

# 公告本

219931

219931

申請日期	81. 5. 7
案 號	81103554
類 別	C07C 31/40, 31/36, C07D 207/225, 207/13, C07D 307/16, 307/38 A4 207/56, 31/32, 31/34, 31/36, 31/38, 31/40, 31/42, 31/44, 31/46, 31/48, 31/50, 31/52, 31/54, 31/56, 31/58, 31/60, 31/62, 31/64, 31/66, 31/68, 31/70, 31/72, 31/74, 31/76, 31/78, 31/80, 31/82, 31/84, 31/86, 31/88, 31/90, 31/92, 31/94, 31/96, 31/98, 31/100, 31/102, 31/104, 31/106, 31/108, 31/110, 31/112, 31/114, 31/116, 31/118, 31/120, 31/122, 31/124, 31/126, 31/128, 31/130, 31/132, 31/134, 31/136, 31/138, 31/140, 31/142, 31/144, 31/146, 31/148, 31/150, 31/152, 31/154, 31/156, 31/158, 31/160, 31/162, 31/164, 31/166, 31/168, 31/170, 31/172, 31/174, 31/176, 31/178, 31/180, 31/182, 31/184, 31/186, 31/188, 31/190, 31/192, 31/194, 31/196, 31/198, 31/200, 31/202, 31/204, 31/206, 31/208, 31/210, 31/212, 31/214, 31/216, 31/218, 31/220, 31/222, 31/224, 31/226, 31/228, 31/230, 31/232, 31/234, 31/236, 31/238, 31/240, 31/242, 31/244, 31/246, 31/248, 31/250, 31/252, 31/254, 31/256, 31/258, 31/260, 31/262, 31/264, 31/266, 31/268, 31/270, 31/272, 31/274, 31/276, 31/278, 31/280, 31/282, 31/284, 31/286, 31/288, 31/290, 31/292, 31/294, 31/296, 31/298, 31/300, 31/302, 31/304, 31/306, 31/308, 31/310, 31/312, 31/314, 31/316, 31/318, 31/320, 31/322, 31/324, 31/326, 31/328, 31/330, 31/332, 31/334, 31/336, 31/338, 31/340, 31/342, 31/344, 31/346, 31/348, 31/350, 31/352, 31/354, 31/356, 31/358, 31/360, 31/362, 31/364, 31/366, 31/368, 31/370, 31/372, 31/374, 31/376, 31/378, 31/380, 31/382, 31/384, 31/386, 31/388, 31/390, 31/392, 31/394, 31/396, 31/398, 31/400, 31/402, 31/404, 31/406, 31/408, 31/410, 31/412, 31/414, 31/416, 31/418, 31/420, 31/422, 31/424, 31/426, 31/428, 31/430, 31/432, 31/434, 31/436, 31/438, 31/440, 31/442, 31/444, 31/446, 31/448, 31/450, 31/452, 31/454, 31/456, 31/458, 31/460, 31/462, 31/464, 31/466, 31/468, 31/470, 31/472, 31/474, 31/476, 31/478, 31/480, 31/482, 31/484, 31/486, 31/488, 31/490, 31/492, 31/494, 31/496, 31/498, 31/500, 31/502, 31/504, 31/506, 31/508, 31/510, 31/512, 31/514, 31/516, 31/518, 31/520, 31/522, 31/524, 31/526, 31/528, 31/530, 31/532, 31/534, 31/536, 31/538, 31/540, 31/542, 31/544, 31/546, 31/548, 31/550, 31/552, 31/554, 31/556, 31/558, 31/560, 31/562, 31/564, 31/566, 31/568, 31/570, 31/572, 31/574, 31/576, 31/578, 31/580, 31/582, 31/584, 31/586, 31/588, 31/590, 31/592, 31/594, 31/596, 31/598, 31/600, 31/602, 31/604, 31/606, 31/608, 31/610, 31/612, 31/614, 31/616, 31/618, 31/620, 31/622, 31/624, 31/626, 31/628, 31/630, 31/632, 31/634, 31/636, 31/638, 31/640, 31/642, 31/644, 31/646, 31/648, 31/650, 31/652, 31/654, 31/656, 31/658, 31/660, 31/662, 31/664, 31/666, 31/668, 31/670, 31/672, 31/674, 31/676, 31/678, 31/680, 31/682, 31/684, 31/686, 31/688, 31/690, 31/692, 31/694, 31/696, 31/698, 31/700, 31/702, 31/704, 31/706, 31/708, 31/710, 31/712, 31/714, 31/716, 31/718, 31/720, 31/722, 31/724, 31/726, 31/728, 31/730, 31/732, 31/734, 31/736, 31/738, 31/740, 31/742, 31/744, 31/746, 31/748, 31/750, 31/752, 31/754, 31/756, 31/758, 31/760, 31/762, 31/764, 31/766, 31/768, 31/770, 31/772, 31/774, 31/776, 31/778, 31/780, 31/782, 31/784, 31/786, 31/788, 31/790, 31/792, 31/794, 31/796, 31/798, 31/800, 31/802, 31/804, 31/806, 31/808, 31/810, 31/812, 31/814, 31/816, 31/818, 31/820, 31/822, 31/824, 31/826, 31/828, 31/830, 31/832, 31/834, 31/836, 31/838, 31/840, 31/842, 31/844, 31/846, 31/848, 31/850, 31/852, 31/854, 31/856, 31/858, 31/860, 31/862, 31/864, 31/866, 31/868, 31/870, 31/872, 31/874, 31/876, 31/878, 31/880, 31/882, 31/884, 31/886, 31/888, 31/890, 31/892, 31/894, 31/896, 31/898, 31/900, 31/902, 31/904, 31/906, 31/908, 31/910, 31/912, 31/914, 31/916, 31/918, 31/920, 31/922, 31/924, 31/926, 31/928, 31/930, 31/932, 31/934, 31/936, 31/938, 31/940, 31/942, 31/944, 31/946, 31/948, 31/950, 31/952, 31/954, 31/956, 31/958, 31/960, 31/962, 31/964, 31/966, 31/968, 31/970, 31/972, 31/974, 31/976, 31/978, 31/980, 31/982, 31/984, 31/986, 31/988, 31/990, 31/992, 31/994, 31/996, 31/998, 31/1000

(以上各欄由本局填註)

## 發明 專利 說明書

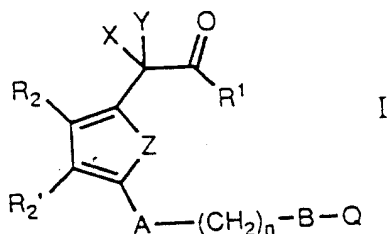
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中 文	經取代的羧酸衍生物
	英 文	SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES
二、發明 人	姓 名	1. 羅伯·威廉·古瑞 2. 約翰·古佛耶·姆林二世 3. 古伊·菲利普·希索 4. 艾倫·約翰·希吉斯 5. 洛那德·安德魯·雷馬尤 6. 大衛·法蘭西斯·肯臣斯基 7. 理查·威特曼·基斯泰德 8. 傑佛生·瑞特·泰里
	籍 貫 (國籍)	1. 2. 5. 6. 7. 8. 美國 3. 4. 英國
	住、居所	1. 美國紐澤西州山得布魯克市亞伯塔路102號 2. 美國紐澤西州哈索市葛夫坡路519號 3. 美國紐澤西州莫瑞斯頓市懷特斯普大道52號 4. 美國紐澤西州阿普莫克雷爾市威雷斯里路24號 5. 美國紐澤西州北克德威爾市史普魯路18號 6. 美國賓州米佛德市RR1郵箱3321號 7. 美國紐澤西州北克德威爾市威洛布魯克路30號 8. 美國紐澤西州北克德威爾市長榮路19號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司
	籍 貫 (國籍)	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代表人 姓 名	1. 彼得·尤瑞其 2. 菲杜林·克勞士納

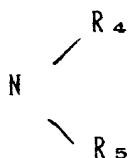
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

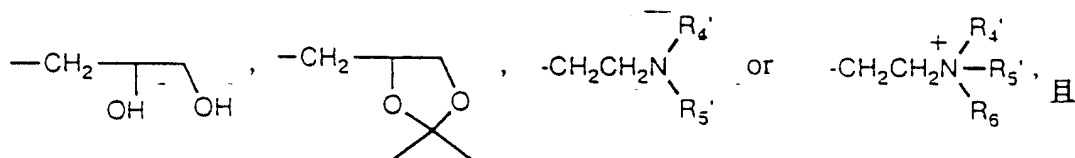
本發明係有關如下通式化合物



其中 R<sub>1</sub> 為羥基，OR<sub>3</sub> 或



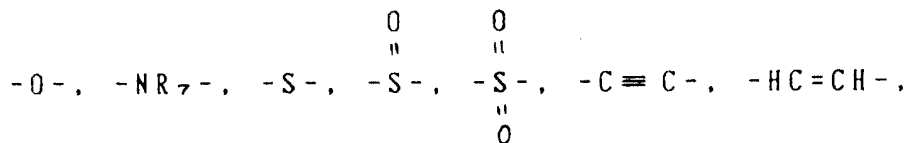
，其中 R<sub>4</sub> 與 R<sub>5</sub> 中一者為氫，低烷基或羥基 - 低烷基，另一者則為氫，羥基，低烷基或低烷氧基，且其中 R<sub>3</sub> 為 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>H，



式中 R<sub>4</sub>'，R<sub>5</sub>' 與 R<sub>6</sub> 分別為氫，低烷基或羥基 - 低烷基，且其中 m 為一個 1 至 4 之整數；

R<sub>2</sub> 與 R<sub>2</sub>' 分別為氫，低烷基，芳基，芳基 - 低烷基，低烷氧基，羥基，胺基，低烷胺基，二 - 低烷胺基，氫基，鹵素，氫硫基，低烷硫基，低烷亞磺基，低烷磺基，三鹵 - 低烷基，鹽基或硝基；

A 為一個鍵結，

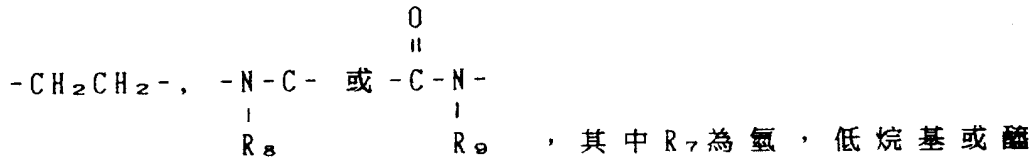


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

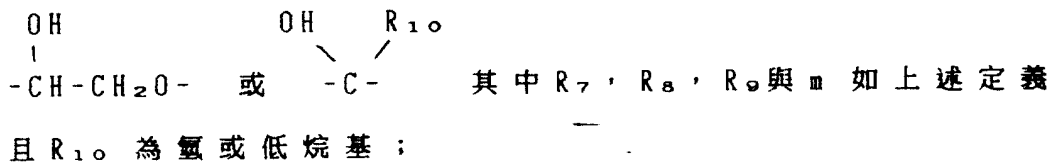
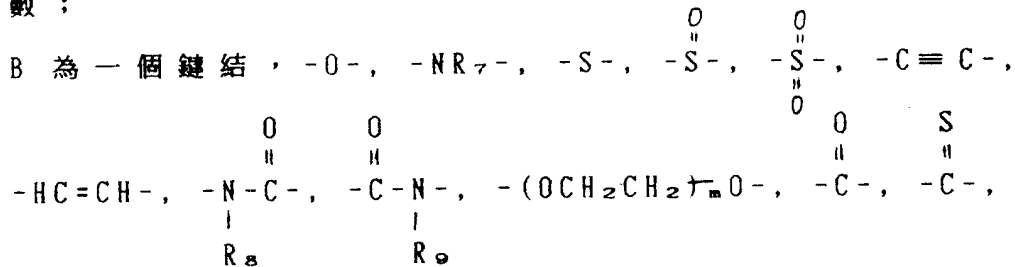
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (2)



其中  $\text{R}_7$  為氫，低烷基或鹼基，且  $\text{R}_a$  與  $\text{R}_b$  分別為氫或低烷基； $n$  為一個 0 至 10 之整數；



Z 為  $-\text{O}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{CR}_2=\text{CR}_2'$ ， $-\text{N}=\text{CR}_2-$ ， $-\text{CR}_2=\text{N}-$  或  $>\text{N}-\text{R}_{11}$  其中  $\text{R}_{11}$  為氫或低烷基；

X 與 Y 共同形成  $\text{O}=\text{}$ ， $\text{S}=\text{}$ ，脛亞胺基，烷氧亞胺基，烯氧亞胺基，芳烷氧亞胺基，亞聯胺基，單低烷基亞聯胺基，二低烷基亞聯胺基或亞脲胺基，或當 X 與 Y 各自獨立，其中一者為鹵素時，另一者為氫，鹵素，低烷基或芳基低烷基；或當 X 與 Y 中一者為胺基，低烷胺基或二低烷胺基時，另一者為氫，低烷基或芳基低烷基；或當 X 與 Y 中一者為羥基，烷氧基或芳基低烷氧基時，另一者為氫，羥基，低烷基，低烷氧基或芳基低烷氧基；Q 為環烷基，芳基或雜環系自由基；若當 A 為氧 (O) 且 B 為一個鍵結，硫 (S)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (3)

或氧(O)時，n為2-10；且當適當時，可呈對映異構物，消旋物，非對映異構物或其混合物或幾何異構物或其混合物形式，且當存在一個鹼性或酸性基團時，可呈其製藥上可接受之鹽類形式。

此等化合物可抑制酵素肉毒鹼鹼基轉化酶1(CAT-1)，且因此適用於預防缺血組織受損，且可限制梗塞範圍，改善心臟功能，並預防心肌梗塞期間或之後出現心律不整。

本發明之目的為式I化合物及其製藥上可接受之鹽類與其作為醫療活性物質之用法，此等化合物之製法，含此等化合物之藥物及此等藥物之製法，與式I化合物及其製藥上可接受之鹽類於控制或預防疾病或於改善健康上之用法，尤指其於控制或預防缺血組織受損及心肌梗塞期間或之後之心律不整上之用法。

本說明文中所使用一般名詞之下列定義不論出現在單獨用字或組合用字中均適用。

本文所使用之“烷基”一詞係指含有1至16個碳原子，最好1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基，例如：甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，三級丁基，新戊基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，十三烷基，十四烷基，十五烷基，十六烷基，等等。  
“低烷基”一詞係指含1至7個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基。“輕烷基”一詞中之烷基係如上述。“烷氧基”一詞係指一種烷基醚基團，其中該烷基係如上述，例如：甲氧基，乙氧基，丙氧基，戊氧基，己氧基，庚氧基，辛

## 五、發明說明 (4)

氧基，壬氧基，癸氧基，十一烷氧基，十三烷氧基，十四  
 烷氧基，十六烷氧基，等等。“低烷氧基”一詞係指其中  
 該烷基含有1至7個碳原子之烷基醚基團。“羥烷氧基”  
 一詞中之烷氧基係如上述。“烷氧烷基”一詞中之烷氧基  
 與烷基係如上述。“低烷硫基”一詞係指一種低烷硫醚基  
 團，其中該低烷基係如上述，例如：甲硫基，乙硫基，異  
 丙硫基，丙硫基，丁硫基，戊硫基，庚硫基，等等。“烯  
 基”一詞係指含2至12個碳原子，最好含2至6個碳原子  
 之直鏈或分支之烯烴，例如：乙烯基，烯丙基，丁烯基，  
 戊烯基，壬烯基，十二烯基，等等。“烯氧基”一詞係指  
 一種烯醚基團，其中該烯基如上述，例如：烯丙氧基，戊  
 烯氧基，辛烯氧基，等等。“芳基”一詞最好代表一種單  
 環系，二環系或三環系芳香烴自由基，例如：苯基，萘基  
 ，1,1'-二苯基，蒽基，菲基，5,6,7,8-四氫-1-萘基，  
 5,6,7,8-四氫-2-萘基，1,2,3,4-四氫-1-萘基，1,2,  
 3,4-四氫-2-萘基，等等，該等自由基可未經取代或分別  
 經一次，二次或三次取代，此等取代基係選自：烷基，烷  
 氧基，鹵氧基，鹵素，鹵氧烷基，烷氧烷基，芳烷基，芳  
 烷氧基，芳氧烷基，芳氧烷氧基，烷氧烷氧基，羥基，羥  
 烷基，羥烷氧基，胺基，低烷胺基或二-低烷胺基，氰基  
 ，硝基，氫硫基，烷硫基，烷亞磺基，烷磺基，三鹵  
 烷基，胺磺基，N-烷胺磺基，N,N-二烷胺磺基，羧  
 基，烷草基（係如式 $R_{1,2}O-C(O)-C(O)-$ 其中 $R_{1,2}$ 為如  
 上述之烷基），苯基或分別經選自：低烷基，低烷氧基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
 訂  
 線

## 五、發明說明 (5)

鹵素與三氟甲基等自由基一次，二次或三次取代之苯基等自由基。此類芳基自由基實例為未經取代之苯基，萘基或1,1'-二苯基，或分別經選自：鹵素，烷基，烷氧基，醃氧烷基，苯基與經取代之苯基，及三鹵烷基等自由基一次，二次或三次取代。“芳氧基”一詞係指一種未經取代或經取代之芳香烴醚，其中該芳基如上述定義。“芳烷基”，“芳烷氧基”，“芳氧烷基”及“芳氧烷氧基”一詞中之芳基，芳氧基，烷基與烷氧基係如上述。“鹵素”一詞係指四種鹵素：溴，氯，氟與碘。

“醃基”一詞係指衍生自含1至7個碳原子之脂系羧酸之“烷醃基”，例如：甲醃基，乙醃基，丙醃基，等等；或指一種衍生自芳香系羧酸之“芳醃基”，如：苯甲醃基，等等。“醃氧基”一詞係指衍生自含1至7個碳原子之脂系羧酸之“烷醃氧基”，例如：甲醃氧基，乙醃氧基，丙醃氧基，等等。“醃氧烷基”一詞中之醃氧基與烷基係如上述。“環烷基”一詞係指一種含3至10個碳原子之環系自由基，例如：環丙基，環丁基，環己基，環庚基，環辛基，金剛烷基，等等。“雜環系自由基”一詞係指含有一個或多個選自：氮，氧或硫之雜原子之5-，6-或7-員單環系雜環或二環或三環系雜環自由基，該等自由基可未經取代或分別經選自下列之一個或多個基團取代：烷基，烷氧基，醃氧基，鹵素，醃氧烷基，烷氧烷基，芳烷基，芳烷氧基，芳氧烷基，芳氧烷氧基，烷氧烷氧基，羥基，羥烷基，羥烷氧基，胺基，低烷胺基或二-低烷胺基，氰基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

五、發明說明 (6)

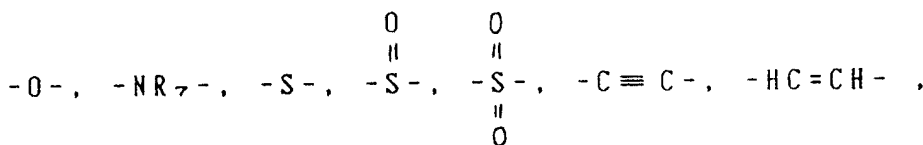
，硝基，氫硫基，烷硫基，烷亞磺基，烷磺基，三鹵  
 烷基，胺磺基，N-烷胺磺基，N,N-二烷胺磺基，羧  
 基，烷草基 (係如式  $R_{12}O-C(O)-C(O)-$ ，其中  $R_{12}$  為  
 如上述之烷基)，苯基或分別經選自：低烷基，低烷氧基  
 ，鹵素與三氟甲基等等自由基一次，二次或三次取代之苯  
 基。此等雜環系自由基之實例為吡啶基，噻啶基，咪唑  
 基，六氫吡啶基，嗎啉基，噻吩基，呋喃基，噻啉基，異  
 噻啉基，苯并噻吩基，吡啶基，苯并呋喃基，吡啶基，色  
 滿基，異色滿基，色烯基，異色烯基，萘噻吩基，吩噻  
 基，氧雜蒽基，等等。

一類特殊之式 I 化合物為式中， $R_4$  與  $R_5$  中一者為氫，低  
 烷基或經基低烷基，且另一者為氫或低烷基，X 與 Y 共同  
 形成  $O=$ ， $S=$ ，或 X 與 Y 分別獨立，當其中一者為鹵素時，  
 另一者為氫，鹵素，低烷基或芳基低烷基；或當 X 與 Y 中  
 一者為胺基，低烷胺基或二-低烷胺基時，另一者為氫，  
 低烷基或芳基低烷基；或當 X 與 Y 中一者為經基，烷氧基  
 或芳基低烷氧基時，另一者為氫，經基，低烷基，低烷氧  
 基或芳基低烷氧基；且其餘代號均如上述。

一類較佳式 I 化合物為式中， $R_1$  如上述定義；

$R_2$  與  $R_2'$  分別為氫，低烷基，芳基，低烷氧基，經基，  
 鹵素，醯基或硝基；

A 為一個鍵結，

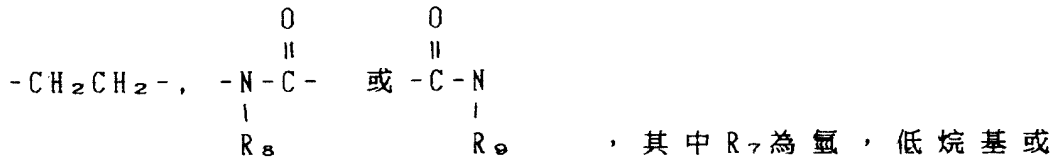


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

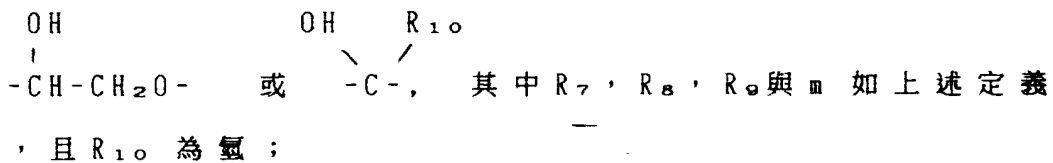
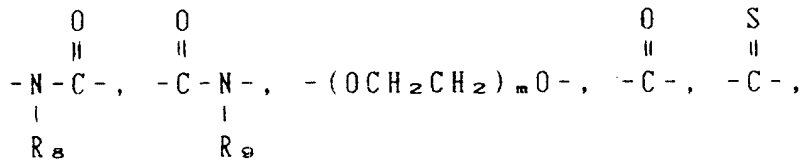
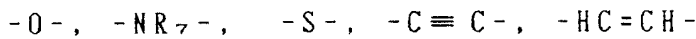
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (7)

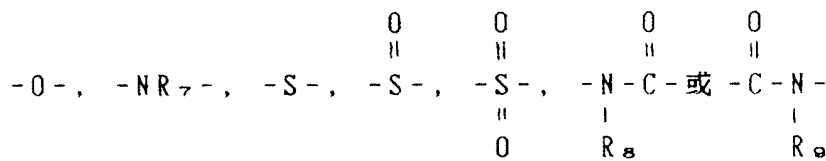


鹵基且  $\text{R}_8$  與  $\text{R}_9$  分別為氫或低烷基;

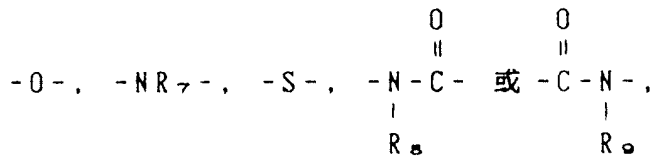
B 為一個鍵結,



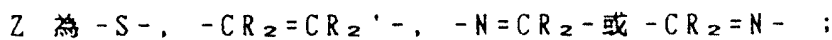
$n$  為一個 1 至 6 之整數，當 A 為一個鍵結或如下列一個基團：



且 B 為一個鍵結或如下列一個基團時：



則  $n$  不為整數 1 ；



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (8)

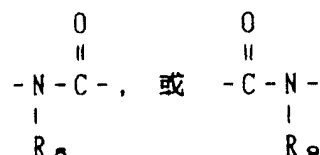
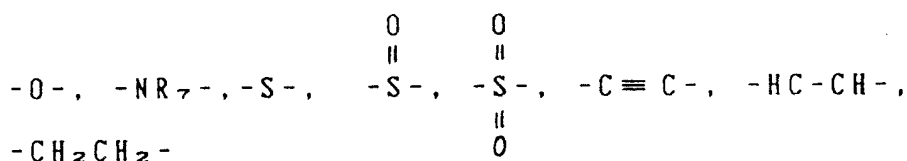
X 與 Y 共同形成 O=, 羥亞胺基, 烷氧亞胺基, 烯氧亞胺基, 芳烷氧亞胺基, 亞聯胺基, 單低烷基亞聯胺基, 二低烷基亞聯胺基或亞脲胺基, 或 X 與 Y 分別獨立, 當其中一者為鹵素時, 另一者為氫或鹵素; 或當 X 與 Y 中一者為胺基時, 另一者為氫; 或當 X 與 Y 中一者為羥基或烷氧基時, 另一者為氫或羥基;

Q 為環烷基, 芳基或雜環系自由基, 例如: 苯基, 環己基, 環辛基, 吡啶基, 金剛烷基, 1,1'-二苯基, 蒽基, 菲基, 萘基, 5,6,7,8-四氫-1-萘基, 5,6,7,8-四氫-2-萘基, 1,2,3,4-四氫-1-萘基, 1,2,3,4-四氫-2-萘基, 嘔啉基或異嘔啉基, 該等自由基可經下列一個或多個基團取代: 烷基, 烷氧基, 鹼氧基, 鹵素, 鹼氧烷基, 烷氧烷基, 芳氧烷基, 羥基, 羥烷基, 羥烷氧基, 苯基, 三鹵烷基, 胺磺鹼基, 羧基或烷草鹼基。

一類更佳之式 I 化合物為式中,  $R_1$  如上述定義;

$R_2$  與  $R_2'$  分別為氫, 低烷基, 低烷氧基, 羥基或鹵素;

A 為一個鍵結;



其中  $R_7$  為氫或低烷基, 且  $R_8$  與  $R_9$  為氫;

B 為一個鍵結;

五、發明說明 ( 9 )

-O-, -S-, -C≡C-, -HC=CH,

$\begin{matrix} O \\ || \\ -N-C- \\ | \\ R_a \end{matrix}$ ,  $-(OCH_2CH_2)_m-O-$  或  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \\ | \\ R_a \end{matrix}$ ,  
其中 m 為 1 或 2, 且 R<sub>a</sub> 為氫;

n 為一個 1 至 6 之整數, 當 A 為一個鍵結或一個下列基

團:  
 $-O-$ ,  $-NR_7-$ ,  $-S-$ ,  $\begin{matrix} O \\ || \\ -S- \\ || \\ O \end{matrix}$ ,  $\begin{matrix} O \\ || \\ -N-C- \\ | \\ R_a \end{matrix}$ , 或  $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-N- \\ | \\ R_b \end{matrix}$ ,

且 B 為一個鍵結或一個下列基團時:

$-O-$ ,  $-S-$  或  $\begin{matrix} O \\ || \\ -N-C- \\ | \\ R_a \end{matrix}$

則 n 不為整數 1;

Z 為  $-S-$ , 或  $-CR_2=CR_2'-$ ,

X 與 Y 共同形成 O=, 羥亞胺基, 烷氧亞胺基或烯氧亞胺基, 或 X 與 Y 分別獨立, 當其中一者為鹵素時, 另一者為鹵素; 或當 X 與 Y 中一者為胺基時, 另一者為氫; 或當 X 與 Y 中一者為羥基時, 另一者為氫或羥基;

Q 為苯基, 環己基, 環辛基, 吡啶基, 金剛烷基, 1,1'-二苯基, 蒽基, 菲基, 萘基, 5,6,7,8-四氫-1-萘基, 5,6,7,8-四氫-2-萘基, 1,2,3,4-四氫-1-萘基, 1,2,3,4-四氫-2-萘基, 嘧啶基或異嘧啶基, 該等自由基可經下列一個或多個基團取代: 烷基, 烷氧基, 醯氧基, 鹵素, 醯氧烷基, 烷氧烷基, 芳氧烷基, 羥基, 羥烷基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

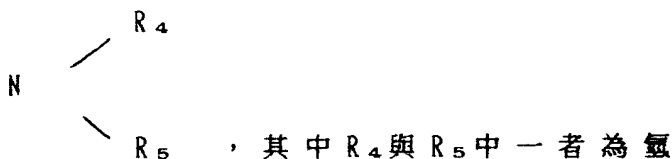
· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (10)

， 經 烷 氧 基 ， 苯 基 ， 三 鹵 烷 基 ， 胺 磺 醯 基 ， 羧 胺 基 或 烷 草 醯 基 。

亦 更 佳 之 一 類 式 I 化 合 物 為 式 中 ，  $R_1$  為 經 基 或

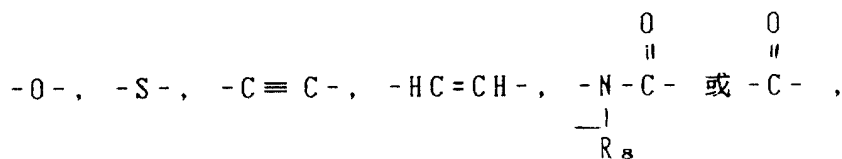


， 低 烷 基 或 經 基 低 烷 基 ， 且 另 一 者 為 經 基 ；

$R_2$  與  $R_2'$  為 氫 ；

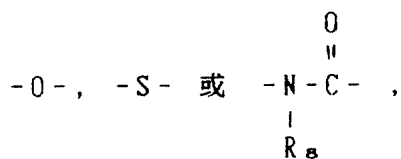
A 為  $-O-$  ，  $-NR_7-$  或  $-S-$  ， 其 中  $R_7$  為 氫 ；

B 為 一 個 鍵 結 ，



其 中  $R_8$  為 氫 ；

$n$  為 一 個 1 至 4 之 整 數 ， 當 B 為 一 個 鍵 結 或 下 列 一 個 基 團 時 ；



則  $n$  不 為 整 數 1 ；

Z 為  $-S-$  或  $-CR_2=CR_2'-$  ；

X 與 Y 共 同 形 成  $O=$  ， 經 亞 胺 基 ， 烷 氧 亞 胺 基 或 烯 氧 亞 胺 基 ， 或 X 與 Y 分 別 獨 立 ， 當 其 中 一 者 為 氟 時 ， 另 一 者 為 氟 ； 或 當 X 與 Y 中 一 者 為 胺 基 時 ， 另 一 者 為 氫 ； 或 當 X 與 Y 中 一 者 為 經 基 時 ， 另 一 者 為 經 基 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (11)

Q 為苯基，環己基，環辛基，金剛烷基，萸基，菲基，萘基，5,6,7,8-四氫-1-萘基，5,6,7,8-四氫-2-萘基，1,2,3,4-四氫-1-萘基，1,2,3,4-四氫-2-萘基，噁啉基或異噁啉基，該苯基或萘基可經下列一個或多個基團取代：低烷基，苯基，鹼氧基，鹼氧烷基或羥烷基。

較佳之式 I 化合物為：

(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]苯乙醯鹽酸鹽；

3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯己酸；

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 2-(二甲胺基)乙酯；

(E)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(1:1)嗎啉鹽；

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[[2-(2-萘硫基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[[2-(2-環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

N-羥基-N-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺；

(Z)- $\alpha$ -(羥亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噁吩

## 五、發明說明 (12)

乙酸；

5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸

；

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸；

(Z)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸；

消旋性-5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸 2,3-二羥基丙酯；

(S)- $\alpha$ -胺基-4-[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲氧基]乙氧基]苯乙酸；

(E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸

；

4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(2:1)水合物；及

4-[[4-(2-萘氧基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸。

其他本發明式 I 化合物之實例為：

4-[2-(6-羥基-2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[2-(8-羥基-2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

6-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代-3-吡啶乙酸；

4-[2-[2,4-二氧-6-[2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[2-[2,4-二甲基-6-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[2-[2-[[[(4-萘基)胺基]氧]甲基]苯氧基]-乙

(請先閱讀請背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (13)

氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

5-[2-[2-[[[(4-氟苯基) 巰基] 氧] 甲基] 苯氧基]-乙  
氧基]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸；及

5-[2-[2-[(甲氧巰基)-6-甲基] 苯氧基] 乙氧基]- $\alpha$ -  
氧代-2-噻吩乙酸。

其他本發明式 I 化合物之實例為：

(E)-4-[[3-(4-溴苯基)-2-丙烯基] 氧]- $\alpha$ -氧代-3-  
吡啶乙酸；

(E)-4-[[4-(4-氟苯基)-2-丁烯基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙  
酸；

(E)- $\alpha$ -氧代-4-[(3-苯基-2-丙烯基) 氧] 噻吩乙酸

；

(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸；

(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(苯氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸鹽酸  
鹽；

(S)- $\alpha$ -胺基- $\alpha$ -甲基-4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧  
]-苯乙酸；

(E)- $\alpha$ -氧代-5-[(3-苯基-2-丙烯基) 氧]-2-噻吩乙  
酸；

(E)-4-[[3-(1-萘基)-2-丙烯基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸

；

$\alpha$ -氧代-5-[4-(3-吡啶基) 丁氧基]-2-噻吩乙酸；

$\alpha$ -氧代-4-[2-(4-吡啶基) 乙氧基] 苯乙酸；

$\alpha$ -氧代-4-[[7-(苯氧基) 庚基] 氧] 苯乙酸；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (14)

- $\alpha$  - 氧代 - 4 - [[8 - (苯氧基) 辛基] 氧] 苯乙酸 ;  
 $\alpha$  - 氧代 - 5 - [[2 - (4 - 苯氧基) 乙基] 氧] - 2 - 咪喃乙  
 酸 ;  
 $\alpha$  - 氧代 - 4 - [[3 - (4 - 噁啉氧基) 丙基] 氧] 苯乙酸 ;  
 2 - [[4 - [[4 - (1 - 萘氧基) 丁基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙醯基  
 ] - 氧] - N, N, N - 三甲基乙烷銨碘化物 ;  
 5 - [3 - (2 - 萘氧基) 丙基] -  $\alpha$  - 氧代 - 2 - 噁吩乙酸 ;  
 4 - [[4 - (1 - 萘氧基) 丁基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸 ;  
 4 - [[2 - (2 - 氧苯氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸 ;  
 4 - [[2 - (2 - 氟苯氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 - 3 - 吡啶乙  
 酸 ;  
 4 - [[2 - (2 - 萘基) 乙基] 胺基] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸 ;  
 5 - [[2 - (2 - 萘氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 - 2 - 噁吩乙醯  
 胺 ;  
 4 - [[3 - (2 - 萘氧基) 丙基] 磺醯基] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸 ;  
 4 - [[3 - (2 - 萘硫基) 丙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸 ;  
 5 - [[2 - (3, 4, 5 - 三甲氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代  
 - 2 - 咪喃乙酸 ;  
 4 - [[2 - (6 - 甲氧基 - 2 - 萘氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 苯  
 乙酸 ;  
 4 - [[2 - (3 - 萘并 [2, 3 - b] 噁吩氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧  
 代 苯乙酸 ;  
 4 - [[2 - (7 - 異噁啉基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸 ;  
 4 - [[3 - (環己基) 丙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸 ;

. . . . .  
 (請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)  
 . . . . .

. . . . .  
 裝 . . . . .  
 訂 . . . . .  
 線 . . . . .  
 . . . . .

## 五、發明說明 (15)

- 4-[[3-(環辛氧基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-(羥甲基)苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸
- ；
- 4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)甲基]-6-甲  
苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-[4-(甲胺基磺醯基)苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧  
代苯乙酸；
- 4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)-2-萘氧基-乙  
基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-(2-二甲胺苯基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 5-[[4-(2-萘基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噁吩乙酸；
- 4-[[3-(4-氟苯基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-(4-硝基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-[2-(三氟甲基)苯基]丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙  
酸；
- 4-[[3-[4-(N,N-二甲基胺磺醯基)苯氧基]乙基]-氧]  
- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-[4-(N-乙基胺磺醯基)苯氧基]乙基]-氧]- $\alpha$ -  
氧代苯乙酸；
- $\alpha$ -氧代-4-[[4-(苯硫基)丁基]氧]苯乙酸；
- $\alpha$ -氧代-4-[[4-(2-噁啉基)丁基]氧]苯乙酸；
- 4-[[4-(3-氟苯氧基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[5-(4-氟苯氧基)戊基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-甲基-5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噁

. . . . . 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 (16)

吩乙酸；

5-[(苯甲基)氧]- $\alpha$ -氧代-2-咪喃乙酸；5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸

2-(二甲胺基)乙酯；

5-[[2-(3-咪唑氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩  
酸；5-[[2-(環辛氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸

；

5-[[3-(環庚氧基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸

鉀鹽；

 $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(3-甲苯氧基)乙基]氧]苯乙酸； $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(3-萘并[2,3-b]噻吩氧基)乙基]

-氧]苯乙酸；

 $\alpha, \alpha$ -二甲氧基-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸； $\alpha$ -氧代-4-[(3-苯基-2-丙炔基)氧]噻吩乙酸； $\alpha$ -氧代-4-[[2-(2-氧雜蒽基氧)乙基]氧]苯乙酸

(1:1) 二乙醇胺鹽；

 $\alpha$ -氧代-4-[[2-(4-三氟甲苯氧基)乙基]氧]-2-咪喃  
乙酸； $\alpha$ -氧代-4-[[6-(苯氧基)己基]氧]苯乙酸；4-[[2-(3-苯並[b]噻吩氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯  
乙酸；消旋性-5-[[2-(3-咪唑氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-  
噻吩乙酸 2,3-二羥基丙酯；.....  
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (17).

消旋性 - $\alpha$ -氯 - $\alpha$ -甲基 -4-[[2-(苯氧基) 乙基] 氧]-苯  
乙酸 ;

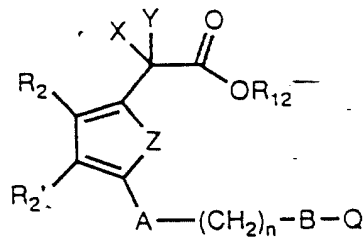
消旋性 - $\alpha$ -乙氧基 -4-[[2-(苯乙基) 氧] 苯乙酸 ;

消旋性 - $\alpha$ -氯代 -4-[[2-(1,2,3,4-四氫-2-萘氧基)-乙  
基] 氧] 苯乙酸 ;

等等。

根據本發明，式 I 化合物及其製藥上可接受之鹽類之製  
法包括：

(a) 製造式 I 化合物，式中  $R_1$  為羥基且其餘代號如上述，  
係使如下通式化合物進行皂化作用



Ia

式中 A, B, Q,  $R_2$ ,  $R_2'$ , X, Y, Z 與 n 如上述定義且  $R_{12}$   
為低烷基，或

(b) 製造式 I 化合物，式中  $R_1$  為  $OR_3$ ，且其餘代號如上述  
，係以一種如下通式之醇



式中  $R_3$  如上述，

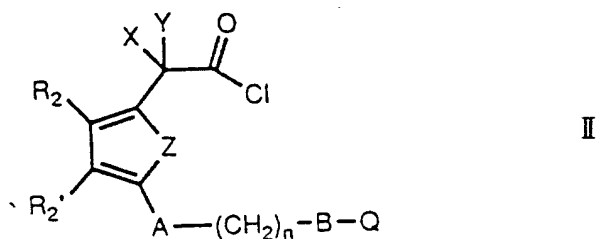
處理一種如下通式化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

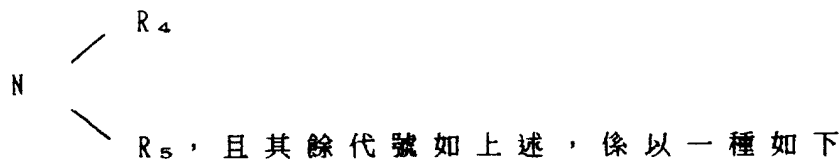
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (18)

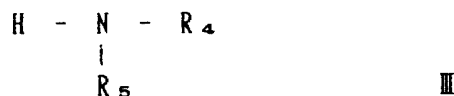


式中 A, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', X, Y, Z 與 n 如上述, 或

(c) 製造式 I 化合物, 式中 R<sub>1</sub> 為

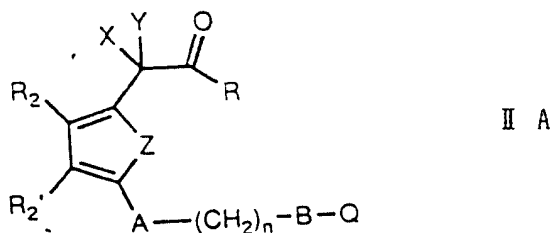


通式之胺



式中 R<sub>4</sub> 與 R<sub>5</sub> 如上述定義,

處理一種如下通式化合物



式中 A, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', X, Y, Z 與 n 如上述, 且 R 為氧  
或低烷氧基, 或

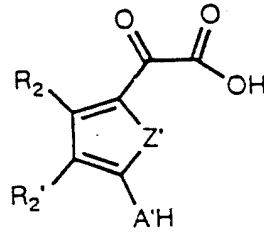
(d) 製造式 I 化合物, 式中 R<sub>1</sub> 為羥基, A 為 -O- 或 -S-,  
X 與 Y 共同形成 O=, 且 Z 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'-, 且其餘代號如上  
述, 係使一種如下通式化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

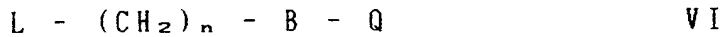
五、發明說明 (19)



VI

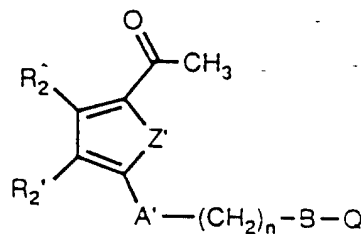
式中  $R_2$  與  $R_2'$  如上述，且  $A'$  為  $-O-$  或  $-S-$ ，且  $Z'$  為  $-CR_2=CR_2'-$ ，

與一種如下通式化合物反應



式  $B$ 、 $Q$  與  $n$  如上述，且  $L$  為一個脫離基，或

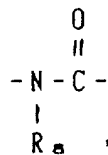
(e) 製造式 I 化合物，式中  $R_1$  為羥基， $A$  為  $-O-$ ，或  $-S-$ ， $X$  與  $Y$  基同形成  $O=$ ，且  $Z$  為  $-CR_2=CR_2'-$ ，且其餘代號如上述，係使一種如下通式化合物進行氧化作用



IX

其中  $A'$ 、 $B$ 、 $Q$ 、 $R_2'$ 、 $R_2$ 、 $Z'$  與  $n$  如上述，或

(f) 製造式 I 化合物，式中  $R_1$  為羥基， $A$  為



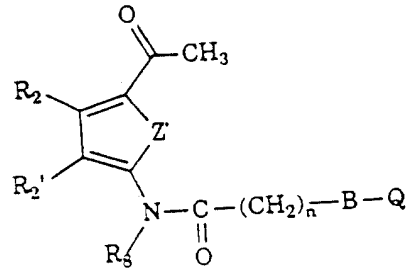
$R_a$ ， $X$  與  $Y$  共同形成  $O=$ ， $Z$  為  $-CR_2=CR_2'-$ ，且其餘代號如上述，係使一種如下通式化合物進行氧化作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

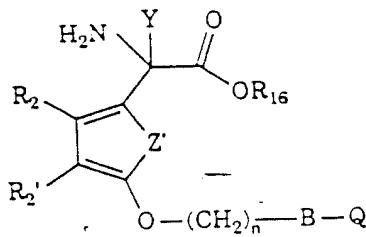
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (20)



XII

式中 R, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, Z' 與 n 如上述, 或  
 (8) 製造式 I 化合物, 式中 R<sub>1</sub> 為羥基, A 為 -O-, X 為胺基, 且 Z 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'-, 且其餘代號如上述, 係裂解如下通式化合物上之胺基酸 O-保護基團



IV

式中 B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', Y 與 n 如上述定義, 且 R<sub>16</sub> 為胺基酸 O-保護基團, 且若需要時,

(b) 使所得化合物轉化成一種製藥上可接受之鹽類。

上述各項製法之反應條件更詳述於下列反應圖 I, II, IV, V 與 XII。起始物質可依反應圖 I 至 XI 或依類似方式製備。式 III, IV, XV, XVI, XVII, 與 XX 化合物係已知化合物或可依已知化合物之類似方式製備

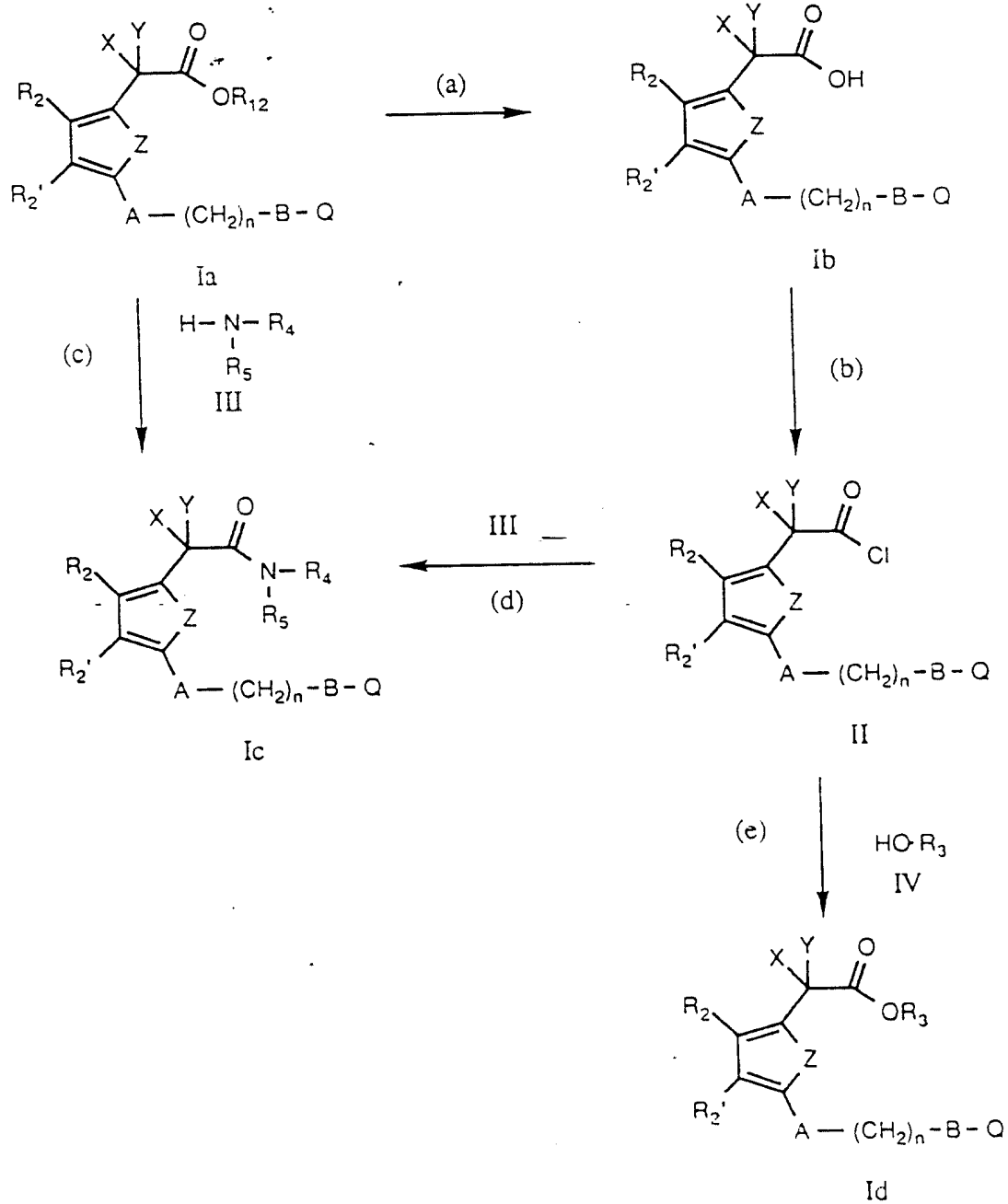
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (21)

反應圖 I



(請先閱讀請背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (2)

式中 A, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>12</sub>, X, Y, Z 與 n 如上述。

反應圖 I, 步驟 (a) 中, 使一種式 Ia 之酯 (係依下文所述方法製備, 且適當時包括其對映異構物, 非對映異構物或幾何異構物與 / 或其混合物) 與過量之鹼金屬氫氧化物於一種溶劑混合物中, 最好於甲醇 - 水或甲醇 - 四氫呋喃 - 水中, 在 0°C 至回流之溫度下反應。所形成之式 Ib 羧酸 (若適當時, 包括其對映異構物, 非對映異構物或幾何異構物及 / 或其混合物) 可利用習知方法如: 結晶法, 鹽類結晶法, 層析法, 等等單離。

步驟 (b) 中, 使一種式 Ib 化合物 (若適當時, 包括其對映異構物, 非對映異構物或幾何異構物與 / 或其混合物) 溶於一種可視需要含觸媒量二甲基甲醯胺之適當惰性溶劑中, 例如: 二氯甲烷或甲苯中, 並於 -80°C 至混合物之回流溫度下, 以一種形成羧酸鹵化物之試劑如: 草醯氯處理。所形成之式 II 羧酸鹵化物 (適當時包括其對映異構物, 非對映異構物或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知方法如: 蒸餾法, 結晶法, 等等單離, 但最合宜之方式為排除溶劑後, 式 II 粗產物本身即可用於接續之步驟中。

步驟 (c) 中, 使一種式 Ia 羧酸酯 (適當時包括其對映異構物, 非對映異構物或幾何異構物與 / 或其混合物) 與過量之式 III 胺, 視需要於一種溶劑混合物中, 最好於一種低烷醇 - 四氫呋喃, 如: 甲醇 - 四氫呋喃中, 於室溫至混合物之回流溫度之溫度範圍下反應。所形成之式 Ic 羧酸醯胺 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (23)

適當時，包括其對映異構物或非對映異構物或其混合物，或幾何異構物或其混合物) 可利用習知方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

或者，視需要在一種質子受體，例如：三乙胺之存在下，於  $-78^{\circ}\text{C}$  至室溫之溫度範圍內，添加一種含式 II 羧酸氯化物 (適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 之惰性溶劑溶液，例如：一種氯化烴類如：二氯甲烷溶液；至含過量式 III 胺之一種惰性溶劑溶液，例如：二氯甲烷溶液中。所形成之式 Ic 羧酸鹽胺 (適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

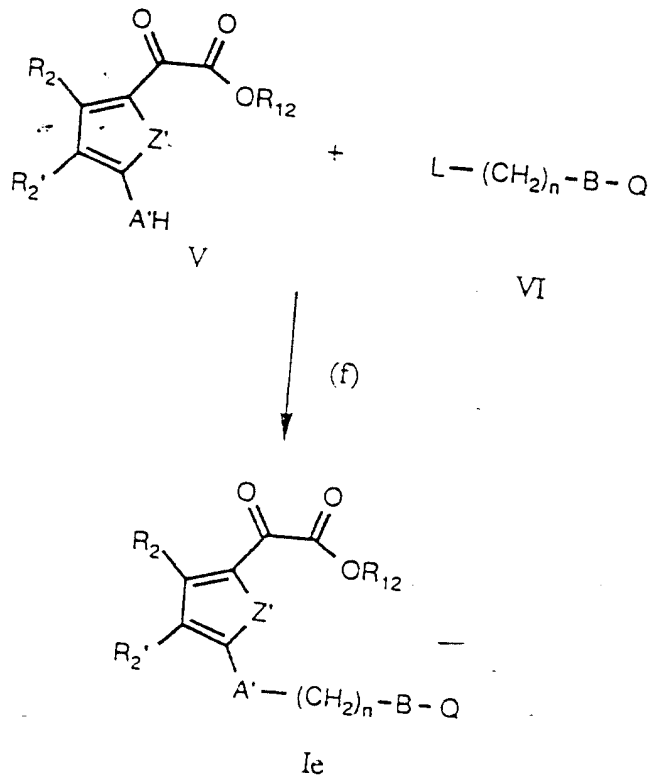
步驟 (e) 中，於一種質子受體，例如：三乙胺之存在下，在  $-78^{\circ}\text{C}$  至室溫之溫度下，添加一種含式 II 羧酸氯化物 (適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與其混合物) 之惰性溶劑溶液，例如：二氯甲烷溶液，至一種含過量式 IV 醇之惰性溶劑溶液，例如：二氯甲烷溶液中。所形成之式 Id 羧酸酯 (適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

五、發明說明 (24)

反應圖 II



式中 n, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>' 與 R<sub>12</sub> 如上述, A' 為 O 或 S 且 Z; 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'-, 且 L 為一個脫離基如: 氯, 溴, 碘, 烷磺基或芳磺基。

反應式 II, 步驟 (f) 中, 使一種式 V 苯酚或苯硫酚 (係已知者或可依已知方式製備者) 與一種式 VI 化合物 (係已知者或可依已知方法製備者, 且適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 於一種鹼金屬氫化物例如: 氫化鈉之存在下, 於一種惰性溶劑中, 最好於二甲基甲醯胺或二甲亞碲中, 在 0°C 至 100°C 之溫度下反應。所

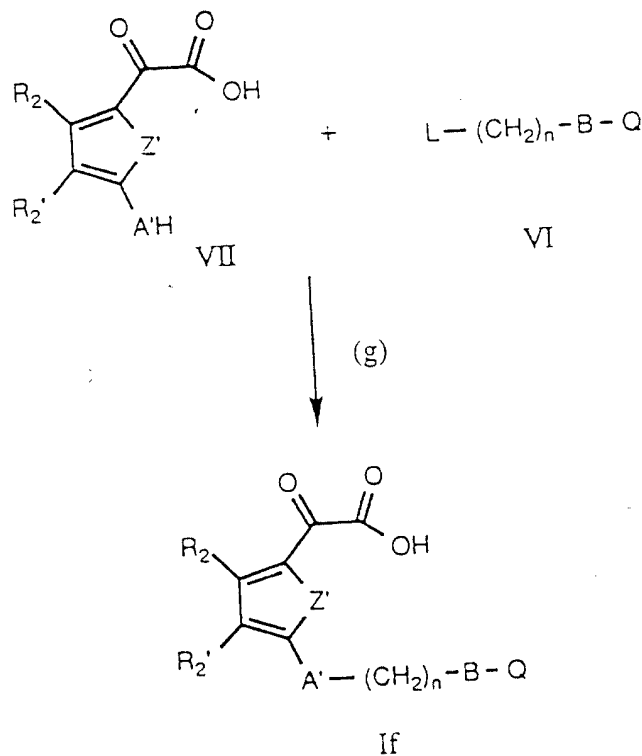
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

## 五、發明說明 (25)

形成之式 Ie 化合物 (包括其對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知方法如: 結晶, 層析法等等單離。

反應圖 III



式中  $n$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $A'$ ,  $Z'$ ,  $B$ ,  $Q$  與  $L$  如上述。

反應圖 III, 步驟 (g) 中, 使一種式 VII 苯酚或苯硫酚 (係已知者或可依已知方法製備者) 與一種式 VI 化合物, 於一種鹼金屬氫氧化物, 例如: 氫氧化鈉之存在下, 於一種惰性溶劑混合物中, 例如: 二甲亞砜-水中, 於  $0^\circ\text{C}$  至  $100^\circ\text{C}$  之溫度下反應。所形成之式 If 化合物 (若適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知

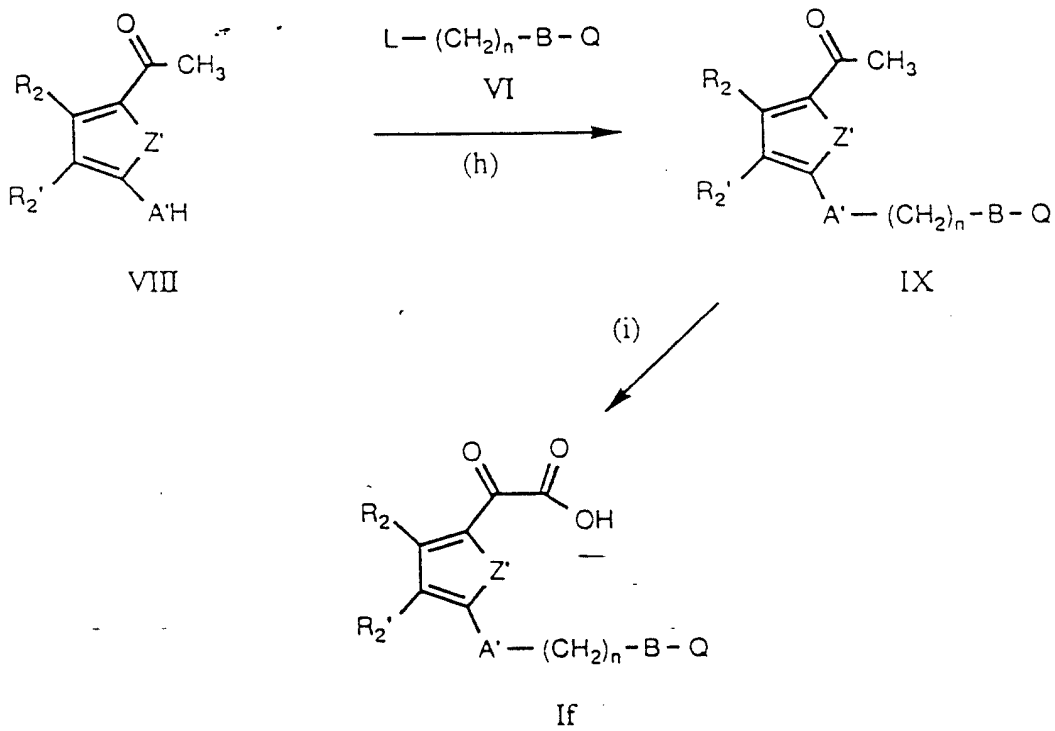
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

五、發明說明 (26)

方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

反應圖 IV



式中 A', n, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', Z' 與 L 如上述。

反應圖 IV，步驟 (h) 中，使一種式 VII 苯酚或苯硫酚（係已知者或可依已知方法製備者）與一種式 VI 烷化劑，於一種鹼金屬氫化物之存在下，於一種惰性溶劑中，例如：二甲基甲醯胺中，在 0℃ 至 100℃ 之溫度下反應。所形成之式 IX 化合物（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，層析法，等等單離。

（請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁）

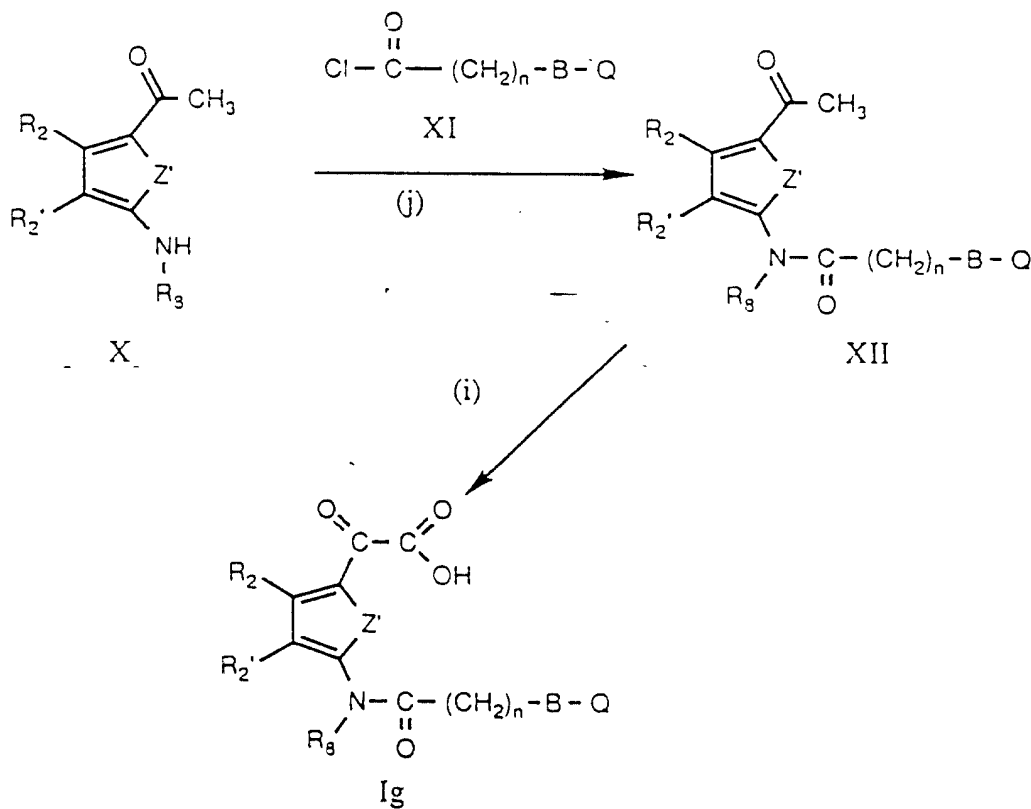
. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (27)

步驟 (i) 中，使一種式 IX 芳基甲基酮，於一種三級胺，最好於吡啶之存在下，在 60°C 至 100°C 之溫度下，與過量之一種氧化劑，最好與二氧化硒反應，產生式 Ig α-酮基羧酸，該化合物（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

反應圖 V



式中 n, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub> 與 Z' 如上述。

反應圖 V，步驟 (j) 中，使一種式 X 胺（係已知者或可依已知方法製備者）於一種質子受體，最好於吡啶，或三乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (28)

胺之存在下，於一種適當之惰性溶劑中如：二氯甲烷中，在  $-78^{\circ}\text{C}$  至常溫之溫度下，與過量之式 XI 羧酸氯化物（係已知者或可依已知方法製備者，且適當時包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）反應。所形成之式 XII 羧基胺（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，層析法，等等單離。

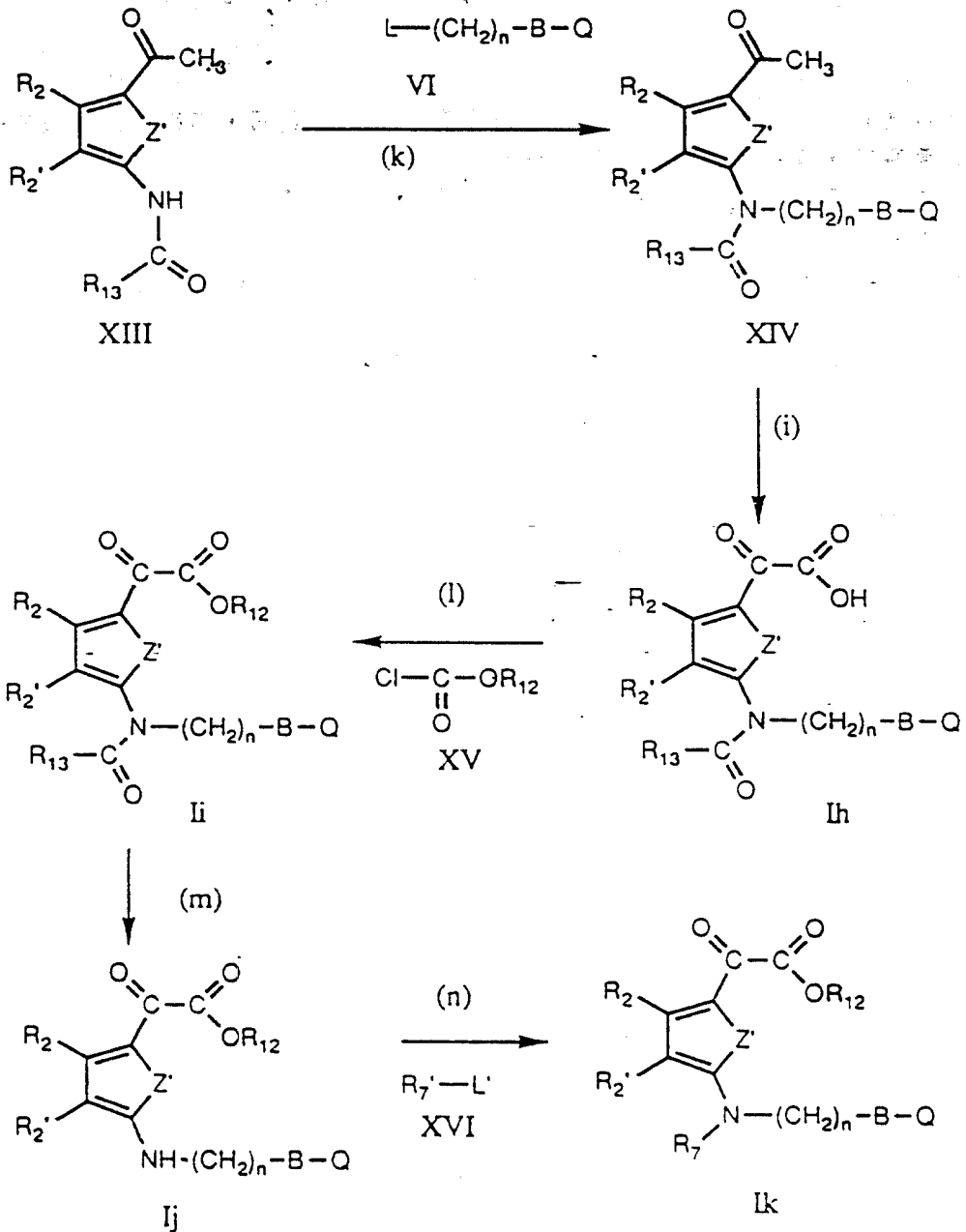
式 XII 化合物於上述反應 IV，步驟 (i) 之條件下轉化成式 Ig  $\alpha$ -酮基羧酸。所形成之式 Ig  $\alpha$ -酮基羧酸（若適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

（請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (29)

反應圖 VI



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · 訂 · · · 線 · · ·

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (30)

式中  $n$ ,  $B$ ,  $L$ ,  $Q$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{12}$  與  $Z'$  如上述； $L'$  為氯或溴， $R_7'$  為低烷基且  $R_{13}$  為氫，低烷基或芳烷基。

反應圖 VI，步驟 (k) 中，使一種式 XIII N- 鹵基化化合物（係已知者或可依已知方法製備）與一種式 VI 化合物，於一種鹼金屬氧化物之存在下，於一種惰性溶劑中，最好於二甲基甲醯胺中，在  $0^\circ\text{C}$  至  $100^\circ\text{C}$  之溫度下反應。所形成之式 XIV 化合物（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

式 XIV 化合物在上述反應圖 IV，步驟 (i) 之條件下轉化成式 Ih  $\alpha$ -酮基羧酸。所形成之式 Ih 化合物（若適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。視需要可使含式 Ih  $\alpha$ -酮基羧酸之反應混合物於步驟 (l) 中，直接經一種羧甲酸芳基酯或烷基酯 (XV)，例如：羧甲酸甲酯處理。所形成之式 Ii  $\alpha$ -酮基羧酸酯（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，層析法，等等單離。

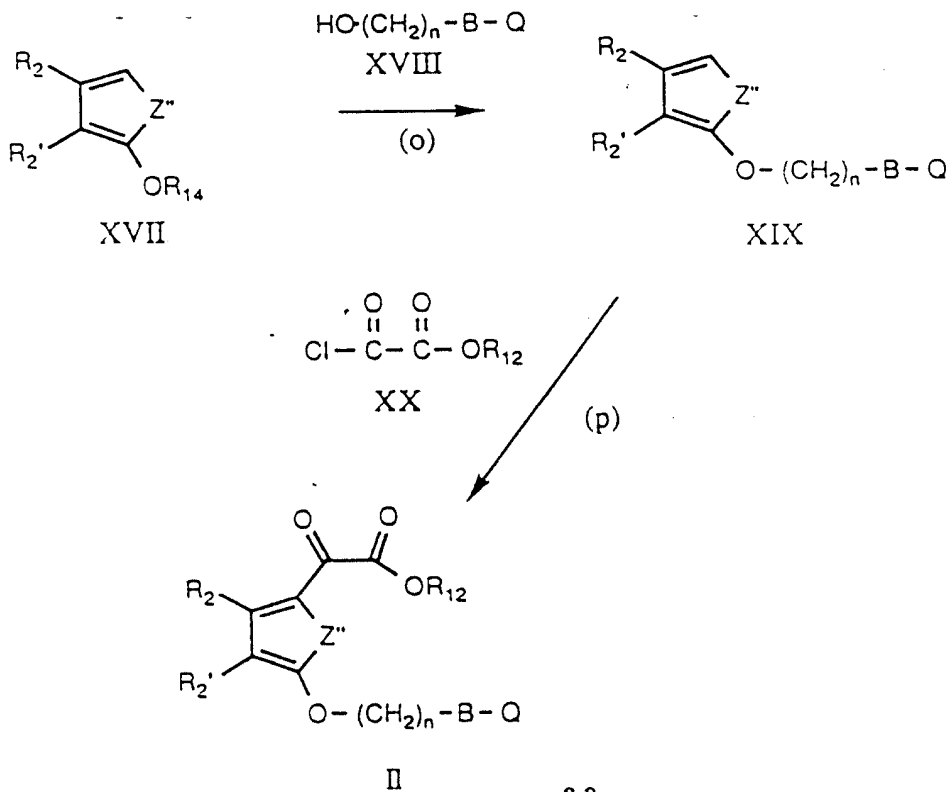
步驟 (m) 中，式 Ii 化合物視需要於一種惰性溶劑如：甲醇或乙二醇二甲醚之存在下，在  $50^\circ\text{C}$  至  $100^\circ\text{C}$  之溫度下，經過量之無機酸水溶液，例如：鹽酸或硫酸處理，進行去鹵基化作用。所形成之式 Ij 胺（若適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

五、發明說明 (31)

步驟 (m) 中，式 Ii 化合物視需要於一種惰性溶劑如：甲醇或乙二醇二甲醚之存在下，在 50℃ 至 100℃ 之溫度下，經過量之無機酸水溶液，例如：鹽酸或硫酸處理，進行去醴基化作用。所形成之式 Ij 胺（若適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

步驟 (n) 中，該式 Ij 二級胺於一種惰性溶劑例如：乙醚或甲醇之存在下，於室溫至回流之溫度下，與一種烷化劑 XVI，例如：甲基碘反應。所形成之式 Ik 三級胺（若適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

反應圖 VII



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 打 . . . . . 線 . . . . .

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (32)

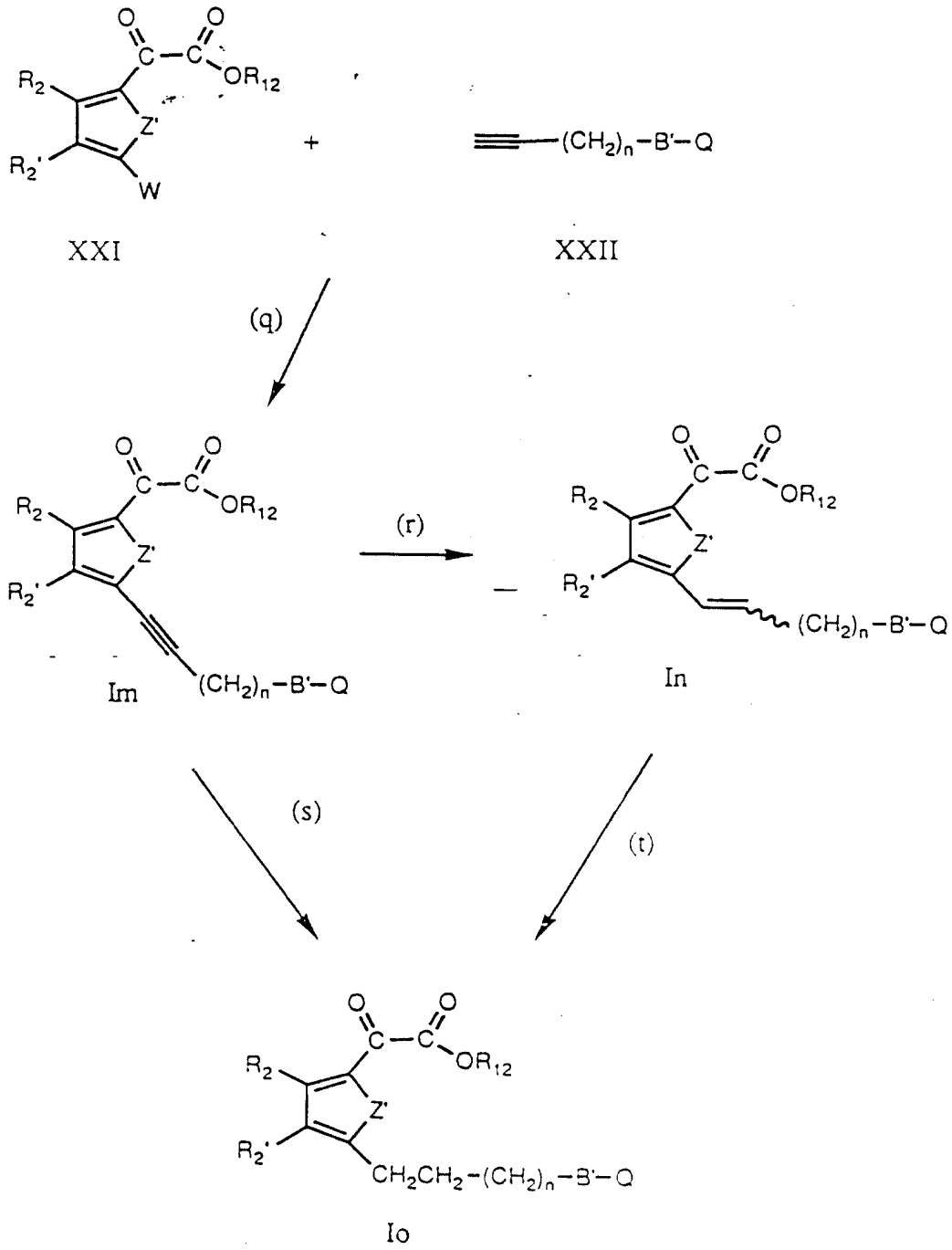
式中  $n$ ,  $B$ ,  $Q$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  與  $R_{12}$  如上述,  $R_{14}$  為甲基或乙基, 且  $Z''$  為  $O$  或  $S$ 。

反應圖(VII), 步驟(㉑)中, 使一種式XVII, 5-位置未經取代之2-咪喃基或2-噻吩基醚(係已知者或可依已知方法製備者)於一種惰性溶劑中, 例如: 二氯甲烷或苯中, 於觸媒量之一種芳基-或烷基磺酸, 例如: 對甲苯磺酸之存在下, 及於一種可吸收反應混合物中所形成低烷醇之試劑例如: 4Å 或 5Å 分子篩之存在下, 於室溫至回流之溫度下, 與一種式XVIII醇(係已知者或可利用已知方法製備者, 且適當時包括其對映, 非對映或幾何異構物或其混合物)所形成之式XIX醚(若適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與/或其混合物)可利用習知之方法如: 結晶法, 層析法, 等等單離。

步驟(㉒)中, 使式XIX化合物於一種三級胺鹼, 最好吡啶之存在下, 於一種適當之惰性溶劑中如: 二氯甲烷中, 在  $0^{\circ}\text{C}$  至回流之溫度下, 與過量式XX草酸酐酯反應。所形成之式II化合物(適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與/或其混合物)可利用習知之方法如: 結晶法, 層析法, 等等單離。

五、發明說明 (33)

反應圖 VIII



(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (34)

式中  $n$ ,  $Q$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$ ,  $R_{12}$  與  $Z'$  如上述, 且  $B'$  不為  $-C\equiv C-$  或  $-HC=CH-$  且  $W$  為 溴, 碘 或 全 氟 烷 基 磺 酸 酯。

反應圖 VIII, 步驟 (q) 中, 使一種式 XXI 化合物 (係已知者或可依已知方法製備者) 與一種式 XXII 乙炔化物 (係已知者或可依已知方法製備者, 且適當時包括其對映, 非對映或幾何異構物或其混合物) 於過量之一種質子受體, 例如: 三乙胺, 及一種適當之鈀觸媒, 例如: 雙(三苯基膦)鈀二氯化物之存在下, 視需要於一種惰性溶劑中, 例如: 二氯甲烷或二甲基甲醯胺中, 在室溫至  $100^\circ\text{C}$  之溫度下反應。所形成之式  $I_m$  化合物 (適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知之方法如: 結晶法, 層析法, 等等單離。

步驟 (r) 中, 使式  $I_m$  乙炔化物溶於一種惰性溶劑中, 例如: 苯或四氫呋喃中, 於一種經適當活化之鈀觸媒上, 例如: 林達觸媒 (lindlar catalyst), 等等, 於常溫下, 及於 1 至 3 大氣壓壓力下, 進行氫化作用, 直到吸收一當量氫氣為止。所形成之式  $I_n$  烯烴 (適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知之方法如: 結晶法, 層析法, 等等單離。

步驟 (s) 中, 使式  $I_m$  乙炔化物溶於一種惰性溶劑中, 例如: 甲醇或四氫呋喃中, 並經一種適當觸媒, 例如: 鈀 / 碳或氧化鉑, 於 1 至 5 大氣壓壓力下, 最好在常溫下進行氫化作用, 直到停止吸收氫氣為止。所形成之式  $I_o$  化合物 (適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

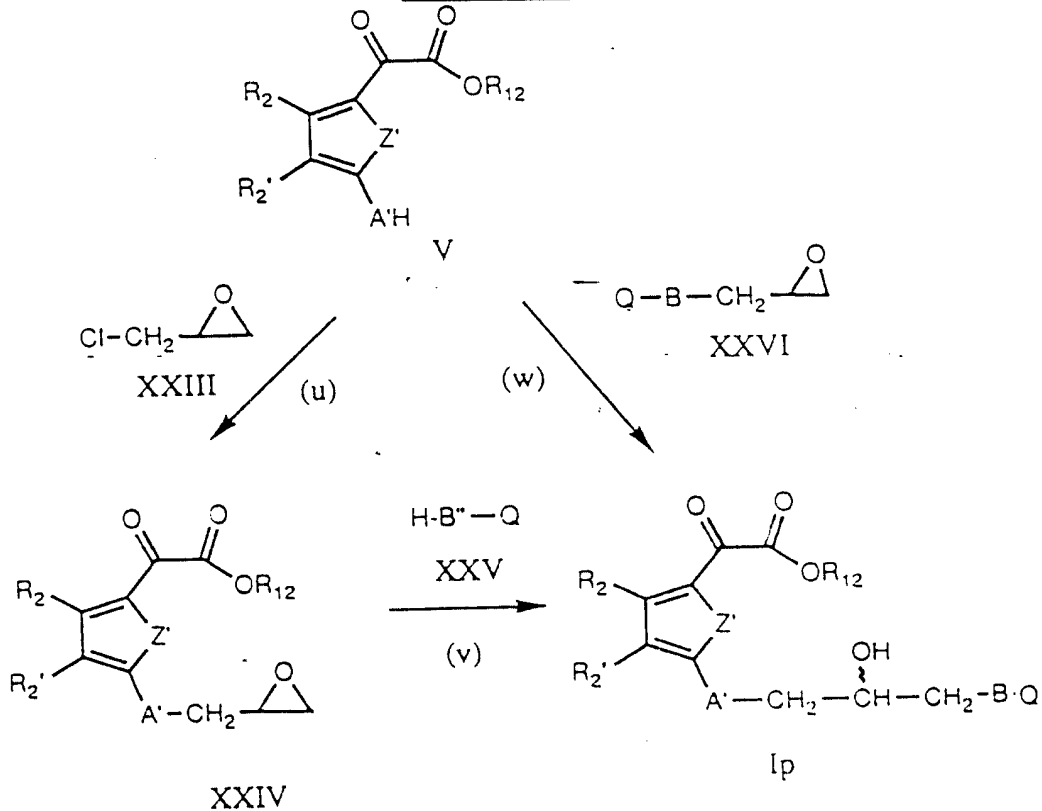
.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (35)

物) 可利用習知之方法如：結晶法，層析法，等等單離。

步驟 (t) 中，使式 I<sub>n</sub> 烯烴 (適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 溶於一種惰性溶劑中，例如：甲醇或四氫呋喃中，並經一種適當觸媒例如：鈦 / 碳或氧化鉑，於 1 至 5 大氣壓壓力下，最好在常溫下，進行氧化作用，直到停止吸收氫氣為止。所形成之式 I<sub>o</sub> 化合物可利用習知方法如：結晶法，層析法，等等單離。

反應圖 IX



式中 A', B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>12</sub> 與 Z' 如上述，且 B'' 為 O, S 或 NR<sub>7</sub>，其中 R<sub>7</sub> 如上述。

反應圖 IX，步驟 (w) 中，使一種式 V 苯酚或苯硫酚與式

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (36)

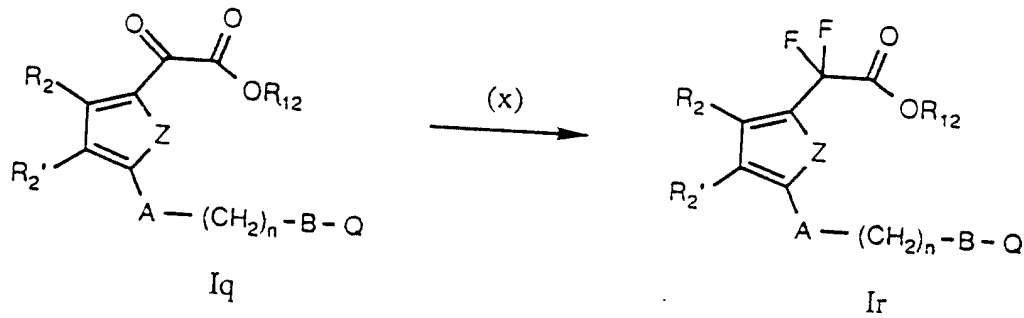
XXIII 化合物，表氯醇（包括其對映異構物與／或其混合物）於一種鹼金屬氫化物，例如：氫化鈉之存在下，於一種惰性溶劑中，例如：二甲基甲醯胺中，於室溫至 100°C 之溫度下反應。所形成之式 XXIV 環氧化物（包括其對映異構物與／或其混合物）可利用習知方法如：結晶法，層析法等等單離。

步驟 (v) 中，使式 XXIV 化合物視需要溶於一種惰性溶劑中，並與一種式 XXV 化合物（係已知者或可依已知方法製備者，且適當時包括其對映，非對映或幾何異構物或其混合物）於一種質子受體，最好為一種三級胺，例如：吡啶之存在下，於 40°C 至 100°C 之溫度下反應。所形成之式 Ip 化合物（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

或者，於步驟 (vi) 中，使一種式 V 苯酚或苯硫酚，與一種式 XXVI 環氧化物（係已知者或可依已知方法製備者，適當時包括其對映，非對映或幾何異構物或其混合物）於觸媒量之一種鹼金屬氫氧化物，例如：氫氧化鉀，或一種鹼金屬醇鹽，例如：甲醇鈉之存在下，於一種惰性溶劑中，例如：二甲基甲醯胺中，在室溫至 100°C 之溫度下反應。所形成之式 Ip 化合物（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，層析法，等等單離。

五、發明說明 (37)

反應圖 X



式中 A, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>12</sub>, Z 與 n 如上述。

反應圖 X, 步驟 X 中, 使一種式 Iq α-酮基羧酸酯 (可根據本文所述之一種方法, 例如: 反應圖 II, VI, VII, VIII 或 IX 之方法製備, 且適當時包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 與過量之二乙胺基硫三氟化物於一種惰性溶劑中, 例如: 1,2-二氯乙烷中, 在室溫至回流之溫度下反應。式 Ir 化合物 (包括其非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知之方法如: 結晶法, 鹽類結晶法, 層析法, 等等單離。

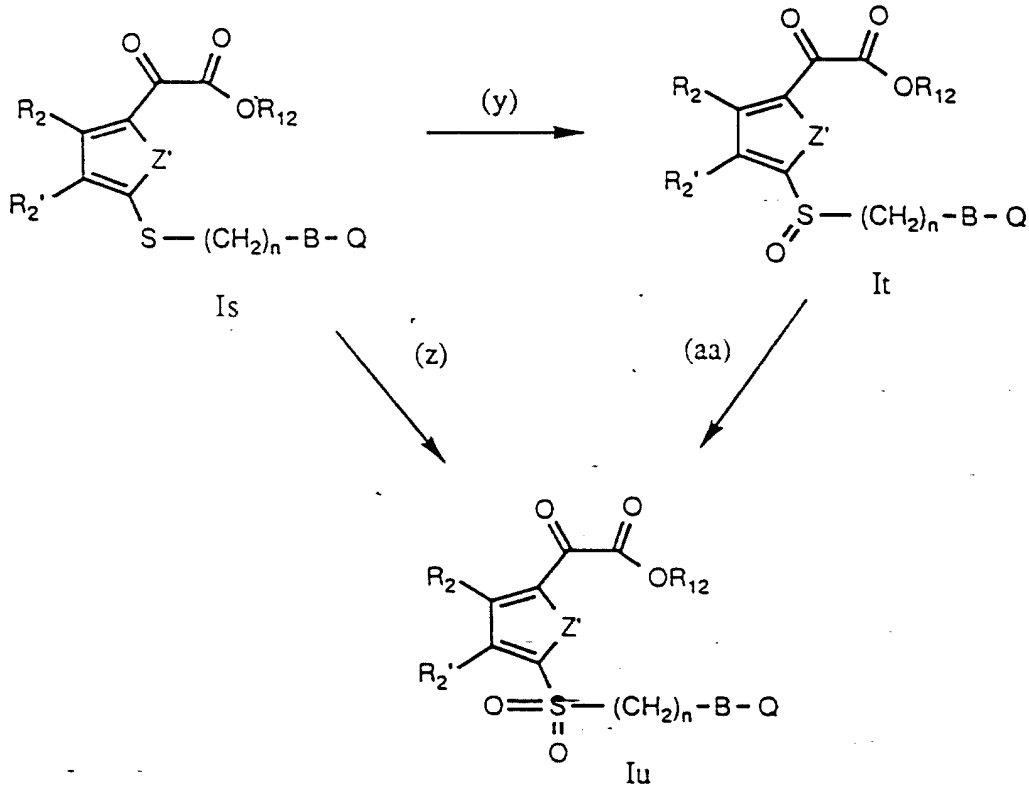
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (38)

反應圖 XI



式中 B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>12</sub>, Z' 與 n 如上述。

反應圖 XI, 步驟 (y) 中, 使一種式 Is 硫化物 (係已根據或可根據本文例如: 圖 II 所述之方法製備, 適當時包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 與一當量之一種過酸類, 最好為間氯過苯甲酸, 於一種惰性溶劑中, 例如: 二氯甲烷中, 在 -20℃ 至 0℃ 之溫度下反應。所形成之式 It 亞磺 (適當時, 包括其對映, 非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知之方法如: 結晶法, 鹽類結晶法, 層析法, 等等單離。

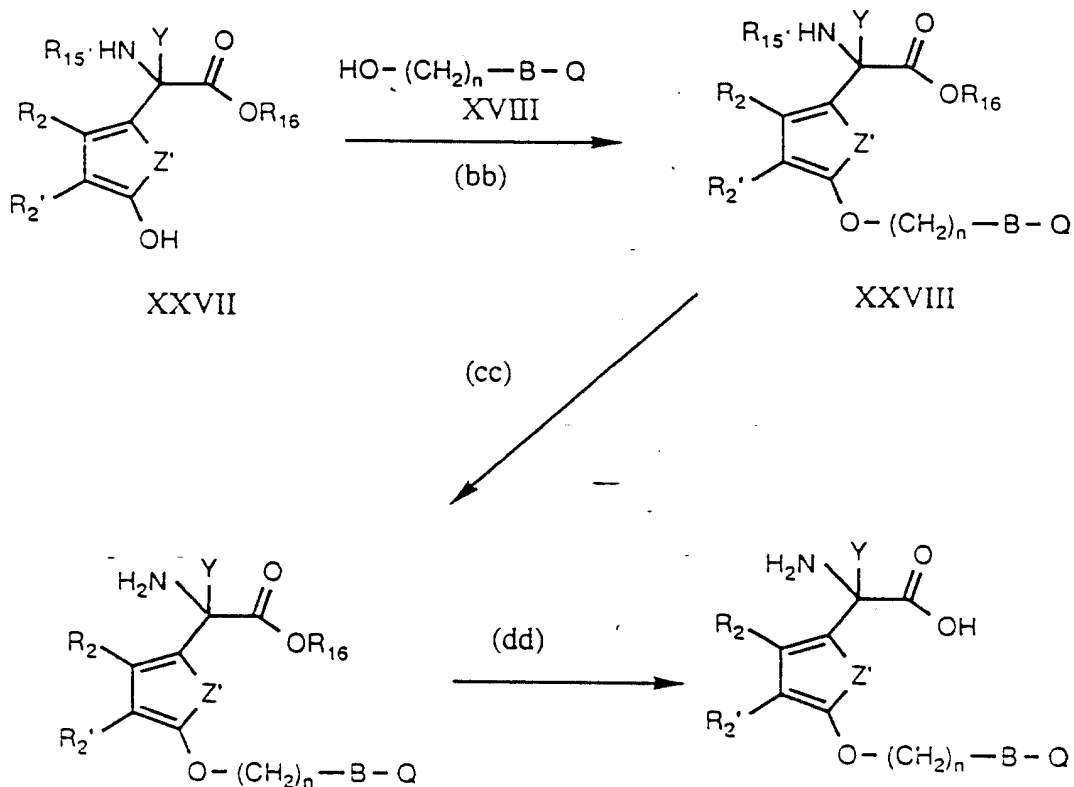
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
打  
線

五、發明說明 (39)

或步驟 (aa) 中，使一種式 It 亞礬與過量之一種過酸類，最好為間氯過苯甲酸，於一種惰性溶劑中，例如：二氯甲烷中，在 0℃ 至室溫之溫度下反應，產生式 Iu 之礬。

反應圖 XII



式中 B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', Y, Z' 與 n 如上述，R<sub>15</sub> 為一個適當之胺基酸 N-保護基團，且 R<sub>16</sub> 為一個適當之胺基酸 O-保護基團。

反應圖 XII，步驟 (bb) 中，使一種式 XXVII 且 O-與 N-均經適當保護之胺基酸（係已知者或可依已知方法製備者，且包括其對映異構物與／或其混合物）與一種式 XVIII 醇，於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (40)

一種三芳基膦或三烷基膦，例如：三苯基膦，及一種偶合劑，例如：偶氮二羧酸二乙酯之存在下，於一種惰性溶劑中，例如：四氫呋喃中，在0℃至室溫之溫度下反應。所形成之式XXVIII化合物（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

步驟(cc)中，使式XXVIII之N-受保護之胺基羧酸酯，最好為N-三級丁氧羰胺基羧酸酯（適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物）經一種強酸，例如：三氟乙酸，於一種適當之惰性溶劑中，例如：二氯甲烷中處理，所形成之式Iv N-去除保護之胺基羧酸酯，適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物。一種式IV化合物可利用習知之方法如：結晶法，層析法，等等單離，但是通常未再進一步純化即用於下一個步驟。

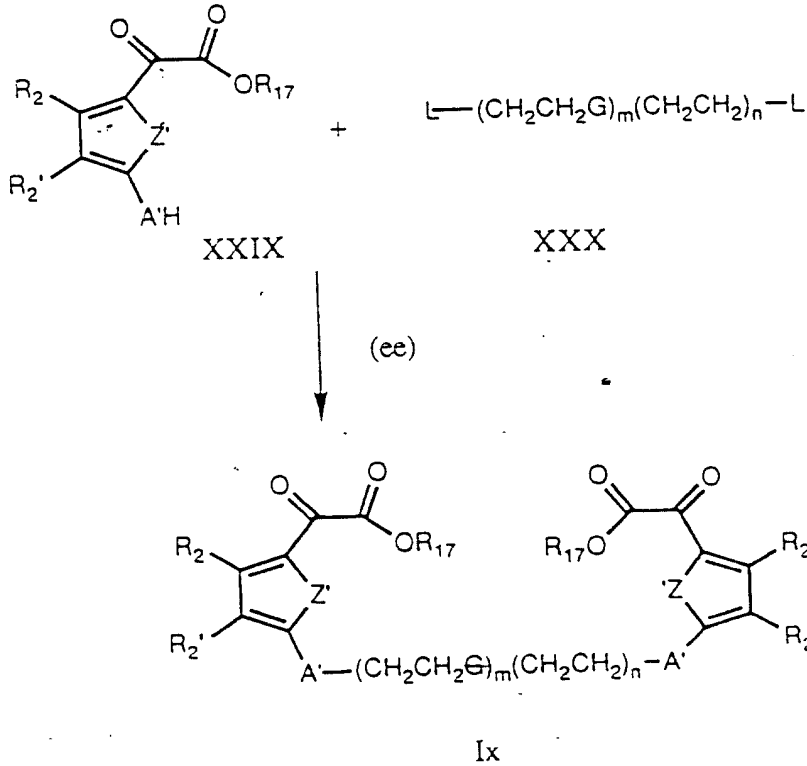
步驟(dd)中，使式Iv胺基羧酸酯，最好為胺基羧酸苄酯，溶於一種視需要含有一種酸，最好為乙酸之溶劑中，最好為一種低醇類中，並在常溫及1至5大氣壓之氫氣壓力下，經一種貴金屬觸媒，例如：鈀／碳進行氫解作用。所形成之式Iw胺基酸（若適當時，包括其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

· · · · · · 裝 · · · · · · 訂 · · · · · · 線 · · · · · ·

五、發明說明 (41)

反應圖 XIII



式中  $m$ ,  $n$ ,  $A'$ ,  $L$ ,  $R_2$ ,  $R_2'$  與  $Z'$  如上述,  $R_{17}$  為氫或低烷基, 且  $G$  為  $O$ ,  $S$  或一個鍵結。

反應圖 XIII, 步驟 (ee) 中, 使一種式 XXIX 苯酚 - 或苯硫酚羧酸酯 (係已知者或可依已知方法製備者, 且適當時包括其對映異構物與 / 或其混合物) 與一種式 XXX 二烷化劑 (係已知者或可依已知方法製備者), 於一種鹼金屬氫化物例如: 氫化鈉之存在下, 於一種惰性溶劑中, 最好於二甲基甲醯胺中, 在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  之溫度下反應。或者可使一種式 XXIX 之苯酚 - 或苯硫酚羧酸酯與一種式 XXX 二烷化

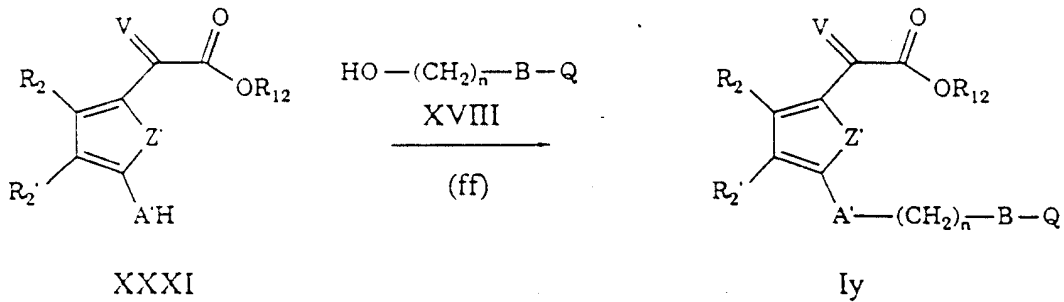
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (42)

劑，於一種鹼金屬氫氧化物，例如：氫氧化鈉之存在下，於一種惰性溶劑混合物中，最好於二甲基甲醯胺-水中，在0℃至100℃之溫度下反應。所形成之式Ix化合物（適當時，包括其非對映異構物與／或其混合物）可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

反應圖XIV



式中A', B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>12</sub>, Z'與n如上，且V為羥亞胺基，烷氧亞胺基，烯氧亞胺基，芳烷氧亞胺基，亞聯胺基，單低烷基亞聯胺基，二低烷基亞聯胺基或亞脲胺基。

反應圖XIV，步驟(ff)中，使一種式XXXI苯酚-或苯磺酚羧酸酯（適當時，包括所有幾何異構型與／或混合物）與一種式XVIII醇（適當時，包括所有其對映，非對映或幾何異構物與／或其混合物）於一種三芳基膦或三烷基膦，例如：三苯基膦，及一種偶合劑，例如：偶氮二羧酸二乙酯之存在下，於一種惰性溶劑中，例如：四氫呋喃中，在0℃至室溫之溫度下反應。所形成之式Iy化合物（適當時，包括其所有非對映或幾何異構物與／或其混合物）可利

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

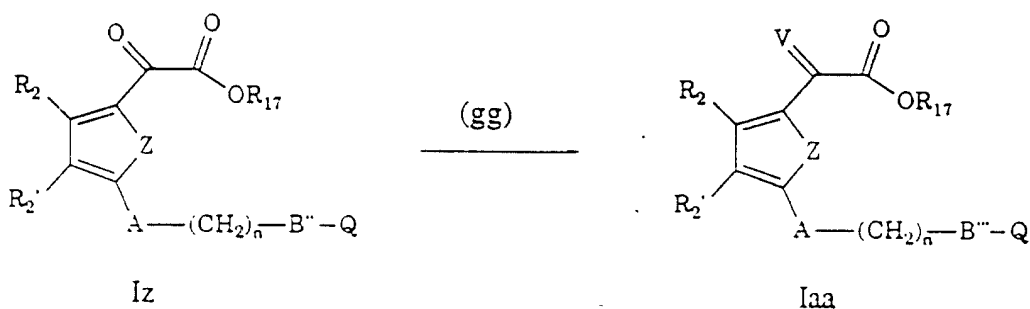
裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (43)

用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

反應圖 XV



式中 A, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>17</sub>, V, Z, n 如上述，且 B'' 不為  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$  與  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ 。

反應圖 XV，步驟 (gg) 中，使一種式 Iz α-酮基羧酸酯 (係已根據或可根據本文中例如：反應圖 II, VI, VII, VIII 或 IX 所述方法之一製備，且適當時包括其對映，非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 與過量之一種 O-烷氧基胺或 O-烯氧基胺或 O-芳烷氧基胺鹽酸鹽，或與胺基脲鹽酸鹽，於一種惰性鹼性溶劑中，例如：吡啶中，在室溫至 50°C 之溫度下反應。該式 Iaa 化合物 (包括其非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

或者，步驟 (gg) 中，使一種式 Iz α-酮基羧酸酯與過量之一種 N-烷基胍或 N,N-二烷基胍及觸媒量之一種酸，最好為乙酸，於一種視需要含有四氫呋喃之惰性溶劑中，例如：甲醇中，在室溫至回流之溫度下反應。該式 Iaa 化合物

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (44)

(包括其非對映或幾何異構物與 / 或其混合物) 可利用習知之方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

或者，步驟 (gg) 中，使一種式 I z  $\alpha$ -酮基羧酸與一種羥基胺於一種惰性溶劑中，例如：二甲基甲醯胺中，在室溫至 100°C 之溫度下反應。該式 I aa 化合物包括其非對映或幾何異構物與 / 或其混合物，可利用習知方法如：結晶法，鹽類結晶法，層析法，等等單離。

本發明亦有關式 I 化合物有一個鹼性或酸性官能基時之鹽類，該官能基可使之與一種酸或鹼形成鹽類。具有一個羧基之式 I 化合物之鹽類係經由與一種具有一個無毒，藥理上可接受之陰離子之鹼反應而製得。通常，任何會與一種羧酸形成鹽類且其藥理性質不會引起不良生理效果之鹼類均在本發明範圍內。

因此適當鹼類包括例如：鹼金屬與鹼土金屬之氫氧化物，碳酸鹽，等等，例如：氫氧化鈣，氫氧化鈉，碳酸鈉，碳酸鉀，等等，氨，一級，二級與三級胺類如：單烷基胺類，二烷基胺類，三烷基胺類，例如：甲胺，二乙胺，三乙胺，等等，含氮之雜環胺類，例如：吡啶，等等。所產生之鹽類在功能上相當於式 I 中 R 為氫之化合物，且相關技藝之專家咸了解，本發明所涵蓋鹽類種類之唯一限制標準為用來形成該相應鹽類之鹼應無毒性且係生理上可接受者。

製備具有一個鹼性官能基例如：胺基，吡啶基，胺基-低烷基，等等之式 I 化合物之鹽類時，係由一種適當之式

## 五、發明說明 (45)

I 化合物與一種無毒藥理上或製藥上可接受之酸類反應。通常此等式 I 化合物與例如：製藥上可接受之有機酸及無機酸如：乙酸，琥珀酸，甲酸，甲磺酸，對甲苯磺酸，鹽酸，硝酸，磷酸，硫酸，等等形成製藥上可接受之加成鹽類。

式 I 化合物具有肉毒鹼醯基轉化酶 1 (CAT-1) 抑制劑之活性，因此適用於出現 CAT-1 催化反應過度產生產物之特性之疾病狀態。CAT-1 係存在於粒線體外膜內側，且負責使肉毒鹼與相應之醯基 CoA 酯形成長鏈醯基肉毒鹼。此等醯基肉毒鹼可通過粒線體內膜，在此經由第二種肉毒鹼醯基轉化酶 (CAT-II) 之作用，再度轉化成 CoA 酯。咸信 CAT-I 代表粒線體脂肪酸氧化作用中之速率限制步驟。心肌缺血及隨之降低之氧化性代謝作用造成細胞長鏈醯基肉毒鹼增加，進而造成電子生理性紊亂與心律不整，而導致猝死。因此，有效且選擇性作用於心臟之 CAT-1 抑制劑將可預防長鏈醯基肉毒鹼增加，因此適用於改善心臟功能，限制梗塞範圍，並預防梗塞期間與之後出現心律不整。

下列過程可證明式 I 化合物之有利活性：

1. 初級屏障 - 粒線體中 CAT-1 之抑制劑

(a) 粒線體之製備

自麻醉之老鼠 (戊巴比妥鈉) 體內迅速取出心臟，並置入冰冷之均質化緩衝液中 (蔗糖，250mM; Tris, 10mM; EDTA 1mM; BSA, 0.01%; pH = 7.4)。除去動脈與外部組織，其餘部份以剪刀搗碎。碎塊於均質化緩衝液中潤洗後，

## 五、發明說明 (46)

於10毫升相同緩衝液中均質化5-7秒。均質液經均質化緩衝液稀釋(總體積40毫升)，並於200xg下離心20分鐘。抽出上澄液，並於7000xg下離心20分鐘，並分離所形成之沈澱塊，再度懸浮在40毫升均質化緩衝液中，再次於7000xg下離心20分鐘。單離之沈澱塊再度懸浮在10毫升均質化緩衝液中，並存放在4℃下直到使用為止。此製程係用來製備單離之粒線體。

## b) CAT-1 抑制作用分析法

使單離之粒線體(20微升)與60微升Tris/蔗糖緩衝液(蔗糖, 500mM; Tris, 20mM; KCl, 100mM; EDTA, 2mM; pH=7.0加83 $\mu$ M棕櫚醯基CoA, 及BSA, 0.8毫克/毫升, 與 $10^{-4}$ 至 $10^{-10}$ M受試藥物)共同培養。於30℃下10分鐘後, 添加10微升 $^3$ H-肉毒鹼開始反應(終濃度=250 $\mu$ M)。5分鐘後, 添加冰冷之70%過氧酸(PCA)終止反應。所形成含醇素棕櫚醯基肉毒鹼之不溶性產物之沈澱固體留在濾紙上。以7%PCA洗滌濾紙, 乾燥, 置入含10毫升閃爍計數液(Scintillant)(新英格蘭核子公司, 艾克索劑)(Aquasol, New England Nuclear)之閃爍計數瓶中, 計算放射活性。由不含受試化合物時之零時與5分鐘後之間之放射活性差異計算反應速率。受試化合物在所選定濃度下抑制CAT-1之能力係由其降低放射活性產物形成之能力來決定。受試化合物之IC<sub>50</sub>。為使放射活性產物之形成減少50%時之受試化合物濃度。

此分析法之結果示於表I, “初級屏障”欄中。

## 五、發明說明 (47)

2. 二級屏障 - 對完整之心肌細胞中CAT-1 之抑制作用

## (a) 單離老鼠心肌細胞之製法

自麻醉老鼠體內取出四個心臟，並利用蘭道夫技術 (Langendorf technique) 進行逆行性灌流。每個心臟均接受 100 毫升克氏劑 (Krebs) (NaCl, 118.4mM; KCl, 4.6mM;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1.0mM;  $\text{NaHCO}_3$ , 0.2mM;  $\text{MgSO}_4$ , 2mM;  $\text{CaCl}_2$ , 50  $\mu\text{M}$ ; 葡萄糖, 11.0mM), 100 毫升無  $\text{Ca}^{2+}$  之克氏劑及最後含 0.5% 膠原酶 (1 型, 曼漢姆百靈公司 (Beehringer, Mannheim) 之哈伯氏 (Hepes) 溶液 (NaCl, 115mM; KCl, 5mM; 蔗糖 35mM; 葡萄糖, 10mM; 哈伯氏劑 (Hepes), 10mM; 牛磺酸, 4mM;  $\text{MgSO}_4$ , 2mM;  $\text{CaCl}_2$ , 50  $\mu\text{M}$ ) 處理。經過灌流後之心臟則切成碎片, 約 0.5 公分  $\times$  0.5 公分, 並置入四個含有 25 毫升膠原酶 / 哈伯氏劑且位於保持 35 $^\circ\text{C}$  之水浴中之 125 毫升塑膠瓶中。利用連接四支玻璃注射筒之哈佛呼吸器 (Harvard respirator) 攪動各瓶內之心臟組織碎片, 該呼吸器在各呼吸循環期間吸動各管內之組織上下移動。15 分鐘後, 排出膠原酶 / 哈伯氏劑, 並改添加新鮮膠原酶 / 哈伯氏劑, 並重複該過程。接下來 15 分鐘之膠原酶 / 哈伯氏劑收集物於 500xg 下離心, 使細胞沈澱塊再度懸浮在哈伯氏緩衝液中。收集 6 次後, 所有細胞沈澱塊再度懸浮在 2  $\times$  26.5 毫升哈伯氏劑加 BSA (350 毫克) 中, 並覆在 2  $\times$  濾過法試劑梯度溶液 (percoll gradient) (21.15 毫升濾過法試劑 (percoll), 2.35 毫升 NaCl, 6 滴乙酸) 上層。然後在 3000xg 下離心

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (48)

8 分鐘，形成之濾過法試劑梯度溶液使活細胞與受損細胞分開。取出活細胞，以哈伯氏劑洗滌，最後再懸浮在 25 毫升哈伯氏劑中。以 2 小時時間少量添加  $\text{CaCl}_2$ ，逐漸提高鈣濃度至  $500 \mu\text{M}$ 。

## b) 細胞分析法

將單離之心肌細胞 (2 毫升，約  $1 \times 10^6$  個細胞) 分開置入 6 個玻璃囊中。其中四個玻璃囊內置入 4 個選定濃度之受試化合物，細胞培養 20 分鐘後，於  $300 \times g$  下離心 3 分鐘。在未含化合物之一個玻璃囊內添加 300 微升氧量正常之哈伯氏劑 (Normoxic Hepes)，所有玻璃囊均置入缺氧小室 (hypoxic chamber) ( $\text{N}_2$  大氣下) 中。經由小口經鋼管通入氧氣至含有氧量正常之緩衝液之囊中，其他五個玻璃囊則通入已預先純化之氫氣 (純度  $99.998\%$ )。二分鐘後，添加哈伯氏劑 (事先通入氫氣至少 12 小時) 至 5 個缺氧之玻璃囊中。此缺氧環境 ( $pO_2 < 10$  毫米汞柱) 係維持 20 分鐘，然後使細胞及玻璃囊與預先於液態  $\text{N}_2$  中冷卻之金屬塊接觸而冷凍。自小室中取出玻璃囊，並存放在  $-70^\circ\text{C}$  下。依上述 (c) 進行肉毒鹼分析法，測定來自氧量正常，缺氧及缺氧加化合物樣本等條件下之細胞中長鏈醯基肉毒鹼含量。該缺氧條件使長鏈醯基肉毒鹼增加三倍。其中所含之 CAT-1 抑制劑若滲入細胞膜內時，則會抑制這種增加現象。因此此屏障法之  $\text{IC}_{50}$  為使缺氧誘發長鏈醯基肉毒鹼增加之現象受到 50% 抑制作用時之受試化合物濃度。

此分析法之結果示於表 I，“二級屏障”欄中。

## 五、發明說明 (49)

## (c) 長鏈醯基肉毒鹼分析法

使冷凍之細胞樣本解凍，混合，並與40微升70%PCA均質化。將均質液移至艾朋道夫試管(Eppendorf tubes)內，並以500微升7%PCA潤洗均質化試管與玻璃囊，潤洗液則加至艾朋道夫試管中。然後於1000xg下離心2分鐘，形成沈澱塊(含有長鏈醯基肉毒鹼)，並棄置上澄液。以500微升7%PCA洗滌沈澱塊2次，棄置上澄液。沈澱塊則經由添加200微升去離子水與50微升5N KOH且於70℃下培養90分鐘進行水解。水解後，樣本中添加500微升0.83M哈伯氏劑(pH=7.4)與10微升70%PCA中和。試管離心後，將上澄液移入艾朋道夫試管內。以250微升0.83M哈伯氏劑洗滌沈澱塊，洗滌液則加至艾朋道夫試管中。測定樣本中肉毒鹼含量時，自艾朋道夫試管中取出300微升上澄液，與300微升去離子水，400微升之(0.83M哈伯氏劑；50mM EDTA:10mM N-乙基馬來醯亞胺；10 $\mu$ M  $^3$ H-乙醯基CoA；10微升肉毒鹼醯基轉化酶，希格馬公司(Sigma)，45單位)共同培養。試管渦轉並於35℃下培養90分鐘。含已知量肉毒鹼(由5至500微微莫耳)之標準組亦進行培養。使樣本通過杜威(Dowex)1-8X陰離子交換樹脂(100-200篩目，氫離子型)，使所形成 $^3$ H-乙醯基肉毒鹼與 $^3$ H-乙醯基CoA分離，並以迷你型小瓶收集流出物(含 $^3$ H-乙醯基肉毒鹼)。以300微升去離子水洗滌樹脂，並再度以小瓶子接收流出物，添加5毫升閃爍計數液(scintillant)(艾克索劑2，新英格蘭核子公司)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

五、發明說明 (50)

(Aquasol 2, New England Nuclear), 測定放射活性。與標準曲線比較, 即可決定各樣本中之肉毒鹼量與 LCA。

CAT-1 之抑制作用

實例	名稱	初級 屏障 CI <sub>50</sub> (μM)	二級 屏障 IC <sub>50</sub> (μM)
4	5-[[2-(2-萘氧基)乙氧基]氧-α-2-噻吩乙酸	0.05	1
5	消旋性-5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代-2-噻吩乙酸 2,3-二羥基丙酯	0.04	0.25
6	5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧-α-氧代-2-噻吩-乙酸 2-(二甲胺基)乙酯	0.04	0.3
7	2-[[5-[[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代-2-噻吩乙酯基]氧]-N,N,N-三甲基乙烷-銨碘化物	0.03	0.1
9	5-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]-α-氧代-2-噻吩乙酸 (5:3) 水合物	1.8	8
11	α,α-二氟-4-[[2-(萘氧基)乙基]氧]苯乙酸	18	-
13	α,α-二氟-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸	1.75	3.8
18	(S)-α-胺基-4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]-苯乙酸鹽酸鹽	37.4	5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (51)

19	4-[(苯甲基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	90	-
21	4-[(2-苯乙基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	12	-
23	4-[(3-苯丙基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.5	37
25	4-[(3-苯丁基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	2	12
27	4-[[3-(4-氟苯基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	3	-
29	(E)-4-[[3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.25	-
31	(E)- $\alpha$ -氧代-4-[(3-苯基-2-丙烯基)氧]苯乙酸	0.1	-
33	(Z)- $\alpha$ -氧代-4-[(3-苯基-2-丙烯基)氧]苯乙酸	1.0	-
35	$\alpha$ -氧代-4-[(3-苯基-2-丙炔基)氧]苯乙酸	0.4	-
37	$\alpha$ -氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸	2	37
39	4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.6	-
41	4-[[2-(3-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	1	-
43	4-[[2-(4-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.8	-
45	4-[[2-(4-氯苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.3	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

五、發明說明 (52)

47	4-[[2-(4-硝基氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	3	-
49	4-[[2-(4-甲氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	4	-
51	$\alpha$ -氧代-4-[[2-(4-三氟甲氧基)乙基]氧]-苯乙酸	0.8	-
53	4-[[2-[4-(胺基磺基)苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(4:1)莫耳水合物	4	-
55	4,4'-[1,2-乙二基雙(氧)]雙-( $\alpha$ -氧代苯乙酸)(4:1)莫耳水合物	6	-
57	4-[[2-[4-(1,1'-二苯基)氧]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(4:1)莫耳水合物	5	-
59	$\alpha$ -氧代-4-[[2-(4-苯氧基)乙基]氧]-苯乙酸	10	-
61	4-[[2-(4-甲氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	2	-
63	4-[[2-(3,4-二甲氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	3	-
65	4-[[2-(3,4,5-三甲氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	3	-
67	$\alpha$ -氧代-4-[[[(苯氧基)甲基]氧]苯乙酸(5:1)莫耳水合物	15	-
69	$\alpha$ -氧代-4-[[[(3-苯氧基)甲基]氧]苯乙酸	2	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (53)

71	$\alpha$ -氧代-4-[[ (4-苯氧基) 丁基 ] 氧 ] 苯乙酸	0.4	20
73	$\alpha$ -氧代-4-[[ (5-苯氧基) 戊基 ] 氧 ] 苯乙酸	5	-
75	$\alpha$ -氧代-4-[[ (6-苯氧基) 己基 ] 氧 ] 苯乙酸	10	-
77	4-[[ 2-[[ 2-(苯氧基) 乙基 ] 氧 ] 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	2	-
78	4,4'-[ 氧雙 (2,1-乙二烯基 氧 ) ] 雙 (2- 氧代苯乙酸 )	2	-
80	消旋性-4-[[ (2-羥基-3-苯氧基) 丙基 ] 氧 ]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	8	-
82	$\alpha$ -氧代-4-[[ (2-(苯硫基) 乙基 ] 氧 ] 苯乙酸	0.3	17.5
84	4-[[ 2-(1-萘氧基) 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	0.08	4.0
86	4-[[ 2-(2-萘氧基) 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	0.08	3
88	4-[[ 4-(2-萘氧基) 丁基 ] 氧 ]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	0.17	3.5
90	4-[[ 2-(2-萘硫基) 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	0.27	2.8
92	4-[[ 4-(2-萘硫基) 丁基 ] 氧 ]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	3.5	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

## 五、發明說明 (54)

94	4-[[3-(2-萘基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯 乙酸	0.08	12
96	(E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基]氧] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.0657	
97	4-[[2-(甲氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯 乙酸	30	-
99	4-[[2-(環己氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	0.9	20
101	4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	0.9	50
103	$\alpha$ -氧代-4-[[2-[三環(3.3.1.1-3,7) 癸-1-基氧]-乙基]氧]苯乙酸	1.5	40
104	消旋性-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧] - $\alpha$ -氧代苯乙酸 2,3-二羥基丙酯	0.04	1.2
105	4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯 乙酸 2-[2-(2-羥乙氧基)乙氧基]乙酯	0.04	75
106	4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯 乙酸 2-(二甲胺基)乙酯	0.09	1
108	4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代 苯乙酸	0.2	-
110	$\alpha$ -氧代-4-[[2-(9-菲氧基)乙基]氧] 苯乙酸	0.1	-
112	$\alpha$ -氧代-4-[[2-(5,6,7,8-四氫-2-萘 氧基)乙基]氧]苯乙酸	0.2	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

## 五、發明說明 (55)

114	消旋性- $\alpha$ -氧代-4-[[2-(1,2,3,4-四氫 -2-萘氧基)-乙基]氧]苯乙酸	2.8	-
116	$\alpha$ -氧代-4-[[2-[3-(2-苯氧乙氧基) -2-萘氧基]乙基]氧]苯乙酸	0.65	-
118	4-[[2-[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙 基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.25	-
121	4-[[2-[(3-羥基-2-萘氧基)乙基]氧] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.3	-
123	$\alpha$ -氧代-4-[4-(3-吡啶基)丁氧基]苯 乙酸	1.5	-
125	$\alpha$ -氧代-4-[4-(4-吡啶基)丁氧基]苯 乙酸	2.0	-
127	$\alpha$ -氧代-4-[[2-(7-噁啉氧基)乙基]氧] -苯乙酸單水合物	0.26	-
129	4-[[2-(7-異噁啉氧基)乙基]氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸(5:2)莫耳水合物	0.44	-
131	$\alpha$ -氧代-4-[[2-(4-噁啉氧基)乙基]氧] -苯乙酸	0.96	-
133	4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧 基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯 乙酸甲酯	35	-
134	4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基 ) -2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.6	0.4
136	4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

## 五、發明說明 (56)

	基)甲基]-6-甲氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -		
	氧代苯乙酸(2:1)水合物	7.7	0.9
138	4-[[2-[6-(乙醯氧基)-2-萘氧基]乙基]		
	氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯	8.9	-
140	4-[[3-(2-萘醯胺基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧		
	代苯乙酸	0.15	-
141	4-[(2-苯并咪喃基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代		
	苯乙酸	0.7	-
142	4-[3-(2-萘氧基)-1-丙炔基]- $\alpha$ -氧		
	代苯乙酸	1.8	20
143	4-[3-[[2-(萘氧基)丙基]- $\alpha$ -氧代苯		
	乙酸	2.7	12
146	4-[3-[[2-(萘基)羰基]胺基]-1-丙炔		
	基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	5.5	-
147	4-[3-[[2-(萘基)羰基]胺基]丙基]		
	- $\alpha$ -氧代苯乙酸	6.2	-
149	4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代		
	苯乙酸	0.08	-
151	消旋性-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]亞磺		
	醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	5.5	-
153	4-[[2-(2-萘氧基)乙醯基]胺基]- $\alpha$ -		
	氧代苯乙酸	0.93	-
155	4-[(2-萘基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.22	-
157	4-[2-(2-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

五、發明說明 (57)

	氯代苯乙酸	0.05	0.3
159	4-[(2-噁啉基)甲氧基]- $\alpha$ -氯代苯乙酸	5.1	-
163	N,N-雙(2-羥乙基)-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氯代苯乙醯胺	3.5	-
164	N-[2-(二甲胺基)乙基]-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]-氧]- $\alpha$ -氯代苯乙醯胺	-	-
168	4-[[2-(2-萘氧基)乙基]胺基]- $\alpha$ -氯代苯乙酸	0.7	-
169	消旋性-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氯代-苯乙酸(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲酯	3.5	-
171	4-[[2-(2-萘氧基)乙基]磺醯基]- $\alpha$ -氯代苯乙酸	28% @ 10mM	-
173	4-[[2-(環辛氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氯代苯乙酸	0.8	0.3
175	4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氯代丁氧基)甲基]-6-甲氧基]乙基]硫]- $\alpha$ -氯代苯乙酸	0.5	0.2
177	4-[[[2-(2-萘氧基)乙基]胺基]巰基]- $\alpha$ -氯代苯乙酸	0.4	25
179	4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-3-硝基- $\alpha$ -氯代苯乙酸	0.2	8
181	3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氯代苯乙酸	0.4	7.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (58)

183	2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸(4:1)水合物	4.7	-
185	3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	0.08	12
187	2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	0.3	9
189	3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	28% $\times$ 10 $\mu$ M	-
191	2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	6.7	-
195	2,6-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧 基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	24% $\times$ 10 $\mu$ M	-
197	2-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	0.16	6
199	3-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	0.17	0.6
201	2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.83	7
203	3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)氧]乙氧基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	37% $\times$ 10 $\mu$ M	-
205	2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	7.23	5% $\times$ 25 $\mu$ M
212	4-[3-[2-[2,2-二甲基-1-氧代丁氧基]- 甲基]-6-甲苯基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (59)

	代苯乙酸 (1:1)嗎啉鹽	0.47	47%@25mM
215	(Z)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁 氧基)-甲基]-6-甲苯基]-2-丙烯氧基] -α-氧代苯乙酸 (1:1)嗎啉鹽	2	2
220	(E)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁 氧基)-甲基]-6-甲苯基]-2-丙烯氧基] -α-氧代苯乙酸 (1:1)嗎啉鹽	1.6	0.09
223	4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) -甲基]-6-甲苯基]丙氧基]-α-氧代苯 乙酸 (1:1)嗎啉鹽	1.1	0.09
229	(E)-4-[3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基) [1,1'-二苯基]-2-基]-2-丙烯氧基] -α-氧代苯乙酸	9	1
234	4-[2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'- 二苯基]-2-基氧]乙氧基]-α-氧代苯 乙酸	-	95%@25mM
241	(E)-4-[3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙 基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯氧基]-α- 氧代苯乙酸 (1:1)嗎啉鹽	38%@10mM	12
243	(E)-4-[3-[1-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙 基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]-2-丙烯氧 基]-α-氧代苯乙酸 (1:1)嗎啉鹽	35%@10mM	7
245	4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)- 乙氧基]-α-氧代苯乙酸	0.06	33%@25mM

.....  
 (請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)  
 .....

.....  
 裝.....  
 訂.....  
 線.....

五、發明說明 (60)

247	4-[2-(環辛胺基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	0.4	30
249	4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基) 乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	10	-
251	4-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氫-2-異喹 啉基)-乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.4	-
253	$\alpha$ -氧代-4-[2-氧代-2-[4-[2-[2-(三 氟甲基)-苯基]乙基]-1-六氫吡啶基] 乙氧基]苯乙酸鹽酸鹽	0.5	-
255	4-[2-(4-嗎啉基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	12	-
257	4-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基) 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.38	0.1
259	4-[6-[2,3-雙(苯甲氧基)苯基]己氧基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	1.2	-
260	4-[6-(2,3-二羥苯基)己氧基]- $\alpha$ -氧 代苯乙酸	4	94%@25mM
262	4-[3-(5,6-二氫-6-氧代-5-菲啶基)丙 氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	1	99%@25mM
264	4-[3-(1,2-二氫-2-氧代-1-噁啉基)丙 氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	12	-
266	4-[5-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4- 羥苯基]-5-氧代戊氧基]- $\alpha$ -氧代苯 乙酸	48%@10 $\mu$ M	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (61)

268	4-[3-[3-羥基-4-(甲氧羰基)-2-丙 苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.23	-
269	4-[3-[4-羧基-3-羥基-2-丙苯氧基) 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	1.8	-
271	4-[3-[4-乙醯基-3-甲氧基-2-丙苯 氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.46	-
273	4-[3-(4-乙醯基-3-羥苯氧基)丙氧基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.73	-
275	4-[3-[[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4- 羥苯基]-硫]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.57	-
280	消旋性-4-[4-羥基-4-(2-萘基)丁氧基 ]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.2	2
282	4-[[4-(2-萘基)-4-氧代丁基]氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	0.4	8
284	4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	0.03	0.8
286	4-[2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2- 氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	0.3	1.2
288	4-[2-[[1,1'-二苯基]-2-基]-2-氧代 乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	1.4	-
290	4-[2-(環辛基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸	1	-
292	4-[2-氧代-2-(2,4,6-三甲苯基)乙氧 基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸	4.5	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (62)

- 294 4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩  
并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]  
-二氮雜草-2-基]-2-丙氧基]- $\alpha$ -氧代  
苯乙酸(20:9)二氯甲烷溶劑化物 0.3 37%@25mM
- 296 4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩  
并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]  
-二氮雜草-2-基]-2-丙氧基]- $\alpha$ -氧代  
苯乙酸(10:7)水合物(25:2)二氯甲烷  
溶劑化物 10 -
- 298 (S)- $\alpha$ -胺基-4-[2-[2-[(2,2-二甲基  
-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙  
氧基]-苯乙酸 2.5 30
- 299 N-羥基-N-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧  
基]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺 1.9 8
- 300 N-羥基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -  
氧代-2-噻吩乙醯胺 2.1 5
- 301 (Z)- $\alpha$ -(羥亞胺基)-4-[2-(2-萘氧基)  
乙氧基]-苯乙酸 0.58 2
- 302 (Z)- $\alpha$ -(羥亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)  
乙氧基]-2-噻吩乙醯胺 0.24 0.9
- 304 (Z)-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁  
氧基)-甲基]-6-甲苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -  
甲氧-亞胺苯乙酸 3.3 5
- 306 (Z)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (63)

	乙氧基]-2-噻吩乙酸半水合物	0.3	7
307	(E)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸	1.5	5
309	(Z)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸	0.02	-
310	(E)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸	0.24	-
312	(Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸	0.1	-
313	(E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸	0.27	-
315	(Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸	0.14	-
316	(E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸	0.5	-
320	(E)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-[2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸	1.8	
321	(Z)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-[2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸	6.5	-

一種式 I 化合物，其一種對映異構物或其一種鹽類或含醫藥上有效量之一種式 I 化合物或其一種鹽類之組合物可依相關技藝上已知之方法投與。因此，一種式 I 化合物或其一種鹽類可呈例如：氣溶膠，微粒粉或噴霧液形式，經口式，非經腸式，經直腸式，或經鼻吸入等方式，單獨投

(請先閱讀請背而之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (64)

與或與其他藥劑共同投與。經口投與時，上述化合物可與例如：滑石，澱粉，乳糖或其他惰性成份，即製藥上可接受之載體混合，呈藥片，膠囊之形式投與，與例如：糖類或其他甜味劑，香料，色素，稠化劑及其他習知之製藥用賦形劑混合，呈水溶液，懸浮液，酞劑或水性酒精溶液等形式投與，或以小丸粒形式供口服。非經腸式投與時，所需之化合物可呈溶液或懸浮液形式投與，例如：利用此投與方式上習知之賦形劑與載劑形成一種水性或花生油溶液或懸浮液。以氣溶膠形式投與時，該等化合物可溶於一種適當之製藥上可接受之溶劑中，例如：乙醇或可互溶溶劑之混合物中，並與一種製藥上可接受之推進劑混合。此類氣溶膠組合物係包裝在附裝一個適於釋出壓縮組合物之氣溶膠開關之加壓缶中。該氣溶膠開關最好為一種定量開關，即活動時可釋出預定有效劑量氣溶膠組合物之開關。經直腸式投與時，所需之化合物可利用一種惰性載體物質可如奶油，等等，呈作藥形式投與。局部投與時，式 I 化合物可摻入軟膏，乳霜，洗液，凝膠類，等等中。通常適用於本發明之溶液，軟膏與乳霜包括含可吸收，水溶性或液型基質之配方，如：凡士林，羊毛脂，聚乙二醇，等等。

適當溶液將包含溶於一種製藥上可接受之溶劑如：聚乙二醇，等等之類溶劑中之式 I 化合物。

適當洗液包括真溶液及含有微細分散粒子之水性或含水酒精性配方。洗液可包含懸浮劑或分散劑，如：纖維素衍

## 五、發明說明 (65)

生物，例如：甲基纖維素，乙基纖維素，等等。凝膠主要為半固體製品，係由一種式 I 化合物於一種適當之含水或無水載劑中之溶液或懸浮液經使用一種膠凝劑形成凝膠後，利用一種鹼金屬氫氧化物，例如：氫氧化鈉，及一種胺，例如：聚次乙基椰子胺，中和至適當堅實度製成。含一種式 I 化合物之局部用製藥組合物亦可包含習知成份，如：防腐劑，安定劑，濕化劑，乳化劑，緩衝劑，等等進行調配，其含量則配合特殊需求調整，且係相關技藝專家們即可決定者。

操作本發明時，一種式 I 化合物或其一種鹽類之投與劑量與投與頻率則依該投與之特定式 I 化合物或其一種鹽類之藥效及活性持續程度而定，並依投與途徑，及待治療之哺乳動物之病症嚴重性，年齡，等等而定。操作本發明時所採用之一種式 I 化合物或其一種鹽類之口服劑量不論單一劑量或分開劑量，均在每日約 1 至約 2000 毫克，最好約 25 至約 500 毫克之範圍內。

本發明式 I 化合物可擁有一個或多個不對稱碳原子，因此可得到對映異構物或呈消旋混合物。消旋物可依已知製程解析成旋光性異構物。有些消旋混合物可呈低共熔混合物形式沈澱，然後即可分離。然而若欲製備一種式 I 對映異構物時，最好由該起始物質進行化學解析作用。利用此方法，由例如：一種式 VI 化合物前體之消旋性混合物，與一種旋光性解析劑，例如：一種旋光性鹼類，如：R-(+)- $\alpha$ -甲基苄胺反應，該鹼可與羧基反應，形成非對映異構

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (66)

物鹽類。所形成之非對映異構物可依選擇性結晶法分離，並轉化成相應之旋光異構物。因此本發明涵蓋式 I 化合物之消旋物及其旋光性異構物（對映異構物）。

下列實例亦說明本發明。化合物之熔點係由湯姆斯-胡佛毛細管熔點計 (Thomas-Hoover capillary melting point apparatus) 測定且未經過校正。質子 NMR 光學係記錄在瓦連 (Varian) XL-100, XL-200 或 XL-400 光譜儀上，IR 光譜係得自貝克曼 (Beckman) IR-9 或 IR-12 光譜儀。本文所報告之每一種新化合物均記錄 NMR 與 IR 光譜，且與所指定之結構相符。製備性高壓液相層析法 (HPLC) 係採用瓦特斯公司 (Waters Associates) Prep LC 500A 儀器，於 Prep-Pak 500 矽膠管柱上進行。進行急驟層析法時，採用同一家供應商供應之 230-400 篩目矽膠 60 (Kieselgel 60) 管柱，使用 3-5 psi 管柱壓力進行，最常用之填充比例範圍為 50--100 克吸收劑對 1 克化合物。管柱層析法係採用來自丹姆城默克公司 (E. Merck, Darmstadt) 之矽膠 60，35-70 篩目篩柱。TLC 係採用默克公司之矽膠 60 F<sub>245</sub> 平板，且化合物係經 UV 燈或碘蒸汽檢視。二甲基甲醯胺係經林德 (Linde) 3A 篩網脫水。

## 實例 1

## 2-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]嗒吩之製法

使 2-甲氧嗒吩 (2.28 克) 與 2-(2-萘氧基)乙醇 (4.0 克) 之含對甲苯磺酸 (0.02 克) 之苯 (35 毫升) 溶液在附有索克斯勒萃取器 (Soxhlet extractor) 且填充 4A 分子篩

## 五、發明說明 (67)

之燒瓶中，於回流下攪拌3天。混合物冷卻，以0.5N氫氧  
 鈉溶液洗滌，經無水硫酸鎂(MgSO<sub>4</sub>)脫水，並蒸發。殘質  
 自乙醇(30毫升)中結晶，產生2.68克2-[[2-(2-萘氧基)  
 ]乙基]氧]噻吩之無色片狀物，熔點129-130℃。

分析 C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S 計算值：C, 71.09; H, 5.22; S, 11.86  
 實測值：C, 70.85; H, 5.14; S, 11.75

## 實例 2

## 2-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]噻吩之製法

如實例 1，使 2-甲氧噻吩(11.4克)與 2-(2-環辛氧基)  
 )乙醇(13.78克)之含對甲苯磺酸(0.1克)之苯(200  
 毫升)溶液於附有索克斯勒萃取器且填充 4A 分子篩之燒  
 瓶中，在回流下攪拌3天。依一般方式操作反應後，粗產  
 物經 HPLC (己烷-乙醇; 24:1) 純化，產生 12.6克 2-[[  
 2-(環辛氧基)-乙基]氧]噻吩之無色油。取一小部份於  
 球管蒸餾器(Kugelrohr apparatus)(~130℃/0.02毫米)  
 中蒸餾，產生分析用樣本。

分析 C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S 計算值：C, 66.10; H, 8.72; S, 12.60  
 實測值：C, 66.30; H, 8.72; S, 12.40

## 實例 3

5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代-2-噻吩乙酸乙  
 酯之製法

攪拌滴加乙基草酸氯(3毫升)至低溫冷卻之 2-[[2-(  
 2-萘氧基)-乙基]氧]噻吩(2.027克)之含吡啶(  
 0.75毫升)之二氯甲烷(15毫升)溶液中。該溶液於 35℃

## 五、發明說明 (68)

下攪拌 5 小時後，冷卻，倒至飽和碳酸氫鈉水溶液中。混合物攪拌 10 分鐘後，分離二相，有機層依序經鹽水，0.5N 鹽酸及鹽水洗滌。水層與洗液再經二氯甲烷回萃取，合併之萃液經脫水 ( $MgSO_4$ ) 與蒸發。殘質自二氯甲烷-乙醇中結晶，產生 1.96 克 5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸乙酯之黃乙晶體，熔點 98-100°C。取一份樣本自相同溶劑中再結晶，得到分析用樣本，熔點 98-100°C。

分析  $C_{20}H_{18}O_5S$  計算值：C, 64.85; H, 4.90; S, 8.65  
實測值：C, 65.00; H, 4.83; S, 8.46

## 實例 4

5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸之製法

攪拌滴加 1N 氫氧化鉀溶液 (3.1 毫升) 至低溫冷卻之 5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸乙酯 (1.13 克) 之甲醇 (7 毫升) 溶液中。當鉀鹽自溶液中呈無色固體沈澱時，立即濾出並以甲醇洗滌。使固體分配在二氯甲烷 (100 毫升) 與 0.1N 鹽酸 (35 毫升) 之間，待所有固體溶解後，以水洗滌有機層，經無水硫酸鈉 ( $Na_2SO_4$ ) 脫水，與蒸發，產生 0.94 克 5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸之黃橙色固體。該酸自苯-己烷中結晶，產生標題化合物之黃色固體，熔點 152-154°C。

分析  $C_{18}H_{14}O_5S$  計算值：C, 63.15; H, 4.12; S, 9.36

## 五、發明說明 (69)

實測值 : C, 63.18; H, 4.11; S, 9.09

## 實例 5

消旋性-5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸 2,3-二羥基丙酯之製法

使醯基氯 (係依實例 6 所述, 由 1.027 克 5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸製備) 之四氫呋喃-二甲基甲醯胺 (3:1, 35 毫升) 溶液攪拌滴加至低溫冷卻 (-70°C) 之甘油 (1.824 克) 與三乙胺 (0.47 毫升) 之四氫呋喃-二甲基甲醯胺 (3:1; 60 毫升) 溶液中。移開冷卻槽, 於室溫下攪拌反應 2 小時後, 以二氯甲烷稀釋, 並依序以飽和碳酸氫鈉溶液與鹽水洗滌。水層經二氯甲烷回洗滌後, 合併之有機萃液經脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 與蒸發。所得固體自二氯甲烷中結晶, 產生 0.67 克, 消旋性-5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸 2,3-二羥基丙酯, 熔點 113-115°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$  計算值 : C, 60.57; H, 4.84; S, 7.70

實測值 : C, 60.29; H, 4.80; S, 7.57

## 實例 6

5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸-2-(二甲胺基)乙酯之製法

攪拌滴加草醯氯 (1 毫升) 至低溫冷卻 (-70°C) 之 2-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸 (1.027 克) 之含觸媒量二甲基甲醯胺之二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中。滴加完畢後, 移開冷卻槽, 於室溫下攪拌混合

## 五、發明說明 (70)

物 1 小時。真空排除溶劑，產生醯基氮粗產物之黃橙色固體。

攪拌滴加上述醯基氮之二氯甲烷 (15 毫升) 溶液至低溫冷卻 (-70°C) 之 2-(二甲胺基) 乙醇 (0.357 克) 與三乙胺 (0.47 毫升) 之二氯甲烷 (10 毫升) 溶液中。移開冷卻槽，於室溫下攪拌反應 2 小時後，以二氯甲烷稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以鹽水洗滌二次。有機層脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 後，蒸發，膠狀殘質與乙醚磨製，過濾去除一些不溶物，並濃縮濾液至乾。所得固體自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.7 克 5-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]-α-氧代-2-噁吩乙酸-2-(二甲胺基) 乙酯之灰白色晶體，熔點 76-77°C。

分析 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S

計算值：C, 63.91; H, 5.61; N, 3.39; S, 7.75

實測值：C, 63.62; H, 5.57; N, 3.46; S, 7.58

## 實例 7

2-[[5-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]-α-氧代-2-噁吩乙醯基] 氧]-N,N,N-三甲基乙胺碘化物之製法

使 5-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]-α-氧代-2-噁吩乙酸-2-(二甲胺基) 乙酯 (0.4 克) 與甲基碘 (0.15 克) 之丙酮 (7 毫升) 溶液於室溫下攪拌一夜。濾出所形成之黃色晶體，以丙酮洗滌後，自甲醇中結晶，產生 0.36 克 2-[[5-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]-α-氧代-2-噁吩乙醯基] 氧]-N,N,N-三甲基乙胺碘化物，熔點 169-170°C。

## 五、發明說明 (71)

分析  $C_{23}H_{26}INO_5S$ 

計算值：C, 49.74；H, 4.72；I, 22.85；N, 2.52；S, 5.77

實測值：C, 49.68；H, 4.60；I, 22.67；N, 2.57；S, 6.06

## 實例 8

5-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸乙酯之製法

如實例 3 所述，攪拌滴加乙基草酸酐（16 毫升）至低溫冷卻之 2-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]噻吩（10.18 克）之含吡啶（4.0 毫升）之二氯甲烷（80 毫升）溶液中。於 35℃ 下攪拌溶液 5 小時後，依一般方式單離產物，並以 HPLC 純化（己烷-乙醇；3:1），產生 9.7 克 5-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸乙酯之黃色液體。取樣本於球管蒸餾器中蒸餾（ $\sim 210^\circ\text{C}/0.02$  毫米），產生分析用樣本。

分析  $C_{18}H_{26}O_5S$  計算值：C, 60.99；H, 7.39；S, 9.05

實測值：C, 60.80；H, 7.40；S, 8.86

## 實例 9

5-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸 (5:3) 水合物之製法

攪拌滴加 1N 氫氧化鉀溶液（10 毫升）至低溫冷卻之 5-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸乙酯（4.43 克）之甲醇（50 毫升）溶液中。於 0-5℃ 下攪拌反應 15 分鐘後，依實例 6 所述單離產物，產生 3.9 克 5-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸之黃橙色油

## 五、發明說明 (72)

。產物自含水苯-己烷中結晶，產生3.1克酸水合物之淺黃色晶體，熔點60-62℃。

分析  $C_{16}H_{22}O_5S \cdot 0.6H_2O$

計算值：C, 56.99; H, 6.93; S, 9.50;  $H_2O$ , 3.20

實測值：C, 58.73; H, 6.89; S, 9.45;  $H_2O$ , 3.11

## 實例 10

$\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯之製法

滴加二乙胺基硫三氟化物(3.08毫升)至 $\alpha$ -氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯(0.7克)之1,2-二氯乙烷(30毫升)溶液中。反應混合物加熱至槽溫60-65℃18小時後，於冰浴中冷卻。小心傾倒混合物至冰與水混合物(40毫升)上，並分層。以二氯甲烷(3×20毫升)萃取水層，合併之有機層經鹽水(2×25毫升)洗滌，並脫水( $MgSO_4$ )。濃縮萃液，產生之0.99克粗產物經100克矽膠層析純化(己烷-二氯甲烷; 3:7)後，結晶產生。

0.39克 $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯，熔點76-78℃。

分析  $C_{17}H_{16}F_2O_4$  計算值：C, 63.35; H, 5.00; F, 11.79

實測值：C, 63.19; H, 5.02; F, 11.73

## 實例 11

$\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(2.5毫升)處理 $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯(0.35克)之甲醇(8毫升

(請先閱讀請背而之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (73)

) 溶液，並於蒸汽浴上加熱 10 分鐘。使混合物冷卻後，以過量 2N 鹽酸酸化，並以乙酸乙酯萃取。合併之有機層經水與鹽水洗滌。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液濃縮後，產生 0.39 克固體，自乙酸乙酯 - 己烷中結晶，產生 0.26 克  $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸，熔點 143-144°C。

分析  $C_{16}H_{14}F_2O_4$  計算值：C, 62.33; H, 4.58; F, 12.33  
實測值：C, 62.12; H, 4.55; F, 12.27

## 實例 12

$\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯之製法

滴加二乙胺基硫三氟化物 (3.77 毫升) 至 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (1.0 克) 之 1,2-二氯乙烷 (35 毫升) 溶液中。反應混合物加熱至槽溫 60-65°C 18 小時。冷卻後之混合物小心地倒至 40 毫升冰與水上，分層，以 3 份二氯甲烷萃取水層。合併之有機層經鹽水洗滌，脫水 ( $MgSO_4$ ) 與蒸發，產生 1.26 克黃褐色固體。此粗產物經矽膠層析純化 (100 克；己烷 - 二氯甲烷，1:3) 後，自乙酸乙酯中結晶，產生 0.59 克  $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯，熔點 123-125°C。以己烷稀釋母液，另產生 0.16 克，熔點 123-124.5°C。

分析  $C_{21}H_{16}F_2O_4$  計算值：C, 67.73; H, 4.87; F, 10.21  
實測值：C, 67.64; H, 5.11; F, 10.50

## 實例 13

## 五、發明說明 (74)

 $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸製法

使含  $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯 (0.65克) 之甲醇 (4 毫升) 溶液與 1N 氫氧化鈉 (4 毫升) 之懸浮液於水蒸汽浴上加熱後，依序添加甲醇 (150 毫升) 與丙酮 (350 毫升)，混合物趁熱過濾。所形成固體溶於 2N 鹽酸中，並以乙酸乙酯萃取。有機層經鹽水洗滌，經  $MgSO_4$  脫水。反應混合物之甲醇-丙酮濾液濃縮，以過量 2N 鹽酸酸化，並如上述，以乙酸乙酯萃取。兩次萃取之有機層合併濃縮，殘質自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.45 克  $\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸，熔點 173-175°C。

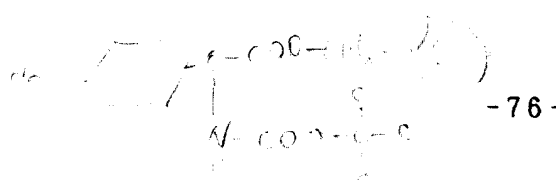
分析  $C_{20}H_{16}F_2O_4$  計算值：C, 67.03; H, 4.50; F, 10.60

實測值：C, 66.87; H, 4.47; F, 10.80

## 實例 14

(S)- $\alpha$ -胺基-N-[[[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基]-4-羥基苯乙酸苄酯之製法

滴加二羧酸二-三級丁酯 (31.44 克) 至 (S)-4-羥基苄甘胺酸 (24 克) 與三乙胺 (19.92 毫升) 之四氫呋喃-水 (1:1; 720 毫升) 攪拌溶液中。混合物於室溫下攪拌一夜後，添加乙酸乙酯 (600 毫升) 並分離各相。水層添加 6N 鹽酸至 pH 3.0-3.5 後，以乙酸乙酯萃取 (6 × 250 毫升)。合併之萃液經鹽水洗滌，脫水 ( $MgSO_4$ )，蒸發，殘質油與己烷磨製。濾出所形成之固體，產生 35.9 克 (S)-( $\alpha$ )-胺基-N-[[[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基]-4-羥基苯乙酸。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

## 五、發明說明 (75)

取一份上述酸 (10克) 與苄基溴 (6.4 克) 溶於無水二甲基甲醯胺 (150 毫升) 中。添加碳酸氫鉀 (3.75克) 後，該多相混合物於室溫下攪拌一夜後，真空排除溶劑。使殘留物質分配在乙酸乙酯與水之間，分離之有機層依序經飽和碳酸氫鈉溶液，水 (X2) 及鹽水洗滌。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液蒸發後，殘留物與己烷磨製，產生 11.7克 (S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二甲基乙基) 氧 ] 羰基 ] -4- 羥基苯乙酸苄酯之無色固體，熔點  $104-106^\circ C$ 。取一部份自乙醚-己烷中結晶，產生分析用樣本，熔點  $105-106^\circ C$ ， $[\alpha]_D^{25} = +65.09^\circ$  (C, 0.994, 甲醇)。

分析  $C_{20}H_{23}NO_5$  計算值：C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92

實測值：C, 67.35; H, 6.39; N, 3.74

## 實例 15

(S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二甲基乙基) 氧 ] 羰基 ] -4-[[ 2-(環己氧基) 乙基 ] 氧 ] 苯乙酸苄酯之製法

攪拌滴加偶氮二羧酸二乙酯 (1.37克) 之無水四氫呋喃 (10毫升) 溶液至低溫冷卻 ( $0-5^\circ C$  之) (S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二甲基乙基) 氧 ] 羰基 ] -4-羥基苯乙酸苄酯 (2.25克)，2-(環己氧基) 乙醇 (1 克) 與三苯基膦 (2.07克) 之無水四氫呋喃 (25毫升) 溶液中。反應混合物於  $0-5^\circ C$  下攪拌 4 小時後，於室溫下攪拌一夜。減壓排除溶劑，殘質與乙酸乙酯-己烷 (1:3) 磨製。過濾固體 (三苯基膦氧化物)，蒸發濾液。殘質經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:7)，產生 2.15克 (S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · · 裝 · · · · · · 訂 · · · · · · 線 · · · · · ·

## 五、發明說明 (76)

甲基乙基) 氧] 羰基]-4-[ [2-(環己氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸苄酯之油， $[\alpha]_D^{20} = +48.07^\circ$  (C, 1.19, 甲醇)。

## 實例 16

(S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二甲基乙基) 氧] 羰基]-4-[ [2-(環辛氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸苄酯之製法

依實例 15 所述，添加偶氮二羧酸二乙酯 (2.057 克) 之無水四氫呋喃 (10 毫升) 溶液至低溫冷卻 (0-5 $^\circ\text{C}$ ) 之 (S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二甲基乙基) 氧] 羰基]-4-羥基苯乙酸苄酯 (3.37 克)，2-(環辛氧基) 乙醇 (1.77 克) 與三苯基膦 (3.105 克) 之無水四氫呋喃 (30 毫升) 溶液中。反應混合物於 0-5 $^\circ\text{C}$  下攪拌 4 小時後，於室溫下攪拌一夜，並依一般方式操作反應。粗產物經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:7) 後，自己烷中結晶，產生 3.56 克 (S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二甲基乙基) 氧] 羰基]-4-[ [2-(環辛氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸苄酯之無色固體，熔點 71-73 $^\circ\text{C}$ ； $[\alpha]_D^{20} = +48.94^\circ$  (C, 0.993, 乙醇)。

分析  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ 。 計算值：C, 70.42；H, 8.08；N, 2.74

實測值：C, 70.33；H, 8.12；N, 2.82

## 實例 17

(S)- $\alpha$ -胺基-4-[ [2-(環己氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

使 (S)- $\alpha$ -胺基-N-[[ (1,1-二甲基乙基) 氧] 羰基]-4-[ [2-(環己氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸苄酯 (2.15 克) 之含三氟乙酸 (15 毫升) 之二氯甲烷 (15 毫升) 溶液於室溫

## 五、發明說明 (77)

下攪拌1小時。減壓蒸發溶劑後，使殘質溶於乙酸乙酯中，並以濃氫氧化銨鹼化混合物至 $\sim$  pH 9.5。有機層依序經碳酸氫銨溶液與鹽水洗滌後，經無水碳酸鉀( $K_2CO_3$ )脫水，蒸發，產生1.3克(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環己氧基)乙基]氧]苯乙酸苄酯。

該粗酯(1.25克)之甲醇(50毫升)溶液經10% Pd/C於常溫常壓下氫化，直到停止吸收氫氣為止。以甲醇(100毫升)稀釋反應，加熱至回流5分鐘。再經寅式鹽過濾觸媒，並以熱甲醇(3 $\times$ 30毫升)洗滌。合併之萃液於回流下濃縮至 $\sim$ 50毫升後，冷卻，過濾收集固體，產生0.65克(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環己氧基)乙基]氧]苯乙酸，熔點219-220 $^{\circ}C$ 。

## 實例 18

(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]苯乙酸鹽酸鹽之製法

依實例17所述，使(S)- $\alpha$ -胺基-N-[[[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基]-4-[[2-(環辛氧基)乙基]-氧]苯乙酸苄酯(3.5克)之含三氟乙酸(12毫升)之二氯甲烷(12毫升)溶液於室溫下攪拌45分鐘。粗產物依上述方式單離，經HPLC純化(乙酸乙酯-己烷; 1:1)，產生1.97克(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]苯乙酸苄酯之油。

使該苄酯(1.9克)之含一滴乙酸之甲醇(50毫升)溶液經10% Pd/C(0.2克)，於常溫常壓下氫化16小時。以甲醇(100毫升)稀釋反應，加熱至回流5分鐘後，經寅

## 五、發明說明 (78)

式鹽過濾觸媒，並以熱甲醇（3毫升×30毫升）洗滌。合併之萃液蒸發，產生1.4克(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]苯乙酸之灰白色固體。以3.5M HCl乙醇溶液（0.25毫升）處理該胺基酸（0.35克）之乙醚（6毫升）攪拌藥物，產生0.28克(S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]苯乙酸鹽酸鹽之無色固體，熔點210℃， $[\alpha]_D^{20} + 83.21^\circ$  (C, 1.092, 甲醇)。

分析  $C_{18}H_{28}NO_4 \cdot HCl$

計算值：C, 60.41; H, 7.89; Cl, 9.91; N, 3.91

實測值：C, 60.16; H, 7.71; Cl, 9.68; N, 3.70

## 實例 19

4-[(苯甲基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法。

使4-[(苯甲基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.53克）之甲醇（5毫升）溶液與0.5N氫氧化鈉（8毫升）之混合液於蒸汽浴上加熱0.5小時，同時蒸餾排除甲醇。所形成含鈉鹽固體之混合物冷卻，濃縮排除有機溶劑，以1N鹽酸（4毫升）酸化，並以乙醚（3×25毫升）萃取。有機層經水（2×10毫升）洗滌，合併之有機層脫水（ $Na_2SO_4$ ），過濾，與蒸發，產生0.5克粗產物。自苯-己烷中結晶，產生0.45克4-[(苯甲基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點97-98℃。

分析  $C_{15}H_{12}O_4$

計算值：C, 70.31; H, 4.72

實測值：C, 70.44; H, 4.64

## 實例 20

## 五、發明說明 (79)

4-[(2-苯乙基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.175克)之礦物油分散液處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.724克)之二甲基甲醯胺(100毫升)攪拌混合物，並攪拌15分鐘。添加苯乙醇(1.28克)之甲磺酸酯，並於60℃，氫氣下攪拌加熱一夜。混合物冷卻後，經冰醋酸(3滴)處理，真空排除揮發物質。殘質與水混合，以乙醚(3×50毫升)產物，有機層再經水洗滌。合併之有機層脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。該物質經HPLC純化(二氯甲烷-己烷；3:1)，產生0.4克4-[(2-苯乙基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色油。

分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$  計算值：C, 71.82; H, 5.67

實測值：C, 72.12; H, 5.93

## 實例 21

4-[(2-苯乙基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例19所述處理4-[(2-苯乙基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.4克)之甲醇溶液與0.5N氫氧化鈉(8毫升)之混合物，粗產物自苯-己烷中結晶，產生0.37克4-[(2-苯乙基氧)- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點72-73℃。

分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$  計算值：C, 71.10; H, 5.22

實測值：C, 70.86; H, 5.12

## 實例 22

4-[(3-苯丙基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.175克)處理4-羥基- $\alpha$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (80)

- 氧代苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 3-溴-1-苯基丙烷處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 4:1)，產生 0.65 克 4-[(3-苯丙基) 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色油。

分析  $C_{18}H_{18}O_4$  計算值: C, 72.47; H, 6.08

實測值: C, 72.19; H, 6.23

## 實例 23

4-[(3-苯丙基) 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19，處理 4-[(3-苯丙基) 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.65 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之 0.6 克物質固化，並自苯-己烷中結晶，產生 0.45 克無色之 4-[(3-苯丙基) 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 58-59°C。

分析  $C_{17}H_{16}O_4$  計算值: C, 71.82; H, 5.67

實測值: C, 71.66; H, 5.78

## 實例 24

4-[(4-苯丁基) 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 4-苯基丁醇 (1.37 克) 之甲磺酸酯。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 2:1)，產生 0.64 克 4-[(4-苯丁基) 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯

.....  
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)  
.....

.....  
裝.....訂.....線.....  
.....

## 五、發明說明 (81)

之無色油。

分析  $C_{19}H_{20}O_4$  計算值：C, 73.06； H, 6.45

實測值：C, 72.93； H, 6.55

## 實例 25

4-[(4-苯丁基) 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

依實例 19 處理分析級純度之 4-[(4-苯丁基) 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.575 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之 0.53 克分析級純度之 4-[(4-苯丁基) 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸，此物質不會固化。

分析  $C_{18}H_{18}O_4$  計算值：C, 72.47； H, 6.08

實測值：C, 72.50； H, 6.00

## 實例 26

4-[[3-(4- 氟苯基) 丙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.394 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (1.63 克) 之二甲基甲醯胺 (20 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 4-氟苯基丙基溴 (1.25 克) 處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜，並依實例 20 操作。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷；4:1)，並自乙醇-己烷中結晶，產生 0.67 克 4-[[3-(4- 氟苯基) 丙基氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 42-43℃。

分析  $C_{18}H_{17}FO_4$  計算值：C, 68.35； H, 5.42； F, 6.01

實測值：C, 68.22； H, 5.52； F, 6.31

## 實例 27

## 五、發明說明 (82)

4-[[3-(4-氟苯基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[3-(4-氟苯基)氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.58 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之 0.55 克物質，固化後自乙醚-己烷中結晶，產生 0.43 克無色之 4-[[3-(4-氟苯基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 77-78°C。

分析  $C_{17}H_{15}FO_4$  計算值：C, 67.54; H, 5.00; F, 6.28

實測值：C, 67.32; H, 5.07; F, 6.53

## 實例 28

(E)-4-[[3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 1-(3-氯-1-丙烯基)-4-氟 (0.85 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作。自乙醚-己烷中結晶，產生 0.9 克 (E)-4-[[3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 84-85°C。

分析  $C_{18}H_{15}FO_4$  計算值：C, 68.78; H, 4.81; F, 6.04

實測值：C, 68.70; H, 5.08; F, 6.09

## 實例 29

(E)-4-[[3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 (E)-4-[[3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]

## 五、發明說明 (83)

氧] -  $\alpha$  - 氯代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取之固體自乙醚 - 己烷中結晶，產生之 0.43 克無色之 (E)-4-[[3-4-氟苯基)-2-丙烯基] 氧] -  $\alpha$  - 氯代苯乙酸，熔點 132-133°C。

分析  $C_{17}H_{13}FO_4$  計算值：C, 68.00; H, 4.36; F, 6.33

實測值：C, 67.92; H, 4.39; F, 6.03

## 實例 30

(E)- $\alpha$  - 氯代-4-[(3-苯基-2-丙烯基) 氧] 苯乙酸甲酯  
0.1 莫耳水合物之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$  - 氯代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 (E)-(3-氯-1-丙烯基) 苯 (0.763 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 3:1)，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.8 克 (E)- $\alpha$  - 氯代-4-[(3-苯基-2-丙烯基) 氧] 苯乙酸甲酯 0.1 莫耳水合物，熔點 80-82°C。

分析  $C_{18}H_{16}O_4 \cdot 0.1H_2O$

計算值：C, 72.52; H, 5.48

實測值：C, 72.44; H, 5.46

## 實例 31

(E)- $\alpha$  - 氯代-4-[(3-苯基-2-丙烯基) 氧] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 (E)- $\alpha$  - 氯代-4-[(3-苯基-2-丙烯基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線



## 五、發明說明 (85)

醚 - 己烷中結晶，產生 0.8 克無色之 (Z)- $\alpha$ - 氧代 -4-[ (3- 苯基 -2- 丙烯基) 氧 ] 苯乙酸，熔點 103-105 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{17}H_{14}O_4$  計算值：C, 72.33; H, 5.00

實測值：C, 72.59; H, 4.88

## 實例 34

$\alpha$ - 氧代 -4-[ (3- 苯基 -2- 丙炔基) 氧 ] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4- 羥基 - $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 (3- 氧 -1- 丙炔基) 苯 (0.754 克) 處理。混合物於 60 $^{\circ}$ C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷粗萃取物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 4:1)，所得固體自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.8 克  $\alpha$ - 氧代 -4-[ (3- 苯基 -2- 丙炔基) 氧 ] 苯乙酸甲酯，熔點 57-59 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{18}H_{14}O_4$  計算值：C, 73.46; H, 4.79

實測值：C, 73.13; H, 4.82

## 實例 35

$\alpha$ - 氧代 -4-[ (3- 苯基 -2- 丙炔基) 氧 ] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理  $\alpha$ - 氧代 -4-[ (3- 苯基 -2- 丙炔基) 氧 ] 苯乙酸甲酯 (0.7 克) 之甲醇 (10 毫升) 溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物，萃取產生之固體自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.55 克無色之  $\alpha$ - 氧代 -4-[ (3- 苯基 -2- 丙炔基) 氧 ] 苯乙酸，熔點 97-99 $^{\circ}$ C。

## 五、發明說明 (86)

分析  $C_{17}H_{12}O_4$       計算值 : C, 72.85; H, 4.32

實測值 : C, 72.83; H, 4.41

## 實例 36

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯之製法  
於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.437 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -  
-氧代-苯乙酸甲酯 (1.81 克) 之二甲基甲醯胺 (25 毫升  
) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-苯氧乙醇 (  
2.38 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並  
依實例 20 操作，二氯甲烷中之粗殘質通過矽膠管柱 (5 克  
)，蒸發，所得固體自乙醚-己烷中結晶，產生 1.85 克  $\alpha$ -  
-氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯，熔點  
79-81°C。

分析  $C_{17}H_{16}O_5$       計算值 : C, 67.99 H, 5.37

實測值 : C, 67.84; H, 5.30

## 實例 37

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸之製法  
依實例 19 所述處理  $\alpha$ -氧代-4-(2-苯氧乙氧基)苯乙酸  
甲酯 (1.6 克) 之甲醇 (10 毫升) 溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (  
30 毫升) 之混合物。萃取產生之固體自乙醚-己烷中結晶  
，產生 1.4 克無色之  $\alpha$ -氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧  
]苯乙酸，熔點 102-103°C。

分析  $C_{16}H_{14}O_5$       計算值 : C, 67.13; H, 4.93

實測值 : C, 66.90 H, 4.90

## 實例 38

## 五、發明說明 (87)

4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.175克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.724克)之二甲基甲醯胺(10毫升)溶液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以2-(2-氟苯氧基)乙醚(1.17克)之甲磺酸酯處理。混合物於60°C下加熱一夜，並依實例20操作，蒸發二氯甲烷萃液，殘質經純HPLC純化(二氯甲烷-己烷;4:1)，所得固體自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生0.8克4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點112-113°C。

分析  $C_{17}H_{15}FO_5$  計算值:C, 64.15; H, 4.75, F, 5.97

實測值:C, 63.87; H, 4.84; F, 6.23

## 實例 39

4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例19所述處理4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.6克)之甲醇(20毫升)溶液與0.5N氫氧化鈉(8毫升)之混合物。萃取產生之固體自乙醚-己烷中結晶，產生0.55克無色之4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點108-110°C。

分析  $C_{16}H_{13}FO_5$  計算值:C, 63.16; H, 4.31; F, 6.24

實測值:C, 63.07; H, 4.42; F, 6.20

## 實例 40

4-[[2-(3-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (88)

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ -  
- 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫  
升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(3-氟苯氧基)  
乙醚 (1.17 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱  
一夜，並依實例 20 操作，蒸發二氯甲烷萃液，殘質經  
HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 4:1)，所得固體自乙醚 -  
己烷中結晶，產生 0.84 克 4-[[2-(3-氟苯氧基) 乙基] 氧]  
]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 68-69°C。

分析  $C_{17}H_{16}FO_5$  計算值: C, 64.15; H, 4.75; F, 5.97

實測值: C, 63.79; H, 4.76; F, 6.06

## 實例 41

4-[[2-(3-氟苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-(3-氟苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -  
- 氧代苯乙酸甲酯 (0.62 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液與  
0.5N 氫氧化鈉 (6 毫升) 之混合物。萃取產生之固體自乙  
醚 - 己烷中結晶，產生 0.5 克無色之 4-[[2-(3-氟苯氧基)  
乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 108-109°C。

分析  $C_{16}H_{13}FO_5$  計算值: C, 63.16; H, 4.31; F, 6.24

實測值: C, 62.90; H, 4.30; F, 6.22

## 實例 42

4-[[2-(4-氟苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之  
製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ -  
- 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (89)

升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以乙二醇單對氟苯基醚 (1.4 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜，並依實例 20 操作，所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 - 乙酸乙酯 ; 25:25:1 )，並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產 0.77 克 4-[[2-(4-氟苯氧基) 乙基] 氧]-α- 氧代苯乙酸甲酯，熔點 77-79℃。

分析  $C_{17}H_{15}FO_5$  計算值 : C, 64.15; H, 4.75; F, 5.97

實測值 : C, 63.90; H, 4.77; F, 5.70

## 實例 43

4-[[2-(4-氟苯氧基) 乙基] 氧]-α- 氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-(4-氟苯氧基) 乙基] 氧]-α- 氧代苯乙酸甲酯 (0.65 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。二氯甲烷 - 乙醚萃取產生之固體自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.53 克無色之 4-[[2-(4-氟苯氧基) 乙基] 氧]-α- 氧代苯乙酸，熔點 97-98℃。

分析  $C_{16}H_{13}FO_5$  計算值 : C, 63.16; H, 4.31 F, 6.24

實測值 : C, 62.86; H, 4.24; F, 6.21

## 實例 44

4-[[2-(4-氟苯氧基) 乙基] 氧]-α- 氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 - α- 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(4-氟苯氧基) 乙醇 (1.25 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60℃ 下加熱

## 五、發明說明 (90)

一夜，並依實例 20 操作，自二氯甲烷萃液所得物質經 HPLC 純化（二氯甲烷 - 己烷；4:1），並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.815 克 4-[[2-(4-氯苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯；熔點 103-105°C。

分析  $C_{17}H_{15}ClO_5$  計算值：C, 61.00；H, 4.52；Cl, 10.59

實測值：C, 60.65；H, 4.62；Cl, 10.32

## 實例 45

4-[[2-(4-氯苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-(4-氯苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.72 克）之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉（8 毫升）之混合物。萃取產生之固體自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.63 克無色之 4-[[2-(4-氯苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 121-122°C。

分析  $C_{16}H_{13}ClO_5$  計算值：C, 59.92；H, 4.09；Cl, 11.05

實測值：C, 59.82；H, 4.18；Cl, 10.89

## 實例 46

4-[[2-(4-硝基氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯

(4:1) 莫耳水合物之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉（0.175 克）處理 4-羥基 -  $\alpha$ -氧代 - 苯乙酸甲酯（0.724 克）之二甲基甲醯胺（10 毫升）溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(4-硝基氧基)乙醇（1.56 克）之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，所得物質經 HPLC 純化（二氯甲烷 - 己烷；9:1），並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生

## 五、發明說明 (91)

0.75克 4-[[2-(4-硝基氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 4:1 莫耳水合物，熔點 122-123 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{17}H_{15}NO_7 \cdot 4:1 H_2O$

計算值：C, 58.37; H, 4.47; N, 4.00

實測值：C, 58.55; H, 4.43; N, 3.93

## 實例 47

4-[[2-(4-硝基氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-(4-硝基氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (4:1) 莫耳水合物 (0.65 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物，萃取產生之 0.6 克粗產物固化，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.55 克無色之 4-[[2-(4-硝基氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 129-130 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{16}H_{13}NO_7$  計算值：C, 58.01; H, 3.96; N, 4.23

實測值：C, 58.19; H, 3.93; N, 4.18

## 實例 48

4-[[2-(4-甲苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(4-甲苯氧基)乙醇 (1.15 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60 $^{\circ}$ C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 4:1) 並自乙醚-己烷中結晶，產生 0.83 克

## 五、發明說明 (92)

4-[[2-(4-甲苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯  
，熔點105-107℃。

分析  $C_{18}H_{18}O_5$  計算值：C, 68.78; H, 5.77

實測值：C, 68.78; H, 5.89

## 實例 49

4-[[2-(4-甲苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-(4-甲苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -  
- 氧代苯乙酸甲酯 (0.68 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉  
(8 毫升) 之混合物，萃取產生之固體自乙醚-己烷中結  
晶，產生 0.6 克無色之 4-[[2-(4-甲苯氧基)乙基]氧]  
- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 135-136℃。

分析  $C_{17}H_{16}O_5$  計算值：C, 67.99; H, 5.37

實測值：C, 67.79; H, 5.33

## 實例 50

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(4-三氟甲苯氧基)乙基]氧]苯乙酸甲  
酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -  
- 氧代-苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫  
升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(4-三氟甲  
苯氧基)乙醇 (1.8 克) 之甲苯磺酸酯處理。混合物於 60℃  
下加熱一夜，並依實例 20 操作，所得物質經 HPLC 純化 (二  
氯甲烷-己烷; 4:1)，並自乙醚-己烷中結晶，產生 1  
克  $\alpha$ -氧代-4-[[2-(4-三氟甲苯氧基)乙基]氧]苯乙酸  
甲酯，熔點 96-98℃。

## 五、發明說明 (93)

分析  $C_{18}H_{15}F_3O_5$  計算值：C, 58.70; H, 4.11; F, 15.47

實測值：C, 58.45; H, 4.17; F, 15.17

## 實例 51

$\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(4-三氟甲苯氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(4-三氟甲苯氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸乙酯 (0.55 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之 0.5 克物質固化，自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.45 克無色之  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(4-三氟甲苯氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸，熔點 121-123°C。

分析  $C_{17}H_{13}F_3O_5$  計算值：C, 57.63; H, 3.70; F, 16.90

實測值：C, 57.53; H, 3.76; F, 16.00

## 實例 52

4-[[2-[4-(胺磺醯基) 苯氧基] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫氧化鈉 (0.218 克) 處理 4-羥基 - $\alpha$ - 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.905 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(4-胺磺醯基) 乙醇 (1.67 克) 之甲苯磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，乙酸乙酯萃取物經 HPLC 純化 (二氧甲烷 - 己烷; 4:1)，並自二氧甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.9 克 4-[[2-[4-(胺磺醯基) 苯氧基] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 136-127°C。

## 五、發明說明 (94)

分析  $C_{17}H_{17}NO_7S$ 

計算值：C, 53.82; H, 4.52; N, 3.69; S, 8.45

實測值：C, 53.65; H, 4.63; N, 3.66; S, 8.26

## 實例 53

4-[[2-[4-(胺磺醯基) 苯氧基] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代 苯乙  
酸 (4:1) 莫耳水合物之製法

使 4-[[2-[4-(胺磺醯基) 苯氧基] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代  
苯乙酸甲酯 (0.3 克) 與 0.5N 氫氧化鈉 (6 毫升) 之混合  
物於水蒸汽浴上加熱 5 分鐘，並以 10 分鐘時間冷卻。以  
1N 鹽酸 (4 毫升) 酸化該澄清溶液，所得混合物低溫冷卻  
，過濾，並以水洗滌固體。固體於 70℃ 與 0.1 毫米下經五  
氧化磷乾燥，產生 0.27 克無色之 4-[[2-[4-(胺磺醯基) 苯  
氧基] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代 苯乙酸之 4:1 莫耳水合物，熔  
點 178-179℃，分解

分析  $C_{16}H_{16}NO_7S \cdot 0.25H_2O$ 計算值：C, 51.96; H, 4.22; N, 3.79; S, 8.76;  $H_2O$ , 1.22實測值：C, 51.62; H, 4.01; N, 3.72; S, 8.73;  $H_2O$ , 1.37

## 實例 54

4,4'-[1,2-乙二基雙(氧)]雙( $\alpha$ - 氧代 苯乙酸) 二甲酯  
(4:1) 莫耳水合物之製法

於氮氣下，以 55% 氫氧化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ -  
- 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫  
升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以乙二醇二 - 對甲  
苯磺酸酯 (0.74 克) 處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜，並

## 五、發明說明 (95)

依實例 20 操作，以二氯甲烷萃取，並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.46 克 4,4'-[1,2-乙二基雙(氧)]雙( $\alpha$ -氧代苯乙酸)二甲酯(4:1)莫耳水合物，熔點 144-145°C。

分析  $C_{20}H_{18}O_8 \cdot 4.1H_2O$  計算值：C, 61.45; H, 4.77

實測值：C, 61.66; H, 4.78

## 實例 55

4,4'-[1,2-乙二基雙(氧)]雙( $\alpha$ -氧代苯乙酸)(4:1)莫耳水合物之製法

依實例 19 所述處理 4,4'-[1,2-乙二基雙(氧)]雙( $\alpha$ -氧代苯乙酸)二甲酯(4:1)莫耳水合物(0.385 克)之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉(8 毫升)之混合物。四氫呋喃萃取產生之固體自乙腈中結晶，產生 0.315 克無色之 4,4'-[1,2-乙二基雙(氧)]雙( $\alpha$ -氧代苯乙酸)之 0.25 莫耳水合物，熔點 212-213°C。

分析  $C_{18}H_{14}O_8 \cdot 0.25H_2O$  計算值：C, 59.59; H, 4.03

實測值：C, 59.42; H, 4.09

## 實例 56

4-[[2-[4-(1,1'-二苯基)氧]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(4:1)莫耳水合物之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉(0.175 克)處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯(0.724 克)之二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(4-苯基苯氧基)乙醇(1.4 克)之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作。二氯甲烷粗萃物經 HPLC 純化(

## 五、發明說明 (6)

二氯甲烷 - 己烷 ; 4:1 ) , 所得固體自二氯甲烷 - 乙醚中結晶 , 產生 0.45 克 4-[[2-[4-(1,1'-二苯基) 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之 0.25 莫耳水合物 , 熔點 143-145 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{23}H_{20}O_5 \cdot 0.25H_2O$  計算值 : C, 72.52; H; 5.42  
實測值 : C, 72.84; H; 5.46

## 實例 57

4-[[2-[4-(1,1'-二苯基) 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸 (4:1) 莫耳水合物之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-[4-(1,1'- 二苯基) 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (4:1) 莫耳水合物 (0.35 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。二氯甲烷萃取產生之 0.3 克酸固化 , 並自二氯甲烷 - 乙醚中結晶 , 產生 0.25 克無色之 4-[[2-[4-(1,1'- 二苯基) 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之 0.25 莫耳水合物 , 熔點 179-180 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{22}H_{18}O_5 \cdot 0.25H_2O$  計算值 : C, 72.02; H, 5.08  
實測值 : C, 72.25; H, 5.20

## 實例 58

$\alpha$ - 氧代 - 4-[[2-(4-苯氧苯氧基) 乙基] 氧]- 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下 , 以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ - 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物 , 攪拌 15 分鐘 , 並以 2-(4-苯氧苯氧

## 五、發明說明 (97)

基) 乙醇 (1.5 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 4:1)，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生 1.1 克  $\alpha$ - 氧代 - 4 - [[2 - (4 - 苯氧苯氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯; 熔點 97-98℃。

分析  $C_{23}H_{20}O_6$  計算值: C, 70.40; H, 5.14

實測值: C, 70.02; H, 5.30

## 實例 59

$\alpha$ - 氧代 - 4 - [[2 - (4 - 苯氧苯氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4 - [[2 - [4 - (1, 1' - 二苯基) 氧] 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (0.8 克) 之甲醇 (20 毫升) 溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之固體乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.55 克無色之  $\alpha$ - 氧代 - 4 - [[2 - (4 - 苯氧苯氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸，熔點 124-126℃。

分析  $C_{22}H_{18}O_6$  計算值: C, 69.84; H, 4.79

實測值: C, 69.83; H, 4.93

## 實例 60

4 - [[2 - (4 - 甲氧苯氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4 - 羥基 -  $\alpha$  - 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以乙二醇單對甲氧

## 五、發明說明 (98)

苯基醚 (1.5 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取出物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 乙酸乙酯; 50:1)，並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.875 克 4-[[2-(4-甲氧苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 114-115°C。

分析  $C_{18}H_{18}O_6$ 。 計算值: C, 65.45; H, 5.49

實測值: C, 65.84; H, 5.56

## 實例 61

4-[[2-(4-甲氧苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-(4-甲氧苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.77 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。以二氯甲烷萃取，產生之物質固化，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.65 克無色之 4-[[2-(4-甲氧苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 138-139°C。

分析  $C_{17}H_{16}O_6$ 。 計算值: C, 64.55; H, 5.10

實測值: C, 64.45; H, 5.04

## 實例 62

4-[[2-(3,4-二甲氧苯氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫氧化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ -氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(3,4-二甲氧

## 五、發明說明 (99)

苯氧基) 乙醇 (1.65克) 之甲磺酸酯處理。混合物於60℃下加熱一夜，並依實例20操作，所得物質經HPLC純化(二氯甲烷-己烷; 99:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生0.9克4-[[2-(3,4-二甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點93-94℃。

分析  $C_{19}H_{20}O_7$  計算值: C, 63.33; H, 5.59

實測值: C, 63.05; H, 5.51

## 實例 63

4-[[2-(3,4-二甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

使4-[[2-(3,4-二甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.7克)之甲醇溶液與0.5N氫氧化鈉(8毫升)之混合物於水蒸汽浴上加熱0.5小時，冷卻。添加2N鹽酸(5毫升)，所得固體過濾，以水洗滌。固體於苯(20毫升)中煮沸脫水，過濾，添加己烷(5毫升)，所得混合物低溫冷卻，產生0.63克無色之4-[[2-(3,4-二甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點140-141℃。

分析  $C_{18}H_{18}O_7$  計算值: C, 62.42; H, 5.24

實測值: C, 62.70; H, 4.90

## 實例 64

4-[[2-(3,4,5-三甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.175克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯(0.724克)之二甲基甲醯胺(10毫

## 五、發明說明 (100)

升) 溶液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以2-(3,4,5-三甲氧苯氧基)乙醇(1.8克)之甲磺酸酯處理。混合物於60℃下加熱一夜，並依實例20操作，二氯甲烷萃取物質經HPLC純化(二氯甲烷-乙醚; 50:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生1克4-[[2-(3,4,5-三甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點82-83℃。

分析  $C_{20}H_{22}O_8$  計算值: C, 61.53; H, 5.68

實測值: C, 60.82; H, 5.71

## 實例 65

4-[[2-(3,4,5-三甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

使4-[[2-(3,4,5-三甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.9克)之甲醇溶液與0.5N氫氧化鈉(8毫升)之混合物於水蒸汽浴上加熱0.5小時，低溫冷卻。並添加2N鹽酸(5毫升)，所得固體過濾，以水洗滌後，於苯中煮沸脫水。過濾，蒸發，並自乙醚-己烷中結晶，產生0.625克無色之4-[[2-(3,4,5-三甲氧苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點118-119℃。

分析  $C_{19}H_{20}O_8$  計算值: C, 60.64; H, 5.36

實測值: C, 60.53; H, 5.30

## 實例 66

$\alpha$ -氧代-4-[[ (苯氧基) 甲基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.262克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯(1.0克)之二甲基甲醯胺(10毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 五、發明說明 (01)

) 溶液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以氯甲氧苯(1.1克)處理。混合物於60℃下加熱1.5小時，並依實例20操作，所得物質自乙醚-己烷中結晶，產生1克 $\alpha$ -氧代-4-[[ (苯氧基) 甲基 ] 氧] 苯乙酸甲酯，熔點52-54℃。

分析  $C_{15}H_{14}O_5$  計算值：C, 67.13; H, 4.93

實測值：C, 67.20; H, 4.90

## 實例 67

$\alpha$ -氧代-4-[[ (苯氧基) 甲基 ] 氧] 苯乙酸 (5:1) 莫耳水合物之製法

依實例19所述處理 $\alpha$ -氧代-4-[[ (苯氧基) 甲基 ] 氧] 苯乙酸甲酯(0.43克)之甲醇溶液與0.5N氫氧化鈉(4毫升)之混合物。萃取產生0.415克質固化，並自苯-己烷中結晶，產生0.32克無色之 $\alpha$ -氧代-4-[[ (苯氧基) 甲基 ] 氧] 苯乙酸之0.2莫耳水合物，熔點72-74℃。

分析  $C_{15}H_{12}O_5 \cdot 0.2H_2O$

計算值：C, 65.31; H, 4.53;  $H_2O$ , 1.31

實測值：C, 65.28; H, 4.74;  $H_2O$ , 1.24

## 實例 68

$\alpha$ -氧代-4-[[ (3-苯氧基) 丙基 ] 氧] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.175克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯(0.724克)之二甲基甲醯胺(10毫升)溶液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以(3-溴丙氧基)苯(1.3克)處理。混合物於60℃下加熱一夜，並依實例20操作，二氯甲烷萃取物經HPLC純化(二氯甲烷-己烷；

## 五、發明說明 (102)

3:1 ) , 並自二氯甲烷 - 己烷中結晶 , 產生 0.7 克  $\alpha$  - 氧代 -4- [[ (3-苯氧基) 丙基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯 , 熔點 61-62°C 。

分析  $C_{18}H_{18}O_5$       計算值 : C, 68.78; H, 5.77

實測值 : C, 68.83; H, 5.73

## 實例 69

$\alpha$  - 氧代 -4- [[ (3-苯氧基) 丙基 ] 氧 ] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理  $\alpha$  - 氧代 -4- [[ (3-苯氧基) 丙基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯 (0.63 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物 , 二氯甲烷萃取產生之物質自乙醚 - 己烷中結晶 , 產生 0.34 克無色之  $\alpha$  - 氧代 -4- [[ (3-苯氧基) 丙基 ] 氧 ] 苯乙酸 , 熔點 50-52°C 。

分析  $C_{17}H_{16}O_5$       計算值 : C, 67.99; H, 5.37

實測值 : C, 67.92    H, 5.35

## 實例 70

$\alpha$  - 氧代 -4- [[ (4- (苯氧基) 丁基 ) 氧 ] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下 , 以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4- 羥基 -  $\alpha$  - 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物 , 攪拌 15 分鐘 , 並以 (4- 溴丁氧基) 苯 (1.37 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜 , 並依實例 20 操作 , 二氯甲烷萃取物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 ; 3:1 ) , 並自二氯甲烷 - 己烷中結晶 , 產生 0.85 克  $\alpha$  - 氧代 -4- [[ (4- 苯氧基) 丁基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯 , 熔點 57-

## 五、發明說明 (103)

59℃。

分析  $C_{19}H_{20}O_5$  計算值：C, 69.50; H, 6.14

實測值：C, 69.38; H, 6.00

## 實例 71

 $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (4-苯氧基) 丁基 ] 氧 ] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理  $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (4-苯氧基) 丁基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯 (0.85 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物，萃取產生之物質自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.7 克無色之  $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (4-苯氧基) 丁基 ] 氧 ] 苯乙酸，熔點 103-105℃。

分析  $C_{18}H_{18}O_5$  計算值：C, 68.78; H, 5.77

實測值：C, 68.95 H, 5.91

## 實例 72

 $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (5-苯氧基) 戊基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ - 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 (5-溴戊氧基) 苯 (1.4 克) 處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 4:1)，產生 0.9 克分析級純度之  $\alpha$ - 氧代 -4- [[ (5-苯氧基) 戊基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯，此物無法結晶。

分析  $C_{20}H_{22}O_5$  計算值：C, 70.16; H, 6.48

實測值：C, 70.01; H, 6.24

(請先閱讀請背而之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

## 五、發明說明 (104)

## 實例 73

$\alpha$ - 氧代 -4-[[ (5-苯氧基) 戊基 ] 氧 ] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理  $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (5-苯氧基) 戊基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯 (0.9 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之物質自苯-己烷中結晶，產生 0.77 克無色之  $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (5-苯氧基) 戊基 ] 氧 ] 苯乙酸，熔點 69-70°C。

分析  $C_{19}H_{20}O_5$       計算值：C, 69.50; H, 6.14

實測值：C, 69.49; H, 6.12

## 實例 74

$\alpha$ - 氧代 -4-[[ (6-苯氧基) 己基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯之製法

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ - 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 (6-溴己氧基) 苯 (1.5 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 5:1)，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.95 克  $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (6-苯氧基) 己基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯；熔點 50-52°C。

分析  $C_{21}H_{24}O_5$       計算值：C, 70.77; H, 6.79

實測值：C, 71.01; H, 6.62

## 實例 75

$\alpha$ - 氧代 -4-[[ (6-苯氧基) 己基 ] 氧 ] 苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理  $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (6-苯氧基) 己基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯 (0.9 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之物質自苯-己烷中結晶，產生 0.77 克無色之  $\alpha$ - 氧代 -4-[[ (6-苯氧基) 己基 ] 氧 ] 苯乙酸，熔點 69-70°C。

## 五、發明說明 (05)

] 苯乙酸甲酯 (0.75克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之物質自乙醚-己烷中結晶，產生 0.5 克無色之  $\alpha$ - 氧代-4-[[[(6-苯氧基) 己基] 氧] 苯乙酸，熔點 121-122°C。

分析  $C_{20}H_{22}O_5$       計算值: H, 70.16; H, 6.48  
                         實測值: C, 70.29; H, 6.43

## 實例 76

4-[[[2-[[2-( 苯氧基) 乙基] 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ - 氧代- 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以二乙二醇單苯基醚 (1.56 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷- 乙酸乙酯; 50:1)，並自二氯甲烷- 己烷中結晶，產生 0.9 克 4-[[[2-[[2-( 苯氧基) 乙基] 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 75-76°C。

分析  $C_{19}H_{20}O_6$       計算值: C, 66.27; H, 5.85  
                         實測值: C, 66.09; H, 5.75

## 實例 77

4-[[[2-[[2-( 苯氧基) 乙基] 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[[2-[[2-( 苯氧基) 乙基] 氧] 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.7 克) 之甲醇溶液與

## 五、發明說明 (106)

0.5N氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。萃取產生之固體自苯-己烷中結晶，產生0.6克無色之4-[[2-[[2-(苯氧基)乙基]氧]乙基]氧]- $\alpha$ -氯代苯乙酸，熔點58-59°C。

分析  $C_{18}H_{18}O_6$  計算值：C, 65.45; H, 5.49

實測值：C, 65.32; H, 5.47

## 實例 78

4,4'-[氧雙(2,1-乙二烯基氧)]雙( $\alpha$ -氯代苯乙酸)之製法

於氫氣下，以4N氫氧化鈉(1.5毫升)處理4-羥基苯甲醯基甲酸鈉鹽(1.13克)之二甲亞砷(10毫升)攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以二乙二醇(0.786克)之雙甲磺酸酯處理。混合物於60°C下加熱一夜，並倒入過量鹽酸中。以乙酸乙酯萃取產物，以水洗滌，脫水( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生1.1克粗固體。自乙酸乙酯-己烷中結晶，並自乙腈中再結晶，產生0.2克4,4'-[氧雙(2,1-乙二烯基氧)]雙( $\alpha$ -氯代苯乙酸)之黃色固體，熔點158-160°C。

分析  $C_{20}H_{18}O_6$  計算值：C, 59.70; H, 4.51

實測值：C, 59.55; H, 4.59

## 實例 79

消旋性-4-[[2-(羥基-3-苯氧基)丙基]氧]- $\alpha$ -氯代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.65克)處理4-羥基- $\alpha$ -氯代苯乙酸甲酯(2.71克)之二甲基甲醯胺(20毫升)溶

## 五、發明說明 (07)

液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以表氯醇（12毫升）處理。混合物於60℃下加熱4小時。並依實例20操作。所得物質經HPLC純化（二氯甲烷-乙醚；50:1），產生2.4克4-（環氧乙烷基甲氧基）- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之一種油物質。

分析  $C_{12}H_{12}O_5$  計算值：C, 61.02; H, 5.12

實測值：C, 60.84; H, 5.29

使4-（環氧乙烷基甲氧基）- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.944克），苯酚（0.94克）與吡啶（1滴）之混合物於100℃，氫氣下加熱3小時後，冷卻。產物經HPLC純化（二氯甲烷-乙醚；20:1），產生1克分析級純度之消旋性-4-[[（2-羥基-3-苯氧基）丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油物質。

分析  $C_{15}H_{15}O_5$  計算值：C, 65.45; H, 5.49

實測值：C, 65.19 H, 5.32

## 實例 80

消旋性-4-[[（2-羥基-3-苯氧基）丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例19所述處理消旋性-4-[[（2-羥基-3-苯氧基）丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.8克）之甲醇溶液與0.5N氫氧化鈉（8毫升）之混合物。二氯甲烷萃取產生之物質於苯中煮沸脫水，並自二氯甲烷中結晶，產生0.52克無色之消旋性-4-[[（2-羥基-3-苯氧基）丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點132-133℃。

## 五、發明說明 (108)

分析  $C_{17}H_{16}O_6$       計算值：C, 64.55; H, 5.10

實測值：C, 63.84; H, 4.65

## 實例 81

$\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(苯硫基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之製法  
於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 - $\alpha$ - 氧代 - 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-苯硫基乙醇 (1.16 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱 5 小時，並依實例 20 操作，所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 4:1)，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.5 克  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(苯硫基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯，熔點 49-51°C。

分析  $C_{17}H_{16}O_4S$       計算值：C, 64.54; H, 5.10; S, 10.13

實測值：C, 64.58    H, 5.33; S, 9.99

## 實例 82

$\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(苯硫基) 乙基] 氧] 苯乙酸之製法  
依實例 19 所述處理  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(苯硫基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (6 毫升) 之混合物。萃取產生之物質自苯 - 己烷中結晶，產生 0.43 克無色之  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(苯硫基) 乙基] 氧] 苯乙酸，熔點 72-73°C。

分析  $C_{16}H_{14}O_4S$       計算值：C, 63.56; H, 4.67; S, 10.60

實測值：C, 63.39; H, 4.69; S, 10.50

## 實例 83

## 五、發明說明 (109)

4-[[2-(1-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.175克)處理4-羥基- $\alpha$ -  
-氧代-苯乙酸甲酯(0.724克)之二甲基甲醯胺(10毫  
升)溶液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以2-(1-萘氧基)  
乙醇(1.37克)之甲磺酸酯處理。混合物於60℃下加熱一  
夜，並依實例20操作，所得物質經HPLC純化(二氯甲烷-  
己烷;4:1)，並自乙醚-己烷中結晶，產生0.8克  
4-[[2-(1-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔  
點87-91℃。

分析  $C_{21}H_{18}O_5$  計算值:C,71.99; H,5.18

實測值:C,72.05; H,5.25

## 實例 84

4-[[2-(1-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例19所述處理4-[[2-(1-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -  
-氧代苯乙酸甲酯(0.7克)之甲醇溶液與0.5N氫氧化鈉(6  
毫升)之混合物。二氯甲烷之萃取產物自二氯甲烷-乙  
醚中結晶，產生0.54克無色之4-[[2-(1-萘氧基)乙基]  
氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，於60℃與0.1毫米下經五氧化磷乾  
燥後，熔點124-125℃。

分析  $C_{20}H_{16}O_5$  計算值:C,71.42; H,4.79

實測值:C,71.45; H,4.98

## 實例 85

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (110)

法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.875 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -  
- 氧代-苯乙酸甲酯 (3.62 克) 之二甲基甲醯胺 (40 毫升  
溶液) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(2-萘氧基) 乙  
醇 (5.48 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜  
，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取物質自二氯甲烷-己烷  
中結晶，產生 4.2 克 4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -  
氧代苯乙酸甲酯，熔點 155-157℃。

分析  $C_{21}H_{18}O_5$  計算值：C, 71.99; H, 5.18

實測值：C, 71.75; H, 5.32

## 實例 86

4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

使 4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯  
(3.2 克) 之 95% 乙醇 (700 毫升) 溶液於回流下加熱，  
並滴加 1N 氫氧化鈉 (15 毫升)。繼續加熱 5 分鐘，所形成  
混合物於冰中低溫冷卻，過濾，以水洗滌，並於 80℃，  
0.1 毫米下，經五氧化磷乾燥，產生 3.2 克無色之 4-[[  
2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸鈉鹽，熔點  
>295℃，分解。

分析  $C_{20}H_{16}O_5Na$  計算值：C, 67.04; H, 4.22; Na, 6.42

實測值：C, 66.76; H, 4.35; Na, 6.71

使 4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸鈉鹽  
(3.0 克)，二氯甲烷 (500 毫升)，及 1N 鹽酸 (25 毫升  
) 之混合物攪拌 1 小時，直到所有固體均溶解為止。分層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (111)

，以 2×100 毫升二氯甲烷萃取水層，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾與蒸發，產生 2.8 克粗產物 - 自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 2.6 克 4-[[2- (2-萘氧基) 乙基] 氧]-α- 氧代 - 苯乙酸，熔點 170-171°C。

分析 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>      計算值：C, 71.42; H, 4.79

實測值：C, 71.08; H, 4.94

添加 4-[[2- (2-萘氧基) 乙基] 氧]-α- 氧代苯乙酸固體 (1.5 克) 至二乙醇胺 (0.53 克) 之無水乙醇 (30 毫升) 攪拌溶液中，加熱混合物直到所有固體均溶解為止。所形成溶液低溫冷卻，過濾固體，以冷乙醇洗滌，乾燥，產生 1.8 克 4-[[2- (2-萘氧基)-乙基] 氧]-α- 氧代苯乙酸 (1:1) 2,2'- 亞胺基雙 (乙醇)-鹽，熔點 144-145°C，分解。

分析 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> · 1:1 C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

計算值：C, 65.29; H, 6.16; N, 3.17

實測值：C, 64.99; H, 6.31; N, 3.11

## 實例 87

4-[[2- (2-萘氧基) 丁基] 氧]-α- 氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 - α- 氧代苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2- (4-溴丁氧基) 萘 (1.12 克) 處理。混合物於 60°C，氫氣下攪拌加熱一夜

## 五、發明說明 (112)

· 並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取物質自二氯甲烷 - 乙醚中結晶，產生 1.1 克 4-[[2- (2-萘氧基) 丁基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 93-95 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{23}H_{22}O_5$       計算值：C, 73.00; H, 5.86

實測值：C, 72.98; H, 5.94

## 實例 88

4-[[2- (2-萘氧基) 丁基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述，處理含 4-[[4- (2-萘氧基) 丁基] 氧]- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯 (0.9 克) 之甲醇 (15 毫升) 溶液，丙酮 (5 毫升) 與 0.5N 氫氧化鈉 (10 毫升) 之混合物。二氯甲烷萃取產生之物質自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.43 克無色之 4-[[4- (2-萘氧基) 丁基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 133-135 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{22}H_{20}O_5$       計算值：C, 72.51; H, 5.53

實測值：C, 72.31; H, 5.52

## 實例 89

4-[[2- (2-萘硫基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2- (2-萘硫基) 乙醇 (1.4 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60 $^{\circ}$ C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 4:1)，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生

219931

## 五、發明說明 (13)

0.55克 4-[[2- (2-萘硫基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 63-65 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{21}H_{18}O_4S$  計算值：C, 68.83; H, 4.95; S, 8.75

實測值：C, 68.66; H, 5.12; S, 8.88

## 實例 90

4-[[2- (2-萘硫基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2- (2-萘硫基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.495 克) 之甲醇溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (5 毫升) 之混合物。二氯甲烷萃取產生之物質自乙醚-己烷中結晶，產生 0.4 克無色之 4-[[2- (2-萘硫基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸，熔點 121-123 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{20}H_{16}O_4S$  計算值：C, 68.17; H, 4.58; S, 9.10

實測值：C, 67.87; H, 4.41; S, 9.36

## 實例 91

4-[[4- (2-萘硫基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ - 氧代- 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 4- (2-萘硫基) 乙醇 (1.55 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60 $^{\circ}$ C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷；3:1)，並自乙醚-己烷中結晶，產生 0.625 克 4-[[4- (2-萘硫基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 64-65 $^{\circ}$ C。

## 五、發明說明 (14)

分析  $C_{23}H_{22}O_4S$  計算值：C, 70.03; H, 5.62; S, 8.13

實測值：C, 69.77; H, 5.59; S, 8.04

## 實例 92

4-[[4-(2-萘硫基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[4-(2-萘硫基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.53 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液，丙酮 (2 毫升) 與 0.5N 氫氧化鈉 (4 毫升) 之混合物。二氯甲烷萃取產生之物質自乙醚-己烷中結晶，產生 0.48 克無色之 4-[[4-(2-萘硫基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 113-115 $^{\circ}C$ 。

分析  $C_{22}H_{20}O_4S$  計算值：C, 69.45; H, 5.30; S, 8.43

實測值：C, 69.24; H, 5.24; S, 8.13

## 實例 93

4-[[3-(2-萘基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.262 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯 (1.01 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(3-溴丙基) 萘 (1.7 克) 處理。混合物於 60 $^{\circ}C$  下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取產生之物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 4:1)，並自乙醚-己烷中結晶，產生 0.4 克 4-[[3-(2-萘基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 97-99 $^{\circ}C$ 。

分析  $C_{22}H_{20}O_4$  計算值：C, 75.84; N, 5.79

實測值：C, 75.84; H, 5.80

## 五、發明說明 (15) 219931

## 實例 94

4-[[3-(2-萘基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[3-(2-萘基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.6 克) 之甲醇 (10 毫升) 溶液與 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 之混合物。以二氯甲烷萃取，產生之物質自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.5 克無色之 4-[[3-(2-萘基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 123-124°C。

分析  $C_{21}H_{18}O_4$  計算值：C, 75.43; H, 5.43

實測值：C, 75.43; H, 5.37

## 實例 95

(E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.262 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯 (1.01 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(3-溴-1-丙烯基)萘 (1.7 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取產生之物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 4:1)，並自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 0.95 克 (E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 110-102°C。

分析  $C_{22}H_{18}O_4$  計算值：C, 76.29; H, 5.24

實測值：C, 76.24; H, 5.19

## 實例 96

(E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (116)

## 製法

依實例 19 所述處理 (E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.85 克) 之甲醇 (20 毫升) 溶液，丙醇 (5 毫升) 與 0.5N 氫氧化鈉 (6 毫升) 之混合物。以二氯甲烷萃取，產生之物質自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.75 克無色之 (E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸，熔點 142-143°C。

分析  $C_{21}H_{16}O_4$  計算值：C, 75.89; H, 4.85

實測值：C, 75.95; H, 4.89

## 實例 97

4-[[2-(甲氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

於氫氣下，以 4N 氫氧化鈉 (1.5 毫升) 處理 4-羥基- $\alpha$ - 氧代苯乙酸 (0.498 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 攪拌混合物，攪拌 5 分鐘，並以 2-甲氧乙醇 (0.462 克) 製成之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱 3 小時後，倒至過量 1N 鹽酸中。以乙醚 (3×50 毫升) 萃取產物，以水 (2×25 毫升) 洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生 0.56 克粗產物之固體。自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.3 克 4-[[2-(甲氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸，熔點 129-130°C。

分析  $C_{11}H_{12}O_5$  計算值：C, 58.93; H, 5.39

實測值：C, 58.69; H, 5.32

## 實例 98

4-[[2-(環己氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (117)

## 法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -  
- 氧代-苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫  
升) 溶液攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(環己氧基)  
乙醇 (1.49 克) 製得之甲苯磺酸酯處理。混合物於 60°C 下  
加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷萃取產生之物質經  
HPLC 純化 (乙醚-己烷; 1:1)，產生 0.9 克 4-[[2-(環  
己氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油物質。

分析  $C_{17}H_{22}O_5$  計算值: C, 66.65; H, 7.24

實測值: C, 66.50; H, 6.93

## 實例 99

4-[[2-(環己氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19 所述處理 4-[[2-(環己氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -  
- 氧代苯乙酸甲酯 (0.7 克) 之甲醇 (10 毫升) 溶液與  
0.5N 氫氧化鈉 (7 毫升) 之混合物。以乙醚萃取，產生之  
物質自乙醚-己烷中結晶，產生 0.6 克無色之 4-[[2-(環  
己氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 96-98°C。

分析  $C_{16}H_{20}O_5$  計算值: C, 65.74; H, 6.90

實測值: C, 65.83; H, 6.97

## 實例 100

4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製  
法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.303 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -  
- 氧代-苯乙酸甲酯 (1.27 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (118)

) 溶液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以2-(環辛氧基)乙醇(2.18克)製得之甲苯磺酸酯處理。混合物於60℃下加熱一夜，並依實例20操作，二氯甲烷之萃取物質經HPLC純化(二氯甲烷-己烷-乙酸乙酯; 80:20:2)，產生1.0克純4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油物質。

分析  $C_{19}H_{26}O_5$       計算值: C, 68.24; H, 7.84

實測值: C, 68.28; H, 7.86

## 實例 101

4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例19所述處理4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.3克)之甲醇(10毫升)溶液與0.5N氫氧化鈉(4毫升)之混合物。以二氯甲烷萃取，產生之物質自乙醚-己烷中結晶，產生0.22克無色之4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點64-65℃。

分析  $C_{18}H_{24}O_5$       計算值: C, 67.48; H, 7.55

實測值: C, 67.30; H, 7.69

## 實例 102

$\alpha$ -氧代-4-[[2-[三環(3.3.1.1-3.7)癸-1-基氧]乙基]氧]苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.175克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代-苯乙酸甲酯(0.724克)之二甲基甲醯胺(10毫升)溶液攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以2-(1-金剛烷氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (119)

基) 乙醇 (1.5 克) 製得之甲苯磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並依實例 20 操作，二氯甲烷之萃取物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 - 乙酸乙酯; 80:20:2)，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.77 克  $\alpha$  - 氧代 - 4 - [[2 - [三環 (3.3.1.1-3,7) 癸 - 1 - 基氧] 乙基] 氧] 苯乙酸，熔點 107-109°C。

分析  $C_{21}H_{26}O_5$  計算值: C, 70.37; H, 7.31

實測值: C, 70.29; H, 7.31

## 實例 103

$\alpha$  - 氧代 - 4 - [[2 - [三環 (3.3.1.1-3,7) 癸 - 1 - 基氧] 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

使含  $\alpha$  - 氧代 - 4 - [[2 - [三環 (3.3.1.1-3,7) 癸 - 1 - 基氧] 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯 (0.685 克) 之甲醇 (10 毫升) 混合液於水蒸汽浴上加熱，並添加足量丙酮，使固體溶解。然後添加 0.5N 氫氧化鈉 (8 毫升) 並依實例 19 處理混合物。以二氯甲烷萃取，產生之物質自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.524 克無色之  $\alpha$  - 氧代 - 4 - [[2 - [三環 (3.3.1.1-3,7) 癸 - 1 - 基氧] 乙基] 氧] 苯乙酸，熔點 155-156°C。

分析  $C_{20}H_{24}O_5$  計算值: C, 69.75; H, 7.02

實測值: C, 69.81; H, 7.12

## 實例 104

消旋性 - 4 - [[2 - (2-萘氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸  
2,3-二羥基丙酯之製法

使依實例 6 所述，由 4 - [[2 - (2-萘氧基) 乙基] 氧] -  $\alpha$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (20)

- 氧代苯乙酸 (0.5 克) 製得之鹽基氮溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中，並滴加至含甘油 (0.9 毫升) 之四氫呋喃 (10 毫升) 攪拌且冷卻 ( $<-50^{\circ}\text{C}$ ) 混合物中。移開冷卻槽，於室溫下攪拌混合物 1 小時。以二氯甲烷稀釋混合物，並以飽和硫酸氫鈉水溶液洗滌一次，以水洗滌一次，有機層經脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。此產物經 HPLC 純化 (乙酸乙酯)，自乙酸乙酯-己烷中結晶後，產生 0.25 克消旋性 4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 2,3-二羥基丙酯之無色固體，熔點  $124-125^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$  計算值：C, 67.31; H, 5.40

實測值：C, 67.11; H, 5.36

## 實例 105

4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 2-[2-(2-羥乙氧基)-乙氧基] 乙酯之製法

使依實例 6 所述，由 4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (0.5 克) 製得之鹽基氮溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中，並滴加至含三乙二醇 (0.9 毫升) 之二氯甲烷 (10 毫升) 攪拌且冷卻 ( $<-50^{\circ}\text{C}$ ) 混合物中。移開冷卻槽，於室溫下攪拌混合物 1 小時。以二氯甲烷稀釋混合物，並以飽和硫酸氫鈉水溶液洗滌一次，以水洗滌一次，有機層經脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。以產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-乙酸乙酯; 2:1)，自乙酸乙酯-己烷中結晶後，產生 0.36 克 4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 2-[2-(2-羥乙氧基)-乙氧基] 乙酯

## 五、發明說明 (21)

之無色固體，熔點70-71°C。

分析  $C_{26}H_{28}O_8$  計算值：C, 66.66; H, 6.02

實測值：C, 66.35; H, 6.01

## 實例 106

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸2-(二甲胺基)乙酯之製法

使依實例6所述，由4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(0.5克)製得之鹽基氣溶於二氯甲烷(10毫升)中，並滴加至含2-(二甲胺基)乙醇(0.178克)之二氯甲烷(10毫升)攪拌且冷卻( $<-50^{\circ}C$ )混合物中。移開冷卻槽，於室溫下攪拌混合物1小時。以二氯甲烷稀釋混合物，並以飽和硫酸氫鈉水溶液洗滌一次，以水洗滌一次，有機層經脫水( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自乙醚-己烷中結晶，產生純4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸2-(二甲胺基)乙酯之無色固體，熔點93-94°C。

分析  $C_{24}H_{25}NO_5$  計算值：C, 70.75; H, 6.18; N, 3.44

實測值：C, 70.91; H, 6.23; N, 3.45

## 實例 107

4-[[2-(2-萸氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氮氣下，以55%氫化鈉(0.175克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.724克)之二甲基甲醯胺(10毫升)攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以2-(2-羥乙氧基)萸(

## 五、發明說明 (22)

1.26克) 之甲磺酸酯處理。混合物於氫氣下，60℃下加熱一夜。冷卻之混合物經冰醋酸(2滴)處理，並真空排除揮發性物質。殘質與水混合，濾出固體，溶於二氯甲烷中，脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生0.75克4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之黃色固體，熔點188-189℃。

分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_5$       計算值：C, 74.99; H, 5.03  
實測值：C, 74.68; H, 4.96

## 實例 108

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(4毫升)處理含4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.615克)之熱四氫呋喃(100毫升)混合物，並以水稀釋。過濾回所形成之固體，並於二氯甲烷與過量2N鹽酸之混合物中攪拌，直到固體溶解為止。分離有機層，脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生0.45克4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點213-214℃。

分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_5$       計算值：C, 74.60; H, 4.70  
實測值：C, 74.25; H, 4.63

## 實例 109

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(2-(9-菲氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯之製法

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (123)

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以甲磺酸 2-(9-菲氧基) 乙酯 (1.26 克) 處理。混合物於氫氣下，60°C 下加熱一夜。冷卻之混合物經冰醋酸 (2 滴) 處理，並真空排除揮發性物質。殘質與水混合，濾出固體，溶於二氯甲烷中，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 0.8 克  $\alpha$ -氧代-4-[[2-(2-(9-菲氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之黃色固體，熔點 147-148°C。

分析  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_5$       計算值：C, 74.99; H, 5.03

實測值：C, 74.81; H, 5.00

## 實例 110

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(9-菲氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (4 毫升) 處理含  $\alpha$ -氧代-4-[[2-(9-菲氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯 (0.685 克) 之熱四氫呋喃 (100 毫升) 混合物，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，以過量鹽酸酸化水性溶液，並於二氯甲烷萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生 0.45 克  $\alpha$ -氧代-4-[[2-(9-菲氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之無色固體，熔點 179-180°C。

分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_5$       計算值：C, 74.60; H, 4.70

實測值：C, 74.46; H, 4.70

## 實例 111

## 五、發明說明 (24)

$\alpha$ - 氫代 -4-[[2-(5,6,7,8-四氫-2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4- 羥基 - $\alpha$ - 氫代 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以甲磺酸 2-(5,6,7,8-四氫-2- 萘氧基) 乙酯 (1.08 克) 處理。混合物於氫氣下，60℃ 下加熱一夜。冷卻之混合物經冰醋酸 (2 滴) 處理，並真空排除揮發性物質。殘質與水混合，並以二氯甲烷中萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷；4:1)，自乙醚 - 己烷中結晶後，產生 0.86 克  $\alpha$ - 氫代 -4-[[2-(5,6,7,8-四氫-2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 95-99℃。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$  計算值：C, 71.17；H, 6.26

實測值：C, 71.15；H, 6.28

## 實例 112

$\alpha$ - 氫代 -4-[[2-(5,6,7,8-四氫-2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

在  $\alpha$ - 氫代 -4-[[2-(5,6,7,8-四氫-2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯 (0.75 克) 之熱甲醇 (10 毫升) 混合物中添加足量四氫呋喃，使所有固體均溶解後，以 1N 氫氧化鈉 (4 毫升) 處理，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合，以過量鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自乙醚 - 己

## 五、發明說明 (125)

烷中結晶，產生 0.56 克  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-(5,6,7,8-四氫 -2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之無色固體，熔點 144-145 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{20}H_{20}O_5$  計算值：C, 70.58; H, 5.92

實測值：C, 70.42; H, 5.92

## 實例 113

消旋性 -  $\alpha$  - 氧代 -4-[[2-(1,2,3,4-四氫 -2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$  - 氧代 苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以甲磺酸消旋性 2-(1,2,3,4-四氫 -2- 萘氧) 乙酯 (1.08 克) 處理。混合物於氫氣下，60 $^{\circ}$ C 下加熱一夜。冷卻之混合物經冰醋酸 (2 滴) 處理，並真空排除揮發性物質。殘質與水混合，以二氯甲烷中萃取。有機層脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 1:1 加 2% 乙酸乙酯)，自乙醚 - 己烷中結晶後，產生 0.79 克消旋性 -  $\alpha$  - 氧代 -4-[[2-(1,2,3,4-四氫 -2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 86-87 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{21}H_{22}O_5$  計算值：C, 71.17; H, 6.26

實測值：C, 71.11; H, 6.21

## 實例 114

消旋性 -  $\alpha$  - 氧代 -4-[[2-(1,2,3,4-四氫 -2- 萘氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

## 五、發明說明 (126)

在含消旋性- $\alpha$ -氯代-4-[[2-(1,2,3,4-四氫-2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯(0.69克)之熱甲醇(10毫升)混合物中添加足量四氫呋喃，使固體溶解後，以1N氫氧化鈉(4毫升)處理，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合，以過量鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自乙醚-己烷中結晶，產生0.575克消旋性- $\alpha$ -氯代-4-[[2-(1,2,3,4-四氫-2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸之無色固體，熔點119-120°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$  計算值：C, 70.58; H, 5.92

實測值：C, 70.51; H, 5.90

## 實例 115

$\alpha$ -氯代-4-[[2-[3-(2-苯氧乙氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]苯乙酸甲酯(2:1)水合物之製法。

使含2,3-二羥基萘(5.6克)與碳酸氫鈉粉末(2.9克)之二甲基甲醯胺(50毫升)混合物於135°C下攪拌加熱1小時。當氣體停止釋出時，冷卻混合物至約60°C，並添加 $\beta$ -溴苯乙醚(7克)。混合物於60°C下攪拌一夜，冷卻，加水稀釋，並過濾。固體自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生3.9克3-(2-苯氧乙氧基)-2-萘酚之無色固體，熔點141-142°C。

使含3-(2-苯氧乙氧基)-2-萘酚(3.9克)，碳酸次乙酯(1.4克)與四乙基銨溴化物(0.8克)之混合物於155-160°C下加熱2小時。冷卻之反應經二氯甲烷稀釋，

## 五、發明說明 (127)

並以 1N 氫氧化鈉及水洗滌。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生之粗物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 乙酸乙酯 ; 20:1)，並自二氯甲烷 - 乙醚中結晶，產生 3.3 克 2-[[3-(2- 苯氧乙氧基)-2-萘基] 氧] 乙醚之無色固體，熔點 119-120°C。

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (0.724 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以由性 2-[[3-(2- 苯氧乙氧基)-2-萘氧基] 乙醚製得之甲磺酸酯 (1.6 克) 處理。混合物於氫氣下，60°C 下加熱一夜。冷卻之混合物經冰醋酸 (2 滴) 處理，並真空排除揮發性物質。殘質與水混合，以二氯甲烷中萃取。有機層以水洗滌，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 4:1 加 2% 乙酸乙酯)，自二氯甲烷 - 乙醚中結晶後，產生 0.525 克  $\alpha$  - 氧代 - 4-[[2-[3-(2- 苯氧乙氧基)-2-萘氧基] 乙氧基] 氧] 苯乙酸甲酯 (2:1) 水合物之無色固體，熔點 146-147°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7 \cdot 2:1 \text{H}_2\text{O}$

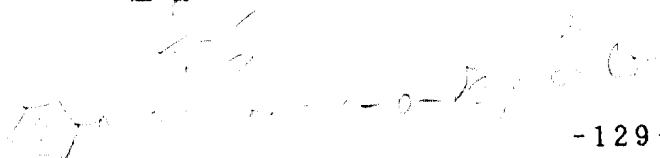
計算值 : C, 70.29; H, 5.49

實測值 : C, 70.45; H, 5.24

## 實例 116

$\alpha$  - 氧代 - 4-[[2-[3-(2- 苯氧乙氧基)-2-萘氧基] 乙基] 氧] 苯乙酸之製法

在含  $\alpha$  - 氧代 - 4-[[2-[3-(2- 苯氧乙氧基)-2-萘氧基]



## 五、發明說明 (128)

乙基] 氧]-苯乙酸甲酯 (0.50克) 之熱甲醇 (10毫升) 混合物中添加足量四氫呋喃，使固體溶解後，以1N氫氧化鈉 (2毫升) 處理，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合，以過量2N鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生0.45克  $\alpha$ -氧代-4-[[2-[3-(2-苯氧乙氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]-苯乙酸之無色固體，熔點 176-177°C。

分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_7$  計算值：C, 71.18; H, 5.12

實測值：C, 71.27; H, 5.09

## 實例 117

4-[[2-[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使含 2,3-二羥基萘 (4.8 克)，碳酸次乙酯 (5.8 克) 與四乙基銨溴化物 (2.1 克) 之混合物於 155-160°C 下加熱 2 小時。冷卻之反應經二氯甲烷稀釋，過濾，粗物質自甲苯中結晶，產生 4.3 克 2,2-[2,3-萘雙(氧)]雙-乙醇之無色固體，熔點 143-145°C。

使含 2,2-[2,3-萘雙(氧)]雙-乙醇 (4.2 克) 與吡啶 (40 毫升) 之攪拌混合物於恰約高於凍結溫度之乾冰/丙酮浴中冷卻，並滴加甲磺醯氯 (1.3 毫升) 處理。混合物於 0°C 下攪拌 1 小時後，於室溫下攪拌一夜。以冰及水稀釋吡啶溶液，並以過量 2N 鹽酸酸化。混合物經二氯甲烷萃取，以水洗滌，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發。所得物

## 五、發明說明 (129)

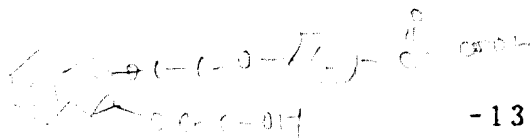
質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 乙酸乙酯; 1:1) , 自二氯甲烷 - 乙醚中結晶後, 產生 2.6 克甲磺酸 2-[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙酯之無色固體, 熔點 100-102°C。

於氫氣下, 以 55% 氫化鈉 (0.306 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (2.27 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物, 攪拌 15 分鐘, 並以甲磺酸 2-[[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙酯 (2.3 克) 處理。混合物於氫氣下, 60°C 下加熱一夜。冷卻之混合物經冰醋酸 (2 滴) 處理, 並真空排除揮發性物質。殘質與水混合, 以二氯甲烷中萃取。有機層以水洗滌, 脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 與蒸發, 產生粗產物。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 9:1) , 自二氯甲烷 - 乙醚中結晶後, 產生 0.67 克 4-[[2-[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯之無色固體, 熔點 130-135°C , 此物質未再經純化即可使用。

## 實例 118

4-[[2-[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$  - 氧代苯乙酸之製法

在含 4-[[2-[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (0.6 克) 之熱甲醇 (10 毫升) 混合物中添加足量四氫呋喃, 使固體溶解後, 以 1N 氫氧化鈉 (4 毫升) 處理, 並以水稀釋。真空排除有機溶劑, 殘質與水混合, 以過量 2N 鹽酸酸化, 並以二氯甲烷 - 四氫呋喃萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 與蒸發, 產生粗產物。自



-131-

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (130)

丙酮 - 己烷中結晶，產生 0.4 克 4-[[2-[3-(2-羥乙氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點 176-177°C。

分析  $C_{22}H_{20}O_7$  計算值：C, 66.66；H, 5.09

實測值：C, 66.38；H, 4.99

## 實例 119

$\alpha$ -氧代-4-[[2-[3-(苯甲氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]苯乙酸甲酯之製法。

使含 3-(苯甲氧基)-2-萘酚 (5 克)，碳酸次乙酯 (1.9 克) 與四乙基銨溴化物 (1.5 克) 之攪拌混合物於 155-160°C 下加熱 2 小時。反應冷卻後，以二氯甲烷稀釋，以 1N 氫氧化鈉，水洗滌，脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 乙酸乙酯；20:1)，自二氯甲烷 - 乙醚中結晶後，產生 3.9 克 2-[3-(苯甲氧基)-2-萘氧基]乙醇之無色固體，熔點 95-97°C。

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.552 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (2.29 克) 之二甲基甲醯胺 (30 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以由 2-[[3-(苯甲氧基)-2-萘氧基]乙酯製得之甲磺酸酯 (4.3 克) 處理。混合物於氫氣下，60°C 下加熱一夜。冷卻之混合物經冰醋酸 (2 滴) 處理，並真空排除揮發性物質。殘質與水混合，以二氯甲烷中萃取。有機層以水洗滌，脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。所得物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 3:1 加 2% 乙酸乙酯)，自二氯甲烷 - 甲醇中結晶後

## 五、發明說明 (31)

，產生 3.0 克  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-[3-( 苯甲氧基 )-2-萘氧基 ] 乙基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 115-117 °C。

分析  $C_{25}H_{24}O_6$  計算值：C, 73.67; H, 5.30

實測值：C, 73.32; H, 5.20

## 實例 120

4-[[2-(3- 羥基 -2- 萘氧基 ) 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製法

添加含  $\alpha$ - 氧代 -4-[[2-[3-( 苯甲氧基 )-2-萘氧基 ] 乙基 ] 氧 ] 苯乙酸甲酯 (0.456 克) 之四氫呋喃 (3 毫升) 混合物至於氫大氣下之含 10% 鈀 / 碳觸媒與 5 毫升四氫呋喃之燒瓶中。攪拌混合物，直到吸收一當量氫氣為止，過濾反應，並蒸發排除有機溶劑。於矽膠上層析，以二氯甲烷 - 己烷混合物溶離，產生純化產物。自二氯甲烷 - 乙醚中結晶，產生 0.067 克純 4-[[2-(3- 羥基 -2- 萘氧基 ) 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 177-178 °C。

## 實例 121

4-[[2-(3- 羥基 -2- 萘氧基 ) 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理含 4-[[3-(2- 羥基 -2- 萘氧基 ) 乙基 ] 氧 ]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.065 克) 之四氫呋喃 (5 毫升) 與熱甲醇 (2 毫升) 混合物，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合以過量 2N 鹽酸酸

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (32)

化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 0.055 克 4-[[ (3- 羥基-2- 萘氧基) 乙基 ] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之無色固體，熔點 191-192 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$  計算值：C, 68.18; H, 4.58

實測值：C, 67.78; H, 4.51

## 實例 122

$\alpha$ - 氧代-4-[4-(3- 吡啶基) 丁氧基] 苯乙酸甲酯 (4:1) 莫耳水合物之製法

使含 4-羥基- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (1.14 克)，3-吡啶丁醇 (1.04 克)，三苯基膦 (2.07 克)，與四氫呋喃 (25 毫升) 之攪拌混合物於 0 $^{\circ}\text{C}$  下攪拌，同時滴加偶氮二羧酸二乙酯 (1.37 克) 之四氫呋喃 (10 毫升) 溶液。混合物於 0 $^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時，並蒸發至乾。所得物質經 HPLC 純化，(己烷-丙酮；2:1)，產生 1.4 克  $\alpha$ - 氧代-4-[4-(3- 吡啶基) 丁氧基] 苯乙酸甲酯 (4:1) 莫耳水合物之無色油。

分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 4:1 \text{ H}_2\text{O}$

計算值：C, 68.02; H, 6.18; N, 4.41

實測值：C, 68.24; H, 6.19; N, 4.68

## 實例 123

$\alpha$ - 氧代-4-[4-(3- 吡啶基) 丁氧基] 苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (5 毫升) 處理含  $\alpha$ - 氧代-4-[4-(3- 吡啶基) 丁氧基] 苯乙酸甲酯 (4:1) 莫耳水合物 (1.1 克) 之甲醇 (10 毫升) 混合物並以水稀釋。真空排除有機溶劑

## 五、發明說明 (133)

，水中之殘質經乙醚洗滌。水層濃縮至約25毫升，並於冰中低溫冷卻。滴加冷2N鹽酸(2.5毫升)，使產物結晶析出，過濾，與風乾。自丙酮中再結晶，產生0.64克 $\alpha$ -氧代-4-[4-(3-吡啶基)丁氧基]苯乙酸之無色固體，熔點163-165 $^{\circ}$ C。

分析  $C_{17}H_{17}NO_4$  計算值：C, 68.22; H, 5.72; N, 4.68

實測值：C, 67.83; H, 5.73; N, 5.02

## 實例 124

$\alpha$ -氧代-4-[4-(4-吡啶基)丁氧基]苯乙酸甲酯之製法  
於氫氣下，以55%氫化鈉(0.261克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(1.086克)之二甲基甲醯胺(10毫升)攪拌混合物，攪拌15分鐘，並以由0.906克4-吡啶醇製得之甲磺酸酯處理。混合物於氫氣下，60 $^{\circ}$ C下加熱4小時。冷卻之混合物經冰醋酸(2滴)處理，並真空排除揮發性物質。殘質與二氧甲烷及冷碳酸鈉稀溶液混合，二氧甲烷萃液經水( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。所得物質經HPLC純化(己烷-丙酮，2:1)，產生0.58克 $\alpha$ -氧代-4-[4-(4-吡啶基)丁氧基]苯乙酸甲酯之無色固體，其NMR結果與期望之產物相符合。

## 實例 125

$\alpha$ -氧代-4-[4-(4-吡啶基)丁氧基]苯乙酸之製法  
以1N氫氧化鈉(3毫升)處理含 $\alpha$ -氧代-4-[4-(4-吡啶基)丁氧基]苯乙酸甲酯(0.58克)之熱甲醇(10毫升)混合物並以水稀釋。真空排除有機溶劑，水中之殘質經

## 五、發明說明 (134)

乙醚洗滌。水層濃縮至約 25 毫升，並於冰中低溫冷卻。滴加冷 2N 鹽酸 (1.5 毫升)，使產物結晶析出，過濾，與風乾。自水中再結晶，產生 0.55 克  $\alpha$ - 氯代-4-[4-(4-吡啶基) 丁氧基] 苯乙酸之無色固體，熔點 198-199°C。

分析  $C_{17}H_{17}NO_4$  計算值：C, 68.22; H, 5.72; N, 4.68

實測值：C, 67.95; H, 5.68; N, 4.56

## 實例 126

$\alpha$ - 氯代-4-[[2-(7-噁啉氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.305 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氯代苯乙酸甲酯 (1.267 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以由 1.135 克 2-(7-噁啉氧基) 乙醇製成之甲磺酸酯處理。混合物於氫氣下，60°C 下加熱 5 小時。冷卻之混合物經冰醋酸 (2 滴) 處理，並真空排除揮發性物質。殘質與二氯甲烷及冷碳酸鈉稀溶液混合，二氯甲烷萃液經水洗滌，脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。所得物質經 HPLC 純化 (乙酸乙酯)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.93 克  $\alpha$ -氯代-4-[[2-(7-噁啉氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 92-94°C。

分析  $C_{20}H_{17}NO_5$  計算值：C, 68.37; H, 4.88; N, 3.99

實測值：C, 68.68; H, 4.86; N, 3.99

## 實例 127

$\alpha$ - 氯代-4-[[2-(7-噁啉氧基) 乙基] 氧] 苯乙酸單水合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....





## 五、發明說明 (137)

真空排除揮發性物質。殘質與二氯甲烷及冷碳酸氫鈉稀溶液混合。二氯甲烷萃液經水滌滌，脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。所得物質經HPLC純化(乙酸乙酯-甲醇; 20:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生1.2克 $\alpha$ -氯代-4-[[2-(4-噁啉氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯之無色固體，熔點135-136°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  計算值: C, 68.37; H, 4.88; N, 3.99

實測值: C, 68.35; H, 4.87; N, 4.01

## 實例 131

$\alpha$ -氯代-4-[[2-(4-噁啉氧基)乙基]氧]苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(4毫升)處理含 $\alpha$ -氯代-4-[[2-(噁啉氧基)乙基]氧]苯乙酸甲酯(0.50克)之熱甲醇(10毫升)混合物，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，並使殘質溶於水中，於冰中冷卻滴加冷2N鹽酸(2.0毫升)，使產物結析出，過濾，以水洗滌，乾燥，產生0.477克 $\alpha$ -氯代-4-[[2-(4-噁啉氧基)乙基]氧]苯乙酸之無色固體，熔點271°C，分解。

分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  計算值: C, 67.65; H, 4.48; N, 4.15

實測值: C, 67.25; H, 4.80; N, 3.90

## 實例 132

$\alpha$ -氯代-4-[[三氟甲基]磺醯基]氧]苯乙酸甲酯之製法

使 $\alpha$ -氯代-4-羥基苯乙酸甲酯(2克)與苯基-雙-[[三氟甲基]-磺醯基]胺(4.2克)之二氯甲烷(30毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (38)

）溶液於冰浴中冷卻，並滴加三乙胺（1.65毫升）。混合物保持0℃一小時。並以2小時時間回升至室溫。以乙醚稀釋至100毫升，依序以25毫升水（2次），0.5N氫氧化鈉，0.5N鹽酸，及飽和鹽水洗滌。脫水（ $MgSO_4$ ）之萃液濃縮後，產生一種油與固體之混合物，傾出油後，產生2.77克 $\alpha$ -氧代-4-[[（三氟甲基）-磷醯基]氧]苯乙酸甲酯，適用於下一個步驟。取一部份經矽膠層析，以乙酸乙酯-己烷（9:1）溶離，產生一種無色油之分析級樣本。

分析  $C_{10}H_7F_3O_6S$

計算值：C, 38.47; H, 2.26; S, 10.27; F, 18.25

實測值：C, 38.75; H, 2.29; S, 9.98; F, 18.55

## 實例 133

4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氮氣下，滴加4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.432克）之二甲基甲醯胺（5毫升）溶液至氫化鈉（55%礦物油分散液，0.105克）之二甲基甲醯胺攪拌懸浮液中。然後滴加甲磺酸2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)-2-萘氧基]乙酯（0.76克）之二甲基甲醯胺（5毫升）溶液處理該混合物。該反應於60℃下加熱18小時，以鹽水稀釋，以乙酸乙酯萃取。揮發性物質蒸發後，殘質經矽膠層析純化（己烷-乙酸乙酯；10:1），產生0.375克4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之白色固體，熔點119-120℃。

## 五、發明說明 (39)

分析  $C_{27}H_{28}O_7$  計算值：C, 69.80; H, 6.07

實測值：C, 68.48; H, 5.90

## 實例 134

4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (1.35 毫升) 至 4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.3 克) 之甲醇 (7 毫升) 溶液中。15 分鐘後，以 1N 鹽酸 (2 毫升) 酸化反應，並以二氯甲烷萃取，以鹽水洗滌有機層，蒸發，產生 4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)-2-萘氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之白色固體，熔點 167-168°C。

分析  $C_{26}H_{26}O_7$  計算值：C, 69.32; H, 5.82

實測值：C, 69.17; H, 5.89

## 實例 135

4-[[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基-6-甲苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，滴加 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.9 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液至氫化鈉 (55% 礦物油分散液; 0.218 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 攪拌懸浮液中。滴加 4-甲苯磺酸 2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基-6-甲苯氧基]乙基]乙酯 (1.4 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液處理該混合物。該反應於 60°C 下加熱 18 小時，然後以鹽水稀釋，以乙酸乙酯萃取。萃液蒸發後，殘質

## 五、發明說明 (140)

經砂膠層析純化 (己烷 - 乙酸乙酯, 10:1), 產生 0.606 克 4-[[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基-6-甲苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之澄清油。

分析  $C_{25}H_{30}O_7$  計算值: C, 67.86; H, 6.83

實測值: C, 67.42; H, 6.18

## 實例 136

4-[[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基-6-甲苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (2:1) 水合物之製法

添加 1N 氫氧化鈉 (2.5 毫升) 至 4-[[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基-6-甲苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.554 克) 之甲醇 (10 毫升) 溶液中。於 50°C 下 30 分鐘後, 以 1N 鹽酸 (2 毫升) 酸化反應, 並以二氯甲烷萃取。以鹽水洗滌有機相, 蒸發, 產生 0.47 克 4-[[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基-6-甲苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (2:1) 水合物之澄清油。

分析  $C_{24}H_{28}O_7 \cdot 2:1 H_2O$

計算值: C, 65.83; H, 6.40

實測值: C, 65.64; H, 6.53

## 實例 137

4-[[2-[2-(羥甲基)-6-甲苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (1.0 毫升) 至 4-[[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基-6-甲苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (2:1) 水合物 (0.032 克) 之甲醇 (

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (14)

10毫升) 溶液中。於40℃下18小時後，以1N鹽酸(2毫升) 酸化該反應，然後真空濃縮至~ 2毫升，並以二氯甲烷萃取。有機萃液蒸發，產生0.014克4-[[2-[2-(經甲基)-6-甲苯氧基] 乙基] 氧]-α-氧代苯乙酸之白色固體。

(+)-FAB 分析  $[C_{18}H_{18}O_6-H]^+$

計算值: 331.1182

實例值: 331.1186

$[C_{18}H_{18}O_6-H]^+$

計算值: 329.1025

實例值: 329.1002

## 實例 138

4-[[2-[6-(乙醯氧基)-2-萘氧基] 乙基] 氧]-α-氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，滴加4-經基-α-氧代苯乙酸甲酯(1.6克) 之二甲基甲醯胺(15毫升) 溶液至氫化鈉(55% 礦物油分散液，0.393克) 之二甲基甲醯胺(20毫升) 攪拌懸浮液中。滴加甲磺酸2-[6-(乙醯氧基)-2-萘氧基] 乙酯(2.23克) 二甲基甲醯胺(15毫升) 溶液處理該混合物。該反應於65℃下加熱18小時，以鹽水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。萃液蒸發後，殘質經矽膠層析純化(己烷-乙醚; 1:1，漸提高至1:2)，產生1.0克4-[[2-[6-(乙醯氧基)-2-萘氧基] 乙基] 氧]-α-氧代苯乙酸甲酯之白色固體，熔點120-122℃。

分析  $C_{23}H_{20}O_7$

計算值: C, 67.64; H, 4.94

實測值: C, 67.32; H, 4.84

## 五、發明說明 (142)

## 實例 139

4-[[3-(2-萘甲醯胺基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯  
之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.306 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -  
- 氧代苯乙酸甲酯 (1.27 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升)  
攪拌混合物，攪拌 10 分鐘，並以 N-(3-溴丙基)-2-萘羧基  
胺 (1.7 克) 處理。混合物於 60℃，氫氣下加熱 5 小時。  
混合物冷卻後經冰醋酸 (2 滴) 處理，並真空排除揮發性  
物質。殘質與水混合，並以二氯甲烷萃取。有機萃液經水  
洗滌，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。以  
HPLC (二氯甲烷-乙酸乙酯; 9:1) 純化該物並且從二氯  
甲烷-乙醚中結晶後，產生 0.9 克 4-[[3-(2-萘甲醯胺  
基)丙基]氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點  
143-144℃。

分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  計算值: C, 70.58; H, 5.41; N, 3.58

實測值: C, 70.24; H, 5.55; N, 3.49

## 實例 140

4-[[3-(2-萘甲醯胺基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製  
法

使含 4-[[3-(2-萘甲醯胺基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙  
酸甲酯 (0.76 克) 之熱甲醇 (10 毫升) 溶液與足量四氫呋  
喃以使固體溶解之混合物經 1N 氫氧化鈉 (4.0 毫升) 處理  
，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合，以過  
量 2N 鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水



## 五、發明說明 (44)

化物 (0.06克) 。提高槽溫至 90°C 2小時。冷卻混合物，以乙醚 - 乙酸乙酯 (1:1 ; 50毫升) 稀釋，並以水 (2×50毫升) 萃取。添加飽和氯化鈉溶液至合併之水層中，收集所形成之沈澱物，溶於四氫呋喃 (25毫升) 中，並添加過量 6N 鹽酸加飽和鹽水酸化。分層，有機相脫水 (MgSO<sub>4</sub>)，蒸發，殘質自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.216 克 4-[3-(2-萘氧基)-1-丙炔基]-α - 氧代苯乙酸，熔點 120-124°C (分解)。

分析 C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> 計算值 : C, 76.36; H, 4.27

實測值 : C, 76.07; H, 4.18

## 實例 143

4-[3-(2-萘氧基) 丙基]-α - 氧代苯乙酸之製法

使 4-[3-(2-萘氧基)-1-丙炔基]-α - 氧代苯乙酸 (0.13克) 之二氯甲烷 (19毫升) 懸浮液於常壓下，經 10% 鈣 / 碳 (0.016 克) 氫化。所形成混合物通過寅式鹽過濾 2 次，去除不溶物後，蒸發濾液，殘質自乙酸乙酯 - 己烷中結晶，產生 0.083 克 4-[3-(2-萘氧基) 丙基]-α - 氧代苯乙酸，熔點 151-154°C。

分析 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 計算值 : C, 75.43; H, 5.43

實測值 : C, 74.92; H, 5.35

## 實例 144

N-(2-丙炔基)-2-萘羧基胺之製法

使炔丙基胺 (0.80毫升) 與三乙胺 (1.67毫升) 同時加入於冰浴中冷卻之 2-萘甲醯基氨 (2.22克) 之二氯甲烷 (

.....  
(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)  
.....

.....  
裝  
.....  
打  
.....  
線  
.....



## 五、發明說明 (146)

4-[3-[[[(2-萘基) 羰基] 胺基]-1-丙炔基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉 (1 毫升) 處理4-[3-[[[(2-萘基) 羰基] 胺基]-1-丙炔基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.225 克) 之四氫呋喃 (2 毫升) 與甲醇 (1 毫升) 溶液。5 分鐘後，濃縮反應混合物，所形成白色懸浮液分配在二氯甲烷 (10 毫升) 與1N鹽酸 (2 毫升) 之間。以飽和氯化鈉稀釋水層，以四氫呋喃 (2×10 毫升) 萃取。合併之萃液脫水 (MgSO<sub>4</sub>) 與濃縮，產生0.2 克白色固體，熔點153-155 °C。自二氯甲烷-乙酸乙酯-己烷中結晶，產生0.15克4-[3-[[[(2-萘基) 羰基] 胺基]-1-丙炔基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸，熔點156-158 °C。

分析 C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>04</sub> 計算值：C, 73.94; H, 4.23; N, 3.92

實測值：C, 73.76; H, 4.21; N, 3.80

## 實例 147

4-[3-[[[(2-萘基) 羰基] 胺基] 丙基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

使4-[3-[[[(2-萘基) 羰基] 胺基]-1-丙炔基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸 (0.1 克) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液於常壓下，經10% 鈣/碳 (0.021 克) 氫化4 小時。混合物經寅式鹽過濾，濃縮，產生0.106 克固體。自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生0.056 克4-[3-[[[(2-萘基) 羰基] 胺基] 丙基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸，熔點126-128 °C。

分析 C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>04</sub> 計算值：C, 72.67; H, 5.39; N, 3.78

## 五、發明說明 (147)

實測值：C, 72.41; H, 5.41; N, 3.79

## 實例 148

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.350 克) 處理 1-(4-氫硫苯基) 乙酮 (1.2 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以 2-(2-萘氧基) 乙醇 (2.2 克) 之甲磺酸酯處理。混合物於 60°C 下加熱 2 小時，以水稀釋，過濾。使固體溶於二氯甲烷中，以水洗滌一次，脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾與蒸發。自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 2.0 克 1-[4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]苯基]乙酮，熔點 151-152°C。

分析 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>S: 計算值：C, 74.51; H, 5.63; S, 9.94

實測值：C, 74.73; H, 5.64; S, 9.70

以二氧化硒 (0.732 克) 處理 1-[4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]苯基]乙酮 (1.9 克) 之吡啶 (10 毫升) 溶液，並於 100°C 下加熱一夜。該溶液過濾，經 6N 鹽酸酸化，並過濾收集固體。使固體溶於二氯甲烷中，以水洗滌，脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，與蒸發。將粗產物 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸製成甲酯純化。

以氫甲醯甲酯 (0.58 毫升) 處理粗產物 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1.6 克) 之二氯甲烷 (500 毫升) 與三乙胺 (1 毫升) 溶液，並於室溫下攪拌 1 小時。混合物加水稀釋，以二氯甲烷萃取，脫水

## 五、發明說明 (148)

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。二氯甲烷萃取之物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 2:1)，並自二氯甲烷 - 乙醚中結晶，產生 0.85 克 4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 硫]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 124-125 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$  計算值: C, 68.83; H, 4.95; S, 8.75

實測值: C, 69.02; H, 5.08; S, 8.50

## 實例 149

4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 硫]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (4.0 毫升) 處理含 4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 硫]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.72 克) 之熱甲醇 (10 毫升) 溶液及足量使固體溶解之四氫呋喃之混合物，並加水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合，經過量 2N 鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮 - 己烷中結晶，產生 0.6 克 4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 硫]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之無色固體，熔點 161-162 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$  計算值: C, 68.17; H, 4.58; S, 9.10

實測值: C, 68.14; H, 4.47; S, 8.91

## 實例 150

消旋性 -4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 亞磺基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製法

使 4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 硫]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (2.56 克) 之二氯甲烷 (75 毫升) 溶液於冰中低溫冷卻，並添加 85% 間氯過苯甲酸 (1.42 克)。混合物趁冷攪拌 1

.....  
(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....  
裝.....  
打.....  
線.....

## 五、發明說明 (149)

小時，以飽和碳酸氫鈉溶液稀釋，以二氯甲烷萃取。萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後，過濾，蒸發，殘質自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 2.2 克消旋性-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]亞磺醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 129-130°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$  計算值：C, 65.95; H, 4.74; S, 8.38

實測值：C, 65.90; H, 4.75; S, 8.28

## 實例 151

消旋性-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]亞磺醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2.0 毫升) 處理含消旋性-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]亞磺醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之熱甲醇 (5 毫升) 溶液與足量使固體溶解之四氫呋喃之混合物，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合，以過量 2N 鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生 0.35 克 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]亞磺醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點 157-158°C。

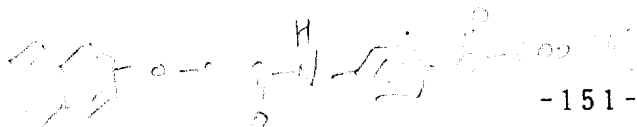
分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$  計算值：C, 65.21; H, 4.38; S, 8.70

實測值：C, 65.06; H, 4.27; S, 8.99

## 實例 152

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使含對胺基苯酮 (6.75 克) 之二氯甲烷 (75 毫升) 與三乙胺 (20 毫升) 之攪拌混合物低溫冷卻至 -78°C，並以由



-151-

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

## 五、發明說明 (150)

2-萘氧乙酸 (10.1克) 製得之醯基氮處理。混合物於  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘，於室溫下攪拌 1 小時。以水及碳酸氫鈉溶液稀釋混合物，過濾回收固體，以水及二氯甲烷洗滌，產生 13.3 克 N-(4-乙醯苯基)-2-萘氧乙醯胺， $208-210^{\circ}\text{C}$ 。

以二氧化硒 (1.66 克) 處理含 N-(4-乙醯苯基)-2-萘氧乙醯胺 (3.0 克) 之吡啶 (50 毫升) 混合物，於  $90^{\circ}\text{C}$ ，氫氣下加熱一夜。混合物過濾，以 6N 鹽酸稀釋，過濾回收固體，產生 3.0 克粗產物 4-[[2-(2-萘氧基)乙醯基]胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸。

使含 4-[[2-(2-萘氧基)乙醯基]胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (3.0 克) 之二氯甲烷 (50 毫升) 與三乙胺 (2.1 克) 溶液混合物於  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌，並以氯甲酸甲酯 (1.16 毫升) 處理。混合物攪拌 1 小時，加水稀釋，以二氯甲烷萃取，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。殘質自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 2.2 克 4-[[2-(2-萘氧基)乙醯基]胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點  $175-176^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  計算值：C, 69.41; H, 4.72; N, 3.85

實測值：C, 69.10; H, 4.71; N, 3.85

## 實例 153

4-[[2-(2-萘氧基)乙醯基]胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2.5 毫升) 處理含 4-[[2-(2-萘氧基)乙醯基]-胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.7 克) 之熱甲醇

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (15)

(10毫升) 溶液與足量使固體溶解之四氫呋喃之混合物，並以水稀釋。真空排除有機溶劑，殘質與水混合，以過量2N鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取。有機層脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生0.61克4-[[2-(2-萘氧基)乙氧基]胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點215-216°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  計算值：C, 68.76; H, 4.33; N, 4.01

實測值：C, 68.68; H, 4.35; N, 3.91

## 實例 154

4-[(2-萘基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

以60%氫化鈉(0.112克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.5克)之5毫升二甲基甲酰胺溶液，15分鐘後添加2-溴甲基萘(0.61克)。反應混合物於室溫下攪拌45分鐘，以0.1毫升乙酸停止反應，並以乙醚-乙酸乙酯(10:1, 50毫升)稀釋。混合物經水( $2 \times 10$ 毫升)與鹽水( $1 \times 10$ 毫升)洗滌，脫水( $\text{MgSO}_4$ )，經100克矽膠層析，以二氯甲烷-己烷(1:1)溶離，產生0.61克4-[(2-萘基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點101-102°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4$  計算值：C, 74.99; H, 5.03

實測值：C, 74.59; H, 5.10

## 實例 155

4-[(2-萘基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(2.0毫升)處理含4-[(2-萘基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.58克)之甲醇(3毫升)與四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

## 五、發明說明 (52)

氫呋喃 (8 毫升) 溶液，立即形成一種白色沈澱物。5 分鐘後，濃縮反應混合物，殘質經過量鹽酸酸化，分配在二氯甲烷 (100 毫升) 與水 (10 毫升) 之間。有機層脫水 ( $MgSO_4$ ) 與濃縮，所得殘質自二氯甲烷-己烷-四氫呋喃中結晶。產生 0.315 克 4-[[2-(2-萘基) 甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 145-146°C。

分析  $C_{19}H_{14}O_4$  計算值：C, 74.50; H, 4.61

實測值：C, 74.31; H, 4.50

## 實例 156

4-[2-(2-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

以 60% 氫化鈉 (0.112 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之 5 毫升二甲基甲醯胺溶液，20 分鐘後添加溴-甲基 2-萘基酮 (0.70 克)。反應混合物於室溫下攪拌 3 小時，以 0.1 毫升乙酸停止反應，並以乙酸乙酯 (75 毫升) 稀釋。混合物經水 (1×25 毫升) 與鹽水 (1×25 毫升) 洗滌，脫水 ( $MgSO_4$ )，經 100 克矽膠層析，以二氯甲烷-乙酸乙酯 (50:1) 溶離，產生 0.62 克 4-[(2-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 120-121°C。

分析  $C_{21}H_{16}O_5 \cdot 0.33H_2O$

計算值：C, 71.19; H, 4.73

實測值：C, 71.18; H, 4.65

## 實例 157

4-[2-(2-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 五、發明說明 (153)

以1N氫氧化鈉 (1.7 毫升) 處理4-[2-(2-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.57克) 之甲醇 (3 毫升) 與四氫呋喃 (8 毫升) 溶液, 1 分鐘後形成一種白色沈澱物。5 分鐘後, 濃縮反應混合物, 殘質經過量鹽酸酸化後, 分配在二氯甲烷 (100 毫升) 與水 (10 毫升) 之間。有機層脫水 ( $MgSO_4$ ) 與濃縮, 所得殘質自乙酸乙酯-己烷-四氫呋喃中結晶。產生0.343 克4-[2-(2-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸, 熔點167-170°C。

分析  $C_{20}H_{14}O_5$  計算值: C, 71.85; H, 4.22

實測值: C, 71.52; H, 4.20

## 實例 158

4-[(2-喹啉基) 甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.50克) 與2-氯甲基喹啉鹽酸鹽 (0.60克) 之溶液懸浮在6 毫升二甲基甲醯胺中, 並添加60% 氫化鈉 (0.224 克)。當氣體停止釋出時, 提高槽溫至50°C 2小時。以0.1 毫升乙酸停止反應混合物之反應, 並以乙酸乙酯 (75毫升) 稀釋。混合物經水 (2×25 毫升) 與鹽水 (1×25 毫升) 洗滌, 脫水 ( $MgSO_4$ ), 經100 克矽膠層析, 以二氯甲烷-乙酸乙酯 (50:1) 溶離, 產生0.39克4-[(2-喹啉基) 甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯, 熔點109-110°C。

分析  $C_{19}H_{15}NO_4 \cdot 0.05CH_2Cl_2$

計算值: C, 70.27; H, 4.67; N, 4.30

實測值: C, 70.24; H, 4.57; N, 4.32

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (54)

## 實例 159

4-[(2-噁啉基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (1.1 毫升) 處理 4-[(2-噁啉基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.34 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (8 毫升) 溶液，並形成一種白色沈澱物。5 分鐘後，濃縮反應混合物，並以過量鹽酸酸化殘質。殘質與水 (25 毫升) 及二氯甲烷-四氫呋喃 (150 毫升, 9:1) 磨製，固體自二甲亞砷-乙醇-水中結晶二次，產生 0.142 克 4-[(2-噁啉基)甲氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 225-228 °C。

分析  $C_{13}H_{13}NO_4 \cdot 0.1 H_2O$

計算值：C, 69.92; H, 4.27; N, 4.53

實測值：C, 69.75; H, 4.17 N, 4.52

## 實例 160

4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺之製法

使 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之甲醇 (40 毫升) 與四氫呋喃 (40 毫升) 溶液於冰浴中低溫冷卻，並以氧氣飽和。移開冷卻槽，混合物於室溫下攪拌 4 小時，並蒸發溶液至乾。自四氫呋喃-乙醇中結晶，產生 0.4 克 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺之無色固體，熔點 194-196 °C。

分析  $C_{20}H_{17}NO_4$  計算值：C, 71.63; H, 5.11; N, 4.18

實測值：C, 71.60; H, 5.14; N, 4.14

## 實例 161

## 五、發明說明 (155)

N,N-二甲基-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺之製法

使4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.5克)之甲醇(40毫升)與四氫呋喃(40毫升)溶液於冰浴中低溫冷卻，並使過量無水二甲胺氣體通入溶液中。移開冷卻槽，混合物於室溫下攪拌6小時，並蒸發混合物至乾。自四氫呋喃-乙醇中結晶，產生0.5克N,N-二甲基-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺之無色固體，熔點170-172°C。

分析  $C_{22}H_{21}NO_4$  計算值：C, 72.71; H, 5.82; N, 3.85

實測值：C, 72.67; H, 5.88; N, 3.78

## 實例 162

N-(2-羥乙基)-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺之製法

以乙醇胺(0.094克)處理4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.5克)之甲醇(40毫升)與四氫呋喃(10毫升)溶液，混合物回流48小時。蒸發排除溶劑，殘質經HPLC純化(乙酸乙酯-甲醇-三乙胺; 95:5:2)後，自四氫呋喃-乙醇中結晶，產生0.29克N-(2-羥乙基)-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺之無色固體，熔點138-140°C。

分析  $C_{22}H_{21}NO_5$  計算值：C, 69.65; H, 5.58; N, 3.69

實測值：C, 69.36; H, 5.52; N, 3.54

## 實例 163

## 五、發明說明 (56)

N,N-雙 (2-羥乙基)-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-  
氧代苯乙醯胺之製法

以二乙醇胺 (0.162 克) 處理 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之甲醇 (40 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液，混合物回流 18 小時。蒸發排除溶劑，殘質自丙酮中結晶，產生 0.185 克 N,N-雙 (2-羥乙基)-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代苯乙醯胺之無色固體，熔點 128-133℃。

分析  $C_{24}H_{25}NO_6$  計算值：C, 68.07; H, 5.95; N, 3.31

實測值：C, 68.10; H, 5.87; N, 3.28

## 實例 164

N-[(2-(二甲胺基)乙基)-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代苯乙醯胺之製法

以 N,N-二甲基乙二胺 (0.2 毫升) 處理 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之甲醇 (75 毫升) 溶液，並使混合物回流 18 小時。蒸發排除溶劑，殘質 HPLC 純化 (乙酸乙酯-甲醇-三乙胺；95:5:2) 後，自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.28 克 N-[(2-(二甲胺基)乙基)-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]-α-氧代苯乙醯胺之無色固體，熔點 102-104℃。

分析  $C_{24}H_{26}N_2O_4$  計算值：C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89

實測值：C, 71.00; H, 6.45; N, 6.94

## 實例 165

4-[N-(2-(2-萘氧基)乙基)甲醯胺基]-α-氧代苯乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

## 五、發明說明 (157)

## 甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (1.31 克) 處理 N-(乙醯苯基) 甲醯胺 (4.9 克) 之二甲基甲醯胺 (50 毫升) 攪拌混合物，攪拌 15 分鐘，並以甲磺酸 2-(萘氧基) 乙酯 (7.6 克) 處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜，並依實例 20 操作。二氯甲烷萃取之物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-乙酸乙酯; 20:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 5.9 克 N-(乙醯苯基)-N-[2-(2-萘氧基)-乙基] 甲醯胺之無色固體，熔點 115-116℃。

分析  $C_{21}H_{19}NO_3$  計算值: C, 75.66; H, 5.74; N, 4.20

實測值: C, 75.38; H, 5.72; N, 4.16

以二氧化矽 (0.61 克) 處理 N-(乙醯苯基)-N-[2-(2-萘氧基)-乙基] 甲醯胺 (1.2 克) 之吡啶 (10 毫升) 溶液，於 100℃ 下加熱 5 小時。冷卻該溶液，以二氯甲烷 (40 毫升) 稀釋，經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 15 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾與蒸發。粗物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷-乙酸乙酯; 50:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.92 克 4-[N-(2-(2-萘氧基) 乙基] 甲醯胺基] - $\alpha$ -氯代苯乙醯甲酯之無色固體，熔點 103-104℃。

分析  $C_{22}H_{19}NO_5$  計算值: C, 70.02; H, 5.07; N, 3.71

實測值: C, 69.81; H, 4.89; N, 3.50

實例 166

## 五、發明說明 (158)

4-[N-(2-(2- 萘氧基) 乙基) 甲醯胺基] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 4-[N-(2-(2- 萘氧基) 乙基) 甲醯胺基] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之溫甲醇 (5 毫升) 與四氫呋喃 (5 毫升) 溶液，濃縮混合物去除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，並以二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。殘質自丙酮-己烷中結晶，產生 0.32 克 4-[N-(2-(2- 萘氧基) 乙基) 甲醯胺基] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸，熔點 155-156 $^{\circ}\text{C}$  之黃色固體。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$  計算值：C, 69.41; H, 4.72; N, 3.85

實測值：C, 69.25; H, 4.61; N, 3.80

## 實例 167

4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 胺基] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯之製法

使 4-[N-(2-(2- 萘氧基) 乙基) 甲醯胺基] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (1.13 克) 之四氫呋喃 (30 毫升) 與 1N 鹽酸 (9 毫升) 溶液回流四小時，並冷卻。以二氯甲烷 (100 毫升) 稀釋混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生 1 克粗產物。自丙酮中結晶，產生 0.8 克純化之 4-[N-(2-(2- 萘氧基) 乙基) 甲醯胺基] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 177-179 $^{\circ}\text{C}$  之黃色固體。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  計算值：C, 72.19; H, 5.48; N, 4.01

## 五、發明說明 (159)

實測值：C, 71.95; H, 5.32; N, 3.90

## 實例 168

4-[[ (2-(2-萘氧基) 乙基) 胺基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (3.0 毫升) 處理 4-[N-(2-(2-萘氧基) 乙基) 甲醯胺基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之熱甲醇 (5 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液，並濃縮混合物去除有機溶劑。水中之殘質經 2N 鹽酸處理，混合物低溫冷卻，過濾，並以水洗滌。使固體溶於四氫呋喃與二氯甲烷之混合物中，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生 0.4 克純 4-[N-(2-(2-萘氧基) 乙基) 甲醯胺基] - $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點  $172^\circ\text{C}$ ，分解。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  計算值：C, 71.63; H, 5.11; N, 4.18

實測值：C, 71.50; H, 4.98; N, 4.17

## 實例 169

消旋性 -4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧] - $\alpha$ -氧代苯乙酸 (2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基) 甲酯之製法。

攪拌滴加草醯氯 (1 毫升) 至低溫冷卻 ( $0^\circ\text{C}$ ) 且含觸媒量二甲基甲醯胺之 2-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧] - $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1 克) 之二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中。添加完畢後，移開冷卻槽，混合物於室溫下攪拌 1 小時。真空排除溶劑，產生醯基氯粗產物。

攪拌滴加上述醯基氯之二氯甲烷 (15 毫升) 溶液至低溫冷卻 ( $0^\circ\text{C}$ ) 之丙三醇二甲基縮酮 (Solketal) (0.529 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

## 五、發明說明 (160)

) 與三乙胺 (0.7 毫升) 之二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中，並於冷卻下攪拌反應 1 小時。以水洗滌混合物，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發，產生粗產物。該物質經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 - 乙酸乙酯; 10:10:1)，所得固體自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 1 克無色消旋性 -4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸 (2,2-二甲基-1,3- 二氧戊環-4- 基) 甲酯，熔點 128-129°C。

分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_7$  計算值: C, 69.32; H, 5.82

實測值: C, 69.03; H, 5.73

## 實例 170

4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 磺醯基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之製法

以 85% 間氯過苯甲酸 (0.81 克) 處理消旋性 -4-[[2-(2-萘氧基) 乙基] 亞磺醯基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (1 克) 之二氯甲烷 (50 毫升) 溶液，並於室溫下攪拌 1 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌混合物，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，通過矽膠 (5 克)，以二氯甲烷溶離產物。自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.61 克 4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 磺醯基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯，熔點 110-111°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$  計算值: C, 63.31; H, 4.55; S, 8.05

實測值: C, 63.10; H, 4.44; S, 8.11

## 實例 171

4-[[2-(2- 萘氧基) 乙基] 磺醯基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (61)

以 1N 氫氧化鈉 (2.1 毫升) 處理 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]磺醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.76 克) 之溫甲醇 (5 毫升) 與四氫呋喃 (5 毫升) 溶液，10 分鐘後加水稀釋混合物，濃縮排除有機溶劑 - 殘質經過量鹽酸酸化，並以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。有機層以水洗滌，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.39 克純化之 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]磺醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點 135-136°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$  計算值：C, 62.49; H, 4.20; S, 8.34

實測值：C, 62.18; H, 4.25; S, 8.26

## 實例 172

4-[[2-(環辛氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.218 克) 處理 1-(4-氫硫苯)乙酮 (0.76 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液，攪拌 20 分鐘，並以甲磺酸 2-(環辛氧基)乙酯 (1.25 克) 處理。混合物於 60°C 下攪拌一夜，冷卻，加水稀釋，以二氯甲烷萃取 2 次，並以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發，產生之粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷 - 乙酸乙酯；48:48:4)，產生 1.08 克

1-[4-[[2-(環辛氧基)乙基]硫]苯基]乙酮之無色油。

以二氧化矽 (0.78 克) 處理 1-[4-[[2-(環辛氧基)乙基]硫]苯基]乙酮 (1.08 克) 之吡啶 (10 毫升) 溶液混合物，並於 100°C，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....



## 五、發明說明 (63)

苯基) 乙酮 (0.9 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液，攪拌 15 分鐘，並以甲磺酸 2-[[6-甲基-2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基] 苯氧基] 乙酸 (2.15 克) 處理。混合物於 60℃ 下攪拌 1 小時，冷卻，以 3 滴冰醋酸酸化，並蒸發排除揮發性物質。加水稀釋殘質，以二氯甲烷萃取 2 次，並以水洗滌有機層，合併之有機層脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾與蒸發，產生之粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲-己烷-乙醚; 48:48:4)，產生 1.97 克 2,2-二甲基丁酸 [2-[2-[(4-乙醯苯基) 硫] 乙氧基]-3-甲苯基]-甲酯之黃色油。

分析 C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>S 計算值: C, 69.54; H, 7.29; S, 7.73  
實測值: C, 69.42; H, 7.36; S, 7.86

以二氧化矽 (1.05 克) 處理 2,2-二甲基丁酸 [2-[2-[(4-乙醯苯基) 硫] 乙氧基]-3-甲苯基] 甲酯 (1.97 克) 之吡啶 (10 毫升) 溶液混合物，並於 100℃，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，以氯甲酸甲酯 (3 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷-乙醚; 49:49:2)，產生 2.07 克 4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基-6-甲苯氧基] 乙基] 硫]-α-氧代苯乙酸甲酯之淺黃色油。

分析 C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>S 計算值: C, 65.48; H, 6.59; S, 6.99  
實測值: C, 65.75; H, 6.68; S, 7.13

## 五、發明說明 (64)

## 實例 175

4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]-乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (5 毫升) 處理 4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (1.9 克) 之溫甲醇 (10 毫升) 與四氫呋喃 (5 毫升) 溶液, 10 分鐘後, 加水稀釋混合物, 並濃縮去除有機溶劑。殘質經過量鹽酸酯化, 並以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層, 脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾與蒸發, 產生粗產物。於 60 克矽膠上進行層析純化, 使用二氯甲烷-乙醚-甲酸 (50:50:1) 溶離不純物後, 以乙醚-甲酸 (99:1) 溶離, 回收 1.1 克純 4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色油。

分析  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$  計算值: C, 64.84; H, 6.35; S, 7.21

實測值: C, 64.83; H, 6.34; S, 7.28

## 實例 176

4-[[[2-(2-萘氧基)乙基]胺基]羥基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使 2-(2-萘氧基)乙胺 (4.9 克) 之二氯甲烷 (25 毫升) 與三乙胺 (5 毫升) 攪拌混合物冷卻至  $0^\circ\text{C}$ , 並以由 4-乙醯基苯甲酸 (4.3 克) 製得之鹼基氯處理, 混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。混合物加水稀釋, 以過量 2N 鹽酸酸化, 以二氯甲烷萃取, 有機層依序經碳酸氫鈉溶液與飽和氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (165)

化鈉溶液洗滌。有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生之粗產物經 HPLC 純化 (乙酸乙酯 - 二氯甲烷; 1:9)，並自乙酸乙酯中結晶，產生 4.7 克 4-乙醯基-N-[2-(2-萘氧基)乙基]苯醯胺之無色固體，熔點 131-132°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  計算值: C, 75.66; H, 5.74; N, 4.20

實測值: C, 75.41; H, 5.75; N, 4.09

以二氧化硒 (0.61 克) 處理 4-乙醯基-N-[2-(2-萘氧基)-乙基]苯醯胺 (1.2 克) 之吡啶 (10 毫升) 溶液混合物，並於氫氣下，100°C 下加熱 5 小時。混合物冷卻，以二氯甲烷 (30 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 乙酸乙酯; 20:1)，並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.815 克 4-[[[2-(2-萘氧基)乙基]胺基]羥基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 114-115°C。

分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  計算值: C, 70.02; H, 5.07; N, 3.71

實測值: C, 70.09; H, 4.98; N, 3.51

## 實例 177

4-[[[2-(2-萘氧基)乙基]胺基]羥基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (1 毫升) 處理 4-[[[2-(2-萘氧基)乙基]-胺基]羥基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.35 克) 之甲醇 (



## 五、發明說明 (167)

氧基]-3-硝基]乙酮(0.875克)之吡啶(20毫升)溶液混合物，並於100℃，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷(50毫升)稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯(2毫升)處理，攪拌10分鐘。所得混合物依序經1N鹽酸(2次)及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經HPLC純化(二氯甲烷-己烷;9:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生0.65克4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-3-硝基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之黃色固體，熔點127-129℃。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_7$  計算值:C,63.80; H,4.33; N,3.54

實測值:C,63.53; H,4.30; N,3.43

## 實例 179

4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-3-硝基- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法  
以1N氫氧化鈉(2毫升)處理4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-3-硝基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.55克)之溫熱甲醇(10毫升)與四氫呋喃(10毫升)溶液，5分鐘後，加水稀釋混合物，濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，並以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。有機層以水洗滌，脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生0.42克純4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-3-硝基- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點164℃，分解。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_7$  計算值:C,62.99; H,3.96; N,3.67

實測值:C,62.94; H,4.06; N,3.46

## 五、發明說明 (168)

## 實例 180

3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯  
之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.58 克) 處理 4-羥基-3-甲基乙醯苯 (2 克) 之二甲基甲醯胺 (30 毫升) 溶液攪拌混合物。攪拌 30 分鐘，並以甲磺酸 2-(2-萘氧基)乙酯 (3.65 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱 2 小時，冷卻，加水稀釋，過濾。含水之固體與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生之粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 9:1)，並自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 3.2 克 1-[3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 129-131°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$  計算值: C, 78.73; H, 6.29

實測值: C, 78.91; H, 6.16

以二氧化硒 (0.522 克) 處理 1-[3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1 克) 之吡啶 (20 毫升) 溶液混合物，並於 100°C，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 9:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.8 克 3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧

(請先閱讀背頁之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (169)

基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點118-119°C。

分析  $C_{22}H_{20}O_5$       計算值：C, 72.51; H, 5.53

實測值：C, 72.56; H, 5.44

## 實例 181

3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(2毫升)處理3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.6克)之溫熱甲醇(10毫升)與四氫呋喃(10毫升)溶液，10分鐘後，加水稀釋混合物，濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，並以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。有機層以水洗滌，脫水( $Na_2SO_4$ )，過濾與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生0.5克純3-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點167-169°C。

分析  $C_{21}H_{18}O_5$       計算值：C, 71.99; H, 5.18;

實測值：C, 72.04; H, 5.21

## 實例 182

2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法。

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.58克)處理4-羥基-2-甲基乙醯苯(2克)之二甲基甲醯胺(30毫升)溶液攪拌混合物，攪拌30分鐘，並以甲磺酸2-(2-萘氧基)乙酯(3.65克)處理。混合物於60°C下加熱2小時，冷卻，加水稀釋，與過濾。該含水之固體與水及過量氫氧化鈉溶液混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (170)

合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，粗產物自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 3.5 克 1-[2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 128-130°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3$  計算值：C, 78.73; H, 6.29

實測值：C, 78.81; H, 6.25

以二氧化硒 (0.522 克) 處理 1-[2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1 克) 之吡啶 (20 毫升) 溶液混合物，並於 100°C，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 9:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.8 克 2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 118-120°C。

分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_5$  計算值：C, 72.51; H, 5.53

實測值：C, 72.72; H, 5.57

## 實例 183

2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸

(4:1) 水合物之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.6 克) 之溫熱甲醇 (

(請先閱讀背頁之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (71)

10毫升) 與四氫呋喃 (10毫升) 溶液, 10分鐘後, 加水稀釋混合物, 並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質, 以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層, 脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 與蒸發, 產生粗產物。自二氯甲烷-己烷中結晶, 產生0.52克純2-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(4:1)水合成之無色固體, 熔點129-131°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5 \cdot 4:1 \text{H}_2\text{O}$

計算值: 71.08; H, 5.25;  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.27

實測值: 71.17; H, 5.21;  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.15

## 實例 184

3-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氮氣下, 以55%氫化鈉(0.524克)處理3-氯-4-羥基乙醯苯(2克)之二甲基甲醯胺(30毫升)溶液攪拌混合物, 攪拌30分鐘, 並以甲磺酸2-(2-萘氧基)乙酯(3克)處理。混合物於60°C下加熱一夜, 冷卻, 加水稀釋, 與過濾。該含水之固體與水及過量氫氧化鈉溶液混合, 以二氯甲烷萃取產物2次, 以水洗滌有機層。合併之有機層脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 與蒸發, 粗產物自二氯甲烷-乙醚中結晶, 產生2.9克1-[3-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體, 熔點164-166°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$  計算值: C, 70.49; H, 5.03; Cl, 10.64;

實測值: C, 70.43; H, 5.04; Cl, 10.64

## 五、發明說明 (172)

以二氧化硒 (0.488 克) 處理 1-[3- 氯 -4-[2-(2- 萘氧基) 乙氧基] 苯基] 乙酮 (1 克) 之吡啶 (20 毫升) 溶液混合物，並於 100 °C，氮氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷; 9:1)，並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.75 克 3-氯 -4-[2-(2- 萘氧基) 乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 133-134 °C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClO}_5$  計算值: C, 65.55; H, 4.45; Cl, 9.21  
實測值: C, 65.42; H, 4.39; Cl, 9.05

## 實例 185

3-氯 -4-[2-(2- 萘氧基) 乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2.5 毫升) 處理 3-氯 -4-[2-(2- 萘氧基) 乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.7 克) 之溫熱甲醇 (10 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液，10 分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮 - 己烷中結晶，產生 0.63 克純 3-氯 -4-[2-(2- 萘氧基) 乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之無色固體，熔點 167-168 °C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClO}_5$  計算值: C, 64.79; H, 4.08; Cl, 9.56

## 五、發明說明 (173)

實測值：C, 64.78; H, 3.98; Cl, 9.79

## 實例 186

2-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.524 克) 處理 2-氯-4-羥基乙醯苯 (2 克) 之二甲基甲醯胺 (30 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 30 分鐘，並以甲磺酸 2-(2-萘氧基)乙酯 (3 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，冷卻，加水稀釋，與過濾。該含水之固體與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，粗產物自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 3.2 克 1-[2-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 119-120°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$  計算值：C, 70.49; H, 5.03; Cl, 10.40;

實測值：C, 70.28; H, 5.02; Cl, 10.45

以二氯化硒 (0.482 克) 處理 1-[2-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1 克) 之吡啶 (20 毫升) 溶液混合物，並於 100°C，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 9:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.7 克 2-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙

## 五、發明說明 (174)

氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點123-125°C。

分析  $C_{21}H_{17}ClO_5$  計算值：C, 65.55; H, 4.45; Cl, 9.21

實測值：C, 65.48; H, 4.45; Cl, 9.51

## 實例 187

2-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(2毫升)處理2-氯-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.56克)之溫熱甲醇(10毫升)與四氫呋喃(10毫升)溶液，10分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑，以過量鹽酸酸化殘質，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生0.435克純2-氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點152-153°C。

分析  $C_{20}H_{15}ClO_5$  計算值：C, 64.79; H, 4.08; Cl, 9.56

實測值：C, 64.53; H, 4.04; Cl, 9.86

## 實例 188

3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.362克)處理3,5-二氯-4-羥基乙醯苯(1.7克)之二甲基甲醯胺(30毫升)溶液攪拌混合物，攪拌30分鐘，並以甲磺酸2-(2-萘氧基)乙酯(2克)處理。混合物於75°C下加熱48小時，並蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取

## 五、發明說明 (175)

產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，與蒸發，產生之粗產物經 HPLC 純化純化 (二氯甲烷 - 己烷；3:1)，並自二氯甲烷 - 乙醚中結晶，產生 2.4 克 1-[3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 110-111°C。

分析 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 計算值：C, 64.02；H, 4.30；Cl, 18.90；

實測值：C, 63.77；H, 4.32；Cl, 18.63

以二氧化硒 (0.665 克) 處理 1-[3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1.5 克) 之吡啶 (25 毫升) 溶液混合物，並於 100°C，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷 - 己烷；3:1)，並自二氯甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.9 克 3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-α-氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 120-121°C。

分析 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 計算值：C, 60.16；H, 3.85；Cl, 16.91

實測值：C, 60.45；H, 3.81；Cl, 17.18

## 實例 189

3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-α-氧代苯乙酸  
(6:1) 莫耳苯溶劑化物之製法

## 五、發明說明 (176)

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.6 克) 之溫熱甲醇 (10 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液, 10 分鐘後, 加水稀釋混合物, 並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質, 以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層, 脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 與蒸發, 產生粗產物。自苯-己烷中結晶, 產生 0.575 克純 3,5-二氯-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (6:1) 莫耳苯溶劑化物之無色固體, 熔點 108-110°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClO}_5 \cdot 6:1 \text{ C}_6\text{H}_6$

計算值: C, 60.31; H, 3.61; Cl, 16.95

實測值: C, 60.62; H, 3.49; Cl, 17.25

## 實例 190

2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下, 以 55% 氫化鈉 (0.345 克) 處理 4-溴-3,5-二氯苯酚 (1.9 克) 之二甲基甲醯胺 (20 毫升) 溶液攪拌混合物, 攪拌 30 分鐘, 並以甲磺酸 2-(2-萘氧基) 乙酯 (2.1 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜, 並蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合, 以二氯甲烷萃取產物 2 次, 以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 蒸發, 並自二氯甲烷-乙醚中結晶, 產生 3.3 克 2-[2-(4-溴-3,5-二氯苯氧基)-乙氧基] 萘之無色固體, 熔點 140-142°C。

## 五、發明說明 (177)

分析  $C_{18}H_{13}BrCl_2O_3$

計算值：C, 52.46; H, 3.18; Br, 19.39; Cl, 17.21

實測值：C, 52.40; H, 3.08; Br, 19.09; Cl, 16.95

使 2-[2-(4-溴-3,5-二氯苯氧基)乙氧基]萘 (3.28 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 與氰化銅 (0.833 克) 溶液混合物於氮氣下，155°C 下加熱 4 小時。冷卻之混合物經 10% 氰化鈉水溶液 (100 毫升) 稀釋，並以二氯甲烷萃取 2 次。有機溶液依序經 10% 氰化鈉水溶液及水洗滌，脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾與蒸發，產生 2.2 克粗產物 2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]苯腈，取一部份自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生無色純產物，熔點 156-158°C。

分析  $C_{19}H_{13}Cl_2NO_2$

計算值：C, 63.71; H, 3.66; N, 3.91; Cl, 19.79

實測值：C, 63.46; H, 3.71; N, 3.88; Cl, 19.61

依一般方式，由鎂金屬 (0.634 克) 與甲基碘 (1.6 毫升) 之乙醚溶液製備甲基鎂溴化物。先蒸餾排除大部份乙醚後，添加 2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]苯腈 (3.1 克) 之苯 (25 毫升) 溶液。繼續蒸餾，排除所有乙醚，所得混合物於 80°C 下回流 5 小時，並於室溫下靜置一夜。添加 2N 鹽酸水溶液 (20 毫升)，蒸餾排除苯，該水性混合物於 100°C 下煮沸 30 分鐘，冷卻，加水稀釋。以二氯甲烷 (2 次) 萃取粗產物，依序以稀鹽酸，稀碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-乙醚；20:1)，並自二氯甲烷-乙醚中結

## 五、發明說明 (178)

晶，產生 1.85 克 1-[2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 127-129°C。

分析  $C_{20}H_{16}Cl_2O_3$  計算值：C, 64.02；H, 4.30；Cl, 18.90

實測值：C, 63.72；H, 4.38；Cl, 18.82

以二氯化矽 (0.665 克) 處理 1-[2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1.5 克) 之吡啶 (25 毫升) 溶液混合物，並於氫氣下，100°C，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷；3:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 1 克 2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 142-144°C。

分析  $C_{21}H_{16}Cl_2O_5$  計算值：C, 60.16；H, 3.85；Cl, 16.91

實測值：C, 59.99；H, 3.81；Cl, 16.73

## 實例 191

2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.6 克) 之溫熱甲醇 (10 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液，10 分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質

## 五、發明說明 (179)

，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生 0.53 克純 2,6-二氯-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點 155-156 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_5$  計算值：C, 59.28; H, 3.48; Cl, 17.50

實測值：C, 59.94; H, 3.41; Cl, 17.22

## 實例 192

3,5-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.445 克) 處理 3,5-二甲氧基-4-羥基乙醯苯 (2 克) 之二甲基甲醯胺 (30 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 30 分鐘，並以甲磺酸 2-(2-萘氧基)乙酯 (2.7 克) 處理。混合物於 80 $^{\circ}\text{C}$  下加熱 48 小時，蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-乙醚；49:1)，並自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 2.1 克 1-[3,5-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 76-77 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$  計算值：C, 72.12; H, 6.05

實測值：C, 72.09; H, 6.10

以二氧化硒 (0.682 克) 處理 1-[3,5-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1.5 克) 之吡啶 (25 毫升) 溶液混合物，並於 100 $^{\circ}\text{C}$ ，氫氣下加熱一夜。混

## 五、發明說明 (80)

合物冷卻，以二氯甲烷（50毫升）稀釋，並經真式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯（2毫升）處理，並攪拌10分鐘。所得混合物依序經1N鹽酸（2次）及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），過濾與蒸發。粗產物經HPLC純化（二氯甲烷-己烷-乙醚；75:25:2），並自乙醚中結晶，產生1克3,5-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之淺黃色固體，熔點69-71°C。

分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_7$  計算值：C, 67.31；H, 5.40

實測值：C, 67.17；H, 5.45

## 實例 193

3,5-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

以1N氫氧化鈉（2毫升）處理3,5-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.5克）之溫熱甲醇（10毫升）與四氫呋喃（10毫升）溶液，10分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），過濾，與蒸發，產生粗產物。自乙醚-己烷中結晶，產生0.45克純3,5-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點114-116°C。

分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_7$  計算值：C, 66.66；H, 5.09

實測值：C, 66.42；H, 5.09

## 五、發明說明 (81)

## 實例 194

2,6-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.803 克) 處理不純之 2,6-二甲氧基-4-羥基乙醯苯 (3.6 克) 之二甲基甲醯胺 (30 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 30 分鐘，並以甲磺酸 2-(2-萘氧基)乙酯 (4.9 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷-乙醚; 50:50:3)，並自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 1.8 克 1-[2,6-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 97-98°C。

分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$  計算值: C, 72.12; H, 6.05

實測值: C, 72.08; H, 6.04

以二氧化矽 (0.682 克) 處理 1-[2,6-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1.5 克) 之吡啶 (25 毫升) 溶液混合物，並於 100°C，氮氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經真式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-乙醚; 49:1)，並自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 1.1 克 2,6-二甲氧基

## 五、發明說明 (182)

-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之淺黃色固體，熔點161-162°C。

分析  $C_{23}H_{22}O_7$  計算值：C, 67.31; H, 5.40

實測值：C, 67.00; H, 5.53

## 實例 195

2,6-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(2毫升)處理2,6-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.5克)之溫熱甲醇(10毫升)與四氫呋喃(10毫升)溶液，10分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自二氯甲烷-己烷中結晶，產生0.45克純2,6-二甲氧基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點154°C，分解。

分析  $C_{22}H_{20}O_7$  計算值：C, 66.66; H, 5.09

實測值：C, 66.39; H, 5.17

## 實例 196

2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.524克)處理不純之2-氟-4-羥基乙醯苯(1.85克)之二甲基甲醯胺(30毫升)溶液攪拌混合物，攪拌30分鐘，並以甲磺酸2-(2-萘氧基)

## 五、發明說明 (183)

乙酯 (2.9 克) 處理。混合物於 60℃ 下加熱一夜，並蒸發至乾。殘留物與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生之粗產物自二氯甲烷-乙醚中結晶，產生 3.0 克 1-[2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 144-146℃。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  計算值：C, 74.06; H, 5.28; F, 5.86

實測值：C, 74.11; H, 5.34; F, 6.03

以二氧化矽 (0.5 克) 處理 1-[2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1 克) 之吡啶 (20 毫升) 溶液混合物。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經黃式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 9:1)，並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.55 克 2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 135-136℃。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FO}_5$  計算值：C, 68.47; H, 4.65; F, 5.16

實測值：C, 68.39; H, 4.63; F, 5.06

## 實例 197

2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之溫熱甲醇 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (184)

10毫升) 與四氫呋喃 (10毫升) 溶液, 10分鐘後, 加水稀釋混合物, 並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質, 以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層, 脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 與蒸發, 產生粗產物。自二氯甲烷-己烷中結晶, 產生0.425克純2-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體, 熔點155-156°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FO}_5$  計算值: C, 67.79; H, 4.27; F, 5.36

實測值: C, 67.52; H, 4.41; F, 5.20

## 實例 198

3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下, 以55%氫化鈉 (0.524克) 處理不純之2-氟-4-羥基乙醯苯 (1.85克) 之二甲基甲醯胺 (30毫升) 溶液攪拌混合物, 攪拌30分鐘, 並以甲磺酸2-(2-萘氧基)乙酯 (2.9克) 處理。混合物於60°C下加熱一夜, 並蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合, 以二氯甲烷萃取產物2次, 以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 過濾, 與蒸發, 粗產物自二氯甲烷-乙醚中結晶, 產生2.8克1-[3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體, 熔點171-173°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  計算值: C, 74.06; H, 5.28; F, 5.86

實測值: C, 74.01; H, 5.28; F, 5.58

以二氧化硒 (0.5克) 處理1-[3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (1克) 之吡啶 (20毫升) 溶液混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (85)

合物。並於100℃，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷（50毫升）稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯（2毫升）處理，並攪拌10分鐘。所得混合物依序經1N鹽酸（2次）及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），過濾與蒸發。粗產物經HPLC純化（二氯甲烷-己烷；9:1），並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生0.75克3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點136-138℃。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FO}_5$  計算值：C, 68.47; H, 4.65; F, 5.16

實測值：C, 68.44; H, 4.60; F, 4.94

## 實例 199

3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉（2毫升）處理3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.5克）之溫熱甲醇（10毫升）與四氫呋喃（10毫升）溶液，10分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），過濾，與蒸發，產生粗產物。自丙酮-己烷中結晶，產生0.42克純3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點168-169℃。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FO}_5$  計算值：C, 67.79; H, 4.27; F, 5.36

實測值：C, 67.86; H, 4.29; F, 5.44

## 實例 200

2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲

## 五、發明說明 (86)

## 酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.842 克) 處理 2,6-二氟-4-羥基苄腈 (3 克) 之二甲基甲醯胺 (30 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 30 分鐘，並以甲磺酸 2-(2-萘氧基) 乙酯 (5.1 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷；2:1) 並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 4.3 克 2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基) 乙氧基] 苄腈之無色固體，熔點 148-149°C。

分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$ 

計算值：C, 70.15; H, 4.03; N, 4.31; F, 11.68

實測值：C, 69.99; H, 3.92; N, 4.19; F, 11.56

依一般方式，由鎂金屬 (0.94 克) 與甲基碘 (2.4 毫升) 之乙醚溶液製備甲基鎂溴化物。先蒸餾排除大部份乙醚後，添加 2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基] 苄腈 (4.2 克) 之四氫呋喃 (35 毫升) 溶液。繼續蒸餾，排除所有乙醚，所得混合物於 60°C 下回流 2 小時，並於冰中冷卻。添加 2N 鹽酸水溶液 (30 毫升)，蒸餾排除四氫呋喃，該水性混合物於 100°C 下煮沸 45 分鐘，冷卻，加水稀釋。以二氯甲烷 (2 次) 萃取粗產物，依序以稀鹽酸，稀碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷；3:1)，並自二氯甲烷-乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (187)

醚中結晶，產生 2.5 克 1-[2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 119-120°C。

分析  $C_{20}H_{16}F_2O_3$  計算值：C, 70.17; H, 4.71; Cl, 11.10

實測值：C, 70.06; H, 4.71; Cl, 11.43

以二氧化硒 (1.2 克) 處理 1-[2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮 (2.5 克) 之吡啶 (30 毫升) 溶液混合物，並於 100°C，氫氣下加熱一夜。混合物冷卻，以二氯甲烷 (75 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2.5 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷; 9:1)，並自二氯甲烷-甲醇中結晶，產生 1.4 克 2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 130-131°C。

分析  $C_{21}H_{16}O_5$  計算值：C, 65.29; H, 4.17; F, 9.83

實測值：C, 65.39; H, 3.92; F, 9.53

## 實例 201

2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.6 克) 之溫熱甲醇 (10 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液，10 分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質

## 五、發明說明 (88)

，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.51 克 2,6-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點 157-158°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_5$  計算值：C, 64.52; H, 3.79; F, 10.21  
實測值：C, 64.42; H, 3.70; F, 10.44

## 實例 202

3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.524 克) 處理 3,5-二氟-4-羥基苯腈 (2.07 克) 之二甲基甲醯胺 (30 毫升) 溶液攪拌混合物，攪拌 30 分鐘，並以甲磺酸 2-(2-萘氧基)乙酯 (2.9 克) 處理。混合物於 60°C 下加熱一夜，並蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合，以二氯甲烷萃取產物 2 次，以水洗滌有機層。合併之有機層脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發，粗產物先經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷；3:1) 後，再自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 2.8 克 1-[3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體，熔點 108-110°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{O}_3$  計算值：C, 70.17; H, 4.71; F, 11.10  
實測值：C, 70.20; H, 4.53; F, 11.28

以二氧化硒 (0.732 克) 處理 1-[3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]苯基]乙酮 (1.5 克) 之吡啶 (25 毫升) 溶液混合物。並於 100°C，氮氣下加熱一夜。混合物

## 五、發明說明 (89)

冷卻，以二氯甲烷（50毫升）稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯（2毫升）處理，並攪拌10分鐘。所得混合物依序經1N鹽酸（2次）及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），過濾與蒸發。粗產物經HPLC純化（二氯甲烷-己烷；3:1），並自二氯甲烷-己烷中結晶，產生1.1克3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點114-115°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_5$  計算值：C, 65.29; H, 4.17; F, 9.83

實測值：C, 65.51; H, 3.90; F, 9.71

## 實例 203

3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉（2毫升）處理3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯（0.6克）之溫熱甲醇（10毫升）與四氫呋喃（10毫升）溶液，10分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），過濾，與蒸發。殘質自二氯甲烷-己烷中結晶，產生0.525克3,5-二氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔點129-130°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_5$  計算值：C, 64.52; H, 3.79; F, 10.21

實測值：C, 64.19; H, 3.82; F, 10.23

## 實例 204

## 五、發明說明 (190)

2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使氯化銨(40克)與二硫化碳(40毫升)之攪拌低溫冷卻混合物保持5°C以下,此期間連續添加2,3,5,6-四氟苯酚(24.9克)之二硫化碳(15毫升)溶液及乙醯氨(21.3毫升)。所得混合物回流4天,並倒在冰與鹽酸之混合物上。以乙醚(3次)萃取有機物質,以水洗滌,合併,與蒸發。濕殘質與少量甲醇及4N氫氧化鈉水溶液(100毫升)混合,於100°C下加熱3小時,加水稀釋,冷卻,以鹽酸酸化。以乙醚萃取(3次),以水洗滌,脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),過濾,與蒸發。所單離之物質自乙醚-己烷中結晶,產生3.4克1-[(4-羥基-2,3,5,6-四氟)苯基]乙酮,熔點109-111°C。

於氮氣下,以55%氫化鈉(2.1克)處理1[(4-羥基-2,3,5,6-四氟)苯基]乙酮(2.1克)之二甲基甲醯胺(20毫升)溶液攪拌混合物,攪拌30分鐘,並以甲磺酸2-(2-萘氧基)乙酯(2.7克)處理。混合物於60°C下加熱一夜,並蒸發至乾。殘質與水及過量氫氧化鈉溶液混合,以二氯甲烷萃取產物2次,以水洗滌有機層。合併之有機層脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),過濾,與蒸發,粗產物經HPLC純化(二氯甲烷-己烷;2:1)後,並自二氯甲烷-乙醚中結晶,產生2.25克1-[2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯基]乙酮之無色固體,熔點114-115°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_3$  計算值:C,63.50; H,3.73; F,20.09

## 五、發明說明 (91)

實測值：C, 63.70； H, 3.69； F, 20.27

以二氧化矽 (0.932 克) 處理 1-[2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)-乙氧基]苯基]乙酮 (2.1 克) 之吡啶 (25 毫升) 溶液混合物。混合物冷卻，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，並經寅式鹽過濾。濾液於冰浴中低溫冷卻，並以氯甲酸甲酯 (2 毫升) 處理，並攪拌 10 分鐘。所得混合物依序經 1N 鹽酸 (2 次) 及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機萃液脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾與蒸發。粗產物經 HPLC 純化 (二氯甲烷-己烷；9:1)，並自乙醚-己烷中結晶，產生 0.95 克 2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 69-71°C。

分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{O}_5$  計算值：C, 59.72； H, 3.34； F, 17.99

實測值：C, 59.75； H, 3.25； F, 18.27

## 實例 205

2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之溫熱甲醇 (10 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液，10 分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘留，以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層，脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾，與蒸發。產生粗產物。自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.185 克 2,3,5,6-四氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之黃色固體，熔

## 五、發明說明 (92)

點 146-148°C。

分析  $C_{20}H_{12}F_4O_5$  計算值 : C, 58.83; H, 2.96; F, 18.61

實測值 : C, 58.87; H, 2.97; F, 18.82

## 實例 206

## 3-甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)苯甲酸甲酯之製法

在一種惰性大氣下，使 3-甲基水楊酸甲酯 (9.96 克) 之二氯甲烷 (150 毫升) 攪拌溶液於冰浴中冷卻，並以 55% 氯化鈉之礦物油分散液 (3 克) 分批添加處理。混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘後，於 20 分鐘內滴加三氟甲磺酸酐 (18.65 毫升)。移開冷卻槽，並使反應再進行一小時。加水 (75 毫升)，分層。有機層依序經 10% 碳酸鉀 (75 毫升) 及鹽水洗滌。脫水 ( $Na_2SO_4$ ) 之有機層蒸發。所得之琥珀色油經 HPLC 純化 (乙醚 - 己烷; 1:4)，產生 14.3 克 3-甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)苯甲酸甲酯之油。

分析  $C_{10}H_9F_3O_5S$

計算值 : C, 40.27; H, 3.04; F, 19.11; S, 10.75

實測值 : C, 40.48; H, 3.20; F, 19.35; S, 11.10

## 實例 207

## 消旋性-3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基]苯甲酸甲酯之製法

使氮氣通入含 3-甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)苯甲酸甲酯 (18.7 克)，消旋性-四氫-2-(2-丙炔氧基)-2H-吡喃 (13.2 克) 與三乙胺 (60 毫升) 之無水二甲基甲醯胺 (200 毫升) 溶液中 30 分鐘後，添加雙(三苯基膦)鉀(II)氯化

## 五、發明說明 (193)

物 (1.32克)，混合物於85-90℃下攪拌3小時。冷卻反應，真空排除溶劑，產生之暗色油經HPLC純化，產生3-甲基水楊酸甲酯 (3.04克) 之非極性雜質及8.15克所期望之消旋性-3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基] 苯甲酸甲酯之稻草色油。

分析  $C_{17}H_{20}O_4$  計算值：C, 70.81; H, 6.99

實測值：C, 70.81; H, 7.01

## 實例 208

消旋性-3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基] 苯甲醇之製法

以15分鐘時間，添加二異丁基鋁氫化物 (1.5M己烷溶液；39.3毫升) 至利用乾冰-乙腈浴維持在-40℃下之消旋性-3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基] 苯甲酸甲酯 (7.52克) 之甲苯 (200毫升) 溶液中。20分鐘後，加水 (25毫升)，移開冷卻槽。當混合物回升至15℃時，以飽和酒石酸鉀鈉溶液 (150毫升) 及甲苯 (100毫升) 稀釋。分層後，以甲苯 (2×10毫升) 洗滌水層，並以酒石酸鉀鈉 (100毫升) 與鹽水依序洗滌有機萃液，脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾與蒸發，產生6.75克消旋性-3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基] 苯甲醇之無色油。取一小部份 (0.1克) 經矽膠層析純化 (2克；乙醚-己烷)。

分析  $C_{18}H_{20}O_3$  計算值：C, 73.82; H, 7.74

實測值：C, 74.19; H, 8.12

## 五、發明說明 (94)

## 實例 209

2,2-二甲基丁酸 [3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基]-苯基] 甲酯之製法

滴加 2,2-二甲基丁酸 (4.2 克) 至含消旋性-3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基] 苯甲醇 (6.65 克), 三乙胺 (9 毫升) 與 N,N-二甲胺基吡啶 (0.002 克) 之二氯甲烷 (100 毫升) 溶液中。於室溫下攪拌 22 小時後, 以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋反應混合物, 然後依序以碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌。脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 之有機層蒸發, 產生 9 克油, 經 HPLC 純化 (乙醚-己烷; 1:9), 產生 7.6 克消旋性-2,2-二甲基丁酸 [3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基] 苯基] 甲酯之無色油。

分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$  計算值: C, 73.71; H, 8.44

實測值: C, 73.91; H, 8.56

## 實例 210

2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙炔基)-3-甲苯基] 甲酯之製法

使含消旋性-2,2-二甲基丁酸 [3-甲基-2-[3-(2-四氫吡喃氧基)-1-丙炔基] 苯基] 甲酯 (2 克) 與對甲苯磺酸吡啶鹽之甲醇 (30 毫升) 溶液於保持 55°C 之油浴中攪拌與加熱, 蒸發溶劑, 殘質與乙醚磨製。濾出少量對甲苯磺酸吡啶鹽後, 蒸發濾液, 殘留油經 HPLC 純化 (乙醚-己烷; 1:3), 產生 1.38 克 2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙炔基)-3-甲苯基] 甲酯之無色油。

## 五、發明說明 (199)

分析  $C_{17}H_{22}O_3$  計算值：C, 74.42; H, 8.08

實測值：C, 74.16; H, 8.23

## 實例 211

4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使 2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙炔基)-3-甲基] 甲酯 (1.05 克), 4-羥苯基二羥乙酸甲酯 (0.693 克) 與三苯基膦 (1.26 克) 之四氫呋喃 (30 毫升) 溶液冷卻至 0°C, 並以 5 分鐘時間添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.76 毫升) 之四氫呋喃 (5 毫升) 溶液。反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時後, 於室溫下攪拌一夜。蒸發溶劑, 殘質與乙醚磨製, 去除大部份三苯基膦氧化物。真空濃縮濾液, 所得油經矽膠層析 (10 克; 乙醚-己烷; 1:9), 產生 1.4 克 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之無色油。

分析  $C_{28}H_{28}O_6$  計算值：C, 71.54; H, 6.47

實測值：C, 71.53; H, 6.43

## 實例 212

4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啶鹽之製法

以 3N 氫氧化鈉溶液 (1.25 毫升) 處理 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (1.25 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液, 混合物於室溫下攪拌 5 分鐘。減壓排除大部份甲醇, 使濃縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (96)

物分配在乙醚 (25毫升) 與水 (25毫升) 之間。分離之水層經 1N 鹽酸 (5 毫升) 酸化，並以乙醚 (2×50 毫升) 萃取。合併之有機相以鹽水洗滌，脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，與真空蒸發，產生 1.13 克 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基]-2-丙炔氧基]-α-氧代苯乙酸之無色油。

添加嗎啉 (0.2 毫升) 至該酸粗產物 (0.97 克) 之乙醚 (25 毫升) 溶液中，混合物於室溫下攪拌至結晶開始析出為止，然後於 0℃ 下低溫冷卻 1 小時。濾出固體，自乙酸乙酯中再結晶，產生 0.89 克 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基]-2-丙炔氧基]-α-氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啉鹽，熔點 111-112℃。

分析 C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> · (1:1)C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N

計算值：C, 68.35; H, 6.92; N, 2.75

實測值：C, 68.45; H, 6.75; N, 2.79

## 實例 213

(Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(3-經基-1-丙烯基)-3-甲基] 甲酯之製法

使消旋性-二甲基丁酸 [3-甲基-2-[3-(2-四氫呋喃氧基)-1-丙炔基] 苯基] 甲酯 (2 克) 之甲醇 (50 毫升) 溶液於室溫常壓下經 10% 鈣/碳 (0.2 克) 氫化。該反應基本上在 1 小時內停止，共吸收 145 毫升氫氣。經寅式鹽過濾去除觸媒後，真空排除甲醇，產生 1.6 克油。以 NMR 分析此產物，顯示 THP 保護基團已在未期望下水解，該油物質主要為順式丙烯醇，(Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(3-經基

## 五、發明說明 (97)

-1-丙烯基)-3-甲基] 甲酯。取一小部份經矽膠層析，得到分析級純物質。

分析  $C_{17}H_{24}O_3$  計算值：C, 73.88；H, 8.75

實測值：C, 73.63；H, 8.87

## 實例 214

(Z)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15，使 (Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙烯基)-3-甲基] 甲酯 (0.649 克) 與 4-羥苯基二羥乙酸甲酯 (0.430 克) 於偶氮二羧酸二乙酯 (0.47 克) 與三苯基膦 (0.776 克) 之四氫呋喃 (20 毫升) 溶液之存在下反應。依一般方式操作後，粗產物經矽膠層析純化 (10 克；乙醚-己烷；1:9)，產生 0.823 克 (Z)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油。

分析  $C_{28}H_{30}O_6$  計算值：C, 71.21；H, 6.90

實測值：C, 70.91；H, 7.05

## 實例 215

4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啉鹽之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (1.8 毫升) 處理 (Z)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.718 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液。依一般方式操作，產生 0.695 克 4-[3-

## 五、發明說明 (98)

[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之油。

依實例 212 所述，添加嗎啉 (0.145 毫升) 至該酸 (0.655 克) 之乙醚 (25 毫升) 溶液中。混合物於冰浴中低溫冷卻攪拌，使結晶析出，過濾回收所形成之固體 (0.775 克)，並自乙醚中再結晶，產生 0.65 克 (Z)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啉鹽，熔點 77-79°C。

分析  $C_{25}H_{28}O_6 \cdot (1:1)C_4H_9NO$

計算值：C, 68.08; H, 7.29; N, 2.74

實測值：C, 68.18; H, 7.34; N, 2.59

## 實例 216

(Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-甲醯乙烯基)-3-甲基] 甲酯之製法

使 (Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙烯基)-3-甲基] 甲酯 (0.81 克) 與活化之二氧化錳之二氯甲烷 (50 毫升) 溶液混合物劇烈攪拌 1 小時。濾出固體，以水洗滌，合併之濾液蒸發，產生 0.775 克 (Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-甲醯乙烯基)-3-甲基] 甲酯之無色油

分析  $C_{17}H_{22}O_3$  計算值：C, 74.42; H, 8.08

實測值：C, 74.94; H, 8.46

## 實例 217

(E)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-甲醯乙烯基)-3-甲基] 甲酯

## 五、發明說明 (199)

## 之製法

將含有 (Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-甲醯乙烯基)-3-甲基] 甲酯 (0.77克) 之氯仿 (40毫升) 溶液之 200 毫升圓底燒瓶直接置於日光下 50 小時。利用 NMR 監視該光異構化作用，該反應在 6 小時內達成平衡，E/Z 比例為 2.7:1。蒸發溶劑，於 75 克矽膠上進行急驟層析法，分離異構物 (乙醚-己烷；1:9)，產生 0.22 克起始物質 (Z)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-甲醯乙烯基)-3-甲基] 甲酯與 0.395 克異構物 (E)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-甲醯乙烯基)-3-甲基] 甲酯之無色油。

分析  $C_7H_{22}O_3$       計算值：C, 74.42；H, 8.08

實測值：C, 74.33；H, 8.12

## 實例 218

(E)-2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙烯基)-3-甲基] 甲酯之製法

以氫硼化鈉 (0.06 克) 處理 (E)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-甲醯乙烯基)-3-甲基] 甲酯 (0.271 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液，混合物於室溫下攪拌 10 分鐘。減壓排除溶劑後，使殘質分配在二氯甲烷與水之間，有機層脫水 ( $MgSO_4$ )，蒸發，產生 0.24 克 (E)-2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙烯基)-3-甲基] 甲酯之無色油。

分析  $C_{17}H_{24}O_3$       計算值：C, 73.88；H, 8.75

實測值：C, 74.01；H, 8.78

## 實例 219

## 五、發明說明 (200)

(E)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
苯基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15 所述，使 (E)-2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-  
丙烯基)-3-甲苯基] 甲酯 (0.24 克) 與 4-羥苯基二羥乙酸  
甲酯 (0.16 克) 於偶氮二羧酸二乙酯 (0.192 克) 與三苯  
基膦 (0.287 克) 之四氫呋喃 (15 毫升) 溶液存在下反應  
。依上述方式操作後，酯粗產物經矽膠層析純化 (5 克；  
乙醚-己烷；1:9)，產生 0.241 克 (E)-4-[3-[2-[(2,  
2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯基]-2-丙烯氧基  
]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油

分析  $C_{28}H_{30}O_6$  計算值：C, 71.21；H, 6.90

實測值：C, 71.05；H, 6.83

## 實例 220

(E)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
苯基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啶鹽之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (E)-4-[3-  
[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯基]-  
2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.201 克) 之甲醇  
(1 毫升) 溶液。依一般方式操作，產生 0.187 克 (E)-4-  
-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯基]-  
2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之油。

依實例 212，添加嗎啶 (0.04 毫升) 至該酸 (0.187 克  
) 之乙醚 (5 毫升) 溶液中。混合物於冰浴中低溫冷卻下  
攪拌，使結晶析出，過濾回收所得之固體，自乙醚中再結

## 五、發明說明 (201)

晶，產生 0.205 克 (E)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1)嗎啶鹽，熔點 71-73°C。

分析  $C_{25}H_{28}O_8 \cdot (1:1)C_4H_8NO$

計算值：C, 68.08; H, 7.29; N, 2.74

實測值：C, 68.01; H, 7.41; N, 2.73

## 實例 221

2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥丙氧基)-3-甲基] 甲酯之製法使消旋性-2,2-二甲基丁酸 [3-甲基-2-[3-(2-四氫呋喃氧基)-1-丙炔基] 苯基] 甲酯 (1.2 克) 之甲醇 (50 毫升) 溶液於室溫常壓下，經 10% 鈀/碳 (0.2 克) 氫化 90 分鐘。經寅式鹽過濾去除觸媒後，真空排除甲醇，產生 1.2 克消旋性-2,2-二甲基丁酸 [2-[3-(2-四氫呋喃氧基)-1-丙基]-3-甲基] 甲酯之油。該油 (1.2 克) 與對甲苯磺酸吡啶鹽 (0.1 克) 之乙醚 (25 毫升) 溶液於保持 55°C 下之油浴中攪拌與加熱。6 小時後，蒸發溶劑，使殘質分配在乙醚與水之間。以乙醚萃取水相後，合併之有機萃液脫水 ( $Na_2SO_4$ )，與蒸發，產生 1 克油。該油物質經 HPLC 純化 (乙醚-己烷; 1:9)，產生 0.72 克 2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙基)-3-甲基] 甲酯。

分析  $C_{17}H_{26}O_3$  計算值：C, 73.35; H, 9.41

實測值：C, 72.90; H, 9.38

## 實例 222

4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]

(請先閱讀背面) 注意事項再填寫本頁

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (202)

] 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15，使 2,2-二甲基丁酸 [2-(3-羥基-1-丙基)-3-甲基] 甲酯 (0.659 克) 與 4-羥苯基二羥乙酸甲酯 (0.43 克) 於偶氮二羧二乙酯 (0.47 克) 及三苯基膦 (0.776 克) 之四氫呋喃 (20 毫升) 溶液之存在下反應。依上述方式操作後，該酯粗產物經矽膠層析純化 (10 克；乙醚-己烷；1:9)，產生 0.95 克 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基] 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油。

分析  $C_{28}H_{32}O_6$  計算值：C, 70.89；H, 7.35

實測值：C, 71.35；H, 7.52

## 實例 223

4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基] 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啶鹽之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (2.2 毫升) 處理 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基] 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.854 克) 之甲醇 (4 毫升) 溶液。依一般方式操作，產生 0.685 克 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基) 甲基]-6-甲基] 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之油。

依實例 212 所述，添加嗎啶 (0.134 毫升) 至該酸 (0.655 克) 之乙醚 (20 毫升) 溶液中。混合物於乾冰-丙酮浴中低溫冷卻下攪拌，誘使結晶析出，移開冷卻槽，混合物於室溫下攪拌 1 小時。濾出固體，自乙醚中再結晶，

## 五、發明說明 (203)

產生 0.415 克 4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲基]-丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啶鹽，熔點 78-80°C。

分析  $C_{25}H_{28}O_6$  (1:1)  $C_4H_8NO$

計算值：C, 68.08；H, 7.29；N, 2.74

實測值：C, 68.18；H, 7.34；N, 2.59

## 實例 224

2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-4,5-二氧-3,4,4-三甲基嘒啞啉碘鹽 (4:1) 莫耳水合物之製法

滴加 4-氟溴苯 (9.7 克) 之無水四氫呋喃 (20 毫升) 溶液至鎂 (1.38 克) 之無水四氫呋喃 (5 毫升) 攪拌混合物中。添加完畢後，反應於 70°C 下攪拌 2 小時。所形成之溶液冷卻後，以 10 分鐘時間加至 2-(2,6-二甲氧苯基)-4,5-二氧-4,4-二甲基嘒啞啉 (10.92 克) 之無水四氫呋喃 (50 毫升) 溶液中。混合物於 70°C 下攪拌 40 小時，待反應混合物溫度降至至 45°C 後，添加異丙基鎂溴化物之乙醚溶液 (2M; 34.8 毫升)，該攪拌反應續於 45°C 下保持 16 小時。混合物於冰浴中冷卻，並以飽和氯化銨溶液 (100 毫升) 處理。分離之水層經乙酸乙酯 (3×100 毫升) 萃取，有機層與有機萃液合併，並依序經水，1N 鹽酸，水與鹽水洗滌。脫水 ( $Na_2SO_4$ ) 之有機層蒸發，殘留之油 (11.93 克) 經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:13)，產生 5.2 克 2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-4,5-二氧-4,4-二甲基嘒啞啉之油。

## 五、發明說明 (204)

使上述物質 (5.17克) 與甲基碘 (9.6 毫升) 之硝基甲烷 (200 毫升) 溶液於 70°C 下加熱 90 分鐘後，減壓排除溶劑。殘質與乙醚攪拌，濾出所得之橙色固體，以乙醚洗滌，脫水，產生 6.5 克 2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-4,5-二氫-3,4,4-三甲基嘧啶碘鹽之 (4:1) 莫耳水合物，熔點 188-189°C。自丙醇中結晶，得到分析用之樣本，熔點 194-196°C。

分析  $C_{21}H_{25}FINO \cdot (4:1)H_2O$

計算值：C, 55.09; H, 5.61; F, 4.15; N, 3.06;  $H_2O$ , 1.02

實測值：C, 54.88; H, 5.96; F, 3.77; N, 2.94;  $H_2O$ , 1.05

## 實例 225

4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-羧基醛之製法  
分批添加氫硼化鈉 (0.76克) 至於冰浴中冷卻之 2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-4,5-二氫-3,4,4-三甲基嘧啶碘鹽 (4:1) 莫耳水合物 (6.4 克) 之含乙醇 (50 毫升) 之四氫呋喃 (110 毫升) 溶液中。混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘後，於室溫下攪拌 3 小時，於冰浴再度冷卻，並滴加 3N 鹽酸 (60 毫升)。於 70°C 下加熱反應 16 小時，冷卻，真空濃縮至約一半體積。加水 (100 毫升) 與二氯甲烷 (100 毫升) 後，分層，以二氯甲烷 (2 × 100 毫升) 萃取水層，合併之有機層依序經鹽水，飽和亞硫酸氫鈉溶液，及鹽水洗滌，脫水 ( $MgSO_4$ )，與蒸發，產生 4.4 克醛粗產物之油。該物質經球管蒸餾純化 (130-140°C ; 0.05 毫米)，產生 3.35 克 4'-氟-3-(1-甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (205)

乙基)[1,1'-二苯基]-2-羧基醛。

分析  $C_{15}H_{15}FO$  計算值：C, 79.31; H, 6.24; F, 7.84

實測值：C, 79.28; H, 6.45; F, 7.59

## 實例 226

(E)-3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-2-  
- 丙烯酸甲酯之製法

使 (甲酯基次甲基) 三苯基膦烷

(Carbomethoxymethylene)-triphenylphosphorane)(3.18  
克) 與 4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-羧基醛  
(2.27克) 之甲醇 (18毫升) 溶液於室溫下攪拌 2 小時後，  
真空排除溶劑。殘質溶於乙醚 (50毫升) 中，混合物於常  
溫下攪拌 20 分鐘後，濾出三苯基膦氧化物沈澱。蒸發濾液  
，產生 3.9 克粗酯，經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷；  
1:19) 後，自乙醇中結晶，產生 1.1 克 (E)-3-[4'-氟  
-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-2- 丙烯酸甲酯  
之無色固體，熔點 87-89°C。

分析  $C_{19}H_{19}FO_2$  計算值：C, 76.49; H, 6.42; F, 6.37

實測值：C, 76.85; H, 6.51; F, 6.36

## 實例 227

(E)-3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-2-  
- 丙烯-1-醇之製法

使 (E)-3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基  
]-2- 丙烯酸甲酯 (1.37克) 之無水二氯甲烷 (30毫升)  
溶液冷卻至 -60°C，並以 5 分鐘時間，攪拌滴加二異丁基

## 五、發明說明 (206)

鋁氟化物之甲苯溶液 (1.5M; 7.3 毫升)。反應混合物維持在  $-60^{\circ}\text{C}$  下 3 小時，然後以數分鐘時間緩慢添加飽和硫酸鈉溶液 (20 毫升)。過濾去除所形成之固體，並以二甲烷洗滌。分離濾液之有機相，依序經水與鹽水洗滌，脫水 ( $\text{MgSO}_4$ )；與蒸發。粗產物經矽膠進行急驟層析純化 (乙酸乙酯 - 己烷; 3:7)，產生之油 (0.86 克) 自己烷中結晶，產生 0.62 克 (E)-3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)][1,1'-二苯基]-2-基]-2-丙烯-1-醇之無色固體，熔點  $71-72^{\circ}\text{C}$ 。

分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FO}$  計算值: C, 79.97; H, 7.08; F, 7.03

實測值: C, 80.03; H, 7.11; F, 6.95

## 實例 228

(E)-4-[3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)][1,1'-二苯基]-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15，使 (E)-3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)][1,1'-二苯基]-2-基]-2-丙烯-1-醇 (0.58 克) 與 4-羥苯基二羥乙酸甲酯 (0.387 克) 於偶氮二羧酸二乙酯 (0.448 克) 與三苯基膦 (0.68 克) 之四氫呋喃 (25 毫升) 溶液之存在下反應。依一般方式操作，產生之 1.3 克粗混合物經矽膠進行急驟層析純化 (130 克; 乙酸乙酯; 3:7)，產生 0.55 克 (E)-4-[3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)][1,1'-二苯基]-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油。

## 實例 229

(E)-4-[3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)][1,1'-二苯基]-2-基

## 五、發明說明 (207)

]-2 - 丙烯氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鉀 (1.4 毫升) 處理 (E)-4-[3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之甲醇 (4 毫升) 與四氫呋喃 (2 毫升) 混合物溶液。依一般方式操作，產生 0.4 克固體，自乙醚-己烷中結晶後，產生 0.3 克 (E)-4-[3-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸之無色固體，熔點 142-143°C。

分析  $C_{26}H_{23}FO_4$  計算值：C, 74.63; H, 5.54; F, 4.54

實測值：C, 74.63; H, 5.50; F, 4.63

## 實例 230

## 4'- 氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-醇甲酸酯之製法

添加 3-氯過苯甲酸 (4.73 克) 至 4'- 氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-羧基醛 (3.55 克) 之二氯甲烷 (100 毫升) 溶液中，反應混合物於室溫下攪拌一夜。過濾去除沈澱之固體，濾液依序經水，飽和亞硫酸氫鈉溶液，碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之有機層蒸發後，粗產物經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:49)，產生 2.5 克 4'- 氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-醇甲酸酯之油。

分析  $C_{16}H_{15}FO_2$  計算值：C, 74.40; H, 5.85; F, 7.36

實測值：C, 74.36; H, 5.83; F, 7.38

## 實例 231

## 五、發明說明 (08)

4'- 氟 -3-(1-甲基乙基)[1,1'- 二苯基]-2-醇之製法

添加 10% 氫氧化鉀之乙醚溶液 (10 毫升) 至 4'- 氟 -3-(1-甲基乙基)[1,1'- 二苯基]-2-醇甲酸酯 (2 克) 之乙醇 (5 毫升) 溶液中，反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。真空濃縮反應，使殘質分配在二氯甲烷 (20 毫升) 與 1N 鹽酸 (20 毫升) 之間。分離之水層以二氯甲烷 (2×20 毫升) 萃取，合併之有機層以水洗滌，脫水 (MgSO<sub>4</sub>) 與蒸發，產生 1.9 克 4'- 氟 -3-(1-甲基乙基)[1,1'- 二苯基]-2-醇之油，靜置時即固化。取少量樣進行昇華，得到分析用樣本，熔點 41-43°C。

分析 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FO 計算值：C, 78.24; H, 6.57; F, 8.25

實測值：C, 78.11; H, 6.56; F, 8.17

## 實例 232

2-[4'- 氟 -3-(1-甲基乙基)[1,1'- 二苯基]-2-基氧]乙醇之製法

使 4'- 氟 -3-(1-甲基乙基)[1,1'- 二苯基]-2-醇 (1.84 克)，碳酸次乙酯 (0.78 克) 與四乙基銨碘化物 (0.68 克) 之混合物於 155°C 之油浴中加熱 2 小時後，冷卻，並溶於二氯甲烷中。該溶液依序以水，1N 氫氧化鈉，1N 鹽酸及鹽水洗滌，脫水 (MgSO<sub>4</sub>)，與蒸發。殘質經 70 克矽膠層析 (乙酸乙酯 - 己烷；3:7)，產生 0.57 克 2-[4'- 氟 -3-(1-甲基乙基)[1,1'- 二苯基]-2-基氧]乙醇。此化合物自己烷中結晶，產生分析用樣本，熔點 77-78°C。

分析 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FO<sub>2</sub> 計算值：C, 74.43; H, 6.98; F, 6.98

## 五、發明說明 (209)

實測值 : C, 74.49; H, 6.94; F, 6.94

## 實例 233

4-[2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基氧]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15, 使 2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基氧]乙醇 (0.393 克) 與 4-羥苯基二羥乙酸甲酯 (0.258 克) 於偶氮二羧酸二乙酯 (0.298 克) 與三苯基膦 (0.449 克) 之四氫呋喃 (25 毫升) 溶液存在下反應。依一般方式操作, 產生 0.6 克粗產物, 經矽膠進行急驟層析純化 (60 克; 乙酸乙酯-己烷; 3:7), 產生 0.3 克 4-[2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基氧]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯。該酯自乙酸乙酯-己烷中結晶, 產生分析級樣本, 熔點 77-79°C。

分析  $C_{28}H_{25}FO_5$  計算值 : C, 71.55; H, 5.77; F, 4.35

實測值 : C, 71.51; H, 5.74; F, 4.53

## 實例 234

4-[2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基氧]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19, 以 1N 氫氧化鉀 (0.52 毫升) 處理 4-[2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基氧]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.186 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (1 毫升) 混合物溶液。依一般方式操作, 產生之 0.17 克固體自乙醚-己烷中結晶, 產生 0.12 克 4-[2-[4'-氟-3-(1-甲基乙基)[1,1'-二苯基]-2-基氧]乙氧基]- $\alpha$

## 五、發明說明 (210)

- 氧代苯乙酸，熔點 123-125°C。

分析  $C_{25}H_{23}FO_5$  計算值：C, 71.08; H, 5.49

實測值：C, 71.06; H, 5.56

## 實例 235

(E)-4-[3-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-3-噁啉基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15，使 (E)-3-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-3-噁啉基]-2-丙烯-1-醇 (1.0 克) 與 4-羥苯基二羥乙酸甲酯 (0.565 克) 於偶氮二羧酸二乙酯 (0.683 克) 與三苯基膦 (1.02 克) 之四氫呋喃 (30 毫升) 溶液存在下進行偶合作用。依一般方式操作後，粗產物經矽膠急驟層析純化 (50 克；乙酸乙酯-己烷；1:4)，並自乙醚中結晶，產生 0.94 克 (E)-4-[3-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-3-噁啉基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 109-111°C。

分析  $C_{30}H_{26}FN_4O_4$

計算值：C, 74.52; H, 5.42; F, 3.93; N, 2.90

實測值：C, 74.33; H, 5.35; F, 3.75; N, 2.82

## 實例 236

(E)-4-[3-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-3-噁啉基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (1.9 毫升) 處理 (E)-4-[3-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-3-噁啉基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.84 克) 之甲醇 (10 毫升) 與

## 五、發明說明 (11)

四氫呋喃 (1.5 毫升) 混合物溶液。依一般方式操作，產生 0.82 克固體，自乙酸乙酯中結晶，產生 0.63 克 (E)-4-[3-[4-(4-氟苯基)-2-(1-甲基乙基)-3-噁啉基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 232-234°C。

分析  $C_{29}H_{24}FN O_4$

計算值：C, 74.19; H, 5.15; F, 4.05; N, 2.98

實測值：C, 73.87; H, 5.21; F, 3.87; N, 2.95

## 實例 237

3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-羧基醛

以不使反應溫度超過 10°C 之速率滴加磷醯氯 (6.7 毫升) 至二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中，然後加熱混合物至 80°C，同時添加 3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶 (15.6 克) 之二甲基甲醯胺 (20 毫升) 溶液，並於此溫度下攪拌 21 小時。添加 1N 氫氧化鈉 (85 毫升) 期間，冷卻反應混合物 (10°C)，於 40°C 下攪拌 30 分鐘後，使之平衡至室溫。濾出所形成之膠狀固體，溶於二氯甲烷 (150 毫升) 中，以水洗滌，脫水 ( $MgSO_4$ )，與蒸發。殘留之固體經矽膠短管柱層析。以乙醚-己烷 (1:9) 溶離之初溶離份產生 3.0 克起始物質吡啶與所期望之醛產物之混合物 (3:1)。此物質自乙醇水溶液中結晶，產生 1.55 克回收之起始物質，母液則與後來以乙醚-己烷 (1:4) 溶離之溶離份合併，共產生 11.3 克不純之 3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-羧基醛，其中含有起始物質吡啶雜質 (4:1)。此物質未再純化即用於下一個反應，但取一部份經矽膠

## 五、發明說明 (12)

急驟層析，再自乙醇中結晶，產生分析級純度之醛，熔點 95-96°C。

分析  $C_{18}H_{16}FNO$

計算值：C, 76.85；H, 5.73；F, 6.75；N, 4.98

實測值：C, 76.88；H, 5.76；F, 6.69；N, 4.74

## 實例 238

(E)-3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯酸甲酯之製法

依實例 226，使得自上述實例之不純之 3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-羧基醛 (5.56克) 於甲醇 (75毫升) 中，與 (甲酯基次甲基) 三苯基膦烷 (6.2 克) 在室溫下攪拌 1 小時進行反應。所形成之淺黃色固體過濾，以冷甲醇洗滌，產生 4.58 克 (E)-3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯酸甲酯。取樣本自二氯甲烷-己烷中結晶，產生分析用樣本，熔點 155-157°C。

分析  $C_{21}H_{20}FNO_2$

計算值：C, 74.76；H, 5.98；F, 5.63；N, 4.15

實測值：C, 74.47；H, 6.01；F, 5.82；N, 4.82

## 實例 239

(E)-3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯-1-醇之製法

依實例 227，於 -65°C 下，以二異丁基鋁氫化物之甲苯溶液 (1.5M, 30 毫升) 處理 (E)-3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-

## 五、發明說明 (13)

甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯酸甲酯(4.43克)之無水二氯甲烷(60毫升)溶液後，依前述方式操作，產生4.15克(E)-3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯-1-醇之黃色油。取一部份(0.2克)經矽膠層析純化(乙醚-己烷;1:19)，產生0.175克分析級純度之醇，係油物質。

分析  $C_{20}H_{20}FNO$

計算值：C, 77.64; H, 6.52; F, 6.14; N, 4.53

實測值：C, 77.42; H, 6.69; F, 6.42; N, 4.35

## 實例 240

(E)-4-[3-3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15，使(E)-3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯-1-醇(1.0克)與4-羥苯基二羥乙酸甲酯(0.585克)於偶氮二羧酸二乙酯(0.71克)與三苯基膦(1.06克)之四氫呋喃(30毫升)溶液存在下反應-依一般方式單離之粗反應產物經矽膠急驟層析純化(130克;乙酸-乙酯-己烷;1:4)，產生0.61克(E)-4-[3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之黃色油。取一部份(0.2克)再經矽膠層析(乙醚-己烷;1:19)，產生0.225克分析純度之酯(油狀物)。

分析  $C_{29}H_{28}FNO_4$

計算值：C, 73.87; H, 5.56; F, 4.03; N, 2.97

## 五、發明說明 (214)

實測值：C, 73.49; H, 5.93; F, 3.78; N, 2.88

## 實例 241

(E)-4-[3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(1:1)嗎啶鹽之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (0.9 毫升) 處理 (E)-4-[3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.354 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液。依一般方式操作，產生之 0.4 克油溶於乙醚中，並添加嗎啶 (0.07 克)。誘發結晶析出，回收之固體自二氧甲烷-乙酸乙酯中再結晶，產生 0.26 克 (E)-4-[3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(1:1)嗎啶鹽之無色固體，熔點 151-152°C。

分析  $C_{28}H_{24}FN_4 \cdot C_4H_9NO$

計算值：C, 70.57; H, 6.11; F, 3.49; N, 5.14

實測值：C, 69.88; H, 6.22; F, 3.79; N, 4.90

## 實例 242

(E)-4-[3-[1-(4-氟苯基)-4-(1-甲基乙基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

依實例 15，(E)-3-[1-(4-氟苯基)-4-(1-甲基乙基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]-2-丙烯-1-醇 (0.773 克) 與 4-羥苯基二羧乙酸甲酯 (0.378 克) 於偶氮二羧酸二乙酯 (0.418 克) 與三苯基膦 (0.63 克) 之四氫呋喃 (20 毫升)

## 五、發明說明 (215)

溶液存在下反應。依一般方式單離之粗反應產物經矽膠急驟層析純化 (90克；乙酸乙酯 - 己烷；1:3)，產生 0.65克 (E)-4-[3-[3-(4-氟苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-2-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之淺黃色固體。取一部份自乙醚 - 己烷中結晶，產生分析用樣本，熔點 132-133°C。

分析  $C_{30}H_{27}FN_2O_4$

計算值：C, 72.28；H, 5.46；F, 3.81；N, 5.62

實測值：C, 71.97；H, 5.44；F, 3.75；N, 5.36

## 實例 243

(E)-4-[3-[1-(4-氟苯基)-4-(1-甲基乙基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯單水合物及其 (1:1) 嗎啶鹽之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (1.1 毫升) 處理 (E)-4-[3-[1-(4-氟苯基)-4-(1-甲基乙基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.5 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液。依一般方式操作，產生 0.5 克固體，自丙酮 - 己烷中結晶，產生 0.42 克 (E)-4-[3-[1-(4-氟苯基)-4-(1-甲基乙基)-2-苯基-1H-咪唑-5-基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸單水合物之無色固體，熔點 183-185°C。

分析  $C_{29}H_{25}FN_2O_4 \cdot H_2O$

計算值：C, 69.31；H, 5.42；F, 3.78；N, 5.57

實測值：C, 69.63；H, 5.10；F, 3.36；N, 5.36

取一部份依實例 212 轉化成其嗎啶鹽，自乙酸乙酯 - 環

(請先閱讀背面  
注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (216)

己烷中結晶，產生分析用樣本，熔點 122-124°C。

分析  $C_{29}H_{25}FN_2O_4 \cdot C_4H_9NO$

計算值：C, 69.34; H, 6.00; F, 3.32; N, 7.35

實測值：C, 69.52; H, 6.31; F, 3.13; N, 6.86

## 實例 244

$\alpha$ -氧代-4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]苯乙酸甲酯之製法

於氫氣下，以 55% 氫化鈉 (0.148 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.611 克) 之二甲基甲醯胺 (6 毫升) 溶液混合物，於冰-水浴中攪拌 30 分鐘後，添加 1-(溴乙醯基)-4-苯基六氫吡啶 (0.8 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液。該溶液於室溫下攪拌 18 小時，並依實例 20 操作。粗產物經急驟層析純化 (乙酸乙酯-己烷; 3:7 變化至 2:5)，產生 0.9 克 4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油。

分析  $C_{22}H_{23}NO_5$  計算值：C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67

實測值：C, 68.75; H, 5.99; N, 3.75

## 實例 245

$\alpha$ -氧代-4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉溶液 (2.6 毫升) 處理 4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.9 克) 之甲醇 (80 毫升) 溶液，混合物於室溫下攪拌 25 分鐘。減壓蒸發甲醇後，加水 (25 毫升)，以 3N 鹽酸酸

## 五、發明說明 (17)

化該溶液，以二氯甲烷 - 四氫呋喃混合物 (35毫升；5:2) 萃取。有機層脫水 ( $MgSO_4$ )，蒸發，所得固體自二氯甲烷 - 四氫呋喃 - 己烷中結晶後，再自二氯甲烷 - 四氫呋喃中結晶，產生 0.25 克 4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 209-210°C。自母液中再回收 0.16 克該酸。

分析  $C_{21}H_{21}NO_5$  計算值：C, 68.65；H, 5.76；N, 3.81

實測值：C, 68.26；H, 5.69；N, 3.70

## 實例 246

4-[2-(環辛胺基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

緩慢添加溴乙醯氨 (0.25 毫升) 至低溫冷卻 (冰 - 水 - 浴) 之環辛胺 (0.763 克) 之二氯甲烷 (15 毫升) 溶液中，混合物於冷卻下攪拌 45 分鐘，然後在室溫下攪拌一夜。加水 (20 毫升)，分層脫水 ( $MgSO_4$ ) 之有機萃液蒸發，產生 0.7 克 N-環辛基 - 溴乙醯胺。

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.147 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.605 克) 之二甲基甲醯胺 (8 毫升) 溶液，攪拌 30 分鐘後，添加 N-環辛基 - 溴乙醯胺 (0.7 克) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液。該溶液於室溫下攪拌 18 小時，並依實例 20 操作。粗產物經急驟層析 (乙酸乙酯 - 己烷；3:7)，產生 0.4 克 4-[2-(環辛胺基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油。

分析  $C_{19}H_{25}NO_5$  計算值：C, 65.69；H, 7.25；N, 4.03



## 五、發明說明 (19)

氧代苯乙酸乙酯之油。

分析  $C_{22}H_{24}N_2O_5$  計算值：C, 66.65; H, 6.10; N, 7.07

實測值：C, 66.71; H, 6.34; N, 7.09

## 實例 249

4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以碳酸鈉 (0.24克) 之水 (6 毫升) 溶液處理 4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.7 克) 之甲醇 (40 毫升) 溶液，混合物於室溫下攪拌 1.25 小時。減壓蒸發甲醇後，加水，以 3N 鹽酸酸化該溶液，以二氯甲烷-四氫呋喃混合物 (1:1) 萃取水層。有機層脫水 ( $MgSO_4$ )，蒸發，殘質自丙酮中結晶，產生 0.3 克 4-[2-氧代-2-(4-苯基-1-六氫吡啶基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 188-192°C。

分析  $C_{20}H_{20}N_2O_5$  計算值：C, 65.21; H, 5.47; N, 7.60

實測值：C, 65.08; H, 5.39; N, 7.41

## 實例 250

4-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氫-2-異喹啉基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

緩慢添加溴乙醯氯 (0.25 毫升) 至冷卻 (5°C) 之 1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.8 克) 之二氯甲烷 (25 毫升) 溶液中，混合物於冰浴中攪拌 45 分鐘，然後在室溫下攪拌一夜。加水 (20 毫升)，分層，依序以 0.5N 鹽酸及碳酸氫鈉溶液洗滌。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之有機萃液蒸發，產生 0.762 克

## 五、發明說明 (220)

2-(2-溴-1-氧代乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉。

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.141克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.582克)之二甲基甲醯胺(8毫升)溶液，攪拌30分鐘後，添加2-(2-溴-1-氧代乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.762克)之二甲基甲醯胺(6毫升)溶液。該溶液於室溫下攪拌20小時，並依實例20操作。粗產物經HPLC純化(乙酸乙酯-己烷;2:3)，產生0.3克4-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氫-2-異喹啉基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之油。

分析  $C_{21}H_{21}NO_5$  計算值: C, 68.65; H, 5.76; N, 3.81

實測值: C, 67.93; H, 5.70; N, 4.03

## 實例 251

4-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氫-2-異喹啉基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以碳酸鈉(0.113克)之水(3毫升)溶液處理4-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氫-2-異喹啉基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.3克)之甲醇(10毫升)溶液，混合物於室溫下攪拌20分鐘。真空排除溶劑後，加水(10毫升)，以3N鹽酸酸化該溶液後，以二氯甲烷-四氫呋喃(1:1)萃取水層。有機層脫水( $MgSO_4$ )，蒸發，殘留之固體自丙酮-四氫呋喃-己烷中結晶，產生0.078克4-[2-氧代-2-(1,2,3,4-四氫-2-異喹啉基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點218-220°C。

分析  $C_{19}H_{17}NO_5$  計算值: C, 67.25; H, 5.05; N, 4.13

## 五、發明說明 (21)

實測值：C, 67.45； H, 4.92； N, 4.02

## 實例 252

$\alpha$ -氧代-4-[2-氧代-2-[4-[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-六氫吡啶基]乙氧基]-苯乙酸乙酯之製法

緩慢添加溴乙醯氯 (0.125 毫升) 至低溫冷卻 (5 °C) 之 1-[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]六氫吡啶 (0.774 克) 之二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中，混合物於冰浴中攪拌 45 分鐘後，於室溫下攪拌 18 小時。加水 (20 毫升)，分離有機層，依序以 0.5N 鹽酸及碳酸氫鈉溶液洗滌。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液蒸發，產生 0.5 克 1-(2-溴-1-氧代乙基)-4-[2-[2-(三氟甲基)-苯基]乙基]六氫吡啶。

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.06 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.256 克) 之二甲基甲醯胺 (4 毫升) 溶液，攪拌 15 分鐘後，添加上述 1-(2-溴-1-氧代乙基)-4-[2-[2-(三氟甲基)-苯基]乙基]六氫吡啶 (0.5 克) 之二甲基甲醯胺 (2 毫升) 溶液。混合物於室溫下攪拌 23 小時，並依實例 20 操作。粗產物經矽膠急驟層析純化 (乙酸乙酯-甲苯；1:1 提高至 4:1)，產生 0.21 克  $\alpha$ -氧代-4-[2-氧代-2-[4-[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-六氫吡啶基]乙氧基]-苯乙酸乙酯之油。

## 實例 253

$\alpha$ -氧代-4-[2-氧代-2-[4-[2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]-1-六氫吡啶基]乙氧基]苯乙酸 (1:1) 鹽酸鹽之製法

## 五、發明說明 (222)

以碳酸鈉 (0.059 克) 之水 (3 毫升) 溶液處理  $\alpha$ - 氧代-4-[2-氧代-2-[4-[2-[2-(三氟甲基) 苯基] 乙基]-1-六氫吡啶基] 乙氧基] 苯乙酸乙酯 (0.21 克) 之甲醇 (10 毫升) 溶液，混合物於室溫下攪拌 20 分鐘。真空排除溶劑後，加水 (10 毫升)，以 3N 鹽酸酸化該溶液，濾出所得之固體，脫水，並自四氫呋喃-二氧甲烷-己烷中結晶，產生 0.1 克  $\alpha$ - 氧代-4-[2-氧代-2-[4-[2-[2-(三氟甲基) 苯基] 乙基]-1-六氫吡啶基] 乙氧基] 苯乙酸鹽酸鹽，熔點 196-199°C。

分析  $C_{23}H_{23}F_3N_2O_5 \cdot HCl$

計算值：C, 55.14; H, 4.83; F, 11.38; N, 5.59

實測值：C, 55.76; H, 4.83; F, 12.00; N, 5.60

## 實例 254

4-[2-(4-嗎啶基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸乙酯之製法

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.16 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ - 氧代苯乙酸乙酯 (0.71 克) 之二甲基甲醯胺 (7 毫升) 溶液混合物，攪拌 15 分鐘後，添加 4-(溴乙醯基) 嗎啶 (0.76 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液。混合物於室溫下攪拌 18 小時，並依實例 20 操作。粗產物經 HPLC 純化 (甲苯-己烷; 3:1)，再自乙酸乙酯-己烷中結晶二次，產生 0.76 克 4-[2-(4-嗎啶基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸乙酯，熔點 103-106°C。

分析  $C_{18}H_{19}NO_6$  計算值：C, 59.81; H, 5.96; N, 4.36

## 五、發明說明 (23)

實測值：C, 59.59; H, 6.00; N, 4.23

## 實例 255

4-[2-(4-嗎啉基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以碳酸鈉 (0.158 克) 之水 (2 毫升) 溶液處理 4-[2-(4-嗎啉基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.4 克) 之甲醇 (70 毫升) 溶液，混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。真空排除溶劑後，添加二氯甲烷 (40 毫升) 與水 (40 毫升)，並以 3N 鹽酸酸化混合物。添加四氫呋喃使固體溶解後，以二氯甲烷-四氫呋喃 (1:1) 萃取分離之水層 2 次。合併之有機層脫水 ( $MgSO_4$ )，蒸發，殘留之固體自二氯甲烷-四氫呋喃-己烷中結晶，產生 0.36 克 4-[2-(4-嗎啉基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 182-184°C。

分析  $C_{14}H_{15}NO_3$  計算值：C, 57.34; H, 5.16; N, 4.78

實測值：C, 56.96; H, 5.06; N, 4.63

## 實例 256

4-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.776 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液，攪拌 15 分鐘後，添加 1-[4-(3-溴丙氧基)-2-羥基-3-丙苯基]-乙酮 (1.26 克)，並以少量二甲基甲醯胺潤洗。混合物於 50°C 下加熱 6 小時，並依實例 20 操作。粗產物經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:4)，產生 0.7 克 4-[

## 五、發明說明 (224)

3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代  
苯乙酸乙酯之油。

分析  $C_{24}H_{28}O_7$  計算值：C, 67.28; H, 6.59

實測值：C, 66.95; H, 6.57

## 實例 257

4-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧  
代苯乙酸之製法

以碳酸鈉 (0.38克) 之水 (2.5 毫升) 溶液處理 4-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.7 克) 之甲醇 (50 毫升) 溶液，並於室溫下攪拌反應 2 小時。真空排除溶劑後，添加二氯甲烷 (40 毫升) 與水 (40 毫升)，並以 3N 鹽酸酸化混合物。脫水 ( $Na_2SO_4$ ) 之有機層蒸發，殘質自二氯甲烷-己烷中結晶，產物收集兩次，0.435 克 4-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 129-130°C。

分析  $C_{22}H_{24}O_7$  計算值：C, 65.99; H, 6.04

實測值：C, 66.14; H, 6.10

## 實例 258

4-[6-[2,3-雙-(苯甲氧基)苯基]己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙  
酸乙酯之製法

以 55% 氫化鈉 (0.22 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.97 克) 之二甲基甲醯胺 (12 毫升) 溶液，攪拌 15 分鐘後，添加 1,2-雙-(苯甲氧基)-3-(6-溴己基) 苯 (2.27 克)，並以二甲基甲醯胺 (3 毫升) 潤洗。混合物於

## 五、發明說明 (25)

室溫下攪拌一夜，並依實例 20 操作。殘留之油經 HPLC 純化 (乙酸乙酯 - 己烷; 1:9)，並自乙醚 - 己烷中結晶，產生 1.7 克 4-[6-[2,3-雙-(苯甲氧基)苯基]己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯，熔點 39-42°C。

分析  $C_{36}H_{38}O_6$  計算值:C, 76.30; H, 6.76

實測值:C, 76.53; H, 6.72

## 實例 259

4-[6-[2,3-雙-(苯甲氧基)苯基]己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以碳酸鈉 (0.121 克) 之水 (2 毫升) 溶液處理 4-[6-[2,3-雙-(苯甲氧基)苯基]己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.5 克) 之甲醇 (50 毫升) 溶液，並於室溫下攪拌反應 3 小時，真空排除溶劑後，添加二氯甲烷與水，並以 3N 鹽酸酸化混合物。脫水 ( $Na_2SO_4$ ) 之有機層蒸發，產生 0.4 克 4-[6-[2,3-雙-(苯甲氧基)苯基]己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之油。

分析  $C_{34}H_{34}O_6$  計算值:C, 75.82; H, 6.36

實測值:C, 75.30; H, 6.47

## 實例 260

4-[6-(2,3-二羥苯基)己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

使 4-[6-[2,3-雙-(苯甲氧基)苯基]己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (0.3 克) 之含濃鹽酸 (5 毫升) 之乙酸 (20 毫升) 溶液混合物於 80°C 下攪拌 2.5 小時。冷卻之溶液加水 (100 毫升) 稀釋，並以 3 份乙酸乙酯萃取，合併之萃液脫

## 五、發明說明 (26)

水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，與真空蒸發。殘留之油依序與環己烷及四氯化碳磨製，去除非極性雜質後，自二氯甲烷中結晶，自二氯甲烷 - 四氯化碳中再結晶，產生 4-[6-(2,3-二羥苯基)己氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點 127-130°C。

分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$  計算值：C, 67.03; H, 6.19

實測值：C, 66.38; H, 6.27

## 實例 261

4-[3-(5,6-二氫-6-氧代-5-菲啶基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

以 55% 氫化鈉 (0.085 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.376 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液，攪拌 15 分鐘後，添加 5-(3-溴丙基)-5,6-二氫-6-氧代菲啶 (0.613 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液。混合物於室溫下攪拌 22 小時，並依實例 20 操作。殘留之油經 HPLC 純化 (乙酸乙酯 - 己烷; 7:13)，所得固體自乙酸乙酯 - 四氫呋喃中結晶，產生 0.4 克 4-[3-(5,6-二氫-6-氧代-5-菲啶基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯，熔點 95-97°C。自母液中另回收第二次標題化合物 (0.16 克; 熔點 95-97°C)。

分析  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  計算值：C, 72.71; H, 5.40; N, 3.26

實測值：C, 72.37; H, 5.41; N, 3.13

## 實例 262

4-[3-(5,6-二氫-6-氧代-5-菲啶基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

## 五、發明說明 (227)

以碳酸鈉 (0.118 克) 之水 (1.5 毫升) 溶液處理 4-[3-(5,6-二氫-6-氧代-5-菲啶基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.4 克) 之熱甲醇 (80 毫升) 溶液，並於室溫下攪拌反應 4 小時。真空排除甲醇後，添加二氯甲烷與水，並以 3N 鹽酸酸化混合物。濾出所形成之固體，並自乙酸乙酯-四氫呋喃中結晶，收集兩次，產生 0.321 克 4-[3-(5,6-二氫-6-氧代-5-菲啶基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 202-204°C。

分析  $C_{24}H_{19}NO_5$  計算值：C, 71.81; H, 4.77; N, 3.49  
實測值：C, 71.36; H, 4.64; N, 3.25

## 實例 263

4-[3-(1,2-二氫-2-氧代-1-喹啉基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

以 55% 氯化鈉 (0.164 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.73 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液，攪拌 15 分鐘後，添加 1-(3-溴丙基)-1,2-二氫-2-氧代喹啉 (1 克)，並以二甲基甲醯胺 (4 毫升) 潤洗。混合物於室溫下攪拌 22 小時，並依實例 20 操作。殘留之油經矽膠急驟層析 (乙酸乙酯-己烷; 1:4)，所得固體結晶，產生 1.0 克 4-[3-(1,2-二氫-2-氧代-1-喹啉基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯，熔點 108-109°C。

分析  $C_{22}H_{21}NO_5$  計算值：C, 69.69; H, 5.58; N, 3.69  
實測值：C, 69.78; H, 5.54; N, 3.63

## 實例 264

## 五、發明說明 (228)

4-[3-(1,2-二氫-2-氧代-1-咪啉基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代  
苯乙酸之製法

以碳酸鈉(0.14克)之水(1.5毫升)溶液處理4-[  
3-(1,2-二氫-2-氧代-1-咪啉基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯  
乙酸乙酯(0.5克)之熱甲醇(50毫升)溶液，並於室溫  
下攪拌反應5小時。真空排除溶劑後，添加二氯甲烷與水  
，並以3N鹽酸酸化混合物。濾出沈澱固體，乾燥，並自乙  
酸乙酯-四氫呋喃中結晶，產生0.337克4-[3-(1,2-二氫  
-2-氧代-1-咪啉基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點  
183-186°C。

分析  $C_{20}H_{17}NO_5$  計算值：C, 68.37; H, 4.88; N, 3.39

實測值：C, 68.11; H, 4.88; N, 3.74

## 實例 265

4-[5-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]-5-氧代戊氧  
基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

使4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯(1.44克)與55%氫化鈉  
(0.36克)之二甲基甲醯胺(30毫升)溶液攪拌20分鐘後  
，經5-溴-1-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-[(2-甲氧乙氧  
基)甲氧基]苯基]-戊酮(3.4克)之二甲基甲醯胺(6  
毫升)溶液處理。於室溫下攪拌混合物20小時後，再於  
50°C下攪拌4小時，並如實例20所述操作。油殘質經  
HPLC純化(乙酸乙酯：甲苯；1:17)，產生2.7克4-[5-  
[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-[(2-甲氧乙氧基)甲氧基]  
]苯基]-5-氧代戊氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之油。使上

## 五、發明說明 (229)

述 4-[5-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-[(2-甲氧乙氧基)甲氧基]苯基]-5-氧代戊氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (2.1克) 溶於含三氟乙酸 (1.1 毫升) 之二氯甲烷 (20 毫升) 中，並於室溫下攪拌 31 小時後，添加飽和碳酸氫鈉溶液 (25 毫升)。分離之有機層脫水 ( $MgSO_4$ ) 與蒸發，粗產物經 HPLC (乙酸乙酯-己烷；4:21) 純化。所得物質與己烷磨製，產生 1.4 克 4-[5-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]-5-氧代戊氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯，熔點 95-96°C。

分析  $C_{29}H_{38}O_6$  計算值：C, 72.17；H, 7.94

實測值：C, 72.01；H, 8.05

## 實例 266

4-[5-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]-5-氧代戊氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

如實例 10，以 2N 氫氧化鈉 (1.75 毫升) 處理 4-[5-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]-5-氧代戊氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.8 克) 之熱甲醇 (80 毫升) 溶液，然後於室溫下攪拌 75 分鐘。真空排除甲醇後，以 3N 鹽酸酸化混合物，並以二氯甲烷-四氫呋喃 (2:1) 萃取。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液蒸發，固體殘質與己烷磨製後，自丙酮-己烷中結晶，產生 0.7 克 4-[5-[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]-5-氧代戊氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 144-145°C。

分析  $C_{27}H_{34}O_6$  計算值：C, 71.34；H, 7.54

## 五、發明說明 (230)

實測值 : C, 71.56; H, 7.61

## 實例 267

4-[3-[3-羥基-4-(甲氧羰基)-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -  
- 氧代苯乙酸乙酯之製法

使 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.47 克) 與 55% 氫化鈉 (0.116 克) 之二甲基甲醯胺 (10 毫升) 混合物攪拌 15 分鐘, 並以 4-(3-溴丙氧基)-2-羥基-3-丙基苯甲酸甲酯 (0.8 克) 之二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液處理。混合物於 50°C 下加熱 20 小時, 並依實例 20 操作。殘留油經矽膠進行急驟層析法純化 (乙酸乙酯-己烷; 3:17) 後, 自己烷中結晶, 產生 0.6 克 4-[3-[3-羥基-4-(甲氧羰基)-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯, 熔點 62-64°C。

分析  $C_{24}H_{28}O_8$  計算值 : C, 64.85; H, 6.35

實測值 : C, 64.90; H, 6.10

## 實例 268

4-[3-[3-羥基-4-(甲氧羰基)-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -  
- 氧代苯乙酸之製法

依實例 19, 以 4N 氫氧化鈉 (0.53 毫升) 處理 4-[3-[3-羥基-4-(甲氧羰基)-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.3 克) 之甲醇 (30 毫升) 溶液, 然後於室溫下攪拌 1 小時。真空排除大部份溶劑, 以 3N 鹽酸酸化混合物, 並以乙酸乙酯萃取。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液蒸發, 酸粗產物自含少量二氯甲烷之四氯化碳-己烷混合物中結晶, 產生 0.164 克 4-[3-[3-羥基-4-(甲氧羰基)-2-(丙苯氧基]

## 五、發明說明 (23)

]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點86-87°C。

分析  $C_{22}H_{24}O_8$  計算值：C, 63.45; H, 5.81

實測值：C, 63.45; H, 5.68

## 實例 269

4-[3-[4-羥基-3-羥基-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

以4N氫氧化鈉(0.58毫升)處理4-[3-[3-羥基-4-(甲氧羰基)-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(0.3克)之甲醇(30毫升)溶液後，於回流下攪拌46小時。真空排除甲醇，以3N磷酸酸化混合物，並以二氯甲烷-四氫呋喃(1:1)萃取。脫水( $MgSO_4$ )之萃液蒸發，固體殘質自二氯甲烷-己烷中結晶後，再自丙酮-己烷中結晶，產生4-[3-[4-羧基-3-羥基-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點182-185°C。

分析  $C_{21}H_{22}O_8$  計算值：C, 62.68; H, 5.51

實測值：C, 62.46; H, 5.27

## 實例 270

4-[3-[4-乙醯基-3-甲氧基-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

以55%氫化鈉(0.117克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯(0.471克)之二甲基甲醯胺(10毫升)溶液，攪拌15分鐘後，添加1-[4-(3-溴丙氧基)-2-甲氧基-3-丙苯基]乙酮(0.8克)之二甲基甲醯胺(5毫升)溶液。混合物於50°C下加熱17小時，並依實例20操作。殘質油經

## 五、發明說明 (232)

HPLC純化 ( 乙酸乙酯 - 己烷 ; 1:4 ) 後 , 經矽膠進行急驟層析 ( 乙酸乙酯 - 甲苯 ; 1:19 ) , 產生 0.4 克 4-[3-[4-乙醯基-3-甲氧基-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之油。

分析  $C_{25}H_{30}O_7$       計算值 : C, 67.86; H, 6.83  
                         實測值 : C, 67.81; H, 7.00

## 實例 271

4-[3-[4-乙醯基-3-甲氧基-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 10 , 以 2N 氫氧化鈉 ( 0.25 毫升 ) 處理 4-[3-[4-乙醯基-3-甲氧基-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 ( 0.4 克 ) 之甲醇 ( 30 毫升 ) 溶液後 , 於室溫下攪拌 4 小時。真空排除大部份溶劑後 , 加水 , 以 3N 鹽酸酸化混合物 , 並以二氯甲烷 - 四氫呋喃 ( 1:1 ) 萃取。脫水 (  $MgSO_4$  ) 之萃液蒸發 , 油粗產物經矽膠進行急驟層析法 ( 甲苯 - 乙酸乙酯 - 己烷 ; 75:25:0.5 提高至 74:25:1 ) , 並自乙醚 - 己烷中結晶 , 產生 0.13 克 4-[3-[4-乙醯基-3-甲氧基-2-(丙苯氧基)]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 ; 熔點 94-96°C。

分析  $C_{23}H_{26}O_7$       計算值 : C, 66.65; H, 6.32  
                         實測值 : C, 66.45; H, 6.42

## 實例 272

4-[3-(4-乙醯基-3-羥苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

## 五、發明說明 (33)

於氮氣下，55% 氯化鈉 (0.299 克) 與 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (1.2 克) 之二甲基甲醯胺 (20 毫升) 溶液攪拌 15 分鐘後，以 1-[4-(3-溴丙氧基)-2-羥苯基] 乙酮 (1.7 克) 之二甲基甲醯胺 (4 毫升) 溶液處理。混合物於 50°C 下加熱 5 小時，並依實例 20 操作。所得物質經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:39)，產生 0.8 克油，與己烷磨製，產生 0.7 克 4-[3-(4-乙醯基-3-羥苯氧基) 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之無色固體，熔點 63-65°C。

分析  $C_{21}H_{22}O_7$  計算值: C, 65.28; H, 5.74

實測值: C, 65.23; H, 5.68

## 實例 273

4-[3-(4-乙醯基-3-羥苯氧基) 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 10，以碳酸鈉 (0.42 克) 之水溶液處理 4-[3-(4-乙醯基-3-羥苯氧基) 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.7 克) 之甲醇 (70 毫升) 溶液，並加溫至恰使之回流之溫度，然後使之冷卻至室溫。1 小時後，真空排除大部份甲醇，加水稀釋混合物，以 3N 鹽酸酸化，並以二氯甲烷-四氫呋喃 (1:1) 萃取 2 次。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液蒸發，固體殘質自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.58 克 4-[3-(4-乙醯基-3-羥苯氧基) 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 133-135°C。

分析  $C_{19}H_{18}O_7$  計算值: C, 63.68; H, 5.06

實測值: C, 63.11; H, 5.03

## 五、發明說明 (234)

## 實例 274

4-[3-[[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]硫]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

於氮氣下，以 55% 氫化鈉 (0.082 克) 處理 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.33 克) 之二甲基甲醯胺 (6 毫升) 混合物，攪拌 15 分鐘後，添加 3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-[(3-溴丙基)硫]苯酚 (0.61 克)。混合物於 50°C 下加熱 20 小時，並依實例 20 操作。殘留之油經矽膠進行急驟層析法純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:19)，產生之 0.8 克油與己烷磨製，產生 0.331 克 4-[3-[[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]硫]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯。

## 實例 275

4-[3-[[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]硫]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19，以 2N 氫氧化鈉 (0.75 毫升) 處理 4-[3-[[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]硫]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.32 克) 之甲醇 (15 毫升) 溶液，然後於室溫下攪拌。3 小時後，真空排除大部份甲醇，以 3N 鹽酸酸化混合物，並以二氯甲烷-四氫呋喃 (1:1) 萃取。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液蒸發，粗產物經矽膠進行急驟層析純化 (甲苯-乙酸乙酯-乙酸; 80:20:0.25 提高至 74:25:1)，產生 4-[3-[[3,5-雙(1,1-二甲基乙基)-4-羥苯基]硫]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之油。

分析  $C_{25}H_{32}O_5S$  計算值: C, 67.54; H, 7.25; N, 7.21

## 五、發明說明 (235)

實測值 : C, 67.32; H, 7.09; N, 7.31

## 實例 276

消旋性 - $\delta$ -羥基-2-萘丁醇之製法

攪拌滴加二硼烷之四氫呋喃溶液 (1M; 120 毫升) 至已冷卻 (-10°C) 之  $\gamma$ -氧代-2-萘丁酸 (10克) 之無水四氫呋喃 (120 毫升) 溶液中。攪拌之混合物維持冰浴溫度 3 小時後, 緩慢添加 10% 乙酸之乙酸乙酯溶液 (100 毫升)。真空排除溶劑, 使殘質分配在乙酸乙酯 (105 毫升) 與 1N 鹽酸 (100 毫升) 之間。分離之水層經乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取, 有機層依序經 1N 鹽酸 (2×100 毫升) 及鹽水洗滌。合併之萃液脫水 (MgSO<sub>4</sub>) 後蒸發, 產生 7.3 克二醇粗產物, 先經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 4:1) 後, 自乙酸乙酯-己烷中結晶, 產生 4.11 克消旋性 - $\delta$ -羥基-2-萘丁醇之無色固體。

## 實例 277

消旋性 - $\alpha$ - (3-甲磺醯氧基丙基)-2-萘甲醇之製法

緩慢攪拌添加甲磺醯氧 (0.77 克) 至已冷卻 (-40°C) 之消旋性 - $\delta$ -羥基-2-萘丁醇 (1.45 克) 之無水吡啶 (6 毫升) 溶液中。混合物於 -40°C 下攪拌 5 小時後, 倒入水 (20 毫升) 中, 並以乙酸乙酯 (3×10 毫升) 萃取。合併之有機層依序經水 (2×10 毫升), 飽和硫酸鎂溶液 (3×15 毫升) 及鹽水洗滌後, 脫水 (MgSO<sub>4</sub>) 與蒸發。所得油經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 2:3), 產生 1.25 克消旋性 - $\alpha$ - (3-甲磺醯氧基丙基)-2-萘甲醇之油。

## 五、發明說明 (236)

## 實例 278

消旋性-4-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲矽烷基]氧]-4-(2-萘基)丁氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使消旋性- $\alpha$ -(3-甲磺醯氧丙基)-2-萘甲醇(1.25克)，三級丁基二甲矽烷基氧(0.768克)與咪唑(0.723克)之無水二甲基甲醯胺(14毫升)溶液混合物於室溫下攪拌一夜。蒸發排除溶劑，殘質溶於水(30毫升)中，並以乙醚(3×8毫升)萃取。合併之有機層經鹽水(1×5毫升)洗滌，脫水(MgSO<sub>4</sub>)，蒸發，產生1.5克粗產物。所得物質經HPLC純化(乙酸乙酯-己烷；3:17)，產生1.25克消旋性- $\alpha$ -(3-甲磺醯氧丙基)-2-萘甲醇，係呈其三級丁基二甲矽烷基醚衍生物之受保護型式。

於氫氣下，以55%氫化鈉(0.149克)處理4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯(0.611克)之二甲基甲醯胺(10毫升)溶液，攪拌30分鐘後，以上述三級丁基二甲矽烷基醚衍生物(1.25克)之二甲基甲醯胺(5毫升)溶液處理。混合物於60℃下攪拌一夜，並依實例20操作。單離之物質(1.25克)經矽膠進行急驟層析純化(乙酸乙酯-己烷；1:9)，產生1.11克消旋性-4-[4-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲矽烷基]氧]-4-(2-萘基)丁氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之油。

分析 C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>Si 計算值：C, 70.70；H, 7.37

實測值：C, 70.69；H, 7.23

## 實例 279

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....



## 五、發明說明 (238)

108-110°C。

分析  $C_{22}H_{20}O_5$  計算值：C, 72.51; H, 5.53

實測值：C, 73.21; H, 6.09

## 實例 281

4-[[4-(2-萘基)-4-氧代丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯  
之製法

以 20 分鐘時間添加二甲亞砷 (0.079 克) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液至草醯氯 (0.123 克) 之無水二氯甲烷 (4 毫升) 溶液中，添加過程均利用丙酮-乾冰浴保持在 -78°C 下。於 -78°C 下 30 分鐘後，以 30 分鐘時間添加消旋性 4-[4-羥基-4-(2-萘基)丁氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.356 克) 之二氯甲烷 (3 毫升) 溶液，反應混合物在丙酮-乾冰浴中攪拌 30 分鐘後，添加三乙胺 (0.144 毫升)。移開冷卻槽，使反應平衡至室溫後，加水，並分層。以二氯甲烷 (2×7 毫升) 萃取水層後，合併之有機層經鹽水洗滌，脫水 ( $MgSO_4$ )，與蒸發。殘質經矽膠進行急驟層析純化 (乙酸乙酯-己烷；1:3)，自乙酸乙酯-己烷中結晶，收集兩次產物，0.299 克 4-[[4-(2-萘基)-4-氧代丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯，熔點 86-87°C。

分析  $C_{23}H_{22}O_5$  計算值：C, 73.39; H, 5.36

實測值：C, 73.49; H, 5.33

## 實例 282

4-[[4-(2-萘基)-4-氧代丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製  
法

## 五、發明說明 (239)

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (1.75 毫升) 處理 4-[[4-(2-萘基)-4-氧代丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.299 克) 之熱甲醇 (2.5 毫升) 攪拌溶液後，加水。真空排除甲醇後，以 1N 鹽酸 (2.1 毫升) 酸化混合物，並以二氯甲烷 (1×40 毫升，1×20 毫升) 萃取。脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 之萃液蒸發，殘質自丙酮-己烷中結晶，產生 0.179 克 4-[[4-(2-萘基)-4-氧代丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點 133-135°C。

分析 C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>      計算值：72.92；H, 5.01

實測值：C, 73.95；H, 6.05

## 實例 283

4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯

(4:1) 莫耳水合物之製法

使氫化鈉 (55%，0.238 克) 與 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.978 克) 之二甲基甲醯胺 (12 毫升) 溶液於室溫下攪拌 30 分鐘後，添加 2-氯-1-(1-萘基) 乙酮 (1 克) 之二甲基甲醯胺 (6 毫升) 溶液。反應混合物於 60°C 下攪拌一夜，並依實例 20 操作。粗產物 (1.7 克) 經矽膠進行急驟層析純化 (乙酸乙酯-己烷-二氯甲烷；2.5:37.5:60)，產生 0.277 克 4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯。該酯自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生分析用樣本，熔點 99-100.5°C。

分析 C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> · 4:1 H<sub>2</sub>O

計算值：C, 71.48；H, 4.71

## 五、發明說明 (40)

實測值：C, 71.49; H, 4.74

## 實例 284

4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法  
 依序添加 1N 氫氧化鈉 (0.8 毫升) 及水 (15 毫升) 至  
 4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.128 克) 之甲醇 (3 毫升) 與四氫呋喃 (0.5 毫升) 溶液。減壓排除溶劑，以 1N 鹽酸 (1 毫升) 酸化該溶液，並以二氯甲烷 (1×20 毫升, 1×10 毫升) 萃取。合併之有機層經水洗滌，脫水 (MgSO<sub>4</sub>) 與蒸發，產生之黃色固體 (0.107 克) 自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.063 克 4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸，熔點 141-143°C。

分析 C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> 計算值：C, 71.85; H, 4.22

實測值：C, 72.01; H, 4.30

## 實例 285

4-[2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯之製法

使氫化鈉 (55%, 0.224 克) 與 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.918 克) 之二甲基甲醯胺 (12 毫升) 溶液之混合物於室溫下攪拌 30 分鐘後，添加 2-氯-1-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]乙酮 (1 克) 之二甲基甲醯胺 (6 毫升) 溶液。反應混合物於 60°C 下攪拌一夜，並依實例 20 操作。粗產物 (1.97 克) 先經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷; 1:3)，產生之 0.79 克物質再經矽膠進行急驟層析純化 (乙酸乙

## 五、發明說明 (241)

酯 - 己烷 - 二氯甲烷 ; 3:37:60) , 產生 0.535 克

4-[2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -  
氧代苯乙酸甲酯之油物質

分析  $C_{21}H_{22}O_5$  計算值 : C, 71.17; H, 6.36

實測值 : C, 70.89; H, 6.36

## 實例 286

4-[2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -  
氧代苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2.2 毫升) 處理 4-[2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (0.354 克) 之熱甲醇 (10 毫升) 溶液後, 加水 (30 毫升) 稀釋。真空排除甲醇後, 以 1N 鹽酸 (2.7 毫升) 酸化該溶液, 並以二氯甲烷 (1×70 毫升, 1×15 毫升) 萃取。合併之有機層經水洗滌, 脫水 ( $MgSO_4$ ), 與蒸發, 殘質 (0.296 克) 自乙酸乙酯 - 己烷中結晶, 產生 0.217 克 4-[2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸, 熔點 132-134°C。

分析  $C_{20}H_{20}O_5$  計算值 : C, 70.58; H, 5.92

實測值 : C, 71.12; H, 2.92

## 實例 287

4-[2-[1,1'-二苯基]-2-基]-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯  
乙酸甲酯之製法

於氮氣下, 以 55% 氫氧化鈉 (0.175 克) 處理 4-羥基 -  $\alpha$ -  
- 氧代苯乙酸甲酯 (0.721 克) 之二甲基甲醯胺 (8 毫升



## 五、發明說明 (243)

法

使 55% 氫化鈉 (0.14 克) 與 4-羥基- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.622 克) 之二甲基甲醯胺 (8 毫升) 溶液於氫氣下攪拌 30 分鐘，然後以 2-氧-1-環辛基乙酮 (0.53 克) 之二甲基甲醯胺 (3 毫升) 溶液處理。混合物於室溫下攪拌一夜後，於 60°C 下攪拌 1 小時後，依實例 20 操作。殘留之油經矽膠進行急驟層析純化 (含 3% 乙酸乙酯之二氯甲烷-己烷 1:1)，產生 0.399 克 4-(2-環辛基-2-氧代乙氧基)- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之油。

分析  $C_{20}H_{28}O_5$  計算值：C, 69.34; H, 7.57

實測值：C, 69.02; H, 7.60

## 實例 290

4-[2-(環辛基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 4-(2-環辛基-2-氧代乙氧基)- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (0.318 克) 之溫熱甲醇 (5 毫升) 攪拌溶液。在 5 分鐘內加水 (5 毫升)，真空排除甲醇後，以 1N 鹽酸 (2.5 毫升) 酸化混合物，並以二氯甲烷 (1×40 毫升，1×10 毫升) 萃取。脫水 ( $MgSO_4$ ) 之萃液蒸發，所得固體 (0.255 克) 自乙醚-己中結晶，產生 0.178 克 4-[2-(環辛基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸之無色固體，熔點 109-110°C。

分析  $C_{18}H_{22}O_5$  計算值：C, 67.91; H, 6.97

實測值：C, 67.75; H, 6.97

## 實例 291

## 五、發明說明 (24)

4-[2- 氧代 -2-(2,4,6-三甲苯基) 乙氧基]- $\alpha$ - 氧代 苯 乙 酸 乙 酯 之 製 法

於氮氣下，以 55% 氯化鈉 (0.131 克) 處理 4-羥基 - $\alpha$ - 氧代 苯 乙 酸 乙 酯 (0.583 克) 之 二 甲 基 甲 醃 胺 (6 毫 升) 溶 液，攪 拌 30 分 鐘 後，添 加 2-溴 (2,4,6-三 苯 基) 乙 酮 (0.723 克) 之 二 甲 基 甲 醃 胺 (2 毫 升) 溶 液。反 應 混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 一 夜，並 依 實 例 20 操 作。單 離 之 物 質 (1.15 克) 經 矽 膠 進 行 急 驟 層 析 純 化 (二 氯 甲 烷)，產 生 0.468 克 4-[2- 氧代 -2-(2,4,6-三 甲 苯 基) 乙 氧 基]- $\alpha$ - 氧代 苯 乙 酸 乙 酯 之 油，靜 置 時 即 固 化，熔 點 68.5-70°C。

分析  $C_{21}H_{22}O_5$  計算值：C, 71.17; H, 6.26

實測值：C, 70.88; H, 6.17

## 實例 292

4-[2- 氧代 -2-(2,4,6-三甲苯基) 乙氧基]- $\alpha$ - 氧代 苯 乙 酸 之 製 法

以 1N 氫 氧 化 鈉 (2 毫 升) 處 理 4-[2- 氧代 -2-(2,4,6-三 甲 苯 基) 乙 氧 基]- $\alpha$ - 氧代 苯 乙 酸 乙 酯 (0.357 克) 之 熱 甲 醇 (5 毫 升) 溶 液，加 水 (20 毫 升)，真 空 排 除 甲 醇 後，以 1N 鹽 酸 (2.5 毫 升) 酸 化 該 溶 液，並 以 二 氯 甲 烷 (1×40 毫 升，1×7 毫 升) 萃 取。合 併 之 有 機 層 經 鹽 水 洗 滌，脫 水 ( $MgSO_4$ )，與 蒸 發。所 得 殘 質 自 乙 醚 - 己 烷 中 結 晶，產 生 0.242 克 4-[2- 氧代 -2-(2,4,6-三 甲 基 - 苯 基) 乙 氧 基]- $\alpha$ - 氧代 苯 乙 酸，熔 點 144-145°C。

分析  $C_{19}H_{18}O_5$  計算值：C, 69.93; H, 5.56

## 五、發明說明 (45)

實測值：C, 70.01; H, 5.66

## 實例 293

4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草-2-基]-2-丙炔基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯(4:1)水合物之製法

依實例 15, 使 4-(2-氯苯基)-2-(3-羥基-1-丙炔基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草(0.369 克)於偶氮二羧酸二乙酯(0.175 克)與三苯基膦(0.263 克)之二氯甲烷(30 毫升)溶液之存在下, 與 4-羥苯基二羥乙酸乙酯(0.195 克)反應。依一般方式單離出之粗產物經矽膠進行急驟層析純化(120 克; 乙醇-二氯甲烷; 3.5:96.5), 產生 0.398 克 4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草-2-基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯(4:1)水合物之白色泡沫狀物。

分析  $C_{28}H_{21}ClN_4O_4S \cdot 4;1 H_2O$ 

計算值：C, 61.20; H, 3.94; Cl, 6.45; N, 10.20; S, 5.83

實測值：C, 61.13; H, 3.94; Cl, 6.66; N, 10.24; S, 5.65

## 實例 294

4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草-2-基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(20:9)二氯甲烷溶劑化物之製法

以 1N 氫氧化鈉(1.8 毫升)處理 4-[3-[4-(2-氯苯基)

## 五、發明說明 (246)

-9- 甲基-6H-噻吩并 [3,2-f][1,2,4] 三唑并 [4,3-a] [1,4] 二氮雜草-2-基]-2-丙炔氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯 (4:1) 水合物 (0.306 克) 之熱甲醇 (4 毫升) 溶液後，以水 (18 毫升) 稀釋。真空排除甲醇後，以 1N 鹽酸 (2.2 毫升) 酸化該溶液，並以二氯甲烷 (1×40 毫升，1×10 毫升) 萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，脫水 (MgSO<sub>4</sub>)，與蒸發，產生 0.276 克 4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并 [3,2-f][1,2,4]-三唑并 [4,3-a] [1,4] 二氮雜草-2-基]-2-丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (20:9) 二氯甲烷溶劑化物之淺黃色粉末。

分析 C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 20:9 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

計算值：C, 57.22; H, 3.43; Cl, 12.13; N, 10.09; S, 5.77

實測值：C, 56.97; H, 3.37; Cl, 11.84; N, 9.95; S, 5.24

## 實例 295

4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并 [3,2-f][1,2,4] 三唑并 [4,3-a][1,4] 二氮雜草-2-基] 丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之製法

依實例 15，於偶氮二羧酸二乙酯 (0.155 克) 與三苯基膦 (0.227 克) 之二氯甲烷 (23 毫升) 溶液存在下，以 4-羥苯基二羧酸乙酯 (0.168 克) 處理 4-(2-氯苯基)-2-(3-羥基-1-丙基)-9-甲基-6H-噻吩并 [3,2-f][1,2,4] 三唑并 [4,3-a][1,4] 二氮雜草 (0.322 克)。依一般方式單離之酯粗產物經矽膠急驟層析純化 (150 克；乙醇-二氯甲烷；3.5:96.5)，產生 0.354 克 4-[3-[

(請先閱讀背面  
注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (24)

4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草-2-基]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯之白色泡沫狀物。

分析  $C_{28}H_{25}ClN_4O_4S$

計算值：C, 61.25; H, 4.59; Cl, 6.46; N, 10.20; S, 5.84

實測值：C, 61.04; H, 4.63; Cl, 6.18; N, 10.01; S, 5.63

實例 296

4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]-三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草-2-基]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(10:7)水合物(25:2)二氯甲烷溶劑化物之製法

以1N氫氧化鈉(1.1毫升)處理4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草-2-基]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸乙酯(0.3克)之熱甲醇(3毫升)溶液後，以水(30毫升)稀釋。真空排除甲醇後，以1N鹽酸(1.2毫升)酸化該溶液，並以二氯甲烷(3×15毫升)萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，脫水( $MgSO_4$ )，與蒸發，產生0.2克4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]-三唑并[4,3-a][1,4]二氮雜草-2-基]丙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(10:7)水合物(25:2)二氯甲烷溶劑化物之淺黃色粉末。

分析  $C_{26}H_{21}ClN_4O_4S \cdot 4:1H_2O \cdot 25:2CH_2Cl_2$

計算值：C, 57.97; H, 4.21; Cl, 7.61; N, 10.37; S, 5.93

實測值：C, 57.76; H, 4.17; Cl, 7.81; N, 10.13; S, 5.83

## 五、發明說明 (248)

## 實例 297

(S)- $\alpha$ -[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙氧基]苯乙酸苄酯之製法

依實例 15 所述，添加偶氮二羧酸二乙酯 (1.79 克) 之無水四氫呋喃 (15 毫升) 溶液至低溫冷卻 (0-5°C) 之含 (S)- $\alpha$ -胺基-N-[[[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基]-4-羥基苯乙酸苄酯 (2.93 克)，2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙醇 (2.3 克) 與三苯基膦 (2.69 克) 之無水四氫呋喃 (50 毫升) 溶液中。反應混合物於 0-5°C 下攪拌 4 小時後，在室溫下攪拌一夜，依上述操作反應。採用 HPLC 純化粗產物 (乙酸乙酯-己烷；3:17)，產生 3.56 克 (S)- $\alpha$ -[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙氧基]苯乙酸苄酯之無色油， $[\alpha]_D^{25} + 31.52^\circ$  (C, 1.21, 甲醇)。

## 實例 298

(S)- $\alpha$ -胺基-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙氧基]苯乙酸之製法

依實例 17，(S)- $\alpha$ -[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙氧基]苯乙酸苄酯 (2.59 克) 之含三氟乙酸 (8 毫升) 之二氯甲烷 (8 毫升) 溶液於室溫下攪拌 45 分鐘。依上述方式單離粗產物，經 HPLC 純化 (乙酸乙酯-己烷；

## 五、發明說明 (249)

1:1 ) , 產生 1.97 克 (S)- $\alpha$ -胺基-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙氧基]苯乙酸苄酯之油。

使該苄酯 (1.48 克) 之含一滴乙酸之甲醇 (50 毫升) 溶液於常溫常壓下, 經 10% 鈣/碳 (0.15 克) 氫化一小時。以甲醇 (100 毫升) 稀釋反應, 使固體溶解, 然後經寅式鹽過濾觸媒。濾液蒸發, 所得之灰白色固體與數份乙醚和成漿物, 過濾, 真空乾燥, 產生 0.9 克 (S)- $\alpha$ -胺基-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯氧基]乙氧基]苯乙酸之白色固體, 熔點 170-172°C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>+36.26° (C, 0.95, 甲醇)。

分析 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N O<sub>6</sub> 計算值: C, 67.11; H, 7.27; N, 3.26

實測值: C, 66.86; H, 7.22; N, 3.18

## 實例 299

N-羥基-N-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺之製法

以 N-甲基羥胺鹽酸鹽 (0.094 克) 之吡啶 (1.5 毫升) 溶液處理 4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺 (係依上述方式 (實例 6), 衍生自 4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (0.312 克)) 之二氯甲烷溶液。反應溶液於室溫下攪拌 18 小時後, 真空濃縮後, 加水稀釋。所得之微細黃色沈澱濾出, 乾燥, 並自甲醇-水中結晶, 產生 0.129 克 N-羥基-N-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙醯胺, 熔點 161-165°C。



## 五、發明說明 (251)

中加熱，直到所有固體均溶解為止。反應物保持呈溶液態間歇加熱2小時後，於室溫下攪拌混合物一夜。濾出所形成之沈澱物，加水稀釋濾液，並添加稀鹽酸溶液調至pH2。過濾回收所形成之固體，真空乾燥，產生0.164克(Z)- $\alpha$ -(羥亞胺基)-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸，熔點178-179°C。

分析  $C_{20}H_{17}NO_5$  計算值：C, 68.37; H, 4.88; N, 3.99

實測值：C, 68.09; H, 4.85; N, 3.95

## 實例 302

(Z)- $\alpha$ -(羥亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噁吩乙酸之製法

依序以羥基胺鹽酸鹽(0.17克)與三乙胺(0.675毫升)處理(E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代-2-噁吩乙酸(0.637克)之二甲基甲醯胺(10毫升)溶液。反應溶液於室溫下攪拌18小時後，添加第二份羥基胺鹽酸鹽(0.17克)與三乙胺(0.675毫升)，使反應於常溫下進行。22小時後，真空排除溶劑，殘質溶於二氯甲烷(50毫升)與0.25N鹽酸(25毫升)中。分離之水層以二氯甲烷(3×50毫升)萃取，二氯甲烷層與萃液再經鹽水(25毫升)回洗滌。合併脫水( $MgSO_4$ )之有機層濃縮，產生0.625克暗色油，自氯仿中結晶二次，產生(Z)- $\alpha$ -(羥亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噁吩乙酸之灰白色固體，熔點138-140°C。

MS( $C_{18}H_{15}N_5S$ ),  $m/z$  358(M+1)。

## 五、發明說明 (252)

## 實例 303

(Z)-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -甲氧亞胺苯乙酸甲酯之製法

依實例 15，使 (E)-2,2-二甲基丁酸 [2-(2-羥乙氧基)  
-3-甲苯基] 甲酯 (0.56 克) 與 4-羥基- $\alpha$ -甲氧亞胺苯乙  
酸甲酯 (0.42 克) 於偶氮二羧酸二乙酯 (0.44 克) 與三苯  
基膦 (0.655 克) 之四氫呋喃 (20 毫升) 溶液存在下反應  
。依上述方式操作後，該甲基肟 (methoxime) 經矽膠層析  
純化 (75 克；乙醚-己烷；1:4) 產生 0.405 克 (Z)-4-[  
2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -甲氧亞胺苯乙酸甲酯之油。

分析  $C_{26}H_{33}NO_7$  計算值：C, 66.62；H, 7.05；N, 2.97

實測值：C, 66.30；H, 7.04；N, 2.79

## 實例 304

(Z)-4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -甲氧亞胺苯乙酸之製法

依實例 19，以 1N 氫氧化鈉 (0.54 毫升) 處理 (Z)-4-[2-  
[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -甲氧亞胺苯乙酸甲酯 (0.231 克) 之甲  
醇 (5 毫升) 溶液，混合物於室溫下攪拌一夜。依一般方式  
操作，產生 0.188 克油，經矽膠急驟層析純化 (甲酸-乙  
醚；1:49)，產生 0.07 克回收之酯起始物質及 0.055 克 (Z)-  
4-[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -甲氧亞胺苯乙酸之油。

## 五、發明說明 (253)

分析  $C_{25}H_{31}NO_7$  計算值：C, 65.63; H, 6.83; N, 3.06

實測值：C, 65.89; H, 7.12; N, 2.82

## 實例 305

(E)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩  
乙酸乙酯與

(Z)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩  
乙酸乙酯之製法

使 5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸 (0.741 克) 與甲氧基胺鹽酸鹽 (0.2 克) 之吡啶 (10 毫升) 溶液合併，並於室溫下攪拌 48 小時，此時另添加 0.2 克甲氧基胺鹽酸鹽，混合物再攪拌 72 小時。減壓排除溶劑後，使殘質分配在二氯甲烷與水之間，分離之水層以二氯甲烷萃取。合併之有機層以水洗滌，脫水 ( $MgSO_4$ )，與蒸發，產生 0.7 克黃色固體。經矽膠急驟層析 (75 克；二氯甲烷-己烷；4:1)，單離出二種異構性化合物。

極性較低之異構物自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.265 克 (Z)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙酯之淺黃色晶體，熔點 152-153.5°C。

分析  $C_{21}H_{21}NO_5S$

計算值：C, 63.14; H, 5.30; N, 3.51; S, 8.03

實測值：C, 62.91; H, 5.36; N, 3.48; S, 7.89

極性較高之化合物 (0.3 克) 自二氯甲烷-己烷中結晶，產生 0.248 克 (E)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙酯之黃色晶體，熔點 132-133.5°C。

## 五、發明說明 (254)

分析  $C_{21}H_{21}NO_5S$

計算值 : C, 63.14; H, 5.30; N, 3.51; S, 8.03

實測值 : C, 62.92; H, 5.24; N, 3.31; S, 8.06

## 實例 306

(Z)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩  
乙酸 (2:1) 水合物之製法

以 3N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (Z)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙酯 (0.2 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (2 毫升) 溶液, 攪拌之混合物於 50°C 下加熱 30 分鐘。真空排除溶劑後, 加水 (10 毫升) 稀釋濃縮物, 以 1N 鹽酸 (3 毫升) 酸化, 並以二氯甲烷 (2×10 毫升) 萃取。合併之有機層以鹽水洗滌, 脫水 ( $MgSO_4$ ) 與蒸發。所得固體自二氯甲烷-己烷中結晶, 產生 0.157 克 (Z)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸之半水合物, 熔點 118-120°C。

分析  $C_{19}H_{17}NO_5S \cdot H_2O$

計算值 : C, 59.99; H, 4.77; N, 3.68; S, 8.43

實測值 : C, 60.18; H, 4.57; N, 3.50; S, 8.52

## 實例 307

(Z)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩  
乙酸之製法

依實例 306, 以 3N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (E)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙

## 五、發明說明 (255)

酯 (0.2 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (1 毫升) 溶液，攪拌之混合物於 53°C 下加熱 30 分鐘。正常操作後，產物自二氧甲烷 - 己烷中結晶，產生 0.142 克 (E)- $\alpha$ -(甲氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸，熔點 118-120°C。

分析  $C_{19}H_{17}NO_5S$

計算值：C, 61.44; H, 4.61; N, 3.77; S, 8.63

實測值：C, 61.17; H, 4.56; N, 3.62; S, 8.41

## 實例 308

(E)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙酯與

(Z)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙酯之製法

依實例 305 所述，使 5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸 (0.34 克) 與乙氧基胺鹽酸鹽 (0.103 克) 之吡啶 (5 毫升) 溶液合併，於室溫下攪拌 10 天。依一般方式操作反應後所得之異構物混合物經矽膠急驟層析分離 (70 克：二氧甲烷 - 己烷；4:1)。含較低極性異構物之溶離份蒸發，產生 0.151 克 (Z)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙酯，熔點 114-115.5°C。

分析  $C_{22}H_{23}NO_5S$

計算值：C, 63.91; H, 5.61; N, 3.39; S, 7.75

實測值：C, 63.81; H, 5.30; N, 3.37; S, 7.82

## 五、發明說明 (256)

含較高極性異構物之溶離份蒸發，產生 0.158 克 (E)- $\alpha$ -  
-(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙  
酯，熔點 102.5-104°C。

分析  $C_{22}H_{23}NO_5S$

計算值：C, 63.91；H, 5.61；N, 3.39；S, 7.75

實測值：C, 63.66；H, 5.29；N, 3.12；S, 7.79

## 實例 309

(Z)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩  
乙酸之製法

依實例 306，以 4N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (Z)- $\alpha$ -  
(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙  
酯 (0.141 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (1 毫升)  
溶液，攪拌之混合物於 55°C 下加熱 30 分鐘。正常操作後，  
產物自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.07 克 (Z)- $\alpha$ -(乙氧  
亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸，熔點  
114°C (分解)。

分析  $C_{20}H_{19}NO_5S$

計算值：C, 62.32；H, 4.97；N, 3.65；S, 8.32

實測值：C, 62.05；H, 4.82；N, 3.45；S, 8.25

## 實例 310

(E)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻  
吩乙酸之製法

依實例 306，以 4N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (E)- $\alpha$ -  
(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩乙酸乙

## 五、發明說明 (57)

酯 (0.131 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (2 毫升) 溶液，攪拌之混合物於 55°C 下加熱 45 分鐘。正常操作後，產物自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.062 克 (E)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噁吩乙酸，熔點 107-108°C (分解)。

分析  $C_{20}H_{19}NO_5S$

計算值：C, 62.32; H, 4.97; N, 3.65; S, 8.32

實測值：C, 63.23; H, 4.39; N, 3.62; S, 8.55

## 實例 311

(E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噁吩乙酸乙酯與

(Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噁吩乙酸乙酯之製法

依實例 305 所述，使 5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代-2-噁吩乙酸 (0.34 克) 與 O-(2-丙烯基)羥基胺鹽酸鹽 (0.145 克) 之吡啶 (5 毫升) 溶液合併，於室溫下攪拌 72 小時。操作反應後所得之異構物混合物經矽膠急驟層析分離 (70 克；二氯甲烷-己烷；4:1)。含較低極性異構物之溶離份蒸發，產生 0.114 克 (Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噁吩乙酸乙酯，熔點 104-105°C。

分析  $C_{23}H_{23}NO_5S$

計算值：C, 64.92; H, 5.45; N, 3.29; S, 7.53

實測值：C, 65.79; H, 5.67; N, 2.99; S, 7.00

## 五、發明說明 (258)

含較高極性異構物之溶離份蒸發，產生 0.075 克 (E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸乙酯，熔點 75-77°C。

分析  $C_{23}H_{23}NO_5S$

計算值：C, 64.92；H, 5.45；N, 3.29；S, 7.53

實測值：C, 64.78；H, 5.42；N, 3.54；S, 7.37

## 實例 312

(Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸之製法

依實例 306，以 4N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸乙酯 (0.102 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (1 毫升) 溶液，攪拌之混合物於 55°C 下加熱 30 分鐘。正常操作後，產物自乙酸乙酯-己烷中結晶，產生 0.057 克 (Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸熔點 114-115°C。

分析  $C_{21}H_{19}NO_5S$

計算值：C, 63.46；H, 4.82；N, 3.52；S, 8.07

實測值：C, 63.26；H, 4.65；N, 3.43；S, 7.76

## 實例 313

(E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸之製法

依實例 306，以 4N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(2-丙烯氧基)亞胺基]

(請先閱讀背面) 注意事項再填寫本頁

裝  
訂  
線



## 五、發明說明 (260)

含較高極性異構物之溶離份蒸發，產生 0.152 克 (E)  
-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]  
]-2-噻吩乙酸乙酯，熔點 111-112°C。

分析  $C_{27}H_{25}NO_5S$

計算值：C, 68.18; H, 5.30; N, 2.95; S, 6.74

實測值：C, 67.35; H, 5.22; N, 2.81; S, 6.71

## 實例 315

(Z)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]  
]-2-噻吩乙酸之製法

依實例 306，以 4N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (Z)-5-[  
2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]-2-噻  
吩乙酸乙酯 (0.163 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (  
1 毫升) 溶液，攪拌之混合物於 50°C 下加熱 30 分鐘。正常  
操作後，產物自乙醚中結晶，產生 0.11 克 (Z)-5-[2-(2-萘  
氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]-2-噻吩乙酸，  
熔點 117-118°C。

分析  $C_{25}H_{21}NO_5S$

計算值：C, 67.10; H, 4.73; N, 3.13; S, 7.16

實測值：C, 67.03; H, 4.46; N, 3.28; S, 7.33

## 實例 316

(E)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]  
]-2-噻吩乙酸之製法

依實例 306，以 4N 氫氧化鈉 (0.5 毫升) 處理 (E)-5-[  
2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -[(苯甲氧基)亞胺基]-2-噻

## 五、發明說明 (261)

吩乙酸乙酯 (0.102 克) 之甲醇 (2 毫升) 與四氫呋喃 (2 毫升) 溶液，攪拌之混合物於 55°C 下加熱 45 分鐘。正常操作後，產物自乙醚 - 己烷中結晶，產生 0.063 克 (E)-5-[2-(2-萘氧基) 乙氧基] -  $\alpha$  - [(苯甲氧基) 亞胺基] - 2-噻吩乙酸，熔點 103-104°C。

分析  $C_{25}H_{21}NO_5S$

計算值：C, 67.10; H, 4.73; N, 3.13; S, 7.16

實測值：C, 67.01; H, 4.59; N, 3.17; S, 7.32

## 實例 317

(E)- $\alpha$  - [(胺羰基) 亞聯胺基] - 4 - [2-(2-萘氧基) 乙氧基] 苯乙酸甲酯與

(Z)- $\alpha$  - [(胺羰基) 亞聯胺基] - 4 - [2-(2-萘氧基) 乙氧基] 苯乙酸甲酯之製法

使 4 - [2-(2-萘氧基) 乙氧基] -  $\alpha$  - 氧代苯乙酸甲酯 (1.75 克) 之吡啶 (25 毫升) 溶液混合物加溫至溶解，並添加胺基脲鹽酸鹽 (0.7 克)。攪拌之混合物於 50°C 下加熱 4 小時，冷卻，以鹽酸酸化，並以二氯甲烷萃取 2 次。以稀鹽酸洗滌有機層 2 次，合併，脫水 ( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生 (E) 與 (Z) 異構物之粗混合物。該粗混合物經 HPLC 分離 (二氯甲烷 - 四氫呋喃; 9:1)，較高極性成份自二氯甲烷 - 甲醇中結晶，產生 0.6 克 (E)- $\alpha$  - [(胺羰基) 亞聯胺基] - 4 - [2-(2-萘氧基) 乙氧基] 苯乙酸甲酯之無色固體，熔點 180-181°C。

分析  $C_{22}H_{21}N_3O_5$  計算值：C, 64.86; H, 5.20; N, 10.31

## 五、發明說明 (262)

實測值：C, 64.72; H, 5.21; N, 10.20

較低極性之成份自二氯甲烷-甲醇中結晶，產生0.75克  
(Z)- $\alpha$ -[(胺羰基)亞聯胺基]-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]  
] 苯乙酸甲酯之無色固體，熔點132-134。

分析  $C_{22}H_{21}N_3O_5$  計算值：C, 64.86; H, 5.20; N, 10.31

實測值：C, 64.60; H, 5.14; N, 10.13

## 實例 318

(E)- $\alpha$ -[(胺羰基)亞聯胺基]-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]  
] 苯乙酸之製法

以1N氫氧化鈉(1.25毫升)處理(E)- $\alpha$ -[(胺羰基)亞  
聯胺基]-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸甲酯(0.45克  
)之溫熱甲醇(3毫升)與四氫呋喃(10毫升)溶液，  
30分鐘後，加水稀釋混合物，並濃縮排除有機溶劑。以過  
量鹽酸酸化殘質，以含二氯甲烷-四氫呋喃萃取。以水洗  
滌有機層，脫水( $Na_2SO_4$ )，過濾，與蒸發，產生粗產物。  
自二氯甲烷中磨製，產生0.242克純(E)- $\alpha$ -[(胺羰基)  
亞聯胺基]-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸之無色固體  
，熔點204°C，分解。

分析  $C_{21}H_{19}N_3O_5$  計算值：C, 64.12; H, 4.87; N, 10.68

實測值：C, 64.11; H, 4.80; N, 10.67

## 實例 319

(E)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基] 苯  
乙酸甲酯與

(Z)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基] 苯

## 五、發明說明 (263)

## 乙酸甲酯之製法

使含 4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸甲酯 (3.5 克) , 1,1-二甲基胍 (2.28 克) 之甲醇 (40 毫升) , 四氫呋喃 (20 毫升) 與一滴乙酸之溶液混合物回流 48 小時 , 並蒸發至乾。粗混合物經 HPLC 分離 (二氯甲烷-醚 ; 49:1) , 較高極性成份自二氯甲烷-甲醇中結晶 , 產生 0.9 克 (E)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸甲酯之無色固體 , 熔點 137-138°C。

分析  $C_{23}H_{24}N_2O_4$  計算值 : C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14

實測值 : C, 70.27; H, 6.16; N, 7.19

較低極性成份自二氯甲烷-甲醇中結晶 , 產生 0.75 克 (Z)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸甲酯之黃色固體 , 熔點 109-111°C。

分析  $C_{23}H_{24}N_2O_4$  計算值 : C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14

實測值 : C, 70.27; H, 6.17; N, 7.18

## 實例 320

(E)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸之製法

以 1N 氫氧化鈉 (2 毫升) 處理 (E)- $\alpha$ -(二甲基亞聯胺基)-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]苯乙酸甲酯 (0.45 克) 之溫熱甲醇 (3 毫升) 與四氫呋喃 (10 毫升) 溶液 , 於水蒸汽浴上加熱一小時後 , 加水稀釋混合物 , 並濃縮排除有機溶劑。以過量鹽酸酸化殘質 , 以含少量四氫呋喃之二氯甲烷萃取。以水洗滌有機層 , 脫水 ( $Na_2SO_4$ ) , 過濾 , 與蒸發 ,



## 五、發明說明 (265)

- $\alpha$ -氫代苯乙酸	25	100	500	1000
2. 乳糖	143	132	-	-
3. 預先膠凝化之澱粉	10	16	30	50
4. 改良澱粉(modified starch)	20	30	40	50
5. 硬脂酸鎂	2	2	6	8
總量	200	280	576	1108

## 製程

1. 混合物 1, 2, 3, 與 4 項，並與水製成顆粒。
2. 顆粒於 50°C 下乾燥。
3. 使顆粒通過適當磨粉機。
4. 添加第 5 項，混合 3 分鐘；於適當壓製機上壓製。

## 實例 323

## 膠囊配方

項目	成	份	毫克 / 藥片			
1.	4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-					
	$\alpha$ -氫代苯乙酸		25	50	100	500
2.	含水乳糖		143	168	148	-
3.	玉米澱粉		20	20	40	70
4.	滑石		10	10	10	25
5.	硬脂酸鎂		2	2	2	2
	總量		200	250	300	600

## 製程：

1. 於適當混合物機中混合物 1, 2 與 3 項 30 分鐘。

五、發明說明 (268)

2. 添加第 4 與 5 項，並混合 3 分鐘。

5. 填入適當膠囊中。

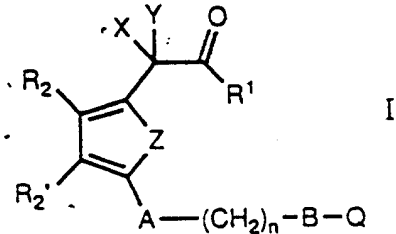
.....  
(請先閱讀背面  
注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要(發明之名稱： 經取代的羧酸衍生物 )

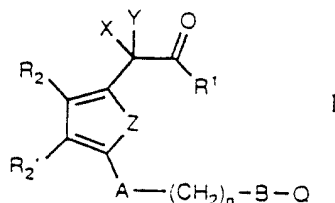
如下式化合物



式中 A, B, Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', X, Y, Z, 與 n 如申請專利範圍第 1 項之定義，  
當適當時，係呈對映異構物，消旋物，非對映異構物或其混合物或其幾何異構物或其混合物形式，且當存在一個鹼性或酸性基因時，係呈其製藥上可接受之鹽類形式，該等化合物可抑制酵素肉毒鹼基轉化酶 1 (CAT-1)，且因此

英文發明摘要(發明之名稱： SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES )

The compounds of the formula



wherein A, B, Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', X, Y, Z and n are as described in claim 1,  
when appropriate, in the form of enantiomers, racemates, diastereomers or mixtures thereof or geometric isomers or mixtures thereof and, when a basic or acidic group is present, pharmaceutically acceptable salts thereof, inhibit enzyme carnitine acyltransferase 1

附註：本案已向 美國(地區) 申請專利，申請日期： 1991.5.9 案號： 698,014

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：)

適用於預防缺血組織受損，且可限制梗塞範圍，改善心臟功能並在心肌梗塞期間與之後，預防心律不整。該等化合物可依本身已知之各種方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

## 英文發明摘要(發明之名稱：)

(CAT-1) and are therefore useful in the prevention of injury to ischemic tissue, and can limit infarct size, improve cardiac function and prevent arrhythmias during and following a myocardial infarction. They can be prepared according to various methods which are known per se.

附註：本案已向

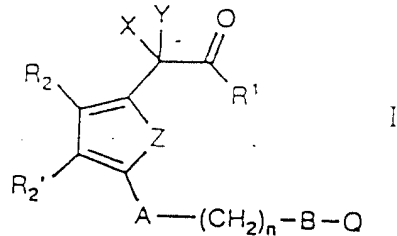
因(地區)申請專利，申請日期：

案號：

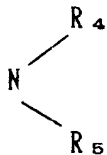
六、申請專利範圍

219931

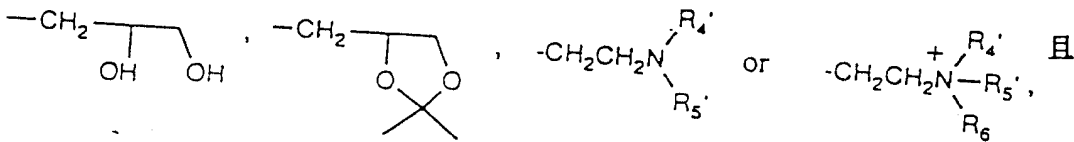
1. 如下通式化合物



其中 R<sub>1</sub> 為 羥基，OR<sub>3</sub> 或



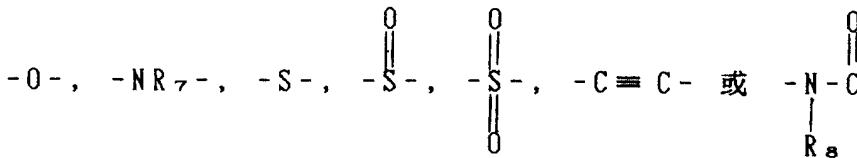
，其中 R<sub>4</sub> 與 R<sub>5</sub> 中一者為 氫，C<sub>1-4</sub>-烷基或 羥基 -C<sub>1-4</sub>-烷基，另一者則為 氫，羥基或 低烷基，且其中 R<sub>3</sub> 為 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>H，



式中 R<sub>4</sub>'，R<sub>5</sub>' 與 R<sub>6</sub> 為 C<sub>1-4</sub>-烷基且其中 m 為 一個 1 至 3 之 整數；

R<sub>2</sub> 與 R<sub>2</sub>' 各別為 氫，C<sub>1-4</sub>-烷基，C<sub>1-4</sub>-烷氧基，鹵素或 硝基；

A 為



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

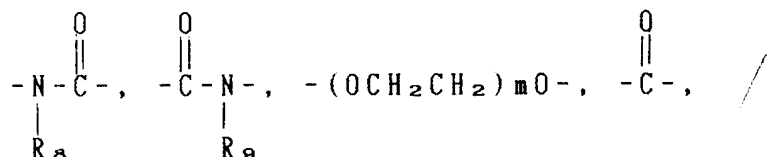
訂

線

## 六、申請專利範圍

，其中  $R_7$  為氫或烷醯基，且  $R_8$  為氫； $n$  為一個 1 至 6 之整數；

B 為一鍵， $-O-$ ， $-S-$ ， $-C \equiv C-$ ， $-HC=CH-$ ，



$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -CH-CH_2O- \end{array}$  或  $\begin{array}{c} \text{OH} \quad R_{10} \\ \diagdown \quad / \\ -C- \end{array}$  其中  $R_7$ ， $R_8$  與  $m$  係如上述定義且  $R_9$  及  $R_{10}$  為氫；

Z 為  $-S-$  或  $-CR_2=CR_2'$ ，

X 與 Y 共同形成 O=，羥亞胺基，烷氧亞胺基， $C_{2-4}$ -烯氧亞胺基，苯基- $C_{1-4}$ -烷氧亞胺基，二- $C_{1-4}$ -烷基亞聯胺基或亞脲胺基，或各自為鹵素，或當 X 與 Y 中一者為胺基，另一者為氫；Q 為  $C_{6-10}$ -環烷基，菲基，5,6-二氫-6-氧-菲啶基，蒽基，可經苯氧- $C_{1-4}$ -烷氧基，羥- $C_{1-4}$ -烷氧基，苄氧基，羥基或  $C_{2-6}$ -烷醯氧基取代之萘基，1,2,3,4-四氫萘基，5,6,7,8-四氫萘基或可經鹵素，硝基， $C_{1-4}$ -烷基，三氟甲基，磺醯胺基， $C_{1-4}$ -烷氧羰醯基，羧醯基，羧基，苯基（可經氟，苯氧基， $C_{1-4}$ -烷氧基， $C_{2-6}$ -烷醯氧基，羥基- $C_{1-4}$ -烷基，羥基， $C_{2-6}$ -烷醯基，苄氧基， $C_{1-4}$ -烷氧基- $C_{1-4}$ -烷氧基- $C_{1-4}$ -烷氧基或  $C_{1-4}$ -烷氧羰基所取代）所單-，雙-或三取代之苯基，或為吡啶基，噁啉基，1,2-二氫-2-氧-1-噁啉基，2-異丙基-4-氟苯基-3-噁啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

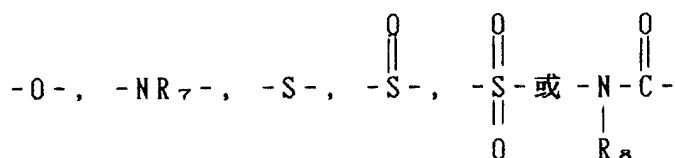
訂

線

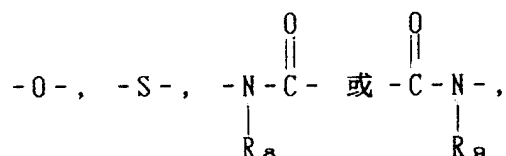
## 六、申請專利範圍

基，1,2,3,4-四氫異噻啉基，1-異丙基-4-氟苯基-1H-  
吡啶-2-基，苄基咪喃基，嗎啉基，苯基哌啶基，  
(2-三氟甲基苯乙基)哌嗪，1-(4-氟苯基)-4-異丙基  
-2-苯基-1H-咪唑-5-基或4-[3-[4-(2-氯苯基)-9-甲基  
-6H-噻吩並[3,2-f][1,2,4]三唑並[4,3-a][1,4]二氮雜  
草-2-基；若當A為(O)且B為一個鍵結，硫(S)或氧  
(O)時，n為2-10；且當適當時，可呈對映異構物，消  
旋物，非對映異構物或其混合物或幾何異構物或其混  
合物形式，且當存在一個鹼性或酸性基團時，可呈其製  
藥上可接受之鹽類形式。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，式中R<sub>4</sub>與R<sub>5</sub>中一者為C<sub>1-4</sub>-烷基或羥基-C<sub>1-4</sub>-烷基，且另一者為氫或C<sub>1-4</sub>-烷基，X與Y共同形成O=，或X與Y分別為鹵素，或當X與Y中一者為胺基時，另一者為氫。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，式中R<sub>1</sub>如上述；當A為



且B為一鍵或如下列一個基團時：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

## 六、申請專利範圍

則 n 不為整數 1 ；

Q 為環烷基，芳基或雜環系自由基，該等自由基可經下列一個或多個基團取代：烷基，烷氧基，鹵氧基，鹵素，鹵氧烷基，烷氧烷基，芳氧烷氧基，羥基，羥烷基，羥烷氧基，苯基，三鹵烷基，胺磺鹵基，羧胺基或烷草鹵基。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，式中 R<sub>1</sub> 如上述；  
R<sub>2</sub> 與 R<sub>2</sub>' 分別為氫，C<sub>1-4</sub>- 烷基，C<sub>1-4</sub>- 烷氧基，羥基或鹵素；

R<sub>7</sub> 為氫；

B 為一鍵；

-O-, -S-, -C≡C-, -HC=CH,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-N-C-} \end{array}$ ,  $\text{-(OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_m\text{-O-}$  或  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$ ,

其中 m 為 1 或 2，

當 A 為

-O-, -NR<sub>7</sub>-, -S-,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \end{array}$  或  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-N-C-} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$ ,

且 B 為一鍵或一個以下基團時：

-O-, -S- 或  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-N-C-} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$

n 不為整數 1 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

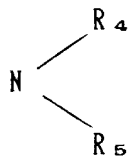
線

## 六、申請專利範圍

X 與 Y 共同形成 O=，經亞胺基，烷氧亞胺基或烯氧亞胺基，或各別為鹵素，或當 X 與 Y 中一者為胺基時，另一者為氫；

Q 為苯基，環己基，環辛基，吡啶基，金剛烷基，1,1'-二苯基，蒽基，菲基，萘基，5,6,7,8-四氫-1-萘基，5,6,7,8-四氫-2-萘基，1,2,3,4-四氫-1-萘基，1,2,3,4-四氫-2-萘基，喹啉基或異喹啉基，該等自由基可經下列一個或多個基團取代：烷基，烷氧基，醚氧基，鹵素，醚氧烷基，烷氧烷基，芳氧烷基，經基，經烷基，經烷氧基，苯基，三鹵烷基，胺磺基，羧基或烷草基。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，式中 R<sub>1</sub> 與為經基或

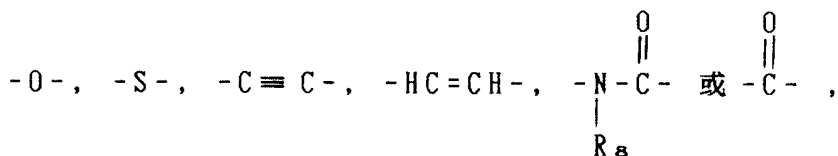


其中 R<sub>4</sub> 與 R<sub>5</sub> 中一者為氫，C<sub>1-4</sub>-烷基或經基 C<sub>1-4</sub>-烷基，且另一者為經基；

R<sub>2</sub> 與 R<sub>2'</sub> 為氫；

A 為 -O-，-NR<sub>7</sub>- 或 -S-，其中 R<sub>7</sub> 為氫；

B 為一個鍵結，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

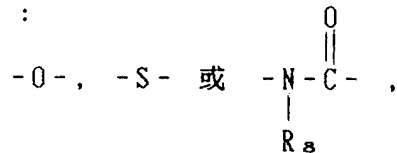
訂

線

## 六、申請專利範圍

其中  $R_s$  為氫；

$n$  為一個 1 至 4 之整數，當  $B$  為一個鍵結或下列一個基團時：



則  $n$  不為整數 1；

$X$  與  $Y$  共同形成  $O=$ ，羥亞胺基，烷氧亞胺基或烯氧亞胺基，或  $X$  與  $Y$  各別為氫，或當  $X$  與  $Y$  中一者為胺基時，另一者為氫；

$Q$  為苯基，環己基，環辛基，金剛烷基，蒽基，菲基，萘基，5,6,7,8-四氫-1-萘基，5,6,7,8-四氫-2-萘基，1,2,3,4-四氫-1-萘基，1,2,3,4-四氫-2-萘基，噁啉基或異噁啉基，該苯基或萘基可經下列一個或多個基團取代：低烷基，苯基，醯氧基，醯氧烷基或羥烷基。

6. (S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(環辛氧基)乙基]氧]苯乙醯鹽酸鹽；
7. 3-氟-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
8. 4-[2-(1-萘基)-2-氧代乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯己酸；
9. 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 2-(二甲胺基)乙酯；
10. (E)-4-[3-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲苯基]-2-丙烯氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸 (1:1) 嗎啉鹽；
11. 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

(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

12. 4-[[2-(2-萘氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
13. 4-[[2-(2-萘硫基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
14. 4-[[2-(2-環辛氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
15. 4-[3-(4-乙醯基-3-羥基-2-丙苯氧基)丙氧基]- $\alpha$ -  
氧代苯乙酸；
16. N-羥基-N-甲基-4-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代  
苯乙醯胺；
17. (Z)- $\alpha$ -(羥亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻吩  
乙酸；
18. 5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸  
；
19.  $\alpha$ -氧代-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸；
20. (Z)- $\alpha$ -(乙氧亞胺基)-5-[2-(2-萘氧基)乙氧基]-2-噻  
吩乙酸；
21. 消旋性-5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻  
吩乙酸 2,3-二羥基丙酯；
22. (S)- $\alpha$ -胺基-4-[2-[2-(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)  
甲基]-6-甲氧基]乙氧基]苯乙酸；
23. (E)-4-[[3-(2-萘基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸  
；
24. 4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]-6-甲  
氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸(2:1)水合物。
25. 4-[[4-(2-萘氧基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸。
26. 4-[2-(6-羥基-2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

(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

- 4-[2-(8-羥基-2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 6-[2-(2-萘氧基)乙氧基]- $\alpha$ -氧代-3-吡啶乙酸；
- 4-[2-[2,4-二氯-6-[2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[2-[2,4-二甲基-6-[(2,2-二甲基-1-氧代丁氧基)甲基]苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[2-[2-[[[(4-氟苯基)羰基]氧]甲基]苯氧基]-乙氧基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 5-[2-[2-[[[(4-氟苯基)羰基]氧]甲基]苯氧基]-乙氧基]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸；或
- 5-[2-[2-[(甲氧羰基)(-6-甲基)苯氧基]乙氧基]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸。
27. (E)-4-[[3-(4-溴苯基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代-3-吡啶乙酸；
- (E)-4-[[4-(4-氟苯基)-2-丁烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- (E)- $\alpha$ -氧代-4-[(3-苯基-2-丙烯基)氧]噻吩乙酸；
- (S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]苯乙酸；
- (S)- $\alpha$ -胺基-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸鹽酸鹽；
- (S)- $\alpha$ -胺基- $\alpha$ -甲基-4-[[2-(2-苯氧基)乙基]氧]-苯乙酸；
- (Z)- $\alpha$ -氧代-5-[(3-苯基-2-丙烯基)氧]-2-噻吩乙

(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

酸；

(E)-4-[[3-(1-萘基)-2-丙烯基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸

；

 $\alpha$ -氧代-5-[4-(3-吡啶基)丁氧基]-2-噻吩乙酸； $\alpha$ -氧代-4-[2-(4-吡啶基)乙氧基]苯乙酸； $\alpha$ -氧代-4-[[7-(苯氧基)庚基]氧]苯乙酸； $\alpha$ -氧代-4-[[8-(苯氧基)辛基]氧]苯乙酸； $\alpha$ -氧代-5-[[2-(4-苯氧基)乙基]氧]-2-呋喃乙  
酸； $\alpha$ -氧代-4-[[3-(4-噁啉氧基)丙基]氧]苯乙酸；2-[[4-[[4-(1-萘氧基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代基乙醯基  
]-氧]-N,N,N-三甲基乙胺碘化物；5-[3-(2-萘氧基)丙基]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸；4-[[4-(1-萘氧基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；4-[[2-(2-氟苯氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-3-吡啶乙  
酸；4-[[2-(2-萘基)乙基]胺基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙醯  
酸；4-[[3-(2-萘氧基)丙基]磺醯基]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；4-[[3-(2-萘硫基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；5-[[2-(3,4,5-三甲氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代  
-2-呋喃乙酸；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

## 六、申請專利範圍

- 4-[[2-(6-甲氧基-2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-(3-萘并)[2,3-b]噻吩氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-(7-異噻啉基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-(環己基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-(環辛氧基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-(羥甲基)苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-[2-[(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)甲基]-6-甲  
苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-[4-(甲胺基磺醯基)苯氧基]乙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[2-[8-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基)-2-萘氧基-乙  
基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-(2-二甲胺苯基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 5-[[4-(2-萘基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸；
- 4-[[3-(4-氟苯基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-(4-硝基氧基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；
- 4-[[3-[2-(三氟甲基)苯基]丙基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙  
酸；
- 4-[[3-[4-(N,N-二甲基胺磺醯基)苯氧基]乙基]-氧]- $\alpha$ -  
氧代苯乙酸；
- 4-[[3-[4-(N-乙基胺磺醯基)苯氧基]乙基]-氧]- $\alpha$ -

(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

氧代苯乙酸；

$\alpha$ -氧代-4-[[4-(苯硫基)丁基]氧]苯乙酸；

$\alpha$ -氧代-4-[[4-(2-噁啶基)丁基]氧]苯乙酸；

4-[[4-(3-氟苯氧基)丁基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-[[5-(4-氟苯氧基)戊基]氧]- $\alpha$ -氧代苯乙酸；

4-甲基-5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸；

5-[(苯甲基)氧]- $\alpha$ -氧代-2-呋喃乙酸；

5-[[2-(2-萘氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸

2-(二甲胺基)乙酯；

5-[[2-(3-咪唑氧基)乙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸；

5-[[2-(環辛氧基)乙基]硫]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸；

5-[[3-(環庚氧基)丙基]氧]- $\alpha$ -氧代-2-噻吩乙酸鉀鹽；

$\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(3-甲氧基)乙基]氧]苯乙酸；

$\alpha, \alpha$ -二氟-4-[[2-(3-萘并[2,3-b]噻吩氧基)乙基]-氧]苯乙酸；

$\alpha, \alpha$ -二甲氧基-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]苯乙酸；

$\alpha$ -氧代-4-[(3-苯基-2-丙炔基)氧]噻吩乙酸；

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(2-氧雜蒽基氧)乙基]氧]苯乙酸

(1:1) 二乙醇胺鹽；

$\alpha$ -氧代-4-[[2-(4-三氟甲氧基)乙基]氧]-2-呋喃

(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

乙酸；

$\alpha$ - 氧代-4-[[6-(苯氧基)己基]氧]苯乙酸；

4-[[2-(3-苯並[b]噻吩氧基)乙基]氧]- $\alpha$ - 氧代苯乙酸；

消旋性-5-[[2-(3-吡啶氧基)乙基]氧]- $\alpha$ - 氧代-2-噻吩乙酸 2,3-二羥基丙酯；

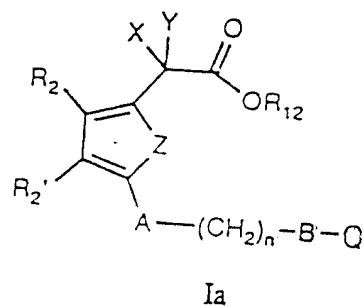
消旋性- $\alpha$ -氯- $\alpha$ -甲基-4-[[2-(苯氧基)乙基]氧]-苯乙酸；

消旋性- $\alpha$ -乙氧基-4-[2-(苯乙基)氧]苯乙酸；或

消旋性- $\alpha$ -氧代-4-[[2-(1,2,3,4-四氫-2-萘氧基)-乙基]氧]苯乙酸。

28. 一種製造如申請專利範圍第 1 至 27 項中任一項之化合物之方法，係包括：

(a) 製造式 I 化合物，式中  $R_1$  為羥基且其餘代號如申請專利範圍第 1 項所述，係使如下通式化合物進行皂化作用



式中 A, B, Q,  $R_2$ ,  $R_2'$ , X, Y, Z 與 n 如申請專利範圍第 1 項所述，且  $R_{12}$  為  $C_{1-4}$ - 烷基，或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

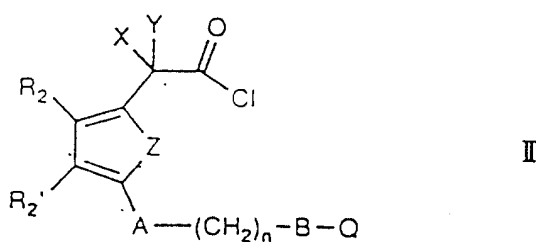
線

## 六、申請專利範圍

(b) 製造式 I 化合物，式中  $R_1$  為  $OR_3$ ，且其餘代號如申請專利範圍第 1 項所述，係以一種如下通式之醇

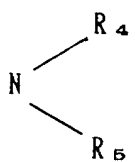


式中  $R_3$  如申請專利範圍第 1 項所述，  
處理一種如下通式化合物

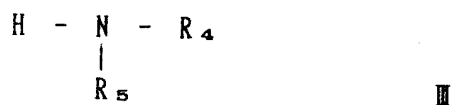


式中 A, B, Q,  $R_2$ ,  $R_2'$ , X, Y, Z 與 n 如申請專利範圍第 1 項所述，

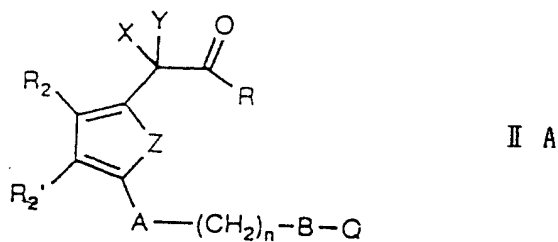
(c) 製造式 I 化合物，式中  $R_1$  為



$R_5$ ，且其餘代號如申請專利範圍第 1 項所述，係以一種如下通式之胺



式中  $R_4$  與  $R_5$  如申請專利範圍第 1 項所述定義，  
處理一種如下通式化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

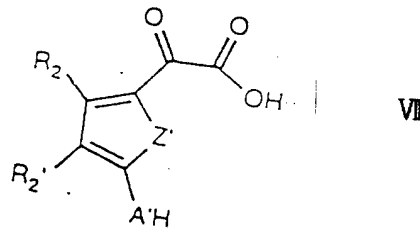
訂

線

六、申請專利範圍

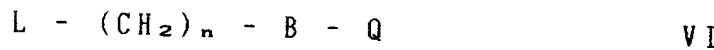
式中 A, B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', S, Y, Z 與 n 如申請專利範圍第 1 項所述，且 R 為氯或 C<sub>1-4</sub>- 烷氧基，

(d) 製造式 I 化合物，式中 R<sub>1</sub> 為羥基，A 為 -O- 或 -S-，X 與 Y 共同形成 O=，且 Z 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'-，且其餘代號如申請專利範圍第 1 項所述，係使一種如下通式化合物



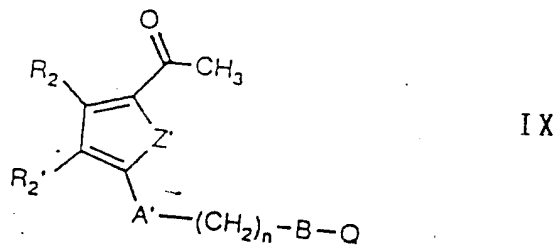
式中 R<sub>2</sub> 與 R<sub>2</sub>' 如申請專利範圍第 1 項所述，且 A' 為 -O- 或 -S-，且 Z' 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'-，

與一種如下通式化合物反應



式 B, Q 與 n 如申請專利範圍第 1 項所述，且 L 為一個脫離基，或

(e) 製造式 I 化合物，式中 R<sub>1</sub> 為羥基，A 為 -O-，或 -S-，X 與 Y 共同形成 O=，且 Z 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'，且其餘代號如申請專利範圍第 1 項所述，係使一種如下通式化合物進行氧化作用



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

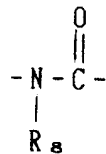
訂

線

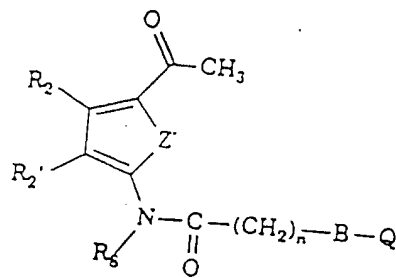
六、申請專利範圍

式中 B, Q, R<sub>2</sub>', R<sub>2</sub>', 與 n 如申請專利範圍第 1 項所述, 且 A' 與 Z' 如上述, 或

(f) 製造式 I 化合物, 式中 R<sub>1</sub> 為羥基, A 為

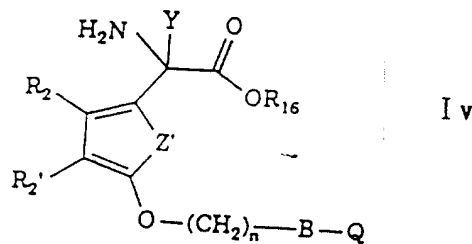


, X 與 Y 共同形成 O=, Z 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'-, 且其餘代號如上述, 係使一種如申請專利範圍第 1 項所述, 係使一種如下通式化合物進行氧化作用



式中 B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>a</sub>, 與 n 如申請專利範圍第 1 項所述, 且 Z' 如上述, 或

(g) 製造式 I 化合物, 式中為 R<sub>1</sub> 羥基, A 為 -O-, X 為胺基, 且 Z 為 -CR<sub>2</sub>=CR<sub>2</sub>'-, 且其餘代號如申請專利範圍第 1 項所述, 係裂解如下通式化合物上之胺基酸 O-保護基團



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

式中 B, Q, R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', Y 與 n 如申請專利範圍第 1 項所述，且 R<sub>1a</sub> 為胺基酸 O-保護基團，

且若需要時，

(b) 使所得化合物轉化成一種製藥上可接受之鹽類。

29. 一種供控制或預防缺血組織受損及心肌梗塞期間或之後發生之心律不整之藥學組合物，係包含如申請專利範圍第 1 至 27 項中任一項之一種化合物及一種醫療上呈惰性之賦形劑。

30. 根據申請專利範圍第 1 至 27 項中任一項之化合物，係以申請專利範圍第 28 項之製法或利用其一種顯然之化學同等物製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線