

201741

公告本

申請日期	81年2月1日
案號	81100798
類別	CO7D31/68, 31/70, CO7F9/42, 9/6574 A61K31/39, 31/665

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

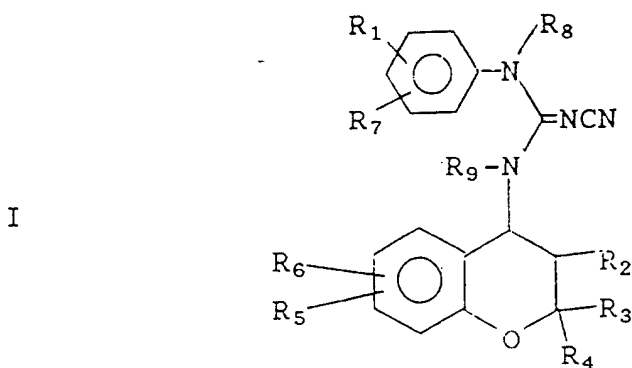
一、發明名稱	中文	吡喃基氰胍衍生物
	英文	Pyranyl cyanoguanidine derivatives
二、發明人	姓名	1. 卡內爾·艾特華 Atwal Karnail 2. 蓋瑞·高佛 Grover Gary J. 3. 肯揚·金 Kim Kyoung S.
	籍貫 (國籍)	美國
三、申請人	住、居所	1. 美國賓州紐鎮·谷景大道92號 9 Valley View Way, Newtown, PA, USA 2. 美國新澤西州史托克頓·鮑恩車站路101號 101 Bowne Station Rd. Stockton, NJ, USA 3. 美國新澤西州勞倫斯谷里帕克大道11號 11 LeParc Drive, Lawrenceville, NJ. USA
	姓名 (名稱)	施貴寶父子公司 E. R. Squibb & Sons, Inc.
三、申請人	籍貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代表人 姓名	尼可拉斯·皮·馬拉提斯提尼克 Malatestinic Nicholas P.

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明有關具有鉀通道活化活性因而可作為，例如，心及血管藥劑之新穎化合物。

依本發明，揭示一種可作為，例如，心臟血管藥劑之具鉀通道活化活性之新穎化合物。此類化合物具通式



R₁ 及 R₉ 各為氫、烷基、氰基、烷氧基、硝基、鹵基、羥基、鹵烷基、苄氧基，只要 R₁ 及 R₇ 中至少一者為氫以下者；

R₂ 為氫、羥基、 $-O-C(=O)-CH_3$ ；



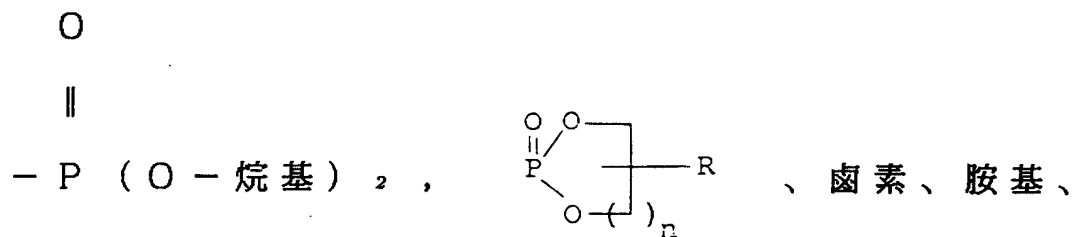
R₃ 及 R₄ 各為氫、烷基或芳烷基，或，R₃ 及 R₄ 與彼所附之碳原子共同形成 5 - 至 7 - 員碳環；

R₅ 選自 H、烷基、鹵烷基、烯基、炔基、環烷基、芳烷基、環烷基烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR$ 、 $-COOR$ 、 $-CONHR$ 、 $-CONR_2$ 、 $-CF_3$ 、S - 烷基、 $-SO$ 烷基、 $-SO_2$ 烷基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (2)



、鹵素、胺基、
經取代胺基、O-烷基、OCF₃、OCH₂CF₃、
-OCO烷基、-CONR烷基、-NRCO鹵烷基及
NRCOO烷基、NRCO NR₂，其中上述各基中R可
為氫、烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、環烷基、或（環烷
基）烷基；

R₁：選自H、烷基、OH、O-烷基、胺基，經取代
胺基、NHCO R（式中R如上定義），CN及NO₂；

R₂：選自氫、烷基；

R₃：選自氫、烷基、烯基、芳基、芳烷基、環烷基或
環烷基烷基；且

n 為 1、2 或 3。

發明詳述

本發明有關上式 I 之氰胍衍生物，使用此化合物之組
成物及方法。式 I 化合物可用為，例如，心臟血管藥劑。
較佳化合物為具 3 S，4 R 立體化學者。

EP 401、010A 大體上揭示一種具有附於 N
- 原子之未取代苯基之化合物，即，類以本發明式 I 但 R
₁ 及 R₇ 各為氫之化合物。目前已知此苯環上之取代

（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 (3)

意外地提供具有比其未取代配衡體更長之作用期的選擇性抗絕血劑。已發現此化合物可用於防止或舒緩起因於器官外科，例如，分流或移植之絕血損害。

用於定義各種符號之“烷基”意指具達 8 碳，較好 1 至 5 碳之直鏈或支鏈飽和烴基。相同地，“烷氧”及“烷硫”意指附於氧或硫之烷基。

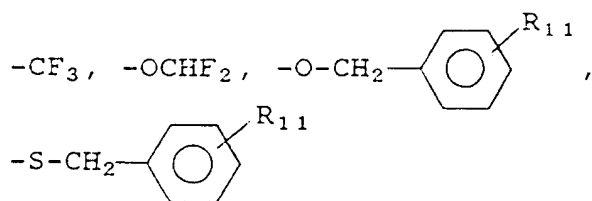
“烯基”意指具 2 至 8 碳及一個雙鍵，較好 3 至 5 碳之直鏈或支鏈烴基。“炔基”意指具 2 至 8 碳及一個參鍵，較好 3 至 5 碳原子之直鏈或支鏈烴基。

“環烷基”意指具 3 至 7 碳原子之飽和碳環，而環丙基、環戊基及環己基最佳。

“鹵基”及“鹵素”意指氯、溴、氟。

“經鹵基取代之烷基”意指上述烷基，其中一或多個氫經氯、溴或氟基取代諸如三氟甲基，其較佳，五氟乙基、2, 2, 2-三氟乙基、氯甲基、溴甲基等。

“芳基”意指苯基、1-萘基、2-萘基或單取代苯基、1-萘基、2-萘基，其中該取代基為具 1 至 4 碳之烷基，具 1 至 4 碳之烷硫基，具 1 至 4 碳之烷氧基、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、-NH-烷基，其中烷基具 1 至 4 碳，N(烷基)₂，其中烷基具 1 至 4 碳，



(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

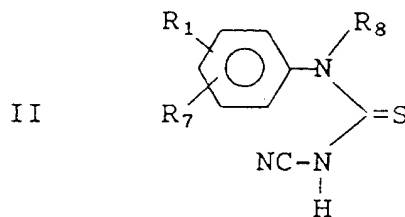
五、發明說明 (4)

(其中 R_{11} 為氫，具 1 至 4 碳之烷基，具 1 至 4 碳之烷氧基，具 1 至 4 碳之烷硫基、鹵基、羥基或 CF_3)，
 $-O-CH_2-$ 環烷基、或 $-S-CH_2-$ 環烷基、及二
 取代苯基、1-萘基、2-萘基，其中該取代基選自甲基
 、甲氧基、甲硫基、鹵基、 CF_3 、硝基、胺基、及
 $OCHF_2$ 。

較佳芳基包括未取代苯基及單取代苯基，其中取代基
 為硝基、鹵基、 $-CF_3$ 、烷基、氰基或甲氧基。

“經取代胺基”意指式 $-NZ_1Z_2$ 之基，式中 Z_1 為
 氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、環烷基烷基，且 Z_2
 為烷基、環烷基、芳基、芳烷基、環烷基烷基或 Z_1 及
 Z_2 與彼所附之氮原子共示 1-吡咯烷基、1-哌啶基、
 1-吡啶基、4-嗎啉基、4-硫雜嗎啉基、1-哌嗪
 基、4-烷基-1-哌嗪基、4-芳烷基-1-哌嗪基、
 4-二芳烷基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基、1-哌啶基
 、或 1-吡啶基，其經烷基、烷氧基、烷硫基、鹵基、
 三氟甲基或羥基取代。

式 I 化合物可藉下式之胺



在偶聯劑存在下，諸如碘化二亞胺，在溶劑中，諸如二甲

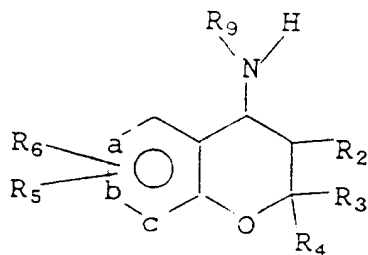
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

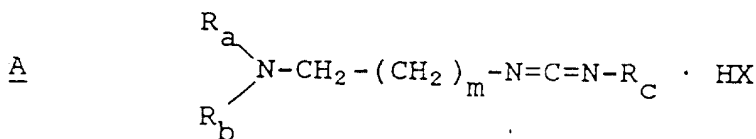
五、發明說明 (5)

基甲醯胺、四氫呋喃、乙腈或二氯甲烷中處理下式之硫脲而得

III



若使用二環己基碳化二亞胺，則應採用酸。較好，碳化二亞胺為下式者



式中 X 為鹵素， R_a 、 R_b 、 R_c 各為烷基、環烷基、苯基、苯烷基、環烷基烷基或 R_a 、 R_b 與 N 原子共示 1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、4-烷基-1-哌嗪基或 4-苯烷基-1-哌嗪基。最佳碳化二亞胺為 1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。

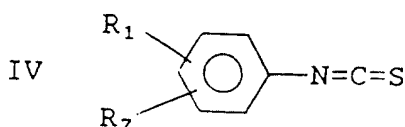
式 I I 之硫脲，式中 R_s 為氫，可由下式之異硫代氰酸酯

(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 (6)



與氰醯胺單鈉或氰醯胺在有機碱，諸如三乙胺存在下加熱製得。

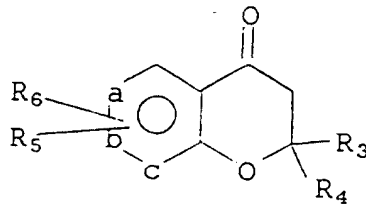
其他式 I I I 硫脲可藉文獻，諸如 C. R. Rasmussen, F. J. Villani, Jr., L. E. Weaner, B. E. Reynolds, A. R. Hood, L. R. Hecker, S. O. Nortey, A. Hanslin, M. J. Costanzo, E. T. Powell, A. J. Molinari, Synthesis, 1988, p. 456, 及 V. V. Mozolis and S. P. Locubaitite, Russian Chemical Reviews, 1973, 42, 587 所述之方法製得。

式 I I 胺醇，式中 R₂ 為羟基，可藉文獻，諸如 J. M. Evans, C. S. Fake, T. C. Hamilton, R. H. Poyser, E. A. Watts, J. Med. Chem. 1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194; R. W. Lang, P. F. Wenk, Helvetica Chimica Acta, 1988, 71, 596; EP 0205292 A2(1986), 及 W0 87/07607 所述之方法製得。

式 I I I 之胺，式中 R₂ 為氫，可藉標準法製自下式之酮

五、發明說明 (7)

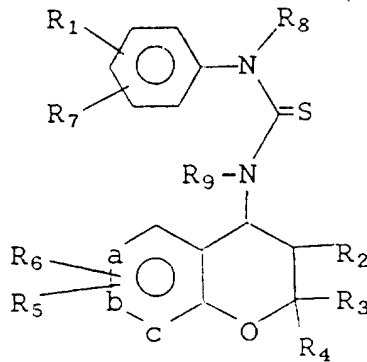
V



式 V 之酮可藉文獻法，諸如 P. Sebok and T. Timar, Heterocycles, 1988, 27, 2595; P. Teixidor et al., Heterocycles, 1988, 27, 2459; A. Benerji and N. C. Goomer, Tetrahedron Letters, 1979, 3685; G. Ariamala and K. K. Subramanian, Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 28, p. 3487-3488(1988)所述者，製得。

式 I 化合物亦可藉下式硫脲

VI



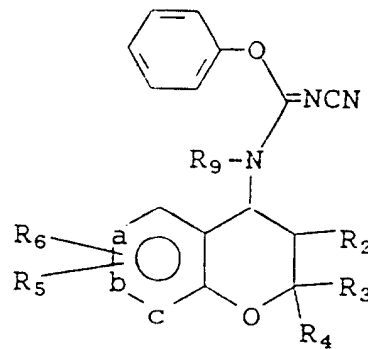
與氰醯胺單鈉在碳化二亞胺諸如 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 3 - 乙基碳化二亞胺或二環己基碳化二亞胺存在下有機溶劑中加熱製得。

式 V I 化合物可由式 I I I 胺醇藉標準法 (即上述 Rasmussen 及 Mozolis 參考資料) 製得。

式 I 化合物亦可由下式化合物

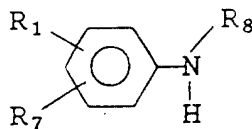
五、發明說明 (8)

VII



與下式胺

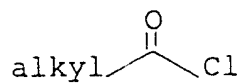
VIII



在極性溶劑諸如異丙醇中或在三甲胺存在下在極性非質子溶劑諸如二氯甲烷中反應製得。式VII化合物由式III胺與二苯基氰基碳亞胺反應製得。

本發明化合物，式中R為OCO烷基，可由式I醇，式中R₂為OH，與下式酸氯化物

IX



在鹼觸媒，諸如吡啶或三乙胺存在下醯化製得。

就式I化合物（式中R₂ = H, OH）之各對映異構物之製備而言，化合物III（R₂ = H, OH）藉對掌性非消旋扁桃酸在二環己基碳化二亞胺存在下處理轉化成下式之非對映異構胺

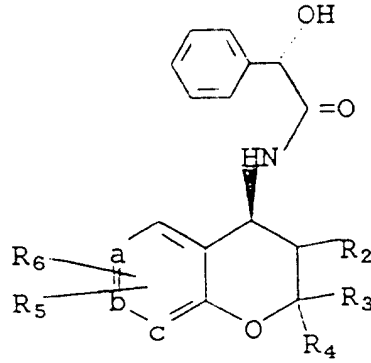
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

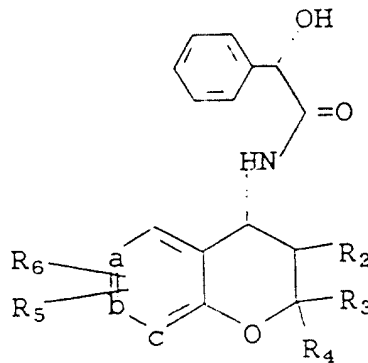
五、發明說明 (9)

X



及

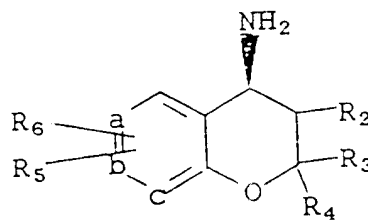
XI



式 X 及 X I 化合物由結晶或層析分離。與期望之苯並吡喃 4 R - 立體化學產生晶狀非對映異構物 (如式 X 所示) 之扁桃酸對映異構物有利於離析步驟。

化合物 X 及 X I 接著在硫酸存在下於二噁烷中水解產生下式之對映異構物

XII



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

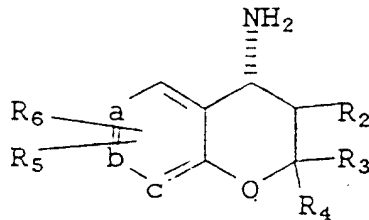
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....
裝.....
訂.....
線.....
.....

五、發明說明 (10)

及

XIII

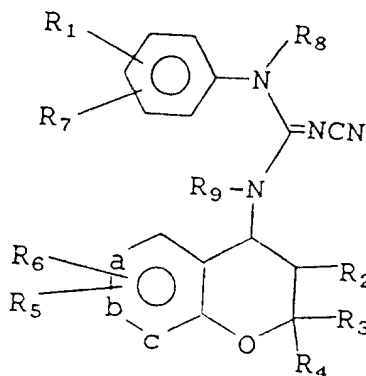


然後對映異構物 X I I 及 X I I I 使用前述方法轉化成式 I 之對掌性非消旋化合物。

本發明化合物在苯並吡喃環之 2 - 4 碳上可具不對稱中心。而且，任一 R 皆可具不對稱碳。是故，式 I 化合物可存有非對映異構物形式或其混合物。上述法可採用消旋物，對映異構物或非對映異構物為原料。當製備非對映異構物時，其可藉習用層析或分步結晶分離。

本發明化合物，式中 R₉ 及 / 或 R₈ 為氫，可存有以下結構所示之互變體混合物。得得之互變體為化合物間彼此相異之相對量。所有形式皆包括於式 I 範疇。

I'



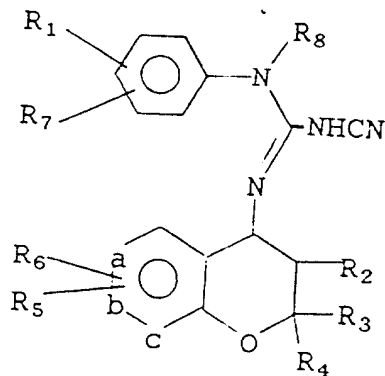
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

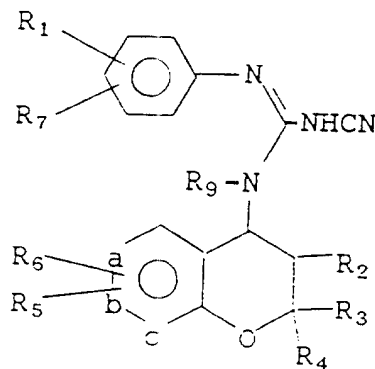
.....
裝.....
訂.....
線.....
.....

五、發明說明 (11)

I''



I'''



本發明化合物為“絕血選擇性”，因其在正常組織中具極小或無血管擴張活性，但在絕血組織中則為鉀通道活化劑。因此，其可用於治療絕血情況諸如心肌絕血、腦絕血、下肢絕血等。此種作用選擇性意指在絕血心臟之治療中，此類化合物較不造成冠狀性衝擊，極度低血壓及冠狀性灌流不足。“極少或無血管舒張活性”意指此類化合物之 IC_{50} (鼠大動脈) 值大於已知鉀通道活化劑者，克麻卡立 (cromakalim)。較佳絕血用之化合物之 IC_{50} (美托色明 (methoxamine) 收縮之鼠大動脈) 值大於克麻卡立 (cromakalim) 者，尤其 > 克麻卡立 (cromakalim) 者之 10 倍 (即具 1 / 10 之克麻卡立 (cromakalim) 血管舒張作用) 且

(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 (12)

最佳化合物之 IC_{50} (鼠大動脈) > 克麻卡立 (cromakalim) 者之 50 倍。

因此，例如，服用含有本發明化合物之一（或組合物）之組成物，可減緩哺乳類（例如人）宿主之絕血狀況。單劑，或較好 2 至 4 部分離之日劑量，其提供約 0.001 至 100 mg 每公斤體重每日之標準，適於減緩絕血狀況。此物最好口服，但亦可採用非經腸途徑，諸如皮下、肌肉、或靜脈內或任何簡便之輸送系統，諸如吸入或鼻內溶液或經皮貼藥。以上劑量亦適於其他心臟血管（例如，高血壓）及非心臟血管用途。

本發明化合物亦可與利尿劑諸如，氯噻若 (chlorothiazide)、氫氯噻若 (hydrochlorothiazide)、弗美噻若 (tlumethiazide)、氫弗美噻若 (hyroflumethiazide)、本得弗美噻若 (bendroflumethiazide)、甲基克羅噻若 (methylchlorothiazide)、三氯美噻若 (trichloromethiazide)、聚噻若 (polythiazide) 或苯噻若 (benzthiazide) 以及伊它克尼酸 (ethacrynic acid)、托克那吩 (tricrynaten)、克羅它里酮 (chlorthalidone)、弗若色買 (furosemide)、麻索里明 (musolimine)、巴美它乃 (bumetanide)、托阿特烯 (triamterene)、阿米洛若 (amiloride) 及螺那內酯 (spironolactone) 及此類化合物之鹽，血管收縮素轉化酶抑制劑諸如卡托普若 (captopril)、若吩拿普若 (zofenopril)、弗辛拿普若 (fosinopril)、因拉普若 (enalapril)、西若諾普若 (ceranopril)、西拉若普若 (cilazopril)、底拉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (13)

普若 (delpril)、平托普若 (pentopril)、喹那普若 (quin-
april)、若米普若 (ramipril)、里辛普若 (lisinopril)、
及此類化合物之鹽，血栓溶解劑諸如組織血纖維蛋白溶酶
質活化劑 (t P A)、重組 t P A、鏈激酶、尿激酶、原
尿激酶、及茴香醯化之血纖維蛋白溶解酶原鏈激酶活化劑
複體 (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories)、或鈣通
道阻斷劑諸如尼吩得平 (nifedipine) 或底太任 (diltiazem
) 組合調配。此組合物，若調配為固定劑量，則採用在上
述劑量範圍之本發明化合物及在彼適當劑量範圍中之其他
藥學活性劑。

式 I 化合物，及其組合物，可調配成，如上述般，組
成物諸如口服錠劑、膠囊或酏劑，非經腸給藥用之無菌溶
液或懸浮液，且亦可經表皮貼藥或鼻吸入溶液給藥。約
10 至 500 毫克式 I 化合物與生理上可接受之賦形劑、
載體、輔劑、粘合劑、防腐劑、安定劑、調味劑等調配成
符合公認藥物試驗之單元劑型。此種組成物或配方中活性
物之量為得到在所示範圍內之適當劑量者。

如上述者，發現本文化合物亦可用於防止 / 舒緩在器
外科手術，例如分流及移植中組織及細胞之損傷。

心肺分流及心臟移植為心臟外科醫師所用之兩種重要
外科手術。雖彼二者皆設計以改善心功能，但技術可大幅
改善。兩情況下，方法怕需由身體之正常循環移出心臟，
故必然造成某些損傷。在分流及移植時，採用心臟麻痺溶
液，而非血液，灌流冠狀動脈。因此，此法所造成之病況

(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)

及伴隨之危險／損害異於冠狀動脈狹窄所致之損害。為降低外科手術損害程度，心臟以逆行方式使用設計成藉遏制心臟以降低組織能量需要之心臟麻痺液灌流，使其體溫過低（降低能量需求）且亦提供其必要之基質。

依本發明進行心肺分流或心臟移植時，添加鉀通道活化劑於任何用於灌流冠狀動脈或用於與分流及移植法有關之溶液。此液可選自心臟麻痺液，細胞內溶液等中之任一種，其用於灌流動脈，以儲存器官，在移植時遏制心臟等。此外，本發明包括將鉀通道活化劑給予哺乳類，即，猴、犬、貓、鼠、人等，其牽涉於分流或移植法。例如，鉀通道活化劑可在分流或移植步驟前，中及／或後給予分流患者，器官損增者及／或器官接受者。

雖有關移植法之本發明最常就心臟移植描述，但本發明方法亦包括其他器官移植。亦因使用鉀通道活化劑，尤其是絕血選擇性活化劑而得利之器官移植法包括肝及腎移植。

當給予哺乳類器官捐贈者或受者或分流患者時，鉀通道活化劑之劑量應在 1 - 50 mg / kg 之範圍中，捐贈者／受者之給藥可藉任何醫藥界已知之方式，例如，經口、非經腸、經鼻、經皮等，使用已知藥學上可接受之配方及輸送系統。此可藉已知技術調配約 10 至 500 毫克鉀通道活化劑於藥學上可接受之載體而完成。

鉀通道活化劑可存於心臟麻痺液中之濃度約 3 μ M 至 60 μ M 且較佳存在量為 7 μ M 至 30 μ M。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

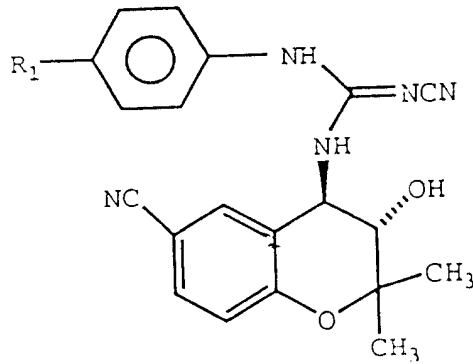
裝
訂
線

五、發明說明 (15)

較佳化合物式中

- R₁ 為氯或氟；
- R₂ 為反-羥基；
- R₃ 及 R₄ 各為甲基；
- R₅ 為 -CN 或 -NO₂；
- R₆ 為氫，
- R₇ 為氫，
- R₈ 為氫；且
- R₉ 為氫。

本發明最佳化合物為



式中 R₁ 為氯為氟。

本發明特別描述於以下實施例。

實施例 1

(反) - N " - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二
 氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並
 吡喃 - 4 - 基) - N ' - (4 - 氟苯基) 胍

(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 (16)

A. N - 氟基 - N' - 4 - 氟苯基硫脲

氟醯胺單鈉 (4.3 g, 68.2 mmol) 在無水乙醇 (170 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4 - 氟苯酯 (10.75 g, 67.2 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (10.0 g), m. p. > 250 °C。

B. (反) - N'' - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基) - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 氟苯基) 胍

標的 A 化合物 (1.2 g, 5.96 mmol) 及 (反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳脲 (1.0 g, 4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194 製得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.17 g, 5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (17)

2 小時，然後分佈於 1 N 氯化氫及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑並由乙酸乙酯將無色殘留物結晶產生標的化合物 (0.52 g)，
m. p. 261 - 262 °C。

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ

8.24 (m, 3H),

7.6 (m, 3H),

6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),

6.1 (br s, 1H),

4.92 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H),3.68 (br d, $J = 5.2$ Hz, 1H),

1.44, 1.20 (s, 3H, 個別)。

 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) δ

158.7, 156.3, 145.1,

142.4, 132.9, 124.9,

124.0, 121.2, 119.1,

117.9, 116.3, 102.7,

80.4, 70.9, 51.9,

26.6, 18.6。

IR (KBr) 3421.9, 2226.0,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

2183.6, 1612.6, 1587.5
 , 1491.1, 1265.4 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.44\text{H}_2\text{O}$:

C, 63.96 ; H, 4.82 ;

N, 21.32 ;

實驗 : C, 64.36 ; H, 4.65 ;

N, 20.94。

實施例 2

(反) - N " - 氨基 - N - (6 - 氨基 - 3, 4 - 二
 氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並
 吡喃 - 4 - 基) - N ' - (4 - 甲氧苯基) 胍

A. N - 氨基 - N ' - (4 - 甲氧) 苯基硫脲

氰醯胺單鈉 (1.95 g, 30.3 mmol) 在無
 水乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4 - 甲氧苯
 酯 (5.0 g, 30.3 mmol) 緩慢處理。反應在室
 溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室
 溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (
 5.4 g), m. p. > 250 °C。

B. (反) - N " - 氨基 - N - (6 - 氨基 - 3, 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (19)

二氫 - 3 - 羥基) - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1
- 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 氰甲氧基
) 胍

標的 A 化合物 (1.23 g, 5.96 mmol) 及
(反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 -
二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳腈 (1.0 g,
4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem.,
1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194 製
得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 -
二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.17 g,
5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌
2 小時, 然後分佈於 1 N 氯化氫及乙酸乙酯間。水相再以
乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌
。以無水硫酸鎂乾燥後, 蒸發溶劑並由乙酸乙酯將無色殘
留物結晶產生標的化合物 (0.53 g),
m. p. 228 - 229 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ
9.15 (s, 1H),
7.66 (m, 2H),
7.33 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H),
6.99 (t, $J = 8.8 \& 8.2$ Hz, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (20)

5.88 (b r s, 1 H),
 4.97 (t, J = 8.8 & 9.4 Hz, 1 H),
 3.83 (s, 3 H),
 3.38 (m, H),
 1.48, 1.25 (s, 3 H, 個別)。

^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ
 159.6, 157.1, 156.2,
 132.5, 132.3, 131.6,
 129.6, 126.6, 125.0,
 117.8, 114.2, 102.5,
 80.4, 70.6, 55.2,
 51.6, 26.6, 18.5。

IR (KBr) 2978.3, 2179.7,
 1579.8, 1491.1,
 1244.2 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$:

C, 64.43 ; N, 5.41 ;
 N, 17.90 ;

實驗 : C, 64.12 ; H, 5.36 ;
 N, 17.82 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....
 裝.....
 訂.....
 線.....

五、發明說明 (21)

實施例 3

(反) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二
氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並
吡喃 - 4 - 基) - N ' - (4 - 硝苯基) 胍

A. N - 氟基 - N ' - 4 - 硝苯基 硫脲

氟醯胺單鈉 (6.4 g, 100 mmol) 在無水乙醇 (170 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4 - 硝苯酯 (12.5 ml, 104.5 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (13.6 g), m. p. > 250 °C。

B. (反) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 -
二氫 - 3 - 羥基) - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1
- 苯並吡喃 - 4 - 基) - N ' - (4 - 硝苯基)
胍

標的 A 化合物 (1.3 g, 5.96 mmol) 及 (反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二
甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳脲 (1.0 g,
4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (22)

1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194製得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.17 g, 5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時, 然後分佈於 1 N 氯化氫及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後, 蒸發溶劑並在矽膠上快速層析, 以己烷/乙酸乙酯 (3 : 7) 混合物接著氯仿/甲醇 (8 : 2) 洗提產生 0.6 g 產物。形成之產物以乙酸乙酯碾製產生標的化合物之無色固體, m. p. 250 - 251 °C (發泡)。

^1H NMR (DMSO - d_6) δ

8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H),

7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H),

7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H),

7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, = 2 H),

7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H),

6.10 (br s, 1 H),

5.01 (t, $J = 8.7 \& 9.4$ Hz, 1 H),

3.79 (m, 1 H),

1.51, 1.28 (s, 3 H 個別)。

^{13}C NMR (DMSO - d_6) δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (23)

1 5 8 . 8 , 1 5 6 . 3 , 1 4 2 . 9 ,
 1 3 3 . 3 , 1 3 2 . 9 , 1 2 4 . 2 ,
 1 2 2 . 1 , 1 1 9 . 1 , 1 1 7 . 9 ,
 1 0 5 . 5 , 1 0 2 . 7 , 8 0 . 4 ,
 7 0 . 9 , 5 1 . 9 , 2 6 . 6 ,
 1 8 . 6 。

I R (K B r) 3 3 8 7 . 2 , 2 9 8 6 . 0 ,
 2 2 2 4 . 1 , 2 1 8 5 . 5 ,
 1 6 1 2 . 6 , 1 5 6 8 . 2 ,
 1 5 2 0 . 0 , 1 3 4 2 . 5 ,
 1 2 6 5 . 4 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$:

C , 5 7 . 2 1 ; H , 4 . 6 8 ;

N , 2 0 . 0 2 ;

實驗 : C , 5 7 . 3 5 ; H , 4 . 3 6 ;

N , 1 9 . 7 1 。

實施例 4

(反) - N - (4 - 氯 苯 基) - N " - 氧 基 - N - (6 - 氧 基 - 3 , 4 - 二 氫 - 3 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 2 H - 1 - 苯 並 吡 喃 - 4 - 基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (24)

A. N - 氰基 - N' - (4 - 氯苯基) 硫脲

氰醯胺單鈉 (1.9 g, 29.4 mmol) 在無水乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4 - 氯苯酯 (5.0 g, 29.4 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (5.4 g), m. p. > 250 °C。

B. (反) - N - (4 - 氯苯基) - N'' - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基) - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍

標的 A 化合物 (1.26 g, 5.96 mmol) 及 (反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳脲 (1.0 g, 4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194 製得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.17 g, 5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 1 N 氯化氫及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌

(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)

。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑且殘留物以快速層析純化，以乙酸乙酯/己烷 (7:3) 洗提。固體以乙酸乙酯碾製產生 0.7 g 標的化合物，m. p. 216 - 218 °C。

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ

9.43 (s, 1H),
7.68 (m, 3H),
7.45 (m, 4H),
6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
5.99 (br s, 1H),
4.98 (t, J = 9.4 & 8.8 Hz, 1H),
3.79 (m, 1H),
1.50, 1.27 (s, 3H 個別)。

 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) δ

159.1, 156.2, 136.5,
132.6, 132.5, 128.8,
125.5, 124.6, 119.0,
117.8, 116.8, 102.6,
80.4, 70.9, 51.9,
26.5, 18.5。

IR (KBr) 3400.7, 2226.0,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (26)

2 1 8 1 . 6 , 1 6 0 6 . 8 ,
1 5 7 5 . 9 , 1 4 9 1 . 1 ,
1 2 6 7 . 3 c m ⁻¹。

分析計算 C₂₀H₁₈ClN₅O₂ :

C , 6 0 . 6 8 ; H , 4 . 5 8 ;
N , 1 7 . 7 0 ; Cl , 8 . 9 6 ;

實驗 : C , 6 0 . 4 0 ; H , 4 . 7 0 ;
N , 1 7 . 5 5 ; Cl , 8 . 6 8 。

實施例 5

(反) - N - (2 - 氯 苯 基) - N " - 氰 基 - N - (6 - 氰 基 - 3 , 4 - 二 氫 - 3 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 甲 基 - 2 H - 1 - 苯 並 吡 喃 - 4 - 基) 硫 脲

A . N - 氰 基 - N ' - (2 - 氯 苯 基) 硫 脲

氰 醯 胺 單 鈉 (1 . 9 g , 2 9 . 4 m m o l) 在 無 水 乙 醇 (5 0 m l) 中 之 懸 浮 液 以 異 硫 代 氰 酸 2 - 氯 苯 酯 (5 . 0 g , 2 9 . 4 m m o l) 緩 慢 處 理 。 反 應 在 室 溫 攪 拌 1 小 時 , 然 後 在 7 5 ° C 加 熱 4 小 時 。 反 應 冷 卻 至 室 溫 並 濾 出 無 色 固 體 , 以 乙 醇 洗 滌 產 生 標 的 A 化 合 物 (6 . 0 g) , m . p . > 2 5 3 - 2 5 5 ° C 。

(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 (27)

B. (反) - N - (2 - 氯苯基) - N'' - 氧基 - N -
(6 - 氧基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基) - 2, 2 -
- 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍

標的 A 化合物 (1.26 g, 5.96 mmol) 及
(反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 -
二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳脲 (1.0 g,
4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem.,
1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194 製
得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氬下以 1 - (3 -
二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.17 g,
5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌
2 小時, 然後分佈於 1 N 氯化氫及乙酸乙酯間。水相再以
乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌
。以無水硫酸鎂乾燥後, 蒸發溶劑並由乙酸乙酯將殘留物
結晶產生 1.1 g 標的化合物, m. p. 239 -
240 °C。

¹H NMR (DMSO - d₆) δ
9.20 (s, 1 H),
7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2 H),
7.55 (d, J = 10.0 Hz, 2 H),
7.38 (m, 2 H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (28)

6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H),
 5.8 (br s, 1H),
 4.91 (t, J = 9.4 & 8.8 Hz, 1H),
 3.68 (m, 1H),
 1.39, 1.17 (s, 3H, 個別)。

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ

159.3, 156.3, 132.6,
 129.8, 128.0, 124.7,
 119.0, 117.9, 116.7,
 102.6, 80.5, 26.6,
 18.6。

IR (KBr) 3432.4, 2982.6,
 2225.3, 2187.9,
 1611.0, 1588.7,
 1491.4, 1448.1,
 1267.9 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$:

C, 59.79; H, 4.68;
 N, 17.43; Cl, 8.82;

實驗 : C, 60.11; H, 4.79;
 N, 17.21; Cl, 9.04。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (29)

實施例 6

(反) - N - (3 - 氯苯基) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍

A. N - 氟基 - N ' - (3 - 氯苯基) 硫脲

氟醯胺單鈉 (1.9 g, 29.4 mmol) 在無水乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 3 - 氯苯酯 (5.0 g, 29.4 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (5.4 g), m. p. 258 - 260 °C。

B. (反) - N - (3 - 氯苯基) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基) - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍

標的 A 化合物 (1.26 g, 5.96 mmol) 及 (反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳腈 (1.0 g, 4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem.,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (30)

1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194製得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氬下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.17 g, 5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時, 然後分佈於 1 N 氯化氫及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後, 在真空中蒸發溶劑並由乙酸乙酯將殘留物結晶產生 0.9 g 標的化合物, m. p. 243 - 244 °C。

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ

9.42 (s, 1 H),
7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H),
7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H),
7.31 (m, 3 H),
6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H),
5.90 (br s, 1 H),
4.98 (t, $J = 9.4$ & 8.8 Hz, 1 H),
3.69 (m, 1 H),
1.41, 1.18 (s, 3 H, 個別)。

 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ

159.0, 156.3, 139.3,
133.1, 132.7, 130.5,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (31)

1 2 4 . 5 , 1 2 4 . 3 , 1 2 3 . 1 ,
1 2 1 . 9 , 1 1 9 . 1 , 1 1 7 . 9 ,
1 1 6 . 8 , 1 0 2 . 7 , 8 0 . 4 ,
7 1 . 0 , 5 2 . 0 , 2 6 . 6 ,
1 8 . 6 。

I R (K B r) 3 4 2 2 . 4 , 2 9 8 0 . 7 ,
2 2 2 6 . 5 , 2 1 8 1 . 8 ,
1 6 0 9 . 3 , 1 5 7 5 . 3 ,
1 4 9 0 . 1 , 1 3 8 5 . 6 ,
1 2 6 8 . 1 , 1 1 2 6 . 5 c m ⁻¹。

分析計算 $C_{20}H_{18}ClN_5O_2 \cdot 0.08H_2O$:

C , 6 0 . 4 6 ; H , 4 . 6 1 ;
N , 1 7 . 6 3 ; Cl , 8 . 9 2 ;

實驗 : C , 6 0 . 1 1 , H , 4 . 4 2 ;
N , 1 7 . 9 8 ; Cl , 9 . 1 3 。

實施例 7

(反) - N - (4 - 氯 苯 基) - N " - 氟 基 - N - (6 - 氟 基 - 3 , 4 - 二 氫 - 3 - 羥 基 - 2 , 2 - 二 氫 - 2 H - 1 - 苯 並 吡 喃 - 4 - 基) 胍

(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 (32)

A. N-氰基-N'-(4-氟苯基) 硫脲

氰醯胺單鈉 (2.1 g, 32.6 mmol) 在無水乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4-氟苯酯 (5.0 g, 32.6 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (4.1 g), m. p. > 270 °C。

B. (反) - N - (4 - 氟苯基) - N'' - 氰基 - N -
(6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基) - 2,
2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍

標的 A 化合物 (1.15 g, 6.0 mmol) 及 (反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳睛 (1.0 g, 4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194 製得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.15 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 1 N 氯化氫及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑並由乙酸乙酯將殘留物碾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (33)

製產生 0.8 g 標的化合物, m. p. 207 - 208 °C

。

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ

9.29 (s, 1 H),

7.60 (m, 3 H),

7.37 (m, 2 H),

7.23 (m, 2 H),

6.90 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H),

5.90 (br s, 1 H),

4.90 (t, $J = 9.4 \& 8.8 \text{ Hz}$, 1 H),

3.69 (m, 1 H),

1.40, 1.17 (s, 3 H, 個別)。

 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) δ

159.4, 156.3, 133.6,

132.7, 132.5, 126.7,

126.6, 124.8, 119.1,

117.9, 115.8, 115.5,

102.6, 80.4, 70.8,

51.8, 26.6, 18.6。

I R (KBr) 3412.9, 2980.5,

2226.9, 2179.4,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (34)

1 6 1 1 . 4 , 1 5 8 5 . 5 ,
1 5 0 9 . 9 , 1 4 9 0 . 6 ,
1 3 8 5 . 4 , 1 2 6 8 . 2 c m ⁻¹。

分析計算 C₂₀H₁₈F N₅O₂ · 0 . 1 5 H₂O :

C , 6 2 . 8 6 ; H , 4 . 8 3 ;

N , 1 8 . 3 2 ; F , 5 . 0 1 ;

實驗 : C , 6 2 . 8 9 ; H , 4 . 8 0 ;

N , 1 8 . 2 9 ; F , 4 . 8 4 。

實施例 8

(3 S , 反) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3 ,
4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 H - 1
- 苯並吡喃 - 4 - 基) - N ' - (4 - 氟苯基) 胍

A . [3 S [3 α , 4 β (S *)]] - 4 - (6 - 氟
基 - 3 , 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基
- 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - 2 - 羥苯乙
醯胺

及

[3 R [3 α , 4 β (R *)]] - 4 - (6 - 氟
基 - 3 , 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基

五、發明說明 (35)

- 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - 2 - 羥苯乙
醯胺

(反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳睛 (依 Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 and J. Med. Chem., 1986, 29, 2194 製得) (1.64 g, 7.5 mmol), R (-) - 扁桃酸 (1.14 g, 7.5 mmol), 羥苯並三唑水合物 (1.0 g, 7.5 mmol) 在 0 °C 二甲基甲醯胺 (15 ml) 中之溶液在室溫添加二環己基碳化二亞胺 (1.55 g, 7.5 mmol)。反應混合在室溫攪拌 20 小時並在冰浴中冷卻。濾除固體並在真空中濃縮濾液。殘留於溶於氯仿中之 5% 甲醇並以 1 N 氫氧化鈉, 1 N 鹽酸, 鹽水洗滌, 接著以無水硫酸鎂乾燥。去除乾燥劑後, 在真空中去除溶劑。殘留物由乙醇結晶產生 [3 S (3 α, 4 β (S*))] - 4 - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - 2 - 羥苯乙醯胺 (0.85 g) 之白色固體, m. p. 235 - 237 °C : [α_D]²⁵ = -94.9° (c = 1, MeOH) ;

¹H NMR (DMSO - d₆) δ

8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (36)

7.5 (m, 4 H),
 7.3 (m, 2 H),
 7.0 (s, 1 H),
 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),
 6.2 (s, 1 H),
 5.57 (d, J = 5.0 Hz, 1 H),
 5.0 (s, 1 H),
 4.76 (t, J = 9.0 Hz, 1 H),
 3.75 (dd, J = 5.0 & 5.0 Hz, 1 H)
 ,
 1.40 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H)。

分析計算 $C_{20}H_{20}N_2O_4$:

C, 68.17 ; H, 5.72 ;

N, 7.95 ;

實驗 : C, 68.00 ; H, 5.52 ;

N, 7.95。

由母液回收之殘留物在矽膠上快速層析純化以己烷-
 乙酸乙酯 (3 : 7) 洗提，產物由二氯烷-異丙醇結晶產
 生 [3R [3 α , 4 β (R*)]] - N - (6-氨基-
 3, 4-二氫-3-羥基-2, 2-二甲基-2H-1-
 苯並吡喃-4-基) - 2-羥基-苯乙醯胺之白色固體，
 m. p. 100 - 102 °C (foaming) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (37)

$[\alpha_D]^{25} = +25.6^\circ$ (c = 1, MeOH) :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ

7.4 (m, 5H),

7.26 (t, J = 1.0 Hz, 1H),

6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H),

6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H),

5.16 (s, 1H),

4.98 (t, J = 9.0 Hz, 1H),

3.8 (d, J = 5.0 Hz, 1H),

3.55 (dd, J = 4.0 & 5.0 Hz, 1H)

1.45 (s, 3H),

1.2 (s, 3H)。

分析計算 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$:

C, 67.40 ; H, 5.78 ;

N, 7.84 ;

實驗 : C, 67.17 ; H, 5.87 ;

N, 7.44。

B. (3S-反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥
基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 6
- 碳脲

五、發明說明 (38)

[3 S [3 α , 4 β (S *)]] - 4 - (6 - 氟基 - 3 , 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - 2 - 羥苯醯胺，標的 A 化合物 (6 . 0 9 g , 1 7 . 0 m m o l) 在二噁烷 (6 0 m l) 中之溶液在室溫添加在水 (3 0 m l) 中之硫酸 (6 . 0 g) 溶液且反應混合物在回流溫度加熱 2 4 小時。然後在真空中濃縮且殘留物溶於乙酸乙酯。有機層以 1 N 氫氧化鈉接著水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑產生標的 B 化合物之油：

^1H NMR (CDCl_3) δ

7 . 7 4 (s , 1 H) ,

7 . 4 2 (d d , J = 2 . 0 & 6 . 0 H z , 1 H)

6 . 8 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) ,

3 . 6 5 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) ,

3 . 3 6 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) ,

1 . 5 3 (s , 3 H) ,

1 . 2 3 (s , 3 H) 。

C . (3 S - 反) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3 , 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (99)

- 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 氟苯基) 胍

N - 氟基 - N' - (4 - 氟苯基) 硫脲 (1.15 g, 6.0 mmol, 依例 7 之 A 部分製得) 及 (3S - 反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳脲, 此例之 B 部分, (1.0 g, 4.59 mmol)。在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基碘化二亞胺鹽酸鹽 (1.15 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時, 然後分佈於 1 N 鹽酸及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取液以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後, 蒸發溶劑且殘留物在矽膠上快速層析, 以乙酸乙酯中之 20% 己烷洗提產生無色固體 (0.55 g)。此固體以乙醚碾製產生標的化合物 (0.45 g), m. p. 218 - 219 °C :

^1H NMR (DMSO - d_6) δ

9.29 (s, 1H),

7.60 (m, 3H),

7.37 (m, 2H),

7.23 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (40)

6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
 5.90 (br s, 1H),
 4.90 (t, J = 9.4 & 8.8 Hz, 1H),
 3.69 (m, 1H),
 1.40, 1.17 (s, 3H 個別) ;

 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ

159.4, 156.3, 133.6,
 132.7, 132.5, 126.7,
 126.6, 124.8, 119.1,
 117.9, 115.8, 115.5,
 102.6, 80.4, 70.8,
 51.8, 26.6, 18.6 ;

IR (KBr) 3412.9, 2980.5,

2226.9, 2179.4,

1611.4, 1585.5,

1509.9, 1490.6,

1385.4, 1268.2 cm^{-1} 。

$[\alpha_D]^{25} = -33.1^\circ$ (c = 0.483, MeOH)
) 。

分析計算 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2$:

C, 63.32 ; H, 4.78 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (41)

N, 18.46; F. 5.01;

實驗: C, 63.08; H, 4.94;

N, 18.08; F, 4.88。

實施例 9

(3S-反) - N - (4-氯苯基) - N'' - 氰基 -
N' - (6-氰基) - 3, 4-二氫 - 3-羥基 -
2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基)
胍

N - 氰基 - N' - (4-氯苯基) 硫脲 (1.26 g, 5.96 mmol, 例 4, A 部分所製) 及 (3S-反) - 4-胺基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 6-碳睛 (1.0 g, 4.59 mmol, 例 8 之 B 部分的化合物) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3-二甲胺丙基) - 2-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.14 g, 5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時, 然後分佈於 1 N 鹽酸及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取, 合併之萃取液以水, 碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後, 蒸發溶劑且殘留物快速層析純化, 以乙酸乙酯/己烷 (8:2) 混合物洗提產生固體 (0.6 g)。此固體以乙醚碾製產生標的化合物 (0.48 g), m. p.

五、發明說明 (42)

170 - 172 °C :

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ

9.43 (s, 1H),

7.68 (m, 3H),

7.45 (m, 4H),

6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H),

5.99 (br s, 1H),

4.98 (t, $J = 9.4 \& 8.8$ Hz, 1H),

3.79 (m, 1H),

1.50, 1.27 (s, 3H 個別) ;

 ^{13}C NMR (DMSO - d_6)

159.1, 156.2, 136.5,

132.6, 132.5, 128.8,

125.5, 124.6, 119.0,

117.8, 116.8, 102.6,

80.4, 70.9, 51.9,

26.5, 18.5 ;

IR (KBr) 3400.7, 2226.0,

2181.6, 1606.8,

1575.9, 1491.1,

1267.3 cm^{-1} 。

五、發明說明 (43)

$[\alpha_D]^{25} = -32.9^\circ$ ($c = 0.492$,
MeOH)。

分析計算 $C_{20}H_{18}ClN_5O_2 \cdot 0.17H_2O$:

C, 60.21; H, 4.64;

N, 17.55; Cl, 8.89;

實驗: C, 60.49; H, 4.80;

N, 17.27; Cl, 8.90。

實施例 10

(3S, 反) - N - (3-氯苯基) - N' - 氰基 -
N' - (6-氰基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2,
2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基) 胍

N - 氰基 - N' - (3-氯苯基) 硫脲 (1.26 g,
5.96 mmol, 例 6, A 部分所製) 及 (3S - 反)
) - 4-胺基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲
基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 6-碳脲 (1.0 g,
4.59 mmol, 例 8 之 B 部分的化合物) 在二甲基甲
醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3-二甲胺丙基)
) - 2-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.17 g,
5.96 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時, 然後
分佈於 1 N 鹽酸及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取,

(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)

合併之萃取液以水，碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在真空中蒸發溶劑且殘留物快速層析純化，以在乙酸乙酯中之20%己烷洗提產生無色固體(1.0g)。此固體由乙酸乙酯再結晶產生標的化合物(0.36g)，m. p. 239-240°C：

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ

9.42 (s, 1H),
7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H),
7.31 (m, 3H),
6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
5.90 (br s, 1H),
4.98 (t, J = 9.4 & 8.8 Hz, 1H),
3.69 (m, 1H),
1.41, 1.18 (s, 3H 個別)；

 ^{13}C NMR (DMSO- d_6)

159.0, 156.4, 139.3,
133.1, 132.7, 130.5,
124.5, 124.3, 123.1,
121.9, 119.1, 117.9,
116.8, 102.7, 80.4,
71.0, 52.0, 26.6,

(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)

18.6。

IR (KBr) 3422.4, 2980.7,

2226.5, 2181.8,

1609.3, 1575.3,

1490.1, 1385.6,

1268.1, 1126.5 cm^{-1} 。

$[\alpha_D]^{25} = -45.8^\circ$ (c = 0.45, 二甲基
甲醯胺)

分析計算 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2 \cdot 0.06\text{H}_2\text{O}$:

C, 60.52; H, 4.60;

N, 17.65; Cl, 8.93;

實驗: C, 60.25; H, 4.34;

N, 17.92; Cl, 9.29。

實施例 11

反-N''-氟基-N-(6-氟基-3,4-二氫-
3-羥基-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃-
4-基)-N'-[4-(苯甲氧)苯基]脲

A. N-氟基-N'-[4-(苯甲氧)苯基]硫脲

(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)

氰醯胺單鈉 (1.33 g, 20.7 mmol) 在無水乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4-苯甲氧基苯酯 (5.0 g, 20.7 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (4.0 g), m. p. > 270 °C。

B. 反-N''-氰基-N-(6-氰基-3,4-二氫-3-羥基)-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃-4-基)-N'-[4-(苯甲氧基)苯基]脲

標的 A 化合物 (1.68 g, 6.0 mmol) 及反-4-胺基-3,4-二氫-3-羥基-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃-6-碳脲 (1.0 g, 4.59 mmol, 依 Evans et al., J. Med. Chem., 1983, 26, 1582 and J. Med. Chem. 1986, 29, 2194 製得) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1-(3-二甲胺丙基)-2-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.15 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 10% 檸檬酸及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取物以水、碳酸氫鈉及鹽水洗滌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (47)

。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑且殘留物與先前固體組合並由熱乙酸乙酯結晶產生標的化合物之無色固體，

(1.1 g)，m. p. 229 - 230 °C :

^1H NMR (DMSO - d_6) δ

9.13 (s, 1H),

7.62 (m, 2H),

7.37 (m, 6H),

7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H),

7.0 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H),

6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

5.85 (br s, 1H),

5.1 (s, 2H),

4.90 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H),

3.69 (m, 1H),

1.40, 1.16 (s, 3H 個別) ;

^{13}C NMR (DMSO - d_6)

159.6, 156.3, 137.0,

132.6, 132.4, 128.5,

127.9, 127.7, 126.6,

125.0, 119.1, 117.8,

117.3, 115.2, 102.6,

80.4, 70.6, 69.4,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (48)

51.6, 26.6, 18.6 ;

IR (KBr) 2978.0, 2936.0,

2226.4, 2180.7,

1610.0, 1581.3,

1510.9, 1489.7,

1267.5, 1238 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.34\text{H}_2\text{O}$:

C, 68.47 ; H, 5.46 ;

N, 14.79 ;

實驗 : C, 68.55 ; H, 5.34 ;

N, 14.71 。

實施例 12

反-N''-氨基-N-(6-氨基-3,4-二氫-3-羥基-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃-4-基)-N'-(4-羥苯基)胍

來自實施例 11 之標的化合物 (0.7 g,

1.5 mmol) 在乙醇 (70 ml) 中之溶液添加在碳上之 (10%) 鈦 (0.1 g)。然後以氣球中之氫處理

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (49)

並在 60 °C 加熱 2 小時。反應濾經 celite 墊，濾液以乙醇洗滌並在真空中濃縮產生標的化合物之無色固體 (0.5 g)，m. p. 171 - 173 °C :

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ

9.40 (s, 1 H),
 9.03 (s, 1 H),
 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1 H),
 7.51 (s, 2 H),
 7.2 (s, 1 H),
 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2 H),
 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1 H),
 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2 H),
 5.85 (br s, 1 H),
 4.87 (t, J = 9.0 Hz, 1 H),
 3.71 (m, 1 H),
 1.38, 1.15 (s, 3 H 個別) ;

 ^{13}C NMR (DMSO - d_6)

159.6, 156.3, 132.6,
 132.4, 127.0, 126.6,
 119.1, 117.8, 117.3,
 115.6, 102.6, 80.4,
 79.4, 70.6, 51.6,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (50)

26.7, 18.6 ;

IR (KBr) 3485.6, 2986.0,

2941.6, 2226.0,

1585.6, 1514.2,

1491.1, 1307.8,

1271.2, 1128.4 cm⁻¹。

分析計算 C₂₀H₁₉N₅O₂ · 0.4 H₂O :

C, 62.46 ; H, 5.19,

N, 18.21 ;

實驗 : C, 62.71 ; H, 5.17 ;

N, 17.96。

實施例 13

(3S-反) - N - (3, 4 - 二氯苯基) - N'' -
氧基 - N' - (6 - 氧基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基
- 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基)
脲

A. N - 氧基 - N' - (3, 4 - 二氯苯基) 硫脲

氧醯胺單鈉 (1.6 g, 24.5 mmol) 在無水

(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 (51)

乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 3, 4-二氯苯酯 (5.0 g, 24.5 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫並濾出無色固體，以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (5.0 g) 之無色固體。

B. (3S, 反) - N - (3, 4-二氯苯基) - N'' - 氧基 - N' - (6-氧基 - 3, 4-二氫 - 3-經基 - 2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基) 胍

標的 A 化合物 (1.47 g, 6.0 mmol) 及 (3S - 反) - 4-胺基 - 3, 4-二氫 - 3-經基 - 2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 6-碳脲 (1.0 g, 4.6 mmol, 例 8 之 B 部分的化合物) 在二甲基甲醯胺 (10 ml) 中之溶液在氬下以 1 - (3-二甲胺丙基) - 2-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.13 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 pH 4 緩衝器及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取，合併之萃取液以水 (4 × 200 ml)，碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑且殘留物快速層析純化，(乙酸乙酯：己烷 / 7 : 3 洗提) 產生無色固體 (0.6 g)。此固體以乙醚碾製產生標的化合物 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (52)

0.5 g), m. p. 168-170°C :

^1H NMR (CDCl₃) δ

9.30 (s, 1H),

7.64 (s, 1H),

7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

7.40 (m, 2H),

7.30 (dd, J = 2.3 & 2.9, 1H),

6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

4.97 (m, 1H),

3.70 (d, J = 10.0 Hz, 1H),

1.49, 1.26 (s, 3H 個別) ;

^{13}C NMR (CDCl₃)

158.6, 155.8, 136.4,

131.9, 131.4, 129.7,

118.1, 117.3, 102.6,

79.6, 51.8, 25.8,

17.8 ;

IR (KBr) 3398, 2980,

2225, 2183, 1610,

1581, 1489, 1371 cm⁻¹。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (53)

$[\alpha_D]^{25} = -35.37^\circ$ ($c = 0.458$, 二
甲基甲醯胺)。

分析計算 $C_{20}H_{17}Cl_2N_5O_2 \cdot 0.37H_2O$:

C, 54.97; H, 4.09;

N, 16.02; Cl, 16.22;

實驗: C, 55.39, H, 4.04;

N, 15.60, Cl, 15.97。

實施例 14

(3S, 反) - N'' - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3,
4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1
- 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - [4 - (三氟甲基
) 苯基] 胍

A. N - 氟基 - N' - (4 - 三氟甲基) 硫脲

氟醯胺單鈉 (0.63g, 9.8mmol) 在無水
乙醇 (50ml) 中之懸浮液以異硫代氟酸 4 - 三氟甲基
酯 (2.0g, 9.8mmol) 緩慢處理。反應在室溫
攪拌 1 小時, 然後在 75°C 加熱 4 小時。反應冷卻至室溫
並濾出無色固體, 以乙醇洗滌產生標的 A 化合物 (
2.0g) 之無色固體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (54)

B. (3S-反) - N'' - 氧基 - N - (6 - 氧基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - [4 - (三氟甲基) 苯基] 胍

標的 A 化合物 (1.3 g, 5.3 mmol) 及 (3S-反) - 4 - 胺基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳睛 (0.83 g, 3.8 mmol, 例 8 之 B 部分的化合物) 在二甲基甲醯胺 (10 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.1 g, 5.7 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 pH 4 緩衝器及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取，合併之萃取液以水 (4 × 200 ml)，碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑且殘留物快速層析純化，以乙酸乙酯/己烷 (7:3) 混合物洗提。此固體以乙醚碾製產生標的化合物 (0.45 g), m. p. 209 - 210 °C :

¹H NMR (CDCl₃) δ
9.41 (s, 1H),
7.60 (m, 6H),

(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)

6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
 4.99 (m, 1H),
 3.74 (d, J = 9.4 Hz, 1H),
 1.50, 1.28 (s, 3H 個別) ;

 ^{13}C NMR (CDCl₃)

158.7, 156.0, 140.4,
 132.1, 125.5, 123.9,
 121.9, 118.3, 117.5,
 102.8, 79.8, 52.1,
 25.9, 18.0 ;

IR (KBr) 3403, 2226,
 2184, 1588, 1491,
 1325, 1126,
 1069 cm^{-1} 。

$[\alpha_D]^{25} = -40.2$ (c = 0.567,
 MeOH)。

分析計算 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$:

C, 58.74 ; H, 4.23 ;
 N, 16.31 ; F, 13.27 ;

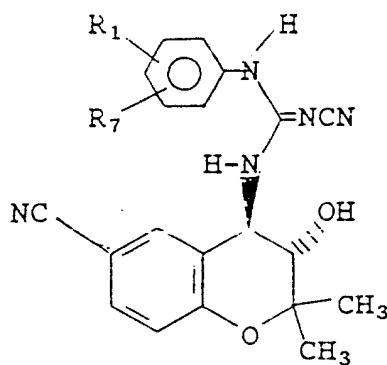
實驗 : C, 59.15 ; H, 4.16 ;
 N, 16.18 ; F, 13.53。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (66)

在老鼠及狗體內之生物利用率及藥物動力學



化合物	生物利用率 (%)		半生期 (小時)	
	鼠	狗	鼠	狗
未取代 (R ₁ 及 R ₇ = H)	70	45	1.8	6.5
實施例 9 (R ₁ = 4 - 氯 ; R ₇ = H)	61	65	7.0	13.6
實施例 8 (R ₁ = 4 - 氟 ; R ₇ = H)	64	97	1.7	9

實施例 15

使用以下方法，決定本發明兩個經取代苯基化合物相

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)

五、發明說明 (57)

對於未經取代苯基化合物之生物利用率及作用時間。

犬之研究

例 9 化合物單劑 $25 \mu\text{mol} / \text{kg}$ 以在 100% 聚乙二醇 (PEG) 中之溶液靜脈內給藥且以在 PEG 中之懸浮液之明膠膠囊口服於 3 犬，其劑間之排清期為 15 日。相同地，例 8 化合物 $25 \mu\text{mol} / \text{kg}$ 劑量以 50%

PEG / 水溶液靜脈內給藥且 PEG 中懸浮液在明膠膠囊中經口給予另二犬，劑量間之洗清期為 19 日。未經取代之化合物 ($20 \mu\text{mol} / \text{kg}$) 以 50% PEG / 水中之溶液經口及靜脈內給予二犬，其劑間洗清期為一星期。給藥後在不同時間得到血漿試樣並以高壓液相層析 (HPLC) 分析親代藥劑及可能之代謝物。

鼠之研究

研究老鼠體內鉀通道活化劑之藥物動力學及易感性時，所研究化合物以 50% PEG / 水之溶液給予。各化合物以 $53 \mu\text{mol} / \text{kg}$ (未經取代之化合物)， $45 \mu\text{mol} / \text{kg}$ (例 9 化合物) 或 $43 \mu\text{mol} / \text{kg}$ (例 8 化合物) 靜脈內 (N = 3) 及經口 (N = 3) 給藥。給藥後在各時間得到血漿及尿試樣，並以 HPLC 法分析親代藥劑及可能之代謝物。

實施例 16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (58)

(3 S - 反) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3 ,
4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 H - 1 -
苯並吡喃 - 4 - 基) - N ' - (4 - 硝苯基) 胍

A. N - 氟基 - N ' - (4 - 硝苯基) 硫脲

氟醯胺單鈉 (2.7 g, 42.4 mmol) 在無水
乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4 - 硝苯酯
(5.0 g, 42.4 mmol) 緩慢處理。反應在室溫
攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 12 小時。反應冷卻至室
溫並在真空中濃縮並以乙醚碾製產生標的 A 化合物 (
5.0 g)。

B. (3 S - 反) - N " - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3
, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 H -
1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N ' - (4 - 硝苯基)
胍

標的 A 化合物 (1.53 g, 6.9 mmol) 及 (
3 S - 反) - 4 - 胺基 - 3 , 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2 ,
2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 6 - 碳睛 (例 8 B 部
分所製) (1.0 g, 4.6 mmol) 在二甲基甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (59)

(5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 乙基磺化二亞胺鹽酸鹽 (1.13 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 1 N 鹽酸溶液及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取液以水 (4 × 200 ml)，碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑，殘留物快速層析純化，以二氯甲烷/丙酮 (9:1) 混合物洗提產生 0.8 g 未加工產物。此固體以乙醚碾製產生標的化合物，m. p. 165 - 170 °C (發泡)：

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta$

8.22 (m, 3H),

7.62 (m, 4H),

6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

6.0 (s, 1H),

4.97 (t, J = 8.8 & 9.4 Hz, 1H),

3.73 (m, 1H),

1.45, 1.21 (s, 3H 個別)；

 $^{13}\text{C NMR (DMSO-d}_6\text{)}$

158.8, 156.3, 145.2,

142.4, 132.9, 124.9,

124.0, 121.2, 119.0,

118.0, 116.3, 102.8,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (60)

80.5, 71.2, 52.4,
26.5, 18.6;

IR (KBr) 3428, 2226,
2182, 1613, 1593,
1564, 1491, 1339,
1269 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.10\text{H}_2\text{O}$:

C, 58.86; H, 4.49;

N, 20.59;

實驗: C, 58.86; H, 4.46;

N, 20.59。

$[\alpha_D]^{25} = -87.0^\circ$ ($c = 0.866$, MeOH)
)。

實施例 17

(3S-反) - N - (3-硝苯基) - N'' - 氰基 -
N' - (6-氰基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2,
2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基) 胍

A. N - 氰基 - N' - (3-硝苯基) 硫脲

五、發明說明 (61)

氰醯胺單鈉 (2.7 g, 42.4 mmol) 在無水乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 3-硝基酯 (5.0 g, 42.4 mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌1小時，然後在75℃加熱12小時。反應冷卻至室溫並在真空中濃縮並以乙醚碾製產生標的A化合物 (5.0 g)。

B. (3S-反) - N - (3-硝基) - N'' - 氰基 - N' - (6-氰基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H-1-苯並吡喃 - 4-基) 胍

標的A化合物 (1.53 g, 6.9 mmol) 及 (3S-反) - 4-胺基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H-1-苯並吡喃 - 6-碳脲 (例8B部分所製) (1.0 g, 4.6 mmol) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3-二甲胺丙基) - 2-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.13 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌2小時，然後分佈於1N鹽酸溶液及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取液以水 (4 × 200 ml)，碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑，殘留物快速層析純化，以乙酸乙酯/己烷 (6:4) 混合物洗提產生0.8 g 未加工產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (62)

物。此固體以乙醚碾製產生標的化合物，(0.5 g)，
m. p. 214 - 216 °C；

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ

8.65 (s, 1H),
8.24 (s, 1H),
7.95 (m, 2H),
7.73 (m, 2H),
7.61 (m, 2H),
6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H),
4.93 (m, 1H),
3.71 (m, 1H),
1.42, 1.20 (s, 3H 個別)；

 ^{13}C NMR (DMSO - d_6)

159.2, 156.6, 148.3,
139.6, 133.1, 130.5,
129.7, 124.6, 119.3,
119.1, 118.2, 117.9,
116.9, 103.0, 80.7,
71.5, 52.5, 26.9,
19.0；

I R (KBr) 3374, 2980,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (63)

2 2 2 8 , 2 1 8 4 , 1 6 1 0 ,
1 5 3 0 , 1 4 8 9 , 1 4 5 4 ,
1 3 4 8 , 1 2 6 7 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.07\text{H}_2\text{O}$:

C, 58.93 ; H, 4.48 ;

N, 20.62 ;

實驗 : C, 59.22 ; H, 4.53 ;

N, 20.33。

$[\alpha_D]^{25} = -28.0^\circ$ ($c = 0.642$, DMF)

。

實施例 18

(3S-反) - N - (3-三氟甲基) - N'' - 氟
基 - N' - (6-氟基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基
- 2, 2-二甲基 - 2H-1-苯並吡喃 - 4-基
) 胍

A. N-氟基 - N' - (3-三氟甲基) 硫脲

氟醯胺單鈉 (1.57 g, 24.5 mmol) 在無
水乙醇 (50 ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 3-三氟
甲基酯 (5.0 g, 24.5 mmol) 緩慢處理。反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (64)

在室溫攪拌 1 小時，然後在 75 °C 加熱 1 2 小時。反應冷卻至室溫並在真空中濃縮並以乙醚碾製產生標的 A 化合物 (5.0 g)。

B. (3S-反) - N - (3-三氟甲基) - N'' - 氰基 - N' - (6-氰基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H-1-苯並吡喃 - 4-基) 胍

標的 A 化合物 (1.7 g, 6.9 mmol) 及 (3S-反) - 4-胺基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H-1-苯並吡喃 - 6-碳睛 (例 8 B 部分所製) (1.0 g, 4.6 mmol) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1 - (3-二甲胺丙基) - 2-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.13 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 1 N 鹽酸溶液及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取液以水 (4 × 200 ml)，碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑，殘留物快速層析純化，以二氯甲烷 / 丙酮 (9 : 1) 混合物洗提產生 0.8 g 未加工產物。此固體以乙醚碾製產生標的化合物，(0.6 g)，
m. p. 205 - 208 °C (發泡) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (65)

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ

9.60 (s, 1H),
 7.90 (d, m J = 8.8 Hz, 1H),
 7.62 (m, 6H),
 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H),
 6.0 (s, 1H),
 4.94 (m, 1H),
 3.71 (m, 1H),
 1.42, 1.19 (s, 3H 個別) ;

 ^{13}C NMR (DMSO- d_6)

159.0, 138.8, 132.8,
 130.0, 129.9, 129.4,
 127.0, 126.0, 124.4,
 122.0, 120.8, 119.7,
 119.0, 117.9, 116.7,
 102.7, 80.4, 71.2,
 52.1, 26.6, 18.6 ;

IR (KBr) 3418, 2226,
 2182, 1588, 1491,
 1333, 1128 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$:

.....
 (請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....
 裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (66)

C, 58.74; H, 4.23;

N, 16.31; F, 13.21;

實驗: C, 59.13; H, 4.28;

N, 15.96; F, 13.32。

[α_D]²⁵ = -38.0° (c = 0.908, DMF)

。

實施例 19

(3S-反) - N'' - 氰基 - N - (6-氰基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基) - N' - (3-甲苯基) 胍

A. N - 氰基 - N' - (4-硝苯基) 硫脲

氰醯胺單鈉 (2.11g, 33mmol) 在無水乙醇 (50ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 3-甲苯酯 (5.0g, 33mmol) 緩慢處理。反應在室溫攪拌 1 小時, 然後在 75°C 加熱 8 小時。反應冷卻至室溫並在真空中濃縮並以乙醚碾製產生標的 A 化合物 (4.5g)。

B. (3S-反) - N'' - 氰基 - N - (6-氰基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基) - N' - (3-甲苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (67)

基) 胍

標的 A 化合物 (1.3 g, 6.9 mmol) 及 (3S-反)-4-胺基-3,4-二氫-3-羥基-2,2-二甲基-2H-1-苯並吡喃-6-碳睛 (例 8 B 部分所製) (1.0 g, 4.6 mmol) 在二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之溶液在氫下以 1-(3-二甲胺丙基)-2-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.13 g, 6.0 mmol) 處理。反應在室溫攪拌 2 小時，然後分佈於 1 N 鹽酸溶液及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取液以水 (4 × 200 ml)，碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑，殘留物快速層析純化，以二氯甲烷/丙酮 (9:1) 混合物洗提產生 0.8 g 未加工產物。此固體以乙醚碾製產生標的化合物，m.p. 213-214 °C (發泡)：

^1H NMR (DMSO- d_6) δ

9.2 (s, 1H),

7.62 (m, 3H),

7.23 (m, 3H),

6.97 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H),

6.90 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H),

5.9 (s, 1H),

五、發明說明 (68)

4.92 (t, J = 8.8 & 9.3 Hz, 1H),
 3.70 (m, 1H),
 2.3, 1.45,
 1.21 (s, 3H 個別) ;

^{13}C NMR (DMSO-d₆)

159.5, 156.6, 138.6,
 137.6, 132.9, 132.8,
 129.1, 125.8, 125.1,
 124.6, 121.1, 119.3,
 118.1, 117.4, 102.9,
 80.7, 71.2, 52.1,
 26.9, 21.3, 18.9 ;

IR (KBr) 3391, 2226,
 2182, 1582, 1489,
 1371, 1267 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.25\text{Et}_2\text{O}$:

C, 67.07 ; H, 6.01 ;

N, 17.78 ;

實驗 : C, 67.16 ; H, 5.96 ;

N, 17.50。

$[\alpha_D]^{25} = -37.1^\circ$ (c = 0.542, DMF)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (69)

。

實施例 20

(3S-反) - N'' - 氨基 - N - (6-氨基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基) - N' - (4-甲苯基) 胍

A. N - 氨基 - N' - (4-甲苯基) 硫脲

氰醯胺單鈉 (2.11g, 33mmol) 在無水乙醇 (50ml) 中之懸浮液以異硫代氰酸 4-甲苯酯 (5.0g, 33mmol) 緩慢處理。反應在回流溫度加熱 16 小時。反應冷卻至室溫並在真空中濃縮並以乙醚碾製產生標的 A 化合物 (5.0g)。

B. (3S-反) - N'' - 氨基 - N - (6-氨基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2-二甲基 - 2H - 1-苯並吡喃 - 4-基) - N' - (4-甲苯基) 胍

標的 A 化合物 (1.3g, 6.9mmol) 及 (3S-反) - 4-胺基 - 3, 4-二氫 - 3-羥基 - 2, 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (70)

—二甲基—2H—1—苯並吡喃—6—碳脲（例8B部分所製）（1.0g, 4.6mmol）在二甲基甲醯胺（5ml）中之溶液在氫下以1—（3—二甲胺丙基）—2—乙基碳化二亞胺鹽酸鹽（1.13g, 6.0mmol）處理。反應在室溫攪拌2小時，然後分佈於1N鹽酸溶液及乙酸乙酯間。水相再以乙酸乙酯萃取且合併之萃取液以水（4×200ml），碳酸氫鈉及鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，蒸發溶劑，殘留物快速層析純化，以在二氯甲烷中之15%丙酮混合物洗提產生0.5g未加工產物。此固體以乙醚碾製產生標的化合物，m.p. 146—150°C（發泡）：

^1H NMR (DMSO- d_6) δ

9.39 (s, 1H),

7.74 (m, 3H),

7.40 (dd, $J = 8.2\text{ Hz}$, 3H),

7.08 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H),

6.1 (s, 1H),

5.09 (m, 1H),

3.90 (m, 1H),

2.47, 1.59,

1.28 (s, 3H 個別) ;

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (71)

1 5 9 . 3 , 1 5 6 . 2 , 1 3 4 . 6 ,
 1 3 4 . 1 , 1 3 2 . 6 , 1 3 2 . 4 ,
 1 2 9 . 5 , 1 2 9 . 3 , 1 2 4 . 9 ,
 1 2 4 . 2 , 1 1 9 . 1 , 1 1 7 . 1 ,
 1 0 2 . 5 , 8 0 . 4 , 7 0 . 7 ,
 5 1 . 7 , 2 6 . 6 , 2 0 . 4 ,
 1 8 . 5 ;

I R (K B r) 3 4 0 1 , 2 2 2 4 ,
 2 1 8 2 , 1 5 7 6 , 1 4 8 9 ,
 1 2 8 3 cm^{-1} 。

分析計算 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.40\text{H}_2\text{O}$:

C , 6 5 . 9 3 ; H , 5 . 7 4 ;

N , 1 8 . 3 1 ;

實驗 : C , 6 6 . 3 3 ; H , 5 . 7 8 ;

N , 1 7 . 9 1 。

$[\alpha_D]^{25} = -16.5^\circ$ ($c = 0.725$, MeOH) 。

實施例 2 1

此例中，顯示實例 1 - 2 0 化合物之鼠大動脈及鼠心臟數據。方法即述於下。簡言之，鼠大動脈數據與強血管舒張劑克麻卡立 (romakalim) 比較以說明此化合物之選擇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (72)

性（在正常組織中無血管舒張效果）。鼠心方法包括整體絕血鼠心模型，相信其為器官外科手術所用之保護的可信指標。此因實驗室所致之單離及絕血情況，包括灌流心臟麻痺溶液，合理地重現在分流及移植時心臟之環境及狀況。某些化合物藉測量乳酸脫氫酶（LDH）釋出減少之百分率而試驗；他者則測量收縮時間之增加。

鼠大動脈方法

殺死後，由Wistar Kyoto雄鼠移除胸部主動脈並置於冷生理鹽液（PSS）中，其含有（mM）：118.4 NaCl, 4.7 KCl, 1.2 KH_2PO_4 , 1.2 MgSO_4 , 2.5 CaCl_2 , 25.0 NaHCO_3 及11.7 葡萄糖。由各大動脈裁下環狀物，機械去除內皮。環狀物各放置以記錄同力並懸於含37℃曝有95% O_2 / 5% CO_2 （pH 7.4）之PSS的室中。平衡期間，環狀物拉伸2g並以24.7 mM KCl 刺激數次以決定收縮性。

平衡期後，各室添加羥丙醇（1 μM ）以阻斷 β -腎上腺受體。環狀物以0.3 μM 美托色明（methoxamine）收縮，然後得到各試樣化合物之累積濃度放鬆曲線。達最終濃度後，添加足量4 M KCl 得到60 mM KCl 之最終濃度試圖達到鬆弛之“逆轉”（仍存有試驗化合物）。

數據為來自不同動物至少4環之平均值 \pm SEM所示

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (73)

。 I C₅₀值由濃度放鬆曲線之邏輯轉換之二次適配法決定。試驗化合物之濃縮母液適當地於每日製於水或 D M S O 中。

鼠心臟 (% L D H 減少)

單離灌流心臟之製備。所有實驗皆使用 Sprague-Dawley 雄鼠 (450 - 550 g)。使用 30 mg / kg 戊巴比妥 (pentobarbital) (i.p.) 殺鼠。為彼插管並以 i.v. 肝素 (1000 U / kg) 處理。在機械換氣下，其心臟在原位經主動脈之逆行套管灌流。然後切除心臟並迅速移至 Langendorff 裝置，在此以定壓 (75 mm Hg) 之 Krebs-Henseleit 碳酸氫鹽緩衝劑 (112 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 5 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 1 mM KH₂PO₄, 1.25 mM CaCl₂, 11.5 mM 葡萄糖，及 2 mM 丙酮酸鹽，其通有 95% O₂ - 5% CO₂ 之氣泡) 灌流。然後將附於金屬套管之充水乳膠球置入在心室並聯結於 Statham 壓力轉換器以測量左心室壓力。使心臟平衡 15 分鐘，期末將舒張壓 (EDP) 調至 5 mm Hg 且此保持 5 分鐘。然後測量絕血前或藥物前之功能，心率及冠狀動脈流動 (體外電磁流動探測器，Carolina Medical Electronics, King, N.C.)。心功能使用心率 (HR) × 左心室顯示之壓力 (LVDP) 乘積除以 1000 決定。在實驗中將心臟浸於 37 °C 緩衝劑，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (74)

其可在加塞，保溫槽中累積，保持心溫。

實驗法。 一旦取得基線測量，心臟以所列化合物或以賦形緩衝劑（0.01% DMSO, n = 7）處理。所有心臟皆以其個別藥劑或賦形劑處理10分鐘。此時，測量給藥後之心功能及流動，然後停止緩衝劑灌流使心臟整體絕血。絕血保持25分鐘，然後心臟再以無藥劑之緩衝劑灌流。再灌流共保持30分鐘，此時再決定再灌流功能及流動。結果記於下表。

鼠心收縮時間 (EC₂₅)

收縮時間；EC₂₅；以25%收縮之濃度增加時間；或在10 μM收縮之增加時間。

.....
 (請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....
 裝.....
 訂.....
 線.....

五、發明說明 (75)

表

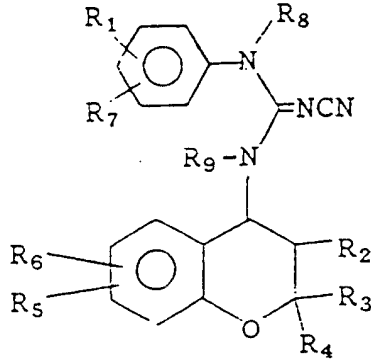
實例編號	鼠大動脈	鼠心臟	
	(IC ₅₀ , μm) 或 %放鬆	LDH%減少 10 μm	(EC ₂₅ μm) 在 10 μm 收縮時增加之時間
1	1.85		2%
2	34		0%
3	1.6		13.6 μm
4	1.1		18.3 μm
5	2		8%
6	1.8		5.6 μm
7	1.4		16 μm
8	1.4		3.8 μm
9	0.7		3.5 μm
10	0.7		1.4 μm
11	4.3		---
12	2.2		6%
13	0.5	12.9 μm	
14	8.1	13.4 μm	
16	0.3	6.2 μm	
17	0.7	5.0 μm	
18	1.6	5.3 μm	
19	1.0	2.7 μm	
20	2.7	1.6 μm	
克麻卡立	0.032	9.0 μm	

.....
 (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：

吡喃基氰胍衍生物
一種具下式之新穎化合物

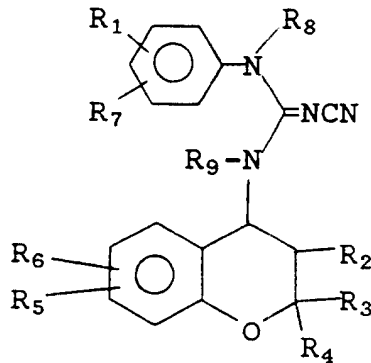


式中 R₁ - R₉ 如說明書所定義，其可用為抗絕血劑。

英文發明摘要(發明之名稱：PYRANYL CYANO GUANIDINE DERIVATIVES)

Abstract of the Disclosure
Novel compounds having the formula

I



wherein R₁-R₉ are as described herein, are useful as antiischemic agents.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

美國

1991.2.27

661,763

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁答欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

修正

本 年 月 日

附件一 A:

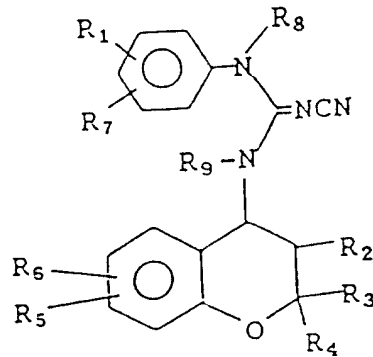
補充

第 81100798 號 專 利 申 請 案

中 文 申 請 專 利 範 圍 修 正 本

民 國 81 年 7 月 修 正

1. 一 種 下 式 化 合 物



I

R₁ 及 R₇ 各為氫、C₁ - C₄ 烷基、氰基、C₁ - C₄ 烷氧基、硝基、鹵基、羥基、鹵 C₁ - C₄ 烷基、苄氧基，且 R₁ 及 R₇ 中至少一者須不為氫；

R₂ 為氫或羥基；

R₃ 及 R₄ 各為氫或 C₁ - C₄ 烷基；

R₅ 為氫或氰基

R₆、R₈ 與 R₉ 各為氫。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R₁ 為氫或氫；

R₂ 為反-羥基；

R₃ 及 R₄ 各為甲基；

R₅ 為 -CN；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

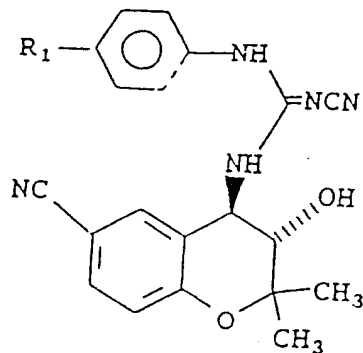
R₆ 為氫，

R₇ 為氫，

R₈ 為氫；且

R₉ 為氫。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具下式



式中 R₁ 為氫或氯。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (反) - N'' - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 氰苯基) 胍。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (反) - N'' - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 甲氧苯基) 胍。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (反) - N'' - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 硝苯基) 胍。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (反) -

六、申請專利範圍

N - (4 - 氯苯基) - N'' - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (反) - N - (2 - 氯苯基) - N'' - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (反) - N - (3 - 氯苯基) - N'' - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (反) - N - (4 - 氟苯基) - N'' - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (3 S - 反) - N'' - 氟基 - N - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 氟苯基) 胍。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (3 S - 反) - N - (4 - 氯苯基) - N'' - 氟基 - N' - (6 - 氟基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (3 S

(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

- 反) - N - (3 - 氯苯基) - N'' - 氰基 - N' - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為反 - N'' - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - [4 - (苯甲氧) 苯基] 胍。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為反 - N'' - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - (4 - 羥苯基) 胍。

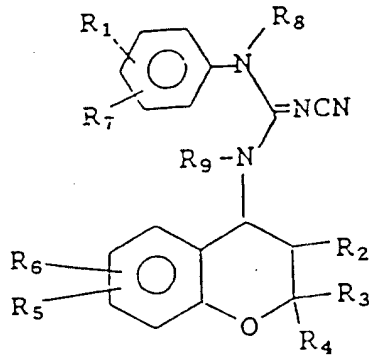
16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為 (3 S - 反) - N - (3, 4 - 二氯苯基) - N'' - 氰基 - N' - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) 胍。

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為 (3 S - 反) - N'' - 氰基 - N - (6 - 氰基 - 3, 4 - 二氫 - 3 - 羥基 - 2, 2 - 二甲基 - 2 H - 1 - 苯並吡喃 - 4 - 基) - N' - [4 - (三氯甲基) 苯基] 胍。

18. 一種下式化合物之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍



R₁ 及 R₇ 各為氫、C₁ - C₄ 烷基、氰基、C₁ - C₄ 烷氧基、硝基、鹵基、羥基、鹵C₁ - C₄ 烷基、苄氧基，且 R₁ 及 R₇ 中至少一者須不為氫；

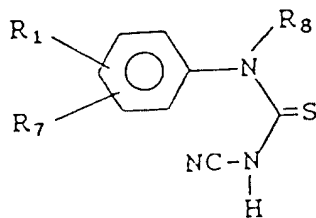
R₂ 為氫或羥基；

R₃ 及 R₄ 各為氫或 C₁ - C₄ 烷基；

R₅ 為氫或氰基

R₆、R₈ 與 R₉ 各為氫，

此法包括令下式化合物



其中 R₁、R₇ 與 R₈ 如上所定義，

與下式化合物

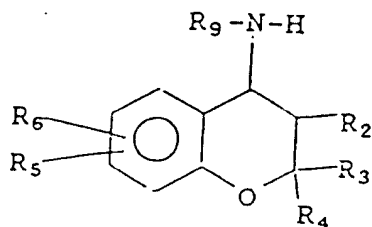
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

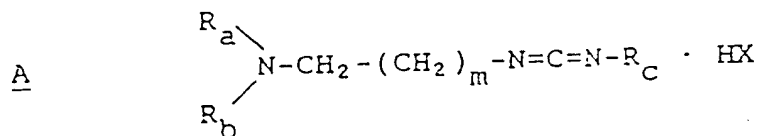
線

六、申請專利範圍



其中 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_9 如上所定義，
在碳化二亞胺存在下偶聯。

19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該碳化二亞胺具下式



式中 X 為鹵素， R_a 、 R_b 、 R_c 各為烷基、環烷基、苯基、苯烷基、環烷基烷基或 R_a 及 R_b 與 N 原子共示 1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、4-烷基-1-哌嗪基或 4-苯烷基-1-哌嗪基。最佳碳化二亞胺為 1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。

20. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該碳化二亞胺為 1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。

21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (3S

(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

—反) —N"— 氟基 —N— (6— 氟基 —3, 4— 二氫 —3— 羥基 —2, 2— 二甲基 —2H— 1— 苯並吡喃 —4— 基) —N'— (4— 硝苯基) 胍。

22. 如申請專利範圍第1項之化合物, 其為 (3S— 反) —N— (3— 硝苯基) —N"— 氟基 —N'— (6— 氟基 —3, 4— 二氫 —3— 羥基 —2, 2— 二甲基 —2H— 1— 苯並吡喃 —4— 基) 胍。

23. 如申請專利範圍第1項之化合物, 其為 (3S— 反) —N— (3— 三氟甲苯基) —N"— 氟基 —N'— (6— 氟基 —3, 4— 二氫 —3— 羥基 —2, 2— 二甲基 —2H— 1— 苯並吡喃 —4— 基) 胍。

24. 如申請專利範圍第1項之化合物, 其為 (3S— 反) —N'— 氟基 —N— (6— 氟基 —3, 4— 二氫 —3— 羥基 —2, 2— 二甲基 —2H— 1— 苯並吡喃 —4— 基) —N'— (3— 甲苯基) 胍。

25. 如申請專利範圍第1項之化合物, 其為 (3S— 反) —N"— 氟基 —N— (6— 氟基 —3, 4— 二氫 —3— 羥基 —2, 2— 二甲基 —2H— 1— 苯並吡喃 —4— 基) —N'— (4— 甲苯基) 胍。

26. 一種用於保護進行外科手術之哺乳類以防止器官之絕血損傷的藥學組成物, 其包括器官保護量之如申請專利範圍第1項之化合物。

27. 如申請專利範圍第26項之藥學組成物, 其中該手術為心肺分流手術。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

201741

六、申請專利範圍

28. 如申請專利範圍第26項之藥學組成物，其中該手術為器官移植手術。

29. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，其中該手術為心臟移植手術。

30. 如申請專利範圍第26項之藥學組成物，其中該化合物添加於該手術所用之溶液以保持，保護或維持器官功能。

31. 如申請專利範圍第30項之藥學組成物，其中添加心臟保護量之該化合物於所用之心臟麻痺溶液以遏制，儲存及／或保護心肺分流或心臟移植手術中所牽涉之心臟。

32. 如申請專利範圍第26項之藥學組成物，其中該化合物在該手術前及／或間及／或後給予進行該器官外科手術之哺乳類。

33. 如申請專利範圍第28或29項之藥學組成物，其中該化合物在該器官由捐贈者移出前及／或間及／或後給予該捐贈者。

34. 一種作為心臟麻痺溶液之藥學組成物，其包括心臟保護量之如申請專利範圍第1項之化合物及其適當載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線