

415940

公告本

申請日期	84.6.13
案 號	84106042
類 別	(07D) 2.9/30, 3.0/30, 3.3/62 Int.·Cl ⁶

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

415940

一、發明 名稱	中 文	縮合環羧酸化合物或其鹽，及含此之醫藥組成物
	英 文	CONDENSED-RING CARBOXYLIC ACID COMPOUND OR SALT THEREOF, AND MEDICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME
二、發明 創作	姓 名	(1) 小野 晋市郎 (2) 吉田 知弘 (3) 足森 厚之 (4) 小阪 圭吾 (5) 岡田 剛宏 (6) 前田 和宏 (7) 江田 昌弘 (8) 森 文男 (9) 井上 佳久 (10) 戎 一 (11) 今田 光昭 (12) 池川 るり子 (13) 王 鋒 (14) 中村 憲史
	國 籍	日本國
三、申請人	住、居所	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) 日本國大阪府枚方市招提大谷二丁目廿五番一號 株式会社ミドリ(綠)十字中央研究所內
	姓 名 (名稱)	吉富製藥股份有限公司
三、申請人	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區平野町二丁目6番9號
	代 表 人 姓 名	鎌倉昭雄

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

1994年 6月 6日 124092/1994

1995年 2月 28日 39974/1995

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(154)

化合物(260)的二鹽酸鹽以0.58ml(0.58mmol)的1N的氫氧化鈉水溶液加水分解而得28mg的化合物(261)的二鹽酸鹽的無色固體(收率為43%)。

IR(KBr): 3600-2600, 1680, 1610, 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ :

9.64(bs, 2H), 9.43(bs, 2H), 8.85(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H),
8.83(bs, 1H), 8.73(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.77(s, 1H),
3.83-3.71(m, 1H), 2.35-2.20(m, 2H), 1.95-1.70(m, 4H),
1.50-1.35(m, 4H), 1.08-0.95(m, 2H)。

熔點: 250 $^{\circ}\text{C}$ 以上

以下表示上述表1~表14中之化合物之一部分的NMR數據。

化合物編號14

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ_{TMS} :

10.60(s, 1H), 9.40-8.90(m, 4H), 8.40-8.30(m, 1H),
8.00-7.85(m, 3H), 7.72-7.68(m, 2H), 6.95-6.89(m, 1H),
4.68(s, 2H)

化合物編號15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ_{TMS} :

10.60(s, 1H), 9.40-8.90(m, 4H), 8.42-8.31(m, 1H),
8.00-7.80(m, 2H), 7.63-7.54(m, 2H), 6.80-6.73(m, 2H),
4.67(s, 2H)

化合物編號23

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ_{TMS} :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

技術領域

本發明係有關縮合環羧酸化合物或其鹽類以及含此之醫藥組成物者。

更詳言之，本發明乃有關新穎縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類，其醫藥組成物以及其醫藥用途者。再詳言之，本發明係有關血栓性疾病患者等的預防治療等，開刀時或體外血液循環時等預防治療血栓形成之新穎縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類，其醫藥組成物以及其醫藥用途者。

技術背景

血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa (以下簡稱為 GPIIb/IIIa) 乃細胞間和細胞基質間的粘接有關細胞受體而屬貫穿細胞膜受體家族的一員，在血小板表面上鈣離子 (Ca^{++}) 存在下，形成異質二聚體，又稱為 $\alpha_{11b}\beta_3$ 。藉血小板粘接在血管受傷部份，再受到腺苷 5'-二磷酸 (ADP) 或凝血酶等刺激時，該 GPIIb/IIIa 會產生立體結構上的變化，成為可以和包括纖維蛋白原或凝血第 VI 因乙等的 RGD (精胺酸-甘胺酸-天門冬胺酸) 序列在內的配合基結合 (在非刺激狀態下，GPIIb/IIIa 不會和上述配合基結合)，藉此誘導傳遞刺激的最終階段的血小板凝聚作用。因此，具有抑制上述配合基結合在該 GPIIb/IIIa 的藥劑 (即 GPIIb/IIIa 拮抗劑) 能成為優異的抗血小板劑。

據此觀點已有各種藥劑問市，舉例之，諸如 [(4-[(對-脞基-N-甲基苯甲醯胺基)乙醯基]-鄰-伸苯基]二氧基]二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明(4)

乙酸(R043-8857), [[1-[N-(對-脞基苯甲醯基)-L-酪胺醯基]-4-哌啶基]氧基]乙酸(R044-9883)(參照 Leo Alig 等人, J. Medicinal Chemistry, 35(23), 4393~4407, 1992年), N-(正丁烷磺醯基)-O-(4-(4-哌啶基)-丁基)-(S)-酪胺酸(L-700,462; MK383)(參照 G.D.Hartmans 等人, J. Medicinal Chemistry, 35(24), 4640~4642, 1992年), (3S,5S)-5-(4'-脞基-4-朕苯基)氧基甲基-3-[(甲氧基羰基)甲基]-2-吡咯烷酮(BIBU-52)(參照特開平4-264068號公報), 4-脞基-4'-[(4-羧基環己基)胺基羰基]朕苯鹽酸鹽(參照特開平4-334351號公報)等。

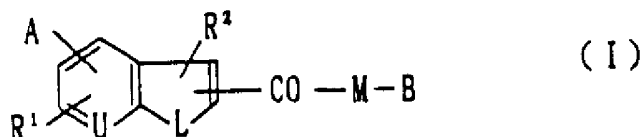
然而上述藥劑, 就其藥效, 藥效持續性, 副作用, 經口投與之困難等各種方面而言, 均很難令人滿意。

本發明有鑑及此, 其目的在提供具有更優異的 GPIIb/IIIa 拮抗作用的新穎化合物, 其醫藥組成物以及 GPIIb/IIIa 拮抗劑。

發明之揭示

本發明研究者為達成上述目的, 經多方研究結果發現具有特定結構的縮合環羧酸化合物具備優異的 GPIIb/IIIa 拮抗作用, 且毒性低而完成本發明。

換言之, 本發明乃有關下列化學式(I)所示縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類者,



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

[上式中，A示下式(1)所代表基。



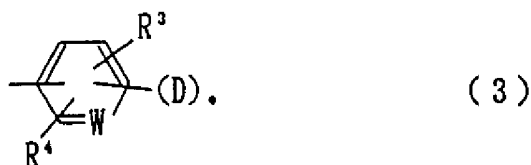
(上式中，E示氫原子，烷基，或對於脛基，胍基或胺基的保護基)，

或下式(2)所代表基，

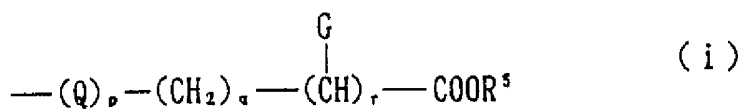


(上式中，E所示意義同前述)

B示下式(3)所代表基，



(上式中，D示下式(i)所代表基，



{上式中，R⁵示氫原子，烷基，環烷基或芳烷基 (aralkyl)，Q示-O-，-S-或-NR⁶- (R⁶示氫原子，烷基，環烷基，芳烷基，烷基磺醯基，芳烷基磺醯基，芳基磺醯基，醯基或-(CH₂)_d-COOR⁷ (R⁷示氫原子，烷基，環烷基或芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

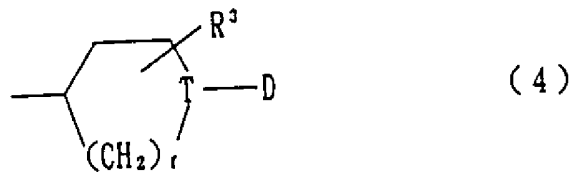
裝

訂

(線

五、發明說明(6)

烷基，d示1, 2或3)。G示氫原子，羥基，烷基，環烷基，苯基，聯苯基，吡啶基，芳烷基或示 $E'-NR^8-$ (式中， E' 示氫原子，烷基，或胺基的保護基， R^8 示氫原子，烷基，環烷基或芳烷基)，P和r分吸獨自代表0或1，q示0, 1, 2或3。但 $P \neq 0$ 時，q和r的至少一個也不為零}，W示 $=CH-$ 或 $=N-$ ， R^3 和 R^4 可為相同或不同構造，分別代表氫原子，烷基，鹵素，醯基或烷氧基，e示1或2}，或示式(4)所代表的基



(上式中，T示 $-CH<$ 或 $-N<$ 。D所示意義如同前式(i)所記載相同，但T示 $-N<$ 時， $P=0$ 。 R^3 所示意義如同前述，f示1, 2或3)，

L示 $-O-$ ， $-NR^9-$ (R^9 示氫原子，烷基，環烷基，芳烷基或醯基)或示 $-S-$ ，

M示 $-NR^{10}-$ (R^{10} 示氫原子，烷基，環烷基或芳烷基)， $-O-$ 或 $-S-$ ，

u示 $=CH-$ 或 $=N-$ ，

R^1 和 R^2 可為相同或不同構造，分別代表氫原子，羥基，烷基，鹵素原子，胺基，醯基或烷氧基。]

本發明又有關上式(I)中，B示式(3)或式(4)所代表基，且由式(i)所代表D中， $P+q+r \leq 3$ 的上述縮合環羧酸化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

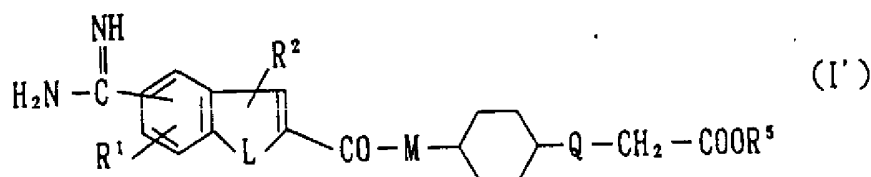
訂

線

五、發明說明(7)

物或其藥理學上容許使用的鹽類；式(I)中，B為式(3)所代表基，且由式(i)所代表D中， $P+q+r=2$ 的上述縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類；式(I)中，B為式(4)所代表基， $f=2$ ，且由式(i)所代表D中， $P+q+r=2$ 的上述縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類；式(I)中，L為-O-的上述縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類者。

另外，本發明也和下式(I')所示化合物[以下式簡稱化合物(I')]或其鹽類，



[上式中， R^5 示氫原子，烷基，環烷基或芳烷基，Q示-O-，-S-或-NR⁶-(R^6 示氫原子，烷基，環烷基，芳烷基，烷基磺醯基，芳烷基磺醯基，芳基磺醯基，醯基或-(CH₂)_d-COOR⁷(R^7 示氫原子，烷基，環烷基或芳烷基，d示1, 2或3))，L示-O-，-NR⁹-(R^9 示氫原子，烷基，環烷基或芳烷基，或示醯基)，或示-S-，M示-NR¹⁰-(R^{10} 示氫原子，烷基，環烷基或芳烷基)，-O-或-S-， R^1 和 R^2 可為相同或不同構造，分別代表氫原子，羥基，烷基，鹵素原子，胺基，醯氧或烷氧基]。以及環糊精或其衍生物所形成的包涵體有關者。

又，本發明也和含上述(I)所示化合物[以下簡稱為化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(線

五、發明說明(8)

合物(I)]或其藥理學上容許使用的鹽類的醫藥組成物，包括上述包涵體的醫藥組成物，以及其醫藥用途，特別是 GPIIb/IIIa拮抗劑，起因於血小板的血栓形成有關疾病的預防。治療劑有關者。

本發明的詳細說明中所使用各代號的意義說明如下：

$R^1 \sim R^{10}$ 、E、E'、G中所示烷基指碳數為1~6的低級烷基，不分直鏈狀或歧鏈狀均可使用。具體而言，諸如甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基，正己基，2-甲基丙基，1, 1-二甲基丙基，1, 2, 2-三甲基丙基等。其中以甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基為適宜。又上述烷基可具有羥基等的取代基。

$R^1 \sim R^4$ 中的鹵素原子指氟、氯、溴、碘。

$R^1 \sim R^4$ 、 R^6 、 R^9 中的醯基指烷醯基、芳烷醯基、芳醯基、雜芳基羰基等。具體言之，烷醯基有碳數為1~6的低級烷醯基，可包括直鏈狀或歧鏈狀，例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基等。芳烷醯基中的烷醯基部如同前述，例如苯基乙醯基，3-苯基丙醯基，4-苯基丁醯基等。芳醯基的例舉有苯甲醯基，甲苯醯基，二甲苯醯基，水楊醯基，肉桂醯基，萘醯基等。雜芳基羰基的例舉有呋喃甲醯基，菸醯基，異菸醯基，噻吩甲醯基等。其中以乙醯基，丙醯基，丁醯基，苯基乙醯基，3-苯基丙醯基，苯甲醯基，對-甲苯甲醯基等為適用。

$R^1 \sim R^4$ 中的烷氧基指碳數為1~6的低級烷氧基，可包

(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)

括直鏈狀和岐鏈狀的烷氧基。具體而言，諸如甲氧基，乙氧基丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，己氧基等。其中以甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基等為適用。

$R^5 \sim R^{10}$ ，G中的環烷基以碳數為3~8的環烷基為適宜，具體言之，例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基等。又上述環烷基可具有烷基（如同前述種類），羥基等之取代基。

$R^5 \sim R^{10}$ ，G中的芳烷基，其烷基部份如同前述，具體而言，例如苯甲基，苯乙基，3-苯基丙基，4-苯基丁基，二苯甲基，三苯甲基等。又上述芳烷基也可具有烷基（如同前述），鹵素原子（如同前述），硝基，氰基，烷氧基（如同前述）等之取代基。

R^6 中的烷基磺醯基，其烷基部分如同前述，具體而言，諸如甲基磺醯基，乙基磺醯基，丙基磺醯基，丁基磺醯基，戊基磺醯基，己基磺醯基等。

R^6 的芳烷基磺醯基，其芳烷基部分如同前述，具體言之，例如苯甲基磺醯基，苯乙基磺醯基，3-苯基丙基磺醯基，4-苯基丁基磺醯基，二苯甲基磺醯基，三苯甲基磺醯基等。

R^6 中的芳基磺醯基，其芳基部分指苯基，甲苯基，二甲苯基，萘基等，具體言之，例如苯基磺醯基，萘基磺醯基等。又上述芳基磺醯基可具有烷基（如同前述），鹵素原子（如同前述），硝基，氰基，烷氧基（如同前述）等之取代

(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)

基。

G中的苯基、聯苯基，吡啶基也可具有烷基(如同前述)，鹵素原子(如同前述)，硝基，氟基，烷氧基(如同前述)等之取代基。

E, E'中的咪基，胍基或胺基上的保護基指可具有取代基的芳烷基(例如苯甲基，對-氯苯甲基，對-氟苯甲基，間-三氟甲氧苯甲基，苯乙基，1-苯基乙基，二苯甲基，三苯甲基等)，烷醯基(例如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基，三甲基乙醯基，己醯基等)，鹵化烷醯基(例如氯乙醯基，三氟乙醯基等)。吡啶基氧基烷醯基(例如4-吡啶基氧基乙醯基等)，烯基氧基羰基(例如丙烯基氧基羰基等)，烷氧基羰基(例如甲氧基羰基，乙氧基羰基，第三丁氧基羰基，己氧基羰基等)，醯氧基烷氧基羰基(例如乙醯氧基甲氧基羰基，丙醯氧基甲氧基羰基，三甲氧乙醯氧基甲氧基羰基，丁醯氧基甲氧基羰基，異丁醯氧基甲氧基羰基等)，鹵化烷氧基羰基(例如氯甲氧基羰基，三氯乙氧基羰基等)，可具有取代基的芳醯基(例如苯甲醯基，甲苯甲醯基，二甲苯甲醯基，萘醯基，酞醯基等)，可具有取代基的苯基烷醯基(例如苯基乙醯基，3-苯基丙醯基，3-(對-甲氧苯基)丙醯基，3-(對-氯苯基)丙醯基等)，可具有取代基的雜芳基羰基(例如菸醯基，異菸醯基，6-氯菸醯基，呋喃甲醯基，噁吩甲醯基等)，雜芳烷醯基(例如噁噁基乙醯基，咪唑基乙醯基，呋喃基乙醯基，三唑基乙醯基，噁唑基乙醯基，噁二唑異丙烯基等)，可具有

(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)

取代基的芳基氧基羰基(例如苯氧基羰基, 萘氧基羰基等)。
 可具有取代基的苯氧基烷醯基(例如苯氧基乙醯基, 苯氧基丙醯基等), 可具有取代基的芳基乙醛醯基(例如苯基乙醛醯基, 萘基乙醛醯基等), 可具有取代基的苯基烷氧基羰基(例如苯甲氧基羰基, 苯乙基氧基羰基, 對-硝基苯甲氧基羰基, 對-甲氧基苯甲氧基羰基等), 烷基磺醯基(例如甲基磺醯基, 乙基磺醯基, 丙基磺醯基, 丁基磺醯基, 戊基磺醯基等), 鹵化烷基磺醯基(例如三氟甲基磺醯基等), 可具有取代基的芳烷基磺醯基(例如苯甲基磺醯基, 對-氯苯甲基磺醯基, 苯乙基磺醯基, 二苯甲基磺醯基等), 可具有取代基的芳基磺醯基(例如苯基磺醯基, 對-氯苯基磺醯基, 甲苯基磺醯基, 二甲苯基磺醯基, 萘基磺醯基等)等。

又, 各有機基中的烷氧部份, 烷醯基部份, 烷氧基部份, 醯基部份, 舉例之, 適用碳數為1~6的低級者, 另外烯基部份也適用碳數為2~6的低級烯基。

其中較宜者有苯基烷氧基羰基, 烷氧基羰基, 醯氧基烷氧基羰基, 烷醯基, 苯基烷醯基, 鹵化烷醯基, 芳烷基, 烷基磺醯基, 芳烷基磺醯基, 芳基磺醯基等, 尤其以苯甲氧基羰基, 第三丁氧基羰基, 乙醯氧基甲氧基羰基, 三甲基乙醯氧基甲氧基羰基, 正戊醯基, 正己醯基, 3-苯基丙醯基, 三氟乙醯基, 苯甲基, 苯乙基, 三苯甲基, 正丁基磺醯基, 正己基磺醯基, 苯甲基磺醯基, 苯基磺醯基, 對-甲苯基磺醯基等為佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(12)

又，可具有取代基的芳烷基，芳醯基，苯基烷醯基，雜芳基羰基，芳氧基羰基，苯氧基烷醯基，芳基乙醛醯基，苯基烷氧基羰基，芳烷基磺醯基，芳基磺醯基中的取代基，舉例之，諸如硝基，三氟甲基，烷基(如同前述)，苯基，烷氧基(如同前述)，鹵素原子(如同前述)，烷醯基(如同前述)等。

化合物(I)的理學上容許使用的鹽類，舉例之，諸如無機酸加成鹽類(例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸，硫酸，磷酸等鹽類)，胺基酸加成鹽(例如麩胺酸，天冬醯胺酸等鹽類)，有機酸加成鹽(例如甲磺酸，苯磺酸，對-甲苯磺酸，甲酸，乙酸，三氟乙酸，草酸，檸檬酸，丙二酸，富馬酸，谷胺酸，己二胺，馬來酸，酒石酸，琥珀酸，扁桃酸，蘋果酸等的鹽類)。

另外，具有游離羧基之化合物(I)之藥理學上容許使用的鹽類，舉例之，諸如鹼金屬鹽類(例如鈉、鉀等鹽類)，鹼土金屬鹽類(例如鈣，鎂等鹽類)，有機鹼的鹽類(例如甲胺，三甲胺，乙胺，二乙胺，三乙胺，二環己胺，吡啶，皮考啉，乙二胺等的鹽類)，銨鹽等。

又，化合物(I)或其鹽類，如有各種異構物(例如順式、反式異構物；因不對稱碳原子存在而造成的光學異構物等)存在時，皆包括在本發明範圍不待說明。

本發明化合物(I)中，化學式(I)所示化合物，當B為式(3)或式(4)所代表，且由式(i)所代表的D中 $p+q+r=2$ 的化合物最為適宜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(泉

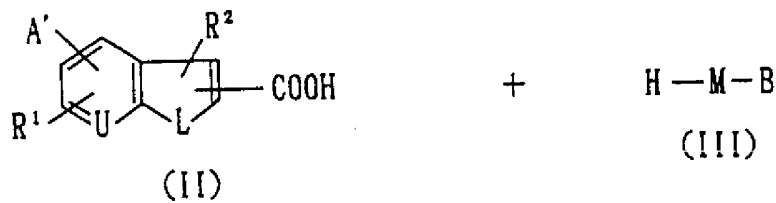
五、發明說明(13)

本發明化合物(I)中，式(I)所示中以L代表-O-的化合物為適宜。

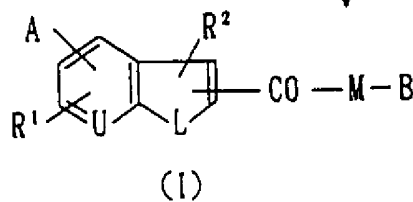
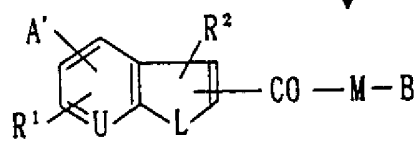
又，本發明化合物(I)中，M示-NR¹⁰-(R¹⁰所示意義如同前述)或-O-為適宜。

另外，化學式(I)中，各取代基的結合位置並無特別限制，但以-CO-M-B所示有機基對L而言在2位置，以A所示有機基對L而言在5位置或6位置者為適宜。

本發明化合物(I)得依照下述方法合成之



或(II)式所示羧酸
之活性衍生物



[上式中，A'和前述A代表相同意義，或示鹵素，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(14)

，具有保護基的胺基，其他代號意義與前述相同]。

換言之，由式(II)所示羧酸[以下或簡稱羧酸(II)或其活性衍生物，和式(III)所示化合物[以下或簡稱化合物(III)]進行縮合反應，直接或經由前驅體而合成得化合物(I)。

羧酸(II)或其活性衍生物以及化合物(III)的原料用量，通常可採用等莫耳量，但必要時可將任意一方提升到另一方的1.1~3倍量。

直接使用羧酸(II)為反應原料時，可在下列縮合劑的共存下進行反應。縮合劑的例舉有2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶，鄰-苯駢三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘六氟磷酸酯，PyBOP(苯駢三唑-1-基-氧基-三個(吡咯烷)鎘六氟磷酸酯)，BOP(苯駢三唑-1-基-氧基-三個(二甲胺基)鎘六氟磷酸酯)，PyBroP(溴化-三個(吡咯烷)鎘六氟磷酸酯)，N,N-二環己碳化二亞胺，N,N-二異丙基碳化二亞胺，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺甲碘化物，1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽，N-環己基-N'-(2-嗎啉基乙基)碳化二亞胺，對-甲苯磺酸鹽等。

羧酸(II)得依照周知方法轉變為酐、活性酯、醯鹵化物等活性衍生物後提後反應用途。

上述肝類，例如跟三甲基乙酸所形成酐，或和碳酸異丁酯所形成酐等均可利用。上述活性酯類，例如對-硝基苯酯，2,4,5-三氯苯酯，N-羥基琥珀醯亞胺酯，N-羥基酞醯亞胺酯，N-羥基-5-原冰片烯-2,3-二羧基亞胺酯等

(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)

均可採用。醯鹵化物類，例如醯氯，醯溴等可供利用。

化合物(III)中，以B所示有機基中包括游離的羧基或其酯基，但利用縮合劑和羧酸(II)反應性，以利用酯基者為適宜。

反應用溶劑在任何情形下，均可採用N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，二甲亞砷，六甲基磷酸三醯胺，吡啶，二噁烷，四氫呋喃，乙腈，氯仿，二氯甲烷，二甲氧基乙烷，苯，乙酸乙酯，四氫嘧吩-1,1-二氧化物等或上述之混合溶劑。其中以採用N,N-二甲基甲醯胺，二氯甲烷，四氫呋喃，乙腈為適宜。

反應溫度一般在大約0~100℃範圍，反應時間在數小時~3日範圍。

另外，上述反應中，使用縮合劑或羧酸(II)的活性酯類時，尚可採用N-甲基嗎啉，1-羥基苯駢三唑，4-二甲基胺基吡啶等反應助劑。

採用羧酸(II)的酐時，可利用4-二甲基胺基吡啶，1-羥基駢三唑等的反應助劑。

採用羧酸(II)的醯鹵化物時，可利用三乙胺，吡啶，皮考啉，磷酸氫鈉等做為鹵化氫截留劑進行反應為宜。

羧酸(II)或其活性衍生物中的A'所示鹵素原子，氰基或可具有保護基的胺基，在合成反應中的適當時期裡，被轉變為化學式(I)中的A所示的脞基，胍基或具有保護基的脞基或胍基。

上述脞基，胍基，胺基的保護基如同前述。又脞基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

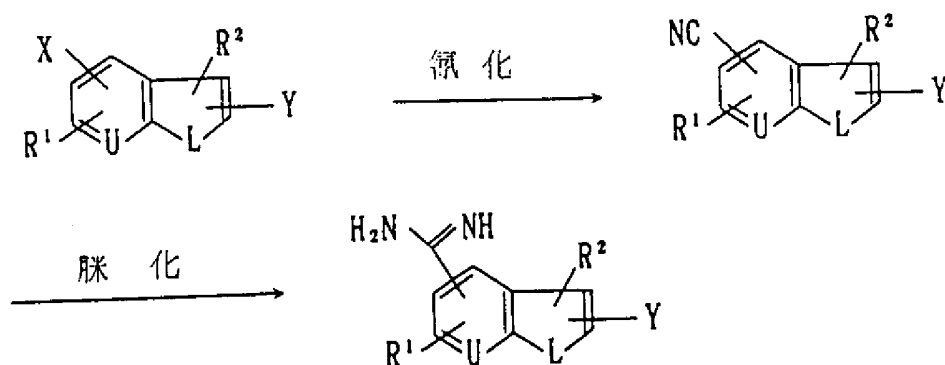
五、發明說明(16)

胍基，胺基的保護基，必要時隨時可以去除。除去保護基的方法，例如加氫法，酸分解法，鹼分解法或加水分解法等，均可按照一般常用方法進行。

羧酸(II)或其活性衍生物和化合物(III)反應後形成反應生成物的過程，或反應前在羧酸(II)的過程中，由上述A'轉變為A的方法說明如下。又，後者以羧酸(II)的狀態下轉換外，為保護其羧基而轉變為烷酯化物後也能轉變。轉變成脒基或胍基後，必要時再用保護基保護後，或為保護其羧基變成烷酯化物時，再轉變成羧酸(II)後，提供與化合物(III)反應之用途亦可。另外，羧酸(II)已如前述，必要時先轉變為活性衍生物後，提供與化合物(III)之反應使用。

方法 I

此乃將A'所示鹵素原子，胺基，氰基轉變為A所示脒基之方法。



[上式中，X示鹵素原子(如同前述)或胺基，Y示下式(

ii),

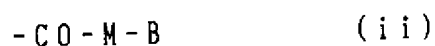
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(17)



(上式中，B和M所示意義如同前述)或示下式(iii)



(上式中， R^{11} 示氫原子或烷基(如同前述))，其他代號所示意義皆同前。]

氰化反應說明如下：

上式中，X示鹵素原子時，可利用金屬氰化物進行取代反應而合成其氰化物。

上述金屬氰化物可採用如氰化亞銅，氰化鉀，氰化鈉等。反應溶劑可採用1,3-二甲基-2-咪唑烷酮，N,N-二甲基甲醯胺，N-甲基-2-吡咯烷酮等。反應溫度在室溫～大約250℃範圍，反應時間在數小時～3日範圍，但最好在大約80～230℃下進行數小時～1日的反應。

X示胺基時，上述氰化反應可藉尚梅耶氏反應(Sandmeyer reaction)而進行。將原料的胺基化物的鹽酸鹽，硫酸鹽等鹽類，利用亞硝酸化鈉重氮化成的重氮鹽類後，再添加金屬氰化物而合成氰化物。

金屬氰化物以使用氰化亞銅，氰化鉀，氰化鈉等為宜，也可以採用氰化鉀和氰化鎳，硫酸鎳，氯化鎳等之絡合物。反應溶劑最好使用水，必要時可利用四氫呋喃，二噁烷，乙醇等和水混合使用。為防止發生氰酸，在添加金屬氰化物之前，利用碳酸鈉中和或使用金屬氰化物的碳酸鈉緩衝液。反應溫度在室溫以下，最好在冰冷下進行，反應時間大約在0.5～5小時範圍。最後在大約40～60℃下大

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(泉

五、發明說明(18)

約加熱 0.5~1 小時而結束反應之進行。

其次，就脘化反應說明如下。本反應可利用經由亞胺酸酯或硫代氨基甲酰基化合物的已知方法進行(參照 Organic Functional Group Preparations, III, Academic Chapter 6 或 Alig 等人, J. Medicinal Chemistry, 1992. 35(23), 4397~4407 頁)。

上述經由亞胺酸酯化合物的方法，以氰化物為原料，在氯化氫，溴化氫等鹵化氫的存在下，和當量至過量的甲醇，乙醇，丙醇，丁醇的醇類反應而獲得亞胺酸酯。必要時可使用乙醚等脂族醚類，氯仿，二氯甲烷等鹵化烴類，苯等的非質子性溶劑。反應溫度在大約 -10~+30℃ 範圍，反應時間為數小時~2 日左右。最好在冰冷至室溫範圍下，進行大約 8~15 小時的反應。

其次，所得亞胺酸酯和氨反應而製得脘化物。溶媒可使用甲醇，乙醇，丙醇等醇類，乙醚等脂族醚類，氯仿，二氯甲烷等鹵化烴類，苯等非質子性溶劑，N,N-二甲基甲酰胺，二甲亞砜等。上述和氨的反應過程以氯化銨的共存下進行為宜。反應溫度在大約 -10~100℃ 範圍，反應時間由數小時至 20 小時。最好在甲醇，乙醇或丙醇中，以大約 50~80℃ 範圍下進行數小時的反應為宜。

經由硫代氨基甲酰基化合物的方法，乃在吡啶，三乙胺，N,N-二甲基甲酰胺等溶劑或其混合物劑中，以氰化物和硫化氫反應而製得硫代氨基甲酰基化合物。反應溫度在冰冷~室溫範圍，反應時間大約 5 小時~1 日範圍。最好在室

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(泉

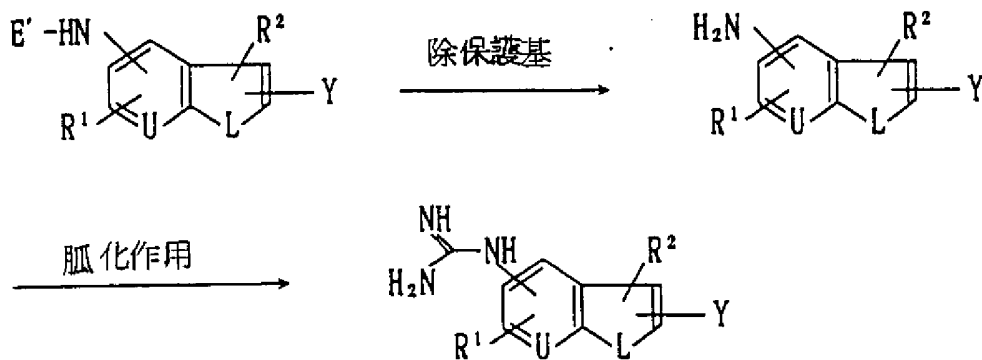
五、發明說明(19)

溫下大約反應 10~20 小時而完成。

其次，所得硫代氨基甲酰基化合物在丙酮，二噁烷，四氫呋喃等溶劑中，以碘化甲烷，溴化乙烷等鹵化烷類反應之。反應溫度在大約 50~100℃ 範圍，反應時間為大約 0.5~10 小時。所得中間化合物可經分離後，或不經分離而直接繼下反應，即和氨，或乙酸銨，氯化銨等氨化物反應而製得脲化物。溶劑可使用甲醇，乙醇，丙醇等醇類，N,N-二甲基甲酰胺等。最好是在甲醇或乙醇溶劑中和乙酸銨進行反應。反應溫度在大約 50~100℃，反應時間為數小時~10 小時範圍。

方法 2

此乃 A' 所示可具有保護基的胺基轉變為 A 所示脲基之方法。



[上式中，E' 示胺基的保護基(如同前述)，其他各種代號意義亦如同前述。]

首先，胺基上的保護基的去除可按照前述常用方法而進行。其次，轉變為脲化物的作用，可依照已知方法使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(20)

氨基氰，甲脒化亞磺酸或胺基亞胺基甲磺酸等而進行(參照 T.Nakayama 等人, Chem.Pharm.Bull.41(1),117~125 頁,1993 年,或 A.E.Mieler 等人,Synthesis,1986,777~779 頁)。

例如,使用胺化物原子的鹽酸,硫酸等鹽和氨基氰反應而製成胍化物時,溶媒可使用甲醇,乙醇等醇類。反應溫度大約在 60~80℃,反應時間為數小時~1 日範圍。

上述製法中,胺基的保護和去除保護基,羧酸的酯化反應和酯化物的加水分解反應等,視需要而按照常見方法進行。

另外,原料的羧酸(ii)和其活性衍生物,與化合物(III)的反應也可依據已往周知方法進行。但是可成為特別有用的原料化合物,例如苯核上具有氰基的苯駢咪喃羧酸,吡啶羧酸,苯駢[b]噻吩基羧酸,或吡啶核上具有氰基的咪[2,3-b]吡啶基羧酸可依據文獻所記載方法而合成(參照 O.Dann 等人, Liebigs Ann. Chem.1982 年, 1836~1869 頁, O.Dann 等人, Liebigs Ann.Chem.1986 年 438~455 頁, A.J.Bridges 等人, Tetrahedron Letter,33(49), 7499~7502 頁, 1992 年, J.Heterocyclic Chem.3,202~205 頁, 日本專利特開平 5-208946 號公報)。

依據上述方法所合成本發明化合物(I)可藉已知分離純化方法,例如濃縮、萃取、色層分離、再沈澱、再結晶處理等方法實施而製得任意純度的化合物。

另外,本發明化合物(I)的藥理學上容許使用的鹽類

(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)

也依照周知方法製成。又，該化合物(I)的各種化學異構物也可按照已知方法製造之。

本發明化合物(I)的具體例舉示如表1~表14以及表15~18中。但本發明範圍不限定在該範圍內不待贅述。

又，下表中E₁: 乙醯氧基甲氧基羰基, E₂: 丙烯基氧基羰基, E₃: (1-乙醯氧基乙基)氧基羰基, E₄: 甲氧基羰基, E₅: 三甲基乙醯氧基甲氧基羰基, E₆: 正丁醯氧基甲氧基羰基, Z: 苯甲氧基羰基, Boc: 第三丁氧基羰基, Me: 甲基, Et: 乙基, isoPr: 異丙基, nBu: 正丁基, tBu: 第三丁基, nPen: 正戊基, nHex: 正己基, c.Hex: 環己基, Ac: 乙醯基, Bn: 苯甲基, (S), (R): 示絕對組態。又表中B₄₈和B₄₉所指R⁷和R⁵所示有機基相同。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

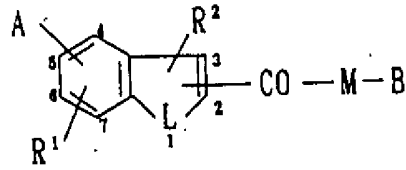
裝

訂

線

五、發明說明(22)

表 1



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
✓ 1	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Et
✓ 2	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Et
3	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
✓ 4	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
✓ 5	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
6	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Me
✓ 7	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Et
✓ 8	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	tBu
✓ 9	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	2	H	H	NH	B ₁	tBu
10	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
11	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	3	H	H	NH	B ₁	H
12	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
✓ 13	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-Me	NH	B ₁	tBu
14	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-Cl	NH	B ₁	H
15	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-OH	NH	B ₁	H
✓ 16	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-Me	NH	B ₁	H
17	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-OMe	NH	B ₁	H
18	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	7-Cl	H	NH	B ₁	H
19	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	7-OMe	H	NH	B ₁	H
✓ 20	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	N-Me	B ₁	tBu

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

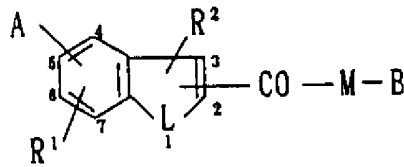
裝

訂

錄

五、發明說明(23)

表 2



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
21	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	N-Me	B ₁	H
22	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	N-Pr	B ₁	H
23	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂	H
24	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃	H
25	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₄	H
26	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H
27	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₅	Et
28	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₅	tBu
29	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H
30	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	2	H	H	NH	B ₅	H
31	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	7-Me	H	NH	B ₅	H
32	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	7-OMe	H	NH	B ₅	H
33	E ₂ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₆	H
34	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₆	H
35	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₆	Me
36	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₆	Bn
37	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₆	H
38	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	2	H	H	NH	B ₆	H
39	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	7-OAc	H	NH	B ₆	H
40	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇	Me

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

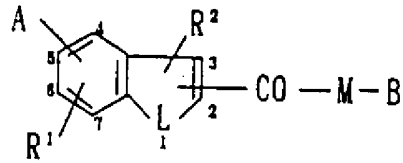
裝

訂

泉

五、發明說明 (24)

表 3



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
✓ 41	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇ (S)	Et
✓ 42	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₂ (S)	Et
✓ 43	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₉ (S)	Et
✓ 44	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₀ (S)	Et
✓ 45	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₁ (S)	Et
✓ 46	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₁ (S)	H
47	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₈ (S)	H
✓ 48	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇	H
49	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇ (S)	H
50	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇ (R)	H
51	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₂	H
52	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	2	H	H	NH	B ₁₃	H
53	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₄	H
✓ 54	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₅ (S)	Et
✓ 55	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₅ (S)	H
✓ 56	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₀ (S)	H
57	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₆	H
58	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₇ (S)	H
59	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₈	H
60	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁₉	H
✓ 61	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₉ (S)	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

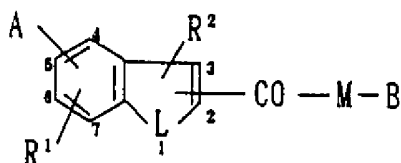
裝

訂

線

五、發明說明(25)

表 4



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
62	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₀	H
63	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₁	H
64	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₂	H
65	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₃	H
66	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₄	H
67	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₅	H
68	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₆	Et
69	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₇	Et
70	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₈	H
71	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₉	H
72	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₀	H
73	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₁	H
74	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₈	H
75	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₂	H
76	E ₃ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₁	Et
77	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₁	Et
78	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₁	H
79	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₆	Et
80	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₆	H
81	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₆	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

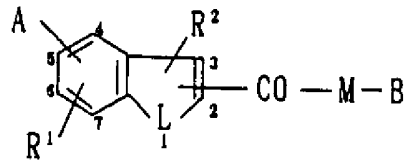
裝

訂

線

五、發明說明(26)

表 5



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
82	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	0	B ₇ (S) H
✓ 83	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁ tBu
✓ 84	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁ H
85	H ₂ N(HN=)C-NH-	(6)	0	2	H	H	NH	B ₁ H
86	E ₁ -HN(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅ Et
87	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅ H
88	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅ H
89	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₇ H
90	E ₄ -HN(HN=)C-	(5)	NH	2	H	H	NH	B ₁ Et
91	E ₆ -HN(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ Et
92	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ Et
✓ 93	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ tBu
94	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ c. Hex
95	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ H
96	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	3	H	H	NH	B ₁ H
97	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	3-Me	NH	B ₁ Et
98	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	3-Cl	NH	B ₁ H
99	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	3-Me	NH	B ₁ H
100	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₅ Et
101	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₅ H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

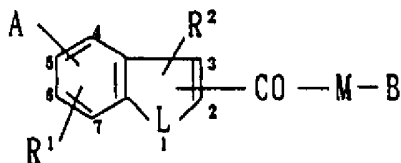
裝

訂

線

五、發明說明(27)

表 6



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
102	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₆	Bn
103	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₆	H
104	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	3-Cl	NH	B ₆	H
105	Bn-HN(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₇	H
106	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₇	Me
107	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₇ (S)	H
108	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	3-Me	NH	B ₇	H
109	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{1,2} (S)	H
110	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{1,7}	H
111	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,3}	H
112	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	O	B ₁	H
113	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	NH	2	H	H	NH	B ₁	H
114	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₅	H
115	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	NH	2	H	H	NH	B ₆	H
116	Boc-HN(HN=)C- (5)	N-Me	2	H	H	NH	B ₁	Et
117	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₁	tBu
118	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₁	H
119	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	3-Cl	NH	B ₁	H
120	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	3-Me	NH	B ₁	H
121	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	3-OAc	NH	B ₁	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

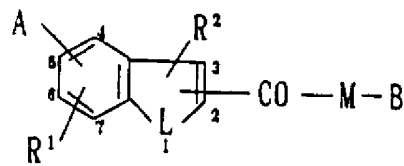
裝

訂

錄

五、發明說明(28)

表 7



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
122	H ₂ N(HN=)C-	(5) N-Me	2	H	H	NH	B ₅	H
123	H ₂ N(HN=)C-	(6) N-Me	2	H	H	NH	B ₅	H
124	H ₂ N(HN=)C-	(6) N-Me	2	H	H	NH	B ₆	H
125	H ₂ N(HN=)C-	(6) N-Me	2	H	H	NH	B ₇	Me
126	H ₂ N(HN=)C-NH-	(6) N-Me	2	H	H	NH	B ₁	H
127	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5) N-Me	2	H	H	NH	B ₅	H
128	H ₂ N(HN=)C-NH-	(6) N-Me	2	H	H	NH	B ₆	H
129	H ₂ N(HN=)C-NH-	(6) N-Me	2	H	H	NH	B ₇	H
130	E ₆ -HN(HN=)C-	S	2	H	H	NH	B ₁	H
131	H ₂ N(HN=)C-	(5) S	2	H	H	NH	B ₁	tBu
132	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₁	tBu
133	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₁	c. Hex
134	H ₂ N(HN=)C-	(5) S	2	H	H	NH	B ₁	H
135	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₁	H
136	E ₁ -HN(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₅	Et
137	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₆	Et
138	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₆	H
139	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₆	H
140	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B ₇ (S)	H
141	H ₂ N(HN=)C-	(6) S	2	H	H	NH	B _{1,3}	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

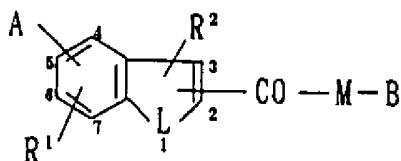
裝

訂

線

五、發明說明(29)

表 8



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
142	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₁₇ (S)	H
143	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₂₄	H
144	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₂	H
145	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	S	2	H	H	NH	B ₁	Et
146	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	S	2	H	H	NH	B ₁	H
147	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	S	2	H	H	NH	B ₅	H
148	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	S	2	H	H	NH	B ₅	H
149	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	S	2	H	H	NH	B ₆	H
150	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	S	2	H	H	O	B ₆	H
✓ 151	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	O	B ₃₅	tBu
✓ 152	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	O	B ₃₆	H
153	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	O	B ₄₁	H
✓ 154	Z-HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₉	Et
155	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₈	Et
156	E ₄ -HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₈	Et
157	Bn-HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₈	Et
✓ 158	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₈	Me
✓ 159	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₉	Et
160	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₉	isoPr
✓ 161	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₉	tBu

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

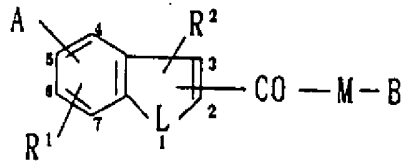
裝

訂

錄

五、發明說明(30)

表 9



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
✓ 162	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₉	c. Hex
✓ 163	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₈	-CH ₂ CH ₂ OH
✓ 164	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	-CH ₂ CH ₂ OH
✓ 165	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₈	H
166	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₄₀	H
✓ 167	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₉	H
168	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	3	H	H	NH	B ₃₈	H
169	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-Me	NH	B ₃₈	H
✓ 170	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	tBu
✓ 171	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	tBu
172	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	H
✓ 173	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	H
✓ 174	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	Et
✓ 175	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	nBu
✓ 176	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	tBu
177	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	Bn
178	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₇	H
✓ 179	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	H
180	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	2	H	H	NH	B ₃₆	H
✓ 181	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-Me	NH	B ₃₆	tBu

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

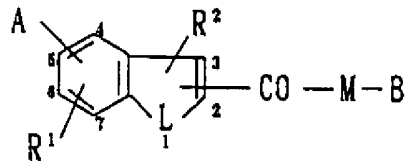
裝

訂

錄

五、發明說明(31)

表 10



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
182	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-Me	NH	B _{3,6}	H
183	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-OMe	NH	B _{3,6}	tBu
184	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	3-OMe	NH	B _{3,6}	H
185	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
186	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
187	E ₄ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
188	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
189	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
190	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
191	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
192	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
193	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B _{4,1}	Et
194	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,2}	tBu
195	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,3}	H
196	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,4}	H
197	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,5}	tBu
198	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,5}	H
199	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,6}	H
200	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,7}	H
201	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	tBu

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

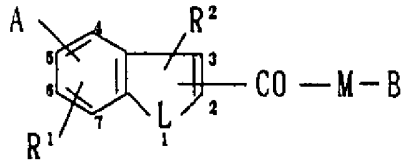
裝

訂

線

五、發明說明(32)

表 1 1



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵	
202	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	Et
✓ 203	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	tBu
✓ 204	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	H
✓ 205	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4,9}	H
206	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	3-Me	NH	B _{3,8}	H
207	Boc-HN(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,5}	Et
208	Bn-HN(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,6}	H
209	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,6}	Et
✓ 210	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,6}	tBu
211	H ₂ N(HN=)C-	(5)	NH	2	H	H	NH	B _{3,7}	H
212	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,6}	H
213	E ₅ -HN(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
214	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
215	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
216	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,3}	H
217	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,4}	H
218	E ₁ -HN(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,8}	Et
219	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,8}	Et
220	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,9}	H
221	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	O	B _{3,9}	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

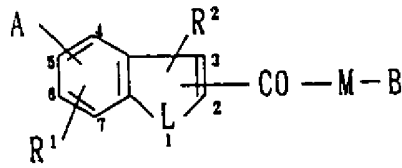
裝

訂

線

五、發明說明(33)

表 1 2



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
222	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	O	B ₃₅	H
223	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	O	B ₄₁	H
224	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₃₈	H
225	Bn-HN(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₈	H
226	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₈	Et
227	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₉	Et
228	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	3	H	H	NH	B ₃₈	H
229	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₆	nHex
230	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₆	Et
231	H ₂ N(HN=)C- (5)	S	2	H	H	NH	B ₃₅	H
232	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₆	H
233	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₄₁	H
234	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₈	H
235	Bn-HN(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₄₁	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

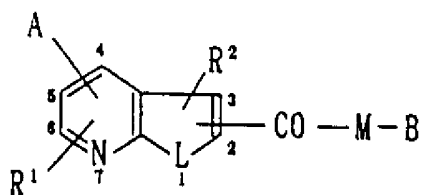
裝

訂

泉

五、發明說明(34)

表 1 3



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵	
236	E ₃ -HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
237	Bn-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
238	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	tBu
239	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
240	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	O	B ₁	H
241	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	Et
242	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H
243	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	Et
244	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	Bn
245	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	Et
246	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	H
247	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₆	H
248	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	O	B ₆	H
249	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{1,7}	Et
250	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₇	H
251	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{2,8}	H
252	Boc-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	Et
253	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	c.Hex
254	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	tBu
255	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	H
256	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	N-Me	B _{3,6}	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

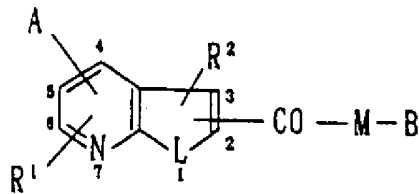
裝

訂

冰

五、發明說明 (35)

表 1 4



化合物 編號	A (結合位置)	L	CO之 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
257	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3.9}	Et
258	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3.9}	H
259	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3.9}	isoPr
260	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3.9}	Et
261	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3.9}	H
262	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	H
263	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	H
264	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.3}	Et
265	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.3}	H
266	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.5}	tBu
267	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.5}	H
268	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.4}	H
269	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4.7}	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

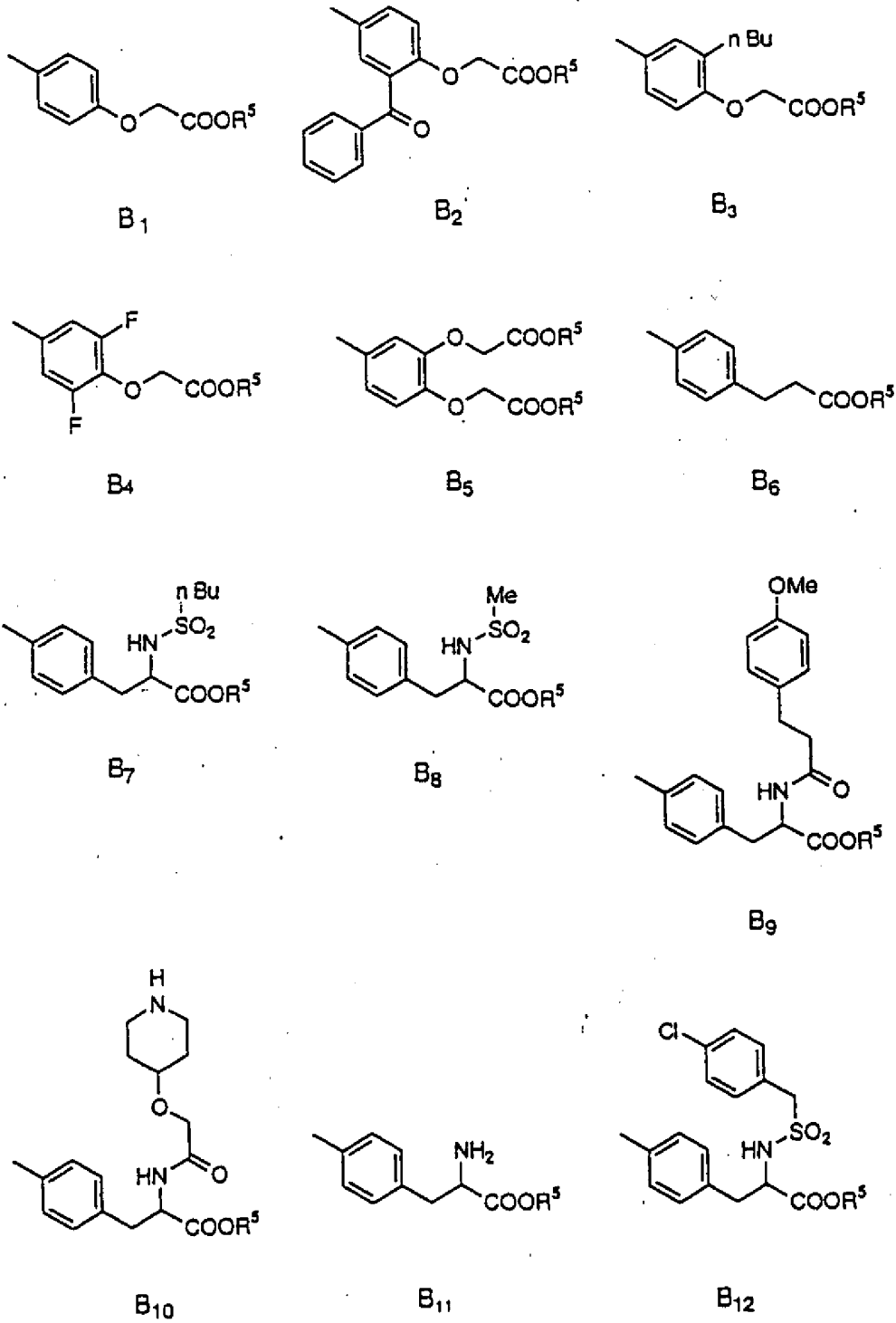
裝

訂

錄

五、發明說明 (36)

表 1 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

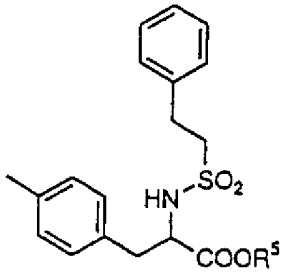
訂

泉

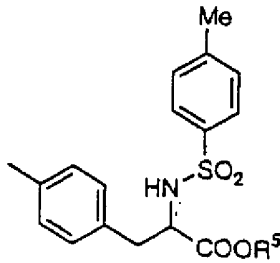
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (37)

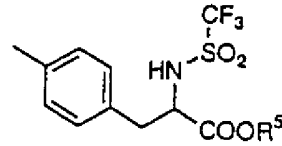
表 1 6



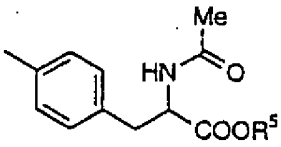
B₁₃



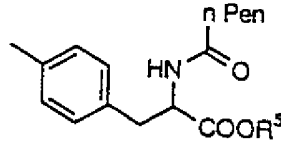
B₁₄



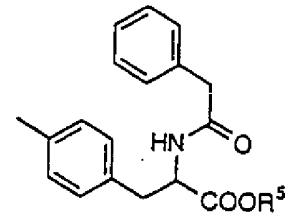
B₁₅



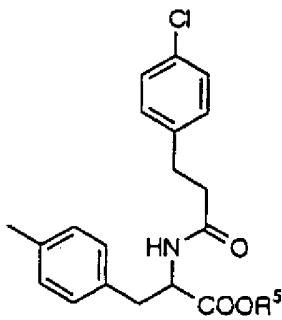
B₁₆



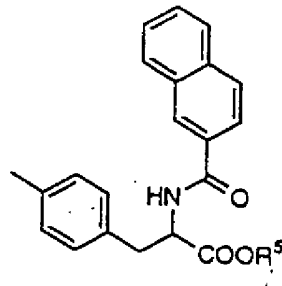
B₁₇



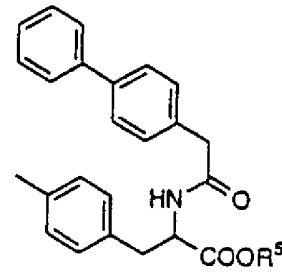
B₁₈



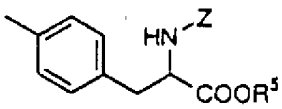
B₁₉



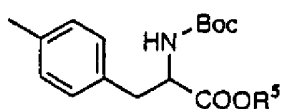
B₂₀



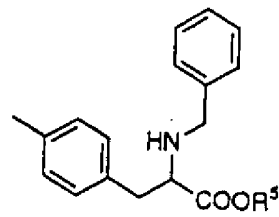
B₂₁



B₂₂



B₂₃



B₂₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

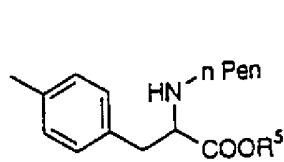
裝

訂

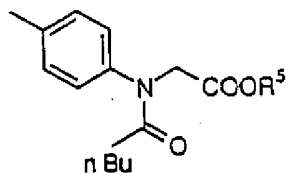
錄

五、發明說明(38)

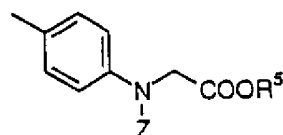
表 17



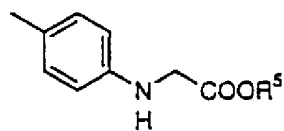
B25



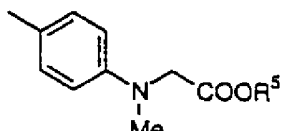
B26



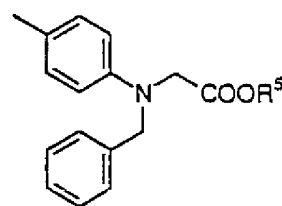
B27



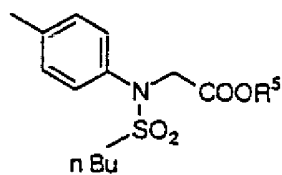
B28



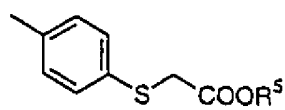
B29



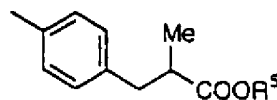
B30



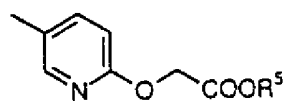
B31



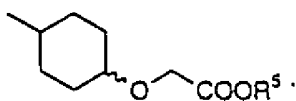
B32



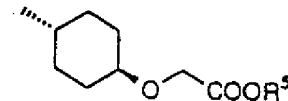
B33



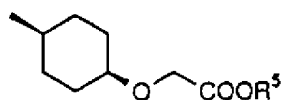
B34



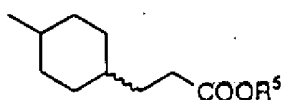
B35



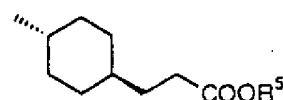
B36



B37



B38



B39

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

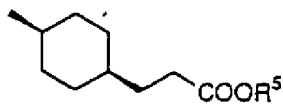
表

訂

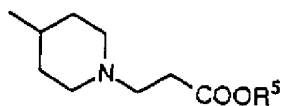
(象

五、發明說明 (39)

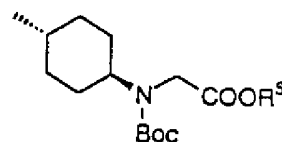
表 1 8



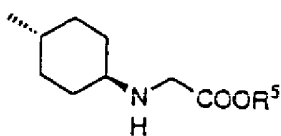
B40



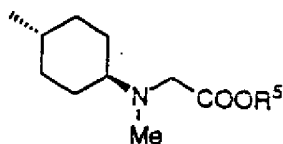
B41



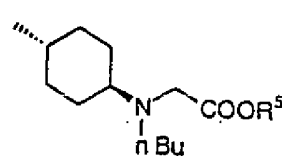
B42



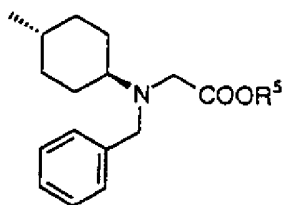
B43



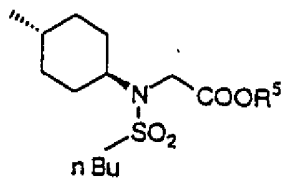
B44



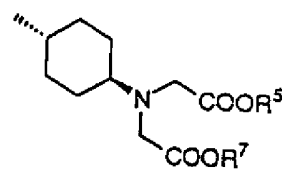
B45



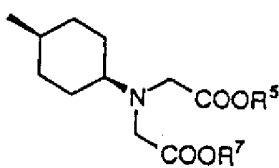
B46



B47



B48



B49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

泉

五、發明說明(40)

上述化合物中，最適宜的化合物舉例如下。

化合物(10)：4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸

化合物(29)：[[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]-鄰-伸苯基]二氧基]二乙酸化合物(48)：3-[4-[(5-脞基-2-

苯駢呋喃基)羰基胺基]苯基]-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸

化合物(159)：反式-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己基]丙酸乙酯

化合物(167)：反式-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己基]丙酸

化合物(174)：反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸乙酯

化合物(179)：反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸

化合物(192)：3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]哌啶基]丙酸

化合物(203)：反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己胺基]二乙酸二第三丁酯

化合物(204)：反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己胺基]二乙酸

化合物(232)：反式-[4-[(6-脞基苯駢[b]噁噁-2-基)羰基胺基]環己氧基]乙酸

本發明化合物(I)以及其藥理學上容許使用的鹽類，對於哺乳動物(例如人，鼠類，兔，狗，貓等)具有優異的

(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)

GPIIb/IIIa拮抗作用。又由於毒性低，可經口投藥，且在血液中的藥效長而延長出血時間等副作用少。

因此，化合物(I)和其藥理學上容許使用的鹽類可供GPIIb/IIIa拮抗劑有益用途，在醫學上使用於預防。治療下列疾病方面，例如防止血小板血栓的產生，起因於產生血小板血栓的各種疾病(例如血栓症，發作，心不全，炎症以及動脈硬化症等)。

本發明化合物(I)和其藥理學上容許使用的鹽類可適用的具體疾病說明如下：例如虛血性心疾病[狹心症(不安定性，勞累性)，心肌梗塞，PTCA(經皮性經管性冠狀動脈擴張開刀)開刀後]，腦血管障礙[TIA(一過性腦虛血性發作)，腦梗塞(血栓，塞栓)，蜘蛛膜下出血(血管攣縮)]，心、血管外科手術[心瓣更換術，A-C旁道手術(冠狀動脈旁道手術後支管閉塞之預防)，血行復建手術，動靜脈短絡術，末梢動脈閉塞(ASO(閉塞性動脈硬化症，包格氏(Burger)病)，深部靜脈血栓，動脈管依賴性先天性心疾病]，呼吸器官疾病[肺塞栓，支氣管氣喘，肺水腫，ARDS(成人呼吸窮迫症候群)，肺高血壓症]，腎病[腎症候群，腎血管球炎]，膠原病[SLE(全身性紅斑症)，RA(慢性關節風濕症)，PSS(全身性硬皮症)(雷諾氏(Raynaud)現象)]，人工內臟[人工心肺，人工透析]，其他[本態性血小板血症，TTP(血栓性血小板減少性紫斑病，HUS(溶血性尿毒症候群)，DIC(播種性血管內血液凝固症候群)，川崎病，糖尿病，內臟移植，動脈硬化，振動病，休克症，子宮收縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

五、發明說明(42)

症，消化性潰瘍症，TPA(組織血纖維蛋白溶酶原活化因子)的增強功能，子癩等]。

本發明化合物(I)和其藥理學上容許使用的鹽類能阻礙腫瘤細胞的轉移。又能促進治療創傷之效果。同時又能預防骨的劣化，所以可以利用在骨疏鬆症的醫療用途。

本發明化合物(I)的其藥理學上容許使用的鹽類所具有的GPIIb/IIIa拮抗作用可藉已知方法測定血小板的ADP(腺苷-5'-二磷酸)凝聚抑制活性，纖維蛋白原對血小板的結合阻礙活性等而瞭解之(參照前述Leo Alig等人的文獻G.D. Hartmans等人的文獻)。

另外，本發明化合物(I)中所包括化合物(I')或其鹽類為提升其水溶性，可以利用環糊精或其衍生物製成包涵劑。另外，上述包涵劑係化合物(I')或其鹽類以環糊精或其衍生物包涵而製成者。

上述化合物(I')的鹽類可舉前述藥理學上容許使用的相同鹽類。

調製包涵劑所使用的環糊精或其衍生物，例如 α -環糊精， β -環糊精， γ -環糊精，以及其衍生物，例如和葡萄糖殘基的經基所結合而成的酯類化合物(例如乙醯基化合物)，醚類化合物(例如甲基化合物，羥乙基化合物，羥丙基化合物等)，含氮化合物(例如胺基甲基環糊精等)，含硫化合物(例如環糊精硫酸酯等)，含氧化合物(例如羧基環糊精等)，含糖化合物(例如葡萄糖基化合物，甘露糖基化合物等)。

(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)

調製包涵劑的方法並無特別限制，得依照本身為已知方法實施之。但化合物(I')或其鹽類和環糊精或其衍生物間的混合比率宜保持在1:0.5~1:50範圍，其中以1:1~1:10範圍為尤佳。

本發明化合物(I)和其藥理學上容許使用的鹽類做為上述包涵劑而提供上述醫療藥劑用途時，尚可以和藥理學上容許使用的載劑，賦形劑，稀釋劑等添加劑等製藥上必須成分適當混合後製成粉劑，顆粒劑，錠劑，膠囊劑，糖漿劑，注射劑，軟膏劑，乳油劑等各種劑型而做為醫藥組成物，以經口或非經口方式服用之。上述製劑中調配以有效量的本發明化合物(I)或其藥理學上容許使用的鹽類自不待贅述。

上述化合物(I)或其藥理學上容許使用的鹽類的投藥量視服用方式，病狀，患者體重或年齡等而有異，視投藥目的而可以適宜調整設定。但一般對於成人經口投與，大約在0.01~1000mg/kg體重/日範圍，其中以0.05~500mg/kg體重/日範圍，每日分為1~數次服用為較宜。

上述化合物(I)中，以A所示有機基分為具有胺基保護基或不具有保護基者，以B所示有機基也分為具有游離羧基或其酯類者，上述有機基可考慮其藥效，藥效持久性，毒性，溶解性，穩定性，吸收性等，再視投藥方式，疾病種類，治療目的等而適當選擇使用之。本發明的任何化合物(I)都屬有益的GPIIb/IIIa拮抗劑。

本發明藉實施例更具體說明如下，但本發明不受其限

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(44)

制不待贅述。

另外，倘若沒有特別說明， $^1\text{H-NMR}$ 的測定皆在200MHz下進行。

實施例1

(1) 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯

溶解13.9g(100mmol)的4-硝基苯酚於20ml的N,N-二甲基甲醯胺中，加入29.3g(150mmol)的溴化乙酸第三丁酯和27.6g(200mmol)的碳酸鉀，並在70℃下攪拌4小時。反應液以100ml的乙酸乙酯稀釋，再用水洗滌，水層用乙酸乙酯萃取，合併該萃取液和前面的有機層，再以水洗滌，經無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，濾液在減壓下蒸餾去除低沸點成分，殘渣經矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=5/1)精製，再從乙酸乙酯和正己烷的混合溶劑中再結晶而得21.8g的4-硝基苯氧基乙酸第三丁酯的淡黃色結晶(86%)。

IR(KBr): 1740, 1590, 1500, 1330, 1240, 1160 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 8.21(d, J=7.1Hz, 2H), 7.13(d, J=7.1Hz, 2H), 4.86(s, 2H), 1.43(s, 9H)

溶解19.3g(76.0mmol)的4-硝基苯氧基乙酸第三丁酯於100ml的乙醇中，加入1.0g的10%肥硯，在氫氣中室溫下攪拌18小時。反應液過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得16.8g的4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯的淡褐色固體(99%)。

IR(meat): 3350, 2950, 1740, 1510, 1220, 1150 cm^{-1}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(45)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

6.62 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.49 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.63 (s, 2H),
4.43 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

(2) 4-[(5-氟基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯

溶解 300mg (1.60mmol) 的 5-氟基-2-苯駢呋喃羧酸和 395mg (1.76mmol) 的 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯於 40ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，加入 238mg (1.76mmol) 的 1-羥基-1H-苯駢三唑和 342mg (1.76mmol) 的 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基磺化二亞胺，並在室溫下攪拌 18 小時。反應液中加入 100ml 的水，用乙酸乙酯萃取之。萃取液依序用水，飽和食鹽水洗淨，經無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾後，由濾液在減壓下蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法精製(正己烷/乙酸乙酯=1/1)而得 512mg 的 4-[(5-氟基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的淡黃色固體(82%)。

IR (KBr): 2200, 1750, 1680, 1605, 1530, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ TMS:

8.07 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.75~7.60 (m, 5H), 6.94 (d, 2H),
4.53 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。

(3) 4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯 [化合物(8)]

溶解 430mg (1.10mmol) 的 4-[(5-氟基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯於 30ml 的吡啶和 7ml 的三乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(46)

胺的混合溶液中，在室溫下導入硫化氫氣體10分鐘於上述混合液後攪拌18小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，溶解殘渣於乙酸乙酯中，再依序用2N的硫酸氫鉀水溶液，水，飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾後，自濾液在減壓下蒸餾去除低沸點成分而得4-[(5-硫代氨基甲酰基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基苯氧基乙酸第三丁酯]的黃色固體。溶解上述化合物於50ml的丙酮中，加入2ml的碘化甲烷，加熱還流40分鐘。減壓下蒸餾去除低沸點成分而得4-[(5-[(1-甲硫基)亞胺甲基]-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的黃色固體。其中加入30ml的甲醇和280mg(3.64mmol)的乙酸鉍，加熱還流3小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法精製(氯仿/甲醇二100/3~3/1)而得596mg的化合物(8)的碘氫酸鹽的黃色固體(收率為定量)。

IR(KBr): 3700~2900, 1730, 1640, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

8.32(s, 1H), 8.00~7.80(m, 3H), 7.69(d, 2H), 6.93(d, 2H), 4.65(s, 2H), 1.44(s, 9H)

實施例 2

4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸[化合物(10)]

加入25ml的二氯甲烷於537mg(1.00mmol)的化合物(8)的碘氫酸鹽，再加入8ml的三氟乙酸，並在室溫下攪拌2小時。反應液中加入100ml的乙醚，攪拌10分鐘，濾取析出

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(47)

物，用乙醚洗淨而得380mg的化合物(10)的碘氫酸鹽的淡褐色固體(79%)。

熔點：超過250℃

IR(KBr): 1740, 1690, 1610, 1540, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.57(s, 1H), 9.38(bs, 2H), 9.11(bs, 2H),
8.34(d, J=1.7Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 7.91(s, 1H),
7.89(dd, J=1.7, 8.8Hz, 1H), 7.72~7.69(m, 2H),
6.97~6.93(m, 2H), 4.67(s, 2H)

實施例3

4-[(5-脞基-3-甲基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯[化合物(13)]

按照實施例1(2)所述相同方法，以427mg(1.86mmol)的5-脞基-3-甲基-2-苯駢呋喃羧酸和500mg(2.24mmol)的4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯縮合，再用矽膠管柱層析法精製(正己烷/乙酸乙酯=7/3)而得562mg的4-[(5-脞基-3-甲基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的無色固體(74%)。

IR(KBr): 2450, 1715, 1660, 1610, 1535, 1505, 1210, 1150 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

8.23(s, 1H), 8.00~7.99(m, 1H),
7.72(dd, J=1.6, 8.6Hz, 1H), 7.63~7.59(m, 3H),
6.95~6.91(m, 2H), 4.52(s, 2H), 2.69(s, 3H), 1.50(s, 9H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(48)

再按照實施例 1(3)所述相同方法，將 550mg (1.35mmol) 的 4-[(5-氰基-3-甲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的氰基轉變成脒基，經矽膠管柱層析法精製(氯仿/甲醇=95/5~85/15)而得 520mg 的化合物(13)的碘氫酸鹽的淡褐色固體(收率：三步驟計 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.32 (bs, 4H), 8.33~8.32 (m, 1H), 7.91~7.89 (m, 2H),
7.71 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.81 (d, J=9.1Hz, 2H), 4.65 (s, 2H),
2.64 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

實施例 4

4-[(5-脒基-3-甲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸
[化合物(16)]

按照實施例 2 所述相同方法，將 510mg (0.925mmol) 的化合物(13)的碘氫酸鹽以 6ml 的三氟乙酸處理而得 382mg 的化合物(16)的碘氫酸鹽的褐色固體(83%)。

熔點：220~228℃(分解)

IR (KBr): 3300, 3100, 1730, 1670, 1610, 1535, 1510,
1205, 1140 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS: 10.42 (s, 1H),
9.38 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.34 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.8, 8.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.6Hz, 1H),
7.73~7.70 (m, 2H), 6.94~6.91 (m, 2H), 4.67 (s, 2H),
2.64 (s, 3H)

實施例 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(49)

(1) 4-(甲胺基)苯氧基乙酸第三丁酯

加入 7.00g (31.4mmol) 的 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯和 3.11g (31.4mmol) 的琥珀醯亞胺於 40ml 的乙醇中，再加入 2.55g (31.4mmol) 的 37% 甲醛水溶液，並加熱還流 4 小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法精製(乙酸乙酯)而得 8.37g 的 4-(琥珀醯亞胺甲胺基)苯氧基乙酸第三丁酯的黃色固體(84)。溶解 8.30g (26.0mmol) 的上述化合物於 50ml 的二甲亞砷中，加入 989mg (26.0mmol) 的硼氫化鈉，在 100℃ 下攪拌 30 分鐘。冷卻後，注水於反應液中，以乙醚萃取，萃取液經水，飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，在減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)精製，而得 3.62g 的 4-(甲胺基)苯氧基乙酸第三丁酯的黃色油狀物(59%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta_{\text{TMS}}$:

6.69(d, 2H), 6.45(d, 2H), 4.51(s, 2H),

2.61(d, J=5.2Hz, 3H), 1.42(s, 9H)。

(2) 4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羧基-N-甲胺基]苯氧基乙酸第三丁酯[化合物(20)]

按照實施例 1(2) 中所述相同方法，將 300mg (1.60mmol) 的 5-氰基-2-藝駢咪喃羧酸和 417mg (1.76mmol) 的 4-(甲胺基)苯氧基乙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=10/1)精製而得 652mg 的 4-[(5-氰基-2-苯駢咪喃基)羧基-N-甲胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的黃色固體(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(50)

收量為定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{TMS} :

8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82~7.65 (m, 2H), 7.31 (d, 2H),
6.95 (d, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

按照實施例 1(3)中所述相同方法，將 652mg
(1.60mmol)的 4-[(5-氟基-2-苯駢咪喃基)羰基-N-甲胺基]
苯氧基乙酸第三丁酯上的氟基轉變為脘基而得 392mg 的化
合物(20)的碘氫酸鹽的黃色固體(收率三步驟計 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{TMS} :

8.08 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 6.46 (bs, 1H), 7.31 (d, 2H), 6.96 (d, 2H),
4.69 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

實施例 6

4-[(5-脘基-2-苯駢咪喃基)羰基-N-甲胺基]苯氧基乙酸 [化合物(21)]

按照實施例 2 所述相同方法，將 390mg (0.708mmol) 的
化合物(20)的碘氫酸鹽以 5ml 的三氟乙酸處理而得 281mg 的
化合物(21)的碘氫酸鹽的黃色固體(80%)。

熔點: 185~195 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR (KBr): 3700~2800, 1750, 1690, 1640, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

13.11 (bs, 1H), 9.26 (bs, 2H), 9.16 (bs, 2H), 8.10 (s, 1H),
7.76 (s, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.43 (bs, 1H), 4.71 (s, 2H),
3.37 (s, 3H)。

實施例 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(51)

(1) [(4-胺基-鄰伸苯基)二氧基]二乙酸二第三丁酯

溶解 7.95g (51.3mmol) 的 4-硝基苯鄰二酚和 25.0g (128mmol) 的溴乙酸第三丁酯於 100ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，加入 19.7g (143mmol) 的碳酸鉀，並在室溫下攪拌 24 小時。注水於反應液中；再用乙醚萃取之。乙醚萃取液經水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用正己烷和乙酸乙酯的混合液再結晶處理，而得 18.10g 的 [(4-硝基-鄰伸苯基)二氧基]二乙酸二第三丁酯的無色結晶 (61%)。溶解 13.10g (34.1mmol) 的上述化合物於 70ml 的乙酸乙酯中，加入 1.3g 的 10% 鈣碳，氫氣環境下在室溫攪拌 5 小時。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，而得 11.81g 的 [(4-胺基-鄰伸苯基)二氧基]二乙酸二第三丁酯的無色油狀物 (98%)。

IR (KBr): 3350, 3000, 1740, 1510, 1150 cm^{-1} 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ TMS:

6.79 (m, 1H), 6.27~6.20 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

(2) [[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]-鄰伸苯基]

二氧基]二乙酸二第三丁酯 [化合物 (28)]

按照實施例 1(2) 中所述相同方法，將 200mg (1.07mmol) 的 5-脞基-2-苯駢呋喃羧酸和 415mg (1.17mmol) 的 [(4-胺基-鄰伸苯基)二氧基]二乙酸二第三丁酸縮合，經矽膠管柱層析法 (正己烷/乙酸乙酯 = 3/1~1/1) 精製而得

(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)

473mg的[[4-[(5-氟基-2-苯駢呋喃基)巰基胺基]-鄰伸苯基]二氧基]二乙酸二第三丁酯的無色固體(84%)。

IR(KBr): 2220, 1740, 1735, 1640, 1275~1215 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

8.07(s, 1H), 7.78~7.66(m, 2H), 7.61(s, 1H),
7.52(d, J=2.4Hz, 1H), 7.15(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H),
6.90(d, J=8.7Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.61(s, 2H),
1.50(s, 9H), 1.48(s, 9H)。

按照實施例1(3)中所述相同方法，將463mg
(0.881mmol)的[[4-[(5-氟基-2-苯駢呋喃基)巰基胺基]-
鄰伸苯基]二氧基]二乙酸二第三丁酯的氟基轉變為脞基，
經矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=95/5~85/15)精製而得
244mg的化合物(28)的碘氫酸鹽的黃色固體(三步驟計42%)
。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.52(bs, 1H), 9.34(bs, 4H), 8.33(s, 1H),
8.00~7.85(m, 3H), 7.52(d, J=2.1Hz, 1H),
7.35(dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.9Hz, 1H),
4.66(s, 4H), 1.45(s, 9H), 1.44(s, 9H)

實施例8

[[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)巰基胺基]-鄰伸苯基]二氧
基]二乙酸[化合物(29)]

按照實施例2所述相同方法，將187mg(0.280mmol)的
化合物(28)的碘氫酸鹽以3ml的三氟乙酸處理而得127mg的

(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)

化合物(29)的碘氫酸鹽的淡褐色固體(82%)。

熔點：250℃以上

IR(KBr)：3300, 1660, 1200, 1135 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} ：

13.01(bs, 1H), 13.00(bs, 1H), 10.55(bs, 1H), 9.38(s, 2H),
9.24(s, 2H), 8.33(d, J=1.7Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H),
7.89(dd, J=1.7, 8.8Hz, 1H), 7.89(s, 1H),
7.43~7.41(m, 2H), 6.93(d, J=9.5Hz, 1H), 4.69(s, 2H),
4.68(s, 2H)。

實施例 9

(1) 3-(4-胺基苯基)丙酸甲酯

將 15.0g (77.6mmol) 的 4-胺基肉桂酸加入 250ml 的甲醇和 150ml 的氯仿所成混合溶液中，再加入 3ml 的硫酸，加熱還流 47 小時。減壓下濃縮反應，殘渣以飽和碳酸氫鈉水溶液調整為弱鹼性後，用乙酸乙酯萃取，萃取液經水，飽和食鹽水洗淨，再用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，而得 7.84g 的 4-胺基肉桂酸甲酯的黃色固體(72%)。溶解 7.80g (44.1mmol) 的上述化合物於 250ml 的甲醇中，加入 780mg 的 10% 鈣碳，在氫氣條件中，室溫下攪拌 19 小時。反應液以矽藻土過濾，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用的膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=3/1)精製而得到 5.98g 的 3-(4-胺基苯基)丙酸甲酯的無色固體(76%)。

熔點：47~49.5℃

(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)

IR(KBr): 3700-2500, 1710, 1600, 1500, 1425 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

6.97(d, 2H), 6.61(d, 2H), 3.66(s, 3H), 2.83(t, J=6.8 Hz, 2H), 2.57(t, J=6.8 Hz, 2H)。

(2) 3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基(羰基胺基)苯基]丙酸甲酯 [化合物(35)]

按照實施例1(2)中所述相同方法, 將200mg (1.07mmol)的5-氰基-2-苯駢咪喃羧酸和211mg (1.18mmol)的3-(4-胺基苯基)丙酸甲酯縮合而得371mg的3-[4-[(5-氰基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯基]丙酸甲酯的黃色固體(收率為定量)。

IR(KBr): 2200, 1735, 1685, 1600, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta_{\text{TMS}}$:

10.59(bs, 1H), 8.44(s, 1H), 7.94(s, 2H), 7.86(s, 1H), 7.69(d, 2H), 7.22(d, 2H), 3.59(s, 3H), 2.84(t, J=7.0 Hz, 2H), 2.63(t, J=7.0 Hz, 2H)。

按照實施例1(3)中所述相同方法, 將350mg (1.01mmol)的3-[4-[(5-氰基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯基]丙酸甲酯中的氰基轉變為脞基, 再經矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=100/3~5/1)精製而得206mg的化合物(35)的碘氫酸鹽的黃色固體(三步驟計41%)。

IR(KBr): 1700, 1645, 1600, 1535 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta_{\text{TMS}}$:

10.59(bs, 1H), 9.36(bs, 2H), 8.92(bs, 2H), 8.33(s, 1H),

(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)

8.01-7.85(m, 3H), 7.70(d, 2H), 7.24(d, 2H), 3.59(s, 3H),
2.85(t, J=7.4Hz, 2H), 2.64(t, J=7.4Hz, 2H)。

實施例 10

3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)巰基胺基]苯基]丙酸[化合物(37)]

將 162mg (0.329mmol) 的化合物(35)的碘氫酸鹽懸濁在 6ml 的四氫呋喃中，加入 3.0ml (3.0mmol) 的 1N 的氫氧化鈉水溶液，並在室溫下攪拌 1 小時。反應液以 1N 鹽酸調整為 pH 後減壓下濃縮之。濾取析出物，用水洗淨而得 82mg 的化合物(37)的鹽酸鹽的黃色固體(64%)。

熔點：250℃ 以上

IR(KBr): 3600-2700, 1700, 1650, 1600, 1535 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

12.11(bs, 1H), 10.67(s, 1H), 9.47(bs, 2H), 9.26(bs, 2H),
8.37(d, J=1.8Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H),
7.91(dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H), 7.73(d, 2H), 7.23(d, 2H),
2.82(t, J=7.7Hz, 2H), 2.57(t, J=7.7Hz, 2H)

實施例 11

(1) 3-(4-胺基苯基)-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸甲酯

將 4.60g (21.9mmol) 的 2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙酸加入 100ml 的甲醇和 50ml 的氯仿的混合液中，再加入 3ml 的硫酸，加熱還流 30 小時。減壓下濃縮反應液，殘液中加水，以 1N 的氫氧化鈉水溶液調整為 pH 8~9 後，再經無機硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分

(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)

，而得 4.06g 的 2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙酸甲酯的黃色狀物(83%)。溶解 4.00g (17.8mmol) 的上述化合物於 56ml 的乙腈中，依序加入 1.76ml (21.4mmol) 的吡啶和 2.80g (17.8mmol) 的正丁基磺醯氯，在 70℃ 下攪拌 4.5 小時。冷卻後，反應液注入 70ml 的水中，用乙酸乙酯萃取之。萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，在減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得 4.06g 的 2-(正丁基磺醯胺基)-3-(4-硝基苯基)丙酸甲酯的橙色油狀物(66%)。溶解 3.40g (9.88mmol) 的上述化合物於 130ml 的乙酸中，再加入 1.5g 的 10% 鈾磺，在氫氣條件下攪拌 3 日。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液蒸餾去除乙酸而得 3.16g 的 3-(4-胺基苯基)-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸甲酯的褐色固體(定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.50-7.25(m, 4H), 4.25-4.05(m, 1H), 3.65(s, 3H),
3.04(dd, J=5.6, 13.6Hz, 1H), 2.84(dd, J=9.6, 13.6Hz, 1H),
2.72(t, J=7.4Hz, 2H), 1.60-1.10(m, 4H),
0.81(t, J=7.2Hz, 3H)。

(2) 3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯基]-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸甲酯[化合物(40)]

按照實施例 1(2) 中所述相同方法，將 200mg (1.07mmol) 的 5-氰基-2-苯駢呋喃羧酸和 371mg (1.18mmol) 的 3-(4-胺基苯基)-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸甲酯縮合而得 188mg 的 2-(正丁基磺醯胺基)-3-[4-[(5-氰基-2-苯駢

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(57)

呋喃基)羧基胺基]苯基]丙酸甲酯的黃色固體(36%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta_{\text{TMS}}$:

10.63(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.00-7.30(m, 7H),

4.22-3.97(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.00-2.60(m, 4H),

1.50-1.05(m, 4H), 0.85-0.65(m, 3H)。

按照實施例1(3)中所述相同方法。將225mg(0.466mmol)的2-(正丁基磺醯胺基)-3-[4-[5-氧基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]苯基]丙酸甲酯中的氧基改變成脘基，經矽膠管柱層法精製(氯仿/甲醇=10/1)而得89mg的化合物(40)的碘氫酸鹽的黃色固體(三步驟計30%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta_{\text{TMS}}$:

10.62(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.20-7.60(m, 5H), 7.29(d, 2H),

4.30-4.00(m, 1H), 3.66(s, 3H), 3.00-2.60(m, 4H),

1.50-1.00(m, 4H), 0.85-0.70(m, 3H)。

實施例12

3-[4-[5-脘基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]苯基]-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸[化合物(48)]

懸濁89mg(0.14mmol)的化合物(40)的碘氫酸鹽於2ml的四氫呋喃中，加入溶解在4ml的水中的15mg(0.34mmol)的氫氧化鋰水溶液，並在室溫下攪拌1.5小時。反應液用乙酸乙酯洗淨，水層用1N的鹽酸調整為pH2之後，減壓下濃縮之。濾取析出物，用水洗淨而得35mg的化合物(48)的鹽酸鹽的無色固體(47%)。

熔點：250℃以上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(泉

五、發明說明(58)

IR(KBr): 3700-2700, 1740, 1660, 1605, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.67(bs, 1H), 9.44(bs, 2H), 9.16(bs, 2H), 8.00(s, 1H),
7.98(d, J=8.6Hz, 1H), 7.91(dd, J=1.9, 8.6Hz, 1H),
7.75(d, 2H), 7.60(d, J=9.2Hz, 1H), 7.30(d, 2H),
4.00(d, J=5.0Hz, 1H), 3.04(dd, J=5.0, 13.8Hz, 1H),
2.77(dd, J=10.0, 13.8Hz, 1H), 2.64(t, J=7.6Hz, 2H),
1.40-1.20(m, 2H), 1.20-1.15(m, 2H),
0.76(t, J=7.8Hz, 3H)。

實施例 13

(1) 3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯

在 27.8g (81.1mmol) 的 (甲氧基甲基)三苯基氯化鎘加以 280ml 的四氫呋喃，再於 -40°C 下利用 30 分鐘滴加含有 1.6M 的正丁基鋰的正己烷溶液 50.0ml (80.0mmol)，繼續攪拌 1 小時。繼之，利用 30 分鐘滴加溶有 20.0g (81.0mmol) 的 4-(苯甲氧基羰基胺基)環己酮的 200ml 的四氫呋喃溶液，然後提升至室溫並攪拌 3.5 小時。反應液注入飽和氯化銨水溶液中，取得有機層，再用乙酸乙酯萃取水層，萃取液和有機層合併，用水，飽和食鹽水洗淨，經無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法 (正己烷/乙酸乙酯 = 4/1) 精製而得 7.02g 的 4-(苯甲氧基羰基胺基)環亞己基甲基甲醚的無色固體 (32%)。

IR(neat): 3600-3100, 2900, 1670, 1530, 1300 cm^{-1}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

五、發明說明(59)

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.33(m, 5H), 5.77(s, 1H), 5.10(s, 2H), 4.69(bs, 1H),
3.63(m, 1H), 3.53(s, 3H), 2.20-1.80(m, 6H),
1.34-1.05(m, 2H)。

溶解 7.00g (25.5 mmol) 的 4-(苯甲氧基羰基胺基)環亞己基甲基甲醚於 50 ml 的四氫呋喃中，加入 25 ml 的 4N 鹽酸，並在室溫下攪拌 4 小時，反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液變為弱鹼性後，用乙酸乙酯萃取，萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，經無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，在減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得 6.25 g 的 4-(苯甲氧基羰基胺基)環己基甲醚所成無色固體 (94%)。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

9.65, 9.61 (各為 s, 1H), 7.34(m, 5H), 5.02(s, 2H),
4.73(m, 1H), 3.50(m, 1H), 2.30-1.10(m, 9H)。

將 1.17 g (28.9 mmol) 的 60% 氫化鈉懸濁於 240 ml 的四氫呋喃中，冰冷下利用 15 分鐘時間滴加溶解有 6.15 g (25.8 mmol) 的 95% 純度的二乙基亞磷羧基乙酸第三丁酯的四氫呋喃溶液 60 ml，然後提升至室溫，攪拌 30 分鐘。反應液再冷卻後，利用 45 分鐘時間滴加溶解有 6.15 g (23.4 mmol) 的 4-(苯甲氧基羰基胺基)環己基甲醚的四氫呋喃溶液 60 ml，然後在室溫下攪拌 1 小時。減壓下自反應蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入乙酸乙酯和飽和食鹽水，分離有機層，用水和飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾後，在減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用砂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

求

五、發明說明(60)

膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)精製而得7.02g的 β -[4-(苯甲氧基羰基胺基)環己基]丙烯酸第三丁酯的無色固體(32%)。

IR(KBr): 3700-3100, 2900, 1710, 1700, 1650, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.34(m, 5H), 6.83(dd, J=6.8, 15.8Hz, 0.5H),
6.75(dd, J=6.8, 15.8Hz, 0.5H),
5.72(dd, J=1.3, 15.8Hz, 0.5H),
5.68(dd, J=1.3, 15.8Hz, 0.5H), 5.08(s, 2H),
4.85, 4.75(各為bs, 1H), 3.81, 3.45(各為bs, 1H),
1.48(s, 9H), 2.30-1.10(m, 8H)。

溶解7.00g(19.5mmol)的 β -[4-(苯甲氧基羰基胺基)環己基]丙烯酸第三丁酯於200ml的甲醇中, 加入700mg的10%鈣礦, 在氫氣條件中室溫下攪拌24小時。反應液過濾後, 在減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分, 殘渣利用正己烷和乙酸乙酯的混合溶液洗淨而得3.78g的3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯的無色固體(85%)。

熔點: 39-40 $^{\circ}\text{C}$

IR(KBr): 2900, 1720, 1360, 1160 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

8.00(bs, 2H), 2.88(m, 1H), 2.19(m, 2H),
1.91(d, J=9.9Hz, 2H), 1.73(d, J=9.9Hz, 2H), 1.39(s, 9H),
1.60-0.80(m, 8H)。

(2) 3-[4-[(5-脲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基]丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(61)

酸甲酯[化合物(158)]

按照實施例1(2)中所述相同方法，將203mg (1.08mmol)的5-氨基-2-苯駢咪喃羧酸和295mg(1.30mmol)的3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)精製而得165mg的3-[4-[(5-氨基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基]丙酸第三丁酯的無色固體(38%)。

IR(KBr): 2910, 2210, 1715, 1680, 1595, 1505, 1455, 885 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

8.04(s, 1H), 7.71-7.57(m, 2H), 7.50(s, 1H), 6.68, 6.42(各為d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.21, 3.98-3.90(各為m, 1H), 2.30-1.08(m, 13H), 1.45(s, 9H)。

溶解160mg(0.403mmol)的3-[4-[(5-氨基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基]丙酸第三丁酯於40ml的甲醇中，溶液經冰冷後用20分鐘時間導入氯化氫氣體，然後攪拌3小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入20ml的氯仿，20ml的飽和碳酸氫鈉水溶液，並攪拌30分鐘。分離有機層，水層用氯仿萃取，合併有機層和萃取層，用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂水乾燥之。過濾後，在減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入60mg(1.12mmol)的氯化銨，10ml的氨的甲醇溶液，20ml的甲醇，並加熱還流3小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用的膠管柱層析法(氯仿/甲醇=95/5~85/15)精

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(62)

製而得 54mg 的化合物 (158) 的鹽酸鹽的無色固體 (二步驟計為 33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

8.66, 8.48 (各為 d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H),
7.92-7.88 (m, 2H), 7.78-7.75 (各為 s, 1H), 4.09-3.72 (m,
1H), 3.60, 3.59 (各為 s, 3H), 2.33 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 1.85-0.
97 (m, 1H)。

實施例 14

3-[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羧基胺基]環己基]丙酸 [化合物 (165)]

按照實施例 10 中所述相同方法，將 50mg (0.12mmol) 的化合物 (158) 的鹽酸鹽以 2.0ml (2.0mmol) 的 1N 的氫氧化鈉水溶液加水分解而得 14mg 的化合物 (165) 的鹽酸鹽的無色固體 (29%)。

熔點：250℃ 以上

IR (KBr): 3250, 3050, 2910, 1670, 1635, 1590, 1520,
1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.41 (bs, 2H), 9.16 (bs, 2H), 8.65,
8.50 (各為 d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H),
7.76, 7.73 (各為 s, 1H), 3.93-3.76 (m, 1H),
2.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.88-0.98 (m, 11H)。

實施例 15

(1) 4-胺基苯氧基乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(63)

溶解 25.0g (180mmol) 的 4-硝基苯酚和 20.0ml (180mmol) 的溴化乙酸乙酯於 40ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，加入 27.4g (198mmol) 的碳酸鉀，在氮氣中室溫下攪拌 16 小時。反應液注入 100ml 的水中，用正己烷和乙酸乙酯的混合液萃取，萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，在減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得 40.5g 的 4-胺基苯氧基乙酸乙酯的無色固體(定量)。

IR (KBr): 3700-2900, 1755, 1590, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

8.25-8.16 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.99 (s, 2H),
4.18 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.1Hz, 3H)

(2) 5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃羧酸

加 4.0g (18.6mmol) 的 5-氰基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯於 100ml 的乙醇中，冰冷後導入氯化氫氣體 15 分鐘，然後在室溫下攪拌 14 小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣溶解於 200ml 的氯仿中，加入 200ml 的飽和碳酸氫鈉水溶液，並攪拌 10 分鐘。分離有機層，用水和飽和食鹽水洗淨，經無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得 4.85g 的 5-[(1-乙氧基)亞胺甲基]-2-苯駢咪喃羧酸乙酯的黃色固體(定量)。

IR (KBr): 3700-3100, 2590, 1710, 1635, 1575 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

8.28 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(64)

7.82(s, 1H), 7.78(d, J=8.8Hz, 1H), 4.38(q, J=7.2Hz, 2H),
4.27(q, J=7.1Hz, 2H), 1.40-1.30(m, 6H)。

加入 1.05g (19.5mmol) 的氯化銨，14.2ml 的含氮乙醇溶液，100ml 的乙醇於 4.85g (18.6mmol) 的 5-[(1-乙氧基)亞胺甲基]-2-苯駢咪喃羧酸乙酯中，繼在氮氣中加熱還流 2 小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用乙醚洗淨而得 4.85g 的 5-脞基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯鹽酸鹽的淡黃色固體 (97%)。

IR (KBr): 3600-2800, 1710, 1690, 1650, 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.00-8.40(bs, 4H), 8.34(s, 1H), 8.00(d, J=8.9Hz, 1H),
7.97-7.93)m, 2H), 4.39)d, J=7.2Hz, 2H),
1.36(t, J=7.2Hz, 3H)。

加入 7.5ml 的四氫咪喃和 7.5ml (7.5mmol) 的 1N 的氫氧化鈉水溶液於 1.00g (3.72mmol) 的 5-脞基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯鹽酸鹽中，在室溫下攪拌 1 小時。減壓下濃縮反應至大約一半量，用氮仿洗淨，水層用 1N 鹽酸調整為 pH2~3。濾取析出物，用水洗淨而得 791mg 的 5-脞基-2-苯駢咪喃羧酸鹽酸鹽的淡黃色固體 (88%)。

IR (KBr): 3600-2600, 1710, 1690, 1610, 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

9.52(bs, 2H), 9.38(bs, 2H), 8.34(d, J=1.7Hz, 1H),
7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 7.94(dd, J=1.7, 8.8Hz, 1H),
7.84(s, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(65)

加入 200ml 的四氫呋喃於 7.55g (31.4mmol) 的 5-脒基-2-苯駢呋喃羧酸鹽酸鹽中冰冷後加入 1N 的氫氧化鈉水溶液維持在 pH10 下利用大約 15 分鐘時間滴加 6.74ml (47.0mmol) 的苯甲氧羰基脒。然後同溫下攪拌 30 分鐘，繼之在室溫下攪拌 2 小時，反應液在減壓下濃縮，濾取析出物，用水，正己烷和乙酸乙酯的等量混合液洗淨而得 7.94g 的 5-(苯甲氧羰基脒基)-2-苯駢呋喃羧酸的淡黃色固體 (75%)。

IR (KBr): 3600-2900, 1650, 1600, 1560 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.23 (bs, 2H), 8.32 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H),

7.96 (dd, $J=1.7, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H),

7.45-7.30 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 5.12 (s, 2H)。

(3) 4-[[5-(苯甲氧羰基脒基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]苯氧基乙酸乙酯 [化合物 (2)]

溶解 2.00g (6.18mmol) 的 5-(苯甲氧羰基脒基)-2-苯駢呋喃羧酸和 1.32g (6.79mmol) 的 4-胺基苯氧基乙酸乙酯於 100ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，加入 919mg (6.7)mmol 的 1-羥基-1H-苯駢三唑和 1.30g (6.79mmol) 的 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基磺化二亞胺，並在室溫下攪拌 14 小時。反應液中加入 250ml 的水，濾取析出物，用水洗淨而得 2.73g 的化合物 (2) 的無色固體 (91%)。

IR (KBr): 3700~3000, 1750, 1650, 1605 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CD SO_2 - d_6) δ TMS:

10.51 (bs, 1H), 9.23 (bs, 2H), 8.49 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(66)

8.11(dd, J=1.4, 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.80(m, 2H),
7.73-7.65(m, 2H), 6.99-6.92(m, 2H), 5.13(s, 2H),
4.77(s, 2H), 4.17(q, J=7.0 Hz, 2H),
1.22(t, J=7.0 Hz, 3H)。

MS(SIMS)(m/z) 516(MH⁺)

實施例 16

4-[[5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]苯
氧基乙酸[化合物(4)]

按照實施例 10 中所述相同方法，將 540mg (1.05mmol)
的化合物(2)加水分解而得 493mg 的化合物(4)的黃色固體(
96%)。

IR(KBr): 3700-2400, 1740, 1670 cm⁻¹

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ TMS:

10.57(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.05-7.85(m, 3H),
7.72-7.66(m, 2H), 7.47-7.37(m, 5H), 6.97-6.90(m, 2H),
5.29(s, 2H), 4.67(s, 2H)

實施例 17

4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸乙酯[化
合物(7)]

加入 300ml 的四氫呋喃，7ml (7mmol) 的 1N 鹽酸，10%
的鈾磺於 2.70g (5.24mmol) 的化合物(2)中，在氫氣中室溫
下攪拌 2 小時。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液蒸餾
去除低沸點部份，殘渣用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 =
4/1)精製而得 1.55g 的化合物(7)的淡黃色固體(71%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(67)

IR(KBr): 3700-2800, 1740, 1680, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.70(bs, 1H), 9.35(bs, 4H), 8.36(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H),
8.00-7.90(m, 3H), 7.76-7.70(m, 2H), 6.93-6.70(m, 2H),
4.77(s, 2H), 4.17(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.23(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)
。

實施例 18

4-[(5-苯甲基脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸
乙酯[化合物(1)]

溶解 830mg(4.43mmol)的 5-氟基-2-苯駢呋喃羧酸和
910mg(4.66mmol)的 4-胺基苯氧基乙酸乙酯於 40ml 的 N,N-
二甲基甲醯胺中，再加入 630mg(4.66mmol)的 1-羥基-1H-
苯駢三唑，893mg(4.66mmol)的 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙
基磺化二亞胺，並在室溫下攪拌 13 小時。加入 100ml 的水
於反應液中，濾取析出物，用水洗淨而得 1.49g 的 4-[(5-
氟基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸乙酯的無色固
體(92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.59(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.93(s, 2H), 7.84(s, 1H),
7.70(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.95(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H),
4.18(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.22(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

溶解 1.49g(4.09mmol)的 4-[(5-氟基-2-苯駢呋喃基)
羰基胺基]苯氧基乙酸乙酯於 50ml 的吡啶和 5ml 的三乙胺所
構成混合溶劑中，在室溫下導入硫化氫氣體 10 分鐘後，攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(68)

拌16小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分而得4-[(5-硫代氨基甲酰基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸乙酯的黃色固體。上述化合物中加以100ml的丙酮, 10ml的碘化甲烷, 加熱還流2小時。反應液降低至室溫, 濾取析出物而得4-[[5-(1-甲硫基)亞胺甲基]-2-苯駢咪喃基]羰基胺基]苯氧基乙酸乙酯的黃色固體。上述化合物中加以50ml的乙醇和0.5ml(4.6mmol)的苯甲胺, 並加熱還流2小時。減壓下濃縮反應液至大約10ml, 再加入40ml的乙醚, 濾取析出物而得化合物(1)的碘氫酸鹽的黃色固體1.70g(三步驟計69%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta_{\text{TMS}}$:

10.57(s, 1H), 9.82-9.55(m, 3H), 8.31(d, J=2.0Hz, 1H), 7.98(d, J=9.0Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.86(dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 7.71(d, J=9.0Hz, 2H), 7.47-7.36(m, 5H), 6.96(d, J=9.0Hz, 2H), 4.78(s, 2H), 4.71(s, 2H), 4.18(q, J=7.1Hz, 2H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H)。

實施例19

4-[(5-苯甲基脒基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸[化合物(5)]

按照實施例10所述相同方法, 將502mg(0.837mmol)的化合物(1)的碘氫酸鹽加水分解而得400mg的化合物(5)的鹽酸鹽的無色固體(定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta_{\text{TMS}}$:

10.66(s, 1H), 10.30-9.30(m, 3H), 8.34(s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明(69)

7.97-7.87(m, 3H), 7.71(d, J=9.0Hz, 2H),
7.52-7.32(m, 5H), 6.90(d, J=9.0Hz, 2H), 4.75(s, 2H),
4.58(s, 2H)。

實施例 20

(1) 6-脞基-2-苯駢呋喃羧酸

按照實施例 15(2)所述相同方法進行。換言之，氯化氫氣體存在下，由乙醇和 135mg (0.628mmol) 的 6-氰基-2-苯駢呋喃羧酸乙酯反應而得 137mg 的 6-[(1-乙氧基)亞胺甲基]-2-苯駢呋喃羧酸乙酯的橙色固體(84%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

8.03-8.02(m, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.53(s, 1H),
4.45(q, J=7.1Hz, 2H), 4.36(q, J=7.1Hz, 2H),
1.50-1.40(m, 6H)

由氫和 137mg (0.525mmol) 的 6-[(1-乙氧基)亞胺甲基]-2-苯駢呋喃羧酸乙酯反應而得 132mg 的 6-脞基-2-苯駢呋喃羧酸乙酯鹽酸鹽的黃色固體(94%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta_{\text{TMS}}$:

9.33(bs, 4H), 8.26(s, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H),
7.87(d, J=1.4Hz, 1H), 7.76(dd, J=1.4, 8.6Hz, 1H),
4.38(q, J=7.2Hz, 2H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H)

將 129mg (0.480mmol) 的 6-脞基-2-苯駢呋喃羧酸乙酯鹽酸鹽以 1N 的氫氧化鈉水溶液加水分解而得 65mg 的 6-脞基-2-苯駢呋喃羧酸鹽酸鹽的褐色固體(56%)。

IR(KBr): 3700-2700, 1680, 1590 cm^{-1}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(70)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.46 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.24 (s, 1H),

8.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92-7.74 (m, 2H)

(2) 4-[(6-脞基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯 [化合物(9)]

按照實施例 15(3) 所述相同方法，將 63mg (0.26mmol) 的 6-脞基-2-苯駢呋喃羧酸鹽酸鹽和 66mg (0.30mmol) 的 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=100/3~3/1)精製而得 109mg 的化合物(9)的鹽酸鹽的無色固體(91%)。

IR (KBr): 1750, 1710, 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.65 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.8Hz, 1H),

7.90 (s, 1H), 7.80-7.60 (m, 3H), 6.97-6.90 (m, 2H),

4.65 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

實施例 21

4-[(6-脞基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]苯氧基乙酸 [化合物(12)]

按照實施例 2 所述相同方法，將 109mg (2.45mmol) 的化合物(9)的鹽酸鹽用 2.5ml 的三氯乙酸處理而得 96mg 的化合物(12)的鹽酸鹽的淡黃色固體(定量)。

熔點: 250℃ 以上

IR (KBr): 3700-2800, 1730, 1690, 1520, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

(頁

五、發明說明(71)

10.63(bs, 1H), 9.45(bs, 2H), 9.32(bs, 2H), 8.20(s, 1H),
8.06(d, J=8.3Hz, 1H), 7.89(d, J=1.6Hz, 1H),
7.79(dd, J=1.6, 8.3Hz, 1H), 7.72-7.69(m, 2H),
6.97-6.93(m, 2H), 4.67(s, 2H)。

實施例 22

(1) 反式-(4-胺基環己氧基)乙酸第三丁酯

加入 200ml 的甲苯於由 5.00g (43.4mmol) 的反式-4-胺基環己醇, 3.82g (43.4mmol) 的 N,N-二甲基尿素, 50ml 的 37% 福馬林, 9.54ml (86.8mmol) 的 N-甲基嗎啉, 10ml 的二噁烷所構成混合液中, 共沸下一面去除所產生水分大約加熱反應 5 小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分, 殘渣用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=50/1~10/1)精製而得 7.40g 的反式-5-(4-羥基環己基)-1,3-二甲基六氫-2-氧基-1,3,5-三吡的無色固體(75%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

4.21(s, 4H), 3.68-3.55(m, 1H), 3.46(d, J=4.6Hz, 1H),
2.85(s, 6H), 2.90-2.74(m, 1H), 2.13-1.88(m, 4H),
1.46-1.23(m, 4H)。

溶解 1.00g (4.40mmol) 的反式-5-(4-羥基環己基)-1,3-二甲基六氫-2-氧基-1,3,5-三吡和 1.29g (6.60mmol) 的溴化乙酸第三丁酯於 13ml 的甲苯中, 加入 45mg (0.13mmol) 的硫酸氫四正丁基銨, 再滴加溶解有 13.2g (330mmol) 氫氧化鈉的 13.2ml 的水溶液, 並在室溫下攪拌 15 小時。分離有機層, 用水洗淨, 再以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(72)

減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=20/1)精製而得680mg的反式-5-[4-[(第三丁氧基羰基)甲氧基]環己基]-1,3-二甲基六氫-2-氧基-1,3,5-三吡的無色固體(45%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

4.20(s, 4H), 3.98(s, 2H), 3.49-3.23(m, 1H),

2.84(s, 6H), 2.88-2.75(m, 1H), 2.18-2.06(m, 2H),

2.06-1.93(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.44-1.16(m, 4H)。

溶解300mg(0.879mmol)的反式-5-[4-[(第三丁氧基羰基)甲氧基]環己基]-1,3-二甲基六氫-2-氧基-1,3,5-三吡於5ml的第三丁醇中，加入5ml的飽和氯化銨水溶液，並加熱還流2小時。反應液以1N的氫氧化鈉水溶液調整為pH10後，用苯萃取，萃取液以水，飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=10/1~5/1)精製而得130mg的反式-(4-胺基環己氧基)乙酸第三丁酯的無色固體(57%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

3.98(s, 2H), 4.24-3.42(m, 1H), 2.88-2.69(m, 1H),

2.45-1.82(m, 6H), 1.47(s, 9H), 1.50-1.07(m, 4H)。

(2) 反式-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯[化合物(170)]

按照實施例15(3)所述相同方法進行，將183mg(

0.541mmol)的5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋喃羧酸和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

表

五、發明說明(73)

124mg (0.541mmol) 的反式-(4-胺基環己氧基)乙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(二氯甲烷/甲醇=30/1~10/1)精製而得251mg的化合物(170)的無色固體(84%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

8.21(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.95(dd, $J=1.3, 8.8\text{Hz}$, 1H),
7.60-7.27(m, 7H), 6.45(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H),
4.00(s, 2H), 4.05-3.92(m, 1H), 3.48-3.30(m, 1H),
2.25-2.17(m, 4H), 1.48(s, 9H), 1.60-1.24(m, 4H)。

實施例 23

反式-[4[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸[化合物(179)]

135mg (0.246mmol) 的化合物(170)中，加入13ml的第三丁醇，20mg的10% 鈣磺，在氫氣中加熱還流7小時。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分。繼之，加入1ml的三氟乙酸於殘渣中，室溫下攪拌1小時。反應液中加入乙醚，濾取析出物，用乙醚洗淨而得103mg的化合物(179)的三氟乙酸鹽的無色固體(88%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 500\text{MHz}) \delta_{\text{TMS}}$:

12.90-12.00(m, 1H), 9.36(bs, 2H), 9.18(bs, 2H),
8.64(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.28(s, 1H), 7.97-7.82(m, 2H),
7.71(s, 1H), 4.03(s, 2H), 3.90-3.65(m, 1H),
3.55-3.25(m, 1H), 2.13-1.96(m, 2H), 1.96-1.81(m, 2H),
1.57-1.15(m, 4H)。

將100mg (0.211mmol) 的化合物(179)的三氟乙酸鹽在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(74)

70℃下溶解於5ml的乙酸中，再慢慢加入31mg(0.317mmol)的濃硫酸，並攪拌30分鐘。反應液降至室溫，然後加入乙醚20ml，所析出沈澱再用乙醚洗淨，濾取得92mg的化合物(179)的硫酸鹽的無色固體(95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.35(bs, 2H), 8.94(bs, 2H), 8.64(d, J=8.0Hz, 1H),
8.28(d, J=1.8Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H),
7.84(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 4.04(s, 2H),
3.95-3.65(m, 1H), 3.45-3.20(m, 1H), 2.15-1.75(m, 4H),
1.60-1.15(m, 4H)。

實施例24

(1) 5-胍基-2-苯駢咪喃羧酸

加入30ml的乙醇和298mg(7.09mmol)的氨基氰於856mg(3.54mmol)的5-胺基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯鹽酸鹽，此混合液在大約50℃下加熱攪拌24小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=100/3~3/1)精製而得902mg的5-胍基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯鹽酸鹽的無色固體(90%)。

IR(KBr): 2500, 1720, 1670, 1630, 1600, 1560 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

8.00-7.90(m, 2H), 7.68(d, J=2.1Hz, 1H),
7.38(dd, J=2.1, 8.6Hz, 1H), 8.00-7.00(bs, 2H),
4.38(q, J=7.2Hz, 2H), 1.35(t, J=7.2Hz, 3H)。

900mg(3.18mmol)的5-胍基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯鹽酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

(象

五、發明說明(76)

實施例 25

4-[(5-胍基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸[化合物(84)]

按照實施例 2 中所述相同方法，將 140mg (0.304mmol) 的化合物(83)的鹽酸鹽用 2.8ml 的三氟乙酸處理而得 123mg 的化合物(84)的鹽酸鹽的淡黃色固體(定量)。

熔點：135~145℃(分解)

IR(KBr): 3700-3000, 1670, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.50(bs, 1H), 9.97(bs, 1H), 7.79-7.77(m, 2H),
7.73-7.70(m, 3H), 7.65-7.36(bs, 4H),
7.35(dd, J=2.2, 8.9Hz, 1H), 6.95-6.92(m, 2H),
4.66(s, 2H)。

實施例 26

4-[(6-胍基-2-吡啶基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯[化合物(93)]

按照實施例 1(2)所述相同方法進行，將 295mg (1.59mmol) 的 6-胍基-2-吡啶羧酸和 386mg (1.74mmol) 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=1/2)精製而得 622mg 的 4-[(6-胍基-2-吡啶基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的淡褐色固體(定量)。

IR(KBr): 3700-2900, 2200, 1730, 1650, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

12.23(bs, 1H), 10.32(bs, 1H), 8.00-7.85(m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(77)

7.68(d, 2H), 7.55-7.35(m, 2H), 6.94(d, 2H),
4.64(s, 2H), 1.44(s, 9H)

按照實施例1(3)所述相同方法進行，將630mg(1.61 mmol)的4-[(6-氟基-2-吡啶基)巰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的氟基轉變為脒基而得891mg的化合物(93)的氫碘酸鹽的褐色粘稠油狀物(三步驟計為定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.33(bs, 1H), 7.95-7.86(m, 2H), 7.69(d, 2H),
7.51(s, 1H), 7.43(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.94(d, 2H),
4.65(s, 2H), 1.44(s, 9H)。

實施例 27

4-[(6-脒基-2-吡啶基)巰基胺基]苯氧基乙酸[化合物(95)]

按照實施例2所述相同方法進行，將891mg(1.61 mmol)的化合物(93)的氫碘酸鹽以10ml的三氟乙酸處理而得489mg的化合物(95)的氫碘酸鹽的褐色固體(63%)。

熔點：205~245°C(分解)

IR(KBr): 3700-3100, 1660, 1520, 1400 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.33(bs, 1H), 9.27(bs, 2H), 8.82(bs, 2H), 7.95(s, 1H),
7.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, 2H), 7.5(s, 1H),
7.45(dd, $J=1.3, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, 2H), 4.67(s, 2H)

實施例 28

4-[(6-脒基-1-甲基-2-吡啶基)巰基胺基]苯氧基乙酸第三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(75)

鹽懸濁於 8ml 的四氫呋喃中，加入 8.0ml (8.0mmol) 的 1N 的氫氧化鈉水溶液，並在室溫下攪拌 2 小時。反應液用 1N 的鹽酸調整為 pH 2~3 後，減壓下濃縮之。濾取析出物，用水洗淨而得 336mg 的 5-胍基-2-苯駢呋喃羧酸鹽酸鹽的無色固體 (41%)。

IR (KBr): 3700-300, 2300, 1720, 1685, 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.07 (bs, 1H), 7.80-7.30 (bs, 4H), 7.77 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.37 (dd, $J=2.2, 8.9\text{Hz}$, 1H)。

(2) 4-[(5-胍基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯 [化合物 (83)]

溶解 100mg (0.391mmol) 的 5-胍基-2-苯駢呋喃羧酸鹽酸鹽和 96.0mg (0.431mmol) 的 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯於 4ml 的 N,N-二甲基甲醯中，再加入 58.2mg (0.431mmol) 的 1-羥基-1H-苯駢三唑和 54.3mg (0.431mmol) 的二異丙基碳化二亞胺，在大約 50 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 15 小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 100/3~3/1) 精製而得 144mg 的化合物 (83) 的鹽酸鹽的無色固體 (80%)。

IR (KBr): 3700-3000, 1740, 1600, 1605, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.53 (bs, 1H), 7.79-7.65 (m, 3H), 7.65-7.40 (bs, 4H), 7.34 (dd, $J=2.1, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(78)

丁酯[化合物(117)]

按照實施例1(2)所述相同方法進行，將52mg(0.26 mmol)的6-氟基-1-甲基-2-吡啶基羧酸和63mg(0.29 mmol)的4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯縮合而得109mg的4-[(6-氟基-1-甲基-2-吡啶基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的無色固體(定量)。

IR(KBr): 3700-3000, 2200, 1740, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.85-7.70(m, 2H), 7.53(d, 2H), 7.39(d, J=9.0 Hz, 1H),
7.26(s, 1H), 6.93(d, 2H), 4.52(s, 2H), 4.11(s, 3H),
1.50(s, 9H)。

按照實施例1(3)所述相同方法進行，將105mg(0.259 mmol)的4-[(6-氟基-1-甲基-2-吡啶基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的氟基轉變為脘基而得240mg的化合物(117)的氫碘酸鹽的褐色固體(三步驟計為定量)。

IR(KBr): 3700-2900, 1640, 1400 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta_{\text{TMS}}$:

10.23(bs, 1H), 8.18(s, 1H), 7.91(d, J=8.8 Hz, 1H),
7.67(d, 2H), 7.54(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36(s, 1H),
6.92(d, 2H), 4.64(s, 2H), 4.09(s, 3H), 1.44(s, 9H)。

實施例 29

4-[(6-脘基-1-甲基-2-吡啶基)羰基胺基]苯氧基乙酸[化合物(118)]

按照實施例2所述相同方法，將240mg(0.26 mmol)的化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(79)

化合物(117)的氫碘酸鹽以2ml的三氟乙酸處理，而得128mg的化合物(118)的氫碘酸鹽的黃色固體(定量)。

熔點：250℃以上

IR(KBr): 3700-2800, 1640, 1505, 1390 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.28(bs, 2H), 8.90(bs, 2H), 8.19(s, 1H),
7.92(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(d, 2H),
7.54(dd, J=1.5, 8.4Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 6.94(d, 2H),
4.64(s, 2H), 4.09(s, 3H)。

實施例30

4-[(5-脞基苯駢[b]噁噠-2-基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯[化合物(131)]

按實施例1(2)相同方法進行，將520mg(2.56mmol)的5-脞基苯駢[b]噁噠-2-羧酸和632mg(2.82mmol)的4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯縮合而得888mg的4-[(5-脞基苯駢[b]噁噠-2-基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的橙色固體(85%)。

IR(KBr): 2200, 1740, 1635, 1600, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} :

10.59(bs, 1H), 8.61(d, J=1.5Hz, 1H), 8.40(s, 1H),
8.30(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(dd, J=1.5, 8.4Hz, 1H),
7.65(d, 2H), 6.94(d, 2H), 4.65(s, 2H), 1.44(s, 9H)。

按照實施例1(3)所述相同方法進行，將850mg(2.08mmol)的4-[(5-脞基苯駢[b]噁噠-2-基)羰基胺基]苯氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(80)

乙酸第三丁酯的氰基改變成脞基而得 469mg 的化合物(131)的氫碘酸鹽的黃色固體(三步驟計為 41%)。

IR(KBr): 1755, 1604, 1510, 1230, 1160 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} :

8.45(s, 1H), 8.35-8.26(m, 1H), 7.84(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H),
7.66(d, 2H), 6.93(d, 2H), 4.63(s, 2H), 1.45(s, 9H)。

實施例 31

4-[(5-脞基苯駢[b]噻唵-2-基)羰基胺基]苯氧基乙酸[化合物(134)]

按照實施例 2 所述相同方法進行，將 459mg (0.830 mmol) 的化合物(131)的氫碘酸鹽以 7ml 的三氟乙酸處理而得 338mg 的化合物(134)的氫碘酸鹽的褐色固體(84%)。

熔點：210°C 以上(分解)

IR(KBr): 3700-2700, 1680, 1640, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

10.58(bs, 1H), 9.42(bs, 2H), 9.28(bs, 2H), 8.42(m, 2H),
8.32(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.84(dd, $J=1.8, 8.6\text{Hz}$, 1H),
7.68-7.65(m, 2H), 6.97-6.93(m, 2H), 4.67(s, 2H)。

實施例 32

4-[(6-脞基苯駢[b]噻唵-2-基)羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯[化合物(132)]

按照實施例 1(2)所述相同方法進行，將 280mg (1.38 mmol) 的 6-氰基苯駢[b]噻唵-2-羧酸和 341mg (1.52 mmol) 的 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(正

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(81)

己烷/乙酸乙酯=1/3)精製而得485mg的4-[(6-氟基苯駢[b]噻唵-2-基)巰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的黃色固體(90%)。

IR(KBr): 2200, 1740, 1635, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.6(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.41(s, 1H),
8.19(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(dd, J=1.4, 8.4Hz, 1H),
7.65(d, 2H), 6.93(d, 2H), 4.65(s, 2H), 1.44(s, 9H)。

按照實施例1(3)所述相同方法進行, 將475mg(1.22 mmol)的4-[(6-氟基苯駢[b]噻唵-2-基)巰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的氟基改變為脘基而得462mg的化合物(132)的氫碘酸鹽的黃色固體(三步驟計為68%)。

IR(KBr): 3700-2700, 1730, 1635, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.58(s, 1H), 10.0-8.50(bs, 4H), 8.57(s, 1H),
8.43(s, 1H), 8.24(d, J=8.5Hz, 1H), 7.81(d, J=8.5Hz, 1H),
7.66(d, 2H), 6.96(d, 2H), 4.65(s, 2H), 1.44(s, 9H)。

實施例33

4-[(6-脘基苯駢[b]噻唵-2-基)巰基胺基]苯氧基乙酸[化合物(135)]

按照實施例2所述相同方法進行, 將407mg(0.736 mmol)的化合物(132)的氫碘酸鹽以7ml的三氟乙酸處理而得345mg的化合物(135)的氫碘酸鹽的紅褐色固體(94%)。

熔點: 250 $^{\circ}\text{C}$ 以上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(82)

IR(KBr): 3700-2800, 1740, 1680, 1635, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

10.59(s, 1H), 9.41(bs, 2H), 9.21(bs, 2H), 8.58(s, 1H),
8.44(s, 1H), 8.23(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H),
7.81(dd, $J=1.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, 2H), 6.95(d, 2H),
4.67(s, 2H)。

實施例 34

反式-3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃基]羰基
胺基]環己基]丙酸乙酯[化合物(154)]

按照實施例 15(3)所述相同方法進行，將 3.98(11.8
mmol)的 5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃羧酸和 3.00g(
14.1mmol)的反式-3-(4-胺基環己基)丙酸乙酯縮合，經矽
膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=1/1~0/1)精製而得 4.66
g的化合物(154)的無色固體(76%)。

IR(KBr): 1730, 1640, 1600, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ_{TMS} :

8.23(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.95(dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$, 1H),
7.53(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.25(m, 6H),
6.47(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H), 4.13(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H),
3.93-3.90(m, 1H), 2.38-2.30(m, 2H), 2.15-2.05(m, 2H),
1.86-1.80(m, 2H), 1.48-1.40(m, 2H), 1.32-1.22(m, 5H),
1.15-1.00(m, 2H)。

實施例 35

反式-3-[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基]丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明(83)

酸乙酯[化合物(159)]

按照實施例17所述相同方法，將2.85g(5.48mmol)的化合物(154)加以還原，經矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=4/1)精製而得到2.18g的化合物(159)的鹽酸鹽的無色固體(94%)。

熔點：250℃以上

IR(KBr): 3700-2600, 1720, 1640, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.31(bs, 4H), 8.67(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.30(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H),
7.90(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.86(dd, $J=8.7, 1.8\text{Hz}$, 1H),
7.74(s, 1H), 4.05(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.71(m, 1H),
2.35-2.26(m, 2H), 1.88-1.71(m, 4H), 1.48-1.35(m, 4H),
1.24-1.13(m, 4H), 1.07-0.97(m, 2H)。

實施例36

反式-3-[4-[(5-脲基-2-苯駢咪喃基)巰基胺基]環己基]丙酸[化合物(167)]

按照實施例10所述相同方法進行，將1.59g(3.77mmol)的化合物(159)的鹽酸鹽加水分解而得1.45g的化合物(167)的鹽酸鹽的淡褐色固體(67%)。

熔點：250℃以上

IR(KBr): 3600-2500, 1700, 1630, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.47(bs, 2H), 9.20(bs, 2H), 8.67(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H),
8.30(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.71(m, 2H), 7.63(s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(84)

3.80-3.69(m, 1H), 2.28-2.19(m, 2H), 1.89-1.71(m, 4H),
1.49-1.20(m, 4H), 1.20-1.10(m, 1H), 1.07-0.95(m, 2H)。

將 1.00g (2.54mmol) 的化合物 (167) 的鹽酸鹽在 70℃ 下溶解於 100ml 的乙酸中，慢慢加入 2.71ml (50.77mmol) 的濃硫酸，繼續攪拌至所析出結晶再溶解為止。反應液降至室溫徐加入 200ml 的乙醚，所析出沈澱用乙醚洗淨，濾取得 1.15g 的化合物 (167) 的硫酸鹽的無色固體 (定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.36 (bs, 2H), 8.96 (bs, 2H), 8.63 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H),
8.28 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H),
7.84 (dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H),
3.90-3.65 (m, 1H), 2.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H),
2.00-1.65 (m, 4H), 1.60-0.90 (m, 7H)。

實施例 37

反式-3-[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基]丙酸異丙酯 [化合物 (160)]

加入 10ml 的異丙醇於 100mg (0.254mmol) 的化合物 (167) 的鹽酸鹽，導入氯化氫氣體 5 分鐘之後，在室溫下攪拌 14 小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 97/3) 精製而得 101mg 的化合物 (160) 的鹽酸鹽的無色固體 (91%)。

IR (KBr): 3700-2700, 1720, 1630, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

9.46 (bs, 2H), 9.21 (bs, 2H), 8.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(85)

8.30(d, J=1.3Hz, 1H), 7.92-7.85(m, 2H), 7.74(s, 1H),
 4.92-4.85(m, 1H), 3.77-3.72(m, 1H),
 2.27(t, J=7.7Hz, 2H), 1.86-1.73(m, 4H),
 1.48-1.36(m, 4H), 1.19-1.17(m, 7H), 1.17-0.97(m, 2H)
 。

實施例 38

反式-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基]丙
 酸環己酯[化合物(162)]

按照實施例 37 所述相同方法進行，以環己醇和 100mg (0.254mmol) 的化合物(167)的鹽酸鹽反應而得 109mg 的化合物(162)的鹽酸鹽的無色固體(收率為 90%)。

IR(KBr): 1720, 1635, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.70-9.00(bs, 4H), 8.66(d, J=8.2Hz, 1H),
 8.30(d, J=1.8Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H),
 7.87(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.73(s, 1H),
 4.68-4.62(m, 1H), 3.78-3.71(m, 1H),
 2.29(t, J=7.6Hz, 2H), 1.88-1.81(m, 2H),
 1.81-1.70(m, 4H), 1.70-1.60(m, 2H), 1.53-1.45(m, 4H),
 1.45-1.30(m, 5H), 1.30-1.10(m, 2H), 1.05-0.95(m, 2H)
 。

實施例 39

反式-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基]丙
 酸-2-羥乙酯[化合物(163)]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(86)

加入 3ml 的乙二醇和 75mg (0.780mmol) 的甲磺酸於 250mg (0.635mmol) 的化合物 (167) 的鹽酸鹽中，在 100℃ 下攪拌 30 分鐘。自反應液中蒸餾去除乙二醇 (0.5mmHg 減壓下，60℃ 殘渣用乙醚洗淨而得 309mg 的化合物 (163) 的甲磺酸鹽的無色固體 (95%)。

熔點：206~209℃

IR (KBr): 3700-3150, 3100, 2900, 2850, 1710, 1680, 1638, 1595, 1527 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.37 (bs, 2H), 9.06 (bs, 2H), 8.64 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H),
8.29 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H),
7.85 (dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H),
4.03 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.90-3.65 (m, 1H),
3.56 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H),
1.95-1.70 (m, 4H), 1.60-0.88 (m, 7H)。

實施例 40

反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸-2-羥乙酯 [化合物 (164)]

按照實施例 39 所述相同方法進行，以乙二醇和 50mg (0.106mmol) 的化合物 (179) 的三氟乙酸鹽反應而得 42mg 的化合物 (164) 的甲磺酸鹽的無色固體 (78%)。

熔點：212~215℃

IR (KBr): 3700-2500, 1740, 1690, 1638, 1595, 1535, 1505 cm^{-1}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(87)

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.35 (bs, 2H), 9.01 (bs, 2H), 8.64 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H),
 8.28 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),
 7.84 (dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.15 (s, 2H),
 4.10 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.95-3.65 (m, 1H),
 3.58 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.35 (s, 3H),
 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.15 (m, 4H)。

實施例 41

反式-[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙
 酸正丁酯[化合物(175)]

按照實施例 39 所述相同方法進行，以正丁醇和 200mg (0.422mmol) 的化合物(179)的三氟乙酸鹽反應而得 190mg 的化合物(175)的甲磺酸鹽的無色固體(88%)。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.35 (bs, 2H), 8.98 (bs, 2H), 8.70-8.55 (bd, 1H),
 8.28 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.75 (m, 2H), 7.72 (s, 1H),
 4.14 (s, 2H), 4.10 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.92-3.70 (m, 1H),
 3.45-3.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12-1.78 (m, 4H),
 1.68-1.15 (m, 8H), 0.90 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

實施例 42

反式-[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙
 酸乙酯[化合物(174)]

300mg (0.758mmol) 的化合物(179)的鹽酸鹽加以 8ml 的乙醇和 260mg (3.74mmol) 的甲磺酸，加熱還流 1 小時。減壓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (88)

下濃縮反應液至大約 1/4 量，再加入 8ml 的乙醚，所析出沈澱以乙醚洗淨而得 350mg 的化合物 (174) 的甲磺酸鹽的無色固體 (95%)。

熔點：242~245℃

IR (KBr): 3600-2700, 1745, 1673, 1635, 1590, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} :

9.36 (bs, 2H), 9.06 (bs, 2H), 8.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),
8.29 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.72 (s, 1H),
4.13 (s, 2H), 4.12 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.93-3.68 (m, 1H),
3.50-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15-1.78 (m, 4H),
1.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.60-1.15 (m, 4H)。

實施例 43

反式-[4-[(5-脞基-3-甲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯 [化合物 (181)]

按照實施例 1(2) 所述相同方法進行，將 312mg (1.55mmol) 的 5-脞基-3-甲基-2-苯駢咪喃羧酸和 380mg (1.66mmol) 的反式-(4-胺基環己氧基)乙酸第三丁酯縮合而得 534mg 的反式-[4-[(5-脞基-3-甲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的無色固體 (84%)。

IR (KBr): 3250, 2900, 2200, 1750, 1630, 1120 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} :

7.96 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H),
7.53 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(89)

4.07-3.92(m, 1H), 3.45-3.34(m, 1H), 2.63(s, 3H),
2.17-2.12(m, 4H), 1.49(s, 9H), 1.55-1.26(m, 4H)。

按照實施例1(3)所述相同方法進行，將530mg(1.28mmol)的反式-[4-[(5-氨基-3-甲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的氨基轉變為脬基而得459mg的化合物(181)的氫碘酸鹽的淡褐色固體(64%)。

IR(KBr): 3250, 2900, 1720, 1640, 1600, 1110 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.33(bs, 4H), 8.45(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H),
7.88(dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H),
4.00(s, 2H), 3.80-3.78(m, 1H), 2.58(s, 3H),
2.62-2.54(m, 1H), 2.04-2.02(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H),
1.43(s, 9H), 1.56-1.39(m, 2H), 1.31-1.25(m, 2H)。

實施例 44

反式-[4-[(5-脬基-3-甲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸[化合物(182)]

按照實施例2所述相同方法，將435mg(0.780mmol)的化合物(181)的氫碘酸鹽以7ml的三氟乙酸處理而得356mg的化合物(182)的氫碘酸鹽的黃色固體(91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

12.52(bs, 1H), 9.36(s, 2H), 9.17(s, 2H),
8.46(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.29(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H),
7.87(dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H),
4.04(s, 2H), 3.80-3.77(m, 1H), 3.34-3.29(m, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(90)

2.57(s, 3H), 2.05-2.03(m, 2H), 1.85-1.83(m, 2H)。

實施例 45

(1) 5-氟基-3-甲氧基-2-苯駢呋喃羧酸

加入 25.6g (129mmol) 的 5-溴-2-羥基苯甲酸甲酯，20.8g (257mmol) 的氟化亞銅，200mg 的硫酸銅於 250ml 的 N-甲基-2-吡咯烷酮中，氮氣條件下加熱還流 2 小時。反應液調至室溫，注入 500ml 的水和 10ml 的乙二胺的混合液中，過濾後，用乙酸乙酯萃取濾液，萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，經無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用的膠管柱層析法(乙酸乙酯/正己烷=5/1)精製而得 3.55g 的 5-氟基-2-羥基苯甲酸甲酯的無色固體(15%)。上述化合物取 3.35g (18.9mmol) 和 5.23g (37.9mmol) 的碳酸鉀加入 45ml 的 N,N-二甲基甲醯胺，再慢慢加入 2.21ml (19.9mmol) 的溴化乙酸乙酯，在室溫下攪拌 18 小時。反應液中注入水，用乙酸乙酯和正己烷的等量混合液萃取，萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，而得 4-氟基-2-甲氧基羰基苯氧基乙酸乙酯的粗製物。再溶解上述化合物 3.39g (19.3mmol) 於 20ml 的乙醇中，慢慢加入在溶解有 622mg (27.1mmol) 的金屬鈉的 50ml 的乙醇中，然後在室溫下攪拌 45 分鐘。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入 200ml 的水，再加入稀鹽酸調整為 pH2~3。濾取析出物而得 2.98g 的 5-氟基-3-羥基-2-苯駢呋喃羧酸乙酯的無色固體(定量)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(91)

IR(KBr): 2200, 1680, 1620, 1590 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

8.38(s, 1H), 7.91(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H),
4.33(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.32(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

加入 200mg (0.866mmol) 的 5-氟基-3-羥基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯, 131mg (1.04mmol) 的二甲基硫酸, 132mg (0.953mmol) 的碳酸鉀於 140ml 的丙酮中, 加熱還流 1.5 小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分, 殘渣中加入 200ml 的水, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水, 飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後, 減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得到 193mg 的 5-氟基-3-甲氧基-2-苯駢咪喃羧酸乙酯 (91%)。取 170mg (0.694mmol) 的上述化合物溶解在 5ml 的甲醇中, 加入 160mg (2.86mmol) 的氫氧化鉀, 加熱還流 45 分鐘。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分, 殘渣中加入 1N 的鹽酸調整為 pH2~3, 濾取析出物而得 123mg 的 5-氟基-3-甲氧基-2-苯駢咪喃羧酸的無色固體 (82%)。

IR(KBr): 2300, 1690, 1585, 1490 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

8.56(s, 1H), 7.94(dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$, 1H),
7.85(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.22(s, 3H),

(2) 反式-[4-[(5-脞基-3-甲氧基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯 [化合物 (183)]

按照實施例 1(2) 所述相同方法進行, 將 220mg (

1.01mmol) 的 5-氟基-3-甲氧基苯駢咪喃-2-羧酸和 244mg (

五、發明說明(92)

1.06mmol)的3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯縮合而得316mg的反式-[4-[(5-氧基-3-甲氧基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸三丁酯的無色固體(73%)。

IR(KBr): 2200, 1740, 1640, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

8.48(d, J=1.3Hz, 1H), 7.90(dd, J=8.6, 1.3Hz, 1H),
7.80(d, J=8.6Hz, 1H), 4.20(s, 3H), 3.35-3.25(m, 1H),
3.82-3.73(m, 1H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.90-1.80(m, 2H),
1.43(s, 9H), 1.50-1.10(m, 4H)。

按照實施例1(3)所述相同方法進行, 將310mg(0.724mmol)的反式-[4-[5-氧基-3-甲氧基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的氧基轉變為脘基, 經矽膠(Chromatorex, NH型, 日本富士西利西亞化學)管柱層析法(氯仿/甲醇=30/1~1/1)精製而得185mg的化合物(183)的無色固體(57%)。

IR(KBr): 1740, 1640, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{TMS} :

8.05(s, 1H), 7.67(dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H),
7.51(d, J=8.7Hz, 1H), 7.79-7.60(m, 1H) 4.29(s, 3H),
4.10-4.00(m, 1H), 4.01(s, 2H), 3.45-3.35(m, 1H),
2.20-2.00(m, 4H), 1.49(s, 9H), 1.70-1.30(m, 4H)。

實施例46

反式-[4-[(5-脘基-3-甲氧基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸[化合物(184)]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(93)

按照實施例2所述相同方法進行，將180mg(0.404mmol)的化合物(183)以2ml的三氟乙酸處理而得179mg的化合物(184)的三氟乙酸鹽的無色固體(86%)。

熔點：130~131℃

IR(KBr): 1720, 1640, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

12.50(bs, 1H), 9.38(bs, 2H), 9.15(bs, 2H),
8.35(d, J=1.8Hz, 1H), 7.98(d, J=8.0Hz, 1H),
7.88(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H),
4.27(s, 3H), 4.03(s, 2H), 3.85-3.70(m, 1H),
3.40-3.30(m, 1H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.90-1.80(m, 2H),
1.50-1.43(m, 2H), 1.43-1.20(m, 2H)。

實施例47

反式-[4-[(5-苯甲基脲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯[化合物(171)]

按照實施例18所述相同方法進行。將749mg(4.00mmol)的5-氰基-2-苯駢咪喃羧酸和917mg(4.00mmol)的反式-(4-胺基環己氧基)乙酸第三丁酯縮合而得1.24g的反式-[4-[(5-氰基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的無色固體(78%)。

IR(KBr): 3600-3100, 2900, 2200, 1740, 1640, 1562, 1524 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ TMS:

8.04(d, J=1.4Hz, 1H), 7.69(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(94)

7.60(d, J=8.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 6.43(d, J=7.9Hz, 1H),
4.02(s, 2H), 4.10-3.85(m, 1H), 3.50-3.30(m, 1H),
2.28-2.15(m, 4H), 1.49(s, 9H), 1.78-1.20(m, 4H)。

繼之，將1.24g(3.11mmol)的反式-[4-[(5-氟基-2-苯
駢呋喃基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的氟基轉變
成苯甲基脒基，經矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=50/1~
5/1)，再用矽膠(Chromatorex, NH型，富士西利西亞化學
製品)管柱層析法(氯仿/甲醇=100/1~20/1)精製而得
701mg的化合物(171)的無色固體(收率為44%)。

IR(KBr): 3700-3000, 2920, 1740, 1640, 1590,
1525 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

8.49(d, 1H), 8.31(s, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H),
7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.50-7.15(m, 5H),
6.80-6.40(m, 2H), 4.38(s, 2H), 4.00(s, 2H),
3.90-3.68(m, 1H), 3.50-3.30(m, 1H), 2.12-1.78(m, 4H),
1.43(s, 9H), 1.60-1.10(m, 4H)。

實施例 48

反式-[4-[(5-苯甲基脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己
氧基]乙酸[化合物(173)]

按照實施例2所述相同方法進行，將420mg(
0.831mmol)的化合物(171)以3ml的三氟乙酸處理而得
395mg的化合物(173)的三氟乙酸鹽的無色固體(84%)。

熔點：102-105 $^{\circ}\text{C}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(95)

IR(KBr): 3600-2700, 1640, 1590, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.31(t, J=5.2Hz, 1H), 9.64(s, 1H), 9.24(s, 1H),
8.66(d, J=8.0Hz, 1H), 8.25(d, J=1.7Hz, 1H),
7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.83(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H),
7.71(s, 1H), 7.50-7.30(m, 5H), 4.70(d, J=5.9Hz, 2H),
4.04(s, 2H), 3.85-3.72(m, 1H), 3.40-3.20(m, 1H),
2.10-1.80(m, 4H), 1.50-1.20(m, 4H)。

實施例 49

(1) 3-(4-胺基吡啶基)丙酸乙酯

加入 10.0g (73.7mmol) 的 4-吡啶酮和 30.6g (221mmol) 的碳酸鉀於 100ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，再加入 10.0ml (78.0mmol) 的 3-溴化丙酸乙酯，並在 60℃ 下攪拌 4.5 小時。反應液過濾，濾液中加入 150ml 的碳酸氫鈉飽和水溶液，並用乙酸乙酯萃取之。萃取液以飽和食鹽水洗淨，經無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=19/1)精製而得 9.70g 的 3-(4-氧基吡啶基)丙酸乙酯的淡黃色油狀物(66%)。

其次，將溶解有 1.29g (6.47mmol) 的 3-(4-氧基吡啶基)丙酸乙酯和 0.85ml (7.78mmol) 的苯甲胺的 40ml 的乙醇中，室溫下，加入溶解有 256mg (4.22mmol) 的氰基硼氫化鈉的 20ml 的乙醇溶液，再加入 1ml 的乙酸使成為 pH6~7。在室溫下攪拌 18 小時後，加入 3ml 的濃鹽酸使成為 pH1~2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(96)

濾取析出物，加入150ml的碳酸氫鈉飽和水溶液使成為pH8~9後，用乙酸乙酯萃取，萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得1.39g的3-(4-苯胺基哌啶基)丙酸乙酯的無色油狀物(74%)。溶解上述化合物1.11g(3.82mmol)於120ml的乙醇中，加入320mg的10%鈣礦，在氫氣中加熱還流5小時。反應液過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得到617mg的3-(4-胺基哌啶基)丙酸乙酯的無色油狀物(81%)。

IR(neat): 3300, 2900, 1720, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

4.14(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.87-1.79(m, 2H), 2.72-2.63(m, 3H),
2.52-2.44(m, 2H), 2.05(td, $J=11.6, 2.4\text{Hz}$, 2H),
1.83-1.77(m, 2H), 1.45-1.29(m, 2H), 1.25(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)
。

(2) 3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃基]羰基
胺基]哌啶基]丙酸乙酯[化合物(186)]

按照實施例15(3)所述相同方法進行，將1.08g(3.19mmol)的5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃羧酸和610mg(3.05mmol)的3-(4-胺基哌啶基)丙酸乙酯縮合而得1.10g的化合物(186)的無色固體(69%)。

IR(KBr): 3300, 2930, 1725, 1660, 1635, 1520,
1250 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}((\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(97)

8.24(d, J=1.9Hz, 1H), 7.96(dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H),
7.55(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48-7.30(m, 6H),
6.48(d, J=8.3Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2H),
4.03-3.99(m, 1H), 2.93-2.87(m, 2H),
2.73(t, J=7.0Hz, 2H), 2.51(t, J=7.0Hz, 2H),
2.23(td, J=11.5, 2.1Hz, 2H), 2.07-2.02(m, 2H),
1.72-1.53(m, 2H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 50

3-[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)巰基胺基]哌啶基]丙
酸乙酯[化合物(191)]

溶解 400mg (0.768mmol) 的化合物(186)於 100ml 的乙醇
中，加入 80mg 的 10% 碘，在氫氣中室溫下攪拌 4 小時。反
應液過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣以
矽膠 (Chromatorex, NH 型，富士西利西亞化學製品) 管柱層
析法 (氯仿/甲醇 = 9/1) 精製而得 246mg 的化合物(191)的無
色固體 (83%)。

IR (KBr): 3240, 2920, 1725, 1635, 1180 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ TMS:

7.93(d, J=1.7Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H),
7.53(d, J=8.7Hz, 1H), 7.47(d, J=0.6Hz, 1H), 6.52(bs, 1H),
4.31(bs, 3H), 4.15(q, J=7.2Hz, 2H), 4.06-3.94(m, 1H),
2.92-2.86(m, 2H), 2.73(t, J=6.7Hz, 2H),
2.50(t, J=6.7Hz, 2H),
2.28-2.16(ddd, J=12.0, 11.4, 2.2Hz, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(98)

2.07-2.02(m, 2H), 1.70-1.51(m, 2H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H)

。

實施例 51

3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]哌啶基]丙酸[化合物(192)]

按照實施例 10 所述相同方法，將 142mg (0.367mmol) 的化合物(191)加水分解而得到 50mg 的化合物(192)的二鹽酸鹽的無色固體(95%)。

熔點：250℃以上

IR(KBr): 3250, 1715, 1660, 1195 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

11.10(bs, 1H), 9.47(bz, 2H), 7.25(bs, 2H),

9.06(d, J=7.5Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H),

7.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 4.10-4.07(m, 1H),

3.48-3.23(m, 4H), 3.13-3.06(m, 2H),

2.86(t, J=7.5Hz, 2H), 2.06-2.01(m, 4H)。

實施例 52

3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]哌啶基]丙酸[化合物(189)]

按照實施例 10 所述相同方法，將 150mg (0.288mmol) 的化合物(186)加水分解，殘渣用管柱層析法(氯仿/甲醇=1/1)精製而得 110mg 的化合物(189)的鹽酸鹽的黃色固體(78%)。

IR(KBr): 3600-2500, 1750, 1570, 1520 cm^{-1}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

()

五、發明說明(99)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.23 (bs, 2H), 8.84 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H),
8.09 (dd, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$, 1H) 7.73 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H),
7.71 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H), 5.12 (s, 2H),
4.10-3.90 (bs, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H),
2.90-2.70 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H)。

實施例 53

(1) 5-(甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋喃羧酸

2ml的二氯甲烷加入100mg(0.372mmol)的5-脒基-2-苯駢呋喃羧酸乙酯鹽酸鹽中，繼之，在室溫下加入30ml(0.391mmol)的氯化碳酸甲酯，繼之加入0.391ml(0.782mmol)的0.2N的氫氧化鈉水溶液，激烈攪拌10分鐘。反應液中加入15ml的二氯甲烷，用水洗淨後以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得88.0mg的5-(甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋喃羧酸乙酯的無色固體(82%)。上述化合物取其73.0mg(0.252mmol)加入2ml的四氫呋喃，2ml的水，2ml(2mmol)的1N的氫氧化鈉水溶液，在室溫下攪拌1小時。反應液中加入1N的鹽酸使成為pH2~3，減壓下蒸餾去除低沸點成分而得183mg的5-(甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋喃羧酸的黃色固體(含食鹽)。

IR(KBr): 1730, 1680, 1550, 1240 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

10.40 (s, 1H), 9.59 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H),
8.38-8.35 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

人

五、發明說明(100)

3.86(s, 3H)。

(2) 3-[4-[[5-(甲氧基羰基脞基)-2-苯駢咪喃基]羰基胺基]哌啶基]丙酸乙酯[化合物(187)]

將14ml的N,N-二甲基甲醯胺和0.57ml(5.20mmol)的N-甲基嗎啉於567mg(2.08mmol)的3-(4-胺基哌啶基)丙酸乙酯的二鹽酸鹽中，在氮氣中60℃下攪拌20分鐘。上述溶液加入含有364mg(1.39mmol)的5-(甲氧基羰基脞基)-2-苯駢咪喃羧酸，207mg(1.54mmol)的1-羥基-1H-苯駢三唑，294mg(1.54mmol)的1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基磺化二亞胺的15ml的N,N-二甲基甲醯胺的混合液中，並在室溫下攪拌18小時，反應液中加入100ml的水以乙酸乙酯萃取。萃取液用水，泡和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣以管柱層析法(氯仿/甲醇=10/1)精製而得338mg的化合物(187)的黃色固體(55%)。

IR(KBr): 1700, 1620, 1490 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

9.15(bs, 2H), 8.60(d, J=8.0Hz, 1H), 8.41(d, J=1.7Hz, 1H),
8.06(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.73(d, J=8.5Hz, 1H),
7.65(s, 1H), 4.07(q, J=7.1Hz, 2H), 3.82-3.72(m, 1H),
2.93-2.75(m, 2H), 2.60-2.40(m, 4H), 2.10-1.93(m, 2H),
1.80-1.70(m, 2H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.19(t, J=7.1Hz, 3H)

。

實施例54

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

五、發明說明(101)

(1) 5-苯甲基脘基-2-苯駢呋喃羧酸

30ml的乙醇加於689mg(3.68mmol)的5-氧基-2-苯駢呋喃羧酸中，冰冷下導入氯化氫氣體15分鐘，並在室溫下攪拌16小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣溶解在25ml的乙醇中，冰冷下加入1.58(14.7mmol)的苯甲胺，同溫下攪拌1小時。繼之，在室溫下攪拌2小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=100/3~4/1)精製而得361mg的5-苯甲基脘基-2-苯駢呋喃羧酸乙酯鹽酸鹽的無色固體(30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

9.75(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.04-7.99(m, 1H),
7.98-7.90(m, 2H), 7.55-7.45(m, 5H),
4.75(d, J=5.8Hz, 2H), 4.40(q, J=7.2Hz, 2H),
1.36(t, J=7.2Hz, 3H)。

5ml的四氫呋喃加於325mg(1.21mmol)的5-苯甲基脘基-2-苯駢呋喃羧酸乙酯，再加入10ml(5mmol)的0.5N的氫氧化鈉水溶液。在室溫下攪拌45分鐘。反應液中加入1N的鹽酸使成為pH2~3後，減壓下蒸餾去除低沸點成分，濾取析出物，用水洗淨而得213mg的5-苯甲基脘基-2-苯駢呋喃羧酸鹽酸鹽的無色固體(53%)。

IR(KBr): 1680, 1635, 1580, 1400 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.40(s, 1H), 9.69(s, 1H), 9.37(s, 1H),
8.28(d, J=1.6Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

()

五、發明說明(102)

7.89 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H),

7.50-7.30 (m, 5H), 4.73 (d, J=5.7 Hz, 2H)。

(2) 3-[4-[(5-苯甲基脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]哌啶基]丙酸乙酯[化合物(188)]

按照實施例53(2)所述相同方法，將210mg(0.635mmol)的5-苯甲基脞基-2-苯駢呋喃羧酸和173mg(0.635mmol)的3-(4-胺基哌啶基)丙酸乙酯二鹽酸鹽縮合而得160mg的化合物(188)的黃色固體(53%)。

IR(KBr): 1695, 1625, 1580, 1500, 1430 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

8.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H),
7.64 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J=7.4 Hz, 1H),
7.33 (dd, J=7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H),
4.06 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H),
2.60-2.45 (m, 4H), 2.08-1.97 (t, J=8.5 Hz, 2H),
1.80-1.70 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3H)
。

實施例 55

3-[4-[(5-苯甲基脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]哌啶基]丙酸[化合物(190)]

按照實施例10所述相同方法，將140mg(0.294mmol)的化合物(188)加水分解而得150mg的化合物(190)的二鹽酸的黃色固體(98%)。

熔點：181-184 $^{\circ}\text{C}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明(103)

IR(KBr): 1710, 1620, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 5000MHz) δ TMS:

10.46(s, 1H), 9.73(s, 1H), 9.42(s, 1H),
9.09(d, J=7.5Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H),
7.87(d, J=8.7Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.49(d, J=7.4Hz, 2H),
7.43(t, J=7.4Hz, 2H), 7.35(t, J=7.4Hz, 1H),
4.75(d, J=5.8Hz, 2H), 4.14-4.00(m, 1H),
3.55-3.40(m, 2H), 3.30-3.18(m, 2H), 3.15-3.05(m, 2H),
2.89(t, J=8.1Hz, 2H), 2.13-1.95(m, 4H)。

實施例 56

(1) 順式和反式-(4-胺基環己胺基)二乙酸二第三丁酯

溶解 24.0g (210mmol) 的 1, 4-二胺基環己烷(順式, 反式混合物)和 16.3ml (117mmol) 的三乙胺於 400ml 的二氯甲烷中。冰冷下滴加溶解有 32.5g (117mmol) 的氯化三苯基甲酯的 100ml 二氯甲烷溶液, 同溫下攪拌 15 分鐘, 繼之, 在室溫下攪拌 45 分鐘。反應液過濾後, 減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分, 殘渣中加入 100ml 的水, 用氯仿萃取之。萃取液用無水硫酸鈉脫水乾燥之。過濾後, 減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分, 殘渣用矽膠(Chromatorex, NH型, 富士西利亞化學製品)管柱層析法(氯仿/正己烷=5/1~10/1)精製而得 18.4g 的 1-胺基-4-(三苯基甲基胺基)環己烷的淡黃色油狀物(25%)。

184g (51.7mmol) 的 1-胺基-4-(三苯基甲基胺基)環己烷和 15.0g (108.6mmol) 的碳酸鉀加於 250ml 的 N,N-二甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

()

五、發明說明(104)

甲醯胺中，冰冷下滴加 20.7g (106.0mmol) 的溴化乙酸第三丁酯，同溫下攪拌 10 分鐘，繼於室溫下攪拌 2.5 小時。加入 14.8ml (106mmol) 三乙胺，並攪拌 1.5 小時。反應液過濾後，加入 500ml 的水於濾液中，用乙酸乙酯萃取之。萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，自濾液在減壓下蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=50/1~5/1)精製而得 3.56g 的反式-[4-(三苯基甲基胺基)環己胺基]二乙酸二第三丁酯的無色固體(12%)和 16.23g 的順式-[4-(三苯基甲基胺基)環己胺基]二乙酸二第三丁酯的淡黃色粘稠性油狀物(54%)。

溶解 3.46g (5.92mmol) 的反式-[4-(三苯基甲基胺基)環己胺基]二乙酸二第三丁酯於 100ml 的甲醇中，加入 0.75g 的 10% 鈾磺，在氫氣中加熱還流 7 小時。反應液用矽藻土過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入 30ml 的 1N 鹽酸和 50ml 的水，用乙醚洗淨，水層中加入碳酸氫鈉使成為鹼性後，以食鹽飽和後，用氯仿萃取，萃取液以無水硫酸鈉脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分而得 2.13g 的反式-(4-胺基環己胺基)二乙酸二第三丁酯的淡黃色油狀物(定量)。

按照上述相同方法，自 135mg (0.165mmol) 的順式-[4-(三苯基甲基胺基)環己胺基]二乙酸二第三丁酯製得 89mg 的順式-(4-胺基環己胺基)二乙酸二第三丁酯的無色油狀物(定量)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

人

五、發明說明 (105)

反式化合物

IR(CHCl₃): 2910, 1725, 1590, 1480, 1442 cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ TMS:

3.45 (s, 4H), 2.78-2.50 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H),
1.45 (s, 18H), 1.65-0.95 (m, 4H)。

順式化合物

IR(neat): 2975, 2925, 2850, 1730, 1670, 1450, 1390,
1365, 1250, 1215, 1150 cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ TMS:

3.46 (s, 4H), 2.98-2.68 (m, 2H), 1.85-1.18 (m, 8H),
1.45 (s, 18H)。

(2) 反式 -[-[[5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃基]羰基胺基]環己胺基]二乙酸二第三丁酯 [化合物 (201)]

按照實施例 15(3)所述相同方法，將 2.04g (6.04mmol) 的 5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃羧酸和 2.07g (6.04mmol) 的反式-(4-胺基環己胺基)二乙酸二第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/正己烷=1/2~2/1)精製而得 2.04g 的化合物 (201) 的無色固體 (51%)。

IR(KBr): 3700-3000, 2910, 1722, 1657, 1618, 1587,
1510 cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) δ TMS:

8.23 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H),
7.60-7.25 (m, 7H), 6.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.23 (s, 2H),
4.05-3.80 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 2.95-2.60 (m, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(106)

2.25-1.90(m, 4H), 1.46(s, 18H), 1.60-1.15(m, 4H)。

實施例 57

反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己胺基]二乙酸二第三丁酯[化合物(203)]

溶解 1.60g (2.41mmol) 的化合物(201)於 100ml 的第三丁醇中，加入 0.56g 的 10% 鉀碳，在氫氣中加熱還流 14 小時。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠(Chromatorex, NH 型，富士西利西亞化學製品)管柱層析法(氯仿/甲醇=5/1~3/1)精製而得 1.20g 的化合物(203)的淡褐色固體(94%)。

熔點：78-81℃

IR(KBr): 3700-3000, 3960, 3910, 1725, 1638, 1590, 1570, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.93(s, 1H), 7.69(d, J=8.3Hz, 1H), 7.53(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 6.44(d, J=6.2Hz, 1H), 4.07-3.85(m, 1H), 3.47(s, 4H), 2.88-2.65(m, 1H), 2.28-1.95(m, 4H), 1.46(s, 18H), 1.60-1.15(m, 4H)。

實施例 58

反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己胺基]二乙酸[化合物(204)]

按照實施例 2 所述相同方法，將 1.17g (2.22mmol) 的化合物(203)以 14ml 的三氟乙酸處理而得 1.11g 的化合物(204)的二-三氟乙酸鹽的無色固體(77%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

(久)

五、發明說明(107)

IR(KBr): 3700-2500, 1658, 1592, 1528, 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} :

9.37(bs, 2H), 9.17(bs, 2H), 8.69(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H),

8.28(s, 1H), 7.92(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H),

7.85(dd, $J=8.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.71(s, 1H),

3.81(s, 4H), 3.10-2.90(m, 1H), 2.10-1.72(m, 4H),

1.65-1.30(m, 4H)。

10ml的乙醇加於200mg(0.310mmol)的化合物(204)的二-三氟乙酸鹽，在70℃下加熱之下，加入1.63g(16.95mmol)的甲磺酸。反應液變成透明而完全溶解時調溫至室溫，加入50ml的乙醚，所析出沈澱物用乙醚和四氫呋喃依序洗淨，濾取得214mg的化合物(204)的二甲磺酸鹽的淡灰色固體(定量)。

熔點: 250℃以上

IR(KBr): 3700-2100, 1720, 1680, 1635, 1600, 1585, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.36(s, 2H), 8.98(s, 2H), 8.74(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H),

8.29(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H),

7.86(dd, $J=8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.72(s, 1H), 4.18(s, 4H),

3.97-3.85(m, 1H), 3.48-3.35(m, 1H), 2.36(s, 6H),

2.10-1.90(m, 4H), 1.80-1.45(m, 4H)。

實施例 59

反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己胺基]二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本

訂

五、發明說明 (108)

乙酸二乙酯 [化合物 (202)]

8ml的乙醇和654mg(6.80mmol)的甲磺酸加於131mg(0.216mmol)的化合物(204)的二甲磺酸鹽中，加熱還流6小時。反應液降至室溫，加入乙醚40ml，所析出沈澱以乙醚和四氫呋喃依序洗淨，濾取得75mg的化合物(202)的二甲磺酸鹽的無色固體(52%)。

熔點：100-102℃

IR(KBr)：3700-2500, 1738, 1640, 1592, 1570, 1525, 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.37(bs, 2H), 9.10(bs, 2H), 8.76(d, J=8.2Hz, 1H),
8.30(s, 1H), 8.00-7.90(m, 2H), 7.73(s, 1H), 4.26(s, 4H),
4.24(q, J=7.1Hz, 4H), 3.55-3.40(m, 1H), 2.37(s, 6H),
2.12-1.83(m, 4H), 1.80-1.35(m, 4H), 1.26(t, J=7.1Hz, 6H)
。

實施例 60

順式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]環己胺基]二乙酸 [化合物 (205)]

按照實施例 15(3)所述相同方法，將27.8mg(0.0822mmol)的5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃羧酸和27.6mg(0.0806mmol)的順式-(4-胺基環己胺基)二乙酸二第三丁酯縮合而得34.0mg的順式-[4-[[5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃基]羧基胺基]環己胺基]二乙酸二第三丁酯的無色油狀物(64%)。按照實施例 57所述相同方法，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(109)

將 34.0mg (0.0513mmol) 的上述化合物進行氫氣還原而得 28.4mg 的順式 - [4 - [(5 - 脞基 - 2 - 苯駢咪喃基) 羰基胺基] 環己胺基] 二乙酸二第三丁脂的淡褐色油狀物(定量)。

0.8ml 的二氯甲烷和 0.8ml 的三氟乙酸加 28.4mg (0.0513mmol) 的上述化合物中，並在室溫下攪拌 3 小時減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣溶解於 4ml 的水中。經凍結乾燥而得 29.3mg 的化合物(205) 的二·三氟乙酸鹽的無色固體(89%)。

IR(KBr): 3350, 1665, 1520, 1450, 1320, 1265, 1195, 1130 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

9.37 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 8.55 (d, J=7.6Hz, 1H),
8.29 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H),
7.86 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.09 (s, 1H),
3.84 (s, 4H), 3.13 (s, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H),
1.70 (bs, 2H), 1.6 (m, 2H)

實施例 61

(1) 反式 - [4 - 胺基環己基 - N - (第三丁氧基羰基) 胺基] 乙酸第三丁酯

2.738 (7.66mmol) 的反式 - 4 - (三苯基甲基胺基) 環己胺和 2.22g (16.08mmol) 的碳酸鉀加於 100ml 的 N,N - 二甲基甲酰胺中，再於冰冷下滴加 1.57g (8.04mmol) 的溴化乙酸第三丁酯，在同溫下攪拌 30 分鐘，繼之在室溫下攪拌 30 分鐘。反應液過濾後，加入 200ml 的水於濾液中，用乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

入

五、發明說明(110)

萃取之，萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥之。過濾後，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=20/1~1/1)精製而得2.98g的反式-[4-(三苯基甲基胺基)環己胺基]乙酸第三丁酯的無色固體(83%)。溶解2.40g(5.10mmol)的上述化合物，0.31g(2.55mmol)的4-二甲胺基吡啶，0.81g(10.20mmol)的吡啶於40ml的二氯甲烷中，冰冷下滴加溶解有1.17g(5.35mmol)的二磺酸二第三丁酯的10ml的二氯甲烷溶液，同溫下攪拌2小時。反應液中加入100ml的水和20ml的1N鹽酸，用氯仿萃取，萃取液用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，在減壓下蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=10/1~5/1)精製，而得1.82g的反式-[4-(三苯基甲基胺基)環己基-N-(第三丁氧基羰基)胺基]乙酸第三丁酯的無色固體(63%)。溶解1.82g(3.19mmol)的上述化合物於60ml的乙醇中，加入0.40g的10%的肥磺，在氫氣中加熱環流16小時。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入20ml的水和10ml的1N鹽酸，用乙醚萃取之，水層中加入碳酸氫鈉水溶液使成為鹼性，再用氯仿萃取，萃取液用無水硫酸鎂乾燥脫水之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分而得0.67g的反式-[4-胺基環己基-N-(第三丁氧基羰基)胺基]乙酸第三丁酯的淡黃色固體(64%)。

IR(KBr): 3400, 2900, 1738, 1690, 1435 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

(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)

4.15-3.90 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.70-2.45 (m, 1H),
2.00-1.70 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H),
1.55-0.80 (m, 4H)。

(2) 反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]環己基-N-(第三丁氧基羧基)胺基]乙酸第三丁酯 [化合物 (194)]

按照實施例 15(3) 所述相同方法，將 690mg (2.04mmol) 的 5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃羧酸和 670mg (2.04mmol) 的反式-[4-胺基環己基-N-(第三丁氧基羧基)胺基]乙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=2/3)精製而得 493mg 的反式-[4-[[5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃基]羧基胺基]環己基-N-(第三丁氧基羧基)胺基]乙酸第三丁酯的無色固體(37%)。

IR (KBr): 3600-3100, 2910, 1740, 1650, 1620, 1585, 1510, 1438 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ TMS:

10.2-9.70 (br, 2H), 8.21 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H),
7.95 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.25 (m, 7H),
6.54 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H),
4.25-4.02 (m, 1H), 4.02-3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 2H),
2.25-1.75 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 9H),
1.60-0.80 (m, 4H)。

反式-[4-[[5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃基]羧基胺基]環己基-N-(第三丁氧基羧基)胺基]乙酸第三丁酯 482mg (0.743mmol) 溶解於 20ml 的乙醇中，加入 150mg 的 10%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(112)

把碳，在氫氣中加熱還流16小時。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠(Chromatorex, NH型, 富士西利西亞化學製品)管柱層析法(氯仿/甲醇=5/1)精製，而得328mg的化合物(194)的淡黃色固體(86%)。

IR(KBr): 3600-3000, 2920, 1735, 1635, 1590, 1520, 1432 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.94(s, 1H), 7.70(d, J=8.9Hz, 1H), 7.52(m, 1H),
7.45(s, 1H), 6.75-6.30(m, 1H), 5.20-4.30(m, 3H),
4.30-4.03(m, 1H), 4.03-3.80(m, 1H), 3.68(s, 2H),
2.30-1.70(m, 4H), 1.48(s, 9H), 1.45(s, 9H),
1.70-0.80(m, 4H)。

實施例 62

反式-[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己胺基]乙酸[化合物(195)]

溶解216mg(0.420mmol)的化合物(194)於8ml的二氯甲烷中，加入4ml的三氟乙酸，在室溫下攪拌23小時。減壓下濃縮反應液至大約1/3，加入50ml的乙醚，所析出沈澱用乙醚洗淨，濾取得219mg的化合物(195)的二-三氟乙酸的無色固體(89%)。

IR(KBr): 3600-2600, 1665, 1530, 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 500\text{MHz}) \delta_{\text{TMS}}$:

9.37(bs, 2H), 9.21(bs, 2H), 8.96(bs, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(113)

8.74(d, J=8.0Hz, 1H), 8.29(d, J=1.8Hz, 1H),
 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H),
 7.72(s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.83-3.70(m, 1H),
 3.12-3.00(m, 1H), 2.20-2.00(m, 2H), 2.00-1.88(m, 2H),
 1.56-1.37(m, 4H)

10ml的乙酸和148mg(1.54mmol)的甲磺酸加於200mg的化合物(195)的二-三氟乙酸鹽中, 在50℃下攪拌至反應液變成透明溶液。反應液降至室溫, 加入50ml的乙醚, 所析出沈澱用乙醚洗淨, 濾取, 溶解於20ml的水中, 凍結乾燥而得140ml的化合物(195)的二甲磺酸鹽的無色固體(75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.36(bs, 2H), 9.08(bs, 2H), 8.91(bs, 2H),
 8.75(d, J=8.1Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H),
 7.85(dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 3.94(bs, 2H),
 3.90-3.65(m, 1H), 3.20-2.95(m, 1H), 2.36(s, 6H),
 2.27-1.80(m, 4H), 1.70-1.30(m, 4H)

實施例 63

(S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯基]-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸乙酯[化合物(41)]

按照實施例15(3)所述相同方法, 將462mg(1.36mmol)的5-(苯甲氧基羰基)-2-苯駢咪喃羧酸和448mg(1.36mmol)的(S)-3-(4-胺基苯基)-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸乙酯縮合而得886mg的(S)-3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

(泉

五、發明說明 (114)

聯咪喃基]羰基胺基]苯基]-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸乙酯的無色固體(定量)。830mg(1.28mmol)的上述化合物中加入20ml的乙醇, 100ml的氯仿, 260mg的10% 鉀碳, 2ml的1N鹽酸, 在氫氣中室溫下攪拌30小時。反應液過濾, 減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分, 殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=9/1~1/1)精製而得524mg的化合物(41)的鹽酸鹽的無色固體(74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.72 (bs, 1H), 9.33 (bs, 4H), 8.38 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H),
8.03 (s, 1H), 7.97 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H),
7.93 (dd, $J=10, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H),
7.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.16-4.05 (m, 3H),
2.97 (dd, $J=13.6, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.85 (dd, $J=13.6, 9.3\text{Hz}$, 1H),
2.68 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.41-1.13 (m, 7H),
0.76 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

實施例 64

(1) (S)-3-(4-胺基苯基)-2-(苯甲氧基羰基胺基)丙酸乙酯
溶解1.00g(3.64mmol)的(S)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯鹽酸鹽於由10ml的四氫咪喃, 10ml的水, 3.64ml的1N氫氧化鈉水溶液所成混合液中, 冰冷下同時滴加溶解有0.57ml(3.99mmol)的苯甲氧基羰醯氯的3.5ml的四氫咪喃和3.64ml(3.64mmol)的1N的氫氧化鈉水溶液, 然後在室溫下攪拌4小時。反應液中加入碳酸氫鈉飽和溶液30ml後, 用乙酸乙酯萃取之。萃取液用飽和食鹽水洗淨, 以無水硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (115)

酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)精製而得743mg的(S)-2-(苯甲氧基羰基胺基)-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯的無色固體(55%)。724mg(1.94mmol)的上述化合物溶解於120ml的乙醇和30ml的水所成混合液中，加入6.40g(97.9mmol)的鋅和2.00g(18.0mmol)的氯化鈣，加熱還流3.5小時。反應液降至室溫，過濾，濃縮濾液，加入100ml的水，再用乙酸乙酯萃取，萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下蒸餾去除低沸點成分而得572mg的(S)-3-(4-胺基苯基)-2-(苯甲氧基羰基胺基)丙酸乙酯的淡黃色油狀物(86%)。

IR(neat): 3320, 1710, 1620, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.34-7.29(m, 5H), 6.88(d, J=8.4Hz, 2H),
6.58(d, J=8.4Hz, 2H), 5.21(d, J=8.0Hz, 1H), 5.09(s, 2H),
4.62-4.52(m, 1H), 4.16(q, J=7.1Hz, 2H),
2.99(d, J=5.7Hz, 2H), 1.24(t, J=7.1Hz, 3H)。

(2) (S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯基]-2-(苯甲氧基羰基胺基)丙酸乙酯 [化合物(42)]

387mg(1.61mmol)的5-脞基-2-苯駢咪喃羧酸鹽酸鹽和550mg(1.61mmol)的(S)-3-(4-胺基苯基)-2-(苯甲氧基羰基胺基)丙酸乙酯加於20ml的N,N-二甲基甲醯胺中，再加入0.30ml(1.94mmol)的二異丙基碳化二亞胺和260mg(1.92mmol)的1-羥基-1H-苯駢三唑，並在室溫下攪拌12小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

(表

五、發明說明 (116)

時，繼之在 60℃ 下攪拌 4 小時。減壓下自反應液中蒸餾去除 N,N-二甲基甲醯胺，殘渣用矽膠 (Chromatorex, NH 型, 富士西利西亞化學製品) 管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 9/1) 精製，再加入 10 ml 的含鹽酸之乙醇溶液使成為鹽酸鹽，減壓下自溶液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 5/2) 精製而得 343 mg 的化合物 (42) 的鹽酸鹽的淡黃色固體 (38%)。

IR (KBr): 3200, 1710, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.72 (bs, 1H), 9.40 (bs, 4H), 8.39 (s, 1H),

8.06-7.78 (m, 4H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 2H),

7.35-7.24 (m, 7H), 5.00 (s, 2H), 4.31-4.19 (m, 1H),

4.09 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.09-2.81 (m, 2H),

1.14 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

實施例 65

(S)-3-[4-[5-脞基-2-苯駢咪喃基)巰基胺基]苯基]-2-胺基丙酸乙酯 [化合物 (45)]

溶解 335 mg (0.593 mmol) 的化合物 (42) 的鹽酸鹽於 40 ml 的乙醇和甲醇的等量混合液中，再加入 100 mg 的 10% 鈣磺。在氫氣中室溫下攪拌 15 小時，反應液過濾後。減壓下自濾液蒸餾去除低沸點成分而得 239 mg 的化合物 (45) 的單鹽酸鹽的淡綠色固體 (94%)。

IR (KBr): 3150, 1720, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (117)

10.70 (bs, 1H), 9.33 (bs, 4H), 8.38 (d, J=1.7Hz, 1H),
8.03 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.0Hz, 1H),
7.92 (dd, J=9.0, 1.7Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 2H),
7.19 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.04 (q, J=7.1Hz, 2H),
3.60-3.53 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 2H),
1.14 (t, J=7.1Hz, 3H)

實施例 66

(S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯基]-2-胺基丙酸 [化合物 (46)]

按照實施例 10 所述相同方法，將 224mg (0.520mmol) 的化合物 (45) 的單鹽酸鹽加水分解而得 103mg 的化合物 (46) 的二鹽酸鹽的無色固體 (45%)。

熔點：250℃ 以上

IR (KBr): 3200, 1680, 1650, 1600, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

10.76 (s, 1H), 9.37 (bs, 4H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (s, 1H),
7.97-7.91 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 2H),
7.29 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.58-3.56 (m, 1H),
3.14 (dd, J=14.4, 4.8Hz, 2H), 2.97 (dd, J=14.4, 2.9Hz, 2H)

實施例 67

(1) (S)-3-(4-胺基苯基)-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]丙酸乙酯

溶解 1.36g (8.18mmol) 的 3-(4-羥苯基)丙酸和 1.20ml (19.3mmol) 的碘化甲烷於 20ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

(泉

五、發明說明 (118)

入 3.40g (24.6mmol) 的碳酸鉀後，在 50~60℃ 下攪拌 4 小時，繼之在室溫下攪拌 14 小時。反應液過濾後，濾液加入飽和食鹽水 100ml 中，以乙酸乙酯萃取，萃取液用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法 (正己烷/乙酸乙酯 = 4/1) 精製而得 1.35g 的 3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯的無色固體 (85%)。1.30g (6.69mmol) 的上述化合物溶解於 10ml 的四氫呋喃中，加入 7.0ml (7.0mmol) 的 1N 的氫氧化鈉水溶液，在室溫下攪拌 2 小時。反應液中加入 1N 的鹽酸使成為 PH2~3 後，濾取析出物，用水洗淨而得 1.11g 的 3-(4-甲氧基苯基)丙酸的無色固形物 (92%)。

其次，將 330mg (1.83mmol) 的 3-(4-甲氧基苯基)丙酸和 500mg (1.82mmol) 的 (S)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯的鹽酸鹽溶解在 30ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，加入 384mg (2.00mmol) 的 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺，270mg (2.00mmol) 的 1-羥基-1H-苯駢三唑，0.25ml (2.27mmol) 的 N-甲基嗎啉，並在室溫下攪拌 21 小時。反應液中加入 100ml 的水，再用乙酸乙酯萃取，萃取液以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法 (正己烷/乙酸乙酯 = 2/1) 精製而得 292mg 的 (S)-2-[3(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯的無色固體 (40%)。280mg (0.699mmol) 的上述化合物溶解在 30ml 的乙醇中，加入 100mg 的 10% 肥碳，在氫氣中加熱還流 14 小時。反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

(象

五、發明說明 (119)

應液降至室溫，過濾，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法（正己烷/乙酸乙酯=1/1~3/7）精製而得191mg的(S)-3-(4-胺基苯基)-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]丙酸乙酯的無色固體(66%)。

IR(KBr): 3350, 3300, 3200, 1740, 1640, 1510, 1250 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.11(d, J=8.6Hz, 2H), 6.82(d, J=8.6Hz, 2H),
6.73(d, J=8.4Hz, 2H), 6.55(d, J=8.4Hz, 2H),
5.80(d, J=7.7Hz, 1H), 4.83-4.74(m, 1H),
4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.59(bs, 2H),
2.97-2.85(m, 4H), 2.49-2.39(m, 2H),
1.25(t, J=7.1Hz, 3H)

(2)(S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]丙酸乙酯[化合物(43)]

溶解151mg(0.447mmol)的5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢咪喃羧酸和165mg(0.445mmol)的(S)-3-(4-胺基苯基)-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]丙酸乙酯於10ml的N,N-二甲基甲酸胺中，加入225mg(0.490mmol)的PyBOP(苯駢三唑-1-基-氧基-參(吡咯烷基)鏷六氟磷酸鹽)和0.05ml(0.455mmol)的N-甲基嗎啉，在室溫下攪拌15小時。反應液中加入20ml的水，濾取析出物，用水洗淨而得271mg的(S)-3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢咪喃基]羰基胺基]苯基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]丙酸乙酯的無色

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

五、發明說明(120)

固體(88%)。

IR(KBr): 3300, 1730, 1650, 1620, 1580, 1510, 1250 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.56(s, 1H), 9.26(bs, 2H), 8.30(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H),
8.11(dd, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H),
7.81(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H),
7.44-7.32(m, 5H), 7.19(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H),
7.06(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.79(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.14(s, 2H),
4.48-4.40(m, 1H), 4.06(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.69(s, 3H),
3.00-2.87(m, 2H), 2.69(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H),
2.35(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.13(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

按照實施例17所述相同方法，將267mg(0.387mmol)的(S)-3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢咪喃基]羰基胺基]苯基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]丙酸乙酯加以氫化還原而得230mg的化合物(43)的鹽酸鹽(定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.84(s, 1H), 9.60(bs, 2H), 9.44(bs, 2H), 8.42(s, 1H),
8.38(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.15(s, 1H), 7.97(s, 2H),
7.78(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.20(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H),
7.06(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H),
4.48-4.40(m, 1H), 4.06(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.69(s, 3H),
3.11-2.89(m, 2H), 2.69(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H),
2.36(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.13(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (121)

實施例 68

(S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)丙醯胺基]丙酸 [化合物 (61)]

按照實施例 10 所述相同方法，將 230 mg (0.387 mmol) 的化合物 (43) 的鹽酸鹽加水分解而得 96 mg 的化合物 (61) 的鹽酸鹽的無色固體 (44%)。

熔點：187-191℃ (分解)

IR (KBr): 3200, 1710, 1640, 1560, 1510 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

10.70 (s, 1H), 9.74 (bs, 2H), 9.37 (bs, 2H), 8.37 (s, 1H),
8.10 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 3H),
7.72 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=8.5 Hz, 2H),
7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.5 Hz, 2H),
4.45-4.36 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (dd, J=12, 4.0 Hz, 1H),
2.84 (dd, J=12, 8.0 Hz, 1H), 2.69 (t, J=7.2 Hz, 2H),
2.35 (t, J=7.2 Hz, 2H)。

實施例 69

(1) (S)-3-(4-胺基苯基)-2-[(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基)乙酸胺基]丙酸乙酯

將 521 mg (2.42 mmol) 的 4-哌啶氧基乙酸第三丁酯和 0.40 ml (2.9 mmol) 的三乙胺溶解在 20 ml 的二氯甲烷中再加入 0.41 ml (2.9 mmol) 的苯甲氧基羰基氯，並在室溫下攪拌 74 小時。反應液中加入 50 ml 的碳酸氫鈉飽和水溶液，再用乙酸乙酯萃取之。萃取液用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(泉

五、發明說明(122)

鎂脫水乾燥，過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)精製，而得710mg的[N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基]乙酸第三丁酯的無色油狀物(84%)。692mg(1.99mmol)的上述化合物加以30ml的二氯甲烷和10ml的三氟乙酸，並在室溫下攪拌17小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分而得555mg的[N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基]乙酸的無色固體(96%)。

按照實施例67(1)所述相同方法，將530mg(1.81mmol)的[N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基]乙酸和500mg(1.82mmol)的(S)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯鹽酸鹽縮合，而得707mg的(S)-2-[(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基)乙醯胺基]-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯的黃色油狀物(76%)。

按照實施例64(1)所述相同方法，將685mg(1.33mmol)的(S)-2-[(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基)乙醯胺基]-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯的硝基改變為胺基而得558mg的(S)-3-(4-胺基苯基)-2-[(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基)乙醯胺基]丙酸乙酯的淡黃色油狀物(87%)。

IR(neat): 3350, 2920, 1735, 1680-1660, 1100 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.37-7.29(m, 5H), 6.95(d, J=8.0Hz, 1H),
6.86(d, J=8.4Hz, 2H), 6.53(d, J=8.4Hz, 2H), 5.12(s, 2H),
4.82-4.73(m, 1H), 4.17(q, J=7.2Hz, 2H), 3.93(s, 2H),
3.68-3.58(m, 4H), 3.49-3.42(m, 1H), 3.29-3.16(m, 2H),
3.02(d, J=5.8Hz, 2H), 1.78-1.67(m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(線

五、發明說明(123)

1.55-1.43(m, 2H), 1.25(t, J=7.2Hz, 3H)。

(2) (S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯基]-2-[(4-哌啶氧基)乙醯胺基]丙酸乙酯[化合物(44)]

按照實施例15(3)中所述相同方法，將187mg(0.553mmol)的5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃羧酸和258mg(0.533mmol)的(S)-3-(4-胺基苯基)-2-[(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基)乙醯胺基]丙酸乙酯縮合，經矽膠管柱層析法(氣仿/甲醇=99/1)精製而得238mg的(S)-3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]苯基]-2-[(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基)乙醯胺基]丙酸乙酯的無色固體(56%)。

IR(KBr): 3380, 1730, 1680-1660, 1620, 1100 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

9.07(bs, 2H), 8.45(bs, 1H), 8.27(d, J=1.9Hz, 1H),

7.99(dd, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 7.62-7.56(m, 4H),

7.48-7.30(m, 10H), 7.14(d, J=8.5Hz, 2H),

7.00(d, J=8.1Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 5.11(s, 2H),

4.92-4.83(m, 1H), 4.20(q, J=5.2Hz, 2H), 3.96(s, 2H),

3.78-3.63(m, 2H), 3.53-3.49(m, 1H), 3.30-3.13(m, 4H),

1.78-1.71(m, 2H), 1.57-1.51(m, 2H),

1.27(t, J=5.2Hz, 3H)。

溶解230mg(0.286mmol)的(S)-3-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]苯基]-2-[(N-苯甲氧基羰基-4-哌啶氧基)乙醯胺基]丙酸乙酯於50ml的乙醇中，

加入40mg的10% 鈣碳，在氫氣中室溫下攪拌22小時。反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

(人

五、發明說明(124)

液過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠(Chromatorex, NH型, 富士西利西亞化學製品)管柱層析法(氯仿/甲醇=85/15)精製而得85mg的化合物(44)的無色固體(55%)。

IR(KBr): 3350, 1725, 1650, 1520, 1090 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.97(s, 1H), 7.76-7.55(m, 5H), 7.16(d, J=8.5Hz, 2H),
7.19-7.08(m, 1H), 4.95-4.85(m, 1H),
4.20(q, J=7.2Hz, 2H), 3.96(s, 2H), 3.43-3.34(m, 1H),
3.16-3.14(m, 2H), 3.08-2.97(m, 2H), 2.64-2.52(m, 2H),
1.87-1.81(m, 2H), 1.45-1.32(m, 2H),
1.27(t, J=7.2Hz, 3H)。

實施例 70

(S)-3-[4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯基]-2-[(4-哌啶氧基)乙醯胺基]丙酸[化合物(56)]

按照實施例 10 所述相同方法，將 83mg (0.155mmol) 的化合物(44)加水分解而得 90mg 的化合物(56)的二鹽酸鹽的無色固體(定量)。

熔點：250℃以上

IR(KBr): 3350, 1720, 1655, 1530, 1100 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 500\text{MHz}) \delta_{\text{TMS}}$:

12.90(bs, 1H), 10.83(s, 1H), 9.54(bs, 2H), 9.34(bs, 2H),
9.06-8.98(m, 2H), 8.40(d, J=1.7Hz, 1H), 8.15(s, 1H),
7.97(d, J=8.9Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.9, 1.7Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(125)

7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.76(d, J=8.5Hz, 2H),
 7.24(d, J=8.5Hz, 2H), 4.55-4.51(m, 1H),
 3.91(d, J=15.2Hz, 1H), 3.88(d, J=15.2Hz, 1H),
 3.55-3.53(m, 1H), 3.14-3.10(m, 2H),
 3.12(dd, J=13.7, 4.8Hz, 1H), 3.01(dd, J=13.7, 9.0Hz, 1H),
 2.96-2.91(m, 2H), 1.95-1.89(m, 2H), 1.76-1.73(m, 2H)。

實施例 71

(1) [4-胺基-N-(正戊醯基)苯胺基]乙酸乙酯

將 25.0g (181mmol) 的 4-硝基苯胺和 10.0ml (90.5mmol) 的溴化乙酸乙酯的混合液在氮氣中，80-90℃下攪拌 20 小時。反應液中加入 30ml 的乙酸乙酯加熱還流 10 分鐘後，濾取固體，自乙醇中再結晶處理而得 13.1g 的 (4-硝基苯胺基) 乙酸乙酯的黃色固體 (64%)。1.00g (4.46mmol) 的上述化合物和 1.12g (9.36mmol) 的正戊醯氯混合液在氮氣中，80-90℃下攪拌 2 小時。反應液經矽膠管柱層析法 (正己烷/乙酸乙酯=1/1) 精製而得 948mg 的 [4-硝基-N-(正戊醯基)苯胺基] 乙酸乙酯的淡黃色固體 (69%)。851mg (2.76mmol) 的上述化合物溶解在 20ml 的氯仿和 30ml 的乙醇混合液中，加入 80mg 的 10% 鈣磺，在氮氣中室溫下攪拌 60 小時。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，而得 759mg 的 [4-胺基-N-(正戊醯基)苯胺基] 乙酸乙酯的無色油狀物 (99%)。

IR (neat): 3600-2300, 1730 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

7.45-7.25(m, 4H), 4.30(s, 2H), 4.10(q, J=7.1Hz, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(126)

2.08 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.38 (quint, J=7.4 Hz, 2H),

1.30-1.03 (m, 5H), 0.76 (t, J=7.1 Hz, 3H)

(2) [4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]-N-(正戊醯基)苯胺基]乙酸乙酯 [化合物(68)]

按照實施例 15(3)中所述相同方法，將 421mg (1.24mmol) 的 5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃羧酸和 346mg (1.24mmol) 的 [4-胺基-N-(正戊醯基)苯胺基]乙酸乙酯縮合，經矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1)精製，而得 308mg 的 [4-[[5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃基]羧基胺基]-N-(正戊醯基)苯胺基]乙酸乙酯的淡黃色固體(42%)。

IR(KBr): 3600-2700, 1740, 1610 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

8.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H),

7.85-7.75 (m, 2H), 7.60-7.18 (m, 4H+5H), 5.22 (s, 2H),

4.35 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.14 (t, J=7.2 Hz, 2H),

1.54 (quint, J=7.2 Hz, 2H), 1.40-1.10 (m, 5H),

0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

25ml 的氯仿和 25ml 的甲醇加於 351mg (0.587mmol) 的 [4-[[5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃基]羧基胺基]-N-(正戊醯基)苯胺基]乙酸乙酯中，再加入 30mg 的 10% 鈾碳和 1.2ml (1.2mmol) 的 1N 的鹽酸，在氫氣中，室溫下攪拌 1 小時。反應液過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=4/1)精製，而得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(127)

281mg的化合物(68)的鹽酸鹽的黃色固體(95%)。

IR(KBr): 3600-2800, 1730, 1640, 1505 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

8.38(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.00(d, J=5Hz, 1H),

7.95-7.88(m, 3H), 7.40-7.35(m, 2H), 4.32(s, 2H),

4.11(q, J=7.3Hz, 2H), 2.10(t, J=7.3Hz, 2H),

1.43(quint, J=7.3Hz, 2H), 1.25-1.12(m, 5H),

0.77(t, J=7.3Hz, 3H)。

實施例 72

[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)巰基胺基]-N-(正戊醯基)苯胺基]乙酸[化合物(74)]

按照實施例10所述相同方法，將202mg(0.404mmol)的化合物(68)的鹽酸鹽加水分解，經逆相(Chromatorex-ODS DM1020T, 富士西利西亞化學製品)管柱層析法(水~乙腈)精製而得60mg的化合物(74)的鹽酸鹽的黃色固體(28%)。

熔點: 216~230 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

IR(KBr): 3600-2500, 1650, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

9.41(bs, 2H), 9.13(bs, 2H), 8.35(s, 1H),

8.05-7.85(m, 5H), 7.45-7.36(m, 2H), 4.20(s, 2H),

2.09(t, J=7.5Hz, 2H), 1.50-1.40(m, 2H),

1.26-1.13(m, 2H), 0.83-0.73(m, 3H)

實施例 73

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(128)

(1) [4-胺基-N-(苯甲氧基羰基)苯胺基]乙酸乙酯

將 25.0g (181mmol) 的 4-硝基苯胺和 10.0ml (90.5mmol) 的溴化乙酸乙酯在氮氣中，80-90℃ 下攪拌 20 小時。反應液中加入 30ml 的乙酸乙酯，加熱還流 10 分鐘，濾取所得固形物，由乙醇再結晶而得 13.1g 的 (4-硝基苯胺基) 乙酸乙酯的黃色固體 (64%)。1.00g (4.46mmol) 的上述化合物和 8ml 的苯甲氧基羰基氯在氮氣中，80-90℃ 下攪拌 1.5 小時。反應液中加入 20ml 的甲苯後，減壓下蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法 (正己烷/乙酸乙酯 = 5/2) 精製而得 962mg 的 [4-硝基-N-(苯甲氧基羰基)苯胺基] 乙酸乙酯的黃色油狀物 (定量)。716mg (2.00mmol) 的上述化合物中加入 100ml 的乙醇和 30ml 的水，再加入 6.55g (100mmol) 的活性鋅和 2.22g (20.0mmol) 的氯化鈣，加熱還流 2 小時。反應液過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入 100ml 的水，用乙酸乙酯萃取之。萃取液用水和飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，自濾液在減壓下蒸餾去除低沸點成分而得 576mg 的 [4-胺基-N-(苯甲氧基羰基)苯胺基] 乙酸乙酯的黃色油狀物 (88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

7.35-7.20 (m, 5H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.53-6.47 (m, 2H),
5.06 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (q, J=7.1Hz, 2H),
1.17 (t, J=7.1Hz, 3H)。

(2) [4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]-N-(苯甲氧基羰基)苯胺基]乙酸乙酯 [化合物 (69)]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (129)

按照實施例 15(3)所述相同方法，將 567mg (1.68mmol) 的 5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃羧酸和 550mg (1.68mmol) 的 [4-胺基-N-(苯甲氧基羰基)苯胺基]乙酸乙酯縮合，經矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=2/1~1/1)精製而得 857mg 的化合物(69)的黃色固體(82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

8.50 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.88-7.78 (m, 4H),
7.45-7.30 (m, 12H), 5.13 (s, 2H \times 2), 4.39 (s, 2H),
4.03 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H)。

實施例 74

[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯胺基]乙酸[化合物(70)]

按照實施例 17 所述相同方法，將 857mg (1.32mmol) 的化合物(69)加氫還原使成為 [4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯胺基]乙酸乙酯，繼按照實施例 10 所述相同方法進行加水分解，而得 125mg 的化合物(70)的二鹽酸鹽的黃色固體(22%)。

熔點：235℃ 以上(分解)

IR (KBr): 1730, 1650, 1610, 1580 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ TMS:

10.44 (s, 1H), 9.45 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 8.34 (s, 1H),
8.10-7.87 (m, 4H), 7.55-7.53 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 2H),
3.84 (s, 2H)。

實施例 75

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(130)

(1) (4-羥基環己氧基)乙酸第三丁酯

溶解 5.7g (0.14mol) 的氫氣化鈉於 6ml 的水中，其中加入 15.0g (0.13mol) 的 1,4-環己二醇 (順式/反式 = 6/4)，在室溫下攪拌 30 分鐘。繼之，加入 20.8g (0.065mol) 的溴化四丁基銨和 24.5ml (0.13mol) 的溴化乙酸第三丁酯，在室溫下攪拌 1 小時。反應液用乙酸乙酯萃取，萃取液用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法 (正己烷/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 2/1) 精製而得 2.13g 的 (4-羥基環己基) 乙酸第三丁酯的透明油狀物 (7%)。

IR (KBr): 3400, 2910, 2850, 1740 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ TMS:

3.98, 3.97 (各為 s, 2H), 3.85-3.61 (m, 1H),

3.58-3.27 (m, 1H), 2.18-1.10 (m, 17H)

(2) [4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基氧基]環己氧基]乙酸第三丁酯 [化合物 (151)]

8ml (110mmol) 的硫醯氯加於 1.00g (5.34mmol) 的 5-羧基-2-苯駢呋喃羧酸中，加熱還流 30 分鐘。減壓下自反應液中蒸餾去除多餘硫醯氯，加入 3ml 的甲苯，再於減壓下蒸餾去除，而得 5-羧基-2-苯駢呋喃醯氯。溶解於 20ml 的甲苯中，再加入 0.86ml (10.7mmol) 的吡啶，131mg (1.07mmol) 的 4-二甲胺基吡啶，1.35g (5.88mmol) 的 4-羥基環己基乙酸第三丁酯，加熱還流 1 小時。反應液中加入水，用乙酸乙酯萃取，萃取液用無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(泉

五、發明說明(131)

後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣用矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=10/1~5/1)精製，而得1.12g的[4-[(5-氧基-2-苯駢咪喃基)羰基氧基]環己氧基]乙酸第三丁酯的黃色固體(52%)。

IR(KBr): 3400, 2950, 2200, 1740, 1719, 1620, 1580 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

8.10-8.02(m, 1H), 7.78-7.63(m, 2H),
7.55(d, J=2.0Hz, 1H), 5.23-5.00(m, 1H),
4.02, 4.01(各為s, 2H), 3.53-3.40(m, 1H),
2.27-1.52(m, 8H), 1.49(s, 9H)。

按照實施例1(3)所述相同方法，將1.00g(2.50mmol)的[4-[(5-氧基-2-苯駢咪喃基)羰基氧基]環己氧基]乙酸第三丁酯的氧基轉變為脒基，而得1.00g的化合物(151)的氫碘酸鹽的淡褐色固體(73%)。

IR(KBr): 3200, 2950, 1720, 1670 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

12.0-8.40(bs, 4H), 8.30(s, 1H), 8.08-7.79(m, 3H),
5.19-4.90(m, 1H), 4.02(s, 2H), 3.65-3.35(m, 1H),
2.15-1.25(m, 17H)。

實施例 76

[4-[(5-脒基-2-苯駢咪喃基)羰基氧基]環己氧基]乙酸[化合物(152)]

按照實施例2所述相同方法，將1.00g(1.84mmol)的化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(132)

合物(151)的氫碘酸鹽以10ml的三氯乙酸處理而得520mg的化合物(152)的氫碘酸鹽的淡褐色固體(58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.39(s, 2H), 9.10(s, 2H), 8.30(s, 1H), 8.09-7.81(m, 3H),
5.15-4.88(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.65-3.35(m, 1H),
2.17-1.31(m, 8H)

MS(SIMS, m/z): 361(M+H)

於300mg(0.61mmol)之化合物(152)氫碘酸鹽中加入10ml乙酸及12ml(0.23mmol)濃硫酸，在90℃攪拌10分鐘，反應回至室溫，加入50ml乙醚，析出之沈澱以乙醚洗淨，過濾得220mg化合物(152)之硫酸鹽之無色固體(78%)。

9.39(s, 2H), 9.06(s, 2H), 8.31(s, 1H),
8.09-7.81(m, 3H), 5.15-4.88(m, 1H), 4.05(s, 2H),
3.35-3.65(s, 1H), 2.17-1.12(m, 8H)

(順式/反式化合物大約為各半)

實施例 77

3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羧基氧基]吡啶基]丙酸乙酯 [化合物(193)]

按照實施例 75(2)所述相同方法，將1.00g(5.34mmol)的5-氧基-2-苯駢呋喃羧酸轉變為相對應的醯氯化合物，再和1.08g(5.77mmol)的3-(4-羥基吡啶基)丙酸乙酯反應，經矽膠管柱層析法(氯仿)精製而得733mg的3-[4-[(5-氧基-2-苯駢呋喃基)羧基氧基]吡啶基]丙酸乙酯的無色固體(33%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (133)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ TMS:

8.37 (s, 1H), 8.00 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H),
7.92 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.06-4.92 (m, 1H),
4.07 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.73-2.58 (m, 6H),
2.52-2.43 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H),
1.91 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H)。

按照實施例 1(3) 所述相同方法，將 723mg (1.78mmol) 的 3-[4-[(5-氧基-2-苯駢咪喃基)羧基氧基]哌啶基]丙酸乙酯的氧基轉變為脒基，以矽膠 (Chromatorex, NH 型, 富士西利亞化學製品) 管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 85/15) 精製而得 140mg 的化合物 (193) 的無色固體 (20%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ TMS:

7.96 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H),
7.53 (s, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.62 (bs, 3H),
4.15 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.82-2.63 (m, 4H),
2.54-2.33 (m, 4H), 2.11-1.80 (m, 4H),
1.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

實施例 78

反式-[4-[(6-脒基-2-吡啶基)羧基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯 [化合物 (210)]

按照實施例 1(2) 所述相同方法，將 244mg (1.31mmol) 的 6-氧基-2-吡啶羧酸和 300mg (1.31mmol) 的反式-(4-胺基環己氧基)乙酸第三丁酯縮合，以矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 50/1~1/1) 精製而得 465mg 的反式-[4-[(6-氧基-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(表

訂

五、發明說明(134)

吡啶基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的褐色固體(89%)。

IR(KBr): 3600-3000, 2900, 2200, 1730, 1630, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

9.96(bs, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71(d, J=8.3Hz, 1H),
7.35(dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 6.63(d, J=1.3Hz, 1H),
6.09(d, J=7.9Hz, 1H), 4.02(s, 2H), 4.12-3.90(m, 1H),
3.50-3.30(m, 1H), 2.27-2.05(m, 4H), 1.49(s, 9H),
1.75-1.15(m, 4H)。

按照實施例1(3)所述相同方法, 將465mg(1.17mmol)的反式-[4-[(6-氧基-2-吡啶基)羰基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的氧基轉變為脒基而得343mg的化合物(210)的氫碘酸鹽的褐色固體(54%)。

IR(KBr): 3600-2800, 1725, 1660, 1630, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta_{\text{TMS}}$:

12.23(bs, 1H), 9.50-8.45(br, 4H), 7.89(s, 1H),
7.84(d, J=8.5Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H),
7.28(s, 1H), 4.01(s, 2H), 3.92-3.67(m, 1H),
2.10-1.80(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.55-1.10(m, 4H)。

實施例 79

反式-[4-[(6-脒基-2-吡啶基)羰基胺基]環己氧基]乙酸[化合物(212)]

按照實施例2所述相同方法, 將824mg(1.52mmol)的化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(頁

五、發明說明(135)

化合物(210)的氫碘酸鹽以6ml的三氯乙酸處理而得641mg的化合物(212)的氫碘酸鹽(87%)。

IR(KBr): 3600-2800, 1720, 1670, 1630, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

12.24(s, 1H), 9.25(bs, 2H), 8.89(bs, 2H),
8.45(d, J=7.6Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.84(d, J=8.5Hz, 1H),
7.41(dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 4.04(s, 2H),
3.90-3.65(m, 1H), 2.20-1.78(m, 4H), 1.55-1.10(m, 4H)。

實施例 80

反式-[4-[(6-脞基-2-吡啶基)羰基胺基]環己氧基]乙酸乙酯[化合物(209)]

按照實施例42所述相同方法，將641mg(1.32mmol)的化合物(212)的氫碘酸鹽和乙醇反應，而得495mg的化合物(209)的甲磺酸鹽的淡黃色固體(78%)。

熔點：263-266 $^{\circ}\text{C}$

IR(KBr): 3600-2800, 1745, 1670, 1630, 1560,
1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

12.20(bs, 1H), 9.24(bs, 2H), 8.83(bs, 2H),
8.42(d, J=7.8Hz, 1H), 7.90(s, 1H),
7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H),
7.29(d, J=1.5Hz, 1H), 4.13(s, 2H),
4.13(q, J=7.1Hz, 2H), 3.90-3.70(m, 1H), 2.35(s, 3H),
2.15-1.82(m, 4H), 1.21(t, J=7.1Hz, 3H), 1.55-1.15(m, 4H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

()

五、發明說明(136)

實施例 81

反式-[4-[(6-脞基苯駢[b]噻嚨-2-基)羧基胺基]環己氧基]乙酸[化合物(232)]

按照實施例 1(2)所述相同方法，將 400mg(1.97mmol)的 6-脞基苯駢[b]噻嚨-2-羧酸和 474mg(2.07mmol)的反式-3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯縮合，而得 471mg 的反式-[4-[(6-脞基苯駢[b]噻嚨-2-基)羧基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的橙色固體(58%)。

IR(KBr): 3700-3000, 2200, 1730, 1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} :

8.64(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.20(s, 1H), 8.12(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H),
7.79(dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.70(m, 1H),
2.08-1.98(m, 3H), 1.95-1.85(m, 2H), 1.43(s, 9H),
1.45-1.35(m, 2H), 1.33-1.23(m, 2H)。

按照實施例 1(3)所述相同方法，將 450mg(1.09mmol)的反式-[4-[(6-脞基苯駢[b]噻嚨-2-基)羧基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的脞基改變為脞基，以矽膠(Chromatorex, NH型, 富士西利亞化學製品)管柱層析法(氯仿/甲醇=6/1)精製而得大約 147mg 的反式-[4-[(6-脞基苯駢[b]噻嚨-2-基)羧基胺基]環己氧基]乙酸第三丁酯的黃色固體。再按照實施例 2 所述相同方法以 2ml 的三氟乙酸處理上述化合物而得 104mg 的化合物(232)的三氟乙酸鹽的黃色固體(20%)。

熔點: 250℃ 以上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (137)

IR (KBr): 3700-2700, 1740, 1670, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.46 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H),
8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H),
7.78 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H),
3.80-3.70 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H),
1.97-1.85 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 2H)。

實施例 82

反式-[4-[(6-脞基苯駢[b]噁噁-2-基)羰基胺基]環己氧基]乙酸乙酯 [化合物 (230)]

按照實施例 42 所述相同方法，將 85mg (0.174mmol) 的化合物 (232) 的三氟乙酸鹽和乙醇反應，而得 89mg 的化合物 (230) 的甲磺酸鹽的無色固體 (定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} :

9.38 (bs, 2H), 9.01 (bs, 2H), 8.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H),
8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H),
7.78 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H),
4.12 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.85-3.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H),
2.15-1.85 (m, 4H), 1.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H),
1.50-1.15 (m, 4H)。

實施例 83

(1) (S)-3-(4-胺基苯基)-2-(三氟甲基磺醯胺基)丙酸乙酯

100ml 的乙腈加於 4.00g (14.6mmol) 的 (S)-2-胺基-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯的鹽酸鹽，再加入 2.5ml (23.5mmol)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(138)

的三氟甲基磺醯氯，繼加入 3.2ml (29.1mmol) 的 N-甲基嗎啉，並在室溫下攪拌 2 小時。反應液中注入 100ml 的水，以乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿/正己烷=2/1)精製而得 2.25g 的 (S)-2-(三氟甲基磺醯胺基)-3-(4-硝基苯基)丙酸乙酯的黃色固體(42%)。1.97g (5.32mmol) 的上述化合物溶解於 100ml 的乙酸中，加入 750mg 的 10% 鈀碳，在氫氣中室溫下攪拌 66 小時。反應液以矽藻土過濾，減壓下自濾液中蒸餾去除乙酸，殘渣用水洗淨而得 1.81g 的 (S)-3-(4-胺基苯基)-2-(三氟甲基磺醯胺基)丙酸乙酯的黃色固體(定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

6.90(d, J=8.4Hz, 2H), 6.62(d, J=8.4Hz, 2H),
4.72(bs, 3H), 4.42(dd, J=5.9, 5.3Hz, 1H),
4.21(q, J=7.2Hz, 2H), 3.10(dd, J=14.1, 5.3Hz, 1H),
2.98(dd, J=14.1, 5.9Hz, 1H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H)。

(2) (S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]苯基]-2-(三氟甲基磺醯胺基)丙酸乙酯 [化合物(54)]

按照實施例 15(3) 所述相同方法，將 1.02g (3.01mmol) 的 5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃羧酸和 1.03g (3.03mmol) 的 (S)-3-(4-胺基苯基)-2-(三氟甲基磺醯胺基)丙酸乙酯縮合，以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=1/1~1/2)精製而得 1.31g 的 (S)-3-[4-[[5-(苯甲氧基羧基脞基)-2-苯駢呋喃基]羧基胺基]苯基]-2-(三氟甲基磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(139)

基)丙酸乙酯的無色固體(65%)。1.30g(1.97mmol)的上述化合物中加入200ml的乙醇,450mg的10%鈀碳,2ml的1N鹽酸,在氫氣中室溫下攪拌2小時。反應液過濾後,減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分,而得1.11g的化合物(54)的鹽酸鹽的無色固體(定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta_{\text{TMS}}$:

10.71(s,1H), 10.26(bs,1H), 9.46(bs,2H),
 9.18(bs,2H), 8.37(d,J=1.3Hz,1H), 8.02(s,1H),
 7.99(d,J=8.6Hz,1H), 7.90(dd,J=8.6,1.3Hz,1H),
 7.78(d,J=8.7Hz,2H), 7.29(d,J=8.7Hz,2H),
 4.17(q,J=7.1Hz,2H), 3.44(dd,J=10.1,5.0Hz,1H),
 3.14(dd,J=13.8,5.0Hz,1H),
 2.87(dd,J=13.8,10.1Hz,1H), 1.97(t,J=7.1Hz,3H)。

實施例 84

(S)-3-[4-[(5-脞基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]苯基]-2-(三氟甲基磺醯胺基)丙酸[化合物(55)]

50ml的2.5N的鹽酸和10ml的乙酸加於180mg(0.320mmol)的化合物(54)中,加熱還流3小時。減壓下濃縮反應液,所析出固體用水,稀鹽酸洗淨,而得30mg的化合物(55)的鹽酸鹽的無色固體(18%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6,+\text{TFA})\delta_{\text{TMS}}$:

10.74(s,1H), 10.07(d,J=8.9Hz,1H), 9.50(bs,2H),
 9.29(bs,2H), 8.39(d,J=1.6Hz,1H), 8.05(s,1H),
 7.99(d,J=8.9Hz,1H), 7.93(dd,J=8.9,1.6Hz,1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(140)

7.79(d, J=8.5Hz, 2H), 7.30(d, J=8.5Hz, 2H),
4.18-4.05(m, 1H), 3.18(dd, J=14.0, 4.3Hz, 1H),
2.84(dd, J=14.0, 13.5Hz, 1H)。

實施例 85

反式-[4-[(5-脞基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己氧基]乙
酸第三丁酯[化合物(176)]

溶解 925mg (1.68mmol) 的化合物(170)於 120ml 的第三
丁醇中，加入 200mg 的 10% 氫磺，在氫氣中加熱還流 2 小時
。反應液降至室溫後用矽藻土過濾，減壓下自濾液蒸餾去
除低沸點成分，殘渣用矽膠 (Chromatorex, NH 型, 富士西利
西亞化學製品) 管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 20/1 ~ 3/1) 精製而
得 665mg 的化合物(176)的無色固體 (95%)。400mg (
0.963mmol) 的上述化合物溶解於 24ml 的四氫呋喃中，冰冷
下滴加溶解有 93mg (0.963mmol) 的甲磺酸的 6ml 的四氫呋喃
溶液，同溫下攪拌 10 分鐘。反應液中加入 30ml 的乙醚，所
析出沈澱用乙醚洗淨，濾取而得 425mg 的化合物(176)的甲
磺酸鹽的無色固體 (86%)。

IR (KBr): 3600-2700, 1720, 1670, 1632, 1594,
1525 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.35 (bs, 2H), 8.95 (bs, 2H), 8.62 (d, J=7.9Hz, 1H),
8.28 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 1H),
7.84 (dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.00 (s, 2H),
3.90-3.68 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.32 (s, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(141)

2.12-1.80(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.60-1.15(m, 4H)。

實施例 86

(1) 反式-3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯

按照實施例 13(1)所述相同方法所得 60.0g 的 β -[4-(
苯甲氧基羰基胺基)環己基]丙烯酸第三丁酯由正己烷和乙
酸乙酯的混合溶液中再結晶而得 23.5g 的反式化合物(環己
環)(39%)。溶解上述化合物於 150ml 的甲醇中，加入
250mg 的 10% 鉀碳，在氫氣中，室溫下攪拌 20 小時。反應液
過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，而得 14.9g
的反式-3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯的無色固體(定量
)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.35(s, 5H), 6.78(dd, $J=15.7, 6.8\text{Hz}$, 1H),
5.70(d, $J=15.7\text{Hz}$, 1H), 5.09(bs, 1H), 4.59(bs, 1H),
3.56-3.30(m, 1H), 2.12-1.95(m, 3H), 2.87-2.70(m, 2H),
1.45(s, 1H), 1.32-1.02(m, 4H)。

(2) 反式-3-[4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己基]
]丙酸第三丁酯 [化合物(161)]

按照實施例 15(3)所述相同方法，將 3.98g (11.8mmol)
的 5-(苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋喃羧酸和 2.70g (11.
8mmol) 的反式-3-(4-胺基環己基)丙酸第三丁酯縮合，而
得 5.04g 的反式-3-[4-[[5-苯甲氧基羰基脒基)-2-苯駢呋
喃基]羰基胺基]環己基]丙酸第三丁酯的無色固體(78%)。

按照實施例 85 所述相同方法，將 4.90g (8.95mmol) 的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(142)

上述化合物加以加氫還原，而得3.52g的化合物(161)的無色固體(95%)，繼之，在四氫呋喃溶劑中以0.82g(8.52mmol)的甲磺酸處理，而得3.82g的化合物(161)的甲磺酸鹽的無色固體(88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ TMS:

9.36(bs, 2H), 9.00(bs, 2H), 8.64(d, J=8.1Hz, 1H),
8.27(s, 1H), 8.00-7.80(m, 2H), 7.71(s, 1H),
3.90-3.60(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.25-2.10(m, 2H),
1.95-1.68(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.60-0.85(m, 7H)。

實施例 87

(1) 反式-(4-胺基環己基-N-正丁胺基)乙酸第三丁酯

按照實施例 56(1)所述相同方法，以14.7g(52.5mmol)的氯化三苯基甲烷和12.0g(105mmol)的反式-1,4-二胺基環己烷反應，而得11.1g的反式-1-胺基-4-(三苯基甲胺基)環己烷的無色固體(30%)。溶解2.00g(5.61mmol)的上述化合物和400mg(5.61mmol)的正丁醛於70ml的乙醇中，滴加懸濁有220mg(3.64mmol)的氰硼氫化鈉的30ml的乙醇溶液，繼之加入0.6ml的乙酸調為PH6~7，並在室溫下攪拌14小時。反應液中加入200ml的水，減壓下濃縮至1/3，用氯仿萃取，萃取液以無水硫酸鈉脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠(Chromatorex, NH型, 富士西利西亞化學製品)管柱層析法(正己烷/氯仿=5/1)精製而得1.72g的反式-1-(正丁胺基)-4-(三苯基甲胺基)環己烷的無色油狀物(74%)。1.72g(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(143)

4.17mmol)的上述化合物和1.21g(8.75mmol)的碳酸鉀溶解在80ml的N,N-二甲基甲醯胺中，室溫下滴加以850mg(4.38mmol)的溴化乙酸第三丁酯，同溫下攪拌4.5小時。反應液過濾後，加入100ml的水於濾液中，用乙酸乙酯萃取，萃取液用水，飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=20/1~10/1)精製，而得1.88g的反式-[4-(三苯基甲胺基)環己基-N-正丁胺基]乙酸第三丁酯的無色油狀物(86%)。1.74g(3.31mmol)的上述化合物溶解在60ml的乙醇中，加入520mg的10%鈦礦，在氫氣中加熱還流4小時。反應液用矽藻土過濾，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣中加入30ml的水和10ml的1N的鹽酸，用乙醚萃取，水層中加入碳酸氫鈉使成為鹼性後，用氯仿萃取，萃取液以無水硫酸鈉脫水乾燥之。過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分。而得680mg的反式-(4-胺基環己基-N-正丁胺基)乙酸第三丁酯的黃色油狀物(72%)。

IR(KBr): 3500-3000, 2900, 1730, 1590, 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

3.20(s, 2H), 2.75-2.45(m, 4H), 2.05-1.70(m, 4H),
1.45(s, 9H), 1.60-1.00(m, 8H), 0.90(t, J=7.6Hz, 3H)。

(2)反式-[4-[(5-咪基-2-苯駢咪喃基)巰基胺基]環己基-N-正丁胺基]乙酸第三丁酯[化合物(197)]

按照實施例15(3)所述相同方法，將785mg(2.32mmol)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

(人

五、發明說明(144)

的 5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃羧酸和 680mg (2.32mmol) 的反式-(4-胺基環己基-N-正丁胺基)乙酸第三丁酯縮合，經矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=1/1~1/4)精製而得 1.06g 的反式-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]環己基-N-正丁胺基]乙酸第三丁酯的無色固體(75%)。

IR(KBr): 3600-3000, 2900, 1720, 1635, 1510, 1440 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

8.23(d, J=1.9Hz, 1H), 7.95(dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 7.60-7.20(m, 7H), 6.43(d, J=8.3Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.05-3.80(m, 1H), 3.23(s, 2H), 2.80-2.45(m, 3H), 2.30-1.80(m, 4H), 1.46(s, 9H), 1.60-1.15(m, 8H), 1.05-0.75(m, 3H)。

按照實施例 57 所述相同方法，將 941mg (1.56mmol) 的反式-[4-[[5-(苯甲氧基羰基脞基)-2-苯駢呋喃基]羰基胺基]環己基-N-正丁胺基]乙酸第三丁酯加氫還原，經矽膠(Chromatorex, NH型, 富士西利西亞化學製品)管柱層析法(氯仿/甲醇=20/1~2/1)精製而得 625mg 的化合物(197)的淡黃色固體(85%)。

IR(KBr): 3600-3000, 2900, 1720, 1635, 1520, 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{TMS}}$:

7.94(s, 1H), 7.80-7.60(m, 1H), 7.60-7.35(m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (145)

6.60-6.30 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 1H), 3.23 (s, 2H),
2.80-2.40 (m, 3H), 2.30-1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H),
1.65-1.10 (m, 8H), 1.00-0.85 (m, 3H)

·實施例 88

反式-[4-[(5-脲基-2-苯駢咪喃基)羰基胺基]環己基-N-正
丁胺基]乙酸 [化合物 (198)]

按照實施例 2 所述相同方法，將 100mg (0.212mmol) 的
化合物 (197) 以 10ml 的三氟乙酸處理而得 120mg 的化合物 (
198) 的二-三氟乙酸鹽的無色固體 (88%)。

IR (KBr): 3600-2800, 1665, 1530, 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_{TMS} :

9.37 (bs, 2H), 9.29 (bs, 2H), 8.74 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H),
8.29 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H),
7.86 (dd, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.10 (s, 2H),
3.95-3.80 (m, 1H), 3.40-3.05 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 4H),
1.78-1.55 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H),
0.92 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

實施例 89

(1) 4-(5-氟基咪喃 [2,3-b] 吡啶-2-羰基胺基) 苯氧基乙酸
第三丁酯

溶解 108mg (0.574mmol) 的 5-氟基咪喃 [2,3-b] 吡啶-2-
羧酸和 141mg (0.632mmol) 的 4-胺基苯氧基乙酸第三丁酯於
10ml 的 N,N-二甲基甲醯胺中，加入 85.3mg (0.632mmol) 的
1-羥基-1H-苯駢三唑和 121mg (0.632mmol) 的 1-(3-二甲胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (146)

基丙基)-3-乙基磺化二亞胺鹽酸鹽，並在室溫下攪拌14小時。反應液中注入100ml的水，用乙酸乙酯萃取，萃取液用水和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥後，減壓下蒸餾去除低沸點成分。殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/正乙烷=1/1)精製而得232mg的4-(5-氟基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基)苯氧基乙酸第三丁酯的淡黃色固體(定量)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

10.69 (bs, 1H), 8.96 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H),
8.90 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H),
6.95-6.85 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)。

(2) 4-(5-脞基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基)苯氧基乙酸第三丁酯 [化合物 (238)]

溶解430mg (1.10mmol)的4-(5-氟基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基)苯氧基乙酸第三丁酯於16ml的吡啶和4ml的三乙胺的混合溶液中，導入硫化氫氣體10分鐘後，在室溫下攪拌18小時。反應液在減壓下蒸餾去除溶劑而得4-(5-硫代氮甲醯基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基)苯氧基乙酸第三丁酯的黃色固體。繼之將上述化合物溶解於15ml的丙酮中，加入1.0ml的碘化甲烷並加熱還流1.5小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分而得到4-[5-[(1-甲硫基)亞胺甲基]咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基]苯氧基乙酸第三丁酯的黃色固體。上述化合物中加入15ml的甲醇和150mg (1.95mmol)的乙酸鉍並加熱還流2小時。減壓下自反應液蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠(Chromatorex, NH型, 富士

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(147)

西利亞化學製品)管柱層析法(氯仿/甲醇=5/1)精製,而得35mg的化合物(238)的黃色固體(三步驟計11%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

8.87(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.75(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H),
7.93(s, 1H), 7.75-7.64(m, 2H), 6.96-6.85(m, 2H),
4.66(s, 2H), 1.44(s, 9H)。

實施例 90

4-(5-脲基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基)苯氧基乙酸[化合物(239)]

加入1.5ml的二氯甲烷於28mg(0.068mmol)的化合物(238),再加入0.5ml的三氟乙酸後在室溫下攪拌2小時。反應液中加入15ml的乙醚,攪拌10分鐘,濾取析出物而得22mg的化合物(239)的二-三氟乙酸鹽的黃色固體(56%)。

IR(KBr): 3350, 1660, 1600, 1500 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

10.69(bs, 1H), 9.53(bs, 2H), 9.38(bs, 2H),
8.87(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.75(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.92(s, 1H),
7.75-7.67(m, 2H), 6.97-6.90(m, 2H), 4.67(s, 2H)

熔點: 250°C 以上

實施例 91

(1) 5-脲基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯鹽酸鹽

溶解773mg(4.14mmol)的5-氧基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯於40ml的吡啶和8ml的三乙胺的混合溶液中,導入硫化氫氣體10分鐘後在室溫下攪拌14小時。反應液在減

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(148)

壓下蒸餾去除溶劑而得5-硫代氨基甲酰基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯的黃色固體。加入80ml的丙酮和8.0ml的碘化甲烷於上述化合物中，加熱還流1小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分而得5-[(1-甲硫基)亞胺甲基]咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯。加入80ml的甲醇和694mg(9.00mmol)的乙酸鉍於上述化合物後加熱還流3.5小時。減壓下自反應液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=97/3~4/1)精製，而得2.05g的5-脒基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯的鹽酸鹽的黃色固體(三步驟計為69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ :

8.89(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.98(s, 1H),

4.21(q, J=7.1Hz, 2H), 1.37(t, J=7.1Hz, 3H)。

(2) 5-(苯甲氧基羰基脒基)咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸

32ml的四氫咪喃加於2.05g(5.10mmol)的5-脒基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯的鹽酸鹽中，繼之在冰冷下以1N的氫氧化鈉水溶液維持在PH10~12之下，滴加1.09ml(7.65mmol)的氯化甲酸苯甲酯。然後在冰冷下攪拌30分鐘，提升至室溫下攪拌1.5小時。反應液中加入20ml的四氫咪喃和20ml的1N的氫氧化鈉水溶液，在室溫下攪拌1.5小時。用1N的鹽酸調整為PH4~5之後，減壓下蒸餾去除低沸點成分。殘渣用逆相管柱(Chromatorex-ODSDM1020T, 富士西利亞化學製品)層析法(水~乙腈)精製而得695mg的5-(苯甲氧基羰基脒基)咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸的黃色固體(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

五、發明說明(149)

35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ :

9.01 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H),
7.50-7.30 (m, 5H), 5.14 (s, 2H)。

(3) 5-[5-(苯甲氧基羰基脒基)咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基]-2-吡啶氧基乙酸乙酯[化合物(243)]

溶解 100mg (0.295mmol) 的 5-(苯甲氧基羰基脒基)咪喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸和 62.3mg (0.324mmol) 的 5-胺基-2-吡啶氧基乙酸乙酯於 15ml 的 N,N -二甲基甲醯胺中，加入 43.7mg (0.324mmol) 的 1-羥基-1H-苯駢三唑和 62.2mg (0.324mmol) 的 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，並在室溫下攪拌 16 小時。反應液中注入 100ml 的水後用乙酸乙酯萃取，萃取液用水和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂脫水乾燥後，減壓下蒸餾去除低沸點成分。殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷=1/1)精製而得 68mg 的化合物(243)的粉紅色固體(45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

8.92, 8.97 (各為 s, 1H), 8.53, 8.67 (各為 s, 1H),
8.41-8.32 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H),
7.62, 7.63 (各為 s, 1H), 7.45-7.30 (m, 5H),
6.94-6.90 (m, 1H), 5.25, 5.28 (各為 s, 2H),
4.89 (s, 2H), 4.24 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.28 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

實施例 92

5-(5-脒基咪喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基)-2-吡啶氧基乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(150)

酸乙酯[化合物(245)]

5ml的氯仿，5ml的乙醇，0.6ml(0.6mmol)的1N鹽酸以及20mg的10%鉍磺加於68mg(0.13mmol)的化合物(243)中，在氫氣中室溫下攪拌1.5小時。反應混合物過濾後，減壓下自濾液中蒸餾去除低沸點成分，殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=4/1)精製，而得42mg的化合物(245)的三鹽酸鹽之黃色固體(66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ :

8.89(d, J=2.2Hz, 1H), 8.76(d, J=2.2Hz, 1H),
8.53(d, J=2.6Hz, 1H), 8.15(dd, J=2.6, 9.0Hz, 1H),
7.99(s, 1H), 6.99(dd, J=9.0Hz, 1H), 4.90(s, 2H),
4.14(q, J=7.1Hz, 2H), 1.20(t, J=7.1Hz, 3H)。

實施例 93

5-(5-脒基咪喃[2,3-b]吡啶-2-巰基胺基-2-吡啶氧基乙酸[化合物(246)]

0.5ml的四氫咪喃和0.43ml(0.43mmol)的1N氫氧化鈉水溶液加於42mg(0.085mmol)的化合物(245)的三鹽酸鹽，並在室溫下攪拌2小時。反應液以1N鹽酸調整為PH2~3之後，減壓下濃縮之。濾取析出物而得36mg的化合物(246)的三鹽酸鹽的無色固體(92%)。

IR(KBr): 3600-2700, 1660, 1590, 1520 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ :

9.60(bs, 2H), 9.37(bs, 2H), 8.89(d, J=2.2Hz, 1H),
8.77(d, J=2.2Hz, 1H), 8.53(d, J=2.6Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(151)

8.14(dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H), 7.99(s, 1H),
6.96(d, J=8.9Hz, 1H), 4.79(s, 2H)

熔點：250℃以上

實施例 94

反式-[4-(5-脞基呋喃[2,3-b]吡啶-2-羧基胺基)環己氧基]乙酸第三丁酯[化合物(254)]

按照實施例 89(1)所述相同方法，將 288mg(1.53mmol)的 5-氟基呋喃[2,3-b]吡啶-2-羧酸和 433mg(1.89mmol)的反式-4-胺基環己氧基乙酸乙酯縮合而得 280mg 的反式-4-(5-氟基呋喃[2,3-b]吡啶-2-羧基胺基)環己氧基乙酸第三丁酯的無色固體(46%)。

IR(KBr): 2200, 1740, 1650, 1460 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

8.72(d, J=2.0Hz, 1H), 8.36(d, J=2.0Hz, 1H), 7.53(s, 1H),
6.57(d, J=6.3Hz, 1H), 4.01(s, 2H), 4.10-3.90(m, 1H),
3.50-3.30(m, 1H), 2.40-2.10(m, 1H), 1.48(s, 9H),
1.90-1.20(m, 4H)。

繼之，按照實施例 89(2)所述相同方法，將 275mg(0.69mmol)的反式-4-(5-氟基呋喃[2,3-b]吡啶-2-羧基胺基)環己氧基乙酸第三丁酯的氟基改變為脞基而得 66mg 的化合物(254)的無色固體(三步驟計為 23%)。

IR(KBr): 1750, 1650 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

8.75(bs, 1H), 8.35(bs, 1H), 7.47(s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(152)

7.00-6.50(bs, 1H), 5.50-4.00(bs, 3H), 4.01(s, 2H),
4.10-3.90(m, 1H), 3.55-3.30(m, 1H), 2.40-2.00(m, 4H),
1.49(s, 9H), 1.70-1.25(m, 4H)。

實施例 95

反式-[4-(5-脞基呋喃[2,3-b]吡啶-2-羰基胺基)環己氧基]
]乙酸[化合物(255)]

按照實施例 90 所述相同方法，將 65mg (0.16mmol) 的化
合物(254)以 1.5ml 的三氟乙酸處理而得 60mg 的化合物(255)的二-三
氟乙酸鹽的黃色固體(65%)。

IR(KBr): 1660, 1530, 1380 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

9.54(bs, 1H), 9.22(bs, 1H), 8.83(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H),
8.69(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.74(s, 1H), 4.03(s, 2H),
3.95-3.65(m, 1H), 2.10-2.00(m, 2H), 1.60-1.50(m, 2H),
1.70-1.05(m, 4H)。

熔點: 135~160 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

實施例 96

反式-3-[4-[5-(苯甲氧基羰基脞基)呋喃[2,3-b]吡啶-2-
羰基胺基]環己基]丙酸乙酯[化合物(257)]

按照實施例 91(3)所述相同方法，將 215mg (
0.634mmol) 的 5-(苯甲氧基羰基脞基)呋喃[2,3-b]吡啶-2-
羧酸和 149mg (0.634mmol) 的反式-3-(4-胺基環己基)丙酸
乙酯縮合而得 193mg 的化合物(257)的無色固體(59%)。

IR(KBr): 1745, 1710, 1620, 1500 cm^{-1}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (153)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ :

8.94-8.89 (m, 1H), 8.58, 8.50 (各為 s, 1H),
7.50-7.25 (m, 6H), 6.70-6.62 (m, 1H),
5.23, 5.22 (各為 s, 2H), 4.13 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H),
3.95-3.85 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H),
1.90-1.75 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.49-1.20 (m, 6H),
1.18-1.05 (m, 2H)。

實施例 97

反式-3-[4-(5-脞基咪喃 [2,3-b] 吡啶-2-巰基胺基) 環己基
] 丙酸乙酯 [化合物 (260)]

按照實施例 92 所述相同方法，將 183mg (0.352mmol) 的
化合物 (257) 在 30mg 的 10% 鉍磺共存下加氫還原而得 77mg 的
化合物 (260) 的二鹽酸鹽的黃色固體 (48%)。另外，回收
70mg 的原料化合物 (257)。

IR (KBr): 3700-3000, 1710, 1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500MHz) δ :

9.60-9.20 (bs, 4H), 8.84 (s, 1H), 8.84-8.80 (m, 1H),
8.71 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.06 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H),
3.90-3.70 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H),
1.58-1.35 (m, 4H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.13-0.95 (m, 2H)。

實施例 98

反式-3-[4-(5-脞基咪喃 [2,3-b] 吡啶-2-巰基胺基) 環己基
] 丙酸 [化合物 (261)]

按照實施例 93 所述相同方法，將 67mg (0.15mmol) 的化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(154)

化合物(260)的二鹽酸鹽以0.58ml(0.58mmol)的1N的氫氧化鈉水溶液加水分解而得28mg的化合物(261)的二鹽酸鹽的無色固體(收率為43%)。

IR(KBr): 3600-2600, 1680, 1610, 1570 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ :

9.64(bs, 2H), 9.43(bs, 2H), 8.85(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H),
8.83(bs, 1H), 8.73(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.77(s, 1H),
3.83-3.71(m, 1H), 2.35-2.20(m, 2H), 1.95-1.70(m, 4H),
1.50-1.35(m, 4H), 1.08-0.95(m, 2H)。

熔點: 250 $^{\circ}\text{C}$ 以上

以下表示上述表1~表14中之化合物之一部分的NMR數據。

化合物編號14

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ_{TMS} :

10.60(s, 1H), 9.40-8.90(m, 4H), 8.40-8.30(m, 1H),
8.00-7.85(m, 3H), 7.72-7.68(m, 2H), 6.95-6.89(m, 1H),
4.68(s, 2H)

化合物編號15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ_{TMS} :

10.60(s, 1H), 9.40-8.90(m, 4H), 8.42-8.31(m, 1H),
8.00-7.80(m, 2H), 7.63-7.54(m, 2H), 6.80-6.73(m, 2H),
4.67(s, 2H)

化合物編號23

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ_{TMS} :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (155)

10.60 (bs, 1H), 9.53-9.25 (m, 4H), 8.40-8.30 (m, 1H),
8.00-7.90 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 7H), 7.00-6.90 (m, 2H),
4.70 (s, 2H)

化合物編號 24

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

10.60 (bs, 1H), 9.55-9.20 (m, 4H), 8.40-8.30 (m, 1H),
8.00-7.91 (m, 3H), 7.50-6.85 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 3.70
-3.50 (m, 2H), 1.40-0.70 (m, 7H)

化合物編號 25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

10.60 (bs, 1H), 9.40 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.35-8.30 (m, 1H),
8.00-7.95 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H),
7.70-7.65 (m, 2H), 4.68 (s, 2H)

化合物編號 36

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

10.58 (bs, 1H), 9.40-8.90 (m, 4H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (s, 2H),
7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.54-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, 2H),
4.30 (s, 2H), 2.85 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)

化合物編號 66

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

10.70 (bs, 1H), 9.40-9.00 (m, 4H), 8.40-8.30 (m, 1H),
8.03 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.78
-7.76 (m, 2H), 7.70-7.30 (m, 5H), 7.31-7.29 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(156)

4.30-4.00(m, 2H), 3.00-2.80(m, 2H), 2.70-2.60(m, 1H)

化合物編號 67

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ TMS:

10.71(bs, 1H), 9.40-9.17(m, 4H), 8.41-8.35(m, 1H),
8.05(s, 1H), 8.00-7.95(m, 1H), 7.95-7.90(m, 1H), 7.80
-7.75(m, 2H), 7.35-7.30(m, 2H), 3.00-2.75(m, 4H),
2.70-2.60(m, 1H), 1.40-1.10(m, 6H), 0.80-0.70(m, 3H)

化合物編號 72

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ TMS:

10.40(bs, 1H), 9.45-9.20(m, 4H), 8.35(s, 1H), 8.15-
7.85(m, 4H), 7.60-7.30(m, 7H), 6.70-6.60(m, 2H), 3.90
(s, 2H), 3.80(s, 2H)

化合物編號 73

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ TMS:

10.74(bs, 1H), 9.40-9.20(m, 4H), 8.40-8.35(m, 1H),
8.05(s, 1H), 8.00-7.95(m, 1H), 7.95-7.90(m, 1H), 7.80
-7.75(m, 2H), 7.34-7.25(m, 2H), 3.00-2.90(m, 2H),
1.50-1.13(m, 6H), 0.78(t, J=7.0Hz, 3H)

化合物編號 75

¹H-NMR(DMSO-d₆, 200MHz) δ TMS:

10.58(bs, 1H), 9.37(bs, 2H), 9.10(bs, 2H), 8.37-8.31(
m, 1H), 7.99-7.95(m, 1H), 7.93-7.85(m, 1H), 7.90(s,
1H), 7.72-7.69(m, 2H), 6.99-6.90(m, 2H), 3.67(s, 2H)

化合物編號 111

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(157)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

12.00-11.80 (m, 1H), 10.69 (bs, 1H), 9.40-8.80 (m, 4H),
8.00-7.70 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.00
-6.85 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H),
1.55-1.40 (m, 3H)

化合物編號 177

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

9.40-8.90 (m, 4H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93
(d, J=8.6Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.70 (s, 1H
) , 7.50-7.30 (m, 5H), 4.70 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.92-
3.70 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60
-1.10 (m, 4H)

化合物編號 199

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

9.40-8.90 (m, 4H), 8.70-8.60 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92
(d, J=8.6Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.72 (s, 1H
) , 7.50-7.30 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 3.95-3.70 (m, 3H),
3.40-3.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 4H)

化合物編號 200

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ TMS:

9.40-8.90 (m, 4H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91
(d, J=8.6Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.73 (s, 1H
) , 4.10 (s, 2H), 3.95-3.10 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 4H),
1.80-1.55 (m, 4H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (158)

1.00-0.90 (m, 3H)

化合物編號 224

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ TMS:

9.40-8.90 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 4H), 1.20-0.95 (m, 3H)

化合物編號 256

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ TMS:

9.40-8.90 (m, 4H), 8.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95-3.60 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.10 (m, 4H)

實施例 99

製備含有化合物 (167) 及 α-環糊精之組成物

將 2.50g (5.49mmol) 的化合物 (167) 的硫酸鹽和 7.50g (7.71mmol) 的 α-環糊精加入 300ml 的蒸餾水中，加熱至 70℃ 使之完全溶解。過濾此溶液，濾液經凍結乾燥而得 10.00g 的粉末 (組成物)。該粉末 16mg 在室溫下可以溶解在 200ml 的蒸餾水中，室溫下放置一日也無固形物析出。

實施例 100

製備含有化合物 (179) 及 2-羥丙基-β-環糊精之組成物

將 2.50g (5.46mmol) 的化合物 (179) 的硫酸鹽和 10.00g (7.49mmol) 的 2-羥基丙基-β-環糊精 (Research

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(159)

Biochemicals International, H-107) 加入 400ml 的蒸餾水中，加熱至 70℃ 使之完全溶解。過濾此溶液，濾液經凍結乾燥而得 12.50g 的粉末(組成物)。該粉末 50mg 在室溫下可溶解於 1ml 的蒸餾水，並在室溫下放置 1 日也無固形物析出來。

實驗例 1

測定人血小板的 ADP 凝聚抑制活性

從正常健康人於 38% 檸檬酸鈉存在下採取的血液，以離心法調製多血小板血漿以提供測定用途。

將表 1 中所記載的試驗化合物添加在多血小板血漿中，2 分鐘後添加一次凝聚能觀察到濃度的 ADP (腺苷-5'-二磷酸) $1 \sim 5 \mu M$ ，據此評估化合物對 ADP 凝聚功能的抑制情形。改變供試化合物濃度並調查其抑制率，計算得可抑制 50% 時的化合物濃度 (IC₅₀ 值) 做為該化合物的活性。

其結果示如表 19。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (160)

表 19

	血小板凝聚抑制作用 IC ₅₀ (μ M)		血小板凝聚抑制作用 IC ₅₀ (μ M)
化合物 5	0.1	化合物 163	0.45
化合物 10	0.03	化合物 164	0.18
化合物 12	0.23	化合物 165	0.01
化合物 16	0.04	化合物 167	0.006
化合物 21	0.1	化合物 179	0.01
化合物 29	0.03	化合物 182	0.03
化合物 35	0.5	化合物 184	0.15
化合物 37	0.04	化合物 191	0.16
化合物 46	0.06	化合物 192	0.02
化合物 48	0.01	化合物 193	0.32
化合物 55	0.07	化合物 195	0.02
化合物 56	0.03	化合物 202	0.23
化合物 61	0.03	化合物 203	1.75
化合物 70	0.15	化合物 204	0.009
化合物 74	0.23	化合物 209	0.1
化合物 95	0.06	化合物 212	0.03
化合物 118	0.2	化合物 232	0.02
化合物 134	0.7	化合物 239	0.01
化合物 135	0.02	化合物 246	0.03
化合物 152	0.08	化合物 255	0.02
化合物 159	0.07	化合物 261	0.01

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(161)

製劑例 1: 錠劑

(1) 本發明化合物(I)	10mg
(2) 直接製錠劑用微粒 NO.209 (日本富士化學公司製品)	46.6mg
矽酸鋁酸鎂	20%
玉米澱粉	30%
乳糖	50%
(3) 結晶狀纖維素	24.0mg
(4) 羧甲基纖維素鈣	4.0mg
(5) 硬脂酸鎂	0.4mg

上述(1),(3)和(4)項均事前要篩過100網目(mesh)的標準篩。將(1),(3),(4)和(2)項分別乾燥至含一定水分率後,按照上述重量比率以混合機混合之。製成完全均質的混合粉末後添加在(5)項以短時間(30秒鐘)混合,混合粉末藉製錠機(杵徑:6.3mm ϕ ,6.0mmR)製成每錠為85mg的錠劑。

上述錠劑在必要時可利用一般常用的胃溶性薄膜塗布劑(例如聚乙炔乙縮醛二乙胺基乙酸酯)或食用性色料塗布之。

製劑例 2: 膠囊劑

(1) 本發明化合物(I)	50g
(2) 乳糖	935g
(3) 硬脂酸鎂	15g

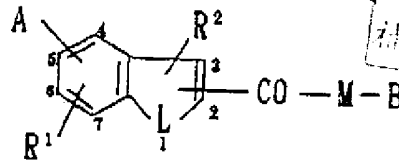
將上述組成分分別秤量後混合均勻,混合粉末用硬動

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(裝

訂

表 1



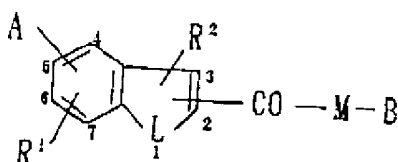
修正
本 年 月 日
補充

附
件
四

化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵		
18	1	Bn-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Et
15	2	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Et
	3	E ₁ -HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
16	4	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
19	5	Bn-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
	6	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Me
17	7	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	Et
1	8	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	tBu
20	9	H ₂ N(HN=)C-	(6)	0	2	H	H	NH	B ₁	tBu
2	10	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
	11	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	3	H	H	NH	B ₁	H
21	12	H ₂ N(HN=)C-	(6)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
3	13	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-Me	NH	B ₁	tBu
	14	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-Cl	NH	B ₁	H
	15	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-OH	NH	B ₁	H
4	16	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-Me	NH	B ₁	H
	17	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-OMe	NH	B ₁	H
	18	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	7-Cl	H	NH	B ₁	H
	19	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	7-OMe	H	NH	B ₁	H
5	20	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	N-Me	B ₁	tBu

↑
実施例番号

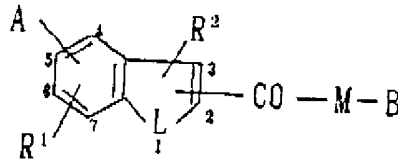
表 2



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵			
6	21	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	N-Me	B ₁	H	
	22	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	N-Pr	B ₁	H	
	23	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₂	H	
	24	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₃	H	
	25	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₄	H	
	26	Bn-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H	
7	27	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	Et	
	28	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	tBu	
	8	29	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H
		30	H ₂ N(HN=)C-	(6)	0	2	H	H	NH	B ₅	H
		31	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	7-Me	H	NH	B ₅	H
		32	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	7-OMe	H	NH	B ₅	H
33		E ₂ -HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H	
34		Bn-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H	
9	35	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H	
	36	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	Me	
10	37	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅	Bn	
	38	H ₂ N(HN=)C-	(6)	0	2	H	H	NH	B ₅	H	
	39	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	7-OAc	H	NH	B ₅	H	
11	40	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₇	Me	

↑
実施例番号

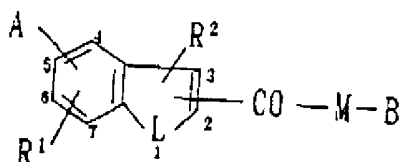
表 3



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵	
63	41	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇ (S)	Et
64	42	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{2,2} (S)	Et
67	43	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₉ (S)	Et
69	44	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,0} (S)	Et
65	45	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,1} (S)	Et
66	46	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,1} (S)	H
	47	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₈ (S)	H
12	48	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇	H
	49	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇ (S)	H
	50	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇ (R)	H
	51	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,2}	H
	52	H ₂ N(HN=)C- (6)	0	2	H	H	NH	B _{1,3}	H
	53	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,4}	H
83	54	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,5} (S)	Et
84	55	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,5} (S)	H
70	56	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,0} (S)	H
	57	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,6}	H
	58	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,7} (S)	H
	59	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,8}	H
	60	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,9}	H
68	61	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₈ (S)	H

↑
実施例番号

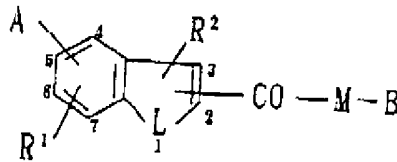
表 4



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
62	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₀	H
63	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₁	H
64	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₂	H
65	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₃	H
66	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₄	H
67	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₅	H
71 68	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₆	Et
73 69	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₇	Et
74 70	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₈	H
71	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₂₉	H
72	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₀	H
73	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₁	H
72 74	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₃₂	H
75	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	0	B ₁	Et
76	E ₃ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	0	B ₁	Et
77	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	0	B ₁	H
78	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	0	B ₅	Et
79	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	0	B ₅	H
80	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	0	B ₆	H
81	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	0	B ₆	H

↑
実施例番号

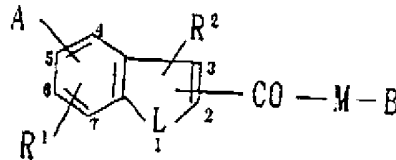
表 5



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ³
82	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	0	B ₇ (S) H
24 83	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁ tBu
25 84	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₁ H
85	H ₂ N(HN=)C-NH-	(6)	0	2	H	H	NH	B ₁ H
86	E ₁ -HN(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅ Et
87	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅ H
88	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₅ H
89	H ₂ N(HN=)C-NH-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₇ H
90	E ₄ -HN(HN=)C-	(5)	NH	2	H	H	NH	B ₁ Et
91	E ₅ -HN(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ Et
92	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ Et
26 93	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ tBu
94	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ c.Hex
27 95	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₁ H
96	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	3	H	H	NH	B ₁ H
97	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	3-Me	NH	B ₁ Et
98	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	3-Cl	NH	B ₁ H
99	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	3-Me	NH	B ₁ H
100	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₅ Et
101	H ₂ N(HN=)C-	(6)	NH	2	H	H	NH	B ₅ H

↑
実施例番号

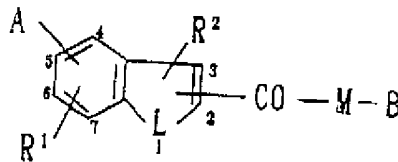
表 6



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ³
102	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₆	Bn
103	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₆	H
104	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	3-Cl	NH	B ₆	H
105	Bn-HN(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₇	H
106	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₇	Me
107	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₇ (S)	H
108	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	3-Me	NH	B ₇	H
109	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{1,2} (S)	H
110	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{1,7}	H
111	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,3}	H
112	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	O	B ₁	H
113	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	NH	2	H	H	NH	B ₁	H
114	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	NH	2	H	H	NH	B ₆	H
115	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	NH	2	H	H	NH	B ₆	H
116	Boc-HN(HN=)C- (5)	N-Me	2	H	H	NH	B ₁	Et
28 117	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₁	tBu
29 118	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₁	H
119	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	3-Cl	NH	B ₁	H
120	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	3-Me	NH	B ₁	H
121	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	3-OAc	NH	B ₁	H

↑
実施例番号

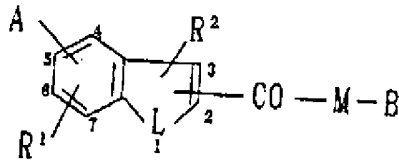
表 7



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
122	H ₂ N(HN=)C- (5)	N-Me	2	H	H	NH	B ₅	H
123	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₅	H
124	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₆	H
125	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₇	Me
126	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₁	H
127	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	N-Me	2	H	H	NH	B ₅	H
128	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₆	H
129	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B ₇	H
30 130	E ₆ -HN(HN=)C- (5)	S	2	H	H	NH	B ₁	H
32 131	H ₂ N(HN=)C- (5)	S	2	H	H	NH	B ₁	tBu
132	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₁	tBu
133	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₁	c.Hex
31 134	H ₂ N(HN=)C- (5)	S	2	H	H	NH	B ₁	H
33 135	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₁	H
136	E ₁ -HN(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₅	Et
137	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₅	Et
138	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₅	H
139	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₆	H
140	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₇ (S)	H
141	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{1,3}	H

↑
実施例番号

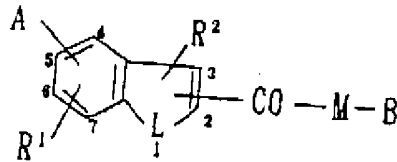
表 8



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
142	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₁₇ (S)	H
143	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₂₄	H
144	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B ₃₂	H
145	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	S	2	H	H	NH	B ₁	Et
146	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	S	2	H	H	NH	B ₁	H
147	H ₂ N(HN=)C-NH- (5)	S	2	H	H	NH	B ₅	H
148	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	S	2	H	H	NH	B ₅	H
149	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	S	2	H	H	NH	B ₆	H
150	H ₂ N(HN=)C-NH- (6)	S	2	H	H	O	B ₆	H
75 151	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	O	B ₃₅	tBu
76 152	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	O	B ₃₅	H
153	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	O	B ₄₁	H
34 154	Z-HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	Et
155	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	Et
156	E ₄ -HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	Et
157	B ₁₁ -HN(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	Et
13 158	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	Me
35 159	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	Et
37 160	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	isoPr
86 161	H ₂ N(HN=)C- (5)	O	2	H	H	NH	B ₃₃	tBu

↑
実施例番号

表 9

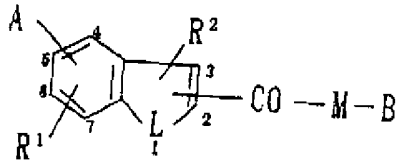


化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵		
38	162	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	c. Hex
39	163	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	-CH ₂ CH ₂ OH
40	164	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	-CH ₂ CH ₂ OH
14	165	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	H
	166	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4a}	H
36	167	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	H
	168	H ₂ N(HN=)C-	(6)	0	3	H	H	NH	B _{3a}	H
	169	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-Me	NH	B _{3a}	H
22	170	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	tBu
47	171	Bn-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	tBu
	172	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	H
48	173	Bn-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	H
42	174	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	Et
41	175	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	nBu
85	176	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	tBu
	177	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	Bn
	178	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B ₃₇	H
23	179	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	H
	180	H ₂ N(HN=)C-	(6)	0	2	H	H	NH	B _{3a}	H
43	181	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-Me	NH	B _{3a}	tBu

↑
実施例番号

415940

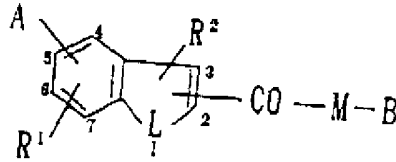
表 1 0



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ³		
44	182	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-Me	NH	B _{3.6}	H
45	183	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-OMe	NH	B _{3.6}	tBu
46	184	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	3-OMe	NH	B _{3.6}	H
49	186	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	Et
53	187	E ₄ -HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	Et
54	188	B _n -HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	Et
52	189	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	Et
55	190	B _n -HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	H
50	191	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	H
51	192	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	Et
77	193	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.1}	H
61	194	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	O	B _{4.1}	Et
62	195	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.2}	tBu
	196	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.3}	H
87	197	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.4}	H
88	198	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.5}	tBu
	199	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.6}	H
	200	H ₂ N(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.6}	H
56	201	Z-HN(HN=)C-	(5)	0	2	H	H	NH	B _{4.7}	H
				0	2	H	H	NH	B _{4.8}	tBu

↑
実施例番号

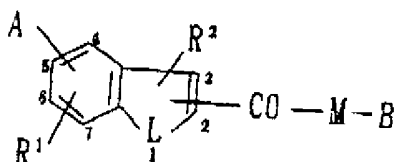
表 1 1



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
59 202	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	Et
57 203	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	tBu
58 204	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	H
60 205	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,8}	H
206	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,9}	H
207	Boc-HN(HN=)C- (6)	NH	2	H	3-Me	NH	B _{3,9}	H
208	Bn-HN(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,9}	Et
80 209	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,9}	H
78 210	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,9}	Et
211	H ₂ N(HN=)C- (5)	NH	2	H	H	NH	B _{2,9}	tBu
79 212	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,7}	H
213	E ₅ -HN(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,8}	H
214	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
215	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,1}	Et
216	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
217	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,3}	H
218	E ₁ -HN(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{4,4}	H
219	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,3}	Et
220	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	NH	B _{3,2}	Et
221	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	0	B _{3,3}	H

↑
実施例番号

表 1 2

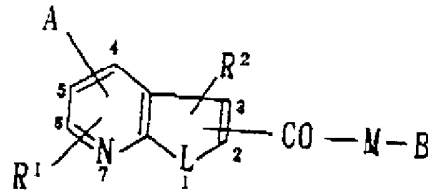


化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
222	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	O	B _{3,5}	H
223	H ₂ N(HN=)C- (6)	NH	2	H	H	O	B _{4,1}	H
224	H ₂ N(HN=)C- (6)	N-Me	2	H	H	NH	B _{3,5}	H
225	Bn-HN(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	H
226	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	H
227	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	Et
228	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	3	H	H	NH	B _{3,5}	Et
229	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	H
82 230	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	nHex
231	H ₂ N(HN=)C- (5)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	Et
81 232	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	H
233	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	H
234	H ₂ N(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
235	Bn-HN(HN=)C- (6)	S	2	H	H	NH	B _{3,5}	H
				H	H	NH	B _{4,1}	H

↑
実施例番号

415940

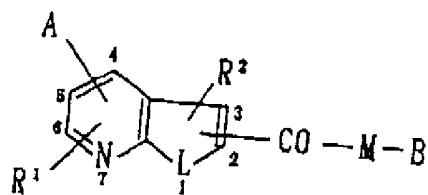
表 1 3



化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
236	E ₃ -HN(HN=)C- (5)	0	2					
237	Bn-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
89 238	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
90 239	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	tBu
240	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₁	H
241	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₁	H
242	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₆	Et
91 243	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₅	H
244	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	Et
92 245	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	Bn
93 246	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	Et
247	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,4}	H
248	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₆	H
249	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	O	B ₆	H
250	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{1,7}	Et
251	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B ₇	H
252	Boc-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{2,8}	H
253	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	Et
94 254	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	c. Hex
95 255	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	tBu
256	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,6}	H
				H	H	N-Me	B _{3,6}	H

↑
実施例番号

表 1 4

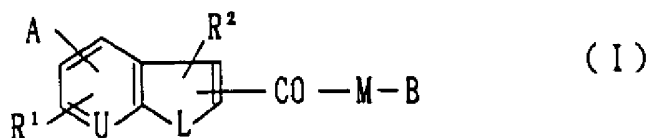


化合物 番号	A (結合位置)	L	COの 結合位置	R ¹	R ²	M	B	R ⁵
96 257	Z-HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{2,3}	Et
258	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,3}	H
259	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,3}	isoPr
97 260	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,3}	Et
98 261	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{3,3}	H
262	E ₁ -HN(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
263	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,1}	H
264	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,2}	Et
265	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,3}	H
266	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,3}	tBu
267	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,3}	H
268	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,4}	H
269	H ₂ N(HN=)C- (5)	0	2	H	H	NH	B _{4,7}	H

↑
実施例番号

四、中文發明摘要(發明之名稱： 縮合環羧酸化合物或其鹽，及含此)
之醫藥組成物

本發明乃有關一種以下列化學式(I)所示新穎縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類，其醫藥組成物以及其醫藥用途，



(上式中，各代號所示意義參考詳細說明所記載)。

本發明的新穎縮合環羧酸化合物以及其藥理學上容許使用的鹽類，對於包括人類在內的哺乳動物具備優異的血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 拮抗作用，且可經口投與藥劑，在血液中的藥效壽命長而毒性低，其副作用亦少。因此，對於血栓性疾病等之預防治療能發揮極大功能。

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)

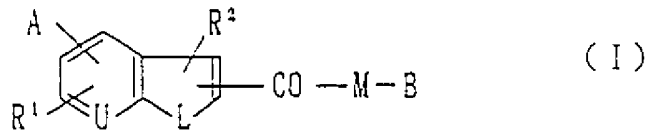
訂 裝 線

第 84106042 號 專利 申請 案

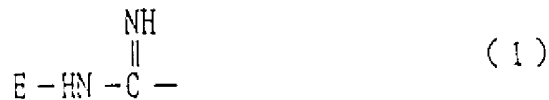
申請 專利 範圍 修正 本

(88年 2月 9日)

1. 一種縮合環羧酸化合物和其藥理學上容許使用的鹽類，其特徵為以下列化學式 (I) 所示之縮合環羧酸化合物：



[上式中，A示式 (1)，



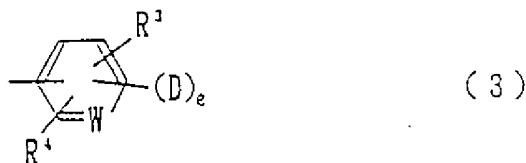
(式中，E示氧，脞基，胍基或胺基上的保護基)

或示式 (2)，

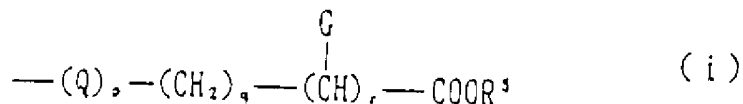


(式中，E所示意義如同前述)，

B示式 (3)，



{式中，D示式 (i)



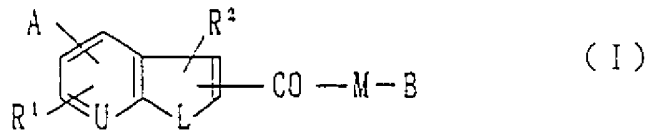
{式中，R⁵示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之

第 84106042 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

(88年 2月 9日)

1. 一種縮合環羧酸化合物和其藥理學上容許使用的鹽類，其特徵為以下列化學式 (I) 所示之縮合環羧酸化合物：



[上式中，A示式 (1)，



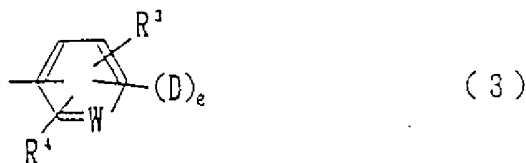
(式中，E示氧，脞基，胍基或胺基上的保護基)

或示式 (2)，

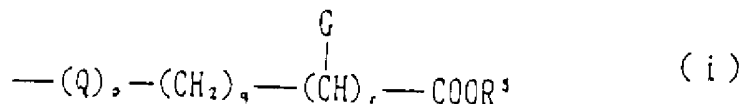


(式中，E所示意義如同前述)，

B示式 (3)，

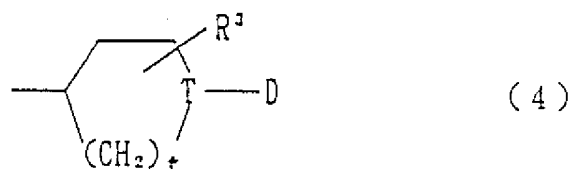


{式中，D示式 (i)

{式中，R⁵示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之

烷基，碳數 3~8 之環烷基或附有苯基之碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，Q 示 -O-，-S- 或 -NR⁶- (R⁶ 示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀烷基，附有苯基之碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基磺醯基，醯基或 -(CH₂)_d-COOR⁷ (R⁷ 示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，d 示 1)，G 示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，或 E¹-NR⁸- (E¹ 示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀烷基，或胺基保護基，R⁸ 示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，或附有苯基之碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基)，p 及 r 分別獨自示 0 或 1，q 示 0, 1 或 2，但 p ≠ 0 時，q 及 r 之至少一個並非為 0}，W 示 =CH- 或 =N-，R² 和 R⁴ 可為相同或不同構造，分別示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，鹵素或醯基，e 示 1 或 2}，

或示式 (4)，



(上式中，T 示 -CH< 或 -N<; D 示前項 (i) 式中所代表基，但 T 示 -N< 時，p=0; R³ 所示意義如同前述，f 示 2)，

L 示 -O-，-NR⁹- (R⁹ 示氫或碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基)，或示 -S-，

M 示 -NR¹⁰ (R¹⁰ 示氫或碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基)，或示 -O-，

U 示 =CH- 或 =N-，

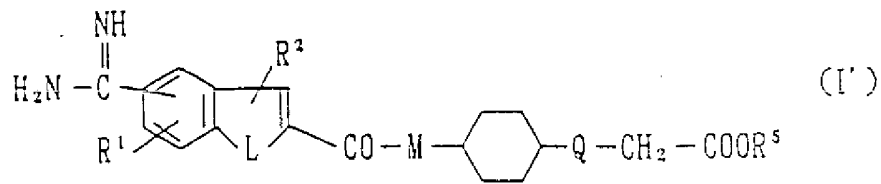
R¹和 R²可為相同或不同構造，分別示氫，羥基，碳數 1 ~ 6 之直鏈狀或岐鏈狀之烷基，鹵素，或碳數 1 ~ 6 之直鏈狀或岐鏈狀之烷氧基]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之縮合環羧酸化合物和其藥理學上容許使用之鹽類，其中式 (I) 中，B 示式 (3) 或式 (4) 所代表基，且式 (i) 所示 D 中， $p+q+r \leq 3$ 者。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用之鹽類，其中式 (I) 中，B 示式 (3) 所代表基，且式 (i) 所示 D 中， $p+q+r=2$ 者。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用之鹽類，其中式 (I) 中，B 示式 (4) 所代表基，且式 (i) 所示 D 中， $p+q+r=2$ 者。
5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類，其中式 (I) 中，L 示 -O- 者。
6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用的鹽類，其中由下列化合物中選擇者：

4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯氧基乙酸，[[4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]-鄰伸苯基]二氧基]二乙酸，3-[4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]苯基]-2-(正丁基磺醯胺基)丙酸，反式-3-[4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基]環己基]丙酸乙酯，反式-3-[4-[(5-脒基-2-苯駢呋喃基)羰基胺基

]環己基]丙酸，反式-[4-[(5-脛基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]環己氧基]乙酸乙酯，反式-[4-[(5-脛基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]環己氧基]乙酸，3-[4-[(5-脛基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]哌啶基]丙酸，反式-[4-[(5-脛基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]環己胺基]二乙酸二第三丁酯，反式-[4-[(5-脛基-2-苯駢呋喃基)羧基胺基]環己胺基]二乙酸，以及反式-[4-[(6-脛基苯駢[b]噁噁-2-基)羧基胺基]環己氧基]乙酸。

7. 一種預防、治療起因於血小板血栓形成的疾病用醫藥組成物，其特徵為由下列(I')式所示化合物或其鹽類以及環糊精或其衍生物所構成之組成物：



[上式中， R^5 示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，碳數 3~8 之環烷基或附有苯基之碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基， Q 示 -O- 或 -NR⁶- (R^6 示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，附有苯基之碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基磺醯基，或 -(CH₂)_d-COOR⁷ (R^7 示氫或碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基，碳數 3~8 之環烷基或芳烷基， d 示 1, 2 或 3)， L 示 -O-，-NR⁹- (R^9 示氫或碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基)，或示 -S-

M 示 -NR¹⁰- (R^{10} 示氫或碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基)，或示 -O-

R^1 和 R^2 可為相同或不同構造，分別示氫，碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷基或碳數 1~6 之直鏈狀或歧鏈狀之烷氧基。]

8. 一種預防、治療起因於血小板血栓形成的疾病用醫藥組成物，其特徵為包含有如申請專利範圍第 1 項的縮合環羧酸化合物或其藥理學上容許使用之鹽類。
9. 如申請專利範圍第 7 項或第 8 項的醫藥組成物，係提供血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 拮抗劑用途者。