

399046

399046

84年 2月 22日 修正  
補充

申請日期	83.12.5
案 號	83111257
類 別	07D 22/00, 23/26, 52/00, A61K 31/95...

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

(83111257)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	經取代之雜環羧酸胺類化合物，其之製法及其做為藥物之用途
	英 文	Substituted heterocyclic carboxamides, their preparation and their use as pharmaceuticals
二、發明 人	姓 名	1. 魏克斯 (Klaus WEIDMANN) 2. 巴卡漢 (Karl-Heinz BARINGHAUS) 3. 史喬格 (Georg TSCHANK) 4. 貝瑪汀 (Martin BICKEL)
	國 籍	1-4. 皆德國
住、居所	住、居所	1. 德國克倫伯格城史奇街2號 Scheibenbuschweg 2, D-61476 Kronberg, Germany  2. 德國渥夫奇漢城溫卡街31號 Weingartenstraße 31, D-61200 Wölfersheim, Germany  3. 德國科威特漢城帕史街30號 Pariser Straße 30, D-55270 Klein-Winternheim, Germany  4. 德國貝德哈伯城萬特街3號 Mittelstedter Weg 3, D-61348 Bad Homburg, Germany
	姓 名 (名稱)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城65926號 D-65926 Frankfurt am Main, Federal Republic of Germany
三、申請人	代 表 人 姓 名	漢斯·勞恩 (Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高 (Dr. Ulrich Tergau)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

399046

399046

修正  
補充  
84年 2月 22日

申請日期	83.12.5
案 號	83111257
類 別	07D <sup>22</sup> / <sub>00</sub> , 23/ <sub>26</sub> , 52/ <sub>00</sub> , A6K <sup>3</sup> / <sub>95</sub> ...

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

(83111257)

# 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	經取代之雜環羧酸胺類化合物，其之製法及其做為藥物之用途
	英 文	Substituted heterocyclic carboxamides, their preparation and their use as pharmaceuticals
二、發明 人	姓 名	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 魏克斯 (Klaus WEIDMANN)</li> <li>2. 巴卡漢 (Karl-Heinz BARINGHAUS)</li> <li>3. 史喬格 (Georg TSCHANK)</li> <li>4. 貝瑪汀 (Martin BICKEL)</li> </ol>
	國 籍	1-4. 皆德國
住、居所		1. 德國克倫伯格城史奇街2號 Scheibenbuschweg 2, D-61476 Kronberg, Germany
		2. 德國渥夫奇漢城溫卡街31號 Weingartenstraße 31, D-61200 Wölfersheim, Germany
		3. 德國科威特漢城帕史街30號 Pariser Straße 30, D-55270 Klein-Winternheim, Germany
		4. 德國貝德哈伯城萬特街3號 Mittelstedter Weg 3, D-61348 Bad Homburg, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城65926號 D-65926 Frankfurt am Main, Federal Republic of Germany
代 表 人 姓 名		漢斯·勞恩(Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高(Dr. Ulrich Tergau)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

德 國 (地區) 申請專利，申請日期：1993年11月2日 案號：P 43 37 271.6，有 無主張優先權  
 德 德 1994年3月29日 P 44 10 881.8  
 德 1994年9月23日 P 44 33 928.3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

~2-2~

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(70)

註冊  
補正

吡啶-2-羧酸，利用5.2克(約130毫莫耳，60%)的氫化鈉與19.3克(120毫莫耳)的4-氯苄基氯，在N,N-二甲基乙醯胺內進行烷基化反應(3小時，110°C)。於減壓下濃縮並以碳酸氫鈉水溶液處理後，殘存物置於矽膠上進行層析，以乙酸乙酯/正庚烷(1:1)流洗，將適當的劃分用二異丙醚使析出結晶，可得14.8克的產品，熔點92-94°C。

b) 3-(4-氯基苄基氧)吡啶-2-羧酸

利用200毫升的1.5n氫氧化鈉之甲醇溶液將9.7克(25毫莫耳)的上述酯予以水解(24小時，20°C)。處理後(經濃縮、溶入水中、以二氯甲烷萃取及予以酸化)，可得6.5克的產品，熔點144°C(得自水，分解)。

c) 3-(4-氯基苄基氧)吡啶-2-羧酸(甘胺醯基乙基酯)醯胺

依實例17d)的方法，令3.2克(12毫莫耳)上述的吡啶羧酸，與1.7克(12毫莫耳)的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，1.62克(12毫莫耳)的1-羥基-(1H)-苯並二唑，3.3毫升(25毫莫耳)的N-乙基嗎啉及5.2克(12毫莫耳)的N-環己基-N'-(2-嗎啉基乙基)碳化二亞胺甲基-對甲苯磺酸酯反應，處理後，利用二異丙醚使析出結晶，可得3.0克的產品，熔點106-108°C。

d) 將上述的乙基酯予以水解可得如標題所示化合物。將120毫克(6毫莫耳)的氫化鋰加至溶解於60毫升甲醇/水(3:1)的0.9克(2.5毫莫耳)乙基酯，於20°C下攪拌一小時後，行真空濃縮，將所得水溶液層pH調整至3；吸引濾除沈澱，以水洗過後，真空乾燥之，可得0.52克的如標題所示化合物，熔點155-157°C。

## 五、發明說明 ( 1 )

本發明相關於經取代之雜環羧醯胺類化合物，其之製法及其做為脯胺醯-4-羧化酶之抑制劑的用途，及以其作為供治療纖維變性之疾病的藥物之用途。

抑制脯胺酸羧化酶與離胺酸羧化酶等酵素之化合物，藉其對膠原-專性的羧化反應之影響，會發生相當具選擇性的抑制膠原生合成之作用。於這些反應過程，蛋白質-連結的脯胺酸或離胺酸藉脯胺酸羧化酶或離胺酸羧化酶的酵素作用而被分別羧基化。如果此反應受抑制劑阻止，則細胞僅會分泌少量的非官能基的，次羧基化的膠原分子至細胞外的空間。此外，此次羧基化的膠原不能參與至膠原的基質裡且極易進行蛋白質的降解。這些效果導致沉積於細胞外的總體膠原量減少。

脯胺酸羧化酶的抑制劑因此為供治療膠原的沉積所起疾病的適當物質。這類疾病包括，尤其是，肺、肝與皮膚的纖維化(灼燒，受傷及外科手術後接著發生的硬皮症與結癥)及動脈硬化。

已知脯胺酸羧化酶可有效受吡啶-1,4-二羧酸與吡啶-2,5-二羧酸之抑制(K. Majamaa 等人，Eur. J. Biochem. 138(1984)239-245)。然而，這些化合物僅於細胞培養物上於極高濃度下始有作為抑制劑之活性(Tschank, G. 等人，Biochem. J. 238(1987) 625-633)。

吡啶-2,4(5)-二羧酸酯類之前體藥物也是已知者。這些被述於相當老的德國申請案件P 42 33 124.2，P 42 38 506.7 與P 42 09 424.0。

## 五、發明說明(110)

yb 8/1

專利申請案第83111257號  
ROC Patent Appln. No.83111257  
補充之藥理試驗資料中文本 - 附件二  
Supplemental Pharmacological Test  
Data in Chinese - Encl. II  
(民國86年8月1日送呈)  
(Submitted on August 1, 1997)

## 脯胺醯基4-羥化酶抑制劑於酵素試驗中之抑制效能

IC<sub>50</sub>值之測定：

抑制劑之貯備溶液係以66.67mM之濃度將化合物溶於DMSO中而製得，且系列稀釋液(1:5)係以DMSO製備；培育作用係於總體積為50微升之含有所有的基質與脯胺醯基4-羥化酶反應之輔因子(如Kaule, G. Anal. Biochem. 184, 291-297, (1990)所述者)以及7.5微升抑制劑溶液，且抑制劑之最大濃度為10mM之情況下進行。未予抑制之參考樣品與空白試驗亦採DMSO進行培育，易言之，DMSO於所有樣品之反應混合物中之濃度為15%。當待測化合物之溶解度不允許製出66.67mM貯備溶液時，則製備較低濃度之貯備溶液，典型地為33.33mM、13.33mM或6.67mM；若為極有效力的抑制劑時，貯備溶液可含有0.667mM或0.0667mM之抑制劑，以分別於反應混合物中產生及0.1及0.01mM之最大濃度。

選擇地，若為強酸性抑制劑時，化合物係以66.67mM之濃度溶於酸官能基數等莫耳量之NaHCO<sub>3</sub>溶液中；易言之，若化合物含有一個羧基，則採66.67mM NaHCO<sub>3</sub>，若化合物含有兩個羧酸酯基，則採133.33mM NaHCO<sub>3</sub>。抑制劑之稀



## 五、發明說明 ( 3 )

m 為0或1，

A 為  $(C_1-C_4)$ -烷二基，其可選擇性經一或兩個以下取代基取代：鹵素，氟基，硝基，三氟甲基， $(C_1-C_6)$ -烷基， $(C_1-C_6)$ -羧烷基， $(C_1-C_6)$ -烷氧基， $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}Hal_g$  較好為  $(C_1-C_8)$ -氟烷氧基， $(C_1-C_8)$ -氟烯氧基， $(C_1-C_8)$ -氟炔氧基， $-O-CF_2Cl$  或  $-O-CF_2-CHFCl$ ， $(C_1-C_6)$ -烷基氫硫基， $(C_1-C_6)$ -烷基亞磺基， $(C_1-C_6)$ -烷基磺基， $(C_1-C_6)$ -烷基羰基， $(C_1-C_6)$ -烷氧羰基，胺基甲硫基，N- $(C_1-C_4)$ -烷基胺基甲硫基，N,N-二- $(C_1-C_4)$ -烷基胺基甲硫基， $(C_1-C_6)$ -烷基羰氧基， $(C_3-C_8)$ -環烷基，苯基，苄基，苯氧基，苄氧基，苯胺基，N-甲基苯胺基，苯基氫硫基，苯基磺基，苯基亞磺基，胺磺基，N- $(C_1-C_4)$ -烷基胺磺基或N,N-二- $(C_1-C_4)$ -烷基胺磺基，或

取代一個於其芳基部位帶有1，2，3，4或5個相同或相異以下取代基之 $(C_6-C_{12})$ -芳氧基， $(C_7-C_{11})$ -芳烷氧基， $(C_6-C_{12})$ -芳基或 $(C_7-C_{11})$ -芳烷基：鹵素，氟基，硝基，三氟甲基， $(C_1-C_6)$ -烷基， $(C_1-C_6)$ -烷氧基， $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}Hal_g$ ， $-O-CF_2Cl$ ， $-O-CF_2-CHFCl$ ， $(C_1-C_6)$ -烷基氫硫基， $(C_1-C_6)$ -烷基亞磺基， $(C_1-C_6)$ -烷基磺基， $(C_1-C_6)$ -烷基羰基， $(C_1-C_6)$ -烷氧羰基，胺基甲硫基，N- $(C_1-C_4)$ -烷基胺基甲硫基，N,N-二- $(C_1-C_4)$ -烷基胺基甲硫基， $(C_1-C_6)$ -烷基羰氧基， $(C_3-C_8)$ -環烷基，胺磺基，N- $(C_1-C_4)$ -烷基胺磺基

## 五、發明說明 ( 4 )

或N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基胺磺醯基，或

被α-胺基酸的α-碳原子上的取代基R<sup>5</sup>所取代，有可能使用天然的L-胺基酸類及其D-異構物；

B 為一種酸，選自以下基群：-COOH，-CONHCOR<sup>'''</sup>，-CONHSOR<sup>'''</sup>，-CONHSOOR<sup>'''</sup>，-NH<sub>2</sub>SOOCF<sub>3</sub>，四唑基，咪唑基或3-羥基異噁唑基，其中的R<sup>'''</sup>為芳基，雜芳基，(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-環烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，選擇地帶有一個的以下取代基(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基，雜芳基，OH，SH，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-硫烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-亞磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-磺醯基，CF<sub>3</sub>，Cl，Br，F，I，NO<sub>2</sub>，-COOH，(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧羰基，NH<sub>2</sub>，單-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)-胺基，二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)-胺基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-全氟烷基，

R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>為相同或相異基且為氫，羥基，鹵素，氰基，三氟甲基，硝基，羧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳炔基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-烯基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-炔基，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷氧基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-烯基氧，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-炔基氧，

## 五、發明說明 ( 5 )

松香基氧基， $(C_1-C_{20})$ -烷氧基- $(C_1-C_{12})$ -烷基，  
 $(C_1-C_{12})$ -烷氧基- $(C_1-C_{12})$ -烷氧基， $(C_1-C_{12})$ -烷氧基-  
 $(C_1-C_8)$ -烷氧基- $(C_1-C_8)$ -烷基， $(C_6-C_{12})$ -芳基氧，  
 $(C_7-C_{16})$ -芳烷基氧， $(C_6-C_{12})$ -芳基氧- $(C_1-C_6)$ -烷氧基，  
 $(C_7-C_{16})$ -芳烷氧基- $(C_1-C_6)$ -烷氧基， $(C_1-C_{16})$ -羥基烷基，  
 $(C_6-C_{16})$ -芳基氧- $(C_1-C_8)$ -烷基， $(C_7-C_{16})$ -芳烷氧基-  
 $(C_1-C_8)$ -烷基， $(C_6-C_{12})$ -芳基氧- $(C_1-C_8)$ -烷氧基-  
 $(C_1-C_6)$ -烷基， $(C_7-C_{12})$ -芳烷基氧- $(C_1-C_8)$ -烷氧基-  
 $(C_1-C_6)$ -烷基， $(C_2-C_{20})$ -烯基氧- $(C_1-C_6)$ -烷基，  
 $(C_2-C_{20})$ -炔基氧- $(C_1-C_6)$ -烷基，松香基氧基- $(C_1-C_6)$ -  
 烷 基 ，  $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$  ，  $-O-CF_2Cl$  ，  
 $-O-CF_2-CHFCI$  ，

$(C_1-C_{20})$ -烷基羰基， $(C_3-C_8)$ -環烷基羰基，  
 $(C_6-C_{12})$ -芳基羰基， $(C_7-C_{16})$ -芳烷基羰基，肉桂醯基，  
 $(C_2-C_{20})$ -烯基羰基， $(C_2-C_{20})$ -炔基羰基，

$(C_1-C_{20})$ -烷基羰基， $(C_1-C_{12})$ -烷氧基- $(C_1-C_{12})$ -烷氧  
 基羰基， $(C_6-C_{12})$ -芳氧基羰基， $(C_7-C_{16})$ -芳烷氧基羰基  
 ， $(C_3-C_8)$ -環烷氧基羰基， $(C_2-C_{20})$ -烯基氧羰基，松香  
 基氧羰基， $(C_2-C_{20})$ -炔基氧羰基， $(C_6-C_{12})$ -芳基氧-  
 $(C_1-C_6)$ -烷氧基羰基， $(C_7-C_{16})$ -芳烷氧基- $(C_1-C_6)$ -烷氧  
 基羰基， $(C_3-C_8)$ -環烷基- $(C_1-C_6)$ -烷氧羰基， $(C_3-C_8)$ -環  
 烷氧基- $(C_1-C_6)$ -烷氧羰基，

$(C_1-C_{12})$ -烷基羰基氧， $(C_3-C_8)$ -環烷基羰基氧基，  
 $(C_6-C_{12})$ -芳基羰基氧， $(C_7-C_{16})$ -芳烷基羰基氧，肉桂醯

## 五、發明說明 ( 6 )

基氧，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基羰基氧，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基羰基氧，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧羰基氧，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷  
氧羰基氧，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基羰基氧，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基  
羰基氧，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基羰基氧，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯氧基羰  
基氧，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔氧基羰基氧，

胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N,N-二  
-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲  
醯基，N,N-二環-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-二  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N-(  
(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲  
醯基，N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基  
-N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基  
甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-  
烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-  
N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-烷氧基-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳氧基-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基  
甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，或CON(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>，其中的CH<sub>2</sub>基  
可被取代成氧、硫、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞胺基、N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

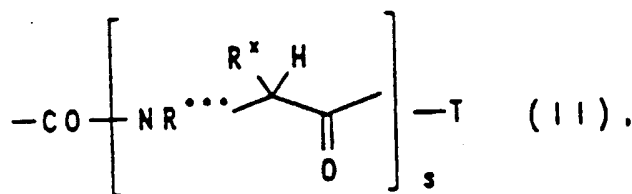
訂

線

## 五、發明說明 ( 7 )

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞胺基、N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞胺基或N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞胺基，且h為3至7，

具式II之胺基甲醯基



式中

R<sup>x</sup>為L-與D-胺基酸類之α-胺基酸之取代基，

s 為1, 2, 3, 4或5, 且

T 為OH, OR或NR<sup>•••</sup>, 其中

R<sup>•</sup>, R<sup>••</sup>與R<sup>•••</sup>為相同或相異基且為氫, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基, (+)-脫氫松香醯基, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基, (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷醯基, 選擇地經取代之(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醯基或選擇地經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基, 或

R<sup>•</sup>與R<sup>••</sup>一起為-[CH<sub>2</sub>]<sub>h</sub>, 其中的一個CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、硫、SO、SO<sub>2</sub>、N-醯基胺基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基羰基亞胺基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷

五、發明說明 ( 8 )

基亞胺基、N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亞胺基、  
N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞胺基、N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞胺基  
或N- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基亞胺基，且h為3至  
7，

胺基甲醯氧基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯氧基，N,N-  
二- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯氧基，N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基  
甲醯氧基，N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基甲醯氧基，N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-  
芳烷基胺基甲醯氧基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基  
胺基甲醯氧基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基  
甲醯氧基，N- ( (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基 ) 胺基甲醯氧基，N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-  
芳氧基- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基 ) 胺基甲醯氧基，N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-  
芳烷氧基- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基 ) 胺基甲醯氧基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-  
烷基-N- ( (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基 ) 胺基甲醯  
氧基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N- ( (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基-胺基-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基 ) 胺基甲醯氧基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N- (C<sub>7</sub>-  
C<sub>16</sub>)-芳烷基氧- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基 ) 胺基甲醯氧基，

胺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基，二- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基，  
(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基胺  
基，N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基，N- (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基胺基，N-  
烷基-芳烷基胺基，N-烷基-芳基胺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基胺  
基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷醯基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷醯基胺基，  
(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基胺基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醯基胺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-  
烷醯基-N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷醯基-N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 9 )

(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，  
(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷醯基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷醯基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷醯基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醯基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷基氫硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷基亞磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷基磺醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氫硫基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞磺醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基磺醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氫硫基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞磺醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基氫硫基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基亞磺醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基磺醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氫硫基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞磺醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基磺醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氫硫基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞磺醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基磺醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，胺基磺醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基磺醯基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基磺醯基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基磺醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基磺醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基磺醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基磺醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基磺醯胺基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基磺醯胺基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 ( 13 )

(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醚氧基，

胺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基，二-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基，  
(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基胺  
基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基胺基，N-  
烷基-芳烷基胺基，N-烷基-芳基胺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基胺  
基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷醚基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷醚基胺基，  
(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醚基胺基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醚基胺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-二  
烷醚基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷醚基-N-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醚基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基  
，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷醚基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷醚基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷醚  
基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醚基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷  
基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醚基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，胺基-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，  
N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷  
基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基氫硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷  
基亞磺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基磺基，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基氫硫基  
，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基亞磺基，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基磺基，  
(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氫硫基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞磺基或  
(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基磺基，

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>或R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>形成[CH<sub>2</sub>]<sub>o</sub>之鏈。其中為飽和鏈或含C=C雙  
鍵之不飽和鏈上的一個或二個CH<sub>2</sub>基，可選擇地被取代  
成氧、硫、SO、SO<sub>2</sub>或NR'，而o為3，4或5，且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 12 )

N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基胺基甲醯基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) 烷基 )- 胺基甲醯基， N- (C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， CON(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>， 其中的一個CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、硫、 N- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷基亞胺基、 N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基亞胺基、 N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - 烷基亞胺基、 N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳基亞胺基、 N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基亞胺基或 N- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) - 烷基亞胺基， 且h為3至7，

胺基甲醯氧基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷基胺基甲醯氧基， N,N-二- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷基胺基甲醯氧基， N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基胺基甲醯氧基， N- (C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳基胺基甲醯氧基， N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基胺基甲醯氧基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳基胺基甲醯氧基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基胺基甲醯氧基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯氧基， N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) - 胺基甲醯氧基， N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯氧基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯氧基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳氧基 - 胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯氧基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (

五、發明說明 ( 14 )

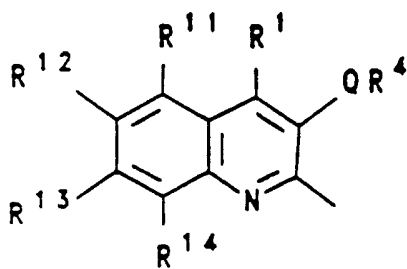
R' 為氫，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷醯基，選擇地經取代之(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醯基或選擇地經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基，其中

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>或R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>基，較好與攜載它們的吡啶或吡嗪形成5,6,7,8-四氫異喹啉環、5,6,7,8-四氫喹啉環或5,6,7,8-四氫噌啉環，或

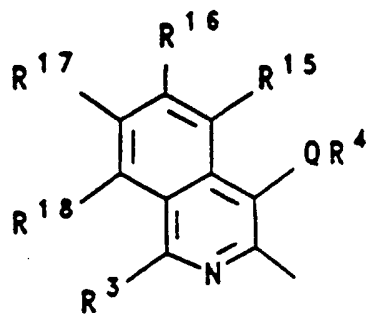
R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>或R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>基，形成碳環或雜環，五元或六元的芳族環，其中

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>或R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>基，較好與攜載它們的吡啶或吡嗪形成下述選擇地經取代之雜環：

噻吩並吡啶類，呋喃並吡啶類，吡啶並吡啶類，嘧啶並吡啶類，咪唑並吡啶類，噻唑並吡啶類，噁唑並吡啶類，喹啉，異喹啉與噌啉，其中的喹啉，異喹啉與噌啉類較好符合下面化學式1a，1b與1c

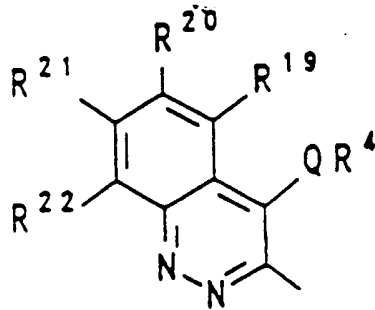


1 a



1 b

五、發明說明 ( 15 )



1 c

各取代基 $R^{11}$ 至 $R^{22}$ ，分別獨立具有 $R^1$ ， $R^2$ 與 $R^3$ 之定義，  
 $R^4$  如果Q為鍵結時，為鹵素、腈類或三氟甲基，或，如  
 果Q為O，S或NR'時，為直鏈或支鏈( $C_1$ - $C_{20}$ )-烷基，具化  
 學式  $[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$  之未被取代的，飽和的氟烷基，  
 ( $C_6$ - $C_{16}$ )-芳基，( $C_7$ - $C_{16}$ )-芳烷基，雜芳基或雜芳烷基，  
 這些基可經一個或多個以下基取代：

羥基，鹵素，氰基，三氟甲基，硝基，羧基，( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷  
 基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷基 - ( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷基，  
 ( $C_3$ - $C_8$ )-環烷氧基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷基 - ( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷氧基，  
 ( $C_3$ - $C_8$ )-環烷氧基 - ( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷基氧 -  
 ( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷氧基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷基 - ( $C_1$ - $C_8$ )-烷基 -  
 ( $C_1$ - $C_6$ )-烷氧基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷基 - ( $C_1$ - $C_8$ )-烷氧基 -  
 ( $C_1$ - $C_6$ )-烷基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷基氧基 - ( $C_1$ - $C_8$ )-烷氧基 -  
 ( $C_1$ - $C_6$ )-烷基，( $C_3$ - $C_8$ )-環烷氧基 - ( $C_1$ - $C_8$ )-烷氧基 -  
 ( $C_1$ - $C_8$ )-烷氧基，( $C_6$ - $C_{12}$ )-芳基，( $C_7$ - $C_{16}$ )-芳烷基，  
 ( $C_2$ - $C_{12}$ )-烯基，( $C_2$ - $C_{12}$ )-炔基，( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷氧基，  
 ( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷氧基 - ( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷基，( $C_1$ - $C_{12}$ )-烷氧基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 16 )

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-羥基烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基氧(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，  
-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，-OCF<sub>2</sub>Cl，-OCF<sub>2</sub>-CHFCl，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基羰基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基羰基，肉桂醯基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基羰基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯氧基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔氧基羰基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基羰氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基羰氧基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基羰氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基羰氧基，肉桂醯氧基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基羰氧基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基羰氧基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基羰氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-羰氧基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧羰氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧羰氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基羰氧基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基氧羰氧基

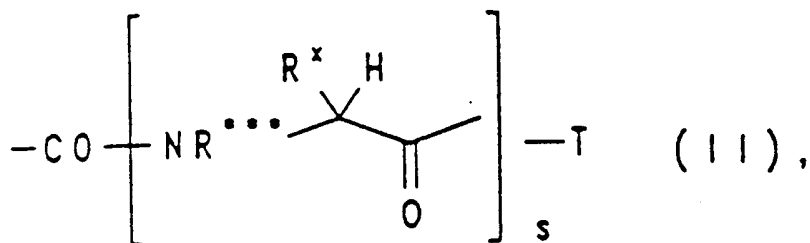
## 五、發明說明 ( 17 )

基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基氧羰氧基，

胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N,N-二環-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)-胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，CON(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>，其中的一個CH<sub>2</sub>可被取代成氧、硫、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞胺基、N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞胺基或N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基亞胺基，且h為3至7，或經取代成

具式II之胺基甲醯基

五、發明說明 ( 18 )



式中

$R^x$  為L-與D-胺基酸類之  $\alpha$ -胺基酸之取代基，

s 為 1, 2, 3, 4 或 5, 且

T 為 OH, OR 或  $NR \cdot R^{**}$ , 其中

$R^*$ ,  $R^{**}$  與  $R^{***}$  為相同或相異基且為氫,  $(C_6-C_{12})$ -芳基,  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基,  $(C_1-C_8)$ -烷基,  $(C_3-C_8)$ -環烷基, (+)-脫氫松香醯基,  $(C_1-C_8)$ -烷氧基 -  $(C_1-C_8)$ -烷基,  $(C_7-C_{12})$ -芳烷氧基 -  $(C_1-C_8)$ -烷基,  $(C_6-C_{12})$ -芳氧基 -  $(C_1-C_8)$ -烷基,  $(C_1-C_{10})$ -烷醯基, 選擇地經取代之  $(C_7-C_{16})$ -芳烷醯基或選擇地經取代之  $(C_6-C_{12})$ -芳醯基, 或

$R^*$  與  $R^{**}$  一起為  $-[CH_2]_h$ , 其中的一個  $CH_2$  基可被取代成氧、硫、SO、 $SO_2$ 、N-醯基胺基、N-  $(C_1-C_{10})$ -烷氧基羰基亞胺基、N-  $(C_1-C_8)$ -烷基亞胺基、N-  $(C_3-C_8)$ -環烷基亞胺基、N-  $(C_3-C_8)$ -環烷基 -  $(C_1-C_4)$ -烷基亞胺基、N-  $(C_6-C_{12})$ -芳基亞胺基、N-  $(C_7-C_{16})$ -芳烷基亞胺基或 N-  $(C_1-C_4)$ -烷氧基 -  $(C_1-C_6)$ -烷基亞胺基, 且 h 為 3 至 7,

或被取代成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基甲醯氧基，N,N-二- $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_3-C_8)$ -環烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_6-C_{12})$ -芳基胺基甲醯氧基，N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_6-C_{12})$ -芳基胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-胺基甲醯氧基，N- $(C_6-C_{12})$ -芳氧基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷氧基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷氧基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_6-C_{12})$ -芳氧基-胺基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷基氧- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，

胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基，二- $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基， $(C_3-C_8)$ -環烷基胺基， $(C_3-C_{12})$ -烯基胺基， $(C_3-C_{12})$ -炔基胺基，N- $(C_6-C_{12})$ -芳基胺基，N- $(C_7-C_{11})$ -芳烷基胺基，N-烷基-芳烷基胺基，N-烷基-芳基胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷氧基胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷氧基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基，

$(C_1-C_{12})$ -烷醯基胺基， $(C_3-C_8)$ -環烷醯基胺基， $(C_6-C_{12})$ -芳醯基胺基， $(C_7-C_{16})$ -芳烷醯基胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基， $(C_3-C_8)$ -環烷醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基， $(C_6-C_{12})$ -芳醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基， $(C_7-C_{11})$ -芳烷醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基，

$(C_1-C_{12})$ -烷醯基胺基- $(C_1-C_8)$ -烷基， $(C_3-C_8)$ -環烷醯基胺基- $(C_1-C_8)$ -烷基， $(C_6-C_{12})$ -芳醯基胺基- $(C_1-C_8)$ -烷

五、發明說明 ( 20 )

基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷硫基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基氫硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基亞磺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基磺基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氫硫基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞磺基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基磺基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氫硫基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞磺基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基磺基，

胺基磺基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基磺基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基磺基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基磺基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基磺基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基磺基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基磺基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基磺基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基磺基胺基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基磺基胺基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基磺基胺基或N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基磺基，其中含芳基的基群，於芳基部位可帶有1至5個相同或相異之以下取代基：

羥基，鹵素，氰基，三氟甲基，硝基，羧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-

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

## 五、發明說明 ( 21)

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基，  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-羥基烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳氧基-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，  
 -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，-OCF<sub>2</sub>Cl，OCF<sub>2</sub>-CHFCl，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基羰基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳  
 基羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基羰基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧  
 基羰基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基羰基，  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯氧基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔  
 氧基羰基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰  
 基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基羰氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基羰氧基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基羰氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基羰氧基，肉桂醯氧  
 基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基羰氧基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基羰氧基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基羰氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷

## 五、發明說明 ( 22 )

氧基-羰氧基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧羰氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧羰氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基羰氧基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基氧羰氧基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基氧羰氧基，

胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N,N-二環-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，CON(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>，其中的一個CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、硫、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞胺基、N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞胺基或N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基亞胺基，且h為3至

## 五、發明說明 ( 23 )

7,

胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基甲醯氧基，N,N-二- $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_3-C_8)$ -環烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_6-C_{16})$ -芳基胺基甲醯氧基，N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_6-C_{12})$ -芳基胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷基胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_6-C_{12})$ -芳氧基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷氧基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷氧基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_6-C_{12})$ -芳氧基-胺基- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基-N- $(C_7-C_{16})$ -芳烷基氧- $(C_1-C_{10})$ -烷基)胺基甲醯氧基，

胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基，二- $(C_1-C_{12})$ -烷基胺基， $(C_3-C_8)$ -環烷基胺基， $(C_3-C_{12})$ -烯基胺基， $(C_3-C_{12})$ -炔基胺基，N- $(C_6-C_{12})$ -芳基胺基，N- $(C_7-C_{11})$ -芳烷基胺基，N-烷基-芳烷基胺基，N-烷基-芳基胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷氧基胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷氧基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基，

$(C_1-C_{12})$ -烷醯基胺基， $(C_3-C_8)$ -環烷醯基胺基， $(C_6-C_{12})$ -芳醯基胺基， $(C_7-C_{16})$ -芳烷醯基胺基， $(C_1-C_{12})$ -烷醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基， $(C_3-C_8)$ -環烷醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基， $(C_6-C_{12})$ -芳醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基， $(C_7-C_{11})$ -芳烷醯基-N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基，

$(C_1-C_{12})$ -烷醯基胺基- $(C_1-C_8)$ -烷基， $(C_3-C_8)$ -環烷醯

## 五、發明說明 ( 24)

基胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醯基胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基氫硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基亞磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基磺醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基氫硫基，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基亞磺醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基磺醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氫硫基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞磺醯基或(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基磺醯基，而

R<sup>4</sup> 如果Q為NR'時，為R"，其中的R'與R"為相同或相異基且為氫，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷醯基，選擇地經取代之(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醯基或選擇地經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基，或

R'與R"一起為[CH<sub>2</sub>]<sub>h</sub>，其中的一個CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、硫、N-醯基亞胺基或N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基羰基亞胺基，且

f為1至8，

g為0或1至(2f+1)，

x為0至3，

h為3至7，

包括生理容許的活性鹽類，

但是3-苄基氧吡啶-2-羧酸(L-蘇胺醯基)-醯胺與3-苄基氧基

### 五、發明說明 ( 25)

吡啶-2-羧酸(Fmoc-Phg)L-蘇胺鹽基)-鹽胺鹽酸鹽除外。

通常，芳基意指碳環與雜環的芳族系環。特別是指包括經取代的苯基、經取代的聯苯基、經取代的萘基或具1，2或3個氮原子及/或氧原子及/或硫原子之未經取代的5-與6-元雜環，有如下述基之衍生物：吡啶基，噻嗪基，嘧啶基，吡嗪基，咪唑基，三唑基，噻吩基，噁唑基與噻唑基，以及其與苯基稠合的衍生物類。

本發明也包括式I化合物的鹽類。

可於式I混合物的酸性基群(意指B，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>與R<sup>4</sup>等基)上與鹼性試劑形成一次、二次或多次之鹽類，特別是於B，R<sup>2</sup>及/或R<sup>4</sup>基上。

可使用的試劑例子為醇化物、氫氧化物、碳酸鹽類、碳酸氫鹽類、磷酸氫鹽類、鹼金屬及鹼土金屬之有機金屬混合物、周期表上的第3與4族元素，以及過渡金屬元素，

胺類，選擇地經取代1至3次的(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-羥基烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，苯基，苄基或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，其可取代1-3個的羥基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，例如，Tris緩衝液，2-胺基乙醇，3-胺基丙醇，羥基胺，二甲基羥基胺，2-甲氧基乙基胺，3-乙氧基丙基胺，與

鹼性胺基酸類與胺基衍生物類，例如胺基酸酯類，組胺酸，精胺酸與離胺酸，以及其衍生物，也包括

含鹼性基群[例如，氫氯吡脒(® Amiloride)，異博停(® Verapamil)及β阻斷劑]的藥物。

本發明也相關於使用式I的化合物加上3-苄氧基吡啶-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 ( 26 )

羧酸(L-蘇胺鹽基)鹽胺鹽酸鹽作為藥物的用途。

下述的式I化合物係較佳者，其

Q 為O，S，NR'或是一個鍵結，

X 為O，

Y 為CR<sup>3</sup>或

如果R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>形成環時，

Y 為N或CR<sup>3</sup>，

m 為0或1。

下述的式I化合物相當重要，其中

Q 為O，NR'或一個鍵結，

X 為O。

下述的式I化合物也相當重要，其中

Q 為S且

X 為O，

下述的式I化合物特別重要，其中

Q 為O，NR'或一個鍵結，

X 為O，

Y 為CR<sup>3</sup>或，如果如果R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>形成環的話，為

N或CR<sup>3</sup>，

m 為0或1，

A 為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷二基，其可選擇地帶有一個以下取代基：

鹵素，氟基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-羥烷基，  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>1</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>或

A 為-CHR<sup>5</sup>，其中的R<sup>5</sup>，為α-胺基酸的α-碳原子上之

## 五、發明說明 ( 27 )

取代基之一，特別是中性L-胺基酸及其D-異構物者，

B 為  $\text{CO}_2\text{H}$ ，

$\text{R}^2$  為氫， $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔基， $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷氧基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯氧基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔氧基，松香基氧基， $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烷基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烷基，松香基氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烷基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烷基，鹵素，氰基，三氟甲基， $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -羧烷基， $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷醯基， $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷醯基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳醯基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基， $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷基， $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$ ， $\text{NR}'\text{R}''$ ， $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基氫硫基， $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基亞磺醯基， $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基磺醯基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基氫硫基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基亞磺醯基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳基磺醯基， $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ -芳烷基氫硫基， $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ -芳烷基亞磺醯基， $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ -芳烷基磺醯基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳氧基， $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基，羧基， $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷氧基羰基， $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷氧基羰基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳氧基羰基， $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基羰基， $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷氧基羰基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯氧基羰基，松香基氧基羰基， $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -炔氧基羰基， $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷基- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基， $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基， $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -芳氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基， $(\text{C}_7-\text{C}_{16})$ -芳烷氧基- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基，

胺基甲醯基，N- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基胺基甲醯基，N,N-二- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷基胺基甲醯基，N- $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷基胺基甲

## 五、發明說明 ( 28 )

醯基，N,N-二環-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，CON(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>，其中的一個CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、硫、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞胺基、N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞胺基或N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基亞胺基，且h為3至7，

其中的芳基可如R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>定義中的方式被取代，

R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>為相同或相異基且為氫，鹵素，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>Hal<sub>g</sub>，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷

## 五、發明說明 ( 29 )

氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基 - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基氧，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基氧，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基氧基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，NR<sup>Y</sup>R<sup>Z</sup>，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基氫  
 硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞磺醯基或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基磺醯基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氫硫基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞磺醯基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基磺醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷基氫硫基，  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基亞磺醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基磺醯基，經  
 取代的(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷氧  
 基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-芳基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷氧基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷氧基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，其中的芳族基可帶有1，2，3，4或5個  
 相同或相異的以下取代基：氫，鹵素，氟基，硝基，三  
 氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-羥烷基  
 ，(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烯基氧，  
 -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>1</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，-O-CF<sub>2</sub>Cl，-O-CF<sub>2</sub>-CHFCl，  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基氫硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基亞磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

## 五、發明說明 ( 30 )

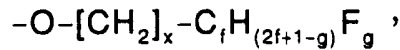
烷基磺醯基， $(C_1-C_6)$ -烷基羰基， $(C_1-C_6)$ -烷氧基羰基，  
 胺基甲醯基， $N-(C_1-C_4)$ -烷基胺基甲醯基， $N,N$ -二-  
 $(C_1-C_4)$ -烷基-胺基甲醯氧基， $(C_1-C_6)$ -烷基羰氧基，  
 $(C_3-C_8)$ -環烷基胺基甲醯基，苯基，苄基，苯氧基，苄  
 氧基， $NR^Y R^Z$ ，苯基氫硫基，苯基磺醯基，苯基亞磺醯  
 基，胺基磺醯基， $N-(C_1-C_4)$ -烷基胺基磺醯基或 $N,N$ -二-  
 $(C_1-C_4)$ -烷基胺基磺醯基，或選擇地帶有達三個的上述  
 相同或相異的取代基，與芳烷氧基的二個相鄰的碳原子  
 一同攜帶 $[CH_2]$ 的鏈及/或 $-CH=CH-CH=CH-$ ，其鏈上的一個  
 $CH_2$ 基可選擇地被取代成 $O$ ， $S$ ， $SO$ ， $SO_2$ 或 $NR'$ ，

$R^1$ 與 $R^2$ 或 $R^2$ 與 $R^3$ 形成 $[CH_2]_0$ 之鏈。其中的 $0$ 為 $3$ ， $4$ 或 $5$ ，或  
 其與攜帶它們之吡啶或噻嗪一起形成噌啉環、噻啉環或  
 異噻啉環，

$R^4$  如果 $Q$ 為鏈結時，為氟，氯或溴，或如果 $Q$ 為 $O$ 或 $NR'$   
 時，為分枝或不分枝的 $(C_1-C_{20})$ -烷基，其可含有達三個  
 的 $C-C$ 多重鍵，具式 $[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$ 之不帶取代基的飽  
 和氟烷基， $(C_6-C_{16})$ -芳基或 $(C_7-C_{16})$ -芳烷基，其可含有  
 達二個的 $C-C$ 多重鍵於烷基鏈中，或為雜芳基或雜芳基  
 烷基，這些基可經取代一或多個以下基：羥基，氟，氯  
 ，氰基，三氟甲基，羧基， $(C_1-C_{12})$ -烷基， $(C_3-C_8)$ -環  
 烷基， $(C_3-C_8)$ -環烷基- $(C_1-C_{12})$ -烷基， $(C_3-C_8)$ -環烷氧  
 基， $(C_3-C_8)$ -環烷基- $(C_1-C_{12})$ -烷氧基， $(C_3-C_8)$ -環烷氧  
 基- $(C_1-C_{12})$ -烷基， $(C_3-C_8)$ -環烷氧基- $(C_1-C_{12})$ -烷氧基  
 ， $(C_3-C_8)$ -環烷基- $(C_1-C_8)$ -烷基- $(C_1-C_6)$ -烷氧基，

五、發明說明 ( 31)

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基，  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基，  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-羥烷基，



(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基羰基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基羰基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷  
 氧基羰基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳氧基羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基羰基  
 基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯氧基羰基，  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-炔氧基羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基  
 羰基，

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基羰氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 - 羰氧基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基羰基氧，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基羰基氧，胺基甲  
 醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-  
 烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N,N-  
 二環-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(+)-脫氫  
 松香醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基-N-(+)-脫氫松香

## 五、發明說明 ( 32 )

醯基胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基-N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)-胺基甲醯基，N-(C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>)-芳氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基)胺基甲醯基，CON(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>，其中的一個CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基亞胺基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基亞胺基、N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基亞胺基、N-(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基亞胺基，且h為3至6，

其中含芳基之基群可於其芳基部位經取代1-5個的相同或相異以下取代基：羥基，氟，氯，氰基，三氟甲基，羧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-羰基，

N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醯基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醯基或N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，及

R<sup>4</sup> 如果Q為NR'時，為R"，其中的R'與R"為相同或相異基，且為氫，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，或(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基，可選擇地帶有一個以下取代基：氟，氯或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，

R<sup>Y</sup>與R<sup>Z</sup>為相同或相異基，且為氫，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-環烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷醯基，選擇

五、發明說明 ( 33 )

地經取代之 (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷醯基或選擇地經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳醯基，或

R<sup>Y</sup>與R<sup>Z</sup>一起為[CH<sub>2</sub>]<sub>h</sub>，其中的一個CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、硫、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷醯基亞胺基或N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基亞胺基，且

f 為1至8

g 為0或1至(2f+1)，

h 為3至6，

x 為0至3，且

n 為3或4。

較佳的式I化合物為

Q 為O，NR'或鍵結，

X 為O，

Y 為CR<sup>3</sup>或，R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>形成環時，為N或CR<sup>3</sup>，

m 為0，

A 為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷二基，其可選擇地帶有一個以下取代基：鹵素，氰基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-羧烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，或

A 為-CHR<sup>5</sup>-，其中的R<sup>5</sup>為α-胺基酸的α-碳原子上之取代基之一，特別是中性L-胺基酸及其D-異構物者，

B 為CO<sub>2</sub>H，

R<sup>2</sup>為氫，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-烯基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-烯基氧，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-炔基氧，松香基氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-烯氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基，松香基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 34 )

氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-炔基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基，  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷氧基，鹵素，氟基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-羧  
 烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-  
 芳醯基，-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，  
 NR'R"，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基氫硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基亞磺醯基，  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基磺醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氫硫基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-  
 芳基亞磺醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基磺醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷基  
 氫硫基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷基亞磺醯基，(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)-芳烷基磺  
 醯基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷基氧，羧基  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧羰  
 基，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧基羰基，  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-烯氧基羰基，松香烷  
 基氧羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-炔基氧羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧羰基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧羰基  
 ，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧羰基，(C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>)-芳烷氧  
 基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧羰基，胺基甲醯基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基  
 胺基甲醯基，N,N-二 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N,N-二環 - (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺  
 基甲醯基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基 - N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲  
 醯基，N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基甲醯基，  
 N- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基 - N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基)胺基  
 甲醯基，N-(+)-脫氫松香醯基胺基甲醯基，N- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷  
 基 - N-(+)-脫氫寸香醯基胺基甲醯基，N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基胺  
 基甲醯基，N- (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基胺基甲醯基，N-

五、發明說明 ( 35)

(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳基胺基甲醯基， N-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- (C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳烷基胺基甲醯基， N-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) - 胺基甲醯基， N-  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N-  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N- ( (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷氧基 ) - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基  
 甲醯基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 N- ( (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳基氧 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， N- (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 -N-  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) - 烷基 ) 胺基甲醯基， CON  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>， 其中的CH<sub>2</sub>基可被取代成氧、硫、N- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷  
 基亞胺基， N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基亞胺基， N- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷  
 基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - 烷基亞胺基， N- (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) - 芳基亞胺基， N-  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>) - 芳烷基亞胺基或N- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) - 烷  
 基亞胺基， 且h為3至6，

其中的芳基可如R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>定義中的方式被取代，

R<sup>1</sup> 與 R<sup>3</sup> 為相同或相異基且為氫， 鹵素， (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷基，  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷氧基， -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>i</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>Hal<sub>g</sub>， (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷  
 氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷基， (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷氧基  
 ， (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷氧基 - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) - 烷基，  
 (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) - 芳烷氧基， (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基， (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷基， (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷氧基， (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷氧基， (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷基，  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) - 烷氧基， (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) - 環烷基 -

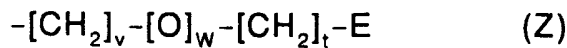
## 五、發明說明 ( 36 )

$(C_1-C_6)$ -烷基 -  $(C_1-C_6)$ -烷氧基,  $(C_3-C_8)$ -環烷基 -  $(C_1-C_6)$ -烷氧基 -  $(C_1-C_6)$ -烷基,  $(C_3-C_8)$ -環烷氧基 -  $(C_1-C_6)$ -烷氧基 -  $(C_1-C_6)$ -烷基,  $NR^Y R^Z$ ,  $(C_1-C_8)$ -烷基氫硫基,  $(C_1-C_8)$ -烷基亞磺醯基或  $(C_1-C_8)$ -烷基磺醯基,  $(C_6-C_{12})$ -芳基氫硫基,  $(C_6-C_{12})$ -芳基亞磺醯基,  $(C_6-C_{12})$ -芳基磺醯基,  $(C_7-C_{12})$ -芳烷基氫硫基,  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基亞磺醯基,  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基磺醯基, 經取代的  $(C_6-C_{12})$ -芳基氧 -  $(C_1-C_6)$ -烷基,  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基 -  $(C_1-C_6)$ -芳基,  $(C_6-C_{12})$ -芳基氧 -  $(C_1-C_6)$ -烷氧基 -  $(C_1-C_6)$ -烷基,  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基氧 -  $(C_1-C_6)$ -烷氧基 -  $(C_1-C_6)$ -烷基,  $(C_6-C_{12})$ -芳基氧,  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基氧,  $(C_6-C_{12})$ -芳基氧 -  $(C_1-C_6)$ -烷氧基或  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基氧 -  $(C_1-C_6)$ -烷氧基, 其中的芳族基可帶有 1, 2, 3, 4 或 5 個相同或相異的以下取代基: 氫, 鹵素, 氰基, 硝基, 三氟甲基,  $(C_1-C_{12})$ -烷基,  $(C_1-C_{12})$ -烯基,  $(C_1-C_6)$ -羧烷基,  $(C_1-C_{12})$ -烷氧基,  $(C_1-C_{12})$ -烯氧基,  $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$ ,  $-O-CF_2Cl$ ,  $-O-CF_2-CHFCI$ ,  $(C_1-C_6)$ -烷基氫硫基,  $(C_1-C_6)$ -烷基亞磺醯基,  $(C_1-C_6)$ -烷基磺醯基,  $(C_1-C_6)$ -烷基羰基,  $(C_1-C_6)$ -烷氧基羰基, 胺基甲醯基, N-  $(C_1-C_4)$ -烷基胺基甲醯基, N,N-二-  $(C_1-C_4)$ -烷基胺基甲醯氧基,  $(C_1-C_6)$ -烷基羰氧基,  $(C_3-C_8)$ -環烷基胺基甲醯基, 苯基, 苄基, 苯氧基, 苄氧基,  $NR^Y R^Z$ , 苯基氫硫基, 苯基磺醯基, 苯基亞磺醯基, 胺基磺醯基, N-  $(C_1-C_4)$ -烷基胺基磺醯基或 N,N-二-

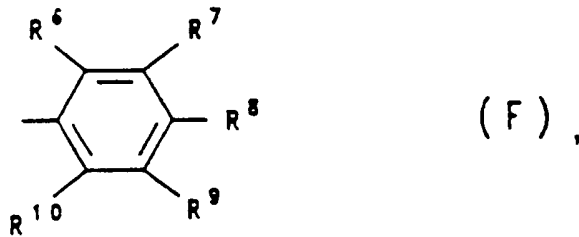
五、發明說明 ( 37 )

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基胺基磺醯基，或選擇地帶有達三個的上述相同或相異的取代基，與芳烷氧基的二個相鄰的碳原子一同攜帶[CH<sub>2</sub>]<sub>o</sub>的鏈及/或-CH=CH-CH=CH-，其鏈上的一個CH<sub>2</sub>基可選擇地被取代成O，S，SO，SO<sub>2</sub>或NR<sup>Y</sup>，

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>或R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>可形成[CH<sub>2</sub>]<sub>o</sub>之鏈。其中的o為3，4或5，且R<sup>4</sup>如果Q為鍵結時，為氯，或如果Q為O或NR'時，為分枝或不分枝的(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，其可含有一或二個的C-C多重鍵，或為具式[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>之不帶取代基的氟烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或為式Z之基，



其中的E為具式F的經取代之苯基



或為(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，其中

v為0，1，2，3，4，5或6，w為0或1，而t為0，1，2或3，但如果w為1時，v不能為0，且R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>，R<sup>8</sup>，R<sup>9</sup>與R<sup>10</sup>為相同或相異基且為氫，鹵素，氟基，硝基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，-O-CF<sub>2</sub>Cl，-O-CF<sub>2</sub>-CHFCl，

## 五、發明說明 ( 38 )

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基氫硫基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-羥烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基亞磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基磺醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基羰基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，胺基甲醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醯基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醯氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基羰基，其可選擇地經取代氫，氯，溴，三氟甲基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基胺基甲醯基，N-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基胺基甲醯基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醯氧基，苄基，苄基，苄氧基，苄氧基，NR<sup>Y</sup>R<sup>Z</sup>，例如胺基，苄胺基，N-甲基苄胺基，苄基氫硫基，苄基磺醯基，苄基亞磺醯基，胺基磺醯基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基磺醯基或N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基磺醯基，或二個相鄰的取代基一起為-[CH<sub>2</sub>]<sub>n</sub>-CH=CH-CH=CH-鏈，其鏈上的一個CH<sub>2</sub>基可選擇地被取代成O，S，SO，SO<sub>2</sub>或NR<sup>Y</sup>，且其中的雜芳基可攜有1，2或3個取代基，而環烷基可攜有一個選自以上的取代基，且

R<sup>4</sup>為R<sup>1</sup>，如果Q為NR<sup>1</sup>時，其中的

R<sup>1</sup>為氫或甲基，且

R<sup>2</sup>為苄基，且

如果R<sup>1</sup>及/或R<sup>3</sup>為(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基氧，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-芳基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-芳烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或含末端環烷基群之相關基時，此基較好為具式D之基

五、發明說明 ( 39 )

$\ddot{O}Z$  (D), 或

如果  $R^1$  及 / 或  $R^3$  為  $(C_7-C_{11})$ -芳烷基,  $(C_6-C_{12})$ -芳氧基- $(C_1-C_6)$ -烷基,  $(C_7-C_{11})$ -芳烷氧基- $(C_1-C_6)$ -烷基或含末端環烷基群之相關基時, 此基較好為具式Z之基,

$R^Y$  與  $R^Z$  為相同或相異基, 且為氫,  $(C_6-C_{12})$ -芳基,  $(C_1-C_{10})$ -烷基,  $(C_3-C_{10})$ -環烷基,  $(C_1-C_8)$ -烷氧基- $(C_1-C_8)$ -烷基,  $(C_7-C_{12})$ -芳烷氧基- $(C_1-C_8)$ -烷基,  $(C_6-C_{12})$ -芳基氧- $(C_1-C_8)$ -烷基,  $(C_1-C_{10})$ -烷醯基, 選擇地經取代之 $(C_7-C_{16})$ -芳烷醯或選擇地經取代之 $(C_6-C_{12})$ -芳醯基, 或

$R^Y$  與  $R^Z$  一起為  $-[CH_2]_h-$ , 其中的一個  $CH_2$  基可被取代成氧、硫、N- $(C_1-C_4)$ -烷醯基亞胺基或N- $(C_1-C_4)$ -烷氧基羰基亞胺基, 且

f 為1至8

g 為0或1至 $(2f+1)$ ,

h 為3至6,

x 為0至3, 且

n 為3或4。

尤佳的式I化合物為

Q 為O,

X 為O,

Y 為 $CR^3$ 或,  $R^1$ 與 $R^2$ 形成環時, 為N,

m 為0,

A 為 $-CHR^5-$ , 其中的 $R^5$ 為 $\alpha$ -胺基酸的 $\alpha$ -碳原子上之取代

## 五、發明說明 ( 40 )

基之一，特別是中性L-胺基酸及其D-異構物者，

B 為  $\text{CO}_2\text{H}$ ，

$\text{R}^2$  為 氫， 溴， 氯， 氟基，  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -烷基，  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷氧基，  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -烷氧基甲基，  $(\text{C}_2-\text{C}_{18})$ -烯氧基甲基，  $(\text{C}_2-\text{C}_{18})$ -炔氧基甲基， 胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -烷氧基-  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基)胺基甲醯基， N,N-二-  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷基胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -苯基胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ -苯基烷基胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基-N-  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -苯基胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基-N-  $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ -苯基烷基胺基甲醯基， N-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基)胺基甲醯基， 羧基，  $(\text{C}_1-\text{C}_{20})$ -烷氧基羰基，  $(\text{C}_2-\text{C}_{20})$ -烯基氧羰基， 松香基氧羰基，  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷氧基羰基，  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基，  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -環烷氧基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基， 苯基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基， 苯氧基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基或苄基氧-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基羰基， 其中的苯基經取代的方式一如  $\text{R}^1$  與  $\text{R}^3$  中之定義， 且為這些基之一

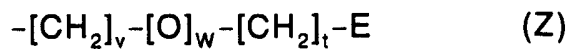
$\text{R}^1$  或  $\text{R}^3$  為 氫或選自以下基之一： 氫， 氯， 氟，  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基，  $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷氧基，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基氧，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基氧-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基氧-  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷氧基，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基-  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷氧基，  $(\text{C}_5-\text{C}_6)$ -環烷基-

五、發明說明 ( 41 )

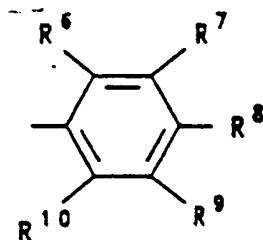
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基，(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基，-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>i</sub>H<sub>(2i+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基，經取代的(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-苯氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧，(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-苯氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，苯氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，苯氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基或(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基，其中一個芳族基可被1, 2或3個相同或相異的以下取代基所取代：氟，氯，氨基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基，(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-烯基氧或(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基，

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>與攜帶它們之吡啶形成一個5, 6, 7, 8-四氫異喹啉環，

R<sup>4</sup>為分枝或不分枝的(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或式Z之基，



其中的E為具式F的經取代之苯基



(F),

## 五、發明說明 ( 42)

或為(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，其中

v為0, 1, 2, 或3, w為0, 而t為0或1, 且R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>與R<sup>10</sup>為相同或相異基且為氫, 鹵素, 氧基, 三氟甲基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基, -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>t</sub>H<sub>(2t+1-g)</sub>F<sub>g</sub>, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醚基, N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醚基, N-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基胺基甲醚基, N-(+)-脫氫松香基胺基羰基, 或(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基胺基甲醚基, 其可選擇地帶有氧, 氮, 三氟甲基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基之取代基, 或是其中的R<sup>6</sup>與R<sup>7</sup>或R<sup>7</sup>與R<sup>8</sup>, 一起與攜載它們的苯環形成萘衍生物。

如果R<sup>1</sup>或R<sup>3</sup>為(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-苯氧基, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-苯氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基, 則此基, 特別可為具式D之基

OZ (D), 或

如果R<sup>1</sup>或R<sup>3</sup>為苯基, 苯氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基, (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基或(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基, 則此基特別可為具式Z之基, 兩情形,

五、發明說明 ( 43)

v為1, 2, 3或4, w為0, 且t為0, 或  
v為1, 2, 3或4, w為1, 且t為0, 或  
v為1, 2, 3或4, w為1, 且t為1, 且  
f為1至4,

g為0或1至(2f+1),

x為0或1。

極佳的化合物為那些, 其

Q 為O,

X 為O,

Y 為CR<sup>3</sup>,

m 為0,

A 為-CH<sub>2</sub>-基, 其可被一個甲基取代,

B 為-CO<sub>2</sub>H,

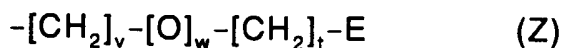
R<sup>2</sup> 為氫, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷氧基, (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烷氧基甲基, (C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)-烯基氧甲基, 松香基氧甲基, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基甲醚基, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基)胺基甲醚基, N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醚基, N-(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基胺基甲醚基, N-苯基胺基甲醚基, N-苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基胺基甲醚基, 羧基, (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烷氧基羰基, (C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)-烯基氧羰基, 松香基氧羰基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷氧基羰基, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧羰基或苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基, 其中的苯基經取代的方式一如R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>中之定義, 且為這些基之一

R<sup>1</sup> 或 R<sup>3</sup> 為氫或選自以下基之一: 氫, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基,

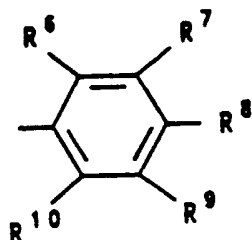
## 五、發明說明 ( 44)

(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷氧基，(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基，  
 -O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，  
 經取代的(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-苯氧基，(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基烷基氧基，  
 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-苯氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基或(C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>)-苯基-烷氧基  
 -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，其中的一個芳族基可被1，2或3個相  
 同或相異的以下取代基所取代：氫，氟，氯，氧基，三氟甲  
 基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烯基氧  
 基，且

R<sup>4</sup>為分枝或不分枝的(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基或具式Z之基，



其中的E為具式F的經取代之苯基



(F),

或為(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-環烷基，其中的v為0，1，2，或3，w為0，  
 而t為0或1，且其中的R<sup>6</sup>，R<sup>7</sup>，R<sup>8</sup>，R<sup>9</sup>與R<sup>10</sup>為相同或相  
 異基且為氫，氟，氯，氧基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基  
 ，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
 烷基胺基甲醚基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基胺基甲醚基，N-  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基胺基甲醚基，N-(+)-脫氫松香基胺基巰基  
 經取代的苜基且f為1至4，g為0或1至(2f+1)且x為0或1。

五、發明說明 ( 45 )

極佳的式I化合物為那些，其

Q 為O，

X 為O，

Y 為CR<sup>3</sup>，

m 為0，

B 為-CO<sub>2</sub>H，

A 為-CH<sub>2</sub>-基，

R<sup>1</sup> 為氫，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，

R<sup>2</sup> 為氫，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基甲醚基，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基)胺基甲醚基，N,N-二-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醚基，N-(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基胺基甲醚基，N-苯基胺基甲醚基，N-苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基胺基甲醚基，羧基，(C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烷氧基羰基，(C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>)-烯基氧羰基，松香基氧羰基，(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷氧基羰基，(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基或苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基羰基，其中的苯基經取代一或二個相同或相異的下述基：氟，氯，氰基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烯基氧或(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷氧基，且

R<sup>3</sup> 為氫，(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基或(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基，其中的取代基R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>之一為氫，

R<sup>4</sup> 為分枝或不分枝的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或為2-苯基乙基，或經取代一或二個以下取代基之苄基：氟，氯，氰基，三氟甲基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基，-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-烷基胺基甲醚基，

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

五、發明說明 ( 46)

N,N-二- $(C_1-C_6)$ -烷基胺基甲醚基，N- $(C_3-C_6)$ -環烷基胺基甲醚基或N-(+)-脫氫松香基胺基羰基，且f為1至4，g為0或1至 $(2f+1)$ 且x為1。

最佳的式I化合物為那些，其

Q 為O，

X 為O，

Y 為 $CR^3$ ，

m 為0，

A 為 $-CH_2-$ 基，

B 為 $-CO_2H$ ，

$R^1$  為氫，

$R^2$  為氫， $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基甲醚基，N- $(C_1-C_{12})$ -烷氧基- $(C_1-C_3)$ -烷基)胺基甲醚基，N-環己基胺基甲醚基，N-苯基胺基甲醚基，N-(苯基- $(C_1-C_2)$ -烷基)胺基甲醚基，其中，最後兩例中，其中的苯基可攜有一個氟、 $(C_1-C_{10})$ -烷基或 $(C_1-C_{10})$ -烷氧基之取代基，羧基， $(C_1-C_{16})$ -烷氧基羰基， $(C_2-C_{16})$ -烯基氧羰基，松香基氧羰基， $(C_5-C_6)$ -環烷氧基羰基或苄基氧基，

$R^3$  為氫， $(C_1-C_6)$ -烷氧基或2-(環己基)乙基氧基，其中的取代基 $R^2$ 與 $R^3$ 之一為氫，

$R^4$  為分枝或不分枝的 $(C_1-C_4)$ -烷基或帶一個以下取代基之苄基：氟，氯，三氟甲基， $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_1-C_3)$ -烷氧基。

下述者也為最佳的式I化合物，其

### 五、發明說明 ( 47 )

Q 為 S，

X 為 O，

Y 為  $CR^3$ ，

m 為 0，

A 為  $-CH_2-$ 基，

B 為  $-CO_2H$ ，

$R^1$  為 氫，

$R^2$  為 氫，N- $(C_1-C_{10})$ -烷基胺基甲醚基，N- $(C_1-C_{12})$ -烷氧基- $(C_1-C_3)$ -烷基)胺基甲醚基，N-環己基胺基甲醚基，N-苯基胺基甲醚基，N-(苯基- $(C_1-C_2)$ -烷基)胺基甲醚基，其中，最後兩例中，其中的苯基可攜有一個氟、 $(C_1-C_{10})$ -烷基或 $(C_1-C_{10})$ -烷氧基之取代基，羧基， $(C_1-C_{16})$ -烷氧基羰基， $(C_2-C_{16})$ -烯基氧羰基，松香基氧羰基， $(C_5-C_6)$ -環烷氧基羰基或苄基氧基，

$R^3$  為 氫， $(C_1-C_6)$ -烷氧基或2-(環己基)乙基氧基，其中的取代基 $R^2$ 與 $R^3$ 之一為氫，

$R^4$  為分枝或不分枝的 $(C_1-C_4)$ -烷基或帶一個以下取代基之苄基：氟，氯，三氟甲基， $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_1-C_3)$ -烷氧基。

最佳的式I化合物也為那些，其

Q 為 S，

X 為 O，

Y 為  $CR^3$ ，

m 為 0，

(請先閱讀背面之注  
項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ( 48)

A 為  $-\text{CH}_2-$  基，

B 為  $-\text{CO}_2\text{H}$ ，

$\text{R}^1$  為氫，

$\text{R}^2$  為羧基或  $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷氧基羰基，

$\text{R}^3$  為氫，且

$\text{R}^4$  為分枝或不分枝的  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基。

下述者也為最佳式 I 化合物，其

Q 為 O，

X 為 O，

Y 為  $\text{CR}^3$ ，其中之  $\text{R}^3$  為氫，

m 為 0，

A 為  $-\text{CH}_2-$  基，

B 為  $-\text{CO}_2\text{H}-$ ，

$\text{R}^1$  與  $\text{R}^2$  一起與攜載它們的吡啶，形成具有不帶取代基的苯並環部分之異喹啉環，且

$\text{R}^4$  為甲基。

也是最佳的式 I 化合物也為，其

Q 為 O，

X 為 O，

Y 為  $\text{CR}^3$ ，

m 為 0，

A 為  $-\text{CH}_2-$  基，

B 為  $-\text{CO}_2\text{H}-$ ，

## 五、發明說明 ( 49 )

$R^1$  為氫，

$R^2$  與  $R^3$  一起與攜載它們的吡啶，形成具有不帶取代基的苯並環部分之喹啉環，且

$R^4$  為甲基。

本發明也包括此式 (I) 化合物的前體藥物，此前體藥物會於生物體內藉釋出式 I 之化合物或其鹽類而抑制膠原之生合成。

最後，本發明也包括可藉釋出式 I 之化合物或其鹽類的前體藥物，使其於生物體內對脯胺醯基-4-羥化酶會產生抑制效果。

前體藥物群係化學基群，其於生物體內，

- 被轉變成式 I 的各種化合物之羧酸酯基，及/或
- 可從醯胺的氮原子被釋離，及/或
- 可被轉變成吡啶環。

從事本技藝者知道什麼是適當的前體藥物基群。

下述的前體藥物基群特別值得一提：

羧酸酯基，酯基，醯胺基，羥甲基與醛基，以及它們的衍生物類；吡啶的 N 原子，N-氧化物與 N-烷基衍生物；及吡啶環，1,4-二氫吡啶衍生物或四氫吡啶衍生物。

本發明相關於使用式 I 的化合物，其生理可容許之鹽類，用於抑制膠原生合成方面的用途。

本發明相關於使用式 I 的化合物，其生理可容許之鹽類，用於抑制脯胺醯基-4-羥化酶的用途。

本發明也相關於使用式 I 的化合物，其生理可容許之

## 五、發明說明 ( 50 )

鹽類，用於產製一種藥物以防治纖維變性疾病方面的用途。

本發明也相關於使用式 I 的化合物，其生理可容許之鹽類，用於產製一種藥物用於防治肝、肺與皮膚之纖維變性疾病的用途。

最後，本發明相關於使用式 I 的化合物作為藥物的用途。

本發明相關於，特別是，使用式 I 的化合物作為纖維變性抑制劑的用途。

本發明也相關於一種具式 I 的化合物的製法。

具式 I 的化合物，其 A 為經取代的烷二基，B 為  $\text{CO}_2\text{H}$ ，Y 為  $\text{CR}^3$ ，而 m 為 0 或 1 者，係製自

i.) 令具式 II 的吡啶-2-羧酸類 ( $\text{R}^{23}$  為氫) 與具式 III 的胺基酯類反應以形成具式 IV 的醯胺酯類，或

ii.) 令具式 II 的吡啶-2-羧酸酯類 ( $\text{R}^{23}$  為低級烷基)，在可進行胺解反應狀態下，使形成具式 IV 的化合物；及

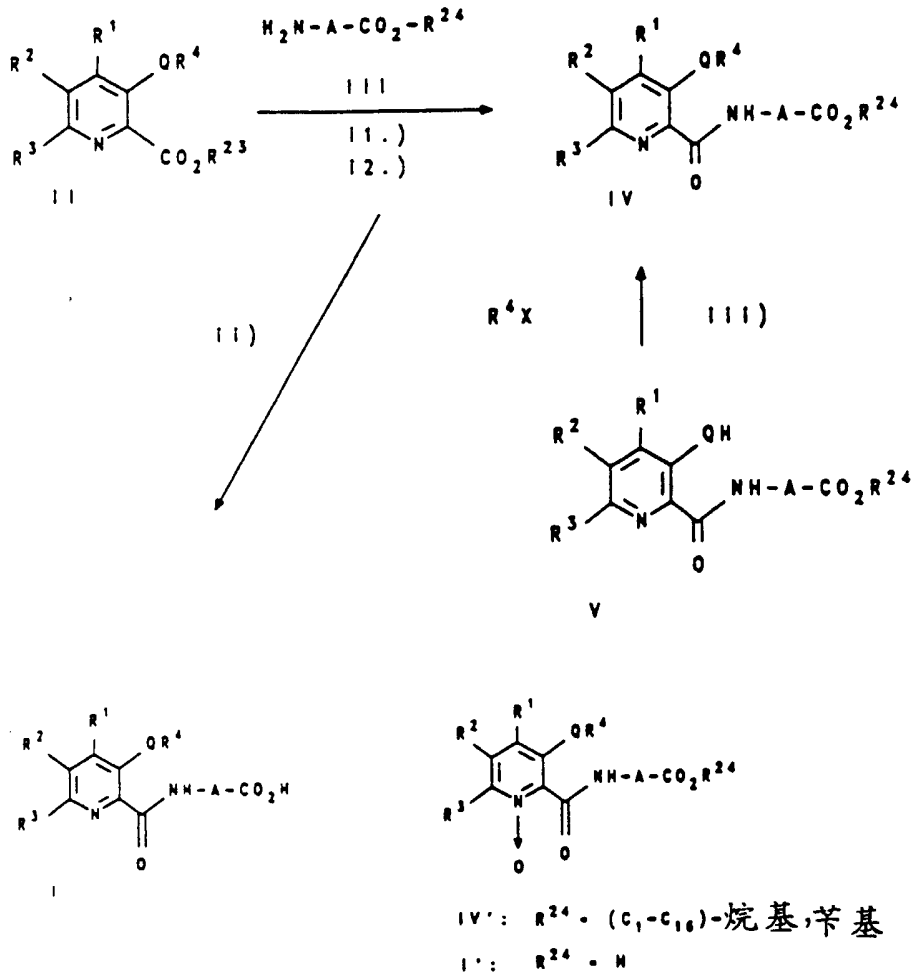
ii) 由其具式 IV 的酯釋離出具式 I 的化合物，其中，經適當的，

iii) 具式 IV 的化合物，係利用  $\text{R}^4\text{X}$ ，將具式 V 的化合物予以烷基化而得，及，適當的，

iv) 將具式 IV 的化合物經轉換，如果 Q 為 0 或  $\text{NR}'$  時，轉變成其吡啶 N-氧化物 IV' ( $\text{R}^{24}$  為  $(\text{C}_1-\text{C}_{16})$ -烷基或苄基)，並將後者進行水解以形成具式 I' ( $\text{R}^{24}$  為氫) 之吡啶 N-氧化物。

五、發明說明 ( 51 )

圖表1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

## 五、發明說明 ( 52)

$R^{23}$  為氫或  $(C_1-C_{16})$ -烷基，

$R^{24}$  為氫或  $(C_1-C_{16})$ -烷基或苄基，

X 為一種釋離基，特別是鹵素， $OSO_2Me$  或  $OSO_2$ -苄基。

胜肽化學裡所知的活化羧基與進行，縮合反應的方法，為醯胺形成的適當方法(反應i1)。

就從事本行工作者，知道可用來進行羧酸活化反應的試劑，例如硫醯氣，草醯氣，戊醯氣，氯甲酸衍生物類，或  $N,N'$ -羰基二咪唑。其後，經活化的式 II 化合物可當場與式 III 之醯胺衍生物反應。

適當的縮合試劑之例子為  $N,N'$ -二環己基碳化二亞醯胺 /  $N$ -羥基-1H-苯並三唑與  $N$ -乙基嗎啉之混合物。

適當的溶劑為二氯甲烷，四氯甲烷，乙酸丁酯，乙酸乙酯，甲苯，四氫呋喃，二甲氧基乙烷，1,4-二噁烷，乙腈， $N,N$ -二甲基甲醯胺， $N,N$ -二甲基乙醯胺，二甲亞砷，硝基甲烷及/或吡啶。

其中  $R^1$  與  $R^3$  為氫且  $R^2$  為羧基、胺基甲醯基或酯基取代基之式 I 化合物，可依圖表 1，2 與 3 的方法製之。

圖表 2 說明其  $R^2$  為羧酸取代基或其衍生物，且其  $R^1$  與  $R^3$  為氫之式 II 化合物之製法。

具式 XI 之 3-經取代的 5-羧基吡啶-2-羧酸酯類及其具式 XII 之異構物，是由具式 VII 的吡啶-2,5-二羧酸二酯類製之。

具式 VII 的吡啶-2,5-二羧酸二酯類之氧化法，描述於 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1978, 34-38 與 J. Org. Chem. 25 (1960) 565-568 (M.L. Peterson)。

## 五、發明說明 ( 53)

利用硫磺氯使具式 VIII 的吡啶 N-氧化物進行鹵化反應(氯化反應)，及令 3-氯吡啶-2,5-二羧酸二酯(式 IX)與醇化物(Q 為 O 或 S)之反應，可依描述於專利文件 CH 658 651(LONZA)中之類似方法進行，其中的 M 為帶單一或兩個電荷之金屬離子，金屬較好為屬於週期表中第一或第二主群者。

使用文獻已知方法(CA: vol. 68, 1968, 68 840 h)，具式 XII 的單酯類可製自，於水解條件下，得自具式 Xb 之經取代的吡啶-2,5-二羧酸二酯類。

使用 Cu(II)鹽類，J. Delarge in Pharmaceutica Acta Helvetiae 44, 637-643, 1969 所述，進行之選擇性水解法，代表由式 Xb 的二酯製備式 XII 的化合物之另種方法。

將所得的式 II 化合物，與式 III 之胺基酯類反應，生成具式 IV 之化合物(圖表 2)。

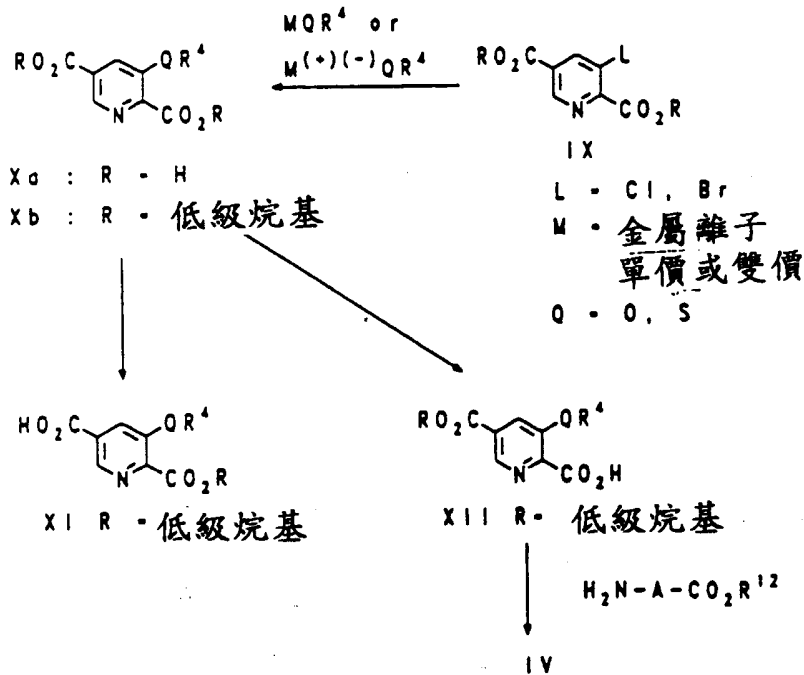
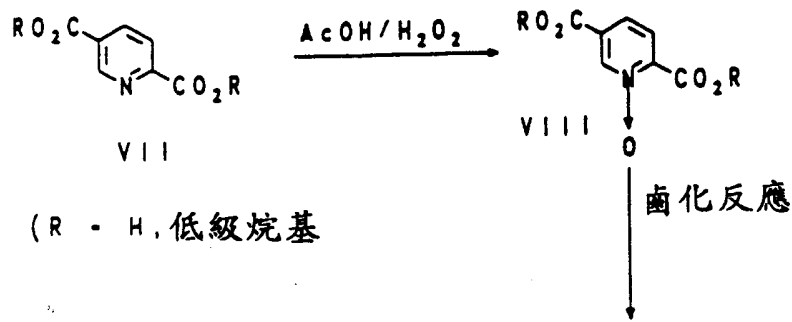
具式 XI 之吡啶-2-羧酸酯-5-羧酸酯類可製自，於酯化條件下，由具式 Xa(見 CA: vol. 68, 1968, 68840 h)之經取代之吡啶-2,5-二羧酸二酯製之。適當的反應條件為，例如，在硫酸存在下，以甲醇進行酯化，有必要選擇反應時間使完全酯化生成二酯產品僅發生於第二階段，或是將二酯類當作是副產品而分離。

式 XI 的化合物以胺類或醇轉變具式 XIV 之 5-羧酸衍生物(圖表 3)。

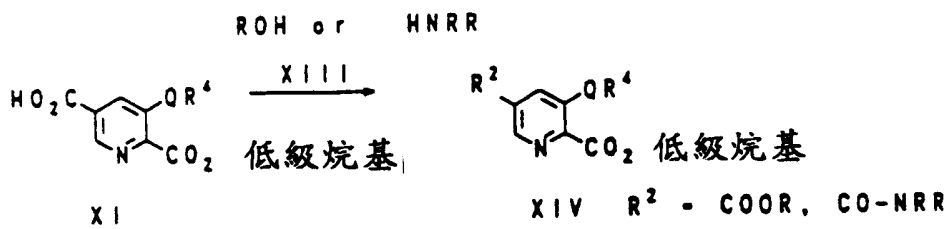
再將之水解成式 II 之化合物( $R^{23}$  為氫)，接著依類似於圖表 1 之方法反應。

五、發明說明 ( 54 )

圖表2:



圖表3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

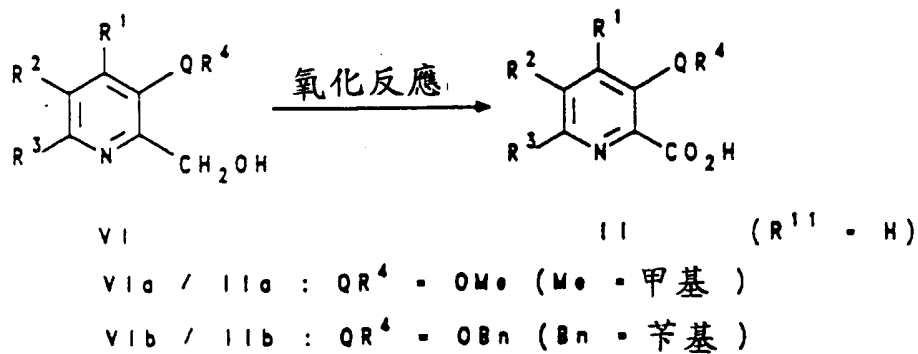
訂

線

五、發明說明 ( 55 )

揭示於EP-A-0 304 732，EP-A-0 321 385與EP-A-0 208 452之具式VIa的2-羥甲基吡啶，可被作為製備於第4位置帶取代基之衍生物(R<sup>1</sup>)的中間物。

圖表4



這些文件中也揭示以類似的方法可製得具式VIb之3-O-苄基衍生物。

式VIa與式VIb的化合物，可與氧化劑，較好為高錳酸鉀，於鹼性介質內反應以形成具式II的吡啶-2-羧酸衍生物(參考圖表4)。

經取代的吡啶-2-羧酸類的製備，有如，於DE-A-353 046所揭示者，及於J. Med. Chem. 1975, 18, pp.1-8, Villani et al. 揭示之3-(3-氯苯氧基)吡啶-2-羧酸與3-(3-甲基苯氧基)吡啶-2-羧酸；於J. Med. Chem. 1974, 17, pp. 172-181, French et al. 揭示之3,5-二乙氧基吡啶-2-羧酸；於J. Med. Chem. 1974, 17, pp.1065-1071, Blank et al. 揭示之3-甲基硫吡啶-2-羧酸與3-苄基硫吡啶-2-羧酸；以及於CH-PS 658 651中所揭示之3-甲氧基硫吡啶-2,5-二-羧酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 56)

式 I 的化合物為脯胺鹽 -4-羥化酶之抑制劑。此種酵素的抑制作用被 Kauleh 與 Günzler 描述 *Annel. Biochem.* 184, 219-297 (1990)。

此新穎的式 I 化合物具有極有價值的藥理特性，特別是具有抗纖維變性的活性。

此種抗纖維變性的效果可利用，例如藉四氯化碳引起之肝纖維病變之模式予以測定。做測定時，一星期二次，以溶解於橄欖油中之四氯化碳 (1 毫升/公斤) 處理。經口服用或經腹膜內注入溶解於適當可容忍的溶劑內之受試物質，一天一次，甚或二次。肝纖維病變化的程度藉組織學測定，並藉測定羥基脯胺酸測定肝臟中的膠原比例—如 Kivirikko 等人所述之方法 (*Anal. Biochem.* 19, 249 f.(1967))。纖維蛋白原的活性可藉放射線免疫測定膠原斷片及血清中的前膠原胜肽而定出。於此模式裡，本新穎的化合物於 1 至 100 毫克/公斤的濃度下即有活性。

纖維蛋白原的活性可藉放射線免疫測定法，測定血清中，膠原類型 III 的 N-端前胜肽或膠原類型 IV (7s 膠原或類型 IV 膠原 NC<sub>1</sub> 的 N-端或 C-端交聯領域。

進行測定時，係測定肝臟中之羥基脯胺酸、前膠原胜肽，7s 膠原與類型 IV 膠原 NC<sub>1</sub>，肝臟取自：

- a) 未經處理的老鼠 (對照組)
  - b) 被施用四氯化碳的老鼠 (四氯化碳對照組)
  - c) 先被施用四氯化碳，再經施用本新穎的化合物的老鼠
- (此種試驗法係描述於 Rouiller, C., *Experimental toxic injury of the*

## 五、發明說明 ( 57)

liver; in The Liver, C. Rouiller, vol. 2, 5. 335 to 476, New York, Academic Press 1964)。

本新穎的化合物也可於下述系統中證明具有活性。

活體中肝的脯胺醯-4-羥化酶之抑制作用：

此模式是用於證明在活體內對脯胺醯-4-羥化酶之急  
性抑制作用。試驗時採用兩種性別之老鼠(健康的或被引  
發肝的纖維變性病者)，予以施用(經腹膜內、經靜脈或經  
口)受試物質或相關的載劑，其後施用 $^{14}\text{C}$ -L-脯胺酸( $250\ \mu\text{Ci}$ /公斤體重)，係經由腹膜內注入。再行第二次腹膜內注  
射，注入 $^{14}\text{C}$ -L-脯胺酸( $250\ \mu\text{Ci}$ /公斤體重)。最後，於以戊  
基巴比妥麻醉下，將動物放血並取出肝臟。以胃蛋白酶消  
化並依已公開的方法(參考資料1與2)，使用硫酸銨進行分  
次沈澱，將肝膠原純化。將經過純化的肝膠原水解，使用  
離子交換層析，藉胺基酸分析而定出 $^{14}\text{C}$ -L-羥基脯胺酸與  
 $^{14}\text{C}$ -L-脯胺酸之量。如果脯胺醯-4-羥化酶受抑制時，其  
 $^{14}\text{C}$ -羥基脯胺酸/ $[^{14}\text{C}$ -羥基脯胺酸+ $^{14}\text{C}$ -脯胺酸]的比值將  
會減少。以2,2'-二吡啶基為對照物質。(1: Chojkier, M. 1986,  
Hepatocyte collagen production in vivo in normal rats, J. Clin. Invest.  
78: 333-339 and 2: Ogata I., et al. 1991, Minor contribution of  
hepatocytes to collagen producton in normal and early fibrotic livers,  
Hepatology 14: 361-367)。

細胞培養物中的脯胺醯-4-羥化酶之抑制作用：

以下述細胞類型進行此種在細胞培養物中的脯胺醯-4-  
羥化酶抑制劑的測試：

## 五、發明說明 ( 58)

正常的人類皮膚纖維母細胞，(NHDF)，老鼠肝的上皮細胞，(參考資料 1)與老鼠肝的原脂肪儲存細胞(參考資料 2)。試驗時，將細胞於抑制劑存在下培養。同時，此期間新形成的膠原經新陳代謝標識以  $4\text{-}^3\text{H-L-}$ 脯胺酸與  $^{14}\text{C-L-}$ 脯胺酸。然後使用 Chojkier 等人的方法(參考資料 3)，測定受試物質對膠原的羥化程度之影響。以 2,2'-二吡啶基為對照物質。(1: Schrode, W., Mecke, D., Gebhard, R. 1990, Induction of glutamine synthetase in periportal hepatocytes by co-cultivation with a liver epithelial cell line, Eur. J. Cell Biol. 53: 35-41; 2. Blomhoff, R., Berg T. 1990, Isolation and cultivation of rat liver stellate cells, Methods Enzymol. 190: 59-71; and 3.: Chojkier, M. Peterkofsky, B. Bateman, J. 1980, A new method for determining the extent of proline hydroxylation by measuring changes in the ration of [ $4\text{-}^3\text{H}$ ]: [ $^{14}\text{C}$ ] proline in collagenase digests, Anal. Biochem. 108:385-393)。

式 I 的化合物可被作成藥理製劑型式之藥物，其內含有這類化合物及適當可容許之製藥賦型劑。這類化合物可當藥品使用，例如呈藥理製劑，其內含有這些化合物混合著製藥上的，有機或無機賦形劑，方便供外用、經皮下或非經胃腸施用，例如，使之混合上水、阿拉伯膠、明膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石粉、植物油、聚乙二醇、凡士林等等。

使用時，其可經口服施用，劑量為 0.1-25 毫克/公斤/天，較好為 1-5 毫克/公斤/天，非經腸之給藥時，劑量為 0.01-5

## 五、發明說明 ( 59 )

毫克/公斤/天，較好為0.01-2.5毫克/公斤/天，特別是0.5-1.0毫克/公斤/天。嚴重情況下，劑量可酌予增加。然而很多情況下，少量劑量已足夠。這些數據係以體重約為75公斤的成年人為參考。

本式1的新穎化合物係經取代的雜環羧酸甘胺醯胺類，較好為下面舉例說明之吡啶2-羧酸甘胺醯胺類。此種指定模式可知係指經取代的N-羧基甲基吡啶-2-羧酸胺類。另種選擇為將它們歸之為經取代的N-(吡啶基-2-羧基)甘胺二酸類。

### 實例1

3-甲氧基-4(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a)2-甲基-3-甲氧基-4-氯吡啶 N-氧化物

將11.2克(80.5毫莫耳)的3-甲氧基-2-甲基-4(1H)-吡啶酮置於100毫升的磷氧氯化物中加熱迴流經十小時。接著將混合物濃縮並每次加入2毫升，共30毫升的甲苯；再予濃縮，將殘存物溶解於150毫升的水，以碳酸鉀將混合物的pH調至11；再以二氯甲烷萃取，將有機層水洗、乾燥、除去溶劑。

依標準狀態，由淺棕色油質物(9克)，使用溶解於二氯甲烷內的間-氯過苯酸，可得8克的產品，熔點88-89°C(得自石油醚)。

b)2-甲基-3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶 N-氧化物

於-20°C，氮氣層攪拌中，將6.7克的特丁醇鉀分批加入至20毫升的三氟乙醇內。待反應混合物的溫度升至0°C

## 五、發明說明 ( 60 )

後，加入5.2克(30毫莫耳)的2-甲基-3-甲氧基-4-氯吡啶 N-氧化物。將混合物加熱迴流三小時，冷卻至室溫後，再加入3.45克的特丁醇鉀，予以加熱迴流二小時。冷卻後，加入40毫升的水，以二氯甲烷萃取；經硫酸鎂乾燥後，真空下除去溶劑。令所得油質產品進行下一步反應。

### c)3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-羧基甲基吡啶

將8克(33.8毫莫耳)的上述化合物溶解於16毫升的冰醋酸中，於80°C下，攪拌中，加入24毫升的乙酸酐。於110°C下將反應混合物加熱二小時後，冷卻至80°C；再逐滴加入40毫升的甲醇。接著將混合物行真空濃縮，油狀殘存物加至75毫升的2N氫氧化鈉之甲醇液，將混合物攪拌30分鐘。接著以活性碳處理，並予過濾、行真空濃縮，加水50毫升，以二氯甲烷萃取；萃取物經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後，濃縮之，以二異丙醚處理殘存物，可得3.9克的產品，為無色結晶，熔點107-108°C。

### d)3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶-2-羧酸

將0.8克(3.3毫莫耳)的上述醇化合物，溶解於由氫氧化鉀(0.3克)及25毫升水所成溶液內，並於100°C下，攪拌中，分批加入1.6克的高錳酸鉀。待褪色後，將熱反應混合液中的二氧化錳予以吸引濾除並以熱水洗過兩遍；真空下將濾液濃縮成原體積的三分之一，以濃鹽酸將其pH調至1後，減壓濃縮之以無水乙醇處理殘存物，濾除不溶解之物，從濾液可製得0.73克的產品，熔點157°C。

### e)3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶-2-羧酸(甘胺醯胺乙基

## 五、發明說明 ( 61)

## 酯)醯胺

將 0.58 克 (2.3 毫莫耳) 的上述羧酸懸浮於 100 毫升的無水四氫呋喃裡，其後，在 20°C 下，邊攪拌，邊加入 322 毫克 (2.3 毫莫耳) 的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，0.64 毫升 (5 毫莫耳) 的 N-乙基嗎啉，350 毫克 (2.6 毫莫耳) 的 1-羥基-1H-苯並三唑與 537 毫克 (2.6 毫莫耳) 的 N,N'-二環己基碳化二亞醯胺，攪拌 20 小時。將少量不溶解物質予以濾除，濾液行真空濃縮；殘存物溶解入乙酸乙酯，濾除不溶解之物質；使濾液與 100 毫升飽和的碳酸氫鈉水溶液一起攪拌，將有機層乾燥、行真空濃縮；利用二異丙醚使殘存物析出結晶，可得 0.45 克的無色結晶產品，熔點 80-82°C。

f) 在 20°C 下將 0.4 克 (1.2 毫莫耳) 的上述酯加在 50 毫升，1.5N 的氫氧化鈉之甲醇溶液，攪拌 30 分鐘。行減壓濃縮後，將殘存物溶解於 50 毫升水；以鹽酸將其 pH 調至 1 後，濾除少量不溶解的物質；於真空下將濾液濃縮，以無水乙醇處理殘存物；濾除不溶解之物，濃縮後以二乙醇使之析出結晶，可製得 0.32 克如標題所示產品，熔點 163-165°C (產生氣泡)。

## 實例 2

## 4-氯-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## a) 4-氯-2-羥基甲基-3-甲氧基吡啶

將 30 克 (173 毫莫耳) 的 4-氯-3-甲氧基-2-甲基吡啶 N-氧化物 (參考實例 1a) 溶解於 100 毫升的乙酸酐，然後於 110°C 下攪拌二小時。混合物冷卻至 80°C 後，逐滴加入 200 毫升的甲醇；然後將混合物沸騰十五分鐘，冷卻後，行真空濃

## 五、發明說明 ( 62 )

縮，殘存物溶解入甲醇，將混合物導入300毫升的1.5N氫氧化鈉甲醇溶液，在20°C下予以攪拌30分鐘後，行真空濃縮；殘存物置入水中，以二氯甲烷萃取三遍，有機層經乾燥、濃縮後，利用石油醚處理殘存物，可得23克產品，熔點64-66°C。

### b) 4-氯-3-甲氧基吡啶-2-羧酸

將8.65克(50毫莫耳)的上述醇，溶解於由0.8克氫氧化鉀及60毫升水所成混合溶液內，並於60°C下，攪拌下，分批加入高錳酸鉀至不再褪色(12克，75毫莫耳)。於60°C經一小時後，吸引濾下反應混合液中的二氧化錳並以熱水洗過；真空下將濾液濃縮成200毫升並於冷卻下，以濃鹽酸將其pH調至1，隨著冷卻，可析出結晶。以石油醚處理母液，可再製得產品，總量為4.2克，熔點116-117°C(產生氣泡)。

### c) 4-氯-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(甘胺鹽基乙基酯)鹽胺

將4.7克(25毫莫耳)的上述羧酸懸浮於200毫升的無水二氯甲烷中，其後於相繼加入3.5克(25毫莫耳)的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，6.4毫升(50毫莫耳)的N-乙基嗎啉，3.8克(28毫莫耳)的1-羥基-1H-苯並三唑與5.15克(25毫莫耳)的N,N'-二環己基碳化二亞醯胺，其後在20°C下攪拌20小時。將不溶解物質予以濾除，濾液與飽和的碳酸氫鈉水溶液振搖後，將有機層乾燥、行真空濃縮。殘存物(6克油質物)經矽膠層析，以乙酸乙酯流洗，可得5.4克的油質產品。

d) 將上述乙基酯進行水解可得標題所示化合物。進行時，

## 五、發明說明 ( 63)

是在20°C下，攪拌下，將0.7克(2.6毫莫耳)的此種酯溶解於50毫升的甲醇/水(3:1)內，其後加入170毫克(7毫莫耳)的氫氧化鋰。30分鐘後，將混合物行真空濃縮；以濃鹽酸將其pH調至1，在真空下行真空濃縮；以無水乙醇處理殘存物二次並將之濃縮，濃縮後以熱乙酸乙酯處理，所得不定形的殘存物經油壓泵乾燥，可製得0.31克如標題所示產品。

### 實例3

4-丁基氧-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

熔點137-139°C(帶有氣體產生，得自四氫呋喃)

實例4-16依類似方法製之。

### 實例4

3,4-二甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例5

3-乙基氧-4-(3-甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例6

4-己基氧-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例7

3-甲氧基-4-(3-甲基-1-丁基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例8

4-(4-氟苄基氧)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例9

3-甲氧基-4-(4-三氟甲基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例10

3-甲氧基-4-(2,2,3,3,3-五氟丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 五、發明說明 ( 64)

### 實例11

4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基氧)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例12

4-(3-甲氧基苄基氧)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例13

3-乙基氧基-4-(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例14

4-丁基氧基-3-乙基氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例15

3-甲氧基-4-(苄氧基乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例16

3-乙基氧-4-苄基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例17

3,6-二甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a)3,6-二甲氧基-2-甲基吡啶N-氧化物

將 1.15 克 (50 毫莫耳) 的鈉，溶解於 100 毫升的無水甲醇內後，於 20°C 下，邊攪拌，邊加入 7.4 克 (40 毫莫耳) 的 3-甲氧基-2-甲基-6-硝基吡啶 N-氧化物。其後將混合物加熱迴流三小時，冷卻後，予以減壓濃縮；將殘存物溶解於水，以二氯甲烷萃取；將有機層乾燥、濃縮，利用二異丙醚使殘存物析出結晶，可得 7 克的產品，熔點 63-65°C。

b)3,6-二甲氧基-2-羥基甲基吡啶

將 7 克 (41.4 毫莫耳) 的上述化合物，依實例 1c) 的方法，使之與冰醋酸/乙酸酐反應，利用 1.5N，溶解於甲醇中的氫

## 五、發明說明 ( 65)

氧化鈉溶液將所得的乙酸酯水解。可得5.6克油質產品，以之進行c)的下一步反應。

### c)3,6-二甲氧基吡啶-2-羧酸

將5.6克(33毫莫耳)的上述化合物與2.4克的氫氧化鉀，一同溶解於150毫升的水，其後，在60°C下，邊攪拌，邊分次加入15克(100毫莫耳)的過錳酸鉀。其後將生成的二氧化錳經吸引過濾除去，以熱水洗過兩遍；將併合的水層濃縮成100毫升，以冰冷卻下，利用濃鹽酸的水溶液將其pH調至1後，減壓濃縮之；以乙酸乙酯及乙醇處理殘存物，濾除不溶解之物，將濾液再次濃縮。利用二乙醚使殘存物析出結晶，可得4克產品，熔點131-132°C(產生氣泡)。

### d)3,6-二甲氧基吡啶-2-羧酸(甘胺鹽基乙基酯)鹽胺

將2.2克(12毫莫耳)的上述羧酸懸浮於300毫升的無水二氯甲烷中，其後於攪拌下，加入1.68克(12毫莫耳)的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，3.25克(25毫莫耳)的N-乙基嗎啉，1.62克(12毫莫耳)的1-羥基-1H-苯並三唑與5.2克(12毫莫耳)的N-環己基-N'-(2-嗎啉基乙基)碳化二亞鹽胺甲基對甲苯磺酸酯，其後在20°C下攪拌20小時，將少量不溶解物質以濾除，濾液以水振搖一次後再以飽和的碳酸氫鈉水溶液處理；將有機層乾燥、行真空濃縮，利用二異丙醚使殘存物析出結晶，可得2克的產品，熔點93-95°C。

e)在20°C下，使用120毫克的氫氧化鋰，在60毫升的甲醇/水(3:1)內，將0.6克(2.24毫莫耳)的上述乙基酯予以水解可得如標題所示化合物。於減壓下濃縮後，將殘存物酸化後，

## 五、發明說明 ( 66)

於 20°C 下以四氫吡喃萃取；將濾液行真空濃縮，利用二乙醚使殘存物析出結晶，可得 0.14 克如標題所示化合物。熔點 130°C (分解)，為一種強吸濕性物質。然後將粘稠的反應混合物各以 50 毫升的熱丙酮萃取三次，利用二乙醚令此粘稠殘存物析出結晶。可再得 0.35 克如標題所示化合物，熔點 155°C (分解)。

### 實例 18

3,5-二乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例 19

3-甲氧基-6-(3-甲基-1-丁基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

熔點 105-107°C (得自鹽酸水溶液，pH 3-4)

### 實例 20

3-苄基氧-4-(3-乙基氧丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

熔點 118-120°C (得自丙酮)

依  $^1\text{H}$  NMR 之數據，產品含有約 15% 的 3-羥基衍生物。

### 實例 21

3-苄基氧-4-己基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

熔點 130-132°C (得自鹽酸水溶液)

### 實例 22

6-(2-丁氧基乙基氧)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例 23

6-(2-環己基)乙基氧-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

熔點 70°C (自 50°C 起燒結，得自鹽酸水溶液，pH 3)

### 實例 24

## 五、發明說明 ( 67)

3-乙基氧-6-甲基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例25

6-苄基氧-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例26

3-苄基氧吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

熔點142-144°C

實例27.1

3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

為不定形物質，由水解3-甲氧基吡啶-2-羧酸(甘胺鹽基乙基酯)鹽胺可得，熔點141-142°C(產生氣泡，得自二乙醚)。

此乙基酯係由4-氯-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(甘胺鹽基乙基酯)鹽胺(見實例2c)，經催化氫解反應而來，後者是得自4-氯-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(熔點為119-120°C，得自4-氯-3-甲氧基-2-甲基吡啶N-氧化物與乙酸酐/冰醋酸反應，接著氧化2-羥基甲基吡啶衍生物(見實例2a, b)與甘胺酸乙基酯鹽酸鹽。

實例27.2

3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺鹽酸鹽

a)4-氯-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(甘胺鹽苄基酯)鹽胺

依類似於實例90a)的方法，由4-氯-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(參考實例2b)，甘胺酸苄基酯甲苯磺酸鹽，N-乙基嗎啉，1-羥基-1H-苯並三唑與CMC製得，熔點57-58°C。

b)如標題所示化合物可利用鈉附碳(10%)，將上述產品置甲

## 五、發明說明 ( 68 )

醇/四氫呋喃(1:1)內，於氫化反應容器中進行氫化。於除去催化劑後，再除去溶劑，利用丙酮使產品析出結晶，熔點為168°C(起泡)。

### 實例28

3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

### 實例29

3-丙基氧吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

### 實例30

3-丁基氧吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

a)3-正丁基氧吡啶-2-羧酸

於20°C，攪拌下，將6克(150毫莫耳)的NaH(60%，置礦物油內)，分次加至溶解於150毫升N,N-二甲基乙醯胺的9.8克(70毫莫耳)的3-羥基吡啶-2-羧酸內。三十分鐘後，逐滴加入15毫升(140毫莫耳)的丁基溴，於95°C與125°C的溫度間將混合物加熱2.5小時。冷卻後，予以行真空濃縮，經碳酸氫鈉水溶液處理並以二氯甲烷萃取；乾燥後，於矽膠上進行層析純化，以乙酸乙酯流洗。

將所得13克油質產品置入250毫升的1.5N氫氧化鈉的甲醇溶液內，於20°C下將混合物攪拌30分鐘後行真空濃縮；將殘存物溶解於200毫升的水中，所得混合物以二氯甲烷萃取後，利用濃鹽酸的水溶液將水溶液相的pH調至1；行真空濃縮，以乙酸乙酯處理後再以無水乙醇處理。再將之濃縮。利用丙酮使殘存物析出結晶，可得9.3克產品(熔點93-95°C)，依其<sup>1</sup>H NMR光譜，仍含有約20%的3-羥基比定-2-

## 五、發明說明 ( 69)

羧酸。

b)於20°C，攪拌下，將2.8克(20毫莫耳)的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，5.2毫升(40毫莫耳)的N-乙基嗎啉，2.7克(20毫莫耳)的1-羥基-1H-苯並三唑與3.0毫升(20毫莫耳)的N,N'-二異丙基碳化二亞胺，加至溶解於200毫升無水四氫呋喃與100毫升無水乙腈的4克(20毫莫耳)的上述產品，再於20°C下將混合物攪拌20小時。

處理後(以碳酸氫鈉溶液處理，除去沈澱的二異丙基脲)，可得3.5克油質產品，其仍含在N,N'-二異丙基脲中，接著於矽膠柱層層析，先以乙酸乙酯/正庚烷1:1，再以純乙酸乙酯流洗可得。

於20°C下，攪拌下，將此混合物導入150毫升的1.5N氫氧化鈉之甲醇溶液，再予攪拌30分鐘。經真空濃縮置於水中；再以200毫升的二氯甲烷萃取水溶液層，利用濃鹽酸的水溶液將水溶液相的pH調至1後行真空濃縮；以無水乙醇處理，再以N,N-二甲基甲醯胺處理，濾除不溶解之物質，將之濃縮，利用乙酸乙酯使殘存物析出結晶，可由醇相得1.65克如標題所示化合物產品(依其<sup>1</sup>H NMR知其略含雜質，熔點170°C，有氣泡產生)，另可由二甲基甲醯胺層製取得0.63克產品(熔點182°C，有氣泡產生)。

實例31

3-(4-氯苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a) 4-氯苄基3-(4-氯苄基氧)吡啶-2-羧酸酯

依實例30a)的類似方法，使8.4克(60毫莫耳)的3-羥基吡

五、發明說明(70)

註冊  
補正

吡啶-2-羧酸，利用5.2克(約130毫莫耳，60%)的氫化鈉與19.3克(120毫莫耳)的4-氯苄基氯，在N,N-二甲基乙醯胺內進行烷基化反應(3小時，110°C)。於減壓下濃縮並以碳酸氫鈉水溶液處理後，殘存物置於矽膠上進行層析，以乙酸乙酯/正庚烷(1:1)流洗，將適當的劃分用二異丙醚使析出結晶，可得14.8克的產品，熔點92-94°C。

b)3-(4-氯基苄基氧)吡啶-2-羧酸

利用200毫升的1.5n氫氧化鈉之甲醇溶液將9.7克(25毫莫耳)的上述酯予以水解(24小時，20°C)。處理後(經濃縮、溶入水中、以二氯甲烷萃取及予以酸化)，可得6.5克的產品，熔點144°C(得自水，分解)。

c)3-(4-氯基苄基氧)吡啶-2-羧酸(甘胺醯基乙基酯)醯胺

依實例17d)的方法，令3.2克(12毫莫耳)上述的吡啶羧酸，與1.7克(12毫莫耳)的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，1.62克(12毫莫耳)的1-羥基-(1H)-苯並二唑，3.3毫升(25毫莫耳)的N-乙基嗎啉及5.2克(12毫莫耳)的N-環己基-N'-(2-嗎啉基乙基)碳化二亞胺甲基-對甲苯磺酸酯反應，處理後，利用二異丙醚使析出結晶，可得3.0克的產品，熔點106-108°C。

d)將上述的乙基酯予以水解可得如標題所示化合物。將120毫克(6毫莫耳)的氫化鋰加至溶解於60毫升甲醇/水(3:1)的0.9克(2.5毫莫耳)乙基酯，於20°C下攪拌一小時後，行真空濃縮，將所得水溶液層pH調整至3；吸引濾除沈澱，以水洗過後，真空乾燥之，可得0.52克的如標題所示化合物，熔點155-157°C。

## 五、發明說明 ( 71)

## 實例32

## 3-(3-甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## a)3-(3-甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸3-甲氧基苄基

依實例 38a) 的類似方法，可得 10 克無色油質產品，可進行下一步反應，由 8.4 克 (60 毫莫耳) 的 3-羥基吡啶-2-羧酸與 3-甲氧基苄基氯反應，於矽膠上進行層析。

## b)3-(3-甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸

將 10 克的上述酯置於 300 毫升的 1.5N，氫氧化鈉之甲醇溶液中進行水解，可得 7.5 克產品，熔點 147°C (分解，得自鹽酸水溶液)。

## c)3-(3-甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸(甘胺醯基乙基酯)醯胺

依實例 31c) 的類似方法，以 3.2 克 (12 毫莫耳) 的上述羧酸反應可得 3.6 克油質粗製品，依  $^1\text{H NMR}$  光譜看出，仍含在 N-乙基嗎啉內。由之製取之純物質 (得自二異丙基醚 / 乙酸乙酯)，其熔點為 135-137°C)。

d) 使用置於 60 毫升甲醇之 0.4 克氫氧化鈉將 2.1 克 (6 毫莫耳) 的上述產品予以水解。接著將反應液酸化至 pH3，可得 1.6 克如標題所示化合物，為無色結晶物質，熔點 89-91°C (得自鹽酸水溶液)。

## 實例33

## 3-(2-苄基乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺鈉鹽

## a)3-(2-苄基乙基氧)吡啶-2-羧酸

依實例 30a) 的類似方法，利用溶解於 N,N-二甲基乙醯胺內的 NaH/2-苄基乙基溴，進行烷基化反應，經柱層層析

## 五、發明說明 ( 72)

純化後的 10 克產品，依類似於實例 30a) 的方法，使用氫氧化鈉之甲醇溶液進行水解，可得 3 產品，熔點 145°C (起泡，得自丙酮)，依  $^1\text{H}$  NMR 光譜看出，含有約 25% 的 3-羥基吡啶甲酸。

### b) 3-((2-苯基乙基)氧)吡啶-2-羧酸(甘胺鹽乙基酯)鹽胺

依實例 30b) 的類似方法，將 2.9 克的上述化合物與甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，N-乙基嗎啉，1-羥基-1H-苯並三唑與 N,N-二環己基碳化二亞胺。處理後，於矽膠上使用乙酸乙酯層析，3-羥基吡啶-2-羧酸(甘胺鹽乙基酯)鹽胺之副產物會先行流出，從適當的劃分利用石油醚可析出結晶；1.1 克(熔點 86-88°C，在 UV 光下具強螢光)。其後從適當的劃分用二異丙醚可析出 1.7 克的產品之結晶，熔點 73-75°C。

c) 使用 100 毫升，1N 的氫氧化鈉之甲醇液將 0.99 克 (3 毫莫耳) 的上述乙基酯予以水解，可製取如標題所示化合物。將反應混合物置於 20°C 下攪拌一小時後，濃縮之，將殘存物溶解於少量水中；以二氯甲烷萃取後以冰冷卻著下，以濃鹽酸將水溶液酸化至 pH1 後，於真空下進行濃縮；以四氫呋喃萃取殘存物二次並將萃出物濃縮；將之溶解於少量的水/四氫呋喃 (1:1) 中，加進 252 毫克 (3 毫莫耳) 的碳酸氫鈉，將混合物濃縮至幾乎乾，再以無水乙醇使其結晶。可得 0.38 克如標題所示鈉鹽之化合物，熔點 >300°C。

### 實例 34

3-(4-三氟甲基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

熔點 161-163°C (得自鹽酸水溶液，pH3)

## 五、發明說明 ( 73)

## 實例35

3-(4-丙基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺鈉鹽

熔點108°C(分解，得自二異丙基醚)

## 實例36

3-(4-氟苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

熔點135-138°C(得自鹽酸的水溶液，pH3-4)

## 實例37

3-(4-(2-(4-甲氧基苄基)乙基胺基)羰基)苄基氧)吡啶-2-羧酸二甘胺鹽胺

熔點168-170°C(得自二氯甲烷)

下述38-64之諸實例可依類似方法製之：

## 實例38

3-(2,4-二氯苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例39

3-(3-氟苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例40

3-(3-氯苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例41

3-(3,4-二氯苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例42

3-(3-三氟甲基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例43

3-(4-三氟甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例44

五、發明說明 ( 74 )

3-(3-乙氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例45

3-(4-氟基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例46

3-((2-吡啶基甲基)氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺鹽酸鹽

實例47

3-((3-吡啶基甲基)氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺鹽酸鹽

實例48

3-((4-吡啶基甲基)氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺鹽酸鹽

實例49

3-((2-噻吩基甲基)氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例50

3-(3,5-二甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例51

3-環己醯氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例52

3-(3-苯基丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例53

3-(4-苯基丁基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例54

3-(((4-甲氧基-2-吡啶基)甲基)氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例54

3-(((4-乙氧基-2-吡啶基)甲基)氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例56

五、發明說明 ( 75)

3-甲基硫吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例57

3-苄基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例58

3-(3-氯苯氧基)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例59

3-(3-甲氧基苯氧基)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例60

3-苯氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例61

3-丁基氧基吡啶-2-羧酸L-丙胺鹽胺

實例62

3-丁基氧基吡啶-2-羧酸D-丙胺鹽胺

實例63

3-苄基氧吡啶-2-羧酸 $\beta$ -丙胺鹽胺

實例64

3-(3-甲基丁基氧)吡啶-2-羧酸L-白胺鹽胺

實例65

4-甲氧基異喹啉-3-羧酸甘胺鹽胺

a)3-正丁基氧吡啶-2-羧酸

依所述方法(M. Suzuki 等人, Synthesis 1978, 461)製備1,2-二氫4-羥基-1-氧異喹啉-3-羧酸甲酯。

b)由a), 使用(二甲基矽烷基)-二氫雜甲烷於甲醇/乙腈中製備1,2-二氫-4-甲氧基-1-氧異喹啉-3-羧酸甲酯, 熔點177-179

### 五、發明說明 ( 76 )

°C(乙酸乙酯/庚烷)。

c)使用磷氧化物，由b)製備1-氯-4-甲氧基異喹啉-3-羧酸甲酯，熔點108°C(乙酸乙酯)。

d)由c)，使用氫/Pd/C製備4-甲氧基異喹啉-3-羧酸甲酯，熔點129°C(得自甲基四丁基醚)。

e)由d)，經水解製備4-甲氧基異喹啉-3-羧酸，熔點185-189°C(得自鹽酸水溶液)。

f)由e)，使用甘胺酸甲基酯鹽酸鹽，DCC，HOBT，THF與NEM，製備4-甲氧基異喹啉-3-羧酸(甘胺酸甲基酯)醯胺，為油質物質(粗製品)。

g)將前述甲基酯予以水解可得如標題所示化合物(得自鹽酸水溶液)，熔點147°C。

依類似製法，分別由相關的異喹啉-3-羧酸類或其5,6,7,8-四氫衍生物類，可製得實例66至76之化合物：

實例 66

4-乙氧基異喹啉-3-羧酸甘胺酸醯胺

實例 67

4-丙基氧基異喹啉-3-羧酸甘胺酸醯胺

實例 68

4-(3-甲基丁基氧)異喹啉-3-羧酸甘胺酸醯胺

實例 69

4-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸甘胺酸醯胺

實例 70

4-(3-甲基丁基氧)-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸甘胺酸醯胺

五、發明說明 ( 77)

實例 71

4-乙氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸甘胺醯胺

實例 72

4-苄基氧-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸甘胺醯胺

實例 73

4-苄基氧異喹啉-3-羧酸甘胺醯胺

實例 74

4-(3-甲氧基苄基氧)-5,6,7,8-四氫異喹啉-3-羧酸甘胺醯胺

實例 75

7-溴-4-甲氧基異喹啉-3-羧酸甘胺醯胺

實例 76

7-甲氧基-4-甲氧基異喹啉-3-羧酸甘胺醯胺

實例 77

3-甲氧基-6-((3-甲基丁基氧)甲基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 77

3-甲氧基-6-((3-甲基丁基氧)甲基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 78

3-甲氧基-6-((環己基氧)甲基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 79

3-甲氧基-6-苄基氧基甲基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例80至91係依圖表1, 2, 3所述製法製備。

實例 80

5-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

於20°C下, 利用50毫升的1N溶解於甲醇內的氫氧化鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 78 )

將 270 毫克，得自實例 81 的標題化合物予以水解。三十分鐘後，將混合物行真空濃縮，殘存物溶解於 50 毫升的水中；以二乙醚萃取此混合物，以濃鹽酸將水溶液層的 pH 調至 1 後，再行真空濃縮；利用與乙酸乙酯共沸除去水分，殘存物再以乙醇處理後濃縮之；利用二乙醚使殘存物析出結晶。可得如標題所示化合物 230 毫克，熔點 173°C (產生氣泡，於 170°C 燒結)，從其  $^1\text{HNMR}$  光譜看出，仍含有約 20% 的不純物質。

標題所示化合物也含在經水解的 0.45 克的 5-((1-丁醯氧基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-((1-丁醯氧基)羰基甲基)醯胺，熔點 80-81°C (得自石油醚)，使用 50 毫升的 1.5N 甲醇性氫氧化鈉水解，可得 0.23 克的標題所示化合物，熔點 198-200°C (得自乙醇性相經濃縮後的殘存物，以二乙醚結晶者)。從其  $^1\text{HNMR}$  及 MS 光譜看出，此物質含有約 5-10% 本身的乙基酯。

依類似方法可製得異構性的 2-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸-5-羧酸甘胺醯胺，熔點始自 65°C (從 45°C 起燒結，起泡，得自二乙醚，具吸濕性)。

## 實例 81

## 5-甲氧基羰基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a) 於 20°C 下，攪半中，將 12 克 (60 毫莫耳) 的二甲基吡啶-2,5-二羧酸酯懸浮於 30 毫升的冰醋酸裡，其後加入 13 毫升的過氧化氫 (35%)。一面攪拌，一面將混合物加熱至 100°C (內部溫度)，在 50°C 時形成澄清溶液。混合物於 100°C 下攪

## 五、發明說明 ( 79 )

拌90分鐘後，冷卻至 $20^{\circ}\text{C}$ ，吸引濾下結晶沉澱物，以水洗之；乾燥後，可得7.5克的產品，熔點 $160^{\circ}\text{C}$ (分解)。

## b)3-氯吡啶-2,5-二羧酸二甲酯

攪拌中，將17毫升的硫醯氯，35毫升的無水氯仿與1.5毫升的N,N-二甲基甲醯胺加熱至 $60^{\circ}\text{C}$ ，然後於此溫度下分次加入上述產品。此混合物繼續於 $60^{\circ}\text{C}$ 下再攪拌60分鐘，冷卻後，真空下除去溶劑與過多的反應試劑；加入二氯甲烷，吸引濾下N,N-二甲基甲醯胺 $\times\text{HCl}$ 錯合物，以二氯甲烷洗之。對母液於冷卻下加入約15毫升的三乙基胺與10毫升的甲醇，攪拌30分鐘。行真空濃縮後，將殘存物溶解於50毫升的水，以二氯甲烷萃取三次；將有機層乾燥並濃縮，殘存物經矽膠柱層層析，以正庚烷與正庚烷：乙酸乙酯(3:1)溶離。利用石油醚將適當的劃分處理，可得5.3克的結晶產品，熔點 $36-38^{\circ}\text{C}$ 。

## c)3-甲氧基吡啶-2,5-二羧酸

於 $20^{\circ}\text{C}$ 下，攪拌中，將53克(0.231莫耳)的上述二酯溶解於500毫升的甲醇中後，加入150毫升(0.81莫耳)的甲醇鈉溶液(溶解於甲醇，30%)，其間，溫度上升至 $30^{\circ}\text{C}$ 。將混合物加熱迴流4.5小時後，於 $20^{\circ}\text{C}$ 下加入300毫升的水，然後於 $35^{\circ}\text{C}$ 下攪拌30分鐘。真空下蒸餾除去過量的甲醇，冷卻下以半濃鹽酸之水溶液將水溶液相的pH調至2；經吸引濾下無色結晶產品，乾燥後為49克，熔點 $185^{\circ}\text{C}$ (產生氣泡)； $255^{\circ}\text{C}$ (分解)。

## d)3-甲氧基吡啶-2,5-二羧酸二甲酯，參考實例90a)

## 五、發明說明 ( 80 )

### e) 5-甲氧基羰基-3-甲氧基吡啶-2-二羧酸

所得化合物為異構性單甲基酯(參考實例 90a)之混合物，是利用甲醇性氫氧化鈉的稀溶液(0.54克的氫氧化鈉，13.5毫莫耳)將3.4克(15毫莫耳)的上述二酯經水解而得。除0.8克未經作用之二酯外，另可得1.8克的單酯混合物，熔點152°C。

### f) 5-甲氧基羰基-3-甲氧基吡啶-2-二羧酸(甘胺醯苄基酯)醯胺

於N-乙基嗎啉，1-羥基-1H-苯並三唑與CMC存在下，依類似於實例90b)之方法，令1.8克的上述混合物與2.9克(8.6毫莫耳)的甘胺酸苄基酯甲苯酸酯進行縮合。處理後，將2.3克的油質混合物置於矽膠柱層，以二氯甲烷溶離(達2%的甲醇在下)，可得0.82克的產品，熔點108°C。尚可分離得0.6克的油質異構物。

g) 將650毫克的上述苄基酯溶解於100毫升的四氫呋喃/甲醇(1:1)內，使用Pd/C，於氫化容器內進行氫化。吸引濾除催化劑後，將濾液濃縮，殘存物以二乙醚使之結晶。可得380毫克的無色結晶，熔點158-160°C。

### 實例 82

5-(3-戊基氧)羰基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例 83

5-環己基氧羰基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

### 實例 84

5-(正丁基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

五、發明說明 ( 81)

實例 85

5-(2-甲基-2-丁基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 86

5-(環己基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a)5-(環己基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸

依類似於實例 90b)之方法，由5-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸與環己基胺，可製得此產品，熔點 155°C (自 80°C 起燒結，得自鹽酸水溶液)。

b)5-(環己基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(甘胺醯乙基酯)醯胺

依類似於實例 90c)之方法，由上述化合物，可製得此產品，熔點 187°C 至 188°C (得自二乙醚)。

c)5-(環己基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸

依類似於實例 90c)之方法，將上述化合物進行水解，可製得如標題所示之無色結晶，熔點 110°C (起泡，於 240°C 變深-黑色)。

實例 87

5-(環己基胺基羰基)-3-乙基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 88

5-((2-苯基乙基)胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 89

5-((+)-脫氫松香基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a)5-((+)-脫氫松香醯基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸

(請先閱讀背面之注意(項再填寫本頁))

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 82 )

依類似於實例 90a) 之方法，由 5-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧(+)-脫氫松香醯基胺，可製得此產品。

b) 5-((+)-脫氫松香基胺基羧基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(甘胺醯基乙基酯)醯胺

依類似於實例 90c) 之方法，由上述化合物，可製得此產品，熔點自 150°C 起，起泡，於 120°C 時燒結(得自二乙醚)。

c) 依類似於實例 90d) 之方法，將上述化合物進行水解，可製得如標題所示化合物，熔點 215°C (於 150°C 燒結，得自鹽酸水溶液)。

### 實例 90

5-((2-(4-氟苯基)乙基)胺基羧基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a) 5-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯

將 10 克 (50.7 毫莫耳) 的 3-甲氧基吡啶-2,5-二羧酸 (實例 81c) 懸浮於 150 毫升的無水甲醇內，再加入 2 毫升的濃硫酸，將混合物加熱迴流三小時。真空下除去一半的甲醇，殘存物溶解至 400 毫升的冰水；吸引過濾下結晶，以水洗之；將殘存物溶解於 150 毫升的飽和之碳酸氫鈉水溶液內，以各 80 毫升的二氯甲烷萃取二次；冷卻下，以半濃鹽酸水溶液將碳酸氫鈉層的 pH 調成 1，吸引過濾下沉澱，予以乾燥。可得 5 克無色結晶物質，熔點 196-197°C。由二氯甲烷層可得 1.7 克的二甲基酯，熔點 53-55°C (得自石油醚)。

b) 5-(((2-(4-氟苯基)乙基)胺基)羧基)-3-甲氧基吡啶-2-羧

## 五、發明說明 ( 83)

## 酸

將3.2克5-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯懸浮於300毫升的無水二氯甲烷內，其後依次加入2.0毫升(15毫莫耳)的2-(4-氟苯基)-乙基胺，1.95毫升(15毫莫耳)的N-乙基嗎啉，2.2克(16.5毫莫耳)的1-羥基-1H-苯並三唑與6.35克(15毫莫耳)的N-環己基-N'-(2-嗎啉基乙基)碳化二亞胺甲基對甲苯磺酸酯(CMC)，將溫度維持於20°C並予攪拌著經24小時。濾除不溶解的物質，使用碳酸氫鈉水溶液、1N鹽酸水溶液及水，將有機層各萃取三次後，予以乾燥及濃縮。可得3.7克的甲基酯，熔點為168-169°C，將之溶解於150毫升的1.5N 甲醇性氫氧化鈉。三十分鐘後，將混合物濃縮並溶解於100毫升的水，以濃鹽酸水溶液將此混合物pH調成1；吸引過濾下結晶，以水洗過並予乾燥，可得3.4克的產品，熔點110°C(起泡，於75°C燒結)。

c)5-(((2-(4-氟苯基)乙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸)甘胺鹽基乙基酯)鹽胺

依類似於實例90a之方法，令上述化合物與1.4克(10毫莫耳)的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，N-乙基嗎啉，1-羥基-1H-苯並三唑與CMC反應，依類似的操作，自二異丙基醚中可析出2.8克的無色結晶，熔點為170-171°C。

d)於20°C下，於1.5N的甲醇性氫氧化鈉中將上述甘胺酸乙基酯進行水解，可得0.95克如標題所示之化合物，熔點206°C(起泡)，結晶於pH為3的水溶液介質中析出。

實例91

五、發明說明 ( 84 )

5-((2-(4-甲氧基苯基)乙基)胺基羰基)-3-乙基氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例92至105的化合物係由相關的式II經取代的吡啶-2-羧酸衍生物與甘胺酸乙基酯鹽酸鹽反應並接著將甘胺酸乙基酯化合物予以水解而得。

實例92

5-氯-3-乙基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例93

5-氯-3-甲基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例94

5-環己基氧-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例95

5-(3-甲基丁基)氧甲基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例96

5-苄基氧甲基-3-乙基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例97

3-((環己基)甲基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例98

3-((2-環己基)乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例99

3-((3-環己基)丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例100

3-(3-甲基丁基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例101

## 五、發明說明 ( 85 )

3-己基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例102

3-(4-乙基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例103

3-(4-苄基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例104

3-(4-丁基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例105

3-(4-特丁基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例106至188依實例80至91的類似方法製之。

實例106

5-甲氧基羰基-3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

a)依類似於實例81c)的方法，將3.5克(146毫莫耳)的鈉溶解於350毫升的2-甲基-1-丙醇(異丁醇)，再於20°C下，攪拌中，加入13.7克(55毫莫耳)的3-氯吡啶-2-羧酸乙基酯5-羧酸甲基酯(依類似於實例81b)之方法製備者)。然後於80°C攪拌90分鐘，冷卻後，行真空濃縮；殘存物溶解於200毫升的1N甲醇性氫氧化鈉裡，在20°C下攪拌。十五分鐘後，溶液變成混濁。加水直至得到澄清溶液後繼續攪拌一小時再行真空濃縮；以鹽酸水溶液將水溶液層調成酸性，吸引過濾下結晶，洗過後予以乾燥，可得10.6克的二元羧酸，熔點192°C(分解)。

b)3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2,5-二羧酸二甲酯

將上述產品進行酯化(甲醇/硫酸)後並予處理(水洗及以

## 五、發明說明 ( 86 )

乙酸乙酯萃取)。

c)5-甲氧基羰基-3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2-羧酸(甘醯基苄基酯)醯胺

將0.48克(12毫莫耳)的氫氧化鈉溶解於50毫升的甲醇，其後加至溶解於25毫升甲醇的3.2克(12毫莫耳)的上述二酯溶液內，再於65°C下攪拌混合物經90分鐘。其後於冷卻中，以鹽酸水溶液將水溶液層調成酸性並予真空濃縮除去甲醇，可得2.5克(100毫莫耳)的單酯混合物，依類似於實例90b之方法，置於250毫升的二氯甲烷內，於20°C下，與3.4克(10毫莫耳)的甘胺酸苄基酯甲苯磺酸鹽，1.4克(10毫莫耳)的1-羥基-(1H)-苯並三唑，2.6毫升(20毫莫耳)的N-乙基嗎啉與4.3克(10毫莫耳)的CMC一同攪拌24小時。

進行吸引過濾除去不溶解之物質，以碳酸氫鈉水溶液、稀鹽酸水溶液及水萃取濾液；將有機層予以乾燥、濃縮，利用矽膠柱層將殘存物進行層析，以正庚烷/乙酸乙酯(1:1)流洗。由適當的劃分可取得0.8克的無色產品，熔點103-105°C。也可得到1.1克的異構性粘稠產品。

d)此化合物可得自，將0.7克的上述化合物溶解於100毫升的四氫呋喃/甲醇(1:1)裡，使用鈀附碳(10%)於氫化容器內將之進行二小時之氫化後，濾除催化劑，將濾液濃縮；以二異丙醚使殘存物析出結晶，可得到0.45克的如標題所示化合物，熔點約為70°C(起泡)。

依類似方法可製得其異構性化合物，熔點約為60°C(起泡，得自二異丙基醚)。

五、發明說明 ( 87)

實例107

5-乙氧基羰基-3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例108

5-甲氧基羰基-3-(3-甲基-1-丁基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例109

5-乙氧基羰基-3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例110

5-乙氧基羰基-3-(1-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例111

5-乙氧基羰基-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例112

3-苄基氧-5-乙氧基羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例113

3-(4-氯苄基氧)-5-乙氧基羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例114

3-乙氧基羰基-3-(4-氯苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例115

3-乙氧基羰基-3-(4-(三氟甲基)-苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例116

5-乙氧基羰基-3-(4-(三氟甲基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例117

3-乙氧基羰基-3-(4-(2-丙基)-苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯

(請先閱讀背面之注意)項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 88)

胺

實例118

3-(4-乙氧基苄基氧)-5-乙氧基羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例119

5-甲氧基羰基-3-(3,4-二甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例120

5-乙氧基羰基-3-(2-(4-氟苄基)乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例121

5-乙氧基羰基-3-(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例122

3-環己基氧-5-乙基氧羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例123

5-乙氧基羰基-3-(萘基-2-甲基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例124

5-乙氧基羰基-3-(萘基-1-甲基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例125

5-羧基-3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

此化合物的製備，可將 0.3 克，實例 106 的化合物置於 50 毫升，1N 氫氧化鈉的甲醇溶液內，於 20°C 下進行水解。一小時後，將混合物行真空濃縮，以乙酸乙酯萃取；冷卻下，以鹽酸水溶液將水溶液層酸化後，濃縮之，再利用乙酸乙酯除去水分，殘存物以丙酮處理；將溶液

## 五、發明說明 ( 89)

濃縮，以石油醚使之結晶，可得 0.27 克的產品，熔點 80 °C(起泡)。

## 實例 126

5-羧基-3-(3-甲基-1-丁基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 127

5-羧基-3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 128

5-羧基-3-丙氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 129

5-羧基-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 130

3-苄基氧-5-羧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 131

5-羧基-3-(4-氯苄基氧)-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 132

5-羧基-3-(4-氯苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 133

5-羧基-3-((4-三氟甲基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 134

5-羧基-3-((4-三氟甲氧基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 135

5-羧基-3-(4-(2-丙基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 實例 136

5-羧基-3-(4-乙氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

## 五、發明說明 ( 90)

## 實例137

5-羧基-3-(3,4-二甲氧基苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例138

5-羧基-3-(2-(4-氯苄基)乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例139

5-羧基-3-(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例140

5-羧基-3-環己基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例141

5-羧基-3-(萘基-2-甲基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例142

5-羧基-3-(萘基-1-甲基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例143

5-羧基-3-戊基氧)羰基-3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2-羧酸  
甘胺醯胺

## 實例144

5-(3-戊基氧)羰基-3-(3-甲基-1-丁基氧)吡啶-2-羧酸甘胺  
醯胺

## 實例145

3-乙氧基吡啶-5-(3-戊基氧)羰基-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例146

5-(3-戊基氧)羰基-3-丙基氧吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例147

5-(3-戊基氧)羰基-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

五、發明說明 ( 91 )

實例 148

3-苄基氧-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 149

3-(4-氯苄基氧)-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 150

3-(4-氟苄基氧)-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 151

5-(3-戊基氧)羰基-3-((4-三氟甲基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘  
胺醯胺

實例 152

5-(3-戊基氧)羰基-3-((4-三氟甲氧基)苄基氧)吡啶-2-羧酸  
甘胺醯胺

實例 153

5-(3-戊基氧)羰基-3-(4-(2-丙基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺  
醯胺

實例 154

3-(4-乙氧基苄基氧)-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯  
胺

實例 155

3-(3,4-二甲氧基苄基氧)-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘  
胺醯胺

實例 156

3-(2-(4-氯苯基)乙基氧)-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘  
胺醯胺

## 五、發明說明 ( 92)

## 實例 157

5-(3-戊基氧)羰基-3-(2,2,2-三氟乙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺  
醯胺

## 實例 158

3-環己基氧-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例 159

3-(萘基-2-甲基氧)-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯  
胺

## 實例 160

3-(萘基-1-甲基氧)-5-(3-戊基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯  
胺

## 實例 161

5-(4-庚基氧)羰基-3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺  
醯胺

## 實例 162

5-(4-庚基氧)羰基-3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例 163

3-苜基氧-5-(4-庚基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例 164

3-(4-氯苜基氧)-5-(4-庚基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例 165

3-(4-氯苜基氧)-5-(4-庚基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

## 實例 166

5-(4-庚基氧)羰基-3-(4-(2-丙基)苜基氧)吡啶-2-羧酸甘胺

## 五、發明說明 ( 93 )

醯胺

實例167

3-(2-甲基-1-丙基氧)-5-(5-壬基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺

醯胺

實例168

3-苄基氧-5-(5-壬基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例169

3-(4-氟苄基氧)-5-(5-壬基氧)羰基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例170

5-(5-壬基氧)羰基-3-(4-(2-丙基)苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺

醯胺

實例171

5-香葉草基氧羰基-3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例172

3-苄基氧-5-(香葉草基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例173

3-(4-氟苄基氧)-5-(香葉草基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺

胺

實例174

3-(4-氟苄基氧)-5-(香葉草基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺

胺

實例175

5-香葉草基氧羰基-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例176

五、發明說明 ( 94)

5-法呢基氧羰基-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 177

3-苜基氧-5-(法呢基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 178

5-法呢基氧羰基-3-(4-氟苜基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 179

5-法呢基氧羰基-3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 180

3-甲氧基-5-(松香基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 181

3-乙氧基-5-(松香基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 182

3-(2-丙基氧)-5-(松香基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 183

3-苜基氧-5-(松香基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 184

3-(4-氟苜基氧)-5-(松香基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 185

3-(3-甲氧苜基氧)-5-(松香基氧羰基)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 186

5-苜基氧羰基-3-(4-(2-丙基氧)苜基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例 187

## 五、發明說明 ( 95)

5-苄基氧羰基-3-(4-氟苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例188

5-丁基氧羰基-3-苄基氧吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例189

5-(((4-乙氧基苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺，類似於實例191

實例190

5-(((4-乙氧基苯基)胺基)羰基)-3-苄基氧吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

實例191

5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺鹽胺

a)5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯

將3.2克(15毫莫耳)的5-羰基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(參考實例90a)，依實例90b)的類似方法，使之與2.5克(15毫莫耳)的4-丁氧基苯胺及此例中所述的試劑反應，利用二乙醚使之結晶，可得3.9克的產品，熔點138-141°C。

b)5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸

將3.2克的上述酯，利用100毫升的1.5N氫氧化鈉的甲醇溶液於20°C下進行水解。由鹽酸水溶液可得2.7克的產品，熔點128-138°C，自120°C起燒結。

c)5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-((乙氧基羰基)甲基)鹽胺

### 五、發明說明 ( 96 )

將2.7克(7.8毫莫耳)的上述吡啶-2-羧酸在20°C下，攪拌中，置於500毫升的無水二氯甲烷內，加入1.1克(7.8毫莫耳)的甘胺酸乙基酯鹽酸鹽，3.0毫升(23.4毫莫耳)的N-乙基嗎啉，1.2克(8.6毫莫耳)的1-羥基-1H-苯並三唑與3.3克(7.8毫莫耳)的CMC。

將不溶解的物質濾除，有機層則相繼各以200毫升的水、碳酸氫鈉水溶液、1N鹽酸溶液與水萃取後，經硫酸鎂乾燥，行真空濃縮；利用二乙醇使殘存物析出結晶，可得2.4克的產品，熔點193-195°C。

d)將1.0克，上述的甘胺酸酯，於20°C下，置於100毫升的1.5N氫氧化鈉的甲醇溶液內水解，30分鐘後，將混合物行真空濃縮，殘存物溶解於水內；以二乙醚萃取並以鹽酸將水溶液層的pH調至3，經冰冷卻後，可得390毫克如標題所示之化合物結晶，熔點230°C，自193°C起燒結。

實192

5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-(4-氟苄基氧)吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實193

5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-苄基氧)吡啶-3-羧酸甘胺醯胺

實194

3-(2-甲基-1-丙基氧)吡啶-2,5-二羧酸二甘胺醯胺

熔點103-105°C(得自乙酸酯)

實195

## 五、發明說明 ( 97)

5-(二-N,N-乙基胺基羰基)-3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺，不定形物，依實例223的類似方法，由N,N-二乙基胺製之。

實例196

5-(N-苄基-N-甲基胺基羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例197

5-法呢基氧羰基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例198

5-香葉草基氧羰基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例199

5-(法呢基氧甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例200

5-(香葉草基氧甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例201

5-松香基氧甲基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例202

5-松香基氧甲基-3-乙氧基吡啶-2-羧酸甘胺醯胺

實例203

N-(羧基甲基)-4-甲氧基噁啉-3-羧醯胺

實例204至209係依類似於實例191之方法製備：

實例204

5-(((4-(1-己基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

a)5-(((4-(1-己基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲

### 五、發明說明 ( 98 )

酯，由5-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯與4-己基氧苯胺製之，熔點118-119°C(得自二乙醚)。

b)5-(((4-(1-己基氧)苯基)胺基)羧基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸，熔點160-162°C，自148°C起燒結(得自鹽酸水溶液/四氫呋喃)

c)5-(((4-(1-己基氧)苯基)胺基)羧基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-((乙氧基羧基)甲基)醯胺，依實例191c)的類似方法，由4.2克的上述化合物製之可得4.0克的產品，是利用二乙醚析出結晶者，熔點157-159°C。

d)將1.2克的上述酯，於20°C下，置於100毫升的1.5N氫氧化鈉的甲醇溶液內水解。將混合物行真空濃縮，殘存物溶解於水/四氫呋喃內，以鹽酸將之酸化至pH為1，將混合物行真空濃縮後，利用丙酮使之結晶，可得840毫克如標題所示之產品，熔點193-195°C。

#### 實例205

5-(((4-(1-癸基氧)苯基)胺基)羧基)-3-甲氧基氧吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

#### 實例206

5-(((4-(1-癸基)苯基)胺基)羧基)-3-甲氧基氧吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

a)5-(((4-(1-癸基)苯基)胺基)羧基)-3-甲氧基氧吡啶-2-羧酸N-((乙氧基羧基)甲基)醯胺，由5-(((4-正癸基-苯基)胺基)羧基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸(熔點160°C(分解))；得自鹽酸水溶液/THF)與甘胺酸乙基酯鹽酸鹽製之，熔點155-157°C(得

## 五、發明說明 ( 99 )

自二異丙醚)。

b) 將 1.5 克的上述酯置於 200 毫升的 1N 氫氧化鈉的甲醇溶液內進行水解，自鹽酸水溶液 / THF 可分離得 1.4 克產品，熔點 195°C (分解)。

## 實例 207

5-(((4-香葉草基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 實例 208

5-(((4-(1-辛基氧)苯基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 實例 209

5-(((3-(1-辛基氧)丙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 實例 210

5-((1-丁基氧)甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 實例 211

5-((1-己基氧)苯基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 實例 212

5-((1-辛基氧)甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 實例 213

5-((1-己-3-烯基氧)甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 實例 214

5-((1-癸基氧)甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

## 五、發明說明 ( 100 )

## 實例215

5-((1-十二基氧)甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

## 實例216

5-((1-十六基氧)甲基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

## 實例217

3-(4-(((+)-脫氫松香基胺基)羧基)苄基氧)吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

a)4-(((+)-脫氫松香基胺基)羧基)氯甲苯，由4-氯甲基苯甲酸與(+)-脫氫松香基胺基製之，熔點170-172°C(得自乙酸乙酯/庚烷(1:1))。

b)3-(4-(((+)-脫氫松香基胺基)羧基)苄基氧)吡啶-2-羧酸N-((乙基氧羧基)甲基)醯胺，熔點約為80°C(不定形物質，得自乙酸乙酯)。

c)將上述的酯水解可得如標題所示之化合物，熔點125°C(起泡，得自二異丙基醚)。

## 實例218

3-甲氧基喹啉-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

a)2-乙醯基-3-羥基喹啉，為D. W. Bayne et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, 782中已知化合物(熔點106°C，得自鹽酸水溶液)。

b)2-乙醯基-3-甲氧基喹啉，由a)，使用碳酸鉀/甲基碘，於丙酮內製得，為油質粗製品：。

c)3-甲氧基喹啉-2-羧酸，由b)，使用次氯酸鉀，於水/二噁烷中製得，熔點123°C(得自甲基特丁基醚)。

## 五、發明說明 ( 10 )

- d) 3-甲氧基喹啉-2-羧酸 N-((甲氧基羰基)甲基)醯胺，由 c)，使用 DCC，HOBT，THF，NEM 與甘胺酸甲基酯鹽酸鹽。
- e) 經水解上述的酯可得如標題所示之化合物，熔點 106°C (得自乙酸乙酯)。

## 實例 219

5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-氯吡啶-2-羧酸 N-(羧甲基)醯胺

- a) 依類似於實例 90a) 的製法，製備得 5-羧基-3-氯吡啶-2-羧酸甲酯，熔點 182-184°C (得自鹽酸水溶液)。
- b) 由上述化合物使用草醯氯與 4-(1-丁基氧)苯胺，製得 5-(((1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-氯吡啶-2-羧酸甲酯，熔點 121-123°C (得自二乙醚)。
- c) 5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-氯吡啶-2-羧酸，將得自 b) 的產品予以水解而得，熔點 163-164°C (得自鹽酸水溶液)。
- d) 5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)-3-氯吡啶-2-羧酸 N-((乙基氧羰基)甲基)醯胺，依類似於實例 90b) 的方法，由上述的物質，經縮合 (N-乙基嗎啉，1-羥基-1H-苯並三唑與 CMC) 與甘胺酸乙基酯鹽酸鹽而得，熔點 177-179°C (得自乙醇)。
- e) 經水解上述的酯可得如標題所示之化合物，熔點 190°C (分解，得自鹽酸水溶液)。

## 實例 220

3-(N-苄基-N-甲基胺基)-5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)吡

## 五、發明說明 ( 102 )

## 吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

將0.5克(1.23毫莫耳)，得自如實例219標題所示之化合物，攪拌入10毫升的N-苄基-N-甲基胺內，首先於100-110°C下攪拌二小時，其後於130°C下再攪拌二小時。待反應混合物冷卻後，引入至100毫升的1N鹽酸內，將半結晶品溶解入二氯甲烷內；濾除不溶解的物質，令殘存物析出結晶；可得0.2克如標題所示之化合物，熔點155-157°C。

## 實例221

## 3-(N-苄基胺基)-5-(((4-(1-丁基氧)苯基)胺基)羰基)吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

將0.5克(1.23毫莫耳)，得自如實例219標題所示之化合物，攪拌入10毫升的苄基胺內，首先於120°C下攪拌二小時，其後於135°C下再攪拌1.5小時。待反應混合物冷卻後，將之酸化並將沉澱物溶解入二氯甲烷內；將之乾燥並濃縮，殘存物經矽膠層析，以乙酸乙酯流洗(加入達20%的甲醇)，由適當的劃分可利用二異丙醚使之析出0.1克結晶之標題所示化合物，熔點185-190°C。

## 實例222

## 3-(4-氯苄基氧)吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺1-氧化物

## a)3-(4-氯苄基氧)吡啶-2-羧酸N-(乙氧基)甲基)醯胺1-氧化物

將0.7克(2毫莫耳)得自實例31c)之化合物溶解於二氯甲烷內，並使之與1.41克的3-氯過苯甲酸反應。於20°C下攪拌一小時後，通入氯氣至不再生成沉澱；濾除沉澱，將濾液濃縮，以二乙醚使殘存物析出結晶，熔點70-72

## 五、發明說明 ( 103 )

°C。

b) 0.18克標題所示化合物，熔點206-208°C (自200°C起燒結，得自鹽酸水溶液)，由水解0.3克的上述化合物而得。

## 實例223

5-(((3-(1-丁基氧)丙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

a) 5-(((3-(1-丁基氧)丙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸

於10°C下，攪拌中，將1.7毫升的草醯氣(20毫莫耳)，與2滴的N,N-二甲基甲醯胺，溶解於四氫呋喃內，再逐滴加入至溶解於100毫升無水四氫呋喃的2.1克(10毫莫耳)的5-羧基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯溶液內，於10°C下攪拌30分鐘，再於20°C下攪拌一小時。其後予以濃縮，將殘存物溶解於二氯甲烷內；再於0°C下，溶解入6.8毫升(50毫莫耳)的三乙基胺，再溶解入1.3克(1.5毫升，10毫莫耳)的3-丁氧基丙基胺。30分鐘後，令混合物回溫至室溫並相繼以水、碳酸氫鈉及1N鹽酸水溶液萃取；將有機層乾燥並濃縮，使用二乙醚/石油醚(3:1)使殘存物析出結晶，可得2.3克的產品，熔點51-53°C。

b) 5-(((3-(1-丁基氧)丙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(苄基氧羰基)甲基)醯胺

以標準程序將上述的物質水解，並使1.5克(5毫莫耳)的不定形5-(((3-(1-丁基氧)丙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸，其被利用油壓泵乾燥者，與甘胺酸苄基酯甲磺酸鹽、N-乙基嗎啉，1-羥基-1H-苯並三唑及CMC反應(如所述方

## 五、發明說明 ( 104 )

法)，利用丙酮可使之析出1.42克結晶，熔點97-99°C。

c)將1.3克的上述苄基酯置於100毫升的四氫呋喃/甲醇(1:1)內，使用Pd/C(10%)，在氫化反應容器內進行氫化反應，利用二乙醚使之結晶，可得0.8克如標題所示之產品，熔點155-157°C。

## 實例224

5-(((3-(1-月桂基氧)丙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

a)5-(((3-月桂基氧丙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(苄基氧羰基)甲基)醯胺可依類似於實例223之方法，使用3-月桂基氧丙基胺製之，熔點109-111°C(得自二異丙醚)。

b)依實例223c)之方法，將1.3克的上述苄基酯予以氫化，自石油醚可得0.9克，如標題所示之化合物，熔點始自120°C。

## 實例225

5-(((2-甲氧基乙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羧甲基)醯胺

依類似於實例223之方法，使用2-甲氧基乙基胺可製得如標題所示化合物。

a)5-(((2-甲氧基乙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸，熔點160-161°C(產生氣泡，得自乙酸乙酯)

b)5-(((2-甲氧基乙基)胺基)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-((苄基氧羰基)甲基)醯胺，可利用二異丙醚析出結晶，熔點129-131°C。

## 五、發明說明 ( 108 )

c)如前所述，由苜基酯可製得如標題所示化合物，熔點186-188°C(得自二乙醚)。

### 實例226

N-(3-苜基氧吡啶基-2-羰基)丙胺酸消旋異構物，熔點186-187°C(得自戊烷/乙酸乙酯)。

### 實例227

N-(3-苜基氧吡啶基-2-羰基)-L-苯丙胺酸，熔點100-101°C(得自戊烷/乙酸乙酯)。

### 實228

5-((1-丁基氧)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羰基甲基)醯胺三氟乙酸酯。

#### a)二-(1-丁基)3-甲氧基吡啶-2,5-二羧酸酯

將5.0克的3-甲氧基吡啶-2,5-二羧酸二甲酯(參考實例90a)溶解於100毫升的1-丁醇內，其後加入1.5毫升的濃硫酸，將混合物加熱沸騰二小時，蒸餾除去部分的溶劑。冷卻後，行真空濃縮，殘存物溶解入二氯甲烷內，以飽和的碳酸氫鈉水溶液萃取，有機層經乾燥後，再予濃縮，可得6克油質粗製品。

#### b)雙[5-((1-丁基氧)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸]-Cu(II)錯合物

將溶解於10毫升甲醇內之6克(20毫莫耳)的上述產品加至溶解於100毫升甲醇的4.8克(10毫莫耳)的Cu(II)硝酸鹽 $\times 3H_2O$ ，將混合物加熱沸騰四小時。其後將其冷卻至0-5°C，吸引過濾下結晶並以二乙醚洗過。可得4.2克藍綠色，結晶性產品，熔點267°C(分解)。

## 五、發明說明 ( 108 )

## c)5-((1-丁基氧)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸

將4克的上述銅錯合物懸浮於75毫升的二噁烷中。攪拌中，通入 $H_2S$ 氣體，經30分鐘，以古氏坩堝行吸引過濾除去沉澱下來的 $CuS$ ，並以1,4-二噁烷洗過(直至通入硫化氫氣體也不再生成沉澱)；將濾液行真空濃縮，以石油醚使殘存物析出結晶，熔點 $96-98^{\circ}C$ 。

## d)5-((1-丁基氧)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-((特丁基氧羰基)甲基)醯胺

將0.76克(3毫莫耳)的上述吡啶羧酸，與0.52克(3毫莫耳)的甘胺酸特丁基酯鹽酸鹽，1.2毫升(9毫莫耳)的N-乙基嗎啉，0.45克(3.3毫莫耳)的1-羥基-(1H)-苯並三唑及1.3克(3毫莫耳)的CMC行縮合反應，可得0.8克的產品，熔點 $50-52^{\circ}C$ (得自石油醚)。

e)於 $20^{\circ}C$ 下，將2.7毫升的三氟乙酸加至溶解於二氯甲烷中的0.4克的上述特丁基酯。20小時後，將混合物於真空下濃縮，吸引過濾並於吸引過濾器上除去液體後可得2克無色，結晶性，強吸濕性的產品。

## 實例229

## 5-乙基氧羰基-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羰基甲基)醯胺

## 實例230

## 3-甲氧基-5-((1-丙基氧)羰基)吡啶-2-羧酸N-(羰基甲基)醯胺

## 實例231

## 5-((1-己基氧)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羰基甲基)醯胺

## 實例232

### 五、發明說明 ( 107 )

3-甲氧基-5-((1-戊基氧)羰基)吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯胺  
實例 233

5-((1-庚基氧)羰基)-3-甲氧基吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯胺  
實例 234

3-甲氧基-5-((1-辛基氧)羰基)吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯胺  
實例 235-238 係依實例 228 之方法，由 3-(2-丙基氧)吡啶-2,5-  
二羧酸或相關的二烷基酯製得。

實例 235

5-乙基氧羰基-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯胺  
實例 236

5-((1-丁基氧)羰基)-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯  
胺

實例 237

5-((1-己基氧)羰基)-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯  
胺

實例 238

5-((1-辛基氧)羰基)-3-(2-丙基氧)吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯  
胺

實例 239

5-羧基-3-(甲基硫)吡啶-2-羧酸N-(羧基甲基)醯胺二鈉鹽

a) 3-(甲基硫)吡啶-2,5-二羧酸

於 20°C 下，攪拌中，將 4.6 克 (12 毫莫耳) 的二苄基 3-氯  
吡啶-2,5-二羧酸酯溶解於 30 毫升的二甲亞砷，再加入 5.0 克  
(70 毫莫耳) 的硫甲氧化鈉，其間，溫度會上升至 80°C。在 140

## 五、發明說明 ( 108 )

°C下將混合物加熱一小時後冷卻之；加入水，油質層會分離出來；對二甲亞砷水溶液層加入濃鹽酸 (pH 1)，吸引濾下生成的沈澱。可得2.8克呈黃色結晶之產品，熔點223°C (分解)。

## b)3-(甲基硫)吡啶-2,5-二羧酸二甲酯

將50毫升的1,4-二噁烷，40毫升的四氫呋喃與0.5毫升的濃硫酸加至2.8克，溶解於150毫升甲醇的上述化合物中，加熱迴流二小時，其間會形成溶液。待溶液冷卻後，行真空濃縮，加入100毫升的碳酸氫鈉水溶液；以二氯甲烷萃取，有機層經乾燥後再予濃縮，可得1.4克黃色結晶產品，熔點103-105°C。

## c)5-甲氧基羰基-3-(甲基硫)吡啶-2-羧酸-Cu(II)錯合物

1.3克的上述3-甲基硫吡啶-2,5-二羧酸二甲酯，依類似於實例228b)之方法反應。可得1.3克帶綠色的/結晶性產品，熔點>330°C。

## d)5-甲氧基-3-(甲基硫)吡啶-2-羧酸

將1.3克的上述化合物依類似於實例228c)之方法反應，可得0.72克的產品，熔點183-185°C。

## e)5-甲氧基羰基-3-(甲基硫)吡啶-2-羧酸N-((1-丁基氧)羰基)-甲基)醯胺

此化合物可經由縮合0.68克(3毫莫耳)的上述吡啶羧酸與0.91克(3毫莫耳)的甘胺酸1-丁基酯甲苯磺酸鹽(1-羥基-1H-苯並三唑，N-乙基嗎啉與CMC)而得0.55克淡黃色產品，熔點47-49°C(得自石油醚)。

## 五、發明說明 ( 109 )

f) 標題所示化合物可得自，使用 50 毫升的 1N 氫氧化鈉之甲醇溶液將 0.45 克 (1.3 毫莫耳) 的上述酯水解，原澄清的黃色溶液於 30 分鐘後漸變成混濁。兩小時後，吸引濾下沈澱，以甲醇洗過兩次並予進行減壓乾燥，可得 0.32 克如標題所示化合物，熔點  $345^{\circ}\text{C}$  (分解)。

(請先閱讀背面之注意)  
(再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(110)

yb 8/

專利申請案第83111257號  
ROC Patent Appln. No.83111257  
補充之藥理試驗資料中文本 - 附件二  
Supplemental Pharmacological Test  
Data in Chinese - Encl. II  
(民國86年8月1日送呈)  
(Submitted on August 1, 1997)

## 脯胺醯基4-羥化酶抑制劑於酵素試驗中之抑制效能

IC<sub>50</sub>值之測定：

抑制劑之貯備溶液係以66.67mM之濃度將化合物溶於DMSO中而製得，且系列稀釋液(1:5)係以DMSO製備；培育作用係於總體積為50微升之含有所有的基質與脯胺醯基4-羥化酶反應之輔因子(如Kaule, G. Anal. Biochem. 184, 291-297, (1990)所述者)以及7.5微升抑制劑溶液，且抑制劑之最大濃度為10mM之情況下進行。未予抑制之參考樣品與空白試驗亦採DMSO進行培育，易言之，DMSO於所有樣品之反應混合物中之濃度為15%。當待測化合物之溶解度不允許製出66.67mM貯備溶液時，則製備較低濃度之貯備溶液，典型地為33.33mM、13.33mM或6.67mM；若為極有效力的抑制劑時，貯備溶液可含有0.667mM或0.0667mM之抑制劑，以分別於反應混合物中產生及0.1及0.01mM之最大濃度。

選擇地，若為強酸性抑制劑時，化合物係以66.67mM之濃度溶於酸官能基數等莫耳量之NaHCO<sub>3</sub>溶液中；易言之，若化合物含有一個羧基，則採66.67mM NaHCO<sub>3</sub>，若化合物含有兩個羧酸酯基，則採133.33mM NaHCO<sub>3</sub>。抑制劑之稀

五、發明說明 ( 111 )

釋以及培育作用係以上述方式進行。

經減去空白值之後，酵素活性係以佔控制值之%計算，而IC<sub>50</sub>值係利用高於50%酵素活性值與低於50%酵素活性值之間之線性內插法在半對數標圖中決定。

於每項試驗中，吡啶-2,4-二羧酸酯係作為參考用化合物，此化合物係經溶於NaHCO<sub>3</sub>溶液中並以1、0.2、0.04、0.008及0.0016mM之濃度被採用，於一系列之55次連續測試中，發現其IC<sub>50</sub>值為0.0096±0.0024mM。

測試結果：表 1

實例編號	酵素之抑制活性 IC <sub>50</sub> (uM)
取自EP-A-0 562 512(比較用實例)	
292	16.5
296	33
301	27
307	53
480	26.5
488	19.5
491	23
492	17.8

(請先閱讀背面之注意事項再填(本頁))

表

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

律師  
人

### 五、發明說明 ( 112 )

#### 取自本發明之實例

1	1.20
2	1.35
3	1.30
17	0.53
19	1.55
23	1.20
27	0.25
30	2.05
31	0.15
32	1.1
34	2.3
35	1.4
36	1.1
37	3.5
65	2.5
80	0.15
82	0.45
86	1.0
89	3.4
90	1.75
191	0.14
204	0.16

律師  
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填(本頁))

表

訂

線

五、發明說明 ( 113 )

206	1.9
208	0.31
218	0.46
219	0.7
223	0.37
224	1.5
225	0.75
228	0.53
231	0.29

(請先閱讀背面之注意事項再填(本頁))

表

訂

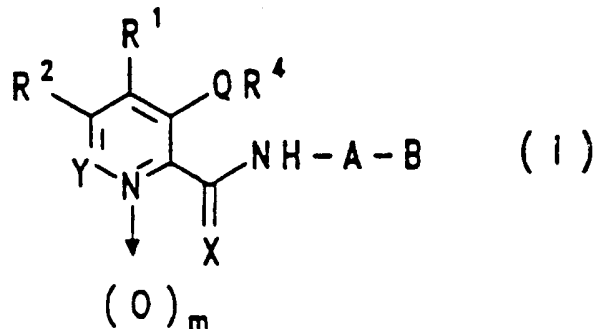
線



四、中文發明摘要 (發明之名稱：經取代之雜環羧醯胺類化合物，其之製法及其做為藥物之用途)

經取代之雜環羧醯胺類化合物，其之製法及其做為藥物之用途

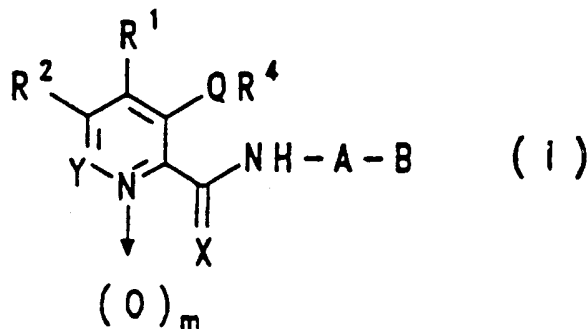
本發明相關於具式(I)之化合物。



其之製法及其做為藥物之用途。這類化合物被應用於，特別是，供抑制膠原生合成及作為脯胺醯羧化酶的抑制劑及作為纖維變性抑性試劑。

英文發明摘要 (發明之名稱：Substituted heterocyclic carboxamides, their preparation and their use as pharmaceuticals)

The invention relates to compounds of the formula I,



to a process for their preparation and to their use as pharmaceuticals. The compounds are employed, in particular, for inhibiting collagen biosynthesis and as inhibitors of prolyl hydroxylase and as fibrosuppressive agents.

~2-1~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

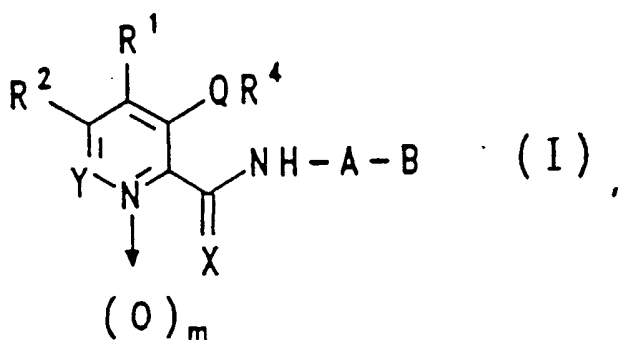
六、申請專利範圍

86 08 1

專利申請案第83111257號  
ROC Patent Appln. No.83111257  
修正之申請專利範圍中文本 - 附件一  
Amended Claims in Chinese - Encl. I  
(民國86年8月1日送呈)  
(Submitted on August 1, 1997)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1. 具式(I)之化合物



式中

Q為O, S, NR'或是一種鍵結,

m為0或1,

R<sup>4</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、其中苯環上可被鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷胺基-羰基或(脫氫松香基)胺基羰基取代, 或為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基、苄胺基、或(N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基)苄胺基;

R<sup>1</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, 其可經鹵素取代, 或為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧烷氧基;

R<sup>2</sup>為H、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧羰基、環烷胺羰基、(脫氫松香基)胺基羰基、苯環上可經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、環烷氧基、烷基取代之苯胺羰基、苯環上可被鹵素取代

裝  
訂  
線

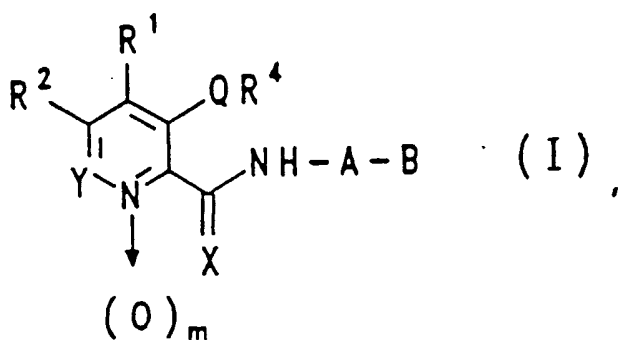
六、申請專利範圍

86 08 1

專利申請案第83111257號  
ROC Patent Appln. No.83111257  
修正之申請專利範圍中文本 - 附件一  
Amended Claims in Chinese - Encl. I  
(民國86年8月1日送呈)  
(Submitted on August 1, 1997)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1. 具式(I)之化合物



式中

Q為O, S, NR'或是一種鍵結,

m為0或1,

R<sup>4</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、其中苯環上可被鹵素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷胺基-羰基或(脫氫松香基)胺基羰基取代, 或為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基、苄胺基、或(N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基)苄胺基;

R<sup>1</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, 其可經鹵素取代, 或為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧烷氧基;

R<sup>2</sup>為H、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧羰基、環烷胺羰基、(脫氫松香基)胺基羰基、苯環上可經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、環烷氧基、烷基取代之苯胺羰基、苯環上可被鹵素取代

裝  
訂  
線

### 六、申請專利範圍

之苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷胺羰基、羧甲基胺羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷  
氧烷胺羰基、或(月桂氧基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷胺羰基；

Y 為CR<sup>3</sup>,其中R<sup>3</sup>為H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基或環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
烷氧基；

A 為可被H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基或苄基取代之亞甲基；

包括生理容許的活性鹽類，

但是3-苄基氧吡啶-2-羧酸(L-蘇胺鹽基)-醯胺與3-苄基  
氧基吡啶-2-羧酸(Fmoc-Phg)L-蘇胺鹽基)-醯胺鹽酸鹽  
除外。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中Q為O，  
NR'或一個鍵結。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中Q為S。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中Q為S，

且

m為0。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中Q為O，

Y為CR<sup>3</sup>，

m為0，

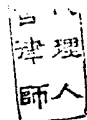
A為-CH<sub>2</sub>-基，

R<sup>1</sup>為氫，

R<sup>2</sup>為氫，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-((C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷氧

基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-環己基胺基甲醯基

，N-苄基胺基甲醯基，N-(苄基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基)胺基甲



(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

鹽基，其中，最後兩例中的苯基可攜有一個氟取代基，或為羧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，

R<sup>3</sup>為氫，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或2-(環己基)乙基氧基，其中的取代基R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>之一為氫，

R<sup>4</sup>為分枝或不分枝的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或經下列取代基單取代之苄基：氟，氯，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷氧基，包括其生理容許的活性鹽類。

6. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中Q為0，

Y為CR<sup>3</sup>，其中的R<sup>3</sup>為氫，

m為0，

A為-CH<sub>2</sub>-基，

R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>

R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>一起與攜載它們的吡啶，形成具有不帶取代基的苯並環部分之喹啉環，且

R<sup>4</sup>為甲基。

7. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中Q為0，

Y為CR<sup>3</sup>，

m為0，

A為-CH<sub>2</sub>-基，

R<sup>1</sup>為氫，且

R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>一起與攜載它們的吡啶，形成具有不帶取代基的苯並環部分之喹啉環，且

R<sup>4</sup>為甲基。

(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

8. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中 Q 為 S，

Y 為  $CR^3$ ，

m 為 0，

A 為  $-CH_2-$  基，

$R^1$  為 氫，

$R^2$  為 氫，N-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-烷基胺基甲醯基，N-((C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷  
氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基)胺基甲醯基，N-環己基胺基甲醯  
基，N-苯基胺基甲醯基，N-(苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基)胺基  
甲醯基，其中，最後兩例中的苯基可攜有一個氟取代  
基，或為羧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，

$R^3$  為 氫，(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷氧基或 2-(環己基)乙基氧基，其中  
的取代基  $R^2$  與  $R^3$  之一為 氫，

$R^4$  為 分枝或不分枝的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或帶一個以下取代基  
之苄基：氟，氯，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷氧基。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中

Q 為 S，

Y 為  $CR^3$ ，

m 為 0，

A 為  $-CH_2-$  基，

$R^1$  為 氫，

$R^2$  為 羧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，

$R^3$  為 氫，且

$R^4$  為 分枝或不分枝的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

代理人  
律師

(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

10. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係與 3-苄基氧吡啶-2-羧酸 L-蘇胺鹽基鹽胺與 3-苄基氧吡啶-2-羧酸 (Fmoc-Phg)-L-蘇胺鹽基) 鹽胺一起作為藥物用。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係用以抑制膠原的生合成。
12. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係作為脯胺鹽羧化酶之抑制劑。
13. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係作為纖維變性抑制劑。
14. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係供製備防治纖維變性疾病用的藥劑。
15. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係供製備防治肝的纖維變性疾病用的藥劑。
16. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係供製備防治肺的纖維變性疾病用的藥劑。
17. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係供製備防治皮膚的纖維變性疾病用的藥劑。
18. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物的方法，其中的式 A 為經取代的伸烷基部分，Y 為 CR<sup>3</sup> 及 m 為 0 或 1，利用
  - i) 令具式 (II) 的吡啶-2-羧酸類 (R<sup>23</sup> 為氫) 與具式 (III) 的胺基酯類 (R<sup>24</sup> 為 (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)-烷基或苄基) 反應，形成具式 (IV) 的鹽胺酯類，或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

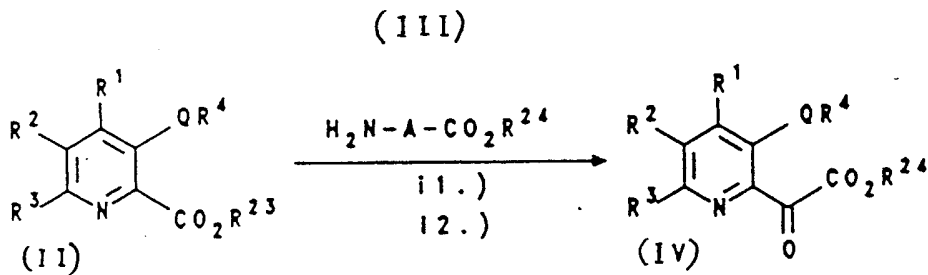
裝

訂

線

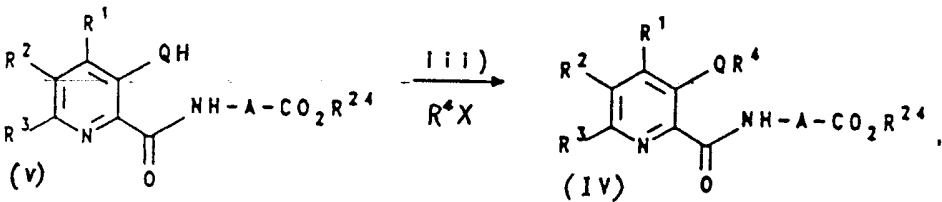
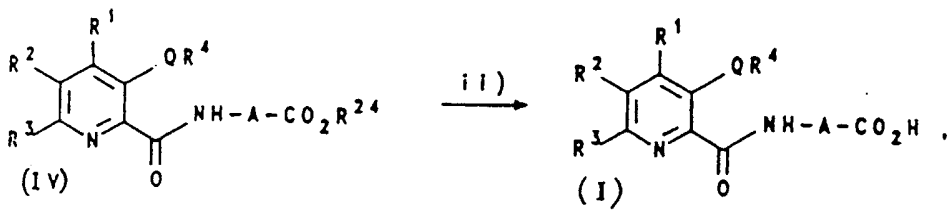
六、申請專利範圍

i2) 令具式(II)的吡啶-2-羧酸酯類(R<sup>23</sup>為低級烷基)，  
在可進行胺解反應的狀態下，使形成具式(IV)的化  
合物；及



ii) 由其具式(IV)的酯類釋離出具式(I)的化合物，其  
中，經適當的，

iii) 式(IV)由的化合物(R<sup>4</sup>為烷基)，係利用R<sup>4</sup>X，將式(V)  
(R<sup>4</sup>為氫)予以烷基化而得，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

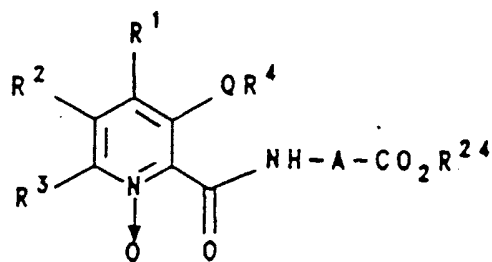
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

日  
理  
師

## 六、申請專利範圍

其中的X為一種釋離基，特別是鹵素，OSO<sub>2</sub>Me或OSO<sub>2</sub>-  
-苯基，經適當的，

iv) 如果Q為O或NR'時，將式(IV)的化合物轉換成其吡  
啶N-氧化物(IV')



(IV)

且，適當的，將後者進行水解，形成式(I')(R<sup>24</sup>為  
氫)之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線