

219359

申請日期	79. 8. 28.
案 號	79107209
類 別	C07D 215/04, 311/58, 335/06, 401/06

(以上各欄由本局填註)

公 告 A4  
C4

發明 專利 說明 書  
新 型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

發明 專利 說明 書 新 型		
一、發明 名稱	中 文	製備具經雙取代之乙炔部份及類似視黃酸一之 生物活性化合物之方法及中間物
	英 文	PROCESS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING COMPOUNDS HAVING A DISUBSTITUTED ACETYLENE MOIETY AND RETINOIC ACID-LIKE BIOLOGICAL ACTIVITY
二、發明 人	姓 名	羅山塔·艾·斯·桑德拉雷特納 ROSHANTHA A. S. CHANDRARATNA
	籍 貫 (國籍)	斯里蘭卡
	住、居所	美國加州歐特羅市艾斯物路23015號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商歐樂根公司 ALLERGAN, INC.
	籍 貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國加州歐文鎮杜邦道2525號
	代表人 姓 名	詹姆士·卡納吉 JAMES KANAGY

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

## 1. 發明領域

本發明指出具類似視黃酸生物活性之化合物之製法。更明確言之，本發明指出能合成具類似視黃酸活性之經雙取代之乙炔化合物之方法及中間物。

## 2. 相關技術

歐洲專利申請案 176034A (1986年4月2日公布) 揭示具乙炔基苯甲酸基之四氫萘化合物。美國專利案第 4,739,098 號揭示若干化合物，其中視黃酸之含酸部分之三個烯烴單元以乙炔基苯基官能基取代。此等化合物具類似視黃酸生物活性。

美國專利案第 4,810,804 號 (1989年3月7日發布)，係由本申請案之相同發明人提出申請並讓與同一受讓人，揭示該等經雙取代乙炔化合物，其中該乙炔(ethyne)基之一個取代基為經取代苯基，且第二個取代基為經取代或未經取代色滿基，硫色滿基或四氫喹啉基。美國專利案第 4,810,804 號所揭示及申請之化合物具類似視黃酸生物活性。

本發明人之若干同申請中之專利申請案(該等專利申請案亦讓與本專利申請案之受讓人)，指出更多類型之經雙取代乙炔化合物，其中該乙炔(ethyne)部分之一取代基為經取代苯基或經取代雜芳基，而另一取代基為經取代或未經取代色滿基，硫色滿基或四氫喹啉基。上述同申請中之專利申請案中所敘述及申請之經雙取代乙炔化合物具有顯著之類似視黃酸活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(2)

技藝界已普遍認知類似視黃酸活性關聯有用之生物活性。更明確言之，具類似視黃酸活性之化合物可用作細胞增殖之調節劑，且特別可用作藥劑以治療皮膚如痤瘡、毛囊角化病(Darier's disease)、牛皮癬、魚鱗癬、溼疹、異位性皮膚炎及上皮癌，治療關節炎疾病及其他免疫性疾病(例如紅斑性狼瘡)，促進傷口癒合，治療乾眼症及逆轉太陽對皮膚之傷害作用。

關於本發明之合成法，其中涉及本發明化合物中乙炔官能之形成，或已具乙炔官能之本發明化合物與經鹵素取代之苯基或雜芳基之偶合，下列文章包含背景資訊：“藉炔基鋅試劑與芳基鹵化物之鈀催化反應合成終端及內部芳基炔之一般方法(A General Synthesis of Terminal and Internal Arylalkynes by the Palladium-Catalyzed Reaction of Alkynylzinc Reagents with Aryl Halides)”，安東尼歐金(Anthony O. King)及艾基納基西(Ei-ichi Negishi)，*J. Org. Chem.*, 43 1978 P 358；“甲基酮轉化成端基乙炔及類萜來源之(E)-三取代烯烴(Conversion of Methyl Ketones into Terminal Acetylenes and (E)-Trisubstituted Olefins of Terpenoid Origin)”，艾基，安東尼歐金，及威廉克里曼(William L. Klima)，*J. Org. Chem.* 45 1980 P. 2526；及“乙炔芳烯及二乙炔芳烯之簡易合成法(A Convenient Synthesis of Ethynylarenes and Diethynylarenes)”，S.塔高哈基(Takahashi)，Y. 苦洛

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

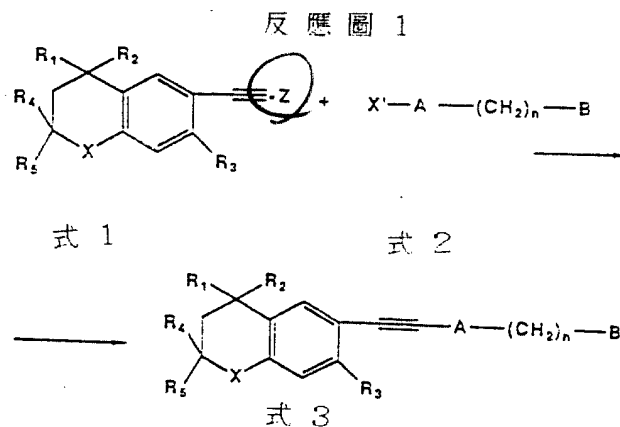
## 五、發明說明(3)

雅馬 (Karoyama), K. 索諾加西瓦 (Sonogashira), N. 哈基哈拉 (Hagihara), 合成法 (Synthesis) 1980 P 627-630。

## 發明摘要

本發明指出製備其取代基之一為經取代或未經取代之色滿基，硫色滿基或四氫喹啉基之具生物活性且有用之經雙取代乙炔化合物之新穎方法。另一方面，本發明涵蓋上述生物活性雙取代乙炔製程中使用之中間化合物。

更明確言之，根據本發明，式 1 之 6-硫色滿基 - 乙炔，6-色滿基 - 乙炔及 6-四氫喹啉基 - 乙炔化合物，或其適當金屬鹽，與式 2 經適當鹵素取代之苯基或雜芳基化合物反應而得式 3 化合物。式 3 化合物或具有效之類似視黃酸活性或易藉慣用之有機合成步驟（如酯化，脫酯化，同系化，氧化，還原，醯胺形成等）轉化成具類似視黃酸活性之化合物。（式 1，2 及 3 併入反應圖 1 中）。



式 1，2 及 3 中， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$ ， $R_4$  及  $R_5$  為氫或低碳烷基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(4)

(含 1-6 個碳) 其中  $R_1, R_2, R_3, R_4$  及  $R_5$  彼此可同可異,  $X$  為  $S, O$  或  $NR'$  其中  $R'$  為氫或低碳烷基,  $Z$  表氫或能與該分子之乙炔部分形成鹽之金屬離子,  $X'$  為脫離基如鹵基,  $A$  為苯基或雜芳基如吡啶基, 噻吩基, 咪喃基, 噻吩基, 嘧啶基, 吡啶基, 噻唑基或嘔唑基,  $n$  為 0 至 5 間之整數, 且  $B$  為  $H, -COOH$  或其製藥上合格鹽、酯或醯胺,  $-CH_2OH$  或醚或酯衍生物, 或  $-CHO$  或縮醛衍生物, 或  $-COR_1$  或縮酮衍生物, 其中  $R_1$  為含 1 至 5 個碳原子之烷基, 環烷基或烯基。

反應圖 1 所示反應, 亦即式 1 化合物與式 2 化合物間之偶合, 係根據本發明於 碘化亞銅存在下 及更進一步當  $Z$  為氫時於  $Pd(PQ_3)_2Cl_2$  ( $Q$  為苯基) 或類似複合物存在下, 及  $Z$  為金屬離子如  $ZnCl^+$  時於  $Pd(PQ_3)_4$  ( $Q$  為苯基) 或類似複合物存在下進行。

式 1 所列化合物包含本發明另一特色。此等化合物可用作中間物以合成具生物活性且有用之類似視黃酸之式 3 化合物。

當較佳之式 1 化合物與式 2 化合物反應時, 所得之式 3 化合物中  $X, R_1, R_2, R_3, R_4$  及  $R_5$  取代基之定義均同化合物 1 至 9。

根據本發明, 式 1 化合物與式 2 化合物偶合之反應條件, 以及合成式 1 化合物之方法, 均於“特殊具體實施例”及“實例”之後之詳細說明中解釋。

## 一般具實施例

(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)

定義

此處所用之“酯”一語係指並包括屬於有機化學上正統使用之該術語定義範圍內之任一化合物。若B(式1及2中)為 $-COOH$ ，則此術語包括以醇處理此官能所衍生之產物。若該酯係由B為 $-CH_2OH$ 之化合物所衍生，則此術語包括式 $-CH_2OOCR$ 化合物，其中R為任一經取代或未經取代脂族，芳族或脂族—芳族基。

較佳酯係衍生自含十個或更少碳原子之飽和脂族醇或酸或含5至10個碳原子之環狀或飽和脂族環狀醇及酸。特別適當之脂族酯係衍生自低碳烷基酸或醇。此處，及曾經使用之處，低碳烷基意指含1-6個碳原子。亦屬較佳者為苯基或低碳烷基苯基酯。

醯胺之意義亦符合正統之有機化學用語。本例中，包括未經取代之醯胺及全部脂族和芳族之一及二取代醯胺。較佳醯胺係由含十或更少碳原子之飽和脂族基或含5至10個碳原子之環狀或飽和脂族—環狀基所衍生之一及二取代醯胺。特別適當之醯胺係衍生自低碳烷基胺者。自苯基或低碳烷基苯基胺衍生之一及二取代醯胺亦佳。未經取代之醯胺亦佳。

縮醛及縮酮包括式 $-CK$ 基團，其中K為 $(-OR)_2$ 。此處，R為低碳烷基。又，K可為 $-OR_2O-$ ，其中 $R_1$ 為含2-5個碳原子之低碳烷基，直鏈或支鏈。

根據本發明所製之任一化合物，只要具有能形成鹽之官能基，例如酸或胺官能，則可製得製藥上合格鹽。製藥上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

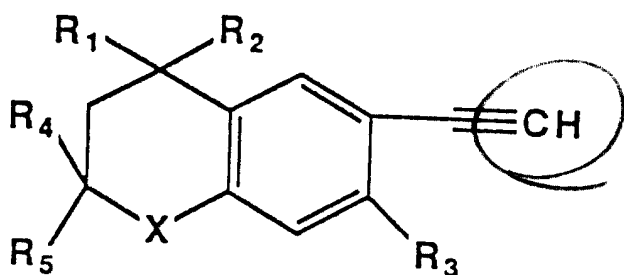
線

## 五、發明說明(6)

合格鹽可為任一鹽類，只要能保留母化合物之活性且對其所施用之受體及其施用之情況無有害或不當作用即可。

該種鹽可衍生自任一有機或無機酸或鹼。該鹽可為一或多價離子。就酸官能而言，特別有利者為無機離子、鈉、鉀、鈣、及鎂。有機胺鹽可以胺製得，特別是銨鹽如一-，二-及三烷基胺或乙醇胺。亦可與咖啡因、胺基丁三醇及類似分子形成鹽類。若其中有氮且其鹼性足以形成酸加鹽，則可與任一無機或有機酸或烷化劑如甲基碘形成鹽。較佳鹽類似與無機酸如鹽酸、硫酸或磷酸形成者。許多簡單有機酸如一-，或二-或三-酸亦可用之。

較宜用在本發明合成法中以導入經取代色滿基，經取代硫色滿基，及經取代四氫喹啉基部分做為該生物活性化合物之乙炔部分之取代基之一之化合物，及根據本發明因此為較佳中間物者，均示於化式4。



化式 4

此等較佳化合物及中間物為：

化合物 1 X=S; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(7)

化合物 2  $X=S$ ;  $R_1=R_2=R_3=CH_3$   $R_4=R_5=H$

化合物 3  $X=S$   $R_1=R_2=R_4=R_5=CH_3$   $R_3=H$

化合物 4  $X=O$   $R_1=R_2=CH_3$   $R_3=R_4=R_5=H$

化合物 5  $X=O$   $R_1=R_2=R_4=R_5=CH_3$   $R_3=H$

化合物 6  $X=NH$   $R_1=R_2=CH_3$   $R_3=R_4=R_5=H$

化合物 7  $X=NH$   $R_1=R_2=R_4=R_5=CH_3$   $R_3=H$

化合物 8  $X=S$   $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=CH_3$

化合物 9  $X=O$   $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=CH_3$

4,4-二甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物 1)

4,4,7-三甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物 2)

2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物 3)

4,4-二甲基-6-乙炔基色滿(化合物 4)

2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基色滿(化合物 5)

4,4-二甲基-6-乙炔基-1,2,3,4-四氫喹啉(化合物 6)

2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基-1,2,3,4-四氫喹啉(化合物 7)

2,2,4,4,7-五甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物 8)

2,2,4,4,7-五甲基-6-乙炔基色滿(化合物 9)

較佳化合物之金屬(鋅為佳)鹽,亦較宜做為本發明法之中間物。

一般而言,式 1 化合物,或其金屬(如鋅)鹽(最好為式 4 化合物(或其鹽)),與式 2 化合物反應而得式 3 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明( 8)

若較佳之式 4 化合物與式 2 化合物反應，則所得之式 3 化合物中 X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 或 R<sub>5</sub> 取代基定義均同化合物 1 至 9。

根據本發明，式 1 化合物與式 2 化合物偶合之反應條件，以及式 1 化合物合成方法，均於“特殊具體實施例”及“實例”之後之詳細說明中解釋。

至於根據本發明法（製程中利用本發明之中間物）製得之式 3 化合物之生物活性，則說明如下。

此等化合物之類似視黃酸活性係藉正統之視黃酸活性測定法確認，其中涉及視黃酸對鳥胺酸脫羧酶之作用。視黃酸與減少細胞增殖之相互關係，最早由非馬 (Verma) 及布維 (Boutwell), 癌症研究 (Cancer Research), 1977, 37, 2196-2201 進行研究。該文獻揭示在多胺合成前鳥胺酸脫羧酯 (ODC) 活性會增加。別處亦已確知多胺合成增加可能與細胞增殖互相關連或有關。故，若能抑制 ODC 活性，則可調整細胞過度增殖。ODC 活性增加之全部原因仍屬未知，唯已知 12-鄰-十四醯基大戟二萜醇-13-乙酸酯 (TPA) 能誘發 ODC 活性。視黃酸則抑制由此 TPA 誘發之 ODC 活性。本發明化合物亦能抑制 TPA 誘發 ODC，藉基本上遵循 癌症研究, 35, 1662-1670, 1975 所列方法分析說明之。

利用類似視黃酸活性之實例說明可知，在基本上根據非馬及布維（同上）之方法進行之分析中，根據本發明方法製得之下列化合物實例（化合物 10, 11 及 12），按下列濃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(9)

度 (IC<sub>50</sub>) 能抑制 80% TPA 誘發之 ODC 活性：

化合物	IC <sub>50</sub> 濃度 (nmoles)
10	0.69
11	0.13

化合物 10, 11 及 12, 參考式 3, 其特徵如下：

化合物 10 X=S R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>

R<sub>3</sub>=H, A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-B=6-菸鹼酸乙酯

化合物 11 X=O R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>

R<sub>3</sub>=H, A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-B=6-菸鹼酸乙酯

化合物 12 X=O R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>

A-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-B=6-菸鹼酸乙酯。

鑑於彼等之類似視黃酸活性，式 3 化合物可全身性或局部性投藥以治療各種症狀，即如本專利申請案之前言部分所述。若要詳細說明其投藥方式，以式 3 化合物治療哺乳類（包括人類）之各種藥用配方及劑量，則參考美國專利案第 4,810,804 號，其專利說明書併入本文以茲參考。

#### 特殊具體實施例

本發明化合物，定義為式 1，及用作本發明製程中關鍵中間物以製得式 3 化合物者，可由數種不同之合成化學途徑製造。為說明本發明，此處概述一系列步驟，且經証實在實際上及精視上遵循該合成法時，可得式 1 及 3 化合物，合成化學家極易了解此處所列之條件係特殊具體實施例，其可普及式 1 及 3 所代表之任一種化合物。此外，合成化學家亦極易了解本文所述之合成步驟可由技藝界熟練

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

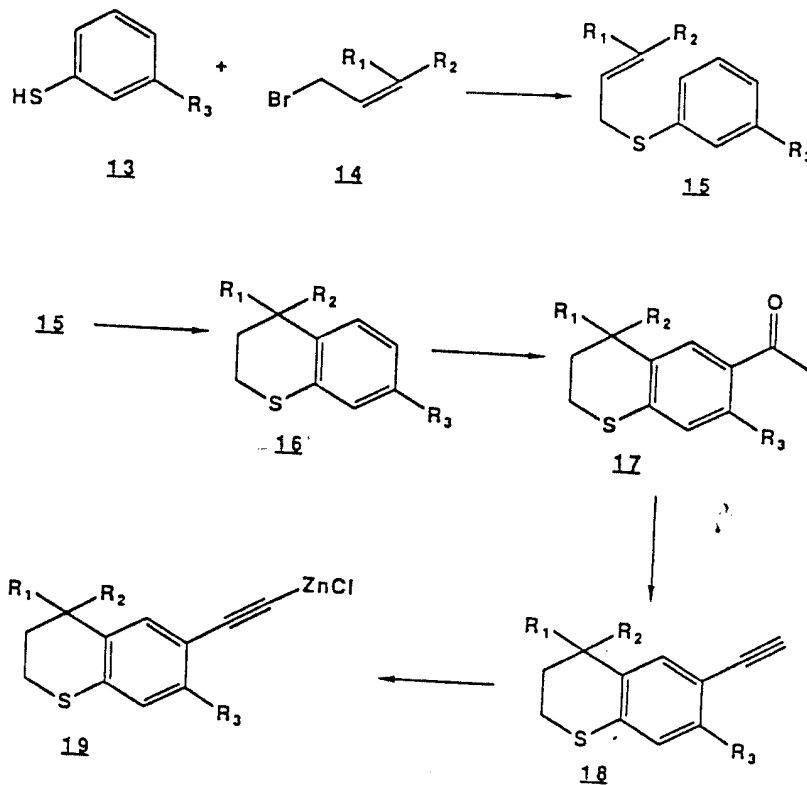
線

## 五、發明說明(10)

者加以變化或調整，而不偏離本發明之範疇及精神。再者，須知在下文特定式 1 化合物實例中所用之若干步驟及方法本屬新穎且具創意。該等新穎步驟詳述於此俾一般技工能重複該等步驟。

關於式 1 化合物，反應圖 2 說明其中一合成實例，式中  $X=S$  且  $R_4$  及  $R_5$  均為氫。

反應圖 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(11)

故，針對反應圖 2 言，硫酚 13，其 3 位置可以  $R_3$  取代基（定義如上為氫或低碳烷基）取代，宜於強鹼條件如 NaOH 下極性溶劑（丙酮，室溫）中，以化合物 14 烷化，該化合物 14 或為 1-溴-3-甲基-2-丁烯（ $R_1$  及  $R_2$  為甲基，購自艾氏 (Aldrich)）或其衍生物（其中  $R_1$  或  $R_2$  或二者為甲基以外之低碳烷基）。所得之烷化硫酚（硫化物，化合物 15）隨後於夫里得·夸夫特 (Fridel Crafts) 或類似條件下閉環：通常係於惰性溶劑如苯或甲苯中，五氧化二磷及磷酸存在下回流。根據反應圖 2 製得之硫色滿 16，其第 2 位置無取代基，且根據此反應圖最好  $R_1$  及  $R_2$  為甲基且  $R_3$  為氫。

化合物 16 於夫里得·夸夫特條件或類似條件下乙醯化（最好為乙醯氯 ( $AlCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 回流)），將 6-乙醯基-硫色滿 17。化合物 17 之乙醯基官能，利用二異丙基醯胺鋰或類似鹼，於低溫下轉化成乙炔基官能。化合物 17 所衍生之中間物（推測為對應烯醇之鋰鹽，未於反應圖 2 示出），以二乙基氯磷酸酯（或類似物）處理酯化，並再於低溫（e.g.  $-78^\circ C$ ）下與二異丙基醯胺鋰反應，而形成參鍵（推測係藉脫去反應）並產生 6-乙炔基硫色滿衍生物（化合物 18）。

值此之際請注意，本發明無意受限於上述及其他反應機構理論。可適用之反應機構理論之簡要說明係為進一步賦予及促進技藝界熟練者之技術，俾改良及調整合成條件以配合各特殊中間物而製造本發明各種化合物，並未偏離本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

發明範疇及精神。

該6-乙炔基一硫色滿可直接用於反應圖1所示之偶合反應，或在偶合步驟前先轉化成金屬(鋅)鹽(化合物19)。

一般而言，該氯化鋅鹽(化合物19)須在無水及無氧條件下製備。無水、醚類溶劑如二烷基醚或環狀醚如呋喃或吡喃，特別是四氫呋喃，可用作溶劑。化合物18之溶液首先於惰性氛圍(氬或氮)中製備，接著加入正丁基鋰(過量約10%莫耳濃度)。此反應於-10度至+10度C間之低溫下，最好約0度C，開始。反應混合物短時間攪拌(30分鐘至2小時)，接著以過量約10%莫耳濃度之熔氯化鋅(溶於反應溶劑中)處理之。此混合物於約起始溫度下再攪拌1-3小時，接著溫度升至約周圍溫度歷10-40分鐘。

前文針對化合物19代表之 $ZnCl$ 鹽製法之一般說明，亦適用於對應式1之所有 $ZnCl$ 鹽之製備，其修正方法對技藝界熟練者均屬顯而易見。

反應圖3顯示另一種製備式1化合物之方法，其中 $X=S$ 且 $R_4$ 及 $R_5$ 為氫。反應圖3所示之合成順序宜(但非必然)用於 $R_3$ 非氫時。對照下，反應圖2所示之反應宜(但非必然)用於 $R_3$ 為氫時。

故，就反應圖3言，4-溴硫酚(化合物20)(其第3位置宜經烷基取代)以化合物14烷化。所得之4-溴苯基硫化物21於類似反應圖2所述化合物15閉環之條件下閉環。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

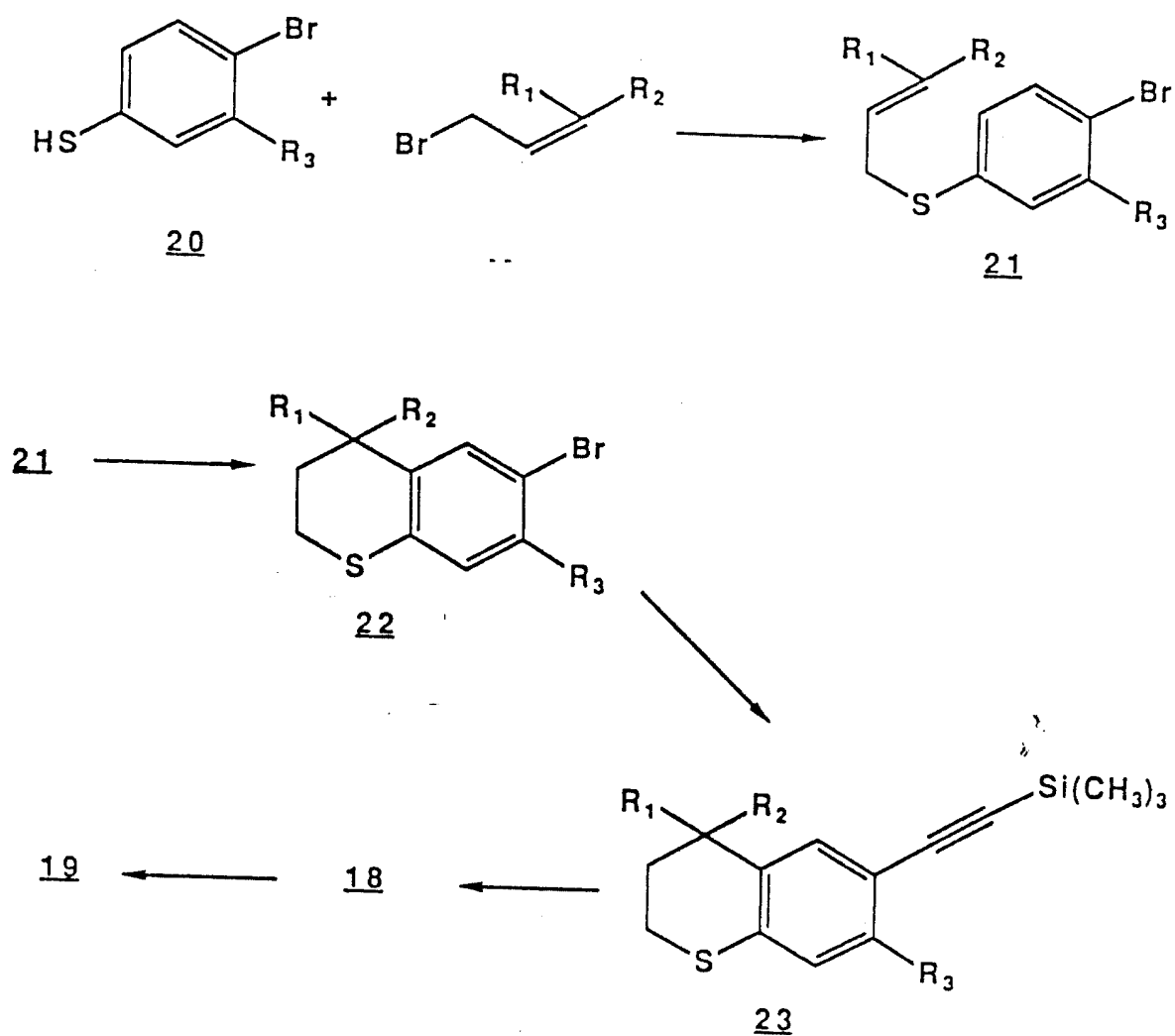
裝

訂

線

五、發明說明(13)

反應圖 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(14)

為將乙炔部分導入分子內，該經取代之6-溴硫色滿22與三甲基矽烷基乙炔，於碘化亞銅及適當觸媒（通常具化式 $\text{Pd}(\text{PQ}_3)_2\text{Cl}_2$ （Q為苯基））存在下反應。該反應通常於氯化雙（三苯基膦）鉀（II）觸媒，酸接受劑（如三乙胺）存在下，惰性氣體（氬）氛圍中，於密封管中加熱進行之。所得之6-三甲基矽烷基乙炔基硫色滿示於反應圖3之化合物23。

反應圖3進一步顯示，下一合成步驟自6-三甲基矽烷基乙炔基-硫色滿23移除三甲基矽烷基部分，得該環經取代之6-乙炔基-硫色滿衍生物（化合物18）。後一反應係於鹼性條件下，最好於惰性氣體氛圍中進行。

該6-乙炔基-硫色滿18可直接用於反應圖1所列之偶合反應中，或如前所述於偶合前先轉化成對應之 $\text{ZnCl}$ 鹽。

反應圖4顯示對應於式1之化合物之製法，其中 $X=\text{S}$ 且 $R_4$ 及 $R_5$ 基團中至少有一為低碳烷基，較佳者 $R_4$ 及 $R_5$ 均為低碳烷基，而更佳者為 $R_4$ 及 $R_5$ 彼此相同。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

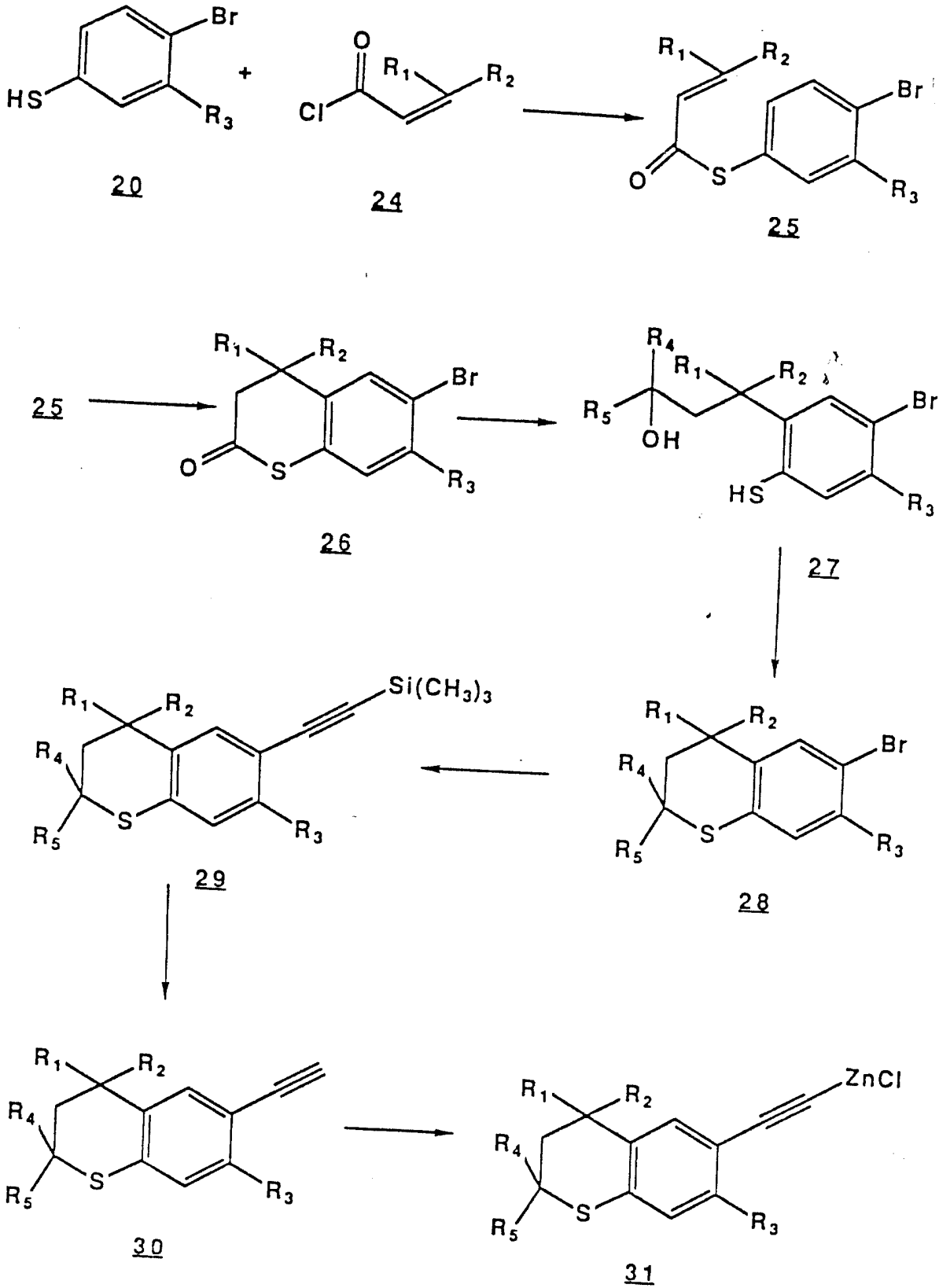
裝

訂

線

五、發明說明(15)

反應圖 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(16)

故，針對反應圖4言，2-取代（最好為2,2二取代）6-乙炔基硫色滿可如下製備。4-溴-硫-酚（化合物20）以醯化試劑如自適當經取代丙烯酸所衍生之氯化醯（化合物24）醯化。醯化反應於惰性溶劑（如四氫呋喃）中、強鹼（例如氫化鈉）存在下進行。所得之硫酯（化合物25）含有丙烯酸部分之烯烴鍵，於夫里得·夸夫特型觸媒（如氯化鋁）存在下並於適當溶劑如二氯甲烷中攪拌而閉環。所得之2-氧-6-溴-硫色滿（化合物26）通常以結晶形式分離。

$R_4$ 及/或 $R_5$ 取代基（利用反應圖4之步驟時二者均不可為氫）宜彼此相同（例如二者均為甲基），係以帶有烷基取代基 $R_4$ 及 $R_5$ 之葛納(Grignard)試劑（如 $R_4$ 及 $R_5$ 為甲基時之溴化甲基鎂）處理2-氧-6-溴-硫色滿（化合物26）而導入。技藝界熟練者極易了解，端視葛納試劑與氧-硫色滿化合物（化合物26）之相對分子數比，且又端視反應條件而定，該反應之主要產物可為其中一或二個烷基係藉葛納反應導入之衍生物。當葛納試劑（如溴化甲基鎂）過量時，該硫色滿環打開並形成4-溴硫酚之三級醇衍生物（化合物27）。

具適當 $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$ ， $R_4$ 及 $R_5$ 取代基之硫酚衍生物（化合物27）係於酸性條件下加熱進行閉環，最好於水性酸中加熱化合物27。所得之6-溴硫色滿具適當之烷基（或氫）取代基， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$ ， $R_4$ 及 $R_5$ ，如反應圖4之化合物28所示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

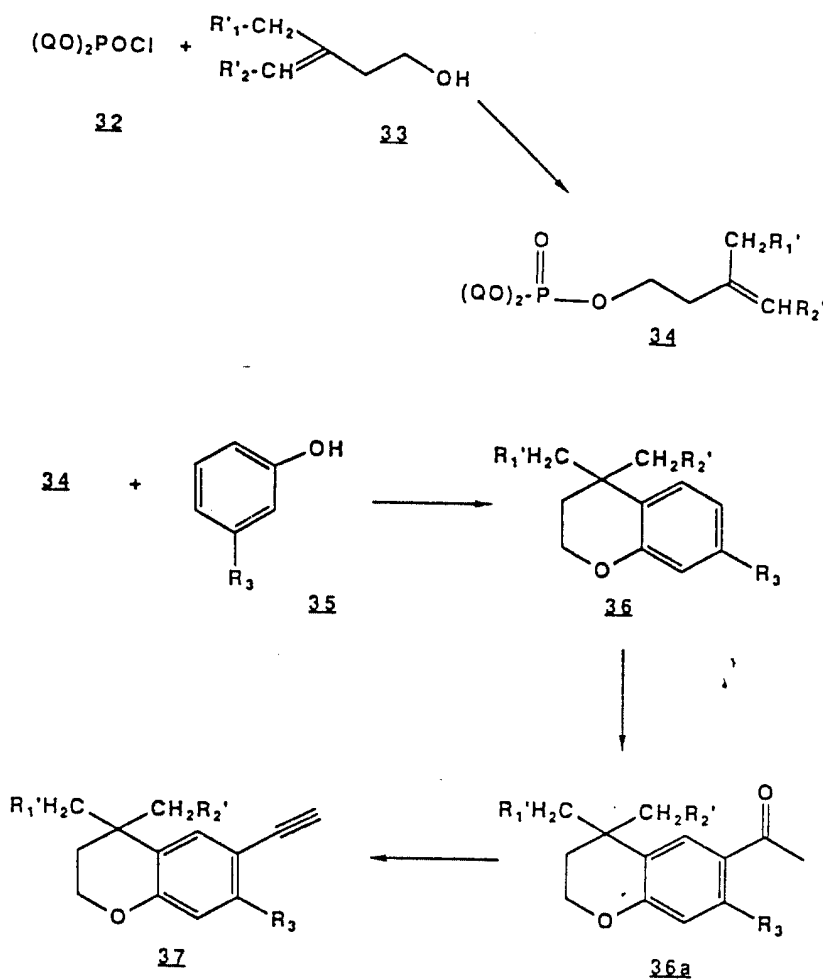
線

五、發明說明(17)

6-溴硫色滿 28 (其與 6-溴硫色滿 22 不同處僅在於化合物 28 之色滿環之第 2 位置有取代) 轉化成 6-(2-三甲基矽烷基)-乙炔基衍生物 29, 隨後再轉化 6-乙炔基衍生物 30, (且必要時再進一步轉化成 ZnCl 鹽 31), 該等反應步驟均類似反應圖 3 所述之對應步驟。

今再回到式 1 中 X=O 且 R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 為 H 之化合物 (亦即回到第 4, 且可能在第 7 位置有取代之色滿), 該等化合物可如反應圖 5 所示製備。

反應圖 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(18)

反應圖 5 中 Q 為苯基且  $R_1'$  及  $R_2'$  為氫或含 1 至 5 個碳之低碳烷基，且  $R_3$  如同上文有關式 1 者般定義。下文將就最佳情況（其中  $R_1'$  及  $R_2'$  均為氫），亦即就 4,4-二甲基-6-乙炔基色滿（化合物 4）之合成，說明反應順序。

關於反應圖 5，該磷酸酯（化合物 34）係由對應之氯磷酸二苯酯 32 與 3-甲基-3-丁烯-1-醇（化合物 33， $R_1'$  及  $R_2''$  均為 H，購自阿最希）製得，或藉技藝界已知方法製備。最好將醇 33 溶於純 10% 過量之吡啶或類似物中，於惰氣氛圍、冷卻至約 -10 度至 10 度 C 下，製備化合物 34。此溶液接著於惰性氛圍中，滴加至含氯磷酸二苯酯 32 於約等量反應溶劑之溶液中。所用之氯磷酸二苯酯 32 比醇 33 過量約 2-5% 莫耳濃度。氛圍可為氫、氮、或其他惰性氣體。該混合物加熱回流歷 1 至 5 小時（以約 3 為宜）而完成反應。產物藉習用方法回收。該磷酸二苯酯（化合物 34）接著與酚 35 反應而形成色滿（化合物 36）。例如，酚 35（或  $R_3$  取代之酚）加至已含氯化錫、氫氣中、已冷卻至 -10 度至 10 度 C 間之燒瓶中。此混合物於低溫下充分混合約 15 分鐘至 1 小時後，將磷酸酯 34 於低溫下加入。此二步驟均於惰性氛圍如氫或氮氣中進行。該磷酸酯 34 添加完成後，混合物於約周圍溫度下攪拌至多 24 小時。接著反應物以稀釋之鹼金屬鹼或類似物之水溶液淬熄。產物藉萃取及其他習用方法回收。

按反應圖 2 中所述有關類似之硫色滿化合物之反應步驟順序，將乙炔官能導入 4,4-二取代（及必要時 7-取代）色

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(19)

滿化合物 36。故，藉乙醯氯乙醯化，首先可得 6-乙醯化色滿（化合物 36a），隨後該乙醯基藉二異丙基醯胺鋰處理、氯磷酸二烷酯及二異丙基醯胺鋰之另一次處理而轉化成乙炔基。

化合物 4（或其類似物、其中  $R_3$  為低碳烷基及 / 或其中 2,2-取代基含 2-6 個碳），亦可先轉化成對應之  $ZnCl$  鹽（未示於反應圖 5）再與式 2 化合物偶合反應。

反應圖 6，概言之，係揭示式 1 中  $X=0$  且  $R_4$  及  $R_5$  二者均非氫之化合物之製法。易言之，反應圖 6 係揭示 2 取代，且最好為 2,2-二取代 6-乙炔基色滿之製法。

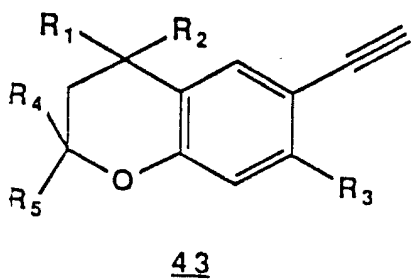
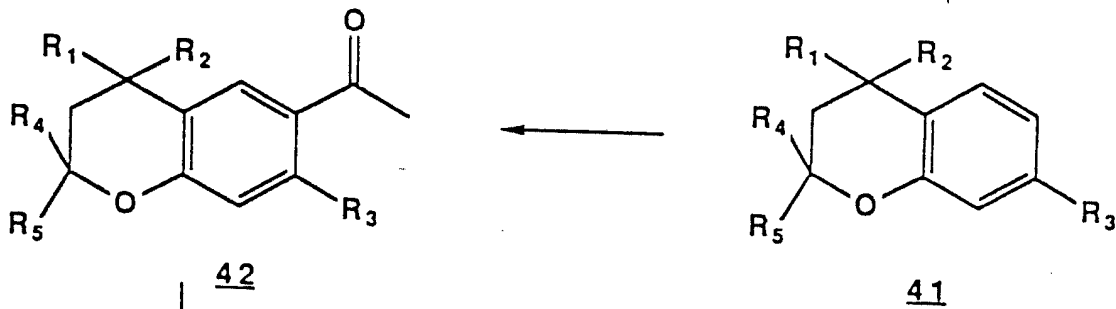
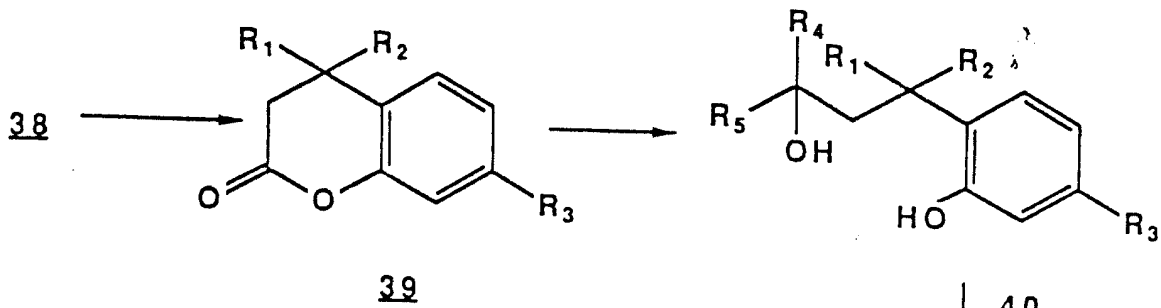
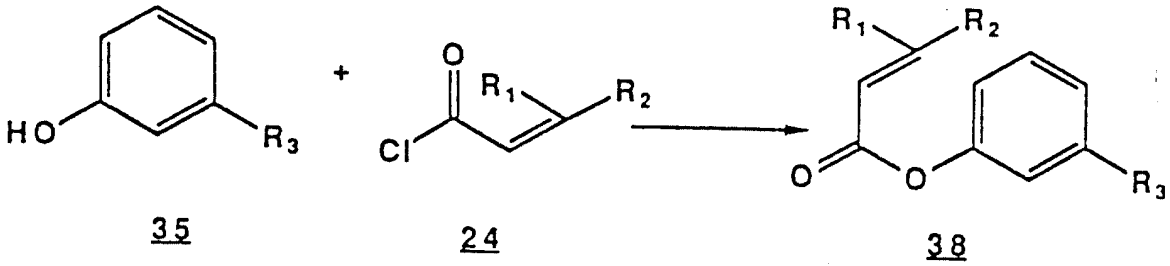
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(20)



(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)

故，根據反應圖 6，酚，或第 3(間) 位置以烷基取代基 ( $R_3$ ) 取代之酚 (化合物 35)，以醯化劑如自適當經取代丙烯酸所衍生之氯化醯 (化合物 24) 醯化。反應圖 6 中，恰如反應圖 4 中，目標化合物之  $R_1$  及  $R_2$  取代基係經此丙烯酸衍生物 24 導入。與氯化醯 24 之醯化反應最好於強鹼 (e.g. 氫化鈉) 存在下、惰性溶劑 (如四氫呋喃) 中進行。所得之經取代苯基 - 丙烯酸酯如反應圖 6 化合物 38 所示。

經取代苯基 - 丙烯酸酯 38 於夫里得·夸夫特型反應條件 ( $AlCl_3$  觸媒，惰性溶劑如二氫甲烷中) 下閉環，而得 2-氧色滿化合物 (化合物 39)，其第 4 位置帶有  $R_1$  及  $R_2$  取代基且第 6 位置有  $R_3$  取代基 (必要時)。恰如反應圖 4 中類似之 2-氧 - 硫色滿 26，反應圖 6 中之 2-氧 - 色滿 29 以葛納試劑處理導入  $R_4$  及  $R_5$  取代基。如同上文已指出，此反應圖中  $R_4$  及  $R_5$  二者不能為氫，且較佳具體實施例之  $R_4$  及  $R_5$  相同，例如二者均為甲基或乙基。當  $R_4$  及  $R_5$  為甲基時，葛納試劑宜為氯化甲基鎂 (溶於四氫呋喃，THF)。化合物 39 於適當溶劑，例如無水乙醚中溶液，加入此葛納試劑中。所得之酚含有三級醇側鏈 (亦即該分子之色滿環已經打開)，如反應圖 6 化合物 40 所示。

已具適當  $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$ ， $R_4$  及  $R_5$  取代基之化合物 40，於酸性條件下 (e.g. 於硫酸水液中加熱) 閉環而得色滿衍生物 (化合物 41)。請注意至目前為止，製備 2,2-二取代硫色滿 (反應圖 4) 及 2,2-二取代色滿衍生物 (反應圖 6) 均

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(22)

採順序類似或相同之合成步驟，唯一不同點為反應圖6之起始酚衍生物不含鹵素（如溴）取代基。

反應圖6進一步揭示，按照類似反應圖2所述將乙炔基官能導入4-取代硫色滿之步驟，依序將乙炔基導入2-取代（最好為2,2-二取代）色滿。6-乙炔基色滿43可直接與式2化合物進行偶合反應，或可依上述方法轉化成適當金屬鹽，最好為ZnCl。

式1中X為NR'（R'為H或低碳烷基）且R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>二者均為氫之化合物，可根據反應圖7製備。圖7之反應順序述於下文，主要重點為較佳具體實施例其中R'為氫，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>（式1中）二者均為甲基，且R<sub>3</sub>為氫。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

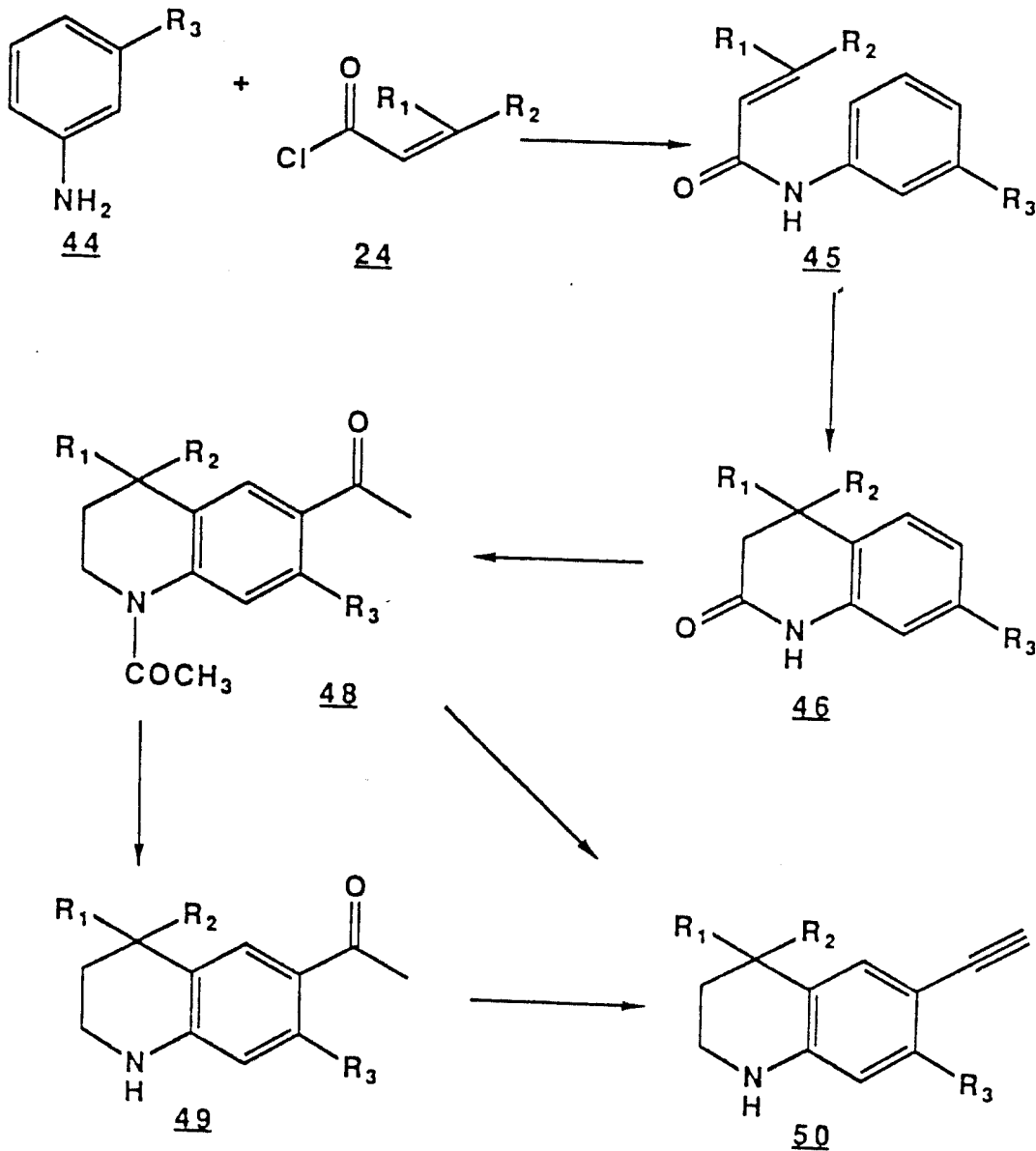
裝

訂

線

五、發明說明(23)

反應圖 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

經濟部中央標準局印製

## 五、發明說明(24)

故，根據反應圖7，該四氫喹啉部分（亦即其中X為氮），一部分係藉1985年9月1日公布之歐洲專利申請案第0130797號所述方面製得。首先，化合物24，氯化3-甲基巴豆醯（其中 $R_1$ 及 $R_2$ 均為甲基）與苯胺44反應而得醯胺45。此醯胺45接著無溶劑下利用氯化鋁環化而得化合物46。接著使用氯化鋁鋰或同類型之其他合格還原劑還原2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉46，最好於惰性溶劑如乙醚中進行。所得之胺47接著於極性溶劑如吡啶中利用乙醯氯乙醯化，隨後於氯化鋁存在下乙醯化而得化合物48。化合物48接著接受鹼水解而得二級胺49。

化合物49之6-乙醯基隨後依類似上文所述6-乙醯基色滿或6-乙醯基疏色滿之轉變方式轉化成乙炔基。該6-乙炔基1,2,3,4-四氫喹啉（化合物50）可直接或作成對應之 $ZnCl_2$ 鹽與式2化合物偶合。

此外，式1中 $X=NR'$ ， $R_4$ 及 $R_4$ 為H之化合物，亦可藉反應圖8（ $R_1$ 及 $R_2$ 宜為甲基）所列之合成順序製備。反應圖8將由技藝界之熟練者依照本專利說明書所揭示之類似反應自行詮釋（ $R_3$ 如上式1所定義）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

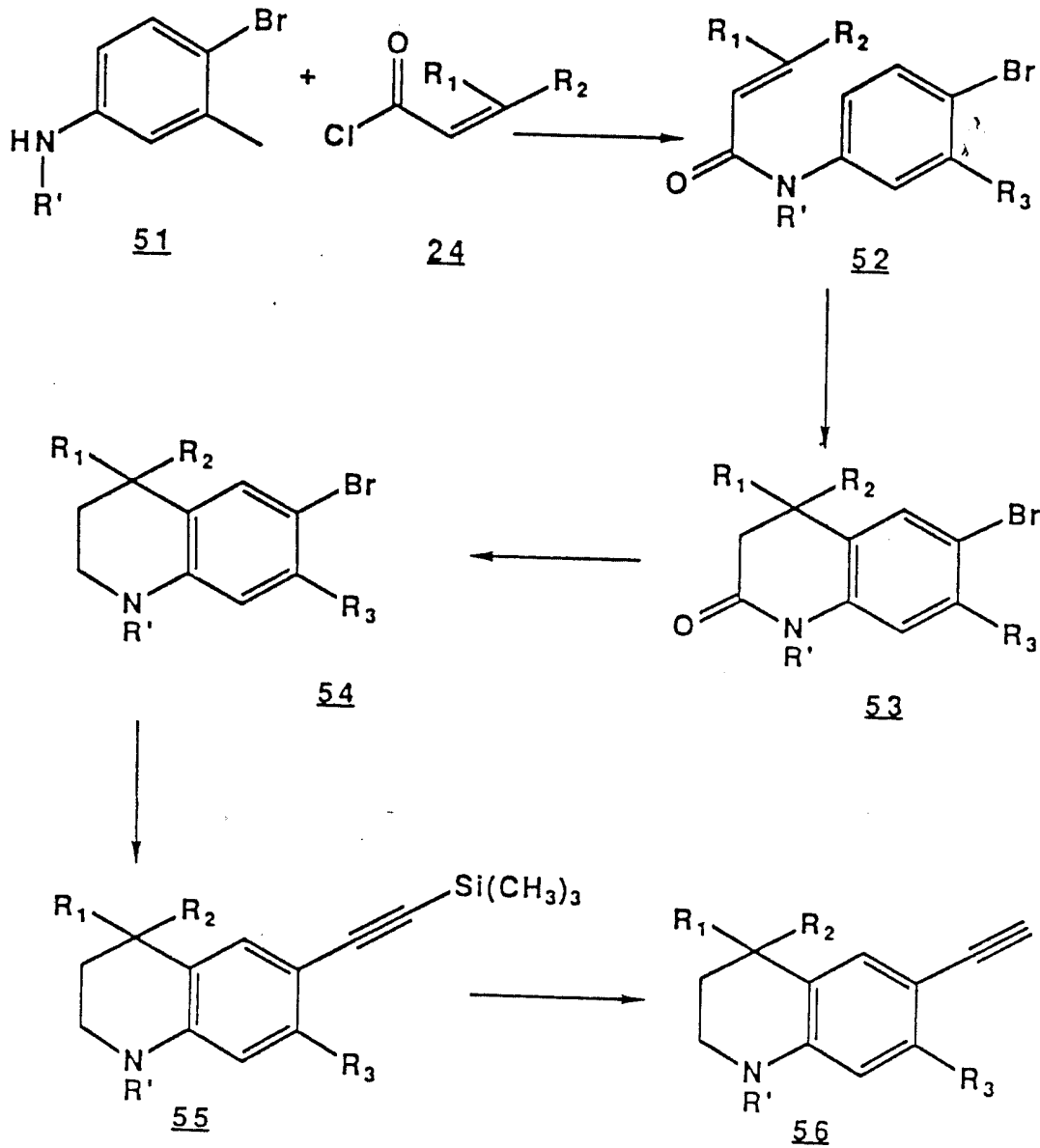
裝

訂

線

五、發明說明 ( 25 )

反應圖 8



(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)

式 2 化合物根據本發明與式 1 化合物偶合而得具生物活性之式 3 化合物。式 2 化合物本身並非新化合物，其可根據熟知方法或改良該等熟知方法（此屬合成有機化學家之實用技術範疇）而製得。

根據本發明之一較佳具體實施例，式 2 之基團 A 為苯基，X' 為鹵素，宜為溴或碘。根據式 2，乙基-4-碘苯甲酸酯為較佳之試劑實例，用於偶合式 1 化合物。A 為苯基之其他實例為：4-碘苯基乙酸乙酯，4-碘-苯基丙酸乙酯，4-碘-苯基丁酸乙酯，4-碘-苯基戊酸乙酯。根據式 2 之試劑，X' 及  $(CH_2)_n-B$  取代基分別位於苯基環上間及鄰位，亦可用於本發明方法。再者，式 2 中其特徵為 B 之基團可為適當經保護或未經保護之醇，醛，酮，醯胺，或其他官能如式 2 之基團 B 之定義所列者。根據式 2 之該等化合物並適宜與式 1 化合物偶合者，將可藉有機化學家之實用技藝依照本揭示製得。

若式 2 之基團 A 為雜芳基，則較佳試劑實例為：

- 6-氯菸鹼酸乙酯；
- 2-(2-氯-吡啶-5-基)乙酸乙酯；
- 5-(2-氯-吡啶-5-基)戊酸乙酯；
- 2-(2-碘咪喃-5-基)乙酸乙酯；
- 5-(2-碘咪喃-5-基)戊酸乙酯；
- 2-(2-碘噻噁-5-基)乙酸乙酯；
- 5-(2-碘噻噁-5-基)戊酸乙酯；
- 2-(3-氯噻吡-6-基)乙酸乙酯；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(27)

5-(3-氮噻吡啶-6-基)戊酸乙酯；及  
該等酯之對應之氮(或其他鹵基)取代之噻吡啶基或吡啶基類似物。此系列中式2化合物之B基團亦可為經保護或未經保護醇，醛，酮，醯胺或其他關於式2所列之基團。

下列亦屬本發明範疇：式1化合物與式2化合物偶合，隨後將所得之分子(特別是其衍生自式2試劑之部分)加以例行之合成轉變如阻斷及去阻斷，同系化，還原或氧化，酯形成，皂化等等，結果形成屬式3範疇之進一步類似物並具類似視黃酸生物活性。

關於本發明法之新穎偶合反應，說明如下。該偶合反應通常於碘化亞銅，適當之觸媒(通常具化式  $Pd(PQ_3)_2Cl_2$ )及酸接受劑(如三乙胺)存在下，於密封管、惰性氣體(氮)氛圍中加熱進行。

此外，式1化合物先轉化成鹽(宜ZnCl鹽)以便偶合。製備式1化合物之ZnCl鹽(其中將Z由H轉化成ZnCl)之示範性一般方法，述於上文有關化合物19處。

6-硫色滿基，6-色滿基及6-(1,2,3,4-四氫喹啉基)-乙炔化合物之ZnCl鹽與式2化合物之偶合，係於  $Pd(PQ_3)_4$  觸媒(Q為苯基)存在下進行。為更詳細說明此等反應條件，請參考下列說明各特殊化合物製法之詳細步驟。

特殊實例

苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物(化合物60)

含14.91g(135.324mmol)硫酚及5.5g(137.5mmol)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(28)

NaOH於100ml 丙酮中之混合物，加熱回流2.5小時，接著以含20g(134.19mmol) 1-溴-3-甲基-2-丁烯於20ml丙酮中之溶液逐滴處理。此溶液回流40小時，接著於室溫下攪拌24小時。接著真空去除溶劑，且殘留物溶入水中並以3×50ml乙醚萃取。將乙醚萃液合併並以3×30ml 5% NaOH溶液，接著為水，飽和NaCl液清洗，並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)之。接著真空去除溶劑，且殘留物再藉庫皆羅(Kugelrohr)蒸餾(80度C, 0.75mm)純化，得標題化合物，為淡黃色油體。PMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.57(3H, s), 1.69(3H, s), 3.52(2H, d, J-7.7 Hz), 5.29(1H, t, J-7.7 Hz), 7.14(1H, t, J-7.0 Hz), 7.24(2H, t, J-7.0 Hz), 7.32(2H, d, J-7.0 Hz)。

以同樣方式進行，但適當之3-烷基硫酚取代硫酚，可製備下列化合物：

- 3-甲基苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物；
- 3-乙基苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物；
- 3-丙基苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物；
- 3-丁基苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物；
- 3-戊基苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物；及
- 3-己基苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物；

4,4-二甲基硫色滿(化合物61)

含15.48g(86.824mmol)苯基-3-甲基丁-2-烯基硫化物(化合物60)於160ml 苯之溶液中，依序加入12.6g(88.767mmol)五氧化二磷及11ml 85% 磷酸。此溶液於氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 29 )

氣中回流並劇烈攪拌 20 小時，接著冷卻至室溫。上清之有機層傾出，且漿狀殘留物以  $4 \times 50\text{ml}$  乙醚萃取。將有機部分合併，以水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  及飽和  $\text{NaCl}$  溶液清洗，接著乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。真空去除溶劑且殘留物藉庫皆羅蒸餾 (80 度 C, 0.5mm) 而得標題化合物，為淡黃色油體。PMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (6H, s), 1.90-1.95 (2H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m)。

此法可用於製造 7-位置烷基類似物，以下列化合物為例：

4,4,7-三甲基硫色滿 (化合物 2)

4,4-二甲基-7-乙基硫色滿；

4,4-二甲基-7-丙基硫色滿；

4,4-二甲基-7-丁基硫色滿；及

4,4-二甲基-7-己基硫色滿。

4,4-二甲基-6-乙醯基硫色滿 (化合物 62)

含 14.3g (80.21mmol) 4,4-二甲基硫色滿 (化合物 61) 及 6.76g (86.12mmol) 乙醯氯於 65ml 苯之溶液，於冰浴中冷卻並以 26.712g (102.5mmol) 氯化錫逐滴處理。混合物於室溫下攪拌 12 小時，接著以 65ml 水及 33ml 濃鹽酸處理並加熱回流 0.5 小時。冷卻至室溫後，有機層分離，水層以  $5 \times 50\text{ml}$  苯萃取。回收之有機部分合併，並以 5% 碳酸鈉、水、飽和  $\text{NaCl}$  清洗，接著乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )。真空去除溶劑且殘留物藉急驟層析法 (矽氧；5% 乙酸乙酯於己烷中) 及隨後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(30)

之庫皆羅蒸餾(150度C, 0.7mm)純化, 得標題化合物, 為淡黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): & 1.35(6H, s), 1.92-1.98(2H, m) 2.54(3H, s), 3.02-3.08(2H, m), 7.13(1H, d, J-8.6 Hz), 7.58(1H, dd, J-8.6 Hz, 2 Hz), 7.99(1H, d, J-2Hz)。

可藉製備化合物61之特定方法製造之全部化合物均可採用此法乙醯化。

## 4,4-二甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物1)

含1.441g (14.2405mmol)二異丙基胺於30ml無水四氫呋喃中之溶液, 於氫氣、-78度C下, 逐滴加入9ml含1.6M (14.4mmol)正丁基鋰之己烷液。此液於-78度C攪拌1小時後, 以含2.95g (13.389mmol) 4,4-二甲基-6-乙炔基-硫色滿(化合物62)於5ml無水四氫呋喃之溶液逐滴處理。-78度C下再攪拌一小時後, 該液以2.507g (14.53 mmol) 氯磷酸二乙酯處理, 並達室溫, 於此攪拌3.75小時。此液接著利用雙頭針管轉移至含二異丙基醯胺鋰〔利用2.882g (28.481mmol)二異丙基胺及18ml含1.6M (28.8mmol)正丁基鋰之己烷液製備〕於60ml無水四氫呋喃之溶液(-78度C)中。移去冷卻浴, 該液於室溫攪拌15小時, 接著以水淬熄並以3N鹽酸酸化至pH 1。該混合物以5×50ml戊烷萃取, 且合併之有機部分以3N鹽酸、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl清洗, 接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑, 殘留物藉庫皆羅蒸餾(100度C, 0.7mm)純化而得標題化合物, 為淡黃色固體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): & 1.34

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(31)

(6H, s), 1.94-1.99(2H, m), 3.04-3.08(3H, m),  
7.06(1H, d, J-8.4 Hz), 7.17(1H, dd, J-8.4 Hz, 2.1  
Hz), 7.51(1H, d, J-2.1 Hz)。

同樣地，類似化合物62製法所製備之全部化合物之醯基  
均可轉化成乙炔官能。

4,4-二甲基-6-乙炔基硫色滿ZnCl (化合物63) 及  
4-(4,4-二甲基硫色滿-6-基-乙炔基) 苯甲酸乙酯 (化  
合物64)

本法所用之反應瓶於真空火焰乾燥，且全部作業均在無  
氧之氫或氮氣氛圍中進行。含533.9mg(2.6389mmol)  
4,4-二甲基-6-乙炔基-硫色滿(化合物1)於4ml無水  
四氫呋喃之溶液，0度C下，逐滴加1.7ml含1.6M  
(2.72mmol)正丁基鋰之己烷液。此於0度C下攪拌10分鐘  
及室溫下攪拌15分鐘，再冷卻至0度C，接著以含410mg  
(3.005mmol) 熔ZnCl<sub>2</sub>於4ml無水四氫呋喃之溶液、利用  
雙頭針管處理。隨後，溶液於0度C攪拌45分鐘，接著於  
室溫下再攪拌20分鐘而得化合物63。此產物不必分離即進  
一步使用如下：含724.4mg(2.6243mmol) 4-碘苯甲酸乙酯  
於4ml無水四氫呋喃之溶液，藉雙頭針管移轉至含  
520mg(0.45mmol) 肆三苯基磷化鈹於5ml無水四氫呋喃之  
懸浮液中，並於室溫下攪拌20分鐘，接著藉雙頭針管以上  
文製備之炔基氯化鋅溶液處理之。此混合物於室溫下攪拌  
18小時，接著以冰及30ml 3N 鹽酸淬熄。產物以3×75ml  
乙醚萃取回收。乙醚部分合併並依序飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(32)

NaCl溶液清洗，並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑且殘留物藉急驟層析法(矽氧；5%乙酸乙酯之己烷液)及隨後之HPLC(華門·帕地梭(Whatman Partisil) M-9 10/50；4%乙酸乙酯之己烷液)純化，得4-(4,4-二甲基硫色滿-6-基-乙炔基)苯甲酸乙酯(化合物64)，為無色油體。PMR(CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  1.36(6H), 1.42(3H, t, J-7 Hz), 1.93-1.99(2H, m), 3.03-3.08(2H, m), 4.40(2H, q, J-7 Hz), 7.09(1H, d, J-8.4 Hz), 7.22(1H, dd, J-8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.56(1H, d, J-2.1 Hz), 7.59(2H, d, J-7,8 Hz), 8.04(2H, d, J-7.8Hz)。

(3-甲基-4-溴-苯基)-3-甲基丁-2-烯基硫化物(化合物65)

含9.52g(68mmol) 3-甲基-4-溴-硫酚於80ml丙酮之攪拌液中，加入2.86g(68mmol)粉狀氫氧化鈉，且攪拌混合物至完全溶解。反應混合物接著加熱至回流，並接著以含11.26g(68mmol) 4-溴-2-甲基-2-丁烯於20ml丙酮之溶液處理。混合物再加熱回流0.5h，冷卻至室溫並真空去除溶劑。殘留物溶於35ml水中並以乙醚萃取。乙醚萃液合併並依序以水及飽和NaCl溶液清洗，並接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑且殘留物經庫皆羅蒸餾(140-145度C, 0.2mm)而得標題化合物，為無色油體。PMR(CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  1.58(3H, s) 1.70(3H, s), 2.33(3H, s), 3.49(2H, d, J-7.8 Hz), 5.26(1H, t, J-7.8 Hz), 6.98(1H, dd, J-8.3 Hz, 2.3 Hz), 7.17(1H, d, J-2.3 Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(33)

7.38(1H, d, J-8.3 Hz)。

4,4,7-三甲基-6-溴硫色滿 (化合物 66)

40g 含 10% 五氧化二磷於甲烷-磺酸之劇烈攪拌混合物中緩緩加入 6.0g (28.8mmol) (3-甲基-4-溴苯基)-3-甲基丁-2-烯基-硫化物 (化合物 65)。混合物於室溫下再攪拌 2h 並接著倒入冰中。混合物以 2×40ml 乙醚萃取且合併之乙醚萃液依序以水及飽和 NaCl 溶液清洗，接著乾燥之。真空去除溶劑且殘留物經庫皆羅蒸餾 (130 度 C; 0.07mm) 而得標題化合物，為黏稠油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.28(6H, s) 1.84-1.93(2H, m), 2.26(3H, s), 2.95-3.03(2H, m), 6.94(1H, s), 7.46(1H, s)。

4,4,7-三甲基-6-三甲基矽烷基乙炔基-硫色滿 (化合物 67)

含 624mg (3.0mmol) 4,4,7-三甲基-6-溴硫色滿 (化合物 66)，314mg (3.2mmol) 三甲基矽烷基乙炔，40mg (0.21mmol) 碘化亞銅，80mg (0.11mmol) 雙(三苯基膦)氯化鈣 (II) 及 1ml 三乙胺之混合物，於氮氣中除空氣並於密封管內 85 度 C 下加熱 15 h。混合物接著再以 20mg (0.11mmol) 碘化亞銅及 40mg (0.06mmol) 鈣 (II) 觸媒處理。混合物接著於氮氛圍、密封管中 100 度 C 下再加熱 64 h。接著真空除去三乙胺且殘留物藉急驟層析法 (矽氧; 己烷) 純化而得標題化合物，為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.28(9H, s) 1.30(6H, s), 1.88-1.97(2H, m), 2.33(3H, s), 2.97-3.05(2H, m), 6.92(1H, s), 7.43(1H, s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(34)

4,4,7-三甲基-6-乙炔基-硫色滿 (化合物 2)

含 380mg (1.69mmol) 三甲基矽烷基 (4,4,7-三甲基-硫色滿-6-基) 乙炔 (化合物 67), 4ml 異丙醇及 2.5ml 1N 氫氧化鉀水溶液之混合物, 於氮氣中除空氣並於室溫下攪拌 16 h。混合物真空濃縮並以 2×10ml 乙醚萃取。乙醚萃液合併且依序以水及飽和 NaCl 液清洗, 並乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑而得標題化合物, 為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.31 (6H, s), 1.88-1.96 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.00-3.08 (2H, m), 3.25 (1H, s), 6.94 (1H, s), 7.47 (1H, s)。

3,3-二甲基硫丙烯酸 S-(4-溴苯基) 酯 (化合物 69)

含 1.92g (80mmol) NaH (自 60% 石油懸浮液以 2×15ml 己烷清洗而得) 於 30ml 無水 THF 之冰浴冷卻之溶液中, 氮氣下緩緩加入含 15.1mg (80mmol) 4-溴硫酚於 60ml 無水 THF 之溶液, 歷 1h。混合物於 0 度 C 再攪拌 30 分鐘, 接著以 10.1g (85mmol) 二甲基丙烯醯氯於 30ml 無水 THF 之溶液處理。接著移開冷卻浴且混合物接著於室溫下攪拌 40h。反應混合物倒入 200ml 水 (內含 2ml 冰醋酸) 中, 則有機層分離。有機層以 2×75ml 水清洗, 接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑, 得標題化合物, 為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.91 (3H, s), 2.14 (3H, s), 6.03-6.06 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz)。

4,4-二甲基-6-溴-2-氧-硫色滿 (化合物 70)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(35)

含 15.9g (119mmol) 氯化鋁於 140ml 二氯甲烷之攪拌、冰卻之懸浮液中，於氮氣下加入含 21.64g (79.9mmol) 3,3-二甲基-硫丙烯酸 S-(4-溴苯基) 酯 (化合物 69) 於 100ml 二氯甲烷之溶液。接著混合物於室溫下攪拌 72h，並接著倒入 250g 冰及鹽水混合物中。混合物以二氯甲烷萃取且合併之有機萃液以飽和 NaCl 溶液清洗，接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑且殘留物自己烷再結晶而得標題化合物，為白色晶體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ .140 (6H, s), 2.67 (2H, s), 7.31-7.40 (3H, m), MS 精密質譜 m/e 269.9714 (計算 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>SOBr, 269.9714)。

## 4-溴-2-(1,1,3-三甲基-3-羥丁基) 硫酚 (化合物 71)

3.49g (32.8mmol) 過氧酸鋰中，於氮氣下，加入 35ml 3.0m (105mmol) 溴化甲基鎂之乙醚液。上述混合物以含 2.961g (10.926mmol) 4,4-二甲基-6-溴-2-氧-硫色滿 (化合物 70) 之溶液於攪拌下逐滴處理，且反應混合物接著加熱回流 70h。接著使反應混合物冷卻並倒入含 100g 冰及 8ml 濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 之混合物中。有機層分離，且水層以 2× 25ml 乙醚萃取。有機層合併，並依序以 2× 25ml 飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液，25ml 水及 25ml 飽和 NaCl 液清洗，接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法純化而得標題化合物，為淡黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.05 (6H, s), 1.52 (6H, s), 2.30 (2H, s), 3.71 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J-8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.28 (1H, d, J-8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J-2.1 Hz)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (36)

使用溴化乙基鎂取代溴化甲基鎂，則得對應之 4-溴-2-(1,1-二甲基-3-乙基-3-煙戊基)-硫酚。

2,2,4,4-四甲基-6-溴硫色滿 (化合物 72)

含 500mg (1.49mmol) 4-溴-2-(1,1,3-三甲基-3-經丁基) 硫酚 (化合物 71) 及 8ml 20%  $H_2SO_4$  水溶液之混合物，加熱回流 24h。混合物以己烷萃取，將有機層合併並依序以水，飽和  $NaHCO_3$ ，再以水，飽和  $NaCl$  清洗，接著乾燥 ( $MgSO_4$ )。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法 (矽氧；己烷) 純化而得標題化合物，為無色油體。PMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.35 (6H, s), 1.40 (6H, s), 1.93 (2H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.26 (1H, d, J=2.1Hz)。MS 精密質譜，m/e 284.0221 (計算  $C_{13}H_{17}SBr$ , 284.0234)。

2,2,4,4-四甲基-6-三甲基矽烷基乙炔基-硫色滿 (化合物 73)

含 600mg (2.11mmol) 2,2,4,4-四甲基-6-溴-硫色滿 (化合物 72) 於 1.5ml 三乙胺之溶液，置於厚壁管中並除去空氣，接著於氬氣中以 1.4g (14.3mmol) 三甲基矽烷基乙炔及含 75mg (0.39mmol) 碘化亞銅及 150mg (0.21mmol) 雙(三苯基膦) 氯化鈣 (II) 之粉狀混合物處理。反應混合物再次除空氣，接著置於氬氣中並將試管密封。混合物於 100 度 C 加熱 24h。使之冷卻至室溫並接著再以 1.4g (14.3mmol) 三甲基矽烷基乙炔及含 75mg (0.39mmol) 碘化亞銅及 150mg (0.21mmol) 雙(三苯基膦) 氯化鈣 (II) 之粉狀混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(37)

物處理。混合物接著除空氣，置於氫氣中並接著於密封管中100度C下加熱96h。混合物冷卻至室溫，並以3×10ml乙醚萃取。有機萃液合併，依序以25ml水及25ml飽和氯化鈉溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析(矽氧；己烷，隨後為3%乙酸乙酯之己烷液)純化，得標題化合物，為黃色、結晶固體。PMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.23(9H, s), 1.36(6H, s), 1.39(6H, s), 1.94(2H, s), 7.17(1H, dd, J-8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.25(1H, d, J-1.8Hz), 7.30(1H, d, J-8.2Hz)。MS精密質譜，m/1 302.1519(計算C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>S Si, 382.1524)。

2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物3)

含527.6mg(1.75mmol) 2,2,4,4-四甲基-6-三甲基矽烷基-乙炔基硫色滿(化合物73)於4ml異丙醇之溶液中，於氫氣中，加入4ml 1N KOH 溶液。反應混合物於室溫下攪拌20h且接著於真空去除該異丙醇。殘留物以乙醚萃取，且合併之乙醚萃液依序以水及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑而得標題化合物，為黃色油體。PMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.34(6H, s), 1.37(6H, s), 1.91(2H, s), 2.99(1H, s), 7.17(1H, dd, J-8.1 Hz, 1.8 Hz), 7.26(1H, d, J-1.8Hz), 7.30(1H, d, J-8.1 Hz)。MS精密質譜，m/e 230.1122(計算C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>S, 230.1129)。

二苯基-3-甲基-3-丁烯-1-基磷酸酯(化合物75)

含12.2g(141.65mmol) 3-甲基-3-丁烯-1-醇(艾氏)

(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)

及 11.9g (150.44mmol) 吡啶於 100ml 四氫呋喃之冰冷溶液中，氫氣下，逐滴加入含 38.5g (143.21mmol) 氯磷酸二苯酯（化合物 32）於 100ml 四氫呋喃之溶液。混合物加熱回流 3 小時並接著冷卻及過濾。濾液真空濃縮，且殘留物溶於 400ml 1:1 乙醚及己烷液中，接著以 2×200ml 水，75ml 飽和 NaCl 溶液清洗，並乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑而得標題化合物，為淡黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): & 1.69 (3H, s), 2.37 (2H, t, J-7 Hz), 4.32 (2H, q, J-7 Hz), 4.72 (1H, s), 4.80 (1H), 7.10-7.35 (10H, m)。

4,4-二甲基色滿 (化合物 76)

內含 34.95g (0.134mmol) 氯化錫之無水、冰冷之燒瓶中，於氫氣中很快加入 63.0g (0.699mmol) 酚。混合物於 0 度 C 攪拌 0.5 小時並接著以 43.0g (0.135mmol) 二苯基-3-甲基-3-丁烯-1-基磷酸酯（化合物 75）處理，隨後以 5ml 二硫化碳漂洗。混合物於室溫下攪拌 21 小時並接著倒入 700g 冰及 1 升 1.5N NaOH 中淬熄。混合物以 1×600ml 及 2×300ml 乙醚萃取。合併之乙醚部分以 2N NaOH，飽和 NaCl 清洗並乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法（矽氧；2% 乙醚之己烷液）純化，得標題化合物，為無色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): & 1.34 (6H), 1.80-1.85 (2H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 6.80 (1H, dd, J-8.1Hz, 1.5 Hz), 6.87 (1H, td, J-8.1Hz, 1.5 Hz), 7.07 (1H, td, J-8.1Hz, 1.5 Hz), 7.26 (1H, dd, J-8.1 Hz, 1.5 Hz)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(39)

同法，以對應之3-烷基酚取代酚，可製備下列化合物：

4,4,7-三甲基色滿；

4,4-二甲基-7-乙基色滿；

4,4-二甲基-7-丙基色滿；及

4,4-二甲基-7-戊基色滿。

4,4-二甲基-6-乙醯基色滿 (化合物77)

含7.94g(48.9425mmol)4,4-二甲基色滿(化合物76)於70ml硝基甲烷之攪拌液中，氬氣下，加入4.0g(50.96mmol)乙醯氯及隨後之6.8g(51mmol)氯化鋁。此於室溫下攪拌5.5小時並接著於冰浴中冷卻並以70ml 6N鹽酸緩緩處理。所得之混合物於室溫下攪拌10分鐘，接著以100ml乙醚處理，則有機層分離。有機層以水、飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl溶液清洗，並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；10%乙酸乙酯之己烷液)純化。此物接著做庫皆羅蒸餾(95-100度C；0.15mm)得標題化合物，為無色油體。PMR(CDC1<sub>3</sub>): $\delta$  1.40(6H), 1.95-2.00(2H, m), 2.58(3H), 4.25-4.30(2H, m), 6.83(1H, d, J-8.0 Hz), 7.62(1H, dd, J-8.0 Hz, 1.5 Hz), 8.00(1H, d, J-1.5 Hz)。

依同法進行，其他色滿化合物(類似化合物76之方法製備)可轉化成彼等各別之乙醯基類似物。

4,4-二甲基-6-乙炔基色滿 (化合物4)

含2.47g(24.41mmol)二異丙基胺於40ml無水四氫呋喃之溶液中，氬氣且-78度C下，逐滴加入15.2ml 1.6M

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(40)

(24.32mmol) 正丁基鋰之己烷液。此混合物於 -78 度 C 下攪拌 1 小時，並接著以含 4.98g (24.38mmol) 4,4-二甲基-6-乙炔基色滿 (化合物 77) 於 1ml 無水四氫呋喃之溶液逐滴處理。於 -78 度 C 攪拌 1 小時後，該液以 4.2g (24.36mmol) 氯磷酸二乙酸處理。接著移開冷卻浴，且反應混合物於室溫下攪拌 2.75 小時。此溶液接著利用雙頭針管轉移至含二異丙基醯胺鋰 [利用 4.95g (48.93mmol) 二異丙基胺及 30.5ml 1.6M (48.8mmol) 正丁基鋰己烷液製備] 於 80ml 無水四氫呋喃之溶液中 (-78 度 C 下)。移開冷卻浴，且混合物於室溫下攪拌 18 小時，接著以 50ml 水及 25ml 3N 鹽酸淬熄。混合物以 2×100ml 及 3×50ml 戊烷萃取，且合併之有機部分以 3N 鹽酸、水飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及飽和 NaCl 溶液清洗，接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法 (矽氧；10% 乙酸乙酯之己烷液) 及隨後之庫皆羅蒸餾 (70 度 C；0.35mm) 純化，得標題化合物，為無色結晶固體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.33 (6H), 1.81-1.86 (2H, m), 3.00 (1H, s), 4.19-4.24 (2H, m), 6.75 (1H, d, J-8.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J-8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.44 (1H, d, J-2.3 Hz)。

利用此法，該等乙炔基衍生物 (類似化合物 77 之方法製備) 可轉化成乙炔基形式。

4,4-二甲基-6-乙炔基色滿 ZnCl<sub>2</sub> (化合物 79) 及  
4-(4,4-二甲基色滿-6-基-乙炔基) 苯甲酸乙酯 (化合物 80)

(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)

本法所用之反應瓶均為真空火焰乾燥，且全部作業均於無氧之氬或氮氣氛圍中進行。含 509.4mg (2.74mmol) 4,4-二甲基-6-乙炔基色滿(化合物 78) 於 4ml 無水四氫呋喃之 0 度 C 溶液中，逐滴加入 1.72ml 1.6M (2.75mmol) 正丁基鋰之己烷液。0 度 C 開始攪拌 30 分鐘，再於室溫下攪拌 15 分鐘，之後溶液再度冷卻至 0 度 C，接著利用雙頭針管以含 380mg (2.79mmol) 溶氯化鋅於 5ml 無水四氫呋喃之溶液處理。所得溶液於 0 度 C 攪拌 1 小時，接著於室溫下攪拌 15 分鐘，遂得化合物 79。

此產物不需分離即進一步使用如下：含 628.6mg (2.74mmol) 4-溴苯甲酸乙酯於 4ml 無水四氫呋喃之溶液，以雙頭針管轉移至含 380mg (0.33mmol) 肆三苯基膦化鈣 於 5ml 無水四氫呋喃之懸浮液中，並於室溫攪拌 15 分鐘，接著藉雙頭針管以前文製備之炔基氯化鋅溶液處理。混合物於室溫攪拌 20 小時，接著以冰及 30ml 3N 鹽酸淬熄。混合物接著以 3×75ml 乙醚萃取，將乙醚萃液合併並依序以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及飽和 NaCl 溶液清洗，接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物再以急驟層析法 (矽氧；10% 乙酸乙酯之己烷液) 純化，得 4-(4,4-二甲基色滿-6-基-乙炔基) 苯甲酸乙酯 (化合物 80)，為白色固體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36 (6H), 1.42 (3H, t, J-7.3Hz), 1.82-1.86 (2H, m), 4.21-4.25 (2H, m), 4.40 (2H, q, J-7.3 Hz), 6.79 (1H, d, J-8.1 Hz), 7.28 (1H, dd, J-8.1 Hz, 2.2 Hz), 7.50 (1H, d, J-2.2 Hz), 7.58 (2H, d, J-8.7

(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)

Hz), 8.03(2H, d, J-8.7 Hz)。

3,3-二甲基丙烯酸苯酯 (化合物 81)

含 1.29g (54mmol) NaH (由 60% 石油懸浮液以 3 × 10ml 己烷清洗而得) 於 20ml 無水 THF 之冰浴冷卻之溶液中, 氧氣下緩緩加入含 5g (53mmol) 酚於 50ml 無水 THF 之溶液。混合物接著以含 7g (59mmol) 二甲基丙烯酸酐於 30ml 無水 THF 之溶液處理。接著移去冷卻浴, 且混合物再攪拌 2.5h。反應混合物接著倒入 150ml 水 (內含 1ml 冰醋酸) 中。混合物以 150ml 乙醚萃取, 且乙醚萃液以飽和 NaCl 溶液清洗, 接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑, 且殘留以急驟層析法 (矽氧; 5% 乙醚之己烷液) 純化而得標題化合物, 為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.99(3H, s), 2.24(3H, s), 5.93(1H, broad s), 7.10(2H, d, J-7.8 Hz) 7.22(1H, t, J-7.8 Hz), 7.38(2H, t, J-7.8 Hz)。

4,4-二甲基-2-氧-色滿 (化合物 82)

含 10.4g (78mmol) 氯化鋁於 160ml 二氯甲烷之攪拌、冰冷之懸浮液中, 於氫氣下, 緩緩加入含 7g (39.8mmol) 3,3-二甲基丙烯酸苯酯 (化合物 81) 於 40ml 二氯甲烷之溶液。移開冷卻浴, 混合物再攪拌 42h。將混合物倒入含冰及鹽水之混合物中, 並分離有機層。水層以二氯甲烷萃取, 且有機萃液合併並以飽和 NaCl 溶液清洗, 接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑且殘留物藉急驟層析法 (矽氧; 10% 乙醚之己烷液) 純化而得標題化合物, 為無色油體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(43)

PMR (CDCl<sub>3</sub>): & 1.30(6H, s), 2.56(2H, s), 7.06(1H, dd, J-8.0 Hz, 1.4 Hz), 7.16(1H, td, J-8.0 Hz, 1.4 Hz), 7.26(1H, td, J-8.0 Hz, 1.7 Hz), 7.33(1H, dd, J-8.0 Hz, 1.7 Hz), MS 精密質譜, m/e 176.0852 (計算 C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, 176.0837。

## 2-(1,1,3-三甲基-3-羥丁基) 酚 (化合物 83)

11ml 3.0M(33mmol) 氯化甲基鎂之 THF 液 (於冰浴中冷卻) 中, 於氮氣下, 加入含 1.96g(11.1mmol) 4,4-二甲基-2-氧-色滿 (化合物 82) 於 35ml 無水乙醚之溶液。接著移開冷卻浴, 且混合物於室溫下攪拌 72h。反應混合物接著倒入含 100g 冰及 3ml 濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 之混合物中, 並攪拌至鎂鹽溶解止。有機層分離, 且水層以 2×50ml 乙醚萃取。有機層合併並依序以水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及飽和 NaCl 溶液清洗, 接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑且殘留物藉急驟層析法 (矽氧; 20% 乙酸乙酯之己烷液) 純化而得標題化合物, 為淡黃色固體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): & 1.13(6H, s), 1.48(6H, s), 1.89(1H, s), 2.23(2H, s), 6.60(1H, dd, J-7.9 Hz, 1.4 Hz), 6.83(1H, s), 6.84(1H, td, J-7.9 Hz, 1.4 Hz), 7.07(1H, td, J-7.9 Hz, 1.6 Hz), 7.31(1H, dd, J-7.9 Hz, 1.6 Hz), MS 精密質譜, m/1 20.1458 (計算 C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, 208.1464。

## 2,2,4,4-四甲基-色滿 (化合物 84)

含 2.98g(14.3mmol) 2-(1,1,3-三甲基-3-羥丁基) 酚 (化合物 83) 及 40ml 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液之混合物, 於氮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(44)

氣中，加熱回流4h。混合物於室溫下再攪拌72h，接著以50ml水稀釋。混合物以3×20ml己烷萃取。接著將有機萃液合併，並依序以水及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。接著真空去除溶劑而得標題化合物，為無色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36(6H, s), 1.37(6H, s), 1.83(2H, s), 6.71(1H, dd, J-8.2 Hz, 1.5 Hz) 6.92(1H, td, J-8.2 Hz, 1.5 Hz), 7.09(1H, td, J-8.2 Hz, 1.5 Hz), 7.29(1H, dd, J-8.2 Hz, 1.5 Hz)。

2,2,4,4-四甲基-6-乙醯基-色滿 (化合物85)

含2g(10.53mmol) 2,2,4,4-四甲基色滿(化合物84)於25ml硝基甲烷之冰浴冷卻之溶液中，於氮氣下，加入941mg(11.99mmol) 乙醯氣，隨後加入1.59g(11.92mmol) 氯化鋁。接著移開冷卻浴，且混合物於室溫下攪拌16h。混合物接著再於冰浴中冷卻並以25ml濃HCl處理。混合物接著過濾且殘留物以二氯甲烷清洗。濾液真空濃縮，且所得之殘留物藉急驟層析法(矽氧；10%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.38(6H, s), 1.39(6H, s), 1.87(2H, s), 2.56(3H, s), 6.83(1H, d, J-8.7 Hz), 7.71(1H, dd, J-8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.98(1H, d, J-2.1 Hz)。MS精密質譜，m/e 232.1468 (計算C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>, 232.1464)。

2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基-色滿 (化合物5)

含522mg(5.17mmol) 二異丙基胺於8ml 無水THF之冷卻(-78度C)溶液中，氮氣下，緩緩加入3.23ml 1.6M

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 45)

(5.17mmol)正丁基鋰之己烷液。混合物於-78度C下攪拌40分鐘，接著以含1.24g(5.17mmol)2,2,4,4-四甲基-6-乙醯基色滿(化合物85)於2ml無水THF之溶液處理。混合物於-78度C下再攪拌1h。接著以895mg(5.19mmol)氯磷酸二乙酯處理。使反應混合物暖至室溫，並藉雙頭針管轉移至-78度C之二異丙基醯胺鋰之溶液中〔自1.04g(10.34mmol)二異丙基胺及6.46ml1.6M(10.34mmol)正丁基鋰之己烷液如上述製備〕。移開冷卻浴且混合物於室溫下攪拌16h。混合物接著以10ml冰水處理，並以10% HCl酸化至pH 2。有機層分離，且水層以3×30ml戊烷萃取。有機萃液合併並依序以2×30ml稀HCl，水，3×30ml飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；2%乙酸乙酯之己烷液)純化，得標題化合物，為淡黃色油體。PMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.31(6H, s), 1.32(6H, s), 1.50(2H, s), 3.00(1H, s), 6.72(1H, d, J-8.4 Hz), 7.20(1H, dd, J-8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.42(1H, d, J-2.1 Hz)。MS精密質譜，m/e 214.1251(計算C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O, 214.1357)。

3-甲基-苯基-3,3-二甲基丙烯酸酯(化合物87)

60%含氫化鈉(3.22g; 81mmol)於石油之懸浮液，以3×10ml己烷清洗，接著以30ml無水THF處理。此混合物於冰浴中冷卻，接著以含8.6g(79.5mmol)甲酚於80ml無水THF之溶液處理。反應混合物攪拌10分鐘，接著以含10.5g(88.5mmol)二甲基丙烯酸醯氯於40ml無水THF之溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(46)

處理。反應混合物於室溫下攪拌96h，接著倒入含150ml水及1ml冰醋酸之混合物中。混合物攪拌10min且分離有機層。水層以2×50ml乙醚萃取。將有機層合併，並依序以水及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；10%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為淡黃色油體。PMR

(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.95(3H, d, J-1.3Hz), 2.21(3H, d, J-1.2Hz), 2.34(3H, s), 5.90(1H, 寬峰 s), 6.86-6.93(2H, m), 7.01(1H, d, J-7.2 Hz), 7.24(1H, t, J-7.2 Hz)。

2-(1,1,3-三甲基-3-羥丁基)5-甲基-酚(化合物 88)

含13g(97.5mmol)氯化鋁於200ml二氯甲烷之冰浴冷卻之懸浮液中，氬氣下，逐滴加入含9.0g(47.4mmol)3-甲基-苯基-3,3-二甲基丙烯酸酯(化合物87)於100ml二氯甲烷之溶液。反應混合物於0度C再攪拌30min，接著於室溫下攪拌15h。反應混合物倒入200ml冰水/鹽混合物中，將有機層分離。水層以50ml乙醚萃取。有機層合併並依序以水及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物以急驟層析法(矽氧；5%乙酸乙酯之己烷液)純化，得約2.5:1混合之異構產物，4,4,7-三甲基-2-氧-色滿及4,4,5-三甲基-2-氧-色滿，為淡黃色油體。含3.8g(20mmol)此異構2-氧-色滿混合物於60ml乙醚之溶液(0度C)中，氬氣下，加入20ml 3.0M

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 47 )

(60mmol) 溴化甲基鎂之乙醚液。反應混合物於室溫下攪拌 48h，接著倒入含冰及 1ml 濃  $H_2SO_4$  之混合物中。有機層分離，且水層以  $2 \times 50ml$  乙醚萃取。有機層合併並依序以水、飽和  $NaHCO_3$  溶液、再以水及隨後之飽和  $NaCl$  溶液清洗，接著乾燥 ( $MgSO_4$ )。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法 (矽氧；15% 乙酸乙酯之己烷液) 純化，得標題化合物，為無色油體。PMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.14(6H, s), 1.45(6H, s), 2.19(3H, s), 2.21(2H, s), 6.39(1H, d, J-1.8 Hz), 6.67(1H, dd, J-7.9 Hz, 1.8 Hz), 7.16(1H, d, J-7.9 Hz), 7.44(1H, s)。

2,2,4,4,7-五甲基-色滿 (化合物 89)

2.16g (11.7mmol) 2-(1,1,3-三甲基-3-經丁基) 5-甲基-酚 (化合物 88) 中，氬氣下，加入 50ml 20% 硫酸水溶液。反應混合物回流加熱 13h 並接著冷卻。有機層分離，且水層以乙醚萃取。有機萃液合併，並依序以水、飽和  $NaHCO_3$  溶液、再以水及飽和  $NaCl$  溶液清洗，接著乾燥 ( $MgSO_4$ )。真空去除溶劑而得標題化合物，為黃色油體。

PMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.32(6H, s), 1.34(6H, s), 1.81(2H, s), 2.26(3H, s), 6.63(1H, s), 6.72(1H, d, J-7.9 Hz), 7.15(1H, d, J-7.9 Hz)。

2,2,4,4,7-五甲基-6-乙醯基-色滿 (化合物 90)

含 1.96g (9.6mmol) 2,2,4,4,7-五甲基-色滿 (化合物 89) 於 30ml 硝基甲烷之冰浴冷卻之溶液中，氬氣下，加入 1.059g (13.5mmol) 乙醯氯及隨後之 1.9g (14.3mmol) 氯化鋁

(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)

。反應混合物於室溫下攪拌14h，接著於冰浴中冷卻，並以25ml濃HCl處理。混合物加熱至室溫，並以乙醚及水稀釋。有機層分離，且水層以乙醚萃取。有機萃液合併並依序以水、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液，再以水及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；5%乙酸乙酯之己烷液)純化，得標題化合物，為淡黃色油體。PMR(CDCl<sub>3</sub>)：1.36(6H, s), 1.37(6H, s), 1.86(2H, s), 2.49(3H, s), 2.56(3H, s), 6.65(1H, s), 7.74(1H, s)。

2,2,4,4,7-五甲基-6-乙炔基-色滿(化合物8)

含455mg(4.5mmol)二異丙基胺於5ml無水THF之溶液(-78度C)中，氬氣下，加入3ml 1.5M n-BuLi之己烷液。混合物於-78度C下再攪拌45min，接著以含1.07g(4.3mmol) 2,2,4,4,7-五甲基-6-乙炔基-色滿(化合物90)於4ml無水THF之溶液處理。反應混合物於-78度C攪拌1h，接著以776mg(4.5mmol)氯磷酸二乙酯處理。使混合物加熱至室溫，接著藉雙頭針管轉移至含二異丙基胺於10ml THF之溶液[-78度C；係利用910mg(9.0mmol)二異丙胺及6ml 1.5M(9.0mmol)n-BuLi之己烷液如上述製備]中。混合物於室溫下攪拌15h，接著倒至10ml冰水中。混合物以10% HCl溶液酸化至pH=2。有機層分離，且水層以戊烷萃取。有機萃液合併，並依序以水、飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑且殘留物藉庫皆羅蒸餾(82度C, 0.3mm)純化，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(9)

得標題化合物，為淡黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : & 1.32(6H, s), 1.34(6H, s), 1.81(2H, s), 2.36(3H, s), 3.18(1H, s), 6.64(1H, s), 7.40 1H (s). MS 精密質譜 m/e 228.1520 (計算 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O, 228.1514)。

N-(4-溴苯基) 3,3-二甲基丙烯醯胺 (化合物 92)

含 9.48g(80mmol) 3,3-二甲基丙烯醯胺於 200ml 無水 THF 之溶液中，劇烈振搖下，加入含 13.76g(80mmol) 4-溴苯胺於 300ml 無水 THF 之溶液。混合物於室溫下靜置 2h，接著以 80g 冰及隨後之 200ml 己烷處理。有機層分離，且水層以 2×50ml 己烷萃取。有機層合併並依序以 30ml 水及 2×30ml 飽和 NaCl 溶液清洗，接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物自乙酸乙酯及己烷混合物再蒸餾而純化，得標題化合物，為無色晶體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): & 1.91 (3H, s), 2.23(3H, s), 5.73(1h, 寬峰 S), 7.38-7.55 (5H, m)。

4,4-二甲基-6-溴-2-氧-1,2,3,4-四氫嗪 (化合物 93)

6.7g(26.02mmol) 熔融之 N-(4-溴苯基) 3,3-二甲基丙烯醯胺 (化合物 92) (加熱至 135 度 C) 中，25min 內加入 4.15g 氯化鋁。反應混合物於 130 度 C 下攪拌 16h，接著再以 1g(7.5mmol) 氯化鋁處理。反應混合物於 130 度 C 再加熱 9h，接著冷卻至室溫。反應物接著藉緩緩加入之 100ml 冰冷之水淬熄，並稍微加熱燒瓶以利混合。混合物以 1×100ml 及 4×50ml 乙醚萃取。有機萃液合併，並以

(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)

25ml飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；30%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為淡黃色固體。PMR

(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37(6H, s), 2.53(2H, s), 6.85(1H, d, J-8.4 Hz), 7.32(1H, dd, J-8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.43(1H, d, J-2.1 Hz), 10.12(1H, 寬峰 s)。

4,4-二甲基-6-溴-1,2,3,4-四氫喹啉 (化合物94)

23.5ml 1.0M(23.5mmol) 氫化鋁鋰之THF液於氮氣下加熱回流，藉雙頭針管將含4.95g(19.48mmol)4,4-二甲基-6-溴-2-氧-1,2,3,4-四氫喹啉(化合物93)於50ml無水THF及100ml無水乙醚之溶液加入。混合物加熱回流2h，接著冷卻至室溫。反應混合物接著藉緩緩加入之25ml水及隨後之50ml 5% NaOH溶液淬熄。混合物以2×25ml乙醚萃取，有機萃液合併並依序以每次25ml之水及飽和NaCl溶液清洗，並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；15%乙酸乙酯之己烷液)純化，得標題化合物，為褐色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1.27(6H, s), 1.67-1.74(2H, m), 3.23-3.32(2H, m), 3.90(1H, 寬峰 s), 6.33(1H, d, J-8.4 Hz), 7.10(1H, dd, J-8.4 Hz, 2.3 Hz), 7.25(1H, d, J-2.3 Hz)。

4,4-二甲基-6-三甲基矽烷基乙炔基-1,2,3,4-四氫喹啉 (化合物95)

含1.608g(6.7mmol) 4,4-二甲基-6-溴-1,2,3,4-四氫喹啉(化合物94)於1.5ml二乙胺之溶液，於厚壁管中氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(51)。

氣下去空氣，接著以 75mg (0.39mmol) 碘化亞銅及 150mg (0.21mmol) 雙(三苯基膦) 氯化鉀(II) 處理。混合物再於氬氣中去空氣，以 2.09g (21.2mmol) 三甲基矽烷基乙炔處理，並將試管密封。混合物於 50 度 C 下加熱 48h。冷卻至室溫後，二氯甲烷加至反應混合物中，且過濾混合物。濾液於真空濃縮，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；10% 乙酸乙酯之己烷液) 純化而得標化合物，為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.20 (9H, s), 1.20 (6H, s), 1.57-1.63 (2H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 4.02 (1H, 寬峰 s), 6.24 (1H, d, J-8.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J-8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.26 (1H, d, J-1.8 Hz)。

4,4-二甲基-6-乙炔基-1,2,3,4-四氫喹啉 (化合物 6)

含 569mg (2.21mmol) 4,4-二甲基-6-三甲基矽烷基乙炔基-1,2,3,4-四氫喹啉 (化合物 95) 於 3ml 異丙醇之溶液中，氬氣下，加入 1ml 1N KOH 水溶液。反應混合物於室溫下攪拌 36h 且真空去除異丙醇。殘留物以乙醚萃取，且乙醚萃液依序以水及飽和 NaCl 溶液清洗，接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；10% 乙酸乙酯之己烷液) 純化而得標題化合物，為褐色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.26 (6H, s), 1.65-1.72 (2H, m), 2.96 (1H, s), 3.27-3.34 (2H, m), 6.34 (1H, d, J-8.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J-8.3 Hz, 1.6 Hz), 7.33 (1H, d, J-1.6 Hz)。

(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)

乙基-4-碘苯甲酸酯 (化合物97)

含10g(40.32mmol)4-碘苯甲酸於100ml無水乙醇之懸浮液中，加入2ml亞硫醯氣，且混合物接著加熱回流3小時。真空去除溶劑，且殘留物溶於100ml乙醚，乙醚溶液以飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl溶液清洗，並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。接著真空去除溶劑，且殘留物經庫皆羅蒸餾(100度C; 0.55mm)得標題化合物，為無色油體，PMR(CDCl<sub>3</sub>): & 1.42(3H, t, J-7 Hz), 4.4(2H, q, J-7 Hz), 7.8(4H)。

依同法，但以適當酸取代4-碘苯甲酸，可製得下列化合物：

- 4-碘苯基乙酸乙酯；
- 3-(4-碘苯基)丙酸乙酯；
- 4-(4-碘苯基)丁酸乙酯；及
- 5-(4-碘苯基)戊酸乙酯。

6-氯菸鹼酸乙酯 (化合物98)

含15.75g(0.1mol)6-氯菸鹼酸，6.9g(0.15mol)乙醇，22.7g(0.11mol)二環己基碳化二亞胺及3.7g二甲基胺基吡啶於200ml二氯甲烷之混合物，加熱回流2小時。使混合物冷卻，真空去除溶劑且殘留物加以急驟層析法而得標題化合物，為低熔點白色固體。PMR(CDCl<sub>3</sub>): & 1.44(3H, t, J-6.2 Hz) 4.44(2H, q, J-4.4 Hz), 7.44(1H, d, J-8.1 Hz), 8.27(1H, dd, J-8.1 Hz, 3 Hz), 9.02(1H, d, J-3 Hz)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(53)

上述方法可用以酯化任一其他鹵基取代之酸，得以製備下列化合物：

2-(2-氯吡啶-5-基)乙酸乙酯；

5-(2-氯吡啶-5-基)戊酸乙酯；

2-(2-碘咪喃-5-基)乙酸乙酯；

5-(2-碘咪喃-5-基)戊酸乙酯；

2-(2-碘噻噁-5-基)乙酸乙酯；

5-(2-碘噻噁-5-基)戊酸乙酯；

2-(3-氯嘓啉-6-基)乙酸乙酯；

5-(3-氯嘓啉-6-基)戊酸乙酯；及該等酯之對應之氯或其他鹵基取代之嘓啶或吡啉基類似物。

6-[4-(4,4-二甲基硫色滿-6-基)乙炔基]菸鹼酸乙酯

(化合物99)

本法所用之反應瓶於真空下火焰乾燥，且全部作業均於無氧之氫或氮氣氛圍中進行。含465.7mg(2.3019mmol) 4,4-二甲基-6-乙炔基-硫色滿(化合物1)於4ml無水四氫咪喃之溶液中，0度C下逐滴加入1.5ml 1.6M(2.4mmol)正丁基鋰之己烷液。此液於0度C攪拌10分鐘，並於室溫下攪拌10分鐘，再冷卻至0度C，接著以含330mg(2.4215mmol)熔ZnCl<sub>2</sub>於4ml無水四氫咪喃之溶液利用雙頭針管處理。隨後該溶液於0度C攪拌30分鐘，接著於室溫攪拌10分鐘。含426.3mg(2.2967mmol)6-氯菸鹼酸乙酯(化合物98)於4ml無水四氫咪喃之溶液，藉雙頭針管轉移至含430mg(0.37mmol)肆三苯基磷化鉀於4ml無

(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)

水四氫呋喃之懸浮液中，並於室溫攪拌10分鐘，接著藉雙頭針管以前面所製備之炔基鋅溶液處理。此混合物於室溫攪拌18小時，接著以100ml水淬熄。產物以3×75ml乙醚萃取回收。乙醚部分合併，並以飽和NaCl溶液清洗，並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；5%乙酸乙酯之己烷液)及隨後之HPLC(華門帕地梭M-9 10/50；4%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為白色固體。PMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.36(6H, s), 1.45(3H, t, J-7 Hz), 1.96-2.00(2H, m), 3.05-3.09(2H, m), 4.45(2H, q, J-7 Hz), 7.11(1H, d, J-8.4 Hz), 7.29(1H, dd, J-8.4 Hz, 2.2 Hz), 7.59(1H, d, J-7.8 Hz), 7.66(1H, d, J-2.2 Hz), 8.30(1H, dd, J-7.8 Hz, 2.3 Hz), 9.22(1H, d, J-2.3 Hz)。

他法合成：6-[4(4,4-二甲基硫色滿-6-基)乙炔基]菸鹼酸乙酯(化合物99)亦可如下製備。

含15.4g(76.2mmol)4,4-二甲基-6-乙炔基-硫色滿(化合物1)及14.0g(75.7mmol)乙基-6-氮菸鹼酸酯(化合物98)於35ml新蒸餾之三乙胺之溶液，除去空氣並接著於氮氣下以含1g(5.25mmol)高純度碘化亞銅及2g(2.85mmol)雙(三苯基膦)氧化錳(II)之細粉狀混合物處理。混合物於氮氣、55度C下加熱20小時，接著冷卻至室溫。接著真空去除三乙胺，且殘留物以200ml 1:4之乙酸乙酯及己烷混合液稀釋。此混合物經矽氧過濾且濾液於真空濃縮。所得殘留物藉急驟層析法(矽凝膠；15%乙酸乙酯之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(55)

己烷液) 純化，並且乙酸乙酯及己烷之混合液再結晶，而得標題化合物，為淡黃色固體。

6-〔(4,4,7-三甲基硫色滿-6-基)乙炔基〕菸鹼酸乙酯  
(化合物100)

含86mg(0.4mmol) 4,4,7-三甲基-6-乙炔基-硫色滿(化合物2)，85mg(0.46mmol)6-氯菸鹼酸乙酯(化合物98)及0.8ml三乙胺之混合物，於氮氣中去空氣，接著以含10mg(0.05mmol)碘化亞銅及20mg(0.03mmol)雙(三苯基磷)氯化鈣(II)之混合物處理。反應混合物於55度C、氮氣氛圍中加熱18小時。混合物接著以1.5ml 40%乙酸乙酯之己烷液萃取，並藉急驟層析法(矽氧；10%乙酸乙酯之己烷液)純化，得標題化合物，為黃色固體。PMR

(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.32(6H, s), 1.43(3H, t, J-7.2Hz), 2.44(3H, s), 3.01-3.05(2H, m), 4.42(2H, q, J-7.2 Hz), 6.98(1H, s), 7.54-7.63(2H, m), 8.27(1H, dd, J-8.3 Hz, 2.3 Hz), 9.21(1H, d, J-2.3 Hz)。

6-〔(4,4-二甲基色滿-6-基)乙炔基〕菸鹼酸乙酯(化合物101)

本法所用之反應瓶均於真空下火焰乾燥，且全部作業均於無氧之氬或氮氣氛圍中進行。含509.4mg(2.74mmol) 4,4-二甲基-6-乙炔基色滿(化合物4)於4ml無水吡喃之溶液中，0度C下逐滴添加1.72ml 1.6M(2.75mmol)正丁基鋰之己烷液。開始於0度C下攪拌30分鐘，再於室溫下攪拌15分鐘，之後該溶液再冷卻至0度C，接著以含

(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)

380mg (2.79mmol) 熔氯化鋅於5ml 無水四氫呋喃之溶液利用雙頭針管處理。所得之溶液於0度C攪拌1小時並接著於室溫攪拌15分鐘。含628.6mg (2.74mmol) 6-氯菸鹼酸乙酯(化合物98)於4ml 無水四氫呋喃之溶液，藉雙頭針管轉移至380mg (0.33mmol) 肆三苯基磷化鋇於5ml 四氫呋喃之懸浮液中，且混合物於室溫下攪拌15分鐘，接著藉雙頭針管以含前面所製備之炔基鋅溶液處理。混合物於室溫下攪拌20小時，接著以冰及30ml 3N 鹽酸淬熄。混合物以3×75ml 乙醚萃取，且乙醚萃液合併並依序飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空除去溶劑，且殘留物再藉急驟層析法(矽氧；10%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為黃色固體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : &

1.36(6H, s), 1.44(3H, t, J-7.1 Hz), 1.83-1.87 (2H, m), 4.22-4.26(2H, m), 4.44(2H, q, J-7.1 Hz), 6.80(1H, d, J-7.6 Hz), 7.35(1H, d, J-8.9 Hz), 7.58(1H, d, J-7.6 Hz), 7.60(1H, m), 8.28(1H, d, J-8.9 Hz), 9.21(1H, s)。

6- [ (2,2,4,4-四甲基-硫色滿-6-基) - 乙炔基 ] 菸鹼酸乙酯 (化合物102)

含232mg (1.01mmol) 2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物3)及190mg (1.03mmol) 6-氯-菸鹼酸乙酯(化合物98)於2ml 三乙胺之溶液，置於厚壁玻璃管中、氬氣下，接著以含53mg (0.28mmol) 碘化亞銅及84mg (0.12mmol) 雙(三苯基磷)氯化鋇(II)之粉狀混合物

(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)

處理。該混合物再去除空氣，置於氬氣下並將試管密封。反應混合物於55度 C下加熱60h，接著冷卻至室溫。混合物以水及乙醚處理，且有機層分離。水層以乙醚萃取。有機層接著合併，並以飽和NaCl溶液清洗，接著乾燥(MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑，自所得殘留物藉急驟層析法(矽氧；10%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為暗黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.32-1.43(15H, m), 1.92(2H, s), 4.38(2H, q, J-7.1 Hz), 7.28(1H, dd, J-8.3 Hz, 1.8 Hz), 7.32-7.38(2H, m), 7.53(1H, d, J-8.3 Hz), 8.24(1H, dd, J-8.2 Hz, 2.2 Hz), 9.16(1H, d, J-2.2 Hz)。MS 精密質譜 m/e 379.1594(計算 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 379.1606)。

6-((2,2,4,4-四甲基色滿-6-基)-乙炔基)菸鹼酸乙酯 (化合物 103)

含 233mg(1.09mmol) 2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基色滿 (化合物 5) 及 209mg(1.09mmol) 6-氯菸鹼酸乙酯 (化合物 98) 於 1ml 三乙胺之溶液去除空氣，接著於氬氣下以含 50mg(0.26mmol) 碘化亞銅及 100mg(0.14mmol) 雙(三苯基膦)氯化鉀(II)之粉狀混合物處理。反應混合物於氬氣、55度 C 加熱 80h，接著冷卻至室溫。接著真空去除三乙胺，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；5%乙酸乙酯之己烷液)純化，得標題化合物，為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36(12H, s), 1.42(3H, t, J-7.2 Hz), 1.85(2H, s), 4.37(2H, q, J-7.2 Hz), 6.79(1H, d, J-.4 Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(58)

7.34(1H, dd, J-8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.56(1H, d, J-8.7 Hz), 7.60(1H, d, J-2.1 Hz), 8.27(1H, dd, J-8.7 Hz, 2.4 Hz), 9.19(1H, d, J-2.4 Hz). MS精密質譜, m/e 363.1837 (計算  $C_{23}H_{25}O_3N$ , 363.1834)。

6- [ (2,2,4,4,7-五甲基-6-色滿基) - 乙炔基 ] 菸鹼酸乙酯 (化合物 104)

含 300mg (1.316mmol) 2,2,4,4,7-五甲基-6-乙炔基-色滿 (化合物 9) 及 245.6mg (1.3276mmol) 6-氯-菸鹼酸乙酯 (化合物 98) 於 2ml 三乙胺之溶液, 置於高壓管中並將氮氣流通入溶液中歷 15min。試管接著以氮氣沖洗, 且於溶液加入含 100mg (0.1425mmol) 雙(三苯基膦) 氯化鉀 (II) 及 50mg (0.2625mmol) 碘化亞銅之細磨之混合物。接著密封高壓管, 且反應混合物於 60度 C 加熱 72h。混合物冷卻至室溫並真空去除三乙胺。殘留物藉急驟層析法 (矽氧; 10% 乙酸乙酯之己烷) 純化而得標題化合物, 為黃色固體。PMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.37(6H, s), 1.38(6H, s), 1.44(3H, t, J-7.2 Hz), 1.85(2H, s), 2.49(3H, s), 4.43(2H, q, J-7.2 Hz), 6.70(1H, s), 7.55-7.61(2H, m), 8.28(1H, dd, J-8.2 Hz, 2.1 Hz), 9.22(1H, d, J-2.1 Hz)。MS 精密質譜, m/e 377.1982 (計算  $C_{24}H_{27}O_3N$ , 377.1991)。

4- [ (2,2,4,4,7-五甲基色滿-6-基) 乙炔基 ] 苯甲酸乙酯 (化合物 105)

氮氣通入含 200mg (0.877mmol) 2,2,4,4,7-五甲基-6-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(59)

炔基色滿(化合物9)及245.3mg(0.888mmol)4-碘苯甲酸乙酯(化合物97)於2ml三乙胺之溶液中，歷15min。混合物接著置於氫氣氛圍中，並以含50mg(0.2625mmol)碘化亞銅及100mg(0.1425mmol)雙(三苯基膦)氯化鈣(II)之細磨混合物處理。反應瓶接著裝上回流冷凝管，且於55度C、氫氣下加熱72小時。接著真空去除三乙胺，且殘留物藉急驟層析法(矽氧；5%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為黃色油體。PMR(CDC1<sub>3</sub>)：δ 1.32(12H, s), 1.37(3H, t, J-7.0 Hz), 1.80(2H, s), 2.40(3H, s), 4.36(2H, q, J-7.0 Hz), 6.66(1H, s), 7.42(1H, s), 7.54(2H, d, J-8.6 Hz), 7.99(2H, d, J-8.6 Hz), MS精密質譜，m/e 376.2 038(計算C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>, 376.2038)。

## 4-[(2,2,4,4-四甲基色滿-6-基-乙炔基)苯甲酸乙酯(化合物106)

含233mg(1.088mmol)2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基-色滿(化合物9)及308mg(1.87mmol)4-碘-苯甲酸乙酯(化合物97)於1ml三乙胺之溶液，置於厚壁管中並於氫氣下去除空氣。混合物以含50mg(0.163mmol)碘化亞銅及100mg(0.142mmol)雙(三苯基膦)氯化鈣(II)之細磨混合物處理，接著將試管密封。反應混合物接著於55度C加熱48小時。真空去除三乙胺且殘留物藉急驟層析法(矽氧，5%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物，為黃色油體。PMR(CDC1<sub>3</sub>)：δ 1.33(6H, s), 1.34(6H, s),

(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)

1.37(3H, t, J-7.2 Hz), 1.83(2H, s), 4.35(2H, q, J-7.2 Hz), 6.75(1H, d, J-8.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J-8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.46(1H, d, J-2.1 Hz), 7.54(2H, d, J-8.1 Hz), 7.99(2H, d, J-8.1 Hz), MS精密質譜, m/e 362.1880(計算  $C_{24}H_{26}O_3$ , 362.1881)。

4-〔(2,2,4,4-四甲基-硫色滿-6-基)-乙炔基〕苯甲酸乙酯(化合物107)

含110.7mg(0.481mmol)2,2,4,4-四甲基-6-乙炔基硫色滿(化合物3)及142.3mg(0.516mmol)4-碘苯甲酸乙酯(化合物97)於2ml三乙胺之溶液,置於厚壁玻璃管中並於氬氣下去除空氣。混合物接著以含42mg(0.221mmol)碘化亞銅及63mg(0.09mmol)雙(三苯基膦)氯化鉀(II)細磨之混合物處理。反應混合物再於氬氣中去除空氣,並將試管密封。混合物於室溫下攪拌40小時。真空去除三乙胺,且殘留物藉急驟層析法(矽氧,3%乙酸乙酯之己烷液)純化而得標題化合物,為淡黃色固體。PMR( $CDCl_3$ ): &

1.37-1.42(15H, m), 1.96(2H, s), 4.38(2H, q, J-7.0 Hz), 7.25(1H, dd, J-8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.33(1H, d, J-1.8 Hz), 7.37(1H, d, J-8.2 Hz), 7.65(2H, d, J-8.6 Hz), 8.01(2H, d, J-8.6 Hz)。MS精密質譜, m/e 378.1636(計算  $C_{24}H_{26}O_2S$ , 378.165.3)。

4-〔(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-乙炔基〕苯甲酸乙酯(化合物108)

氬氣通入含145mg(0.7838mmol)4,4-二甲基-6-乙炔基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(61)

-1,2,3,4- 四氫喹啉 (化合物 6) 及 220mg (0.797mmol) 4-碘苯甲酸乙酯 (化合物 97) 於 2ml 三乙胺之溶液 (置於厚壁管中), 歷 15 分鐘。溶液以含 31mg (0.163mmol) 碘化亞銅及 62mg (0.088)mmol 雙(三苯基膦) 氯化鉀(II) 之細磨混合物處理。試管接著以氫氣沖洗並密封之。反應混合物於 55 度 C 下加熱 72h。使混合物冷卻, 並接著以 1ml 三乙胺處理。混合物再以 15mg (0.79mmol) 碘化亞銅及 30mg (0.003mmol) 雙(三苯基膦) 氯化鉀(II) 之磨碎之混合物處理。試管以氫氣沖洗並密封之, 且混合物於 55 度 C 下再加熱 24h。混合物冷卻並以乙醚及水處理, 且將有機層分離。水層以乙醚萃取, 且合併之有機萃液依序以水及飽和 NaCl 溶液清洗, 接著乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。真空去除溶劑, 且殘留物藉急驟層析法 (矽氧; 10% 乙酸乙酯之己烷液) 純化而得標題化合物, 為黃色油體。PMR (CDCl<sub>3</sub>): &

1.31 (6H, s), 1.40 (3H, t, J-7.2 Hz), 1.68-1.78 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 4.17 (1H, broad s), 4.38 (2H, q, J-7.2 Hz), 6.41 (1H, d, J-8.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J-8.2 Hz, 1.9 Hz), 7.39 (1H, d, J-1.9 Hz), 7.54 (2H, d, J-8.4 Hz), 8.00 (2H, d, J-8.4 Hz)。MS 精密質譜, m/e 333.1729 (計算 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N, 333.1728)。

上述化合物及方法之數種改良, 及本文所揭示之上列各特殊實例下多種化合物之製法之應用, 均勻由技藝界熟練者執行而不遠離本發明之範疇及精神。故, 本發明範疇僅應由下列申請專利範圍定義, 蓋該等申請專利範圍係根據

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

五、發明說明(62)

本揭示文解釋。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



四、中文發明摘要(發明之名稱：製備具經雙取代之乙炔部份及類似視黃酸一之生物活性化合物之方法及中間物)

本文係揭示製備具類似視黃酸生物活性之經雙取代乙炔衍生物之方法，其中下文所示之化式6-乙炔基一色滿(chroman)，6-乙炔基一硫色滿及6-乙炔基-1,2,3,4-四氫喹啉衍生物，於觸媒存在下，與下文所示之化式鹵化苯基或雜芳基衍生物反應而得雙取代乙炔。

化式中之符號具下列意義。R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>為氫或低碳烷基(1-6個碳)且R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub>，R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>可彼此相同或相異，X為S，O或NR'其中R'為氫或低碳烷基，Z表氫、或能與該分子之乙炔部分形成鹵類之金屬離子，X'為脫離基如鹵素基，A為雜芳基如吡啶基，噻噁基，

(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：PROCESS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING COMPOUNDS HAVING A DISUBSTITUTED ACETYLENE MOIETY AND RETINOIC ACID-LIKE BIOLOGICAL ACTIVITY)

A process is disclosed for the preparation of disubstituted acetylene derivatives having retinoic acid like biological activity, wherein 6-ethynyl-chroman, 6-ethynyl-thiochroman and 6-ethynyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives of the formula shown below are reacted in the presence of catalysts with halogenated phenyl or heteroaryl derivatives of the formula shown below to provide the disubstituted acetylenes.

In the formulae the symbols have the following meanings. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are hydrogen or lower alkyl groups (of 1-6 carbons) where R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> may be identical or

附註：本管已向 美國地區 申請專利，申請日期： 1989.9.19 案號： 07/409,477

經濟部中央標準局印製

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：

咪喃基，噻吡基，噻啉基，吡吡基，噻啉基或噻啉基， $n$  為 0 至 5 間之整數，且  $B$  為  $H$ ， $-COOH$  或，其製葯上合格鹽、酯或醯胺， $-CH_2OH$  或醚或酯衍生物，或  $-CHO$  或縮醛衍生物，或  $-COR_1$  或縮酮衍生物，其中  $R_1$  為含 1 至 5 個碳原子之烷基，環烷基或烯基。

## 英文發明摘要(發明之名稱：

different from one another)  $X$  is  $S$ ,  $O$  or  $NR'$  where  $R'$  is hydrogen or lower alkyl,  $Z$  represents hydrogen, or a metal ion capable of forming a salt with the ethynyl moiety of the molecule,  $X'$  is a leaving group such as a halogeno group,  $A$  is heteroaryl such as pyridinyl, thienyl, furyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl or oxazolyl,  $n$  is an integer between 0 to 5, and  $B$  is  $H$ ,  $-COOH$  or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide thereof,  $-CH_2OH$  or an ether or ester derivative, or  $-CHO$  or an acetal derivative,

附註：本案已向

國 地區 申請專利、申請日期：

案號：

四、中文發明摘要(發明之名稱： )

英文發明摘要(發明之名稱： )

or  $-COR_1$  or a ketal derivative where  $R_1$  is an alkyl, cycloalkyl or alkenyl group containing 1 to 5 carbons.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利·申請日期：

案號：

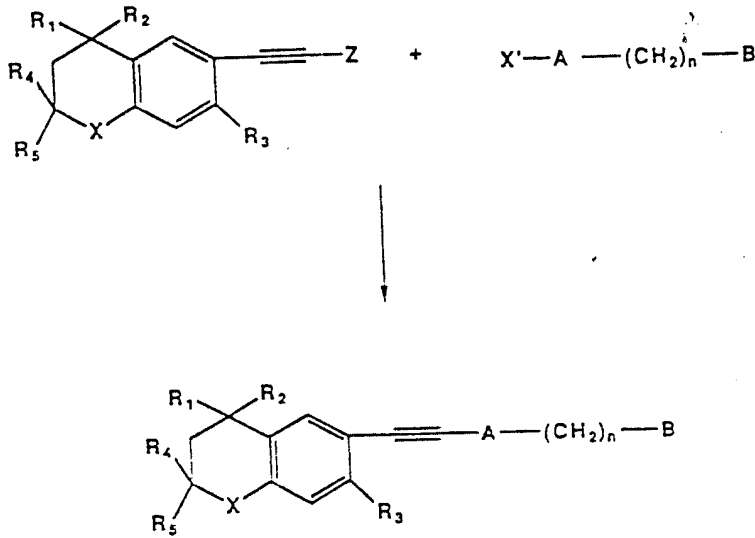
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

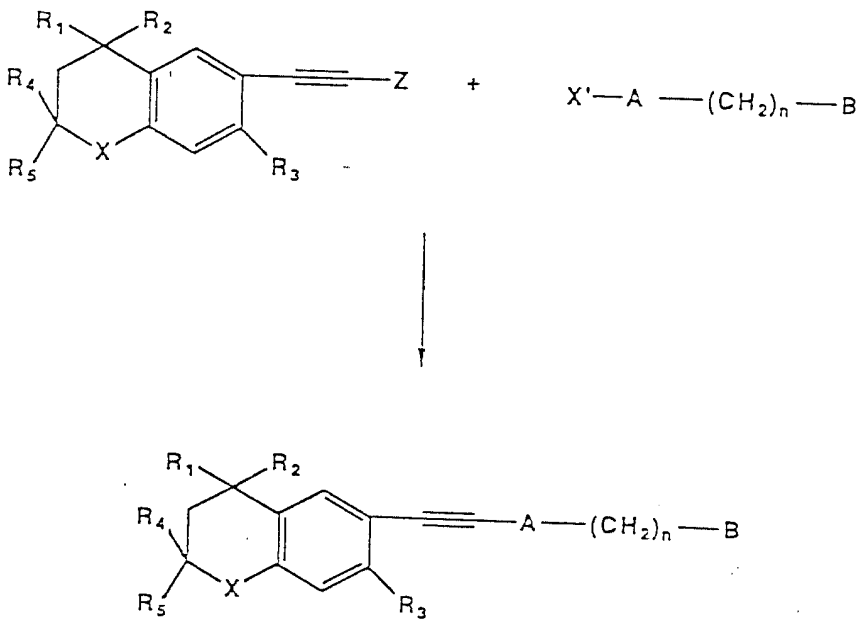
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)



英文發明摘要(發明之名稱：)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

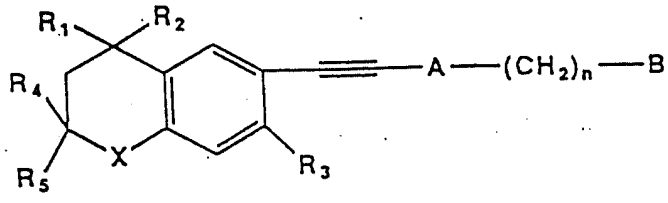
經濟部中央標準局印製

六、申請專利範圍  
**公告本**

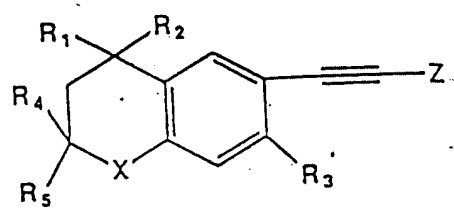
修正  
 本82年6月1日  
 補充

1. 一種製備下式化合物之方法，

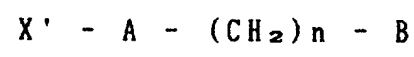
219359



其包括使下式化合物



式中  $R_1, R_2, R_3, R_4$  及  $R_5$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基，且其中  $R_1, R_2, R_3, R_4$  及  $R_5$  彼此可同可異； $X$  為  $S, O$  或  $NR'$ ，其中  $R'$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基； $Z$  為氫，或金屬離子，或連接陰離子之金屬離子，該金屬離子與該式化合物之乙炔基官能基形成鹽；與下式化合物反應



式中  $X'$  為脫離基， $A$  為雜芳基，係選自包含噻唎基及咪喃基組成之群， $n$  為 0 至 5 間之整數，且  $B$  為  $H, -COOH$ ；其製藥上合格鹽、酯或醯胺，其  $-CH_2OH$  或醚或酯衍生物，或  $-CHO$  或縮醛衍生物，或  $-COR_1$  或縮酮衍生物其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
 打  
 線

經濟部中央標準局印製

## 六、申請專利範圍

$R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-5}$  環烷基或  $C_{1-5}$  烯基；於至少一種觸媒存在下反應而得；

其中當  $Z$  為  $H$ ，該觸媒包含碘化亞銅及  $Pd(PQ_3)_2Cl_2$ ，式中  $Q$  為苯基；及

當  $Z$  為  $ZnCl^+$ ，該觸媒包含  $Pd(PQ_3)_4$ ，式中  $Q$  為苯基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $A$  為噻唎基。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $B$  為酯化之羧酸基。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $n$  為零。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $R_4$  及  $R_5$  二者為氫，且  $R_1$  及  $R_2$  二者為  $C_{1-6}$  烷基。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $R_4$  及  $R_5$  二者為  $C_{1-6}$  烷基。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $R_1$ ， $R_2$ ， $R_4$  及  $R_5$  均為  $C_{1-6}$  烷基。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中  $R_1$  及  $R_2$  二者為甲基且  $R_4$  及  $R_5$  二者為氫。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之方法，其中  $n$  為零。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中  $B$  為酯化之羧酸基。
11. 根據申請專利範圍第 10 項之方法，其中  $R_3$  為氫或甲基。
12. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中  $R_1$ ， $R_2$ ， $R_4$  及  $R_5$  全部為甲基。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中  $n$  為零。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

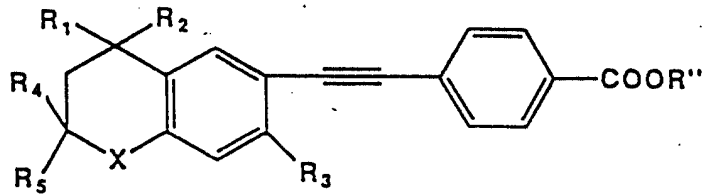
裝

訂

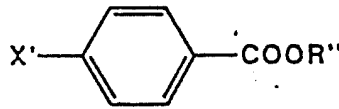
線

六、申請專利範圍

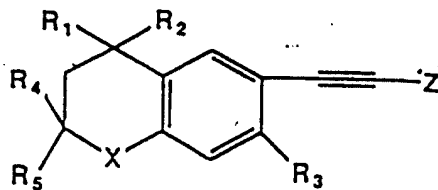
14. 根據申請專利範圍第13項之方法，其中B為酯化之羧酸基。
15. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中R<sub>3</sub>為氫或甲基。
16. 一種製備下式化合物之方法



其包含使下式化合物



式中X為S，O或NR'，其中R'為C<sub>1-6</sub>烷基，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>4</sub>及R<sub>5</sub>為氫或甲基且R<sub>3</sub>為C<sub>1-6</sub>烷基，Z為氫或金屬離子；與下式化合物反應



式中X'為Cl，Br或I，且R''為C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-5</sub>環烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

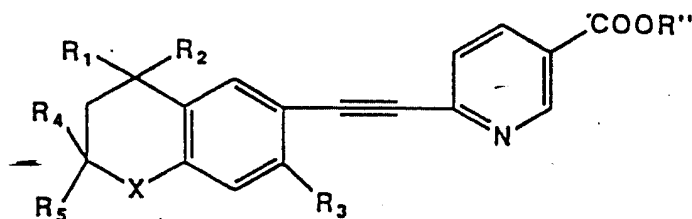
打

線

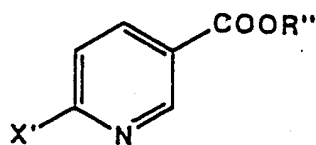
## 六、申請專利範圍

於至少一種觸媒存在下反應而得，該觸媒包含  $\text{Pd}(\text{PQ}_3)_4$ ，式中 Q 為苯基。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中 Z 為 H 且該觸媒包含碘化亞銅及  $\text{Pd}(\text{PQ}_3)_2\text{Cl}_2$ ，式中 Q 為苯基。
18. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中 Z 為  $\text{ZnCl}^+$  且該觸媒包含  $\text{Pd}(\text{PQ}_3)_4$ ，式中 Q 為苯基。
19. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中 X 為 S。
20. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中 X 為 O。
21. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中 X 為 NH。
22. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中  $\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  二者為甲基，且  $\text{R}_4$  及  $\text{R}_5$  二者為 H。
23. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中  $\text{R}_1$ ， $\text{R}_2$ ， $\text{R}_4$  及  $\text{R}_5$  全為甲基。
24. 根據申請專利範圍第 16 項之方法，其中  $\text{R}''$  為  $\text{C}_2\text{H}_5$ 。
25. 一種製備下式化合物之方法



其包含使下式化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

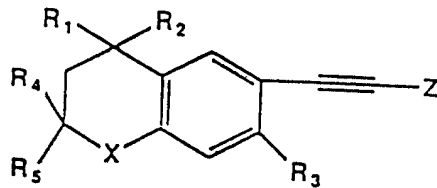
裝

訂

線

六、申請專利範圍

式中 X 為 S, O 或 NR'，其中 R' 為 C<sub>1-6</sub> 烷基，R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 為氫或甲基，且 R<sub>3</sub> 為 C<sub>1-6</sub> 烷基，Z 為氫或金屬離子；與下式化合物反應



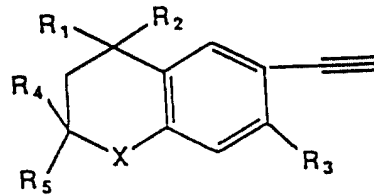
式中 X' 為 Cl, Br 或 I，且 R'' 為 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-5</sub> 環烷基；於至少一種觸媒存在下反應而得，該觸媒包含 Pd(PQ<sub>3</sub>)<sub>4</sub>，式中 Q 為苯基。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 Z 為 H 且該觸媒包含碘化亞銅及 Pd(PQ<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，式中 Q 為苯基。
27. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 Z 為 ZnCl<sup>+</sup> 且該觸媒包含 Pd(PQ<sub>3</sub>)<sub>4</sub>，式中 Q 為苯基。
28. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 X 為 S。
29. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 X 為 O。
30. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 X 為 NH。
31. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 二者為甲基，且 R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 二者為氫。
32. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 全為甲基。
33. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中 R<sup>11</sup> 為 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。
34. 一種下式化合物

(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



式中

X 為 S、O 或 NR'，其中 R' 為 C<sub>1-6</sub> 烷基且

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 為氫或 C<sub>1-6</sub> 烷基，或此處所定義之該式化合物之鹽。

35. 根據申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 X=S。
36. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 二者為氫。
37. 根據申請專利範圍第 36 項之化合物，其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 二者為甲基。
38. 根據申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 R<sub>3</sub> 為甲基。
39. 根據申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 R<sub>3</sub> 為氫。
40. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 二者為甲基。
41. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 二者為甲基。
42. 根據申請專利範圍第 41 項之化合物，其中 R<sub>3</sub> 為甲基。
43. 根據申請專利範圍第 41 項之化合物，其中 R<sub>3</sub> 為氫。
44. 根據申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 X=O。
45. 根據申請專利範圍第 44 項之化合物，其中 R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 二者為氫。

(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

46. 根據申請專利範圍第45項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 二者為甲基。
47. 根據申請專利範圍第46項之化合物，其中 $R_3$ 為甲基。
48. 根據申請專利範圍第46項之化合物，其中 $R_3$ 為氫。
49. 根據申請專利範圍第44項之化合物，其中 $R_4$ 及 $R_5$ 二者為甲基。
50. 根據申請專利範圍第49項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 二者為甲基。
51. 根據申請專利範圍第50項之化合物，其中 $R_3$ 為甲基。
52. 根據申請專利範圍第50項之化合物，其中 $R_3$ 為氫。
53. 根據申請專利範圍第34項之化合物，其中 $X=NH$ 。
54. 根據申請專利範圍第53項之化合物，其中 $R_4$ 及 $R_5$ 二者為氫。
55. 根據申請專利範圍第54項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 二者為甲基。
56. 根據申請專利範圍第55項之化合物，其中 $R_3$ 為甲基。
57. 根據申請專利範圍第55項之化合物，其中 $R_3$ 為氫。
58. 根據申請專利範圍第53項之化合物，其中 $R_4$ 及 $R_5$ 二者為甲基。
59. 根據申請專利範圍第58項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 二者為甲基。
60. 根據申請專利範圍第59項之化合物，其中 $R_3$ 為甲基。
61. 根據申請專利範圍第59項之化合物，其中 $R_3$ 為氫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線