

203606

921-0273A

申請日期	81.4.25
案號	81103268
類別	007D 215/12, 215/48 A61K31/49

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

	中文	新穎環狀胺苯乙酸衍生物，其製法及以其做為有效成分之免疫反應修飾劑
一、發明名稱	英文	A NOVEL CYCLOAMINOPHENYL ACETIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USED AS AN EFFECTIVE INGREDIENT OF AN IMMUNOREACTION FOR MODIFIER
二、發明人	姓名	1. 河野靖志      5. 工藤真司 2. 栗野勝也      6. 迫江康彦 3. 石崎孝義      7. 齋藤康治 4. 兒島英介
	籍貫 (國籍)	1.-7. 皆屬日本
	住、居所	1. 栃木縣小山市曉 1-10-5 2. 栃木縣小山市喜澤 352-22 3. 埼玉縣北葛飾郡鷺宮町櫻田 4-9-6 4. 茨城縣古河大字中田 2412の3 5. 栃木縣下都賀郡野木町大字丸林 661-14 6. 栃木縣小山市乙女 510-3 7. 栃木縣小山市曉 1-6-8
三、申請人	姓名 (名稱)	杏林製藥股份有限公司 杏林製藥株式會社
	籍貫 (國籍)	日本
	住、居所 (事務所)	東京都千代田區神田駿河台 2 丁目 5 番地
	代表人 姓名	荻原秀

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (1)

本發明係關於一種具有免疫反應修飾作用之新穎環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異性體及其鹽，其製法及以其為有效成份之自行免疫疾患治療劑。

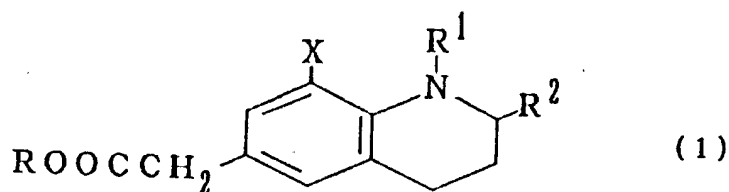
關於治療慢性疾病(關節風濕或自己免疫疾病)之免疫反應，一般係使用抗炎症劑或免疫調節劑。前者係對症療法，非屬根本之治療劑。相反者，後者為特效製劑包括有 D-Penicillamine, Levamisole, 洛賓沙利特等習知製劑，近數年來廣受注目。

本發明者針對開發有效及安全性高之抗風濕劑為目的，經刻意研究結果，先前發現環狀氮苧酸衍生物具有免疫調節作用及抑制性 T 細胞之衍生能力，且對風濕性關節炎有治療效果(特開平 1-279867 號公報)。惟有如環狀胺苯乙酸衍生物之具有療效之化合物則尚未習知。

本發明化合物與取代基各異之環狀胺苯乙酸衍生物，具有抗炎症，解熱鎮痛作用業已揭示於特開昭 58-116466 號公報及美國專利 3,778,511 號(1973)，惟幾乎無有觸及於免疫反應之修飾作用。此等習知之化合物明示有引起胃腸障礙之可能性，既使隸屬於具有環氧酶阻礙作用之非膽固醇系抗炎症藥之範疇，但從有效性及毒性之層面加以考量尚無法滿足需求。又，顯示單胺氧化酶作用之環狀胺苯乙酸衍生物雖屬習知(參照化學摘要 64 卷 1753c (1966)，及 70 卷 102921 (1969))，惟其化學構造及作用與本案化合物者有差異。

## 五、發明說明 (2)

本發明者，針對其關連化合物經潛心研究結果，發現以一般式 (I)



[ 式中，R及R<sup>1</sup>係彼此獨立為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或其組合可由1~3個基所取代之苯基或三氟甲基，X為氫，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷氧基，氟基，硫氟基，三甲基甲矽烷乙炔基，(亦可由鹵素原子，甲氧基，甲基或彼此之組合所取)苯基，氨基甲醯基，羧基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷氧羧基，乙醯基，苯甲醯基，硝基，胺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷醯胺基，可取代之苯甲醯胺基，可取代之苯磺胺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷硫基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷亞磺醯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷磺醯基或鹵素原子]所代表之新穎環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體以及其鹽，具有顯著之免疫反應修飾作用，且為以往免疫調節藥所未及見之對於急性炎症具有優異抑制效果，並發現不顯示有環氧化酶阻礙作用。

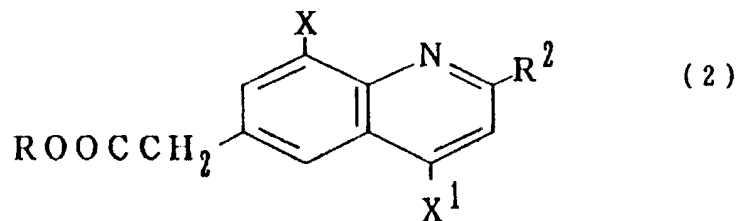
更且對於代表性風濕性關節炎病態類型之急性關節炎發現顯示有速效性及持續性的治療效果。並確認其有相當之安全性，遽而完成本發明。

依照本發明，由一般式 (I) 所代表之化合物，可由下

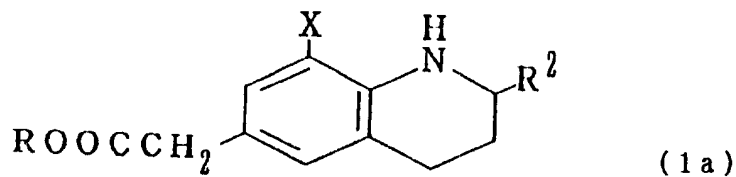
## 五、發明說明 (3)

列所述方法加以製造。

亦即，將一般式 (2)



[式中，R係氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或為其組合由1~3個基加以取代之苯基或三氟甲基，X為氫原子，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基氧基，氧基，硫氧基，三甲基甲矽烷乙炔基，(可由鹵素，甲氧基，甲基或彼此之組合加以取代)之苯基，氮甲醯基，羧基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧羰基，乙醯基，苯甲醯基，硝基，胺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷醯胺基，可取代之苯甲醯胺基，可取代之苯磺醯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷磺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷亞磺醯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷磺醯基或鹵素原子，X<sup>1</sup>為氫原子，氯原子或溴原子]所代表之喹啉衍生物予以還原，而可製造一般式 (Ia)所代表之本發明化合物。



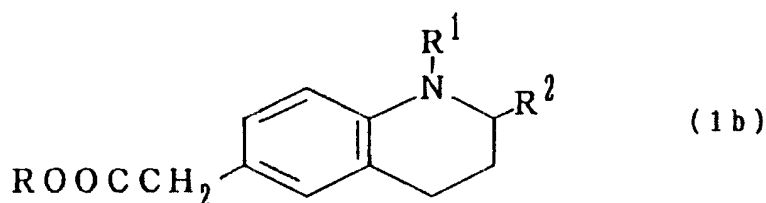
[式中，R, R<sup>2</sup>及X係代表前述相同意義]

此項還原，係將一般式 (2) 化合物溶解於適當之溶劑，例如甲醇，乙醇，異丙醇等，在接觸還原觸媒，如把

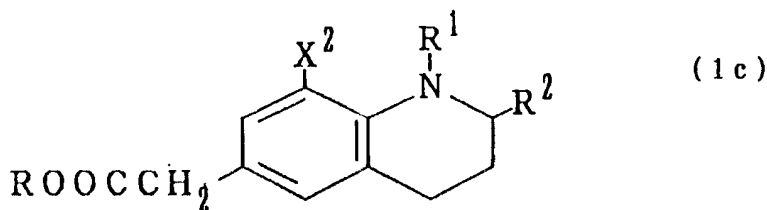
## 五、發明說明 (4)

碳之存在下，於氫氣流中，自常壓至  $50 \text{ kg/cm}^2$ ，常溫至  $80^\circ\text{C}$  之溫度逐加實施。又，將其溶解於適當之溶劑，例如，甲醇，乙醇，醋酸等中使與氫化硼鈉作用而得以製造。

又，將一般式 (1b)



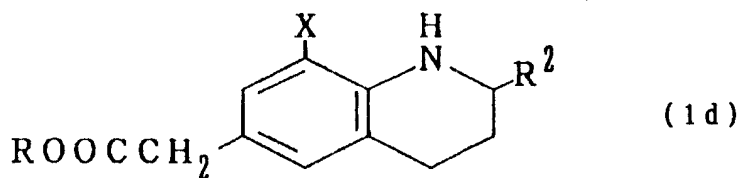
[式中， $R^1$ ， $R^1$  及  $R^2$  表示前述相同意義] 所代表之化合物溶解於不活性鹵化劑溶劑中，例如氟，氯，溴，次亞鹵酸，N-鹵代琥珀酸亞胺，與鹵素吡啶系氮複合物等反應而得以製造以一般式 (1c)



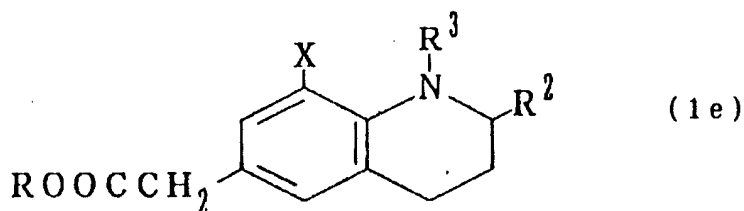
[式中， $X^2$  係代表鹵素原子， $R$ ， $R^1$  及  $R^2$  係具有同上所述意義] 所代表之本發明化合物。

更且，以一般式 (1d)

## 五、發明說明 (5)

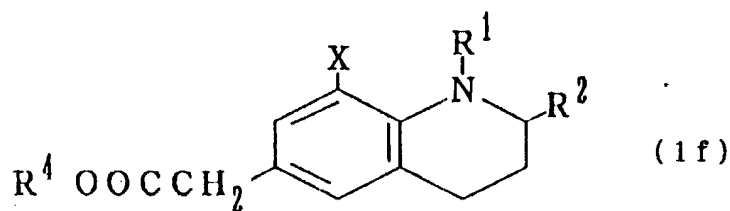


[ 式中， $R, R^2$  以及  $X$  表示具有上述相同意義 ] 所代表之化合物，將其溶解於適當之溶劑，例如丙酮，乙腈，甲醇，乙醇，二甲基甲醯胺等，在脫酸劑，例如之烷基胺類，吡啶鹽基類，硫酸鹼類等之存在下，與烷化劑，例如鹵素化烷基，烷基硫酸酯，芳香族磺酸烷基酯等反應，或以醛類，甲酸或接觸還原劑之混合試藥逐加處理，而得以製造由一般式 (1e)



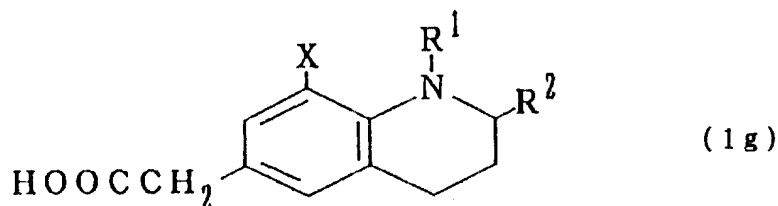
[ 式中， $R^3$  代表  $C_1 - C_3$  低烷基， $R, R^2$  及  $X$  係如上所述 ] 所代表之本發明化合物。

其次，以一般式 (1f)



## 五、發明說明 (6)

(式中， $R^4$  係代表  $C_1 - C_3$  低烷基， $R^1$ ， $R^2$  及  $X$  係同上所述意義) 所代表之酯衍生物，依常法由酸或鹼加水分解而容易衍生以一般式 (1g)

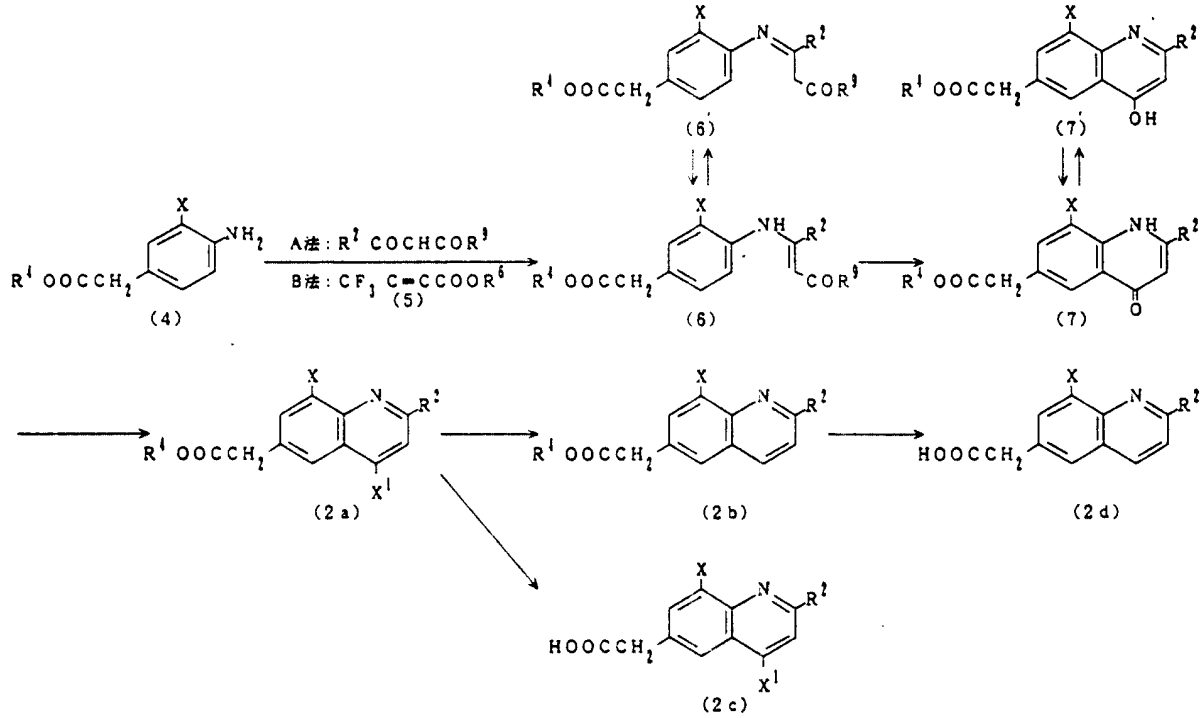


[式中， $R^1$ ， $R^2$  以及  $X$  係如前所示] 所代表之本發明化合物。

又，以一般式 (2) 所代表本發明重要之中間體可由習知之方法 (下述之 A 法) 加以製造。

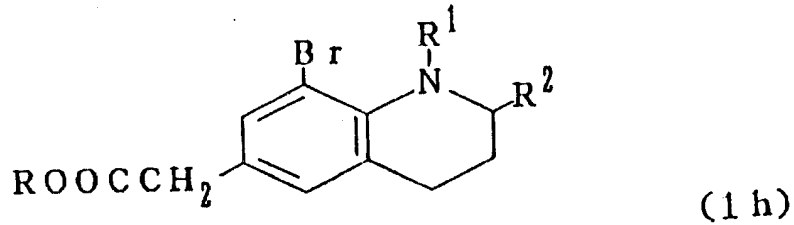
一方面，在以一般式 (2) 所代表之化合物當中， $R^2$  為三氟甲基之化合物，冀以經由本發明者等所開發之新穎方法加以製造。亦即，使胺苯乙酸衍生物 (4) 溶解於適當之溶劑，例如甲醇，乙醇，異丙醇，乙腈，二噁烷中，從  $0^\circ\text{C}$  至使用溶劑之沸點，宜在室溫中，從每莫耳至稍為過剩之 3-三氟甲基丙酸烷酯 (5) 反應，得以高收率製造 3-(取代苯胺基)-3-氟甲基丙烯酸烷酯 ( $6 = 6'$ )。本發明方法比較前法 (A 法) 反應溫度緩和且反應時間較短。是以，少有副反應而一般上則具有高收率。總之，本發明係屬一種製造  $X^1$  為低烷氧基，低烷基化合物之優異方法。

五、發明說明 (7)



[ 式中， $R^9$  係表示低烷氧基，苄氧基或為可取代之苯胺基， $R^2$ ， $R^4$ ， $X$ 及 $X^1$  係具有如上述之意義 ]

更且以一般式 (1) 所代表之化合物得由以下所說明之方法逕加製造。亦即將由一般式 (1h)

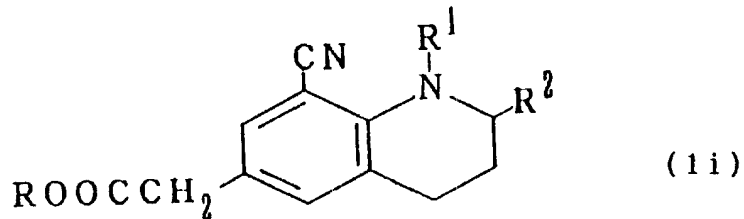


[ 式中， $R$ ， $R^1$ ， $R^2$  係具有同前述之意義 ] 所代表之化合物，以適當之溶劑，例如 N-甲基吡咯烷酮，二甲基甲醯

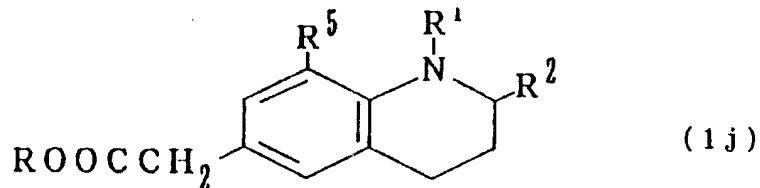


## 五、發明說明 (8)

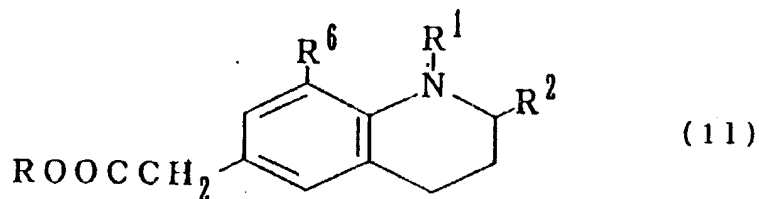
胺，吡啶等中加入適當之氰化劑，例如氰化銅，氰化鉀，氰化鈉等，在加熱攪拌下經由作用而可以製造由一般式 (1i)



[式中, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 係如上所述之意義] 所代表之本發明化合物。又, 由一般式 (1j)



[式中, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 係如上所述, R<sup>5</sup> 為氨基甲醯基, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 低烷氧羰基, 羧基] 所代表之化合物, 係將以一般式 (1i) 所代之化合物, 加酸施予加水分解, 例如在多磷酸, 濃硫酸, 濃鹽酸中加熱攪拌, 或在適當之溶劑, 例如在乙醇, 甲醇, 二甲亞碲等中加鹼施予加水分解, 例如加氫氧化鈉, 氫氧化鉀等使之作用而得以製造。又, 以一般式 (11)

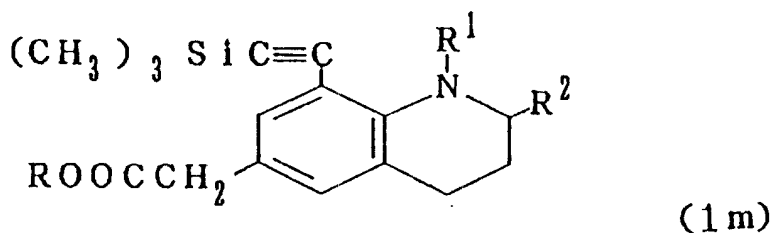


五、發明說明 (9)

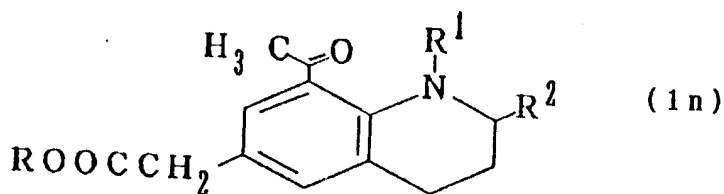
[式中,  $R, R^1, R^2$  係同前述,  $R^6$  係代表鹵素原子, 甲氧基, 甲基, 或為由該等組合而可取代之苯基] 所代表之化合物, 係將一般式 (1h) 所代表之化合物與一般式 (1k)



[式中,  $R^6$  係具有上述相同意義] 所代表之硼酸衍生物, 在氫氛圍下, 於金屬觸媒, 宜為 肆 三 苯 磷 鈣 (0), 鹼性物質之存在下, 在惰性溶劑中加熱攪拌而得以製造。以一般式 (1m)

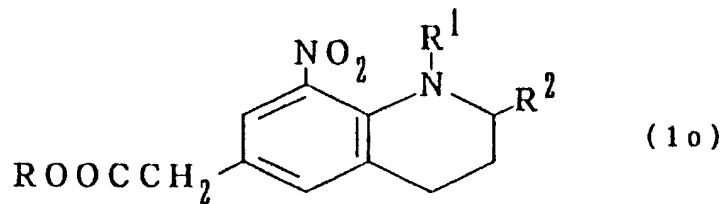


[式中,  $R, R^1, R^2$  係代表前述相同意義] 所代表之化合物, 係將一般式 (1h) 所代表之化合物在適當之溶劑中, 例如二甲基甲醯胺, 四氫呋喃等中, 於雙三苯磷鈣二醋酸鹽, 雙三苯磷鈣二氯化物等之存在下, 和三甲基甲矽烷基乙炔, 三乙胺, 碘化銅一起加熱攪拌而得以製造。以一般式 (1n)

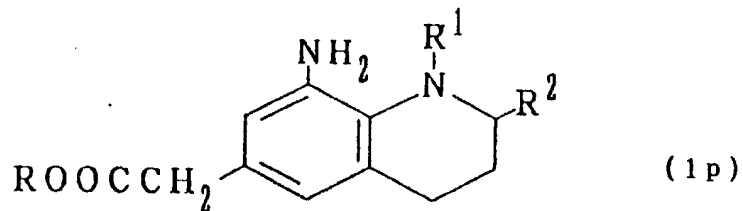


## 五、發明說明 (10)

[式中,  $R, R^1, R^2$  係代表上述相同意義] 所代表之化合物, 其係將由一般式 (1m) 所代表之化合物在適當之溶媒, 例如含水丙酮中與濃硫酸, 硫酸汞等一起加熱攪拌, 經由水合而製造。以一般式 (1o)

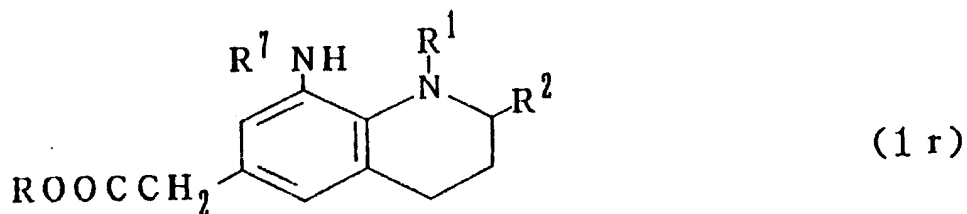


[式中,  $R, R^1, R^2$  係具有相同於上述之意義] 所代表之化合物在適當之溶劑中, 例如甲醇, 乙醇, 二甲基甲醯胺等中, 以適當之觸媒, 例如 10% 肥炭之存在下, 在氫氣流, 常壓及室溫下予以接觸還原而得以製造由一般式 (1p)



[式中,  $R, R^1, R^2$  係具有前述相同意義] 所代表之化合物。以一般式 (1r)

## 五、發明說明 (II)

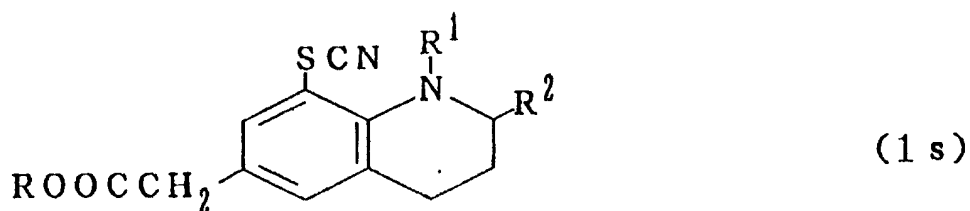


[式中,  $R, R^1, R^2$  係同上所述,  $R^7$  為可由  $C_1 - C_3$  低烷醯基加以取代之苯醯基, 可由  $C_1 - C_3$  低烷磺醯基取代之苯磺醯基] 所代表之化合物, 係將以一般式 (1p) 所代表之化合物與由一般式 (1q)



[式中,  $R^7$  係同前述,  $Y$  表鹵素原子] 所代表化合物在適當之溶劑, 例如二噁烷, 二甲基亞碲, 二甲基甲醯胺等中在適當之鹼, 例如三乙胺, 吡啶等, 於室溫下經由攪拌而製造。

以一般式 (1s)

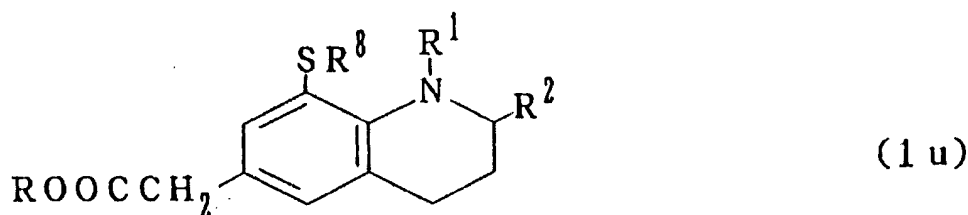


[式中,  $R, R^1, R^2$  係具有上述相同意義] 所代表之化合物, 係將以一般式 (Ib) 所代表之化合物在適當之溶媒, 例如

## 五、發明說明 (12)

醋酸中與硫氰化鉀，溴一起在  $10^{\circ}\text{C}$  ~ 室溫下予以攪拌而製造。

以一般式 (1u)

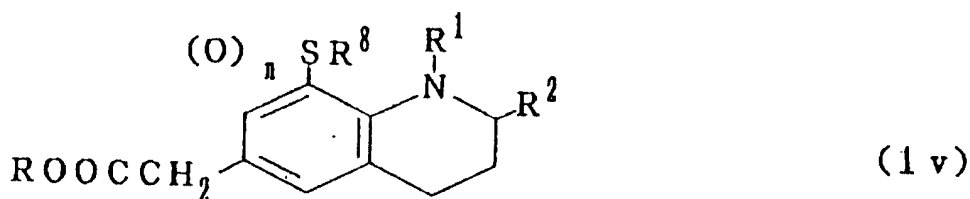


[式中,  $R, R^1, R^2$  係同前述,  $R^8$  表  $C_1 - C_3$  低烷醯基] 所代表之化合物, 乃係將以一般式 (1s) 所代表之化合物在適當之溶劑, 例如甲醇, 乙醇等中, 經由加熱攪拌而與硫化鈉作用還原, 接著與一般式 (1t)



[式中,  $R^8$  及  $Y$  係具有同上所述意義] 所代表之化合物作用而得以製造。

以一般式 (1v)

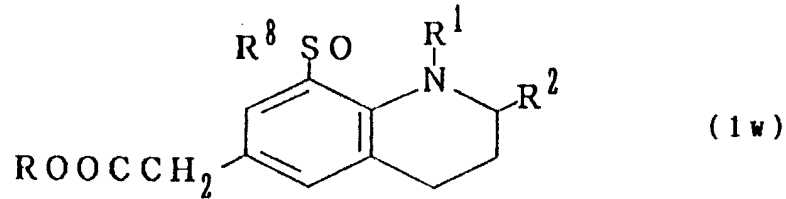


[式中,  $R, R^1, R^2, R^8$  係同前述,  $n$  為 1 或 2] 所代表之化合物, 即將以一般式 (1u) 所代表之化合物在適當之溶劑, 例如甲醇, 乙醇, 二氯甲烷, 氯仿等中, 以等量

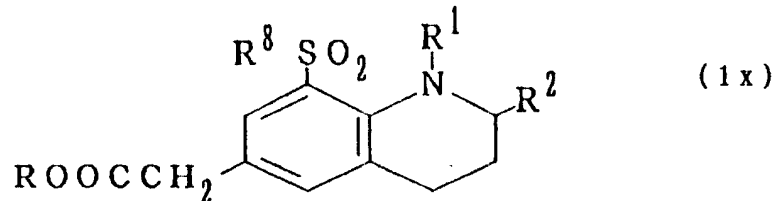
## 五、發明說明 (13)

或過剩之間氯過苯酸，過氧化氫，過氯酸鈉等氧化劑，在 0°C ~ 室溫經攪拌下予以氧化而得以製造。

將以一般式 (1w)

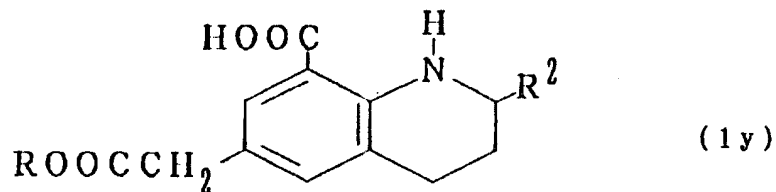


[式中, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup> 係代表前述相同意義] 所代表之化合物在適當溶劑中, 例如醇, 二氯甲烷, 氯仿等中以等量或多餘之氧化劑, 例如間氯過苯酸, 過氧化氫水, 過氯酸鈉等空室溫予以加熱攪拌, 經由氧化而得以製造以一般式 (1x)



[式中, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup> 代表具有上述之意義] 所代表之化合物。

將由一般式 (1y)

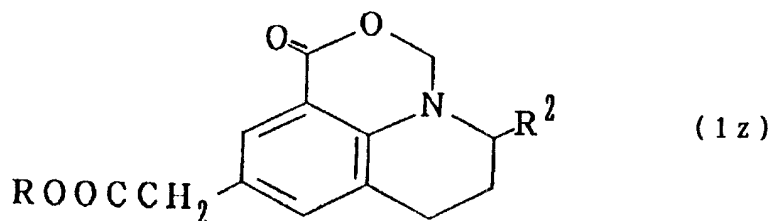


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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

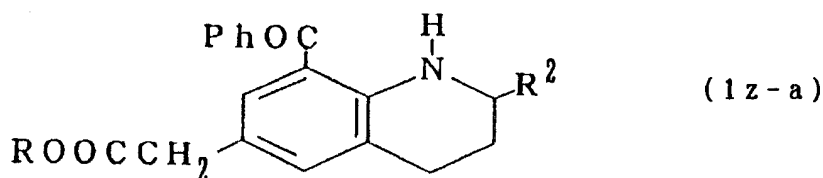
## 五、發明說明 (14)

[式中,  $R, R^1, R^2$  係代表前述相同意義] 所代表之化合物在適當之酸, 例如醋酸, 甲酸, 鹽酸中, 與福馬林作用經加熱攪拌而得以製造由一般式 (1z)



[式中,  $R, R^1, R^2$  係代表前述相同意義] 所代表之化合物。

一般式 (1z-a)



[式中,  $R, R^2$  係具有前述相同意義] 所代表之化合物, 係將以一般式 (1z) 所代表之化合物, 例如在氫, 氮不活性氣體氛圍下, 於適當之溶劑, 例如四氫呋喃, 乙醚等中, 以等量或稍為過剩之苯基鋰自  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$  之範圍內予以反應而製造。

又, 一般式 (1) 所代表之本發明化合物, 由於有一個不對稱碳, 故存在有二個光學異構體, 惟本發明亦包含

## 五、發明說明 (15)

有該等光學異構體及其消旋體。

關於光學活性體之合成，例如醫藥化學月刊第30卷839頁(1987年)所記載使用N-對甲苯磺醯-L-脯氨酸應用於分割對四氫喹啉之非對映異構物之方法，可以合成本發明化合物之光學異構物。

其次，以一般式(1)所代表之化合物，主要者依常法可以變換為其鹽，例如酸加成鹽為，鹽酸，硫酸，磷酸，甲磺酸，乳酸，檸檬酸，酒石酸等之鹽，或為鈉，鉀，鎂等金屬鹽之鹼性鹽。

茲以具體例說明本發明，惟本發明並不受該等實施例之限定。

## 實施例 1 2-(2-氟苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉醋酸酯

以苯(150ml)溶解對胺苯乙酸乙酯(8g)，2-氟代苯醯乙酸乙酯(10g)以及對甲苯磺酸(1g)，在設置有分子篩(MS 4 Angstrom)之達因斯塔克脫水裝置中加熱還流4.5小時。減壓蒸除溶劑，加水於殘渣用二氯甲烷萃取，有機層以水洗淨，由無水硫酸鈉乾燥後，予以濃縮。殘渣加入二苯醚(60ml)，在240~250°C下加熱攪拌30分鐘。冷卻後，加入乙醚過濾所析出之結晶，得粗製之2-(2-氟苯基)-4-羥基喹啉-6-乙酸乙酯(9.5g)。加入磷酸氫(40ml)加熱還流2小時。冷卻後，投入於水中，以二氯甲烷萃取，水洗有機層，經由無水硫酸鈉予以乾燥，濃縮而獲得4-氯-2-(2-氟苯基)喹啉-6-乙酸乙酯(9.5g)。



## 五、發明說明 (16)

將其溶解於乙醇(200ml)，加入10% 鋇炭(1g)，在40kg/cm<sup>2</sup> 氣壓及80°C下加入氫。濾除觸媒，減壓濃縮濾液，殘渣經由矽膠層析法(展開溶劑：二氯甲烷)加以精製，得淡黃色油狀物之標的物(3.7g)。

實施例 2 1,2,3,4-四氫-2-苯哇啉-6-乙酸乙酯

以對胺苯乙酸乙酯及苯醯乙酸乙酯為起始原料，仿實施例1相同之處理方法，得標的物。

實施例 3 2-(4-甲氧苯基)-1,2,3,4-四氫哇啉-6-乙酸甲酯

以對胺苯乙酸甲酯及對甲氧苯醯乙酸乙酯為起始原料，仿實施例1相同之處理方法，得標的物。

實施例 4 8-氯-2-(2-氟苯基)-1,2,3,4-四氫哇啉-6-乙酸乙酯

將實施例1之化合物(2.4g)溶解於二甲基甲醯胺(30ml)，加入N-氯代琥珀酸亞胺(1.1g)在80°C下加熱攪拌2小時。冷卻後加冰水，以二氯甲烷萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨，經由無水硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮之。殘渣由矽膠層析出法(展開溶劑：二氯甲烷)加以精製，得淡黃色油狀物之標的物(1.5克)。

元素分析值(%)：C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>2</sub>

	C	H	N
計算值：	65.61	5.51	4.03
實測值：	65.51	5.52	3.88

## 五、發明說明 (17)

實施例 5 8-氯-2-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸乙酯

將實施例 2 之化合物 (3 克) 以實施例 4 相同方法處理之，得淡黃色油狀物之標的物 (2.6 克)。

實施例 6 8-氯-2-(4-甲氧苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸乙酯

將實施例 3 之化合物 (1.76 克) 仿實施例 4 相同之處理方式，得淡黃色油狀物之標的物 (610 毫克)。

實施例 7 8-氯-2-(2-氟苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸

將實施例 4 之化合物 (1.4 克) 溶解於 10% 氫氧化鈉溶液 (30 ml) 和少量乙醇，在 80°C 下加熱還流 2 小時。冷卻後，加濃鹽酸變成酸性，濾取析出之結晶物，以乙醇-己烷再結晶，得淡黃色柱狀結晶之標的物 (1.2 克)。融點：127~129°C

元素分析值 (%) :  $C_{17}H_{15}ClFN_2$

	C	H	N
計算值 :	63.85	4.72	4.38
實測值 :	63.50	4.65	4.38

實施例 8 8-氯-2-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸

將實施例 5 之化合物仿實施例 7 相同之處理方式，得白色柱狀結晶 (再結晶溶劑：乙醚-己烷) 標的物。融點：126~127°C

## 五、發明說明 (18)

元素分析值 (%) :  $C_{17}H_{18}ClNO_2$

	C	H	N
計算值 :	67.66	5.34	4.64
實測值 :	67.38	5.24	4.51

實施例 9 8-氯-2-(4-甲氧苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸

將實施例 6 之化合物仿實施例 7 相同之處理方式，得白色柱狀結晶(再結晶溶劑：乙酸乙酯-己烷)標的物。

融點：140~141°C

元素分析值 (%) :  $C_{18}H_{18}ClNO_3$

	C	H	N
計算值 :	65.16	5.47	4.22
實測值 :	65.01	5.43	4.13

實施例 10 2-(2-氟苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸

將實施例 1 之化合物仿實施例 7 相同之處理方式，得白色柱狀結晶(再結晶溶劑：乙醚-己烷)標的物。融點

: 117~118°C

元素分析值 (%) :  $C_{17}H_{18}FNO_2$

	C	H	N
計算值 :	71.56	5.65	4.91
實測值 :	71.80	5.64	4.83

實施例 11 1-甲基-2-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸

將實施例 2 之化合物(3克)溶解於丙酮，添加甲基碘

## 五、發明說明 (19)

(0.8ml), 氫氧化鉀 (3.7克), 在 40°C 下加熱攪拌 20 小時。加水, 以鹽酸變成酸性後, 用二氯甲烷萃取。二氯甲烷層以無水硫酸鈉乾燥後, 經減壓濃縮所獲得之殘渣以乙醇-己烷再結晶, 得淡黃色粉末結晶之標的物 (1.25克)。融點: 110~111°C

元素分析值 (%) : C<sub>18</sub> H<sub>19</sub> N O<sub>2</sub>

	C	H	N
計算值 :	76.84	6.81	4.98
實測值 :	76.76	6.77	5.02

實施例 12 8-氯-1-甲基-2-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸

將甲醇 (20ml), 數滴濃硫酸之混合液加入於實施例 11 之化合物 (0.7克), 加熱還流 2 小時。減壓濃縮後, 加入二氯甲烷, 水洗並以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓濃縮得粗製之 1-甲基-2-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸甲酯。將其溶解於二甲基甲醯胺 (30ml), 添加以 N-氯代琥珀酸亞胺 (0.3克), 在 50°C 下加其攪拌 2 小時。將反應溶液投入於冰水中, 以乙醚萃取。有機層經由無水硫酸鈉乾燥後, 減壓濃縮之, 得淡黃色針狀結晶之 8-氯-1-甲基-2-苯基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-乙酸甲酯 (0.74克; 融點: 78~80°C)。添加以 10% 氫氧化鈉水溶液 (30ml), 在 60°C 下加熱攪拌 1 小時, 冷卻後, 加濃鹽酸使之變成酸性, 以二氯甲烷萃取。水洗二氯甲烷層, 經由無水硫酸

## 五、發明說明 (20)

乾燥後，將經由減壓濃縮所獲得之結晶以乙酸乙酯-己烷使之再結晶，得淡黃色柱狀結晶之標的物(0.5克)。

融點：111~112°C

元素分析值(%)：C<sub>18</sub> H<sub>18</sub> ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

	C	H	N
計算值：	68.46	5.75	4.44
實測值：	68.19	5.90	4.42

實施例 13 1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基噁啉-6-乙酸甲酯

A 法

將對-胺苯乙酸甲酯(7克)，三氟乙醯乙酸乙酯(8.19克)及對甲苯磺酸(500毫克)溶解於苯(100ml)，置於設置有分子篩(MS 4 Angstrom)之達因斯塔克脫水裝置中加熱還流10小時。減壓蒸除溶劑，殘渣經由矽膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷=1:4)加以精製，得無色柱狀結晶之3-(4-甲氧羰甲苯胺基)-3-三氟甲基丙烯酸甲酯(7.18克)。融點50~51°C(再結晶溶劑：乙酸乙酯-正己烷)

元素分析值(%)：C<sub>14</sub> H<sub>14</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

	C	H	N
計算值：	53.00	4.45	4.41
實測值：	52.90	4.38	4.53

其中加入以二苯醚(30ml)，在約250°C下加熱攪拌45分鐘。冷卻後，加入己烷並過濾析出之結晶，經乾燥後

## 五、發明說明 (21)

，得粗製之 4-羥基-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯 (4.75 克)。融點 192-193°C (再結晶溶劑：甲醇)，無色針狀結晶

元素分析值 (%) :  $C_{13}H_{10}F_3NO_3$

	C	H	N
計算值 :	54.74	3.53	4.91
實測值 :	54.39	3.47	4.92

其中加入以五氯化磷 (3.81克) 及磷醯氯 (20ml)，在 100°C 下攪拌 1 小時。蒸除磷醯氯，加水於殘渣並以碳酸氫鈉加以中和。用氯仿萃取，有機層用水，其次以飽和食鹽水洗淨，經無水硫酸鈉乾燥，並加以濃縮。殘渣經由矽凝膠色層層析法 (展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:4) 加以精製，得白色結晶之 4-氯-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯 (4.88克)。融點 108~109°C (再結晶溶劑：乙酸乙酯-正己烷)，白色綿狀結晶

元素分析值 (%) :  $C_{13}H_9ClF_3NO_2$

	C	H	N
計算值 :	51.42	2.99	4.61
實測值 :	51.27	2.86	4.67

依此所獲得之 4-氯-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸乙酯 (12.35 克)，與三乙胺 (5.96ml)，10% 肥炭 (600mg) 併合加入於甲醇 (200ml) 在 50kg/cm<sup>2</sup> 氫壓及室溫下添加氫 3 小時。過濾觸媒，將濾液減壓濃縮，殘渣加入乙醚溶解，分

## 五、發明說明 (22)

別用水和飽和食鹽水加以洗淨，經由無水硫酸鈉乾燥後，濃縮，得白色結晶標的物(10.29克)。

B 法

將 2.17 克 (13.2 mmol) 之對胺苯乙酸甲酯以 30 ml 甲醇加以溶解，在冰冷攪拌下滴加以 2.00 克 (13.2 mmol) 3-三氟甲基丙快酸甲酯之 10 ml 甲醇溶液。30 分鐘後，蒸除溶劑，得黃色油狀物之 3-(4-甲氧羧甲苯胺基)-3-三氟甲基丙烯酸甲酯 (4.17 克)。

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.62 (2H, S, CH<sub>2</sub>), 3.70, 3.75 (6H, S, CO<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> × 2), 5.34 (1H, S, H), 7.08~7.31 (4H, m, ArH), 9.76 (1H, bS, NH)

此油狀物經由醋酸乙酯-正己烷予以結晶化時則形成為無色柱狀結晶。將此物質依據 A 法之反應而可獲得標的物。

實施例 14 8-氯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哌啶-6-乙酸甲酯

將實施例 13 之化合物 (2 克) 仿實施例 4 相同之處理方法，得無色油狀物 [以矽凝膠層析法 (展開溶劑：醋酸乙酯：己烷 = 1:4) 加以精製] 之標的物 (1.87 克)。

實施例 15 8-氯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哌啶-6-乙酸

將實施例 14 之化合物 (1.58 克) 加入含有氫氧化鈉 (310 mg) 之水溶液 (5 ml) 和乙醇 (5 ml) 之混合液並在室溫下攪

## 五、發明說明 (23)

拌 1 小時。加水 (20ml), 以濃鹽酸變成為 pH 4, 用乙酸乙酯萃取。有機層經由無水硫酸鈉乾燥後, 予以濃縮, 得白色結晶標的物 (1.41克)。再由醋酸乙酯-己烷再結晶, 其融點則變成為 127~128°C。

元素分析值 (%) :  $C_{12} H_{11} Cl F_3 N O_2$

	C	H	N
計算值 :	49.08	3.78	4.77
實測值 :	49.09	3.72	4.70

實施例 16 1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸

將實施例 13 之化合物仿實施例 15 相同之處理方式, 得白色柱狀結晶 (再結晶溶劑: 乙酸乙酯-己烷) 標的物。

融點: 118~119°C

元素分析值 (%) :  $C_{12} H_{12} F_3 N O_2$

	C	H	N
計算值 :	55.60	4.67	5.40
實測值 :	55.73	4.62	5.28

實施例 17 1-[N-甲苯磺醯-脯氨酸]-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯 (非對映異構體之合成)

將無水甲苯 (0.2ml) 加入於實施例 13 之化合物 (100mg) 以及 N-甲苯磺醯-P-脯氨酸 (316mg) 中, 在 60°C 加熱攪拌 12 小時, 再於 80°C 下加熱攪拌 5 小時。冷卻後, 將飽和碳酸氫鈉水溶液注入於反應溶液, 在室溫下攪拌 10 分鐘後, 以乙酸乙酯萃取。萃取液用飽和碳酸氫鈉水溶液



## 五、發明說明 (24)

及飽和食鹽水洗淨，經由無水硫酸鎂乾燥後予以濃縮。殘渣以矽凝膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 2:3 ~ 3:2)加以精製由前餾份得異構體 A (83mg)以及由後餾份得異構體 B (49mg)。

異構體 A：無色柱狀結晶(再結晶溶劑：乙酸乙酯)，  
融點：204 ~ 205°C

元素分析值(%)：C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

	C	H	N
計算值：	57.24	5.19	5.34
實測值：	57.24	5.12	5.33

異構體 B：無色泡沫狀物

元素分析值(%)：C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

	C	H	N
計算值：	57.24	5.19	5.34
實測值：	57.32	5.19	5.17

實施例 18 1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸(+)  
異構物

將 20% 氫氧化鈉水溶液 (5ml) 加入於實施例 17 之異構體 A (56mg)，在 100°C 下加熱攪拌 3 小時。反應溶液加入冰塊，以濃鹽酸變成 pH3 ~ 4 並以乙酸乙酯萃取。萃取液用飽和食鹽水加以洗淨，經由無水硫酸鎂乾燥後予以濃縮。殘渣經由矽凝膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:1 ~ 醋酸乙酯)加以精製，得無色鱗狀結晶(再結

## 五、發明說明 (25)

晶溶劑：二氯甲烷-己烷)之標的物(14.9mg)。融點：  
107~108°C。

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  17.9° (c=0.223, 氯仿)

實施例 19 1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸(-)  
異構體

將實施例 17 之異構體 B (41mg) 仿實施例 18 相同之處理  
方式，得無色鱗狀結晶(再結晶溶劑：二氯甲烷-己烷)  
之標的物(7.8mg)。融點：105~107°C

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -15.3° (c=0.222, 氯仿)

實施例 20 8-氯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙  
酸(+)異構體

將實施例 18 之化合物(14.8mg)溶解於無水 N,N-二甲基  
甲醯胺(0.2ml)，添加 N-氯代琥珀酸亞胺(8.4mg)，在  
70°C 之氫氣流中加熱攪拌 30 分鐘。反應溶液溶解於乙酸  
乙酯(15ml)，用水及飽和食鹽水洗淨，經由無水硫酸鎂乾  
燥後予以濃縮。殘渣以砂凝膠析法(展開溶劑：乙酸乙  
酯：己烷 = 1:~ 醋酸乙酯)加以精製，得無色結晶之標  
的物(9.2mg)。融點：110~112°C

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  21.20° (c=0.613, 氯仿)

實施例 21 8-氯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙  
酸(-)異構體

將實施例 19 之異構體 A (7.8mg) 仿實施例 20 相同之處  
理方式，得無色結晶之標的物(4.5mg)。

## 五、發明說明 (26)

融點：108~111°C

比旋光度  $[\alpha]$  苜  $-19.3^\circ$  ( $c=0.3$ , 氯仿)實施例 22 8-溴-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哌啶-6-乙酸  
甲酯

將 3.18 克實施例 13 之化合物溶解於 30ml DMF, 在  $-5\sim 0^\circ\text{C}$  下攪拌, 以 1 小時之時間滴加以 2.07 克 NBS (N-溴代琥珀酸亞胺) 之 30ml DMF 溶液。滴加後, 加入 20ml 冰水並停止反應, 再加入 100ml 水, 用乙酸乙酯 (300ml) 萃取。有機層用水 (300ml $\times$ 3 次), 飽和食鹽水 (150ml $\times$ 1 次) 洗淨後, 經由無水硫酸鈉乾燥, 蒸除溶劑, 殘渣經由矽凝膠層析法 (展開溶劑; 乙酸乙酯: <sup>己烷</sup>1:4) 加以精製, 得 3.62 克之微黃色油狀物之標的物。

實施例 23 8-溴-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哌啶-6-乙酸

將實施例 22 之化合物仿實施例 15 相同方法處理, 得微黃色結晶 (再結晶溶劑: 乙酸乙酯~己烷) 之標的物。融點: 111~112°C

元素分析值 (%):  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_2$ 

	C	H	N
計算值:	42.63	3.28	4.14
實測值:	42.89	3.13	4.10

實施例 24 8-氟基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哌啶-6-  
乙酸

將 3.42 克之 8-溴-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哌啶-6-

## 五、發明說明 (27)

乙酸甲酯溶解於 N-甲基-2-吡咯烷酮，加入 1.06 克氟化銅，在 170°C 下予以攪拌。3 小時後，冷卻至 60°C，添加 3 克氯化亞鐵六水和物，5ml 濃鹽酸及 20ml 水，並在同溫下攪拌 0.5 小時。加 100ml 水，用乙酸乙酯 (300ml × 2 次) 萃取，以水 (500ml × 2)，飽和碳酸氫鈉水溶液 (200ml × 2)，飽和食鹽水 (200ml × 1) 洗淨後，經由無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑，以矽凝膠層析法 (展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:2) 加以精製，得 8-氟基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯 1.94 克之黃色油狀物。

使用 600mg 之該油狀物，進行實施例 15 相同之操作，得 550mg 之黃色結晶標的物。以乙酸乙酯-己烷使之再結晶則熔點變成為 148~149°C。

元素分析值 (%) : C<sub>13</sub> H<sub>11</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>

	C	H	N
計算值 :	54.93	3.90	9.86
實測值 :	55.03	3.78	9.72

實施例 25 8-氨基甲醯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸

將 10ml 多磷酸 (磷酸：五氧化磷 = 1:1) 在 110°C 下加以攪拌，加入 1.23 克 8-氟基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯之 2ml 甲醇溶液。攪拌 1.5 小時後，加 100ml 冰水，用乙酸乙酯 (100ml × 2) 萃取。分別用水，飽和食鹽水 (100ml × 1) 洗淨後，經由無水硫酸鈉乾燥。蒸除

## 五、發明說明 (28)

溶劑，由矽凝膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:2)加以精製，得560mg白色結晶之8-氨基甲醯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯。並進而獲得500mg油狀物之氨基甲醯體和8-甲氧羰基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯之混合物。

所獲得之560mg結晶純品，仿實施例15相同之處理方式，得520mg之白色結晶。再用乙醇再結晶，融點則變為217~219°C

元素分析值(%)：C<sub>13</sub> H<sub>13</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub>

	C	H	N
計算值：	51.66	4.34	9.27
實測值：	51.40	4.17	9.15

實施例 25 8-羧基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸

將500mg之8-氨基甲醯-及8-甲氧羰基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯之混合物溶解於10ml乙醇，加入10%氫氧化鈉水溶液，加熱還流7小時。冷卻後，加50ml水用濃鹽酸變成為pH2，過濾析出之結晶物，水洗後乾燥，得350mg之白色結晶。再由乙酸乙酯-己烷再結晶而融點則變為195~196°C。

元素分析值(%)：C<sub>13</sub> H<sub>12</sub> F<sub>3</sub> N<sub>0.4</sub>

	C	H	N
計算值：	51.49	3.99	4.62
實測值：	51.87	3.99	4.47

## 五、發明說明 (21)

實施例 27 8-苯基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸

在氫氣流下，將 1 克之 8-溴-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯，100mg 之四個三苯膦鈣溶解於 20ml 苯。加入 380mg 苯硼酸溶解於少量乙醇所形成之溶液，其次加入 2.9ml 2M-碳酸鈉溶液，加熱還流 7 小時。冷卻後，加 100ml 水，以乙酸乙酯 (100ml × 2) 萃取，再用飽和食鹽水洗淨。經以無水硫酸鈉乾燥後，蒸除溶劑，由矽凝膠層析法 (展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:5) 加以精製。得 880mg 之原料和 8-苯基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯之無色油狀混合物。

將此油狀物溶解於 20ml 乙醇，加入 1ml 三乙胺，50mg 之 10% 鈣炭，在室溫下接觸還原。3 小時後，過濾觸媒，濾液濃縮後，加入 200ml 乙酸乙酯，用水，飽和食鹽水加以洗淨。經由無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑後，由矽凝膠層析法 (展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:4) 予以精製。得 600mg 無色油狀物之純品的 8-苯基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯。

使用此 600mg 油狀物，仿實施例 15 相同之處理方式，得 510mg 的白色結晶標的物。此結晶物再以乙酸乙酯-己烷再結晶，使融點變成為 131~132°C。

元素分析值 (%) :  $C_{18}H_{16}F_3NO_2$

	C	H	N
計算值 :	64.47	4.81	4.18
實測值 :	64.40	4.70	4.11

## 五、發明說明 (30)

實施例 28 8-乙醯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸

將 1.15 克之 8-溴-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯，232mg 之雙三苯膦鉀氣，63mg 碘化銅溶解於 20ml 二甲基甲醯胺，添加 1.9ml 三乙胺，0.55ml 三甲基甲矽烷乙炔，在 80°C 下加熱攪拌。8 小時後，加入 200ml 二氯甲烷，分別以水，10% 檸檬酸，水，飽和食鹽水之順序加以洗淨。經由無水硫酸鈉乾燥後蒸除溶劑，以矽凝膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:4)加以精製，得油狀之原料和 1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基-8-三甲基甲矽烷乙基哇啉-6-乙酸甲酯之混合物。

將此混合物溶解於 70% 含水丙酮，添加 2.2 克濃硫酸，890mg 硫酸汞加熱還流。5 小時後，加 100ml 水，用乙酸乙酯萃取。經由水，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。蒸除溶劑，得粗製之 8-乙醯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸。再以 20ml 甲醇予以溶解，加入 1ml 二氯甲烷，在室溫下攪拌 0.5 小時。蒸除溶劑後，以矽凝膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:4)加以精製，得 150mg 之純品之 8-乙醯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯的黃色油狀物。

仿實施例 15 相同之處理方式，得 120mg 黃色結晶之標的物純品。此標的物以乙酸乙酯-己烷再結晶則融點變成為 173~174°C。

## 五、發明說明 (31)

元素分析值 (%) :  $C_{14} H_{14} F_3 N O_3$ 

	C	H	N
計算值 :	55.82	4.68	4.65
實測值 :	55.88	4.68	4.51

實施例 29 8-甲硫基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸

將 2.5 克之實施例 13 之化合物，1.26 克硫氰化鉀溶解於 25 ml 乙酸，在 10°C 下攪拌，緩慢滴加以 0.35 ml 溴和 5 ml 乙酸，然後，在 15~20°C 下攪拌 1.5 小時。加冰水，以碳酸氫鈉中和後，用乙酸乙酯萃取。用水和飽和食鹽水洗淨後，經由無水硫酸鈉乾燥。蒸除溶劑，以矽凝膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:4)予以精製，得 1.83 克之 1,2,3,4-四氫-8-硫氰基-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸之白色結晶。

將此化合物 2.97 克溶解於 30 ml 乙醇，加入 2.88 克硫化鈉 9 水合物，10 ml 水，加熱還流。5 小時後將溫度降低至 50°C，加入 5 ml 甲基碘，1 克碳酸氫鈉，在同溫度下攪拌 3 小時。冷卻後，加入稀鹽酸變成為 pH 2，加水稀釋後，以乙酸乙酯萃取。用水，飽和食鹽水洗淨後，經由無水硫酸鈉乾燥。蒸除溶劑，以矽凝膠層析法(展開溶劑：從乙酸乙酯：己烷 = 1:3 至二氯甲烷：乙醇 = 10:1)加以精製。得 1.17 克 8-甲硫基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯之淡黃色油狀物和 720 mg 8-甲硫



## 五、發明說明 (32)

基 -1,2,3,4-四氫 -2-三氟甲基哌啶 -6-乙酸之白色結晶。  
此結晶以乙酸乙酯 -己烷加以再結晶則其融點變成為  
112 ~ 113°C。

元素分析值 (%) : C<sub>13</sub> H<sub>14</sub> F<sub>3</sub> N O<sub>2</sub>

	C	H	N
計算值 :	59.14	4.62	4.59
實測值 :	50.94	4.53	4.53

實施例 30 8-甲磺醯基 -1,2,3,4-四氫 -2-三氟甲基哌啶 -6-  
乙酸

將 1.17 克之 8-甲磺基 -1,2,3,4-四氫 -2-三氟甲基哌啶  
-6-乙酸甲酯溶解於 30 ml 二氯甲烷，並於冰冷下攪拌。  
加入 870 mg 間氯過苯酸，336 mg 硫酸氫鈉，攪拌 1 小時。  
加水，用二氯甲烷萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液，水，  
飽和食鹽水洗淨後，經由無水硫酸鈉予以乾燥。蒸除溶  
劑，以矽凝膠層析法 (展開溶劑；乙酸乙酯：己烷 = 1:1)  
加以精製，得 8-甲磺醯基 -1,2,3,4-四氫 -2-三氟甲基哌  
啶 -6-乙酸甲酯之非對映異構物 A 620 mg, B 300 mg 之白  
色結晶。並獲得 180 mg 之 8-甲磺醯基 -1,2,3,4-四氫 -2-  
三氟甲基哌啶 -6-乙酸甲酯之白色結晶。

將所獲得之磺醯體 850 mg 仿實施例 15 相同之處理方式  
，得 780 mg 之白色結晶。此結晶以乙酸乙酯使之再結晶  
則其融點變為 168 ~ 170°C。

## 五、發明說明 (33)

元素分析值 (%) : C<sub>13</sub> H<sub>14</sub> F<sub>3</sub> N<sub>0.3</sub> S

	C	H	N
計算值 :	48.59	4.39	4.36
實測值 :	48.55	4.33	4.32

實施例 31 8-甲磺醯基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸

將 250mg 之 8-甲磺基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸, 300mg 之 8-甲磺醯基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸溶解於 20ml 之 1N 氫氧化鈉, 加入 10ml 35% 過氧化氫水溶液, 在室溫下攪拌 3 小時。加 50ml 水, 以濃鹽酸酸性化至 pH 2 並過濾所析出之結晶物, 經水洗, 乾燥後得 220mg 白色結晶。同時以乙酸乙酯萃取水層, 以無水硫酸鈉乾燥後, 蒸除溶劑, 得 360mg 之淡黃色結晶。所得之結晶以乙酸乙酯再結晶則融點變為 124~125°C。

元素分析值 (%) : C<sub>13</sub> H<sub>14</sub> F<sub>3</sub> N<sub>0.4</sub> S

	C	H	N
計算值 :	46.29	4.18	4.15
實測值 :	46.31	4.14	4.15

實施例 32 8-苯醯基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸鈉鹽

將 410mg 之 8-羧基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸, 10ml 乙酸, 10ml 37% 福馬林混合液在 120°C 下加

## 五、發明說明 (34)

熱攪拌。1.5小時後，加100ml冰水，以乙酸乙酯萃取。用水，飽和食鹽水洗淨後，經由無水硫酸鈉予以乾燥。蒸除溶劑，得350mg之6,7-二氫-1H,3H,5H-5-三氟甲基吡啶並〔3,2,1-i〕〔3,1〕苯並噁嗪-9-乙酸-1-酮之黃色結晶。

350mg之該結晶在氫氣流下，溶解於10ml無水四氫呋喃，在-78°C下冷卻攪拌。緩慢滴加以1.1ml之2M-苯基鋰。歷0.5小時後，追加0.5ML苯基鋰，在同溫下攪拌1.5小時。加入10%檸檬酸水溶液，用乙酸乙酯萃取，以水，飽和食鹽水洗淨後，經由無水硫酸鈉乾燥。蒸除溶劑，以矽凝膠層析法(展開溶劑：二氯甲烷：乙醇=10:1)加以精製，得300mg之8-苯醯-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸黃色粘性油狀物。此油狀物加入0.83ml 1N氫氧化鈉，5ml乙醇，經減壓乾燥，得黃色無定形標的物。融點為165~167°C

元素分析值(%)：C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na·3H<sub>2</sub>O

	C	H	N
--	---	---	---

計算值：	51.94	4.82	3.19
------	-------	------	------

實測值：	51.81	4.85	2.76
------	-------	------	------

實施例 33 8-硝基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸

將273mg之實施例13之化合物溶解於5ml二氯甲烷在0°C下加以攪拌。滴加63μl發煙硝酸，在同溫度下再度攪

## 五、發明說明 (35)

拌。歷 50 分鐘後選加  $63 \mu l$  發煙硝酸，總共攪拌 2 小時。加入飽和碳酸氫鈉加以中和後，用二氯甲烷萃取。經由無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑以矽凝膠層析法（展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:2）加以精製。得 180 mg 之 8-硝基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯之黃色結晶。

使用 400 mg 之該化合物仿實施例 15 相同處理方式得 350 mg 黃色結晶標的物。以乙酸乙酯-己烷再結晶則融點變為  $177 \sim 178^\circ\text{C}$ 。

元素分析值 (%) :  $\text{C}_{12} \text{H}_{11} \text{F}_3 \text{N}_2 \text{O}_4$

	C	H	N
計算值 :	47.36	3.64	9.21
實測值 :	47.23	3.57	9.09

實施例 34 8-胺基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸

將 1.15 克 8-硝基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯溶解於 50 ml 乙醇，加入 200 mg 10% 肥炭，在常溫常壓下予以接觸還原。2.5 小時後，濾除觸媒，將濾液濃縮後，得 980 mg 之 8-胺基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯之綠色結晶。

此結晶仿實施例 15 相同之處理方式得黃色結晶標的物。此物質如以乙酸乙酯加以再結晶，則融點變為  $180 \sim 181^\circ\text{C}$ 。

## 五、發明說明(36)

元素分析值(%) : C<sub>12</sub> H<sub>13</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>

C H N

計算值 : 53.56 4.78 10.21

實測值 : 52.43 4.78 9.81

實施例 35 8-甲磺醯胺基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸

將 490mg 之 8-胺基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯溶解於 15ml 二噁烷，添加 0.28ml 三乙胺，0.15ml 甲磺醯氣，在室溫下攪拌 2 小時。加水，用乙酸乙酯萃取後，以水，飽和食鹽水洗淨，經由無水硫酸鈉乾燥。蒸除溶劑以矽凝膠層析法(展開溶劑：乙酸乙酯：己烷 = 1:2)加水精製，得 540mg 之 8-甲磺醯胺基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯之淡黃色粉末。

此粉末仿實施例 15 相同之處理方法，得白色結晶標的物。此物質以乙酸乙酯-己烷再結晶則其融點變為 189 ~ 191°C。

元素分析值(%) : C<sub>13</sub> H<sub>15</sub> F<sub>3</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> S

C H N

計算值 : 44.32 4.29 7.95

實測值 : 44.51 4.27 7.91

實施例 36 8-甲氧-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哇啉-6-乙酸甲酯

將 2.66 克之 4-胺基-3-甲氧苯乙酸甲酯溶解於 50ml 甲

## 五、發明說明 (37)

醇，在冰冷攪拌下，滴加 2.07 克 3-三氟甲基丙炔酸甲酯之 50 ml 甲醇溶液。蒸除溶劑，得 3-(2-甲氧-4-甲氧羰基)-3-三氟甲基丙烯酸甲酯之黃色油狀物。

此油狀物仿實施例 13 相同之處理方式，得 3.31 克 4-氯-8-甲氧-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯之淡黃色結晶。

更且，仿實施例 1 相同方法加以還原，得 8-甲氧-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯之無色油狀物。

實施例 37 8-甲氧-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸

將上述實施例 36 所獲得之甲酯仿實施例 15 相同之處理方式，得白色結晶之標的物。此標的物如以乙酸乙酯-己烷再結晶時則其融點變為 108~109°C。

元素分析值 (%) : C<sub>13</sub> H<sub>14</sub> F<sub>3</sub> N O<sub>3</sub>

	C	H	N
計算值 :	53.98	4.88	4.84
實測值 :	53.99	4.84	4.83

實施例 38 8-甲基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯

使用 1.00 克 4-胺基-3-甲基苯基乙酸甲酯仿實施例 36 相同之反應，得 3-(2-甲基-4-甲氧羰基)-3-三氟甲基丙烯酸甲酯之黃色油狀物。

仿實施例 13 相同之處理方式，得 980 mg 4-氯-8-甲基-2-三氟甲基喹啉-6-乙酸甲酯之白色結晶。其次將此結晶物仿實施例 1 相同方法加以還原得淡黃色油狀物之標

## 五、發明說明 (38)

的物。

實施例 39 8-甲基-1,2,3,4-四氫-2-三氟甲基哌啶-6-乙酸

將由上述實施例 38 所獲得之甲酯仿實施例 15 相同之處理方式，得白色結晶之標的物。此物質以乙酸乙酯-己烷再結晶時則其融點變為 135~136°C。

元素分析值 (%) : C<sub>13</sub> H<sub>14</sub> F<sub>3</sub> N O<sub>2</sub>

	C	H	N
計算值 :	57.14	5.16	5.13
實測值 :	57.18	5.12	5.18

其次由動物做成試驗例表示如下。

試驗例 1 血管透過性亢進抑制作用

在 ddY 系老鼠 (雄性) 中，經口投與以實施例化合物懸浮於 5% 阿拉伯橡膠水溶液。經 45 分鐘後，從尾靜脈注射以 1% Evans' Blue 之生理食鹽水溶液 (0.1 ml / 10 g 體重)，並於腹腔由注射以 1% 醋酸生理食鹽水溶液 (0.1 ml / 10 g 體重)。歷 30 分鐘後加以屠殺，用生理食鹽水 (2 ml / 10 g 體重) 將腹腔洗淨，洗淨液經由 3,000 rpm 遠心分離 10 分鐘後，上澄液以 0. D. 630 nm 加以測定。由檢量線求出 Evans' Blue 計算出抑制率。如表所示，因投與本發明化合物，可認為對於血管透過性亢進有顯著之抑制作用。

## 五、發明說明 (39)

表 1

實施例編號	投與量 (mg/kg, p.o.)	抑制量 (%)
4	100	33.1
7	100	51.1
8	100	50.0
9	100	16.0
11	100	42.7
12	100	52.7
15	100	29.1
16	100	37.3
23	100	38.6
24	100	25.9
27	100	27.0
28	100	16.7
29	100	18.4
32	100	19.7
33	100	25.4

## 試驗例 2 對老鼠之急性關節炎的治療效果

將懸浮於流動石蠟之 *Mycobacterium butyrieum* (死菌, 0.6mg/rat) 注射在 SD 系老鼠 (雌性) 的右後肢使引發



## 五、發明說明 (40)

急性關節炎。從注射14天後之連續7天中，經口投與以懸浮在CMC溶液之被檢化合物。以後每天依容積法測定非注射肢腿之腫脹程度，求出其增加量，從注射誘發急性關節炎因子之18天，21天及27天後浮腫抑制率的數值如表2所示。

如表2所示，經口投與本發明化合物，對於SD系老鼠之急性關節炎認為有相當顯著之抑制效果。即使停止本發明化合物後，亦認為有持續性之治療效果。

表 2

實施例 編號	投與量 (mg/kg/day)	浮腫抑制率 (%)		
		18天	21天	27天
7	25	6	19	33
	50	36	52	50
	100	59	64	64
15	12.5	21	36	50
	25	39	45	52
	50	39	56	58

## 試驗例3 在玻璃器內對1gM抗體產生細胞之效果

摘除BDF<sub>1</sub>系老鼠之脾臟，調整脾細胞浮游液，將脾

## 五、發明說明 (41)

細胞浮游液 ( $2 \times 10^7$  cells/ml) 與羊紅血球浮游液 ( $1 \times 10^7$  cells/ml) 各以  $50 \mu$  l 捲裹在 96 韋氏板上，添加  $100 \mu$  l 之含有溶解於 DMSO 被檢化合物之介質 (RPMI 1640 + 10% FCS)。韋氏板在  $37^\circ\text{C}$ ，5%  $\text{CO}_2$  培養 5 天後，由 Jerne 法測計 IgM 抗體產生細胞數，結果如表 3 所示。

表 3 在生體內對 IgM 抗體產生細胞之效果

實施例 編號	濃度 (M)	n	IgM-PFC/culture (mean $\pm$ S. E.)	抑制率 (%)
對 照 15	—	6	$82 \pm 15$	—
	$2 \times 10^{-6}$	6	$24 \pm 3^*$	71
	$5 \times 10^{-5}$	6	$31 \pm 9^*$	62

\*  $p < 0.01$  (Dunnett's test)

本發明化合物，在玻璃器內對於羊紅血球之 IgM 抗體產生細胞之出現有抑制之趨勢。

## 試驗 4 在生體內對 IgM 抗體產生細胞之效果

在 BALB/C 系老鼠之腹腔內投與以羊紅血球  $5 \times 10^8$  /  $0.1 \text{ ml}$  使之感染。從被感染之當天連續 4 天經口投與以試驗用化合物。在最後投與後之隔日摘除老鼠之脾臟，並調整脾細胞浮游液。依 Jerne 法測計 IgM 抗體產生細胞數。結果如表 4 所示。

## 五、發明說明 (42)

表 4 在生體內對 IgM 抗體產生細胞之效果

實施例 編號	用 量 (mg/kg/day)	n	IgM-PFC/spleen ( $\times 10^2$ ) (mean $\pm$ S. E.)	抑制率 (%)
對 照	-	7	995 $\pm$ 55	-
15	12.5	7	651 $\pm$ 49*	35

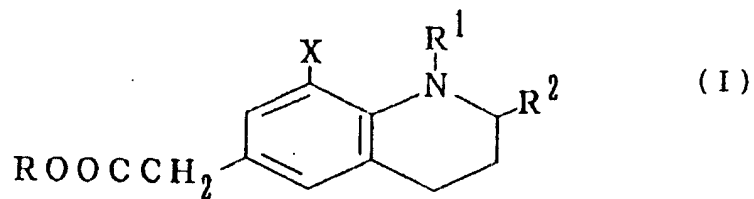
\*  $p < 0.05$  (Dunnell's test)

本發明化合物，在生體內對於羊紅血球之 IgM 抗體產生細胞之出現有抑制之趨勢。

如上所述，由一般式 (I) 所代表之本發明化合物，具有感應免疫之修飾作用，且對於發火症之病灶顯示有速效作用。同時無有顯示環氧酶阻礙作用。因此本發明化合物對於慢性風濕性關節炎不但有治療功效，而且對於各種自行免疫疾病亦能期待有治療效果。

四、中文發明摘要(發明之名稱： 新穎環狀胺苯乙酸衍生物，其製法 )  
及其做為有效成分之免疫反應修飾劑

提供一種具有免疫反應修飾作用之新穎環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽，其製法以及做為自行免疫性治療之有效成分。



[式中，R及R<sup>1</sup>係各自獨立為氫原子或碳原子數為1~3之低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或為依其組合由1~3個基團所取代之苯基或三氟甲基，X為氫原子，C<sub>1-3</sub>低烷基，C<sub>1-3</sub>低烷氧基，氰基，硫氰基，三甲基甲矽烷乙炔基等，或為鹵素原子]所代表之環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附註：本案已向 **日本** 國(地區) 申請專利，申請日期：

1991.4.16.

1992.4.10.

案號：

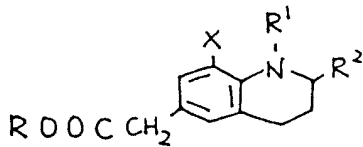
3-111000

4-116730

## 四、英文發明摘要(發明之名稱):

A NOVEL CYCLOAMINOPHENYL ACETIC ACID DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USED AS AN EFFECTIVE INGREDIENT OF AN IMMUNOREACTION FOR MODIFIER

Novel cyclic aminophenylacetic acid derivatives of the following formula, which have immunomodulating effects and are useful for treating autoimmune diseases, the optical isomers or the salts thereof, process for producing the same, and a medicine containing the same,



wherein R and R<sup>1</sup> are each independently a hydrogen atom or lower alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, R<sup>2</sup> is trifluoromethyl group, phenyl group or substituted phenyl group having 1 to 3 substituents which may be same or different halogen or methoxy, X is hydrogen atom, lower alkyl group having 1 to 3 carbon atoms, lower alkoxy group having 1 to 3 carbon atoms, cyano group, thiocyno group, trimethylsilyl group, phenyl group, substituted phenyl group (substituents may be same or different halogen, methoxy or methyl), carbamoyl group, carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group having 1 to 3 carbon atoms, acetyl group, benzoyl group, nitro group, amino group, lower alkanoylamino group having 1 to 3 carbon atoms, benzoylamino group which may be substituted, phenyl-sulfonylamino group which may be substituted, lower alkylthio group having 1 to 3 carbon atoms, lower alkylsulfinyl group having 1 to 3 carbon atoms, lower alkylsulfonyl group having 1 to 3 carbon atoms or halogen atom.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附註：本案已向

國(地區)申請專利，申請日期：

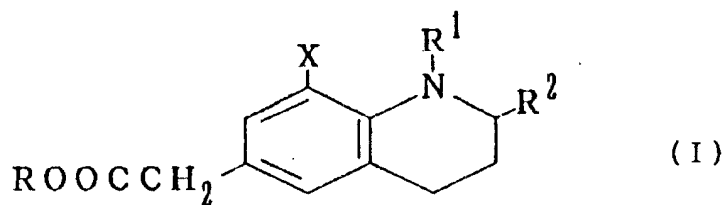
案號：

2093000

A7  
B7  
C7  
D7

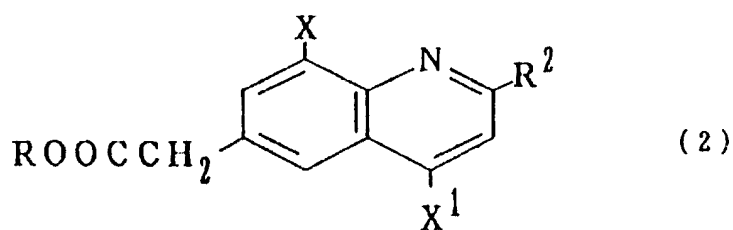
六、申請專利範圍

1. 一種以一般式 (I)



[ 式中，R及R<sup>1</sup>係彼此獨立為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或為其組合可由1~3個基所取代之苯基或三氟甲基，X為氫原子，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基氧基，氨基，硫氧基，三甲基甲矽烷乙炔基(亦可由鹵素原子，甲氧基，甲基或彼此之組合所取代)苯基，氨基甲醯基，羧基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基羧基，乙醯基，苯甲醯基，硝基，胺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基醯胺基，可取代之苯甲醯胺基，可取代之苯甲醯胺基，可取代之苯磺胺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基硫基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基亞磺醯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基磺醯基或鹵素原子]所代表之環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽。

2. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，及其鹽之製法，其特徵為，以一般式 (2)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

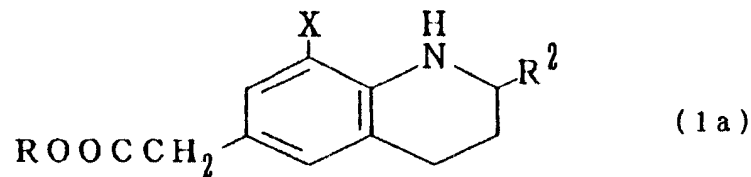
裝

訂

線

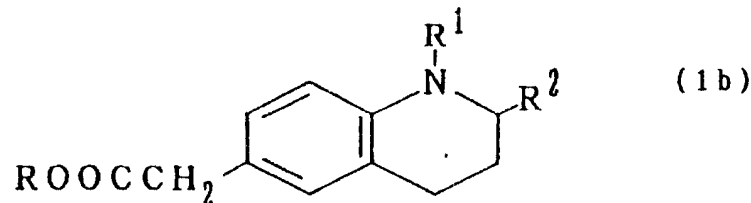
## 六、申請專利範圍

[ 式中，R係氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或為其組合由1~3個基加以取代之苯基或三氟甲基，X為氫原子，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷氧基，氰基，硫氰基，三甲基甲矽烷乙炔基，(可由鹵素，甲氧基，甲基或彼此之組合加以取代)之苯基，氫甲醯基，羧基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧羰基，乙醯基，苯甲醯基，硝基，胺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷醯胺基，可取代之苯甲醯胺基，可取代之苯磺醯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷磺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷亞磺醯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷磺醯基或鹵素原子，X<sup>1</sup>為氫原子，氯原子或溴原子] 所代表之喹啉衍生物加氫以製造由一般式(Ia)



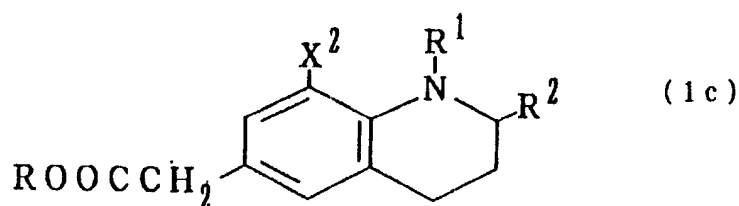
[ 式中，R, R<sup>2</sup>及X係代表前述相同意義] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物。

3. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之製造方法，其特徵為，以一般式(Ib)



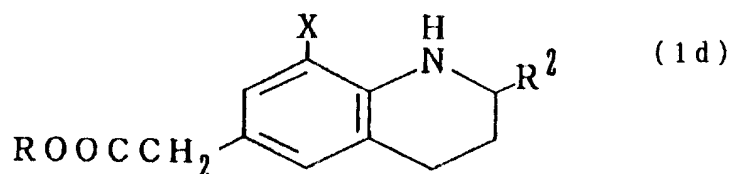
## 六、申請專利範圍

[式中，R，及R<sup>1</sup>係彼此獨立為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或為其組合由1~3個加以取代之苯基或三氟甲基]所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與鹵化劑作用而製造以一般式(1c)



[式中，X<sup>2</sup>係鹵素原子，R，R<sup>1</sup>以及R<sup>2</sup>係代表具有上述相同之意義]所代表之化合物。

4. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之製法，其特徵為，以一般式(1d)

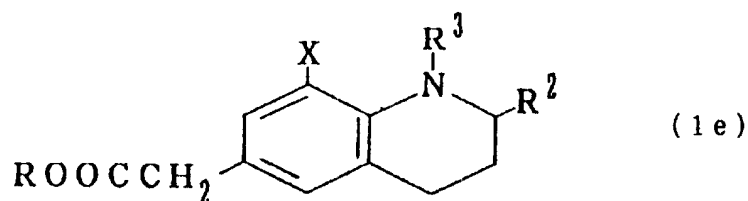


[式中，R係氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或為其組合係由1~3個基可取代之苯基或三氟甲基，X為氫原子，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷氧基，氨基，硫氨基，三甲基甲矽烷乙炔基，(鹵素，原子，甲氧基，甲基或為其組合而可供取代)之苯基，氨基甲醯基，羧基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷氧羰基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷醯胺基，可取代之



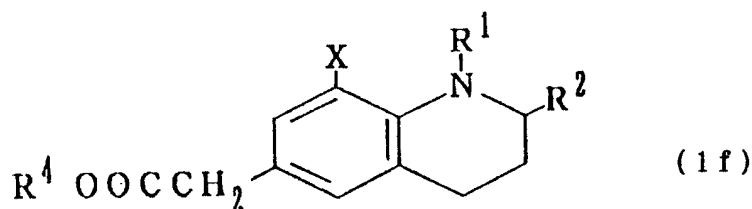
## 六、申請專利範圍

苯醯胺基，可被取代之苯磺醯胺基， $C_1 - C_3$  低烷硫基， $C_1 - C_3$  低烷亞磺醯基， $C_1 - C_3$  低烷磺醯基或鹵素原子] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與烷化劑作用以製造由一般式 (1e)



[式中， $R^3$  為  $C_1 - C_3$  低烷基， $R$ ， $R^2$  及  $X$  係如上所述] 所代表之化合物。

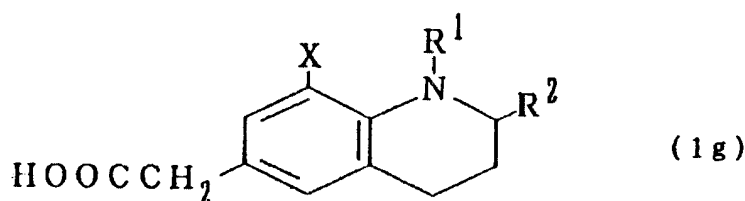
5. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之製法，其特徵為，以一般式 (1f)



[式中， $R_1$  為氫原子或  $C_1 - C_3$  低烷基， $R^2$  為鹵素原子，甲氧基或為其組合可由 1~3 個基取代之苯基或三氟甲基， $R^4$  為  $C_1 - C_3$  低烷基， $X$  為氫原子， $C_1 - C_3$  低烷基， $C_1 - C_3$  低烷氧基，氨基，硫氧基，三甲基甲矽烷乙炔基，(鹵素原子，甲氧基，甲基或為其組合而可取代) 之苯基，氨基甲醯基，羧基， $C_1 - C_3$  低

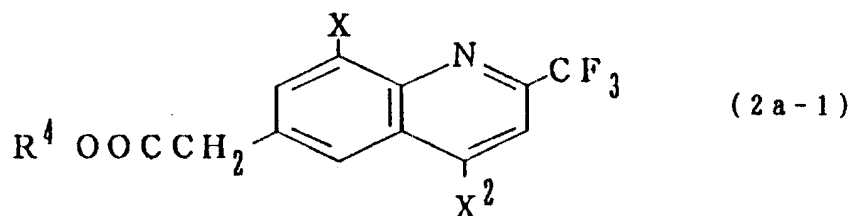
## 六、申請專利範圍

烷氧羰基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基， $C_1 - C_3$  低烷醯胺基，可取代之苯醯胺基，可取代之苯磺醯基， $C_1 - C_3$  低烷硫基， $C_1 - C_3$  低烷亞磺醯基， $C_1 - C_3$  低烷磺醯基或鹵素原子] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由加水分解以製造由一般式 (1f)



[式中， $R^1$ ， $R^2$  以及 X 係同前述] 所代表之化合物。

## 6. 一種以一般式 (2a-1)

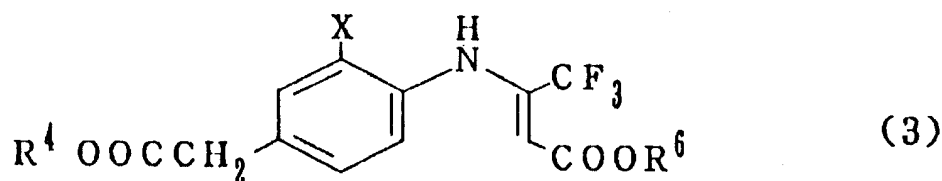


[式中， $R^4$  係  $C_1 - C_3$  低烷基，X 為氫原子， $C_1 - C_3$  低烷基， $C_1 - C_3$  低烷氧基，氟基，硫氟基，三甲基甲矽烷乙炔基，(鹵素原子，甲氧基，甲基或為其組合而可供取代) 之苯基，氨基甲醯基，羧基， $C_1 - C_3$  低烷氧羰基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基， $C_1 - C_3$  低烷醯胺基，可取代之苯醯胺基，可取代之苯磺醯胺基， $C_1 - C_3$  低烷硫基， $C_1 - C_3$  低烷亞磺醯基， $C_1 - C_3$

## 六、申請專利範圍

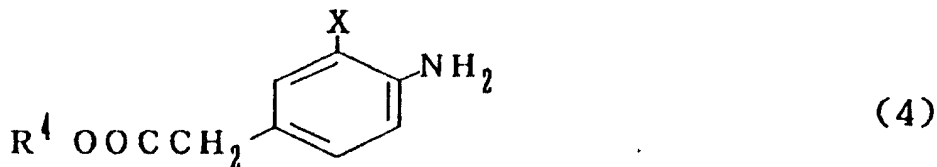
低烷磺醯基或鹵素原子， $X^2$  為氫原子，氯原子，溴原子或羟基] 所代表之唑啉衍生物及其鹽。

## 7. 一種以一般式 (3)



[ 式中， $R^4$  係  $C_1 - C_3$  低烷基， $R^6$  為低烷基或苯醯基， $X$  為氫原子， $C_1 - C_3$  低烷基， $C_1 - C_3$  低烷氧基，氧基，硫氧基，三甲基甲矽烷乙炔基，(鹵素原子，甲氧基，甲基或為其組合而可取代) 之苯基，氨基甲醯基，羧基， $C_1 - C_3$  低烷氧羰基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基， $C_1 - C_3$  低烷醯胺基，可取代之苯醯胺基，可取代之苯磺醯胺基， $C_1 - C_3$  低烷硫基， $C_1 - C_3$  低烷亞磺醯基， $C_1 - C_3$  低烷磺醯基或鹵素原子] 所代表之胺苯乙酸衍生物。

## 8. 一種胺苯乙酸衍生物之製造方法，其特徵為，以一般式 (4)

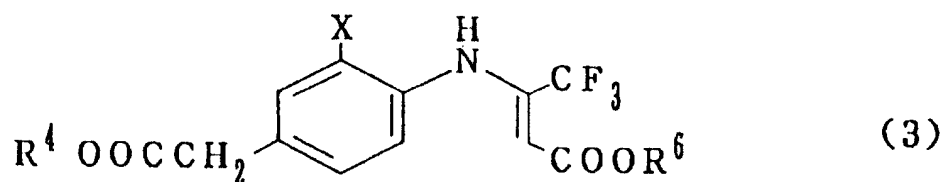


## 六、申請專利範圍

[式中， $R^4$  係  $C_1 - C_3$  低烷基， $X$  為氫原子， $C_1 - C_3$  低烷基， $C_1 - C_3$  低烷氧基，氟基，硫氧基，三甲基甲矽烷乙炔基，(鹵素原子，甲氧基，甲基或為其組合而可取代)之苯基，氨基甲醯基，羧基， $C_1 - C_3$  低烷氧羰基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基， $C_1 - C_3$  低烷醯胺基，可取代之苯醯胺基，可取代之苯磺醯胺基， $C_1 - C_3$  低烷硫基， $C_1 - C_3$  低烷亞磺醯基， $C_1 - C_3$  低烷磺醯基或鹵素原子] 所代表之胺苯乙酸衍生物與以一般式 (5)

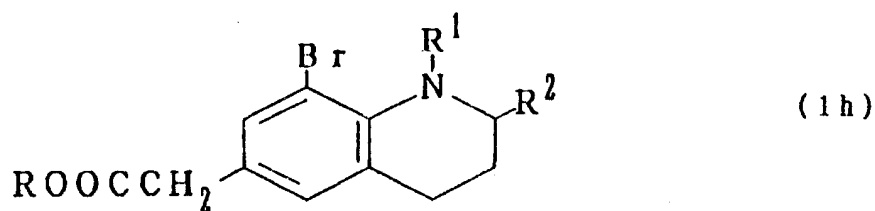


[式中， $R^6$  係表低烷基或苯醯基] 所代表之三氟甲基丙炔酸酯作用而得以製造由一般式 (3)



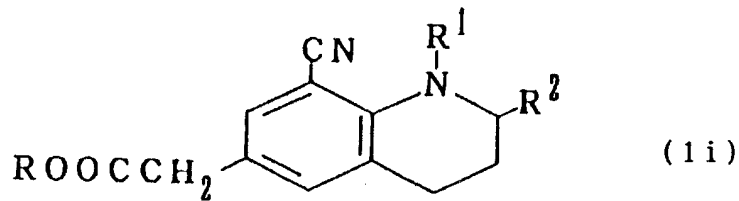
[式中， $R^4$ ， $R^6$  及  $X$  係如前所述] 所代表之化合物。

9. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之製造方法，其特徵為，以一般式 (1h)



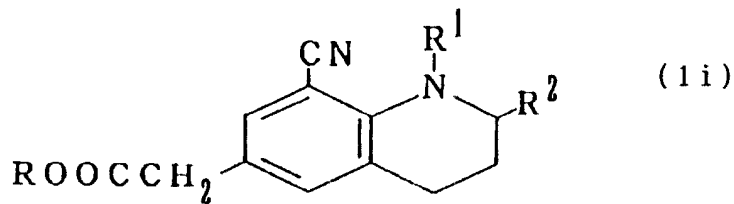
## 六、申請專利範圍

[ 式中, R及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基, R<sup>2</sup> 為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~ 3 個基所取代之苯基或三氟甲基 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與氧化劑作用而製造由一般式 (1i)

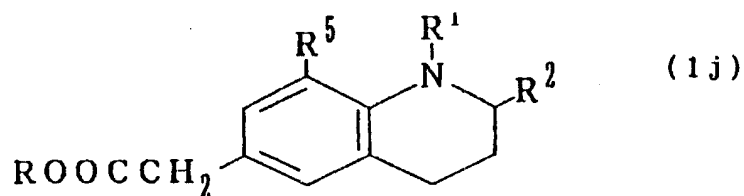


[ 式中, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 係如前所述 ] 所代表之化合物。

10. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1i)



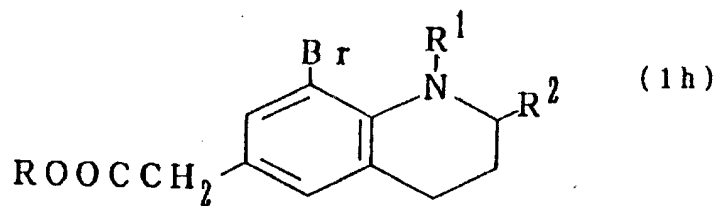
[ 式中, R及 R<sup>1</sup> 係各自獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基, R<sup>2</sup> 為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~ 3 個基所取代之苯基或三氟甲基 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由加水分解以製造由一般式 (1j)



## 六、申請專利範圍

[式中,  $R, R^1$  及  $R^2$  係如前所述,  $R^5$  為氨基甲酰基,  $C_1 - C_3$  低烷氧羰基, 羧基] 所代表之化合物。

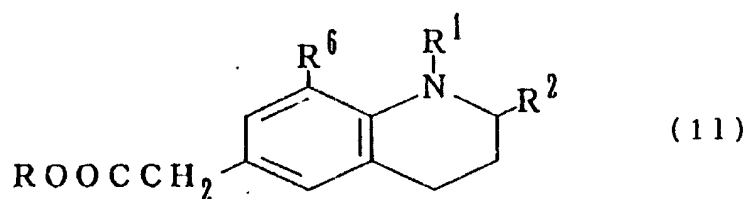
11. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1h)



[式中,  $R$  及  $R^1$  係彼此獨立為氫原子或  $C_1 - C_3$  低烷基,  $R^2$  為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~3 個所取代之苯基或三氟甲基] 所代表之胺苯乙酸衍生物與以一般式 (1k)



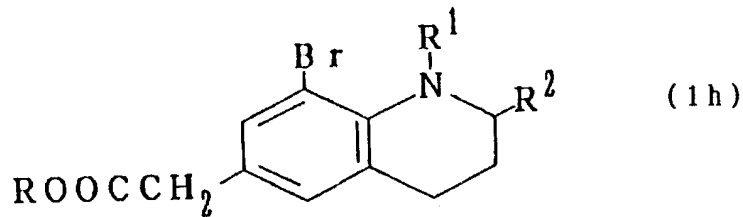
[式中,  $R^6$  表鹵素原子, 甲氧基, 甲基或為其組合而可取代之苯基] 所代表之硼酸衍生物, 在金屬觸媒之存在下加以反應而製造由一般式 (11)



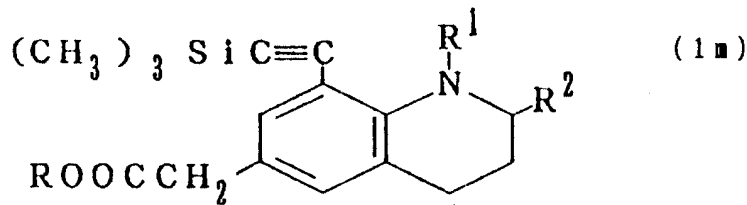
[式中,  $R, R^1$  及  $R^2$  係同前述] 所代表之化合物。

12. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1h)

六、申請專利範圍

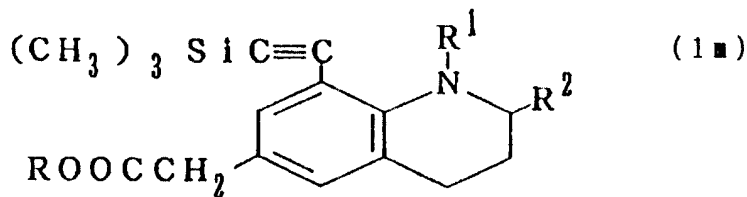


[ 式中，R及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基，  
R<sup>2</sup> 為鹵素原子，甲氧基或為其組合由 1~ 3 個所取代  
之苯基或三氟甲基 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與  
三甲基甲矽烷乙炔作用以製造由一般式 (1m)



[ 式中，R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 係同前述 ] 所代表之化合物。

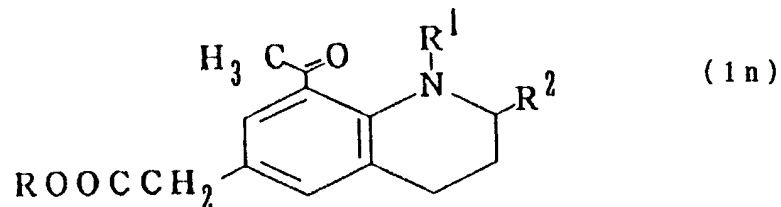
13. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之  
製造方法，其特徵為，以一般式 (1m)



[ 式中，R及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基，  
R<sup>2</sup> 為鹵素原子，甲氧基或為其組合由 1~ 3 個基所取代

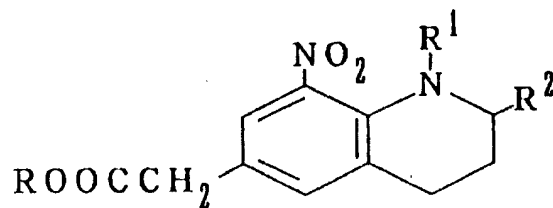
## 六、申請專利範圍

之苯基或三氟甲基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由水合作用以製造由一般式 (1n)

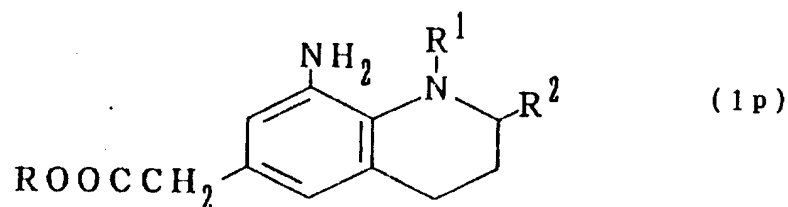


[ 式中, R, R<sup>1</sup> 以及 R<sup>2</sup> 係同前述 ] 所代表之化合物。

14. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1o)



[ 式中, R 及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基, R<sup>2</sup> 為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由還原以製造由一般式 (1p)

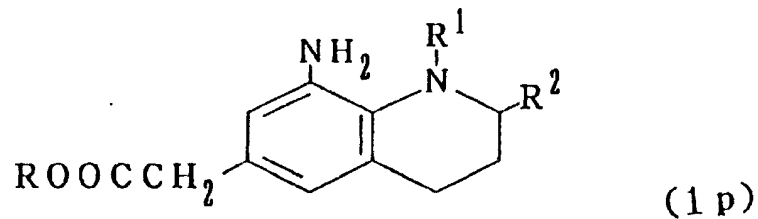


[ 式中, R, R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 係同前述 ] 所代表之化合物。



## 六、申請專利範圍

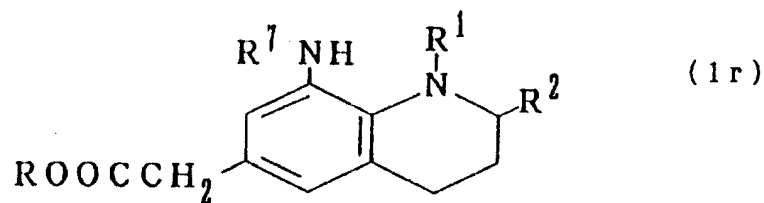
15. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之製造方法，其特徵為，以一般式(1p)



[式中，R及R<sup>1</sup>係彼此獨立為氫原子或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為鹵素原子，甲氧基或為其組合由1~3個基所取代之苯基或三氟甲基]所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與由一般式(1q)



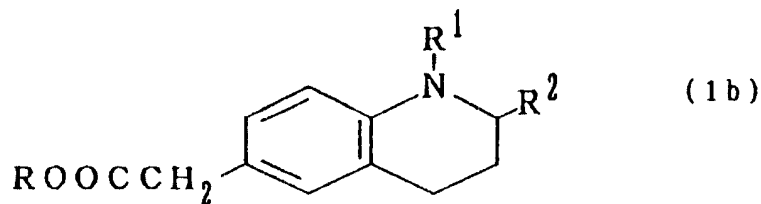
[R<sup>7</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷醯基，可取代之苯醯基，C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>低烷磺醯基或可取代之苯磺醯基，Y為鹵素原子]所代表之化合物經由反應以製造由一般式(1r)



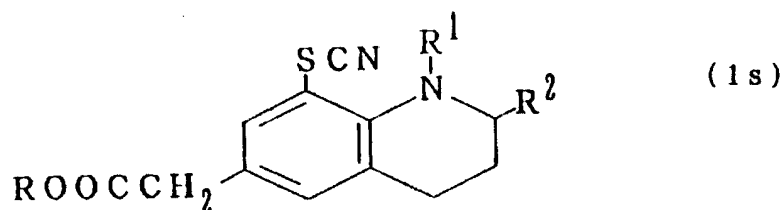
[式中，R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>以及R<sup>7</sup>係同前述]所代表之化合物。

16. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之製造方法，其特徵為，以一般式(1b)

## 六、申請專利範圍

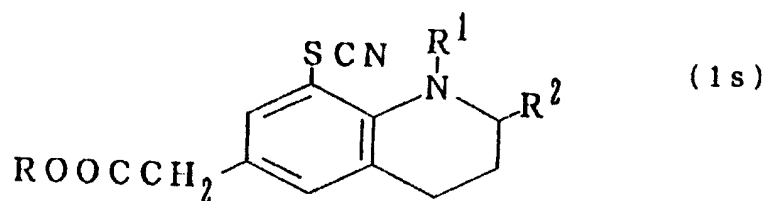


[ 式中, R及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基, R<sup>2</sup> 為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~ 3 個基所取代之苯基或三氟甲基 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由氰硫化作用以製造由一般式 (1s)



[ 式中, R, R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 係同前述 ] 所代表之化合物。

17. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1s)

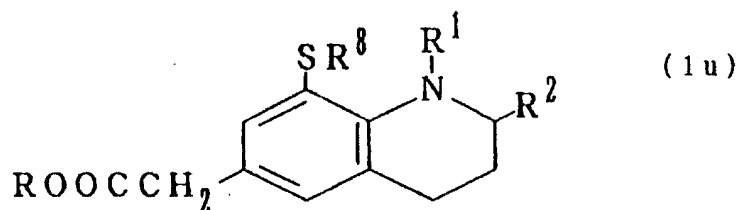


[ 式中, R及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基, R<sup>2</sup> 為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~ 3 個基所取代之苯基或三氟甲基 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由還原, 再使另一般式 (1t)

## 六、申請專利範圍

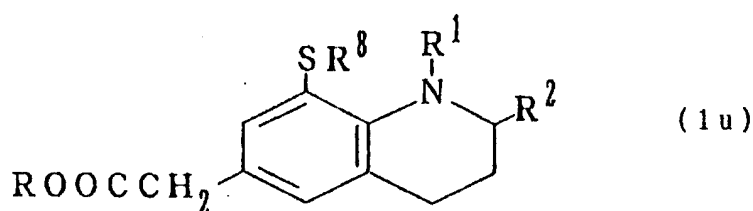


[式中， $R^8$  為  $C_1 - C_3$  低烷基， $Y$  為鹵素原子] 所代表之烷醯鹵反應以製造由一般式 (1u)

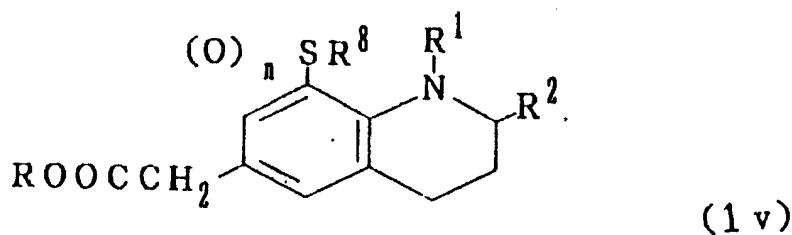


[式中， $R, R^1, R^2$  及  $R^8$  係同前述] 所代表之化合物。

18. 一種環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽之製造方法，其特徵為，以一般式 (1u)



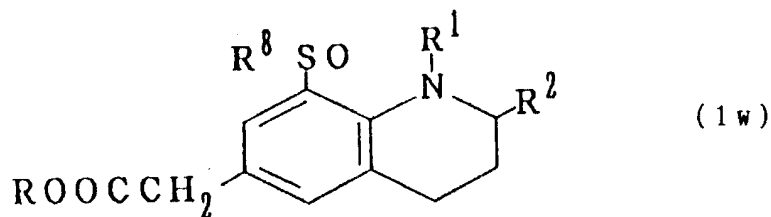
[式中， $R$  及  $R^1$  係彼此獨立為氫原子或  $C_1 - C_3$  低烷基， $R^2$  為鹵素原子，甲氧基或為其組合由 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基， $R^8$  為  $C_1 - C_3$  低烷基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由氧化以製造由一般式 (1v)



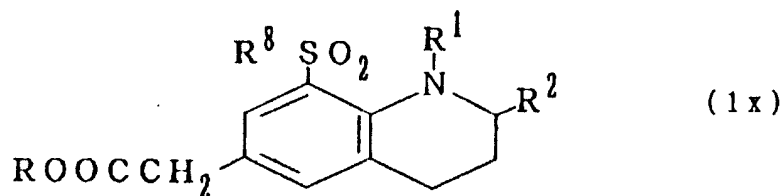
## 六、申請專利範圍

[式中,  $R, R^1, R^2$  及  $R^8$  係同前述,  $n$  為 1 或 2] 所代表之化合物。

19. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1w)

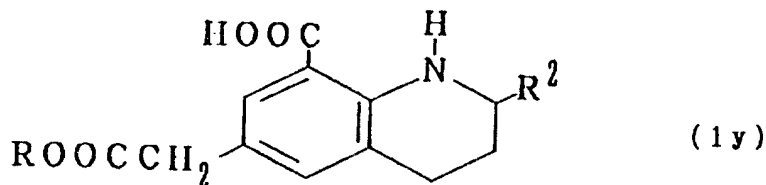


[式中,  $R$  及  $R^1$  係彼此獨立為氫原子或  $C_1 - C_3$  低烷基,  $R^2$  為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基,  $R^8$  為  $C_1 - C_3$  低烷基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由氧化以製造由一般式 (1x)



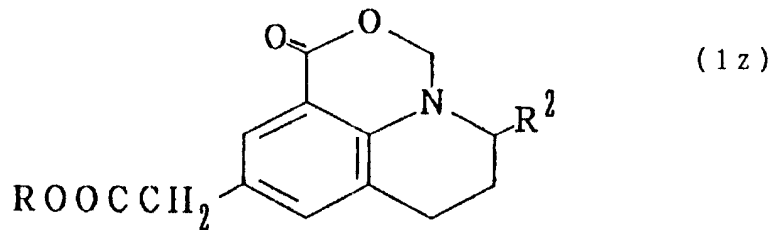
[式中,  $R, R^1, R^2$  及  $R^8$  係同前述] 所代表之化合物。

20. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1y)



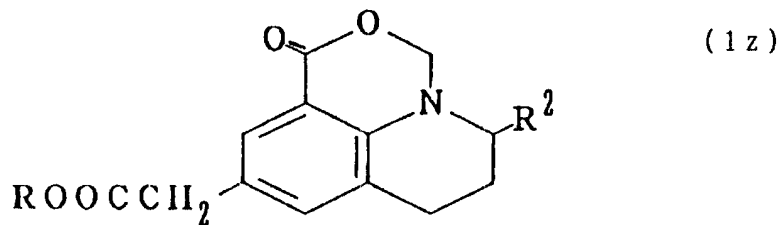
## 六、申請專利範圍

[式中, R 為氫原子或  $C_1 - C_3$  低烷基,  $R^2$  為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與甲醛作用以製造由一般式 (1z)

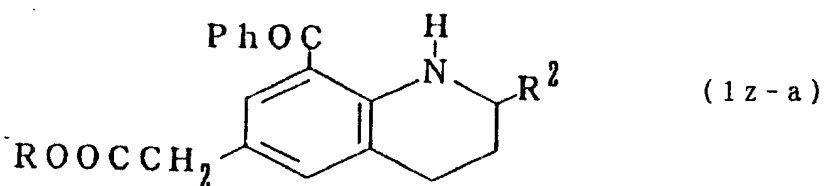


[式中, R 及  $R^2$  係同前述] 所代表之化合物。

21. 一種環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽之製造方法, 其特徵為, 以一般式 (1z)



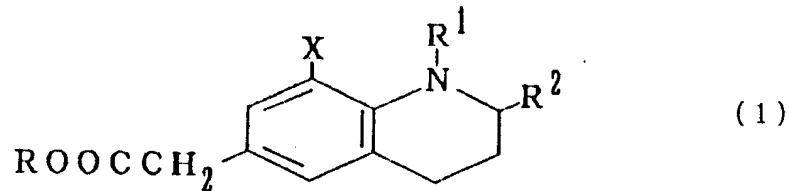
[式中, R 係表氫原子或  $C_1 - C_3$  低烷基,  $R^2$  為鹵素原子, 甲氧基或為其組合由 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與苯基鋰作用以製造由一般式 (1z-a)



## 六、申請專利範圍

[式中, R 及 R<sup>2</sup> 係同前述] 所代表之化合物。

22. 至少含有一種以上以一般式 (1)



[式中, R 及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基, R<sup>2</sup> 為鹵素原子, 甲氧基或為其組合可由 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基, X 為氫原子, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷基, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷氧基, 氰基, 氰硫基, 三甲基甲矽烷乙炔基 (鹵素原子, 甲氧基, 甲基或為其組合所取代) 之苯基, 氨基甲醯基, 羧基, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷氧羰基, 乙醯基, 苯醯基, 硝基, 胺基, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷醯胺基, 可取代之苯醯胺基, 可取代之苯磺醯胺基, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷硫基, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷亞磺醯基, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> 低烷磺醯基或鹵素] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽為有效成份之抗風濕劑以及自行免疫疾病治療劑。

203606

補充

中華民國八十二年二月七日

A7

B7

C7

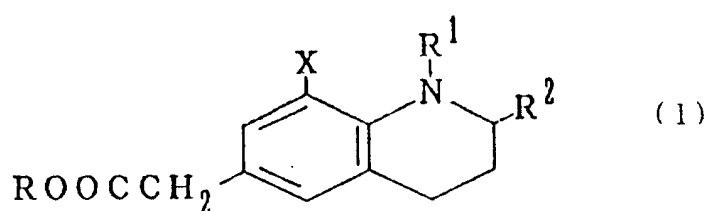
D7

## 六、申請專利範圍

第 81103268 號「新穎環狀胺苯乙酸衍生物，其製法及其做為有效成分之免疫反應修飾劑」專利案

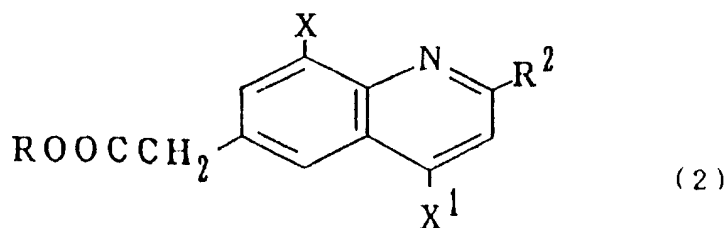
(82年2月修正)

1. 一種如下式 (I) 環狀胺苯乙酸衍生物，其光學異構體及其鹽



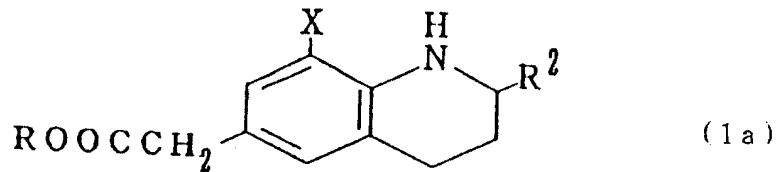
[式中，R及R<sup>1</sup>係彼此獨立為氫原子或C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>低烷基，R<sup>2</sup>為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之1~3個基所取代之苯基或三氟甲基，X為氫原子，C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>低烷基，C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>低烷氧基，氰基，苯基，氨基甲醯基，羧基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基，C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>低烷硫基，C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>低烷亞磺醯基，C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>低烷磺醯基或鹵素原子]。

2. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (2)



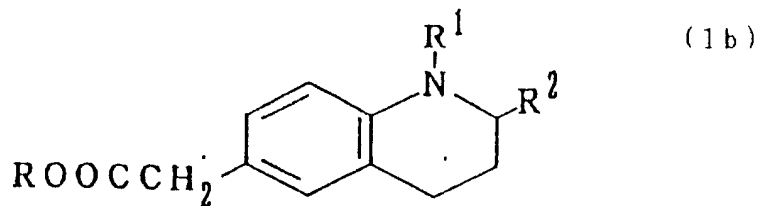
## 六、申請專利範圍

[ 式中，R係氫原子或C<sub>1</sub> - 3 低烷基，R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之1~3個基加以取代之苯基或三氟甲基，X 為氫原子，C<sub>1</sub> - 3 低烷基，C<sub>1</sub> - 3 低烷基，氰基，苯基，氨基甲醯基，羧基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基，C<sub>1</sub> - 3 低烷基，C<sub>1</sub> - 3 低烷基亞磺醯基，C<sub>1</sub> - 3 低烷基磺醯基或鹵素原子，X<sup>1</sup> 為氫原子，氟原子或溴原子 ] 所代表之喹啉衍生物加氫以製造由一般式 (1a)



[ 式中，R, R<sup>2</sup> 及 X 係代表前述相同意義 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物。

3. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1b)

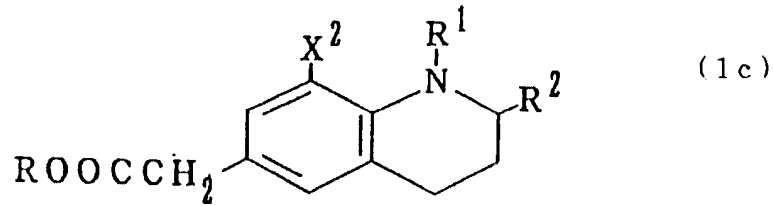


[ 式中，R 及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基 ]



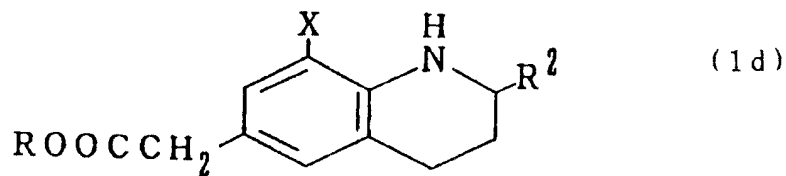
## 六、申請專利範圍

基， $R^2$  為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之 1~3 個加以取代之苯基或三氟甲基〕所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與鹵化劑作用而製造以一般式 (1c)



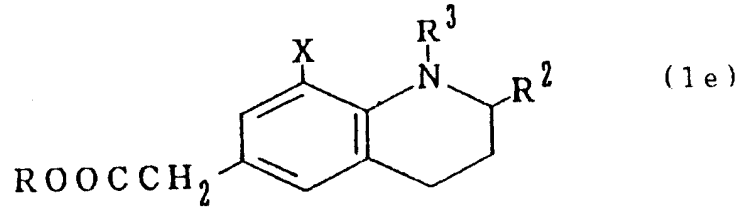
〔式中， $X^2$  係鹵素原子， $R$ ， $R^1$  以及  $R^2$  係代表具有上述相同之意義〕所代表之化合物。

4. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1d)



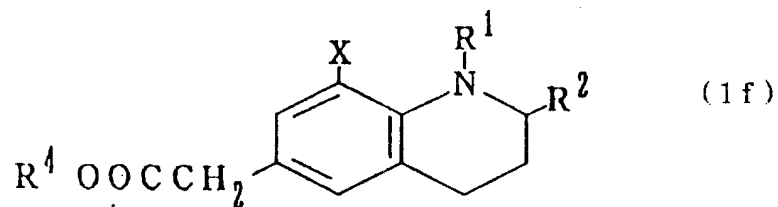
〔式中， $R$  係氫原子或  $C_1 - 3$  低烷基， $R^2$  為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之 1~3 個基可取代之苯基或三氟甲基， $X$  為氫原子， $C_1 - 3$  低烷基， $C_1 - 3$  低烷基氧基，氰基，苯基，氨基甲醯基，羧基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基， $C_1 - 3$  低烷基硫基， $C_1 - 3$  低烷基亞磺醯基， $C_1 - 3$  低烷基磺醯基或鹵素原子〕所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與鹵化劑作用以製造由一般式 (1e)

## 六、申請專利範圍



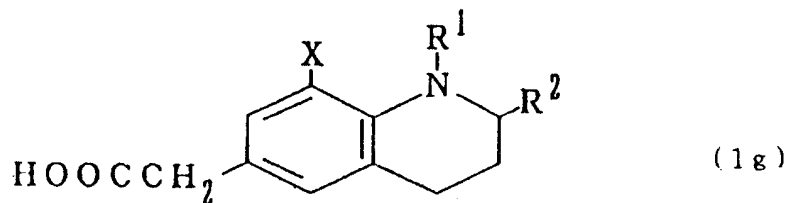
[ 式中， $R^3$  為  $C_1 - 3$  低烷基， $R, R^2$  及  $X$  係如上所述 ] 所代表之化合物。

5. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1f)



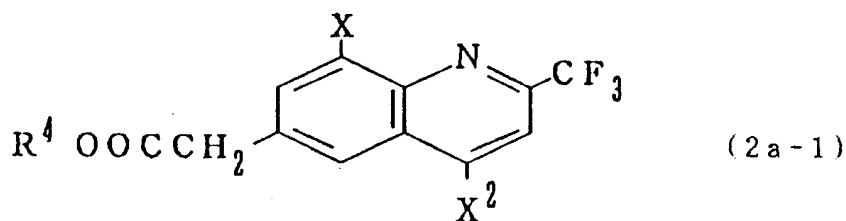
[ 式中， $R_1$  為氫原子或  $C_1 - 3$  低烷基， $R^2$  為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之 1~3 個基取代之苯基或三氟甲基， $R^4$  為  $C_1 - 3$  低烷基， $X$  為氫原子， $C_1 - 3$  低烷基， $C_1 - 3$  低烷氧基，氰基，苯基，氨基甲醯基，羧基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基， $C_1 - 3$  低烷硫基， $C_1 - 3$  低烷亞磺醯基， $C_1 - 3$  低烷磺醯基或鹵素原子 ] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由加水分解以製造由一般式 (1g)

## 六、申請專利範圍



[式中， $R^1$ ， $R^2$  以及  $X$  係同前述] 所代表之化合物。

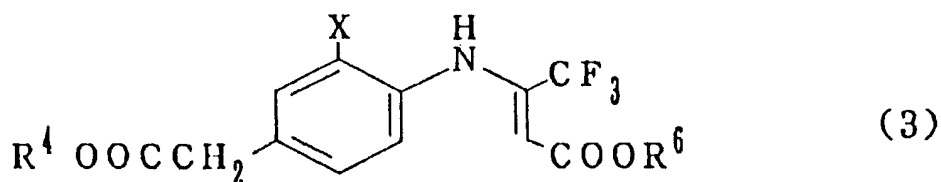
6. 一種如下式 (2a-1) 喹啉衍生物及其鹽



[式中， $R^4$  係  $C_1 - 3$  低烷基， $X$  為氫原子，  
 $C_1 - 3$  低烷基， $C_1 - 3$  低烷氧基，氰基，苯基，  
氨基甲醯基，羧基，乙醯基，苯醯基，硝基，胺基，  
 $C_1 - 3$  低烷硫基， $C_1 - 3$  低烷亞磺醯基， $C_1 - 3$   
低烷磺醯基或鹵素原子， $X^2$  為氫原子，氯原子，溴  
原子或羟基]。

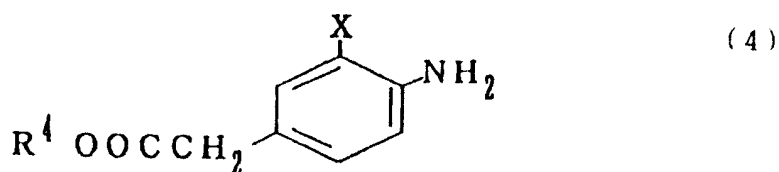
## 六、申請專利範圍

7. 一種如下式(3)胺苯乙醌衍生物



[式中， $\text{R}^4$  係  $\text{C}_1 - 3$  低烷基， $\text{R}^6$  為低烷基或苯醌基， $\text{X}$  為氫原子， $\text{C}_1 - 3$  低烷基， $\text{C}_1 - 3$  低烷氧基，氟基，苯基，氨基甲醌基，羧基，乙醌基，苯醌基，硝基，胺基， $\text{C}_1 - 3$  低烷硫基， $\text{C}_1 - 3$  低烷亞磺醌基， $\text{C}_1 - 3$  低烷磺醌基或鹵素原子]。

8. 一種如申請專利範圍第7項之化合物之製法，其特徵為，以一般式(4)



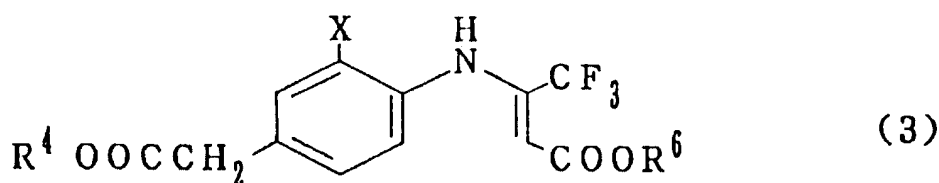
[式中， $\text{R}^4$  係  $\text{C}_1 - 3$  低烷基， $\text{X}$  為氫原子， $\text{C}_1 - 3$  低烷基， $\text{C}_1 - 3$  低烷氧基，氟基，苯基，氨基甲醌基，羧基，乙醌基，苯醌基，硝基，胺基， $\text{C}_1 - 3$  低烷硫基， $\text{C}_1 - 3$  低烷亞磺醌基， $\text{C}_1 - 3$  低烷磺醌基或鹵素原子] 所代表之胺苯乙醌

## 六、申請專利範圍

衍生物與以一般式 (5)

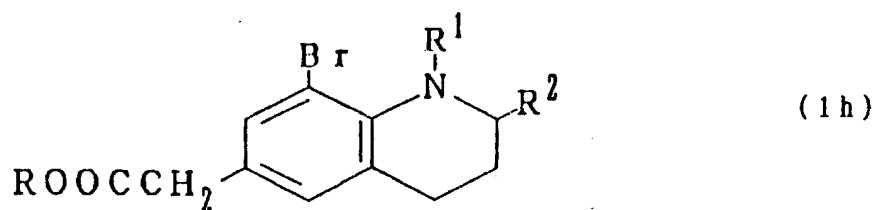


[式中,  $R^6$  係表低烷基或苯醯基] 所代表之三氟甲基丙炔酸酯作用而得以製造由一般式 (3)



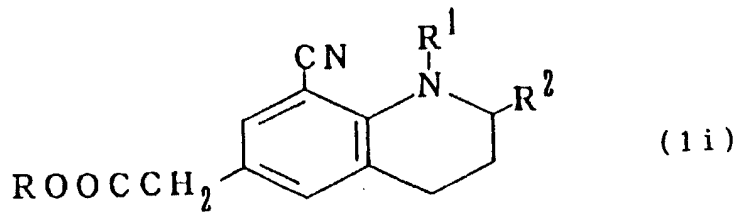
[式中,  $R^4$ ,  $R^6$  及 X 係如前所述] 所代表之化合物。

9. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法, 其特徵為, 以一般式 (1h)



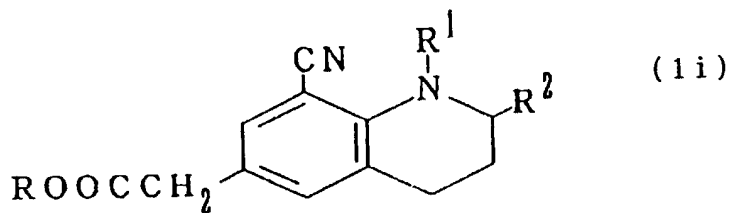
[式中, R 及  $R^1$  係彼此獨立為氫原子或  $\text{C}_1 - 3$  低烷基,  $R^2$  為可由鹵素原子, 甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與氰化劑作用而製造由一般式 (1i)

六、申請專利範圍

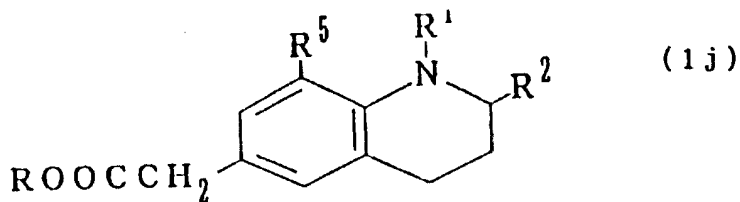


[式中, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 係如前所述] 所代表之化合物。

10 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法, 其特徵為, 以一般式 (1i)



[式中, R及 R<sup>1</sup> 係各自獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基, R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子, 甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由加水分解以製造由一般式 (1j)



[式中, R, R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 係如前所述, R<sup>5</sup> 為氨基甲酰基,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

203606

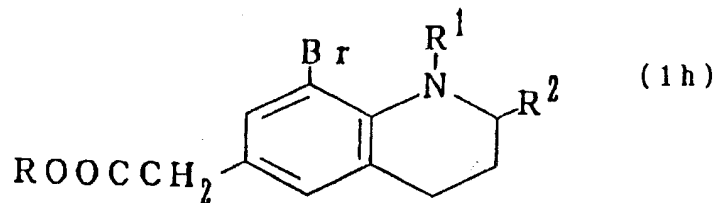
A7  
B7  
C7  
D7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍

C<sub>1</sub> - 3 低烷氫撥基，羧基] 所代表之化合物。

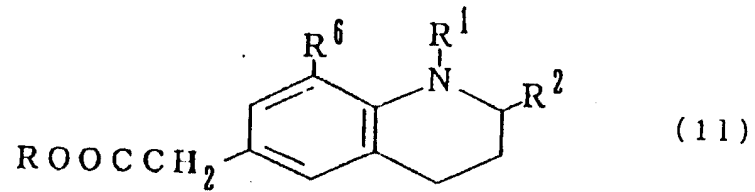
11 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1h)



[ 式中，R 及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基，R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子，甲氫基或為其組合之 1~3 個所取代之苯基或三氫甲基] 所代表之胺苯乙酸衍生物與以一般式 (1k)



[ 式中，R<sup>6</sup> 表鹵素原子，甲氫基，甲基或為其組合而可取代之苯基] 所代表之硼酸衍生物，在金屬觸媒之存在下加以反應而製造由一般式 (11)



[ 式中，R, R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 係同前述] 所代表之化合物。

12 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1o)

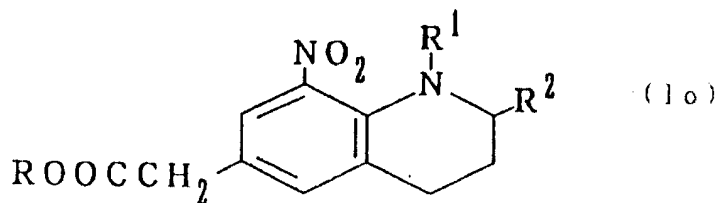
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

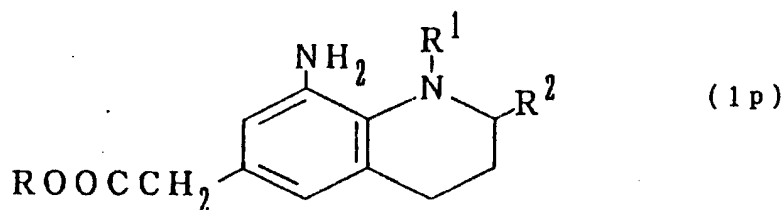
203606

A7  
B7  
C7  
D7

六、申請專利範圍

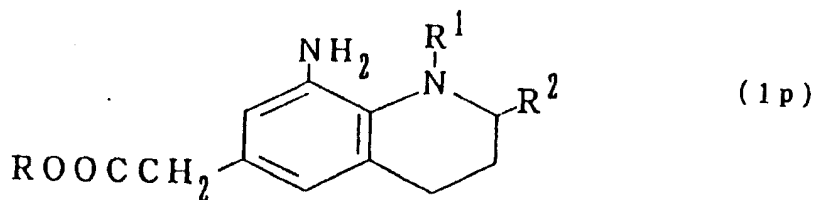


[式中, R及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基, R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子, 甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由還原以製造由一般式 (1p)



[式中, R, R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 係同前述] 所代表之化合物。

13 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法, 其特徵為, 以一般式 (1p)



[式中, R及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基

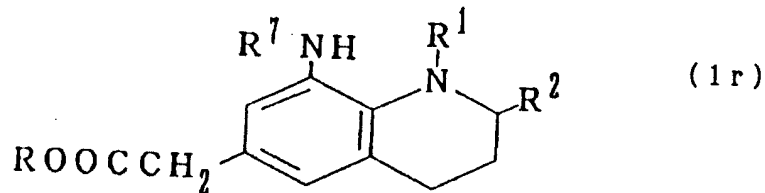


## 六、申請專利範圍

， $R^2$  為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基〕所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與由一般式 (1q)

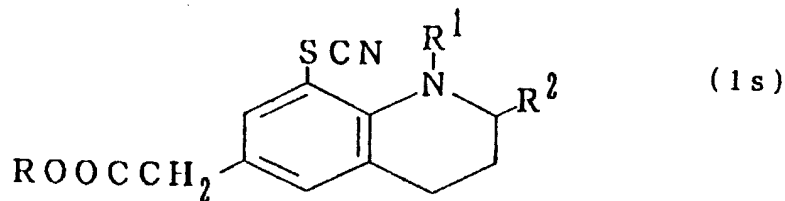


〔 $R^7$  為  $C_1 - 3$  低烷醯基，可取代之苯甲醯基， $C_1 - 3$  低烷磺醯基或可取代之苯磺醯基， $Y$  為鹵素原子〕所代表之化合物經由反應以製造由一般式 (1r)



〔式中， $R, R^1, R^2$  以及  $R^7$  係同前述〕所代表之化合物。

14 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1s)



〔式中， $R$  及  $R^1$  係彼此獨立為氫原子或  $C_1 - 3$  低烷基， $R^2$  為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基〕所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由還原，再使另一般式 (1t)

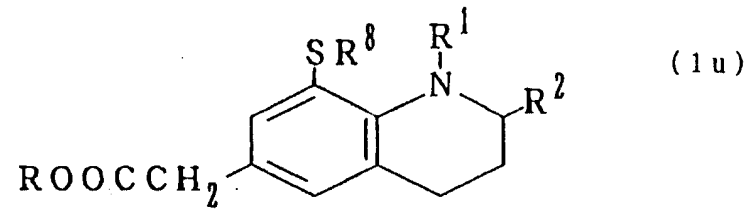


203606

A7  
B7  
C7  
D7

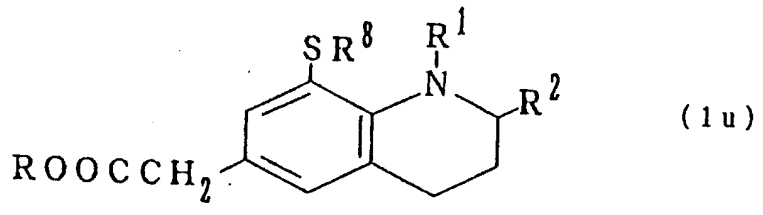
六、申請專利範圍

[式中，R<sup>6</sup> 為 C<sub>1</sub> - 3 低烷基，Y 為鹵素原子] 所代表之烷基鹵反應以製造由一般式 (1u)

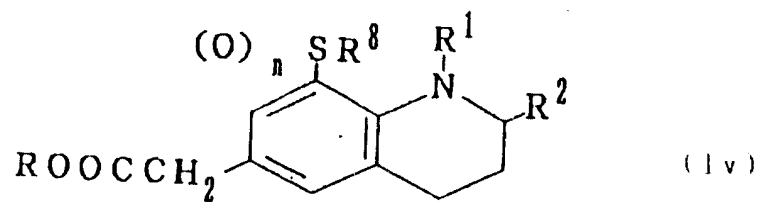


[式中，R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及 R<sup>6</sup> 係同前述] 所代表之化合物。

15 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1u)



[式中，R 及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基，R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基，R<sup>6</sup> 為 C<sub>1</sub> - 3 低烷基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由氧化以製造由一般式 (1v)



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

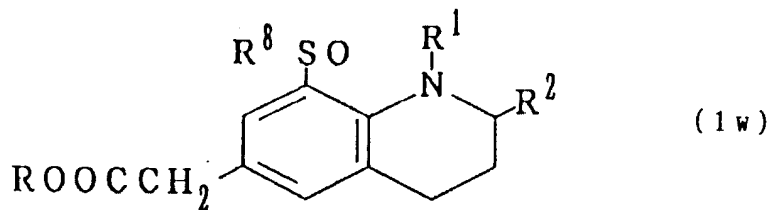
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

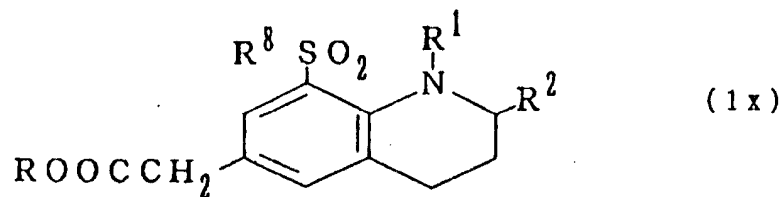
## 六、申請專利範圍

[式中,  $R, R^1, R^2$  及  $R^8$  係同前述,  $n$  為 1 或 2] 所代表之化合物。

16 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法, 其特徵為, 以一般式 (1w)



[式中,  $R$  及  $R^1$  係彼此獨立為氫原子或  $C_1 - 3$  低烷基,  $R^2$  為可由鹵素原子, 甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基,  $R^8$  為  $C_1 - 3$  低烷基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物經由氧化以製造由一般式 (1x)



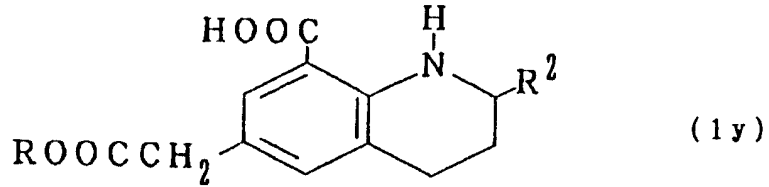
[式中,  $R, R^1, R^2$  及  $R^8$  係同前述] 所代表之化合物。

17 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法, 其特徵為, 以一般式 (1y)

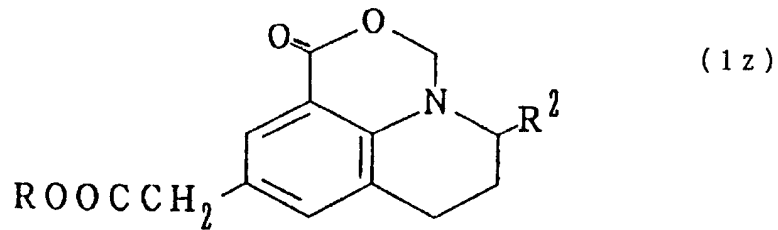
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

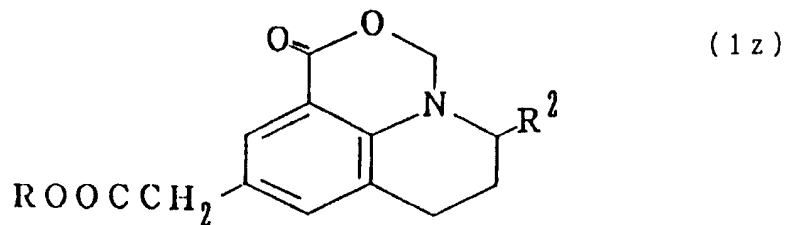


〔式中，R 為氫原子或 C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> 低烷基，R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子，甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基〕所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與甲醛作用以製造由一般式 (1z)



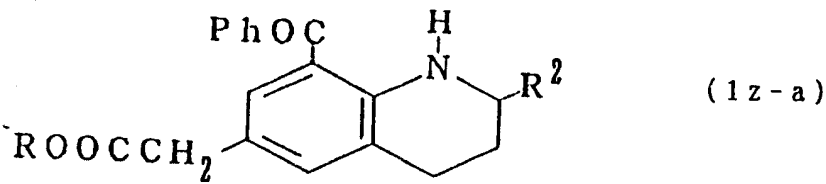
〔式中，R 及 R<sup>2</sup> 係同前述〕所代表之化合物。

18 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之製法，其特徵為，以一般式 (1z)



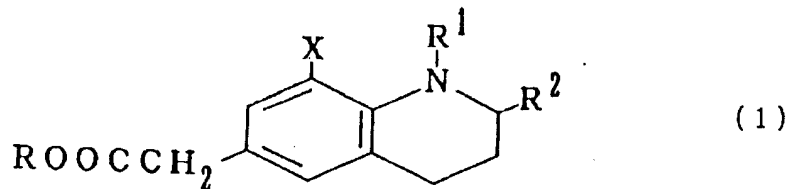
## 六、申請專利範圍

[式中, R 係表氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基, R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子, 甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基] 所代表之環狀胺苯乙酸衍生物與苯基鋰作用以製造由一般式 (1z-a)



[式中, R 及 R<sup>2</sup> 係同前述] 所代表之化合物。

19 一種抗風濕以及自身免疫疾病治療用藥學組成物, 內含至少含有一種以上如下式 (1) 環狀胺苯乙酸衍生物, 其光學異構體及其鹽為有效成份



[式中, R 及 R<sup>1</sup> 係彼此獨立為氫原子或 C<sub>1</sub> - 3 低烷基, R<sup>2</sup> 為可由鹵素原子, 甲氧基或為其組合之 1~3 個基所取代之苯基或三氟甲基, X 為氫原子, C<sub>1</sub> - 3 低烷基, C<sub>1</sub> - 3 低烷基氧基, 氧基, 苯基, 氨基甲酰基, 羧基, 乙醯基, 苯醯基, 硝基, 胺基, C<sub>1</sub> - 3 低烷基硫基, C<sub>1</sub> - 3 低烷基亞磺醯基, C<sub>1</sub> - 3 低烷基磺醯基或鹵素原子]。