申請日期	88年4月8日
案號	88105440
類別	C07D 493/08, A61K 31/35

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

公告本

542839

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	雙環異羥肟酸衍生物
	英文	Bicyclic hydroxamic acid derivatives
二、發明創作人	姓名	(1) 拉斐爾・羅賓森 Robinson, Ralph Pelton
	國籍	(1) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃狄格州蓋爾斯菲利富萊爾塔克大道三十號 30 Friar Tuck Drive, Gales Ferry, Connecticut 06335, USA
三、申請人	姓名（名稱）	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國籍	(1) 美國
	住、居所（事務所）	(1) 美國康乃狄克州格羅頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代表人姓名	(1) 艾倫・史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

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：	，□有 □無主張優先權
美國	1998 年 4 月 10 日	60/081,309	☑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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 4 ）

多發性硬化，眼血管生成，角膜創傷，黃斑變性，異常創傷癒合，發燒，糖尿病，腫瘤入侵，腫瘤生長，腫瘤轉移，角膜損傷，葡膜炎，ＡＩＤＳ，敗毒病，敗血性休克及以金屬蛋白酶活性或ＡＤＡＭ表示爲特徵的其他疾病。

本發明亦關於使用本發明化合物用於治療哺乳動物，特別是人類，的上述疾病的方法及其醫藥組成物。

ＭＭＰ及ＡＤＡＭ的不同組合被表示在不同的病理情況已被確認。對個別ＡＤＡＭ及／或ＭＭＰ具有特殊選擇性的抑制劑可能優先用於個別疾病。例如，類風濕性關節炎是一以過量ＴＮＦ及關節基質構件的減少爲特徵的發炎關節疾病。在此案例中，抑制ＴＡＣＥ及軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質酶及ＭＭＰ如ＭＭＰ－１３的化合物可能是較佳的治療。相對地，在減低發炎關節疾病如骨關節炎方面，抑制基質降解ＭＭＰ如ＭＭＰ－１３但非ＴＡＣＥ的化合物可能較佳。

本發明亦已發現可能設計具有不同金屬蛋白酶活性的抑制劑。特別是，例如，發明者已可以設計分子，其選擇抑制基質金屬蛋白酶－１３（ＭＭＰ－１３）優先於ＭＭＰ－１。

文獻中已揭示基質金屬蛋白酶。特別是，１９９６年１０月２４日ＰＣＴ公開ＷＯ　９６／３３１７２提到環狀芳基磺醯基胺基異羥肟酸，其作爲ＭＭＰ抑制劑。美國專利第５，６７２，６１５號、ＰＣＴ公開ＷＯ　９７／２０８２４、ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／０８８２５、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／２７０６９及１９９８年８月１３日ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／３４９１８皆提到環狀羥肟酸，其作爲ＭＭＰ抑制劑。１９９６年３月７日ＰＣＴ公開ＷＯ　９６／２７５８３及１９９８年２月２６日ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／０７６９７提到芳基磺醯基羥肟酸。１９９８年１月２９日ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／０３５１６提到具有ＭＭＰ活性的次磷酸酯。１９９８年８月１３日ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／３４９１５標題爲“Ｎ－羥基－ｂ－磺醯基丙醯胺衍生物”提到作爲ＭＭＰ抑制劑的丙醯基羥基醯胺。１９９８年８月６日ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／３３７６８標題爲“芳基磺醯基羥肟酸衍生物“提到Ｎ－未經取代的芳基磺醯基胺基羥肟酸。

１９９８年７月１６日ＰＣＴ公開ＷＯ　９８／３０５６６標題爲“環狀碸衍生物”提到作爲ＭＭＰ抑制劑的環狀碸羥肟酸。１９９７年８月８日申請的美國專利申請案號６０／５５２０８提到作爲ＭＭＰ抑制劑的二芳基羥肟酸。１９９７年８月８日申請的美國專利申請案號６０／５５２０７標題爲“芳氧基芳基磺醯基胺基羥肟酸衍生物“提到作爲ＭＭＰ抑制劑的芳氧基芳基磺醯基胺基羥肟酸衍生物。１９９７年１０月２４日申請的美國專利申請案號６０／６２７６６標題爲“ＭＭＰ－１３選擇抑制劑用於治療骨關節炎及其他ＭＭＰ媒介的疾病之用途”提到ＭＭＰ－１３選擇抑制劑用於治療發炎及其他疾病。１９９７年１２月１９日申請的美國專利申請案號６０／

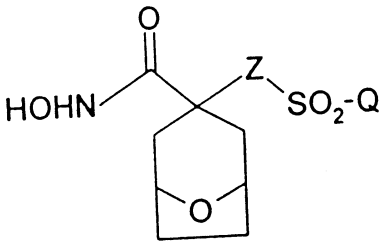
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 6 ）

68261提到MMP抑制劑用於治療生血管生成及其他疾病之用途。上述提到每一公開案及申請案就此併入本文中作爲參考。

發明概述

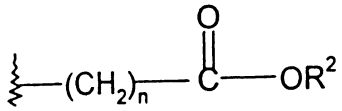
本發明係關於如式化合物，



I

其中Z爲>CH$_2$或>NR^1；

R^{1}爲氫，（C$_1$－C$_6$）烷基，（C$_6$－C$_{10}$）芳基（C$_1$－C$_6$）烷基，（C$_2$－C$_9$）雜芳基（C$_1$－C$_6$）烷基或如式基團



n爲1至6整數；

R^{2}爲氫或（C$_1$－C$_6$）烷基；

Q爲（C$_1$－C$_6$）烷基，（C$_6$－C$_{10}$）芳基，（C$_2$－C$_9$）雜芳基，（C$_6$－C$_{10}$）芳氧基（C$_1$－C$_6$）烷基，（C$_6$－C$_{10}$）芳氧基（C$_6$－C$_{10}$）芳基，（C$_6$－C$_{10}$）芳氧基（C$_2$－C$_9$）雜芳基，（C$_6$－C$_{10}$）芳基（C$_1$－C$_6$）烷基，（C$_6$－C$_{10}$）芳基（C$_6$－C$_{10}$）芳基，（C$_6$－C$_{10}$）芳基（C$_2$－C$_9$）雜芳基，（C$_6$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（7）

－C_{10}）芳基（C_6－C_{10}）芳基（C_1－C_6）烷基，（C_6－C_{10}）芳基（C_6－C_{10}）芳基（C_6－C_{10}）芳基，（C_6－C_{10}）芳基（C_6－C_{10}）芳基（C_2－C_9）雜芳基，（C_2－C_9）雜芳基（C_1－C_6）烷基，（C_2－C_9）雜芳基（C_6－C_{10}）芳基，（C_2－C_9）雜芳基（C_2－C_9）雜芳基，（C_6－C_{10}）芳基（C_1－C_6）烷氧基（C_1－C_6）烷基，（C_6－C_{10}）芳基（C_1－C_6）烷氧基（C_6－C_{10}）芳基，（C_6－C_{10}）芳基（C_1－C_6）烷氧基（C_2－C_9）雜芳基，（C_2－C_9）雜芳氧基（C_1－C_6）烷基，（C_2－C_9）雜芳氧基（C_6－C_{10}）芳基，（C_2－C_9）雜芳氧基（C_2－C_9）雜芳基，（C_2－C_9）雜芳基（C_1－C_6）烷氧基（C_1－C_6）烷基，（C_2－C_9）雜芳基（C_1－C_6）烷氧基（C_6－C_{10}）芳基，（C_2－C_9）雜芳基（C_1－C_6）烷氧基（C_2－C_9）雜芳基，（C_6－C_{10}）芳氧基（C_1－C_6）烷基（C_6－C_{10}）芳基，（C_6－C_{10}）芳氧基（C_1－C_6）烷基（C_2－C_9）雜芳基，（C_2－C_9）雜芳氧基（C_1－C_6）烷基（C_6－C_{10}）芳基或（C_2－C_9）雜芳氧基（C_1－C_6）烷基（C_2－C_9）雜芳基；

其中該（C_6－C_{10}）芳基，（C_2－C_9）雜芳基，（C_6－C_{10}）芳氧基（C_1－C_6）烷基，（C_6－C_{10}）芳氧基（C_6－C_{10}）芳基，（C_6－C_{10}）芳氧基（C_2－C_9）雜芳基，（C_6－C_{10}）芳基（C_1－C_6）烷基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（8）

，（C6－C10）芳基（C6－C10）芳基，（C6－C10）芳基（C2－C9）雜芳基，（C6－C10）芳基（C6－C10）芳基（C1－C6）烷基，（C6－C10）芳基（C6－C10）芳基（C6－C10）芳基，（C6－C10）芳基（C6－C10）芳基（C2－C9）雜芳基，（C2－C9）雜芳基（C1－C6）烷基，（C2－C9）雜芳基（C6－C10）芳基，（C2－C9）雜芳基（C2－C9）雜芳基，（C6－C10）芳基（C1－C6）烷氧基（C1－C6）烷基，（C6－C10）芳基（C1－C6）烷氧基（C6－C10）芳基，（C6－C10）芳基（C1－C6）烷氧基（C2－C9）雜芳基，（C2－C9）雜芳氧基（C1－C6）烷基，（C2－C9）雜芳氧基（C6－C10）芳基，（C2－C9）雜芳氧基（C2－C9）雜芳基，（C2－C9）雜芳基（C1－C6）烷氧基（C1－C6）烷基，（C2－C9）雜芳基（C1－C6）烷氧基（C6－C10）芳基，（C2－C9）雜芳基（C1－C6）烷氧基（C2－C9）雜芳基，（C6－C10）芳氧基（C1－C6）烷基（C6－C10）芳基，（C6－C10）芳氧基（C1－C6）烷基（C2－C9）雜芳基，（C2－C9）雜芳氧基（C1－C6）烷基（C6－C10）芳基或（C2－C9）雜芳氧基（C1－C6）烷基（C2－C9）雜芳基的每一（C6－C10）芳基或（C2－C9）雜芳基部分中在任何具有形成一額外鍵能力的環碳原子上可任意地被一或多個分別選自氟，氯，溴，（C1－C6）烷基，（C1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（9）

－C6）烷氧基，全氟（C1－C3）烷基，全氟（C1－C3）烷氧基及（C6－C10）芳氧基等環本身取代基所取代；或其藥學上可接受鹽。

本發明亦關於式I化合物的藥學上可接受的酸加成鹽。酸，其用於製備本發明前述鹼性化合物的藥學上可接受的酸加成鹽，是那些用於形成無毒性酸加成鹽，例如含藥學上可接受的陰離子鹽如鹽酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，硝酸鹽，硫酸鹽，硫酸氫鹽，磷酸鹽，酸式磷酸鹽，醋酸鹽，乳酸鹽，檸檬酸鹽，酸式檸檬酸鹽，酒石酸鹽，酒石氫酸鹽，琥珀酸鹽，馬來酸鹽，富馬酸鹽，葡糖酸鹽，葡糖酸鹽，蔗糖酸鹽，苯甲酸鹽，甲磺酸鹽，乙磺酸鹽，苯磺酸鹽，對甲苯磺酸鹽及扑酸鹽〔例如1，1'－亞甲基－二－（2－羥基－3－萘酸鹽）〕等鹽類。

本發明亦關於式I鹼加成鹽。化學鹼，其可能作爲試劑以用於製備酸性的式I化合物的藥學上可接受的鹼鹽，是那些用此化合物以形成無毒性鹼鹽。此無毒性鹼鹽包括，但不限制爲那些衍生自此藥學上可接受的陽離子如鹼金屬陽離子（如鉀及鈉）及鹼土金屬陽離子（如鈣及鎂），銨或水可溶的胺加成鹽如N－甲基glucamine－（meglumine），三甲基銨或二乙基銨，及低醇銨鹽如三－（羥基甲基）－甲基銨及其他藥學上可接受的有機胺的鹼鹽。

“烷基”一詞，在本文中除非另有說明否則，包括直鏈、支鏈或環狀或其組合的飽和的單價烴。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 10）

“烷氧基”一詞，在本文中包括O－烷基，其中“烷基”如上定義。

“芳基”一詞，在本文中除非另有說明否則，包括藉由一個氫的移除而衍生自芳香烴的有機基團如苯基或萘。

“雜芳基”一詞，在本文中除非另有說明否則，包括藉由一個氫的移除而衍生自雜環化合物的有機基團如吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、異噻唑基、咪唑基、苯並咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、吡唑基、吲哚基、異吲哚基、嘌呤、咔唑基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、苯並噻唑基或苯並噁唑基。較佳的雜芳基包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、異噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基或噁唑基。更佳的雜芳基包括吡啶基、呋喃基或噻吩基。

“醯基”一詞，在本文中除非另有說明否則，包括通式R－（C＝O）－基團，其中R爲烷基、烷氧基、芳基、芳烷基或芳烷氧基，且“烷基”或“芳基”如上定義。

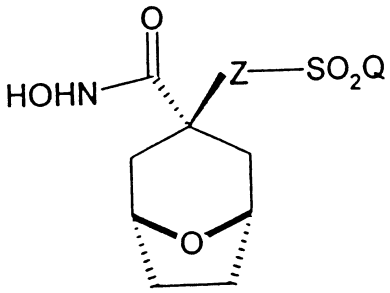
“醯氧基”一詞，在本文中包括O－醯基，其中“醯基”如上定義。

式I化合物可能具有掌性中心及因此存在著不同的非對映體或對映體形式。本發明亦關於式I化合物所有的光學異構物、互變異構物及立體異構物及其混合物。

較佳地，式I化合物是以式的挂異構物存在。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 11）



I'

其他較佳式Ｉ化合物是那些其中Ｑ爲Ｃ６－Ｃ１０）芳基，（Ｃ２－Ｃ９）雜芳氧基（Ｃ６－Ｃ１０）芳基或（Ｃ６－Ｃ１０）芳氧基（Ｃ６－Ｃ１０）芳基，其中該（Ｃ６－Ｃ１０）芳基，（Ｃ２－Ｃ９）雜芳氧基（Ｃ６－Ｃ１０）芳基或（Ｃ６－Ｃ１０）芳氧基（Ｃ６－Ｃ１０）芳基的每一芳基或雜芳基部分可能任意地被一或多個分別選自氟，氯，溴，（Ｃ１－Ｃ６）烷基，（Ｃ１－Ｃ６）烷氧基，全氟（Ｃ１－Ｃ３）烷基等取代基所取代。

更佳的式Ｉ化合物包括那些其中Ｑ爲苯基，吡啶基氧基苯基（更佳爲４－吡啶基）或苯氧基苯基，其任意地被一或多個分別選自氟，氯，溴，（Ｃ１－Ｃ６）烷基，（Ｃ１－Ｃ６）烷氧基，全氟（Ｃ１－Ｃ３）烷基等取代基所取代，更佳的取代基選自氟，氯，溴，（Ｃ１－Ｃ６）烷氧基或（Ｃ１－Ｃ６）烷基，最佳取代基是在４－位置。

特別佳的式Ｉ化合物包括下面：

３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 12）

3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－（4－苯氧基苯磺醯基甲基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－（4－氟聯苯基－4－苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

其他式I化合物包括下面：

3－挂－（4－苯氧基苯磺醯基胺基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（吡啶－4－基氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺 3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基〕－（3－橋－羥基氨基甲醯基－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛－3－基）胺基〕丙酸；

3－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基〕－（3－橋－羥基氨基甲醯基－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛－3－基）胺基〕丙酸乙酯；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 13）

3－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基〕－（3－橋－羥基氨基甲醯基－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛－3－基）胺基〕丙酸；

3－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基〕－（3－橋－羥基氨基甲醯基－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛－3－基）胺基〕丙酸乙酯；

3－挂－｛〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基〕甲基胺基｝－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－橋－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－｛〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基〕吡啶－3－基甲基胺基｝－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（4－氟苄氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－（4－苄氧基苯磺醯基胺基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－（4－苄氧基苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－｛甲基－4－〔（吡啶－4－基氧基）苯磺醯基〕胺基｝－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 14）

－羧酸羥基醯胺；

3－挂－（4－甲氧基苯磺醯基胺基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－（4－甲氧基苯磺醯基甲基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－5－吡啶－2－基噻吩－2－磺醯基胺基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－（4－苯氧基苯磺醯基胺基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（吡啶－4－基氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（吡啶－4－基氧基）苯磺醯基胺基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基胺基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－〔〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基〕－（3－橋－羥基氨基甲醯基－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）

－３－基）胺基〕丙酸；

３－〔（３－橋－羥基氨基甲醯基－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛－３－基）－（４－苯氧基苯磺醯基）－胺基〕丙酸；

３－挂－｛〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基〕吡啶－３－基甲基胺基｝－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺；

３－挂－〔（４－苯氧基苯磺醯基）吡啶－３－基甲基胺基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺；

３－挂－｛甲基〔４－（吡啶－４－基氧基）苯磺醯基〕胺基｝－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺；

３－挂－（５－異噁唑－３－基－噻吩－２－磺醯基胺基）－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺，及

３－挂－（５－苯基噻吩－２－磺醯基胺基）－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺。

本發明亦關於用於治療哺乳類（包括人類）具有選自下列狀況之醫藥組成物，該狀況爲關節炎（包括骨關節炎及風濕性關節炎），腸炎，局部性迴腸炎，肺氣腫，慢性阻塞性疾病，阿茲海默症，器官移植毒性，惡病質，過敏反應，過敏性接觸性過敏症，癌症（如包括結腸癌、乳癌、肺癌及前列腺癌的硬塊腫瘤癌症及包括血癌及淋巴癌的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝．訂．線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 18）

由基質金屬蛋白酶的抑制作用或哺乳動物的再生溶解素的抑制作用而被治療或預防，其包括投予式Ｉ化合物的前驅藥。具有自由胺基、醯胺基、羥基或羧基的式Ｉ化合物可能被轉化至前驅藥。前驅藥包括化合物，其中胺基酸殘基，或二或多個（二、三或四）胺基酸殘基的多肽鏈，其經由肽鍵被共價連結至式Ｉ化合物的自由胺基、羥基或羧基。胺基酸殘基包括通常由３個字母標示的２０個天然胺基酸且亦包括４－羥基脯氨酸、離氨酸、demosine、異demosine、３－甲基組織氨酸、原纈胺酸、β－丙氨酸、γ－胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸碸。前驅藥亦包括化合物，其中碳酸鹽、氨基甲酸鹽、醯胺及烷基酯，其經由前驅藥支鏈羰基的碳共價鍵結至上述式Ｉ取代基上。

熟習此項技藝者將領會到本發明化合物在治療一系列多變疾病的有用性。熟習此項技藝者亦將領會到當使用本發明化合物治療特殊疾病時，本發明化合物可能結合已用於治療該疾病的不同現行治療劑。

對於類風濕性關節炎的治療，本發明化合物可能結合ＴＮＦ－α抑制劑、抗－ＴＮＦ單細胞繁殖的抗體及ＴＮＦ接受器免疫血球素分子（如 Enbrel®）、低劑量甲氨喋呤、lefunimide、羥氯喹啉、ｄ－青黴胺、醋硫葡金或非腸胃的或口服。

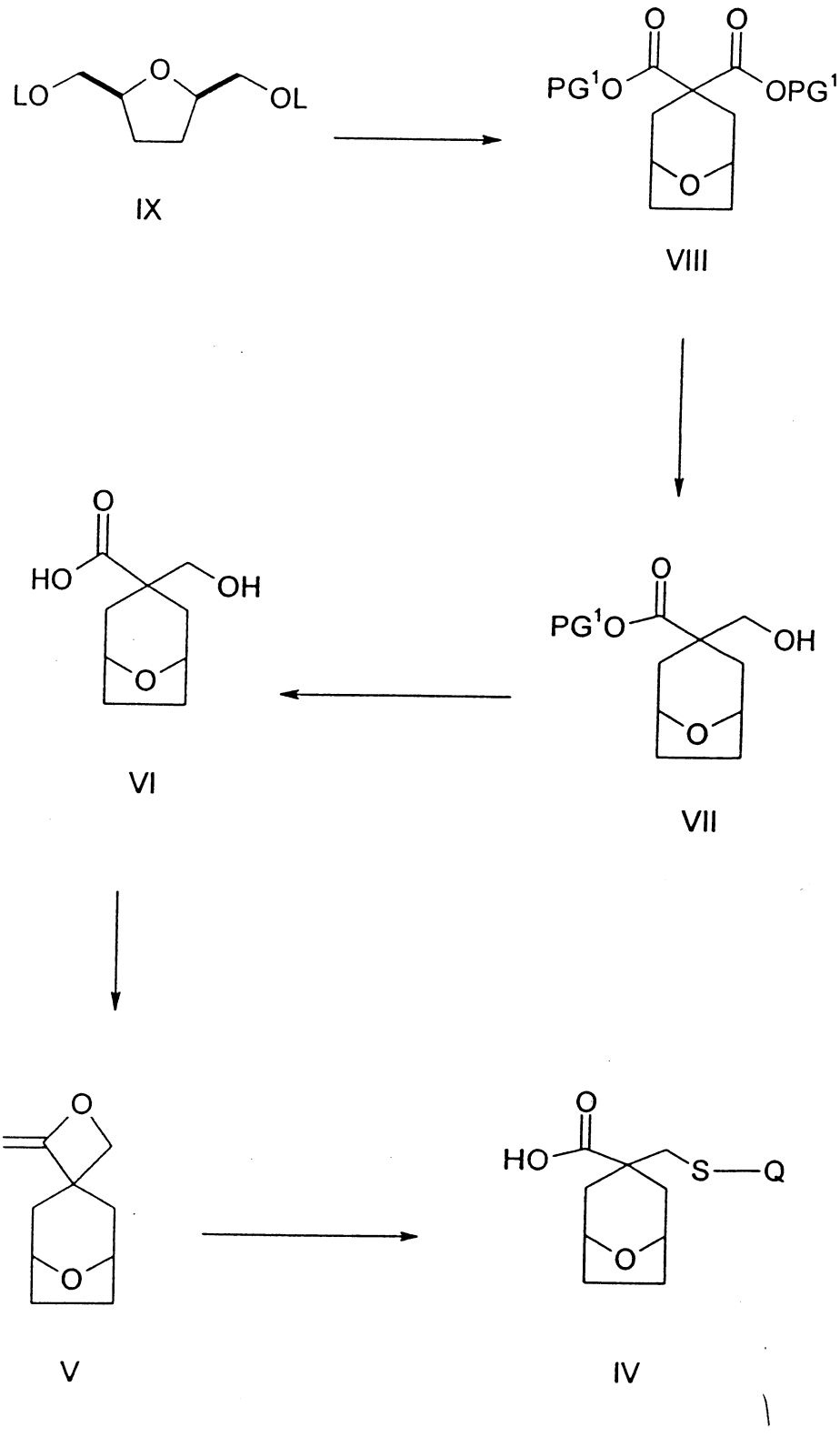
本發明化合物亦可與現行骨關節炎治療劑結合。欲用於結合的適合試劑包括標準非類固醇抗炎劑（下文稱爲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明（ 21）

流程圖 1



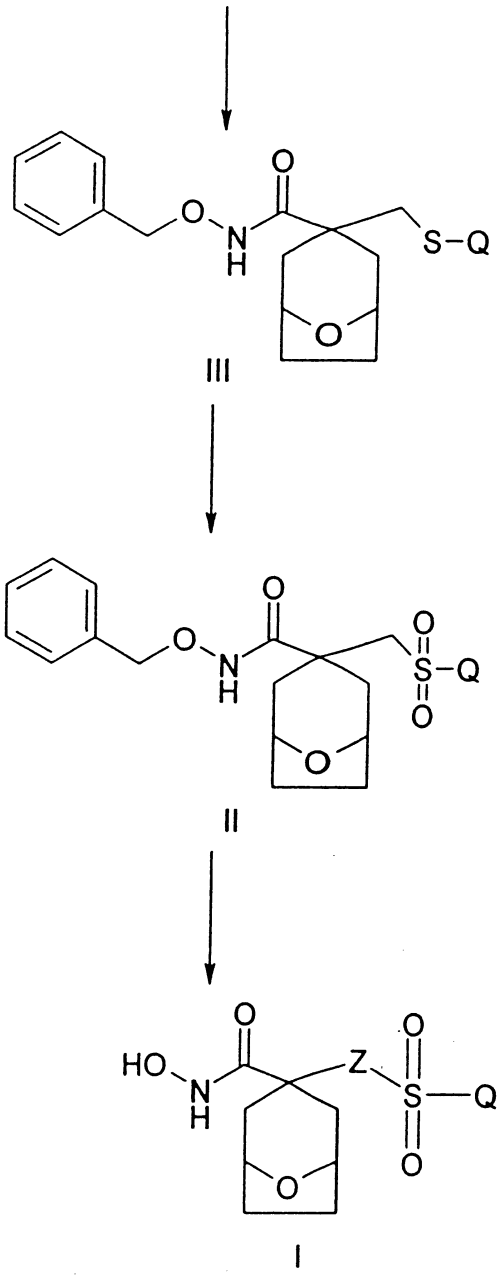
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 22）

流程圖 1 繼續



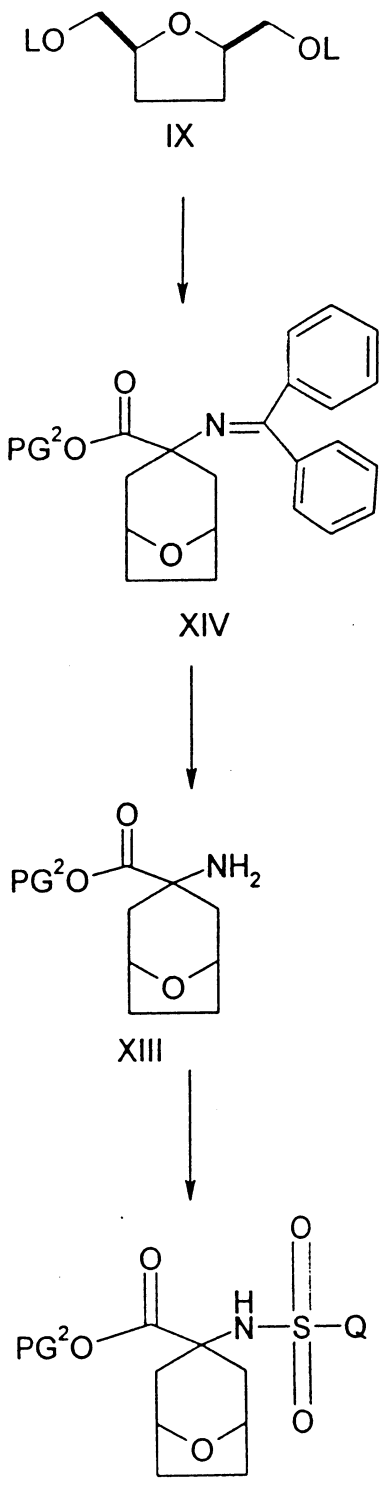
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 23）

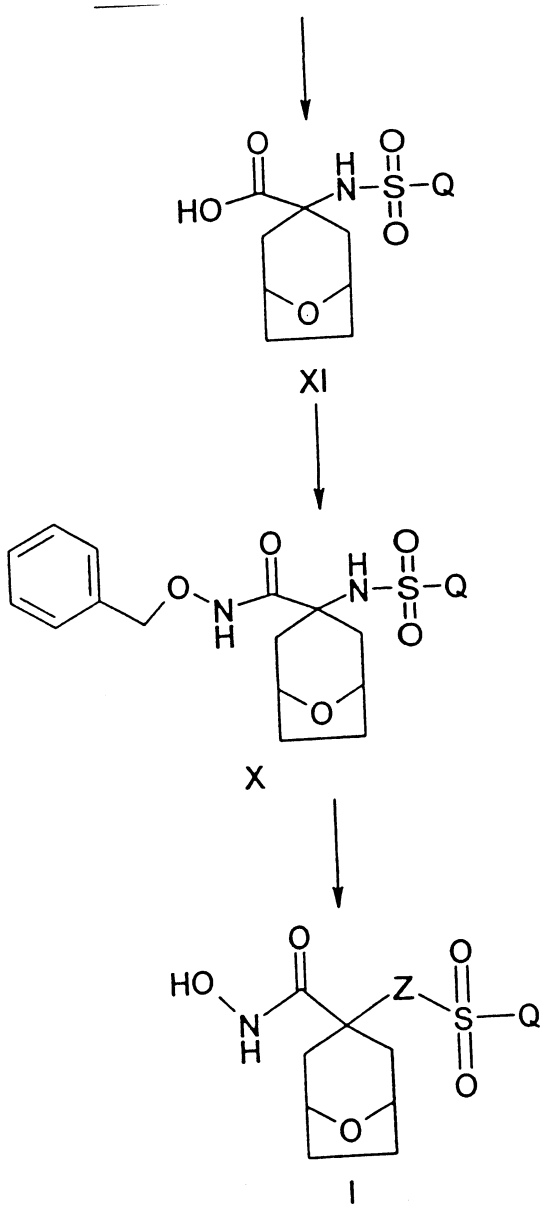
流程圖 2



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 24）

流程圖 2 繼續



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

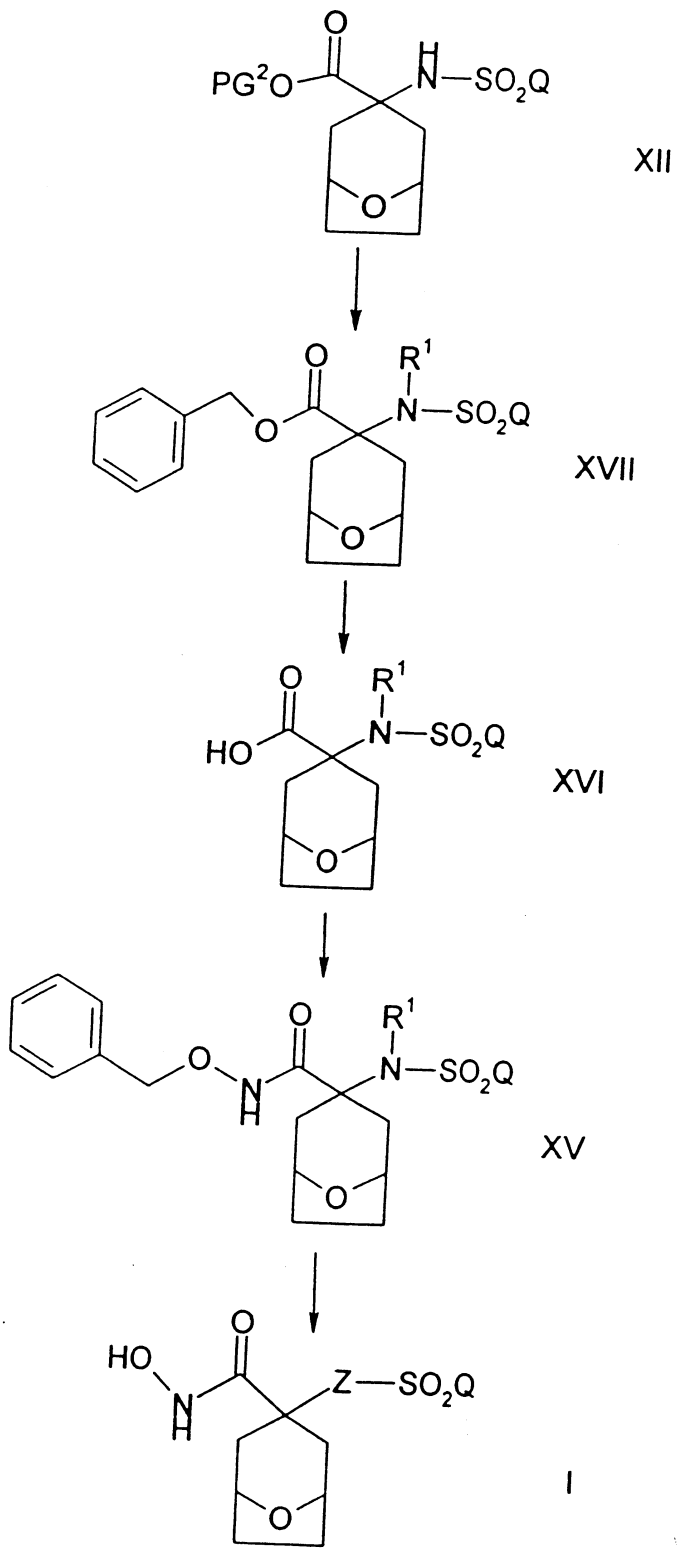
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 25）

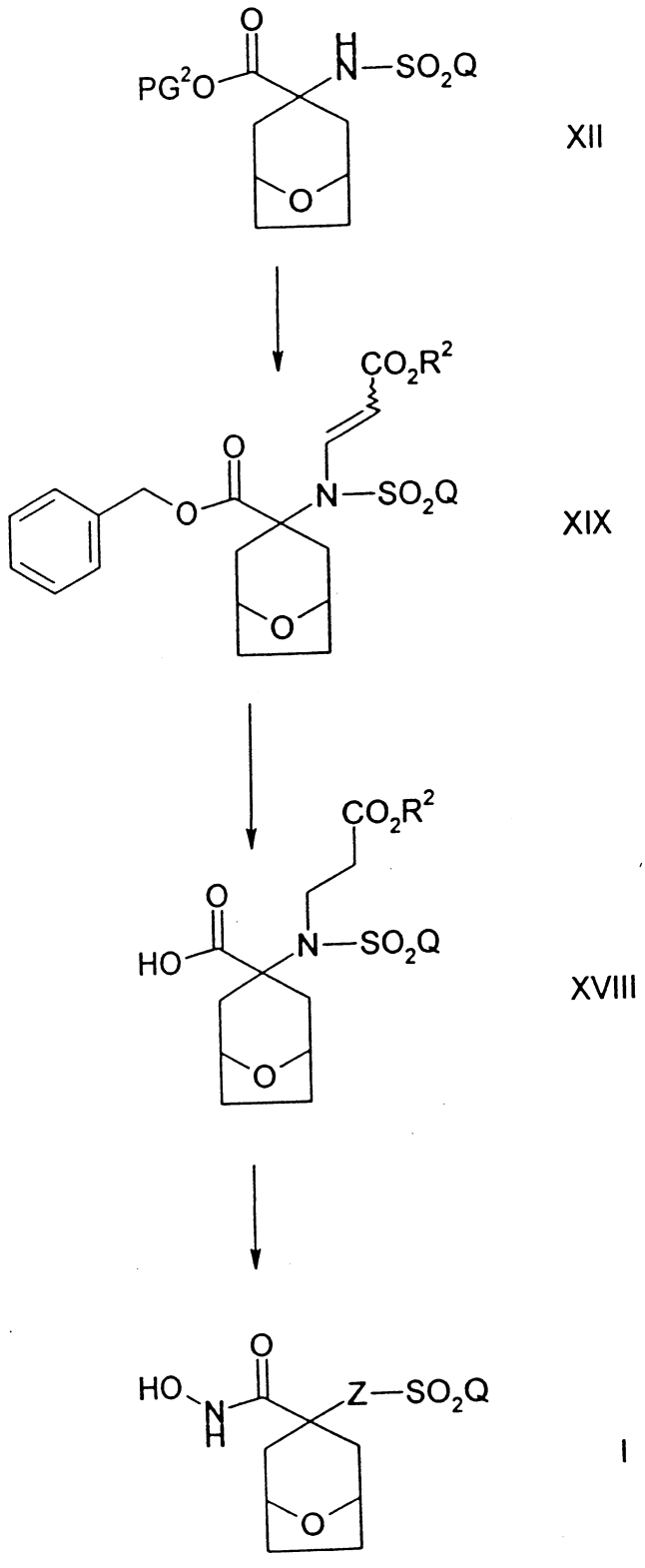
流程圖 3



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 26）

流程圖 4



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

流程圖1參考式I化合物的製備，其中Z爲CH_2。參考流程圖1，式I化合物是藉由在氫氣及觸媒存在反應惰性溶劑中氫解式II化合物而製得的。適合的觸媒包括5%鈀在硫酸鋇上或5%鈀在碳上，較佳爲5%鈀在硫酸鋇上。適合的溶劑包括醇類如乙醇、甲醇或異丙醇，較佳爲甲醇。前述反應可能在壓力從約1至約5大氣壓，較佳約3大氣壓，下被完成。前述反應的適合溫度範圍從約20℃（室溫）至60℃，較佳溫度範圍可能從約20℃至約25℃（例如室溫）。反應在約0.5小時至約5小時，較佳約3小時，內被完成。

式II化合物可藉由在反應惰性溶劑中用氧化劑氧化式III化合物而製得的。適合的氧化劑包括間－氯過苯甲酸、過氧化氫或高硼酸鈉，較佳爲間－氯過苯甲酸。適合的溶劑包括鹵化的溶劑如二氯甲烷或氯仿，較佳爲二氯甲烷。前述反應的適合溫度範圍從約0℃至60℃，較佳溫度範圍可能從約20℃至約25℃（例如室溫）。反應在約0.5小時至約24小時，較佳約16小時，內被完成。

式III化合物藉由在反應惰性溶劑中用O－苄基羥基胺鹽酸鹽、活化劑及鹼反應式IV化合物而製得的。適合的活化劑包括（苯並三唑－1－基氧基）三（二甲基胺基）鏻六氟磷酸鹽或1－（3－（二甲基胺基丙基）－3－乙基羰二亞胺鹽酸鹽，較佳爲（苯並三唑－1－基氧基）三（二甲基胺基）鏻六氟磷酸鹽。適合的鹼包括三級胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 28）

如三乙基胺、二異丙基乙基胺或４－Ｎ，Ｎ－二甲基胺基吡啶，較佳爲二異丙基乙基胺。前述反應的適合溫度範圍從約０℃至６０℃，較佳約５０℃。適合的溶劑包括Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺、鹵化的溶劑如二氯甲烷或氯仿，或醚類如ＴＨＦ或乙醚，較佳溶劑爲Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺。反應在約４小時至約４８小時，較佳約１６小時，內被完成。

式ＩＶ化合物藉由在非質子性極性的溶劑及強鹼存在下用式ＱＳＨ，其中Ｑ如上定義，反應式Ｖ化合物而製得的。適合的鹼包括氫化鈉、二異丙基胺基鋰、特－丁醇鉀、胺基鈉或氫化鉀，較佳爲氫化鈉。適合的溶劑包括醚類（如ＴＨＦ、乙醚或１，２－二甲氧基乙烷），或Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺，較佳溶劑爲ＴＨＦ。前述反應在約－７８℃至約０℃，較佳約２２℃（例如室溫）實施３０分鐘至約２４小時，較佳約２小時。

式Ｖ化合物藉由存在於惰性溶劑中的三級胺鹼，較佳爲三乙基胺，任意成分４－二甲基胺基吡啶及脫水劑，對式ＶＩ化合物進行脫水作用而製得的。適合的脫水劑包括三氟甲基磺酸酐、甲磺酸酐、甲磺醯氯、對甲苯磺醯氯或苯磺醯氯，較佳爲苯磺醯氯。適合的溶劑包括乙醚或二氯甲烷。反應在溫度－８０℃至約０℃，較佳約０℃，下被完成。反應被實施約１０分鐘至４小時，較佳約１小時。

式ＶＩ化合物藉由在溶劑混合物中用鹼如氫氧化鋰，對式ＶＩＩ化合物，其中ＰＧ^{1}爲甲基或乙基，進行皂化而

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 29）

製得的。適合的溶劑混合物包括水及甲醇或水，甲醇及ＴＨＦ。反應在溫度從約６０℃至約１２０℃，較佳約使用的溶劑混合物的回流溫度，下被完成。反應被實施約３０分鐘至２４小時，較佳約１６小時。

式ＶＩＩ化合物的挂－羥基甲基異構物是從式ＶＩＩＩ化合物被製造的。通常，式ＶＩＩＩ化合物的溶液被溶在惰性芳香族溶劑中，較佳爲苯或甲苯，及在約－４０℃至－２０℃，較佳在約－４０℃，時被冷卻。冷溶液在惰性芳香族溶劑中且溫度維持低於－２５℃時被加入一適合的位阻還原劑，較佳爲二異丁基氫化鋁。完成加入作用後，反應被維持低於０℃達約３小時。在－１５℃，加入質子溶劑，較佳爲乙醇。在約－１５℃攪拌１小時後，加入氫硼化鈉，反應被加熱至室溫且攪拌２至２４小時，較佳約１６小時。

式ＶＩＩ化合物的橋－羥基甲基異構物可從式ＶＩ化合物的挂－羥基甲基異構物藉由一系列步驟已轉化帶有羥基甲基及羧酸基團的碳原子的立體化學而被製得。特別地，首先式ＶＩ化合物的挂－羥基甲基異構物被轉化至相對應的苄酯。後續的醇類鍾斯氧化作用（Jones oxidation）至羧酸及烷基酯形成（甲基或乙基）提供一苄基烷基酯混合中間體（例如挂指爲甲基或乙基及橋酯爲苄基）。然後，苄酯藉由氫解被移除及得到的羧酸藉由乙硼烷還原作用被還原至醇，提供ＶＩＩ化合物的橋－羥基甲基異構物。

式ＶＩＩＩ化合物，其中PG^1爲乙基或甲基，藉由在

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

極性溶劑如Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺及強鹼如氫化鈉存在下用二甲基或二乙基丙二酸酯反應式ＩＸ化合物，其中Ｌ爲甲磺醯基、苯磺醯基或甲苯磺醯基，持續約４小時至約２４小時，較佳約１６小時。前述反應的溫度約７０℃至約１５０℃，較佳約１４０℃。

式ＩＸ化合物爲已知或可藉由熟悉此項技藝者習知之方法給予製得。

式ＱＳＨ化合物可藉由如 Jerry March, Advanced Organic Chemistry, ３６０及５８９（３rd ed.,１９８５）所述用氫硫化鈉反應烷基或芳基鹵而給予製備。或者，式ＱＳＨ化合物亦可藉由如 March id. at 601 所述用氫硫化鈉反應芳基重氮鹽而給予製備。或者，式ＱＳＨ化合物亦可藉由如 March id. at 550 所述用硫反應格林鈉試劑而給予製備。或者，式ＱＳＨ化合物亦可藉由如 March id. at 1107 及 1110 所述磺醯氯、磺酸或二硫化物的還原作用而給予製備。

流程圖２參考式Ｉ化合物的製備，其中Ｚ爲＞ＮＲ^{1}，及Ｒ^{1}爲氫。參考流程圖２，式Ｉ化合物是藉由在氫氣及觸媒存在反應惰性溶劑中氫解式Ｘ化合物而製得的。適合的觸媒包括５％鈀在硫酸鋇上或５％鈀在碳上，較佳爲５％鈀在硫酸鋇上。適合的溶劑包括醇類如乙醇、甲醇或異丙醇，較佳爲甲醇。前述反應可能在壓力從約１至約５大氣壓，較佳約３大氣壓，下被完成。前述反應的適合溫度範圍從約２０℃（室溫）至６０℃，較佳溫度範圍可能從約

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

２０℃至約２５℃（例如室溫）。反應在約０．５小時至約５小時，較佳約３小時，內被完成。

式Ｘ化合物藉由觸媒及鹼存在於反應惰性溶劑中用Ｏ－苄基羥基胺鹽酸鹽反應式ＸＩ化合物而製得的。適合的觸媒包括（苯並三唑－１－基氧基）三（二甲基胺基）鏻六氟磷酸鹽或１－（３－（二甲基胺基丙基）－３－乙基羰二亞胺鹽酸鹽，較佳爲（苯並三唑－１－基氧基）三（二甲基胺基）鏻六氟磷酸鹽。適合的鹼包括三級胺如三乙基胺、二異丙基乙基胺或４－Ｎ，Ｎ－二甲基胺基吡啶，較佳爲二異丙基乙基胺。前述反應的適合溫度範圍從約０℃至６０℃，較佳約５０℃。適合的溶劑包括Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺、鹵化的溶劑如二氯甲烷或氯仿，較佳溶劑爲Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺。反應在約４小時至約４８小時，較佳約１６小時，被實施。

式ＸＩ化合物藉由在溶劑混合物如水及乙醇中，用鹼如氫氧化鈉對式ＸＩＩ化合物，其中ＰＧ^{2}爲甲基或乙基，進行皂化而製得的。反應在溫度從約６０℃至約１００℃，較佳約使用的溶劑混合物的回流溫度，下被完成。反應被實施約１天至１０天，較佳約６天。

式ＸＩＩ化合物，其中ＰＧ^{2}爲甲基或乙基，藉由在極性溶劑及鹼如三乙基胺存在下用式ＱＳＯ$_{2}$Ｃｌ反應式ＸＩＩＩ化合物，其中ＰＧ^{2}爲甲基或乙基，而製得的。適合的溶劑包括Ｎ．Ｎ－二甲基甲醯胺、四氫呋喃、１，２－二甲氧基乙烷、水或乙腈，較佳爲Ｎ．Ｎ－二甲基甲醯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 32）

胺。反應混合物在室溫下攪拌約１小時至約２４小時，較佳約１６小時。

式ＸＩＩＩ化合物，其中ＰＧ^{2}爲乙基或甲基，藉由在水溶性無機酸及溶劑如乙醚的存在下水解式ＸＩＶ化合物，其中ＰＧ^{2}爲乙基或甲基，而製得。適合的無機酸包括鹽酸及硫酸，較佳爲鹽酸。反應在溫度從約０℃至５０℃，較佳溫度可能從約２０℃至約２５℃（例如室溫），下被實施。反應被實施約２小時至４８小時，較佳約１６小時。

式ＸＩＶ化合物，其中ＰＧ^{2}爲甲基、乙基或苄基，藉由在極性溶劑如Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺及強鹼如氫化鈉存在下用Ｎ－二苯基亞甲基甘胺酸、甲基、乙基或苄基酯反應式ＩＸ化合物，其中Ｌ爲甲磺醯基、苯磺醯基或甲苯磺醯基，持續約４小時至約２４小時，較佳約１６小時。前述反應的溫度約７０℃至約１４０℃，較佳約１００℃。式ＸＩＶ化合物，其中ＰＧ^{2}爲甲基、乙基或苄基，藉由層析法給予離析而以非對映異構物混合物被製得。

式ＱＳＯ$_{2}$Ｃｌ及式ＩＸ化合物爲已知或爲市售或可藉由熟悉此項技藝者習知之方法給予製得。

流程圖３參考式Ｉ化合物的製備，其中Ｚ爲ＮＲ^{1}及Ｒ^{1}爲（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）烷基，（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）芳基（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）烷基，（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{9}$）雜芳基（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）烷基或如式－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯ$_{2}$Ｒ^{2}，其中ｎ爲１，３，４，５或６，及Ｒ^{2}爲（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）烷基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 33）

參考流程圖３，式Ｉ化合物，其中Ｚ爲ＮＲ[1]及Ｒ[1]爲（Ｃ[1]－Ｃ[6]）烷基，（Ｃ[6]－Ｃ[10]）芳基（Ｃ[1]－Ｃ[6]）烷基，（Ｃ[2]－Ｃ[9]）雜芳基（Ｃ[1]－Ｃ[6]）烷基或如式－（ＣＨ[2]）[n]ＣＯ[2]Ｒ[2]，其中ｎ爲１，３，４，５或６，及Ｒ[2]爲（Ｃ[1]－Ｃ[6]）烷基，是藉由在氫氣及觸媒存在反應惰性溶劑中氫解式ＸＶ化合物而製得的。適合的觸媒包括５％鈀在硫酸鋇上或５％鈀在碳上，較佳爲５％鈀在硫酸鋇上。適合的溶劑包括醇類如乙醇、甲醇或異丙醇，較佳爲甲醇。前述反應可能在壓力從約１至約５大氣壓，較佳約３大氣壓，下被完成。前述反應的適合溫度範圍從約２０℃（室溫）至６０℃，較佳溫度範圍可能從約２０℃至約２５℃（例如室溫）。反應在約０．５小時至約５小時，較佳約３小時，內被完成。

式ＸＶ化合物藉由觸媒及鹼存在於反應惰性溶劑中用Ｏ－苄基羥基胺鹽酸鹽反應式ＸＶＩ化合物而製得的。適合的觸媒包括（苯並三唑－１－基氧基）三（二甲基胺基）鏻六氟磷酸鹽或１－（３－（二甲基胺基丙基）－３－乙基羰二亞胺鹽酸鹽，較佳爲（苯並三唑－１－基氧基）三（二甲基胺基）鏻六氟磷酸鹽。適合的鹼包括三級胺如三乙基胺、二異丙基乙基胺或４－Ｎ，Ｎ－二甲基胺基吡啶，較佳爲二異丙基乙基胺。前述反應的適合溫度範圍從約０℃至６０℃，較佳約５０℃。適合的溶劑包括Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺、鹵化的溶劑如二氯甲烷或氯仿，較佳溶劑爲Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺。反應在約４小時至約４８小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 34）

時，較佳約１６小時，被實施。

式ＸＶＩ化合物是藉由從式ＸＶＩＩ化合物中移除苄基保護基而給予製造。特別地，苄基保護基是藉由在溫度約２０℃至２℃　５（例如室溫）時及在溶劑如甲醇或乙醇中，用鈀或鈀在碳上氫解約３０分鐘至約４８小時，較佳１６小時，而給予移除。

式ＸＶＩＩ化合物是從式ＸＩＩ化合物，其中ＰＧ^{2}爲苄基，製備，其係藉由在極性溶劑如Ｎ．Ｎ－二甲基甲醯胺及鹼如碳酸鉀或氫化鈉的存在下，用式Ｒ^{1}ＯＨ醇反應性衍生物如甲磺醯酯、甲苯磺醯酯、氯、溴或碘衍生物，較佳爲碘衍生物，反應製得。反應混合物在室溫下攪拌約６０分鐘至４８小時，較佳約１６小時。

式ＸＩＩ化合物，其中ＰＧ^{2}爲苄基，係依據流程圖２的方法給予製備。

流程圖４參考式Ｉ化合物的製備，其中Ｚ爲＞ＮＲ^{1}，Ｒ^{1}爲式－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｒ^{2}（例如ｎ爲２），及Ｒ^{2}爲（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）烷基。

參考流程圖４，式Ｉ化合物是從式ＸＶＩＩＩ化合物，其中Ｒ^{2}爲（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）烷基，製備，其係在惰性溶劑如二氯甲烷中，用草醯氯或亞硫醯氯，較佳草醯氯，及觸媒，較佳爲約２％Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯氯反應，在原位形成醯基氯，其後續在鹼如吡啶、４－Ｎ，Ｎ－二甲基胺基吡啶或三乙基胺，較佳爲吡啶，的存在下用Ｏ－三甲基矽基羥基胺基反應。反應在溫度約２２℃（例如室溫）持續

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 35）

約１小時至約１２小時，較佳約１小時，下被完成。

式ＸＶＩＩＩ化合物，其中R^2爲（C_1-C_6）烷基，可藉由在極性溶劑中對式ＸＩＸ化合物，其中R^2爲（C_1-C_6）烷基，進行還原作用而給予製備。適合的還原劑包括氫在鈀上及氫在被賦載在碳上的鈀上，較佳爲氫在被賦載在碳上的鈀上。適合的溶劑包括甲醇、乙醇及異丙醇，較佳爲乙醇。前述反應在溫度約２２℃（例如室溫）持續１至７天，較佳約２天，下被完成。

式ＸＩＸ化合物，其中R^2爲（C_1-C_6）烷基，可從式ＸＩＩ化合物，其中PG^2爲苄基，製備，其係在極性溶劑中藉由丙炔酸酯及鹼的邁克爾（Michael）加成作用。適合的丙炔酸酯爲式$H-C\equiv C-CO_2R^2$，其中R^2爲（C_1-C_6）烷基。適合的鹼包括四丁基銨氟、碳酸鉀及碳酸銫，較佳爲四丁基銨氟。適合的溶劑包括四氫呋喃、乙腈、特丁醇及Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺，較佳爲四氫呋喃。前述反應在溫度約－１０℃至約６０℃，較佳爲０℃至約２２℃（例如室溫），下被完成。式ＸＩＸ化合物是以烯雙鍵的幾何異構物的混合物形式被得到，其無需分離。

式ＸＩＩ化合物，其中PG^2爲苄基，可依據流程圖２方法給予製備。

式Ｉ化合物，其中Ｚ爲$>NR^1$，R^1爲式$-(CH_2)_nCO_2R^2$，ｎ爲１至６及R^2爲氫是從式Ｉ化合物，其中Ｚ爲$>NR^1$，R^1爲式$-(CH_2)_nCO_2R^2$，ｎ爲１至６及R^2爲（C_1-C_6

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 36）

）烷基，製備，其係在質子溶劑如乙醇、甲醇或水或混合物如水及乙醇、水及甲苯或水及ＴＨＦ，中用鹼如氫氧化鈉給予皂化。較佳的溶劑系統爲水及乙醇。反應被實施３０分鐘至２４小時，較佳約２小時。

鹼性的式Ｉ化合物可與不同的無機及有機酸形成一多樣性的鹽類。雖然此鹽必須爲藥學上可接受的以投用至動物上，在實務上，最初從反應混合物中分離出的式Ｉ化合物式藥學上不可接受的鹽，然後藉由鹼試劑的處理以簡單地轉化至化合物的自由鹼，且後續轉化自由鹼至藥學上可接受的酸加成鹽。本發明鹼性化合物的酸加成鹽是藉由用在含水溶劑介質或適合的有機溶劑如甲醇或乙醇中實質上具有同當量的無機或有機酸處理鹼性化合物，而給予製備。小心蒸發溶劑，得到想要的固體。

酸，其備用予製備本發明鹼性化合物的藥學上可接受的酸加成鹽，是那些形成無毒酸加成鹽，例如，含藥學上可接受的陰離子鹽如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酸式酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、蔗糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽及扑酸鹽〔例如１，１’－亞甲基－二－（２－羥基－３－萘酸鹽）〕鹽。

式Ｉ化合物，其亦是酸性，可與不同的藥學上可接受的陽離子形成鹼鹽。此鹽的例子包括鹼金屬或鹼土金屬，且特別是鈉及鉀鹽。這些鹽可以習知方法製備。化學鹼，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 37）

其被作爲試劑以製備本發明藥學上可接受的鹼鹽，是那些與式Ｉ酸性化合物形成無毒的鹼鹽。這些無毒的鹼鹽包括那些衍生自藥學上可接受的陽離子如鈉、鉀、鈣及鎂等等。這些鹽可藉由用含適合的藥學上可接受的陽離子的水溶液處理相對應的酸性化合物，而簡單地製備，然後蒸發溶液至乾，較佳是在減壓下。或者，其亦藉由混合酸性化合物的低烷酸溶液及適合的鹼金屬醇鹽，然後如前述蒸發溶液至乾，而給予製備。在另一案例，試劑的化學劑量較佳地被使用以確定反應的完成及最大的產物產率。

式Ｉ化合物或其藥學上可接受鹽（下文中亦參考作爲本發明化合物）抑制金屬蛋白酶或哺乳動物的再生溶解素的能力及因此證明其治療以金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子的產物爲特徵之疾病之有效性，藉由下面活體外分析試驗給予證明。

生物試驗

人類膠原酶（ＭＭＰ－１）的抑制作用

人類重組膠原酶用胰蛋白酶活化。對每一膠原酶－１而言胰蛋白酶的量被最有效進行，但一典型反應使用下面比例：５μｇ胰蛋白酶相對於每１００μｇ的膠原酶。胰蛋白酶及膠原酶在室溫下溫育１０分鐘，然後５倍量（５０ｍｇ／１０ｍｇ）的大豆胰蛋白酶抑制劑被加入。抑制劑的儲液（１０ｍＭ）是用二甲基亞碸製備，然後用下面流程稀釋：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 38）

１０ｍＭ→１２０μＭ→１２μＭ→１．２μＭ→０．１２μＭ。

然後每一濃度的２５微升以一式三份方式被加至９６井微量螢光板中適合的井中。酶及基質加入後，抑制劑的最終濃度將會以１：４稀釋。正控制（酶，無抑制劑）被建立在Ｄ７－Ｄ１２的井中，及負控制（無酶，無抑制劑）被建立在Ｄ１－Ｄ６井中。

膠原酶－１被稀釋至２４０ｎｇ／㎖，然後２５㎖被加至微量螢光板適合的井。在試驗中膠原酶的最終濃度爲６０ｎｇ／㎖。

基質（ＤＮＰ－Ｐｒｏ－Ｃｈａ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｍｅ）－Ｈｉｓ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（ＮＭＡ）－ＮＨ$_2$）以二甲基亞碸製備爲５ｎＭ儲液，然後以試驗緩衝溶液稀釋至２０μＭ。試驗藉由微量螢光板的每井添加５０㎖基質而開始實施且得到最終濃度１０ｍＭ。

螢光讀數（３６０ｎＭ激發，４６０ｎＭ放射）在時間爲０及間隔２０分鐘時紀錄。試驗是在室溫下實施且典型試驗時間爲３小時。

空白及含樣品的膠原酶（數據來自一式三份測量的平均值）兩者皆繪製螢光對時間的圖。時間點，其提供良好訊號（至少是空白的五倍）及爲曲線的直線部分（通常約１２０分鐘），被選擇以測量ＩＣ$_{50}$值。對每一化合物在每一濃度時皆將時間爲０時作爲空白及這些值從１２０分鐘數據中扣除。數據繪製成抑制劑濃度對控制組％（抑制

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 39）

劑螢光除以單獨膠原酶的螢光）的圖。ＩＣ５０是從一給於５０％控制訊號的抑制劑濃度中測量。

若ＩＣ５０低於０．０３ｍＭ，然後抑制劑在濃度爲０．３ｍＭ、０．０３ｍＭ及０．００３ｍＭ時被測試。

明膠酶（ＭＭＰ－２）抑制劑

人類重組７２ｋＤ明膠酶（ＭＭＰ－２，明膠酶Ａ）在４^{0}Ｃ時，用１ｍＭ對－胺基苯基－汞乙酸鹽（來自在０．２Ｎ　ＮａＯＨ中新鮮製備的１００ｍＭ儲液）活化，且和緩地振動１６－１８小時。

抑制劑的１０ｍＭ二甲基亞碸儲液，用試驗緩衝溶液（５０ｍＭ　ＴＲＩＳ，ｐＨ７．５，２００ｍＭ　$NaCl_2$，２０μＭ　$ZnCl_2$及０．０２％　ＢＲＩＪ－３５（ｖｏｌ．／ｖｏｌ．））給於系列地稀釋，如下面流程：

１０ｍＭ→１２０μＭ→１２μＭ→１．２μＭ→０．１２μＭ。

接著相同流程製備進一步的稀釋作用以作爲必需。每一化合物的四個抑制劑濃度的最小值在每一試驗中被完成。然後，每一濃度２５μｌ被加至一Ｕ型底的微量螢光板的空白９６井的一式三份井中。當最後的測試體積爲１００μｌ時，抑制劑的最後濃度是進一步１：４稀釋作用（例如３０μＭ→３μＭ→０．３μＭ→０．０３μＭ等等）的結果。一空白組（無酶，無抑制劑）及一正酶控制組（有酶，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（40）

無抑制劑）亦以一式三份方式被製備。

經活化的酶用試驗緩衝溶液稀釋至１００ｎｇ／㎖，每井２５μｌ被加至微板適合井中。在試驗中最終酶濃度爲２５ｎｇ／㎖（０．３４ｎＭ）。

基質（Ｍｃａ－Ｐｒｏ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｌｅｕ－Ｄｐａ－Ａｌａ－Ａｒｇ－ＮＨ$_2$）的５ｍＭ二甲基亞碸儲液用試驗緩衝溶液稀釋至２０μＭ。試驗藉由添加５０μｌ稀釋的基質產生１０μＭ基質的最終濃度而開始實施。在室溫時，用 PerSeptive 生物系統 CytoFlour 多井板讀數器，在時間爲０時，螢光讀數（３２０ｎＭ激發，３９０ｎＭ放射）立刻被紀錄，隨後每１５分鐘紀錄讀數，得到９０單元。

酶及空白的螢光平均值被繪製成對時間的圖。曲線的直線部分的早期時間點被選擇作爲ＩＣ$_{50}$的測量。對每一化合物在每一濃度，０時間點從後面時間點中被扣除，然後數據以酶控制組的百分比（抑制劑螢光除以正酶控制組的螢光×１００）表示。數據繪製成抑制劑濃度對酶控制組％的圖。ＩＣ$_{50}$是被定義爲一給於５０％正酶控制組訊號的抑制劑濃度。

基質細胞溶解酶（Stromelysin）活性（ＭＭＰ－３）的抑制作用

人類重組基質細胞溶解酶（ＭＭＰ－３，基質細胞溶解酶－１）在３７^{0}Ｃ時，用２ｍＭ對－胺基苯基－汞乙酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（41）

鹽（來自在0.2N NaOH中新鮮製備的100mM儲液）活化20-22小時。

抑制劑的10mM二甲基亞碸儲液，用試驗緩衝溶液（50mM TRIS，pH7.5，150mM $NaCl_2$，10mM $CaCl_2$及0.02% BRIJ-35（vol./vol.））給於系列地稀釋，如下面流程：

10mM→120μM→12μM→1.2μM→0.12μM。

接著相同流程製備進一步的稀釋作用以作爲必需。每一化合物的四個抑制劑濃度的最小值在每一試驗中被完成。然後，每一濃度25μl被加至一U型底的微量螢光板空白96井的一式三份井中。當最後的測試體積爲100μl時，抑制劑的最後濃度是進一步1：4稀釋作用（例如30μM→3μM→0.3μM→0.03μM等等）的結果。一空白組（無酶，無抑制劑）及一正酶控制組（有酶，無抑制劑）亦以一式三份方式被製備。

經活化的酶用試驗緩衝溶液稀釋至200ng／㎖，每井25μl被加至微板適合的井中。在試驗中最終酶濃度爲50ng／㎖（0.875nM）。

基質（Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Glu-Nva-Trp-Arg-Lys（Dnp）-NH_2）的10mM二甲基亞碸儲液用試驗緩衝溶液稀釋至6μM。試驗藉由添加50μl稀釋的基質產生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 42）

３μＭ基質的最終濃度而開始實施。在室溫時，用PerSeptive生物系統CytoFlour多井板讀數器，在時間爲０時，螢光讀數（３２０ｎＭ激發，３９０ｎＭ放射）立刻被紀錄，隨後每１５分鐘紀錄讀數，得到９０單元。

酶及空白的螢光平均值被繪製成對時間的圖。曲線的直線部分的早期時間點被選擇作爲ＩＣ$_{50}$的測量。對每一化合物在每一濃度，０時間點從後面時間點中被扣除，然後數據以酶控制組的百分比（抑制劑螢光除以正酶控制組的螢光×１００）表示。數據繪製成抑制劑濃度對酶控制組％的圖。ＩＣ$_{50}$是被定義爲一給於５０％正酶控制組訊號的抑制劑濃度。

或者，基質細胞溶解酶活性的抑制作用，在類似於人類膠原酶（ＭＭＰ－１）抑制作用的條件下，可使用Ｍｃａ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－Ｖａｌ－Ｇｌｕ－Ｎｖａ－Ｔｒｐ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ（Ｄｎｐ）－NH_2（３μＭ）給於測驗。

人類重組基質細胞溶解酶在３７℃時，用２ｍＭＡＰＭＡ（對－胺基苯基－汞乙酸鹽）活化２０－２４小時，且稀釋以給于最終試驗濃度５０ｎｇ／㎖。關於人類膠原酶（ＭＭＰ－１）的抑制作用，抑制劑被稀釋以給于試驗的最終濃度３０μＭ，３μＭ，０．３μＭ及０．０３μＭ。每一濃度皆以一式三份被實施。

在時間爲０時，螢光讀數（３２０ｎＭ激發，３９０ｎＭ放射）被紀錄，然後間隔１５分鐘記錄讀數持續３小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 43）

時。

關於人類膠原酶（ＭＭＰ－１）的抑制作用，ＩＣ$_{50}$被測定。若ＩＣ$_{50}$低於０．０３μＭ，然後抑制劑在濃度爲０．０３μＭ、０．００３μＭ、０．０００３μＭ及０．０００００３μＭ時被測試。

關於膠原酶以相同方式測定ＩＣ$_{50}$值。

ＭＭＰ－１３的抑制作用

人類重組ＭＭＰ－１３，在３７℃時，用２ｍＭＡＭＰＡ（對－胺基苯基－汞乙酸鹽）活化２．０小時，及用試驗緩衝溶液（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ，ｐＨ７．５，２００ｍＭ氯化鈉，５ｍＭ氯化鈣，２０ｍＭ氯化鋅，０．０２％ｂｒｉｊ３５）稀釋至２４０ｎｇ／㎖。２５微升的稀釋基質被加至一微量螢光板９６井的每一井中。然後，在試驗中酶藉由抑制劑及基質的添加以１：４比率稀釋以給于最終試驗濃度６０ｎｇ／㎖。

對於人類膠原酶－１（ＭＭＰ－１）的抑制作用，抑制劑的儲液（１０ｍＭ）是用二甲基亞碸製備，然後依照抑制劑稀釋流程用試驗緩衝溶液稀釋：每一濃度的２５微升以一式三份方式被加至微量螢光板。在試驗中最終濃度爲３０ｍＭ，３ｍｍＭ，０．３ｍｍＭ及０．０３ｍｍＭ。

關於人類膠原酶（ＭＭＰ－１）的抑制作用，基質（Ｄｎｐ－Ｐｒｏ－Ｃｈａ－Ｇｌｙ－Ｃｙｓ（Ｍｅ）－

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（44）

Ｈｉｓ－Ａｌａ－Ｌｙｓ（ＮＭＡ）－ＮＨ$_2$）被製備及５０μｌ被加至每一井中以給于最終試驗濃度１０μＭ。的１０ｍＭ二甲基亞碸儲液用試驗緩衝溶液稀釋至６μＭ。在時間爲０時，螢光讀數（３６０ｎＭ激發，４５０ｎＭ放射）被紀錄及每５分鐘紀錄讀數持續１小時。

在ＭＭＰ－１試驗中，正控制組及負控制組以一式三份方式被建立作爲略圖。

關於人類膠原酶（ＭＭＰ－１）的抑制作用，ＩＣ$_{50}$被測定。若ＩＣ$_{50}$低於０．０３ｍＭ，然後抑制劑在濃度爲０．３ｍＭ、０．０３ｍＭ、０．００３ｍＭ及０．０００３ｍＭ時被測試。

ＴＮＦ產物的抑制作用

化合物或其藥學上可接受的鹽抑制ＴＮＦ產物的能力及因此證明其治療包含ＴＮＦ產物之疾病之有效性，藉由下面活體外分析試驗給予證明：

使用一步驟 Ficoll-hypaque 分離技術，從抗凝固的人類血液中分離出人類單核細胞。（２）單核細胞用具有兩價陽離子的漢克（Ｈａｎｋｓ）平衡鹽溶液（ＨＢＳＳ）洗三次及再次懸浮在密度爲２×１０^6／㎖的含１％ＢＳＡ的ＨＢＳＳ溶液。使用 Abbott Cell Dyn 3500 分析器測量差式計數器指出在這些製備中總細胞的１０至２４％爲單核白血球。

１８０μｌ的細胞懸浮液被整除平分至平底的９６井板

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（45）

（Costar）。化合物及ＬＰＳ（１００ｎｇ／㎖最終濃度）的添加給于最終體積２００μｌ。所有條件皆以一式三份方式被完成。在３７°Ｃ，一濕潤的ＣＯ₂溫育器中溫育４小時後，板被移除及離心（１０分鐘約２５０×ｇ）及表層移除及使用R&D ELISA Kit分析ＴＮＦａ。

可溶解的ＴＮＦ－α產物的抑制作用

化合物或其藥學上可接受的鹽抑制ＴＮＦ－α細胞釋出的能力及因此證明其治療包含可溶解的ＴＮＦ－α的不規則之疾病之有效性，藉由下面活體外分析試驗給予證明：

評估重組ＴＮＦ－α轉化酶活性的方法

重組ＴＡＣＥ的表示

關於編碼ＴＡＣＥ（胺基酸１－４７３）的訊號序列、預前功能域、前功能域及觸媒功能部位的ＤＮＡ片段，可藉由使用人類肺ｃＤＮＡ庫聚合酶鏈反應而被放大作爲樣板。然後，放大的片段被殖入pFastBac載體插入的ＤＮＡ序列被確認其兩股序列。使用在大腸桿菌DH10Bac的pFastBac製備的bacmid被轉移至ＳＦ９昆蟲細胞。然後，病毒顆粒被放大至Ｐ１，Ｐ２，Ｐ３階段。Ｐ３病毒被傳染至Ｓｆ９及High Five昆蟲細胞兩者，且在２７℃生長４８小時。介質被收集及用於分析及進一步純化。

螢光停止（quenched）的基質的製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 46）

模型肽的ＴＮＦ－α基質（ LY- Leucine AlanineGlutamineAlanineValine-ArginiinieSerine-SerineLysine (CTMR) - Arginine (LY=Lucifer Yellow ; CTMR=Carboxytetramethyl-Rhodamine)) 被製備及依據 Geoghegan, KF, "Improved method for converting an unmodified peptide to an energy-transfer substrate for a proteinase." Bioconjugate Chem. 7, 385-391 (1995) 的方法藉由在５６０ｎｍ（E_{560}，６０，０００ Ｍ－１ＣＭ－１）的吸收計算濃度。此肽包含在活體內被ＴＡＣＥ的ｐｒｏ－ＴＮＦ的切斷位置。

重組ＴＡＣＥ的表示

關於編碼ＴＡＣＥ（胺基酸１－４７３）的訊號序列、預前功能域、前功能域及觸媒功能部位的ＤＮＡ片段，可藉由使用人類肺ｃＤＮＡ庫聚合酶鏈反應而被放大作爲樣板。然後，放大的片段被殖入 pFastBac 載體。插入的ＤＮＡ序列被確認其兩股序列。使用在大腸桿菌 DH10Bac 的 pFastBac 製備的 bacmid 被轉移至ＳＦ９昆蟲細胞。然後，病毒顆粒被放大至Ｐ１，Ｐ２，Ｐ３階段。Ｐ３病毒被傳染至Ｓｆ９及 High Five 昆蟲細胞兩者，且在２７℃生長４８小時。介質被收集及用於分析及進一步純化。

酶反應

反應，在９６井板（ Dynatech ）實施，包括７０μｌ

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線

五、發明說明（47）

緩衝溶液（２５ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ－ＨＣｌ，ｐＨ７．５，２０μＭＺｎＣｌ$_2$）、１０μｌ的１００μＭ螢光冷卻的基質、１０μｌ的試驗化合物的ＤＭＳＯ（５％）溶液及ｒ－ＴＡＣＥ酶的量（其在６０分鐘內會引起總體積１００μｌ的５０％切斷）。酶切斷在丙胺酸及纈胺酸間的醯胺鍵的特異性藉由ＨＰＬＣ及質譜給予證實。切斷的最初速率藉由測量在５３０ｎｍ（４０９ｎｍ激發）螢光增加的速率而給予監視達３０分鐘以上。實驗被控制如下：１）基質的背景螢光；２）完全切斷的基質的螢光；３）來自含測試化合物的溶液的螢光停止或增加。

數據被分析如下。來自含“控制組”反應的非測試化合物的速率被平均以設定爲１００％值。在測試化合物存在下的反應速率與無測試化合物存在的反應速率相比較，及列表爲“含控制組的非測試化合物的百分比。結果被繪製成“控制組％”對化合物濃度的對數的圖，及測量最大值的一半的點或ＩＣ$_{50}$值。

本發明所有化合物的ＩＣ$_{50}$低於１μＭ，較佳爲低於５０ｎＭ。本發明的最佳化合物對ｒ－ＭＭＰ－１的效力較上述ＴＡＣＥ試驗至少小於１００倍。

人類單核白血球試驗

使用一步驟 Ficoll-hypaque 分離技術，從抗凝固的人類血液中分離出人類單核細胞。（２）單核細胞用具有兩價陽離子的漢克（Ｈａｎｋｓ）平衡鹽溶液（ＨＢＳＳ）洗

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

三次及再次懸浮在密度爲２×１０^{6}／㎖的含１％ＢＳＡ的ＨＢＳＳ溶液。使用 Abbott Cell Dyn3500 分析器測量差式計數器指出在這些製備中總細胞的１７至２４％爲單核白血球。

１８０m的細胞懸浮液被整除平分至平底的９６井板（Costar）。化合物及ＬＰＳ（１００ｎｇ／㎖最終濃度）的添加給于最終體積２００μｌ。所有條件皆以一式三份方式被完成。在３７℃，一濕潤的CO_2溫育器中溫育４小時後，板被移除及離心（１０分鐘約２５０×ｇ）及表層移除及使用 R&D ELISA Kit分析ＴＮＦ－α。

軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質酶試驗

由關節連接軟骨的豬原位軟骨細胞依序由胰蛋白酶及膠原酶的消化作用，緊接著膠原酶消化一夜而給予分離，及置於４８井盤中每井有２×１０^{5}細胞，該盤被帶有５μＣｉ／ｍｌ^{35}Ｓ（１０００Ｃｉ／ｍｍｏℓ）硫的型工膠原塗覆。在３７℃、５％CO_2的大氣下，之細胞攝入標誌至其蛋白聚糖基質（約１週）上。

在啓動試驗前的晚上，軟骨細胞單層用ＤＭＥＭ／１％ＰＳＦ／Ｇ洗兩次，然後在新鮮的ＤＭＥＭ／１％ＦＢＳ中溫育過夜。

隔日早晨軟骨細胞再次用ＤＭＥＭ／１％ＰＳＦ／Ｇ洗一次。洗最後一次時允許置於溫育器的平板且達到稀釋作用。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 49）

介質及稀釋作用可如下表所是給予製備

控制組介質	只有 DMEM(控制組介質)
1L-1 介質	DMEM+1L-1(5ng/㎖)
藥物稀釋作用	用 DMSO 製備所有化合物 10Mm 儲液。 用 DMEM 製備每一化合物 100 μ M 儲液於 96 板中。 儲存在冷凍庫過夜。 隔天用有 IL-1 的 DMEM 完成一系列的稀釋至 5 μ M,500nM 及 50nM。 吸空井中的最後洗液及將上述稀釋化合物 50 μ l 加至 450 μ l 的 IL-1 介質於 48 井盤中適合的井。 最終化合物濃度等於 500nM,50nM 及 5nM。 在配有控制組及只有 IL-1 樣品的每一測試盤上的所有樣品皆以一式三份方式完成。

板被標明及只有板的２４井被使用。在板的之一，許多管柱被標明爲ＩＬ－１（無藥物）及控制組（ＩＬ－１，無藥物）。這些控制組管柱被週期性地紀錄以監視３５Ｓ－維持視神經成長程序的分子釋出。控制組及ＩＬ－１介質被加至井（４５０μｌ）接著加入化合物（５０μｌ）以便開始試驗。板在３７℃、５％ＣＯ₂的大氣下被溫育。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 50）

藉由介質樣品的液相閃爍計數（ＬＳＣ）分析，在４０－５０％釋出（當來自ＩＬ－１介質的ＣＰＭ爲控制組的４－５倍）時，試驗被終止（９－１２小時）。介質從所有的井中移除且置於閃爍試管。閃爍體被加入及放射計數被要求（ＬＳＣ）。爲了溶解細胞層，５００μｌ木瓜蛋白酶消化緩衝溶液（０．２Ｍ　Ｔｒｉｓ，ｐＨ７．０，５ｍＭ　ＥＤＴＡ，５ｍＭ　ＤＴＴ及１ｍｇ／㎖木瓜蛋白酶）被加至每一井中。配有消化溶液的板在６０℃溫育過夜。隔天細胞層從板被移除且置於閃爍試管。然後，閃爍體被加入及計數樣品（ＬＳＣ）。

來自每井總百分比的釋出數百分比被測量。用從每井中扣除控制組被警方法計算三份的平均值。化合物抑制作用的百分比是以ＩＬ－１作爲０％抑制作用（１００％總數）爲基準。

對於投藥至哺乳動物，包括人類，以爲了基質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子（ＴＮＦ）的產生的抑制作用，不同的習知路徑可能被使用，包括口服、非腸胃（例如靜脈內的、肌肉內的或皮下的）、口的、直腸的及局部的。通常，活性化合物將會以劑量介於約０．１及２５ｍｇ／ｋｇ欲治療患者的體重／ｄａｙ，較佳從約０．３至５ｍｇ／ｋｇ。較佳地，活性化合物會以口服或非腸胃投用。然而，劑量上的不同將視欲治療患者的狀況而發生。在任何案例中，個人對投藥的反應將會決定個人適合的劑量。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 51）

本發明化合物可以廣泛不同的劑量形式給予投用，通常，本發明的治療有效化合物存在於濃度從約５．０重量％至７０重量％的劑量形式中。

對於口服投用，藥片，其包括不同的賦型劑如微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘油，可能伴隨著不同的崩解劑如澱粉（及較佳爲玉米粉、馬鈴薯或木薯澱粉）、藻膠酸及複合矽酸鹽，及顆粒聯結劑如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、凝膠及阿拉伯膠，一起使用。此外，潤滑劑，如硬酯酸鎂、硫酸十二烷基鈉及滑石，時常用於片劑的用途。類似形式的固體組成物亦可能作爲凝膠膠囊；在此關係中，較佳物質亦包括乳糖及牛奶糖及高分子量聚乙二醇。當含水懸浮液及／或酏劑欲用於口服投用時，活性成分可能與不同的甜味劑或調味劑、調色物質或染料，及，若需要，乳化劑及／或懸浮劑及稀釋劑如水、乙醇、聚丙二醇、甘油及其不同的組合，相組合。在動物案例中，其有利地被包括在動物飼料中獲飲用水中，濃度５－５０００ｐｐｍ，較佳爲２５至５００ｐｐｍ。

對於非腸胃投用（肌肉內的、腹膜內的、皮下的及靜脈內的）時，活性成分的無菌注射溶液通常被製備的。本發明治療化合物的溶液可能以芝麻油或花生油或聚丙二醇水溶液方式被使用。水溶液應適於被調整及緩衝，較佳的ｐＨ爲大於８，若需要液體稀釋劑可先等張。這些水溶液適於靜脈注射的用途。油溶液適於關節內的、肌肉內的及皮下注射用途。所有這些溶液的製備是在無菌條件下藉由

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 52）

熟悉此項技藝者熟知之標準製藥技術給予完成。在動物案例中，化合物可以肌肉內或皮下給予投用，且劑量約爲０．１至５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ，有利地是０．２至１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ一次給予或至多分３次給予。

對於局部眼部投用，直接應用至患有疾病的眼睛時可能以眼滴、氣霧劑、凝膠或軟膏形式使用，或可被併至膠原（如聚－２－羥基乙基異丁烯酸酯及其共聚物）或親水性聚合物防護物。物質亦可以隱形眼鏡或經由一局部儲存器或是以結膜下的配方被施用。

對於眶內投用，活性成分的無菌注射溶液通常被製備。本發明治療化合物的溶液可能是以水溶或懸浮液（粒子大小小於１０微米）形式被使用。水溶液應適於被調整及緩衝，較佳ｐＨ介於５及８間，若需要，液體稀釋劑可先等張。少量的聚合物可被加入以增加黏度或維持釋出（如纖維素聚合物、葡萄聚糖、聚乙二醇或藻膠酸）這些溶液適於眶內注射用途。所有這些溶液的製備是在無菌條件下藉由熟悉此項技藝者熟知之標準製藥技術給予完成。在動物案例中，化合物可以眶內給予投用，且劑量約爲０．１至５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ，有利地是０．２至１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ一次給予或至多分３次給予。

本發明活性化合物亦可能以直腸組成物如栓劑或灌腸劑，例如含習知栓劑鹼如椰子油或其他甘油酯，方式給予配方。

對於鼻內投用或吸入劑，本發明的活性化合物方便以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 53）

溶液或懸浮液形式從泵噴霧容器被輸送，其可由病人自己被擠出或泵出，或以一配有適合的推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟甲烷、二氧化碳或其他適合的氣體，的加壓容器或噴霧器中的氣溶膠噴霧表現。在這加壓氣溶膠案例中，劑量單位可能藉由一活門輸送計量供給量而被決定。加壓容器或噴霧器可能包括一活性化合物的溶液或懸浮液。用於吸入器或吹藥劑的膠囊及顆粒（製造，例如，凝膠）可能以含有本發明化合物粉末混合物及一適合的粉末鹼如乳糖或澱粉給予配方。

下面製備及實例說明本發明化合物的製備。熔點未被校正。ＮＭＲ數據以百萬分之一（δ）表示且參考來自樣品溶液（除非另有說明否則爲氘氯仿）的氘鎖住訊號。市售試劑被使用且無進一步純化。ＴＨＦ表四氫呋喃。ＤＭＦ表Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺。層析法表以３２－６３ｍｍ矽膠及在氮氣下沖提條件下（快閃層析法）完成的管柱層析法。室溫表２０－２５°Ｃ。所有非含水反應是在氮氣下進行以爲了方便及最大產率。減壓下濃縮表使用旋轉蒸發器。

製備１：

４－（４－氟苯氧基）硫酚

氫化鋁鋰（９．９５克，０．２６莫耳）以多份方式被加至攪拌中的４－（４－氟苯氧基）苯磺醯氯（３０克，０．１０５莫耳）的四氫呋喃（７００毫升）溶液。得

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 54）

到的混合物回流加熱１．５小時，冰浴下冷卻及用１０％硫酸水溶液（１００毫升）停止。攪拌３０分鐘後，混合物用塞里塑料™過濾及在真空下移除四氫呋喃。殘留物用水稀釋及用乙醚萃取。有機層用水及鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及在真空下濃縮，以提供標題化合物，其爲白色固體（２３克，１００％）

製備２：

4’－氟聯苯基－４－硫醇

氫化鋁鋰（０．９５克，２５毫莫耳）以多份方式被加至攪拌中的4’－氟聯苯基－４－磺醯氯（２．７克，１０毫莫耳）的四氫呋喃（７５毫升）溶液。得到的混合物回流加熱４小時，冰浴下冷卻及用１０％硫酸水溶液（１００毫升）停止。攪拌３０分鐘後，混合物用塞里塑料™過濾及在真空下移除四氫呋喃。殘留物用水稀釋及用乙醚萃取。有機層用水及鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及在真空下濃縮至固體。用乙醚研磨固體，過濾移除不溶物及濃縮濾液以提供標題化合物，其爲黃色固體（１．４克，６９％）

製備３：

４－（４－氯苯氧基）硫酚

氫化鋁鋰（６．５克，０．１７莫耳）以多份方式被加至攪拌中的４－（４－氯苯氧基）苯磺醯氯（２０．５

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 56）

題化合物（１．４２克，５１％，３：１的挂／橋非對映異構物的混合物）

Ｂ）３－胺基－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸乙酯鹽酸鹽

３－（二苯甲叉胺基）－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸乙酯（１．４克，３．９毫莫耳）在１Ｎ鹽酸水溶液（１００毫升）及乙醚（１００毫升）中的兩相混合物，在室溫下攪拌過夜。水曾被濃縮以提供標題化合物（０．７克，７８％，３：１的挂／橋非對映異構物的混合物），其爲淺黃色固體。

Ｃ）３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸乙酯

３－胺基－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸乙酯鹽酸鹽（６９０毫克，２．９毫莫耳）、４－（４－氟苯氧基）苯磺醯氯（９２３毫克，３．２毫莫耳）及三乙基胺（０．９毫升，６．５毫莫耳）在Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（４５毫升）中於是溫下攪拌過夜。溶劑在真空下被移除及殘留物被溶於飽和的碳酸氫鈉水溶液。用二氯甲烷萃取兩次後，有機層用鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及濃縮至棕色油狀。標題化合物（４９２毫克，３８％）藉由矽膠層析法以１％甲醇的二氯甲烷溶液爲沖提液，給予離析。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 57）

D）3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸

氫氧化鈉（1．5克，38毫莫耳）被加至3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸乙酯（492毫克，1．09毫莫耳）的乙醇（10毫升）及水（10毫升）混合溶液中。混合物回流加熱6天，冷卻及用1N鹽酸水溶液酸化。混合物用乙酸乙酯萃取及有機層用鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及濃縮以提供標題化合物（411毫克，89%），其爲褐色泡沫。

E）3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸苄氧基醯胺

3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸（411毫克，0．98毫莫耳）及三乙基胺（0．19毫升，1．36毫莫耳）的N，N－二甲基甲醯胺（30毫升）溶液加入（苯並三唑－1－基氧基）三－（二甲基胺基）鏻六氟硼酸鹽（474毫克，1．07毫莫耳）。室溫攪拌1小時後，額外的三乙基胺（0．22毫升，1．58毫莫耳）及O－苄基羥基胺鹽酸鹽（187毫克，1．17毫莫耳）被加入。反應混合物室溫下攪拌1天，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 58）

然後在５０℃攪拌１天。在真空下濃縮後，殘留物被溶予乙酸乙酯，接著用１Ｎ鹽酸水溶液、飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗。溶液用硫酸鎂乾燥及濃縮至油狀，其用層析法（５０％乙酸乙酯的己烷溶液爲沖提液）離析得到白色固體的標題化合物（２３７毫克，４６％）。

Ｆ）３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺

３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸苄氧基醯胺（２３７毫克，０．４５毫莫耳）的甲醇（２５毫升）溶液用５％鈀在硫酸鋇上（１５０毫克）處理及在Ｐａｒｒ™攪拌器中３大氣壓下氫化４小時。觸媒用０．４５μｍ尼龍過濾器過濾移除且濾液被濃縮至白色泡沫。從二氯甲烷中結晶以提供白色固體的標題化合物（６２毫克，３２％）。第二部分的產物（６２毫克，３２％）從乙酸乙酯／己烷中結晶被得到。

Ｍ．ｐ．１３８－１４１℃

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）：

δ１０．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

８．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

７．６７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），

７．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ，overlapped），

７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（60）

酸乾燥及濃縮至油狀。在真空下蒸餾以提供標題化合物（7.8克，71%），其爲澄清油狀。

B）3－挂－羥基甲基－8－氧雜雙環〔3.2.1〕－辛烷－3－羧酸乙酯

在－40℃，1.2M的二異丁基氫化鋁（62.5毫升，75毫莫耳）的甲苯溶液逐滴加至8－氧雜雙環〔3.2.1〕－辛烷－3，3－二羧酸二乙酯（7.8克，30毫莫耳）的甲苯（80毫升）溶液中。混合物被加熱至0℃且攪拌3小時。然後，冷卻至－15℃，並在此溫度緩慢加入乙醇（8毫升）。在－15℃攪拌1小時後，加入硼氫化鈉（1.1克，30毫莫耳）。混合物在室溫下攪拌過夜及逐滴加入飽和硫酸鈉水溶液以停止反應。加入乙酸乙酯，攪拌20分鐘後，經由塞里塑料™過濾以移除不溶物。濾液用鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及濃縮以提供標題化合物（5.1克，80%），其爲澄清油狀。

C）3－挂－羥基甲基－8－氧雜雙環〔3.2.1〕－辛烷－3－羧酸

氫氧化鋰（2.5克，59.5毫莫耳）加至3－挂－羥基甲基－8－氧雜雙環〔3.2.1〕－辛烷－3－羧酸乙酯（5.1克，23.8毫莫耳）的甲醇（25毫升）、四氫呋喃（25毫升）及水（2.5毫升）的混合溶液。混合物回流加熱過夜，冷卻及加入 Amberlite IR－120™離子交換樹脂以停止反應。攪拌20分鐘後，樹脂藉由過濾被移除，用四氫呋喃洗。蒸發溶劑及用乙醚

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 61）

研磨殘留物以提供標題化合物（５．１克，８０％），其爲白色固體。

Ｄ）3’８－二氧雜螺〔雙環〔３．２．１〕－辛烷－３，１’－環丁烷〕－２’－酮

在０℃時，苯磺醯氯（１．７毫升，１３．５毫莫耳）逐滴加至３－挂－羥基甲基－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸（２．３克，１２．３毫莫耳）、三乙基胺（３．４毫升，２４．７毫莫耳）及４－二甲基胺基吡啶（３００毫克，２．５毫莫耳）的二氯甲烷（５０毫升）溶液中。混合物在０℃攪拌１小時，用二氯甲烷稀釋及用１Ｎ鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗。用硫酸鎂乾燥，蒸發溶劑以提供標題化合物（１．８克，９０％），其爲白色固體。

Ｅ）３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯甲硫基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸

在－１０℃時，４－（４－氟苯氧基）硫酚（２．２毫克，１０毫莫耳）的四氫呋喃（１０毫升）溶液逐滴加至氫化鈉（２７０毫克，１１．３毫莫耳）的四氫呋喃（２０毫升）漿料中。混合物加熱至室溫且攪拌３０分鐘。再次冷卻至－１０℃後，逐滴加入3’８－二氧雜螺〔雙環〔３．２．１〕－辛烷－３，１’－環丁烷〕－２’－酮（１．８克，１０毫莫耳）的四氫呋喃（２０毫升）溶液。移除冰浴且在室溫下攪拌２小時後，混合物用１Ｎ鹽酸水溶液停止反應及用二氯甲烷萃取兩次。有機萃取液用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（62）

水及鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及濃縮至固體。從乙醚／己烷中再結晶以得到白色固體的標題化合物（１．８克，４７％）。母液濃縮後接著用矽膠層析法（２％甲醇的氯仿溶液作爲沖提液）以得到更多的標題化合物（５００毫克，１３％）

Ｆ）３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯甲硫基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸苄氧基醯胺

３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸（１．０克，２．６毫莫耳）及二異丙基乙基胺（０．５毫升，２．９毫莫耳）的Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（２０毫升）溶液被加入（苯並三唑－１－基氧基）三－（二甲基胺基）鏻六氟硼酸酯（１．２克，２．７毫莫耳）。室溫下攪拌２．５小時，額外的異丙基乙基胺（０．８６毫升，４．９毫莫耳）及Ｏ－苄基羥基胺鹽酸鹽（５２５毫克，３．３毫莫耳）被加入。反應混合物在５０℃攪拌１６小時。在真空下濃縮，殘留物被溶於乙酸乙酯及連續地用１Ｎ鹽酸水溶液、飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗。溶液用硫酸鎂乾燥及濃縮至油狀，其藉由層析法（３０乙酸乙酯的己烷溶液作爲沖提液）離析出白色泡沫的標題化合物（４０５毫克，３２％）。

Ｇ）３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸苄氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（63）

基醯胺

固體的５７－８５％間－氯過苯甲酸（２８３毫克）被加至３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯甲硫基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸苄氧基醯胺的二氯甲烷（１５毫升）溶液中。混合物在室溫下攪拌過夜，然後用飽和的硫酸氫鈉水溶液停止反應。用二氯甲烷稀釋後，有機層被分離及用飽和的碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗。有機層用硫酸鎂乾燥及濃縮以得到標題化合物，其爲白色泡沫（３９０毫克，９０％）。

Ｈ）３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺

３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸苄氧基醯胺（３９０毫克，０．７４毫莫耳）的甲醇（２０毫升）溶液用５％鈀在硫酸鋇上（１９５毫克）處理及在Ｐａｒｒ™攪拌器中３大氣壓下氫化３．５小時。觸媒用０．４５μｍ尼龍過濾器過濾移除且濾液被濃縮至白色泡沫。從乙酸乙酯及己烷中結晶以提供白色固體的標題化合物（２３０毫克，７１％）。

Ｍ．ｐ．１３４－１３９℃

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）：

δ８．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

７．７６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（64）

7．30－7．26（m，2H），
7．20－7．16（m，2H），
7．09（d，J＝7．5Hz，2H），
4．13（br s，2H），
3．40（s，2H），
2．24（d，J＝14．3Hz，2H），
1．78－1．73（m，4H），
1．57－1．55（m，2H），
MS m／e434（M－H）。

進一步的結構及立體化學的確認是藉由單晶X－射線結晶學給予實施。

實例3

3－（4－苯氧基苯磺醯基甲基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺

依據實例2相同步驟製備，在步驟E使用4－苯氧基苯基硫酚。

^{1}H NMR（d_6－DMSO）：
8．54（br s，1H），
7．75（d，J＝8．9Hz，2H），
7．44－7．40（m，2H），
7．23－7．21（m，1H），
7．11－7．07（m，4H），
4．11（br s，2H），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（65）

3．38（s，2H），
2．22（d，J＝14．3Hz，2H），
1．80－1．70（m，4H），
1．60－1．50（m，2H），
MS m／e416（M－H）。

實例4

3－挂－（4’－氟聯苯基－4－磺醯基甲基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺

依據實例2相同步驟製備，在步驟E使用4’－聯苯基－4－硫醇。

^{1}H NMR（d_6－DMSO）：
δ10．60（br s，1H），
8．58（br s，1H），
7．88－7．85（m，4H），
7．81－7．78（m，2H），
7．36－7．31（m，2H），
4．13（br s，2H），
3．47（s，2H），
2．25（d，J＝14．5Hz，2H），
1．80－1．76（m，4H），
1．60－1．55（m，2H），
MS m／e 418（M－H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（66）

實例5

3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺

A）3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯甲硫基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸

在室溫時，4－（4－氯苯氧基）硫酚（2．07克，6．8毫莫耳）被加至氫化鈉（180毫克，705毫莫耳）的四氫呋喃（50毫升）漿料中。混合物在室溫下攪拌45分鐘。固體的3'，8－二氧雜螺〔雙環〔3．2．1〕辛烷－3，1'－環丁烷〕－2'－酮（1．04克，6．2毫莫耳）被加入且反應在室溫下攪拌過夜。混合物用1N鹽酸水溶液停止反應及用二氯甲烷萃取兩次。有機層用鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及濃縮至固體。用乙醚研磨，過濾後，提供白色固體的標題化合物（1．47克，59％）。

B）3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯甲硫基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺

在室溫時，草醯氯（0．8毫升，9．2毫莫耳）及N，N－二甲基甲醯氯（1滴）逐滴加至3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯甲硫基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸（1．47克，3．63毫莫耳）的二氯甲烷（20毫升）漿料中。混合物在室溫下攪拌過夜。在真空下揮發性的蒸發後，殘留物被溶於二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（67）

氯甲烷（２０毫升）中，冷卻至０℃及用Ｏ－三甲基矽羥基胺（１．３５毫升，１１．０毫莫耳）逐滴處理。混合物在室溫下攪拌３．５小時，在冰浴中冷卻及用１Ｎ鹽酸水溶液停止反應，及在０℃額外攪拌３０分鐘。接著用乙酸乙酯稀釋，有機層被分離，用水及鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及濃縮以提供白色泡沫的標題化合物（１．５２克，１００％）。

Ｃ）３－挂－〔４－（４－氯苯氧基）苯磺醯基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺

Oxone™（４．２克，８．６３毫莫耳）被加至３－挂－〔４－（４－氯苯氧基）苯甲硫基甲基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺（１．５２克，３．６３毫莫耳）的水（３０毫升）、甲醇（４０毫升）及四氫呋喃（１２毫升）的混合溶液中。混合物在室溫下攪拌過夜，用水稀釋及用乙酸乙酯萃取兩次。有機層用鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及濃縮至泡沫，其用矽膠層析法（４％甲醇的氯仿溶液作爲沖提液）分離出標題化合物（８４６毫克，５２％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）：

δ１０．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

８．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），

７．７６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），

７．４６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 68）

7．15－7．11（m，4H），

4．11（br s，2H），

3．40（s，2H），

2．22（d，J＝14．3Hz，2H），

1．76－1．71（m，4H），

1．57－1．55（m，2H），

Ms m／e450（M－H）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

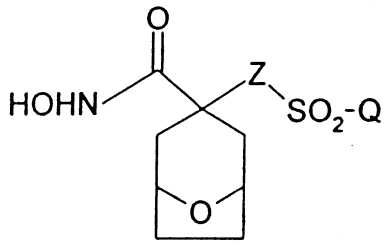
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：雙環異羥肟酸衍生物）

如式化合物，



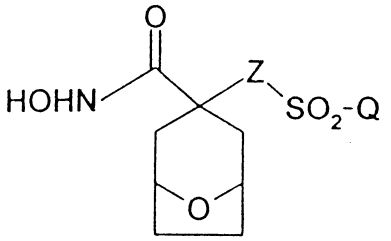
I

其中Z及Q如說明書所定義，含其之醫藥組成物及其醫療用途。

英文發明摘要（發明之名稱：Bicyclic hydroxamic acid derivatives）

Abstract

A compound of the formula



I

wherein Z and Q are as defined in the specification, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use.

（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

五、發明說明（ 1 ）

發明背景：

本發明係關於雙環異羥肟酸衍生物，及醫藥組成物及治療方法。

本發明化合物爲鋅金屬肽鏈內切酶抑制劑，特別是那些屬於 metzincins 次家族的基質金屬蛋白酶(亦稱爲ＭＭＰ或 matrixin)及再生溶解素(亦以 adamylsin)（ Rawlings,et al., Methods in Enzymology, 248, 183-228(1995) and Stocker, et al., Protein Science, 4, 823-840 (1995)）。

酶的ＭＭＰ次家族現在包括１７個成員（ＭＭＰ－１，ＭＭＰ－２，ＭＭＰ－３，ＭＭＰ－７，ＭＭＰ－８，ＭＭＰ－９，ＭＭＰ－１０，ＭＭＰ－１１，ＭＭＰ－１２，ＭＭＰ－１３，ＭＭＰ－１４，ＭＭＰ－１５，ＭＭＰ－１６，ＭＭＰ－１７，ＭＭＰ－１８，ＭＭＰ－１９，ＭＭＰ－２０）。已知道大部份ＭＭＰ在調節細胞外基質蛋白質的轉換中扮演的角色及在普通生理過程(如再生、生長及變異)中扮演著一重要角色。此外，ＭＭＰ被表示在許多病理情況，其中發生異常聯結組織轉換。例如，在降解型 II 膠原有效能活性的ＭＭＰ-13 酶已被證明在骨關節炎軟骨成骨 (Mitchell, et al., J. Clin. Invest., 97, 761 (1996))方面被過於表示。其他ＭＭＰｓ（ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－８、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１２）亦在骨關節炎軟骨成骨（ Mitchell, et al., J. Clin. Invest., 97, 761 (1996))方面被過於表示，及部份或所有的ＭＭＰ的抑制作用被期望減低或阻斷關節疾病的軟骨成骨典型的加

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

補充 90.6.4

五、發明說明（2）

速失去如骨關節炎或類風濕關節炎。

哺乳動物的再生溶解素以ＡＤＡＭｓ（disintegrin及金屬蛋白酶）（Wolfberg, et al., J. Cell Biol., 131, 275-278 (1995)）聞名及包括除了似-金屬蛋白酶功能域外還有disintegrin功能域。迄今，２３種不同的ＡＤＡＭ已被確定。

ＡＤＡＭ－１７，亦以腫瘤壞死因子－α轉化酶（ＴＡＣＥ）聞名，是最有名的ＡＤＡＭ。ＡＤＡＭ－１７（ＴＡＣＥ）是負責切斷細胞鍵結至腫瘤壞死因子－α（ＴＮＦ－α，亦以惡病質聞名）。ＴＮＦ－α被認定被包含在許多傳染及自身免疫病（W. Friers, FEBS Letters, 285, 199 (1991)）。再者，已證明ＴＮＦ－α是發炎反應在敗毒病及敗血性休克的主要媒介（Spooner, et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 62 S11 (1992)）。有兩種形式的ＴＮＦ－α，相對分子量２６，０００（２６ｋＤ）的形式ＩＩ蛋白質及來自於藉由特異分解蛋白質切斷的細胞鍵結蛋白質產生的可溶解的１７ｋＤ形式。ＴＮＦ－α的可溶解１７ｋＤ形式是藉由細胞被釋出及與ＴＮＦ－α的毒害效果相關聯。此形式的ＴＮＦ－α亦在遠離合成位置的位置上具有作用的能力。因此，ＴＡＣＥ抑制劑防止可溶解的ＴＮＦ－α的形成及防止可溶解因子的毒害效果。

本發明的精選化合物是軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質酶的有效抑制劑，在軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質的降解作用是一重要的酶。軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質酶亦被

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（3）

相信爲一ＡＤＡＭ。來自軟骨基質的軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質的減少在關節疾病(如骨關節炎及類風濕性關節炎)的改進是一重要因子，及軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質酶的抑制作用被期望減緩或阻斷在這方面疾病軟骨的減少。已明顯表示在病理情況的其他ＡＤＡＭ包括ＡＤＡＭＴＳ－１（Kuno, et al., J. Biol.Chem., 272, 556-562 (1997))及ＡＤＡＭ　１０，１２及１５（Wu, et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 235, 437-442, (1997)）。作爲表示的知識，與ＡＤＡＭ增加這類酶抑制作用的角色的完全意義相關聯的生理基質及疾病將會被領會。

疾病，其中ＭＭＰ的抑制作用及／或ＡＤＡＭ將會提供治療效果，包括：關節炎（包括骨關節炎及類風濕性關節炎），腸炎，局部性迴腸炎，急性呼吸窘迫徵候群，氣喘慢性阻塞性疾病，阿茲海默症，器官移植毒性，惡病質，過敏反應，過敏性接觸性過敏症，癌症(如包括結腸癌、乳癌、肺癌及前列腺癌的硬塊腫瘤癌症及包括血癌及淋巴癌的造血惡性腫瘤)，組織潰瘍，再狹窄，牙周病，大疱性表皮鬆解，骨質疏鬆，人工關節植入物的鬆弛，動脈硬化症(包括動脈粥樣硬化破裂)，大主動脈瘤(包括腹部大主動脈瘤及腦部大主動脈瘤)，充血性心臟衰竭，心肌梗塞，中風，大腦局部缺血，頭部創傷，脊椎神經創傷，神經退化疾病(急性及慢性)，自身免疫病，慢性進行性舞蹈病，帕金森症，偏頭痛，抑鬱，末梢神經痛，疼痛，大腦澱粉樣血管病，nootropic 或識別加強，肌萎縮性脊髓側索硬化症，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（16）

造血惡性腫瘤），組織潰瘍，再狹窄，牙周病，大疱性表皮鬆解，骨質疏鬆，人工關節植入物的鬆弛，動脈硬化症（包括動脈粥樣硬化破裂），大主動脈瘤（包括腹部大主動脈瘤及腦部大主動脈瘤），充血性心臟衰竭，心肌梗塞，中風，大腦局部缺血，頭部創傷，脊椎神經創傷，神經退化疾病（急性及慢性），自身免疫病，慢性進行性舞蹈病，帕金森症，偏頭痛，抑鬱，末梢神經痛，疼痛，大腦澱粉樣血管病，nootropic 或識別加強，肌萎縮性脊髓側索硬化症，多發性硬化，眼血管生成，角膜創傷，黃斑變性，異常創傷癒合，發燒，糖尿病，腫瘤入侵，腫瘤生長，腫瘤轉移，角膜損傷，鞏膜炎，ＡＩＤＳ，敗毒病，敗血性休克及以金屬蛋白酶活性爲特徵的其他疾病及以哺乳動物再生溶解素活性爲特徵的疾病，包括有效治療之式Ｉ化合物及其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載劑。

本發明亦關於抑制哺乳動物（包括人類）的（ａ）基質金屬蛋白酶或被包含在基質降解的其他金屬蛋白酶，或（ｂ）哺乳動物的再生溶解素（如軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質酶或ＡＤＡＭ’ｓ　ＴＳ－１，１０，１２，１５及１７，最佳爲ＡＤＡＭ－１７）之醫藥組成物，包括有效量的式Ｉ化合物及其藥學上可接受的鹽。

本發明亦關於用於治療哺乳類（包括人類）具有選自下列狀況之方法，該狀況爲關節炎（包括骨關節炎及風濕性關節炎），腸炎，局部性迴腸炎，肺氣腫，慢性阻塞性疾病，阿茲海默症，器官移植毒性，惡病質，過敏反應，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 17）

修正補充 89.9.6

過敏性接觸性過敏症，癌症（如包括結腸癌、乳癌、肺癌及前列腺癌的硬塊腫瘤癌症及包括血癌及淋巴癌的造血惡性腫瘤），組織潰瘍，再狹窄，牙周病，大疱性表皮鬆解，骨質疏鬆，人工關節植入物的鬆弛，動脈硬化症（包括動脈粥樣硬化破裂），大主動脈瘤（包括腹部大主動脈瘤及腦部大主動脈瘤），充血性心臟衰竭，心肌梗塞，中風，大腦局部缺血，頭部創傷，脊椎神經創傷，神經退化疾病（急性及慢性），自身免疫病，慢性進行性舞蹈病，帕金森症，偏頭痛，抑鬱，末梢神經痛，疼痛，大腦澱粉樣血管病，nootropic 或識別加強，肌萎縮性脊髓側索硬化症，多發性硬化，眼血管生成，角膜創傷，黃斑變性，異常創傷癒合，發燒，糖尿病，腫瘤入侵，腫瘤生長，腫瘤轉移，角膜損傷，鞏膜炎，ＡＩＤＳ，敗毒病，敗血性休克及以金屬蛋白酶活性爲特徵的其他疾病及以哺乳動物的再生溶解素活性爲特徵的疾病，包括投予該哺乳動物有效量的式Ｉ化合物及其藥學上可接受的鹽。

本發明亦關於抑制哺乳動物（包括人類）的（ａ）基質金屬蛋白酶或被包含在基質降解的其他金屬蛋白酶，或（ｂ）哺乳動物的再生溶解素（如軟骨中蛋白多糖之核心蛋白質酶或ＡＤＡＭ’ｓ　ＴＳ－１，１０，１２，１５及１７，最佳爲ＡＤＡＭ－１７）之方法，包括投予該哺乳動物有效量的式Ｉ化合物及其藥學上可接受的鹽。

本發明亦包括醫藥組成物，其包含式Ｉ化合物的前驅藥。本發明亦包括治療或預防疾病的方法，該疾病可能藉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 19）

NSAID's）如吡氧噻嗪、diclofenac、丙酸如naproxen、flubiprofen、苯氧苯丙酸、酮洛芬及治療關節炎的止痛退燒藥、菲那邁如甲滅酸、消炎痛、蘇靈大、apazone、吡唑啉酮如苯丁唑酮、水楊酸鹽如阿斯匹靈、COX－2抑制劑如celecoxib及rofecoxib、止痛劑及關節內的療法如腎上腺皮質類固醇及琉璃醣碳基酸如hyalgan及synvisc。

本發明化合物亦可能與抗癌劑如endostatin及angiostatin，或細胞毒藥劑如阿黴素、柔紅黴素、順－鉑、鬼臼乙叉甙、taxol、taxotere及生物鹼如長春新鹼，及抗代謝物如甲氨喋啉相結合。

本發明化合物亦可能與心血管藥劑如鈣通道阻斷劑，脂質降低劑如statins、fibrates、β－阻斷劑、Ace抑制劑、血管緊縮素－2接受器拮抗劑及血小板凝聚抑制劑相結合。

本發明化合物亦可能與CNS藥劑如抗抑鬱劑（如sertraline）、抗帕金森症藥劑（如deprenyl、左旋多巴、requip、miratex、MAOB抑制劑如selegine及rasagiline、comP抑制劑如Tasmar、A－2抑制劑、多巴胺再攝取抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼激動劑、多巴胺激動劑、及神經元氧化氮合酶），及抗阿茲海默症藥劑如Aricept、tacrine、COX－2抑制劑、propentofylline或metryfonate相結合。

本發明化合物亦可能與骨質疏鬆藥劑如droloxifene或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（ 20）

fosomax,及抑制免疫力之藥劑如ＦＫ－５０６及 rapamycin 合併使用。

89 9 6

發明詳述

下面反應流程圖說明本發明化合物的製備。除非另有說明否則，在流程圖及下面討論中的ｎ、R^1、R^2、Ｑ及Ｚ如上定義。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（55）

克，６８毫莫耳）的四氫呋喃（４００毫升）溶液。得到的混合物室溫攪拌２小時，冰浴下冷卻及用１０％硫酸水溶液（１００毫升）停止。攪拌３０分鐘後，混合物用塞里塑料™過濾及在真空下移除四氫呋喃。殘留物用水稀釋及用乙醚萃取。有機層用水及鹽水洗，用硫酸鎂乾燥及在真空下濃縮，以提供標題化合物，其爲白色固體（１５．９克，９９％）

實例１

３－挂－〔４－（４－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸羥基醯胺

A）３－（二苯甲叉胺基）－８－氧雜雙環〔３．２．１〕－辛烷－３－羧酸乙酯

在Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（５０毫升）中的氫化鈉（０．４１克，１７．１毫莫耳）懸浮體逐滴加至Ｎ－二苯基亞甲基甘胺酸乙酯（２．０７克，７．８毫莫耳）的Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（５０毫升）溶液中。在室溫下攪拌３０分鐘後，逐滴加入順式－２，５－二（羥基甲基）四氫呋喃二甲苯磺酸鹽（４．１克，９．３毫莫耳）的Ｎ，Ｎ－二甲基甲醯胺（５０毫升）溶液。反應混合物在油浴中逐漸加熱至１００℃，且在此溫度攪拌過夜。溶劑在真空下被蒸發及殘留物被溶於水，且用乙醚萃取兩次。有機萃取液用鹽水洗，用硫酸乾燥及濃縮至棕色油狀，藉由從矽膠層析法(20%乙酸乙酯的己烷溶液作爲沖提液)離析出標

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（59）

修正補充 89.9.26

7.16－7.12（m，2H），

7.01（d，J＝8.5Hz，2H），

4.09（br s，2H），

2.32（d，J＝14.1Hz，2H），

1.68－1.63（m，4H），

1.51－1.48（m，2H），

MS：435 m／e（M－H）。

進一步的結構及立體化學的確認是藉由單晶X－射線結晶學給予實施。

實例2

3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3.2.1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺

A）8－氧雜雙環〔3.2.1〕－辛烷－3，3－二羧酸二乙酯

氫化鈉（2.28克，95毫莫耳）以多份方式被加至丙二酸二乙酯（15毫升，99毫莫耳）的N，N－二甲基甲醯胺（400毫升）溶液中。混合物攪拌45分鐘以完成氫氣的釋出。然後逐滴加入順－2，5－二（羥基甲基）四氫呋喃二甲苯磺酸鹽（19.0克，43毫莫耳）的N，N－二甲基甲醯胺(400毫升）溶液。混合物在油浴中加熱至140℃過夜。冷卻至室溫後，混合物加入飽和的氯化銨水水溶液以停止反應且在真空下濃縮。殘留由被溶於水且用乙醚萃取。有機萃取液用水及鹽水洗，用硫酸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

修正補充 中華民國92年5月9日

附件2a:

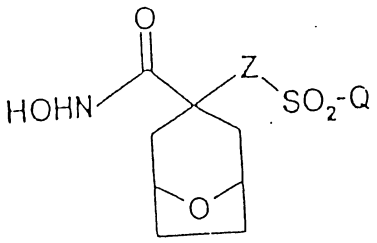
公告本

第 88105440 號專利申請案 (修正後無劃線)

中文申請專利範圍替換本

民國 92 年 5 月 9 日修正

1．如式化合物，

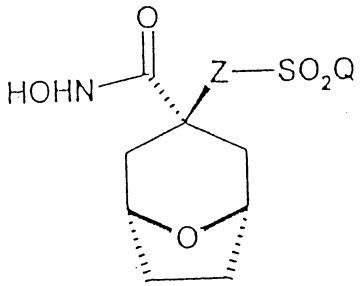


I

其中Z爲>CH_2或>NH；

Q爲苯氧基苯基、或聯苯基，其中該苯氧基苯基或聯苯基係選擇性經鹵素取代；或其藥學上可接受鹽。

2．如申請專利範圍第1項之化合物，包括如式



I'

描述之立體化學。

3．如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z爲CH_2。

4．如申請專利範圍第2項之化合物，其中Z爲CH_2。

5．如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z爲>

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

NH。

6．如申請專利範圍第2項之化合物，其中Z爲>NH。

7．如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自：

3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基胺基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（4－氟苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－（4－苯氧基苯磺醯基甲基）－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－（4′－氟聯苯基－4－苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺；

3－挂－〔4－（4－氯苯氧基）苯磺醯基甲基〕－8－氧雜雙環〔3．2．1〕－辛烷－3－羧酸羥基醯胺。

8．一種用於哺乳類（包括人類）的基質金屬蛋白酶抑制作用之醫藥組成物，包括有效治療之申請專利範圍第1項之化合物及其藥學上可接受的載劑。

9．如申請專利範圍第8項之醫藥組成物，其係用於治療下列病症：關節炎（包括骨關節炎及風濕性關節炎），腸炎，局部性迴腸炎，肺氣腫，慢性阻塞性疾病，阿茲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

海默症，器官移植毒性，惡病質，過敏反應，過敏性接觸性過敏症，癌症，組織潰瘍，再狹窄，牙周病，大疱性表皮鬆解，骨質疏鬆，人工關節植入物的鬆弛，動脈硬化症（包括動脈粥樣硬化破裂），大主動脈瘤（包括腹部大主動脈瘤及腦部大主動脈瘤），充血性心臟衰竭，心肌梗塞，中風，大腦局部缺血，頭部創傷，脊椎神經創傷，神經退化疾病（急性及慢性），自身免疫病，慢性進行性舞蹈病，帕金森症，偏頭痛，抑鬱，末梢神經痛，疼痛，大腦澱粉樣血管病，nootropic 或識別加強，肌萎縮性脊髓側索硬化症，多發性硬化，眼血管生成，角膜創傷，黃斑變性，異常創傷癒合，發燒，糖尿病，腫瘤入侵，腫瘤生長，腫瘤轉移，角膜損傷，鞏膜炎，ＡＩＤＳ，敗毒病及敗血性休克。

１０．一種用於哺乳類（包括人類）的哺乳動物再生溶解素抑制作用之醫藥組成物，包括有效治療之申請專利範圍第１項之化合物及其藥學上可接受的載劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製