

申請日期	91 年 3 月 22 日
案 號	91105650
類 別	conc ²³⁵ / ₈₂ . ²⁵⁵ / ₆₀ . ³²³ / ₄₀ .

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

cond ²³¹/₅₆ . ³¹¹/₇₄ . ³⁰⁷/₇₉ . ²¹³/₄₀ . ²¹⁵/₁₂ . ³¹⁹/₂₀
³¹²/₅₂ . A61K ³¹/₁₉₅ . ³¹/₃₃₅ . ³¹/₄₁ . ³¹/₄₃₅ . A61P ¹⁵/₂

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	作為女性性覺醒失調 (FSAD) 之中性內肽酶 (NEP) 抑制劑的 N-苯丙環戊基-取代戊二醯胺衍生物
	英 文	N-phenpropylcyclopentyl-substituted glutaramide derivatives as NEP inhibitors for FSAD
二、發明 創作人	姓 名	(1) 史提芬·張倫傑 Challenger, Stephen (2) 安德魯·庫克 Cook, Andrew Simon (3) 亞當·吉爾摩爾 Gillmore, Adam Thomas
	國 籍	(1) 英國 (2) 英國 (3) 英國
	住、居所	(1) 英國肯特聖維琪藍斯蓋特路 Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom (2) 英國肯特聖維琪藍斯蓋特路 Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom (3) 英國肯特聖維琪藍斯蓋特路 Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 傑·倫伯 Lumb, J. Trevor

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

申請日期	91 年 3 月 22 日
案 號	91105650
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 唐納德·密得頓 Middleton, Donald Stuart (5) 大衛·普瑞德 Pryde, David Cameron (6) 艾倫·史托比 Stobie, Alan
	國 籍	(4) 英國 (5) 英國 (6) 英國
	住、居所	(4) 英國肯特聖維琪藍斯蓋特路 Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom (5) 英國肯特聖維琪藍斯蓋特路 Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom (6) 英國肯特聖維琪蘭斯蓋特路 Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	, <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
英國	2001年3月28日	01 07750.2	<input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權
英國	2001年5月30日	01 13112.7	<input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權
英國	2001年8月17日	01 20152.4	<input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權

有關微生物已寄存於：, 寄存日期：, 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

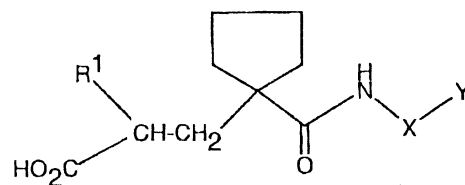
五、發明說明 (1)

本發明係關於中性內肽酶 (N E P) 之抑制劑，彼之用途，彼之製法，供製備彼所用之中間體及含彼之組成物。這些抑制劑在各種不同之醫療領域上具有用途，包括男性及女性性功能障礙，特別是女性性功能障礙 (F S D)，尤其是其中女性性功能障礙為女性性覺醒失調 (F S A D) 之治療上。

中性內肽酶 (N E P) 抑制劑乃述於 W O 9 1 / 0 7 3 8 6 及 W O 9 1 / 1 0 6 4 4 中。

中性內肽酶 (N E P) 抑制劑供治療女性性功能障礙 (F S D) 之用途乃述於 E P 1 0 9 7 7 1 9 - A 1 中。

根據第一觀點，本發明係提供式 (I) 化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物，多晶型物或前藥；



(I)

其中

R¹ 為 C₁-6 烷基，其可經一或更多取代基所取代，取代基可相同或互異，且係由下列列表中所擇定：鹵基，羥基，C₁-6 烷氧基，羥基 C₁-6 烷氧基，C₁-6 烷氧基 C₁-6 烷氧基，碳環基（最好為 C₃-7 環烷基，C₃-7 環烯基或苯基），碳環氧基（最好為苯氧基），C₁-4 烷氧基

五、發明說明 (2)

碳環氧基 (最好為 C_{1-4} 烷氧基苯氧基) , 雜環基 , 雜環氧基 , $-NR^2R^3$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-CONR^2R^3$, $-S(O)_pR^6$, $-COR^7$ 及 $-CO_2(C_{1-4}$ 烷基) ; 或者 R^1 為碳環基 (最好為 C_{3-7} 環烷基或苯基) 或雜環基 , 每一者均可被一或更多上示列表中之取代基所取代 , 此些取代基可相同或互異 , 其列表更進一步包括 C_{1-6} 烷基 ; 或者 R^1 為氫 , C_{1-6} 烷氧基 , $-NR^2R^3$ 或 $-NR^4SO_2R^5$;

其中

R^2 及 R^3 , 可相同或互異 , 為碳環基 (最好為 C_{3-7} 環烷基或苯基) 或雜環基 (每一者均可經 C_{1-4} 烷基 , 羥基或 C_{1-4} 烷氧基所取代) ; 或為氫或 C_{1-4} 烷基 ; 或者 R^2 及 R^3 與彼等所接合之氮共同形成吡咯啉基 , 哌啉基 , 嗎啉基 , 哌嗪基 , 或 $N-(C_{1-4}$ 烷基) 哌嗪基團 ;

R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基 ;

R^5 為 C_{1-4} 烷基 , CF_3 , 碳環基 (最好為苯基) , C_{1-4} 烷基碳環基 (最好為 C_{1-4} 烷基苯基) , C_{1-4} 烷氧基碳環基 (最好為 C_{1-4} 烷氧基苯基) , 雜環基 , C_{1-4} 烷氧基或 $-NR^2R^3$;

R^6 為 C_{1-4} 烷基 , 碳環基 (最好為苯基) , 雜環基或 $-NR^2R^3$;

且

R^7 為 C_{1-4} 烷基 , 碳環基 (最好為 C_{3-7} 環烷基或苯基) 或雜環基 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

P 為 0 , 1 , 2 或 3 ;

X 為鍵 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_q-O-$ (其中 Y 乃接合至氧上) ; 其中鍵 X 中之一或更多氫原子可各自經 C_{1-4} 烷氧基 ; 羥基 ; 羥基 C_{1-3} 烷基 ; C_{3-7} 環烷基 ; 碳環基 ; 雜環基 ; 或經任被一或更多氟基或苯基團取代之 C_{1-4} 烷基所替代 ; n 為 3 , 4 , 5 , 6 或 7 ; 且 q 為 2 , 3 , 4 , 5 或 6 ; 且

Y 為苯基或吡啶基 , 每一者均可經一或更多相同或互異之 R^8 基團所取代 , 其中 R^8 為羥基 ; 巰基 ; 鹵素 ; 氰基 ; 醯基 ; 胺基 ; 單 (C_{1-4} 烷基) 胺基 ; 二 (C_{1-4} 烷基) 胺基 ; 碳環基或雜環基 (二者中之任一者均可任經 C_{1-6} 烷基 , 鹵基 C_{1-6} 烷基 , C_{1-6} 烷氧基 , 鹵基 C_{1-6} 烷氧基 , C_{1-6} 烷硫基或鹵素所取代) ; C_{1-6} 烷氧基 ; 苯氧基 ; C_{1-6} 烷硫基 ; 苯硫基 ; 或為任經 C_{1-6} 烷氧基 , 鹵基 C_{1-6} 烷氧基 , C_{1-6} 烷硫基 , 鹵素或苯基取代之烷基 ; 或者

兩個位於臨近碳原子上之 R^8 基團可與互連之碳原子共同形成稠合之 5 - 或 6 - 節碳環或雜環 , 任經 C_{1-6} 烷基 , 鹵基 C_{1-6} 烷基 , C_{1-6} 烷氧基 , 鹵基 C_{1-6} 烷氧基 , C_{1-6} 烷硫基或鹵素所取代。

理想之 R^1 為氫 , C_{1-6} 烷基 , C_{1-6} 烷氧基 , C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 烷基 , C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 烷基或經苯基取代之 C_{1-6} 烷基。

更理想之 R^1 為氫 , C_{1-6} 烷基 , C_{1-6} 烷氧基 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

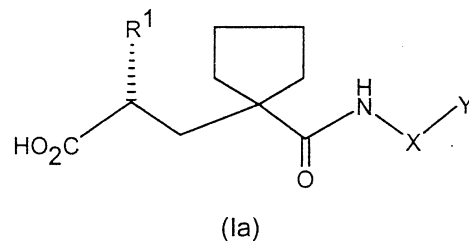
訂

五、發明說明 (4)

C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基 (最好為甲氧基 C₁₋₃ 烷基) 或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基 (最好為甲氧基乙氧基甲基)。

更理想之 R¹ 尚有 C₁₋₄ 烷基 (最好為丙基) 或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基 (最好為甲氧基 C₁₋₃ 烷基, 尤其為甲氧基乙基)。

理想之化合物群為具有式 I a 者:



n 最好為 3 或 4, 尤其為 3。

q 最好為 2 或 3, 尤其為 2。

X 最好為 $-(CH_2)_n-$, 其中鍵 X 中之一或更多氫原子可經一或更多之由第一觀點中供定義 X 之基團所替代。

R⁸ 最好為 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 羥基, 巰基, 鹵基, 氰基, 碳環基或雜環基; 或者兩個位於臨近碳原子上之 R⁸ 基團可與互連之碳原子共同形成稠合之 5- 或 6- 節碳環或雜環, 任經 C₁₋₆ 烷基, 鹵基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 鹵基 C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 烷硫基或鹵素所取代。

當 R⁸ 為碳環基時, 理想之基團為環戊基, 環丙基, 環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

己基或苯基。

當 R⁸ 為雜環基時，理想之基團為吡啶基，噁二唑基，吡唑基或三唑基。

當 Y 為苯基且兩個位於臨近碳原子上之 R⁸ 基團乃與互連之碳原子共同形成稠合之 5 - 或 6 - 節碳環或雜環時，則理想之稠環系統為萘基，喹啉基，異喹啉基，吡啶基，吡唑基，苯並咪唑基，苯並異噁唑基，二氫苯並呋喃基，苯並噁唑基，茚滿基，苯並異噻唑基及苯並噻唑基。

本發明之理想化合物為：

(2 R) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } 戊酸 (實例 1 6) ，

3 - { [1 - ({ [3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 戊酸 (實例 1 8) ，

3 - { [1 - ({ [3 - (2 , 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 戊酸 (實例 2 1) ，

2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氟苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 1 5) ，

2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氟苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 4) ，

4 - 甲氧基 - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] - 甲基 } 丁酸 (實例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明（ 6）

1) ,

2 - { [1 - ({ [3 - (2 , 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] - 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 1 1) ,

(2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 2 2) , 及

(2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (2 , 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] - 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 2 5) ,

特別理想之化合物為 (2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 2 2) 。

除非另有指定，否則任何烷基團均可為直或支鏈且具有 1 至 6 個碳原子，最好 1 至 4 個且尤其 1 至 3 個碳原子。

除非另有指定，否則任何碳環基團乃含有 3 至 8 個環原子，且可為飽和，不飽和或芳族。理想之飽和碳環基團為環丙基，環戊基或環己基。理想之不飽和碳環基團乃含有最多三個之雙鍵。理想之芳族碳環基團為苯基。所謂碳環狀應有類似之解釋，此外，所謂碳環基乃包括碳環基團之任何稠合組合，例如萘基，菲基，茛滿基及茛基。

除非另有指定，否則任何雜環基團乃含有 5 至 7 個環原子，其中最多有 4 個可為雜原子諸如氮，氧及硫，且可

五、發明說明 (7)

爲飽和，不飽和或芳。雜環基團之實例爲呋喃基，噻吩基，吡咯基，吡咯啉基，吡咯啉基，咪唑基，二噁茂烷基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，咪唑啉基，咪唑啉基，吡啶基，吡啶啉基，吡啶啉基，異噁唑基，異噻唑基，噁二唑基，三唑基，噻二唑基，吡喃基，吡啶基，哌啶基，二噁烷基，嗎啉基，二噻烷基，硫代嗎啉基，噻嗪基，嘧啶基，吡嗪基，哌嗪基，環硼烷基，四唑基，三唑基，氮雜草基，氧雜草基，硫雜草基，二氮雜草基及噻唑啉基，此外，所謂雜環基乃包括稠合之雜環基團，例如苯並咪唑基，苯並噁唑基，咪唑並吡啶基，苯並噁嗪基，苯並噻嗪基，噁唑並吡啶基，苯並呋喃基，喹啉基，喹啉基，喹噁啉基，二氫喹啉基，苯並噻唑基，酞醯亞胺基，苯並呋喃基，苯並二氮雜草基，吡啶基及異吡啶。所謂雜環狀應有類似之解釋。

鹵基意指氟基，氯基，溴基或碘基。

爲消除疑慮，除非另有指定，否則所謂經取代乃意指經一或更多已定義之基團所取。當基團可由一些供選擇之基團中所擇定時，則所選擇之基團可相同或互異。

爲消除疑慮，所謂”各自”乃意指當有一個以上之取代基由一些可能之取代基中所擇定時，則彼些取代基可相同或互異。

含有鹼性中心之式 I 化合物之製藥學上或獸醫學上可接受性鹽爲，例如，以無機酸諸如氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸及磷酸等，以羧酸或以有機—磺酸所形成之無毒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

性酸加成。實例包括氫氯酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，硫酸鹽，磷酸鹽及磷酸氫鹽，乙酸鹽，苯甲酸鹽，琥珀酸鹽，糖二酸鹽，富馬酸鹽，馬來酸鹽，乳酸鹽，檸檬酸鹽，酒石酸鹽，葡糖酸鹽，樟腦磺酸鹽，甲磺酸鹽，乙磺酸鹽，苯磺酸鹽，對位-甲苯磺酸鹽及1, 1'-甲撐-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽。本發明亦可提供以鹼所形成之製藥學上或獸醫學上可接受性金屬鹽，尤其是無毒性鹼及鹼土金屬鹽，實例包括鈉，鉀，鋁，鈣，鎂，鋅，二醇胺，醇胺，乙二胺，參-(羥甲基)-甲胺，膽鹼，葡甲胺及二乙醇胺鹽，適當製藥學鹽之回顧請參見 Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977; P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201- 217; and Bighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453- 497。

其後，在本發明任何觀點中或理想具體實施例中所定義之化合物，其製藥學上可接受性鹽，其溶劑化物及多晶型物（化學法中之中間體化合物除外）乃稱之為”本發明化合物”。

本發明化合物中之製藥學上可接受性溶劑化物包括其水合物。

本發明化合物及中間體可具有一或更多之對掌性中心，故以一些立體異構體形式存在。所有之立體異構體及其混合物均涵蓋在本發明之範圍內。

個別之對映體可藉由熟知技藝者已知之各種不同技術

五、發明說明 (9)

，諸如藉將相關之消旋物使用適當對掌性載體進行高壓液體色層分離法或藉將令相關消旋物與適當旋光鹼起反應所形成之非對映異構體鹽進行分步結晶法而獲得。理想之旋光鹼為假麻黃鹼（參見製備例 6 9）。

非對映異構體之分離可藉慣用之技術，例如藉分步結晶法，色層分離法或高壓液體色層分離法而達成。

本發明化合物可以一或更多種互變異構體之形式存在，所有之互變異構體及其混合物均涵蓋在本發明之範圍內。例如，申請專利之 2 - 羥基吡啶基亦涵蓋其互變異構體形式， α - 吡啶酮基。

熟知技藝者已知，本發明化合物之某些經保護衍生物（其可能在最終之去保護階段之前製得）本身不具有藥學活性，但在某些情況下可經口或非經腸部投服且其後於體內代謝而形成具藥學活性之本發明化合物，因此此些化合物被稱為“前藥”此外，本發明之一些化合物可充作本發明其它化合物之前藥。

本發明化合物之所有經保護衍生物及前藥均涵蓋在本發明之範圍內，本發明化合物之適當前藥實例乃述於 *Drugs of Today*, Volume 19, Numbr 9, 1983, pp.499-538 及於 *Topics in Chemistry*, Chapter 31, p.306-316 及於“*Design of Prodrugs*” by H..Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 中（其揭示內容乃併入本文中以供參考）。

熟知技藝者更進一步已知，某些部分，熟知技藝者已知為“前一部分”，例如。Bundgaard 於“*Design of*

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

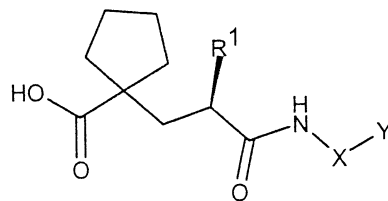
訂

五、發明說明 (10)

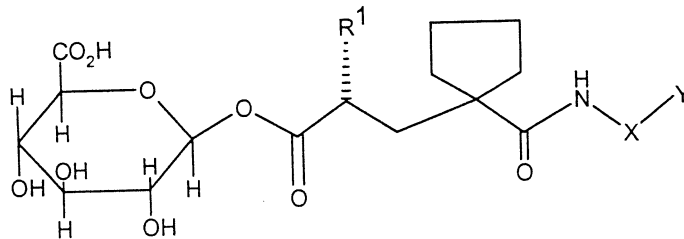
Prodrugs” 中所述者 (其揭示內容乃併入本文中以供參考) ，可置於適當之官能基上 (當此官能基存在於本發明化合物中時) 。

本發明化合物之理想前藥包括：酯，碳酸酯，半酯，磷酸酯，硝基酯，硫酸酯，亞砷，醯胺，胺基甲酸酯，偶氮化合物，磷醯胺，糖苷，醚，縮醛及縮酮。

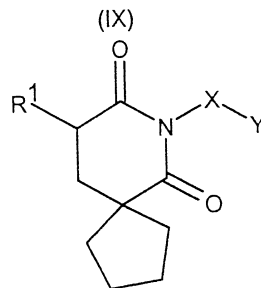
藥物代謝之研究顯示，式 I 化合物於活體內可形成下列之化合物，此化合物亦為中性內肽酶 (NEP) 之抑制劑



(VIII)



(IX)



(X)

這些化合物尤其在當 R¹ 為甲氧基乙基且 - X Y 為 3 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (1)

(4 - 氫苯基) 丙基時形成。

本發明亦包括本發明化合物之所有同位素變體。同位素變體乃定義為化合物中至少有一個原子被具有相同原子數但原子質量異於自然界中所一般發現之原子質量之原子所替代。可併入本發明中之同位素實例包括氫，碳，氮，氧，磷，硫，氟及氯之同位素諸如分別為 ^2H ， ^3H ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{17}O ， ^{18}O ， ^{31}P ， ^{32}P ， ^{35}S ， ^{18}F 及 ^{36}C 。本發明之某些同位素變體，諸如其中有 ^3H 或 ^{14}C 併入時，乃有用於藥物及基質組織分佈之研究中。氫化，亦即 ^3H ，及碳 - 14，亦即 ^{14}C 同位素由於易於製備及具可檢測性故特別理想。此外，以同位素諸如氘，亦即 ^2H 取代，則由於具有較大之代謝安定性例如增加活體內半生期或降低劑量需求量而可得到某些醫療優勢，因此在一些情況下較為理想。本發明化合物之同位素變體通常可藉慣用之步驟諸如藉下文實例及製備例中所述之方法及製法使用含適當同位素變體之適當試劑製得。

本發明化合物為鋅依賴性，中性內肽酶 E C . 3 . 4 . 24 . 11 之抑制劑，本發明化合物經提及可治療下列之疾病狀態。此酵素涉及一些生物活性寡肽之斷裂，使位於疏水性胺基酸殘基之胺基側上之肽鍵裂解。所代謝之肽包括心房利鈉尿肽 (ANP)，旁貝素，緩激肽，降鈣素基因相關性肽，內皮素，腦啡肽，神經加壓素，P 物質及血管活性腸。這些肽中有一些具有有效之血管擴張及神經激素功能，利尿及利鈉尿效力或可促成行為效應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

故，本發明化合物，藉由抑制中性內肽酶 E C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1，可增強生物活性肽之生物學效應。故，本化合物特別有用以治療一些病症，包括高血壓，肺性高血壓，周邊血管疾病，心臟衰竭，狹心症，腎官能不足，急性腎衰竭，周期性水腫，梅尼爾氏症，高醛類固醇過多症（原發性及續發性）及高鈣尿症。此外，因為其增強心房利鈉素效應之能力，故化合物具有治療青光眼之用。本發明化合物抑制中性內肽酶 E C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 之能力所造成之其它結果為其在其它醫療領域中，包括例如月經病症，早產，初期子癩，子宮內膜異位，及生殖病症（尤其是男性及女性不孕症，多囊性卵巢症候群，植入失敗）之治療上具有效力。本發明化合物亦應可治療氣喘，發炎，白血病，疼痛，癲癇，情感性病症，痴呆症及老年期精神錯亂，肥胖症及胃腸病症（尤其是腹瀉及過敏性腸症候群），傷口癒合（尤其是糖尿病性及靜脈性潰瘍及壓瘡），敗血性休克，胃酸分泌之調節，高腎素血症之治療，囊性纖維變性，再狹窄，糖尿病併發症及動脈粥瘤硬。理想具體實施例中，本發明化合物乃有用以治療男性及女性性功能障礙。

本發明化合物特別有利於治療女性性功能障礙（尤其是女性性覺醒失調）及男性性功能障礙（尤其是男性勃起功能障礙（M E D））。

根據本發明，女性性功能障礙乃定義為女性在性表現中難以或無法得到滿足。女性性功能障礙為一些不同之女

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (13)

性性功能病症之總稱 (Leiblum, S.R. (1988). Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104-S106; Berman, J. R., Berman, L. & Goldstein, I. (1999). Female sexual dysfunction: Incidence, pathophysiology, evaluation and treatment options. *Urology*, 54, 385-391)。女性可能是缺乏慾望，難以覺醒或高潮，性交疼痛或這些問題之結合。一些型式之疾病，藥物，損傷或精神問題可導致女性性功能障礙。發展之療法則針對特殊亞型之女性性功能障礙，主要是慾望及覺醒方面之病症。

女性性功能障礙之分類之最佳定義係將彼等與正常女性之反應相相對照：性慾望，性覺醒及性高潮 (Leiblum, S.R. (1988). Definition and classification of female sexual disorders. *Int. J. Impotence Res.*, 10, S104- S106)。性慾望為性表現之傳動力。其表現通常包括當在感興趣之伴侶之陪伴時，或當暴露至色情刺激下時之性思想。性覺醒為對性刺激之血管反應，其中一個重要組成為血管充血且包括陰道潤滑作用之增加，陰道之延長及生殖器知覺／敏感度之增加。性高潮則為在性覺醒期間已達絕頂之性緊張之釋放。

因此，女性性功能障礙發生在當婦女在這些相，通常為性慾望，性覺醒及性高潮，之任一相中有不充分或不滿意之反應時。女性性功能障礙之種類包括性慾缺乏，性覺醒失調，性高潮障礙及性交疼痛病症。雖然本發明化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

可改善生殖器對性刺激之反應（例如於女性性覺醒失調中之反應），但亦可改善與性交有關之疼痛，苦惱及不舒適，故可治療其它女性性功能障礙。

如果婦女對性沒有或極少慾望，且沒有或極少性思想或幻想，則其存在性慾缺乏症。此型之女性性功能障礙由於因自然停經或手術停經所致之低睪酮濃度所引起。其它原因包括疾病，藥物，疲勞，憂鬱及焦慮。

女性性覺醒失調（F S A D）之特徵為生殖器對性刺激之反應不足。生殖器不能產生正常性覺醒所具有之充血特徵。陰道壁難以潤滑，故而性交疼痛。性高潮因而受阻。性覺醒失調可因停經時或分娩後及授乳期間之雌激素降低，以及因含血管成份之病症諸如糖尿病及動脈粥瘤硬化所引起。其它原因包括因利尿劑，抗組織胺，抗憂鬱劑（例如 S S R I s）或抗高血壓劑之治療所引起。

性交疼痛病症（例如性感不快及陰道痙攣）之特徵由於穿入所致之疼痛且可能因降低潤滑之藥物，子宮內膜異位，骨盆發炎，炎性腸病或尿道問題所引起。

女性性功能障礙之普及率難以估計，此乃因為此稱謂涵蓋數種型式之問題，其中有一些難以估測，且由於對女性性功能障礙之治療上之關注為近來之事之故。許多女性之性問題乃直接與女性之老化過程或與慢性疾病諸如糖尿病及高血壓有關。

因為女性性功能障礙包含數種亞型，這些亞型於性反應周期之個別相中表現症狀，故不能採用單一療法。現今

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (15)

女性性功能障礙之治療主要集中在精神或肉體親密關係之議題上。而女性性功能障礙之治療逐步發展成更為臨床化，且基礎科學研究則用在此醫學問題之研究上。女性性方面之不適並非全然是病理生理學中之精神性的，尤其是對彼些具有促成全面女性性功能不適之血管生成功能障礙之一因素之個體而言（例如，女性性覺醒失調）。現今並無許可之藥物供治療女性性功能障礙。經驗中之藥物療法包括雌激素之投服（局部或為荷爾蒙替代療法），雄激素或改變情緒之藥物諸如丁螺旋酮或崔若同（trazodone）等。這些治療之選擇通常由於低功效或不可接受之副作用而不令人滿意。

既然藥學上治療女性性功能障礙為近來之事，故其療法包含如下：精神諮商，不用處方箋之性潤滑劑，及研究之候選者，包括經認可供其它病況用之藥物。這些藥物包含荷爾蒙劑，彼為睪酮或是雌激素與睪酮之結合，更近來則為經証實於男性勃起功能障礙中有效之血管藥。這些藥物中無一者被証實極有效以治療女性性功能障礙

美國精神病學協會之診斷及統計手冊 IV（The Diagnostic and Statistical Manual (DSM) IV of the American Psychiatric Association）對女性性覺醒失調（F S A D）之定義為”持續或再發性地無法充分地得到或保持性興奮時之潤滑－膨脹反應至性活動完成之時。此障礙必需導致顯著之苦惱或人與人之間之難題”。

性覺醒反應包含骨盆之血管充血，陰道之潤滑及外生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (16)

殖器之擴張及膨脹。其障礙乃導致顯著之苦惱或人與人之間之難題。

女性性覺醒失調 (F S A D) 為影響停經前，停經期附近或停經後 (± 荷爾蒙替代療法) 婦女之高度普及之性功能病症。其係與共存之病症諸如憂鬱症，心血管疾病，糖尿病及尿道生殖器病症有關。

女性性覺醒失調 (F S A D) 之原發結果為缺乏充血 / 膨脹，缺乏潤滑及缺乏快樂之生殖器感覺。女性性覺醒失調 (F S A D) 之續發結果為性慾望降低，性交期間疼痛及難以達到性高潮。

最近有假設指出，至少有一定比例之具有女性性覺醒失調 (F S A D) 症狀之病患係以血管之問題為基礎 (Goldstein et al., Int. J. Impot. Res., 10, S84-S90, 1988)，而動物之資料支持了此觀點 (Park et al., Int. J. Impot. Res., 9, 27-37, 1997)。

供治療女性性覺醒失調 (F S A D) 之候選藥物 (正在研究功效中) 主要為可促進男性生殖器循環作用之勃起功能障礙療法。彼等包含兩種型式之配方，口服及舌下藥物 (阿樸嗎啡，酚妥拉明，磷酸二酯酶第 5 型 (P D E 5) 抑制劑，例如威而鋼 (Sildenafil))，以及注射或經尿道投服予男性及局部投服予女性生殖器之前列腺素 (P G E₁)。

本發明化合物之優點為其可提供使正常性覺醒反應復原之方法 - 亦即增加生殖器之血流而導致陰道，陰蒂及陰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

唇充血。此將導致陰道潤滑作用經由漿液之滲漏而增加，且導致陰道順從度增加及生殖器敏感度增加。因此，本發明化合物係提供使正常性覺醒反應復原，或增強，之方法。

無需受理論所束縛，吾人咸信神經肽諸如血管活性腸肽 (V I P) 為女性性覺醒反應之控制中，尤其是生殖器血流之控制中，之主要神經傳導體候選者。血管活性腸肽 (V I P) 及其它神經肽乃被 N E P E C 3 . 4 . 2 4 . 1 1 所降解 / 代謝。故，中性內肽酶 (N E P) 抑制劑可增強性覺醒期間所釋出之血管活性腸肽 (V I P) 之內源性血管鬆弛效應。此將導致可治療女性性覺醒失調 (F S A D) ， 諸如經由增加生殖器血流且因而使生殖器充血而成。吾人顯示， N E P E C . 3 . 4 . 2 4 . 1 1 之選擇性抑制劑可增強陰道及陰蒂血流之骨盆神經 - 刺激性及血管活性腸肽 (V I P) - 誘導性增加。此外，選擇性中性內肽酶 (N E P) 抑制劑可增強已分離出之陰道壁之血管活性腸肽 (V I P) 及神經 - 促成性鬆弛作用。

故本發明化合物之優點為其可協助提供使正常性覺醒反應復原之方法 - 亦即增加生殖器之血流而導致陰道，陰蒂及陰唇充血。此將導致陰道潤滑作用經由漿液之滲漏而增加，且導致陰道順從度增加及生殖器敏感度增加。因此，本發明化合物係提供使正常性覺醒反應復原，或增強，之方法。

男性性功能障礙包括男性勃起功能障礙，射精病症諸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

如早洩 (P E) , 性高潮缺失 (不能達到性高潮) 及性慾望病症諸如性慾缺乏症 (對性缺乏興趣) 。

本文中所提及之所有治療乃包括治癒性，緩解性及預防性治療。

本發明化合物可應用至下列具有女性性功能障礙之亞群病患上：有或無荷爾蒙替代療法之年輕，年長，停經前，停經期附近，停經後婦女。

本發明化合物可應用至由下列中所引起之女性性功能障礙之病患上：—

i) 血管性病因，例如心血管或動脈粥瘤硬化疾病，高膽固醇血症，抽煙，糖尿病，高血壓，輻射及會陰外傷，髖及下腹陰部血管系統之外傷受損。

ii) 神經性病因，諸如脊髓損傷或中樞神經系統疾病包括多發性硬化，糖尿病，帕金森氏症候群，腦血管事變，周邊神經病，外傷或骨盆神經根手術。

iii) 荷爾蒙或內分泌性病因，諸如下視丘／腦下垂體／性腺軸之功能障礙，或卵巢功能障礙，胰臟功能障礙，手術或內科去勢，雄激素缺乏，高循環濃度之催乳激素例如高催乳激素血症，自然停經，早發性卵巢衰竭，甲狀腺機能亢進及甲狀腺機能不足。

iv) 精神性病因，諸如憂鬱症，強迫症，焦慮症，產後憂鬱症／”嬰兒憂鬱”，情緒性及人際關係問題，表現焦慮症，婚姻不調和，功能失調態度，性恐懼症，宗教抑制或外傷之過往經驗。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

v) 因使用血清素再吸收抑制 (S S R i s) 療法及其它抗憂鬱療法 (三環素及主要鎮靜劑) , 抗高血壓療法, 抗交感神經藥, 長期口服避孕丸療法所引起之藥物誘導性性功能障礙。

患有輕度或中度男性勃起功能障礙 (M E D) 之病患應可得益於本發明化合物之治療而患有嚴重男性勃起功能障礙之病患亦可有所反應。然而, 早期之研究指出, 輕度, 中度及嚴重男性勃起功能障礙之病患之反應速率將因與 P D E 5 抑制劑結合而變大。輕度, 中度及嚴重男性勃起功能障礙為熟知技藝者已知之名詞, 但導引則可見於 The Journal of Urology, vol 151, 54-61(Jan 1994)中。

本發明化合物可應用至下列具有男性勃起功能障礙之亞群病患上: 精神性, 內分泌性, 神經性, 動脈性, 藥物誘導性性功能障礙 (催乳性) 及與海綿體因素, 尤其是靜脈性原因有關之性功能障礙。這些病患群乃更詳盡地述於 Clinical Andrology vol 23, no.4, p773- 782, 及 I. Eardley 及 K. Sethia "Erectile Dysfunction- Current Investigation and Management, published by Mosby- Wolfe" 這本書之第 3 章中。

本發明化合物可以已知之方法, 以各種不同之方式製得。下列反應圖及下文中, 除非另有指示, 否則所有 R¹, n, X 及 Y 均如同第一觀點中所定義。這些方法可形成本發明之另一觀點。

整個專利說明書中, 通式係以羅馬數字 I, II, III,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)

IV 等表示。這些通式之亞組則以 I a , I b , I c 等, ...
... IV a , IV b , IV c 等定義。

通式 I 化合物可藉令式 II 化合物 (其中 P r o t 為適當保護基團) 與式 III 之胺起反應以得式 IV 化合物, 繼而予以去保護 (參見反應圖 1)。供酸 / 胺偶合作用之理想反應狀況包含令 II 與 III (或其胺鹽) 於活化劑, 任於催化劑, 及於過量酸接受體之存在下, 於適當溶劑中起反應。特別理想之反應狀況包含令 II (1 - 1.5 當量), III (或其鹽, 1 - 1.5 當量), 於 1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二亞胺氫氨酸鹽 (W S C D I) 或 N , N' - 二環己基碳化二亞胺 (D C C) (1.1 - 1.3 當量), 1 - 羥基苯並三唑水合物 (H O B T) 或二甲胺基吡啶 (D M A P) (1.05 - 1.2 當量), N - 甲基嗎啉 (N M M) 或三乙胺 (2.3 - 3 當量) 之存在下, 於二甲基甲醯胺或二氯甲烷中, 於約室溫至 90 °C 下反應 16 - 18 小時。

其它特別理想之反應狀況包含令 II (1 - 1.5 當量) 與 1 , 1' - 羰基二咪唑 (1 - 1.5 當量) 於適當溶劑 (諸如四氫呋喃, 乙酸異丙酯或甲苯) 中起反應, 繼而將 III (或其胺鹽, 此事例中乃存在有機鹼諸如三乙胺或亨尼格氏 (Hunig's) 鹼) 於室溫至 90 °C 間之反應溫度下加入。

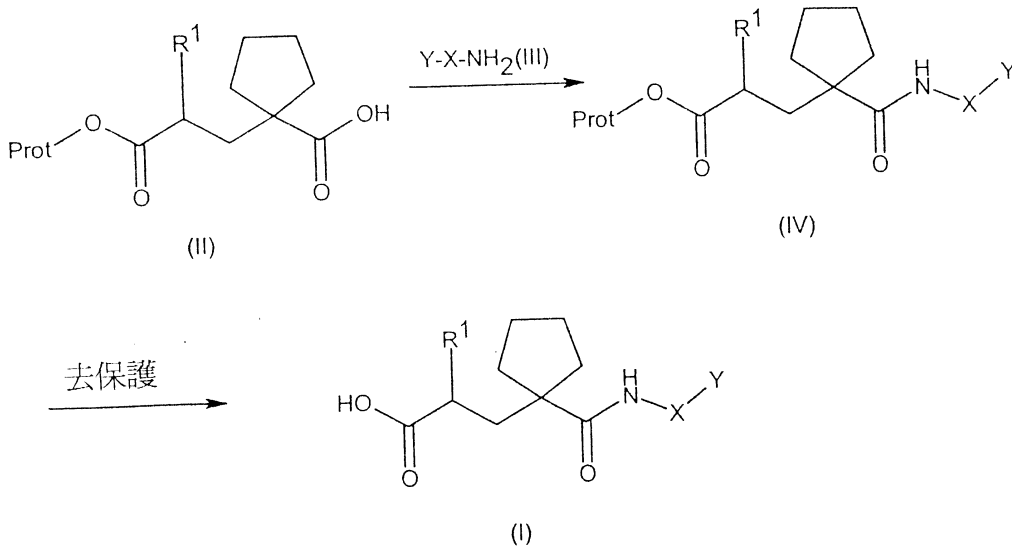
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (2)

反應圖 1



另外，酸／胺偶合步驟可經由醯基氯於過量酸接受體之存在下，於適當溶劑中進行。醯基氯可離析出或者其可就地生成。理想之反應狀況包含令 II 之醯基氯（1 - 1.1 當量），III（或其鹽，1 至 1.5 當量），三乙胺或 N - 甲基嗎啉（1.4 - 10 當量），於二氯甲烷中，於室溫下反應 2 - 4 小時。式 II 化合物可藉以草醯氯，於二氯甲烷中，於催化量之二甲基甲醯胺之存在下，於室溫下處理 2 小時而就地轉換成醯基氯。

酸基團之去保護方法係依保護基團而定。保護／去保護方法之實例請參見 "Protective groups in Organic synthesis", TW Greene and PGM Wutz。

例如，當 Prot 為特丁基時，則去保護狀況包含令 IV 與三氟乙酸／二氯甲烷（1 : 1 - 2.5 之體積比），於室溫下，任於碳陽離子清除劑，例如茴香醚（10 當量）之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (27)

存在下起反應。當 X 或 Y 含有羥基團時，則可能必需進行中間體三氟乙酸酯之鹼水解作用。當 Prot 為特丁基時之另一種去保護方法包含令 IV 與氫氨酸於二氯甲烷中，於室溫下處理 3 小時。欲免疑慮，以特丁基作為保護基團僅供例証之目的，保護基團不欲只限定為特丁基。

根據反應圖 1 之方法乃形成本發明之另一觀點。

通式 IV 中間體為新穎化合物。因此，根據本發明之另一觀點，本發明乃提供式 IV 化合物。

有一些式 II 化合物為技藝中已知（參見 EP 2 7 4 2 3 4 - B 1 及 WO 9 1 1 3 0 5 4）。其它式 II 化合物可以類似之方式製得。

其中 R¹ 不為氫之式 I 及 II 化合物乃於接合至 R¹ 之碳處具有一對掌性中心。個別之對映體可藉熟練之化學家已知之各種方法獲得，諸如形成相關之光學純中間體或經由解析法。理想之解析法為經由 (+) - 假麻黃鹼鹽（參見 WO 9 1 1 3 0 5 4，其中之實例 10）。

另外，式 II a 化合物，亦即式 II 之對掌性化合物且其中 R¹ 為任經取代之 C₁₋₆ 烷基（其中 Q 為位在第一觀點中作為 R¹ 定義之 C₁₋₆ 烷基上之取代基），可根據反應圖 1 a 藉將式 X I，X II，或 X III 化合物進行不對稱性氫化作用而製得。

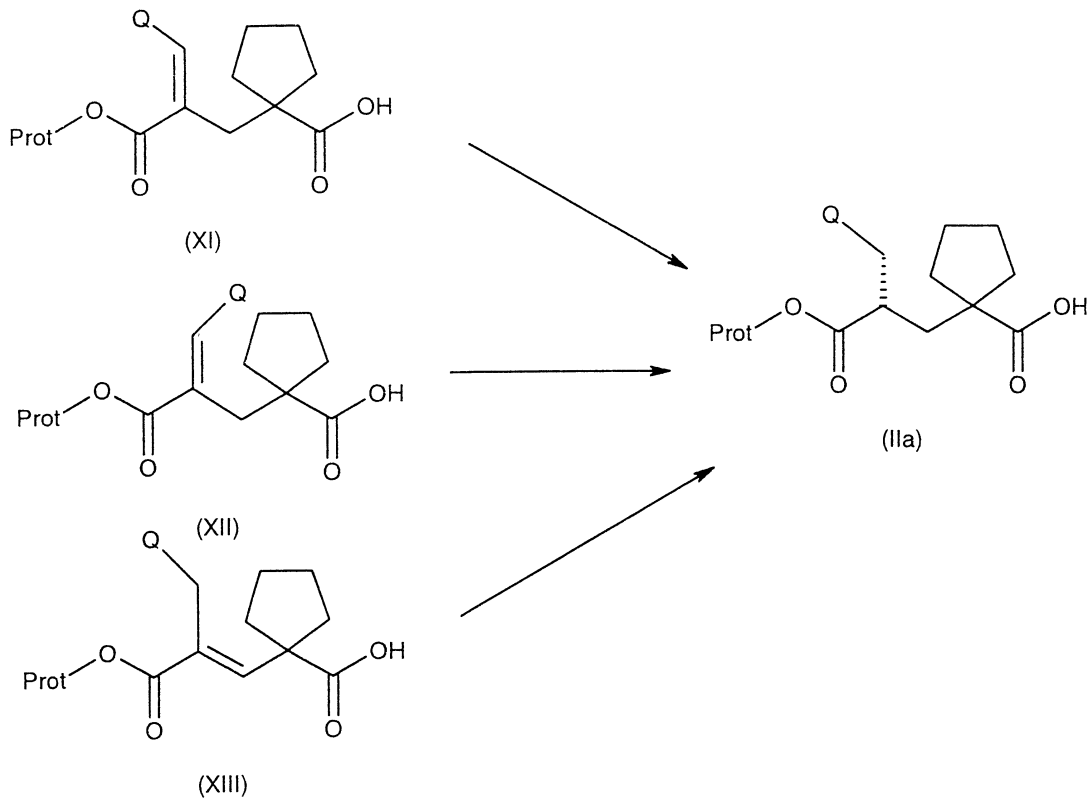
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (23)

反應圖 1 a



典型之氫化狀況包含將式 X I , X II 或 X III 化合物 [或其有機或無機鹽 (例如鈉鹽)] 以不對稱性氫化作用催化劑 , 於增氫壓下 , 於適當溶劑中處理 . 理想之催化劑含有一或更多之對掌性配位體 , 最好為對掌性磷配位體 , 且配位至適當過渡金屬 (例如銻 , 鈦 , 鈹 , 鈾) 上 . 理想之催化劑為 :

[(R) - (+) - 2 , 2 ' - 雙 (二苯基磷基) - 1 , 1 ' - 聯萘基氨基 (對位 - 繖花煙)] 鈦化氫 (J. Org. Chem. 1994, 59, 3064-76) ;

[(S) - 3 , 3 ' , 4 , 4 ' , 5 , 5 ' - 六甲基 (6 , 6 ' - 二苯基) - 2 , 2 ' - 二基] 雙 (二苯基磷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24

基) - 鈺雙(三氟乙酸鹽)(參見

W O 0 1 / 9 4 3 5 9) ;

[(R) - (-) - 4 , 1 2 - 雙(二異丙基膦基) - [2 . 2] - 對環非諾 - (1 , 5 - 環辛二烯)] 銻 (I) 三氟硼酸鹽 (J. Org. Chem. Soc. 1997, 119, 6207-6208) ;

[雙 - ((2 S , 5 S) - 2 , 5 - 二甲基 - 1 - 苯基膦基) (1 , 5 - 環辛二烯)] 銻 (I) 三氟硼酸鹽 (Tetrahedron: Asymm., 1991, 2, 569-92) ; 及

[(R) - (6 , 6 ' - 二甲氧基聯苯基) - 2 , 2 ' - 二基] 雙(二苯基膦基) - 鈺雙(三氟乙酸鹽) (E P 3 9 8 1 3 2) 。

理想之反應狀況包含最高 1 5 0 p s i 之氫壓及 0 至 1 0 0 ° C 間之反應溫度(最好 5 0 至 6 0 ° C)。理想之溶劑為質子性, 諸如甲醇或乙醇。

反應圖 1 a 中, 式 (X III) 化合物為理想之原材料。

反應圖 1 a 之方法形成本發明之另一觀點。

另外, 式 I 及 IV 化合物可藉將相當於 X I , X II 及 X III 之不飽和化合物進行不對稱性氫化作用而直接製得。

式 III a 化合物, 亦即其中 x 為 - (C H 2) 3 - 之式 III 化合物, 可根據反應圖 2 製得。首先, 令式 V 化合物以丙烯腈, 於適當催化劑系統諸如鈀以及過量鹼諸如三乙胺或 4 - 甲基嗎啉之存在下進行核克 (Heck) 反應以得式 VI 化合物。典型之反應狀況包含 1 . 0 - 1 . 5 當量芳基鹵,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

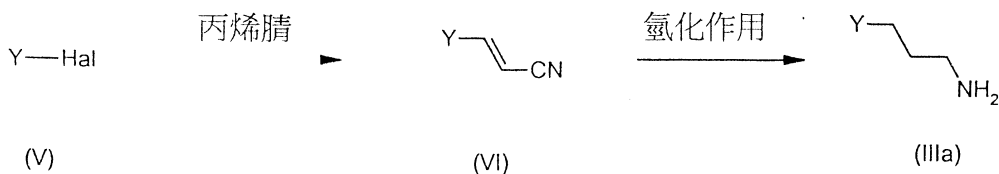
表

訂

五、發明說明 (25)

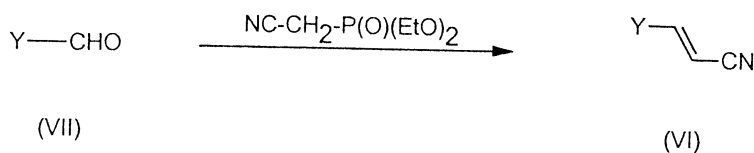
3 當量鹼，0.1 當量鈀催化劑（最好為乙酸鈀（II）），0.2 當量膦配位體（最好為三-鄰位-甲苯膦）於 1,4-二噁烷，乙腈或二甲基甲醯胺（最好為乙腈）中及於迴流下之反應。而後令式 VI 化合物接受催化性氫化作用以得式 III a 化合物。典型之氫化狀況包含將 VI 以阮來鎳，於乙醇或甲醇中，於 15 至 150 p s i g 壓力及 25 至 80 °C 之溫度下處理。理想者為於乙醇中，於 30 p s i g 及 25 °C 下。

反應圖 2



另外，VI 化合物可根據反應圖 3 藉令式 VII 化合物與膦酸二乙基氰基甲酯起反應而製得。典型之反應狀況包含令膦酸二乙基氰基甲酯與適當鹼（例如氫化鈉，氫化鋰／亨尼格氏（Hunig's）鹼或乙醇鈉）於適當溶劑（例如二氯甲烷，四氫呋喃或乙醚）中，於室溫下起反應，繼而將式 VII 化合物加入。

反應圖 3



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

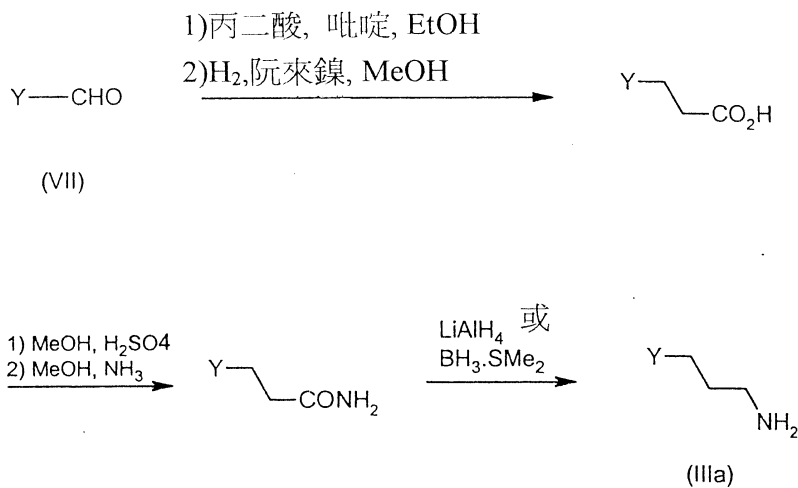
裝

訂

五、發明說明 (26)

另外，式 III a 化合物可根據反應圖 4 製得。

反應圖 4



其它之式 (III) , (V) , (VI) 及 (VII) 化合物可由市面獲得；於先前技藝中已知；或可藉使用先前技藝中已知之方法或藉使用本文中所述之方法 (參見實例及製備例部分) 由先前技藝中已知之化合物中製得。

所有上述反應以及先前方法中所用之新穎原材料之製備均為慣用者。供其執行或製備所用之適當試劑及反應狀況以及供離析期望產物所用之步驟乃由熟知技藝者根據文獻前例及下文中之實例及製備例而詳知。

式 (I) 化合物之製藥學上可接受性鹽可藉將式 (I) 化合物與期望之適當酸或鹼共同混合而輕易製得。鹽可由溶液中沉澱出再藉過濾法收集或者可藉將溶劑蒸發而復收。

本發明化合物 [尤其是 (2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

}-4-甲氧基丁酸(實例22)}可與一或更多由下列列表中所擇定之其它有效成份結合:

1) 一或更多之天然存在或合成之前列腺素或其酯。供本文用之適當前列腺素包括化合物諸如阿普斯達迪(alprostadi1), 前列腺素E₁, 前列腺素E₀, 13, 14-二氫前列腺素E₁, 前列腺素E₂, 伊普斯迪諾(eprostinol), 天然合成及半合成前列腺素及其衍生物包括2000年3月14日發布之WO-00033825及/或US 6,037,346中所述者, 所有均併入本文中以供參考, PGE₀, PGE₁, PGA₁, PGB₁, PGF₁ α , 19-羥基-PGA₁, 19-羥基-PGB₁, PGE₂, PGB₂, 19-羥基-PGA₂, 19-羥基-PGB₂, PGE₃ α , 卡伯普斯特胺基丁三醇前列腺素(Carboprost tromethamine), 迪諾普斯特(dinoprost), 胺基丁三醇前列腺素, 迪諾普斯同(dinoprostone), 里普普斯特(lipo prost), 幾米普斯特(gemeprost), 米提諾普斯特(metenoprost), 沙普司登(sulprostune), 提阿普斯特(tiaprost)及莫克西列特(moxisylate)。

2) 一或更多之 α -腎上腺素激導性受體拮抗劑化合物, 亦已知稱為 α -腎上腺素受體或 α -受體或 α -阻斷劑。供本文用之適當化合物包括: 1998年6月14日公告之PCT專利申請案WO 99/30697中所述之 α -腎上腺素激導性受體阻斷劑, 其有關 α -腎上腺素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (28

激導性受體之揭示內容乃併入本文中以供參考且包括，選擇性 α_1 - 腎上腺素受體或 α_2 - 腎上腺素受體阻斷劑及非選擇性腎上腺素受體阻斷劑，適當之 α_1 - 腎上腺素受體阻斷劑包括：酚妥拉明 (phentolamine)，甲磺酸酚妥拉明，崔若同 (trazodone)，阿夫若辛 (alfuzosin)，因朵拉明 (indoramin)，內夫特皮迪 (naftopidil)，湯斯洛辛 (tamsulosin)，達皮普唑 (dapiprazole)，苯氧基鎘胺，伊達若克森 (idazoxan)，伊法拉克森 (efaraxan)，育亨賓 (yohimbine)，蘿芙木生物鹼，Racordati 1 5 / 2 7 3 9，S N A P 1 0 6 9，S N A P 5 0 8 9，R S 1 7 0 5 3，S L 8 9 . 0 5 9 1，達克薩若辛 (doxazosin)，提拉若辛 (terazosin)，阿巴諾奎 (abanoquil) 及普若辛 (prazosin)。來自 U S 6，0 3 7，3 4 6 [2 0 0 0 年 3 月 1 4 日] 之 α_2 - 阻斷劑地苯那寧 (dibenarnine)，托拉佐林 (tolazoline)，三甲哌啶嗪及地苯那寧 (dibenarnine)；美國專利：4，1 8 8，3 9 0；4，0 2 6，8 9 4；3，5 1 1，8 3 6；4，3 1 5，0 0 7；3，5 2 7，7 6 1；3，9 9 7，6 6 6；2，5 0 3，0 5 9；4，7 0 3，0 6 3；3，3 8 1，0 0 9；4，2 5 2，7 2 1 及 2，5 9 9，0 0 0 中所述之 α - 腎上腺素激導性受體，每一者均併入本文中以供參考； α_2 - 腎上腺素受體阻斷劑包括可樂亭 (clonidine)，罌粟鹼，氫氨酸罌粟鹼，任於強

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (29)

心劑諸如比克沙明 (pirxamine) 之存在下。

3) 一或更多之 NO - 供體 (NO - 激動劑) 化合物。供本文所用之適當 NO - 供體化合物包括有機硝酸酯，諸如單 - ，二或三 - 硝酸鹽或有機硝酸酯包括三硝酸甘油酯 (亦已知為硝基甘油) ， 5 - 單硝酸異山梨糖醇酯，二硝酸異山梨糖醇酯，硝酸戊四醇酯，硝酸四醇酯，硝基氫氰酸鈉 (S N P) ， 3 - 嗎啉基斯德酮亞胺嗎導敏， S - 亞硝基 - N - 乙醯青黴胺 (S N A P) ， S - 亞硝基 - N - 谷胱胺肽 (S N O - G L U) ， N - 羥基 - L - 精胺酸，硝酸戊酯，林西多明 (linsidomine) ， 氫水合林西多明， (S I N - 1) S - 亞硝基 - N - 半胱胺酸，二醇酸二氮寧 (diazenium diolates) ， (N O N O 鹽) ， 二硝酸 1 ， 5 - 戊烷， L - 精胺酸，人參，日非夫特斯 (zizphi fructus) ， 嗎導敏 (molsidomine) ， R e - 2 0 4 7 ， 亞硝醯化馬克西來特 (maxisylyte) 衍生物諸如已公告之 P C T 專利申請案 W O 0 0 1 2 0 7 5 中所述之 N M I - 6 7 8 - 1 1 及 N M I - 9 3 7 。

4) 一或更多之鈣管道開啓劑或調節劑。供本文用之適當鈣管道開啓劑或調節劑包括尼可南迪 (nicorandil) ， 克馬克林 (cromokalim) ， 雷克馬克林 (levcromakalim) ， 雷馬克林 (lemakalim) ， 皮那西迪 (pinacidil) ， 克里啞西得 (cliazoxide) ， 米諾克西迪 (minoxidil) ， 查理達克辛 (charbdotoxin) ， 優降糖， 4 - 胺基醯啶， 氯化銀。

5) 一或更多之多巴胺激導劑，最好是阿樸嗎啡或選

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (30)

擇性 D₂ , D₃ 或 D₂ / D₃ 激動劑 , 諸如卜米貝克索 (pramipexole) 及羅比里諾 (ropirinol) (如同 W O - 0 0 2 3 0 5 6 所申請專利) , P N U 9 5 6 6 6 ((如同 W O - 0 0 4 0 2 2 6 所申請專利)) 。

6) 一或更多之血管擴張劑 . 供本文用之適當血管擴張劑包括尼莫狄平 (nimodipine) , 皮那西迪 (pinacidil) , 賽克南迪雷 (cyclandelate) , 愛沙克普林 (isoxuprine) , 氯普魯馬林 (chloroprumazine) , 氟哌丁苯 , R e c 1 5 / 2 7 3 9 , 崔若同 (trazodone) 。

7) 一或更多之凝血噁烷 A 2 激動劑 。

8) 一或更多之 C N S 活化劑 。

9) 一或更多之麥角生物鹼 . 適當之麥角生物鹼乃述於 2 0 0 0 年 3 月 1 4 日發佈之 U S 專利 6 , 0 3 7 , 3 4 6 中且包括乙醯二氫麥角胺 , 巴日果林 (brazergoline) , 伯馬谷來得 (bromerguride) , 西那果林 (cianergoline) , 狄洛果 (delorgotrile) , 狄沙麥角醯胺 (disulergine) , 馬來酸麥角新鹼 , 酒石酸麥角胺 , 硫酞乙醯麥角醯胺 , 麥角睛 , 來色蓋得 (lysergide) , 米沙麥角醯胺 (mesulergine) , 米他果林 (metergoline) , 米他麥角胺 (metergotamine) , 尼色果林 (nicergoline) , 朋果來得 (perglide) , 丙色蓋得 (propisergide) , 普特谷來得 (proterguride) , 特谷來得 (terguride) 。

1 0) 一或更多之可調節利鈉尿因子 , 尤其是心房利鈉尿因子 (亦已知為心房利鈉尿肽) , B 型及 C 型因子之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (3)

化合物諸如中性內肽酶之抑制劑。

1 1) 一或更多之可抑制血管緊張素 - 轉換酶之化合物諸如伊那普里 (enapril) , 及血管緊張素 - 轉換酶與中性內肽酶之結合抑制劑諸如歐馬帕卓列特 (omapatrilat) 。

1 2) 一或更多之血管緊張素受體拮抗劑諸如洛沙登 (losartan) 。

1 3) 一或更多之供一氧化氮 (NO) - 合成酶用之基質, 諸如 L - 精胺酸。

1 4) 一或更多之鈣管道阻斷劑諸如安洛狄平 (amlodipine) 。

1 5) 一或更多之內皮素受體之拮抗劑及內皮素 - 轉換酶之抑制劑。

1 6) 一或更多之降膽固醇劑諸如斯達丁類 (statins) (例如阿妥凡斯達丁 (atorvastatin) / Liptor - 商標名) 及法伯瑞特類 (fibrates) 。

1 7) 一或更多之抗血小板及抗血栓劑, 例如 t P A , u P A , 苜丙酮香豆素, 水蛭素及其它凝血酶抑制劑, 肝素, 促凝血酶原激酶活化因子抑制劑。

1 8) 一或更多之胰島素敏感劑諸如瑞日林 (rezulin) 及降血糖劑諸如吡磺環己脲。

1 9) L - 多巴或卡比多巴 (carbidopa) 。

2 0) 一或更多之乙醯膽鹼酯酶抑制劑諸如多內日比 (donazipil) 。

2 1) 一或更多之類固醇或非類固醇性抗炎劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (32

22) 一或更多之雌激素受體調節劑及／或雌激素激動劑及／或雌激素拮抗劑，最好為雷洛克西芬 (raloxifene)，提伯隆 (tibolone) 或拉索法克西芬 (lasofoxifene)，(-) - 順式 - 6 - 苯基 - 5 - [4 - (2 - 吡咯啉 - 1 - 基 - 乙氧基) - 苯基] - 5, 6, 7, 8 - 四氫萘 - 2 - 醇及其製藥學上可接受性鹽，其製法乃詳述於 W O 96 / 21656 中。

23) 一或更多之類大麻醇受體調節劑。

24) 一或更多之 N P Y (中性肽 Y) 抑制劑，最好是 N P Y 1 或 N P Y 5 抑制劑，尤其是 N P Y 1 抑制劑，上述 N P Y 抑制劑 (包括 N P Y 1 及 N P Y 5) 最好具有小於 100 n M，尤其小於 50 n M 之 I C 50 值。供鑑定 N P Y 抑制劑之分析法乃示於 W O - A - 98 / 52890 中 (參見第 96 頁，2 至 28 行)。

25) 一或更多之血管活性腸肽 (V I P)，V I P 模擬劑，V I P 類似物，尤其是由一或更多之 V I P 受體亞型 V P A C 1，V P A C 或 P A C A P (腺苷酸環化酶活化肽) 所促成者，一或更多之 V I P 受體激動劑或 V I P 類似物 (例如 R o - 125 - 1553) 或 V I P 片段，一或更多之含 V I P 組合之 α - 腎上腺素受體拮抗劑 (例如 Inviorp, Aviptadil)。

26) 一或更多之黑皮質素受體激動劑或調節劑或黑皮質素增強劑，諸如黑素登 II (melanotan II)，P T -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

1 4 , P T - 1 4 1 或於 W O - 0 9 9 6 4 0 0 2 ,
 W O - 0 0 0 7 4 6 7 9 , W O - 0 9 9 5 5 6 7 9 ,
 W O - 0 0 1 0 5 4 0 1 , W O - 0 0 0 5 8 3 6 1 ,
 W O - 0 0 1 1 4 8 7 9 , W O - 0 0 1 1 3 1 1 2 ,
 W O - 0 9 9 5 4 3 5 8 中所請求專利之化合物。

2 7) 一或更多之血清素受體激動劑，拮抗劑或調節劑，尤其一或更多之 5 H T 1 A (包括 V M L 6 7 0) ， 5 H T 2 A ， 5 H T 2 C ， 5 H T 3 及 5 H T 6 受體之激動劑，拮抗劑或調節劑，包括於 W O - 0 9 9 0 2 1 5 9 ， W O - 0 0 0 0 2 5 5 0 及 / 或 W O - 0 0 2 8 9 9 3 中所述者。

2 8) 一或更多之雄激素諸如雄固酮，去氫雄固酮，睪酮，雄固烷二酮及合成雄激素。

2 9) 一或更多之雌激素，諸如雌二醇，雌酮，雌三醇及合成雌激素，諸如苯甲酸雌激素。

3 0) 一或更多之供去甲腎上腺素，多巴胺及 / 或血清素用之運輸劑之調節劑，諸如丁胺苯丙酮， G W - 3 2 0 6 5 9 。

3 1) 一或更多之嘌呤激導性受體激動劑及 / 或調節劑。

3 2) 一或更多之神經激肽 (N K) 受體拮抗劑，包括於 W O - 0 9 9 6 4 0 0 8 中所述者。

3 3) 一或更多之類鴉片受體激動劑，拮抗劑或調節劑，最好為供 O R L - 1 受體用之激動劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34

34) 一或更多之供催產素 / 加壓素受體用之激動劑或調節劑，最好為選擇性催產素激動劑或調節劑。

35) 一或更多之 P D E 抑制劑，最好是 P D E 2, 3, 4, 5, 7 或 8 抑制劑，尤其是 P D E 2 或 P D E 5 抑制劑，更尤其為 P D E 5 抑制劑 (參見下文)，上述抑制劑對個別酵素最好具有小於 1 0 0 n M 之 I C 5 0 值。根據本發明以供使用之適當 c G M P P D E 5 抑制劑包括：

E P - A - 0 4 6 3 7 5 6 中所揭示之吡啶並 [4, 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮類；E P - A - 0 5 2 6 0 0 4 中所揭示之吡啶並 [4, 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮類；已公告之國際專利申請案 W O 9 3 / 0 6 1 0 4 中所揭示之吡啶並 [4, 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮類；已公告之國際專利申請案 W O 9 3 / 0 7 1 4 9 中所揭示之異構性吡啶並 [4, 3 - d] 嘧啶 - 4 - 酮類；已公告之國際專利申請案 W O 9 3 / 1 2 0 9 5 中所揭示之喹啉 - 4 - 酮類；已公告之國際專利申請案 W O 9 4 / 0 5 6 6 1 中所揭示之吡啶並 [3, 2 - d] 嘧啶 - 4 - 酮類；已公告之國際專利申請案 W O 9 4 / 0 0 4 5 3 中所揭示之噁吩 - 6 - 酮類；已公告之國際專利申請案 W O 9 8 / 4 9 1 6 6 中所揭示之吡啶並 [4, 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮類；已公告之國際專利申請案 W O 9 9 / 5 4 3 3 3 中所揭示之吡啶並 [4, 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮類；E P - A - 0 9 9 5 7 5 1 中所揭示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

之吡啶並〔4, 3-d〕嘧啶-4-酮類；已公告之國際專申請案W O 0 0 / 2 4 7 4 5中所揭示之吡啶並〔4, 3-d〕嘧啶-7-酮類；E P - A - 0 9 9 5 7 5 0中所揭示之吡啶並〔4, 3-d〕嘧啶-4-酮類；已公告之國際專利申請案W O 9 5 / 1 9 9 7 8中所揭示之化合物；已公告之國際專利申請案W O 9 9 / 2 4 4 3 3中所揭示之化合物及已公告之國際專利申請案W O 9 3 / 0 7 1 2 4中所揭示之化合物。已公告之國際專利申請案W O 0 1 / 2 7 1 1 2中所揭示之吡啶並〔4, 3-d〕嘧啶-7-酮類；已公告之國際專利申請案W O 0 1 / 2 7 1 1 3中所揭示之吡啶並〔4, 3-d〕嘧啶-7-酮類；E P - A - 1 0 9 2 7 1 8中所揭示之化合物及E P - A - 1 0 9 2 7 1 9中所揭示之化合物。

供根據本發明使用之其它適當P D E 5抑制劑包括：
5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基磺醯) 苯基] - 1 - 甲基 - 3 - 正丙基 - 1 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並〔4, 3-d〕嘧啶-7-酮 (威而鋼 (sildenafil)) 亦已知為 1 - [[3 - (6 , 7 - 二氫基 - 1 - 甲基 - 7 - 合氧基 - 3 - 丙基 - 1 H - 吡啶並〔4, 3-d〕嘧啶-5-基) - 4 - 乙氧基苯基] 磺醯] - 4 - 甲基哌嗪 (參見 E P - A - 0 4 6 3 7 5 6) ; 5 - (2 - 乙氧基 - 5 - 嗎啉基乙醯苯基) - 1 - 甲基 - 3 - 正丙基 - 1 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並〔4, 3-d〕嘧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (39)

啖 - 7 - 酮 (參見 E P - A - 0 5 2 6 0 0 4) ; 3 - 乙基 - 5 - { 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 2 - 正丙氧基苯基 } - 2 - (吡啖 - 2 - 基) 甲基 - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啖並 [4 , 3 - d] 嘧啖 - 7 - 酮 (參見 W O 9 8 / 4 9 1 6 6) ; 3 - 乙基 - 5 - { 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 2 - (2 - 甲氧基乙氧基) 吡啖 - 3 - 基 } - 2 - (吡啖 - 2 - 基) 甲基 - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啖並 [4 , 3 - d] 嘧啖 - 7 - 酮 (參見 W O 9 9 / 5 4 3 3 3) ; (+) - 3 - 乙基 - 5 - { 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 2 - (2 - 甲氧基 - 1 (R) - 甲氧基乙氧基) 吡啖 - 3 - 基 } - 2 - 甲基 - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啖並 [4 , 3 - d] 嘧啖 - 7 - 酮 , 亦已知為 3 - 乙基 - 5 - { 5 - { 4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯 } - 2 - ({ (1 R) - 2 - 甲氧基 - 1 - 甲基乙基 } 氧基) 吡啖 - 3 - 基 } - 2 - 甲基 - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啖並 [4 , 3 - d] 嘧啖 - 7 - 酮 (參見 W O 9 9 / 5 4 3 3 3) ; 5 - { 2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) 吡啖 - 3 - 基 } - 3 - 乙基 - 2 - { 2 - 甲氧基乙基 } - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啖並 [4 , 3 - d] 嘧啖 - 7 - 酮 , 亦已知為 1 - { 6 - 乙氧基 - 5 - { 3 - 乙基 - 6 , 7 - 二氫基 - 2 - (2 - 甲氧基乙基) - 7 - 合氧基 - 2 H - 吡啖並 [4 , 3 - d] 嘧啖 - 5 - 基 } - 3 - 吡啖基磺醯 } - 4 - 乙基哌嗪 (參見 W O 0 1 / 2 7 1 1 3 , 實例 8) ; 5 - { 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(37)

- 異丁氧基 - 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) 吡啶 -
 3 - 基) - 3 - 乙基 - 2 - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) -
 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7
 - 酮 (參見 W O 0 1 / 2 7 1 1 3 , 實例 1 5) ; 5 -
 [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) 吡啶
 - 3 - 基] - 3 - 乙基 - 2 - 苯基) - 2 , 6 - 二氫基 -
 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 (參見
 W O 0 1 / 2 7 1 1 3 , 實例 6 6) ; 5 - (5 - 乙醯
 - 2 - 丙氧基 - 3 - 吡啶基) - 3 - 乙基 - 2 - (1 - 異
 丙基 - 3 - 吡啶基) - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並
 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 (參見
 W O 0 1 / 2 7 1 1 2 , 實例 1 2 4) ; 5 - (5 - 乙
 醯 - 2 - 丁氧基 - 3 - 吡啶基) - 3 - 乙基 - 2 - (1 -
 乙基 - 3 - 吡啶基) - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並
 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 (參見
 W O 0 1 / 2 7 1 1 2 , 實例 1 3 2) ; (6 R ,
 1 2 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - 六氫基 -
 2 - 甲基 - 6 - (3 , 4 - 甲二氧基苯基) 吡嗪並 [2 '
 , 1 ' : 6 , 1] 吡啶並 [3 , 4 - b] 吡啶 - 1 , 4 -
 二酮 (I C - 3 5 1) , 亦即已公告之國際專利申請案
 W O 9 5 / 1 9 9 7 8 之實例 7 8 及 9 5 化合物 , 以及
 實例 1 , 3 , 7 及 8 化合物 ; 2 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 -
 乙基 - 哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 苯基] - 5 - 甲基 - 7
 - 丙基 - 3 H - 咪啶並 [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] 三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (39)

噻 - 4 - 酮 (凡得那非 (vardenafil)) 亦已知為 1 - [[3 - (3 , 4 - 二氫基 - 5 - 甲基 - 4 - 合氧基 - 7 - 丙基咪唑並 [5 , 1 - f] - a s - 三噻 - 2 - 基) - 4 - 乙氧基苯基] 磺醯] - 4 - 乙基哌噻 , 亦即已公告之國際專利申請案 W O 9 9 / 2 4 4 3 3 之實例 2 0 , 1 9 , 3 3 7 及 3 3 6 化合物 ; 及已公告之國際專利申請案 W O 9 3 / 0 7 1 2 4 (E I S A I) 之實例 1 1 化合物 ; 及 Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257 之實例 3 及 1 4 化合物。

還有之其它適當 P D E 5 抑制劑包括 : 4 - 溴基 - 5 - (吡啶基甲胺基) - 6 - [3 - (4 - 氯苯基) - 丙氧基] - 3 (2 H) 噻噻酮 ; 1 - [4 - [(1 , 3 - 苯並二噁茂 - 5 - 基甲基) 胺基] - 6 - 氯基 - 2 - 噻唑啉基] - 4 - 哌啶 - 羧酸 , 單鈉鹽 ; (+) - 順式 - 5 , 6 a , 7 , 9 , 9 a - 六氫基 - 2 - [4 - (三氟甲基) - 苯甲基 - 5 - 甲基 - 環戊 - 4 , 5] 咪唑並 [2 , 1 - b] 噻吩 - 4 (3 H) 酮 ; 呋柔西林 (furazlocillin) ; 順式 - 2 - 己基 - 5 - 甲基 - 3 , 4 , 5 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 9 a - 八氫環戊 [4 , 5] - 咪唑並 [2 , 1 - b] 噻吩 - 4 - 酮 ; 3 - 乙醯 - 1 - (2 - 氯苄基) - 2 - 丙基吡啶 - 6 - 羧酸鹽 ; 4 - 溴基 - 5 - (3 - 吡啶基甲胺基) - 6 - (3 - (4 - 氯苯基) - 丙氧基) - 3 (2 H) 噻噻酮 ; 1 - 甲基 - 5 (5 - 嗎啉基乙醯 - 2 - 正丙氧基苯基) - 3 - 正丙基 - 1 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (39)

(4 , 3 - d) 嘧啶 - 7 - 酮 ; 1 - [4 - { (1 , 3 - 苯並二噁茂 - 5 - 基甲基) 胺基 } - 6 - 氨基 - 2 - 噻唑啉基] - 4 - 哌啶羧酸 , 單鈉鹽 ; Pharmaprojects No. 4516(Glaxo Wellome); Pharmaprojects No. 5051(Bayer); Pharmaprojects No. 5064(Kyowa Hakko ; 參見 WO 96/26940); Pharmaprojects No.5069(Schering Plough); GF-196960(GlaxoWellome); E-8010 及 E-4010(Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456(Bayer)及 Sch-51866。

供治療女性性功能障礙方面, 本發明化合物 [[尤其是 (2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 2 2)] 最好可與一或更多由下列列表中所擇定之有效成份結合 :

a) P D E 5 抑制劑, 最好為 5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基磺醯) 苯基] - 1 - 甲基 - 3 - 正丙基 - 1 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 (威而鋼 (sildenafil)) ; (6 R , 1 2 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - 六氫基 - 2 - 甲基 - 6 - (3 , 4 - 甲二氧基苯基) - 吡嗪並 [2 ' , 1 ' : 6 , 1] 吡啶並 [3 , 4 - b] 吡啶 - 1 , 4 - 二酮 (I C - 3 5 1) ; 2 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基 - 哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 苯基] - 5 - 甲基 - 7 - 丙基 - 3 H - 咪唑並 [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] 三嗪 - 4 - 酮 (凡得那非 (vardenafil)) ; 5 - [2 - 乙氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

基 - 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) 吡啶 - 3 - 基]
 - 3 - 乙基 - 2 - [2 - 甲氧基乙基] - 2 , 6 - 二氫基
 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 ; 及 5 - (
 5 - 乙醯 - 2 - 丁氧基 - 3 - 吡啶基) - 3 - 乙基 - 2 -
 (1 - 乙基 - 3 - 吡啶基) - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H -
 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮及其製藥學上可接受
 性鹽。

b) N P Y Y 1 抑制劑 ;

c) 多巴胺激動劑諸如阿樸嗎啡或選擇性 D₂ , D₃ 或
 D₂ / D₃ 激動劑 , 諸如卜米貝克索 (pramipexole) 及羅比
 里諾 (ropirinol) ;

d) 黑皮質素受體激動劑或調節劑或黑皮質素增強劑
 , 最好為黑素登 II (melanotan II) , P T - 1 4 , P T
 - 1 4 1 ;

e) 5 H T 2 C 之激動劑 , 拮抗劑或調節劑 ;

f) 雌激素受體調節劑 , 雌激素激動劑及 / 或雌激素
 拮抗劑 , 最好為雷洛克西芬 (raloxifene) , 提伯隆 (
 tiolone) 或拉索法克西芬 (lasofoxifene) ;

g) 雄激素諸如雄固酮 , 去氫雄固酮 , 睪酮 , 雄固烷
 二酮及合成雄激素 ; 及

h) 雌激素 , 諸如雌二醇 , 雌酮 , 雌三醇及合成雌激
 素 , 諸如苯甲酸雌激素。

供治療男性勃起功能障礙方面 , 本發明化合物 [[尤
 其是 (2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氯苯基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

丙基 } 胺基 } 羰基 } 環戊基 } 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 2 2) } 最好可與一或更多由下列列表中所擇定之有效成份結合：

a) P D E 5 抑制劑，最好為 5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基磺醯) 苯基] - 1 - 甲基 - 3 - 正丙基 - 1 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 (威而鋼 (sildenafil)) ; (6 R , 1 2 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - 六氫基 - 2 - 甲基 - 6 - (3 , 4 - 甲二氧基苯基) 吡嗪並 [2 ' , 1 ' : 6 , 1] 吡啶並 [3 , 4 - b] 吡啶 - 1 , 4 - 二酮 (I C - 3 5 1) ; 2 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基 - 哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 苯基] - 5 - 甲基 - 7 - 丙基 - 3 H - 咪啶並 [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] 三嗪 - 4 - 酮 (凡得那非 (vardenafil)) ; 5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) 吡啶 - 3 - 基] - 3 - 乙基 - 2 - [2 - 甲氧基乙基] - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 ; 及 5 - (5 - 乙醯 - 2 - 丁氧基 - 3 - 吡啶基) - 3 - 乙基 - 2 - (1 - 乙基 - 3 - 吡啶基) - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮及其製藥學上可接受性鹽。

b) N P Y Y 1 抑制劑；

c) 多巴胺激動劑 (最好為阿樸嗎啡) 或選擇性 D₂ , D₃ 或 D₂ / D₃ 激動劑，諸如卜米貝克索 (pramipexole)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

及羅比里諾 (ropirinol) ；

d) 黑皮質素受體激動劑或調節劑或黑皮質素增強劑，最好為黑素登 II (melanotan II) ， P T - 1 4 ， P T - 1 4 1 ；及

e) 5 H T 2 C 之激動劑，拮抗劑或調節劑；

供治療女性性功能障礙之特別理想之結合為 (2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 2 2)] 與一或更多由下列列表中所擇定之有效成份：

5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基磺醯) 苯基] - 1 - 甲基 - 3 - 正丙基 - 1 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 (威而鋼 (sildenafil)) ；

(6 R , 1 2 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - 六氫基 - 2 - 甲基 - 6 - (3 , 4 - 甲二氧基苯基) 吡嗪並 [2 ' , 1 ' : 6 , 1] 吡啶並 [3 , 4 - b] 吡啶 - 1 , 4 - 二酮 (I C - 3 5 1) ；

2 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基 - 哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 苯基] - 5 - 甲基 - 7 - 丙基 - 3 H - 咪啶並 [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] 三嗪 - 4 - 酮 (凡得那非 (vardenafil)) ；

5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) 吡啶 - 3 - 基] - 3 - 乙基 - 2 - [2 - 甲氧基乙基] - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (43)

- 7 - 酮 ;

5 - (5 - 乙醯 - 2 - 丁氧基 - 3 - 吡啶基) - 3 - 乙基 - 2 - (1 - 乙基 - 3 - 吡啶基) - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 ;

阿樸嗎啡 ;

黑素登 II (melanotan II) ;

P T - 1 4 1 ;

拉索法克西芬 (lasofoxifene) ;

雷洛克西芬 (raloxifene) ;

提伯隆 (tiolone) ; 雄激素諸如雄固酮 , 去氫雄固酮 , 睪酮 , 雄固烷二酮及合成雄激素 ; 及

雌激素 , 諸如雌二醇 , 雌酮 , 雌三醇及合成雌激素 , 諸如苯甲酸雌激素。

供治療男性勃起功能障礙之特別理想之結合為 (2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氫苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } - 4 - 甲氧基丁酸 (實例 2 2)] 與一或更多由下列列表中所擇定之有效成份 :

5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基磺醯) 苯基] - 1 - 甲基 - 3 - 正丙基 - 1 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 (威而鋼 (sildenafil)) ;

(6 R , 1 2 a R) - 2 , 3 , 6 , 7 , 1 2 , 1 2 a - 六氫基 - 2 - 甲基 - 6 - (3 , 4 - 甲二氧基苯基) 吡嗪並 [2 ' , 1 ' : 6 , 1] 吡啶並 [3 , 4 - b

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

] 吡啶 - 1 , 4 - 二酮 (I C - 3 5 1) ;

2 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基 - 哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 苯基] - 5 - 甲基 - 7 - 丙基 - 3 H - 咪唑並 [5 , 1 - f] [1 , 2 , 4] 三嗪 - 4 - 酮 (凡得那非 (vardenafil)) ;

5 - [2 - 乙氧基 - 5 - (4 - 乙基 - 哌嗪 - 1 - 基磺醯) 吡啶 - 3 - 基] - 3 - 乙基 - 2 - [2 - 甲氧基乙基] - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 ;

5 - (5 - 乙醯 - 2 - 丁氧基 - 3 - 吡啶基) - 3 - 乙基 - 2 - (1 - 乙基 - 3 - 吡啶基) - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮 ;

阿樸嗎啡 ;

黑素登 II (melanotan II) ; 及

P T - 1 4 1 。

如果係投服有效成份之結合，則彼等可同時，個別或接續投服。

本發明化合物可單獨投服但在人類之療法中，通常與根據所欲投服路徑及標準製藥操作而擇定之適當賦形劑，稀釋劑或載體混合投服。

例如本發明化合物可以含增香劑或著色劑之片劑，膠囊（包括軟凝膠膠囊），卵粒，醃劑，溶液或懸浮液之形式經口，頰部或舌下投服以立即 - ，延遲 - ，改良 - ，持續 - ，雙重 - ，控制 - 地釋放或脈動地遞送。本發明化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

物亦可經由快速分散或快速溶解之劑型投服。

改良釋放型及脈動釋放型劑型可含有賦形劑諸如詳述於立即釋放型劑型者以及含有充作釋放速率改良劑之其它賦形劑，彼等乃包衣於裝置之主體上及／或涵蓋於其內。釋放速率改良劑包括，但不僅限於，羥丙基甲基纖維素，甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉，乙基纖維素，乙酸纖維素，聚氧化乙烯，黃原膠，羧甲基纖維素，甲基丙烯酸鈹共聚物，氫化蓖麻油，巴西棕櫚蠟，石蠟，酞酸乙酸纖維素，酞酸羥丙基甲基纖維素，甲基丙烯酸共聚物及其混合物。改良釋放型及脈動釋放型劑型可含有一種或結合之釋放速率改良賦形劑。釋放速率改良賦形劑可存在於劑型內，亦即基質內，及或存在於基質上，亦即表面或包衣上。

快速分散或快速溶解之劑型配方 (F D D F s) 可含有下列之成份：阿斯巴甜，醋磺內酯鉀，檸檬酸，交聯羧甲基纖維素鈉，交聯聚乙醯基吡咯烷酮，二壞血酸，丙烯酸乙酯，乙基纖維素，明膠，羥丙基甲基纖維素，硬脂酸鎂，甘露糖醇，甲基丙烯酸甲酯，薄荷香料，聚乙二醇，發煙化矽石，二氧化矽，羥基乙酸澱粉鈉，硬脂醯富馬酸鈉，山梨糖醇，木糖醇。本文中用以說明 F D D F s 之所謂分散或溶解乃依所用藥物實體之溶解度而定，亦即當藥物實體不可溶時，可製備快速分散性劑型，而當藥物實體可溶時，則可製備快速溶解性劑型。

本發明組成物可藉直接注射法投服。組成物可予調配以供非經腸部，黏膜，肌內，靜脈內，皮下，眼部，眼內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (46)

，或經皮投服。依所需而定。製劑可以 0.01 至 30 毫克／公斤體重，諸如 0.1 至 10 毫克／公斤，尤其 0.1 至 1 毫克／公斤體重之劑量投服。

所謂”遞送”包括藉由病毒或非病毒技術投服。病毒遞送機轉包括，但不限定於，腺病毒媒介，腺—相關性病毒 (A A V) 媒介，疱疹病毒媒介，反轉錄病毒媒介，慢病毒媒介，及杆狀病毒媒介。非病毒遞送機轉包括脂肪促成性轉染，微脂粒，免疫微脂粒，脂染質，陽離子性表面兩親物 (C F A s) 及其結合。供此遞送機轉所用之路徑包括，但不限定於，黏膜，鼻部，經口，非經腸部，胃腸部，局部，或舌下路徑。

此外或者另外，本發明組成物 (或其組份) 可藉直接注射法投服。此外或者另外本發明組成物 (或其組份) 可藉由局部投服 (最好投服至生殖器上) 。此外或者另外本發明組成物 (或其組份) 可藉吸入法投服。此外或者另外本發明組成物 (或其組份) 可藉由下列之一或更多種路徑投服：黏膜路徑，例如，以鼻部噴霧或氣溶膠之形式供吸入，或以可攝取性溶液形式諸如藉經口路徑投服，或者當遞送為注射形式時，則藉非經腸部路徑，例如藉由直腸部，眼部 (包括玻璃體內，眼房內) ，鼻部，局部 (包括頰部及舌下) ，子宮內，陰道或非經腸部 (包括皮下，腹膜內，肌內，靜脈內，皮內，顱內，氣管內，及硬膜上) 經皮，腹膜內，顱內，腦室內，大腦內，陰道內，子宮內，或非經腸部 (例如靜脈內，脊髓內，皮下，經皮或肌內)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)

路徑。

藉由例示，本發明之製藥學組成物可根據每日 1 至 10 次，諸如每日一或二次之攝服方式投服。供每一特定病患所用之特定服藥量及服藥頻率可予變化且依各種不同因素包括所用特定化合物之效力，彼化合物之代謝安定性及作用時間長短，年齡，體重，一般健康狀況，性別，飲食，投服型式及時間，排泄速率，藥物結合，特定病況之嚴重度，及個別接受之醫療而定。

因此所謂“投服”乃包括，但不限定於，藉由黏膜路徑遞送，例如以供吸入用之鼻部噴霧或氣溶膠形式或為可攝取性溶液形式；而當以可注射形式遞送時，則採用非經腸部路徑，諸如靜脈內，肌內或皮下路徑。

適當之片劑可含有賦形劑諸如微晶纖維素，乳糖，檸檬酸鈉，碳酸鈉，二元磷酸鈣及甘油等，崩解劑諸如澱粉（最好為玉米，馬鈴薯或樹薯澱粉），羥基乙酸澱粉鈉，交聯羧甲基纖維素鈉及某些錯合矽酸鹽等，及粒化作用結合劑諸如聚乙烯基吡咯啉酮，羥丙基甲基纖維素（HPMC），羥丙基纖維素（HPC），蔗糖，明膠及金合歡膠等。此外，潤滑劑諸如硬脂酸鎂，硬脂酸，二十二烷酸甘油酯及滑石亦可涵蓋。

類同型式之固態組成物亦可作為明膠膠囊中之填充。有關此方面之理想賦形劑包括乳糖，澱粉，纖維素，乳糖或高分子量聚乙二醇。在水性懸浮液及／或酏劑方面，本發明化合物可與各種不同之甜化或增香劑，著色物質或染

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (48)

料，與乳化及／或懸浮劑及與稀釋劑諸如甲醇，乙醇，丙二醇及甘油，及其結合物結合。

本發明化合物亦可非經腸部投服，例如由靜脈內，動脈內，腹膜內，鞘內，室內，尿道內，胸骨內，顱內，肌內，或皮下投服，或者彼等可藉輸注法投服。此外，彼等可以植入物之形式投服。供此非經腸部投服方面，彼等以無菌水性溶液之形式使用最佳，且無菌水性溶液可含有其它物質，例如，足量之鹽或葡萄糖以使溶液與血液成等張。如有需要，水性溶液必需予以適度緩衝化（最好至 P H 3 至 9 ）。適當非經腸部配方於無菌狀況下之製備乃由熟知技藝者藉標準製藥技術而輕易完成。非經腸部配方可予調配以供立即－，延遲－，改良－，持續－，雙重－，控制－地釋放或脈動地遞送。

下列之劑量值及本文中之其它劑量值係針對體重約 65 至 70 公斤範圍之平均人類患者而言。熟知技藝者可輕易決定體重超出此範圍外之患者，諸如兒童及年長者，所需之劑量值。

供人類病患之經口或非經腸部投服方面，本發明化合物或其鹽或溶劑化物之每日劑量值通常為 10 至 1000 毫克（以單一或分劑量）。

故，例如，本發明化合物或其鹽或溶劑化物之片劑或膠囊可含有 5 至 1000 毫克，諸如 5 至 500 毫克有效化合物以供適度地單一投服或每次二或更多粒投服。無論如何，醫師可決定最適合任何個別病患之實際劑量且其乃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (49)

隨著個別病患之年齡，體重及反應而變。上示劑量為平均病例之範例。個別狀況下，當然可採用更高或更低之劑量範圍且此乃在本發明之範圍內。熟知技藝者亦已知，在某些病況（包括女性性功能障礙及男性勃起功能障礙）之治療中，本發明化合物可以“依所需”為基礎（亦即如有需要或如有期望）而採用單一劑量之形式。

本發明化合物亦可由鼻內或藉吸入法投服且便於以乾燥粉末吸入劑或氣溶膠噴霧形式由加壓之容器，泵或噴霧器中藉使用適當推進劑，例如二氯基二氟基甲烷，三氯基氟基甲烷，二氯基四氟基乙烷，氫氟烷諸如 1, 1, 1, 2 - 四氟乙烷（H F A 1 3 4 A〔商標名〕或 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - 七氟基丙烷（H F A 2 2 7 E A〔商標名〕），二氧化碳或其它適當氣體遞送。如為加壓之氣溶膠，則劑量單位可藉提供一個可遞送計量之量之閥而決定。加壓之容器，泵或噴霧器可含有有效化合物之溶液或懸浮液，例如使用乙醇與推進劑之混合液以作為溶劑，其可另含有潤滑劑，例如三油酸山梨糖醇酐。供用於吸入器或吹入器中之膠囊及彈射劑（例如，由明膠中製得）可予調配以含有本發明化合物及適當粉末藥基諸如乳糖或澱粉等之粉末混合物。

氣溶膠或乾燥粉末配方最好予以安排以使每一經計量之劑量或“泡芙”含有 1 至 5 0 毫克之本發明化合物以供遞送予病患。使用氣溶膠之整體每日劑量乃在 1 至 5 0 毫克之範圍內，彼係以單一劑量投服或者更常在整日之中以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (50)

分劑量之方式投服。

另外，本發明化合物可以坐藥或陰道栓之形式投服，或者彼等可以凝膠，水凝膠，洗劑，溶液，乳油，軟膏或撒佈粉之形式局部塗敷（最好至生殖器上）。本發明化合物亦可由皮膚投服。本發明化合物亦可經皮投服，例如，藉使用皮膚貼布投服。彼等亦可藉眼部，肺部或直腸部路徑投服。

供眼部使用方面，化合物可於等張性，pH調節性，無菌鹽水中調配成微粒化懸浮液形式，於等張性，pH調節性，無菌鹽水中調配成溶液形式，且任與防腐劑諸如氯鎘烷銨結合。另外，彼等可調配於軟膏諸如凡士林中。

供局部塗敷至皮膚（最好至生殖器上）方面，本發明化合物可調配成適當軟膏之形式，此軟膏乃含有有效化合物且係懸浮於或溶於，例如，含一或更多下列者之混合物中：礦油，液態凡士林，白色凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯聚氧化丙烯化合物，乳化蠟及水。另外，彼等可調配成懸浮於或溶於，例如，含一或更多下列者之混合物中之適當洗劑或乳油形式：礦油，單硬脂酸山梨糖醇酐，聚乙二醇，液態石蠟，縮聚山梨醇油酸酯 60，鯨蠟酯蠟，鯨蠟醇，2-辛基十二烷醇，苜醇及水。

本發明化合物亦可與環糊精結合使用。環糊精已知可與藥物分子形成包涵及非包涵錯合物。藥物-環糊精錯合物之形成可改善藥物分子之溶解度，溶解速率，生物可利用性及／或安定性性質。藥物-環糊精錯合物通常有用以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (5)

供大部分劑型及投服路徑所用。作為另一種與藥物直接錯合之方式方面，環糊精可用以作為輔助添加劑，例如作為載體，稀釋劑或溶解劑。以 α -， β - 及 γ - 環糊精最常用且適當之實例乃述於 W O - A - 9 1 / 1 1 1 7 2，W O - Q - 9 4 / 0 2 5 1 8 及 W O - A - 9 8 / 5 5 1 4 8 中。

理想具體實施例中，本發明化合物係系統性地（諸如經口，頰部及舌下）投服，最好是經口投服。此系統性投服（最常為經口投服）適於用以治療女性性功能障礙，尤其是女性性覺醒失調（F S A D）。

故特別理想之具體實施例中，其係提供使用本發明化合物以製造供治療或預防女性性功能障礙，尤其是女性性覺醒失調（F S A D）之系統遞送性（最好為經口遞送性）藥劑上之用途。

理想之口服配方係採用即釋型片劑；或立即分散性或立即溶解性配方（F D D F s）。

另一理想具體實施例中，本發明化合物係局部，最好直接投服至女性生殖器上，特別是至陰道上。

既然中性內肽酶（N E P）遍及身體各處，故極意想不到地，本發明化合物可系統性地投服且於女性生殖器中達到醫療反應而不會引發無法忍受（不利）之副作用。於 E P 1 0 9 7 7 1 9 - A 1 及下文之動物模型中，吾人已顯示，已系統性地投服至兔模型中（活體內）之中性內肽酶（N E P）抑制劑可於性覺醒（藉骨盆神經刺激

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（ 52）

作用來模擬）後，系統性地增加生殖器血流而不會不利地影響心血管參數，諸如導致顯著之低血壓或高血壓。

本發明化合物適於投服以供治療經性刺激之病患（藉由性刺激，吾人意指包括視覺，聽覺或觸覺刺激）之女性性功能障礙（F S D）。刺激作用可在上述投服之前，之後或期間進行。

故本發明化合物可增強女性生殖器中構成女性性覺醒基礎之路徑／機轉而復原或改善對性刺激之性覺醒反應。

故理想具體實施例係提供使用本發明化合物以製造供治療或預防經刺激之病患之女性性功能障礙之藥劑上之用途。

供獸醫學之用途方面，本發明化合物係以根據正規獸醫學操作所製之適當可接受性配方投服，且獸醫師可決定最適合特定動物之投藥攝服法及投服路徑。

下列配方實例僅供說明而不欲限制本發明之範圍。”
有效成份”乃意指本發明化合物。

配方 1：片劑係使用下列成份製得：

	重量／毫克
有效成份	2 5 0
纖維素，微晶	4 0 0
二氧化矽，發煙化	1 0
硬脂酸	5
總計	6 6 5

五、發明說明 (53)

將組份混合再壓縮以形成片劑。

配方 2 : 靜脈內配方可製備如下 :

有效成份	1 0 0 毫克
等張鹽水	1 0 0 0 毫升

有用以供將本發明化合物局部投服至生殖器上之典型
配方如下 :

配方 3 : 噴霧

有效成份 (1 . 0 %) 於異丙醇 (3 0 %) 及水中。

配方 4 : 泡沫

有效成份，冰醋酸，苯甲酸，鯨蠟醇，對位羥基苯甲酸甲酯，磷酸，聚乙烯醇，丙二醇，羧甲基纖維素鈉，硬脂酸，二乙基硬脂醯胺，van Dyke 香料第 6 3 0 1 號，純化水及異丁烷。

配方 5 : 凝膠

有效成份，docusate 鈉 B P，異丙醇 B P，丙二醇，氫氧化鈉，羧甲基纖維素 9 3 4 P，苯甲酸及純化水。

配方 6 : 乳油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54

有效成份，苯甲酸，鯨蠟醇，薰衣草，化合物
1 3 0 9 1，對位羥基苯甲酸甲酯，對位羥基苯甲酸丙酯，
丙二醇，羧甲基纖維素鈉，月桂基硫酸鈉，硬脂酸，三
乙醇胺，冰醋酸，蓖麻油，氫氧化鉀，山梨酸及純化水。

配方 7：陰道栓劑

有效成份，cetomacrogol 1000 BP，檸檬酸，P E G
1 5 0 0 及 1 0 0 0 及純化水。

本發明另包括：

(i) 一種製藥學組成物，其包括本發明化合物，並
加上製藥學上可接受性賦形劑，稀釋劑或載體。

(ii) 一種用以供作為藥劑之本發明化合物。

(iii) 使用本發明化合物作為藥劑以供治療或預防可
因中性內肽酶抑制作用而得到有利醫療反應之病況。

(iv) 使用本發明化合物作為藥劑以供治療或預防性
慾缺乏，性覺醒失調，性高潮障礙及性交疼痛病症，最好是
性覺醒失調，性高潮障礙及性交疼痛病症，尤其是性覺
醒失調。

(v) 一種治療哺乳類女性性功能障礙 (F S D) 或
男性勃起功能障礙 (M E D) 之方法，其包括使用有效量
之本發明化合物來治療上述哺乳類。

(vi) 一種治療女性性功能障礙 (F S D) 或男性勃
起功能障礙 (M E D) 之藥學組成物，其包含本發明化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

物，並加上製藥學上可接受性賦形劑，稀釋劑或載體。

(vii) 一種用以供治療女性性功能障礙 (F S D) 或男性勃起功能障礙 (M E D) 之本發明化合物。

(viii) 使用本發明化合物以製造供治療或預防女性性功能障礙 (F S D) 或男性勃起功能障礙 (M E D) 之藥劑上之用途。

本發明乃藉由下列非限制性實例加以說明，其中乃使用下列之縮寫及定義：

Arbacel®	濾劑
b r	寬峰
B o c	特丁氧羰基
C D I	羰基二咪唑
δ	化學位移
d	雙峰
Δ	加熱
D C C I	二環己基碳化二亞胺
D C M	二氯甲烷
D M A	二甲基乙醯胺
D M F	N, N - 二甲基甲醯胺
D M S O	二甲亞碸
E S ⁺	電噴霧離子化正掃描
E S ⁻	電噴霧離子化負掃描
E x	實例
h	小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (59)

H O B t	1 - 羥基苯並三唑
H P L C	高壓液體色層分離法
m / z	質譜峰
m i n	分鐘
M S	質譜
N M R	核磁共振
P r e c	先質
P r e p	製備例
q	四重峰
s	單峰
t	三重峰
T f	三氟基甲磺醯
T F A	三氟乙酸
T H F	四氫呋喃
T L C	薄層色層分離法
T S ⁺	熱噴霧離子化正掃描
W S C D I	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氨酸鹽

¹H核磁共振 (N M R) 光譜在所有事例中均符合所提之結構。特有之化學位移 (δ) 係以由四甲矽烷往低磁場之百萬分之份表示，並使用慣用縮寫來指名主峰，例如，s，單峰；d，雙峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；b r，寬峰。下列縮寫業已供一般之溶劑所用：

C D C l ₃，氘基氯仿；D M S O，二甲亞砷。縮寫 p s i

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (57)

意指每平方英寸之磅數且 L R M S 意指低解析度質譜術。當使用薄層色層分離法 (T L C) 時，其意指使用矽膠 60 F₂₅₄ 板進行之矽膠層色層分離法， R_f 為薄層色層分離板上化合物移動的距離除以溶劑移動的距離。熔點則使用 Perkin Elmer DSC7，於 20 °C 加熱速率 / 分鐘下測量。

粉末 X 光繞射 (P X R D) 型式係使用裝備有自動樣品交換器， $\theta - \theta$ 測角計，自動射束發散縫，次級單光儀及閃爍計數器之 SIEMENS D 5 0 0 0 粉末 X 光繞射計測定。樣品係藉將粉末包至矽晶片樣品托架上。將樣品旋轉同時以銅 $K - \alpha_1$ X - 光 (波長 = 1 . 5 4 0 6 埃) 照射，且 X - 射線管係於 40 K v / 40 M a 下運作。分析乃使用測角計進行，操作則為設定在 3 ° 至 40 ° 之二 θ 範圍每 0 . 0 2 ° 步階進行 5 秒計數之步階掃描型式。結果表中之 " 角度 $2 - \theta$ " 係關於結晶之平面間距，而強度乃以佔最大峰之百分比表示 (I / I_1) 。

熟練之結晶學家已知，峰之相對強度可因一些因素諸如結晶於 X - 光束中之定向效應或待分析物料之純度或樣品之結晶程度而變。峰之位置可在樣品高度中變化，但峰之位置實質維持平面。此外，使用不同波長進行之測量可根據布拉格方程式 $n \lambda = 2 d \sin \theta$ 而產生位移的變化。這些藉其它波長所產生之變化乃在本發明之範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

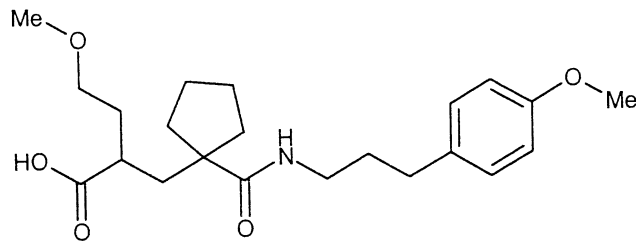
裝

訂

五、發明說明 (58

實例 1

4 - 甲氧基 - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] - 甲基 } 丁酸



令氯化氫氣通過於 0 °C 下之製備例 1 特丁酯 (3 0 2 毫克, 0 . 7 2 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液中 3 0 分鐘。再將反應混合物於真空中濃縮, 而後將混合物與二氯甲烷共沸, 即得黃色油狀之標題化合物, (2 3 3 毫克, 0 . 6 毫莫耳, 8 2 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 \text{MHz}) δ :

1 . 4 - 1 . 5 5 (m , 2 H) ,
 1 . 6 - 1 . 7 5 (m , 6 H) ,
 1 . 7 5 - 1 . 8 5 (m , 2 H) ,
 2 . 4 - 2 . 5 (m , 1 H) ,
 2 . 6 (t , 2 H) , 3 . 2 (s , 3 H) ,
 3 . 2 - 3 . 3 (m , 2 H) ,
 3 . 4 (t , 2 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,
 5 . 9 (t , 1 H) , 6 . 8 (d , 2 H) ,
 7 . 1 (d , 2 H) ;

$\text{LRMS} : m/z$ 3 9 0 ($\text{M} - \text{H}^+$) ; 且 HRMS m

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (59

/ z 3 9 2 . 2 4 3 0 (C₂₂H₃₃N O₅ 需要 3 9 2 .
2 4 3 2) 。

下列式 I 化合物 (見表 1) 可藉類似於實例 1 之方法
由指定之特丁酯先質中製得。

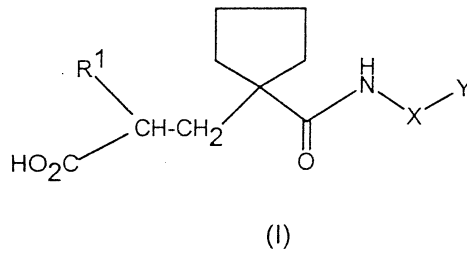


表 1

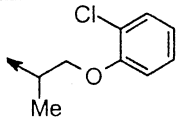
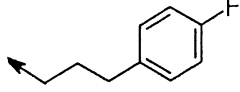
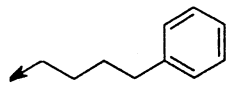
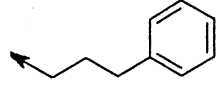
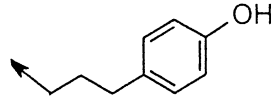
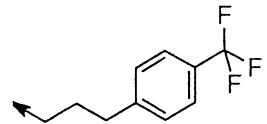
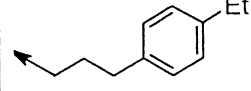
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
2	製備例 2	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.1 (t, 3H), 1.5 (m, 8H), 1.9 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.8 (t, 8H), 4.0 (s, 1H), 5.6 (d, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 404 (M-H ⁺).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

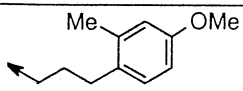
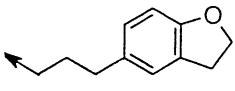
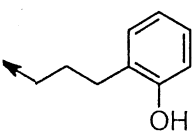
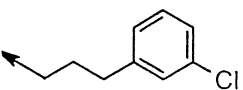
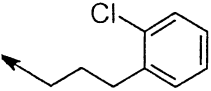
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
3	製備例 3	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4 (d, 3H), 1.6 (m, 8H), 2.0 (m, 4H), 2.1 (dd, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.2 (d, 3H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (q, 2H), 4.4 (bs, 1H), 6.2 (m, 1H), 6.9 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.4 (d, 1H). LRMS: m/z 410 (M-H ⁺). HRMS m/z 412.1885 (C ₂₁ H ₃₀ NO ₅ Cl 需要 412.1813)
4	製備例 4	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 3.2 (s, 4H), 3.3 (t, 2H), 6.0 (bs, 1H), 6.9 (t, 2H), 7.1 (t, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 379 (M-H ⁺).
5	製備例 5	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4-1.6 (m, 10H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 4H), 3.3 (t, 2H), 3.3 (t, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 374 (M-H ⁺).
6	製備例 6	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-1.6 (m, 10H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (q, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (m, 4H), 3.4 (q, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (d, 3H), 7.3 (m, 2H). LRMS: m/z 362 (M+H ⁺).
7	製備例 7	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.6 (m, 8H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 5.7 (bs, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H). LRMS: m/z 376 (M-H ⁺). HRMS m/z 378.2288 (C ₂₁ H ₃₁ NO ₅ 需要 378.2275)
8	製備例 8	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-2.1 (m, 14H), 2.5 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.5 (d, 2H). LRMS: m/z 428 (M-H ⁺). HRMS m/z 430.2206 (C ₂₂ H ₃₀ NO ₄ F ₃ 需要 430.2200)
9	製備例 9	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.2 (m, 3H), 1.6 (m, 8H), 1.9 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.0 (d, 4H). LRMS: m/z 388 (M-H ⁺). HRMS m/z 390.2639 (C ₂₃ H ₃₅ NO ₄ 需要 390.2643)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

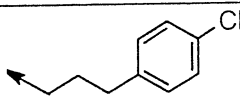
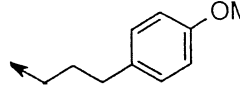
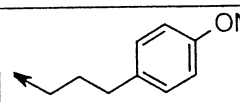
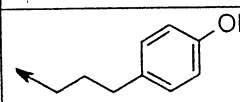
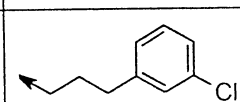
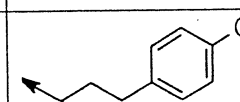
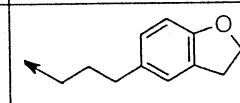
五、發明說明 (61)

實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
10	製備例 10	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-1.85 (m, 11H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.35-3.5 (m, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.6 (s, 1H). MP 148-150°C LRMS: m/z 406 (M+H ⁺). HRMS m/z 406.2597 (C ₂₃ H ₃₅ NO ₅ 需要 406.2588). 分析實測值 C, 67.71; H, 8.74; N, 3.41. C ₂₃ H ₃₄ NO ₅ ·0.15H ₂ O 需要 C, 67.67; H, 8.72; N, 3.43%
11	製備例 11	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 0.9 (t, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.6 (m, 8H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (dd, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.3 (m, 5H), 3.4 (m, 1H), 4.5 (t, 2H), 5.9 (bs, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (bs, 1H). LRMS: m/z 404 (M+H ⁺). HRMS m/z 404.2434 (C ₂₃ H ₃₄ NO ₅ 需要 404.2431)
12	製備例 12	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-1.6 (m, 3H), 1.6-1.7 (m, 6H), 1.7-1.85 (m, 3H), 1.9-2.05 (m, 4H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.3 (t, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 6.6 (bs, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H). LRMS: m/z 376 (M+H ⁺).
13	製備例 13	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-1.75 (m, 9H), 1.8-2.0 (m, 5H), 2.1 (dd, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.25-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H). LRMS: m/z 396 (M+H ⁺). HRMS m/z 396.1949 (C ₂₁ H ₃₁ NO ₄ Cl 需要 396.1936)
14	製備例 14	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-1.75 (m, 9H), 1.75-2.0 (m, 5H), 2.1 (dd, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1-7.25 (m, 4H). LRMS: m/z 396 (M+H ⁺). HRMS m/z 396.1946 (C ₂₁ H ₃₁ NO ₄ Cl 需要 396.1936)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(62)

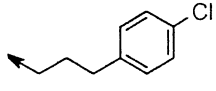
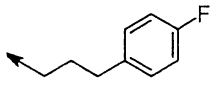
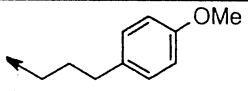
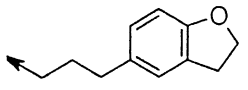
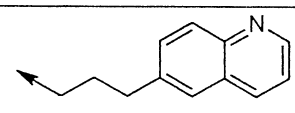
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
15	製備例 15	甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-1.75 (m, 9H), 1.8-1.95 (m, 5H), 2.05 (dd, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 396 (M+H ⁺). HRMS m/z 396.1943 (C ₂₁ H ₃₁ NO ₄ Cl 需要 396.1936)
16	製備例 16	(R)-Pr		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 0.8 (t, 3H), 1.2-1.95 (m, 16H), 2.3 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.7 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 374 (M-H). HRMS m/z 376.2485 (C ₂₂ H ₃₅ NO ₄ 需要 376.2482)
17	製備例 17	(R)-Me		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 1.45-1.96 (m, 11H), 2.08 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 3.3 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.67 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.08 (d, 2H). LRMS: m/z 348 (M+H ⁺).
18	製備例 18	H		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.77-2.00 (m, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.57 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.11 (d, 2H). LRMS: m/z 334 (M+H ⁺).
19	製備例 19	H		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.77-2.00 (m, 6H), 2.31 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.57 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.11 (d, 2H). LRMS: m/z 338 (M+H ⁺).
20	製備例 20	H		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.40-1.98 (m, 12H), 2.37 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.23 (q, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.20 (d, 2H). LRMS: m/z 338 (M+H ⁺).
21	製備例 21	H		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.46 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.73-1.98 (m, 6H), 2.29 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.26 (q, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (s, 1H). MP 94.5-97.0°C. LRMS: m/z 346 (M+H ⁺). 分析: 實測值 C, 68.50; H, 7.78; N, 4.01. C ₂₀ H ₂₇ NO ₄ ·0.25H ₂ O 需要 C, 68.65; H, 7.92; N, 4.00%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

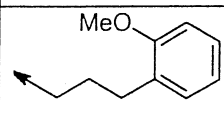
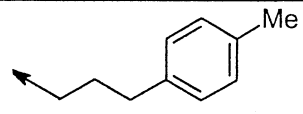
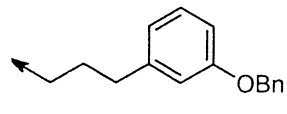
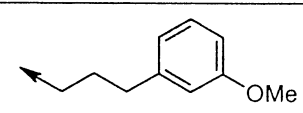
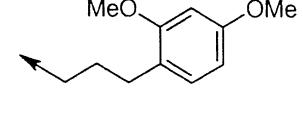
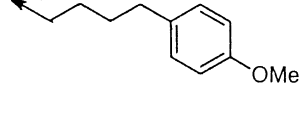
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
22	製備例 22	(S)- 甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5-1.7 (m, 9H), 1.75-1.95 (m, 5H), 2.05 (dd, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.3 (m, 2H), 3.35-3.4 (m, 2H), 6.1 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). MP 75-77°C. LRMS: m/z 394 (M-H).
23	製備例 23	(S)- 甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4-2.1 (m, 14H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 5.9 (bs, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 378 (M-H ⁺). [α] _D +0.4 (EtOH, c 1). HRMS m/z 380.2232 (C ₂₂ H ₃₃ NO ₅ 需要 380.2225). Anal. Found C, 63.73; H, 7.92; N, 4.11. C ₂₁ H ₃₀ NO ₄ F 0.67H ₂ O 需要 C, 63.62; H, 8.04; N, 3.82%
24	製備例 24	(S)- 甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4-1.70 (m, 8H), 1.80-2.05 (m, 6H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.8 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 390 (M-H). [α] _D -0.01 (EtOH, c 1.87). HRMS m/z 392.2425 (C ₂₂ H ₃₃ NO ₅ 需要 392.2432)
25	製備例 25	(S)- 甲氧基 乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.41-2.06 (m, 14H), 2.43-2.60 (m, 2H), 3.257 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.24-3.4 (m, 4H), 4.53 (t, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 402 (M-H). [α] _D 0.00 (EtOH, c 0.93). 分析實測值 C, 66.85; H, 8.24; N, 3.35. C ₂₅ H ₃₅ NO ₅ 0.5H ₂ O 需要 C, 66.97; H, 8.31; N, 3.40%
26	製備例 26	H		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.13-1.98 (m, 10H), 2.16-2.28 (m, 4H), 2.70-3.03 (m, 4H), 5.60 (brs, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.86 (d, 1H). LRMS: ES ⁻ m/z 353 (M-H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (64)

實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
27	製備例 27	甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20 (m, 2H), 1.60 (m, 8H), 1.80 (t, 2H), 1.90 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.0 (t, 2H), 3.20 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.00 (brs, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (d, 2H). LRMS: ES+ m/z 392 (M+H). HRMS: m/z 392.2431 (C ₂₂ H ₃₃ NO ₅ : 需要 392.2422)
28	製備例 28	甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.30 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 5.85 (brs, 1H), 7.15 (brs, 4H). LRMS: ES+ m/z 376 (M+H). HRMS m/z 376.2484 (C ₂₂ H ₃₃ NO ₄ : 需要 376.2483).
29	製備例 29	甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1.60 (m, 8H), 1.90 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.20 (m, 5H), 3.30 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.20 (t, 2H), 7.40 (m, 5H). LRMS: ES+ 468 (M+H).
30	製備例 30	甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.43-1.76 (m, 10H), 1.80-2.15 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.01 (t, 1H), 5.75-5.95 (brm, 1H), 6.10-6.45 (brm, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.18 (m, 1H). LRMS: ES+ 392.2 (M+H).
31	製備例 31	甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.50-1.70 (m, 8H), 2.00 (m, 3H), 2.10 (dd, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.8 (d, 6H), 6.10 (brs, 1H), 6.30 (brd, 2H), 7.00 (d, 1H). LRMS: ES+ 422.3 (M+H). 分析: 實測值 C 65.16; H 8.46; N 3.17 %. (C ₂₃ H ₃₅ NO ₆ : 需要: C 65.53; H 8.36; N 3.32 %)
32	製備例 32	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.50-1.78 (m, 12H), 1.91-2.13 (m, 4H), 1.48-1.62 (m, 3H), 3.20-3.47 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 5.82 (t, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.10 (d, 2H). LRMS: TS ⁺ m/z 406 (M+H).

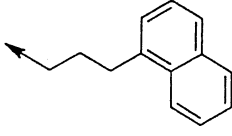
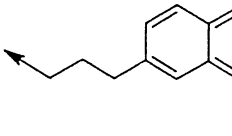
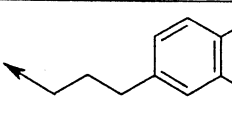
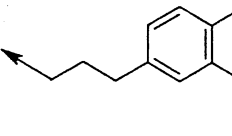
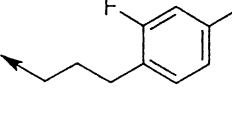
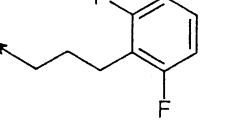
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

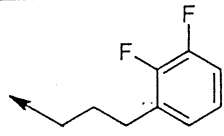
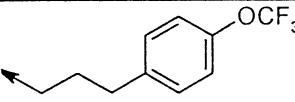
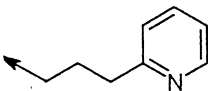
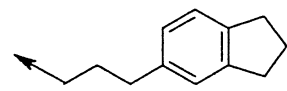
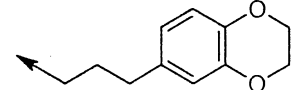
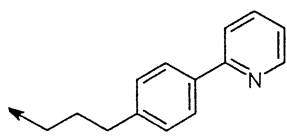
訂

五、發明說明 (65)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
33	製備例 33	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.3 (q, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H). LRMS: ES ⁻ m/z 352 (M-H), 705 (2M-H).
34	製備例 34	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.70-1.90 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.30 (q, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.25(d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (m, 3H). LRMS: ES ⁻ m/z 352 (M-H), 705 (2M-H).
35	製備例 35	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 1.45-1.88 (m, 8H), 2.0-2.12 (m, 3H), 2.45 (c, 1H), 2.65 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.35 (d, 1H). LRMS: ES ⁻ m/z 412 (M-H). CHN: 0.15 CH ₂ Cl ₂
36	製備例 36	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.45-1.70 (m, 10H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.35 (bs, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 436 (M+Na). Found: C, 59.36, 59.17; H, 7.30, 7.27; N, 2.68, 2.69. 需要: C, 58.96; H, 7.46; N, 3.03 (M + 0.29 戊烷 + 0.11 TFA + 0.80 水)
37	製備例 37	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.25 (m, 1H), 1.40-1.82 (m, 11H), 2.0 (m, 3H), 2.38 (c, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.08-3.18 (m, 7H), 5.46 (brs, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.25 (s, 1H). LRMS: ES ⁻ m/z 396 (M-H). CHN: 0.36 CH ₂ Cl ₂ 0.6 H ₂ O
38	製備例 38	H		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.23 (d, 2H), 1.32-1.45 (m, 4H), 1.72 (t, 2H), 1.81 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 6.77 (m, 2H), 7.08 (t, 1H). LRMS: ES ⁻ m/z 338 (M-H). CHN: 0.51 CH ₂ Cl ₂

五、發明說明 (66)

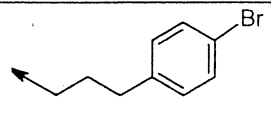
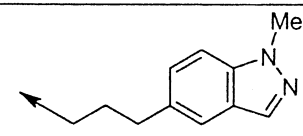
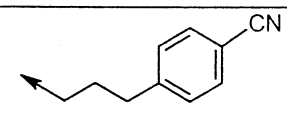
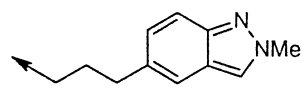
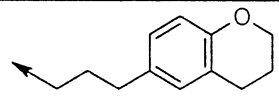
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
39	製備例 39	H		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.45 (m, 2H), 1.51-1.65 (m, 4H), 1.75 (t, 2H), 1.80 (t, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 6.85-7.95 (m, 3H). LRMS: ES ⁻ m/z 338 (M-H). CHN: 0.08 H ₂ O
40	製備例 40	H		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 4H), 1.75 (t, 2H), 1.88 (t, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.17 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.68 (brs, 1H). LRMS: ES ⁻ m/z 386 (M-H). CHN: 0.1 H ₂ O
41	製備例 41	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.40-2.80 (m, 12H), 2.16-2.43 (m, 2H), 2.90-3.08 (m, 2H), 3.18-3.50 (m, 7H), 6.18 (s, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 8.50 (d, 1H).
42	製備例 42	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.35-1.43 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.66-1.90 (m, 6H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 2H), 5.49 (bs, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (d, 1H). LRMS: ES ⁻ m/z 342 (M-H). Found: C, 73.71, 73.77; H, 9.08, 9.18; N, 3.36, 3.36. 需要: C, 73.81; H, 9.06; N, 3.75 (M + 0.06 EtOAc + 0.34 戊烷)
43	製備例 43	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.50-2.12 (m, 14H), 2.48-2.62 (m, 3H), 3.23-3.47 (m, 7H), 4.25 (s, 3H), 5.77 (t, 1H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.81 (d, 2H). LRMS: TS ⁺ m/z 420 (M+H).
44	製備例 44	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.37-2.02 (m, 14 H), 2.40-2.51 (m, 1H), 2.68-2.83 (q, 2H), 3.23-3.50 (m, 7H), 5.61 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.67-7.90 (m, 3H), 8.72 (d, 1H). LRMS: TS ⁺ m/z 439 (M+H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (67)

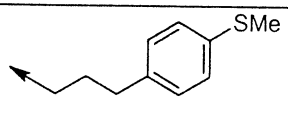
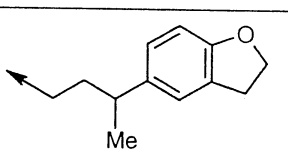
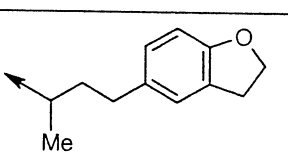
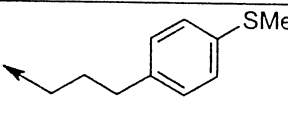
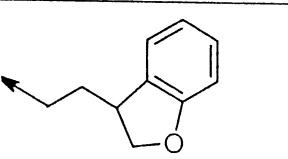
實例	先實	R ¹	-X-Y	資料
45	製備例 45	H		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.42-1.51 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.17 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.17 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.35 (d, 2H) LRMS: ES ⁻ m/z 380 (M-H). 實測值: C, 57.52, 57.59; H, 6.65, 6.66; N, 3.37, 3.35. 需要: C, 57.19; H, 6.58; N, 3.58 (M + 0.13 戊烷)
46	製備例 46	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41-1.55 (m, 2H), 1.57-1.73 (m, 4H), 1.82-2.00 (m, 6H), 2.33 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.33 (q, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.59 (t, 1H), 7.22-7.36 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).
47	製備例 67	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.45-1.52 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.93-1.95 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 5.67 (bs, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.51 (d, 2H). ES ⁻ m/z 327 (M-H). 實測值: C, 58.78, 58.89; H, 6.96, 6.96; N, 6.40, 6.41. 需要: C, 58.57; H, 6.58; N, 6.80 (M + 1.17 水 + 0.55 TFA).
48	製備例 47	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.49 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.90 (m, 6H), 2.30 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.35 (q, 2H), 4.27 (s, 3H), 5.63 (brs, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.87 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M+H), TS.
49	製備例 48	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40-1.53 (m, 2H), 1.74-2.03 (m, 12H), 2.28 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 5.56 (brs, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.88 (d, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES ⁻ . 分析: 實測值 C, 69.81; H, 8.09; N, 3.88%. C ₂₁ H ₂₉ NO ₄ 需要 C, 70.17; H, 8.13; N, 3.90%.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (68)

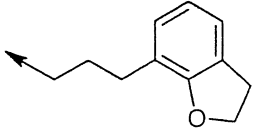
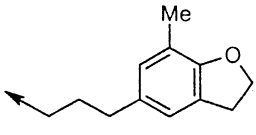
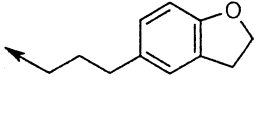
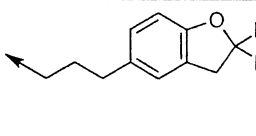
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
50	製備例 49	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.37-1.45 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 4H), 1.73-1.90 (m, 6H), 2.23 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 3.24 (dt, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.14 (d, 2H). LRMS: m/z 348 (M-H), ES ⁻ . 分析.實測值 C, 63.68; H, 7.66; N, 3.67%. C ₁₉ H ₂₇ NO ₃ S.0.09 TFA 需要 C, 64.04; H, 7.59; N, 3.89%.
51	製備例 50	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 10H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.50 (brs, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES ⁻ .
52	製備例 51	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.60 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: m/z 358 (M-H), ES ⁻ .
53	製備例 52	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.45-1.64 (m, 8H), 1.78-1.94 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 3.22-3.27 (m, 5H), 3.32-3.37 (m, 2H), 5.72 (brs, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 2H). LRMS: m/z 406 (M-H), ES ⁻ . 分析.實測值 C, 65.02; H, 8.54; N, 2.87%. C ₂₂ H ₃₃ NO ₄ S.0.26 EtOAc 需要 C, 64.84; H, 8.46; N, 3.16%.
54	製備例 53	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.43-1.53 (m, 3H), 1.58-1.69 (m, 8H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.83-2.01 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.42 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 5.70 (brs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H). LRMS: m/z 330 (M-H) ES ⁻ 332 MH ⁺ 354 MNa ⁺ ES ⁺ . 分析.實測值 C, 69.81; H, 8.09; N, 3.88%. C ₂₁ H ₂₉ NO ₄ 需要 C, 70.17; H, 8.13; N, 3.90%.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

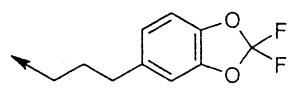
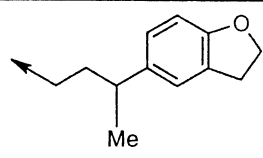
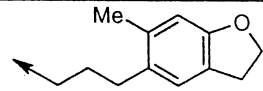
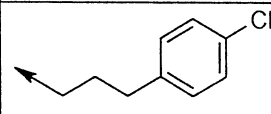
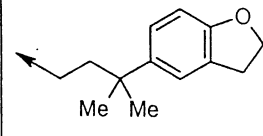
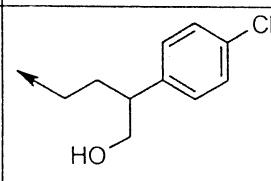
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
55	製備例 54	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.47-1.70 (m, 8H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 5H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.15-3.18 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.33-3.36 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.26 (brs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.02 (d, 1H). LRMS: m/z 402 (M-H), ES ⁻ . 分析: 實測值 C, 66.36; H, 8.20; N, 3.29%. C ₂₃ H ₃₃ NO ₅ ·0.14 TFA 需要 C, 66.66; H, 7.96; N, 3.34%.
56	製備例 55	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.50-1.70 (m, 6H), 1.80 (t, 2H), 1.90-2.05 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 3.30 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.85 (s, 1H). LRMS: m/z 432 (M-H), ES ⁻ .
57	製備例 56	(S)- 甲氧基乙 氧基甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.43-2.06 (m, 12H), 2.57 (t, 2H), 2.63 (brm, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.27 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.44-3.53 (m, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.64 (brt, 1H), 4.53 (t, 2H), 5.90 (brs, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (s, 1H). LRMS: m/z 432 (M-H), ES ⁻ . 分析: 實測值 C, 64.90; H, 8.16; N, 2.99%. C ₂₄ H ₃₅ NO ₆ ·0.5H ₂ O 需要 C, 65.14; H, 8.20; N, 3.16%.
58	製備例 57	(S)- 甲氧基乙 氧基甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42 (s, 6H), 1.47-1.67 (m, 7H), 1.76-1.86 (m, 4H), 2.04 (dd, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.46-3.50 (m, 3H), 3.55-3.62 (m, 3H), 6.00 (brs, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.92 (s, 1H). LRMS: m/z 460 (M-H), ES ⁻ . 分析: 實測值 C, 56.62; H, 6.93; N, 2.41%. C ₂₆ H ₃₉ NO ₆ ·1.2 TFA 需要 C, 57.00; H, 6.77; N, 2.34%.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (70)

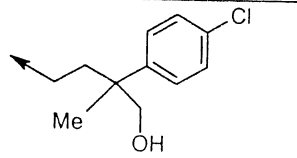
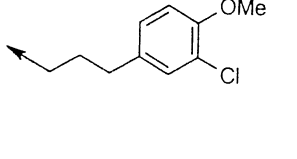
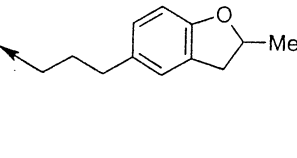
實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
59	製備例 58	(R)- 甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.08 (s, 3H), 1.42-1.76 (m, 7H), 1.80 (t, 2H), 1.88-2.0 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H). LRMS: m/z 396 (M-H) ES ⁻ 398 MH ⁺ 420 MNa ⁺ ES ⁺ . 分析實測值 C, 55.84; H, 6.20; N, 3.01%. C ₂₀ H ₂₅ F ₂ NO ₅ ·1H ₂ O·0.21CH ₂ Cl ₂ 需要 C, 56.03; H, 6.38; N, 3.23%.
60	製備例 59	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40-1.85 (m, 12H), 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 3H), 4.50 (t, 2H), 5.60 (brs, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H). LRMS: m/z 416 (M-H), ES ⁻ .
61	製備例 60	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.50-1.70 (m, 8H), 1.75 (t, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: m/z 416 (M-H), ES ⁻ .
62	製備例 61	(S)- 甲氧基乙 氧基甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.50 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 10H), 2.60 (m, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 6.0 (brs, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.19 (d, 2H). LRMS: m/z 424 (M-H), ES ⁻ .
63	製備例 62	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.3 (s, 6H), 1.4-1.79 (m, 10H), 1.8 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 3.3 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.5 (brs., 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H). LRMS: M-H, 430. (ES ⁻)
64	製備例 63	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.40-2.23 (m, 15H), 2.43-2.63 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.03-3.57 (m, 3H), 3.60-3.83 (m, 2H), 5.99 (br.s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.30 (d, 2H). LRMS: M+H, 426. (TS ⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (71)

實例	先質	R ¹	-X-Y	資料
65	製備例 64	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.17-2.17 (m, 17H), 2.40-2.58 (m, 1H), 2.98-3.57 (m, 7H), 3.61-3.77 (m, 2H), 5.93 (br.s, 1H), 7.20-7.43 (m, 4H). LRMS: M+H, 440. (TS ⁺)
66	製備例 65	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.40-2.18 (m, 16H), 2.43-2.68 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.26-3.48 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.83 (brs, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (s, 1H). 分析: 實測值 C, 60.01; H, 7.60; N, 3.00%. 需要 C, 60.13; H, 7.68; N, 3.19%.
67	製備例 66	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42 (d, 3H), 1.45-1.66 (8H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 3H), 1.97-2.02 (1H), 2.42-2.55 (m, 3H), 2.75 (dd, 1H), 3.20-3.27 (m, 6H), 3.31-3.36 (m, 2H), 4.80-4.87 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.93 (s, 1H). LRMS: M+Na, 440. (ES ⁺).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (72)

此外，實例 2 2 可製備如下：

(2 S) - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 氯 苯 基) 丙 基] 胺 基 } 羰 基) 環 戊 基] 甲 基 } - 4 - 甲 氧 基 丁 酸

將三氟乙酸 (1 6 . 3 毫升，2 1 2 毫莫耳) 加至製備例 2 2 產物 (9 . 6 克，2 1 . 2 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 2 毫升) 溶液中，再將所得溶液於室溫下，於氮氣層下攪拌 3 . 7 5 小時，而後將水性碳酸鈉溶液 (9 5 毫升之 1 0 % 重量 / 體積之溶液) 邊攪拌邊加至反應中直至水性層之 pH 達 2 至 3 之間為止，繼而分層，將水性層以水性碳酸鈉溶液 (2 × 2 0 毫升之 1 0 % 重量 / 體積之溶液) 萃取，再將水性層結合，而後將飽和鹽水 (8 0 毫升) 繼而將 2 - 丁酮 (4 0 毫升) 加入，而後分層，將水性層再度以 2 丁酮 (2 × 5 0 毫升) 萃取，繼而將結合之有機層藉於大氣壓下共沸蒸餾至 7 0 毫升之量而予乾燥，其後發生結晶作用，再將混合物以 2 - 丁酮 (7 0 毫升) 稀釋，而後將產物藉過濾法收集，再於 5 0 °C 下，於真空下乾燥 6 5 小時以得白色固狀之標題化合物之粗製鈉鹽 (5 . 7 6 克) 而後藉再結晶法純化如下。將乙酸乙酯 (8 7 毫升) 及乙醇 (1 3 毫升) 加至粗製產物中，再將餘留不可溶物料藉過濾法移除。繼而將乙醇藉於大氣壓下共沸蒸餾而移除 (移除 1 1 0 毫升溶劑)，再以乙酸乙酯 (1 4 5 毫升) 替代，其後乃發生結晶。而後將所得結晶產物藉於真空下進行過濾作用而收集，即得白色結晶固狀之標題化合物之純鈉鹽 (4 . 5 1 克，1 0 . 8 毫莫耳，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (73)

5 1 %) ; 熔點。(乙酸乙酯) 2 1 4 - 2 1 6 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ :

1 . 2 6 - 1 . 5 8 (m , 8 H) ,

1 . 6 2 - 1 . 7 4 (m , 3 H) ,

1 . 7 4 - 1 . 8 6 (m , 1 H) ,

1 . 9 1 - 2 . 0 7 (m , 3 H) ,

2 . 5 7 (t , 2 H) , 3 . 0 3 (q , 2 H) ,

3 . 1 0 (s , 3 H) ,

3 . 1 3 - 3 . 2 7 (m , 2 H) ,

7 . 2 2 (d , 2 H) , 7 . 2 9 (d , 2 H) ,

9 . 1 6 (t , b r , 1 H) ; LRMS (ES 負性) ;

7 8 9 [2 M - H] $^-$ (^{35}Cl) ,

3 9 4 [M - H] $^-$ (^{35}Cl) 。

欲供分析之目的，標題產物（亦即游離酸）乃藉令此鈉鹽溶於水中，以 5 M 氫氯酸酸化及以二氯甲烷萃取而得。再藉將氮氣流吹於樣品上以移除溶劑，即得標題產物；

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ :

1 . 2 2 - 1 . 8 0 (m , 1 1 H) ,

1 . 8 1 - 1 . 9 6 (m , 2 H) ,

1 . 9 6 - 2 . 0 8 (m , 1 H) ,

2 . 9 3 - 2 . 2 7 (m , 1 H) ,

2 . 5 3 (t , 2 H) , 3 . 0 3 (q , 2 H) ,

3 . 1 1 (s , 3 H) ,

3 . 1 6 - 3 . 2 5 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (74)

7 . 2 0 (d , 2 H) , 7 . 3 0 (d , 2 H) ,
 7 . 5 1 (t , 1 H) ; L R M S (E S 負性) ; 7
 8 9 [2 M - H] ⁻ (^{3 5} C 1) ,
 3 9 4 [M - H] ⁻ (^{3 5} C 1) ;
 H P L C (柱 : ChiralPak AS (2 5 × 0 . 4 6 公分)) ;
 流動相 : 己烷 / I P A / 乙酸 (9 5 / 5 / 0 . 5 體積
 / 體積 / 體積) ; 流速 : 1 . 0 毫升 / 分鐘 ; 溫度 : 室溫
 ; 注射量 : 2 0 微升 ; 檢測 : U V @ 2 2 0 n m ; 樣品濃
 度 : 於流動相中製成 1 . 0 毫克 / 毫升) 保留時間 : 次要
 對映體 1 1 . 4 分 (5 . 7 %) , 主要對映體 1 4 . 3 分
 (9 4 . 3 %) 。

實例 2 2 之鈉鹽a) 單水合物

將 1 毫升 3 . 9 % 水之異丙醇溶液加至實例 2 2 之鈉
 鹽 (2 0 0 毫克) 中 . 再將所得漿液攪拌 1 2 天 , 其後藉
 過濾法離析 . 產物可得下列之 P X R D 型式 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (75)

角度 2- θ [°] °	強度 % %	角度 2- θ [°] °	強度 % %	角度 2- θ [°] °	強度 % %	角度 2- θ [°] °	強度 % %
3.552	30.8	17.708	13.5	22.881	35	30.672	15
7.154	8	17.93	29	23.141	23.2	30.952	17.5
9.526	3.1	18.313	12	23.478	15.1	31.437	15.7
10.359	15.7	18.545	23.9	24.088	13.9	31.788	13.9
10.608	14.3	18.811	14	24.313	12.6	32.114	24.6
11.03	5	19.7	34.2	24.588	22.7	32.998	13.3
12.369	3.7	19.978	100	25.013	25.8	33.375	18.8
12.939	13.2	20.273	90.6	25.514	29.9	33.815	14
13.233	12.3	20.627	51.9	25.987	25.5	34.266	14.4
13.835	14.2	20.829	29.4	27.107	18.2	35.705	15.7
14.345	37.9	20.926	28.4	27.395	30.6	35.989	14.1
14.887	16	21.443	52.7	27.869	19.2	36.514	16.7
15.16	16.8	21.611	41.6	28.716	21	38.151	14.6
16.372	24.9	21.881	21.2	28.788	19	38.925	17
16.813	6.9	22.174	24.3	28.989	27.2	39.091	19
17.203	22.1	22.472	47.1	30.232	13.4	39.961	13
17.408	32.7						

差示掃描量熱法 (D S C) 係使用裝備有自動樣品交換器之 Perkin Elmer DSC-7 進行。將約 3 毫克樣品精確稱重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (76)

至 50 微升鋁盤中，再以多孔蓋摺疊密封。而後將樣品邊以氮氣流淨化，邊以 20 °C / 分鐘之速於 40 至 300 °C 之範圍間加熱。脫水現象於 50 至 150 °C 間發生且主要之熔化於 212 至 225 °C 間發生。熟練者已知，熔點可因樣品之雜質而變化到超出此範圍。

b) 無水鹽

實例 22 之鈉鹽可得下列之 P X R D 型式。

角度 2-θ° °	強度 %	角度 2-θ° °	強度 %	角度 2-θ° °	強度 %	角度 2-θ° °	強度 %
5.463	12.2	17.714	95.6	22.735	30	28.926	23.8
6.654	100	18.083	31.7	23.36	56.5	29.802	23.5
7.546	66	18.64	28.8	24.126	31.9	30.454	30.7
9.336	31.3	18.902	82.4	24.388	45.2	30.885	29.2
10.953	9.7	19.696	40.1	24.72	25.8	31.48	21
11.571	55.9	20.406	33.9	25.298	26.7	32.66	16.8
12.56	10.9	20.502	31.8	25.579	20.4	34.027	23.1
13.287	22.9	20.683	45.4	26.718	17.6	34.494	17.6
15.125	33.6	20.942	31.5	27.151	24.2	36.011	19
15.667	60.3	21.559	92.6	27.46	22.7	36.997	17.4
16.403	17.2	21.898	66.2	27.737	20.2	38.704	21.2
17.024	62.2	22.274	36.6	28.56	27.1	39.961	18.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

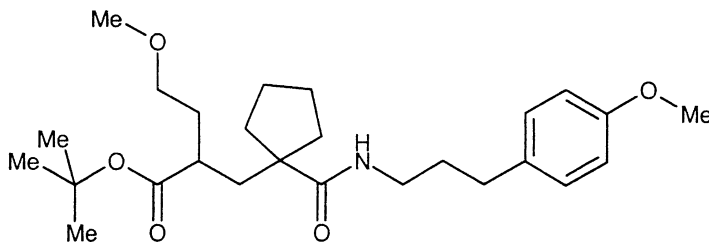
裝

訂

五、發明說明 (77)

製備例製備例 1

4 - 甲氧基 - 2 - { [1 - ({ [3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } 丁酸特丁酯



將製備例 6 8 產物 (3 2 5 毫克, 1 . 0 8 毫莫耳) , 製備例 7 3 產物 (1 7 8 毫克, 1 . 0 8 毫莫耳) , H O B t (1 4 6 毫克, 1 . 0 8 毫莫耳) , W S C D I (2 0 7 毫克, 1 . 0 8 毫莫耳) 及三乙胺 (0 . 3 毫升, 2 . 1 6 毫莫耳) 共同於二氯甲烷中 (5 毫升) 中, 於室溫下攪拌 1 4 小時。再將反應混合物以二氯甲烷 (1 0 毫升) 稀釋並以水 (2 × 2 0 毫升) 清洗。而後將有機層於硫酸鎂上乾燥, 過濾及於真空中濃縮。再將產物藉使用二氯甲烷, 而後 9 9 : 1 二氯甲烷 : 甲醇, 而後 9 8 : 2 二氯甲烷 : 甲醇進行柱式色層分離而予以純化 (R f 0 . 2) , 即得黃色油狀產物 (2 6 7 毫克, 0 . 6 毫莫耳) ;

¹ H N M R (C D C l ₃ 4 0 0 M H z) δ :

1 . 4 (s , 9 H) , 1 . 6 (m , 5 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (78)

1 . 8 (m , 4 H) , 2 . 0 (m , 1 H) ,
 2 . 3 (m , 1 H) , 2 . 6 (t , 2 H) ,
 3 . 2 (s , 3 H) , 3 . 3 (m , 2 H) ,
 3 . 7 (s , 3 H) , 5 . 7 (t , 1 H) ,
 6 . 8 (d , 2 H) , 7 . 0 (d , 2 H) ;
 L R M S : m / z 4 4 8 (M - H ⁺) 。

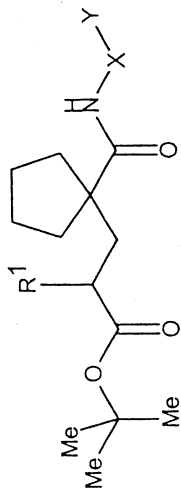
下列式 (IV a) 實例，亦即其中 prot 為特丁基之通式
 IV 化合物係藉類似於製備例 1 之方法，由指定之先質中製
 得 (參見表 2) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)



(Va)

表 2

製備例	先質.酸	先質.胺	R ¹	-X-Y	分析資料
2	製備例 68	購自 Inc Biomedicals 公司	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.6-2.0 (m, 16H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (d, 3H), 3.3 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 5.5 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 462 (M-H ⁺).
3	製備例 68	製備例 120	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4-1.45 (m, 10H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.1 (d, 3H), 3.1-3.35 (m, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 6.1-6.2 (m, 1H), 6.8-6.9 (s, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.3 (d, 1H).
4	製備例 68	US 4533655, 實例 7A	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.7 (dd, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 3H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (t, 2H), 5.9 (m, 1H), 6.9 (t, 2H), 7.1 (t, 2H). LRMS: m/z 436 (M-H ⁺).

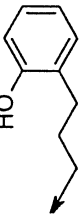
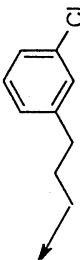
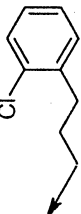
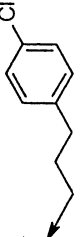
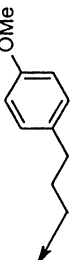
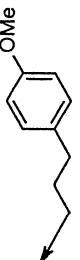
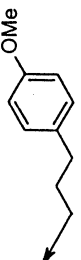
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (80)

製備例	先質-酸	先質-胺	R ¹	-X-Y	分析資料
5	製備例 68	購自 Aldrich 化學公司	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5-1.6 (m, 10H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 5H), 3.3 (t, 2H), 5.9 (bs, 1H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (t, 2H), 10.4 (bs, 1H). LRMS: m/z 432 (M-H ⁺).
6	製備例 68	購自 Aldrich 化學公司	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.6 (m, 8H), 1.8 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 3.8 (bs, 1H), 7.1 (d, 3H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 418 (M-H ⁺).
7	製備例 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1675-83	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.6 (m, 10H), 1.8 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 4H), 5.7 (bs, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.0 (d, 2H). LRMS: m/z 434 (M-H ⁺).
8	製備例 68	Bioorg. Med. Chem., 1997, 5, 1675-83	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.5 (s, 9H), 1.5-2.4 (m, 15H), 2.7 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.3 (m, 4H), 5.9 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.3 (m, 2H). LRMS: m/z 486 (M-H ⁺).
9	製備例 68	製備例 74	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.2 (t, 3H), 1.4 (s, 11H), 1.6 (m, 9H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (q, 1H), 2.6 (q, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (m, 2H), 3.35 (t, 2H), 5.8 (bs, 1H), 7.1 (s, 4H). LRMS: m/z 446 (M-H ⁺).
10	製備例 68	製備例 75	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.5-2.03 (m, 12H), 2.28 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.59 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.33 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 6.7 (m, 2H), 7.03 (d, 1H). LRMS: m/z 462 (M-H ⁺).
11	製備例 68	製備例 76	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.6 (m, 10H), 1.8 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 4.5 (t, 2H), 5.7 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 460 (M-H ⁺).

五、發明說明 (81)

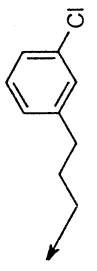
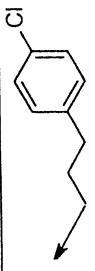
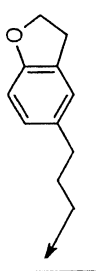
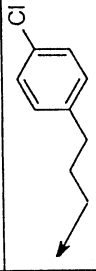
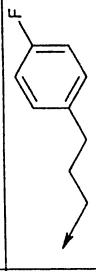
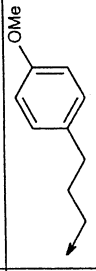
Prep.	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
12	製備例 68	購自 Xenobiotica	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.7-1.85 (m, 4H), 1.9-2.0 (m, 3H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 6.3 (bs, 1H), 6.9 (t, 2H), 7.05 (dd, 2H). LRMS: m/z 434 (M+H ⁺).
13	製備例 68	J. Med. Chem., 1996, 39(20), 4017	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-2.0 (m, 14H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 5.8 (bs, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H). LRMS: m/z 452 (M+H ⁺).
14	製備例 68	Tet. Lett., 1999, 40, 2033-4	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4-1.45 (m, 10H), 1.5-2.0 (m, 13H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 7.05-7.3 (m, 4H). LRMS: m/z 452 (M+H ⁺).
15	製備例 68	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942- 51	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-2.05 (m, 13H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 452 (M+H ⁺).
16	製備例 71	製備例 73	(R)-丙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.8 (t, 3H), 1.2 (m, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.4-1.9 (m, 10H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (t, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.6 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1 (d, 2H). LRMS: m/z 432 (M-H ⁻).
17	製備例 70	製備例 73	(R)-甲基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.38-2.10 (m, 21H), 2.03 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.73 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 7.12 (d, 2H).
18	EP274234B1, 實例 35	製備例 73	H		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.43 (m, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.83 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.11 (d, 2H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

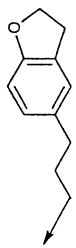
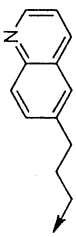
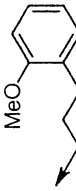
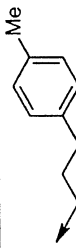
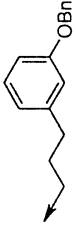
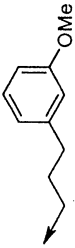
裝

訂

五、發明說明 (82)

製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
19	EP274234B1, 實例 35	J. Med. Chem., 1996, 39(20), 4017	H		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.36-1.50 (m, 11H), 1.62 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.25 (q, 2H), 5.61 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.15 (m, 3H).
20	EP274234B1, 實例 35	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942- 51	H		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.61-1.78 (m, 11H), 1.66 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.29 (q, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).
21	EP274234B1, 實例 35	製備例 76	H		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.35-1.45 (m, 11H), 1.61 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.24 (q, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (s, 1H).
22	製備例 69	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942- 51	(S)- 甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 10H), 1.5-2.05 (m, 13H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.2 (d, 2H). LRMS: m/z 452 (M-H ⁺). [α] _D +0.0 (MeOH, c 0.35). 分析: 實測值 C, 65.95; H, 8.66; N, 3.25. C ₂₅ H ₃₈ NO ₄ Cl·0.18H ₂ O 需要 C, 65.95; H, 8.49; N, 3.08%
23	製備例 69	US 4533655, 實例 7A	(S)- 甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 14H), 2.2 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 4H), 5.8 (bs, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H). LRMS: m/z 436 (M-H ⁺).
24	製備例 69	製備例 73	(S)- 甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.5-2.0 (m, 15H), 2.3 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 3H), 3.3 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 5.7 (bs, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H). LRMS: m/z 448 (M-H ⁺). HRMS m/z 448.3048 (C ₂₆ H ₄₁ NO ₅ 需要 448.3058)

五、發明說明 (83)

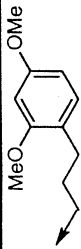
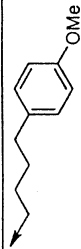
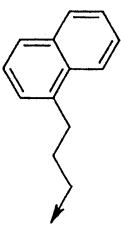
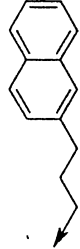
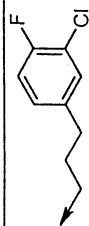
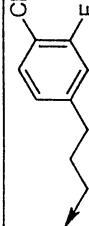
製備例	先質-酸	先質-胺	R ¹	-X-Y	分析資料
25	製備例69	製備例76	(S)- 甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.50-2.03 (m, 16H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.78 (bs, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: m/z 460 (M-H ⁺). HRMS m/z 460.3064 (C ₂₇ H ₄₂ NO ₅ requires 460.3057).
26	EP274234B1, 實例 35	製備例 99	H		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.23-1.78 (m, 5H), 1.80-2.03 (m, 4H), 2.07-2.28 (m, 4H), 2.83 (dt, 2H), 3.00 (brs, 2H), 3.33 (q, 1H), 5.63 (brs, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 8.03 (dd, 2H), 8.84 (d, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 411 (M+H).
27	製備例 68	製備例82	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 10H), 1.60 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.01 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.6 (t, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 5.86 (brs, 1H), 6.90 (brm, 2H), 7.10 (m, 2H). LRMS: ES ⁺ m/z 448.8 (M+H)
28	製備例 68	製備例83	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 5.81 (brs, 1H), 7.10 (s, 4H).
29	製備例 68	製備例84	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1.61 (m, 10H), 1.90 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.60 (t, 3H), 3.20 (m, 5H), 3.30 (q, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.40 (m, 5H). LRMS: ES ⁺ m/z 468 (M+H).
30	製備例 68	製備例85	甲氧基乙基		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (m, 10H), 1.60 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.80 (d, 3H), 5.91 (brs, 1H), 6.21-6.39 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.11 (q, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 448 (M+H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (84)

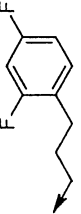
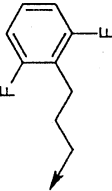
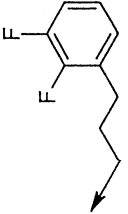
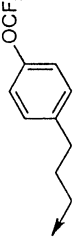

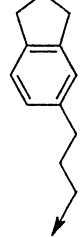
製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
31	製備例 68	製備例 86	甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.39 (s, 10H), 1.55-1.61 (m, 4H), 1.63-1.81 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 2.05 (dd, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.20 (q, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.78 (d, 6H), 5.88 (brt, 1H), 6.40 (m, 2H), 6.95 (d, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 478 (M+H).
32	製備例 69	製備例 107	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.39-2.08 (25H, m), 2.34 (1H, m), 2.57 (2H, t), 3.20-3.28 (5H, m), 3.33(2H, t), 3.78 (3H, s), 5.74 (1H, m), 6.81 (2H, d), 7.07 (2H, d).
33	EP274234B1, 實例 35	製備例 79	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20 (s, 9H), 1.60 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 410.2 (M+H).
34	EP274234B1, 實例 35	製備例 78	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 4.42 (m, 2H), 1.60 m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.30 (q, 2H), 5.60 (brs, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (s, 1h), 7.75 (m, 3H). LRMS: ES ⁺ m/z 410.2 (M+H).
35	製備例 69	製備例 95	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.55-1.81 (m, 11H), 1.8-2.0 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.82 (brs, 1H), 7.0 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 471 (M+H).
36	製備例 69	製備例 94	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.55-2.06 (m, 13H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 4H), 5.81 (brs, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H). LRMS: TSP ⁺ m/z 470 (M+H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (85)

製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
37	製備例69	製備例77	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.4 (s, 9H), 1.55-1.80 (m, 11H), 1.85-2.05 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.75 (q, 2H), 7.10 (q, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 454 (M+H).
38	EP274234B1, 實例 35	製備例97	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.85 (t, 2H), 7.16 (m, 1H). LRMS: ES ⁺ m/z 396 (M+H).
39	EP274234B1, 實例 35	製備例96	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.30 (q, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.92-7.05 (m, 3H). LRMS: ES ⁺ m/z 396 (M+H).
40	EP274234B1, 實例 35	製備例98	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.28 (q, 2H), 5.71 (brs, 1H), 7.10 (dd, 2H), 7.20 (dd, 2H). LRMS: ES ⁺ m/z 444 (M+H).
41	製備例69	製備例108	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.38-2.10 (23H, m), 2.38 (1H, m), 2.88 (2H, t), 3.27-3.38 (7H, m), 6.45 (1H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.61 (1H, m), 8.54 (1H, d).
42	EP274234B1, 實例 35	製備例117	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.58 (bs, 4H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.83 (brs, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 5.52 (brs, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07 (d, 1H). LRMS: TSP ⁺ m/z 400 (M+H).

五、發明說明 (86)

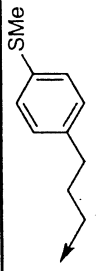
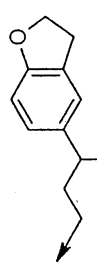
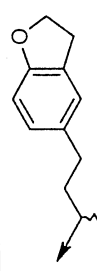
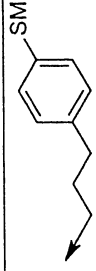
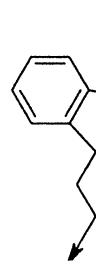
製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
43	製備例 69	製備例 81	(S)- 甲氧基, 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ: 1.39-2.08(23H, m), 2.38 (1H, m), 2.58 (2H, t), 3.23-3.39 (7H, m), 4.23 (3H, s), 5.78 (1H, m), 6.63-6.72 (2H, m), 6.79 (1H, d).
44	製備例 69	製備例 80	(S)- 甲氧基, 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz): δ: 1.38-2.10 (23H, m), 2.39 (1H, m), 2.73 (2H, t), 3.06-3.41 (7H, m), 5.83 (1H, m), 7.19-7.35 (3H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 7.94 (2H, d), 8.68 (1H, d).
45	EP274234B1, 實例 35	製備例 119	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.42-1.44 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 1.95-1.98 m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 5.57 (brs, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.35 (d, 2H). LRMS: ES ⁺ m/z 461 (M+Na).
46	EP274234B1, 實例 35	製備例 113	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.39-1.52 (11H, m), 1.63 (4H, m), 1.79-2.01 (6H, m), 2.18 (2H, t), 2.78 (2H, t), 3.32 (2H, q), 4.06 (3H, s), 5.61 (1H, m), 7.23 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.90 (1H, s).
47	EP274234B1, 實例 35	製備例 90	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.35-1.50 (m, 11H), 1.62 (m, 4H), 1.72-2.02 (m, 6H), 2.18 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.31 (q, 2H), 4.21 (s, 3H), 5.60 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.80 (s, 1H).
48	EP274234B1, 實例 35	製備例 88	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.83 (t, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.18-1.49 (m, 4H), 1.70-1.84 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.22 (q, 2H), 4.11 (t, 2H), 5.60 (brs., 1H), 6.65 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (d, 1H). LRMS: M+H, 416 (ES ⁺).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

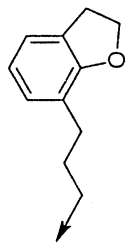
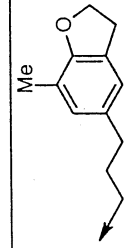
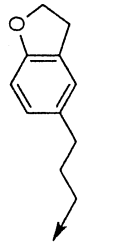
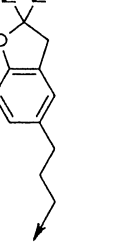
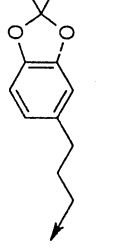
裝

訂

五、發明說明 (87)

製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
49	EP274234B1, 實例 35	製備例 100	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.39 (s, 9H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 4H), 1.76-1.80 (m, 4H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 3.25 (dt, 2H), 5.56 (brs, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 2H). LRMS: M+Na, 428 (ES ⁺).
50	EP274234B1, 實例 35	製備例 133	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 12H), 2.10 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 3.20 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.40 brs., 1H), 6.65 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: M+H, 415.8 (TS ⁺).
51	EP274234B1, 實例 35	製備例 141	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.45 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.50 (t, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: M+H, 415.8 (TS ⁺).
52	製備例 69	製備例 100	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.41-1.43 (m, 2H), 1.56-2.00 (m, 12H), 2.26-2.36 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 3.21-3.28 (m, 5H), 3.30 (t, 2H), 5.73 (brs, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.15 (d, 2H). LRMS: M+Na, 486 (ES ⁺).
53	EP274234B1, 實例 35	製備例 131	H		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.75-1.88 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.27 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H). LRMS: M+Na, 410 (ES ⁺).

五、發明說明 (89

製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
54	製備例 69	製備例 100	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.54-1.80 (m, 9H), 1.88-2.03 (m, 4H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.11 (brs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H). LRMS: M+Na, 482 (ES ⁺).
55	製備例 69	製備例 90a	(S)- 甲氧基 乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.50-2.00 (m, 14H), 2.10 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 5.70 (brs., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H). LRMS: M+H, 474.6 (TS ⁺).
56	EP0342850, 亦參見 Tet. Letts., 1999, 40, 2187.	製備例 76	(S)- 甲氧基 乙氧基 甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.57-2.03 (m, 16H), 2.58 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.11-3.57 (m, 8H), 4.53 (t, 2H), 5.98 (brs., 1H), 6.68 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (s, 1H). LRMS: M+H, 490 (ES ⁺).
57	EP0342850, 亦參見 Tet. Letts., 1999, 40, 2187.	製備例 87	(S)- 甲氧基 乙氧基 甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.36 (s, 9H), 1.40 (s, 6H), 1.56-1.62 (m, 4H), 1.67-1.79 (m, 3H), 1.86-1.99 (m, 3H), 2.50-2.56 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (dd, 1H), 3.43-3.45 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 3H), 5.92 (brs, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.91 (s, 1H). LRMS: M+Na, 540 (ES ⁺).
58	製備例 70	製備例 89	(R)- 甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 1.35-1.52 (m, 13H), 1.53-1.63 (m, 5H), 1.65-1.95 (m, 3H), 1.96-2.15 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 5.85 (brs, 1H), 6.82-6.98 (m, 3H). LRMS: M+H (454) MNa ⁺ (476) ES ⁺ .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

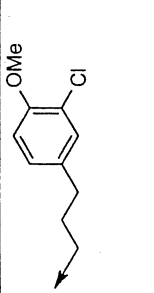
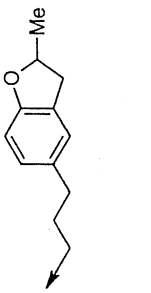
五、發明說明 (89)

製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
59	製備例 69	製備例 133	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.50-1.90 (m, 14H), 2.30 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.65 (brs, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). LRMS: M+H, 474.3 (TS ⁺).
60	製備例 69	製備例 91	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.50-2.00 (m, 14H), 2.20 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.30 (m, 7H), 4.50 (t, 2H), 5.80 (brs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (s, 1H). LRMS: M+H, 474.4 (TS ⁺).
61	EP0342850, 亦參見 Tet. Letts., 1999, 40, 2187.	J. Med. Chem., 1996, 39, 4942- 4951.	(S)- 甲氧基乙氧基 甲基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 6.05 (brs, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.17 (d, 2H). LRMS: M+H, 483.8 (TS ⁺).
62	製備例 69	製備例 146	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.35 (s, 6H), 1.4 (s, 9H), 1.5-1.65 (m, 8H), 1.7-1.9 (m, 6H), 2.3 (m, 1H), 3.1 (q, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 5.45 (brs, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H).
63	製備例 69	製備例 148	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.30-2.20 (m, 23H), 2.38 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.11-3.39 (m, 7H), 3.72 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).
64	製備例 69	製備例 152	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 1.26-2.02 (m, 17H), 2.26-2.38 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.27-3.39 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H), 5.97 (br.s, 1H), 7.26-7.37 (m, 4H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (90)

製備例	先質酸	先質胺	R ¹	-X-Y	分析資料
65	製備例69	製備例123	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20-2.00 (m, 23H), 2.34 (brm, 1H), 2.57 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 5.80 (brs., 1H), 6.81 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.18 (s, 1H).
66	製備例69	製備例92	(S)- 甲氧基乙基		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.39-1.46 (m, 14H), 1.56-2.02 (m, 12H), 2.30-2.46 (m, 1H), 2.55 (dd, 2H), 2.76 (dd, 1H), 3.23-3.32 (m, 8H), 4.83-4.93 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.97 (s, 1H). LRMS: M+Na, 496 (ES ⁺).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (9)

此外，實例 2 2 可製備如下：

將製備例 6 9 產物之乙酸異丙酯溶液邊於 6 0 °C 下，於氮氣層下攪拌，邊於 1 . 5 小時期間加至 1 , 1 ' - 羰基二咪唑 (7 3 . 9 克，0 . 4 5 莫耳) 之已共沸乾燥之乙酸異丙酯 (3 3 9 毫升) 溶液中，而後將輸送線以無水乙酸異丙酯 (5 0 毫升) 清洗。再將所得溶液於 6 0 °C 下攪拌另 4 . 5 小時，繼而令反應混合物冷卻至室溫並攪拌 1 5 小時，將三乙胺 (4 6 . 1 克，0 . 4 6 莫耳)，而後將 3 - (4 - 氯苯基) 丙胺氫氨酸鹽 (J. Med. Chem., 1996, 39, 4942-51) (9 4 . 3 克，0 . 4 6 莫耳) 加至所得溶液中，繼而將所得混合物加熱至 6 0 °C 7 小時，其後冷卻至室溫，再邊攪拌邊將去離子水 (1 0 0 毫升) 加至反應混合物中，繼而將水性氫氨酸 (1 9 0 毫升之 5 M 溶液) 加入直至水性層之酸鹼值介於 p H 2 至 3 間為止，而後將水性層分離出，將有機層以水性碳酸鉀 (5 0 毫升之 0 . 5 M 溶液) 清洗，繼而將水性相分離出，將有機層以飽和鹽水溶液 (1 0 0 毫升) 清洗。再將水性層分離出，並將有機相藉於真空下蒸餾予以濃縮，即得黃色油狀之標題化合物 (2 0 0 . 3 克，4 4 3 毫莫耳，9 8 % 產率)

；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 300 MHz) δ :

1 . 4 5 (s , 9 H) ,

1 . 4 5 - 1 . 5 6 (m , 1 H) ,

1 . 5 6 - 1 . 7 4 (m , 6 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (92)

1 . 7 4 - 2 . 1 1 (m , 7 H) ,
 2 . 3 2 - 2 . 4 3 (m , 1 H) ,
 2 . 6 4 (t , 2 H) ,
 3 . 2 2 - 3 . 3 0 (m , 2 H) ,
 3 . 2 7 (s , 3 H) ,
 3 . 3 0 - 3 . 3 8 (m , 2 H) ,
 5 . 7 5 - 5 . 8 5 (m , b r , 1 H) ,
 7 . 1 3 (d , 2 H) , 7 . 2 6 (d , 2 H) ;
 L R M S (E S 正性) : m / z 4 5 2 [M + H] ⁺
 (^{3 5} C 1) 。

此外，3 - (4 - 氯苯基) 丙胺乃製備如下：

將甲硼烷二甲基硫錯合物 (3 0 毫升) 加至已攪拌之
 下列 b) 階段原材料 (1 1 . 3 克 , 6 2 毫莫耳) 之四氫
 呋喃 (5 0 0 毫升) 溶液中，再將整體迴流 1 2 小時。而
 後以甲醇 (1 0 0 毫升) 令反應混合物之反應中止，於真
 空中濃縮及於 3 M 氫氨酸 (2 0 0 毫升) 中迴流 4 小時。
 繼而將水性層於真空中濃縮成 5 0 毫升，將沉澱物濾出及
 於減壓下乾燥，即得白色粉狀之標題產物 (1 0 . 1 克 ,
 5 9 . 7 毫莫耳 , 9 6 %) ；

¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) δ :

1 . 9 (quin , 2 H) , 2 . 6 5 (t , 2 H) ,
 2 . 9 (t , 2 H) , 7 . 2 (d , 2 H) ,
 7 . 2 5 (d , 2 H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (93)

原材料之製備a) 3 - (4 - 氯苯基) 丙酸甲酯

將乙醯氯 (5 0 毫升) 加至已攪拌之 3 - (4 - 氯苯基) 丙酸 (購自 M a y b r i d g e) (1 4 . 5 克 , 7 7 . 1 毫莫耳) 之甲醇 (4 0 0 毫升) 溶液中 , 再將反應混合物迴流 2 0 小時 . 此後令反應混合物冷卻 , 其後於減壓下濃縮 . 繼而令餘留物溶於二氯甲烷 (2 0 0 毫升) 中並以 1 M 氫氧化鈉溶液 (1 0 0 毫升) 清洗 . 再將有機層以硫酸鎂乾燥及於真空中濃縮 , 即得棕色油狀之標題產物 (1 5 . 7 克 , 7 7 毫莫耳 , 1 0 0 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

2 . 5 5 (t , 2 H) , 2 . 9 (t , 2 H) ,

3 . 6 (s , 3 H) , 7 . 1 (d , 2 H) ,

7 . 2 (d , 2 H) .

3 - (4 - 氯苯基) 丙醯胺

令上示 a) 階段產物 (1 5 克 , 7 5 . 7 毫莫耳) 溶於甲醇 (4 0 0 毫升) 中 , 其後冷卻至 0 ° C . 繼而令氨氣成泡吹入反應混合物中 4 小時 , 再將反應攪拌 3 天 . 而後將溶劑於減壓下移除 , 並將餘留物以熱戊烷碾磨 . 繼而將餘留固狀物於真空中乾燥 , 即得白色粉狀之標題產物 (

1 1 . 3 2 克 , 6 1 . 8 毫莫耳 , 8 2 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

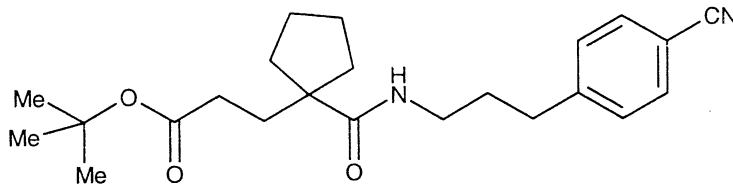
訂

五、發明說明 (94)

2 . 4 5 (t , 2 H) , 2 . 9 (t , 2 H) ,
 5 . 3 (b s , 1 H) , 5 . 5 (b s , 1 H) ,
 7 . 1 (d , 2 H) , 7 . 2 (d , 2 H) 。

製備例 6 7

[1 - ({ [3 - (4 - 氰苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環
 戊基] 乙酸特丁酯



將製備例 4 5 產物 (4 4 毫克 , 0 . 1 毫莫耳) 及
 C u (I) C N (1 3 . 4 毫克 , 0 . 1 5 毫莫耳) 於氮
 下置於 N , N - 二甲基甲醯胺 (0 . 5 毫升) 中 , 再於約
 1 3 0 ° C 下攪拌 1 6 小時 . 此後將另 1 3 毫克 C u (I)
 C N 加入 , 並將溫度升至 1 4 5 ° C 1 6 小時 . 此後 , 將最
 後 2 6 毫克 C u (I) C N 加至溶液中 , 再將整體於
 1 6 0 ° C 下加熱 2 4 小時 . 而後藉加入水令反應中止 , 將
 有機相以乙酸乙酯 (5 0 毫升) 萃取 , 以鹽水清洗並予乾
 燥 (硫酸鎂) 及蒸發以得黃色油狀物 . 令此油狀物使用 7
 : 3 戊烷 : 乙酸乙酯作為洗提液接受製備 T L C 純化作用
 , 即得標題產物 , 6 毫克 (1 6 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 4 0 (s , 9 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (95)

1 . 4 5 - 1 . 4 9 (m , 2 H) ,

1 . 6 2 - 1 . 6 4 (m , 4 H) ,

1 . 7 9 - 1 . 8 3 (m , 4 H) ,

1 . 9 4 - 2 . 0 0 (m , 2 H) ,

2 . 1 2 - 2 . 1 7 (m , 2 H) ,

2 . 6 5 (t , 2 H) ,

3 . 2 2 - 3 . 3 5 (m , 2 H) ,

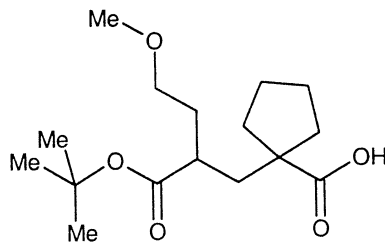
5 . 6 5 (b r s , 1 H) ,

7 . 2 3 (d , 2 H) , 7 . 5 4 (d , 2 H) ;

L R M S : m / z (E S ⁺) 4 0 7 (M + N a) 。

製備例 6 8

1 - [2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁基] 環戊烷羧酸



將 3 - (1 - 羧基環戊基) 丙酸特丁酯 (1 2 克 ,
4 9 . 5 毫莫耳) (參見 E P 2 7 4 2 3 4 B 1 , 實例
3 5) 之無水四氫呋喃 (1 0 0 毫升) 溶液加至於 - 7 8
°C 下 , 於氮下之已攪拌之二異丙基胺化鋰 (1 3 0 毫升)
之己烷 (5 2 毫升) 及四氫呋喃 (2 0 0 毫升) 混合溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (96)

中，1小時後，邊保持溫度於 -78°C 邊將2-溴乙基甲基醚之四氫呋喃(100毫升)溶液加入。再令反應混合物加溫至室溫過夜。而後以水(100毫升)令混合物之反應中止，再以2M氫氯酸酸化至pH 1並以乙酸乙酯(2×150 毫升)萃取。繼而將結合之有機萃取液於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮以得粗製酸，再於矽石上進行色層分離。並以漸增比例之甲醇之二氯甲烷液(純二氯甲烷至1:50)，即得油狀物(7.7克，25.6毫莫耳，52%)；Rf 0.3 甲醇，二氯甲烷1:20；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ :

1.4 (s, 9H),

1.4 - 1.7 (m, 7H),

1.75 - 1.95 (m, 2H),

2.0 - 2.15 (m, 3H),

2.3 - 2.4 (m, 1H),

3.3 (s, 3H),

3.3 - 3.4 (m, 2H) ;

LRMS : m/z 299 (M - H⁺) 。

此外，製備例68乃製備如下：

將下列階段b)產物(5.15公斤，12.9莫耳)加至庚烷(41.2升)及水(30.9升)之混合液中。而後邊攪拌邊將稀水性氫氯酸(2.6升之5M溶液)加入直至水性層之pH介於pH 2至3間為止。繼而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (97)

分層，而後將水性相以庚烷（20.6升）萃取。再將結合之有機層以飽和鹽水溶液（15.5升）清洗，而後藉於大氣壓下蒸餾予以濃縮以得庚烷溶液形式（總溶液重44.0公斤）之標題化合物（3.90公斤，13.0莫耳，100%產率）。可取得整除份，再將溶劑於真空下移除而得分析樣品；

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ :

1.42 (s, 9H),

1.45 - 1.58 (m, 2H),

1.58 - 1.70 (m, 5H),

1.70 - 1.90 (m, 2H),

2.03 - 2.18 (m, 3H),

2.32 - 2.46 (m, 1H),

3.27 (s, 3H), 3.35 (t, 2H) ;

LRMS (EI) : m/z 244 [M - C₄H₈] + ,
227 [M - C₄H₉O] + ,

199 [M - C₄H₉O₂C] + ; GC (注射器程式 :
最初溫度 . 0 °C , 速率 150 °C / 分鐘 , 最終溫度 .

230 °C ; 爐程式 : 最初溫度 . 100 °C , 速率 10 °C /
分鐘 , 最終溫度 . 230 °C , 最終時間 10 分鐘 ; 柱 ,

BP - 21 25 公尺 × 0.25 毫米 ID × 0.25 微
米 FT ; 檢測器 FID) RT 16.1 分。

原材料之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (98)

a) 粗製 1 - [2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁基]
環戊烷羧酸

將 1 - (3 - 特丁氧基 - 3 - 合氧基丙基) 環戊烷羧酸 (EP 2 7 4 2 3 4 B 1 - 參見實例 3 5) (2 . 5 公斤, 1 0 . 3 莫耳) 之 1 , 2 - 二甲氧基乙烷 (1 2 . 5 升) 溶液邊攪拌邊於 4 小時期間加至於 - 1 0 ° C 下, 於氮氣層下之商業供應二異丙基胺化鋰 (9 . 6 3 公斤之 2 M 之四氫呋喃 / 正庚烷 / 乙基苯溶液, 2 3 . 7 莫耳) 之 1 , 2 - 二甲氧基乙烷 (2 5 升) 溶液中, 同時保持反應溫度於 - 1 0 ° C , 將集管槽以 1 , 2 - 二甲氧基乙烷 (2 . 5 升) 清洗, 再將其加至反應中, 而後令反應混合物於 - 1 0 ° C 下攪拌 1 . 7 5 小時。繼而將 2 - 碘乙基甲基醚 (2 . 7 3 公斤, 1 4 . 4 莫耳) 之 1 , 2 - 二甲氧基乙烷 (1 0 升) 溶液於 1 . 7 5 小時期間加所得溶液中。再將反應混合物於此溫下攪拌 4 小時, 其後於 4 小時期間加溫至 2 0 ° C 。於此溫下攪拌 8 小時後, 藉加入水性氯化銨 (2 5 升之 2 . 8 M 溶液) 以令反應中止, 繼而將乙酸乙酯 (1 2 . 5 升) 加入。而後邊攪拌邊將水性氫氯酸 (1 0 升之 5 M 溶液) 加入以調整 pH 至 2 至 3 之間。再將兩相混合而後分離。繼而將有機相以水性碳酸鉀溶液萃取三次 (0 . 3 M 溶液; 3 7 . 5 升, 1 2 . 5 升而後 6 . 2 5 升) 。邊攪拌邊將正庚烷 (1 5 . 6 升) 及水性氫氯酸 (1 4 . 5 升之 5 M 溶液) 加至結合之水性相中直至水性層之 pH 為 2 至 3 之間為止。而後分層並將水性相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (99)

以正庚烷 (15 . 6 升) 萃取。再將結合之有機相以飽和鹽水 (3 . 1 升) 清洗並於減壓下濃縮以得正庚烷溶液形式 (21 . 8 公斤之總溶液重) 之粗製標題化合物 (2 . 50 公斤, 8 . 32 莫耳, 81 % 產率)。

b) 1 - [2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁基] 環戊烷羧酸環己鈹

將上示階段 a) 粗製產物之正庚烷溶液 (5 . 51 公斤, 18 . 3 莫耳, 總溶液重 41 . 4 公斤) 藉於大氣壓下蒸餾予以濃縮以移除 20 升正庚烷。將環己胺 (1 . 82 公斤, 18 . 4 莫耳) 以正庚烷溶液形式 (9 . 9 升) 於 0 . 5 小時期間加至所得溶液中。而後將輸送線以正庚烷 (1 . 1 升) 清洗, 再將其加至反應中。繼而將所得漿液粒化, 同時於 22 °C 下攪動 19 . 5 小時。將產物藉過濾法收集並以正庚烷 (2 × 11 . 0 升) 清洗, 再將所得狀物於真空下, 於 50 °C 下乾燥 20 小時。令所得灰白色固狀物 (6 . 2 公斤, 15 . 5 莫耳) 懸浮於乙酸異丙酯 (37 . 2 升) 中, 再將所得懸浮液加熱至 80 °C 直至得到清澈溶液為止。而後將所得溶液冷卻至 50 °C, 將確實結晶化之標題化合物樣品 (1 . 0 克) 加入以晶種結晶作用。繼而將正結晶之漿液於 4 小時期間冷卻至 20 °C, 而後於此溫下粒化 0 . 5 小時。繼而將產物藉過濾法收集, 以正庚烷 (2 × 6 . 2 升) 清洗, 其後於真空下, 於 45 °C 下乾燥 11 小時。而後將所得白色固狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (100

物 (5 . 5 公斤 , 1 3 . 8 莫耳) 懸浮於乙酸異丙酯 (5 5 . 0 升) 中 , 再加熱至 8 0 ° C 直至得到清澈溶液為止。而後將所得溶液冷卻至 5 0 ° C , 將確實結晶化之標題化合物樣品 (1 . 0 克) 加入以晶種結晶作用。繼而將正結晶之漿液於 4 小時期間冷卻至 2 0 ° C , 而後於此溫下粒化 2 2 . 5 小時。繼而將產物藉過濾法收集 , 以正庚烷 (2 × 5 . 5 升) 清洗 , 其後於真空下 , 於 4 5 ° C 下乾燥 1 6 . 5 小時 , 即得標題產物 (5 . 1 5 公斤 , 1 2 . 9 莫耳 , 9 4 % 產率) ; 熔點。(庚烷) 1 2 1 ° C ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 3 0 0 \text{MHz}) δ :

1 . 0 6 - 1 . 3 7 (m , 7 H) ,

1 . 4 2 (s , 9 H) ,

1 . 5 0 - 1 . 6 7 (m , 5 H) ,

1 . 6 7 - 1 . 8 6 (m , 5 H) ,

1 . 8 6 - 2 . 1 8 (m , 5 H) ,

2 . 3 0 - 2 . 5 8 (m , 1 H) ,

2 . 8 0 - 2 . 9 3 (m , 1 H) ,

3 . 2 9 (s , 3 H) , 3 . 3 5 (q , 2 H) ,

7 . 2 9 (s , b r , 3 H) ;

分析 . 實測值 C , 6 6 . 2 0 ; H , 1 0 . 2 6 ;

N , 3 . 5 0 ; $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ 需要 C , 6 6 . 1 3

; H , 1 0 . 3 4 ; N , 3 . 5 1 % 。

製備例 6 9

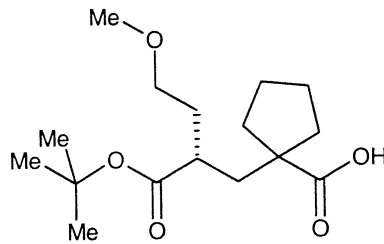
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (101

1 - [(2 S) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁基] 環戊烷羧酸



將製備例 6 8 產物及 (+) - 假麻黃鹼由己烷中再結晶九次以得白色結晶固狀物。將已溶於乙酸乙酯中之此鹽以 0 . 5 M 氫氯酸清洗，於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮，即得 3 1 % 產率之淺黃色油狀之 (S) - 酸，藉 (+) - 假麻黃鹼之 δ 3 . 3 峰處之 N M R 分析得知為 > 9 0 % e e 。

^1H N M R (C D C l ₃ 4 0 0 M H z) δ :

1 . 4 (s , 9 H) ,

1 . 4 - 1 . 7 (m , 7 H) ,

1 . 7 5 - 1 . 9 (m , 2 H) ,

2 . 0 - 2 . 1 5 (m , 3 H) ,

2 . 3 5 - 2 . 4 5 (m , 1 H) ,

3 . 3 (s , 3 H) ,

3 . 3 - 3 . 4 (m , 2 H) ;

[α] _D - 5 . 2 (E t O H , c 1 . 2) 。

此外，製備例 6 9 可製備如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (102

將 (1 S , 2 S) - (+) - 假麻黃鹼 (2 . 1 3 公斤 , 1 2 . 9 莫耳) 於氮氣層下 , 於 2 0 ° C 下加至製備例 6 8 產物 (3 . 9 0 公斤 , 1 3 . 0 莫耳) 之庚烷 (5 8 . 5 升 , 總溶液重 4 4 . 0 公斤) 溶液中。而後邊攪拌邊將此溶液加熱至 7 0 ° C 直至得到清澈溶液為止。繼而將溶液冷卻至 4 0 ° C , 將確實結晶化之標題化合物樣品 (0 . 8 克) 加入以晶種結晶作用。混合物乃保持於 4 0 ° C 2 小時 , 而後將漿液於 6 小時期間冷卻至 2 0 ° C 。繼而將產物藉過濾法收集 , 以正庚烷 (2 × 2 . 3 升) 清洗 , 其後於真空下 , 於 5 0 ° C 下乾燥 2 2 小時以得 1 - [(2 S) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁基] 環戊烷羧酸 (1 S , 2 S) - 1 - 羥基 - N - 甲基 - 1 - 苯基 - 2 - 丙銨 (3 . 2 0 公斤 , 6 . 8 7 莫耳 , 5 3 % 產率 , 藉 ¹ H N M R 測知為 8 6 : 1 4 之非對映體鹽之混合物) 。繼而令產物 (3 . 2 0 公斤 , 6 . 8 7 莫耳) 懸浮於庚烷 (3 0 升) 中 , 再加熱至 7 0 ° C 直至得到清澈溶液為止。繼而將溶液冷卻至 5 8 ° C , 將確實結晶化之標題化合物樣品 (1 . 0 克) 加入以晶種結晶作用。再令混合物保持於 5 8 ° C 1 小時而後於 6 小時期間冷卻至 2 0 ° C 。再將漿液於 2 0 ° C 下粒化 1 2 小時。繼而將產物藉過濾法收集 , 以正庚烷 (2 × 2 升) 清洗 , 其後於真空爐中 , 於 5 0 ° C 下乾燥 2 2 . 5 小時 , 即得白色結晶固狀之 1 - [(2 S) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁基] 環戊烷羧酸 (1 S , 2 S) - 1 - 羥基 - N - 甲基 - 1 - 苯基 - 2 - 丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (103

鉍 (2 . 3 5 公斤 , 5 . 0 莫耳 , 7 3 % 產率) 。 熔點 . 庚烷) ; 9 5 ° C ;

¹ H N M R (C D C l ₃ 3 0 0 M H z) δ :

1 . 0 8 (d , 3 H) , 1 . 4 8 (s , 1 0 H) ,

1 . 5 6 - 1 . 7 4 (m , 4 H) ,

1 . 7 4 - 1 . 9 0 (m , 2 H) ,

1 . 9 0 - 2 . 0 3 (m , 2 H) ,

2 . 0 3 - 2 . 2 7 (m , 2 H) ,

2 . 4 - 2 . 5 3 (m , 1 H) ,

2 . 6 6 (s , 3 H) , 3 . 0 8 (d q , 1 H) ,

3 . 2 4 (s , 3 H) , 3 . 3 8 (q , 2 H) ,

4 . 5 8 (d , 1 H) ,

7 . 2 7 - 7 . 4 5 (m , 5 H) ,

7 . 7 0 (s , b r , 3 H) ;

分析 . 實測值 C , 6 7 . 0 6 ; H , 9 . 3 5 ;

N , 3 . 0 4 ; C ₂₆ H ₄₃ N O ₆ 需要 C , 6 7 . 0 7 ;

H , 9 . 3 1 ; N , 3 . 0 1 % 。

標題化合物係藉將鹽依下列方法裂解而得。將水性氫氨酸 (9 9 . 5 升之 5 M 溶液 , 0 . 5 0 莫耳) 加至已攪拌之 1 - [(2 S) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁基] 環戊烷羧酸 (1 S , 2 S) - 1 - 羥基 - N - 甲基 - 1 - 苯基 - 2 - 丙鉍 (2 1 0 克 , 0 . 4 5 莫耳) 之去離子水 (1 . 2 6 升) 及乙酸異丙酯 (1 . 4 7 升) 懸浮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (104

液中直至水性層之 pH 介於 pH 2 至 3 間為止。繼而分層，而後將水性相以乙酸異丙酯 (630 毫升) 萃取。再將有機層結合，以飽和鹽水溶液 (420 毫升) 清洗，而後將有機相藉於大氣壓下蒸餾予以濃縮 (以移除 1.4 升之乙酸異丙酯)，即得乙酸異丙酯溶液形式之標題化合物，彼乃直接用於下一步驟中。整除份可予採用並將溶劑移除以得分析樣品：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ :

1.44 (s, 9 H),

1.48 - 1.59 (m, 2 H),

1.59 - 1.72 (m, 5 H),

1.72 - 1.93 (m, 2 H),

2.03 - 2.18 (m, 3 H),

2.35 - 2.46 (m, 1 H),

3.31 (s, 3 H), 3.38 (t, 2 H) ;

LRMS (EI) : m/z 244 [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8$]⁺,

227 [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$]⁺,

199 [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2\text{C}$]⁺ ; GC (注射器程式 : 最初

溫度 . 0 °C , 速率 150 °C / 分鐘 , 最終溫度 . 230 °C

; 爐程式 : 最初溫度 . 100 °C , 速率 . 10 °C / 分鐘 ,

最終溫度 . 230 °C , 最終時間 20 分鐘 ; 柱 , BP -

21 25 公尺 \times 0.25 毫米 ID \times 0.25 微米

FT ; 檢測器 FID) RT 16.0 分 ; HPLC (柱

: ChiralPak AD (25 \times 0.46 公分) ; 流動相 : 己烷 /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (105

I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積)
 ; 潤洗流動相 : 己烷 / I P A / D E A (8 0 / 2 0 / .
 5 體積 / 體積 / 體積) ; 流速 : 1 . 0 毫升 / 分鐘 ; 溫度
 : 室溫 ; 注入量 : 2 0 微升 ; 檢測 : E L S D) 運作時間
 : 2 0 分鐘 , 其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 :
 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 1 0 分鐘潤洗 , 其後以
 己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 /
 體積) 進行 1 0 分鐘潤洗 ; 保留時間 : 次要對映體
 1 5 . 5 分 (3 . 3 %) , 主要對映體 1 7 . 5 分 (9 6 . 7 %) 。

此外 , 製備例 6 9 產物可如下地使用一些催化劑及狀況進行不對稱氫化作用而製得。

i) 氫化作用 1

將下示階段 c) 原材料 (6 2 毫克 , 0 . 2 1 毫莫耳) 及 [(R) - (+) - 2 , 2 ' - 雙 (二苯膦基) - 1 , 1 ' - 聯萘基氨基 (對位 - 繖花煙)] 鈦化氫 (J. Org. Chem. 1994, 59, 3064-76) (2 . 0 毫克 , 0 . 0 0 2 1 毫莫耳) 裝至耐壓容器中。將容器藉加壓至 1 0 巴以以氫淨化 , 而後排氣。繼而將此淨化步驟重覆另 4 次。而後將已脫氣之甲醇 (2 毫升) 加入。將容器以氫 (1 0 巴) 加壓 , 而後脫氣 , 並再度以氫 (1 0 巴) 加壓。將混合物於 6 5 ° C (油浴溫度) 下攪拌 1 8 小時。冷卻至室溫後 , 將壓力釋出並將溶劑於減壓下移除 , 即得油狀之標題化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (106

， H P L C (柱 : ChiralPak AD (2 5 × 0 . 4 6 公分) ;
 流動相 : 己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積
 / 體積 / 體積) ; 潤洗流動相 : 己烷 / I P A / D E A (8 0 / 2 0 / . 5 體積 / 體積 / 體積) ; 流速 : 1 . 0 毫
 升 / 分鐘 ; 溫度 : 室溫 ; 注入量 : 2 0 微升 ; 檢測 :
 E L S D) 運作時間 : 2 0 分鐘 , 其後以己烷 / I P A /
 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 1 0
 分鐘潤洗 , 其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 :
 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 1 0 分鐘潤洗 ; 保留時
 間 : R 對映體 1 5 . 5 分 , S 對映體 1 7 . 5 分 ; 9 1 %
 轉換率 , S 對映體 , e e 9 7 % 。

ii) 氫化作用 2

將下示階段 c) 原材料 (8 2 毫克 , 0 . 2 7 毫莫耳) , 特丁醇鈉 (2 5 毫克 , 0 . 2 6 毫莫耳) 及雙 (三氟
 乙酸) [(S) - 3 , 3 ' , 4 , 4 ' , 5 , 5 ' - 六甲
 基 (6 , 6 ' - 二苯基) - 2 , 2 ' - 二基] 雙 (二苯膦
 基) 鈦 (參見 W O 0 1 / 9 4 3 5 9) (2 . 5 毫克 ,
 0 . 0 0 2 7 毫莫耳) 裝至耐壓容器中。將容器藉加壓至
 1 0 巴以以氮淨化 , 而後排氣。繼而將此淨化步驟重覆另
 4 次。而後將已脫氣之甲醇 (2 毫升) 加入。將容器以氮
 (1 0 巴) 加壓 , 而後脫氣 , 並再度以氮 (1 0 巴) 加壓
 。將混合物於 6 5 ° C 下攪拌 1 8 小時。而後令容器冷卻至
 室溫 , 繼而將壓力釋出。再將乙酸乙酯 / 庚烷 (1 : 1 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (107

10 毫升) 及氫氯酸 (1 M, 5 毫升) 加至反應混合物中。而後將有機相分離出, 於硫酸鎂上乾燥並將溶劑於減壓下移除, 即得油狀之標題化合物, H P L C (柱: ChiralPak AD (25 × 0.46 公分); 流動相: 己烷 / I P A / 乙酸 (98 : 2 : 0.1 體積 / 體積 / 體積); 潤洗流動相: 己烷 / I P A / D E A (80 / 20 / 0.5 體積 / 體積 / 體積); 流速: 1.0 毫升 / 分鐘; 溫度: 室溫; 注入量: 20 微升; 檢測: E L S D) 運作時間: 20 分鐘, 其後以己烷 / I P A / 乙酸 (98 : 2 : 0.1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗, 其後以己烷 / I P A / 乙酸 (98 : 2 : 0.1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗; 保留時間: R 對映體 15.5 分, S 對映體 17.5 分; > 98% 轉換率, R 對映體, e e 91%。

iii) 氫化作用 3

使用與上示供氫化作用 2 所述相同之方法, 但使用雙(三氟乙酸) [(R) - (6, 6' - 二甲氧基聯苯 - 2, 2' - 二基) 雙(二苯膦基)] 鈦 (E P 3 9 8 1 3 2) 作為前催化劑, 即得油狀之標題化合物, H P L C (柱: ChiralPak AD (25 × 0.46 公分); 流動相: 己烷 / I P A / 乙酸 (98 : 2 : 0.1 體積 / 體積 / 體積); 潤洗流動相: 己烷 / I P A / D E A (80 / 20 / 0.5 體積 / 體積 / 體積); 流速: 1.0 毫升 / 分鐘; 溫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (108

度：室溫；注入量：20 微升；檢測：E L S D) 運作時間：20 分鐘，其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗，其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗；保留時間：R 對映體 15 . 5 分，S 對映體 17 . 5 分；57 % 轉換率，S 對映體， $e e > 98 \%$ 。

iv) 氫化作用 4

將下示階段 i) 原材料 (80 毫克，0 . 25 毫莫耳) 及三氟硼酸 [(R) - (-) - 4 , 12 - 雙 (二異丙膦基) - [2 . 2] - 對位環芬諾 - (1 , 5 - 環辛二烯)] 銻 (I) (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6207-6208) (1 . 8 毫克，0 . 0025 毫莫耳) 裝至耐壓容器中。將容器藉加壓至 10 . 5 巴以以氮淨化，而後排氣。繼而將此淨化步驟重覆另 4 次。而後將已脫氣之甲醇 (2 毫升) 加入。將容器以氫 (10 . 5 巴) 加壓，而後脫氣，並再度以氫 (10 . 5 巴) 加壓。將混合物於室溫下攪拌 18 小時，繼而將壓力釋出。將特丁基甲基醚及 2 M 氫氨酸加至反應混合物中並將諸相混合。繼而將有機相分離出，於硫酸鎂上乾燥，並將溶劑於減壓下移除，即得油狀之標題化合物，H P L C (柱：ChiralPak AD (25 × 0 . 46 公分) ；流動相：己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) ；潤洗流動相：己烷 / I P A /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (109

D E A (8 0 / 2 0 / . 5 體積 / 體積 / 體積) ; 流速 : 1 . 0 毫升 / 分鐘 ; 溫度 : 室溫 ; 注入量 : 2 0 微升 ; 檢測 : E L S D) 運作時間 : 2 0 分鐘 , 其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 1 0 分鐘潤洗 , 其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 1 0 分鐘潤洗 ; 保留時間 : R 對映體 1 5 . 5 分 , S 對映體 1 7 . 5 分 ; > 9 8 % 轉換率 , R 對映體 , e e 9 1 % 。

v) 氫化作用 5

將下示階段 i) 原材料 (8 0 毫克 , 0 . 2 5 毫莫耳) 及雙 (三氟乙酸) [(S) - 3 , 3 ' , 4 , 4 ' , 5 , 5 ' - 六甲基 (6 , 6 ' - 二苯基) - 2 , 2 ' - 二基] 雙 (二苯膦基) 鈦 (參見 W O 0 1 / 9 4 3 5 9) (2 . 3 毫克 , 0 . 0 0 2 5 毫莫耳) 裝至耐壓容器中。將容器藉加壓至 1 0 . 5 巴以以氮淨化 , 而後排氣。繼而將此淨化步驟重覆另 4 次。而後將已脫氣之甲醇 (2 毫升) 加入。將容器以氫 (1 0 . 5 巴) 加壓 , 而後脫氣 , 並再度以氫 (1 0 . 5 巴) 加壓。將混合物於 4 5 ° C 下攪拌 1 8 小時。而後令容器冷卻至室溫 , 繼而將壓力釋出。再將特丁基甲基醚及 2 M 氫氨酸加至反應混合物中並將諸相混合。而後將有機相分離出 , 於硫酸鎂上乾燥並將溶劑於減壓下移除 , 即得油狀之標題化合物 , H P L C (柱 : ChiralPak AD (2 5 × 0 . 4 6 公分) ; 流動相 : 己烷 /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (110

I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積)
 ; 潤洗流動相 : 己烷 / I P A / D E A (8 0 / 2 0 /
 . 5 體積 / 體積 / 體積) ; 流速 : 1 . 0 毫升 / 分鐘 ; 溫
 度 : 室溫 ; 注入量 : 2 0 微升 ; 檢測 : E L S D) 運作時
 間 : 2 0 分鐘 , 其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 :
 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 1 0 分鐘潤洗 , 其後以
 己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 /
 體積) 進行 1 0 分鐘潤洗 ; 保留時間 : R 對映體 1 5 . 5
 分 , S 對映體 1 7 . 5 分 ; > 9 8 % 轉換率 , R 對映體 ,
 e e 9 7 % 。

vi) 氫化作用 5

將下示階段 i) 原材料 (8 0 毫克 , 0 . 2 5 毫莫耳)
) 及雙 (三氟乙酸) [(R) - (+) - 2 , 2 ' - 雙 (二
 苯膦基) - 1 , 1 ' - 聯萘基] 鈦 (2 . 4 毫克 ,
 0 . 0 0 2 5 毫莫耳) 或 [(R) - (+) - 2 , 2 ' -
 雙 (二苯膦基) - 1 , 1 ' - 聯萘基氨基 (對位 - 繖花烴
)] 鈦化氫 (J. Org. Chem. 1994, 59, 3064-76) (2 . 4 毫
 克 , 0 . 0 0 2 5 毫莫耳) 裝至耐壓容器中 . 使用與製備
 例 6 所述相同之步驟 , 即得油狀之標題化合物 , H P L C
 (柱 : ChiralPak AD (2 5 × 0 . 4 6 公分) ; 流動相 : 己
 烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體
 積) ; 潤洗流動相 : 己烷 / I P A / D E A (8 0 / 2 0
 / . 5 體積 / 體積 / 體積) ; 流速 : 1 . 0 毫升 / 分鐘 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

溫度：室溫；注入量：20 微升；檢測：E L S D) 運作時間：20 分鐘，其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗，其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗；保留時間：R 對映體 15 . 5 分，S 對映體 17 . 5 分；> 98 % 轉換率，S 對映體， $e e > 98 \%$ 。

vii) 氫化作用 7

將下示階段 i) 原材料 (80 毫克，0 . 25 毫莫耳) 及雙 (三氟乙酸) [(R) - (6 , 6 ' - 二甲氧基聯苯 - 2 , 2 ' - 二基) 雙 (二苯膦基)] 鈦 (E P 3 9 8 1 3 2) (2 . 3 克，0 . 0025 毫莫耳) 裝至耐壓容器中，使用與製備例 6 所述相同之步驟，即得油狀之標題化合物，H P L C (柱：ChiralPak AD (25 × 0 . 46 公分) ；流動相：己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) ；潤洗流動相：己烷 / I P A / D E A (80 / 20 / . 5 體積 / 體積 / 體積) ；流速：1 . 0 毫升 / 分鐘；溫度：室溫；注入量：20 微升；檢測：E L S D) 運作時間：20 分鐘，其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗，其後以己烷 / I P A / 乙酸 (9 8 : 2 : 0 . 1 體積 / 體積 / 體積) 進行 10 分鐘潤洗；保留時間：R 對映體 15 . 5 分，S 對映體 17 . 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (112

分； > 98% 轉換率， S 對映體， e e > 98% 。

原材料之製備

a) 1 - (2 - 特丁氧羰基 - 4 - 甲氧基 - 3 - 合氧基 - 丁基) - 環戊烷羧酸

將二異丙胺 (35.0 毫升， 250 毫莫耳) 之四氫呋喃 (70 毫升) 溶液於氮下冷卻至 -15°C 。而後將正丁基鋰 (2.5 M， 100 毫升， 250 毫莫耳) 逐滴加入，同時保時溫度低於 -10°C 。將 1 - (3 - 特丁氧基 - 3 - 合氧基丙基) 環戊烷羧酸 (參見 EP 2 742 34 B 1， 實例 35) (27.52 克， 113.6 毫莫耳) 之四氫呋喃 (50 毫升) 溶液加至所得溶液中，而後將反應保時於 -10 至 -15°C 下 1 小時。繼而將甲氧基乙酸甲酯 (18.0 毫升) 之四氫呋喃 (20 毫升) 溶液加至反應混合物中，令所得混合物加溫至室溫，而後攪拌 19 小時。將特丁基甲基醚 (300 毫升) 及去離子水 (300 毫升) 加至反應混合物中，再邊攪拌邊將水性相以 2 M 氫氯酸酸化成 pH 3。繼而分相，將水性相以特丁基甲基醚 (250 毫升) 萃取。而後將結合之有機相以水 (250 毫升) 而後鹽水 (250 毫升) 清洗，於硫酸鎂上乾燥，繼而將溶劑於減壓下移除。再將粗製標題化合物藉於矽膠上使用乙酸乙酯 / 庚烷 (1 : 2 至 1 : 1) 作為洗提液進行急驟色層分離而予以純化，即得標題化合物 (17.35 克， 55.2 毫莫耳， 49% 產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (113

率) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.43 (s, 9 H),

1.69 - 1.47 (m, 6 H),

2.17 - 2.05 (m, 2 H),

2.18 (dd, 1 H), 2.32 (dd, 1 H),

3.42 (s, 3 H), 3.59 (t, 1 H),

4.17 (q, 2 H) ;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ

24.7, 27.8, 34.9, 35.8, 36.7,

53.2, 53.3, 59.2, 82.3, 168.3

, 183.4, 203.2。

b) 8-甲氧基甲基-6-合氧基-7-氧雜-螺[4.5]癸烷-9-羧酸特丁酯

將上示階段 a) 產物 (10.50 克, 33.4 毫莫耳) 之甲醇 (100 毫升) 溶液於氮下冷卻至 0 至 -5°C 。而後邊保持溫度低於 0°C ，邊將氫硼化鈉 (2.02 克, 53.4 毫莫耳) 分次加至所得溶液中。繼而將反應攪拌 1 小時。而後將乙酸乙酯 (150 毫升) 及水 (150 毫升) 加入，並將水性相藉邊攪拌邊將氫氯酸 (50 毫升之 2 M 溶液) 加入予以酸化。繼而分相，將水性相以乙酸乙酯 (100 毫升) 萃取。再將結合之有機相以水 (50 毫升) 而後鹽水 (50 毫升) 清洗。繼而將結合之水性清

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 14

洗液以乙酸乙酯 (1 0 0 毫升) 萃取。將結合之乙酸乙酯萃取液於硫酸鎂上乾燥繼而將溶劑於減壓下移除以得淺黃色油狀物 (1 1 . 2 9 克) , 彼乃用於下一步驟中而不必更進一步純化。令一部分之此油 (1 0 . 8 9 克 ,

3 4 . 4 毫莫耳) 於氮下溶於四氫呋喃 (1 0 0 毫升) 溶液中 , 再將二環己基碳化二亞胺 (7 . 1 0 克 , 3 4 . 4 毫莫耳) 加至所得溶液中。而後將混合物於室溫下攪拌

1 9 小時。繼而將甲醇 (5 毫升) 及乙酸 (2 毫升) 加至反應中並將混合物攪拌 3 0 分鐘。再將溶劑於減壓下移除。

令粗製產物懸浮於乙酸乙酯 (5 0 毫升) 中並將反應副產物藉過濾法移除。將濾塊以乙酸乙酯 (5 0 毫升) 清洗 , 而後將濾液於減壓下濃縮。再將粗製標題化合物藉於矽

膠上使用乙酸乙酯 / 庚烷 (1 : 3 至 2 : 3) 作為洗提液進行急驟色層分離而予以純化 , 即得非對映異構體之 2 :

1 混合物 (8 . 1 9 克 , 2 7 . 4 毫莫耳 , 8 0 %) ; 欲供分析之目的 , 乃將樣品藉於矽膠上使用乙酸乙酯 / 庚烷

(1 : 2) 作為洗提液進行急驟色層分離而予以純化 ; i) 較高 r f 斑 (單一非對映異構體) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 4 7 (s , 9 H) ,

1 . 5 0 - 2 . 1 5 (m , 9 H) ,

2 . 3 0 (m , 1 H) , 2 . 9 0 (t d , 1 H) ,

3 . 3 8 (s , 3 H) , 3 . 5 8 (d , 2 H) ,

4 . 6 2 (d t , 1 H) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 () 15

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm
 25.5, 25.8, 28.0, 36.9, 38.3,
 39.6, 40.4, 47.8, 59.5, 73.1,
 79.5, 81.8, 171.3, 176.5; ii) 較
 低 rf 斑 (未完全分離, 3:5:1 非對映異構體之混合
 物); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : (主
 要) 1.47 (s, 9H),
 1.49-2.10 (m, 8H),
 2.18 (dd, 1H), 2.43 (m, 1H),
 3.03 (m, 1H), 3.35 (s, 3H),
 3.60-3.67 (m, 2H),
 4.72 (q, 1H)。

c) 1-(2-特丁氧羰基-4-甲氧基-丁-2E-烯
 基)-環戊烷羧酸

將 1,8-二氮雜二環〔5.4.0〕十一碳-7-
 烯 (3.7 毫升, 24.58 毫莫耳) 加至下示階段 b)
 產物 (6.11 克, 20.49 毫莫耳) 之甲苯 (50 毫
 升) 溶液中, 再將所得溶液於迴流下於氮下加熱 5 小時。
 而後將溶液冷卻至室溫並將溶劑於減壓下移除。繼而將去
 離子水 (100 毫升) 加至所得餘留物中, 再將混合物以
 特丁基甲基醚 (30 毫升) 萃取。繼而分相, 將水性相以
 氫氯酸 (15 毫升之 2M 溶液) 酸化成 pH 2, 再以特
 丁基甲基醚 (2 x 30 毫升) 萃取。再將結合之有機萃取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()16

液以水 (3 0 毫升) 而後鹽水 (3 0 毫升) 清洗及於硫酸鎂上乾燥。繼而將溶劑於減壓下移除以得粗製備標題化合物 (6 . 2 9 克) , 而後於 0 ° C 下由庚烷 (1 5 毫升) 中予以結晶。再將所得固狀物藉過濾法收集並以冰 - 冷庚烷 (2 × 5 毫升) 清洗, 即得白色固狀之標題化合物 (1 . 7 9 克, 6 . 0 毫莫耳, 2 9 % , 以化學位移為基準歸屬於 E - 異構體) ;

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) δ :

1 . 4 7 (s , 9 H) ,

1 . 4 5 - 1 . 7 0 (m , 6 H) ,

2 . 0 5 - 2 . 1 0 (m , 2 H) ,

2 . 7 4 (s , 2 H) , 3 . 3 6 (s , 3 H) ,

4 . 0 9 (d , 2 H) , 6 . 7 5 (t , 1 H) ;

^{13}C NMR (1 0 0 MHz , CDCl_3) δ :

2 3 . 9 , 2 8 . 0 , 3 4 . 1 , 3 5 . 0 , 5 5 . 0 ,

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

1 3 9 . 1 , 1 6 7 . 1 , 1 8 3 . 3 .

將濾液濃縮以得黃色油狀物 (4 . 0 2 克) . 再將此混合物藉於矽膠上使用乙酸乙酯 / 庚烷 (1 : 2 + 0 . 5 % 乙酸) 作為洗提液進行急驟色層分離而予以純化, 即得更多之標題化合物及無色油狀物 (2 . 4 3 克, 1 . 1 : 1 E / Z 比) ; 1 - (2 - 特丁氧羰基 - 4 - 甲氧基 - 丁 - 2 Z - 烯基) - 環戊烷羧酸 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()17

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : (關鍵信號) 1.48 (s, 9H),

2.65 (s, 2H), 3.33 (s, 3H),

4.29 (d, 2H), 5.99 (t, 1H)。

乙烯基醚 1 - [(3E) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基 - 3 - 丁烯基] - 環戊烷羧酸之樣品亦藉急驟色層分離法而離析出 (以偶合常數為基準歸屬於 E 幾何結構) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.42 (s, 9H),

1.40 - 1.70 (m, 6H),

2.03 (d, 2H), 2.06 (m, 1H);

2.17 (m, 1H), 2.83 (s, 1H),

3.49 (s, 3H), 4.66 (dd, 1H),

6.35 (d, 1H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ :

24.9, 25.2, 28.4, 34.7, 38.8,

41.7, 44.3, 53.5, 56.1, 80.9,

101.9, 149.2, 174.5, 184.5。

2 - (2 - 甲氧基乙基) 丙二酸 1 - 苄基 3 - 特丁酯

將已攪拌之氫化鈉 (14.4 克之 60% 礦油分散液, 360 毫莫耳) 之四氫呋喃 (300 毫升) 懸浮液於氮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()18

下冷卻至 0 °C。再將丙二酸苄基 - 特丁酯 (90 . 0 克 , 360 毫莫耳) 之四氫呋喃 (500 毫升) 溶液於 45 分鐘期間加至所得漿液中。令反應混合物加溫至室溫，而後攪拌 1 小時。繼而將反應混合物再度冷卻至 0 °C，再將 2 - 溴乙基甲基醚 (50 . 0 克 , 360 毫莫耳) 之四氫呋喃 (100 毫升) 溶液於 0 . 5 小時期間加入。而後令反應混合物加溫至室溫並令其攪拌 19 小時。再令反應迴流 24 小時，其後冷卻至室溫。將去離子水 (500 毫升) 加至反應混合物中，再將產物以乙酸乙酯 (3 × 500 毫升) 萃取。繼而將有機相結合，於硫酸鎂上乾燥，而後藉於減壓下蒸餾予以濃縮，即得粗製油狀之產物 (100 克)。再將產物藉於矽膠上使用 10 % 乙醚之庚烷液而後 20 % 乙醚之庚烷液作為洗提液進行柱色層分離而予以純化，即得油狀之標題化合物 (37 . 1 克 , 120 毫莫耳 , 33 % 產率) ; TLC (乙醚 / 庚烷 3 : 7 , 以德雷根道爾夫氏浸劑視測) $R_f = 0 . 25$;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) δ :

1 . 4 (s , 9 H) , 2 . 13 (d t , 2 H) ,
3 . 30 (s , 3 H) , 3 . 43 (t , 2 H) ,
3 . 51 (t , 1 H) , 5 . 20 (d , 2 H) ,
7 . 29 - 7 . 40 (m , 5 H) 。

e) 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基丁酸

邊攪拌邊將氫氧化鉀 (6 . 73 克 , 120 毫莫耳)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()19

加至上示階段 d) 產物 (37 . 1 克 , 120 毫莫耳) 之二噁烷 (740 毫升) 及水 (111 毫升) 溶液中。而後將所得溶液於室溫下攪拌 19 小時。繼而將溶劑藉於減壓下蒸餾予以移除, 再將所得濃縮物以去離子水 (300 毫升) 稀釋。而後將水性溶液以乙醚 (3 × 400 毫升) 清洗, 再將 1 M 氫氨酸加至水性相中直至 pH 為 2 為止。而後將酸化之溶液以乙酸乙酯 (3 × 400 毫升) 萃取並將結合之有機層於硫酸鎂上乾燥。再將溶劑藉於減壓下蒸餾予以移除, 即得油狀之標題化合物 (14 . 7 克 , 67 . 4 毫莫耳 , 56 % 產率) ; T L C (乙醚 / 庚烷 3 : 7 , 以德雷根道爾夫氏浸劑視測) R_f 0 . 20 ; 1H N M R (300 M H z , C D C l _ 3) δ : 1 . 48 (s , 9 H) , 2 . 16 (d t , 2 H) , 3 . 16 (s , 3 H) , 3 . 27 - 3 . 51 (m , 3 H) 。

f) 2 - (2 - 甲氧基乙基) 丙烯酸特丁酯

將派啉 (1 . 70 毫升 , 19 . 1 毫莫耳) , 其後將仲甲醛 (3 . 83 克 , 130 毫莫耳) 加至上示階段 e) 產物 (20 . 8 克 , 95 . 3 毫莫耳) 之吡啉 (170 毫升) 溶液中。而後將所得混合物於 63 °C 下加熱 3 . 5 小時。繼而令反應混合物冷卻至室溫並攪拌 19 小時。繼而將溶劑藉於減壓下蒸餾予以移除。再將去離子水 (250 毫升) 其後將氫氨酸 (200 毫升之 2 M 溶液) 加至濃縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()20

物中。繼而將水性相以乙醚 (1 × 3 5 0 毫升，其後 2 × 4 0 0 毫升) 萃取。再將結合之有機相以氫氯酸 (4 0 0 毫升之 2 M 溶液) 清洗及於硫酸鎂上乾燥。而後將溶劑於減壓下移除，即得油狀之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 5 0 (s , 9 H) , 2 . 5 6 (t , 2 H) ,

3 . 3 5 (s , 3 H) ,

3 . 4 6 - 3 . 5 3 (m , 2 H) ,

5 . 5 4 (s , 1 H) , 6 . 1 3 (s , 1 H) ;

L R M S (E I) : m / z 1 3 0 [M - C ₄ H ₈] ⁺ ,

1 1 3 [M - C ₄ H ₉ O] ⁺ .

g) (2 E) - 2 - (2 - 甲氧基乙基) - 3 - [(4 - 甲苯基) 磺醯] - 2 - 丙烯酸特丁酯

將上示階段 f) 產物 (5 . 0 克，2 6 . 8 毫莫耳) 之二氯甲烷 (1 0 毫升) 溶液於室溫下於氮下加至已攪拌之對位 - 甲苯磺醯碘 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1988, 1029) (1 1 . 4 克，4 0 . 2 毫莫耳) 之二氯甲烷 (2 5 . 0 毫升) 溶液中。而後將所得溶液攪拌 6 0 小時。繼而將反應混合物冷卻至 0 ° C ，再將三乙胺 (5 . 4 克，5 3 . 4 毫莫耳) 於 1 5 - 2 0 分鐘期間加入，同時保時溫度於 0 ° C 。而後將所得混合物於 0 ° C 下攪拌 0 . 5 小時，其後加溫至室溫並攪拌另 5 小時。藉加入去離子水 (1 0 0 毫升) 令反應中止，再予分層。繼而將水性相以二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()21

氯甲烷 (1 0 0 毫升) 萃取，將有機萃取液結合並以氫氟酸 (5 0 毫升之 1 M 溶液) 清洗。再將有機層以水性硫酸鈉 (1 0 0 毫升之 5 % 重量 / 體積之溶液) 而後去離子水 (1 0 0 毫升) 清洗。再將有機層於硫酸鎂上乾燥及將溶劑於減壓下移除以得暗色油狀之粗製產物 (7 . 5 克，22 . 0 毫莫耳，82 % 產率)。將此反應使用相同之狀況再重覆兩次，再將結合之粗製產物 (7 4 . 6 克) 藉於矽膠上使用庚烷 / 乙酸乙酯 (4 : 1) 作為洗提液進行急驟色層分離而予以純化，即得白色結晶固狀之標題化合物 (4 8 . 0 克) ; 熔點。(庚烷 / 乙酸乙酯) 84 - 86 °C ; T L C (乙酸乙酯 / 庚烷 1 : 4 , 以 U V @ 254 nm 視測) R_f 0 . 2 0 :

¹H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ p p m

1 . 4 5 (s , 9 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) ,

3 . 1 4 (t , 2 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) ,

3 . 5 1 (t , 2 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) ,

7 . 3 5 (d , 2 H) , 7 . 8 3 (d , 2 H) 。

h) 1 - [(1 E) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 丁烯基] 環戊烷羧酸

將環戊烷羧酸 (7 . 0 毫升，58 . 7 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (1 0 0 毫升) 溶液於氮下於 1 0 分鐘期間加至已攪拌之於 0 °C 下之二異丙基胺化鋰 (6 4 . 6 毫升之 2 M 之四氫呋喃 / 庚烷 / 乙基苯溶液) 之無水四氫呋喃 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()22

200 毫升) 溶液中。再令反應加溫至室溫，同時攪拌 2.5 小時。繼而將所得漿液冷卻至 0℃，再將氯化鋅 (38.2 毫升之 1 M 之乙醚溶液) 於 1 分鐘期間加入。而後將反應混合物攪拌 10 分鐘，再將上示階段 g) 產物 (20.0 克，58.7 毫莫耳) 之無水四氫呋喃 (160 毫升) 溶液於 5 分鐘期間加至所得溶液中。繼而將反應混合物攪拌 2 小時，同時保持溫度於 0 至 5℃ 間。再令反應加溫至室溫並攪拌 19 小時。而後藉加入異丙醇 (120 毫升) 令反應中止，再將混合物攪拌 1 小時，將反應混合物過濾，再將固狀副產物以四氫呋喃 (10 毫升) 清洗。繼而將去離子水 (400 毫升)，水性氫氧化鈉 (200 毫升之 1 M 溶液) 及乙酸乙酯 (600 毫升) 加至濾液中。將另外之去離子水 (600 毫升) 加入，並將所得固狀物藉過濾法移除。繼而分層，將氫氨酸 (1 M 溶液) 加至水性相中直至 pH 為 2 為止。再將水性相以乙酸乙酯 (2 x 700 毫升) 萃取，將有機層結合，於硫酸鎂上乾燥，而後將溶劑藉於減壓下蒸餾予以移除，即得黃色油狀之粗製產物 (16.7 克)。再將產物藉於矽膠上使用二氯甲烷 / 甲醇 (9 : 1) 作為洗提液進行急驟色層分離而予以純化，即得黃色油狀之標題化合物 (15.2 克，50.9 毫莫耳，87% 產率)；TLC (二氯甲烷 / 甲醇 9 : 1，以 UV @ 254 nm 視測) R_f 0.70；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 (s, 9H)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()23

1 . 6 7 - 1 . 9 0 (m , 6 H) ,

2 . 3 7 - 2 . 4 8 (m , 2 H) ,

2 . 5 8 (t , 2 H) , 3 . 3 2 (s , 3 H) ,

3 . 4 8 (t , 2 H) , 6 . 8 3 (s , 1 H) ;

L R M S (E S 負性) : m / z 2 5 3

[M - C O ₂ H] ⁻ .

i) 1 - [(1 E) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 丁烯基] 環戊烷羧酸鈉

將甲醇鈉 (3 . 0 克 , 5 5 . 6 毫莫耳) 加至已攪拌之上示階段 h) 產物 (1 5 . 0 克 , 5 0 . 3 毫莫耳) 之乙酸異丙酯溶液 (3 0 0 毫升) 中。而後將所得懸浮液於室溫下攪拌 1 9 小時。再將固狀物藉於真空下進行過濾法收集並以乙酸異丙酯清洗, 其後於真空爐中, 於 5 0 ° C 下乾燥 1 9 小時, 即得白色固狀之標題化合物 (1 0 . 0 克 , 3 1 . 2 毫莫耳 , 6 2 % 產率) ; 熔點。(乙酸異丙酯) 1 9 5 - 1 9 8 ° C ;

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ p p m

1 . 4 8 (s , 9 H) ,

1 . 5 1 - 1 . 7 2 (m , 6 H) ,

2 . 2 1 - 2 . 3 7 (m , 2 H) ,

2 . 6 1 (t , 2 H) , 3 . 3 4 (s , 3 H) ,

3 . 5 1 (t , 2 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) ;

L R M S (E S 負性) : m / z 2 5 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

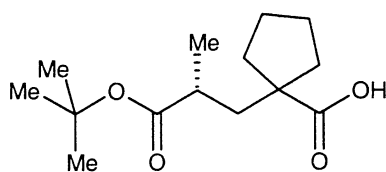
訂

五、發明說明 ()24

[M - C O₂ N a]⁻。

製備例 7 0

1 - [(2 R) - 3 - 特丁氧基 - 2 - 甲基 - 3 - 合氧基
丙基] 環戊烷羧酸



標題化合物係根據類似於製備例 6 8 及 6 9 之方法，使用甲基碘取代 2 - 溴乙基甲基醚而製得。將其 (+) - 假麻黃鹼鹽由己烷中再結晶三次。即得淺黃色油狀之 2 8 % 產率之標題化合物，藉 (+) - 假麻黃鹼鹽之 δ 1 . 4 峰之 N M R 分析測知為 > 9 5 % e e ；

¹ H N M R (C D C l₃ 4 0 0 M H z) δ :

1 . 1 3 (d , 3 H) ,

1 . 4 0 - 1 . 6 0 (m , 1 1 H) ,

1 . 6 0 - 1 . 7 8 (m , 5 H) ,

2 . 1 4 (m , 3 H) , 2 . 3 8 (m , 1 H) ;

[α]_D - 2 4 . 2 (E t O H , c 1 . 2) 。

製備例 7 1

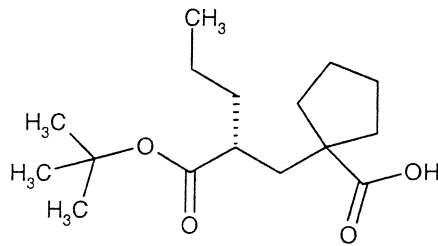
1 - [(2 R) - 2 - (特丁氧羰基) - 4 - 戊基] - 環
戊烷羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

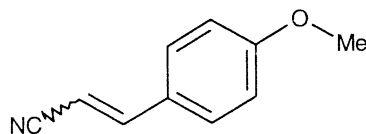
訂

五、發明說明 ()25



將 (R) - 1 - [2 - (特丁氧羰基) - 4 - 戊烯基] - 環戊烷羧酸 (W O 9 1 1 3 0 5 4 , 實例 1 0) (1 0 克 , 3 5 . 4 毫莫耳) 及 1 0 % 鈀 / 炭 (6 0 0 毫克) 之無水乙醇 (2 5 毫升) 混合液於 1 a t m 。 及於室溫下氫化 1 8 小時。再令反應混合物通過 Arbocel® 中過濾, 而後將濾液於減壓下蒸發, 即得黃色油狀之標題化合物, 9 . 6 克, 9 5 % ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 0 . 8 6 (t , 3 H) ,
 1 . 2 2 - 1 . 5 8 (m , 1 5 H) ,
 1 . 6 4 (m , 4 H) , 1 . 7 8 (d d , 1 H) ,
 2 . 0 0 - 2 . 1 8 (m , 3 H) ,
 2 . 2 4 (m , 1 H) ;
 $[\alpha]_D = - 3 . 3^\circ$ ($c = 0 . 0 9$, 乙醇) 。

製備例 7 23 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - 丙烯腈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()26

將 4 - 碘基茴香醚 (1 克, 4 . 2 毫莫耳), 丙烯腈 (0 . 3 毫升, 4 . 7 毫莫耳), 三 - 鄰位 - 甲苯膦 (2 4 3 毫克, 0 . 4 毫莫耳), 乙酸鈮 (II) (9 0 毫克, 0 . 4 毫莫耳) 及三乙胺 (1 . 7 8 毫升, 1 2 毫莫耳) 之乙腈 (2 0 毫升) 溶液於氮下迴流 1 4 小時。再將反應混合物以乙酸乙酯 (5 0 毫升) 稀釋及以 2 M 碳酸氫鈉 (1 0 0 毫升) 清洗, 而後將有機層於硫酸鎂上乾燥並予過濾。繼而將濾液於真空中蒸發再藉使用戊烷, 而後 9 5 : 5 戊烷 : 乙酸乙酯, 而後 9 0 : 1 0 戊烷 : 乙酸乙酯進行柱式色層分離而予以純化, 即得黃色結晶狀之順式及反式異構體混合物形式之標題化合物 (4 1 4 毫克, 2 . 5 毫莫耳),

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 4 0 0 MHz) δ :

3 . 8 (s , 3 H) , 5 . 7 (d , 1 H) ,

6 . 9 (d , 1 H) , 7 . 2 (d , 1 H) ,

7 . 4 (d , 2 H) ;

$\text{LRMS} : m/z$ 1 7 6 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$) ; 分析 .

實測值 C , 7 4 . 4 4 ; H , 5 . 6 6 ; N , 8 . 3 6 .

$\text{C}_{10}\text{H}_{39}\text{NO} \cdot 0 . 1 \text{H}_2\text{O}$ 需要 C , 7 4 . 4 2 ;

H , 5 . 6 5 ; N , 8 . 4 1 % 。

製備例 7 3

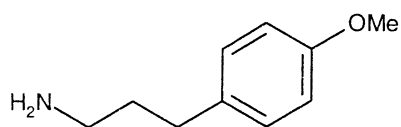
3 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - 丙胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()27



將製備例 7 2 產物 (4 1 4 毫克, 2 . 6 毫莫耳) 之氫氧化銨 (1 0 毫升) 及乙醇 (1 0 毫升) 溶液於氫下, 於 4 0 p . s . i . 下與阮來鎳 (1 0 0 毫克) 搖動 1 2 小時。而後令反應混合物通過 arboce1 中過濾並以乙醇 (2 0 毫升) 清洗, 再將濾液於真空中蒸發, 即得黃色油狀之標題化合物 (1 8 3 毫克, 1 . 1 毫莫耳) ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 \text{MHz}) δ :

1 . 7 (bs, 2 H), 2 . 0 (bs, 2 H),

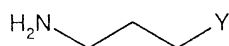
2 . 5 (t, 2 H), 2 . 7 (bs, 2 H),

3 . 7 (s, 3 H), 6 . 7 (d, 2 H),

7 . 0 (d, 2 H) ;

LRMS : m/z 3 7 6 ($M + H^+$) 。

下列式 (III a) 化合物, 亦即其中 X 為 $-(\text{CH}_2)_3-$ 之通式 III 化合物, 係藉類似於製備例 7 2 及 7 3 所述之方法, 由指定之先質中製得。



(IIIa)

表 3

製備例	先質	Y	分析資料
74	1-溴基-4-乙基苯 (Aldrich 化學公司)		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.1 (bs, 3H), 1.7 (bs, 2H), 2.6 (bs, 5H), 3.4 (bs, 1H), 7.1 (bs, 4H). LRMS: m/z 164 ($M+H^+$).

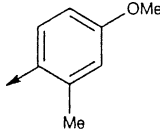
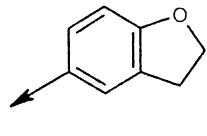
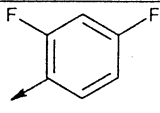
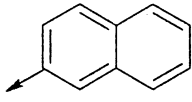
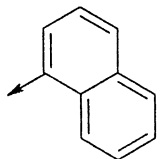
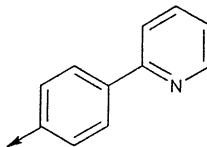
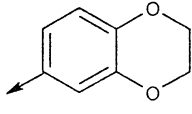
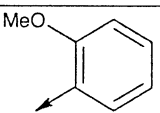
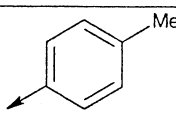
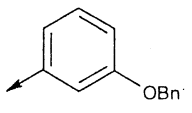
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (128)

84

製備例	先質	Y	分析資料
75	4-溴基-3-甲基-茴香醚(Lancaster)		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.7 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.72 (d, 3H), 6.65 (m, 2H), 7.01 (m, 1H). LRMS: m/z 180 ($\text{M}+\text{H}^+$).
76	5-碘基-2,3-二氫基苯並呋喃(Maybridge Chemicals)		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.8 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (t, 2H), 4.5 (t, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (s, 1H).
77	2,4-二氟基-碘基苯(Aldrich 化學公司)		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.64 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 6.7 (m, 2H), 7.1 (m, 1H). LRMS: m/z 172.1 ($\text{M}+\text{H}$).
78	2-溴基萘(Aldrich 化學公司)		$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ : 2.0 (m, 2H), 2.9 (m, 4H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 3H). LRMS: m/z (ES^+) 186 ($\text{M}+\text{H}$).
79	1-溴基萘(Aldrich 化學公司)		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.1 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (m, 1H). LRMS: m/z (ES^+) 186 ($\text{M}+\text{H}$).
80	製備例 114		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.78-1.88 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 4H), 7.19-7.36 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.69 (d, 1H).
81	3,4-乙二氧基-溴基苯(Lancaster Synthesis)		粗製產物可予使用而不必純化， 乙烯腈之順式及反式混合物之 資料： $^1\text{HNMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 4.25-4.39 (m, 4H), 5.30 and 5.70 (d, 1H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.21-7.40 (m, 1H).
82	2-溴基茴香醚(Lancaster Synthesis):		$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ : 1.9 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 6.8 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (t, 1H). LRMS: m/z (TS^+) 166 ($\text{M}+\text{H}$).
83	4-溴基甲苯(Aldrich 化學公司)		$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ : 1.9 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 7.0 (s, 4H). LRMS: m/z (TS^+) 150 ($\text{M}+\text{H}$).
84	3-碘基苄氧基苯(Aldrich 化學公司)		$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 400MHz) δ : 1.8 (bs, 2H), 2.6 (bm, 4H), 5.0 (bs, 2H), 6.9 (d, 3H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 3H). LRMS: m/z (TS^+) 242 ($\text{M}+\text{H}$).

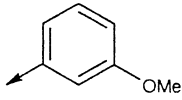
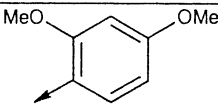
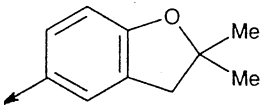
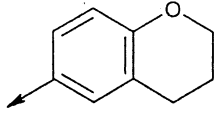
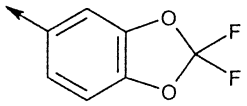
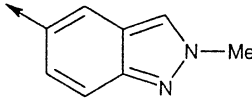
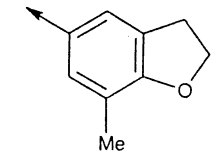
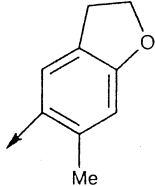
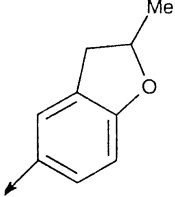
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (129)

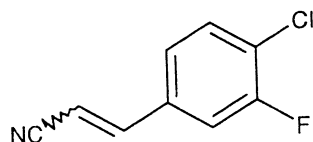
85

製備例	先質	Y	分析資料
85	3-溴基茴香醚 (Lancaster Synthesis)		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.7 (m, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.7 (t, 2H), 3.8 (d, 3H), 6.3-6.4 (dd, 1H), 6.7 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.1 (m, 1H).
86	2,4-二甲氧基溴基苯 (Aldrich 化學公司)		LRMS: m/z (TS^+) 196 (M+H).
87	5-溴基-2,2-二甲基-2,3-二氫基苯並[b]呋喃(製備例 126)		$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 6H), 1.70 (tt, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.95 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.91 (s, 1H). LRMS: M+H, 206. (TS^+).
88	6-溴基-四氫苯並呋喃(製備例 125)		$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.78 (m, 2H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 2H), 2.61-2.78 (m, 4H), 4.03-4.18 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.79-6.93 (m, 2H). LRMS: m/z (M+H) 192, ES^+ .
89	5-溴基-2,2-二氟基-苯並二噁茂烷 (Fluorchem)		$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (quintet, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 6.80-6.95 (m, 3H). LRMS: M+H, 216. (ES^+).
90	5-溴基-1-甲基-[1H]-吡啶(製備例 111)		使用粗製產物而不 必純化或特徵 化
90a	5-溴基-7-甲基-2,3-二氫基苯並[b]呋喃(製備例 136)		$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.9 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 2.55 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H). LRMS: M+H, 192 (ES^+).
91	5-溴基-6-甲基-2,3-二氫基苯並[b]呋喃(製備例 138)		$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.8 (m, 2H), 2.2 (m, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.4 (m, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.6 (m, 1H). LRMS: M+H, 192 (ES^+).
92	5-溴基-2-甲基-2,3-二氫基-1-苯並[b]呋喃(製備例 127)		$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.45 (d, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 3.27 (dd, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (s, 1H). LRMS: M+H, 192. (ES^+).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()30

製備例 9 33 - (4 - 氯基 - 3 - 氟苯基) - 2 - 丙烯腈

將膦酸二乙基氰甲酯 (3 . 2 毫升 , 1 8 . 9 毫莫耳) 置於於 0 °C 下 , 於氮下之無水四氫呋喃 (2 0 毫升) 中 , 再於約 1 0 分鐘期間以 6 0 % 氫化鈉 (7 5 6 毫克 , 1 8 . 9 毫莫耳) 之油分散液形式分次攪拌。而後將所得灰色懸浮液於 0 °C 下攪拌 1 小時 , 其後將 4 - 氯基 - 3 - 氟基苯甲醛 (Lancaster Synthesis) (3 克 , 1 8 . 9 毫莫耳) 之 5 毫升四氫呋喃溶液逐滴加入。而後令整體反應於 6 0 小時期間加溫至室溫。再將水 (5 毫升) 加入 , 並將混合物以乙酸乙酯 (3 × 5 0 毫升) 萃取。再將結合之有機相乾燥 (硫酸鎂) 並予蒸發以得黃色油狀物 , 再藉使用 5 % 乙酸乙酯之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化 , 即得幾何異構體混合物形式之標題產物 (2 . 4 克 , 7 0 %)

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

5 . 8 2 (d , 1 H) , 7 . 1 9 (d , 1 H) ,

7 . 2 3 (d , 1 H) , 7 . 3 0 (d , 1 H) ,

7 . 4 2 (a p p . t , 1 H) ;

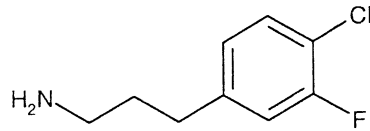
L R M S T S ⁺ 1 9 9 . 1 (M + N H ₄ ⁺) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (131)

製備例 9 43 - (4 - 氯基 - 3 - 氟苯基) - 1 - 丙胺

將得自製備例 9 3 之乙炔基氫 (5 0 0 毫克 , 2 . 7 5 毫莫耳) 置於乙醇 (3 6 毫升) 及 0 . 8 8 N H ₃ 溶液 (1 8 毫升) 中 , 再與 1 5 0 毫克 3 0 % 重量 / 重量之阮來鎳於 1 5 p s i 氫壓下搖動過夜。令催化劑通過短塞式 Arbocel 中過濾 , 再將濾液於真空中蒸發 , 而後藉使用 9 0 : 1 0 : 1 (二氯甲烷 , 甲醇 , 氫) 作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化 , 即得標題化合物 (3 2 0 毫克 , 6 2 %) ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃)

1 . 6 5 - 1 . 7 8 (m , 2 H) ,

2 . 5 3 - 2 . 7 0 (m , 4 H) ,

6 . 8 5 (d , 1 H) , 6 . 9 0 (d , 1 H) ,

7 . 2 2 (s , 1 H) ;

L R M S : m / z (T S ⁺) 1 8 8 (M + H) 。

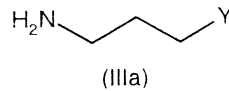
下列式 (III a) 化合物 , 亦即其中 X 為 - (C H ₂) ₃ - 之通式 III 化合物 , 係藉類似於製備例 9 3 及 9 4 中所述之方法 , 由指定之先質中製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

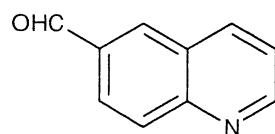
五、發明說明 (132)



製備例	先質.醛	Y	分析資料
95	3-氨基-4-氟基苯甲 醛(Lancaster Synthesis)		¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.62-1.77 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.14 (d, 1H). LRMS: m/z TS ⁺ 188.1 (MH ⁺).
96	2,3-二氟基苯甲 醛(Lancaster Synthesis)		¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.66-1.78 (m, 2H), 2.58-2.75 (m, 4H), 6.83-6.98 (m, 3H). LRMS: m/z TS ⁺ 343.1 (2MH ⁺).
97	2,6-二氟基苯甲 醛(Lancaster Synthesis)		¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.68-1.83 (m, 2H), 2.57-2.83 (m, 4H), 6.70-6.92 (m, 2H), 7.01-7.22 (m, 1H). LRMS: m/z TS ⁺ 172.1 (MH ⁺).
98	4-三氟甲氧基苯甲 醛(Aldrich 化學公 司)		¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.70-1.82 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (d, 2H). LRMS: m/z ES ⁺ 220 (MH ⁺).
99	製備例 102		¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.93 (d, 1H).
100	4-(甲硫基)-苯甲 醛(Aldrich 化學公 司)		¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 1.68-1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.16 (d, 2H). LRMS: M+H, 182. (TS ⁺).
101	2,3-二氨基苯並[b] 咪喃-7-羧醛(製備例 128)		¹ HNMR (300MHz, CDCl ₃) δ: 1.78 (tt, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (d, 1H). LRMS: M+H, 178. (TS ⁺).

製備例 102

喹啉 - 6 - 羧醛



將 6 - 甲基喹啉 (Aldrich 化學公司) (1 克 , 7 . 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (133)

毫莫耳) 及二氧化硒 (2 . 3 2 克, 2 1 . 0 毫莫耳) 於溶劑之缺乏下結合, 再於 1 0 0 °C 下, 於氮氣層下加熱 1 6 小時。而後令反應混合物冷卻至室溫, 置於甲醇中, 再預吸收至矽膠上。繼而使用 3 : 1 戊烷 : 乙酸乙酯之混合液進行色層分離, 即得標題化合物 (2 3 6 毫克, 2 1 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

7 . 4 6 - 7 . 5 2 (m , 2 H) ,

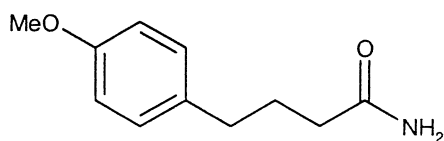
7 . 9 8 (d , 1 H) ,

8 . 3 3 - 8 . 3 7 (m , 2 H) ,

9 . 0 3 (d , 1 H) , 1 0 . 1 8 (s , 1 H) ;

m/z (E S ⁺) 3 1 5 (2 M H ⁺) 。

製備例 1 0 3

4 - (4 - 甲氧基苯基) 丁胺

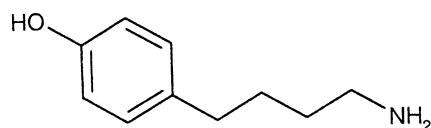
令 4 - (4 - 甲氧基苯基) - 丁酸 (Aldrich 化學公司) (2 克, 1 0 . 4 毫莫耳) 溶於 5 0 毫升二氯甲烷中, 再邊攪拌邊將亞硫醯氯 (1 . 8 5 克, 1 5 . 5 毫莫耳) 逐滴加入。完全加入後, 令混合物迴流 4 小時。再將溶劑於真空中移除, 加入更多, 而後蒸發出, 此添加 / 蒸發循

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()34

環乃持續進行直至所有之亞硫醯氨均由粗製混合物中移除為止。令此混合物溶於20毫升二氯甲烷中，再逐滴加至於0℃下之已攪拌之0.88NH₃溶液中。完全加入後，將整體攪拌4小時，將有機層分離出，乾燥（碳酸鈉）及蒸發，即得白色固狀之標題產物醯胺（1.5克），彼乃予使用而不必更進一步純化。

製備例 1044 - (4 - 羥苯基) 丁胺

將製備例103產物（38克，0.20莫耳）分次加至已攪拌之氫化鋰鋁（15克，0.40莫耳）之1升四氫呋喃溶液中，而後將整體迴流16小時。將過量之氫化物藉加入乙酸乙酯（400毫升）予以破壞，再將大多數之溶劑於減壓下移除。將30毫升之2N氫氧化鈉溶液（小心！）加入以完成氫化物之分解作用，繼而將所得溶液以1N氫氯酸酸化，再萃取至水（2×200毫升）中。以2N氫氧化鈉將水性萃取液鹼化，以乙酸乙酯萃取，乾燥（硫酸鎂）及蒸發以得黃色油狀之粗製胺。令此油狀物於160毫升水性氫溴酸中迴流4小時，而後倒至100毫升水上，再將固狀碳酸鈉加入直至pH為9-10為止。將混合物以二氯甲烷（3×100毫升）徹底

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

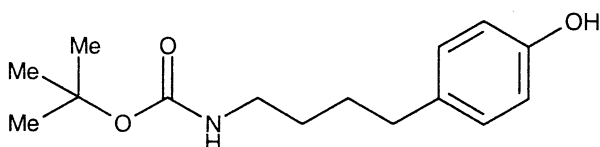
訂

五、發明說明 ()35

萃取，乾燥（硫酸鎂）及蒸發以得白色固狀物，繼而由苯中予以再結晶，即得標題產物（6.4克，35%）；熔點。114 - 116 °C。

製備例 105

4 - (4 - 羥苯基) 丁基胺基甲酸特丁酯



將二碳酸二特丁酯（1.06克，4.8毫莫耳）一次地加至於氮下之已攪拌之製備例104產物（400毫克，2.4毫莫耳）之水（10毫升）及二噁烷（10毫升）之混合溶液中。再將反應攪拌72小時，其後將碳酸鉀（2.0克，14.4毫莫耳）一次地加入，再將混合物攪拌另23小時以使反應期間所形成之任何酯完全水解。繼而將混合物轉移至分液漏斗中，將有機層分離出，於硫酸鎂上乾燥並予濃縮以得黃色油狀物。將此油狀物藉使用2:1戊烷:乙酸乙酯之混合液進行色層分離，即得標題產物（555毫克，86%）；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.41 - 1.62 (m, 13H),

2.53 (t, 2H), 3.12 (m, 2H),

4.48 (1H, br s), 4.80 (s, 1H),

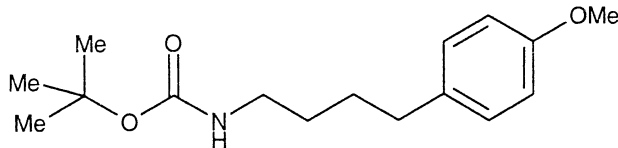
6.74 (d, 2H), 7.01 (d, 2H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()36

製備例 1 0 64 - (4 - 甲氧基苯基) 丁基胺基甲酸特丁酯

將 6 0 % 氫化鈉之礦油分散液 (8 8 毫克 , 2 . 2 毫莫耳) 加至於室溫下 , 於氮下之已攪拌之製備例 1 0 5 產物 (5 5 5 毫克 , 2 . 1 毫莫耳) 之四氫呋喃 (7 毫升) 溶液中。再將混合物攪拌 1 5 分鐘 , 其後將甲基碘 (0 . 1 4 毫升 , 2 . 2 毫莫耳) 一次地加入 , 再於室溫下攪拌另 1 6 小時。繼而將反應混合物以乙酸乙酯 (2 0 毫升) 稀釋及以 3 % 碳酸氫鈉溶液 (1 5 毫升) 清洗。再將有機層於硫酸鎂上乾燥 , 藉使用二氯甲烷作為洗提液進行色層而予以純化 , 即得標題化合物 (5 0 0 毫克 , 8 5 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 4 0 - 1 . 6 3 (m , 1 3 H) ,
 2 . 5 7 (t , 2 H) , 3 . 1 3 (m , 2 H) ,
 3 . 7 8 (s , 3 H) , 4 . 4 6 (1 H , b r s) ,
 6 . 8 2 (d , 2 H) , 7 . 0 6 (d , 2 H) 。

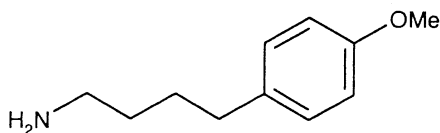
製備例 1 0 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

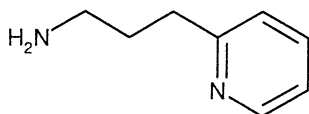
裝

訂

五、發明說明 (137)

4 - (4 - 甲氧基苯基) 丁胺

將製備例 106 (500 毫克，1.8 毫莫耳) 置於 3 毫升二氯甲烷及 3 毫升四氫呋喃中，再於氮下攪拌 16 小時。而後將混合物倒至 50 毫升 10% 碳酸鈉水性溶液中並將有機相以乙酸乙酯 (2 × 50 毫升) 萃取。再將結合之有機層乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發，即得標題產物 (300 毫克，94%)，彼乃予使用而不必更進一步純化。

製備例 1083 - (2 - 吡啶基) - 1 - 丙胺

將 2 - 乙炔基吡啶 (105 克) 及乙酸酐 (204 克) 於室溫下結合，再將氰化鉀 (130 克) 之 250 毫升水溶液逐滴加至正攪拌之溶液中。添加速率乃予調整以保持和緩迴流。完全加入後，令混合物迴流 22 小時，再使用水性碳酸鈉溶液將溶液之 pH 調整至 8。而後將混合物以二氯甲烷 (600 毫升) 萃取，將萃取液於硫酸鎂上乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

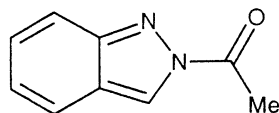
裝

訂

五、發明說明 ()38

燥並予蒸發以得黃色油狀物。令此油狀物於約 0.6 毫米汞柱壓力下真空蒸餾。產物係於 100 - 107 °C 下以清澈油狀物之形式蒸餾出 (56% 產率)。將油狀之 2 - (2 - 氰乙基) - 吡啶 (200 毫克, 1.5 毫莫耳) 置於 6 升乙醇中並以 2 毫升 0.88 N H₃ 溶液及 50 毫克阮來鎳處理。再將混合物於 30 p s i 氫壓下氫化 16 小時, 而後過濾及蒸發, 即得標題產物 (約 200 毫克), 彼乃予使用而不必更進一步純化。

製備例 109

2 - 乙醯 - 2 H - 吡啶

將吡啶 (3.5 克, 29.6 毫莫耳) 及乙酸酐 (35 毫升) 於 60 °C 下於氮下加熱 3 小時。將過量之乙酸酐蒸發, 令留下之油狀餘留物分界於 3% 水性碳酸氫鈉 (20 毫升) 及乙酸乙酯 (30 毫升) 間。再將有機相分離出, 乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發, 即得標題產物 (4.5 克, 96%) ;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

2.80 (s, 3H), 7.37 (t, 1H),

7.58 (t, 1H), 7.75 (d, 1H),

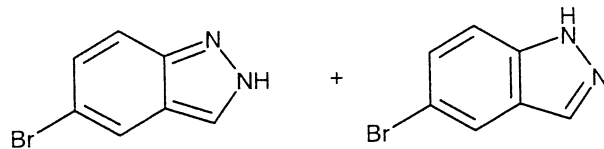
8.46 (d, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()39

製備例 1 1 05 - 溴基 - 2 H - 吡啶及 5 - 溴基 - 1 H - 吡啶

將製備例 1 0 9 產物 (4 5 0 毫克, 2 . 8 毫莫耳) 置於乙酸 (0 . 5 毫升) 中, 再於室溫下於氮下攪拌。而後將溴 (0 . 5 毫升) 於約 1 分鐘期間加入, 再將反應攪拌另 1 6 小時。繼而將過量之溴藉令氮氣成泡吹過溶液中 3 0 分鐘而移除, 其後有濃稠之固狀物於燒瓶中產生。將 5 毫升甲苯加入, 將整體於真空中蒸發, 再將餘留物以戊烷 (5 毫升) 碾磨。將餘留之固狀物濾出及於真空下乾燥, 其後以各 6 毫升氫氧化鈉及乙醇處理。再將混合物加熱至 5 0 °C 1 小時, 而後令其冷卻至室溫。再將乙醇蒸發, 將餘留物以二氯甲烷 (2 × 1 0 毫升) 萃取, 繼而乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發, 即得 4 0 0 毫克 3 : 1 不可分離混合物形式之標題 1 - H : 2 - H 吡啶異構體。 ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

7 . 4 1 (d , 1 H) , 7 . 4 9 (d , 1 H) ,

7 . 9 2 (s , 1 H) , 8 . 0 2 (s , 1 H) 。

製備例 1 1 1

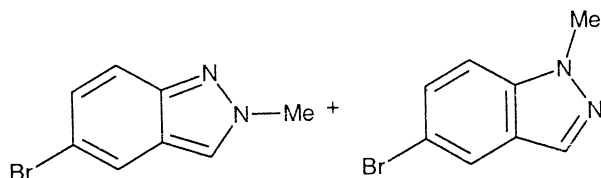
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()140

2 - 甲基 - 5 - 溴基 - 2 H - 吡啶及 2 - 甲基 - 5 - 溴基 - 1 H - 吡啶



於室溫下於氮下將製備例 1 1 0 異構體混合物 (4 0 0 毫克, 2 . 0 毫莫耳) 置於甲醇 (8 毫升) 中, 再將甲醇鈉 (2 2 3 毫克, 4 . 0 毫莫耳) 一次加入, 而後將甲基碘 (0 . 3 2 毫升, 5 毫莫耳) 逐滴加入, 再將混合物於迴流下加熱 4 小時。令反應冷卻至室溫, 而後濃縮成低量 (約 3 毫升), 其後分界於乙酸乙酯 (2 0 毫升) 及 3 % 水性碳酸氫鈉間。再將有機層分離出, 乾燥 (硫酸鎂), 再藉使用 9 9 : 1 二氯甲烷 : 甲醇作為洗提液進行色層分離而予以純化, 即得 1 - 甲基異構體 (1 0 0 毫克, 2 3 %) 及 2 - 甲基異構體 (1 1 2 毫克, 2 6 %); 1 - 甲基異構體,

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

4 . 0 8 (s , 3 H) ,

7 . 3 0 - 7 . 5 0 (m , 2 H) ,

7 . 8 2 (s , 1 H) ,

7 . 9 2 (s , 1 H) ; 2 - 甲基異構體 :

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

4 . 1 3 (s , 3 H) , 7 . 3 5 (d , 1 H) ,

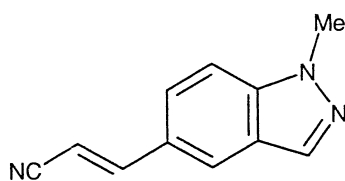
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 141

7 . 5 9 (d , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) ,
7 . 8 5 (s , 1 H) 。

製備例 1 1 23 - (1 - 甲基 - 1 H - 吡唑 - 5 - 基) - 2 - 丙烯腈

將製備例 1 1 1 之 1 - 甲基異構體 (1 0 0 毫克 ,
0 . 4 7 毫莫耳) 置於二噁烷 (6 毫升) 中 , 再將碳酸鉀
(7 2 毫克 , 0 . 5 2 毫莫耳) , 丙烯腈 (0 . 0 3 5 毫
升 , 0 . 5 2 毫莫耳) , $Pd_2(dba)_3$ (4 3 毫克 ,
0 . 0 4 7 毫莫耳) 及三特丁基膦 (0 . 0 3 8 毫升 ,
0 . 1 6 毫莫耳) 先後加入 . 而後將反應於氮氣層下迴流
3 小時 , 其後冷卻至室溫 , 通過短塞式 arbocel 中過濾及將
濾液於真空中蒸發 . 繼而將餘留物使用 9 9 : 1 二氯甲烷
: 甲醇進行色層分離 , 即得順式及反式幾何異構體混合物
形式之標題產物 (5 7 毫克 , 6 6 %) ;

1H NMR (3 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ :

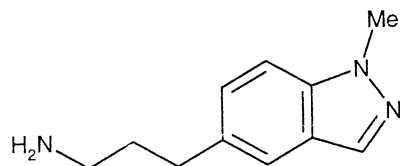
4 . 1 1 (s , 3 H) ,
5 . 4 0 及 5 . 8 4 (d , 1 H) ,
7 . 3 7 - 8 . 1 8 (m , 5 H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

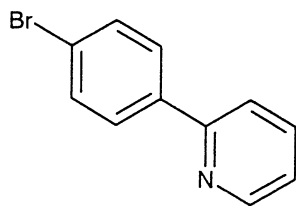
裝

訂

五、發明說明 () 42

製備例 1 1 33 - (1 - 甲基 - 1 H - 吡唑 - 5 - 基) - 2 - 丙胺

將製備例 1 1 2 產物 (5 5 毫克, 0 . 2 9 毫莫耳) 置於乙醇 (4 毫升) 及 0 . 8 8 N H₃ 溶液 (1 毫升) 中, 再於 3 0 p s i 及室溫下, 於 1 0 毫克 3 0 % 重量 / 重量之阮來鎳下氫化 2 小時。再令混合物通過短塞式 Arbocel 中過濾, 而後將濾液蒸發, 即得標題產物, 彼乃予使用而不必更進一步純化。

製備例 1 1 42 - (4 - 溴苯基) - 吡啶

將正丁基鋰 (1 . 6 M 之己烷液, 3 4 . 4 毫升, 5 5 毫莫耳) 逐滴加至於 - 6 0 ° C 下之已攪拌之 1 , 4 - 二溴基苯 (1 1 . 8 毫克, 5 0 毫莫耳) 之 1 0 0 毫升無水四氫呋喃溶液中。再將混合物於此溫下攪拌 1 5 分鐘, 其後將氯化鋅 (0 . 5 M 之四氫呋喃液, 1 0 0 毫升,

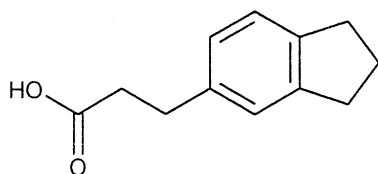
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (143)

50 毫莫耳) 之四氫呋喃溶液逐滴加入。再令混合物於 90 分鐘期間加溫至室溫，而後將肆(三苯膦)鈀(200 毫克)加入，繼而將 2-溴基吡啶(4.8 毫升，50 毫莫耳)立即加入。將整體於室溫下攪拌過夜，而後蒸發至低量(10 毫升)並以乙酸乙酯(400 毫升)稀釋。將溶液以 3.2 克乙底酸之 200 毫升水及鹽水(200 毫升)溶液清洗，乾燥及蒸發成黃色/綠色固狀物。將此固狀物藉使用 1:1 己烷:二氯甲烷作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化，即得標題產物(8.3 克，71%)； m/z $MH^+ 234$ (TS^+)；實測值 C 56.61%，H 3.37%，N 5.90%；計算值 C 56.44%，H 3.44%，N 5.98%。

製備例 1153-(2,3-二氫基-1H-茚-5-基)-丙酸

將 3-(2,3-二氫基-1H-茚-5-基)-丙酸(500 毫克，2.66 毫莫耳)(得自 Aldrich)置於乙醇(40 毫升)中，再於 15 p s i 下以 40 毫克 10% 鈀/碳氫化 4 小時。而後令混合物通過短塞式 Arbocel 中過濾，再將濾液蒸發，即得標題產物(560 毫克，約略

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (144)

定量)，彼乃予使用而不必更進一步純化；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.98 – 2.07 (m, 2H),

2.75 (t, 2H),

2.80 – 2.90 (m, 6H),

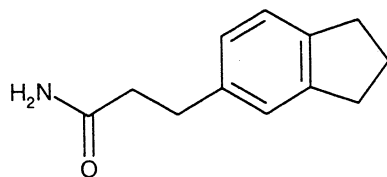
6.95 (d, 1H), 7.03 (s, 1H),

7.08 (d, 1H) ;

LRMS : m/z ES⁻ 189 (m-H) .

製備例 116

3 - (2 , 3 - 二氨基 - 1 H - 茚 - 5 - 基) - 丙醯胺



於室溫下於氮下，令製備例 115 產物 (190 毫克，1 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (2 毫升) 中，再先將 132 微升 (1.5 毫莫耳) 草醯氯，後將 1 滴 N,N-二甲基甲醯胺加入。待泡騰消去後，將混合物於室溫下攪拌 3 小時，而後於真空中濃縮。令餘留物再溶於 2 毫升四氫呋喃中，再將 0.6 毫升 0.88 N NH_3 溶液加入，繼而將整體攪拌 4 天。再以水令反應中止並萃取至乙酸乙酯 (2 × 10 毫升) 中。而後將結合之有機相乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發，即得標題產物 (190 毫克，99%) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

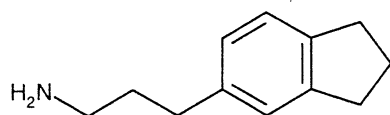
訂

五、發明說明 ()45

1 . 9 6 - 2 . 0 5 (m , 2 H) ,
 2 . 4 9 (t , 2 H) ,
 2 . 8 1 - 2 . 9 2 (m , 6 H) ,
 5 . 3 2 (b r s , 2 H) , 6 . 9 3 (d , 1 H) ,
 7 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 0 8 (d , 1 H) ;
 L R M S : m / z (E S ⁻) 1 8 9 (M - H) 。

製備例 1 1 7

3 - (2 , 3 - 二氫基 - 1 H - 茚 - 5 - 基) - 丙胺



於室溫下於氮下，令製備例 1 1 6 之醯胺（1 7 0 毫克，0 . 9 毫莫耳）溶於無水四氫呋喃（3 毫升）中，並於將氫化鋰鋁之四氫呋喃溶液（1 M，0 . 9 毫升，0 . 9 毫莫耳）逐滴加入之時伴隨相當多泡騰地攪拌。再將反應加溫至 6 0 °C，而後於此溫下攪拌過夜。以水（1 毫升）令混合物之反應中止，將 1 N 氫氧化鈉（1 毫升）加入，再將溶液以乙酸乙酯（2 × 1 0 毫升）萃取，乾燥（硫酸鎂），過濾及濃縮成淺黃色油狀物。而後將此油狀物藉使用 9 0 : 1 0 : 1（二氯甲烷，甲醇，氨）作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化，即得標題產物（3 0 毫克，3 5 %）；

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

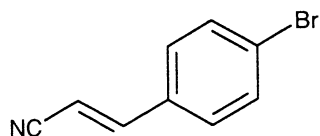
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()46

1 . 7 2 - 1 . 7 7 (m , 2 H) ,
 1 . 9 6 - 2 . 0 3 (m , 4 H) ,
 2 . 5 7 (t , 2 H) , 2 . 7 0 (t , 2 H) ,
 2 . 8 0 - 2 . 8 5 (m , 4 H) ,
 6 . 9 0 (d , 1 H) , 7 . 0 2 (s , 1 H) ,
 7 . 0 9 (d , 1 H) ;
 L R M S : m / z (T S ⁺) 1 7 6 (M + H) 。

製備例 1 1 83 - (4 - 溴 苯 基) - 2 - 丙 烯 腈

令 6 0 % 氫 化 鈉 之 礦 油 液 (2 . 1 6 克 , 5 4 . 1 毫
 莫 耳) 懸 浮 於 四 氫 呋 喃 (5 0 毫 升) 中 , 再 於 氮 下 冷 卻 至
 0 ° C 。 而 後 將 膦 酸 二 乙 基 - 氰 甲 酯 (8 . 7 4 毫 升 ,
 5 4 . 1 毫 莫 耳) 逐 滴 加 入 並 將 整 體 於 0 ° C 下 攪 拌 3 0 分
 鐘 。 繼 而 將 4 - 溴 基 苯 甲 醛 (1 0 克 , 5 4 . 1 毫 莫 耳)
 以 於 2 0 毫 升 四 氫 呋 喃 中 之 溶 液 形 式 逐 滴 加 入 , 再 令 混 合
 物 加 溫 至 室 溫 過 夜 。 而 後 以 水 令 反 應 中 止 , 以 乙 酸 乙 酯 (3 × 5 0 毫 升) 萃 取 , 乾 燥 (硫 酸 鎂) , 過 濾 及 蒸 發 成 黃
 色 油 狀 物 。 將 此 油 狀 物 置 於 9 : 1 戊 烷 : 乙 酸 乙 酯 之 混 合
 液 中 , 標 題 化 合 物 乃 由 其 中 結 晶 出 ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

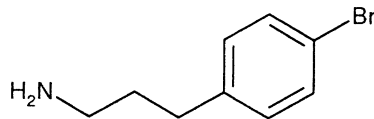
訂

五、發明說明 ()47

5 . 8 2 (d , 1 H) ,
 7 . 2 1 - 7 . 2 8 (m , 3 H) ,
 7 . 5 0 (d , 2 H) 。

製備例 1 1 9

3 - (4 - 溴 苯 基) - 2 - 丙 胺



標題化合物係藉 Iddon 等人 (J . C . S . Pekin I, 1977, 2357) 所述步驟之改良步驟而製得。令固態氫化鋰鋁 (1 . 2 克 , 3 1 . 6 毫莫耳) 懸浮於乙醚 (3 5 毫升) 中 , 於懸浮液加熱至約 5 0 ° C 時 , 將其於氮下攪拌。將製備例 1 1 8 之乙烯基氰 (2 . 0 6 克 , 9 . 8 8 毫莫耳) 溶液以於乙醚 (2 0 毫升) 中之溶液形式逐滴加入 , 再將混合物加熱 9 0 分鐘。其後 , 令加熱停止 , 並將反應於室溫下攪拌 1 6 小時。將水 , 繼而將 1 N 氫氧化鈉 (3 0 毫升) 及乙酸乙酯 (6 0 毫升) 加入 , 再將整體強烈攪拌 3 0 分鐘。而後將有機層分離出 , 乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發成黃色油狀物。將其藉使用 9 0 : 1 0 : 1 (二氯甲烷 , 甲醇 , 氨) 作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化 , 即得標題產物 (7 4 0 毫克 , 3 5 %) ;

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 6 5 - 1 . 7 4 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

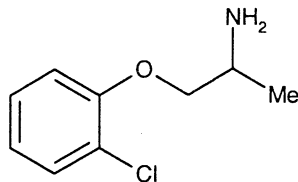
訂

五、發明說明 ()48

2 . 5 2 (t , 2 H) , 2 . 6 6 (t , 2 H) ,
 7 . 0 2 (d , 2 H) , 7 . 3 5 (d , 2 H) ;
 L R M S : m / z (T S ⁺) 2 1 4 (M + H) 。

製備例 1 2 0

1 - (2 - 氯基苯氧基) - 2 - 丙胺



將製備例 1 2 1 產物 (1 1 克 , 5 5 . 2 毫莫耳) 之
 乙醚 (4 1 毫升) 液逐滴加至於氮下之氫化鋰鋁 (4 . 1
 克 , 1 0 8 毫莫耳) 之乙醚 (1 1 0 毫升) 懸浮液中。再
 將反應混合物迴流 4 小時 , 其後將乙酸乙酯而後水加入。
 再將水性層以 4 N 氫氯酸酸化 , 搖動 , 分離 , 其後使用 4
 0 % 氫氧化鈉溶液使成鹼性。繼而將水性層以乙醚 (3 ×
 1 0 0 毫升) 萃取 , 將結合之有機萃取液於硫酸鎂上乾燥
 。再將乙醚萃取液以氯化氫酸化並將所得沉澱物過濾。再
 將固狀物由乙醇 / 石油醚 (沸點 6 0 - 8 0 ° C) 中予以再
 結晶 , 即得標題產物 (2 . 5 克 , 2 0 %) , 溶點 1 2 6
 - 1 2 7 ° C ;

¹ H N M R (C D C l ₃ 4 0 0 M H z) δ :

1 . 5 5 (d , 3 H) , 3 . 8 0 (q , 1 H) ,
 4 . 2 0 (d , 2 H) ,

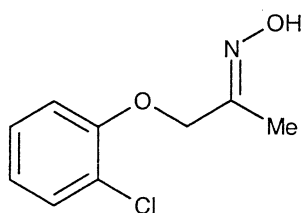
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()49

6 . 9 0 - 7 . 0 0 (m , 2 H) ,
 7 . 1 5 (t , 1 H) , 7 . 3 0 (d , 1 H) ,
 8 . 6 0 (b s , 3 H) ; 分析 . 實測值 C , 4 8 . 9 ;
 H , 6 . 0 ; N , 6 . 5 . C₉H₁₃NOCl₂ 需要
 C , 4 8 . 7 ; H , 5 . 9 ; N , 6 . 3 % 。

製備例 1 2 11 - (2 - 氯基苯氧基) - 2 - 丙酮肟

將 1 - (2 - 氯基苯氧基) 丙酮 (1 0 6 . 6 克 ,
 0 . 5 8 莫耳) (J. Am. Chem. Soc., 75, 1953, 1134) 加至
 溶於 2 N 氫氧化鈉溶液 (4 2 0 毫升) 及足量乙醇中之氫
 氨酸脛胺 (2 7 . 8 克 , 4 莫耳) 溶液中以得清澈溶液 .
 再將反應混合物迴流 3 0 分鐘 , 而後於真空中濃縮 , 繼而
 將粗製餘留物以乙醚 (3 × 2 0 0 毫升) 萃取 . 將結合之
 有機層於硫酸鎂上乾燥及於真空中濃縮 . 再將餘留物蒸餾
 , 即得標題產物 (1 3 4 - 1 3 6 ° C / 1 . 3 5 毫米汞柱
) (4 . 5 克 , 3 . 9 %) ;

¹H NMR (CDCl₃ 4 0 0 MHz) δ :

2 . 0 5 (s , 3 H) , 5 . 0 0 (s , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

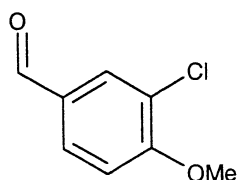
裝

訂

五、發明說明 ()50

6 . 9 0 - 7 . 0 0 (m , 2 H) ,
 7 . 1 0 (t , 1 H) , 7 . 3 0 (d , 1 H) ,
 7 . 6 0 (s , 1 H) ; 分析 , 實測值 C , 5 4 . 9 5 ;
 H , 5 . 0 5 . C₉H₁₀NO₂Cl 需要 C , 5 4 . 1 5 ;
 H , 5 . 0 5 % 。

製備例 1 2 2

3 - (4 - 甲氧基 - 3 - 氯苯基) - 1 - 丙胺

將 4 - 甲氧基 - 苯甲醛 (Aldrich) (4 2 克 ,
 0 . 3 1 莫耳) 及吡啶 (0 . 6 毫升 , 催化量) 於氮下共
 同攪拌 , 再將硫醯氯 (5 1 克 , 0 . 3 7 莫耳) 於 3 0 分
 鐘期間加入 , 並保持反應之內溫於 2 5 至 3 0 °C 間。此時
 有強烈之氣體釋出。將混合物於室溫下攪拌另 3 0 分鐘 ,
 而後加溫至 7 0 °C 4 小時。將過量之試劑藉於真空中蒸發
 而移除 , 再將餘留物置於 5 0 毫升異丙醚中 , 而後邊強烈
 攪拌邊倒至 5 0 0 毫升己烷中 , 產物乃由其中沉澱出。將
 固狀物濾出 , 以己烷清洗而後於真空中乾燥 , 即得標題產
 物 (4 0 . 3 克 , 7 7 %) , 熔點 5 5 - 5 6 °C 。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) δ :
 3 . 9 9 (s , 3 H) , 7 . 0 5 (d d , 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

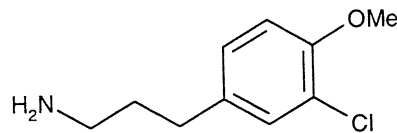
五、發明說明 ()51

7.91 (d, 1H), 9.86 (s, 1H); 分析, 實測值: C, 56.13; H, 4.14%.

$C_8H_7ClO_2$ 需要 C, 56.33; H, 4.14%。

製備例 123

3-(4-甲氧基-3-氯苯基)-1-丙胺



根據製備例 93, 將製備例 122 產物轉換成相關乙
烯基脛之非對映異構體混合物。於室溫下於氮下, 將此混
合物 (300 毫克, 1.55 毫莫耳) 置於二氯甲烷 (6
毫升) 中, 再將四正丁基銨化氫硼 (1.6 克, 6.2 毫
莫耳) 於 5 分鐘期間分次加入。而後將混合物迴流 4 小時
繼而蒸發至乾。將餘留物置於約 6 毫升 10% 氫氯酸 (水
性) 中, 而後迴流另 1 小時。再將反應冷卻, 以乙酸乙
酯 (3 × 30 毫升) 萃取, 乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發成黃色
油狀物。將此油狀物於 95/5/0.5, 而後 95/5
/1 二氯甲烷/甲醇/氨中進行柱式分離, 即得標題產
物 (75 克, 24%);

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :

1.60 - 1.74 (m, 2H),

2.56 (t, 2H), 2.67 (t, 2H),

3.82 (s, 3H), 6.79 (d, 1H),

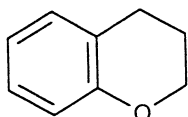
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()52

6 . 9 8 (d , 1 H) , 7 . 1 5 (s , 1 H) 。

製備例 1 2 4色滿

將色滿醇 (Aldrich) (2 . 4 克 , 1 8 . 4 毫莫耳) 置於乙酸酐 (3 . 5 毫升 , 3 6 . 9 毫莫耳) 及乙酸 (3 0 毫升) 中 , 再迴流 3 小時 , 而後令其於 1 6 小時期間冷卻至室溫。繼而將 1 0 % 重量 / 重量之鈀 / 碳加至溶液中 , 再將整體於 4 0 p . s . i . 氫壓下氫化 1 6 小時。而後令催化劑通過 Arbocel 墊中過濾 , 再將濾液蒸發成低量 (5 毫升) 。令餘留液體溶於乙酸乙酯 (3 0 毫升) 中 , 再以水而後碳酸氫鈉溶液 (各 1 0 0 毫升) 清洗。繼而將有機層於硫酸鎂上乾燥及蒸發成淺黃色油狀物。將此油狀物於 1 0 % 乙酸乙酯 / 戊烷中進行柱式分離 , 即得標題產物 (2 . 1 克 , 8 5 %) ;

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 9 3 - 2 . 0 4 (m , 2 H) ,

2 . 7 9 (t , 2 H) , 4 . 1 8 (t , 2 H) ,

6 . 7 8 - 6 . 8 3 (m , 2 H) ,

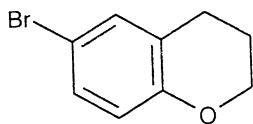
7 . 0 0 - 7 . 1 0 (m , 2 H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()53

製備例 1 2 56 - 溴基色滿

將製備例 1 2 4 產物 (1 克 , 7 . 5 毫莫耳) 置於二氯甲烷 (1 0 毫升) 中 , 再將溴 (4 0 3 微升 , 7 . 8 毫莫耳) 以於二氯甲烷 (3 毫升) 中之溶液形式於數分鐘期間加入。接近添加終了之時 , 溶液乃持續呈現棕色。將混合物於室溫下攪拌 3 小時 , 而後以水 (2 0 毫升) 及鹽水 (2 0 毫升) 清洗 , 再將有機層分離出 , 乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發成濃稠黃色油狀物 , 繼而藉使用 5 % 乙酸乙酯之戊烷液進行柱式色層分離而予以純化 , 即得標題產物 (1 . 3 克 , 8 2 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 9 0 - 1 . 9 8 (m , 2 H) ,

2 . 7 3 (t , 2 H) , 4 . 1 4 (t , 2 H) ,

6 . 6 1 (d , 1 H) ,

7 . 0 8 - 7 . 1 5 (m , 2 H) 。

製備例 1 2 6

5 - 溴基 - 2 , 2 - 二甲基 - 2 , 3 - 二氫基苯並 [b]

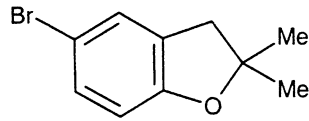
呔喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()54



將 2, 2 - 二甲基 - 2, 3 - 二氫基苯並 [b] 呋喃 (根據 Baker and Shulgin, J. Org. Chem., 28, 1963, 2468 之方法製備) (500 毫克, 3.38 毫莫耳) 置於二氯乙烷 (5.5 毫升) 中, 再於室溫下於氮下攪拌, 而後將 N - 溴基琥珀醯亞胺 (661 毫克, 3.72 毫莫耳) 一次加入。繼而將反應迴流 2 小時, 將乙醚 (10 毫升) 加入, 並將白色沉澱狀之琥珀醯亞胺濾出。再將濾液蒸發至乾, 而後藉使用 5% 乙醚之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化, 即得標題產物 (604 毫克, 79%) ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.43 (s, 6H), 2.92 (s, 2H),

6.54 (d, 1H), 7.16 (d, 1H),

7.19 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{H}$, 227. (TS^+) 。

製備例 127

5 - 溴基 - 2 - 甲基 - 2, 3 - 二氫基 - 1 - 苯並 [b]

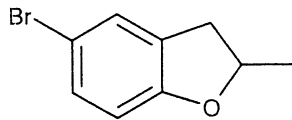
呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()55



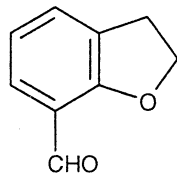
標題產物係使用相同於製備例 1 2 6 之步驟，由 2 - 甲基 - 2, 3 - 二氫基 - 1 - 苯並 [b] 呋喃 (購自日本 T C I) 中製得；

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

1 . 4 3 (d , 3 H) , 2 . 8 0 (d d , 1 H) ,
3 . 2 9 (d d , 1 H) , 4 . 9 4 (m , 1 H) ,
6 . 6 1 (d , 1 H) , 7 . 1 8 (d , 1 H) ,
7 . 2 2 (s , 1 H) 。

製備例 1 2 8

2, 3 - 二氫基苯並 [b] 呋喃 - 7 - 羧醛



將 2, 3 - 二氫基苯並 [b] 呋喃 (Maybridge Chemicals) (2 5 克 , 0 . 2 1 莫耳) 置於二氯甲烷 (5 0 0 毫升) 中 , 再於氮下於 0 ° C 下攪拌 . 而後將四氯化錫 (3 6 . 5 毫升 , 0 . 3 莫耳) 一次加入以產生淺黃色溶液 . 繼而將二氯甲基甲基醚 (1 8 . 8 毫升 , 0 . 2 1 莫耳) 加入並將溶液攪拌 3 0 分鐘 , 其後將冷卻浴移除並將反應倒至冰 - 水 (1 0 0 0 毫升) 上 . 再將有機層分離

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()56

出，以水（ 2×100 毫升）， $2N$ 氫氯酸（ 100 毫升）及鹽水（ 50 毫升）清洗，而後將炭（ 30 克）及硫酸鈉加至溶液中。繼而通過賽力特矽藻土中過濾再予蒸發以得黑色油狀物，再以 $7-10\%$ 乙酸乙酯之戊烷液進行急驟色層分離，即得標題產物（ 190 毫克， 0.01% ）

； 1H NMR（ $400MHz$ ， $CDCl_3$ ） δ ：

3.24 （t， $2H$ ）， 4.75 （t， $2H$ ），

6.93 （t， $1H$ ）， 7.40 （d， $1H$ ），

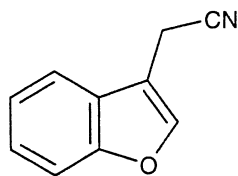
7.59 （d， $1H$ ）， 10.2 （s， $1H$ ）；

LRMS：（ $M+H$ ） 149 ， TS^+ 。

分析．實測值：C， 72.98 ；H， 5.46% 。

$C_9H_8O_2$ 需要 C， 72.96 ；H， 5.44% 。

製備例 129

1-苯並呋喃-3-基乙腈

於 $0^\circ C$ 下，令氫化鈉（ 268 毫克， 6.7 毫莫耳）於無水四氫呋喃（ 10 毫升）中漿化，再將磷酸二乙基氰甲酯（ 1.1 毫升， 6.7 毫莫耳）逐滴加入並將整體攪拌 45 分鐘。而後將 3-香豆滿酮（Lancaster）（ 900 毫克， 6.7 毫莫耳）逐滴加入並將整體於室溫下攪拌

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()57

4 5 分鐘。再將反應以乙酸乙酯 (1 5 毫升) 及水 (1 5 毫升) 稀釋，將有機層分離出，乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發，繼而將餘留物藉使用 0 - 5 % 乙酸乙酯之戊烷液進行急驟色層分離，即得標題產物 (9 4 0 毫克， 9 1 %) ；

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

3 . 7 7 (s , 2 H) ,

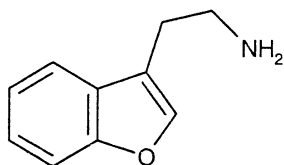
7 . 2 5 - 7 . 4 0 (m , 2 H) ,

7 . 5 2 (d d , 1 H) , 7 . 5 8 (d d , 1 H) ,

7 . 6 7 (s , 1 H) ;

L R M S : M + N H ₄⁺ , 1 7 5 . (T S ⁺) 。

製備例 1 3 0

2 - (1 - 苯並呋喃 - 3 - 基) - 乙胺

將製備例 1 2 9 產物 (4 0 0 毫克， 2 . 5 5 毫莫耳) 與氫氧化銨溶液 (1 0 毫升) ，乙醇 (2 0 毫升) 及 3 0 重量 % 阮來鎳 (1 2 0 毫克，催化量) 結合，再於室溫下，於 3 0 p . s . i . 氫壓下氫化 1 6 小時。令催化劑通過 Arbocel 塞中過濾，再將黃 - 棕色濾液使用 0 - 5 % 甲醇之二氯甲烷液進行色層分離，即得標題產物 (3 8 0 毫克， 9 3 %) ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()58

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.20 (br s, 2H),

2.80 (t, 2H), 3.02 (t, 2H),

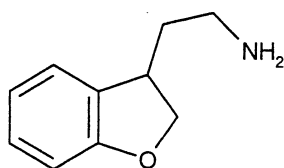
7.15 - 7.25 (m, 2H),

7.43 (dd, 2H), 7.55 (dd, 1H) ;

L R M S : M + H, 162. (ES⁺) .

製備例 131

2 - (2, 3 - 二氨基 - 1 - 苯並呋喃 - 3 - 基) - 乙胺



將製備例 130 產物 (200 毫克, 1.24 毫莫耳) 與乙醇 (20 毫升) 及 20 毫克 10 重量% 鈀 / 碳混合, 再於 40 p . s . i . 氫壓下氫化 48 小時。而後將另 20 毫克催化劑加入並將整體於 60 p . s . i . 及 40 °C 下氫化另 72 小時。令催化劑通過 Arbocel 塞中過濾, 再將濾液蒸發至乾。而後將餘留物藉使用 90 / 10 / 1 二氯甲烷 / 甲醇 / 氨作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化, 即得標題產物 (11 毫克, 55%) ;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.81 (m, 1H), 1.98 (m, 1H),

2.75 - 2.83 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

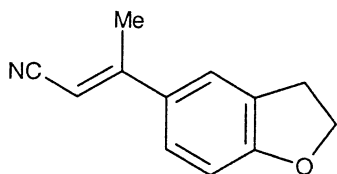
五、發明說明 ()59

3 . 5 0 (m , 1 H) , 4 . 2 2 (t , 1 H) ,
 4 . 6 0 (t , 1 H) , 6 . 7 2 (d , 1 H) ,
 6 . 8 5 (t , 1 H) , 7 . 1 0 (t , 1 H) ,
 7 . 2 0 (d , 1 H) ;

L R M S : M + H , 1 6 4 (E S ⁺) 。

製備例 1 3 2

(2 E 及 2 Z) - 3 - (2 , 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呔喃
- 5 - 基) - 2 - 丁烯腈



將膦酸二乙基氰甲酯 (0 . 9 8 毫升 , 6 . 1 6 毫莫耳) 之 2 毫升四氫呔喃溶液加至於 0 ° C 下 , 於氮下之已攪拌之氫化鈉 (2 4 7 毫克 , 6 . 1 6 毫莫耳) 之無水四氫呔喃 (1 0 毫升) 溶液中並將整體於 0 ° C 下攪拌 1 小時 。 再將 5 - 乙醯 - 2 , 3 - 二氫基 [b] 苯並呔喃 (Aldrich) (1 克 , 6 . 1 6 毫莫耳) 之四氫呔喃 (2 毫升) 液逐滴加入並將整體於室溫下攪拌 1 6 小時 。 而後將水 (2 0 毫升) 及乙酸乙酯 (2 0 毫升) 加入 , 將有機層分離出 , 並將水性層以乙酸乙酯 (2 × 2 0 毫升) 萃取 。 將結合之有機相於硫酸鎂上乾燥 , 過濾及蒸發以得淺棕色固狀物 , 彼於靜置後將固化 。 再將此固狀物藉使用 2 0 - 3 0 % 乙酸乙酯之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (160)

，即得標題產物 (11 毫克， 55%) ；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

2.4 (s, 3H), 3.2 (t, 2H),

4.6 (t, 2H), 5.5 (s, 1H),

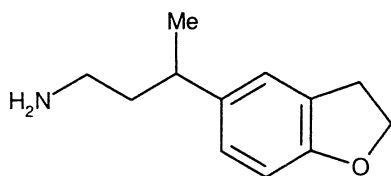
6.7 (d, 1H), 7.2 (d, 1H),

7.3 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{NH}_4^+ 203$ (ES^+) 。

製備例 133

3 - (2, 3 - 二氨基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) - 2 - 丁胺



令製備例 132 產物溶於乙醇 (20 毫升) 及氫氧化鈹溶液 (5 毫升) 中，再將整體於 30 p . s . i . 氫壓下，於 200 毫克 30 重量 % 阮來鎳上氫化 16 小時。而後將另 100 毫克催化劑加入，再持續氫化另 16 小時。令反應混合物通過 Arbocel 短塞中過濾，再將濾液於真空中蒸發成低量。繼而將餘留物由甲苯 (2 x 20 毫升) 中共蒸發以移除最後痕量之水，即得標題產物 (780 毫克， 96%)，彼乃予使用而不必更進一步純化；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

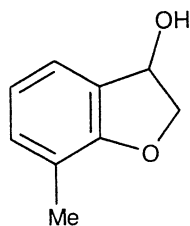
五、發明說明 ()61

1 . 2 (d , 3 H) , 1 . 7 (q , 2 H) ,
 2 . 5 (m , 2 H) , 2 . 6 5 (m , 1 H) ,
 3 . 1 (t , 2 H) , 4 . 4 5 (t , 2 H) ,
 6 . 6 (d , 1 H) , 6 . 9 (d , 1 H) ,
 7 . 0 (s , 1 H) ;

L R M S : M + H 1 9 2 (E S ⁺) 。

製備例 1 3 4

7 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃 - 3 - 醇



將氫化鈉 (1 . 1 6 克 , 0 . 0 3 莫耳) 加至已攪拌
 之三甲基四價硫氧化氫 (3 . 7 8 克 , 0 . 0 3 莫耳) 懸
 浮液中 , 再將整體加溫至迴流 1 小時。而後將 2 - 羥基 -
 3 - 甲基 - 苯甲醛 (Lancaster) (4 克 , 0 . 0 3 莫耳)
 之 3 0 毫升四氫呋喃液經由注射管加入 , 再將所得橙色懸
 浮液於迴流下攪拌 5 小時。繼而將水 (5 0 毫升) 加入並
 將有機相以乙醚 (3 × 5 0 毫升) 萃取。再將結合之有機
 相乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及於真空中蒸發成橙色油狀物 ,
 而後藉使用 1 5 - 2 5 % 乙酸乙酯之戊烷液進行柱式色層
 分離而予以純化 , 即得標題產物 (2 毫克 , 4 . 5 %) ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

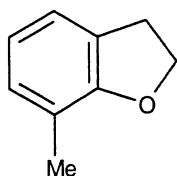
訂

五、發明說明 () 62

2 . 2 (s , 3 H) , 4 . 4 5 (m , 2 H) ,
 5 . 3 (m , 1 H) , 6 . 8 (t , 1 H) ,
 7 . 1 (d , 1 H) , 7 . 2 (d , 1 H) ;
 L R M S : M + H , 1 5 1 . (E S ⁺) 。

製備例 1 3 5

7 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃



將乙酸酐 (0 . 6 3 毫升 , 6 . 7 毫莫耳) 加至已攪拌之製備例 1 3 4 產物 (5 0 0 毫克 , 3 . 3 毫莫耳) 之乙酸 (5 毫升) 溶液中 , 再將整體於迴流下於氮下攪拌 2 小時 , 而後令其於 1 6 小時期間加溫至室溫。繼而將 1 0 重量 % 鈦 / 碳 (3 0 毫克) 直接加至溶液中 , 再於室溫下 , 於 4 0 p . s . i . 氫壓下氫化 1 6 小時。令催化劑通過 Arbocel 塞中過濾 , 再將濾液於真空中濃縮成淺黃色餘留物 , 令其溶於乙酸乙酯 (2 0 毫升) 中 , 以水 (3 × 2 0 毫升) , 碳酸氫鈉 (2 0 毫升) 清洗 , 乾燥及蒸發成淺黃色油狀物。再將此油狀物藉使用 3 % 乙酸乙酯之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化 , 即得標題產物 (2 6 1 毫克 , 5 8 %) ;

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

2 . 2 (s , 3 H) , 3 . 2 (t , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

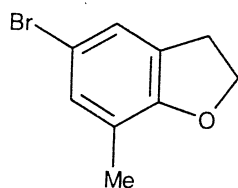
訂

五、發明說明 ()63

4 . 5 5 (t , 2 H) , 6 . 7 5 (t , 1 H) ,
6 . 9 (d , 1 H) , 7 . 0 5 (d , 1 H) 。

製備例 1 3 6

5 - 溴基 - 7 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃



將 N - 溴基琥珀醯亞胺 (3 1 8 毫克 , 1 . 7 9 毫莫耳) 加至已攪拌之製備例 1 3 5 產物 (2 0 0 毫克 , 1 . 4 9 毫莫耳) 之二氯乙烷 (2 . 5 毫升) 溶液中 , 再將整體於迴流下於氮下攪拌 1 6 小時 。 而後將混合物於真空中濃縮以得淺橙 - 棕色固狀物 , 再藉使用 1 % 乙酸乙酯之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化 , 即得標題產物 (1 1 2 毫克 , 3 5 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

2 . 1 (s , 3 H) , 3 . 1 5 (t , 2 H) ,
4 . 5 (t , 2 H) , 7 . 0 (s , 1 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) 。

製備例 1 3 7

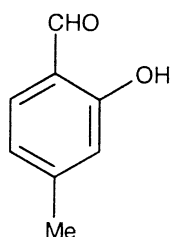
2 - 羥基 - 4 - 甲基 - 苯甲醛

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()64



將四氯化錫 (2 4 1 毫克, 0 . 9 2 毫莫耳) 及三正丁胺 (0 . 6 毫升, 2 . 7 7 毫莫耳) 加至於氮下於室溫下之已攪拌之 3 - 甲基 - 酚 (1 克, 9 . 2 毫莫耳) 之甲苯 (5 毫升) 溶液中。 2 0 分鐘後, 將仲甲醛 (6 1 1 毫克, 2 0 . 3 毫莫耳) 加入並將整體於 1 0 0 °C 下攪拌 1 6 小時。而後將反應混合物以水 (2 0 毫升) 稀釋及以 2 N 氫氯酸酸化成 p H 2 。再將溶液以乙醚 (2 5 毫升) 萃取, 以鹽水 (2 0 毫升) 清洗, 乾燥 (硫酸鎂), 過濾及蒸發成棕色油狀物。再藉使用 5 % 乙酸乙酯之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化, 即得標題產物 (3 1 9 毫克, 2 5 %) ;

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :
 2 . 3 (s , 3 H) , 6 . 7 5 (m , 2 H) ,
 7 . 3 5 (d , 1 H) , 9 . 7 5 (s , 1 H) ,
 1 1 . 0 0 (s , 1 H) 。

製備例 1 3 8

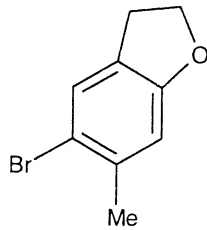
5 - 溴基 - 6 - 甲基 - 2 , 3 - 二氫基苯並呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 65



藉由相同於製備例 1 3 4 - 1 3 6 所詳述之 3 - 步驟序列，即可由製備例 1 3 7 產物製得標題化合物；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

2.3 (s, 3H), 3.55 (t, 2H),

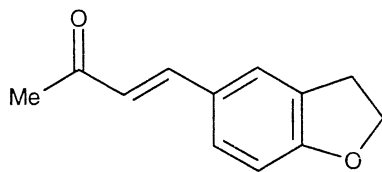
4.5 (t, 2H), 6.7 (s, 1H),

7.3 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{H}$, 214. (ES^+) .

製備例 1 3 9

(3E) - 4 - (2, 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) - 3 - 丁烯 - 2 - 酮



將 2, 3 - 二氫基苯並 [b] 呋喃 - 5 - 羧醛 (Aldrich Chemicals) (2 克, 13.5 毫莫耳), 丙酮 (2.73 毫升, 37.1 毫莫耳), 水 (1.35 毫升) 及 10% 氫氧化鈉 (水性) (0.34 毫升) 共同加入, 再將整體於室溫下攪拌 16 小時。令黃色固狀物再溶於約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 166

1.5 毫升二氯甲烷中並將 2 N 氫氨酸加入使溶液之 pH 達到 2。而後將水 (10 毫升) 加入，再將有機層以二氯甲烷 (2 × 20 毫升) 萃取。繼而將水性層分離出，以二氯甲烷 (2 × 15 毫升) 再萃取。再將結合之有機相乾燥 (硫酸鎂) 及於真空中濃縮成黃色固狀物，而後藉使用 15 - 30 % 乙酸乙酯之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化，即得標題產物 (2.13 克, 84 %) ;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

2.3 (s, 3H), 3.2 (t, 2H),

4.6 (t, 2H), 6.5 (d, 1H),

6.75 (d, 1H), 7.3 (d, 1H),

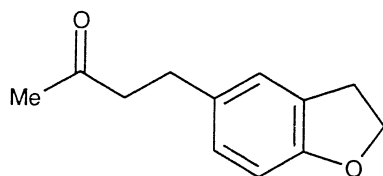
7.4 (s, 1H), 7.45 (d, 1H) ;

LRMS : M + H, 189. (ES^+) .

製備例 140

4 - (2, 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) - 2 -

丁酮



將製備例 139 產物 (2.12 克, 11.3 毫莫耳) 置於乙醇 (40 毫升) 中，再於 15 p . s . i . 氫壓下，於 200 毫克 10 重量 % 鈀 / 碳上氫化 4 小時。而後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()67

令混合物通過 Arbocel 短塞中過濾，再將濾液於真空中蒸發成無色油狀物，繼而藉使用 15 - 25% 乙酸乙酯之戊烷液進行柱式色層分離而予以純化，即得標題產物（

1.53 克，71%）；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

2.1 (s, 3H), 2.7 (t, 2H),

2.8 (t, 2H), 3.1 (t, 2H),

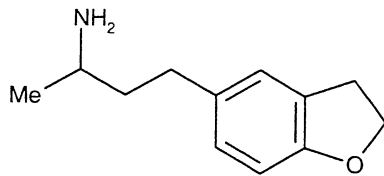
4.5 (t, 2H), 6.65 (d, 1H),

6.9 (d, 1H), 7.0 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{NH}_4$, 208. (ES^+)。

製備例 141

4 - (2, 3 - 二氨基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) - 2 - 丁胺



將乙酸鉍 (4.05 克, 52.6 毫莫耳) 及氰基氫硼化鈉 (661 毫克, 10.5 毫莫耳) 加至已攪拌之製備例 140 產物 (500 毫克, 2.6 毫莫耳) 之甲醇 (25 毫升) 溶液中，再將整體於室溫下攪拌過夜。而後將反應混合物於真空中濃縮，繼而分界於乙酸乙酯 (20 毫升) 與水 (20 毫升) 間。再將有機相萃取及以水 (2 ×

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()68

20 毫升) 清洗, 乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發成清澈油狀物。而後將此油狀物藉使用 5% 甲醇之二氯甲烷液進行柱式色層分離而予以純化, 即得標題產物 (187 毫克, 37%) ;

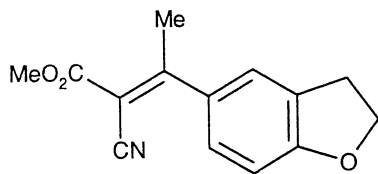
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.3 (d, 3H), 1.8 (m, 2H),
2.6 (m, 2H), 3.1 (t, 2H),
3.2 (m, 1H), 4.45 (t, 2H),
6.6 (d, 1H), 6.9 (d, 1H),
7.05 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{H}$, 192. (ES^+) .

製備例 142

(2E) - 2 - 氰基 - 3 - (2, 3 - 二氫基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) - 2 - 丁烯酸甲酯



將氰基乙酸甲酯 (0.60 毫升, 6.78 毫莫耳), 苄胺 (0.07 毫升, 0.61 毫莫耳) 及乙酸 (0.3 毫升, 5.3 毫莫耳) 加至已攪拌之 5 - 乙醯 - 2, 3 - 二氫基 [b] 苯並呋喃 (Aldrich) (1 克, 6.17 毫莫耳) 之甲苯 (60 毫升) 溶液中, 再將整體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()69

於丁-斯達克儀器中迴流 16 小時。而後將反應混合物冷卻，以 2 N 氫氯酸 (30 毫升)，碳酸氫鈉 (30 毫升)，鹽水 (30 毫升) 清洗，乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發成黃色餘留物。再將此餘留物藉使用 15 - 20 % 乙酸乙酯之戊烷液進行柱式色層分離而予以純化，即得標題產物 (902 毫克，60 %)；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

2.65 (s, 3H), 3.25 (t, 2H),

3.9 (s, 3H), 4.6 (t, 2H),

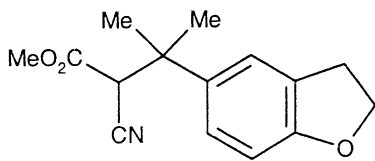
6.8 (d, 1H), 7.25 (d, 1H),

7.8 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{NH}_4^+$, 261. (ES^+) .

製備例 143

2-氰基-3-(2,3-二氫基-1-苯並呋喃-5-基)-3-甲基-丁酸甲酯



於 -25°C 下，於氮下，將碘化銅 (I) (109 毫克，0.57 毫莫耳) 加至已攪拌之甲基鋰 (1.4 M 之乙醚液，0.76 毫升，1.07 毫莫耳) 之乙醚 (2 毫升) 混合液中。攪拌 10 分鐘後，將製備例 142 產物 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 170

100 毫克，0.41 毫莫耳) 之乙醚 (2 毫升) 溶液逐滴加入，繼而將整體於 -25°C 下攪拌 2 小時，再攪拌另 2 小時同時加溫至 0°C 。將鹽水 (10 毫升) 加入，再將有機相以乙酸乙酯 (10 毫升) 萃取，乾燥 (硫酸鎂)，過濾及蒸發。而後將餘留物藉使用 20% 乙酸乙酯之戊烷液進行柱式色層分離而予以純化，即得標題產物 (92 毫克，86%)；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

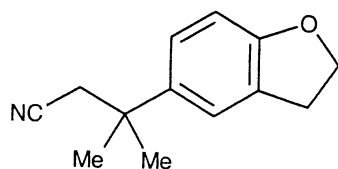
1.55 (d, 6H), 3.2 (m, 2H),
3.59 (s, 3H), 3.62 (s, 1H),
4.5 (t, 2H), 6.7 (d, 1H),
7.1 (d, 1H), 7.2 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{NH}_4^+$, 277. (ES^+) .

製備例 144

3 - (2 , 3 - 二氨基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) - 3 -

甲基 - 丁腈



將固態氫氧化鉀 (87 毫克，1.54 毫莫耳) 加至已攪拌之製備例 143 產物 (400 毫克，1.54 毫莫耳) 之乙醇 (1.5 毫升) 及二噁烷 (1.5 毫升) 溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 171

中，再將整體於迴流下攪拌 6 小時。而後將反應混合物於真空中濃縮並溶於水（15 毫升）中。再將水性層以甲苯（15 毫升）清洗，繼而以 2 N 氫氯酸酸化成 pH 1，再將其中之產物以乙酸乙酯（2 × 20 毫升）萃取。而後將有機層結合，以鹽水（20 毫升）清洗，乾燥（硫酸鎂），過濾及於真空中濃縮以得橙色油狀物，彼乃予使用而不必更進一步純化；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.6 (d, 6H), 3.15 (t, 2H),

3.7 (s, 1H), 4.5 (t, 2H),

6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 1H),

7.22 (s, 1H) ;

LRMS : $\text{M} + \text{NH}_4^+$, 263. (ES^+) .

將此油狀物置於二甲基乙醯胺（2 毫升）中，再於 150 °C 下加熱 2 小時，而後令其冷卻至室溫並攪拌過夜。再將反應混合物於真空中濃縮並溶於乙酸乙酯（10 毫升）中。繼而將有機相以鹽水（10 毫升）清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾及於真空中濃縮以得橙色油狀物。再將其藉使用 15 % 乙酸乙酯之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化，即得標題產物（100 毫克，32 %）；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.45 (s, 6H), 2.55 (s, 2H),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

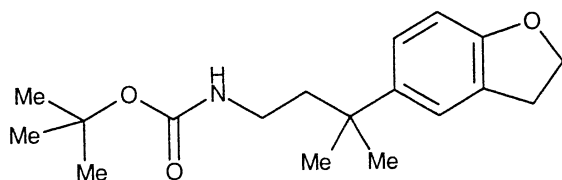
五、發明說明 ()72

3 . 2 (t , 2 H) , 4 . 5 (t , 2 H) ,
6 . 7 (d , 1 H) , 7 . 1 (d , 1 H) ,
7 . 2 (s , 1 H) ;

L R M S : M + N H ₄⁺ , 2 1 9 . (E S ⁺) 。

製備例 1 4 5

3 - (2 , 3 - 二氨基 - 1 - 苯並呋喃 - 5 - 基) - 3 - 甲基丁基胺基甲酸特丁酯



於 0 °C 下，於氮下，將製備例 1 4 4 產物 (2 5 0 毫克，1 . 2 4 毫莫耳) 置於甲醇 (1 2 毫升) 中，與二碳酸二特丁酯 (5 4 2 毫克，2 . 4 8 毫莫耳) 攪拌，再將氯化鎳 (1 6 1 毫克，1 . 2 4 毫莫耳) 而後氫硼化鈉 (3 2 9 毫克，8 . 6 9 毫莫耳) 分次加入。繼而令黑色溶液加溫至室溫過夜，而後於真空中濃縮。令餘留物分界於乙酸乙酯 (2 0 毫升) 與碳酸氫鈉溶液 (2 0 毫升) 間，將混合物過濾以移除所有固狀物，再將濾液以乙酸乙酯 (2 × 2 0 毫升) 萃取。繼而將結合之有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾及蒸發以得粗製產物 (3 6 6 毫克，9 6 %)，彼乃予使用而不必更進一步純化；

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

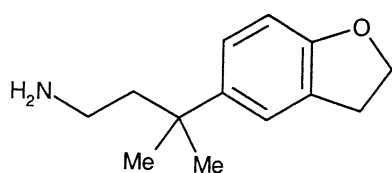
訂

五、發明說明 () 173

1 . 2 5 (s , 6 H) , 1 . 3 5 (s , 9 H) ,
 1 . 7 (t , 2 H) , 2 . 9 (b r s . , 2 H) ,
 3 . 1 (t , 2 H) , 4 . 2 (b r s . , 1 H) ,
 4 . 5 (t , 2 H) , 6 . 6 5 (d , 1 H) ,
 7 . 0 (d , 1 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ;
 L R M S : M - B O C , 2 0 6 . (E S ⁺) 。

製備例 1 4 6

3 - (2 , 3 - 二 氫 基 - 1 - 苯 並 呔 喃 - 5 - 基) - 3 - 甲 基 丁 胺



於 0 ° C 下，將製備例 1 4 5 產物 (3 6 6 毫克，
 1 . 2 0 毫莫耳) 置於二氯甲烷 (1 5 毫升) 中，並於將
 氯化氫氣體起泡吹入溶液中 1 5 分鐘之時予以攪拌。令氯
 化氫之流動停止，再令反應混合物加溫至室溫並攪拌 2 小
 時。以乙醚 (2 0 毫升) 令溶液溢流，此乃導致白色沉澱
 物之形成。將此固狀物濾出，以乙醚清洗及於真空下乾燥
 ，即得標題產物 (1 7 7 毫克， 6 1 %) ；

¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) δ :

1 . 3 (s , 6 H) , 1 . 9 (m , 2 H) ,
 2 . 6 (m , 2 H) , 3 . 1 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

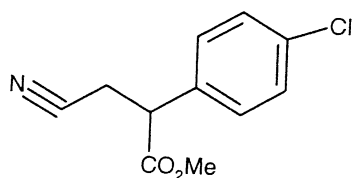
訂

五、發明說明 (174)

4 . 5 (m , 2 H) , 6 . 6 (s , 1 H) ,
7 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 2 (s , 1 H) ;
L R M S : M + H , 2 0 7 . (E S ⁺) 。

製備例 1 4 7

2 - (4 - 氯 苯 基) - 3 - 氰 基 丙 酸 甲 酯



將 2 . 5 M 正 丁 基 鋰 之 己 烷 溶 液 (2 3 . 7 毫 升 ,
5 9 . 2 毫 莫 耳) 逐 滴 加 至 於 - 2 0 ° C 下 , 於 氮 下 之 已 攪
拌 之 二 異 丙 胺 (8 . 6 5 毫 升 , 6 1 . 8 毫 莫 耳) 之 無 水
四 氫 呋 喃 (1 0 0 毫 升) 溶 液 中 。 再 令 溶 液 於 2 0 分 鐘 期
間 加 溫 至 0 ° C , 而 後 冷 卻 至 - 7 0 ° C 。 繼 而 將 2 - (4 -
氯 苯 基) 乙 酸 甲 酯 (9 . 5 克 , 5 1 . 5 毫 莫 耳) 之 四 氫
呋 喃 (5 毫 升) 溶 液 於 5 分 鐘 期 間 逐 滴 加 入 , 再 將 整 體 攪
拌 3 0 分 鐘 。 而 後 將 碘 基 乙 腈 (5 . 0 3 毫 升 , 6 9 . 5
毫 莫 耳) 徐 緩 加 入 , 再 令 結 合 之 溶 液 於 7 2 小 時 期 間 加 溫
至 室 溫 。 繼 而 將 飽 和 水 性 碳 酸 氫 鈉 溶 液 (2 0 毫 升) 加 入
 , 將 混 合 物 於 真 空 下 濃 縮 成 約 5 0 毫 升 , 而 後 以 1 N 氫 氨
酸 (1 0 0 毫 升) 處 理 。 再 將 混 合 物 以 乙 酸 乙 酯 (1 2 0
毫 升) 萃 取 , 繼 而 乾 燥 (硫 酸 鎂) 及 蒸 發 以 得 暗 棕 色 油 狀
物 , 再 將 其 藉 使 用 2 : 1 二 氯 甲 烷 : 戊 烷 作 為 洗 提 液 進 行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 () 175

柱式色層分離而予以純化，即得標題產物（8.6克，75%）；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

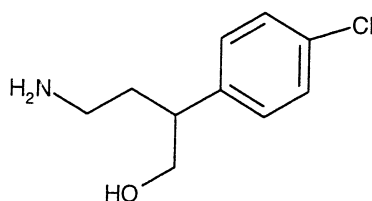
2.80 (dd, 1H), 3.00 (d, 1H),

3.73 (s, 3H), 3.92 (dd, 1H),

7.22 (d, 2H), 7.37 (d, 2H)。

製備例 148

4-胺基-2-(4-氯苯基)丁醇



將製備例 147 產物（235 毫克，1.05 毫莫耳）置於 1 毫升四氫呋喃中，再將已攪拌之氫化鋰鋁（2.1 毫升，1 M 之四氫呋喃溶液，2.1 毫莫耳）之四氫呋喃溶液於 0 °C 下於氮下逐滴加入。而後將混合物於室溫下攪拌 2 小時，再冷卻至 0 °C。將水（0.08 毫升）其後將 3 N 水性氫氧化鈉溶液（0.08 毫升）加入，再將整體以四氫呋喃（2 毫升）及水（0.24 毫升）稀釋。而後將懸浮液攪拌 5 分鐘，繼而過濾並將濾液蒸發成黃色膠狀物。將其置於乙酸乙酯（5 毫升）中並以 0.5 N 氫氨酸（0.3 毫升）萃取，繼而以碳酸鈉溶液鹼化成 pH 10，並以乙酸乙酯（5 × 3 毫升）萃取。再將結合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 ()76

之有機相乾燥（硫酸鎂）及蒸發，即得標題產物（60毫克，29%）；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

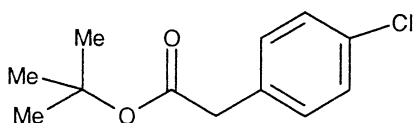
1.62 - 1.95 (m, 2 H),

2.58 - 3.00 (m, 3 H),

3.58 - 3.80 (m, 2 H),

7.02 - 7.39 (m, 4 H)。

製備例 149

(4-氯苯基)乙酸特丁酯

將對位-氯苯基乙酸（5.94克，34.8毫莫耳）加至N,N-二甲基甲醯胺-二特丁基乙縮醛（25毫升，104.4毫莫耳）之無水甲苯（90毫升）懸浮液中，再將整體於80℃下加熱1小時。而後將混合物以乙酸乙酯（50毫升）稀釋，以水（50毫升），3%水性碳酸氫鈉溶液（50毫升）及鹽水（20毫升）清洗，繼而於硫酸鎂上乾燥及予蒸發以得油狀物。再將此油狀物藉使用35%，而後50%二氯甲烷之戊烷液予以純化，即得標題產物（60毫克，29%）；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.42 (s, 9 H), 3.44 (s, 2 H),

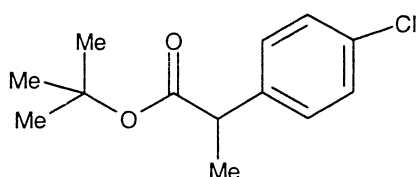
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 () 177

7.20 (d, 2H), 7.28 (d, 2H)。

製備例 1502-(4-氯苯基)丙酸特丁酯

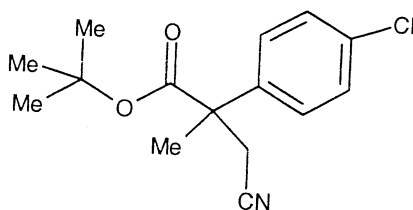
根據相同於製備例 147 所述之步驟，使用甲基碘作為烷基化劑將製備例 149 產物予以烷基化。藉使用 25% 二氯甲烷之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化後，即得 95% 產率之標題產物；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.39 (s, 9H), 1.41 (d, 3H),

3.59 (q, 1H), 7.20 (d, 2H),

7.25 (d, 2H)。

製備例 151

根據相同於製備例 137 所述之步驟，將製備例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (178)

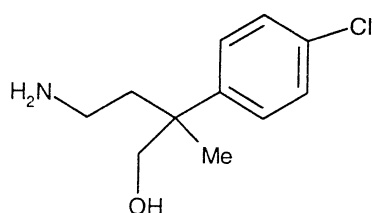
150 產物予以烷基化，藉使用 35%，而後 70% 二氯甲烷之戊烷液作為洗提液進行柱式色層分離而予以純化後，即得 82% 產率之標題產物；

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.40 (s, 9H), 1.74 (s, 3H),
2.80 (d, 1H), 2.95 (d, 1H),
7.24 (d, 2H), 7.35 (d, 2H)。

製備例 152

4-胺基-2-(4-氯苯基)-2-甲基丁醇



根據製備例 148 之步驟，將製備例 151 產物以氫化鋰鋁還原，即得標題產物 (35%)。此還原產物乃夠純，故擔保不必更進一步純化。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

1.22 (s, 3H), 1.71 (ddd, 1H),
2.01 (ddd, 1H),
2.60 (ddd, 1H),
2.83 (ddd, 1H),
3.60 (d, 1H), 3.82 (d, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()79

7 . 2 7 (d , 2 H) , 7 . 3 8 (d , 2 H) 。

生物學分析

本發明化合物對抗 N E P 及 A C E 之 I C 5 0 值乃使用已公告之專利申請案 E P 1 0 9 7 7 1 9 - A 1 , 段落 [0 3 6 8] 至 [0 3 7 6] 中所述之方法測定。下列所呈現之 I C 5 0 值係使用來自犬腎之 N E P 測定。此外, 本發明一些化合物之 I C 5 0 值乃使用來自人腎之 N E P 測定; 這些值乃類似使用犬 N E P 所測得之值。

本發明化合物為有效之 N E P 抑制劑且對 A C E 具有選擇性。

本文實例中之標題化合物顯示具有小於 4 0 0 n M 之對抗 N E P 之 I C 5 0 值。

實例 1 - 2 5 , 2 7 - 3 7 , 3 9 - 4 1 , 5 0 - 5 3 及 5 5 - 6 7 顯示具有小於或等於 1 5 0 n M 之對抗 N E P 之 I C 5 0 值, 且選擇性優於對 A C E 之 3 0 0 倍以上。

尤其, 實例 3 標題化合物所顯示之對抗 N E P 之 I C 5 0 為 2 2 n M ; 實例 4 標題化合物所顯示之對抗 N E P 之 I C 5 0 為 4 n M ; 實例 2 1 標題化合物所顯示之對抗 N E P 之 I C 5 0 為 3 n M ; 實例 3 3 標題化合物所顯示之對抗 N E P 之 I C 5 0 為 4 7 n M ; 實例 4 3 標題化合物所顯示之對抗 N E P 之 I C 5 0 為 2 9 n M ; 且實例 5 1 標題化合物所顯示之對抗 N E P 之 I C 5 0 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()80

9 n M。實例 3, 4, 21, 33, 43 及 51 標題化合物之選擇性均大於對 ACE 之選擇性之 300 倍以上。

女性性覺醒反應之動物模型

實例 22 標題化合物 (下文稱之為 "所擇定化合物") 係根據 EP 1 097 719 - A1, 段落 [0495] 至 [0499] 中所述之擬案投服。將所擇定化合物於 5% 鹽水中組成。所擇定化合物及載劑對照組係使用哈佛 22 泵, 以 500 微升/分鐘之速經由 3-通路式閥門輸注至股靜脈中。輸注後, 將導管以肝素化之鹽水 (Hepsaline) 沖洗以使導管中無任何所擇定化合物留存。

所擇定化合物 (以臨床相關劑量測試) 可顯著地增強生殖器血流之骨盆神經刺激性增加 (參見圖 1)。與時間相符之對照組之增加相比之下, 所擇定化合物可增強陰道血流之尖峰增加最高達 56% (n = 3) 及陰蒂血流之尖峰增加最高達 50% (n = 3)。

圖 1 顯示投服所擇定化合物後對兔子之生殖器血流之效應。所擇定化合物可增強已麻醉之性覺醒兔模型中之生殖器血流之骨盆神經刺激性 (PNS) 增加。每 15 分鐘之重覆性 PNS 可誘使生殖器血流再生性地增加 (影線條棒)。與時間相符之對照組刺激作用期間或載劑對照組所觀察到之增加 (影線條棒) 相比之下, 投服所擇定化合物 (灰色條棒) 後, 將可增強次大刺激頻率 (例如 4 Hz) 所誘導之陰蒂及陰道血流之尖峰增加。下列刺激增強率係

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()81

於靜脈內投服 0.5 毫克 / 公斤大丸劑後觀察 - 陰蒂血流增加 50% 且陰道血流增加 56% (n = 3)。資料以平均值 \pm s e m 表示；所有變化均以雷射都卜勒技術監測。

其 N E P 抑制作用對基礎 / 未經刺激之生殖器血流並無主要之效應。

將雌紐西蘭兔 (約 2.5 公斤) 預先給予米地妥咪定 (Medetomidine, Domitor®) 0.5 毫克 / 公斤 (肌內) 及氯胺酮 (Vetalar®) 0.25 毫克 / 公斤 (肌內) 之結合藥物，同時經由面罩保持氧之吸入。使用 Portex™ 無氣囊式氣管內管 3 I D . , 進行氣管切開，此氣管內管已連接至通氣器上且保持每分鐘 30 - 40 次呼吸之通氣速率，同時約有 18 - 20 毫升之潮氣容積及 10 c m H₂O 之最大氣道壓力。而後將麻醉轉成異氟甲氧氟烷並連續以氧以 2 升 / 分鐘之速通氣。使用 23 G 或 24 G 導管予以套管，再以 0.5 毫升 / 分鐘之速灌注乳酸化之林格溶液。兔隻在侵入性手術期間保持 3% 之異氟甲氧氟烷，再降至 2% 以維持麻醉。

將兔隻之左鼠蹊區域刮毛，再沿著大腿垂直切開約 5 公分長。將股靜脈及動脈暴露出，分離出而後以 P V C 導管 (17 G) 套管以供輸注藥物及化合物。對股動脈重覆進行套管，將導管插至 10 公分深度以確定導管已達到腹主動脈。將此動脈導管連接至古耳特 (Gould) 系統上以記錄血壓。供血液氣體分析用之樣品亦經由動脈導管採取。測量收縮壓及舒張壓，平均動脈壓則使用公式 (舒張壓 \times

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()82

2 + 收縮壓) ÷ 3 計算。心跳速率乃經由脈衝式血氧計及 P o - n e - m a h 數據採集軟體系統 (Ponemah Physiology platform, Gould Instrument Systems Inc.) 測量。

由腹部中線切開至腹腔內。切到正好在恥骨之上約 5 公分長之處。將脂肪及肌肉粗率地解剖掉以顯露出在體腔下遊走之下腹神經。與恥骨壁之側部曲線保持接近是必要的，以避免破壞位在恥骨之上之股靜脈及動脈。坐骨及骨盆神經位在較深處且座落在更進一步由兔之背側解剖後之處。一旦確認出坐骨神經。後，即可輕易確定骨盆神經的位置。所謂骨盆神經係鬆散之定義；針對此主題之解剖書並未充分詳盡地確認此些神經。然而，神經之刺激導致陰道及陰蒂血流之增加，及骨盆區域之神經分配。將骨盆神經由周圍組織中鬆脫掉再將哈佛雙極刺激電極置於神經周圍。而後將神經略抬起以給予一些張力再將電極牢固定位。將約 1 毫升輕石蠟油置於神經及電極周圍。其係充作神經之保護性潤滑劑且可避免電極遭受血液污染。電極乃連接至 Grass S 8 8 刺激器上。骨盆神經乃使用下列之參數刺激：- 0 . 5 - 5 V ， 脈搏寬度 0 . 5 m s ， 刺激期限 1 0 秒及頻率範圍 2 至 1 6 H z 。當每 1 5 - 2 0 分鐘對神經進行刺激時，可得再生性反應。頻率反應曲線於每一實驗開始之時測定以求測得用以作為次大反應之最理想頻率，通常為 4 H z 。待測試化合物係使用可提供連續 1 5 分鐘刺激循環之哈佛 2 2 輸注泵，經由股靜脈輸注。

於恥骨尾端進行腹部中線切開，以暴露出恥骨區域。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()83

將結締組織移除以暴露出陰蒂之膜，確定其壁並沒有小血管。外陰道壁亦經由移除任何結締組織而暴露出。將一支雷射都卜勒流動探針插入3公分至陰道內，因而仍有一半之探針柄可見。第二支探針則放在正好位在外陰蒂壁之上之處。繼而將這些探針之位置予以調整直至得到信號為止。第二支探針乃置於正好位在外陰道壁上之血管表面之上。兩支探針均夾在適當位置。陰道及陰蒂血流係以數字直接由流速計中使用 P o - n e - m a h 數據採集軟體系統 (Ponemah Physiology platform, Gould Instrument Systems Inc.) 記錄，或間接由古耳特 (Gould) 圖表記錄器之圖形中記錄。校正則於實驗開始之時設定 (0 - 1 2 5 毫升 / 分鐘 / 1 0 0 克組織) 。

男性勃起反應之動物模型

經麻醉之兔之方法論

將實例 2 2 標題化合物 (" 所擇定化合物 ") 單獨地或與具選擇性且有效之 P D E 5 抑制劑 3 - 乙基 5 - [5 - (4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基磺醯) - 2 - 正丙氧基苯基] - 2 - (吡啶 - 2 - 基) 甲基 - 2 , 6 - 二氫基 - 7 H - 吡啶並 [4 , 3 - d] 嘧啶 - 7 - 酮結合地根據下列之擬案投服。將所擇定化合物於鹽水 + 5 % 1 M 氫氧化鈉中組成。所擇定化合物及載劑對照組係使用哈佛 2 2 泵，以 5 0 0 微升 / 分鐘之速經由 3 - 通路式閥門輸注至股靜脈中。輸注後，將導管以肝素化之鹽水 (Hepsaline) 沖洗以使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()84

導管中無任何所擇定化合物留存。P D E 5 抑制劑則於鹽水 + 5 % 1 M 氫氯酸中組成。化合物及載劑對照組係以 0 . 1 毫升 / 秒之速輸注且於骨盆神經刺激作用之前置留 1 5 分鐘。

兩個實驗乃予進行：a) 單獨投服所擇定化合物，及 b) 與 P D E 5 抑制劑結合投服後，對海綿體內壓 (I C P) 之效應。I C P 之效應乃示於圖 2 中。資料係以平均增加百分比 (%) \pm 平均 s . e . 表示。* P < 0 . 0 1 , 使用 Students 非成對樣本 t 檢定而與對照組之增加率相比較。

單獨投服所擇定化合物後可觀察到經次大刺激之海綿體內壓乃增強 $37 \pm 7\%$ (參見圖 2 , 淡灰色柱 ; n = 4) 。

將所擇定化合物與選擇性 P D E 5 抑制劑 (1 毫克 / 公斤之靜脈內大丸劑) 結合投服後，可使經次大刺激之海綿體內壓增強 $70 \pm 4\%$ (參見圖 2 , 暗灰色柱 ; n = 3) 。

其 N E P 抑制作用或共存之其 N E P / P D E 5 抑制作用對基礎 / 未經刺激之海綿體內壓並無主要之效應。

將雄紐西蘭兔 (約 2 . 5 公斤) 預先給予米地妥咪定 (Medetomidine, Domitor®) 0 . 5 毫克 / 公斤 (肌內) 及 氯胺酮 (Vetalar®) 0 . 2 5 毫克 / 公斤 (肌內) 之結合藥物，同時經由面罩保持氧之吸入。使用 Portex™ 無氣囊式氣管內管 3 I D . , 進行氣管切開，此氣管內管已連接至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()85

通氣器上且保持每分鐘 30 - 40 次呼吸之通氣速率，同時約有 18 - 20 毫升之潮氣容積及 10 cm H₂O 之最大氣道壓力。而後將麻醉轉成異氟甲氧氟烷並連續以氧以 2 升 / 分鐘之速通氣。使用 23 G 或 24 G 導管予以套管，再以 0.5 毫升 / 分鐘之速灌注乳酸化之林格溶液。兔隻在侵入性手術期間保持 3% 之異氟甲氧氟烷，再降至 2% 以維持麻醉。將左頸靜脈暴露出，分離而後以 PVC 導管 (17 G) 套管以供輸注所擇定化合物或其結合物。

將兔隻之左鼠蹊區域刮毛，再沿著大腿垂直切開約 5 公分長。將股靜脈及動脈暴露出，分離出而後以 PVC 導管 (17 G) 套管以供輸注所擇定化合物或其結合物。對股動脈重覆進行套管，將導管插至 10 公分深度以確定導管已達到腹主動脈。將此動脈導管連接至古耳特 (Gould) 系統上以記錄血壓。供血液氣體分析用之樣品亦經由動脈導管採取。測量收縮壓及舒張壓，平均動脈壓則使用公式 (舒張壓 × 2 + 收縮壓) ÷ 3 計算。心跳速率乃經由脈衝式血氧計及 P o - n e - m a h 數據採集軟體系統 (Ponemah Physiology platform, Gould Instrument Systems Inc.) 測量。

由腹部中線切開至腹腔內。切到正好在恥骨之上約 5 公分長之處。將脂肪及肌肉粗率地解剖掉以顯露出在體腔下游走之下腹神經。與恥骨壁之側部曲線保持接近是必要的，以避免破壞位在恥骨之上之股靜脈及動脈。坐骨及骨盆神經位在較深處且座落在更進一步由兔之背側解剖後之處。一旦確認出坐骨神經。後，即可輕易確定骨盆神經的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()86

位置。所謂骨盆神經係鬆散之定義；針對此主題之解剖書並未充分詳盡地確認此些神經。然而，神經之刺激導致海綿體內壓及海綿體血流之增加，及骨盆區域之神經分配。將骨盆神經由周圍組織中鬆脫掉再將哈佛雙極刺激電極置於神經周圍。而後將神經略抬起以給予一些張力再將電極牢固定位。將約 1 毫升輕石蠟油置於神經及電極周圍。其係充作神經之保護性潤滑劑且可避免電極遭受血液污染。電極乃連接至 Grass S 8 8 刺激器上。骨盆神經乃使用下列之參數刺激：- 0 . 5 - 5 V，脈搏寬度 0 . 5 m s，刺激期限 2 0 秒及頻率範圍 2 至 1 6 H z。當每 1 5 - 2 0 分鐘對神經進行刺激時，可得再生性反應。使用上示參數進行一些刺激作用以確立平均對照反應。所擇定化合物或其結合物係使用可提供連續 1 5 分鐘刺激循環之哈佛 2 2 輸注泵，經由頸靜脈輸注。將陰莖周圍之皮膚及結締組織移開以暴露出陰莖。將導管套 (Insyte-W, Becton-Dickinson 20 Gauge 1 . 1 × 4 8 毫米) 經由白膜插至左海綿體間隙中，將針移除以留下撓性導管。將此導管經由壓力換能器 (Ohmeda 5 2 9 9 - 0 4) 連接至古耳特 (Gould) 系統上以記錄海綿體內壓。一旦確立海綿體內壓後，使用 Vetbond (組織黏合劑) 將導管密封在適當之處。心跳速率乃經由脈衝式血氧計及 P o - n e - m a h 數據採集軟體系統 (Ponemah Physiology platform, Gould Instrument Systems Inc.) 測量。

海綿體內血流係以數字直接由流速計中使用 P o -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()87

n e - m a h 數據採集軟體系統 (Ponemah Physiology platform, Gould Instrument Systems Inc.) 記錄, 或間接由古耳特 (Gould) 圖表記錄器之圖形中記錄。校正則於實驗開始之時設定 (0 - 1 2 5 毫升 / 分鐘 / 1 0 0 克組織) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:作為女性性覺醒失調(FSAD)之
中性內肽酶(NEP)抑制劑的N-
苯丙環戊基-取代戊二醯胺衍生物)

本發明係關於治療例如性功能障礙之式(I)化合物，其中R¹為任經取代之C₁₋₆烷基，任經取代之碳環基，任經取代之雜環基，氫，C₁₋₆烷氧基，-NR²R³或-NR⁴SO₂R⁵；X為鍵-(CH₂)_n-或-(CH₂)_q-O-（其中Y乃接合至氧上）；其中鍵X中之一或更多氫原子可各自經C₁₋₄烷氧基；羥基；羥基（C₁₋₃烷基）；C₃₋₇環烷基；碳環基；雜環基；或經任被一或更多氟基或苯基團取代之C₁₋₄烷基所替代；n為3，4，5，6或7；且q為2，3，4，5或6；且Y為苯基或吡啶基，每一者均可經取代；或者兩個位於臨近碳原子上之R⁸基團可與互連之碳原子共同形成稠合之任經取代之5-或6-節碳環或雜環。

英文發明摘要(發明之名稱:)

N-Phenpropylcyclopentyl-Substituted Glutaramide Derivatives as NEP Inhibitors for FSAD

The invention relates to compounds of formula (I) for treating for example sexual dysfunction, wherein R¹ is optionally substituted C₁₋₆alkyl, optionally substituted carbocyclyl, optionally substituted heterocyclyl, hydrogen, C₁₋₆alkoxy, -NR²R³ or -NR⁴SO₂R⁵; X is the linkage -(CH₂)_n- or -(CH₂)_q-O- (wherein Y is attached to the oxygen); wherein one or more hydrogen atoms in linkage X may be replaced independently by C₁₋₄alkoxy; hydroxy; hydroxy(C₁₋₃alkyl); C₃₋₇cycloalkyl; carbocyclyl; heterocyclyl; or by C₁₋₄alkyl optionally substituted by one or more fluoro or phenyl groups; n is 3, 4, 5, 6 or 7; and q is 2, 3, 4, 5 or 6; and Y is phenyl or pyridyl, each of which may be substituted; or two R⁸ groups on adjacent carbon atoms together with the interconnecting carbon atoms may form a fused optionally substituted 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclic ring.

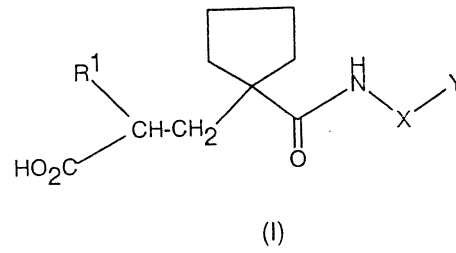
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

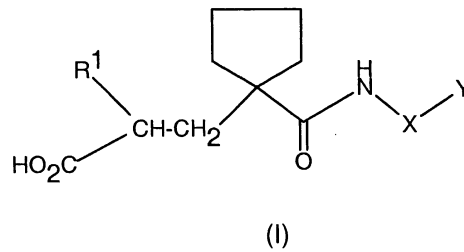
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)



(I)

英文發明摘要 (發明之名稱：)



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

圖 1

837878

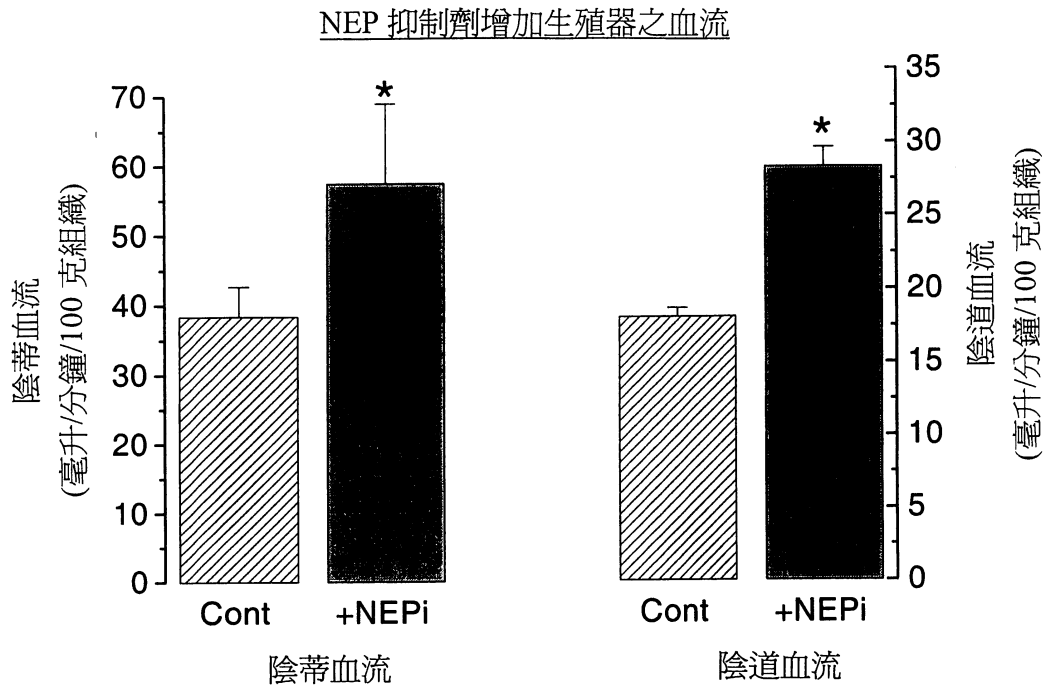
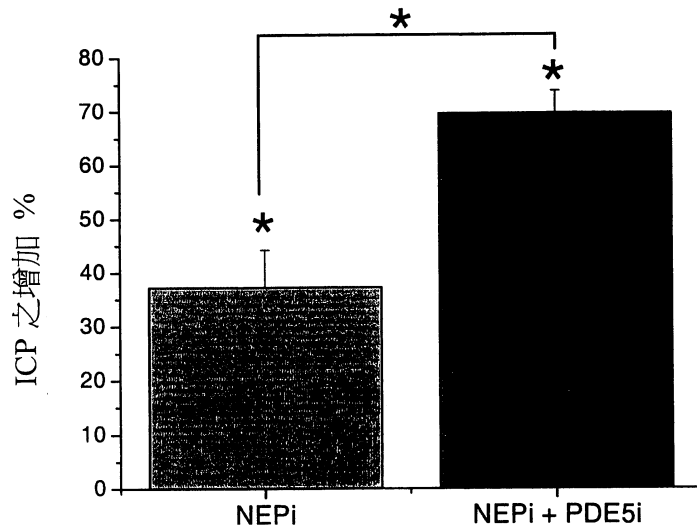


圖 2

5

NEP 抑制劑增加海綿體內壓 (ICP)



六、申請專利範圍 1

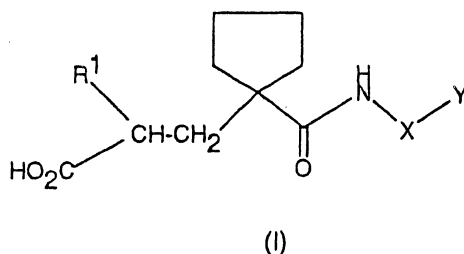
附件 2A:

第 91105650 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 95 年 1 月 5 日修正

1. 一種式 (I) 化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物；



其中

R¹ 為氫或 C₁₋₆ 烷基，該烷基可經 C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基所取代；

X 為鍵 - (CH₂)_n- 或 - (CH₂)_q-O- (其中 Y 乃接合至氧上)；其中鍵 X 中之一或更多氫原子可各自經羥基 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₄ 烷基所替代；n 為 2, 3 或 4；且 q 為 2；且

Y 為苯基或吡啶基，每一者均可經一或更多相同或互異之 R⁸ 基團所取代，其中 R⁸ 為羥基；鹵素；氰基；吡啶基；C₁₋₆ 烷氧基；鹵基 C₁₋₆ 烷氧基；C₁₋₆ 烷硫基；任經鹵素取代之 C₁₋₆ 烷基；或者

兩個位於相鄰碳原子上之 R⁸ 基團可與互連之碳原子共同形成稠合之 5-或 6-節碳環或雜環，任經 C₁₋₆ 烷基或鹵素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

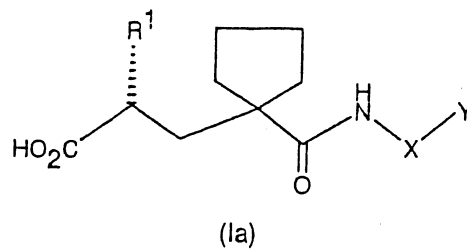
六、申請專利範圍²

所取代。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物，其中 R^1 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 烷基。

3.如申請專利範圍第 2 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物，其中 R^1 為 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 烷基。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物，其具有式 (Ia)：



5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物，其中 X 為 $-(CH_2)_n-$ 且其中鍵 X 中之一或更多氫原子可經一或更多之申請專利範圍第 1 項所定義之基團所替代。

6.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物，其中 n 為 3 或 4。

7.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物，其中當 Y 為苯基且兩個位於相鄰碳原子上之 R^8 基團乃與互連之碳原子共同形成稠合之 5-或 6-節碳環或雜環時，則稠環系統為萘基，喹啉基，吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍³

唑基，二氫苯並呋喃基，氫茛基，苯並噻唑基，吡基，二氫苯並二氧吡基或苯並二氧吡基。

8.如申請專利範圍第1項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物，其中化合物係選自：

(2R) -2- { [1- ({ [3- (4-甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } 戊酸，

3- { [1- ({ [3- (4-甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 戊酸，

3- { [1- ({ [3- (2, 3-二氫基-1-苯並呋喃-5-基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 戊酸，

2- { [1- ({ [3- (4-氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } -4-甲氧基丁酸，

2- { [1- ({ [3- (4-氟苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } -4-甲氧基丁酸，

4-甲氧基-2- { [1- ({ [3- (4-甲氧基苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] -甲基 } 丁酸，

2- { [1- ({ [3- (2, 3-二氫基-1-苯並呋喃-5-基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] -甲基 } -4-甲氧基丁酸，

(2S) -2- { [1- ({ [3- (4-氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } -4-甲氧基丁酸，及

(2S) -2- { [1- ({ [3- (2, 3-二氫基-1-苯並呋喃-5-基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] -甲基 } -4-甲氧基丁酸。

9. (2S) -2- { [1- ({ [3- (4-氯苯基) 丙基] 胺基 } 羰基) 環戊基] 甲基 } -4-甲氧基丁酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍⁴

羰基) 環戊基] 甲基 } -4-甲氧基丁酸。

10.一種如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物、其製藥學上可接受性鹽、溶劑化物或多晶型物的應用，係用於製造供治療或預防可因中性內肽酶之抑制作用而得到有利反應之病況之藥劑。

11.如申請專利範圍第 10 項的應用，其中之病況為女性性功能障礙或男性勃起功能障礙。

12.如申請專利範圍第 11 項的應用，其中之病況為女性性覺醒失調。

13.如申請專利範圍第 10 項的應用，其中化合物係系統性投服。

14.如申請專利範圍第 10 項的應用，其中化合物係經口投服。

15.如申請專利範圍第 10 項的應用，其中化合物係局部投服。

16.一種藥學組成物，其包括申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物，其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物或多晶型物以及製藥學上可接受性賦形劑，稀釋劑或載體。

17.一種醫藥組合，其含有申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之化合物以及一或更多種由下列列表中所擇定之有效成分：

a) P D E 5 抑制劑，最好為 5- [2-乙氧基 -5- (4-甲基 -1-哌嗪基磺醯) 苯基] -1-甲基 -3-正丙基 -1,6-二氫基 -7H-吡啶並 [4,3-d] 嘧啶 -7-酮 (威而鋼 (sildenafil)) ； (

(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⁵

6R,12aR) -2,3,6,7,12,12a-六氫基-2-甲基-6-(3,4-甲二氧基苯基)-吡嗪並〔2',1':6,1〕吡啶並〔3,4-b〕吡啶-1,4-二酮 (IC-351) ; 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基磺醯)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑並〔5,1-f〕〔1,2,4〕三嗪-4-酮 (凡得那非 (vardenafil)) ; 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫基-7H-吡啶並〔4,3-d〕嘧啶-7-酮 ; 及 5-(5-乙醯-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-吡啶基)-2,6-二氫基-7H-吡啶並〔4,3-d〕嘧啶-7-酮及其製藥學上可接受性鹽 ;

b) NPY Y1 抑制劑 ;

c) 多巴胺激動劑諸如阿樸嗎啡或選擇性 D₂, D₃ 或 D₂/D₃ 激動劑, 諸如卜米貝克索 (pramipexole) 及羅比里諾 (ropirinol) ;

d) 黑皮質素受體激動劑或調節劑或黑皮質素增強劑, 最好為黑素登 II (melanotan II), PT-14, PT-141 ;

e) 5HT_{2C} 之激動劑, 拮抗劑或調節劑 ;

f) 雌激素受體調節劑, 雌激素激動劑及 / 或雌激素拮抗劑, 最好為雷洛克西芬 (raloxifene), 提伯隆 (tiolone) 或拉索法克西芬 (lasofoxifene) ;

g) 雄激素諸如雄固酮, 去氫雄固酮, 睪酮, 雄固烷二酮及合成雄激素 ; 及

h) 雌激素, 諸如雌二醇, 雌酮, 雌三醇及合成雌激素, 諸如苯甲酸雌激素。

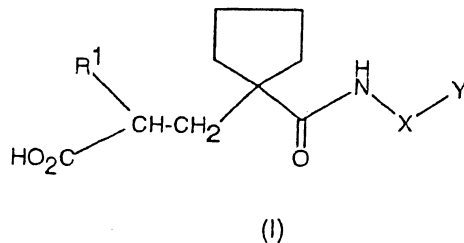
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

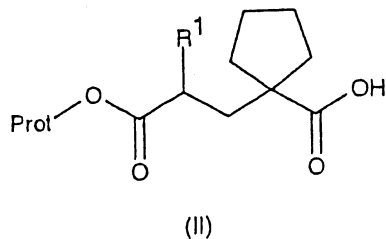
六、申請專利範圍⁶

18. 一種製備通式 (I) 化合物或其鹽之方法，

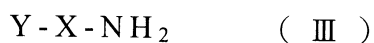


其中 R¹，X 及 Y 乃如同申請專利範圍第 1 項所定義，其包含下列之步驟：

a) 令式 (II) 化合物



其中 Prot 為適當之保護基團，與式 (III) 化合物起反應

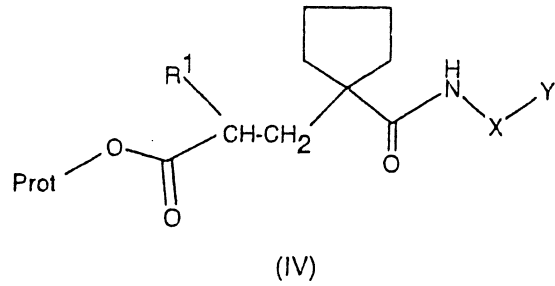


以得式 (IV) 化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

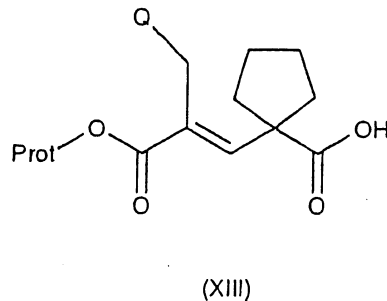
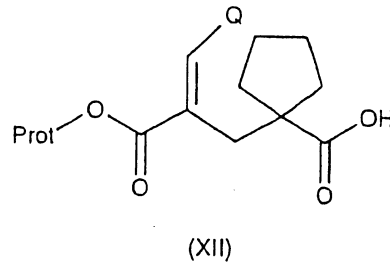
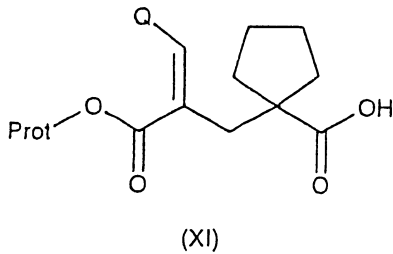
六、申請專利範圍 ⁷

而後

b) 令式 (IV) 化合物於適當去保護狀況下起反應以得式 (I) 化合物；而後

c) 任形成鹽。

19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其更進一步包含式 (XI)，(XII) 或 (XIII) 中任一種化合物之不對稱氫化作用



其中 Q 為申請專利範圍第 1 項中位於 R¹ 定義中之 C₁₋₆ 烷基

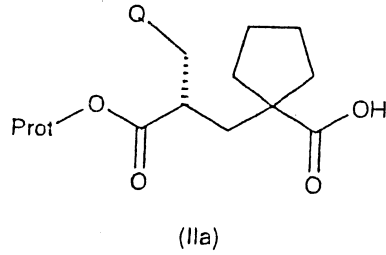
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

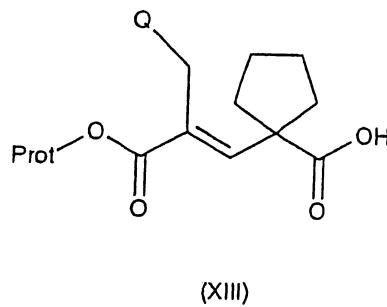
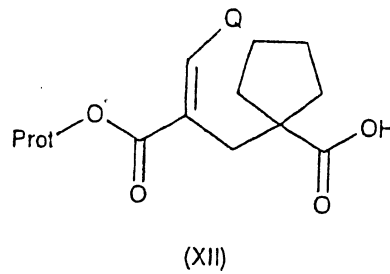
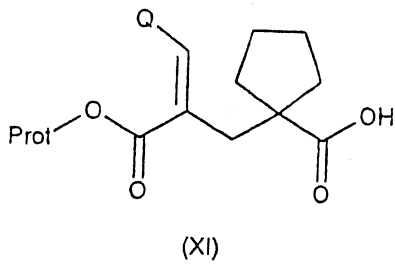
線

六、申請專利範圍 ⁸

團上之取代基，以得式 (II a) 化合物。



20. 一種方法，其包含式 (XI) ， (XII) 或 (XIII) 中任一化合物之不對稱氫化作用

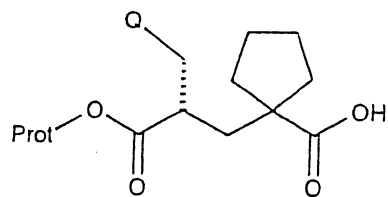


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

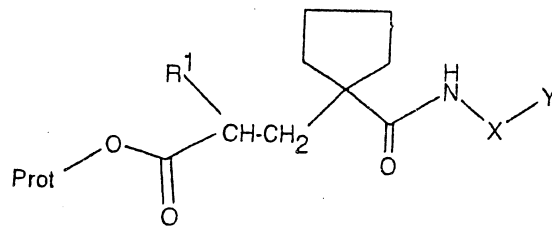
線

其中 Q 為申請專利範圍第 1 項中位於 R¹ 定義中之 C₁₋₆ 烷基團上之取代基且 Prot 為適當之保護基團，即得式 (II a) 化合物：

六、申請專利範圍⁹

(IIa)

21. 一種式 (IV) 化合物，



(IV)

其中 R^1 ， X 及 Y 乃如同申請專利範圍第 1 項所定義且 $Prot$ 為適當之保護基團。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線