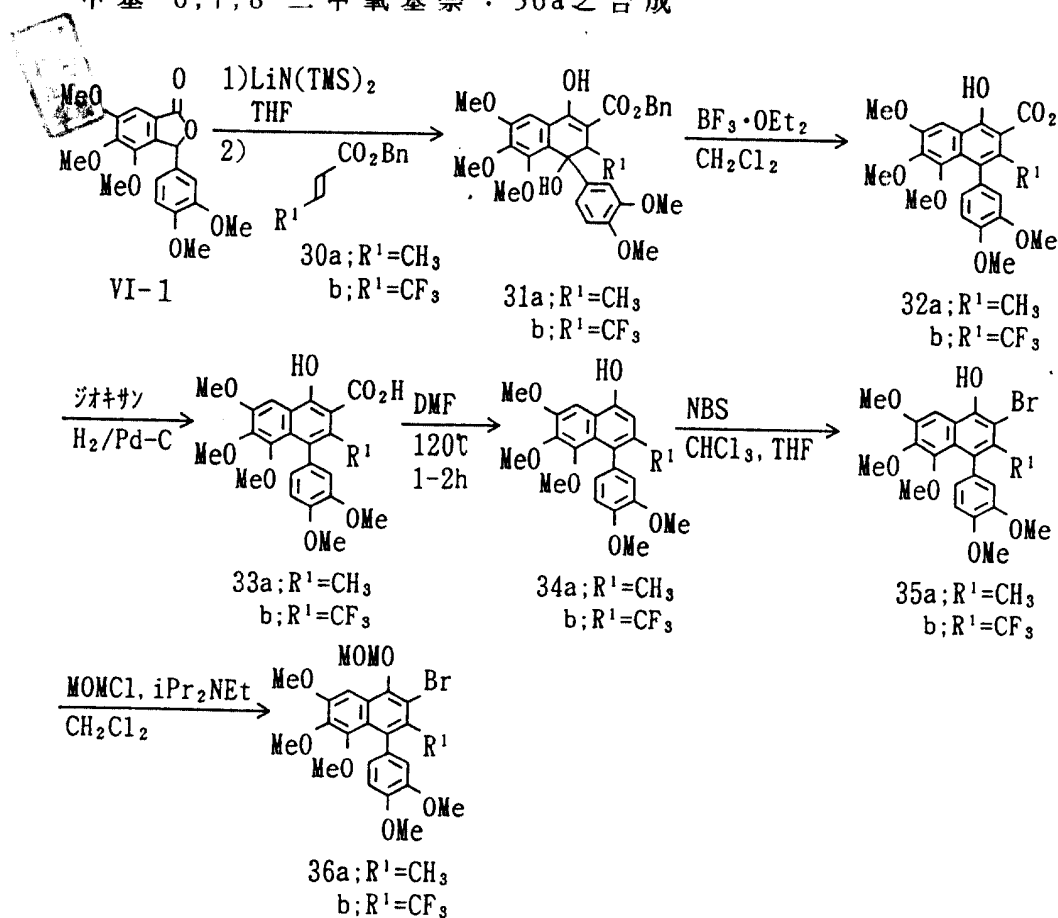
上述化合物之構造如示於以下之表 11 中，又，其物性
值如示於以下之表 20 中。

以下，說明以別的方法製造本發明化合物。

參考例 27

3-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-2-

甲基-6,7,8-三甲氧基禁：36a 之合成



五、發明說明 ()

過程 - 1

[3-(二苯甲醯基氧基) 羧基-1,2-二氫-1,4-二羟基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁：31a]

冰冷下、將1.68M正丁基鋰-正己烷溶液100 ml (165 mmol) 滴入氮氣流下、(TMS)₂NH 34.7 ml (165 mmol) 之乾燥THF溶液100 ml中。滴入終了後，在同溫下再攪拌20分鐘後，冷卻至-78℃。經冷卻後之反應液，以15分鐘滴入參考例16所製得之內酯VI-1 (29.7g、82.5 mmol) 的乾燥二氯甲烷溶液100 ml。繼而，攪拌10分鐘後，以10分鐘滴入丁烯酸二苯甲醯酯30a (14.4g、82.5 mmol) 的乾燥THF溶液35 ml。滴入終了後，昇溫至0℃，冰冷下攪拌2.5小時。反應液中加入冰和2N鹽酸50 ml，再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨之後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後，所得之結晶再以甲醇30ml 進行2次再結晶，而得到油狀物質35g 之目的化合物31a的粗生成物。利用此生成物進行如下之精製反應。

過程 - 2

[3-(二苯甲醯基氧基) 羧基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羟基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁：32a]

將冰冷下、BF₃·OEt₂ (20.3 ml、165 mmol) 加入氮氣流下、上述化合物31a之粗生成物35g乾燥二氯甲烷溶液400 ml中，回復至室溫並徹夜攪拌。反應液中加入三乙胺23 ml，室溫下攪拌10分鐘。將水加入反應液中，再以二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

氯甲烷萃取。萃取液以1N鹽酸、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以二氯甲烷-甲醇結晶，而得到37.4g (87.3%) 之目的化合物32a。

融點：153~154℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.18(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.86(3H, s) 3.93(3H, s) 4.01(3H, s) 5.44(2H, s) 6.67~6.74(2H, m) 6.88(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) 7.32~7.50(5H, m) 7.62(1H, s) 12.25(1H, s) ppm.

過程 - 3

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基-3-禁甲酸：33a]

氫氣流下，將10%鉑-碳1.0g加入化合物32a (36.9g、71.1 mmol) 之1,3-二噁烷溶液300 ml中，室溫下攪拌1小時10分鐘。對濾除鉑-碳之反應液減壓濃縮、以甲醇進行結晶，而得到29.6g (97.3%) 之目的化合物33a。

融點：185~187℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.28(3H, s) 3.26(3H, s) 3.86(3H, s) 3.88(3H, s) 3.96(3H, s) 4.02(3H, s) 6.70~6.77(2H, m) 6.93(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) 7.65(1H, s) 1.29(1H, s) ppm.

過程 - 4

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁：34a]

於氫氣流、125℃下對化合物33a (25.5g、59.6 mmol) 之乾燥DMF 溶液100 ml攪拌1小時50分鐘。反應液中徐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

緩加入水 200 ml，過濾取得析出之結晶。所得到之結晶再以 THF- 甲醇再結晶而得到 20.5g (89.6%) 之目的化合物 34a。

融點：201~202℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.02(3H, s) 3.29(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 3.99(3H, s) 5.56(1H, br. s) 6.68(1H, s) 6.72~6.78(2H, m) 6.91(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 7.37(1H, s) ppm.

過程 - 5

[3-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁：35a]

氮氣流下，將冷卻至 -78°C 之正-溴琥珀酸亞醯胺 3.71g (20.8 mmol) 加入化合物 34a (8.00g, 20.8 mmol) 之氣仿 80 ml-THF 40 ml 混合溶液中。同溫下、攪拌 35 分鐘後，回復至室溫再攪拌 1 小時 40 分鐘。於反應液中加入硫代硫酸鈉水溶液，以二氯甲烷萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，再以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮後得到油狀物質 10.5g 之目的化合物 35a 的粗生成物。此化合物再應用於如下之反應中。

過程 - 6

[3-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁：36a]

將二異丙基乙胺 7.96 ml (45.8 mmol) 與氯甲基甲基醚 3.20 ml (41.6 mmol) 加入先前所得到之化合物 35a 粗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

生成物的二氯甲烷溶液 150 ml 中，徹夜攪拌。反應液中加入甲醇 10 ml 後，減壓下，餾去二氯甲烷。殘渣以乙酸乙酯溶解，以水、飽和食鹽水洗淨後，再以無水硫酸鎂乾燥。經減壓濃縮後之殘渣以中壓管柱色層分析精製（矽膠 200g，乙酸乙酯、正己烷 = 1 : 2），而得到油狀物質 10.3g（97.9%）之目的化合物 36a。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.18(3H, s) 3.27(3H, s) 3.79(3H, s) 3.84(6H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.27(2H, s) 6.69~6.76(2H, m) 6.92(1H, d, J=8.6) 7.44(1H, s) ppm.

參考例 28

3-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-2-(三氟甲基)-6,7,8-三甲氧基禁：36b 之合成

進行如同上述參考例 27 之反應，而得到化合物 36b。
將化合物 36b 和其合成中間體之物性值如示於下。

• 32b : 產率 80.9% (2 過程合計)

融點：147~148℃ (甲醇)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.20(3H, s) 3.82(3H, s) 3.86(3H, s) 3.94(3H, s) 4.03(3H, s) 5.39(2H, s) 6.81(1H, s) 6.85(2H, s) 7.35~7.49(5H, m) 7.61(1H, s) 10.54(1H, s) ppm

• 33b : 產率：定量的

融點：154~156℃ (分解) (THF-異丙基醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.24(3H, s) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.96(3H, s) 4.05(3H, s) 6.85(1H, br. s) 6.89(2H, s) 7.65(1H, s) 10.82(1H, s) ppm

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

• 34b : 產率 74.2%

融點 : 230~231℃ (THF-甲醇)

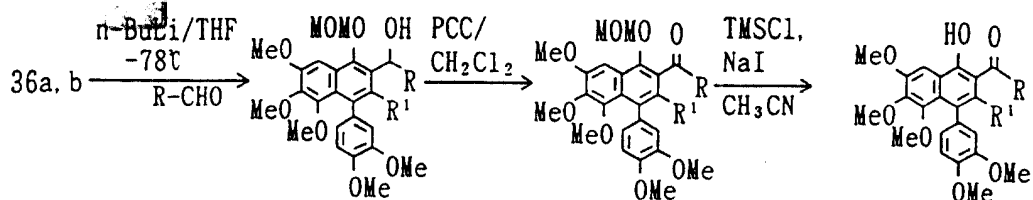
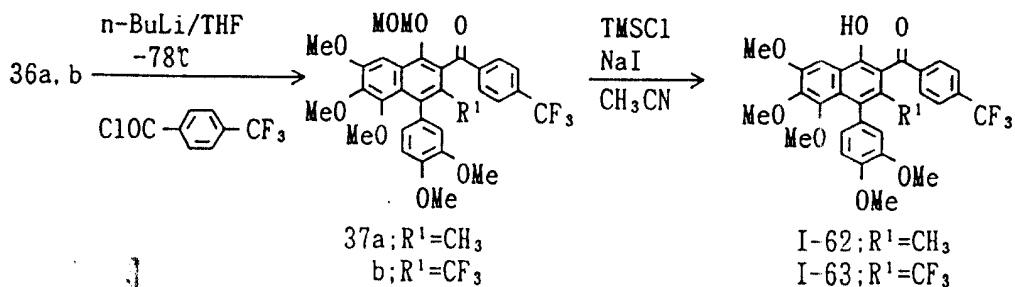
$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.28(3H,s) 3.84(3H,s) 3.85(3H,s)
3.95(3H,s) 4.03(3H,s) 6.07(1H,br.s) 6.79~6.91(3H,
m) 7.07(1H,s) 7.43(1H,s) ppm

• 36b : 產率 64.0% (2 過程合計) 油狀物質

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.21(3H,s) 3.79(3H,s) 3.84(3H,s)
3.85(3H,s) 3.94(3H,s) 4.03(3H,s) 5.30(2H,s) 6.75~
6.90(3H,m) 7.52(1H,s) ppm

實施例 62 :

1-(3,4-二甲基苯)-4-羥基-2-甲基-3-[4-(三氟
甲基)苯甲醯]-6,7,8-三甲基禁 : I-62 之合成



38a-b; R¹=CH₃, R=-CH₂CH₂Et₂
a-c; R¹=CH₃, R=-CH₂CH₂Et₂
b-b; R¹=CF₃, R=-CH₂CH₂Et₂
b-c; R¹=CF₃, R=-CH₂CH₂Et₂
39a-b; R¹=CH₃, R=-CH₂CH₂Et₂
a-c; R¹=CH₃, R=-CH₂CH₂Et₂
b-b; R¹=CF₃, R=-CH₂CH₂Et₂
b-c; R¹=CF₃, R=-CH₂CH₂Et₂
I-64; R¹=CH₃, R=-CH₂CH₂Et₂
I-65; R¹=CH₃, R=-CH₂CH₂Et₂
I-66; R¹=CF₃, R=-CH₂CH₂Et₂
I-67; R¹=CF₃, R=-CH₂CH₂Et₂

五、發明說明 ()

過程 - 1

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲氧基甲氧基-2-甲基-3-[(4-三氟甲基)苯甲醯]-6,7,8-三甲氧基禁: 37a]

將冰冷至 -78°C 之 1.66M 正丁基鋰 - 正己烷溶液 3.74 (6.21 mmol) 滴入氮氣流下參考例 27 所製得之化合物 36a (2.42g, 4.77 mmol) 的乾燥 THF 溶液 50 ml 中。滴入終了，於同溫下再攪拌 30 分鐘後，加入 4-(三氟甲基)苯甲醯 2.00g (9.54 mmol)。再攪拌 30 分鐘後，昇至室溫同時並攪拌 30 分鐘。反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮後得到油狀物質 2.9g 之目的化合物 37a 的粗生成物。利用此生成物再應用於如下之精製反應中。

過程 - 2 (I-62)

將冰冷氯化三甲基矽烷 1.20 ml (9.53 mmol) 加入氮氣流下、前述化合物 37a 之粗生成物、碘化鈉 1.43g (9.53 mmol) 之乾燥乙腈 40 ml 溶液中，並攪拌 50 分鐘。反應液中加入水、以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、硫代硫酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以管柱色層分析精製 (丙酮：正己烷 = 1：2)，再以異丙基醚結晶而得 1.23g (46.3%、2 過程合計) 之目的化合物 I-62。

本實施例化合物之構造如示於表 21 中、又其物性值如示於以下之表 22 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

實施例 63：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-(三氟甲基)-3-[4-(三氟甲基)苯甲醯]-6,7,8-三甲氧基禁：I-63之合成

進行如同實施例 62 合成化合物 I-62 之反應，由參考例 28 所製得之化合物 36b 合成得到化合物 I-63。

本實施例化合物之構造如示於表 21 中，又，其物性值如示於以下之表 22 中。

實施例 64：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(-2-乙基-1-氧基丁基)-4-羥基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁：I-64 之合成

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(-2-乙基-1-羥基丁基)-4-甲氧基甲氧基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁：38a-b]

將冷卻至 -78°C 、1.66M 正丁基鋰-正己烷溶液 7.57 ml (12.6 mmol) 滴入氮氣流下、參考例 27 所製得之化合物 36a (4.90g、9.66 mmol) 的乾燥 THF 溶液 200 ml 中。滴入終了，於同溫下再攪拌 30 分鐘後，加入 2-(乙基丁醛) 2.37g (19.3 mmol)。繼而，攪拌 15 分鐘，再昇溫至室溫同時並攪拌 100 分鐘。反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之，經減壓濃縮後之殘渣，以中壓管柱色層分析精製 (矽膠 200g，乙酸乙酯：正己烷 = 1：3~1：2) 而得到 3.91g (76.5%) 之目的化合物 38a-b。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 0.73 (3H, t, J=7.4Hz) 0.99 (3H, t,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

$J=7.4\text{Hz}$) 1.03~1.20(2H, m) 1.50~1.97(3H, m) 2.14&
2.15(total 3H, each s) 2.12~2.32(1H, m) 3.28(3H, s)
3.72(3H, s) 3.84(6H, s) 3.95(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03~
5.25(3H, m) 6.68~6.77(2H, m) 6.92(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 7.18
(1H, s) ppm.

過程 - 2

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-乙基-1-氧基丁基)
]-4-甲氧基甲氧基-2-甲基-6,7,8-三甲氧基禁: 39a-b]

將吡啶氯鉻酸(PCC) 4.78g (22.1 mmol) 加入前述化
合物 38a-b (3.20g、7.37 mmol) 之二氯甲烷溶液 100 ml
中，室溫下攪拌 2 小時。過濾已加入醚 200 ml 之反應液。
減壓濃縮後之殘渣以中壓管柱色層分析精製(矽膠 200g，
乙酸乙酯：正己烷 = 1：3)，而得到油狀物質 2.88g (90.0
% 之目的化合物 39a-b。

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 0.96(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 0.97(3H, t, $J=$
7.4Hz) 1.48~1.95(4H, m) 1.90(3H, s) 2.83~2.92(3H, m)
3.29((3H, s) 3.64(3H, s) 3.85(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95
(3H, s) 4.00(3H, s) 5.06(2H, s) 6.70~6.78(2H, m) 6.92
(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) 7.46(1H, s) ppm.

過程 - 3 (I-64 之合成)

將冰冷之氯化三甲基矽烷 2.06 ml (16.4 mmol) 加入
氮氣流下、前述化合物 39a-b (2.88g、5.44 mmol) 和碘
化鈉 2.45g (16.3 mmol) 之乾燥乙腈溶液 60 ml 中，並攪
拌 20 分鐘。反應液中加入水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

水、硫代硫酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後、以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以管柱色層分析精製（乙酸乙酯：正己烷 = 1：3），繼而以正己烷結晶而得到 1.30g（49.2%）之目的化合物 I-64。

本實施例化合物之構造如示於表 21 中，又，其物性值如示於以下之表 22 中。

實施例 65：

1-（3,4-二甲氧基苯基）-3-（3-乙基-1-氧基戊基）-4-羥基-2-甲氧基-6,7,8-三甲氧基禁

實施例 66：

1-（3,4-二甲氧基苯基）-3-（2-乙基-氧基丁基）-4-羥基-2-（三氟甲基）-6,7,8-三甲氧基禁

實施例 67：

1-（3,4-二甲氧基苯基）-3-（3-乙基-氧基丁基）-4-羥基-2-（三氟甲基）-6,7,8-三甲氧基禁

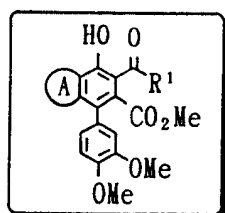
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

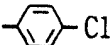
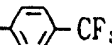
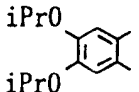
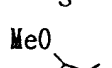
裝

訂

五、發明說明 ()

表 10

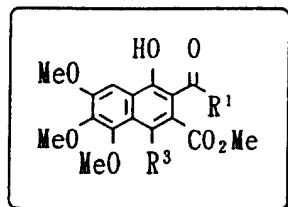


(合成法) A環	R ¹	-Et	-CH ₂ Et ₂	-CH ₂ CH ₂ Et ₂	 Cl	 CF ₃
(B)		實施例 32	實施例 33		實施例 34	
(B)		實施例 35		實施例 36	實施例 37	
(B)		實施例 38		實施例 39		實施例 40
(C)		實施例 52		實施例 53		
(C)		實施例 54		實施例 55		
(C)		實施例 56		實施例 57		



五、發明說明 ()

表 1 1



(合成法) R^3 / R^1		-Et	$-\text{CH}_2\text{CHEt}_2$	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$
(C)			實施例 58	
(C)			實施例 59	
(C)			實施例 60	
(C)			實施例 61	
(B)		實施例 41	實施例 42	實施例 43

表 1 2

(合成法) R^1		-Et	$-\text{CH}_2\text{CHEt}_2$	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CF}_3$
	(B)	實施例 44	實施例 45	實施例 46
	(B)	實施例 47	實施例 48	實施例 49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表 1 3

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
3 2	169~170 (二氯甲烷-甲醇)	1.19(3H, t, J=7.2Hz), 2.81~2.91(2H, m), 3.52(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 6.06(2H, s), 6.72(1H, s), 6.79~6.92(3H, m), 7.81(1H, s), 14.36(1H, s)	1724, 1619, 1582, 1459, 1175, 1038, 1025
3 3	151~152 (二氯甲烷-甲醇)	0.84(6H, t, J=7.2Hz), 1.45~1.80(4H, m), 3.49(3H, s), 3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 6.06(2H, s), 6.75~6.97(4H, m), 7.80(1H, s), 13.98(1H, s)	1725, 1618, 1583, 1515, 1459, 1039, 1027
3 4	201~202 (二氯甲烷-甲醇)	2.86(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(3H, s), 6.09(2H, s), 6.72~6.95(4H, m), 7.35~7.62(4H, m), 7.82(1H, s), 12.12(1H, s)	1732, 1714, 1619, 1590, 1516, 1459, 1039, 1027
3 5	158~159 (甲醇)	1.18(3H, t, J=7.2Hz), 2.79~2.90(2H, m), 3.52(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 4.32(4H, s), 6.79~6.95(4H, m), 7.95(1H, s), 14.57(1H, s)	1722, 1612, 1581, 1503, 1422, 1180
3 6	159~160 (甲醇)	0.83(6H, t, J=7.4Hz), 1.24~1.38(4H, m), 1.20~2.12(1H, m), 2.72(2H, d, J=7.2Hz), 3.51(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 4.33(4H, s), 6.80(1H, s), 6.82~6.93(3H, m), 7.95(1H, s), 14.37(1H, s)	1725, 1613, 1581, 1503, 1423, 1178, 1069, 1024
3 7	159~161 (二氯甲烷-甲醇)	2.86(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(3H, s), 4.35(4H, s), 6.72~6.93(3H, m), 6.99(1H, s), 7.35~7.61(4H, m), 7.96(1H, s), 12.43(1H, s)	1732, 1714, 1590, 1505, 1423, 1368, 1291, 1068

五、發明說明 ()

209

A6
B6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

表 1 4

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
3 8	120~121 (二氯甲烷-甲醇)	1. 19(3H, t, J=7. 2Hz), 1. 25(3H, d, J=1. 6Hz), 1. 27(3H, t, J=1. 6Hz), 1. 42(6H, d, J=6. 0Hz), 2. 80~2. 91(2H, m), 3. 53(3H, s), 3. 85(3H, s), 3. 96(3H, s), 4. 28~4. 40(1H, m), 4. 66~4. 78(1H, m), 6. 75(1H, s), 6. 82~6. 98(3H, m), 7. 85(1H, s), 14. 49(1H, s)	1721, 1609, 1575, 1512, 1495, 1495, 1461, 1437, 1416, 1375, 1187
3 9	146~147 (二氯甲烷-甲醇)	0. 83(6H, t, J=7. 4Hz), 1. 25~1. 45(16H, m), 2. 00~2. 13(1H, m), 2. 73(2H, d, J=6. 6Hz), 3. 52(3H, s), 3. 86(3H, s), 3. 97(3H, s), 4. 28~4. 40(1H, m), 4. 66~4. 78(1H, m), 6. 78(1H, s), 6. 82~6. 95(3H, m), 7. 85(1H, s), 14. 29(1H, s)	1722, 1608, 1575, 1512, 1495, 1461, 1437, 1417, 1374
4 0	137~138 (異丙基醇-正己烷)	1. 29(6H, d, J=6Hz), 1. 46(6H, d, J=6. 0Hz), 2. 77(3H, s), 3. 83(3H, s), 3. 94(3H, s), 4. 31~4. 43(1H, m), 4. 70~4. 82(1H, m), 6. 76~6. 95(4H, m), 7. 64~7. 76(4H, m), 7. 88(4H, s), 12. 60(1H, s)	1732, 1713, 1605, 1578, 1513, 1499, 1463, 1437, 1409, 1370, 1321, 1172, 1136

五、發明說明 ()

209315

A6
B6

表 15

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
4 1	127~128 (二氧甲烷-甲醇)	1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.82~2.92(2H, m), 3.24(3H, s), 3.43(3H, s), 3.70(3H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.02(3H, s), 6.42~6.51(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.2Hz), 7.72(1H, s), 14.60(1H, s)	1721, 1608, 1579, 1507, 1459, 1435, 1412, 1121
4 2	133~134 (甲醇)	0.83(3H, t, J=7.4Hz), 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.00~1.35(4H, m), 1.98~2.10(1H, m), 2.73(1H, d, J=1.6Hz), 2.76(1H, d, J=1.0Hz), 3.24(3H, s), 3.43(3H, s), 3.71(3H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.02(3H, s), 6.45~6.50(2H, m), 6.98(2H, d, J=4.2Hz), 7.71(1H, s), 14.40(1H, s)	1724, 1608, 1580, 1207, 1507, 1487, 1460, 1434, 1412, 1376, 1141, 1060
4 3	136~137 (乙酸乙酯-正己烷)	2.70(3H, s), 3.24(3H, s), 3.74(3H, s), 3.81(3H, s), 3.91(3H, s), 4.05(3H, s), 6.36~6.49(2H, m), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.62~7.76(5H, t), 12.56(1H, s)	1734, 1710, 1608, 1581, 1508, 1486, 1460, 1321, 1134

五、發明說明 ()

209315

A6
B6

A6
B6

表 1 6

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ (CDCl ₃) ppm	I R ν max (CHCl ₃) cm ⁻¹
4 4	145~146 (二氯甲烷-甲醇)	1.17(3H, t, J=7.0Hz), 2.80~2.91(2H, m), 3.50(3H, s), 3.69(3H, s), 3.88(3H, s), 6.03~6.05(2H, m), 6.50~6.57(2H, m), 6.62(1H, s), 6.98~7.02(1H, m), 7.79(1H, s), 14.33(1H, s)	1725, 1611, 1581, 1510, 1459, 1378, 1040
4 5	123~124 (二氯甲烷-甲醇)	0.82(3H, t, J=7.4Hz), 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.40(4H, m), 1.97~2.09(1H, m), 2.72(2H, d, J=6.2Hz), 3.50(3H, s), 3.69(3H, s), 3.87(3H, s), 6.04(2H, d, J=0.4Hz), 6.53~6.57(2H, m), 6.64(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.6Hz), 7.26(1H, s), 14.11(1H, s)	1726, 1611, 1581, 1510, 1459, 1379, 1173, 1040
4 6	119~120 (二氯甲烷-甲醇)	2.78(3H, s), 3.68(3H, s), 3.85(3H, s), 6.08(2H, s), 6.50~6.55(2H, m), 6.79(1H, s), 6.96(1H, d, J=9.0Hz), 7.63~7.78(4H, m), 7.82(1H, s), 12.36(1H, s)	1732, 1611, 1586, 1510, 1459, 1406, 1367, 1321, 1133

五、發明說明 ()

209313

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

A6
B6

表 17

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
47	152~153 (二氯甲烷-甲醇)	1.18(3H, t, J=7.4Hz), 2.79~2.90(2H, m), 3.53(3H, s), 3.63(3H, s), 3.94(3H, s), 6.04(2H, s), 6.65(1H, s), 6.69~6.72(1H, m), 6.99~7.14(2H, m), 7.80(1H, s), 14.20(1H, s)	1726, 1620, 1579, 1496, 1459, 1379, 1076, 1040
48	109~110 (二氯甲烷-甲醇)	0.79(3H, t, J=7.4Hz), 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.18(4H, m), 1.95~2.08(1H, m), 3.53(3H, s), 3.63(3H, s), 3.94(3H, s), 6.03(2H, s), 6.67~6.72(2H, m), 6.98~7.10(2H, m), 7.79(1H, s), 13.92(1H, s)	1726, 1620, 1597, 1579, 1497, 1459, 1436, 1402, 1377, 1075, 1039
49	156~157 (二氯甲烷-甲醇)	2.80(3H, s), 3.66(3H, s), 3.92(3H, s), 6.08(2H, s), 6.07~6.65(1H, m), 6.76(1H, s), 6.95~7.11(2H, m), 7.62~7.77(4H, m), 7.83(1H, s), 12.30(1H, s)	1730, 1621, 1597, 1578, 1498, 1459, 1367, 1320, 1074

五、發明說明 ()

209313

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

A6
B6

209115

五、發明說明 ()

表 18

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
5 2	145~146 (甲醇)	1. 19(3H, t, J=7. 0Hz), 2. 69(3H, d, J=1. 3Hz), 2. 85(2 H, q, J=7. 0Hz), 3. 58(3H, s), 3. 87(3H, s), 3. 95(3H, s), 6. 90~6. 94(3H, m), 6. 98(1H, d, J=1. 3Hz), 13. 80 (1H, s)	3350~2380, 1724, 1619
5 3	124~126 (甲醇)	0. 83(6H, t, J=7. 3Hz), 1. 18~1. 38(4H, m), 1. 98~ 2. 11(1H, m), 2. 69(3H, d, J=1. 2Hz), 2. 72(2H, d, J=6. 8 Hz), 3. 57(3H, s), 3. 87(3H, s), 3. 94(3H, s), 6. 91~ 6. 93(3H, m), 6. 98(1H, d, J=1. 2Hz), 13. 57(1H, s)	3420~2400, 1725, 1619



A6
B6

表 19

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
5 4	180~182 (甲醇)	1.22(3H, t, J=7.2Hz), 3.05(2H, q, J=7.2Hz), 3.58 (3H, s), 3.86(3H, s), 3.94(3H, s), 4.05(3H, s), 6.38 (1H, s), 6.89~6.99(3H, m), 9.59(1H, s)	3446, 1722, 1678
5 5	127~129 (甲醇)	0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.31~1.49(4H, m), 1.92~ 2.14(1H, m), 2.97(2H, d, J=6.8Hz), 3.57(3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93(3H, s), 4.05(3H, s), 6.37(1H, s), 6.89 ~6.99(3H, m), 9.65(1H, s)	3440, 1725, 1672
5 6	115~117 (甲醇)	1.21(3H, t, J=7.4Hz), 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.86 (2H, q, J=7.4Hz), 2.96(2H, q, J=7.4Hz), 3.57(3H, s), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 3.98(3H, s), 6.88~6.94 (3H, m), 11.43(1H, s)	3410, 1722, 1621
5 7	油狀物質	0.86(6H, t, J=7.4Hz), 1.23~1.43(7H, m), 1.94~ 2.13(1H, m), 2.80~2.93(4H, m), 3.57(3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94(3H, s), 3.98(3H, s), 6.90~6.94(3H, m), 11.39(1H, s)	3404, 3260~2380, 1725, 1669, 1621

五、發明說明 ()

209215

A6
B6

表 20

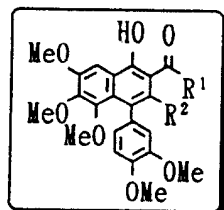
實施例編號	融點(°C)	$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl ₃) ppm	I R ν_{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
5 8	110~112 (甲醇)	0.78~0.89(6H, m), 1.20~1.40(4H, m), 1.96~2.13 (1H, m), 2.70(2H, d, J=6.6Hz), 3.27(3H, s), 3.48(3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 6.93~7.22(3H, m), 7.73(1H, s), 14.31(1H, s)	2940, 2840, 1729, 1603, 1572, 1514, 1487, 1460, 1432, 1411, 1377, 1126, 1114, 1057
5 9	122~124 (甲醇)	0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.18~1.42(4H, m), 1.95~ 2.13(1H, m), 2.70(2H, d, J=6.4Hz), 3.27(3H, s), 3.48 (3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 7.13(1H, dd, J= 8.0Hz, 2.0Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.42(1H, d, J= 8.0Hz), 7.72(1H, s), 14.31(1H, s)	2960, 2940, 1730, 1605, 1572, 1489, 1460, 1433, 1412, 1380, 1144, 1126, 1106, 1061, 1030
6 0	139~141 (甲醇)	0.82(6H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.41(4H, m), 1.95~ 2.13(1H, m), 2.72(2H, d, J=6.6Hz), 3.29(3H, s), 3.48 (3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 4.29(4H, s) 6.70~ 6.87(3H, m), 7.71(1H, s), 14.31(1H, s)	2960, 2935, 1728, 1605, 1582, 1503, 1488, 1460, 1432, 1410, 1375, 1300, 1280, 1131, 1069
6 1	121.5~123 (甲醇)	0.76~0.90(6H, m), 1.21~1.42(4H, m), 1.94~2.13 (1H, m), 2.71(2H, d, J=6.6Hz), 3.26(3H, s), 3.47(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.87~ 7.14(3H, m), 7.72(1H, s), 14.32(1H, s)	2965, 2940, 1730, 1619, 1605, 1576, 1514, 1490, 1462, 1435, 1412, 1377, 1261, 1137, 1122, 1108, 1061, 1031

五、發明說明 ()

209113

五、發明說明 ()

表 2 1



(合成法) R ² \ R ¹		-CHEt ₂	-CH ₂ CHEt ₂	 -CF ₃
—	-Me	實施例 64	實施例 65	實施例 62
—	-CF ₃	實施例 66	實施例 67	實施例 63

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

A6
B6

表 2 2

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ (CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
6 2	139~140 (異丙基醚)	1.61(3H, s), 3.31(3H, s), 3.83(3H, s), 3.90(3H, s), 3.92(3H, s), 4.03(3H, s), 6.67(1H, d, J=8.2Hz, 1.8Hz), 6.74(1H, dd, J=8.2Hz, 1.8Hz), 6.90(1H, d, J=8.2Hz), 7.65(1H, s), 7.72(2H, d, J=8.0Hz), 7.81 (2H, d, J=8.0Hz), 11.39(1H, s)	1606, 1581, 1512, 1485, 1463, 1420, 1364, 1324, 1170, 1135, 1070
6 3	215~217 (甲醇)	3.33(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 4.06(3H, s), 6.77~6.91(3H, m), 7.66(1H, s), 7.71 (2H, d, J=8.0Hz), 7.79(2H, d, J=8.0Hz), 10.08(1H, s)	1630, 1605, 1579, 1513, 1487, 1462, 1420, 1371, 1324, 1137, 1064, 1050
6 4	108~109 (己烷)	0.84(3H, t, J=7.4Hz), 0.88(3H, t, J=7.4Hz), 1.50~ 1.88(4H, m), 2.18(3H, s), 3.12~3.29(1H, m), 3.28 (3H, s), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.01 (3H, s), 6.69~6.81(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.2Hz), 7.60(1H, s), 12.00(1H, s)	2964, 1608, 1582, 1513, 1486, 1463, 1411, 1359, 1136, 1070, 1036

五、發明說明 ()

209315

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

A6
B6

表 2 3

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (CHCl ₃) cm ⁻¹
6 5	油狀物質	0.84(3H, t, J=7.4Hz), 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.43(4H, m), 1.93~2.10(1H, m), 2.18(3H, s), 2.86(2H, d, J=6.8Hz), 3.28(3H, s), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.01(3H, s), 6.70~6.80(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, s), 12.57(1H, s)	3008, 2956, 2930, 1060, 1582, 1513, 1485, 1462, 1411, 1358, 1236, 1134, 1069
6 6	92~94 (己烷)	0.78(3H, t, J=7.4Hz), 0.85(3H, t, J=7.6Hz), 1.39~1.79(4H, m), 2.90~3.07(1H, m), 3.28(3H, s), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.81(1H, s), 6.88(2H, s), 7.61(1H, s), 10.79(1H, s)	2962, 1640, 1606, 1578, 1514, 1488, 1462, 1413, 1371, 1159, 1128, 1056, 1026
6 7	93~94 (己烷)	0.78(3H, t, J=7.4Hz), 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.17~1.35(4H, m), 1.76~1.90(1H, m), 2.80(2H, d, J=6.6Hz), 3.28(3H, s), 3.84(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.81(1H, s), 6.89(2H, s), 7.63(1H, s), 11.07(1H, s)	2960, 1635, 1604, 1580, 1512, 1488, 1462, 1411, 1371, 1158, 1124, 1056, 1025

五、發明說明 ()

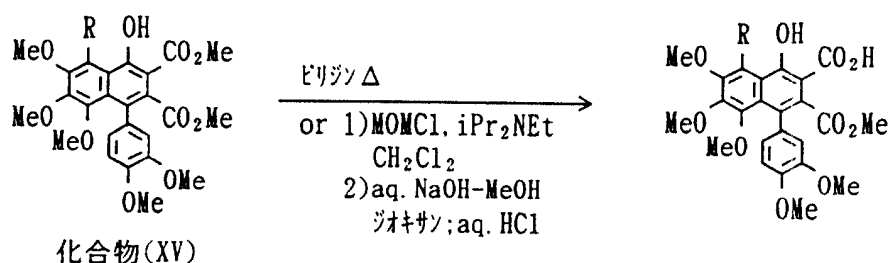
209215

五、發明說明 ()

其次，說明本發明 A 環 5 位上具有取代基之化合物的製造。

參考例 29

6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基羧基-10-甲基-7,8,9-三甲氧基-4H-禁並[1,2-d][1,3]二噁烯-4-酮：IV-12 之合成



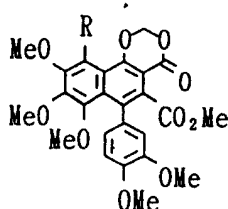
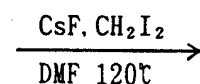
XV-11; R=Me

XV-12; R=OMe

XV-14; R=CH₂OMeXV-13; R=CH₂OHXV-16; R=CH₂OTHPDHP, PPTS
CH₂Cl₂

XVI-11; R=Me

XVI-12; R=OMe

XVI-14; R=CH₂OMeXVI-16; R=CH₂OTHP

IV-11; R=Me

IV-12; R=OMe

IV-14; R=CH₂OMeIV-16; R=CH₂OTHP

過程 - 1

[2-甲基-3,4,5-三甲氧基苯醛 乙撐二氧基縮醛：

40]

將冷卻至 -78°C 之 1.68M 正丁基鋰 - 正己烷溶液 44.7

五、發明說明 ()

ml (75.2 mmol、1.2 eq.) 滴入氮氣流下參考例 3 過程 - 1 所製得之化合物 (XI-1) (20.0g、62.7 mmol) 的乾燥 THF 溶液 200 ml 中。滴入終了，於同溫下再攪拌 1 小時後，加入碘化甲烷 10.7g (75.2 ml、1.2 eq.)，攪拌 30 分鐘。反應液昇溫至 -20℃，攪拌 1 小時後，加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後之殘渣以矽膠管柱色層分析精製 (矽膠 200g，乙酸乙酯：正己烷 = 1：5)，而得到油狀物質 12.0g (75%) 之目的化合物 40。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.25(3H, s) 3.83(3H, s) 3.86(6H, s) 4.00~4.20(4H, m) 5.89(1H, s) 6.92(1H, s) ppm.

過程 - 2

(2-溴-6-甲基-3,4,5-三甲氧基苯醛 乙撐二氧縮醛：XI-3)

將 N-溴化琥珀酸醯胺 (NBS) 10.1g (56.6 mmol)、1.2 eq.) 加入前述縮醛 40 (12.0g、47.2 mmol) 之乾燥 DMF 60 ml 溶液中，並於 60℃ 下攪拌 3 小時。反應液中加入冰水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以矽膠管柱色層分析精製 (矽膠 300g，乙酸乙酯：正己烷 = 1：5)，繼而，以正己烷進行結晶而得到結晶 8.25g (52%) 之目的化合物 XI-3。

融點：84~85℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.33(3H, s) 3.81(3H, s) 3.84(3H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

3.92(3H,s) 4.00~4.08(2H,m) 6.35(1H,s) ppm.

過程 - 3

[2,3-雙(甲氧基羰基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-5-甲基-6,7,8-三甲氧基禁: XV-11]

i) 將冷卻至 -78°C 之 1.68M 正丁基鋰 - 正己烷溶液 41.6 ml (69.8 mmol、1.1 eq.) 滴入氮氣流下前述溴化物 XI-3 (21.2g、63.5 mmol) 之乾燥 THF 溶液 200 ml 中，滴入終了，於同溫下攪拌 1 小時後，滴入 3,4-二甲氧基苯醛 11.6g (69.8 ml、1.1 eq.) 之乾燥 THF 溶液 20 ml。繼而，攪拌 1 小時後，加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，而得到縮醛醇 II-11 之目的生成物。此生成物再使用於以下之精製反應中。

ii) 將乙炔基二羧酸二甲酯 (DMAD) 1.08g (76.3 mmol、1.2 eq.) 與對 - 甲苯磺酸 15 mg 加入先前得到之化合物 II-11 的乾燥苯溶液 200 ml 中，加熱回流 2 小時。減壓濃縮後之殘渣以異丙基醚結晶，再以甲醇進行再結晶而得到目的化合物酯 XV-11 23.1g (73%)。

融點： $132\sim 133^{\circ}\text{C}$

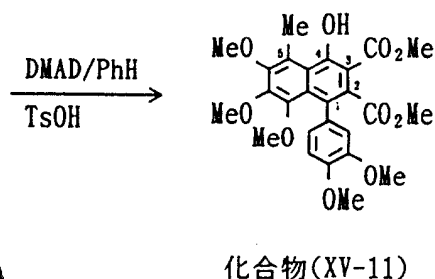
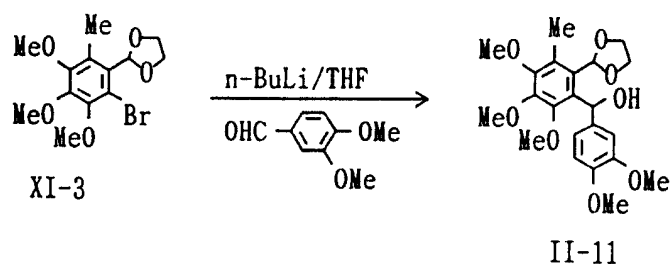
$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 2.87(3H,s) 3.20(3H,s) 3.46(3H,s) 3.84(3H,s) 3.86(3H,s) 3.90(6H,s) 3.92(3H,s) 6.78~6.85(3H,m) 13.03(1H,s) ppm. IR: ν (nujol) 1736, 1654, 1574, 1028, 1013, 989 cm^{-1} .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



化合物(XV-11)



程 - 4

i) 將二異丙基乙胺 5.56g (43.1 mmol、3.3 eq.) 與氯甲基甲基醚 3.16g (39.2 mmol、3.0 eq.) 加入上述酯 XV-11 (6.53g、13.1 mmol) 之乾燥二氯甲烷溶液 65 ml 中，並於室溫下攪拌 4 小時。反應液中加入冰水和 1N 鹽酸，以二氯甲烷萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之後，進行減壓濃縮，而得到 MOM 醚。此生成物再使用於以下之精製反應中。

五、發明說明 ()

ii) 將先前所得到之 MOM 醚粗生成物溶解於二噁烷 30 ml 後，加入氫氧化鉀 6.58g (11.7 mmol、9 eq.)、水 19.7 ml、甲醇 25 ml，並於室溫下攪拌 40 小時。反應液內加入濃鹽酸 16 ml，室溫下攪拌 1.5 小時後，減壓濃縮。將水加入反應液殘渣內，以二氯甲烷萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後之殘渣以異丙基醚結晶，而得到目的化合物禁並酸 XVI-11 6.06g (95%)。

融點：176~178℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.86(3H,s) 3.20(3H,s) 3.47(3H,s) 3.84(3H,s) 3.86(3H,s) 3.91(3H,s) 3.92(3H,s) 6.80~6.85(3H,m) 12.91(1H,s) ppm.

過程 - 5 (IV-11 之合成)

將 CsF 15.0g (98.7 mmol、3.0 eq.) 及碘化甲烷 13.2g (49.3 mmol、1.5 eq.) 加入氮氣流下，化合物 XVI-11 (16.0g、32.9 mmol) 之乾燥 DMF 128 ml 溶液中，並於 120℃ 下攪拌 3 小時。反應液中加入冰水，並以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、硫代硫酸鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以矽膠管柱色層分析精製 (矽膠 220g，乙酸乙酯 = 1:2)，繼而，以乙酸乙酯-異丙基醚進行結晶而得到內酯 (IV-11) 之結晶生成物 7.50g (46%)。

融點：125~126℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 2.76(3H,s) 3.22(3H,s) 3.57(3H,s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

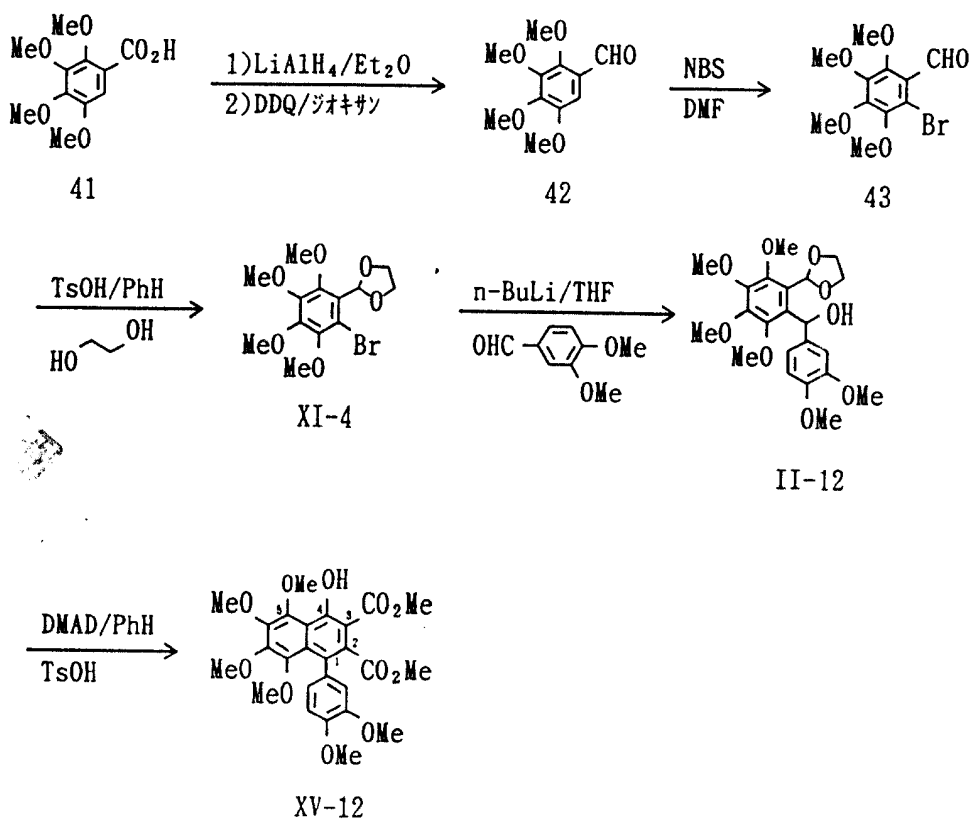
訂

五、發明說明 ()

3.84(3H,s) 3.88(3H,s) 3.91(3H,s) 3.92(3H,s) 5.78(1H, d ABtype, J=7.2Hz) 5.80(1H, d ABtype, J=7.2Hz) 6.77~6.87(3H,m) ppm.

參考例 30

[6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基羰基-7,8,9,10-四甲氧基-4H-蔡並[1,2-d][1,3]二噁烯-4-酮: IV-12 之合成]



過程 - 1

(2,3,4,5-四甲氧基苯醛: 42)

將冰冷之羧酸 41 [A.I. Meyers, Joseph R. Flisak and R. Alan Aitken, J. Am. Chem. Soc. 109, 5446 (1987)] 9.00g (37.2 mmol) 之乾燥 THF 溶液 45 ml 滴入氮

五、發明說明 ()

氣流下 LiAlH_4 2.12g (55.8 mmol) 之乾燥 THF 懸濁液 90 ml。滴入終了，於 60°C 下攪拌 45 分鐘後冰冷之，依次加入水 2 ml、10% 氫氧化鈉水溶液 2 ml、水 6 ml，回復至室溫並攪拌 1 小時。過濾反應液，以無水硫酸鎂乾燥。使減壓濃縮後之殘渣溶解於二噁烷 45 ml 中，加入 DDQ 10.1g (44.6 mmol、1.2 eq.)，徹夜攪拌。過濾反應液後，濾過物以正己烷洗淨。過濾液與洗液合併後經減壓濃縮後之殘渣溶解於醚中，以 1N 氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以矽膠管柱色層分析精製 (矽膠 160g，乙酸乙酯：正己烷 = 1：5)，而得到油狀物質 6.54g (78%) 之醛 42。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.88(3H,s) 3.94(3H,s) 3.98(3H,s) 4.00(3H,s) 7.11(1H,s) 10.30(1H,s) ppm.

過程 - 2

(2-溴-3,4,5,6-四甲氧基苯醛：43)

進行如同合成化合物 XI-3 (參考例 29 之過程 - 2) 之反應，由醛 42 得到油狀之溴化物 43、產率為 86%。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.86(3H,s) 3.92(3H,s) 3.93(3H,s) 4.03(3H,s) 10.28(1H,s) ppm.

過程 - 3

(2-溴-3,4,5,6-四甲氧基苯醛乙撐二氧基縮醛：XI-4)

將乙二醇 813 mg (13.1 mmol、2.0 eq.) 與對-甲苯磺酸 25 mg (0.13 mg) 加入前述溴化物 43 (2.00g、6.56

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

mmol) 之苯溶液 10 ml 中，以塞填有分子篩 4A 之汀史達克管脫水，同時並加熱回流。將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應液中，再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨、再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮而得到油狀物 2.26g 之縮醛 XI-4 粗生成物。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.83(3H, s) 3.85(3H, s) 3.90(3H, s) 3.94(3H, s) 4.00~4.08(2H, m) 4.26~4.30(2H, m) 6.34(1H, s) ppm.

過程 - 4

[2,3-雙(甲氧基羰基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-5,6,7,8-四甲氧基萘: XV-12]

實施如同合成化合物 XV-11 (參考例 29 之過程 3) 之反應時，由前述溴化合物 XI-4 (9.85g) 結晶酯 XV-12 得 9.60g (66%)。

融點: 115~116°C (乙酸乙酯-異丙基醚)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.19(3H, s) 3.46(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.02(6H, s) 6.78~6.83(3H, m) 12.31(1H, s).

IR: ν (nujol) 3226, 1731, 1596, 1235, 1205, 1168, 1096, 1064, 1026 cm^{-1} .

過程 - 5

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四甲氧基-3-萘並酸: XVI-12]

實施如同合成化合物 XVI-11 (參考例 29 之過程 4) 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

反應，由前述酯 XV-12 (6.83g) 結晶禁並酸 XVI-12 得 6.24g (94%)。

融點：133~135℃ (甲醇)

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.21(3H, s) 3.53(3H, s) 3.83(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.04(3H, s) 4.17(3H, s) 6.80~6.83(3H, m) 12.45(1H, s) ppm.

過程 - 6 (IV-12 之合成)

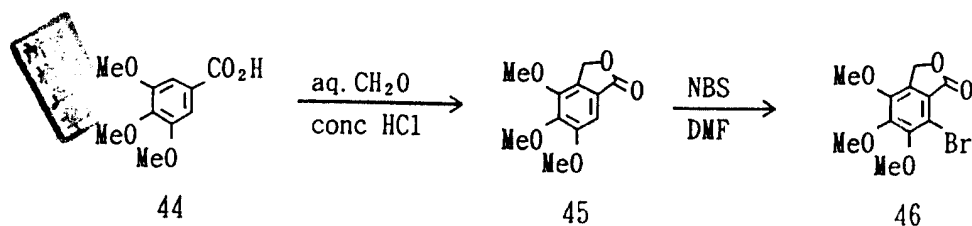
實施如同合成化合物 (IV-11) (參考例 29 之過程 5) 之反應，由禁並酸 XVI-12 (9.36g) 結晶內酯 (IV-12) 得 4.84g (51%)。

融點：175~176℃ (二氯化甲烷 - 異丙基醚)

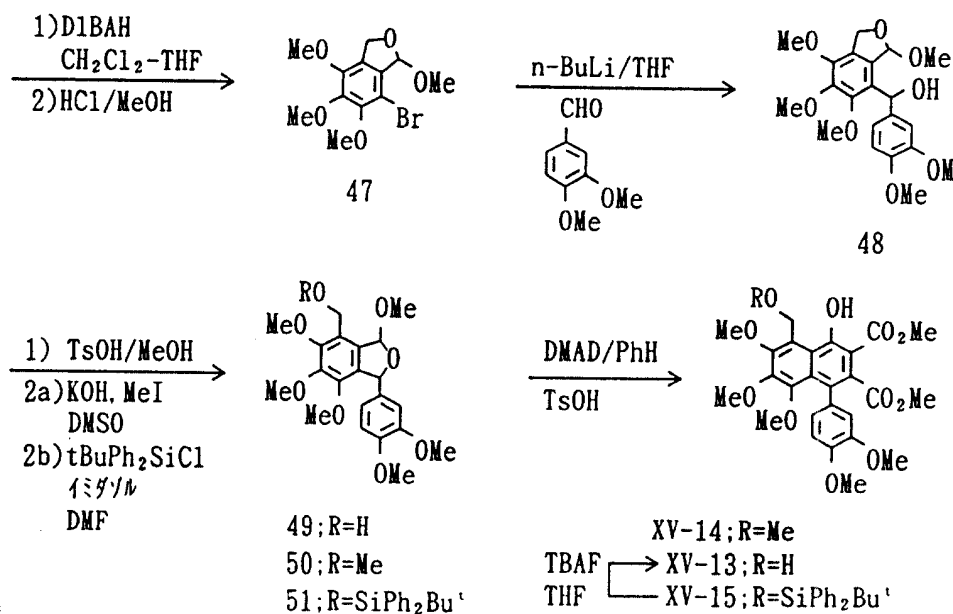
$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.21(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.93(3H, s) 3.94(3H, s) 3.96(3H, s) 4.04(3H, s) 5.83(1H, d AB type, $J=7.2\text{Hz}$) 5.85(1H, d AB type, $J=7.2\text{Hz}$) 6.78~6.88(3H, m) ppm.

參考例 31

6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基羧基-10-甲氧基甲基-7,8,9-三甲氧基-4H-禁並[1,2-d][1,3]二噁烷-4-酮
：IV-14 之合成



五、發明說明 ()



過程 - 1 (4,5,6-三甲氧基苯酐 : 45)

依特開昭 62-000080 之方法，由羧酸 44 (60.0g) 結晶苯酐 45 得 36.4g (57%)。

融點：136~138℃

過程 - 2

(7-溴-4,5,6-三甲氧基苯酐 : 46)

實施如同參考例 29 之過程 - 2 的反應，由化合物 45 (21.6g) 結晶溴化物 46 得 28.2g (91%)。

融點：106~108℃

過程 - 3

(7-溴-1,3-二氫-1,4,5,6-四甲氧基異苯並呋喃 : 47)

i) 以 30 分鐘將冰冷至 -78℃ 1.5M 二異丁基鋁化氫 - 甲苯溶液 68 ml (102 mmol、1.1 eq.) 滴入氮氣下前述溴化物乾燥二氯甲烷溶液 232 ml 中，再於同溫下攪拌 1 小時。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

飽和氯化銨水溶液加入反應液後，滴入醋酸水溶液中，以二氯甲烷萃取之。萃取液依次以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，而得半縮醛之粗生成物。此生成物不須精製即使用於如下之反應中。

ii) 徐緩地將上述所得到之半縮醛粗生成物的甲醇溶液 30 ml 加入冰冷之 0.37M 鹽酸甲醇溶液 100 ml 中，並於室溫下攪拌 30 分鐘。將飽和碳酸氫鈉水溶液加入反應液後，以醚萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，而得目的粗生成物 47 有 28.6g (97% 由化合物 46 起 2 過程合算)。此生成物不須精製即使用於如下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.52(3H,s) 3.89(3H,s) 3.90(3H,s) 3.90(3H,s) 5.09(1H,d ABtype, $J=12.8\text{Hz}$) 5.28(1H,dd ABXtype, $J=12.8$ 及 2.0Hz) 6.01(1H, d ABtype) ppm.

過程 - 4

[2,3-雙(甲氧基羰基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-5-甲氧基甲基-6,7,8-三甲氧基禁: XV-14]

i) 實施如同參考例 29 之過程 - 3 (i) 之反應，由前述之二氫異苯並呋喃 47 (5.09g、16.0 mmol) 製得油狀物質之醇 48。此生成物不須精製即使用於如下之反應中。

ii) 將對甲苯磺酸 25 mg 加入醇 48 粗生成物之甲醇 50 ml 溶液中，並於室溫下攪拌 45 分鐘。反應液加入飽和碳酸氫鈉水溶液後，以醚萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，而得油狀物醇49。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

iii) 將氫氧化鈉3.70g (65.7 mmol、4.1 eq.) 加入先前所得到之醇49粗生成物的DMSO 30 ml溶液中，並於室溫下攪拌5分鐘後，加入碘化甲烷4.68g (33.0 mmol、2.1 eq.)，再於室溫下攪拌30分鐘。反應液中加入冰水、以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，而得到油狀物醚50。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

iv) 將乙炔基二羧酸二甲基酯(DMAD) 2.81g (19.8 mmol、1.2 eq.) 與對甲苯磺酸20 mg加入先前所得到之醚50粗生成物的苯溶液50 ml中，並加熱回流1小時。反應液以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。殘渣以甲醇洗淨後，以甲醇再結晶，而得3.82g (合計產率44%) 目的酯XV-14。

融點：142~144℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 3.21(3H, s) 3.46(3H, s) 3.53(3H, s) 3.84(3H, s) 3.88(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 3.96(3H, s) 5.17(2H, s) 6.73~6.86(3H, m) 13.04(1H, s) ppm.

IR: ν (nujol) 3270~2380, 1729, 1662 cm^{-1} .

過程 - 5

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羧基-5-甲氧基甲基-6,7,8-三甲氧基-3-萘並酸: XVI-14]

將前述酯XV-14 (7.80g、14.7 mmol) 之吡啶溶液40

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

ml加熱回流4小時。反應液中加入冰水和1N鹽酸，再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，然後以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後之殘渣以異丙基醚結晶，進而再以二氯甲烷-異丙基醚再結晶，而得5.80g (76%) 禁並酸 XVI-14。

融點：147℃ (分解)

過程 - 6 (IV-14之合成)

如同參考例29過程 - 5之反應，以禁並酸 XVI-14 (580g) 結晶得到3.58g (60%) 內酯 (IV-14)。

融點：120℃ ~ 123℃

參考例 32

6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲氧基羰基-10-[(四氫吡喃基)氧基]甲基-7,8,9-三甲氧基-4H-禁並[1,2-d][1,3]二噁烷-4-酮：IV-16之合成

過程 - 1

[2,3-雙(甲氧基羰基)-5-(第三丁基二苯基矽烷氧基)甲基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-6,7,8-三甲氧基禁：XV-15]

i) 進行如同合成化合物 XV-14 (參考例31過程 - 4) 之反應，自二氫異苯並呋喃 47 (15.4g、48.5 mmol) 得到油狀物醇 49。此生成物不須精製即使用於如下之反應中。

ii) 將咪唑 8.26g (121 mmol、2.5 eq.) 與第三丁基氯二苯基矽烷 16.0g (58.2 mmol、1.2 eq.) 加入先前得到之醇 49粗生成物之 DMF 80 ml 溶液中，並於室溫下攪拌 20分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

鐘。反應液中加入冰水、以醚萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，而得油狀物矽烷醚51。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

iii) 進行如同合成化合物 XV-14 (參考例31過程4) 時之反應，自先前得到之矽烷醚51粗生成物51得到11.8g (合計產率32%) 之目的酯 XV-14。

融點：155~156 (甲醇)

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.05(9H, s) 3.23(3H, s) 3.47(3H, s) 3.76(3H, s) 3.84(3H, s) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 5.47(2H, s) 6.77~6.87(3H, m) 7.31~7.52(3H, m) 7.71~7.79(3H, m) 12.72(1H, s) ppm.

過程 - 2

[2,3-雙(甲氧基羰基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-5-羥基甲基-6,7,8-三甲氧基禁：XV-13]

將1M氟化四丁基銨-THF 溶液2.81 ml (2.81 mmol、1.2 eq.) 加入前述矽烷醚 XV-15 (1.80g、2.35 mmol) 之 THF 溶液15 ml 中，並於室溫下攪拌3小時。反應液中加入冰水，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮後之殘渣以矽膠管柱色層分析精製 (矽膠40g；甲醇：二氯甲烷=1：24)，繼而，以甲醇結晶而得1.12g (93%) 結晶之目的醇 XV-13。

融點：157~158.5℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 3.23(3H, s) 3.47(3H, s) 3.84(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(6H, s) 3.98(3H, s) 5.23(2H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

,s) 6.74~6.86(3H,m) 13.63(1H,s) ppm.

IR: ν (nujol) 3270~2370, 1730, 1660 cm^{-1} .

過程 - 3

[2,3-雙(甲氧基羰基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-5-[(四氫吡喃基)氧基]甲基-6,7,8-三甲氧基
禁: XV-16]

將二氫吡喃 4.59g (54.6 mmol, 3.0 eq.) 與對甲苯磺酸吡啶鹽 91 mg (0.36 mmol, 0.02 eq.) 加入前述酯 XV-13 (9.40g, 18.2 mmol) 之乾燥二氯甲烷 50 ml 溶液中, 加熱回流 4 小時。反應液先以飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨, 再以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以含水 90% 甲醇結晶, 而得 9.70g (89%) THP 酯 XV-16。

融點: 131~133°C

過程 - 4 (IV-16 之合成)

i) 進行如同合成化合物 XVI-14 (參考例 31 過程 - 5) 之反應時, 由前述酯 XV-16 (9.70g, 16.1 mmol) 得到泡狀物質之苯並酸 XVI-16。此生成物不須精製即使用於下述之反應中。

ii) 使用先前所得到之苯並酸 XVI-16 粗生成物, 進行如同合成化合物 IV-11 (參考例 29 過程 - 5) 之反應時, 得到結晶內酯 (IV-16) 5.27g (合算產率 55%)。

融點: 157~159°C

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3) 1.47~1.82(6H,s) 3.25(3H,s) 3.42

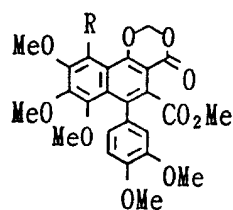
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

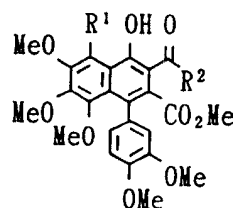
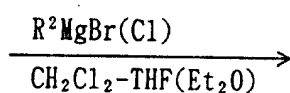
訂

五、發明說明 ()

~ 3.72 (2H, m) 3.58 (3H, s) 3.84 (3H, s) 3.91 (3H, s) 3.93 (3H, s) 3.98 (3H, s) 4.73~4.86 (1H, m) 5.05 (1H, d ABtype, J=10.2Hz) 4.44 (1H, dd ABXtype, J=10.2 及 2.4Hz) 5.76 ~ 5.87 (2H, m) 6.76~6.92 (3H, m) ppm.



IV-11; R=Me
IV-12; R=OMe
IV-14; R=CH₂OMe
IV-16; R=CH₂OTHP



化合物 I

R²=CH₂CHEt₂I-68; R¹=MeI-69; R¹=OMeI-70; R¹=CH₂OMe

AcOH
aq. THF → I-71; R¹=CH₂OH

實施例 68:

1- (3,4-二甲氧基苯基) -3- (3-乙基-1-氧基戊基)
-4-羥基-2-甲氧基羰基-5-甲基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

除使用化合物 (IV-11) (參考例 29) 之外, 其餘均依
實施例 1 之 B 法進行反應, 而得到標題化合物。

實施例 69:

1- (3,4-二甲氧基苯基) -3- (3-乙基-1-氧基戊基)
-4-羥基-2-甲氧基羰基-5,6,7,8-四甲氧基禁之合成

除使用化合物 (IV-12) (參考例 30) 之外, 其餘均依
實施例 1 之 B 法進行反應, 而得到標題化合物。

實施例 70:

1- (3,4-二甲氧基苯基) -3- (3-乙基-1-氧基戊基)

五、發明說明 ()

-4-羟基-2-甲氧基羰基-5-甲氧基甲基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

除使用化合物(IV-14)(參考例31)之外,其餘均依實施例1之B法進行反應,而得到標題化合物。

實施例71:

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-乙基-1-氧基戊基)-4-羟基-5-羟基甲基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

使用化合物(IV-16)(參考例32)之外,並依實施例1之B法進行反應,再以乙酸:THF:水(4:2:1)對所得到之酮體進行脫THP化,而得到標題化合物。

實施例72:

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧基丙基)-4-羟基-2-羟基羰基-5-甲基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

除使用溴化乙基鎂之外,其餘均依實施例68之方法進行方法,而得標題化合物。

實施例73:

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧基丙基)-4-羟基-2-甲氧基羰基-5,6,7,8-四甲氧基禁之合成

除使用溴化乙基鎂之外,其餘均依實施例69之方法進行反應,而得到標題化合物。

實施例74:

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧基丙基)-4-羟基-2-甲氧基羰基-5-甲氧基甲基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

五、發明說明 ()

除使用溴化乙基鎂之外，其餘均依實施例70之方法進行反應，而得到標題化合物。

實施例75：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧基丙基)-4-羥基-5-甲氧基甲基-2-甲氧基羥基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

除使用溴化乙基鎂之外，其餘均依實施例71之方法進行反應，而得標題化合物。

實施例76：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1-氧基丙基)-4-羥基-2-甲氧基羥基-5-甲氧基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

除使用溴化異丙基鎂之外，其餘均依實施例68之方法進行反應，而得標題化合物。

實施例77：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-甲基-1-氧基丙基)-4-羥基-2-甲氧基羥基-5,6,7,8-四甲氧基禁之合成

除使用溴化異丙基鎂之外，其餘均依實施例69之方法進行反應，而得標題化合物。

實施例78：

3-苯甲醯基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羥基-2-甲氧基羥基-5-甲基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

除使用溴化苯基鎂之外，其餘均依實施例68之方法進行反應，而得到標題化合物。

實施例79：

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(4-氯苯甲醯基)-4-羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

基-5-經基甲基-2-甲氧基羰基-6,7,8-三甲氧基禁之合成

除使用溴化4-氯苯基鎂之外，其餘均依實施例71之方法進行反應，而得到標題化合物。

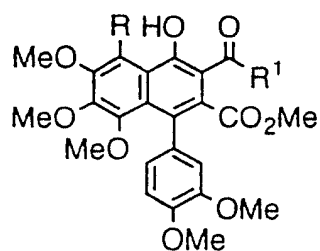
上述各化合物之構造如示於表24中，且物性值如示於表25及26中。

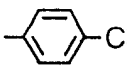
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 ()

表 2 4



R \ R ¹	-Et	-CHMe ₂	-CH ₂ CHEt ₂		
-Me	實施例編號 72	實施例編號 76	實施例編號 68	實施例編號 78	
-OMe	實施例編號 73	實施例編號 77	實施例編號 69		
-CH ₂ OMe	實施例編號 74		實施例編號 70		
-CH ₂ OH	實施例編號 75		實施例編號 71		實施例編號 79

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表 26

實施例編號	融點 (°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν _{max} (nujol)cm ⁻¹
7 3	114~115 (二氯甲烷-異丙基醚)	1.21(3H, t, J=7Hz) 3.04~3.17(2H, m) 3.19(3H, s) 3.44(3H, s) 3.83(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 4.02(3H, s) 4.13(3H, s) 6.81~6.92(3H, m) 10.90 (1H, s)	3240, 1742, 1700, 1235, 1211, 1137, 1119, 1088, 1067, 1044
7 4	134.5~136.5	1.19(3H, t, J=7.2Hz) 2.93~3.07(2H, m) 3.24(3H, s) 3.43(3H, s) 3.57(3H, s) 3.83(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(6H, s) 3.95(3H, s) 5.06(2H, s) 6.73~6.86 (3H, m) 11.80(1H, s)	3350~2390, 1719
7 5	144~146	1.18(3H, t, J=7.1Hz) 2.89(2H, q, J=7.1Hz) 3.21 (3H, s) 3.45(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92 (3H, s) 3.97(6H, s) 5.21(2H, s) 6.71~6.87(3H, m) 15.88(1H, s)	3560, 1725, 1618
7 6	105~106 (二氯甲烷-甲醇)	1.12(3H, t, J=7Hz) 1.15(3H, t, J=7Hz) 2.86(3H, s) 3.06~3.22(1H, m) 3.17(3H, s) 3.42(3H, s) 3.86 (6H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.87(3H, m) 14.56(1H, s)	1716, 1613, 1569, 1239, 1137, 1046, 1028, 1009
7 7	171~172 (二氯甲烷-異丙基醚)	1.22(6H, t, J=7Hz) 3.20(3H, s) 3.42(3H, s) 3.56~ 3.70(1H, m) 3.83(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 4.13(3H, s) 6.75~6.85(3H, m) 10.76 (1H, s)	3276, 1743, 1677, 1592, 1236, 1209, 1072, 1048, 1022
7 8	140~141 (乙酸乙酯-異丙基醚)	2.70(3H, s) 2.90(3H, s) 3.17(3H, s) 3.82(3H, s) 3.873(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.85 (3H, m) 7.30~7.70(5H, m) 13.41(1H, s)	1705, 1604, 1572, 1219, 1080, 1030, 1013
7 9	158~160 (乙酸乙酯-異丙基醚)	2.87(3H, s), 3.22(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.81(3H, s), 3.99(3H, s), 5.25(2H, s), 6.72~6.82 (3H, s), 7.39(2H, d, J=8.6Hz), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 13.19(1H, s)	3566, 3460~2400, 1735, 1715, 1665

五、發明說明 ()

A6
B6

209515

表 2 5

實施例編號	融點(°C)	¹ H-NMR δ(CDCl ₃) ppm	I R ν max cm ⁻¹
6 8	油狀物質	0.82(6H, t, J=7Hz) 1.25~1.40(4H, m) 1.98~2.10(1H, m) 2.70(2H, d, J=6Hz) 2.86(3H, s) 3.17(3H, s) 3.43(3H, s) 3.86(6H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.85(3H, m) 15.19(1H, s)	(CHCl ₃)1725, 1605, 1255, 1237, 1219, 1082, 1009
6 9	103~104 (異丙基醚-正己烷)	0.89(6H, t, J=7Hz) 1.32~1.47(4H, m) 1.94~2.08(1H, m) 3.05(2H, d, J=6Hz) 3.19(3H, s) 3.43(3H, s) 3.82(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 4.02(3H, s) 4.13(3H, s) 6.78~6.81(3H, m) 10.90(1H, s)	(nujol)3234, 1714, 1697, 1595, 1295, 1237, 1075, 1054, 1028
7 0	130~132	0.87(6H, t, J=7.8Hz) 1.28~1.46(4H, m) 2.92(2H, d ABtype, J=6.6Hz) 3.23(3H, s) 3.43(3H, s) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(6H, s) 3.96(3H, s) 5.07(2H, s) 6.73~6.86(3H, m) 11.93(1H, s)	(nujol)3360~2380, 1725
7 1	107~109 (甲醇)	0.83(6H, dt, J=7.3Hz, 2.0Hz) 1.22~1.41(4H, m) 1.96~2.13(1H, m) 2.75(2H, d, J=6.4Hz) 3.21(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.97(6H, s) 5.21(2H, s) 6.72~6.88(3H, m) 15.74(1H, s)	(nujol)3558, 1727, 1616
7 2	117~118 (二氯甲烷-正己烷)	1.17(3H, t, J=7Hz) 2.77~2.81(2H, m) 2.86(3H, s) 3.18(3H, s) 3.43(3H, s) 3.85(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.85(3H, m) 15.37(1H, s)	(nujol)1729, 1614, 1564, 1154, 1134, 1111, 1045, 1026, 1009

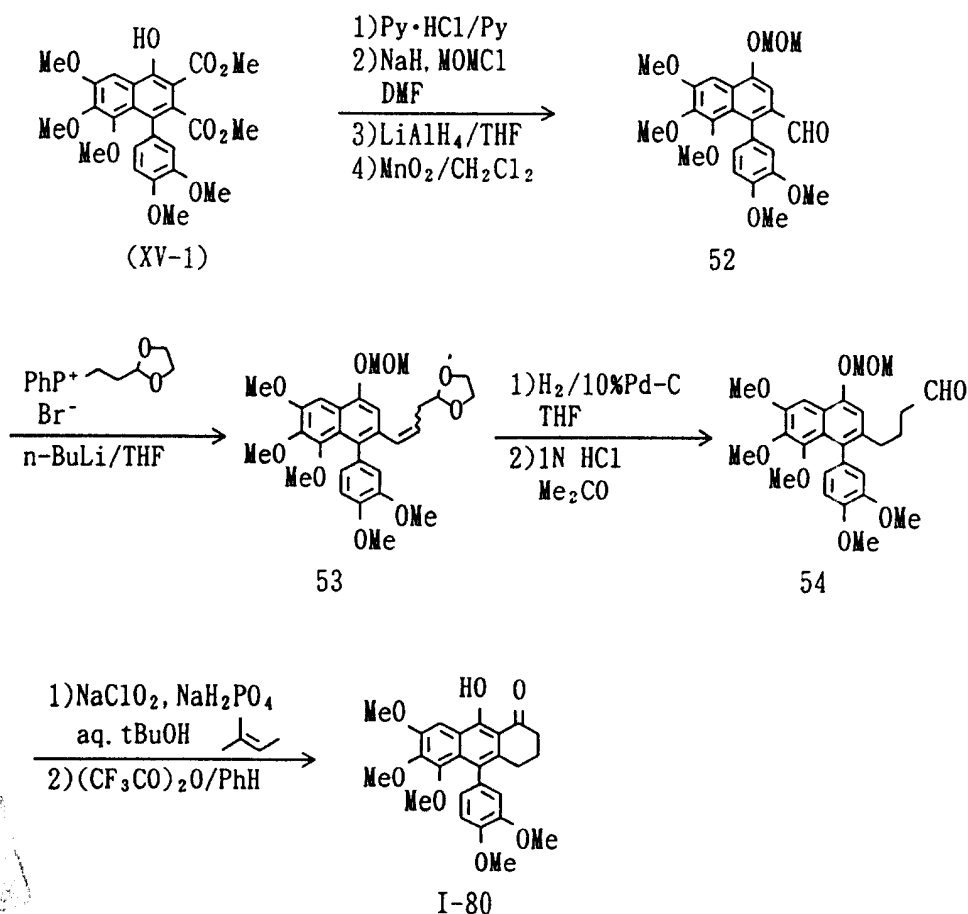
五、發明說明()

A6
B6

09215

五、發明說明 ()

又，以下說明本發明化合物之其他合成法。



實施例 80：

3,4-二氫-10-(3,4-二甲氧基苯基)-9-羥基-5,6,7-三甲氧基-1(2H)-萘酮：I-80之合成

過程 - 1

[1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲醛基-4-(甲氧基甲氧基)-6,7,8-三甲氧基禁：52]

i) 將吡啶鹽酸鹽 2.86g (24.7 mmol) 加入氮氣流下、自特開平 1-250316 記載之方法所得到的化合物 (XV-1) 6.00g (12.3 mmol) 乾燥吡啶溶液 60 ml 中，並加熱回流 4.5 小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

時。反應液經減壓濃縮，再將水加入殘渣中，過濾收集所析出之結晶。此結晶溶解於二氯甲烷，經水洗，以無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮而得5.20g 脫甲氧基羰基體的粗結晶。此粗結晶不須精製即使用於下述之反應中。

融點：223~225℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.26(3H,s) 3.50(3H,s) 3.85(3H,s) 3.88(3H,s) 3.93(3H,s) 4.01(3H,s) 6.46(1H,s) 6.76~6.92(3H,m) 7.07(1H,s) 7.44(1H,s) ppm.

ii) 進行如同參考例2之過程2的反應，由上述所得到之酚粗結晶5.20g 而得MOM醚的粗結晶5.90g。此粗結晶不須精製即使用於下述之反應中。

融點：128~130℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.26(3H,s) 3.53(3H,s) 3.57(3H,s) 3.84(3H,s) 3.88(3H,s) 3.93(3H,s) 4.03(3H,s) 5.43(2H,s) 5.43(2H,s) 6.78~6.90(3H,m) 7.25(1H,s) 7.48(1H,s) ppm.

iii) 進行如同實施參考例30之過程-1的還原反應，由上述所得到甲基酯的粗結晶5.90g 而得到泡狀物質醇的粗生成物5.82g。此生成物不須精製即使用於如下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 3.29(3H,s) 3.58(3H,s) 3.84(3H,s) 3.86(3H,s) 3.95(3H,s) 4.01(3H,s) 4.40(2H,s) 5.44(2H,s) 6.77~6.95(3H,m) 7.24(1H,s) 7.47(1H,s) ppm.

(iv) 每隔10分鐘且分成5次將二氧化錳55g (679 mmol)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

加入氮氣流下、上述所得到醇粗生成物 5.82g 之乾燥二氯甲烷溶液 120 ml 中，並於室溫下攪拌 40 分鐘。過濾反應液，濾過物以二氯甲烷洗淨。濾過液與洗淨液合併減壓濃縮後之殘渣，以醚-正己烷進行結晶，而得到 4.95g (合算產率 91%) 之結晶醛 52。

融點：124.5~126℃

$^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl₃) 3.33(3H, s) 3.58(3H, s) 3.85(3H, s) 3.88(3H, s) 3.96(3H, s) 4.05(3H, s) 4.47(2H, s) 6.83~6.97 (3H, m) 7.53(1H, s) 7.54(1H, s) 9.64(1H, s) ppm.

過程 - 2

[1-(3,4-二甲氧基苯)-4-(甲氧基甲氧基)-2-(4-氧基丁基)-6,7,8-三甲氧基禁：54]

i) 於室溫下將 1.68M 正丁基鋰-正己烷溶液 11.0 ml (18.5 mmol) 滴入氮氣流下、溴化 [2-(1,3-二氧戊環-2-基) 乙基] 三苯基磷 8.20g (18.5 mmol) 之乾燥 THF 懸濁液 150 ml 中。滴入終了後攪拌 30 分鐘，再以 10 分鐘滴入醛 52 (5.00g, 11.3 mmol) 之乾燥 THF 溶液 60 ml。繼而攪拌 30 分鐘後，反應液中加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以中壓矽膠管柱色層分析精製 (矽膠 250g; 乙酸乙酯：甲苯 = 1：4)，而得到 6.15g 之油狀物質烯烴 53。此生成物不須再精製即使用於以下之反應中。

ii) 將 10% Pd-碳 500 mg 加入氮氣流下、上述所得到烯烴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

53 (6.15g) 之 THF 溶液 20 ml 中，於室溫下攪拌 2 小時。過濾除去 Pd-碳後之反應液，經減壓濃縮，而得到 6.08g 油狀物質之氫加成物。此生成物不須精製即使用於下述之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.44~1.72(4H, m) 2.30~2.46(2H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.73~3.92(4H, m) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 4.69(1H, t, $J=4.6\text{Hz}$) 5.41(2H, s) 6.72~6.81(2H, m) 6.87~6.93(1H, m) 6.98(1H, s) 7.43(1H, s) ppm.

iii) 將 1N 鹽酸 30 ml 加入上述所得縮醛粗生成物 6.08g 之酮溶液 120 ml 中，於室溫下徹夜攪拌。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以中壓矽膠管柱色層分析精製〔麥路克社柯巴管柱，尺寸 C (2 根)；乙酸乙酯：正己烷 = 2：3〕，而得到 3.65g (合算產率 67%) 油狀物質醛 54。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.70~1.89(2H, m) 2.23~2.48(4H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.83(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.41(2H, s) 6.72~6.81(2H, m) 6.87~6.94(1H, m) 6.97(1H, s) 7.44(1H, s) 9.62(1H, t, $J=1.8\text{Hz}$) ppm.

過程 - 3 (化合物 I-80)

i) 室溫下將亞氯酸鈉 (3.42g, 37.8 mmol) 與磷酸二氫鈉二水合物 (4.47g, 28.6 mmol) 之水溶液 (60 ml) 加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

入醛 54 (3.65g, 7.54 mmol) 與 2-甲基-2-丁烯 (15.2g, 217 mmol) 之丁醇溶液 50 ml 中，並攪拌 15 分鐘。反應液中加入冰水和 1N 鹽酸使呈酸性，以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮，而得到 4.00g 油狀物質即羧酸之粗生成物。此生成物不須精製即使用於以下之反應中。

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.71~1.90(2H, m) 2.16~2.28(2H, m) 2.33~2.50(2H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.83(3H, s) 3.84(3H, s) 3.94(3H, s) 4.00(3H, s) 5.41(2H, s) 6.73~6.80(2H, m) 6.86~6.93(1H, m) 6.97(1H, s) 7.44(1H, s) ppm.

ii) 將無水三氟乙酸 6.69g (31.8 mmol) 加入氮氣流下、上述所得到羧酸粗生成物 4.00g 之乾燥苯溶液 80 ml 中，並加熱回流 2.5 小時。冷卻後之反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂乾燥之。減壓濃縮後之殘渣以矽膠管柱色層分析精製（麥路克杜柯巴管柱，尺寸 C；乙酸乙酯：甲苯 = 1：5），進而，以甲醇結晶，而得到 1.22g（合算產率 37%）之化合物 I-80 結晶。

融點：164~166℃

$^1\text{H-NMR}:\delta(\text{CDCl}_3)$ 1.87~2.03(2H, m) 2.50~2.62(2H, m) 2.65~2.76(2H, m) 3.26(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.95(3H, s) 4.02(3H, s) 6.70~6.78(2H, m) 6.90~6.96(1H, m) 7.66(1H, s) 14.42(1H, s) ppm.

IR: $\nu(\text{CHCl}_3)$ 3010, 2945, 2840, 1615, 1592, 1516, 1490,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

1465, 1413, 1383, 1138, 1130, 1075, 1032 cm^{-1}

以下，表示各試驗例。

試驗例 1 對於 LDL 氧化變性之抑制作用

(試驗及評價方法)

依 Proc. Natl. Acad. Sci, USA 第 84 卷，5928 頁 (1987 年) 記載之方法，即如下般實施。

首先，從已攝取含 0.5% 膽固醇飼料 3 週之紐西蘭產白兔的血液中分離 LDL，調製成磷酸緩衝化生理食鹽水溶液 (最終 LDL 濃度 0.2 mg 蛋白質 / ml)。於此內加入各被驗化合物之乙醇水溶液後，繼而加入硫酸銅 (最終 Cu^{2+} 濃度 $0.5 \mu\text{M}$)，並於 37°C 下培養 24 小時。

對於培養後之各溶液，測定過氧化脂質含量以作為硫代巴比妥酸反應物質 (TBA 反應物質)，從化合物濃度與 LDL 氧化變性抑制率之回歸直線求取抑制濃度 (IC_{50})。又，TBA 反應物質的定量係依 TBA 法測定一種由培養後之溶液中除去蛋白質後之上清液內的 TBA 反應物質。

結果如示於表 27 及表 28 中。

所有之化合物 IC_{50} 亦均在 $10 \mu\text{M}$ 以下，本發明化合物可謂相對於 LDL 具有強抗氧化作用。

試驗例 2 降低膽固醇作用

(試驗及評價方法)

令 ICR 系雄性老鼠 (體重 30~40g) 自由攝取含經添加 0.12% 被驗化合物 (對照群未添加) 之 1% 膽固醇及 0.5% 膽酸鈉飼料 7 天後，取血，依 Clin. Chem. 第 20 卷，第

五、發明說明 ()

470頁 (1974年) 記載之方法測定血清之總膽固醇量。

又，VLDL膽固醇及LDL 膽固醇之總量係由總膽固醇量減去HDL 膽固醇量而算出的。HDL 膽固醇量係依Clin.

Chem. 第24卷，第2180頁 (1978年) 記載之方法測定的。

被驗化合物降低膽固作用可依下式所求取之膽固醇降低率來評價。

$$\text{總膽固醇降低率} = \left[1 - \frac{\text{(被驗化合物投與群之總膽固醇量)}}{\text{(對照群之總膽固醇量)}} \right] \times 100$$

(VLDL + LDL) 膽固醇降低率

$$= \left[1 - \frac{\text{(被驗化合物投與群之 (VLDL + LDL) 膽固醇量)}}{\text{(對照群之 (VLDL + LDL) 膽固醇量)}} \right] \times 100$$

結果如示於表 27 及 28 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

209-15

A6

B6

五、發明說明 ()

表 2 7

實施例 編號	L D L 氧化抑制 I C ₅₀ (μ M)	總膽固醇 降低率 (%)	(VLDL+LDL) 膽固醇降低率 (%)
1	0.40	35	72
2	1.24	22	59
3	0.12	21	57
4	0.65	28	78
5	0.46	22	61
6	0.18	16	55
7	2.58	23	59
8	4.67	17	50
15	7.90	23	43
16	1.85	26	56
18	1.00	13	66
19	1.05	11	58
20	2.50	14	63
22	0.82	12	60
23	1.42	28	74
24	0.98	11	54
25	2.07	16	59
26	0.79	10	54
28	1.52	22	61
29	1.38	20	42
30	2.00	7	44
31	0.85	15	41
33	3.39	19	50
34	1.75	23	53
36	2.21	21	49
38	2.10	26	61
40	4.29	23	56
41	1.7	11	41
42	1.68	5	26
43	2.12	15	59
46	6.20	5	47

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

表 2 8

實施例 編號	LDL 氧化抑制 IC ₅₀ (μM)	總膽固醇 降低率 (%)	(VLDL+LDL) 膽固醇降低率 (%)
56	1.28	20	58
60	2.03	6	33
61	4.95	11	43
62	8.98	27	59
63	2.32	20	53
64	7.10	2	39
66	1.47	9	36
69	2.79	10	16
71	5.96	16	44
72	0.59	20	64
73	2.92	13	60
74	6.56	6	41
76	0.54	15	43
77	2.55	18	53
78	0.62	14	42

全部之化合物因具有優異之降低 (VLDL+LDL) 膽固醇作用、且未顯示出 HDL 膽固醇減少，故本發明化合物可謂具有高度選擇性膽固醇降低作用。

發明之效果

本發明化合物對於促進動脈硬化之 VLDL 膽固醇及 LDL 膽固醇具有選擇性降低作用，且，亦具有抑制 LDL 之氧化變性作用，故，作為抗脂血症藥學組合物非常有用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

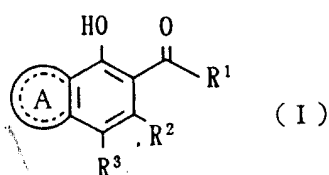
裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 木聚糖類似物及其製造方法與抗脂血症藥學組合物)

本發明係提供一種抗脂血症劑，其對於血液內總膽固醇中被認為是動脈硬化危險因子之LDL及VLDL膽固醇具有很強之降低作用，且對於LDL具有優異之抗氧化作用。

又，本發明係揭示一種以下式(I)表示之化合物及其製藥上容許之鹽，



[式中，R¹為可具有取代基之低級烷基、可具有取代基之環烷基、可具有取代基之環烷基低級烷基、可具有取代基之芳基、或可具有取代基之芳烷基；

(接下頁)

英文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

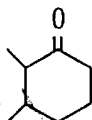
附註：本案已向 日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 1991,10,17 案號： 特願平 3-298119

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

(承上頁)

R^2 為以式： $-\text{COOR}'$ (其中， R^1 為可具有取代基之低級烷基或可具有取代基之芳烷基) 表式之基、低級烷基或鹵化低級烷基；或

R^1 與 R^2 為鄰接一起之羰基及形成以式



表式之環己酮環；

R^2 為可具有取代基之苯基；

A 環表示可具有取代基之苯環、或、含有 S 或 O 且可具有取代基之雜環]。

英文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

公告本

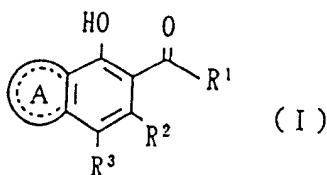
A7
B7
C7
D7修正
本 年 月 日
補充

六、申請專利範圍

第81108267號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：82年4月

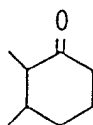
1. 一種以下式(I)表示之化合物及其製藥上容許之鹽，



{式中， R^1 為可具有取代基之 $C_1 \sim C_6$ 烷基(該取代基可任意地選自羥基、鹵素原子)、環己烷基、環己烷基 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可具有取代基之苯基或萘基(該取代基係可任意地選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基羥基、鹵素原子、鹵化 $C_1 \sim C_4$ 烷基)、或可具有取代基之苯甲基(該取代基為 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基)；

R^2 為 $-\text{COOR}'$ (R' 為 $C_1 \sim C_4$ 烷基) $C_1 \sim C_4$ 烷基、鹵化 $C_1 \sim C_4$ 烷基；或

R^1 與 R^2 為鄰接一起且與羰基形成下式



所表式之環己酮環；

R^3 為可具有取代基之苯基〔該取代基係可任意地選自： $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、羥基、鹵素原子、或形成3,4-二氧基亞乙烷基(3,4-ethylene dioxy)〕；

A環表示可具有取代基之苯環(該取代基係任意

(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

地選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、鹵素原子)、以式：



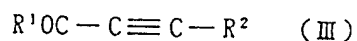
表示之含苯縮合環、或、在環內含有一個以上 S 或 O 之 5~6 員芳香族雜環}。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為以式：

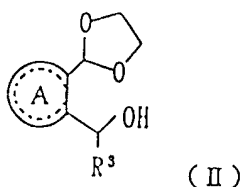
$-COOR'$ (式中， R' 之意義如同申請專利範圍第 1 項) 表示之基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 A 環為具有 3 個甲氧基之苯環， R^3 為具有 2 個甲氧基之苯基。

4. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 表示之化合物的製造方法，其特徵在於：以式 (III)



[式中， R^1 之意義同於申請專利範圍第 1 項，且 R^2 為以式 $-COOR'$ (此處， R' 為具有低級烷基或芳烷基之取代基者) 表示之化合物對以式 (II)：



[式中，A 環及 R^3 之意義同於申請專利範圍第 1 項] 表示之化合物進行加成反應所得到者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

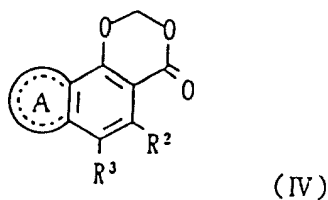
線

六、申請專利範圍

5. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 表示之化合物的製造方法，其特徵在於：以式 (V)



(式中， R^1 之意義同於申請專利範圍第 1 項， M 表示由鋰原子或鎂原子——鹵原子構成之基者) 表示之化合物對以式 (IV)：



(式中， R^2 、 R^3 及 A 環之意義同於申請專利範圍第 1 項) 表示之化合物進行取代反應所得到者。

6. 一種抗脂血症藥學組合物，係含有以申請專利範圍第 1 ~ 3 項任一者所記載之化合物為醫藥活性成分。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線