



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I457341 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 21 日

- (21) 申請案號：098125787 (22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 31 日
- (51) Int. Cl. : C07D495/04 (2006.01) C07D333/50 (2006.01)
 A61K31/365 (2006.01) A61K31/381 (2006.01)
 A61P37/08 (2006.01)
- (30) 優先權：2008/08/01 日本 2008-199648
 2009/05/27 日本 2009-127385
- (71) 申請人：日本臟器製藥股份有限公司 (日本) NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 (JP)
 日本
- (72) 發明人：東浦邦彥 HIGASHIURA, KUNIHIKO (JP)；荻野尚志 OGINO, TAKASHI (JP)；伊藤泰三 ITO, TAIZO (JP)；國增宏二 KUNIMASU, KOJI (JP)；古河和人 FURUKAWA, KAZUHITO (JP)
- (74) 代理人：洪武雄；陳昭誠
- (56) 參考文獻：
- US 3770728 US 6613905B1
 WO 2008/038711A1
- 審查人員：蔡雨靜
- 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 0 頁

(54) 名稱

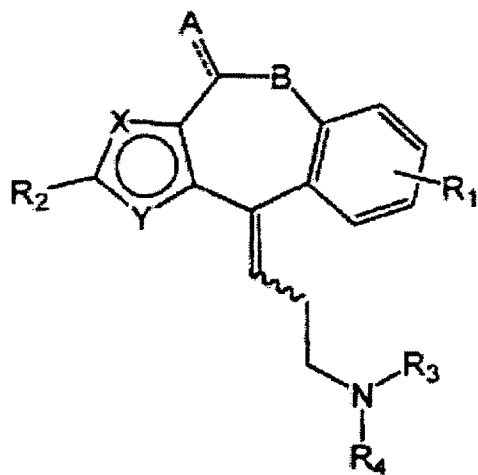
胺基亞丙基衍生物

AMINOPROPYLIDENE DERIVATIVES

(57) 摘要

本發明提供一種具有優良組織胺受體拮抗作用的胺基亞丙基衍生物，係用於做為醫藥組成物，特別是抗組織胺藥等之有效成分的化合物。本發明之胺基亞丙基衍生物具有強力的組織胺受體拮抗活性。再者，本發明化合物在小鼠經口給藥的腦內受體結合試驗中，表現低的腦內移行性，因此在減輕睡意等中樞性副作用之點而言，具有理想的特性。因此，本發明之胺基亞丙基衍生物做為睡意等中樞性副作用少的新穎抗組織胺藥等醫藥組成物的有效成分非常有用。

Provided is an aminopropylidene derivative having excellent antagonistic activity on histamine receptor, which is a compound useful as an effective ingredient of a pharmaceutical composition, especially as anti-histamine drugs. The aminopropylidene derivatives according to this invention have a strong antagonistic activity on histamine receptor. Further, the compounds according to this invention exhibit a low brain transfer in a brain receptor binding test of mice oral administration, thus have good properties in the view of decreasing central nervous side effect, such as decreased sleepiness and the like. The compounds according to this invention are useful as an effective ingredient of pharmaceutical composition such as novel anti-histamine drug and the like, with a decreased central nervous side effect such as sleepiness and the like.



(I)

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98 1257 87

※申請日：98. 7. 31

※IPC 分類：

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 333/50 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

胺基亞丙基衍生物

AMINOPROPYLIDENE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明提供一種具有優良組織胺受體拮抗作用的胺基亞丙基衍生物，係用於做為醫藥組成物，特別是抗組織胺藥等之有效成分的化合物。本發明之胺基亞丙基衍生物具有強力的組織胺受體拮抗活性。再者，本發明化合物在小鼠經口給藥的腦內受體結合試驗中，表現低的腦內移行性，因此在減輕睡意等中樞性副作用之點而言，具有理想的特性。因此，本發明之胺基亞丙基衍生物做為睡意等中樞性副作用少的新穎抗組織胺藥等醫藥組成物的有效成分非常有用。

三、英文發明摘要：

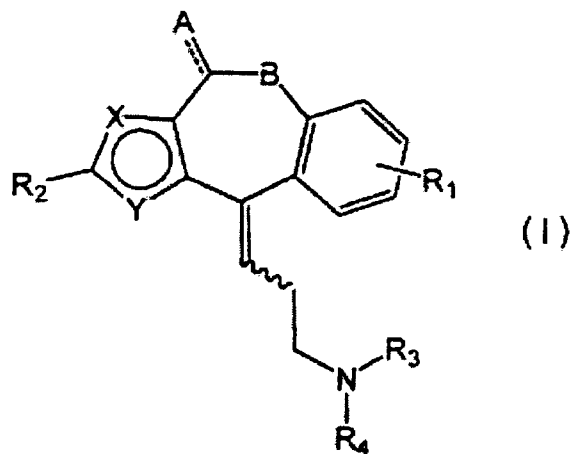
Provided is an aminopropylidene derivative having excellent antagonistic activity on histamine receptor, which is a compound useful as an effective ingredient of a pharmaceutical composition, especially as anti-histamine drugs. The aminopropylidene derivatives according to this invention have a strong antagonistic activity on histamine receptor. Further, the compounds according to this invention exhibit a low brain transfer in a brain receptor binding test of mice oral administration, thus have good properties in the view of decreasing central nervous side effect, such as decreased sleepiness and the like. The compounds according to this invention are useful as an effective ingredient of pharmaceutical composition such as novel anti-histamine drug and the like, with a decreased central nervous side effect such as sleepiness and the like.

四、指定代表圖：本案無圖式。

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於胺基亞丙基衍生物及其在藥學上可容許的鹽及水合物。該衍生物有用於做為醫藥組成物，尤其是抗組織胺藥等的有效成分。

【先前技術】

組織胺(histamine)是引發過敏反應的化學介質(chemical mediator)的代表性物質，引起過敏反應的物質進入體內則會從肥胖細胞及嗜鹼性球等的細胞釋放出來。被釋放出來的組織胺會與組織胺 1 型受體(H1 受體)蛋白質結合，發揮血壓降低、血管透過性亢進、平滑肌收縮、血管擴張、腺分泌促進等的藥理作用，而參與過敏反應或炎症的表現。如此，組織胺關係到人的種種疾病，藉由抑制其作用，就可以預防或治療過敏病症及炎症，市面上有多種抑制組織胺游離或阻礙其與受體結合的藥劑(抗組織胺藥)，被使用於支氣管氣喘、過敏性鼻炎、花粉症、蕁麻疹、異位性皮膚炎等的疾患。

但是，以往所知的抗組織胺藥，會發生基於中樞作用的鎮靜作用、睡意、暈眩、疲倦感等，或基於抗膽鹼作用的口渴、黏膜乾燥感、視調節障礙等的不良副作用，所以有禁止在開車前服用等的使用限制，成為不容易使用的原因。因此，在病患及醫療現場有需求解決此種問題且會發揮優良效果的抗組織胺藥。本發明者等發現了本發明的胺基亞丙基衍生物，係對中樞性副作用少且具有強力的抗組

織胺作用。

關於具有硫代苯並萘(thiabenz azulene)骨架的胺基亞丙基衍生物，在非專利文獻 1 有提示在噻吩環(thiophene ring)或苯環上有鹵原子、甲氧基、二甲基胺基磺醯基取代的化合物，但只是報告其合成而已，並未具體記載其具有抗組織胺作用等的藥理作用。

[先前技術文獻]

[非專利文獻] Helvetica Chimica Acta, Vol. 49, 26, 214-234, (1966)(參照 220-221 頁，表 3)

【發明內容】

[發明要解決的課題]

本發明的目的在於提供一種化合物，該化合物可作為睡意等中樞性副作用少且優良的醫藥組成物，特別是抗組織胺藥等的有效成分。

[解決課題的手段]

本發明者等對具有如上述特徵的抗組織胺化合物精意進行研究的結果，發現下述構造式(I)表示的胺基亞丙基衍生物具有優良的抗組織胺作用，且為有用於做為減輕睡意等中樞性副作用的醫藥的化合物，而完成本發明。

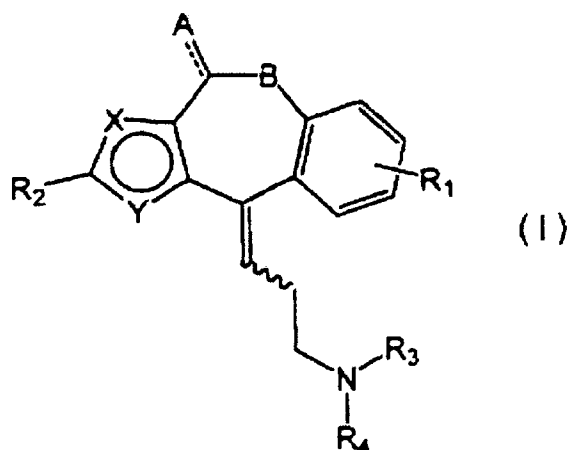
[發明的效果]

本發明的胺基亞丙基衍生物具有優良的抗組織胺受體拮抗作用，又，在小鼠經口給藥的腦內受體結合試驗中表現腦內移行性低的結果，對睡意等中樞性副作用的減輕有效果，做為抗組織胺藥等醫藥組成物的有效成分具有所期

望的特性，其有用性很高。

【實施方式】

本發明是關於一種可做為抗組織胺藥等醫藥有用的下述一般式(I)表示的胺基亞丙基衍生物及其在藥學上可容許的鹽及水合物。



[式中， R_1 及 R_2 為相同或不同，表示氫原子或由下述(a)至(c)所選出的取代基(但排除雙方都是氫原子的情況)]

(a) 羥基、烷氧基或羥基烷胺基取代的羰基，

(b) 羥基或烷氧基取代的羰基烷基，

(c) 丙烯酸(包含烷基酯)，

R_3 及 R_4 可以相同或不同而表示氫原子、可經苯基取代的烷基、或環烷基，或 R_3 與 R_4 與將其結合的氮原子一起形成雜環，形成吡咯烷基、可經側氧基(oxo group)或N-哌啶基(piperidino)取代的N-哌啶基，經烷基或苯基取代的哌嗪基(piperaziny)l、N-嗎啉基(morpholino)或硫代N-嗎啉基(thiomorpholino)，

A為無取代或表示側氧基，B表示碳或氧，X及Y之任

一方表示碳而另一方表示硫，虛線部分表示單鍵或雙鍵，波狀線表示順式體及或/反式體。]

前述一般式(I)中，烷基(包含上述羰基烷基、丙烯酸烷基酯、羥基烷基胺基、烷基哌啶基等上述取代基中的「烷基」)，理想的是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基等碳數 1 至 6 的直鏈狀或支鏈狀的烷基。

烷氧基而言，理想的是表示甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、正戊氧基、正己氧基等碳數 1 至 6 的直鏈狀或支鏈狀的烷氧基。

環烷基而言，理想的是表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基等碳數 3 至 6 的環狀烷基。

鹵原子表示氟、氯、溴、碘等。

本發明化合物中，理想的化合物如下。

鹽酸(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙烯酸乙酯[化合物 1]

鹽酸(E, Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-羧酸乙酯[化合物 3]

(E, Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-羧酸[化合物 4]

鹽酸(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸[化合物 5]

鹽酸(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫

-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙烯酸乙酯[化合物 6]

(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙烯酸[化合物 7]

(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]羧酸[化合物 8]

鹽酸(E, Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-羧酸-(2-羥乙基)醯胺[化合物 9]

(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙烯酸[化合物 11]

鹽酸(E, Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-羧酸-(2-羥乙基)醯胺[化合物 12]

鹽酸(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙烯酸乙酯[化合物 13]

(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙烯酸[化合物 14]

(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]羧酸[化合物 15]

(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]羧酸[化合物 16]

鹽酸(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸[化合物 17]

鹽酸(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸[化合物 18]

(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 19]

(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 20]

鹽酸(E,Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]-2-甲基丙酸乙酯[化合物 21]

(E,Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]-2-甲基丙酸[化合物 22]

(E,Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萸-2-基]-2-甲基丙酸[化合物 23]

鹽酸(E,Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-10-側氧基-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萸-2-基]-2-甲基丙酸乙酯[化合物 24]

(E)-{2-甲基-2-[4-(3-甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]}丙酸[化合物 25]

(E)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 26]

(Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 27]

(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 28]

(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 29]

(E)-[4-(3-乙基甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 30]

(Z)-[4-(3-乙基氨基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 31]

(E)-{4-[3-(嗎啉-4-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 32]

(Z)-{4-[3-(嗎啉-4-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 33]

(E)-{4-[3-(哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 34]

(Z)-{4-[3-(哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 35]

(E)-4-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-

氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}丁酸[化合物 36]

(Z)-4-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-

氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}丁酸[化合物 37]

(E)-[4-(3-乙基氨基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-

硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 38]

(Z)-[4-(3-乙基氨基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-

硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 39]

(E)-[4-(3-苄基氨基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 40]

(Z)-[4-(3-苄基氨基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜

-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 41]

(E)-[4-(3-苄基氨基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-

硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 42]

(Z)-[4-(3-苄基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 43]

(E)-[4-(3-環戊基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 44]

(Z)-[4-(3-環戊基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 45]

(E)-[4-(3-異丙基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 46]

(Z)-[4-(3-異丙基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 47]

(E)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]丙酸[化合物 48]

(Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]丙酸[化合物 49]

(E)-{4-[3-(4-甲基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 50]

(Z)-{4-[3-(4-甲基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 51]

(E)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}丙酸[化合物 52]

(Z)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}丙酸[化合物 53]

(E)-{4-[3-(4-苄基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫

-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 54]

(Z)-{4-[3-(4-苯基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫

-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 55]

鹽酸(E)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸[化合物 56]

鹽酸(Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸[化合物 57]

(E)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)胺基亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基}丙酸[化合物 58]

(Z)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基}丙酸[化合物 59]

(E)-4-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丁酸[化合物 60]

(Z)-4-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丁酸[化合物 61]

(E)-{4-[3-(4-側氧基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 62]

(Z)-{4-[3-(4-側氧基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 63]

(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 64]

鹽酸(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 65]

二甲酸(E)-{4-[3-([1,4']聯哌啶-1'-基)亞丙基]

-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 66]

二甲酸(Z)-{4-[3-([1, 4']二哌啶-1'-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 67]

(E, Z)-{4-[3-(硫代嗎啉-4-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 68]

(E, Z)-二甲基-2-{4-[3-(哌啶-1-基)亞丙基]-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萸-6-基}丙酸[化合物 69]。

鹽酸(E)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 70]

鹽酸(Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 71]

上述的本發明中，更理想的化合物，可舉後述表 9 及 10 所記載的化合物，再者，以表 12 中記載的抗組織胺作用優異，且腦內移行性低的化合物尤其理想。

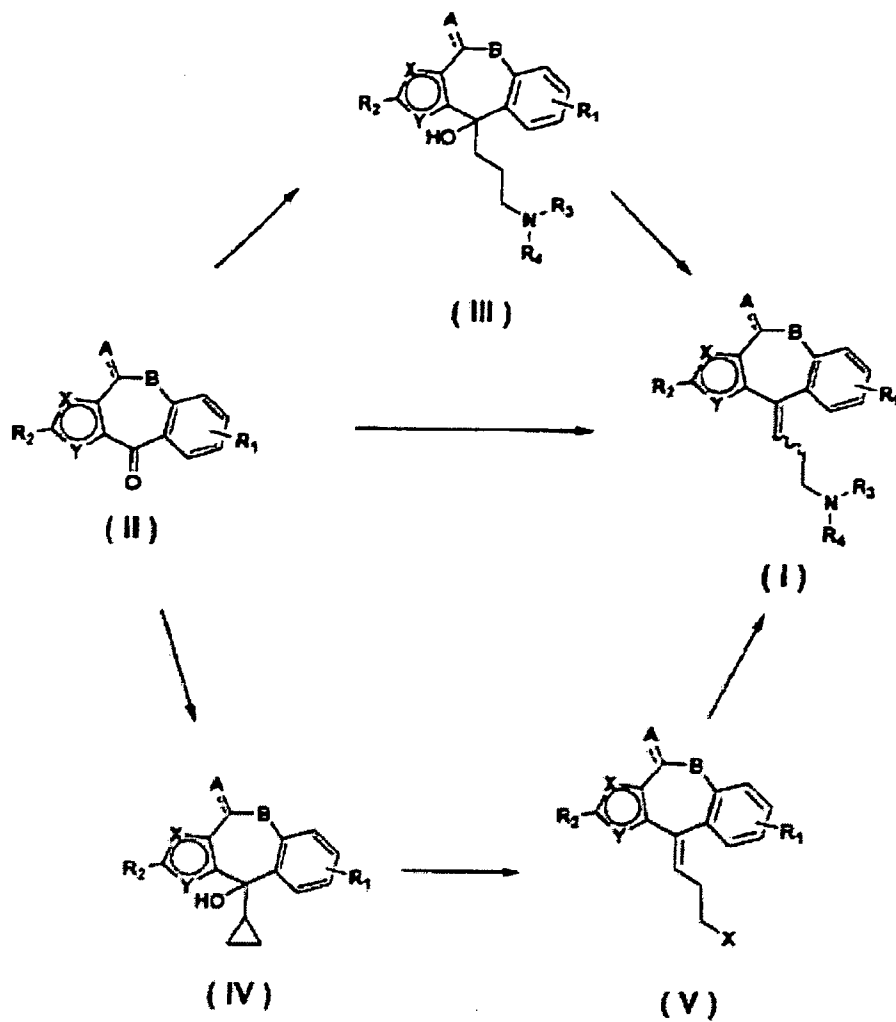
以下呈示本發明化合物的一般性製法。上述一般式(I)表示的本發明化合物可由下面記載的方法製造。但是，對業者而言，用於製造特定化合物的正確方法，可視其化學構造而改變是很明白的事。

上述一般式(I)表示的化合物中，4-(胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萸化合物，是依據 Helvetica Chimica Acta, Vol. 49, Fasc. Emile Cherbuliez, No. 26, 214-233 (1966)記載的方法或

Collect. Czech. Chem. Commun. Vol. 59, 667-674 (1994) 記載的方法，4-(胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萘化合物，是依據 Helvetica Chimica Acta, Vol. 54, Fasc. 1, 277-282 (1971) 記載的方法，4-(胺基亞丙基)-4H-1-硫雜苯並[f]萘化合物及 4-(胺基亞丙基)-4H-3-硫雜苯並[f]萘化合物，是依據 Helvetica Chimica Acta, Vol. 49, Fasc. Emile Cherbuliez No. 26, 214-233 (1966) 記載的方法，4-(胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萘化合物及 4-(胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萘化合物，是依據特開昭 63-10784 或 W02005/003131 記載的方法，4-(胺基亞丙基)-10-側氧基-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萘化合物是依據 Helvetica Chimica Acta, Vol. 59, Fasc. 3, 866-877 (1976) 記載的方法為基本而可製造。又，取代基的導入則可預先選擇在對應的位置有任意的取代基的原料而達成。

一般式(I)的化合物，是可由一般式(II)的化合物的 Wittig 反應，Wittig-Horner 反應，McMurry 反應而製造。例如使用 Wittig 反應時，可遵照 J. Org. Chem. Vol. 44, 22, 3760-3765 (1979)、J. Med. Chem. Vol. 35, 2074-2084 (1992) 等記載的方法而進行。即，使用對應於一般式(I)化合物的 3-胺基丙基磷(aminopropyl phosphonium)鹽等，在正丁基鋰、丁醇鉀(potassium butoxide)等鹼的存在下，在 THF(四氫呋喃)、甲苯、二乙醚、CPME(環戊基甲基醚)等無水溶媒中，理想的是在 0°C 與溶媒沸點間的合宜

溫度下，與一般式(II)的化合物反應即可製造。



又，一般式(II)的化合物進行 Grignard 反應後生成的一般式(III)表示的化合物經脫水反應而可轉變成一般式(I)的化合物。這個製法可遵照 *Helvetica Chimica Acta*, Vol. 54, Fasc. 1, 277-283 (1971) 記載的方法進行。例如，可使用對應的 3-胺基丙基鹵化鎂等的 Grignard 試藥，在 THF、甲苯、二乙醚、CPME 等的無水溶媒中，在溶媒的融點至沸點間適宜的溫度下，與一般式(II)的化合物進行 Grignard 反應。接下來的脫水反應可使用鹽酸、三氟乙酸、亞硫醯氯(thionyl chloride)等，在無溶媒或水、乙醇、二氯甲烷等的合適的溶媒中，在溶媒的融點至沸點間的最

適反應溫度下進行。

另有其他方法，也可使用 Collect. Czech. Chem. Commun. Vol. 59, 667-674 (1994)記載的方法。即，由鎂與溴化丙烷等調製的 Grignard 試藥，在 THF、甲苯、GPME 等的無水溶媒中，在溶媒的融點至沸點間的適當反應溫度下與一般式(II)的化合物進行反應，得到一般式(IV)表示的化合物後，使用氫溴酸、溴化三甲基矽烷、亞硫醯氯等，在水、乙酸、二氯甲烷、三氯甲烷、1,4-二氧雜環己烷(dioxane)等合適的溶媒中，在 0°C 至溶媒的沸點間合適的溫度下進行鹵化反應，變換為一般式(V)表示的化合物。繼而將所得鹵化物在丙酮、甲醇、乙醇、THF、1,4-二氧雜環己烷、乙腈(acetonitrile)等溶媒中，與對應的胺化合物，理想的是在室溫至溶媒的沸點間合適的溫度下進行反應，可製造化合物(I)。在該胺化反應中，可視需要而適宜使用碳酸鉀、氫化鈉、三乙基胺等鹼。

一般式(II)的化合物可遵照日本特開昭 49-69677, Helvetica Chimica Acta, Vol. 54, Fasc. 1, 214-233 (1966), Helvetica Chimica Acta, Vol. 54, Fasc. 1, 277-282 (1971), WO2005/003131, 特願 2008-019121 等記載的方法製造。

芳環的官能基化，也可由一般式(I)的化合物、一般式(II)的化合物、以前述 Grignard 試藥合成的一般式(III)或(IV)的化合物，與使用烷基鋰試藥的鋰化反應(lithio reaction)、Friedel-Crafts 醯化反應、Vilsmeier 甲醯化

反應(formylation)等而達成。再者，也可以選擇芳環被溴化的化合物為開始原料，藉由使用或不使用鈀等過渡金屬觸媒的羧化反應、Heck 反應、氰化反應、甲醯化反應、Ullmann 反應、鈴木耦合反應等而變換為所期望的官能基。這一類的反應也可利用 J. Am. Chem. Soc., Vol. 124, 12557-12565 (2002), Tetrahedron Lett., Vol. 40, 8193-8195 (1991)等記載的方法。

例如，烷基化反應而言，可使用乙酸乙酯、乙酸三級丁酯、異丁酸乙酯等酯衍生物，以丁醇鉀、氫化鉀、LiHMDS (六甲基二矽胺鋰, Lithium Hexamethyldisilazide)、LiNCy₂(二環己基醯胺鋰, lithium dicyclohexylamide)等，在 Pd(dba)₂(雙(二亞苄基丙酮)鈀(0), bis(dibenzylideneacetone)paradium 0)、Pd₂(dba)₃(三(二亞苄基丙酮)二鈀(0))、Pd(OAc)₂(乙酸鈀(II))、Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)鈀(0)、tetrakis triphenylphosphine)paradium(0))等過渡金屬觸媒的存在下，使用 DPPF(1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene))、PPh₃(三苯基膦, triphenylphosphine)、P(o-Tol)₃(三(2-甲苯基)膦)、P(t-Bu)₃(三-三級丁基膦)、氯化 N,N'-(2,6-二異丙基苯基)二氫咪唑鎊(dihydroimidazolium chloride)等配位基(ligand)，與芳環被溴化的化合物反應而製造。該反應可在甲苯、苯、戊烷、環己烷或這些之混合物等溶媒中，理想的是在室溫至溶媒沸點間的合適溫度下進行。

前述一般式(I)的化合物包含順-反異構物的混合物，這些可用液體層析法，或使用或不使用合適的抗衡離子(counter ion)的優先結晶法(preferential crystallization)等而分離。例如，使用高速液體層析法之情況，以填充十八烷基矽基(silyl)化氧化矽凝膠等的管柱，適宜的配合甲醇、乙腈等有機溶媒，與視需要而加入甲酸或三氟乙酸的水溶液的混合物做為沖洗液而達成。

前述一般式(I)表示的化合物，有其藥學上可容許的鹽存在時則包含其各種鹽，例如可舉與鹽酸、草酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、順丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、檸檬酸、碳酸、硝酸、甲酸等而成的酸附加鹽。又，羧基的鹽，也可包含鈉、鉀、鈣等適當的鹼金屬鹽。這些鹽由公知的方法即可製造游離的各化合物，或可互相變換。又，以順-反異構物、光學異構物、配位異構物等立體異構物或水合物或金屬錯合物的狀態存在時，本發明也包含其任何立體異構物、水合物及錯合物。

本發明可與適當的醫藥用擔體或稀釋劑組合而成為醫藥，可使用通常之任何方法製劑化，做為錠劑、膠囊劑、粉末劑、液劑等的口服劑，或皮下、肌肉內、直腸內、鼻腔內給藥的非口服劑而成為製劑。在處方時，可將本發明化合物以其在藥學上可容許的鹽的形態使用，可單獨或適當組合而使用，又，也可做為其他醫藥活性成分的配合劑。

經口給藥製劑而言，可單獨或與適當的添加劑，例如與乳糖、甘露醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉等的慣用賦形劑

一起，與結晶纖維素、纖維素衍生物、阿拉伯樹膠、玉米澱粉、明膠等結合劑，玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、羧甲基纖維素鉀等崩壞劑，滑石、硬脂鎂等光滑劑，其他增量劑、濕潤劑、緩衝劑、保存劑、香料等適當組合而做成錠劑、散劑、顆粒劑或膠囊劑。

又，可視疾患的種類或患者，做成對其治療最適當的上述以外的劑形，例如，注射劑、栓劑、吸入劑、氣膠劑、漿劑、點眼劑、軟膏等的外用劑等的製劑。

本發明化合物的理想給藥量，會視給藥對象、劑形、給藥方法、給藥期間等而有不同，但為了要得到所期望的效果，則可對一般成人每日投與本發明化合物 0.5 至 1000mg，理想的是 1 至 500mg，1 日分 1 次至數次經口給藥。非經口給藥(例如注射劑)時，每日之給藥量以前述各個給藥量的 3 至 10 分之 1 的用量為理想。

[實施例]

以下舉實施例具體說明本發明，但本發明並不受其任何限定。

融點是將試料填入於毛細管內，以大和(Yamato)MP-21 型融點測定器測定。未進行溫度計的校正。MS 譜是以 POLARIS Q (Thermo Quest 公司)測定。¹H-NMR 是以 ARX500 型核磁共振裝置(Bruker 公司)測定，於重氫化有機溶媒中測定時的化學位移值，是以添加做為內部標準之 TMS($\delta = 0$ ppm)為基準而以 ppm 表示。又，在重水中測定時，以水的尖峰值的 4.67ppm 當做內部標準。矽膠管柱層析法是以層

析用矽膠 PSQ 100B 或 NH-DM1020(富士 Silicia 化學公司) 進行。薄層層析法是使用 Silica gel F254 (Merck 公司, No. 5715)或 TLC plate NH(富士 Silicia 化學公司), 以 UV 燈及 5%磷鉬酸-乙醇發色試藥檢出。幾何異構物混合物的分離是以高速液體層析法進行, 液體輸送幫浦是 880-PU (日本分光公司), 檢出器是 875-UV(日本分光公司), 製備用管柱是 STR PREP-ODS(20mm I. D. x250mm)(信和化工公司)。

實施例 1

3-(4-側氧基-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基)丙烯酸乙酯的製造

在 2-溴-9, 10-二氫-3-硫雜苯並[f]萹-4-酮(7.00g)的 DMF(50mL)溶液中, 加三乙胺(34mL)、丙烯酸乙酯(27.5mL)、乙酸鈹(0.4g)、P(o-Tol)₃(1.5g), 在氫氣環境、80°C 下混合一夜。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液, 以乙酸乙酯抽出後, 將有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥。將在減壓下餾去溶媒而得的殘渣, 以矽膠管柱層析法(三氯甲烷-甲醇=9:1)精製, 得到標題化合物的非晶質固體 6.39g(85%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 3.10-3.19(m, 4H), 4.19(q, J=7.1 Hz, 2H), 6.55(d, J=16 Hz, 1H), 7.40-7.44(m, 2H), 7.55-7.59(m, 2H), 7.80-7.82(m, 1H), 8.59(s, 1H)。

實施例 2

鹽酸(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙烯酸乙酯[化合物 1]的製造

在冰冷下的溴化二甲基胺基丙基三苯基磷氫溴酸鹽(dimethylaminopropyltriphenylphosphonium bromide hydrobromide)(23.5g)的 THF(100mL)溶液中，加 1.6mol/L 正丁基鋰-己烷溶液(42mL)，在室溫下混合 1 小時。在該溶液中添加實施例 1 所得的化合物(6.11g)的 THF(100mL)溶液，再混合一夜。在減壓下餾去溶媒，殘渣加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。殘渣以矽膠管柱層析法(三氯甲烷-甲醇=9:1)精製，所得精製物溶解於二氧雜環己烷(20mL)中，加 4mol/L 氯化氫-二氧雜環己烷溶液(1.1mL)而在室溫下混合 1 小時。在減壓下餾去溶媒，將析出的結晶過濾乾燥而得標題化合物的 E-體、Z-體混合物 0.51g(6%)。

實施例 3

(E, Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸三級丁酯的製造

在氫氣環境下，在冰冷下的六甲基二矽氮烷(3.53g)中滴入 1.6mol/L 正丁基鋰-己烷溶液(14mL)。在該溶液中滴入乙酸三級丁酯(1.2mL)而混合 30 分鐘。加 Pd(dba)₂(0.30g)、氯化 N, N'-(2, 6-二異丙基苯基)二氫嘧啶鎊(0.22g)、(E, Z)-[3-(6-溴-10H-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-4-亞基)丙基]二甲基胺(2.01g)，將混合物升溫到室溫，混合一夜。在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以乙

酸乙酯抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下餾去溶媒，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=19:1)精製，得到標題化合物的油狀的 E 體、Z 體混合物 0.80g(36%)。

MS (EI): m/z 400 [$M^+ + 1$]。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35-1.42(m, 9H), 2.07-2.66(m, 10H), 3.51-3.55(m, 2H), 5.05-5.12(m, 2H), 5.84-6.06(m, 1H), 6.77-7.53(m, 5H)。

實施例 4

(E, Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸的製造

在實施例 3 所得的化合物(1.53g)中緩緩加三氟乙酸(2.0mL)，在室溫下混合 2 小時。在減壓下餾去三氟乙酸，在殘渣中加 5%碳酸鉀水溶液後，以稀鹽酸調 pH 為 7，以三氯甲烷抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾去溶媒而得標題化合物的油狀的 E 體、Z 體混合物 1.20g(91%)。

實施例 5

(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 19]及(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 20]的製造

將在實施例 4 所得的化合物(1.20g)溶解於 0.2%甲酸水溶液/甲醇混液 30mL 中，將以 0.45 μm 的過濾膜過濾的試樣溶液以液體層析法(沖洗液: 0.2%甲酸水溶液/甲醇混

液(3:2))分離精製。流速為 6.5mL/分，測定波長為 254nm。化合物 19 在 20 分至 24 分間，化合物 20 在 15 分至 18 分間流出。分取的個別流出液的溶媒在減壓下餾去，將析出的白色結晶過濾乾燥，分別得到化合物 19 及化合物 20，各 0.53g(44%)及 0.28g(23%)。

實施例 6

(4-環丙基-4-羥基-4,10-二氫-9-雜氧-3-硫雜苯並[f]萹-6-基)乙酸甲酯的製造

在加熱下對金屬鎂(2.5g)滴下溴化環丙烷(8.3mL)的無水 THF(50mL)溶液。滴完後，加無水 THF(20mL)，再加熱回流 2 小時後放冷，將該溶液滴入於在冰浴冷卻下的(4-側氧基-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基)乙酸甲酯(10.0g)的無水 THF(mL)溶液中。混合 30 分鐘後，在反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下餾去溶媒，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=5:1)精製，得到標題化合物的油狀物 9.0g(79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.16-0.18(m, 1H), 0.29-0.31(m, 1H), 0.44-0.47(m, 1H), 0.60-0.62(m, 1H), 1.74-1.78(m, 1H), 3.60-3.65(m, 5H), 4.78(d, $J=15.4$ Hz, 1H), 5.36(d, $J=15.4$ Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 6.72-6.73(m, 1H), 7.07-7.51(m, 4H)

實施例 7

(E,Z)-[4-(3-溴化亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯

並[f]萹-6-基]乙酸甲酯的製造

在實施例 6 所得的化合物(9.0g)的二氯甲烷(100mL)溶液中，在室溫下滴入溴化三甲基矽烷(3.6mL)的二氯甲烷(20mL)溶液，進行溴化反應。混合 1 小時後，加飽和碳酸氫鈉水溶液，分離有機層。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下餾去溶媒，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=9:1)精製，得到標題化合物的油狀的 E 體、Z 體的混合物 9.3g(87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.76-3.10(m, 2H), 3.60-3.79(m, 7H), 5.06-5.14(m, 2H), 5.83-6.06(m, 1H), 6.79-7.56(m, 5H)

實施例 8

(E, Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸甲酯的製造

在實施例 7 所得的化合物(1.00g)的 THF(20mL)溶液中，加吡咯烷(0.4mL)、碳酸鉀(0.7g)、碘化鉀(0.9g)，加熱回流一夜。放冷後，加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下餾去溶媒，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=5:1)精製，得到標題化合物的油狀的 E 體、Z 體的混合物 0.50g(51%)。

MS (EI): m/z 383 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.63-1.67(m, 4H), 2.35-2.58(m, 8H), 3.60-3.69(m, 5H), 5.05-5.12(m, 2H), 5.80-6.09(m, 1H), 6.78-7.53(m, 5H)

實施例 9

(E, Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸的製造

在實施例 8 所得的化合物(2.80g)的乙醇(30mL)溶液中添加 1mol/L 氫氧化鈉(22mL)在室溫下混合 2 小時。餾去溶媒後，殘渣中加水，將該水溶液以稀鹽酸調至 pH7，以三氯甲烷抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下餾去溶媒，所得油狀物由二乙醚固化而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物的結晶 2.21g(82%)。

實施例 10

(E)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 26]及(Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 27]的製造

使用在實施例 9 所得的 E-體、Z-體的混合物(1.99g)，依實施例 5 同樣的操作而分離精製，分別得化合物 26 及化合物 27 的白色結晶各 1.09g(55%)及 0.31g(16%)。

實施例 11

鹽酸(E, Z)-[3-(6-溴-10H-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-4-亞基)-丙基]二甲基胺[化合物 2]的製造

使用 6-溴-10H-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-4-酮(5.10g)，由依實施例 6、7 之順序進行同樣操作而得的化合物，與 50%二甲基胺水溶液，依實施例 8 同樣的操作而得[3-(6-溴-10H-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-4-亞基)-丙基]二甲基胺的 E-體、Z-體混合物的油狀物 3.62g(58%)。將該

異構物混合物(1.0g)溶解於 1,4-二氧雜環己烷(10mL)，在室溫下混合 1 小時。減壓下餾去溶媒，將析出的結晶過濾乾燥而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物的鹽酸鹽 0.85g (77%)。

實施例 12

(E, Z)-[6-氟基-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸]的製造

在化合物 2(11.6g)的 DMF(150mL)溶液中加氰酸鋅(2.27g)、Pd₂(dba)₃(1.14g)、DPPF(3.47g)，在氫氣環境下，120°C 下混合一夜。放冷後，加水於反應混合物，過濾不溶物，以乙酸乙酯抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。在減壓下餾去溶媒，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=9:1)精製，得到標題化合物的油狀的 E 體、Z 體的混合物 1.70g(17%)。

MS (EI): m/z 311 [M⁺+1]。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.09-2.13(m, 6H), 2.31-2.58(m, 4H), 5.16-5.23(m, 2H), 6.13-6.16(m, 1H), 6.81-7.96(m, 5H)

實施例 13

(E, Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6 羧酸[化合物 4]的製造

在實施例 12 所得化合物(1.70g)的乙醇(25mL)溶液中，加 1mol/L 氫氧化鈉(27mL)，加熱回流 6 小時。之後依實施例 9 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 1.26g(70%)。

實施例 14

鹽酸(E, Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6 羧酸乙酯[化合物 3]的製造

將化合物 4(0.50g)的乙醇(50mL)溶液以冰浴冷卻後，加亞硫醯氯(1.1mL)，在 80°C 下混合一夜。將反應混合物放冷後，減壓餾去溶媒，殘渣溶解於乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下餾去溶媒，殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=9:1)精製，得到游離的標題化合物的油狀的 E 體、Z 體的混合物。之後依實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 0.37g (64%)。

實施例 15

鹽酸(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸[化合物 5]的製造

使用由 2-溴-9, 10-二氫-3-硫雜苯並[f]萹-4-酮依實施例 11 同樣的操作所得之(E, Z)-[3-(2-溴-9, 10-二氫-3-硫雜苯並[f]萹-2-基)丙基]二甲基胺(2.00g)，依實施例 3 同樣的操作而得[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸的 E 體、Z 體混合物的油狀物 0.30g(20%)。之後依實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的白色結晶 0.15g(45%)。

實施例 16

鹽酸(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙烯酸乙酯[化合物 6]的製造

由 2-溴-9,10-二氫-1-硫雜苯並[f]萹-4-酮依實施例 11 同樣的操作所得的游離(E,Z)-[3-(2-溴-9,10-二氫-1-硫雜苯並[f]萹-4-亞基)丙基]二甲基胺(2.82g)的 DMF (60mL)溶液，在氫氣環境下，加丙烯酸乙酯(8.5mL)、三乙基胺(11mL)、乙酸鈮(0.14g)、Pd(o-Tol)₃(0.47g)，在 80 °C 下混合一夜。放冷後，反應混合物中加水，以乙酸乙酯抽出。將有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾去溶媒，殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=9:1)精製，得到游離的標題化合物的油狀的 E 體、Z 體的混合物 2.29g(77%)。使用該異構物混合物(0.76g)，依實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物 0.57g(68%)。

實施例 17

(E,Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙烯酸[化合物 7]的製造

使用實施例 16 所得的游離的化合物(1.53g)，依實施例 9 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 0.94g(66%)。

實施例 18

(E,Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-羧酸[化合物 8]的製造

由 2-溴-9,10-二氫-3-硫雜苯並[f]萹-4-酮依實施例 11 同樣的操作所得之(E,Z)-[3-(2-溴-9,10-二氫-3-硫雜苯並[f]萹-4-亞基)丙基]二甲基胺(6.33g)，依實施例 12、

13 的順序進行同樣操作，而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 2.12g(37%)。

實施例 19

鹽酸(E, Z)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-羧酸-(2-羥乙基)醯胺[化合物 9]的製造

將由 2-溴-9, 10-二氫-1-硫雜苯並[f]萹-4-酮依實施例 18 同樣的操作所得之 E-體、Z 體混合物(E, Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]羧酸(0.70g)、N-羥基琥珀醯亞胺(0.25g)及鹽酸 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(0.41g)的二氯甲烷(20mL)溶液在室溫下混合一夜。將反應混合物以飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，減壓下餾去溶媒。將殘渣溶解於二氯甲烷(20mL)，加 2-羥基乙基胺(0.13mL)，在室溫下混合一夜。將反應混合物以飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨，減壓下餾去溶媒。所得殘渣以矽膠管柱層析法(三氯甲烷-甲醇=19:1)精製，得到游離的標題化合物的油狀的 E 體、Z 體的混合物 0.50g(56%)。之後，依實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 0.29g(34%)。

實施例 20

鹽酸(E, Z)-2-溴-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 9-二氫-1-硫雜苯並[f]萹-10-酮[化合物 10]的製造

使用 2-溴-10-甲氧基-1-硫雜苯並[f]萹-4-酮

(2.04g)，依實施例 11 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 1.31g(50%)。

實施例 21

(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基]丙稀酸[化合物 11]的製造

使用實施例 2 所得的化合物 1(0.99g)，依實施例 9 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 0.60g(71%)。

實施例 22

(E)-4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-羧酸-(2-羥基乙基)醯胺[化合物 12]的製造

使用實施例 18 所得的化合物 8(0.50g)，依實施例 19 同樣的操作而得標題化合物的白色結晶 0.14g(25%)。

實施例 23

鹽酸(E)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙烯酸乙酯[化合物 13]的製造

使用實施例 11 所得的化合物 2(3.05g)，依實施例 16 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 3.03g(86%)。

實施例 24

(E, Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙烯酸[化合物 14]的製造

使用化合物 13(1.92g)，依實施例 9 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 1.25g(77%)。

實施例 25

(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]羧酸[化合物 15]及(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]羧酸[化合物 16]的製造

將由 2-溴-9,10-二氫-1-硫雜苯並[f]萹-4-酮依實施例 11、12、13 的順序同樣的操作，而得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.20g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 15 及化合物 16 的個別白色結晶 0.53g(44%) 及 0.28g(23%)。

實施例 26

鹽酸(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸[化合物 17]及鹽酸(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸[化合物 18]的製造

使用(E,Z)-[3-(2-溴-9,10-二氫-1-硫雜苯並[f]萹-4-亞基)丙基]二甲基胺(6.0g)，依實施例 3、4 的順序同樣的操作，而得游離的標題化合物的 E 體、Z 體的油狀物，將其由二乙醚固化。所得的 E 體、Z 體混合物，由乙酸乙酯-乙醇混液再結晶，獲得(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]乙酸 1.02g (18%)。又，將由再結晶後的濾液在減壓下餾去溶媒所得之殘渣，依實施例 5 同樣的操作而分離精製，得(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-

基]乙酸的油狀物 0.25g(4%)。使用該經精製的各化合物，依實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作，獲得化合物 17 及化合物 18 的個別白色結晶，0.80g(73%)及 0.21g(75%)。

實施例 27

鹽酸(E, Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]-2-甲基丙酸乙酯[化合物 21]的製造

在氫氣環境下，將二環己胺(1.45g)冰冷之，滴入 1.6mol/L 正丁基鋰-己烷溶液(5.0mL)。在該溶液中滴入異丁酸乙酯(0.9mL)，混合 30 分鐘。加 Pd(dba)₂(0.26g)、10%P(t-Bu)₃-己烷溶液(1.0mL)、(E, Z)-[3-(6-溴-10H-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-4-亞基)丙基]二甲基胺(1.60g)，將混合物升溫至室溫，混合一夜。加飽和氯化銨水溶液於反應混合物，以乙酸乙酯抽出。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓下餾去溶媒，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯=19:1)精製。之後依實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 1.24g(65%)。

實施例 28

(E, Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]-2-甲基丙酸[化合物 22]的製造

使用化合物 21(0.98g)，依實施例 9 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 0.32g(39%)。

實施例 29

(E, Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]-2-甲基丙酸[化合物 23]的製造

使用由(E, Z)-[3-(2-溴-9, 10-二氫-1-硫雜苯並[f]萹-4-亞基)丙基]二甲基胺，依實施例 27 同樣使用鈹觸媒的反應所得之(E, Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]-2-甲基丙酸乙酯(1.03g)，依實施例 9 同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 0.32g(33%)。

實施例 30

鹽酸(E, Z)-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-10-側氧基-9, 10-二氫-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基]-2-甲基丙酸乙酯[化合物 24]的製造

使用由 2-溴-10-甲氧基-1-硫雜苯並[f]萹-4-酮依實施例 6 同樣的操作所得的 2-溴-4-環丙基-10-甲氧基-4H-1-硫雜苯並[f]萹-4-醇(3.20g)，依實施例 27 同樣的操作而得(2-環丙基-4-羥基-10-甲氧基-4H-1-硫雜苯並[f]萹-2-基)-2-甲基丙酸乙酯的 E 體、Z 體的油狀混合物 1.78g(50%)。之後，依實施例 11 之鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物的非晶質固體 0.67g(33%)。

實施例 31

(E)-{2-甲基-2-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸[化合物 25]的製造

由(E, Z)-[3-(6-溴-10H-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-4-亞基)丙基]甲基胺，依實施例 27 同樣的操作而得的化合物(2.74g)，依實施例 9 同樣的操作，獲得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物 1.68g(66%)。使用該異構物的混合物，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得標題化合物 0.60g(34%)。

實施例 32

(Z)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 28]及(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 29]的製造

由(4-側氧基-4,10-二氫-9,1-硫雜苯並[f]萸-6-基)乙酸甲酯依實施例 11、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.68g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 28 及化合物 29 的個別白色結晶 0.39g(23%)及 0.58g(36%)。

實施例 33

(E)-[4-(3-乙基甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 30]及(Z)-[4-(3-乙基甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基]乙酸[化合物 31]的製造

由實施例 7 所的化合物與 N-乙基甲基胺，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.00g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 30 及化合物 31 的個別白色結晶 0.21g(21%)及 0.09g(9%)。

實施例 34

(E)-{4-[3-(嗎啉-4-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 32]及(Z)-{4-[3-(嗎啉-4-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 33]的製造

由實施例 7 所得的化合物與嗎啉，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物 (1.52g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 32 及化合物 33 的個別白色結晶 0.42g(28%)及 0.15g(10%)。

實施例 35

(E)-{4-[3-(哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 34]及(Z)-{4-[3-(哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 35]的製造

由實施例 7 所得的化合物與哌啶依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物 (1.25g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 34 及化合物 35 的個別白色結晶 0.70g(56%)及 0.08g(6%)。

實施例 36

(E)-4-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}丁酸[化合物 36]及(Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}丁酸[化合物 37]的製造

由 4-(4-側氧基-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹

-6-基)丁酸甲酯以實施例 6、7、8、9 的順序進行同樣操作所得之標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.31g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 36 及化合物 37 的個別白色結晶 0.60g(46%)及 0.16g(12%)。

實施例 37

(E)-[4-(3-乙基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 38]及(Z)-[4-(3-乙基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 39]的製造

由實施例 7 所得之化合物及乙基胺鹽酸鹽依以實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得之標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(0.66g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 38 及化合物 39 的個別白色結晶 0.46g(70%)及 0.08g(12%)。

實施例 38

(E)-[4-(3-苄基甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 40]及(Z)-[4-(3-苄基甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 41]的製造

由實施例 7 所得之化合物及 N-苄基甲基胺，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.54g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 40 及化合物 41 的個別白色結晶 0.65g(42%)及 0.10g(6%)。

實施例 39

(E)-[4-(3-苄基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 42]及(Z)-[4-(3-苄基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 43]的製造

由實施例 7 所得之化合物及苄基胺以實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.51g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 42 的非晶質固體 0.62g(41%)及化合物 43 的白色結晶 0.23g(15%)。

實施例 40

(E)-[4-(3-環戊基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 44]及(Z)-[4-(3-環戊基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 45]的製造

由實施例 7 所得之化合物及環戊基胺，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.00g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 44 及化合物 45 的個別白色結晶 0.54g(54%)及 0.10g(10%)。

實施例 41

(E)-[4-(3-異丙基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 46]及(Z)-[4-(3-異丙基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸[化合物 47]的製造

由實施例 7 所得之化合物及異丙基胺，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物 (2.02g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 46 及化合物 47 的個別白色結晶 0.38g (19%) 及 0.05g (2%)。

實施例 42

(E)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸 [化合物 48] 及 (Z)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸 [化合物 49] 的製造

由 3-(4-側氧基-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基)丙酸甲酯，依實施例 6、7 的順序進行同樣操作而得 (E,Z)-3-[4-(3-溴化亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸甲酯。將使用該 E 體、Z 體的混合物及二甲基胺鹽酸鹽，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物 (1.32g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 48 的非晶質固體 0.33g (25%) 及化合物 49 的白色結晶 0.06g (5%)。

實施例 43

(E)-{4-[3-(4-甲基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸 [化合物 50] 及 (Z)-{4-[3-(4-甲基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸 [化合物 51] 的製造

由實施例 7 所得之化合物及 1-甲基哌啶以實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混

合物(0.61g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 50 及化合物 51 的個別白色結晶 0.25g(41%)及 0.03g(5%)。

實施例 44

(E)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}丙酸[化合物 52]及(Z)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}丙酸[化合物 53]的製造

由 3-(4-側氧基-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基)丙酸甲酯依實施例 6、7、8、9 的順序進行同樣操作而得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.21g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 52 的白色結晶 0.33g(27%)及化合物 53 的非晶質固體及 0.06g(5%)。

實施例 45

(E)-4-{3-[4-(苯基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 54]及(Z)-4-{3-[4-(苯基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 55]的製造

由實施例 7 所得之化合物及 1-苯基哌啶依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.08g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 54 及化合物 55 的個別白色結晶 0.11g(10%)及 0.05g(5%)。

實施例 46

鹽酸(E)-3-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸[化合物 56]及鹽酸(Z)-3-

[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸[化合物 57]的製造

由 3-(4-側氧基-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基)丙酸甲酯依實施例 6、7 的順序進行同樣操作而得 (E,Z)-3-[4-(3-溴化亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基]丙酸甲酯。使用該 E 體、Z 體的混合物及二甲基胺鹽酸鹽，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(0.89g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製，而得非晶質固體的游離的化合物 56 及化合物 57。繼而依實施例 11 的鹽酸鹽調製法同樣的操作而得化合物 56 及化合物 57 的個別白色結晶 0.10g(11%) 及 0.08g(9%)。

實施例 47

(E)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基}丙酸[化合物 58]及 (Z)-3-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基}丙酸[化合物 59]的製造

由 3-(4-側氧基-4,10-二氫-9-氧雜-1-硫雜苯並[f]萹-6-基)丙酸甲酯依實施例 6、7、8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.20g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製，而得化合物 58 及化合物 59 的個別非晶質固體 0.37g(31%)及 0.22g(18%)。

實施例 48

(E)-4-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-

硫雜苯並[f]萸-6-基}丁酸[化合物 60]及(Z)-4-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}丁酸[化合物 61]的製造

由 4-(4-側氧基-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基)丁酸甲酯依實施例 6、7 的順序進行同樣操作而得(E,Z)-4-[4-(3-溴化亞丙基)]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}丁酸甲酯。使用該 E 體、Z 體的混合物及二甲基胺鹽酸鹽，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(1.52g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製，而得化合物 60 的白色結晶 0.33g(22%)及化合物 61 的非晶質固體 0.09g(6%)。

實施例 49

(E)-{4-[3-(4-側氧基哌啶-1-基)亞丙基]}-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 62]及(Z)-{4-[3-(4-側氧基哌啶-1-基)亞丙基]}-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 63]的製造

使用實施例 7 所得的化合物及 4-哌啶酮(piperidone)依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(0.60g)，依實施例 5 同樣的操作分離精製而得化合物 62 及化合物 63 的個別白色結晶 0.28g(47%)及 0.10g(17%)。

實施例 50

(E)-[4-(3-二甲基胺基亞丙基)]-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萸-6-基}乙酸[化合物 64]及鹽酸(Z)-[4-(3-二甲基

胺基亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸
[化合物 65]的製造

由(4-側氧基-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-6-基)
乙酸乙酯以實施例 6、7 的順序進行同樣操作而得(E,Z)-4-
[4-(3-溴化亞丙基)-9,10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-6-
基]乙酸乙酯。使用該 E 體、Z 體的混合物及 50%二甲基胺
水溶液，依實施例 8、9 的順序進行同樣操作所得的標題化
合物的 E 體、Z 體的混合物(0.91g)，依實施例 5 同樣的操
作分離精製，而得化合物 64 的白色結晶 0.35g(38%)及游
離的化合物 65 的非晶質固體 0.20g(22%)。由游離的化
合物 65 依實施例 11 的鹽酸鹽調製法同樣的操作，得標題化
合物 65 的白色結晶 0.15g(68%)。

實施例 51

二甲酸(E)-{4-[3-([1,4']二哌啶-1'-基)亞丙基]-4,10-
二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 66]及
二甲酸(Z)-{4-[3-([1,4']二哌啶-1'-基)亞丙基]-4,10-
二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 67]的
製造

使用實施例 7 所得的化合物及 4-哌啶基哌啶
(4-piperidinopiperidine)依實施例 8、9 的順序進行同樣
操作所得的標題化合物的 E 體、Z 體的混合物(0.83g)，依
實施例 5 同樣的操作分離精製，而得化合物 66 及化合物
67 的個別非晶質固體 0.44g(53%)及 0.14g(16%)。

實施例 52

(E, Z)-{4-[3-(硫代嗎啉-4-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 68]的製造

由實施例 7 所得的化合物(2.00g)及硫代嗎啉依實施例 8、9 的順序進行同樣操作，而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 0.83g(37%)。

實施例 53

(E, Z)-2-甲基-2-{4-[3-(吡啶烷-1-基)亞丙基]-9, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基}丙酸[化合物 69]的製造

由 6-溴-9, 10-二氫-3-硫雜苯並[f]萹-4-酮依實施例 6、7 的順序進行同樣操作而得的(E, Z)-1-[3-(6-溴-9, 10-二氫-3-硫雜苯並[f]萹-4-亞基)丙基]吡咯烷(3.01g)，依實施例 27、9 的順序進行同樣操作，而得標題化合物的 E 體、Z 體的混合物結晶 1.53g(51%)。

實施例 54

鹽酸(E)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4, 10-二氫-4H-3-硫雜苯並[f]萹-2-基}乙酸[化合物 70]的製造

使用實施例 10 所得的化合物 26(1.09g)依實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的白色結晶 1.10g(92%)。

實施例 55

鹽酸(Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4, 10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸[化合物 71]的製造

使用實施例 10 所得的化合物 27(0.31g)，以實施例 11 的鹽酸鹽的調製法同樣的操作而得標題化合物的白色結晶

0.31g(90%)。

在上述實施例製造而得的本發明化合物的物性數據示於表 1 至表 8。

[表 1]

化合物號碼	物 性
化合物 1	Mp. 108°C (dec.). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.16-1.25 (m, 3H), 1.99-2.66 (m, 10H), 2.94-3.02 (m, 4H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.73-6.12 (m, 1H), 6.38-6.45 (m, 1H), 7.12-7.48 (m, 6H).
化合物 2	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.63-2.95 (m, 8H), 3.20-3.27 (m, 2H), 5.10-5.17 (m, 2H), 5.92-6.05 (m, 1H), 6.81-7.61 (m, 5H), 10.18-10.49 (m, 1H).
化合物 3	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.30-1.34 (m, 3H), 2.64-2.91 (m, 8H), 3.20-3.28 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 5.17-5.24 (m, 2H), 6.03-6.08 (m, 1H), 6.83-7.99 (m, 5H), 10.16-10.35 (m, 1H).
化合物 4	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.13-2.19 (m, 6H), 2.35-2.63 (m, 4H), 5.13-5.21 (m, 2H), 6.04-6.12 (m, 1H), 6.80-7.91 (m, 5H).
化合物 5	Mp 220°C (dec). MS (EI) : m/z 342 [M ⁺ +1], ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.50-3.45 (m, 14H), 5.50-5.92 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 4H), 10.17 (br, 1H), 12.53 (brs, 1H).
化合物 6	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.22-1.25 (m, 3H), 2.50-3.25 (m, 14H), 4.14-4.18 (m, 2H), 5.59-6.14 (m, 2H), 7.18-7.51 (m, 5H), 7.68-7.79 (m, 1H), 10.10 (brs, 1H).
化合物 7	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.02-3.22 (m, 14H), 5.65-6.04 (m, 2H), 7.14-7.68 (m, 6H).
化合物 8	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.09-2.20 (m, 6H), 2.30-3.12 (m, 8H), 5.72-6.06 (m, 1H), 7.12-7.33 (m, 4H), 7.98-8.14 (m, 1H).
化合物 9	MS (EI) : m/z 371 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.30-3.51 (m, 18H), 4.69-4.83 (br, 1H), 5.57-6.00 (m, 1H), 7.14-7.34 (m, 4H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.39-8.72 (m, 1H), 9.99-10.05 (m, 1H).
化合物 10	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.52-3.25 (m, 10H), 3.69-4.28 (m, 2H), 5.97-6.44 (m, 1H), 7.29-7.44 (m, 4H), 7.57-7.59 (m, 1H), 10.34 (brs, 1H).
化合物 11	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.08-2.19 (m, 6H), 2.22-3.40 (m, 8H), 6.02-6.35 (m, 2H), 7.14-7.42 (m, 5H), 7.85-8.05 (m, 1H).
化合物 12	MS (EI) : m/z 371 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.03 (m, 6H), 2.13-2.35 (m, 4H), 2.50-3.22 (m, 6H), 3.42-3.46 (m, 2H), 4.65 (t, J=5.6 Hz, 1H), 6.01-6.04 (m, 1H), 7.15-7.32 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H).

[表 2]

化合物號碼	物 性
化合物 13	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.24-1.27 (m, 3H), 2.66-3.39 (m, 10H), 4.16-4.21 (m, 2H), 5.13-5/20 (m, 2H), 6.02-6.05(m, 1H), 6.60-7.81 (m, 7H), 10.12-10.53 (m, 1H).
化合物 14	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.20-2.25 (m, 6H), 2.41-2.68 (m, 4H), 5.11-5.17 (m, 2H), 6.01-6.09 (m, 1H), 6.46-6.53 (m, 1H), 6.80-7.72 (m, 6H).
化合物 15	Mp. 154-156°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.32-2.35 (m, 8H), 2.83-3.20 (m, 6H), 6.05 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.15-7.36 (m, 5H).
化合物 16	Mp. 160-163°C. MS (EI) : m/z 328 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.46-3.09 (m, 14H), 5.52-5.55 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 5H).
化合物 17	Mp. 218°C (dec.). MS (EI) : m/z 342 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.36-3.70 (m, 16H), 5.88-5.92 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.15-7.34 (m, 4H), 10.18 (br, 1H), 12.55 (brs, 1H).
化合物 18	Mp. 242°C (dec.). MS (EI) : m/z 342 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.71-2.74 (m, 8H), 3.00-3.22 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 5.53 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.14-7.29 (m, 4H), 10.31 (brs, 1H), 12.56 (brs, 1H).
化合物 19	Mp. 182-184°C. MS(EI) : m/z 344 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.12 (s, 6H), 2.35-2.39 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.03-6.06 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H).
化合物 20	Mp. 188-190°C. MS(EI) : m/z 344 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.19 (s, 6H), 2.46-2.68 (m, 4H), 3.53(s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.85 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.52-7.53 (m, 1H).
化合物 21	MS (EI) : m/z 400 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11-1.15 (m, 3H), 1.49-1.52 (m, 6H), 2.63-3.27 (m, 10H), 4.05-4.10 (m, 2H), 5.08-5.15 (m, 2H). 5.80-6.03 (m, 1H), 6.80-7.61 (m, 5H), 10.33-10.52 (m, 1H).
化合物 22	MS (EI) : m/z 372 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.44-1.46 (m, 6H), 2.22-2.67 (m, 10H). 5.06-5.12 (m, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 6.78-7.53 (m, 5H).
化合物 23	MS (EI) : m/z 370 [M^+]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.48-1.52 (m, 6H), 2.05-3.08 (m, 14H), 5.56-5.96 (m, 1H), 6.98-6.77 (m, 1H), 7.11-7.29 (m, 4H).

[表 3]

化合物號碼	物 性
化合物 24	MS (EI): m/z 412 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.14-1.19 (m, 3H), 1.59-1.62 (m, 6H), 2.50-3.39 (m, 10H), 3.66-3.72 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 1H), 5.93-6.34 (m, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 9.87-9.93 (m, 1H).
化合物 25	Mp. 218°C (dec.). MS (EI): m/z 357 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.38 (s, 6H), 2.36-2.42 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.01 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 7.06-7.37 (m, 4H).
化合物 26	Mp. 225-227°C. MS (EI): m/z 370 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.15-1.19 (m, 4H), 2.39-2.59 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.03-6.07 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 7.09-7.32 (m, 4H).
化合物 27	Mp. 203-205°C. MS (EI): m/z 370 [M ⁺ +1]. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.6-1.69 (m, 4H), 2.49-2.71 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.84-5.88 (m, 1H), 6.89-7.16 (m, 4H), 7.52-7.54 (m, 1H).
化合物 28	Mp. 168-170°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.12 (s, 6H), 2.34-2.39 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.07 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.07-7.19 (m, 4H), 7.39-7.41 (m, 1H).
化合物 29	Mp. 176-179°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.17 (s, 6H), 2.40-2.46 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.88-5.91 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 3H), 7.49-7.50 (m, 1H).
化合物 30	Mp. 179-180°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.35-2.39 (m, 4H), 2.45-2.50 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.04-6.07 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.09-7.32 (m, 4H).
化合物 31	Mp. 181-182°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.98 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.39 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.50-2.67 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.85 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.89-7.15 (m, 4H), 7.52-7.53 (m, 1H).
化合物 32	Mp. 172-174°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.30-2.40 (m, 8H), 3.52-3.58 (m, 6H), 5.05 (s, 2H), 6.05-6.07 (m, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.10-7.32 (m, 4H).
化合物 33	Mp. 193-194°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.37-2.70 (m, 8H), 3.53-3.57 (m, 6H), 5.12 (s, 2H), 5.86 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.89-7.16 (m, 4H), 7.52-7.53 (m, 1H).

[表 4]

化合物號碼	物 性
化合物 34	Mp. 138-140°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.35-1.50 (m, 6H), 2.38-2.50 (m, 8H), 3.55 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.01-6.05 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 7.09-7.32 (m, 4H).
化合物 35	Mp. 180-181°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.36-1.49 (m, 6H), 2.37-2.69 (m, 8H), 3.52 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.84 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.89-7.15 (m, 4H), 7.52-7.53 (m, 1H).
化合物 36	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.70-1.80 (m, 6H), 2.13-2.16 (m, 2H), 2.41-2.71 (m, 10H), 5.04 (s, 2H), 6.03 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 7.08-7.32 (m, 4H)
化合物 37	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.65-1.78 (m, 6H), 2.20-2.22 (m, 2H), 2.49-2.71 (m, 10H), 5.11 (s, 2H), 5.85-5.88 (m, 1H), 6.88-7.09 (m, 4H), 7.52-7.53 (m, 1H).
化合物 38	Mp. 200-202°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.12 (t, J=7.2 Hz 3H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.80 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.03 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 7.04-7.35 (m, 4H).
化合物 39	Mp. 256-258°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.50-2.79 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.85-5.88 (m, 1H), 6.88-7.18 (m, 4H), 7.52-7.54 (m, 1H).
化合物 40	Mp. 92-94°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.10 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.07 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 7.10-7.33 (m, 9H).
化合物 41	Mp. 98-99°C. ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.19 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 4H), 3.52-3.54 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 5.86 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.88-6.99 (m, 2H), 7.14-7.31 (m, 7H), 7.51-7.52 (m, 1H).

[表 5]

化合物號碼	物 性
化合物 42	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.38-2.45 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.08 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 5H).
化合物 43	Mp. 221°C. (dec.) $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.62-2.76 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.88 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 7.51 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 44	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.48-1.53 (m, 4H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 1H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.04 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.34 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).
化合物 45	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.31-1.33 (m, 2H), 1.44-1.45 (m, 2H), 1.58-1.60 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.64-2.73 (m, 4H), 3.04-3.07 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 5.12 (m, 2H), 5.86 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.52 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).
化合物 46	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.89 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.35 (d, $J=5.1$ Hz, 1H).
化合物 47	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.05 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 2.63-2.98 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.85 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.55 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 48	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35-2.44 (m, 10H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.80-2.81 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.96 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H).
化合物 49	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.20 (s, 6H), 2.47-2.52 (m, 4H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.76-2.79 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.84 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H).

[表 6]

化合物號碼	物 性
化合物 50	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.99 (s, 3H), 2.17-4.41 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.04 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.31-7.32 (m, 1H).
化合物 51	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.15 (s, 3H), 2.30-2.49 (m, 10H), 2.65-2.66 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.82-5.85 (m, 1H), 6.89(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.52 (d, $J=4.6$ Hz, 1H).
化合物 52	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.70-1.83 (m, 4H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 6H), 5.02(s, 2H), 5.94 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 53	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.62-1.75 (m, 4H), 2.50-2.80 (m, 12H), 5.10 (s, 2H), 5.86 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 54	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.39-2.55 (m, 8H), 3.06-3.12 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.08 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.32 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).
化合物 55	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50-2.76 (m, 8H), 3.08-3.14 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.88 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 3H), 6.97(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.25 (m, 4H), 7.54 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 56	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50-2.91 (m, 12H), 3.16-3.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.02-6.08 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 1H), 10.02 (brs, 1H), 12.13(s, 1H).
化合物 57	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50-2.54 (m, 2H), 2.62-2.77 (m, 10H), 3.18-3.26 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.86 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.53 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 10.25 (brs, 1H), 12.12(s, 1H).
化合物 58	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.75-1.86 (m, 4H), 2.20-2.315 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 6H), 5.14 (s, 2H), 5.98 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02-7.21 (m, 4H), 7.41 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).

[表 7]

化合物號碼	物 性
化合物 59	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.63-1.75 (m, 4H), 2.45-2.70 (m, 6H), 2.72-2.78 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.91 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 7.04-7.22 (m, 3H), 7.49 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 60	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.71-2.82 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 8H), 2.39 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.42-2.55 (m, 2H), 2.60 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 61	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.73-1.80 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 8H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.67 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.84 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H).
化合物 62	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.28-2.36 (m, 4H), 2.41-2.45 (m, 3H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.32 (d, $J=5.1$ Hz, 1H).
化合物 63	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.31-2.38 (m, 4H), 2.65-2.72 (m, 8H), 3.53 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.88-5.60 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.52-7.53 (m, 1H).
化合物 64	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.07 (s, 6H), 2.11-2.42 (m, 4H), 2.50-3.22 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 5.99 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.12 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H).
化合物 65	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.75 (s, 6H), 2.85-3.01 (m, 4H), 3.25-4.52 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 5.58-5.67 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.0-7.25 (m, 3H), 7.42-7.61 (m, 1H), 10.19 (brs, 1H), 12.31 (s, 1H).
化合物 66	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.41-1.55 (m, 8H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 4H), 2.88-2.90 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.03 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.30 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.23 (brs, 2H).
化合物 67	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.41-2.01 (m, 8H), 2.31-2.33 (m, 2H), 2.82-3.25 (m, 8H), 3.40-3.69 (m, 7H), 5.09 (s, 2H), 5.75-5.79 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 8.63 (brs, 2H).

[表 8]

化合物號碼	物 性
化合物 68	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.32-2.68 (m, 12H), 5.03-5.14 (m, 20), 5.78-6.03 (m, 1H), 6.76-7.82 (m, 5H).
化合物 69	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46 (s, 6H), 1.61-1.69 (m, 4H), 2.22-3.19 (m, 12H), 5.56-5.94 (m, 1H), 6.66-6.78 (m, 1H), 7.10-7.29 (m, 4H).
化合物 70	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.82-2.00 (m, 4H), 2.58-2.66 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 4H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.01 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.58 (m, 2H), 7.36 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).
化合物 71	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.82-2.02 (m, 4H), 2.93-3.04 (m, 4H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.52-3.55 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.82 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 10.56 (brs, 1H), 12.33 (s, 1H).

實施例 56

體外(in vitro)人組織胺 H1 受體結合實驗

重組人組織胺 H1 受體質體(recombinant histamine H1 receptor plasmid, 在 Invitrogen 公司製作)是使用 Lipofactamine2000(Invitrogen 公司), 對 HEK293A 細胞進行轉染(transfect)。人組織胺 H1 受體安定表現細胞(H1 receptor stable expression cell)是使用遺傳黴素(geneticin)(Invitrogen 公司)篩選。細胞是使用含有 10% 胎牛血清、0.1mmol/L MEM 非必需胺基酸溶液、2mmol/L L-麩醯胺酸及 0.7mg/mL 遺傳黴素的 Dulbecco's Modified Eagle Medium, 在 37°C 的 5% 二氧化碳培養箱內持續培養。人組織胺 H1 受體安定表現細胞是使用含有 0.1% 牛血清白蛋白的 50mmol/L Tris-HCl(pH 7.5)(以下簡稱為緩衝液)

調製成為 3×10^6 個細胞/mL，做為細胞標本。在 96 孔盤 (96 well plate) 的各孔添加 $50 \mu\text{L}$ 的緩衝液、 $50 \mu\text{L}$ 各種濃度的試驗物質溶液及 $50 \mu\text{L}$ 的 [^3H] 吡拉明 (pyrilamine) 溶液 (最後濃度 3nmol/L) 並攪拌後，加 $100 \mu\text{L}$ 的細胞標本 (3×10^5 個細胞/孔) 而開始反應。

在室溫下培養 60 分鐘後，在 0.5% 聚乙烯亞胺溶液浸過的 UniFilter GF/C 盤 (Packard 公司製) 上，使用細胞收穫器 (cell harvester, IH-110, 殷諾科技 (Innotech) 公司) 過濾而停止反應，以緩衝液洗淨。充分乾燥洗淨後的盤後，各孔加 $20 \mu\text{L}$ 的閃爍劑 (MaxiLight, Hidex 公司)，以多功能微定量盤式分析測讀儀 (multilabel microplate reader, Plate Chameleon II, Hidex 公司) 計測每分鐘計數值 (count per minute, cpm)。以加 $30 \mu\text{mol/L}$ 的吡拉明時的 cpm 做為非專一性結合。實驗以 $n=3$ 實施，至少重複 3 次。

將結果的一例示於表 9。本發明化合物在體外人組織胺 H1 受體結合實驗中，表現非常強大的活性。

[表 9]

化合物號碼	IC ₅₀ (nmol/L)
化合物 3	22.2
化合物 9	55.7
化合物 13	32.4
化合物 19	56.9
化合物 21	74.7
化合物 22	60.0
化合物 23	74.6
化合物 24	13.2
化合物 26	19.2
化合物 27	70.2
化合物 28	43.4
化合物 29	70.7
化合物 30	57.6
化合物 34	31.4
化合物 40	19.1
化合物 42	99.8
化合物 50	89.1
化合物 54	10.9
化合物 55	19.6
化合物 56	29.0
化合物 57	56.3
化合物 58	23.0
化合物 59	36.0
化合物 62	60.5
化合物 64	8.56
化合物 65	14.0
化合物 66	31.2
化合物 68	45.2
化合物 69	53.8
化合物 70	14.3
化合物 71	63.4

實施例 57

大鼠組織胺誘發血管透過性亢進反應(體外抗組織胺作用)

將 180g 的 SD 系雄性大鼠(SPF)，在溫度 22°C、濕度 55%及 1 日 12 小時(照明期間上午 8 時至下午 8 時)的人工照明設定環境下，使其自由攝取固形飼料及自來水而進行預備飼養 1 週以上，斷食一夜後供實驗。組織胺 2 鹽酸鹽(以下簡稱組織胺)及伊文思藍(Evans blue)是在使用時溶解於生理食鹽液而使用。供試物質是以注射用水溶解或懸浮於 0.5%羧基甲基纖維素鈉，對大鼠經口給藥(給藥容量為 5mL/kg 體重)。給藥 1 小時後，在乙醚麻醉下於以電剪髮器剪毛的大鼠背部，將生理食鹽液及組織胺溶液(20 μ g/0.05mL/部位)分別在兩處進行皮內注射。0.5%伊文思藍生理食鹽液(1mL/200g 體重)是在欲皮內注射組織胺之前注入尾靜脈內。

30 分鐘後，將動物斷頭放血致死，剝離皮膚，測定藍色染色部位的漏出色素量。漏出色素量的測定，是切取色素漏出部位的皮膚 2 處，在試管內加 1mL 的 2mol/L 的氫氧化鉀溶液，在 37°C 下放置一夜而溶解後，加 0.67mol/L 的磷酸及丙酮的 1:3 混液 6mL，強烈振動 10 分鐘。之後過濾，測定濾液在 620 nm 下的吸光度。以注射生理食鹽液的部位 2 處所得的吸光度作為空白值用於校正。色素漏出量是由在 620 nm 的伊文思藍的標準線算出。

結果的一例示於表 10。本發明化合物在大鼠組織胺誘發血管透過性亢進反應中，表現非常強的拮抗活性。

[表 10]

化合物號碼	ED ₅₀ (mg/kg)
化合物 16	0.299
化合物 18	0.063
化合物 19	0.24
化合物 20	0.45
化合物 22	Ca. 1
化合物 24	Ca. 1
化合物 25	5.70
化合物 26	0.156
化合物 27	0.226
化合物 28	< 0.1
化合物 29	< 0.1
化合物 30	Ca. 0.3
化合物 31	Ca. 1
化合物 33	Ca. 0.3
化合物 34	Ca. 0.3
化合物 35	Ca. 0.1
化合物 43	1.31
化合物 50	1.34
化合物 57	Ca. 0.1
化合物 58	Ca. 0.1
化合物 59	Ca. 0.3
化合物 70	0.42
化合物 71	0.83
酮替芬(ketotifen)	0.54

實施例 58

小鼠腦內 H1 受體佔有率(離體, ex vivo)

將 6 週齡的 ICR 系雄性小鼠, 在溫度 22°C、濕度 55% 及 1 日 12 小時的人工照明設定環境下, 使其自由攝取固形飼料及自來水而做預備飼養 1 週以上, 斷食一夜後供實驗。供試物質是以注射用水溶解或懸浮於 0.5% 羧基甲基纖維

維素溶液，對小鼠經口給藥(給藥容量為 0.1mL/10g 體重)。給藥 1 小時後斷頭，迅速摘出除去小腦及延髓的全腦。摘出的腦組織於冰冷的 50 mmol/L 磷酸緩衝生理食鹽液(pH7.4, 100mg/1.9mL)中以 Polytron(Kinematica 公司)均質化。

在反應用試管(TPX-管)中加入腦均質液 180 μ L 及 3 H-吡拉明溶液(最後濃度 2 nmol/L)10 μ L，及無標誌吡拉明溶液(最後濃度 200 μ mol/L)或 50 mmol/L 磷酸緩衝生理食鹽液 10 μ L，在室溫下培養 45 分鐘後，加冰冷的 50 mmol/L 磷酸緩衝生理食鹽液 2.0 mL，停止反應。反應液以 GF/B 過濾器(Advantech 公司)過濾，放入小瓶(vial)中，在 60°C 下乾燥一夜。乾燥後，添加閃爍劑(AL-1, 甲苯基質，同仁化學研究所公司)10mL，每分鐘之分解量(dpm, disintegration per minute)以液體閃爍計數器(美國 Packard 公司，TRI-CAB 2700TR)計測(5 分鐘/小瓶)。

結果的一例示於表 11。在本實驗中，本發明化合物要佔有腦內受體必須為高濃度，表示其腦內移行性低。由此結果，可知本發明化合物在腦內不移行而係在末梢選擇性地表現抗組織胺作用，可減輕睡意等中樞性副作用。

[表 11]

化合物號碼	ID ₅₀ (mg/kg)
化合物 16	45.8
化合物 18	2.1
化合物 19	6.08
化合物 20	109.3
化合物 22	18.7
化合物 24	174.0
化合物 25	> 200
化合物 26	80.9
化合物 27	> 200
化合物 28	5.85
化合物 29	23.7
化合物 30	95.0
化合物 31	> 200
化合物 33	21.1
化合物 34	34.8
化合物 35	65.7
化合物 43	> 80
化合物 50	> 80
化合物 57	> 80
化合物 58	110.2
化合物 59	> 200
化合物 70	51.4
化合物 71	> 80
酮替芬	0.51

由上述實施例 57 及 58 的結果，將腦內受體結合試驗的 ID₅₀ 值(表 11)除以組織胺誘發血管透過性亢進反應試驗的 ED₅₀ 值(表 10)的值示於表 12。腦內受體結合試驗的 ID₅₀ 值(表 11)越大，表示腦內移行性越低，組織胺誘發血管透過性亢進反應試驗的 ED₅₀ 值(表 10)越小，表示抗組織胺作用越強。因此，ID₅₀ 值÷ED₅₀ 值的值越大，表示有越強的抗

組織胺作用，且睡意等中樞性副作用越小而可做為指標。如表 12 所示，本發明化合物比既有的抗組織胺藥酮替芬 (ketotifen)，表現較大的 ID_{50} 值 \div ED_{50} 值的值，可知本發明化合物具有可做為具有強力抗組織胺作用，且睡意等中樞性副作用少的醫藥組成物，尤其是抗組織胺藥的有效成分的理想特性。

[表 12]

化合物號碼	$ID_{50}(mg/kg)/ED_{50}(mg/kg)$
化合物 16	153.2
化合物 18	33.3
化合物 19	25.3
化合物 20	242.9
化合物 22	18.7
化合物 24	174.0
化合物 25	> 35.1
化合物 26	518.6
化合物 27	> 885
化合物 28	> 58.5
化合物 29	> 237
化合物 30	316.7
化合物 31	> 200
化合物 33	70.3
化合物 34	116.0
化合物 35	657.0
化合物 43	> 61.1
化合物 50	> 59.7
化合物 57	> 800
化合物 58	110.2
化合物 59	> 666.7
化合物 70	122.4
化合物 71	> 96.4
酮替芬	0.9

【產業上的利用可能性】

本發明之胺基亞丙基衍生物，如表 9 所示，具有強力的組織胺 H1 受體結合能，又如表 10 所示，對大鼠組織胺誘發血管透過性亢進反應，表現強力的組織胺受體拮抗活性。再者，由表 11 可知，在小鼠經口給藥的腦內受體結合試驗中，也表現低的腦內移行性，本發明之胺基亞丙基衍生物在睡意等中樞性副作用減輕之點而言是理想的。由這些組織胺受體拮抗活性與腦內移行性的兩者合併評估的表 12 的值，也可知本發明之胺基亞丙基衍生物是強有力的組織胺受體拮抗物質，且睡意等的中樞性副作用少，是具有適合於做為抗組織胺藥等的醫藥組成物的有效成分所期望的特性，其有用性非常高。

【圖式簡單說明】

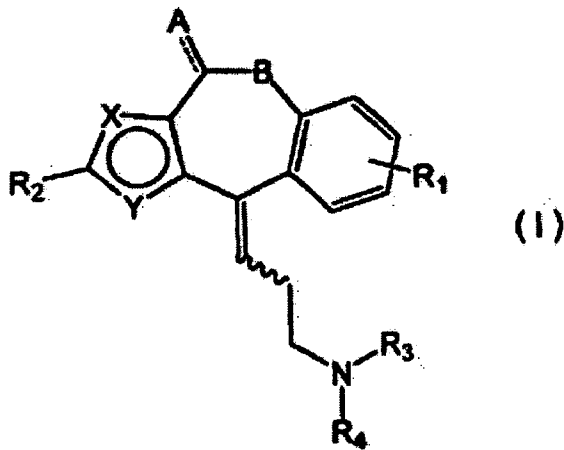
無。

【主要元件符號說明】

無。

七、申請專利範圍：

1. 一種下述一般式(I)表示的胺基亞丙基衍生物或其藥學上可容許的鹽或水合物：



[式中，R₁ 及 R₂ 為相同或不同，表示氫原子或由下述(a)至(c)所選出的取代基(但排除雙方都是氫原子的情況)

(a) 經羥基、碳數 1 至 6 的烷氧基或碳數 1 至 6 的羥基胺基取代的羰基，

(b) 經羥基或碳數 1 至 6 的烷氧基取代的羰基碳數 1 至 6 的烷基，

(c) 丙烯酸(含丙烯酸的烷酯)，

R₃ 及 R₄ 可以相同或不同而表示氫原子、可經苯基取代的碳數 1 至 6 的烷基、或碳數 3 至 6 的環烷基，或 R₃ 與 R₄ 與其等結合的氮原子一起形成吡咯烷基、可經側氧基(oxo group)或 N-哌啶基(piperidino)取代的 N-哌啶基，經碳數 1 至 6 的烷基或苯基取代的哌嗪基(piperazinyl)、N-嗎啶基(morpholino)或 N-硫代嗎啶基(thiomorpholino)，

A 表示氫，B 表示氧，X 表示碳及 Y 表示硫，虛線部分表示單鍵，波狀線表示順式體及或/反式體]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之胺基亞丙基衍生物或其藥學上可容許的鹽或水合物，其中，R₂ 為氫。
3. 如申請專利範圍第 1 項之胺基亞丙基衍生物或其藥學上可容許的鹽或水合物，其中 R₁ 為經羥基取代的羧基碳數 1 至 6 的烷基。
4. 一種由下列中所選出的胺基亞丙基衍生物，或其藥學上可容許的鹽或水合物：

(E)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸、(Z)-{4-[3-(吡咯烷-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸、(E)-[4-(3-乙基甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸、(Z)-[4-(3-乙基甲基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸、(E)-{4-[3-(哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸、(Z)-{4-[3-(哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸、(Z)-[4-(3-苄基胺基亞丙基)-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基]乙酸、及 (E)-{4-[3-(4-甲基哌啶-1-基)亞丙基]-4,10-二氫-9-氧雜-3-硫雜苯並[f]萹-6-基}乙酸。

5. 一種醫藥，係含有申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之胺基亞丙基衍生物及其藥學上可容許的鹽及水合

物之至少一種。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥，係抗組織胺藥。