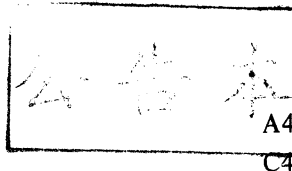


申請日期	87.8.19
案 號	87102305
類 別	C07C 31/50, C07D 52/60, A61K 31/395



527343

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	芳基磺醯胺與類似物
	英 文	Arylsulfonamides and analogues
二、發明人	姓 名	1. 米喬青 Joachim Mittendorf 2. 杜裘而 Jürgen Dressel 3. 麥馬可 Michael Matzke 4. 甘喬吉 Jörg Keldenich 5. 莫可漢 Klaus-Helmut Mohrs 6. 芮斯佛 Siegfried Raddatz 7. 范吉建 Jürgen Franz 8. 施比得 Peter Spreyer 9. 傅維那 Verena Vöhringer 10. 蘇喬青 Joachim Schuhmacher 11. 羅麥海 Michael-Harold Rock 12. 侯艾溫 Ervin Horváth 13. 費安諾 Arno Friedel 14. 馬凡克 Frank Mauler 15. 魏吉瑪 Jean-Marie-Viktor De Vry 16. 裘南漢 Reinhard Jork
	國 籍	1. - 10.、12. - 14.、16. 為德國，11. 英國，15. 比利時
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代 表 人 姓 名	白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Klaus Reuter)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	1. 德國伍伯城瓦得路30a號 Wildsteig 30a, 42113 Wuppertal, Germany
	國 籍	2. 德國若風城杜奇街48號 Tuchstr. 48, 42477 Radevormwald, Germany
	住、居所	3. 德國伍伯城林布路15號 Am Ringelbusch 15, 42113 Wuppertal, Germany
		4. 德國伍伯城但馬可路49號 Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	5. 德國伍伯城瓦得路24號 Wildsteig 24, 42113 Wuppertal, Germany
		6. 德國克林城賈柏街21號 Jakob-Böhme-Str. 21, 51065 Köln, Germany
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	7. 德國海恩城席曼街21號 Scheidemannstr. 21, 42781 Haan, Germany
	國 籍	8. 德國杜沙城史弗伯路5號 Stoffeler Broich 5, 40225 Düsseldorf, Germany
	住、居所	9. 德國伍伯城侯其路17號 Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal, Germany
		10. 德國伍伯城林布路12b Am Ringelbusch 12b, 42113 Wuppertal, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	11. 德國克林城姆地街10號 Mündelstr. 10, 51065 Köln, Germany
	國 籍	12. 德國利佛可生城舍同街4號 Theodor-Storm-Str. 4, 51373 Leverkusen, Germany
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	12. 德國柏吉佳城希結路53號 Im Hilgersfeld 53, 51427 Bergisch Gladbach, Germany
	國 籍	14. 德國歐佛城史塔佳街 8 號 Stargarder Str. 8, 51491 Overath, Germany
	住、居所	15. 德國若南城迪南路36號 Adelenhof 36, 51503 Rösraath, Germany
		16. 德國歐佛城寇伯街13號 Kolberger Str. 13, 51491 Overath, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☒ 有 ☐ 無主張優先權
德	西元 1997 年 2 月 21 日	19706902.9	
德	西元 1997 年 9 月 17 日	19740785.4	

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(/)

本發明係關於新穎的芳基磺醯胺與類似物，其製法及其供預防及治療神經變性疾病之用途，尤其是供治療大腦中風及顱與大腦的創傷。

Δ^9 -四氫大麻酚(Δ^9 -THC)及少量的 Δ^8 -THC為大麻科植物萃取液中的生物活性成份(marihuana、hashish)且擔負人類中樞神經系統(CNS)之效應，大麻製劑在古時候及現代的潛在治療用途包括尤其是止痛、嘔吐、厭食症、青光眼及移動性病症。

迄今，經確認有兩種亞型的大麻酚受體及一種接合變體，CB1受體(Nature 1990, 346, 561)及接合變體CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726)主要位在中樞神經系統，CB2受體主要發現在末梢組織中，尤其是白血球、脾及巨噬細胞(Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54)。

CB1及CB2受體有七個穿透膜部位且屬於G蛋白質受體族，兩種受體都經由 G_i/G_o 蛋白質負偶合至腺苷酸環化酶且可能負偶合至突觸前釋出的穀胺酸鹽(J. Neurosci. 1996, 16, 4322)，CB1受體還正偶合至鉀通道且負偶合至N-及Q-型鈣通道。

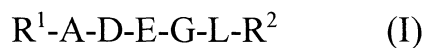
目前已知有四種CB1受體激動劑，包括典型的大麻酚衍生物例如 Δ^9 -THC、非典型的大麻酚衍生物、胺基烷基吲哚類及花生酸衍生物，後者包括普遍被接受之內生性CB1受體激動劑安納醯胺(anandamide)。

另外還已知大腦中風為人類腦部突然循環病症結果造成的功能損失，相對應於神經病學及生理學上的症狀，大

五、發明說明 (>)

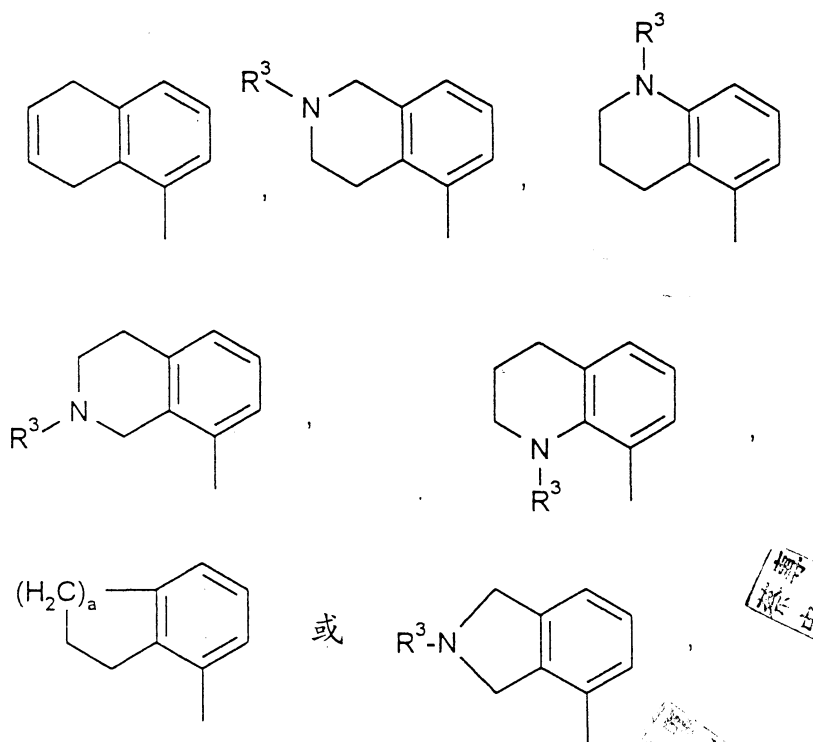
腦中風的原因可歸因於大腦出血(例如高血壓、動脈硬化及動脈瘤之血管破裂)、及局部缺血(例如由於血壓驟降或栓塞), 腦部的功能喪失導致腦細胞的變性或破壞(Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155; Chem. Eng. News 1996 (May13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996 17, 227), 顱腦創傷被理解為與腦相關的顱創傷。

本發明係關於通式(I)的化合物



其中

R^1 代表(C₆-C₁₀)-芳基、喹啉基、異喹啉基或下式之基團



五、發明說明(➤)

其中

a代表1或2的數字，

R^3 代表氫、 (C_2-C_6) -烯基、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_1-C_6) -酯基，

且其中全部的上述環系統及基團可視需要且適當時成階地被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

鹵素、羧基、羥基、苯基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、 (C_1-C_8) -烷基，其中此部份可被鹵素、 (C_1-C_6) -烷基磺醯氧基、疊氮化物、胺基、單 (C_1-C_6) -烷基胺基、二 (C_1-C_6) -烷基胺基或羥基取代，

式 $-(CO)_b-NR^4R^5$ 之基團，

其中

b代表0或1之數字，

R^4 及 R^5 為相同或不同且彼此獨立地代表氫、苯基、

(C_1-C_6) -酯基、環 (C_4-C_7) -酯基、苯甲酯基或 (C_1-C_6) -烷基，其可視需要被胺基、單 (C_1-C_6) -烷基胺基、二 (C_1-C_6) -烷基胺基取代，

或

R^4 及 R^5 與氮原子一起形成5-或6-員飽和的雜環，其可視需要含一或多個包括S及O的雜原子及/或一或多個式 $-NR^8$ 之基團，

其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(4)

R^8 代表氫、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_1-C_6) -鹼基，
及
式 $-NR^6-SO_2-R^7$ 之基團
其中

R^6 代表氫、苯基、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_1-C_6) -鹼基，
 R^7 代表苯基或 (C_1-C_6) -烷基，
A及E為相同或不同且代表一個鍵或 (C_1-C_4) -伸烷基，
D代表一個氧原子或式 $-S(O)_c-$ 或 $-N(R^9)-$ 之基團，
其中
c代表0、1或2，
 R^9 代表氫、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_1-C_6) -鹼基，
G代表雙鍵結的 (C_6-C_{10}) -芳基或含至多3個選自包括S、N
及/或O的雜原子之5-至7-員芳族雜環，其中各可視需
要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基
取代：

羥基、三氟甲基、羧基、鹵素、 (C_1-C_6) -烷基、羥基
 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷氧羰基，
以及下式之基團：

$-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}-R^{11}$ 、 $-NR^{12}-SO_2R^{13}$ 、 $-(CH_2)_e-$
 $(CO)_f-NR^{14}R^{15}$ 及 $-OR^{16}$ ，

其中

d代表1、2、3或4之數字，
e及f為相同或不同且代表0或1之數字，
 R^{10} 及 R^{11} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

同，

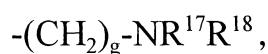
R^{12} 具有上述 R^6 之定義且可與此相同或不同，

R^{13} 具有上述 R^7 之定義且可與此相同或不同，

R^{14} 及 R^{15} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不

同，

或彼此獨立地代表下式之基團



其中

g 代表1、2、3或4之數字，

且

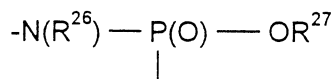
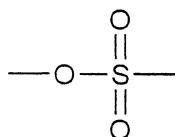
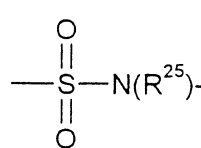
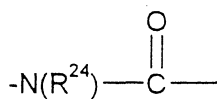
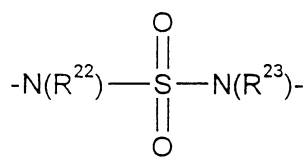
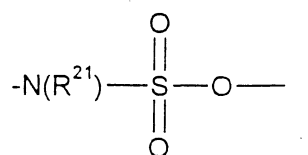
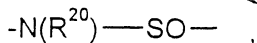
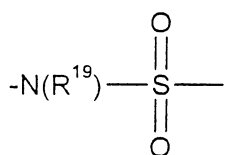
R^{17} 及 R^{18} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或

不同，

R^{16} 代表 (C_6-C_{10}) -芳基，

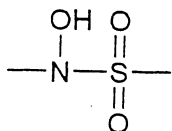
L 代表下式之基團

-O-、-NH-、



或

專治
中興
陽痿
早洩
師人

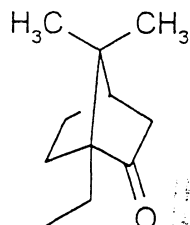


且其中R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶及R²⁷為相同或不同且代表氫或(C₁-C₄)-烷基，

R²代表(C₆-C₁₀)-芳基或含至多3個選自包括S、N及/或O的雜原子之5-至7-員芳族雜環，其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

或

訂



或嗎福啉，或

蔡中書

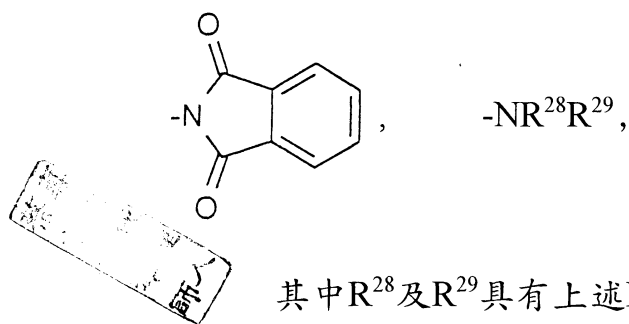
代表(C₁-C₁₂)-烷基、(C₂-C₁₂)-烯基或(C₂-C₁₂)-炔基，其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

鹵素、三氟甲基、羥基、氰基、疊氮基、(C₁-C₆)-烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(7)

氧基、 (C_1-C_6) -全氟烷氧基、部份氟化的 (C_1-C_6) -烷氧基、下式之基團



其中 R^{28} 及 R^{29} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不同，

苯基，視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

鹵素、硝基、羥基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基及式 $-NR^{30}R^{31}$ 之基團，

其中 R^{30} 及 R^{31} 為相同或不同且代表氫或 (C_1-C_6) -烷基或 (C_1-C_6) -鹼基，

及含至多3個選自包括S、N及/或O的雜原子之5-至6-員芳族雜環，其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

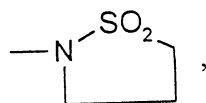
鹵素、硝基、羥基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基及式 $-NR^{30}R^{31}$ 之基團，

其中 R^{30} 及 R^{31} 相同於上述之定義，

或

L及 R^2 一起代表下式之基團

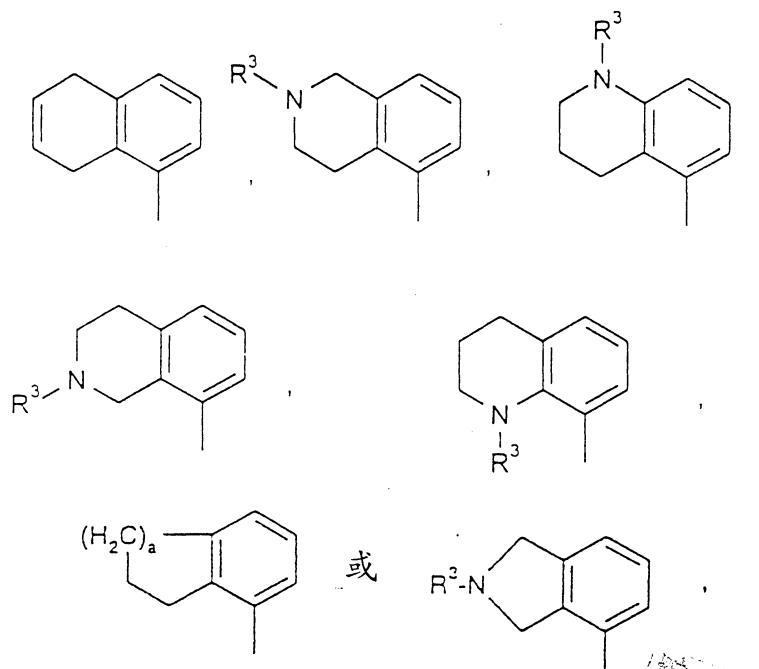
五、發明說明(8)



及其鹽類。

較佳的式(I)化合物為彼等其中：

R^1 代表苯基、萘基、喹啉基、異喹啉基或下式之基團



其中

a 代表1或2的數字，

R^3 代表氫、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -酯基，

五、發明說明(9)

且其中全部的上述環系統及基團可視需要且適當時成階地被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

鹵素、羧基、羥基、苯基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_5) -烷氧基羰基、 (C_1-C_6) -烷基，其中此部份可被鹵素、 (C_1-C_4) -烷基磺醯氧基、疊氮化物、胺基、單 (C_1-C_4) -烷基胺基、二 (C_1-C_4) -烷基胺基或羥基取代，

式 $-(CO)_b-NR^4R^5$ 之基團，

其中

b代表0或1之數字，

R^4 及 R^5 為相同或不同且彼此獨立地代表氫、苯基、

(C_1-C_4) -醯基、環 (C_4-C_7) -醯基、苯甲醯基或 (C_1-C_4) -烷基，其可視需要被胺基、單 (C_1-C_4) -烷基胺基、二 (C_1-C_4) -烷基胺基取代，

或

R^4 及 R^5 與氮原子一起形成嗎福啉、六氫吡啶或N-甲基六氫吡啶環，

及

式 $-NR^6-SO_2-R^7$ 之基團

其中

R^6 代表氫、苯基、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -醯基，

且

R^7 代表苯基或 (C_1-C_5) -烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(11)

g代表1、2或3之數字，

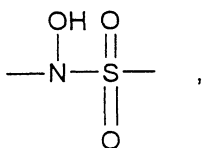
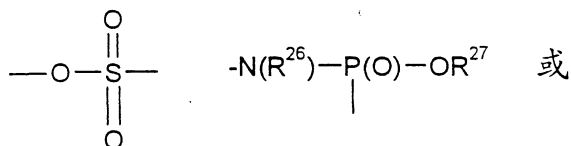
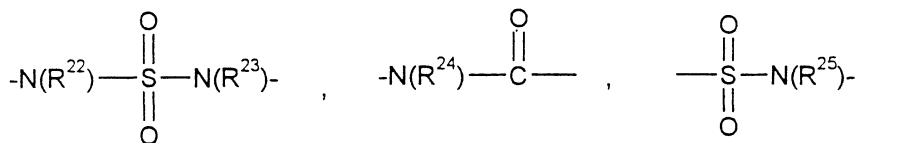
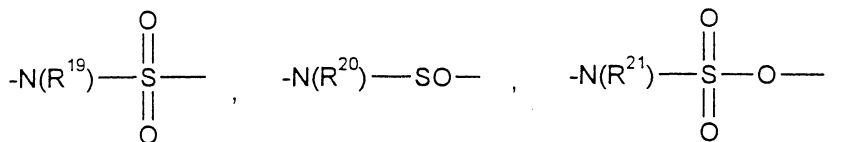
且

R^{17} 及 R^{18} 具有上述 R^{10} 及 R^{11} 之定義且可與此相同
或不同，

R^{16} 代表苯基或萘基，

L代表下式之基團

-O-、-NH-、



其中基團與G的鍵結發生在左邊鍵，

且其中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27}
為相同或不同且代表氫或 (C_1-C_3) -烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

或

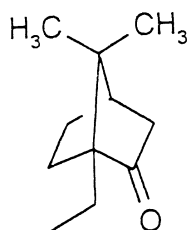
 R^{19} 代表式 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 之基團，

R^2 代表苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或嘧啶基，
其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括
下列的取代基取代：

鹵素、胺基、三氟甲基、硝基及 (C_1-C_4) -烷基，

或

代表下式之基團



或嗎福啉，

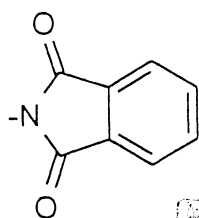


或

代表環丙基、環己基或環戊基，或

代表 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -烯基或 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ -炔基，其
中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下
列的取代基取代：

鹵素、三氟甲基、羥基、疊氮基、 (C_1-C_4) -烷氧
基、 (C_1-C_5) -全氟烷氧基、部份氟化的 (C_1-C_4) -烷
氧基、下式之基團

及 $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ，

五、發明說明 (13)

其中

R^{28} 及 R^{29} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不同，

苯基，視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

鹵素、硝基、羥基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基及式- $NR^{30}R^{31}$ 之基團，

其中 R^{30} 及 R^{31} 為相同或不同且代表氫或 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -鹼基，

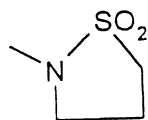
吡啶基及嘧啶基，其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

鹵素、硝基、羥基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基及式- $NR^{30}R^{31}$ 之基團，

其中 R^{30} 及 R^{31} 相同於上述之定義，

或

L 及 R^2 一起代表下式之基團

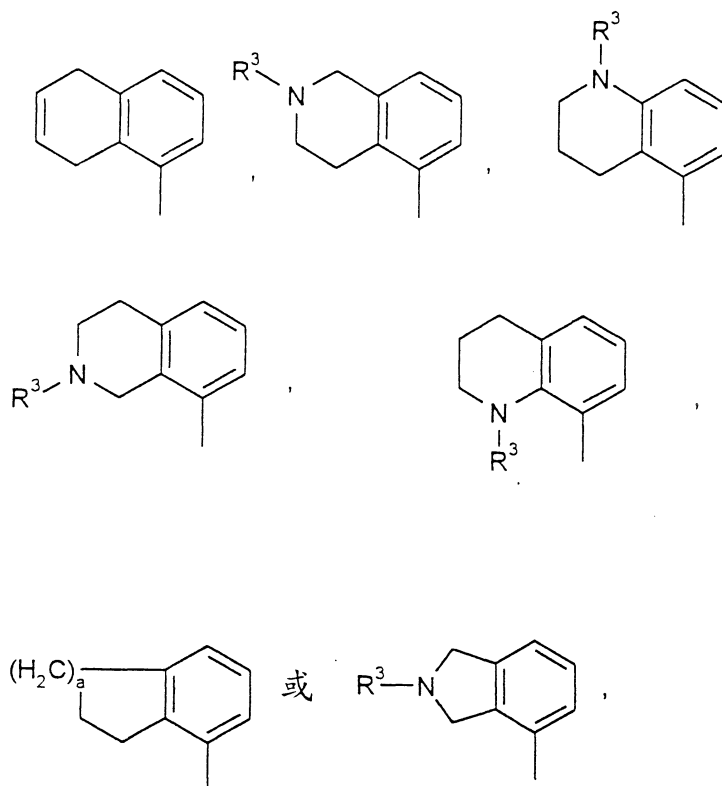


及其鹽類。

特別較佳的式I化合物為彼等其中：

R^1 代表苯基、萘基、喹啉基、異喹啉基或下式之基團

五、發明說明(14)



其中

a代表1或2的數字，

R^3 代表氫、 (C_2-C_3) -烯基、 (C_1-C_3) -烷基或 (C_1-C_3) -鹵基，

且其中全部的上述環系統及基團可視需要且適當時成階地被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

氯、氟、羧基、羥基、苯基、 (C_1-C_3) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、 (C_1-C_4) -烷基，其中此部份可被氯、甲基磺醯氧基或羥基取代，

五、發明說明 (15.)

式-(CO)_b-NR⁴R⁵之基團，

其中

b 代表 0 或 1 之數字，

R⁴ 及 R⁵ 為相同或不同且彼此獨立地代表氫、苯基、
(C₁-C₃)-醯基、環(C₄-C₆)-醯基、苯甲醯基或
(C₁-C₃)-烷基，其可視需要被胺基、單(C₁-C₃)-烷
基胺基、二(C₁-C₃)-烷基胺基取代，

或

R⁴ 及 R⁵ 與氮原子一起形成嗎福啉、六氫吡啶或 N-甲基
六氫吡啶環，

及

式-NR⁶-SO₂-R⁷之基團

其中

R⁶ 代表氫、苯基、(C₁-C₃)-烷基或(C₁-C₃)-醯基，

且

R⁷ 代表苯基或(C₁-C₄)-烷基，

A 及 E 為相同或不同且代表一個鍵或(C₁-C₃)-伸烷基，

D 代表一個氧原子或式-S(O)_c-或-N(R⁹)-之基團，

其中

c 代表 0、1 或 2，

R⁹ 代表氫、(C₁-C₃)-烷基或(C₁-C₃)-醯基，

G 代表雙鍵結的苯基、萘基、嘧啶基、嗒吡基或吡啶基，

其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下
列的取代基取代：

五、發明說明(16)

羥基、三氟甲基、羧基、氟、氯、溴、 (C_1-C_3) -烷基、羥基 (C_1-C_3) -烷基、 (C_1-C_3) -烷氧基、 (C_1-C_3) -烷氧羰基，以及下式之基團：

$-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}-R^{11}$ 、 $-NR^{12}-SO_2R^{13}$ 、 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$ 及 $-OR^{16}$ ，

其中

d代表1、2或3之數字，

e及f為相同或不同且代表0或1之數字，

R^{10} 及 R^{11} 代表氫或甲基，

R^{12} 代表氫，

R^{13} 代表 (C_1-C_4) -烷基，

R^{14} 及 R^{15} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不

同，或代表式 $-(CH_2)_g-NR^{17}R^{18}$ 之基團

其中

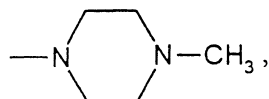
g代表1、2或3之數字，

且

R^{17} 及 R^{18} 代表氫或甲基，

或

R^{14} 及 R^{15} 與氮原子一起形成下式之基團

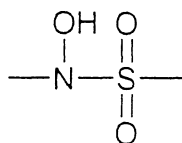
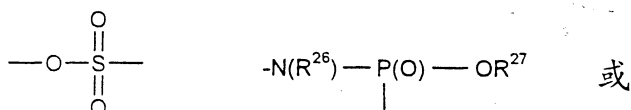
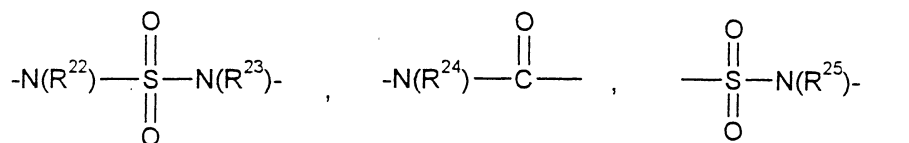
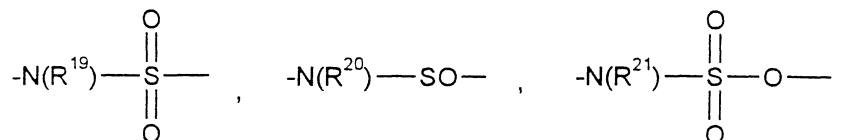


R^{16} 代表苯基或萘基，

五、發明說明(17)

L代表下式之基團

-O-、-NH-



其中基團與G的鍵結發生在左邊鍵，

且其中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27}

為相同或不同且代表氫、甲基或乙基，

或

R^{19} 代表式 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 之基團，

R^2 代表苯基、呋喃基或吡啶基，其中各可視需要被一或多

個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

氟、氯、溴或三氟甲基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

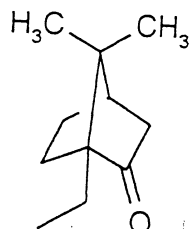
訂

線

五、發明說明(18)

或

代表下式之基團



或嗎福啉，

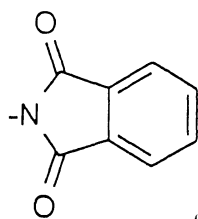


或

代表環戊基或環己基，或

代表(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₈)-烯基或(C₂-C₈)-炔基，其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

氟、氯、溴、三氟甲基、羥基、疊氮基、(C₁-C₃)-烷氧基、(C₁-C₄)-全氟烷氧基、三氟甲基取代的(C₁-C₄)-烷氧基、下式之基團

及 -NR²⁸R²⁹，

其中

R²⁸及R²⁹代表氫或甲基，

苯基、吡啶基及嘧啶基，視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：

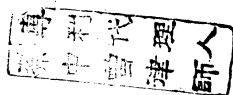
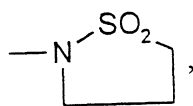
五、發明說明(19)

氟、氯、溴、硝基、羥基、 (C_1-C_3) -烷基、 (C_1-C_3) -烷氧基及式- $NR^{30}R^{31}$ 之基團，

其中 R^{30} 及 R^{31} 為相同或不同且代表氫、甲基或甲
羰基，

或

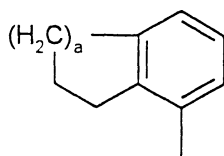
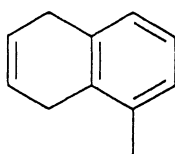
L及 R^2 一起代表下式之基團



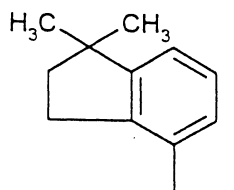
及其鹽類。

本發明也關於式(I)化合物其中

R^1 代表 (C_6-C_{10}) -芳基、喹啉基或下式之基團



或



其中

a代表1或2的數字，

且其中全部的上述環系統及基團可視需要且適當時
成階地被1至3個相同或不同且選自包括下列的取代

五、發明說明(20)

基取代:

鹵素、羧基、羥基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷
氧基羰基、 (C_1-C_8) -烷基，其中此部份可鹵素或
羥基取代，

式 $-(CO)_b-NR^4R^5$ 之基團，

其中

b代表0或1之數字，

R^4 及 R^5 為相同或不同且彼此獨立地代表氫、苯基或
 (C_1-C_6) -烷基，

及

式 $-NR^6-SO_2-R^7$ 之基團

其中

R^6 代表氫、苯基或 (C_1-C_6) -烷基，

R^7 代表苯基或 (C_1-C_6) -烷基，

A及E為相同或不同且代表一個鍵或 (C_1-C_4) -伸烷基，

D代表一個氧原子或式 $-S(O)_c-$ 或 $-N(R^9)-$ 之基團，

其中

c代表0、1或2，

G代表雙鍵結的 (C_6-C_{10}) -芳基或至多含3個包括S、N及/或O
的雜原子之雙鍵結5-至7-員環，其中各可視需要被一
或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代：
羥基、羧基、鹵素、 (C_1-C_6) -烷基、羥基 (C_1-C_6) -烷
基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_6) -烷氧羰基，以及下式之
基團：

五、發明說明 (> /)

$-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_d-\text{NR}^{10}-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 及 $-(\text{CO})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,

其中

d 代表 1、2、3 或 4 之數字,

R^{10} 及 R^{11} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不同,

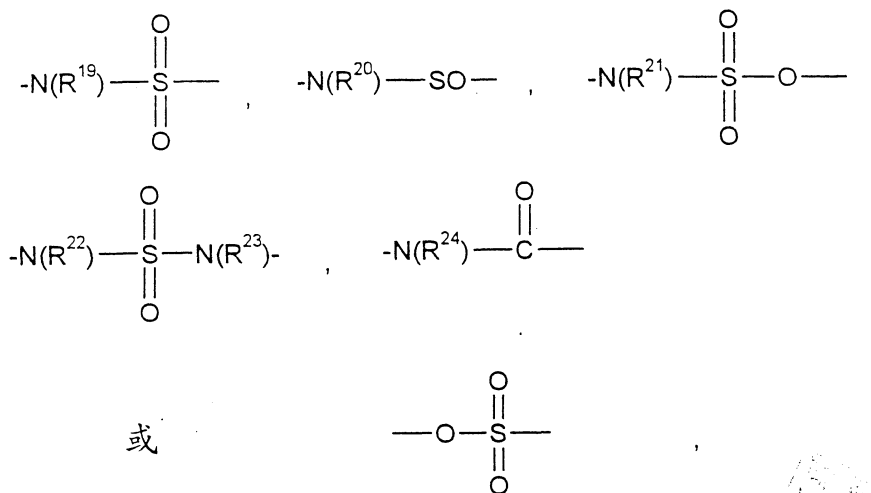
R^{12} 具有上述 R^6 之定義且可與此相同或不同,

R^{13} 具有上述 R^7 之定義且可與此相同或不同,

R^{14} 及 R^{15} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不

同, 或與氮原子一起形成另外還含一個包括 S 及 O 的雜原子之 5-或 6-員飽和雜環或為式 $-\text{NH}-$,

L 代表下式之基團



其中基團與 G 的鍵結發生在左邊鍵,

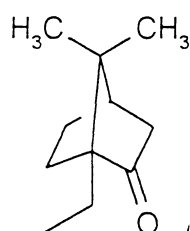
五、發明說明(二)

且其中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 為相同或不同且代表氫或(C₁-C₄)-烷基，

R^2 代表苯基，其中各可視需要被鹵素、三氟甲基、硝基、胺基或(C₁-C₆)-烷基取代：

或

R^2 代表下式之基團



或嗎福啉，

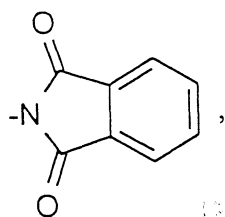


或

代表至多含12個氟原子之全氟烷基，

或

代表(C₁-C₁₂)-烷基或(C₂-C₁₂)-炔基，其中各可視需要被鹵素、三氟甲基、羥基、疊氮基或下式的基團取代：



或 -NR²⁸R²⁹，



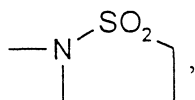
其中 R^{28} 及 R^{29} 具有上述 R^4 及 R^5 之定義且可與此相同或不同，

五、發明說明 (3)

及/或視需要經苯基或含至多3個包括S、N及/或O的雜原子之5-至6-員芳族雜環取代，此部份可被相同或不同的鹵素、硝基、羥基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -烷氧基或式 $-NR^{30}R^{31}$ 之基團取代至多2次，

其中 R^{30} 及 R^{31} 為相同或不同且代表氫、 (C_1-C_6) -烷基或 (C_1-C_6) -鹵基，

L及 R^2 一起代表下式之基團

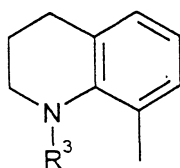
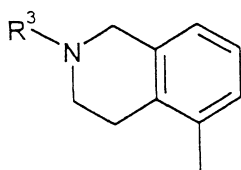


及其鹽類。

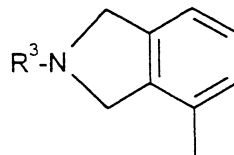
非常特別較佳之根據本發明的式(I)化合物為彼等其中

R^1 代表視需要經 (C_1-C_6) -烷基、羥基、 (C_1-C_6) -鹵胺基、胺基或 (C_1-C_6) -烷氧基取代的取代之萘-1-基，經羥基 (C_1-C_6) -烷基取代之茚-4-基，

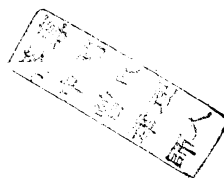
下式之基團



或



其中



五、發明說明 (24)

R^3 為 (C_1-C_6) -烷基，
E 及 A 代表一個鍵，
D 代表一個氧原子，
G 代表 1,3-伸苯基、1,4-伸苯基或 2,5-伸吡啶基，其中各可視需要被鹵素取代，
L 代表式 $-NH-SO_2-$ 或 $-O-SO_2-$ 之基團，且
 R^2 代表 (C_1-C_6) -烷基，其視需要被氯、三氟甲基、式 $-O-CH_2-CF_3$ 之基團或苯基或吡啶基取代，此部份可被溴或氯取代取代，
及其鹽類。

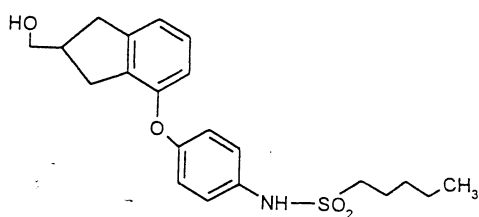
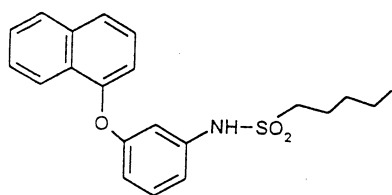
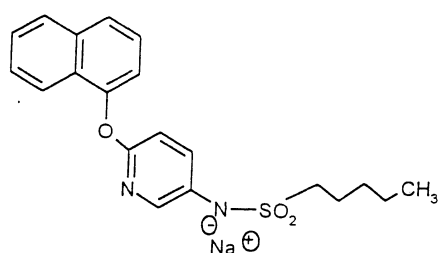
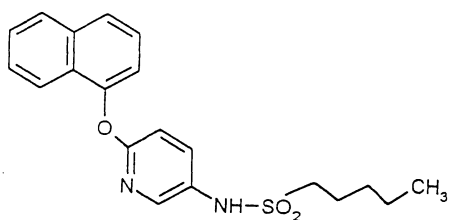
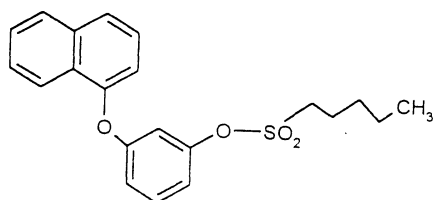
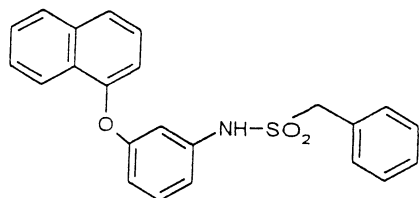
具體地說，可列舉下列非常較佳之化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

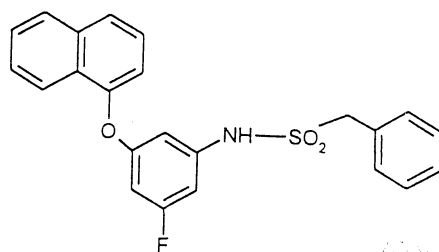
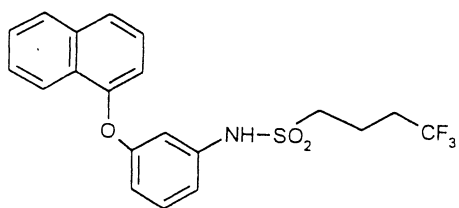
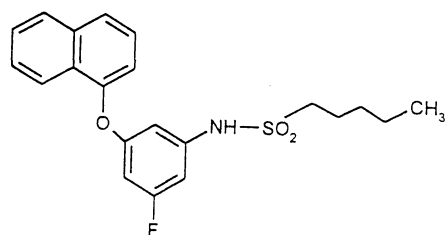
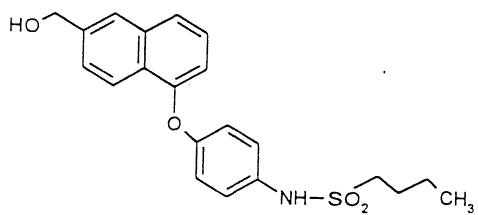
訂

線

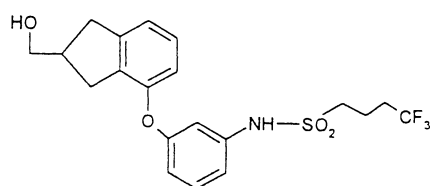
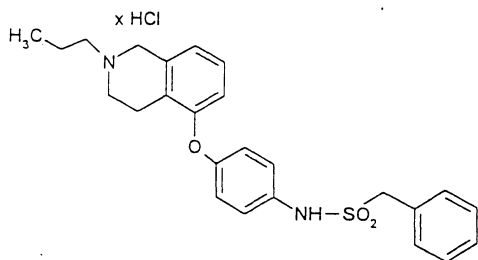
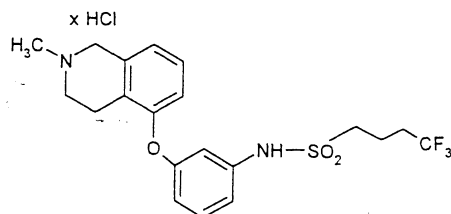
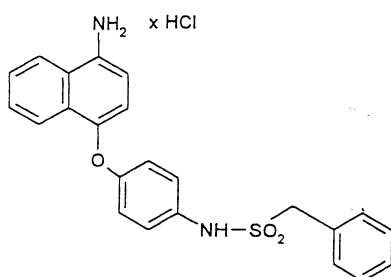
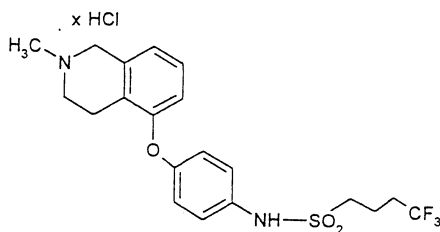
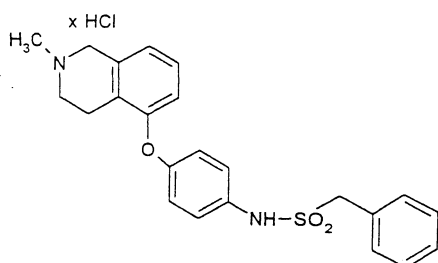
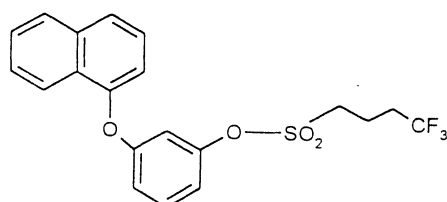
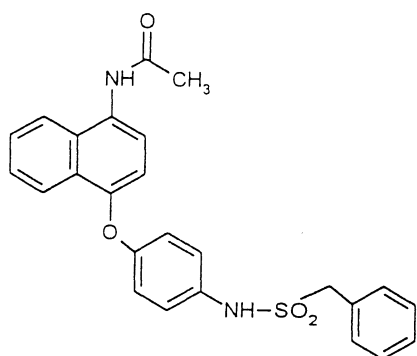
五、發明說明(25)



外消旋物及對掌異構物

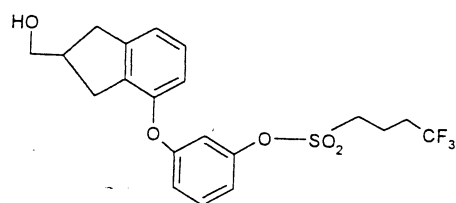
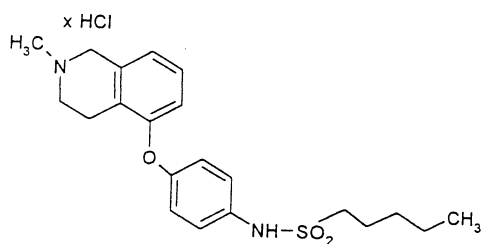
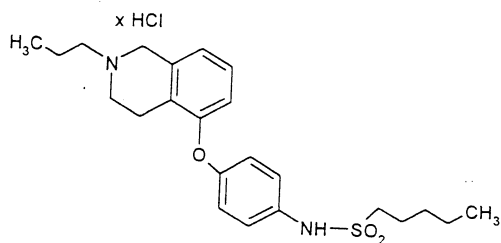
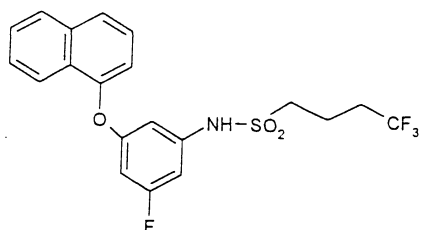
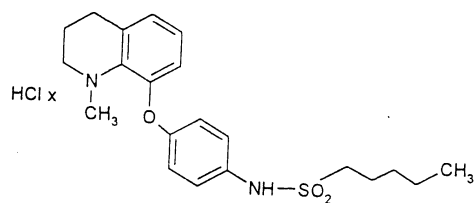
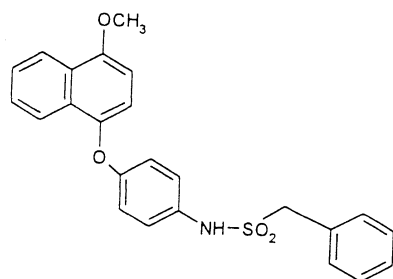


五、發明說明 (26)

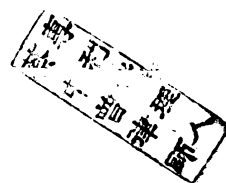
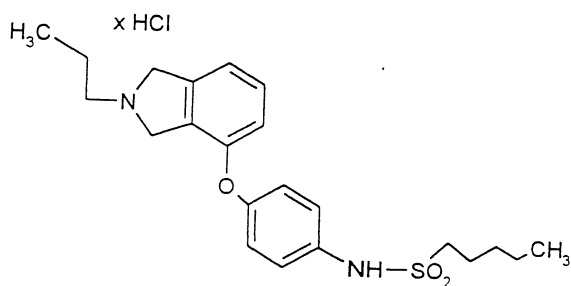


外消旋物及對掌異構物

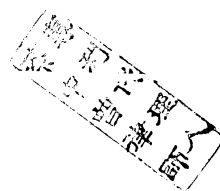
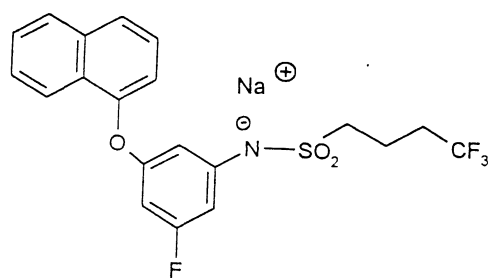
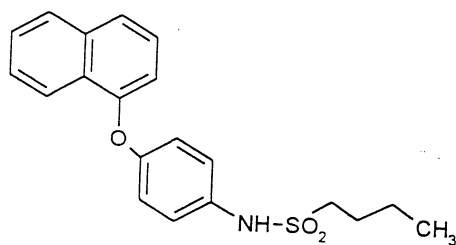
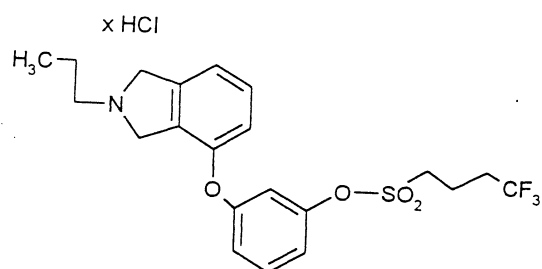
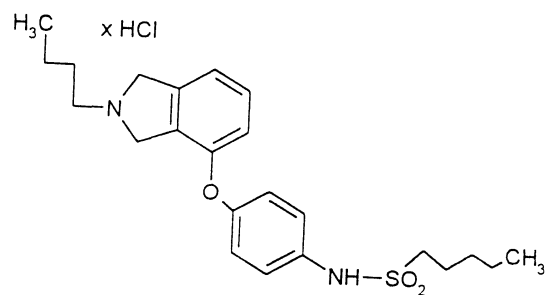
五、發明說明 (7)



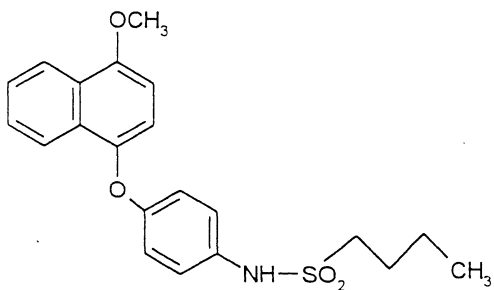
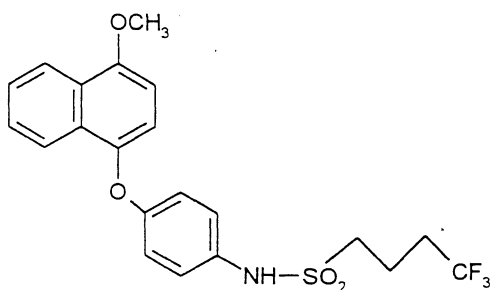
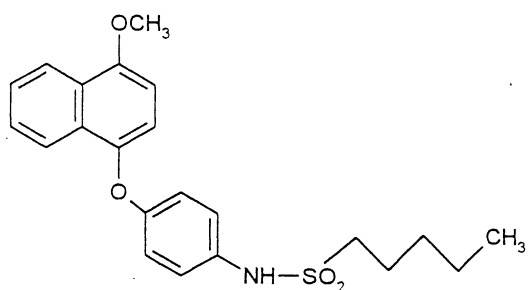
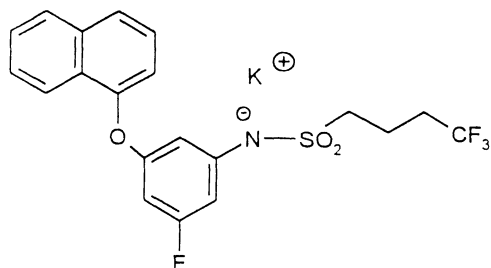
外消旋物及對掌異構物



五、發明說明 (28)



五、發明說明(29)



五、發明說明(30)

根據本發明之化合物也可存在為其鹽類，一般而言，在此可列舉的是與有機或無機鹼或酸之鹽類。

在本發明之內文中，以藥理上可被接受之鹽類較佳，根據本發明化合物之藥理上可被接受的鹽類可為根據本發明之物質與無機酸類、羧酸類或磺酸類之鹽類，特別較佳的鹽類為例如彼等與氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲基磺酸、乙基磺酸、甲苯基磺酸、苯基磺酸、萘基二磺酸、醋酸、丙酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸或苯甲酸之鹽類。

藥理上可被接受之鹽類也可為根據本發明化合物之金屬或銨鹽，彼等特別較佳者為例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，以及從氨、或有機胺類例如乙胺、二-或三乙胺、二-或三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、精胺酸、賴胺酸、乙二胺或2-苯基乙胺衍生之銨鹽。

本發明也包括經由烷化作用將自由態胺類轉化而製備的銨化合物。

在本發明之內文中，取代基通常具有下列之意義：

(C₁-C₁₂)-烷基決定於上述之取代基，通常代表含1至12個碳原子之直鏈或枝鏈烴基，可列舉之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、庚基、異庚基、辛基及異辛基。

(C₉-C₁₂)-烷基含9至12個碳原子，較佳者為例如壬基、癸基、十一烷基、十二烷基。

(C₂-C₁₂)-烯基決定於上述之取代基，通常代表含2至6

五、發明說明(31)

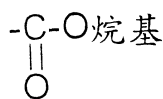
個及2至20個碳原子與一或多個較宜為一或兩個雙鍵之直鏈或枝鏈烴基，較宜為含2至4個及2至10個碳原子與一個雙鍵之低碳烯基，特別較宜為含2至3個及2至8個碳原子與一個雙鍵之烯基，可列舉之實例為烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基、異戊烯基、己烯基、異己烯基、庚烯基、異庚烯基、辛烯基及異辛烯基。

(C₂-C₁₂)-炔基決定於上述之取代基，通常代表含2至12個碳原子與一或多個較宜為一或兩個參鍵之直鏈或枝鏈烴基，較宜為含2至約10個碳原子與一個參鍵之低碳炔基，特別較宜為含2至8個碳原子與一個參鍵之炔基，可列舉之實例為乙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基及2-己炔基。

(C₁-C₆)-醯基決定於上述之取代基，通常代表含1至6個碳原子並經由羰基鍵結之直鏈或枝鏈低碳烷基，較宜為含至多4個碳原子之烷基，例如含至多3個碳原子之烷基非常特別較佳，可列舉之實例為乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基、丁基羰基及異丁基羰基。

(C₁-C₆)-烷氧基決定於上述之取代基，通常代表經由氧原子鍵結並含1至6個碳原子之直鏈或枝鏈烴基，較宜為含1至4個碳原子之低碳烷氧基，含1至3個碳原子之烷氧基特別較佳，可列舉之實例為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基、異己氧基、庚氧基、異庚氧基、辛氧基或異辛氧基。

(C₁-C₆)-烷氧羰基可用例如下式代表



五、發明說明 (32)

在此烷基代表含1至6個碳原子之直鏈或枝鏈烴基，在烷基部份含1至4個碳原子之低碳烷氧羰基較佳，可列舉之實例為下列之烷氧羰基：甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基或異丁氧羰基。

(C₃-C₈)-環烷基通常代表含3至8個碳原子之環族烴基，可列舉之實例為環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

環(C₄-C₇)-醯基決定於上述之取代基，通常代表環丙羰基、環丁羰基、環戊羰基或環己羰基。

(C₆-C₁₀)-芳基通常代表含6至10個碳原子之芳族基，較佳的芳基為苯基及萘基。

(C₁-C₆)-全氟烷氧基在本發明的文中代表含1至6個碳原子及3至13個氟原子之烷氧基，含1至5個碳原子及3至9個氟原子之烷氧基較佳。

部份氟化的(C₁-C₆)-烷氧基在本發明的文中代表含1至6個碳原子及3至5個氟原子之烷氧基，含1至4個碳原子及3個氟原子之烷氧基較佳，含1至3個碳原子並經三氟甲基取代之烷氧基特別較佳。

鹵素在本發明的文中代表氟、氯、溴及碘。

芳族飽和及不飽和雜環決定於上述之取代基，在本發明的文中通常代表5-至7-員或5-至6-員，較宜為5-至6-員之雜環基，其可含至多3個選自S、N及/或O之雜原子且也可視需要經由氮原子鍵結，可列舉之實例為：吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、六氫吡啶基、噻啉基、噻唑基、呋唑基、咪唑基、嗎福啉基或六氫吡啶基，吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(33)

基、呋喃基、嗎福啉基、六氫吡啶基及六氫吡啶基較佳。

在本發明中的釋離基為在親核性的取代反應中可被親核物取代之基團(Streitwieser, A., Jr.; Heathcock, C. H. Organische Chemie, Verlag Chemie, 1980, p. 169ff), 較佳的釋離基為鹵素及磺酸酯類/酞類, 特別較佳的釋離基為氯。

(C₃-C₆)-酮在本發明的文中代表含3至6個碳原子的飽和或不飽和酮, 可列舉之實例為: 丙酮、丁酮、丁-1-烯-3-酮、丁-1-炔-3-酮、戊-3-酮、戊-2-酮、戊-1-烯-3-酮、戊-1-炔-3-酮、戊-1,4-二烯-3-酮、3-甲基丁-2-酮、環丙基甲基酮、環戊酮、己-2-酮、己-3-酮、環己酮、2-甲基環戊酮、2-乙基環丁酮。

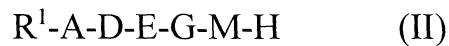
(C₁-C₆)-醛在本發明的文中代表含1至6個碳原子的飽和或不飽和醛, 可列舉之實例為: 甲醛、乙醛、丙醛、丁醛、異丁醛、環丙基甲醛、丁-2-烯醛、丁-2-炔醛、戊醛、異戊醛、特戊醛、環丁基甲醛、2-甲基環丙基甲醛、戊-2-烯醛、戊-4-烯醛、己醛、2-環丁基乙醛。

根據本發明之化合物可存在為立體異構物形式, 其可為像與鏡像(對掌異構物)或不是像與鏡像(非對掌異構物), 本發明係關於對掌異構物或非對掌異構物及其各混合物, 對掌異構物及非對掌異構物的這些混合物可用已知的方法分離成規則立體異構性的組成物。

另外還發現根據本發明通式(I)化合物之製法, 其特徵為:

五、發明說明(34)

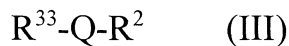
[A]通式(II)之化合物



其中

 R^1 、A、D、E及G具有上述之定義，且M代表氧或 $-N(R^{32})-$ ，且 R^{32} 為氫或 (C_1-C_4) -烷基，

與通式(III)之化合物反應



其中

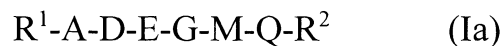
 R^2 具有上述之定義， R^{33} 代表鹵素，較宜為氯或碘，Q代表式 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CO-$ 、 $-P(O)(OR^{27})-$ 之基團或一個

單鍵，

其中

 R^{27} 具有上述之定義，

得到通式(Ia)之化合物



其中

 R^1 、A、D、E、G、M、Q及 R^2 具有上述之定義，

在惰性溶劑且若適當時在鹼存在下進行，

或

[B] 通式(II)之化合物

先與氯磺酸三烷基矽烷酯較宜為氯磺酸三甲基矽烷酯反

應，用酸處理且隨後與氯化劑反應，較宜為五氯磷，得到

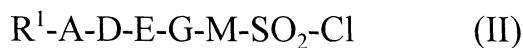
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(35)

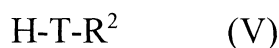
通式(IV)之化合物



其中

R^1 、A、D、E、G及M具有上述之定義，

且隨後與通式(V)之化合物反應



其中

R^2 具有上述之定義，且

T代表氧或氮，

得到通式(Ib)之化合物



其中

R^1 、A、D、E、G、M及 R^2 具有上述之定義，

在惰性溶劑及在 $Bzl-NEt_3^+Cl^-$ 與鹼存在下進行，

或

[C]通式(VI)之化合物



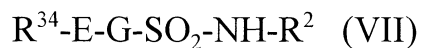
其中

R^1 及A具有上述之定義，且

D'代表氧、硫或 $-N(R^9)-$ ，且

R^9 具有上述之定義，

與通式(VII)的化合物反應



其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(36)

E、G及 R^2 具有上述之定義，且

R^{34} 代表一個釋離基，較宜為鹵素，尤其較宜為氟、氯或溴，

得到通式(Ic)之化合物

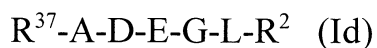


其中

R^1 、A、D'、E、G及 R^2 具有上述之定義，

或

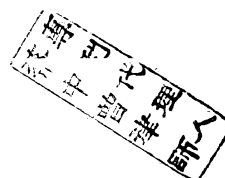
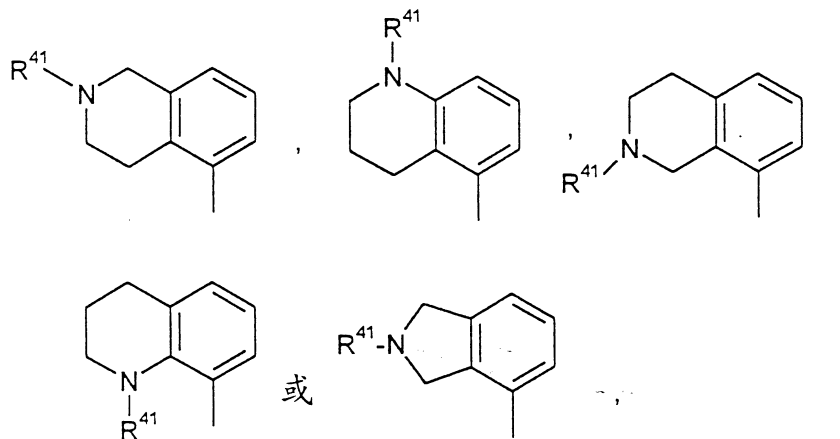
[D]通式(Id)之化合物



其中

A、D、E、G、L及 R^2 具有上述之定義，且

R^{37} 代表下式之基團，



五、發明說明(37)

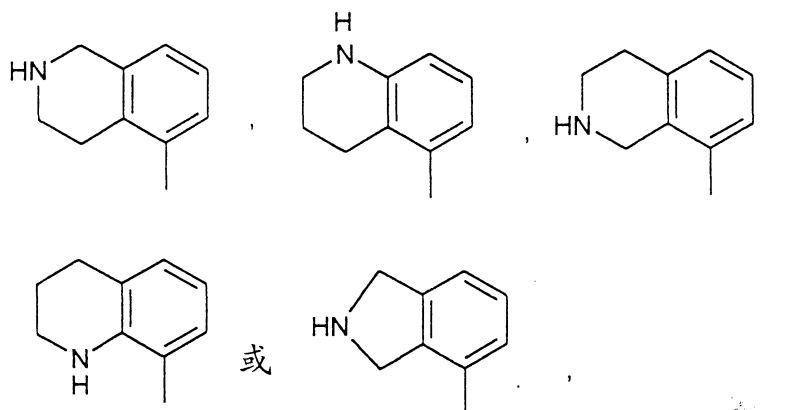
其中

 R^{41} 代表 (C_1-C_6) -烷基,

與氯甲酸酯反應,較宜為氯甲酸1-(1-氯)乙酯或氯甲酸甲酯,然後與醇類反應,較宜為甲醇,若適當時在鹼存在下進行,得到通式(Ie)之化合物



其中

A、D、E、G、L及 R^2 具有上述之定義,且 R^{38} 代表下式之基團,

或

[E] 通式(Ie)之化合物

與 (C_1-C_6) -酮類或 (C_1-C_6) -醛類在還原劑較宜為氰基氫硼化鈉存在下反應,若適當時在酸存在下進行,得到通式(If)之化合物

五、發明說明(38)



其中

A、D、E、G、L及 R^2 具有上述之定義，且

R^{39} 代表 (C_3-C_6) -烯基或 (C_1-C_6) -烷基，

或

[F]通式(Ie)之化合物與通式(VIII)之化合物



其中

R^3 具有上述之定義，

R^{35} 代表釋離基，較宜為鹵素，

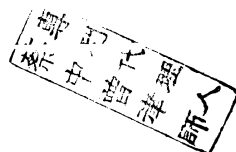
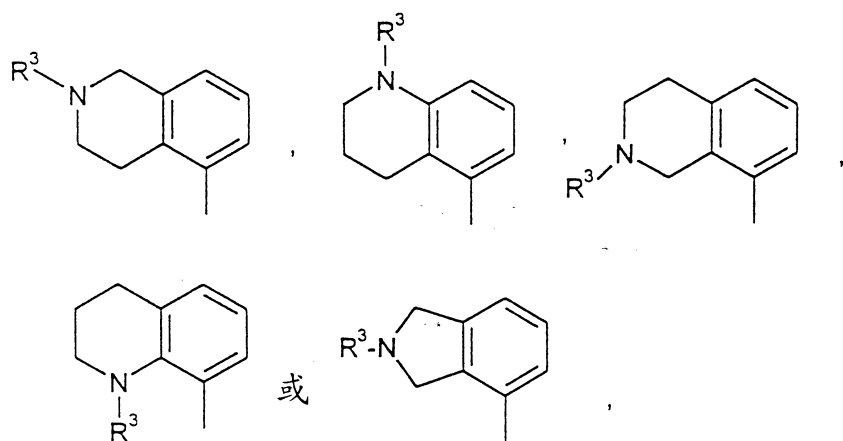
在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，得到通式(Ig)之化合物



其中

A、D、E、G、L及 R^2 具有上述之定義，且

R^{40} 代表下式之基團



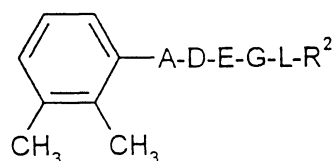
五、發明說明(39)

其中

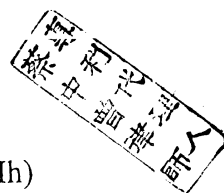
R^3 具有上述之定義，

或

[G]通式(Ih)之化合物



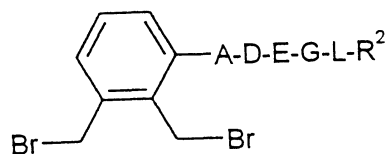
(Ih)



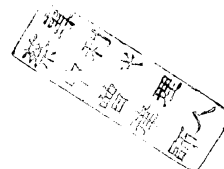
其中

A、D、E、G、L及 R^2 具有上述之定義，

經由自由基溴化反應，例如用N-溴代琥珀醯亞胺，在惰性溶劑中轉化成通式(Ii)之化合物



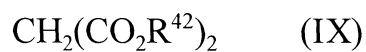
(Ii)



其中

A、D、E、G、L及 R^2 具有上述之定義，

然後與通式(IX)或(X)之化合物



其中

R^{42} 代表 (C_1-C_6) -烷基，且

R^3 具有上述之定義，

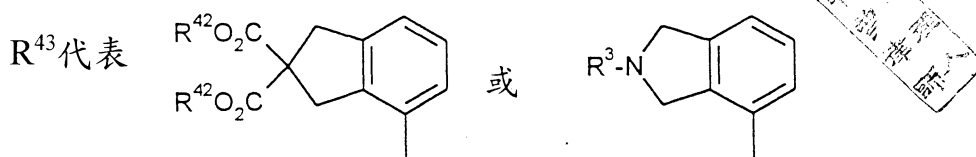
五、發明說明(40)

在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，得到通式(Ij)之化合物



其中

A、D、E、G、L及 R^2 具有上述之定義，且



其中 R^{42} 及 R^3 具有上述之定義，

且若適當時，可根據習知的方法加入上述取代基及衍生化，

且如果D=-SO-或-SO₂-, 從相對應的硫醚類(D=S)開始，可根據習知的方法進行氧化反應，

且在銨化合物之情形下，從相對應的胺類開始進行烷化反應。

根據本發明之方法可經由下列的反應圖示作為實例說明：

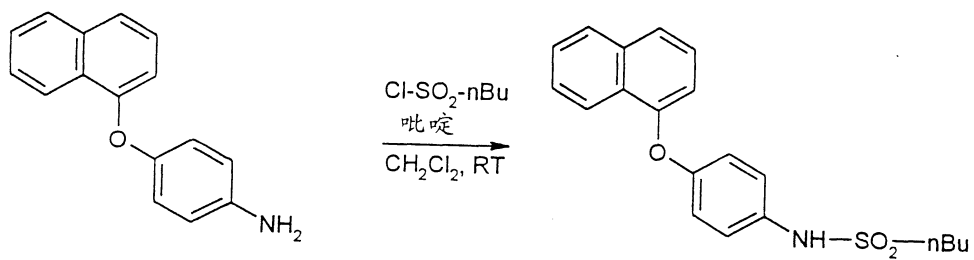
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

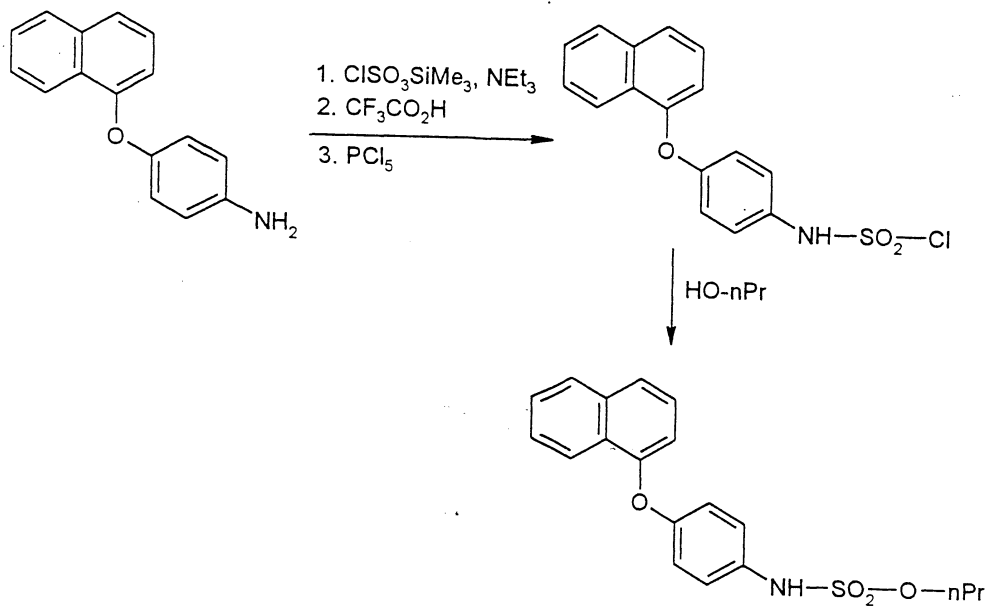
備

五、發明說明(41)

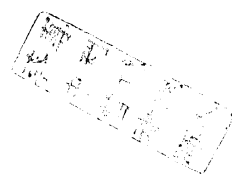
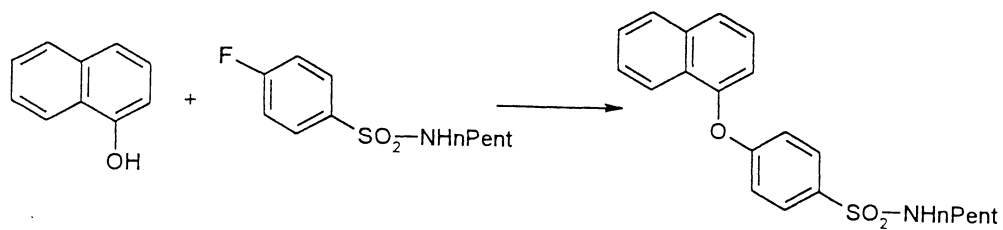
[A]



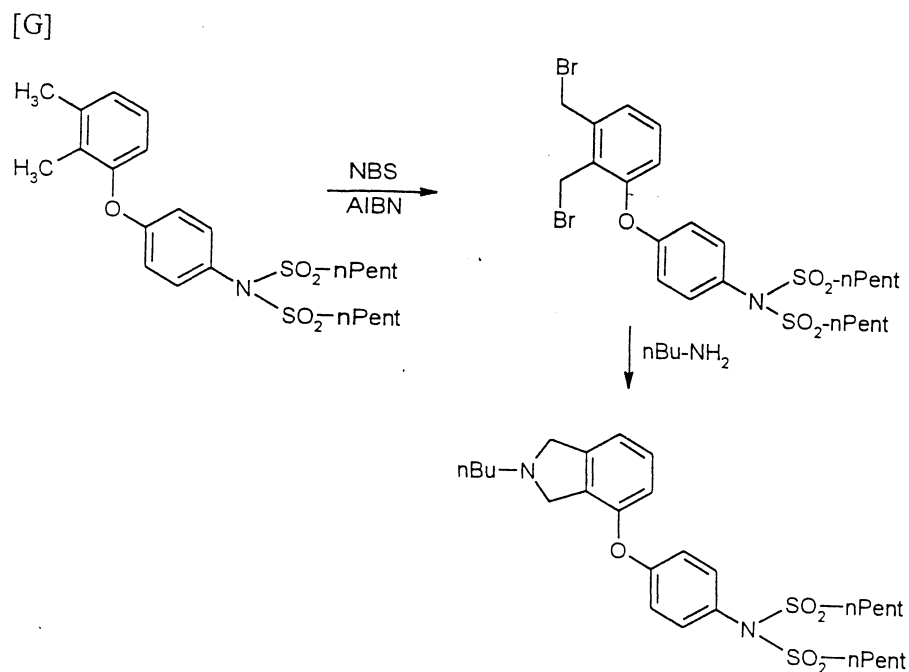
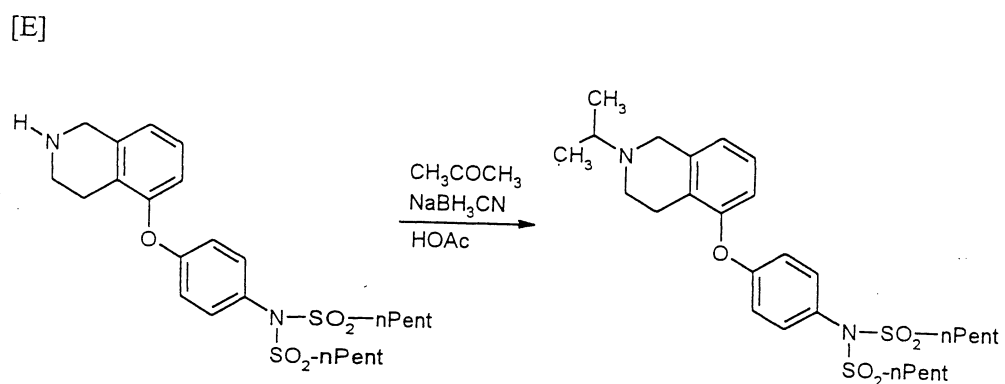
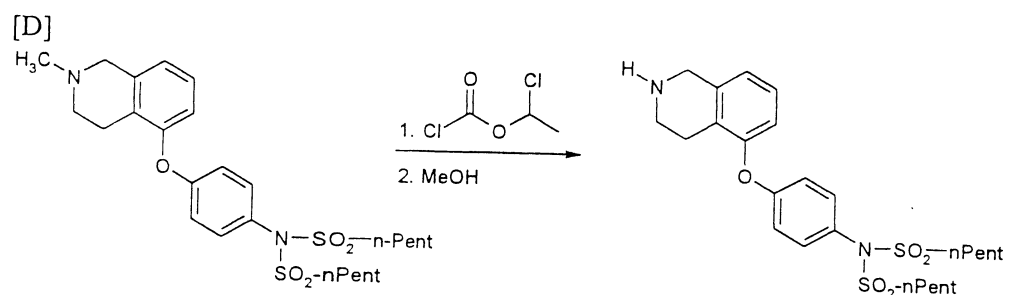
[B]



[C]



五、發明說明 (43)



五、發明說明(43)

合適的溶劑為醚類例如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚，或烴類例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或石油餾份，或鹵化烴類例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯，或醋酸乙酯，或三乙胺、吡啶、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、六甲基磷醯胺、乙腈、丙酮或硝基甲烷，也可使用上述溶劑之混合物，以二氯甲烷較佳。

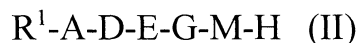
一般而言，合適的鹼為鹼金屬氫化物或醇鹽，例如氫化鈉或第三丁醇鉀，或環胺類例如六氫吡啶、吡啶、二甲胺基吡啶或C₁-C₄-烷基胺類例如三乙胺，以三乙胺、氫化鈉、吡啶及/或二甲胺基吡啶較佳。

合適的鹼也可為習知的無機鹼，這些較宜包括鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，或鹼金屬碳酸鹽類例如碳酸鈉或碳酸鉀或碳酸氫鈉，或鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、甲醇鉀、乙醇鉀或第三丁醇鉀，以碳酸鉀及氫氧化鈉特別較佳。

在一種變化方法中，反應是在吡啶中進行，其中加入催化劑量的DMAP，如果適當時，另外可再加入甲苯。

一般而言，此方法是在常壓下進行，但是也可在高壓或減壓下進行(例如在0.5至5巴之範圍)。

本發明另外還關於通式(II)之化合物



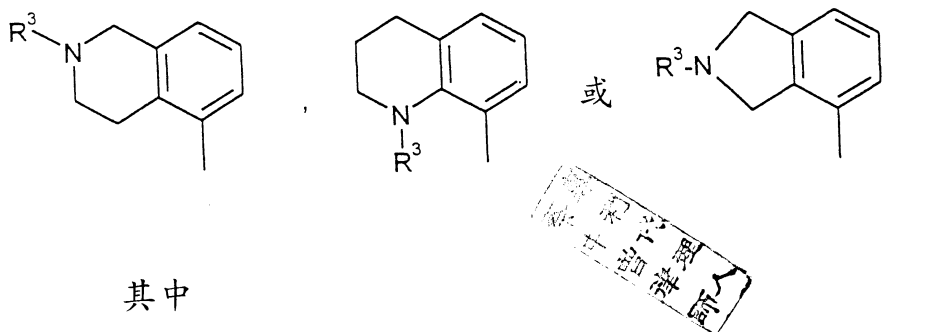
其中

R¹、A、D、E、G及M具有上述之定義。

五、發明說明 (44)

較佳的通式(II)化合物為彼等其中

R^1 代表視需要經羥基、 (C_1-C_6) -醯胺基、胺基或 (C_1-C_6) -烷
氧基取代的 (C_1-C_6) -烷基取代之萘-1-基，經羥基 $(C_1-$
 $C_6)$ -烷基取代之茚-4-基，
下式之基團



其中

R^3 為 (C_1-C_6) -烷基，

E及A代表一個鍵，

D代表一個氧原子，

G代表1,3-伸苯基、1,4-伸苯基或2,5-伸吡啶基，其中各可
視需要被鹵素取代，

L代表式-NH-SO₂-或-O-SO₂-之基團，且

R^2 代表 (C_1-C_6) -烷基，其視需要被氯、三氟甲基、式-O-
CH₂-CF₃之基團或苯基或吡啶基取代，此部份可被溴
或氯取代取代，且

M代表氧或-N(R³²)-，

其中R³²為氫或 (C_1-C_6) -烷基。

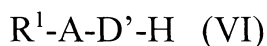
式(II)化合物可用例如下列方法製備，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(45)

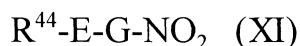
[A]通式(VI)化合物



其中

 R^1 、A及D'具有上述之定義，

與通式(XI)化合物



其中

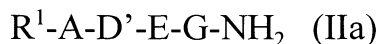
E及G具有上述之定義，且

 R^{44} 為釋離基，較宜為鹵素，

在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，然後與習

知的還原劑較宜為 $H_2/Pd/C$ 在惰性溶劑中反應或與水合肼、 Pd/C 反應，若適當時同時氫化(C-C)重鍵，得到通式

(IIa)化合物

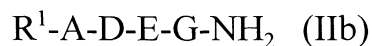


其中

 R^1 、A、D'、E及G具有上述之定義，

或

[B]通式(IIb)化合物



其中

 R^1 、A、D、E及G具有申請專利範圍第1項所述之定義，

與亞硝化劑較宜為硫酸及亞硝酸鈉之水溶液反應，隨後溫

熱，較宜為60至100°C，得到通式(IIc)化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

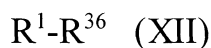
五、發明說明(46)

其中

R^1 、A、D、E及G具有上述之定義，

或

[C]通式(XII)化合物



其中

R^1 具有上述之定義，且

R^{36} 代表釋離基，較宜為鹵素，尤其較宜為溴，

與通式(XIII)化合物

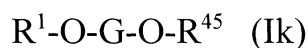


其中

G具有上述之定義，且

R^{45} 代表(C_1 - C_6)-烷基，較宜為甲基，

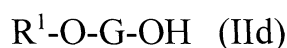
在惰性溶劑中反應，較宜為二甲基甲醯胺或吡啶，若適當時在鹼存在下進行，較宜為碳酸鉀，且若適當時在銅(I/II)鹽存在下進行，較宜為氧化銅(II)或碘化銅(I)，在溫度範圍從0°C至200°C，較宜為80至150°C，及常壓下反應，得到通式(Ik)化合物



其中

R^1 、G及 R^{45} 具有上述之定義，

然後在酸存在下反應，較宜為氫溴酸，得到通式(IId)化合物



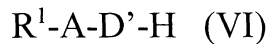
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(47)

或

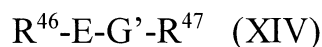
[D]通式(VI)化合物



其中

 R^1 、A及D'具有上述之定義，

與通式(XIV)化合物反應



其中

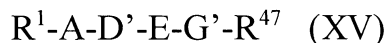
 R^{46} 具有 R^{36} 之定義且與此相同或不同，

E具有上述之定義，

G'代表含至多3個選自包括硫、氮及/或氧的雜原子之雙鍵結5-至7-員芳香族雜環，其可視需要經一或多個相同或不同的上述G中定義之取代基取代，且

 R^{47} 代表鹵素，較宜為氯或溴，

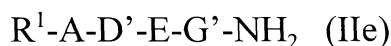
得到通式(XV)化合物



其中

 R^1 、A、D'、E、G'及 R^{47} 具有上述之定義，

在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，然後在液態氨中用胺基鉀轉化成通式(IIe)的相對應自由態胺



其中

 R^1 、A、D'、E及G'具有上述之定義。

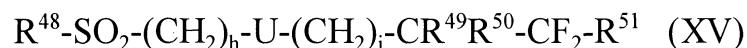
DOS(德國專利)1 942 264揭示氟化烷基磺醯基氯之製

五、發明說明(48)

備，尤其是美國專利5 149 357揭示4,4,4-三氟丁基磺醯胺之製法，但是沒有揭示相對應的磺醯胺之製法。

氟化磺醯基氯之製備類似於DOS(德國)1 942 264。

本發明同樣地也關於通式(XV)之化合物



其中

R^{48} 為釋離基，

U為氧或一個單鍵，

R^{49} 及 R^{50} 為相同或不同且代表H、F、Cl或 CF_3 ，

R^{51} 為H、F、Cl或Br，

h為1或2之數字，

i為0或1之數字，

但不包括化合物其中

U為一個單鍵，

R^{49} 及 R^{50} 為相同且代表H或F，且

R^{51} 代表F，

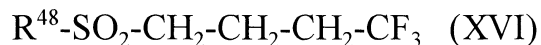
且不包括化合物其中

U為氧，

R^{49} 或 R^{50} 代表Cl，且

i代表0。

本發明還關於通式(XVI)及(XVII)之化合物



或



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(49)

其中

R^{48} 為釋離基。

其中 R^{48} 為氯之化合物較佳。

合適的溶劑為醚類例如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚，或烴類例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷或石油餾份，或鹵化烴類例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯，或醋酸乙酯，或三乙胺、吡啶、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、六甲基磷醯胺、乙腈、丙酮或硝基甲烷，也可使用上述溶劑之混合物，以二氯甲烷較佳。

一般而言，合適的鹼為鹼金屬氫化物或醇鹽，例如氫化鈉或第三丁醇鉀，或環胺類例如六氫吡啶、吡啶、二甲胺基吡啶或 C_1 - C_4 -烷基胺類例如三乙胺，以氫化鈉、吡啶及/或二甲胺基吡啶較佳。

合適的鹼也可為習知的無機鹼，這些較宜包括鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋇，或鹼金屬碳酸鹽類例如碳酸鈉或碳酸鉀或碳酸氫鈉，或鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、甲醇鉀、乙醇鉀或第三丁醇鉀，以碳酸鉀及氫氧化鈉特別較佳。

鹼的用量從1-20當量，較宜從2至10當量，在各情形下以1當量之通式(X)及(XII)為基準。

此方法通常是在常壓下進行，但是也可在高壓或減壓下進行(例如在0.5至5巴之範圍)。

此方法通常是在從 0°C 至 200°C 的溫度範圍內進行，

五、發明說明 (50)

較宜為從室溫至140°C。

通式(III)、(V)、(VIII)、(IX)、(X)及(XII)之化合物為本身已知或可用習知的方法製備。

製備銨化合物之烷化反應通常是使用烷化劑進行，例如烷基鹵、磺酸酯類或經取代或未經取代之硫酸二烷酯或二芳酯，較宜使用甲基碘或硫酸二甲酯。

烷化反應通常是在上述其中一種溶劑中進行，較宜在二甲基甲醯胺且溫度範圍從0°C至+70°C，較宜從0°C至+30°C及常壓下進行。

很訝異地，本新穎的芳基磺醯胺與其類似物顯示藥理活性之無法預知的有用功效。

其為CB1受體及在某些情形下CB2受體之獨特的高效應激動劑，其可單獨使用或結合治療及/或預防不同原因例如局部缺血、血栓及/或血栓栓塞性及出血性休克以及腦部及腦殼的直接與間接傷害後的情形造成的神經元創傷之其他藥劑，並供治療及/或預防腦部或末梢器官或身體部份的全部手術性干涉後之大腦局部缺血，以及伴隨其之後或之前的病理情形或過敏本質，其可主要及/或次要地導致神經元的創傷，同樣地，根據本發明之化合物也適於供治療腦部主要及/或次要的病理情形，例如在大腦血管痙攣期間或痙攣之後、先前未提到來源之低氧症及/或缺氧症、圍產期的窒息、自發性免疫病症、伴隨著傷害腦部之代謝及器官病症、及由於主要腦部病症而造成的腦部傷害，例如驚厥情形及動脈粥樣硬化及/或小動脈硬化變

五、發明說明(51)

化，供治療慢性或精神病學之情形，例如憂鬱、神經變性病例如阿爾茲海莫氏症、巴金森氏症或漢丁頓氏症、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化、由於急性及/或慢性病毒或細菌感染之神經變性及多梗塞性癱瘓。

彼等還可作為藥劑使用供治療疼痛、嘔吐、噁心、青光眼、氣喘、厭食症、驚厥、風濕病、鎮靜及移動性病之情形。

根據本發明之物質也適於供治療細菌及/或病毒感染造成之疾病，其係直接及/或間接改變免疫系統或異常調節地參與免疫系統，例如在局部或全身自發性免疫疾病(例如全部變種的紅斑性狼瘡)、關節的發炎及/或自發免疫性相關疾病(例如主要慢性多發性關節炎、與創傷相關的發炎)、骨頭及肌組織之發炎及/或自發免疫性相關疾病、內部器官(例如Crohn氏症、血管球形腎炎)及外部器官(例如由於吸入性抗原引起之過敏反應)及中樞神經系統(例如多發性硬化症、阿爾茲海莫氏症、精神病學的病症)與感覺器官之發炎及/或自發免疫性相關病情、血液系統及免疫系統(例如反射反應、AIDS)本身之主要及/或次要及/或自發免疫性病、以及人類或動物中的發炎及/或免疫源之皮膚病症，這些物質還可作用在這些疾病之間接徵候群例如疼痛。

其供治療大腦局部缺血及顱與大腦創傷之用途較佳。

五、發明說明(52)

CB1-螢光素酶受體基因測試

1. 大鼠大麻酚衍生物受體CB1之無性繁殖

從大鼠腦取得的全部RNA(從剛殺死的動物取出組織病立即冷凍在液態氮中)經由酸性硫代氰酸胍酯/酚/氯仿萃取而分離(J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294)並經由逆轉錄酶及隨機底料(在各情形下得自Invitrogen)轉化成cDNA, 在Perkin Elmer熱循環機中使用酵素Taq聚合酶(Perkin Elmer)進行聚合酶鏈反應(PCR, 情形: 4分鐘94°C, 1x; 1分鐘94°C; 2分鐘53°C; 1分鐘72°C, 50循環; 1分鐘94°C, 2分鐘53°C, 4分鐘72°C, 1x), 使用的寡核苷酸底料(底99至122: 5'→3', “下”; 1556-1575: 3'←5', “上”)係衍生自大鼠大麻酚衍生物受體之公告序列(Nature 1990, 346, 561)並在Applied Biosystems的1380型DNA合成機上合成, 一部分PCR反應在1%強度瓊脂糖膠於1x TBE緩衝液中分離, 然後用溴化乙啶染色, 只看到一條具有預期長度之光譜(約1.5 kb), 此PCR產物在TA無性繁殖載體(Invitrogen)中再度進行無性繁殖, 經由二去氧核苷酸鏈終止反應並使用T7DNA聚合酶(Sequenase, USA/Amersham)測定插入物中的核苷酸序列, 插入物的長度為1477基底對且含1419基底對之開放讀值構造, 其相對應於473個胺基酸之蛋白質, 基底對之數目、開放讀值構造之位置及胺基酸之數目與公告的序列吻合, 藉由GCG套裝軟體(Genetic Computer Group)進行電腦分析, 用HindIII及NotI (Biolabs)部份消化後, 將cDNA插入物再次無性繁殖至表現載體pRc/CMV內, 使用此構造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(53)

(質體CMV-RH)供轉變感染實驗。

2. CHOluc9受體細胞之安定的轉變感染

在50%Dulbecco氏改良的Eagle介質/50% F-12 (DMEM/F12)並含10%牛犢胎兒血清(FCS)中培養CHOluc9細胞，在6-槽培養皿中準備轉變感染，用DOTAP轉變感染系統並對應於製造商(Boehringer Mannheim)之實驗方法，在每105個細胞中加入7.5微克的Qiagen-純化的CMV-RH質體DNA，使用1毫克/毫升G418選擇轉變感染的細胞，並在96-槽培養皿中經由限制性地稀釋而得到個別的無性繁殖體，表現大麻酚衍生物受體之細胞系是經由使用大麻酚衍生物受體激動劑WIN-55,212-2在福斯可林(forskolin)存在下培養後，鑑定對於受體基因表現之抑制，根據1之敘述，經由RT-PCR進一步鑑定數種安定轉變感染及再次無性生殖的細胞系。

3. CHO CB1受體細胞系之最佳化及藥理鑑定

針對進行自動機械化系統之高敏性與再現性、低變異性及高合適性，經由改變數個測試參數而使螢光素酶測試最佳化，例如細胞密度、成長相及測試培養之期間、福斯可林濃度、介質組成物，使用下列測試方法供細胞之藥理鑑定及供自動機械輔助物質之篩選：儲備培養液在50%Dulbecco氏改良的Eagle介質/50%F-12 (DMEM/F12)並含10% FCS中，在37°C及10% CO₂下培養，並在各情形下

五、發明說明 (54)

經2至3天後分流1:10，將培養液接種至96-槽培養皿中，使各槽含5000個細胞並在37℃下培養70小時，然後用磷酸鹽緩衝化的鹽水小心地清洗培養液，並用不含血清的超-CHO介質(Bio-Whittaker)再重組，溶解在DMSO中的物質用介質稀釋一倍並吸至測試培養液中(測試批次中的最高DMSO最終濃度:0.5%)，經20分鐘後，加入福斯可林並使培養液在37℃的培養器中培養33小時，去除上層清液並經由添加25微升分解劑將細胞分解(25毫莫耳濃度三磷酸鹽，pH 7.8及2毫莫耳濃度DTT、10%甘油、3% Triton X100)，然後直接加入螢光素酶基質溶液(2.5毫莫耳濃度ATP、0.5毫莫耳濃度螢光素、0.1毫莫耳濃度輔助酵素A、10毫莫耳濃度小麥黃素、1.35毫莫耳濃度MgSO₄、15毫莫耳濃度DTT，pH 7.8)，使混合物短暫搖動並用Hamamatzu照相系統測定螢光素酶活性。

對於G_i蛋白質之滅活性，在測試前先用5毫克/毫升(最終濃度)的百日咳毒素處理16小時。

使用GraphPadPrism™程式(Hill公式，專一性:單點競爭)計算IC₅₀值。

大鼠CB1受體螢光素酶受體基因測試之活性

實例	IC ₅₀ 值(毫微莫耳/升)
1	15
33	10
51	0.9
65	13
99	2.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (55)

hCB2-螢光素酶受體基因測試

用人類CB2受體使CHOLuc9細胞安定地轉變感染，類似於使用大鼠CB1受體之研究，進行轉變感染、無性繁殖選擇及測試發展，使用下列方法供細胞及測試物質之藥理鑑定：

儲備培養液在50%Dulbecco氏改良的Eagle介質/50% F-12 (DMEM/F12)並含10%FCS中，在37°C及10% CO₂下培養，並在各情形下經2至3天後分流1:10，將測試培養液接種至96-槽培養皿中，使各槽在含5% FCS的DMEM/F12介質中含5000個細胞並在37°C下培養70小時，然後將介質從培養液中去除，並用不含血清的超-CHO介質(Bio-Whittaker)代替，將溶解在DMSO (200x最終濃度)中的物質吸至測試培養液中(測試混合物中的最高DMSO最終濃度:0.5%)，經20分鐘後，加入福斯可林並使培養液在37°C的培養器中培養3.5小時，去除上層清液並經由添加25微升分解劑將細胞分解(25毫莫耳濃度三磷酸鹽，pH 7.8及2毫莫耳濃度DTT、10%甘油、3% Triton X100)，然後直接加入50微升兩倍濃縮的螢光素酶基質溶液(5毫莫耳濃度ATP、1毫莫耳濃度螢光素、0.2毫莫耳濃度輔助酵素A、10毫莫耳濃度小麥黃素、1.35毫莫耳濃度MgSO₄、15毫莫耳濃度DTT, pH 7.8)，使混合物短暫搖動並用光多重擴大器照相系統(Hamamatzu)測定螢光素酶活性。

使用GraphPadPrism™程式(Hill公式，專一性:單點競爭)計算IC₅₀值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(56)

大鼠皮質膜之結合研究

用標準方法從不同的組織或細胞準備膜蛋白質，將緩衝液、標示的配位體、DMSO或測試物質吸取混合在一起，然後加入100微克蛋白質，使混合物充分混合並在30℃的水浴中培養60分鐘，培養時間終止後，經由將冰冷的培養緩衝液添加至各管中而停止反應，過濾後，用3/4毫升培養緩衝液進行清洗，將過濾液移轉至小玻璃瓶中，並用閃爍計數器測定放射性。

對CB1受體(大鼠皮質膜)之親和性

實例	K _i 值(毫微莫耳/升)
1	590
33	420
51	41
65	250

抑制穀胺酸鹽釋出

將大鼠斷頭後，打開頭顱，取出腦並沿著中間裂紋切開，使海馬露出並與其他的組織分離，切成350微米厚的小段並在37℃的菌株培養皿中培養60分鐘，經底值及用75毫莫耳濃度KCl(S1)刺激1後，用測試物質培養各小段，然後再用KCl及測試物質(S2)刺激，然後經由NADH

五、發明說明 (57)

之酵素活性(GLDH)螢光測量，測試樣品的穀胺酸鹽濃度。經由校正曲線測定樣品之穀胺酸鹽含量，並經由每毫克蛋白質的穀胺酸鹽含量而可得到蛋白質之含量，比較S2/S1的比例，穀胺酸鹽釋出抑制劑以濃度相關的方式降低此比例。

降溫

1. 激動測試:

經由食管溫度探針測定基體溫度5分鐘後，用藥(靜脈)測試物質，對照組同樣經由靜脈而只使用測試物質之溶劑，在靜脈用藥後的7.5、15、30及60分鐘後測量體溫，每個劑量的組數目為5-7隻動物(大鼠)。

動物降溫-激動測試

實例	ED _{0.1} ^{a)} [毫克/公斤]
1	1.0 ^{b)}
33	0.6 ^{b)}
51	0.1 ^{b)}
65	1.0 ^{b)}
99	0.6 ^{b)}

^{a)}降低1℃體溫之有效劑量

^{b)}用藥特定的CB1拮抗劑SR 141716A而明顯地降溫(參見”抑制測試”法)

五、發明說明 (58)

2.抑制測試:

用藥測試物質60分鐘前，經由腹膜內用藥特定的CB1拮抗劑SR 141716A或在對照組只用藥溶劑(Sulutol/0.9% NaCl)，在用藥SR 141716A的5分鐘前，經由食管溫度探針測定基體溫度，其他步驟相對應於”激動測試”法，每個劑量的組數目為5-7隻動物(大鼠)。

大鼠中的永久局限性大腦局部缺血(MCA-O)

在異氟烷麻醉下，使中央腦動脈的一側暴露，並經由電子凝固法使後者及其側分枝非可逆性地封閉，由於此介入之結果而形成大腦梗塞，在操作過程中，動物的體溫保持在37℃，傷口閉合及麻醉消除後，將動物再度釋放至其籠子內，閉合後根據不同的時間方式及經由不同的用藥途徑(靜脈、腹膜)進行物質之用藥，經7天後測定梗塞之大小，此時將大腦取出，用習知的方法處理並藉由電腦輔助分析系統測定梗塞之體積。

在永久局限性大腦局部缺血(MCA-O)模式之活性

實例	梗塞體積 之下降%	劑量
1	35	0.03毫克/公斤/小時 ^{b)}
33	33	0.1毫克/公斤 ^{a)}
51	24	0.1毫克/公斤 ^{a)}
65	37 (47)	0.03毫克/公斤/小時 ^{b)} (0.1毫克/公斤/小時)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

- a)閉合後的2及4小時，在各情形下直接以靜脈內大丸劑注射方式用藥物質
- b)閉合後的4小時，直接以靜脈內連續灌流方式用藥物質

大鼠硬膜下的血管(SDH)

在麻醉下，在硬膜的一側注射動物本身的血，在血管下形成梗塞，根據不同的時間方式及經由不同的用藥途徑(靜脈、腹膜)進行物質之用藥，根據大鼠永久局限性局部缺血(MCA-O)模式之敘述進行梗塞大小之測定。

在”大鼠硬膜下的血管(SDH)”模式之活性

實例	梗塞體積 之下降%	劑量
1	54 (84)	0.1毫克/公斤 ^{a)} (1.0毫克/公斤 ^{a)})
33	42	0.1毫克/公斤 ^{a)}
51	54	0.01毫克/公斤/小時 ^{b)}
65	53 (65)	0.1毫克/公斤 ^{a)} (0.3毫克/公斤/小時 ^{b)})

- a)閉合後的2及4小時，在各情形下直接以靜脈內大丸劑注射方式用藥物質
- b)創傷後的4小時，直接以靜脈內連續灌流方式用藥物質

本新穎的化合物可根據已知的方法，使用惰性無毒適合製藥的賦形劑或溶劑而轉化成慣用的調製物，例如片劑、包衣片劑、丸劑、顆粒劑、氣旋膠、糖漿、乳液、懸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(60)

浮液及溶液，在此情形下，治療用的活性化合物在各情形下存在的濃度必須從約0.5至90%總混合物重量，也就是說足以達到所述劑量範圍之量。

調配物之製備是經由例如使用溶劑及/或賦形劑增量活性化合物，若適當時使用乳化劑及/或分散劑，如果使用水作為稀釋劑則可視需要使用例如有機溶劑作為輔助溶劑。

用習知的方式用藥，以口服、皮下或不經腸道較佳，尤其是經舌吸收或靜脈內的方式。

一般而言，在靜脈用藥之情形下，證明適於用藥約0.01至10毫克/公斤，較宜約0.1至10毫克/公斤體重，以達到有效的結果。

除此之外，若適當時可改變所述之量，也就是說決定於體重或用藥途徑之型態、個體對藥劑之行為、調配方式、及用藥的時間或間隔，因此在某些情形下，可能適宜使用低於上述的最低量，但在其他情形下，可以超過上述之上限，在用藥相當大量之情形下，建議將這些分成數個獨立的劑量在一天中數次用藥。

使用之縮寫

Me=CH₃

Et=C₂H₅

nPr=n-(CH₂)₂CH₃

nBu=n-(CH₂)₃CH₃

五、發明說明 (61)

nPent=n-(CH₂)₄CH₃

nHex=n-(CH₂)₅CH₃

nOct=n-(CH₂)₇CH₃

PE=石油醚

Tol=甲苯

EA=醋酸乙酯

Et₂O=乙醚

溶劑

I	PE:Et ₂ O 10:1
II	PE:Et ₂ O 5:1
III	PE:二氯甲烷5:1
IV	Tol:EA 10:1
V	環己烷:二氯甲烷5:1
VI	Tol:EA 5:1
VII	Tol:EA 1:1
VIII	Tol:EA 5:3
IX	PE:二氯甲烷1:1
X	Tol:EA 20:1
XI	PE:EA 5:1
XII	Tol:EA 8:1
XIII	EA:丙酮 20:1
XIV	PE:EA 10:1
XV	二氯甲烷:甲酸40:1
XVI	Tol:EA 3:1
XVII	二氯甲烷:Et ₂ O 10:1

五、發明說明 (62)

XVIII	Tol:EA 1:2
XIX	EA:丙酮20:3
XX	EA:丙酮10:3
XXI	二氯甲烷:甲酸10:1
XXII	甲烷:EA:甲酸10:1:0.05
XXIII	二氯甲烷:甲醇:濃NH ₃ 10:1:0.05
XXVI	二氯甲烷:乙醇20:1
XXV	二氯甲烷:甲醇 10:1
XXVI	二氯甲烷:甲醇5:1
XXVII	Tol:EA 2:1
XXVIII	己烷:EA 4:1
XXIX	甲苯:EA 15:1
XXX	甲苯
XXXI	甲苯:EA 30:1
XXXII	二氯甲烷:甲醇19:1
XXXIII	二氯甲烷:甲醇9:1
XXXIV	二氯甲烷:甲醇41
XXXV	醋酸乙酯
XXXVI	環己烷:醋酸乙酯3:1
XXXVII	環己烷:醋酸乙酯:甲醇10:2:1
XXXVIII	正己烷:醋酸乙酯2:1
XXXIX	二氯甲烷:甲醇3:1
XL	醋酸乙酯:甲醇4:1
XLI	二氯甲烷:甲醇95:5
XLII	EA:異辛烷1:1
XLIII	EA:環己烷8:2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

- XLIV EA:環己烷3:7
- XLV 二氯甲烷:甲醇:三乙胺9:1:0.1
- XLVI 二氯甲烷:甲醇98:2

質譜圖法

- A EI
- B DCI, NH₃
- C ESI
- D FAB
- E DCI, 異丁烷

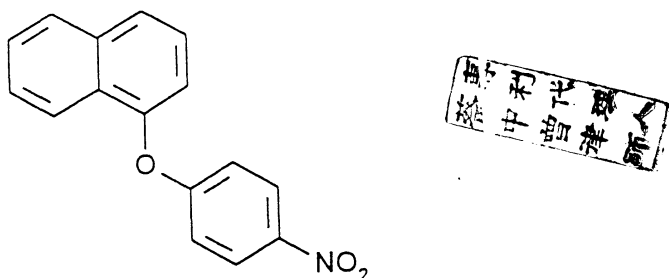
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(64)

起始化合物實例1A

1-(萘-1-氧基)-4-硝基苯



在1-萘醇(102克, 0.709莫耳)於DMF (800毫升)的溶液中加入 K_2CO_3 (97.9克, 0.709莫耳)並在室溫下攪拌2小時, 逐滴加入4-氟-1-硝基苯(100克, 0.709莫耳)於DMF (200毫升)的溶液後, 使反應混合物在室溫下攪拌過夜, 然後在真空下將溶劑蒸餾去除, 並用醋酸乙酯(600毫升)處理殘留物, 過濾後, 在真空下將大部分的溶劑蒸餾去除, 過濾沈澱之產物, 用少量的醋酸乙酯清洗並在真空下乾燥。

產量:107克

進一步將母液蒸發後, 另外再得到25克的產物。

總產量:132克(69%理論值)

熔點:143°C

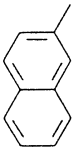
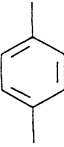
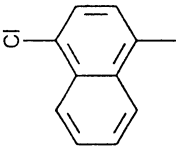
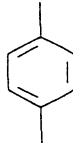
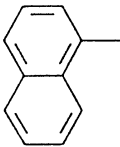
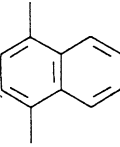
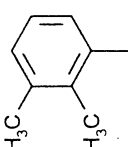
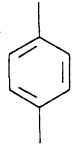
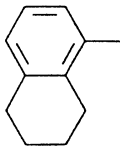
MS(EI): m/e=265(M)

表I所列的化合物係根據類似於實例1A之方法製備:

五、發明說明 (65)

表 I:

R¹-D-G-NO₂

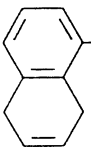
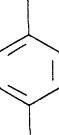
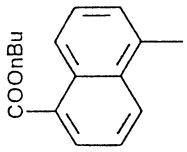
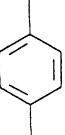
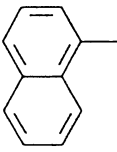
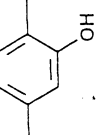
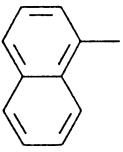
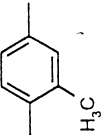
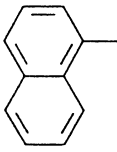
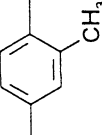
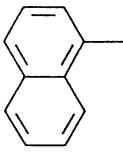
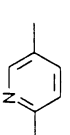
實例編號	R ¹	D	G	產量(理論值%)	M.P. (°C)	R _f	MS (m/e)
2 A		O		53	102-3	0.59 (I)	283 (M+NH ₄) (B)
3 A		O		67	82-83	0.56 (I)	317 (M+NH ₄) (B)
4 A		O		55	93-95	0.62 (II)	333 (M+NH ₄) (B)
5 A		O		30	77	0.17 (III)	261 (M+NH ₄) (B)
6 A		O		37	81	0.21 (III)	287 (M+NH ₄) (B)

~67~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

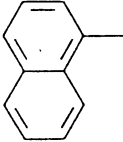
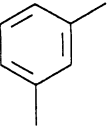
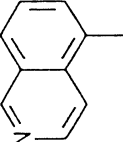
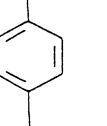
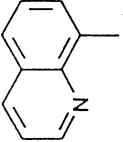
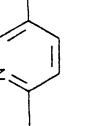
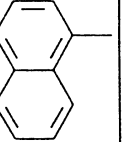
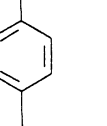
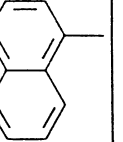
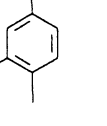
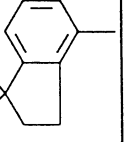
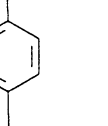
實例編號	R ¹	D	G	產量(理論值%)	M.P. (°C)	R _f	MS (m/e)
7 A		O		82	60-62	0.85 (V)	285 (M+NH ₄) (B)
8 A		O		92	80-81	0.89 (V)	383 (M+NH ₄) (B)
9 A		O		11	94	0.15 (V)	299 (M+NH ₄) (B)
10 A		O		86		0.23 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
11 A		O		58	73	0.19 (V)	297 (M+NH ₄) (B)
12 A		O		77	89	0.7 (VI)	267 (M+NH ₄) (B)

專利代理人
蔡中興律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

實例編號	R ¹	D	G	產量(理論值%)	M.P. (°C)	R _f	MS (m/e)
13 A ^{b)}		O		26		0.90 (IV)	283 (M+NH ₄) (B)
14 A		O		72	96-98	0.43 (VII)	267 (M+NH ₄) (B)
15 A		O		93	132-3	0.54 (VIII)	268 (M+H) (B)
16 A		S ^{c)}		64	83	0.51 (IX)	299 (M+NH ₄) (B)
17 A		O		90	144	0.72 (IV)	341 (M+NH ₄) (B)
18 A		O		55	70	0.86 (IV)	301 (M+NH ₄) (B)

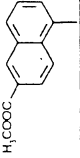
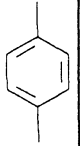
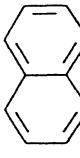
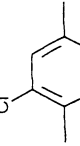
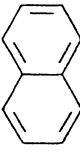
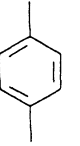
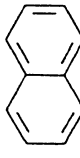
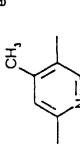
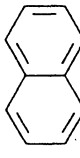
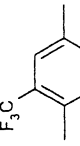
69~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (68)

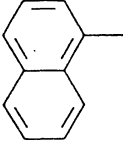
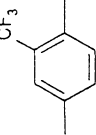
實例編號	R ¹	D	G	產量(理論值%)	M.P. (°C)	R _f	MS (m/e)
19 A ^d		O		76	125-6	0.80 (VI)	311 (M+NH ₄ ⁺) (B)
20 A		O		95	86	0.30 (III)	317 (M+NH ₄ ⁺) (B)
21 A ^d		NH		72	169-71	0.58 (IV)	282 (M+NH ₄ ⁺) (B)
22 A		O		80	68	0.76 (X)	281 (M+H ⁺) (B)
23 A		O		98	-	0.89 (IV)	351 (M+NH ₄ ⁺) (B)

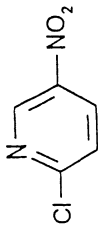
~70~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(69)

實例編號	R ¹	D	G	產量(理論值%)	M.P. (°C)	R _f	MS (m/e)
24 A		O		95	106-8	0.89 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)

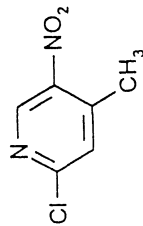


a) 起始物質:

b) 在140°C反應

c) 起始物質為1-硫萘酚

d) 類似於J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1988, 1331之方法使1-胺基萘與4-氯-1-硝基苯反應。



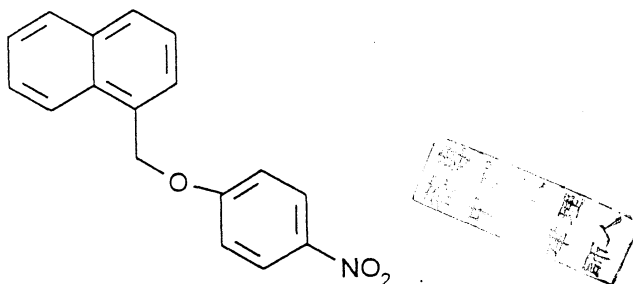
e) 起始物質:

f) 起始物質1-羥基-6-甲氧羰基萘，其製備係根據J. Chem. Soc. 1923, 123, 1649且隨後酯化。

五、發明說明(70)

實例25A

1-(萘基-1-甲氧基)-4-硝基苯



在4-硝基酚(15.7克, 113毫莫耳)於DMF (300毫升)的溶液中加入 K_2CO_3 (30.8克, 223毫莫耳)並在室溫下攪拌1小時, 添加1-萘甲基溴(25.0克, 113毫莫耳)後, 使反應混合物在 $50^\circ C$ 下攪拌過夜, 在真空下將溶劑蒸餾去除, 並用醋酸乙酯(600毫升)及水(250毫升)溶解殘留物, 過濾後, 將液層分離並用醋酸乙酯(3x300毫升)萃取水層, 合併的有機層用水(200毫升)清洗並經由 $MgSO_4$ 乾燥, 在真空下充分濃縮, 吸氣過濾沈澱之粗產物, 在醋酸乙酯/石油醚中攪拌, 再度吸氣過濾並乾燥, 從 CH_2Cl_2 /甲醇中經由再結晶而純化產物。

產量: 15.7克(50%理論值)

熔點: $145-146^\circ C$

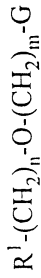
MS(DCI, NH_3): $m/e=297(M+NH_4)$

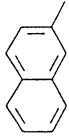
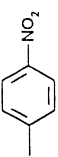
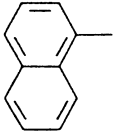
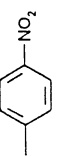
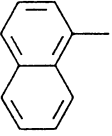
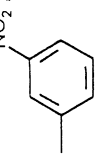
$R_f=0.83(IV)$

表II所列的化合物係根據類似於實例25A之方法製備:

五、發明說明 (7 /)

表 II:



實例 編號	R ¹	n	m	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
26 A		1	0		93	151-2	0.86 (X)	297 (M+NH ₄) (B)
27 AI		0	1		29	137-9	0.70 (IV)	297 (M+NH ₄) (B)
28 A		0	1		82	68-72	0.82 (IV)	297 (M+NH ₄) (B)

發明說明書

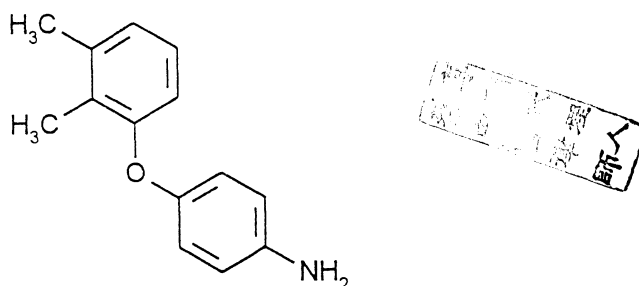
五、發明說明 (7)

還原實例1A-29A之硝基

方法A

實例29A

1-胺基-4-(2,3-二甲基苯-1-氧基)苯



將實例5A (13.5克, 55.6毫莫耳)及10% Pd/C (1.45克)在甲醇(132毫升)中的懸浮液在氫氣壓下加熱至迴流, 逐滴加入水合肼(5.4毫升, 111毫莫耳)後, 使混合物在迴流下再度攪拌2小時, 使反應混合物經由矽藻土過濾, 用甲醇清洗並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(10:1)層析殘留物。

產量: 0.33(IV)

MS(DCI, NH₃): m/e=231(M+NH₄)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

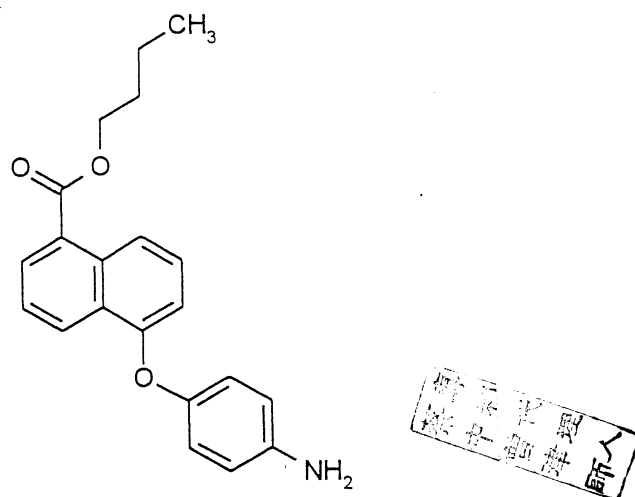
訂

五、發明說明 (73)

方法B

實例30A

5-(4-胺基苯-1-氧基)萘-1-羧酸正丁酯



在實例8A (10.96克, 30.0毫莫耳)於THF (100毫升)的溶液中加入10% Pd/C (0.25克)並在常壓下氫化5小時,使反應混合物經由矽膠過濾,用THF清洗並在真空下濃縮,殘留物在乙醚中攪拌、過濾並在真空下乾燥。

產量: 8.38克(83%理論值)

熔點: 104-105°C

$R_f=0.31$ (IV)

MS(ESI): $m/e=336$ (M+H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

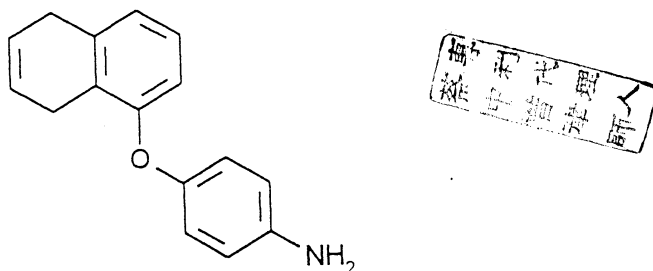
訂

五、發明說明(74)

方法C

實例31A

1-胺基-4-(5,8-二氫萘-1-氧基)苯



將氯化鈦(III)於10%氫氯酸中的15%強度溶液(212毫升, 243毫莫耳)逐滴添加至實例7A化合物(10.7克, 40.0毫莫耳)於冰醋酸(380毫升)及水(80毫升)的溶液中, 使混合物攪拌過夜, 在真空下將溶劑蒸餾去除, 使殘留物溶解在醋酸乙酯/水中, 經由添加3當量濃度氫氧化鈉溶液使pH調整為9-10, 將液層分離並用醋酸乙酯萃取水層3次, 合併的有機層用水清洗兩次, 經由 MgSO_4 乾燥並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(20:1)層析殘留物。

產量: 2.1克(22%理論值)

$R_f=0.25(X)$

MS(DCI, NH_3): $m/e=238(M+H)$

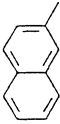
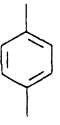
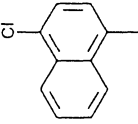
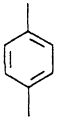
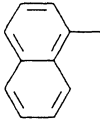
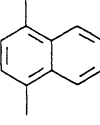
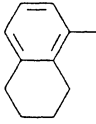
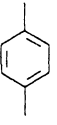
表III所列的化合物係根據類似於實例29A-31A之方法製備:

A7
B7

五、發明說明 (75)



表III:

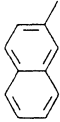
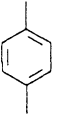
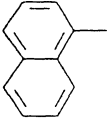
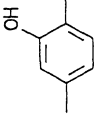
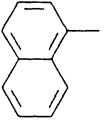
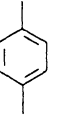
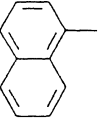
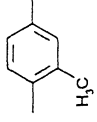
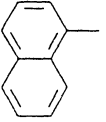
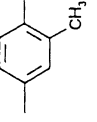
實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
32 A	A		0	O	0		86	115-7	0.14 (II)	253 (M+NH ₄) (B)
33 A	A		0	O	0		45	-	0.33 (IV)	287 (M+NH ₄) (B)
34 A	A		0	O	0		71	107-8	0.39 (IV)	303 (M+NH ₄) (B)
35 A	A		0	O	0		91	-	0.33 (IV)	257 (M+NH ₄) (B)

~77~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (76)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
36 A	B		1	0	0		97	135	0.23 (VI)	267 (M+NH ₄) (B)
37 A	A		0	0	0		85	134	0.16 (IV)	252 (M+H) (B)
38 A	B		1	0	0		85	-	0.15 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
39 A	A		0	0	0		77	-	0.31 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
40 A	A		0	0	0		99	-	0.35 (XII)	267 (M+NH ₄) (B)

專利
蔡中雷律師

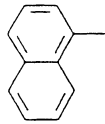
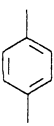
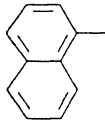
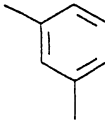
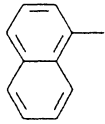
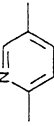
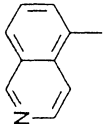
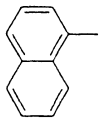
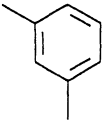
~78~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (77)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
41 A	B		0	0	1		99	-	0.30 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
42 A	B		0	0	1		99	-	0.38 (IV)	267 (M+NH ₄) (B)
43 A	A		0	0	0		79	87-88	0.41 (VII)	237 (M+H) (B)
44 A	A		0	0	0		71	122-3	0.38 (VII)	237 (M+NH ₄) (B)
45 A	A		0	0	0		71	-	0.59 (IV)	236 (M+H) (B)

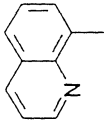
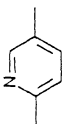
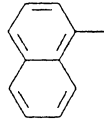
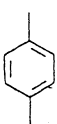
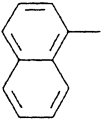
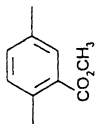
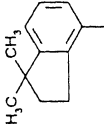
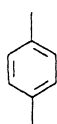
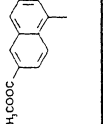
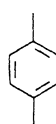
經濟部
標準局
註冊商標

~79~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (78)

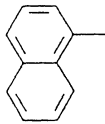
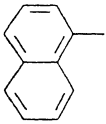
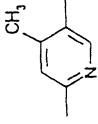
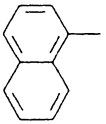
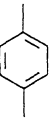
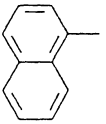
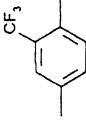
實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
46 A	A		0	O	0		48	157	0.09 (XIII)	238 (M+H) (B)
47 A	A		0	S	0		16	81	0.17 (IX)	251 (M) (A)
48 A	B		0	O	0		99	-	0.23 (IV)	316 (M+Na) (C)
49 A	A		0	O	0		92	-	0.56 (VII)	253 (M) (A)
50 A	B		0	O	0		98	-	0.17 (VI)	293 (M) (B)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

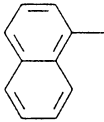
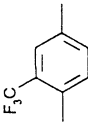
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

蔡中曾 律師

五、發明說明 (79)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
51 A	A		0	O	0		89	56	0.33 (IV)	236 (M+H) (C)
52 A	A		0	O	0		58	131	0.36 (VII)	251 (M+H) (B)
53 A	A		0	NH	0		82	73-75	0.51 (IV)	235 (M+H) (B)
54 A	B		0	O	0		87	-	0.66 (IV)	304 (M+H) (B)

五、發明說明 (80)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
55 A	B		0	0	0		97	-	0.66 (IV)	303 (M) (A)

中華民國八十四年九月十五日

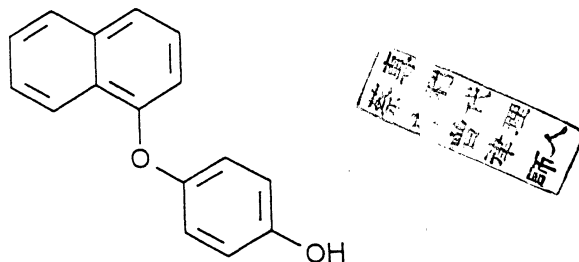
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8/)

實例56A

4-(萘-1-氧基)酚



在0°C下將NaNO₂(7.6克, 110毫莫耳)在水(45毫升)中的溶液逐滴添加至化合物51A(25.8克, 110毫莫耳)於50%強度H₂SO₄水溶液(400毫升)的懸浮液並攪拌10分鐘, 然後使反應混合物在100°C下攪拌2.5小時, 冷卻後用二氯甲烷萃取(3x150毫升), 合併的有機層用水清洗(1x100毫升)、乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷層析殘留物。

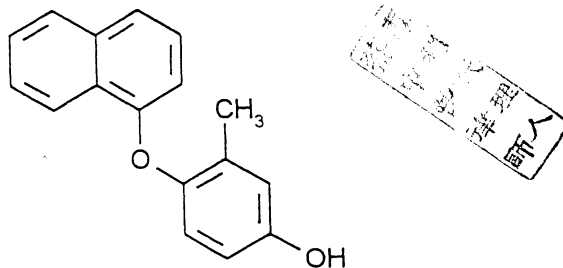
產量: 6.1克(24%理論值)

R_f=0.39(IV)

MS(DCI, NH₃): m/e=237(M+H)

實例57A

3-甲基-4-(萘-1-氧基)酚



五、發明說明 (82)

類似於實例56A之合成方法，從實例39A (5.0克，20毫莫耳)進行製備。

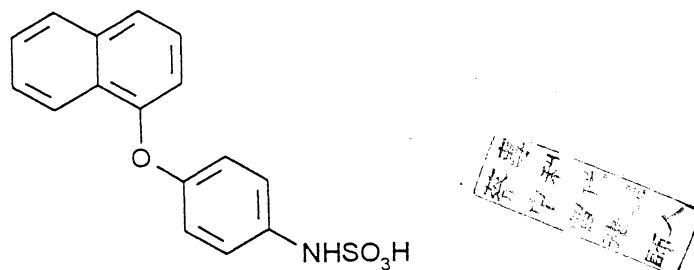
產量: 2.1克(42%理論值)

$R_f=0.36(IV)$

MS(DCI, NH_3): $m/e=251(M+H)$

實例58A

[4-(萘-1-氧基)苯基]胺基磺酸



在5°C及氫氣壓下，將三乙胺(6.44克，63.8毫莫耳)逐滴添加至氯三甲基矽烷(6.93克，63.8毫莫耳)在環己烷中之溶液，使混合物在冰冷卻下攪拌1小時，將實例51A之化合物(15.0克，63.8毫莫耳)在加熱下溶解在環己烷(350毫升)，在5°C下將此溶液逐滴添加至氯三甲基矽烷/三乙胺之溶液中，使反應混合物在室溫下攪拌過夜，將沈澱的三乙基氯化銨過濾去除，用環己烷清洗並在真空下濃縮，將殘留物溶解在二氯甲烷(120毫升)，在氫氣及-15°C下逐滴加入氯磺酸三甲基矽烷酯(12.0克，63.8毫莫耳)歷時40分

五、發明說明(83)

鐘，使反應混合物在 -15°C 下攪拌過夜，然後在氫氣壓下過濾，在 -15°C 下逐滴加入三氟醋酸(7.3克，63.8毫莫耳)並在 -15°C 下再攪拌3小時，過濾沈澱之產物，用二氯甲烷清洗並在真空下乾燥。

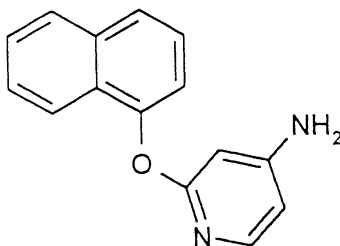
產量: 5.6克(28%理論值)

熔點: 220°C

MS(FAB): $m/e=316(\text{M}+\text{H})$

實例59A

4-胺基-2-(萘-2-氧基)-吡啶



將4-胺基-2-氯吡啶(4.20克，32.7毫莫耳)、1-萘酚(7.06克，49.0毫莫耳)及碳酸鉀(6.77克，49.0毫莫耳)在吡啶(50毫升)中之懸浮液在迴流下加熱並加入氧化銅(II)(5.8克，73.5毫莫耳)，使混合物在迴流下再攪拌18小時，然後在真空下將吡啶蒸餾去除，使殘留物溶解在二氯甲烷(100毫升)並經由矽藻土過濾，用水清洗過濾液並用二氯甲烷萃取水層兩次，合併的二氯甲烷層乾燥(Na_2SO_4)並在

五、發明說明 (84)

真空下濃縮，在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(10:1)層析殘留物。

產量: 4.63 克(60%理論值)

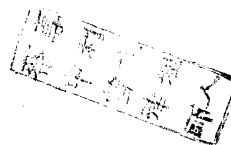
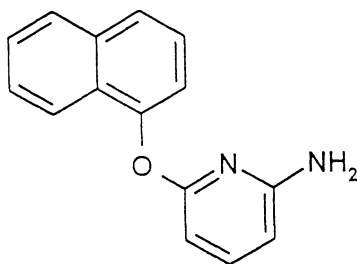
熔點: 156°C

$R_f=0.12$ (VI)

MS(CDCl_3 , NH_3): $m/e=237$ (M+H)

實例60A

6-胺基-2-(萘-2-氧基)-吡啶



類似於實例59A之方法，使6-胺基-2-氯吡啶(6.60克，51.3毫莫耳)及1-萘酚(11.1克，77.0毫莫耳)反應。

產量: 4.04 克(33%理論值)

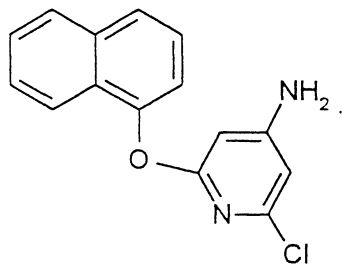
$R_f=0.59$ (IV)

MS(ESI): $m/e=237$ (M+H)

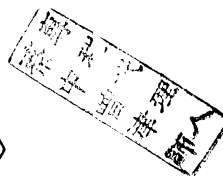
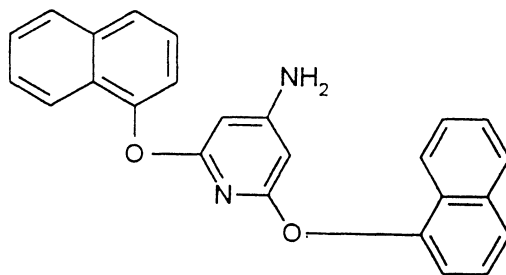
五、發明說明 (85)

實例61A及62A

4-胺基-2-氯-6-(萘-1-氧基)-吡啶(實例61A)



4-胺基-2,6-[雙(萘基)-1-氧基]吡啶(實例62A)



類似於實例59A之方法，使4-胺基-2,6-二氯吡啶(4.96克，30.4毫莫耳)及1-萘酚(6.58克，45.6毫莫耳)反應。

產量：(實例61A):0.14克(1.8%理論值)

熔點：174°C

$R_f=0.37$ (IV)

MS(DCI/NH₃): m/e=271(M+H)

五、發明說明 (86)

產量: (實例62A): 3.59克 (44%理論值)

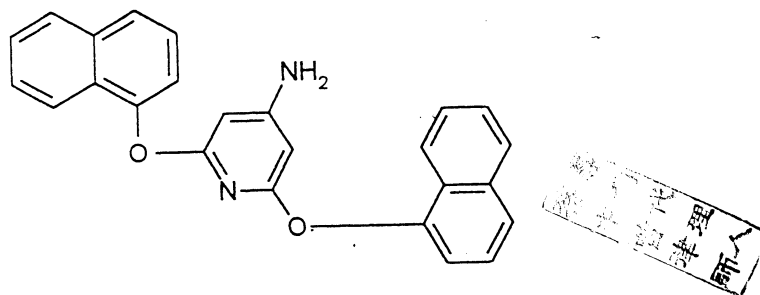
熔點: 169°C

$R_f=0.48$ (IV)

MS(DCI/NH₃): $m/e=379$ (M+H)

實例63A

3-(萘-1-氧基)酚



類似於實例56A之合成，從實例45A(9.40克，40.0毫莫耳)進行製備。

產量: 3.08克 (33%理論值)

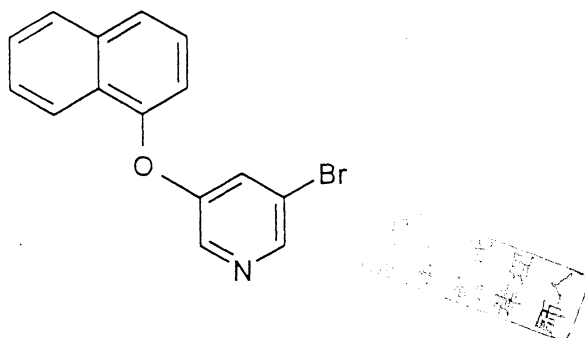
$R_f=0.41$ (CH₂Cl₂)

MS(DCI/NH₃): $m/e=237$ (M+H)

五、發明說明(87)

實例64A

3-溴-5-(萘-1-氧基)吡啶



在氫氣壓下，先將3,5-二溴吡啶(24.9克，40.0毫莫耳)、1-萘酚(15.1克，105毫莫耳)及碳酸鉀(21.8克，158毫莫耳)添加至吡啶(200毫升)，使反應混合物加熱至迴流，經15分鐘後加入氧化銅(II)(0.8克，10毫莫耳)，然後在流下再加熱10小時。

冷卻至室溫後，過濾反應混合物並用二氯甲烷清洗殘留物，在真空下將過濾液濃縮，將殘留物溶解在二氯甲烷中，過濾後用水清洗二氯甲烷溶液，用二氯甲烷萃取水層，將合併的二氯甲烷層乾燥(MgSO_4)並在真空下濃縮，在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(10:1)層析殘留物，使所得的產物從乙醚/石油醚中再結晶。

產量: 2.9克(10%理論值)

熔點: 59-61°C

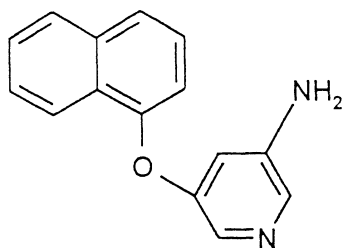
$R_f=0.54(\text{VI})$

MS(DCI/ NH_3): $m/e=300, 302(\text{M}+\text{H})$

五、發明說明 (88)

實例65A

3-胺基-5-(萆-1-氧基)吡啶



將實例64A(1.98克, 6.6毫莫耳)在THF(15毫升)之溶液在-33°C下逐滴添加至在液態氨(50毫升)中的胺基鉀[26.4克, 從鉀(1.03克)與催化劑量的FeCl₃製備]。

經10分鐘後, 加入NH₄Cl(2.0克)並使氨蒸發, 在殘留物中加入濃NH₄Cl水溶液(25毫升)及水(25毫升), 用二氯甲烷萃取(5x25毫升), 合併的有機層用水清洗(1x25毫升), 乾燥並在真空下濃縮。

產量: 1.40克(90%理論值)

熔點: 91-92°C

R_f=0.22(VII)

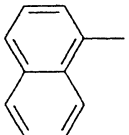
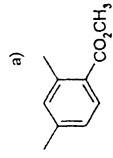
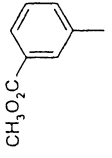
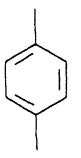
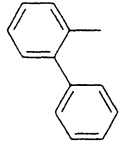
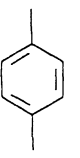
MS(ESI): m/e=237(M+H)

表IV所列之化合物係根據類似於實例1A之方法製備:

五、發明說明 (89)

表IV:

R¹-D-G-NO₂

實例 編號	R ¹	D	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
66 A		O		85	-	0.53 (XXXXIX)	341 (M+NH ₄) (B)
67 A		O		74	66-7.5	0.46 (V)	296 (M+Na) (C)
68 A		O		81	72.5-4	0.66 (IV)	314 (M+Na) (C)

~91~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (90)

實例 編號	R ¹	D	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
69 A		O		60	53-6	0.69 (IV)	294 (M+Na) (C)
70 A		O		90	44-6	0.71 (XXX)	280 (M+Na) (C)
71 A		O		71	72-5	0.68 (XXX)	280 (M+Na) (C)

發明人
陳 明 輝

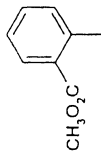
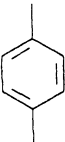
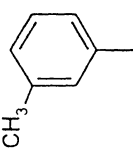
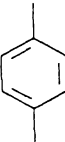
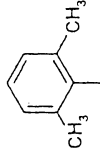
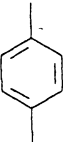
~92~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

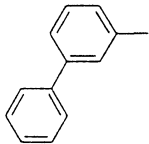
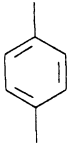
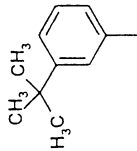
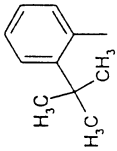
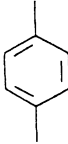
訂

線

五、發明說明 (91)

實例 編號	R'	D	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
72 A		O		84	68.5-71.5	0.43 (IV)	296 (M+Na) (C)
73 A		O		61	62-4	0.65 (IV)	252 (M+Na) (C)
74 A		O		59	-	0.69 (IV)	266 (M+Na) (C)

五、發明說明 (92)

實例編號	R ¹	D	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
75 A		O		98	-	-	-
76 A		O		95	-	-	-
77 A		O		88	106-9	0.58 (XXX)	294 (M+Na) (C)

~94~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (93)

實例 編號	R ¹	D	G	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
78 A		O		88	-	0.66 (IV)	252 (M+Na) (C)
79 A		O		89	59-61	0.75 (IV)	280 (M+Na) (C)
80 A		O		51	81-3	0.72 (XXX)	322 (M+Na) (C)

a) 反應溫度: 80°C

~95~

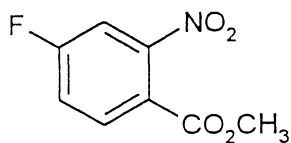
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (94)

實例81A

4-氟-2-硝基苯甲酸甲酯



在0°C下，將亞硫醯氯(31.5毫升，0.432莫耳)緩慢逐滴添加至4-氟-2-硝基苯甲酸(16.0克，86.4毫莫耳)在甲醇(240毫升)之溶液，溫熱至室溫後，攪拌過夜並在迴流下沸騰4小時，使反應溶液在真空下濃縮，使其分佈在醋酸乙酯及碳酸氫鉀溶液中，有機層乾燥及濃縮後得到黃色的油。

產量: 15.7克(85%理論值)

$R_f=0.53$ (XXIX)

MS(EI): $m/e=199$ (M)

表V所列之化合物係根據類似於實例29A(方法A)及30A(方法B)之製備方法製備:

五、發明說明 (95)

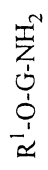
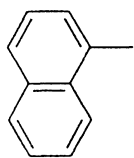
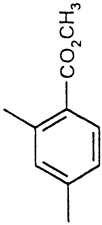
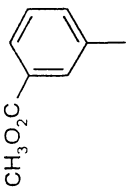
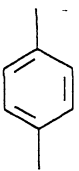


表 V:

實例編號	方法	R ¹	G	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
82 A	B			84	-	0.49 (IV)	294 (M+H) (B)
83 A	A			99	-	0.17 (IV)	244 (M+H) (C)

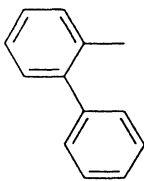
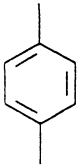
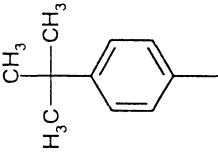


~97~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (96)

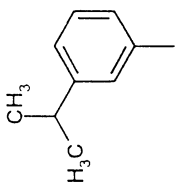
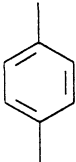
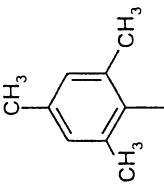
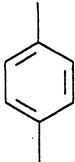
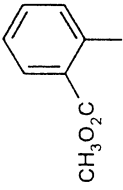
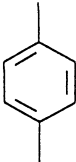
實例編號	方法	R ¹	G	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
84 A	A			96	-	0.29 (IV)	262 (M+H) (C)
85 A	A			91	-	0.30 (IV)	242 (M+H) (C)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (97)

實例編號	方法	R'	G	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
86 A	A			79	-	0.31 (IV)	228 (M+H) (C)
87 A	A			89	90-3	0.15 (X)	228 (M+H)
88 A	A			38	76	0.10 (X)	244 (M+H) (C)

~99~

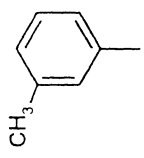
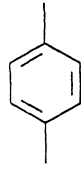
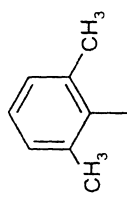
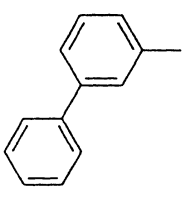
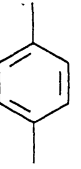
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (98)

實例編號	方法	R'	G	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
89 A	A			86	66-72	0.14 (X)	200 (M+H) (C)
90 A	A			81	88-90	0.14 (X)	214 (M+H) (C)
91 A	A			86	85-8	0.16 (X)	262 (M+H) (C)

中華民國八十四年
五月十四日

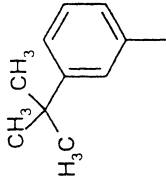
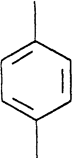
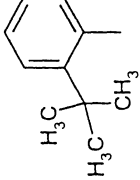
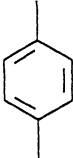
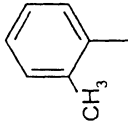
~100~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (99)

實例編號	方法	R ¹	G	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
92 A	A			95	-	0.21 (X)	242 (M+H) (C)
93 A	A			93	-	0.18 (X)	242 (M+H) (C)
94 A	A			88	52-6	0.20 (X)	199 (M) (D)

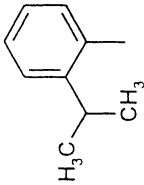
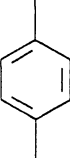
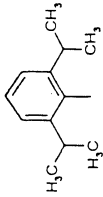
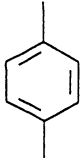
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

發明人
陳世和
陳世和

五、發明說明 (100)

實例編號	方法	R ¹	G	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
95 A	A			95	-	0.22 (X)	227 (M) (D)
96 A	A			96	92-5	0.18 (X)	269 (M) (D)

發明專利

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

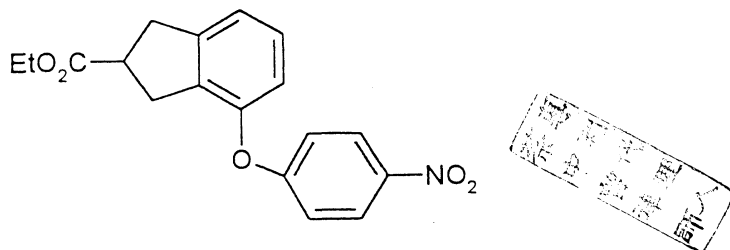
訂

線

五、發明說明 (101)

實例97A

4-(2-乙氧羰基茚-4-氧基)-1-硝基苯



類似於實例1A之製備，從4-氟-1-硝基苯(3.76克，26.7毫莫耳)及4-羥基茚-2-羧酸乙酯(5.50克，26.7毫莫耳，EP 425 946)進行製備。

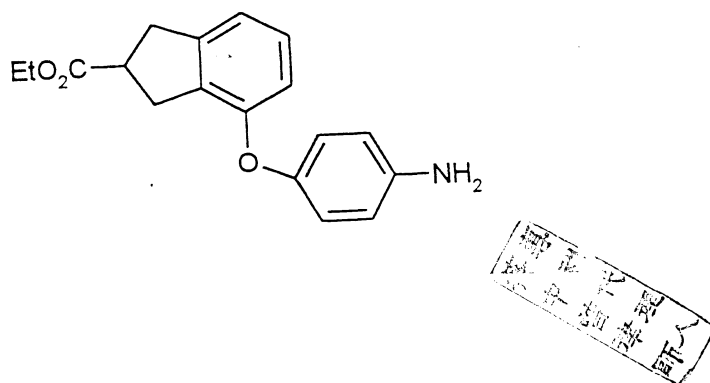
產量: 0.70克(7.5%理論值)

$R_f=0.37(X)$

MS(DCI, NH_3): $m/e=345(M+NH_4)$

實例98A

4-(2-乙氧羰基茚-4-氧基)-苯胺



五、發明說明(102)

類似於實例30A之製備，從實例97A(0.70克，2.14毫莫耳)進行製備。

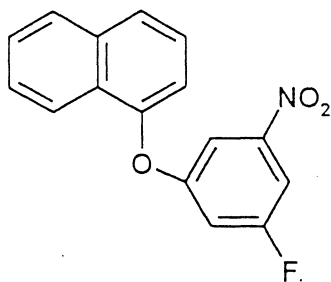
產量: 0.616克(94%理論值)

$R_f=0.12$ (XXXI)

MS(DCI, NH_3): $m/e=315$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

實例99A

3-氟-5-(萘-1-氧基)-1-硝基苯



類似於實例13A之製備，從1-萘酚(13.59克，94.3毫莫耳)及3,5-二氟硝基苯(15.00克，94.3毫莫耳)進行製備。

產量: 17.9克(67%理論值)

$R_f=0.32$ (III)

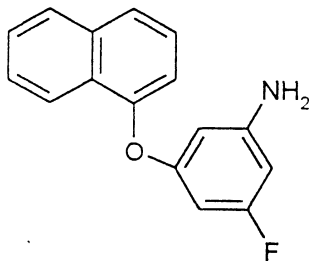
MS(DCI, NH_3): $m/e=425$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

實例100A及101A

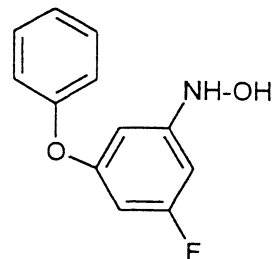
3-氟-5-(萘-1-氧基)-苯胺(實例100A)

N-[3-氟-5-(萘-1-氧基)-苯基]羥基胺(實例101A)

五、發明說明(103)



實例100A



實例101A

實例99A在甲醇(200毫升)及THF(15毫升)之溶液中加入10% Pd/C(0.2克)並在1大氣壓力下氫化直到吸收1.8升氫氣，使反應混合物經由矽藻土過濾並在真空下濃縮過濾液，在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(10:1)層析殘留物。

產量(實例100A): 3.92克(44%理論值)

$R_f=0.55(IV)$

MS(DCI, NH_3): $m/e=254(M+H)$

產量(實例101A): 5.2克(47%理論值)

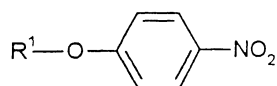
$R_f=0.33(IV)$

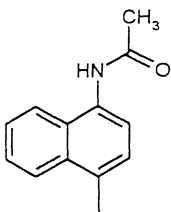
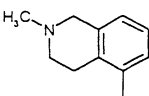
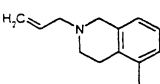
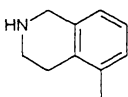
MS(DCI, NH_3): $m/e=270(M+H)$

表VI所列之化合物係根據類似於實例1A之製備方法製備:

五、發明說明(104)

表VI



實例 編號	R ¹	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
102 A		84	205	0.34 (XVI)	321 (M-H) (C)
103 A	 b)	74	80	0.17 (XXXV)	285 (M+H) (C)
104 A	 c)	99	-	0.80 (VII)	311 (M+H) (C)
105 A	 a)	74	215	-	269 (M-H) (C)

a) 從2-乙醯基-1,2,3,4H-四氫異喹啉-5-酚開始。

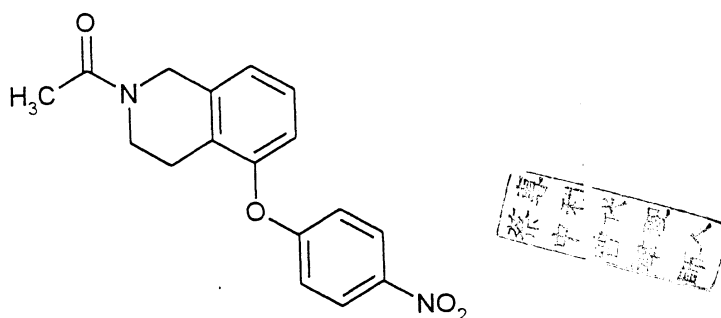
b) 從N-甲基-1,2,3,4H-四氫異喹啉-5-酚開始，其係根據Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 270從異喹啉-5-酚製備。

c) 從N-烯丙基-1,2,3,4H-四氫異喹啉-5-酚開始，其係根據DOS[German Offenlegungsschrift]3329098從異喹啉-5-酚製備。

五、發明說明 (105)

實例106A

1-(2-乙醯基-1,2,3,4H-四氫異喹啉-5-氧基)-4-硝基苯



將實例105A(12克, 45毫莫耳)、醋酸酐(4.3毫升, 45毫莫耳)及吡啶(3.6毫升, 45毫莫耳)在二氯甲烷之溶液在迴流下沸騰4小時, 冷卻至室溫後, 將反應加入冰中, 用水清洗有機層四次並濃縮, 使殘留物從二氯甲烷/石油醚中再結晶。

產量: 11.1克(79%理論值)

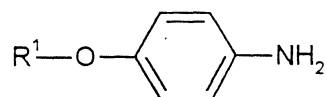
熔點: 137°C

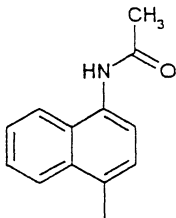
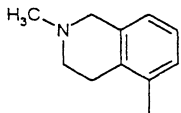
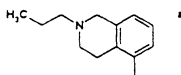
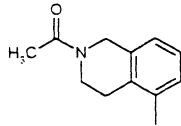
MS(ESI): $m/e=313(M+H)$

表VII所列之化合物係根據類似於實例29A(方法A)及實例30A(方法B)之製備方法製備:

五、發明說明 (106)

表VII



實例 編號	R ¹	方法	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
107 A		A	61	173	0.21 (VII)	-
108 A		A	98	-	0.13 (XXXV)	-
109 A		B	74	-	0.13 (VIII)	283 (M+H) (C)
110 A		B	86	97-98	0.23 (XXVII)	283 (M+H) (C)

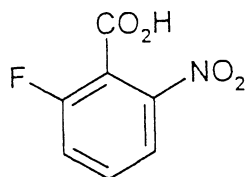
a) 從實例104A開始。



五、發明說明(107)

實例111A

2-氟-6-硝基苯甲酸



類似於Kaminski et al. J. Med. Chem. 1987, 30, 2047之
方法製備實例111A。

產量: 70%理論值

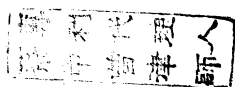
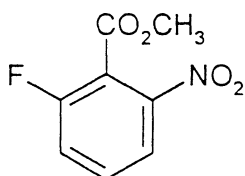
熔點: 149-151°C

$R_f=0.35$ (XXXIX)

MS 185 (M)(A)

實例112A

2-氟-6-硝基苯甲酸甲酯



類似於實例81A之方法製備實例112A。

產量: 93%理論值

熔點: 60-1°C

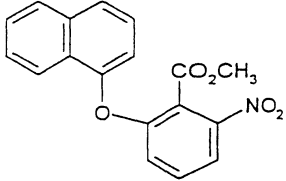
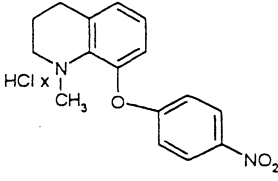
$R_f=0.83$ (XXVII)

MS 199 (M)(A)

表VIII所列之化合物係根據類似於實例1A之步驟製
備:

五、發明說明(108)

表VIII

實例 編號		產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
113 A		20	Oil	0.61 (IV)	346 (M+NO ₂) (C)
114 A ^{a)}		48		0.76 (XXXVII I)	285 (M-Cl) (C)

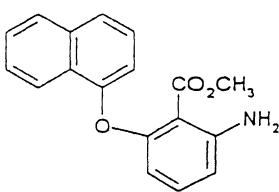
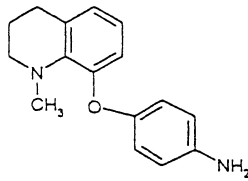
發明人
陳 瑞 坤

a) 經由使用1當量濃度HCl/乙醚處理自由態胺製備鹽酸鹽後；從N-甲基-1,2,3,4H-四氫喹啉-8-酚開始，其係根據DOS[German Offenlegungschrift]750339從喹啉-8-酚製備。

表IX所列之化合物係根據類似於實例30A之步驟製備：

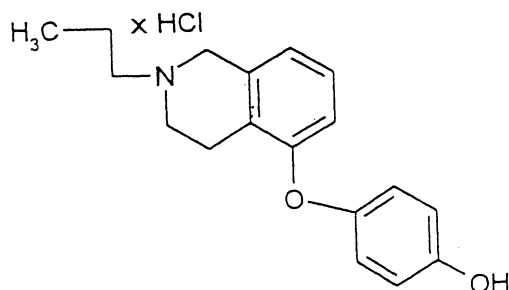
五、發明說明 (109)

表IX

實例 編號		產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
115 A		71	Öl	0.42 (VI)	294 (M+H) (C)
116 A		12	Öl	0.6 (XXXVIII)	455 (M+H) (C)

實例117A

2-丙基-5-(4-羥基苯氧基)-[1,2,3,4H]-四氫異喹啉



五、發明說明 (110)

類似於實例56A並用1當量濃度HCl/乙醚沈澱，製備
實例117A。

產量: 47%理論值

熔點: 239-40°C

$R_f=0.58(XL)$

MS 284 (M+H)(C)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

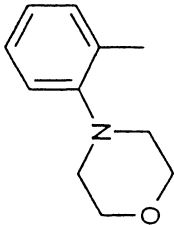
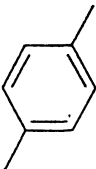
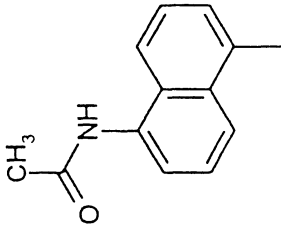
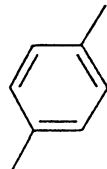
線

五、發明說明 (111)

表 X

表 X 所列之實例係根據類似於實例 1A 之製備方法製備：



實例編號	R ¹	G	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
118 A			78.5	0.46 (XVI)	-	301 (M+H) (E)
119 A			78.8	0.19 (VII)	215	321 (M-1) (APCI)

專利代理人
陳國華律師

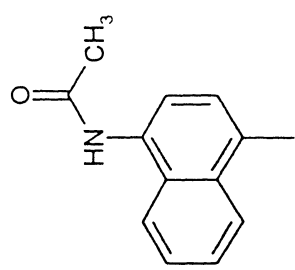
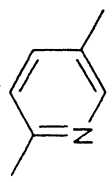
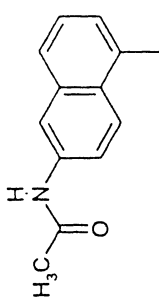
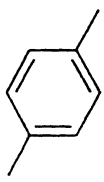
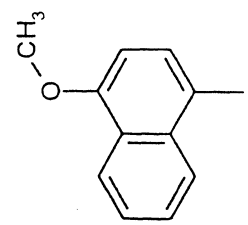
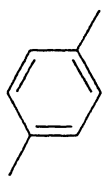
~113~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (//2)

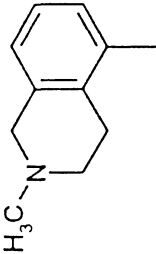
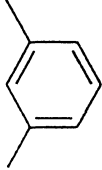
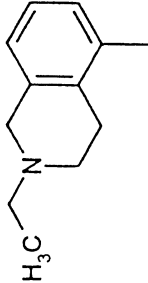
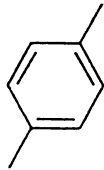
實例 編號	R ¹	G	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
120 A ^{a)}			72	0.67 (XXXIII)	211	324 (M+H) (E)
121 A ^{b)}			54	0.38 (XLI)	199	280 (A)
122 A			45.2	0.55 (X)	145-48°C	296 (M+H) (E)

~114~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (113)

實例 編號	R ¹	G	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
Ex. No.	R ¹	G	Yield (%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
123 A ^{a)}			24	0.48 (XXXIII)	112	285 (M+H) (E)
124 A			4.1	0.29 (XLI)		

a) 在 140°C 反應。
b) ₅ 反應後，用醋酸酐、吡啶在室溫下完全鹽化。

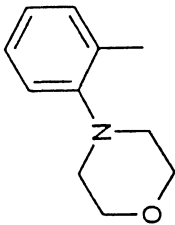
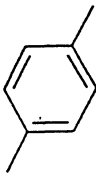
專利代理人
陳國輝

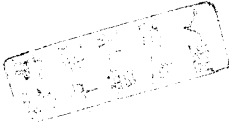
五、發明說明 (114)

表XI所列之實例係根據類似於實例29A之製備方法製備：

表XI

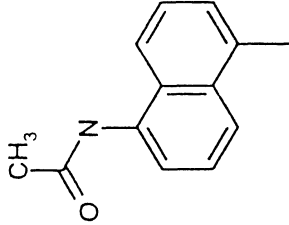
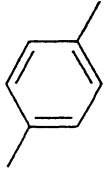
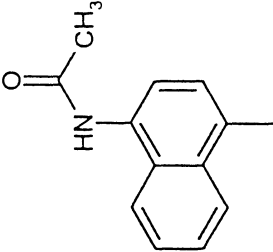
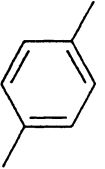


實例編號	R ¹	G	產量(理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
125 A			100	0.32 (XVI)	128	



五、發明說明 (115)

表 XI: (續)

實例編號	R ¹	G	產量(理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
126 A			100	0.11 (VII)	210	
127 A			91	0.53 (XXXIV)	187	294

~117~

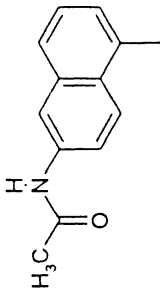
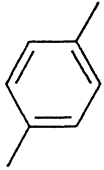
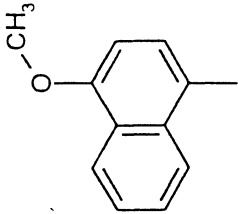
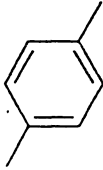
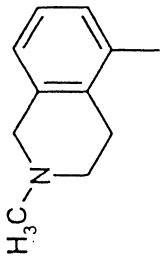
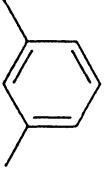
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (116)

表 XI: (續)

實例編號	R ¹	G	產量(理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
128 A			38	0.28 (XLI)		293 (M+H) (E)
129 A			97	0.32 (XLII)	109	266 (M+H) (E)
130 A			86	0.3 (XLI)	不固定	255 (M+H) (E)

~118~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

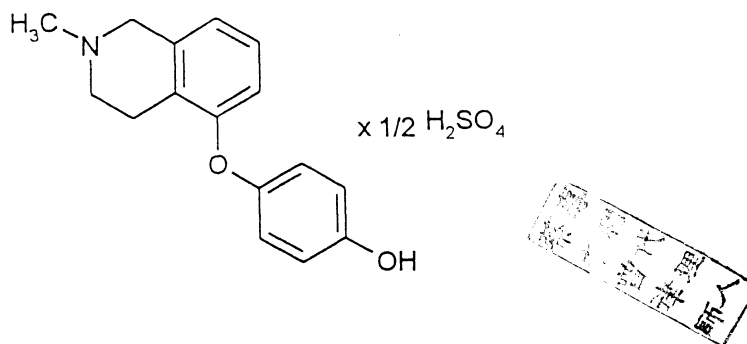
訂

線

五、發明說明 (117)

實例131A

4-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)-酚硫酸半氫鹽



在溫度為3-4°C下將5%強度NaNO₂水溶液(30毫升, 21.7毫莫耳)逐滴添加至得自實例108A之化合物(5克, 19.7毫莫耳)在20%強度硫酸(200克)之懸浮液歷時60分鐘, 然後經由添加200毫克鹽胺基硫酸並整份在100°C下加熱4小時將過剩的亞硝酸破壞, 將反應混合物冷卻至3°C, 過濾沈積的沈澱物並用異丙醇清洗。

產量: 4.1克(68%理論值)

R_f=0.28(XXXIII)

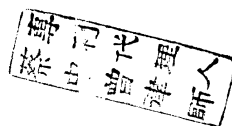
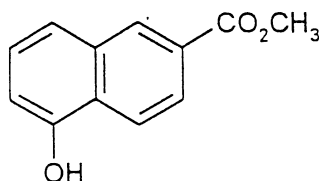
熔點: 207°C

MS(DCI, 異丁烷): m/e= 256 (M+H)

實例132A

5-羥基-萘-2-羧酸甲酯

五、發明說明(118)



將5-甲氧基-2-萘酸(49.7克, 0.246莫耳, J. Med. Chem. 1993, 36, 2485)在冰醋酸(450毫升)及48%強度氫溴酸溶液(450毫升)中加熱迴流15小時, 冷卻後, 使反應混合物在真空下濃縮, 加入水後用二氯甲烷萃取, 有機層用水清洗, 經由MgSO₄乾燥, 並在真空下濃縮, 將殘留物溶解在MeOH (1.6升), 使溶液用氯化氫飽和(約1小時)將反應混合物加熱至迴流溫度, 然後在真空下將溶劑去除, 使殘留物溶解在醋酸乙酯中, 用飽和的NaCl水溶液清洗混合物, 乾燥(MgSO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷:醋酸乙酯(20:1)層析殘留物, 如此得到的產物與二氯甲烷/石油醚一起攪拌, 吸氣過濾並在真空下乾燥。

產量: 31.5克(63%理論值)

熔點: 116-117°C

R_f=0.33(IV)

MS(ESI): m/e= 220 (M+NH₄)

實例133A

6-羥甲基-1-萘酚

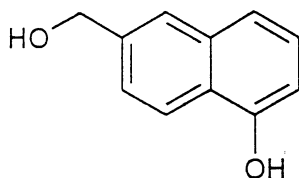
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(119)



發明代理人
陳中曾律師

將氫化鋁鋰在THF的1當量濃度溶液(112.5毫升, 112.5毫莫耳)逐滴添加至實例132A(18.2克, 90毫莫耳)在THF(500毫升)的20-25°C溶液, 經3小時後, 在混合物中加入濃NH₄Cl水溶液(250毫升)並用醋酸乙酯萃取(3次), 合併的有機層用濃NH₄Cl水溶液清洗(2次), 乾燥(MgSO₄)並在真空下濃縮, 使殘留物從醋酸乙酯中再結晶。

產量: 11.7克(75%理論值)

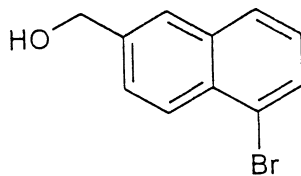
熔點: 169-170°C

R_f=0.22(二氯甲烷:醋酸乙酯=10:1)

MS(DCI): m/e= 192 (M+NH₄)

實例134A

1-溴-6-羥甲基萘



發明代理人
陳中曾律師

五、發明說明 (120)

類似於實例133A之製備方法，從5-溴-萘-2-羧酸甲酯 (104.7克，395毫莫耳，Aust. J. Chem. 1965, 18, 1351)進行製備。

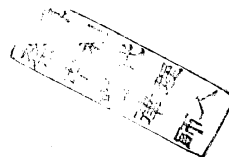
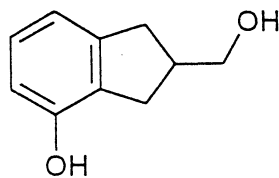
產量: 78.7克(84%理論值)

$R_f=0.52$ (VII)

MS(DCI/NH₃): $m/e=254$ (M+NH₄)

實例135A

4-羥基-2-羥甲基萘



類似於實例133A之製備方法，從4-羥基萘-2-羧酸乙酯(10.0克，48.5毫莫耳，EP 425 946)進行製備。

產量: 7.0克(84%理論值)

熔點: 101°C

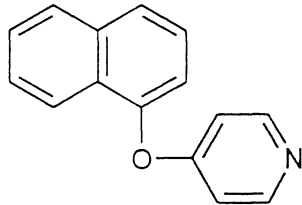
$R_f=0.33$ (VII)

MS(DCI/NH₃): $m/e=224$ (M+NH₄)

實例136A

4-(1-萘氧基)-吡啶

五、發明說明(121)



將1-萘酚(24.00克, 166.5毫莫耳)、4-氯吡啶鹽酸鹽(24.97克, 166.5毫莫耳)及碳酸鉀(46.02克, 332.9毫莫耳)的懸浮液在吡啶(200毫升)中用氫氣脫氧, 然後加入氧化銅(II)(26.48克, 332.9毫莫耳)並使反應混合物在氫氣下迴流攪拌過夜, 然後在真空下將吡啶去除, 使殘留物溶解在二氯甲烷中, 用水清洗, 乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:EA (10:1)層析殘留物, 如此得到的產物與乙醚一起攪拌, 過濾並在真空下乾燥。

產量: 6.80克(18%理論值)

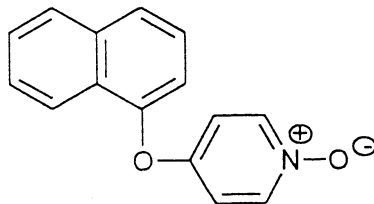
熔點: 85-86°C

$R_f=0.29$ (VII)

MS(DCI/ NH_3): $m/e=222$ (M+H)

實例137A

4-(1-萘氧基)-吡啶-N-氧化物



五、發明說明 (122)

將實例136A(6.62克, 29.9毫莫耳)在二氯甲烷(40毫升)的溶液中加入80%強度的間-氯過苯甲酸(7.10克, 32.9毫莫耳), 在室溫下攪拌24小時後加熱迴流2小時, 用飽和的NaHCO₃水溶液清洗反應混合物兩次, 合併的水層用二氯甲烷萃取, 合併的二氯甲烷層經乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮, 使殘留物從二氯甲烷/石油醚中再結晶。

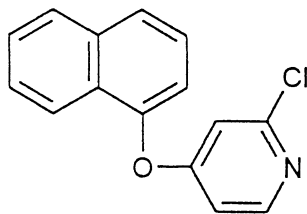
產量: 3.85克(54%理論值)

熔點: 128°C

MS(ESI): m/e = 260 (M+Na)

實例138A

2-氯-4-(1-萘氧基)-吡啶



將實例137A(4.50克, 19.0毫莫耳)在磷醯氯(50毫升)的懸浮液加熱至迴流溫度歷時1.5小時並在此溫度下攪拌過夜, 在真空下將磷醯氯去除, 在殘留物中加入冰水並用二氯甲烷萃取混合物, 有機層用飽和的NaHCO₃溶液清洗, 乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯: EA (5:1)層析殘留物。

五、發明說明 (123)

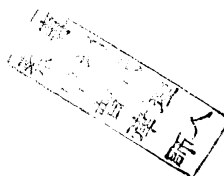
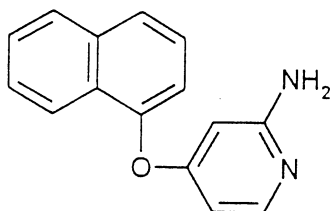
產量:2.99克(60%理論值)

$R_f=0.58$ (IV)

MS(ESI): $m/e=256$ (M+H)

實例139A

2-胺基-4-(1-萘氧基)-吡啶



類似於實例65A之製備方法，從實例138A(2.08克，8.13毫莫耳)進行製備。

產量: 1.32克(69%理論值)

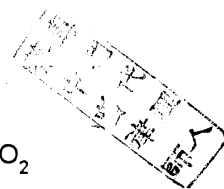
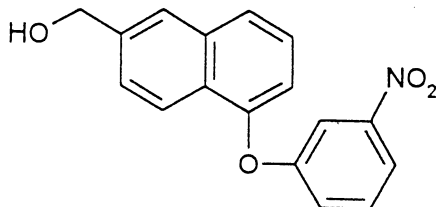
熔點:97-99°C

$R_f=0.23$ (VII)

MS(ESI): $m/e=237$ (M+H)

實例140A

1-(6-羥甲基-萘-2-氧基)-3-硝基苯



五、發明說明 (124)

將實例133A(9.40克, 54.0毫莫耳)在DMF(200毫升)的溶液, 在用碳酸鉀(7.50克, 54.0毫莫耳)處理並在室溫下攪拌1小時, 添加3-氟-1-硝基苯(7.60克, 54.0毫莫耳)後, 使反應混合物在155°C(浴溫)及氫氣壓下攪拌過夜, 在真空下將DMF蒸發去除, 使殘留物溶解在水及醋酸乙酯(1:1)並過濾, 經液層分離後, 用醋酸乙酯萃取水層三次, 合併的有機層用飽和的NaCl水溶液清洗兩次, 乾燥(MgSO₄)並在真空下的旋轉蒸發器中濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷:EA(20:1)層析殘留物。

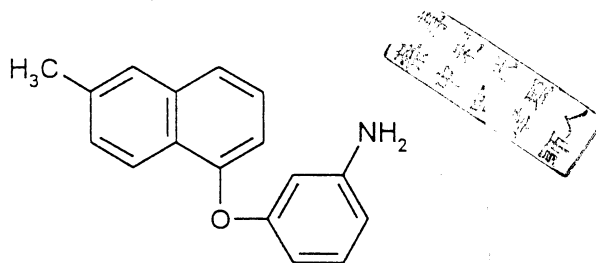
產量:1.75克(11%理論值)

R_f=0.56(二氯甲烷:EA=20:3)

MS(DCI/NH₃): m/e= 313 (M+NH₄)

實例141A

3-(6-甲基-萘-1-氧基)-苯胺



將實例140A(1.94克, 6.60毫莫耳)及10%強度的Pd/C(0.6克)在THF:MeOH(1:1, 50毫升)的懸浮液在3巴的氫氣壓下氫化3小時, 使反應混合物經由矽膠過濾, 在真空下

五、發明說明 (125)

將過濾液濃縮，並在矽膠上用二氯甲烷層析殘留物。

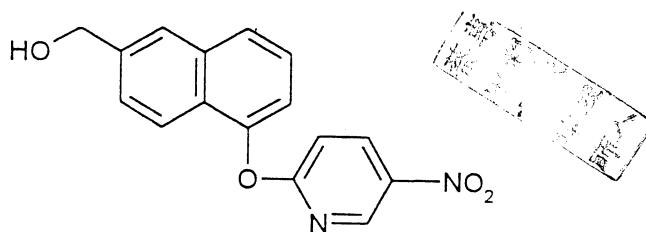
產量:1.05克(64%理論值)

$R_f=0.60$ (二氯甲烷)

MS(ESI): $m/e=250$ (M+H)

實例142A

2-(6-羥甲基-萘-1-氧基)-5-硝基吡啶



類似於實例12A之製備方法，從實例133A(10.0克，57.4毫莫耳)進行製備。

產量: 15.2克(88%理論值)

熔點:94°C

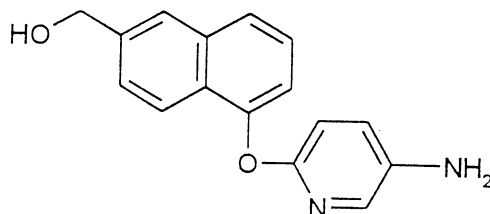
$R_f=0.12$ (IV)

MS(ESI): $m/e=297$ (M+H)

實例143A

5-胺基-2-(6-甲基-萘-1-氧基)-吡啶

五、發明說明 (126)



將實例142A(10.3克, 34.8毫莫耳)及10%強度的Pd/C (1.0克)在THF (80毫升)的懸浮液在室溫及1巴的氫氣壓下氫化4小時, 使反應混合物經由矽藻土過濾並在真空下濃縮。

產量: 9.2克(89%理論值)

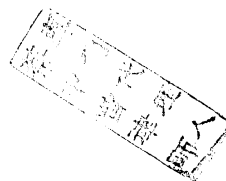
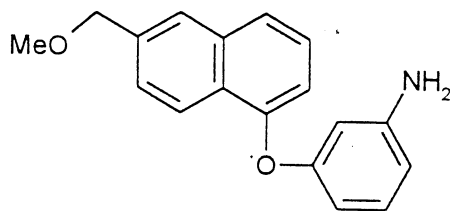
熔點: 163°C

$R_f=0.09$ (VII)

MS(ESI): $m/e=267$ (M+H)

實例144A

3-(6-甲氧基甲基-萘-1-氧基)-苯胺



將甲基碘(0.853克, 6.01毫莫耳)在50°C(浴溫)下添加

五、發明說明(127)

至60%強度在液態石蠟的氫化鈉(0.152克, 3.80毫莫耳)在THF (5毫升)的溶液中, 然後加入實例140A(0.901克, 3.05毫莫耳)在THF (10毫升)的溶液歷時15分鐘, 使混合物在50°C下攪拌10分鐘, 加入水後, 用醋酸乙酯萃取, 有機層用飽和的NaCl水溶液清洗兩次, 乾燥(MgSO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷層析殘留物, 所得的1-(6-甲氧基甲基萘-1-氧基)-3-硝基苯(0.43克)不再純化並用10%強度的Pd/C (0.1克)在THF (15毫升)及在室溫及1巴的氫氣壓下氫化3小時, 經由矽藻土過濾反應混合物並在真空下濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷:EA (20:1)層析殘留物。

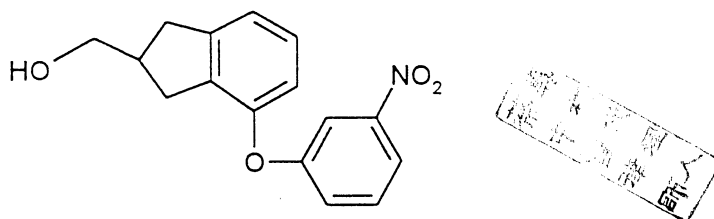
產量:0.070克(7%理論值)

R_f=0.50(二氯甲烷:EA=10:1)

MS(EI): m/e= 279 (M)

實例145A

(R,S)-1-(2-羥甲基-茚-4-氧基)-3-硝基苯



類似於實例140A之製備方法, 從實例135A(60.0克, 365.4毫莫耳)進行製備。

五、發明說明 (128)

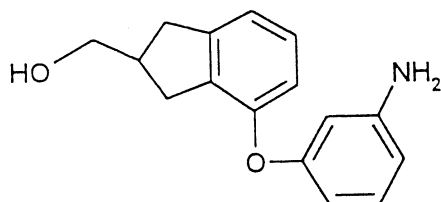
產量: 34.4克(32%理論值)

熔點: 77-79°C

 $R_f=0.24$ (VI)MS(ESI): $m/e=286$ (M+H)

實例146A

(R,S)-3-(2-羥甲基-茚-4-氧基)-苯胺



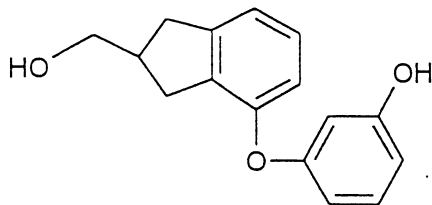
類似於實例30A之製備方法，從實例145A(4.45克，
15.60毫莫耳)進行製備。

產量: 3.93克(97%理論值)

 $R_f=0.42$ (VII)MS(ESI): $m/e=256$ (M+H)

實例147A

(R,S)-3-(2-羥甲基-茚-4-氧基)-酚



五、發明說明 (129)

類似於實例56A之製備方法，從實例146A(3.07克，12.0毫莫耳)進行製備。

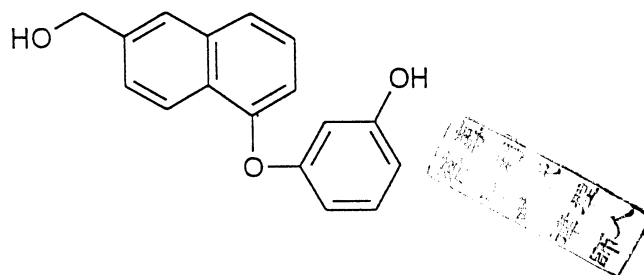
產量: 1.17克(38%理論值)

$R_f=0.49$ (VII)

MS(DCI, NH_3): $m/e=272$ ($M+NH_4$)

實例148A

3-(6-羥甲基-萘-1-氧基)-酚



將實例134A(88.9克，375毫莫耳)及3-甲氧基酚(88.3克，651毫莫耳)在吡啶(1000毫升)之懸浮液中加入碳酸鉀(89.9克，651毫莫耳)，用氬氣脫氧並在氬氣壓下加熱至迴流溫度，加入氧化銅(II)(38.8克，488毫莫耳)後，使反應混合物在迴流下加熱過夜，冷卻至室溫後，將反應混合物過濾並在真空下濃縮過濾液，使殘留物溶解在醋酸乙酯，再度過濾並用水清洗過濾液三次，乾燥($MgSO_4$)並在真空下的旋轉蒸發器中濃縮，在矽膠上用二氯甲烷:EA(5:2)層析殘留物，如此所得的3-(6-羥甲基萘-1-氧基)-茴香醚

五、發明說明 (130)

($R_f=0.56$ (VII))、實例134A ($R_f=0.51$ (VII))及3-甲氧基酚($R_f=0.6$ (VII))比例為49%:32%:5%(HPLC)之混合物先添加至N-甲基吡咯酮(470毫升)，加入無水硫化鈉(111.2克，1.42毫莫耳)並在 140°C 下攪拌3小時，然後將反應混合物加入2當量濃度HCl(1000毫升)並用20%強度氫氯酸調整至pH 2-3，用醋酸乙酯萃取混合物三次，合併的有機層用水清洗兩次，經由 MgSO_4 乾燥並在真空下濃縮。

在矽膠上用甲苯:EA (10:3)層析殘留物。

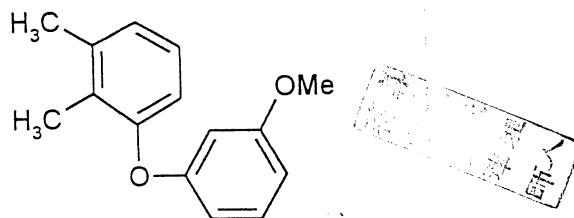
產量: 8.7克(9%理論值)

$R_f=0.54$ (甲苯:EA=5.4)

MS($\text{CDCl}_3/\text{NH}_3$): $m/e=284(\text{M}+\text{NH}_4)$

實例149A

3-(2,3-二甲基苯氧基)-茴香醚



將2,3-二甲基-1-溴苯(80.0克，0.432莫耳)、3-甲氧基酚(107.3克，0.865莫耳)及碳酸鉀(119.5克，0.865莫耳)在氫氣壓下先添加至吡啶(350毫升)並加熱至 100°C ，加入氧化銅(II)(51.6克，0.648莫耳)後，使混合物在 140°C 下攪

五、發明說明(13/)

拌，經15小時及40小時後，再度加入2,3-二甲基-1-溴苯（在15小時加入80.0克，0.432莫耳；在40小時加入66.0克，0.357莫耳），經64小時後，使混合物在真空下濃縮，將殘留物溶解在醋酸乙酯並用半濃縮的氫氯酸調整至pH 2-3，將液層分離後，用飽和的NaCl溶液清洗有機層，乾燥(Na_2SO_4)並在真空下的旋轉蒸發器中濃縮，在矽膠上用甲苯:EA (5:1)層析殘留物。

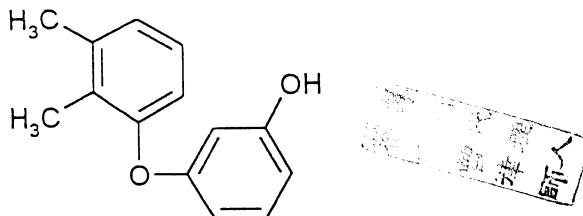
產量: 94.9克(36%理論值)

$R_f=0.76$ (甲苯)

MS(DCI, NH_3): $m/e=246$ ($M+\text{NH}_4$)

實例150A

3-(2,3-二甲基苯氧基)-酚



將實例149A(109.6克，480毫莫耳)先添加至48%氫溴酸水溶液(900毫升)及醋酸(1500毫升)中，使混合物在迴流下攪拌過夜，使混合物在真空下濃縮，將殘留物溶解在水中並用醋酸乙酯萃取混合物三次，合併的有機層用水清洗兩次，乾燥(MgSO_4)並在真空下濃縮，在矽膠上用甲苯:

五、發明說明 (132)

EA (10:1)層析殘留物。

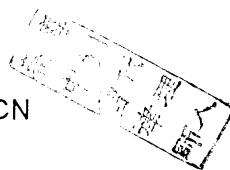
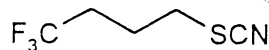
產量: 86.5克(83%理論值)

$R_f=0.15$ (甲苯)

MS(ESI): $m/e=215$ (M+H)

實例151A

硫氰酸-4,4,4-三氟丁酯



在4,4,4-三氟丁醇(35克, 0.027莫耳)及三乙胺(28.3克, 0.280莫耳)於200毫升二氯甲烷的攪拌溶液中, 在0°C下逐滴加入甲基磺醯基氯(32.1克, 0.280莫耳)在100毫升二氯甲烷的溶液, 完成添加後, 使混合物再攪拌30分鐘, 然後倒入冰中且隨後將液層分離, 有機層經由硫酸鎂乾燥並在真空下濃縮, 得到55克粗甲基磺酸-4,4,4-三氟丁酯之橙色油。

將甲基磺酸酯(55克)與硫氰酸鈉(30.6克, 0.30莫耳)在丙酮(300毫升)中迴流沸騰, 冷卻至室溫後, 將混合物倒入冰中, 將液層分離, 有機層經由硫酸鎂乾燥, 過濾並在真空下濃縮後, 得到41克(89%理論值)硫氰酸-4,4,4-三氟丁酯之油。

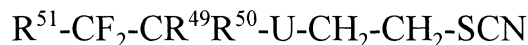
^{19}F -NMR (376MHz, CDCl_3 ; CFCl_3) δ [ppm]: -66.3

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3 ; TMS) δ [ppm]: 2.15 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 3.05 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H)

五、發明說明 (133)

表XII所列之化合物係類似於實例151A製備。

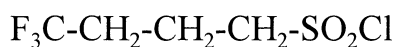
表XII



實例編號	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	產率[%]
152A	O	H	H	F	91.5
153A	O	CF ₃	H	F	94
154A	CH ₂	F	F	F	93
155A	-	Cl	F	Cl	55

實例156A

4,4,4-三氟丁基磺醯基氯



在20至40°C下將氯氣通入實例151A(40克, 0.236莫耳)在醋酸水溶液(150毫升醋酸及70毫升水)的溶液中, 經由氣相層析儀監測反應之進展, 當氯化完全後, 經由通入氮氣將過剩的氯氣置換, 加入200毫升的水並用二氯甲烷萃取反應混合物數次, 合併的有機層經由硫酸鎂乾燥, 過濾並在真空下濃縮, 得到44克(89%理論值) 4,4,4-三氟丁基磺醯基氯之黃色油。

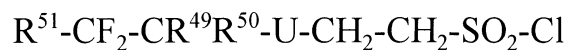
¹⁹F-NMR (376MHz, CDCl₃; CFCl₃) δ [ppm]: -66.65 (t, J=10Hz)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃; TMS) δ [ppm]: 3.8 (m, 2H); 2.35 (m, 4H)

表XIII所列之化合物係類似於實例156A製備。

五、發明說明(134)

表 XIII

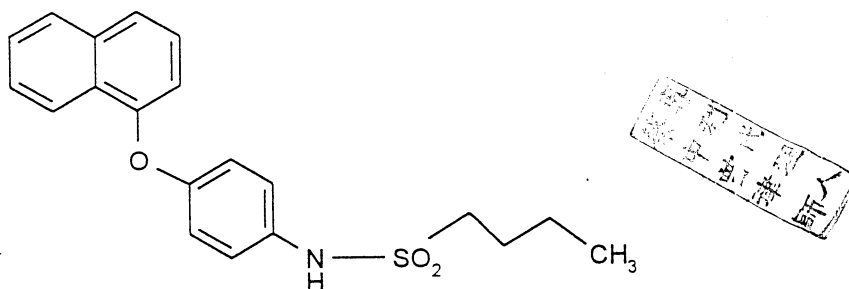


實例 編號	U	R ⁴⁹	R ⁵⁰	R ⁵¹	NMR-數據(CDCl ₃) ¹⁹ F: CFCI ₃ / ¹ H: TMS: δ [ppm]	產率 [%]
157A	O	H	H	F	-74.5(t, 8Hz)/4.2 (m, 2H); 3.95 (m, 4H)	87
158A	O	CF ₃	H	F	-74.2/4.45 (m, 2H); 4.2 (m, 1H); 3.95 (m, 2H)	75
159A	CH ₂	F	F	F	-74.2 (CF ₃); -118 (CF ₂)/3.8 (m, 2H); 2.4 (m, 4H)	91
160A	-	Cl	F	Cl	-68.5(2F); -120 (1F)	60

製備實例

實例1(方法A)

1-N-(1-丁基磺醯基)胺基-4-(萆-1-氧基)苯



五、發明說明 (135)

將正丁基磺醯基氯(9.5毫升, 72.0毫莫耳)在二氯甲烷(100毫升)之溶液在氫氣及室溫下逐滴添加至實例51A(17.0克, 72.3毫莫耳)在二氯甲烷(300毫升)之溶液, 使混合物在室溫下攪拌1小時, 加入吡啶(11.7毫升, 140毫莫耳)後, 使混合物在室溫下攪拌過夜, 依序用水、1當量濃度氫氯酸(兩次)、水(兩次)清洗反應混合物, 乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮, 使殘留物從熱乙醇中再結晶, 然後溶解在二氯甲烷中, 加入活性碳後, 過濾, 在真空下濃縮並從甲醇中再結晶。

產量: 12.7克(49%理論值)

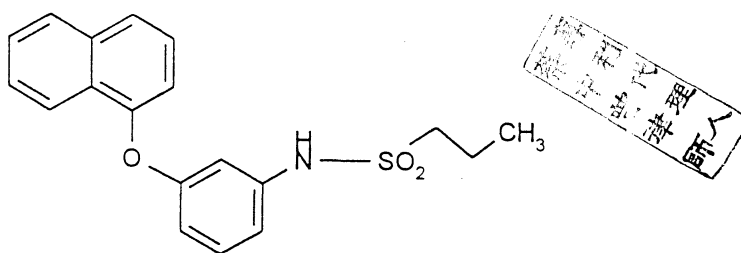
熔點: 108-109°C

$R_f=0.32(\text{IV})$

MS(DCI, NH_3): $m/e=373 (\text{M}+\text{NH}_4)$

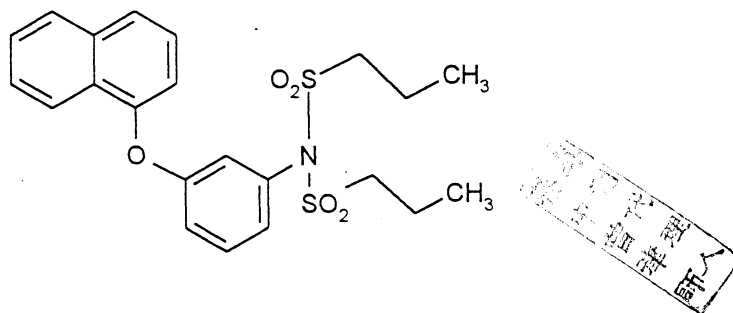
實例2及3(方法B)

3-(萘-1-氧基)-1-N-(1-丙基磺醯基)胺基苯(實例2)



3-(萘-1-氧基)-1-雙-N-(1-丙基磺醯基)胺基苯(實例3)

五、發明說明 (136)



將1-丙基磺醯基氯(224毫克, 1.57毫莫耳)及三乙胺(304毫克, 3.00毫莫耳)在氫氣及室溫下逐滴添加至實例45A (353毫克, 1.50毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)之溶液, 使溶液在室溫下攪拌過夜, 加入二氯甲烷(40毫升)後, 依序用水(50毫升)、2當量濃度氫氯酸(50毫升, 兩次)、5%強度硫酸(70毫升)及水(50毫升)清洗, 有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷:甲酸(200:1)層析殘留物。

產量(實例2):259毫克(51%理論值)

$R_f=0.40(\text{XV})$

MS(DCI, NH_3): $m/e=359 (\text{M}+\text{NH}_4)$

產量(實例3):111毫克(16%理論值)

熔點: 112°C

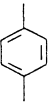
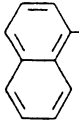
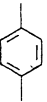
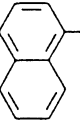
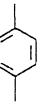
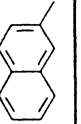
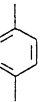
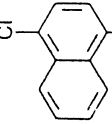
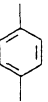
$R_f=0.48(\text{XV})$

MS(DCI, NH_3): $m/e=465 (\text{M}+\text{NH}_4)$

列在表I的實例係類似於實例1(方法A)與實例2及3(方法B)之製備方法製備:

五、發明說明 (137)



實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
4	A		0	O	0		H	CH ₃	81	138-9	0,09 (IV)	331 (M+NH ₄) (B)
5	A		0	O	0		H	Et	66	125-6	0,13 (IV)	345 (M+NH ₄) (B)
6	A		0	O	0		H	nPr	84	150-1	0,56 (XVI)	359 (M+NH ₄) (B)
7	A		0	O	0		H	nBu	86	108	0,35 (IV)	373 (M+NH ₄) (B)
8	A		0	O	0		H	nBu	46	107	0,40 (IV)	407 (M+NH ₄) (B)

~139~

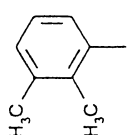
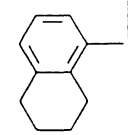
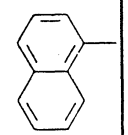
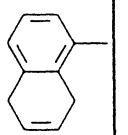
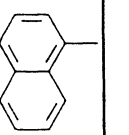
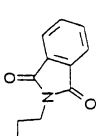
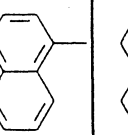
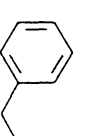
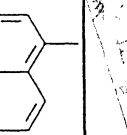


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (138)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
9	A		0	O	0		H	nBu	84	105	0,43 (IV)	351 (M+NH ₄) (B)
10	A		0	O	0		H	nBu	66	88	0,38 (IV)	377 (M+NH ₄) (B)
11	A		0	O	0		H	nBu	75	121-2	0,87 (XVII)	423 (M+NH ₄) (B)
12	A		0	O	0		H	nBu	44	84	0,32 (IV)	375 (M+NH ₄) (B)
13	B		0	O	0		H		52	159	0,11 (IV)	490 (M+NH ₄) (B)
14	B		0	O	0		H		37	134	0,29 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
15	A		0	O	0		H	nBu	81	130	0,16 (IV)	389 (M+NH ₄) (B)

~140~

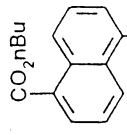
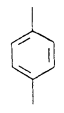
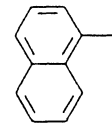
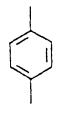
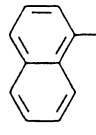
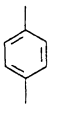
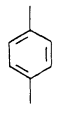
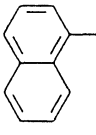
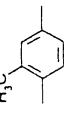
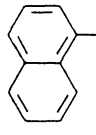
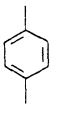
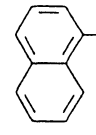
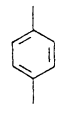
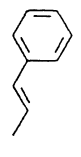
發明
專利
代理人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (139)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
16	A		0	O	0		H	nBu	85	64	0,28 (IV)	473 (M+NH ₄) (B)
17	B		0	O	0		H	nOct	52	79	0,40 (IV)	429 (M+NH ₄) (B)
18	A		1	O	0		H	nBu	43	120	0,31 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
19	A		1	O	0		H	nBu	49	135	0,25 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
20	A		0	O	0		H	nBu	89	89	0,29 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
21	A		0	O	0		H	iPr	32	123	0,73 (VII)	359 (M+NH ₄) (B)
22	B		0	O	0		H		45	121	0,61 (VI)	419 (M+NH ₄) (B)

~141~

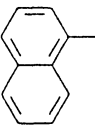
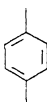
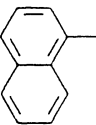
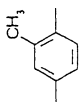
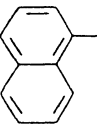
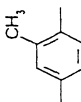
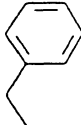
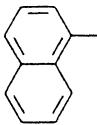
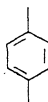
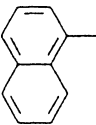
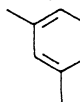
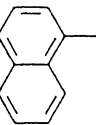
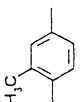
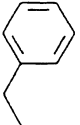
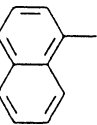
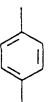
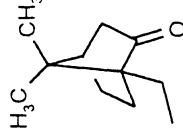
曾代律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

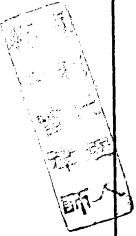
訂

線

五、發明說明 (140)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
23	B		0	O	0		H	-CH ₂ -CF ₃	51	91	0.45 (VI)	399 (M+NH ₄) (B)
24	A		0	O	0		H	nBu	68	107	0.42 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
25	A		0	O	0		H		54	99-101	0.41 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
26	A		0	O	1		H	nBu	53	135	0.37 (IV)	392 (M+Na) (C)
27	A		0	O	1		H	nBu	39	-	0.41 (IV)	392 (M+Na) (C)
28	A		0	O	0		H		71	114	0.43 (IV)	421 (M+NH ₄) (B)
29	B		0	O	0		H		75	68-70	0.58 (VII)	472 (M+Na) (C)

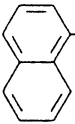
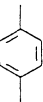
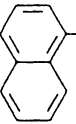
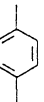
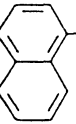
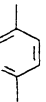
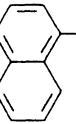
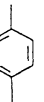
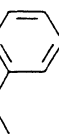
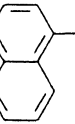
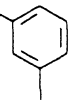
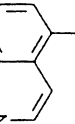
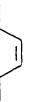
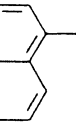
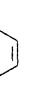
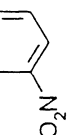
~142~



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (141)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
30	B		0	O	0		H	nPent	66	75	0,37 (IV)	387 (M+NH ₄) (B)
31	B		0	O	0		H	nHex	62	68	0,45 (IV)	401 (M+NH ₄) (B)
32	A		0	O	0		H	nBu	83	127-28	0,73 (VII)	357 (M+H) (B)
33	A		0	O	0		H		60	161-2	0,74 (VII)	391 (M+H) (B)
34	A		0	O	0		H	nBu	63	-	0,38 (X)	373 (M+NH ₄) (B)
35	A		0	O	0		H	nBu	83	103-4	0,20 (VII)	357 (M+H) (B)
36	B		0	O	0		H		72	104,5	0,51 (XVIII)	452 (M+NH ₄) (B)

~143~

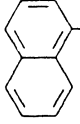
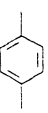
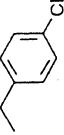
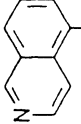
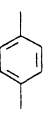
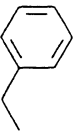
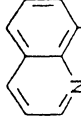
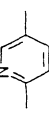
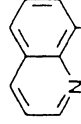
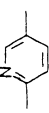
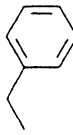
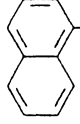
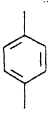
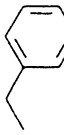
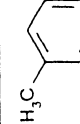
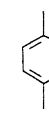
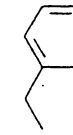
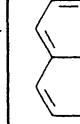
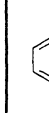
海
峽
商
標
局
註
冊
商
標

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (142)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
37	B		0	0	0		H		60	163	0,66 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)
38	A		0	0	0		H		70	150-1	0,27 (VII)	429 (M+H) (C)
39	A		0	0	0		H	nBu	81	171-3	0,70 (XIX)	358 (M+K) (B)
40	A		0	0	0		H		63	205-7	0,70 (XX)	392 (M+K) (B)
41	A		0	0	0		H		81	159	0,32 (IV)	452 (M+NH ₄) (B)
42	A		0	0	0		H		38	111	0,83 (VII)	385 (M+NH ₄) (B)
43	A		0	0	0		H	nBu	92	-	0,32 (IV)	452 (M+K) (C)

~144~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

專利代理人

五、發明說明 (143)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
44	A		0	S	0		H	nBu	86	100	0,95 (VII)	389 (M+NH ₄) (B)
45	A		0	O	0		H	nBu	76	-	0,80 (X)	391 (M+NH ₄) (B)
46	B		0	O	0		H		59	108	0,44 (IV)	462 (M+K) (C)
47	B		0	O	0		H		27	146	0,41 (IV)	441 (M+NH ₄) (B)
48	B		0	O	0		H		71	141	0,12 (IV)	463 (M+K) (C)
49	B		0	O	0		H		16	178	0,38 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)
50	B		0	O	0		H		56	95	0,43 (IV)	374 (M+NH ₄) (B)

~145~

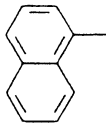
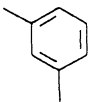
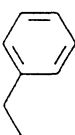
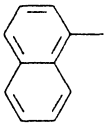
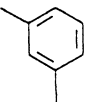
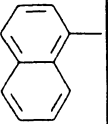
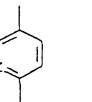
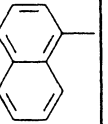
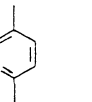
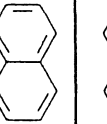
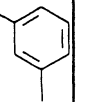
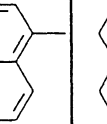
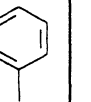
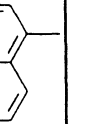
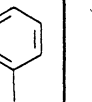
國立中央大學
法律系
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (144)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
51	A		0	O	0		H		77	139,5	0,28 (X)	407 (M+NH ₄) (B)
52	A		0	O	0		H	nPent	57	-	0,30 (X)	387 (M+NH ₄) (B)
53	B		0	O	0		H	nPent	39	140	0,19 (IV)	371 (M+H) (B)
54	B		0	O	0		-SO ₂ -Pent	nPent	20	100	0,68 (IV)	505 (M+H) (B)
55	B		0	O	0		H	nHex	56	-	0,69 (XXI)	401 (M+NH ₄) (B)
56	B		0	O	0		H	Et	41	108	0,48 (XV)	345 (M+NH ₄) (B)
57	B		0	O	0		-SO ₂ Et	Et	48	55	0,82 (XV)	437 (M+NH ₄) (B)

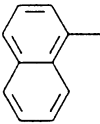
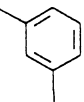
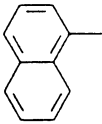
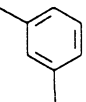
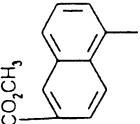
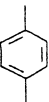
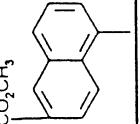
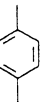
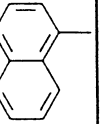
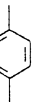
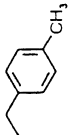
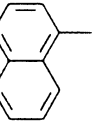
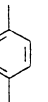
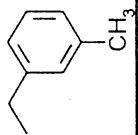
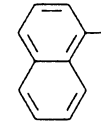
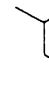
~146~

專利
代理人
曾代理
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (145)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
58	B		0	O	0		H	Me	60	-	0,35 (XV)	331 (M+NH ₄) (B)
59	B		0	O	0		-SO ₂ Me	Me	22	145	0,69 (XV)	409 (M+NH ₄) (B)
60	B		0	O	0		H	nBu	31	-	0,34 (VI)	431 (M+NH ₄) (B)
61	B		0	O	0		-SO ₂ nBu	nBu	38	114-6	0,74 (VI)	551 (M+NH ₄) (B)
62	B		0	O	0		H		8	165-7	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
63	B		0	O	0		H		41	141-2	0,58 (VI)	421 (M+NH ₄) (B)
64	B		0	O	0		H	nOct	51	-	0,64 (XV)	429 (M+NH ₄) (B)

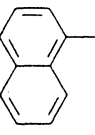
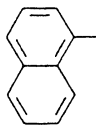
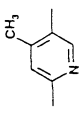
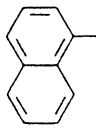
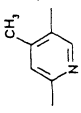
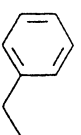
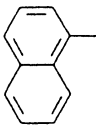
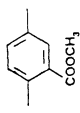
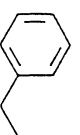
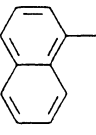
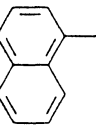
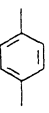
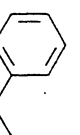
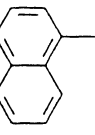
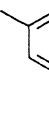
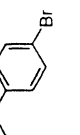
曹代律師

~147~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (146)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
65	A		0	O	0		H		58	115	0,58 (IV)	393 (M+NH ₄) (B)
66	A		0	O	0		H	nBu	89	-	0,69 (VII)	371 (M+H) (B)
67	A		0	O	0		H		69	156,5	0,71 (VII)	405 (M+H) (B)
68	A		0	O	0		H		79	-	0,29 (IV)	465 (M+NH ₄) (B)
69	A		0	NH	0		H	nBu	83	105-7	0,42 (VI)	372 (M+NH ₄) (B)
70	A		0	NH	0		H		61	100-2	0,42 (VI)	406 (M+NH ₄) (B)
71	A		0	O	0		H		43	-	0,45 (IV)	485,487 (M+NH ₄) (B)

~148~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

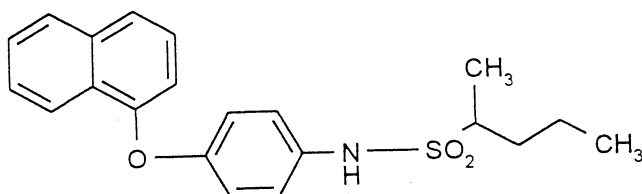
訂

線

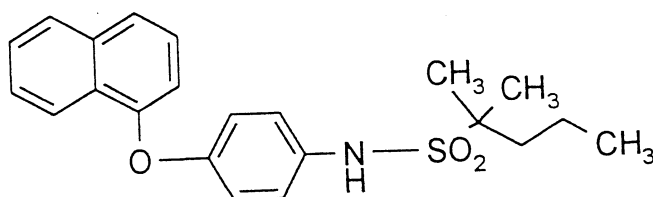
五、發明說明 (147)

實例72及73

1-N-[1-(甲基)丁基磺醯基]胺基-4-(萘-1-氧基)苯(實例72)



1-N-[1-(1,1-二甲基)丁基磺醯基]胺基-4-(萘-1-氧基)苯(實例73)



將1.6當量濃度在己烷中的正丁基鋰(1.84毫升, 2.94毫莫耳)在氫氣及-70°C至-78°C下逐滴添加至實例1 (500毫克, 1.40毫莫耳)在THF(15毫升)之溶液, 使混合物在-20°C至-30°C下攪拌2小時, 將反應混合物冷卻至-70°C至-78°C並在此溫度下逐滴加入甲基碘(199毫克, 1.40毫莫耳)在THF(5毫升)之溶液, 使混合物在-70°C至-78°C下攪拌1小時, 然後使混合物溫熱至室溫, 加入1當量濃度氫氯酸(10毫升)後, 用醋酸乙酯(30毫升)稀釋並搖動, 將液層分離

五、發明說明 (148)

後，用醋酸乙酯萃取水層(2x20毫升)，合併的有機層用5%強度硫代硫酸鈉水溶液(2x20毫升)及水(3x40毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並在真空下濃縮，將殘留物(442毫克)溶解在THF(10毫升)，加入實例1(60.0毫克，0.17莫耳)後，在氬氣及-70°C至-78°C下逐滴加入1.6當量濃度在己烷中的正丁基鋰(1.8毫升，2.94毫莫耳)，然後使反應混合物在0°C下攪拌2小時，冷卻至-70°C至-78°C並逐滴加入甲基碘(199毫克，1.40毫莫耳)在THF(5毫升)之溶液，在-70°C至-78°C下攪拌1小時後，使混合物溫熱至室溫並相同於上述方式處理，粗產物(523毫克)含實例72、73及1之混合物且比例為66:18:16，將化合物72及73從此混合物分離係進行製備性HPLC (管柱:250x20毫米填充Kromasil 100, C-18, 5微米；流速: 15毫升/分鐘；溶離液: 25%水，75%甲醇；T=40°C)。

產量(實例72):222毫克(38%理論值)

滯留時間(HPLC): 7.07分鐘

MS(DCI, NH₃): m/e= 387 (M+NH₄)

產量(實例73):59毫克(10%理論值)

熔點: 97-98°C

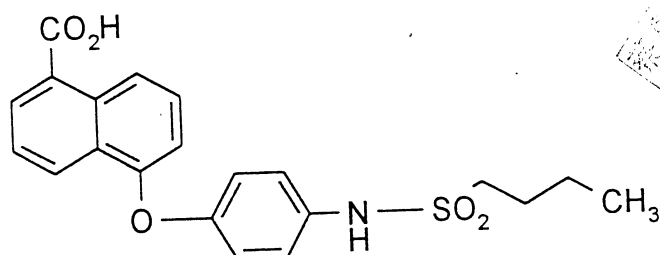
滯留時間(HPLC): 8.45分鐘

MS(DCI, NH₃): m/e= 401 (M+NH₄)

實例74

5-[4-(正丁基磺基)胺基苯-1-氧基]-萘-1-羧酸

五、發明說明 (149)



將氫氧化鉀(1.51克, 27.0毫莫耳)在水(10毫升)之溶液在室溫下逐滴添加至實例16(4.10克, 9.0毫莫耳)在二噁烷(20毫升)之溶液, 使混合物在室溫下攪拌過夜, 加入水(100毫升)後, 用醋酸乙酯(100毫升)萃取, 將有機層丟棄並用2當量濃度氫氯酸將水層調整成pH 3, 過濾沈澱之產物, 用水(50毫升)清洗並在真空下乾燥。

產量: 3.16毫克(88%理論值)

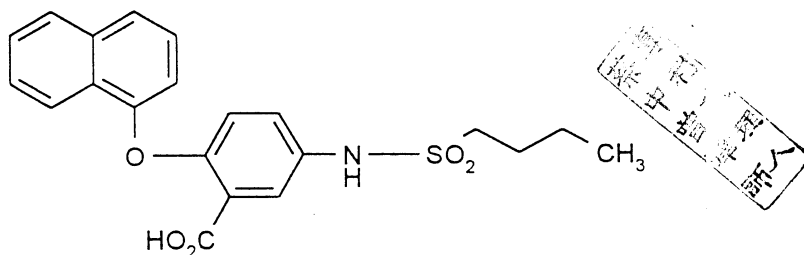
熔點: 193°C

$R_f=0.24$ (XXII)

MS(DCI, NH_3): $m/e=417$ ($M+\text{NH}_4$)

實例75

5-[N-(正丁基磺醯基)胺基]-2-(萘-1-氧基)苯甲酸



五、發明說明(150)

類似於實例74之製備方法，從實例43(3.74克，9.4毫莫耳)製備標題化合物。

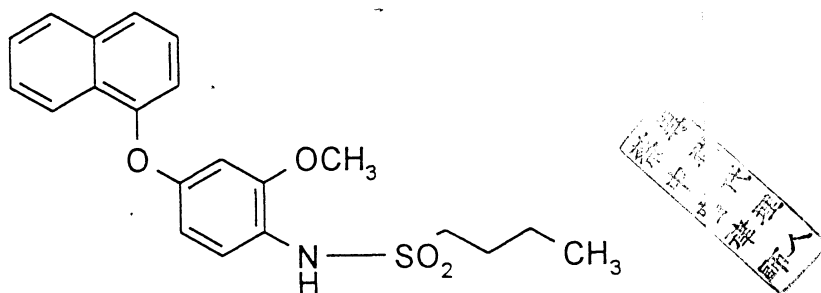
熔點: 162°C

$R_f=0.22$ (XXII)

MS(DCI, NH_3): $m/e=417$ ($M+\text{NH}_4$)

實例76

1-[N-(正丁基磺醯基)胺基]-2-甲氧基-4-(萘-1-氧基)苯



將實例15(463毫克，1.25毫莫耳)在丙酮(10毫升)之溶液在室溫下加入 K_2CO_3 (345毫克，2.50毫莫耳)，經10分鐘後加入甲基碘(177毫克，1.25毫莫耳)，使反應混合物在室溫下攪拌48小時，然後在真空下將溶劑蒸餾去除，將殘留物溶解在水(50毫升)並用醋酸乙酯(3x50毫升)萃取，合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮，在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(10:1)層析粗產物。

產量:180毫克(39%理論值)

熔點: 119°C

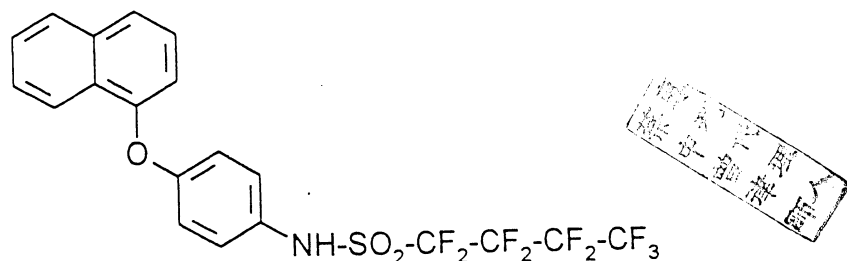
$R_f=0.35$ (IV)

MS(ESI): 424 ($M+K$)

五、發明說明(15/)

實例77

1-[N-(九氟丁基磺基)胺基]-4-(萘-1-氧基)苯



將1.6當量濃度在己烷中的正丁基鋰(3.50毫升, 5.61毫莫耳)在氬氣及-70°C至-75°C下逐滴添加至得自實例51A的化合物(1.20克, 5.10毫莫耳)在THF(20毫升)之溶液, 使混合物攪拌30分鐘, 在-70°C至-75°C下將所得的反應混合物逐滴添加至全氟丁基-1-磺基氟(1.54克, 5.10毫莫耳)在THF(20毫升)之溶液, 使混合物溫熱至室溫, 在真空下將溶劑去除, 使殘留物溶解在二氯甲烷(40毫升), 用1當量濃度氫氟酸(2x40毫升)清洗溶液, 經由矽藻土過濾, 用水(40毫升)清洗並經由Na₂SO₄乾燥, 在真空下將溶劑去除, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(20:1)層析粗產物。

產量:665毫克(25%理論值)

熔點75°C

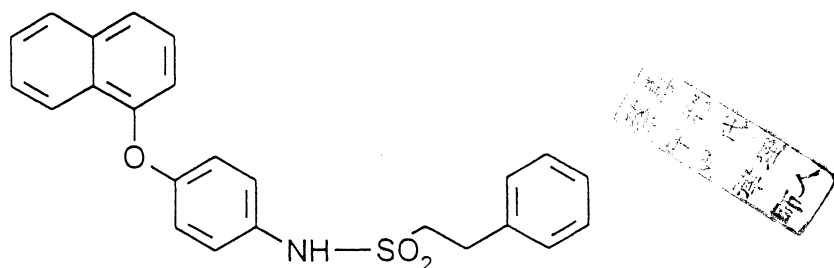
R_f:0.38(X)

MS(FAB): m/e=517 (M)

五、發明說明(152)

實例78

4-(萘-1-氧基)-1-[N-(2-苯基乙基磺醯基)胺基]苯



將實例22(630毫克, 1.57毫莫耳)在乙醇(30毫升)及 THF(20毫升)之溶液加入5% Pd/C (100毫克)並在3巴的H₂下氫化43小時, 吸氣經由矽藻土過濾後, 在真空下將溶劑去除, 在矽膠上用石油醚:乙醚(5:1)層析殘留物, 得到比例為1.3:1實例22及78之混合物(R_f=0.74(II)), 使其溶解在乙醇(20毫升)並用5% Pd/C (100毫克)在3巴的H₂下再度氫化3小時, 經由矽藻土吸氣過濾反應混合物, 在真空下將溶劑去除, 使殘留物從甲醇中再結晶。

產量:260毫克(41%理論值)

熔點:109.5°C

R_f:0.74(II)MS(DCI, NH₃): m/e=421 (M+NH₄)

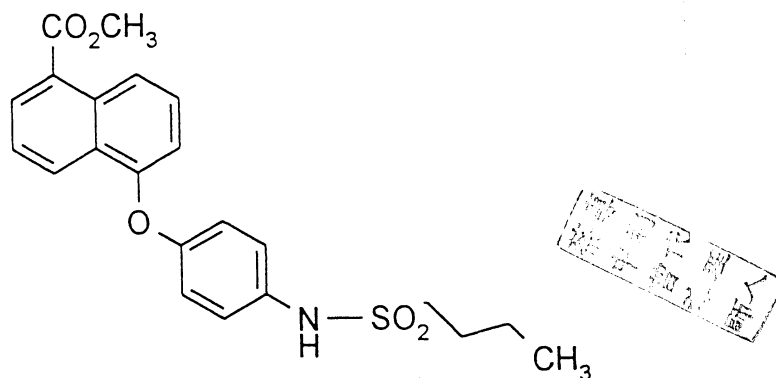
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(153)

實例79

5-[4-(正丁基磺醯基)胺基苯基-1-氧基]-萆-1-羧酸甲酯



將甲醇(0.64毫升, 15.8毫莫耳)、4-N,N-二甲胺基吡啶(38毫克, 0.32毫莫耳)及N'-(3-二甲胺基丙基)-N-乙基碳化醯亞胺鹽酸鹽(0.66克, 3.46毫莫耳)在-10°C下依序添加至得自實例74之化合物(1.25克, 3.15毫莫耳)在二氯甲烷(14毫升)之溶液, 使反應溫熱至室溫並攪拌過夜, 加入二氯甲烷後, 用水(50毫升)、飽和的NaHCO₃水溶液(2x50毫升)及水(50毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(10:1)層析殘留物。

產量:0.94克(72%理論值)

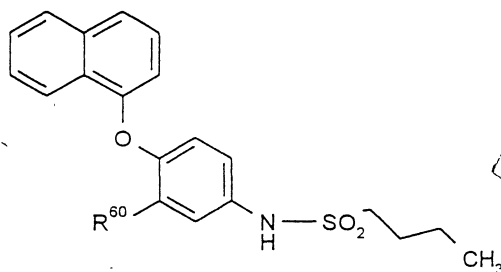
熔點:98°C

R_f:0.23(IV)MS(DCI, NH₃): m/e=431 (M+NH₄)

列在表2之實例係類似於實例79之製備方法製備:

五、發明說明 (154)

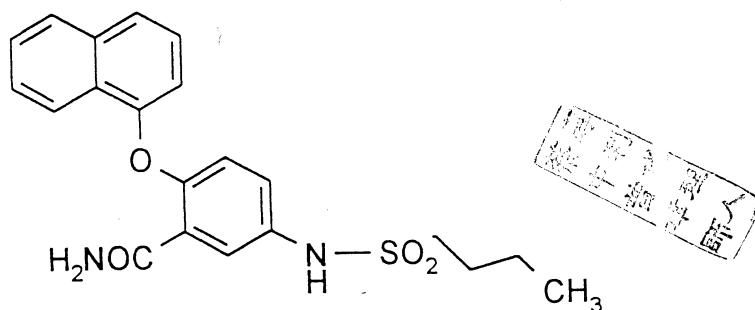
表2



實例 編號	R ⁶⁰	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
80	COOiPr	21	109	0,28 (IV)	459 (M+NH ₄) (B)
81		56	142,5	0,27 (XXIV)	471 (M+H) (B)
82		25	84	0,28 (XXV)	428 (M+H) (C)
83		25	76	0,64 (XXV)	459 (M+Na) (C)

實例84

5-[N-(正丁基磺醯基)胺基]-2-(萘-1-氧基)苯醯胺



五、發明說明 (155)

將氯甲酸異丁酯(0.40毫升, 3.00毫莫耳)在 -15°C 及氬氣壓下逐滴添加至實例75(799毫克, 2.00毫莫耳)及N-甲基嗎福啉(0.33毫升, 3.00毫莫耳)在醋酸乙酯(10毫升)之溶液, 使混合物在 -15°C 下攪拌1小時, 然後逐滴加入25%強度氨水溶液(0.47毫升, 6.3毫莫耳)並使混合物溫熱至室溫, 加入醋酸乙酯(80毫升)及THF (20毫升)後, 用50%強度 Na_2CO_3 水溶液(50毫升)及飽和的 NaCl 溶液(50毫升)清洗, 經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除, 使殘留物與醋酸乙酯/乙醚(2:1, 6毫升)一起攪拌, 過濾沈澱之產物, 用乙醚清洗並在真空下乾燥。

產量: 630毫克(79%理論值)

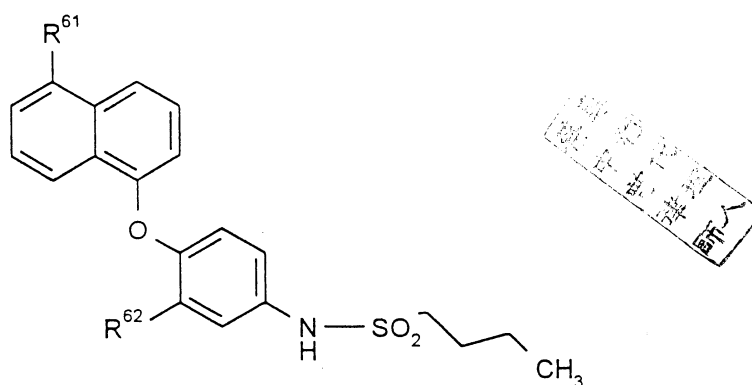
熔點: 214°C

R_f : 0.11 (XXII)

MS(DCI, NH_3): $m/e=416$ ($M+\text{NH}_4$)

列在表3之實例係類似於實例84之製備方法製備:

表3

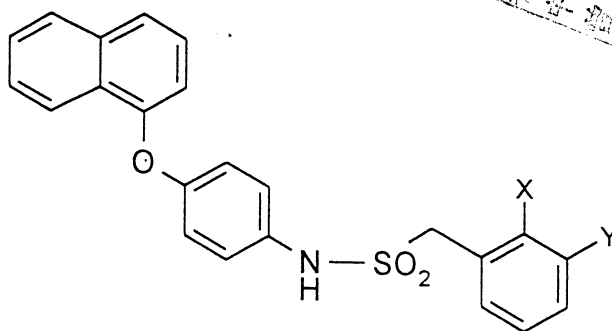


五、發明說明(156)

實例 編號	R ⁶¹	R ⁶²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
85	CONH ₂	H	32	206	0,45 (XXII)	416 (M+NH ₄) (B)
86	H	CONHCH ₃	82	204	0,11 (XXII)	430 (M+NH ₄) (B)

列在表4之實例係類似於實例29A之製備方法製備：

表4

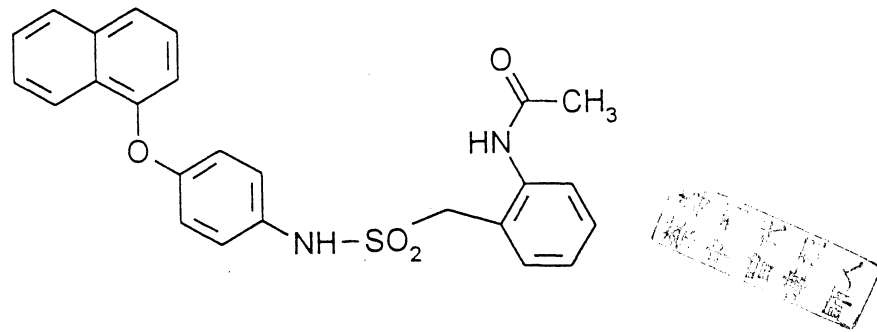


實例 編號	起始物質 實例編號	X	Y	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
87	36	NH ₂	H	57	103,5	0,50 (VII)	405 (M+H) (B)
88	41	H	NH ₂	70	182	-	405 (M+H) (C)

五、發明說明 (157)

實例89

1-[N-(2-乙醯胺基苯基)甲基磺醯基]胺基-4-(萘-1-氧基)苯



將乙醯基氯(49毫克, 0.62毫莫耳)逐滴添加至得自實例87之化合物(250毫克, 0.62毫莫耳)及三乙胺(125毫克, 1.24毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)之溶液, 使混合物在室溫下攪拌3小時, 用水(5毫升)、2當量濃度氫氯酸(2x5毫升)及水(5毫升)清洗反應混合物, 經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮, 使殘留物溶解在THF (8毫升), 在 0°C 下逐滴加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (52毫克, 1.24毫莫耳)並在室溫下攪拌過夜, 在真空下將THF去除, 添加1當量濃度氫氯酸將pH調整為2, 用醋酸乙酯萃取產物, 將醋酸乙酯層乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮。

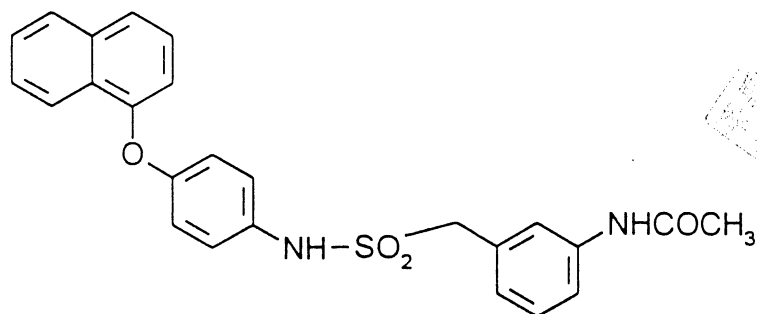
產量:209毫克(75%理論值)

熔點: 173.5°C R_f :0.38(VII)MS(DCI, NH_3): $m/e=464$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

五、發明說明 (158)

實例90

1-[N-(3-乙醯胺基苯基甲基磺醯基)胺基-4-(萘-1-氧基)苯



類似於實例89的製備方法，從實例88(500毫克，1.23毫莫耳)進行製備。

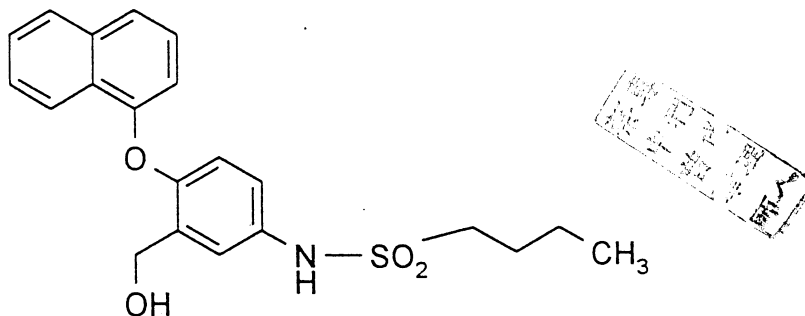
產量:232毫克(42%理論值)

熔點:169°C

MS(DCI, NH₃): m/e=464 (M+NH₄)

實例91

1-[N-(丁基磺醯基)胺基]-3-羥基甲基-4-(萘-1-氧基)苯



五、發明說明(159)

將實例43(750毫克, 1.81毫莫耳)在THF(6毫升)之溶液在氬氣壓及室溫下逐滴添加至氫化鋁鋰在THF之1當量濃度溶液(2.0毫升, 2.0毫莫耳)在THF(5毫升)之溶液, 使混合物在室溫下攪拌過夜, 加入飽和的 NH_4Cl 水溶液(30毫升)後, 用醋酸乙酯萃取(3x30毫升), 合併的有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。

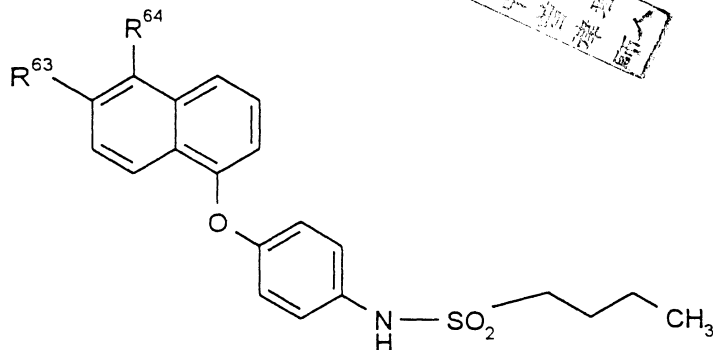
產量: 698毫克(100%理論值)

R_f : 0.61(VII)

MS(DCI, NH_3): $m/e=403$ ($M+\text{NH}_4$)

列在表5之實例係類似於實例91之製備方法製備:

表5

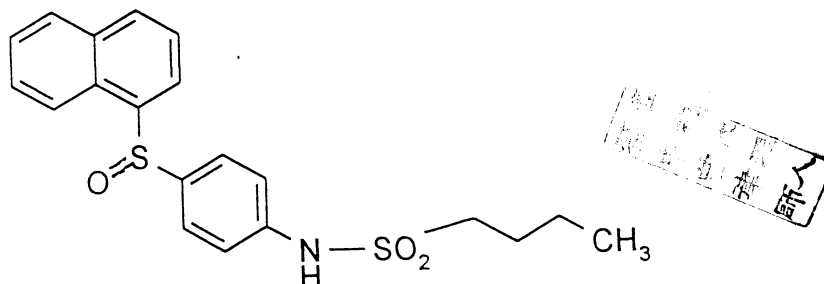


實例 編號	R^{63}	R^{64}	產量 (理論值%)	M.p. ($^{\circ}\text{C}$)	R_f	MS m/e
92	CH_2OH	H	51	200	0,06 (IV)	403 ($M+\text{NH}_4$) (B)
93	H	CH_2OH	91	-	0,13 (VI)	403 ($M+\text{NH}_4$) (B)

五、發明說明(160)

實例94

1-萘基4-[N-(正丁基磺基)胺基]苯基亞砷



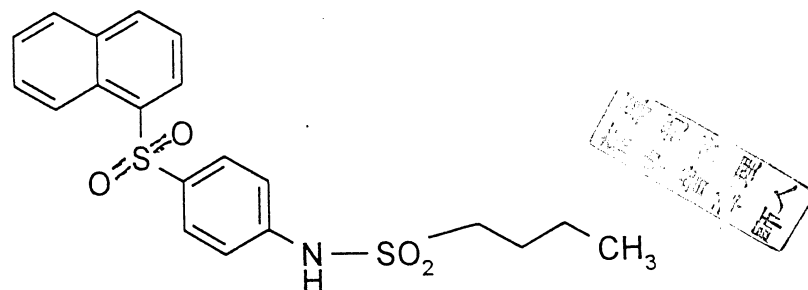
將實例44(500毫克, 1.34毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)之溶液加入80%強度的間-氯過苯甲酸(290毫克, 1.34毫莫耳)並在室溫下攪拌過夜, 反應混合物用水清洗(2x20毫升), 經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮, 使殘留物從乙醚中再結晶。

產量: 402毫克(78%理論值)

熔點: 161°C R_f : 0.40(VII)MS(ESI): $m/e=426$ (M+K)

實例95

1-萘基4-[N-(正丁基磺基)胺基]苯基砷



五、發明說明(161)

將實例44(500毫克, 1.34毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)之溶液加入80%強度的間-氯過苯甲酸(580毫克, 2.68毫莫耳)並在室溫下攪拌過夜, 過濾後, 用水清洗過濾液(2x15毫升), 經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮, 使殘留物與乙醚一起攪拌且隨後在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(8:1)層析。

產量:218毫克(40%理論值)

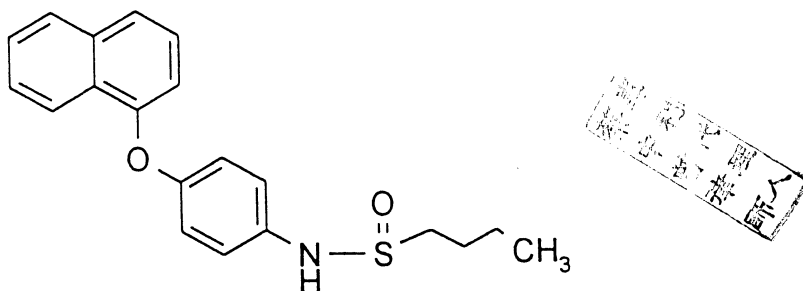
熔點: 180°C

R_f :0.67(VII)

MS(ESI): $m/e=442$ (M+K)

實例96

1-[N-(正丁基亞磺醯基)胺基]-4-(萘-1-氧基)苯



將正丁基亞磺醯基氯(2.20克, 15.8毫莫耳, 根據JOC, 1968, 33, 2104製備)添加至實例51A(3.50克, 15.0毫莫耳)及吡啶(2.40克, 30.0毫莫耳)在二氯甲烷之溶液, 使混合物在室溫下攪拌過夜, 將反應混合物加入二氯甲烷(70毫升)及水(30毫升)並攪拌, 過濾沈澱的產物, 用水清洗並乾

五、發明說明 (162)

燥。

產量:440毫克(9%理論值)

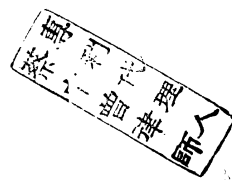
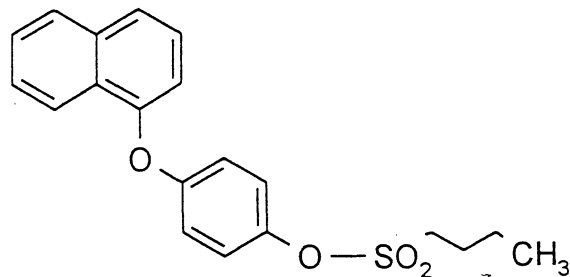
熔點: 138-139°C

R_f :0.06(VI)

MS(ESI): m/e =362 (M+Na)

實例97

1-(正丁基磺醯氧基)-4-(萘-1-氧基)苯



將三乙胺(0.35毫升, 2.54毫莫耳)及1-丁基磺醯基氯(0.18毫升, 1.33毫莫耳)在室溫下添加至實例56A (300毫克, 1.27毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)之溶液, 使混合物在室溫下攪拌過夜, 加入二氯甲烷(50毫升)後, 用水(50毫升)、1當量濃度氫氯酸(2x50毫升)及水(50毫升)清洗, 經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯層析殘留物。

產量:384毫克(85%理論值)

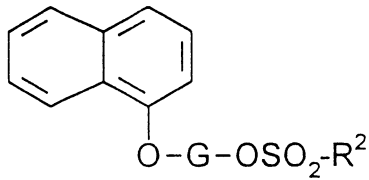
R_f :0.44(甲苯)

MS(DCI, NH_3): m/e =374 (M+ NH_4)

五、發明說明 (163)

列在表6之實例係類似於實例97之製備方法製備：

表6:



實例 編號	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
98		nBu	80	-	0.43 (IV)	509 (M+NH ₄) (B)
99		n-Pent	88	-	0.53 (Toluene)	388 (M+NH ₄) (B)
100			29	90	0.43 (Toluene)	408 (M+NH ₄) (B)
101		nBu	73	-	0.83 (IV)	388 (M+NH ₄) (B)
102			87		0.82 (IV)	422 (M+NH ₄) (B)

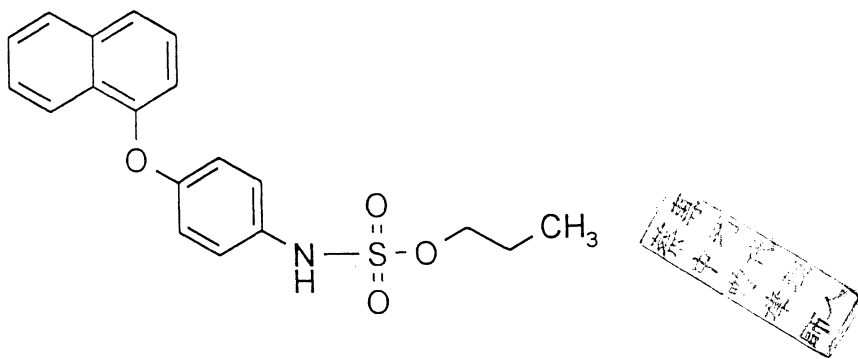
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (164)

實例103

1-[N-(1-丙氧基磺醯基)胺基]-4-(萘-1-氧基)苯



將得自實例58A之化合物(3.20克, 10.0毫莫耳)先添加至甲苯(80毫升), 加入五氯化磷(2.08克, 10.0毫莫耳)後, 將反應混合物緩慢加熱至迴流溫度歷時1小時並在迴流下攪拌1.5小時, 然後冷卻至室溫, 將溶液從溶解不良的黏性成份到出並在真空下濃縮, 將1.73克(約5毫莫耳)所得的胺磺醯基氯(約3.4克)溶解在二氯甲烷(40毫升)並依序加入 Na_2CO_3 (3.0克)、苄基三乙基氯化銨(228毫克, 1.0毫莫耳)及1-丙醇(301毫克, 5.0毫莫耳), 將混合物在迴流下加熱過夜, 過濾並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(12:1)層析殘留物。

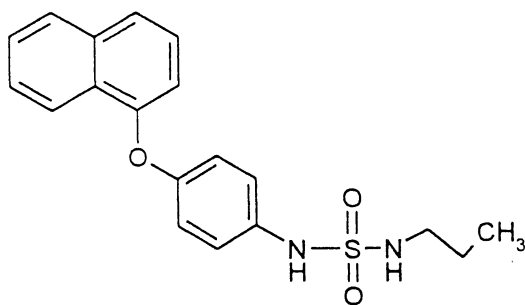
產量: 700毫克(39%理論值)

熔點: 95°C R_f : 0.40(IV)MS(DCI, NH_3): $m/e=375$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

五、發明說明 (165)

實例104

1-[N-(1-丙胺基磺醯基)胺基]-4-(萘-1-氧基)苯



類似於實例103之合成方法，使用正丙胺代替正丙醇進行製備。

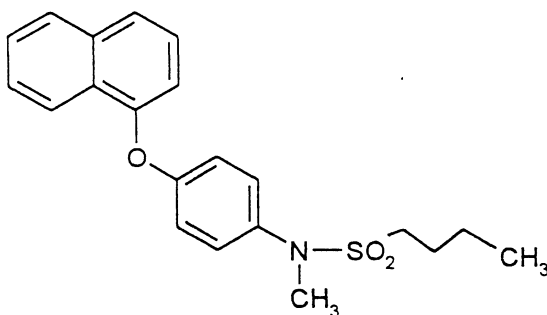
產量:280毫克(16%理論值)

熔點: 113-15°C

R_f:0.38(IV)MS(DCI, NH₃): m/e=374 (M+NH₄)

實例105

1-(N-1-丁基磺醯基-N-甲基)胺基-4-(萘-1-氧基)苯



五、發明說明 (166)

將甲基碘(0.18毫升, 2.8毫莫耳)添加至51A(500毫克, 1.41毫莫耳)及碳酸鉀(398毫克, 2.81毫莫耳)在DMF(10毫升)之混合物中, 在室溫下攪拌30分鐘後, 將反應溶液添加至水中並用醋酸乙酯萃取兩次, 合併的有機層用水清洗, 經由硫酸鈉乾燥並濃縮, 得到190毫克的樹脂並逐漸固化。

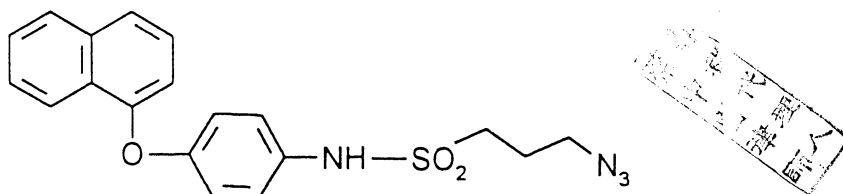
產量: 190毫克(37%理論值)

R_f : 0.67(XVI)

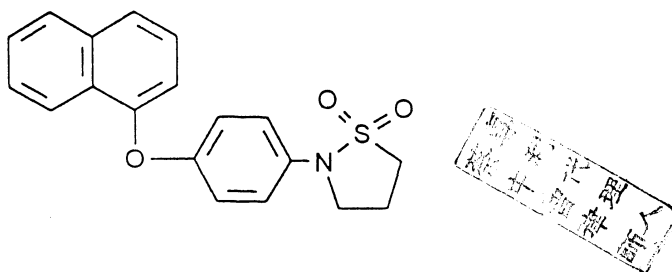
MS(DCI, NH_3): $m/e=387$ ($M+NH_4$)

實例106及實例107

1-N-(4-疊氮基-1-丙基磺醯基)胺基-4-(萘-1-氧基)苯(實例106)



N-(4-萘-1-氧基)苯基-1,3-丙基萘迫磺內醯胺(實例107)



五、發明說明 (167)

將實例65(15.51克, 41.3毫莫耳)在DMSO (100毫升)之溶液加入疊氮化鈉(2.95克, 45.4毫莫耳)並在80°C下攪拌15小時, 加入水(300毫升)後用乙醚萃取(3x200毫升), 合併的有機層用飽和的NaCl溶液(200毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:乙醚(10:1)層析殘留物。

產量(實例106):9.80克(62%理論值)

熔點: 77.5°C

R_f :0.29(IV)

MS(DCI, NH_3): $m/e=400$ ($M+\text{NH}_4$)

產量(實例107):1.61克(12%理論值)

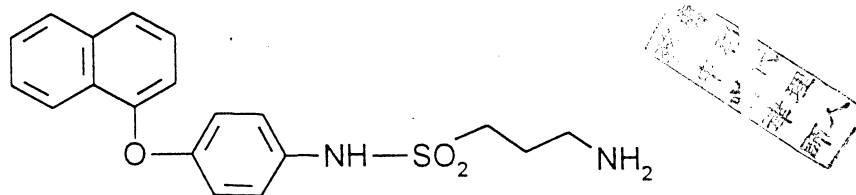
熔點: 150°C

R_f :0.21(IV)

MS(DCI, NH_3): $m/e=357$ ($M+\text{NH}_4$)

實例108

1-N-(4-胺基-1-丙基磺醯基)胺基-4-(萘-1-氧基)苯



將實例106(4.76克, 12.4毫莫耳)在甲醇(100毫升)之

五、發明說明 (168)

溶液加入10% Pd/C (0.5克)並在3巴及室溫下氫化3.5小時，
使反應混合物經由矽藻土過濾並在真空下濃縮。

產量:3.67克(83%理論值)

熔點: 159°C

R_f:0.08(XXIII)

MS(DCI, NH₃): m/e=357 (M+H)

列在表7之實例係類似於實例1至71之製備方法(方法
A及B)製備:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

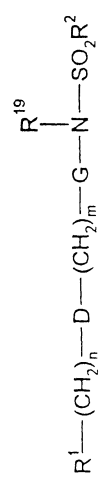
訂

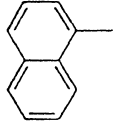
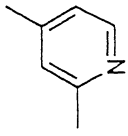
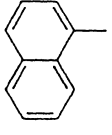
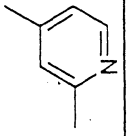
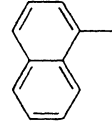
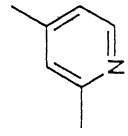
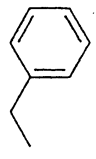
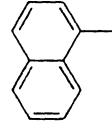
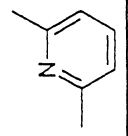
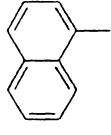
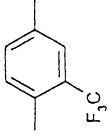
線

A7
B7

五、發明說明 (169)

表 7:



實例編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
509	B		O	O	O		H	nBu	34	140	0.40 (XVI)	357 (M+H)(C)
110	B		O	O	O		H	nPent	34	119	0.42 (XVI)	371 (M+H)(C)
111	B		O	O	O		H		39	179	0.39 (XVI)	391 (M+H)(C)
112	A		O	O	O		H	nBu	20	-	0.51 (XVI)	357 (M+H)(B)
113	A		O	O	O		H	nBu	85	87-88	0.37 (CH ₂ Cl ₂)	441 (M+NH ₄) (B)

~171~

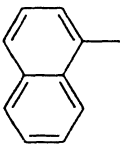
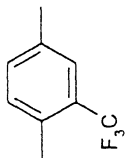
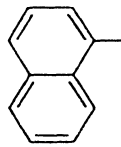
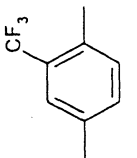
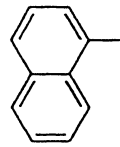
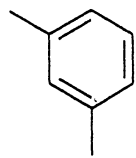
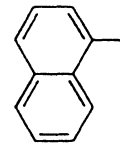
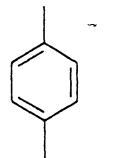
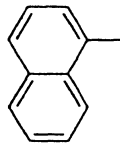
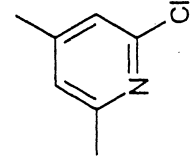
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

專利代理人
蔡建利

五、發明說明 (170)

實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
114	A		O	O	O		H		88	-	0.38 (CH ₂ Cl ₂)	475 (M+NH ₄) (B)
115	A		O	O	O		H	nBu	19	83-85	0.60 (CH ₂ Cl ₂)	441 (M+NH ₄) (B)
116	A		O	O	O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	58	-	0.42 (CH ₂ Cl ₂)	427 (M+NH ₄) (B)
117	A		O	O	O		H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	78	106-7	0.53 (XV)	427 (M+NH ₄) (B)
118	A		O	O	O		H		44	77	0.65 (XVI)	425 (M+H) (C)

~172~

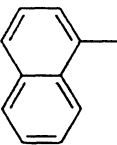
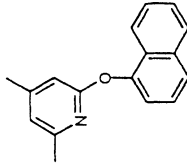
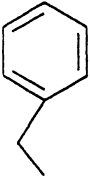
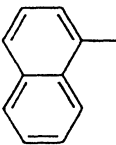
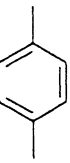
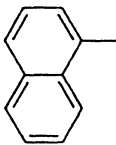
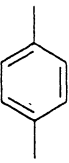
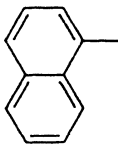
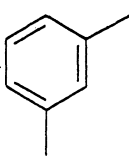
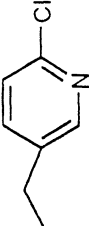
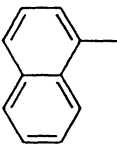
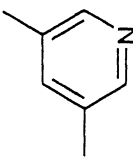
專利代理人
陳國棟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17/)

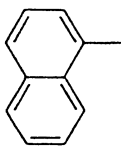
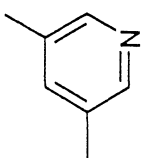
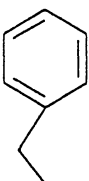
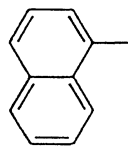
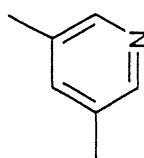
實例編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
119	A		O	O	O		H		33	80	0.74 (XVI)	533 (M+H) (C)
120	A		O	O	O		H	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CF ₃	81	85	0.47 (XV)	443 (M+NH ₄) (B)
121	A		O	O	O		H	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CF ₃	60	-	0.25 (IV)	443 (M+NH ₄) (B)
122	A		O	O	O		H		54	164-6	0.45 (XVI)	425 (M+H) (C)
123	A		O	O	O		H	nBu	68	166-8	0.50 (VII)	357 (M+H) (C)

~173~

代理人
曾中興

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (172)

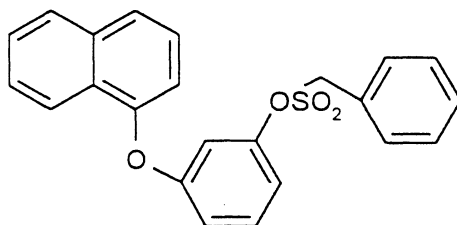
實例 編號	方法	R ¹	n	D	m	G	R ¹⁹	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
124	A		O	O	O		H		29	235-7	0.50 (VII)	391 (M+H) (C)
125	A		O	O	O		H	nPent	74	150-2	0.54 (VII)	371 (M+H) (B)

專利代理人
陳瑞賢

五、發明說明 (173)

實例126

1-(苄基磺醯氧基)-3-(萘-1-氧基)苯



類似於實例97之製備方法，從實例63A (0.709克，3.00毫莫耳)開始進行製備。

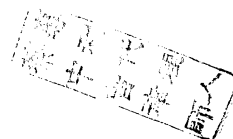
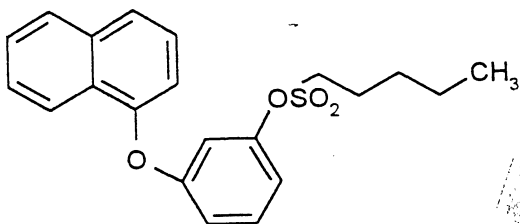
產量:0.680克(58%理論值)

R_f :0.50(甲苯)

MS(DCI, NH_3): $m/e=408$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

實例127

3-(萘-1-氧基)-1-(戊基磺醯氧基)苯



類似於實例97之製備方法，從實例63A (0.709克，3.00毫莫耳)開始進行製備。

五、發明說明(174)

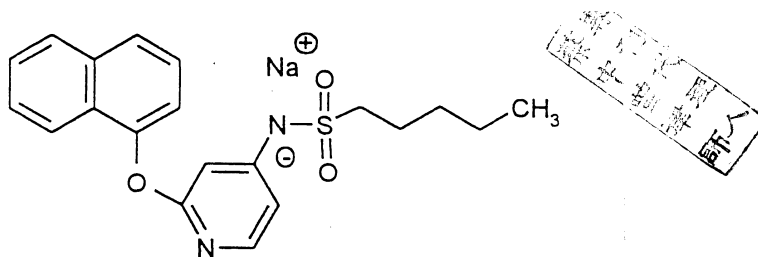
產量:0.800克(72%理論值)

R_f :0.52(甲苯)

MS(DCI, NH_3): $m/e=388$ ($M+\text{NH}_4$)

實例128

2-(萘-1-氧基)-4-(戊基磺醯胺基)吡啶鈉鹽



將實例110(0.227克, 0.61毫莫耳)在四氫呋喃(2毫升)之溶液在室溫及氬氣壓下加入甲醇鈉(0.033克, 0.61毫莫耳)在MeOH (1.56毫升)之溶液, 將反應混合物再攪拌15分鐘後在真空下將溶劑去除, 使殘留物與乙醚一起攪拌, 過濾並在真空下乾燥。

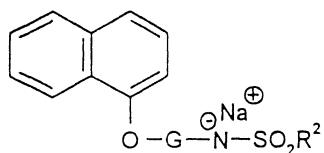
產量:0.240克(99%理論值)

熔點: 168°C(分解)

列在表8之實例係類似於實例128之製備方法製備:

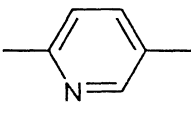
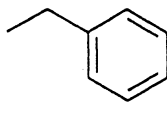
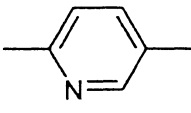
五、發明說明(175)

表8



實例	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)
129		n-Bu	99	165 (D.)
130			96	170 (D.)
131			64	118 (D.)
132			98	72 (D.)
133		nBu	93	160 (d.)

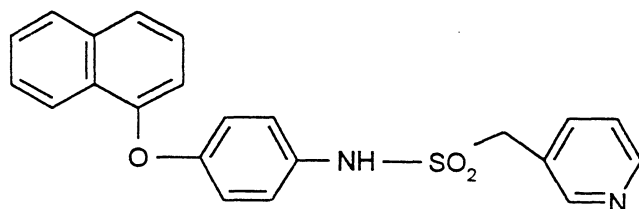
五、發明說明(176)

實例	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)
134			89	180 (d.)
135		nPent	91	210 (d.)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例136

1-(萘-1-氧基)-4-(3-吡啶基甲基磺醯胺基)苯



將實例48(2.1克, 5.0毫莫耳)在THF(40毫升)及甲醇(100毫升)之溶液加入10% Pd/C (0.5克)並在3巴下氫化15小時, 使反應混合物經由矽藻土過濾並在真空下濃縮, 再矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(2:1)層析殘留物。

產量:0.668克(34%理論值)

熔點: 174-176°C

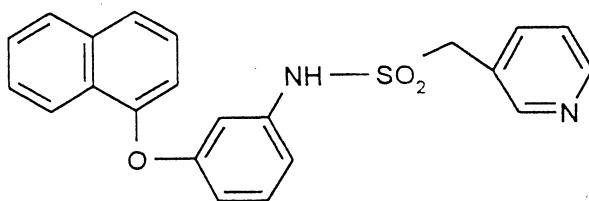
R_f:0.13(XXVII)

五、發明說明(177)

MS(ESI): m/e=391 (M+H)

實例137

1-(萆-1-氧基)-3-(3-吡啶基甲基磺醯胺基)苯



類似於實例136之製備方法，從實例118(1.83克，4.2毫莫耳)開始進行製備。

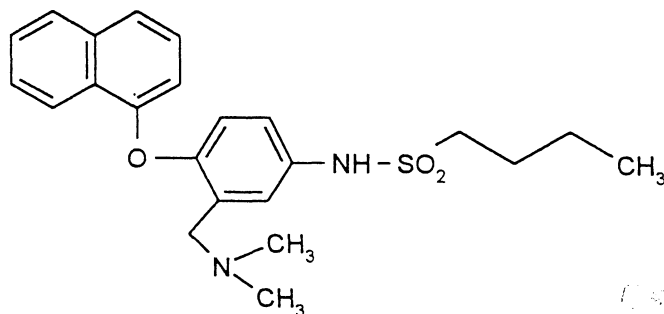
產量:1.43克(85%理論值)

 R_f :0.09(XVI)

MS(ESI): m/e=391 (M+H)

實例138

4-(正丁基磺醯胺基)-2-(N,N-二甲胺基)甲基-1-(萆-1-氧基)苯



五、發明說明 (178)

將實例83(0.200克, 0.469毫莫耳)在THF(5毫升)之溶液在室溫及氬氣壓下加入LiAlH₄在THF之1當量濃度溶液(0.94毫升, 0.94毫莫耳)並在迴流下加熱18小時, 加入水(20毫升)後, 用醋酸乙酯萃取反應混合物(3x20毫升), 合併的有機層經乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮。

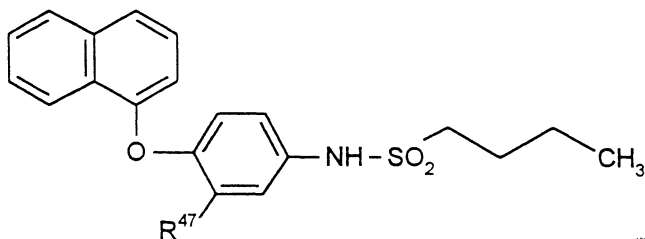
產量: 0.190克(98%理論值)

R_f: 0.77(XXVI)

MS(DCI, NH₃): m/e=413 (M+H)

列在表9之實例係類似於實例138之製備方法製備:

表9



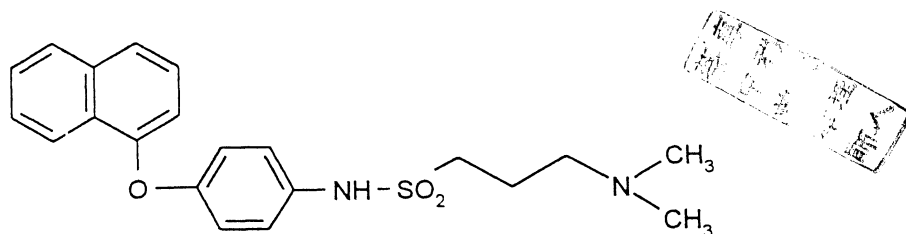
實例 編號	R ⁴⁷	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS [m/e]
139		97		0.60 (XXVI)	468 (M+H) (B)
140	a) -CH ₂ NHCH ₃ x HCl	12	120 (D.)	0.40 (XXVI)	399 (M+H) (B)

a) 隨後在乙醚中使用飽和的HCl溶液轉化成鹽酸鹽

五、發明說明 (179)

實例141

1-[3-(N,N-二甲胺基)丙基磺醯基]胺基-4-(萘-1-氧基)苯



將實例108(0.505克, 1.40毫莫耳)、氯化鋅(II) (0.772克, 5.70毫莫耳)及仲甲醛(0.170克, 5.70毫莫耳)在二氯甲烷(25毫升)之溶液在室溫及氬氣壓下攪拌1小時, 然後加入氫硼化鈉(0.214克, 5.70毫莫耳)並在室溫下攪拌過夜。

加入2.6當量濃度氨水溶液(8.6毫升)後, 用水(50毫升)稀釋並用 CH_2Cl_2 (50毫升)萃取兩次, 合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷:乙醇(5:1)層析殘留物。

產量:0.107克(20%理論值)

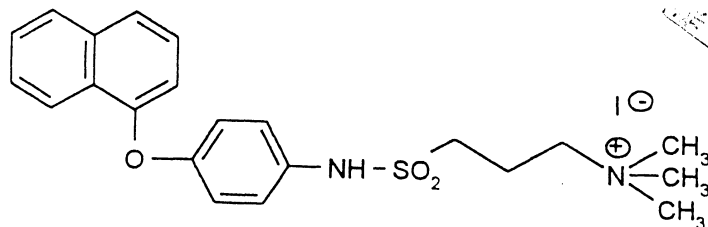
R_f :0.60(XXVI)

MS(DCI, NH_3): $m/e=385$ ($M+H$)

實例142

3-[(4-萘-1-氧基)-苯基]胺基磺醯基]丙基-N,N,N-三甲基碘化銨

五、發明說明(180)



將實例108(1.07克, 3.00毫莫耳)在THF(50毫升)之溶液在室溫下加入甲基碘(0.43克, 3.00毫莫耳)並在室溫下攪拌72小時, 過濾沈澱之產物並在真空下乾燥。

產量:0.341克(22%理論值)

熔點: >210°C(分解)

MS(DCI, NH₃): m/e=399 (M+H)

列在表10之實例係類似於實例1(方法A)及2(方法B)製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

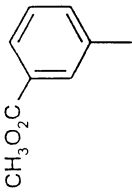
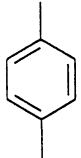
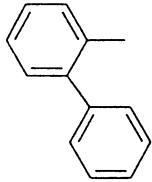
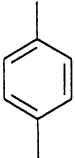
訂

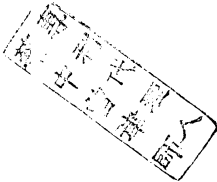
線

五、發明說明 (18/)

表10



實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
143	A			nBu	72	89-90	0.25 (VI)	386 (M+H) (C)
144	A			nBu	67	118-9	0.41 (VI)	404 (M+Na) (C)



~183~

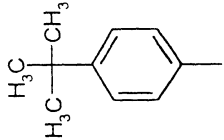
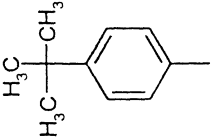
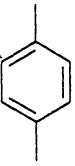
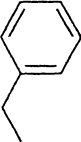
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

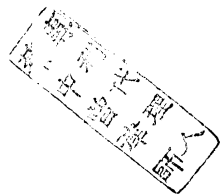
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (182)

實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
145	A			nBu	88	84-5	0.39 (VI)	384 (M+Na) (C)
146	A				80	129-30	0.40 (VI)	418 (M+Na) (C)



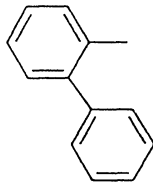
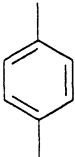
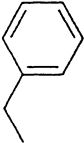
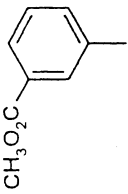
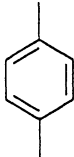
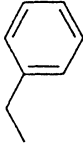
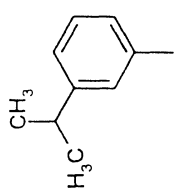
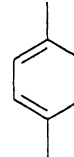
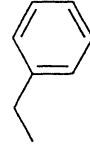
~184~

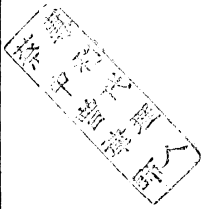
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (183)

實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
147	A				97	133-4	0.43 (VI)	438 (M+Na) (C)
148	A				54	76-8	0.31 (VI)	420 (M+Na) (C)
149	A				80	82-5	0.46 (VI)	404 (M+Na) (C)



~185~

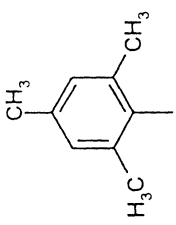
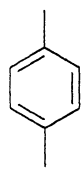
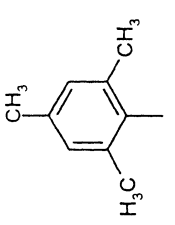
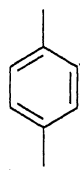
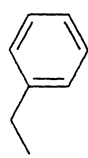
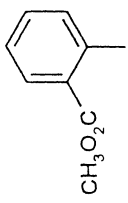
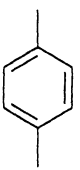
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (184)

實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
150	A			nBu	42	121-3	0.50 (VI)	370 (M+Na) (C)
151	A				52	124-6	0.51 (VI)	404 (M+Na) (C)
152	A			nBu	42	71-3	0.31 (VI)	386 (M+Na) (C)

~186~

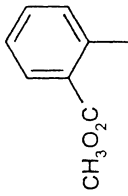
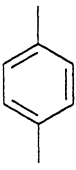
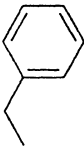
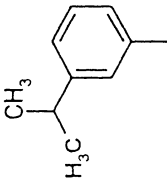
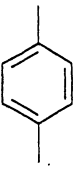
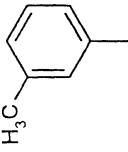
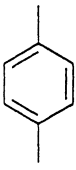
專利代理人
曹律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (185)

實例 編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
153	A				69	109-12	0.30 (VI)	420 (M+Na) (C)
154	A			nBu	71	47-8	0.41 (VI)	370 (M+Na) (C)
155	A			nBu	91	75-6	0.41 (VI)	342 (M+Na) (C)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

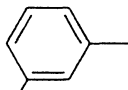
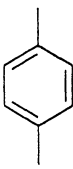
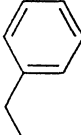
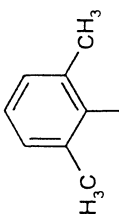
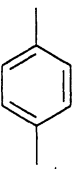
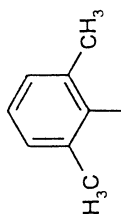
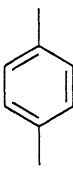
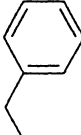
~187~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (186)

實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
156	A				84	115-6	0.39 (VI)	376 (M+Na) (C)
157	A			nBu	87	107-8	0.44 (VI)	356 (M+Na) (C)
158	A				82	110-1	0.39 (VI)	390 (M+Na) (C)

~188~

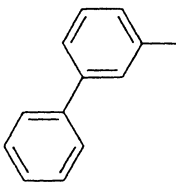
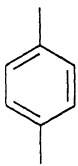
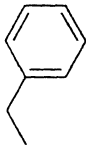
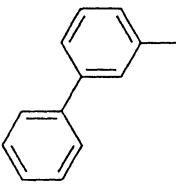
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (187)

實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
159	A				65	157.5-8.5	0.38 (VI)	438 (M+Na) (C)
160	A			nBu	59	157-9	0.48 (VI)	404 (M+Na) (C)

~189~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

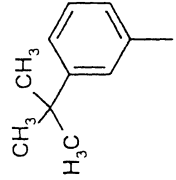
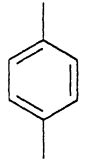
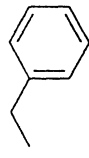
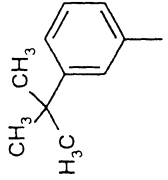
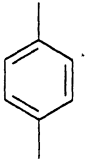
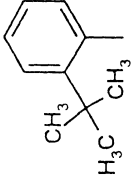
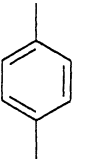
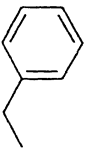
訂

線



A7
B7

五、發明說明 (188)

實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
161	A				82	105-6	0.52 (VI)	394 (M-H) (C)
162	A			nBu	90	85-7	0.50 (VI)	360 (M-H) (C)
163	A				86	97.5-9	0.52 (VI)	394 (M-H) (C)

發明人
曾代祥
律師

~190~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (189)

實例編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
164	A			nBu	76	75-6	0.48 (VI)	360 (M-H) (C)
165	B				8.3	151	0.16 (XXVIII)	391 (M+H) (C)
166	B				5.2	154-5	0.51 (VII)	392 (M+H) (B)

~191~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

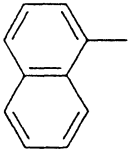
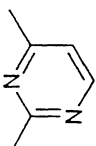
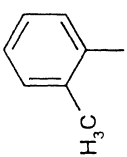
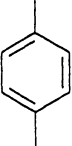
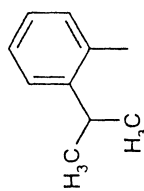
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (190)

實例 編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
167	B			nBu	16	141-2	0.54 (VII)	358 (M+H) (C)
168	A			nBu	82	63-4	0.44 (VI)	318 (M+H) (C)
169	A			nBu	96	-	0.44 (VI)	346 (M+H) (C)

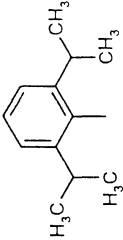
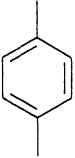
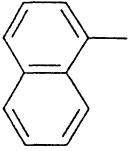
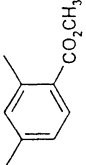
專利代理人
蔡子曾律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

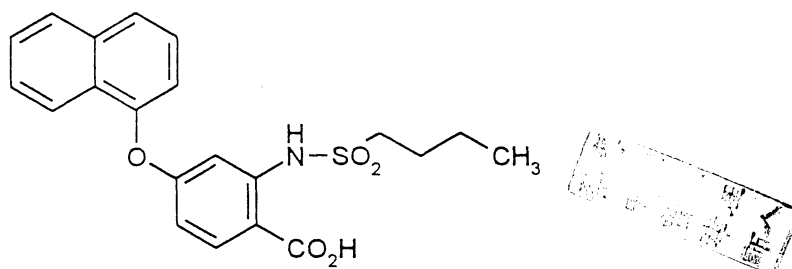
五、發明說明 (191)

實例 編號	方法	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS m/e
170	A			nBu	42	96-7	0.47 (VI)	388 (M-H) (C)
171	A			nBu	25	-	0.26 (XXX)	431 (M+NH ₄) (B)

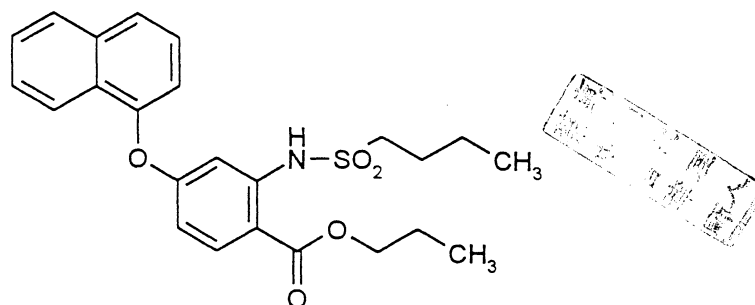
五、發明說明(192)

實例172及173

2-N-(正丁基磺醯基)胺基-(4-萘-1-氧基)-苯甲酸(實例172)



2-N-(正丁基磺醯基)胺基-(4-萘-1-氧基)-苯甲酸正丙酯(實例173)



將實例172(0.500克, 1.21毫莫耳)在6毫升正丙醇之溶液加入1當量濃度氫氧化鈉溶液(2.50毫升)並在85°C下攪拌過夜, 將反應混合物倒入水中, 用醋酸乙酯萃取三次, 使成酸性並再度用醋酸乙酯萃取, 合併全部的醋酸乙酯層, 在真空下濃縮並在矽膠上層析。

產量(實例172):0.213克(42%理論值)

熔點: 145-146°C

 $R_f=0.35$ (XXV)

五、發明說明(193)

MS(ESI): $m/e=400$ (M+H)

產量(實例173): 0.195克(36.5%理論值)

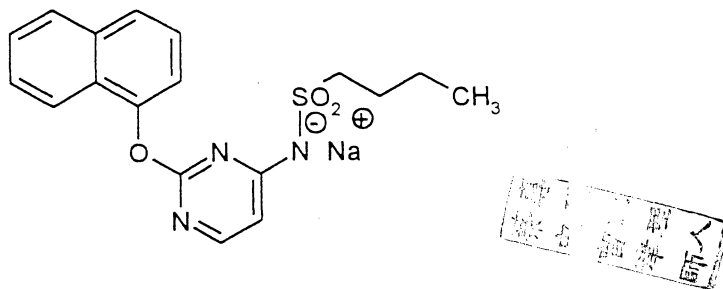
黃色油

$R_f=0.63$ (IV)

MS(ESI): $m/e=364$ (M+Na)

實例174

4-N-(正丁基磺醯基)胺基-2-(萘-1-氧基)嘓啶之鈉鹽



將實例167(0.310克, 0.84毫莫耳)溶解在THF(2毫升)並加入1當量濃度氫氧化鈉溶液(0.84毫升), 在真空下將THF去除並冷凍乾燥所得的溶液。

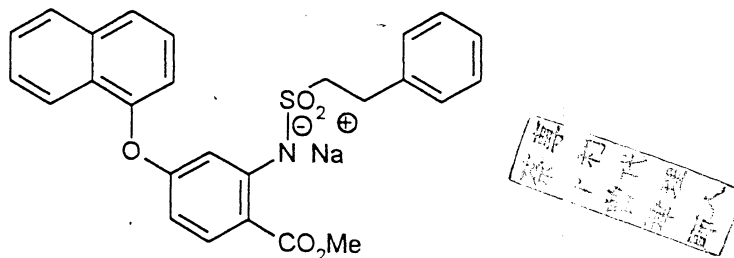
產量: 0.317克白色粉末(100%理論值)

$R_f=0.47$ (VII)

實例175

2-N-(苄基磺醯基)胺基-4-(萘-1-氧基)苯甲酸甲酯之鈉鹽

五、發明說明 (194)



類似於實例1之製備，從實例82A(0.590克，2.01毫莫耳)製備2-N-(苄基磺醯基)胺基-4-(萘-1-氧基)苯甲酸甲酯，將層析產物(0.274克)溶解在THF(3毫升)並加入甲醇鈉(0.033克，0.61毫莫耳)，加入甲醇(5毫升)使懸浮液完全溶解，將溶液濃縮，用少量甲醇消化固體殘留物並過濾。

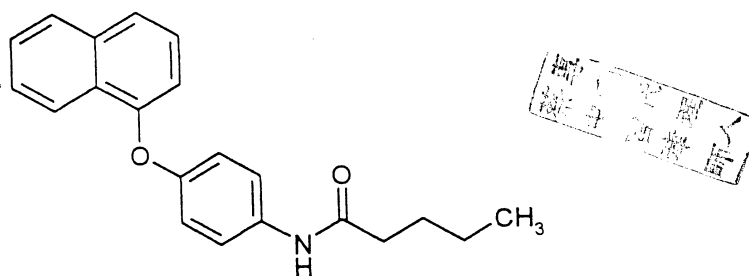
產量:0.186克白色固體(20%理論值)

$R_f=0.67(IV)$

MS(相對應的酸，DCI/ NH_3): $m/e=465(M+Na)$

實例176

1-(萘-1-氧基)-4-N-(正戊醯基)胺基苯



將吡啶(1.0毫升，3毫莫耳)添加至實例51A(2.0克，

五、發明說明 (195)

8.5毫莫耳)及戊醯氯(1.0毫升, 8.5毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)之溶液, 使混合物在室溫下攪拌過夜, 將反應溶液倒入水中並用二氯甲烷萃取(2次), 用水清洗有機層(2次), 經由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮, 所得之固體與乙醚一起攪拌, 過濾並乾燥。

產量: 2.37克(87%理論值)

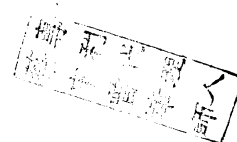
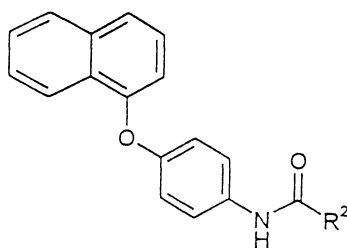
熔點: 80°C

$R_f=0.57(\text{XVI})$

MS(DCI/ NH_3): $m/e=320(\text{M}+\text{H})$

列在表11之實例係類似於實例176之方法製備。

表11

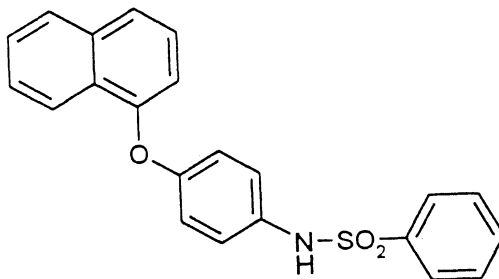


實例 編號	R^2	產量 (理論值%)	M.p. ($^\circ\text{C}$)	R_f	MS (m/e)
177		64	163	0.30 (IV)	346 (M+H) (B)
178		82	134	0.25 (IV)	330 (M+H) (B)
179	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	63	85	≈ 0.12 (IV)	308 (M+H) (B)

五、發明說明(196)

實例180

1-(萘-1-氧基)-4-N-(苯基磺基)胺基苯



類似於實例1之製備，從實例51A(2.0克，8.5毫莫耳)
製備實例180。

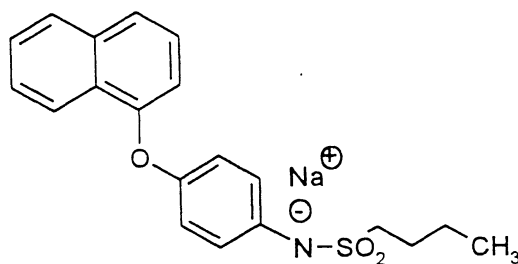
產量:2.35克(74%理論值)

熔點: 143-4°C

 $R_f=0.25$ (IV)MS(DCI/ NH_3): $m/e=393$ ($M+\text{NH}_4$)

實例181

1-N-(1-丁基磺基)胺基-4-(萘-1-氧基)苯鈉鹽



類似於實例128之製備，從實例1(0.500克，1.41毫莫

五、發明說明 (197)

耳)開始進行製備。

產量:0.479克(91%理論值)

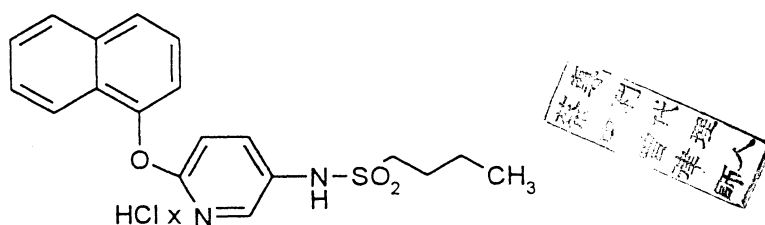
熔點: >210°C

$R_f=0.32$ (IV, 相對應的酸)

MS(相對應的酸, DCI/ NH_3): $m/e=373(M+\text{NH}_4)$

實例182

5-(正丁基磺醯基)胺基-2-(1-萘-1-氧基)吡啶鹽酸鹽



將實例32(0.500克, 1.40毫莫耳)在THF(10毫升)之溶液加入HCl在乙醚之2.6當量濃度溶液(0.77毫升, 2.0毫莫耳), 攪拌10分鐘並在真空下濃縮, 直到產物開始沈澱, 加入乙醚後, 將產物過濾並在真空下乾燥。

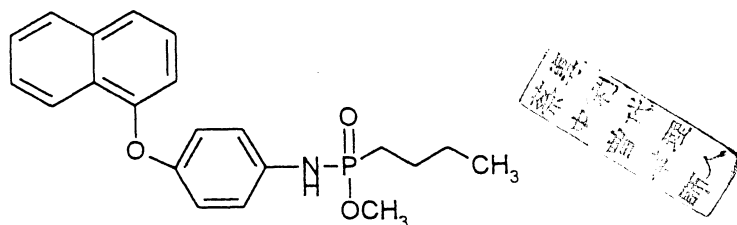
產量:0.550克(100%理論值)

熔點:136-38°C

實例183

正丁基磷酸甲酯N-(4-(萘-1-氧基)苯基)醯胺

五、發明說明(198)



將甲醇(0.365克, 11.4毫莫耳)在甲苯(10毫升)之溶液在氬氣壓及0至5°C下逐滴添加至正丁基磷醯二氯(2.00克, 11.9毫莫耳)及三乙胺(2.30克, 22.8毫莫耳)在甲苯(40毫升)之溶液, 使混合物在此溫度下攪拌2小時, 在氬氣壓下過濾反應混合物, 在室溫下依序在過濾液中加入三乙胺(2.30克, 22.8毫莫耳)及得自實例51A之化合物(2.35克, 10.0毫莫耳)在甲苯(10毫升)之溶液, 使反應混合物在室溫下攪拌過夜, 加入醋酸乙酯(100毫升)並用水萃取(3x50毫升), 將有機層乾燥(MgSO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(1:1)層析殘留物, 所得的產物與乙醚一起攪拌, 過濾並在真空下乾燥。

產量:2.60克(70%理論值)

熔點:119-20°C

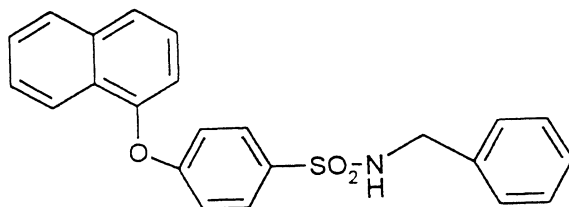
R_f=0.14(VII)

MS(DCI, NH₃): m/e=387(M+NH₄)

實例184

4-(萘-1-氧基)苯磺酸N-苄基醯胺

五、發明說明(199)



將1-萘酚(10.7克, 74毫莫耳)及碳酸鉀(20.5克, 148毫莫耳)先加入DMF(200毫升)並使混合物在室溫下攪拌1.5小時, 加入4-氟苯磺酸N-苄基醯胺(19.6克, 74毫莫耳, Bull Soc. Chim. Fr. 1961, 488)後, 使反應混合物在80°C下攪拌過夜, 並在120°C下攪拌5小時, 然後在真空下將DMF蒸發去除, 在殘留物中加入水並用醋酸乙酯萃取四次, 合併的有機層用水清洗兩次, 乾燥(MgSO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(10:1)層析殘留物, 所得的產物與乙醚一起攪拌, 過濾並在真空下乾燥。

產量:3.45克(12%理論值)

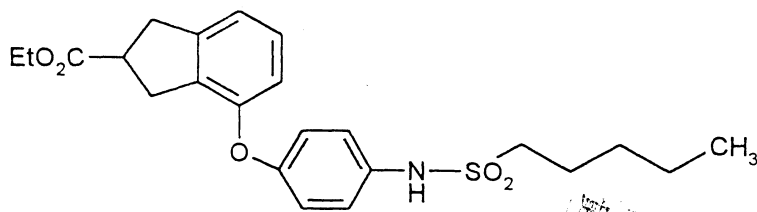
熔點:144-46°C

R_f=0.39(IV)

MS(ESI): m/e=390(M+H)

實例185

1-N-(正戊基磺醯基)胺基-4-(2-乙氧基羰基茚-4-氧基)苯



五、發明說明(200)

類似於實例1之製備，從實例98A(0.546克，1.84毫莫耳)及1-戊基磺醯基氯(0.313克，1.84毫莫耳)開始進行製備。

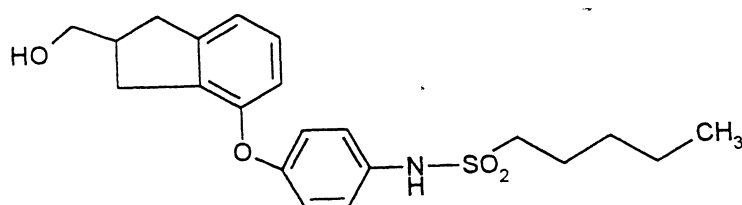
產量:0.432克(70%理論值)

$R_f=0.45$ (VII)

MS(ESI): $m/e=432$ (M+H)

實例186

1-N-(正戊基磺醯基)胺基-4-(2-羥基甲基茚-4-氧基)苯



類似於實例91之製備，從實例185(0.260克，0.60毫莫耳)開始進行製備。

產量:0.209克(87%理論值)

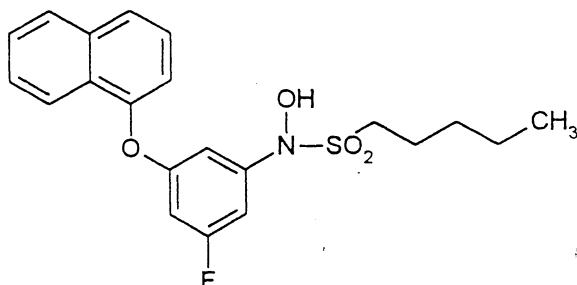
$R_f=0.56$ (VII)

MS(ESI): $m/e=412$ (M+Na)

實例187

N-(3-氟-(5-萘-1-氧基)-苯基)-N-羥基-1-戊基磺醯基氯

五、發明說明 (20/)



類似於實例1之製備，從實例101A(1.29克，5.10毫莫耳)及1-戊基磺醯基氯(0.91克，5.36毫莫耳)開始進行製備。

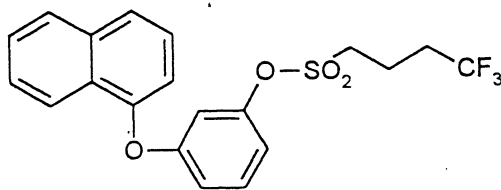
產量:0.24克(12%理論值)

$R_f=0.27(X)$

MS(FAB): $m/e=404(M+H)$

實例188

1-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯氧基]-3-(萘-1-氧基)苯



類似於實例97之製備，從實例63A(0.709克，3.00毫莫耳)開始進行製備。

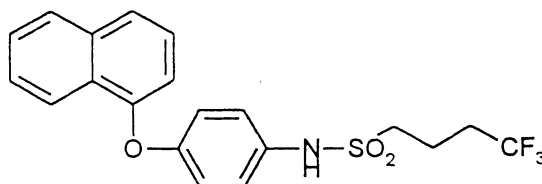
產量:1.10克(89%理論值)

五、發明說明 (202)

 $R_f=0.50(\text{XXX})$
 $\text{MS}(\text{DCI}, \text{NH}_3): m/e=428(\text{M}+\text{NH}_4)$

實例189

5-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯胺基]-2-(萘-1-氧基)吡啶



類似於實例1之製備，從實例43A(0.945克，4.00毫莫耳)開始進行製備。

產量:1.20克(75%理論值)

熔點: 136-137°C

 $R_f=0.69(\text{VII})$
 $\text{MS}(\text{DCI}, \text{NH}_3): m/e=411(\text{M}+\text{H})$

列在表12之實例係類似於實例1之方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

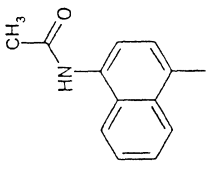
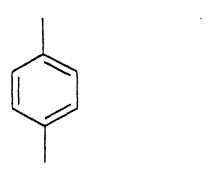
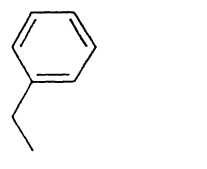
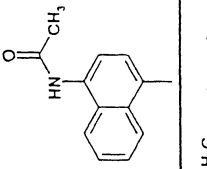
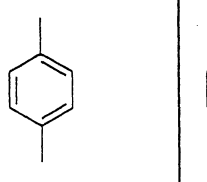
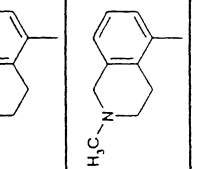
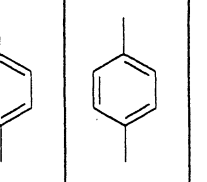
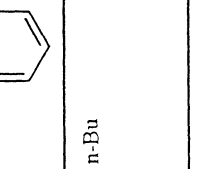
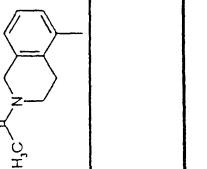
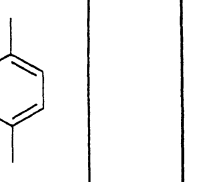
訂

線

五、發明說明 (203)

表12



實例編號	R ¹	G	R ²	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
190				21	224	0.48 (XXXII)	447 (M+H) (E)
191			n-Bu	13	184	0.63 (XXXIII)	413 (M+H) (E)
192				14	85	0.55 (XXXIV)	409 (M+H) (E)
193			n-Bu	12	-	0.65 (XXVII)	403 (M+H) (C)
194				18	-	0.73 (VII)	437 (M+H) (C)

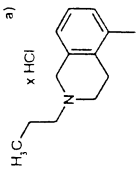
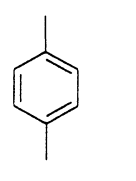
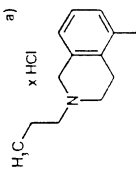
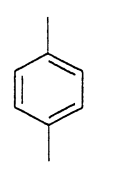
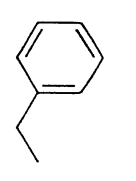
~205~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

線

訂

五、發明說明 (204)

實例編號	R ¹	G	R ²	產量(理論值%)	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
195			n-Bu	50	80 (dec.)	0.17 (VII)	403 (M-Cl) (B)
196				72	120 (dec.)	0.17	437 (M-Cl) (B)

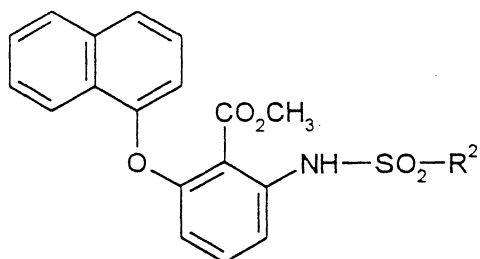
a)使用HCl/乙醚以鹽酸鹽沈澱

專利代理人
中興律師

五、發明說明 (205)

列在表13之化合物係類似於實例2之步驟進行製備。

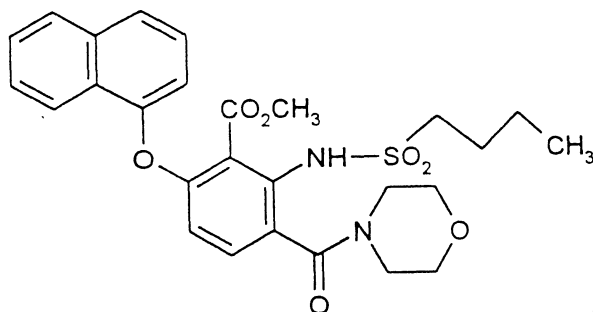
表13



實例	R ²	產量%	M.p.(°C)	R _f	MS (m/e)
197	nBu	49	92-3	0.23 (XXX)	436 (M+Na) (C)
198	Bzl	14	112-3	0.44 (XXX)	470 (M+Na) (C)
199	nPent	39	88-89	0.52 (XXXVI)	428 (M+H) (C)
200	CF ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	18	油	0.27 (XI)	490 (M+Na) (C)

實例201

2-(正丁基磺醯胺基)-4-(1-萘氧基)苯甲酸嗎福啉醯胺



五、發明說明(206)

將三乙胺(1.8毫升, 13毫莫耳)及20%丙膦酸酐/醋酸乙酯(1.04毫升, 1.58毫莫耳)添加至實例172(0.420克, 1.05毫莫耳)及嗎福啉(90微升, 11毫莫耳)在DMF (5毫升)之溶液中, 使混合物在室溫下攪拌過夜, 加入同量的嗎福啉、三乙胺及丙膦酸酐溶液後攪拌過夜, 將反應混合物倒入水中並用醋酸乙酯萃取, 有機層經由Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮, 在矽膠上層析殘留物(二氯甲烷: 甲醇=30:1), 從甲醇中再結晶後得到白色晶體。

產量: 33毫克(6.29%理論值)

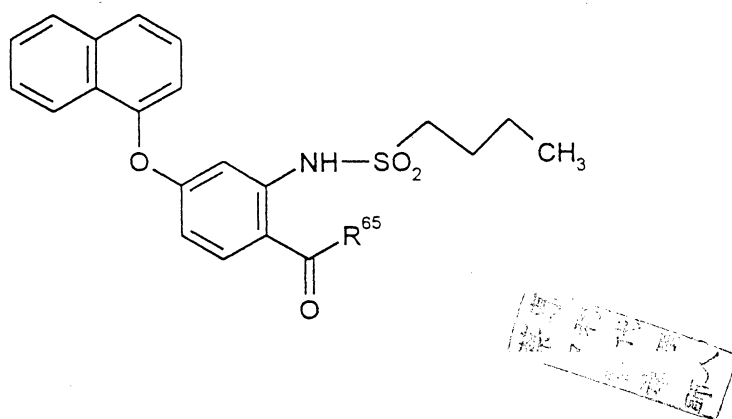
熔點: 105-108°C

R_f=0.55(XXV)

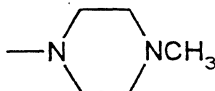
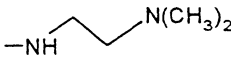
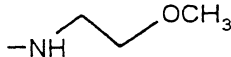
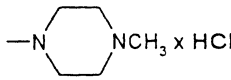
MS: 469(M+H)(B)

列在表14之化合物係類似於實例201之步驟進行製備。

表14



五、發明說明(207)

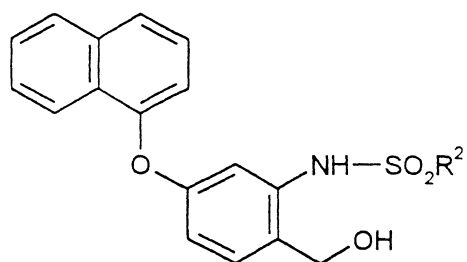
實例	R ⁶⁵	產量%	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
202		3.18	油	0.23(XXV)	482(M+H)(C)
203		5.1	油	0.53(XXVI)	470(M+H)(C)
204		9.0	油	0.64(XXV)	457(M+H)(B)
205 ^{a)}		74	190 (dec.)		482(M-Cl)

^{a)}經由用1當量濃度HCl/乙醚處理實例202而製備。

列在表15之化合物係類似於實例91之步驟進行製

備。

表15

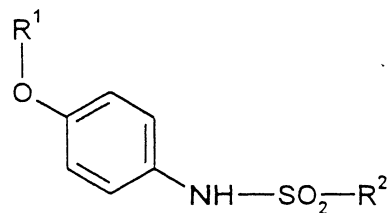


實例	R ²	產量%	M.p.(°C)	R _f	MS (m/e)
206	nBu	81		0.45 (XXVII)	403 (M+NH ₄) (B)
207	Bzl	82	油	0.45 (XXX)	437 (M+NH ₄) (B)

五、發明說明 (208)

列在表16之化合物係類似於實例1之步驟進行製備。

表16



a) 實例	R^1	R^2	產量%	M.p. (°C)	R_f	MS (m/e)
208	 H_3C	 CF_3	33	196-7	0.79 (XXVI)	457(M-Cl) (C)

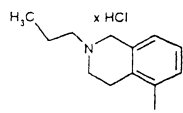
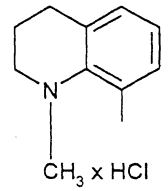
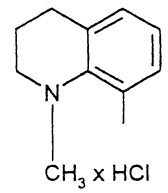
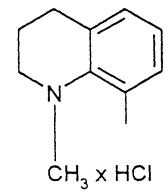
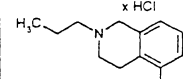


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (209)

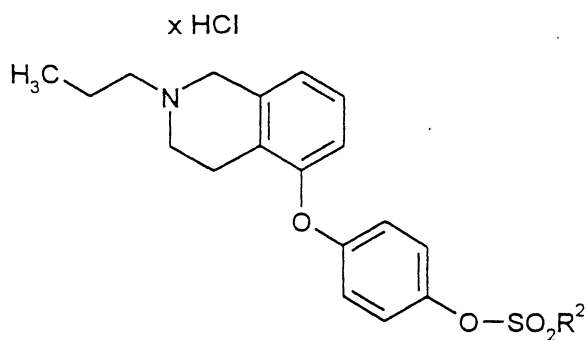
a) 實例	R ¹	R ²	產量%	M.p. (°C)	R _f	MS (m/e)
209			29	219-20	0.76 (XXVI)	507(M-Cl) (C)
210		nPent	15	143-4	0.23 (IV)	389(M-Cl) (C)
211		Bzl	13	192-4	0.21 (IV)	409(M-Cl) (C)
212		1-Naphth	20	207-10	0.28 (IV)	445(M-Cl) (C)
213		nPent	32		0.24 (XXV)	417(M-Cl) (C)

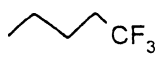
a)經由用1當量濃度HCl/乙醚處理相對應之胺而製備。

五、發明說明 (210)

列在表17之化合物係類似於實例97之步驟進行製備。

表17



a) 實例	R ²	產量%	M.p.(°C)	R _f	MS (m/e)
214	nPent	31	151.5-152.5	0.38 (XXXVII)	418 (M-Cl) (C)
215	Bzl	48	164-168.5	0.27 (XXXVII)	438 (M-Cl) (C)
216	 CF ₃	50	171-2	0.24 (XXXVII)	458 (M-Cl) (C)
217	1-Naphth	64	156-157.5	0.31 (XXXVII)	474 (M-Cl) (C)

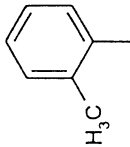
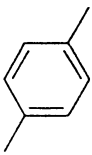
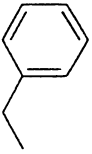
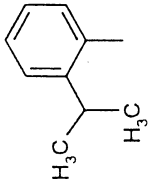
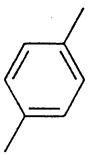
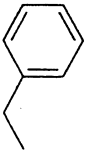
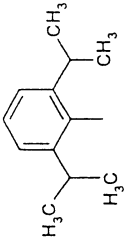
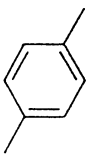
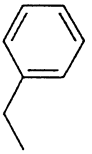
a)經由用1當量濃度HCl/乙醚處理相對應之胺而製備。

五、發明說明 (211)

列在表18之化合物係類似於實例1之步驟進行製備。

表18



實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
218				53	0.76 (XLIII)	131	354 (M+H)(E)
219				18	0.74 (XLIII)	82	382 (M+H)(E)
220				58	0.74 (XLIII)	107	424 (M+H)(E)

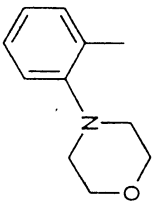
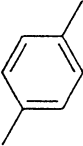
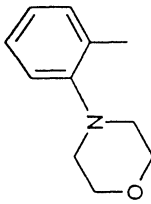
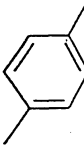
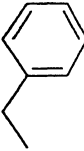
~213~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (2/2)

實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
221			nBu	13	0.68 (XLIII)	274	391 (M+H)(E)
222				22	0.68 (XLIII)	275	425 (M+H)(E)

發明人
陳國治
陳國治
陳國治

~214~

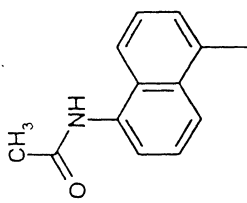
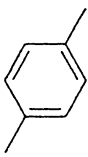
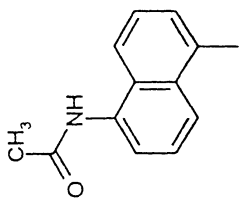
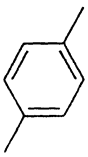
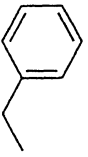
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (2/3)

實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
223			nBu	25	0.56 (XXXIII)	195	413 (M+H)(E)
224				18	0.52 (XXXIII)	227	447 (M+H)(E)

~215~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

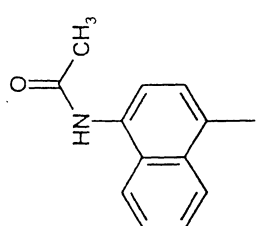
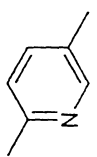
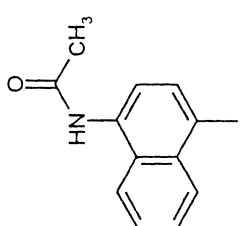
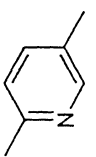
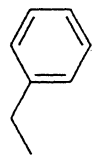
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (2/4)

實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
225			n-Pent	49	0.35 (XXXII)	82	428 (M+H)(E)
226				13	0.39 (XXXII)	188	448 (M+H)(E)

~216~

專利
中
國
商
標
局
登
記

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (2/5)

實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
227			n-Pent	7.5	0.41 (XLIII)	amorphous	-
228				30	-	168	420 (M+H)(E)
229			n-Pent	54	0.41 (XLIV)	122	400 (M+H)(E)

~217~

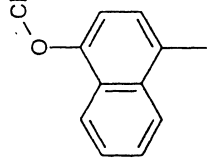
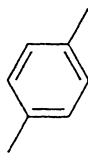
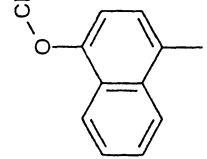
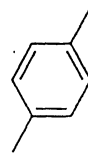
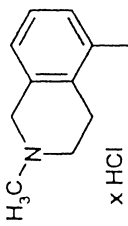
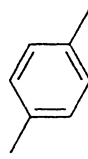
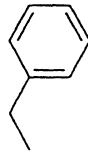
專利
代理人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (2/6)

實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
230				42	0.34 (XLIV)	99	-
231			n-Bu	39	0.38 (XLIV)	125	386 (M+H)(E)
232 ^{a)}	 x HCl			24	0.55 (XXXIV)	222	409 (M+H)(E)

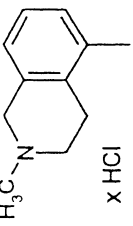
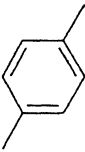
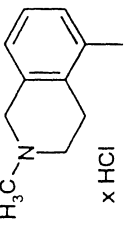
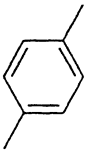
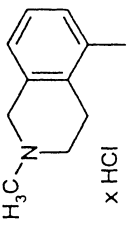
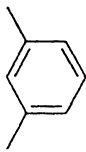
~218~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (>17)

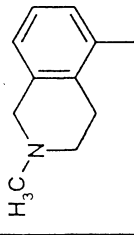
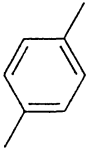
實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
233 ^{a)}	 H ₃ C-N x HCl		n-Pent	18	0.67 (XXXIV)	不固定	389 (M+H)(E)
234 ^{a)}	 H ₃ C-N x HCl			34	0.57 (XXXIV)	220	429 (M+H)(E)
235 ^{a)}	 H ₃ C-N x HCl			33	0.43 (XXXIII)	不固定	429 (M+H)(E)

專利代理人
中曾律師

~219~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (218)

實例	R ¹	G	R ²	產量 (理論值%)	R _f	M.p. (°C)	MS (m/e)
236			n-Hex	14	0.38 (XXXIII)	115	-

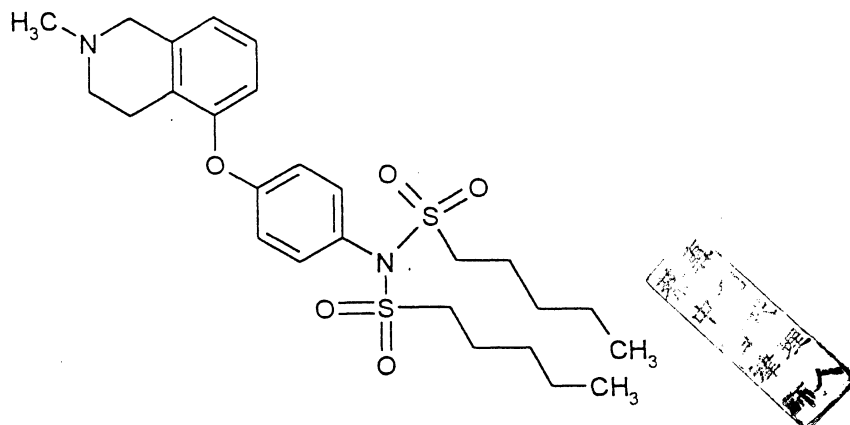
a)從自由態胺轉化成鹽酸鹽

專利
代理
律師

五、發明說明 (219)

實例237

1-雙-N-(1-戊基磺醯基)胺基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)苯



類似於得自實例3之化合物的製備，使得自實例108A之化合物(3.5克，13.8毫莫耳)在35至40°C下與1-戊基磺醯基氯(5.17克，30.3毫莫耳)及三乙胺(9.6毫升，70毫莫耳)在二氯甲烷(30毫升)中反應，完全反應後，用水、碳酸氫鈉溶液及水萃取混合物，有機層經由硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，在矽膠上經由管柱層析法純化粗產物(二氯甲烷/甲醇98:2)。

產量:1.7克(24%理論值)

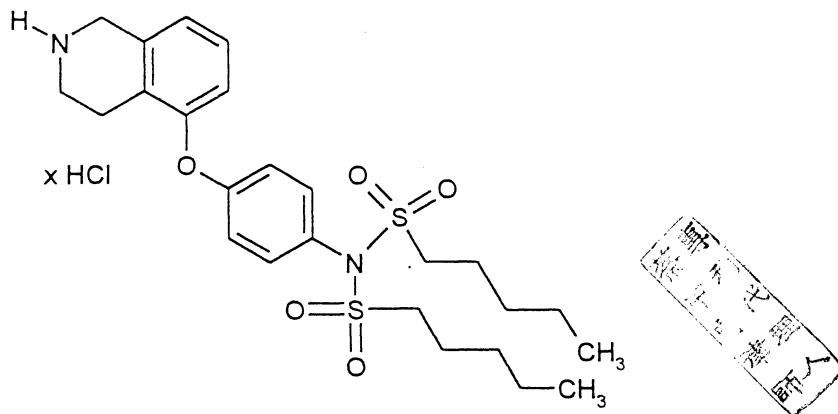
$R_f=0.58$ (XLV)

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=523$ (M+H)

五、發明說明 (220)

實例238

1-雙-N-(1-戊基磺基)胺基-4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)
 苯鹽酸鹽



在0°C下將氯甲酸 α -氯乙酯(1.1克, 7.7毫莫耳)添加至使得自實例237之化合物(1克, 1.92毫莫耳)在無水1,2-二氯乙烷之溶液, 然後使混合物在迴流下加熱16小時, 在真空下將反應混合物濃縮, 加入甲醇(20毫升)並在迴流下加熱1小時, 完全反應後, 在真空下將混合物濃縮, 使殘留物從無水乙醇(13毫升)中再結晶。

產量: 625毫克(64.0%理論值)

$R_f=0.22$ (XXXIII)

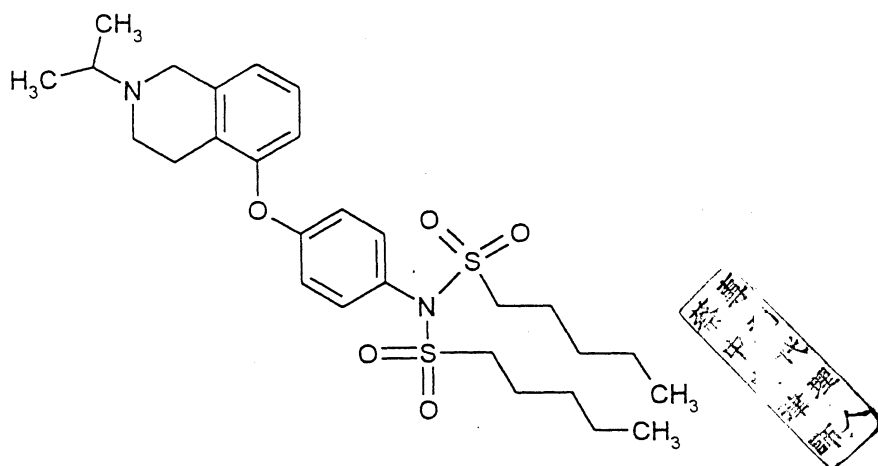
熔點: 162°C

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=509(M+H)$

五、發明說明 (22/)

實例239

1-雙-N-(1-戊基磺醯基)胺基-4-(2-異丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)苯



在室溫下將丙酮(1.0克, 17.2毫莫耳)、分子篩(20顆, 3埃)及氰基氫硼化鈉(240毫克, 2.81毫莫耳)添加至得自實例238之化合物(300毫克, 0.55毫莫耳)在無水甲醇(15毫升)之溶液, 使用數滴醋酸使反應混合物之pH介於5至6之間, 使混合物在室溫下攪拌20小時, 用氫氧化鈉溶液使反應混合物成鹼性, 用二氯甲烷萃取, 有機層經由硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。

產量:300毫克粗產物, 直接在下一步驟中反應而得到實例240

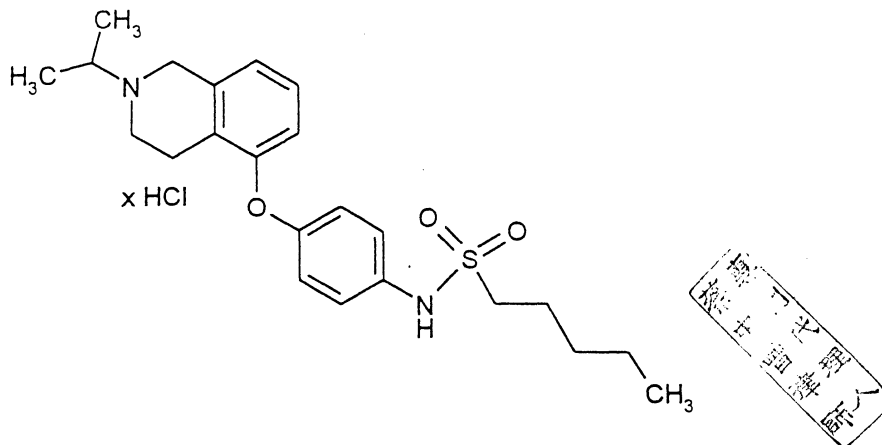
$R_f=0.37$ (XXXIII)

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=551(M+H)$

五、發明說明(222)

實例240

N-(1-戊基磺醯基)胺基-4-(2-異丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)苯鹽酸鹽



將得自實例239之化合物(370毫克, 0.672毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)及1當量濃度氫氧化鈉溶液(0.35毫升, 1.35毫莫耳)之溶液在室溫下攪拌8小時, 用1當量濃度氫氯酸將反應酸化成pH 1, 用二氯甲烷萃取, 有機層經由硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮, 在矽膠上用管柱層析法純化產物(溶離液: 二氯甲烷/甲醇98:2), 溶解在乙醇後, 用1當量濃度氫氯酸處理將產物轉化成鹽酸鹽且隨後在真空下濃縮。

產量: 239毫克(79%理論值)

$R_f=0.39$ (XXXIII)

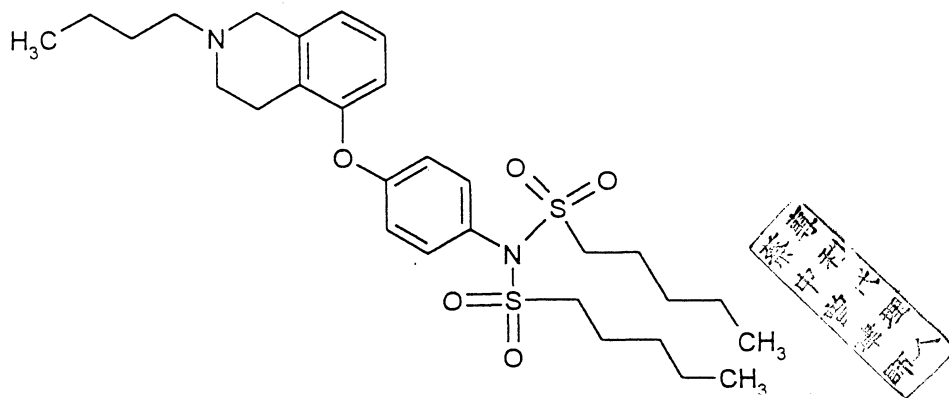
熔點: 不固定

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=417(M+H)$

五、發明說明(223)

實例241

1-雙-N-(1-戊基磺醯基)胺基-4-(2-丁基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)苯



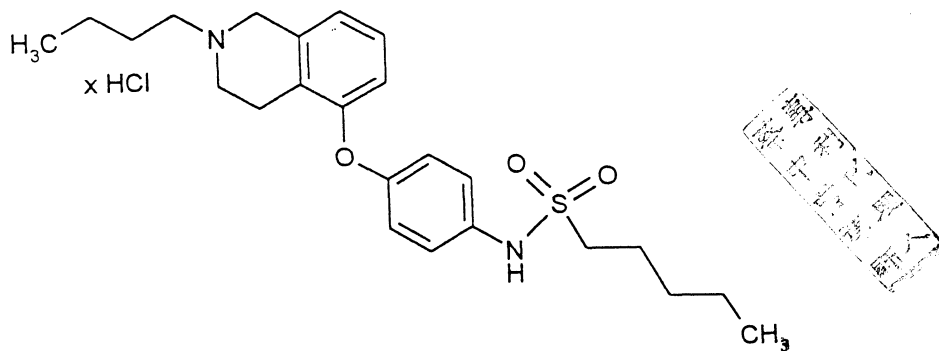
類似於實例239，從實例238之化合物(215毫克，0.394毫莫耳)及丁醛(889毫克，12.3毫莫耳)製備產物。
產量:260毫克粗產物，直接反應而得到實例242

$R_f=0.7$ (XXXIII)

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=565(M+H)$

實例242

N-(1-戊基磺醯基)胺基-4-(2-丁基-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)苯



五、發明說明 (224)

類似於實例240，從實例241之化合物(255毫克，
0.451毫莫耳)製備產物。

產量:236毫克(64%理論值)

$R_f=0.25$ (XXXIII)

熔點: 187°C

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=431$ (M+H)

列在表19之化合物係類似於實例97之步驟進行製備:

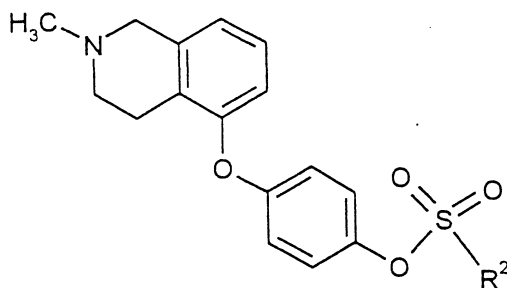


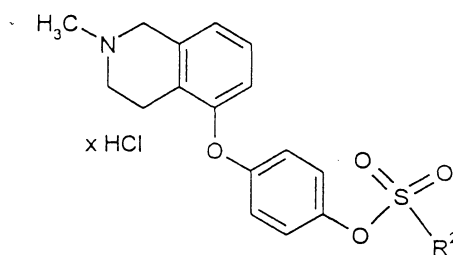
表19

實例	R^2	產量 (理論值%)	M.p.(°C)	R_f (溶離液)	MS (m/e)
243	n-Pent	71	不固定	0.5 (XLV)	390 (M+H)(E)
244		28	oil	-	430 (M+H)(E)
245		20	oil	-	410 (M+H)(E)

五、發明說明(225)

經由溶解在甲醇或乙醇中，用1當量濃度氫氯酸處理且隨後在真空下濃縮，將表19之化合物轉化成表20所示之相對應的鹽酸鹽。

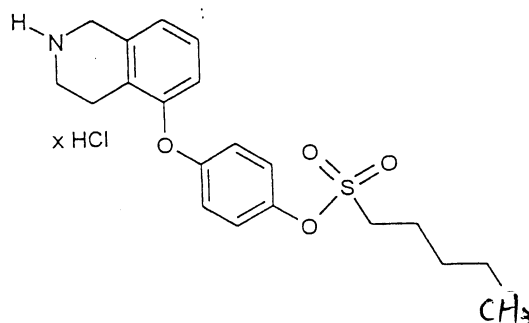
表20



實例	R ²	M.p. (°C)
246	n-Pent	不固定
247		176
248		87

實例249

4-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-氧基)-1-(1-戊基磺基)氧基苯



專利代理人
蔡中曾

五、發明說明 (226)

類似於實例238，從實例243之化合物(2克，5.14毫莫耳)製備產物。

產量:1.60克(75%理論值)

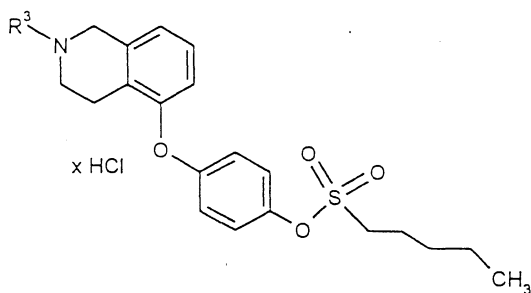
$R_f=0.23$ (XXXIII)

熔點: 143°C

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=376(M+H)$

列在表21之化合物係類似於實例97之步驟進行製備，經由溶解在甲醇或乙醇中，用1當量濃度氫氯酸處理且隨後在真空下濃縮，將胺類轉化成鹽酸鹽。

表21

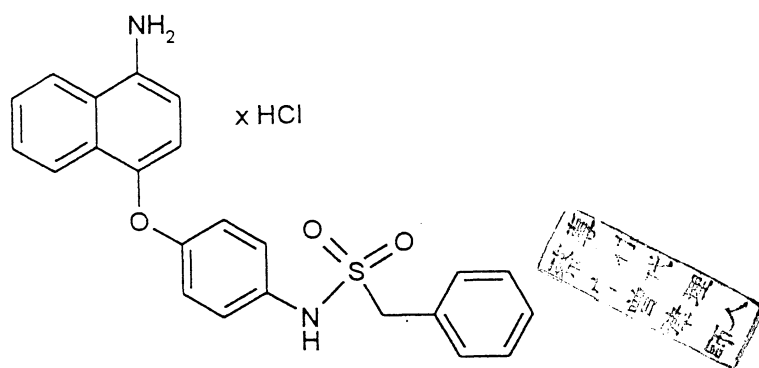


實例	R^3	產量 (理論值%)	M.p. (°C)	R_f	MS (m/e)
250	乙基	22	-	0.48 (XXXIII)	-
251	異丙基	85	185	0.56 (XXXIII)	418 (M+H)(E)
252	正丁基	55	151	0.69 (XXXIII)	432 (M+H)(E)

五、發明說明 (227)

實例253

1-(4-胺基萘-1-氧基)-4-(苄磺醯胺基)苯鹽酸鹽



將得自實例190之化合物(374毫克, 0.839毫莫耳)溶解在溫熱的乙醇(200毫升), 加入半濃縮的氫氯酸(200毫升)後, 使混合物在迴流下加熱1.5小時, 然後在真空下濃縮。

產量: 370毫克(100%理論值)

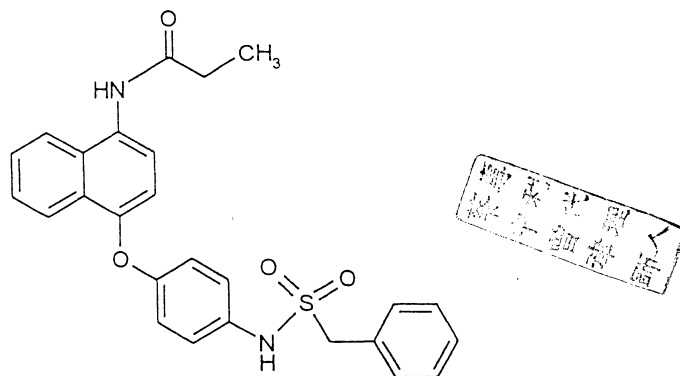
$R_f=0.46$ (XLI)

熔點: 252°C

MS(FAB): $m/e=405$ (M+H)

實例254

4-(苄磺醯胺基)-1-(4-乙酰胺基萘-1-氧基)苯



五、發明說明 (228)

將含得自實例253之化合物(52毫克, 0.12毫莫耳)在二氯甲烷(40毫升)及無水四氫呋喃(30毫升)、三乙胺(24毫克, 0.24毫莫耳)及丙醯基氯(18毫克, 0.18毫莫耳)之混合物在室溫下攪拌16小時, 在真空下濃縮反應混合物, 使粗產物從乙醇中再結晶。

產量: 42毫克(%理論值)

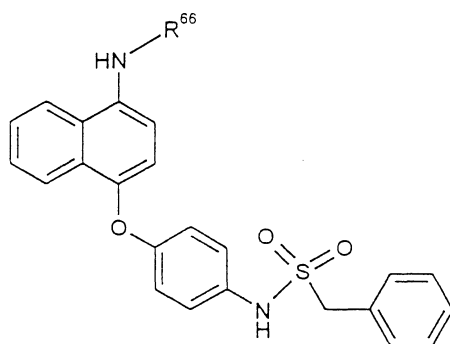
$R_f=0.35$ (XLI)

熔點: 180°C

MS(DCI, 異丁烷): $m/e=461$ (M+H)

列在表22之化合物係類似於實例254之步驟進行製備:

表22



實例	R^{66}	產量% (理論值%)	M.p. (°C)	R_f	MS (m/e)
255	環丙羰基	66	177	0.54 (XLI)	473 (M+H)(E)
256	苯甲醯基	46	197	0.56 (XLI)	509 (M+H)(E)
257	甲磺醯基	22	205	0.3 (XLVI)	483 (M+H)(E)

~230~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

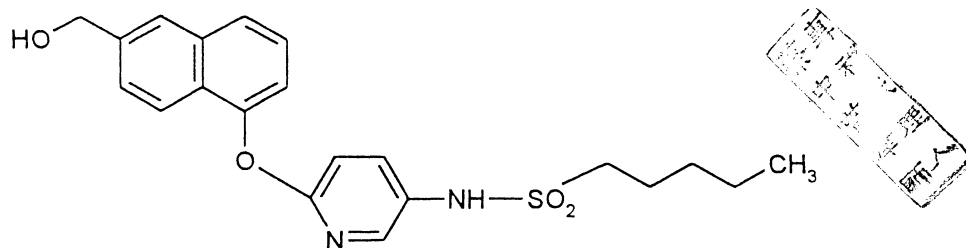
訂

線

五、發明說明(229)

實例258

2-(6-羥甲基萘-1-氧基)-5-(N-1-戊基磺醯基)胺基吡啶



類似於實例1之製備，從實例143A (7.30克，27.4毫莫耳)開始進行製備。

產量:2.98克(27%理論值)

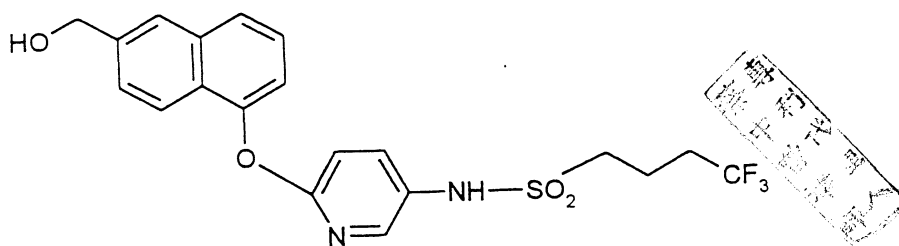
$R_f=0.42$ (VII)

熔點: 180°C

MS(ESI): $m/e=401$ (M+H)

實例259

2-(6-羥甲基萘-1-氧基)-5-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)胺基吡啶



五、發明說明 (230)

類似於實例1之製備，從實例143A (1.01克，3.78毫莫耳)開始進行製備。

產量:0.62克(36%理論值)

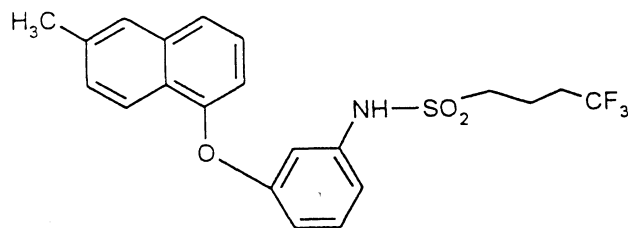
熔點: 60°C

$R_f=0.36$ (VII)

MS(DCI/NH₃): m/e=441(M+H)

實例260

3-(6-甲基萆-1-氧基)-1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)胺基吡啶



類似於實例1之製備，從實例141A (0.90克，3.61毫莫耳)開始進行製備。

產量:1.09克(71%理論值)

熔點: 75-77°C

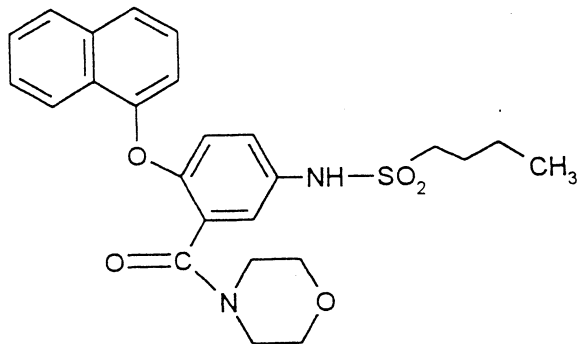
$R_f=0.38$ (二氯甲烷)

MS(ESI): m/e=424(M+H)

五、發明說明 (23/)

實例261

5-(1-丁基磺醯基)胺基-2-(萘-1-氧基)-苯甲酸N-嗎福啉鹽胺



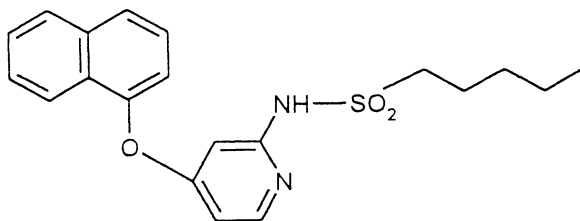
類似於實例79之製備，從實例75 (0.509克，1.27毫莫耳)開始進行製備。

產量:0.425克(71%理論值)

 $R_f=0.29$ (二氯甲烷:MeOH=40:1)MS(DCI/NH₃): m/e=486(M+H)

實例262

4-(萘-1-氧基)-2-(1-N-戊基磺醯基)胺基吡啶



五、發明說明(232)

類似於實例2之製備，從實例139A (0.300克，1.27毫莫耳)開始進行製備。

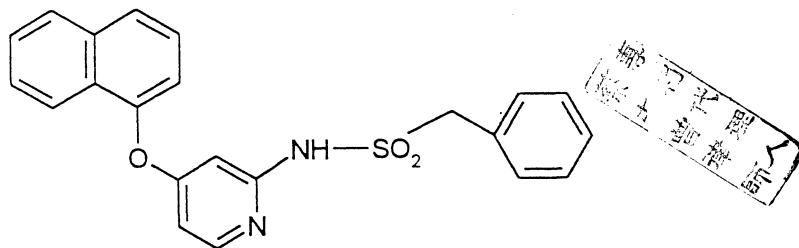
產量:0.164克(35%理論值)

$R_f=0.66$ (VII)

MS(ESI): $m/e=371$ (M+H)

實例263

2-(N-苄基磺醯基)胺基-4-(萘-1-氧基)-吡啶



類似於實例2之製備，從實例139A (0.300克，1.27毫莫耳)開始進行製備。

產量:0.289克(58%理論值)

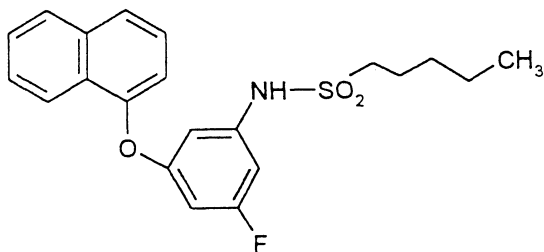
$R_f=0.55$ (VII)

MS(ESI): $m/e=391$ (M+H)

實例264

3-氟-5-(萘-1-氧基)-1-(N-1-戊基磺醯基)胺基苯

五、發明說明(233)



類似於實例1之製備，從實例100A (1.00克，3.95毫莫耳)開始進行製備。

產量:1.49克(96%理論值)

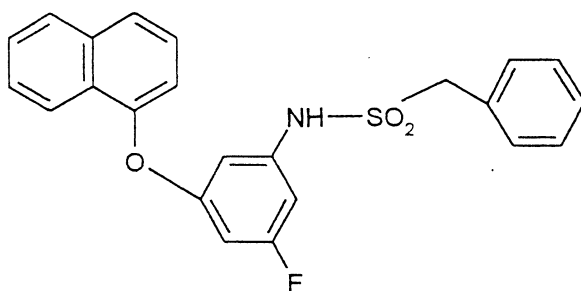
熔點: 72°C

$R_f=0.50(IV)$

MS(ESI): $m/e=410(M+Na)$

實例265

1-(N-苄基磺酰基)胺基-3-氟-5-(萘-1-氧基)-苯



類似於實例1之製備，從實例100A (1.00克，3.95毫莫耳)開始進行製備。

產量:1.29克(77%理論值)

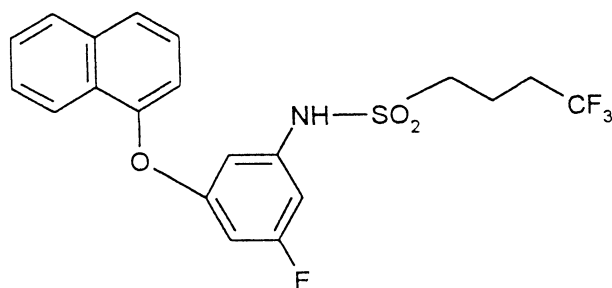
五、發明說明 (234)

熔點: 122°C

 $R_f=0.54(IV)$ MS(DCI, NH_3): $m/e=425(M+NH_4)$

實例266

3-氟-5-(萘-1-氧基)-1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)胺基苯



類似於實例1之製備，從實例100A (1.00克，3.95毫莫耳)開始進行製備。

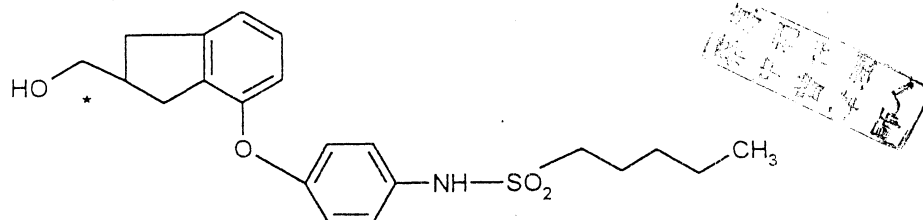
產量: 1.18克(69%理論值)

 $R_f=0.49(IV)$ MS(DCI, NH_3): $m/e=445(M+NH_4)$

實例267及268

(R)及(S)-1-N-(正戊基磺醯基)胺基-4-(2-羥甲基苄-4-氧基)-苯

五、發明說明(235)



對掌異構物A(實例267)及對掌異構物B(實例268)

經由製備性HPLC (Chiralpak AD, 250毫米x20毫米, 用82%石油醚/18% iPrOH溶離, T=50°C, 流速=0.2毫升/分鐘), 將得自實例186之化合物(0.100克, 0.257毫莫耳)分離成對掌異構物A(實例267)及對掌異構物B(實例268)。

實例267:

產量:34.3毫克(68%理論值)

滯留時間: 10.6分鐘

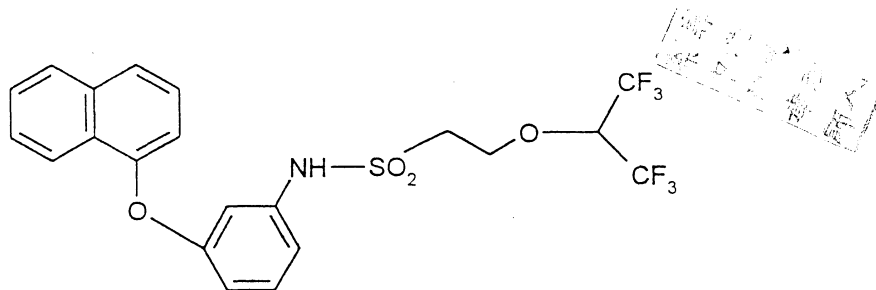
實例268:

產量:13.3毫克(26%理論值)

滯留時間: 11.4分鐘

實例269

3-(萆-1-氧基)-1-[2-(雙-三氟甲基-甲氧基)乙基磺醯基]胺基苯



五、發明說明 (236)

類似於實例1之製備，從實例45A (0.518克，2.20毫莫耳)開始進行製備。

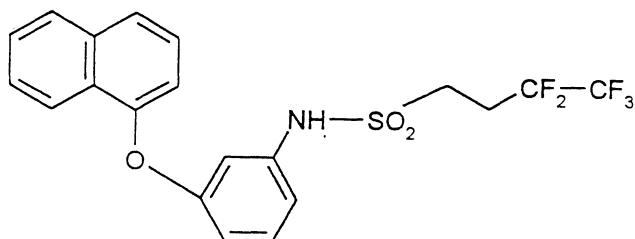
產量:0.315克(28%理論值)

$R_f=0.56$ (二氯甲烷)

MS(DCI, NH_3): $m/e=511(\text{M}+\text{NH}_4)$

實例270

3-(萘-1-氧基)-1-(4,4,5,5,5-五氟-1-戊基磺基)胺基苯



類似於實例1之製備，從實例45A (0.518克，2.20毫莫耳)開始進行製備。

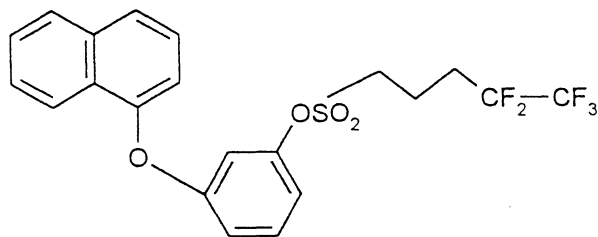
產量:0.665克(63%理論值)

$R_f=0.54$ (二氯甲烷)

MS(DCI, NH_3): $m/e=477(\text{M}+\text{NH}_4)$

實例271

3-(萘-1-氧基)-1-(4,4,5,5,5-五氟-1-戊基磺基)氧基苯



五、發明說明 (237)

類似於實例 97 之製備，從實例 63A (0.210 克，0.89 毫莫耳)開始進行製備。

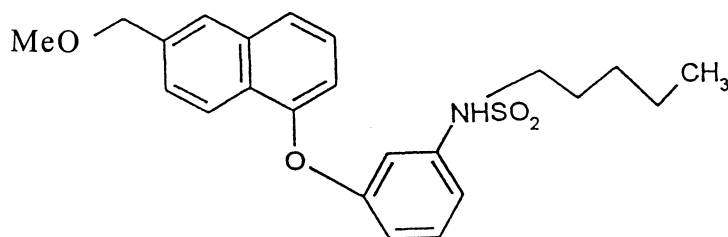
產量:0.346 克(85%理論值)

$R_f=0.38$ (二氯甲烷)

MS(ESI): $m/e=461(M+H)$

實例 272

3-(6-甲氧基甲基-1 萘-1-氧基)-1-(N-1-戊基磺醯基)胺基
苯



類似於實例 1 之製備，從實例 144A (59 毫克，0.21 毫莫耳)開始進行製備。

產量:64 毫克(74%理論值)

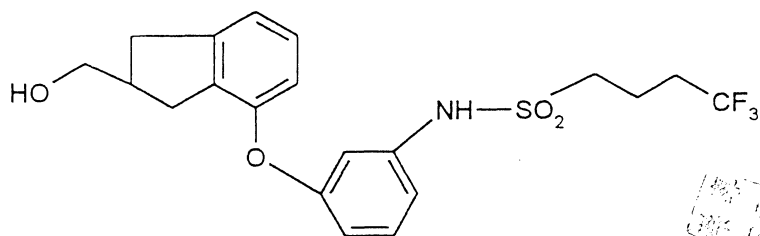
$R_f=0.77$ (二氯甲烷:EA=10:1)

MS(DCI, NH_3): $m/e=431(M+NH_4)$

實例 273

(R,S)-1-N-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)胺基-3-(2-羥甲基
茛-4-氧基)-苯

五、發明說明 (238)



類似於實例1之製備，從實例146A (0.800克，3.13毫莫耳)開始進行製備。

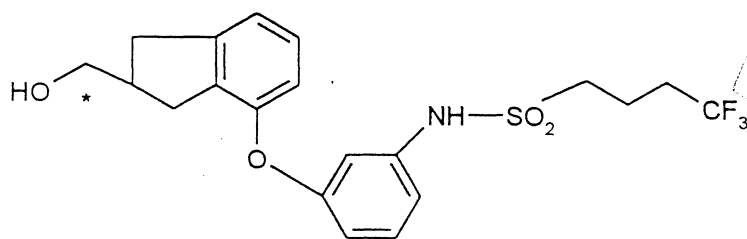
產量:0.832克(64%理論值)

$R_f=0.50$ (VII)

MS(DCI, NH_3): $m/e=447$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

實例274及275

(R)及(S)-1-N-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)胺基-3-(2-羥甲基茚-4-氧基)-苯



對掌異構物A(實例274)及對掌異構物B(實例275)

經由製備性HPLC (Chiralpak AD 10微米, 250毫米x20毫米, 用88%石油醚40°C-70°C/12% EtOH溶離, $T=15$

五、發明說明 (239)

°C)，將得自實例273之化合物(0.560克，1.30毫莫耳)分離成對掌異構物A(實例274)及對掌異構物B(實例275)。

實例274:

產量:85毫克(15%理論值)

滯留時間: 13.3分鐘

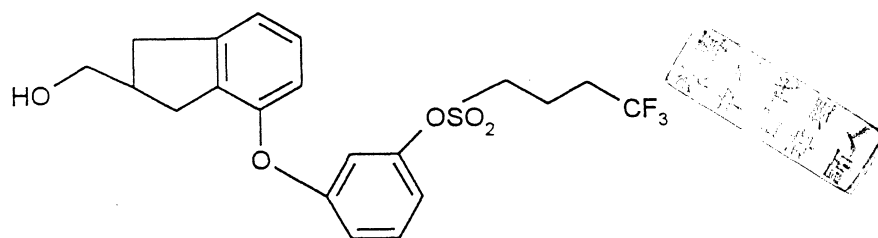
實例275:

產量:80毫克(14%理論值)

滯留時間: 15.6分鐘

實例276

(R,S)-1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)氧基-3-(2-羥甲基茚-4-氧基)-苯



將實例147A(1.228克，4.79毫莫耳)在THF (10毫升)之溶液在室溫及氬氣壓下加入第三丁醇鉀(0.538克，4.79毫莫耳)並在室溫下攪拌30分鐘，然後逐滴加入4,4,4-三氟丁基-1-磺醯基氯(1.009克，4.79毫莫耳)，使反應混合物攪拌16小時，加入醋酸乙酯(50毫升)後，用水(50毫)及飽和的NaCl水溶液(50毫升)清洗混合物，乾燥(Na_2SO_4)並在真空

五、發明說明 (240)

下去除溶劑，在矽膠上用甲苯:EA (3:1)層析殘留物。

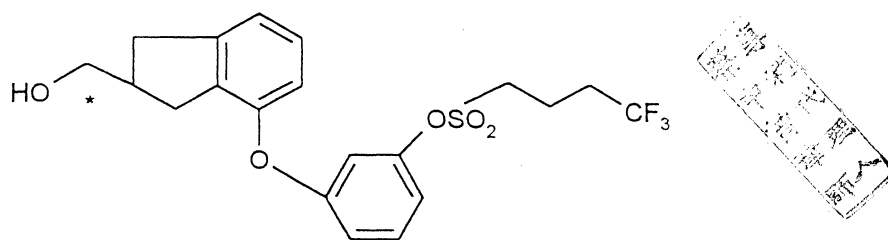
產量:0.894克(41%理論值)

$R_f=0.39$ (甲苯:EA =3:1)

MS(DCI, NH_3): $m/e=448(M+NH_4)$

實例277及278

(R)及(S)-1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)氧基-3-(2-羥甲基茚-4-氧基)-苯



(+)-對掌異構物A(實例277)及(-)-對掌異構物B(實例278)

經由製備性HPLC (Chiracel OD 10微米, 250毫米x20毫米, 流速10毫升/分鐘, 用80%石油醚40°C-70°C/20% 異丙醇溶離, $T=10^{\circ}C$), 將得自實例276之化合物(490毫克, 1.14毫莫耳)分離成對掌異構物A(實例277)及對掌異構物B(實例278)。

實例277:

產量:111毫克(23%理論值)

熔點: 60-61°C

滯留時間: 12.5分鐘

五、發明說明 (24/)

$[\alpha]_D^{20}(c=1, \text{MeOH})=+10.70$

實例278:

產量:105毫克(21%理論值)

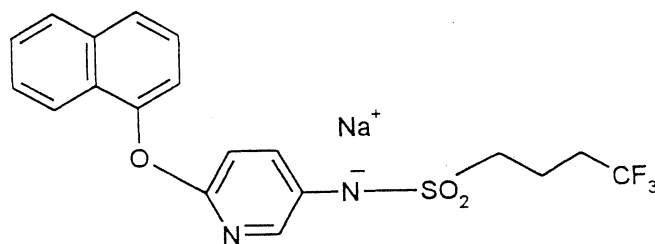
熔點: 60-61°C

滯留時間: 15.4分鐘

$[\alpha]_D^{20}(c=1, \text{MeOH})=-10.35$

實例279

5-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯基胺基]-2-(萘-1-氧基)-吡啶鈉鹽



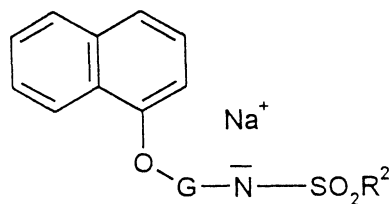
類似於實例128之製備，從實例189 (452毫克，1.10毫莫耳)開始進行製備。

產量:315毫克(66%理論值)

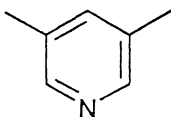
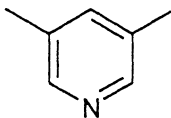
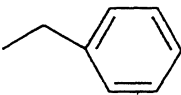
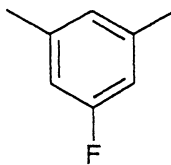
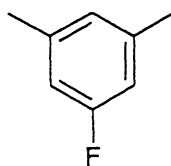
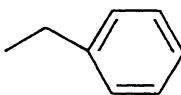
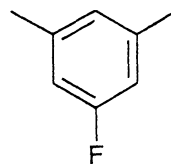
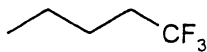
熔點: 170°C(分解)

列在表23之化合物係類似於實例279之步驟進行製備。

表23



五、發明說明 (242)

實例	G	R ²	產量 (理論值%)	M.p. (°C)
280		n-Pent	82	150 (d.)
281			92	210 (d.)
282		n-Pent	99	95 (d.)
283			98	105 (d.)
284			98	56-60

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

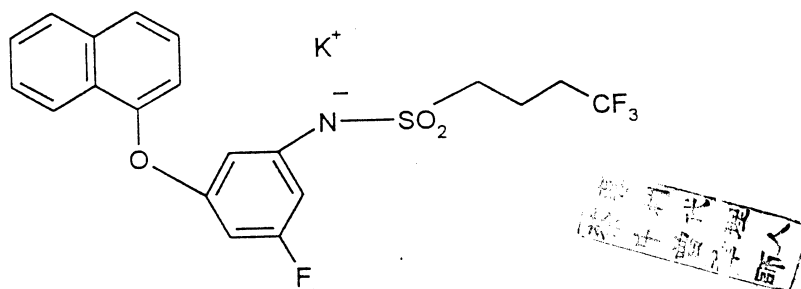
線



五、發明說明 (243)

實例285

5-氟-1-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯基]胺基-3-(萘-1-氧基)苯鉀鹽



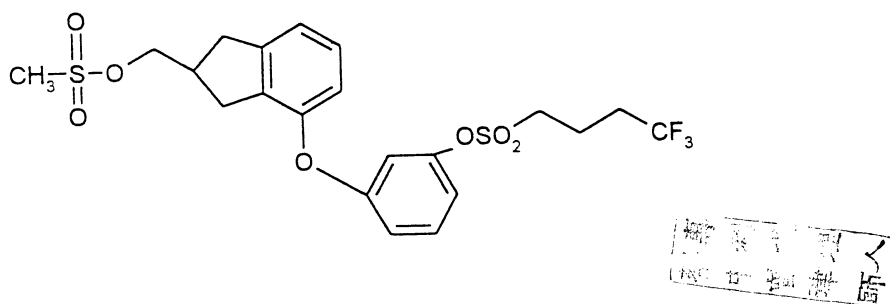
類似於實例128之製備，從實例266 (400毫克，0.94毫莫耳)開始並使用第三丁醇鉀(105毫克，0.94毫莫耳)代替甲醇鈉進行製備。

產量:433毫克(99%理論值)

熔點: 46-50°C

實例286

(R,S)-1-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯基]胺基-3-(2-甲磺醯氧基甲基茛-4-氧基)-苯



五、發明說明(244)

將甲磺醯基氯(195毫克, 1.70毫莫耳)在氬氣壓及-10℃下逐滴添加至實例276(665毫克, 1.55毫莫耳)及三乙胺(235毫克, 2.32毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)之溶液, 使反應混合物在-10℃下攪拌30分鐘, 然後使其溫熱至室溫, 用二氯甲烷(10毫升)稀釋反應混合物, 並用水(20毫)、1當量濃度氫氯酸(10毫升)、飽和的NaHCO₃水溶液(20毫升)及水(20毫)清洗, 乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮。

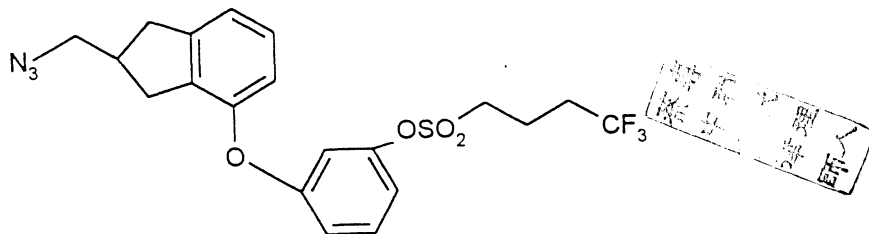
產量:706毫克(88%理論值)

R_f=0.74(VII)

MS(ESI): m/e=509(M+H)

實例287

(R,S)-3-(2-疊氮甲基茚-4-氧基)-1-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯基]胺基苯



將實例286(637毫克, 1.25毫莫耳)在DMSO(5毫升)之溶液加入疊氮鈉(407毫克, 6.26毫莫耳)並在氬氣壓及80℃下攪拌1小時, 加入水(50毫)後, 用乙醚萃取混合物(2x50毫升), 合併的有機層用水(30毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄)並

五、發明說明(245)

在真空下濃縮。

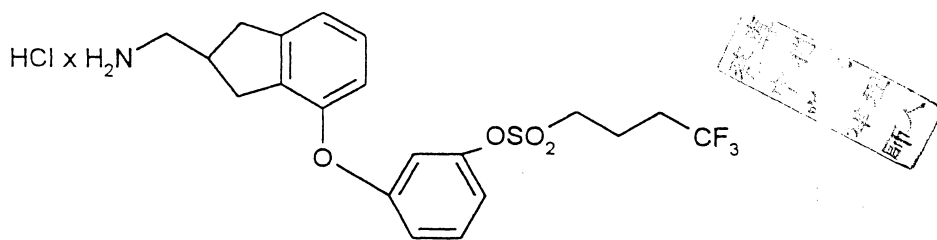
產量:507毫克(87%理論值)

$R_f=0.78$ (IV)

MS(EI): $m/e=427$ (M-N₂)

實例288

(R,S)-3-(2-胺基乙基茚-4-氧基)-1-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺酰基]胺基苯鹽酸鹽



將實例287(457毫克, 1.00毫莫耳)溶解在MeOH(10毫升), 加入10%強度Pd/C (50毫克)並在1巴的氫氣壓下氫化1.5小時, 使反應經由矽膠過濾並在真空下濃縮, 將殘留物溶解在乙醚(5毫升)及MeOH(4毫升)並加入HCl在乙醚之飽和溶液(2毫升), 在真空下將溶劑去除, 使殘留物在乙醚中攪拌, 過濾並在真空下乾燥。

產量:321毫克(69%理論值)

熔點: 192°C

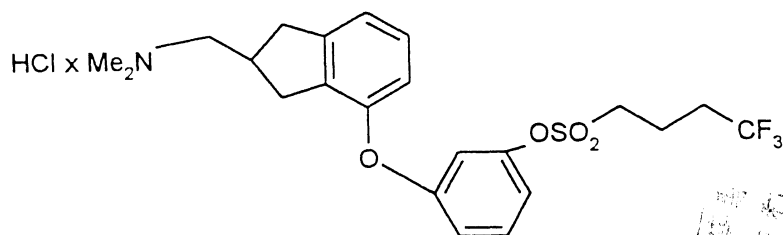
$R_f=0.10$ (二氯甲烷:MeOH=20:1)

MS(DCI, NH₃): $m/e=430$ (M+H)

五、發明說明 (246)

實例289

(R,S)-3-(2-二甲胺基甲基茚-4-氧基)-1-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯基]胺基苯鹽酸鹽



將實例288(140毫克, 0.30毫莫耳)溶解在二氯甲烷併用NH₃水溶液清洗, 用二氯甲烷(2x20毫升)清洗水層, 合併的有機層經乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮, 將殘留物溶解在乙腈(5.0毫升)並在室溫下加入37%強度的甲醛溶液(246毫克, 3.0毫莫耳)及氰基氫硼化鈉(191毫克, 3.0毫莫耳), 使混合物在室溫下攪拌30分鐘, 用醋酸調整成pH 3, 使混合物攪拌5分鐘後加入20毫升1當量濃度NaOH, 用二氯甲烷(2x20毫升)清洗反應混合物, 合併的有機層經乾燥(Na₂SO₄)並在真空下的旋轉蒸發器中濃縮, 將殘留物溶解在MeOH(5毫升)並加入HCl在乙醚之飽和溶液(0.1毫升), 然後在真空下將溶液濃縮。

產量:134毫克(90%理論值)

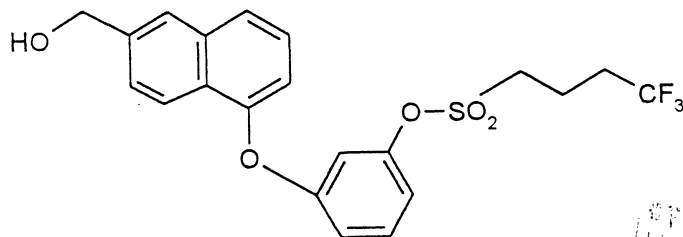
R_f=0.33(XXV)

MS(DCI, NH₃): m/e=458(M+H)

五、發明說明 (247)

實例290

1-[(4,4,4-三氟-1-丁基)磺醯基]胺基-3-(6-羥基甲基萘-1-氧基)苯



類似於實例276之製備，從實例148A (1.01克，3.80毫莫耳)開始進行製備。

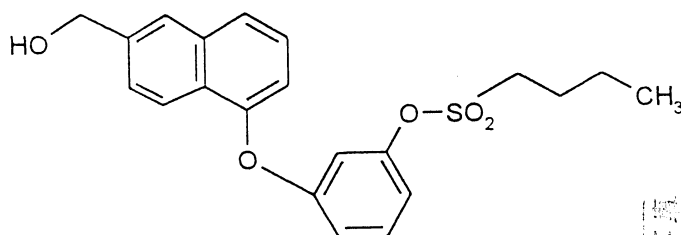
產量:0.72克(43%理論值)

$R_f=0.60$ (甲苯:EA=5:4)

MS(DCI, NH_3): $m/e=458(M+NH_4)$

實例291

3-(6-羥基甲基萘-1-氧基)-1-(1-戊基磺醯基)氧基苯



類似於實例276之製備，從實例148A (5.33克，20.0毫

五、發明說明 (248)

莫耳)開始進行製備。

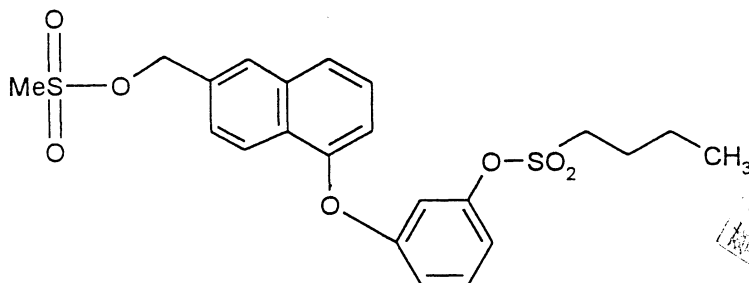
產量:4.00克(49%理論值)

$R_f=0.67(VI)$

MS(DCI, NH_3): $m/e=418(M+NH_4)$

實例292

3-(6-甲磺醯氧基甲基萘-1-氧基)-1-(1-戊基磺醯基)氧基苯



類似於實例286之製備，從實例291 (3.73克，9.00毫

莫耳)開始進行製備。

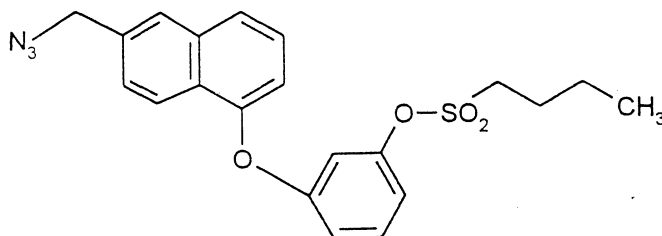
產量:3.19克(74%理論值)

$R_f=0.64$ (甲苯:EA=5:2)

MS(DCI, NH_3): $m/e=496(M+NH_4)$

實例293

3-(6-疊氮甲基萘-1-氧基)-1-(1-戊基磺醯基)氧基苯



五、發明說明 (249)

類似於實例287之製備，從實例292 (3.60克，7.52毫莫耳)開始進行製備。

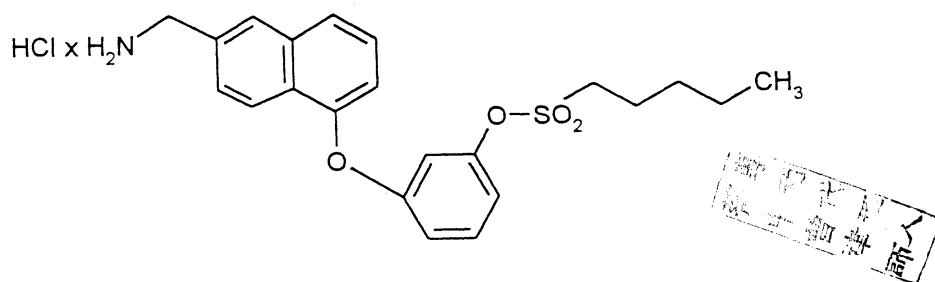
產量:2.68克(84%理論值)

$R_f=0.88$ (甲苯:EA=5:2)

MS(DCI, NH_3): $m/e=443(\text{M}+\text{NH}_4)$

實例294

3-(6-胺基甲基萘-1-氧基)-1-(1-戊基磺醯基)氧基苯鹽酸鹽



類似於實例288之製備，從實例293 (2.40克，5.64毫莫耳)開始進行製備。

產量:2.23克(90%理論值)

熔點: $>150^\circ\text{C}$ (分解)

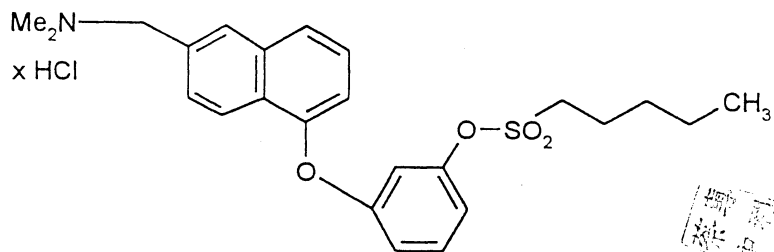
$R_f=0.41$ (XXV)

MS(DCI, NH_3): $m/e=400(\text{M}+\text{H})$

實例295

3-(6-N,N-二甲胺基甲基萘-1-氧基)-1-(1-戊基磺醯基)氧基苯鹽酸鹽

五、發明說明 (250)



類似於實例289之製備，從實例294 (1.09克，2.50毫莫耳)開始進行製備。

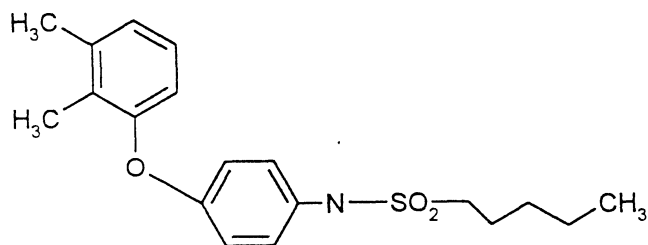
產量:0.220克(19%理論值)

$R_f=0.49$ (XXV)

MS(DCI, NH_3): $m/e=428$ (M+H)

實例296

1-(1-戊基磺醯基)胺基-4-(2,3-二甲基-苯-1-氧基)苯



類似於實例1之製備，從實例29A (7.25克，34.0毫莫耳)開始進行製備。

產量:10.9克(93%理論值)

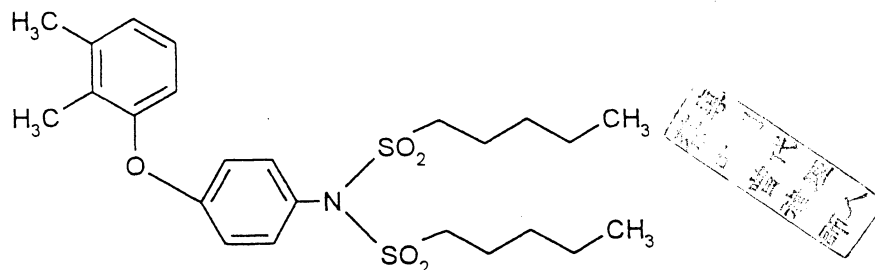
$R_f=0.43$ (IV)

MS(ESI): $m/e=348$ (M+H)

五、發明說明 (257)

實例297

1-[N,N-雙-(1-戊基磺醯基)胺基]-4-(2,3-二甲基-苯-1-氧基)苯



將第三丁醇鉀(1.18克, 10.5毫莫耳)在冰冷卻下添加至實例296(3.48克, 10.0毫莫耳)在THF(40毫升)之溶液, 使混合物攪拌20分鐘後在0°C下逐滴加入1-戊基磺醯基氯(2.04克, 12.0毫莫耳), 使混合物在室溫下攪拌過夜, 加入水後用醋酸乙酯萃取三次, 合併的有機層用水清洗兩次, 乾燥(MgSO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯層析殘留物。

產量: 3.71克(77%理論值)

熔點: 91°C

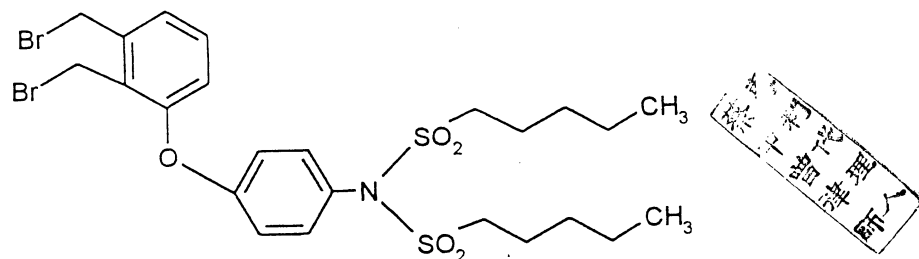
R_f=0.64(PE: 乙醚=10:3)

MS(ESI): m/e=482(M+H)

實例298

1-[N,N-雙-(1-戊基磺醯基)胺基]-4-[2,3-(雙-溴甲基)-苯-1-氧基]苯

五、發明說明(252)



將N-溴代琥珀醯亞胺(10.2克, 57.4毫莫耳)添加至實例297(13.0克, 27.0毫莫耳)在 CCl_4 (250毫升)之溶液, 使混合物在迴流下加熱4小時同時並用300W的燈照射, 冷卻後, 將反應過濾並在真空下將過濾液濃縮, 在矽膠上用環己烷/乙醚(10:1)層析殘留物, 如此所得的產物從環己烷結晶。

產量: 13.4克(78%理論值)

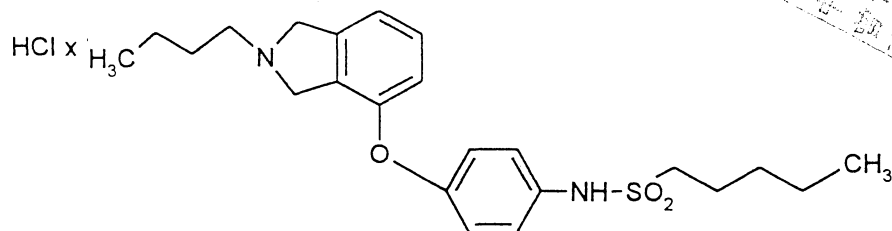
熔點: 68-75°C

$R_f=0.90$ (PE: 乙醚=10:3)

MS(ESI): $m/e=662$ (M+Na)

實例299

4-(1-N-丁基異吲哚-3-氧基)-1-(1-戊基磺基)胺基苯鹽酸鹽



五、發明說明 (253)

將實例298(0.750克, 1.17毫莫耳)及正丁胺(0.858克, 11.7毫莫耳)在THF(150毫升)之溶液在室溫下攪拌過夜, 在反應中加入1當量濃度NaOH(5.0毫升)並在50°C下攪拌24小時, 在真空下將溶劑去除, 使殘留物溶解在醋酸乙酯(50毫升)並用水(50毫升)清洗混合物, 用醋酸乙酯(25毫升)清洗水層, 合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(1:1)層析殘留物, 將如此所得的胺溶解在乙醚(5毫升)並加入HCl在乙醚之飽和溶液(1毫升), 在真空下將溶劑去除並在真空下乾燥。

產量: 0.255克(47%理論值)

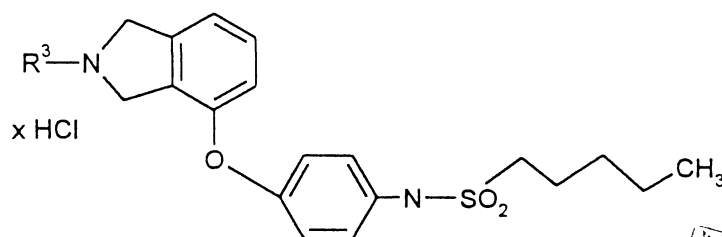
熔點: 70-73°C

$R_f=0.37$ (VII)

MS(DCI, NH_3): $m/e=417$ (M+H)

列在表24之實例係類似於實例299之方法製備。

表24

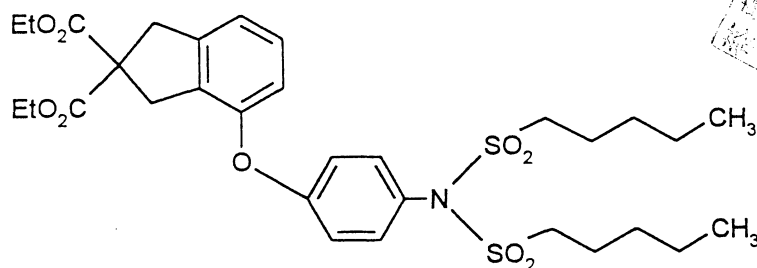


五、發明說明 (254)

實例	R ³	產量 (理論值%)	R _f	MS
300	Me	63	0.50 (XXV)	375 (M+H), B
301	nPr	50	0.58 (XXV)	403 (M+H), B

實例302

4-[2,2-雙-(乙氧羰基)-茚-4-氧基]-1-[N,N-雙(1-戊基磺基)胺基]苯



在實例298(2.00克, 3.13毫莫耳)及丙二酸二乙酯(0.50克, 3.13毫莫耳)在2-丁酮(30毫升)之溶液中加入碳酸鉀(1.88克, 13.6毫莫耳)並在迴流下攪拌18小時, 使其冷卻至室溫後過濾, 在真空下將過濾液濃縮, 在矽膠上用甲苯: 醋酸乙酯(30:1)層析殘留物。

產量: 0.480克(24%理論值)

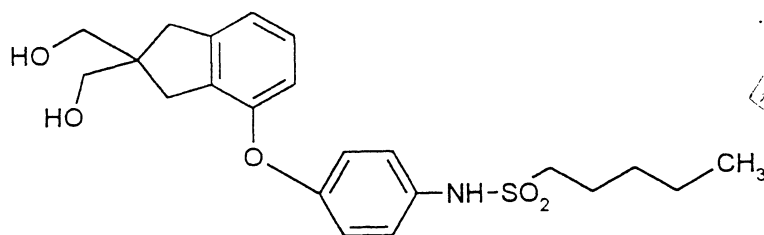
R_f=0.53(X)

MS(ESI): m/e=638(M+H)

五、發明說明(255)

實例303

4-[2,2-雙-(羥甲基)-茚-4-氧基]-1-[N-1-戊基磺醯基]胺基苯



將氫化鋁鋰在THF之1當量濃度溶液(1.42毫升, 1.42毫莫耳)在氬氣壓及室溫下逐滴添加至實例302(452毫克, 0.71毫莫耳)在THF(5.0毫升)之溶液, 使混合物在室溫下攪拌18小時, 加入NH₄Cl飽和水溶液(20毫升)後, 用醋酸乙酯萃取(1x50毫升, 2x25毫升), 合併的有機層用NaCl飽和水溶液(25毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄)並在真空下濃縮, 在矽膠上用甲苯:醋酸乙酯(1:1)層析殘留物。

產量:149毫克(49%理論值)

熔點: 135-137°C

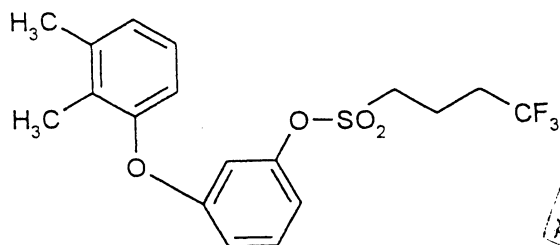
R_f=0.25(VII)

MS(ESI): m/e=442(M+Na)

實例304

3-(2,3-二甲基苯-1-氧基)-1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)氧基苯

五、發明說明(256)



類似於實例97之製備，從實例150A(4.54克，21.2毫莫耳)開始進行製備。

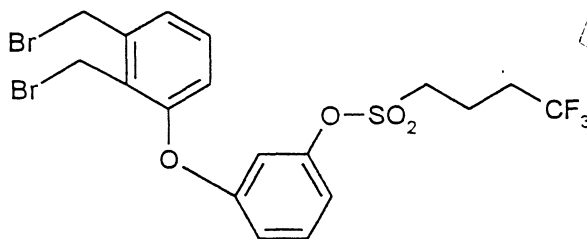
產量:7.80克(95%理論值)

$R_f=0.51$ (甲苯)

MS(DCI, NH_3): $m/e=406(\text{M}+\text{NH}_4)$

實例305

3-(2,3-雙溴甲基苯-1-氧基)-1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺基)氧基苯



類似於實例298之製備，從實例304(6.76克，17.4毫莫耳)開始進行製備。

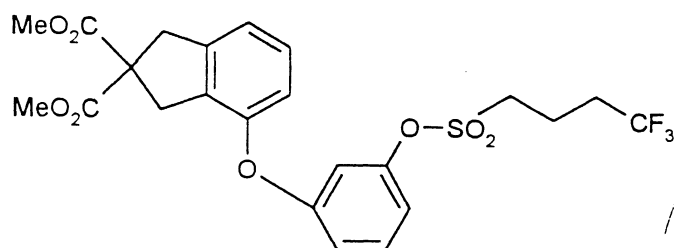
產量:7.98克(84%理論值)

五、發明說明 (257)

 $R_f=0.71(IV)$ MS(DCI, NH_3): $m/e=564(M+NH_4)$

實例306

1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)氧基-3-[2,2-雙-(甲氧羰基)茚-4-氧基]苯



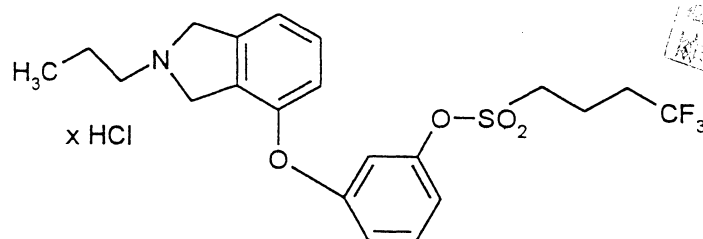
類似於實例302之製備，從實例305(6.00克，10.2毫莫耳)開始進行製備。

產量:1.95克(37%理論值)

 $R_f=0.45(X)$ MS(DCI, NH_3): $m/e=534(M+NH_4)$

實例307

1-(4,4,4-三氟-1-丁基磺醯基)氧基-3-(1-N-丙基異吲哚-3-氧基)苯



五、發明說明 (258)

將實例305(2.00克, 3.66毫莫耳)及正丙胺(2.16克, 36.6毫莫耳)在THF(200毫升)之溶液在室溫下攪拌5小時, 在真空下將THF去除, 使殘留物溶解在水中並用醋酸乙酯萃取混合物, 用5%強度 K_2CO_3 水溶液萃取有機層, 用水清洗兩次, 乾燥($MgSO_4$)並在真空下濃縮, 在矽膠上用二氯甲烷:MeOH(20:1)層析殘留物, 將如此所得的胺溶解在乙醚(5毫升)並加入HCl在乙醚之飽和溶液(1.5毫升), 在真空下將溶劑去除, 用乙醚碾製殘留物, 過濾並在真空下乾燥。

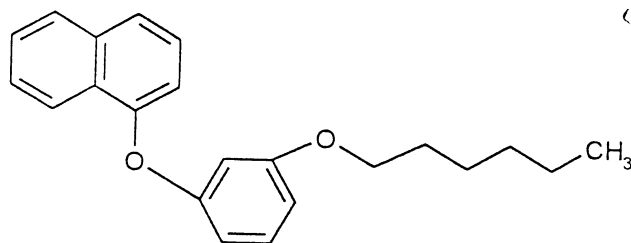
產量:0.775克(44%理論值)

$R_f=0.29$ (XXXII)

MS(ESI): $m/e=444$ (M+H)

實例308

3-(1-己基)氧基-3-(萘-1-氧基)苯



將實例63A(300毫克, 1.27毫莫耳)在丙酮(5.0毫升)之溶液加入碳酸鉀(193毫克, 1.40毫莫耳)及1-碘己烷(296毫克, 1.40毫莫耳), 在迴流下攪拌18小時, 真空下將丙酮

五、發明說明 (259)

去除，使殘留物溶解在水(30毫升)中並用乙醚(3x30毫升)萃取混合物，合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)並在真空下濃縮，在矽膠上用環己烷:二氯甲烷(4:1)層析殘留物。

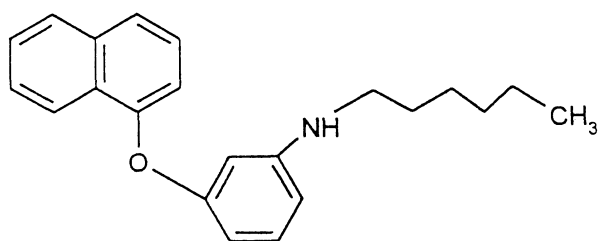
產量:285毫克(69%理論值)

$R_f=0.50$ (PE :二氯甲烷=4:1)

MS(DCI, NH_3): $m/e=321$ (M+H)

實例309

N-1-己基-3-(萘-1-氧基)苯胺



將實例45A(1.176克，5.00毫莫耳)及1-碘己烷(0.509克，2.40毫莫耳)在石油醚(10毫升)之溶液加熱迴流過夜，加入1-碘己烷(0.170克，0.80毫莫耳)及THF(4毫升)後，使混合物在迴流下攪拌3小時，加入乙醚(50毫升)後，用稀釋的氨溶液(50毫升)及水(2x50毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)並在真空下將溶劑去除，在矽膠上用環己烷:二氯甲烷(3:1)層析殘留物。

產量:0.211克(28%理論值)

$R_f=0.86$ (IV)

MS(DCI, NH_3): $m/e=320$ (M+H)

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

芳基磺醯胺與類似物

本發明係關於新穎的芳基醚芳基磺醯胺與類似物，其製法及其供治療神經變性疾病之用途，尤其是供治療大腦中風及顱與大腦的創傷。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

英文發明摘要（發明之名稱：

Arylsulphonamides and analogues

）

The present invention relates to new aryl ether sulphonamides and analogues, processes for their preparation and their use for the treatment of neurodegenerative disorders, in particular for the prophylaxis and treatment of neurodegenerative disorders, in particular for the treatment of cerebral apoplexy and craniocerebral trauma.



訂

線

88. 3. 25

A7

B7

專利申請案第 87102305 號

ROC Patent Appln. No. 87102305

中文說明書修正第 12, 17 及 239 頁 - 附件 (二)

Amended Pages 12, 17 and 239 of the Chinese Specification - Encl. II

(民國 88 年 3 月 25 日修正並送呈)

(Amended & Submitted on March 25, 1999)

五、發明說明 (10.)

A 及 E 為相同或不同且代表一個鍵或 (C₁-C₄)-伸烷基,

D 代表一個氧原子或式 -S(O)_c- 或 -N(R⁹)- 之基團,

其中

c 代表 0、1 或 2,

R⁹ 代表氫、(C₁-C₄)-烷基或 (C₁-C₄)-鹼基,

G 代表雙鍵結的苯基、萘基、嘧啶基、嗒咭基或吡啶基,

其中各可視需要被一或多個相同或不同且選自包括下列的取代基取代:

羥基、三氟甲基、羧基、鹵素、(C₁-C₄)-烷基、羥基
(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷氧羰基,
以及下式之基團:

-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰-R¹¹、-NR¹²-SO₂R¹³、-(CH₂)_e-(CO)_f-
NR¹⁴R¹⁵ 及 -OR¹⁶,

其中

d 代表 1、2、3 或 4 之數字,

e 及 f 為相同或不同且代表 0 或 1 之數字,

R¹⁰ 及 R¹¹ 具有上述 R⁴ 及 R⁵ 之定義且可與此相同或不同,

R¹² 具有上述 R⁶ 之定義且可與此相同或不同,

R¹³ 具有上述 R⁷ 之定義且可與此相同或不同,

R¹⁴ 及 R¹⁵ 具有上述 R⁴ 及 R⁵ 之定義且可與此相同或不同, 或彼此獨立地代表下式之基團

-(CH₂)_g-NR¹⁷R¹⁸,

其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

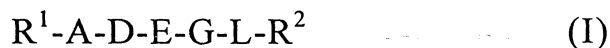
訂

線

六、申請專利範圍

專利申請案第 87102305 號
ROC Patent Appln. No. 87102305
修正之申請專利範圍中文本 - 附件二
Amended Claims in Chinese - Encl.II
(民國 92 年 1 月 17 日送呈)
(Submitted on January 17, 2003)

1. 一種通式(I)之化合物

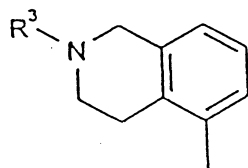


其中

R^1 代表萘基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

鹵素、羧基、胺基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、可經羥基或胺基取代之 (C_1-C_6) 烷基及式 $-(CO)_b-NR^4R^5$ 之基團，其中 b 代表 0 或 1， R^4 及 R^5 相同或相異，而各獨立代表氫、 (C_1-C_6) 醯基、環 (C_4-C_7) 醯基或苯甲醯基；

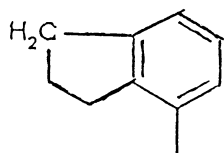
或代表



，其中 R^3 代表

氫或 (C_1-C_6) 烷基；

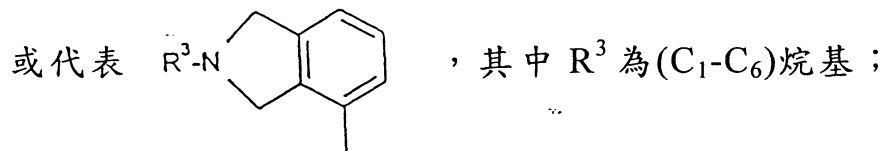
或代表



，其經胺 (C_1-C_6)

烷基或羥 (C_1-C_6) 烷基取代；

六、申請專利範圍



A 及 E 代表一個鍵；

D 代表氧原子或式-S(O)_c-或-N(R⁹)-之基團，其中 c 代表數目 0、1 或 2，及 R⁹ 代表氫；

G 代表苯基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

羥基、三氟甲基、羧基、鹵素、(C₁-C₆)烷基、羥(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、式-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹ 之基，其中 d 代表數目 1、2、3 或 4，R¹⁰ 及 R¹¹ 相同或相異而各獨立代表(C₁-C₆)烷基，及

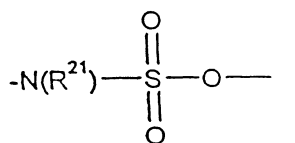
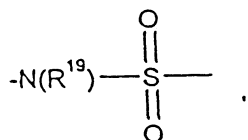
式-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵，其中 e 及 f 相同或相異而代表數目 0 或 1，R¹⁴ 及 R¹⁵ 相同或相異而各獨立代表氫或(C₁-C₆)烷基，或 R¹⁴ 及 R¹⁵ 與氮原子一起形成可經(C₁-C₆)烷基取代之六氫吡啶基，或形成嗎福啉基；

或代表萘基，

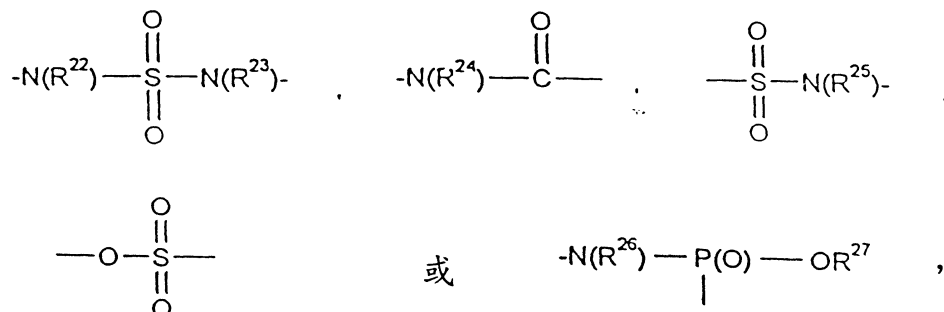
或代表可經(C₁-C₆)烷基、鹵素或萘氧基取代之吡啶基，

或代表嘧啶基，

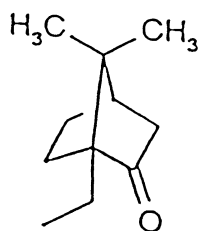
L 代表下式基團：



六、申請專利範圍



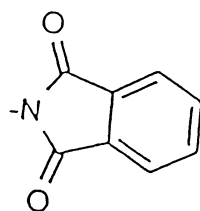
其中 R^{19} 代表氫或式 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 基團， R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 代表氫， R^{27} 代表 (C_1-C_6) 烷基； R^2 代表苯基、萘基或呋喃基，或下式基團



；或

代表 (C_3-C_8) 環烷基；或

代表 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基，其可經選自包括下列之取代基取代：鹵素、三氟甲基、胺基、疊氮基、 (C_1-C_6) 烷氧基、部分經氟化之 (C_1-C_6) 烷氧基、下式基團



苯基，其可經選自包括鹵素、硝基、 (C_1-C_6) 烷基及式 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 基團之取代基取代，其中 R^{30} 及 R^{31} 相同或相異而代表氫或 (C_1-C_6) 鹼基，及可經鹵素

六、申請專利範圍

取代之吡啶基；或

代表經苯基取代之(C₂-C₆)烯基，

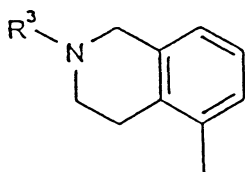
及其鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中：

R¹ 代表萘基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

鹵素、羧基、胺基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₅)烷氧羰基、可經羥基或胺基取代之(C₁-C₆)烷基及式-(CO)_b-NR⁴R⁵之基團，其中 b 代表 0 或 1，R⁴ 及 R⁵ 相同或相異，而各獨立代表氫、(C₁-C₄)鹼基、環(C₄-C₇)鹼基或苯甲鹼基；

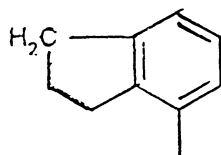
或代表



，其中 R³ 代表

氫或(C₁-C₄)烷基；

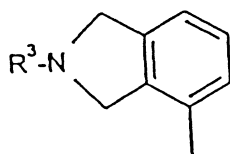
或代表



，其經胺(C₁-C₆)烷基

或經(C₁-C₆)烷基取代；

或代表



，其中 R³ 為(C₁-C₄)烷基；

六、申請專利範圍

A 及 E 代表一個鍵；

D 代表氧原子或式 $-S(O)_c-$ 或 $-N(R^9)-$ 之基團，其中 c 代表數目 0、1 或 2，及 R^9 代表氫；

G 代表苯基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

羥基、三氟甲基、羧基、鹵素、 (C_1-C_4) 烷基、羥
 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基、式 $-CO-$
 $O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$ 之基，其中 d 代表數目 1、2、3 或
4， R^{10} 及 R^{11} 相同或相異而各獨立代表 (C_1-C_4) 烷基，及

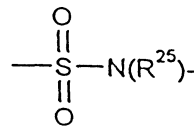
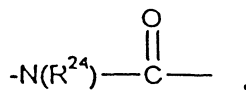
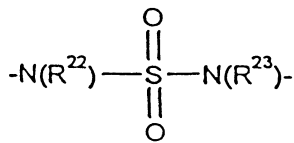
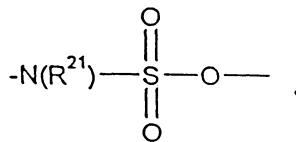
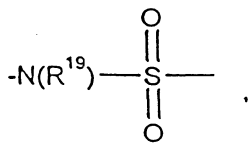
式 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$ ，其中 e 及 f 相同或相異而
代表數目 0 或 1， R^{14} 及 R^{15} 相同或相異而各獨立代表
氫或 (C_1-C_4) 烷基，或 R^{14} 及 R^{15} 與氮原子一起形成可經
 (C_1-C_6) 烷基取代之六氫吡啶基，或形成嗎福啉基；

或代表萘基，

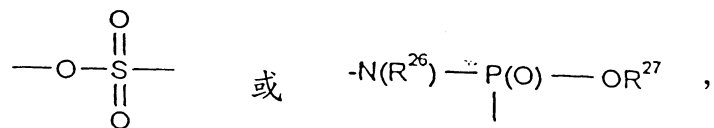
或代表可經 (C_1-C_6) 烷基、鹵素或萘氧基取代之吡啶基，

或代表嘧啶基，

L 代表下式基團：



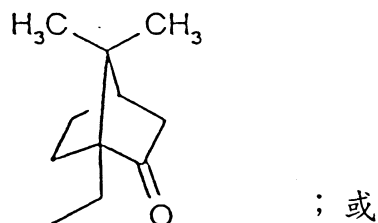
六、申請專利範圍



其中 R^{19} 代表氫或式 $\text{—SO}_2\text{R}^2$ 基團， R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、

R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 代表氫， R^{27} 代表 $(\text{C}_1\text{—C}_3)$ 烷基；

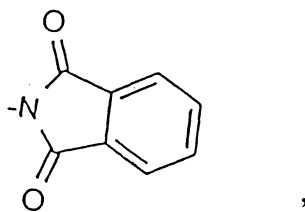
R^2 代表苯基、萘基或呋喃基，或下式基團



代表環丙基、環己基或環戊基；或

代表 $(\text{C}_1\text{—C}_{10})$ 烷基，其可經選自包括下列之取代基取

代：鹵素、三氟甲基、胺基、疊氮基、 $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ 烷
氧基、部分經氟化之 $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ 烷氧基、下式基團



苯基，其可經選自包括鹵素、硝基、 $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ 烷基

及式 $\text{—NR}^{30}\text{R}^{31}$ 基團之取代基取代，其中 R^{30} 及 R^{31}

相同或相異而代表氫或 $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ 鹼基，及可經鹵素

取代之吡啶基；或

代表經苯基取代之 $(\text{C}_2\text{—C}_6)$ 烯基，

六、申請專利範圍

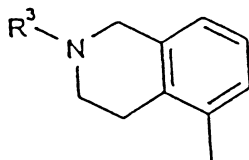
及其鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中：

R^1 代表萘基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

氯、氟、羧基、 (C_1-C_3) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基、可經羥基取代之 (C_1-C_4) 烷基及式 $-(CO)_b-NR^4R^5$ 之基團，其中 b 代表 0 或 1， R^4 及 R^5 相同或相異，而各獨立代表氫、環 (C_4-C_6) 醯基或苯甲醯基；

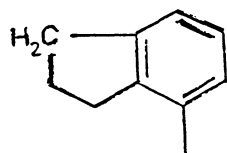
或代表



，其中 R^3 代表

氫或 (C_1-C_3) 烷基；

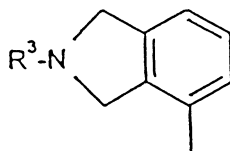
或代表



，其經胺 (C_1-C_4) 烷基

或經 (C_1-C_4) 烷基取代；

或代表



，其中 R^3 為 (C_1-C_3) 烷基；

A 及 E 代表一個鍵；

D 代表氧原子或式 $-S(O)_c-$ 或 $-N(R^9)-$ 之基團，其中 c 代表數目 0、1 或 2，及 R^9 代表氫；

六、申請專利範圍

G 代表苯基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

羥基、三氟甲基、羧基、氟、氯、溴、(C₁-C₃)烷基、羥(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、(C₁-C₃)烷氧羰基、式-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹之基，其中 d 代表數目 1、2 或 3，R¹⁰ 及 R¹¹ 為甲基，及

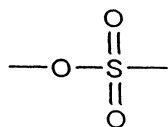
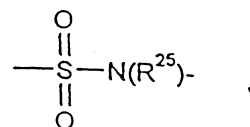
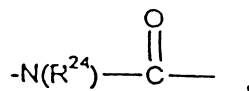
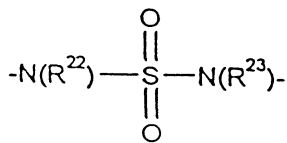
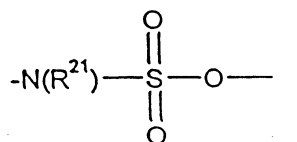
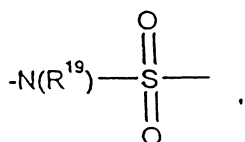
式-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵，其中 e 及 f 相同或相異而代表數目 0 或 1，R¹⁴ 及 R¹⁵ 相同或相異而各獨立代表氫或(C₁-C₄)烷基，或 R¹⁴ 及 R¹⁵ 與氮原子一起形成經甲基取代之六氫吡啶基，或形成嗎福啉基；

或代表萘基，

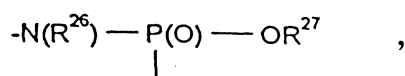
或代表可經(C₁-C₃)烷基、鹵素或萘氧基取代之吡啶基，

或代表嘧啶基，

L 代表下式基團：

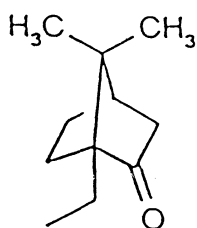


或



六、申請專利範圍

其中 R^{19} 代表氫或式 $-SO_2R^2$ 基團， R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 代表氫， R^{27} 代表甲基或乙基；
 R^2 代表苯基或呋喃基，或下式基團

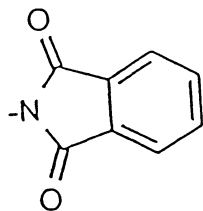


；或

代表環戊基或環己基；或

代表 (C_1-C_8) 烷基，其可經選自包括下列之取代基取代：

氟、氯、溴、三氟甲基、疊氮基、 (C_1-C_3) 烷氧基、經三氟甲基取代之 (C_1-C_4) 烷氧基、下式基團



苯基，其可經選自包括氟、氯、溴、硝基、 (C_1-C_3) 烷基及式 $-NR^{30}R^{31}$ 基團之取代基取代，其中 R^{30} 及 R^{31} 相同或相異而代表氫或甲羰基，及可經鹵素取代之吡啶基；或

代表經苯基取代之 (C_2-C_6) 烯基，

及其鹽類。

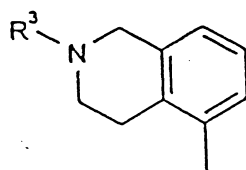
4. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中：

六、申請專利範圍

R^1 代表萘基，其視情況經 1 至 3 個選自包含下列之相同或相異之取代基取代：

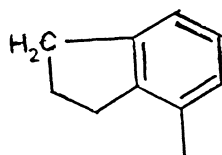
鹵素、羧基、胺基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、可經羥基或胺基取代之 (C_1-C_6) 烷基及式 $-(CO)_b-NR^4R^5$ 之基團，其中 b 代表 0 或 1， R^4 及 R^5 相同或相異，而各獨立代表氫；

或代表



，其中 R^3 代表氫；

或代表



；

A 及 E 代表一個鍵；

D 代表氧原子或式 $-S(O)_c-$ 或 $-N(R^9)-$ 之基團，其中 c 代表數目 0、1 或 2，及 R^9 代表氫；

G 代表苯基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

羥基、三氟甲基、羧基、鹵素、 (C_1-C_6) 烷基、羥 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、式 $-CO-O-(CH_2)_d-NR^{10}R^{11}$ 之基，其中 d 代表數目 1、2、3 或 4， R^{10} 及 R^{11} 相同或相異而各獨立代表 (C_1-C_6) 烷基，及

式 $-(CH_2)_e-(CO)_f-NR^{14}R^{15}$ ，其中 e 代表 0 及 f 代表 1， R^{14} 及 R^{15} 相同或相異而各獨立代表氫或 (C_1-C_4) 烷基，或 R^{14} 及 R^{15} 與氮原子一起形成六氫吡啶基，或形成嗎福啉基；

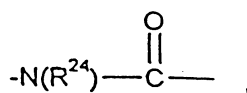
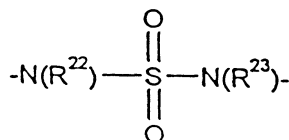
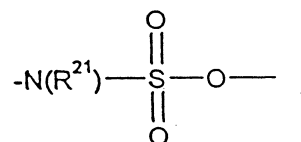
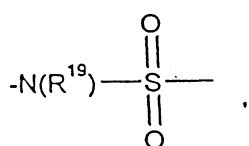
六、申請專利範圍

或代表苯基，

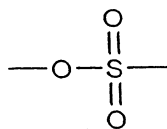
或代表可經(C₁-C₆)烷基、鹵素或苯氧基取代之吡啶基，

或代表嘧啶基，

L 代表下式基團：

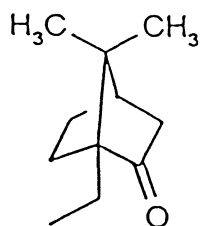


或



其中 R¹⁹ 代表氫或式-SO₂R² 基團，R²¹、R²²、R²³ 及 R²⁴ 代表氫；

R² 代表苯基，或下式基團

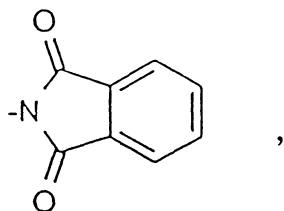


；或

代表(C₁-C₁₂)烷基，其可經選自包括下列之取代基取

六、申請專利範圍

代：鹵素、三氟甲基、疊氮基、下式基團



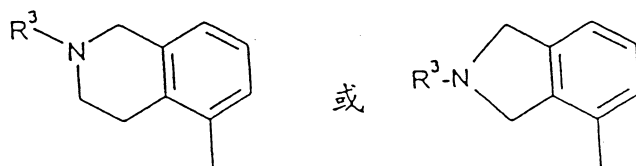
苯基，其可經選自包括鹵素、硝基、 (C_1-C_6) 烷基及式 $-NR^{30}R^{31}$ 基團之取代基取代，其中 R^{30} 及 R^{31} 相同或相異而代表氫或 (C_1-C_6) 鹼基，及可經鹵素取代之吡啶基；

及其鹽類。

5.根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中：

R^1 代表萘-1-基，其視需要經 (C_1-C_6) -烷基取代，其經羥基、胺基或 (C_1-C_6) -烷氧基取代，經羥基 (C_1-C_6) -烷基取代之萘-4-基，

下式之基團



其中

R^3 為 (C_1-C_6) -烷基，

E 及 A 代表一個鍵，

D 代表一個氧原子，

六、申請專利範圍

G 代表 1,3-伸苯基、1,4-伸苯基或 2,5-伸吡啶基，其中各
可視需要被鹵素取代，

L 代表式-NH-SO₂-或-O-SO₂-之基團，且

R² 代表(C₁-C₆)-烷基，其視需要被氯、三氟甲基、式-O-
CH₂-CF₃ 之基團或苯基或吡啶基取代，此部份可被溴
或氯取代，

及其鹽類。

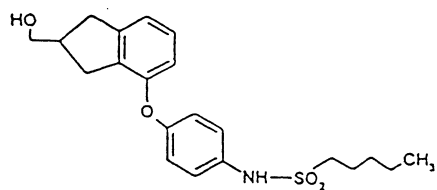
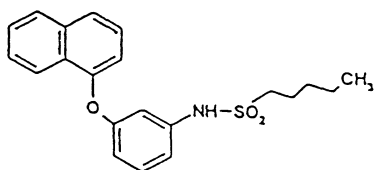
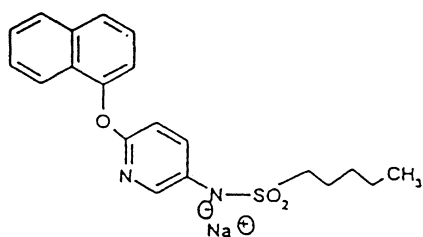
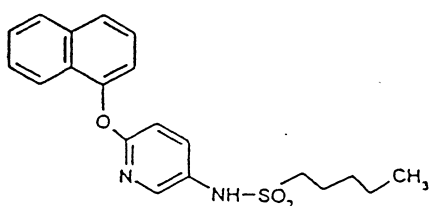
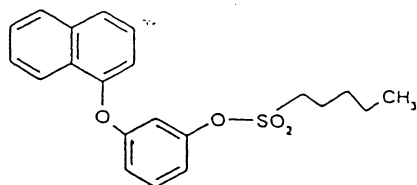
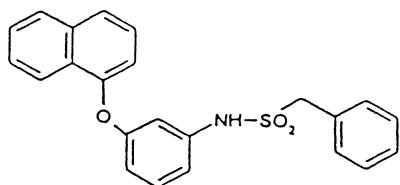
6.根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其具有下列化
學式：

裝

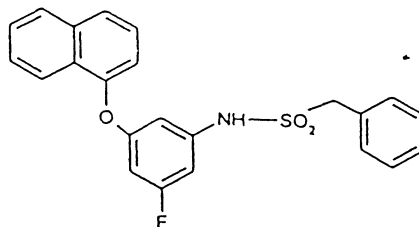
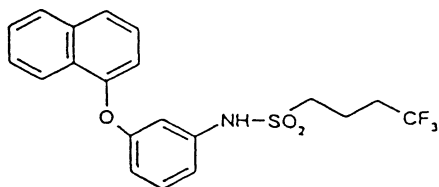
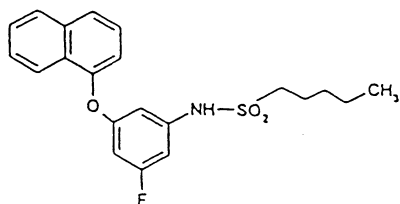
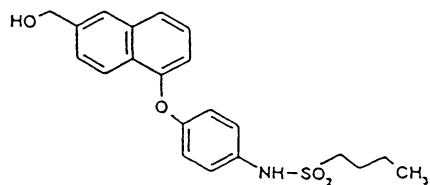
計

線

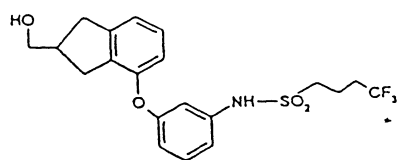
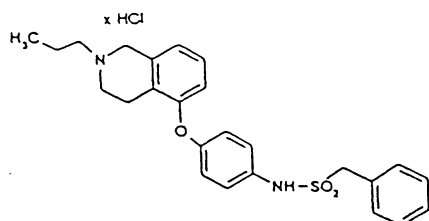
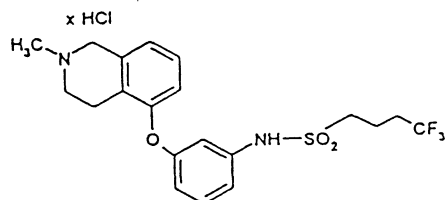
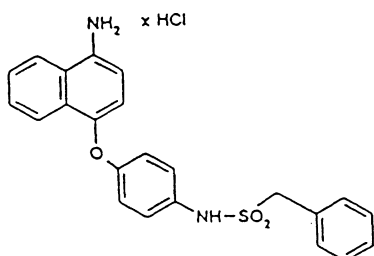
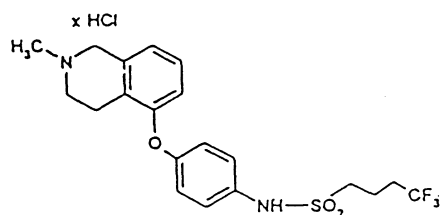
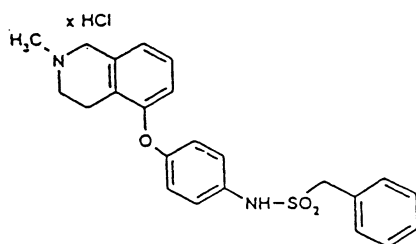
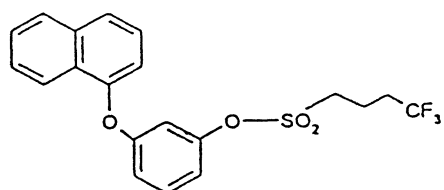
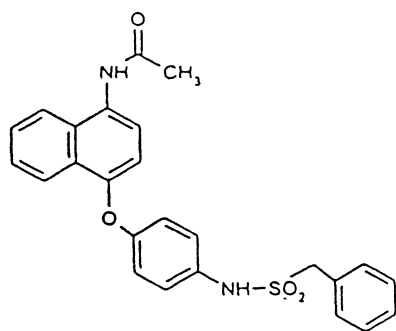
六、申請專利範圍



外消旋物及對掌異構物

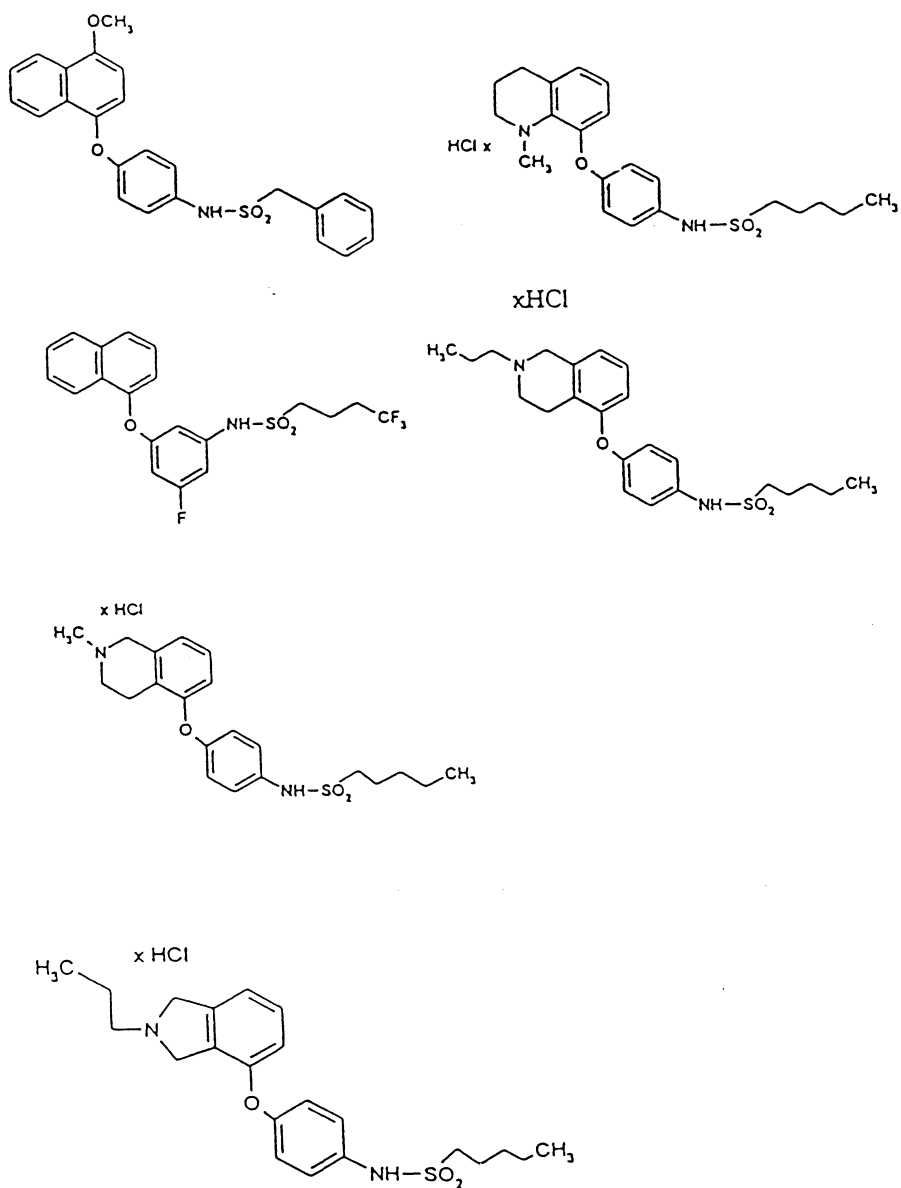


六、申請專利範圍

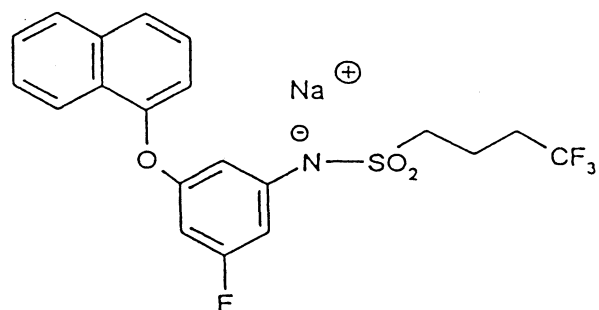
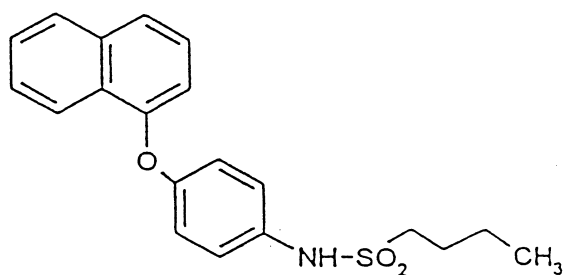
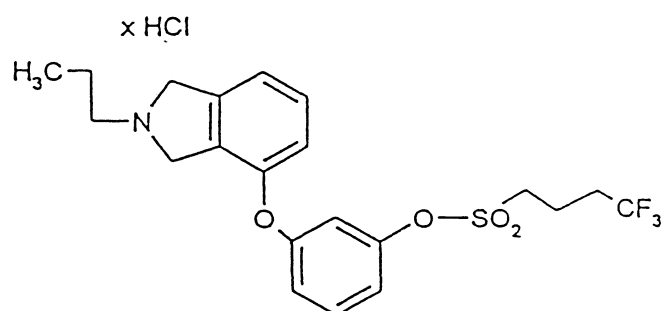
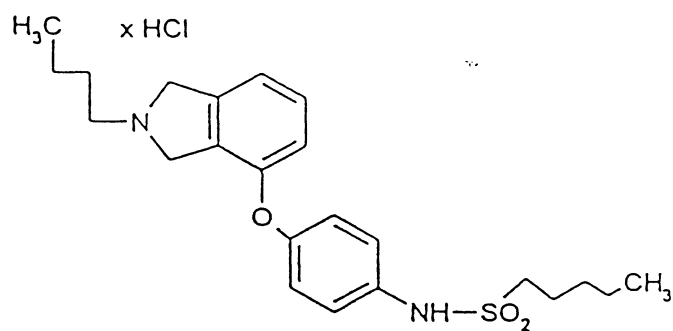


外消旋物及對掌異構物

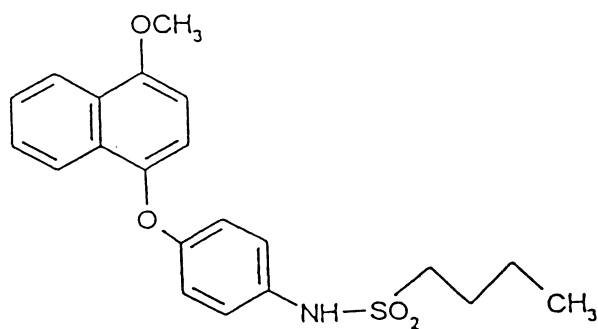
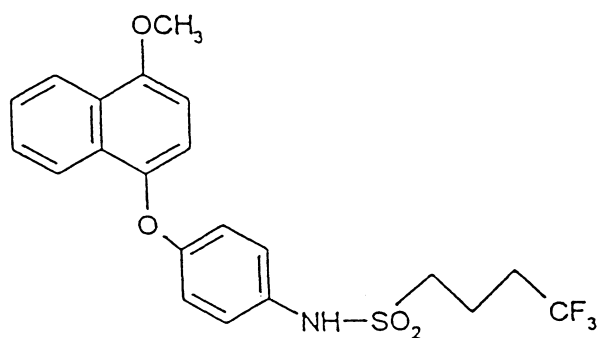
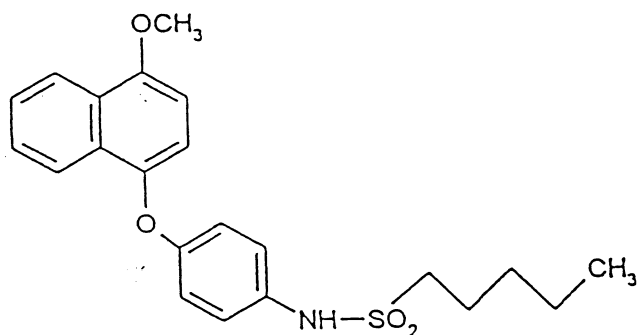
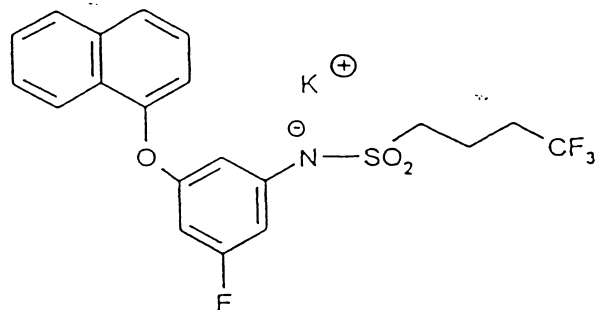
六、申請專利範圍



六、申請專利範圍



六、申請專利範圍



六、申請專利範圍

7.一種製備根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之式(I)

化合物之方法，其中

[A]通式(II)之化合物



其中

R^1 、A、D、E 及 G 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義，且

M 代表氧或 $-N(R^{32})-$ ，且

R^{32} 為氫或 (C_1-C_4) -烷基，

與通式(III)之化合物反應



其中

R^2 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義，

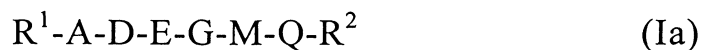
R^{33} 代表鹵素，

Q 代表式 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CO-$ 、 $-P(O)(OR^{27})-$ 之基團或一個單鍵，

其中

R^{27} 具有上述之定義，

得到通式(Ia)之化合物



其中

R^1 、A、D、E、G、M、Q 及 R^2 具有上述之定義，

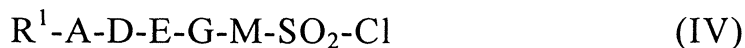
在惰性溶劑且若適當時在鹼存在下進行，

或

六、申請專利範圍

[B] 通式(II)之化合物

先與氯磺酸三烷基矽烷酯反應，用酸處理且隨後與氯化劑反應，得到通式(IV)之化合物



其中

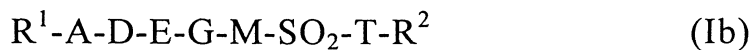
R^1 、A、D、E、G 及 M 具有上述之定義，
且隨後與通式(V)之化合物反應



其中

R^2 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義，且
T 代表氧或氮，

得到通式(Ib)之化合物



其中

R^1 、A、D、E、G、M 及 R^2 具有上述之定義，
在惰性溶劑及在若適當時在 $Bzl-NEt_3^+Cl^-$ 與鹼存在下進行，

或

[C] 通式(VI)之化合物



其中

R^1 及 A 具有上述之定義，且
 D' 代表氧、硫或 $-N(R^9)-$ ，且

R^9 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義，

六、申請專利範圍

與通式(VII)的化合物反應

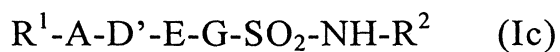


其中

E、G 及 R^2 具有上述之定義，且

R^{34} 代表一個釋離基，

得到通式(Ic)之化合物



其中

R^1 、A、D'、E、G 及 R^2 具有上述之定義，

或

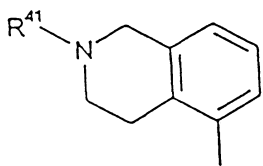
[D]通式(Id)之化合物



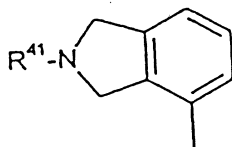
其中

A、D、E、G、L 及 R^2 具有上述之定義，且

R^{37} 代表下式之基團，



或



六、申請專利範圍

其中

R^{41} 代表 (C_1-C_6) -烷基，

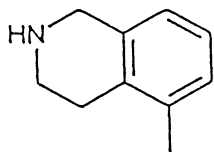
與氯甲酸酯反應，然後與醇類反應，若適當時在鹼存在下進行，得到通式(Ie)之化合物



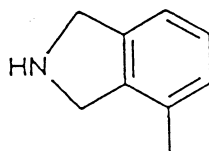
其中

A、D、E、G、L 及 R^2 具有上述之定義，且

R^{38} 代表下式之基團，



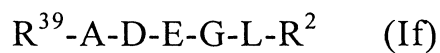
或



或

(E)通式(Ie)之化合物

與 (C_1-C_6) -酮類或 (C_1-C_6) -醛類在還原劑存在下反應，若適當時在酸存在下進行，得到通式(If)之化合物



其中

A、D、E、G、L 及 R^2 具有上述之定義，且

R^{39} 代表 (C_3-C_6) -烯基或 (C_1-C_6) -烷基，

或

六、申請專利範圍

[F]通式(Ie)之化合物與通式(VIII)之化合物



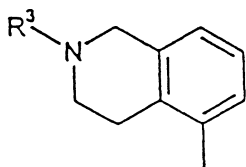
其中

 R^3 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義， R^{35} 代表釋離基，

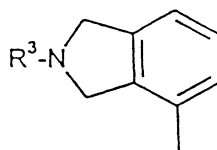
在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，得到通式(Ig)之化合物



其中

A、D、E、G、L 及 R^2 具有上述之定義，且 R^{40} 代表下式之基團

或



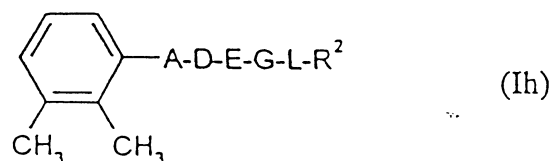
其中

 R^3 具有上述之定義，

或

[G]通式(Ih)之化合物

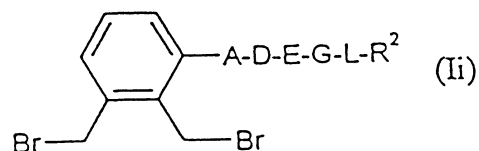
六、申請專利範圍



其中

A、D、E、G、L 及 R^2 具有上述之定義，

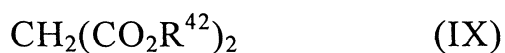
經由自由基溴化反應，例如用 N-溴代琥珀醯亞胺，在惰性溶劑中轉化成通式(Ii)之化合物



其中

A、D、E、G、L 及 R^2 具有上述之定義，

然後與通式(IX)或(X)之化合物

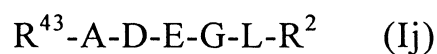


其中

R^{42} 代表 (C_1-C_6) -烷基，且

R^3 具有上述之定義，

在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，得到通式(Ij)之化合物

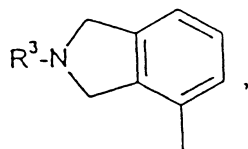


其中

六、申請專利範圍

A、D、E、G、L 及 R^2 具有上述之定義，且

R^{43} 代表



其中 R^{42} 及 R^3 具有上述之定義，

且若適當時，可根據習知的方法加入上述取代基及衍生化，

且如果 $D = -SO-$ 或 $-SO_2-$ ，從相對應的硫醚類 ($D=S$) 開始，可根據習知的方法進行氧化反應，

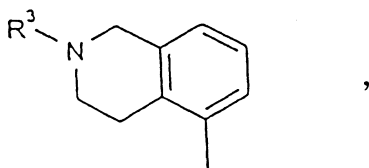
且在銨化合物之情形下，從相對應的胺類開始進行烷化反應。

8. 一種通式(II)之化合物

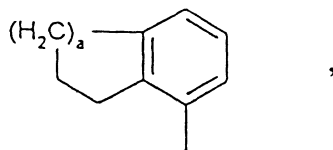


其中

R^1 代表下式基團



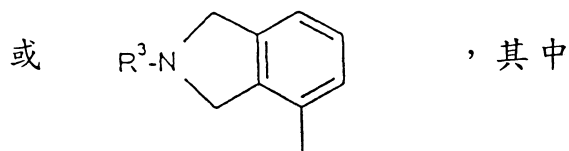
其中 R^3 代表氫或 (C_1-C_6) 烷基，



其中

六、申請專利範圍

a 代表數字 1，



R^3 代表(C₁-C₆)-烷基，

且其中所有上述環系統及基團根據申請專利範圍第 1 項視情況被取代，及

A、D、E、G 及 M 具有根據申請專利範圍第 1 及 7 項之定義。

9.根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中

R^1 、A、D、E 及 G 具有根據申請專利範圍第 5 項之定義，且

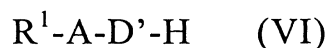
M 具有根據申請專利範圍第 7 項之定義，

但不包含 3-及 4-(萘-1-基氧基)酚。

10.一種製備根據申請專利範圍第 8 項之化合物的方法

其中

[A]通式(VI)化合物



其中

R^1 具有根據申請專利範圍第 8 項之定義，及

A 及 D'具有根據申請專利範圍第 7 項之定義，

與通式(XI)化合物



六、申請專利範圍

其中

E 及 G 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義，且

R^{44} 為釋離基，

在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，然後與習知的還原劑在惰性溶劑中反應或與胼水合物、Pd/C 反應，若適當時同時氫化(C-C)多重鍵，得到通式(IIa)化合物



其中

R^1 、A、D'、E 及 G 具有上述之定義，

或

[B]通式(IIb)化合物



其中

R^1 、A、D、E 及 G 具有上述之定義，與亞硝化劑反應，隨後溫熱，得到通式(IIc)化合物

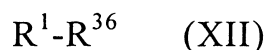


其中

R^1 、A、D、E 及 G 具有上述之定義，

或

[C]通式(XII)化合物



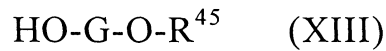
其中

R^1 具有上述之定義，且

六、申請專利範圍

R^{36} 代表釋離基，

與通式(XIII)化合物



其中

G 具有上述之定義，且

R^{45} 代表 (C_1-C_6) -烷基，

在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，且若適當時在銅(I/II)鹽存在下進行，在溫度範圍從 $0^{\circ}C$ 至 $200^{\circ}C$ ，及常壓下反應，得到通式(Ik)化合物



其中

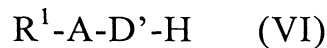
R^1 、G 及 R^{45} 具有上述之定義，

然後在酸存在下反應，得到通式(IIId)化合物



或

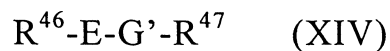
[D]通式(VI)化合物



其中

R^1 、A 及 D' 具有上述之定義，

與通式(XIV)化合物反應



其中

R^{46} 具有 R^{36} 之定義且與此相同或不同，

E 具有上述之定義，

六、申請專利範圍

G'代表苯基，其視情況經選自包含下列之取代基取代：

羥基、三氟甲基、羧基、鹵素、(C₁-C₆)烷基、羥(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基、式-CO-O-(CH₂)_d-NR¹⁰R¹¹之基，其中 d 代表數目 1、2、3 或 4，R¹⁰及 R¹¹相同或相異而各獨立代表(C₁-C₆)烷基，及

式-(CH₂)_e-(CO)_f-NR¹⁴R¹⁵，其中 e 及 f 相同或相異而代表數目 0 或 1，R¹⁴及 R¹⁵相同或相異而各獨立代表氫或(C₁-C₆)烷基，或 R¹⁴及 R¹⁵與氮原子一起形成可經(C₁-C₆)烷基取代之六氫吡啶基，或形成嗎福啉基；

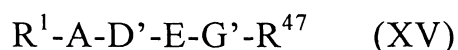
或代表萘基，

或代表可經(C₁-C₆)烷基、鹵素或萘氧基取代之吡啶基，

或代表嘧啶基，且

R⁴⁷代表鹵素，

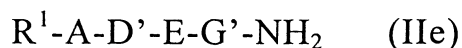
得到通式(XV)化合物



其中

R¹、A、D'、E、G'及 R⁴⁷具有上述之定義，

在惰性溶劑中反應，若適當時在鹼存在下進行，然後在液態氨中用胺基鉀轉化成通式(IIe)的相對應自由態胺

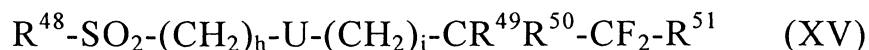


其中

R¹、A、D'、E 及 G'具有上述之定義。

六、申請專利範圍

11. 一種通式(XV)之化合物



其中

R^{48} 為鹵素，

U 為氧或一個單鍵，

R^{49} 及 R^{50} 為相同或不同且代表 H、F、Cl 或 CF_3 ，

R^{51} 為 H、F、Cl 或 Br，

h 為 1 或 2 之數字，

i 為 0 或 1 之數字，

但不包括化合物其中

U 為一個單鍵，

R^{49} 及 R^{50} 為相同且代表 H 或 F，且

R^{51} 代表 F，

且不包括化合物其中

U 為氧，

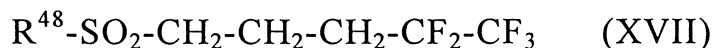
R^{49} 或 R^{50} 代表 Cl，且

i 代表 0。

12. 一種通式(XVI)及(XVII)之化合物



或



其中

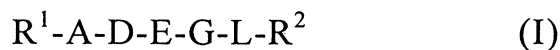
R^{48} 為鹵素。

13. 根據申請專利範圍第 11 或 12 項之化合物，其中 R^{48} 為

六、申請專利範圍

氣。

14. 一種用於預防及／或治療神經變性疾病之醫藥組成物，其含至少一種根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物作為活性成份，並摻混至少一種藥學上可耐受且必須是無毒的載劑或賦形劑。
15. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其係用於製造供預防及／或治療神經變性疾病之藥劑。
16. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其係用於製造供預防及／或治療大腦局部缺血及顱與大腦創傷之藥劑。
17. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其係用於製造供治療疼痛、嘔吐、噁心、青光眼、氣喘、厭食症、驚厥、風濕病、鎮靜及移動性病症之藥劑。
18. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其係用於製造供治療人類及動物細菌或病毒感染、自發免疫性疾病、骨關節、骨及肌組織或內部及外部器官、中樞神經系統、感覺器官及血液系統的發炎或自發免疫性相關疾病之藥劑。
19. 一種用於預防及／或治療神經變性疾病之醫藥組成物，其包含作為活性成份之式(I)化合物

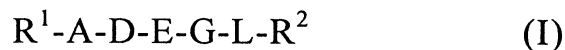


其中 R^1 為苯基，其根據申請專利範圍第 1 項針對環系統及基團所述者視情況被取代，及

六、申請專利範圍

A,D,E,G,L 及 R^2 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義。

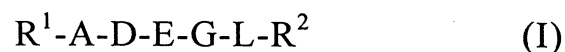
20. 一種用於預防及/或治療大腦局部缺血及顱與大腦創傷之醫藥組成物，其包含作為活性成份之式(I)化合物



其中 R^1 為苯基，其根據申請專利範圍第 1 項針對環系統及基團所述者視情況被取代，及

A,D,E,G,L 及 R^2 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義。

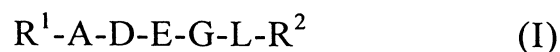
21. 一種用於治療疼痛、嘔吐、噁心、青光眼、氣喘、厭食症、驚厥、風濕病、鎮靜及移動性病症之醫藥組成物，其包含作為活性成份之式(I)化合物



其中 R^1 為苯基，其根據申請專利範圍第 1 項針對環系統及基團所述者視情況被取代，及

A,D,E,G,L 及 R^2 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義。

22. 一種用於治療人類及動物細菌或病毒感染、自發免疫性疾病、骨關節、骨及肌組織、或內部及外部器官、中樞神經系統、感覺器官及血液系統的發炎或自發免疫性相關疾病之醫藥組成物，其包含作為活性成份之式(I)化合物



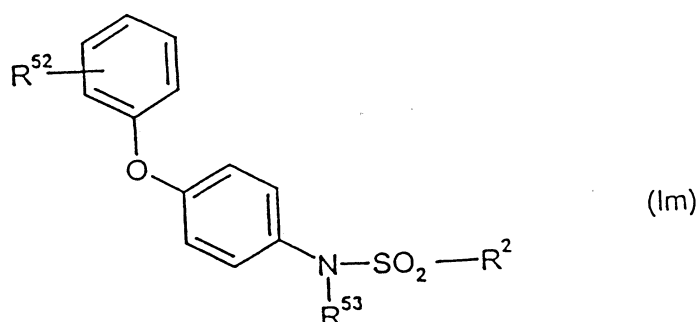
其中 R^1 為苯基，其根據申請專利範圍第 1 項針對環系

六、申請專利範圍

統及基團所述者視情況被取代，及

A,D,E,G,L 及 R^2 具有根據申請專利範圍第 1 項之定義。

23. 一種通式(Im)化合物



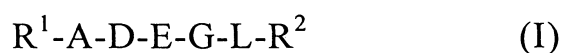
其中 R^2 、 R^{52} 及 R^{53} 具有下表所述之定義

實例	R^{52}	R^{53}	R^2
9	2,3-二甲基	H	正丁基
42	2,3-二甲基	H	苄基
143	3-CO ₂ 甲基	H	正丁基
144	2-苯基	H	正丁基
145	4-第三丁基	H	正丁基
146	4-第三丁基	H	正丁基
147	2-苯基	H	苄基
148	3-CO ₂ 甲基	H	苄基
149	3-異丙基	H	苄基
150	2,4,6-三甲基	H	正丁基
151	2,4,6-三甲基	H	苄基
152	2-CO ₂ 甲基	H	正丁基
153	2-CO ₂ 甲基	H	苄基
154	3-異丙基	H	正丁基

六、申請專利範圍

155	3-甲基	H	正丁基
156	3-甲基	H	苺基
157	2,6-二甲基	H	正丁基
158	2,6-二甲基	H	苺基
159	3-苯基	H	苺基
160	3-苯基	H	正丁基
161	3-第三丁基	H	苺基
162	3-第三丁基	H	正丁基
163	3-第三丁基	H	苺基
164	2-第三丁基	H	正丁基
168	2-甲基	H	正丁基
169	2-異丙基	H	正丁基
170	2,6-二異丙基	H	正丁基
218	2-甲基	H	苺基
219	2-異丙基	H	苺基
220	2,6-二異丙基	H	苺基
221	2-(嗎福啉-1-基)	H	正丁基
222	2-(嗎福啉-1-基)	H	苺基
296	2,3-二甲基	H	正戊基
297	2,3-二甲基	正戊基-SO ₂ -	正戊基；或
298	2,3-(CH ₂ Br) ₂	正戊基-SO ₂ -	正戊基

24.一種用於治療疼痛、嘔吐、噁心、青光眼、厭食症、驚厥、鎮靜、移動性病徵、細菌或病毒感染之醫藥組成物，其包含作為活性成份之式(I)化合物



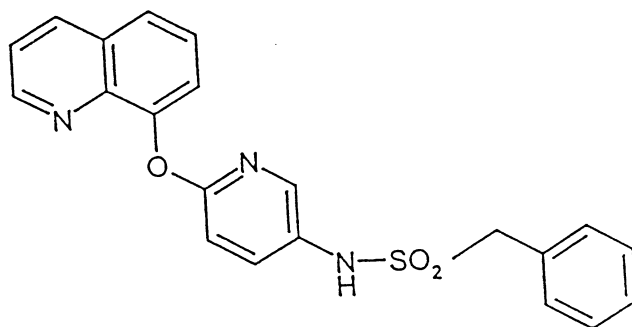
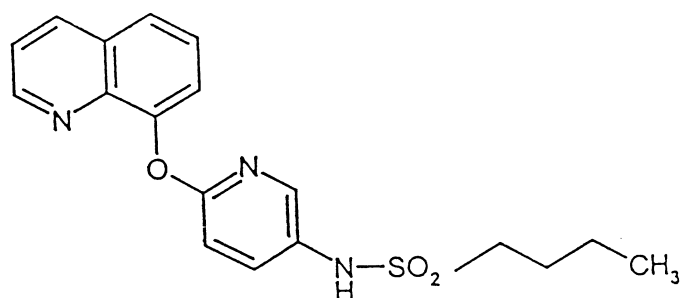
其中 R¹ 為喹啉基，其根據申請專利範圍第 1 項針對環系統及基團所述者視情況被取代，及

A,D,E,G,L 及 R² 具有根據申請專利範圍第 1 項之定

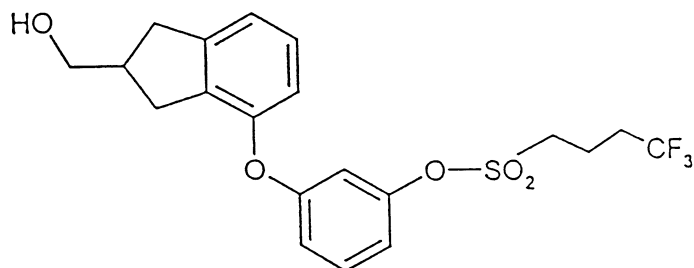
六、申請專利範圍

義。

25.一種下式化合物



26.一種根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其為



27.根據申請專利範圍第 26 項之化合物的(-)-鏡像異構物。

六、申請專利範圍

- 28.根據申請專利範圍第 26 或 27 項之化合物，其係用作治療人類及動物之藥劑。
- 29.根據申請專利範圍第 26 或 27 項之化合物，其係用於製造供預防及/或治療大腦局部缺血及顱與大腦創傷之藥劑。
- 30.一種用於預防及/或治療大腦局部缺血及顱與大腦創傷之醫藥組成物，其包含作為活性成份之根據申請專利範圍第 26 或 27 項之化合物，其與至少一種醫藥上可容許、基本上無毒性之載劑或賦形劑混合在一起。