

申請日期	86 年 9 月 23 日
案 號	86113848
類 別	007C 49/00, 51/00, 61/00, 209/00 607D 233/00, 239/00, A61F 3/13

(以上各欄由本局填註)

公告本

458963

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	對體外連結蛋白(vitronectin)受體 $\alpha v \beta 3$ 或其他具有體外連結蛋白作為配位體之整合素(integrins)結合至其天然配位體之作用具有抑制功效的 2,3,5,6-四氫-苯並甘菊環衍生物，其製備方法及其藥學組成物
	英 文	2,3,5,6-Tetrahydro-benz[c]azulen derivatives inhibiting the binding of vitronectin receptor $\alpha v \beta 3$ or other integrins having vitronectin as ligand to their natural ligand, their preparation process and the pharmaceutical compositions containing them
二、發明 創作人	姓 名	(1) 塞菊·伯納 Bernard, Serge (2) 丹尼斯·卡尼亞托 Carniato, Denis (3) 尚-法·姑薇斯特 Gourvest, Jean-Francois
	國 籍	(1) 法國 (2) 法國 (3) 法國
	住、居所	(1) 法國皮雷喜貝理薇·聖利斯路二〇號 20, route de Senlis, F 60330, Le Plessis Belleville, France (2) 法國馬庫塞斯伊丹·諾夫路一〇號 10, Avenue de l'Etang Neuf, F 91460, Marcoussis, France (3) 法國克雷蘇麗·畢伯翁路一二號 12, rue de la Biberonne, F 77410, Claye-Souilly, France
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 羅素優克來夫公司 Roussel-Uclaf (2) 吉耐科技公司 Genentech
	國 籍	(1) 法國 (2) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 法國羅曼維爾·諾茲路一〇二號 102, Route de Noisy, 93230 Romainville, France (2) 美國加州南舊金山波因特聖布魯諾四六〇號 460 Point San Bruno, South San Francisco, CA 94080-4990, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 泰克勞德·維里佛斯 Vieillefosse, Jean-Claude (2) 達瑞爾·溫特 Winter, Daryl B.

裝

訂

線

458963

申請日期	86 年 9 月 23 日
案 號	86113848
類 別	

A4
C4

(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	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 秦喬治·士斯其 Teutsch, Jean-Georges (5) 傑辰·柯諾利 Knolle, Jochen (6) 漢斯·史狄爾 Stilz, Hans Ulrich
	國 籍	(4) 法國 (5) 德國 (6) 德國 (4) 法國潘亨雷佛塞路三號 Residence Lavoisier, Bat. 3, 3, rue Lavoisier, F 93500 Pantin, France (5) 德國克利福泰赫斯特街二十一號 Hochster Straße 21, D-65830 Kriftel, Germany (6) 德國法蘭克福約韓撒雷街十八號 Johannesalle 18, D-65929 Frankfurt am Main Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

申請日期	86 年 9 月 23 日
案 號	86113848
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(7) 夫克摩·威納 Wehner, Volkmar (8) 莎拉·博德瑞 Bodary, Sarah C. (9) 湯瑪斯·葛達克 Gadek, Thomas R.
	國 籍	(7) 德國 (8) 美國 (9) 美國 (7) 德國沙堡·林登街一號 Lindenstraße 1, D-97657 Sandberg 2, Germany
	住、居所	(8) 美國加州聖博諾·克雷斯摩爾路三五三〇號 3530 Crestmoor Drive, San Bruno, CA 94066, U. S. A. (9) 美國加州渥克蘭·雀而喜路二八三八號 2838 Chelsea Drive, Oakland, CA 94611, U. S. A.
	姓 名 (名稱)	
三、申請人	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

158963

申請日期	86 年 9 月 23 日
案 號	86113848
類 別	

A4
C4

(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	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(00) 勞勃·馬道威 McDowell, Robert S. (11) 勞勃·皮帝 Pitti, Robert M.
	國 籍	(00) 美國 (11) 美國 (00) 美國加州舊金山市教堂街一二六四號 1264 Church Street, San Francisco, CA 94114, U. S. A. 住、居所 (11) 美國加州艾爾塞荷托匙市自由街一一一〇號 1110 Liberty Street, El Cerrito, CA 94530, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

458963

(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
法國 1996 年 3 月 20 日 96-03437 ☒無主張優先權

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 ()

本發明係關於新穎的三環化合物，其製造方法及此方法之中間物，其作為藥物之用途及含彼之藥學組成物。

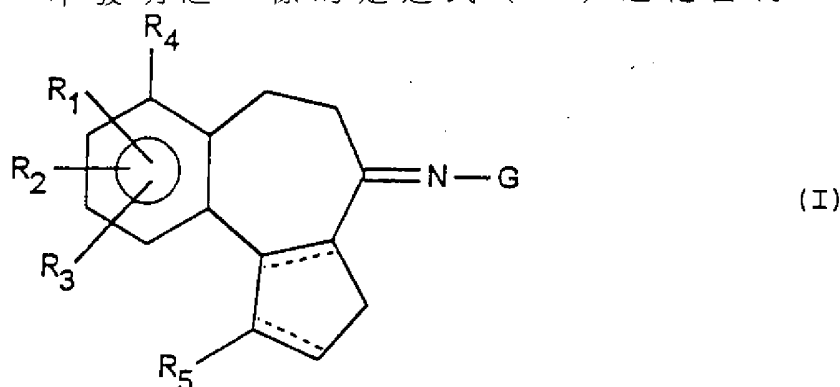
先前技術資料

美國專利 U S 5 4 9 3 0 2 0 揭示三環苯並二氮雜萘衍生物，其具抑制血纖維蛋白原結合至 G P I I b / I I I a 受體的活性。美國專利 U S 5 6 0 2 1 7 3 揭示環己基-苯基衍生物，其可用作磷酸二酯酶 I V 的抑制劑。

本發明之化合物在結構上及主要生物活性（作為體外連結蛋白（vitronectin）受體拮抗劑）上均與這些先前技術化合物不同。

本發明之詳細說明

本發明之一標的是通式 (I) 之化合物：



其中 R₁ 示 a - C ≡ C - [A] - [B] - C O R₆ ,
 - C H = C H - [A] - [B] - C O R₆ ,
 - (C H₂)₂ - [A] - [B] - C O R₆ , - O - [A]
 - [B] - C O R₆ , - C H₂ C O - [A] - [B] -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

COR_6 ，—[A]—示

—一個二價烴基化基團，其衍生自一飽和和不飽和，直線或分枝結構，而含有1至12碳原子及1至6個擇自氧，氮或硫原子之雜原子，

—或一個二價基團，其衍生自一飽和或不飽和，直線或分枝之非環性烴，而含有1至12碳原子，

[B]示苯基， $CH[Z]$ 基，或單鍵，

Z示一氫原子，以下基團之一：

(D) $0-6NR_aR_b$ ，

(D) $0-6-NH-SO_2-R_c$ ，

(D) $0-6-NH-CO_2-R_c$ ，

(D) $0-6-NH-CO-R_c$ ，

(D) $0-6-NH-SO_2-NH-R_c$ ，

(D) $0-6-NH-CO-NH-R_c$ ，

(D) $0-6-CO_2-R_c$ ，

(D) $0-6-SO_2-R_c$ ，

(D) $0-6-CO-R_c$ 或

(D) $0-6-R_c$

其中(D) $0-6$ 是一衍生自飽和或不飽和直線或分枝之含0至6碳原子的非環性烴的二價基團，

R_a ， R_b 及 R_c 示一氫原子， $(CH_2)_{0-3}-$

A_r 基（其中 A_r 示一含6至18碳原子之碳環芳基），

$(CH_2)_{0-3}-Het$ 基（其中 Het 示一衍生自飽和或不飽和，芳族或非芳族之含1至9碳原子及1至5雜原

45 8963

五、發明說明 (8)

子 (選自氧, 氮或硫原子) 的雜環), $(CH_2)_{0-3}-$
 $A1K$ 基 (其中 $A1k$ 示一衍生自飽和或不飽和, 直線,
 分枝或環性之含 1 至 12 碳原子之非芳族烴, Het ,
 Ar 及 $A1k$ 基可以非經取代或經取代, 或者 Ra 及
 Rb 同其所連接之氮一同示一飽和或不飽和, 芳族或非芳
 族之氮雜環, 其任意含有一或多個選自氧, 氮或硫原子之
 雜原子, 此基團可以經取代或非經取代,

- R_6 示羥基, $O-A1k$, $O-Ar$, NH_2 , $NH-$
 $A1k$, $N(A1k)_2$ 基或 L 或 D 胺基酸之其餘者,
 $A1k$ 及 Ar 如先前定義且任意地被取代或未被取代,
 - R_2 及 R_3 相同或不同, 示氫原子, 羥基, $O-A1k$ 基
 或 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ 基, $A1k$ 及 Ar 如先前所
 定義, 或 R_2 及 R_3 一同形成 $-O-(CR_dRe)_n-O$
 - 型之環, n 示 1 至 5 之整數, R_d 及 Re 各自獨立示氫
 原子, 含 1 至 6 碳原子之烷基, 或苯基,

- R_4 示氫原子, 鹵原子, 以下基團之一: 羥基, 胺基, 硝
 基, 氰基, CF_3 , 含 1 至 12 碳原子之醯基或醯氧基, 烷
 基, 烯基, 炔基, 烷硫基, 烷氧基, 烷胺基, 二烷胺基,
 二烷胺基烷基, 二烷胺基烷氧基, 其中烷基含 1 至 6 碳原
 子,

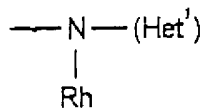
- R_5 示氫原子, 羥基, 鹵原子, $O-A1k$ 基或
 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ 基, $A1k$ 及 Ar 如先前所定
 義,

- G 示式 $G1$ 之基

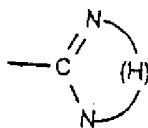
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製 訂 線

五、發明說明(4)



其中 R h 是氫原子或如先前所定義之 A l k 基且 (H e t ') 是以下通式之雜環：



其中 (H) 與 N = C - N H - 單元形成一含有 1 至 9 碳原子及 2 至 5 個選自氧，氮和硫原子之雜原子的單或雙環芳族或非芳族雜環的其餘者，此基團可以經取代或非經取代，

- 或 N R a R b 基 (G 2 基) ， R a 及 R b 如以上定義，
- 或如上定義之 (H e t) 基 (G 3 基) ，
- 或 - N R h - C (= X) - N H R c 基 (G 4 基) ，其中 X 是硫或氧原子或 N H ， R h 和 R c 如先前定義，
- 或 - N R h - S O 2 R c 基 (G 5 基) ，其中 R h 及 R c 如先前定義，

虛線示任意之第二鍵，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

- [A] - 示 - 二價基團，其衍生自一飽和或不飽和，直線或分枝之非環性烴而含有 1 至 12 碳原子及 1 至 6 個擇自氧，氮及硫原子之雜原子，特別是意指衍生自烷類自某些碳被氧或硫原子，或被以下基團：C = O，S O，S O 2，N H，N (A l k)，N H - C O，N (A l k)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (5)

$-CO$ ， $CO-NH$ ， $CO-N(A1k)$ ， SO_2-NH ， $SO_2-N(A1k)$ ，所代替之基團， $(A1k)$ 定義如上。其因此可以是以下基團： $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ， $CH_2-CH_2-C(O)-CH_2-CH_2$ ， $CH_2-C(O)-C(Me)_2-CH_2$ 。

當 A 示一衍生自含有 1 至 12 碳原子之飽和或不飽和，直線或分枝之非環性烴的二價基團時，其特別意謂式 $-(CH_2)_n-$ 之伸烷基，其中 n 示 1 至 12 間之整數，如 $-CH_2-$ ， $-CH_2CH_2-$ ， $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 或伸烯基或伸炔基如 $-CH=CH-CH_2-$ 或 $-C\equiv C-CH_2-$ 。

當這些二價基團是分枝時，它們可以是如 $-CH(CH_3)-$ ， $-C(Me)_2-$ ， $-CH_2-C(Me)_2-$ ， $-CH(Et)-$ ， $-CH(C=CH)-$ 或 $-C(C\equiv CH)(Et)-$ 之基團。

當 $[B]$ 示 $-Ph-$ 二價基團時， $CO R_6$ 可以在鄰，間或對位上。其較佳在對位上。

當 $(D)_{0-6}$ 是一衍生自含 0 至 6 碳原子之飽和或不飽和，直線或分枝之非環性烴的二價基團時，

$(D)_{0-6}$ 選自上述 $[A]$ 值。 $(D)_0$ 意即此基團不存在，而再次是一單一的共價鍵。 (D) 宜是一單鍵或 $(CH_2)_n$ 基，n 是選自 1，2 或 3 之整數。

當 R_a ， R_b 和 R_c 示 $(CH_2)_{0-3}-Ar$ ，(

五、發明說明(6)

$(CH_2)_0 - 3 - H e t$ ， $(CH_2)_0 - 3 - A l k$ 基時，
 $(CH_2)_0 - 3$ 在 $(CH_2)_0$ 的例子中是一單鍵，或者示
 $-CH_2-$ ， $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ 。

$(A r)$ 示一含有 6 至 18 碳原子之碳環芳基，意即一衍生自芳族環烴之基團，如苯基，萘基，菲基或一衍生自稠合之含苯環的雙環或三環烴，如茛滿基，茛基，二氫萘基，四氫萘基或芴基。聯結發生在苯環程度上。其宜是一苯基。 $(H e t)$ 示一衍生自飽和或不飽和，芳族或非芳族之雜環而含有 1 至 9 碳原子及 1 至 5 個選自氧，氮和硫原子之雜原子的基團，特別是意即：

—單環性雜環基團，例如以下基團：噻吩基，呋喃基，吡喃基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噻嗪基，噻唑基，噁唑基，呋喃雜，吡咯啉基，咪唑啉基，吡唑啉基，噻唑啉基，三唑基，四唑基，

—稠合的雜環，例如苯並呋喃基，苯並噻吩基，苯並咪唑基，苯並噻唑基，萘並〔2，3-b〕噻吩基，噻蒎基，異苯並呋喃基，色烯基，咕啞基，吩噻噻吩基（

phenoxathinnyl），吲哚基，異吲哚基，3H-吲哚基，吲哚基，吲唑基，嘌呤基，喹啉基，異喹啉基，喹啉基，酞嗪基，茶啞基，喹噁啉基，喹唑啉基，噻啉基，蝶啞基，呋唑基， β -呋啉基，吡啞基，吩嗪基，吩噻嗪基，吩噁嗪基，吲哚啉基，異吲哚啉基，咪唑並吡啞基，咪唑並嘧啞基，或由所定義之單雜環基團所構成之稠合多環系統，例如呋喃並〔2，3-b〕吡咯或噻吩並〔2，3-b〕

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

] 呋喃，

— 或飽和的雜環基團如吡咯烷，哌啶，嗎啉。

(H e t) — 詞進一步包括如先前所定義之 (H e t ') 值。

(A l k) 示一衍生自飽和或不飽和的，直線，分枝或環性的非芳族烴的基團，意謂在非環性烴例子中，是甲基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，特丁基，正戊基，正己基，2-甲基戊基，2，3-二甲基丁基，正庚基，2-甲基己基，2，2-二甲基戊基，3，3-二甲基戊基，3-乙基戊基，正辛基，2，2-二甲基己基，3，3-二甲基己基，3-甲基-3-乙基戊基，壬基，2，4-二甲基庚基或正癸基，烯基如乙烯基，丙烯基，異丙烯基，烯丙基，2-甲基烯丙基，丁烯基或異丁烯基，或炔基，如乙炔基，丙炔基，炔丙基，丁炔基或異丁炔基，且在環性基團例子中，是環烷基，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基或金剛烷基。

當 R a 和 R b 與其所連接之氮一同形成一氮雜環時，它們特別是以下的飽和雜環類：嗎啉，哌啶，哌嗪，吡咯烷或不飽和雜環如噻啶，吡啶或吡嗪。

當 R₂，R₃，R₄和R₅示含有1至12碳原子之O- (A l k) 基團時，其宜為甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，烯丙氧基或炔丙氧基。當R₂，R₃，R₄及R₅示O- (C H₂)₀₋₃-A r 基團時，其宜是苯基乙氧基及苯基丙氧基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 6)

當 R_2 和 R_3 一同形成 $-O-(CR_d R_e)_n-O-$ 型之環，而 n 是 1 至 5 之整數時，其特別是 $-O-CH_2-O-$ ， $O-C(Me)_2-O$ ， $O-C(Ph_2)-O$ 基團。 R_2 和 R_3 各自必須在鄰位上。

當 R_6 示 $O-Alk$ 或 $O-Ar$ 基團且 Alk 及 Ar 被取代或非被取代時，其特別是以下基團之一： (C_1-C_8) 烷氧基， (C_1-C_{14}) 芳基， (C_1-C_8) 烷氧基， (C_6-C_{14}) 芳氧基， (C_1-C_8) 烷基羧氧基， (C_1-C_8) 二烷基羧基甲氧基， (C_6-C_{14}) 芳基， (C_1-C_8) 二烷基羧基甲氧基。

當 R_6 示 $NH-Alk$ ， $NH(Alk)_2$ 或 $NH-Ar$ 基團時，其特別是以下基團之一： (C_1-C_8) 烷基，二- (C_1-C_8) 烷基， (C_6-C_{14}) 芳基， (C_2-C_8) 烷基， (C_6-C_{14}) 芳基。

當 R_6 示胺基酸殘基時，其可以是 L 或 D 胺基酸。

L 或 D 胺基酸可以是天然或非天然的。其宜是 α -胺基酸。例如，那些在 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume XV/1 及 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974:

Aad ， Abu ， γAbu ， Abz ， $2Abz$ ，
 ϵAca ， Ach ， AcP ， $Adpd$ ， Ahb ， Aib ，
 βAib ， Ala ， βAla ， ΔAla ， Alg ，
 All ， AmA ， AmI ， Ape ， ApM ， Apr ，
 Arg ， Asn ， Asp ， Asu ， Aze ， Azi ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

B a i , B p h , C a n , C i t , C y s , (C y s) ₂
 , C y t a , D a a d , D a b , D a d d , D a p ,
 D a p m , D a s u , D j e n , D p a , D t c ,
 F e l , G l n , G l u , G l y , G u v , h A l a ,
 h A r g , h C y s , h G l n , h G l u , H i s ,
 h l l e , h L e u , h L y s , h M e t , h P h e ,
 h P r o , h S e r , h T h r , h T r p , h T y r ,
 H y l , H y p , 3 H y p , I l e , I s e , I v a ,
 K y n , L a n t , L c n , L e u , L s g , L y s ,
 β L y s , Δ l y s , M e t , M i n , M i n ,
 n A r g , N l e , N v a , O l y , O r n , P a n ,
 P e c , P e n , P h e , P h g , P i c , P r o ,
 Δ p r o , P s e , P y a , P y r , P z a , Q i n ,
 R o s , S a r , S e c , S e m , S e r , T h i ,
 β T h i , T h r , T h y , T h x , T i a , T l e ,
 T l y , T r p , T r t a , T y r , V a l

特丁基甘胺酸 (T b g) , 新戊基甘胺酸 (N p g) , 環己基甘胺酸 (C h g) , 環己基丙胺酸 (C h a) , 2 - 噻吩基丙胺酸 (T h i a) , 2 , 2 - 二苯胺基乙酸 , 2 - (對甲苯基) 2 - 苯胺基乙酸 , 2 - (對氯苯基) 胺基乙酸 , 或者 2 - 吡咯烷乙酸 , 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 3 - 乙酸 , 十氫異喹啉 3 - 乙酸 , 八氫異吲哚 2 - 乙酸 , 十氫喹啉 2 - 乙酸 , 八氫環戊烷 [b] 吡咯 2 - 羧酸 , 2 - 氮雜雙環 [2 , 2 , 2] 辛烷 - 3 - 羧酸 , 2 - 氮雜雙環 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

2, 2, 1] 庚烷-3-羧酸, 2-氮雜雙環[3, 1, 0] 己烷-3-羧酸, 2-氮雜螺[4, 4] 壬烷-3-羧酸, 2-氮雜環[4, 5] 癸烷-3-羧酸, 螺[雙環[2, 2, 1] 庚烷]-2, 3-吡咯烷-5-羧酸, 螺[雙環[2, 2, 2] 辛烷]-2, 3-吡咯烷-5-羧酸, 2-氮雜三環[4, 3, 0, 1^{6, 9}] 癸烷-3-羧酸, 十氫環庚烷[b] 吡咯-2-羧酸, 十氫環辛烷[c] 吡咯-2-羧酸, 八氫異吡啶-1-羧酸, 2, 3, 3a, 4, 6a-六氫環戊烷[b] 吡咯-2-羧酸, 2, 3, 3a, 4, 5, 7a-六氫吡啶-2-羧酸, 四氫噻唑-4-羧酸, 異噁唑烷-3-羧酸, 吡唑烷-3-羧酸, 羥基吡咯烷-2-羧酸, 其若合適可以經取代(參見以下式):

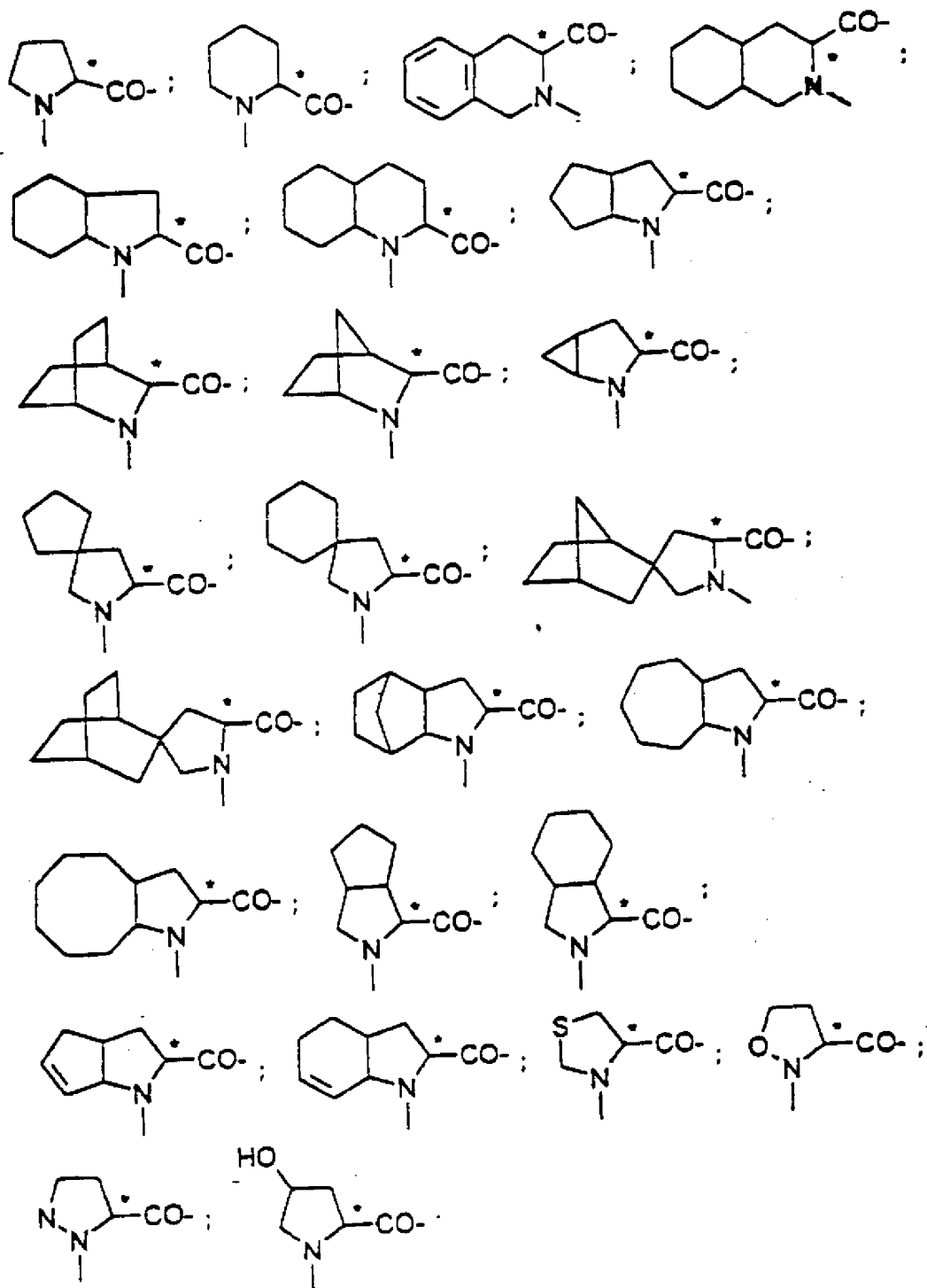
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

如上述之雜環殘基自例如以下專利或專利申請案是已知的：

U S - A - 4 , 3 4 4 , 9 4 9 ; U S - A -
4 , 3 7 4 , 8 4 7 ; U S - A - 4 , 3 5 0 , 7 0 4 ;
E P - A - 2 9 , 4 8 8 ; E P - A - 3 1 , 7 4 1 ;
E P - A - 4 6 , 9 5 3 ; E P - A - 4 9 , 6 0 5 ;
E P - A - 4 9 , 6 5 8 ; E P - A - 5 0 , 8 0 0 ;
E P - A - 5 1 , 0 2 0 ; E P - A - 5 2 , 8 7 0 ;
E P - A - 7 9 , 0 2 2 ; E P - A - 8 4 , 1 6 4 ;
E P - A - 8 9 , 6 3 7 ; E P - A - 9 0 , 3 4 1 ;
E P - A - 9 0 , 3 6 2 ; E P - A - 1 0 5 , 1 0 2 ;
E P - A - 1 0 9 , 0 2 0 ; E P - A - 1 1 1 , 8 7 3
; E P - A - 2 7 1 , 8 6 5 及 E P - A -
3 4 4 , 6 8 2 。

此外，胺基酸可以是酯或醯胺型，例如甲酯，乙酯，異丙酯，異丁酯，特丁酯，苄酯，乙醯胺，半卡巴肼或 ω -胺基（ $C_2 - C_8$ ）烷醯胺。

最後，這些胺基酸之官能基可以被保護。合適的保護基如氨基甲酸酯保護基，羧基保護基，或側鏈保護基由 Hubbuch, Kontakte(Merek)1979, N° 3, p.14-23 且由 Bülesbach, kontakte(Merdk)1980, N° 1, p.23-35 所描述。

例如，可提及以下者：A l o c , P y o c ,
F m o c , T c b o c , Z , B o c , D d z , B p o c
, A d o c , M s c , M o c , Z (N O _ 2) , Z (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

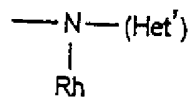
訂

線

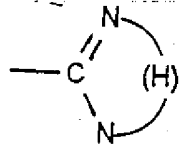
五、發明說明 (13)

H a l n) , B o b z , I b o c , A d p o c , M b o c
 , A c m , tertbutyl, O b z l , O n b z l , O m b z l
 , B z l , M o b , P i c , T r t .

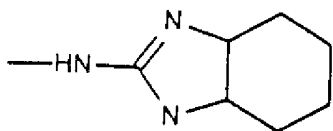
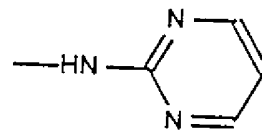
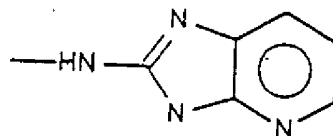
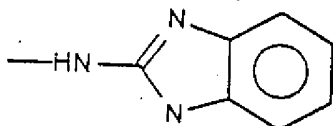
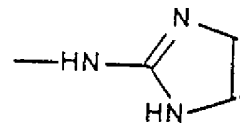
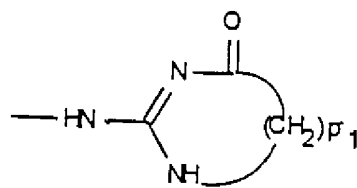
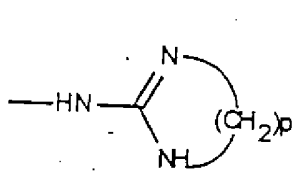
當 G 是式 G 1 基團



且 (H e t ') 是以下通式之雜環時



其中 (H) 與 $\text{N} = \text{C} - \text{NH} -$ 單元形成一含有 1 至 9
 碳原子及 2 至 5 個選自氧，氮及硫原子之雜原子的單或雙
 環芳族或非芳族雜環，這基團可以被取代或非被取代，G
 1 特別示以下雜環：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (14)

其中 p 示 1 至 4 之整數。

— 當 G 是 $-N R_a R_b$ 基團 (稱為 G 2) 時, R_a 和 R_b 可以是氫原子, $(CH_2)_{0-3}-Ar$, $(CH_2)_{0-3}-Het$ 或 $(CH_2)_{0-3}-Alk$ 基團。 Ar , Het 及 Alk 基團亦可以被以下定義之基團來取代。

G 2 特別可以是 NH_2 , $NH-Alk$ 如 $NHMe$, $NHeT$, $N(Alk)_2$ 如 NMe_2 , NEt_2 , $NMeEt$, $NH-(CH_2)_{0-1}-Ar$ 如 $NHPh$, $NHCH_2Ph$ 或 $NHCH_2Het$ 如 $NHCH_2-$ 吡咯-2-基。

當 R_a 是氫原子或 (Alk) 且當 R_b 是 (Het) 時, G 1 值被發現。

當 R_a 和 R_b 與其所連接之氮一原子一同形成一氮雜環時, 其特別是上述雜環基, 這些可以經取代或非經取代。

— 當 G 是 (Het) 基團 (基團 G 3) 時, 此基團可以經取代或非經取代, 其特別是以上所列之雜環且特別是以上定義之通式 (Het) 的雜環。當此雜環連接在其氮原子程度上時, G 2 值被發現, 其中 R_a 和 R_b 與攜帶它們的氮原子一同形成一雜環。

— 當 G 是 $-N R_h - C(=X) - N H R_c$ 基團 (基團 G 4), 或 $N R_h S O_2 R_c$ 基團 (基團 G 5), 其中 X 是硫或氧原子或 NH , R_h 及 R_c 如先前所定義時, 其特別是以下基團之一: $-NH-C(=NH)-NH_2$,

五、發明說明(15)

-NH-C(=O)-NH₂ 或 -NH-C(=S)-NH₂，-NH-C(=NH)-NHCH₂-Ar 如 -NH-C(=NH)-NHCH₂Ph，-NH-C(=NH)-NHCH₂-Het，-NH-C(=NH)-NHCH₂-Het'，-NH-C(=NH)-NH-Alk 如 -NH-C(=NH)-NHCH₃，或 -NH-SO₂Ph，Ar，Het，Het' 或 Alk 基被取代或未被取代。

(Alk)，(Ar)，(Het)，(Het') 或形成一雜環之NR_aR_b之可能的取代基宜是以下基團：

- 鹵素：氟，氯，溴，碘，
- 含有 1 至 12 碳原子之烷基，烯基，炔基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，特丁基，乙烯基或丙二烯基；這些基團本身任意地被一或多個鹵原子，例如氟所取代，如甲氟甲基，
- 酮基，氰基，硝基，甲醯基，羧基及含 1 至 6 碳原子之羧烷基羧醯胺，
- 含 1 至 12 碳原子之烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，
- 含 1 至 12 碳原子之烷硫基，如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，
- 胺基，含 1 至 12 碳原子之烷胺基如甲胺基或乙胺基，含 2 至 24 碳原子之二烷胺基，如二甲胺基，二乙胺基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

甲基乙基胺基，這些二烷胺基之每一者任意地是呈氧化型。

- 含 1 至 12 碳原子之胺烷基，如胺甲基或胺乙基，
- 含 3 至 25 碳原子之二烷胺烷基如二甲胺甲基或乙基，
- 含 3 至 25 碳原子之二烷胺烷氧基如二甲胺乙氧基，
- 含有 1 至 12 碳原子之任意經醯基化的羥基，例如乙醯氧基，

- 含 1 至 12 碳原子之醯基，如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，丁二醯基，特戊醯基，苯醯基，其任意經例如氫，碘或氟原子取代；可以提及氯乙醯基，二氯乙醯基，三氯乙醯基，溴乙醯基或三氟乙醯基。

- 碳環或雜環芳基，如苯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基或芳烷基如苄基，這些基團本身可以任意地經以上指明之鹵素，烷基，烷氧基，烷硫基，胺烷基或二烷胺基所取代。

當然，可以存在有一或多個相同或不同的取代基。在 (H e t) 的例子中，取代基可以在 N H 或碳原子程度上。

這些基團亦說明 R_4 之定義。

據了解，當 R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 ， R_5 ， R_6 ， R_a ， R_b ， R_c ，含有如上定義之烷基，芳基或雜環基時，它們可以彼此獨立地是相同或不同的。

本發明自然地延伸至式 (I) 化合物之鹽類，例如當式 (I) 化合物含有胺基或胺基胍官能時，其與以下酸類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

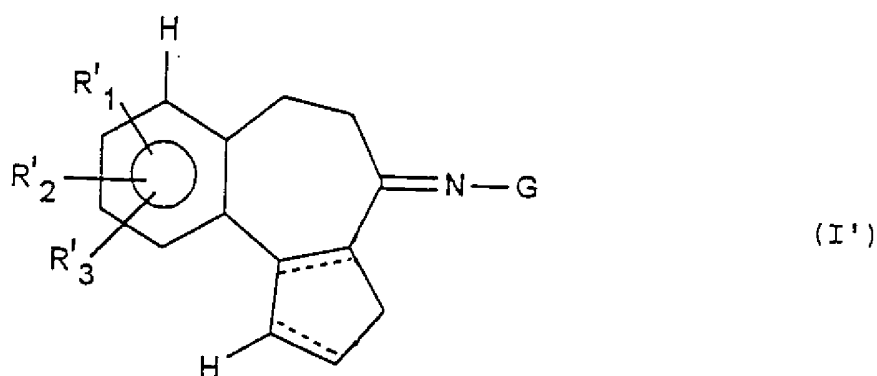
裝 訂 線

五、發明說明 (17)

所形成之鹽類：氫氯酸，氫溴酸，硝酸，硫酸，磷酸，乙酸，三氟乙酸，甲酸，丙酸，苯酸，馬來酸，富馬酸，丁二酸，酒石酸，檸檬酸，草酸，二羥醋酸，門冬胺酸，烷磺酸如甲－或乙磺酸，芳磺酸如苯－或對甲苯磺酸及芳羧酸，或當式 (I) 化合物含酸官能時，其與鹼金屬或鹼土金屬的鹽類或任意經取代之銨的鹽類。

本發明亦延伸至式 (I) 化合物之酯類。

在第一較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物，其相當於通式 (I')：

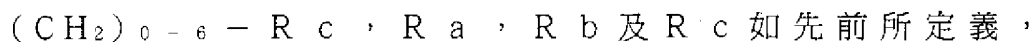
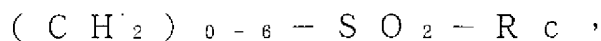
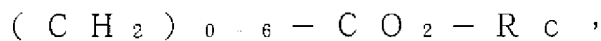
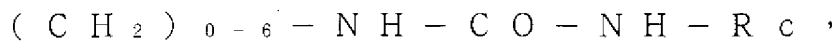
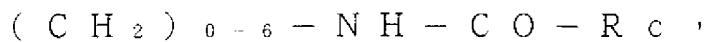
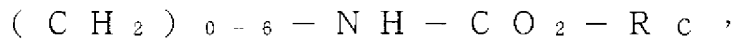
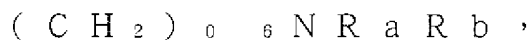


其中 R^1 ，示以下基團之一：

$-C=C-[A']-[B']-COR'_6$ ， $-CH\equiv CH-[A']-[B']-COR'_6$ ， $-(CH_2)_2-[A']-[B']-COR'_6$ ， $-O-[A']-[B']-COR'_6$ ， $-CH_2CO-[A']-[B']-COR'_6$ ， $-[A']$ 示含有 1 至 6 碳原子之二價伸烷基，伸烯基或伸炔基， $[B']$ 示 $CH(Z')$ 基或單鍵，

Z' 示一氫原子，以下基團之一：

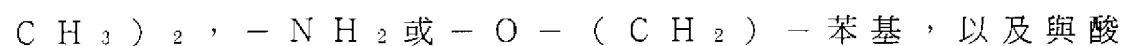
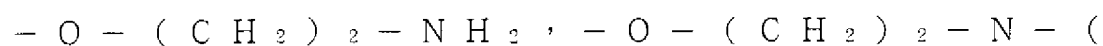
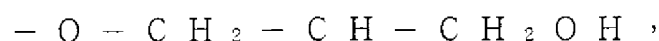
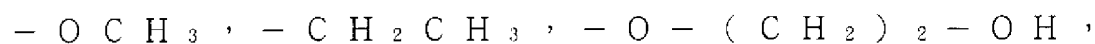
五、發明說明 (18)



R'_6 示 OH, 胺基, 或含 1 至 8 碳原子之烷氧基, 其任意地經一或多個選自羥基, 胺基, 苯基烷胺基或二烷胺基之基團取代,

R'_2 及 R'_3 示氫原子或甲氧基且 G 如先前中所定義, 虛線示任意的第二鍵, 以及與酸及鹼之加成鹽類和酯類。

在第二較佳群中, 本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物, 其中 R_6 示以下基團之一: -OH,



五、發明說明 (19)

和鹼之加成鹽類及酯類。

在第三較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物，其中 R_1 示 $O - (CH_2)_0 - 6 - CH(Z') - COOH$ 或 $-(CH_2)_0 - 7 - CH(Z') - COOH$ ，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

在第四較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物，其中 (Z') 是氫原子，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

在第五較佳變型中，本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物，其中 (Z') 是 $(CH_2)_0 - 6 - NH - CO_2 - R_c$ 或 $(CH_2)_0 - 6 - NHR_b$ ， R_a 和 R_c 如先前所定義，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

在第六較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物，其中 R_b 和 R_c 示 $(CH_2)_0 - 3 - Ar$ ， Ar 如先前所定義且可以經取代或非經取代，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

在第七較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物，其中 G 是式 $-NH - C(=NH) = NHR_c$ 之 G_4 基團， R_c 如先前所定義，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

在第八較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通式 (I) 化合物，其中 G 是式 $NH - C(=NH) - NH_2$ 之 G_4 基團，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

在第九較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

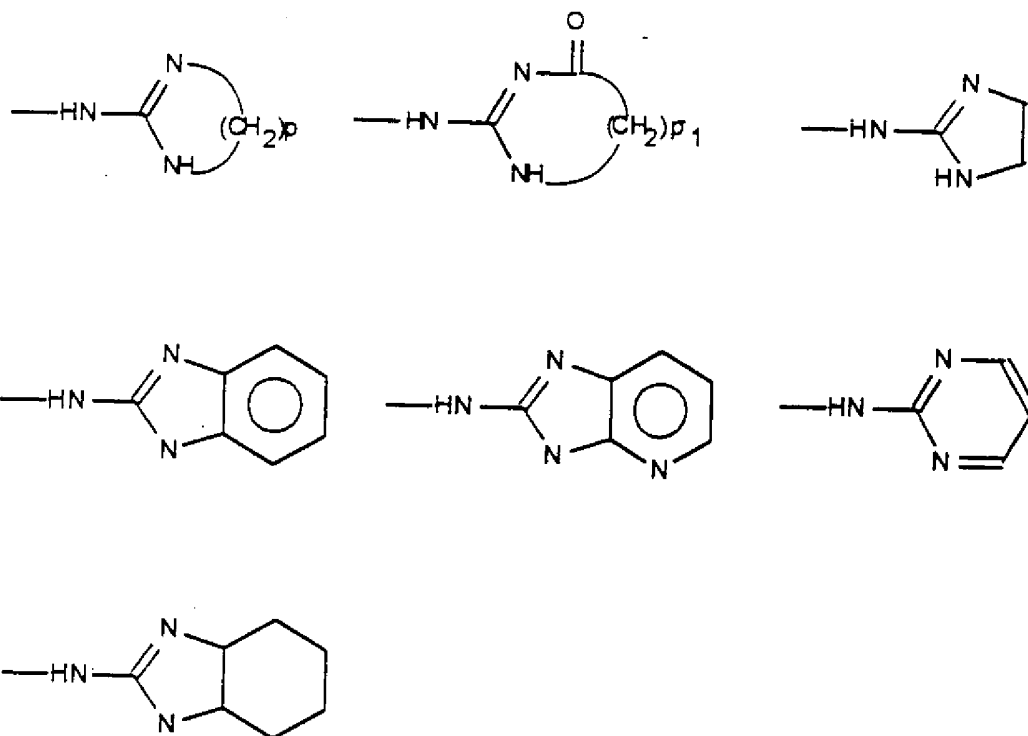
裝

訂

線

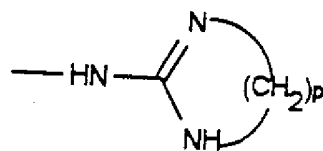
五、發明說明 (20)

式 (I) 化合物，其中 G 是如先前所定義之 $-NH-$
 Het' ，且特別是



p 是等於 2，3 或 4 之整數，這些雜環可以經取代或
 非經取代，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類。

在第十較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之通
 式 (I) 化合物，其中 G 是以下基團



p 是等於 2，3 或 4 之整數，以及與酸和鹼之加成鹽
 類及酯類。

在第十一較佳群中，本發明之標的是如先前所定義之
 通式 (I) 化合物，其各如下：

(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)

- 4 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸 ,

- 5 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸 ,

- 5 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 8 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 9 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸 ,

- 6 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 己酸 ,

- 7 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 庚酸 ,

- 5 - ((9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 ,
6 - 六氫 - 4 - ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基)
亞聯胺基) - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸 ,

- 5 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸乙酯鹽酸鹽 ,

- 4 - ((4 - (胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 8 , 9
- 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 10 - 苯
並甘菊環基) 氧基) - 丁酸 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

— 5 — ((4 — 胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) — 8 , 9 —
二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 — 六氫 — 10 — 苯並
甘菊環基) 氧基) — 戊酸 ,

— 5 — ((4 — (((胺基) 羰基) 亞聯胺基) — 9 ,
10 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 — 六氫 — 8 —
苯並甘菊環基) 氧基) — 戊酸 ,

— 5 — ((4 — (((胺基) 硫羰基) 亞聯胺基) — 9 ,
10 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 — 六氫 — 8 —
苯並甘菊環基) 氧基 — 戊酸 ,

— 4 — ((4 — (胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) — 8 ,
10 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 — 六氫 — 9 —
苯並甘菊環基) 氧基) — 丁酸 ,

— 6 — ((4 — ((4 , 5 — 二氫 — 1 H — 咪唑 — 2 — 基
) 亞聯胺基) — 9 , 10 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 ,
5 , 6 — 六氫 — 8 — 苯並甘菊環基) 氧基) — 己酸 ,

— 5 — ((4 — ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) — 9 ,
10 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 — 六氫 — 8 —
苯並甘菊環基) 氧基) — 3 , 3 — 二甲基 — 4 — 酮基 — 戊
酸 ,

— 5 — ((4 — ((4 , 5 — 二氫 — 1 H — 咪唑 — 2 — 基
) 亞聯胺基) — 9 , 10 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 ,
5 , 6 — 六氫 — 8 — 苯並甘菊環基) 氧基) — 3 , 3 — 二
甲基 — 4 — 酮基 — 戊酸 ,

— 5 — ((4 — ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) — 9 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸鹽酸鹽,

- 4 - ((4 - ((4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸,

- 5 - ((8 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - 六氫 - 甘菊環並 (5, 6 - d) - 1, 3 - 苯並二噁茂 - 4 - 基) 氧基) - 戊酸,

- 5 - ((8 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 2, 2 - 二苯基 - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - 六氫 - 甘菊環並 (4, 5 - e) - (1, 3) - 苯並二噁茂 - 4 - 基) 氧基) - 戊酸,

- 4 - ((9, 10 - 二甲氧基 - 4 - ((1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) - 亞聯胺基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸,

- 2 - ((4 - (4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 乙酸,

- 3 - ((4 - (4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丙酸,

- 4 - ((4 - (4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞聯胺基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 9 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸

(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)

- 4 - ((4 - (4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基)
亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並
甘菊環基) 氧基) - 丁酸 ,

- 0 - [4 [(4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) -
亞聯胺基] - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5
, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N - [(苯基甲氧基
) 羰基] - D L - 高絲胺酸 ,

- 0 - [4 [(4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) -
亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並
甘菊環基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲
胺酸 ,

- 0 - [4 [(1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 6 - 嘧啶基) 亞
聯胺基] 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6
- 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰
基] - D L - 高絲胺酸 ,

- 0 - (9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6
- 六氫 - 4 - [1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) 亞
聯胺基)] - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基
) 羰基] - D L - 高絲胺酸之 (2 , 3 - 羥基丙基) 酯 ,

- 0 - [4 - [4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) -
亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5
, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N - [(8 - 喹啉基
) 磺基] - D L - 高絲胺酸 ,

- 0 - [4 [(4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 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 (25)

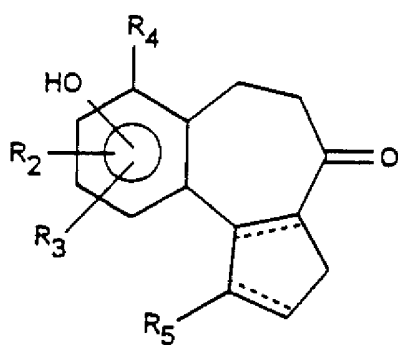
亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [[3 - [4 - (3 - 吡啶基) - 1 H - 咪唑 - 1 - 基] 丙氧基] 羰基] - D L - 高絲胺酸之單鹽酸鹽,

- 5 - [4 - [(4, 5 - 二氫 - 4 - 酮基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基] 戊酸,

- 0 - [9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 4 - [(4, 5, 6, 7 - 四氫 - 1 H - 1, 3 - 二氮雜草 - 2 - 基) 亞聯胺基] - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸,

- 0 - [9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 4 - [(3 a, 4, 5, 6, 7, 7 a - 六氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸。

並且, 本發明之一標的是通式 (I) 化合物之製備方法, 其特徵在於式 (I I) 化合物



(II)

五、發明說明 (6)

其中 R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如先前所定義，但除了羥基
值之外，在鹼存在下受到式 (F1) 化合物之作用，



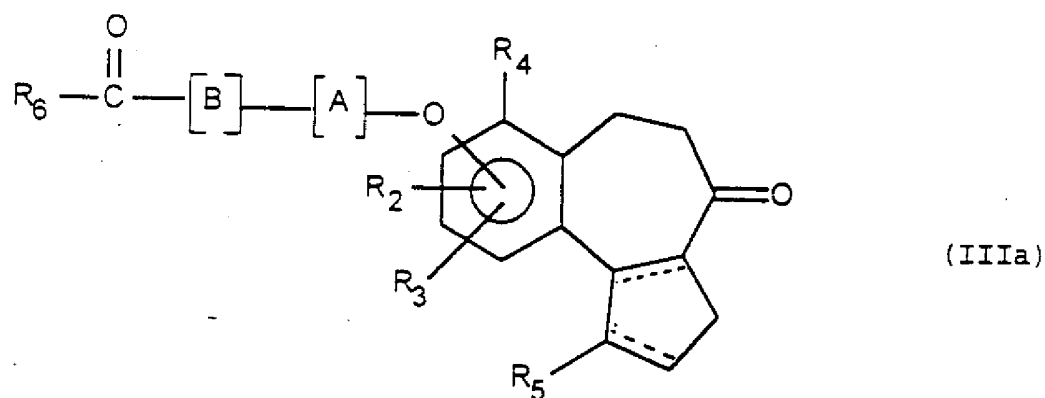
或者，在磷及偶氮二羧酸二乙酯存在下受到式 (F'1)
) 化合物的作用，



其中 Hal 是鹵原子，[A]，[B] 及 R_6 如先前所
描述，[B] 也可以表示 $-\text{CH}-$ 基，p 是胺官能之保護



基，為要得式 (IIIa) 化合物：



或者式 (I1) 化合物受到活化基團作用，而後在催化劑
存在下受到式 (F2) 化合物之作用：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

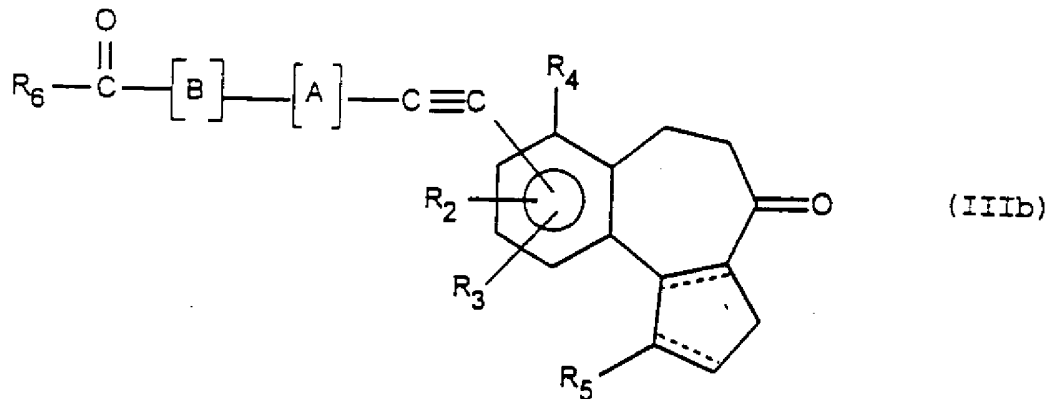
訂

線

五、發明說明 (27)



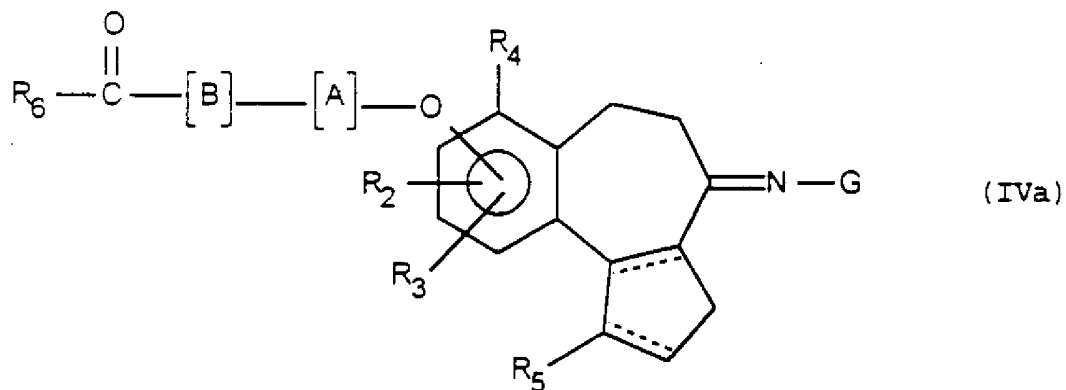
爲要得到式 (I I I b) 化合物：



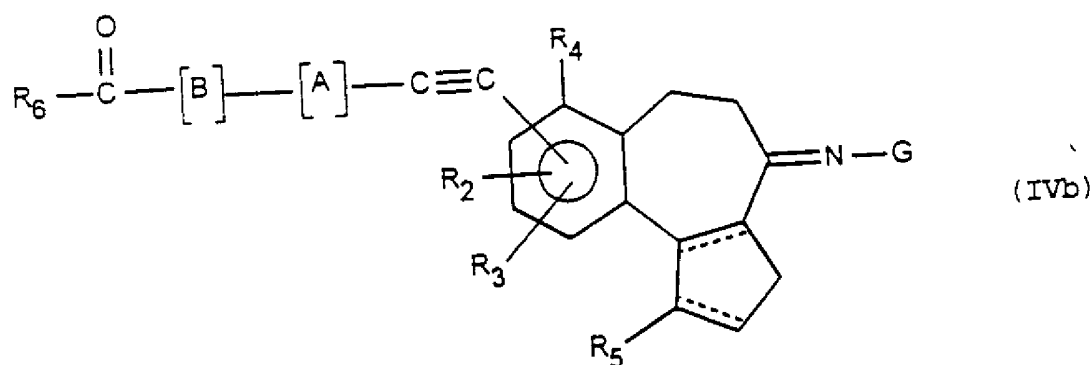
式 (I I I a) 或 (I I I b) 化合物到式 (F 3) 化合物之作用：



其中 G 先前所定義，爲要得到式 (I V a) 及 (I V b) 化合物，其相當於某些式 (I) 化合物：



五、發明說明 (28)



若合適，此二化合物以合適的順序受到以下一或多個反應：

- 鹼或酸之作用，為要裂解酯且得到對應的酸，
- 適合部分或全部還原不飽和度之還原劑的作用，
- 三鍵之水合劑的作用，
- 去烷基化劑的作用，
- 當 [B] 示 $\text{CH}-\text{NH}-\text{P}$ 基時， $\text{CO}-\text{R}_6$ 之 β 位上的 $\text{NH}-\text{P}$ 官能的去保護劑的作用，
- 來自 $\text{CO}-\text{R}_6$ 之 β 位上的對應之胺的 $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_c$ ， $\text{NH}-\text{CO}_2-\text{R}_c$ ， $\text{NH}-\text{COR}_c$ ， $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}_c$ ， $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_c$ 基之形成，為要得到對應之式 (1) 化合物，若合適，其受到酸或鹼之作用以得到對

五、發明說明 (29)

應的鹽類或受到酯化劑的作用以得到對應的酯類。

式 $\text{H a l} - [\text{A}] - [\text{B}] - \text{C O R}_6$ 化合物 (F 1) 之作用宜在一無機鹼如碳酸鉀或碳酸鈉之存在下，於質子惰性二極溶劑如二甲基甲醯胺之存在下實施。H a l 宜是氯或溴原子。

式 $\text{H O} - [\text{A}] - [\text{B}] - \text{C O R}_6$ 化合物 (F 1) 之作用是在磷，如三苯基磷及一試劑如偶氮二羧酸二乙酯 (D E A D) 之存在下於質子惰性溶劑如二氯甲烷中實施。

式 $\text{H} - \text{C} \equiv \text{C} - [\text{A}] - [\text{B}] - \text{C O R}_6$ 化合物 (F 2) 的作用是跟在鹼如吡啶存在下之活化基作用以形成相關之式 $(\text{C F}_3 \text{S O}_2)_2 \text{O}$ 之三氟甲磺酸酐之後，鉍衍生物 (P d°) 如 $\text{P d} (\text{P P h})_4$ 之存在下實施。

$\text{N H}_2 - \text{G}$ (F 3) 之作用是在溶劑不存在下或在醇性溶劑如乙醇或丁醇中實施。合成纖維 $\text{N H}_2 - \text{G}$ 任意地以鹽形式如氯化氫或溴化氫鹽形式來使用。

酯官能之皂化反應例如藉鹼性鹼如蘇打或鉀鹼之作用，在四氫呋喃或低級醇如甲醇或乙醇中實施。此酯亦可依精於此技藝者已知之方法在酸介質中裂解。

不飽和度之還原可以完全地藉氫的作用，在催化劑如鉑／炭或鎳催化劑如 Wilkinson's 試劑存在下實施或部分地 (伸炔基變成伸烯基) 藉毒化的催化劑如以吡啶或三乙胺毒化的鉑／硫酸銀催化劑的作用而實施。

使得 $-\text{C H}_2 \text{C O} - [\text{A}] - [\text{B}] - \text{C O R}_6$ 自 $-\text{C}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

$\equiv C - [A] - [B] - CO R_6$ 獲得之水合反應宜藉水的作用，在硫酸汞之存在下實施。

使得 R_2 ， R_3 ， R_4 或 R_5 示羥基之式 I 產物被獲得的去烷基化反應是在氯化鋁或三溴化硼存在下實施。

在 $CO R_6$ 之 α 位中的 NH_2 的官能化 ($[B]$ 代表 $CH - NH_2$ 或 $CH - NH_2, HC \mid$) 是依有機化學中已知之標準方法來實施。

自對應之胺形成 $NHSO_2 R_c$ 之作用宜藉 $R_c SO_2 Hal$ 之作用，在鹼，例如三乙胺之存在下實施。

自對應之胺形成 $NHCO_2 R_c$ 的作用宜藉 $R_c OH$ 之作用，依 J.Org.Chem., 61, 3929-3934 中所述之方法，在預先已在碳酸氫鈉之存在下反應三光氣以中間地得異氰酸酯之後來實施。

鹽化反應可以在一般條件下實施。例如，為要鹽化 R_1 之末端 CO_2H ，此操作是在鈉鹽如碳酸鈉或碳酸氫鈉或鉀存在下實施。

類似地，胺或胺基胍（可由 G 所示）之藉酸的鹽化是在一般條件下實施。此操作例如用氫氯酸，例如在醚溶液中實施。

產物之任意的酯化是在精於此技藝者已知之標準條件下實施。

此操作通常是藉式 (I) 之酸或官能性衍生物與一能引入酯基之試劑反應而實施，該試劑之非徹底的列述在以上 R_6 定義中給予。

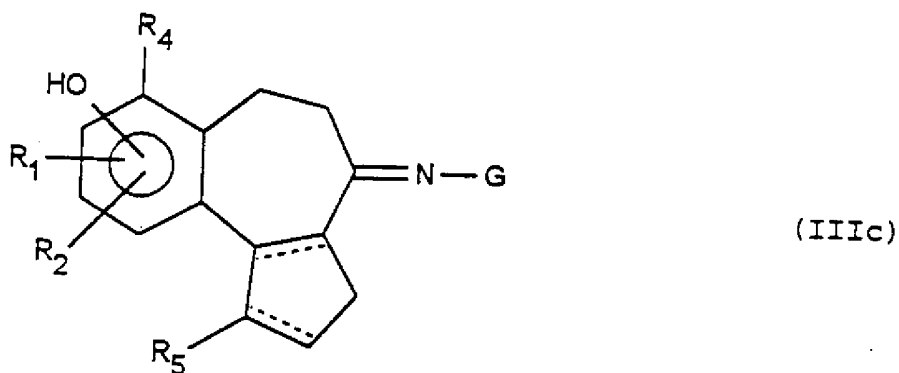
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂 線

五、發明說明 (31)

通式 (F 1) , (F ' 1) , (F 2) , (F 3) 之產物是已知的或依精於此技藝者已知之方法製備。

不同試劑之接枝順序亦可以顛倒，亦即式 (I I) 化合物受到式 F 3 化合物之作用以中間地得到式 (I I I c) 之產物：



其受到式 (F 1) , (F ' 1) 或 (F 2) 之化合物的作用以得到對應之式 (I V a) 及 (I V b) 產物。

在此例子中，可能須要提供式 (I I I c) 產物之 G 基團的保護，而後在引入 (F 1) , (F ' 1) 或 (F 2) 之後依精於此技藝者已知之方法去保護 (T.W.GREENE Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc.1991)。

在 C O - R₆ 之 β 位中之 N H - P 基團 ([B] 示 C H - N H P 基團) 的去保護反應亦依精於此技藝者已知之方法來實施，特別地當 p 示 C O₂ t B u 基團時，是藉去羧基化反應，例如藉氫氨酸之作用來實施。

骨恆常地受到動力過程，其包括骨耗損及骨形成。這些過程經由特化之細胞所中介。骨形成是礦物基質藉成骨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

細胞所致之沈積的結果而骨耗損則是藉破骨細胞所致之骨溶解的結果。骨質疏鬆特徵在於骨質之乾損失。經活化之成熟的破骨細胞在粘附至骨質後藉蛋白質分解酶之分泌而耗損骨且在粘附區內部之質子導致骨表面中之衰退或洞，該衰退或洞在破骨細胞自骨中脫離後會出現。

式 (I) 化合物以及其藥學上可接受之加成鹽類具有有用的藥理性質。這些化合物抑制經由破骨細胞所中介之骨耗損。

本發明化合物因此有用於治療因骨質損失所引起之疾病，特別是骨質疏鬆，惡性高血鈣症，因骨轉移所致之骨質缺乏，齒周膜炎，甲狀旁腺機能亢進，風濕性關節炎中之關節周圍的糜爛，巴吉特氏 (Paget's) 疾病，由制動所引起之骨質缺乏類皮質糖治療或雄性或雌性激素由之缺乏。

它們亦可以用來治療發炎，癌症及心血管疾病如動脈硬化或狹窄之再發。

它們最終可以用來作為血管生成抑制劑及因此用於藉其新血管形成作用之抑制而治療癌症，糖尿病的視網膜病變和腎病。

近來的研究已顯示破骨細胞之固著於骨上是由受體整合素 (integrins) 來中介。

整合素是一種會中介細胞／細胞及更特定地細胞／基質粘附過程的受體的超族群，其特別包括作為血小板受體之 $\alpha 2 b \beta 3$ (血纖維蛋白原) 以及作為體外連結蛋白 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

vitronectin) 及骨涎蛋白質如骨質涎蛋白及血栓蛋白之受體的 $\alpha v \beta 3$ 。

這些受體是由二個次單元 α 及 β 組成之蛋白質雜二聚體，對二價離子，特別如 Ca^{2+} 具有固著位址及對其藉由其次單元之品質所預先定義之配位體具有確認位址。

$\alpha v \beta 3$ 受體是一種轉移膜糖蛋白，其表現於多種細胞中，包括內皮細胞，平滑肌細胞，破骨細胞及癌細胞，故因此使依本發明之化合物有多重效加。

在破骨細胞膜上所表現之 $\alpha v \beta 3$ 受體是粘附／耗損過程之基礎，促進細胞骨骼的組織，且與骨質疏鬆有關係 (Ross et al., J. Biol. Chem., 1987, 262, 7703)。

在主動脈平滑肌細胞中表現之 $\alpha v \beta 3$ 受體會刺激它們向著新血管內膜的移動，造成動脈硬化的形成及血管造形術後狹窄的再發 (Brown et al. cardiovascular Res. (1994), 28, 1815)。

內皮細胞分泌生長因子，此生長因子是對內皮引起絲狀分裂的且對新血管形成 (血管生成) 有供獻。血管形成刺激作用會引起新血管形成。整合素 $\alpha v \beta 3$ 之拮抗劑因此可以使癌性腫瘤因血管生成之血管的細胞壞死之引發而衰退 (Brook et al. Cell (1994) 79, 1157)。

整合素 $\alpha v \beta 3$ 之天然的配位體皆含有 R G D 單元 (A r g - G l y - A s p)。含有此 R G D 單元之肽類及抗 $\alpha v \beta 3$ 抗體就其抑制齒質耗損的能力，防止破骨細胞在礦物化之基質上的粘附的能力是已知的 (Horton et al. E

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (34)

xp.Cell.Res.(1991),195,368)。

自蛇毒液中所離析出之肽艾奇斯特丁 (echistatin) 亦含有 R G D 單元，被描述成破骨細胞對骨之粘附的抑制劑，且因此是對在試管內培養之組織中的骨耗損之強效抑制劑 (Sato et al.J.Cell.Biol.(1990),111,1713) 及在鼠活體內培養之組中的骨耗損的強效抑制劑 (Fisch et al.,Endocrinology(1993),132,1441)。

式 (I) 化合物以及其藥學上可接受之加成鹽類及其酯類特別可以具有相對於體外連結蛋白受體 $\alpha v \beta 3$ 之親和力或相對於其它具有體外連結蛋白作為配位體之整合素 ($\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 2 b \beta 3$) 之親和力，此親和力係藉對它們的天然配位體的結合的抑制而致之。

此性質因此使本發明化合物有用於疾病之預防及治療，該疾病之基礎病理是由與體外連結蛋白受體有交互作用之配位體或細胞所引起的。

這些化合物亦具有相對於其它會與它們的配位體經由 R G D 三肽序列有交互作用的整合素之活性，使其具有藥學性質而可以用來治療與這些受體有關之病狀。

此種相對於整合素之活性因此使得本發明化合物可用於治療很多疾病，如上述者或在 Dermot Cox DN&P8(4)1995 年 5 月之回顧中所述者，其內容整合於本申請案中。

本發明之一標的因此是作為藥物之式 (I) 化合物，及其藥學上可接受之加成鹽及其酯類。

在本發明之藥物中，特別可提及的是實驗部分中所述

五、發明說明 (35)

之化合物。

在這些產物中，本發明之更特別的標的是作為藥物之前列的式 (I) 化合物。

劑量會依欲被治療之疾病及投服途徑來變化；藉口服，對成人而言，其可以在例如 1 m g 至 1 0 0 0 m g 每天之範圍內變化。

本發明延伸至含有至少一如上定義之藥物作為活性成份的藥學組成物。

式 (I) 化合物藉消化的，非經腸的或局部的途徑，例如藉經表皮的途徑來使用。它們可以用依一般方法製備之單純的或糖衣錠，膠囊，顆粒，坐藥，子宮托，注射製劑，軟膏，乳劑，凝膠，微珠，小珠，植劑，貼藥形式來指定。

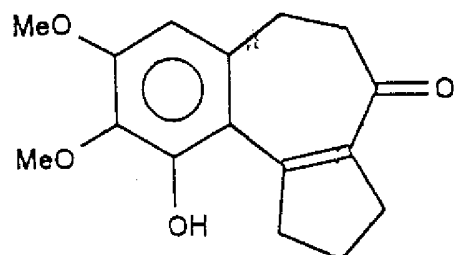
活性成份可以與一般用於這些藥學組成物中之賦形藥，水性或非水性載劑，動物或植物源之脂肪物質，烷屬烴衍生物，二醇類，不同的潤濕，分散或乳化劑，防腐劑合併，該賦形藥如滑石，阿拉伯膠，乳糖，澱粉，硬脂酸鎂，椰脂。

式 (I I) 產物，其中羥基團羥基在位置 1 0 上，在位置 8 上之 R_2 且在位置 9 上之 R_3 ，示 $O - (A1k)$ 或 $O - (CH_2)_0 - 3 - Ar$ 基團， R_4 及 R_5 是氫原子，是依歐洲專利申請案 N° 0 7 2 9 9 3 3 及下文之實驗部分中 (製備 2) 所述之方法製備。

用以下方式可以製備二種其它位置之異構物：

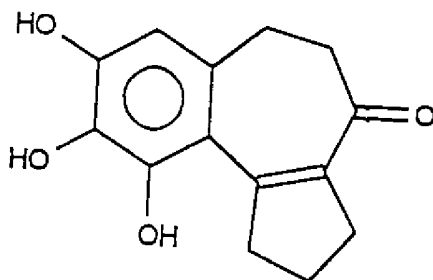
五、發明說明 (36)

式 (I I A) 化合物



(IIA)

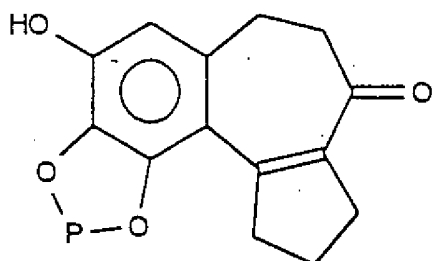
受到去烷基化試劑作用以得到式 (I I B) 化合物：



(IIB)

式 (I I B) 化合物受到：

在鹼性介質存在下之二醇類保護試劑的作用，以選擇性地得到式 (I I C) 產物：



(IIC)

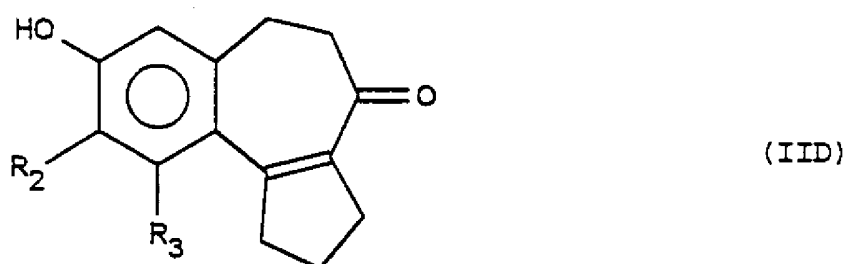
其中 p 示二醇類保護試劑的殘基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

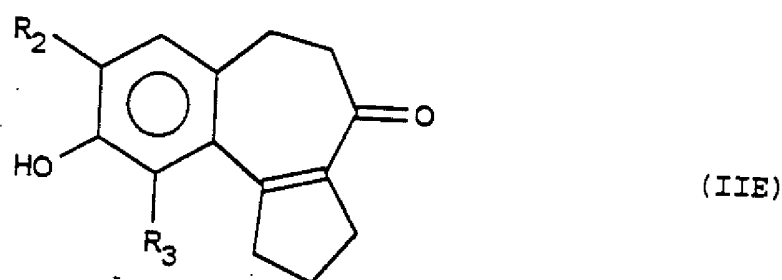
五、發明說明 (37)

式 (I I C) 產物順序地受到酚保護試劑，二醇類去保護試劑，烷基化劑，而後酚之去保護劑之作用，以得到式 (I I D) 化合物，其相當於具有 OH 於位置 8 中之式 (I I) 的三取代產物：



或者式 (I I B) 化合物受到：

酚之保護劑，烷基化劑而後去保護劑之作用，以得到式 (I I E) 化合物，其相當於具有 OH 於位置 9 中之式 (I I) 的三取代產物：



去烷基化試劑宜意指如三溴化硼或氯化鋁之劑。

在式 (I I B) 產物上反應之二醇類的保護試劑可以是硼衍生物，如硼酸，硼酸三烷酯，例如硼酸三甲酯或三乙酯，或硼砂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (38)

酚之保護劑特別是意指鹵化物，如甲磺醯－或甲苯磺醯氯或－溴或苯基化衍生物如甲苯磺酸苯酯或甲磺酸苯酯。

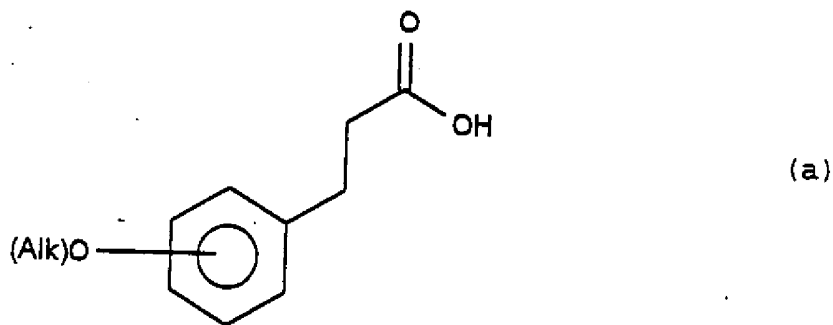
二醇類之去保護劑特別意指一強酸如氫氯酸，硫酸或對甲苯磺酸或在被硼衍生物之保護的例子時，指一氧化劑，例如過氧化氫。

烷基化劑意指精於此技藝者已知之任何供將酚類烷基化的標準劑。可提及例如烷基鹵化物，如甲基或乙基氯，硫酸烷酯如硫酸甲酯或乙酯或二偶氮甲烷。

去保護劑意指一鹼，如蘇打，鉀鹼或碳酸鈉或碳酸鉀。

式 (I I) 之單取代產物，其中 R_2 ， R_3 ， R_4 及 R_5 示氫原子，是依歐洲專利申請案 N° 0 7 2 9 9 3 3 中所述者之類似方法來製備：

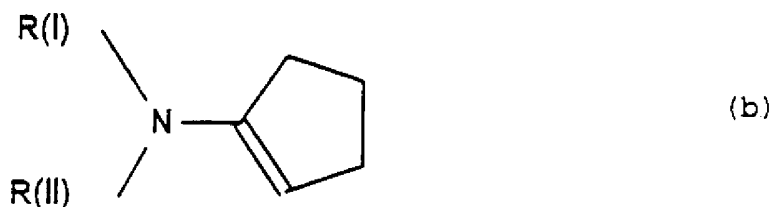
(1) 式 (a) 化合物



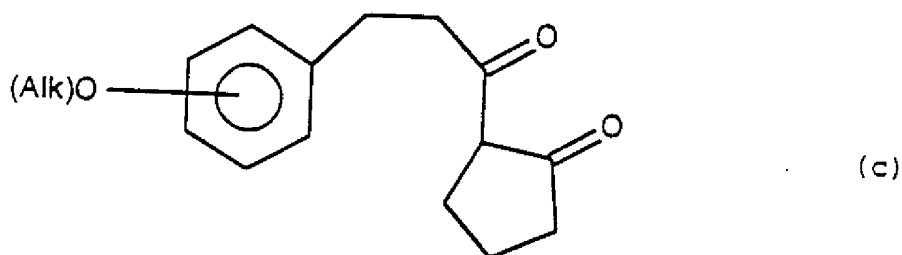
其中 O - (A l k) 在烷基羧酸基之間或對位上，(A l k) 如先前定義，受到鹵化劑之作用以得到對應之醯基鹵化物，

五、發明說明 (39)

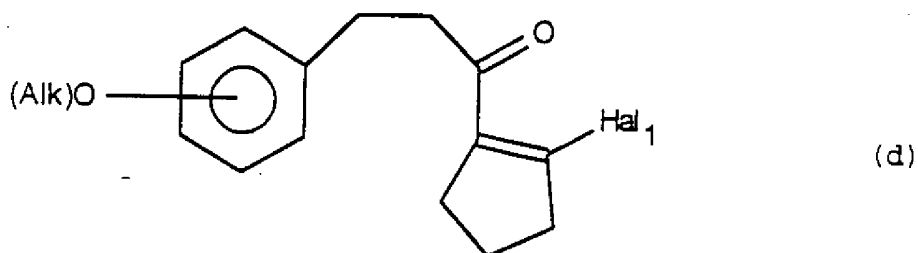
(i i) 此 鹽 基 鹵 化 物 受 到 式 (b) 試 劑 的 作 用 :



其中 R (I) 和 R (I I) 相 同 或 不 同 , 示 含 1 至 6 碳 原 子 之 烷 基 , 或 R (I) 和 R (I I) 與 它 們 所 連 接 之 氮 原 子 一 同 示 一 任 意 含 有 擇 自 O 及 N 之 其 它 雜 原 子 的 5 - 或 6 - 員 飽 和 或 不 飽 和 雜 環 , 以 得 到 式 (C) 化 合 物 :



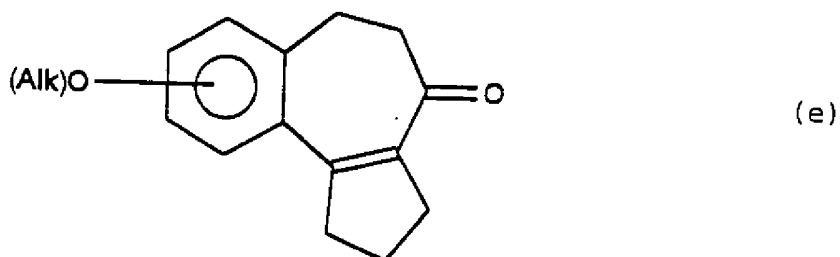
(i i i) 式 (c) 化 合 物 受 到 鹵 化 劑 之 作 用 以 得 到 式 (d) 化 合 物 :



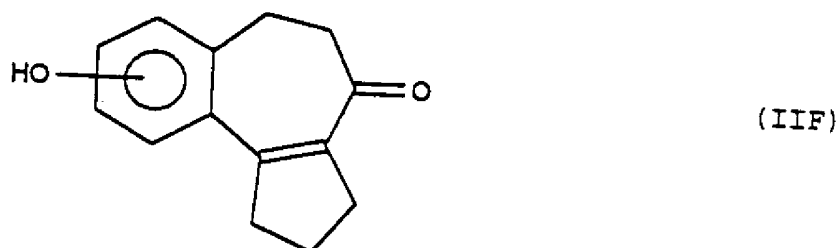
其中 H a l₁ 示 鹵 原 子 ,

(i v) 式 (d) 化 合 物 受 到 路 易 士 酸 之 作 用 , 以 得 到 式 (e) 化 合 物 :

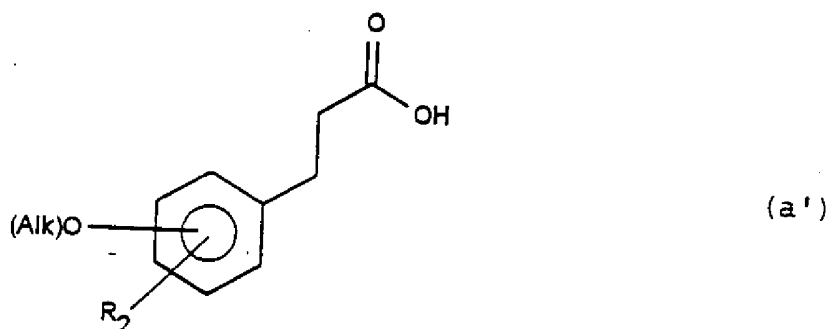
五、發明說明 (40)



(v) 式 (e) 化合物受到去烷基化試劑作用以得到式 (I I F) 產物，其相當於式 (I I) 之預期經單取代的產物：



式 (I I) 之二取代產物，其中 R_2 示 $O - (Alk)$ 或 $O - (CH_2)_{0-3} - Ar$ ， R_3 ， R_4 和 R_5 是氫原子及 OH 且 R_2 在第 8，9 或 10 位置中，是依如上述的方法，自式 (a') 化合物製備：



其中 $O - (Alk)$ 及 R_2 在烷基羧酸基之間或對位上， R_2 是 $O - (Alk)$ 或 $-(CH_2)_{0-3} - Ar$ ，式 (a') 化合物順序地受到反應 (i)，(ii)，(iii)，(iv) 及 (v) 且得到式 (I I G) 產物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

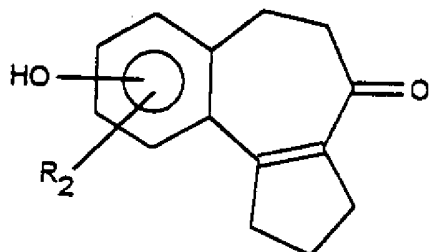
裝

訂

線

五、發明說明 (41)

其相當於式 (I I) 之預期的二取代產物：



(IIG)

在式 (a) 或 (a ') 化合物上反應之鹵化劑是例如亞硫醯氯，草醯氯或精於此技藝者已知之供製備一酸鹵化物的任何其它劑。

式 (b) 之試劑是自環戊酮和二級胺，例如二乙胺，哌啶，哌嗪或合宜地嗎啉來製備。此操作是在一強酸催化劑如對甲苯磺酸之存在下實施。

式 (b) 之烯胺在酸鹵化物上之作用宜在三級胺如三乙胺或吡啶之存在下實施。

在式 (c) 化合物或式 (c ') 之其二取代相等物上反應之鹵化劑可以是例如亞硫醯氯，光氣，磷氧氯化物或合宜地草醯氯。

環化式 (d) 化合物或式 (d ') 之其二取代相等物所用之路易士酸是例如氯化鋁，四氯化鈦，或合宜地氯化鐵或四氯化錫。此反應與先前者類似地，可以例如在一鹵化溶劑如二氯甲烷，氯仿或二氯乙烷中實施。

爲要得到對應之酚類，式 (e) 化合物或式 (e ') 之其二取代相等物的去烷基化試劑宜是氯化鋁或三溴化硼。

式 (I I) 之產物，其中 R₁ 異於氫原子，是依精於此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

技藝者已知之方法來製備且特別地是依歐洲專利申請案 N° 0 7 2 9 9 3 3 中所述之方法，亦即藉鹵化，而後水或合適醇之作用而製備。

式 (I I) 之產物，其中 R₅ 是氫原子且其中在位置 1 - 2 中有一雙鍵，是依精於此技藝者已知之方法來製備且特別地是依歐洲專利申請案 N° 0 7 2 9 9 3 3 中所述之方法，亦即藉脫水或去烷氧化作用，於一無水酸性介質中製備。

式 (I I) 之產物，其中位置 5 中之環及位置 7 中之環的連接是飽和的，是依對應雙鍵之標準氫化方法，特別地在鈀／炭之存在下製備的。

R₄ 和 R₅ 之引入以及氫化反應宜在式 (I I A)，(I I D)，(I I E)，(I I F) 或 (I I G) 化合物上實施的。

式 (I I) 產物，其中 R₂ 和 R₃ 各在鄰位上，形成如先前定義之 - O - (C R_d R_e)_n - O 型之環，亦依精於此技藝者已知之方法製備且特別地依下文實驗部分中所述之方法製備。

本發明之標的亦是作為中間產物之式 (I I I a)，(I I I b)，(I I I c) 及 (I I) 之產物，據了解不包括式 (I I c) 化合物及以下化合物：

2，3，5，6 - 四氫 - 9，10 - 二甲氧基 - 8 - 經基 - 苯並甘菊環 4 (I H) - 酮及
- 2，3，5，6 - 四氫 - 8，9 - 二甲氧基 - 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

- 羥基 - 苯並甘菊環 4 (1 H) - 酮。

此二化合物之製備出現在下文實驗部分中。

以下實例說明本發明，然而卻不限制本發明。

製備 1：2，3，5，6 - 四氫 - 8，9，10 - 三羥基
- 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

階段 A：3，4，5 - 三甲氧基 - 苯丙酸

6.8 克碳酸鉀添加至 21.44 克 3，4，5 - 三甲氧基苯基丙烯酸和 45 毫升水之溶液中，而後此介質在 1200 - 1300 毫巴壓力下，在 1.8 克活化炭與 10% 鉀存在下氫化 1 小時，以此方式吸收了 2.1 升之氫。反應介質被過濾，接著水洗且以 50 毫升氫氨酸來酸化。在分離後，殘餘物水洗，且在室溫減壓下乾燥。以此方式，得到 19.8 克預期產物。(M.P = 102 - 103 °C)。

I R 光譜 (CHCl₃)

羰基：{ 1712 cm⁻¹ (max)

{ 1740 cm⁻¹ (sh)

芳族：{ 1592 cm⁻¹

{ 1510 cm⁻¹

NMR 光譜 (CDCl₃)

2.69 t) } = C - CH₂ - CH₂ - CO

2.91 t) } |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

3 . 8 3 (s) } 3 H₃ C O - C -

3 . 8 5 (s) }

6 . 4 3 (s) 芳族 2 H⁺ s

1 0 . 5 0 (m) 移動 1 H

階段 B : 3 , 4 , 5 - 三甲氧基 - 苯丙醯氨

6 克之在階段 A 中所得之產物於 2 1 毫升二氯甲烷中所成之溶液用 1 . 5 克硫酸鎂來乾燥，在過濾後，反應介質冷卻至 5 °C 且添加 2 . 2 毫升亞硫醯氨，而後溶液在室溫下攪拌 2 0 小時。其藉著以環己烷之二霧末 (entrainment) ，在減壓下蒸乾且以此方式收集] 6 . 4 6 克所尋求之產物。 (M . P . 6 0 °C) 。

階段 C : 2 - [3 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧基) - 1 - 酮基丙基] - 環戊酮

4 . 2 7 克之在階段 B 中所得之產物於二氯甲烷中所成之溶液在 1 小時 3 0 分鐘內，在 + 5 °C 下添加至一冷卻至 5 °C 之 2 . 4 毫升如下文所述者得之 1 - (N - 嗎啉基) 環戊烯，2 . 3 1 毫升三乙胺和 1 5 毫升二氯甲烷之溶液中。反應介質在 + 5 °C 下攪拌 1 小時，而後在使溫度上升之同時，添加 1 0 毫升 2 N 氫氯酸，接著在室溫下攪拌 1 小時，傾析，水洗，而後以飽和碳酸氫鈉溶液洗，乾燥，過濾且在減壓下蒸乾。得到 5 克預期的產物。粗製產物藉溶在 1 0 體積乙酸乙酯中，以 1 N 蘇打溶液萃取，鹼性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

相以乙酸乙酯洗，以濃氫氯酸更施酸化至 pH，接著以二氯甲烷萃取，乾燥且在減壓下蒸乾而純化。收集 2.75 克經純化產物。

IR 光譜 (CHCl₃)

羰基：{ 1741 cm⁻¹

{ 1709 cm⁻¹

芳族：{ 1592 cm⁻¹

{ 1509 cm⁻¹

羰基：{ 1658 cm⁻¹

+ C = C { ~ 1610 cm⁻¹ 而 OH 是整合型

NMR 光譜 (CDCl₃)

6.41 (s) 芳族 . 2 H (整合鹼)

3.81 (s) 3.82 (s) } 9 H 所有

3.83 (s) 3.85 (s) } 4 型的

CH₃O - C =

|

1.86 (m) CH₂ - CH₂ - CH₂ ~ 1.5 H

1.95 ~ 2.95 (m) ~ 7.5 H 在數個型式中之所

有 = C - CH₂

3.26 (t) ~ 0.4 H CO - CH - CH₂

|

CO

11.2 (寬 m) 移動 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

在階段 C 中所用之 1 - (N - 嗎啉基) - 環戊烯之製備

100 毫升環己烷，20 毫升環戊酮，50 毫升嗎啉及 100 毫克對甲苯磺酸之溶液在迴流下攪拌 4 小時 30 分鐘，除去所形成之水。在溶劑於減壓下蒸發後，在 12 - 13 毫巴壓力下實施蒸餾且收集 27.44 克所尋求之產物。(B.p. = 83 °C)。

階段 D：1 - (2 - 氯 - 1 - 環戊烯 - 1 - 基) - 3 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) 丙 - 1 - 酮

13 毫升草醯氯在室溫下添加至 23 克在階段 C 中所得之產物及 230 毫升氯仿之溶液中。反應介質在室溫下攪拌 3 小時，且藉進行環己烷之二霧末而在減壓下濃縮。得到 28 克粗製產物，其在部份濃縮後自 50 毫升環己烷和 50 毫升二異丙醚之混合物中再結晶。晶體被分離出，以二異丙醚洗且在壓力下乾燥。得到 16.24 克預期產物。(M.P. = 93 °C)。

I R 光譜 (C H C l ₃) :

1659 c m ⁻¹ : 羰基

1599 c m ⁻¹

1586 c m ⁻¹ : C = C + 芳族

1508 c m ⁻¹

N M R 光譜 C D C l ₃

1.93 (m) : 中心 C H ₂

2.69 (m) - 2.81 (m) : 環丙烯之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

$C - CH_2 - C =$

2 . 8 5 (t , j = 7 . 5) - 3 . 0 8 (t , j =

7 . 5) : 其它 = $C - CH_2 - C - s$

2 . 4 4 : $CH_3 - C =$

3 . 6 8 - 3 . 8 1 : $OCH_3 - s$

6 . 5 9 - 6 . 6 8 (d , j = 2) : 間偶合芳族

$CH = s$

7 . 3 1 - 7 . 8 0 (d , j = 8) : 芳族。

階段 E : 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 , 9 , 1 0 - 三甲氧基 - 苯並甘菊環 4 (1 H) - 酮

9 0 0 毫克之在階段 D 中所得的產物，9 毫升 1 , 2 - 二氯乙烷及 0 . 9 毫升氯化錫在室溫下攪拌 2 0 小時。而後添加 9 毫升水及冰且混合物被傾析，以水洗，用二氯甲烷實施再萃取一次，接著在硫酸鎂上乾燥，過濾且在減壓下蒸乾以得 1 克預期的（粗製的）產物，其藉層析術，在矽石上，用具有 1 0 % 乙酸乙酯之環己烷來洗提，而後以具有 2 5 % 乙酸乙酯者來洗提而純化。濃縮後，收集 7 0 0 毫克產物，其自 5 毫升正己烷中結晶，接著冷卻至 0 °C，分離，以少量正己烷洗，且在室溫減壓下乾燥以得 6 3 0 毫克預期產物。（M . P . = 1 0 1 - 1 0 2 °C）。

N M R 光譜 ($CDCl_3$)

1 . 8 6 (m) 中心 CH_2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

2 . 6 5 (d d) 2 H }

2 . 7 2 (t) 2 H } 其它 C H ₂ ' s

2 . 8 4 (d d) 2 H }

3 . 0 6 2 H }

3 . 8 4 }

3 . 8 6 } O M e ' s

3 . 9 0 }

6 . 5 9 (s) 芳族 H

階段 F : 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 , 9 , 1 0 - 三羥基
- 苯並甘菊環 4 - (1 H) - 酮

藉如製備 1 a 之階段 B 的操作，得到預期的去甲基化
產物。

製備 1 a : 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 , 9 , 1 0 - 三羥
基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

階段 A : 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 , 9 , 1 0 - 三甲氧
基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

6 0 克之在製備 2 中所得之產物，6 0 0 毫升 1 , 2
- 二氯乙烷，3 4 2 毫升 2 N 蘇打，1 . 2 克四丁基銨溴
化物及 3 3 毫升硫酸二甲酯在 2 0 °C 下攪拌 2 小時 3 0 分
鐘。而後引入 3 9 毫升三乙胺以破壞過多的硫酸二甲酯且
在 2 0 °C ± 2 °C 下實施攪拌 1 小時。添加 3 4 2 毫升去礦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

物化之水，接著在 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 20 分鐘，且傾析，水相用 120 毫升 1, 2 - 二氯乙烷（每次）萃取二次。1, 2 - 二氯乙烷相被結合且以 4×240 毫升去礦物化水洗，而後以 1×300 毫升 N 氫氯酸洗，而後以 3×240 毫升去礦物化之水洗（直至得到中性）。經結合之有機相在硫酸鈉上乾燥，過濾且在 83°C ，普通壓力下濃縮成 480 毫升之殘餘體積。

階段 B：2, 3, 5, 6 - 四氫 - 8, 9, 10 - 三羥基 - 苯並甘菊環 4 (1H) - 酮

480 毫升之在 (A) 中所得之溶液在迴流下與 102.3 克無水氯化鋁一同加熱 1 小時。介質冷卻至 $0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，而後 600 毫升去礦物化之水和 192 毫升純硫酸（濃縮的）的混合物預先冷卻至約 0°C ，在 2 小時內被添加，同時保持反應介質之溫度在 20°C 以下。300 毫升去礦物化之水在 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在 5 分鐘內被引入且在 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下實施攪拌 16 小時，接著分離，以 60 毫升 1, 2 - 二氯乙烷（每次）洗二次，而後以去礦物化之水洗，在減壓下乾燥且得到 52.2 克尋求的產物。

製備 2：8, 9 - 二甲氧基 - 10 - 羥基 - 2, 3, 5, 6 - 四氫苯並甘菊環 - 4 - (1H) - 酮

階段 A：3, 4 - 二甲氧基 - 5 - [(4 - 甲基苯基)

五、發明說明 (50)

— 磺醯基] 氧基] — 苯丙酸

如製備 1 之階段 A，使用 29.76 克 3,4-二甲氧基-5-〔〔〔(4-甲基苯基)-磺醯基]氧基]苯基]-肉桂酸(其製備在下文中給予)，43.5 克碳酸鉀，60 毫升甲醇及 1.48 克之帶有 10% 鈦的活性炭，來實施此操作。以此方式，得到無色晶體形式之 28.23 克所尋求的產物。(M.P. = 148-149 °C)。

UV 光譜 (EtOH)

對 M = 389.4

max 226 nm $\epsilon = 22100$

inf 263 nm $\epsilon = 2000$

inf 269 nm $\epsilon = 2400$

max 274 nm $\epsilon = 2800$

inf 279 nm $\epsilon = 2500$

inf 307 nm $\epsilon = 450$

NMR 光譜 (CDCl₃)

2.45 (s) CH₃-

2.61 (m) = C-CH₂-CH₂-C=

2.86 (m)

3.68 (s) ₂CH₃O-C=

3.81 (s)

6.61 (d, j = 2)

6.65 (d, j = 2) H₄H₆

五、發明說明 (51)

7 . 3 2 (w d) H₃ H₅

7 . 8 0 (w d) H₂ H₆

階段 B : 3 , 4 - 二甲氧基 - 5 - [[(4 - 甲基苯基)
- 磺醯基] 氧基] - 苯丙醯氯

如製備 1 之階段 B , 使用 1 . 9 克在階段 A 中所得之
產物 , 9 . 5 毫升二氯甲烷及 0 . 7 毫升亞硫醯氯實施此
操作。得到 2 . 2 4 克所尋求之產物 , 以其現有形式用於
以下階段中。

階段 C : 2 - [3 - [3 , 4 - 二甲氧基 - 5 - [[(4
- 甲基苯基) 磺醯基] 氧基] - 苯基] 酮基丙基] 環戊酮

如製備 1 之階段 C , 以 2 . 2 4 克在階段 B 中所得之
酸氯化物開始且使用 7 7 0 毫克 1 - (N - 嗎啉基) - 環
戊烯 (在製備 1 之階段 C 中製備) , 6 毫升二氯甲烷及
0 . 7 7 毫升三乙胺 , 實施此操作。在由二異丙醚中再結
晶後 , 得到 1 . 2 7 克所尋求之產物 (M . P . = 8 4 °C
) 。

I R 光譜 (C H C l₃)

羰基 : { 1 7 4 2 c m⁻¹ O - S O₂ { 1 3 7 4 c m⁻¹
{ 1 7 0 9 c m⁻¹ 1 1 7 8 c m⁻¹
1 6 5 8 c m⁻¹

C = C + 芳族 { 1 6 0 8 c m⁻¹ 1 5 9 9 c m⁻¹
1 5 8 6 c m⁻¹ 1 5 0 8 c m⁻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 (52)

N M R 光譜 (C D C l₃)

2 . 4 4 (s) C H₃ - O

3 . 6 7 (s) } 2 O C H₃

3 . 7 9 (s) 3 . 8 1 (s) }

6 . 5 9 至 6 . 6 5 (m) 芳族 2 H 於 O - s 之鄰位上。

7 . 3 2 (w d) H₃ H₅

7 . 8 9 (w d) H₂ H₆

1 3 . 5 8 (寬 m) 烯醇型 O H

1 . 8 至 3 . 4 (m) 1 0 至 1 1 H 其它質子

U V 光譜

1 - E t O H (+ 二噁烷) 對 M = 4 4 6 . 5 2

m a x 2 2 5 n m ε 2 3 0 0 0

m a x 2 8 2 n m ε 7 9 0 0

i n f l 2 7 0 , 2 7 7 , 2 9 0 , 3 0 0 ,

3 1 3 n m

2 - E t O H (0 . 1 N N a O H)

m a x 3 1 0 n m ε = 2 1 6 0 0

i n f l 2 6 8 , 2 7 2 , 2 7 6 n m

階段 D : 1 - (2 - 氯 - 1 - 環戊烯 - 1 - 基) - 3 - [3 , 4 - 二甲氧基 - 5 - [[(4 - 甲基苯基) 磺醯基] 氧基] - 苯基] 丙烷 - 1 - 酮

如製備 1 之階段 D , 使用 8 . 7 克在階段 C 中所得之產物 , 7 0 毫升氯仿及 3 . 5 毫升草醯氯來實施此操作。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

在由二異丙醚中再結晶後，得到 7.75 克所尋求的產物 (M.P. = 73 °C)。此產物以其現有形式用於以下階段中。

藉著由 2.5 體積之二氯甲烷及 5 體積之二異丙醚中再結晶，接著濃縮成 3 體積，分離，以二異丙醚洗且在室溫減壓下乾燥而得到分析性樣品 (M.P. = 77 - 78 °C)。

IR 光譜 (CHCl₃)

羰基: { 1659 cm⁻¹

芳族: C=C: { 1599 cm⁻¹ - 1586 cm⁻¹
- 1508 cm⁻¹

UV 光譜 (EtOH)

max 227 nm ε = 26100

infl 248 nm ε = 12800

infl 272 nm ε = 5300

infl 280 nm ε = 3200

infl 320 nm

NMR 光譜 (CDCl₃)

1.93 (m) 中心 - C - CH₂ - C - }

2.69 (m) C - CH₂ - C = 's }

2.81 (m) }

2.85 (t, j = 7.5) } 其它 = C - CH₂ -

C 's

3.08 (t, j = 7.5) }

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

2 . 4 4 C H ₃ - C =3 . 6 8 } O C H ₃ ' s

3 . 8 1 }

6 . 5 9 (d , j = 2) 芳族 C H ' s

6 . 6 8 (d , j = 2) 間偶合

7 . 3 1 (d , j = 8) }

7 . 8 0 (d , j = 8) }

階段 E : 8 . 8 - 二甲氧基 - 1 0 - [[(4 - 甲基苯基) 磺醯基] 氧基] - 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

1 . 6 5 克 9 8 % 氯化鐵在室溫下添加至 2 . 3 2 克在階段 C 中所得之產物於 5 0 毫升 1 , 2 - 二氯乙烷中所得之溶液中。混合物在室溫下攪拌 4 8 小時，而後倒入水和冰之混合物中，實施激烈攪拌 1 5 分鐘，而後以二氯甲烷萃取，萃取液用水洗，而後以飽和氯化鈉水溶液洗。在乾燥及在減壓下蒸乾後，得到 2 . 1 5 克粗製之產物，其被層析，以環己烷並 5 0 % 乙酸乙酯洗提，收集 1 . 8 克產物，其再次被層析且由氯仿 / 二異丙醚混合物中再結晶以得到 7 2 0 毫克所尋求之產物 (M . P . = 1 3 8 ° C) 。

I R 光譜 (C H C ' s)

羰基 : { 1 6 5 0 c m ⁻¹{ 1 5 9 9 c m ⁻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 (55)

$C = C + (1556 \text{ cm}^{-1})$

芳族 $(1512 \text{ cm}^{-1} - 1498 \text{ cm}^{-1})$

UV 光譜 (EtOH)

max 230 nm $\epsilon = 25300$

inf 254 nm $\epsilon = 9400$

max 323 nm $\epsilon = 10300$

NME 光譜 (CDCl₃)

$\sim 1.61 (\text{m}) (2\text{H})$ 中心 CH_2

~ 2.41 Ph- CH_3

~ 2.50 至 2.80 $\text{CH}_2 - \text{C} =$

$3.88 (\text{s}) \}$ OCH_3 s

$3.90 (\text{s}) \}$

6.74 H₄

$7.21 (\text{d}) \}$ C-Ph-SO₂

$7.64 (\text{d}) \}$

階段 F: 8, 9-二甲氧基-10-羥基-2, 3, 5,

6-四氫-苯並甘菊環-4(1H)-酮

350 克在以上階段 F 中所得之產物，1750 毫升
 甲醇，350 毫升去礦物化之水及 350 毫升純的苛性蘇
 打鹼水（濃縮的）的混合物在迴流下加熱 2 小時。反應介
 質冷卻至約 $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 且 467 毫升濃縮氮氨酸在 15
 分鐘內被引入，同時保持溫度在 $2^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。1645 毫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

升去礦物化之水而後在 10 分鐘內添加，同時保持溫度在 $2 \pm$ ，而後反應介質在 $2^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下仍攪拌 30 分鐘。所形成之結晶被分離出，藉著每次用 700 毫升去礦物化之水在 20°C 下吸收澄清化而清洗，而後在 40°C 減壓下乾燥以得到 199.1 克所尋求之產物。

3, 4 - 二甲氧基 5 - [[(4 - 甲基苯基) - 磺醯基] 氧基] - 肉桂酸之製備，此化合物用在製備 2 之開始時

階段 A：3, 4 - 二甲氧基 - 5 - [[(4 - 甲基苯基) - 磺醯基] 氧基] 苯甲酸甲酯

303 毫升三乙胺在室溫下在 10 分鐘內添加至 200 克培酸甲酯和 2 升二氯甲烷之經攪拌混合物中。在溶解後，反應介質冷卻至 $0 - 5^\circ\text{C}$ ，而後在此溫度下在 1 小時內添加 130 毫升二氯二甲基甲矽烷，在此溫度下實施另 30 分鐘之攪拌。在溫度保持於 $0 - 5^\circ\text{C}$ 下之同時，在 25 分鐘內添加 303.2 毫升三乙胺，而後在 15 分鐘內添加 227.6 克甲苯磺醯氯。在 $0 - 5^\circ\text{C}$ 下持續攪拌 1 小時，且在 10 分鐘內攪拌下添加 200 毫升乙酸，而後 500 毫升去礦物化之水且同時使溫度上升至 $20 - 22^\circ\text{C}$ ，且在 20°C 下持續攪拌 15 分鐘。二氯甲烷在減壓下以恆定體積 (3.3 升) 蒸出，而代之以去礦物化之水，以去礦物化之水洗，以得到 523 克 (濕重量) 3, 4 - 二羥基 - 5 - [[(4 - 甲基苯基) - 磺醯基] 氧基] 苯甲酸甲酯 (3 - 甲苯磺醯培酸甲酯)。所得之濕產物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

吸收入 2 . 1 7 升 d e 蘇打 (2 N) 及 2 . 1 7 升二氯甲烷中。在 2 0 °C 下實施攪拌直至達成溶解，而後在 2 0 °C 下添加 1 8 克四丁基銨溴化物，而後在 2 0 °C 下 1 5 分鐘內添加 2 3 7 毫升硫酸二甲酯。反應介質在 2 0 - 2 2 °C 下攪拌 1 . 5 小時。在 2 0 - 2 2 °C 下添加 7 8 毫升三乙胺且在 2 0 - 2 2 °C 下實施攪拌過夜，接著傾析且以 4 0 0 毫升去礦化之水洗，添加 2 0 毫升純乙酸至有機相中，接著攪拌 1 5 分鐘，添加 4 0 0 毫升去礦物化之水，而後傾析。經結合之有機相濃縮至乾，此首先是在大氣壓下，而後是在 4 0 m m H g 之減壓及 6 0 °C 外部溫度下實施。用 4 0 0 毫升甲醇來實施霧末，而後所得三乾的萃取液被吸收入 6 0 0 毫升甲醇中，在迴流下加熱直至產物已完全溶解，接著冷卻至 0 - 5 °C 且在此溫度下攪拌 1 小時。在分離後，在 - 1 0 °C 下以 2 0 0 毫升甲醇洗 2 次且在 4 0 °C 減壓下乾燥，因此收集了 3 3 0 . 4 克 3 , 4 - 二甲氧基 - 5 - [((4 - 甲基苯基) - 磺醯基) 氧基] - 苯甲酸甲酯。粗製產物藉著自 3 3 0 毫升甲苯中再結晶而純化。在 - 1 0 °C 下 2 小時攪拌後，實施分離，接著以 8 2 毫升甲苯洗 2 次，冷卻至 - 1 5 °C 且在 4 0 °C 減壓下乾燥以得 2 3 0 . 3 克經純化之所尋之產物。

階段 B : 3 , 4 - 二甲氧基 - 5 - [((4 - 甲基苯基) 磺醯基) 氧基] - 肉桂酸

a) 6 0 0 毫升甲苯冷卻至 0 °C 且 2 0 2 毫升之 7 0 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

Vitride®之甲苯溶液在 0 °C 下添加且在 0 - 2 °C 下在 1 小時內添加 67 . 6 毫升嗎啉且使溫度升至 18 °C 。由此所得之溶液立即用於以下階段中。

b) 在階段 A 中所得之 200 克 3 , 4 - 二甲氧基 - 5 - [[(4 - 甲基苯基) - 磺醯基] 氧基] 苯甲酸甲酯及 1400 毫升甲苯在 20 - 22 °C 下攪拌直至全部溶解。以上所得之試劑溶液在 10 °C 下在 1 小時內添加。持續攪拌 1 小時，同時使溫度升至 18 °C 。冷卻至 10 °C 之 200 毫升濃硫酸及 1000 毫升去礦物化之水的溶液在 10 °C 下 1 小時內被引入。在 20 °C 下實施攪拌 16 小時，而後有機相被傾析，以 5 × 200 毫升去礦物化之水洗，乾燥，過濾且以 3 × 100 毫升二氯甲烷洗。由此所得之中間醛溶液以其現有形式用於以下階段中。

c) 以上所得之中間醛溶液，200 毫升 2 - 皮考啉，120 克丙二酸及 20 毫升哌啶在 70 °C ± 2 °C 下加熱 16 小時（同時在常壓下除去二氯甲烷）。反應介質冷卻至 20 - 22 °C，且在保持此溫度之同時，在 15 分鐘內添加 200 毫升濃氫氨酸及 400 毫升去礦物化之水。在 20 - 22 °C 下攪拌 2 小時，而後冷卻至 0 °C 之後，所形成之晶體被分離出，以去礦物化之水洗，且在 40 °C 減壓下乾燥以得 171 . 7 克預期之 3 , 4 - 二甲氧基 - 5 - [[(4 - 甲苯基) - 磺醯基] 氧基] 苯基 - 肉桂酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

製備 3 : 9 , 10 - 二甲氧基 - 8 - 羥基 - 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

階段 A : 9 , 10 - 二羥基 - 8 - [[(4 - 甲基苯基) 磺醯基] 氧基] - 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

依製備 1 或 1 a 所得之 30 克 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 , 9 , 10 - 三羥基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮 , 300 毫升四氫呋喃 , 60 毫升三乙胺及 12 . 9 毫升硼酸三甲基酯在 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時 30 分鐘。添加 30 克甲苯磺醯氯且在 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下實施攪拌 16 小時 , 而後在 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下 10 分鐘 , 反應介質倒入 900 毫升去礦物化之水及 150 毫升濃氫氯酸之經攪拌混合物中 , 而後添加 90 毫升四氫呋喃及 60 毫升二氯甲烷。所得溶液在 20°C 下攪拌 1 小時 , 而後引入 150 毫升二氯甲烷 , 且持續攪拌 15 分鐘 , 接著傾析且以 2×75 毫升二氯甲烷再萃取。經結合之有機相以 4×150 毫升去礦物化之水洗且以 75 毫升二氯甲烷再萃取 , 在 20 毫巴之減壓下濃縮後 , 直至在 50°C 下已停止蒸餾 , 以得到 47 . 6 克所尋求之產物。

階段 B : 9 , 10 - 二甲氧基 - 8 - [[(4 - 甲基苯基) 磺醯基] 氧基] - 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 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 (60)

47.6克之以上所得的產物，300毫升二氯甲烷，300毫升蘇打(2N)，0.6克四丁基銨溴化物及30毫升硫酸二甲酯在20℃下攪拌16小時。而後引入30毫升三乙胺以破壞過量之硫酸二甲酯，反應介質在20℃±2℃下攪拌另1小時，而後添加150毫升去礦物化之水，持續攪拌15分鐘，接著傾析。水相以2×75毫升二氯甲烷再萃取，且經結合之有機相以3×120毫升去礦物化之水洗，而後以120毫升N氫氨酸及3×120毫升去礦物化之水洗，有機相被結合且在硫酸鈉上乾燥，而後在20℃±2℃並攪拌下添加120克d e 矽膠(60網眼)且在20℃下實施攪拌歷另外之1小時，接著過濾，以二氯甲烷洗且在50℃減壓下濃縮至乾，以得到47.4克所尋求之產物。此粗製的產物藉著自390毫升乙醇中再結晶而純化，在90毫升乙醇蒸餾後，在0℃±2℃下實施攪拌3小時。殘餘物被分離出，在0℃下以30毫升乙醇洗，而後在40℃減壓下乾燥以得41.1克所需求之產物。(M.P.=129℃)。

階段 C：9，10-二甲氧基-8-羥基-2，3，5，6-四氫苯並甘菊環-4(1H)-酮

4.5克鉀鹼，而後10毫升三乙胺添加至一懸浮液中，後者含有10克在階段B中所得之9，10-二甲氧基-8-((4-甲基苯基)磺醯基)氧基)-2，3，5，6-四氫苯並甘菊環-4(1H)-酮及100毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

升甲醇。反應介質在迴流下加熱 1 小時，藉添加 20 毫升乙醇而酸化，而後添加 20 毫升水。用二氯甲烷來實施萃取，萃取液用水洗，溶劑在 40 °C 減壓下蒸離且收集 5.7 克預期的產物。

製備 4：2, 3, 5, 6-四氫-8-羥基-a-甲氧基-苯並甘菊環-4(1H)-酮及 2, 3, 5, 6-四氫-9-羥基-8-甲氧基-苯並甘菊環-4(1H)-酮

以相當於製備 2 階段 B, C, D, E 及 F 之方式，但用 3-(3, 4-二甲氧基苯基)丙酸開始來實施此操作且得到 1.08 克之含有單羥基化產物 (8-OH/9-OMe 及 9-OH/8-OMe) 之混合物的粗製產物，其藉層析術，在矽石上，使用環己烷/乙酸乙酯混合物 (7/3) 作為洗提劑而分離。以此方式，得到以下二種拉吉歐異構物 (regioisomers): 8-OH/9-Me

0.494 g Rf (環己烷/乙酸乙酯 6/4) =
0.428-OMe/9-OH 0.041 g Rf (環己烷/乙酸乙酯 6/4) = 0.33

製備 5：2, 3, 5, 6-四氫-8-羥基-10-甲氧基-苯並甘菊環-4(1H)-酮及 2, 3, 5, 6-四氫-10-羥基-8-甲氧基-苯並甘菊環-4(1H)-酮

以相當於製備 2 階段 B, C, D, E 及 F 之方式，但

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

以 3 - (3 , 5 - 二甲氧基苯基) 丙酸開始，以實施此操作且得到 1 . 4 2 8 克之含有單羥基化產物 (8 - O H / 1 0 - O M e 及 1 0 - O H / 8 - O M e) 及二羥基化產物 (8 - O H / 1 0 - O H) 之混合物的粗製產物，其藉層析術，在矽石上，使用環己烷 / 乙酸乙酯混合物 (7 / 3) 而分離。

製備 6 : 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 9 - 羥基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

以相當於製備 2 階段 B , C , D , E 及 F 之方式，但以 3 - (4 - 甲氧基 - 苯基) 丙酸開始，以實施此操作且得到 0 . 4 4 8 克預期之產物。使用三溴化硼實施二甲基化作用。

(R f = 0 . 1 5 環己烷 / 乙酸乙酯 7 / 3) 。

製備 7 : 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 - 羥基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮

以相當於製備 2 階段 B , C , D , E 及 F 之方式，但以 1 0 . 0 克 3 - (3 - 甲氧基苯基) 丙酸開始，以實施此操作且得到 2 . 9 克預期產物。使用三溴化硼實施二甲基化作用。

(R f = 0 . 1 5 二氯甲烷 / 乙酸乙酯 9 5 / 5) 。

製備 8 : (D L) - 4 - 溴 - 2 - (苯基甲氧基羰基胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

) 丁酸之甲酯

25 克 2 - 胺基 4 - 丁內酯氫溴酸鹽於 200 毫升之含有 24 % 氣態氫溴酸之乙酸中所成者在 120 °C 下於一密封室中攪拌 18 小時。反應介質冷卻至室溫，返回至大氣壓，在減壓下濃縮，殘餘物吸收入 200 毫升甲醇中，而後氫氯酸流吹泡經過歷 2 小時，同時保持溫度在低於 35 °C 之下。溶劑在減壓下蒸出且得到 2 - 胺基 - 4 - 溴 - 丁酸之甲酯，其被吸收入 250 毫升丙酮及 100 毫升水中，溶液用 2 N 蘇打來中和，而後緩慢添加 35 毫升氯甲酸苯酯。實施攪拌 48 小時，接著過濾，以乙酸乙酯萃取，溶劑蒸出，殘餘物在矽石上層析（洗提劑：環己烷 - 乙酸乙酯 7 - 3）且回收 27.9 克預期產物。M.P. = 90 °C。

製備 9：4 - 溴 - 2 - （特丁氧基羰基胺基）丁酸甲酯

5.7 克之在製備 8 中所製備之 2 - 胺基 4 - 溴丁酸的甲酯在室溫下在 120 毫升甲醇與 24 毫升三乙胺及 9 克碳酸二特丁酯中攪拌 48 小時。溶劑被蒸出，殘餘物被吸收入水及二氯甲烷中，溶劑被蒸出，殘餘物在矽石上層析（洗提劑：環己烷 - A C O E t - T E A 7 - 3 - 0.5）且得到 1.575 克預期的產物，R f = 0.52。

製備 10：4 - （3 - 嘧啶基）1 H - 咪唑 1 - 丙醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

505 毫克乙基鈉混以 12.5 毫升二甲基甲醯胺，
1 克 3 - (1H - 咪唑 - 4 - 基) 吡啶，而後添加
0.64 毫升氯丙醇且在 55 °C 下實施攪拌 16 小時。溶
劑在減壓下蒸出，殘餘物被層析（洗提劑： CH_2Cl_2 -
- MeOH 98 - 2）且回收 1.015 克預期的產物。

IR 光譜 (CHCl_3)

OH 3626 cm^{-1} + 聯合

雜環 1601, 1578, 1551, 1499
 cm^{-1}

製備 11：六氫 - 2H - 1, 3 - 二氮雜草 - 2 - 酮脲

一含有 3.3 克硝基胍，7 毫升水，3.47 克鉀鹼
及 5 克二氫氯化二胺之懸浮液在 65° - 70 °C 下加熱 1
小時；添加 10.5 克鋅，在室溫下實施攪拌 30 分鐘，
而後添加 2 毫升乙酸，全部在 40 °C 下加熱 1 小時，接著
過濾且添加 3 克氯化銨，而後添加 4 克碳酸氫鈉。用二氯
甲烷實施萃取，溶劑在減壓下蒸出，殘餘物在矽石上層析
（洗提劑： CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH - 8 - 4
- 2）且回收 1.650 克預期產物。

製備 12：3a, 4, 5, 6, 7, 7a - 六氫 2 - (丙
硫基) 1H - 苯並咪唑單氫溴化物

1 克八氫 2H - 苯並咪唑 - 2 - 硫酮及 1.3 毫升溴
丙烷在 20 毫升乙醇中在迴流下加熱直至完全溶解。溶劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

在減壓下蒸出，殘餘物吸收入少量二氯甲烷中，添加異丙醚，溶劑在減壓下蒸出，殘餘物自異丙醚中再結晶，預期的產物被分離出且乾燥，產率是 9 5 %。

M . P . = 1 3 6 °C 。

實例 1：7 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 1 0 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫苯並甘菊環 - 8 - 基) 氧基) - 庚酸

階段 A：7 - (4 - 酮基) - 9 , 1 0 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫苯並甘菊環 - 8 - 基) 氧基) 庚酸之甲酯

一含有 0 . 6 8 4 克 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 - 羥基 - 9 , 1 0 - 二甲氧基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮 (製備 3) , 1 2 毫升二甲基甲醯胺 (D M F) , 1 2 毫升四氫呋喃 (T H F) , 0 . 7 克碳酸鉀及 0 . 8 3 5 克 7 - 溴庚酸甲酯的懸浮液在 4 0 °C 下加熱 4 小時。在減壓下蒸發後，粗製產物在矽石上層析，用二氯甲烷 (C H ₂ C l ₂) / 丙酮混合物 (9 5 / 5) 來洗提。以此方式，得到黃色油狀之 1 , 0 0 0 克經純化產物。

R f C H ₂ C l ₂ / 丙酮 9 5 / 5 : 0 . 5

I R (C H C l ₃)

C = O 1 7 3 2 c m ⁻¹

O M e 1 4 3 8 c m ⁻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 (66)

共軛酮 1641 cm^{-1}

$\text{C}=\text{C}$ 1592 cm^{-1} , 1557 cm^{-1}

, 1492 cm^{-1}

+ 芳族

階段 B : 7 - ((4 - ((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 苯並甘菊環 - 8 - 基) 氧基) 庚酸

一 0 . 5 克之先前階段 A 之產物 , 5 毫升乙醇及 0 . 330 克胺基胍氫氯化物之懸浮液在室溫下攪拌 48 小時 , 溶劑在減壓下蒸出且粗製產物藉著層析 , 在矽石上 , 用 CH_2Cl_2 / 甲醇 (MeOH) / 氫氧化銨混合物 (80 / 20 / 4) 來洗提而純化。以此方式 , 得到白色泡沫狀之 0 . 466 克經純化產物。

Rf CH_2Cl_2 / 甲醇 (MeOH) / 氫氧化銨 80 / 20 / 4 : 0 . 8

IR (Nuiol)

NH / NH_2 3495 cm^{-1} , 3155 cm^{-1}

+ 聯合

$\text{C}=\text{O}$ 1731 cm^{-1}

$\text{C}=\text{N}$ 1674 cm^{-1}

$\text{C}=\text{C}$ 1625 cm^{-1}

芳族 1595 cm^{-1} (F)

NH / NH_2 1534 cm^{-1} , 1491 cm^{-1}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

階段 C : 7 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫苯並甘菊環 - 8 - 基) 氧基) 庚酸

含有 0 . 44 克之在先前階段中所得之產物 , 5 毫升乙醇及 2 毫升 1 N 蘇打之溶液在室溫下攪拌 3 小時 , 而後用 2 毫升 1 N 氫氯酸來中和。在減壓下蒸發後 , 粗製之產物藉著層析 , 在矽石上 , 用 CH_2Cl_2 / 甲醇 (MeOH) / 氫氧化銨混合物 (80 / 20 / 4) 來洗提而純化。以此方式 , 得到 0 . 192 克經純化的產物 , 其自甲醇中再結晶。

R f CH_2Cl_2 / 甲醇 (MeOH) / 氫氧化銨 80 / 20 / 4 : 0 . 17

NMR (D_2O + 1 滴的 1 N 蘇打)

3 . 92 w t 2 H $\text{CH}_2 - \text{O}$

2 . 17 t 2 H $\text{CH}_2 - \text{COOH}$

1 . 34 m 4 H

1 . 55 m 2 H 中心 CH_2 s + $\text{CH}_2 - \text{C} =$

1 . 70 m 4 H

2 . 50 至 2 . 90 m 8 H

6 . 62 s 1 H 芳族 H_7

3 . 64 s 3 H OCH_3

3 . 73 s 3 H OCH_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 (68)

微分析

% 計算 C 62.86 H 7.47 N 12.21

% 實測 C 62.9 H 7.5 N 12.1

實例 2：4 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫苯並甘菊環 - 8 - 基) 氧基) 丁酸

實例 3：5 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫苯並甘菊環 - 8 - 基) 氧基) 戊酸

實例 4：5 - ((4 - (((胺基) 羰基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) 戊酸

實例 5：6 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) 己酸

實例 6：5 - (9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 4 - (4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸

五、發明說明 (69)

實例 7：5 - ((4 - (((胺基) 硫代羰基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸

實例 8：6 - (4 ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 己酸

實例 9：5 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 3 , 3 - 二甲基 - 4 - 酮基 - 戊酸

實例 10：5 - (4 - ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 3 , 3 - 二甲基 - 4 - 酮基 - 戊酸

實例 11：4 - (4 ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(70)

實例 12：4 - ((9 , 10 - 二甲氧基 - 4 - ((1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) 亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸

實例 13：2 - (4 ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 乙酸

實例 14：3 - (4 ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丙酸

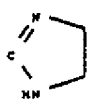
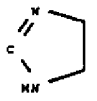
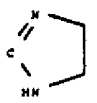
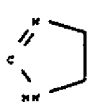
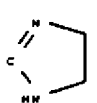
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

實例	起始產物	烷基化產物	G-NH ₂	Rf. (1)
2	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
3	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
4	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=O)-NH ₂ .HCl	0,18
5	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,17
6	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,27
7	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=S)-NH ₂ .HCl	0,25
8	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,6
9	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,3
10	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,5
11	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
12	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,63
13	P3	Br-(CH ₂) ₁ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
14	P3	Br-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,22

(1) 二氫甲烷 / 甲醇 / 氫氧化銨 80 / 20 / 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

實例 1 5：5 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 , 1 0 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫苯並甘菊環 - 8 - 基) 氧基) - 戊酸氫氧化物

8 6 毫克之實例 3 的產物混以 2 毫升之水及 4 升 0 . 1 N 氫氯酸，而後在數分鐘後，介質被噴霧乾燥。得到 9 1 毫克預期產物。

實例 1 6：4 - ((4 - (((胺基) 亞胺基) 甲基) 亞聯胺基) - 8 , 9 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 1 0 - 苯並甘菊環基) 氧基 - 丁酸

實例 1 7：5 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 8 , 9 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 1 0 - 苯並甘菊環基) 氧基 - 戊酸

以如實例 1 階段 A , B 及 C 之方式，但用 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 1 0 - 羥基 - 8 , 9 - 二甲氧基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮 (製備 2) 開始，實施此操作。

實例	起始產物	烷基化產物	G-NH ₂	Rf.
16	(II) _A	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0.07
17	(II) _A	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0.07

實例 1 8：4 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯

(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)

胺基) - 8, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 9 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸

實例 19 : 5 - ((4 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 8, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 9 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸

以如實例 1 階段 A, B 及 C 中之方式, 但用 2, 3, 5, 6 - 四氫 - 9 - 羥基 - 8, 10 - 二甲氧基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮開始, 實施此操作。

實例	起始產物	烷基化產物	G-NH ₂	Rf.
18	(II) _{Et}	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0.10
19	(II) _{Et}	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0.07

實施 20 : 4 - ((4 ((4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 9 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸

階段 A : 4 - (4 - 酮基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫苯並甘菊環 - 9 - 基) 氧基) 丁酸之乙酯

含有 0.6 克 2, 3, 5, 6 - 四氫 - 9 - 羥基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮 (製備 6), 12 毫升二甲基甲醯胺 (DMF), 12 毫升四氫呋喃 (THF),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

0.7 克碳酸鉀及 0.7 毫升溴丁酸乙酯之懸浮液在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發後，粗製產物在矽石上層析，用二氯甲烷混合物（二氯甲烷／丙酮 95／5）來洗提。以此方式，得到 0.608 毫克之黃色油狀的經純化產物。

IR (CHCl₃)

C=O 1728 cm⁻¹

共軛酮 1641 cm⁻¹

芳族 C=C's 1610 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹,
1569 cm⁻¹, 1499 cm⁻¹

階段 B：4 - ((4 - ((4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫苯並甘菊環 - 9 - 基) 氧基) - 丁酸之乙酯

608 毫克先前階段 A 之產物，10 毫升丁醇及 600 毫克以下環性胺基胍氫溴化物：(4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) - 肼在迴流下攪拌 24 小時，溶劑在減壓下蒸出且粗製產物藉著在矽石上層析，以 CHCl₃／甲醇 (MeOH)／氫氧化銨混合物 (80／20／4) 洗提而純化。以此方式，得到 0.604 克預期產物。

IR (CHCl₃)

=C-NH- 3451 cm⁻¹

C=O 1728 cm⁻¹ (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 (75)

$C = N + C = C + \text{芳族} : 1627 \text{ cm}^{-1} (\text{F}) ,$
 $1568 \text{ cm}^{-1} , 1548 \text{ cm}^{-1} , 1497 \text{ cm}^{-1}$
 $, 1488 \text{ cm}^{-1}$

階段 C : 7 - ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫苯並甘菊環 - 9 - 基) 氧基) - 丁酸

含有 0 . 604 克在先前階段中所得之產物 , 8 毫升乙醇 , 5 毫升四氫呋喃及 2 毫升 2 N 蘇打的溶液在室溫下攪拌 4 小時 , 而後用 2 毫升氫氯酸中和。在減壓下蒸發後 , 粗製的產物藉著在矽石上層析 , 以二氯甲烷 ϕ (CH_2CH_2) / 甲醇 (MeOH) / 氫氧化銨混合物 (80 / 20 / 4) 來洗提而純化。以此方式 , 得到 0 . 298 克經純化產物 , 其自甲醇中再結晶。

R_f (二氯甲烷 / 甲醇 / 氫氧化銨 80 / 20 / 4) :

0 . 2

NMR (D_2O) + 1 滴之 1 N 蘇打)

1 . 71 (w) 2 H $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO}$

1 . 96 (m) 2 H CH_2 在 2 位置上 (環戊烯)

2 . 30 (t) 2 H $\text{CH}_2 - \text{CO}$

2 . 50 至 2 . 75 8 H $\text{CH}_2 - \text{C} =$

3 . 45 (w s) 4 H $\text{CH}_2 - \text{N} =$

3 . 89 (w t) 2 H $\text{Ph} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C}$

6 . 70 (m) 2 H H_{10} 和 H_8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

7 . 0 0 (d , J = 8) H 7

實例 2 1 : 4 - (4 ((4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑啉 - 2 - 基) 亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸

以實例 2 0 之方式，但用 0 . 8 5 6 克 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 - 羥基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮 (製備 7) 開始實施此操作且得到 0 . 2 9 9 克預期產物。

R f (二氯甲烷 / 甲醇 / 氫氧化銨 8 0 / 2 0 / 4) : 0 . 2 7

實例 2 2 : 5 - ((8 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 - 六氫 - 甘菊環並 (5 , 6 - d) - 1 , 3 - 苯並二噁茂 - 4 - 基) 氧基) - 戊酸

階段 A : 5 - (((4 - 酮基) - 9 , 1 0 - 二羥基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 苯並甘菊環 - 9 - 基) 氧基) 戊酸

1) 保護作用

在惰性氣氛下，4 . 4 2 毫升三甲氧基硼酸酯及 2 0 . 4 毫升三乙胺被添加至 1 0 克 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 , 9 , 1 0 - 三羥基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (7)

酮 (製備 1) 於 100 毫升四氫呋喃所成之溶液中，同時溫度保持在 37 及 39 °C 間，而後反應介質在室溫下攪拌 3 小時。

2) 烷基化作用及去保護作用

其次，添加 9.7 毫升溴 - 5 - 戊酸乙酯，100 毫升二甲基甲醯胺及 8.4 克碳酸鉀且在 60 °C 下實施攪拌 2 天。反應混合物而後用 120 毫升水及 50 毫升 3.6 N 濃氫氯酸處理，實施攪拌 1 小時，添加乙酸乙酯，分離有機相及水相。有機相而後被清洗，乾燥且在減壓下蒸發。得到粗製產物，其藉著在矽石上層析，以環己烷 / 乙酸乙酯混合物 (70 / 30) 洗提而純化。得到 5.2 克預期的純的產物。

R_f (二氯甲烷 / 甲醇 95 / 5) = 0.82

R_f (環己烷 / 乙酸乙酯 70 / 30) = 0.23

階段 B : 5 - (((8 - 酮基) - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - 六氫 - 甘菊環並 (5, 6 - d) - 1, 3 - 苯並二噁茂 - 4 - 基) 氧基) - 戊酸

2.5 克在先前階段中所得之產物，17 毫升二甲基甲醯胺，3.6 克 C S F 及 1.4 毫升二溴甲烷在 60 °C，惰性氣氛下混合 1 小時。在過濾及以甲醇清洗後，在減壓下實施蒸發，且粗製產物藉著在矽石上層析，以環己烷 / 乙酸乙酯混合物 (85 / 5) 洗提而純化。得到

(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)

1.73 克預期的純的產物。(M.P. = 118°C)。

R_f (環己烷/乙酸乙酯 80/20) = 0.25

階段 C : 5 - ((8 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 - 六氫 - 甘菊環並 (5 , 6 - d) - 1 , 3 - 苯並二噁茂 - 4 - 基) 氧基) - 戊酸

551 毫克之在先前階段中所得之產物及 467 毫克胺基胍氫氯化物在 120°C 下混合過夜，而後藉層析，以二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨混合物 (80/20/4) 洗提而進行純化。得到 174 毫克之預期的產物。

R_f (二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 80/20/4)
0.98。

階段 D : 5 - ((8 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 - 六氫 - 甘菊環並 (5 , 6 - d) - 1 , 3 - 苯並二噁茂 - 4 - 基) 氧基) - 戊酸

274 毫克之在先前階段中所得之產物及 1.86 毫升 1 N 蘇打在室溫下混合 1 小時 30 分鐘，而後混合物用 1 N 氫氨酸溶液來中和，且在減壓下蒸發。粗製之產物藉層析，以二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨混合物 (80/20/4) 洗提而純化。得到 141 毫克之預期的產物。

R_f (二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨 80/20/4)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (79)

0 . 2 3

N M R (D M S O)

1 . 5 5 至 1 . 9 (m) 4 H

O - C H ₂ - C H ₂ - C H ₂ - C H ₂ - C O

1 . 5 5 至 1 . 9 (m) 2 H

C H ₂ 在第 2 位置上 (環戊烯)2 . 2 6 (t) 2 H C H ₂ - C O2 . 6 5 至 3 . 0 0 (m) 8 H C H ₂ - C =4 . 0 7 (t) 2 H O - C H ₂ - C H ₂ -5 . 9 5 (s) 2 H - O - C H ₂ - O6 . 6 1 (m) 1 H H ₈移動 H ' s (寬 m) N H - C (= N H) - N H ₂

實例 2 3 : 5 - ((8 - (((胺基) 亞胺基甲基) 亞聯
胺基) - 2 , 2 - 二苯基 - 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1
- 六氫 - 甘菊環並 (4 , 5 - e) - 1 , 3 - 苯並二噁茂
- 4 - 基) 氧基) - 戊酸

以先前實例之相同方式，用 3 7 4 毫克之在先前實例
之階段 A 中所得之產物及 0 . 1 9 毫升二苯基二氯甲烷開
始，實施此操作。得到 1 9 8 毫克預期產物。

R f (二氯甲烷 / 甲醇 / 氫氧化銨 8 0 / 2 0 / 4) =
0 . 1 7

實例 2 4 : O - [4 - [[4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 -

(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)

2 - 基) 亞聯胺基] - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸

階段 A : O - [(4 - 酮基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸

0 . 6 克 2 , 3 , 5 , 6 - 四氫 - 8 - 羥基 - 9 , 10 - 二甲氧基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮 (製備 3) , 10 毫升二甲基甲醯胺 (D M F) , 10 毫升四氫呋喃 , 1 克碳酸鉀及 0 . 867 克 (D L) - 4 - 溴 - 2 - (苯基甲氧基羰基胺基) 丁酸之甲酯 (如在製備 8 中所指示者製備) 在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發後 , 粗製產物在矽石上層析 , 以二氯甲烷 (C H ₂ C l ₂) / 丙酮混合物 (95 / 5) 洗提。以此方式 , 得到黃色油狀之

1 . 166 克經純化的產物。

I R (C H C l ₃)

C = O 1740 cm⁻¹ (sh.) , 1721 cm⁻¹

共軛酮 1642 cm⁻¹

芳族 C = C s 1593 cm⁻¹ , 1559 cm⁻¹ ,

1508 cm⁻¹ , 1493 cm⁻¹

階段 B : O - [4 - [(4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 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 (81)

4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸

539 毫克在先前階段 A 之產物，15 毫升丁醇及 600 毫克以下環性胺基胍氫溴化物：(4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 胍在 120 °C 下攪拌 24 小時，溶劑在減壓下蒸出，且粗製產物藉著在矽石上層析，以 CH_2Cl_2 / 甲醇 (Me OH) / 氫氧化銨混合物 (80 / 20 / 4) 洗提而純化。以此方式，得到 0.641 克預期產物。

IR (CHCl_3)

= C - NH - 3451 cm^{-1} + 聯合

C = O 1740 cm^{-1} (s h .) , 1720 cm^{-1} (m a x)

C = N + C = C + 芳族 + 醯胺 I I : 1667 cm^{-1} (F) , 1606 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} .

階段 C : O - [4 - (4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸

含有 0.6 克在先前階段中所得之產物，10 毫升乙醇及 2 毫升 2 N 蘇打之溶液在室溫下攪拌 2 小時，而後用 2 毫升氫氯酸中和。在減壓下蒸發後，粗製產物藉著在矽石上層析，以 CH_2Cl_2 / 甲醇 (Me OH) / 氫氧化銨

(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)

混合物 (80 / 20 / 4) 洗提而純化。以此方式，得到 0.349 克經純化之產物，其自甲醇中再結晶。

R f CH_2Cl_2 / 甲醇 (MeOH) / 氫氧化銨 80 / 20 / 4 = 0.37

實例 25：O - [4 - [(4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸

以相等於實例 24 之方式，但用 0.428 克 2, 3, 5, 6 - 四氫 - 9 - 羥基 - 苯並甘菊環 - 4 (1 H) - 酮 (製備 7) 開始，實施此操作。得到 245 毫克預期的產物。

R f CH_2Cl_2 / 甲醇 (MeOH) / 氫氧化銨 80 / 20 / 4 : 0.5。

實例 26：O - [4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氫 - 6 - 嘧啶基) 亞聯胺基] 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] N - [(苯基甲氧基) 羰基] D L - 高絲胺酸

階段 A：O - [9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 4 - [(1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) 亞聯胺基] 8 - 苯並甘菊環基] N - [(苯基甲氧基) 羰基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (83)

基) 羰基) D L - 高絲胺酸之甲酯的單氫溴化物

以如實例 2 4 階段 B 之方式，用在 2 毫升乙醇中之 200 毫克之在實例 2 4 階段 A 中所得之產物及 74.5 毫克四氫 - 2 (1 H) - 嘧啶酮 脲單氫溴化物開始且在迴流下加熱 16 小時，以實施此操作。使反應介質回至室溫，用二氯甲烷實施萃取，萃取液被乾燥，溶劑在減壓下蒸出且得到 152 毫克預期產物。

階段 B：O - [4 - [(1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 6 - 嘧啶基) 亞聯胺基] 9 , 10 - 二甲氧基 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] N - [(苯基甲氧基) 羰基) D L - 高絲胺酸

以實例 2 4 階段 C 之方式，使用 131 毫克之在以上階段 A 中所得之產物 (其為在 1.3 毫升乙醇中之溶液形式) 及 0.43 毫升 N 蘇打以實施此操作。反應介質藉添加 N 氫氨酸而中和，溶劑被蒸出且在過濾及乾燥後，得到 78 毫克預期的產物。M . P . = 172 °C。

N M R 光譜 (C D C l ₃)

- 1 . 90 (m) (2 H) C H ₂ 在第 9 位置上
- 2 . 03 (m) 中心 C H ₂
- 2 . 36 (m) (2 H)
- 2 . 60 至 3 . 00 (8 H) = C - C H ₂ - s
- 3 . 48 (w m) (4 H) = N - C H ₂ - s
- 3 . 77 (s) 3 . 78 (s) (9 H)

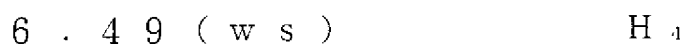
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)



階段 2.7: O - (9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 4 - [(1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) 亞聯胺基] - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰基] DL - 高絲胺酸之 (2, 3 - 二羥基丙基) 酯

階段 A: O - [9, 10 - 二甲氧基 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 4 - [(1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) 亞聯胺基] 8 - 苯並甘菊環基] N - [(苯基甲氧基) 羰基] DL - 高絲胺酸 [(2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二噁戊烷 - 4 - 基) 甲基] 酯

0.3 克之在實例 2.6 中所製備之產物於 1 毫升二甲基甲醯胺及 1 毫升二氯甲烷中，9.6 毫克 1 - (3 - 二甲胺基丙基) 3 - 乙基碳化二醯亞胺氫氯化物及 6.8 毫克 1 - 羥基苯並三唑水合物被冷卻至 0℃。混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，引入 0.06 毫升溶膠縮醛 (solketal) 且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (85)

持續攪拌 3 小時 30 分鐘。反應介質用水來稀釋，用二氯甲烷萃取且回收 0.6 克粗製產物，其藉矽石上層析（洗提劑：CH₂Cl₂-MeOH 90-10）而純化。得到 0.352 克預期的產物。

IR 光譜 (CHCl₃)

NH 3400 cm⁻¹

C=O 1745 (sh), 1719 cm⁻¹

C=N, C=C }

芳族, 醯胺 II } 1672 (F), 1645, 1597, 1565 (f), 1507, 1492 cm⁻¹

階段 B: O - (9, 10 - 二甲氧基 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 4 - [(1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) 亞聯胺基] - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰基] D L - 高絲胺酸之 (2, 3 - 二羥基丙基) 酯

0.320 克之在階段 A 中所得之產物在 3 毫升乙醇及 1 毫升 2 N 氫氯酸中，在室溫下攪拌 6 小時。在溶劑蒸發及在矽石上層析（洗提劑：CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH-80-20-4）後，得到 0.112 克預期產物。

NMR 光譜 (CDCl₃)

1.88 (m) (2H) }

1.98 } 中心 CH₂ 's 及在第 9 位置上之 CH₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

2 . 3 6 }

2 . 6 0 至 3 . 1 0 (8 H) = C - C H₂3 . 4 3 (m) (4 H) = N - N - C H₂

3 . 7 9 (s) }

3 . 8 1 } $\Phi - OMe$ 3 . 6 0 至 3 . 9 0 O - C H₂ - C H - O~ 4 . 0 0 至 4 . 3 0 } C O O - C H₂ - C H} $\Phi - O - C H_2 - C H_2$

4 . 6 4 (m) (1 H) = C - C H - N - C =

5 . 1 3 (s) C O O - C H₂ - Φ 6 . 3 5 (s) H₄7 . 2 0 至 7 . 3 8 $\Phi - C^1s$

實例 28 : O - [4 - { (4 , 5 - 二氫 1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基 } 9 , 1 0 - 二甲氧基 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯基甘菊環基] N - [(8 - 喹啉基) 磺醯基] D L - 高絲胺酸

階段 A : O - (9 , 1 0 - 二甲氧基 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 4 - 酮基 8 - 苯並甘菊環基) N - ({ 1 , 1 - 二甲基乙氧基 } 羧基) D L - 高絲胺酸之甲酯

4 . 1 克在製備 3 中所製備之產物及 5 克在製備 9 中製備之酯類在室溫下於 5 0 毫升二甲基甲醯胺及 5 0 毫升四氫呋喃中，在 5 克碳酸鉀及二甲基胺基吡啶存在下被攪

(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)

拌 6 5 小時。溶劑在減壓下蒸出，殘餘物藉著在矽石上層析（洗提劑： CH_2Cl_2 —丙酮 9 5—5）而純化且回收 7 . 3 克預期的產物。

I R 光譜 (CHCl_3)

$=\text{C}-\text{NH}$ 3 4 3 0 cm^{-1}

$\text{C}=\text{O}$ 1 7 4 4 cm^{-1} (甲酯)

1 7 1 0 cm^{-1} ($\text{NH}-\text{BOC}$)

1 6 4 8 cm^{-1} (共軛酮)

芳族 + 醯胺 I I 1 5 9 3 , 1 5 5 9 , 1 4 9 3 cm^{-1}

階段 B : $\text{O}-(9, 10-\text{二甲氧基 } 1, 2, 3, 4, 5, 6-\text{六氫 } 4-\text{酮基 } 8-\text{苯並甘菊環基}) \text{DL}-\text{高絲胺酸}$ 之甲酯的單氫氯化物

1 0 毫升之於乙酸乙酯中之氫氯酸以三次地加至 6 克之在階段 A 中所製備之產物中（其於 1 0 毫升乙酸乙酯中），而後在室溫下實施攪拌 1 6 小時。溶劑在減壓下蒸出且得到 0 . 6 5 6 克預期產物，其以此現有形式用於以下階段中。

階段 C : $\text{O}-(9, 10-\text{二甲氧基 } 1, 2, 3, 4, 5, 6-\text{六氫 } 4-\text{酮基 } 8-\text{苯並甘菊環基}) \text{N}-[(8-\text{喹啉基}) \text{磺醯基}] \text{DL}-\text{高絲胺酸}$

0 . 6 5 6 克之在以上所得之產物被吸收入 5 毫升二

（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)

氯甲烷中，添加 1 毫升三乙胺及 0.638 克 8-氯磺醯基喹林且在室溫下實施攪拌 2 小時。在減壓下蒸發溶劑且在矽石上層析（洗提劑： $\text{CH}_2\text{Cl}-\text{MeOH}$ 95-5）後，回收 0.956 克預期產物。

階段 D：O-〔4-〔（4，5-二氫-1H-咪唑-2-基）亞聯胺基〕9，10-二甲氧基1，2，3，4，5，6-六氫8-苯並甘菊環基〕N-〔（8-喹啉基）磺醯基〕DL-高絲胺酸之甲酯

0.9 克之在先前階段 A 之產物，5 毫升丁醇及 0.6 克以下環性胺基胍氫溴化物：（4，5-二氫1H-咪唑-2-基）胍在 120℃ 下攪拌 16 小時，溶劑在減壓下蒸出且得到 0.786 克預期產物，其以此現有形式用於以下階段中。

階段 E：O-〔4-〔（4，5-二氫1H-咪唑-2-基）亞聯胺基〕-9，10-二甲氧基1，2，3，4，5，6-六氫8-苯並甘菊環基〕N-〔（8-喹啉基）磺醯基〕DL-高絲胺酸

含有 0.786 克之在先前階段中所得之產物，5 毫升甲醇及 2 毫升 2 N 蘇打的溶液在室溫下攪拌 2 小時，而後用 2 毫升 2 N 氫氯酸中和且持續攪拌 10 分鐘。在減壓下蒸發後，粗製產物藉著在矽石上層析，以 CH_2Cl_2 -甲醇-氫氧化銨混合物（80-20-4）洗提而純化。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (89)

在自甲醇中再結晶後，得到 0.438 克預期產物。

$R_f = 0.40$ (CHC₆H₅ - MeOH - NH₄OH
80 - 20 - 4)。

NMR - 光譜 (DMSO)

1.81 (ws)	在第 9 位置上之 CH ₂
2.40 至 3.20	= C - CH ₂ - s
3.35 (w)	= N - CH ₂ - s
3.55 (ws)	= C - OMe - s
6.63 (ws)	H ₄
7.58 (dd)	H ₃
7.67 (t)	H ₆
8.19 (d), 8.29 (d)	H ₅ 及 H ₇
8.45 (d)	H ₄
8.90 (d)	H ₂
7.31 (ws)	}
7.97	} 移動 H ₃
10.40 (f)	}
12.62	}

實例 29：O - [4 - [(4, 5 - 二氫 1H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] 9, 10 - 二甲氧基 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 8 - 苯並甘菊環基] N - [[3 - [4 - (3 - 吡啶基) 1H - 咪唑 - 1 - 基] 丙氧基] 羰基] DL - 高絲胺酸之單氫氯化物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (90)

階段 A：4 - [[9 , 10 - 二甲氧基 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 4 - 酮基 8 - 苯並甘菊環基] 氧基] 2 - 異氰酸根丁酸甲酯

450 毫克之在實例 28 階段 B 中所得之胺在 0 °C 下於 10 . 2 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液及 10 . 2 毫升二氯甲烷中攪拌 10 分鐘。在 2 毫升二氯甲烷溶液中之 204 毫克三光氣被添加至反應介質之有機相中，實施攪拌 10 分鐘，接著以二氯甲烷萃取，萃取液被乾燥，溶劑在減壓下蒸出且得到 430 毫克預期產物，其以此現有形式用於以下階段中。

階段 B：O - [9 , 10 - 二甲氧基 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 4 - 酮基 8 - 苯並甘菊環基] N - [[3 - [4 - (3 - 吡啶基) 1 H - 咪唑 - 1 - 基] 丙氧基] 羰基] D L - 高絲胺酸

430 毫克在階段 A 中所得之產物在 20 毫升二氯甲烷中被冷卻至 0 °C 且添加 414 毫克之在製備 10 中所製之醇（在 10 毫升二氯甲烷中）。使反應介質回至室溫，保持在攪拌下 48 小時，溶劑在減壓下蒸出，殘餘物藉著在氧化鋁上層析（洗提劑：CH₂Cl₂ - MeOH）且回收 298 毫克預期產物。

階段 C：O - [4 - [(4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (91)

—基)亞聯胺基]9,10-二甲氧基1,2,3,4,5,6-六氫-8-苯並甘菊環基N-[[3-[[4-(3-吡啶基)1H-咪唑-1基]丙氧基]羰基]DL-高絲胺酸之單氫溴化物。

如實例24階段B之方式,用277毫克之在以上階段B中所得之產物及164毫克環性胺基胍氫溴化物於13毫升丁醇中開始,實施此操作。在氧化鋁上層析(洗提劑:CH₂Cl₂-MeOH95-5)後,得到298毫克預期產物。

IR光譜(CHCl₃)

C=O 1746(s h) 1723(max) cm⁻¹
共軛系統}

+芳族} 1668, 1625(F), 1599(s h),
1551, 1509, 1489 cm⁻¹

+醯胺I I }

O H 3618 cm⁻¹

階段D: O-[[4-[(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)亞聯胺基]9,10-二甲氧基1,2,3,4,5,6-六氫8-苯並甘菊環基]N-[[3-[[4-(3-吡啶基)1H-咪唑-1-基]丙氧基]羰基]DL-高絲胺酸之單氫氫化物。

0.3毫升N蘇打添加至277毫克之在以上階段C中所得之產物中(其於10毫升乙醇中),實施攪拌30

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

分鐘，添加 10 毫升水，反應介質使用 N 氫氨酸酸化至 pH 2.5，溶劑在減壓下蒸出，殘餘物在矽石上層析（洗提劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH} - \text{NH}_4\text{OH}$ 40 - 10 - 2），濾液在減壓下蒸發，殘餘物吸收入異丙醚中，沈澱物被濾出，乾燥且收集 126 毫克預期產物。

NMR 光譜 (DMSO)

1.78 (m) (2H) }
 1.90 至 2.30 (m) (5H) } 3- CH_2 -s
 1.60 至 2.90 (m) (8H) } $\text{CH}_2 - \text{C} =$
 s
 3.53 (ws) (~4H) } N- $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}$
 3.69 (s), 3.71 (s) } $\text{CH}_3\text{O} - \text{C} =$
 3.90 至 4.20 (m) (7 至 8H) } CH_2 -s 及
 CH
 6.73 (s) } H₄
 7.20 (d, 寬) } CO-NH-CH-
 7.35 (dd) } H₅
 8.04 (d) } H₁
 8.37 (wd) } H₆
 8.94 (ws) } H₂
 7.72 (s), 7.80 (s) } CH = 咪唑

實例 30: 5 - { [4 - { (4, 5 - 二氫 - 4 - 酮基 1
 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] 9, 10 - 二甲氧基 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 (93)

2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 8 - 苯並甘菊環基] 氧基] 戊酸

在 6 毫升乙醇中之 300 毫克在實例 3 階段 A 中製備之產物在室溫下混以 61 毫克碳酸氫鈉及 0.7 毫升溴乙酸乙酯。溶劑蒸出，殘餘物在矽石上層析（洗提劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ 95 - 5）且得到 139 毫克之中間的乙酯。110 毫克之此酯在室溫，0.5 毫升 2 N 蘇打存在下混以 1 毫升乙醇歷 2 小時。在使用 2 N 氫氯酸中和反應介質後，所形成之沈澱物被濾出，乾燥且回收 44 毫克預期產物。

NMR 光譜 (DMSO)

~ 1.73 (m) (6H) 中心 CH_2 's 及在第 9 位置上之 CH_2

2.30 (t) (2H) = C - CH_2 (鏈)

2.30 至 3.20 = C - CH_2

3.73 (s), 3.75 (s) $\Phi - \text{OMe}$

3.83 (ws) = C - N - CH_2 - C =

4.02 (t) $\Phi - \text{O} - \text{CH}_2$

6.76 (s) H_α

7.20 (ws) (1H) }

8.28 (ws) (1H) } 移動 H' s

12.04 (1H) }

實例 3.1: $\text{O} - [9, 10 - \text{二甲氧基} - 1, 2, 3, 4$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (94)

， 5， 6 - 六氫 4 - [(4， 5， 6， 7 - 四氫 - 1 H - 1， 3 - 二氮雜草 - 2 - 基) 亞聯胺基] 8 - 苯並甘菊環基] N - [(苯基甲氧基) 羰基] D L - 高絲胺酸

在 5 毫升乙醇中之 1 克的在實例 2 4 階段 A 中製備之化合物與 0.9 克在製備 1 1 中所製備之環性胺基胍在 130 °C 下混合 16 小時。溶劑在減壓下蒸出，殘餘物在矽石上層析 (洗提劑：CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 10) 且得到 0.8 克之中間的酯，其在 3 毫升甲醇與 2 毫升 2 N 蘇打中在室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘。在使用 2 N 氫氨酸中和反應介質且在減壓下蒸發溶劑後，殘餘物在矽石上層析 (洗提劑：CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH 90 - 15 - 2) 且回收 0.22 克預期產物。

實例 3 2：O - [9， 10 - 二甲氧基 1， 2， 3， 4， 5， 6 - 六氫 4 - [(3 a， 4， 5， 6， 7， 7 a - 六氫 1 H - 苯並咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] 8 - 苯並甘菊環基] N - [(苯基甲氧基) 羰基] D L - 高絲胺酸

以實例 2 4 階段 B 及 C 之方式，用 200 毫克之在實例 2 4 階段 A 中製備之化合物及 176 毫克之在製備 1 2 中製備之環性胺基胍開始，實施此操作。回收 102 毫克之中間的酯，100 毫克之此酯用於皂化反應中。得到 59 毫克預期者。

R f = 0.24 (CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH 85 - 15 - 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 (5)

藥學組成物

製備相當於以下配方之錠：

- 實例 1 之產物 50 毫克
- 賦形劑（滑石，澱粉，硬脂酸鎂）
- 補足以致一錠之量是 120 毫克

本發明產物之藥理研究

1 — 本發明產物對結合之置換的研究：體外連結蛋白（vitronectin）／體外連結蛋白受體（ α v β 3）

報告：

在 4 °C 下用 100 μ l 人類體外連結蛋白（比較 ratohgo 等人之 Cell, Structure and fraction 13:281-292(1988)），以 2 μ g / ml 之濃度（在塗覆用緩衝劑中稀釋液）來塗覆。MaxiSorp 96 孔之皿過夜。

次日，孔被淨空且配位體（體外連結蛋白）而後在室溫下，在溫和攪拌下固著（參見固著用緩衝劑）1 小時。

孔被洗 6 次（參見清洗用緩衝劑），而後以下物質以此順序添加至每一孔中：

- 40 μ l 保溫緩衝劑
- 10 μ l 欲測試之產物之稀釋液（產物在 DMSO
- H₂O 之 50 / 50 混合物中稀釋）
- 50 μ l 人類 α v β 3 受體（比較 Pytela 等人之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

Methods Enzymol(1987)144:475) (在保溫緩衝劑中之稀釋液，依受體批料且依配位體來採用)。

配位體，人類 α 、 β 受體及欲研究之產物在室溫下，在溫和攪拌下保溫 3 小時。

孔再次被清洗 6 次，而後在室溫下，在溫和攪拌下並在 $100\ \mu\ell$ 抗受體存在下保溫 2 小時，4 B 1 2 - H R P 抗體偶合至過氧化酶 (4 B 1 2 - H R P 抗體在保溫緩衝劑中稀釋。此稀釋液依受體批料來採用)。

在配位體—受體結合藉一過氧化酶顯示組 (TMB Microwell Peroxidase Substrate System Kirkegaard:Ref.cat. 50-76-00) 來測量前，孔而後被清洗 6 次。

此組含有一基質 (3, 3', 5, 5' - 四甲基聯苯胺，濃度 $0.4\ g/\ell$) 之瓶 A 及瓶 B ($0.02\%\ H_2O_2$ 於檸檬酸鹽/檸檬酸緩衝劑中)。臨時地，A 之體積混以 B 之體積，而後反應混合物以 $100\ \mu\ell$ / 孔之比率被分佈。體外連結蛋白 / α 、 β 之酶反應發展 12 小時，而後其發展藉添加 $100\ \mu\ell\ 1\ M$ 磷酸而中止。

光學密度在 $450\ nm$ 下測量。

緩衝劑：

- 塗覆用緩衝劑：碳酸鹽 $0.05\ M$ ， $NaOH$
 $pH\ 9.6$
- 固著用緩衝劑：含 $0.5\%\ BSA$ 之 PBS ($pH\ 7.4$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (97)

— 清洗用緩衝劑：含 0.05% Tween 20 之 PBS (pH 7.4)

— 保溫緩衝劑：

- 50 mM TRIS pH 7.4
- 0.5% BSA
- 0.05% Tween 20
- 1 mM $MnCl_2$
- 50 μM $CaCl_2$
- 50 μM $MgCl_2$
- 100 mM $NaCl$ 。

結果表達：

找出以下曲線：作為每一所測試產物濃度之對數的函數，人類體外連結蛋白結合的百分比。

對每一產物而言，依下式決定 IC_{50}

$$IC_{50} = (BO + B_{min}) / 2$$

BO = 不存在任何產物下之最大結合

B_{min} = 在最高濃度之產物存在下之最小結合。

2 - 老鼠頭頂的測試

原則

注射很少劑量之 ^{15}Ca ($CaCl_2$) 至懷孕之母鼠中以藉著測量 ^{15}Ca 自新生鼠之頭蓋骨中之釋出而研究骨耗損。

分子對骨耗損之活性的測定，活體外研究。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

產物

1) 欲測試之產物

載劑：DMSO, H₂O / BSA (0.1%)

劑量：可變的 (10 μM 在篩析中)

2) 參考產物

Echistatin (參考 H-9010 - BACHEM)

載劑：H₂O / BSA

劑量：10 μM

3) 放射活性追蹤劑：

CaC⁴⁵ 之水溶液形式之 45Ca — 參考 CES 3
AMERSHAM 或 NEZ-013 NEON。

載劑：生理血清

劑量：25 μCi / 老鼠 / 0.4 毫升

培養基

具有酚紅 (參考 041-01535M / GIBCO)
) 而添加有 0.1% BSA 及盤尼西林 / 鏈黴素 (streptomycin) 之 CMRL 1066。

方法

1) 注射 ⁴⁵Ca 至懷孕之鼠中 (OF1, 菌株 = 瑞士)

a) 標記溶液之製備：

2 mCi / ml 濃度之 190 μCi 鈣之母溶液被添加至
6 毫升生理血清中。

b) 注射：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

在懷孕之第 17 天，鼠藉靜脈途徑接受 $400 \mu\text{Ci}$ 之此溶液，亦即 $25 \mu\text{Ci} / \text{鼠}$ 。

2) 組織之除去 (頭蓋骨 (頭頂))

在其出生之 6 天後，新生鼠被斷頭，而後回收頭，且皮膚自頸背切至前面。頭蓋骨藉著用剪刀切割而除去，且使用一打孔器二個確實相等之半頭頂 (一在左和一在右) 由頭頂部骨切離。一者作為對照，另一者用來測試所研究之產物。

3) “清洗”過程

每一半頭頂置於一含有 1 毫升培養基而位於 $100 \mu\text{m}$ 聚乙烯及 nylex 載體上之 24 孔皿的一孔中，以避免與孔底部之所有接觸。

24 小時，帶有頭頂之聚乙烯載體傳遞至一含有 1 毫升新鮮培養基及欲測試之產物或其溶劑之新的 24 孔皿中。來自第一皿之 $200 \mu\text{m}$ 培養基自每一皿中除去且實施放射活性之第一計數 (A 值)。

此種培養基之改變使得與除去有關之機械應變可以被消除。

4) “耗損”過程

在使組織接觸所研究之產物 48 小時後， $200 \mu\text{Ci}$ 之培養基自每一孔中除去且計數 (B 值)，以測定在所謂之耗損過程期間自培養基所釋出之 ^{14}C 。

頭頂而後在 1 毫升 5% 三氯乙酸中完全地去礦物化且在消化後， $200 \mu\text{Ci}$ 亦除去且計數以測定仍含於骨中之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (100)

鈣量 (C 值)。

結果的表達

骨耗損之 A % 是以如下方式，對每一半頭頂 (每一孔) 計算：

$$\% \text{ 骨耗損} = d p m B / d p m (A + B + C) \times 100$$

d p m A + B + C 之和代表在除去那天時在每一骨部分中所併合之 ^{4 5} C a 之量。

爲要測量產物之效果，經處理之孔及對應之對照孔的骨耗損之百分比的比例對每一點來計算。所發現之稱爲耗損指數的值包括介於 0 至 1 者，若產物抑制骨耗損且大於 1，若產物增加骨耗損。每一產物之 6 指數 (因有 6 點 / 群) 的平均而後被計算以給予一指數 / 產物。若此指數扣去 1 值，則得到產物之抑制力，其可以用百分比表達。

再者，藉比較點 / 點各別耗損指數來實施統計測試。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (101)

結果：

實例	競爭測試 $V_n/VR((\alpha \vee \beta_3)$ 結合 I C ₅₀ en μ M	老鼠 %抑制率 在 10 μ M 下
實施例 2	0,45	19
實施例 3	2,1	-
實施例 6	0,11	7,5
實施例 8	2,79	-
實施例 10	0,8	8
實施例 11	0,05	7
實施例 22	2,36	-
實施例 12	0,35	12
實施例 14	0,75	14
實施例 24	0,03	18
實施例 20	0,079	11
實施例 21	0,037	-
實施例 25	0,013	26
實施例 26	0,006	30
實施例 27	0,170	39
實施例 28	0,015	27
實施例 29	0,028	18
實施例 31	0,055	20
實施例 32	0,035	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

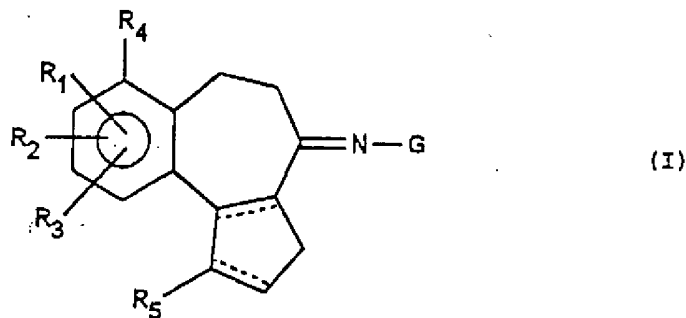
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 對體外連結蛋白(vitronectin)受體 $\alpha v \beta 3$ 或其他具有體外連結蛋白作為配位體之整合素 (integrins) 結合至其天然配位體之作用具有抑制功效的 2, 3, 5, 6 - 四氫 - 苯並甘菊環衍生物，其製備方法及其藥學組成物)

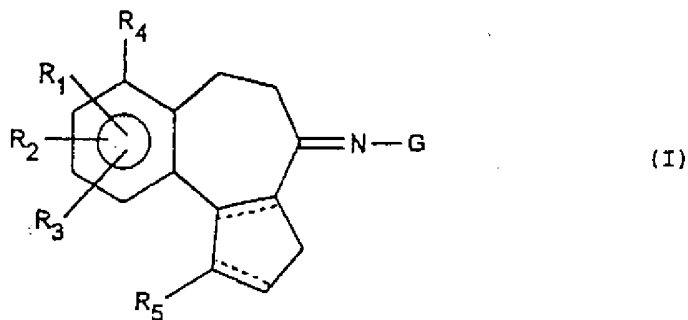
本發明之標的是式 (I) 之產物：



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 及 G 定義於描述中，

英文發明摘要 (發明之名稱： 2,3,5,6-Tetrahydro-benz[e]azulen derivatives inhibiting the binding of vitronectin receptor $\alpha v \beta 3$ or other integrins having vitronectin as ligand to their natural ligand, their preparation process and the pharmaceutical compositions containing them)

The subject of the invention is the products of formula (I):



in which R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 and G are as defined in the description, the dotted lines represent an optional second bond, as well as the addition salts with acids and bases and the esters, their preparation process and the intermediates of this process, their use as medicines and the pharmaceutical compositions containing them.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

表

訂

像

四、中文發明摘要(發明之名稱：

虛線示任意之第二鍵，以及與酸和鹼之加成鹽類及酯類，其製備方法及此方法之中間產物，其作為藥物之用途及含彼之藥學組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

表

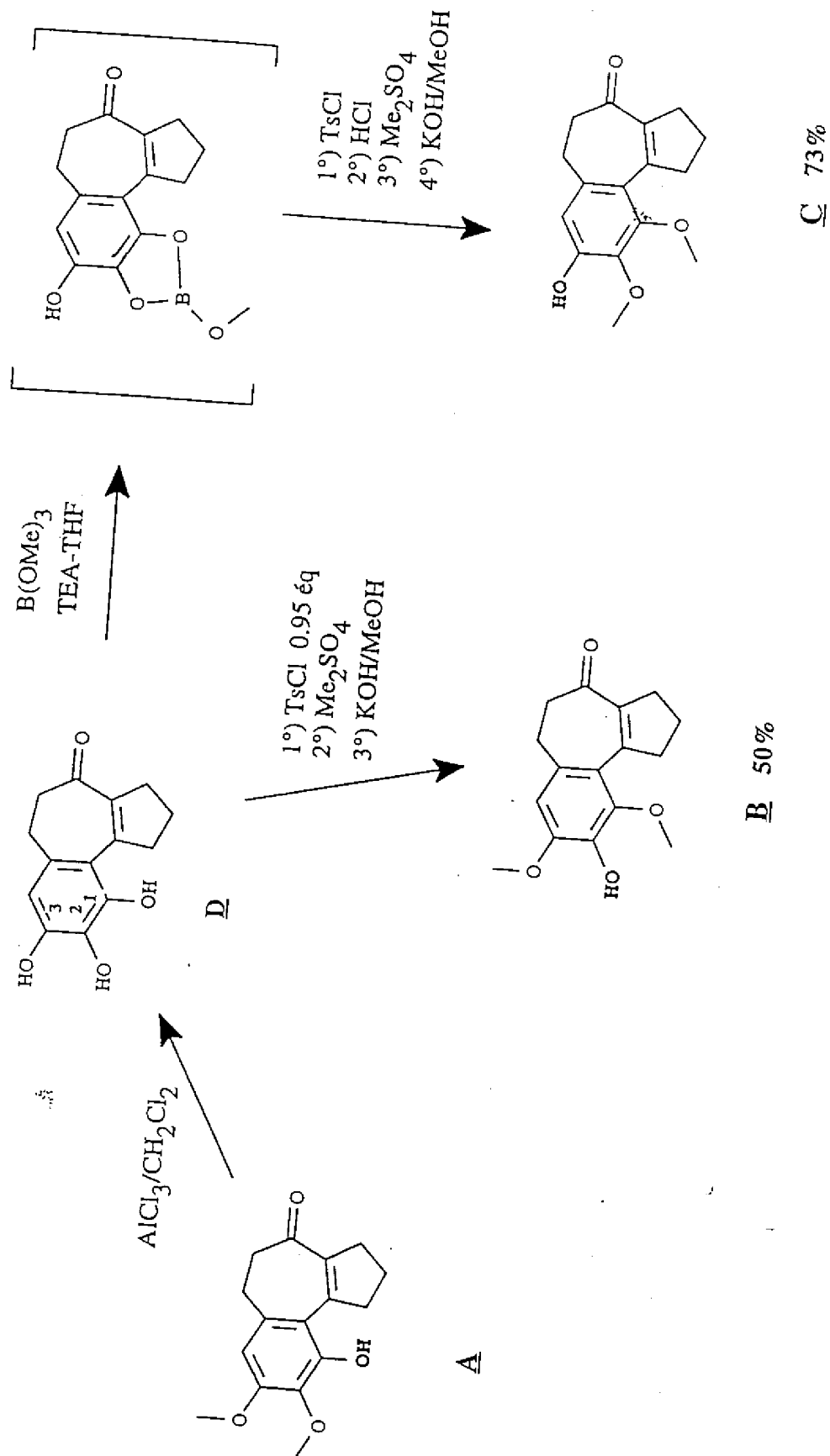
訂

線

英文發明摘要(發明之名稱：

附件三(A)：第 86113848 號專利申請案中文補充資料
民國 89 年 8 月呈

89年8月5日
補充



起始物 (式 IIE 化合物) 之物理數據

化合物名：8,10-二甲氧基-9-羥基-1,2,3,4,5,6-六氫苯並甘菊環-4-酮

F = 155°C

IR (CHCl₃)

-OH	3540 cm ⁻¹
-C=O	1641 cm ⁻¹
-C=C	1612 cm ⁻¹
+芳族	1568 and 1501 cm ⁻¹

NMR (CDCl₃) 300MHz,

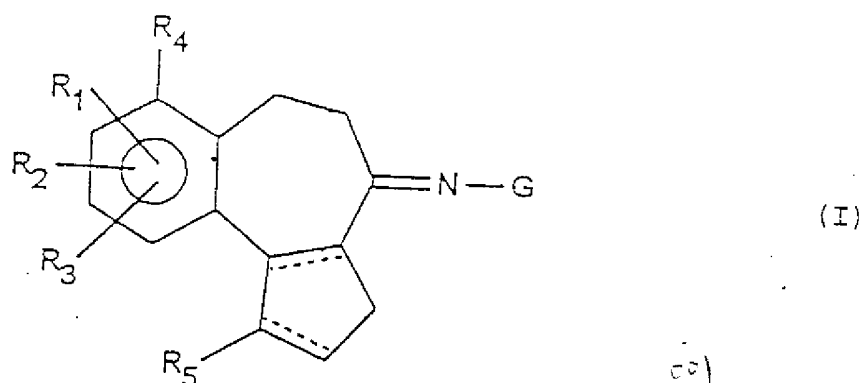
H2	1.88 (m)
OH	5.52 (s)
H7	6.58 (s)
OMe	3.78 (s) - 3.93 (s)

六、申請專利範圍

附件 A: 第 86113848 號 專利 申請 案
中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 90 年 7 月 修正

1. 一種 通式 (I) 之 化合物:



其中 R_1 示 $-O-[A]-[B]-COR_6$,

其中

R_6 示 羥基, C_1-C_6 烷氧基 或

$-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$,

$[A]$ 示 可隨意 為 一個 含氧基 所取代之 C_1-C_6 伸烷基,

$[B]$ 示 $CH[Z]$ 基 或 單鍵,

$[Z]$ 示 $-NH-SO_2-R_c$ 或 $-NH-CO_2-R_c$,

R_c 示 苯基 - (C_1-C_4) 烷基, 喹啉基 或 吡啶基 - 咪唑基 - (C_1-C_4) 烷基,

R_2 及 R_3 相同 或 不同, 示 氫原子, 羥基, C_1-C_6 烷氧基, 或 R_2 及 R_3 一同 形成 $-O-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})-O-$ 基 或 $-O-C(\text{苯基}_2)-O-$ 基,

R_4 示 氫原子,

R_5 示 氫原子,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

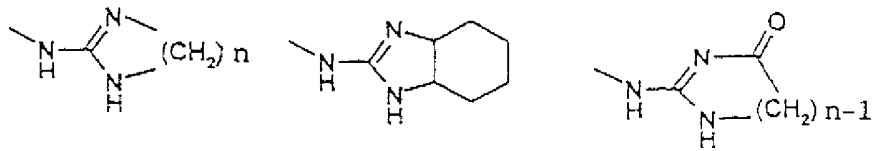
裝

訂

線

六、申請專利範圍

G 示 $-NH-C(=X)-NH_2$ 或下列通式之基



其中

X 示硫或氧原子或 NH，

n 示 2，3，或 4，

虛線示任意之第二鍵，以及與酸和鹼之加成鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，

，其中 R₆ 示以下基團之一： $-OH$ ， $-OCH_3$ ， $-OCH_2CH_3$ ， $-O-CH_2-CH-CH_2OH$ ，
 $\begin{array}{c} | \\ OH \end{array}$

以及與酸和鹼之加成鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R₁ 示 $O-(CH_2)_{1-6}-CH(Z)-COOH$ ，以及與酸和鹼之加成鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 [Z] 是 $-NH-CO_2-R_c$ 基，R_c 如申請專利範圍第 1 項中所定義，以及與酸和鹼之加成鹽類。

5. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 G 是通式 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 基，以及與酸和鹼之加成鹽類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

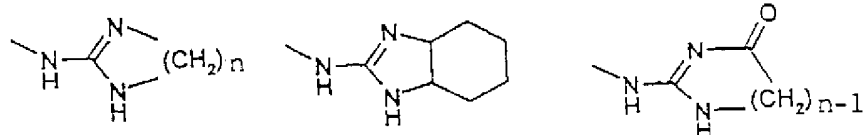
裝

訂

線

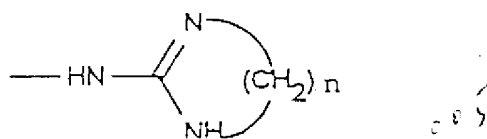
六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 G 示以下雜環：



n 是等於 2, 3 或 4 之整數，以及與酸和鹼之加成鹽類。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 G 是以下基團



n 是等於 2, 3 或 4 之整數，以及與酸和鹼之加成鹽類。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其各是：

- 4 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸 ,

- 5 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 9 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 -
苯並甘菊環基) 氧基) - 戊酸 ,

- 5 - ((4 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 8 ,
10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 9 -

六、申請專利範圍

苯並甘菊環基)氧基)-戊酸，

-6-((4-胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-9,10-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-8-苯並甘菊環基)氧基)-己酸，

-7-((4-胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-9,10-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-8-苯並甘菊環基)氧基)-庚酸，

-5-((9,10-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-4-((4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)亞聯胺基)-8-苯並甘菊環基)氧基)-戊酸，

-5-((4-((胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-9,10-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-8-苯並甘菊環基)氧基)-戊酸乙酯鹽酸鹽，

-4-((4-((胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-8,9-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-10-苯並甘菊環基)氧基)-丁酸，

-5-((4-胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-8,9-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-10-苯並甘菊環基)氧基)-戊酸，

-5-((4-(((胺基)羰基)亞聯胺基)-9,10-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-8-苯並甘菊環基)氧基)-戊酸，

-5-((4-(((胺基)硫羰基)亞聯胺基)-9,10-二甲氧基-1,2,3,4,5,6-六氫-8-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

苯並甘菊環基)氧基)-戊酸，

-4-(4-(4-(胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-8，
10-二甲氧基-1，2，3，4，5，6-六氫-9-

苯並甘菊環基)氧基)-丁酸，

-6-(4-(4-(4，5-二氫-1H-咪唑-2-基)
亞聯胺基)-9，10-二甲氧基-1，2，3，4，
5，6-六氫-8-苯並甘菊環基)氧基)-己酸，

-5-(4-(4-(胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-9，
10-二甲氧基-1，2，3，4，5，6-六氫-8-
苯並甘菊環基)氧基)-3，3-二甲基-4-酮基-戊
酸，

-5-(4-(4-(4，5-二氫-1H-咪唑-2-基)
亞聯胺基)-9，10-二甲氧基-1，2，3，4，
5，6-六氫-8-苯並甘菊環基)氧基)-3，3-二
甲基-4-酮基-戊酸，

-5-(4-(4-(胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-9，
10-二甲氧基-1，2，3，4，5，6-六氫-8-
苯並甘菊環基)氧基)-戊酸鹽酸鹽，

-4-(4-(4-(4，5-二氫-1H-咪唑-2-基)
亞聯胺基)-9，10-二甲氧基-1，2，3，4，
5，6-六氫-8-苯並甘菊環基)氧基)-丁酸，

-5-(8-(4-(胺基亞胺基甲基)亞聯胺基)-6，
7，8，9，10，11-六氫-甘菊環並(5，6-d
)-1，3-苯並二噁茂-4-基)氧基)-戊酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

- 5 - ((8 - ((胺基亞胺基甲基) 亞聯胺基) - 2 ,
2 - 二苯基 - 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 - 六氫 - 甘菊
環並 (4 , 5 - e) - (1 , 3) - 苯並二噁茂 - 4 - 基
) 氧基) - 戊酸 ,
- 4 - ((9 , 10 - 二甲氧基 - 4 - ((1 , 4 , 5 ,
6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) - 亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4
, 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丁酸 ,
- 2 - ((4 - (4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基)
- 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 ,
5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 乙酸 ,
- 3 - ((4 - (4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基)
- 亞聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 ,
5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) 氧基) - 丙酸 ,
- 4 - ((4 - (4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基)
- 亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯
並甘菊環基) 氧基) - 丁酸
- 4 - ((4 - (4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基)
- 亞聯胺基) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - 六氫 - 8 - 苯
並甘菊環基) 氧基) - 丁酸 ,
- O - [4 [4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞
聯胺基) - 9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 ,
6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] - N - [(苯基甲氧基)
羰基] - D L - 高絲胺酸 ,
- O - [4 [(4 , 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

亞聯胺基) - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸,

- O - [4 [(1, 2, 3, 4 - 四氫 - 6 - 嘧啶基) - 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸,

- O - (9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 4 - [1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基] 亞聯胺基)] - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸之 (2, 3 - 羥基丙基) 酯,

- O - [4 [(4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [(8 - 喹啉基) 磺基] - D L - 高絲胺酸,

- O - [4 [(4, 5 - 二氫 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基) - N - [[3 - [4 - (3 - 吡啶基) - 1 H - 咪唑 - 1 - 基] 丙氧基] 羰基] - D L - 高絲胺酸之單鹽酸鹽,

- 5 - [4 - [(4, 5 - 二氫 - 4 - 酮基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) - 亞聯胺基) - 9, 10 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氫 - 8 - 苯並甘菊環基] 氧基] 戊酸,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

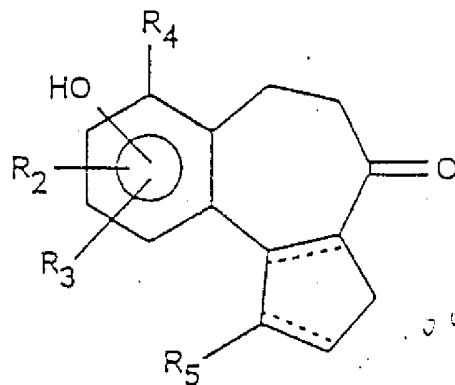
訂

線

六、申請專利範圍

- O - [9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6
- 六氫 - 4 - [(4 , 5 , 6 , 7 - 四氫 - 1 H - 1 , 3
- 二氮雜草 - 2 - 基) 亞聯胺基] - 8 - 苯並甘菊環基]
- N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸 ,
- O - [9 , 10 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6
- 六氫 - 4 - [(3 a , 4 , 5 , 6 , 7 , 7 a - 六氫 -
1 H - 咪唑 - 2 - 基) 亞聯胺基] - 8 - 苯並甘菊環基]
- N - [(苯基甲氧基) 羰基] - D L - 高絲胺酸。

9 . 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物的方法
，其特徵在於式 (I I) 化合物：



其中 R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如申請專利範圍第 1 項定義
但不是羥基，在鹼存在下受到式 (F 1) 化合物之作用，



或者，在磷及偶氮二羧酸二乙酯存在下受到式 (F' 1)
) 化合物的作用，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

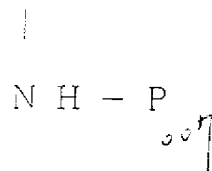
裝

訂

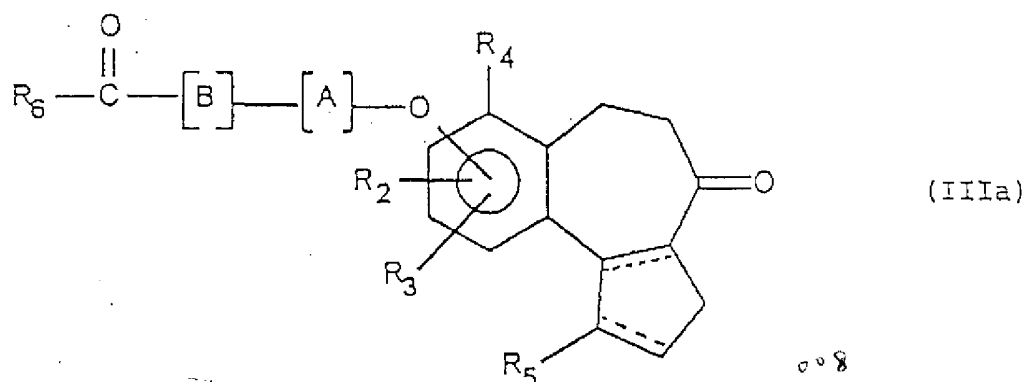
線

六、申請專利範圍

其中 H a l 是鹵原子，[A]，[B] 及 R₆ 如申請專利範圍第 1 項定義，[B] 也可以表示 - C H - 基，P 是胺官能之保護基，



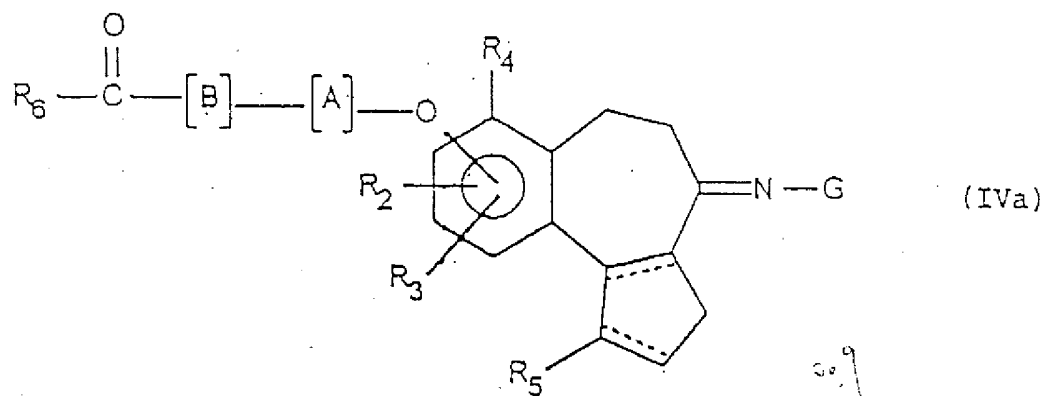
而得到式 (I I I a) 化合物：



式 (I I I a) 化合物受到式 (F 3) 化合物之作用



其中 G 如申請專利範圍第 1 項定義，而得到式 (I V a) 化合物，其相當於某些式 (I) 化合物：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

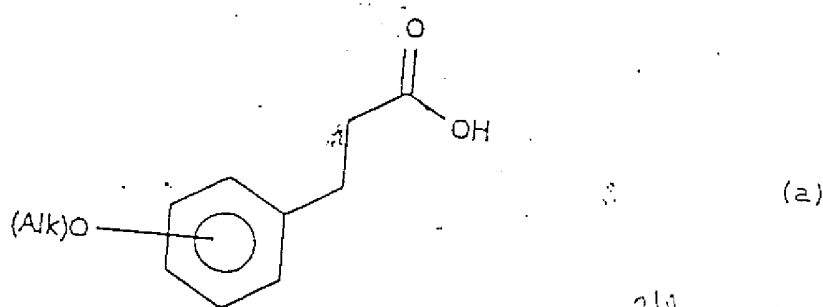
六、申請專利範圍

若合適，此二化合物以合適的順序受到以下一或多個反應：

- 鹼或酸之作用，為要裂解酯且得到對應的酸，
- 適合部分或全部還原不飽和度之還原劑的作用，
- 三鍵之水合劑的作用，
- 去烷基化劑的作用，
- 當〔B〕示 $\text{CH}-\text{NH}-\text{P}$ 基時， $\text{CO}-\text{R}_6$ 之 β 位上的 $\text{NH}-\text{P}$ 官能的去保護劑的作用，
- 來自 COR_6 之 β 位上的對應之胺的 $\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_c$ ， $\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}_c$ 基之形成，為要得到對應之式（I）化合物，若合適，其受到酸或鹼之作用以得到對應的鹽類。

10. 一種製備如申請專利範圍第9項中所定義之式（II）產物的方法，其中 R_2 ， R_3 ， R_4 及 R_5 是氫原子且 OH 在8，9或10位置上，其特徵在於

（i）式（a）化合物：



其中 $\text{O}-(\text{Alk})$ 是在烷基羧基之間或對位上，（ Alk ）如申請專利範圍第1項中所定義，受到鹵化劑之作用以得到對應之鹵化物，

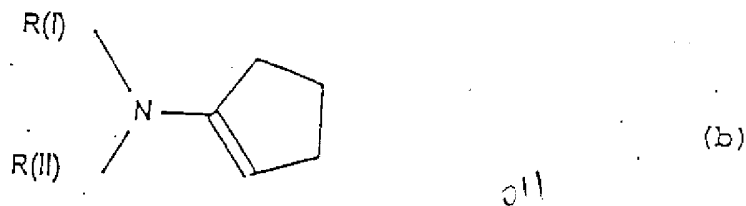
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

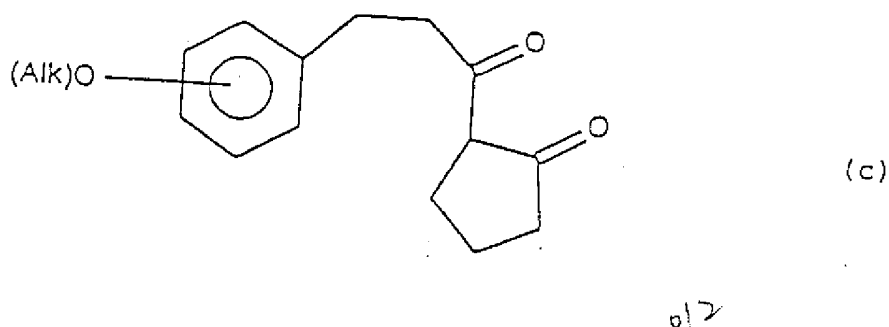
終

六、申請專利範圍

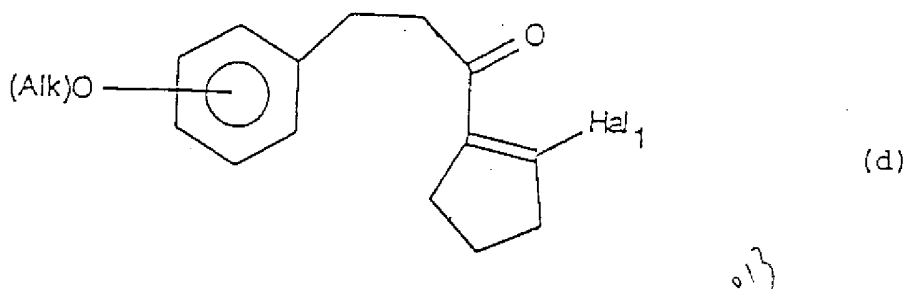
(i i) 其受到式 (b) 之試劑的作用：



其中 R (I) 及 R (I I) 相同或不同，示含有 1 至 6 碳原子之烷基，或 R (I) 和 R (I I) 同著其所連接之氮原子一同示任意含有選自氧及氮之其它雜原子的 5 或 6 員飽和或不飽和雜環，以得到式 (c) 化合物：



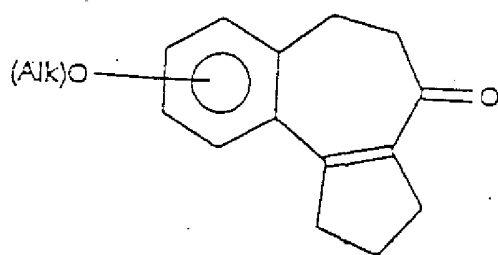
(i i i) 其受到鹵化劑之作用以得到式 (d) 化合物：



其中 H a l₁ 示鹵原子，

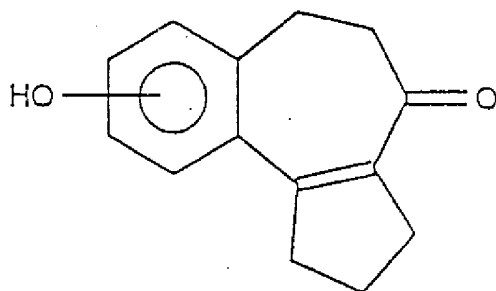
(i v) 其受到路易士酸之作用以得到式 (e) 化合物：

六、申請專利範圍



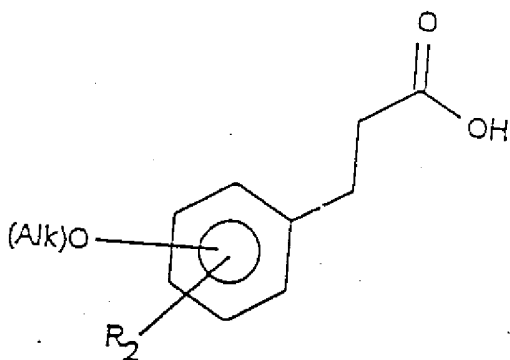
(e)

(v) 其受到去烷基化試劑以得到式 (I I F) 之化合物，此相當於式 (I I) 之預期的單取代產物：



(IIF)

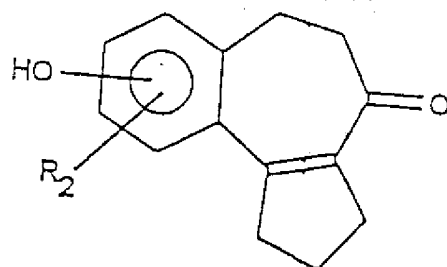
11. 一種製備如申請專利範圍第9項中所定義之式 (I I) 化合物的方法，其中 R_2 是 $OAlk$ 基或 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ 基且 R_3 、 R_4 及 R_5 是氫原子， OH 且 R_2 是在 8, 9 或 10 位置上，其特徵在於式 (a') 化合物：



(a')

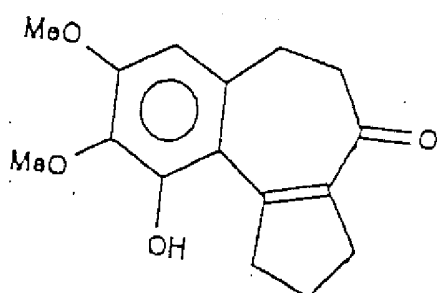
六、申請專利範圍

其中 R_2 及 $O-Alk$ 位於烷基羧酸基之間或對位上，順序地受到反應 (i)，(ii)，(iii)，(iv) 及 (v) 以得到式 (IIG) 之產物，其相當於式 (II) 之預期的二取代產物：



(IIG)

12. 一種製備如申請專利範圍第9項中所定義之通式 (II) 化合物的方法，其中 R_2 和 R_3 示 $O-Alk$ 或 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ 基， R_4 和 R_5 是氫原子， OH 位於第9位置上，其特徵在於式 (IIA) 化合物：



(IIA)

受到去烷基化劑的作用以得到式 (IIB) 化合物：

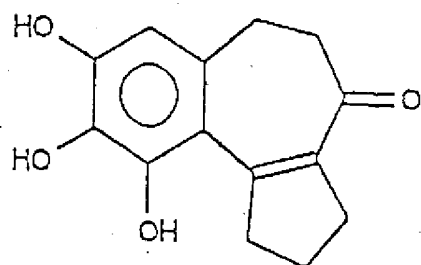
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

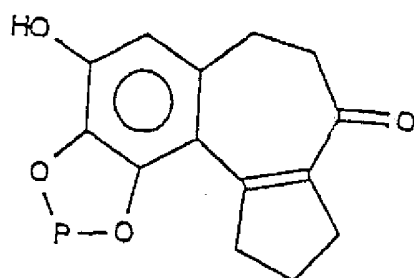
六、申請專利範圍



(IIB)

式 (I I B) 化合物受到：

在鹼性介質中之二醇類的保護試劑的作用以選擇性地
得到式 (I I C) 化合物：



(IIC)

其中 P 示二醇類的保護試劑之殘基，

式 (I I C) 化合物受到酚之保護試劑的作用，二醇
類保護試劑的作用，及烷基化劑的作用，而後酚之去保護
劑的作用，以得到式 (I I D) 化合物，其相當於第 8 位
置上有 O H 之式 (I I) 的三取代產物：

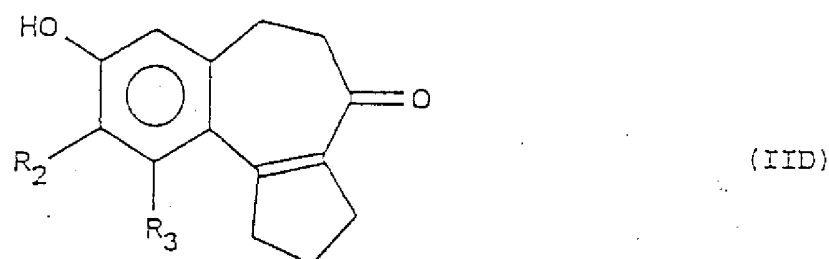
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

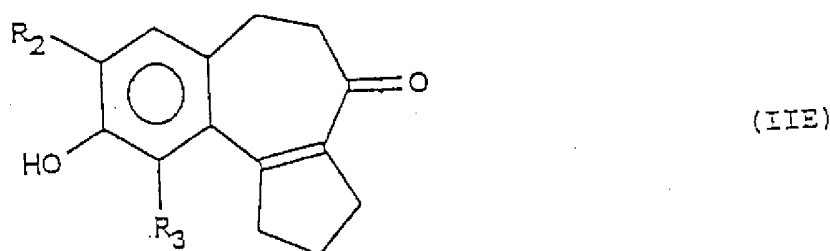
訂

線

六、申請專利範圍



或者式 (I I B) 化合物順序地受到酚之保護劑，烷基化劑，而後去保護劑的作用，以得到式 (I I E) 化合物，其相當於在第 9 位置上具有 O H 的式 (I I) 的三取代產物：



1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，以及其藥學上可接受之加成鹽類，其用來作為抑制對體外連結蛋白受體之結合（即，拮抗）的藥物。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，以及其藥學上可接受之加成鹽類，其用來作為抑制骨吸收的藥物。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，以及其藥學上可接受之加成鹽類，其用來作為用於骨質損失疾病的藥物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

六、申請專利範圍

16. 如申請專利範圍第1項之化合物，以及其藥學上可接受之加成鹽類，其用來作為預防或治療骨質疏鬆症的藥物。

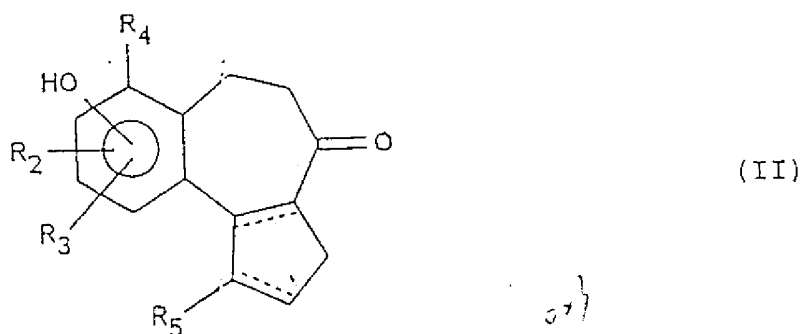
17. 一種用於抑制對體外連結蛋白受體之結合的藥學組成物，其含有如申請專利範圍第1項之至少一化合物作為活性成份。

18. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其係用於抑制骨吸收。

19. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其係用於因骨質損失所引起之疾病。

20. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其係用於治療或預防骨質疏鬆症。

21. 一種通式 (II) 之化合物，



其中 R_2 ， R_3 ， R_4 與 R_5 如申請專利範圍第9項定義，但這些化合物中不包括式 (IIC) 化合物及化合物

—2, 3, 5, 6—四氫—9, 10—二甲氧基—8—羟基—苯並甘菊環—4—(1H)—酮及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

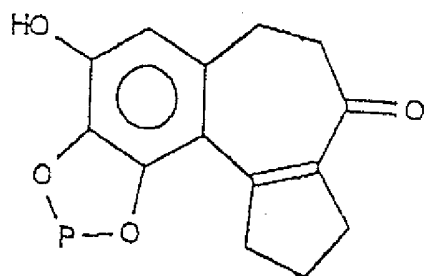
裝

訂

線

六、申請專利範圍

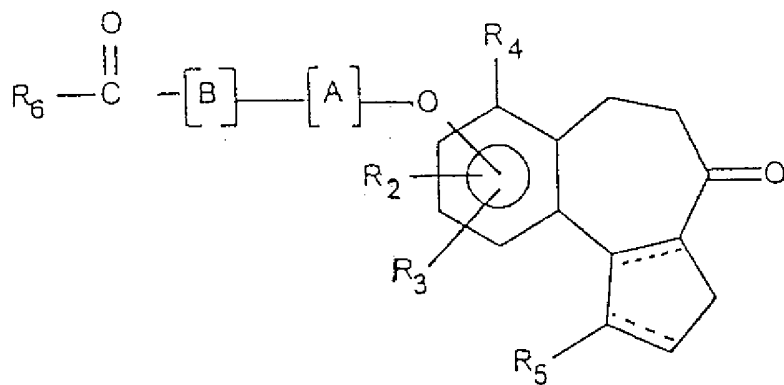
— 2, 3, 5, 6 — 四氫 — 8, 9 — 二甲氧基 — 10 羟基 — 苯並甘菊環 — 4 — (1H) — 酮,



(IIC)

其中 P 如申請專利範圍第 12 項中所定義。

22. 一種通式 (IIIa) 之化合物，其是由如申請專利範圍第 9 項之方法所得之中間產物，



(IIIa)

其中 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , [A], [B] 如申請專利範圍第 9 項定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

申請日期	86 年 9 月 23 日
案 號	86113848
類 別	C07C 49/00, 51/00, 61/00, 209/00, 607D, 232/00, 239/00, A61F 3/13

(以上各欄由本局填註)

公告本

458963

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	對體外連結蛋白(vitronectin)受體 $\alpha v \beta 3$ 或其他具有體外連結蛋白作為配位體之整合素(integrins)結合至其天然配位體之作用具有抑制功效的 2,3,5,6-四氫-苯並甘菊環衍生物，其製備方法及其藥學組成物
	英 文	2,3,5,6-Tetrahydro-benz[c]azulen derivatives inhibiting the binding of vitronectin receptor $\alpha v \beta 3$ or other integrins having vitronectin as ligand to their natural ligand, their preparation process and the pharmaceutical compositions containing them
二、發明 創作人	姓 名	(1) 塞菊·伯納 Bernard, Serge (2) 丹尼斯·卡尼亞托 Carniato, Denis (3) 尚-法·姑薇斯特 Gourvest, Jean-Francois
	國 籍	(1) 法國 (2) 法國 (3) 法國
	住、居所	(1) 法國皮雷喜貝理薇·聖利斯路二〇號 20, route de Senlis, F 60330, Le Plessis Belleville, France (2) 法國馬庫塞斯伊丹·諾夫路一〇號 10, Avenue de l'Etang Neuf, F 91460, Marcoussis, France (3) 法國克雷蘇麗·畢伯翁路一二號 12, rue de la Biberonne, F 77410, Claye-Souilly, France
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 羅素優克來夫公司 Roussel-Uclaf (2) 吉耐科技公司 Genentech
	國 籍	(1) 法國 (2) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 法國羅曼維爾·諾茲路一〇二號 102, Route de Noisy, 93230 Romainville, France (2) 美國加州南舊金山波因特聖布魯諾四六〇號 460 Point San Bruno, South San Francisco, CA 94080-4990, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 泰克勞德·維里佛斯 Vieillefosse, Jean-Claude (2) 達瑞爾·溫特 Winter, Daryl B.

裝

訂

線

45 8963

五、發明說明(8)

子(選自氧,氮或硫原子)的雜環), $(CH_2)_{0-3}-$

A1k基(其中A1k示一衍生自飽和或不飽和,直線,分枝或環性之含1至12碳原子之非芳族烴,Het,Ar及A1k基可以非經取代或經取代,或者Ra及Rb同其所連接之氮一同示一飽和或不飽和,芳族或非芳族之氮雜環,其任意含有一或多個選自氧,氮或硫原子之雜原子,此基團可以經取代或非經取代,

-R6示羥基, $O-A1k$, $O-Ar$, NH_2 , $NH-A1k$, $N(A1k)_2$ 基或L或D胺基酸之其餘者,A1k及Ar如先前定義且任意地被取代或未被取代,
-R2及R3相同或不同,示氫原子,羥基, $O-A1k$ 基或 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ 基,A1k及Ar如先前所定義,或R2及R3一同形成 $-O-(CR_dR_e)_n-O$ 型之環,n示1至5之整數,Rd及Re各自獨立示氫原子,含1至6碳原子之烷基,或苯基,

-R4示氫原子,鹵原子,以下基團之一:羥基,胺基,硝基,氰基, CF_3 ,含1至12碳原子之醯基或醯氧基,烷基,烯基,炔基,烷硫基,烷氧基,烷胺基,二烷胺基,二烷胺基烷基,二烷胺基烷氧基,其中烷基含1至6碳原子,

-R5示氫原子,羥基,鹵原子, $\dot{O}-A1k$ 基或 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ 基,A1k及Ar如先前所定義,

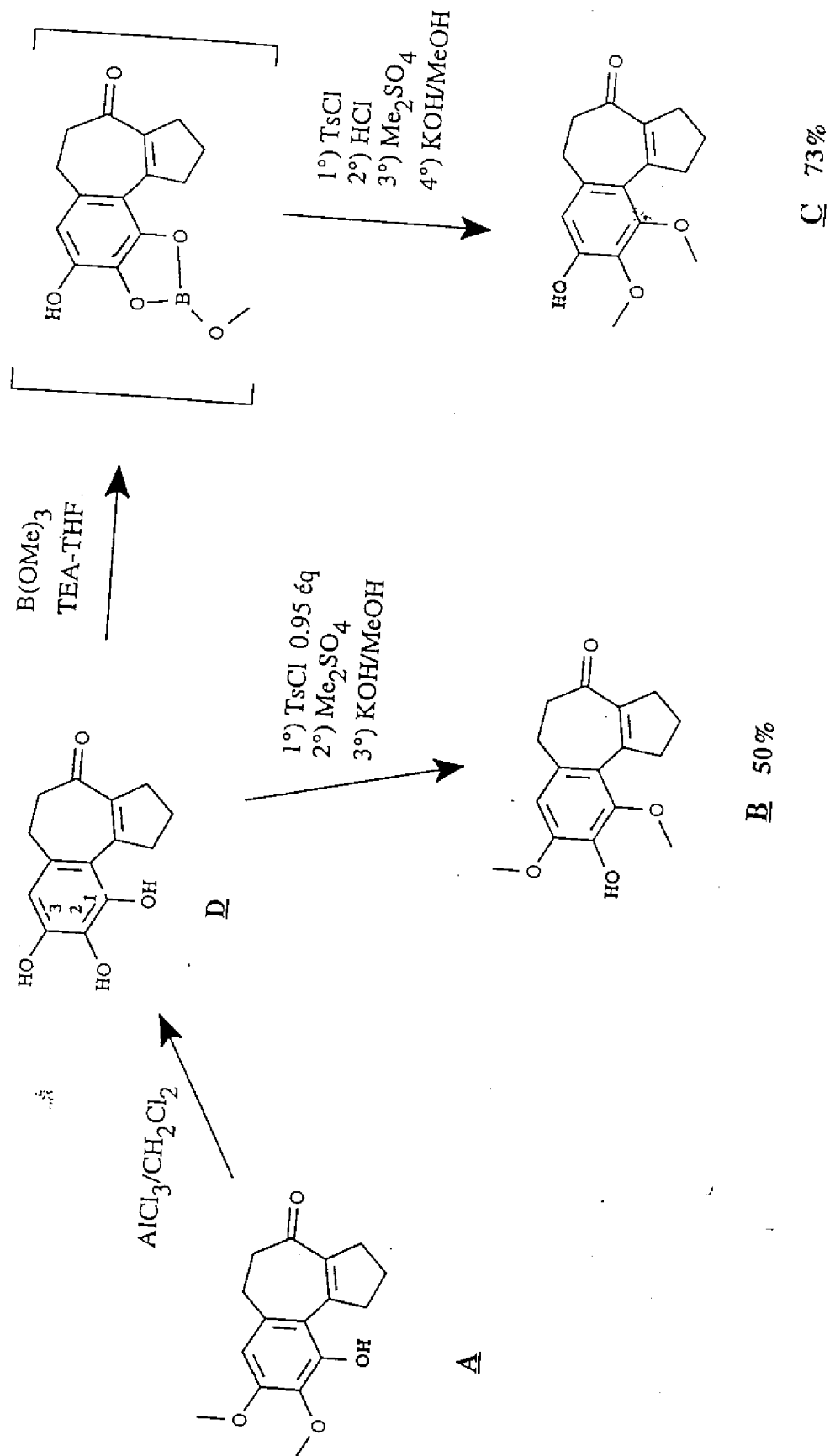
-G示式G1之基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表
訂
線

附件三(A)：第 86113848 號專利申請案中文補充資料
民國 89 年 8 月呈

89年8月5日

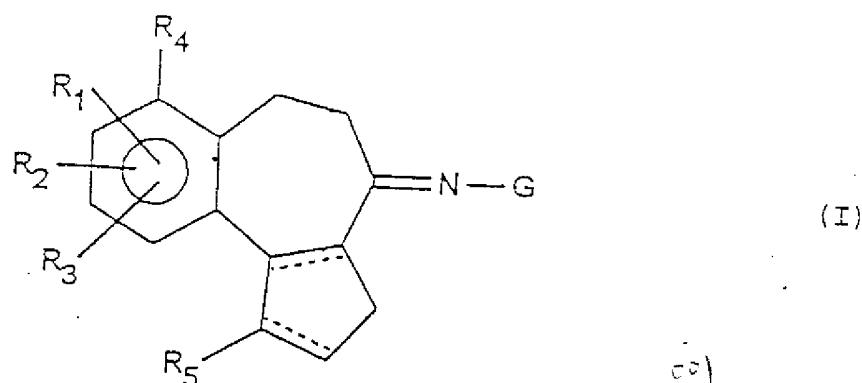


六、申請專利範圍

附件 A: 第 86113848 號 專利 申請 案
中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 7 月 修正

1. 一種通式 (I) 之化合物:



其中 R_1 示 $-O-[A]-[B]-COR_6$,

其中

R_6 示 羥基, C_1-C_6 烷氧基 或

$-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$,

$[A]$ 示 可隨意為一個含氧基所取代之 C_1-C_6 伸烷基,

$[B]$ 示 $CH[Z]$ 基或單鍵,

$[Z]$ 示 $-NH-SO_2-R_c$ 或 $-NH-CO_2-R_c$,

R_c 示 苯基 - (C_1-C_4) 烷基, 喹啉基或吡啶基 - 咪唑基 - (C_1-C_4) 烷基,

R_2 及 R_3 相同或不同, 示 氫原子, 羥基, C_1-C_6 烷氧基, 或 R_2 及 R_3 一同形成 $-O-(C_1-C_3 \text{ 伸烷基})-O-$ 基或 $-O-C(\text{苯基}_2)-O-$ 基,

R_4 示 氫原子,

R_5 示 氫原子,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線