

五、發明說明(1)

本發明為有關可當作藥物，尤其肺界面活性物分泌刺激部之新穎取代苯駢咪唑啉酮衍生物及其鹽。

所謂肺界面活性物之生理活性物質主要由存在於動物肺中之磷脂而成。肺界面活性物主要從肺胞之第II型上皮細胞來生物合成及分泌，已知以包括肺胞區之全呼吸道壁之內襯存在。又知肺界面活性物降低肺胞之表面張力而防止肺胞破裂。此作用有助於維持呼吸功能而在生理上極重要(L.G.Dobbs; Annual Rev. of Med 40, 431-446, 1989)。可導致急性呼吸衰竭之嬰兒困難症候群乃由肺界面活性物缺失而起。文獻上也常見肺界面活性物減少或不全之成人呼吸困難症候群。且Hallman等報告併發呼吸衰竭之慢性疾病也可發生肺界面活性物之不正常(臨床調查雜誌70:673-683, 1982)。

肺界面活性物在令呼吸道之防禦機構及抗破裂作用上演一重要角色。故周知其防止肺浮腫，而對細菌或病毒感染或引起呼吸道發炎或氣喘之大氣污染物或抗原有預防作用。且肺界面活性物在潤滑呼吸腔及藉活化粘液纖毛輸送來從呼吸道排出任何異物時演一重要角色。如前所述，肺界面活性物在呼吸道放出種種生理功能，故其品質及量之變化似與許多呼吸疾病之發病或惡化相關。促進肺界面活性物之分泌可能防治種種呼吸疾病，例如急性呼吸衰竭，如嬰兒或成人呼吸困難病候群，急性或

五、發明說明(2)

慢性枝氣管炎，感染症，氣喘及慢性呼吸衰竭。

又對可能會早產兒之孕婦投予肺界面活性劑可防止嬰兒呼吸困難症候群之發病。

故以往曾嘗試利用天然發生或藉遺傳工程之肺界面活性物就此或以含有它之組成物(JP-B-1-13690, JP-A(PCT)-63-501792及JP-A-2-53798, 分別對應於美國專利4,828,844, WO-8702037及EP-A-0348967, 所謂"JP-A"乃指日本未審查公開, 而"JP-B"乃指已審查公開)。但有促進內生肺界面活性物之分泌之活性者只有市售祛痰劑安布洛克索(ambroxol)鹽酸鹽(Merck Index II, pp.62-63, 392 Ambroxol)為惟一已知有這種活性之物質(Post等: Lung 161, 349-359, 1983)。

另如具有1,3-二氫-2H-苯駢咪唑-2-酮結構之化合物, 在1位有3-二甲胺丙基而在苯環無取代基之化合物記載於Spectroscopy Letters, 5(9), 293(1972), 但無記載其藥理活性。此外, 在1位有2-二乙胺乙基而在苯環無取代基之化合物, 及在1位有3-二甲胺丙基而在6位有氯取代之化合物記載於J.Chem.Soc., 314(1960)。但對於藥理活性, 只記載1-烷基-2-氯苯駢咪唑啉化合物具有脊髓反射抑制活性, 此與本發明之藥理活性完全不同, 且未列藥理數據。

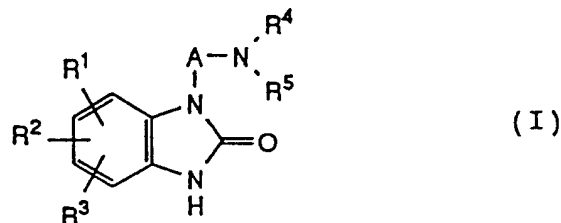
在JP-A-62-252721也記載1位有2-哌啶乙基而在苯環無取代基之化合物, 但僅當作抗胃潰瘍劑。故以上文獻

五、發明說明(3)

從未揭示任何如本發明具有肺界面活性物分泌刺激活性之苯駢咪唑啉酮衍生物。

鑑此，本發明者們無規地篩選種種合成化合物，試圖開發具有強力肺界面活性物分泌刺激活性之化合物，意外地發現如下式(I)新穎苯駢咪唑啉酮衍生物或其製藥容許鹽其該活性比安布洛克索為優，本發明乃基此發現而完成。

故本發明提供如下式(I)苯駢咪唑啉酮衍生物或其鹽



式中 R^1 、 R^2 及 R^3 可相同或相異，各為氫，鹵素，低烷基，鹵低烷基，羥基低烷基，羥基，低烷氧基，芳氧基，醯基，氰基，羧酸，低烷氧羰基，胺甲醯基，硝基或含 N-5 或 6 員雜環基；

A 為可任意有至少一支鏈之伸乙基，

R^4 為 R^5 可相同或相異，各為低烷基，或 R^4 及 R^5 與

鄰近 N 合併成吡咯啉基，哌啉基或嗎福啉基，但若 $\text{—N} \begin{matrix} R^4 \\ R^5 \end{matrix}$

為哌啉基或二乙胺基時， R^1 、 R^2 及 R^3 至少一個不為氫。

五、發明說明(4)

在本發明化合物中， R^1 ， R^2 及 R^3 各為氫而 $\text{—N} \begin{matrix} \nearrow R^4 \\ \searrow R^5 \end{matrix}$

為嗎福啉基之化合物在文面上落在上述 JP-A-62-252721 之廣泛化合物之範圍內，但無該化合物之實施例。故這些化合物為由本發明者合成之新穎化合物。

下面詳述本發明之化合物。

在本文諸式之定義，除另行規定者外，所謂低乃指 $C_1 - 6$ 直或分歧鏈者。

故低烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、己基、異己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。

低烷氧基可為甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，第三戊氧基，新戊氧基，2-甲基丁氧基，1,2-二甲基丙氧基，1-乙基丙氧基，己氧等。

羥基低烷基乃指從上述低烷基其一個氫原之以羥基取代而衍生之基，包括羥甲基，2-羥乙基，3-羥丙基，2-

五、發明說明(5)

羥丙基，2-羥基-1-甲基乙基，4-羥丁基，3-羥丁基，
2-羥丁基，3-羥基-2-甲基丙基，5-羥戊基及6-羥己基。

鹵素為氟、氯、溴或碘。鹵低烷基乃指由上述低烷基
其任何1~3個氫原子各以1~3個上述鹵取代，若鹵素為
氟時，其範例為氟甲基，三氟甲基，2-氟乙基，3-氟丙
基，2-氟-1-甲基乙基，4-氟丁基，3-氟-2-甲基丙基，
5-氟戊基，4-氟-3-甲基丁基及6-氟己基等。

芳氧基包括苯氧基，1-萘氧基，2-萘氧基等。

醯基包括低烷醯基，如甲醯基，乙醯基；丙醯基，丁
醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，特戊醯基，己醯
基等；芳烷醯基，如苄羧基，3-苯丙醯基，2-苯丙醯基
，1-苯^丙醯基，4-苯丁醯基，3-苯丁醯基，2-苯丁醯基，
1-苯丁醯基，2-甲基-3-苯丙醯基，5-苯戊醯基，4-苯
戊醯基，3-苯戊醯基，2-苯戊醯基，1-苯戊醯基，3-甲
基-4-苯丁醯基，3-甲基-2-苯丁醯基，6-苯己醯基，5-
苯己醯基，4-苯己醯基，3-苯己醯基，2-苯己醯基，1-
苯己醯基，4-甲基-5-苯戊醯基，4-甲基-3-苯己醯基，
4-甲基-2-苯己醯基等；及芳羧基，如苄醯基，萘甲醯
基，甲苯甲醯基，柳醯基，對甲氧苄醯基，萘蘆醯基，
原兒茶醯基，五倍子醯基等。

低烷氧羧基乃由C₁ - 6直或分岐醇與羧基之酯化而
成之基，包括甲氧羧基，乙氧羧基，丙氧羧基，異丙氧
羧基，丁氧羧基，異丁氧羧基，第二丁氧羧基，第三丁

五、發明說明(6)

氧羰基，戊氧羰基，異戊氧羰基，新戊氧羰基，第三戊氧羰基及己氧羰基。

可任意有至少一支鏈之伸乙基中之支鏈宜包括上述低烷基之範例，故可任意有至少一支鏈之伸乙基包括：1-甲基伸乙基，2-甲基伸乙基，1-乙基伸乙基，2-乙基伸乙基，1,1-二甲基伸乙基，1,2-二甲基伸乙基，2,2-二甲基伸乙基，1-丙基伸乙基，2-丙基伸乙基，1-異丙基伸乙基，2-異丙基伸乙基，1-丁基伸乙基，2-丁基伸乙基，1-異丁基伸乙基，2-異丁基伸乙基，1-戊基伸乙基，2-戊基伸乙基，1-己基伸乙基，2-己基伸乙基等。

含N5或6員雜環基包括吡咯基，吡咯啉基，吡喃基，吡啶基，咪唑基，咪唑啉基，吡嗪基，噁啉基，吡嗪基及噁嗪基。

本發明之化合物(I)可與酸形成鹽，可依取代基而與鹼形成鹽。這種鹽包括與無機酸，如鹽酸，氫溴酸，氫酸，硫酸，硝酸及磷酸，與有機酸，如甲酸，乙酸，丙酸，草酸，丙二酸，丁二酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，甲磺酸及乙磺酸，與酸性胺基酸，如天門冬酸及麩胺酸等酸之加成鹽，與無機鹼，如鈉，鉀，鎂，鈣及鋁，與有機鹼，如甲胺，乙胺及乙酸胺，及與鹼性胺基酸，如離胺基及鳥胺酸之鹽，及銨鹽。

本發明化合物(I)由於其咪唑-2-基而可能有互變異構物，且依取代基之種類而以光學異構物存在。這些立

五、發明說明 (7)

體異構物也包括在本發明範圍內，呈單離型或混合型。

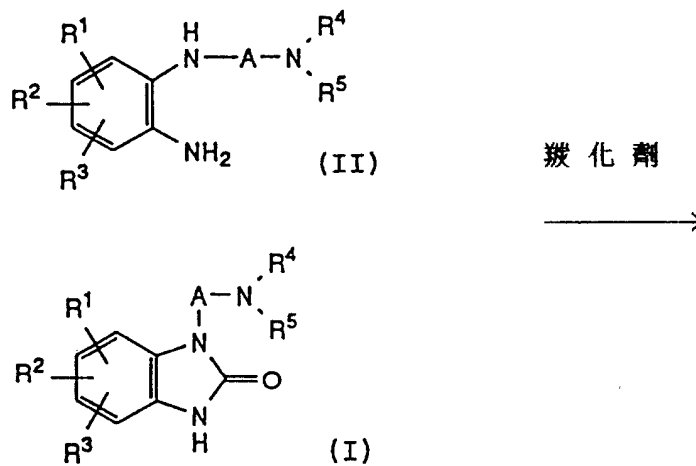
本發明化合物 (I) 中適宜者為其中 R^1, R^2, R^3 可相同或相異，各為氫，鹵素或低烷氧基，或 R^1, R^2, R^3 可

相同或相異，各為氫，鹵素或低烷氧基， $-N \begin{matrix} / & R^4 \\ & \\ \backslash & R^5 \end{matrix}$ 為二

甲胺基或吡咯啉基。

本發明化合物 (I) 可掌握其結構及取代基之特徵而以種種製法合成，其代表例如下。

製法 1



式中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 及 A 各同前。

本發明化合物 (I) 可令化合物 (II) 與羰化劑在有或無鹼之存在下反應來合成。

此羰化劑包括如氯甲酸乙酯等鹵甲酸酯，碳酸二乙酯，尿素，碳酸二苯酯，碳酸 N,N'-二丁醯亞胺酯，N,N'-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

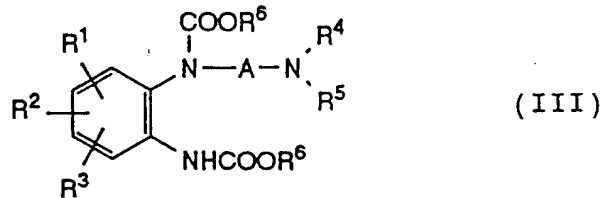
裝

訂

線

五、發明說明(8)

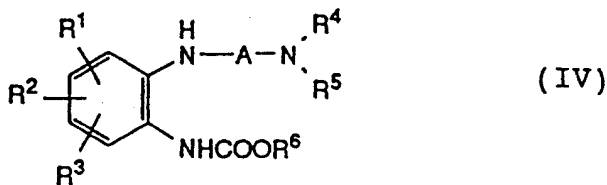
羰基二咪唑等。若以鹵甲酸酯為羰化劑時之反應如下。在惰性溶劑，如苯，甲苯，二甲苯，四氫呋喃，乙醚，N,N-二甲基甲醯胺，氯仿，二氯甲烷或乙酸乙酯中，令化合物(II)與2莫耳當量以上羰化劑，在鹼，如NaOH，KOH等無機鹼，或如三乙胺，三甲胺，吡啶，甲基吡啶，N,N-二甲基苯胺等有機鹼之存在下，於室溫或加溫，宜回流溫度下反應，得如下式(III)中間體。



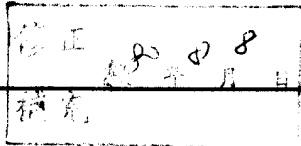
式中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 A 各同前， R^6 為低烷基。

將此中間體單離後，在鹼，如乙醇鈉等鹼金屬烷氧化物之存在下，於惰性有機溶劑，如甲醇，乙醇，異丙醇，甲氧乙醇，乙氧乙醇等醇中，在室溫或加溫，宜回流溫度下予以環化而得本發明化合物(I)。

在此，若鹵甲酸酯用與出發化合物約等莫耳量，則如下式(IV)化合物以中間體穩定地獲得。



式中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 及 A 各同前。將此中間體(IV)單離後，必要時予以鹵化等至苯環，而再與羰化



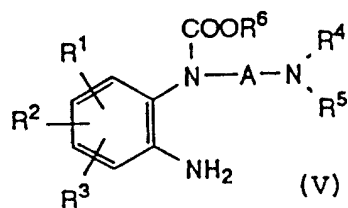
五、發明說明(9)

劑反應，得化合物(III)，此經或不經單離後，在鹼之存在下加熱回流，得本發明化合物(I)。

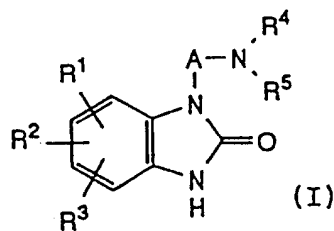
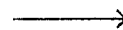
至於用尿素，碳酸二甲酯，碳酸N,N'-二丁二酰胺酯或N,N'-羰基二咪唑為羰化劑之反應如下：在無鹼之存在下，於類似上述有機溶劑中，在室溫，加溫或回流下反應，則以一步驟得本發明化合物(I)。

出發化合物(II)易由對應硝基化合物還原而得，此硝基化合物可令對應鹵化物與取代乙二胺反應，或令對應硝基苯胺與取代胺乙基鹵反應來製備。

製法 2



環化



式中R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶及A各同前。

本發明化合物(I)也可將具有一級胺基之苯二胺化合物(V)環化來合成。

此反應宜在如鹽酸或硫酸等酸之存在下，於如甲醇，乙醇，異丙醇，甲氧乙醇，乙氧乙醇等醇之惰性有機溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

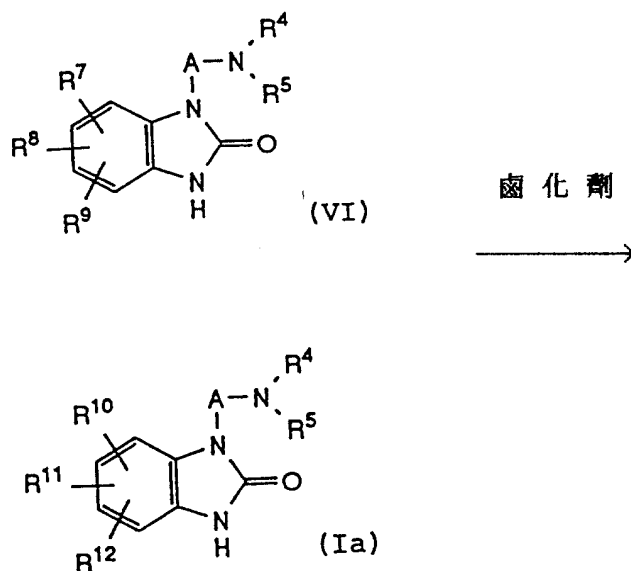
五、發明說明 (10)

劑中在回流溫度下進行。

另如製法 1，將此出發化合物 (V) 先與羰化劑反應而得化合物 (III) 後，經或不經單離而予以環化，得本發明化合物 (I)。

出發化合物 (V) 易得自令對應硝基化合物與羰化劑反應而將反應產物還原。

製法 3



式中 A, R⁴ 及 R⁵ 各同前；R⁷, R⁸ 及 R⁹ 之一為氫而其他二可相同或相異，各為氫，鹵素，低烷基，鹵低烷基，低烷氧基，芳氧基，醯基，氰基，羧基，低烷氧羰基，硝基，胺基甲醯基，或含 N 5 或 6 員雜環基；R¹⁰, R¹¹ 及 R¹² 之一為鹵素而其他二可相同或相異，各為氫，鹵素，低烷基，鹵低烷基，低烷氧基，芳氧基，醯基，氰基，羧基，低烷氧羰基，硝基，胺甲醯基，含 N 5 或 6 員雜

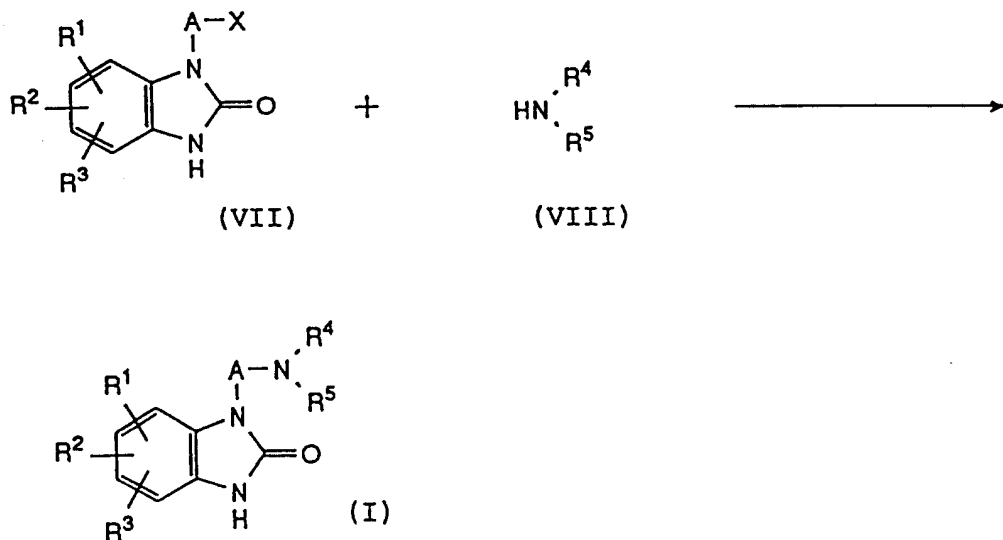
五、發明說明 (11)

環基。本發明化合物中，取代替 1~3 鹵素之化合物 (Ia) 可將化合物 (VI) 予以鹵化來合成。

供此目的之鹵化劑包括氯，溴，碘，三溴化苯基三甲基銻，三溴化苯基三甲基銻，鹵化銅 (II)，如氯化銅 (II)，二溴化二嗎烷，過溴化吡啶氫溴酸鹽，吡咯啉酮氫三溴化物等。

此製法宜令化合物 (VI) 與化學計算量，即 1~3 莫耳倍以上鹵化劑在惰性溶劑，如有機溶劑，如二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，四氯化碳，乙醚，四氫呋喃，二嗎烷，乙酸，N,N-二甲基甲醯胺，甲醇，乙醇，水或其混液，必要時在如碳酸鈣，氯化鋅等輔助鹵化之試劑之存在下在室溫或加溫下反應，在某些例藉助於觸媒，如鹼金屬鹵化物或鹵化氫。

製法 4



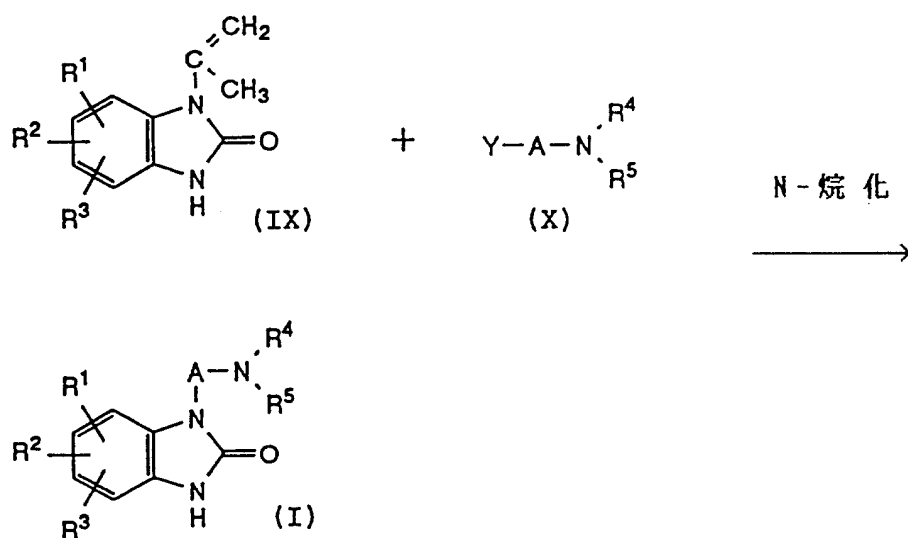
五、發明說明 (12)

式中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 及 A 各同前，X 為鹵素或有機磷酸酯殘基。

X 為鹵素時可為如碘，溴或氯，X 為有機磷酸酯殘基時，包括如甲磷酸鹽氧基等烷磷酸酯殘基，及如苯磷酸鹽氧基，甲苯磷酸鹽氧基（尤其對甲苯磷酸鹽氧基）等芳族磷酸酯殘基。

本發明之化合物 (I) 也可令化合物 (VII) 與胺 (VIII) 反應來合成。此製法宜令化合物 (VII) 與化學計算量或過量化合物 (VIII) 在惰性溶劑，如有機溶劑，如醇〔甲醇，乙醇，異丙醇，甲氧乙醇，乙氧乙醇等〕，雙(2-甲氧乙基)醚，苯，甲苯，二甲苯等，宜在如三甲胺，三乙胺，二異丙基乙胺，N,N-二甲苯胺，吡啶，甲基吡啶，二甲基吡啶等鹼之存在下，於室溫，加溫或回流溫度下反應。

製法 5



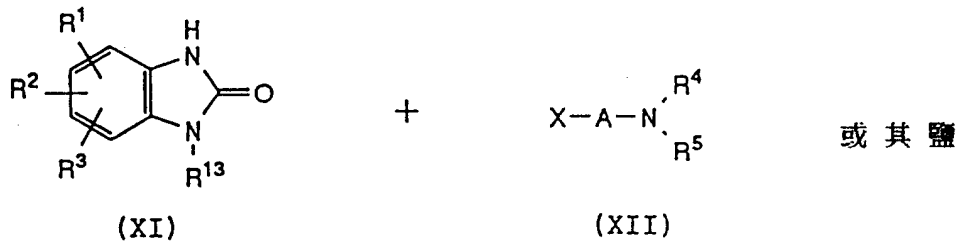
五、發明說明 (13)

式中 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 及 A 各同前，Y 為鹵素。

本發明化合物 (I) 也可令 1-(2-丙烯基) 取代苯駢咪唑啉酮 (IX) 與胺烷基鹵鹽 (X) 反應來合成。

此製法宜令化合物 (IX) 與化學計算量或過量化合物 (X) 在有機溶劑，如甲醇，乙醇，異丙醇等醇，N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞砜，四氫呋喃等，有鹼，如甲醇鈉，乙醇鈉等鹼金屬烷氧化物，NaH, KH, 二異丙胺化鋰等之乙存在下，於室溫，加溫或回流下反應後，在鹽酸或硫酸等之存在下去除丙烯基，得化合物 (I)。

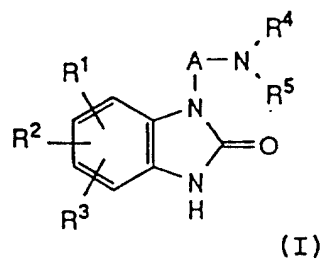
製法 6



1) N-烷化



2) 去除保護基



式中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X$ 及 A 各同前， R^{13} 為胺基保護基，包括苄基型保護基，如苄基，二苯甲基，三苯甲基，4-甲氧苄基等，醯基型保護基，如甲醯基，乙醯基

五、發明說明 (14)

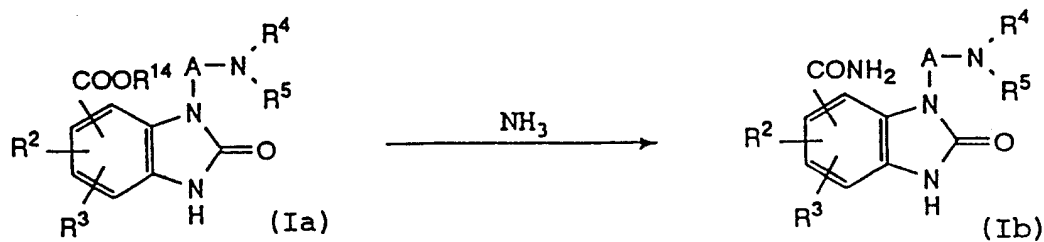
，丙醯基等，及胺甲酸酯型保護基，如第三丁氧羰基等。

本發明化合物 (I) 也可令被保護苯駢咪唑 -2- 酮衍生物 (XI) 與鹵化物或磷酸酯 (XII) 反應而去除保護基來合成。

此製法宜令化合物 (XI) 與化學計算量或過量化合物 (XII) 或其鹽在惰性溶劑，如有機溶劑，如甲醇，乙醇，異丙醇，甲氧乙醇，乙氧乙醇等醇，雙 (2-甲氧乙基) 醚，苯，甲苯，二甲苯等，宜有鹼，如 NaH, KH, NaOH, 三甲胺，三乙胺，二異丙基乙胺，N,N-二甲苯胺，吡啶，甲基吡啶，二甲基吡啶等之存在下，於室溫或加溫，宜在回流溫度反應後，去除保護基。

去除保護基之方法視保護基之型而定。例如，苄基型保護基易以還原或氧化來消去，醯基型及胺甲酸酯型保護基易在酸性或鹼性條件下水解來消去。

製法 7



式中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 A 各同前， R^{14} 為低烷基。

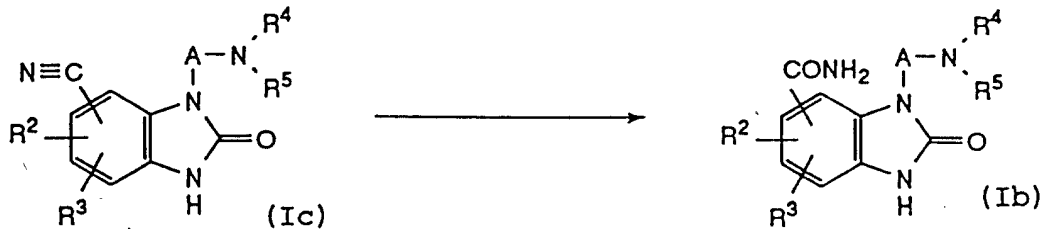
在本發明化合物中，有至少一個胺甲醯基者乃稱化合物 (Ib) 可由對應低烷氧羰基取代化合物 (Ia) 以氨處理，即氨解來合成。

五、發明說明 (15)

對此氫解作用宜用液氫，而反應也可在如甲醇，乙醇等溶劑中進行，宜用水及乙二醇加速反應。也宜以氯化鈹，甲醇鈉，胺化鈉，NaH或丁基鋰為觸媒促進反應。

反應溫度雖視其他條件而異，但一般宜在室溫或加溫下進行。

製法 8



式中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 A 各同前。

本發明化合物中，有至少一個胺甲醯基之化合物 (Ib) 可將對應氰基取代化合物 (Ic) 水解來合成。

此反應宜在惰性溶劑，如甲醇，乙醇，異丙醇，第三丁醇，甲氧乙醇，乙氧乙醇，水等中有鹼，如 NaOH, KOH 之存在下，於室溫或加溫進行，或在丁醇或水等溶劑中有如鹽的或硫酸等酸之存在下，於室溫或加溫進行。反應也宜用如 NaOH 等鹼及過氧化氫，在如醇類，二氯甲烷，氯仿等溶劑中進行。此時宜有如硫酸氫四丁基鈹等移相觸媒之存在下進行。

製法 9

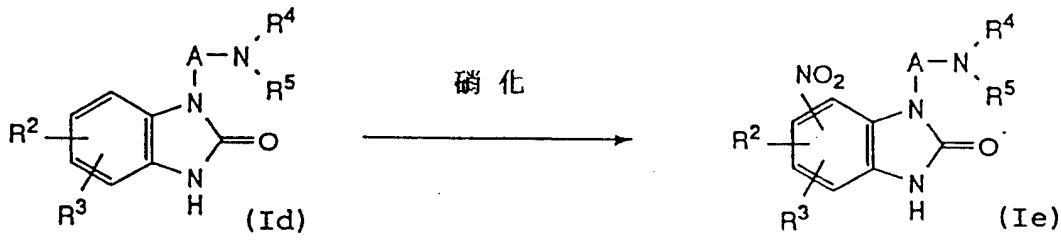
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

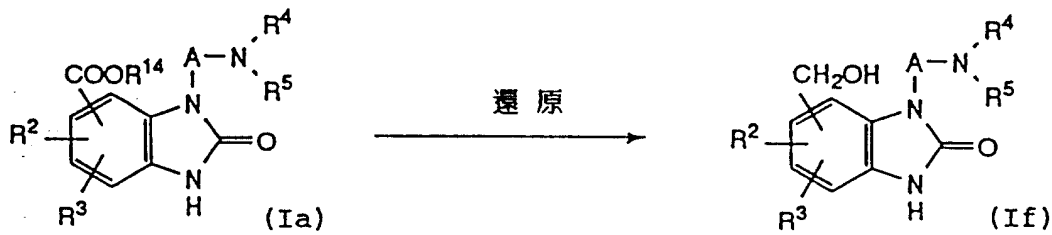


式中 R^2, R^3, R^4, R^5 及 A 各同前。

化合物 (Ie) 中，有硝基之化合物可將對應化合物 (Id) 予以硝化而得。

反應可在種種條件下進行，但宜令化合物 (Id) 與硝化劑，如硫酸與發煙硝酸之混合酸，硫酸與硝酸鹽 (如硝酸鉀) 之混液，硝酸及乙酸之酐等，在無溶劑或在如二氯甲烷，硝基甲烷，乙酸，四亞甲基氫等在冷卻 20°C 以下，宜 10°C 以下反應，俟放熱條件過後在室溫反應。

製法 10



式中 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^{14}$ 及 A 同前。

經甲基化合物 (If) 可由對應化合物 (低烷氧羰基取代化合物 (Ia)) 還原來製造。

還原可在如四氫呋喃 (不參與還原) 等溶劑中用如氫化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
 訂
 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正	年	月	日
補充			

五、發明說明 (17)

鋁，氫化鈉硼等金屬氫化物或鈉金屬／液氮進行化學還原，或用如氧化銻等觸媒來進行觸媒還原。宜依常法還原。如硝基等易被還原之基宜不存在，若存在時，只低烷氧羰基被選擇還原，否則硝基也同時被還原。

以上任何製法所得之產物可就此自由型或以鹽單離及精製。此鹽可令自由化合物進行習用成鹽反應來製造。

分離及精製可用如萃取，濃縮，蒸餾，結晶，過濾，再結晶，層析等習知化學製程進行。

本發明化合物 (I) 及其鹽對肺界面活性物之分泌有刺激作用，可用以防治肺界面活性物缺失或障礙之疾病，例如呼吸系疾病，如嬰兒呼吸困難症候群 (IRDS)，成人呼吸困難症候群 (ARDS)，肺浮腫，急性或慢性呼吸衰竭，急性或慢性枝氣管炎，感染症，氣喘等。

本發明化合物對肺界面活性物之分泌促進作用以如下方法證實。

實驗使用體重 300 ~ 350 克之雄 Hartley 天竺鼠。

(方法)

將 50 mg / Kg 供試化合物作一次腹腔注射於天竺鼠。3 小時後，用 100 mg / Kg 戊基巴比妥鈉麻醉，從腹動脈及靜脈竇放血處死。將枝氣管肺胞以 10 ml / Kg 冰冷生理食鹽水灌洗 2 次而合併於 4℃ 以 1000 rpm 離心 10 分。

從枝氣管肺胞灌洗液之上澄液依 Folch 等 (生物化學雜誌, 226, 497-502, 1957) 之方法萃取脂質。肺界面活性物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正
補記

五、發明說明 (18)

之特徵性成分，即二飽和磷脂醯基膽素乃依 Gilfillan 等之方法 (脂質研究雜誌, 24,1651-1656,1983) 萃取，而用 Nescoat Pl Kit-K (日本商事公司) 分析，測定與對照組比較之增加率 (高山等: Clin.Chin.Acta,79,93-98,1977)。結果如表 1。

表 1

化合物 藥理活性：與對照組比較之二飽和磷脂醯基膽素 (DSPC) 之增加率 % (動物隻數)

3 (5)	27.9 ± 6.2 (3) *
4 (3)	32.3 ± 7.0 (3) *
8 (5)	29.2 ± 6.1
11 (4)	37.8 ± 13.2 (3) *
12 (5)	27.4 ± 4.9 (6) *
17 (4)	38.9 ± 4.9
19 (4)	33.1 ± 8.3 (5) *
化合物 A	
(註 1)	- 9.3
化合物 B	
(註 2)	-20.7

* : 與對照組差異顯著性 (P<0.05)。

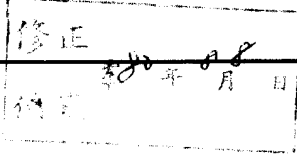
註 1: 1,3-二氫-1-(3-二甲胺丙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

2: 1,3-二氫-1-(2-二乙胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

從上表得知，本發明化合物強力刺激肺界面活性物分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線



五、發明說明 (19)

泌而與本發明化合物結構十分近似之化合物A或B不刺激肺界面活性物分泌，反而有減少分泌之趨向。

含一種以上本發明化合物(I)及/或其鹽之製藥組成物可用載體，賦形劑及製藥上習用之添加劑來製成劑量劑型，如錠劑，粉末，細粒，顆粒，膠囊，丸，口服液(包括糖漿)，注射劑，點滴劑，吸入劑，栓劑，經皮投予液，軟膏，經皮治療系(如含口製劑)經粘膜治療系(如點鼻液)等。這些製劑經口或非經腸，或經母體投予。

本發明化合物之臨床劑量取決於病患之疾病，症狀，體重，年齡及性別，投予途徑及其他因素。

試以嬰兒呼吸困難症候群為例，適宜之靜脈內劑量，例如直接投予1~500mg/日至新生兒，經母體投予1~5000mg，宜1~2000mg。在其他疾病，成人每日劑量口服為1~2000mg，宜1~500mg，非經腸投予為1~2000mg，宜1~500mg，均可作一次或分2~4次投予。

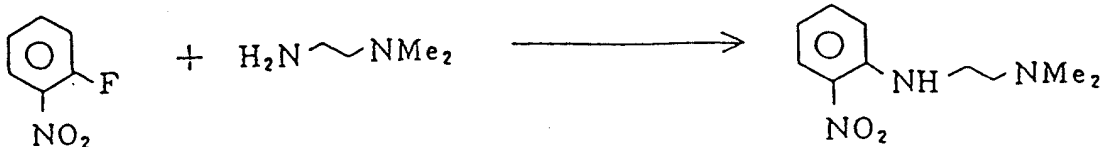
下面舉例說明本發明，若干出發化合物其一系列製法也包括在內。

實施例中，"mp"為熔點，"NMR"為核磁共振譜。

除另行規定外，本文中比為容量比。

例 1

(1)



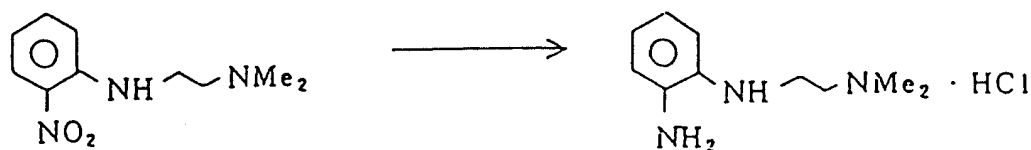
五、發明說明 (20)

將 2-硝基苯 103.0 克溶在 2-丙醇 350 ml，而以 30 分鐘滴加 N,N-二甲基乙二胺 128.8 克與 2-丙醇 165 ml 之溶液。加熱 50℃ 4 小時及 70℃ 3 小時後，減壓濃縮，而溶在乙酸乙酯，先後以水 (×3) 及飽和食鹽水洗濯，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得 149.2 克 N-(2-硝基苯基)-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 210 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.31 (6H, s), 2.50-2.75 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m),
6.53-6.88 (2H, m), 7.33-7.53 (1H, m),
(2) 8.71 (1H, dd, J=1.5 and 8.5 Hz), 8.30 (1H, br s)



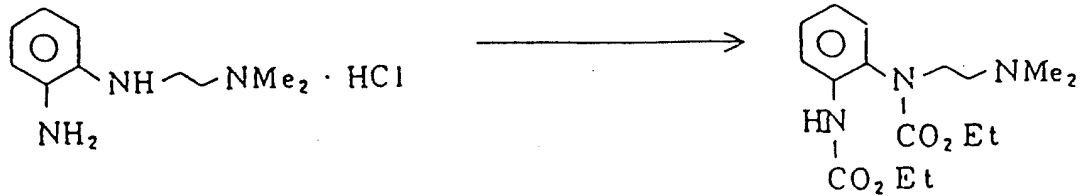
將 N-(2-硝基苯基)-N',N'-二甲基乙二胺 149.2 克溶在甲醇 1500 ml，而加濃鹽酸 60 ml 及 10% Pd/C 15 克，在氫大氣壓下攪拌 5.5 小時後，過濾而減壓濃縮，得 149.2 克 N-(2-胺苯基)-N',N'-二甲基乙二胺鹽酸鹽。

元素分析 : C₁₀H₁₈N₃Cl

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值 :	55.68	8.41	19.48	16.43
實測值 :	55.57	8.40	19.54	16.12

五、發明說明 (21)

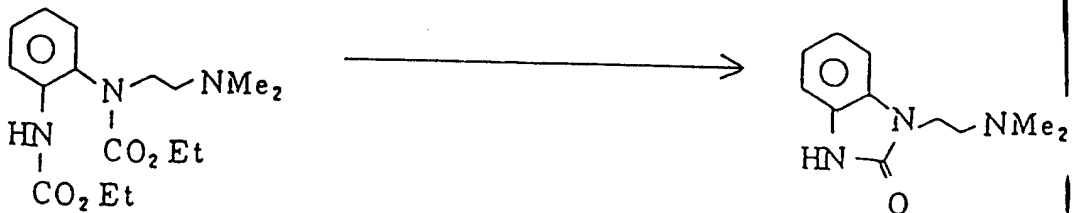
(3)



於 1N NaOH 120ml 溶解 N-(2-胺苯基)-N',N'-二甲基乙二胺鹽酸鹽 10.0 克，而以氯仿 100ml 萃取自由胺，有機層以無水硫酸鈉乾燥而濃縮至記始容量之一半。次滴加氯甲酸乙酯 10.1 克後，加三乙胺 4.5 克。在室溫攪拌 1 小時後，先後以 1N NaOH 及飽和食鹽水洗濯，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 50:1），得 14.6 克 N-(2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基)-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z): 324 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 0.90-1.45 (6H, m), 2.00-3.25 (2H, m), 2.27 (6H, s),
(4) 3.75-4.70 (6H, m), 6.90-7.45 (3H, m), 7.90-8.05
(1H, m), 10.60 (1H, br s)



於乙醇 100ml 溶解金屬鈉 0.70 克，而滴加例 1 (3) 之產

五、發明說明 (22)

物 4.88 克的乙醇 20ml 之溶液。回流 16 小時後，減壓濃縮，而以氯仿稀釋，濾除不溶物，蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 10:1），得 2.69 克 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮。

熔點：106-107.5℃

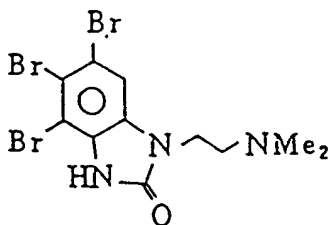
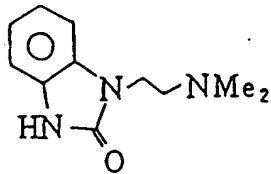
質譜 (m/z)：205 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ：2.32 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=7 Hz),

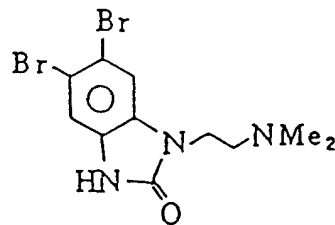
4.00 (2H, t, J=7 Hz) 6.94-7.12 (4H, m),

(5) 9.96 (1H, br s)



(C)

+



(D)

將例1(4)之產物 0.63 克溶在乙酸 20ml，而加氯化鋅 1.33 克及三溴化苄基三甲基銻 2.64 克。在 70℃ 攪拌 24 小時後，減壓蒸除溶劑，而加飽和重碳酸鈉水。產物以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 15:1），得 0.31 克

五、發明說明 (23)

1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-4,5,6-三溴-2H-苯駢咪唑-2-酮(化合物C)及0.45克5,6-二溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮(化合物D)。

化合物C

質譜 (m/z) : 440, 442, 444, 446 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.36 (6H, s), 7.27 (2H, t, =7 Hz),

3.92 (2H, t, J= 7 Hz), 7.16 (1H, s)

化合物D

質譜 (m/z) : 362, 364, 366 (MH⁺)

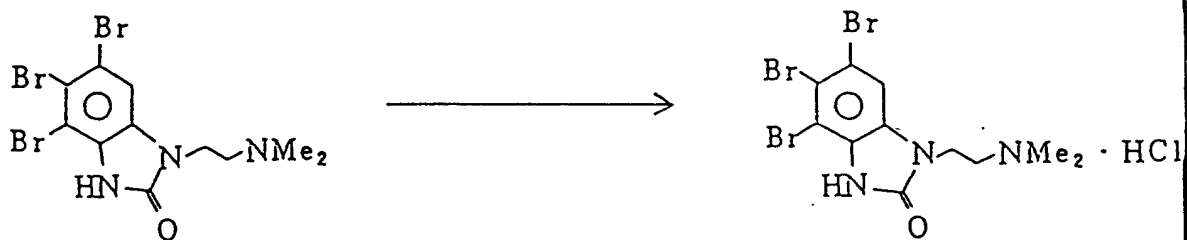
NMR (CDCl₃)

δ: 2.29 (6H, s), 2.59 (2H, t, J=7 Hz),

3.89 (2H, t, J=7 Hz), 7.24 (1H, s),

7.25 (1H, s), 10.90 (1H, br s)

(6)



將上述化合物C 270mg溶在乙醇5ml/乙酸乙酯40ml, 而攪拌滴加4N鹽酸-二噁烷。吸引收集結晶而乾燥, 得260mg 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-4,5,6-三溴-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽。

203043

修正
年 月 日
補充

A 6

B 6

五、發明說明 (24)

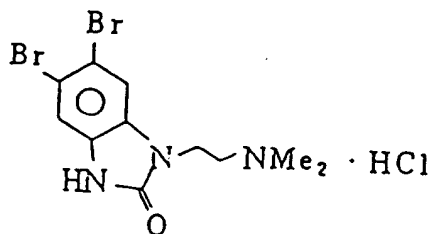
熔點：268-273℃

元素分析：(C₁₁ H₁₃ N₃ OBr₂ Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Cl (%)
計算值：	27.62	2.74	8.78	50.11	7.41
實測值：	27.61	2.65	8.51	49.85	7.16

仿上 (6) 製得下列化合物。

(7)



5,6-二溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑
-2-酮鹽酸鹽。

出發化合物：5,6-二溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)
-2H-苯駢咪唑-2-酮。

熔點：249-254℃

元素分析：(C₁₁ H₁₄ N₃ OBr₂ Cl · 0.7H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Cl (%)
計算值：	32.06	3.77	10.20	38.78	8.60
實測值：	31.98	3.42	9.91	39.06	8.31

例 2

(1)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

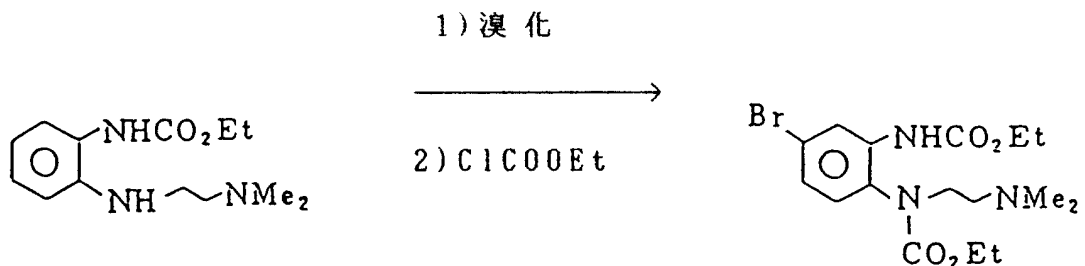
於 1N NaOH 20ml 溶解 N-(2-胺苯基)-N',N'-二甲基乙二胺鹽酸鹽 1.80 克。所得自由胺以氯仿 50ml 萃取，而以無水硫酸鈉乾燥，濃縮至起始容量之一半後，滴加氯甲酸乙酯 0.90 克。在室溫攪拌 1 小時後，先後以 1N NaOH 及飽和食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析 (氯仿：甲醇 = 10:1) 得 0.96 克 N-(2-乙氧羰胺苯基)-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 252 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.28 (3H, t, J=7 Hz), 2.22 (6H, s),
2.44-2.56 (2H, m), 3.04-3.24 (2H, m), 4.00-4.24
(1H, m), 4.20 (2H, q, J=7 Hz), 6.64-7.48 (5H, m)

(2)



將例 2(1)之產物 0.94 克溶在甲醇 20ml 及二氯甲烷 30ml，而加碳酸鈣 0.40 克及三溴化苄基三甲基銨 1.46 克。在室溫攪拌 1.5 小時後，濾除不溶物，減壓蒸除溶劑，以 1N NaOH 稀釋，以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。殘渣溶在氯仿 30ml 而滴加氯甲酸乙酯 0.53 克。在室溫攪拌 5 小時後，先後以 1N NaOH 及飽和食

五、發明說明 (26)

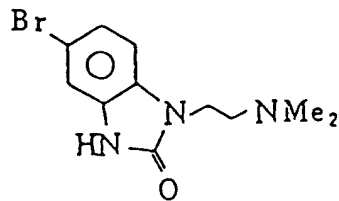
鹽水洗濯，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析(氯仿：甲醇 = 50:1)，得 0.95 克 N-(4-溴-2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 402, 404 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.01-1.34 (6H, m), 2.27 (6H, s), 2.37-2.57 (2H, m), 2.89-3.11 (1H, m), 3.98-4.65 (6H, m), 6.91 (1H, d, J=12 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2 and 12 Hz), 8.23 (1H, d, J=2 Hz)

(3) 仿例 1 (4) 製得下列化合物。



5-溴 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

出發化合物：N-(4-溴-2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

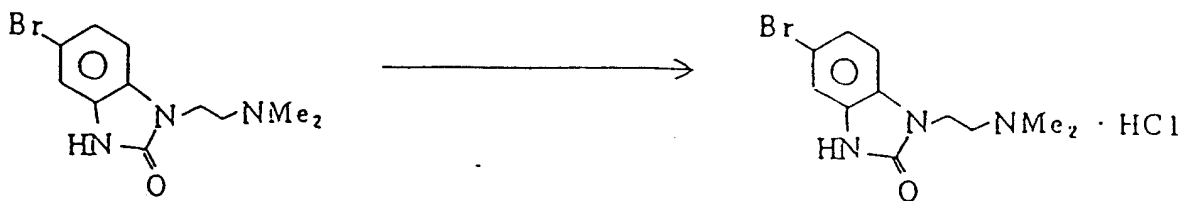
質譜 (m/z) : 284, 286 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=7 Hz), 3.96 (2H, t, J=7 Hz), 6.84 (1H, d, J=9 Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 10.31 (1H, br s)

五、發明說明 (27)

(4)



將例 2(3)之產物 510mg 溶在乙醇 5ml 及乙醚 50ml，而攪拌滴加 4N 鹽酸 - 二噶烷。吸引收集結晶而乾燥，得 490mg 5-溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基-2H-苯駢咪唑-2-酮)鹽酸鹽。

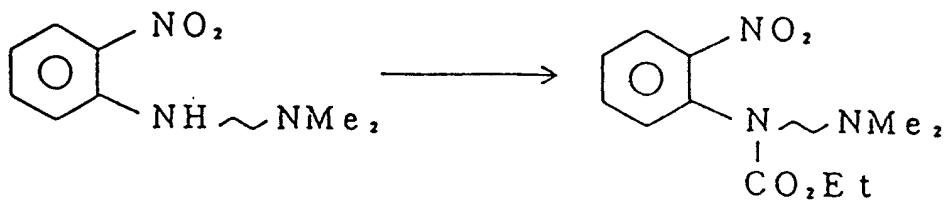
熔點：254-261°C

元素分析：(C₁₁ H₁₅ N₃ OBrCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
計算值：	41.21	4.72	13.11	24.92
實測值：	41.58	4.74	12.92	25.01

例 3

(1)



將 N-(2-硝苯基-N',N'-二甲基乙二胺) 1.20 克溶在氯仿 25ml，而滴加氯甲酸乙酯 0.64 克。在室溫攪拌 5 小時後，輪流以 1N NaOH 及飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析 (氯仿：甲醇 = 10:1)，得 1.10 克 N-(2-硝苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

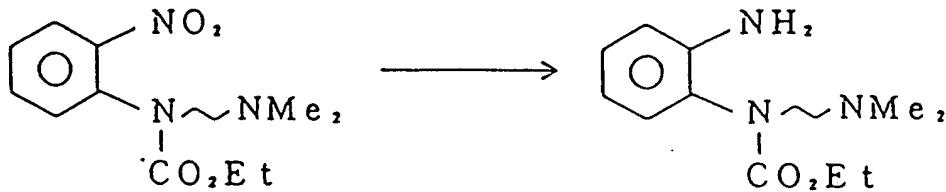
五、發明說明 (28)

二胺。

質譜 (m/z) : 282 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.08 (3H, t, J=7 Hz), 2.16 (6H, s), 2.52
(2H, t, J=7 Hz), 3.64-4.32 (4H, m),
7.28-7.70 (3H, m), 7.88-8.00 (1H, m)

(2)

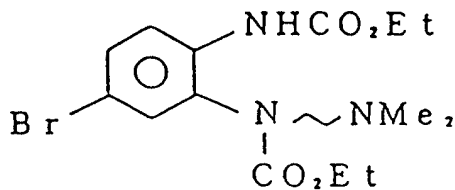


將 N-乙氧羰基-N-(2-硝苯基)-N',N'-二甲基乙二胺 1.08 克溶在甲醇 25ml, 而加 10% Pd-C 0.1克, 在氫大氣壓下攪拌 30分後, 予以過濾, 減壓蒸除溶劑, 得 0.93克 N-(2-胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 252 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.11-1.31 (3H, m), 2.34 (6H, s), 2.46-2.76
(2H, m), 3.06-3.48 (2H, m), 3.93-4.57 (4H, m),
6.60-7.50 (4H, m)

(3) 仿例 2(2) 製得下列化合物。



五、發明說明 (29)

N-(5-溴-2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

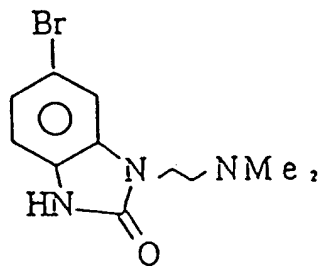
出發化合物：N-(2-胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 402, 404 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.04-1.10 (3H, m), 1.24-1.32 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2.50-2.62 (1H, m), 3.00-3.16 (1H, m), 3.84-4.04 (1H, m), 4.08-4.30 (4H, m), 4.36-4.56 (1H, m), 7.20-7.32 (1H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=10 Hz), 10.70 (1H, s)

(4) 仿例 1(4) 製得下列化合物。



6-溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

出發化合物：N-(5-溴-2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 284, 286 (MH⁺)

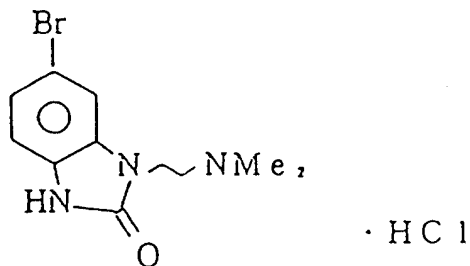
NMR (CDCl₃)

δ: 2.36 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=7 Hz), 3.96 (2H, t, J=7 Hz), 6.90 (1H, d, J=10 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 10.20 (1H, s)

修正 88
補充

五、發明說明 (30)

(5) 仿例 2 (4) 製得下列化合物。



6-溴 1,3-二氫 -1-(2-二甲胺乙基 -2H-苯 駢 咪 唑 -2-酮
鹽 酸 鹽

出發化合物：6-溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基-2H-苯
駢 咪 唑 -2-酮

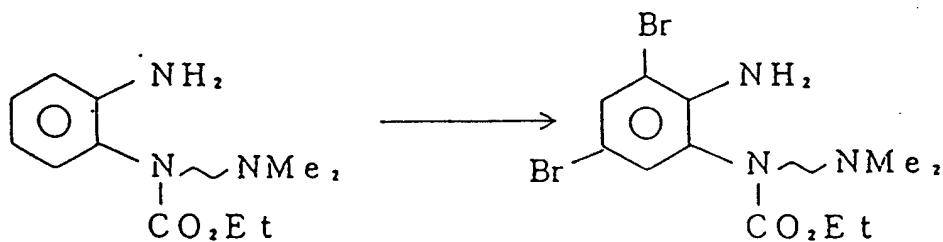
熔點：252-258℃

元素分析：(C₁₁ H₁₅ N₃ OBrCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	41.21	4.72	13.11	11.06
實測值：	41.38	4.73	12.95	10.94

例 4

(1)



將 N-(2-胺 苯 基)-N-乙 氧 羰 基 -N',N'-二 甲 基 乙 二 胺 1.60
克 溶 在 甲 醇 20ml 及 二 氯 甲 烷 30ml, 而 加 碳 酸 鈣 1.29 克 及
三 溴 化 苄 基 三 甲 銻 5.05 克。在 室 溫 攪 拌 24 小 時 後, 濾 除

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

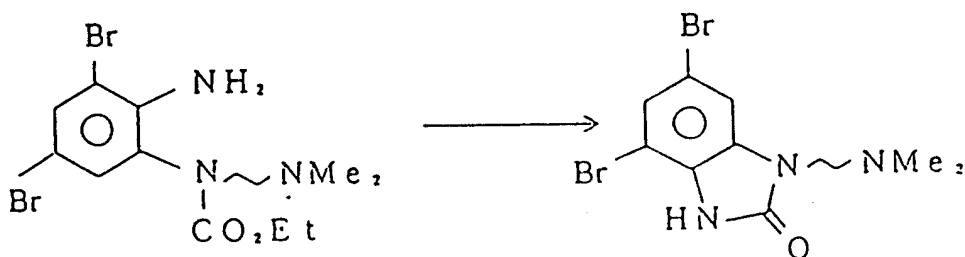
不溶物，減壓蒸除溶劑，加5%亞硫酸氫鈉水及1N NaOH來鹼化。次以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析(氯仿：甲醇 = 30:1)，得0.87克N-(2-胺基-3,5-二溴苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 408, 410, 412 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.04-1.40 (3H, m), 2.16 (6H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 3.04-3.24 (1H, m), 4.00-4.40 (3H, m), 5.36 (2H, br s), 7.09 (1H, d, J=2 Hz), 7.50 (1H, d, J=2 Hz)

(2)



將0.85克N-(2-胺基-3,5-二溴苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺溶在乙醇21ml及濃鹽酸7ml。回流2小時後，減壓-濃縮，而以水稀釋，以NaOH鹼化。以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析(氯仿：甲醇 = 10:1)，得0.59克4,6-二溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮。

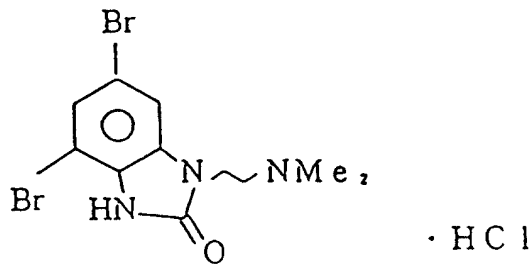
質譜 (m/z) : 362, 364, 366 (MH⁺)

五、發明說明 (32)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.38 (6H, s), 2.71 (2H, t, J=7 Hz), 7.05
 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J=1.5 Hz),
 10.08 (1H, br s)

(3) 仿例 1 (6) 製得下列化合物。



4,6-二溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑
 -2-酮鹽酸鹽。

出發化合物：4,6-二溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)
 -2H-苯駢咪唑-2-酮

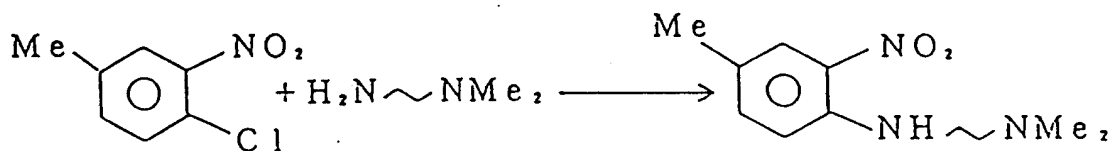
熔點：261-268℃ (分解)。

元素分析：(C₁₁ H₁₄ N₃ OBr₂ Cl·0.2H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Cl (%)
計算值：	32.78	3.60	10.42	39.64	8.79
實測值：	32.79	3.40	10.40	39.54	8.56

例 5

(1)



混合 4-氯-3-硝基甲苯 1.30 克及 N,N-二甲基乙二胺 1.34

五、發明說明 (33)

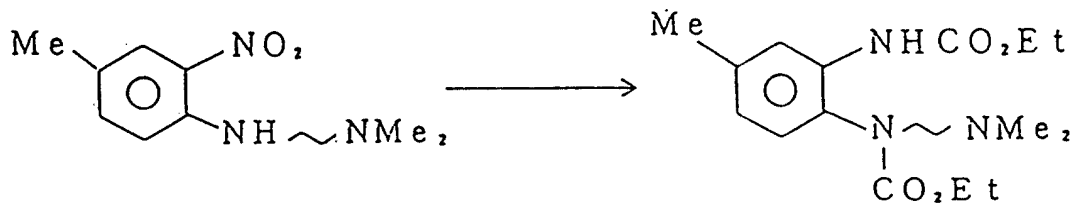
克於 1-丙醇 20ml，而回流 24 小時後，減壓蒸除溶劑，殘渣溶在乙酸乙酯而先後以水 (× 2) 及飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析 (氯仿：甲醇 = 30:1)，得 0.19 克 N-(4-甲基-2-硝苯基)-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z): 224 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s),
2.62 (2H, t, J=7 Hz), 3.25-3.44 (2H, m),
6.75 (1H, d, J=9 Hz), 7.27 (1H, dd, J=2 and 9 Hz),
7.97 (1H, d, J=2 Hz), 8.17 (1H, br s)

(2)



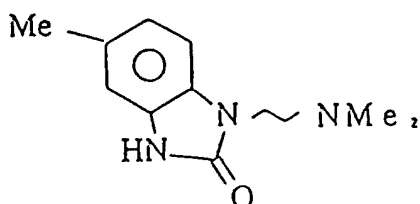
混合 N-(4-甲基-2-硝苯基)-N',N'-二甲基乙二胺 (0.47 克)，濃鹽酸 0.2ml 及 10% Pd/C 0.05 克於甲醇 20ml，而在氫大氣壓下攪拌 2 小時後，濾除觸媒，減壓濃縮，溶在氯仿 30ml，輪流滴加三乙胺 0.66 克及氯甲酸乙酯 0.54 克。在室溫攪拌 1.5 小時後，先後以 1N NaOH 及飽和食鹽水洗濯，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析 (氯仿：甲醇 = 30:1)，得 0.62 克 N-(2-乙氧羰胺基-4-甲基苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

五、發明說明 (34)

質譜 (m/z) : 338 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.00-1.40 (6H, m), 2.26 (6H, s),
 2.34 (3H, s), 2.30-2.60 (2H, m), 2.92-3.20 (1H, m),
 3.80-4.60 (5H, m), 6.76-7.00 (2H, m),
 7.72-8.00 (1H, m)

(3) 仿例 1(4) 製得下列化合物。



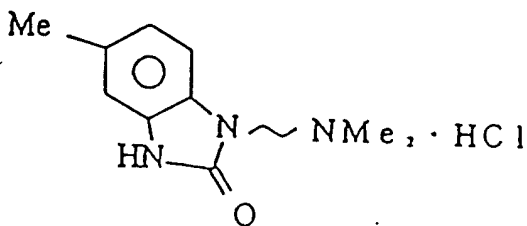
1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲基-2H-苯駢咪唑-
 2-酮

出發化合物：N-(2-乙氧羰胺基-4-甲基)-N-乙氧羰基
 -N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 220 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.36 (3H, s),
 2.66 (2H, t, J=7 Hz), 3.99 (2H, t, J=7 Hz),
 6.88 (3H, s), 9.67 (1H, br s)

(4) 仿例 2(4) 製得下列化合物。



修正

本 年 月 日

補充

五、發明說明 (35)

1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲基-2H-苯駢咪唑-2-
-酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲基-
2H-苯駢咪唑-2-酮

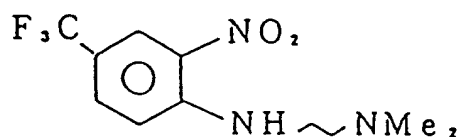
熔點：230-240℃

元素分析：(C₁₂ H₁₈ N₃ OCl·0.3H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	55.19	7.18	16.09	13.58
實測值：	55.15	7.10	15.79	13.57

例 6

(1) 仿例 5(1) 製得下列化合物。



N-(2-硝基-4-三氟甲基)-N',N'-二甲基乙二胺

出發化合物：4-氯-3-硝基三氟甲苯

質譜 (m/z)：278 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ： 2.31 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6 Hz),
3.29-3.47 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=11 Hz),
7.61 (1H, dd, J=2 and 11 Hz), 8.46 (1H, d, J=2 Hz),
8.61 (1H, br s)

(2) 仿例 5(2) 製得下列化合物

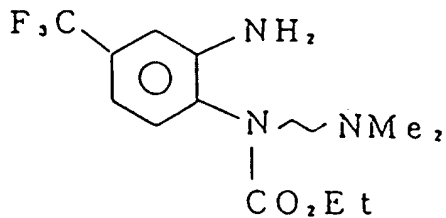
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)



N-(2-胺基-4-三氟甲基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺

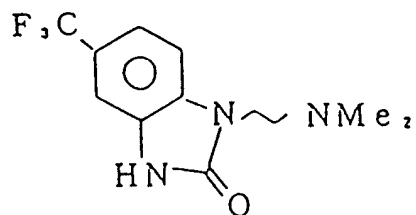
出發化合物：N-(2-硝基-4-三氟甲基)-N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 320 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.04-1.40 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2.16-2.44 (2H, m), 3.04-3.36 (1H, m), 4.00-4.44 (3H, m)
4.90 (2H, br s), 6.84-7.10 (3H, m)

(3) 仿例 4(2) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-三氟甲基-2H-苯咪唑-2-酮

出發化合物：N-(2-胺基-4-三氟甲基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 274 (MH⁺)

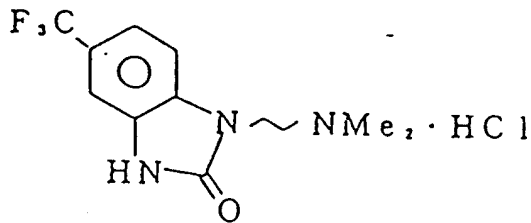
修正
 本 年 月 日
 補充

五、發明說明 (37)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=7 Hz), 4.01
 (2H, t, J=7 Hz), 7.00-7.40 (3H, m),
 10.76 (1H, br s)

(4) 仿例 2 (4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-三氟甲基-2H-苯駢咪
 唑-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-三氟甲
 基-2H-苯駢咪唑-2-酮

熔點：215-218℃

元素分析：(C₁₂ H₁₅ N₃ OF₃ Cl · H₂ O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	43.98	5.23	12.82	10.82
實測值：	43.45	4.64	12.42	10.49

例 7

(1)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
 訂
 線

五、發明說明 (38)

將 4-甲氧基-2-硝基苯胺 2.08 克溶在二氯甲烷 40 ml，而加三氟乙酐 10 ml。在室溫攪拌 1 小時後，減壓濃縮。殘渣溶在丙酮 40 ml 後，加 2-氯乙基二甲胺鹽酸鹽 1.82 克及無水碳酸鉀 3.40 克，回流 6 小時後，加水 40 ml，而再回流 2 小時。減壓濃縮為一半容量後，以 1N NaOH 稀釋。次以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 15:1），得 1.28 克 N-(甲氧基-2-硝基苯基)-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 240 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.30 (6H, s), 2.62 (2H, t, J=6 Hz),
3.25-3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.81
(1H, d, J=11 Hz), 7.15 (1H, dd, J=2, 11 Hz),
7.62 (1H, d, J=2 Hz), 8.21 (1H, br s)

(2) 仿例 5(2) 製得下列化合物



N-(2-乙氧羰胺基-4-甲氧苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-
二甲基乙二胺

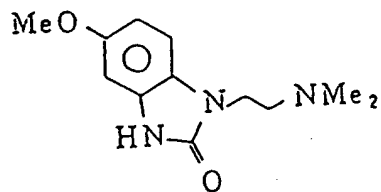
出發化合物：N-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-N',N'-二甲基
乙二胺

五、發明說明 (39)

質譜 (m/z) : 354 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.08 (3H, t, J=7 Hz), 1.28 (3H, t, J=7 Hz),
 2.28 (6H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.46-2.60 (1H, m),
 2.96-3.10 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.86-4.04 (1H, m),
 4.08-4.28 (3H, m), 4.36-4.52 (1H, m),
 6.58 (1H, dd, J=2 and 10 Hz),
 6.96 (1H, d, J=10 Hz), 7.66 (1H, br s),
 10.70 (1H, br s)

(3) 仿例 1(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧基-2H-苯駢咪唑
 -2-酮

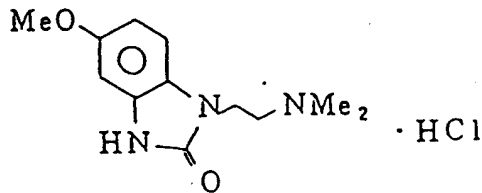
出發化合物：N-(2-乙氧羰胺基-4-甲氧苯基)-N-乙氧
 羰基-N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 236 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.32 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=7 Hz), 3.76
 (3H, s), 3.96 (2H, t, J=7 Hz), 6.52-6.96 (3H, m),
 10.60 (1H, br s)

五、發明說明 (40)

(4) 仿例 2(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧基-2H-苯駢咪唑
-2-酮鹽酸鹽

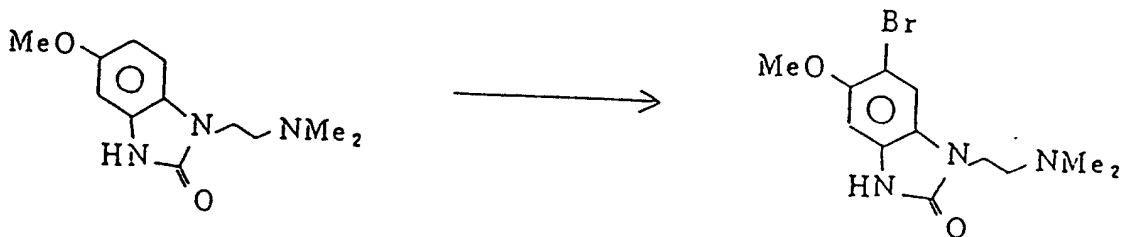
出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧基
-2H-苯駢咪唑-2-酮

熔點：253-257℃

元素分析：(C₁₂ H₁₈ N₃ O₂ Cl·0.2H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	52.35	6.74	15.26	12.88
實測值：	52.57	6.79	15.05	12.47

(5)



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧基-2H-苯駢咪唑
-2-酮 0.28 克溶在甲醇 10ml 及二氯甲烷 15ml，而加碳酸
鈣 0.25 克及三溴化苄基三甲基銻 0.49 克，在室溫攪拌 16
小時後，濾除不溶物，減壓蒸除溶劑，以 1N NaOH 稀釋

五、發明說明 (41)

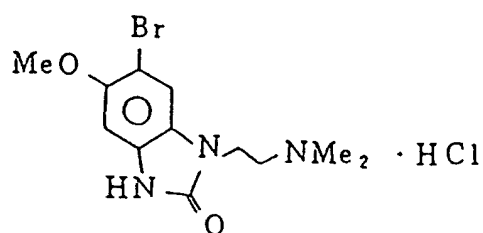
。次以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 10:1），得 0.35 克 6-溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧基-2H-苯駢咪唑-2-酮。

質譜 (m/z) : 314 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.35 (6H, s), 2.67 (2H, t, J=7 Hz), 3.86 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=7 Hz), 6.67 (1H, s), 7.17 (1H, s), 10.89 (1H, br s)

(6) 仿例 1 (6) 製得下列化合物



6-溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧基-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽

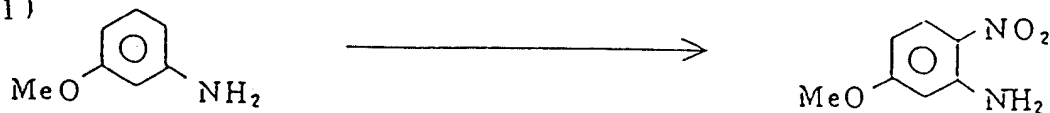
出發化合物：6-溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧基-2H-苯駢咪唑-2-酮

mp: 238-244°C (分解)

元素分析：(C₁₂H₁₇N₃O₂BrCl·H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Cl (%)
計算值	39.10	5.19	11.40	21.67	9.62
實測值	39.28	4.93	11.34	21.82	9.59

(1)



將 3-甲氧基苯胺 2.21 克溶在乙酸 3ml 及乙醚 10ml，而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

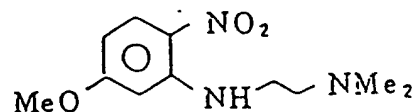
在室溫攪拌1小時後，冷卻至5℃而攪拌滴加60%硝酸1 ml。去除冷浴，則昇至60℃，而放冷至室溫後，倒入100 ml冰水中以NaOH中和。吸引收集結晶而水洗後，加4N鹽酸45ml而回流2小時。次以NaOH鹼化，以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析(氣仿)，得0.67克5-甲氧基-2-硝基苯胺。

質譜(m/z): 168 (M⁺)

NMR(CDCl₃) δ: 3.90(3H, s), 4.32(2H, br s),

6.12-6.28(2H, m), 7.94(1H, d, J=10 Hz)

(2) 仿例7(1)製得下列化合物



N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N',N'-二甲基乙二胺

出發化合物: 5-甲氧基-2-硝基苯胺

質譜(m/z): 240 (MH⁺)

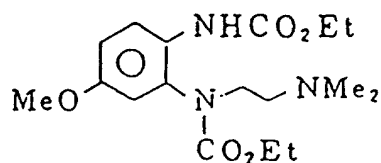
NMR (CDCl₃)

δ: 2.31 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6 Hz),

3.23-3.43 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.13-6.29 (2H, m),

8.10 (1H, d, J=11 Hz), 8.51 (1H, br s)

(3) 仿例5(2)製得下列化合物



五、發明說明 (43)

N-(2-乙氧羰胺基-5-甲氧苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-
二甲基乙二胺

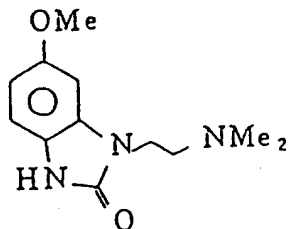
出發化合物：N-(5-甲氧基-2-硝苯基)-N',N'-二甲基
乙二胺

質譜 (m/z) : 354 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 0.96-1.40 (6H, m), 2.24 (6H, s), 2.10-2.72
(2H, m), 2.88-3.24 (1H, m), 3.76 (3H, s),
3.80-4.60 (5H, m), 6.60 (1H, d, J=3 Hz),
6.82 (1H, dd, J=3 and 10 Hz),
7.80 (1H, d, J=10 Hz), 10.37 (1H, br s)

(4) 仿例 1(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-甲氧基-2H-苯駢咪唑
-2-酮

出發化合物：N-(2-乙氧羰胺基-5-甲氧苯基)-N-乙氧
羰基-N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 236 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=7 Hz), 3.82
(3H, s), 3.97 (2H, t, J=7 Hz), 6.54-6.67 (2H, m)
6.95 (1H, d, J=9 Hz), 9.01 (1H, br s)

- 45 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

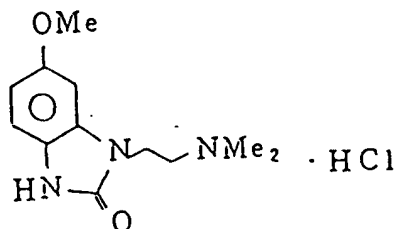
裝

訂

線

五、發明說明 (44)

(5) 仿例 2(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-甲氧基-2H-苯駢咪唑
-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-甲氧基
-2H-苯駢咪唑-2-酮

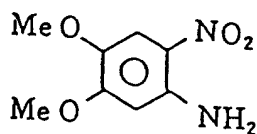
熔點：217-220℃

元素分析：(C₁₂H₁₈N₃O₂Cl · 0.2H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	52.35	6.74	15.26	12.88
實測值：	52.40	6.57	15.17	13.07

例 9

(1) 仿例 8(1) 製得下列化合物



4,5-二甲氧基-2-硝基苯胺

出發化合物：3,4-二甲氧基苯胺

質譜 (m/z)：198 (M⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

NMR (CDCl₃)

δ: 3.86 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.17 (1H, s),
6.10-6.40 (2H, m), 7.53 (1H, s)

(2)

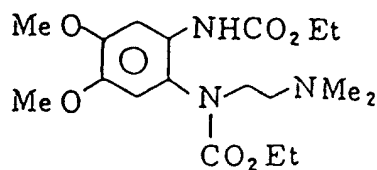


4,5-二甲氧基-2-硝基苯胺 0.81克及 2-氯乙基二甲胺鹽酸鹽 0.73克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 20ml, 而在冰冷下分小部分添加 NaOH 0.36克。加熱 60°C 2小時後, 以 1N NaOH 稀釋。次以乙酸乙酯萃取而先後以水及飽和食鹽水洗濯, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠層析 (氯仿: 甲醇 = 15:1), 得 0.77克 N-(4,5-二甲氧基-2-硝基)-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z): 270 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.32 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6 Hz), 3.28-3.47 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.18 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.69 (1H, br s)

(3) 仿例 5(2) 製得下列化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

N-(4,5-二甲氧基-2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基-N',
N'-二甲基乙二胺

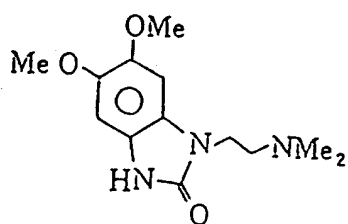
出發化合物：N-(4,5-二甲氧基-2-硝苯基)-N',N'-二
甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 384 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.00-1.40 (6H, m), 2.24 (6H, s), 2.20-2.70
(2H, m), 2.92-3.10 (1H, m), 3.80 (3H, s),
3.88 (3H, s), 3.70-4.60 (5H, m), 6.52 (1H, s),
7.60 (1H, br s), 10.53 (1H, br s)

(4) 仿例 1(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-5,6-二甲氧基-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢
咪唑-2-酮

出發化合物：N-(4,5-二甲氧基-2-乙氧羰胺苯基)-N-
乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 266 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

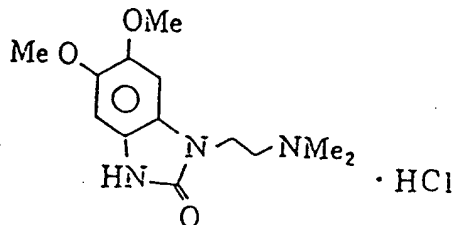
δ: 2.36 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=8 Hz), 3.88
(3H, s), 3.92 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=8 Hz),
6.72 (1H, s), 6.80 (1H, s), 10.50 (1H, br s)

修正 本 年 月 日
補充

A 6
B 6

五、發明說明(47)

(5) 仿例 2(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-5,6-二甲氧基-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-5,6-二甲氧基-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

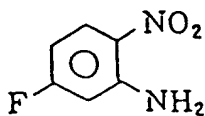
熔點：242-248℃

元素分析：(C₁₃ H₂₀ N₃ O₃ Cl · 0.3H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
計算值：	50.83	6.76	13.68	11.54
實測值：	50.66	6.98	13.67	11.51

例 10

(1) 仿例 8(1) 製得下列化合物



5-氟-2-硝基苯胺

出發化合物：3-氟苯胺

質譜 (m/z)：156 (M⁺)

NMR(CDCl₃) δ：6.20(2H, br s), 6.32-6.55(2H, m),
8.08-8.25(1H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

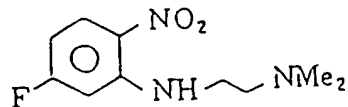
裝

訂

線

五、發明說明 (48)

(2) 仿例 9(2) 製得下列化合物



N-(5-氟-2-硝苯基)-N',N'-二甲基乙二胺

出發化合物：5-氟-2-硝基苯胺

質譜 (m/z) : 228 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.31 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6 Hz),
 3.20-3.39 (2H, m), 6.24-6.60 (2H, m),
 8.02-8.30 (1H, m), 8.50 (1H, br s)

(3)



N-(5-氟-2-硝苯基)-N',N'-二甲基乙二胺 0.55 克溶在
 甲醇 20 ml, 而加濃鹽酸 0.2 ml 及氫化鈉 0.06 克。在氫去
 氣壓下攪拌 30 分後, 過濾而減壓蒸除溶劑。加氯仿 25 ml
 後, 輪流滴加之乙胺 0.97 克及氯甲酸乙酯 0.60 克。在室
 溫攪拌 2 小時後, 先後以 1N NaOH 及飽和食鹽水洗濯, 以
 無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠層析 (氯仿:
 甲醇 = 30:1), 得 0.34 克 N-(2-乙氧羰胺基-5-氟苯基)-N'
 -乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

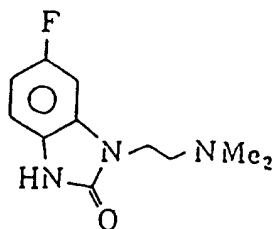
質譜 (m/z) : 342 (MH⁺)

五、發明說明 (49)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.01-1.40 (6H, m), 2.27 (6H, s), 2.10-2.57
(2H, m), 2.90-3.30 (1H, m), 3.90-4.60 (5H, m),
6.74-7.12 (2H, m), 7.85-8.05 (1H, m),
10.59 (1H, br s)

(4) 仿例 1(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-氟-2H-苯咪唑-2-酮

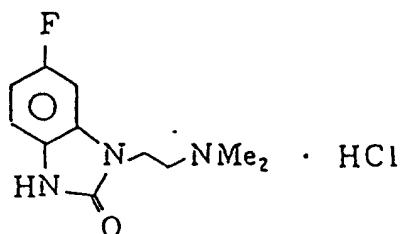
出發化合物：N-(2-乙氧羰胺基-5-氟苯基)-N-乙氧羰

基-N',N'-二甲基乙二胺

質譜 (m/z) : 224 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.36 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=7 Hz), 3.98
(2H, t, J=7 Hz), 6.72-6.84 (2H, m),
6.92-6.98 (1H, m), 9.42 (1H, br s)

(5) 仿例 2(4) 製得下列化合物



五、發明說明 (50)

1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-氟-2H-苯駢咪唑-2-
酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-氟-2H-
苯駢咪唑-2-酮

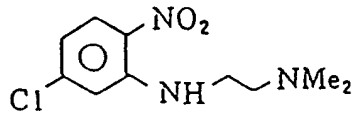
熔點：232-240℃

元素分析：(C₁₁ H₁₅ N₃ OFCl · 0.25H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)	Cl (%)
計算值：	50.01	5.91	15.90	7.19	13.42
實測值：	50.04	5.82	15.85	6.91	13.23

例 11

(1) 仿例 9(2) 製得下列化合物



N-(5-氯-2-硝基苯基)-N',N'-二甲基乙二胺

出發化合物：5-氯-2-硝基苯胺

質譜 (m/z)：244 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.30 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6 Hz),
3.22-3.40 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J=2 and 9 Hz),
6.82 (1H, d, J=2 Hz), 8.11 (1H, d, J=9 Hz),
8.38 (1H, br s)

五、發明說明 (51)

(2)



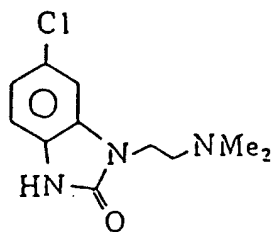
N-(5-氯-2-硝苯基)-N',N'-二甲基乙二胺 1.02克溶在乙酸乙酯 100ml 而加阮來鍊，在 5℃ 氫大氣壓下攪拌 1 小時後，過濾而減蒸除溶劑。殘渣溶在二氯甲烷 15ml，而在 5℃ 攪拌下輪流滴加三乙胺 1.28 克及氯甲酸乙酯 1.14 克。在室溫攪拌 1 小時後，以水 10ml 稀釋。將有機層以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 50:1），得 1.05 克 N-(5-氯-2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 358 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.00-1.40 (6H, m), 2.26 (6H, s), 2.12-2.70 (2H, m), 2.88-3.24 (1H, m), 3.80-4.60 (5H, m), 7.03 (1H, d, J=2 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2 and 9 Hz), 7.94 (1H, d, J=9 Hz), 10.71 (1H, br s)

(3) 仿例 1(4) 製得下列化合物



6-氯-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

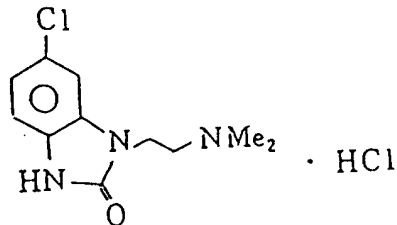
五、發明說明 (52)

出發化合物：N-(5-氯-2-乙氧羰胺乙基)-N-乙氧羰基
-N',N'-二甲基乙二胺

NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=7 Hz), 3.96
(2H, t, J=7 Hz), 6.92-7.04 (3H, m),
10.31 (1H, br s)

(4) 仿例 2(4) 製得下列化合物



6-氯-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-
2-酮鹽酸鹽

出發化合物：6-氯-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-
苯駢咪唑-2-酮

熔點：257-260℃

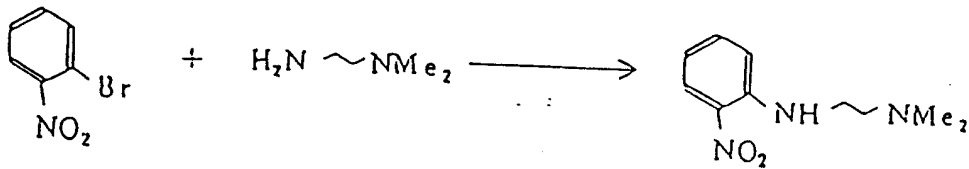
元素分析：(C₁₁ H₁₅ N₃ OCl₂)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
計算值：	47.84	5.47	15.22	25.68
實測值：	47.58	5.49	15.11	25.52

例 12

五、發明說明 (53)

(1)

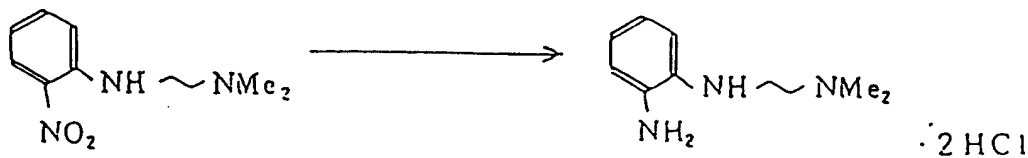


將 2-溴硝基苯 10.23 克溶在 1-丙醇 100 ml，而加 N,N 二甲基乙二胺 13.41 克。回流 3 日後，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 50:1），得 9.72 克 N-(2-硝基苯基)-N,N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 210 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.31 (6H, s), 2.50-2.75 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 6.53-6.88 (2H, m), 7.33-7.53 (1H, m), 8.71 (1H, dd, J=1.5 and 8.5 Hz), 8.30 (1H, br s)

(2)



將 N-(2-硝基苯基)-N,N'-二甲基乙二胺 9.70 克溶在甲醇 50 ml，而加濃鹽酸 8 ml 及 10% Pd/C 0.97 克。在氫大氣壓下攪拌 3.5 小時後，濾除觸媒，減壓蒸除溶劑，得 11.70 克 N-(2-胺苯基)-N,N'-二甲基乙二胺二鹽酸鹽。

質譜 (m/z) : 180 (MH⁺ - 2 HCl)NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.80 (6H, s), 3.10-3.70 (4H, m), 6.65-7.40 (4H, m), 9.30-11.00 (3H, m)

五、發明說明 (54)

(3)



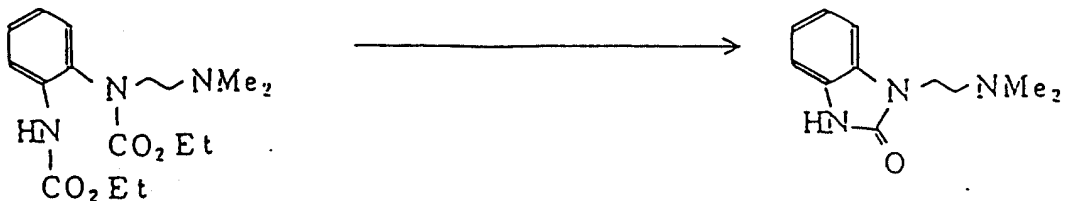
於 1 N NaOH 120ml 溶解 N-(2-胺苯基)-N',N'-二甲基乙二胺二鹽酸鹽 11.70 克。所得自由鹼以 100ml 氯仿萃取而以無水硫酸鈉乾燥後，濃縮至起始之一半容量。次滴加氯甲酸乙酯 10.13 克後，加三乙胺 4.50 克。在室溫攪拌 1 小時後，先後以 1N NaOH 及飽和食鹽水洗濯，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析 (氯仿：甲醇 = 50:1)，得 14.59 克 N-(2-乙氧羰胺苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺。

質譜 (m/z) : 324 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 0.90-1.45 (6H, m), 2.00-3.25 (2H, m), 2.27 (6H, s), 3.75-4.70 (6H, m), 6.90-7.45 (3H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 10.60 (1H, br s)

(4)



於乙醇 100ml 溶解金屬鈉 0.70 克，而加 N-(2-乙氧羰胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

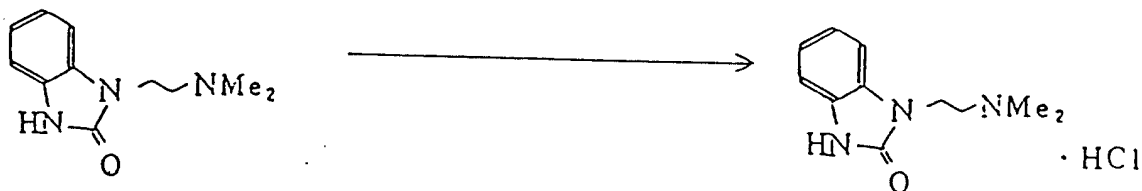
苯基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲基乙二胺 4.88 克與乙醇 20 ml 之溶液。回流過夜後，減壓蒸除溶劑，加氯仿而濾除不溶物，蒸除溶劑，在矽膠層析(氯仿：甲醇 = 10:1)，得 2.69 克 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮。

質譜 (m/z) : 205 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.32 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=7 Hz), 4.00 (2H, t, J=7 Hz), 6.94-7.12 (4H, m), 9.96 (1H, br s)

(5)



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮 1.32 克溶在乙醚 40 ml，而攪拌滴加 4N HCl-二噁烷。吸引收集結晶而乾燥，得 930 mg 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽。

熔點：206-215 °C

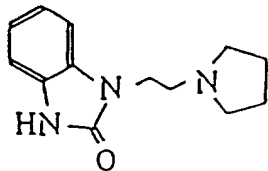
元素分析：(C₁₁ H₁₅ N₃ OCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	54.66	6.67	17.38	14.67
實測值：	54.46	6.64	17.34	14.90

五、發明說明 (56)

例 13

(1)



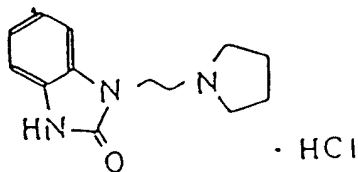
仿例 12(3)及 12(4)製得 1,3-二氫-1-[2-(1-吡咯啉基)乙基]-2H-苯駢咪唑-2-酮

質譜 (m/z) : 232 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.70-2.14 (4H, m), 2.50-3.00 (6H, m), 4.06 (2H, t, J=7 Hz), 6.85-7.15 (4H, m), 9.97 (1H, br s)

(2)



仿例 12(5)製得 1,3-二氫-1-[2-(1-吡咯啉基)乙基]-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽。

熔點 : 188-191°C

元素分析 : (C₁₃ H₁₈ N₃ OCl · 0.7H₂O)

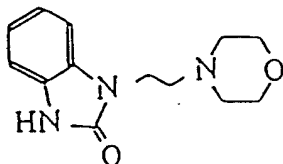
	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值 :	55.69	6.97	14.99	12.65
實測值 :	55.70	7.05	14.66	12.51

五、發明說明 (57)

質譜 (m/z) : 232 (MH⁺ - HCl)

例 14

(1)

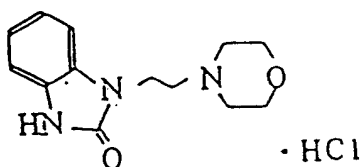


仿例 12(3)及 12(4)製得 1,3-二氫-1-(2-嗎福啉乙基)-
2H-苯駢咪唑-2-酮

質譜 (m/z) : 248 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.44-2.80 (6H, m), 3.52-3.76 (4H, m),
4.00 (2H, t, J=7 Hz), 6.90-7.12 (4H, m),
10.03 (1H, br s)

(2)



仿例 12(5)製得 1,3-二氫-1-(2-嗎福啉乙基)-2H-苯駢
咪唑-2-酮鹽酸鹽

熔點 : 208-220°C (分解)

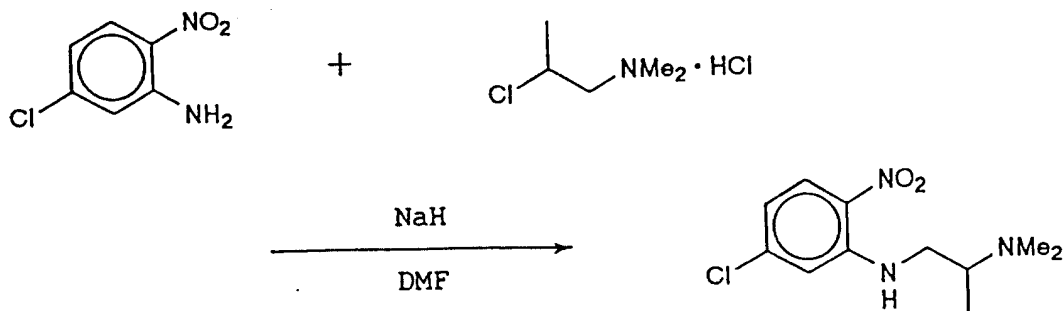
元素分析 : (C₁₃ H₁₈ N₃ O₂ Cl · 0.2H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值 :	54.34	6.45	14.62	12.34
實測值 :	54.22	6.57	14.24	12.44

五、發明說明 (58)

例 15

(1) 仿例 9(2) 製得下列化合物



1-(5-氯-2-硝基)胺基-2-二甲胺基丙烷

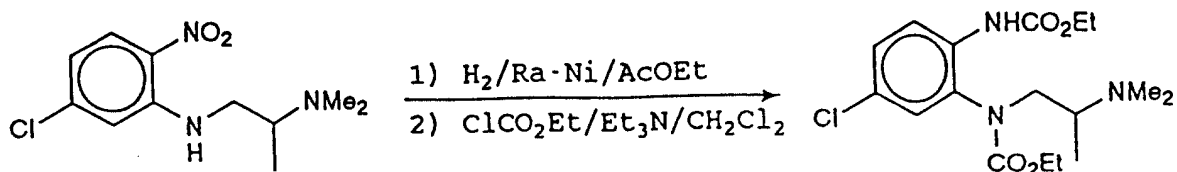
出發化合物：5-氯-2-硝基苯胺及2-二甲胺異丙基氯

鹽酸鹽

質譜 (m/z) : 257 (M⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.10 (3H, d, J=5 Hz), 2.25 (6H, s),
 2.80-3.30 (3H, m), 6.68 (1H, dd, J=2 and 12 Hz),
 6.78 (1H, d, J=2 Hz), 8.10 (1H, d, J=12 Hz),
 8.56 (1H, br s)

(2) 仿例 11(2) 製得下列化合物



1-[N-(5-氯-2-乙氧羰胺基) -N-乙氧羰基] 胺基-2

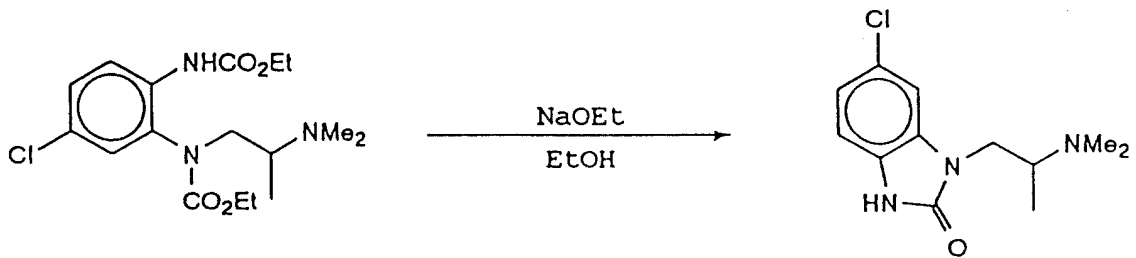
五、發明說明 (59)

- 二甲胺丙烷

質譜 (m/z) : 372 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 0.75-0.95 (3H, m), 1.00-1.40 (6H, m), 2.10-2.40 (6H, m), 2.40-3.35 (2H, m), 3.75-4.65 (5H, m), 7.00-7.40 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=9 Hz), 10.70-11.00 (1H, m)

(3) 仿例 1(4) 製得下列化合物

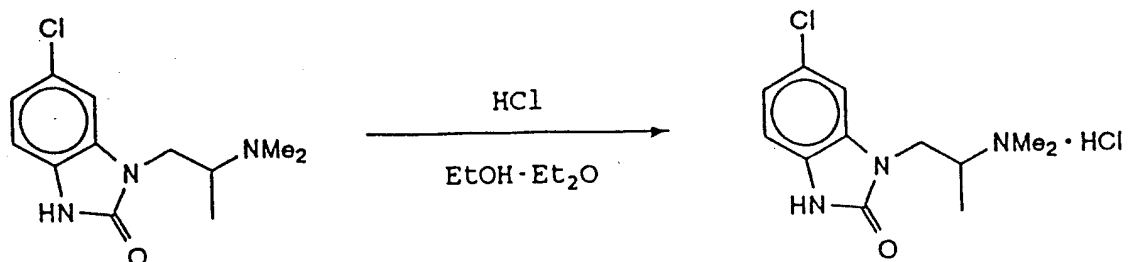


6-氯-1,3-二氫-1-(2-二甲胺丙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

質譜 (m/z) : 254 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.10 (3H, d, J=7 Hz), 2.36 (6H, s), 3.08-3.21 (1H, m), 3.85 (2H, ABX, J=8, 16 and 16 Hz), 6.88-7.10 (3H, m), 9.80 (1H, s)

(4) 仿例 2(4) 製得下列化合物



- 61 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

6-氯-1,3-二氫-1-(2-二甲胺丙基)-2H-苯駢咪唑-2-
酮鹽酸鹽

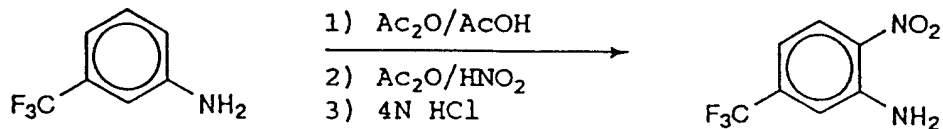
熔點：237-244℃

元素分析：(C₁₂ H₁₇ N₃ OCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	49.67	5.90	14.48	24.43
實測值：	49.45	5.90	14.43	6.91

例 16

(1) 仿例 8(1) 製得下列化合物



2-硝基-5-三氟甲基苯胺

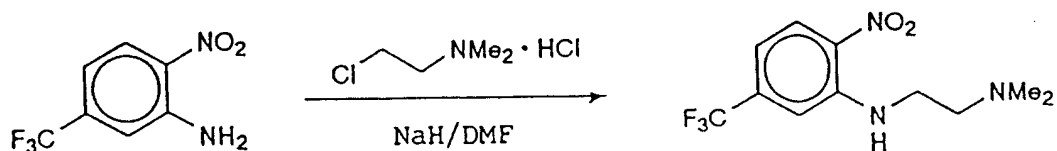
出發化合物：3-三氟甲基苯胺

質譜 (m/z)：206 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 6.21 (1H, br s), 6.92 (1H, dd, J=2 and 12 Hz),
7.09 (1H, br s), 7.50-7.80 (1H, m),
8.24 (1H, d, J=12 Hz)

(2) 仿例 5(1) 製得下列化合物



五、發明說明 (61)

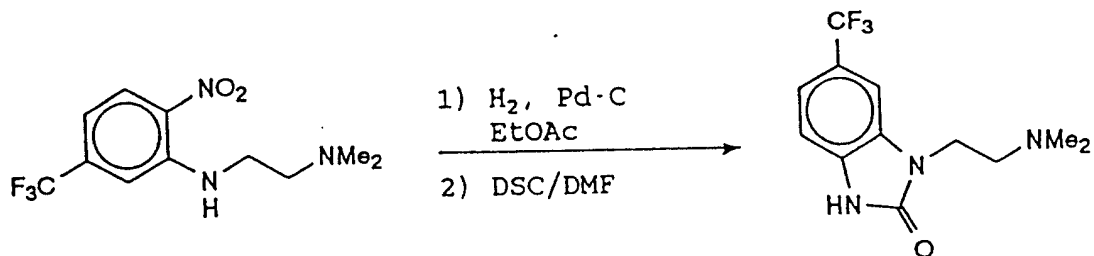
N,N-二甲基-N'-(2-硝基-5-三氟甲基)乙二胺

質譜 (m/z) : 278 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.32 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6 Hz),
3.27-3.46 (2H, m), 6.78-7.09 (2H, m), 8.22-8.50
(2H, m)

(3)



N,N-二甲基-N'-(2-硝基-5-三氟甲基)乙二胺 0.24
克溶在乙酸乙酯 20ml 而加觸媒量 10% Pd-C。在室溫氫
大氣壓下攪拌至停止吸收氫為止 (約 1 小時) 後，濾除不
溶物，減壓蒸除溶劑。殘渣溶在 N,N-二甲基甲醯胺 2ml
，而加磺酸 N,N'-二丁二醯亞胺酯 (DSC) 0.23 克。在室溫
攪拌過夜後，以 1N 鹽酸稀釋而以乙酸乙酯洗淨。水層
以 NaOH 鹼化後，以乙酸乙酯萃取而以飽和食鹽水洗濯，
以無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，在矽膠層析 (氯仿：
甲醇 = 5:1)，得 0.11 克 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-
6-三氟甲基-2H-苯駢咪唑-2-酮。

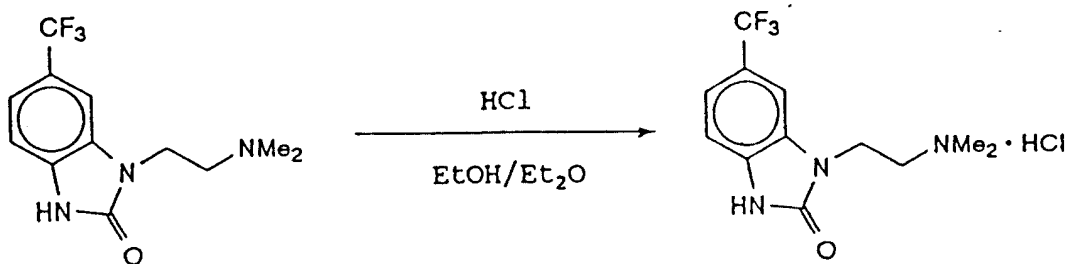
質譜 (m/z) : 274 (MH⁺)

五、發明說明 (62)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.35 (6H, s), 2.69 (2H, t, J=9 Hz),
 4.03 (2H, t, J=9 Hz), 6.97-7.34 (3H, m),
 9.58 (1H, br s)

(4) 仿例 2(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-三氟甲基-2H-苯駢咪
 唑-2-酮鹽酸鹽

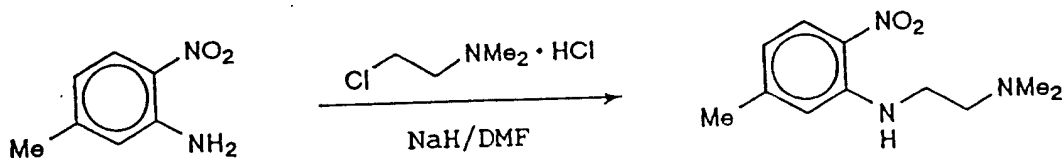
熔點：229-234℃

元素分析：(C₁₂ H₁₅ N₃ O Cl F₃)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	F (%)
計算值：	46.54	4.88	13.57	11.45	18.40
實測值：	46.39	4.91	13.27	11.46	18.11

例 17

(1) 仿例 5(1) 製得下列化合物



N,N-二甲基-N'-(5-甲基-2-硝苯基)乙二胺

出發化合物：2-硝基-5-甲基苯胺及2-氯乙基二甲胺

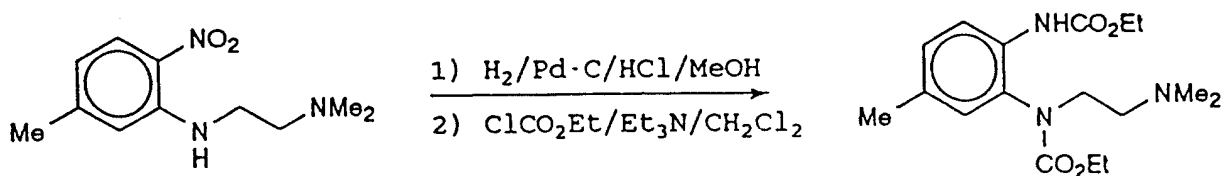
五、發明說明 (64)

鹽酸鹽

質譜 (m/z) : 224 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.50-2.69 (2H, m),
 3.25-3.44 (2H, m), 6.44 (1H, dd, J=1.5 and 9 Hz),
 6.60 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.06 (1H, d, J=9 Hz),
 8.33 (1H, br s)

(2) 仿例 5 (2) 製得下列化合物



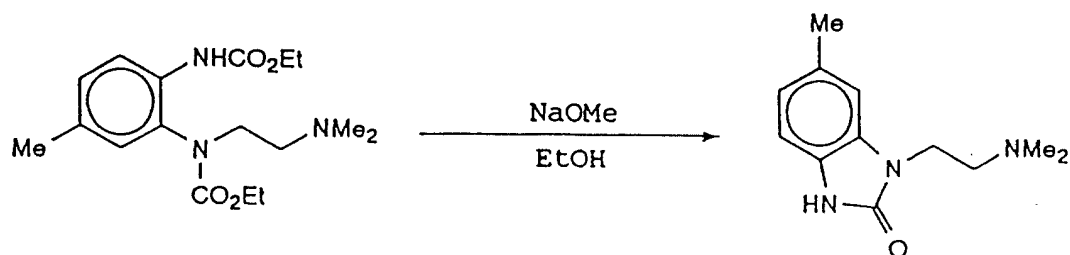
N-(2-乙氧羰胺-5-甲基)-N-乙氧羰基-N',N'-二甲

基乙二胺

質譜 (m/z) : 338 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 1.00-1.35 (6H, m), 2.26 (6H, s), 2.29-2.52 (2H, m),
 2.90-3.16 (1H, m), 3.80-4.60 (5H, m),
 6.88 (1H, d, J=1 Hz), 7.08 (1H, dd, J=1 and 8 Hz),
 7.82 (1H, d, J=8 Hz), 10.45 (1H, br s)

(3) 仿例 1 (4) 製得下列化合物



修正
本 年 月 日
補充

五、發明說明 (65)

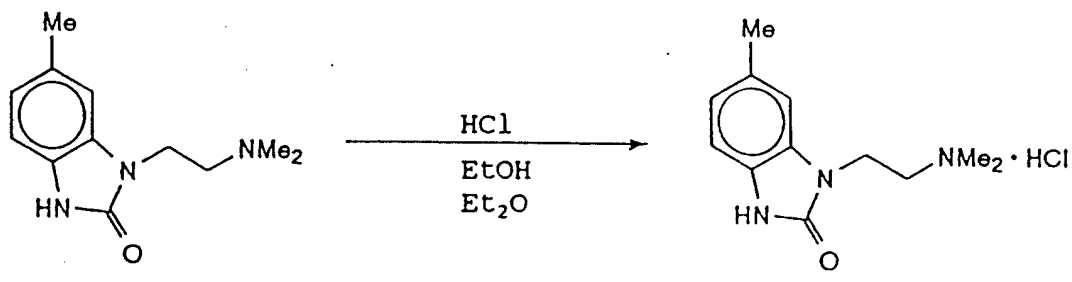
1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-甲基-2H-苯駢咪唑-2-酮

質譜 (m/z) : 220 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=7 Hz),
3.97 (2H, t, J=7 Hz), 6.80-7.00 (3H, m),
9.56 (1H, br s)

(4) 仿例 2(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-甲基-2H-苯駢咪唑-2

-酮鹽酸鹽

熔點 : 238-241 °C

元素分析 : (C₁₂ H₁₈ N₃ OCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值 :	56.36	7.09	16.43	13.86
實測值 :	56.23	7.04	16.33	13.75

例 18

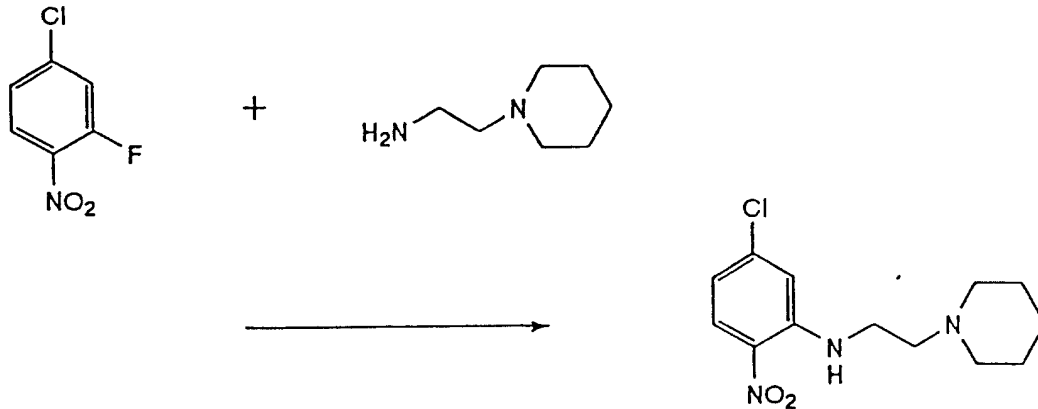
(1) 仿例 1(1) 製得下列化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (65)



1-〔2-(5-氯-2-硝基苯胺基)乙基〕哌啶

出發化合物：4-氯-2-氟硝基苯及1-(2-胺乙基)哌啶

熔點：105-106℃

質譜 (m/z)：283, 285 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.30-1.70 (6H, m), 2.35-2.6 (4H, m),
 2.65 (2H, t, J=6 Hz), 3.31 (2H, q, J=6 Hz),
 6.57 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 6.82 (1H, d, J=2 Hz),
 8.11 (1H, d, J=9 Hz), 8.6 (1H, br)

(2)



1-〔2-(2-胺基-5-氯苯胺基)乙基〕哌啶 2.73克溶在乙
 酸乙酯 120ml, 而加預先以乙酸乙酯洗過之阮來鏢 0.5克
 及乙醇 0.5ml。在氫大氣壓下攪拌至 650ml 氫被吸收後,
 , 濾除不溶物, 減壓蒸溶劑, 得 2.43克 1-〔2-(2-胺基-

五、發明說明 (66)

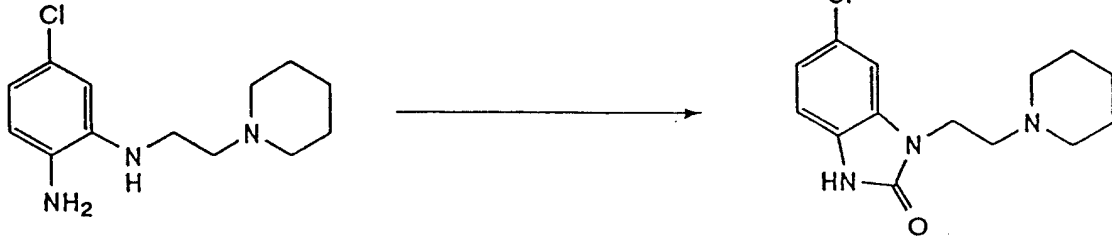
5-氯苯胺基)乙基]哌啶，半固體。

質譜 (m/z) : 253, 255 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.30-1.70 (6H, m), 2.30-2.50 (4H, m),
2.59 (2H, t, J=6 Hz), 3.10 (2H, q, J=6 Hz),
3.34 (2H, br s), 4.14 (1H, br s), 6.58 (3H, br s)

(3)



1-[2-(2-胺基-5-氯苯胺基)乙基]哌啶 2.41克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 20ml，而以 15 分加碳酸 N,N'-二丁醯亞胺 2.68 克。在室溫攪拌過後，以 5% 鹽酸 150ml 稀釋，以乙酸乙酯洗濯，以 10% NaOH 水鹼化。次以乙酸乙酯萃取而先後以水 (×3) 及飽和食鹽水洗濯，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑，得粗製結晶產物 2.50 克，從乙酸乙酯 28ml 再結晶，得 2.12 克 6-氯-1,3-二氫-1-(2-哌啶乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮，無色結晶。

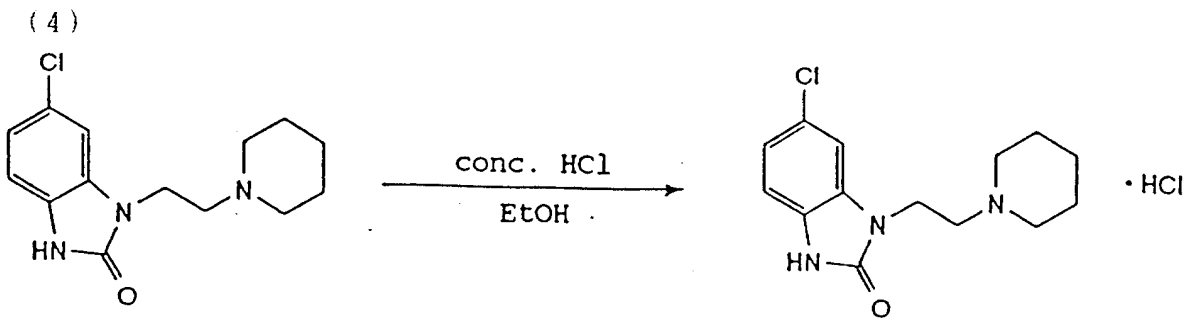
熔點：156-158.5℃

元素分析：(C₁₄H₁₈N₃OCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	60.10	6.48	15.02	12.67
實測值：	59.98	6.43	15.00	12.72

修正
 本發明
 林克

五、發明說明 (67)



將 6-氯-1,3-二氫-1-(2-哌啶乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮
 溶在乙醇 30ml, 而加濃鹽酸 330 μ l。放置 4 小時後, 吸
 引收集結晶, 而在 60 $^{\circ}$ C 減壓乾燥, 得 1.05 克 6-氯-1,3-
 二氫-1-(2-哌啶乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽

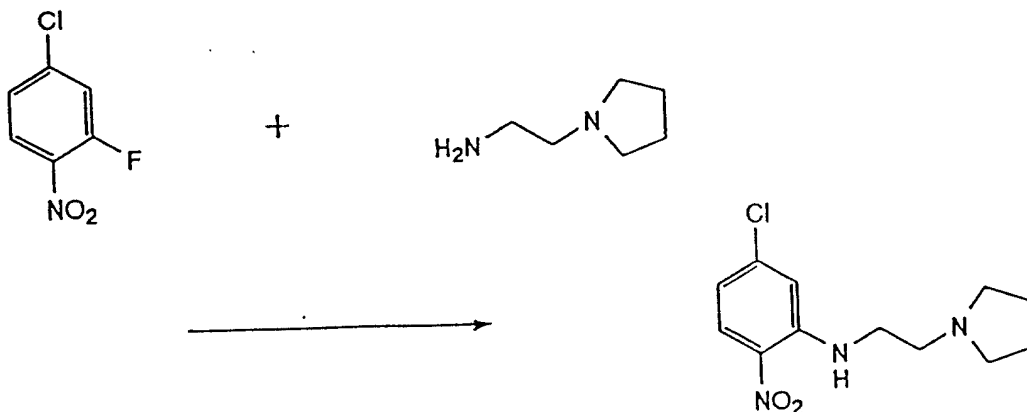
熔點: 278-282 $^{\circ}$ C

元素分析: (C₁₄ H₁₉ N₃ OCl₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值:	53.17	6.06	13.29	22.42
實測值:	52.92	6.23	13.19	22.23

例 19

(1) 仿例 18(1) 製得下列化合物



1-[2-(5-氯-2-硝基苯胺基)乙基]吡咯啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
 訂
 線

五、發明說明 (68)

出發化合物：4-氯-2-氟硝基苯及1-(2-胺乙基)吡咯啉

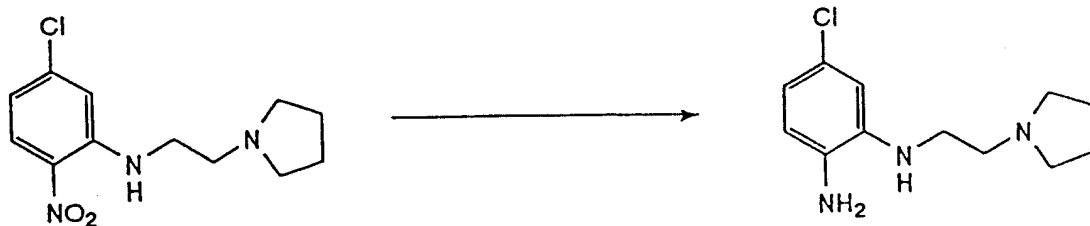
熔點：77-77.5℃

質譜 (m/z)：269, 271 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.70-1.90 (4H, m), 2.45-2.70 (4H, m),
2.82 (2H, t, J=6 Hz), 3.36 (2H, q, J=6 Hz),
6.58 (1H, dd, J=2 and 9 Hz), 6.83 (1H, d, J=2 Hz),
8.11 (1H, d, J=9 Hz), 8.43 (1H, br s)

(2) 仿例 18(2) 製得下列化合物



1-[2-(2-胺基-5-氯苯胺基)乙基]吡咯啉

出發化合物：1-[2-(5-氯-2-硝基苯胺基)乙基]吡咯啉

啉

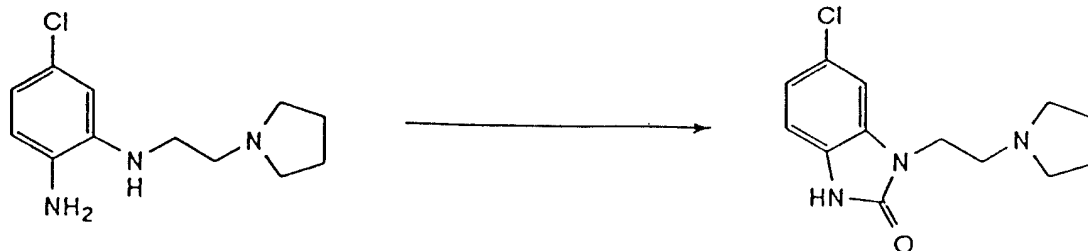
質譜 (m/z)：239, 241 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.60-2.00 (4H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.60-2.80
(2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.35 (2H, br s), 4.05
(1H, br), 6.60 (3H, br s)

(3) 仿例 18(3) 製得下列化合物

五、發明說明 (69)



6-氯-1,3-二氫-1-〔2-(1-吡咯啉基)乙基〕-2H-苯𪗇

咪唑-2-酮

出發化合物：1-〔2-(2-胺基-5-氯苯胺基)乙基〕吡

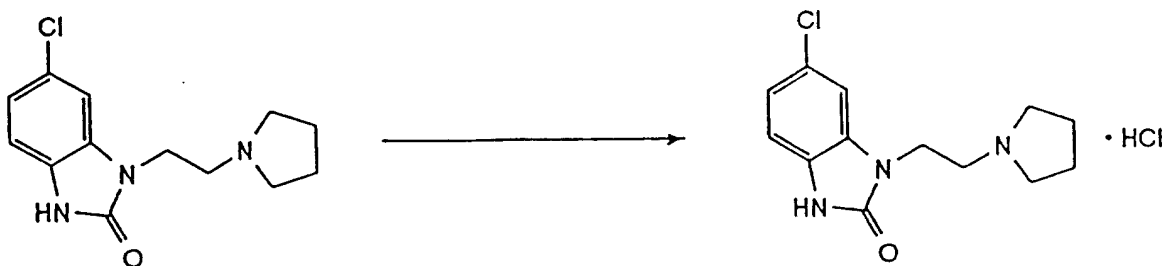
咯啉

熔點：146-148℃

元素分析：(C₁₃ H₁₆ N₃ OCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	58.76	6.07	15.81	13.34
實測值：	58.87	6.09	15.90	13.44

(4) 仿例 18(4) 製得下列化合物



6-氯-1,3-二氫-1-〔2-(1-吡咯啉基)乙基〕-2H-苯𪗇

咪唑-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：6-氯-1,3-二氫-1-〔2-(1-吡咯啉基)乙

五、發明說明 (70)

基] -2H-苯 駢 咪 唑 -2-酮

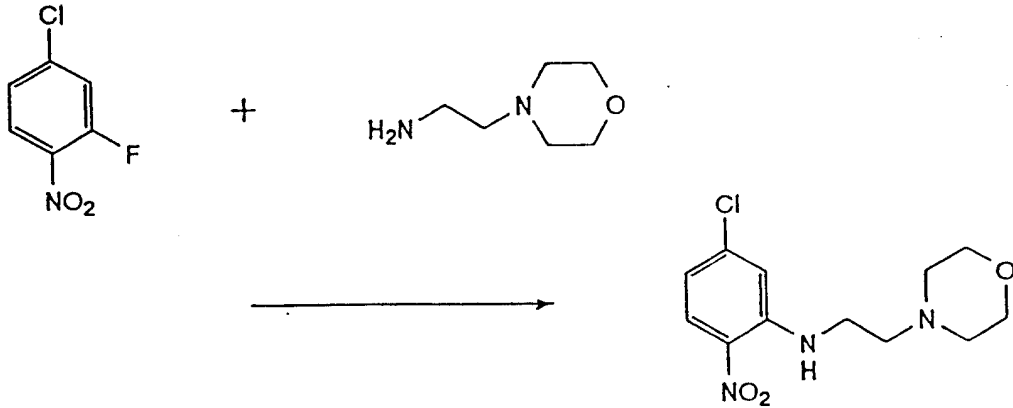
熔點 : 261-265 °C

元素分析 : (C₁₃ H₁₇ N₃ OCl₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值 :	51.67	5.67	13.90	23.46
實測值 :	51.62	5.66	13.92	23.42

例 20

(1) 仿例 1(1) 製得下列化合物



1- [2-(5-氯 -2-硝基 苯 胺 基) 乙 基] 嗎 福 啉

出發化合物 : 4-氯 -2-氟 硝 基 苯 及 1-(2-胺 乙 基) 嗎 福 啉

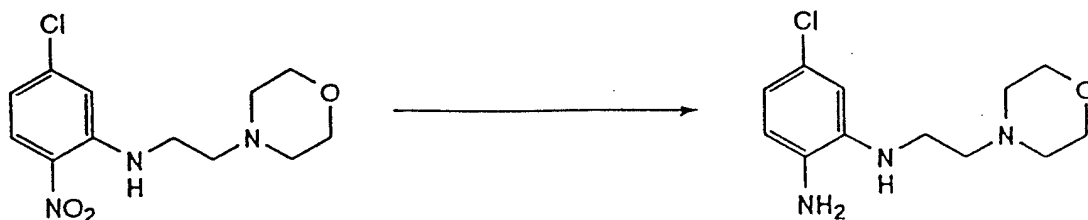
熔點 : 125.5-126 °C

質譜 (m/z) : 285, 287 (M⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.45-2.55 (4H, m), 2.75-2.90 (2H, m),
 3.24-3.40 (2H, m), 3.70-3.80 (4H, m),
 6.59 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 6.81 (1H, d, J=2 Hz),
 8.12 (1H, d, J=9 Hz), 8.56 (1H, br s)

五、發明說明 (71)

(2) 仿例 18(2) 製得下列化合物



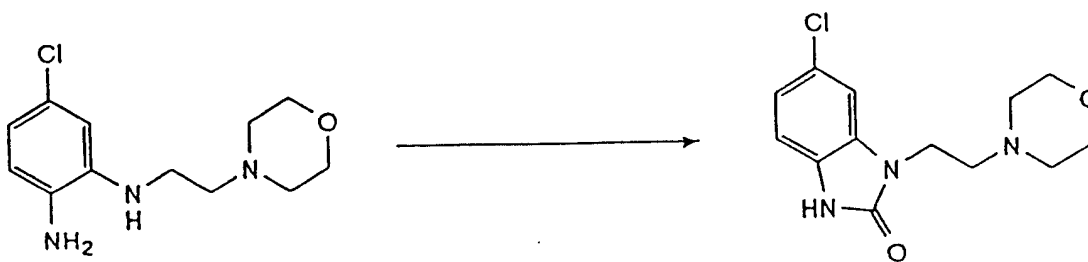
1-〔2-(2-胺基-5-氯苯胺基)乙基〕嗎福啉

出發化合物：1-〔2-(5-氯-2-硝基苯胺基)乙基〕嗎福啉

質譜 (m/z) : 255, 257 (M⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.40-2.55 (4H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 3.25 (2H, br s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.10 (1H, br s), 6.59 (3H, br s)

(3) 仿例 18(3) 製得下列化合物



6-氯-1,3-二氫-1-(2-嗎福啉乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

出發化合物：1-〔2-(2-胺基-5-氯苯胺基)乙基〕嗎福啉

熔點：159-161°C

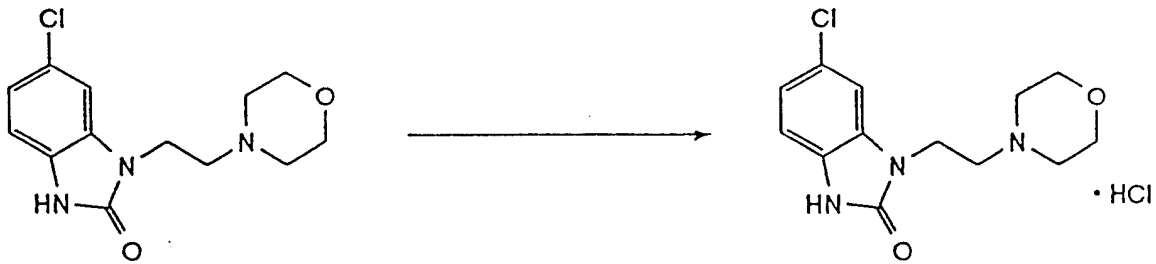
元素分析：(C₁₃ H₁₆ N₃ O₂ Cl)

203049

五、發明說明 (72)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值 :	55.42	5.72	14.91	12.59
實測值 :	55.34	5.63	14.86	12.71

(4) 仿例 18(4) 製得下列化合物



6-氯-1,3-二氫-1-(2-嗎福啉乙基)-2H-苯駢咪唑-2-
酮鹽酸鹽

出發化合物 : 6-氯-1,3-二氫-1-(2-嗎福啉乙基)-2H-
苯駢咪唑-2-酮

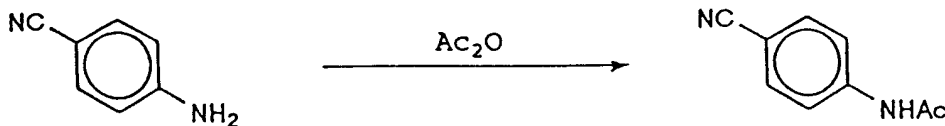
熔點 : 252-256 °C

元素分析 : (C₁₃ H₁₇ N₃ O₂ Cl₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值 :	49.07	5.38	13.21	22.28
實測值 :	49.18	5.39	13.13	22.24

例 21

(1)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (73)

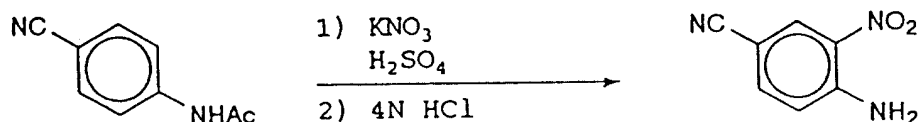
於 4-胺基苄腈 7.26 克加乙酐 20 ml，而在室溫攪拌 30 分後，以水稀釋。吸引收集結晶而水洗後，減壓乾燥，得 9.40 克 4-乙醯胺基苄腈

質譜 (m/z) : 160 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 1.89 (2H, br s), 2.22 (3H, s), 7.40-7.70 (4H, m)

(2)



4-乙醯胺基苄腈 9.40 克溶在濃硫酸 80 ml，而在 10℃ 以下分小部分硝酸鉀。在 5~10℃ 攪拌 2 小時後，倒入冰水中。吸引收集結晶而加 4N 鹽酸 100 ml 後，回流 2 小時。冷卻至室溫後，濾集結晶而水洗，減壓乾燥，得 7.22 克 4-胺基-3-硝基苄腈。

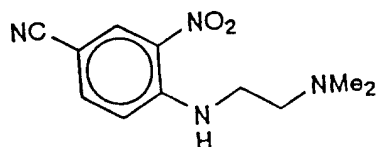
質譜 (m/z) : 163 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆)

δ: 7.00-7.14 (1H, m), 7.60-8.10 (3H, m),

8.40-8.60 (1H, m)

(3) 仿例 9(2) 製得下列化合物



五、發明說明 (74)

N-(4-氰基-2-硝基苯基)-N',N'-二甲基乙二胺

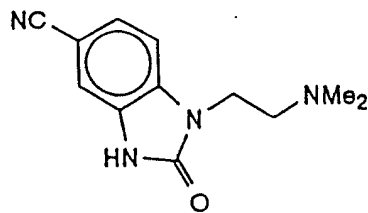
出發化合物：4-胺基-3-硝基苯胺

質譜 (m/z) : 235 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.31 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6 Hz),
3.28-3.46 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=9 Hz),
7.60 (1H, dd, J=1, 9 Hz), 8.51 (1H, d, J=1 Hz),
8.78 (1H, br s)

(4) 仿例 16(3) 製得下列化合物



5-氰基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-

2-酮

出發化合物：N-(4-氰基-2-硝基苯基)-N',N'-二甲基乙

二胺

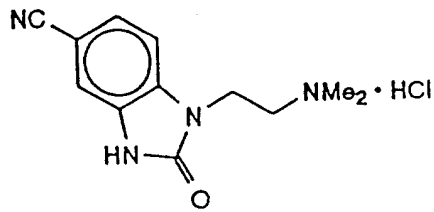
質譜 (m/z) : 231 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.37 (6H, s), 2.72 (2H, d, J=7 Hz),
4.04 (2H, t, J=7 Hz), 7.01-7.45 (3H, m),
10.65 (1H, br s)

(5) 仿例 1(6) 製得下列化合物

五、發明說明 (75)



5-氰基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-
-酮鹽酸鹽

出發化合物：5-氰基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-
2H-苯駢咪唑-2-酮

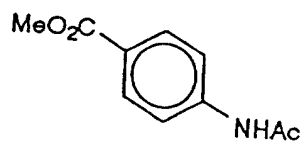
熔點：246-249℃

元素分析：(C₁₂ H₁₅ N₄ OCl · 1.8H₂O)

C (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：48.18	18.73	11.85
實測值：48.03	18.61	12.18

例 22

(1) 仿例 21(1) 製得下列化合物



4-乙醯胺苯甲酸甲酯

出發化合物：4-胺基苯甲酸甲酯

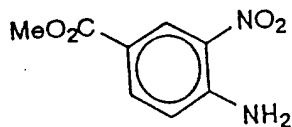
質譜 (m/z)：193 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ： 2.21 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.41 (1H, br s),
7.58 (2H, d, J=9 Hz), 8.01 (2H, d, J=9 Hz)

五、發明說明 (76)

(2) 仿例 21(2) 製得下列化合物



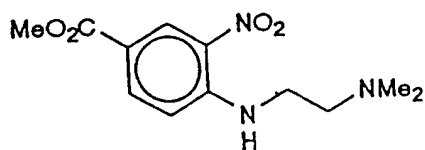
4-胺基-2-硝基苯甲酸甲酯

出發化合物：4-乙醯胺苯甲酸甲酯

質譜 (m/z)：196 (M⁺)NMR (DMSO-d₆)

δ: 3.82 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9 Hz),
7.80-7.98 (3H, m), 8.55 (1H, d, J=2 Hz)

(3) 仿例 9(2) 製得下列化合物



N,N-二甲基-N'-(4-甲氧羰基-2-硝基苯基)乙二胺

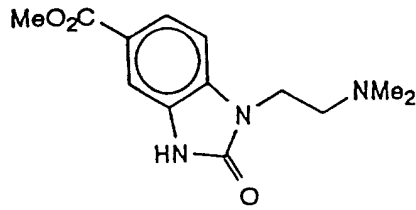
出發化合物：4-胺基-2-硝基苯甲酸甲酯

質譜 (m/z)：268 (MH⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.67 (2H, t, J=6 Hz),
3.37-3.73 (2H, m), 3.91 (3H, s),
6.90 (1H, d, J=9 Hz), 8.06 (1H, dd, J=2 and 9 Hz),
8.69 (1H, br s), 8.88 (1H, d, J=2 Hz)

(4) 仿例 16(3) 製得下列化合物

五、發明說明 (77)



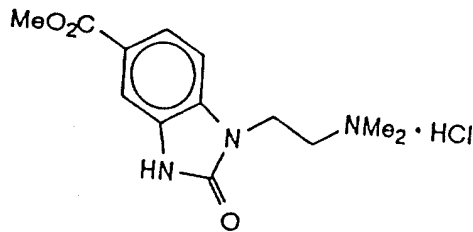
1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧羰基-2H-苯駢咪
啞-2-酮

出發化合物：N,N-二甲基-N'-(4-甲氧羰基-2-硝苯基
)乙二胺
質 譜 (m/z): 264 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.37 (6H, s), 2.73 (2H, t, J=7 Hz), 3.90 (3H, s),
4.04 (2H, t, J=7 Hz), 7.00 (1H, d, J=8 Hz),
7.55 (1H, d, J=1 Hz), 7.80 (1H, dd, J=1 and 8 Hz),
10.10 (1H, br s)

(5) 仿例 1(6) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧羰基-2H-苯駢咪
啞-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧羰基
-2H-苯駢咪啞-2-酮

熔點：229-231℃

修正
本 年 月 日
補充

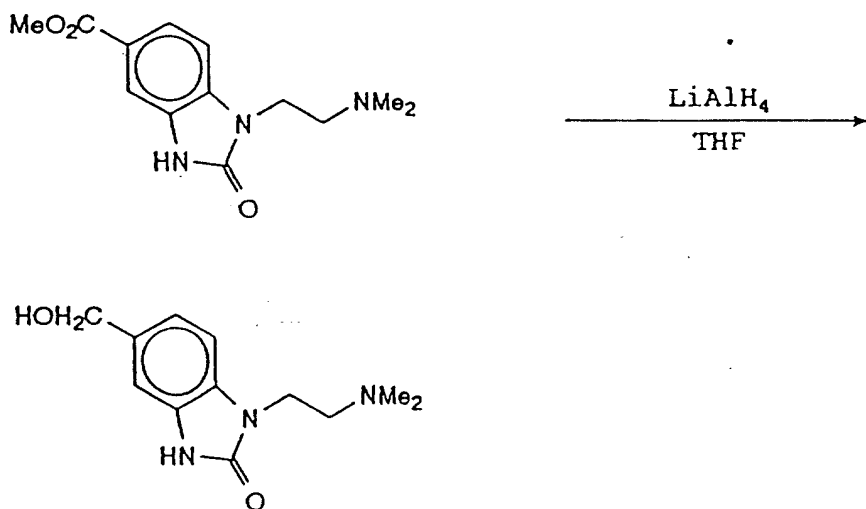
五、發明說明 (78)

元素分析：(C₁₃ H₁₈ N₃ O₃ Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	52.09	6.05	14.02	11.83
實測值：	51.93	6.01	13.97	11.92

例 23

(1)



將 0.37 克 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-甲氧羰基-2H-
 苯駢咪唑-2-酮溶在 15ml 四氫呋喃，而加 0.10 克氫化鋰
 鋁。在室溫攪拌 1 小時後，加 3.0 克硫酸鈉水合物來淬冷
 。濾除固體而真空蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇
 ：NH₄OH = 40：10：1），得 0.20 克 1,3-二氫-1-(2-二甲
 胺乙基)-5-羥甲基-2H-苯駢咪唑-2-酮

質譜 (m/z)：235 (MH⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

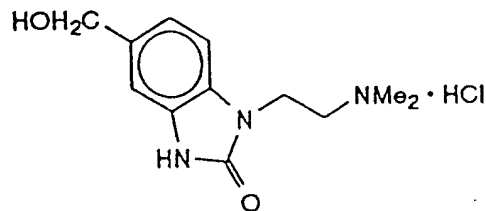
線

五、發明說明 (79)

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.23 (6H, s), 2.55 (2H, t, J=7 Hz),
3.87 (2H, t, J=7 Hz), 4.51 (2H, d, J=6 Hz),
4.95 (1H, t, J=6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m),
10.65 (1H, s)

(2) 仿例 1(6) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-羥甲基-2H-苯駢咪唑
-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-羥甲基
-2H-苯駢咪唑-2-酮

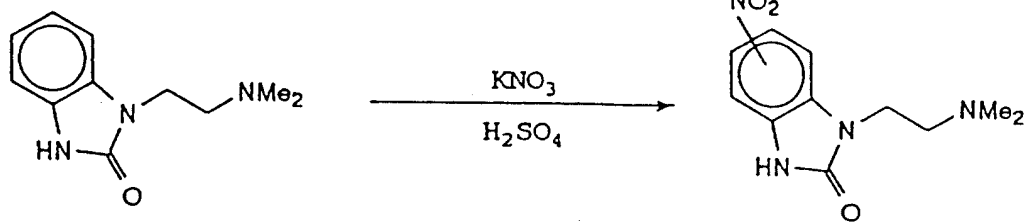
熔點：222-225℃

元素分析：(C₁₂ H₁₈ N₃ O₂ Cl · 0.15H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	52.52	6.72	15.31	12.92
實測值：	52.58	6.56	15.23	13.03

例 24

(1)



五、發明說明 (80)

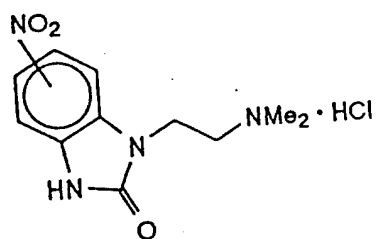
將 2.03 克 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮溶 15ml 硫酸而冷卻至 0℃ 後，分小部分添加 1.10 克硝酸鉀。在 15℃ 攪拌 2 小時後，倒入冰水，以重碳酸鈉中和。次以乙酸乙酯萃取而以無水硫酸鈉乾燥後，真空濃縮，在矽膠層析(氯仿：甲醇：NH₄OH = 100:10:1)，得 1.76 克 1:1 混合之 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-硝基-2H-苯駢咪唑-2-酮及 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-硝基-2H-苯駢咪唑-2-酮。

質譜 (m/z) : 251 (MH⁺)

NMR (DMSO-d₆)

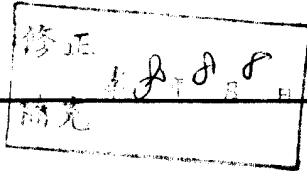
δ: 2.17, 2.18 (6H, s), 2.47-2.61 (2H, m)
3.89-4.06 (2H, m), 7.10-7.41 (1H, m),
7.75-8.07 (2H, m), 11.51 (1H, br s)

(2) 仿例 1(6) 製得下列化合物



1:1 混合之 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-硝基-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽及 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-硝基-2H-苯駢咪唑-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：1:1 混合之 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-5-硝基-2H-苯駢咪唑-2-酮及 1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙



五、發明說明 (81)

基)-6-硝基-2H-咪唑-2-酮

元素分析：(C₁₁H₁₅N₄O₃Cl · 0.7H₂O)

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

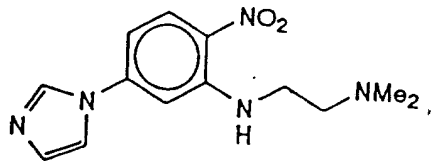
計算值：44.14 5.52 18.72 11.84

實測值：44.19 5.12 18.65 12.09

混合此確認為1:1，蓋在 δ 7.20(d, J=8.6Hz)指定為6-硝基咪唑酮之4H與在 δ 7.53(d, J=8.8Hz)指定為5-硝基咪唑酮之7H之NMR(CDCl₃)之比準確為1:1。

例 25

(1) 仿例 9(2) 製得下列化合物



N,N-二甲基-N'-[5-(1-咪唑基)-2-硝基苯基]乙二胺

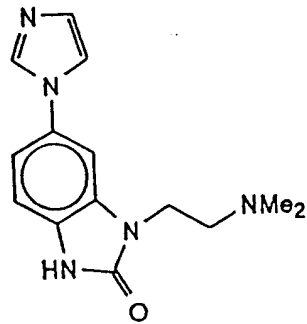
出發化合物：5-(1-咪唑基)-2硝基苯胺

質譜 (m/z)：275 (M⁺)NMR (CDCl₃)

δ : 2.33 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=6 Hz),
3.28-3.50 (2H, m), 6.61-6.80 (2H, m),
7.24-7.35 (2H, m), 7.94 (1H, s),
8.31 (1H, d, J=9 Hz), 8.55 (1H, br s)

(2) 仿例 16(3) 製得下列化合物

五、發明說明 (82)



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-(1-咪唑基)-2H-苯駢
咪唑-2-酮

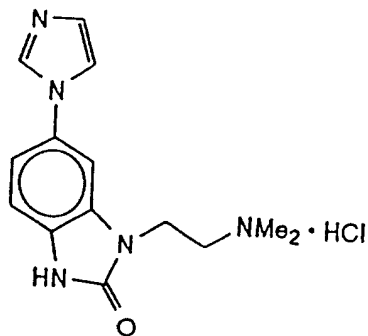
出發化合物：N,N-二甲基-N'-[5-(1-咪唑基-2-硝基
基)乙二胺

質譜 (m/z) : 271 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.35 (6H, s), 2.69 (2H, t, J=7 Hz),
4.03 (2H, t, J=7 Hz), 7.08-7.26 (5H, m),
7.82 (1H, m), 10.06 (1H, br s)

(3) 仿例 2(4) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-(1-咪唑基)-2H-苯駢
咪唑-2-酮鹽酸

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-(1-咪

五、發明說明(83)

唑基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

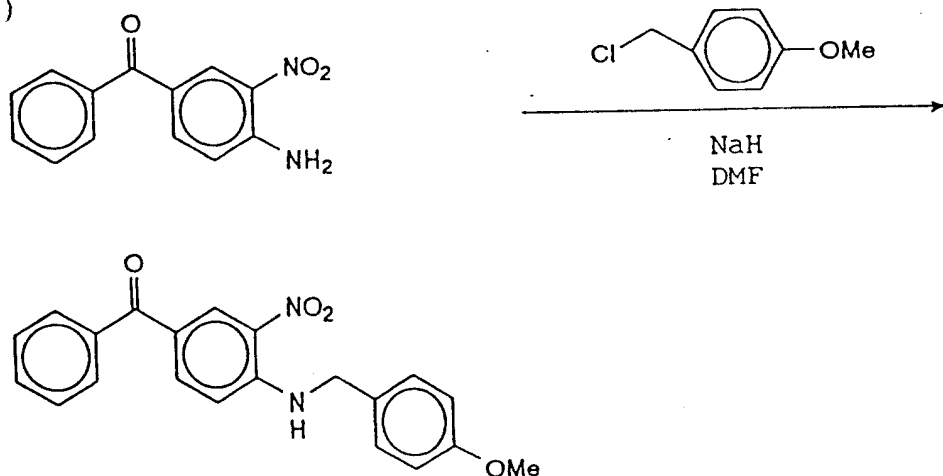
熔點：220-226℃

元素分析：(C₁₄H₁₉N₅OCl₂·H₂O)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
計算值：	46.42	5.84	19.33	19.57
實測值：	46.35	5.80	19.41	19.86

例 26

(1)



將 2.20 克 4-胺基-3-硝基二苯酮及 1.57 克 4-甲氧苄基
 氮溶在 25 ml N,N-二甲基甲醯胺，而在室溫加 0.40 克 60%
 NaH/礦油。攪拌過夜後，加飽和氯化銨水。次以乙酸
 乙酯稀釋而以食鹽水洗濯，減壓蒸除溶劑，在矽膠層析
 (己烷：乙酸乙酯 = 3:1，得 1.95 克 4-(4-甲氧苄胺基)-3-
 硝基二苯甲酮。

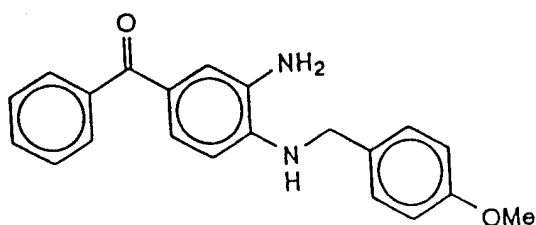
質譜 (m/z)：362 (M⁺)

五、發明說明 (84)

NMR (CDCl₃)

δ: 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, d, J=5.5 Hz),
6.91 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.95 (1H, d, J=9.0 Hz),
7.28 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.5-7.8 (5H, m),
8.00 (1H, ddd, J=9.0, 1.8 and 0.3 Hz),
8.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.8 (1H, br s)

(2) 仿例 18(2) 製得下列化合物



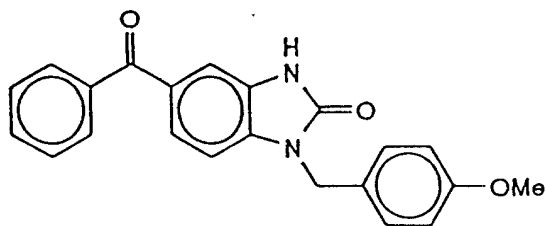
3-胺基-4-(4-甲氧苄胺基)二苯甲酮

出發化合物：4-(4-甲氧苄胺基)-3-硝基二苯甲酮

質譜 (m/z) : 322 (M⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 3.3 (2H, br s), 3.78 (3H, s),
4.30 (2H, d, J=3.9 Hz), 4.5 (1H, br s),
6.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz),
7.2-7.5 (5H, m), 7.70 (2H, d, J=7.3 Hz)

(3) 仿例 18(3) 製得下列化合物



5-苄醯-1,3-二氫-1-(4-甲氧苄基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

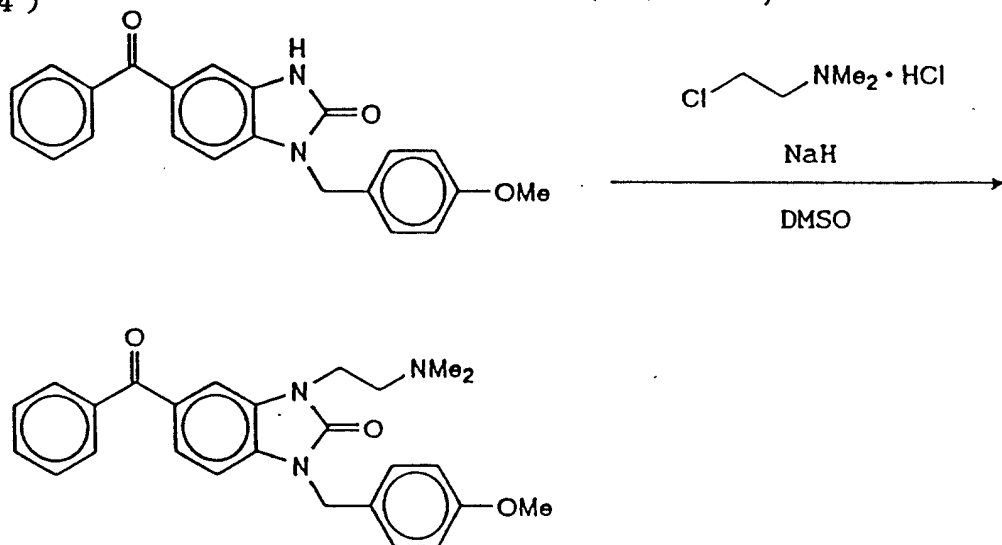
出發化合物：3-胺基-4-(4-甲氧苄胺基)二苯甲酮

五、發明說明 (85)

質 譜 (m/z): 358 (M⁺)NMR (CDCl₃)

δ: 3.79 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=8 Hz),
6.94 (1H, d, J=8 Hz), 7.31 (2H, d, J=8 Hz),
7.4-7.8 (7H, m), 10.3 (1H, br s)

(4)



5-苄醯-1-(4-甲氧苄基)-2H-苯駢咪唑-2-
酮 1.09克溶在 10ml 二甲亞砜，而在室溫加 0.27克 60% NaH
/ 礦油。攪拌 30 分後，以 0.48 克 氯乙基二甲胺在室溫處
理 2 小時及在 55°C 處理 3 小時，以水稀釋，以乙酸乙酯萃
取。有機層以 10% HCl 萃取，以 20% NaOH 鹼化後，以乙
酸乙酯萃取，輪流以水及食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，
真空蒸除溶劑，殘留物在矽膠層析 (氯仿：甲醇 = 15:1)，
得 1.4 克 5-苄醯基-1,3-二氫-3-(2-二甲胺乙基)-1-(4-
甲氧苄基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

質 譜 (m/z): 429 (M⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

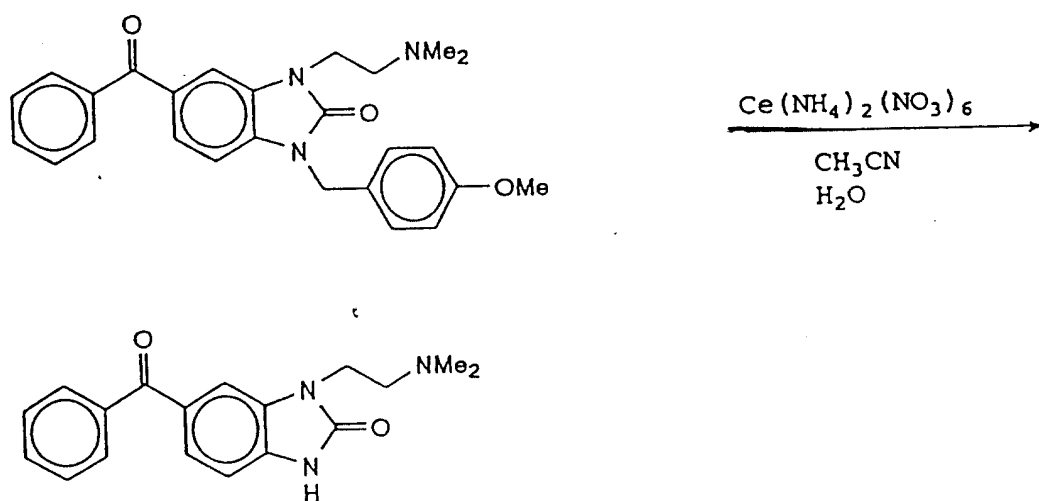
線

五、發明說明 (86)

NMR (CDCl₃)

δ : 2.31 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=6.8 Hz),
 3.77 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=6.8 Hz),
 5.04 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=8.9 Hz),
 6.91 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.9 Hz),
 7.4-7.8 (7H, m)

(5)



5-苄醯基-1,3-二氫-3-(2-二甲胺乙基)-1-(4-甲氧苄基)-2H-苯駢咪唑-2-酮 1.11克溶在 20ml 乙腈及 7ml 水，而加 6.43 克硝酸銻銨。在 60℃ 攪拌 4 小時後，以水稀釋而以水及乙酸乙酯洗濯，以 10% NaOH 水鹼化至 pH 值為 9。次以氯仿萃取而以硫酸鈉乾燥，真空蒸除溶劑，在矽膠層析（氯仿：甲醇 = 10:1）得 40mg 6-苄醯基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

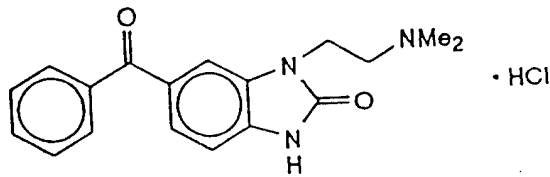
質譜 (m/z): 309 (M⁺)

五、發明說明 (87)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.36 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=7 Hz),
4.05 (2H, t, J=7 Hz), 6.98 (1H, t, J=10 Hz),
7.4-7.6 (5H, m), 7.76 (2H, m), 11.0 (1H, br s)

(6) 仿例 1(6) 製得下列化合物



6-苄醯基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑
-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：6-苄醯基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)
-2H-苯駢咪唑-2-酮

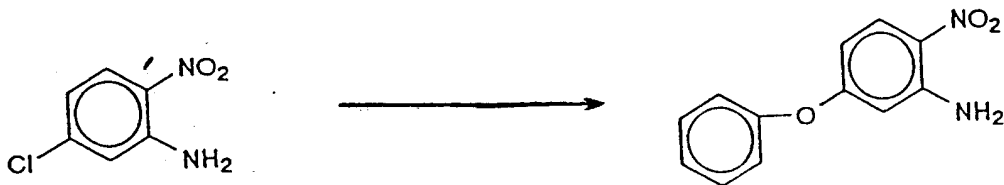
熔點：264-269℃

元素分析：(C₁₈ H₂₀ N₃ O₂ Cl · 0.8H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算值：	60.01	6.04	11.66
實測值：	59.84	5.70	12.09

例 27

(1)



混合 1.09 克 5-氯-2-硝基苯胺，10 克酚及 2.0 克無水碳

五、發明說明 (88)

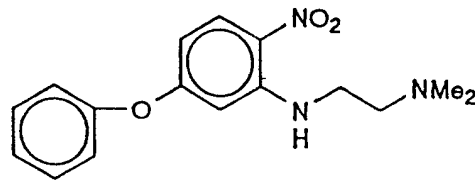
酸鉀而加熱 150°C 4日後，以 1N NaOH 稀釋。次以乙酸乙酯萃取而輪流以 1N NaOH，水及食鹽洗濯，以無水硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑，在矽膠層析（氣仿），得 0.70 克 2-硝基-5-苯氧基苯胺。

質譜 (m/z) : 230 (M⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 5.70-6.40 (4H, m), 7.02-7.51 (5H, m),
8.11 (1H, d, J=10 Hz)

(2) 仿例 9(2) 製得下列化合物



N,N-二甲基-N'-(2-硝基-5-苯氧基)乙二胺

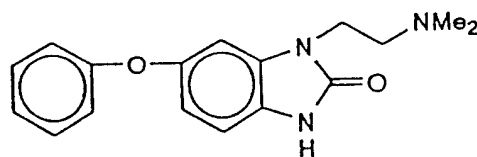
出發化合物：2-硝基-5-苯氧基苯胺

質譜 (m/z) : 302 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.26 (6H, s), 2.57 (2H, t, J=6 Hz),
3.10-3.30 (2H, m), 6.15-6.29 (2H, m),
7.03-7.53 (5H, m), 8.02-8.21 (1H, m),
8.43 (1H, br s)

(3) 仿例 16(3) 製得下列化合物



五、發明說明 (89)

1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-苯氧基-2H-苯駢咪唑
-2-酮

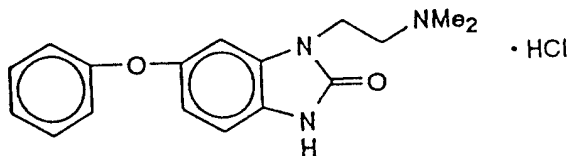
出發化合物：N,N-二甲基-N'-(2-硝基-5-苯氧基)
乙二胺

質譜 (m/z) : 298 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.30 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=7 Hz),
3.94 (2H, t, J=7 Hz), 6.70-6.78 (2H, m),
6.92-7.12 (4H, m), 7.24-7.36 (2H, m), 9.46 (1H, s)

(4) 仿例 1(6) 製得下列化合物



1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-苯氧基-2H-苯駢咪唑
-2-酮鹽酸鹽

出發化合物：1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-6-苯氧基
-2H-苯駢咪唑-2-酮

熔點：185-191℃

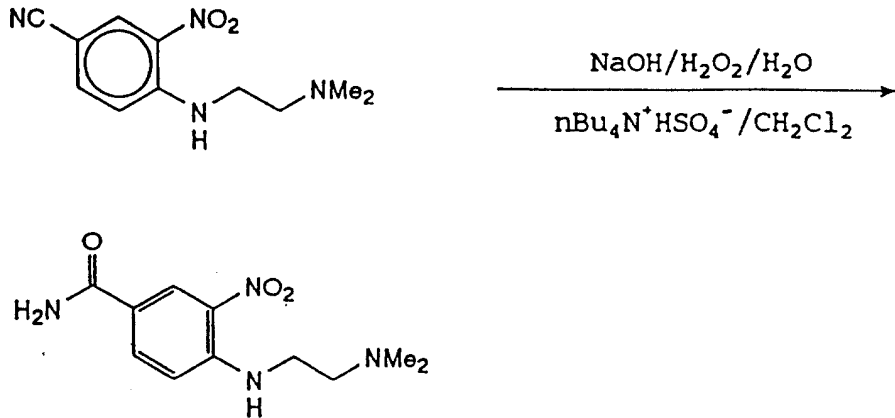
元素分析：(C₁₇ H₂₀ N₃ O₂ Cl · 0.6H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算值：	59.25	6.20	12.19	10.29
實測值：	59.20	6.04	12.07	10.54

五、發明說明 (90)

例 28

(1)



將 0.70 克 N,N-二甲基-N'-(4-氰基-2-硝苯基)乙二胺
 溶在 5ml 二氯甲烷，而在室溫以 3.0ml 20% NaOH，3.0ml
 30% 過氧化氫及 0.25 克硫酸氫四正丁基銨處理 1 小時。
 分取二氯甲烷層而輪流以水及食鹽水洗濯後，以無水硫
 酸鈉乾燥，蒸除溶劑，得 0.30 克 N,N-二甲基-N'-(4-胺
 甲醯基-2-硝苯基)乙二胺

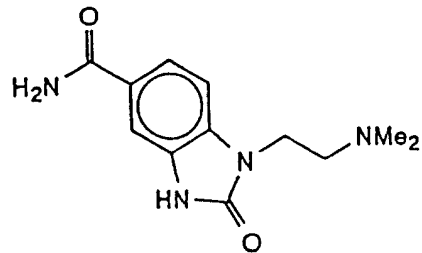
質譜 (m/z) : 253 (MH⁺)

NMR (CDCl₃)

δ: 2.34 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=6 Hz),
 3.36-3.45 (2H, m), 5.40-5.80 (2H, m),
 6.90 (1H, d, J=10 Hz),
 8.00 (1H, dd, J=2 and 10 Hz), 8.60 (1H, d, J=2 Hz),
 8.70 (1H, br s)

(2) 仿例 16(3) 製得下列化合物

五、發明說明 (91)



5-胺甲醯基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪
啞-2-酮

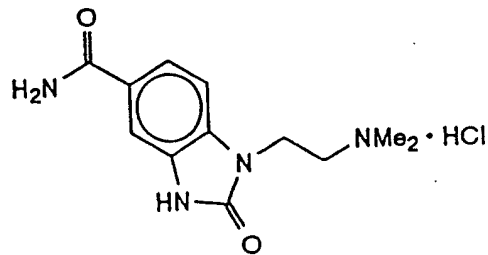
出發化合物：N,N-二甲基-N'-(4-胺甲醯基-2-硝苯基)
)乙二胺

質譜 (m/z) : 249 (MH⁺)

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.20 (6H, s), 2.52 (1H, t, J=7 Hz),
3.88 (2H, t, J=7 Hz), 7.12 (1H, d, J=9 Hz),
7.04-7.20 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m),
7.84 (1H, br s), 11.02 (1H, br s)

(3) 仿例 1(6) 製得下列化合物



5-胺甲醯基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪
啞-2-酮鹽酸鹽

203049

修正
本月 日
補充

A 6
B 6

五、發明說明 (92)

出發化合物：5-胺甲醯基-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮

質譜 (m/z) : 249 (MH⁺ - HCl)

NMR (DMSO-d₆)

δ: 2.60 (6H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 4.12-4.36 (2H, m),
7.16-7.40 (2H, m), 7.52-7.76 (2H, m),
7.92 (1H, br s), 10.40 (1H, br s), 11.26 (1H, s)

劑型例 1 吸入劑

粉末吸入劑

例 12(5)之化合物	1 mg
乳糖	39 mg
	40 mg

將例 12(5)之化合物 1 克均勻摻合於 39 克乳糖，而粉碎篩選，用裝膠囊機裝入 3 號膠囊，得粉末吸入劑量單元。

劑型例 2 吸入劑

懸浮液

例 12(5)之化合物	0.15 克
花楸糖三油酸酯	0.21 克
二氯一氟甲烷	5.16 克
二氯四氟乙烷	5.16 克
二氯二氟甲烷	10.32 克
	21.0 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

203049

修正
本 年 月 日
補充 80.12.14A 6
B 6

五、發明說明 (93)

將例 12(5)之化合物 150克與 210克花楸醣三油酸酯均
勻摻和，而分 0.36克分裝在 20ml 鋁罐，各插入閥裝置後
，予以密封而用壓力加氣器加壓灌入特定量推進劑，得氣
溶膠。

劑型例 3 吸入劑

溶液

例 12(5)之化合物	0.15 克
蒸餾水	4.2 ml
苯甲烷氯化鈉	0.01 克
二氯一氟甲烷	5.16 克
二氯四氟乙烷	5.16 克
二氯二氟甲烷	10.32 克

25.0 克

將例 12(2)之化合物 150克與 10克苯甲烷氯化鈉及 4.2
公升蒸餾水均勻摻和，而分 4.36克分裝置在 20ml 鋁罐，
各插入閥裝置而封罐後，用壓力加氣器加壓灌入特定量
推進劑，得氣溶膠。

劑型例 4 錠

例 12(5)之化合物	100 mg
乳糖	56 mg
玉米澱粉	37 mg
羥丙基纖維素	6 mg
硬脂酸鎂	1 mg

共 200 mg

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

203049

修正
年 月 日
補充 80.12.11

A 6

B 6

五、發明說明 (94)

將例 12(5)之化合物 100克與 56克乳糖及 37克玉米澱粉均勻摻和，而加 60克 10% 羥丙纖維素溶液後，依濕式造粒。所得顆粒篩選而乾燥後，混合 1克硬脂酸鎂而用 8mm 及 6.4R 之打錠機及模製成錠劑。

劑型例 5 膠囊

例 12(5) 之 化 合 物	50 mg
結 晶 纖 維 素	40 mg
結 晶 乳 糖	109 mg
硬 脂 酸 鎂	1 mg

共 200 mg

例 12(5)之化合物 50克，40克結晶纖維素，109克結晶乳糖及 1克硬脂酸鎂均勻混合，而用裝膠囊機裝入 3號膠囊。

劑型例 6 凍乾製劑

每小瓶中

例 12(5)之化合物	25 mg
D-甘露醇	33 mg

共 58 mg

於 800ml 水加 25克例 12(5)之化合物及 33克 D-甘露醇而依序溶解後，以水稀釋成 1公升。無菌過濾而分 1ml 分裝在小瓶，凍乾而得使用前溶解之可注射劑量單元。

以上舉例詳述本發明，在不離其要旨及範圍內，業者不難作種種變化及修飾。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

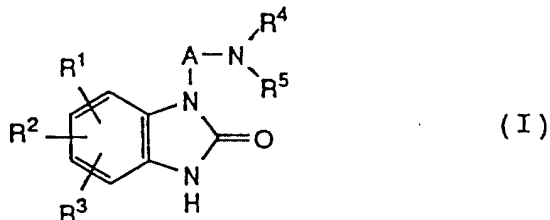
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 苯駢咪唑啉酮衍生物)

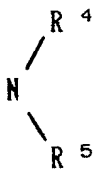
如下式 (I) 苯駢咪唑啉酮衍生物或其製藥容許鹽



式中 R^1 , R^2 及 R^3 可相同或相異, 各為氫, 鹵素, 低烷基, 鹵低烷基, 羥基低烷基, 羥基, 低烷氧基, 芳氧基, 醯基, 氰基, 羧酸, 低烷氧羰基, 胺甲醯基, 硝基或含 N-5 或 6 員雜環基;

A 為可任意有至少一支鏈之伸乙基,

R^4 為 R^5 可相同或相異, 各為低烷基, 或 R^4 及 R^5 與

鄰近 N 合併成吡咯啉基, 哌啉基或嗎福啉基, 但若 $-N$  為哌啉基或二乙胺基時, R^1 , R^2 及 R^3 至少一個不為氫。

上述化合物 (I) 具有肺界面活性物分泌刺激活性。

附註：本案已向 **日本** 國(地區) 申請專利·申請日期：

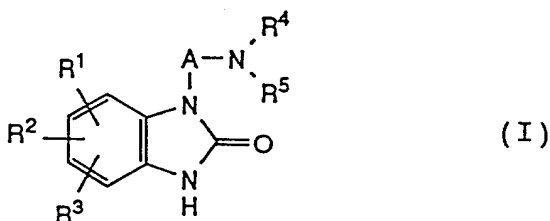
案號：

1990, 4, 13 特願平 2-98455

1990, 10, 23 特願平 2-285493

四、英文發明摘要(發明之名稱: "BENZIMIDAZOLINONE DERIVATIVES")

Benzimidazolinone derivatives of the general formula (I):



wherein R^1 , R^2 and R^3 , which may be the same or different, each is a hydrogen or halogen atom or a lower alkyl, halo-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, hydroxyl, lower alkoxy, aryloxy, acyl, cyano, carboxyl, a lower alkoxy-carbonyl, carbamoyl, nitro or nitrogen-containing 5- or 6-membered heterocyclic group; A is an ethylene group which may optionally have at least one branch; R^4 and R^5 , which may be the same or different, each is a lower alkyl group or R^4 and R^5 , together with the adjacent nitrogen atom, represent a pyrrolidinyl, piperidino or a morpholino group provided that

when $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -N \\ | \\ R^5 \end{array}$ is a piperidino or diethylamino group, at least one of R^1 , R^2 and R^3 is other than a hydrogen atom, or pharmaceutically acceptable salts thereof, methods of producing the same and pharmaceutical compositions containing the same are disclosed. Pharmacologically, the above compounds (I) have pulmonary surfactant secretion promoting activity.

附註: 本案已向

國(地區) 申請專利, 申請日期:

案號:

補充 昭和八年八月八日

申請日期	80.4.10
案號	80/0>785
類別	C07D401/04, 403/04, >35/14

(C07D403/02, >33=02, >33=02)
 (C07D401/02A4 >95=02, >35=04)
 C4
 (C07D403/02, >35=02, >95=02)

(以上各欄由本局填註) A61K31/525, 3/4

發明專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中文	苯駢咪唑啉酮衍生物
	英文	"BENZIMIDAZOLINONE DERIVATIVES"
二、發明人	姓名	1. 原弘 2. 丸山龍也 3. 齊藤宗敏 4. 竹内誠 5. 間瀬年康
	籍貫 (國籍)	1. 日本 2. 日本 3. 日本 4. 日本 5. 日本
	住、居所	1. 千葉縣我孫子市天王台 5-5-2-902 2. 茨城縣つくば市二の宮 2-5-9ル-ミ-筑波 311號 3. 茨城縣つくば市二の宮 2-5-9ル-ミ-筑波 214號 4. 茨城縣北相馬郡守谷町松前台 7-9-14 5. 千葉縣松戸市二十世紀が丘丸山町 81番地
三、申請人	姓名 (名稱)	日商・山之内製藥股份有限公司 山之内製藥株式會社
	籍貫 (國籍)	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町二丁目3番11號
	代表人姓名	森岡茂夫

裝訂線

經濟部中央標準局印製

修正
0304年 月 日
補元

公告本

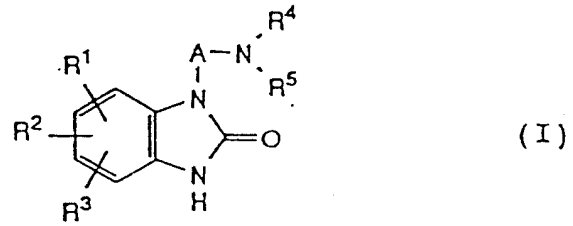
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

第 80102725 號「苯駢咪唑啉酮衍生物」專利案

(82年 1月 修正)

1. 一種如下式 (I) 苯駢咪唑啉酮衍生物或其製藥容許鹽



式中 R^1 , R^2 及 R^3 可相同或相異, 各為氫, 鹵素, C_{1-6} 烷基, 三氟甲基, 羥基 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 苯氧基, 苄醯基, 氰基, 羧酸, C_{1-6} 烷氧羰基, 胺甲醯基, 硝基或咪唑基;
A 為可任意一支鏈 C_{1-6} 烷基之伸乙基,
 R^4 為 R^5 可相同或相異, 各為 C_{1-6} 烷基, 或 R^4 及 R^5 與鄰近 N 合併成吡咯啉基, 哌啉基或嗎福啉基,

但若 $-N$ 為哌啉基嗎福啉基或二乙胺基時, R^1 ,

R^2 及 R^3 至少一個不為氫。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R^1 , R^2 及 R^3 可相同或相異, 各為氫, 鹵素或 C_{1-6} 烷氧基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物, 其中 R^1 , R^2 及 R^3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

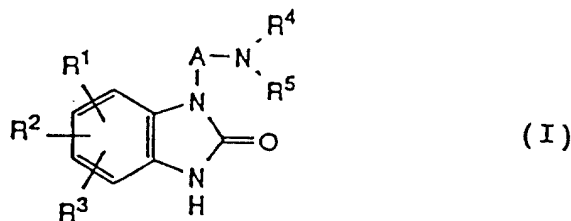
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

可相同或相異，各為鹵素或 C₁ - 6 烷氧基，
$$-N \begin{array}{l} \diagup R^4 \\ \diagdown R^5 \end{array}$$

為二甲胺基或吡咯啉基。

4. 6-氯-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮或其鹽酸鹽；4,6-二溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮或其鹽酸鹽；6-溴-1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮或其鹽酸鹽；1,3-二氫-1-(2-二甲胺乙基)-2H-苯駢咪唑-2-酮或其鹽酸鹽；或6-氯-1,3-二氫-1-[2-(1-吡咯啉基)乙基]-2H-苯駢咪唑-2-酮或其鹽酸鹽。
5. 一種用為肺界面活性物分泌促進劑之藥學組成物，內含藥理有效量如申請專利範圍第1項之苯駢咪唑啉酮衍生物(I)或其製藥容許鹽及製藥容許載體。
6. 一種製造如下式(I)苯駢咪唑啉酮衍生物或其製藥容許鹽之製法



式中 R¹ , R² 及 R³ 可相同或相異，各為氫，鹵素，C₁ - 6 烷基，三氟甲基，羥基 C₁ - 6 烷基，C₁ - 6 烷氧基，苯氧基，苄基，羧基，羧酸，

六、申請專利範圍

C₁ - 6 烷氧羰基，胺甲醯基，硝基或咪唑基；

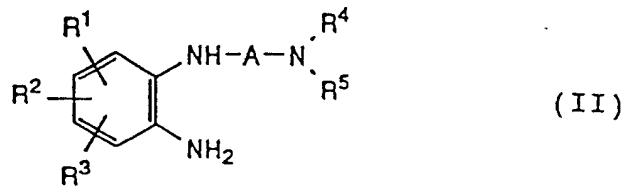
A 為可任意一支鏈 C₁ - 6 烷基之伸乙基，

R⁴ 為 R⁵ 可相同或相異，各為 C₁ - 6 烷基，或 R⁴ 及 R⁵ 與鄰近 N 合併成吡咯啶基，哌啶基或嗎福啉基，

但若 $\begin{matrix} & R^4 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R^5 \end{matrix}$ 為哌啶基嗎福啉基或二乙胺基時，R¹，

R² 及 R³ 至少一個不為氫，此製法包括：

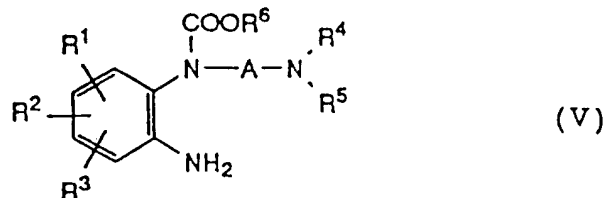
(A) 含如下式 (II) 苯二胺衍生物



式中 R¹，R²，R³，R⁴，R⁵ 及 A 同上，

在鹼之存在或不存在下與羰化劑反應；

(b) 將如下式 (V) N-C₁ - 6 烷氧羰基取代苯二胺衍生物予以閉環



式中 R¹，R²，R³，R⁴，R⁵ 及 A 同上，R⁶ 為 C₁ - 6 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

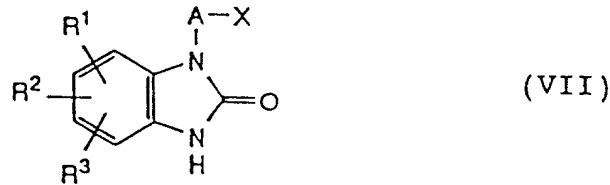
裝

打

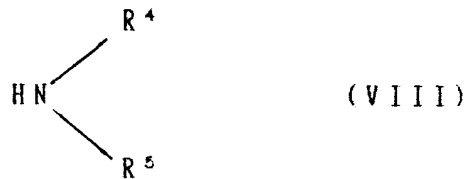
線

六、申請專利範圍

(c) 令如下式 (VII) 鹵化物或磷酸酯

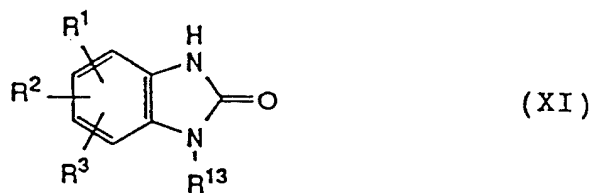


式中 R^1 , R^2 , R^3 及 A 同上, X 為鹵素或有機磷酸殘基, 與如下式 (VIII) 胺反應



式中 R^4 及 R^5 同上:

(d) 令如下式 (XI) 胺基被保護苯駢咪唑-2-酮衍生物



式中 R^1 , R^2 及 R^3 同上, R^{13} 為胺基保護基, 與如下式 (XII) 鹵化物或磷酸酯或其鹽反應,

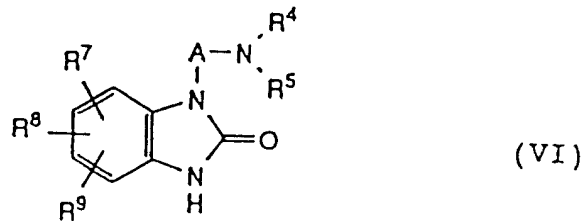


式中 X, A, R^4 及 R^5 同上;

(e) 若目的物 (I) 中 R^1 , R^2 及 R^3 之至少一個為鹵素

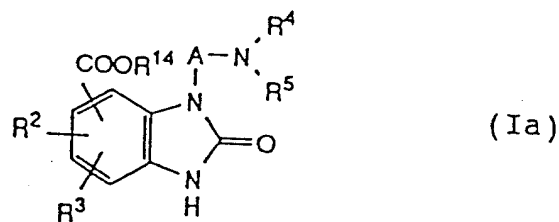
六、申請專利範圍

時，令如下式 (VI) 苯駢咪唑啉酮衍生物與鹵化劑反應，

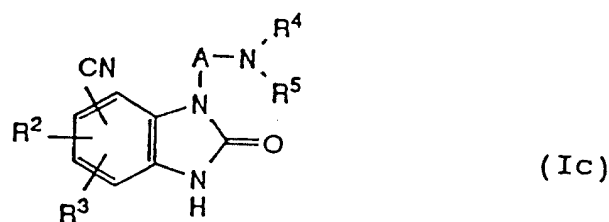


式中 A, R⁴ 及 R⁵ 同上，R⁷, R⁸ 及 R⁹ 之一為氫而其餘二個可相同或相異，各為氫，鹵素，C₁-6 烷基，三氟甲基，C₁-6 烷氧基，苯氧基，苄醯基，氰基，羧基，C₁-6 烷氧羰基，硝基，胺甲醯基，或咪唑基；

(f) 若目的物 (I) 中 R¹, R² 及 R³ 之至少一個為胺甲醯基時，將如下式 (Ia) C₁-6 烷氧羰基取代苯駢咪唑啉-2-酮衍生物與氨反應，



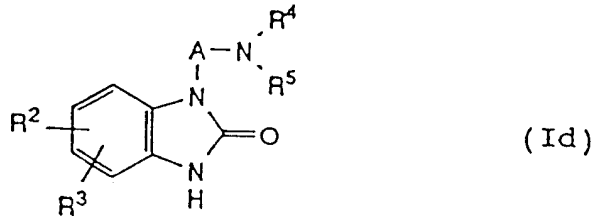
式中 R², R³, R⁴, R⁵ 及 A 同上，R 為 C₁-6 烷基；或水解如下式 (Ic) 氰基取代苯駢咪唑啉-2-酮衍生物



六、申請專利範圍

式中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 A 同上；

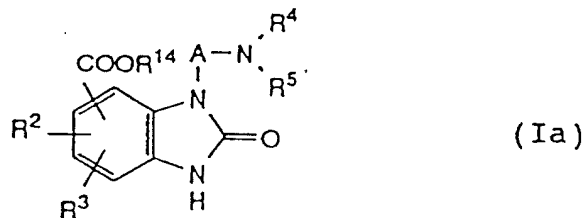
(g) 若目的物 (I) 中 R^1 , R^2 及 R^3 之至少一個為硝基時，將如下式 (Id) 對應出發化合物



式中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 A 同上，

以硝化劑處理，或

(h) 若目的物 (I) 中 R^1 , R^2 及 R^3 之至少一個為經甲基時，將如下式 (Ia) C_{1-6} 烷氧羰基取代苯駢咪唑-2-酮衍生物予以還原



式中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} 及 A 同上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線