

公 告 本

申請日期	86.6.23
案 號	86108726
類 別	C07D 40/60, 40/30, 41/60, 41/66, A61K 31/39 Int. Cl. 6

A4
C4

490464

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	N-[4-(雜芳基甲基)苯基]-雜芳基胺類化合物
	英 文	N-[4-(heteroaryl-methyl)phenyl]-heteroarylamines
二、發明 人	姓 名	1. 范馬克 (Marc Gaston Venet) 2. 馬杜米 (Dominique Jean-Pierre Mabire) 3. 卡佛德 (Jean Fernand Armand Lacrampe) 4. 賽葛德 (Gérard Charles Sanz)
	國 籍	1.-4. 皆為法國籍
三、申請人	住、居所	1. 法國麥西尼區史昆耳街10號 10, Square de Bourgogne, F-76240- Le Mesnil Esnard, France 2. 法國萊索尼區毛林街14號 14 Rue Jean Moulin, 27370 La Saussaye, France 3. 法國麥西尼區肯米街15號 15 Chemin du Pont de l'Arche, 76240 Le Mesnil-Esnard, France 4. 法國麥西尼區亞夫得街6號 6, Rue Alfred Dunet, F-76240-Le Mesnil Esnard, France
	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
三、申請人	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
三、申請人	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐ 有 ☒ 無主張優先權
歐洲 西元 1996 年 06 月 27 日 96.201.781.0

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



五、發明說明 (1)

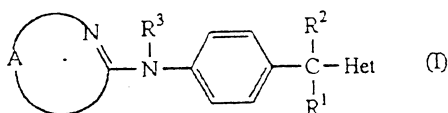
本發明相關於 N-[4-(雜芳基-甲基)苯基]-雜芳基胺類化合物、其N-氧化物與其酸加成鹽類；也相關於其製法及含其之醫藥組成物。本發明的這類化合物為有潛力之視黃酸(維生素A 酸)-代謝的抑制劑，故也揭示其被做為醫藥品的用途。

發表於1988年三月23日的EP-A-0,260,744 揭露，經(1H-咪唑-1-基甲基)取代的苯並咪唑類，可做為由C21-固醇類形成雄性激素的抑制劑，做為生合成凝血噁烷 A₂ 的抑制劑，且也具有增加尿酸排泄的能力。發表於1990年六月6日的EP-A-0,371,559 揭露，苯並咪唑類及類似的苯並三唑類，在血漿去除內生的或外源施用的視黃酸方面，為有潛力的抑制劑。

視黃酸(RA)在上皮組織的生長調節與分化上係一種關鍵分子。然而，RA藉一系列的酵素反應會被快速代謝，使之變成不活動化。抑制RA-代謝可提高血漿與組織中的RA值。故，具此種抑制作用〔也稱之為視黃酸變裝活性(retinoic mimetic activity)〕的化合物，在皮膚學與腫瘤學的領域裡具有治療及/或預防的潛力。

本新穎的化合物具有視黃酸變裝活性且，特別是其在內分泌上，副作用極少或不造成影響。

本發明的化合物具有如下的化學式



-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

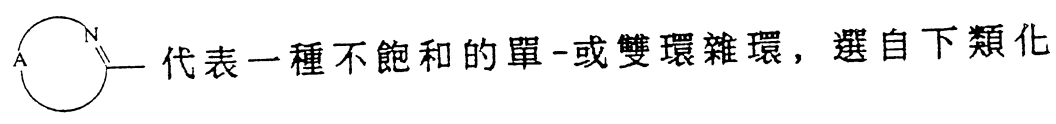
裝

訂

五、發明說明(2)

含其N-氧化物、藥理可接受的加成鹽類與其立體異構物，
式中

- R¹ 代表氫、羥基、C₁₋₆ 烷基或芳基；
R² 代表氫；C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；C₂₋₈ 烯基；芳基；選擇地經C₁₋₄ 烷基或C₁₋₄ 烷氧基羰基取代之吡咯烷基；或經1-2個以下取代基取代之C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基，羥基，C₁₋₄ 烷氧基，氰基，胺基，單-與雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基，單-與雙-(芳基)-胺基，芳基C₁₋₄ 烷基胺基，(C₁₋₄ 烷基)(芳基C₁₋₄ 烷基)胺基，吡咯烷基，哌啶基，選擇地經C₁₋₄ 烷基取代之哌嗪基，嗎啉基，全氫-氮雜草基，羧基，C₁₋₄ 烷氧羰基，胺基羰基，單-與雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基羰基，芳基，芳氧基與芳硫基；
R³ 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基或經芳基取代之C₁₋₆ 烷基；
Het 代表選自以下的不飽和雜環：咪唑基，三唑基，四唑基與吡啶基；個別的不飽和雜環可選擇地帶有以下取代基：胺基，氫硫基，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷硫基或芳基；



合物：吡啶基，噻吩基，噁啶基，吡嗪基，喹啉基，異喹啉基，嘌呤基，呋喃基，噻吩基，噻唑基與噻吩基；個別的不飽和單-或雙環雜環可選擇地被1-3

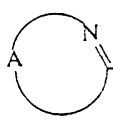
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

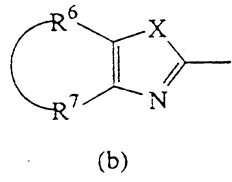
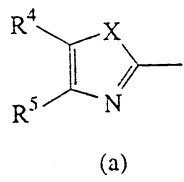
裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(3)

個下類取代基取代：羟基，鹵素，硝基，胺基，C₁₋₆ 烷基，羟基C₁₋₆ 烷基，鹵素C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基氧基，C₁₋₆ 烷基硫基，胺基甲醯基，羧基，單-或雙-(C₁₋₆ 烷基)胺基，C₁₋₆ 烷基氧羰基或芳基；或

代表具下面化學式之基團



式中

各個X 分別代表NR⁸，O，S，S(=O)或S(=O)₂；其
中的R⁸ 為氫，C₁₋₆ 烷基，芳基或芳基C₁₋₆
烷基；

R⁴ 與R⁵ 分別代表氫，羟基，鹵素，氰基，硝基，胺
基，C₁₋₆ 烷基，羟基C₁₋₆ 烷基，鹵素C₁₋₆
烷基，C₁₋₆ 烷基氧基，胺基甲醯基，羧基，
單-或雙-(C₁₋₆ 烷基)胺基，C₁₋₆ 烷基氧羰
基或芳基；

-R⁶-R⁷- 代表具下式的雙價基：

- CR⁹=CR⁹-CR⁹=CR⁹- (b-1)；
- N=CR⁹-CR⁹=CR⁹- (b-2)；
- CR⁹=N-CR⁹=CR⁹- (b-3)；
- CR⁹=CR⁹-N=CR⁹- (b-4)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

54-201
研

五、發明說明(4)

- CR⁹ =CR⁹ -CR⁹ =N- (b-5);
- CR⁹ =N-N=CR⁹ - (b-6);
- CR⁹ =N-CR⁹ =N- (b-7);
- CR⁹ =CR⁹ -N=N- (b-8);
- N=N-CR⁹ =CR⁹ - (b-9);
- N=CR⁹ -N=CR⁹ - (b-10);
- N=CR⁹ -CR⁹ =N- (b-11);
- CR⁹ =N-N=N- (b-12);
- N=CR⁹ -N=N- (b-13);
- N=N-CR⁹ =N- (b-14) 或
- N=N-N=CR⁹ - (b-15);

其中的各個R⁹ 分別代表氫，羟基，鹵素，硝基，胺基，C₁₋₆ 烷基，羟基C₁₋₆ 烷基，鹵素C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基氧基，胺基甲醯基，羧基，單-或雙-(C₁₋₆ 烷基)胺基，C₁₋₆ 烷基氧羰基或芳基；且芳基代表苯基或經取代1-3個下類取代基之苯基：羟基，鹵素，氰基，胺基，單-或雙-(C₁₋₆ 烷基)胺基，C₁₋₆ 烷基，鹵素C₁₋₆ 烷基，羟基C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基氧基，胺基甲醯基，羧基與C₁₋₆ 烷基羰基；或位於苯基上的兩個相鄰碳原子可被具C₁₋₁₂ 烷二基或鹵素C₁₋₁₂ 烷二基之單個雙價基取代。

本說明文所給定義中，鹵素係指氟，氯，溴與碘；C₃₋₇ 環烷基係指環丙基，環丁基，環戊基，環己基與環庚基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



五、發明說明(5)

C₂₋₈ 烯基係指含有一個雙鍵與具有2-8個碳原子之直鏈與支鏈烴基，例如乙烯基，1-丙烯基，2-丁烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基，3-己烯基，3-庚烯基，2-辛烯基等；C₁₋₄ 烷基係指具有1-4個碳原子之飽和直鏈與支鏈烴基，例如甲基，乙基，丙基，丁基，1-甲基乙基，2-甲基丙基，2,2-二甲基乙基等；C₁₋₆ 烷基係指包括C₁₋₄ 烷基及其具有5或6個碳原子之更高級同類物者，例如戊基，2-甲基丁基，己基，2-甲基戊基等；C₁₋₁₂ 烷基係指包括C₁₋₆ 烷基及其具有7至12個碳原子之更高級同類物者，例如，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，2-甲基己基，3-乙基辛基等；C₁₋₁₂ 烷二基係指具有1至12個碳原子之雙價的直鏈與支鏈飽和烴基，例如1,1-甲二基，1,2-乙二基，1,3-丙二基，1,4-丁二基，1,5-戊二基，1,6-己二基，1,2-丙二基，2,3-丁二基，1,7-庚二基，1,8-辛二基，1,9-壬二基，1,10-癸二基，1,11-十一烷二基，1,12-十二烷二基，1,1,4,4-四甲基丁烷-1,4-二基等；鹵素C₁₋₆ 烷基係指被多個鹵素取代基之C₁₋₆ 烷基，特別是經1-6個鹵素原子取代之C₁₋₆ 烷基，尤其是二氟-或三氟甲基；鹵素C₁₋₁₂ 烷二基係指被多個鹵素取代基之C₁₋₁₂ 烷二基，特別是經1-12個鹵素原子取代之C₁₋₁₂ 烷二基；三唑基包括1,2,4-三唑基與1,3,4-三唑基；四唑基包括1H-四唑基與2H-四唑基。

以Het代表之不飽和的雜芳基可經由適當的環上碳原子或雜原子而接在式(I)分子之其餘部分。故當雜芳基為咪

五、發明說明(6)

唑基時，其可以為1-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基與5-咪唑基；當雜芳基為三唑基時，其可以為1,2,4-三唑-1-基，1,2,4-三唑-3-基，1,2,4-三唑-5-基，1,3,4-三唑-1-基與1,3,4-三唑-2-基。

前述藥理可接受的加成鹽類係指式(I)化合物所能形成具治療活性的無毒性鹼與酸加成鹽類。由游離態之式(I)化合物形成之酸加成鹽，可將做為鹽基的游離態化合物以適當的酸處理而得，酸類可使用無機酸類，例如氫鹵酸類，如氫氯酸或氫溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等；或使用有機酸類，例如乙酸，羥基乙酸，丙酸，乳酸，丙酮酸，草酸，蘋果酸，琥珀酸，馬來酸，富馬酸，丙二酸，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸，環己烷胺基磺酸，水楊酸，對胺基水楊酸，雙羥基萘酸等酸類。

式(I)的化合物含有酸性質子可予以轉變成其具治療活性的無毒性鹼，即，金屬或胺，經適當的有機與無機鹼類處理成加成鹽型式。適當的鹼性鹽型式包括，例如銨鹽，鹼金屬與鹼土金屬鹽類，例如與鋰，鈉，鉀，鎂，鈣所形成者，或是與有機鹼類，例如苳青(benzathine)，N-甲基-D-葡萄糖胺，醇胺形成之鹽類，以及與胺基酸類，例如精胺酸，離胺酸等形成之鹽類。

反之，所述的鹽可經由適當的鹼或酸處理，轉變成游離態物。

前述的加成鹽也包括式(I)化合物及其鹽類可形成的溶劑化物。這類溶劑化物包括水合物、醇化物等。



五、發明說明(7)

式(I)化合物的N-氧化物係指式(I)化合物中的一個或多個氮原子被氧化成所謂的N-氧化物者。

說明文中所指稱的"立體異構物"係指式(I)化合物可能形成的所有異構形化合物。除非另行說明或指示，化學式代表所有這類化合物可能出現之混合物，特別是消旋異構物，也包括基本分子結構的非對映立體異構物及對掌物。式(I)化合物顯然係指所有這類化合物之立體異構物與其混合物。

特別是，式(I)的化合物與其部分中間物，在其結構上具有至少一個會產生立體結構之中心。此立體結構中心可以是R或S構型，所稱R或S構型係依據 Pure Appl. Chem., 1976, 45, 11-30 揭示的規則所訂。

部分的式(I)化合物可能呈互變異構物存在。這類型式雖未予明示，但也在本發明範圍之內。特別是其R³ 為氫的式(I)化合物可能存在其互變異構物。

後面所指的式(I)化合物，包括其N-氧化物、其藥理可接受的加成鹽類與所有的立體異構物。

較適宜的式(I)化合物，其中

R¹ 代表氫、C₁₋₆ 烷基或芳基；

R² 代表氫；C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；C₂₋₈ 烯基；

芳基；或經1-2個以下取代基取代之C₁₋₁₂ 烷基；

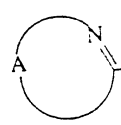
C₃₋₇ 環烷基，羥基，C₁₋₄ 烷氧基，氰基，胺基，

單-與雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基，單-與雙-(芳基)-胺基

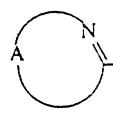
，芳基C₁₋₄ 烷基胺基，(C₁₋₄ 烷基)(芳基C₁₋₄ 烷

五、發明說明(8)

基)胺基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，嗎啉基，
全氫-氮雜草基，羧基，C₁₋₄ 烷氧羰基，胺基羰基，
單-與雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基羰基，芳基，芳氧基
與芳硫基；

—代表一種不飽和的單-或雙環雜環，選自下類化

合物：2-吡啶基，3-噻嗪基，2-噁啶基，4-噁啶基，
2-吡嗪基，2-喹啉基，1-異喹啉基，3-異喹啉基，1-
酞嗪基，3-噌啉基，2-喹唑啉基，4-喹唑啉基與2-喹
噁啉基；各個不飽和單-或雙環雜環可選擇地被1-3個
下類取代基取代：羥基，鹵素，硝基，胺基，C₁₋₆
烷基，羥基C₁₋₆ 烷基，鹵素C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基
氧基，胺基甲醯基，羧基，單-或雙-(C₁₋₆ 烷基)胺
基，C₁₋₆ 烷基氧羰基或芳基；或

—代表具式(a)或(b)之基團，其式中的R⁴ 與R⁵ 分

別獨立地代表氫，羥基，鹵素，硝基，胺基，C₁₋₆
烷基，羥基C₁₋₆ 烷基，鹵素C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基
氧基，胺基甲醯基，羧基，單-或雙-(C₁₋₆ 烷基)胺
基，C₁₋₆ 烷基氧羰基或芳基。

更適宜的式(I)化合物為，其中

R¹ 代表氫、羥基，C₁₋₆ 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



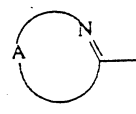
五、發明說明 (9)

R² 代表氫； C₁₋₁₂ 烷基； C₃₋₇ 環烷基； 或經 C₁₋₄ 烷

基或 C₁₋₄ 烷基氧基羰基取代之吡咯烷基； 芳基或
經1-2個以下取代基取代之 C₁₋₁₂ 烷基： 羥基， C₁₋₄
烷氧基， 單-與雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基， (C₁₋₄ 烷基)
(芳基 C₁₋₄ 烷基)胺基， C₁₋₄ 烷基氧基羰基， 嗎啉
基， 哌啶基， 選擇地經 C₁₋₄ 烷基取代之哌嗪基與
芳氧基；

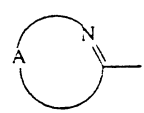
R³ 代表氫與 C₁₋₆ 烷基；

Het 代表選擇地經 C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基； 吡啶基或
三唑基；



代表選擇地經羥基 C₁₋₆ 烷基， 胺基甲醯

基或 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代之 2-吡啶基； 2-喹噁噁
基； 1-異喹啉基； 2-喹啉基； 選擇地經 C₁₋₆ 烷基
取代之 3-噻嗪基； 嘌呤基； 2-吡嗪基； 1-酞嗪基；
選擇地經芳基取代之 4-喹啉基； 2-嘧啶基； 選擇
地經羥基 C₁₋₆ 烷硫基取代之 4-嘧啶基； 或



代表具式 (a) 或 (b) 之基團， 其中

X 代表 NH， O 或 S；

R⁴ 與 R⁵ 分別獨立地代表氫， 羥基， 硝基， 氰基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



(民國 89 年 11 月 17 日修正並送呈)
(Amended & Submitted on November 17, 2000)

五、發明說明 (10)

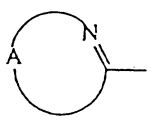
胺基，C₁₋₆ 烷基或芳基

補充
89年11月17日

-R⁶-R⁷- 代表具式 (b-1)，(b-2) 或 (b-10) 的雙價基，其中的各個 R⁹ 分別代表氫，C₁₋₆ 烷基，羥基，鹵素，胺基，鹵素 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。

尤其適宜的式 (I) 化合物為，其中的 Het 係選擇地經取代的咪唑基或三唑基，特別是經 C₁₋₆ 烷基或芳基取代之 1-咪唑基；選擇地經 C₁₋₆ 烷基取代之 2-咪唑基；選擇地經 C₁₋₆ 烷基取代之 5-咪唑基；1,3,4-三唑-1-基與 1,2,4-三唑-1-基。

其他有價值的式 (I) 化合物，係其式中的



代表具式 (b) 之基團者，特別是其中的

X 代表 O 或 S；且

-R⁶-R⁷- 代表具式 (b-1) 的雙價基者。

其他有價值的式 (I) 化合物為，其中的 R² 代表 C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；芳基或經單-或雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基取代之 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₄ 烷氧基羰基或芳氧基。

特別佳的化合物為其中的 Het 係選擇地經 C₁₋₆ 烷基或芳基取代之 1-咪唑基；選擇地經 C₁₋₆ 烷基取代之 2-咪唑基；選擇地經 C₁₋₆ 烷基取代之 5-咪唑基；1,3,4-三唑-1-基與 1,2,4-三唑-1-基；R² 代表 C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；芳基或經單-或雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基取代之 C₁₋₁₂ 烷基；且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

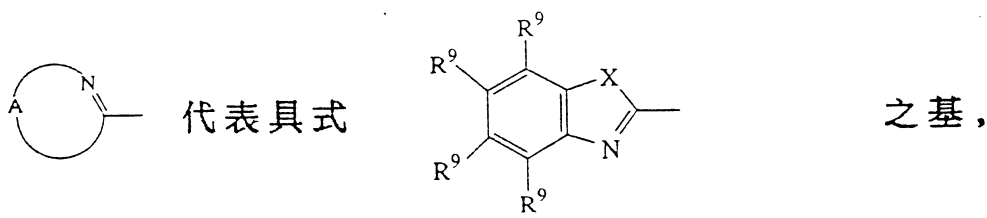
裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (11)



其中的 X 為 O 或 S。

較佳的化合物係式(I)化合物，其R¹ 為氫且R² 為C₃₋₇環烷基或選擇地經二(C₁₋₆ 烷基)胺基取代之C₁₋₆ 烷基者。

最佳的化合物為下列化合物：

- N-[4-[2-乙基-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺；
- N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺；
- N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺；
- N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺；
- N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺；
- N-[4-[2-乙基-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺；
- N-[4-[2-乙基-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-6-甲氧基-2-苯並噻唑胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

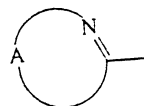


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

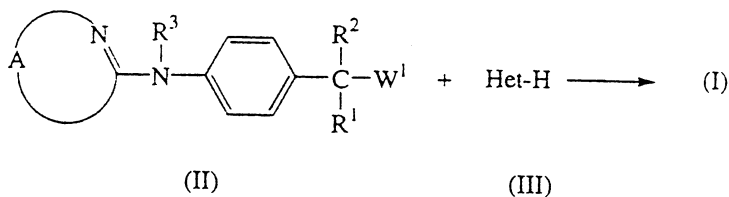
裝

訂

文中所指稱之R¹ 至R³ , Het, 芳基與

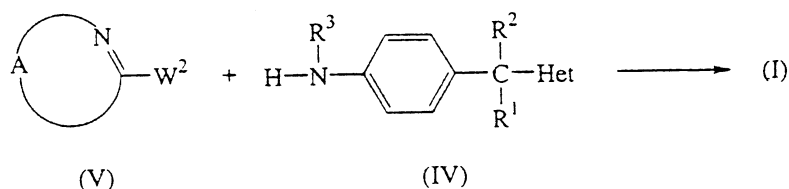


通常，欲製備式(I)的化合物時，可令其W¹為適當釋離基(例如鹵素，羥基或烷基磺醯氧基)之中間物(II)與中間物(III)或其官能基衍生物(例如，咪唑的官能衍生物可為1,1'-羰基二咪唑)反應而得。



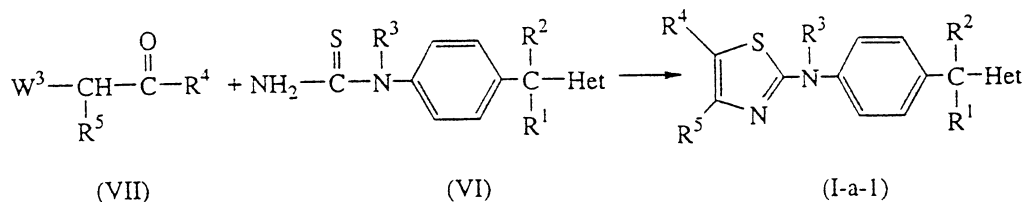
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

或者，為製備式(I)之化合物，可使用其 W^2 為一種適當的釋離基(例如苯氧基)之具式(V)之中間物，在惰性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中，將式(IV)的中間物進行N-烷基化反應而得，



其  為具式 (a) 之基團且 X 代表 S 之式 (I) 化

合物，以式(I-a-1)表示者，可由式(VI)的中間物與其 W^3 為適當的釋離基之式(VII)的中間物，在不介入反應之惰性溶劑(例如四氫呋喃)中反應而得。



適當地，式(VII)的中間物可改用其官能基衍生物，例如其縮酮化衍生物。如果式(VII)中間物的羰基被縮酮化時，此反應適於在酸(例如鹽酸)存在下進行。

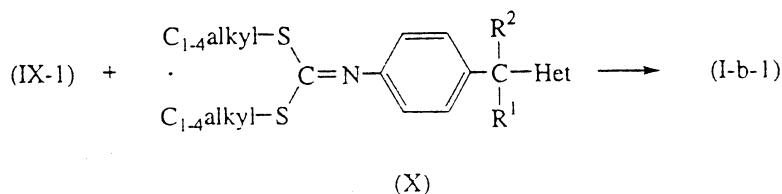
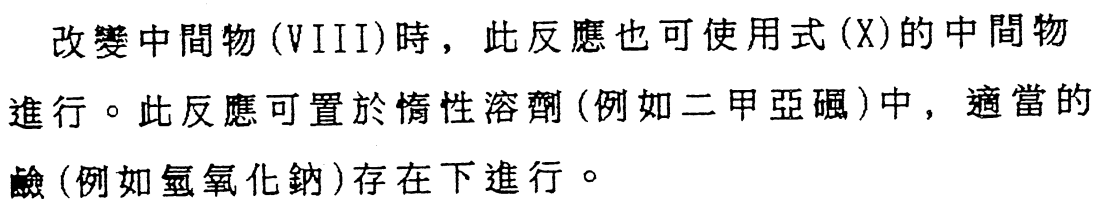
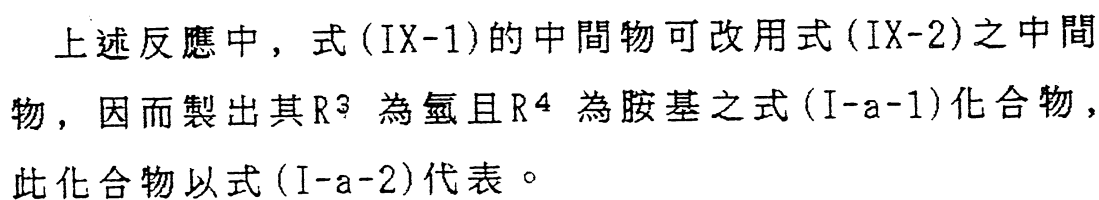
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

其R³ 為氫且 為具式 (b) 之基團且X代表 S

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明 (15)

其 R^1 為羥基的式(I)化合物，可使用其 R^1 與 R^2 及連結其之碳原子形成羰基之式(I)化合物，與Het-H (III) 或其官能基衍生物，在適當的試劑(例如正丁基鋰)存在下，於不介入反應之惰性溶劑(例如四氫呋喃)中，及選擇存在的氯三乙基矽烷存在下反應而得。

其 R^2 為 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-12} 烷基之式(I)化合物，可由其 R^2 為 $L-C_{1-12}$ 烷基，而L為適當的釋離基(例如烷基磺醯氧基)之式(I)化合物，與 C_{1-4} 烷基 O^-M^+ [其中的 M^+ 係一種適當的金屬離子(例如鈉離子)]，在適當的溶劑(例如甲醇)裡反應而得。

其 R^2 為選擇經 C_{1-12} 烷基取代之式(I)化合物，可由其 R^2 係以雙鍵連結至碳原子之式(I)化合物，經使用適當的還原劑(例如氫硼化鈉)，在適當的溶劑(例如甲醇)裡進行還原反應而得。

也可依文獻已知的官能基轉變法，使各種式(I)的化合物相互轉變。

例如，可將其 R^3 為氫之式(I)化合物，寬變成其他的其 R^3 不為氫之式(I)化合物。

此外，含有 C_{1-6} 烷氧基羰基取代基之式(I)化合物，可予轉變成其取代基被還原成羥甲基之式(I)化合物；且如有必要，可將此羥甲基取代基予以進一步轉變成甲醯基。

其 R^5 為氰基之式(I-a-2)化合物，可進一步與 $HN=CH-NH_2$ 或其衍生物反應，生成其 $-R^6 -R^7 -$ 為 $-N=CH-N=C(NH_2)-$ 之式(I-b-1)化合物。

五、發明說明(16)

其R¹ 為羥基之式(I)化合物，可使用適當的試劑(例如氯化錫)予以轉變成其R¹ 為氫之式(I)化合物。

式(I)之化合物也可藉文獻已知的方法，將三價的氮原子做成N-氧化物型態而被轉變成其N-氧化物。此N-氧化反應通常可令起始的式(I)化合物與3-苯基-2-(苯基磺醯基)氧雜啉(oxaziridine)或與適當的有機或無機過氧化物反應以進行。適當的無機過氧化物類包括，例如過氧化氫，鹼金屬或鹼土金屬過氧化物類，例如過氧化鈉，過氧化鉀；適當的有機過氧化物可能包括過氧酸類，例如苯碳過氧酸或經鹵素取代的苯碳過氧酸，例如3-氯苯碳過氧酸，過氧烷酸類，例如過乙酸，烷基過氧化氫類，例如三級丁基過氧化氫。適當的溶劑有，例如水，低級烷醇類，例如乙醇等，烴類，例如甲苯，酮類，例如2-丁酮，鹵化烴類，例如二氯甲烷，以及這類溶劑之混合物。

本發明的部分式(I)化合物與部分中間物可能含有不對稱碳原子。這類化合物與中間物的純態異構物可使用文獻已知的方法取得，例如非對映立體異構物可使用物理的方法製備，例如使用選擇性結晶法或層析法，例如對流分配，液相層析等法。對掌物可取自其消旋混合物，先將消旋混合物以適當的解析劑(例如不對稱酸類)做成非對映立體異構物鹽類或化合物；再將此非對映立體異構性鹽類或化合物之混合物做物理分離，例如選擇性結晶或層析，例如液體層析等方法；最後將分離得的非對映鹽類或化合物轉變成相關的對掌物。純態的立體異構物也可由適當的純態

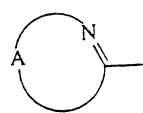


五、發明說明 (17)

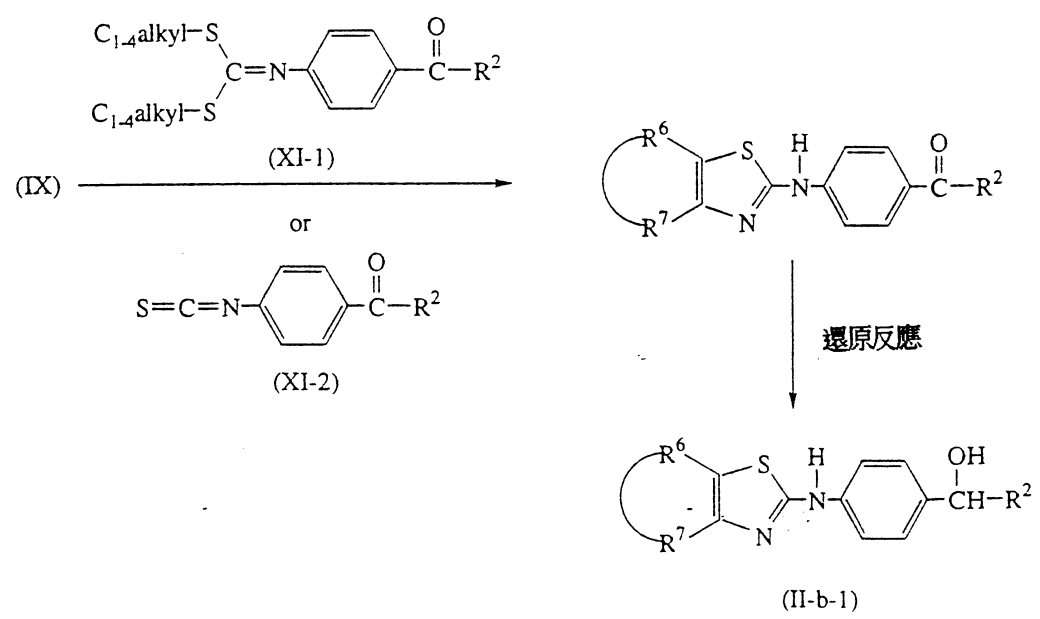
中間物與起始物質製備，只要其反應具立體專一性進行。

另種分離式(I)化合物及中間物之對掌體的方法包括液體層析法，特別是使用不對稱固定相之液體層析法。

部分的中間物與起始材料為已知化合物且可買到或利用已知方法製得者。

特別的，其R¹ 與R³ 為氫的式(II)中間物，W¹ 為羟基且  係式(b)之基團，而以式(II-b-1)表示者

，可由式(IX)的中間物與式(XI-1)或(XI-2)的中間物反應，接著將所形成的中間物還原而得。



第一步反應與前述由式(IX)之中間物與式(VIII)或(X)之中間製備式(I-b-1)之步驟相同。還原反應可於適當的還原劑存在下在適當的惰性溶劑(例如置於甲醇中之硼氫

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

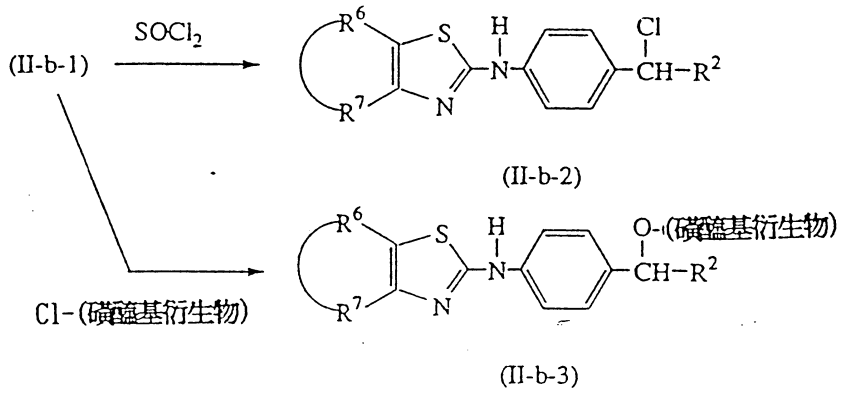
訂

五、發明說明 (18)

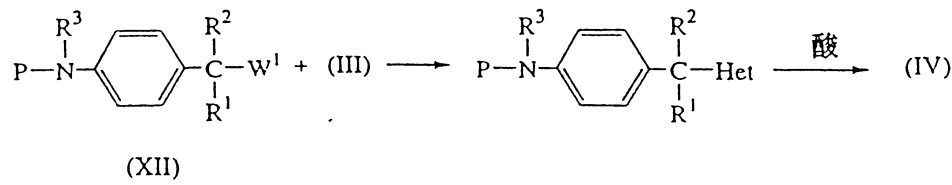
修正 本 89 年 11 月 17 日
補充

化鈉或在四氫呋喃與水中的氫化鋁鋰)中進行。

某些例子而言，可方便地將式(II-b-1)中間物之羥基置換成其他釋離基，例如鹵素或一種磺基衍生物，例如對甲苯磺醯氧基或烷基磺醯氧基，於是形成式(II-b-2)或(II-b-3)之中間物。這類反應可於惰性溶劑(例如氯仿)中，且有適當的試劑(例如硫醯氯或甲基磺醯基氯)存在下進行。



式(IV)的中間物可令其P為保護基(例如C₁₋₄ 烷基羰基，苯醯基或C₁₋₄ 烷氧基羰基)之式(XII)中間物，與式(III)的中間物反應，接著將形成的醯胺衍生物與酸(例如，氫氨酸)反應而得。製備醯胺衍生物可使用相同於由式(II)與式(III)的中間物製備式(I)的方法。



式(VI)的中間物另可經由式(IV)的中間物與兩種適當的試劑(例如NH₄ SCN混合苯醯基氯或此試劑之任一官能基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

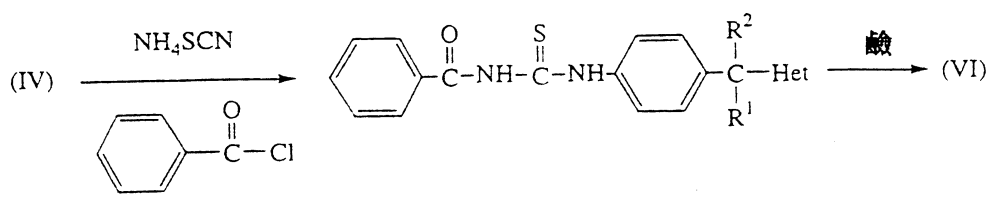
訂

線

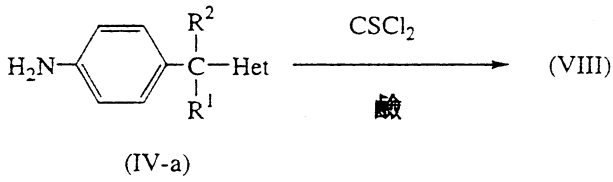
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (19)

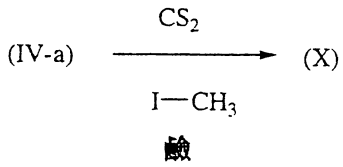
衍生物), 在惰性溶劑 (例如 2-丙酮) 中反應, 再將如此製得的中間物以適當的鹼 (例如氫氧化鈉) 予以脫保護。



其 R^3 為氫之式 (IV) 的中間物, 而以式 (IV-a) 代表者, 也可與適當的試劑 (例如 CSCl_2 或其官能基衍生物, 在適當的溶劑內, 及適當的鹼 (例如氫氧化鈉) 存在下反應, 形成式 (VIII) 的中間物。



此外, 式 (IV-a) 的中間物另可用於製備式 (X) 之中間物。製法包括, 令中間物 (IV-a) 與 CS_2 與 CH_3-I 或其任一試劑的官能基衍生物, 在惰性溶劑內且於鹼 (例如氫氧化鈉) 存在下反應。



式 (I) 的化合物抑制血漿移除視黃酸, 例如所有的順式-視黃酸, 13-反式視黃酸及其衍生物, 使得血漿及組織中

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

師

五、發明說明 (20)

的視黃酸濃度能維持較長時間用以控制各種細胞類型之分化與生長。本發明化合物的此種作用也稱之為視黃酸變裝活性，因為施用式(I)的化合物會有與施用視黃酸同樣的效果。因此，本發之化合物可被用於控制正常的、腫瘤生成以前的與贅瘤細胞的生長速率與分化，不管它們是表皮或間葉的細胞；不管其為外胚層、內胚層或中胚層起源之細胞。

延遲視黃酸代謝的特性可在各種活體內與活體外的實驗中得到驗證。特殊的活體外實驗以實例C.1舉例說明並測試式(I)化合物在人類乳房癌細胞中的視黃酸代謝之抑制活性。本發明的化合物也有效於抑制因切除卵巢所引起之陰道角質化影響，如實例C.2所揭露之對被切除卵巢的老鼠所做之實驗。

此外，式(I)的化合物很少或不產生內分泌方面的副作用，且其具有很好的口服利用性。

從上述藥理特性來看，特別是其視黃酸變裝活性，本發明的化合物有用於供治療及/或預防因不正常增生及/或不正常的細胞分化所起疾病，特別是對視黃酸的作用敏感的生長與分化。這類疾病被分類在腫瘤學，例如，頭與頸部癌症，肺癌，乳癌，子宮頸癌，胃腸道癌，皮膚癌，膀胱癌與前列腺癌等類似癌症；以及皮膚學領域之疾病，例如角質化疾病，例如酒渣鼻，痤瘡，牛皮癬，嚴重乾癬，層狀魚鱗癬，掌疣，胼胝，黑色棘皮症，扁平苔癬，軟疣，黑變病，角膜表皮剝落，地圖狀舌，福台斯氏病，皮膚遷

五、發明說明 (21)

移性黑色素瘤與癬瘤，表皮鬆懈角質過度化症，毛囊角化病毛髮紅糠疹，先天性魚鱗癬紅斑，掌肌與蹠肌過度角質化，黑變病，著色過度等類似疾病。

此外，式(I)的化合物有用於抑制外源施用或內生的 1α , 25-三羥基-維生素D₃ (calcitriol)之代謝。式(I)化合物的此種對維生素D₃ 代謝降解的抑制活性，可經測定，在人類的包皮角質細胞、豬腎細胞與人類肝腫瘤細胞中對維生素D₃ 降解所堆積的這類化合物而予證明。就其對維生素D₃ 代謝的抑制效果，式(I)的化合物可被用於治療維生素D缺乏狀態。維生素D化合物"典型的"之應用係用於代謝性骨病上。維生素D₃ 也被報導會影響及/或產生細胞素。此外，維生素D₃ 可被用於治療不正常的細胞增生及/或分化，特別是上述提過的角質化疾病(Bouillon et al., Endocrine Reviews, 1995, 16, 200-257)。

就上述揭示的式(I)化合物的用途，使本發明能提供一種方法，利用它們供治療因正常的、腫瘤生成以前的與贅瘤細胞的不正常增生及/或不正常分化；不管它們是來自表皮的或間葉的細胞；不管其為起源自外胚層、內胚層或中胚層之細胞。此方法包括，進行全身性或局部性施用有效於治療上述疾病、具視黃酸變裝活性量的式(I)化合物，明確地說，用於治療角質化疾病，例如牛皮癬，可選擇地在有效量的視黃酸、其衍生物或其立體異構物存在下使用。本發明也關於一種治療法，用於治療因施用維生素D₃ 或其前體藥物而改善病理狀態的病人，特別是角質化

五、發明說明 (22)

類的疾病，例如，牛皮癬，此種療法包括對病人施用 (a) 有效量的維生素D₃ 或其前體藥物與 (b) 有效量的式(I)化合物。

故本發明也相關於以上述定義的式(I)化合物做為醫藥品之用途，特別是用來製備一種藥物供治療像是牛皮癬類之角化症使用。本發明也相關於以上述定義的式(I)化合物混合視黃酸、其衍生物或其立體異構物，或混合維生素D₃ 或其前體藥物做為醫藥品之用途。

為方便投藥，可將本發明的化合物配製成各種藥劑型式。適當的組成物可以是所有習慣上被使用供全身性或局部施用的藥物。配製本發明的藥劑組成物時，將做為活性成分的、具視黃酸變裝活性的特定化合物，選擇地加入鹽類型者，視所要的製劑類型而與各種藥理載劑充分混合。這些藥理組成物有必要做成適當的單一劑量型式，宜為供口服、經直腸、經皮下，或非經胃腸的注射方式者。例如，製備供口服用藥時，可使用任何習用的介質，例如水、甘醇類、油質、醇類等用於配製像是懸浮劑、漿劑、弛劑與溶液等口服用液態製劑；或可使用像是澱粉、糖類、高嶺土、潤滑劑、粘結劑、崩散劑等，用於配製粉劑、丸劑、膠囊劑與錠劑。鑑於投藥容易，錠劑與膠囊劑代表最有利的劑量單位型式，其中顯然係使用固態載劑。製備非供胃腸施用的組成物時，載劑通常包括滅過菌的水，至少也佔一大部分，雖然其內也可包括其他成分，例如助溶劑。以可注射的溶液而言，載劑可以使用包括鹽溶液，葡萄糖

五、發明說明(23)

溶液或鹽液與葡萄糖溶液之混合液。適於皮下注射之組成物，載劑可以選擇地包括助穿透劑及/或適當的可濕劑，選擇地混合適當的微量添加劑，其不會對皮膚產生明顯的傷害。這類添加物可使施藥至皮膚容易些及/或有助於製備出所要組成物。這些組成物可用各種方法施用，例如經皮貼片，例如點上或做成油膏。加式(I)化合物的鹽，會因其較其相對的鹽基態物之對水溶解度高而更適於配製含水的組成物。

適於局部施用的組成物包括所有習供局部施用的藥物，例如乳液，凝膠，化妝品，洗髮精，除臭劑，膏劑，油膏劑，軟膏，粉劑等等。此組成物之施用可以經由氣溶液，例如使用噴射氣體，例如氮氣，二氧化碳，二氯二氟代甲烷，或不加噴射氣體而使用泵浦、滴劑、洗液、或一種可使用棉塊擦用，增稠過的半固體組成物。明確地說，半固體組成物有如軟膏、乳液、膠質物、油膏等，均便於使用。

將上述的藥劑組成物做成劑量單位以方便施用及均一劑量尤其有利。說明文與申請專利範圍中所謂物理性分離的劑量單位，每單位含有預估可產生所要療效量的活性成分與所要的藥理載劑。這類劑量單位型式有錠劑(包括標記過或包衣過者)，膠囊劑，丸劑，藥粉包，扁片，注射用溶液或懸浮液，茶匙，湯匙等等，以及其分隔的多重包。

其他這類組成物為化妝品類的製劑，例如化粧水，髮膏，洗濯劑，皮膚乳液或乳狀洗液。這類製劑裡，除了活性

五、發明說明 (24)

成分外，通常也含有其他成分。例如油、脂、臘、表面活性劑，乾燥劑，增稠劑，抗氧化劑，粘度安定劑，螯合劑，緩衝劑，防腐劑，香水，染料，低級烷醇類等。有必要的話，尚可加入其他的成分，例如抗發炎劑，抗菌劑，抗黴劑，抗感染劑，維生素類，防曬劑，抗生素類，或抗痤瘡試劑。

本發明也提供特殊的醫藥或化粧品組成物，其係包括惰性載劑、有效量的式(I)化合物與有效量的視黃酸、其衍生物或其立體異構物。此種含有視黃酸的組成物尤其適於供治療痤瘡或供治療延緩皮膚老化並改變膚質，特別是人類的顏面皮膚。此外，本發明也相關於特殊的醫藥或化粧品組成物，其係包括惰性載劑、有效量的式(I)化合物與有效量的維生素D₃或其前體藥物。後面的組成物尤其適於用在治療角質化疾病。

本發明也相關於一種產品，其含有視黃酸或其衍生物與具式(I)的化合物配合成的製劑，供同時、分開或相繼使用於皮膚或腫瘤疾病。本發明也相關於一種產品，其含有維生素D₃或其前體藥物與具式(I)的化合物配合做成的製劑，供同時、分開或相繼使用於可被施用維生素D₃而改善之疾病。這類疾病可能包括，例如一套產品，其包括的一種容器內置有含式(I)的化合物之組成物，另一容器內置有含維生素D₃或一種視黃酸之組成物。這類產品的好處係醫生可依據對病人之診斷提供適當的每一成分與順序與施用的時間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(25)

習於治療上述疾病的醫生，能夠依據實驗部分呈現的結果決定具療效的每日劑量。具療效的每日劑量約為對每公斤體重施用約0.01毫克至約40毫克，宜投用約0.1毫克至約10毫克。具療效的劑量可予每日投用一次或分成二次、三次或多次於適當的時段施用。這些分成多次的劑量可予配成單位劑量型式，例如，於每單位劑量型式中含有0.1毫克至500毫克的活性成分。

正確的劑量與施用頻率要視所用的式(I)化合物性質、治療情況、疾病嚴重度、特別是病人的年齡、體重與及一般的生理狀況以及病人可能取用的其他藥物，有經驗的人士即有這方面的充分知識。此外，所指適當的每日有效劑量，視受治療病人的反應及/或視醫生的指示，可予酌減或酌增，故上述的具療效的每日劑量範圍，僅係供參考之用。

下述實例係為了做更進一步說明而舉例，不表示本發明僅限於此。

實驗部分

其會產生立體結構碳原子之某些式(I)之化合物，如未經實驗確認純對的立體結構時，則將先分離得者標示為"A"，其次分離得者標示為"B"，非指其真正的立體結構。"A"與"B"型的式(I)化合物如分別有兩個不對稱碳原子存在時，則將其異構物分成"A1"與"A2"及"B1"與"B2"，也非指其真正結構。

文中的"THF"係指四氫呋喃，"EtOAc"係指乙酸乙酯，



五、發明說明 (26)

"DIPE"係指二異丙基醚，"RT"係室溫。

A) 中間化合物之製備實例 A-1

a) 將苯醯氯 (0.067莫耳) 加入至溶解在150毫升2-丙酮中之胺基硫氰酸酯 (5.09克) 溶液中，將混合物攪拌並予加熱迴流20分鐘。加入至溶解在150毫升2-丙酮之 4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯胺 (0.0557莫耳) 溶液中，將混合物攪拌並在80℃下予以加熱迴流過夜。混合物冷卻後，經塞里塑料過濾，將濾液濃縮。殘存物溶入二氯甲烷。將有機層乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。殘存物藉矽膠柱層層析純化 (流洗液為：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 98/2/0.1)。收集所要劃分，除去溶劑，得15.2克 (72%) 的 (±)-N-苯醯基-N'-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]硫脲 (中間物 1)。

b) 攪拌溶在氫氧化鈉 (300毫升，3N) 的中間物 (1) (0.0329莫耳)，並予以迴流二小時。將混合物冷卻，倒至冰中，以濃鹽酸中和後，以二氯甲烷萃取。將有機層乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。可得7.91克 (88%) 的 N'-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]硫脲 (中間物 2)。

實例 A-2

a) 在-60℃下，氮氣流中，將二級丁基鋰 (298毫升；1.3M) 逐滴加入至溶解在400毫升THF中之 N-(4-溴苯基)乙醯胺 (0.1892莫耳) 溶液中，在-70℃下將混合物攪拌二小時。逐滴加入溶解在60毫升THF之 1-氰基-1-甲基-N,N-二甲基

五、發明說明 (27)

乙胺(0.075莫耳)溶液，將混合物溫度回復至室溫並在室溫下攪拌12小時。將混合物倒至冰上，以EtOAc萃取，濃縮後，將殘存物置入鹽酸(3N)與EtOAc中，以EtOAc萃取，以碳酸鉀(10%)鹼化，再以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。將殘存物置入二乙基醚與DIPE中結晶，濾下沈澱並予乾燥，可得6.8克(36%)的N-[4-[2-(二甲基胺基)-2-甲基-1-氧丙基]苯基]乙醯胺(中間物 3)。

b) 攪拌溶在鹽酸(180毫升; 6N)的中間物(3)(0.026莫耳)，並在100℃下予以迴流二小時。將混合物倒至冰中，以乙酸乙酯洗過、以氫氧化銨鹼化，再以乙酸乙酯萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑，可得5.1克(94%)的1-(4-胺基苯基)-2-(二甲基胺基)-2-甲基-1-丙酮(中間物 4)。

c) 在0℃下，將碳硫代酸二氯化物(2.45毫升)逐滴加入至溶解在氫氧化鈉(10.7毫升; 3N)與200毫升三氯甲烷中的中間物(4)(0.0247莫耳)溶液中，在0℃下將混合物攪拌四小時。將混合物倒至碳酸鉀(10%)中，以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑，可得6.1克(99%)的2-(二甲基胺基)-2-甲基-1-(4-異硫氰酸基苯基)-1-丙酮(中間物 5)。

d) 攪拌溶解於60毫升THF中的中間物(5)(0.0247莫耳)與2-胺基苯硫醇(0.0298莫耳)，加熱迴流二小時，再於室溫下攪拌72小時。將混合物倒至水中，以EtOAc萃取，分出

五、發明說明 (28)

有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。將殘存物置入二乙基醚與DIPE中結晶，濾下沈澱並予乾燥，可得5.57克(67%)的 1-[4-(2-苯並噻唑基胺基)苯基]-2-(二甲基胺基)-2-甲基-1-丙酮(中間物 6)。

e)在10℃下，將NaBH₄ (3.72克)逐滴加入至溶解在甲醇(60毫升)之中間物(6) (0.0164莫耳)溶液中，在室溫下將混合物攪拌廿四小時。將混合物倒至水與冰中，以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑，可得5.2克(93%)的 1-[4-(2-苯並噻唑基胺基)苯基]-2-(二甲基胺基)-2-甲基-1-丙醇(中間物 7)。

實例 A-3

a)在0℃下，氮氣流中，將溶解在100毫升THF中的四氫鋁鋰(0.1107莫耳)逐滴加入懸浮於水之 4-(2-苯並噻唑基胺基)-苯甲酸乙酯(0.1107莫耳)懸濁液中。在室溫下將混合物攪拌30分鐘。逐滴加入水(8毫升)將混合物水解，再加入50毫升二氯甲烷與少量甲醇。濾下沈澱，將溶劑蒸發除去。殘存物置於2-丙酮與DIPE中結晶，濾下沈澱，乾燥後可得8克(86%)的 4-(2-苯並噻唑基胺基)苯甲醇(中間物 8)。

b)在0℃下，將硫鹽氮(10毫升)逐滴加入至溶解在二氯甲烷(100毫升)的中間物(8) (0.039莫耳)，在0℃下將混合物攪拌二小時。蒸發除去溶劑，可得10.7克的 N-[4-(氮甲基)苯基]-2-苯並噻唑胺(中間物 9)。

五、發明說明(29)

實例 A-4

a) 在室溫下，將置於200毫升二氯甲烷與N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)的中間物(8)(0.0312莫耳)與二氧化錳(0.115莫耳)之混合物攪拌12小時。再次加入二氧化錳(0.115莫耳)，在室溫下攪拌12小時。經塞里塑料過濾後，以二氯甲烷流過，將溶劑蒸發除去。加入100毫升的水，再濃縮、過濾、結晶，過濾並乾燥後，可得7克(89%)的4-(2-苯並噻唑基胺基)苄醛(中間物 10)。

b) 在室溫下，氮氣流中，將溶解在60毫升THF中的1-溴-3-氟苯(0.213莫耳)逐滴加入懸浮於60毫升THF中之鎂(0.213莫耳)懸濁液中。將其攪拌30分鐘，冷卻至0℃後，逐滴加入溶解於60毫升THF之中間物(10)(0.071莫耳)溶液，將混合物攪拌15分鐘，倒至水與氯化銨液中，以乙酸乙酯萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑，殘存物以矽膠柱層層析純化(流洗液為：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 100/0/0至90/10/0.1)。收集所要劃分，將溶劑蒸發除去，可得22.4克(90%)的(±)-α-[4-(2-苯並噻唑基胺基)苯基]-3-氟苯甲醇(中間物 11)。

c) 在-70℃下，氮氣流中，將正丁基鋰(0.1836莫耳；1.6M)逐滴加入至溶解在60毫升THF中之N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.1836莫耳)溶液中，待混合物回溫至-30℃下時將混合物攪拌20分鐘。在-78℃下，加入溶解在100毫升THF中的丙酸乙酯溶液，令混合物回溫至-30℃，再冷卻至-78℃。逐滴加入溶解在60毫升THF之中間物(10)(0.0875

五、發明說明 (30)

莫耳)溶液，在 -60°C 下攪拌20分鐘後，再將其倒至水與氯化銨中，以EtOAc萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。將殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液為二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 97/3/0.5)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，自2-丙酮與乙醚中行再結晶。濾下沈澱並予乾燥，可得18克的(±)-乙基 4-(2-苯並噻唑基胺基)- β -羥基- α -甲基苯丙酸酯(中間物 12)。

實例 A-5

a)將置於200毫升二乙基醚中的3-溴戊烷(0.331莫耳)溶液，逐滴加入至溶解在二乙基醚中的鎂屑(0.331莫耳)，於室溫下將混合物攪拌2小時後，冷卻至 0°C 。再逐滴加入溶解在400毫升THF中的N-(4-甲醯基苯基)乙醯胺(0.11莫耳)溶液，將混合物攪拌十分鐘。再將其倒至氯化銨水溶液裡，以EtOAc萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。將殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液為二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 97/3/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，可得13.5克(52%)的(±)-N-[4-(2-乙基-1-羥基丁基)苯基]乙醯胺(中間物 13)。

b)在 0°C 下，氮氣流中，將甲磺醯基氯(0.114莫耳)逐滴加入溶解於250毫升二氯甲烷之中間物(13)(0.057莫耳)與三乙基胺(0.114莫耳)溶液，於室溫下將此混合物攪拌12小時。濃縮除去溶劑後，可得17.86克(100%)的(±)-4-(乙醯基胺基)- α -(1-乙基丙基)苯甲醇甲磺酸(酯)(中間物 14)。

五、發明說明(31)

c)將置於600毫升甲醇中的中間物(14)(0.187莫耳)、1H-1,2,4-三唑(0.561莫耳)與碳酸鉀(0.561莫耳)混合物，予以攪拌並迴流20小時。將混合物倒至水中並以二氯甲烷萃取。有機層經水洗過後，將其乾燥、過濾、濃縮。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液為二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 96/4/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，可得22克的(±)-N-[4-(2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基)苯基]乙醯胺(41%)(中間物 15)。

d)將置於鹽酸(10毫升；3N)的中間物(15)(0.0073莫耳)混合物在60℃下攪拌12小時。倒入至冰水中，以濃氫氧化鈉溶液鹼化後，以EtOAc萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。將殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液為二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 98.5/1.5/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，使之置於甲基乙基酮/DIPE中析出結晶。濾下沈澱，乾燥後可得1.8克(73%)的(±)-4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯胺(中間物 16)。產品以HPLC Chiralpack AS 20微米(流洗液為己烷/乙醇 65/35)純化。收集純態劃分，濃縮除去溶劑並予乾燥，可得0.54克的(A)-4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯胺(中間物 17)，與 0.588克的 (B)-4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯胺(中間物 18)。

e)置於氫氧化鈉(3.8毫升；20N)的CS₂ (0.0819莫耳)混合物，在室溫下加至置於二甲亞砜(37毫升)的中間物(16)(0.063莫耳)的混合物中，將混合物攪拌一小時並予冷卻

五、發明說明 (32)

至0℃。加入碘甲烷(4.9毫升)，在室溫下將混合物攪拌三小時並予冷卻至0℃。加入氫氧化鈉(3.8毫升；20N)與碘甲烷(4.9毫升)，在室溫下攪拌過夜。加入EtOAc與水，以EtOAc萃取。分出有機層，水洗後，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑，可得25克的(±)-N-[雙(甲基硫)甲基]-4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯胺(中間物 19a)。

f)在0℃下，對置於400毫升二氯甲烷與氫氧化鈉(3N；72.15毫升)的中間物(16)(0.1665莫耳)溶液，逐滴加入硫逐酸二氯化物(0.216莫耳)，以二小時的時間，邊攪拌下使回溫至室溫，然後倒至碳酸鉀(10%；200毫升)中。將混合物攪拌30分鐘，然後傾出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑，可得47.7克(100%)的(±)-1-[2-乙基-1-(4-異硫氰酸基苯基)丁基]-1H-1,2,4-三唑(中間物 19b)

(±)-1-[1-(4-異硫氰酸基苯基)-2-乙基丁基]-1H-咪唑(中間物 19c)也可藉類似方法製備。

實例 A-6

a)將 1-(4-胺基苯基)-2-甲基-1-丙酮(0.0637莫耳)與 2-氯-3-吡啶羧酸甲酯(0.0637莫耳)共置於200毫升的2-甲氧基乙醇中攪拌混合並予迴流90分鐘。將混合物置入水與EtOAc中並以EtOAc萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。可得22.6克的 2-[4-(2-甲基-1-氧丙基)苯基]胺基]-3-吡啶羧酸甲酯(中間物 20)。

b)在0℃下，對置於200毫升甲醇中的中間物(20)(0.0637

五、發明說明 (33)

莫耳)混合物，分批加入四氫硼酸鈉。將其攪拌二小時。加水後，將有機溶劑蒸發。濃縮液置於二氯甲烷內，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑，可得18.38克的(±) 2-[[4-(1-羥基-2-甲基丙基)苯基]胺基]-3-吡啶羧酸甲酯(中間物 21)

實例 A-7

a)在室溫下，將氯化鋁(III)(0.666莫耳)分批加入至溶解在500毫升1,2-二氯乙烷中的N-苯基-2-苯並噻唑基胺(0.222莫耳)與1,2-二氯-1-丙酮(0.233莫耳)溶液中，將混合物攪拌並在80℃下加熱二小時。將混合物倒至冰中並以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。可得68克的(±)-1-[4-(2-苯並基噻唑基胺基)苯基]-2-氯-1-丙酮(95.7%)(中間物 22)。

b)攪拌置於150毫升甲醇中的中間物(22)(0.0423莫耳)，N-甲基乙胺(0.084莫耳)與碳酸鉀(0.1237莫耳)之混合物，予以迴流90分鐘。將混合物倒入至水中，以二氯甲烷萃取，傾出有機層，予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。將殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液為二氯甲烷/2-丙醇/氫氧化銨 95/5/0.1 與 90/10/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，可得6.85克(54%)(±)-1-[4-(2-苯並基噻唑基胺基)苯基]-2-(乙基甲基胺基)-1-丙酮(中間物 23)。

使用類似的方法可製備 (±)-1-[4-(2-苯並基噻唑基胺基)苯基]-2-(二甲基胺基)-1-丙酮(中間物 24)。

c)在0至5℃下，對溶解於250毫升甲醇的中間物(24)(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

專利
師人

五、發明說明 ()
34

0.0584莫耳)溶液，分批加入硼氫化鈉(0.0642莫耳)，予以攪拌三小時。將混合物倒至水中，以二氯甲烷萃取。傾出有機層，將有機層乾燥、過濾、蒸發除去溶劑，可得45克的(±)-4-(2-苯並噻唑基胺基)-α-[1-(二甲基胺基)乙基]苯甲醇(中間物 25)。

實例 A-8

a)下面的反應係在氮氣層中進行。在-70℃下攪拌置於2700毫升THF中之N-(4-溴苯基)-2-苯並噻唑胺(0.492莫耳)。在-65℃下逐滴加入丁基鋰(0.984莫耳；2.5M 溶解在己烷)溶液。將其攪拌一小時，再於-75℃下逐滴加入溶解在300毫升THF中之2-乙基-丁醛(0.492莫耳)溶液。將混合物回溫至室溫過夜。加入10%的氯化銨水溶液(3000毫升)，將混合物攪拌15分鐘。分出的水溶液層則以EtOAc(1000毫升)萃取。將分出的有機層予以乾燥、過濾、蒸發除去溶劑。自甲基異丁基酮中使析出結晶，濾下沈澱，乾燥後可得109克(68%)的(±)-4-(2-苯並基噻唑基胺基)-α-(1-乙基-丙基)苯甲醇(中間物 28)。

b)在0℃下，氮氣流中，攪拌置於500毫升二氯甲烷中的中間物 28 (0.156莫耳)與三乙基胺(0.312莫耳)混合物，逐滴加入置於500毫升二氯甲烷中的甲基磺醯基氯(0.314莫耳)混合物。在0℃下將混合物攪拌三小時。將溶劑蒸發除去後，可得(±)-4-(2-苯並基噻唑基胺基)-α-(1-乙基丙基)苯甲醇甲磺酸鹽(酯)(中間物 26)。

c)將150毫升的甲苯加到中間物 28(0.0582莫耳)裡。在

五、發明說明 (35)

室溫下攪拌此混合物。逐滴加入溶解在50毫升甲苯之硫醯氮(0.0644莫耳)溶液在室溫下將反應混合物攪拌二小時，再冷卻至0℃。濾下沈澱，在室溫下弄乾，可得25克(±)-N-[4-(1-氮-2-乙基丁基)苯基]-2-苯並基噻唑基胺基單鹽酸鹽(中間物 29)。

實例 A-9

將實例 A.2e 製得的(±)-α-(1-乙基丙基)-4-[[2-(甲基硫)-4-噻啉基胺基]苯甲醇(0.0227莫耳)置於甲醇(144毫升)中，在室溫下，加入阮來鎳(7.2克)之催化劑進行氫化反應二天。待消耗一當量的氫氣後，經由西里塑料過濾掉催化劑，以甲醇洗過，漲縮濾液。殘存物經矽膠柱層層析(流洗液為二氯甲烷/甲醇 95/5)。收集所要劃分，濃縮除去溶劑，自二乙醚中行再結晶，濾下沈澱，予以乾燥，可得1.02克(17%)的(±)-α-(1-乙基丙基)-4-(4-噻啉基胺基)苯甲醇(中間物 27)。

實例 A-10

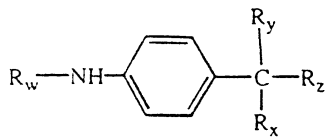
a)在0℃下將化合物 130(0.009莫耳)加入至硫醯氮(40毫升)中，在0℃下予以攪拌90分鐘後，濃縮除去溶劑，可得3.5克，N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1-丙烯基]苯基]-2-苯並噻唑基胺(中間物 56)。

使用類似於後面實例B-12所述類似的反應方法，可製得N-[4-[2-乙基-1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-1-丁烯基]苯基]-2-苯並基噻唑基胺(中間物 57)。

五、發明說明 (36)

下述中間物除了No. 55之中間物不具不對稱碳原子外，
均為依據上述任一種方法製備得之消旋異構混合物。

表 1



中間物 編號	實例 編號	R _w	R _x	R _y	R _z
30	A.1.b	C(=S)-NH ₂	H	1H-咪唑-1-基	CH(C ₂ H ₅) ₂
31	A.3.b	2-苯並噻唑基	H	Cl	CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂
32	A.3.b	4-噻啉基	H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
33	A.3.b	2-噻嚕啉基	H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
34	A.4.b	2-苯並噻唑基	CH ₃	OH	CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂
35	A.6.b	2-噻啉基	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
36	A.6.b	2-苯基-4-噻啉基	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
37	A.6.b	2-噻嚕啉基	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
38	A.6.b	2-噻啉基	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
39	A.7.c	2-苯並噻唑基	H	OH	
40	A.7.c	2-苯並噻唑基	H	OH	
41	A.7.c	2-苯並噻唑基	H	OH	
42	A.8.c	2-苯並噻唑基	H	O-SO ₂ -CH ₃	CH(CH ₃)-N(C ₂ H ₅) ₂
43	A.8.c	2-苯並噻唑基	H	1H-咪唑-1-基	
44	A.8.c	2-苯並噻唑基	H	O-SO ₂ -CH ₃	CH(CH ₃)-N(CH ₃) ₂
45	A.9	4-噻啉基	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
46	A.7.c	2-苯並噻唑基	H	OH	
47	A.6.b	2-甲基硫-4-噻啉基	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
48	A.8.c	6-甲基-3-噻嗪基	H	O-SO ₂ -CH ₃	CH(C ₂ H ₅) ₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

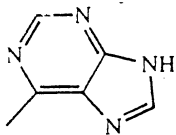
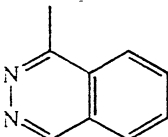
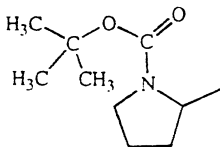
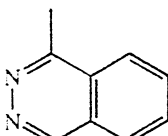
裝

訂

裝

24-216
印入

五、發明說明 (37)

中間物 編號	實例 編號	R _w	R _x	R _y	R _z
49	A.6.b	6-甲基-3-噻嗪基	H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
50	A.6.b		H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
51	A.3.b	2-吡嗪基	H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
52	A.6.b		H	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂
53	A.4.c	2-苯並噻唑基	H	OH	
54	A.3.b		H	Cl	CH(C ₂ H ₅) ₂
55	A.6.a	2-苯並噻唑基	=O*		CH(C ₂ H ₅) ₂

* R_x 與 R_y 一起計入

B) 製備最後化合物

實例 B-1

將中間物 (9) (0.0125莫耳)、1H-咪唑 (0.0584莫耳) 與碳酸鉀 (0.0586莫耳)，共置於300毫升的甲醇中攪拌並予迴流12小時。蒸發除去溶劑，殘存物置於水與二氯甲烷中，分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化 (流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 96.5/3.5/0.2)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，使殘存物置於2-丙酮與DIPE中結晶。濾下沈澱，予以乾燥，可得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

年 月 日
印 入

五、發明說明 (38)

1.65克 (28%) 的 N-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)-苯基]-2-苯並噻唑胺 (化合物 24)。

實例 B-2

在氮氣流中，5℃下，將三苯基膦 (4.8克) 與 1H-1,2,4-三唑 (0.018 莫耳) 加至溶解在 THF 中的中間物 (7) (0.00732 莫耳) 溶液。再加入溶解在 THF 的氮雜二羧酸二乙酯 (2.88 毫升) 溶液，將混合物回溫至室溫，再攪拌過夜。加水，蒸發除去溶劑，以 3N 的鹽酸酸化溶液，分層之。水溶液層以 EtOAc 洗過後，加入氫氧化銨鹼化，再以 EtOAc 萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化 (流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 96/4/0.5)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，使殘存物置於二乙醚中結晶。濾下沈澱，予以乾燥，可得 1 克 (49%) 的 (±)-N-[4-[2-(二甲基胺基)-2-甲基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺 (化合物 38)。

實例 B-3

a) 將共置於 500 毫升甲醇之中間物 (19b) (0.1665 莫耳) 與 2-胺基苯硫醇 (0.2 莫耳) 予以攪拌並迴流過夜。冷卻後，倒至水中，以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化 (流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 97.5/2.5/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，使殘存物置於 2-丁酮/二乙醚中結晶。濾下沈澱，予以乾燥，可得 31.2 克 (49.6%) 的 (±)-N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並

五、發明說明 (39)

噻唑胺(化合物 25)。

b)分出化合物(25)(0.0265莫耳)並以含Chiralcel 0J為固定相之不對稱柱層層析法純化(流洗為己烷/乙醇 50/50)。收集兩部分所要劃分，分別濃縮除去其溶劑。使第一劃分置於2-丙醇結晶，濾下沈澱，以2-丙醇洗過，再乾燥，可得2克(20%)的 (A)-N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-苯基]-2-苯並噻唑胺(化合物 33)。

使第二劃分置於2-丙醇結晶，濾下沈澱，予以乾燥，可得1.9克(19%)的 (B)-N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]-苯基]-2-苯並噻唑胺(化合物 34)。將此部分的濾液濃縮，殘存物溶解入2-丙醇內並予轉變成(E)-2-丁烯二酸鹽(2:3)。濾下沈澱，予以乾燥，可得3克的 (B)-N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺 (E)-2-丁烯二酸鹽(2:3)(化合物 35)。

c)在0℃下，對溶解在30毫升THF中的化合物(25)(0.106莫耳)溶液，分批加入2-甲基-2-丙醇之鉀鹽(0.0127莫耳)，於0℃下將混合物攪拌十分鐘後，慢慢加入溶解在10毫升THF中之碘甲烷溶液，於室溫下攪拌12小時。將混合物倒至水中，以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 98.5/1.5/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去溶劑，使殘存物置於2-丁酮與DIPE中結晶。濾下沈澱，予以乾燥，將殘存物置入2-丁酮中行再結晶。濾下沈澱，予以乾燥，可得 1.5克(36%)的(±)-N-[4-

五、發明說明 (40)

[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-N-甲基-2-苯並噻唑胺(化合物 32)。

實例 B-4

a) 在室溫下，將NaOH(6.35毫升；20N)加至溶解在115毫升二甲亞決之2-胺基苯硫醇(0.0637莫耳)溶液。於室溫下攪拌此溶液經30分鐘。加入(±)-β-[4-[[雙(甲基硫)甲二基]胺基]苯基]-N,N,α-三甲基-1H-咪唑-1-乙胺(0.0637莫耳)，其製法如同製備中間物(19a)者。於110℃下將混合物攪拌過夜後倒至冰上，以EtOAc萃取並以3N的鹽酸洗過，以濃氨水將水溶液層鹼化並以EtOAc萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 97/3/0.1與90/10/0.1)。收集二部分純態劃分(F1與F2)，分別濃縮除去其溶劑。令F1自2-丙酮中析出結晶，濾下沈澱，乾燥之，令殘存物置入至碳酸鉀(10%)內，過濾，將溶劑蒸發，可得1.12克(5%)的(±)-(A)-N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺(化合物 1)。使F2置於2-丙酮中析出結晶，濾下沈澱，予以乾燥，使置入2-丙酮中行再結晶。濾下沈澱，予以乾燥，可得0.9克(4%)的(±)-(B)-N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺(化合物 2)。

b) 利用HPLC Chiralpack AS 分離化合物(2)(0.021莫耳)(流洗液為：己烷/乙醇 87/13至70/30)。收集純態劃分，將溶劑蒸發除去。第一部分劃分置入DIPE內，濾下沈澱，

五、發明說明 (41)

乾燥之，可得2.54克的 (B1)-N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺 (32%) (化合物 3)。將第二部分劃分置入二乙醚內，濾下沈澱並予以乾燥，可得2.41克的 (B2)-N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺 (30.3%) (化合物 4)。

實例 B-5

a) 在60℃下，將1,1'-羰基雙-1H-咪唑 (0.122莫耳) 加至置於250毫升THF的中間物 (21) (0.0612莫耳) 混合物中。將混合物攪拌過夜，倒至水中，以EtOAc萃取，分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化 (流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 99.25/0.75/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去其溶劑。令殘存物部分 (2克) 自甲醇/2-丙酮/DIPE中析出結晶，濾下沈澱，乾燥之，可得1.6克 (40%) 的 (±)-甲基 2-[[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]胺基]-3-吡啶羧酸酯 (化合物 52)。

b) 在0℃下，氮氣流中，在100毫升的THF，分批加入氫化鋁鋰 (0.0242莫耳)。再於0℃下，逐滴加入溶解在200毫升THF中的化合物 (52) (0.022莫耳) 溶液，將混合物攪拌7小時，再冷卻至0℃，與EtOAc及水一起水解後，經塞里塑料過濾。濃縮除去溶劑，可得 6.5克 (93%) 的 (±)-2-[[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]胺基]-3-吡啶甲醇 (化合物 54)。

c) 將由化合物 (54) (0.02莫耳) 及溶解在200毫升二氯甲烷中之二氧化錳 (65克) 混合物，經塞里塑料過濾後，經濃

五、發明說明(42)

縮除去溶劑，可得5.2克(81%)的(±)-2-[[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]胺基]-3-吡啶羧醛(化合物 55)。

實例 B-6

將2-苯氧基-1,3-苯並噁唑(0.123莫耳)加至溶解於20毫升N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)的中間物(16)(0.0123莫耳)內。在室溫下將混合物攪拌12小時，再予迴流過夜，加入EtOAc。將混合物倒至水中，以EtOAc萃取，分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：環己烷/2-丙醇/氫氧化銨 90/10/0.5)。收集純態劃分，濃縮除去其溶劑。令殘存物自DIPE中析出結晶，濾下沈澱，乾燥之，可得2.04克(49.5%)的N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噁唑基胺(化合物 52)。

實例 B-7

將混合於1-氯-2-丙酮(1.08毫升)與乙醇(20毫升)中的中間物(2)，予以攪拌並迴流三小時。冷卻後，濃縮除去溶劑。使殘存物溶解入二氯甲烷，以碳酸鉀(10%)與水洗之。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入2-丙酮與二乙醚中使析出結晶，可得3.08克(80%)的(±)N-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]-4-甲基-2-噻唑胺(化合物 50)。

實例 B-8

將混合於鹽酸(11.8毫升；3N)與乙醇(200毫升)中的中

五、發明說明(43)

間物(2)(0.0269莫耳)與2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(0.035莫耳)一起攪拌並予迴流三小時。冷卻後，濃縮除去溶劑。使殘存物溶解入二氯甲烷與碳酸鉀(10%)中，並以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 96/4/0.2)。收集純態劃分，濃縮除去其溶劑。令殘存物自2-丙酮與DIPE中析出結晶，可得0.9克(11%)的(±)N-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]-2-噻唑胺(化合物 51)。

實例 B-9

將甲基咪唑鹽胺乙酸鹽(0.0309莫耳)加至溶解在35毫升1-甲基-2-吡咯烷酮的化合物 113(0.0155莫耳)溶液中，將混合物攪拌並予迴流二小時後，冷卻之，倒至水中，以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物(28.4克)置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 96/4/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去其溶劑。令殘存物自甲醇中析出結晶，濾下沈澱，以二乙醚洗過，乾燥後可得1.66克的(±)-N²-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]噻唑並[5,4-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 117)。

實例 B-10

將混合於甲醇(81毫升)中的中間物(43)(0.0089莫耳)與溶解於甲醇之30%甲醇鈉(0.0445莫耳)一起攪拌並予迴流15小時。冷卻後，將其倒至水中，以氯化鈉飽和並以二氯

五、發明說明(44)

甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物(3.3克)置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 95/5/0.2；15-40微米)。收集二部分純態劃分，分別濃縮除去其溶劑。令第一部分劃分自2-丁酮與二乙醚中析出結晶。過濾下沈澱，乾燥後可得0.6克(A)-N-[4-[1-(1H-咪唑-1-基)-3-甲氧基-2-甲基丙基]苯基]-2-噻唑胺(化合物 86)。

實例 B-11

在-4℃下及氮氣流中，將NaBH₄CN(0.009莫耳)分批加入溶解於100毫升甲醇中的中間物 56(0.009莫耳)溶液中，將混合物攪拌一小時後倒入至10%的碳酸鉀溶液與冰裡，以二氯甲烷萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 95.5/4.5/0.2 至 93/7/0.3；15-40微米)。收集二部分純態劃分，濃縮將其溶劑除去。令殘存物自2-丁酮中析出結晶。過濾下沈澱，以二乙醚洗過並予以乾燥後，可得0.61克(B)-N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺(18%)(化合物 109)。

實例 B-12

將SnCl₂ (0.156莫耳)與12N的HCl(0.562莫耳)加至置於159毫升醋酸中的化合物126(0.039莫耳)，將混合物攪拌並予迴流過夜，再將其倒至冰中，以濃氨水鹼化並以二氯甲烷萃取。分出有機層，經西里塑料過濾，予以乾燥、過

五、發明說明 (45)

濾、濃縮除去溶劑。將殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 97.52./5/0.2；15-40微米)。收集純態劃分，濃縮除去其溶劑。令殘存物自2-丙酮與二乙醚中析出結晶。過濾下沈澱，乾燥後可得1.19克(8%)-(±)-N-[4-[2-乙基-1-(1-甲基-1H-2-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺(化合物 110)。

實例 B-13

將化合物 34 (0.0053莫耳)溶解在沸騰的乙酸乙酯(15毫升)中。攪拌中逐滴加入磷酸液(85%；2.5毫升)，產生油質沈澱，傾去上澄液，倒入20毫升的2-丙酮(20毫升)，予以激烈攪拌。濾下沈澱，予以乾燥、過濾後，可得3.0克(82%) (B)-N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺單水合物磷酸鹽(1:3)(化合物 87)。

實例 B-14

將置於氟化甲烷(800毫升)中的中間物(26) (0.156莫耳)，1H-1,2,4-三唑(0.313莫耳)與碳酸鉀(0.313莫耳)混合攪拌並予迴流12小時後，將溶劑蒸發去除。殘存物置入二氯甲烷與水中萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 98/2/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去其溶劑。令其自二乙醚中析出結晶。過濾下沈澱，乾燥後可得16.8克(±)-N-[4-[2-13-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑胺(26%)(化合物 25)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(46)

實例 B-15

在 -70°C 下，氮氣流中，將正丁基鋰(1.6M; 0.0607莫耳)逐滴加入溶解於THF(60毫升)中的1-甲基-1H-咪唑(0.0607莫耳)溶液，於 -70°C 下將混合物攪拌30分鐘。逐滴加入溶解於THF(60毫升)中的中間物 24(0.0243莫耳)溶液，攪拌混合後，倒至水與氯化銨中。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 98/2/0.2)。收集兩部分純態劃分並予濃縮除去其溶劑。令殘存物置入二乙醚與甲乙酮中析出結晶。過濾下沈澱，乾燥後可得2.4克(24%) (A)- α -[4-[2-苯並噻唑基胺基)苯基]- α -[1-(二甲基胺基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醇(化合物 127)與0.66克(6%)之(B)- α -[4-[2-苯並噻唑基胺基)苯基]- α -[1-(二甲基胺基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醇基]-2-噻唑胺(化合物 128)。

實例 B-16

依描述於實例B-15之類似方法，除了於加入中間物24之前係加入氯三乙基矽烷(與1-甲基-1H-咪唑等當量)，可製得(A)- α -[4-[2-苯並噻唑基胺基)苯基]- α -[1-(二甲基胺基)乙基]-1-甲基-1H-咪唑-5-甲醇(化合物 130)。

實例 B-16

將置於1-甲基-2-吡咯烷酮(40毫升)中之中間物 19b(0.0409莫耳)的混合物逐滴加至溶解於1-甲基-2-吡咯烷酮(100毫升)的胺基-丙二腈(0.045莫耳)溶液。在室溫下將

五、發明說明 (47)

混合物攪拌15小時，再將其倒至水中，以EtOAc萃取。分出有機層，予以乾燥、過濾、濃縮除去溶劑。殘存物置入矽膠柱層層析純化(流洗液：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 97/3/0.1)。收集純態劃分，濃縮除去其溶劑。令殘存物自甲乙酮與二乙醚中析出結晶。過濾下沈澱，乾燥後可得0.96克的(±)-5-胺基-2-[[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]胺基-4-噻唑碳腈(化合物 113)。

表1至表6所列的式(I)化合物係依上述實例之一的方法製備者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

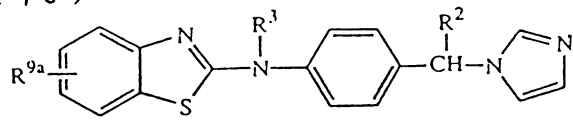
裝

訂

津
人

五、發明說明 (48)

表 1



化合物 編號	實例 編號	R ²	R ³	R ^{9a}	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(IC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
1	B.4.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(A) 125°C 9.3
2	B.4.a or B.5.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(B) 242°C 8.59
3	B.4.b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(B1) >250°C 8.7
4	B.4.b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(B2) >250°C 7.9
5	B.5.a	3-氟苯基	H	H	(±) 110°C 10*
6	B.5.a	CH ₃	H	H	(±) 210°C >10*
7	B.5.a	苯基	H	H	(±) 260°C >10*
8	B.5.a	環己基	H	H	(±) 244°C 9.6/1.25*
9	B.5.a	4-fluorophenyl	H	H	(±) 255°C >10*
10	B.5.a	CH(CH ₃)N(CH ₃)(C ₂ H ₅)	H	H	(±) 197°C 9.14/1.25*
11	B.5.a	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	H	H	(±) 230°C
12	B.5.a	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(A) 155°C 9.49/2.5*
13	B.5.a	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(±)-(B) 240°C 8.49/0.6*
14	B.5.a	CH(CH ₃)-O-phenyl	H	H	(±)-(A) 250°C
15	B.5.a	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	(±) 140°C 1.25*
16	B.3.a or B.4.a	CH(CH ₃) ₂	H	H	(±) 215°C 8.99/2.5*
17	B.4.a	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	6-OCH ₃	(±) 175°C 10.8/0.6*
18	B.4.a	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	(±) 135°C 10.7/2.5*
19	B.3.c	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	(±)-(B) 183°C 5*
20	B.3.a+b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-OC ₂ H ₅	(±)-(A) 124°C 5*
21	B.3.a+b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	5-CF ₃	(±)-(B) 239°C >10*
22	B.3.a+b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	5-CF ₃	(±)-(A) 222°C >10*
24	B.1	H	H	H	228°C 9.2/>10*
59	B.13	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	(B1)/HBr (1:2)/H ₂ O (1:1) 5*
60	B.13	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	HBr (1:2)/H ₂ O (1:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

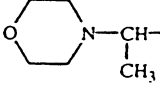
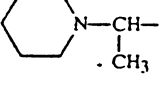
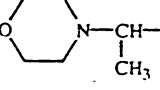
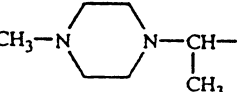
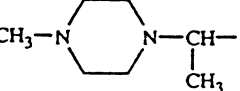
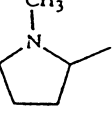
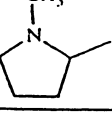
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(49)

修正
補充
89年4月11日

化合物 編號	實例 編號	R ²	R ³	R ^{9a}	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
61	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-OC ₂ H ₅	(B) 226°C 1.25*
62	B.3.b	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	(A) 9.1/0.6*
63	B.3.b	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	(B) 8.34/>5*
64	B.5.a	CH(CH ₃)N(CH ₃)(CH ₂ -φ)	H	H	(A) 135°C > 5*
65	B.5.a		H	H	(B) 214°C 5*
66	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-F	(A) 202°C > 5*
67	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-CH ₃	(B) 251°C 9.8/>5*
68	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-F	(C) 241°C 2.5*
69	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-CH ₃	(A) 125°C 5*
70	B.5.a		H	H	(A) 150°C 1.25*
71	B.5.b	CH(CH ₃)-CH ₂ OH	H	H	(A+B) 209°C 5*
72	B.5.a		H	H	(A) 160°C 5*
73	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-OCH ₃	(A) 220°C 5*
74	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-Cl	(A) 184°C > 5*
75	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-OCH ₃	(B) 214°C 1.25*
76	B.14	CH(CH ₃)N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	(A) 215°C 2.5*
77	B.3.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	6-Cl	(B) 256°C > 5*
78	B.3.b	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(B1); mp. 236°C 8.21/2.5*
79	B.3.b	CH(C ₂ H ₅)N(CH ₃) ₂	H	H	(B2) 236°C 2.5*
80	B.5.a		H	H	(A) 200°C > 5*
81	B.5.a		H	H	(B) 200°C > 5*
82	B.5.b		H	H	(A) 138°C 5*
83	B.5.b		H	H	(B) 136°C 2.5*

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

修正
補充 89年4月11日

五、發明說明(50)

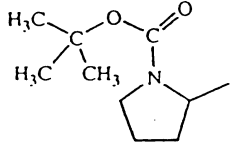
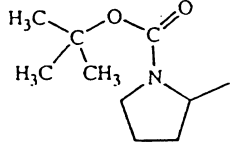
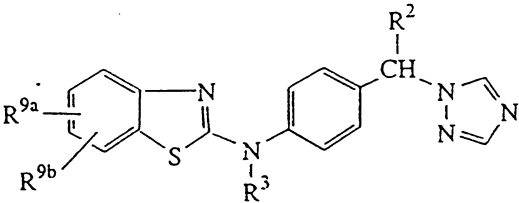
化合物編號	實例編號	R ²	R ³	R ^{9a}	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
84	B.5.a		H	H	(A) 167°C
85	B.5.a		H	H	(B) 230°C >5*
86	B.10	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃	H	H	(A) 106°C 8.37/2.5*

表 2



化合物編號	實例編號	R ²	R ³	R ^{9a}	R ^{9b}	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
25	B.3.a; B.4.a or B.14	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(±) 180°C 9.56/1.25*
26	B.4.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(±)-(A) 185°C >2.5*
27	B.4.a	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(±)-(B) 240°C 7.88/1.25*
28	B.4.b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(B1) 5*
29	B.4.b	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	H	H	H	(B2) 7.54/0.16*
30	B.4.a	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	5-OCH ₃	6-OCH ₃	(±) 108°C 9.19/>5*
31	B.4.a	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	6-OCH ₃	H	(±) 150°C 9.46/0.6*
32	B.3.c	CH(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	H	H	(±) 160°C 2.5*
33	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(A) 8.74/>2.5*
34	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(B); mp. 138°C 9.5/1.25*
35	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(B); (E)-2- 丁烯二酸鹽 (2:3) 11.13
36	B.3.a	4-氟苯基	H	H	H	(±) 130°C >10*
37	B.3.a	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	(±) 195°C 9.97/>10*
38	B.2	C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	(±) 155°C >5*
39	B.2	H	H	H	H	- 196°C >10*
40	B.1	環己基	H	H	H	(±) 244°C 8.6/1.25*

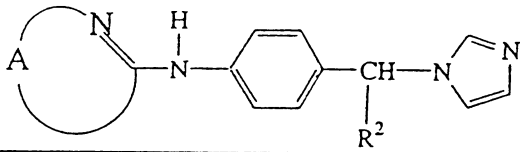
A7
B7

修正
補充 本89年4月11日

五、發明說明(51)

化合物編號	實例編號	R ²	R ³	R ^{9a}	R ^{9b}	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
41	B.1	CH ₃	H	H	H	(±) 195°C >10*
42	B.1	3-氟苯基	H	H	H	(±) 152°C 10*
43	B.1	苯基	H	H	H	(±) 156°C >10*
87	B.13	CH(C ₂ H ₅) ₂	H	H	H	(B); 水合物 (1:1) 磷酸鹽 (1:3) 9.24/5*

表 3



化合物編號	實例編號	R ²		熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
44	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 173°C 9.06/>2.5*
45	B.4.a	CH(CH ₃) ₂		(±); mp. 228.7°C 9/2.5*
46	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 176°C 10.87/1.25*
47	B.5.a	CH(CH ₃) ₂		(±); mp. 173.6°C 9.28
48	B.6	H		mp.>300°C
49	B.7	CH(CH ₃) ₂		(±); mp. 205.4°C 7.12/>10*
50	B.7	CH(CH ₃) ₂		(±); mp. 174.7°C 8.76/>20*
51	B.8	CH(CH ₃) ₂		(±); mp. 150.9°C 8.31/>10*

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

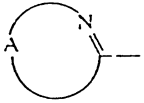
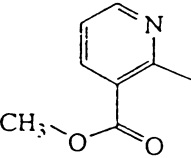
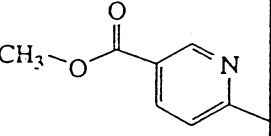
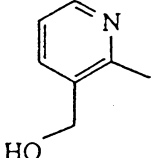
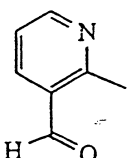
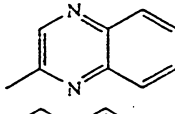
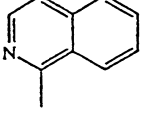
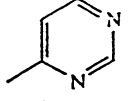
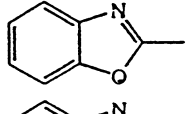
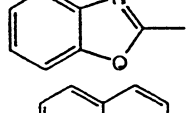
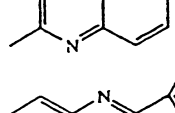
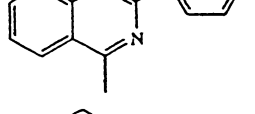
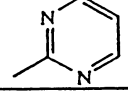
訂

線

A7
B7

修正 89 年 4 月 11 日
補充

五、發明說明(52)

化合物編號	實例編號	R ²		熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 輔酶角質化(LAD)*
52	B.5.a	CH(CH ₃) ₂		(±) 130°C >2.5*
53	B.5.a	CH(CH ₃) ₂		(±); mp. 188.5°C 9.0/>2.5*
54	B.5.b	CH(CH ₃) ₂		(±) 中間體
55	B.5.c	CH(CH ₃) ₂		(±) 中間體
88	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		154°C 8.82/2.5*
89	B.1	CH(C ₂ H ₅) ₂		188°C 3.36/>5*
90	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		硝酸鹽 (1:1) 166°C 9.46/5*
91	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂		(A); mp. 145°C 10.5
92	B.3.b	CH(C ₂ H ₅) ₂		(B); mp. 170°C 8.52
93	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		mp. 212°C 8.65/2.5*
94	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		235°C 8.73/>5*
95	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		138°C 8.86/>5*

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

修正
補充
89年4月11日

A7
B7

五、發明說明 (53)

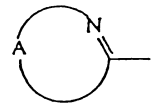
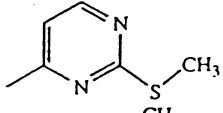
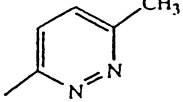
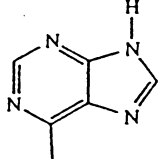
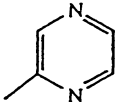
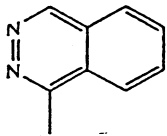
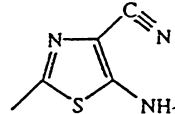
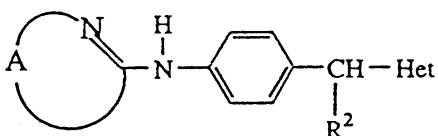
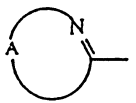
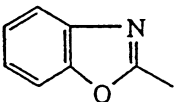
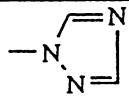
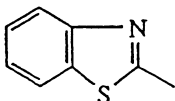
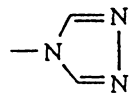
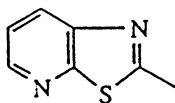
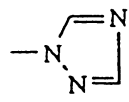
化合物編號	實例編號	R ²		熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
96	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		154°C 10.27/>5*
97	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		226°C 9.06/>5*
98	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		HCl (1:2) 208°C 8.9/5*
99	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		126°C 9.11/2.5*
100	B.5.a	CH(C ₂ H ₅) ₂		112°C
101	B.17	CH(C ₂ H ₅) ₂		193°C < 8/5*

表 4



化合物編號	實例編號		R ²	Het	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
56	B.6		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 174°C 9.97/2.5*
57	B.1		H		242°C - > 10*
58	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 168°C 9.18

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

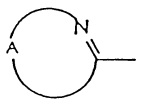
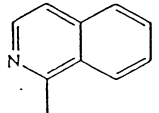
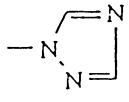
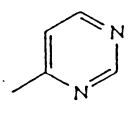
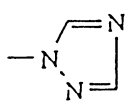
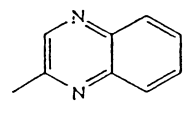
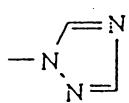
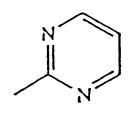
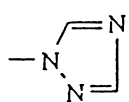
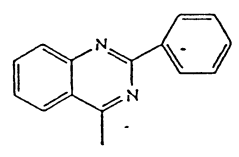
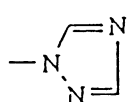
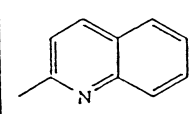
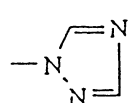
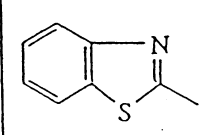
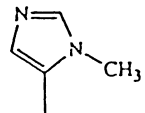
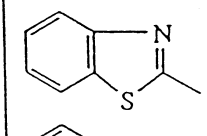
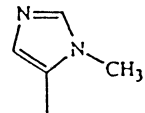
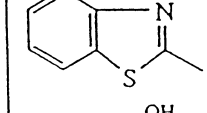
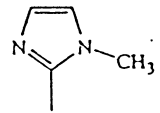
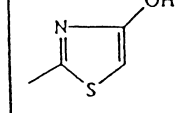
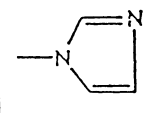
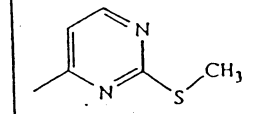
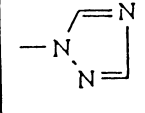
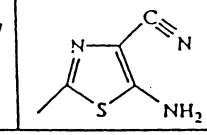
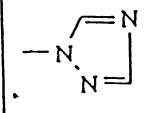
訂

線

A7
B7

89-11-17

五、發明說明 (54)

化合物 編號	實例 編號		R ²	Het	熔點(°C) 視黃醇新陳代謝之 抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
102	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		164°C 8.83
103	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		178°C 8.81/>5*
104	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		168°C 7.85/>5*
105	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		172°C 8.25/>5*
106	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		212°C > 5*
107	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		150°C 8.86/5*
108	B11		CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		(A) 130°C 8.41/>5*
109	B11		CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		(B) 250°C > 5*
110	B12		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 196°C > 5*
111	B.7		CH(C ₂ H ₅) ₂		
112	B.2		CH(C ₂ H ₅) ₂		167°C 8.54/>5*
113	B17		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 170°C >5*

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

A7
B7

89-4211
補充

五、發明說明(55)

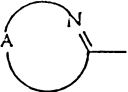
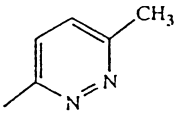
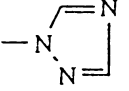
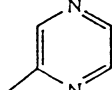
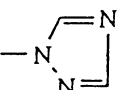
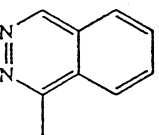
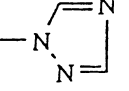
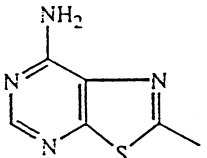
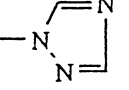
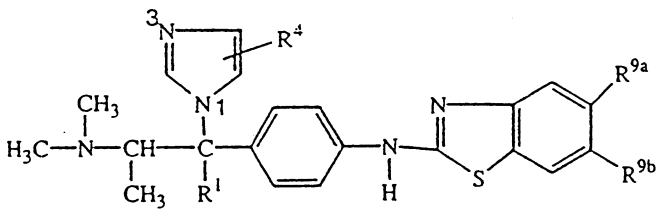
化合物編號	實例編號		R ²	Het	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
114	B.14		CH(C ₂ H ₅) ₂		202°C 8.9/>5*
115	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		128°C >5*
116	B.1		CH(C ₂ H ₅) ₂		162°C 7.49/>5*
117	B.9		CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 140°C 9.38/>5*

表 5.



化合物編號	實例編號	R ¹	R ⁴	R ^{9a}	R ^{9b}	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之抑制(PIC ₅₀) 鞘膜角質化(LAD)*
118	B.3.a	H	H	OCH ₃	OCH ₃	(A) 189°C >5*
119	B.3.a	H	H	OCH ₃	OCH ₃	(B) 227°C >9/>5*
120	B.3.a	H	H	CH ₃	CH ₃	(A) 177°C 5*
121	B.3.a	H	H	CH ₃	CH ₃	(B) >250°C >5*
122	B.5.a	CH ₃	H	H	H	222°C 5*
123	B.1	H	4-苯基	H	H	(A)/HCl (1:2)/H ₂ O (1:2) 198°C >5*
124	B.1	H	4-CH ₃	H	H	(A) 174°C >5*
125	B.14	H	2-CH ₃	H	H	(A) 252°C >10*

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

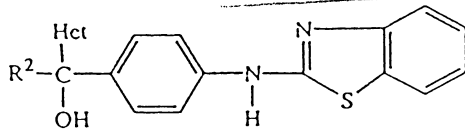
訂
線

A7
B7

五、發明說明 (56)

修正 本 89 年 11 月 17 日
補充

表 6



Co. No.	Ex. No.	R ²	Het	熔點(°C) 視黃酸新陳代謝之抑制(PIC ₅₀) 網膜角質化(LAD)*
126	B.15	CH(C ₂ H ₅) ₂		(±) 190°C >5*
127	B.15	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		(A) 186°C >5*
128	B.15	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		(B) 186°C >5*
129	B.16	CH(C ₂ H ₅) ₂		190°C >5*
130	B.16	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		(A) 225°C
131	B.15	CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂		(A) 200°C

依上述實驗部分製備得的化合物，其碳、氫與氮之元素分析，實測值與理論值同列於表 7。

表 7

化合物 編號	碳		氫		氮	
	實測值	理論值	實測值	理論值	實測值	理論值
5	68.85	68.98	4.64	4.28	13.43	13.99
7	70.09	72.23	4.54	4.74	14.21	14.65
8	69.45	71.10	6.14	6.23	14.33	14.42
9	68.43	68.98	4.42	4.28	13.64	13.99
10	67.35	67.49	6.51	6.44	17.57	17.89
11	63.89	65.00	5.34	5.45	13.50	13.78

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

化合物 編號	碳		氫		氮	
	實測值	理論值	實測值	理論值	實測值	理論值
12	67.46	67.49	6.21	6.44	17.87	17.89
13	67.70	67.49	6.56	6.44	18.16	17.89
14	68.66	70.40	5.18	5.20	12.77	13.14
16	69.13	68.94	5.52	5.78	15.77	16.08
19	67.64	67.49	6.52	6.44	18.10	17.89
21	59.26	59.31	5.13	4.98	15.42	15.72
22	59.12	59.31	5.07	4.98	15.50	15.72
25	66.72	66.81	6.11	6.14	18.50	18.55
28	63.08	63.47	6.04	5.86	21.92	22.20
29	62.56	63.47	6.04	5.86	21.53	22.20
30	62.60	63.13	6.10	6.22	15.25	16.01
31	64.89	64.84	6.11	6.18	16.77	17.18
27	62.85	63.47	5.68	5.86	21.86	22.20
33	66.64	66.81	6.32	6.14	18.37	18.55
34	67.47	66.81	6.18	6.14	17.87	18.55
35	58.31	58.79	5.04	5.30	12.37	12.70
38	64.23	64.26	6.01	6.16	21.46	21.41
39	61.01	62.52	4.31	4.26	22.04	22.78
40	66.82	67.84	5.81	5.95	17.80	17.98
41	62.31	63.53	4.62	4.70	21.25	21.79
43	69.00	68.91	4.42	4.47	18.44	18.26
47	69.79	72.27	6.19	6.06	16.15	16.85
51	64.30	64.40	6.07	6.08	18.67	18.78
57	62.65	62.52	4.35	4.26	22.56	22.78

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

C. 藥理實例

C.1: 視黃酸(RA)代謝的抑制作用

依文獻所知程序法，培養一些 MCF-7 人類乳房癌細胞做為庫存培養物。實驗前某一天，加RA至庫存培養物中以刺激RA-代謝。於實驗開始時，將細胞懸浮液培育於含

五、發明說明(58-)

有³H-RA為受質之組織培養液中。對培育的混合物加入(溶解在1% DMSO)不同濃度的受試化合物，而於培育結束時，將未被代謝的RA與其極性代謝物中分開。收集含有經極性³H-標示的代謝物並使用閃光計數器計數。每一實驗均同時進行對照組與空白培育試驗。受慮化合物，即編號為1-4、8、10、16-18、24、25、27、29-31、33、34、35、37、40、44-47、49-51、53、56與58者，其IC₅₀值均少於 1×10^{-8} M，IC₅₀值係指能減少對照組的代謝物達50%的受試化合物濃度。

C.2: "被切除卵巢的老鼠之陰道角質化試驗"

以皮下注射方式，對被切除卵巢的老鼠，依每100克體重施加0.1毫升含100微克十一烷酸強力春情素的芝麻油溶液，對照組則僅予施用芝麻油。於第一、二與第三天，每天一次經口施用受試化合物，對照組則予以服用藥物載劑(PEG 200)，經最後一次治療後某天，將動物宰殺，並依依據揭露於J.Pharmacol.Exp.Ther.261(2), 773-779(1992)之方法對其陰道進行組織學檢查。具活性的劑量係以受試老鼠有50%達到完全抑制因十一烷酸強力春情素所引起的角質化效果之劑量。編號為2-5、8、15-19、25、27-29、31、32、34、42、46與56之化合物，全部具有相當於或低於2.5毫克/公斤之最低活性劑量(LAD)。其他受試化合物具有高於2.5毫克/公斤之LAD。

D. 組成物實例

下述配方為例示本發明適於供動物與人類做全身性或局

五、發明說明 (59)

部投藥之典型藥劑組成物。

諸實例中所指"活性成分"(A.I.)，係指式(I)之化合物或其藥理可接受的酸加成鹽類。

實例D.1: 口服溶液

將9克的4-羥基苯甲酸甲酯與1克的4-羥基-苯甲酸丙酯一起溶解於4升的沸騰的純淨水中。在3升的此種溶液中先溶解入10克的2,3-二羥基丁二酸，再溶解入20克的A.I.。將此溶液混合前面剩下的溶液，再加入12升的1,2,3-丙烷-三醇與3升的山梨糖醇70%溶液。將40克糖精鈉溶解於0.5升的水中，加入2毫升的覆盆子香精及2毫升的鵝莓香精。將後者混合至前者內，添水至總體積達20升，製成每茶匙(5毫升)含有5毫克A.I.的口服液。將所得溶液充填至適當的容器裡。

實例D.2: 口服滴劑

在60-80℃下，將500克的A.I.溶解於0.5升的2-羥基丙酸與1.5升的聚乙二醇中。待冷卻至30-40℃，加入35升的聚乙二醇，將混合物充分攪拌。然後加入溶解於2.5升的純淨水中的1750克糖精鈉，邊攪拌下，邊加入2.5升的可可香料並加聚甘醇至總體積為50升，製成含有10毫克/毫升A.I.的口服滴劑。將所得溶液充填至適當的容器裡。

實例D.3: 膠囊劑

將20克的A.I.，6克的月桂酸硫酸鈉，56克的澱粉，56克的乳糖，0.8克的膠質二氧化矽，與1.2克硬脂酸鎂，經激烈攪拌使混合在一起。接著將所得混合物充填至1000個適當的硬明膠囊內，各含有20毫克的A.I.。



五、發明說明 (60)

實例D.4: 注射劑

將0.5毫克A.I. 1,50毫克無水葡萄糖與0.332毫升濃鹽酸與0.8毫升水混合做為注射劑。加入氫氧化鈉使pH=3.2±0.1, 再加水至1毫升。統溶液滅菌並充填至無菌容器內。

實例D.5: 經薄膜塗裝的錠劑

藥心之製備

將100克A.I., 570克乳糖與200克澱粉充分混合, 以約200毫升溶解著5克之月桂醯硫酸鈉及10克聚乙炔吡咯烷酮(Kollidon-K 90®)之水溶液弄濕。將濕粉過篩、乾燥、再過篩。其後加入100克微晶纖維素(Avicel®)與15克經氫化過植物油(Sterotex®)。充分混合後, 將其壓製成錠, 可得10,000片錠劑, 各含有10毫克的活性成分。

塗裝

對溶解於75毫升變性乙醇的10克甲基纖維素(Methocel 60 HG®)溶液, 加入溶解於150毫升二氯甲烷的5克乙基纖維素(Ethocel 22 cps®)溶液。再加入75毫升的二氯甲烷與2.5毫升的1,2,3-丙三醇。將10克的聚甘醇熔化, 溶解於75毫升的二氯甲烷, 將其加在前面的溶液中, 再加入2.5克的十八烷酸鎂, 5克的聚乙炔吡咯烷酮及30毫升的濃縮染料懸劑(Opaspray K-1-2109®), 將全部物質均質。以塗裝機將此混合物塗佈於前述的藥心上。

實例D.6: 2% 乳劑

將75毫克的硬脂醯醇, 2毫克的鯨腦醯醇, 20毫克的山梨糖醇酐單硬脂酸酯與10毫克的異丙基十六烷酸酯, 一起

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

置於雙重釜中，加熱使混合物完全熔化。將混合物加至另行準備，溫度介於70至75℃，由純淨水、200毫克丙二醇與15毫克吐溫 60 (polysorbate 60) 所成的溶液中，使用均質機液化。繼續攪拌使乳劑的溫度冷卻至25℃以下。加入由20毫克A.I.、1 毫克吐溫 80與純淨水所成溶液，再在攪拌下，加入溶解在純淨水的2毫克無水亞硫酸鈉。將含有A.I.的1克乳劑充填至適當的管子裡。

實例D.7: 2% 局部用凝膠劑

將20克A.I.攪拌下加入至溶解在純淨水中的200毫克羥丙基 b-環狀糊精溶液裡。加入氫氯酸至完全溶解，再加氫氧化鈉調整pH至6.0。攪拌下，將此溶液加至分散於50毫克丙二醇之10毫克愛蘭苔膠PJ溶液中。慢慢攪拌下將混合物加熱至50℃並於冷卻至約35℃之間，加入50毫克的95%乙醇(v/v)，補足純淨水至1 g，將混合物均質化。

實例D.8: 2% 局部用乳劑

將20克A.I.於攪拌下加入至溶解在純淨水中的200毫克羥丙基 b-環狀糊精溶液裡。加入氫氯酸至完全溶解，再加氫氧化鈉調整pH至6.0。攪拌下，加入50毫克的甘油與35毫克的吐溫 60，將混合物加熱至70℃，慢慢攪拌下，將所得混合物加至溫度為70℃，由100毫克礦物油、20毫克硬脂醯醇、20毫克鯨蠟基醇、20毫克甘油單硬脂酸酯與15毫克吐溫 60 所成混合物中。待冷卻至25℃以下，補足純淨水至1 g，將混合物均質化。

五、發明說明(62)

實例D.9: 2% 脂微粒配方

攪拌由2克A.I.微晶粒、20克磷脂醯維生素B複合體、5克膽固醇與10克乙醇所成混合物，在55-60℃下加熱直至完全溶解，加至含有0.2克對羥基苯甲酸甲酯、0.02克對羥基苯甲酸丙酯、0.15克 EDTA 與0.3克氯化鈉的淨水溶液裡，予以均質化，加入溶在純淨水中的羥甲基纖維素至約100克，讓混合物充分膨脹。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

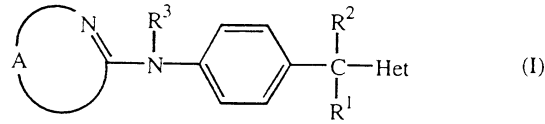
裝

訂

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱： N-[4-(雜芳基甲基)苯基]-雜芳基胺類化合物)

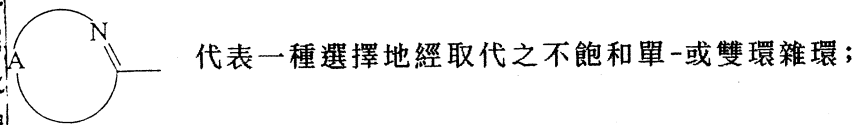
本發明相關於具式 (I) 的化合物



蔡
中
利
代
理
師

其 N-氧化物、藥理可接受的加成鹽類與其立體異構物，式中的 R¹ 為氫、經基、C₁-6 烷基或芳基；R² 為氫；選擇經取代的C₁-₁₂ 烷基；C₃-7 環烷基；C₂-8 烯基；芳基；選擇地經取代之吡咯烷基或芳基；R³ 為氫，選擇經取代的C₁-6 烷基或芳基；Het 為選擇經取代下類不飽和雜環：咪唑基，三唑基，四唑基與吡啶基；

蔡
中
利
代
理
師

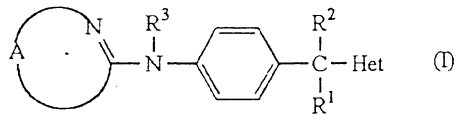


與選擇地經苯基取代之芳基。

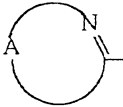
本發明也相關於這類化合物之製法及含有此類新穎化合物之組成物，及以其做為醫藥品之用途。

英文發明摘要 (發明之名稱： N-[4-(heteroaryl methyl)phenyl]-heteroaryl amines)

The present invention is concerned with compounds of formula



蔡
中
利
代
理
師

the N-oxides, the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein R¹ is hydrogen, hydroxy, C₁-6alkyl or aryl; R² is hydrogen; optionally substituted C₁-₁₂alkyl; C₃-7cycloalkyl; C₂-8alkenyl, optionally substituted pyrrolidinyl or aryl; R³ is hydrogen, optionally substituted C₁-6alkyl or aryl; Het is an optionally substituted unsaturated heterocycle selected from imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl and pyridinyl; A  is an optionally substituted unsaturated

mono- or bicyclic heterocycle; and aryl is optionally substituted phenyl. The present invention also relates to processes for their preparation and compositions comprising said new compounds, as well as their use as a medicine.

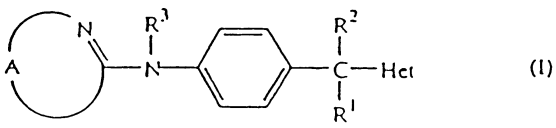
90.7.27

六、申請專利範圍

公告本

專利申請案第 86108726 號
ROC Patent Appln. No.86108726
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl.(I)
(民國 90 年 7 月 27 日送呈)
(Submitted on July 27, 2001)

1. 具式(I)的化合物



其 N-氧化物、其藥理可接受的加成鹽或其立體異構物，

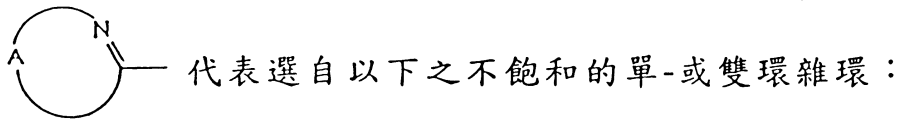
式中

R¹ 代表氫；

R² 代表氫；C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；芳基；選擇地經 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基取代之吡咯烷基；或經 1 或 2 個以下取代基取代之 C₁₋₁₂ 烷基；C₁₋₄ 烷氧基，雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基，芳基 C₁₋₄ 烷基胺基，哌啶基，選擇地經 C₁₋₄ 烷基取代之哌嗪基，嗎啉基，C₁₋₄ 烷氧基羰基與苯氧基；

R³ 代表氫或 C₁₋₆ 烷基；

Het 代表選自以下的不飽和雜環：咪唑基與三唑基；
個別的不飽和雜環可選擇地為 C₁₋₆ 烷基所取代；



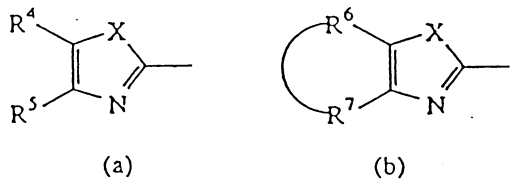
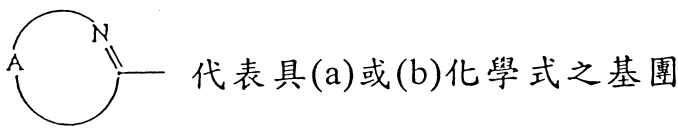
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4 規格 (210×297 公釐)

六、申請專利範圍

吡啶基，噻吩基，嘧啶基，吡嗪基，喹啉基，異喹啉基，嘌呤基，呋喃基，噻唑基與噻噁基；個別的不飽和單-或雙環雜環可選擇地被一、二或三個下列取代基取代：C₁₋₆ 烷基，羥基 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷基硫基，甲醯基，C₁₋₆ 烷氧基羰基或芳基；或



式中

各個 X 分別代表 NR⁸，O 或 S，

其中 R⁸ 為氫；

R⁴ 與 R⁵ 分別代表氫，羥基，氰基，硝基，胺基，C₁₋₆ 烷基或芳基；

-R⁶-R⁷-代表具下式的雙價基：



其中的各個 R⁹ 分別代表氫，鹵素，胺基，C₁₋₆ 烷基，鹵素 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；且

芳基代表苯基或經一、二或三個鹵素所取代之苯基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

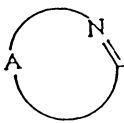
訂

線

六、申請專利範圍

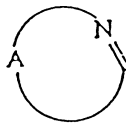
R¹ 代表氫；

R² 代表氫；C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；芳基；或經一或二個以下取代基取代之 C₁₋₁₂ 烷基；C₁₋₄ 烷氧基，雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基，芳基 C₁₋₄ 烷基胺基，哌啶基，嗎啉基，C₁₋₄ 烷氧羰基與苯氧基；



代表選自以下之不飽和的單-或雙環雜環：

2-吡啶基，3-噻嗪基，2-嘓啶基，4-嘓啶基，2-吡嗪基，2-喹啉基，1-異喹啉基，1-酞嗪基，4-喹唑啉基與 2-喹噁啉基；各個不飽和單-或雙環雜環可選擇地被一、二或三個下列取代基取代：C₁₋₆ 烷基，羥基 C₁₋₆ 烷基，甲醯基，C₁₋₆ 烷氧羰基或芳基；或



代表具式(a)或(b)之基團，其式中的 R⁴ 與 R⁵ 分別獨立地代表氫，羥基，硝基，胺基，C₁₋₆ 烷基或芳基。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的化合物，其中

R¹ 代表氫；

R² 代表氫；C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；或經 C₁₋₄ 烷基取代之吡咯烷基；芳基或經一或二個以下取代基取代之 C₁₋₁₂ 烷基；C₁₋₄ 烷氧基，雙-(C₁₋₄ 烷基)胺基，C₁₋₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

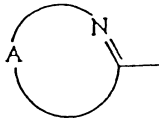
經 濟 部 智 識 產 權 局 委 託 中 華 印 刷 工 業 研 究 所 印 製

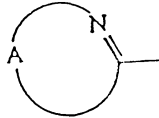
六、申請專利範圍

烷氧基羰基，嗎啉基，哌啶基，經 C₁₋₄ 烷基取代之
哌嗪基，與苯氧基；

R³ 代表氫與 C₁₋₆ 烷基；

Het 代表選擇地經 C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基；或三唑基；

 代表經羥基 C₁₋₆ 烷基，甲醯基或 C₁₋₆ 烷氧基
羰基取代之 2-吡啶基；2-喹噁啉基；1-異喹啉基；2-喹
啉基；經 C₁₋₆ 烷基取代之 3-噻嗪基；嘌呤基；2-吡嗪
基；1-酞嗪基；經芳基取代之 4-喹唑啉基；2-嘧啶基；
C₁₋₆ 烷硫基取代之 4-嘧啶基；或

 代表具式(a)或(b)之基團，其中
X 代表 NH，O 或 S；

R⁴ 與 R⁵ 分別獨立地代表氫，羥基，硝基，氰基，胺
基，C₁₋₆ 烷基或芳基；

-R⁶-R⁷-代表具式(b-1)的雙價基，其中的各個 R⁹ 分別代
表氫，C₁₋₆ 烷基，鹵素，鹵素 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧
基。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Het 係 1-咪唑基；經 C₁₋₆ 烷基取代之 2-咪唑基；經 C₁₋₆
烷基取代之 5-咪唑基；1,3,4-三唑-1-基與 1,2,4-三唑-1-
基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

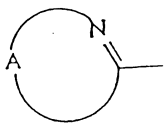
裝

訂

線

六、申請專利範圍

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中的



代表具式(b)之基團，其中的

X 代表 O 或 S；且

-R⁶-R⁷-代表具式(b-1)的雙價基。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中的

R² 代表 C₁₋₁₂ 烷基；C₃₋₇ 環烷基；芳基或經雙-(C₁₋₄ 烷基) 胺基，C₁₋₄ 烷氧基羰基或苯氧基取代之 C₁₋₁₂ 烷基。

7. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，化合物為

N-[4-[2-乙基-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻唑 胺；

N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噁 唑胺；

N-[4-[2-乙基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噻 唑胺；

N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯 並噻唑胺；

N-[4-[2-(二甲基胺基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]苯基]- 2-苯並噻唑胺；

N-[4-[2-乙基-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-2-苯並噁 唑胺；

N-[4-[2-乙基-1-(1H-咪唑-1-基)丁基]苯基]-6-甲氧基-2-苯 並噻唑胺；

(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

N-[4-[2-(二甲基氨基)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-甲基丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺；

N-[4-[2-(二甲基氨基)-2-甲基-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]苯基]-2-苯並噻唑胺；

N-[4-[環己基(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基]-2-苯並噻唑胺；

N-[4-(環己基(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基]-2-苯並噻唑胺，

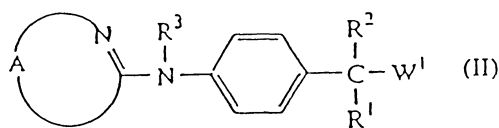
其 N-氧化物、其各種立體異構物或其藥理可接受的加成鹽。

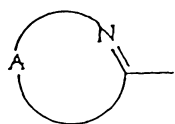
8. 一種供抑制視黃酸新陳代謝之醫藥組成物，其係包括治療有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物做為活性成份以及醫藥上可接受之載體。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係做為抑制視黃酸新陳代謝之藥物使用。

10. 一種根據申請專利範圍第 1 項的化合物的製法，特點為

a) 令式(II)之中間物



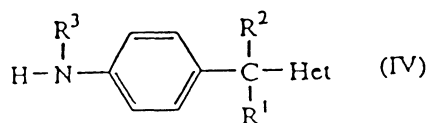
其中的 R^1 至 R^3 與  的定義與根據申請

專利範圍第 1 項所給定義相同，而 W^1 為一種適當的釋離基，與 Het-H(III)或其官能基衍生物反應，式中

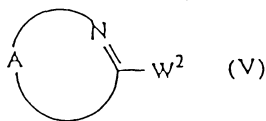
六、申請專利範圍

的 Het 之定義同於申請專利範圍第 1 項所給定義，係於不介入反應之惰性溶劑中、適當的鹼與選擇使用的三苯基磷與氮雜二羧酸二乙酯，或所述任一種試劑的官能基衍生物存在下進行；

b) 令具式(IV)的中間物進行 N-烷基化反應



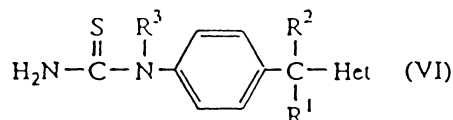
其中的 R^1 至 R^3 與 Het 等的定義與根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，係於不介入反應之惰性溶劑中，使其與式(V)的中間物進行反應；



其中的 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{A} \quad \text{W}^2 \end{array}$ 定義同於申請專利範圍第 1 項

中所給，且 W^2 係一種適當的釋離基

c) 令具式(VI)的中間物



其中的 R^1 至 R^3 與 Het 等的定義與根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，
於不介入反應之惰性溶劑中及選擇存在的酸中，使與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

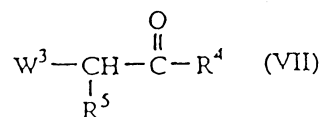
裝

訂

線

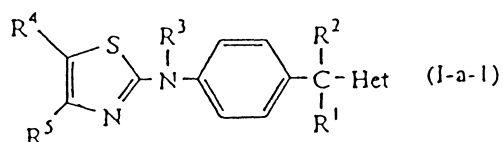
六、申請專利範圍

式(VII)的中間物或其官能基衍生物反應，

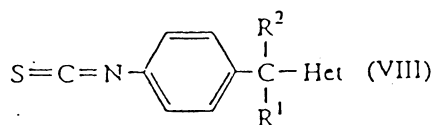


其中的 R^4 與 R^5 的定義同於根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，且 W^3 係一種適當的釋離基；

反應生成式(I-a-1)之化合物；

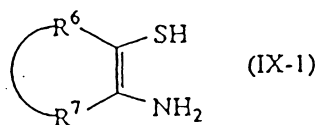


d)令具式(VIII)的中間物



其中的 R^1 ， R^2 與 Het 等的定義與根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，

於不介入反應之惰性溶劑中，使與式(IX-1)的中間物反應，



其中的 $-\text{R}^6-\text{R}^7-$ 的定義同於根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，反應後生成式(I-b-1)之中間物；

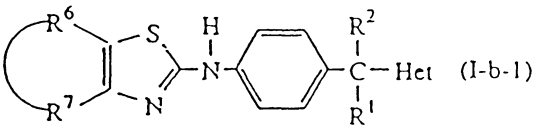
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

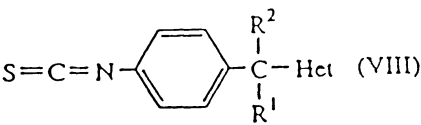
訂

線

六、申請專利範圍

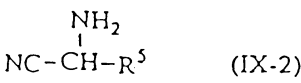


e)令具式(VIII)的中間物

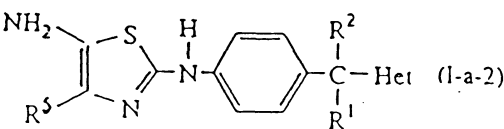


其中的 R¹, R² 與 Het 等的定義與根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，

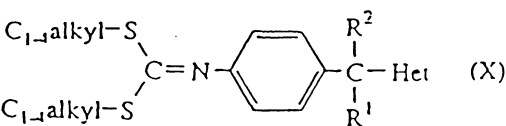
於不介入反應之惰性溶劑中，使與式(IX-2)的中間物反應，



其中的 -R⁵ 的定義同於根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，反應後生成式(I-a-2)之中間物；



f)令具式(X)的中間物



其中的 R¹, R² 與 Het 等的定義與根據申請專利範圍第 1 項所給定義相同，

(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

於不介入反應之惰性溶劑中及適當的鹼存在下，使與式(IX-1)的中間物反應；反應後生成式(I-b-1)之化合物；

g)將其 R^1 與 R^2 及連結其之碳原子形成羰基之式(I)化合物，與 Het-H(III)或其官能基衍生物(其 Het 的定義同於根據申請專利範圍第 1 項所給定義)反應，係在適當的試劑存在下，於不介入反應之惰性溶劑中，及選擇使用之氯三乙基矽烷存在下進行；反應後生成其 R^1 為羥基之式(I)化合物；

h)將其 R^2 為 $L-C_{1-12}$ 烷基且 L 為一種適當的釋離基之式(I)化合物，與 C_{1-4} 烷基 O^-M^+ 反應，其中的 M^+ 係一種適當的金屬離子，係在適當的溶劑中進行，反應後生成其 R^2 為 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-12} 烷基之式(I)化合物；

i)使用適當的還原劑，在適當的溶劑中，將其上帶有雙鍵並攜帶 R^2 取代基之碳原子之式(I)化合物還原；反應後生成其 R^2 為選擇經取代的 C_{1-12} 烷基之式(I)化合物；

有必要的話，可藉文獻已知的轉變方法將式(I)的化合物轉變，且更進一步，有必要時，可經酸處理，將式(I)之化合物轉變成其具治療活性的無毒性酸加成鹽，或經鹼處理，轉變成其具治療活性的無毒性鹼加成鹽，或相反地，使用鹼將其酸加成鹽轉變成其游離鹽基態物，使用酸將其鹼加成鹽轉變成其游離態酸；且，有必要的話，製備其立體異構物或其 N-氧化物。