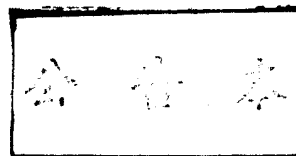


211571

申請日期	87.07.22
案 號	87105800
類 別	C07D 52/00, 213/00, C07C 295/00, 299/00, 313/00 A61K 31/445, 31/47 (以上各欄由本局填註)

A4
C4發明
新 型 專 利 說 明 書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

一、發明 創作名稱	中 文	芳 烷 基 胺 衍 生 物
	英 文	Arylalkylamine derivatives
二、發明 創作人	姓 名	魯迪A.阿立契 Rudi A. Alisch 法蘭克R.舒爾茨 Frank R. Schulze 阿蒙.布希歐爾 Armin Buschauer 華特斯楚那克 Walter Schunack
	籍 貫 (國籍)	德國
	住、居所	德國1000柏林48克諾柏斯卓夫街43號 德國1000柏林48柯爾起街78號 德國1000柏林41北切斯頓街5 德國1000柏林38西班牙尼斯阿利95
三、申請人	姓 名 (名稱)	支馬股份有限公司 Zyma SA
	籍 貫 (國籍)	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士尼昂1260埃翠日路
	代表人 姓 名	彼爾考伯特 P. Courbat 彼爾菲尼 P. Rhyner

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

芳烷基胺衍生物

本發明係關於芳烷基胺衍生物，由於它們對組織胺 H_1 -和 H_2 -受體的拮抗作用，可將其用於預防以及治療組織胺引起的疾病。

許多用於麻醉和外科手術的活性成份，以及手術本身，可能引起細胞釋放大量的組織胺。組織胺的釋放以及接著組織胺 H_1 和 H_2 -受體的活化，可能導致臨床症狀上，不同嚴重程度的過敏性或類過敏性的反應，由局部紅斑的形成至系統性的蕁麻疹，有血壓降低，心律不整和可能性致命的支氣管痙攣。

尤其是，刺激組織胺 H_1 -受體，會引起平滑肌，例如支氣管的收縮，以及心血管作用徵候群，例如血管的收縮或舒張，小靜脈內皮滲透性增加，而使滲透物和血濃度變高，延長心房室的刺激傳導時間，其程度會使房室傳導阻滯。除此， H_2 -受體的活化會導致心跳增加，促進或誘發心搏過速的心律不整和血管擴張。此外，胃黏膜壁細胞的 H_2 -受體會使酸分泌增加，由於酸的分泌作用，使肺部具受傷危險性，以及形成壓力性潰瘍。

手術前，混合地給予組織胺 H_1 -受體拮抗劑和組織胺 H_2 -拮抗劑，可明顯地減少這些反應(Lorenz, W.; Doenicke, A.(1985), " H_1 -and H_2 -blockade: A prophylactic principle in anaesthesia and surgery against

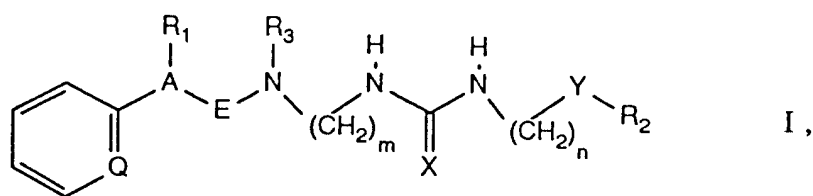
五、發明說明 (2)

histamine-release responses of any degree of severity", N. Engl. Reg. Allergy Proc. 6, 37-57. Tryba, M.; Zevounou, F.; Zenz, M. (1986), "Prevention of histamine-induced cardiovascular reactions during the induction of anaesthesia following premedication with H_1 - and H_2 -antagonists i.m.", Br. J. Anaesth. 58, 478-482)。

由於上述對 H_1 -和 H_2 受體的影響，組織胺亦與多種病症有關，如皮膚炎病症；不同器官的搔癢症(癢)，例如太陽輻射引起的搔癢，異位皮膚炎和一般性的過敏性皮膚病症；蕁麻疹，過敏性氣喘；鼻炎和一般呼吸器官的過敏性疾病；結合膜炎和一般眼的過敏性疾病；以及著色性蕁麻疹。

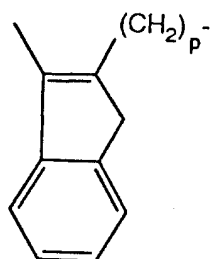
因此本發明解決之問題為，提供適合於對組織胺 H_1 -和 H_2 -受體均有抑制效果的化合物，並且因此其適於，例如治療上述組織胺引起之疾病。

本發明係關於通式 I 的芳烷基胺衍生物



五、發明說明 (3)

其中 R_1 是一個被取代或未被取代的芳基、雜芳基、芳基
 $-C_1-C_3$ 烷基或雜芳基 $-C_1-C_3$ 烷基、一個氫原子或一個
 $-C_1-C_3$ 烷基，A 是一個氮原子或一個 CH 基，E 是基
 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、 $-S-(CH_2)_p-$ 或



其中 p 可能是 2、3 或 4，Q 是一個氮原子或一個 CH 基， R_2 是
 一個未被取代的或基本上被取代的芳基、雜芳基、芳基
 $-C_1-C_3$ 烷基或雜芳基 $-C_1-C_3$ 烷基， R_3 是一個氫原子或
 一個 C_1-C_3 烷基，以一個甲基為較佳，X 是一個氧原子、
 一個硫原子、基 $N-CN$ 或 $CH-NO_2$ ， m 可能是 2、3、4、5、6、
 7、或 8，以及 n 可能是 1、2、3 或 4，以及 Y 是一個硫原子、
 一個氧原子或一個甲撐基，以及其藥學上可接受的鹽類，
 亦關於這些化合物的製備方法，關於包含這些化合物的藥
 學組成物，以及關於這些化合物用於治療人體或動物體，
 或藥學組成物的製備。

C_1-C_3 烷基是，例如甲基。鹵素是，例如氟、氯、溴或
 碘，以氟或氯為較佳。苯基 $-C_1-C_3$ 烷基是，例如苄基。

自由基 R_2 以六氫吡啶基 $-C_1-C_3$ 烷基-苯基，胍基-噻唑基

五、發明說明 (4)

-C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷基-咪唑基-C₁-C₃ 烷基或 (N,N-二-C₁-C₃ 烷基基-C₁-C₃ 烷基)-呋喃基-C₁-C₃ 烷基為較佳。

根據本發明式 I 的化合物，以一個未在此描述之新穎的全面性藥理活性而突顯。根據發明之新穎的結構類別，顯示出具組織胺 H₂-韻類化合物的作用和組織胺 H₂-韻類化合物的作用。下列之藥理實驗結果可證明此。區分兩種作用的適當方法有，例如在 isolated spontaneously beating guinea pig right atrium (H₂)和在 isolated guinea pig ileum (H₂)的體外實驗 (Black, J.W.; Duncan, W.A.M.; Durant, G.J., Ganellin, C.R.; Parsons, M.E. (1972), "Definition and Antagonism of Histamine H₂-receptors", Nature 236, 385-390)。決定藥理參數 (-log K_D) 的濃度/作用曲線，是用根據 van Rossum, J.M. (1963), "Cumulative Dose-Response Curves. II. Technique for the making of Dose-Response Curves in Isolated Organs and the Evaluation of Drug Parameters", Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299-307. 的一種累積性技術 (cumulative technique) 來記錄。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (5)

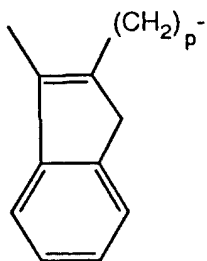
藥理數據

(分別根據分離的天竺鼠的迴腸和心房)

化 合 物	H ₂ - 韻 韻 作 用 迴 腸 -log K _B	H ₂ - 韻 韻 作 用 心 房 -log K _B
例 1	7.20	5.64
例 9	7.93	6.30
例 10	8.19	5.83
例 17	8.30	6.78
例 18	8.43	6.90
例 20	8.38	7.51
例 23	8.30	7.90
例 30	8.21	6.68
例 35	7.86	7.40
例 36	8.27	7.57
例 37	8.13	6.91
例 48	7.70	7.22
例 50	8.15	5.19
例 55	8.14	6.43
例 60	8.06	6.41
例 66	7.95	6.74
例 70	8.02	6.87
例 72	7.75	7.35
例 75	7.91	6.91
例 79	8.61	6.61
例 84	8.44	6.52
例 85	8.15	7.02
例 88	8.74	6.66
例 89	8.76	6.76
例 94	8.80	6.85
例 96	8.51	8.28
例 103	7.61	5.92
例 104	7.97	5.87
例 105	7.44	7.54

以式 I 的芳烷基胺衍生物為較佳，其中 R₁ 是苯基、呋喃基、噻吩基、苯基 -C₁ -C₃ 烷基或 (呋喃基、噻吩基或吡啶基) -C₁ -C₃ 烷基，苯環和雜芳基環在各例中，是未被取代的或單-或雙-鹵素取代的 C₁ -C₃ 烷基和/或 C₁ -C₃ 烷氧基，或 R₁ 是氫或 C₁ -C₃ 烷基，A 是一個氮原子或一個 CH 基，E 是基 -(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-, -S-(CH₂)_p-或

五、發明說明 (6)



其中 p 是 2、3 或 4，Q 是一個氮原子或一個 CH 基，R₂ 是六氫吡啶基 -C₁ -C₃ 烷基-苯基、胍基-噻唑基 -C₁ -C₃ 烷基、C₁ -C₃ 烷基-咪唑基 -C₁ -C₃ 烷基或 (N,N-二 -C₁ -C₃ 烷基胺基 -C₁ -C₃ 烷基)-呋喃基 -C₁ -C₃ 烷基，R₃ 是氫或 C₁ -C₃ 烷基，X 是一個氧原子、一個硫原子、基 N-CN 或 CH-NO₂，m 是 2、3、4、5、6、7 或 8，以及 n 是 1、2、3 或 4，以及 Y 是一個硫原子、一個氮原子或一個亞甲基，以及在立體異構物型式，水合物和其生理學上可接受的鹽類。

在一個根據本發明式 I 化合物較佳的基中， R_1 是一個未被取代或單-或二-被取代的苯環，以單-取代的為較佳，被鹵原子取代，如氟、氯或溴原子，以氯原子為較佳，或被 C_1 - C_3 烷基取代，以甲基或乙基為較佳，或被 C_1 - C_3 烷氧基取代，如甲氧基或乙氧基，或一個雜芳環，如一個呋喃基或一個噻吩基環，以一個苯基環為較佳。以 R_1 表示的苯基環是單取代的，以在對-位置鍵結的取代為較佳，以一個對-氯取代為較佳。在二-取代的情況下，為 3,4-、3,5-和 2,4-二-取代，特別是以 3,4-二-取代為較佳。A 是一個 CH

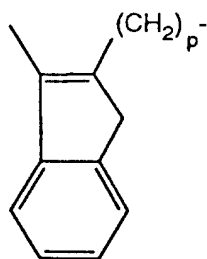
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (7)

基或一個氮原子，Q是一個氮原子或一個CH基。E、 R_2 、 R_3 、X、Y、m、n和p同上面所定義。

根據本發明式 I 的一個更佳的基中， R_1 是一個苄基或一個雜芳甲基，如一個咪喃甲基、噻吩甲基或吡啶甲基，其各別為未被取代的或單-或二-被取代的，以被鹵原子單-取代的為較佳，如氟、氯或溴原子，以氟或氯原子為較佳，或被 C_1-C_3 烷基取代，以甲基或乙基為較佳，或被 C_1-C_3 烷氧基取代，如甲氧基或乙氧基，以甲氧基為較佳，一個苄基為較佳。以 R_1 表示的苄基為單取代的，以在對-位置鍵結的取代為較佳，以一個對-氟或對-甲氧基取代為較佳。在二-取代的情況下，為3,4-、3,5-和2,4-二-取代，特別是3,4-二-取代為較佳。Q是一個氮原子，A是一個氮原子以及E是基 $-CH_2-CH_2-$ 。 R_2 、 R_3 、X、Y、m、n和p同上面所定義。

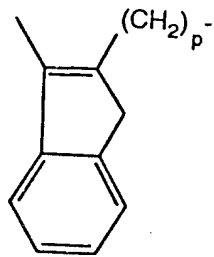
以式 I 的芳烷基胺衍生物為特佳，其中 R_1 是苯基，或苯基 $-C_1-C_3$ 烷基，其中在每一個苯基環處未被取代或被鹵素或 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代，或是氫，或 C_1-C_3 烷基，A是一個氮原子或一個CH基，E是基 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、 $-S-(CH_2)_p-$ 或



五、發明說明 (8)

其中 p 是 2 或 3, Q 是一個氮原子或一個 CH 基, R_2 是六氫吡啶基 - C_1-C_3 烷基-苯基、胍基-噻唑基 - C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基-咪唑基 - C_1-C_3 烷基或 (N,N-二 - C_1-C_3 烷基胺基 - C_1-C_3 烷基)-呋喃基 - C_1-C_3 烷基, R_3 是氫或 C_1-C_3 烷基, X 是一個氧原子、一個硫原子、基 N-CN 或 CH-NO₂, m 可能是 2、3、4、5、6、7、或 8 以及 n 可能是 1、2、3 或 4, 以及 Y 是一個硫原子或一個氧原子, 以及在立體異構物型式, 水合物和其生理學上可接受的鹽類。

以式 I 的芳烷基胺衍生物為最特佳, 其中 R_1 是苯基, 其未被取代或被鹵素或 C_1-C_3 烷基取代, 苯基 - C_1-C_3 烷基在苯基環處被鹵素或 C_1-C_3 烷氧基取代, 或是 C_1-C_3 烷基, A 是一個氮原子或一個 CH 基, E 是基 - $(CH_2)_p$ -、-O- $(CH_2)_p$ -、-S- $(CH_2)_p$ -或

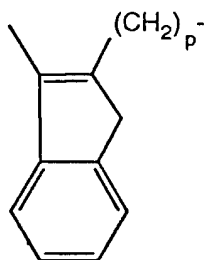


其中 p 是 2, Q 是一個氮原子或一個 CH 基, R_2 是 3-六氫吡啶甲基-苯基、2-胍-噻唑-4-基甲基、5-甲基-咪唑-4-基甲基或 5-(N,N-二甲基胺-甲基)-呋喃-2-基甲基, R_3 是 C_1-C_3 烷基, X 是一個氧原子、一個硫原子、基 N-CN 或 CH-NO₂, m 可能是 2、3、4、5、6、7、或 8 以及 n 可能是 2、3 或 4, 以

五、發明說明 (9)

及Y是一個硫原子或一個氧原子，以及在立體異構物型式，水合物和其生理學上可接受的鹽類。

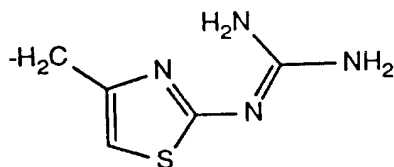
根據本發明式 I 的一個更佳的基中， R_1 是一個氫原子或一個 C_1-C_3 烷基，以一個甲基為較佳，A是一個CH基，Q是一個氮原子以及E是基



R_2 、 R_3 、X、Y、m、n或p同上面所定義。

根據本發明式 I 化合物的一個較佳的基，其中 R_2 是基5-甲基咪唑-4-基甲基以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同上面所定義。

根據本發明式 I 化合物的一個更佳的基中， R_2 是基



五、發明說明 (10)

(=2-胍-噻唑-4-基甲基)以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同上面所定義。

根據本發明式 I 化合物的一個更佳的基中， R_2 是基5-(N,N-二甲基胺甲基)-呋喃-2-基甲基以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同上面所定義。

根據本發明式 I 化合物的一個更佳的基中， R_2 是基3-六氫吡啶甲基-苯基以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同上面所定義。

本發明亦關於所有立體異構物型式，以及上述通式 I 化合物的水合物。

本發明特別是關於例中所述特殊的化合物，以及關於鹽類，特別是其藥學上可接受的鹽類。

根據本發明之化合物，可用一已知的方法製備，例舉如下：

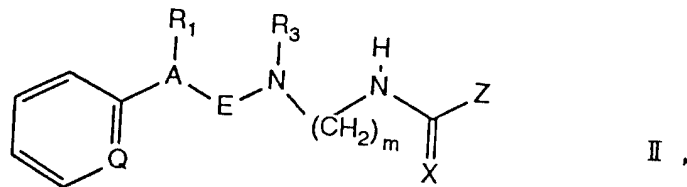
a) 製備式 I 的化合物，其中X是個氧原子或一個硫原子，或基N-CN或CH-NO₂，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

(a1) 一個式 II 的化合物



其中 R_1 、 R_3 、 A 、 E 、 Q 和 m 同上面所定義，以及 Z 是一個甲基硫、一個氫硫基或一個苯氧基，與一個通式 III 的化合物反應



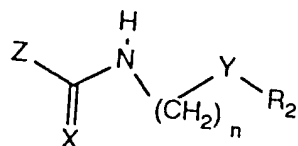
其中 R_2 、 Y 和 n 同上面所定義，以等莫耳量，在極性溶劑，如醇，例如甲醇、乙醇或異丙醇，中為較佳，或在乙腈、二甲基亞砷、二甲基甲醯胺或吡啶中，以乙腈為較佳，例如在室溫，或被討論的溶劑的回流溫度下，或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

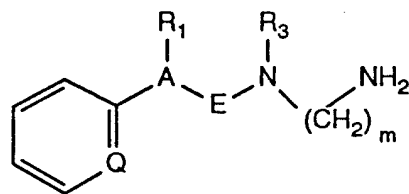
五、發明說明 (12)

(a2) 一個式 IV 的化合物



IV,

其中 R_2 、Y 和 n 同上面所定義，以及 Z 是一個甲基硫、一個氫硫基或一個苯氧基，以用等莫耳量，與一個通式 V 的化合物反應為較佳



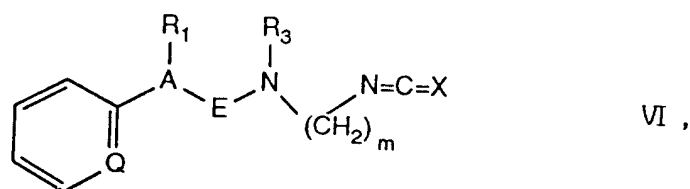
V,

其中 R_1 、 R_3 、A、E、Q 和 m 同申請專利範圍第 1 項所定義，以在上述極性溶劑中為較佳，或

b) 製備式 I 的化合物，其中 X 是個氧原子或一個硫原子，

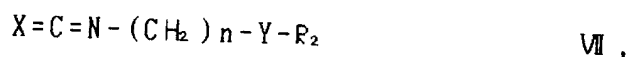
五、發明說明 (B)

(b1) 一個式 VI 的化合物

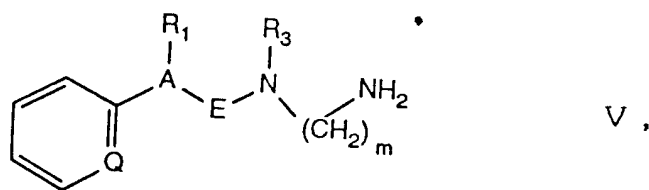


其中 R_1 、 R_3 、 A 、 E 、 Q 和 m 同上面所定義，以用等莫耳量，與一個式 III 的化合物反應為較佳，其中 R_2 、 Y 和 n 同上面所定義，以在惰性溶劑中為較佳，例如二甲基甲醯胺或醚，特別是四氫呋喃，例如在室溫，或被討論的溶劑的回流溫度下，或

(b2) 一個式 VII 的化合物



其中 R_2 、 Y 和 n 同上面所定義，以用等莫耳量，與一個式 V 的化合物反應為較佳，



其中 R_1 、 R_3 、 A 、 E 、 Q 和 m 同上面所定義，以在上述惰

五、發明說明 (14)

性溶劑中為較佳，例如二甲基甲醯胺或醚，特別是四氫呋喃，例如在室溫，或被討論的溶劑的回流溫度下；

並且，若須要，所得的式 I 化合物，可轉換為不同的式 I 化合物，並且/或，若須要，一所得的鹽，可轉換為自由的化合物或一不同的鹽，並且/或，若須要，一所得自由的式 I 化合物，其具鹽-形成性質，可轉換為一鹽，特別是一生理上可接受的鹽。

在適當處，可將根據製備法 a) 或 b) 所得的化合物，用一已知的方法層析，以及/或用一不同的方法純化，例如再結晶作用。

除了立體異構化合物和通式 I 化合物的水合物外，本發明亦關於這些化合物的生理上可接受的鹽類。這些鹽類可能，例如與礦物酸一起形成，如鹽酸、氫溴酸或氫碘酸、磷酸、偏磷酸、硝酸或硫酸，或與有機酸一起形成，如甲酸、乙酸、丙酸、苯乙酸、酒石酸、檸檬酸、延胡索酸、甲磺酸或安波尼酸 (embonic acid)。

根據本製法而得，具鹽-形成性質的式 I 的自由化合物，可用一已知的方法轉換為它們的鹽類，具鹼性質的化合物，例如用酸或其適當的衍生物處理。

由於式 I 化合物的自由型式和它們的鹽類型式間的關係密切，在上文和下文中任何有關自由的化合物或它們的鹽類，

五、發明說明 (15)

可適當地以及方便地被視為包括其相對應的鹽類或自由的化合物。

上面所示的反應可在已知反應情況，在溶劑或稀釋劑的存在下，或通常為不存在下進行，以那些不會與所用試劑反應和它們的溶劑為較佳，催化劑、縮合劑或中和劑存在或不存在下，視反應性質以及/或反應物而定，在低、正常或高溫下，例如在溫度範圍從約 -70°C 至 190°C 下，以從約 -20°C 至約 150°C 為較佳，例如在所用溶劑的沸點下，大氣壓下或在一密閉容器中，以在壓力下，並且/或在惰性氣體下，例如在氮氣，為適當。

用於本發明製法中的起始物質，以那些可得到在一開始所述，特別有價值的化合物為較佳。

本發明亦關於那些製法的型式，其中在製程的任一階段得到的中間產物化合物，可用做起始物質，並且其餘步驟繼續進行，或其中在反應情況下形成起始物，或被用於一衍生物的型式，例如它的鹽。

為達給藥目的，根據本發明之化合物可配方成任何須求的型式。因此，本發明亦關於藥學組成物，其包含至少一個根據本發明，用於人類或動物藥物的化合物。此類藥物可用一個或一個以上藥學載體或稀釋物製備。

因此，根據本發明之化合物可被配方成，例如口服的、類

五、發明說明 (16)

的、局部的、非經腸的或直腸的給藥方式，以口服的為較佳。

以類的給藥方式，藥物可用傳統方法配製成，例如錠劑或膠片型式。

根據本發明之化合物，可被配方成非經腸給藥，例如經灌注注射或連續性輸液。注射配方可能為，例如裝於小藥瓶型式，或加有防腐劑的重複劑量容器的單位劑量。

藥物亦可能為，例如懸浮液、溶液或溶於油的乳化液或水溶液載體的型式，並且它們可能包含配方賦形藥，如懸浮液、安定劑和/或分散劑。

另一方式，活性成份亦可能為粉狀型式，可用一適當的載體，例如無菌、無-熱原水，在使用前將其恢復原態。

根據本發明之化合物，可能被配方成，例如直腸的製備物，例如栓劑或滯留灌腸劑，其包含，例如栓劑基質，如椰子油或其它甘油脂。

根據本發明，用於局部給藥的化合物，可能被配方成，例如軟膏、乳霜、膠、乳液、粉狀或噴霧型式。

口服給予重量約70公斤的溫血動物，根據本發明之化合物適當的每日劑量是，從5毫克至1克，以從5至250毫克為較

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (17)

佳，依病人的情況而定，分成，例如從1至4個單獨劑量。在各別的案例中，可能與所提之份量不同，根據對活性原料，或對配方的方法以及對時間或給藥頻率的各別反應。例如，有的案例用量可能較上面所提到的最低份量更少，有的案例必須用高於所提到的最高界限。

下列之例闡述本發明；“糠基”表示“呋喃-2-基甲基”。

例1：N-[2-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-氨基-N'-[4-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丁基]脲

將0.8克(2.6毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺(A)和0.8克(2毫莫耳)的N-氨基-0-苯基-N'-[4-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丁基]異脲(B)的混合物，在20毫升的絕對乙醇中，回流加熱12小時。然後將這批次在真空中除去溶劑，並且將反應產物用製備厚層層析術(矽膠60 PF254；乙酸乙酯/甲醇 95+5，氮氣)分離。可得到黏性油狀之標題化合物；MS(+FAB方法)： m/z (rel. int. [%])=616([M+H]⁺, 9), 230(100)；IR(KBr)：2163 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將樣品轉換成0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由醚/異丙醇中再結晶出；融點：從135℃具分解作用。

起始物質之製備如下：

(A) 將一溶於100毫升醚中的3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

丙烷胺 [A. Buschauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 165-171 (1989)] (0.15 莫耳) 溶液，下層加入 100 毫升的 10% NaOH，並且用冰冷卻時，激烈攪拌。緩慢地逐滴加入氯甲酸乙酯至達到滴點，不再沉澱為止。有機相用水清洗至中性，在 Na_2SO_4 上乾燥，在真空中蒸發濃縮，並且以油泵真空中，用相對長時抽真空漸近地乾燥。所得的油具足夠的純度用於進一步的反應。將 0.12 莫耳的反應產物，溶於 100 毫升的絕對 THF 中，並且將溶液逐滴加進一溶於 150 毫升 THF 中的 9.4 克 (0.24 莫耳) 的攪拌並且冰冷的懸浮液中，並且將這批次再回流加熱 2 小時。冷卻並且加入水-飽和的醚後，將約 10 毫升的 10% NaOH 加入這批次，然後將其攪拌過夜。將沉澱物用吸濾方法濾掉，並且將清濾液在真空中蒸發濃縮。將粗產物，3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)-N-甲基-1-丙烷胺 [與 A. Buschauer, J. Med. Chem. 32, 1963 (1989) 類似]，用管柱層析 (乙酸乙酯/氯甲醇 99+1) 純化，並且這批次大小為 10-30 毫莫耳，然後與等量的氯乙腈、一滿刮勺的碘化鉀和超過 2 倍莫耳，溶於 20 毫升等量的乙腈和 DMF 混合物中的 Na_2CO_3 ，在 60℃ 攪拌 2 小時。當反應完成時 (TLC 監測，FM VI)，將 20 毫升的水加入用甲苯萃取數次的這批次中。用水清洗收集有機層萃取物，在 Na_2SO_4 上乾燥，並且用少量矽膠管柱層析脫色。在真空中蒸發濃縮，可得產量約 80%，適當純度的反應產物，2-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)-丙基]-N-甲基胺]乙腈。將如此產生的腈溶於醚中，將其逐滴加入一溶於絕對醚 (總體積約 50 毫升) 的 LiAlH_4 (1.5 當量) 冰冷攪拌懸浮液中，並且在室溫下放置 2 小時。當提出物的反應完成時，將水-飽

(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)

和醚和2-3毫升的10% NaOH加入這批次，將其在室溫攪拌過夜。用吸濾作用除去無機相後，將濾液在真空中蒸發濃縮，並且，若純度足夠，將所得胺進一步反應，或用製備厚層層析術分離。

(B) 將4.6克(0.2莫耳)的鈉，溶於無水乙醇中，並且又加入38.24克(0.2莫耳)的3-六氫吡啶甲基酚[DE-A-2917026, Glaxo]。逐滴加入20.71克(0.2莫耳)溶於乙醇的4-氯丁腈後，將這批次回流加熱過夜以除去水份。然後將其冷卻，過濾，並且在真空中濃縮至乾燥。在醚中吸收所得的油，並且用10% NaOH和水清洗。在Na₂SO₄上乾燥，並且濃縮產生35.5克(0.14莫耳)油狀的4-(3-六氫吡啶甲苯氧基)丁腈，其可用於接著的反應，不需再純化。當用冰冷卻和攪拌時，將59.9毫莫耳的4-(3-六氫吡啶甲苯氧基)丁腈，緩慢導入2.98克(78.4毫莫耳)溶於140毫升無水醚的LiAlH₄懸浮液中。在室溫攪拌40分鐘後，當用冰冷卻時，用10毫升的水-飽和醚和7毫升的10% NaOH，將這批次水解。繼續攪拌30分鐘，然後將這批次吸濾，並且將沉澱物用醚清洗數次。將濾液用水清洗，在Na₂SO₄上乾燥，過濾並且在真空中濃縮至乾，可產生低黏性褐色油狀的4-(3-六氫吡啶甲苯氧基)丁烷胺，其可用於接著的反應，不需再純化。將等量的4-(3-六氫吡啶甲苯氧基)丁烷胺，攪拌入一溶於100毫升二乙基醚的N-氰基二苯亞胺基碳酸酯懸浮液中。約攪拌15分鐘後，大量沉澱出產物N-氰基-O-苯基-N'-[4-(3-六氫吡啶甲苯氧基)丁基]異脲，或當溶液濃縮時結晶出。將產物吸濾，用乙酸乙酯清洗，並且乾燥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (20)

例 2: N-[5-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]戊基]-N'-氰基-N''-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]胍

製法與例 1 類似，用 1.09 克 (3.15 毫莫耳) 的 N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,5-戊烷二胺和 1.23 克 (3.1 毫莫耳) 的 N-氰基-O-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；IR(KBr): 2163cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$)。

例 3: N-[4-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丁基]-N'-氰基-[N''-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]胍

製法與例 1 類似，用 0.99 克 (3 毫莫耳) 的 N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺和 1.17 克 (3 毫莫耳) 的 N-氰基-O-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的層析 (溶析液：二氯甲烷/甲醇 98+2)，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法): $m/z(\text{rel. int.}[\%])=630([M+H]^+, 7), 230(100)$ ；IR(KBr): 2164cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$)。

例 4: N-[3-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丙基]-N'-氰基-N''-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]胍

五、發明說明 (21)

製法與例1類似，用0.5克(1.57毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺和0.6克(1.5毫莫耳)的N-氰基-O-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質3。進行如例1的層析(溶析液：乙酸乙酯)，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB方法)： m/z (rel. int. [%])=616([M+H]⁺, 1), 230(100)。

例5：N-[2-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-氰基-N''-[3-[3-(六氯吡啶甲基)苯氧基]丙基]胍

製法與例1類似，用0.7克(2.3毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺和0.85克(2.2毫莫耳)的N-氰基-O-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析(溶析液：乙酸乙酯)，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=602([M+H]⁺，5)，230(100)；IR(KBr)：2165 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：從85℃具分解作用。

例6：N-氨基-N'-[4-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丁基]-N''-[3-[3-(六氟吡啶甲基)苯氧基]丙基]胍

製法與例1類似，用0.8克(2.5毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺和0.99克(2.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (22)

毫莫耳)的N-氰基-0-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=614([M+H]⁺, 3), 214(50.2), 154([m-NO₂-苄基OH], 100)；IR(KBr)：2163cm⁻¹ (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：105-110℃具分解作用。

例7：N-氰基-N'-[3-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丙基]-N''-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例1類似，用0.8克(2.8毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺和1.04克(2.6毫莫耳)的N-氰基-0-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=600([M+H]⁺, 22.4), 214(100)；IR(KBr)：2164cm⁻¹ (C≡N)。

例8：N-氰基-N'-[2-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]乙基]-N''-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例1類似，用0.7克(2.4毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺和0.95克(2.4毫莫耳)的N-氰基-0-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=586([M+H]⁺, 100), 214(100)；IR(KBr)：2164cm⁻¹ (C≡N)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

訂
・
・
・
・
線

線

•
•
•

$$\vdots$$

⋮

•
•
•

五、發明說明 (24)

基-3-(2-吡啶基)丙基]-1,2-乙烷二胺和1克(2.5毫莫耳)的N-氰基-0-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析(溶析液：乙酸乙酯)，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=568([M+H]^+ 3)$ ，196(100)。

例12：N-氰基-N'-[2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-N''-[2-[N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]乙基]胍

製法與例1類似，用0.8克(3毫莫耳)的N-甲基-N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-1,2-乙烷二胺和1.01克(2.7毫莫耳)的N-氰基-N'-[2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-0-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=551([M+H]^+ 2)$ ，196(100)；IR(KBr)：2164 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為順丁烯二酸鹽，並且在醚/乙醇中再結晶；融點：115-116℃具分解作用。

例13：N-氰基-N'-[2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-N''-[3-[N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丙基]胍

製法與例1類似，用0.85克(3毫莫耳)的N-甲基-N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-1,3-乙烷二胺和1.12克(3毫莫耳)的N-氰基-N'-[2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-0-苯基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (25)

異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=565([M+H]⁺, 2), 196(100)；IR(KBr)：2162 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為順丁烯二酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：110-112℃具分解作用。

例14：N-氟基-N'-[4-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丁基]-N''-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例1類似，用0.8克(2.5毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺和0.95克(2.5毫莫耳)的N-氟基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析(溶析液：二氯甲烷/甲醇 95+5)，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=597([M+H]⁺ 1), 214(100)；IR(KBr)：2162 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為順丁烯二酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：110-112℃具分解作用。

例15：N-[2-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-氟基-N''-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例1類似，用0.8克(2.6毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺和0.98克(2.6毫莫耳)的N-氟基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]

(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)

乙基]-0-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=585([M+H]⁺, 6), 230(100)；IR(KBr)：2164 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：從160℃具分解作用。

例16：N-[3-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丙基]-N'-氰基-N''-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例1類似，用0.8克(2.5毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺和0.94克(2.5毫莫耳)的N-氰基-N'-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-0-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=599([M+H]⁺, 7), 230(100)；IR(KBr)：2161 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：從160℃具分解作用。

例17：N-[4-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丁基]-N'-氰基-N''-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例1類似，用0.7克(2.1毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺和0.79克(2.1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (27)

毫莫耳)的N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-0-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=613([M+H]⁺, 2), 230(100)。

例18：N-[5-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基) 丙基]-N-甲基胺] 戊基]-N'-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基] 胍

製法與例1類似，用0.75克(2.1毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基) 丙基]-N-甲基-1,5-戊烷二胺和0.81克(2.1毫莫耳)的N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-0-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=627([M+H]⁺, 3), 230(100)；IR(KBr)：2162 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將一樣品轉化為順丁烯二酸鹽，並且在醚/乙醇中再結晶；融點：87-90℃。

例19：N-[6-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基) 丙基]-N-甲基胺] 己基]-N'-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基] 胍

製法與例1類似，用0.5克(1.4毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基) 丙基]-N-甲基-1,6-己烷二胺和0.52克(1.4毫莫耳)的N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-0-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析(溶析液：二氯甲烷/甲醇 95+5)，可產生一乾泡沫狀純的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

製法與例1類似，用0.87克(2.5毫莫耳)的N-甲基-N'-[2-[[4-甲基苯基)苯基-甲基]硫]乙基]-1,4-丁烷二胺和0.95克(2.5毫莫耳)的N-氰基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方

五、發明說明 (29)

法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=624([M+H]^+, 6), 181(100)$ ；
 $IR(KBr): 2161\text{cm}^{-1} (C\equiv N)$ 。為達分析目的，將一樣品轉化為0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：134-140℃具分解作用。

例 22：N-[3-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丙基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]-2-硝基-1,1-乙烯二胺

將0.74克(2.5毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺和等莫耳量的1-甲基硫-1-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]胺基-2-硝基-乙烯的混合物，在20毫升的乙腈中，回流加熱12小時。然後將這批次除去溶劑，並且將黏性油狀反應產物用製備厚層層析術(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 9+1，銨氣)分離；MS(+FAB方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=619([M+H]^+, 2), 214(100)$ 。為達分析目的，將樣品轉換成0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由醚/異丙醇中再結晶出；融點：從102℃具分解作用。

例 23：N-[7-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]庚基]-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-2-硝基-1,1-乙烯二胺

製法與例22類似，用0.83克(1.7毫莫耳)的1-[7-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]庚基]胺基-1-甲基-硫-2-硝基-乙烯和0.5克(2.1毫莫耳)的2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]-乙烷胺，做為起始物質。進行類似例1

五、發明說明 (30)

的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=674([M+H]^+ 0.6)$ ，230(100)。

例 24：N-[2-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-[4-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丁基]脒

製法與例 63 類似，用 0.8 克 (2.6 毫莫耳) 的 N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺、等莫耳量的 1,1'-羰基二咪唑和 0.69 克 (2.7 毫莫耳) 的 4-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]-丁烷胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析 (溶析液：二氯甲烷)，可產生一油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=592([M+H]^+ , 2)$ ，230(100)；IR(KBr)： 1632cm^{-1} (C=O)。為達分析目的，將樣品轉換成 0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由醚/異丙醇中再結晶出；融點：從 124℃ 具分解作用。

例 25：N-[5-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]戊基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例 63 類似，用 1.29 克 (3.6 毫莫耳) 的 N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,5-戊烷二胺、等莫耳量的 1,1'-羰基二咪唑和 1.04 克 (4.2 毫莫耳) 的 3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]-丙烷胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析 (溶析液：二氯甲烷)，可產生一油狀純的標題化合物；MS(+EI-80 eV)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=619([M]^+ , , <1)$ ，230(17) 203(100)；IR(KBr)： 1634cm^{-1} (C=O)。

五、發明說明 (32)

1,1'-羰基二咪唑和0.88克(3.5毫莫耳)的3-[3-(六氫吡啶甲基)-苯氧基]丙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯)，可產生一油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=578([M+H]⁺, 2), 230(38), 78(100)；IR(KBr)：1637 cm^{-1} (C=O)。為達分析目的，將樣品轉換成0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由醚/異丙醇中再結晶出；融點：99-105℃。

例 29: N -[4-[N -[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]- N -甲基胺]丁基]- N' -[3-[3-(六氟吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例63類似，用0.7克(2.2毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.6克(2.4毫莫耳)的3-[3-(六氫吡啶甲基)-苯氧基]-丙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 95+5)，可產生一油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=590 ($[M+H]^+$ 17)，214(100)；IR(KBr)：1631 cm^{-1} (C=O)。

例 30: N -[3-[N -[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]- N -甲基胺]丙基]- N' -[3-[3-(六氢吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例63類似，用0.78克(2.6毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.65克(2.6毫莫耳)的3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]-丙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 9+1)，可產生一油狀純的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

裝
•
•
•
•
訂
•
•
•
•
線

.....

五、發明說明 (34)

例 33: N-[3-[DN-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]
丙基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例63類似，用0.74克(2.6毫莫耳)的N-甲基-N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-1,3-丙烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.65克(2.6毫莫耳)的3-[3-(六氫吡啶甲基)-苯氧基]-丙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 9+1)，可產生一油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=558([M+H]⁺, 11)；196(100)；IR(KBr)：1639 cm^{-1} (C=O)。為達分析目的，將樣品轉換成順丁烯二酸鹽，並且由醚/乙醇中再結晶出；融點：從70℃具分解作用。

例 34: N-[2-[N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]
乙基]-N'-[3-[3-(六氟吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例63類似，用0.33克(1.2毫莫耳)的N-甲基-N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-1,2-乙烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.4克(1.6毫莫耳)溶於10毫升絕對四氫呋喃的3-[3-(六氫吡啶甲基)-苯氧基]丙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯)，可產生一油狀純的標題化合物；MS(EI-80 eV)： m/z (rel. int. [%])=543([M]⁺，1)，84(100)。為達分析目的，將樣品轉換成鹽酸，並且由醚/乙醇中再結晶出；融點：從130℃具分解作用。

五、發明說明 (35)

例 35: N-[8-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲
基胺]辛基]-N'-[2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脒

製法與例 63 類似，用 0.6 克 (1.6 毫莫耳) 的 N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,8-辛烷二胺、等莫耳量的 1,1'-羰基二咪唑和 0.4 克 (1.7 毫莫耳) 的 2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析 (溶析液：氯仿/甲醇 9+1)，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法，DMSO/MNBA)：m/z(rel. int. [%])=645([M+H]⁺，<1)，234(100)；IR(KBr)：1638cm⁻¹ (C=O)。為達分析目的，將一樣品轉化為 0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：135-140℃。

例 36: N-[7-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲
基胺]庚基]-N'-[2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脒

製法與例 63 類似，用 0.73 克 (1.9 毫莫耳) 的 N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,7-庚烷二胺、等莫耳量的 1,1'-羰基二咪唑和 0.45 克 (2 毫莫耳) 的 2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺 [DE-A-2 817 078, ICI; C.A. 90.87452d(1979)]，做為起始物質。進行類似例 63 的層析 (溶析液：二氯甲烷/甲醇 9+1)，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB9 方法)：m/z(rel. int. [%])=631([M+H]⁺，3)，230(31)，154(100)；IR(KBr)：1605cm⁻¹ (C=O)。為達分析目的，將一樣品轉化為 0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且在醚/異丙醇中再結晶；融點：132-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

裝訂線

.....

•

五、發明說明 (37)

3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,6-己烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.6克(2.6毫莫耳)的2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：二氯甲烷)，可生產一油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=617([M+H]⁺，6)，230(100)，155(28)；IR(KBr)：1641 cm^{-1} (C=O)。

例38：N-[5-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]戊基]-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脒

製法與例63類似，用1.04克(3毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,5-戊烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.75克(3.3毫莫耳)的2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：氯仿/甲醇 9+1)，可產田耗@纏棟w沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=603([M+H]⁺，1)，155(18)，230(100)；IR(KBr)：1640 cm^{-1} (C=O)。

例39：N-[4-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丁基]-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脒

製法與例63類似，用0.75克(2毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.54克(2.3毫莫耳)的2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：二氯甲烷/甲醇 9+1)，可產生一乾泡沫

五、發明說明 (38)

狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=589([M+H]⁺, 2), 230(100)；IR(KBr)：1650 cm^{-1} (C=O)。為達分析目的，將樣品轉換成順丁烯二酸鹽，並且由醚/乙醇中再結晶出；融點：從90℃具分解作用。

例40：N-[3-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]丙基]-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脒

製法與例63類似，用0.9克(2.8毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.73克(3.1毫莫耳)的2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 85+15)，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=575([M+H]⁺, 3), 155(22), 230(100)；IR(KBr)：1646 cm^{-1} (C=O)。

例41：N-[2-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脒

製法與例63類似，用0.9克(2.9毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.75克(3.2毫莫耳)的2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：二氯甲烷/甲醇 95+5)，可產生一油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=561([M+H]⁺, 3), 155(26), 230(100)；IR(KBr)：1650 cm^{-1}

五、發明說明 (39)

(C=O)。為達分析目的，將樣品轉換成0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由醚/異丙醇中再結晶出；融點：從140℃具分解作用。

例 42: N -[7-[N -[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]- N -甲基胺]庚基]- N' -[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲

製法與例63類似，用0.9克(2.5毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,7-庚烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.65克(2.8毫莫耳)的2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：二氯甲烷)，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=615([M+H]⁺ 2)，214(100)；IR(KBr)：1632 cm^{-1} (C=O)。

例 43: N -[4-[N -[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]- N -甲基胺]丁基]- N' -[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲

製法與例63類似，用0.95克(3.5毫莫耳)的N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.82克(3.5毫莫耳)的2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 9+1)，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=573([M+H]⁺ 2), 214(100)；IR(KBr)：1632 cm^{-1} (C=O)。為達分析目的，將樣品轉換成O,O'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由醚/異丙醇中再結晶出；融點：從120℃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

具分解作用。

製法與例63類似，用0.89克(3毫莫耳)的N-甲基-N-[3-苯基-3-(2-吡啶基)丙基]-1,4-丁烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.75克(3.2毫莫耳)的2-[[(2-胍基)-4-噻唑基]甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：氯仿/甲醇 9+1)，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=555([M+H]⁺ 1), 196(100)；IR(KBr)：1610 cm^{-1} (C=O)。為達分析目的，將樣品轉換成順丁烯二酸鹽，並且由醚/乙醇中再結晶出；融點：從80℃具分解作用。

例 48: N-[7-[N-[3-(4-氟苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]庚基]-N'-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]硫脲

製法與例63類似，用0.8克(2.5毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.5克(2.9毫莫耳)的2-[[(5-甲基咪唑-4-基) 甲基] 硫] 乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的

五、發明說明 (43)

層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 9+1)，可產生一結晶固體
純的標題化合物；融點(醚)：102-104℃；MS(+FAB 方法)：
 m/z (rel. int. [%])=515([M+H]⁺, 10), 230(100)。

例 51: N -[2-[N -[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]- N -甲基胺]丙基]- N' -[2-[[(5-甲基咪唑-4-基)甲基]硫]乙基]脲

製法與例63類似，用0.8克(2.6毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺、等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑和0.5克(2.8毫莫耳)的2-[[5-甲基咪唑-4-基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 9+1)，可產生一結晶固體純的標題化合物；融點(醚)：114℃；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=501([M+H]⁺，15)，230(100)；IR (KBr)：1640 cm⁻¹ (C=O)。

例 52: N-氨基-N'-[2-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N''-[3-[3-(六氟吡啶甲基)苯氧基]丙基]胍

製法與例1類似，用0.53克(1.7毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺和等量的N-氰基-0-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一點性油狀純的標題化合物，將其在-20℃，由絕對醚中結晶；MS(EI 70 eV)：m/z(rel. int. [%])=612([M+H]⁺ . 1)；IR(KBr)：2164cm⁻¹ (C≡N)；融點：88℃(醚)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

五、發明說明 (44)

起始物質之製備如下：

將11.23克(43.64毫莫耳)的2-[N-(2-胺乙基)-N-(4-甲氧苄基)-胺基]吡啶[USP 4 532 246(20.12.1983); C.A. 102, 6208v (1984)]溶於醚中，並且在下面加入一層10%氫氧化鈉溶液。當攪拌和用冰-水冷卻時，逐滴將4.73克(43.64毫莫耳)的氯甲酸乙基酯，加入二-相系統，其方法為在首先產生的雲霧溶解後，才可在將酯逐滴加入。當反應完成時，將相分開，將ethereal phase在 Na_2SO_4 上乾燥，並且將醚在弱真空下蒸餾掉，以產生一無色油狀的N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)-2-胺乙烷-胺基酸乙基酯。當用冰冷卻及攪拌時，將溶於20毫升絕對THF的油，慢慢倒入2.28克(60毫莫耳)溶於100毫升絕對醚的 LiAlH_4 懸浮液中。在室溫下，將反應批次攪拌30分鐘，然後再回流加熱1小時。冷卻後，用冰冷卻，同時將這批次用水-飽和醚水解，並且逐滴加入少量10%氫氧化鈉溶液，至放熱反應停止，並且形成一白色沉澱物。

將濾液用水清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥，並且在真空中濃縮至乾，以產生N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)-N'-甲基-1,2-乙烷二胺，然後將其在80℃，與等莫爾比q的氯乙腈、三倍莫耳量的 Na_2CO_3 和一滿刮勺溶於60毫升無水DMF的KI，一起加熱2小時。將反應批次冷卻至室溫，然後加入水，至沉澱溶解。將這批次用甲苯萃取。收集有機層與 MgSO_4 一起乾燥，並且在真空中將甲苯蒸餾掉。將所得褐色油溶於20毫升的絕對THF中，當冷卻及攪拌時，緩慢導入2倍莫耳量，溶於50毫升絕對醚的 LiAlH_4 懸浮液中。攪拌30分鐘，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

用冰冷卻，同時將這批次用水-飽和醚水解，並且逐滴加入少量10%氫氧化鈉溶液，至放熱反應停止，並且形成一白色沉澱物。將這批次再攪拌30分鐘，並且吸濾，沉澱物用醚清洗數次。用水清洗濾液，在 Na_2SO_4 上乾燥，並且在真空中濃縮至乾，以產生N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺，其純度足夠用於接著的反應。

製法與例1類似，用0.52克(1.6毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺和等量的N-氰基-O-苄基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物，將其在-20℃，由絕對醚中結晶；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [% J])=627([M+H]⁺，6)，241(11)，121(100)；IR(KBr)：2165cm⁻¹(C≡N)；融點：62-65℃(醚)。

製法與例1類似，用0.53克(1.5毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲
氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺

五、發明說明 (46)

和等量的N-氟基-O-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物。為達分析目的，將樣品轉換成酒石酸鹽，並且由醚/乙醇/異丙醇中再結晶出；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=641([M+H]⁺, 1), 241(7), 121(100)；IR(KBr)：2166 cm^{-1} (C≡N)；融點：106-108℃(醚/乙醇/異丙醇)。

例55：N-氟基-N'-[6-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]己基]-N''-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例1類似，用0.56克(1.52毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-己烷二胺和等量的N-氟基-O-苯基-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=669([M+H]⁺, 5), 121(100)；IR(KBr)：2163 cm^{-1} (C≡N)。為達分析目的，將樣品轉換成酒石酸鹽，溶於由醚/乙醇溶劑混合液中；融點：79℃(醚/乙醇)。

例56：N-氟基-N'-[2-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N''-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

製法與例1類似，用0.30克(1.0毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

製法與例1類似，用0.33克(1.0毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟

例 62: N-氟基-N'-[3-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丙基]-N''-[4-[3-(六氟吡啶甲基)苯氧基]丁基]胍

五、發明說明 (50)

製法與例1類似，用0.50克(1.6毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺和等量的N-氟基-0-苯基-N'-[4-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丁基]異脲，做為起始物質。進行類似例1之操作，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int. [%])=629([M+H]⁺, 18), 229(98), 109(100)；IR (KBr)：2164cm⁻¹ (C≡N)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成O,O'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，且由異丙醇/醚中再結晶；融點：102-105℃(異丙醇/醚)。

例63：N-[2-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脲

將0.53克(1.7毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]-乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺溶於2.5毫升的絕對THF，並且冷卻至0℃，在攪拌的同時，於30分鐘內，逐滴加入0.27克(1.7毫莫耳)溶於9毫升絕對THF中的1,1-羰基二咪唑溶液中，並且將反應批次的溫度維持在0℃。在0℃繼續不斷攪拌溶液，至胺已完全反應形成異氰酸酯(TLC監測)。將等量溶於5毫升絕對THF中的3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺溶液，逐滴加入異氰酸酯溶液中。將反應批次在室溫攪拌24小時。將水加入這批次，並且將其攪拌30分鐘，並且用二氯甲烷萃取。收集有機相，並且用Na₂SO₄乾燥，在低壓下將溶劑蒸餾掉。將殘留物用旋轉層析純化，可產生一黏性油狀純的標題化合物。MS(+FAB

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

.....裝.....訂.....線.....

例 64: $N-[3-[N-[2-[N-(4\text{-甲氧苄基})-N-(2\text{-吡啶基})\text{胺基}]$
 $\text{乙基}]-N\text{-甲基胺}]$ 丙基]- N' -[3-[3-(六氧吡啶甲基)苯氧基]
 丙基]脲

例 65: $N-[4-[N-[2-[N-(4\text{-甲氧苄基})-N-(2\text{-吡啶基})\text{胺基}]$
 $\text{乙基}]-N\text{-甲基胺}]\text{丁基}]-N'-[3-[3-(6\text{-氧吡啶甲基})\text{苯氧基}]$
 $\text{丙基}]\text{脲}$

53

五、發明說明 (52)

1603 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成苦味酸鹽，且由乙醇中再結晶；融點：68-72 $^{\circ}\text{C}$ (乙醇)。

例66：N-[6-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]己基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例63類似，用0.58克(1.5毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-己烷二胺，和等量的1,1-羰基二咪唑，和3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=645($[\text{M}+\text{H}]^+$ ，8)，121(100)；IR(KBr)：1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，溶於乙醇/醚溶劑混合物中；融點：75 $^{\circ}\text{C}$ (乙醇/醚)。

例67：N-[2-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例63類似，用0.42克(1.0毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺，和等莫耳量的1,1-羰基二咪唑，和3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=577($[\text{M}+\text{H}]^+$ ，12)，229(99)，109(100)；IR(KBr)：1640 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)。為進一步分析，將一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (53)

部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚/石油醚中再結晶；融點：68℃（異丙醇/醚/石油醚）。

例68：N-[3-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丙基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例63類似，用0.63克（2.0毫莫耳）的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，和等量的1,1-羰基二咪唑，和3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺，做為起始物質。進行類似例63的層析R，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=591([M+H]⁺, 7), 229(86), 109(100)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成鹽酸鹽，並且攪拌由醚中萃取出乾燥泡沫；融點：123-125℃（醚）。

例69：N-[4-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丁基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例63類似，用0.45克（1.0毫莫耳）的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺，和等莫耳量的1,1-羰基二咪唑，和3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=605([M+H]⁺, 8), 109(100)；IR(KBr)：1641 cm^{-1} (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (54)

酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚/石油醚中再結晶；融點：
69℃ (異丙醇/醚/石油醚)。

例 70：N-[5-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]戊基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例 63 類似，用 0.51 克 (1.5 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,5-戊烷二胺，和等量的 1,1-羰基二咪唑，和 3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z (rel. int. [%]) = 619 ([M+H]⁺, 3), 77 (100)；IR (KBr)：1634 cm⁻¹ (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚/石油醚中再結晶；融點：63℃ (異丙醇/醚/石油醚)。

例 71：N-[6-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]己基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例 63 類似，用 0.50 克 (1.4 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-己烷二胺，和等莫耳量的 1,1-羰基二咪唑，和 3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z (rel. int. [%]) = 633 ([M+H]⁺, 1), 154 ([m-NO₂-苄基 OH]

五、發明說明 (55)

100); IR(KBr): 1640cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點： $65-69^\circ\text{C}$ (乙醇/醚)。

例72: N-[7-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]庚基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒

製法與例63類似，用0.59克(1.6毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,7-己烷二胺，和等莫耳量的1,1-羰基二咪唑，和3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法): m/z (rel. int. [%]) = 647 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 7), 229(100); IR(KBr): 1634cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚中再結晶；融點： 112°C (異丙醇/醚)。

例73: N-[3-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丙基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丁基]脒

製法與例63類似，用0.42克(1.0毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，和等莫耳量的1,1-羰基二咪唑，和4-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丁基胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法): m/z

(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)

(rel. int. [%])=605([DM+H]⁺, 14), 229(100); IR (KBr): 1631cm⁻¹ (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚中再結晶；融點：115℃(異丙醇/醚)。

例 74: N-[2-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-[3-[3-(六氟吡啶甲基)苯氧基]丙基]-2-硝基-1,1-乙烷二胺

製法與例22類似，用0.85克(2.7毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺，和等莫耳量的1-甲基硫-1-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]胺基-2-硝基-乙烷，做為起始物質。進行類似例22的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=632([M+H]⁺，8)，121(100)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚中再結晶；融點：102-104℃(異丙醇/醚)。

例 75: N-[6-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]
乙基]-N-甲基胺]己基]-N'-[3-[3-(六氟吡啶甲基)苯氧基]
丙基]-2-硝基-1,1-乙烷二胺

製法與例22類似，用0.54克(1.45毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-己烷二胺，和等莫耳量的1-甲基硫-1-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]胺基-2-硝基-乙烷，做為起始物質。進行類似例22的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (57)

方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=688([M+H]^+, 5), 121$
(100)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，
溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點： 73°C (乙醇/醚)。

例 76：N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-
N''-[2-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-
N-甲基胺] 乙基] 胍

製法與例 1 類似，用 0.53 克 (1.7 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-甲
氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺，
和等莫耳量的 N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基]
硫] 乙基]-O-苯氧-異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的
層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物，其在 -20°C ，
由醚中結晶出；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=596$
($[M+H]^+, 1$), 121(100)；IR(KBr)： 2161cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$)；
融點： $56-58^\circ\text{C}$ (乙醇/醚)。

例 77：N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-
N''-[3-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-
N-甲基胺] 丙基] 胍

製法與例 1 類似，用 0.52 克 (1.6 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-甲
氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，
和等莫耳量的 N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基]
硫] 乙基]-O-苯氧-異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的
層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物，其在 -20°C ，由
醚中結晶出；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=610$

五、發明說明(58)

$([M+H]^+, 1)$, 121(100); IR(KBr): 2161cm^{-1} ($C\equiv N$);
融點: 54°C (醚)。

例78: N-氰基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-
N''-[4-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-
N-甲基胺]丁基]胍

製法與例1類似，用0.54克(1.6毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲
氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺，
和等莫耳量的N-氰基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]
硫]乙基]-O-苯氧-異脲，做為起始物質。進行類似例1的
層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物。MS(+FAB 方
法): $m/z(\text{rel. int.}[\%])=624([M+H]^+, 1)$, 121(100);
IR(KBr): 2163cm^{-1} ($C\equiv N$)。

例79: N-氰基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙
基]-N''-[6-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]
乙基]-N-甲基胺]己基]胍

製法與例1類似，用0.57克(1.5毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲
氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-丙烷二胺，
和等莫耳量的N-氰基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]
硫]乙基]-O-苯氧-異脲，做為起始物質。進行類似例1的
層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物，其在 -20°C ，
由醚中結晶出；MS(+FAB 方法): $m/z(\text{rel. int.}[\%])=652$
 $([M+H]^+, 12)$, 121(100); IR(KBr): 2162cm^{-1} ($C\equiv N$);
融點: 52°C (醚)。

五、發明說明 (59)

例80：N-氰基-N'-[2-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N''-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例1類似，用0.30克(1.0毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺，和等莫耳量的N-氰基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=584([M+H]⁺, 3), 109(100)。IR(KBr)：2165 cm^{-1} (C≡N)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚中再結晶；融點：109℃(異丙醇/醚)。

例81：N-氰基-N'-[3-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丙基]-N''-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例1類似，用0.53克(1.67毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，和等莫耳量的N-氰基-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=598([M+H]⁺, 6), 109(100)。IR(KBr)：2163 cm^{-1} (C≡N)。C₂₇H₃₆FN₁₁S₂ (597].80)。

五、發明說明 (60)

例 82: N-氟基-N'-[4-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丁基]-N''-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例 1 類似，用 0.33 克 (1.0 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺，(和等莫耳量的 N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int. [%])=612([M+H]⁺，49)，229(100)；IR(KBr)：2165 cm⁻¹ (C≡N)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成 O,O'-甲苯甲醯基酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚混合物中；融點：137℃ (乙醇/醚)。

例 83: N-氟基-N'-[5-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]戊基]-N''-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例 1 類似，用 0.51 克 (1.5 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,5-戊烷二胺，和等莫耳量的 N-氟基-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int. [%])=626([M+H]⁺，3)，154([m-NO₂苄基OH]100)；IR(KBr)：2162 cm⁻¹ (C≡N)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由異丙醇/石油醚中再結晶；融點：103℃ (異丙醇/石油醚)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (61)

例 84: N-氰基-N'-[6-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]己基]-N''-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例 1 類似，用 0.50 克 (1.4 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-己烷二胺，和等莫耳量的 N-氰基-N'-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int. [%])=639([M+H]⁺，9)，229(100)；IR(KBr)：2162cm⁻¹ (C≡N)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點：75℃ (乙醇/醚)。

例 85: N-氰基-N'-[7-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]庚基]-N''-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]胍

製法與例 1 類似，用 0.57 克 (1.53 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,7-庚烷二胺，和等莫耳量的 N-氰基-N'-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-O-苯基-異脲，做為起始物質。進行類似例 1 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int. [%])=654([M+H]⁺，2)，91(100)；IR(KBr)：2163cm⁻¹ (C≡N)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成 O,O'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點：118℃ (乙醇/醚)。

五、發明說明 (62)

例 86: N-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-N'-[2-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-N-甲基胺] 己基] 脒

製法與例 63 類似，用 0.53 克 (1.7 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺，和等莫耳量的 1,1'-羰基二咪唑，和 2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙烷胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=572([M+H]^+, 1), 121(100)$ ；IR (KBr)： $1644\text{cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$ 。為進一步分析，將一部份化合物轉換成苦味酸鹽，並且由乙醇中再結晶；融點：84℃ (乙醇)。

例 87: N-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-N'-[3-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-N-甲基胺] 丙基] 脒

製法與例 63 類似，用 1.00 克 (3.0 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基) 胺基] 乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，和等莫耳量的 1,1'-羰基二咪唑，和 2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙烷胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=586([M+H]^+, 4), 121(100)$ ；IR (KBr)： $1717\text{cm}^{-1}(\text{C}=\text{O})$ 。為進一步分析，將一部份化合物轉換成苦味酸鹽，並且由乙醇中再結晶；融點：106-109℃ (乙醇)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

製法與例63類似，用0.74克(2.0毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-丁烷二胺，和等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑，和2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=628([M+H]⁺，4)，121(100)；IR (KBr)：1597 cm^{-1} (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點：60℃(乙醇/醚)。

五、發明說明 (64)

例 90: N-[2-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N-甲基胺]乙基]-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲

製法與例63類似，用0.29克(0.97毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,2-乙烷二胺，和等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑，和2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=560([M+H]⁺，8)，78(100)；IR(KBr)：1659cm⁻¹(C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成0,0'-二甲苯甲醯基酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點：132℃(乙醇/醚)。

例 91: N-[3-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丙基]-N'-[2-[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲

製法與例63類似，用0.33克(1.05毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，和等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑，和2-[[2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物。MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=574([M+H]⁺，9)，109(100)；IR (KBr)：1682cm⁻¹ (C=O)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (65)

例 92: $\text{N}-[4-\text{N}-[2-\text{N}-(4\text{-氟苄基})-\text{N}-(2\text{-吡啶基})\text{胺基}]\text{乙基}]-\text{N}-\text{甲基胺}]\text{丁基}]-\text{N}'-[2-[(2\text{-胍基}-4\text{-噻唑基})\text{甲基}]\text{硫}]\text{乙基}]\text{脲}$

製法與例63類似，用0.20克(0.6毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺，和等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑，和2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物。MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int.[%])=588([M+H]⁺，2)，109(100)；IR (KBr)：1685cm⁻¹ (C=O)；C₂₇H₃₉FN₉OS₂ (587.90)。

例 93: N-[5-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]戊基]-N'-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲

製法與例63類似，用0.51克(1.5毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,5-戊烷二胺，和等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑，和2-[[(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例63的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： m/z (rel. int. [%])=602([M+H]⁺，3)，77(100)；IR (KBr)：1687cm⁻¹ (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚中再結晶；融點：91-93℃ (異丙醇/醚)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

裝訂線

裝訂線

裝訂線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

裝訂線

裝訂線

裝訂線

五、發明說明 (68)

吸濾，並且用醚清洗沉澱數次。將濾液用水清洗，在 Na_2SO_4 上乾燥，並且在真空中濃縮至乾。所得產物用厚層層析純化，用二氯甲烷，含1% (體積/體基) 甲醇，做為溶析液，以產生 $\text{N}-[2-[N-(4\text{-甲氧苄基})-N-(2\text{-吡啶基})\text{胺基}]乙基]-N\text{-甲基}-1,6\text{-己烷二胺}$ ，其純度足夠進行下接著的反應。將0.43克 (1.16毫莫耳) 的那種胺，與0.19克 (1.16毫莫耳) 溶於絕對乙腈的1,1-二甲基硫-2-硝乙烷 [R. Gomper, H. Schafer, Chem. Ber. 100. 599 (1967)] 回流加熱4小時。當反應完成 (TLC監測：氯仿/甲醇 95/5 體積/體積)，將溶劑在真空中蒸餾掉。所得產物， $1-[6-[N-[2-(4\text{-甲氧苄基})-N-(2\text{-吡啶基})\text{胺基}]乙基]-N\text{-甲基胺}]己基]胺基-1\text{-甲基硫}-2\text{-硝乙烷}$ ，純度足夠用於接著的反應。

例 97: $\text{N}-[4-[N-[2-(二苯甲氧基)乙基]-N\text{-甲基胺}]丁基]-N'-[2-[(2\text{-胍基}-4\text{-噻唑基})甲基]硫]乙基]脒$

製法與例 63 類似，用0.37克 (1.2毫莫耳) 的 $\text{N}-[2-(二苯甲氧基)乙基]-N\text{-甲基}-1,4\text{-丁烷二胺}$ ，和等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑，和2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙烷胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS (+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.} [\%]) = 570 ([M+H]^+, 11)$ ，167 (100)；IR (KBr)： 1644 cm^{-1} (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由乙腈/異丙醇/石油醚中再結晶；融點： 101°C (乙腈/異丙醇/石油醚)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (69)

例 98: N-[4-[N-(3,3'-二苯丙基)-N-甲基胺]丁基]-N'-[2-[[2-胍基-4-噻唑基]甲基]硫]乙基]脒

製法與例 63 類似，用 0.53 克 (1.8 毫莫耳) 的 N-(3,3'-二苯丙基)-N-甲基-1,4-丁烷二胺，和等莫耳量的 1,1'-羰基二咪唑，和 2-[[2-胍基-4-噻唑基]甲基]硫]乙烷胺，做為起始物質。進行類似例 63 的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int. [%])=554 ([M+H]⁺，2)，91(100)；IR(KBr)：1643 cm⁻¹ (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成 O,O'-二甲苯甲醯酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點：136℃ (乙醇/醚)。

例 99: N-[2-[[2-胍基-4-噻唑基]甲基]硫]乙基]-N'-[6-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]己基]硫脒

在 -10℃，將 0.48 克 (1.3 毫莫耳) 的 N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,6-丁烷二胺，和 0.27 克 (1.3 毫莫耳) 的二環己基羰基二噻亞胺，溶於含 0.5 毫升二硫化碳的絕對醚中，用 3 小時，將溫度升至 20℃，並且將這批次再攪拌 12 小時。將沉澱固體過濾掉，並且將濾液在真空中濃縮。將 0.30 克 (1.3 毫莫耳) 溶於少量絕對乙醇的 2-[[2-胍基-4-噻唑基]甲基]硫]乙烷胺，加入濃縮的殘留物中，並且將反應批次回流加熱 2 小時。然後將其在真空中濃縮，並且將殘留物用旋轉層析純化，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (70)

[%])=644([M+H]⁺, 1), 121(100)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由乙腈/異丙醇石油/醚中再結晶；融點：78℃(乙腈/異丙醇/石油醚)。

例100：N-氰基-N'-[2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]乙基]-N''-[3-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丙基]脒

製法與例1類似，用0.55克(1.6毫莫耳)的N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，和等莫耳量的N-氰基-N'-[2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]乙基]-O-苯基-異脲。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)：m/z(rel. int. [%])=593([M+H]⁺, 4), 121(100)；IR(KBr)：2163cm⁻¹(C≡N)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，並且由異丙醇/醚中再結晶；融點：74℃(異丙醇/醚)。

起始物質之製備如下：

攪拌同時，將等莫耳量的2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]-乙烷胺[J. Bradshaw et al., Br. J. Pharmacol. 66, 464P(1979)]加入一約0.1莫耳，溶於100毫升二乙基醚的N-氰二苯亞胺碳酸酯懸浮液中。約攪拌15分鐘後，產物N-氰基-N'-[2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]乙基]-O-苯基-異脲大量沉澱出，或其在溶液濃縮後結晶出。將產物濾吸，用二乙基醚清洗，並且乾燥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

裝訂線

裝訂線

裝訂線

五、發明說明 (72)

例103: N-[2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]乙基]-N'-[4-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丁基]脒

製法與例63類似，用0.50克(1.5毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,4-丁烷二胺，和等莫耳量的1,1'-羰基二咪唑，和2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]乙基胺，做為起始物質。進行類似例1的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=571([M+H]^+, 17), 109(100)$ ；IR (KBr)： 1640cm^{-1} (C=O)。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點：74℃(乙醇/醚)。

例104: N-[2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]乙基]-N'-[3-[N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]丙基]-2-硝-1,1-乙烷二胺

製法與例22類似，用0.54克(1.7毫莫耳)的N-[2-[N-(4-氟苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基-1,3-丙烷二胺，和等莫耳量的1-[2-[5-[(二甲基胺)甲基]糠基]硫]乙基]胺基-1-甲基硫-2-硝乙烷，做為起始物質。進行類似例22的層析，可產生一黏性油狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=600([M+H]^+, 12), 109(100)$ 。為進一步分析，將一部份化合物轉換成酒石酸鹽，溶於一乙醇/醚溶劑混合物中；融點：63℃(乙醇/醚)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (73)

例105：N-[2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙基]-N'-[6-[N-甲基-N-[2-[1-(2-吡啶基) 乙基] 肼-2-基] 乙基] 胺基] 己基]-2-硝基-1,1-乙烷二胺

製法與例22類似，用0.60克(2.6毫莫耳)的2-[[(2-胍基-4-噻唑基) 甲基] 硫] 乙烷胺，和等莫耳量的1-[[6-[N-甲基-N-[2-[1-(2-吡啶基) 乙基] 肼-2-基] 乙基] 胺基] 己基] 胺基-1-甲基硫-2-硝基-乙烷，做為起始物質。進行類似例22的層析，可產生一乾泡沫狀純的標題化合物；MS(+FAB 方法)： $m/z(\text{rel. int.}[\%])=678([M+H]^+, 11)$ ，93(100)。

起始物質之製備如下：

將4.0克(9.8毫莫耳)的二甲肼順丁烯二酸鹽溶於水中。將此溶液用2N氫氧化鈉鹼化，並且用正-己烷搖晃4次萃取。收集有機層在 Na_2SO_4 上乾燥，並且將溶劑在真空中蒸餾掉。將自由鹼溶於10毫升的1,2-二氯乙烷中，並且將一滿勺的 Na_2CO_3 (無水)加入此溶液中。將混合物冷卻至 0°C ，並且在那個溫度下，逐滴加入2.79克(19.6毫莫耳)的 α -氯乙基氯甲酸酯。然後將這批次回流加熱12小時。冷卻後，將過多的 Na_2CO_3 過濾掉，並且將溶劑在真空中蒸餾掉。將油性的殘留物，在甲醇中，回流加熱過夜， CO_2 形成。最後將甲醇在真空中蒸餾掉，以產生2.7克無色油，鹽酸型式的N-甲基-2-[3-[1-(2-吡啶) 乙基] 肼-2-基] 乙烷胺 [S. Radler, Dissertation, Westfälische Wilhelms-Universität Münster(1989)]，將其與6-溴己腈反應，並且接著用 LiAlH_4 ，以例96中的製法處理，以產生N-甲基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (74)

N-[2-[3-[1-(2-吡啶基)乙基]苄-2-基]乙基-1,6-己烷胺，
然後(經由與1,1-二甲基硫-2-硝乙烷反應)1-[[6-[N-甲基-
N-[2-[1-(2-吡啶基)乙基]苄-2-基]乙基]胺基]己基]胺
基-1-甲基硫-2-硝基-乙烷。

例106：N-[7-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-
甲基胺]庚基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]-
2-硝基-1,1-乙烷二胺

將0.73克(1.9毫莫耳)的N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)
丙基]-N-甲基-1,7-庚烷二胺，和等莫耳量的1-甲基硫-1-
[3-[3-(六氫吡啶甲基)-苯氧基]丙基]胺基-2-硝基-乙烷，
在20毫升的乙腈中，回流加熱12小時。然後將這批次除去
溶劑，並且用製備厚層層析(溶析液：乙酸乙酯/甲醇 9+1，
銨氣)分離出一黏性油狀的標題化合物；MS(+FAB 方法)：
m/z(rel. int. [%])=691([M+H]⁺, 12), 230(100)。

例107：一軟膏，含以重量計，百分之0.05的活性成份，
例如N-[3-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基
胺]丙基]-N'-[3-[3-(六氫吡啶甲基)苯氧基]丙基]脒，其
製備法如下：

組成物	重量百分比
活性成份	0.05
凡士林	45.00
石蠟油	19.60
十六醇	5.00
蜂臘	5.00
山梨倍半油酸鹽	5.00
對-羥基苯酸鹽	0.20
水，去礦物質	20.15

五、發明說明 (75)

將脂肪物質與乳化劑一起融解。將防腐劑溶於水中，並且將溶液，在高溫，以乳化作用，混入脂肪融解物中。冷卻後，將溶於一部份脂肪融解物中的活性成份懸浮液，混入乳化液中。

例108：錠劑，每一錠含50毫克活性成份，例如N-[7-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]庚基]-N'-[2-[[2-(胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲，其製備法如下：

組成物(10000錠劑)

活性成份	500.0克
乳糖	500.0克
馬鈴薯澱粉	352.0克
動物膠	8.0克
滑石粉	60.0克
硬脂酸鎂	10.0克
矽(高分散性)	20.0克
乙醇	q.s.

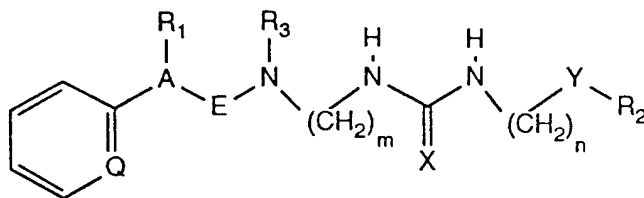
將活性成份與乳糖和292克的馬鈴薯澱粉混合，並且用含有乙醇溶液的動物膠濕潤混合物，並且過篩粒化。乾燥後，將剩餘的馬鈴薯澱粉、硬脂酸鎂、滑石粉和矽加入，並且將混合物壓縮成錠劑，每錠重145毫克，並且含50毫克活性成份，若需要，其可能具有可分等級，以便於更小的劑量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱: 芳烷基胺衍生物)

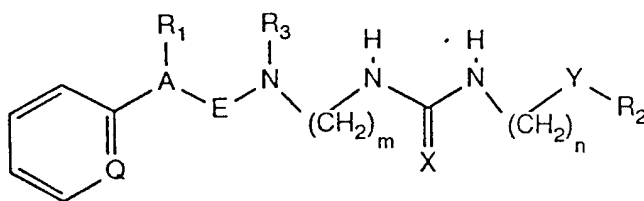
描述下列通式的芳烷基胺衍生物,



由於它們對組織胺 H_1 -和 H_2 -受體的拮抗作用, 可將其用於預防以及治療組織胺引起的疾病。它們用已知之方法製備。

英文發明摘要(發明之名稱: Arylalkylamine derivatives)

Arylalkylamine derivatives of the general formula



are described which, owing to their anatagonistic action against histamine H_1 - and H_2 -receptors, can be used for the prophylaxis and treatment of disorders in which histamine is involved. They are prepared in a manner known per se.

附註: 本案已向 瑞士 國(地區) 申請專利, 申請日期: 1991, 7, 22 案號: 2193/91-6

21105800

82.7.20

A7

B7

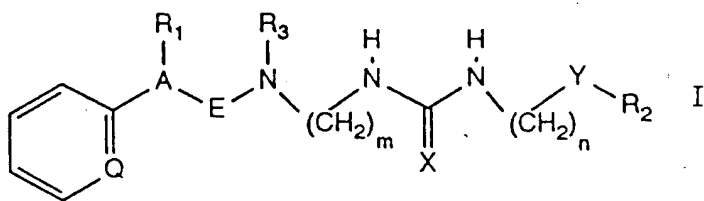
C7

D7

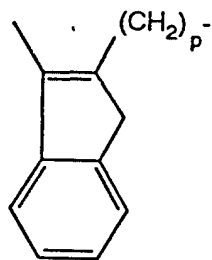
六、申請專利範圍

第81105800號「芳烷基胺衍生物」專利案(82年7月修正)

1. 一種通式 I 的芳烷基胺衍生物



其中 R_1 是苯基、呋喃基、噻吩基、苯基- C_1-C_3 烷基或(呋喃基、噻吩基或吡啶基)- C_1-C_3 烷基，其中苯環和雜芳基環是未被取代的或單-或雙-鹵素取代的 C_1-C_3 烷基和/或 C_1-C_3 烷氧基，或 R_1 是氫或 C_1-C_3 烷基，A 是一個氮原子或一個 CH 基，E 是基 $-(CH_2)_p-$ ， $-O-(CH_2)_p-$ ， $-S-(CH_2)_p-$ 或



其中 p 是 2、3 或 4，Q 是一個氮原子或一個 CH 基， R_2 是六氫吡啶基- C_1-C_3 烷基-苯基、胍基-噻唑基- C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基-咪唑基- C_1-C_3 烷基或(N,N-二- C_1-C_3 烷基胺基- C_1-C_3 烷基)-呋喃基- C_1-C_3 烷基， R_3 是氫或 C_1-C_3 烷基，X 是一個氧原子、一個硫原子、基 $N-CN$ 或 $CH-NO_2$ ， m 是 2、3、4、5、6、7 或 8，以及 n 是 1、2、3 或 4，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

211571

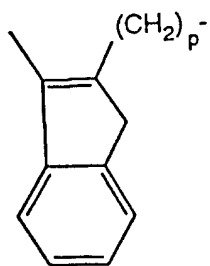
六、申請專利範圍

以及Y是一個硫原子、一個氧原子或一個甲撐基，和一個立體異構物型式，或一個其生理學上可接受的鹽類。

2.根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_1 是苯基、呋喃基或噻吩環，其各為未被取代或單-或二-被被鹵原子，或被 C_1-C_3 烷基，或被 C_1-C_3 烷氧基取代，A是一個CH基或一個氮原子，Q是一個氮原子或一個CH基，以及E、 R_2 、 R_3 、X、Y、m、n和p同申請專利範圍第1項所定義。

3.根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_1 是一個苯基、呋喃甲基、噻吩甲基或吡啶甲基，其各別為未被取代或單-或二-被鹵原子，或被 C_1-C_3 烷基，或被 C_1-C_3 烷氧基取代，A是一個氮原子，Q是一個氮原子，E、 R_2 、 R_3 、X、Y、m、n和p同申請專利範圍第1項所定義。

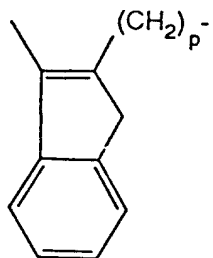
4.根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_1 是苯基，或苯基- C_1-C_3 烷基，其中在每一個苯基環處未被取代或被鹵素或 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代，或是氫，或 C_1-C_3 烷基，A是一個氮原子或一個CH基，E是基- $(CH_2)_p-$ 、 $-O-(CH_2)_p-$ 、 $-S-(CH_2)_p-$ 或



六、申請專利範圍

C₁ 烷基-咪唑基-C₁-C₃ 烷基或(N,N-二-C₁-C₃ 烷基基-C₁-C₃ 烷基)-呋喃基-C₁-C₃ 烷基, R₃ 是氫或C₁-C₃ 烷基, X是一個氧原子、一個硫原子、基N-CN或CH-NO₂, m可能是2、3、4、5、6、7、或8以及n可能是1、2、3或4, 以及Y是一個硫原子或一個氧原子、一個立體異構物型式和其生理學上可接受的鹽類。

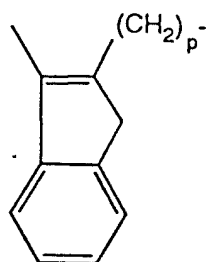
5. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物, 其中R₁是苯基, 其未被取代或被鹵素或C₁-C₃ 烷基取代, 苯基-C₁-C₃ 烷基在苯基環處被鹵素或C₁-C₃ 烷氧基取代, 或是C₁-C₃ 烷基, A是一個氮原子或一個CH基, E是基-(CH₂)_p-、-O-(CH₂)_p-、-S-(CH₂)_p-或



其中p是2, Q是一個氮原子或一個CH基, R₂是3-六氫吡啶甲基-苯基、2-胍-噻唑-4-基甲基、5-甲基-咪唑-4-基甲基或5-(N,N-二甲基胺-甲基)-呋喃-2-基甲基, R₃是C₁-C₃ 烷基, X是一個氧原子、一個硫原子、基N-CN或CH-NO₂, m可能是2、3、4、5、6、7、或8以及n可能是2、3或4, 以及Y是一個硫原子或一個氧原子, 以及在立體異構物型式, 和其生理學上可接受的鹽類。

六、申請專利範圍

6. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_1 是一個氮原子或一個 C_1-C_3 烷基，A是一個CH基，Q是一個氮原子以及E是基



R_2 、 R_3 、X、Y、m、n或p同申請專利範圍第1項所定義。

7. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_2 是基5-甲基咪唑-4-基甲基，以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同申請專利範圍第1項所定義。

8. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_2 是基2-胍-噻唑-4-基甲基，以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同申請專利範圍第1項所定義。

9. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_2 是基5-(N,N-二甲基胺甲基)-咪喃-2-基甲基，以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同申請專利範圍第1項所定義。

六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其中 R_2 是基3-六氫吡啶甲基-苯基，以及 R_1 、 R_3 、A、E、Q、X、Y、m、n和p同申請專利範圍第1項所定義。

11. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其為N-[7-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]庚基]-N'-[2-[[2-(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲，或一其藥學上可接受的鹽。

12. 根據申請專利範圍第1項之芳烷基胺衍生物，其為N-[2-[[2-(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-N'-[6-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]己基]-2-硝基-1,1-乙烷二胺，或一其藥學上可接受的鹽。

13. 一種用於治療對組織胺 H_1 -及 H_2 -受體抑制作用有反應的疾病之藥學組成物，包含一根據申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物，以及至少一個藥學上可接受的載體。

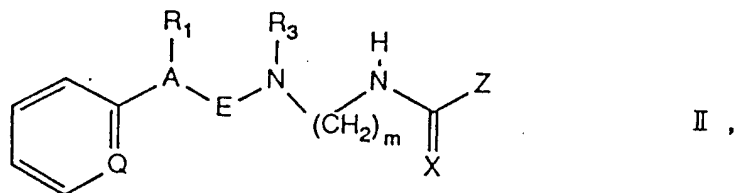
14. 根據申請專利範圍第13項之藥學組成物，包含N-[7-[N-[3-(4-氯苯基)-3-(2-吡啶基)丙基]-N-甲基胺]庚基]-N'-[2-[[2-(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]脲，或一其藥學上可接受的鹽。

15. 根據申請專利範圍第13項之藥學組成物，包含N-[2-[[2-(2-胍基-4-噻唑基)甲基]硫]乙基]-N'-[6-[N-[2-[N-(4-甲氧苄基)-N-(2-吡啶基)胺基]乙基]-N-甲基胺]己基]-2-硝基-1,1-乙烷二胺，或一其藥學上可接受的鹽。

六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物，係用於動物或人體的治療。
17. 根據申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物，係用於治療對組織胺 H_1 -和 H_2 -受體抑制作用反應的疾病。
18. 一種根據申請專利範圍第1項化合物之製備方法，或一個立體異構物或一個其生理上可接受的鹽，其中
- a) 製備式 I 的化合物，其中 X 是個氧原子或一個硫原子，或基 N-CN 或 CH-NO₂，

(a1) 一個式 II 的化合物



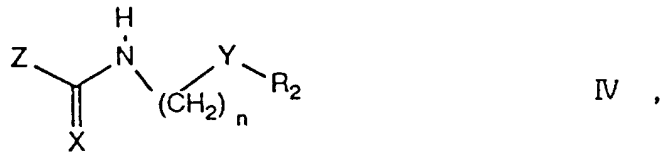
其中 R₁、R₃、A、E、Q 和 m 同申請專利範圍第1項所定義，以及 Z 是一個甲基硫、一個氫硫基或一個苯氧基，與一個通式 III 的化合物反應



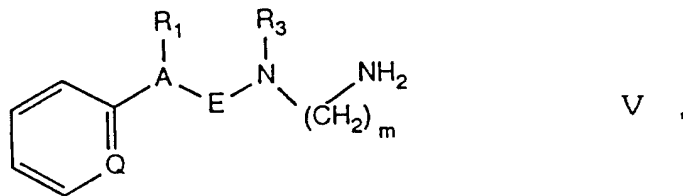
六、申請專利範圍

其中 R_2 、Y 和 n 同申請專利範圍第 1 項所定義，或

(a2) 一個式 IV 的化合物



其中 R_2 、Y 和 n 同申請專利範圍第 1 項所定義，以及 Z 是一個甲基硫、一個氫硫基或一個苯氧基，與一個通式 V 的化合物反應為較佳

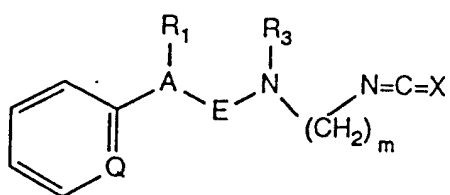


其中 R_1 、 R_3 、A、E、Q 和 m 同申請專利範圍第 1 項所定義，
或

六、申請專利範圍

b) 製備式 I 的化合物，其中 X 是個氧原子或一個硫原子，

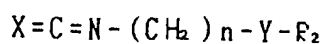
(b1) 一個式 VI 的化合物



VI ,

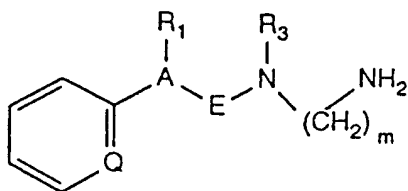
其中 R_1 、 R_3 、A、E、Q 和 m 同申請專利範圍第 1 項所定義，
與一個式 III 的化合物反應，其中 R_2 、Y 和 n 同申請專利
範圍第 1 項所定義，或

(b2) 一個式 VII 的化合物



VII ,

其中 R_2 、Y 和 n 同申請專利範圍第 1 項所定義，與一個式
V 的化合物反應，



V

其中 R_1 、 R_3 、A、E、Q 和 m 同申請專利範圍第 1 項所定義，

六、申請專利範圍

並且，若須要，所得的式 I 化合物，可轉換為不同的式 I 化合物，並且/或，若須要，一所得的鹽，可轉換為自由的化合物或一不同的鹽，並且/或，若須要，一所得自由的式 I 化合物，其具鹽-形成性質，可轉換為一鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線