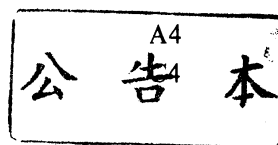


申請日期	87.5.26
案 號	87108155
類 別	C07D 40% , 41% , 41% , A61K31/95



589308

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	新穎環狀二胺化合物及含有該化合物之醫藥
	英 文	NOVEL CYCLIC DIAMINE COMPOUNDS AND MEDICINE CONTAINING THE COMPOUND
二、發明 創作人	姓 名	(1) 渋谷公幸 (2) 川峯勝巳 (3) 佐藤幸広 (4) 尾崎千代香 (5) 枝野敏行 (6) 平田光輝 (7) 三浦徹
	國 籍	日本國
	住、居所	(1) 日本國埼玉縣所澤市大字上新井729番地之1 獅子岡西所澤403號 (2) (3) 日本國東京都東村山市野口町2丁目17-43 興和東村山寮 (4) 日本國東京都練馬區石神井台6丁目19-42 (5) 日本國埼玉縣川越市新宿町2丁目4-3 板谷川越公園大廈304號 (6) 日本國埼玉縣鶴ヶ島市腳折町2丁目27-19 (7) 日本國埼玉縣大宮市土屋436-15
三、申請人	姓 名 (名稱)	興和股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國愛知縣名古屋市中區錦3丁目6番29號
	代 表 人 姓 名	三輪芳弘

A6
B6

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , ☒有 ☐無主張優先權
日本 1997年5月26日 特願平9-149892(主張優先權)

有關微生物已寄存於： _____，寄存日期： _____，寄存號碼： _____

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

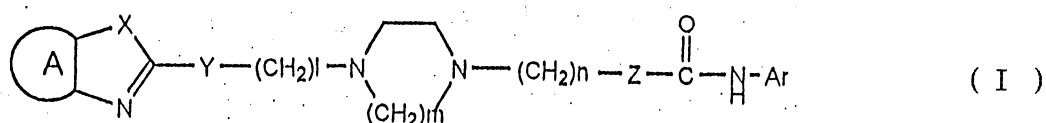
訂

線

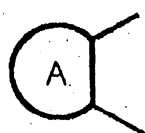
五、發明說明 (1)

【發明技術領域】

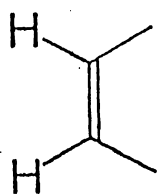
本發明係有關一種具有新穎環狀二胺構造之唑類化合物及含該化合物之醫藥組成物。詳言之，本發明係有關如一般式 (I) 所示之化合物、其塩類或溶劑化物及這些化合物所成之醫藥組成物。



(式中，



為可具取代基之苯、吡啶、環己烷或萘之 2 價基或下式基：



Ar 為可具取代基之芳基，

X 為 -NH-、氧原子或硫原子，

Y 為 -NR₁-、氧原子、硫原子、亞碲或碲，

Z 為單鍵或 -NR₂-，

R₁ 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

R₂為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

l 為 0 至 15 之整數，

m 為 2 或 3 之整數，

n 為 0 至 3 之整數)。

【發明之技術背景】

近年來由於生活水準提高，飲食生活趨向於含高卡路里、高膽固醇之歐美型飲食生活，加上人口之高齡化，使高脂血症及由於高脂血症所引起之動脈硬化性疾病劇增，為社會問題之一。至今，高脂血症及動脈硬化症之藥物療法均將重點放在降低造成疾病主要原因之血中脂質上，而非對於動脈硬化病巢之根本治療。

醯基輔酶 A 膽固醇醯基轉換酶 (ACAT) 為將膽固醇合成為膽固醇酯化物時之催化酵素，在膽固醇之代謝及在消化道之吸收上占重要角色。於小腸上皮細胞，抑制游離膽固醇進行酯化時之 ACAT 酵素即可抑制從小腸吸收膽固醇，又，於肝臟，由於抑制 ACAT 而抑制膽固醇酯化物之生成即可抑制血中超低密度脂蛋白質 (VLDL) 之分泌，由這些結果可認為與降低血中膽固醇作用有關。至今之 ACAT 抑制劑大都是與小腸、肝臟等之 ACAT 酵素作用，作為抗高脂血症劑可期待其降低血中膽固醇之作用。

例如：關於 ACAT 抑制劑，於美國專利第 4,716,175 號說明書揭示有 2,2-二甲基-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)十二烷醯胺，於歐洲專利第 372,445 號公報揭示有 N'-(2,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

氟苯基)-N-[5-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基硫基)苄基]-N-庚基尿素等。但是，至今大都數之ACAT抑制劑都將重點放在作為抗高脂血症劑之降低血中膽固醇之作用上，為了要發現該作用，必須大量投藥，於臨床試驗時發生有多起腸道出血、腸道障礙、下痢或肝障礙等副作用，造成臨床開發上之困難。

最初以為動脈硬化症是以血管內膜肥厚及脂質蓄積為特徵之病變，但是根據最近之研究發現，經由抑制於動脈硬化病巢形成中占主要角色之巨噬細胞之泡沫化，可期待能使動脈硬化病巢退縮。觀察粥狀動脈硬化症之病巢中巨噬細胞來源之泡沫細胞(膽固醇酯化物以脂肪滴貯藏於細胞內)發現該巨噬細胞之泡沫化與病變之進展有很密切之關係。又，有於動脈硬化病變部位血管壁之ACAT活性高、血管壁上蓄積有膽固醇酯化物之報告(英國、P.J.等、Exp. Mo le. Pathol., 44, 329-339(1986))。

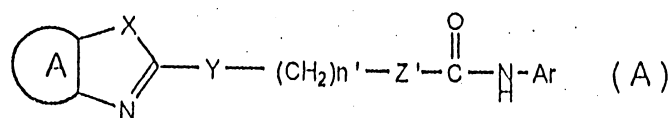
由於ACAT抑制劑抑制膽固醇之酯化，在細胞內產生游離膽固醇，由高密度脂蛋白質(HDL)帶走，運送至肝臟(根據HDL之可逆性運送系)代謝，期待可抑制膽固醇酯化物在病變部位之蓄積。此結果可認為是由於直接性抗動脈硬化作用所致。ACAT有存在於小腸之形態及存在於血管壁之形態等二種亞形態存在之報告(契努年，P. M.等、Biochemistry 27, 7344-7350 (1988))，但是，至今對於ACAT抑制劑之研究大都採用存在於小腸、肝臟形態之酵素(特母達 H.等、J. Antibiotics 47, 148-153 (1994))。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

本發明人等認為對存在於血管壁形態之 ACAT 酵素作選擇性抑制之藥劑可獲得副作用更少之動脈硬化治療劑，並對於該抑制劑之合成進行研究探討發現一般式 (A) 所示之化合物對於 ACAT 酵素可選擇性地抑制而提出本專利之申請 (參考特願平 9-88660 號及特願平 9-90146 號專利申請說明書)。



[式中之 A、Ar、X 及 Y 之定義如上述本發明一般式 (I) 中之定義，Z' 為 Z 或 $\text{--- CR}_4 \cdot \text{R}_5 \cdot \text{--- Z ---}$ (Z 之定義如上述本發明一般式 (I) 中之定義， $\text{R}_4 \cdot$ 及 $\text{R}_5 \cdot$ 可為相同或不同之氫原子、低級烷基或低級烷氧基)， n' 為 0 至 15 之整數。]

但是，由於這些化合物之脂溶性高，有經口吸收不佳及在血漿中之持續時間短之缺點。

因此，期待能開發出可改善經口吸收，在血漿中能長時間維持高藥物濃度之化合物。

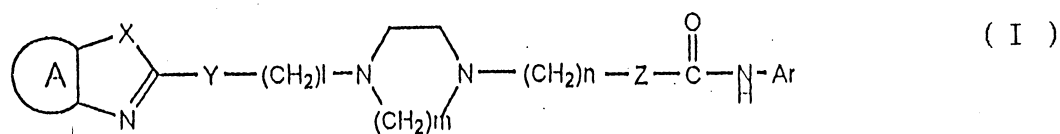
【發明之揭示】

本發明人等為了達到該目的，經過不斷地研究結果發現，在分子中導入具有環狀二胺構造之唑類化合物，於水之溶解性高且具有優異之生物學活性。因此發現本發明之如一般式 (I) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物具有優異之 ACAT 抑制作用之同時還具有優異之溶解特性因而完成此一發明。

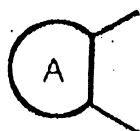
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

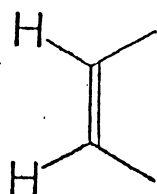
五、發明說明 (5)



(式 中 ,



為可具取代基之苯、吡啶、環己烷或萘之 2 價基或下式基 :



Ar 為可具取代基之芳基 ,

X 為 - NH - 、氧原子或硫原子 ,

Y 為 - NR₁ - 、氧原子、硫原子、亞碲或碲 ,

Z 為單鍵或 - NR₂ - ,

R₁ 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基 ,

R₂ 為氫原子、可具取代基之低級烷基、芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基 ,

l 為 0 至 15 之整數 ,

m 為 2 或 3 之整數 ,

n 為 0 至 3 之整數)。

本發明人等發現這些分子中具有環狀二胺構造之唑類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

化合物為具有對臟器作選擇性 ACAT 抑制作用及抑制細胞內膽固醇輸送作用之同時，還可改善經口之吸收且在血漿中可長時間維持高藥物濃度之化合物。這些本發明之化合物作為具有優異降低血中膽固醇作用之抗高脂血症劑，尤其是作為具有抑制巨噬泡沫化作用之動脈硬化症等之預防、治療劑特別有用。

因此，本發明為提供上述一般式 (I) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物。

又，本發明亦提供由治療上有效量之 1 種或 2 種以上上述一般式 (I) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物及製藥上所容許之載體所成之醫藥組成物。

本發明更提供含有由上述一般式 (I) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物及製藥上所容許之載體所成之 ACAT 抑制劑、細胞內膽固醇輸送抑制劑、血中膽固醇降低劑或巨噬細胞泡沫化抑制劑。亦即，本發明提供含有由上述一般式 (I) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物及製藥上所容許之載體所成之治療、預防高脂血症、動脈硬化症、頸部及腦動脈硬化症、腦血管障礙、虛血性心疾病、冠狀動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、惡性腎硬化症、虛血性腸疾病、急性腸膜血管阻塞症、慢性腸絞痛、虛血性大腸炎、大動脈瘤、阻塞性動脈硬化症 (ASO) 等疾病用之醫藥組成物，這些疾病之治療、預防劑及這些疾病之治療、預防法。

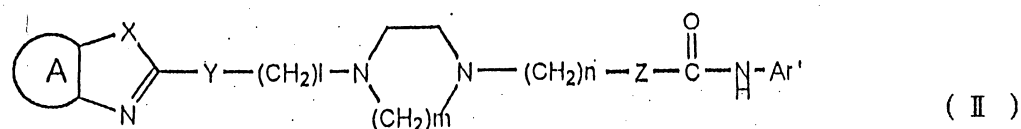
上述一般式 (I) 所示之本發明化合物中較好為下列一般式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

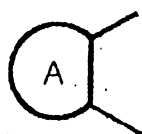
訂

五、發明說明 (7)

(II) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物：

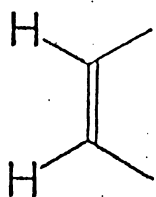


(式 中 ,



為可具取代基之苯、吡啶、環己烷或萘之 2 價基或下式基

:



X 為 ---NH--- 、氧原子或硫原子、

Y 為 $\text{---NR}_1\text{---}$ 、氧原子、硫原子、亞碲或碲、

Z 為單鍵或 $\text{---NR}_2\text{---}$ 、

Ar' 為可被選自可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、低級烷硫基、低級烷亞磺醯基、低級烷磺醯基、低級烷磺醯氧基、可具取代基之低級醯基、鹵素原子、羥基、可具取代基之低級醯氧基、硝基、磷酸基、二低級烷氧基磷醯氧基、磺醯胺基、可具取代基之胺基或仲烷二氧基之 1 至 4 個取代基取代之苯基、吡啶基或嘧啶基，

R₁ 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (8)

芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

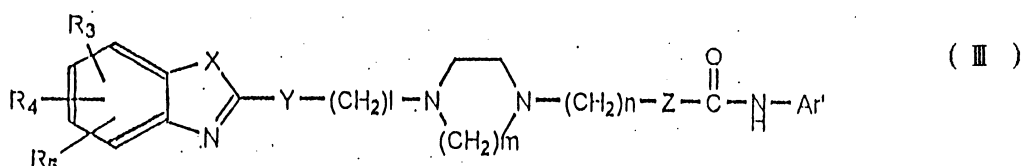
R_2 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

l 為 0 至 15 之整數、

m 為 2 或 3 之整數、

n 為 0 至 3 之整數)。

又，上述一般式 (I) 所示之本發明化合物中更好為下列一般式 (III) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物：



(式中，X 為 $-NH-$ 、氧原子或硫原子，

Y 為 $-NR_1-$ 、氧原子、硫原子、亞碲或碲，

Z 為單鍵或 $-NR_2-$ ，

Ar' 為可被選自可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、低級烷硫基、低級烷亞磺醯基、低級烷磺醯基、低級烷磺醯氧基、可具取代基之低級醯基、鹵素原子、羥基、可具取代基之低級醯氧基、硝基、磷酸基、二低級烷氧基磺醯氧基、磺醯胺基、可具取代基之胺基或仲烷二氧基之 1 至 4 個取代基取代之苯基、吡啶基或嘧啶基，

R_1 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

R_2 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

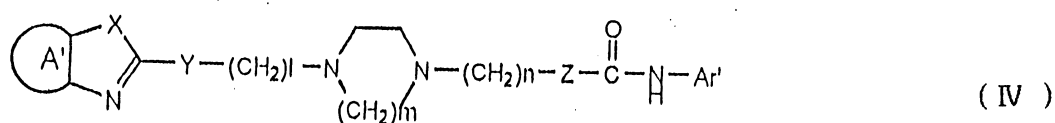
R_3 、 R_4 及 R_5 可為相同或不同之氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、可具取代基之低級醯基、低級烷硫基、低級烷亞磺醯基、低級烷磺醯基、鹵素原子、羥基、羧基、烷氧基羰基、羧烷基、磷酸基、氰基、硝基、磺醯胺基、可具取代基之胺基、可具取代基之胺基烷基、可具取代基之甲矽烷基低級烷基、雜環基或由 R_3 、 R_4 、 R_5 中之任何2個所成之伸烷二氧基，

l 為 0 至 15 之整數，

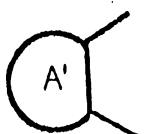
m 為 2 或 3 之整數，

n 為 0 至 3 之整數)。

又，列舉有下述一般式 (IV) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物。



(式中，

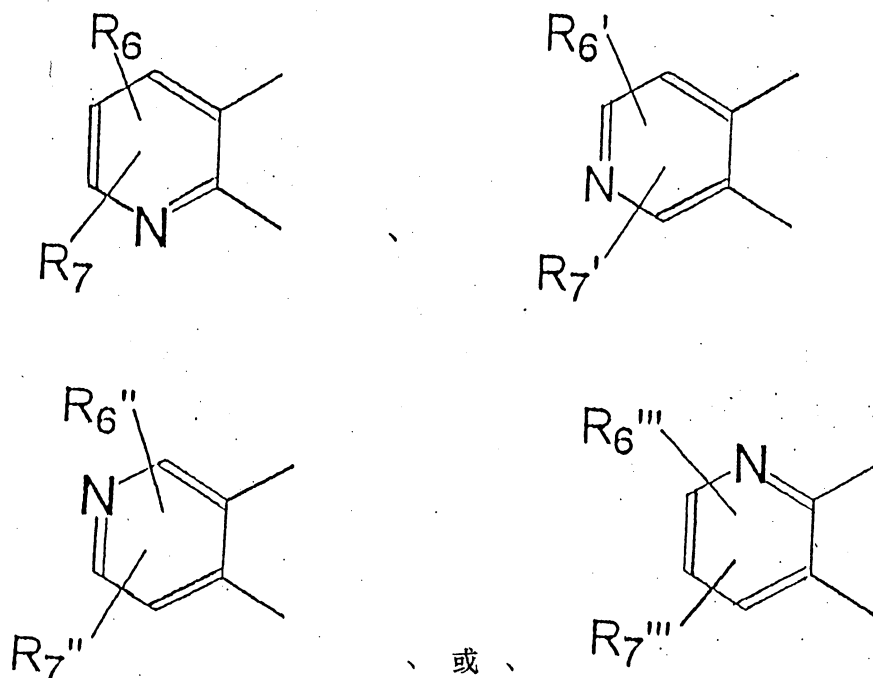


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

為

X 為 $-NH-$ 、氧原子或硫原子，Y 為 $-NR_1-$ 、氧原子、硫原子、亞碲或碲，Z 為單鍵或 $-NR_2-$ ，

Ar' 為可被選自可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、低級烷硫基、低級烷亞磺基、低級烷磺基、低級烷磺基氧基、可具取代基之低級磺基、鹵素原子、羥基、可具取代基之低級磺基、硝基、磷酸基、二低級烷氧基磺基、磺基胺基、可具取代基之胺基或仲烷二氧基之 1 至 4 個取代基取代之苯基、吡啶基或嘧啶基、

R₁ 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

R₂ 為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

R_6 、 R_7 、 R_6' 、 R_7' 、 R_6'' 、 R_7'' 、 R_6''' 及 R_7''' 可為相同或不同之氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、鹵素原子、羥基、羧基、烷氧基羰基、羥烷基、磷酸基、磺醯胺基、可具取代基之胺基、可具取代基之胺基烷基、可具取代基之甲矽烷基低級烷基、雜環基或2個一起而成之伸烷二氧基，

l 為 0 至 15 之整數，

m 為 2 或 3 之整數，

n 為 0 至 3 之整數)。

因此，本發明係有關上述一般式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物。詳言之，本發明係有關含有有效量之 1 種或 2 種以上上述一般式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物及製藥上所容許之載體所成之醫藥組成物。本發明之醫藥組成物可作為 ACAT 抑制劑、細胞內膽固醇輸送抑制劑、血中膽固醇降低劑或巨噬細胞泡沫化抑制劑使用，可用作為高脂血症、動脈硬化症、頸部及腦動脈硬化症、腦血管障礙、虛血性心疾病、虛血性腸疾病、冠狀動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、惡性腎硬化症、急性腸膜血管阻塞症、慢性腸絞痛、虛血性大腸炎、大動脈瘤、阻塞性動脈硬化症 (ASO) 等疾病之治療、預防劑。

又，本發明亦關於使用上述一般式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物，製造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(12)

ACAT抑制劑、細胞內膽固醇輸送抑制劑、血中膽固醇降低劑或巨噬細胞泡沫化抑制劑。詳言之，係有關本發明之ACAT抑制劑、細胞內膽固醇輸送抑制劑、血中膽固醇降低劑或巨噬細胞泡沫化抑制劑用作為高脂血症、動脈硬化症、頸部及腦動脈硬化症、腦血管障礙、虛血性心疾病、虛血性腸疾病、冠狀動脈硬化腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、惡性腎硬化症、急性腸膜血管阻塞症、慢性腸絞痛、虛血性大腸炎、大動脈瘤、阻塞性動脈硬化症(ASO)等疾病之治療、預防劑。

又，本發明係有關將含有有效量之1或2種以上之上述一般式(I)、(II)、(III)或(IV)所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物投予患有高脂血症、動脈硬化症、頸部及腦動脈硬化症、腦血管障礙、虛血性心疾病、虛血性腸疾病、冠狀動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、惡性腎硬化症、急性腸膜血管阻塞症、慢性腸絞痛、虛血性大腸炎、大動脈瘤、阻塞性動脈硬化症(ASO)等病患之這些疾病之治療、預防方法。

又，本發明係有關將有效量之1種或2種以上上述一般式(I)、(II)、(III)或(IV)所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物作為ACAT抑制劑、細胞內膽固醇輸送抑制劑、血中膽固醇降低劑或巨噬細胞泡沫化抑制劑，以有效量投予上述病患之上述疾病之治療・預防法。

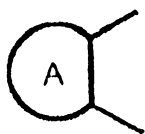
本發明之上述一般式(I)中之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

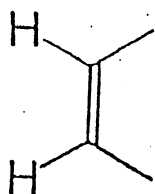
裝

訂

五、發明說明 (13)

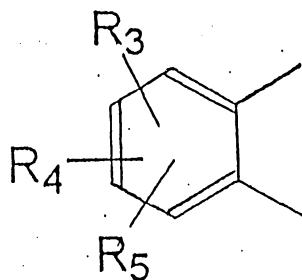


為可具取代基之苯、吡啶、環己烷或萘之 2 價基時，鄰接之氮原子與取代基 X 所示之原子及環上之碳原子共同形成稠環類。又，該基為下列一般式時則形成單環之唑類。



這些苯、吡啶、環己烷或萘之 2 價基雖可未經取代，但是可被 1~3 個、較好 1~2 個取代基取代。其中，以苯或吡啶之 2 價基者為佳。

關於苯之 2 價基，以下列一般式所示之基者為佳。



(式中， R_3 、 R_4 及 R_5 可為相同或不同之氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、可具取代基之低級酯基、低級烷硫基、低級烷亞磺基、低級烷磺基、鹵素原子、羥基、羧基、烷氧基羰基、羧基、磷基、氨基、硝基、磺基、可具取代基之胺基、可具

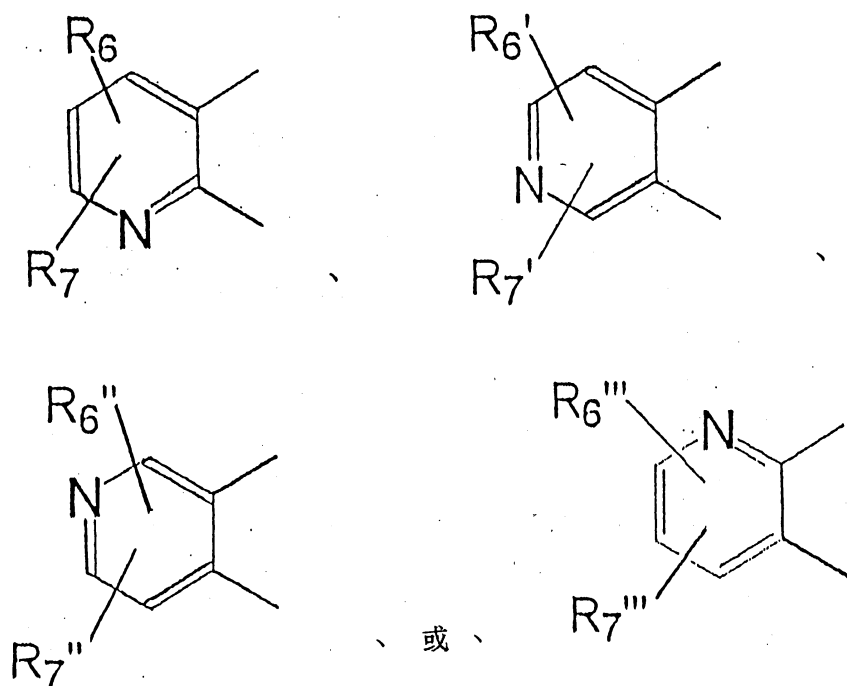
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

取代基之胺基烷基、可具取代基之甲矽烷基低級烷基、雜環基，鹵化低級烷基或由 R_3 、 R_4 、 R_5 中之任何 2 個所成之伸烷二氧基)

又，關於吡啶之 2 價基，依照吡啶之 2 價基之選擇法及與鄰接之唑環之結合位置，以下列一般式所示之基者為佳。



(式中， R_6 、 R_7 、 R_6' 、 R_7' 、 R_6'' 、 R_7'' 、 R_6''' 及 R_7''' 可為相同或不同之氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、鹵素原子、羥基、羧基、烷氧基羰基、羥烷基、磷酸基、磺醯胺基、可具取代基之胺基、可具取代基之胺基烷基、可具取代基之甲矽烷基低級烷基、雜環基或 2 個一起而成之伸烷二氧基)。

接著加以說明本發明各一般式中所使用之基。

關於「芳基」為具有 6 員芳族烴基之基或具有含有 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

~ 3個氧原子、氮原子或硫原子作為雜原子之取代基之5~7員雜環基之基，可列舉如：苯基、萘基、聯苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、嘧啶基等。關於較佳之芳基列舉有苯基、吡啶基、嘧啶基。

這些芳基可被不影響本發明化合物特性之官能基取代。關於芳基之取代基列舉有可具取代基之低級烷基、可具取代基之低級烷氧基、可具取代基之低級烷硫基、可具取代基之低級烷亞磺基、可具取代基之低級烷磺基、可具取代基之低級烷磺基氧基、可具取代基之低級磺基、鹵素原子、羥基、硝基、磷酸基、二低級烷氧基磺基氧基、磺基胺基、胺基、可具取代基之胺基或仲烷二氧基。較佳之基列舉有低級烷基、低級烷氧基低級烷氧基、低級烷氧基羰基低級烷氧基、低級烷硫基、低級烷亞磺基、低級烷磺基、低級烷磺基氧基、低級磺基、鹵素原子、羥基、硝基、磷酸基、磺基胺基、胺基、可具取代基之胺基或仲烷二氧基。芳基中可具1~4個、較好1~3個、更好1~2個這些取代基。

關於「低級烷基」為碳數1~8、較好1~6之直鏈或支鏈者，例如較好為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三-丁基、正戊基、正己基等。

關於「烷基」為碳數1~15、較好1~8、更好1~6之直鏈或支鏈者，例如較好為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正辛基、正壬基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

關於「低級烷氧基」較好為由上述低級烷基所成之烷氧基，可列舉如甲氧基、乙氧基、正丙氧基等。

關於「伸烷二氧基」為碳數 1~8、較好 1~6、更好 1~3 之直鏈或支鏈之伸烷基者，可列舉如甲二氧基、乙二氧基、二甲基甲二氧基等。

關於「低級烷硫基」較好為由上述低級烷基所成之烷硫基，可列舉如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基等。

關於「低級烷亞磺基」較好為由上述低級烷基所成之烷亞磺基，可列舉如甲亞磺基、乙亞磺基、正丙亞磺基、異丙亞磺基等。

關於「低級烷磺基」較好為由上述低級烷基所成之烷磺基，可列舉如甲磺基、乙磺基、正丙磺基、異丙磺基等。

關於「低級烷磺基氧基」較好為由上述低級烷基所成之烷磺基氧基，可列舉如甲磺基氧基、乙磺基氧基、正丙磺基氧基、異丙磺基氧基等。

關於「低級酯基」較好為由上述低級烷基所成之烷基羧基，可列舉如乙酯基、乙基羧基、正丙基羧基、異丙基羧基等。

關於「低級酯氧基」較好為由上述低級烷基所成之烷基羧基氧基，可列舉如乙酯氧基、乙基羧基氧基、正丙基羧基氧基、異丙基羧基氧基等。

關於「低級烷氧基羧基」較好為上述低級烷基與氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

羰基結合者，可列舉如甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三-丁氧基羰基等。

關於「二低級烷氧基磷鹽氧基」較好為由上述低級烷基所成之二低級烷氧基磷鹽氧基，可列舉如二甲氧基磷鹽氧基、二乙氧基磷鹽氧基、二正丙基磷鹽氧基、二異丙基磷鹽氧基等。

這些基中之低級烷基或烷基之氫原子必要時可被其他之取代基取代。關於這些取代基可列舉如羥基、低級烷氧基、低級烷硫基、低級烷氧基羰基、低級鹽氧基、鹵素原子、胺基、硝基等。以這些取代基取代時，可只被1個取代基取代，亦可被2個以上之複數種取代基取代。關於有取代基之基例如羥烷基、羥基低級烷氧基、低級烷氧基低級烷氧基、低級烷氧基低級烷基、低級烷氧基羰基低級烷氧基、低級烷氧基羰基低級烷基、鹵化低級烷氧基、鹵化低級烷基、胺基低級烷基等。

關於鹵素原子較好為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

關於可有取代基之甲矽烷基低級烷基之低級烷基為上述之低級烷基，關於甲矽烷基之取代基可列舉如上述之低級烷基、芳基或如苺基、苯乙基之碳數7~20，較好7~12之芳烷基等。例如：三甲基甲矽烷甲基、二甲基苯基甲矽烷甲基等。

可有取代基之胺基只要是游離胺基即可，但亦可被1個或2個取代基取代。關於胺基之取代基較好為如上述之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

低級烷基；如苯基、萘基之上述之芳基；如苄基、苯乙基之碳數7~20，較好7~12之芳烷基，這些芳環更可被如上述之低級烷基、低級烷氧基等取代。又，亦可與以胺基之2個取代基一起所成之胺基之氮原子一同形成5~7員環。該環中1個以上之碳原子可被氧原子、硫原子或氮原子取代。關於該環所形成之胺基可列舉如嗎啉代基、哌嗪基、吡咯烷基等。該環更可被其他之取代基取代。

關於在可有取代基之胺基烷基中之烷基可列舉如上述之烷基，關於胺基可列舉如上述經取代或無取代之胺基。

關於雜環基為含有1~3個氧原子、氮原子或硫原子作為雜原子之5~7員飽和或不飽和雜環基，可列舉如四唑基等。這些雜環殘基可有1個以上之取代基，關於這些取代基可列舉如與上述烷基之取代基相同之基。

又，一般式(I)中之1為0~15，較好為1~15，更好為1~10，最好為2~5之整數，n為0~3，較好為1~3之整數。

關於本發明化合物(I)中之酸加成塩可列舉如塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、磷酸塩等無機酸塩及甲磺酸塩、馬來酸塩、富馬酸塩、檸檬酸塩等之有機酸塩等。

又，關於溶劑化物為於製造時、精製時所使用之溶劑，例如水、乙醇等所附加之化合物，只要對於ACAT抑制作用等無不良影響及無影響者即可，並無特別限制。關於溶劑化物較好為水合物。

【實施本發明之最佳形態】

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

化合物 (I) 可由種種公知之方法製造，並無特別之限制，例如可依照下述之反應過程製造之。

1. Z 為單鍵之化合物之製法

(1) 依照下述之反應式將一般式 (V) 所示之芳胺類與一般式 (VI) 所示之羧酸或其反應性衍生物例如酸鹵化物進行反應，可獲得一般式 (VII) 所示之醯胺衍生物。所獲得之一般式 (VII) 所示之化合物若與一般式 (VIII) 所示之環狀二胺化合物進行反應則可獲得一般式 (IX) 所示之一級醇衍生物。將所獲得之醇進行甲磺醯化、甲苯磺醯化等，獲得反應性衍生物 (X)，接著將該衍生物與一般式 (X I) 所示之化合物進行反應，可製造 Z 為單鍵之目的化合物 (I ')。

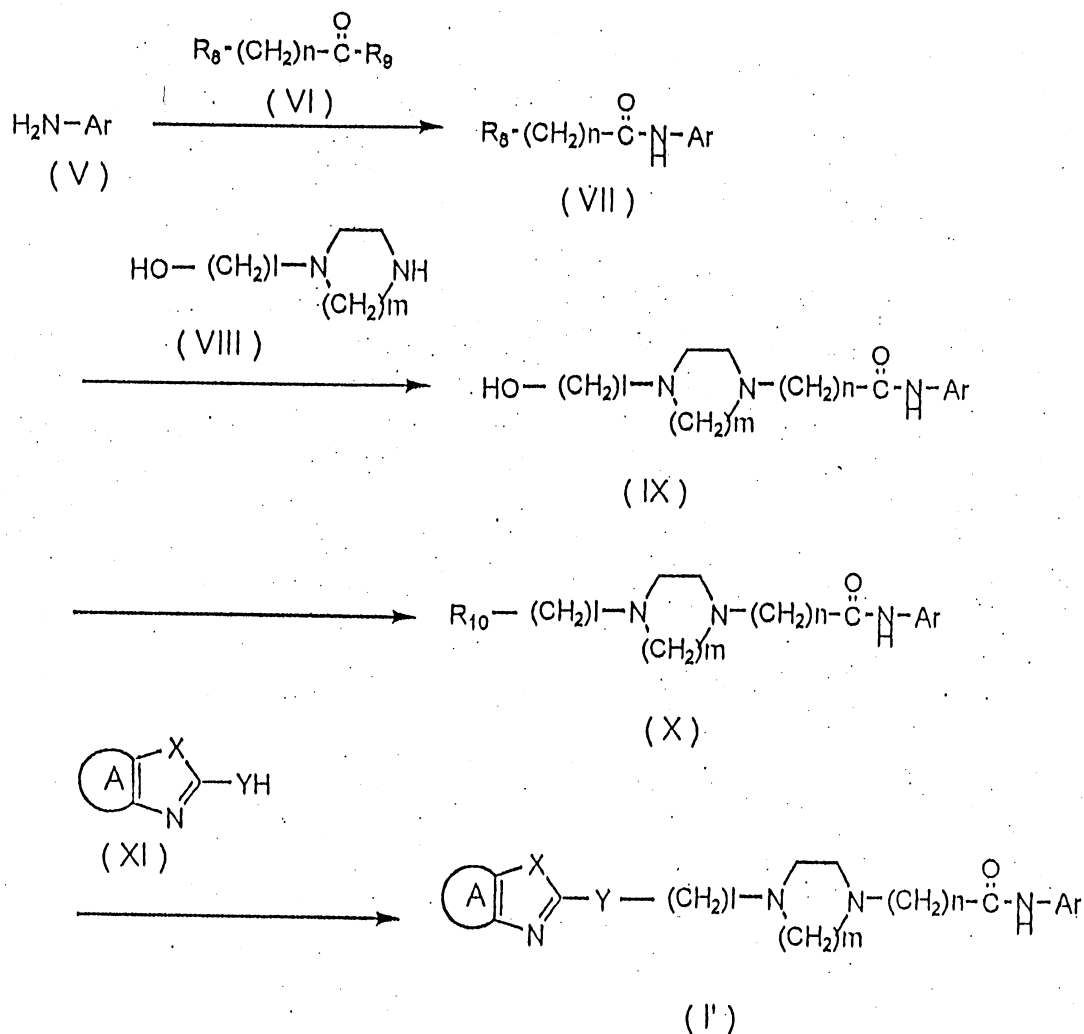
該反應過程如下列化學反應式所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)



(式中， R_8 及 R_{10} 為離去基， R_9 為羥基或羧基之反應性衍生物殘基。)

化合物(V)與化合物(VI)之反應可使用一般合成肽時所使用之方法。關於一般式(VI)中之離去基 R_8 為氯原子、溴原子等之鹵素原子，關於 R_9 所示羧基之反應性衍生物之殘基較好為甲磺酸、甲苯磺酸、乙酸、三甲基乙酸等之酸酐殘基等。該反應可由例如在縮合劑存在下將兩化合物在溶劑中進行反應而獲得目的化合物。關於縮合劑，可單獨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

使用例如 1-(3'-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺 (WSC)、1,3-二環己基碳化二亞胺 (DCC) 等，亦可將 1-羥基苯并三唑 (HOBt)、N-羥基琥珀鹽亞胺 (HOSu) 等組合使用。關於溶劑並無特別限制，可將例如二甲基甲醯胺、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃 (THF)、甲苯等單獨或組合使用。

反應條件雖因所使用之原料而異，但一般在 0~100℃，較好在接近室溫進行反應 1~30 小時，較好 10~20 小時而完成反應。又，關於化合物 (VI) 使用反應性高之鹵化羧酸時，例如：化合物 (V) 與化合物 (VI) 在鹼，例如三乙胺、4-二甲胺基吡啶或 N-甲基嗎啉存在下以一般方法進行反應。

於上述方法中所獲得之化合物 (VII) 與化合物 (VIII) 之反應可於溶劑中，在鹼存在下或不存在下進行。關於溶劑可使用如上所述者，關於鹼可使用例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉、碳酸鉀等之鹼金屬碳酸鹽；碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等之氫鹼金屬碳酸鹽等之無機鹼、吡啶、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、N,N-二甲基苯胺等之有機鹼。

所獲得之化合物 (IX) 可經由進行例如甲磺醯化、甲苯磺醯化等之磺醯化反應獲得化合物 (X)。磺醯化反應可利用一般方法，但是較好使用例如甲磺醯氯、甲磺酸酐、甲磺醯氟、苯磺醯氯、對-甲苯磺醯氯等之磺酸酯化劑之方法。將化合物 (IX) 與磺酸酯化劑於溶劑中在鹼存在下或不存在下進行反應可獲得化合物 (X)。關於溶劑可列舉如四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

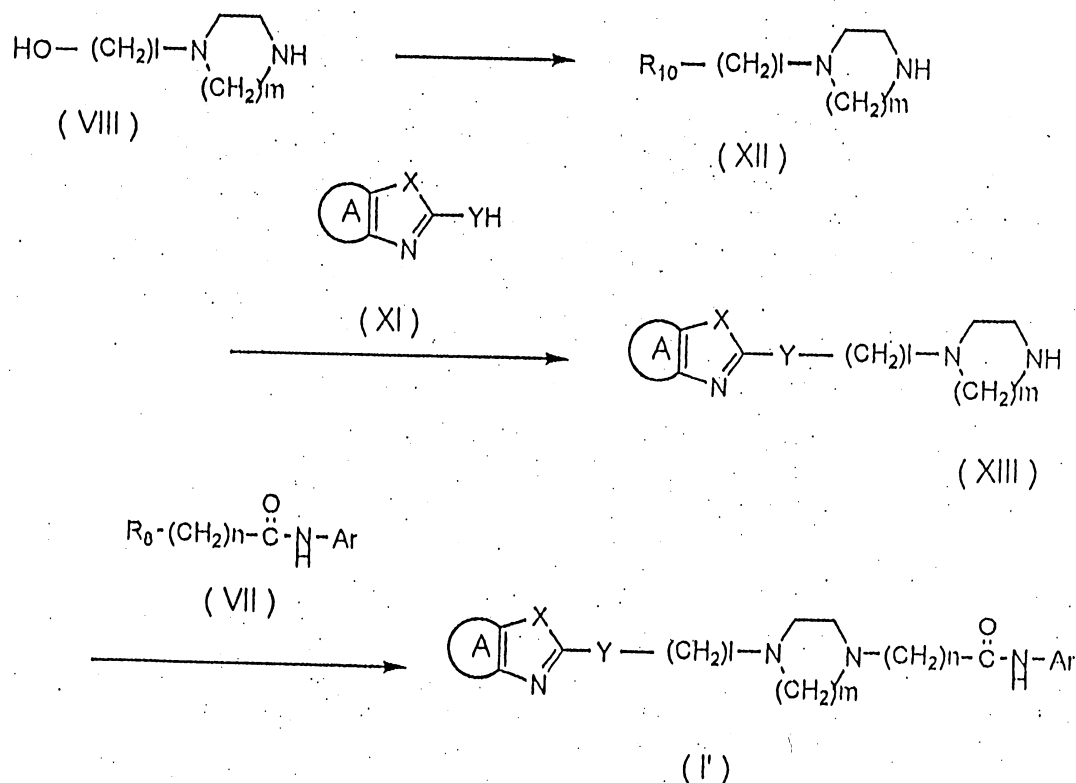
訂

五、發明說明 (22)

氫呋喃、二氯甲烷、氯仿等，關於鹼可列舉如上所述者。

於上述方法所獲得之化合物(X)與化合物(XI)之反應可依照上述第2過程之方法進行。

(2) 又，依照下列程式之反應將一般式(VII)所示化合物之羥基以磺醯基等離去基取代之化合物(XII)與一般式(XI)所示之化合物進行反應，可獲得一般式(XIII)所示之化合物。將所獲得之環狀二胺衍生物(XIII)與一般式(VI)所示之化合物進行反應，可獲得Z為單鍵之目的化合物(I')。



(式中， R_8 及 R_{10} 為離去基)

由化合物(VII)到化合物(XII)之製造過程可用上述(1)中之第3過程。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

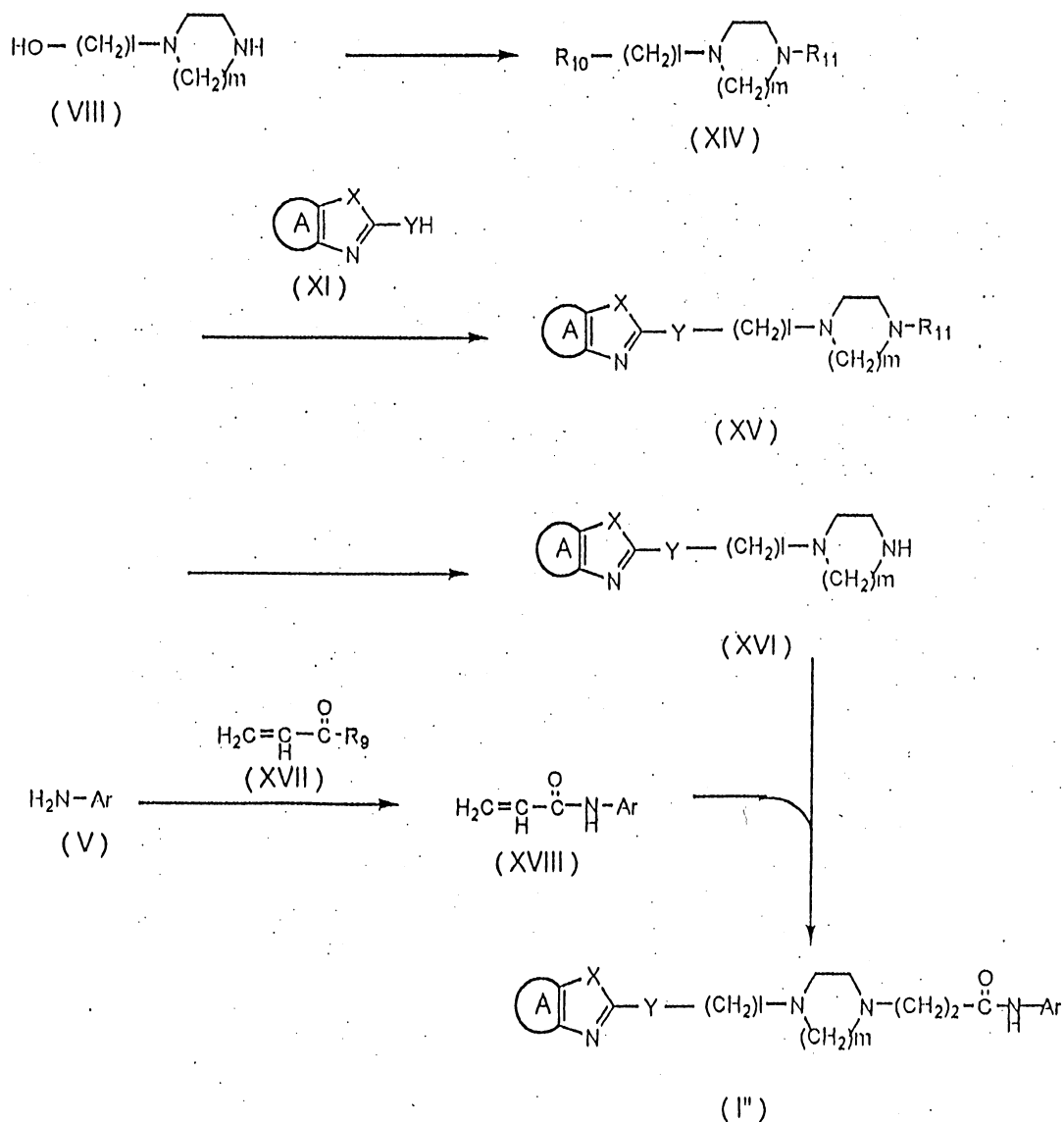
五、發明說明 (23)

所獲得之化合物 (X II) 與化合物 (X I) 之反應可依照上述 (1) 之最後過程進行。

所獲得之化合物 (X III) 與化合物 (VII) 之反應可依照上述 (1) 之第 2 過程進行，但較好由化合物 (X III) 之酸加成鹽進行本反應。關於酸較好使用乙酸、三氟乙酸、對-甲苯磺酸等有機酸。

2. Z 為單鍵，n 為 2 之化合物之製法。

依照下述之反應式進行反應可製造 Z 為單鍵，n 為 2 之化合物 (I'')。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

(式中， R_9 為羥基或羧基之反應性衍生物殘基、 R_{10} 為離去基、 R_{11} 為胺基保護基。)

將化合物(VII)之二級胺以 R_{11} 基保護後將羥基以磺醯基等離去基取代，可獲得化合物(XIV)。關於胺基保護基較好為第三-丁氧基羰基。所獲得之N-保護化合物以上述1之(1)之第4過程之方法為主之方法可獲得化合物(XV)，接著經由酸等進行脫保護基，可獲得化合物(XVI)。

另外，將化合物(V)與化合物(XVII)或羧酸之反應性衍生物進行反應可獲得化合物(XVIII)。該反應可以上述1之(1)之第1過程之反應為主進行。

所獲得之化合物(XVI)與化合物(XVIII)在溶劑中經由微膠反應可獲得目的化合物(I'')。關於溶劑，除了可使用例如甲醇、乙醇、丙醇等醇類之外還可將N,N-二甲基甲醯胺、吡啶等單獨或組合使用。反應之條件雖因所使用之原料而異，但是一般在 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ ，較好在接近溶劑沸點進行反應1~100小時，較好進行24~72小時可獲得收率佳之目的化合物。

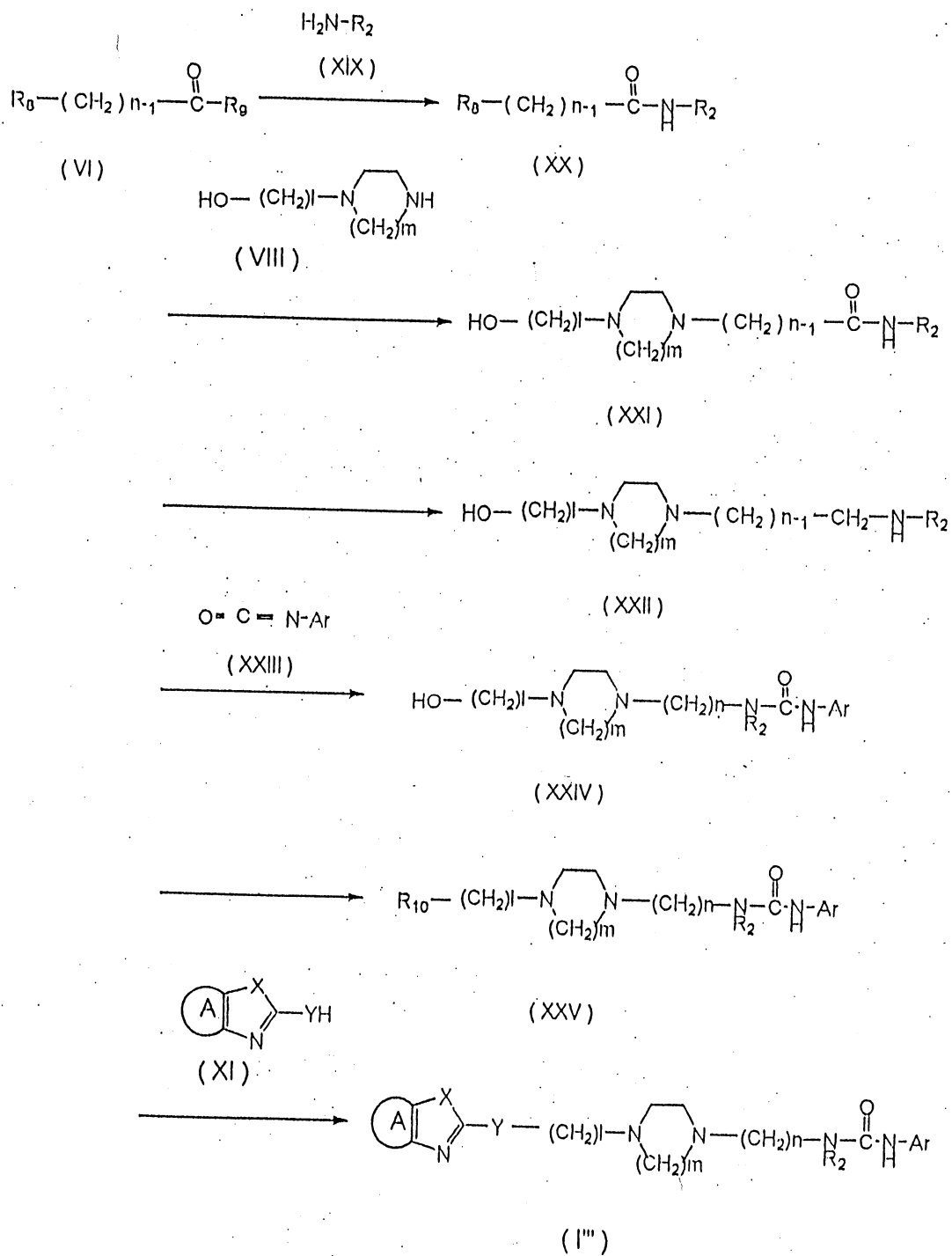
3.Z為 $-\text{NR}_2-$ 基之化合物(I''')之製法。

Z為 $-\text{NR}_2-$ 基之一般式(I)所示之化合物可用種種方法製得，可由下述之反應式所示之方法製造之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

(式中， R_9 為羥基或羧基之反應性衍生物殘基、 R_8 為離去基、 R_{10} 為離去基。)

將一般式 (X IX) 所示之化合物與一般式 (VI) 所示之碳酸或其反應性衍生物例如酸鹵化物進行反應可獲得一般式 (X X) 所示之醯胺衍生物。反應可以上述 1 之 (1) 之第 1 過程之方法為之進行。

將一般式 (X X) 所示之醯胺化合物與一般式 (VII) 所示之環狀二胺－醇類化合物進行反應可獲得一般式 (X X I) 所示之醯胺衍生物。反應可於溶劑中，在鹼存在下或不存在下進行。關於溶劑較好使用 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、乙腈等。關於鹼較好使用例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等之鹼金屬氫氧化物；碳酸鈉、碳酸鉀等之鹼金屬碳酸塩；碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等之鹼金屬碳酸氫塩等之無機鹼等。

將所獲得之化合物 (X X I) 還原可獲得一般式 (X X II) 所示之化合物。

反應可於溶劑中使用氫化還原劑進行。關於溶劑可使用例如四氫呋喃、乙醚、甲苯等。關於還原劑可使用例如氫化鋁鋰、氫化鋁、氫化雙 (2-甲氧基乙氧基) 鋁鈉等。

將所獲得之醯胺化合物 (X X II) 與一般式 (X X III) 所示之異氰衍生物進行反應可獲得一般式 (X X IV) 所示之尿素衍生物。兩化合物於溶劑中在 0~100℃、較好在接近室溫下進行反應數分鐘數小時，可獲得目的化合物 (X X IV)。關於溶劑可使用例如四氫呋喃、乙醚、己烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈等。

將所獲得之一般式 (X X IV) 所示之尿素衍生物之羥基進行磷酸酯化，獲得化合物 (X X V)，接著將該化合物與一般式 (X I) 所示之化合物進行反應，可獲得之 Z 為一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

NR₂—所示之目的化合物(I'')。反應可以上述1之(1)之第3過程及第4過程之方法為主進行。

4. 根據其他之方法 Ar 上有取代基之化合物(I)之製造

除了以上之方法之外還有於製造本發明化合物之主骨架之後在唑基側或芳基側製造各取代基之方法。這些取代基生成之方法可用公知之方法，以下列舉數個例子。

(1) Ar 上具有 N-低級烷基胺基之化合物之製法

化合物(I)中之 Ar 上有 N-低級烷基胺基之化合物可由將化合物(I)中之 Ar 上具有硝基之化合物之硝基還原可獲得胺基化合物，再將此化合物進行 N-低級烷基化製造之。

硝基之還原為在乙酸乙酯、乙醇等之惰性溶劑中以鈹—碳或拉尼鎳等作為催化劑經由氫化進行。又，在乙酸、塩酸等酸性溶劑中經由鋅、錫、鐵等金屬還原亦可將硝基轉換成胺基。

又，胺化合物之 N-低級烷基化可由將胺化合物在溶劑中鹼存在下與低級烷基硫酸、鹵化低級烷基等進行反應而進行，可從所生成之 N-單及二烷基化合物之混合物中分別離析。尤其是具有 N,N-二甲胺基之化合物可由將胺化合物經由 Clarke-Eschweiler 反應處理獲得。亦即，將胺化合物與甲醛進行反應作成席夫鹼後還原可轉換成 N-單甲胺基化合物，此化合物再與甲醛進行反應後經由還原可製造具有 N,N-二甲胺基之化合物。

關於 N-低級烷基化反應所使用之鹼可使用碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等鹼金屬碳酸氫塩；碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(28)

酸鹽；氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物；氫化鈉等金屬氫化物；乙醇鈉、丁醇鉀等之鹼金屬醇鹽；吡啶、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、N,N-二甲基苯胺等之有機鹼。

關於溶劑較好使用丙酮、二甲亞砜、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃及其混合溶劑。反應在20~150℃進行0.1~20小時，較好在50~130℃進行1~5小時完成反應。

關於在Clarke-Eschweiler反應中所使用之溶劑較好為乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、甲酸、乙酸及其混合溶劑。關於還原劑可將甲酸兼作溶劑用或亦可將氫硼氫化鈉在酸性溶劑中使用。

(2) Ar上具有低級烷基硫基之化合物之製法

化合物(I)中之Ar上有低級烷基硫基之化合物可由將化合物(I)中之Ar上具有胺基之化合物重氮化後再與二低級烷基二硫或低級硫醇鹽進行反應製造之。具體而言為對應之胺化合物在二低級烷基二硫之溶液中用亞硝酸戊酯等進行重氮化、加熱分解(特開平10-025281號)或是胺化合物在酸性溶液中用亞硝酸鈉進行重氮化，再於低級硫醇鈉之水溶液中進行加熱反應製造之。

(3) Ar上具有低級醯氧基、低級烷氧基、低級烷基磺醯氧基及低級烷氧基磺醯氧基之化合物之製法

化合物(I)中之Ar上有低級醯氧基、低級烷氧基、低級烷基磺醯氧基及低級烷氧基磺醯氧基之化合物可由將化合物(I)中之對應胺化合物進行重氮化，在水溶液中加熱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

分解轉換成羥基化合物後分別進行低級醯基化、低級烷基化、低級烷基磺醯基化、二低級烷氧基磷醯基化製造之。

羥基化合物可由將對應胺化合物在稀硫酸溶液中用亞硝酸鈉進行重氮化後在所生成之重氮鎂鹽之水溶液中注入沸騰水進行加熱分解製造之。

低級醯氧基化合物可由將對應羥基化合物在溶劑中鹼存在下與酸鹵素化物、酸酐等進行反應製造之。具體而言可由將羥基化合物在吡啶溶劑中與乙醯氯進行反應製造之。

低級烷氧基化合物可由將對應羥基化合物在溶劑中鹼存在下與低級烷基硫酸、鹵素化低級烷基等進行反應製造之。具體而言可由將羥基化合物在二甲基甲醯胺溶劑中與氫化鈉進行反應，接著再與鹵素化低級烷基進行反應製造之。又，亦可由將羥基化合物在溶劑中鹼存在下與重氮甲烷、三甲基甲矽烷基重氮甲烷等進行反應製造之。

低級烷基磺醯氧基化合物可由將對應羥基化合物在溶劑中鹼存在下與低級烷基磺酸鹵化物、低級烷基磺酸酐等進行反應製造之。具體而言可由將羥基化合物在四氫呋喃溶劑中，在三乙胺存在下與甲磺醯氯進行反應製造之。

二低級烷氧基磷醯氧基化合物可由將對應羥基化合物在溶劑中鹼存在下與二低級烷基磷酸鹵化物進行反應製造之。具體而言可由將羥基化合物在二甲基甲醯胺溶劑中與氫化鈉進行反應後再與二烷基磷酸氯進行反應製造之。

(4) Ar上具有羥基及硝基之化合物之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(30)

化合物(I)中之Ar上有羥基及硝基之化合物可由將羥基化合物在惰性溶劑中與硝酸或硝酸乙醯酯進行反應製造之。具體而言可由將羥基化合物在乙腈溶劑中與硝酸乙醯酯進行反應製造之。

上述之各反應中所獲得之中間體及目的化合物可用有機合成化學常用之精製法，例如過濾、萃取、洗淨、乾燥、濃縮、再結晶、各種層析法等，必要時可用離析精製之。又，於中間體可不特別經過精製而進行下列之反應。

所獲得之化合物(I)可用一般方法進行酸加成鹽。又，亦可獲得反應溶劑、再結晶溶劑等溶劑之溶劑化物，尤其是水合物。

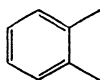
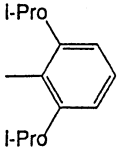
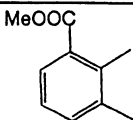
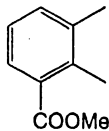
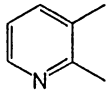
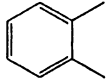
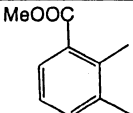
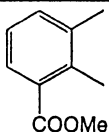
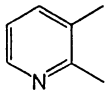
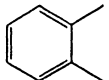
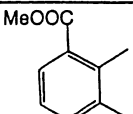
上述方法所獲得之化合物之具體例如表1~表19所示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

表 1

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1		O	S	單 鍵	2	2	1	
2	"	S	S	單 鍵	2	2	1	"
3	"	NH	S	單 鍵	2	2	1	"
4		O	S	單 鍵	2	2	1	"
5		O	S	單 鍵	2	2	1	"
6		O	S	單 鍵	2	2	1	"
7		O	S	單 鍵	3	2	1	"
8	"	S	S	單 鍵	3	2	1	"
9	"	NH	S	單 鍵	3	2	1	"
10		O	S	單 鍵	3	2	1	"
11		O	S	單 鍵	3	2	1	"
12		O	S	單 鍵	3	2	1	"
13		O	S	單 鍵	3	3	1	"
14		O	S	單 鍵	3	3	1	"

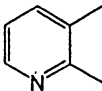
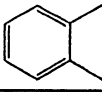
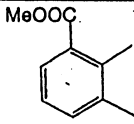
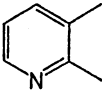
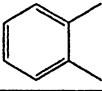
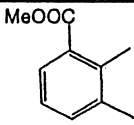
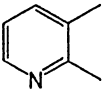
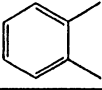
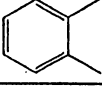
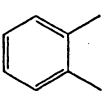
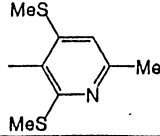
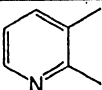
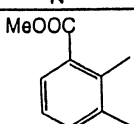
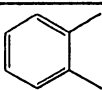
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (32)

表 2

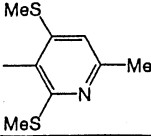
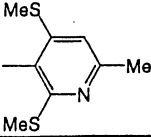
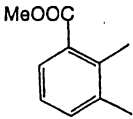
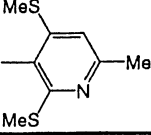
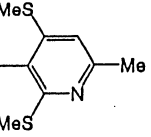
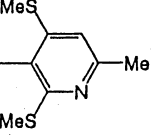
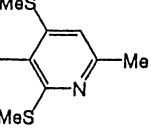
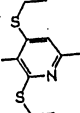
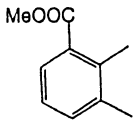
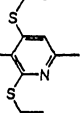
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1 5		0	S	單 鍵	3	3	1	"
1 6		0	S	N(CH ₂) ₆ CH ₃	2	2	2	"
1 7		0	S	N(CH ₂) ₆ CH ₃	2	2	2	"
1 8		0	S	N(CH ₂) ₆ CH ₃	2	2	2	"
1 9		0	S	N(CH ₂) ₆ CH ₃	3	2	2	"
2 0		0	S	N(CH ₂) ₆ CH ₃	3	2	2	"
2 1		0	S	N(CH ₂) ₆ CH ₃	3	2	2	"
2 2		0	S	單 鍵	2	2	2	"
2 3		0	S	單 鍵	3	2	2	"
2 4		0	S	單 鍵	2	2	1	
2 5		0	S	單 鍵	2	2	1	"
2 6		0	S	單 鍵	2	2	1	"
2 7		0	S	單 鍵	2	2	2	"

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

表 3

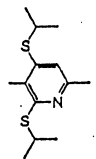
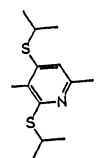
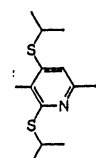
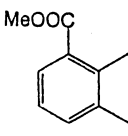
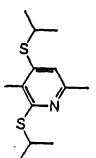
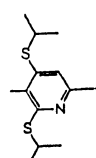
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
28		0	S	單鍵	3	2	1	
29		0	S	單鍵	3	2	1	
30		0	S	單鍵	3	2	1	
31		S	S	單鍵	2	2	1	
32		NH	S	單鍵	2	2	1	
33		O	S	單鍵	3	2	2	
34		O	S	單鍵	2	2	1	
35		O	S	單鍵	2	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

表 4

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
3 6		O	S	單 鍵	2	2	1	
3 7		NH	S	單 鍵	2	2	1	
3 8		S	S	單 鍵	2	2	1	
3 9		O	S	單 鍵	2	2	1	
4 0		O	S	單 鍵	2	2	1	

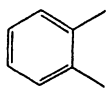
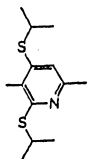
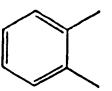
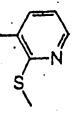
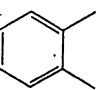
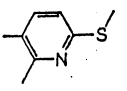
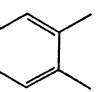
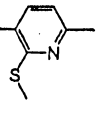
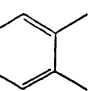
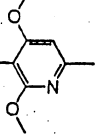
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (35)

表 5

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
4 1		O	S	單 鍵	3	2	1	
4 2		O	S	單 鍵	2	2	1	
4 3		O	S	單 鍵	2	2	1	
4 4		O	S	單 鍵	2	2	1	
4 5		O	S	單 鍵	2	2	1	

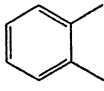
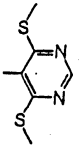
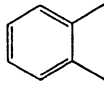
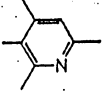
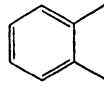
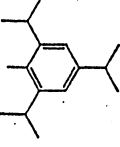
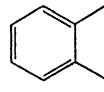
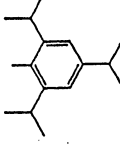
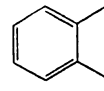
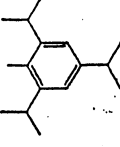
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

A7
B7

五、發明說明 (36)

表 6

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
4 6		O	S	單 鍵	2	2	1	
4 7		O	S	單 鍵	2	2	1	
4 8		O	S	單 鍵	2	2	1	
4 9		NH	S	單 鍵	2	2	1	
5 0		S	S	單 鍵	2	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

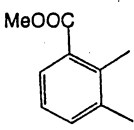
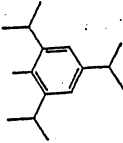
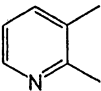
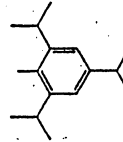
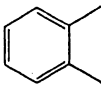
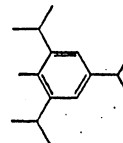
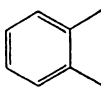
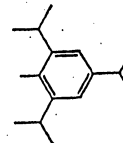
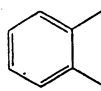
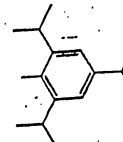
裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (37)

表 7

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
5 1		O	S	單 鍵	2	2	1	
5 2		O	S	單 鍵	2	2	1	
5 3		O	S	單 鍵	3	2	1	
5 4		NH	S	單 鍵	3	2	1	
5 5		S	S	單 鍵	3	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

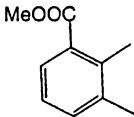
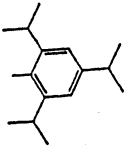
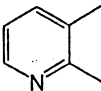
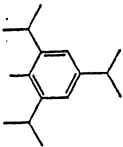
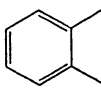
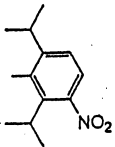
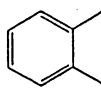
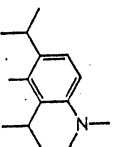
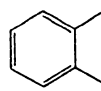
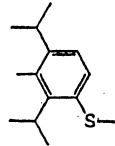
裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (38)

表 8

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
5 6		O	S	單 鍵	3	2	1	
5 7		O	S	單 鍵	3	2	1	
5 8		O	S	單 鍵	2	2	1	
5 9		O	S	單 鍵	2	2	1	
6 0		O	S	單 鍵	2	2	1	

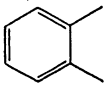
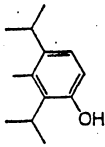
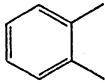
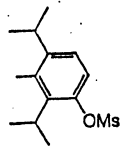
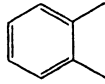
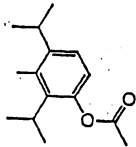
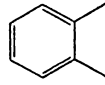
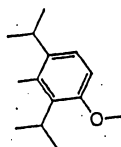
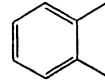
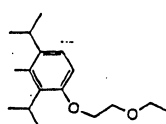
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (39)

表 9

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
6 1		O	S	單 鍵	2	2	1	
6 2		O	S	單 鍵	2	2	1	
6 3		O	S	單 鍵	2	2	1	
6 4		O	S	單 鍵	2	2	1	
6 5		O	S	單 鍵	2	2	1	

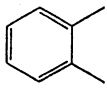
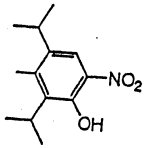
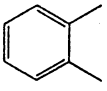
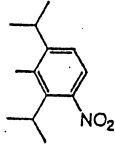
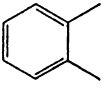
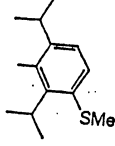
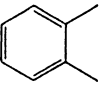
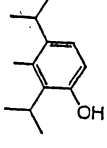
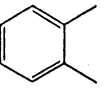
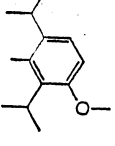
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (40)

表 10

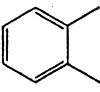
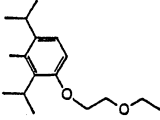
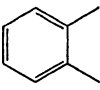
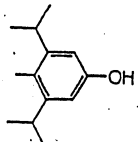
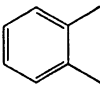
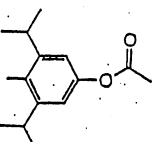
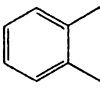
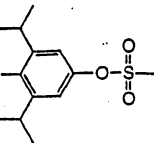
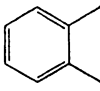
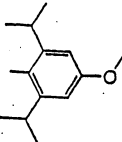
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
66		O	S	單 鍵	2	2	1	
67		O	S	單 鍵	3	2	1	
68		O	S	單 鍵	3	2	1	
69		O	S	單 鍵	3	2	1	
70		O	S	單 鍵	3	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (41)

表 11

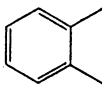
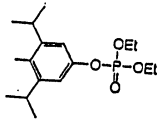
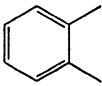
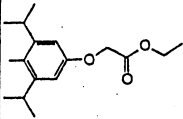
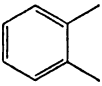
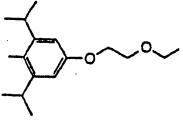
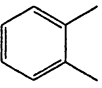
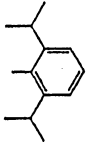
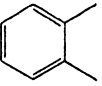
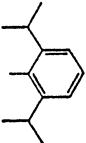
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
7 1		O	S	單 鍵	3	2	1	
7 2		O	S	單 鍵	2	2	1	
7 3		O	S	單 鍵	2	2	1	
7 4		O	S	單 鍵	2	2	1	
7 5		O	S	單 鍵	2	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

表 1 2

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
7 6		O	S	單 鍵	2	2	1	
7 7		O	S	單 鍵	2	2	1	
7 8		O	S	單 鍵	2	2	1	
7 9		O	S	-NH-	2	2	2	
8 0		NH	S	-NH-	2	2	2	

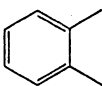
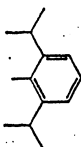
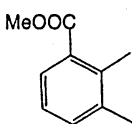
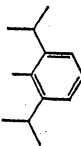
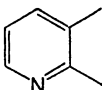
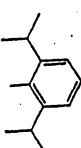
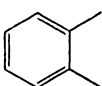
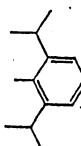
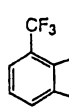
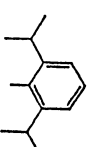
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (43)

表 13

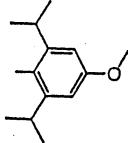
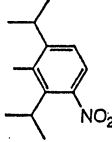
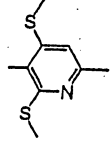
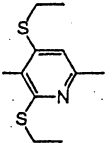
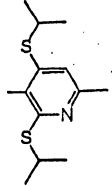
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
8 1		S	S	—NH—	2	2	2	
8 2		O	S	—NH—	2	2	2	
8 3		O	S	—NH—	2	2	2	
8 4		O	S	單 鍵	2	2	3	
8 5		O	S	單 鍵	2	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

表 1 4

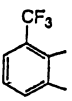
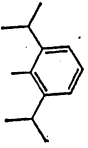
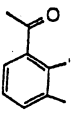
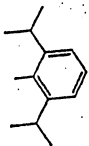
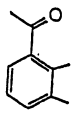
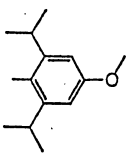
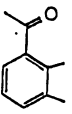
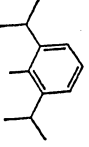
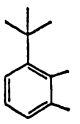
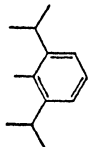
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
8 6		O	S	單 鍵	2	2	1	
8 7		O	S	單 鍵	2	2	1	
8 8		O	S	單 鍵	2	2	1	
8 9		O	S	單 鍵	2	2	1	
9 0		O	S	單 鍵	2	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (45)

表 15

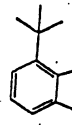
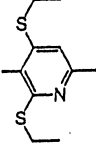
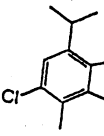
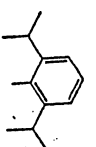
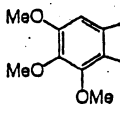
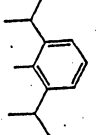
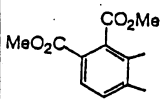
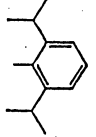
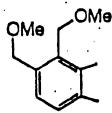
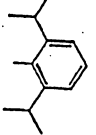
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
9 1		O	S	單 鍵	3	3	1	
9 2		O	S	單 鍵	2	2	1	
9 3		O	S	單 鍵	2	2	1	
9 4		O	S	單 鍵	3	3	1	
9 5		O	S	單 鍵	2	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

表 16

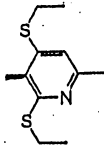
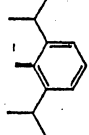
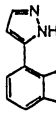
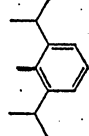
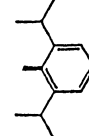
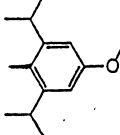
實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
9 6		O	S	單 鍵	2	2	1	
9 7		O	S	單 鍵	2	2	1	
9 8		O	S	單 鍵	2	2	1	
9 9		O	S	單 鍵	2	2	1	
1 0 0		O	S	單 鍵	2	2	1	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

表 17

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
101		O	S	單鍵	2	2	1	
102		O	S	單鍵	2	2	1	
103		O	S	單鍵	2	2	1	
104		O	S	單鍵	2	2	1	
105		O	S	單鍵	2	2	1	

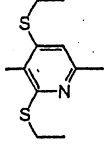
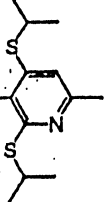
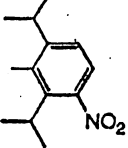
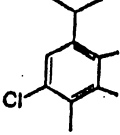
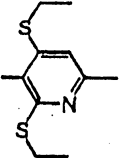
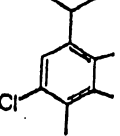
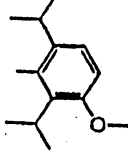
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (48)

表 18

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
106		O	S	單鍵	2	2	1	
107		O	S	單鍵	2	2	1	
108		O	S	單鍵	2	2	1	
109		O	S	單鍵	2	2	1	
110		O	S	單鍵	3	2	1	

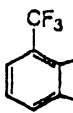
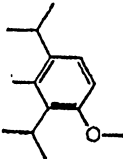
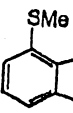
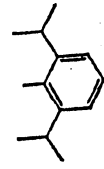
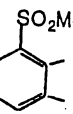
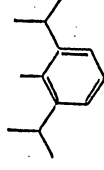
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (49)

表 19

實施例編號		X	Y	Z	l	m	n	Ar
1 1 1		O	S	單 鍵	3	2	1	
1 1 2		O	S	單 鍵	2	2	1	
1 1 3		O	S	單 鍵	2	2	1	

本發明之一般式 (I) 所示之化合物具有 ACAT 抑制作用及 / 或細胞內膽固醇輸送抑制作用，在醫療領域可用作為高血脂症治療劑或動脈硬化治療劑。尤其是本發明之化合物對於存在於血管壁之 ACAT 酵素具有選擇性之抑制作用，副作用比非選擇性之 ACAT 酵素抑制劑小，而且為水溶性，可期待能改善經口之吸收，為理想之醫藥有效成分。

本發明之醫藥組成物為以一般式 (I) 所示之化合物、該化合物之酸加成塩或溶劑化物作為有效成分者，該有效成分可單獨使用亦可用其他之藥學上所容許之賦形劑、粘合劑、稀釋劑等之載體作成錠劑、膠囊劑、顆粒劑、粉末

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (50)

劑、注射劑、栓劑等之劑型。

這些製劑可用公知之方法製造之。例如作成經口投予用製劑時，一般式(I)所示之化合物可與澱粉、甘露糖醇、乳糖等賦形劑；羧甲基纖維素鈉、羧丙基纖維素等粘合劑；結晶纖維、羧甲基纖維素鈣等崩解劑；滑石粉、硬脂酸鎂等潤滑劑；輕質矽酸酐等流動性提高劑適當組合、處方製造之。

本發明之醫藥組成物可經口投予或非經口投予。

本發明醫藥組成物之投予量隨著病患之體重、年齡、性別、症狀而異，對於一般式(I)所示之化合物通常成人1日1~1000mg，較好為5~200mg分1~3次投予。

本發明之一般式(I)所示之化合物之ACAT抑制作用等依以下所述之實驗例試驗之。

實驗例 1

ACAT抑制作用

從餵食1%膽固醇8週之兔子之胸部大動脈依照一般之方法調製微粒體，用0.15M磷酸緩衝液(pH 7.4)懸濁作成酵素溶液。小腸由來之酵素溶液則從正常餵食之兔子之小腸調製。ACAT抑制溶性之測定為將J.G.海達(J.Lipid Res., 24, 1127-1134, 1983)之方法改變進行之。亦即，在含有¹⁴C-油鹼基-CoA(40 μM、60000dpm)及牛血清白蛋白(2.4mg/ml)之0.15M磷酸緩衝液(pH 7.4)88 μl中加入溶解於二甲基亞砷(DMSO)之試驗化合物2 μl，於37℃保溫5分鐘。於該液中加入酵素溶液10 μl，於37℃進行反應5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

分鐘 (小腸為 3 分鐘) 後加入氯仿 / 甲醇 (2 / 1) 3ml 及 0.04N 鹽酸 0.5ml 停止反應，抽出脂質。溶劑層濃縮乾固後用己烷溶解，點在 TLC 板 (默克公司製造) 上，用己烷：乙醚：乙酸 (75：25：1) 展開。所生成之膽固醇酯化物劃分之放射活性用 BAS2000 (富士軟片公司製造) 測定，由與只添加 DMSO 之對照組之對比計算求得 IC_{50} 值。結果如表 20 所示。

表 20

試驗化合物 (實施例編號)	血管壁由來酵素 $IC_{50}(\mu M)$	小腸由來酵素 $IC_{50}(\mu M)$	$IC_{50}(\text{小腸})$ / $IC_{50}(\text{血管壁})$
1	0.024	0.045	1.9
2	0.021	0.045	2.1
3	0.011	0.051	4.6
5	0.056	0.13	2.3
6	0.11	0.32	2.9
7	0.019	0.039	2.1
10	0.035	0.039	1.1
25	0.12	0.21	1.8
75	0.038	0.21	5.5
78	0.040	0.21	5.3
85	0.012	0.059	4.9
對照 (1)	0.45	0.87	1.9
對照 (2)	0.047	0.13	2.8
對照 (3)	0.034	0.056	1.7
對照 (4)	0.026	0.037	1.4
對照 (5)	0.004	0.021	4.8

實驗例 2

於 J774 細胞及 HepG2 細胞中之 ACAT 抑制作用 (抗泡沫化作用)

將 J774 細胞或 HepG2 細胞播種於 24 個洞之板上，J774 細胞使用 DMEM、HepG 細胞使用 MEM 培養液 (分別含有 10% 牛胎兒血清)，在 37℃ 於 5% CO_2 保溫器中培養 24 小時。在含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

有 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 之 25-OH 膽固醇及檢體之各培養液 0.5ml 中交換後再培養 18 小時。除去培養基，用 PBS 洗淨 2 次後用 1.5ml 之己烷：異丙醇 (3:2) 萃取，濃縮乾固。將萃取物溶解於含有 0.2ml 之 10% Triton X-100 之異丙醇，分別用膽固醇 E 測試和光 (和光純藥工業公司製造)、游離膽固醇 E 測試和光 (和光純藥工業公司製造) 測定總膽固醇 (TC) 及游離膽固醇 (FC)。將細胞之萃取殘渣於 0.25ml 之 2N NaOH 在 37°C 經過 30 分鐘使可溶化，用 BCA 蛋白質分析試劑 (Pierce) 測定蛋白量。由 TC 與 FC 之差算出每個蛋白之膽固醇酯化物之量，由與對照組之對比計算求得 IC_{50} 值。結果如表 21 所示。

表 21

試驗化合物 (實施例編號)	J774 細胞酵素 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	HepG2 由來酵素 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	$\text{IC}_{50}(\text{HepG2})$ / $\text{IC}_{50}(\text{J774})$
1	0.051	0.067	5.1
2	0.20	2.25	11.3
3	0.28	9.19	32.8
5	0.10	1.45	14.5
10	0.27	4.9	18.2
25	0.1	>9.6	96
75	0.10	>10	>100
78	0.014	0.82	58.6
85	0.019	>1	>53
對照 (1)	0.56	5.3	9.5
對照 (2)	0.58	1.1	1.9
對照 (3)	0.32	1.3	4.1
對照 (4)	0.12	0.75	6.3
對照 (5)	0.007	0.61	87.1

關於這些試驗之對照化合物，可用下述之化合物以相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

同之方法作試驗，結果亦如表 20 及表 21 所示。

對照化合物 (1)：5-[2-(2-(4-氟苯基)乙基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2H-1-苯并吡喃-6-基]氧基-2,2-二甲基-N-(2,6-二異丙基苯基)戊醯胺。

(W092/09582 所揭示之化合物)

對照化合物 (2)：(+)-(s)-2-[5-(3,5-二甲基吡唑-1-基)戊磺醯基]-4,5-二苯基咪唑。

(歐洲專利第 523941 號所揭示之化合物)

對照化合物 (3)：N-(2,2,5,5,-四甲基-1,3-二噁烷-4-基羧基)-β-丙胺酸 2(S)-[N'-(2,2-二甲基丙基)-N'-壬基脲基]-1(S)-環己酯

(歐洲專利第 421441 號所揭示之化合物)

對照化合物 (4)：[5-(4,5-二苯基-1H-咪唑-2-基磺基)苄基]-N-庚基-2-苯并噁唑胺

(W093/23392 所揭示之化合物)

對照化合物 (5)：6-(苯并噁唑-2-基磺基)-N-(2,6-二異丙基苯基)壬醯胺

(特願平 9-88660 號公報實施例 8 所揭示之化合物)

實驗例 3

崩解試驗

對於本發明之化合物及對照化合物，將先前所提出專

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

利申請之特願平 9-88660 號 (以下稱為 A) 及特願平 9-90146 號 (以下稱為 B) 所揭示之化合物懸濁於日本藥典之崩解試驗第一液，振動混合 2 小時後在室溫放置 1 小時，用 0.45 μm 之膜過濾器過濾。測定該濾液與甲醇之等量混合液之吸光度，經由預先求得之 $\epsilon \times 1\text{cm}$ 值算出溶解度。結果如表 22 所示。

關於對照化合物 (5) ~ (8)，使用上述 A 及 B 中所揭示之下述之化合物。

對照化合物 (5)：6-(苯并噁唑-2-基硫基)-N-(2,6-二異丙基苯基)壬醯胺

(A 之實施例 8 中所揭示之化合物)

對照化合物 (6)：6-(苯并噁唑-2-基硫基)-N-(2,6-二異丙基苯基)己醯胺

(A 之實施例 5 中所揭示之化合物)

對照化合物 (7)：6-[5-(N,N-二甲胺基甲基)苯并噁唑-2-基硫基]-N-(2,6-二異丙基苯基)己醯胺

(B 之實施例 37 中所揭示之化合物)

對照化合物 (8)：6-[5-(N,N-二甲胺基)苯并噁唑-2-基硫基]-N-(2,6-二異丙基苯基)己醯胺

(B 之實施例 38 中所揭示之化合物)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (55)

表 2 2

試驗化合物	溶 解 度	pH
實施例 1	14 mg/ml	1.2
實施例 6	35 mg/ml	1.2
實施例 13	7.4 mg/ml	1.2
實施例 24	17 mg/ml	1.2
對照 (5)	0.05 μ g/ml	1.2
對照 (6)	0.05 μ g/ml	1.2
對照 (7)	360~400 μ g/ml	1.2
對照 (8)	170~180 μ g/ml	1.2

實施例

以下，對本發明之化合物作具體之陳述，但本發明並不只限於這些具體例。

實施例 1

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

在 1-(2-羥乙基)哌嗪 (2.21g, 17mmol) 與 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 (依照特願平 8-158743 號實施例 1 中所揭示之方法合成) (5.07g, 17mmol) 之 DMF (30ml) 溶液中加入碳酸鉀 (2.35g, 17mmol)，在 80℃ 攪拌 2 小時。反應液用水稀釋，再用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。

所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 100g，展開溶劑：氯飽和甲醇：氯仿 = 1：20) 精製，所獲得之結晶用丙酮-己烷再結晶，獲得無色結晶之 N-(2,6-二異丙基苯基)-2-[

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (56)

4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺 4.72g (收率 80%)。

在該乙醇 (300mg, 0.86mmol) 之 THF (5ml) 溶液中加入三乙胺 (172mg, 1.7mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (10mg, 0.09mmol), 在冰冷攪拌下滴下甲磺醯氯 (115mg, 1.0mmol), 攪拌 40 分鐘。接著再加入三乙胺 (172mg, 1.7mmol), 在冰冷攪拌下滴加甲磺醯氯 (115mg, 1.0mmol), 攪拌 20 分鐘。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。將所獲得之殘渣溶解於 DMF (7ml), 加入 2-巰基苯并噁唑 (130mg, 0.86mmol)、碳酸鉀 (180mg, 1.3mmol) 及 18-冠狀醚-6 (21mg, 0.08mmol), 在 80℃ 攪拌 1 小時。反應液用水稀釋, 再用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 40g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 5: 1~10: 3) 精製, 所獲得之結晶用丙酮-己烷再結晶, 獲得無色針狀結晶之目的化合物 326mg (收率 79%)。

熔點 : 161 - 163℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3318, 3290, 2961, 1664, 1495.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=7.1$ Hz), 2.57-2.80 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J=7.1$ Hz),

3.02 (2H, 七峯, $J=7.1$ Hz), 3.22 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J=7.1$ Hz),

7.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=6.8$ Hz),

7.21-7.33 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.61 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 480 (M^+), 97 (100).

元素分析 : $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值 : C, 67.47; H, 7.55; N, 11.66; S, 6.67.

實測值 : C, 67.47; H, 7.52; N, 11.58; S, 6.65

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (57)

實施例 2

2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以 2-巰基苯并噻唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 1 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點：170 - 171°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3311, 3281, 2961, 1666, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.14 (12H, d, $J=7.1$ Hz), 2.58-2.66 (8H, m), 2.77-2.82 (2H, m),
3.06 (2H, 七峯, $J=7.1$ Hz), 3.12 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J=7.0$ Hz),
7.11 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=6.6$ Hz),
7.21 (1H, dd, $J=8.5, 6.6$ Hz), 7.31 (1H, td, $J=7.3, 1.2$ Hz),
7.42 (1H, td, $J=7.3, 1.2$ Hz), 7.80 (1H, ddd, $J=7.3, 1.2, 0.7$ Hz),
7.90 (1H, ddd, $J=7.3, 1.2, 0.7$ Hz), 8.74 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 496 (M^+), 111 (100).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$

計算值: C, 65.29; H, 7.30; N, 11.28; S, 13.04.

實測值: C, 65.28; H, 7.42; N, 11.13; S, 12.91

實施例 3

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以 2-巰基苯并咪唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 1 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (58)

熔點 : 207°C (d)

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3282, 2961, 1662, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.14 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.57-2.65 (8H, m), 2.73-2.78 (2H, m),

3.05 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz), 3.12 (2H, s), 3.40 (2H, t, $J=7.0$ Hz),

7.07 (2H, dd, $J=5.9, 3.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.6$ Hz),

7.11 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=8.6, 6.6$ Hz),

7.40 (2H, dd, $J=5.9, 3.2$ Hz), 8.74 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 479 (M^+), 316 (100).

元素分析 : $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5$

計算值 : C, 67.61; H, 7.77; N, 14.60; S, 6.68.

實測值 : C, 67.46; H, 7.91; N, 14.39; S, 6.62.

實施例 4

2-[4-[2-(7-甲氧基羰基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

以 2-巰基-7-甲氧基羰基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 1 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點 : 159 - 161°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3291, 2959, 1729, 1657.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.63-2.76 (8H, m), 2.86 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

3.00 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz), 3.21 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (59)

4.00 (3H, s), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.1 Hz),
7.29 (1H, dd, J=8.3, 7.1 Hz), 7.35 (1H, t, J=7.8 Hz),
7.77 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz),
8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 538 (M⁺), 317 (100).

元素分析 : C₂₉H₃₈N₄O₄S

計算值 : C, 64.66; H, 7.11; N, 10.40; S, 5.95.

實測值 : C, 64.65; H, 7.12; N, 10.27; S, 5.95.

實施例 5

2-[4-[2-(4-甲氧基巯基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

以 2-巯基-4-甲氧基巯基苯并噁唑取代 2-巯基苯并噁唑，經與實施例 1 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點 : 173 - 175°C

IR (KBr) cm⁻¹: 3428, 3278, 2960, 1710, 1663.

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.21 (12H, d, J=6.8 Hz), 2.63-2.76 (8H, m), 2.86 (2H, t, J=6.8 Hz),
3.00 (2H, 七峯, J=6.8 Hz), 3.22 (2H, s,), 3.58 (2H, t, J=6.8 Hz),
3.99 (3H, s,), 7.18 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.18 (1H, d, J=6.8 Hz),
7.29 (1H, dd, J=8.1, 6.8 Hz), 7.30 (1H, t, J=8.1 Hz),
7.62 (1H, dd, J=8.1, 1.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J=8.1, 1.0 Hz),
8.61 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 538 (M⁺), 317 (100).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

元素分析 : $C_{29}H_{38}N_4O_4S$

計算值 : C, 64.66; H, 7.11; N, 10.40; S, 5.95.

實測值 : C, 64.63; H, 7.24; N, 10.34; S, 5.91.

實施例 6

2-[4-[2-(*嘔啞*并[4,5-*b*]吡啶-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

以 2-羰基 *嘔啞*并[4,5-*b*]吡啶取代 2-羰基苯并 *嘔啞* , 經與實施例 1 相同之反應・處理 , 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 153 - 154°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3318, 3293, 2961, 1667.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.9$ Hz), 2.64-2.77 (8H, m), 2.87 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
3.00 (2H, 七峯, $J=6.9$ Hz), 3.22 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
7.18 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=6.6$ Hz),
7.18 (1H, dd, $J=8.1, 4.9$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=8.6, 6.6$ Hz),
7.70 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz),
8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 481 (M^+), 126 (100).

元素分析 : $C_{28}H_{35}N_5O_2S$

計算值 : C, 64.84; H, 7.32; N, 14.54; S, 6.66.

實測值 : C, 64.84; H, 7.42; N, 14.33; S, 6.65.

實施例 7

2-[4-[3-(*苯并嘔啞*-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

在 1-(3-羥丙基)哌嗪 (0.71g, 5.0mmol) 與 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 (1.49g, 5.0mmol) 之 DMF (10ml) 溶液中加入碳酸鉀 (0.76g, 5.5mmol), 在 80℃ 攪拌 2 小時。反應液用水稀釋, 再用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。

所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 30g, 展開溶劑: 氯飽和甲醇: 氯仿 = 1: 20) 精製, 所獲得之結晶用乙酸乙酯-氯仿再結晶, 獲得無色結晶之 2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 1.13g (收率 63%)。

在該乙醇 (444mg, 1.22mmol) 之 THF (10ml) 溶液中加入三乙胺 (185mg, 1.83mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (14mg, 0.06mmol), 在冰冷攪拌下滴加甲磺醯氯 (167mg, 1.46mmol), 攪拌 40 分鐘。接著再加入三乙胺 (185mg, 1.83mmol), 在冰冷攪拌下滴下甲磺醯氯 (167mg, 1.46mmol), 攪拌 30 分鐘。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。將所獲得之殘渣溶解於 DMF (7ml) 中, 加入 2-巰基苯并噁唑 (151mg, 1.0mmol)、碳酸鉀 (166mg, 1.2mmol) 及 18-冠狀醚-6 (13mg, 0.05mmol), 在 80℃ 攪拌 1 小時。反應液用水稀釋, 再用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。

所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 40g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 5: 1 ~ 10: 3) 精製, 所獲得之結晶用丙酮-己烷再結晶, 獲得無色結晶之目的化合物 321mg (收率 60%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (62)

熔點 : 123 - 125°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3317, 2959, 1663, 1499, 1129.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.04 (2H, 五峯, $J=6.8$ Hz),

2.46-2.80 (8H, m), 2.54 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

3.00 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz), 3.22 (2H, s), 3.37 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

7.18 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.20-7.32 (3H, m),

7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.62 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 494 (M^+), 290 (100).

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值 : C, 67.98; H, 7.74; N, 11.33; S, 6.48.

實測值 : C, 67.84; H, 7.78; N, 11.22; S, 6.43

實施例 8

2-[4-[3-(苯并噻唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

以 2-巰基苯并噻唑取代 2-巰基苯并噻唑, 經與實施例 7 相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 113 - 115°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3299, 2962, 1661, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.03 (2H, 五峯, $J=7.1$ Hz),

2.51-2.58 (6H, m), 2.73-2.77 (4H, m), 3.01 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),

3.22 (2H, s), 3.41 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz),

7.18 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=8.3, 6.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

7.29 (1H, td, J=7.8, 1.2 Hz), 7.41 (1H, td, J=7.8, 1.2 Hz),
7.76 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.85 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz),
8.63 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 510 (M⁺), 139 (100).

元素分析 : C₂₈H₃₈N₄O S₂

計算值 : C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97; S, 12.55.

實測值 : C, 65.76; H, 7.59; N, 10.78; S, 12.49.

實施例 9

2-[4-[3-(苯并咪唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

以 2-巰基苯并咪唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 7 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 123 - 125°C

IR (KBr) cm⁻¹: 3429, 3273, 2961, 1659, 1506.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ :

1.13 (12H, d, J=6.8 Hz), 1.90 (2H, 五峯, J=6.8 Hz),

2.40-2.52 (6H, m), 2.61-2.65 (4H, m), 3.05 (2H, 七峯, J=6.8 Hz),

3.12 (2H, s), 3.29 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.06-7.10 (2H, m),

7.12 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.22 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.38-7.42 (2H, m),

8.76 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 493 (M⁺), 139 (100).

實施例 10

2-[4-[3-(7-甲氧基巰基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (64)

以 2-巰基-7-甲氧基巰基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 7 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：135 - 136°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3340, 2961, 1720, 1663.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.07 (2H, 五峯, $J=7.0$ Hz),
2.52-2.57 (6H, m), 2.73-2.76 (4H, m), 3.01 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),
3.22 (2H, s), 3.40 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.00 (3H, s),
7.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=7.1$ Hz),
7.29 (1H, dd, $J=8.3, 7.1$ Hz), 7.35 (1H, t, $J=7.8$ Hz),
7.77 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz),
8.63 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 552 (M^+ , 100).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

計算值: C, 65.19; H, 7.29; N, 10.14; S, 5.80.

實測值: C, 65.31; H, 7.57; N, 10.02; S, 5.78.

實施例 11

2-[4-[3-(4-甲氧基巰基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

以 2-巰基-4-甲氧基巰基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 7 相同之反應・處理，獲得淡橘黃色結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

熔點 : 132 - 133°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 3239, 2958, 1717, 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.06 (2H, 五峯, $J=7.0$ Hz),
2.52-2.57 (6H, m), 2.74-2.77 (4H, m), 3.01 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),
3.23 (2H, s,), 3.45 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.00 (3H, s),
7.18 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=6.8$ Hz),
7.29 (1H, dd, $J=8.1, 6.8$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7.8$ Hz),
7.62 (1H, dd, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=7.8, 1.0$ Hz),
8.64 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 552 (M^+ , 100).

元素分析 : $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

計算值 : C, 65.19; H, 7.29; N, 10.14; S, 5.80.

實測值 : C, 65.18; H, 7.39; N, 9.90; S, 5.84.

實施例 12

2-[4-[3-(嗎唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]
]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙鹽胺之製造:

以 2-巰基嗎唑并[4,5-b]吡啶取代 2-巰基苯并嗎唑，
經與實施例 7 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 125 - 127°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 3241, 2959, 1664, 1496.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.09 (2H, 五峯, $J=7.2$ Hz),
2.52-2.59 (6H, m), 2.73-2.77 (4H, m), 3.01 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

3.22 (2H, s,), 3.44 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz),
7.18 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.1, 5.1 Hz),
7.29 (1H, dd, J=8.3, 6.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz),
8.45 (1H, dd, J=5.1, 1.5 Hz), 8.63 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 495 (M^+), 302 (100).

元素分析 : $C_{27}H_{37}N_5O_2S$

計算值 : C, 65.42; H, 7.52; N, 14.13; S, 6.47.

實測值 : C, 65.57; H, 7.63; N, 13.84; S, 6.38

實施例 13

2-[4-[3-(苯并呋唑-2-基硫基)丙基]高哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

在 3-羥丙基-1-高哌嗪 (158mg, 1mmol) 之乙腈 (5ml) 溶液中加入碳酸鉀 (152mg, 1.1mmol) 與 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 (298mg, 1mmol), 在室溫攪拌 3 小時。將反應液濃縮, 殘渣用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑所獲得之固形物用己烷-乙醚-丙酮使結晶化, 獲得淡紅色針狀結晶之 2-[4-(3-羥丙基)高哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 327mg (收率 87%)。

在該乙醇 (130mg, 0.34mmol) 之二氯甲烷 (3ml) 溶液中加入三乙胺 (52mg, 0.52mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (6mg, 0.05mmol), 接著在冰冷攪拌下慢慢滴加甲磺醯氯 (59mg, 0.52mmol)。在室溫攪拌 30 分鐘後反應液用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

將所獲得之殘渣溶解於 DMF (2ml) 中，加入 2-巰基苯并噁唑 (51mg, 0.34mmol)、碳酸鉀 (51mg, 0.37mmol) 及 18-冠狀醚 -6 (11mg, 0.04mmol)，在 80℃ 攪拌 2 小時。反應液用水稀釋，再用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑，所獲得之殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑：己烷：丙酮 = 1：1) 精製，用己烷 - 丙酮再結晶，獲得無色針狀結晶之目的化合物 140mg (收率 81%)。

熔點：109 - 111℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3275, 1661, 1500, 1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.89 (2H, 五峯, $J=5.8$ Hz),

2.00 (2H, 五峯, $J=6.8$ Hz), 2.67 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

2.73-2.78 (4H, m), 2.91-2.96 (4H, m), 3.03 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),

3.35 (2H, s), 3.37 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=7.6$ Hz),

7.21-7.31 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.77 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 508 (M^+ , 100).

元素分析： $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值：C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

實測值：C, 68.19; H, 8.03; N, 10.79; S, 6.28.

實施例 14

2-[4-[3-(7-甲氧基巰基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]高哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以 2-巰基-7-甲氧基巰基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 13 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (68)

之目的化合物。

熔點 : 83 - 85°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3250, 1735, 1719, 1660. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.89 (2H, 五峯, $J=5.8$ Hz),2.02 (2H, 五峯, $J=6.8$ Hz), 2.68 (2H, t, $J=6.8$ Hz),2.73 - 2.79 (4H, m), 2.91 - 2.96 (4H, m), 3.02 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),3.35 (2H, s), 3.40 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.00 (3H, s),7.18 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.28 (1H, t, $J=7.6$ Hz),7.34 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz),7.87 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz), 8.77 (1H, br s).EIMS m/z (相對強度) : 566 (M^+), 153 (100).元素分析 : $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

計算值 : C, 65.70; H, 7.47; N, 9.89; S, 5.66.

實測值 : C, 65.81; H, 7.56; N, 9.79; S, 5.65.

實施例 15

2-[4-[3-(嗎唑[4,5-b]吡啶-2-基硫基)丙基]高哌嗪-1-基]
]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

以 2-羧基嗎唑并[4,5-b]吡啶取代 2-羧基苯并嗎唑，
經與實施例 13 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的
化合物。

熔點 : 73 - 75°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3240, 1660, 1497, 1403. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :1.21 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.87-1.95 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m),

2.67-2.73 (2H, m), 2.75-2.82 (4H, m), 2.92-2.96 (4H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)

3.03 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz), 3.36 (2H, s), 3.43 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
7.18 (1H, dd, $J=8.0, 5.0$ Hz), 7.18 (2H, d, $J=7.6$ Hz),

7.28 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8.0, 1.5$ Hz),

8.45 (1H, dd, $J=5.0, 1.5$ Hz), 8.78 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 509 (M^+), 316 (100).

元素分析 : $C_{28}H_{39}N_5O_2S \cdot 0.2H_2O$

計算值 : C, 65.52; H, 7.74; N, 13.64; S, 6.25.

實測值 : C, 65.52; H, 7.71; N, 13.44; S, 6.31.

實施例 16

N-2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙基]-
N'-(2,6-二異丙基苯基)-N-庚基尿素之製造 :

將正庚胺 (2.30g, 20mmol) 之 THF (20ml) 溶液在冰冷攪拌下滴加溴乙硫溴 (2.02g, 10mmol) 之 THF (10ml) 溶液, 在 0°C 攪拌 1 小時。反應液在減壓下濃縮, 在殘渣中加入水, 用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 獲得油狀物之粗 2-溴-N-庚基乙硫胺 2.36g (收率 99%)。

在該硫胺 (2.36g, 10mmol) 及 1-(2-羥乙基)哌嗪 (1.30g, 10mmol) 之乙腈 (40ml) 溶液中加入碳酸鉀 (1.52g, 11mmol), 在室溫下攪拌 12 小時。將反應液濃縮, 用乙酸乙酯萃取殘渣。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水碳酸鈉乾燥後除去溶劑, 所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 75g, 展開溶劑: 氫飽和甲醇: 氫仿 = 1: 20) 精製, 獲得無色油狀物之 N-庚基-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙硫胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (70)

2.39g (收率 83%)。

將該醯胺 (1.69g, 5.92mmol) 之 THF (40ml) 溶液在冷冰攪拌下加入鋰氫化鋁 (380mg, 10mmol), 回到室溫攪拌 15 分鐘後加熱回流 2 小時。在冰冷攪拌下慢慢加入飽和氯化氨水直至反應液呈白濁, 析出物用寅式塩過濾, 濾液用無水碳酸鈉乾燥後除去溶劑。所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 75g, 展開溶劑: 氨飽和甲醇: 氯仿 = 1: 20) 精製, 獲得無色油狀物之 2-[4-(2-庚胺基乙基)哌嗪-1-基]乙醇 694mg (收率 43%)。

在該胺醇 (271mg, 1mmol) 之氯仿 (5ml) 溶液中加入異氰酸 2,6-二異丙基苯酯 (204mg, 1mmol), 攪拌 15 分鐘。將反應液濃縮, 殘渣用矽膠層析法 (矽膠 10g, 展開溶劑: 氨飽和甲醇: 氯仿 = 3: 97) 精製, 所獲得之結晶用丙酮-己烷再結晶, 獲得無色針狀結晶之 N'-(2,6-二異丙基苯基)-N-庚基-N-[2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙基]尿素 340mg (收率 71%)。

在該乙醇 (338mg, 0.71mmol) 之 THF (5ml) 溶液中加入三乙胺 (93mg, 0.92mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (9mg, 0.07mmol), 在冰冷攪拌下滴加甲磺醯氯 (89mg, 0.78mmol), 攪拌 30 分鐘。接著再加入三乙胺 (93mg, 0.92mmol), 在冰冷攪拌下滴加甲磺醯氯 (89mg, 0.78mmol), 攪拌 20 分鐘。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、碳酸氫鈉水、飽和食塩水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (71)

將所獲得之殘渣溶解於 DMF (3ml) 中，加入 2-巰基苯并噁唑 (91mg, 0.6mmol)、碳酸鉀 (104mg, 0.75mmol) 及 18-冠狀醚-6 (16mg, 0.06mmol)，在 80℃ 攪拌 1 小時。反應液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。該殘渣用矽膠層析法 (矽膠 40g, 展開溶劑：己烷：丙酮 = 5：1~10：3) 精製，所獲得之結晶用丙酮-己烷再結晶，獲得無色針狀結晶之目的化合物 243mg (收率 57%)。

熔點：110 - 111℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3326, 2956, 1627, 1498, 1130.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.14-1.36 (22H, m), 2.39-2.61 (8H, m),
2.63 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 2.69 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
3.16 (2H, 七峯, $J=7.1$ Hz), 3.34 (2H, t, $J=7.1$ Hz),
3.39 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.46 (2H, t, $J=5.1$ Hz),
7.13 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.19-7.30 (3H, m),
7.41 (1H, dd, $J=7.6, 1.4$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=7.6, 1.4$ Hz),
8.10 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 607 (M^+), 254 (100).

元素分析： $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

計算值：C, 69.15; H, 8.79; N, 11.52; S, 5.27.

實測值：C, 69.27; H, 8.93; N, 11.29; S, 5.32.

實施例 17

$N'-(2,6\text{-二異丙基苯基})-N\text{-庚基}-N-[2-[4-[2-(7\text{-甲氧基羰基苯并噁唑-2-基硫基})乙基]]哌嗪-1-基]乙基]尿素之製$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (72)

造：

以 7-甲氧基巰基-2-巰基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 16 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：125 - 126°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3304, 2957, 1725, 1628.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=6.7$ Hz), 1.20 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.33 (8H, m),
1.51-1.59 (2H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.54-2.65 (6H, m),
2.71 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.16 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),
3.34 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.40-3.47 (4H, m), 3.98 (3H, s),
7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=6.4$ Hz),
7.23 (1H, dd, $J=8.8, 6.4$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.8$ Hz),
7.74 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz),
8.10 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 665 (M^+), 265 (100).

元素分析: $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值: C, 66.73; H, 8.32; N, 10.52; S, 4.81.

實測值: C, 66.77; H, 8.24; N, 10.45; S, 4.79.

實施例 18

$N'-(2,6\text{-二異丙基苯基})-N\text{-庚基}-N-[2-[4-[2-(\text{噁唑并}[4,5\text{-}b]\text{吡啶})-2\text{-基硫基}]乙基]哌嗪-1\text{-基}]乙基]尿素之製造$:

以 2-巰基噁唑并 [4,5-b] 吡啶取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 16 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (73)

熔點 : 106 - 108°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3331, 2958, 1628, 1495.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.20 (12H, d, $J=6.9$ Hz), 1.26-1.33 (8H, m),
1.53-1.59 (2H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.55-2.66 (6H, m)
2.73 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.16 (2H, 七峯; $J=6.9$ Hz),
3.34 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.44-3.50 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz),
7.13 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.1, 4.9$ Hz),
7.23 (1H, dd, $J=8.5, 6.4$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz),
8.06 (1H, br s), 8.44 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).

EIMS m/z (相對強度) : 608 (M^+), 188 (100).

元素分析 : $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$

計算值 : C, 67.07; H, 8.61; N, 13.80; S, 5.27.

實測值 : C, 67.06; H, 8.52; N, 13.66; S, 5.27.

實施例 19

N-[2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]乙基]
-N'-(2,6-二異丙基苯基)-N-庚基尿素之製造:

在實施例 16 所獲得之 2-溴-N-庚基乙醯胺 (3.30g, 15 mmol) 及 1-(3-羥丙基)哌嗪 (2.16g, 15 mmol) 之乙腈 (60 ml) 溶液中加入碳酸鉀 (2.49g, 18 mmol), 在室溫下攪拌 15 小時。將反應液濃縮, 殘渣用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水碳酸鈉乾燥後除去溶劑, 所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 75g, 展開溶劑: 氫飽和甲醇: 氯仿 = 1: 20) 精製, 獲得無色油狀物之 N-庚基-2-[4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (74)

(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙醯胺 4.38g (收率 97%)。

將該醯胺 (1.50g, 5.0mmol) 之 THF (50ml) 溶液在冷冰攪拌下加入氫化鋰鋁 (380mg, 10mmol), 回到室溫攪拌 15 分鐘後加熱回流 2 小時。在冰冷攪拌下慢慢加入飽和氯化氨水直至反應液呈白濁, 析出物用寅式塩過濾, 濾液用無水碳酸鈉乾燥後除去溶劑。所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 75g, 展開溶劑: 氨飽和甲醇: 氯仿 = 1: 20) 精製, 獲得無色油狀物之 3-[4-(2-庚胺基乙基)哌嗪-1-基]丙醇 586mg (收率 41%)。

在該胺醇 (586mg, 2.05mmol) 之氯仿 (5ml) 溶液中加入異氰酸 2,6-二異丙基苯酯 (408mg, 2mmol), 攪拌 15 分鐘。將反應液濃縮, 殘渣用矽膠層析法 (矽膠 20g, 展開溶劑: 氨飽和甲醇: 氯仿 = 3: 97) 精製, 所獲得之結晶用丙酮-己烷再結晶, 獲得無色針狀結晶之 N'-(2,6-二異丙基苯基)-N-庚基-N-[2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙基]尿素 340mg (收率 71%)。

在該乙醇 (147mg, 0.3mmol) 之 THF (3ml) 溶液中加入三乙胺 (39mg, 0.39mmol) 及 4-二甲胺基吡啶 (3.7mg, 0.03mmol), 在冰冷攪拌下滴加甲磺醯氯 (38mg, 0.33mmol), 攪拌 30 分鐘。接著再加入三乙胺 (39mg, 0.39mmol), 在冰冷攪拌下滴加甲磺醯氯 (38mg, 0.33mmol), 攪拌 30 分鐘。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、碳酸氫鈉水、飽和食塩水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。將所獲得之殘渣溶解於 DMF (3ml) 中, 加入 2-巰基苯并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (75)

嗎啉 (45mg, 0.3mmol)、碳酸鉀 (62mg, 0.45mmol) 及 18-冠狀醚-6 (8mg, 0.03mmol), 在 80℃ 攪拌 1 小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。該殘渣用矽膠層析法 (矽膠 25g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 5: 1 ~ 5: 2) 精製, 所獲得之結晶用乙醚-戊烷再結晶, 獲得無色結晶之目的化合物 78mg (收率 42%)。

熔點 : 93 - 94℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3313, 2959, 2931, 1627, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=6.7$ Hz), 1.20 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.35 (8H, m), 1.53-1.59 (2H, m), 1.95 (2H, 五峰, $J=7.0$ Hz), 2.34-2.42 (6H, m), 2.54-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, 七峰, $J=6.8$ Hz), 3.31 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.34 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.46 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.20-7.31 (3H, m), 7.42 (1H, m), 7.57 (1H, m), 8.17 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 621 (M^+), 188 (100).

元素分析 : $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

計算值 : C, 69.53; H, 8.91; N, 11.26.

實測值 : C, 69.51; H, 9.02; N, 11.12.

實施例 20

N'-(2,6-二異丙基苯基)-N-庚基-N-[2-[4-[3-(7-甲氧基羰基苯并嗎啉-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]乙基]尿素之製造 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (76)

以 7-甲氧基羰基-2-巰基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 19 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：97 - 99°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3428, 3318, 2958, 1728, 1628.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=6.7$ Hz), 1.20 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.34 (8H, m),
1.54-1.59 (2H, m), 1.97 (2H, 五峯, $J=7.1$ Hz), 2.35-2.43 (6H, m),
2.55-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),
3.33 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.34 (2H, t, $J=7.1$ Hz),
3.34 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 3.99 (3H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
7.13 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.8, 6.6$ Hz),
7.14 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz),
7.87 (1H, dd, $J=7.8, 1.2$ Hz), 8.17 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 476 ($M^+ - 203$), 97 (100).

元素分析: $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值: C, 67.12; H, 8.45; N, 10.30.

實測值: C, 66.90; H, 8.48; N, 10.12.

實施例 21

$N'-(2,6\text{-二異丙基苯基})\text{-N-庚基-N-[2-[4-[3-(噁唑并[4,5-b]吡啶)-2-基硫基]丙基]哌嗪-1-基]乙基]尿素之製造$
:

以 2-巰基噁唑并 [4,5-b] 吡啶取代 2-巰基苯并噁唑，
經與實施例 19 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (77)

熔點 : 90 - 92°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3310, 2958, 1626, 1515.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.88 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.25-1.34 (8H, m),
1.54-1.59 (2H, m), 1.98 (2H, 五峯, $J=7.1$ Hz), 2.34-2.42 (6H, m),
2.55-2.66 (6H, m), 3.16 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz),
3.34 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.37 (2H, t, $J=7.1$ Hz),
3.46 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
7.13 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.3, 5.1$ Hz),
7.23 (1H, dd, $J=8.8, 6.6$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=8.3, 1.5$ Hz),
8.16 (1H, br s), 8.46 (1H, dd, $J=5.1, 1.5$ Hz).

EIMS m/z (相對強度) : 622 (M^+), 98 (100).

元素分析 : $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$

計算值 : C, 67.49; H, 8.74; N, 13.49.

實測值 : C, 67.36; H, 8.76; N, 13.25.

實施例 22

3-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)丙醯胺之製造 :

將 1-(2-羥乙基)哌嗪 (2.6 g, 20 mmol) 之二氯甲烷 (50 ml) 溶液在冰冷下加入二碳酸二-第三-丁酯 (5.2 g, 24 mmol), 攪拌 3 小時。將反應液濃縮, 所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 75 g, 展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 20:1) 精製, 獲得無色針狀結晶之 1-第三-丁氧基羰基-4-(2-羥乙基)哌嗪 5.5 g (收率 100%)。

在 1-第三-丁氧基羰基-4-(2-羥乙基)哌嗪 (1.15 g, 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (78)

mmol)之 THF(20ml)溶液中加入三乙胺(607mg, 6mmol)、4-二甲胺基吡啶(73mg, 0.6mmol), 接著在冰冷下慢慢滴加甲磺醯氯(687mg, 6mmol), 攪拌30分鐘。將反應液過濾, 除去三乙胺塩酸塩, 將濾液濃縮。

在所獲得之殘渣之 DMF(30ml)溶液中加入2-巰基苯并噁唑(756mg, 5mmol)、碳酸鉀(760mg, 5.5mmol)及18-冠狀醚-6(132mg, 0.5mmol), 在80℃攪拌2小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食塩水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。該殘渣用矽膠層析法(矽膠75g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 8: 1)精製, 所獲得之結晶用己烷-乙醚再結晶, 獲得無色針狀結晶之1-第三-丁氧基羰基-4-[2-(苯并噁唑-2-基巰基)乙基]哌嗪1.02g(收率56%)。

在該第三-丁氧基羰基體(364mg, 1mmol)中加入三氟乙酸(1.8ml), 攪拌5分鐘, 將反應液濃縮, 用乙醚結晶化, 獲得1-[2-(苯并噁唑-2-基巰基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩492mg(收率100%)。

在2,6-二異丙基苯胺(1.77g, 10mmol)之氯仿(30ml)溶液中加入三乙胺(1.11g, 11mmol), 接著在冰冷下慢慢滴加丙烯醯氯(905mg, 10mmol), 攪拌1小時。將反應液濃縮, 用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用稀塩酸、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食塩水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 所獲得之結晶用己烷-乙醚再結晶, 獲得無色針狀結晶之N-(2,6-二異丙基苯基)丙烯醯胺1.9g(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)

收率 82%)。

在先前所獲得之 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽 (344mg, 0.7mmol) 之乙醇 (10ml) 溶液中加入三乙胺 (142mg, 1.4mmol), 再加入 N-(2,6-二異丙基苯基)丙烯醯胺 (162mg, 0.7mmol), 加熱回流 3 天。將反應液濃縮, 用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 25g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 5: 1 ~ 1: 1) 精製, 所獲得之結晶用己烷-乙醚-丙酮再結晶, 獲得無色針狀結晶之目的化合物 165mg (收率 48%)。

熔點 : 125 - 127°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3253, 1647, 1500, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.12 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 2.40 - 2.55 (10H, m),

2.65 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.76 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

3.13 (2H, sept, $J=6.8$ Hz), 3.46 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

7.10 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=7.8$ Hz),

7.25 - 7.32 (2H, m), 7.54 - 7.59 (2H, m), 8.88 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 494 (M^+), 344 (100).

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值 : C, 67.98; H, 7.74; N, 11.33; S, 6.48.

實測值 : C, 68.05; H, 7.69; N, 11.23; S, 6.45.

實施例 23

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (80)

3-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)丙醯胺之製造：

以1-(3-羥丙基)哌嗪取代1-(2-羥乙基)哌嗪，經與實施例22相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點：93 - 95°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3418, 3229, 1645, 1504, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.12 (12H, d, $J=6.8$ Hz), 1.95 (2H, 五峯, $J=6.8$ Hz),
2.40 - 2.51 (12H, m), 2.67 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
3.13 (2H, 七峯, $J=6.8$ Hz), 3.36 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
7.10 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=7.6$ Hz),
7.25 - 7.33 (2H, m), 7.54 - 7.59 (2H, m), 8.90 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 508 (M^+ , 100).

元素分析： $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值：C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

實測值：C, 68.51; H, 7.90; N, 10.85; S, 6.30.

實施例 24

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶]乙醯胺之製造：

在N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基吡啶-3-基]2-溴乙醯胺(依照美國專利5,583,147號中所揭示之方法合成)(130mg, 0.40mmol)之DMF(2.5ml)溶液中加入1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪・2三氟乙酸鹽(199mg, 0.40mmol)、碳酸鉀(224mg, 1.62mmol)及18-冠狀醚-6(53mg, 0.20mmol),

五、發明說明 (81)

在 80℃ 攪拌 4 小時。反應液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。有機層用水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。該殘渣用製備薄層層析法（展開溶劑：氯仿：甲醇 = 20：1）精製，所獲得之結晶用乙酸乙酯－己烷再結晶，獲得無色針狀結晶之目的化合物 169mg（收率 83%）。

熔點：140 - 141℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3308, 2824, 1695, 1480.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s),

2.50 - 2.58 (8H, m), 2.72 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

3.00 (2H, s), 3.40 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.80 (1H, s),

7.19 - 7.26 (2H, m), 7.46 - 7.54 (2H, m), 8.66 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 504 (M^+), 179 (100).

元素分析： $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$

計算值：C, 54.85; H, 5.80; N, 13.90.

實測值：C, 54.92; H, 5.83; N, 13.64.

實施例 25

N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-[4-[2-(嗎唑[4,5-b]吡啶-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙醯胺之製造：

以 1-[2-(嗎唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽取代 1-[2-(苯并嗎唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽，經與實施例 24 相同之反應·處理，獲得無色非晶體之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (82)

IR (KBr) cm^{-1} : 3448, 3274, 2816, 1699, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.47 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.64 - 2.72 (8H, m),
2.87 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.58 (2H, t, $J=6.7$ Hz),
6.93 (1H, s), 7.34 (1H, dt, $J=8.1$, 4.9 Hz),
8.01 (1H, dt, $J=8.1$, 1.5 Hz), 8.46 (1H, dt, $J=4.9$, 1.5 Hz),
8.81 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 503 (M^+), 97 (100).

元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_3$

計算值 : C, 52.36; H, 5.59; N, 16.65.

實測值 : C, 52.34; H, 5.73; N, 16.39.

實施例 26

N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-[4-[2-(7-甲氧基羰基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙醯胺之製造 :

以 1-[2-(7-甲氧基羰基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩取代 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩，經與實施例 24 相同之反應·處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點 : 125 - 127°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3303, 1724, 1702, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 - 2.85 (8H, m),
2.87 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.20 (2H, s), 3.52 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
4.00 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=7.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (83)

7.77 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz),
8.55 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度) : 561 (M⁺), 334 (100).

元素分析 : C₂₅H₃₁N₅O₄S₃

計算值 : C, 53.46; H, 5.56; N, 12.47.

實測值 : C, 53.41; H, 5.49; N, 12.32.

實施例 27

3-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-
雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]丙醯胺之製造 :

以 3-胺基-2,4-雙(甲硫基)-6-甲基吡啶取代 2,6-二異
丙基苯胺, 經與實施例 22 相同之反應・處理, 獲得無色粉
末結晶之目的化合物。

熔點 : 110 - 112°C

IR (KBr) cm⁻¹: 3439, 3242, 2814, 1648, 1500.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.54 - 1.64 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.51 (3H, s),
2.46 - 2.82 (12H, m), 3.47 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.65 (1H, s),
7.21 - 7.30 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=7.6, 1.0 Hz),
7.57 (1H, dd, J=7.0, 0.8 Hz), 10.35 (1H, br s).

元素分析 : C₂₄H₃₁N₅O₂S₃

計算值 : C, 55.68; H, 6.04; N, 13.53.

實測值 : C, 55.76; H, 5.99; N, 13.39.

實施例 28

2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-
雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造 :

以 1-[3-苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪・2三氟乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (84)

塩取代 1-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩，經與實施例 24 相同之反應・處理，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點：160 - 161°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3441, 3312, 2809, 1699, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.89 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s),
2.38 (3H, s), 2.39 - 2.45 (6H, m), 2.54 - 2.60 (4H, m),
3.01 (2H, s), 3.29 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 6.80 (1H, s),
7.19 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.52 (2H, m), 8.67 (1H, br s).

元素分析： $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$

計算值：C, 55.68; H, 6.04; N, 13.53.

實測值：C, 55.83; H, 6.10; N, 13.17.

實施例 29

N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-[4-[3-(呋唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]乙醯胺之製造：

以 1-[3-(呋唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)丙基]哌嗪·2三氟乙酸塩取代 1-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩，經與實施例 24 相同之反應・處理，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點：79 - 82°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3291, 2818, 1701, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.07 - 2.17 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.52 (3H, br s),
2.52 - 2.66 (8H, m), 2.72 - 2.87 (2H, m), 3.22 (2H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (85)

3.44 (2H, t, J=7.1 Hz), 6.67 (1H, s),
 7.18 (1H, dd, J=8.1 , 5.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J=8.1 , 1.5 Hz),
 8.46 (1H, dd, J=5.1 , 1.5 Hz), 8.54 (1H, br s).

實施例 30

N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-[4-[3-(7-甲氧基羰基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]乙醯胺之製造：

以 1-[3-(7-甲氧基羰基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽取代 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽，經與實施例 24 相同之反應·處理，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點：76 - 79°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3305, 2819, 1725, 1694.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.97 - 2.04 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s),
 2.48 - 2.53 (6H, m), 2.61 - 2.69 (4H, m), 3.06 - 3.11 (2H, m),
 3.41 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.95 (3H, s), 6.89 (1H, s),
 7.43 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=7.8 , 1.2 Hz),
 7.84 (1H, dd, J=7.8 , 1.2 Hz), 8.72 (1H, br s).

元素分析：C₂₈H₃₃N₅O₄S₃

計算值：C, 54.24; H, 5.78; N, 12.16.

實測值：C, 54.44; H, 6.01; N, 11.79.

實施例 31

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (86)

以 1-[2-(苯并噻唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽取代 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽，經與實施例 24 相同之反應·處理，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點：136 - 139°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3444, 2923, 1696, 1480, 1427.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.60-2.96 (10H, m),
3.18-3.27 (2H, m), 3.48-3.65 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.30 (1H, m),
7.41 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$),
8.53 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 519 (M^+), 352 (100).

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_4$

計算值: C, 53.15; H, 5.62; N, 13.47; S, 24.67.

實測值: C, 53.17; H, 5.67; N, 13.24; S, 24.52.

實施例 32

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺·2鹽酸鹽之製造:

以 1-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽取代 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽，經與實施例 24 相同之反應·處理，將所獲得之 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺作成 2 鹽酸鹽，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (87)

熔點 : 214 - 218°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3240, 2923, 1679, 1485, 1438.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.40 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.00-3.81 (15H, m),

6.93 (1H, s), 7.13-7.23 (2H, m), 7.46-7.57 (2H, m),

9.65 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 519 (M^+), 352 (100).

實施例 33

N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-3-[4-[3-(嗎唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]丙醯胺·2 鹽酸鹽之製造:

在 3-胺基-2,4-雙(甲硫基)-6-甲基吡啶 (500mg, 2.50 mmol) 之 THF (10ml) 溶液中加入三乙胺 (277mg, 2.75mmol), 接著在冰冷下慢慢滴加丙烯醯氯 (225mg, 2.50mmol) 之 THF (3ml) 溶液, 攪拌 14 小時。將反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 所獲得之結晶用氯仿-乙酸乙酯-己烷再結晶, 獲得無色粉末結晶之 N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]丙烯酸醯胺 276mg (收率 44%)。

在 1-[3-(嗎唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)丙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽 (199mg, 0.39mmol) 之乙醇 (10ml) 溶液中加入三乙胺 (79mg, 0.78mmol), 再加入先前所獲得之 N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]丙烯酸醯胺 (100mg, 0.39 mmol), 加熱回流 4 天。將反應液濃縮, 用水稀釋, 用乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (88)

酸乙酯萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法（展開溶劑：氯仿：甲醇 = 20：1）精製，獲得 N-[2,4-雙（甲硫基）-6-甲基-3-吡啶基]-3-[4-[3-（嗎唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基）丙基]哌嗪-1-基]丙醯胺。將所獲得之結晶作成 2 塩酸塩，獲得無色粉末結晶之目的化合物 193mg（收率 81%）。

熔點：224 - 227°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 2922, 2424, 1683, 1404.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

2.38 - 2.47 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s),
3.05 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
3.47-3.74 (12H, m), 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 8.2, 5.1$ Hz),
8.04 (1H, dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz), 8.44 (2H, dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz).

EIMS m/z (相對強度): 532 (M^+), 55 (100).

實施例 34

2-[4-[2-（苯并嗎唑-2-基硫基）乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙（乙硫基）-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造：

將乙醇鈉（1.27mg, 25mmol）之乙醇（50ml）溶液在冰冷下滴加乙硫醇（1.55mg, 25mmol），攪拌 30 分鐘。在同樣冰冷下慢慢滴加 2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶（2.1g, 10mmol）之 DMF（40ml）溶液。攪拌 2 小時後將反應混合液用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後除去溶劑，獲得黃色針狀結晶之 2,4-雙（乙硫基）-6-甲基-3-硝基吡啶 2.45g（收率 95%）。將該硝基吡啶（775mg

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (89)

, 3mmol) 溶解於乙酸 (30ml) 及濃鹽酸 (1.5ml) 之混合溶劑中, 在冰冷下每次少量地加入鋅 (4g, 60mmol)。攪拌 10 分鐘後將反應混合物過濾, 濾液用氫氧化鈉水溶液中中和, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 獲得黃色油狀物之 3-胺基-2,4-雙(乙硫基)-6-甲基吡啶 590mg (收率 86%)。在該胺基吡啶 (590mg, 2.6mmol) 之 THF (10ml) 溶液中加入三乙胺 (304mg, 3mmol), 接著在冰冷下慢慢滴加溴乙酸溴 (606mg, 3mmol), 在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物過濾, 濾液濃縮後殘渣用矽膠層析法 (矽膠 60g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 10: 1 → 5: 1) 精製, 獲得淡褐色針狀結晶之 2-溴-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺 410mg (收率 45%)。在該醯胺 (105mg, 0.3mmol) 及 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽 (147mg, 0.3mmol) 之乙腈 (8ml) 溶液中加入碳酸鉀 (166mg, 1.2mmol), 在室溫攪拌 3 小時。反應混合物用乙酸乙酯萃取, 有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 25g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 3: 1 → 氯仿: 甲醇 = 20: 1) 精製, 所獲得之粗結晶用丙酮-己烷再結晶, 獲得無色結晶之目的化合物 140mg (收率 88%)。

熔點: 108 - 109°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3304, 1697, 1500, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.32 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.47 (3H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (90)

2.64-2.70 (4H, m), 2.74-2.81 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 2.93 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.16 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.20 (2H, s),
 3.49 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.22-7.30 (2H, m),
 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.53 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 531 (M^+), 381 (100).

元素分析 : $C_{25}H_{33}N_5O_2S_3$.

計算值 : C, 56.47; H, 6.25; N, 13.17; S, 18.09.

實測值 : C, 56.73; H, 6.23; N, 13.08; S, 18.20.

實施例 35

2-[4-[2-(7-甲氧基巰基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造 :

以 1-[2-(7-甲氧基巰基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩取代 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩, 經與實施例 34 相同之反應·處理, 獲得無色結晶之目的化合物。

熔點 : 118 - 119°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 3350, 1718, 1505.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.32 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.47 (3H, s),
 2.66-2.70 (4H, m), 2.74-2.78 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 2.93 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.15 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.19 (2H, s),
 3.52 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.00 (3H, s), 6.70 (1H, s),
 7.34 (1H, dd, $J = 8.1, 7.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz),
 7.88 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.53 (1H, br s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (91)

EIMS m/z (相對強度) : 589 (M^+), 380 (100).

元素分析: $C_{27}H_{35}N_5O_4S_3$

計算值 : C, 54.99; H, 5.98; N, 11.87; S, 16.31.

實測值 : C, 54.98; H, 5.96; N, 11.75; S, 16.26.

實施例 36

2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺·2 鹽酸鹽之製造 :

將異丙醇鈉 (2.05g, 25mmol) 之 2-丙醇 (50ml) 溶液在冰冷下滴加 2-丙硫醇 (1.90g, 25mmol), 攪拌 30 分鐘。在同樣冰冷下慢慢滴下 2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶 (2.07g, 10mmol) 之 DMF (40ml) 溶液。攪拌 2 小時後將反應混合液用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 獲得黃色針狀結晶之 2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-硝基吡啶 2.77g (收率 97%)。將該硝基吡啶 (1.08g, 3.77mmol) 溶解於乙酸 (35ml) 及濃鹽酸 (1.6ml) 之混合溶劑中, 在冰冷下每次少量地加入鋅 (2.96g, 45.25mmol)。攪拌 1 小時後將反應混合物過濾, 濾液用碳酸氫鈉水中和, 用氯仿萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 所獲得之殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑: 己烷: 乙酸乙酯 = 30:1 → 10:1) 精製, 獲得黃色油狀物之 3-胺基-2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基吡啶 774mg (收率 80%)。

在該胺基吡啶 (774mg, 3.02mmol) 之 THF (10ml) 溶液中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (92)

加入三乙胺 (336mg, 3.32mmol), 接著在冰冷下慢慢滴加溴乙酸溴 (732mg, 3.62mmol), 攪拌 17 小時。將反應混合物過濾, 濾液濃縮後殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑: 己烷: 乙酸乙酯 = 10: 1) 精製, 獲得無色粉末結晶之 N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-溴乙醯胺 595mg (收率 52%)。

以下, 以 N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-溴乙醯胺取代 N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-溴乙醯胺, 經與實施例 24 相同之反應・處理, 將所獲得 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺作成 2 氫酸鹽, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點: 159 - 164°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3421, 2965, 1695, 1502, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.29-1.35 (12H, m), 2.46 (3H, s), 2.93-3.33 (12H, m),
3.52 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.61 (1H, m), 3.94 (1H, m),
7.00 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m),
8.16 (1H, s).

EIMS m/z (相對強度): 559 (M^+), 125 (100).

實施例 37

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造:

以實施例 22 為準, 以 2-巰基苯并咪唑取代 2-巰基苯并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (93)

嘒唑，獲得無色粉末結晶之 1-[2-(苯并嘒唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩。

在所獲得之 1-[2-(苯并嘒唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸塩 (160mg, 0.27mmol) 及 N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-溴乙醯胺 (100mg, 0.27mmol) 之乙腈 (5ml) 溶液中加入碳酸鉀 (146mg, 1.08mmol)，在室溫攪拌 3 小時。反應液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。有機層用食塩水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑：氯仿：甲醇 = 20：1) 精製，所獲得之結晶用乙醚-己烷再結晶，獲得無色粉末結晶之目的化合物 104mg (收率 70%)。

熔點：186 - 188°C

¹R (KBr) cm⁻¹: 3197, 2963, 2816, 1660, 1518, 1491.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.35 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.36 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.47 (3H, s), 2.83-3.05 (8H, m), 3.07 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.30 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.34 (2H, s), 3.51 (1H, 七峯, J = 6.8 Hz), 4.04 (1H, 七峯, J = 6.8 Hz), 6.76 (1H, s), 7.19-7.23 (2H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 8.34 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 558 (M⁺), 125 (100).

實施例 38

2-[4-[2-(苯并嘒唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺·2 塩酸塩之製造：

以 2-巰基苯并嘒唑取代 2-巰基苯并嘒唑，經與實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (94)

37相同之反應・處理，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點：139 - 142°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 2962, 1690, 1456, 1428.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.31 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.34 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.45 (3H, s),
3.05-3.37 (10H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 3.61 (1H, 七峯, $J = 6.6$ Hz),
3.74 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (1H, 七峯, $J = 6.6$ Hz), 6.99 (1H, s),
7.37 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
7.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.34 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 575 (M^+), 125 (100).

實施例 39

N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-[4-[2-(7-甲
氧基巰基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙醯胺之
製造:

以7-甲氧基巰基-2-硫基苯并噁唑取代2-硫基苯并咪
唑，經與實施例37相同之反應・處理，獲得無色非結晶之
目的化合物。

熔點：60 - 63°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3302, 2960, 1726, 1702, 1482.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.35 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.36 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.46 (3H, s),
2.62-2.93 (10H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.46-3.57 (2H, m),
3.96-4.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.76 (1H, s), 7.35 (1H, m),
7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.5$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (95)

8.50 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 617 (M^+), 334 (100).

元素分析 : $C_{29}H_{39}N_5O_4S_3$

計算值 : C, 56.38; H, 6.36; N, 11.34; S, 15.57.

實測值 : C, 56.30; H, 6.25; N, 11.21; S, 15.50.

實施例 40

N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-[4-[2-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙醯胺·2 鹽酸鹽之製造 :

以 2-巰基噁唑并[4,5-b]吡啶取代 2-巰基苯并咪唑，經與實施例 37 相同之反應·處理，獲得淡黃色粉末結晶之目的化合物。

熔點 : 170 - 172°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 2967, 1699, 1615, 1496.

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ :

1.31 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.34 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.45 (3H, s),
3.00-3.38 (10H, m), 3.56-3.65 (3H, m), 3.74 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
3.94 (1H, 七峯, $J = 6.7$ Hz), 6.99 (1H, s),
7.33 (1H, dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz),
8.44 (1H, dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz), 9.30 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 560 (M^+), 277 (100).

實施例 41

2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (96)

雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺·2 鹽酸鹽之製造：

在 1-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽 (110mg, 0.22mmol) 及 N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]-2-溴乙醯胺 (82mg, 0.22mmol) 之乙腈 (4ml) 溶液中加入碳酸鉀 (120mg, 0.88mmol), 攪拌 3 小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 20: 1) 精製, 將所獲得之 2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺作成 2 鹽酸鹽, 獲得無色粉末結晶之目的化合物 71mg (收率 51%)

熔點: 178 - 181°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 2964, 1691, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.22 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.25 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.83-3.30 (12H, m), 3.38 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (1H, 七峯, $J = 6.6$ Hz), 3.84 (1H, 七峯, $J = 6.6$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.21-7.28 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 8.94 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 573 (M^+), 111 (100).

實施例 42

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2-甲硫基-3-吡啶基)乙醯胺·2 鹽酸鹽之製造：

在 3-胺基-2-(甲硫基)吡啶 (248mg, 1.77mmol) 之 THF (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (97)

5ml) 溶液中加入三乙胺 (197mg, 1.95mmol), 接著在冰冷下慢慢滴下溴乙酸溴 (428mg, 2.12mmol) 之 THF (1ml) 溶液, 攪拌 17 小時。將反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑: 己烷: 乙酸乙酯 = 5: 1) 精製, 獲得無色粉末結晶之 N-(2-甲硫基-3-吡啶基)-2-溴乙醯胺 104mg (收率 22%)。

在 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽 (190mg, 0.39mmol) 及 N-(2-甲硫基-3-吡啶基)-2-溴乙醯胺 (101mg, 0.39mmol) 之乙腈 (5ml) 溶液中加入碳酸鉀 (214mg, 1.55mmol), 攪拌 3 小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 20: 1) 精製, 獲得 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2-甲硫基-3-吡啶基)乙醯胺 147mg (收率 74%)。將所獲得之結晶作成 2 塩酸塩, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點: 186 - 189°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3424, 2926, 2553, 1702, 1504, 1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

2.65 (3H, s), 3.26-3.37 (5H, m), 3.60-3.80 (7H, m), 3.79 (2H, s),
7.31-7.38 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, m),
8.38 (1H, m).

EIMS m/z (相對強度): 443 (M^+), 125 (100).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (98)

實施例 43

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2-甲基-6-甲硫基-3-吡啶基)乙鹽胺之製造：

以 3-胺基-2-甲基-6-(甲硫基)吡啶取代 3-胺基-2-(甲硫基)吡啶，經與實施例 42 相同之反應・處理，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點：116 - 117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3265, 2944, 1670, 1497, 1453.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.49 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.60-2.80 (8H, s), 2.82-2.95 (8H, m),
3.12-3.24 (2H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
7.22-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.3$ Hz),
8.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 9.20 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 457 (M^+), 125 (100).

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$

計算值: C, 56.85; H, 6.03; N, 15.07; S, 13.80.

實測值: C, 56.94; H, 5.90; N, 14.94; S, 13.65.

實施例 44

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(6-甲基-2-甲硫基-3-吡啶基)乙鹽胺・2塩酸塩之製造：

以 3-胺基-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶取代 3-胺基-2-(甲硫基)吡啶，經與實施例 42 相同之反應・處理，獲得無色粉末結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (99)

熔點 : 200 - 203°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3416, 2924, 1698, 1507, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

2.42 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.05-3.13 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m),
3.38 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.70 (2H, t, $J = 7.4$ Hz),
6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.52-7.60 (2H, m),
7.68 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.32 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 457 (M^+), 125 (100).
實施例 45

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-二甲氧基-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造 :

以 3-胺基-2,4-二甲氧基-6-甲基吡啶取代 3-胺基-2-(甲硫基)吡啶, 經與實施例 42 相同之反應・處理, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點 : 113 - 115°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3326, 2944, 1698, 1600, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H, s), 2.57-2.97 (10H, m), 3.13-3.22 (2H, m),
3.45-3.57 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.42 (1H, s),
7.22-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.22 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 471 (M^+), 307 (100).

元素分析 : $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值 : C, 58.58; H, 6.20; N, 14.85; S, 6.80.

實測值 : C, 58.54; H, 6.24; N, 14.88; S, 6.79.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (100)

實施例 46

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[4,6-雙(甲硫基)-5-吡啶基]乙醯胺之製造：將4,6-雙(甲硫基)-5-胺基吡啶(120mg, 0.7mmol)之THF(2ml)溶液在室溫加入三乙胺(78mg, 0.8mmol)，接著滴加溴乙酸溴(141mg, 0.7mmol)，攪拌1小時。再加入同量之三乙胺及溴乙酸溴，攪拌1小時。反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法(矽膠20g，展開溶劑：己烷：丙酮=5：1)精製，獲得淡黃色結晶之N-[4,6-雙(甲硫基)-5-吡啶基]-2-溴乙醯胺78mg(收率40%)。

在1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2三氟乙酸鹽(123mg, 0.25mmol)之乙腈(3ml)溶液中依次加入碳酸鉀(104mg, 0.75mmol)及先前所獲得之醯胺(78mg, 0.25mmol)，在50℃攪拌1小時。反應混合物用乙酸乙酯萃取，有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法(展開溶劑：氯仿：甲醇=50：1)精製，獲得淡黃色針狀結晶之目的化合物70mg(收率57%)。

熔點：171 - 172℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3441, 3280, 1699, 1528, 1412.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.54 (6H, s), 2.63 - 2.80 (8H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.22 - 7.32 (2H, m),
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.67 (1H, br s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

EIMS m/z (相對強度): 489 (M^+-1), 339 (100).

元素分析 : $C_{21}H_{26}N_6O_2S_3$

計算值 : C, 51.41; H, 5.34; N, 17.13; S, 19.60.

實測值 : C, 51.42; H, 5.45; N, 16.90; S, 19.41.

實施例 47

2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]呋喃-1-基]-N-(2,4,6-三甲基-3-吡啶基)乙醯胺之製造 :

以 3-胺基-2,4,6-三甲基吡啶取代 3-胺基-2-(甲硫基)吡啶, 經與實施例 42 相同之反應・處理, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點 : 159 - 160°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3262, 2943, 1666, 1500, 1453.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

2.21 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.65-2.80 (8H, m),
2.89 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.22 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
6.94 (1H, s), 7.22-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m),
8.66 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 439 (M^+), 163 (100).

元素分析 : $C_{23}H_{29}N_5O_2S$

計算值 : C, 62.33; H, 6.69; N, 15.80; S, 7.24.

實測值 : C, 62.26; H, 6.68; N, 15.62; S, 7.16.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (102)

實施例 48

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造：

在 2,4,6-三異丙基苯胺 (219mg, 1.0mmol) 之氯仿 (3ml) 溶液加入三乙胺 (111mg, 1.1mmol)，接著在冰冷下慢慢滴加溴乙酸溴 (222mg, 1.1mmol)，攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮，殘渣用乙酸乙酯萃取。有機層依次用稀鹽酸、碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 15g，展開溶劑：己烷：丙酮 = 5：1) 精製後用己烷-乙醚再結晶，獲得無色針狀結晶之 2-溴-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺 275mg (收率 81%)。

將 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽 (147mg, 0.3mmol) 之乙腈 (5ml) 溶液中在室溫依次加入碳酸鉀 (124mg, 0.9mmol) 及先前所獲得之醯替苯胺 (102mg, 0.3mmol)，攪拌 4 小時。反應液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 12g，展開溶劑：己烷：丙酮 = 5：1) 精製後用己烷-丙酮再結晶，獲得無色針狀結晶之目的化合物 75mg (收率 48%)。

熔點：160 - 163°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3239, 1666, 1498, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.24 (6H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$),

2.60 - 2.76 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

2.89 (1H, 七峯, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 2.98 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (103)

3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.03 (2H, s),
7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m),
8.67 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 522 (M^+ , 100).

元素分析 : $C_{30}H_{42}N_4O_2S$

計算值 : C, 68.93; H, 8.10; N, 10.72; S, 6.13.

實測值 : C, 68.89; H, 8.05; N, 10.64; S, 6.11.

實施例 49

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

以 2-巯基苯并咪唑取代 2-巯基苯并噁唑，經與實施例 48 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點 : 217 - 218°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3292, 2959, 1670, 1498.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.22 (12H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (6H, d, $J = 7.1$ Hz),
2.74-2.97 (11H, m), 2.99 (2H, 七峯, $J = 7.1$ Hz),
3.24-3.27 (2H, m), 3.35 (2H, s), 7.04 (2H, s), 7.19-7.24 (2H, m),
7.37 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.43 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 521 (M^+), 372 (100).

元素分析 : $C_{30}H_{43}N_5OS$

計算值 : C, 69.06; H, 8.31; N, 13.41; S, 6.14.

實測值 : C, 69.18; H, 8.31; N, 13.16; S, 6.14.

實施例 50

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (104)

以 2-羰基苯并噻唑取代 2-羰基苯并呋喃，經與實施例 48 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：117 - 118°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 3263, 1683, 1668, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.24 (6H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$),

2.60-2.77 (8H, m), 2.83 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),

2.89 (1H, 七峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.98 (2H, 七峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$),

3.22 (2H, s), 3.54 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.03 (2H, s),

7.29 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.85 (1H, m),

8.56 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 538 (M^+), 359 (100).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$

計算值: C, 66.88; H, 7.86; N, 10.40; S, 11.90.

實測值: C, 66.65; H, 7.79; N, 10.15; S, 11.79.

實施例 51

2-[4-[2-(7-甲氧基羰基苯并呋喃-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造:

以 7-甲氧基羰基-2-羰基苯并呋喃取代 2-羰基苯并呋喃，經與實施例 48 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點: 153 - 155°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 3248, 1723, 1664, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.24 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

2.60-2.74 (8H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.86 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

2.98 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.21 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (105)

4.00 (3H, s), 7.03 (2H, s), 7.35 (1H, t, $J = 7.8$ Hz),
7.77 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),
8.56 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 580 (M^+), 373 (100).

元素分析: $C_{32}H_{44}N_4O_4S$

計算值: C, 66.18; H, 7.64; N, 9.65; S, 5.58.

實測值: C, 66.27; H, 7.63; N, 9.46; S, 5.52.

實施例 52

2-[4-[2-(嗎唑[4,5-b]吡啶-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-
N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造:

以 2-巰基嗎唑并[4,5-b]吡啶取代 2-巰基苯并嗎唑，
經與實施例 48 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 144 - 145°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3247, 2959, 1668, 1490.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.24 (6H, d, $J = 6.8$ Hz),
2.62-2.76 (8H, m), 2.84-2.94 (3H, m), 2.98 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz),
3.22 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.03 (2H, s),
7.19 (1H, dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz),
8.46 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.56 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 523 (M^+), 372 (100).

元素分析: $C_{29}H_{41}N_5O_2S$

計算值: C, 66.51; H, 7.89; N, 13.37; S, 6.12.

實測值: C, 66.55; H, 7.94; N, 13.21; S, 6.13.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (106)

實施例 53

2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以實施例 22 為基準，以 1-(3-羥丙基)哌嗪取代 1-(2-羥乙基)哌嗪，合成 1-[3-(苯并噁唑)-2-基硫基)丙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽，經與實施例 48 相同之反應·處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：125 - 127°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3234, 2958, 1663, 1503.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.24 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.04 (2H, 五峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.51-2.56 (6H, m),
2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.98 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, s),
3.38 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.03 (2H, s),
7.21-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m),
8.58 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 536 (M^+ , 100).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值: C, 69.37; H, 8.26; N, 10.44; S, 5.97.

實測值: C, 69.28; H, 8.28; N, 10.43; S, 5.98.

實施例 54

2-[4-[3-(苯并咪唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以 2-羥基苯并咪唑取代 2-羥基苯并噁唑，經與實施例 53 相同之反應·處理，獲得無色結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (107)

熔點 : 229 - 231°C (d)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3261, 2961, 1654.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.22 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.25 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.02 (2H, 五峯, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 2.58-2.68 (6H, m),
2.84-2.92 (5H, m), 2.99 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
3.31 (2H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.32 (2H, s), 7.04 (2H, s),
7.17-7.24 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.65 (1H, m),
8.50 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 535 (M^+), 139 (100).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{OS}$

計算值: C, 69.49; H, 8.47; N, 13.07; S, 5.98.

實測值: C, 69.41; H, 8.44; N, 12.82; S, 5.90.

實施例 55

2-[4-[3-(苯并噻唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造:

以 2-巰基苯并噻唑取代 2-巰基苯并噁唑, 經與實施例 53 相同之反應・處理, 獲得無色結晶之目的化合物。

熔點 : 107 - 108°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3227, 2956, 1669.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.24 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.03 (2H, 五峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.50-2.55 (6H, m),
2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.99 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, s),
3.41 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.03 (2H, s), 7.29 (1H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁰⁸)

7.41 (1H, m), 7.76 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.59 (1H, br s).

EIMS m/z (相 對 強 度): 552 (M^+), 385 (100).

元素分析 : $C_{31}H_{44}N_4OS_2$

計算值 : C, 67.35; H, 8.02; N, 10.13; S, 11.60.

實測值 : C, 67.20; H, 8.08; N, 10.01; S, 11.59.

實施例 56

2-[4-[3-(7-甲氧基羰基苯并呋唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

以 7-甲氧基羰基-2-硫基苯并呋唑取代 2-硫基苯并呋唑，經與實施例 53 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 137 - 139°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3260, 1727, 1661, 1505.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.24 (6H, d, $J = 6.8$ Hz),

2.06 (2H, 五峯, $J = 7.1$ Hz), 2.52-2.57 (6H, m),

2.73-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, 七峯, $J = 6.8$ Hz),

2.99 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.22 (2H, s),

3.40 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.00 (3H, s), 7.03 (2H, s),

7.35 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),

7.88 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.58 (1H, br s).

EIMS m/z (相 對 強 度): 594 (M^+), 348 (100).

元素分析 : $C_{33}H_{48}N_4O_4S$

計算值 : C, 66.64; H, 7.79; N, 9.42; S, 5.39.

實測值 : C, 66.49; H, 7.84; N, 9.12; S, 5.27.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹⁰⁹)實施例 57

2-[4-[3-(*喹*唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4,6-三異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以 2-巰基*喹*唑并[4,5-b]吡啶取代 2-巰基苯并*喹*唑，經與實施例 53 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：156 - 157°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3248, 2958, 1662, 1496.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.24 (6H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$),

2.08 (2H, 五峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.50-2.56 (6H, m),

2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (1H, 七峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$),

2.99 (2H, 七峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, s),

3.43 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.03 (2H, s),

7.18 (1H, dd, $J = 8.1, 5.1 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5 \text{ Hz}$),

8.45 (1H, dd, $J = 5.1, 1.5 \text{ Hz}$), 8.59 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 537 (M^+), 139 (100).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

計算值: C, 67.01; H, 8.06; N, 13.02; S, 5.96.

實測值: C, 67.13; H, 8.12; N, 12.88; S, 6.02.

實施例 58

2-[4-[2-(苯并*喹*唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺之製造：

在冰冷下將 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 (5.96 g, 20 mmol) 用濃硫酸 (100 ml) 溶解，滴加溶解於濃硫酸 (10 ml) 之發煙硝酸 (1.51 g, 24 mmol)，攪拌 10 分鐘。反應液加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (110)

入冰水，濾取析出物，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用丙酮及己烷再結晶，獲得淡黃色針狀結晶之2-溴-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺6.52g(收率95%)。

以下，以2-溴-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺取代2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例1相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：143 - 145°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3293, 1663, 1527, 1496.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (6H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.33 (6H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$),

2.63-2.70 (4H, m), 2.74-2.78 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

2.99 (1H, 七峯, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.23 (2H, s), 3.25 (1H, 七峯, $J = 7.2 \text{ Hz}$),

3.49 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.22-7.31 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$),

7.44 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.59 (1H, m), 8.81 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 525 (M^+), 375 (100).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值: C, 61.69; H, 6.71; N, 13.32; S, 6.10.

實測值: C, 61.62; H, 6.70; N, 13.15; S, 6.14.

實施例 59

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-二甲胺基苯基)乙醯胺之製造:

將2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺(3.36g, 6.4mmol)之乙酸(35ml)溶液在冰冷下加入鋅(8.37g, 128mmol)，在室

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(111)

溫下攪拌5分鐘。將該反應液用乙酸乙酯稀釋後用寅氏塩過濾，將濾液濃縮。殘渣用水稀釋後用碳酸鉀調整pH至10，用二氯甲烷萃取。有機層用飽和食塩水洗淨，用碳酸鉀乾燥後除去溶劑。所獲得之粗結晶用丙酮-己烷再結晶，獲得無色針狀結晶之2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(3-胺基-2,6-二異丙基苯基)乙醯胺2.90g(收率91%)。

將該乙醯胺(248mg, 0.5mmol)之乙腈(2ml)溶液在室溫依次加入37%甲醛水溶液(405mg, 5.0mmol)之乙腈(1ml)溶液、氰硼氫化鈉(126mg, 2.0mmol)之乙腈(2ml)溶液及乙酸(0.1ml)，攪拌1小時。將反應液濃縮，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食塩水洗淨，用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法(展開溶劑：氯仿：甲醇=20：1)精製，所獲得之粗結晶用丙酮-己烷再結晶，獲得無色針狀結晶之目的化合物100mg(收率38%)。

熔點：159-161°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3302, 2936, 1667, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.30 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.61 (6H, s), 2.63-2.67 (4H, m), 2.74-2.78 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.92 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.77 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.16 (2H, s), 7.21-7.30 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.74 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 523 (M^+), 323 (100).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (112)

元素分析： $C_{29}H_{41}N_5O_2S$

計算值：C, 66.51; H, 7.89; N, 13.37; S, 6.12.

實測值：C, 66.28; H, 7.95; N, 13.35; S, 6.11.

實施例 60

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-(甲硫基)苯基)乙醯胺之製造：

將 N-[3-胺基-2,6-二異丙基苯基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺 (500mg) 之二甲基二硫化物 (10ml) 溶液在 110℃ 加溫攪拌下慢慢滴加亞硝酸異戊酯 (1ml)，在同一溫度攪拌 20 分鐘。反應液放冷後濃縮。所獲得之殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑：氯仿：甲醇 = 20:1) 精製，獲得 N-[2,6-二異丙基-3-(甲硫基)苯基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺 370mg (收率 68%)。

以下，用 N-[2,6-二異丙基-3-(甲硫基)苯基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺取代 N-(2,6-二異丙基苯基)-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺，經與實施例 1 相同之反應・處理，獲得淡黃色粉末結晶之目的化合物。

熔點：148 - 150℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3286, 2960, 2817, 1664, 1499, 1455.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.12-1.27 (6H, m), 1.28-1.44 (6H, m), 2.43 (3H, s),
2.59-2.79 (9H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 2.92 (1H, 七峯, $J = 6.8$ Hz),
3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.16-7.30 (4H, m),
7.43 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.3$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (113)

8.73 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 526 (M^+), 56 (100).

元素分析: $C_{28}H_{38}N_4O_2S_2 \cdot 0.4H_2O$

計算值: C, 62.98; H, 7.32; N, 10.49.

實測值: C, 62.79; H, 7.32; N, 10.76.

實施例 61

2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥苯基)乙醯胺之製造:

將 2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(3-胺基-2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 (198mg, 0.4mmol) 用 6% 硫酸水 (3.4ml) 溶解, 在 0℃ 加入亞硝酸鈉 (35mg, 0.5mmol) 之水溶液 (0.8ml), 在同一溫度攪拌 30 分鐘。該反應液慢慢滴加在外溫 140℃ 加熱攪拌之沸騰水 (40ml)。滴加 10 分鐘後將反應液放冷, 用碳酸氫鈉中和, 用氯仿萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 氯仿: 飽和氫甲醇 = 20:1) 精製, 獲得目的化合物 178mg (收率 89%), 用乙醇及己烷再結晶, 獲得無色針狀結晶。

熔點: 96 - 98℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3282, 2958, 1667, 1499, 1454.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.16 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.34 (6H, d, $J = 7.1$ Hz),

2.60-2.78 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (114)

2.89 (2H, 七峯, $J = 7.1$ Hz), 3.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.31 (1H, br s),
 6.65 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.24 (1H, td, $J = 8.5, 1.4$ Hz), 7.28 (1H, td, $J = 8.5, 1.4$ Hz),
 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz),
 8.70 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 496 (M^+), 125 (100).

元素分析: $C_{27}H_{38}N_4O_2S$.

計算值: C, 65.29; H, 7.31; N, 11.28; S, 6.46.

實測值: C, 64.65; H, 7.32; N, 11.16; S, 6.36.

實施例 62

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-甲磺醯氧基苯基)乙醯胺之製造:

將 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥基苯基)乙醯胺 (149mg, 0.3mmol) 及三乙胺 (91mg, 0.9mmol) 之 THF (2ml) 溶液在冰冷下加入甲磺醯氯 (103mg, 0.9mmol) 攪拌 30 分鐘。再加入三乙胺 (46mg, 0.45mmol) 及甲磺醯氯 (52mg, 0.45mmol), 攪拌 20 分鐘。反應液用水稀釋, 再用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 20g, 展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 20:1) 精製, 所獲得之粗結晶用丙酮及己烷再結晶, 獲得無色結晶之目標的化合物 120mg (收率 70%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (115)

熔點 : 164 - 166°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3273, 1668, 1450, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.19 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.33 (6H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
2.65-2.81 (8H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 2.94 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
3.22 (5H, s), 3.34 (1H, 七峯, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 3.51 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$),
7.21 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.23-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$),
7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.72 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 574 (M^+), 410 (100).

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

計算值 : C, 58.15; H, 6.69; N, 9.69; S, 11.09.

實測值 : C, 58.18; H, 6.63; N, 9.74; S, 11.05.

實施例 6.3

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-乙醯氧基苯基)乙醯胺之製造:

在 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥苯基)乙醯胺 (176 mg, 0.354 mmol) 之吡啶 (1 ml) 溶液中加入乙酸酐 (2 ml), 在室溫攪拌 90 分鐘。反應液用碳酸氫鈉水中和, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 20 g, 展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 30:1 → 20:1) 精製, 所獲得之粗結晶用丙酮及己烷再結晶, 獲得無色針狀結晶之目的化合物 140 mg (收率 73%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (116)

熔點 : 129 - 131°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3291, 1760, 1665, 1499.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.26 (6H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.32 (3H, s),
2.64-2.81 (8H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 2.95 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
11 (1H, 七峯, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),
6.98 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.23-7.33 (2H, m),
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (相 對 強 度): 538 (M^+), 388 (100).

元素分析 : $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$

計算值 : C, 64.02; H, 7.15; N, 10.30; S, 5.89.

實測值 : C, 63.64; H, 7.10; N, 10.23; S, 5.92.

實施例 64

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-甲氧基苯基)乙醯胺·2塩酸塩之製造:

在 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥基苯基)乙醯胺 (200mg, 0.40mmol) 之 DMF (2ml) 溶液中加入氫化鈉 (21mg, 0.48mmol), 在 40°C 攪拌 10 分鐘後加入碘甲烷 (68mg, 0.48mmol), 攪拌 1 小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用食塩水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 50:1) 精製, 獲得 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-甲氧基苯基)乙醯胺 47mg (收率 23%)。將該乙醯胺作成 2塩酸塩後再結晶, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (117)

熔點 : 218 - 222°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 2963, 1669, 1506, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1.17 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.29 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.96 (1H, 七峯 $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.17 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
3.47-3.64 (10H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s),
4.11 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),
7.28-7.37 (2H, m), 7.53-7.63 (2H, m).

EIMS m/z (相對強度): 510 (M^+), 360 (100).

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$

計算值 : C, 56.58; H, 6.99; N, 9.43; Cl, 11.93.

實測值 : C, 56.88; H, 6.94; N, 9.47; Cl, 11.64.

實施例 65

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,6-二異丙基-3-(2-乙氧基乙氧基)苯基]乙醯胺之製造:

在 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥苯基)乙醯胺 (150mg, 0.30mmol) 之乙腈 (3ml) 溶液中加入 2-溴乙基乙醚 (2ml) 及氟化鉀-氧化鋁載體催化劑 (40wt%, 225mg, 1.51mmol), 攪拌 41 小時。將催化劑過濾後濾液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 氯仿: 氯飽和甲醇 = 20:1) 精製, 粗結晶用乙酸乙酯-己烷再結晶, 獲得無色粉末結晶之目的化合物 120mg (收率 70%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(118)

熔點 : 100 - 103°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3282, 2960, 1661, 1498, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),

1.32 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.62-2.79 (8H, m),

2.86 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.93 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),

3.19 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.21 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 6.2$ Hz),

3.59 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.81 (2H, t, $J = 5.1$ Hz),

4.09 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.7$ Hz),

7.09 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22-7.30 (2H, m),

7.43 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.56 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 568 (M^+), 276 (100).

元素分析 : $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

計算值 : C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85; S, 5.64.

實測值 : C, 65.16; H, 7.75; N, 9.81; S, 5.70.

實施例 66

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥基-4-硝基苯基)乙醯胺之製造 :

將 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥基-4-硝基苯基)乙醯胺 (107mg, 0.22mmol) 之乙腈 (3ml) 溶液在冰冷下加入硝酸乙醯酯 (145mg, 0.75mmol), 攪拌 10 分鐘。反應液用水稀釋, 加入碳酸氫鈉水使呈鹼性後用氯仿萃取 2 次。有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 20:1) 精製, 所獲得之粗結晶用氯仿-乙酸乙酯-己烷再結晶, 獲得黃色粉末結晶之目的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(119)

化合物 60mg (收率 51%)。

熔點 : 139 - 141°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3256, 2962, 1690, 1480, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.38 (6H, d, $J = 7.0$ Hz),
2.63-2.73 (4H, m), 2.73-2.79 (4H, m), 2.87 (4H, t, $J = 6.9$ Hz),
2.92 (1H, 七峯, $J = 7.0$ Hz), 3.20 (1H, 七峯, $J = 7.0$ Hz),
3.22 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.23-7.32 (2H, m),
7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.83 (1H, br s),
11.10 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 541 (M^+), 377 (100).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$

計算值: C, 59.87; H, 6.51; N, 12.93; S, 5.92.

實測值: C, 59.81; H, 6.64; N, 12.94; S, 5.84.

實施例 67

2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺之製造:

在 1-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽 (206mg, 0.41mmol) 及 N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)-2-溴乙醯胺 (140mg, 0.41mmol) 之乙腈 (5ml) 溶液中加入碳酸鉀 (226mg, 1.63mmol), 攪拌 2 小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。所獲得之粗結晶用氯仿及乙酸乙酯-己烷再結晶, 獲得無色粉末結晶之目的化合物 179mg (收率 81%)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (120)

熔點 : 156 - 158°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3277, 2936, 1665, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.32 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),

2.05 (2H, 五峯, $J = 6.9$ Hz), 2.51-2.62 (4H, m),

2.55 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.73-2.79 (4H, m),

2.99 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.24 (2H, s),

3.25 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),

7.24-7.31 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (1H, m),

7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.58 (1H, m), 8.83 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 539 (M^+), 193 (100).

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值 : C, 62.31; H, 6.91; N, 12.98.

實測值 : C, 62.23; H, 6.94; N, 12.85.

實施例 68

2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-[2,6-二異丙基-3-(甲硫基)苯基]乙醯胺之製造 :

以 N-[3-胺基-2,6-二異丙基苯基]-2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙醯胺取代 N-[3-胺基-2,6-二異丙基苯基]-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺, 經與實施例 60 相同之反應・處理, 獲得淡黃色粉末結晶之目的化合物。

熔點 : 126 - 127°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3271, 2961, 1662, 1499, 1454.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.13-1.22 (6H, m), 1.30-1.39 (6H, m), 2.04 (2H, 五峯, $J = 6.9$ Hz),

2.43 (3H, s), 2.51-2.57 (4H, m), 2.54 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (121)

2.72-2.80 (5H, m), 2.93 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.21 (2H, s),
3.38 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.16-7.31 (4H, m), 7.43 (1H, m),
7.59 (1H, m), 8.76 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 540 (M^+), 70 (100).

元素分析: $C_{29}H_{40}N_4O_2S_2$

計算值: C, 64.41; H, 7.46; N, 10.36.

實測值: C, 64.46; H, 7.48; N, 10.55.

實施例 69

2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥苯基)乙醯胺之製造:

以 2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺取代 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺, 經與實施例 61 相同之反應・處理, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點: 176 - 178°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3263, 2960, 1665, 1496, 1454.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.16 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.34 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),

2.05 (2H, 五峯, $J = 6.9$ Hz), 2.51-2.60 (4H, m),

2.54 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.70-2.77 (4H, m),

2.91 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.16 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),

3.21 (2H, s), 3.38 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.80 (1H, br s),

6.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),

7.22-7.30 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹²²)

8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 510 (M^+), 70 (100).

元素分析: $C_{28}H_{38}N_4O_3S$

計算值: C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97.

實測值: C, 65.66; H, 7.52; N, 10.80.

實施例 70

2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-甲氧基苯基)乙醯胺之製造:

將 2-[4-[3-(苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-羥基苯基)乙醯胺 (150mg, 0.29mmol) 用甲醇 (2ml) 及乙腈 (3ml) 溶解, 加入 N,N-二異丙基乙胺 (227mg, 1.76mmol) 及三甲基甲矽烷基重氮甲烷-己烷溶液 (2.0M, 0.88ml, 1.76mmol) 攪拌 14 小時。將反應液濃縮, 加入碳酸氫鈉水使呈鹼性後用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 7: 3) 精製, 所獲得之粗結晶用乙酸乙酯及己烷再結晶, 獲得無色粉末結晶之目的化合物 31mg (收率 20%)。

熔點: 105 - 107°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3289, 2959, 1663, 1501, 1454.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.29 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),
2.04 (2H, 五峯, $J = 6.9$ Hz), 2.51-2.59 (4H, m),
2.54 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.71-2.78 (4H, m),
2.92 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.19 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹²³)

3.21 (2H, s), 3.38 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.80 (3H, s),
 6.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
 7.22-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.60 (1H, br s).
 EIMS m/z (相對強度): 524 (M^+), 290 (100).

實施例 71

2-[4-[3-(苯并呋唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-[2,6-二異丙基-3-(2-乙氧基乙氧基)苯基]乙醯胺之製造:

在 N-(2,6-二異丙基-3-羥苯基)-2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙醯胺 (180 mg, 0.61 mmol) 之 DMF (3 ml) 溶液加入 2-溴乙基乙醚 (2 ml) 及氟化鉀-氧化鋁載體催化劑 (40 wt%, 355 mg, 2.39 mmol), 在 50℃ 攪拌 3 小時。將催化劑過濾後濾液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 20: 1) 精製, 獲得無色粉末結晶之 N-(2,6-二異丙基-3-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙醯胺 90 mg (收率 42%)。

以下, 以 N-(2,6-二異丙基-3-(2-乙氧基乙氧基)苯基)-2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙醯胺取代 N-(2,6-二異丙基苯基)-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺, 經與實施例 1 相同之反應・處理, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點: 99 - 100℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3267, 2962, 1664, 1501, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(124)

1.32 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.04 (2H, 五峯, $J = 6.9$ Hz),
 2.51-2.59 (4H, m), 2.54 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.70-2.77 (4H, m),
 2.91 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.16 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),
 3.21 (2H, s), 3.38 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
 3.81 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 5.1$ Hz),
 6.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 7.22-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.59 (1H, br s).
 EIMS m/z (相對強度): 582 (M^+), 139 (100).

實施例 72

2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]呋喃-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-羥苯基)乙醯胺之製造:

在碳酸鈉 (51mg, 0.5mmol) 之水 (1ml) 溶液中加入胺磺酸 (1.67mg, 1.0mmol), 加熱溶解後在冰冷下加入亞硝酸鈉 (73mg, 1.1mmol), 滴加濃鹽酸 (0.25ml) 調製成無色之懸濁液。

在氫氧化鈉 (212mg, 5.5mmol) 之水 (1.2ml) 溶液中加入 3,5-二異丙基苯酚 (172mg, 1.0mmol), 加熱溶解後在冰冷下慢慢滴加先前所調製之懸濁液, 在室溫下攪拌 2 小時。在 50℃ 加入亞硫酸氫鈉直至反應液之紅色大致消失為止, 在 80℃ 攪拌 2 小時。反應混合物放冷後濾取析出物, 在減壓下加熱乾燥, 獲得黃色針狀結晶之 4-胺基-3,5-二異丙基苯酚 107mg (收率 58%)。

以下, 以 4-胺基-3,5-二異丙基苯酚取代 2,4,6-三異丙基苯胺, 經與實施例 48 相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (125)

熔點 : 162 - 164°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3307, 2961, 1665, 1499, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.17 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.60 - 2.76 (8H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
2.93 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
5.59 (1H, br s), 6.62 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m),
7.58 (1H, m), 8.47 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 496 (M^+), 97 (100).

元素分析 : $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

計算值 : C, 65.29; H, 7.31; N, 11.28; S, 6.46.

實測值 : C, 65.35; H, 7.42; N, 11.12; S, 6.41.

實施例 73

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(4-乙
醯氧基-2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

將 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N
-(2,6-二異丙基-4-羥苯基)乙醯胺 (149mg, 0.3mmol) 之吡
啶 (1ml) 在冰冷下滴加乙酸酐 (2ml), 在室溫攪拌 3 小時。
反應液加入飽和碳酸氫鈉水中和, 用乙酸乙酯萃取。有機
層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑
。殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑; 氯仿: 甲醇 = 20: 1) 精製
，獲得無色針狀結晶之目的化合物 166mg (收率 100%)。

熔點 : 126 - 129°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3275, 1762, 1664, 1498.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.60 - 2.78 (8H, m),
2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.99 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.22 (2H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹²⁶)

3.49 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.89 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m),
7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 538 (M^+), 276 (100).

元素分析 : $C_{29}H_{38}N_4O_4S \cdot 0.2H_2O$

計算值 : C, 64.23; H, 7.14; N, 10.33.

實測值 : C, 64.22; H, 7.08; N, 10.27.

實施例 74

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-甲磺醯氧基苯基)乙醯胺之製造 :

在 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-羥苯基)乙醯胺 (50mg, 0.1mmol) 之 THF (1ml) 溶液中加入三乙胺 (30mg, 0.3mmol), 接著在冰冷下滴加甲磺醯氯 (34mg, 0.3mmol), 在室溫攪拌 2 小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 19:1) 精製, 獲得無色針狀結晶之目的化合物 47mg (收率 82%)。

熔點 : 115 - 117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3222, 1666, 1497, 1367.

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (12H, d, J = 6.8 Hz), 2.60 - 2.77 (8H, m),
2.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.00 (2H, 七峯, J = 6.8 Hz),
3.14 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.49 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.08 (2H, s),
7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m), 7.59 (1H, m),
8.63 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 574 (M^+), 125 (100).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (127)

元素分析： $C_{28}H_{38}N_4O_5S_2 \cdot 0.3H_2O$

計算值：C, 57.97; H, 6.71; N, 9.66.

實測值：C, 58.06; H, 6.63; N, 9.56.

實施例 75

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-甲氧基苯基)乙醯胺之製造：

在 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-羥苯基)乙醯胺 (99mg, 0.2mmol) 之 DMF (2ml) 溶液中加入氫化鈉 (7mg, 0.3mmol), 在 60℃ 加熱 10 分鐘後在室溫滴加碘甲烷 (43mg, 0.3mmol), 攪拌 30 分鐘。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 5: 3) 精製, 獲得無色針狀結晶之目的化合物 44mg (收率 43%)。

熔點: 115 - 117℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3238, 1662, 1500, 1455.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.20 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.60 - 2.78 (8H, m),

2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),

2.97 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.21 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),

3.81 (3H, s), 6.71 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m),

7.58 (1H, m), 8.45 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 510 (M^+), 276 (100).

元素分析: $C_{28}H_{38}N_4O_5S$

計算值: C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97; S, 6.28.

實測值: C, 65.80; H, 7.63; N, 10.71; S, 6.05.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (128)

實施例 76

2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(4-二乙氧基磷醯氧基)-2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以二乙基磷醯氯取代碘甲烷，經與實施例 75 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點：108 - 109°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 3276, 1673, 1497, 1455.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.19 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.36 (6H, m), 2.60 - 2.78 (8H, m),
2.85 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.97 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.22 (4H, m),
7.02 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m), 7.44 (1H, m),
7.58 (1H, m), 8.53 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 632 (M^+), 482 (100).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$

計算值: C, 58.84; H, 7.17; N, 8.85.

實測值: C, 59.00; H, 7.22; N, 8.79.

實施例 77

2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(-2,6-二異丙基-4-乙氧基羰基甲氧基苯基)乙醯胺之製造：

以溴乙酸乙酯取代碘甲烷，經與實施例 75 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點：118 - 120°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 2939, 1766, 1662, 1499.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

68

五、發明說明 (129)

2.60 - 2.78 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 2.97 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.20 (2H, s),
 3.49 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.29 (2H, q, $J = 7.2$ Hz),
 4.61 (2H, s), 6.73 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m),
 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.48 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 582 (M^+), 363 (100).

元素分析: $C_{31}H_{42}N_4O_5S$

計算值: C, 63.89; H, 7.26; N, 9.61; S, 5.50.

實測值: C, 63.94; H, 7.33; N, 9.57; S, 5.54.

實施例 78

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[-2,6-二異丙基-4-(2-乙氧基乙基)氧苯基]乙醯胺之製造:

以氯乙基乙醚取代碘甲烷, 經與實施例 75 相同之反應處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 92 - 95°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 3296, 1664, 1501, 1455.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.18 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),
 2.60 - 2.78 (8H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 2.96 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.20 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 3.61 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (2H, t, $J = 5.5$ Hz),
 4.13 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.74 (2H, s), 7.22 - 7.31 (2H, m),
 7.44 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.46 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 568 (M^+), 405 (100).

元素分析: $C_{31}H_{44}N_4O_4S$

計算值: C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85; S, 5.64.

實測值: C, 65.42; H, 7.75; N, 9.73; S, 5.68.

實施例 79

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(130)

N-[2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙基]-N'-(2,6-二異丙基苯基)尿素之製造：

在1-(2-羥乙基)哌嗪(2.60g, 20mmol)之乙腈(35ml)溶液中加入碳酸鉀(3.04mg, 20mmol)，在冰冷下滴加氯乙腈(1.51g, 20mmol)。在室溫攪拌30分鐘後在45℃攪拌30分鐘。將反應混合物過濾，濾液在減壓下濃縮，殘渣用矽膠層析法(矽膠100g，展開溶劑：氯仿：氬飽和甲醇=20：1→10：1)精製，獲得4-(氬甲基)哌嗪-1-乙醇3.20g(收率95%)。

將氬化鋁THF溶液(20ml, 20mmol)在氬大氣下在冰冷下加入4-(氬甲基)哌嗪-1-乙醇(1.69g, 10mmol)之THF(20ml)溶液，在室溫攪拌5分鐘後加熱回流90分鐘。將該反應液放冷後在冰冷下用乙醇稀釋，加入1N氬氧化鈉水溶液，在室溫攪拌15分鐘。用寅式塩過濾，濾液在減壓下濃縮，獲得4-(胺甲基)哌嗪-1-乙醇。

4-(胺甲基)哌嗪-1-乙醇之氯仿(20ml)溶液中在室溫滴加異氬酸2,6-二異丙基苯酚(2.03g, 10mmol)之氯仿(20ml)溶液，攪拌5分鐘。將該反應液在減壓下濃縮，殘渣用矽膠層析法(矽膠100g，展開溶劑：氯仿→氯仿：氬飽和甲醇=20：1)精製，獲得N-[2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙基]-N'-(2,6-二異丙基苯基)尿素2.03g(收率54%)。

以下，以N-[2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙基]-N'-(2,6-二異丙基苯基)尿素取代N-(2,6-二異丙基苯基)-2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]乙醯胺，經與實施例1相同之反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(131)

應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點：152 - 153°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3345, 3276, 1633, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.19 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.22-2.38 (10H, m),
2.70 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.25 (2H, q, $J = 5.6$ Hz),
3.30 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.41 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
4.90 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.68 (1H, br s), 7.19-7.35 (5H, m),
7.43 (1H, m), 7.59 (1H, m).

EIMS m/z (相對強度): 509 (M^+), 227 (100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值: C, 65.98; H, 7.71; N, 13.74; S, 6.29.

實測值: C, 65.98; H, 7.63; N, 13.60; S, 6.24.

實施例 80

N-[2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙基]
-N'-(2,6-二異丙基苯基)尿素之製造:

以 2-巯基苯并咪唑取代 2-巯基苯并噁唑，經與實施例
79 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：120 - 122°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3329, 3280, 1632, 1567.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20 (12H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.49-2.53 (10H, m), 2.86-2.89 (2H, m),
3.11-3.15 (2H, m), 3.24-3.39 (4H, m), 4.81 (1H, t, $J = 5.0$ Hz),
5.70 (1H, br s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
7.23 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz),
7.43-7.56 (2H, m).

EIMS m/z (相對強度): 508 (M^+), 156 (100).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (132)

元素分析 : $C_{28}H_{40}N_6OS$

計算值 : C, 66.11; H, 7.92; N, 16.52; S, 6.30.

實測值 : C, 65.87; H, 8.02; N, 16.32; S, 6.26.

實施例 81

N-[2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙基]-N'-(2,6-二異丙基苯基)尿素之製造 :

以 2-巰基苯并噻唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 79 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 147 - 149°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3327, 3260, 1632, 1567.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.18 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.25-2.38 (10H, m),
2.70 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.25 (2H, q, $J = 5.9$ Hz),
3.30 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.46 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
4.91 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 5.67 (1H, br.s), 7.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
7.20 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.26-7.34 (2H, m),
7.42 (1H, td, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz),
7.86 (1H, dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz).

EIMS m/z (相對強度): 525 (M^+), 293 (100).

元素分析 : $C_{28}H_{38}N_6OS_2$

計算值 : C, 63.96; H, 7.48; N, 13.32; S, 12.20.

實測值 : C, 63.82; H, 7.51; N, 13.14; S, 12.27.

實施例 82

N-[2-[4-[2-(7-甲氧基巰基苯并噻唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙基]-N'-(2,6-二異丙基苯基)尿素之製造 :

以 7-甲氧基巰基-2-巰基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (133)

唑，經與實施例 79 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：186 - 188°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3414, 3349, 1718, 1668, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.24-2.37 (10H, m),

2.72 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.25 (2H, q, $J = 5.4 \text{ Hz}$),

3.30 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.44 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),

3.99 (3H, s), 4.88 (1H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 5.67 (1H, br s),

7.20 (1H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$),

7.32 (1H, dd, $J = 8.3, 7.1 \text{ Hz}$), 7.35 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$),

7.77 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$), 7.88 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$).

EIMS m/z (相對強度): 567 (M^+), 146 (100).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值: C, 63.47; H, 7.28; N, 12.34; S, 5.65.

實測值: C, 63.53; H, 7.25; N, 12.10; S, 5.59.

實施例 83

N-[2-[4-[2-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]乙基]-N'-(2,6-二異丙基苯基)尿素之製造:

以 2-巰基噁唑并[4,5-b]吡啶取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 79 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 175 - 176°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 3313, 1660, 1541.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

五、發明說明(134)

1.19 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.25-2.38 (10H, m),
 2.73 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.25 (2H, q, $J = 6.1$ Hz),
 3.30 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
 4.90 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 5.69 (1H, br s),
 7.18 (1H, dd, $J = 8.1, 4.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
 7.21 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz),
 7.69 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz).
 EIMS m/z (相對強度): 510 (M^+), 97 (100).

元素分析: $C_{27}H_{38}N_6O_2S$

計算值: C, 63.50; H, 7.50; N, 16.46; S, 6.28.

實測值: C, 63.63; H, 7.50; N, 16.16; S, 6.21.

實施例 84

4-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)丁醯胺之製造:

在 2,6-二異丙基苯胺 (1.77g, 10mmol) 之氯仿 (30ml) 溶液中加入三乙胺 (1.11g, 11mmol), 接著在冰冷下慢慢滴加 4-溴丁酸溴 (1.95g, 10.5mmol), 進行反應 20 分鐘。反應液用水稀釋, 用氯仿萃取。有機層依次用 0.5N HCl、水、碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 120g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 7: 1 → 5: 1) 精製, 所獲得之粗結晶用己烷-丙酮再結晶, 獲得無色針狀結晶之 4-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)丁醯胺 2.06g (收率 63%)。

在該醯胺 (655mg, 2mmol) 及 1-[2-(苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪·2 三氟乙酸鹽 (983mg, 2mmol) 之乙腈 (15ml) 溶液中加入碳酸鉀 (1.11g, 8mmol), 在室溫攪拌 7 小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(135)

。將反應液過濾，濾液在減壓下濃縮。殘渣用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法(矽膠75g，展開溶劑：氯仿：甲醇=25：1→氯仿：氬飽和甲醇=10：1)精製，所獲得之粗結晶用丙酮-乙醚-己烷再結晶，獲得無色結晶之目的化合物117mg(收率12%)。

熔點：134-136°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3290, 1652, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.12 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.77-1.82 (2H, m),

2.34-2.41 (6H, m), 2.50-2.52 (6H, m), 2.75 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

3.08 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.46 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

7.10 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$),

7.25-7.32 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.72 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 508 (M^+ , 100).

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值: C, 68.47; H, 7.92; N, 11.01; S, 6.30.

實測值: C, 68.31; H, 8.03; N, 11.25; S, 6.26.

實施例 85

2-[4-[2-(7-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

將2-三氟甲基苯酚(4.86g, 30mmol)之乙腈(60ml)溶液在0°C滴加由乙酸酐(3.30g, 33mmol)及發煙硝酸(2.05g, 33mmol)在0°C混合所獲得之硝酸乙醯酯，攪拌10分鐘。反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(136)

析法(矽膠 60g, 展開溶劑; 己烷: 二氯甲烷 = 5: 1)精製, 獲得淡黃色結晶之 2-硝基-6-三氟甲基苯酚 2.1g (收率 33%)。

在所獲得之硝基體 (2.0g, 9.65mmol) 之乙醇 (60ml) 溶液中加入 10% 鈀碳催化劑 (1.0g), 在氫氣下, 於室溫攪拌 5 小時。反應完成後反應液用寅式塩過濾, 將濾液濃縮, 獲得淡黃色結晶之 2-胺基-6-三氟甲基苯酚 1.70g (收率 99%)。

在該胺基苯酚 (1.70g, 9.6mmol) 之乙醇 (30ml) 溶液中加入二硫代碳酸 O-乙基鉀 (1.68g, 11mmol), 加熱回流 16 小時後除去溶劑。殘渣用水溶解, 加入 2N 塩酸使 pH 值為 3~4, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食塩水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 60g, 展開溶劑; 己烷: 丙酮 = 5: 1) 精製, 獲得淡褐色結晶之 2-巰基-7-三氟甲基苯并呋唑 1.78g (收率 81%)。

以下, 以 2-巰基-7-三氟甲基苯并呋唑取代 2-巰基苯并呋唑, 經與實施例 1 相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 135 - 137°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3229, 1664, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.64-2.68 (4H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (137)

2.71-2.75 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 3.00 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.21 (2H, s),
 3.50 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.18 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz),
 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.59 (1H, br s),
 EIMS m/z (相對強度): 548 (M^+), 261 (100).

元素分析: $C_{28}H_{35}F_3N_4O_2S$

計算值: C, 61.30; H, 6.43; N, 10.21; F, 10.39.

實測值: C, 61.31; H, 6.41; N, 10.15; F, 10.16.

實施例 86

2-[4-[2-(7-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-甲氧基苯基)乙醯胺之製造:

在 1-(2-羥乙基)哌嗪 (1.43g, 11mmol) 及 2-溴-N-(2,6-二異丙基-4-羥苯基)乙醯胺之乙腈 (50ml) 溶液中加入碳酸鉀 (1.52g, 11mmol), 在室溫攪拌 12 小時。反應液用水稀釋, 用氯仿萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。粗結晶用丙酮及己烷再結晶, 獲得無色針狀結晶之 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-羥苯基)乙醯胺 2.5g (收率 69%)。

在該乙醯胺體 (640mg, 1.76mmol) 之甲醇及乙腈 (1:4) 之混合溶液 (10ml) 中滴加 N,N-二異丙基乙胺 (0.43ml, 2.46mmol) 及三甲基甲磺醯基重氮甲烷 (1.23ml, 2.46mmol), 攪拌 12 小時。在除去溶劑所獲得之殘渣中加入 2N 氫氧化鈉, 使呈鹼性, 用氯仿萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 獲得無色結晶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (138)

之 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-甲氧基苯基)乙醯胺 550mg (收率 83%)。

以該乙醯胺取代 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例 85 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點：122 - 123°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3471, 3266, 2961, 1633, 1603.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (12H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.64-2.69 (4H, m), 2.69-2.74 (4H, m),
2.86 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.97 (2H, 七峯, $J = 7.0$ Hz),
3.19 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.81 (3H, s),
6.71 (2H, s), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
7.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.45 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 578 (M^+), 111 (100).

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$

計算值: C, 60.19; H, 6.44; N, 9.68; F, 9.85.

實測值: C, 60.43; H, 6.49; N, 9.63; F, 9.57.

實施例 87

2-[4-[2-(7-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺之製造:

以 2-溴-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺取代 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例 85 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (139)

熔點 : 115 - 117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3441, 3294, 1665, 1526, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.33 (6H, d, $J = 7.1$ Hz),
2.64-2.69 (4H, s), 2.72-2.76 (4H, m),
2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.99 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),
3.22 (2H, s), 3.25 (1H, 七峯, $J = 7.1$ Hz), 3.50 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
7.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz),
7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.80 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 593 (M^+), 375 (100).

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值 : C, 56.65; H, 5.77; N, 11.80.

實測值 : C, 56.66; H, 5.85; N, 11.75.

實施例 88

2-[4-[2-(7-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基)乙醯胺之製造 :

以 2-溴-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-吡啶-3-基]乙醯胺取代 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺, 經與實施例 85 相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 153 - 155°C(d.)

IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 3280, 1653, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.42 (3H, s), 2.50 (3H, m), 2.52 (3H, s), 2.65-2.70 (4H, m),
2.73-2.78 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.19 (2H, s),
3.50 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.67 (1H, s), 7.37 (1H, t, $J = 7.8$ Hz),
7.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.55 (1H, br s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁴⁰)

EIMS m/z (相對強度): 571 (M^+), 354 (100).

元素分析 : $C_{24}H_{28}F_3N_5O_2S_3$

計算值 : C, 50.42; H, 4.94; N, 12.25.

實測值 : C, 50.49; H, 4.98; N, 12.14.

實施例 89

2-[4-[2-(7-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造 :

以 2-溴-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺取代 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺, 經與實施例 85 相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 107 - 108°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 3298, 1702, 1505.

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ :

1.32 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
2.47 (3H, s), 2.64-2.71 (4H, m), 2.73-2.79 (4H, m),
2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.93 (2H, q, $J = 7.3$ Hz),
3.16 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.19 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
6.70 (1H, s), 7.37 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.52 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 599 (M^+), 538 (100).

元素分析 : $C_{26}H_{32}F_3N_5O_2S_3$

計算值 : C, 52.07; H, 5.38; N, 11.68.

實測值 : C, 52.16; H, 5.43; N, 11.59.

實施例 90

2-[4-[2-(7-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁴¹)

造：

以 2-溴-N-[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺取代 2-溴-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例 85 相同之反應・處理，獲得黃色非結晶之目的化合物。
IR (KBr) cm^{-1} : 3434, 3312, 1702, 1506.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1.35 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.36 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.46 (3H, s), 2.65-2.71 (4H, m), 2.73-2.80 (4H, m),
2.87 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.18 (2H, s), 3.50 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
3.51 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.02 (1H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.75 (1H, s),
7.37 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.47 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$),
7.76 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.51 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 627 (M^+), 111 (100).

實施例 91

2-[4-[3-(7-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]高哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

以 2-巰基-7-三氟甲基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑，經與實施例 13 相同之反應・處理，獲得淡黃色結晶之目的化合物。

熔點：77 - 79°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3447, 3276, 1661, 1503.¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.89 (2H, 五峯, $J = 5.9 \text{ Hz}$),
2.02 (2H, 五峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.68 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
2.74-2.78 (4H, m), 2.92-2.96 (4H, m), 3.02 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
3.35 (2H, s), 3.39 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁴²)

7.28 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.8$ Hz),
7.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
8.77 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 576 (M^+), 153 (100).

元素分析: $C_{30}H_{39}F_3N_4O_2S$

計算值: C, 62.48; H, 6.82; N, 9.71; F, 9.88.

實測值: C, 62.56; H, 6.85; N, 9.69; F, 9.71.

實施例 92

2-[4-[2-(7-乙醯基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]
乙基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

在 3-胺基-2-羥基乙醯苯 (113mg, 0.75mmol) 之乙醇 (10ml) 溶液中加入二硫代碳酸 O-乙基鉀 (241mg, 1.5mmol), 加熱回流 16 小時。將反應液濃縮, 加入水 (20ml), 用稀鹽酸使 pH 值為 3~4。濾取析出物, 在減壓下加熱乾燥, 獲得褐色固體之 7-乙醯基-2-羥基苯并噁唑 134mg (收率 92%)。

以下, 以 7-乙醯基-2-羥基苯并噁唑取代 2-羥基苯并噁唑, 經與實施例 1 相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 137 - 139°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3432, 3291, 2961, 1688, 1505.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.64-2.69 (4H, m),
2.73-2.77 (4H, m), 2.78 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
3.01 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.23 (2H, s), 3.53 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (143)

7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz),
 7.37 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),
 7.82 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.60 (1H, br s).
 EIMS m/z (相對強度): 522 (M^+), 314 (100).

元素分析: $C_{29}H_{38}N_4O_3S$

計算值: C, 66.64; H, 7.33; N, 10.72; S, 6.13.

實測值: C, 66.57; H, 7.34; N, 10.70; S, 6.19.

實施例 93

2-[4-[2-(7-乙醯基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-
 -N-(2,6-二異丙基-4-甲氧基苯基)乙醯胺之製造:

以 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-
 甲氧基苯基)乙醯胺取代 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(
 2,6-二異丙基苯基)乙醯胺, 經與實施例 92 相同之反應。
 處理, 獲得淡黃色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 185 - 186°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3454, 3270, 2961, 1686, 1657.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.19 (12H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.43 (3H, s), 2.65-2.69 (4H, m),
 2.72-2.77 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.7$ Hz),
 2.98 (2H, 七峯, $J = 7.0$ Hz), 3.21 (2H, s), 3.53 (2H, t, $J = 6.7$ Hz),
 3.81 (3H, s), 6.71 (2H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 8.0, 7.8$ Hz),
 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.46 (1H, br s).
 EIMS m/z (相對強度): 552 (M^+), 318 (100).

實施例 94

2-[4-[3-(7-乙醯基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]高哌嗪-1-
 基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (144)

以 7-乙醯基-2-巰基苯并呋唑取代 2-巰基苯并呋唑，
經與實施例 13 相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化
合物。

熔點：86 - 88°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 3303, 2960, 1687, 1658.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.87-1.93 (2H, m),
2.00-2.06 (2H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 2.46-2.78 (7H, m),
2.92-2.96 (4H, m), 3.03 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.35 (2H, s),
3.41 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$),
7.28 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.37 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$),
7.77 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$),
8.75 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 550 (M^+), 84 (100).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$.

計算值: C, 67.61; H, 7.69; N, 10.17; S, 5.82.

實測值: C, 67.37; H, 7.62; N, 10.18; S, 5.73.

實施例 95

2-[4-[2-(7-第三-丁基苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

將 2-第三-丁基苯酚 (2.00 g, 13.3 mmol) 之乙腈 (30 ml)
溶液在 -20°C 滴加由乙酸酐 (1.35 g, 13.3 mmol) 及發煙硝酸
(13.3 mmol) 在 0°C 混合所獲得之硝酸乙醯酯，攪拌 5 分鐘
。反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和
食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠
層析法 (矽膠 60 g, 展開溶劑: 己烷: 丙酮 = 3: 1) 精製，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁴⁵)

獲得黃色結晶之2-第三-丁基-6-硝基苯酚600mg(收率23%)

。

在該硝基苯酚(316mg, 1.62mmol)之乙醇(20ml)溶液中加入10%鉀碳催化劑(250mg), 在氫氣下, 於室溫攪拌12小時。反應液用寅式塩過濾, 在減壓下除去濾液, 獲得紅色結晶之2-胺基-6-第三-丁基苯酚260mg(收率97%)。在該胺基苯酚(227mg, 1.37mmol)之乙醇(10ml)溶液中加入二硫代碳酸O-乙基鉀(242mg, 1.51mmol), 加熱回流8小時。放冷後在減壓下除去溶劑, 所獲得之殘渣用水溶解, 用濃塩酸使呈酸性後用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食塩水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法(矽膠20g, 展開溶劑; 己烷: 丙酮 = 4: 1)精製, 獲得無色結晶之7-第三-丁基-2-巰基苯并呋啞124mg(收率44%)。

以下, 以7-第三-丁基-2-巰基苯并呋啞取代2-巰基苯并呋啞, 經與實施例1相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 138 - 140°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 3286, 2961, 1664, 1503.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.46 (9H, s), 2.63-2.68 (4H, m),

2.73-2.77 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),

3.00 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, s),

3.49 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$),

7.18-7.23 (3H, m), 7.29 (1H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (146)

7.44 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.61 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 536 (M^+), 263 (100).

元素分析: $C_{31}H_{44}N_4O_2S$

計算值: C, 69.37; H, 8.26; N, 10.44.

實測值: C, 60.53; H, 8.21; N, 10.41.

實施例 96

2-[4-[2-(7-第三-丁基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基)乙醯胺之製造:

以 7-第三-丁基-2-巰基苯并噁唑取代 2-巰基-7-三氟甲基苯并噁唑，經與實施例 89 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 115 - 117°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3327, 1699, 1504, 1479.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.32 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),

1.46 (9H, s), 2.47 (3H, s), 2.65-2.70 (4H, m),

2.76-2.81 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),

2.93 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.16 (2H, q, $J = 7.3$ Hz),

3.20 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),

6.70 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),

7.21 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),

8.54 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 587 (M^+), 381 (100).

實施例 97

2-[4-[2-(5-氯-7-異丙基-4-甲基苯并噁唑-2-基硫基)乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (147)

基]吡嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

將4-氯-2-異丙基-5-甲基苯酚(1.84g, 10mmol)之乙腈(20ml)溶液在0℃滴加由乙酸酐(1.12g, 11mmol)及發煙硝酸(693mg, 11mmol)在0℃混合所獲得之硝酸乙醯酯，攪拌50分鐘。反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法(矽膠80g，展開溶劑；己烷：二氯甲烷=30：1→10：1)精製，獲得淡黃色結晶之4-氯-6-異丙基-3-甲基-2-硝基苯酚1.88g(收率83%)。

將該硝基體(1.88g, 8.18mmol)之乙酸(30ml)溶液在冰冷下每次少量地加入鋅(6.4g, 98mmol)。攪拌1小時後反應液加入乙酸乙酯稀釋，將混合物過濾。濾液用碳酸鈉水中和，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後除去溶劑，獲得淡黃色油狀物之2-胺基-4-氯-6-異丙基-3-甲基苯酚1.63g(收率99%)。

在該胺基苯酚(1.60g, 8.0mmol)之乙醇(30ml)溶液中加入二硫代碳酸O-乙基鉀(1.60g, 10mmol)，加熱回流16小時後除去溶劑。殘渣用水溶解，加入2N鹽酸使pH值為3-4，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法(矽膠70g，展開溶劑；己烷：丙酮=7：1)精製，將所獲得之白色固體物用乙酸乙酯及己烷再結晶，獲得無色針狀結晶之5-氯-7-異丙基-2-巰基-4-甲基苯并噁唑1.28g(收率66%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (148)

熔點 : 162 - 163°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3436, 3290, 2963, 1660, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.33 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),
2.52 (3H, s), 2.64-2.70 (4H, m), 2.73-2.77 (4H, m),
2.85 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.01 (2H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),
3.22 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.23 (2H, s),
3.48 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz),
7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.61 (1H, br s).

EIMS m/z (相 對 強 度): 570 (M^+), 330 (100).

元素分析 : $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$

計算值 : C, 65.18; H, 7.59; N, 9.81.

實測值 : C, 65.19; H, 7.59; N, 9.83.

實施例 98

2-[4-[2-(4,5,6-三甲氧基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造 :

在碳酸鈉 (318mg, 3.0mmol) 之水 (5ml) 溶液中加入胺磺酸 (1.0g, 6.0mmol), 加熱溶解後在冰冷水加入亞硝酸鈉 (414mg, 6.0mmol) 之水 (1ml) 溶液, 滴加濃鹽酸 (1.25ml) 調製成無色之懸濁液。

在氫氧化鈉 (1.1g, 27.5mmol) 之水 (6ml) 溶液中加入 3,4,5-三甲氧基苯酚 (921mg, 6.0mmol), 加熱溶解後在冰冷下慢慢滴加先前所調製之懸濁液, 在室溫下攪拌 1.5 小時。在 50°C 加入亞硫酸氫鈉至反應液之紅色大致消失為止。反應液放冷後用乙醚萃取 3 次, 用乙酸乙酯萃取 1 次。

有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鎂乾燥後除去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (149)

溶劑，獲得2-胺基-3,4,5-三甲氧基苯酚之粗生成物640mg (收率64%)。

在該胺基苯酚(199mg, 1.0mmol)之乙醇(5ml)溶液中加入二硫代碳酸O-乙基鉀(321mg, 2.0mmol)，加熱回流16小時後。將反應液濃縮，加入水(30ml)，用稀鹽酸使pH值為3~4。濾取析出物，在減壓下加熱乾燥，用甲醇、乙醚及己烷再結晶，獲得紅紫色針狀結晶之2-巰基-4,5,6-三甲氧基苯并噁唑155mg(收率64%)。

以2-巰基-4,5,6-三甲氧基苯并噁唑取代2-巰基苯并噁唑，經與實施例1相同之反應・處理，獲得無色結晶之目的化合物。

熔點：126 - 129°C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 3254, 2960, 1663, 1486.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.62-2.67 (4H, m),

2.72-2.77 (4H, m), 2.83 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),

3.00 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, s),

3.43 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s),

4.32 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$),

7.29 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.59 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 570 (M^+), 126 (100).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$.

計算值: C, 63.13; H, 7.42; N, 9.82; S, 5.62.

實測值: C, 63.01; H, 7.35; N, 9.64; S, 5.51.

實施例 99

2-[4-[2-(6,7-雙(甲氧基羰基)苯并噁唑-2-基硫基]乙基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (150)

哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造：

將3-羥基苯二甲酸二甲酯(3.8g, 18mmol)之乙腈(60ml)溶液在0℃滴加由乙酸酐(3.6g, 36mmol)及發煙硝酸(2.16g, 36mmol)在0℃混合所獲得之硝酸乙醯酯，攪拌40分鐘。反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。獲得黃色固體物之3-羥基-4-硝基苯二甲酸二甲酯及3-羥基-6-硝基苯二甲酸二甲酯為3：2之混合物4.34g(收率94%)，該混合物不經分離精製而使用下列之反應。

在所獲得之硝基體(4.3g, 16.8mmol)之乙酸乙酯(60ml)溶液中加入10%鈀碳催化劑(2.5g)，在氫氣下，於室溫攪拌3小時。反應液用寅式塩過濾，將濾液濃縮。殘渣用甲醇(50ml)溶解，加入二硫代碳酸O-乙基鉀(1.76g, 11.0mmol)，加熱回流16小時，放冷後在減壓下除去溶劑。殘渣用2N塩酸稀釋使呈酸性，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用乙醚再結晶，獲得黃色結晶之6,7-雙(甲氧基羰基)-2-羥基苯并喹啉1.61g(收率60%)。

以6,7-雙(甲氧基羰基)-2-羥基苯并喹啉取代2-羥基苯并喹啉，經與實施例1相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點：186 - 187℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3312, 2963, 1733, 1718, 1660.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (151)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.60-2.78 (8H, m),
 2.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz),
 3.21 (2H, s), 3.50 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz),
 7.28 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.59 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 596 (M^+), 330 (100).元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$

計算值: C, 62.40; H, 6.76; N, 9.39; S, 5.37.

實測值: C, 62.21; H, 6.76; N, 9.37; S, 5.40.

實施例 100

2-[4-[2-(6,7-雙(甲氧基甲基)苯并噁唑-2-基硫基]乙基]
 吡嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

在 3-羥基苯二甲酸酐 (5.0g, 30.5mmol) 之二氯乙烷 (60ml) 溶液中加入 N,N-二異丙基乙胺 (4.39g, 34.0mmol), 在冰水冷卻下滴加氯甲基甲醚 (2.57g, 32.0mmol), 使回到室溫, 攪拌 1 小時。再加入 N,N-二異丙基乙胺 (2.20g, 17.0mmol) 及氯甲基甲醚 (1.28g, 16.0mmol), 攪拌 1 小時。反應後除去溶劑, 殘留物用水稀釋, 用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑, 獲得無色油狀物之 3-甲氧基甲氧基基苯二甲酸酐 6.3g (收率 99%)。

接著, 將 3-甲氧基甲氧基基苯二甲酸酐 (3.0g, 14.4mmol) 之無水四氫呋喃 (100ml) 溶液在冰水冷卻下每次少量地加入氫化鋰鋁 (1.14g, 30.0mmol), 使回到室溫, 攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (152)

12小時。反應液用乙醚(300ml)稀釋，加入飽和氯化銨水(3ml)，攪拌1小時。反應液用無水硫酸鎂乾燥後用寅式塩過濾，將濾液濃縮，獲得無色油狀物之3-甲氧基甲氧基-1,2-苯二甲醇1.71g(收率60%)。

接著，將所獲得之二醇(714mg, 3.6mmol)之二甲基甲醯胺(10ml)溶液在冰水冷卻下加入氫化鈉(384mg, 8.0mmol)，攪拌15分鐘。接著加入碘甲烷(1.13g, 8.0mmol)，使回到室溫，攪拌1小時。反應液用飽和氯化銨水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食塩水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑，獲得無色油狀物之1,2-雙(甲氧基甲基)-3-甲氧基甲氧基苯810mg(收率99%)。

其次，在所獲得之甲氧基甲醚體(810mg)之四氫呋喃(12ml)溶液中加入2N塩酸(8ml)，在室溫攪拌12小時。反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食塩水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法(矽膠20g，展開溶劑：己烷：丙酮=10：1)精製，獲得無色油狀物之2,3-雙(甲氧基甲基)苯酚480mg(收率73%)。

將2,3-雙(甲氧基甲基)苯酚(483mg, 2.65mmol)之乙腈(5ml)溶液在0℃滴加由乙酸酐(306mg, 3.0mmol)及發煙硝酸(189mg, 3.0mmol)在0℃混合所獲得之硝酸乙醯酯，攪拌40分鐘。反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食塩水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑，獲得黃色固體物之2,3-雙(甲氧基甲基)-6-硝基-苯酚及2,3-雙(甲氧基甲基)-4-硝基-苯酚為2：1之混合物329mg(收

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(153)

率 54%)，該混合物不經分離精製而使用下列之反應。

將該硝基體 (329mg, 1.44mmol) 之乙酸 (5ml) 溶液在冰冷下每次少量地加入鋅 (1.13g, 17mmol)。攪拌 40 分鐘後反應液加入乙酸乙酯稀釋，將混合物過濾。濾液用碳酸鈉水中和，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後除去溶劑，獲得油狀物之 2-胺基-5,6-雙(甲氧基甲基)苯酚及 4-胺基-2,3-雙(甲氧基甲基)苯酚為 2:1 之混合物 276mg (收率 89%)，該混合物不經分離精製而使用下列之反應。

將該胺基苯酚 (276mg, 1.29mmol) 用乙醇 (10ml) 溶解，加入二硫代碳酸 O-乙基鉀 (228mg, 1.42mmol)，加熱回流 16 小時。放冷後在減壓下除去溶劑。在殘渣中加入 2N 鹽酸使呈酸性，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑：己烷：丙酮 = 5:3) 精製，獲得淡褐色固體物之 6,7-雙(甲氧基甲基)-2-巰基苯并呋唑 182mg (收率 59%)。

以 6,7-雙(甲氧基甲基)-2-巰基苯并呋唑取代 2-巰基苯并呋唑，經與實施例 1 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 96 - 97°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2961, 1662, 1506, 1125.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (154)

1.20 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.60-2.78 (8H, m),
 2.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz),
 3.22 (2H, s), 3.40 (6H, s),
 3.48 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.63 (2H, s),
 4.74 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J = 7.6$ Hz),
 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),
 7.49 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 568 (M^+), 330 (100).

元素分析: $C_{31}H_{44}N_4O_4S$

計算值: C, 65.46; H, 7.80; N, 9.85.

實測值: C, 65.41; H, 7.75; N, 9.71.

實施例 101

2-[4-[2-[6,7-雙(甲氧基甲基)苯并噁唑-2-基硫基]乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造:

以 6,7-雙(甲氧基甲基)-2-巰基苯并噁唑取代 2-巰基-7-三氟甲基苯并噁唑, 經與實施例 89 相同之反應・處理, 獲得淡黃色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 118 - 120°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3334, 2926, 1699, 1561, 1501.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ :

1.32 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.47 (3H, s),
 2.64-2.69 (4H, m), 2.75-2.88 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
 2.93 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.15 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.20 (2H, s),
 3.40 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.64 (2H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (155)

4.77 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.3$ Hz),
7.50 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.53 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 619 (M^+), 381 (100).

元素分析: $C_{29}H_{41}N_5O_4S_3$

計算值: C, 56.19; H, 6.67; N, 11.30.

實測值: C, 56.27; H, 6.67; N, 11.19.

實施例 102

2-[4-[2-(7-羥甲基苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]
-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

將 2-巰基-7-甲氧基羰基苯并呋唑 (1.1g, 5.0 mmol) 之 THF (20 ml) 溶液, 在氬氣下, 於 -78°C 慢慢滴加 1.0M 氫化二異丁基鋁-甲苯溶液 (10 ml), 攪拌 30 分鐘。再於相同之溫度慢慢滴加 1.0M 氫化二異丁基鋁-甲苯溶液 (5 ml), 攪拌 30 分鐘。於冷卻下在反應液中加入稀鹽酸將過剩之氫化二異丁基鋁分解, 用乙酸乙酯萃取。有機層用稀鹽酸、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。所獲得之粗生成物用己烷、丙酮及甲醇再結晶, 獲得無色針狀結晶之 7-羥甲基-2-巰基苯并呋唑 848 mg (收率 94%)。

以下, 以 7-羥甲基-2-巰基苯并呋唑取代 2-巰基苯并呋唑, 經與實施例 1 相同之反應・處理, 獲得無色結晶之目的化合物。

熔點: $138 - 139^\circ\text{C}$

IR (KBr) cm^{-1} : 3331, 2962, 1657, 1507, 1427.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

1.13 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.55 - 2.65 (8H, m), 2.79 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁵⁶)

3.05 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.11 (2H, s), 3.47 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 4.74 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.90 (1H, t, $J = 5.5$ Hz),
 7.12 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (1H, t, $J = 7.6$ Hz),
 7.26 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz),
 7.45 (1H, dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz), 8.77 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 510 (M^+), 316 (100).

元素分析: $C_{28}H_{38}N_4O_3S$

計算值: C, 65.85; H, 7.50; N, 10.97.

實測值: C, 65.77; H, 7.64; N, 10.84.

實施例 103

2-[4-[2-[7-(吡啶-3-基)苯并噁唑-2-基硫基]乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

在 2-[4-[2-(7-乙醯基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺 (214mg, 0.4mmol) 之 DMF (15ml) 溶液中滴加二甲基甲醯胺二甲醇縮乙醛 (146mg, 1.2mmol), 在 80℃ 攪拌 4 小時。反應液放冷後用乙酸乙酯萃取, 有機層用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑, 獲得 2-[4-[2-[7-(3-二甲胺基丙烯醯基)苯并噁唑-2-基硫基]乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之粗生成物 245mg。

在烯胺體 (245mg, 0.4mmol) 之甲醇 (6ml) 溶液中加入乙酸 (123mg, 2.05mmol)、聯氨-水合物 (102mg, 2.05mmol), 在室溫攪拌 15 小時。將反應液濃縮, 用乙酸乙酯萃取, 有機層用水、飽和食鹽水洗淨, 用硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 己烷: 丙酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (157)

= 5 : 3) 精製，獲得無色針狀結晶之目的化合物 129mg (收率 58%)。

熔點：181 - 183°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3262, 2960, 2360, 1655, 1500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.60 - 2.76 (8H, m),
2.87 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.01 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.23 (2H, s),
3.53 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$),
7.19 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$),
7.34 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}$),
7.68 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2 \text{ Hz}$),
8.62 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 546 (M^+), 342 (100).

元素分析: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$

計算值: C, 65.91; H, 7.01; N, 15.37.

實測值: C, 65.89; H, 7.06; N, 15.22.

實施例 104

2-[4-[2-(7-硝基苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

在 3-硝基水楊酸 (10g, 54.6mmol) 之 DMF (100ml) 溶液中加入碳酸鉀 (16.6g, 120.1mmol)，滴加苄基溴 (14.3ml, 120.1mmol)。在 80°C 攪拌 12 小時，反應液用水稀釋，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑，獲得褐色油狀物之 2-苄氧基-3-硝基苯甲酸苄酯 16.1g (收率 81%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (158)

在該苄基酯體 (4.42g, 12.2mmol) 之乙醇 (30ml) 懸濁液中加入氫氧化鉀 (1.37g, 24.4mmol) 水溶液，在 50℃ 攪拌 2 小時。反應液用水稀釋，用乙醚洗淨後用 2N 鹽酸使呈酸性，用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 90g, 展開溶劑；己烷：丙酮：乙酸 = 25：25：1) 精製，所獲得之粗結晶用丙酮及己烷再結晶，獲得無色結晶之 2-苄氧基-3-硝基苯甲酸 2.1g (收率 63%)。

將該苯甲酸 (2.1g, 7.69mmol) 之第三-丁醇 (70ml) 溶液在冰冷下滴加三乙胺 (3.2ml, 23.1mmol) 及二苯基疊氮磷鹽 (1.7ml, 7.69mmol)，加熱回流 1 小時。反應液用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用 2N 氫氧化鈉水溶液、2N 鹽酸、水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 90g, 展開溶劑；己烷：丙酮 = 5：1) 精製，獲得淡黃色油狀物之 N-第三-丁氧基羰基-2-苄氧基-3-硝基苯胺 1.61g (收率 61%)。

在該苯胺體 (1.41g, 4.1mmol) 之三氟乙酸溶液 (30ml) 滴加苯甲硫醚 (4.8ml, 4. mmol)，在室溫攪拌 15 分鐘。反應液用水稀釋，用 2N 氫氧化鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水中和，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 30g, 展開溶劑；己烷：丙酮 = 3：1) 精製，獲得紅紫色結晶之 2-胺基-6-硝基苯酚 430mg (收率 68%)。

在該苯酚體 (430mg, 2.8mmol) 之乙醇 (30ml) 溶液中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (159)

加入二硫代碳酸 O-乙基鉀 (497mg, 3.1mmol), 加熱回流 12 小時。反應液用水稀釋, 用 2N 鹽酸使呈酸性, 用乙醚萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 30g, 展開溶劑; 氯仿: 甲醇 = 10: 1) 精製, 獲得黃色結晶之 2-巰基-7-硝基苯并噁唑 381mg (收率 69%)。

以 2-巰基-7-硝基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑, 經與實施例 1 相同之反應・處理, 獲得淡黃色針狀結晶之目的化合物。

熔點 : 153 - 155°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 3226, 1662, 1532, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.21 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.65-2.70 (4H, m),

2.72-2.76 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

3.00 (2H, 七峯, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.22 (2H, s),

3.54 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$),

7.29 (1H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.43 (1H, t, $J = 8.3 \text{ Hz}$),

7.88 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0 \text{ Hz}$),

8.60 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 525 (M^+), 125 (100).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

計算值: C, 61.69; H, 6.71; N, 13.32.

實測值: C, 61.77; H, 6.79; N, 13.16.

實施例 105

2-[4-[2-(7-硝基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-甲氧基苯基)乙醯胺之製造:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁶⁰)

以 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-4-甲氧基苯基)乙醯胺取代 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例 104 相同之反應處理，獲得淡黃色針狀結晶之目的化合物。

熔點：165 - 166°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3271, 2963, 1659, 1600, 1534.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

1.19 (12H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.65-2.71 (4H, m), 2.71-2.76 (4H, m),

2.88 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.97 (2H, 七峰, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

3.20 (2H, s), 3.54 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.81 (3H, s),

6.71 (2H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 7.9 \text{ Hz}$),

7.88 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$),

8.45 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 555 (M^+), 70 (100).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$

計算值: C, 60.52; H, 6.71; N, 12.60.

實測值: C, 60.49; H, 6.71; N, 12.58.

實施例 106

2-[4-[2-(7-硝基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造:

以 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺取代 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例 104 相同之反應處理，獲得淡黃色非結晶之目的化合物。

熔點: 50 - 52°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 2929, 2817, 1699, 1532.

¹H-NMR (CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (161)

1.33 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (3H, t, $J = 7.4$ Hz),
 2.47 (3H, s), 2.64-2.70 (4H, m), 2.72-2.77 (4H, m),
 2.88 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.93 (2H, q, $J = 7.3$ Hz),
 3.54 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.16 (2H, q, $J = 7.4$ Hz),
 3.19 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.4, 7.9$ Hz),
 7.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
 8.52 (1H, br s).

實施例 107

2-[4-[2-(7-硝基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N
 -[2,4-雙(異丙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造：

以 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(異丙硫基)
)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺取代 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-
 基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例 104 相同
 之反應・處理，獲得淡黃色非結晶之目的化合物。

熔點：57 - 59°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3299, 2962, 2818, 1702, 1559.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.35 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.36 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.46 (3H, s),
 2.64-2.69 (4H, m), 2.72-2.76 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
 3.18 (2H, s), 3.50 (1H, 七峯, $J = 6.7$ Hz), 3.55 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
 4.02 (1H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 6.75 (1H, s),
 7.43 (1H, dd, $J = 8.3, 7.9$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7.9$ Hz),
 8.06 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.50 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 604 (M $^+$), 409 (100).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (162)

實施例 108

2-[4-[2-(7-硝基苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺之製造：

以 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-硝基苯基)乙醯胺取代 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺，經與實施例 104 相同之反應・處理，獲得淡黃色非結晶之目的化合物。

熔點：70-72°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2966, 2820, 1683, 1530.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.22 (6H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 1.32 (6H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$) 2.60 - 2.85 (8H, m),
2.89 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.99 (1H, 七峯, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.23 (2H, s),
3.26 (1H, 七峯, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.54 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
7.30 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 8.0 \text{ Hz}$),
7.48 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
8.07 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.79 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 570 (M⁺), 321 (100).

實施例 109

2-[4-[2-(5-氯-7-異丙基-4-甲基苯并呋唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製造：

以 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-[2,4-雙(乙硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺取代 2-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-N-[2,6-二異丙基苯基]乙醯胺，經與實施例 97 相同之反應・處理，獲得無色針狀結晶之目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (163)

熔點：120 - 122°C

IR (淨) cm^{-1} : 3301, 2968, 1690, 1481, 1216.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.32 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.33 (6H, d, $J = 6.8$ Hz),

1.35 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.47 (3H, s),

2.66-2.71 (4H, m), 2.75-2.81 (4H, m),

2.86 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.93 (2H, q, $J = 7.3$ Hz),

3.15 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.20 (2H, s),

3.22 (1H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),

6.70 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.53 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 621(M^+), 368(100).

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}_3$

計算值: C, 55.97; H, 6.48; N, 11.25.

實測值: C, 56.26; H, 6.40; N, 11.17.

實施例 110

2-[4-[3-(5-氯-7-異丙基-4-甲基苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基-3-甲氧基苯基)乙醯胺之製造:

在 N-(2,6-二異丙基-3-羥苯基)-2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙醯胺 (500mg, 1.32mmol) 之甲醇 (8ml) 及乙腈 (12ml) 之混合溶液中加入 N,N-二異丙基乙胺 (513mg, 3.97mmol) 及三甲基甲矽烷基重氮甲烷-己烷溶液 (2.0M, 2.0ml, 3.97mmol), 攪拌 4 天。反應後除去溶劑, 加入碳酸氫鈉水使呈鹼性後用氯仿萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 10:1) 精製, 獲得 N-(2,6-二異丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (164)

基-3-甲氧基苯基)-2-[4-(3-羥丙基)哌嗪-1-基]乙醯胺
449mg(收率87%)。

在該乙醇(150mg, 0.38mmol)之THF(3ml)溶液中加入
三乙胺(50mg, 0.50mmol)及4-二甲胺基吡啶(5mg, 0.04
mmol), 在冰冷攪拌下滴加甲磺醯氯(53mg, 0.46mmol),
攪拌30分鐘。反應後反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。
有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。
將所獲得之殘渣溶解於DMF(5ml)中, 加入5-氯-7-異丙
基-2-巰基-4-甲基苯并噁唑(93mg, 0.38mmol)、碳酸鉀(64
mg, 0.46mmol)及18-冠狀醚-6(10mg, 0.04mmol), 於80℃
攪拌1小時。反應液用水稀釋, 用乙酸乙酯萃取。有機層
依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶
劑。殘渣用矽膠層析法(展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 50: 1)
精製, 所獲得之結晶用乙酸乙酯-己烷再結晶, 獲得無色
粉末結晶之目的化合物91mg(收率39%)。

熔點 : 126 - 127℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3288, 2962, 1663, 1501, 1491.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.18 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),
1.33 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.92 (2H, 五峯, $J = 7.0$ Hz),
2.50-2.60 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.54 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
2.70-2.79 (4H, m), 2.92 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),
3.13-3.26 (2H, m), 3.21 (2H, s), 3.36 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
3.80 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (1H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (165)

7.12 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.59 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 616 ($M+1$), 139 (100).

實施例 111

N-(2,6-二異丙基-3-甲氧基苯基)-2-[4-[3-(7-三氟甲基
苯并噁唑-2-基硫基)丙基]哌嗪-1-基]乙醯胺之製造:

以2-巰基-7-三氟甲基苯并噁唑取代5-氯-7-異丙基-2-
-巰基-4-甲基苯并噁唑, 經與實施例 110 相同之反應・處
理, 獲得無色粉末結晶之目的化合物。

熔點: 139 - 141°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3278, 2960, 1664, 1506, 1332.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.17 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),
2.06 (2H, 五峯, $J = 6.9$ Hz), 2.50-2.60 (4H, m),
2.55 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.71-2.78 (4H, m), 2.92 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz),
3.18 (1H, 七峯, $J = 6.9$ Hz), 3.21 (2H, s), 3.39 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
3.80 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
7.38 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
8.60 (1H, br s).

實施例 112

2-[4-[2-(7-甲硫基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]
-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(166)

將 N-第三-丁氧基羰基-2-苄氧基-3-硝基苯胺 (9.37g, 27.2mmol) 用甲醇 (150ml) 溶解，加入對-甲苯磺酸-水合物 7.84g (45.5mmol)，在 50℃ 攪拌 12 小時。反應液用飽和碳酸氫鈉水中和，用氯仿萃取。有機層用水、飽和食鹽水洗淨後用無水硫酸鎂乾燥，除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 50g，展開溶劑：己烷：乙酸乙酯 = 6：1) 精製，獲得淡黃褐色油狀物之 2-苄氧基-3-硝基苯胺 6.44g (收率 96.9%)。

將該硝基苯胺 5.80g (23.7mmol) 在冰冷下加入濃鹽酸 10ml 使懸濁，邊攪拌邊於 10 分鐘滴加亞硝酸鈉 4.27g (61.9mmol) 之水 (5ml) 溶液。在冰浴中攪拌 1 小時後加入飽和碳酸氫鈉水使 pH 值為 7，加入硫代甲醇鈉 2.00g (28.5mmol)，攪拌 5 分鐘。在 80℃ 再攪拌 10 分鐘後，反應液放冷至室溫後用氯仿萃取，有機層用水、飽和食鹽水洗淨後用無水硫酸鎂乾燥，除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 150g，展開溶劑：己烷：苯 = 2：1) 精製，所獲得之粗結晶用乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得淡黃褐色針狀結晶之 2-甲硫基-6-硝基苯酚 0.87g (收率 19.8%)。

將該硝基苯酚 (290mg, 1.57mmol) 用乙酸 (13ml) 及濃鹽酸 (0.3ml) 溶解，在冰冷下加入鋅粉 (411mg, 6.28mmol)。在室溫下攪拌 15 分鐘後將反應液過濾，用 2N 氫氧化鈉及飽和碳酸氫鈉水中和，用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 20g，展開溶劑：己烷：乙酸乙酯 = 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(167)

: 1) 精製, 獲得淡褐色針狀結晶之 2-胺基-6-甲硫基苯酚 230mg (收率 94%)。

在該苯酚體 (230mg, 1.48mmol) 之乙醇 (30ml) 溶液中加入二硫代碳酸 O-乙基鉀 (285mg, 1.78mmol), 加熱回流 12 小時。反應液用水稀釋, 用 2N 鹽酸使呈酸性, 用乙酸乙酯萃取。有機層依次用水、飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 25g, 展開溶劑: 己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1) 精製, 獲得黃色結晶之 2-巰基-7-甲硫基苯并噁唑 224mg (收率 77%)。

以 2-巰基-7-甲硫基苯并噁唑取代 2-巰基苯并噁唑, 經與實施例 1 相同之反應・處理, 獲得無色針狀結晶之目的化合物。

熔點: 120 - 121°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3247, 2960, 1660, 1499, 1414.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.20 (12H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 2.59 (3H, s), 2.60-2.78 (8H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.00 (2H, 七峯, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.21 (2H, s), 3.49 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.13-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.61 (1H, br s).

EIMS m/z (相對強度): 526 (M.), 125 (100).

實施例 113

2-[4-[2-(7-甲硫基苯并噁唑-2-基硫基)乙基]哌嗪-1-基]-N-(2,6-二異丙基苯基)乙醯胺之製造:

在 2-甲硫基-6-硝基苯酚 (120mg, 0.648mmol) 之乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (168)

溶液 (6ml) 中加入過硼酸化鈉 4 水合物 (640mg, 4.16mmol), 在 55℃ 攪拌 4 小時。將反應液濃縮, 所獲得之殘渣用矽膠層析法 (矽膠 50g, 展開溶劑: 氯仿 → 氯仿: 甲醇 = 50: 1 → 氯仿: 甲醇 = 4: 1) 精製, 將所獲得之殘渣懸濁於乙酸 (12ml) 中, 在冰冷下加入鋅 (450mg, 6.88mmol) 及濃鹽酸 0.2ml, 回到室溫, 攪拌 20 分鐘。反應液加入飽和碳酸氫鈉水使中和, 用氯仿萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨後用無水硫酸鈉乾燥, 除去溶劑。殘渣用製備薄層層析法 (展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 10: 1) 精製, 獲得褐色油狀物之 2-胺基-6-甲磺醯基苯酚 26mg (收率 21%)。

在該苯酚體 (25.5mg, 0.136mmol) 之乙醇溶液 (8ml) 中加入二硫代碳酸 O-乙基鉀 (67.3mg, 0.420mmol), 在加熱回流下攪拌 9 小時。將反應液濃縮, 殘渣加入 1N 鹽酸至 pH 值為 4, 用氯仿萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨, 用無水硫酸鈉乾燥後除去溶劑。殘渣用矽膠層析法 (矽膠 2.5g, 展開溶劑: 氯仿: 甲醇 = 10: 1) 精製, 獲得褐色固體物之 2-巰基-7-甲磺醯基苯并呋啶 29.4mg (收率 94.4%), 用甲醇-氯仿-乙醚再結晶, 獲得淡褐色結晶。

以 2-巰基-7-甲磺醯基苯并呋啶取代 2-巰基苯并呋啶, 經與實施例 1 相同之反應・處理, 獲得無色結晶之目的化合物。

熔點: 125 - 128℃

IR (KBr) cm^{-1} : 3449, 1660, 1503, 1426, 1322.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(169)

1.21 (12H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.66-2.71 (4H, m), 2.74-2.81 (4H, m),
2.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.00 (2H, 七峯, $J = 6.8$ Hz), 3.22 (2H, s),
3.26 (3H, s), 3.53 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.3$ Hz),
7.19 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz),
7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz),
7.84 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.60 (1H, br s).

【產業上之利用可能性】

本發明係提供一種含有由上述一般式(I)所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物及製藥上所容許之載體所成之ACAT抑制劑、細胞內膽固醇輸送抑制劑、血中膽固醇降低劑或巨噬細胞泡沫化抑制劑。亦即，本發明提供一種含有由上述一般式(I)所示之化合物、該化合物之塩類或溶劑化物及製藥上所容許之載體所成之用作治療、預防高脂血症、動脈硬化症、頸部及腦動脈硬化症、腦血管障礙、虛血性心疾病、冠狀動脈硬化症、腎硬化症、動脈硬化性腎硬化症、細動脈硬化性腎硬化症、惡性腎硬化症、虛血性腸疾病、急性腸膜血管阻塞症、慢性腸絞痛、虛血性大腸炎、大動脈瘤、阻塞性動脈硬化症(ASO)等疾病之醫藥組成物，這些疾病之治療、預防劑及這些疾病之治療、預防法。

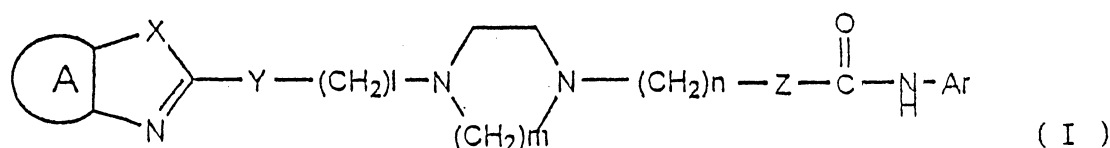
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

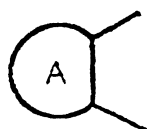
四、中文發明摘要 (發明之名稱：新穎環狀二胺化合物及含有該化合物之醫藥)

本發明係提供一種新穎環狀二胺化合物及由該化合物所成之醫藥組成物。

本發明係有關如一般式 (I) 所示之化合物、其塩類或溶劑化物：



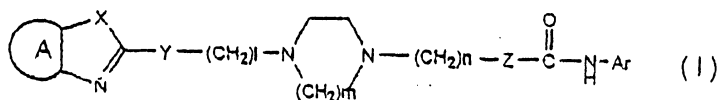
(式中，



英文發明摘要 (發明之名稱：NOVEL CYCLIC DIAMINE COMPOUNDS AND MEDICINE)
CONTAINING THE COMPOUND

The present invention offers novel cyclic diamine compounds and a pharmaceutical composition containing the same.

The present invention relates to a compound represented by the formula (I) or salt(s) or solvate(s) thereof.



(In the formula,



is an optionally substituted divalent residue of benzene, pyridine, cyclohexane or naphthalene or is a vinylene group where

Ar is an optionally substituted aryl group;

X is -NH-, oxygen atom or sulfur atom;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

為可具取代基之苯、吡啶、環己烷或萘之2價基或伸乙烯基，

Ar為可具取代基之芳基，

X為-NH-、氧原子或硫原子，

Y為-NR₁-、氧原子、硫原子、亞砜或砜，

Z為單鍵或-NR₂-，

R₁為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

R₂為氫原子、可具取代基之低級烷基、可具取代基之芳基或可具取代基之甲矽烷基低級烷基，

l為0至15之整數，

m為2或3之整數，

n為0至3之整數)。

本發明之化合物可作為醫藥組成物，尤其是醯基輔酶A膽固醇醯基轉換酶(ACAT)之抑制劑。

英文發明摘要(發明之名稱：)

Y is -NR₁-, oxygen atom, sulfur atom, sulfoxide or sulfone;

Z is a single bond or -NR₂-;

R₁ is hydrogen atom, optionally substituted lower alkyl group, optionally substituted aryl group or optionally substituted silyl lower alkyl group;

R₂ is hydrogen atom, optionally substituted lower alkyl group, optionally substituted aryl group or optionally substituted silyl lower alkyl group;

l is an integer of from 0 to 15;

m is an integer of 2 or 3; and

n is an integer of from 0 to 3).

The compound of the present invention is useful as a pharmaceutical composition, particularly as an inhibitor of acyl coenzyme A cholesterol acyltransferase (ACAT).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附件二

第 87108155 號 專 利 申 請 案

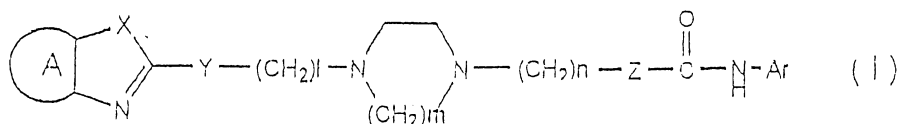
公 告 本

申 請 專 利 範 圍 修 正 本

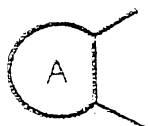
1174

(91年 7 月 24 日)

1. 一 種 一 般 式 (I) 所 示 之 化 合 物 或 其 塩 類 :



(式 中 ,



為 可 經 選 自 C₁₋₆ 烷 基 、 C₁₋₆ 烷 氧 基 、 C₁₋₆ 鹵 烷 基 、 C₁₋₆ 羥 烷 基 、 C₁₋₆ 烷 氧 基 烷 基 、 C₁₋₆ 烷 硫 基 、 C₁₋₆ 烷 基 亞 磺 醯 基 、 C₁₋₆ 烷 磺 醯 基 、 C₁₋₆ 醯 氧 基 、 C₁₋₆ 烷 氧 羰 基 、 C₁₋₆ 醯 基 、 鹵 素 、 羥 基 、 硝 基 及 咪 唑 基 之 一 或 兩 個 以 上 之 取 代 基 取 代 之 苯 或 吡 啶 之 2 價 基 ,

Ar 為 可 經 選 自 C₁₋₆ 烷 基 、 C₁₋₆ 烷 氧 基 、 C₁₋₆ 烷 氧 基 烷 氧 基 、 C₁₋₆ 烷 氧 基 羰 基 烷 氧 基 、 C₁₋₆ 醯 氧 基 、 C₁₋₆ 烷 硫 基 、 C₁₋₆ 烷 基 磺 醯 基 、 C₁₋₆ 烷 基 磺 醯 氧 基 、 二 -C₁₋₆ 烷 氧 基 磺 醯 氧 基 、 C₁₋₆ 烷 胺 基 、 二 -C₁₋₆ 烷 胺 基 、 羥 基 及 硝 基 之 一 或 兩 個 以 上 之 取 代 基 取 代 之 苯 基 、 吡 啶 基 或 噻 啶 基 ,

X 為 -NH- 、 氧 原 子 或 硫 原 子 ,

Y 為 硫 原 子 ,

Z 為 單 鍵 或 -NR₂- ,

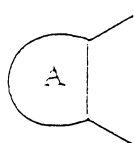
R_2 為 氫 原 子 或 C_{1-6} 烷 基 ,

l 為 2 或 3 之 整 數 ,

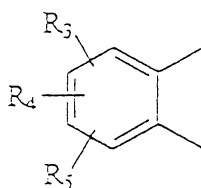
m 為 2 或 3 之 整 數 ,

n 為 1 至 3 之 整 數)。

2. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 或 其 塩 類 , 其 中

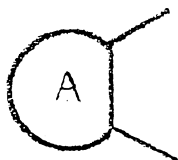


為

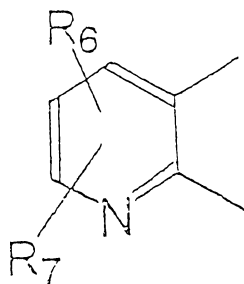


R_3 、 R_4 及 R_5 可 為 相 同 或 不 同 之 氫 原 子、 C_{1-6} 烷 基、 C_{1-6} 烷 氧 基、 C_{1-6} 鹼 基、 C_{1-6} 烷 硫 基、 C_{1-6} 烷 基 亞 磺 鹼 基、 C_{1-6} 烷 磺 鹼 基、鹵 素 原 子、羥 基、 C_{1-6} 烷 氧 基 羰 基、羥 C_{1-6} 烷 基、硝 基 或 咪 唑 基。

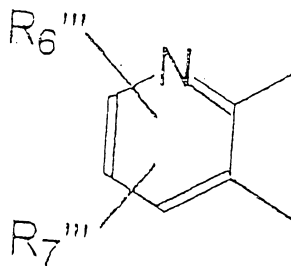
3. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 或 其 塩 類 , 其 中



為

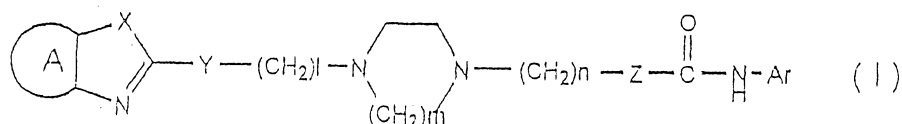


或

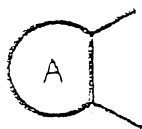


R_6 、 R_7 、 $R_6 \cdots$ 及 $R_7 \cdots$ 可為相同或不同之氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷亞磺醯基、 C_{1-6} 磺氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 醯基、鹵素原子、羥基、硝基或咪唑基。

4. 一種具有作為 ACAT 抑制劑、細胞內膽固醇輸送抑制劑、血中膽固醇降低劑或巨噬細胞泡沫化抑制劑之作用之醫藥組成物，係含有一般式 (I) 所示之化合物或其鹽類：



(式中，



為可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷磺醯基、 C_{1-6} 磺氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 醯基、鹵素、羥基、硝基及咪唑基之一或兩個以上之取代基取代之苯或吡啶之 2 價基，

Ar 為可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 磺氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、二- C_{1-6} 烷氧基磷醯氧基、 C_{1-6} 烷基、二- C_{1-6} 烷基、羥基及硝基之一或兩個以上之取代基取代之苯基

、吡啶基或嘧啶基，

X 為 $-NH-$ 、氧原子或硫原子，

Y 為硫原子，

Z 為單鍵或 $-NR_2-$ ，

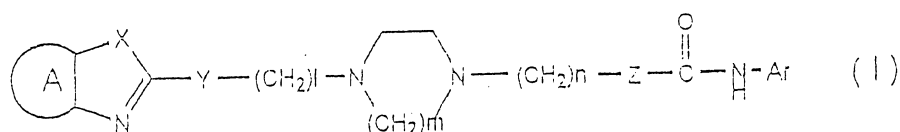
R_2 為氫原子或 C_{1-6} 烷基，

l 為 2 或 3 之整數，

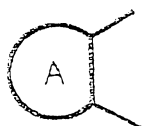
m 為 2 或 3 之整數，

n 為 1 至 3 之整數)。

5. 一種用以預防、治療高脂血症、動脈硬化症、腦血管障礙、虛血性心病、虛血性腸疾病及動脈瘤之醫藥組成物，係含有一般式 (I) 所示之化合物或其塩類：



(式中，



為可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 羥烷基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷磺醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 醯基、鹵素、羥基、硝基及咪唑基之一或兩個以上之取代基取代之苯或吡啶之 2 價基，

Ar 為可經選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 醯氧基、

C₁₋₆ 烷 硫 基 、 C₁₋₆ 烷 基 磺 醯 基 、 C₁₋₆ 烷 基 磺 醯 氧 基 、
二 - C₁₋₆ 烷 氧 基 磺 醯 氧 基 、 C₁₋₆ 烷 胺 基 、 二 - C₁₋₆ 烷 胺
基 、 羥 基 及 硝 基 之 一 或 兩 個 以 上 之 取 代 基 取 代 之 苯 基
、 吡 啶 基 或 噻 啶 基 ，

X 為 - NH - 、 氧 原 子 或 硫 原 子 ，

Y 為 硫 原 子 ，

Z 為 單 鍵 或 - NR₂ - ，

R₂ 為 氫 原 子 或 C₁₋₆ 烷 基 ，

l 為 2 或 3 之 整 數 ，

m 為 2 或 3 之 整 數 ，

n 為 1 至 3 之 整 數) 。