

86.6.28

403748

申請日期	84.10.28
案號	84111412
類別	C7D 413/12, 413/14, A61K 31/41

A4
C4

403748

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	噁唑烷二酮衍生物、其製法、及包括其之降低血糖與降低血脂之醫藥組成物
	英 文	AN OXAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING BLOOD SUGAR AND LIPID IN BLOOD COMPRISING THE SAME
二、發明 人	姓 名	1.左右田 隆 2.小高裕之 3.百瀨 祐 4.川田 滿
	國 籍	日本國
	住、居所	1.日本國大阪府高槻市東上牧二丁目27番20號 2.日本國兵庫縣神戸市北區桂木二丁目12番地12 3.日本國兵庫縣寶塚市すみれ(莖花)ガ丘三丁目2番1-213號 4.日本國兵庫縣尼崎市塚口町四丁目25番3號
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・武田藥品工業股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府中央區道修町四丁目1番1號
	代 表 人 姓 名	武田國男

附件一

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(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
日本	1994年 11月 2 日		269826-1994
	1995年 7月 7 日		171768-1995
	1995年 8月 29日		220942-1995

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

說明(3)

發明領域

本發明為有關具有降血糖及降血脂作用之新穎噁唑烷二酮衍生物，製造此衍生物之方法，及包括此衍生物之用於醫藥領域之糖尿病治療之藥劑。

發明背景

迄今已使用多種雙胍化合物及磺醯脲化合物作為糖尿病之藥方。然而，雙胍化合物因會引起乳酸毒症，目前幾乎不使用，而磺醯脲化合物，雖具有強力之降血糖作用，但常引起嚴重的血糖過少症，使用時需要特別注意。另一方面，已知噁唑烷二酮衍生物及噁唑烷二酮衍生物具有降血糖及降血脂之作用，而無上述之缺點。

例如，JPA H3(1991)-170478及WO 9202520-A1揭示：於第5位具有取代基之2,4-噁唑烷二酮衍生物之一系列5-(經取代之苯甲基)-2,4-噁唑烷二酮衍生物；JPB S62(1987)-30993揭示：於第5位經脂環族烴基取代之2,4-噁唑烷二酮衍生物；及JPB S63(1988)-35632揭示：其中於第5位經芳族環取代之2,4-噁唑烷二酮衍生物。

發明概述

本發明人對2,4-噁唑烷二酮衍生物經深入研究結果，發現於此2,4-噁唑烷二酮環之第5位上具有取代基之新穎衍生物，而此取代基乃為於末端具有經取代之苯基的二價直鏈或具支鏈之碳鏈，如：2-(經取代之苯基)乙基、3-(經取代之苯基)丙基、4-(經取代之苯基)丁基、5-(經取代之苯基)戊基等，能具有降血糖及降血脂之作用，據此而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

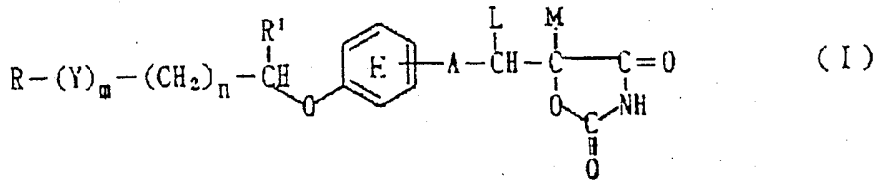
訂

五、發明說明(4)

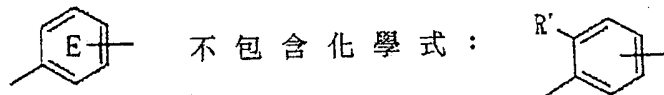
完成本發明。

詳言之，本發明為有關：

1. 一種下式之2,4-噁唑烷二酮衍生物或其鹽，



式中，R示任意經取代之烴基或雜環基；Y示-CO-、-CH(OH)-或NR³-之基(式中，R³示任意經取代之烴基)；m為0或1；n為0、1或2；A示C₁-7二價脂族烴基；R¹示氫或烴基；E環示具有1或2個取代基之苯環；L及M各示氫，或L及M可彼此任意聯合形成化學鍵；但是，其部分化學式：



式中，R'示烴基，

2. 一種醫藥組成物，包括：作為有效成分之化學式(I)所示之2,4-噁唑烷二酮衍生物或其醫藥上可接受之鹽，及
3. 一種製造化學式(I)化合物之方法。

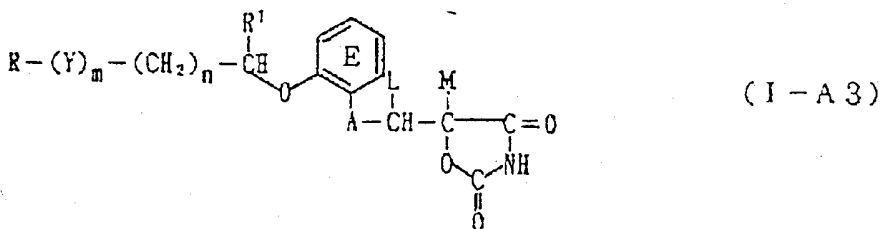
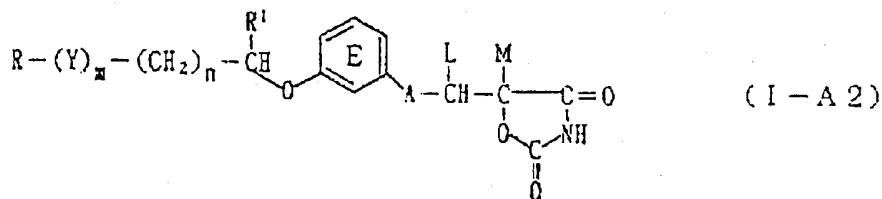
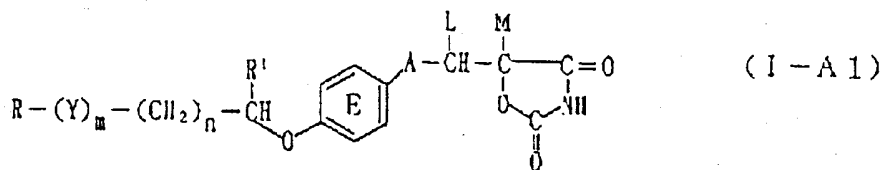
發明詳述

上述化學式(I)之化合物，包含：下式之化合物，

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

403748

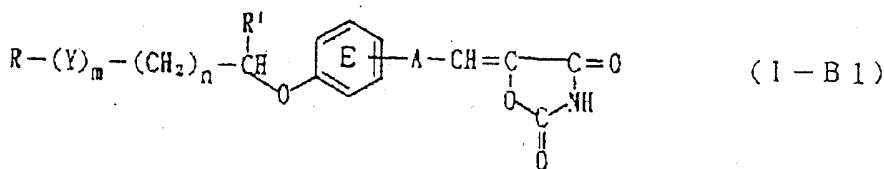
五、發明說明(5)



式中，各符號之定義悉如上述。

依藥理活性及毒性之觀點言之，化學式(I-A1)、(I-A2)及(I-A3)之化合物中，以(I-A1)及(I-A2)之化合物為宜，及以(I-A1)之化合物最宜。

化學式(I)之化合物[式中，L及M彼此聯合形成化學鍵]，乃下式之化合物，



[式中，各符號之定義悉如上述]。此外，化學式(I)之化合物[式中，L及M各為氫]，乃下式之化合物，

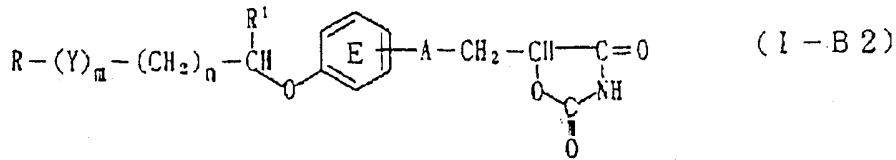
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

403748

五、發明說明(6)



式中，各符號之定義悉如上述。

上述化學式(I-B1)之化合物中，因噁唑烷二酮環之第5位上有雙鍵，而存在(E)-及(Z)-異構物。

上述化學式(I-B2)之化合物中，因噁唑烷二酮環之第5位上有不對稱碳原子，而存在(R)-及(S)-光學異構物。

上述化學式(I-B2)之化合物，包含此等(R)-及(S)-光學異構物及消旋異構物。

化學式(I-B1)及(I-B2)之化合物中，以化學式(I-B2)之化合物為宜。

R所示之任意經取代之烴基中之烴基可述及脂族烴基、脂環族烴基、脂環族-脂族烴基、芳族脂族烴基及芳族烴基。脂族烴基可述及具有1至8個碳原子者，包含C₁₋₈飽和脂族烴基(如，烷基)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基、異己基、庚基及辛基，及C₂₋₈不飽和脂族烴基(如，烯基、炔基)，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、3-己烯基、2,4-己二烯基、5-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、乙炔基、1-丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、3-己炔基、2,4-己二炔基、5-己炔基、1-庚炔基及1-辛炔基。

脂環族烴基可述及具有3至7個碳原子者，包含C₃₋₇飽和脂環族烴基(如，環烷基)，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，C₅₋₇不飽和脂環族烴基(如，環烯基、環二烯基)，例如1-環戊烯基、2-環戊烯基、3-環戊烯基、1-環己烯基、2-環己烯基、3-環己烯基、1-環庚烯基、2-環庚烯基、3-環庚烯基及2,4-環庚二烯基。脂環族-脂族烴基，其中由上述脂環族烴基與脂族烴基聯合形成者(如，環烷基-烷基、環烯基-烷基、環炔基-烷基)，可述及具有4至9個碳原子者，例如環丙甲基、環丙乙基、環丁甲基、環戊甲基、2-環戊烯甲基、3-環戊烯甲基、環己甲基、2-環己烯甲基、3-環己烯甲基、環己乙基、環己丙基、環庚甲基及環庚乙基。芳族脂族烴基可述及C₇₋₉苯烷基，例如苯甲基、苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基及1-苯丙基，及C₁₁₋₁₃萘烷基，例如 α -萘甲基、 α -萘乙基、 β -萘甲基及 β -萘乙基。芳族烴基可述及具有6至14個碳原子者，例如苯基、萘基(α -萘基、 β -萘基)。

上述化學式(I)，R所示之任意經取代之雜環基中之雜環基述及，例如，含有1個硫原子、氮原子或氧原子之5至7員雜環基，含有2至4個氮原子之5至6員雜環基，及含有1至2個氮原子及1個硫原子或氧原子之5至6員雜環基。此等雜環基乃與含有1或2個氮原子之6員環、苯環或含有1個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

硫原子之5員環任意縮合。此等雜環基之實例，包含2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、3-嘧啶基、4-嘧啶基、2-吡嗪基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、異噁唑基、異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-4-基、四唑-5-基、苯并咪唑-2-基、吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基及1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基。其中，以噁唑基、噁唑基及三唑基為宜。

上述化學式(I)中，R宜為任意經取代之雜環基，更宜為任意經取代之噁唑基。

上述化學式(I)中，R所示之烴基及雜環基可於可取代之位置任意具有1至3個取代基。此等取代基之實例，包含脂族鏈烴基、脂環族烴基、芳基、芳族雜環基、非芳族雜環基、鹵原子、硝基、任意經取代之胺基、任意經取代之醯基、任意經取代之羧基、任意經取代之羰基及任意經酯化之羧基。此等脂族鏈烴基之實例，包含C₁₋₁₅直鏈或具支鏈之脂族烴基，例如烷基，宜為C₁₋₁₀烷基；烯基，宜為C₂₋₁₀烯基；及炔基，宜為C₂₋₁₀炔基。

烷基較宜之實例，包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

戊基、第三戊基、1-乙丙基、己基、異己基、1,1-二甲丁基、2,2-二甲丁基、3,3-二甲丁基、2-乙丁基、己基、戊基、辛基、壬基及癸基。烯基較宜之實例，包含乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基及5-己烯基。炔基較宜之實例，包含乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基及5-己炔基。脂環族烴基可述及C₃₋₁₂飽和或不飽和脂環族烴基，例如環烷基，環烯基及環二烯基。環烷基較宜之實例，包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、二環[2.2.1]庚基、二環[2.2.2]辛基、二環[3.2.1]辛基、二環[3.2.2]壬基、二環[3.3.1]壬基、二環[4.2.1]壬基及二環[4.3.1]癸基。環烯基較宜之實例，包含2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基、2-環己烯-1-基及3-環己烯-1-基。環二烯基較宜之實例，包含2,4-環戊二烯-1-基、2,4-環己二烯-1-基及2,5-環己二烯-1-基。上述芳基指單環或縮合多環芳族烴基。芳基較宜之實例，包含C₆₋₁₄者，例如苯基、萘基、蒽基、菲基及蒽烯萘基。其中，以苯基、1-萘基及2-萘基為宜。

芳族雜環基較宜之實例，包含芳族單環雜環基，例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

呋喃基、噁吩基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-喹二唑基、1,2,4-喹二唑基、1,3,4-喹二唑基、呋咕基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基及三吡基；及芳族縮合雜環基，例如苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噁吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲哚基、苯并咪唑基、苯并喹啉基、1,2-苯并異喹啉基、苯并噁唑基、1,2-苯并異噁唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、嘧啉基、喹啉基、喹嗒基、呋吡基、奈啶基、噁啉基、噁啉基、吡啉基、 α -吡啉基、 β -吡啉基、 γ -吡啉基、吡啶基、啡吡基、啡噁基、啡吡基、啡噁基、噁噁基、啡啶基、啡啉基、吲哚并[1,2-b]嗒吡基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]嗒吡基、咪唑并[1,2-a]噁啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基及1,2,4-三唑并[4,3-b]]嗒吡基。

非芳族雜環基較宜之實例，包含環氧乙烷基、吡啶基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噁吩基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、嗎福啉基、硫嗎福啉基、六氫吡吡基吡咯啉基、N-六氫吡啶基及嗎福啉基。鹵素之實例，包含氟，氯，溴及碘。其中，以氟及氯尤宜。任意經取代之胺基，除了未經取代之胺基以外，還可述及經1或2個C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烯基、C₁₋₁₀醯基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(11)

芳基取代之胺基(-NH₂), [如, 甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、二丁胺基、二烯丙胺基、環己胺基、乙醯胺基、丙醯胺基、苯甲醯胺基、苯胺基及N-甲基-N-苯基-胺基)。任意經取代之醯基, 包含未經取代之醯基及經取代之醯基。未經取代之醯基, 可述及甲醯基及由C₁₋₁₀烷基, C₁₋₁₀烯基或C₆₋₁₂芳基與羰基縮合形成之基, (如, 乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基、庚醯基、辛醯基、環丁烷羰基、環戊烷羰基、環己烷羰基、環庚烷羰基、巴豆基、2-環己烯羰基、苯甲醯基及菸酸醯基)。經取代之醯基可述及使例如C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷氧基、鹵素(如, 氯, 氟, 溴, 等)、硝基、羥基或胺基, 取代於上述未經取代之醯基所形成者。

任意經取代之羥基, 包含未經取代之羥基及經取代之羥基, 即, 具有合宜取代基之羥基。經取代之羥基可述及經羥基保護基, 例如, 芳氧基、烷氧基、烯氧基、芳烷氧基及醯氧基, 所保護之基。烷氧基較宜之實例, 包含C₁₋₁₀烷氧基(如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、庚氧基、壬氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基)。烯氧基可述及C₂₋₁₀烯氧基, 例如烯丙氧基、巴豆氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基、2-環戊烯甲氧基及2-環己烯甲氧基、及, 芳烷氧基可述及例如苯基-C₁₋₄烷氧基(如, 苯甲氧基及苯乙氧基)。醯氧基較宜之實例, 包含C₂₋₄烷醯氧基(如, 乙醯氧基、丙醯氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(12)

基、丁醯氧基及異丁醯氧基)。芳氧基可述及C₆₋₁₄芳氧基，例如，苯氧基及4-氯苯氧基。

任意經取代之巰基，除了巰基以外還可述及於此巰基上具有合宜取代基者，特別是作巰基保護基者。此等基之實例，包含烷硫基、芳烷硫基及醯硫基。烷硫基較宜之實例，包含C₁₋₁₀烷硫基(如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、己硫基、庚硫基、壬硫基、環丁硫基、環戊硫基及環己硫基)。芳烷硫基可述及例如苯基-C₁₋₄烷硫基(如，苯甲硫基及苯乙硫基)。醯硫基較宜之實例，包含C₂₋₄烷醯硫基(如，乙醯硫基、丙醯硫基、丁醯硫基及異丁醯硫基)。

任意經酯化之羧基，除了未經取代之羧基以外還可述及例如烷氧羰基(例如，C₂₋₅烷氧羰基，如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基及丁氧羰基)、芳烷氧羰基(例如，C₈₋₁₀芳烷氧羰基，如苯甲氧羰基)、芳氧羰基(例如，C₇₋₁₅芳氧羰基，如苯氧羰基及對甲苯氧羰基)。

R所示之烴基及雜環基上之取代基中，以苯基、萘基、呋喃基、噁吩基及C₁₋₃烷基尤宜。

上述化學式(I)，R所示之烴基及雜環基上之取代基，若為脂環族烴基、芳基、芳族雜環基或非芳族雜環基，則可分別具有1個或1個以上(宜1至3個)合宜取代基。此等取代基之實例，包含低級烷基(C₁₋₆烷基)、低級烯基(C₂₋₆烯基)、低級炔基(C₂₋₆炔基)、環烷基(C₃₋₇環烷基)、芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

403748

五、發明說明(13)

基(如, 苯基及萘基)、芳族雜環基(如, 噁吩基、呋喃基、吡啶基、嘔唑基及噻唑基)、非芳族雜環基(如, 四氫呋喃基、嗎福啉基、N-六氫吡啶基、吡咯啶基及六氫吡啶基)、芳烷基(C₇₋₉芳烷基)、胺基, N-單(C₁₋₄)烷基胺基、N,N-二(C₁₋₄)烷基胺基、醯胺基(如, 乙醯胺基、丙醯胺基及苯甲醯胺基)、甲脞基, C₂₋₈醯基、胺甲醯基、N-單(C₁₋₄)烷基胺甲醯基、N,N-二(C₁₋₄)烷基胺甲醯基、胺磺醯基、N-單(C₁₋₄)烷基胺磺醯基、N,N-二(C₁₋₄)烷基胺磺醯基、羧基、低級烷氧羰基(C₂₋₈烷氧羰基)、羥基、低級烷氧基(C₁₋₄烷氧基)、低級烯氧基(C₂₋₅烯氧基)、環烷氧基(C₃₋₇環烷氧基)、芳烷氧基(C₇₋₉芳烷氧基)、芳氧基(如, 苯氧基及萘氧基)、巯基、低級烷硫基(C₁₋₄烷硫基)、芳烷硫基(C₇₋₉芳烷硫基)、芳硫基(如, 苯硫基及萘硫基)、磺酸基、氟基、疊氮基、硝基、亞硝基及鹵素(如, 氟、氯、溴及碘)。

上述化學式(I)中, R更宜為嘔唑基、噻唑基或三唑基, 其為任意經選自苯基, 萘基, 呋喃基, 噁吩基或C₁₋₃烷基中之1至3個取代基所取代。

上述化學式(I)中, R¹所示之烷基可述及例如C₁₋₄烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基, 異丁基, 第二丁基及第三丁基。此R¹, 以氫為宜。符號m指0或1, 及以0為宜。符號n指0、1或2, 以0或1為宜, 而以0為最宜。

若m及n均為0, 經R¹取代之碳為直接鏈接至R; 若m為0及n為1或2, 則R直接鏈接至-(CH₂)_n-; 及若m為1及n為0,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

則 Y 直接鍵接至 R¹ 所取代之碳。

Y 示 -CO-, -CH(OH)- 或 -NR³-, 宜示 -CH(OH)- 或 -N(R³)-。R³ 所示之任意經取代之烷基中之烷基可述及例如 C₁₋₄ 烷基, 如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。取代基之實例, 包含鹵素 (氟、氯、溴及碘)、C₁₋₄ 烷氧基 (如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基)、羥基、硝基及 C₁₋₄ 醯基 (如, 甲醯基、乙醯基及丙醯基)。

A 所示之 C₁₋₇ 二價脂族烴基, 可為直鏈或具支鏈者, 及飽和或不飽和者。此等基特定之實例, 包含飽和者 [如, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-, -CH(C₂H₅)-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆- 及 -(CH₂)₇-] 及不飽和者 [如, -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(C₂H₅)=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-CH₂- 及 -CH=CH-CH=CH-CH=CH-CH₂-。其中, 以 C₁₋₄ 飽和者為宜, 以 -CH₂- 或 -CH₂CH₂- 為更宜, 而以 -CH₂CH₂- 為最宜。

化學式 (I), E 環於任何可取代之位置上具有 1 或 2 個取代基。此等取代基之實例, 包含烷基、任意經取代之羥基、鹵原子、任意經取代之醯基及任意經取代之胺基。此等取代基具有與 R 所示之烴基及雜環基中取代基實質相同之定義。

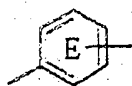
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

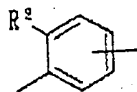
訂

五、發明說明 (15)

E環，即部分化學式：

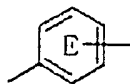


宜示化學式：

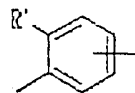


式中， R^2 示任意經取代之羥基、鹵原子、任意經取代之醯基、硝基或任意經取代之胺基。 R^2 所示之任意經取代之羥基、鹵原子、任意經取代之醯基及任意經取代之胺基，可述及如R所示之羥基及雜環基中之取代基所述者。 R^2 較宜之實例，包含任意經取代之羥基或鹵原子，更宜為低級(C₁₋₄)烷氧基。

其中部分化學式如下之化合物：



在通式(I)中示化學式：



[式中， R^1 示烷基]並不包含於本發明之化合物中。 R^1 所示之烷基，可述及如R所示之羥基及雜環基中取代基所述者。

化學式(I)所示之化合物，較宜之實例包含化學式(I)之化合物，式中，R為嘮唑基，噻唑基或三唑基而任意經選自苯基，萘基，呋喃基，噁吩基及C₁₋₃烷基中之1至3個取代基取代；m為0；n為0或1； R^1 為氫；E環，即，部分化學式：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

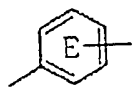
裝

訂

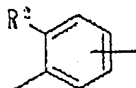
線

403748

五、發明說明(16)



示化學式：



及

R^2 為 C_{1-4} 烷氧基；A 為 $-CH_2CH_2-$ ；及 L 及 M 均為氫。

化學式 (I) 之化合物，較宜之特定實例包含：

(R) - (+) - 5 - [3 - [4 - [2 - (2 - 呋喃基) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑甲氧基] - 3 - 甲氧苯基] 丙基] - 2, 4 - 噁唑烷二酮；

(S) - (-) - 5 - [3 - [4 - [2 - (2 - 呋喃基) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑甲氧基] - 3 - 甲氧苯基] 丙基] - 2, 4 - 噁唑烷二酮；

5 - [3 - [3 - 氟 - 4 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑甲氧基) 苯基] 丙基] - 2, 4 - 噁唑烷二酮；

5 - [5 - [3 - 甲氧基 - 4 - (5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 4 - 噁唑甲氧基) 苯基] 戊基] - 2, 4 - 噁唑烷二酮，及

5 - [3 - [3, 5 - 二甲氧基 - 4 - [2 - [(E) - 苯乙烯基] - 4 - 噁唑甲氧基] 苯基] 丙基 - 2, 4 - 噁唑烷二酮。

此等化合物中，以 (R) - (+) - 5 - [3 - [4 - [2 - (2 - 呋喃基) - 5 - 甲基 - 4 - 噁唑甲氧基] - 3 - 甲氧苯基] 丙基] - 2, 4 - 噁唑烷二酮特宜。

本發明之化合物 (I) 之塩，宜為醫藥上可接受之塩，例如，與無機鹼形成之塩、與有機鹼形成之塩、與無機酸形成之塩、與有機酸形成之塩、及與鹼性或酸性胺基酸形成之塩。與無機鹼形成之塩之較宜之實例，包含鹼金屬塩，如鈉塩及鉀塩；鹼土金屬塩，如鈣塩及鎂塩；以及鋁塩及銻塩。與有機鹼形成之塩之較宜之實例，包含，例如，三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺及N,N'-二苯甲伸乙二胺。與無機酸形成之塩之較宜之實例，包含與例如，塩酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及磷酸所形成之塩。與有機酸形成之塩之較宜之實例，包含與例如，甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸及對-甲苯磺酸所形成之塩。與鹼性胺基酸形成之塩之較宜之實例，包含與例如，精胺酸、離胺酸及鳥胺酸所形成之塩，以及，與酸性胺基酸形成之塩之較宜之實例，包含與例如，天冬胺酸及麩胺酸所形成之塩。此等塩類中，以鈉塩及鉀塩最宜。

本發明之化合物(I)或其醫藥上可接受之塩，毒性低微，具有降血糖和降血脂及增胰島素敏感性之作用，可本身直接使用，或與例如，本身已知之藥理上可接受之載劑，賦形劑及填充劑混合，做為糖尿病治療劑及抗高血壓劑，用於哺乳類(如，人、小鼠、老鼠、兔、狗、貓、牛、馬、豬、猴)。

本發明之化合物(I)或其醫藥上可接受之塩，具有抑制腫瘤細胞增殖之作用，而可用作抗癌劑。

本發明之化合物(I)之毒性低微。例如，於實施例22，將本化合物，以劑量10mg/kg/天口服給藥於小鼠，經14天，小鼠之體重及肝重與對照組比較，未有改變，而且未有小鼠死亡。再則，於實施例13及24，將本化合物，分別以劑量30mg/kg/天口服給藥於老鼠，經4週，未有老鼠死亡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

給藥方式，通常以例如，錠劑，膠囊劑(包含軟膠囊劑及微膠囊劑)、粉劑及粒劑，經口服給予，而且視情況，以例如，注射劑、栓劑及丸劑之非口服方式給予。成人口服時，劑量0.05至10mg/kg/天，宜每天分1至3次。

本發明之化合物(I)，與醫藥上可接受之載劑混合，成固體製劑如錠劑、膠囊劑、粒劑及粉劑；或成液體製劑如漿劑及注射劑，經口或非經口給予之。

醫藥上可接受之載劑，使用醫藥製劑常用之有機或無機載劑，更明確的說，例如，固體製劑常用之賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑；及液體製劑常之溶劑、增溶劑、懸浮液劑、等張液劑、緩衝液劑及局部麻醉劑。需要的話，又使用添加劑，如防腐劑、抗氧化劑、著色劑及增甜劑。賦形劑較宜之實例，包含乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素及輕二氧化矽。潤滑劑較宜之實例，包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石及膠體矽。黏合劑較宜之實例，包含結晶纖維素、糖、D-甘露糖醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。崩解劑較宜之實例，包含澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、克羅斯卡密羅斯鈉(crosscarmellose sodium)及羧甲基澱粉鈉。溶劑較宜之實例，包含注射用蒸餾水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、蓖麻油及玉米油。增溶劑較宜之實例，包含聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、參-胺基甲烷、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉及檸檬酸鈉。懸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

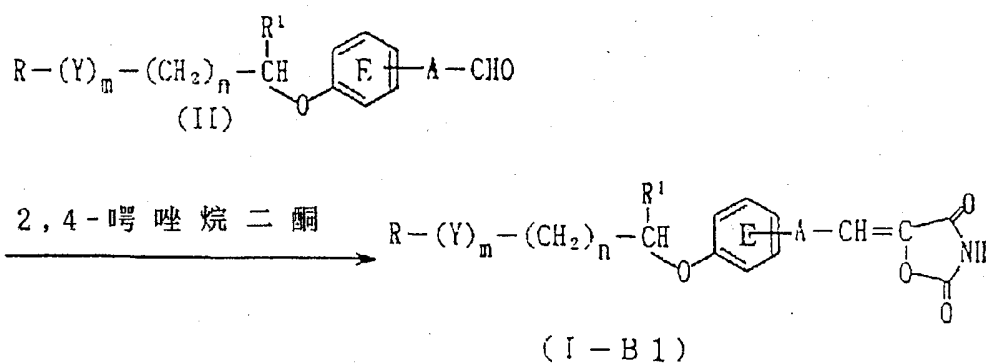
錄

五、發明說明(19)

浮液劑較宜之實例，包含表面活性劑，如硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸酯、卵磷脂、氯化苯甲烴銨、氯化苯齊松、甘油單硬脂酸酯；及親水性聚合物，如聚乙醇醇、聚乙醇吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素及羥丙基纖維素。等張液劑較宜之實例，包含氯化鈉，甘油及D-甘露糖醇。緩衝液劑較宜之實例，包含磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽及檸檬酸鹽之緩衝溶液。局部麻醉劑較宜之實例，包含苯甲醇。防腐劑較宜之實例，包含對氧苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脫氫乙酸及山梨酸。抗氧化劑較宜之實例，包含亞硫酸鹽及抗壞血酸。

下述說明製造本發明之化合物(I)之方法。

方法A



式中，各符號之定義悉如上述。

化合物(I-B1)可由化合物(II)與2,4-噁唑烷二酮進行縮合製得之。此反應於有鹼存在之溶劑中進行。溶劑述及醇類，如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及2-甲氧乙醇；芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如乙醚、異丙醚、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

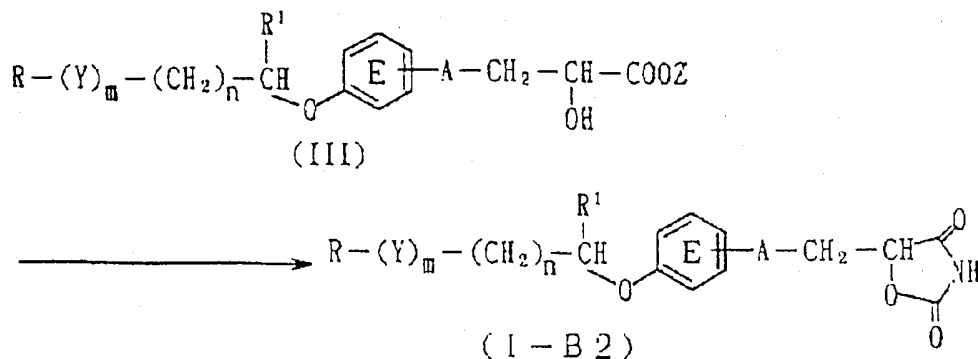
五、發明說明(20)

二噁烷及四氫呋喃；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷及乙酸。鹼使用烷氧鈉(如，甲氧鈉及乙氧鈉)、碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉、乙酸鈉或仲胺，如六氫吡啶、六氫吡啶、吡咯啉、嗎福啉、二乙胺及二異丙胺。2,4-噁唑烷二酮之用量，為相對於化合物(II)之1至10莫耳當量，宜1至5莫耳當量。鹼之用量，為相當於化合物(II)之0.01至5莫耳當量，宜0.05至2莫耳當量。此反應於0至150℃，宜20至100℃，進行0.5至30小時。

上述方法製得之化合物(I-B1)，有時因2,4-噁唑烷二酮之第5位上具有雙鍵，而得到(E)-化合物及(Z)-化合物之混合物。

所得之2,4-噁唑烷二酮衍生物(I-B1)，可依已知之單離及純化方式，如濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化之。

方法B



式中，Z示氫，低級烷基或芳烷基，及其他符號之定義悉如上述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(21)

上述化學式(Ⅲ)中，Z所示之低級烷基可述及C₁₋₄烷基(如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基)。Z所示之芳烷基，指具有芳基作取代基之烷基(芳烷基)。芳基之實例，包含苯基及萘基，而可任意經上述低級烷基(C₁₋₄烷基)、鹵原子(如，氟、氯、溴、碘)、羥基及硝基取代。烷基之實例，包含C₁₋₄烷基，如甲基、乙基及丙基。芳烷基較宜之實例，包含苯甲基、苯乙基、3-苯丙基、(1-萘基)甲基及(2-萘基)甲基。其中，以苯甲基及苯乙基為宜。

化合物(I-B2)之鹼金屬鹽，可由使化合物(Ⅲ)與鹼金屬氰酸鹽，如氰酸鉀或氰酸鈉，相反應製得之。然後，鹼金屬鹽以酸處理，而製得化合物(I-B2)。化合物(Ⅲ)與鹼金屬氰酸鹽之反應，於合宜溶劑中進行。溶劑通常使用醇類(如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、2-甲氧乙醇及丁醇)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜、乙腈或其合宜混合液。鹼金屬氰酸鹽之用量，為相對於化合物(Ⅲ)之1至10莫耳當量，宜1至5莫耳當量。反應溫度為0至180℃，宜30至150℃，而反應時間為0.5至100小時。所得之化合物(I-B2)之鹼金屬鹽，以一般方式，以酸處理，製得化合物(I-B2)。此酸處理乃於有或無合宜溶劑中進行之。溶劑之實例，包含醇類，如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、2-甲氧乙醇及丁醇；芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃；鹵化烴類，如氯仿、二氯甲烷及1,1,2,2-四氯乙烷；乙酸乙酯、乙腈或此等溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

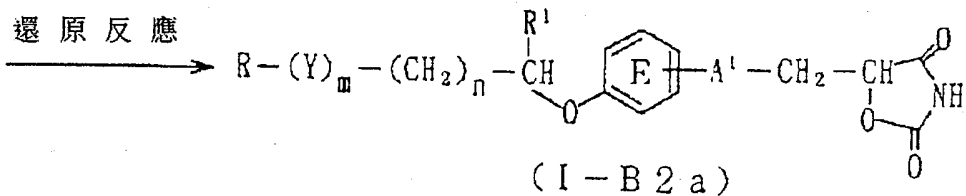
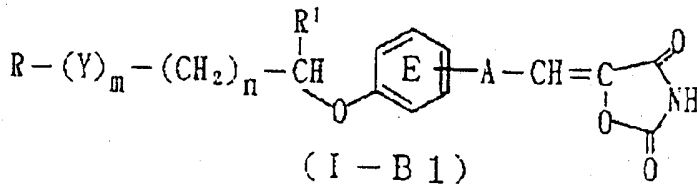
錄

五、發明說明(22)

劑之合宜混合液。酸宜使用過量之無機酸，如鹽酸、硫酸、硝酸及氫溴酸，亦可使用有機酸，如乙酸、檸檬酸或酒石酸。

所得之2,4-噁唑烷二酮衍生物(I-B2)，可依已知之單離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化之。

方法C



式中，A'示C₁₋₇直鏈或具支鏈之二價飽和脂族烴基，及其他符號之定義悉如上述。

A'所示之C₁₋₇直鏈或具支鏈之二價飽和脂族烴基，指A所示之二價脂族烴基中之飽和者。

藉著使化合物(I-B1)進行還原反應，可製得化合物(I-B2a)。此還原反應，依一般方法於有催化劑存在之溶劑中，1至150atm氫氣下，進行之。溶劑使用醇類，如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及2-甲氧乙醇；芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃；鹵化烴類，如氯仿、二氯甲烷及1,1,2,2-四氯乙烷；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

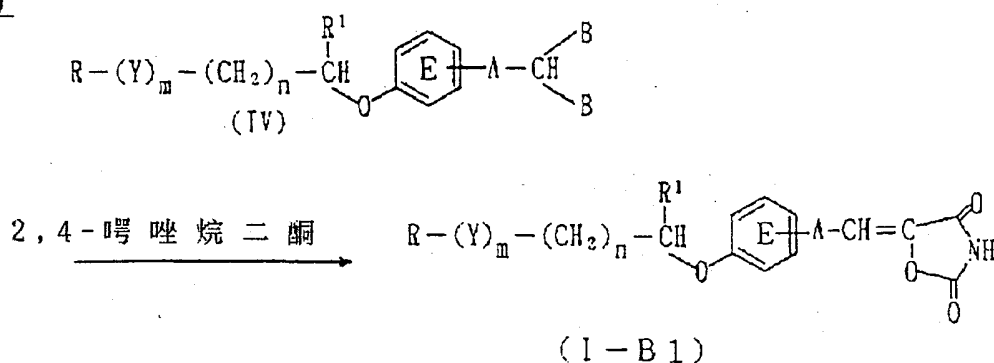
冰

五、發明說明(23)

乙酸乙酯、乙酸、N,N-二甲基甲醯胺，或此等溶劑之合宜混合液。催化劑較宜之實例，包含金屬類，如鎳化合物，及過渡金屬，如鈮、鉑及銻。反應溫度為0至150℃，宜為10至120℃。反應時間為0.5至100小時。

所得之2,4-嘔唑烷二酮衍生物(I-B2a)，可依已知之單離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化之。

方法D



式中，B示低級烷氧基，低級烷硫基或低級醯氧基；及其他符號之定義悉如上述。

B所示之低級烷氧基可述及例如，C₁₋₄烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基；低級烷硫基可述及例如，C₁₋₄烷硫基，如甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基及丁硫基；及低級醯氧基可述及例如，C₁₋₄醯氧基，如乙醯氧基及丙醯氧基。依情況，二個B可彼此聯合形成，例如，伸乙二氧基、伸丙二氧基或二硫三伸甲基。易言之，化學式(IV)之-CH(B)₂，指經保護之醛基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

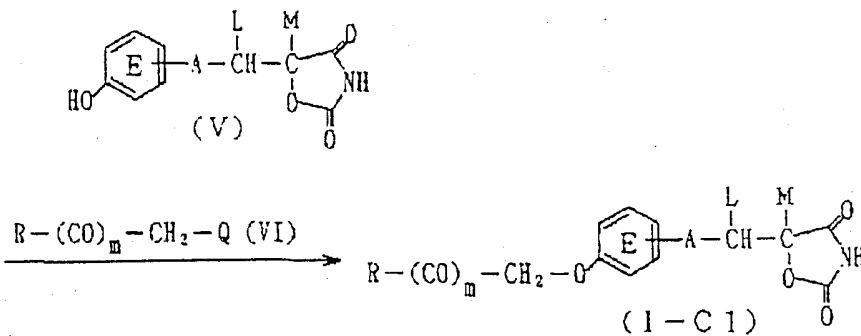
五、發明說明(24)

化合物(IV)與2,4-噁唑烷二酮縮合,製得化合物(I-B1)。此縮合反應,依方法A中化合物(II)與2,4-噁唑烷二酮反應之實質相同方式進行。

依上述方法製得之化合物(I-B1),由於2,4-噁唑烷二酮之第5位上具有雙鍵,有時得到(E)-化合物及(Z)-化合物之混合物。

所得之2,4-噁唑烷二酮衍生物(I-B1),可依已知之分離及純化方式,例如,濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析,予以單離及純化之。

方法E



式中, Q 示脫離基, 及其他符號之定義悉如上述。

Q 所示之脫離基可述及鹵原子(氯、溴、碘)、甲磺醯氧基、苯磺醯氧基及對一甲苯磺醯氧基。

化合物(V)與化合物(VI)縮合,製得化合物(I-C1)。此反應依一般之方法,於有鹼存在之合宜溶劑中進行之。溶劑述及例如,芳族烴,如苯、甲苯及二甲苯;醚類,如二噁烷、四氫呋喃及二甲氧乙烷;酮類,如丙酮及2-丁酮;N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、氯仿、二氯甲烷、1,2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(25)

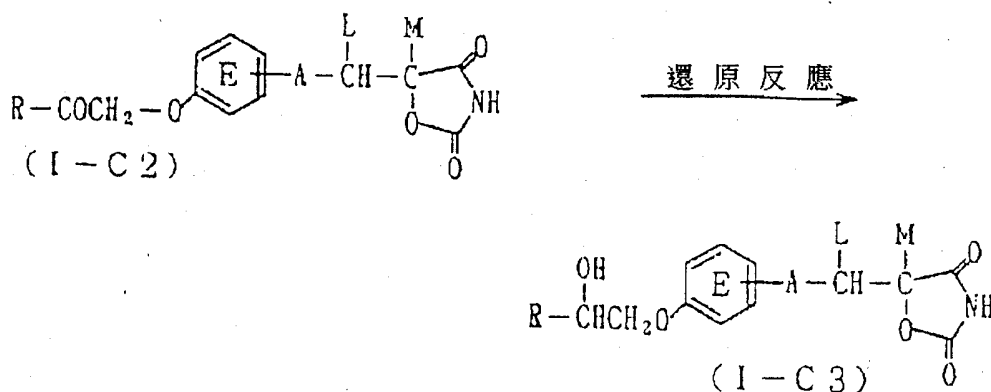
二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷，及此等溶劑之合宜混合液。鹼述及鹼金屬鹽，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀及碳酸氫鈉；胺類，如吡啶、三乙胺及N,N-二甲苯胺；氫化金屬，如氫化鈉及氫化鉀；乙氧鈉，甲氧鈉及第三丁氧鉀。此等鹼之用量，宜為相對於化合物(V)之約1至5莫耳當量。此反應通常於-50至150℃，宜約-10至100℃，進行之。反應時間為0.5至50小時。

所得之2,4-噁唑烷二酮衍生物(I-C1)，可依一般之分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化之。

由方法E製得之化合物(I-C1)中，化合物式中R含有不飽和鍵(C-C雙鍵、C-C參鍵)者，可使化合物式中R之不飽和鍵(L-C雙鍵、C-C參鍵)，依方法C之實質相同還反應，予以還原之。

由方法E製得之化合物中，(I-C2)又經還原反應，可成化合物(I-C3)。

方法F



式中，各符號之定義悉如上述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

依此方法，由方法E製得之化合物(I-C2)，經還原製得化合物(I-C3)。此還原反應可依本身已知之方法，例如，用氫化金屬之還原反應，用氫化金屬複合化合物之還原反應，用二硼烷及經取代之硼烷之還原反應，及催化氫化反應，進行之。易言之，此反應乃以還原劑處理化合物(I-C2)而進行。還原劑其中述及鹼金屬硼氫化物(如，硼氫化鈉及硼氫化鋰)；氫化金屬複合化合物，如氫化鋁鋰；氫化金屬，如氫化鈉；有機錫化合物(如，氫化三苯錫)；金屬及金屬塩，包含鎳化合物，鋅化合物等；使用包含鈮，鉑或銻等，以及氫之過渡金屬催化劑之催化還原劑；及二硼烷。尤其是，宜用鹼金屬硼氫化物(如，硼氫化鈉、硼氫化鋰)。此反應於不干擾反應之有機溶劑中進行。溶劑之實例，包含芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，如氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及1,1,2,2-四氯乙烷；醚類，如二乙醚、四氫呋喃及二噁烷；醇類，如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、2-甲氧乙醇；醯胺類，如N,N-二甲基甲醯胺；或此等溶劑之合宜混合液。於其中，依還原劑之種類選用合宜之溶劑。反應溫度為-20至150℃，特別是0至100℃。反應時間為1至24小時。

所得之化合物(I-C3)，可依一般之分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化之。

方法A中之起始化合物(II)，乃由例如方法G製得之。

方法G

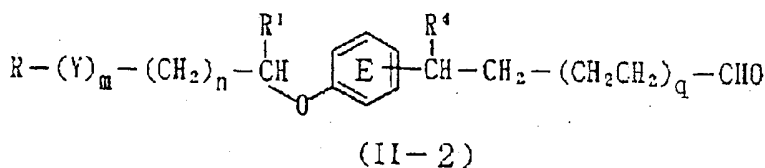
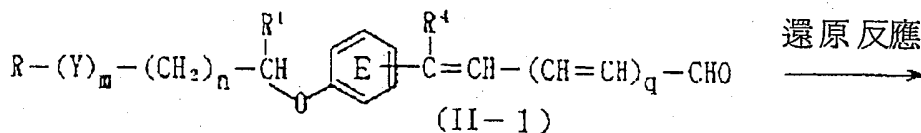
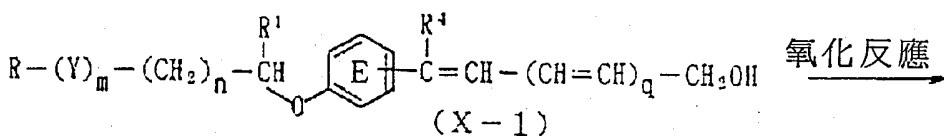
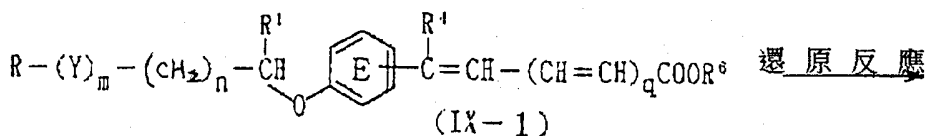
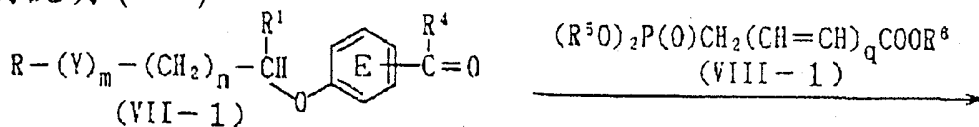
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(27)



式中，R⁵及R⁶各示低級烷基；R⁴示氫或低級烷基；q為0、1或2；及其他符號之定義悉如上述。

R⁴、R⁵及R⁶所示低級烷基之實例，包含C₁₋₄烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基及丁基。

依此方法，首先，使羰基衍生物(VI-1)與磷酰基羧酸衍生物(VII-1)相反應，製得不飽和之酯衍生物(IX-1)。此(VI-1)與(VII-1)之反應，依一般之方法，於有鹼存在之合宜溶劑中進行之。溶劑之實例，包含芳族烴，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如二噁烷、四氫呋喃及二甲氧乙烷；醇類，如甲醇、乙醇及丙醇；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷，以及此等溶劑之合宜混合液。鹼之實例，包含鹼金屬鹽類，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸氫鈉；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(28)

胺類，如吡啶、三乙胺及N,N-二甲苯胺；鹵化金屬類，如氫化鈉及氫化鉀；乙氧鈉，甲氧鈉及第三丁氧鉀。此等鹼之用量，宜為相對於化合物(VII-1)之約1至約5莫耳當量。化合物(VII-1)之用量，為相對於化合物(VII-1)之1至5莫耳當量，宜約1至3莫耳當量。此反應通常於-50℃至150℃，宜約-10至100℃之溫度進行之。反應時間為0.5至30小時。

然後，化合物(IX-1)經還原反應，製得醇衍生物(X-1)。此還原反應，可依本身已知之方法，例如，用氫化金屬之還原反應、用氫化金屬複合化合物之還原反應，及用二硼烷及經取代之硼烷之還原反應進行之。易言之，此反應可藉著以還原劑處理化合物(IX-1)進行之。還原劑之實例，包含鹼金屬硼氫化物(如，硼氫化鈉及硼氫化鋰)；氫化金屬複合物，如氫化鋁鋰；及二硼烷，及使用氫化二異丁鋁，使反應順利進行。此反應於不干擾反應之有機溶劑中進行。溶劑之實例，包含芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，如氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及1,1,2,2-四氯乙烷；醚類，如二乙醚、四氫呋喃及二噁烷，醇類，如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及2-甲氧乙醇；醯胺類，如N,N-二甲基甲醯胺；或此等溶劑之合宜混合液，及其中，依所用還原劑之種類而選用合宜之溶劑。反應溫度為-20至150℃，尤宜0至100℃，而反應時間為約1至24小時。

然後，使化合物(X-1)進行氧化反應，製得不飽和之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(29)

醛衍生物(II-1)。此氧化反應，可依本身已知之方法，例如，用二氧化錳之氧化反應，用鉻酸之氧化反應，用二甲亞砷之氧化反應等進行。易言之，此反應乃以氧化劑處理化合物(X-1)而進行。氧化劑使用二氧化錳或鉻酸酐，且宜用二氧化錳能使反應更順利進行。此反應於不干擾反應之有機溶劑中進行。溶劑使用例如芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類，如氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷及1,1,2,2-四氯乙烷；醚類，如二乙醚、四氫呋喃及二噁烷；二甲亞砷，或此等溶劑之合宜混合液，其中，乃依氧化劑之種類而選用合宜之溶劑。反應溫度為-20至150℃，尤宜0至100℃，而反應時間為約1至24小時。

然後，使化合物(II-1)進行還原反應，而製得化合物(II-2)。此還原反應依方法C之實質相同方式進行。

所得之醛衍生物(II-1)，(II-2)，可依一般分離及純化過程，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等，予以單離及純化。

由方法G製得之化合物中之化合物(II-3)可依例如方法H修飾成具有延長碳鏈之化合物(II-4)及(II-5)。

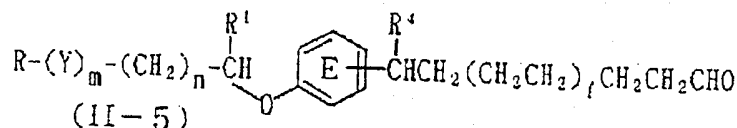
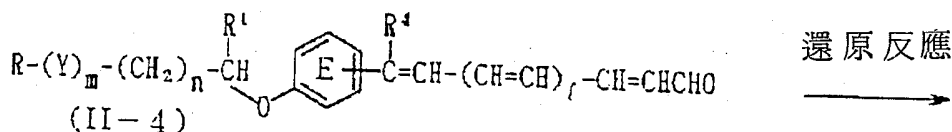
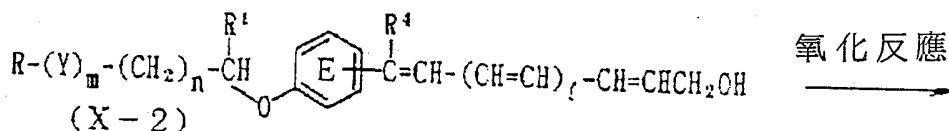
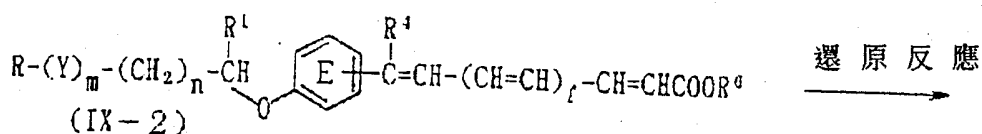
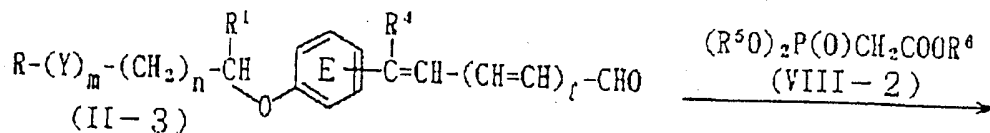
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(30)

方法H



式中， ϱ 為 0 或 1，及其他符號之定義悉如上述。

此方法乃依方法 G 之實質相同方式進行。易言之，化合物 (II-3) 與化合物 (VII-2) 之反應，乃依方法 G 中化合物 (VII-1) 與化合物 (VII-1) 反應之實質相同方式進行，而化合物 (IX-2) 還原反應，乃依方法 G 中化合物 (IX-1) 之實質相同還原反應方式進行。再則，化合物 (X-2) 之氧化反應，乃依方法 G 中化合物 (X-1) 之實質相同氧化反應方式進行，製得化合物 (II-4)，使之依方法 G 中化合物 (II-1) 之實質相同還原反應方式進行，製得化合物 (II-5)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

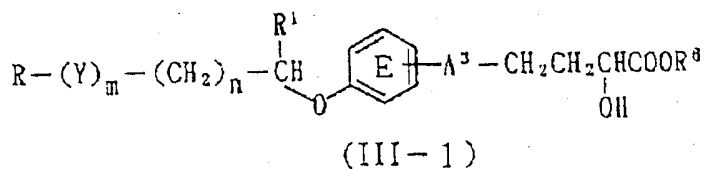
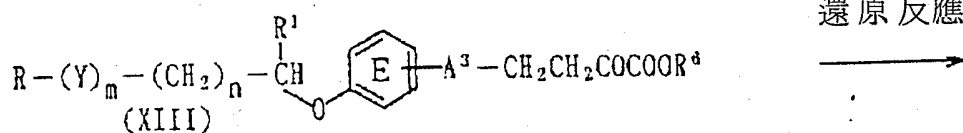
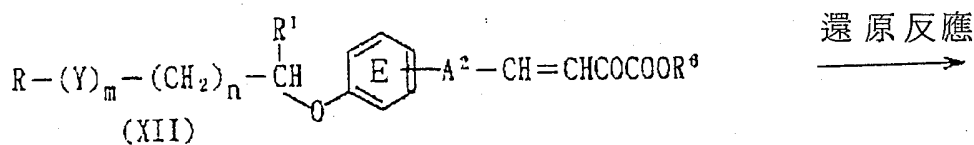
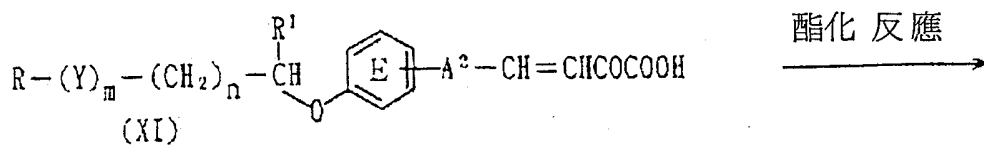
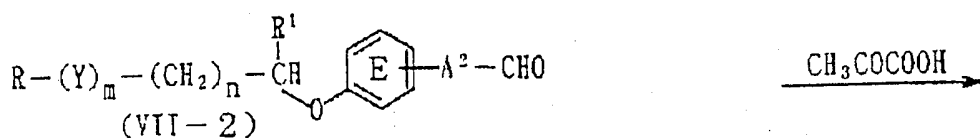
訂

五、發明說明(31)

所得之醛衍生物(II-4)及(II-5),可依已知分離及純化方式,例如,濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析,予以單離及純化。

方法B中,所用之化合物(III),可依例如方法I製得之。

方法 I



式中, A²示化學鍵或C₁-6二價脂族烴基; A³示化學鍵或C₁-6二價飽和脂族烴基;及其他符號之定義悉如上述。

A²所示之C₁-6二價脂族烴基,乃A所示之二價脂族烴基中之C₁-6基,及A³所示之C₁-6二價飽和脂族烴基,乃A²所示者中之飽和者。

依此方法,首先,化合物(VI-2)與丙酮酸縮合製得化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(32)

合物(XI)。此化合物(VI-2)與丙酮之縮合反應，依方法A中化合物(II)與2,4-嘔唑烷二酮反應之實質相同方式進行之。然後，使化合物(XI)進行酯化反應，製得化合物(XII)。此酯化反應可依本身已知之方法進行，例如，包括於酸之存在下，使化合物(XI)直接與醇(R^6OH)相反應，引起酯化反應之方法，或包括使化合物(XI)之反應衍生物，例如，酸酐、鹵鹵(鹵氯、鹵溴)、咪唑烷或混合酸酐(如，與碳酸甲酯形成之酐、與碳酸乙酯形成之酐、與碳酸異丁酯形成之酐，等)、與醇(R^6OH)合宜反應之。然後，使化合物(XII)進行催化還原反應，製得化合物(XIII)。此催化還原反應依方法C之實質相同方式進行。然後，使化合物(XIII)進行還原反應，製得化合物(III-1)。此還原反應可依方法F之實質相同方式進行。

所得之化合物(III-1)，可依已知分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化。

方法D中所用之化合物(IV)，可依例如方法J製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

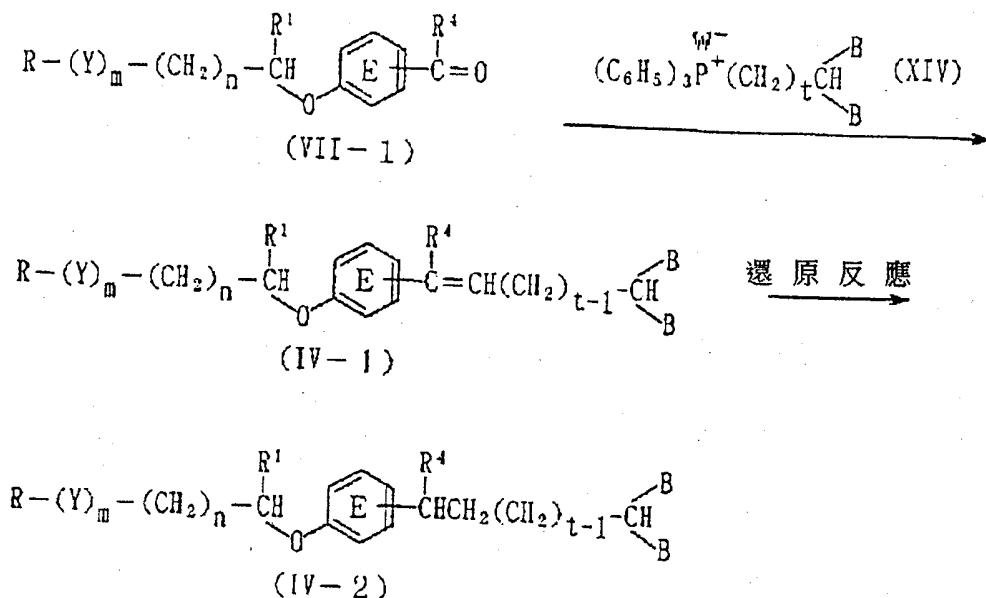
裝

訂

錄

五、發明說明(33)

方法 J



式中，W示鹵原子；t示1至6之整數；及其他符號之定義悉如上述。

W所示之鹵原子可述及氯、溴及碘。

依此方法，首先，使化合物(VII-1)與化合物(XIV)相反應，製得化合物(IV-1)。此反應依方法G中化合物(VII-1)與化合物(VIII-1)反應之實質相同方式進行之。然後，使化合物(IV-1)進行還原反應，製得化合物(IV-2)。此反應依方法C之實質相同方式進行之。

所得之化合物(IV-1)及(IV-2)，可依已知分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化。而且，化合物(IV-1)及(IV-2)，可於合宜溶劑中，以酸分別除去保護基，而分別生成醛衍生物(II-6)及(II-7)。溶劑之實例，包含水與醇類(如甲醇、乙醇及丙醇)、醚類(如四氫呋喃及二噁烷)、乙腈、丙酮、2-丁酮或乙酸之混合液。酸述及對-甲苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

應，製得化合物 (II-8)。化合物 (X-3) 氧化成 (II-8)，係依本身已知之氧化方法進行，例如，鉻酸氧化反應，如用氧化鉻-硫酸-吡啶之仲氏 (Jones') 氧化反應，用氧化鉻-吡啶複合物之科林氏 (Collins') 氧化反應，用氯鉻酸吡啶 (PCC) 之氧化反應，及用二氯化吡啶 (PDC) 之氧化反應；用活化二甲亞砷 (DMSO) 之氧化反應，或用氧鎂鹽之氧化反應。以用活化二甲亞砷 (DMSO) 之氧化反應較宜。此用活化二甲亞砷 (DMSO) 之氧化反應，乃於二甲亞砷與親電性試劑共存之溶劑中進行之。溶劑述及醚類，如乙醚、異丙醚、四氫呋喃及三噁烷；芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)；鹵化烴類，如氯仿及二氯甲烷；吡啶及二甲亞砷。此等溶劑中，較宜之溶劑乃依後來所用親電性試劑之種類而選用。

所得之化合物 (II-8)，可依一般之分離及純化過程，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化。附帶地，化合物 (II-8) 依一般方法，使醛基進行縮醛反應或二硫縮醛反應後，可用於方法 D。

方法 G 中之部分中間物 (IX-1)，或方法 K 中之部分起始化合物 (IX-3)，亦可依例如方法 L 製得之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

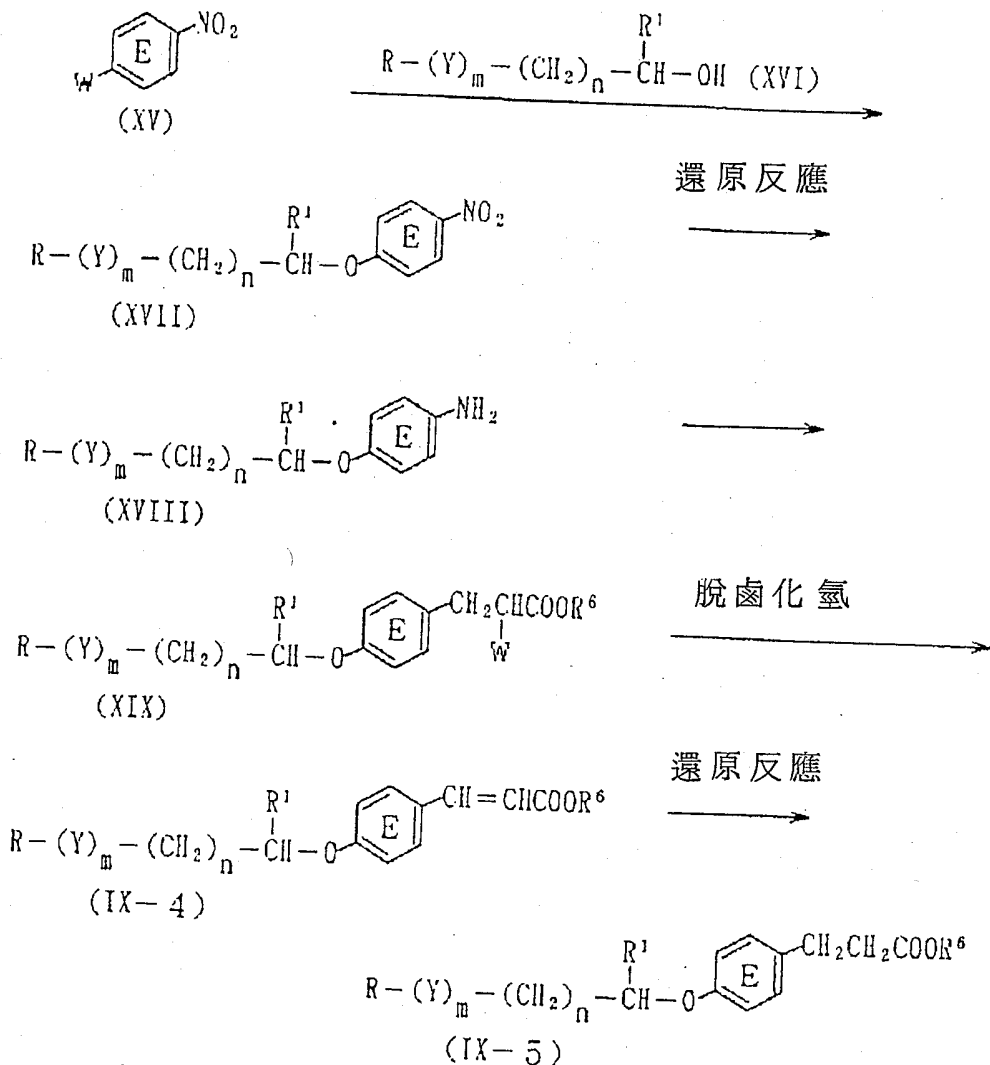
裝

訂

257

五、發明說明(36)

方法L



式中，各符號之定義悉如上述。

依此方法，首先，使化合物(XV)與化合物(XVI)相反應，製得化合物(XVII)。此反應依方法E之實質相同方式進行。然後，化合物(XVII)進行還原反應，製得化合物(XVIII)。此還原反應，可依本身已知之方法進行，但依方法C則更順利進行。

然後，化合物(XVIII)依本身已知之米爾韋(Meerwein)芳化反應，製得化合物(XIX)。依此反應，首先

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(37)

，於溶劑中之化合物(XVIII)中滴入亞硝酸鈉(NaNO_2)水溶液，於氫鹵酸(如， HCl 、 HBr 及 HI)之存在下，使之重氮化，然後，於銅催化劑(如，氧化亞銅、氧化銅、氯化亞銅、氯化銅、溴化亞銅及溴化銅)之存在下，與丙烯酸酯($\text{CH}_2=\text{CHCOOR}^6$)相反應製得化合物(XIX)。溶劑述及醇類，如甲醇、乙醇、丙醇及異丙醇；醚類，如二噁烷及四氫呋喃；丙酮、2-丁酮或此等溶劑之合宜混合液。反應溫度為 -50 至 100°C ，宜 -20°C 至 60°C 。反應時間為 0.5 至 20 小時。然後，化合物(XIX)進行脫鹵化氫反應，製得化合物(IX-4)。此反應於有鹼存在之合宜溶劑中進行。溶劑之實例，包含芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如二噁烷、四氫呋喃及二甲氧乙烷；醇類，如甲醇、乙醇及丙醇；乙酸乙酯、乙腈、吡啶、 N,N -二甲基甲醯胺、二甲亞砷、氯仿、二氯甲烷、 $1,2$ -二氯乙烷、 $1,1,2,2$ -四氯乙烷、丙酮、 2 -丁酮及此等溶劑之合宜混合液。鹼述及無機鹼類，包含例如，鹼金屬氫氧化物(如，氫氧化鈉及氫氧化鉀)，鹼土金屬氫氧化物(如，氫氧化鎂及氫氧化鈣)，鹼金屬碳酸鹽(如，碳酸鈉及碳酸鉀)，鹼土金屬碳酸鹽(如，碳酸鎂及碳酸鈣)，鹼金屬碳酸氫鹽(如，碳酸氫鈉及碳酸氫鉀)及鹼金屬乙酸鹽(如，乙酸鈉及乙酸鉀)；及有機鹼類，包含三烷胺(如，三甲胺及三乙胺)、甲基吡啶、 N -甲基吡咯啶、 N -甲基嗎福啉、 $1,5$ -二氮雜雙環 $[4.3.0]$ 壬-5-烯、 $1,4$ -二氮雜雙環 $[2.2.2]$ 壬-5-烯、及 $1,8$ -二氮雜雙環 $[5.4.0]$ -7-十一烯。此等鹼之用量，宜為相對於化合物(XIX)之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

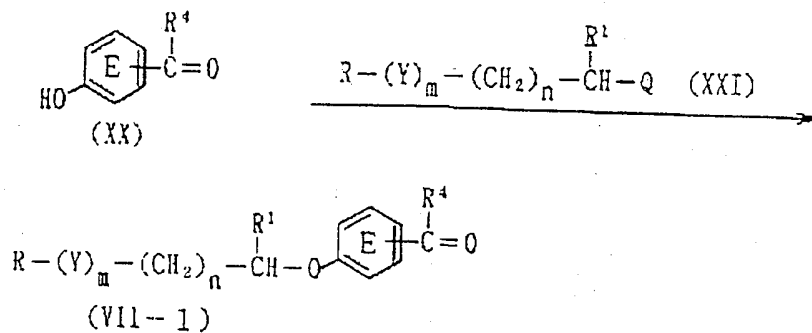
五、發明說明(38)

約 1 至約 5 莫耳當量。此反應通常於 -20 至 150°C ，宜約 -10 至 100°C ，進行之。化合物 (IX-4) 可依方法 C，製成化合物 (IX-5)。

所得之化合物 (IX-4) 及 (IX-5)，可依已知分離及純化過程，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等，予以單離及純化。

方法 G 中之起始化合物 (VI-1)，可依例如方法 M 製得之。

方法 M



式中，各符號之定義悉如上述。

依此方法，使化合物 (XX) 與化合物 (XXI) 相反應，製得化合物 (VII-1)。此反應依方法 E 之實質相同方式進行。

所得之化合物 (VII-1)，可依已知分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化。

化合物 (I-B2) 亦可依下述方法 N 製得。此方法尤利於製造對於 2,4-噁唑烷二酮環第 5 位上不對稱碳之光學活性化合物。

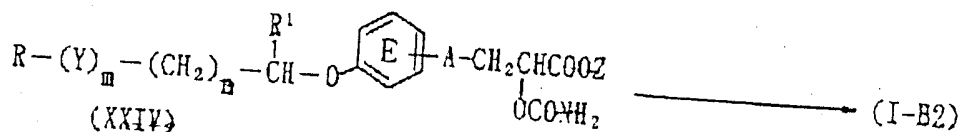
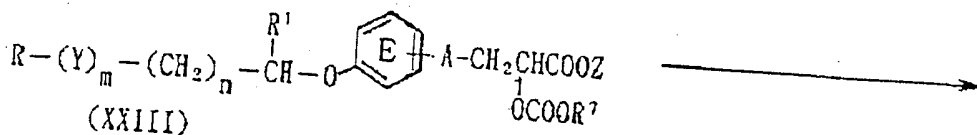
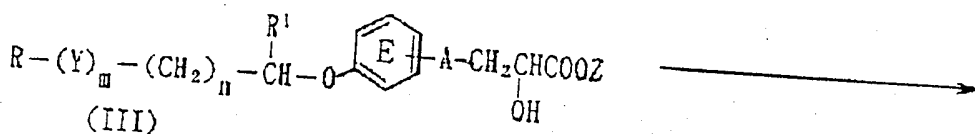
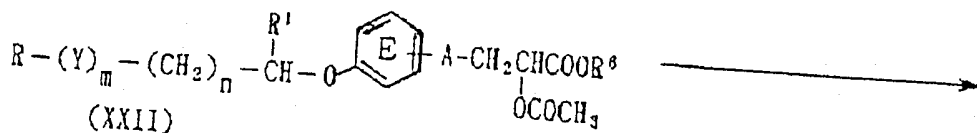
方法 N

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(39)



式中，化學式 (XXIII) 之 R^7 示低級烷基或經取代之苯基，及其他符號之定義悉如上述。

上述化學式 (XXII)、(III)、(XXIII) 及 (XXIV) 所示之化合物，包含由酯殘基 α 位上不對稱碳所致之光學活性化合物；及化學式 (I-B2) 所示之化合物，包含由 2,4-噁唑烷二酮環第 5 位上不對稱碳所致之光學活性化合物。

化學式 (XXIII) 中， R^7 所示之低級烷基，述及 C_{1-4} 烷基（如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及異丁基）。

R^7 所示之經取代之苯基中之取代基之實例，包含上述低級烷基（ C_{1-4} 烷基）、鹵原子（氟、氯、溴及碘）、羥基及硝基。

此方法提供由化學式 (XXII) 所示之 α -乙醯氧酯起始

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(40)

之製造2,4-噁唑烷二酮衍生物(I-B2)之方法。

依此方法，首先，由化合物(XXII)製得 α -羥基羧酸酯衍生物(III)。此反應依本身已知之方法，於有酸存在之醇(Z-OH)中進行之。醇(Z-OH)及酸之用量，通常為大過量。此反應通常於-80至100°C，宜約-50至30°C，進行之。反應時間為0.5至100小時。然後，化合物(III)與氯甲酸酯(ClCOOR⁷)相反應；而反應混合物又與氨相反應，製得化合物(XXIV)。化合物(III)與氯甲酸酯(ClCOOR⁷)之反應，依一般方法，於有鹼存在之合宜溶劑中進行之。溶劑述及例如，芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如二噁烷、四氫呋喃及二甲氧乙烷；氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷，及此等溶劑之合宜混合液。鹼述及鹼金屬鹽，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸氫鈉，及胺類，如吡啶、三乙胺及N,N-二甲苯胺。此等鹼之用量，宜為相對於化合物(III)之約2至5莫耳當量。鹼類如吡啶及三乙胺，亦可用作溶劑。氯甲酸酯(ClCOOR⁷)之用量，為相對於化合物(III)之約1至5莫耳當量，宜1至3莫耳當量。此反應通常於-80至100°C，宜約-50至50°C，進行之。反應時間為0.5至30小時。

然後，產物(XXIII)與氨進行反應，製得化合物(XXIV)。此反應通常於有氨存在之合宜溶劑中進行。溶劑述及芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如二噁烷、四氫呋喃及二甲氧乙烷；氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷，乙酸乙酯；及此等溶劑之合宜混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(41)

液。氨使用氨氣或氨水，及此反應於 -100 至 50°C ，宜約 -80 至 30°C ，進行之。反應時間為 0.5 至 30 小時。所得之化合物(XXIV)進行環化反應，製得 $2,4$ -噁唑烷二酮衍生物(I-B2)。此環化反應乃使化合物(XXIV)，依一般方法，於合宜溶劑中，以鹼處理進行之。溶劑述及例如芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如二噁烷、四氫呋喃及二甲氧乙烷；氯仿、二氯甲烷、 $1,2$ -二氯乙烷、 $1,1,2,2$ -四氯乙烷、乙腈；及此等溶劑之合宜混合液。鹼述及鹼金屬鹽類，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸氫鈉；胺類，如吡啶、三乙胺、 N,N -二甲苯胺、 $1,8$ -二氮雜雙環 $[5.4.0]$ 十一-7-烯(DBU)、 $1,5$ -二氮雜雙環 $[4.3.0]$ 壬-5-烯(DBN)；乙氧鈉，甲氧鈉，第三丁氧鉀，等。此等鹼之用量為相對於化合物(XXIV)之 1 至 5 莫耳當量。反應通常於 -80 至 50°C ，宜約 -50 至 30°C ，進行之。反應時間為 0.5 至 30 小時。

所得之 $2,4$ -噁唑烷二酮衍生物(I-B2)，可依一般分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移及層析，予以單離及純化。

方法N所用之化合物(XXII)及(III)包含光學活性化合物，可依例如方法O製得之。

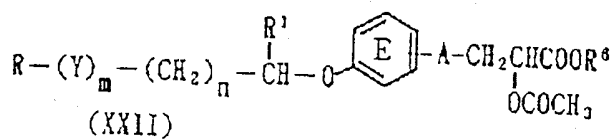
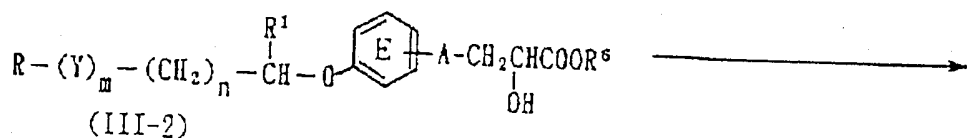
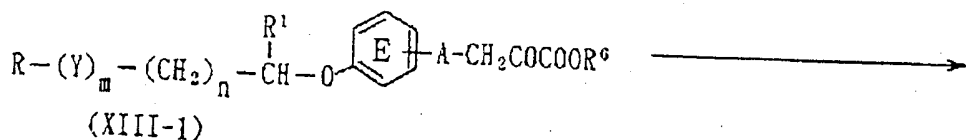
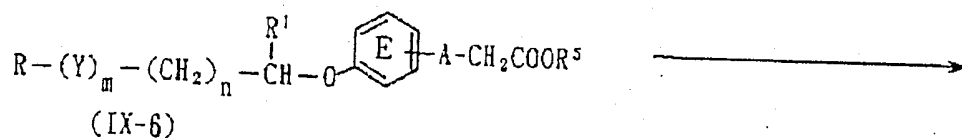
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(42)

方法 0



式中，各符號之定義悉如上述。

依此方法，使化合物 (IX-6) 與草酸酯 $(COOR^6)_2$ ，於鹼之存在下，相反應。化合物 (IX-6) 與草酸酯 $(COOR^6)_2$ 之反應，依一般方法，於有鹼存在之合宜溶劑中進行。溶劑述及例如，醇類，如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及 2-甲氧乙醇；芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃；鹵化烴類，如氯仿、二氯甲烷及 1,1,2,2-四氯乙烷；N,N-二甲基甲醯胺；及此等溶劑之合宜混合液。鹼述及乙氧鈉，甲氧鈉及第三丁氧鉀，等。此等鹼之用量，為相對於化合物 (IX-6) 之約 1 至 5 莫耳當量，及 $(COOR^6)_2$ 之用量，宜為相對於化合物 (IX-6) 之約 1 至 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(43)

莫耳當量。此反應通常 -50 至 150°C ，宜約 -10 至 100°C ，進行之。反應時間為 0.5 至 50 小時。

所得之縮合物，進行脫羧基反應，製得 α -酮酯 (XIII-1)。此脫羧基反應，於有氯化鈉或氯化鋰存在之二甲亞硼水溶液中，加熱進行之。氯化鈉或氯化鋰之用量為 1 至 5 莫耳當量。反應溫度為 50 至 150°C ，宜約 80 至 120°C 。反應時間為 0.5 至 50 小時。然後，所得之 α -酮酯 (XIII-1)，進行還原反應，製得化合物 (III-2)。此還原反應，依本身已知之方法進行，例如，用氫化金屬之還原反應，用氫化金屬複合化合物之還原反應，用二硼烷及經取代之二硼烷之還原反應，催化氫化反應，等。易言之，此反應乃以還原劑處理化合物 (XIII-1) 而進行之。還原劑之實例，包含鹼金屬硼氫化物類 (如，硼氫化鈉及硼氫化鋰)；氫化金屬複合化合物類，如氫化鋁鋰；氫化金屬類，如氫化鈉；有機錫化合物 (如，氫化三苯錫)，金屬類，如鎳化合物或鋅化合物，及其鹽；用過渡金屬如鈀、鉑或銨及氫之催化還原劑；及二硼烷，其中，使用鹼金屬硼氫化物 (如，硼氫化鈉或硼氫化鋰)，能使反應更順利進行。此反應於不干擾反應之有機溶劑中進行。溶劑之實例，包含芳族烴類，如苯，甲苯及二甲苯；鹵化烴類，如氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、 $1,2$ -二氯乙烷及 $1,1,2,2$ -四氯乙烷；醚類，如乙醚、四氫呋喃及二噁烷；醇類，如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇及 2 -甲氧乙醇；醯胺類，如 N,N -二甲基甲醯胺；或此等溶劑之合宜混合液，其中，合宜之溶劑乃依還原劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(44)

種類選用之。反應溫度為 -20 至 150°C ，尤宜為 0 至 100°C ，及反應時間為約 1 至 24 小時。

化合物(III-2)之光學活性化合物，可依本身已知之不對稱還原反應，自化合物(XIII-1)製得，例如，用貝克氏(baker's)酵母菌使酮生成醇之不對稱還原反應；用光學活性DIOP/ $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}_2]_2$ 、 Ph_2SiH_2 使酮生成醇之不對稱還原反應；用非對稱催化劑[(辛可尺丁(Cinchonidine)，Pt- Al_2O_3)、(奎尼丁(Quinidine)，Pt- Al_2O_3)、(辛可尼丁(Cinchonidine)，Pt- Al_2O_3)、(光學活性-BINAP， RuCl_2)等]之不對稱氫化反應，使酮生成醇之不對稱還原反應。化合物(XXII)之光學活性化合物，可由本身已知之酵素反應，依速率過程理論，以旋光離析法製得之。例如，化合物(III-2)之消旋物，可於有乙酸乙烯酯及脂肪酶存在之甲苯中，反應製得化合物(XXII)之光學活性化合物。

方法O，通式(IX-6)所示之化合物中，化合物(IX-9)可依方法P，由巰基衍生物(VII-3)衍生之。

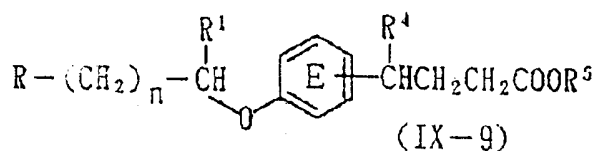
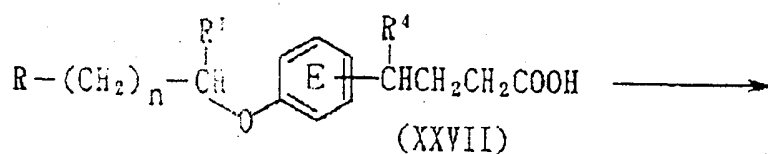
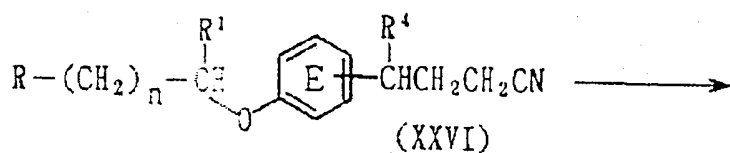
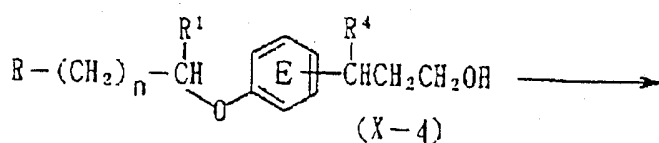
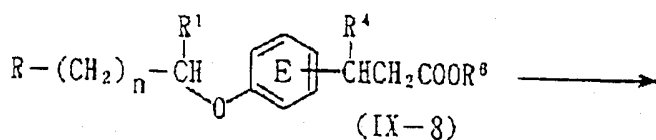
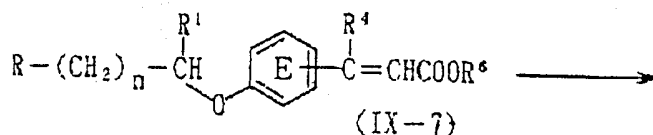
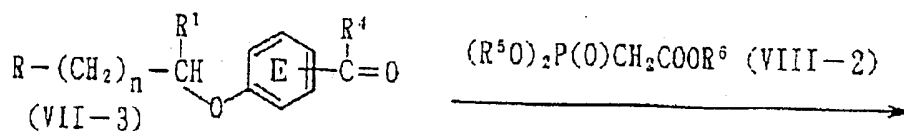
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

方法 P



式中，各符號之定義悉如上述。

依此方法，首先，使羰基衍生物 (VII-3) 與磷酸基乙酸衍生物 (VIII-2) 相反應，製得不飽和酯衍生物 (IX-7)。

五、發明說明(46)

化合物(VII-3)與(VIII-2)之反應，依方法G中化合物(VII-1)與化合物(VIII-1)反應之實質相同方式進行。然後，化合物(IX-7)依方法G中化合物(II-1)之實質相同催化還原反應方式，處理製得化合物(IX-8)。再則，化合物(IX-8)依方法G中化合物(IX-1)之實質相同還原反應方式，處理製得醇衍生物(X-4)。此醇衍生物(X-4)，進行本身已知之反應，例如，用氯化硫醯基之氯化反應，用三溴化磷之溴化反應，或用甲磺醯氯之甲磺醯化反應，製得化學式(XXV)[式中，Q分別為Cl、Br及OSO₂CH₃]之化合物。化合物(XXV)使之與氰化鉀或氰化鈉，於合宜溶劑中相反應，生成化學式(XXVI)所示之化合物。溶劑之實例，包含芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如二噁烷、四氫呋喃及二甲氧乙烷；醇類，如甲醇、乙醇及丙醇；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、丙酮、2-丁酮及此等溶劑之合宜混合液。氰化鉀或氰化鈉之用量，宜為相對於化合物(XXV)之1至5莫耳當量。此反應通常於0至150℃，宜約20至100℃，進行之。反應時間為0.5至30小時。然後，化合物(XXVI)進行水解反應，製得羧酸衍生物(XXVII)。此水解反應宜於有氫氧化鉀或氫氧化鈉存在之水性溶劑中進行之。羧酸衍生物(XXVII)，依方法I中化合物(XI)之實質相同酯化反應方式，處理製得化合物(IX-9)。

酯衍生物(IX-9)，可依已知分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

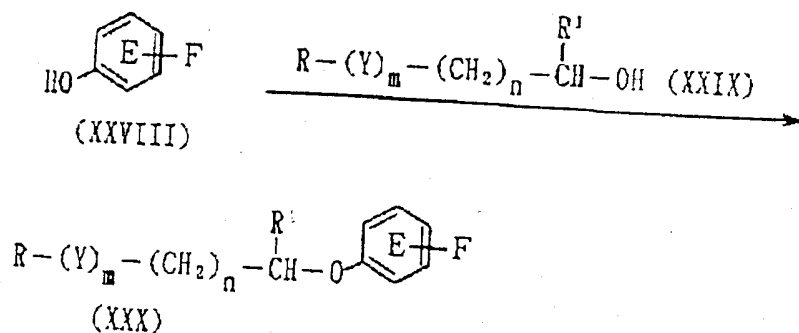
訂

五、發明說明(47)

析，等，予以單離及純化。

方法A之起始化合物(II)，方法D之起始化合物(IV)，方法G及方法J之起始化合物(VII-1)，方法I之起始化合物(VII-2)及化合物(XIII)，方法K之起始化合物(IX-3)，方法O之起始化合物(IX-6)，方法P之起始化合物(VII-3)，等，亦可依方法Q製得之。

方法Q



式中，F示 $-\text{A}-\text{CHO}$ ， $-\text{A}-\text{CH}(\text{B})_2$ ， $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{O}$ ， $-\text{A}^2-\text{CHO}$ ， $-\text{A}^3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOR}^6$ ， $-\text{A}^1-\text{COOR}^6$ 或 $-\text{A}-\text{CH}_2\text{COOR}^5$ ，及其他符號之定義悉如上述。

依此方法，化合物(XXVIII)與化合物(XXIX)相反應，製得化合物(XXX)。此方法依本身已知之Mitsunobu反應進行之。

此反應宜於有三苯膦及偶氮二羧酸二乙酯存在之溶劑中進行之。溶劑之實例，包含芳族烴類，如苯、甲苯及二甲苯；醚類，如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃；鹵化烴類，如氯仿、二氯甲烷及1,1,2,2-四氯乙烷；及此等溶劑之合宜混合液。三苯膦及偶氮二羧酸二乙酯之用量，宜分別為相對於化合物(XXVIII)之1至5莫耳當量，及化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

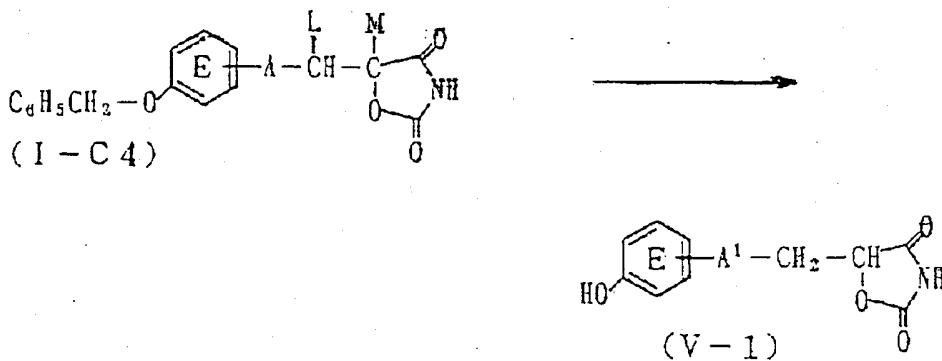
五、發明說明(48)

(XXIX)之用量，宜為相對於化合物(XXVIII)之1至2莫耳當量。此反應通常於-50至100℃，宜約-30至80℃，進行之。反應時間為0.5至50小時。

所得之化合物(XXX)，可依已知分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析，等，予以單離及純化。

方法E之起始化合物(V)，可依例如下述方法R、方法S及方法T，進行之。

方法R



式中，各符號之定義悉如上述。

依此方法，由方法A、方法B、方法D或方法N製得之苯甲基化合物(I-C4)，進行脫苯甲基反應，製得化合物(V-1)。此方法係依方法C之實質相同方式進行。

所得之化合物(V-1)，可依已知分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析，等，予以單離及純化。

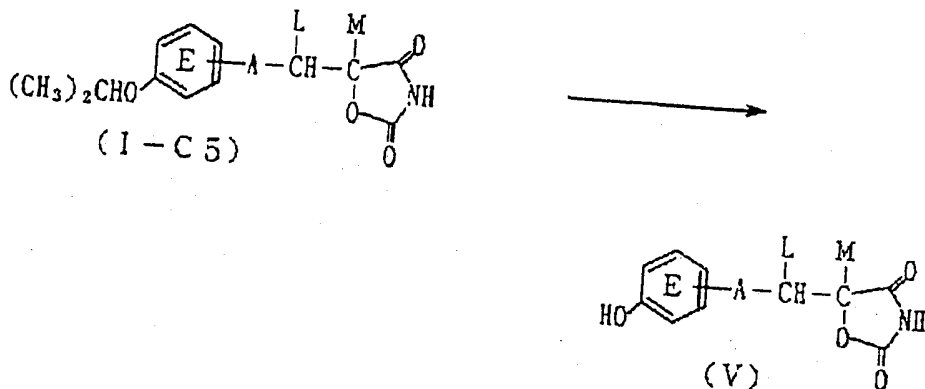
方法S

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(49)



式中，各符號之定義悉如上述。

依此方法，由方法 A、方法 B、方法 C、方法 D 或方法 N 製得之異丙基化合物 (I-C5)，進行脫異丙基反應，製得化合物 (V)。

此反應於有四氯化鈦、三氯化鈦、三氯化硼、四氯化矽，等之溶劑中，處理進行之。溶劑之實例，包含鹵化烴類，如四氯化碳、氯仿、二氯甲烷、1,1,2,2-四氯乙烷；乙腈及此等溶劑之合宜混合液。四氯化鈦、三氯化鈦、三氯化硼、四氯化矽等之用量，宜為相對於化合物 (I-C5) 中 1 個異丙氧基之 1 至 6 莫耳當量。此反應通常於 -80 至 100°C ，宜約 -50 至 80°C ，進行之。反應時間為 0.5 至 50 小時。此反應係依方法 C 之實質相同方式進行。

所得之化合物 (V)，可依已知分離及純化方式，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等，予以單離及純化。

化方法 T

依此方法，於 E 環具有甲氧基作取代基且由方法 A、方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (51)

表 1

化合物 (實施例編號)	降血糖 作用率 (%)	降三甘油酯 作用率 (%)
5	48	72
15	51	47
17	61	75
22	57	56

如上述，本發明之噁唑烷二酮衍生物 (I)，對罹患非胰島素依賴性糖尿病之模式小鼠，顯示優異之降血糖及降血脂作用，其中，在醫藥上用作用糖尿病，高血脂症及高血壓症之治療劑。

下述實施例，調配例及參考例，僅用以詳述本發明，絕不由此限制本發明之範圍。

實施例 1

3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛 (5.5g)、2,4-噁唑烷二酮 (6.7g)、六氫吡啶 (1.4g) 及乙酸 (120ml) 之混合物，經回流攪拌 3 天。反應混合物予以冷卻，所得之結晶沉澱物經過濾收集，依序以水、乙醇及異丙醚洗滌

(請閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

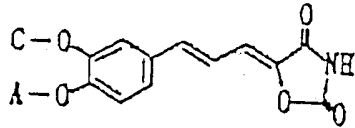
五、發明說明(52)

，獲得5-[3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)亞桂皮基]-2,4-噁唑烷二酮(2.9g, 43%)，自氯仿-甲醇中再結晶之，獲得黃色針晶，熔點227~228℃。

實施例2至4

依實施例1之實質相同方式，製得表2所示之化合物。

表2



實施例 編號	A	C	熔點	再結晶之 溶劑
2		CH ₃ -	211-212	氯仿-甲醇
3	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃ -	226-227	乙酸乙酯 -己烷
4		CH ₃ CH ₂ -	240-242	二氯甲烷 -甲醇

實施例5

5-[3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)亞桂皮基]-2,4-噁唑烷二酮(1.0g)、氧化鉑(PtO₂)(0.2g)及四氫呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明(53)

(THF)-乙酸(4:1, 190ml)之混合物, 於1大氣壓室溫下, 進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除, 濾液予以減壓濃縮。所得濃縮物溶於氯仿, 依序以水, 碳酸氫鈉飽和水溶液及水洗滌, 接著使之乾燥(MgSO₄)。氯仿層經減壓濃縮, 所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由氯仿-乙酸乙酯(4:1)溶離之區份中, 獲得5-[3-[3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮(0.19g, 19%)。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點134~135℃。

實施例6

5-[3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)亞桂皮基]-2,4-噁唑烷二酮(0.76g)、鈀-碳(5%, 1.0g)及四氫呋喃(THF)(100ml)之混合物, 於1大氣壓室溫下, 進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除, 所得濾液經減壓濃縮, 所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由氯仿-乙酸乙酯(4:1)溶離之區份中, 獲得5-[3-[3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮(0.25g, 32%)。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點96~97℃。

實施例7

依實施例6之實質相同方式, 5-[3-乙氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)亞桂皮基]-2,4-噁唑烷二酮進行催化氫化反應, 獲得5-[3-[3-乙氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自二氯甲烷-乙醚中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點129~130℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (54)

實施例 8

5-(4-異丙氧基-3-甲氧亞桂皮基)-2,4-喹唑烷二酮 (7.1g)、鈀-碳 (5%, 7.1g) 及四氫呋喃 (THF) (150ml) 之混合物，於 1 大氣壓室溫下，進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除，濾液予以減壓濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由氯仿-乙酸乙酯 (4:1) 溶離之區份中，獲得 5-[3-(4-異丙氧基-3-甲氧苯基)丙基]-2,4-喹唑烷二酮 (4.3g, 60%)，為油狀產物。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 1.35 (6H, d, $J=6$ Hz), 1.79-2.05 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.47 (1H, m), 4.84 (1H, dd, $J=7$ & 5Hz), 6.67 (1H, dd, $J=8$ & 2Hz), 6.69 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.33 (1H, s)

實施例 9

於 0°C，氫化鈉 (60% 油中，0.32g) 加至 5-[3-(4-羥基-3-甲氧苯基)丙基]-2,4-喹唑烷二酮 (1.0g) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (20ml) 之溶液中。混合物於室溫攪拌 1 小時。然後，反應混合物加入 4-氯甲基-2-[(E)-苯乙烯基]喹唑 (0.87g)，於 90°C 攪拌 3.5 小時。反應混合物倒入水中，以 2N 鹽酸調成酸性，接著以乙酸乙酯萃取。所得乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥 ($MgSO_4$) 及減壓濃縮，獲得 5-[3-[3-甲氧基-4-[2-[(E)-苯乙烯基]-4-喹唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-喹唑烷二酮 (1.1g, 66%)。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 178~179°C。

實施例 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

依實施例 9 之實質相同方式，使 5-[3-(4-羥基-3-甲氧基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮與 4-氯甲基-2-[(E)-苯乙烯基]噁唑相反應，獲得 5-[3-[3-甲氧基-4-[2-[(E)-苯乙烯基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自氯仿-甲醇中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 202~203℃。

實施例 11

3-乙氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛 (3.0g)、2,4-噁唑烷二酮 (1.7g)、六氫吡啶 (0.73g) 及乙酸 (50ml) 之混合物，經回流攪拌 24 小時。反應混合物予以減壓濃縮，所得結晶沉澱物經過濾收集。濾液溶於乙酸乙酯中。溶液依序以碳酸氫鈉飽和水溶液，水，1N 鹽酸及水洗滌，接著使之乾燥 (MgSO₄)。乙酸乙酯層予以減壓濃縮，所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由氯仿-甲醇 (50:1) 溶離之區份中，又收集結晶，與上述獲得之結晶產物混合，溶於四氫呋喃 (THF) (100ml)。於溶液中，加入鈀-碳 (5%，1.0g)，於 1 大氣壓室溫下，進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除，濾液予以濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由氯仿-甲醇 (50:1) 溶離之區份中，獲得 5-[3-[3-乙氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，自氯仿-乙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 119~120℃。

實施例 12

依實施例 11 之實質相同方式，4-[5-甲基-2-(2-萘基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(56)

-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧桂皮醛與2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得5-[3-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自氯仿-甲醇-乙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點173~174℃。

實施例 13

依實施例 11 之實質相同方式，4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧桂皮醛與2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得5-[3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自二氯甲烷-乙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點127~129℃。

實施例 14

依實施例 11 之實質相同方式，3-異丙氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛與2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得5-[3-[3-異丙氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點120~121℃。

實施例 15

依實施例 11 之實質相同方式，(E,E)-5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2,4-戊二烯-1-醛與2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得5-[5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(57)

基)苯基]戊基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自二氯甲烷-乙醚中再結晶之,獲得無色稜晶,熔點114~115℃。

實施例 16

依實施例 11 之實質相同方式, 4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)-3-丙氧桂皮醛與 2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應, 獲得 5-[3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)-3-丙氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮, 自乙酸乙酯-乙醚中再結晶之, 獲得無色針晶, 熔點 119~120℃。

實施例 17

依實施例 11 之實質相同方式, 3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛與 2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應, 獲得 5-[3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮, 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點 161~162℃。

實施例 18

2-[5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]戊基]-1,3-二噁茂烷(3.6g)、2,4-噁唑烷二酮(1.7g)、六氫吡啶(0.72g)及乙酸(50ml)之混合物, 經回流攪拌 16 小時。反應混合物予以減壓濃縮後, 溶於乙酸乙酯中。溶液依序以碳酸氫鈉飽和水溶液, 水, 1N 鹽酸及水洗滌, 接著使之乾燥(MgSO₄)。乙酸乙酯層予以減壓濃縮後, 進行矽膠管柱層析。由氯仿-甲醇(50:1)溶離之區份中, 獲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(58)

得 5-[6-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]亞己基]-2,4-噁唑烷二酮，為油狀產物。此油狀產物溶於四氫呋喃(THF)(80ml)後，加入鈀-碳(5%，1.0g)。混合物於 1 大氣壓室溫下，進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除，濾液予以減壓濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由氯仿-甲醇(50:1)溶離之區份中，獲得 5-[6-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]己基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-異丙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 113~117℃。

實施例 19

依實施例 18 之實質相同方式，2-[6-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]己基]-1,3-二噁茂烷與 2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得 5-[7-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]庚基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 109~111℃。

實施例 20

依實施例 18 之實質相同方式，2-[3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-1,3-二噁茂烷與 2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得 5-[4-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丁基]-2,4-噁唑烷二酮，自二氯甲烷-異丙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 135~136℃。

實施例 21

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(59)

四氯化鈦($TiCl_4$)(1.1g)於二氯甲烷(5ml)之溶液，於 $0^\circ C$ ，滴加入5-[3-[3-異丙氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮(0.7g)於二氯甲烷(25ml)之溶液中。混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物倒入2N鹽酸中，於室溫攪拌15分鐘。有機層予以分離，水溶液層以氯仿進行萃取。有機層混合後，依序以水，2N鹽酸及水洗滌，使之乾燥($MgSO_4$)及濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由氯仿-甲醇(50:1)溶離之區份中，獲得5-[3-[3-羥基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮(0.22g, 34%)，自氯仿-甲醇中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 $162\sim 164^\circ C$ 。

實施例 22

依實施例 11 之實質相同方式，3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛與2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化還原反應，獲得5-[3-[3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，自二氯甲烷-甲醇中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 $180\sim 181^\circ C$ 。

實施例 23

依實施例 11 之實質相同方式，4-甲氧基-3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛與2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化還原反應，獲得5-[3-[4-甲氧基-3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，自氯仿-甲醇中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(60)

185~187℃。

實施例 24

(R)-(+)-2-胺甲醯氧基-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]戊酸甲酯(2.92g)於氯仿(100ml)之溶液中，在-5至0℃溫度下，滴加入1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)(1.54g)。混合物於同溫攪拌1小時。反應混合物以2N鹽酸及水洗滌，然後，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮，獲得(R)-(+)-5-[3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮(2.46g, 91%)，自丙酮-異丙醚中再結晶之，獲得無色針晶，熔點122~123℃。[α]_D+39.4°(c=0.495, CHCl₃)。

實施例 25

依實施例 24 之實質相同方式，自(S)-(-)-2-胺甲醯氧基-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]戊酸甲酯，獲得(S)-(-)-5-[3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自丙酮-異丙醚中再結晶之，獲得無色針晶，熔點122~123℃。[α]_D-39.8°(c=0.500, CHCl₃)。

實施例 26

依實施例 9 之實質相同方式，5-[2-(4-羥基-3-甲氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮與4-氯甲基-5-甲基-2-苯基噁唑相反應，獲得5-[2-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)-3-甲氧苯基]乙基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-氯仿中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點194~195℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(61)

實施例 27

依實施例 9 之實質相同方式，5-[3-(4-羥基-3-甲氧苯基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮與 4-溴乙鹽基-5-甲基-2-苯基噁唑相反應，獲得 5-[3-[3-甲氧基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-氧乙氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，為油狀產物。

NMR (δ ppm 於 CDCl_3): 1.7-2.15 (4H, m), 2.63 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.73 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.85 (1H, dd, $J=6.5$ & 5Hz), 5.43 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J=8$ & 2Hz), 6.73 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45-7.55 (3H, m), 7.95 (1H, br s), 8.0-8.1 (2H, m)

實施例 28

硼氫化鈉 (0.045g)，於室溫分次加至 5-[3-[3-甲氧基-4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-2-氧乙氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮 (0.37g) 於四氫呋喃 (THF) (5ml)-乙醇 (5ml) 之溶液。混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物倒入水中，以 2N 鹽酸調成酸性，接著以乙酸乙酯進行萃取。所得乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥 (MgSO_4)，接著蒸餾去除溶劑。殘留之油狀產物進行矽膠管柱層析。由氯仿-甲醇 (100:1, v/v) 溶離之區份中，獲得 5-[3-[4-[2-羥基-2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]-3-甲氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮 (0.031g, 83%)，自丙酮-異丙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 $151\sim 152^\circ\text{C}$ 。

實施例 29

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(62)

依實施例 11 之實質相同方式，3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]桂皮醛與 2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得 5-[3-[3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。

NMR (δ ppm 於 CDCl_3): 1.73 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.7-2.1 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.82 (1H, dd, $J=7\ \&\ 4.5\text{Hz}$), 5.32 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=8\ \&\ 2\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35-7.5 (3H, m), 7.95-8.1 (2H, m), 8.66 (1H, br s)

實施例 30

5-[3-[3-甲氧基-4-[2-[(E)-苯乙烯基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮 (0.64g), 鈀-碳 (5%, 1.3g) 及 四氫呋喃 (THF) (35ml) 之混合物，於 1 大氣壓室溫下，進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除，濾液予以減壓濃縮，獲得 5-[3-[3-甲氧基-4-[2-(2-苯乙基)-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮 (0.43g, 67%)。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 122~123°C。

實施例 31

依實施例 30 之實質相同方式，5-[3-[3-甲氧基-4-[2-(E)-苯乙烯基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，於 1 大氣壓室溫下，進行催化氫化反應，獲得 5-[3-[3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(63)

-甲氧基-4-[2-(2-苯乙基)-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點136~137。

實施例 32

依實施例9之實質相同方式，5-[3-(4-羥基-3-甲氧苯基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮與4-氯甲基-5-甲基-2-苯基噁唑相反應，獲得5-[3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-氯仿中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點128~129℃。

實施例 33

依實施例9之實質相同方式，5-[3-(4-羥基-3-甲氧苯基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮與5-氯甲基-3-苯基-1,2,4-噁二唑相反應，獲得5-[3-[3-甲氧基-4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點110~111℃。

實施例 34

6-(4-苯甲氧基-3-甲氧苯基)-2-羥基己酸乙酯(15.22g)、氰酸鉀(KCNO)(13.26g)及丁醇(180ml)之混合物，經回流攪拌72小時。反應混合物予以減壓濃縮，殘物倒入水中，以2N鹽酸調成酸性，接著以乙酸乙酯進行萃取。所得乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著蒸餾去除溶劑。殘留之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:1, v/v)溶離之區份中，獲得5-[4-(4-苯甲氧基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(64)

3-甲氧苯基)丁基]-2,4-噁唑烷二酮(11.22g, 74%), 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點92~93℃。

實施例 35

依實施例9之實質相同方式, 5-[4-(4-羥基-3-甲氧苯基)丁基]-2,4-噁唑烷二酮與4-氯甲基-5-甲基-2-[(E)-苯乙烯基]噁唑相反應, 獲得5-[4-[3-甲氧基-4-[2-[(E)-苯乙烯基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丁基]-2,4-噁唑烷二酮, 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點171~172℃。

實施例 36

依實施例9之實質相同方式, 5-[4-(4-羥基-3-甲氧苯基)丁基]-2,4-噁唑烷二酮與4-氯甲基-5-甲基-2-[(E)-苯乙烯基]噁唑相反應, 獲得5-[4-[3-甲氧基-4-[2-[(E)-苯乙烯基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丁基]-2,4-噁唑烷二酮, 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點167~168℃。

實施例 37

依實施例34之實質相同方式, 4-(4-苯甲氧基-3-乙氧苯基)-2-羥基丁酸乙酯與氰酸鉀(KCNO)相反應, 獲得5-[2-(4-苯甲氧基-3-乙氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮, 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點143~144℃。

實施例 38

依實施例34之實質相同方式, 4-(3-苯甲氧基-4-甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(65)

苯基)-2-羥基丁酸乙酯與氰酸鉀(KCNO)相反應，獲得5-[2-(3-苯甲氧基-4-甲氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮，為油狀產物。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 1.95-2.25(2H, m), 2.59-2.84(2H, m), 3.87(3H, s), 4.58(1H, dd, J=8.2 & 4.8 Hz), 5.15(2H, s), 6.72-6.86(3H, m), 7.26-7.45(5H, m), 8.52(1H, br s)

實施例 39

依實施例 9 之實質相同方式，5-[4-(4-羥基-3-甲氧苯基)丁基]-2,4-噁唑烷二酮與4-氯甲基-2-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]噁唑反應，獲得5-[4-[3-甲氧基-4-[2-[(E)-2-(2-萘基)乙烯基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丁基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點169~170℃。

實施例 40

依實施例 1 之實質相同方式，4-苯甲氧基-3,5-二甲氧桂皮醛與2,4-噁唑烷二酮進行縮合，獲得5-[3-(4-苯甲氧基-3,5-二甲氧基)亞桂皮基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得黃色稜晶，熔點181~182℃。

實施例 41

依實施例 9 之實質相同方式，5-[3-(4-羥基-3,5-二甲氧苯基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮與4-氯甲基-5-甲基-2-[(E)-苯乙炔基]噁唑相反應，獲得5-[3-[3,5-二甲氧基-4-[2-[(E)-苯乙炔基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(66)

二酮，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 94~95℃。

實施例 42

將 1-十二烷硫醇 (2.37g)，於 0℃，加至氯化鋁 (1.56g) 於二氯甲烷 (30ml) 之懸浮液，攪拌 10 分鐘。混合物中，於同溫，滴加 5-[3-[4-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮 (0.5g) 於二氯甲烷 (10ml) 之溶液。反應混合物於室溫攪拌 2 小時，倒入冰水中，接著以二氯甲烷進行萃取。二氯甲烷層以水洗滌，使之乾燥 (MgSO₄)，接著蒸餾去除溶劑。殘留之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-氯仿 (1:3, v/v) 溶離區份中，獲得 5-[3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-羥苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮 (0.21g, 43%)，自二氯甲烷-甲醇中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 152~153℃。

實施例 43

依實施例 11 之實質相同方式，3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]桂皮醛與 2,4-噁唑烷二酮進行縮合。所得縮合物進行催化氫化反應，獲得 5-[3-[3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 124~125℃。

調配例 1 (錠劑製備)

- (1) 5-[3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(67)

丙基]-2,4-噁唑烷二酮(實施例

17製得之化合物)	10g
(2)乳糖	50g
(3)玉米澱粉	15g
(4)羧甲基纖維素鈣	44g
(5)硬脂酸鎂	1g
1000顆錠劑	120g

全量之(1)、(2)及(3),以及30g之(4),以水捏和,進行真空乾燥,接著造粒之。經造粒之粉末與14g之(4)及1g之(5)混合,接著用製錠機予以製錠,製備1000顆錠劑每錠含有10mg之(1)。

調配例2(錠劑製備)

(1)5-[3-[3-氟-4-(5-甲基-2-苯基

-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-

噁唑烷二酮(實施例22製得之化合物)

30g	
(2)乳糖	50g
(3)玉米澱粉	15g
(4)羧甲基纖維素鈣	44g
(5)硬脂酸鎂	1g
1000顆錠劑	140g

全量之(1)、(2)及(3),及30g之(4)以水捏和,進行真空乾燥,接著造粒之。經造粒之粉末與14g之(4)及1g之(5)混合,接著用製錠機予以製錠,製備1000顆錠劑,每錠含有30mg之(1)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(68)

參考例 1

桂皮醯胺(25.3g)及1,3-二氯丙酮(20.9g)之混合物，於130℃加熱1小時。反應混合物倒入水中，以碳酸鉀中和之，接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。所得濃縮物以矽膠管柱層析進行純化。由乙醚-己烷(1:5, v/v)溶離之區份中，獲得4-氯甲基-2-[(E)-苯乙烯基]嘔唑(16.9g, 47%)，自乙醚-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點72~73℃。

參考例 2

硫桂皮醯胺(11.7g)，1,3-二氯丙酮(9.1g)及乙醇(145ml)之混合物，經回流攪拌1小時。將反應混合物倒入冰水中，以碳酸鉀中和之，接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。所得濃縮物以矽膠管柱層析進行純化。由乙醚-己烷(1:6, v/v)溶離之區份中，獲得4-氯甲基-2-[(E)-苯乙烯基]嘔唑(9.4g, 56%)，自乙醚-己烷中再結晶之，獲得無色片晶，熔點88~89℃。

參考例 3

4-氯甲基-2-苯基嘔唑(10.0g)、香草醛(7.9g)、碳酸鉀(8.6g)及N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(90ml)之混合物，於100℃攪拌2小時。將反應混合物倒入冰水中。所得結晶沉澱物經過濾收集後，溶於氯仿(400ml)。氯仿層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。殘留之結晶產物經過濾收集，獲得3-甲氧基-4-(2-苯基-4-嘔唑甲氧基)苯甲醛(15.4g,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

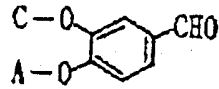
五、發明說明(69)

97%)，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 119~120°C。

參考例 4 至 12

依參考例 3 之實質相同方式，製得表 3 所示之化合物。

表 3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

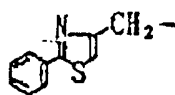
裝

訂

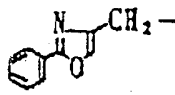
線

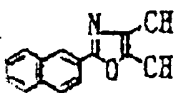
五、發明說明(70)

參考例 編號	A	C	熔點(°C)	再結晶之 溶劑
-----------	---	---	--------	------------

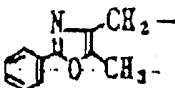
4		CH ₃ -	83-84	乙酸乙酯 - 己烷
---	-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------	-------	--------------

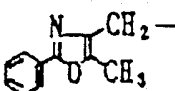
5	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃ -	oil ¹⁾	
---	-------------------------------------	-------------------	-------------------	--

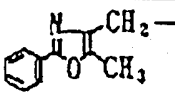
6		C ₂ H ₅ -	107-108	二氯甲烷 - 異丙醚
---	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------	---------	---------------

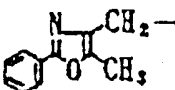
7		CH ₃ -	156-157	二氯甲烷 - 乙醚
---	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	---------	--------------

8		CH ₃ -	131-132	二氯甲烷 - 乙酸乙酯
---	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	---------	----------------

9		(CH ₃) ₂ CH-	127-128	乙酸乙酯
---	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	---------	------

10		CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	109-110	乙酸乙酯 - 己烷
----	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------	---------	--------------

11		C ₂ H ₅ -	142-143	二氯甲烷 - 乙醚
----	-------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------	---------	--------------

12		CH ₃ -	126-127	乙酸乙酯 - 己烷
----	-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	---------	--------------

¹⁾ 沸點：122-124°C / 0.25 mmHg

參考例 13

氫化鈉(60%油中, 1.93g), 於0°C, 分次加至磷酸基
乙酸三乙酯(10.81g)及3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

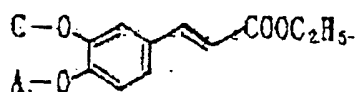
五、發明說明(71)

基)苯甲醛(14.62g)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(230ml)之溶液中。混合物於室溫攪拌1小時。將反應混合物倒入冰水中,以乙酸乙酯進行萃取。所得乙酸乙酯層以水洗滌,使之乾燥(MgSO₄)及濃縮,獲得3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮酸乙酯(17.24g, 96%),自乙酸乙酯-己烷中再結晶之,獲得無色針晶,熔點128~129℃。

參考例 14至 15

依參考例 13之實質相同方式,製得表 4所示之化合物

表 4



參考例 編號	A	C	熔點(℃)	再結晶之 溶劑
-----------	---	---	-------	------------

14		CH ₃ -	92-93	乙酸乙酯 -己烷
----	--	-------------------	-------	-------------

15	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃ -	103-104	乙酸乙酯 -己烷
----	-------------------------------------	-------------------	---------	-------------

參考例 16

甲氧鈉之甲醇溶液(28%, 3.4g),滴加至磷酸基乙酸三甲酯(3.2g)及3-乙氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

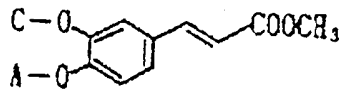
五、發明說明(72)

醛(5.1g)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(30ml)之冰冷溶液中。混合物於冰冷下攪拌5分鐘，然後，於室溫攪拌4小時。將反應混合物倒入冰水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮，獲得3-乙氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮酸甲酯(5.5g, 91%)，自氯仿-乙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點125~126℃。

參考例 17至 22

依參考例 16之實質相同方式，製得表 5所示之化合物。

表 5



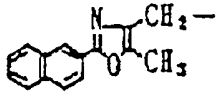
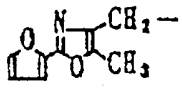
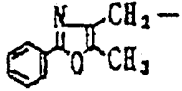
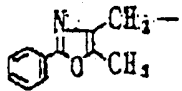
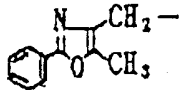
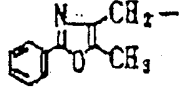
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

參考例 編號	A	C	熔點 (°C)	再結晶之 溶劑
17		CH ₃ -	161-162	氯仿-乙醚
18		CH ₃ -	129-130	二氯甲烷 - 乙醚
19		(CH ₃) ₂ CH-	125-126	乙酸乙酯- 乙醚
20		CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	118-119	乙酸乙酯
21		C ₂ H ₅ -	121-122	二氯甲烷 - 異丙醚
22		CH ₃ -	140-141	乙酸乙酯 - 己烷

參考例 23

依參考例 16 之實質相同方式，3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛與磷酸基乙酸三甲酯相反應，製得(E,E)-5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2,4-戊二烯酸甲酯，自乙酸乙酯中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 166~167°C。

參考例 24

氫化二異丁鋁之甲苯溶液(1.5M, 72.2ml)，於 0°C，滴加至 3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮酸乙酯(16.4g)於四氫呋喃(THF)(240ml)之溶液中。混合物於室溫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

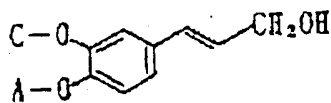
五、發明說明(74)

攪拌2小時，於冰冷卻下，加入甲醇(7ml)。將反應混合物倒入2N鹽酸(600ml)中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮，獲得(E)-3-[3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2-丙烯-1-醇(14.4g, 98%)，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點113~114℃。

參考例 25至 32

依參考例 24 之實質相同方式，製得表 6 所示之化合物。

表 6

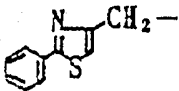
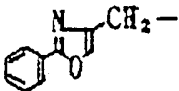
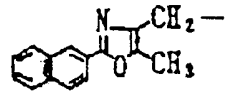
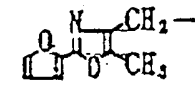
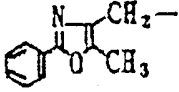
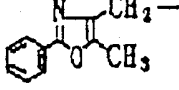
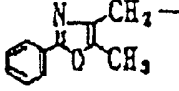
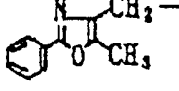


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(75)

參考例 編號	A	C	熔點(°C)	再結晶之 溶劑
25		CH ₃ -	71-72	乙酸乙酯 - 己烷
26		C ₂ H ₅ -	120-121	乙酸乙酯 - 乙醚
27		CH ₃ -	149-150	氯仿-乙醚
28		CH ₃ -	128-129	二氯甲烷 - 乙醚
29		(CH ₃) ₂ CH-	108-109	乙酸乙酯 - 乙醚
30		CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	127-128	乙酸乙酯 - 乙醚
31		C ₂ H ₅ -	152-153	氯仿- 乙酸乙酯
32		CH ₃ -	137-138	乙酸乙酯 - 乙醚

參考例 33

依參考例 24 之實質相同方式，(E,E)-5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2,4-戊二烯酸甲酯以氫化二異丁鋁進行還原反應，獲得(E,E)-5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2,4-戊二烯-1-醇，自乙酸乙酯中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 149~151°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(76)

參考例 34

將氯化鋁 (AlCl_3) (6.1g) 於乙醚 (70ml) 之溶液，於 0°C 滴加至氫化鋁鋰 (LiAlH_4) (6.4g) 於乙醚 (270ml) 之懸浮液中。混合物於室溫攪拌 10 分鐘，然後，於室溫滴加入 4-異丙氧基-3-甲氧基桂皮酸乙酯 (35.4g) 於乙醚-四氫呋喃 (THF) (3:1, 220ml) 之溶液。混合物於室溫攪拌 2 小時，於冰冷卻下，滴加入水 (170ml) 及 6N 硫酸 (230ml)。有機層予以分離，水溶液層以乙醚進行萃取。有機層混合後，以水洗滌，使之乾燥 (MgSO_4) 及濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷 (1:2, v/v) 溶離之區份中，獲得 (E)-3-(4-異丙氧基-3-甲氧基)-2-丙烯-1-醇 (27.0g, 91%)。

NMR (δ ppm 於 CDCl_3): 1.37 (6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.52 (1H, s), 3.87 (3H, s), 4.30 (2H, dd, $J=6 \& 1\text{Hz}$), 4.52 (1H, m), 6.24 (1H, dt, $J=16 \& 6\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=8 \& 2\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

參考例 35

將活化二氧化錳 (28.0g) 加至 (E)-3-[3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基) 苯基]-2-丙烯-1-醇 (13.6g) 於氯仿 (250ml) 之溶液中。混合物於室溫攪拌 8 小時，經矽藻土層進行過濾。所得濾液予以濃縮，獲得 3-甲氧基-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基) 桂皮醛 (11.8g, 88%)，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 $144 \sim 145^\circ\text{C}$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

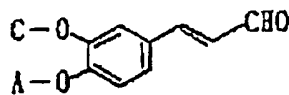
錄

五、發明說明(77)

參考例 36 至 44

依參考例 35 之實質相同方式，製得表 7 所示之化合物。

表 7



參考例 編號	A	C	熔點 (°C)	再結晶之 溶劑
36		CH ₃ -	115-116	乙酸乙酯 - 己烷
37	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃ -	93-94	乙酸乙酯 - 己烷
38		C ₂ H ₅ -	148-149	氯仿-乙 醚
39		CH ₃ -	187-188	二氯甲烷 - 己烷
40		CH ₃ -	125-126	二氯甲烷 - 己烷
41		(CH ₃) ₂ CH-	114-115	乙酸乙酯 - 乙醚
42		CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	156-157	乙酸乙酯
43		C ₂ H ₅ -	172-173	二氯甲烷- 乙酸乙酯
44		CH ₃ -	159-160	乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(78)

參考例 45

依參考例 35 之實質相同方式，(E,E)-5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2,4-戊二烯-1-醇以活化二氧化錳進行氧化反應，獲得(E,E)-5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2,4-戊二烯-1-醛，自乙酸乙酯中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 133~134°C。

參考例 46

將四氯化鈦(TiCl₄)(10.6g)於二氯甲烷(10ml)之溶液，於 0°C，滴加至 5-[3-(4-異丙氧基-3-甲氧苯基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮(4.3g)於二氯甲烷(130ml)之溶液中。混合物於 0°C 攪拌 1 小時，倒入 2N 鹽酸中，接著於室溫攪拌 15 分鐘。有機層予以分離，水溶液層以氯仿進行萃取。有機層混合後，依序以水，2N 鹽酸及水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著濃縮之，獲得 5-[3-(4-羥基-3-甲氧苯基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮(2.8g, 76%)。產物自乙醇-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 147~148°C。

參考例 47

3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛(5.6g)、鈀-碳(5%，0.5g)及四氫呋喃(THF)(160ml)之混合物，於 1 大氣壓室溫下，進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除，濾液予以減壓濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:1)溶離之區份中，獲得 3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙醛，自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(79)

乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點80~81℃。

參考例 48

於溴化 2-(1,3-二噁茂烷-2-基)乙基]三苯磷(6.7g)於四氫呋喃(THF)(60ml)之懸浮中，在-30℃氮氣流下，滴加正丁鋰之己烷溶液(1.6M, 9.4ml)。混合物於同溫攪拌1小時，然後，於-30℃滴加 3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙醛(4.1g)於四氫呋喃(THF)(10ml)之溶液。移除冷卻浴，反應混合物於室溫又攪拌1小時。將反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:2)溶離之區份中，獲得 2-[5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-3-戊烯基]-1,3-二噁茂烷，為油狀產物(4.5g)。此油狀產物溶於甲醇(50ml)-四氫呋喃(THF)(30ml)中。於此溶液，加入鈀-碳(5%，0.5g)，於1大氣壓室溫下，進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除，濾液予以減壓濃縮，獲得 2-[5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]戊基]-1,3-二噁茂烷(3.8g, 75%)，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點81~82℃。

參考例 49

依參考例 48 之實質相同方式，由溴化 [2-(1,3-二噁茂烷-2-基)乙基]三苯磷與 3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯甲醛相反應獲得之反應產物，進行催化氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(80)

化反應，獲得 2-[3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-1,3-二噁茂烷，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 74~75°C。

參考例 50

於溴化(5-乙氧羰戊基)三苯磷(3.0g)於四氫呋喃(THF)(70ml)之懸浮液中，在-30°C 氮氣流下，滴加入正丁鎰之己烷溶液(1.6M, 3.9ml)。混合物於同溫攪拌30分鐘，於-30°C 滴加入 3-甲氧基-4-[5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯甲醛(1.0g)於四氫呋喃(THF)(10ml)之溶液。混合物於 50至 60°C 攪拌 4 小時。然後，將反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:4)溶離之區份中，獲得 7-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]庚酸乙酯(9.7g, 85%)，為油狀產物。

NMR(δ ppm於 CDCl₃): 1.25-1.75(11H, m), 2.29(2H, t, J=7.5Hz), 2.40(3H, s), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 3.86(3H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 5.03(2H, s), 6.65-6.75(2H, m), 6.95(1H, d, J=8Hz), 7.38-7.51(3H, m), 7.95-8.08(2H, m)

參考例 51

將 7-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]庚酸乙酯(9.6g)於四氫呋喃(THF)(50ml)之溶液，於室溫，滴加至氫化鋁鎰(0.96g)於四氫呋喃(THF)(50ml)之懸浮液。混合物於室溫攪拌30分鐘，然後，於冰冷卻下，加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (81)

入水 (6ml)。不溶物經過濾去除，然後，濾液予以濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷 (2:3) 溶離之區份中，獲得 7-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-喹啉甲氧基)苯基]庚醇，自氯仿-乙醚中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 78~79℃。

參考例 52

將二甲亞砜 (DMSO) (4g) 於二氯甲烷 (10ml) 之溶液，於 -60℃ 至 -50℃，滴加至草酰氯 [(COCl₂)] (2.9g) 於二氯甲烷 (100ml) 之溶液。混合物於同溫攪拌 10 分鐘，然後，滴加入 7-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-喹啉甲氧基)苯基]庚醇 (4.3g) 於二氯甲烷 (15ml) 之溶液。混合物於 0℃ 攪拌 30 分鐘，於 -20℃，滴加入三乙胺 (10.6g)。混合物於同溫又攪拌 30 分鐘。將反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以洗滌，使之乾燥 (MgSO₄)，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷 (1:3) 溶離之區份中，獲得 7-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-喹啉甲氧基)苯基]庚醛，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 64~65℃。

參考例 53

7-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-喹啉甲氧基)苯基]庚醛 (3.8g)，乙二醇 (1g)，對甲苯磺酸單水合物及甲苯 (50ml) 之混合物，經回流攪拌 4 小時。反應混合物予以冷卻，然後，以水洗滌，使之乾燥 (MgSO₄)，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷 (1:3)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(82)

溶離之區份中，獲得2-[6-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-呋唑甲氧基)苯基]己基]-1,3-二呋茂烷(3.9g, 94%)，為油狀產物。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 1.20-1.74(10H, m), 2.40(3H, s), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 3.72-4.01(4H, m), 3.86(3H, s), 4.84(1H, t, J=4.7Hz), 5.02(2H, s), 6.62-6.76(2H, m), 6.95(1H, d, J=7.8Hz), 7.36-7.52(3H, m), 7.95-8.08(2H, m)

參考例 54

氫化鈉(60%油中, 2.2g), 於0°C, 分次加至3,4-二氟硝基苯(8.8g)及5-甲基-2-苯基-4-呋唑甲醇(10.0g)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(100ml)之溶液。混合物於室溫攪拌3小時。反應混合物倒入冰水中, 以2N鹽酸調成酸性。然後, 所得之結晶沉澱物經過濾收集, 自二氯甲烷-甲醇中再結晶之, 獲得3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-呋唑甲氧基)硝基苯(14.0g, 81%), 為無色稜晶, 熔點155~156°C。

參考例 55

3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-呋唑甲氧基)硝基苯(13.6g), 鈹-碳(5%, 2.0g)及四氫呋喃(THF)(200ml)之混合物, 於1大氣壓室溫下, 進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除, 濾液予以減壓濃縮, 獲得3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-呋唑甲氧基)苯胺, 為油狀產物。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 2.38(3H, s), 3.53(2H, 寬s), 4.96(2H, s), 6.35(1H, ddd, J=8.5 & 3 & 1.5Hz), 6.46(1H, dd,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (83)

J=12.5 & 3H), 6.91 (1H, t, J=9Hz), 7.35-7.5 (3H, m),

7.95-8.1 (2H, m)

參考例 56

亞硝酸鈉 (NaNO₂) (3.1g) 於水 (5ml) 之溶液，於 0 至 5℃ 溫度，滴加至 3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基) 苯胺 (12.3g)，溴化氫水溶液 (47%，28.4g) 及丙酮 (150ml)- 甲醇 (50ml) 之混合物。所得之混合物於同溫攪拌 25 分鐘，加入丙烯酸甲酯 (21.3g)。混合物於 30 至 35℃ 溫度加熱，然後，於同溫加入氧化銅 (Cu₂O) (0.05g)。全部混合物經激烈攪拌。反應混合物又攪拌 30 分鐘，然後，予以減壓濃縮。於此濃縮物中，加氨水，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥 (MgSO₄)，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷 (1:4) 溶離之區份中，獲得 2-溴-3-[3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基) 苯基] 丙酸甲酯 (14.2g)，為油狀產物。

NMR (δ ppm 於 CDCl₃): 2.42 (3H, s), 3.16 (1H, dd, J=14 & 7Hz), 3.39 (1H, dd, J=14 & 8.5Hz), 3.73 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J=8.5 & 7Hz), 5.05 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.07 (1H, t, J=8.5Hz), 7.35-7.5 (3H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

參考例 57

2-溴-3-[3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基) 苯基] 丙酸甲酯 (14.1g)，1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) (4.8g) 及甲苯 (150ml) 之混合物，於 80 至 90℃ 溫度攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(84)

拌2小時。將反應混合物倒入2N鹽酸中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著減壓蒸餾去除溶劑，獲得3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮酸甲酯(10.0g)。產物自二氯甲烷-甲醇中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點167~168℃。

參考例 58

氯化二異丁鋁之甲苯溶液(1.5M, 37.2ml)，於0℃，滴加至3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮酸甲酯(9.3g)於二氯甲烷(200ml)之溶液中。混合物於室溫攪拌2小時，於冰冷卻下，滴加入2N鹽酸(200ml)，接著以二氯甲烷進行萃取。二氯甲烷層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-氯仿(1:5)溶離之區份中，獲得(E)-3-[3-氟-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2-丙烯-1-醇(6.9g, 80%)，自二氯甲烷-異丙醚中再結晶之，獲得無色針晶，熔點134~135℃。

參考例 59

依參考例35之實質相同方式，(E)-3-[3-氟-4-(2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]-2-丙烯-1-醇以活化二氧化錳進行氧化反應，獲得3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)桂皮醛，自二氯甲烷-甲醇中再結晶之，獲得淡黃色稜晶，熔點133~134℃。

參考例 60

依參考例3之實質相同方式，4-氯甲基-5-甲基-2-苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明(85)

基 嘔 啞 與 異 香 草 醛 相 反 應 ， 獲 得 4-甲 氧 基 -3-(5-甲 基 -2-
苯 基 -4-嘔 啞 甲 氧 基) 苯 甲 醛 ， 自 乙 酸 乙 酯 -己 烷 中 再 結 晶
之 ， 獲 得 無 色 稜 晶 ， 熔 點 121~122℃ 。

參 考 例 61

依 參 考 例 16 之 實 質 相 同 方 式 ， 4-甲 氧 基 -3-(5-甲 基 -
2-苯 基 -4-嘔 啞 甲 氧 基) 苯 甲 醛 與 膦 酸 基 乙 酸 三 甲 酯 相 反 應
， 獲 得 4-甲 氧 基 -3-(5-甲 基 -2-苯 基 -4-嘔 啞 甲 氧 基) 桂 皮
酸 甲 酯 ， 自 乙 酸 乙 酯 -乙 醚 中 再 結 晶 之 ， 獲 得 無 色 針 晶 ，
熔 點 135~136℃ 。

參 考 例 62

依 參 考 例 24 之 實 質 相 同 方 式 ， 4-甲 氧 基 -3-(5-甲 基 -
2-苯 基 -4-嘔 啞 甲 氧 基) 桂 皮 酸 甲 酯 以 氫 化 二 異 丁 鋁 進 行 還
原 反 應 ， 獲 得 (E)-3-[4-甲 氧 基 -3-(5-甲 基 -2-苯 基 -4-嘔
啞 甲 氧 基) 苯 基]-2-丙 烯 -1-醇 ， 自 乙 酸 乙 酯 -乙 醚 中 再 結
晶 之 ， 獲 得 淡 黃 色 稜 晶 ， 熔 點 137~138℃ 。

參 考 例 63

依 參 考 例 35 之 實 質 相 同 方 式 ， (E)-3-[4-甲 氧 基 -3-(
5-甲 基 -2-苯 基 -4-嘔 啞 甲 氧 基) 苯 基]-2-丙 烯 -1-醇 以 活 化
二 氧 化 錳 進 行 氧 化 反 應 ， 獲 得 4-甲 氧 基 -3-(5-甲 基 -2-苯
基 -4-嘔 啞 甲 氧 基) 桂 皮 醛 ， 自 乙 酸 乙 酯 -乙 醚 中 再 結 晶 之 ，
獲 得 淡 黃 色 針 晶 ， 熔 點 136~137℃ 。

參 考 例 64

依 參 考 例 13 之 實 質 相 同 方 式 ， 4-[2-(2-呋 喃 基)-5-甲
基 -4-嘔 啞 甲 氧 基]-3-甲 氧 基 苯 甲 醛 與 膦 酸 基 乙 酸 三 乙 酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(86)

相反應，獲得4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧基桂皮酸乙酯，自乙酸乙酯中再結晶之，熔點142~143℃。

參考例65

依參考例47之實質相同方式，4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧基桂皮酸乙酯進行催化氫化反應，獲得3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧基]丙酸乙酯，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，熔點88~89℃。

參考例66

3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧基]丙酸乙酯(20g)、硼氫化鈉(9.8g)及四氫呋喃(THF)(200ml)之混合物中，費2小時回流滴加甲醇(50ml)。反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮，獲得3-[4-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧基]丙醇(15.5g, 87%)，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點99~100℃。

參考例67

3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧基]丙醇(14.5g)、三乙胺(5.16g)及乙酸乙酯(150ml)之混合物中，於冰冷卻下，滴加入甲磺醯氯(5.8g)於乙酸乙酯(10ml)之溶液。反應混合物於同溫攪拌30分鐘，以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮，獲得甲磺酸[3-[4-[2-(2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(87)

呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]酯(16.6g, 94%), 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點100~101℃。

參考例 68

甲磺酸[3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]酯(16.3g)、氟化鈉(3.9g)及N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(100ml)之混合物, 於80℃攪拌2小時, 倒入水中。所得之結晶沈澱物經過濾收集, 獲得4-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丁腈(12.5g, 91%), 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色針晶, 熔點94~95℃。

參考例 69

4-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丁腈(30.0g)、4N氫氧化鉀(150ml)及2-甲氧乙醇(150ml)之混合物, 經回流攪拌2小時。反應混合物倒入冰水中, 以濃鹽酸調成酸性。所得之結晶沉澱物經過濾收集, 獲得4-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丁酸(31.0g, 98%), 自乙酸乙酯中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點129~130℃。

參考例 70

4-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丁酸(106g)、異丙碘(58.2g)、碳酸鉀(47.3g)及N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(100ml)之混合物, 於65至70℃攪拌4小時。反應混合物倒入冰水中, 以乙酸乙酯進行萃取。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(88)

乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，然後濃縮之。所得濃縮物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:2)溶離之區份中，獲得4-[4-[2-(2-咪喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丁酸異丙酯(107g, 91%)，自丙酮-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點45~46℃。

參考例 71

4-[4-[2-(2-咪喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丁酸異丙酯(100g)於甲苯(30ml)-N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(30ml)之溶液，於100℃，滴加至草酸二異丙酯(84.3g)、氫化鈉(60%油中，11.6g)及甲苯(300ml)-N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(30ml)之混合物。此混合物於同溫攪拌1小時，分佈至冰水-2N鹽酸及乙酸乙酯中。經分離之乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，然後濃縮之。所得濃縮物溶於二甲亞砷(DMSO)(400ml)-水(40ml)，加入氫化鈉(14.1g)。混合物於120℃攪拌10小時。將反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，然後濃縮之。所得濃縮物溶於四氫咪喃(100ml)-異丙醇(200ml)，於冰冷卻下，分次加入硼氫化鈉(NaBH₄)(1.83g)。反應混合物於0℃攪拌90分鐘，倒入冰水中，以2N鹽酸調成酸性，接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，然後濃縮之。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:2)溶離之區份中，獲得(±)-5-[4-[2-(2-咪喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸異丙酯(35.1g, 33%)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (89)

自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點75~76℃。

參考例 72

於3升燒瓶中，依序裝入(±)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸異丙酯(33.0g)、LIP-301[由假單胞菌屬(*Pseudomonas* sp.)得來之固定化脂肪酶，TOYOB0株式會社](16.5g)、分子篩4A(33g)、甲苯(1650ml)及乙酸乙酯(158ml)。混合物於23℃攪拌4小時。反應混合物進行過濾，所得濾液予以減壓濃縮。而濃縮物進行矽膠管柱層析。由異丙醚溶離之區份中，獲得(R)-(+)-2-乙醯氧基-5-[4-[2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]戊酸異丙酯(15.9g)。此化合物以HPLC進行非對稱分析，顯示96% ee。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 1.22(3H, d, J=6Hz), 1.26(3H, d, J=6Hz), 1.6-1.95(4H, m), 2.13(3H, s), 2.40(3H, s), 2.59(2H, t, J=8Hz), 3.86(3H, s), 4.95(1H, t, J=6Hz), 4.95-5.15(2H, m), 5.03(2H, s), 6.52(1H, dd, J=3.5 & 2Hz), 6.65-6.75(2H, m), 6.9-7.0(2H, m), 7.53(1H, dd, J=2 & 1Hz)。[α]_D+12.4° (c=2.10, 2-丙醇)。

由後續溶離之區份中，獲得(S)-(-)-5-[4-[2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸異丙酯(19.7g)。此化合物以HPLC進行非對稱分析，顯示89% ee。

參考例 73

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(90)

於3升燒瓶中，依序裝入由參考例72獲得之(S)-(-)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸異丙酯(19.7g)、LIP-301[由假單胞菌屬(*Pseudomonas* sp.)得來之固定化脂肪酶，TOYOBO株式會社](16.5g)、分子篩4A(33g)，甲苯(1650ml)及乙酸乙酯(158ml)。混合物於23℃攪拌4小時。反應混合物進行過濾，所得濾液予以減壓濃縮。而濃縮物進行矽膠管柱層析。由異丙醚溶離之區份中，獲得(S)-(-)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸異丙酯(13.9g)。此化合物以HPLC進行非對稱分析，顯示98% ee。此產物自2-丙醇中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點90~91℃。

$[\alpha]_D -2.35^\circ$ (c=2.0, 2-丙醇)

參考例74

(R)-(+)-2-乙醯氧基-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]戊酸異丙酯(4.87g)溶於甲醇性鹽酸(5%，100ml)，於室溫攪拌12小時。溶液倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:1)溶離之區份中，獲得(R)-(-)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸甲酯(3.2g, 77%)，由乙酸乙酯-異丙醚中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點83~84℃。

$[\alpha]_D -3.08^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(91)

參考例 75

(S)-(-)-5-[4-[2-(2-咪喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸異丙酯(3.55g)溶於甲醇性塩酸(5%, 100ml)中。溶液於室溫攪拌10小時, 倒入水中, 接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌, 使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:1)溶離之區份中, 獲得(S)-(+)-5-[4-[2-(2-咪喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸甲酯(3.03g, 91%)。由乙酸乙酯-己烷中再結晶, 獲得無色稜晶, 熔點80~81°C。[α]_D+3.03° (c=1.0, CHCl₃)

參考例 76

(R)-(-)-5-[4-[2-(2-咪喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸甲酯(3.15g)於吡啶(50ml)之溶液中, 於室溫, 加限量之4-硝苯基氯甲酸酯(2.3g)。混合物經攪拌1小時。反應混合物倒入水中, 以2N塩酸調成酸性, 接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌, 使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:2)溶離之區份中, 獲得(R)-(+)-5-[4-[2-(2-咪喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-(4-硝苯氧羰氧基)戊酸甲酯(4.3g, 98%)。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 1.7-2.05(4H, m), 2.41(3H, s), 2.63(2H, t, J=7Hz), 3.81(3H, s), 3.87(3H, s), 5.03(2H, s), 5.06(1H, t, J=6Hz), 6.53(1H, dd, J=3.5 & 2Hz), 6.65-6.75(2H, m), 6.9-7.0(2H, m), 7.41(2H, d, J=9Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(92)

7.54(1H, dd, J=2 & 1Hz), 8.29(2H, d, J=9Hz)

$[\alpha]_D + 8.06^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

參考例 77

依參考例 76 之實質相同方式，由 (S)-(+)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-羥基戊酸甲酯，獲得 (S)-(-)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-(4-硝苯氧羰氧基)戊酸甲酯。 $[\alpha]_D - 8.09^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

參考例 78

(R)-(+)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-(4-硝苯氧羰氧基)戊酸甲酯(4.25g)之四氫呋喃(THF)(80ml)溶液中，於 -65 至 -70°C，導入氫(氣)計 10 分鐘。反應混合物倒入水-6N 鹽酸中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)及濃縮。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:1)溶離之區份中，獲得 (R)-(+)-2-胺甲醯氧基-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]戊酸甲酯(3.0g, 89%)，自丙酮-異丙醚中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 110~111°C。 $[\alpha]_D + 5.30^\circ$ (c=1.0, CH₃OH)

參考例 79

依參考例 78 之實質相同方式，由 (S)-(-)-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]-2-(4-硝苯氧羰氧基)戊酸甲酯，獲得 (S)-(-)-2-胺甲醯氧基-5-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(93)

酸甲酯，自丙酮-異丙醚中再結晶之，獲得無色針晶，熔點110~111℃。

$[\alpha]_D - 5.41^\circ$ (c=1.0, CH₃OH)

參考例 80

將正丁鋰於己烷之溶液(1.6M, 15.6ml)，於-15℃，滴加至溴化(1,3-二噁茂烷-2-基甲基)三苯磷溴(10.74g)及四氫呋喃(110ml)之混合物中。此混合物於同溫攪拌1小時，加入3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯甲醛(6.74g)。於50℃攪拌4小時後，反應混合物倒入冰水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層依序以0.1N鹽酸、水及飽和鹽液洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著蒸餾去除溶劑。殘留之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:2, v/v)溶離之區份中，獲得2-[2-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]乙烯基]-1,3-二噁茂烷(4.84g)，為油狀產物。此油狀產物(4.84g)溶於四氫呋喃(90ml)。於此溶液中，加入鈀-碳(5%，50%溼度，1.8g)，於1大氣壓室溫下，進行催化氫化反應。催化劑經過濾去除，濾液予以濃縮。所得之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:3, v/v)溶離之區份中，獲得2-[2-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]乙基]-1,3-二噁茂烷(3.03g, 37%)，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點90~91℃。

參考例 81

2-[2-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(94)

苯基]乙基]-1,3-二噁茂烷(2.73g)及乙酸水溶液(50%, 75ml)之混合物,於80℃攪拌3小時。反應混合物予以減壓濃縮。殘物倒入水中,以碳酸鉀調成鹼性,接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌,使之乾燥(MgSO₄),接著蒸餾去除溶劑,獲得3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙醛(2.09g, 86%)。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之,獲得無色針晶,熔點85~86℃。

參考例 82

3-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙醛(1.79g)、氯化鈉(0.3g)、乙酸酐(0.62g)、氯化苯甲三丁銨(0.79g)、水(12ml)及二氯甲烷(35ml)之混合物,於室溫攪拌15小時。有機層予以分離,以水洗滌,使之乾燥(MgSO₄),接著蒸餾去除溶劑。所得之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:3, v/v)溶離之區份中,獲得2-乙醯氧基-4-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丁腈(2.0g, 94%)。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 2.14(3H, s), 2.12-2.31(2H, m), 2.41(3H, s), 2.78(2H, t, J=8Hz), 3.87(3H, s), 5.04(2H, s), 5.27(1H, t, J=7Hz), 6.70(1H, dd, J=8& 2Hz), 6.71(1H, d, J=2Hz), 7.00(1H, d, J=9Hz), 7.42-7.47(3H, m), 7.99-8.04(2H, m)

參考例 83

2-乙醯氧基-4-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丁腈(2.0g)、6N鹽酸(24ml)及二噁茂烷(12ml)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(95)

之混合物，經回流攪拌4小時。反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著蒸餾去除溶劑。於所得之油狀產物中，加入乙醇性鹽酸(10%，24ml)，接著回流攪拌1.5小時。反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著蒸餾去除溶劑。所得之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:2, v/v)溶離之區份中，獲得2-羥基-4-(4-羥基-3-甲氧苯基)丁酸乙酯(0.73g, 60%)。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 1.29(3H, t, J=7Hz), 1.81-2.17(2H, m), 2.70(2H, t, J=8Hz), 2.84(1H, d, J=5Hz), 3.88(3H, s), 4.13-4.19(1H, m), 4.22(2H, q, J=7Hz), 5.50(1H, s), 6.70(1H, dd, J=7 & 2Hz), 6.72(1H, s), 6.84(1H, d, J=9Hz)

參考例84

2-羥基-4-(4-羥基-3-甲氧苯基)丁酸乙酯(0.73g)，氰酸鉀(KCNO)(0.7g)及丁醇(25ml)之混合物，經回流攪拌18小時。反應混合物予以減壓濃縮。殘物倒入水中，以2N鹽酸調成酸性，接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌，使之乾燥(MgSO₄)，接著蒸餾去除溶劑。所得之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-氯仿(1:4, v/v)溶離之區份中，獲得5-[2-(4-羥基-3-甲氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮(0.2g, 28%)。

NMR(δ ppm於CDCl₃): 2.12-2.16(2H, m), 2.73-2.83(2H, m), 3.89(3H, s), 4.80(1H, dd, J=8 & 5Hz), 5.53(1H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

訂

五、發明說明(96)

6.70(1H, d, J=2Hz), 6.72(1H, dd, J=7 & 2Hz), 6.86(1H, d, J=9Hz), 8.21(1H, br s)

參考例 85

將硼氫化鈉(1.41g), 於0℃, 分次加至4-乙醯基-5-甲基-2-苯基嘔唑(15.0g)於乙醇(100ml)之溶液。混合物於同溫攪拌1小時, 然後, 於室溫攪拌1小時。將反應混合物倒入水中, 以2N鹽酸中和之, 獲得1-(5-甲基-2-苯基-4-嘔唑基)乙醇(13.0g, 86%), 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點101~102℃。

參考例 86

偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)(4.71g), 於冰冷卻下, 滴加至1-(5-甲基-2-苯基-4-嘔唑基)乙醇(5.0g), 香草醛(3.75g), 三苯膦(Ph₃P)(7.1g)及四氫呋喃(THF)(80ml)之混合物中。反應混合物於室溫攪拌8小時後, 予以減壓濃縮。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:4, v/v)溶離之區份中, 獲得3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-嘔唑基)乙氧基]苯甲醛(4.48g, 54%), 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色針晶, 熔點104~105℃。

參考例 87

依參考例13之實質相同方式, 3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-嘔唑基)乙氧基]苯甲醛與磷酸基乙酸三乙酯相反應, 獲得3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-嘔唑基)乙氧基]桂皮酸乙酯, 自丙酮-異丙醚中再結晶之, 獲得無色針晶, 熔點121~122℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(97)

參考例 88

依參考例 24 之實質相同方式，3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]桂皮酸乙酯以氫化二異丁鋁進行還原反應，獲得(E)-3-[3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]-2-丙烯-1-醇。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 1.44 (1H, br t, J=6.5 Hz), 1.75 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 5.37 (1H, q, J=6.5 Hz), 6.23 (1H, dt, J=16 & 6 Hz), 6.52 (1H, dt, J=16 & 1.5 Hz), 6.8-6.95 (3H, m), 7.35-7.5 (3H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

參考例 89

依參考例 35 之實質相同方式，(E)-3-[3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]苯基]-2-丙烯-1-醇以活化二氧化錳進行氧化反應，獲得3-甲氧基-4-[1-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧基]桂皮醛，自丙酮-異丙醚中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 152~153°C。

參考例 90

將氫化鈉(60%油中, 8.43g), 於 0°C, 分次加至 4-苯甲氧基-3-甲氧苯甲醛(46.4g)及磷酸基巴豆酸三乙酯(50.3g)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(190ml)之溶液。混合物於室溫攪拌 15 小時, 倒入 1N 鹽酸(1升)中, 接著以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以水洗滌, 使之乾燥(MgSO₄), 接著蒸餾去除溶劑。所得之油狀產物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:3, v/v)溶離之區份中, 獲得(E,E)-5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(98)

(4-苯甲氧基-3-甲氧苯基)-2,4-戊二烯酸乙酯(38.3g, 59%), 自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得淡黃色針晶, 熔點85~86℃。

參考例 91

依參考例 47 之實質相同方式, (E,E)-5-(4-苯甲氧基-3-甲氧苯基)-2,4-戊二烯酸乙酯進行催化還原反應, 獲得 5-(4-羥基-3-甲氧苯基)戊酸乙酯。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.61-1.66 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.56 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.46 (1H, s), 6.66 (1H, dd, J=8 & 2Hz), 6.83 (1H, d, J=9Hz)

參考例 92

5-(4-羥基-3-甲氧苯基)戊酸乙酯(27.92g)、苯甲溴(20.82g)、碳酸鉀(22.9g)及 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(140ml)之混合物, 於 90℃ 攪拌 15 小時。反應混合物予以減壓濃縮。殘物進行矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(1:6, v/v)溶離之區份中, 獲得 5-(4-苯甲氧基-3-甲氧苯基)戊酸乙酯(31.64g, 84%)。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.61-1.66 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.56 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.12 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J=8 & 2Hz), 6.72 (1H, d, J=2Hz), 6.80 (1H, d, J=8Hz), 7.28-7.47 (5H, m)

參考例 93

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(99)

依參考例 71 之實質相同方式，5-(4-苯甲氧基-3-甲氧苯基)戊酸乙酯與草酸二乙酯進行縮合。產物進行脫羧基反應，然後以硼氫化鈉進行還原反應，獲得 6-(4-苯甲氧基-3-甲氧苯基)-2-羥基己酸乙酯。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 1.27 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.43-1.79 (6H, m), 2.55 (2H, t, $J=8$ Hz), 2.73 (1H, d, $J=6$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.12-4.17 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J=7$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.63 (1H, dd, $J=8$ & 2Hz), 6.72 (1H, d, $J=2$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.26-7.46 (5H, m)

參考例 94

依參考例 47 之實質相同方式，5-[4-(4-苯甲氧基-3-甲氧苯基)丁基]-2,4-噁唑烷二酮進行催化還原反應，獲得 5-[4-(4-羥基-3-甲氧苯基)丁基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 115~116°C。

參考例 95

依參考例 13 之實質相同方式，4-苯甲氧基-3-乙氧苯甲醛與磷酸基乙酸三乙酯相反應，獲得 4-苯甲氧基-3-甲氧桂皮酸乙酯。產物自異丙醚-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 74.5~75°C。

參考例 96

依參考例 47 之實質相同方式，4-苯甲氧基-3-甲氧基桂皮酸乙酯進行催化氫化反應，獲得 3-(3-乙氧基-4-羥苯基)丙酸乙酯。

裝

訂

五、發明說明(100)

NMR (δ ppm 於 CDCl_3): 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.54 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

參考例 97

依參考例 92 之實質相同方式, 3-(3-乙氧基-4-羥苯基)丙酸酯與苯甲溴相反應, 獲得 3-(4-苯甲氧基-3-乙氧苯基)丙酸酯。

NMR (δ ppm 於 CDCl_3): 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.58 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.11 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J=8.3$ & 1.9Hz), 6.76 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23-7.61 (5H, m)

參考例 98

依參考例 93 之實質相同方式, 3-(4-苯甲氧基-3-乙氧苯基)丙酸酯經處理獲得 4-(4-苯甲氧基-3-乙氧苯基)-2-羥基丁酸酯。產物自乙酸乙酯-異丙醚-己烷中再結晶之, 獲得無色針晶, 熔點 $62\sim 63^\circ\text{C}$ 。

參考例 99

依參考例 47 之實質相同方式, 5-[2-(4-苯甲氧基-3-乙氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮進行催化氫化反應, 獲得 5-[2-(4-羥基-3-乙氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之, 獲得無色稜晶, 熔點 $154.5\sim 155^\circ\text{C}$ 。

五、發明說明(101)

參考例 100

依參考例 13 之實質相同方式，3-苯甲氧基-4-甲氧基苯甲醛與磷酸基乙酸三乙酯相反應，獲得4-苯甲氧基-3-甲氧基桂皮酸乙酯。產物自乙醚-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 95~96℃。

參考例 101

依參考例 47 之實質相同方式，4-苯甲氧基-3-甲氧基桂皮酸乙酯進行催化氫化反應，獲得3-(3-羥基-4-甲氧苯基)丙酸乙酯。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 1.24 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.57 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.58 (1H, s), 6.68 (1H, dd, $J=8.2$ & 2Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=2$ Hz)

參考例 102

依參考例 92 之實質相同方式，3-(3-羥基-4-甲氧苯基)丙酸乙酯與苯甲溴相反應，獲得3-(3-苯甲氧基-4-甲氧苯基)丙酸乙酯。產物自己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 49.5~50.5℃。

參考例 103

依參考例 93 之實質相同方式，3-(3-苯甲氧基-4-甲氧苯基)丙酸乙酯經處理獲得4-(3-苯甲氧基-4-甲氧苯基)-2-羥基丁酸乙酯。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 93~94℃。

參考例 104

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(102)

依參考例 47 之實質相同方式，5-[2-(3-苯甲氧基-4-甲氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮進行催化氫化反應，獲得 5-[2-(3-羥基-4-甲氧苯基)乙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自異丙醚-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 121~122℃。

參考例 105

依參考例 92 之實質相同方式，丁香醛與苯甲溴相反應，獲得 4-苯甲氧基-3,5-二甲氧苯甲醛。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 65~66℃。

參考例 106

依參考例 13 之實質相同方式，4-苯甲氧基-3,5-二甲氧苯甲醛與磷酸基乙酸三乙酯相反應，獲得 4-苯甲氧基-3,5-二甲氧基桂皮酸乙酯。產物自乙醚-己烷中再結晶之，獲得無色片晶，熔點 68~69℃。

參考例 107

依參考例 34 之實質相同方式，4-苯甲氧基-3,5-二甲氧基桂皮酸乙酯進行催化氫化反應，獲得 (E)-3-(4-苯甲氧基-3,5-二甲氧苯基)-2-丙烯-1-醇。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 72~73℃。

參考例 108

依參考例 35 之實質相同方式，(E)-3-(4-苯甲氧基-3,5-二甲氧苯基)-2-丙烯-1-醇以活化二氧化錳進行氧化反應，獲得 4-苯甲氧基-3,5-二甲氧基桂皮醛。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色片晶，熔點 114~115℃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (103)

。

參考例 109

依參考例 47 之實質相同方式，5-[3-(4-苯甲氧基-3,5-二甲氧基)亞桂皮基]-2,4-噁唑烷二酮進行催化氫化反應，獲得 5-[3-(4-羥基-3,5-二甲氧基)丙基]-2,4-噁唑烷二酮。產物自乙醇-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 155~156℃。

參考例 110

依參考例 54 之實質相同方式，3,4-二氟硝基苯與 2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙醇相反應，獲得 3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]硝基苯。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得黃色稜晶，熔點 95~96℃。

參考例 111

依參考例 55 之實質相同方式，3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]硝基苯進行催化氫化反應，獲得 3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]苯胺，為油狀產物。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 3.15 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, brs), 3.96 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 6.30-6.37 (1H, m), 6.41-6.58 (3H, m), 6.73-6.83 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.12-8.17 (1H, m)

參考例 112

依參考例 56 之實質相同方式，3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]苯胺經處理獲得 2-溴-3-[3-氟-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(104)

4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]苯基]丙酸甲酯，為油狀產物。

NMR (δ ppm 於 $CDCl_3$): 3.14 (1H, dd, $J=7.0$ & 14.0 Hz), 3.15 (3H, s), 3.37 (1H, dd, $J=8.2$ & 14.0 Hz), 3.73 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.23 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.32 (1H, dd, $J=7.0$ & 8.2 Hz), 6.49-6.58 (2H, m), 6.86-6.96 (3H, m), 7.45 (1H, ddd, $J=1.8, 6.8$ & 8.8 Hz), 8.12-8.16 (1H, m)

參考例 113

依參考例 57 之實質相同方式，2-溴-3-[3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]苯基]丙酸甲酯經處理獲得 3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]桂皮酸甲酯。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色稜晶，熔點 $110 \sim 111^\circ C$ 。

參考例 114

依參考例 58 之實質相同方式，3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]桂皮酸甲酯以氫化二異丁鋁進行還原反應，獲得 (E)-3-[3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]苯基]-2-丙烯-1-醇。產物自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 $80 \sim 81^\circ C$ 。

參考例 115

依參考例 35 之實質相同方式，(E)-3-[3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]苯基]-2-丙烯-1-醇以活化二氧化錳進行氧化反應，獲得 3-氟-4-[2-[N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基]乙氧基]桂皮醛，自乙酸乙酯-己烷中再結晶之，獲得無色針晶，熔點 $93 \sim 94^\circ C$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

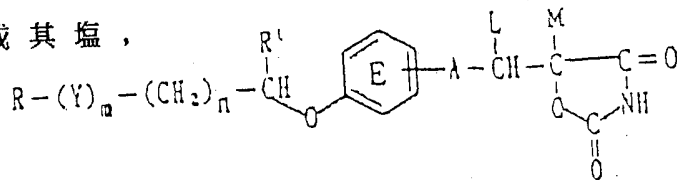
裝

訂

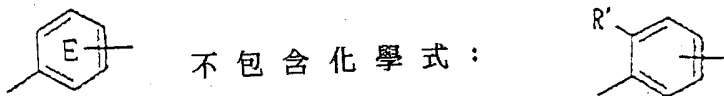
錄

四、中文發明摘要(發明之名稱： 噁唑烷二酮衍生物、其製法、及包括其之降低血糖與降低血脂之醫藥組成物)

具有優異之降血糖及降血脂作用之下式 2,4-噁唑烷二酮衍生物或其鹽，



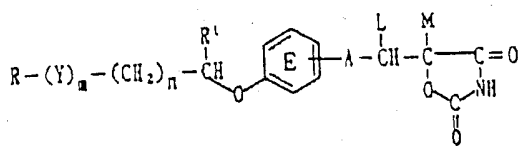
式中，R 示任意經取代之烴殘基或雜環基；Y 示 -CO-、-CH(OH)- 或 -NR³- 之基(式中，R³ 示任意經取代之烷基)；m 為 0 或 1；n 為 0、1 或 2；A 示 C₁₋₇ 二價脂族烴基；R¹ 示氫或烷基；E 環示具有 1 或 2 個取代基之苯環；L 及 M 各示氫，或 L 及 M 可彼此任意聯合形成化學鍵；但是，其部分化學式：



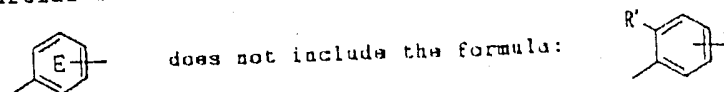
式中，R' 示烷基。

英文發明摘要(發明之名稱： AN OXAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING BLOOD SUGAR AND LIPID IN BLOOD COMPRISING THE SAME)

2,4-Oxazolidinedione derivative represented by the formula:



wherein R stands for an optionally substituted hydrocarbon residue or heterocyclic group; Y stands for a group represented by -CO-, -CH(OH)- or -NR³- (wherein R³ stands for an optionally substituted alkyl group); m is 0 or 1; n is 0, 1 or 2; A stands for a C₁₋₇ divalent aliphatic hydrocarbon group; R¹ stands for hydrogen or an alkyl group; ring E stands for a benzene ring having 1 or 2 substituents; L and M respectively stand for hydrogen, or L and M may optionally be combined with each other to form a bond; with a proviso that the partial formula:



wherein R' stands for an alkyl group; or a salt thereof, which has excellent actions of lowering blood sugar and lipid in blood.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

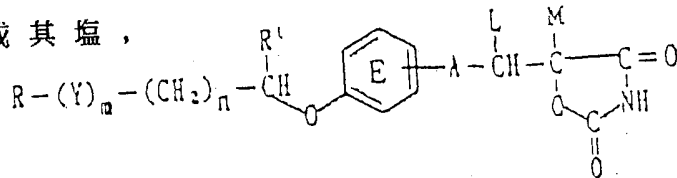
訂

線

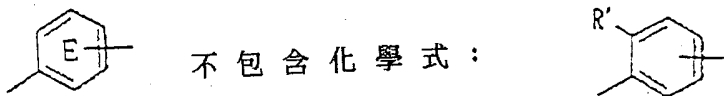
經濟部中央標準局員工消費合作社

四、中文發明摘要(發明之名稱： 噁唑烷二酮衍生物、其製法、及包括其之降低血糖與降低血脂之醫藥組成物)

具有優異之降血糖及降血脂作用之下式 2,4-噁唑烷二酮衍生物或其鹽，



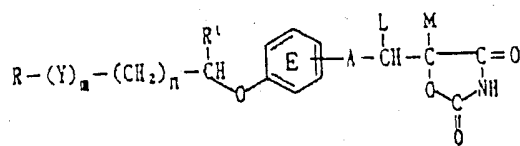
式中，R 示任意經取代之烴殘基或雜環基；Y 示 -CO-、-CH(OH)- 或 -NR³- 之基(式中，R³ 示任意經取代之烷基)；m 為 0 或 1；n 為 0、1 或 2；A 示 C₁₋₇ 二價脂族烴基；R¹ 示氫或烷基；E 環示具有 1 或 2 個取代基之苯環；L 及 M 各示氫，或 L 及 M 可彼此任意聯合形成化學鍵；但是，其部分化學式：



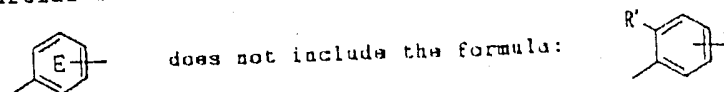
式中，R' 示烷基。

英文發明摘要(發明之名稱： AN OXAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOWERING BLOOD SUGAR AND LIPID IN BLOOD COMPRISING THE SAME)

2,4-Oxazolidinedione derivative represented by the formula:



wherein R stands for an optionally substituted hydrocarbon residue or heterocyclic group; Y stands for a group represented by -CO-, -CH(OH)- or -NR³- (wherein R³ stands for an optionally substituted alkyl group); m is 0 or 1; n is 0, 1 or 2; A stands for a C₁₋₇ divalent aliphatic hydrocarbon group; R¹ stands for hydrogen or an alkyl group; ring E stands for a benzene ring having 1 or 2 substituents; L and M respectively stand for hydrogen, or L and M may optionally be combined with each other to form a bond; with a proviso that the partial formula:



wherein R' stands for an alkyl group; or a salt thereof, which has excellent actions of lowering blood sugar and lipid in blood.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公告本

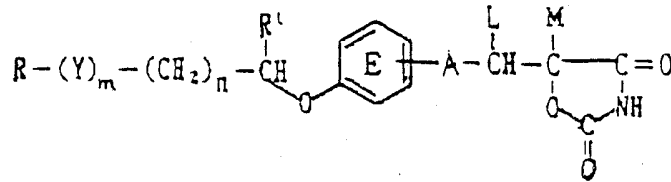
第 84111412 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

修正
補充 本 88 年 11 月 30 日

(88 年 11 月 30 日)

1. 一種下式之 2,4-噁唑烷二酮衍生物或其鹽，



式中，R 示 C₁-8 烷基、苯基、萘基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基或吡啶基；

各基可經 1 或 2 個選自由 C₁-4 烷基、苯基、萘基、呋喃基、苯基 C₂-4 烯基、苯基 C₁-3 烷基、萘基 C₂-4 烯基，及噻吩基所組成組群之取代基所取代；

Y 示 -CO-，-CH(OH)- 或 -N(R³)- (式中 R³ 示 C₁-4 烷基) 所示之基；

m 為 0 或 1；

n 為 0, 1, 或 2；

A 示 C₁-7 二價脂族烴基，其取代位置在相對於氧基之對位或間位位置；

R¹ 示氫或 C₁-4 烷基；

E 環示苯環，其進一步位於相對於氧基之鄰位位置具有 1 或 2 個選自由羥基、C₁-4 烷氧基、及鹵素所組成組群之取代基；

L 及 M 各示氫，或 L 及 M 可彼此任意聯合形成化學鍵。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中部分化學式：

公告本

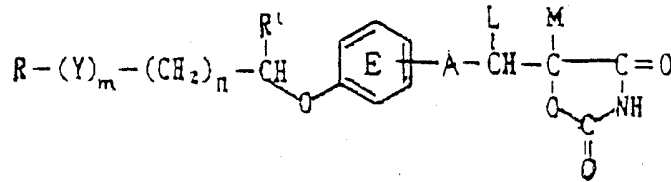
第 84111412 號 專利 申請 案

申請 專利 範圍 修正 本

修正
補充 本 88 年 11 月 30 日

(88 年 11 月 30 日)

1. 一種下式之 2,4-噁唑烷二酮衍生物或其鹽，



式中，R 示 C₁₋₈ 烷基、苯基、萘基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基或吡啶基；

各基可經 1 或 2 個選自由 C₁₋₄ 烷基、苯基、萘基、呋喃基、苯基 C₂₋₄ 烯基、苯基 C₁₋₃ 烷基、萘基 C₂₋₄ 烯基，及噻吩基所組成組群之取代基所取代；

Y 示 -CO-，-CH(OH)- 或 -N(R³)- (式中 R³ 示 C₁₋₄ 烷基) 所示之基；

m 為 0 或 1；

n 為 0, 1, 或 2；

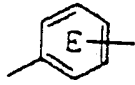
A 示 C₁₋₇ 二價脂族烴基，其取代位置在相對於氧基之對位或間位位置；

R¹ 示氫或 C₁₋₄ 烷基；

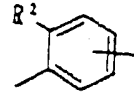
E 環示苯環，其進一步位於相對於氧基之鄰位位置具有 1 或 2 個選自由羥基、C₁₋₄ 烷氧基、及鹵素所組成組群之取代基；

L 及 M 各示氫，或 L 及 M 可彼此任意聯合形成化學鍵。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中部分化學式：



示化學式：

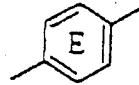


式中， R^2 示羥基、鹵原子、或 C_{1-4} 烷氧基。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中部分化學式：



示化學式：



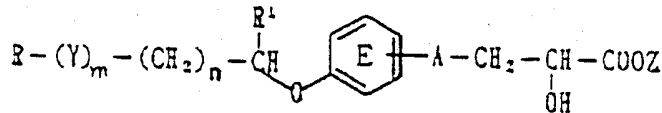
4. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 n 為0或1； A 為 C_{1-4} 二價飽和脂族烴基； L 及 M 各為氫；及 R^2 為鹵原子或 C_{1-4} 烷氧基。
5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 A 為 $-CH_2CH_2-$ 。
6. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 R 為各可經1或2個選自由 C_{1-4} 烷基、苯基、萘基、呋喃基、苯乙烯基、苯乙基、萘乙基及噁吩基所組成組群之取代基所取代之噁唑基、噁唑基、噁二唑基、或吡啶基。
7. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 R 為可經1或2個選自由 C_{1-4} 烷基、苯基、萘基、呋喃基、苯乙烯基、苯乙基、萘乙基、及噁吩基所組成組群之取代基所取代之噁唑基。
8. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 R 為經苯基、萘基、呋喃基、噁吩基或 C_{1-3} 烷基取代之噁唑基。
9. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 Y 為 $-CO-$ ； n 為0； A 為 C_{1-4} 二價飽和脂族烴基； L 及 M 各為氫。
10. 如申請專利範圍第9項之化合物，其中 A 為 $-CH_2-$ 或

-CH₂CH₂-。

11. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中R²為羥基或C₁₋₄烷氧基。
12. 如申請專利範圍第11項之化合物，其中R²為C₁₋₄烷氧基。
13. 如申請專利範圍第1項之化合物，係(R)-(+)-5-[3-[4-[2-(2-呋喃基)-5-甲基-4-噁唑甲氧基]-3-甲氧苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。
14. 如申請專利範圍第1項之化合物，係5-[3-[3-氟-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。
15. 如申請專利範圍第1項之化合物，係5-[5-[3-甲氧基-4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑甲氧基)苯基]戊基]-2,4-噁唑烷二酮。
16. 如申請專利範圍第1項之化合物，係5-[3-[3,5-二甲氧基-4-[2-[(E)-苯乙烯基]-4-噁唑甲氧基]苯基]丙基]-2,4-噁唑烷二酮。
17. 一種降血糖之醫藥組成物，包括：作為有效成分之如申請專利範圍第1項之2,4-噁唑烷二酮衍生物或其醫藥上可接受之塩。
18. 一種降血脂之醫藥組成物，包括：作為有效成分之如申請專利範圍第1項之2,4-噁唑烷二酮衍生物或其醫藥上可接受之塩。
19. 如申請專利範圍第17項之醫藥組成物，係糖尿病治療劑。

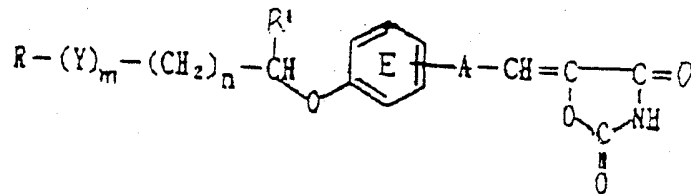
20. 如申請專利範圍第18項之醫藥組成物，係高血脂症治療劑。

21. 一種製造如申請專利範圍第1項之2,4-噁唑烷二酮衍生物之方法，此方法之特徵在：使下列通式之化合物，



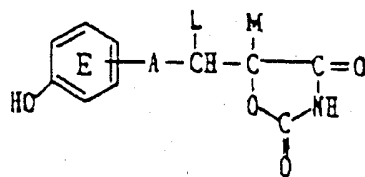
(式中，Z示氫、低級烷基或芳烷基，及其他符號之定義悉如申請專利範圍第1項中之定義)，與鹼金屬氰酸塩相反應，接著進行酸化反應。

22. 一種製造如申請專利範圍第1項之2,4-噁唑烷二酮衍生物之方法，此方法之特徵在：使下式之化合物進行還原反應，



(式中，符號之定義悉如申請專利範圍第1項中之定義)

23. 一種製造如申請專利範圍第1項之2,4-噁唑烷二酮衍生物之方法，此方法之特徵在：使下式之化合物，



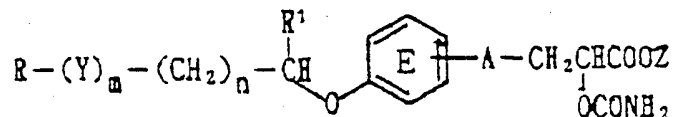
(式中，符號之定義悉如申請專利範圍第1項中之定義)

，與下式之化合物相反應，



(式中，Q示脫離基，及其他符號之定義悉如申請專利範圍第1項中之定義)。

24. 一種製造如申請專利範圍第1項之2,4-嘔唑烷二酮衍生物之方法，此方法之特徵在：使下式之化合物進行環化反應，



式中，Z示氫、低級烷基或芳烷基，及其他符號之定義悉如申請專利範圍第1項中之定義。