五、發明說明（1）

背景

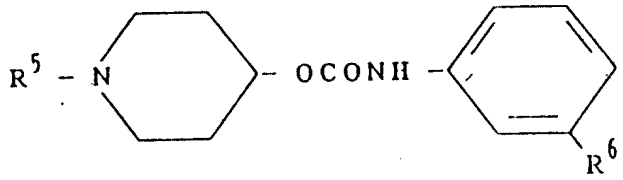
本發明為有關具有抗痴呆活性之胺甲酸衍生物或其製藥容許酸加成鹽，其製法，製造用中間體，以此胺甲酸衍生物或其製藥容許酸加成鹽為有效成分之抗痴呆劑。

近年隨著平均壽命之延長，如阿滋海默型老人痴呆症等痴呆症成為醫學及社會上之大問題。

痴呆症病患呈如喪失智慧，記憶困難，集中思考困難，失語症，運用不能，定位不能等症候，而基本官能之障礙係在記憶形成或保持記憶之表達能力之障礙。

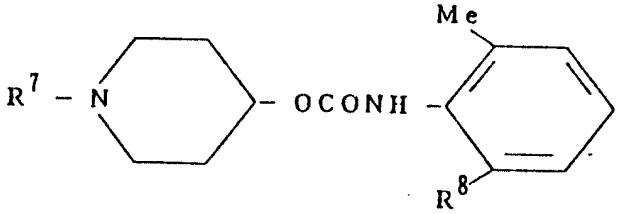
但至今仍無任何有效治療藥，故殷望迅速開發其治療。

與本發明胺甲酸衍生物近似者，已知如下式（10）化合物：



（10）

式中R^5為乙基，丙基或丁基，R^6為羥基，丁氧基，戊氧基，己氧基或庚氧基，此乃記載於Pharmazie,44,25（1989）。又如下式（11）及（12）化合物



（11）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

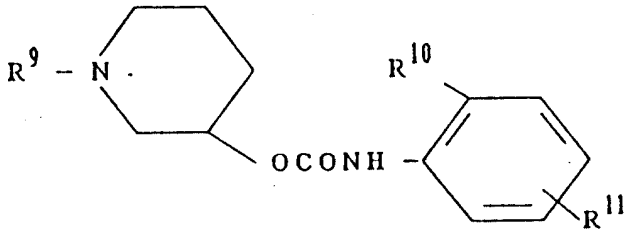
裝・・・・訂・・・・線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

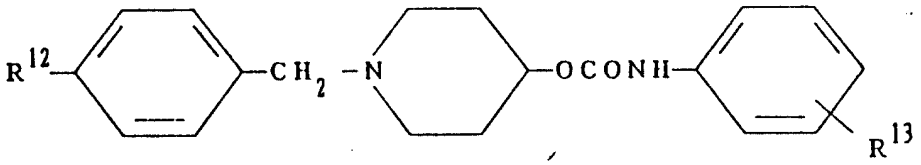
五、發明說明 (2)

式中 R^7 為甲基，乙基，正丙基，異丙基或第三丁基，R^8 為甲基或氯，



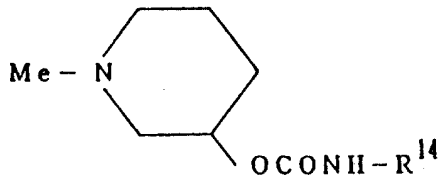
(12)

式中 R^9 為甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，第三丁基，R^{10} 為氫或甲基，R^{11} 為在鄰位取代之甲基，各在鄰，間或對位取代之鹵素，在對位取代之甲氧基，及在對位取代之乙醯基，具有局部麻醉作用，記載於 J. Med. CHEM., 14 710(1971)。另如下式(13)化合物



(13)

式中 R^{12} 為氫，甲基或氯，R^{13} 為氯或甲基(鄰，間或對位)，乃含成供為抗動脈硬化劑之應用研究之比較化合物，見 J.Pharma.Sci.,59,303(1970)，又如下式(14)化合物



(14)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

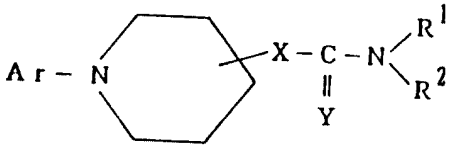
五、發明說明 (3)

式中R^{14}為甲基,乙基,正丙基,正丁基或苯基，具有對膽鹼酯酶有抑制作用乃記載於Egypt J.Pharma.Sci.,26,267(1985)等。但未知所有這些胺甲酸衍生物有抗痴呆作用，且其構造與本發明胺甲酸衍生物不同。

本發明之目的乃鑑於上述痴呆症病患之現況，提供對痴呆症有效而安全係數高之改善記憶失常之醫藥。

發明之要旨

為開發新穎之抗痴呆藥，經本發明者們致力研究之結果，發現本發明之胺甲酸衍生物及其酸加成鹽具有優異之抗痴呆作用，即發現如下式(1)胺甲酸衍生物或其酸加成鹽：



(1)

式中Ar為可有至少一取代基之芳族雜環或其苯稠合環，或可有至少一取代基之苯基，R^1為氫或低烷基，R^2為可取代著鹵素之低烷基，可有至少一取代基之苯基，萘基，或5或6員雜環或其苯稠合環，X及Y可相同或相異，各為S或O原子，具有驚異之抗痴呆活性，而完成本發明。

在本發明之式(1)中，可有至少一取代基之芳族雜環或其苯稠合環可為有1～3個雜原子之基，例如吡啶基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明（4）

嘧啶基，嗒咔基，吡唑基，哇啉基及苯駢噎唑基，至於低烷基可為C_{1-6}直或分岐鏈烷基，如甲基，乙基，正丙基及異丙基。

在可有至少一取代基之芳族雜環或其苯稠合環，可有至一取代基之苯基，萘基，或5或6員雜環或其苯稠合環中之取代基，可為鹵素，可取代著鹵素之低烷基，低烷氧基，氰基，硝基，可取代著如乙醯基等醯基或1～2個低烷基之胺基，可取代著如乙醯基等醯基之羥基，低烷硫基，低烷氧羰基，苯環等。

至於鹵素，可為氟，氯，溴及碘，至於低烷氧基可為C_{1-4}直或分岐鏈者，如甲氧基，乙氧基或丙氧基，而低烷氧羰基可為C_{1-4}者，如甲氧羰基或乙氧羰基。

5或6員雜環及其苯稠合環為飽和或不飽和單環及其苯稠合環，例如哌啶基，哌咔基，嗎啉基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，吡唑基，咪唑基，噁唑基，噻唑基，吡啶基，嘧啶基，嗒咔基，吡咔基，苯駢呋喃基，苯駢噻吩基，吲哚基，苯駢咪唑基，苯駢噁唑基，苯駢噻唑基，哇啉基，異哇啉基，哇唑基，哇噁基，幸啉基等。

酸加成鹽為製藥容許鹽，例如鹽酸，檸檬酸，丁二酸，反丁烯二酸或順丁烯二酸之鹽。

胺基之保護基可為如乙醯基或丙醯基等低醯基，如甲氧羰基或第三丁氧羰基等烷氧羰基。

消去基可為如氟，氯，溴或碘等鹵素，如對甲苯磺醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝・・・・訂・・・・線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

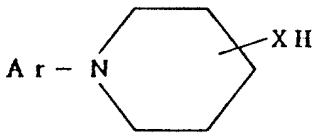
五、發明說明（5）

氧基或甲磺醯氧基等磺醯氧基。

縮合劑可為羰基二咪唑，如N,N'-羰基二咪唑（CDI），N,N'-丁二醯亞胺基碳酸酯（DSC），或N,N'-硫羰基二咪唑（TCDI），光氣或其類似物，例如氯甲酸三氯甲酯或三光氣等。

本發明化合物可依如下製法製造。

化合物（I）可經如下二製法，用如下式（2）化合物合成



（2）

式中Ar及 X同前。

（A）令化合物（2）與對應胺基化合物在適當溶劑如二氯甲烷，氯仿或四氫呋喃中於-20℃～室溫有縮合劑之存在下反應2～4小時來合成。

此縮合劑乃令光氣或其類似物（如氯甲酸三氯甲酯，三光氣等）在如三乙胺等適當鹼之存在下反應，或用N,N'-羰基二咪唑（CDI），N,N'-丁二醯亞胺基碳酸酯（DSC）或N,N'-碳羰基二咪唑（TCDI）引入胺甲酸酯部分之羰基。

（B）令化合物（2）與對應異氰酸酯或異硫氰酸酯在適當溶劑如乙醚，苯，四氫呋喃，二氯甲烷，二甲基甲醯胺等，或無溶劑下於室溫～80℃，必要時有如NaH或三乙胺等適當鹼之存在下反應1～3小時來合成。

此對應異氰酸酯或異硫氰酸酯包括令對應羧酸或硫羧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝・・・訂・・・線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

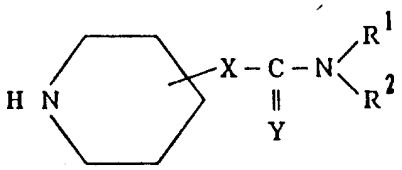
五、發明說明 (6)

酸與亞磺醯氯，疊氮化鈉先後反應，或與二苯磷醯疊氮(DPPA)反應後，就地經Curtius重排來合成者。

部分化合物(2)為公知者，可依日本特開平2-83369或Heterocycles, 16(11), 1883(1981)合成。

化合物(1)也可令化合物(5)與化合物(6)在如乙醇，異戊醇，第三丁醇等適當溶劑中有如重碳酸鈉，碳酸鉀等適當鹼之存在下，於室溫～溶劑之沸點反應5～20小時來合成。

此時，反應可更加乙酸鈉，KI或NaI來加速。

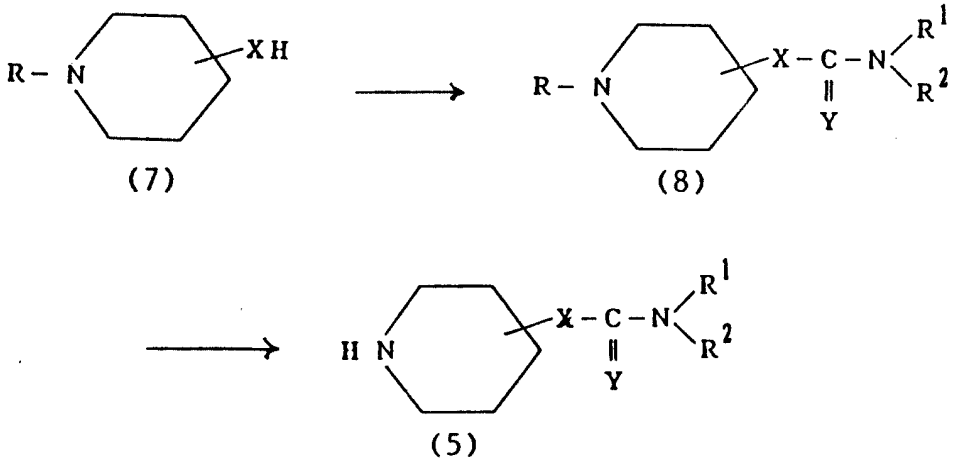


(5)

Ar - Z (6)

式中Ar, R^1, R^2, X及Y同前，Z為消去基。

化合物(5)可依如下圖合成



(7) (8) (5)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝・・・・訂・・・・線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明（7）

式中R為胺基之保護基，R^1，R^2，X及Y同前。即化合物(5)可令N原子被保護之羥基或氫硫基哌啶之對應化合物(7)依前述方法(A)或(B)轉變成化合物(8)後，消去保護基來合成。

此消去保護基之反應可在如乙醇，四氫呋喃，二甲基甲醯胺等適當溶劑中有如鹽酸或硫酸等酸之存在下於室溫～溶劑之沸點反應1～10小時來進行。

化合物(1)，(2)，(5)，(7)，(8)及(9)依哌啶環上取代基之位置可有不對稱碳，據此有二種光學異構物，此或其混合物均包括在本發明。

若需化合物(1)之製藥容許酸加成鹽時，例如與如鹽酸等無機酸或如丁二酸等有機酸反應而得合成胺甲酸酯之鹽。

次舉實施例及製備例說明本發明。

例 1 〔4-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕1-萘胺甲酸酯

將NaH 320mg懸浮於N,N-二甲基甲醯胺30ml，而在0℃氫氣氣下滴加1-(4-吡啶基)-4-哌啶醇1.2克與N,N-二甲基甲醯胺之溶液。攪拌30分後，加1-萘基異氰酸酯1.14克與N,N-二甲基甲醯胺10ml之溶液。在室溫攪拌約5小時30分後，倒入水中。次以二氯甲烷萃取而以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸除溶劑，而從乙腈-N,N-二甲基甲醯胺再結晶，得目的物550mg，淡黃色粉狀結晶。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝・・・・訂・・・・線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (8)

m.p. 233-234℃

元素分析 $C_{21}H_{21}N_3O_2$

計算值 C:72.60 H: 6.09 N:12.10

實測值 C:72.57 H: 6.07 N:12.20

例 2 〔4-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕1-氯苯基胺甲酸酯

苯中將1-(4-吡啶基)-4-哌啶醇400mg與4-氯苯甲酸350mg, DPPA 0.48ml及三乙胺0.31ml加熱回流約6小時。

冷卻後，減壓蒸發。所得無色殘渣從乙腈再結晶，得280mg目的物，無色針晶。

m.p. 240-241℃

元素分析 $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$

計算值 C:61.54 H: 5.47 N:12.66

實測值 C:61.57 H: 5.44 N:12.59

例 2A 〔4-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕4-氯苯胺甲酸酯

將4-哌啶基4-氯苯胺甲酸酯10.11克溶在異戊醇200ml，而在室溫先後加4-氯吡啶鹽酸鹽5.95克及重碳酸鈉6.67克，在氬蒙氣下加熱回流約8小時。冷卻後，過濾而以熱乙醇洗淨。將濾液濃縮而在鹼性條件下以二氯甲烷萃取，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，加乙酸乙酯來結晶後，再結晶而得3.8克目的物，此化合物之分析值與例2者一致。

例 2B 〔4-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕4-氯苯胺甲酸酯鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (9)

於乙二醇及DMF之混液40ml中溶解4-〔(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕4-氯苯胺甲酸酯500mg而冷卻為0℃，導入HCl氣30分後，減壓蒸發，從乙醇再結晶，得250mg目的物。

m.p. 268-270℃

元素分析 $C_{17}H_{18}ClN_3O_2 \cdot HCl$

計算值 C:55.45 H: 5.20 N:11.41

實測值 C:55.31 H: 5.15 N:11.28

例 3 〔4-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕N-甲基-4-氯苯胺甲酸酯

將N-甲基-4-氯苯胺1.02ml溶在二氯甲烷20ml，而在0℃氫蒙氣下滴加氯甲酸三氯甲酯0.66ml，在0℃攪拌1.5小時後，加三乙胺1.17ml，在0℃攪拌1小時。次滴加1-(4-吡啶基)-4-哌啶醇1.5克與二氯甲烷15ml之溶液，再加三乙胺1.17ml，而在0℃反應20分，在室溫反應1小時後，加熱回流2小時，而倒入水中。次以二氯甲烷萃取而以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑，在氧化鋁層析(乙酸乙酯：正己烷＝5:3)，所得粗結晶以石油醚洗淨，得1.27克目的物之無色粉狀結晶。

m.p. 76- 79℃

元素分析 $C_{18}H_{20}ClN_3O_2 \cdot 2/5H_2O$

計算值 C:61.24 H: 5.94 N:11.90

實測值 C:61.28 H: 5.86 N:12.05

例 4 〔4-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕苯胺甲酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (10)

將4-哌啶基苯胺甲酸酯2克溶在異戊醇50ml，而在室溫先後加4-氯吡啶鹽酸鹽1.4克，NaI 1.4克及重碳酸鈉1.6克在氬蒙氣下加熱回流約12小時後，冷卻而加水來終止反應。次在鹼性條件下以二氯甲烷萃取而以無水硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除溶劑而在氧化鋁柱層析（乙酸乙酯），從乙酸乙酯與乙醇之混液再結晶，得850mg目的物，淡黃色粉狀結晶。

m.p. 215-216℃

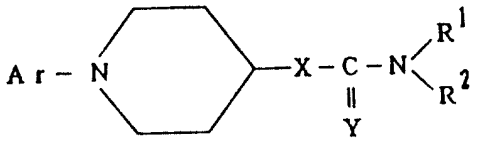
元素分析 $C_{17}H_{19}N_2O_2$

計算值 C:68.67 H: 6.44 N:14.13

實測值 C:68.40 H: 6.42 N:14.16

例5-56

仿例1-4，得下列化合物。



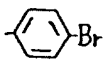
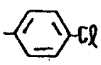
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明(11)

例	Ar	R^1	R^2	X	Y	M.P. (溶劑)	元素分析〔計算值(%) 實測值(%)〕 或質譜(m/e)
5		H		O	O	136～137 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{17}H_{18}Cl N_3 O_2$ C:61.54 H:5.47 N:12.66 C:61.71 H:5.47 N:12.37
6		H		O	O	234～235 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{17}H_{18}F N_3 O_2$ C:64.75 H:5.75 N:13.33 C:64.93 H:5.73 N:13.28
7		H		O	O	230～231 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{17}H_{18}Br N_3 O_2$ C:54.27 H:4.82 N:11.17 C:54.28 H:4.70 N:11.09
8		H		O	O	155～156 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{17}H_{18}Cl N_3 O_2$ C:61.54 H:5.47 N:12.66 C:61.43 H:5.47 N:12.62
9		H		O	O	油	m/e=332(M^+ +1), 205, 78
10		H		O	O	147～148 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt : EtOH)	$C_{21}H_{21}N_3 O_2$ C:72.60 H:6.09 N:12.10 C:72.42 H:6.19 N:11.99
11		H		O	O	123～124 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{16}H_{17}Cl N_4 O_2$ C:57.75 H:5.15 N:16.84 C:57.68 H:5.15 N:16.72
12		H		O	O	99～100 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{16}H_{17}Cl N_4 O_2$ C:57.75 H:5.15 N:16.84 C:57.70 H:5.15 N:16.57
13		H		O	O	192～193 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt : EtOH)	$C_{20}H_{20}N_4 O_2$ C:68.95 H:5.79 N:16.08 C:68.65 H:5.73 N:15.85
14		H		O	O	158～159 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt : EtOH)	$C_{16}H_{17}Cl N_4 O_2$ C:57.75 H:5.15 N:16.84 C:57.62 H:5.17 N:16.74
15		H		O	O	112～113 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{16}H_{17}Cl N_4 O_2$ C:57.75 H:5.15 N:16.84 C:57.79 H:5.07 N:16.79

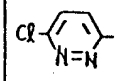
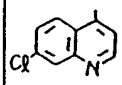
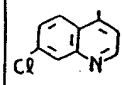
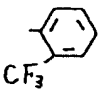
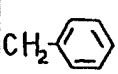
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明(12)

例	Ar	R^1	R^2	X	Y	M.P. (溶劑)	元素分析〔計算值(%) 實測值(%)〕 或質譜(m/e)
16		H		O	O	148℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt : EtOH)	$C_{20}H_{20}N_4O_2$ C:68.95 H:5.79 N:16.08 C:68.64 H:5.78 N:15.73
17		H		O	O	187～188 ℃ (n-C_6H_{14} : EtOH)	$C_{16}H_{16}Cl_2N_4O_2$ C:52.33 H:4.39 N:15.26 C:52.30 H:4.34 N:15.19
18		H		O	O	199～200 ℃ (MeCN : DMF)	$C_{21}H_{19}Cl_2N_3O_2$ C:60.59 H:4.60 N:10.09 C:60.59 H:4.54 N:10.18
19		H		O	O	200～201 ℃ (MeCN : DMF)	$C_{25}H_{22}ClN_3O_2$ C:69.52 H:5.13 N: 9.73 C:69.44 H:5.05 N: 9.84
20		H		O	O	248～250 ℃ (EtOH 洗)	$C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ C:55.75 H:4.68 N:11.47 C:55.66 H:4.50 N:11.45
21		H		O	O	136～138 ℃ (C_6H_6 : n-C_6H_{14})	$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ C:59.17 H:4.97 N:11.50 C:59.46 H:4.90 N:11.52
22		H		O	O	198～200 ℃ (MeCN)	$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ C:59.17 H:4.97 N:11.50 C:59.14 H:4.91 N:11.57
23		H		O	O	241～244 ℃ (i-PrOH)	$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ $\cdot 1/10H_2O$ C:58.88 H:5.00 N:11.50 C:58.82 H:4.88 N:11.45
24*		H		O	O	259～261 ℃ (i-PrOH)	$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2\cdot HCl$ $\cdot H_2O$ C:51.50 H:5.04 N:10.01 C:51.55 H:4.79 N: 9.92
25		H		O	O	油	m/e=311(M^+), 178, 160, 133, 91

* 鹽酸鹽

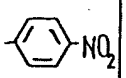
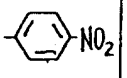
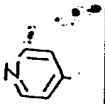
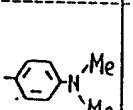
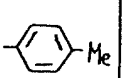
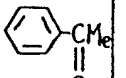
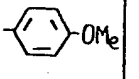
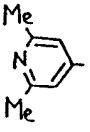
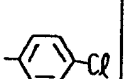
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明(13)

例	Ar	R^1	R^2	X	Y	M.P. ((溶劑).)	元素分析〔計算值(%) 實測值(%)〕 或質譜(m/e)
26		H		O	O	127～128 ℃ (n-C_6H_{14} 洗)	$C_{17}H_{25}N_3O_2 \cdot 1/5H_2O$ C:66.51 H:8.34 N:13.69 C:66.50 H:8.34 N:13.76
27		H		O	O	238～241 ℃ (MeOH)	$C_{17}H_{18}N_4O_4$ C:59.64 H:5.30 N:16.37 C:59.44 H:5.19 N:16.29
28*		H		O	O	267～270 ℃ (H_2O)	$C_{17}H_{18}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1/5H_2O$ C:53.39 H:5.11 N:14.65 C:53.33 H:4.97 N:14.71
29		H		O	S	194～195 ℃ (EtOH)	$C_{17}H_{19}N_3OS$ C:65.15 H:6.11 N:13.41 C:65.24 H:6.04 N:13.47
30		H		O	O	217～218 ℃ (AcOEt:EtOH)	$C_{19}H_{24}N_4O_2 \cdot 1/5H_2O$ C:66.33 H:7.15 N:16.29 C:66.45 H:7.22 N:16.23
31		H		O	O	224～225 ℃ (MeCN:EtOH)	$C_{18}H_{21}N_3O_2 \cdot 1/10H_2O$ C:69.03 H:6.76 N:13.42 C:69.05 H:6.80 N:13.47
32		H		O	O	259～260 ℃ (AcOEt:EtOH)	$C_{19}H_{21}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$ C:65.50 H:6.36 N:12.06 C:65.78 H:6.27 N:11.93
33		H		O	O	218～219 ℃ (AcOEt:EtOH)	$C_{18}H_{21}N_3O_3 \cdot 1/5H_2O$ C:65.32 H:6.52 N:12.70 C:65.41 H:6.43 N:12.72
34		H		O	O	235～238 ℃ (AcOEt 洗)	$C_{19}H_{22}ClN_3O_2 \cdot 3/10H_2O$ C:62.48 H:6.24 N:11.50 C:62.50 H:6.09 N:11.38

* 鹽酸鹽

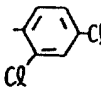
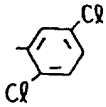
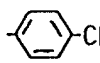
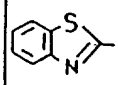
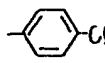
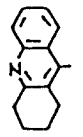
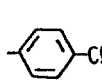
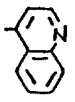
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明(14)

例	Ar	R^1	R^2	X	Y	M.P. (溶劑)	元素分析〔計算值(%) 實測值(%)〕 或質譜(m/e)
35		H		O	O	183～184 ℃ (EtOH)	$C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ C:55.75 H:4.68 N:11.47 C:55.72 H:4.56 N:11.37
36		H		O	O	162～163 ℃ (MeCN)	$C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ C:55.75 H:4.68 N:11.47 C:55.97 H:4.54 N:11.68
37		H		O	O	228～229 ℃ (AcOEt 洗)	$C_{17}H_{18}IN_3O_2 \cdot 7/10H_2O$ C:46.85 H:4.49 N:9.64 C:46.55 H:4.15 N:9.32
38		H		O	O	208～209 ℃ (AcOEt-MeCN-EtOH)	$C_{18}H_{18}N_4O_2 \cdot H_2O$ C:63.50 H:5.93 N:16.47 C:63.45 H:6.14 N:16.83
39		H		O	O	228～229 ℃ (AcOEt 洗)	$C_{18}H_{21}N_3O_2S \cdot 1/5H_2O$ C:62.30 H:6.22 N:12.11 C:62.33 H:6.20 N:11.86
40		H		O	O	183～184 ℃ (MeCN:DMF)	m/e=330(M⁺), 177, 153
41		H		O	O	124～125 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt)	$C_{22}H_{22}N_2O_2$ C:76.28 H:6.40 N:8.09 C:76.17 H:6.40 N:8.06
42		H		O	O	152～153 ℃ (n-C_6H_{14} : AcOEt : EtOH)	$C_{19}H_{18}ClN_3O_2S$ C:58.83 H:4.68 N:10.83 C:58.99 H:4.63 N:10.80
43		H		O	O	203℃ (n-C_6H_{14} : EtOH)	$C_{25}H_{26}ClN_3O_2$ C:68.88 H:6.01 N:9.64 C:68.53 H:5.89 N:9.62
44		H		O	O	271～273 ℃ (MeOH)	$C_{20}H_{20}N_4O_4$ C:68.95 H:5.79 N:16.08 C:68.88 H:5.64 N:16.09

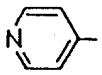
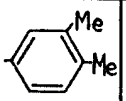
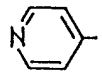
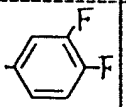
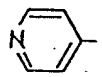
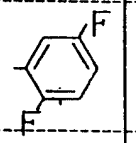
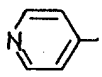
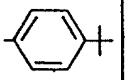
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

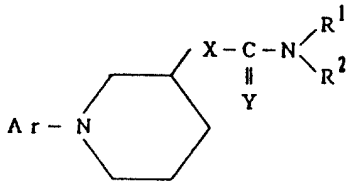
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（15）

例	A.r	R^1	R^2	X	Y	M.P. (溶劑)	元素分析〔計算值(%) 實測值(%)〕 或質譜(m/e)
45		H		O	O	191～192 ℃ (i－prOH)	$C_{19}H_{23}N_3O_2$ C:70.13 H:7.12 N:12.91 C:69.91 H:7.15 N:13.01
46		H		O	O	211～212 ℃ (MeCN)	$C_{17}H_{17}F_2N_3O_2$ C:61.26 H:5.14 N:12.61 C:61.13 H:5.05 N:12.78
47		H		O	O	195～196 ℃ (MeCN)	$C_{17}H_{17}F_2N_3O_2$ C:61.26 H:5.14 N:12.61 C:61.06 H:5.01 N:12.83
48		H		O	O	220～221 ℃ (MeOH)	$C_{21}H_{27}N_3O_2$ C:71.36 H:7.70 N:11.89 C:71.26 H:7.76 N:12.07



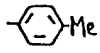
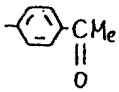
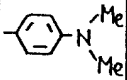
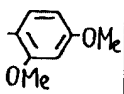
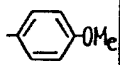
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（16）

例	Ar	R^1	R^2	X	Y	M.P. (溶劑)	元素分析〔計算值(%) 實測值(%)〕 或質譜(m/e)
49		H		O	O	183～184 ℃ (MeCN)	$C_{17}H_{18}C\ell N_3O_2$ C:61.54 H:5.47 N:12.66 C:61.38 H:5.38 N:12.62
50		H		O	O	163～165 ℃ (MeCN)	$C_{18}H_{21}N_3O_2$ C:69.43 H:6.80 N:13.50 C:69.53 H:6.80 N:13.51
51		H		O	O	169～196 ℃ (MeCN)	$C_{17}H_{18}F\ N_3O_2$ C:64.75 H:5.75 N:13.33 C:64.59 H:5.71 N:13.34
52		H		O	O	194～196 ℃ (MeCN)	$C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$ C:59.17 H:4.97 N:11.50 C:59.27 H:4.91 N:11.58
53		H		O	O	173～175 ℃ (AcOEt：n-C_6H_{14})	$C_{19}H_{24}N_3O_3$ C:67.24 H:6.24 N:12.38 C:66.97 H:6.24 N:12.26
54		H		O	O	134～136 ℃ (AcOEt：n-C_6H_{14})	$C_{19}H_{24}N_4O_2$ C:67.04 H:7.11 N:16.46 C:66.92 H:7.17 N:16.52
55		H		O	O	油	$C_{19}H_{23}N_3O_4$ $\cdot 2/5\ H_2O$ C:62.59 H:6.58 N:11.52 C: 62.43H:6.49 N:11.64
56		H		O	O	176～178 ℃ (MeCN)	$C_{18}H_{21}N_3O_3$ C:66.04 H:6.47 N:12.84 C:66.86 H:6.42 N:12.94

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明 (17)

例57 (R)-(+)-3-哌啶基4-氯苯胺甲酸酯

(1)二步合成

(a)將(R)-(-)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶醇(參考例2)23克溶在乾四氫呋喃20ml，而在室溫攪拌下先後加異氰酸4-氯苯酯1.43ml及三乙胺1.87ml。在室溫攪拌10小時後，減壓蒸發。殘渣吸附在約20克矽膠(用50ml二氯甲烷)，經氧化鋁柱層析(正己烷：乙酸乙酯＝5:1)，得(R)-(+)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶基4-氯苯胺甲酸酯3.07克無色稜晶。

m.p. 160-161℃

元素分析 $C_{17}H_{23}ClN_2O_4$

計算值 C:57.54 H: 6.53 N: 7.89

實測值 C:57.66 H: 6.55 N: 7.83

$[\alpha]_D^{25}$ 46.76° (1＝100,c 1.0,乙醇)

(b) 將(a)之產物2.7克溶在四氫呋喃50ml而在室溫攪拌下加2.4N鹽酸20ml。加熱回流5小時後，減壓濃縮而加約50ml熱水，濾除不溶物。濾液在冰冷攪拌下漸次加KOH使pH為11以上，而以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗滌。殘渣1.18克與少量乙腈共沸2次而從乙腈再結晶，得目的物1.43克，無色稜晶。

m.p. 144-145℃

元素分析 $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$

計算值 C:56.59 H: 5.94 N:11.00

實測值 C:56.57 H: 5.92 N:11.10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (18)

〔α〕$_D^{25}$ 17.47° (1= 100,c 1.0,乙醇)

(2)一步合成

將(R)-(-)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶醇(參考例2)7.91克溶在乾四氫呋喃60ml，而在室溫攪拌下先後加異氰酸4-氯苯酯5.03ml及三乙胺6.57ml。在室溫攪拌10小時後，減壓蒸發。殘渣溶在四氫呋喃120ml而在室溫加2.4N鹽酸70ml。加熱回流7小時後，減壓濃縮而加約100ml熱水，濾除不溶物。於濾液在冰冷攪拌下徐徐加KOH使pH 11以上，就此在冰冷下攪拌1小時，再於室溫攪拌1小時。濾集結晶而從乙腈再結晶，得目的物7.3克，無色稜晶，其譜值與(1)所得者一致。

例58 (R)-(-)-〔3-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕4-氯苯胺甲酸酯

將(R)-(+)-3-哌啶基4-氯苯胺甲酸酯(例57)9.3克溶在異戊醇170ml，而在室溫先後加4-氯吡啶鹽酸酯6.02克，重碳酸鈉4.6克及乙酸鈉3.59克。在室溫攪拌30分後，加NaI 6.02克。攪拌回流4小時後，以Celite濾除無機物。此以乙酸乙酯洗淨後，與濾液合併，而以飽和重碳酸鈉水洗滌。分取有機層，水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層而以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣與甲苯共沸，所得半固體在氧化鋁柱層析(二氯甲烷)，收集含目的物之部分而蒸除溶劑。所得油狀物以乙腈溶解，蒸發溶劑來結晶後，從乙腈再結晶，得目的物5.49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝·訂·線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (19)

克，無色稜晶。

m.p. 144-145℃

元素分析 $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$

計算值 C:61.54 H: 5.47 N:12.66

實測值 C:61.45 H: 5.38 N:12.66

$[\alpha]_D^{25}$ -29.11° (1= 50 ,c 1.1,乙酸乙酯)

例59 (S)-(-)-3-哌啶基4-氯苯胺甲酸酯

(1)二步合成

仿例57(1)-a，從(S)-(+)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶醇(參考例4)得(S)-(-)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶基4-氯苯胺甲酸酯2.58克，無色稜晶。

m.p. 161-162℃

元素分析 $C_{17}H_{23}ClN_2O_4$

計算值 C:57.54 H: 6.53 N: 7.89

實測值 C:57.73 H: 6.57 N: 7.90

$[\alpha]_D^{25}$ —46.56° (1= 100,c=1.0,乙醇)

仿例57-(1)-b，從如上所得化合物2.3克得目的物1.07克，無色稜晶。

m.p. 143-144℃

元素分析 $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$

計算值 C:56.59 H: 5.94 N:11.00

實測值 C:56.60 H: 5.91 N:11.11

$[\alpha]_D^{25}$ -17.21° (1= 100,c 1.0,乙醇)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝·····訂·····線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (20)

(2)一步合成

仿例57(2)，從(S)-(+)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶醇(參考例4)9.3克得目的物9.48克，無色稜晶。其譜值與(1)所得者一致。

例60 (S)-(+)-〔3-(1-(4-吡啶基)哌啶基)〕4-氯苯胺甲酸酯

用(S)-(-)-3-哌啶基4-氯苯胺甲酸酯(例59)9.5克，4-氯吡啶鹽酸鹽6.2克，重碳酸鈉4.7克，乙酸鈉3.67克，碘化鈉6.15克及異戊醇150ml，仿例58得目的物6.81克，無色稜晶。

m.p. 143-144℃

元素分析 $C_{17}H_{18}ClN_3O_2$

計算值 C:61.54 H: 5.47 N:12.66

實測值 C:61.60 H: 5.41 N:12.69

$[\alpha]_D^{25}$ 28.48° (1= 50,c 1.02,乙酸乙酯)

參考例 1 (R)-(+)-3-哌啶醇L-(+)-4-氯苯基酒石醯胺鹽

依J.Med.Chem.,15,1085(1972)及Eur.J.Med,Chem.,11,461(1976)之方法，從(I)-3-哌啶醇得目的物，無色針晶。

m.p. 153-155℃

元素分析 $C_{15}H_{20}ClN_2O_6 \cdot H_2O$

計算值 C:47.56 H: 6.12 N: 7.40

實測值 C:47.77 H: 6.12 N: 7.49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明(21)

$[\alpha]_D^{25}$ 78.07° (1= 100, c 0.75, 蒸餾水)

參考例 2 (R)-(-)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶醇

將參考例(1)合成之化合物37.88克懸浮於二氯甲烷與甲醇1:1混液300ml中，而在室溫攪拌下先後加二異丙基乙胺38.41ml及二碳酸二第三丁酯22.91克在二氯甲烷50ml之溶液。

在室溫攪拌3小時後，減壓蒸除溶劑而溶在二氯甲烷300ml，以飽和重碳酸鈉水洗2次，以飽和食鹽水洗一次，在矽膠柱層析(正己烷：乙酸乙酯 = 1:2)，減壓蒸除溶劑(200℃／0.7mmHg)，得目的物21.03克，無色油狀物。

元素分析	$C_{10}H_{19}NO_3$		
計算值	C: 59.68	H: 9.52	N: 6.96
實測值	C: 59.50	H: 9.72	N: 6.99

$[\alpha]_D^{25}$ -22.89° (1 = 50, c 1.7, 乙醇)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (21A)

參考例3 (S)-(-)-3-哌啶醇 (D)-(-)-4-氯苯基酒石醯胺鹽

依J.Med.Chem.,15,1085(1972)及Eur.J.Med,Chem.,11,461(1976)之方法，從(±)-3-哌啶醇合成目的物，無色針晶。

m.p. 153-154℃

元素分析 $C_{15}H_{20}ClN_2O_6 \cdot H_2O$

計算值 C:47.56 H: 6.12 N: 7.40

實測值 C:47.31 H: 6.12 N: 7.36

$[\alpha]_D^{25}$ -78.37° (1= 50 ,c 0.76,蒸餾水)

參考例 4 (S)-(+)-N-第三丁氧羰基-3-哌啶醇

仿參考例2，惟二異丙基乙胺以三乙胺代替，從參考

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (22)

例3 合成之光學活性鹽17.7克製得目的物9.36克，無色油狀物。

元素分析 $C_{10}H_{19}NO_3$

計算值 C:59.68 H: 9.52 N: 6.96

實測值 C:59.49 H: 9.70 N: 6.98

$[\alpha]_D^{25}$ 23.48° (1= 50 ,c 1.6 ,乙醇)

實驗例 對暴露在CO_2氣誘導痴呆之作用

實驗動物用體重23-32克(5週齡)之Std:ddy系雄小白鼠(日本SLC)。裝置用通階型被動迴避裝置(O'Hara公司製造)。在認知管試中，將各鼠置於光隔室，10秒後，開啓其隔室之閘門，一旦小白鼠走進暗室立即關閉閘門，而由地板之金屬柵桿予以33～50V電擊1秒。隨後立即取出小白鼠而置於充滿CO_2氣之容量約300ml之容器，立即暴露在流速約5公升／分之CO_2氣25～45秒後，取出小白鼠而以人工呼吸來復蘇。24小時後進行記憶力試驗，將小白鼠再放入光隔室，測定至走入暗室之時間作為反應潛伏，直至最高300秒，超過者視同300秒。此外，認知試驗即後，另留一組不暴露CO_2氣(非痴呆之比較組)。每組10-30隻，投藥乃在暴露CO_2氣即後及記憶力試驗前1小時口服。依下式計算治病率，結果如表1。

$$\text{治病率} = \frac{CO_2\text{-投藥組之潛伏} - CO_2\text{暴露組之潛伏}}{\text{非痴呆組之潛伏} - CO_2\text{暴露組之潛伏}} \times 100$$

(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)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (23)

對暴露在CO_2氣誘導痴呆之作用

化合物	劑量 (mg/kg)	動物數	反應潛伏(秒) 平均 ± S.E.	改善率 (%)
無處理	-	20	278.5± 12.0	
CO_2處理鼠	-	20	54.8± 15.2	
例 2	10	20	150.7± 27.1**	42.9
無處理	-	30	269.7± 12.1	
CO_2處理鼠	-	30	103.6± 18.5	
例 2	30	30	231.2± 19.0**	76.8
無處理	-	20	300.0± 0	
CO_2處理鼠	-	20	87.3± 18.9	
例 49	10	20	154.0± 27.2	
	30	20	183.7± 26.3**	45.3
無處理	-	10	300.0± 0	
CO_2處理鼠	-	10	170.4± 32.1	
Nicardipine	5	10	92.9± 28.1	-59.8
無處理	-	19	282.5± 12.1	
CO_2處理鼠	-	20	131.1± 23.9	
Bifemelane	100	19	188.5± 27.1	37.9
無處理	-	30	300.0± 0	
CO_2處理鼠	-	30	184.5± 18.3	
Indeloxazine	40	30	219.3± 17.8	30.1
無處理	-	10	300.0± 0	
CO_2處理鼠	-	10	152.9± 37.8	
化合物A	100	10	175.3± 36.7	15.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (24)

**：P<0.01對 CO_2 處理組差異顯著

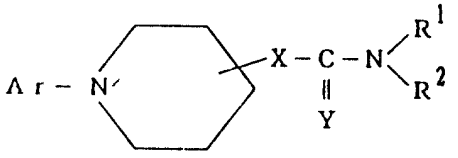
化合物A：3-(1-甲哌啶基)苯胺甲酸酯(Egypt.J.Pharm.Sci.26.267(1985))。

如上所述，本發明胺甲酸衍生物具有優異改善記憶障礙，而習用以治療腦血管病之治療藥(Nicardipine)及習用活化腦代謝之醫藥(Bifemelane,Indeloxazine)其改善記憶障礙之活性缺乏或不足。故本發明化合物為有效之抗痴呆藥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

四、中文發明摘要（發明之名稱：胺甲酸衍生物及其製法）

一種抗痴呆症醫藥，內含當作有效成分之具有抗痴呆活性之如下式（1）胺甲酸衍生物或其製藥容許酸加成鹽：

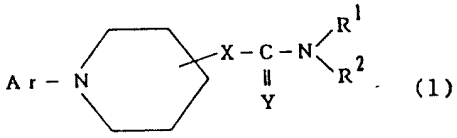


（1）

式中Ar為可有至少一取代基之芳族雜環或其苯稠合環，或可有至少一取代基之苯基，R^1為氫或低烷基，R^2為可取代著鹵素之低烷基，可有至少一取代基之苯基，萘基，或5或6員雜環或其苯稠合環，X及Y可相同或相異，各為S或O原子。

英文發明摘要（發明之名稱：Carbamic acid derivatives and method for preparing the same）

Anti-dementia medicaments comprising a carbamic acid derivatives or their pharmaceutically acceptable acid addition salts having an anti-amnesic activity as an active ingredient are provided. The carbamic acid derivatives are represented by a general formula (1)



(1)

wherein Ar denotes an aromatic heterocyclic ring which may have at least one substituent or its benzene-condensed ring, or phenyl group which may have at least one substituent, R^1 denotes hydrogen atom or lower alkyl group, R^2 denotes lower alkyl group which may be substituted with halogen atom, phenyl group which may have at least one substituent, naphthyl group, or five- or six-membered heterocyclic ring and its benzene-condensed ring, X and Y, which may be the same or different, denote sulfur atom or oxygen atom.

附註：本案已向 日本 國（地區）申請專利，申請日期：1991,1,31 特願平 3-31922；1992,1,21 特願平 4-30071　案號：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）
裝
訂
線
經濟部中央標準局印製
甲4(210×297公釐)

199889

申請日期	81. 1. 27
案號	81100559
類別	C07D 211/40, 401/04, 417/04 A61K 31/445, 31/495

（以上各欄由本局填註）

修正 81.10.30
本年月日
補充

A4
C4

公告本

發明 新型 專利說明書

一、發明創作名稱	中文	胺甲酸衍生物及其製法
	英文	Carbamic acid derivatives and method for preparing the same
二、發明創作人	姓名	1.高野安雄 2.高士居雅法 3.平山隆士 4.山西充洋
	籍貫（國籍）	1.日本 2.日本 3.日本 4.日本
	住、居所	1.埼玉縣加須市久下6-4-14 2.埼玉縣久喜市野久喜256-32 アーバン久喜1-201 3.埼玉縣北葛飾郡鷲宮町櫻田3-6-2-304 4.栃木縣下都賀郡野木町友沼4687
三、申請人	姓名（名稱）	杏林製藥股份有限公司 杏林製藥株式會社
	籍貫（國籍）	日本
	住、居所（事務所）	東京都千代田區神田駿河台2丁目5番地
	代表人姓名	荻原秀

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局印製

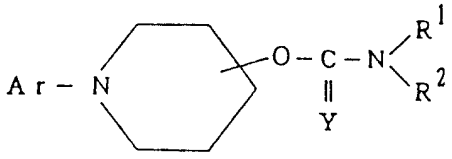
199889
公告本
修正 81.12.23
補充 本 年 月 日
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

第81100559號「胺甲酸衍生物及其製法」專利案

（81年12月修正）

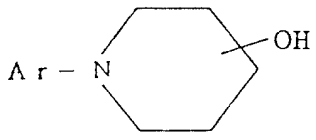
1. 一種如下式（1）胺甲酸衍生物或其酸加成鹽



(1)

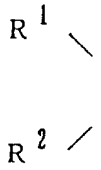
式中Ar為可有1或2個鹵素或C_{1-4}烷基取代基之含1或2個N或S之5或6員芳族雜環，或可有1或2鹵素取代基之苯基，苯駢噻唑基或喹啉基或1,2,3,4-四氫吖丁啶-9-基，R^1為氫或C_{1-4}烷基，R^2為可有1或2個鹵素，C_{1-4}烷基，三氟甲基，硝基，二C_{1-4}烷胺基，C_{1-4}烷醯基，C_{1-4}烷氧基，氰基或C_{1-4}烷硫基等取代基之苯基，萘基，芊基，C_{5-6}環烷基，喹啉基，Y為S或O原子。

2. 一種如申請專利範圍第1項之化合物或其酸加成鹽之製法，其特徵為令如下式（2）化合物



(2)

與如下式（3）化合物在縮合劑之存在下反應，



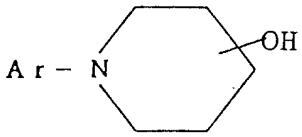
(3)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）甲4規格（210×297公釐）

六、申請專利範圍

諸式中Ar，R^1 及 R^2 同申請專利範圍第1項之定義。

3. 一種如申請專利範圍第1項之化合物或其酸加成鹽中 R^1 為氫者之製法，其特徵為令如下式(2)化合物



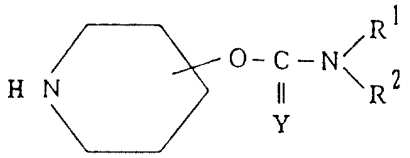
(2)

與如下式(4)化合物

$$R^2-N=C=Y \qquad (4)$$

諸式中Ar，Y 及 R^2 同申請專利範圍第1項之定義，或從其母質之羧酸經Curtius重排反應衍生之化合物(4)反應。

4. 一種如申請專利範圍第1項之化合物或其酸加成鹽之製法，其特徵為如下式(5)化合物



(5)

與如下式(6)化合物反應

$$Ar-Z \qquad (6)$$

諸式中Ar，Y，R^1 及 R^2 同申請專利範圍第1項之定義，Z 為消去基。

5. 一種如下式(8)化合物或其酸加成鹽之製法，

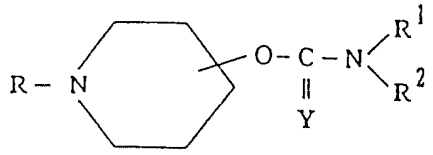
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

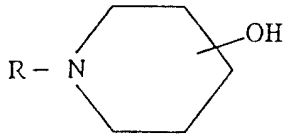
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍



(8)

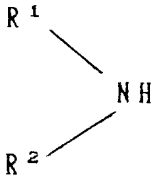
其特徵為令如下式(7)化合物



(7)

式中R為胺基之保護基，

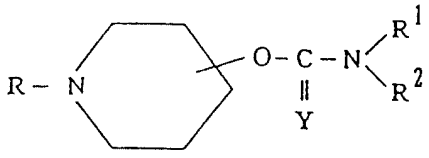
與如下式(3)化合物在縮合劑之存在下反應



(3)

諸式中Y，R^1及R^2同申請專利範圍第1項之定義。

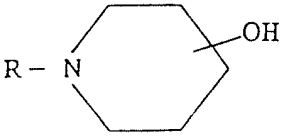
6. 一種如下式(8)化合物或其酸加成鹽之製法，



(8)

式中R^1為氫，

其特徵為令如下式(7)化合物



(7)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)甲4規格(210×297公釐)

(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

式中R為胺基之保護基，

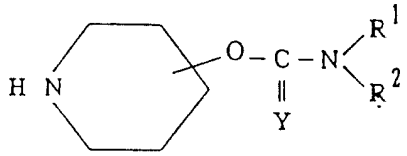
與如下式（4）化合物反應

$$R^2-N=C=Y \qquad (4)$$

諸式中Y，R^1及R^2同申請專利範圍第1項之定義，

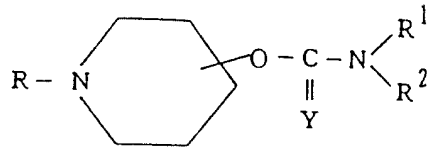
或從其母質之羧酸經Curtius重排反應衍生之化合物（4）反應。

7. 一種如下式（5）化合物或其酸加成鹽之製法，



(5)

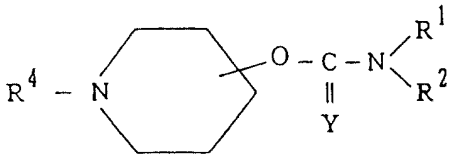
其特徵為令如下式（8）化合物消去保護基：



(8)

式中R為胺基之保護基，R^1，R^2及Y同申請專利範圍第1項之定義。

8. 一種如下式（9）化合物或其酸加成鹽



(9)

式中R^4為氫或胺基之保護基，R^1為氫或C_{1-4}烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

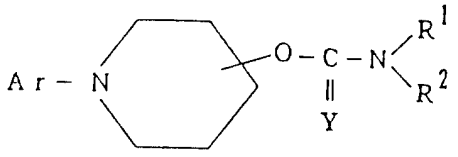
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）甲4規格（210 × 297 公釐）

六、申請專利範圍

基，R^2 為可取代著鹵素，C_{1-4} 烷基，三氟甲基，硝基，二 C_{1-4} 烷胺基，C_{1-4} 烷醯基，C_{1-4} 烷氧基，氰基或 C_{1-4} 烷硫基之 1 或 2 個取代基之苯基，萘基，芊基，C_{5-6} 環烷基，喹啉基，Y 為 S 或 O 原子。

9. 一種用於改善記憶障礙之藥學組成物，乃以如下式

(1) 胺甲酸衍生物或其酸加成鹽為活性成分



(1)

式中 Ar為可有 1 或 2 個鹵素或 C_{1-4} 烷基取代基之含 1 或 2 個 N 或 S 之 5 或 6 員芳族雜環，或可有 1 或 2 鹵素取代基之苯基，苯駢噻唑基或喹啉基或 1,2,3,4-四氫吖丁啶-9-基，R^1 為氫或 C_{1-4} 烷基，R^2 為可有 1 或 2 個鹵素，C_{1-4} 烷基，三氟甲基，硝基，二 C_{1-4} 烷胺基，C_{1-4} 烷醯基，C_{1-4} 烷氧基，氰基或 C_{1-4} 烷硫基等取代基之苯基，萘基，芊基，C_{5-6} 環烷基，喹啉基，Y 為 S 或 O 原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
裝 訂 線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) 甲 4 規格 (210 × 297 公釐)