

五、發明說明(1)

本發明係關於式I之化合物，及其在藥學上可接受之鹽類或酯類，其抑制了基質金屬蛋白酶，特別是間質膠原酶，並因此可用來治療患有疾病的哺乳動物，藉著這類基質金屬蛋白酶的抑制作用來減緩其疾病狀態。

基質金屬蛋白酶(“MMPs”)是一族涉及結締組織之降解和改造的蛋白酶(酵素)。該肽鏈內切酶家族之成員，存在各種屬於或與結締組織有關的細胞種類中，如纖維母細胞、單核球、巨噬細胞、內皮細胞，和侵入性或轉移性的腫瘤細胞。藉著在局部組織環境中的生長因子和細胞分裂素來刺激MMP的表現，這些酵素在那裏發生作用，特定地降解細胞外基質之蛋白質成份，如膠原蛋白、蛋白多糖(蛋白質核)、纖維網蛋白和昆布胺酸。這些無所不在的細胞外基質成份，出現在關節的內面、間質結締組織、基底膜和軟骨中。因為MMPs引起的細胞外基質之過度降解，牽涉到許多疾病的發病原理，包括風濕性關節炎、骨關節炎、多發性硬化症、慢性阻塞性肺部疾病、與中風有關的大腦出血、齒周膜疾病、迷行性血管生成、腫瘤侵入和轉移、角膜潰瘍和糖尿病的併發症。因此認定MMP的抑制作用，可作為治療干涉的極佳目標。

MMPs共享許多特性，包括鋅和鈣的依賴性、像酵素一樣的分泌，和40-50%胺基酸序列的同源性。目前MMP家族由至少11個酵素構成，並包括膠原酶、間質溶解素(stromelysin)、明膠酶、基質溶解素(matrilysin)、金屬彈性蛋白酶，和膜-型式之MMP，如同在下文中更詳細討論

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

的。

間質膠原酶係催化天然膠原蛋白I、II和III型之起始和速率限制的切開作用。膠原蛋白，為哺乳動物主要的結構蛋白質，是許多組織之基質的必要成份，例如軟骨、骨、肌腱和皮膚。間質膠原酶是非常特別的基質金屬蛋白酶，它切開膠原蛋白而得到兩個片段，其在生理溫度下自然地變性，並因此變為容易被較不特別的酵素切開的。被膠原酶切開導致標靶組織喪失了結構的完整，本質上是不可逆的過程。目前有三個已知的人類膠原酶。第一個是人類纖維母細胞-型的膠原酶(HFC、MMP-1和膠原酶-1)，它由包括纖維母細胞和巨噬細胞的各種細胞來產製。第二個是人類嗜中性白血球-型膠原酶(HNC、MMP-8或膠原酶-2)，到目前為止僅證實其由嗜中性白血球產製之。最近揭示之該MMPs族系的成員，為人類膠原酶-3(MMP-13)，在最初在乳癌中發現，但隨後已經顯示係由軟骨細胞來產製之。已知只有存在於齧齒類中的膠原酶是人類膠原酶-3的同系物。

明膠酶包括兩種不同但具有高度關連的酵素：由纖維母細胞和各種其他細胞種類分泌的72-kD酵素(明膠酶A、HFG、MMP-2)，以及由單核吞噬細胞、嗜中性球、角化上皮細胞、腫瘤細胞、滋養葉內層細胞和角質細胞釋放的92-kD酵素(明膠酶B、HNG、MMP-9)。已經顯示這些明膠酶能降解明膠(變性的膠原蛋白)、膠原蛋白IV型(基底膜)和V型、纖維網蛋白和不可溶的彈性蛋白。

五、發明說明⁽³⁾

已經顯示間質溶解素1和2可切開廣泛種類的基質物質，包括昆布胺酸、纖維網蛋白、蛋白多糖，以及在其非-螺旋功能部位處的膠原蛋白IV型和IX型。

已經顯示基質溶解素(MMP-7、PUMP-1)可降解各種基質物質，包括蛋白多糖、明膠、纖維網蛋白、彈性蛋白和昆布胺酸。已經在單核吞噬細胞、大鼠子宮的人工培養物中證實了，並散發性地出現在腫瘤中。其他較不具有特徵的MMPs包括巨噬細胞金屬彈性蛋白酶(MME、MMP-12)、膜型MMP(MMP-14)和間質溶解素-3(MMP-11)。

MMPs的抑制劑，對於與細胞外基質之過度降解有關的疾病提供了有效的治療，諸如關節疾病(風濕性關節炎和骨關節炎)、多發性硬化症、骨質再吸收性疾病(如骨質疏鬆症)、與糖尿病有關的促進膠原蛋白破壞、慢性阻塞性肺部疾病、與中風有關的大腦出血、齒周膜疾病、角膜或胃潰瘍、皮膚的潰瘍、腫瘤的侵入和轉移，以及迷行性血管生成。在組織膠原蛋白的降解作用中，個別膠原酶的涉入很可能顯著地依賴該組織。人類膠原酶的組織分布，暗示在軟骨之膠原蛋白基質的降解作用中，膠原酶-3是主要的參與者，同時膠原酶-1較有可能涉及皮膚與其他軟組織的組織改造。因此，最好是以對膠原酶-3有選擇性而非膠原酶-1者來治療與軟骨糜爛有關的疾病，諸如關節炎等等。

亦已知MMP的抑制劑大體上可抑制腫瘤壞死因子(TNF)從細胞中釋放出來，因此它也可以用來治療由TNF調節的狀況。這類用途包括但不限於炎症的治療、發燒、心血管

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

的影響、出血、凝血和急性期的反應、惡病質和食慾不振、急性的感染、休克狀態、術後再狹窄、動脈瘤疾病、移植對宿主的反應和自體免疫反應。

除了對於從細胞中釋放TNF的作用之外，也已經顯示出MMP抑制劑抑制了其他生物活性分子從細胞中釋放，包括可溶性受體(CD30和TNF(第55頁和75頁)、IL-6、IL-1和TSH的受體)、黏著的分子(例如L-選擇、ICAM-1、纖維網蛋白)及其他生長因子和細胞分裂素，包括Fas配體、TGF- α 、EGF、HB-EGF、SCF和M-CSF。這類蛋白質之釋放或脫落的抑制作用，對於各種疾病狀態可能是有利的，包括風濕性關節炎、多發性硬化症、血管疾病、第II型糖尿病、HIV、惡病質、牛皮癬、過敏、肝炎、炎症性腸病和癌症。

因為脫落酵素(脫落酶(sheddases))的非-特異性抑制作用，可能具有相反的藥學效力，所以選擇性將會是特別有利的，例如TNF釋放的抑制作用不與TNF受體釋放的抑制作用同時存在。

描述了MMP抑制劑的設計和用途，例如在J. Enzyme Inhibition, 2, 1-22 (1987); Drug News & Prospectives, 3(8), 453-458 (1990); Arthritis and Rheumatism, 36(2), 181-189 (1993); Arthritis and Rheumatism, 34(9), 1073-1075 (1991); Seminars in Arthritis and Rheumatism, 19(4), 附錄1(二月), 16-20 (1990); Drugs of the Future, 15(5), 495-508 (1990); 和J. Enzyme Inhibition, 2, 1-22

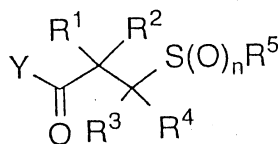
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明⁽⁵⁾

(1987)。MMP抑制劑也是各種專利和專利申請案的主題，例如，美國專利第5,189,178號和5,183,900號，歐洲公告專利申請案第438 223號、606 426號和276 436號，以及公告專利合作條款國際申請案WO 92/21360、WO 92/06966、WO 92/09563和WO 94/25434。

本發明的一個觀點係關於以式I代表的化合物：



其中

n 為 0、1 或 2；

Y 為羥基或 XONH-，其中 X 為氫或低碳烷基；

R¹ 為氫或低碳烷基；

R² 為氫、低碳烷基、雜芳基、芳基、芳烷基、芳基雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基雜烷基、雜環、雜環之-低碳烷基、雜環之-低碳雜烷基或-NR⁶R⁷，其中

R⁶ 為氫、低碳烷基、環烷基或環烷基烷基、芳基、雜芳基和雜芳烷基；

R⁷ 為氫、低碳烷基、環烷基或環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂NR⁸R⁹、-SO₂R¹⁰、芳氧羰基或烷氧羰基；或

五、發明說明(6)

以氮原子將 R^6 與 R^7 附接在一起，代表雜環基團；其中 R^8 和 R^9 分別為氫、低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基或雜烷基；且 R^{10} 為低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜烷基或雜環；或是

以碳原子將 R^1 與 R^2 附接在一起，代表環烷基或雜環基團； R^3 為氫、低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜烷基或低碳烷氧基；

R^4 為氫、低碳烷基、環烷基或環烷基烷基；或

以碳原子將 R^2 與 R^3 附接在一起，代表環烷基或雜環基團；或

以碳原子將 R^3 與 R^4 附接在一起，代表環烷基或雜環基團；且

R^5 為低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基；

或其醫藥上可接受之鹽類或酯類。

本發明的第二個觀點係關於藥學組合物，含有具有治療效力之含量的式I化合物，或其藥學上可接受的鹽或酯，其與至少一種藥學上可接受的賦形劑混合。

本發明的第三個觀點係關於患有可藉著抑制基質金屬蛋白酶來減緩之疾病狀態的哺乳動物的方法，係藉著對該哺乳動物投予有效量的式I化合物，或其藥學組合物。這類疾病狀態包括關節疾病、多發性硬化症、骨質再吸收性疾病(如骨質疏鬆症)、與糖尿病有關之促進膠原蛋白的破壞、慢性阻塞性肺部疾病、與中風有關之大腦出血、齒周膜疾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

病、角膜或胃潰瘍、皮膚的潰瘍和腫瘤的轉移。

本發明的第四個觀點係關於製備式I化合物的方法。

在如上所述之本發明化合物的家族中，式I化合物的特殊家族包括n為0、1或2；Y為羥基或XONH-，其中X為氫或低碳烷基；R¹為氫或低碳烷基；R²為氫、低碳烷基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環或-NR⁶R⁷；或以碳原子將R¹和R²附接在一起，代表環烷基或雜環基團；其中R⁶為氫、低碳烷基或苯基；且R⁷為氫、低碳烷基、苄基、-C(O)R⁸、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂NR⁸R⁹、-SO₂R¹⁰、苄氧羰基或烷氧羰基；或是以氮原子將R⁶與R⁷附接在一起，代表雜環基團；其中R⁸和R⁹分別為氫或低碳烷基；且R¹⁰為低碳烷基、芳基、雜芳基或雜環；R³為氫、低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、雜芳基或低碳烷氧基；R⁴為氫或低碳烷基；或是以碳原子將R²與R³附接在一起，代表環烷基或雜環基團；或是以碳原子將R³和R⁴附接在一起，代表環烷基或雜環基團；且R⁵為低碳烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基。

在這些家族中，較佳的種類包括其中n為2而Y為-NHOH的化合物。

在這些種類中，較佳的一群包括其中R¹為氫且R⁵為芳基的化合物。在該群中較佳的亞群包括其中R²為氫，而R³為芳烷基，特別是苄基，而R⁴為氫且R⁵為可視需要經取代之苯基或萘基的化合物，較特別的是其中R⁵為4-甲氧苯基、苯硫代苯基、苯氧苯基或二苯基的化合物。

五、發明說明(8)

在該群中其他較佳的亞群，包括其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，形成環烷基，特別是環戊基和環己基的化合物，更特別的是其中 R^5 為4-甲氧苯基或4-苯氧苯基的組合。

在該群中另一個較佳的亞群包括其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，形成雜環基團的化合物，特別是可視需要經取代的六氫吡啶基或四氫吡喃基，特別是六氫吡啶-4-基、1-甲基六氫吡啶-4-基、1-(環丙甲基)六氫吡啶-4-基或四氫吡喃基，更特別的是其中 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基、4-(溴苯氧基)苯基或4-(4-氯苯氧基)苯基的組合。

在該種類中，其他較佳的族群包括其中 R^2 為 $-NR^6R^7$ ， R^1 、 R^3 和 R^4 為氫，而 R^5 為芳基之化合物。在該群中，較佳的亞群包括其中 R^5 為4-苯氧苯基、4-(氯苯氧基)苯基或4-(4-氯苯氧基)苯基的化合物，特別是其中 R^6 為氫且 R^7 為CBZ-纈胺鹽胺、纈胺鹽胺或二甲胺基磺鹽基。

在該種類中，較佳的另一群包括其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起形成雜環基團的化合物。在該群中，較佳的亞群包括其中 R^3 和 R^4 為氫，且以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，形成雜環基團的化合物，特別是可視需要經取代的六氫吡啶基或四氫吡喃基，特別是六氫吡啶-4-基、1-甲基六氫吡啶-4-基、1-(環丙甲基)六氫吡啶-4-基，或最佳的是四氫吡喃基，較特別的是其中 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基、4-(溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

4-(硫代苯-2-基)苯氧)苯基、4-(硫代苯-3-基)苯氧)苯基、4-(噻唑-2-基)苯氧)苯基、4-(2-吡啶氧基)苯基或4(5-氯-2-吡啶氧基)苯基。

在該種類中，其他較佳的族群包括其中 R^1 和 R^2 皆為烷基， R^3 和 R^4 為氫的化合物。一種較佳的亞群包括其中 R^5 為4-苯氧)苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。

在該種類中，其他的族群包括其中以碳原子將 R^2 和 R^3 附接在一起，形成環烷基，且 R^5 為芳基的化合物。較佳的是該環烷基或環戊基或環己基，且 R^5 為4-苯氧)苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。

較佳的化合物為：

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯磺醯基]-四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯磺醯基]-四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明⁽¹⁰⁾

基乙醯胺；

N-羥基-2-[1-甲基-4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-{1-甲基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-乙醯胺；

N-羥基-2-{1-甲基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-乙醯胺；

2-[1-環丙甲基-4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-N-羥基乙醯胺；

2-{1-環丙甲基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{1-環丙甲基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯亞磺醯基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺；

2-[4-[4-(4-氯苯氧基)-苯亞磺醯基]-四氫吡喃-4-基]-N-羥基乙醯胺；

2-[4-[4-(4-氯苯氧基)-苯亞磺醯基]-四氫吡喃-4-基]-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯硫基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-N-羥基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(11)

乙醯胺：

4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-溴苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

3-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯甲基]-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯甲基]-1-(環丙甲基)六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯甲基]-1-(菸鹼醯基)六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(噻吩-2-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(噻吩-3-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(呋喃-2-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(苯并呋喃-2-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(噻唑-2-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明⁽¹²⁾

(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(噻唑-4-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-

(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(噻唑-5-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-

(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(咪唑-1-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-

(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-(咪唑-2-基)-苯氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-

(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

3-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯磺醯基]-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺；

(R)-2-(CBZ-纈胺醯胺基)-N-羥基-3-(4-苯氧苯基-磺醯基)丙醯胺；

(R)-N-羥基-2-纈胺醯胺基-3-(4-苯氧苯基-磺醯基)-丙醯胺；

(R)-2-二甲胺基-N-羥基-3-(4-苯氧苯基-磺醯基)-丙醯胺；

(R)-2-二甲胺基-磺醯胺基-N-羥基-3-(4-苯氧苯基-磺醯基)-丙醯胺；

及其藥學上可接受的鹽類。

定義

展示以下的定義，來解釋並定義描述本發明所使用的各

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

種名詞之意義和範圍。

"烷基"意指含有1至8個碳原子之分支或未分支的飽和碳氫鏈，如甲基、乙基、丙基、第三-丁基、正-己基、正-辛基及其類似物。

"低碳烷基"意指含有1到6個碳原子之分支或未分支的飽和碳氫鏈，如甲基、乙基、丙基、異丙基、第三-丁基、正-丁基、正-己基及其類似物，除非另行指定。

"雜烷基"一詞意指分支或未分支、環狀或非環狀之飽和有機基團，含有碳、氫和一或多個雜原子，並含有分別選自 OR^a 、 NR^aR^b 和 $S(O)_nR^a$ (其中 n 為0、1或2)的取代基，而 R^a 為氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基或鹽基， R^b 為氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、鹽基、烷基磺鹽基、羧基鹽胺或單-或二-烷基胺甲鹽基。代表性的實例包括羧烷基、胺烷基、烷氧烷基、芳氧甲基、N-鹽胺基烷基、噻吩硫代甲基及其類似物。

"鹽基"意指基團 $-C(O)-R'$ ，其中 R' 為低碳烷基。

"伸烷基"意指直鏈或支鏈的二價基團，僅由碳和氫構成，未含有不飽和現象，並具有從1到6個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲伸丙基、伸丁基、2-乙伸丁基、伸己基及其類似物。

"低碳烷氧基"意指基團 $-O-R'$ ，其中 R' 為低碳烷基。

"烷氧羰基"意指基團 $RO-C(O)-$ ，其中 R 為如本文定義之烷基。

"烷氧羰基烷基"意指基團 $ROC(O)(CH_2)_n-$ ，其中 R 為如本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(14)

文定義之烷基，且n為1、2或3。

“芳基”意指具有單環(例如苯基)或兩個縮合環(例如萘基)的單價芳香族碳環基團，可視需要分別以羥基、羧基、低碳烷基、環烷基、環烷氧基、低碳烷氧基、氯、氟、三氟甲基及／或氰基來單-、二-或三-取代。另外也可視需要以基團 R^a-Z 來單取代該環，其中Z為氧、硫、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2$ 、羰基、共價鍵，或是可視需要以低碳烷基取代的氮，而 R^a 為具有1或2個環的單價芳香族碳環、雜芳基或雜環基團，或其混合，例如苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、噻啶基、苯并噻吩、氮雜萘、吲哚基、苯基-(呋喃-2-基)、苯基-(噻吩-2-基)、苯基-(噻吩-3-基)、苯基-(咪唑-2-基)、苯基-(噻唑-2-基)、苯基-(嗎啉-2-基)和苯基-(呋唑-2-基)(以 R^a 代表的環，可視需要被羥基、羧基、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵素、三氟甲基及／或氰基來單-或二-取代)。以 R^a-Z 取代之芳基的實例，為苯甲醯基、二苯基甲烷、二苯基、6-甲氧二苯基、4-(4-甲基苯氧基)苯基、4-苯氧苯基、2-硫代苯氧苯基、4-吡啶乙烯基苯基、4-(噻吩-2-基)苯氧苯基、4-(噻吩-3-基)苯氧苯基、4-(2-吡啶氧基)苯基、4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯基、4-(噻唑-5-基)苯氧苯基、4-(咪唑-2-基)苯氧苯基及其類似物。

“雜芳基”意指具有一或兩個環的單價芳香族碳環，在該環中合併有一、二或三個雜原子(選自N、O或S)，如噻唑、呋唑、咪唑、噻吩、喹啉基、苯并呋喃基、吡啶基和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

吡啶基，其可視需要分別被OH、COOH、低碳烷基、低碳烷氧基、鹵素、三氟甲基及／或氰基單-、二-或三-取代。

"芳烷基"意指式 R^b-R^c -之基團，其中 R^b 為如上文定義之芳基，而 R^c 為如上文定義之伸烷基，例如苄基、苯乙烯基、3-苯基丙基或二苯基丙基。

"苄氧羰基"意指式 $R^dCH_2OC(O)$ -之基團，其中 R^d 為苯基。"苄氧羰胺基"意指式 $R^dCH_2OC(O)NH$ -之基團，其中 R^d 為苯基。

"環烷基"意指飽和的單價單環烴基團，含有3-8個碳原子，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。

"環烷基烷基"意指如上文定義之環烷基，與如上文定義之伸烷基附接在一起。

"鹵素"意指溴、氯或氟。

"雜芳烷基"意指式 R^eR^c -之基團，其中 R^e 為如上文定義之雜芳基，而 R^c 為如上文定義之伸烷基。

"雜環"意指單價的飽和碳環基團，由5到7個成員之單環或9到14個成員之雙環所構成，被一、二或三個選自N、O或S之雜原子取代，並可視需要融合成經取代或未經取代的苯環。雜環基團之實例為嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、吡咯啉基、四氫噻吩基、四氫噻吩基-1,1-二氧化物、四氫吡喃基及其類似物，其可視需要被一或多個取代基所取代，該取代基分別選自低碳烷基、低碳烷氧基、烷胺基、烷胺基烷基、醯基、羧胺醯基、烷基磺醯基、二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

烷胺基、雜芳鹽基、烷氧羰基烷基和適當的胺基保護基(例如CBZ, 如1-CBZ-六氫吡啶-4-基)。然而, "以氮原子將 R^6 和 R^7 附接在一起, 代表雜環基團"之定義, 明確地僅意指含有至少一個氮原子的雜環基團。

"羥胺基"意指基團-NHOH。

"BOC"意指第三-丁氧羰基。

"CBZ"意指苄氧羰基。

"DCC"意指1,3-二環己基碳化二亞胺。

"纈胺酸鹽胺"意指基團 $(CH_3)_2CHCH(NH_2)C(O)NH-$ 。

"可視需要"或"可視需要地"意指隨後描述之事件的狀況, 可以出現或可以不出現, 且該描述包括該事件或狀況出現的實例, 以及其中未出現的實例。例如"可視需要經取代的苯基或芳基"意指該苯基或芳基部份, 可以被取代或可以未被取代, 且該描述包括了經取代和未經取代的苯基。片語"可視需要的藥學賦形劑"則指如此描述的組合物或劑量形式, 可以包含或可以不包含與特別指定必須存在的那些不同的藥學賦形劑, 且如此描述之調配物或劑量形式, 包括了其中存在有可視需要之賦形劑的實例, 以及其中不存在該賦形劑的實例。

當在本文中使用"胺基-保護基"一詞時, 意指企圖在合成程序中保護氮原子免於不想要反應的那些有機基團, 並包括但不限於苄基、鹽基、苄氧羰基(苄氧羰基)、對-甲氧基-苄氧羰基、對-硝基苄氧羰基、第三-丁氧羰基、三氟乙鹽基及其類似物。

五、發明說明 (17)

當在本文中使用"鹼"一詞時，包括諸如氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉍、碳酸鉀及其類似物之類的強無機鹼，以及諸如吡啶、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉、三乙胺、二甲胺基吡啶及其類似物之類的有機鹼。

"藥學上可接受之鹽"意指那些保留了生物學效力和特性之自由鹼或自由酸的鹽類，且其並非在生物學上或其他方面是不想要的。若該化合物以自由鹼之形式存在，可藉著那些熟諳此藝者已知的方法來製備想要的酸式鹽，像是以諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之類的無機酸來處理該化合物；或是以諸如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸及其類似物之類的有機酸來處理之。若該化合物以自由酸之形式存在，也可藉著那些熟諳此藝者已知的方法來製備想要的鹼式鹽，像是以無機鹼或有機鹼來處理該化合物。衍生自無機鹼的鹽類，包括但不限於鈉、鉀、鋰、鉍、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽及其類似物。衍生自有機鹼的鹽類，包括但不限於一級、二級和三級胺、包括天然存在之經取代胺基的經取代胺基、環胺類和鹼性離子交換樹脂，如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、三甲胺、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海巴明(hydrabamine)、膽汁素、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

鹼、嘌呤、吡嘮、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、多胺樹脂及其類似物的鹽類。

當在本文中使用"藥學上可接受之酯"一詞時，意指例如其中R¹為羥基之式I化合物的那些無毒性酯類，並藉著這類化合物，經由此項技藝中已熟知的方法，與適當之具有1到8個碳原子的鏈烷醇反應而形成，如甲醇、乙醇、正-丙醇、異丙醇、正-丁醇、第三-丁醇、異-丁醇(或2-甲基丙醇)、正-戊醇、正-己醇及其類似物。

"惰性有機溶劑"或"惰性溶劑"一詞意指該溶劑在連同一起描述的反應條件下是惰性的，包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃("THF")、N,N-二甲基甲醯胺("DMF")、氯仿("CHCl₃")、二氯甲烷(或二氯甲烷或"CH₂Cl₂")、二乙胺、醋酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、第三-丁醇、二氧六環、吡啶及其類似物。除非指定相反的，在本發明的反應中所使用的溶劑皆為惰性溶劑。

本發明之化合物可具有一或多個不對稱的中心；因此可以立體異構物之混合物或個別的(R)-或(S)-立體異構物之形式來產製這類化合物。可藉著在某些適當的合成狀態下，將中間物的消旋或未-消旋混合物解析，而獲得個別的對映體。瞭解個別的(R)-或(S)-立體異構物，以及消旋混合物和立體異構物的其他混合物，均包含在本發明的範圍內。

在取代基之前使用符號"(R)"或"(S)"，係根據卡-因勾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

德 - 普羅 (Cahn-Ingold-Prelog) 規則 [參見 Cahn 等人, Angew. Chem. Inter. Edit., 5, 385 (1996), 堪誤表第 511 頁; Cahn 等人, Angew. Chem. 78, 413 (1966); Cahn 和 Ingold, J. Chem. Soc., (London), 612 (1951); Cahn 等人, Experientia, 12, 81 (1956); Cahn J., Chem. Educ., 41, 116 (1964)] 來指示該取代基的絕對立體化學。因為在該化合物中指定之取代基與其他取代基之間的相互關係具有 α 或 β 之字首, 所以一個取代基的絕對構型之命名, 決定在該化合物中所有取代基的絕對構型, 並因此總括了該化合物的絕對構型。

"立體異構物" 是僅有原子在空間中排列方式不同的異構物。

"對映體" 是一對立體異構物, 其彼此互為非-可重疊之鏡像。對映體以相反的方向來旋轉偏極化光的平面。將該平面向左旋轉的對映體, 叫作左旋異構物, 並將其命名為 (-)。將該平面向右旋轉的對映體, 叫作右旋異構物, 並將其命名為 (+)。

"非對映立體異構物" 為彼此不是鏡-像的立體異構物。

"消旋混合物" 意指含有相同等份之個別對映體的混合物。"非-消旋混合物" 則為含有不同等份之個別對映體的混合物。

"哺乳動物" 包括人類及所有家畜和野生動物, 包括但不限於牛、馬、豬、綿羊、山羊、狗、貓及其類似物。

當在本文中使用的 "處理" 或 "處置" 一詞時, 涵蓋處理哺乳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

動物體內的疾病-狀態，特別是在人類身上的，並包括：

(i) 預防該疾病-狀態發生在哺乳動物身上，特別是在這類哺乳動物易罹患該疾病-狀態；但尚未診斷出是否罹患之時；

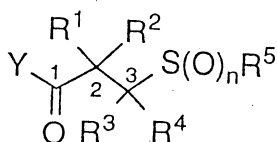
(ii) 抑制該疾病-狀態，也就是阻止其發展；或

(iii) 減輕該疾病-狀態，也就是引發該疾病-狀態的倒退。

“有治療效力之含量”意指式I化合物之含量，當投予需要這類處理的哺乳動物時，足以達到如上文定義的有效處理。該具有治療效力之含量，將依據待處理之患者和疾病狀態、痛苦的嚴重性及投藥的方式來加以改變，並可例行地由熟諳此藝者來決定。

命名

以下說明的式I化合物，將利用指定的編號系統來命名之：



其中 Y 為 N-羥胺基； R^1 和 R^2 為氫； R^3 為苄基； R^4 為氫； R^5 為 4-甲氧苯基；且 n 為 2 的式 I 化合物，被命名為 3-苄基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-N-羥基丙醯胺。

其中 Y 為 N-羥胺基； R^1 和 R^2 為氫；以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表四氫呋喃-4-基； R^5 為 4-(4-氟苯氧基)

五、發明說明 (21)

苯基；且 n 為 2 的式 I 化合物，以醋酸衍生物之形式來命名，也就是 2- $\{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯磺醯基]-四氫吡喃-4-基\}$ -N-羥基乙醯胺。

其中 Y 為 N-羥胺基； R^1 和 R^2 為甲基；以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表 1-甲基六氫吡啶-4-基； R^5 為二苯基；且 n 為 1 的式 I 化合物，被命名為 2-[4-(二苯基-4-亞磺醯基)-1-甲基六氫吡啶-4-基]-丙酸。

其中 Y 為 N-羥胺基；以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，代表四氫吡喃-4-基； R^3 和 R^4 為氫； R^5 為 4-(4-氯苯氧基)苯基；且 n 為 2 的式 I 化合物，被命名為 4-[4-(4-氯苯氧基)-苯磺醯甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)。

合成反應參數

除非指定相反的，在本文中描述的反應係在大氣壓下，在從 5°C 到 100°C 之間的溫度範圍下進行(較佳的是從 10°C 到 50°C；最佳的是“室溫”或“周圍”溫度，例如 20°C)。再者，除非另行指定，企圖使反應時間和條件接近在約 1 小時到約 10 小時的期間內(較佳的是約 5 小時)，在大約大氣壓下，在約 5°C 到約 100°C 的溫度範圍內進行(較佳的是從約 10°C 到約 50°C，最佳的是大約 20°C)。打算使在實例中提供的參數成為特定的，而不是近似的。

形成式 I 化合物所使用的醯胺偶聯，通常是藉著碳化二亞胺法，利用諸如 1,3-二環己基碳化二亞胺或 N'-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺氫氯化物之類的試劑，或者是 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

(EDCI)，在1-羥基苯并三唑水合物(HOBT)的存在下，在諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或二氯甲烷(CH_2Cl_2)之類的情性溶劑中完成。其他形成醯胺或肽鍵的方法，包括但不限於經由醯基氯、醯基疊氮、混合酐或諸如對-硝基苯酯之類活性酯的合成途徑。通常，完成帶有或不帶有肽片段的溶液相醯胺偶聯。

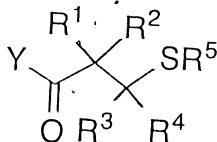
在製備式I化合物時選擇所使用的胺基保護基，一部份藉著特定的醯胺偶聯條件，而一部份則由在偶聯作用中涉及的成份來指定。經常使用的胺基-保護基包括此項技藝中已熟知的那些，例如苄氧羰基(苄氧羰基)(CBZ)、對-甲氧苄氧羰基、對-硝基苄氧羰基、N-第三-丁氧羰基(BOC)及其類似物。對於胺基最好使用BOC或CBZ來作為保護基，因為在BOC的案例中，相對上較容易以弱酸將其移除，例如在醋酸乙酯中藉著三氟乙酸(TFA)或氫氯酸來移除；或是在CBZ的案例中藉著催化性氫化作用將其移除。

式I化合物之製備

一種製備式I化合物的方法，特別是其中n為1或2；Y為羥基或 XONH- ，其中X為氫或低碳烷基； R^1 為氫或低碳烷基； R^2 為氫、低碳烷基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基或雜環；或以碳原子將 R^1 與 R^2 附接在一起，代表環烷基或雜環基團； R^3 為氫、低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、雜芳烷基或低碳烷氧基； R^4 為氫或低碳烷基；或是以碳原子將 R^2 和 R^3 附接在一起，代表環烷基或雜環基團；或是以碳原子將 R^3 與 R^4 附接在一起，代表環烷基或雜環基

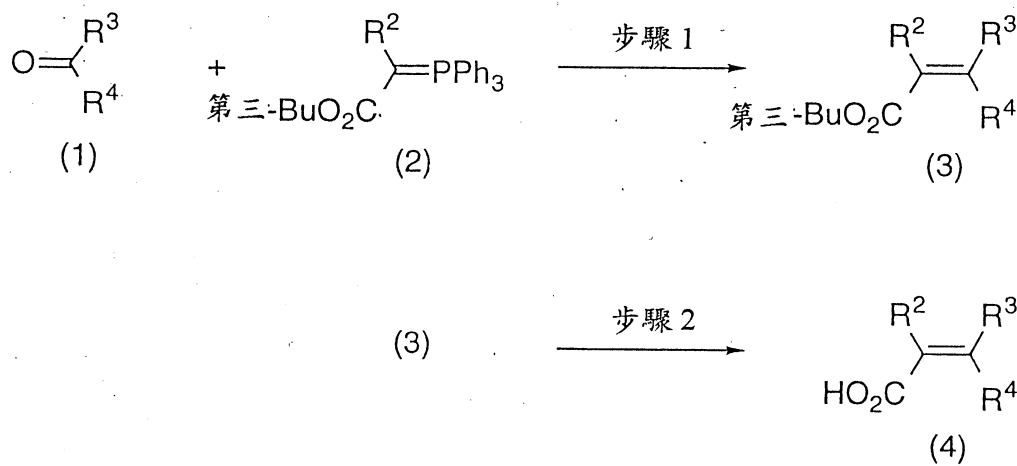
五、發明說明 (23)

團；且 R^5 為低碳烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基；該方法包括使下式之化合物



與氧化劑接觸。在下文反應式 VIII 的說明中略述了適當的氧化條件。

一種製備式 I 化合物的方法，其中 n 為 0， R^1 為氫而 R^2 不是 $-NR^6R^7$ 而是來自相對應之式 (4) 的不飽和酸，將該製備方法展示於以下的反應式 I 中：

反應式 I起始物質

五、發明說明 (24)

式(1)之醛和酮是可購得的，例如Aldrich Chemical Co.購得，或是如下文所示的來製備，或是根據熟諳此藝者已熟知的方法來製備。式(2)之內鎔鹽是可購得的，例如可從Aldrich購得(第三-丁氧羰基亞甲基)三苯基正膦，或藉著熟諳此藝者已知的標準方法來製備之，例如藉著使適當的式 $R^2CHBrCO_2-$ (第三-丁基)之溴衍生物與三苯膦反應，再使所得的溴化三苯膦與強鹼反應。

步驟1-式(3)化合物之製備

通常使式(1)之醛或酮化合物的溶液在惰性有機溶劑中，例如苯，與式(2)化合物(或另外的相對應磷酸酯，如膦酸乙酸三酯)，在 $15^{\circ}C$ 到 $30^{\circ}C$ 下(醛)，較佳的是 $20^{\circ}C$ ，或是在 $70^{\circ}C$ 到 $90^{\circ}C$ 下(酮)較佳的是 $80^{\circ}C$ ，反應8到48小時，直到起始物質耗盡為止。藉著傳統的方法分離並純化反應產物，即為式(3)之烯系酯。

步驟2-式(4)化合物之製備

然後在酸性條件下將式(3)化合物水解，可視需要在惰性溶劑的存在下，例如在二氯甲烷中以三氟乙酸處理大約20分鐘到3小時。在大約 $0^{\circ}C$ 到 $40^{\circ}C$ 的溫度範圍下，較佳的是在大約室溫下進行該反應。在步驟1中使用膦酸乙酸三甲酯的案例中，可在鹼性的條件下以傳統方式來水解所產製之甲基酯，例如在含水甲醇或乙醇中的氫氧化鈉。藉著傳統的方法來分離並純化式(4)之烯系酸。

式(4)化合物的製備，其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表六氫吡啶衍生物

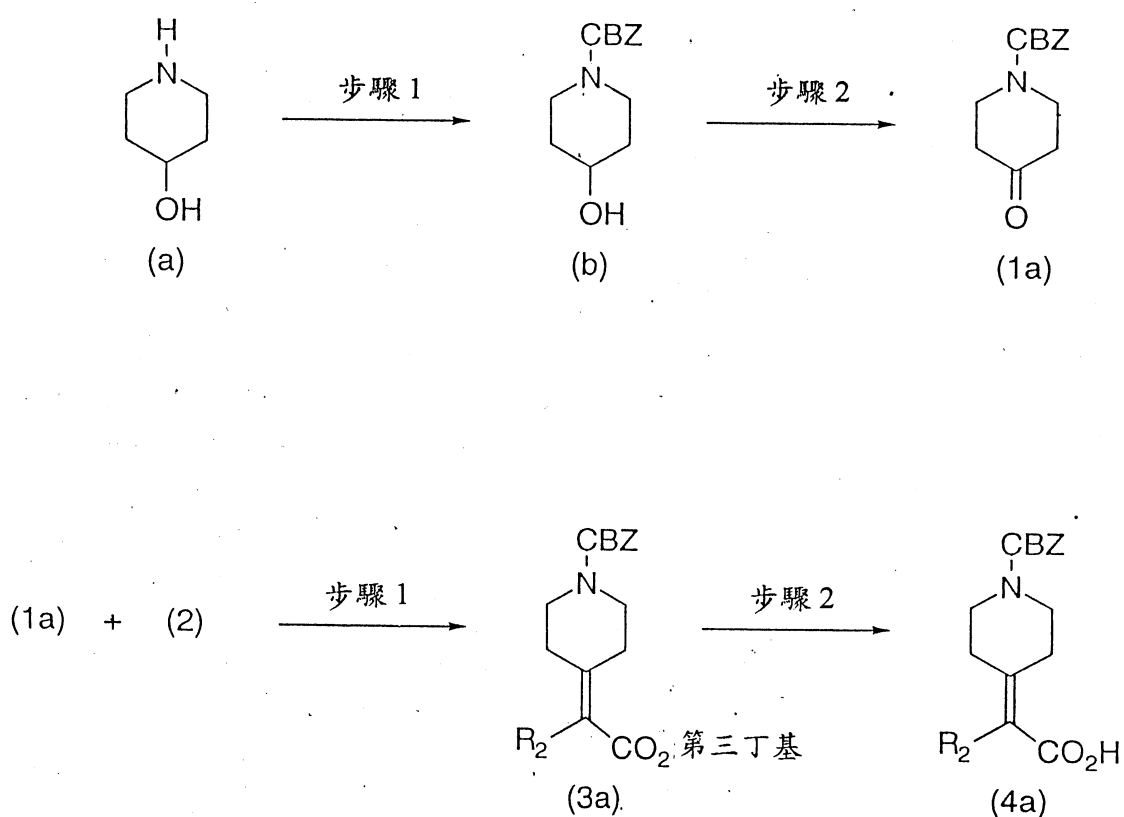
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)

製備在下文中以式(4a)表示之式(4)化合物，其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表六氫吡啶衍生物，通常需要保護NH基團。在下文的反應式II中展示一個實例。

反應式II步驟1-式(b)化合物之製備

通常要保護式(a)之羥基六氫吡啶化合物的溶液，係藉著使(a)在惰性溶劑中，例如四氫呋喃，在過量三級鹼的存在下，例如三乙胺，與等莫耳量的氯甲酸苄酯反應。該反應

五、發明說明 (26)

係在從約0°C到40°C的溫度範圍內，較佳的是約25°C，進行大約10到30小時，較佳的是約18小時。藉著傳統方法分離並純化式(b)之反應產物。

步驟2-式(1a)化合物之製備

式(1a)之化合物，即為其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表經過保護之六氫吡啶衍生物的式(1)化合物。

通常將式(b)化合物之溶液氧化成式(1a)之酮，係藉著在惰性溶劑中，例如二氯甲烷，使(b)與氧化劑反應，例如氯鉻酸吡錠，最好是在惰性支撐物的存在下，例如矽藻土。該反應係在從約0°C到40°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約10到30小時，較佳的是約18小時。藉著傳統方法分離並純化式(1a)之反應產物。

另外，也可以使可購得之4-六氫吡啶酮單水合物氫氯化物與氯甲酸苄酯在蕭頓-包曼(Schotten-Baumann)條件下反應，在單一的步驟中得到式(1a)之化合物。

式(4)化合物之製備，其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表六氫吡啶衍生物

以式(4a)化合物來表示其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表六氫吡啶衍生物的式(4)化合物。

將式(1a)之經過保護的六氫吡啶酮轉變為(3a)，將其水解成如同反應式(I)之步驟1和2中所描述的(4a)。然後將式(4a)化合物轉變為如同下文之反應式III中描述的，其中n為0的式I化合物。藉著催化性氫化作用將苄氧羰基(CBZ)保護基移除，得到其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

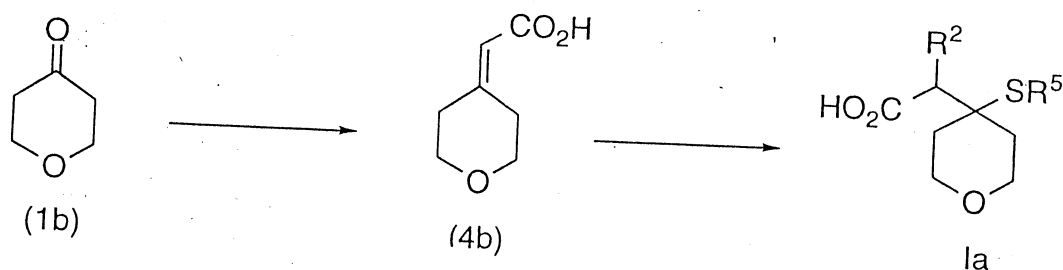
五、發明說明 (27)

表六氫吡啶衍生物的式I化合物。

式(4)化合物之製備，其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表哌喃衍生物

以式(4b)來表示其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表四氫哌喃衍生物的式(4)化合物，由相對應的4-氧代四氫哌喃開始，以類似上文所示的程序來製備之。以下文的反應式III來顯示該反應，並將其描述於實例3中。

反應式III



然後將式(4b)之四氫哌喃衍生物轉變為相對應的式I化合物，也就是如同反應式VII中所描述的，其中n為0的式I化合物。

式(4)化合物之製備，其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表四氫噻哌喃-1,1-二氧化物衍生物

由4-氧代四氫噻哌喃開始，以類似上文所示之程序，來製備其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表四氫噻哌喃-1,1-二氧化物衍生物的式(4)化合物。

然後將式(4)之四氫噻哌喃-1,1-二氧化物衍生物轉變為

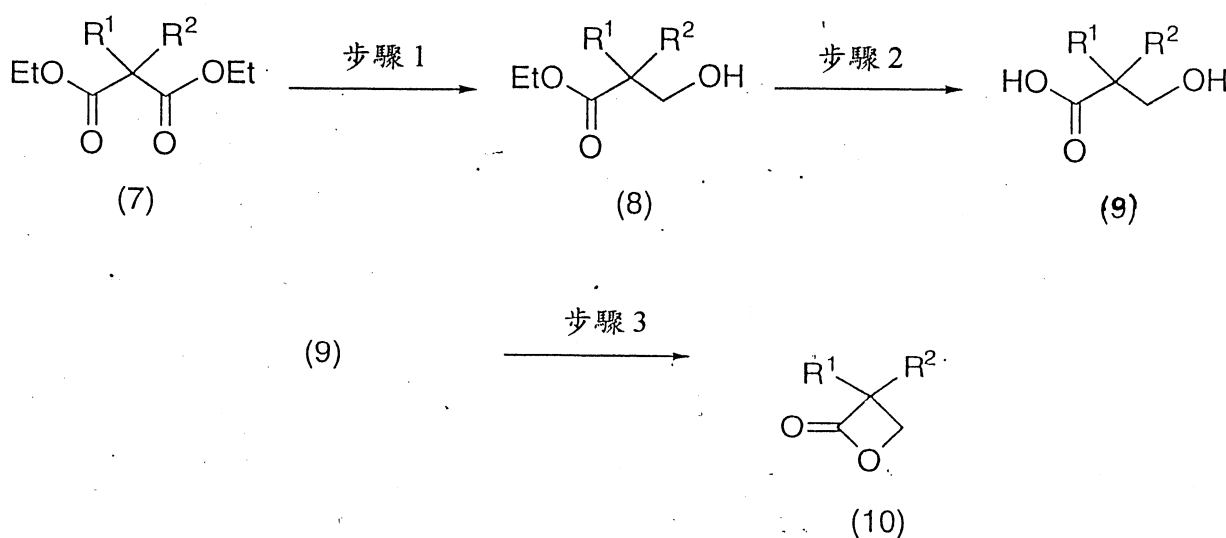
五、發明說明 (28)

相對應的、如同反應式III中所描述的，其中n為0的式I化合物。

式I化合物的另一種製備方法

製備其中R²不是-NR⁶R⁷，而R³和R⁴皆為氫之式I化合物的另一種方法，係得自相對應的式(1.0)之內酯，其製備方法顯示於下文的反應式IV中。

反應式IV



步驟1-式(8)化合物之製備

式(7)之起始化合物是可購得的，或可藉著此項技藝中已熟知的方法，從丙二酸二乙酯開始產製，例如Gibson和Johnson, J. Chem. Soc., 第2525頁(1930)(若需要可使用其他二酯來代替二乙酯)。通常，將式(7)化合物的溶液溶解於惰性芳香族溶劑中，最好是苯或甲苯，並冷卻至大約-40°C到-20°C，較佳的是約-30°C。在該冰冷溶液中加入適

五、發明說明 (29)

當的受阻礙還原劑，較佳的是在惰性芳香族溶劑中的氫化二異丁基鋁，並維持溫度使其不高於約25°C。在加成作用完成之後，將該反應維持在大約15°C下，直到起始物質耗盡為止。在大約10分鐘之後，藉著加入質子溶劑使該反應中止，較佳的是乙醇，維持溫度使其不高於大約-15°C。可視需要加入硼氫化鈉，但最好是簡單地使該反應回溫至大約室溫。藉著傳統的方法分離並純化式(8)之反應產物。

步驟2-式(9)化合物之製備

通常利用鹼將式(8)化合物水解，而形成式(9)之羥甲基酸。

將式(8)化合物溶解於含水的質子溶劑中，較佳的是含水甲醇，並與大約3莫耳當量的鹼反應，例如氫氧化鉀或碘化鋰，接著再與氰化鈉反應。該反應在大約80°C到120°C的溫度範圍下，較佳的是在大約溶劑混合物的迴流溫度下進行約8小時。藉著傳統的方法分離並純化式(9)之反應產物。

步驟3-式(10)化合物之製備

通常將式(9)化合物脫水而形成式(10)之內酯。

在式(9)化合物與大約2莫耳當量三級鹼，最好是三乙胺的混合物中，可視需要在4-二甲胺基吡啶的存在下，在惰性溶劑中，例如二乙醚或二氯甲烷，在大約-20°C下，加入大約1莫耳當量的脫水劑，例如三氟甲烷磺酸酐、甲烷磺酸酐、甲烷磺醯氯、對-甲苯磺醯氯、苯磺醯氯、較佳的是苯磺醯氯。該反應係在約-10°C下進行大約10分鐘到4小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

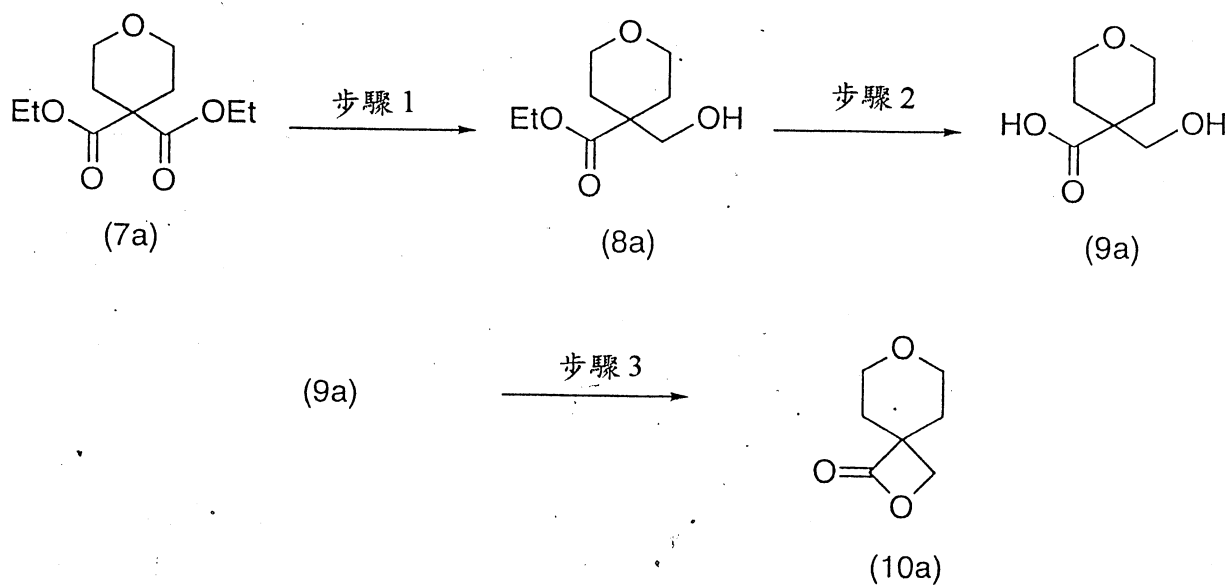
五、發明說明 (30)

時，較佳的是大約30分鐘。藉著傳統的合成方法分離式(10)之反應產物，不需進一步的純化。

式(10)化合物之製備，其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，代表四氫呔喃衍生物

要提供特定的實例，將其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，代表四氫呔喃衍生物的式(10)化合物(以式(10a)來表示)的製備，展示於下文的反應式V中，並在實例5中說明之。

反應式V



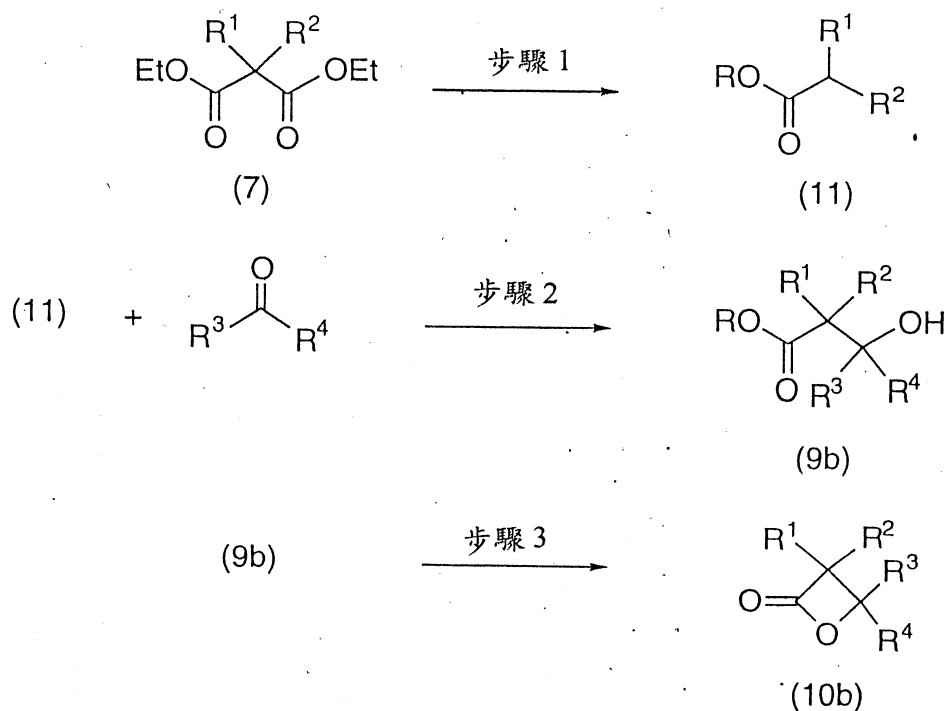
式(7a)之起始化合物是可購得的，或者可按照實例31A所示之方法來製備。以與反應式IV中所示同樣的方法來完成步驟1-3。

五、發明說明 (31)

式(10)化合物之製備，其中 R^3 和 R^4 如同式I化合物中之定義

以式(10b)代表，其中 R^3 和 R^4 如同式I化合物中之定義之式(10)化合物的製備方法，顯示在下文的反應式VI中，並在實例5中說明。

反應式VI



步驟1-式(11)化合物之製備

其中R為Et之式(11)化合物，可藉著脫羧基化作用，由式(7)化合物來製備之。通常使二酯與碘化鋰和氰化鈉的混合物，在大約 130°C 到 140°C 下，在適當的溶劑中，例如N,N-二甲基甲醯胺，進行反應約24小時。

五、發明說明 (32)

步驟2-式(9b)化合物之製備

通常，使其中R為H或低碳烷基之式(11)化合物的陰離子，與式 $R^3R^4C=O$ 之化合物反應，分別形成式(9b)之羧基酸或羧基酯。

在含有式(11)化合物的無水醚溶劑，較佳的是四氫呋喃之溶液中，在 0°C 下加入無水醚溶劑，最好是四氫呋喃中的大約1.1莫耳當量(此時R為低碳烷基)或大約2莫耳當量(此時R為氫)的受阻礙鹼。當加成作用完成時，可視需要加入少量的極性溶劑，較佳的是六甲基磷醯胺。在該混合物中加入過量的式 $R^3R^4C=O$ 化合物。在大約 -78 到 10°C 的溫度範圍下進行該加成作用，當 R^3 和 R^4 為氫時，較佳的是 -78°C ，或者對於酮類而言較佳的是 0°C ，接著在室溫下反應約2-24小時，較佳的是約10小時。當在起始物質式(11)中的R為氫時，藉著傳統的方法來分離並純化式(9b)之反應產物。當在起始物質式(11)中的R為低碳烷基時，其中 $R=H$ 之式(9b)的反應產物，係藉著如上文描述利用鹼，較佳的是氫氧化鋰來水解酯產物而獲得，然後再藉著傳統方法來分離和純化之。

步驟3-式(10b)化合物之製備

然後以類似反應式IV中描述的方法，將式(9b)之化合物轉變為式(10b)之化合物。

可利用反應式VI的方法，例如以4-羧基四氫呋喃或其酯類，例如乙基酯開始，來製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，成為四氫呋喃-4-基的式(10)化合物。同樣地，

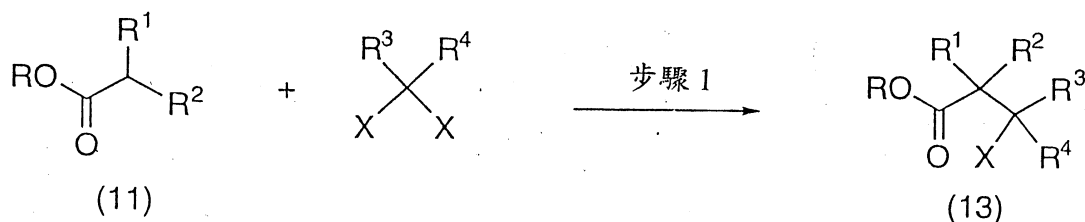
五、發明說明 (33)

也可以從 1-苄氧羰基-4-羧基六氫吡啶、N-(第三-丁氧羰基)-4-羧基六氫吡啶或其酯，例如乙基酯為開始，來製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，成為六氫吡啶-4-基或其衍生物的式(10)化合物。

式I化合物的另一種製備方法

也可以由式(13)化合物來製備式I化合物，該製備方法顯示於下文的反應式VIA中，並在實例5A中說明之。

反應式VIA



其中R為氫或低碳烷基，且X為鹵素或-對-甲苯磺醯基。

步驟1-從(11)來製備式(13)之化合物

式(13)的起始化合物是可購得的，例如可藉著傳統的方式來製備可購得之氯化新戊酸的酯，或是可藉著熟諳此藝者已熟知的方法，例如Gibson和Johnson, J. Chem. Soc., 第2525頁(1930)來製備式(13)之化合物。一般而言，使式(11)化合物的陰離子與烷基二鹵化物反應，形成式(13)之鹵素-取代的羧基酯。

在無水醚溶劑，較佳的是四氫呋喃中之式(11)化合物的溶液中，在大約-100到0°C，較佳的是在-78°C下，加入無

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

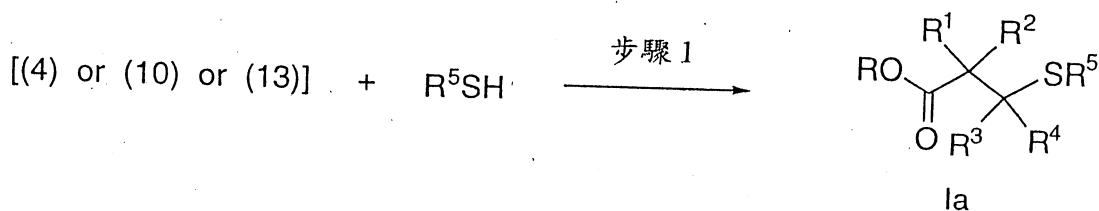
水醚溶劑，較佳的是四氫呋喃中，大約1.1莫耳當量(此時R為低碳烷基)或大約2莫耳當量(此時R為氫)的受阻礙鹼，較佳的是二異丙基醯胺化鋰。在該混合物中加入過量的烷基二鹵化物，較佳的是二碘甲烷。在大約-5到50°C的溫度範圍下進行該加成作用大約1-5小時。藉著傳統的方法分離式(13)之反應產物，並可使用於下一個合成步驟，不需進一步的純化。

應該注意到其中X為對-甲苯磺醯基之式(13)化合物，係藉著以傳統方式將式(8)或(9b)之化合物甲苯磺醯基化而獲得。

式I化合物之製備

可將式(4)、(10)和(13)的中間物轉變為其中Y為羥基且n為0之式I化合物，將其命名為式Ia化合物，如下文反應式VII中所示。

反應式VII



其中R為氫或低碳烷基。

式(4)化合物是可購得的，例如由Aldrich，或是可根據熟諳此藝者已知的方法來製備，例如關於其中R³和R⁴分別

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

為氫的酸類，按照 Mannich 和 Rister，Chem. Ber.，57，1116 (1924) 的描述，或可如同上述或按照實例3中的描述來製備。式(5)化合物是可購得的，例如從 Aldrich、Fluka 等等，或是可根據那些熟諳此藝者已知的方法來製備，例如按照在下文實例4中的描述。

步驟1-從(4)來製備式Ia之化合物

將其中n為0且Y為羥基的式I化合物命名為式Ia化合物，其可藉著在適當之等莫耳量的二級胺的存在下，較佳的是六氫吡啶，將式(4)之烯酸與等莫耳量的式(5)之硫醇一起加熱來製備之。該反應係在大約70°C到120°C的溫度範圍下，較佳的是在約100°C下進行大約1到24小時，較佳的是大約3小時。藉著傳統的方法分離並純化硫化物反應產物，即式Ia化合物。

步驟1-從(10)來製備式Ia之化合物

將其中n為0且Y為羥基的式I化合物命名為式Ia化合物，其可藉著使式(10)之內酯與大約1.1莫耳當量的式(5)之硫醇的陰離子(其產製係藉著在極性溶劑中，較佳的是N,N-二甲基甲醯胺，使(5)與鹼金屬氫化物反應，較佳的是氫化鈉)進行反應來製備之。該反應係在極性溶劑中，較佳的是N,N-二甲基甲醯胺，在大約0°C到70°C的溫度範圍下進行，較佳的是大約0到25°C。藉著傳統的方法分離並純化硫化物反應產物，即式Ia化合物。

步驟1-從(13)來製備式Ia之化合物

將其中n為0且Y為羥基或低碳烷氧基的式I化合物命名為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

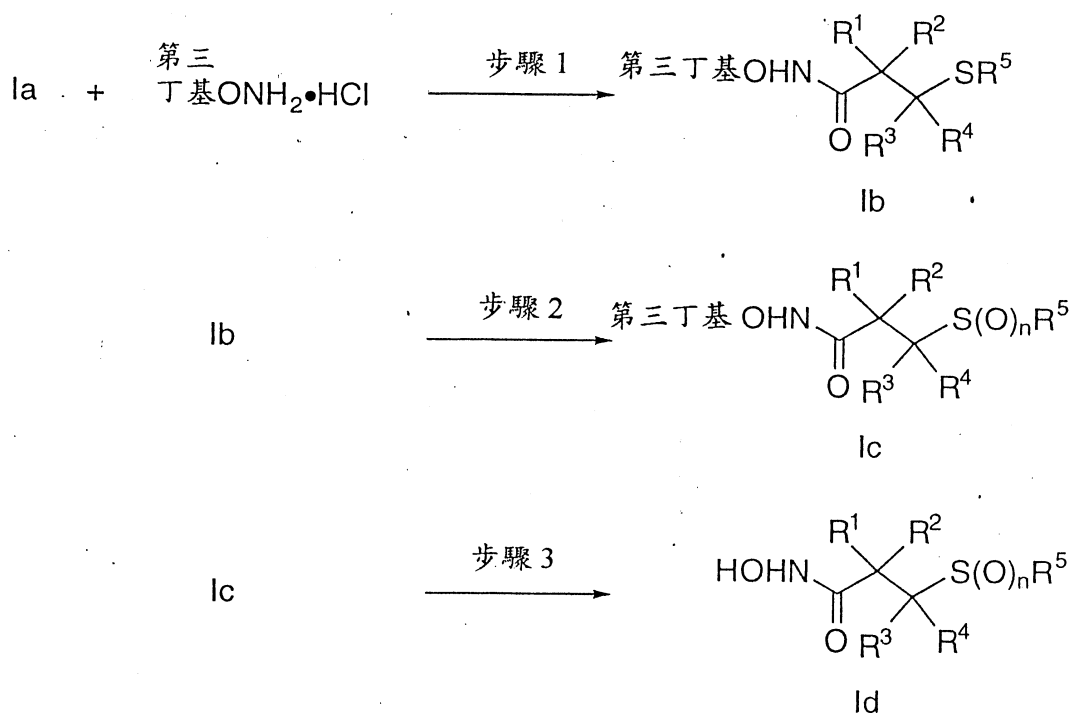
訂

五、發明說明 (36)

式Ia化合物，其可藉著使式(13)之烯酸酯與大約1.1莫耳當量的式(5)之硫醇的陰離子(其產製係藉著在極性溶劑中，較佳的是N,N-二甲基甲醯胺，使(5)與鹼金屬氫化物反應，較佳的是氫化鈉)進行反應來製備之。該反應係在極性溶劑中，較佳的是N,N-二甲基甲醯胺，在大約30°C到大約120°C的溫度範圍下，較佳的是約80°C，進行大約10分鐘。藉著傳統的方法分離並純化硫化物反應產物，即式Ia化合物。

將式Ia化合物轉變為其他的式I化合物

一種將式Ia化合物轉變為其他的式I化合物的方法，展示在下文的反應式VIII中。

反應式VIII

五、發明說明 (37)

步驟1-式Ib化合物之製備

通常將其中n為0且Y為第三-BuONH-的式I化合物，命名為式Ib之化合物，係藉著使式Ia化合物與過量的O-(第三-丁基)-羥基胺氫氯化物 and N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺氫氯化物(或其他的碳化二亞胺衍生物，例如1,3-二環己基碳化二亞胺)，在1-羥基苯并三唑水合物和三級鹼的存在下反應來製備之，該三級鹼如二甲胺基吡啶、三乙胺、4-甲基嗎啉、吡啶或這類鹼的混合物。該反應係在惰性溶劑中，較佳的是二氯甲烷，在從約0°C到40°C的溫度範圍下，較佳的是大約25°C下，進行大約10到30小時，較佳的是約18小時。藉著傳統的方法分離並純化該N-第三-丁氧基反應產物，即式Ib化合物。

步驟2-製備其中n為1之式Ic化合物

通常將其中n為1且Y為第三-BuONH-的式I化合物(也就是亞砷類)，命名為式Ic之化合物，係由式Ib之化合物，藉著使其與溫和的氧化劑反應來製備，該氧化劑如高碘酸鈉或一當量的"OXONE"TM(過一硫酸鉀，Aldrich Chemical Co.)，直到無法檢測出起始物質為止。該反應係在惰性溶劑中，較佳的是含水丙酮，在從約0°C到40°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約10分鐘到4小時，較佳的是約30分鐘。藉著傳統的方法來分離和純化該亞砷產物，即其中n為1的式Ic化合物。

步驟2-製備其中n為2之式Ic化合物

通常將其中n為2且Y為第三-BuONH-的式I化合物(也就

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

是磺類)，命名為式Ic之化合物，係由式Ib之化合物，藉著使其與大約1-3莫耳當量，較佳的是1.5莫耳當量的強氧化劑反應來製備，該氧化劑如間-氯過苯甲酸或OXONE。該反應係在惰性溶劑中，較佳的是質子溶劑，最好是含水甲醇，在從約0°C到40°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約10分鐘到4小時，較佳的是約2小時。藉著傳統的方法來分離和純化該磺產物，即其中n為2的式Ic化合物。

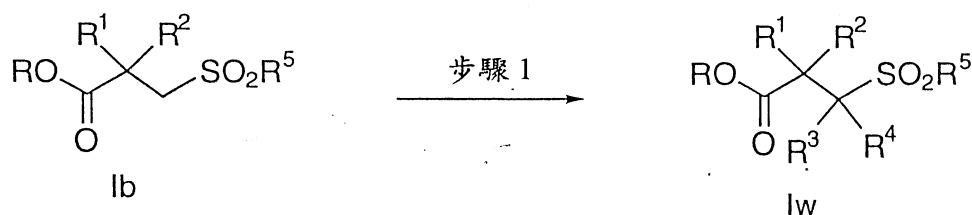
步驟3-式Id化合物之製備

通常將其中Y為HONH-之式I化合物，命名為式Id化合物，其係藉著在酸性條件下，在類似上述之式(4)化合物之製備作用的條件下，將式Ib或Ic的N-第三-丁氧基化合物水解來製備，或是在密封的試管中，在惰性溶劑中，例如1,2-二氯甲烷，利用氫氯酸氣體來製備之。藉著傳統的方法離並純化羥基胺之反應產物，即其中Y為HONH-的式Id化合物。

另一種將R³和R⁴導入式I化合物中的方法

另一種將R³和R⁴導入式I化合物中的方法，顯示於下文的反應式VIIIA中。

反應式 VIIIA



五、發明說明 (39)

其中R為氫或低碳烷基。

步驟1-製備式I化合物，其中n為2且R³如同在式I化合物中之定義，但不是氫

其中n為2，Y為羥基或烷氧基，R³如同在式I化合物中之定義，但不是氫，且R¹、R²和R⁴如同在式I化合物中之定義的式I化合物，命名為式Iw化合物，係藉著其中R³和R⁴都是氫之式I化合物的烷基化作用來製備之。

以類似在上文反應式VIA中所示的方法，將受阻礙鹼，最好是二異丙基醯胺，加至在醚溶劑，較佳的是四氫呋喃中之式Iw化合物的溶液中。在該混合物中加入大約1莫耳當量的烷基或芳烷基鹵化物。在室溫下攪拌該加成反應大約1-3小時，然後再攪拌額外的1-5小時，最好是3小時。藉著傳統的方法分離並純化該反應產物。

可以類似上述之方法導入R⁴。

可按照先前所示將式Iw化合物轉化為其他的式I化合物。

由式Ia化合物來製備式Id化合物的較佳程序

將式Ia化合物轉變為其他的式I化合物的較佳方法，顯示於下文的反應式IX中。

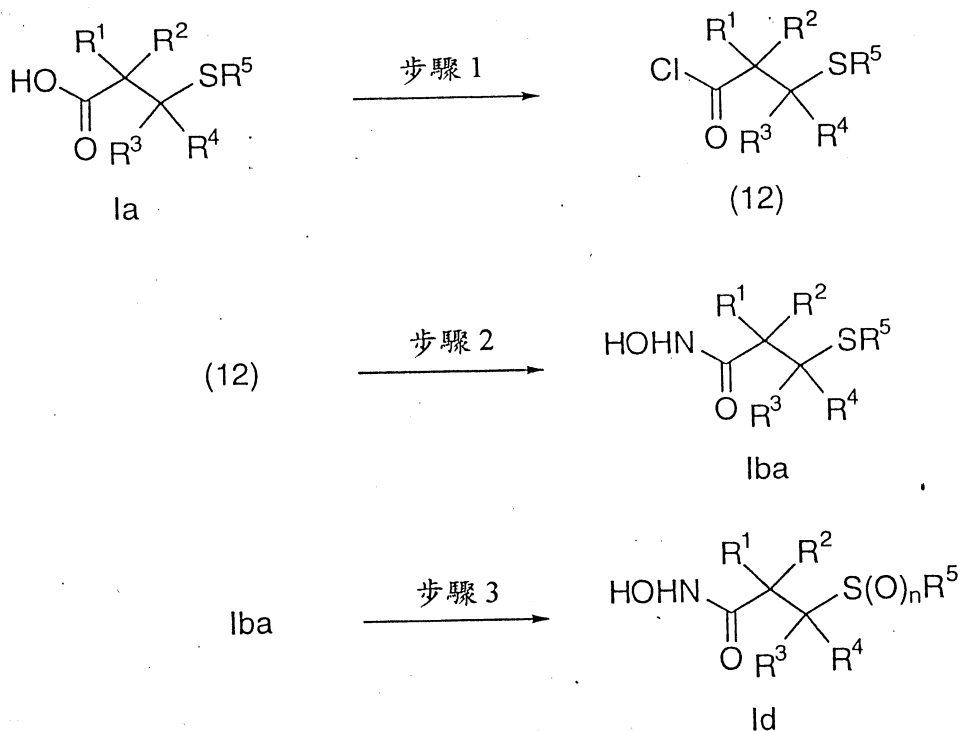
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(40)

反應式 IX



步驟1-式Iba化合物之製備

通常將式Ia化合物之鹼基鹵命名為式(12)化合物，係藉著使式Ia化合物與鹵化劑反應來製備之。

使式Ia化合物與過量的鹵化劑，如草鹼氯、草鹼溴、磷鹼氯、三氯化磷、五氯化磷、亞硫鹼氯，較佳的是草鹼氯，在作為催化劑的少量N,N-二甲基甲鹼胺的存在下進行反應。該反應係在惰性溶劑中，較佳的是二氯甲烷，在從約0°C到40°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約10到30小時，較佳的是大約18小時。藉著傳統方法分離該鹼基鹵反應產物，即式(12)化合物。

步驟2-式Iba化合物之製備

五、發明說明 (41)

將其中n為0且Y為HONH-之式I化合物命名為式Iba化合物，可藉著使式(12)化合物與大約1-5莫耳當量，較佳的是大約3.5莫耳當量的N,O-雙(三甲基矽烷基)-羥胺反應，或更佳的是溶解於適當溶劑，例如第三-丁基醇／四氫呋喃中的含水羥胺反應。該反應係在惰性溶劑中，較佳的是二氯甲烷，在從約0°C到25°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約1-10小時，對於N,O-雙(三甲基矽烷基)-羥胺而言，較佳的是約3小時，對於含水羥胺而言，較佳的是約1.5小時。藉著傳統方法分離並純化N-羥基胺酸產物，即式Iba化合物。

步驟3-式Id化合物之製備

以類似在上述反應式VIII，步驟2或3中所示的方法，將式Iba化合物轉變為其中n為1或2的式Id化合物。

另一種製備式I化合物的方法

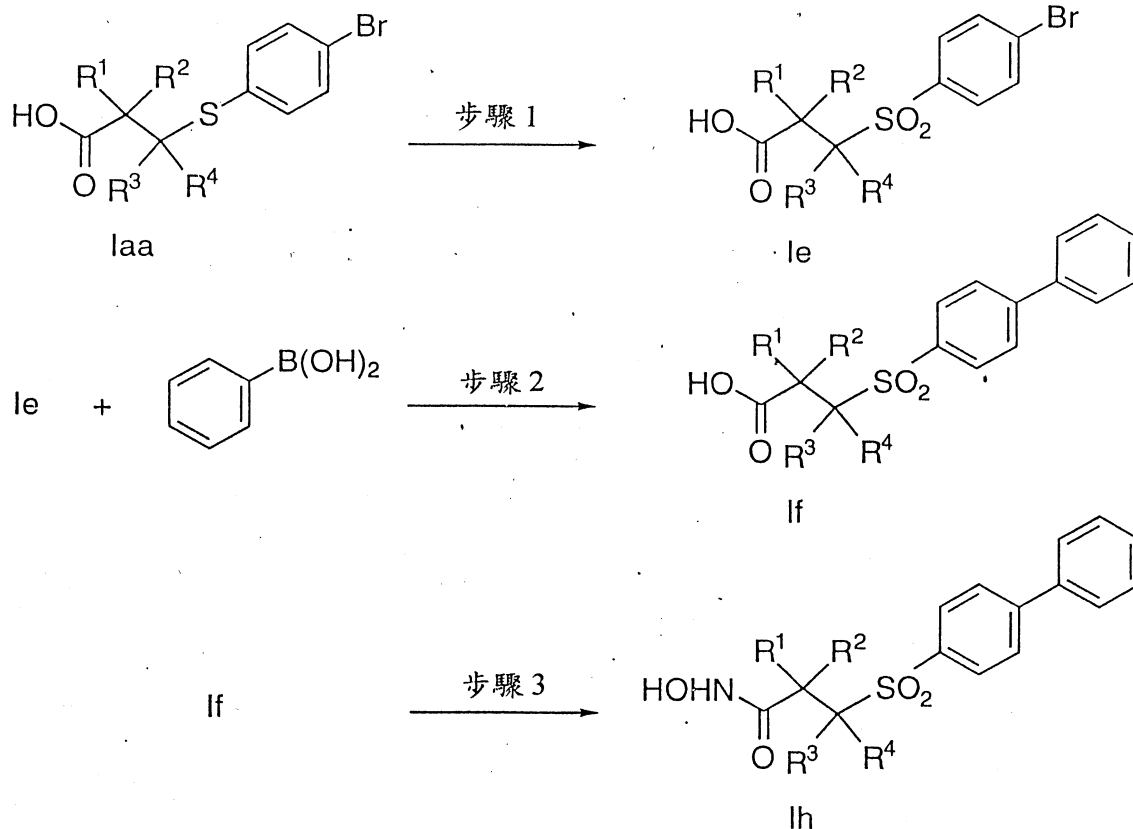
應該注意到在上文製備式Id之反應式中的步驟順序，是可以改變的。也就是說可先將式Ia化合物氧化成砒，若需要接著再按照上述將羧基轉變為羥胺基。

其中R⁵為二苯基之式I化合物的製備

其中R⁵為可視需要被取代之二苯基的式I化合物，最好是從其中R⁵為可視需要被取代之溴苯基的式Ia化合物來製備之。例如其中R⁵為4-二苯基之化合物，可從以下文之式Iaa來表示、其中R⁵為4-溴苯基之式Ia化合物，按照在下文反應式X中所示的來製備之。

五、發明說明 (42)

反應式 X



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

步驟 1-式 Ie 化合物之製備

通常將其中 n 為 2， Y 為羥基， R^5 為 4-溴苯基，且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 均如同在式 I 化合物中之定義的式 I 化合物命名為式 Ie 化合物，係從式 Iaa 化合物，藉著以類似在上述之反應式 VIII、步驟 2 中所示的方法，使其與強氧化劑反應來製備之。

步驟 2-式 If 化合物之製備

通常將其中 n 為 2， Y 為羥基， R^5 為二苯基，且 R^1 、 R^2 、

五、發明說明 (43)

R^3 和 R^4 均如同在式 I 化合物中之定義的式 I 化合物命名為式 If 化合物，其係藉著使式 Ie 化合物與苯基硼酸和 0-價的鈰催化劑，較佳的是四價(三苯膦)鈰，進行反應來製備之。該反應係在質子溶劑中，較佳的是乙醇與苯的混合物，在從約 30°C 到 100°C 的溫度範圍下進行，較佳的是約 80°C。當到達想要的溫度時，加入含水的 2M 碳酸鈉，並持續迴流大約 1-8 小時，較佳的是約 2 小時。藉著傳統方法分離反應產物，即為式 If 化合物，並利用製備 TLC 將其進一步純化。

步驟 3- 式 Ih 化合物之製備

通常將其中 n 為 2， Y 為 $HONH-$ ， R^5 為二苯基，且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 均如同在式 I 化合物中之定義的式 I 化合物命名為式 Ih 化合物，可從相對應的式 If 化合物，以類似上文在反應式 VIII 中所示的方法，或較佳的按照在反應式 IX 或 X 中所示的方法來製備之。

要製備其中 R^5 為經取代之二苯基的式 I 化合物，以上文所示之相同方法，使可視需要在 4-溴苯基環上被取代之式 Iaa 化合物與可視需要被取代之硼酸反應。

其中 R^5 為二苯硫之式 I 化合物的製備

其中 R^5 為可視需要被取代之二苯硫的式 I 化合物，最好是從相對應之式 Ie 化合物來製備，也就是在反應式 X 中製備的，其中 R^5 為可視需要被取代之 4-溴苯基的式 I 化合物。例如其中 R^5 為 4-二苯硫的化合物，可按照下文所示之反應式 XI，從式 Ie 化合物來製備之。

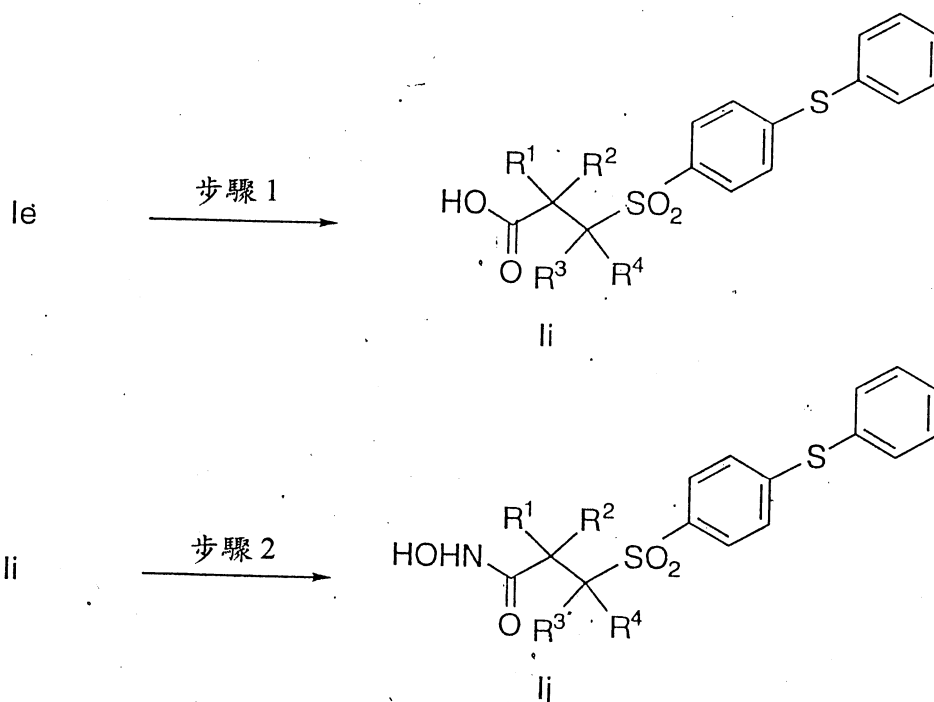
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

反應式 XI



步驟 1-式 Ii 化合物之製備

通常將其中 n 為 2；Y 為羥基，R⁵ 為 4-二苯硫，且 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 均如同在式 I 化合物中之定義的式 I 化合物命名為式 Ii 化合物，可藉著加熱苯硫酚之陰離子(最好是就地製備，例如藉著在極性溶劑中，較佳的是 N,N-二甲基甲醯胺，以氫化鈉或鉀來處理苯硫酚，較佳的是氫化鉀)，從式 Ie 化合物來製備之。該反應係在極性溶劑中，較佳的是 N,N-二甲基甲醯胺，在從約 30°C 到 100°C 的溫度範圍下，較佳的是 75°C，進行大約 4-48 小時，較佳的是大約 18 小時。藉著傳統方法分離反應產物，即為式 Ii 化合物，並利

五、發明說明 (45)

用製備TLC將其進一步純化。

步驟2-式Ij化合物之製備

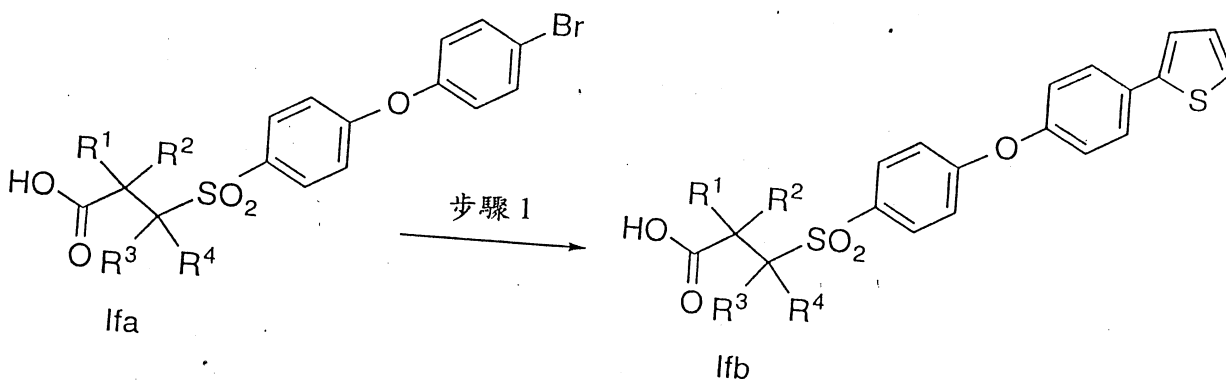
通常將其中n為2，Y為HONH-，R⁵為4-二苯硫，且R¹、R²、R³和R⁴均如同在式I化合物中之定義的式I化合物命名為式Ij化合物，可以類似上述在反應式VIII中的方法，或較佳的是如反應式IX或X所示之方法，從相對應的式Ii化合物來製備之。

要製備其中R⁵為經取代之4-二苯硫的式I化合物，以類似上文所示之方法，使在4-溴苯基環上可視需要被取代的式Ie化合物，與可視需要被取代之苯硫醇的陰離子進行反應。

其中R⁵為4-[4-(噻吩-2-基)苯氧基]苯基之式I化合物的製備

其中R⁵為可視需要被取代之4-[4-(4-噻吩-2-基)苯氧基]苯基的式I化合物，從相對應的，其中R⁵為可視需要被取代之4-(4-溴苯氧基)苯基的式I化合物來製備之。在反應式XIA中顯示該反應。

反應式XIA



五、發明說明 (46)

式Ifb化合物之製備

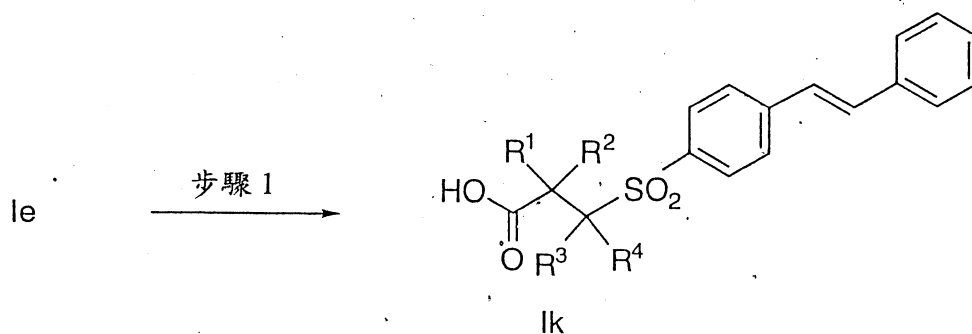
式(Ifa)化合物的4-溴基團，可藉著類似先前所示那些的方法來製備，或按照在實例16D中的描述，利用類似在反應式X、步驟2中描述的程序，將其替代而得到式Ifb之化合物。

同樣地使式(Ifa)化合物反應，以便導入其他的芳基或雜芳基基團。

利用鈹和氫來還原式Ifa化合物，以氫來代替溴基團。

其中R⁵為1,2-二苯乙烯之式I化合物的製備

其中R⁵為可視需要被取代之1,2-二苯乙烯的式I化合物，最好是從按照反應式X來製備，其中R⁵為可視需要被取代之4-溴苯基的相對應之式I化合物來製備之。例如，可從式Ie化合物來製備其中R⁵為4-二苯乙烯之化合物，如同下文之反應式XII中所示。

反應式XII步驟1-式Ik化合物之製備

五、發明說明 (47)

通常將其中Y為羥基， R^5 為4-(1,2-二苯乙烯)，且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 均如同在式I化合物中之定義的式I化合物，命名為式Ik化合物，係藉著在受阻礙之三級有機鹼的存在下，例如二異丙基乙胺，和二乙酸鈹，以及三甲基苯基膦，或其他的三苯膦衍生物，較佳的是三甲基苯基膦或四價(三苯膦)-鈹(0)，使式Ie化合物與可視需要被取代的苯乙烯反應。該反應係在缺乏溶劑之下，在從約30°C到100°C的溫度範圍下，較佳的是約80°C下進行4-48小時，較佳的是16小時。藉著傳統方法分離反應產物，即式Ik化合物，並利用製備TLC將其進一步純化。

以類似上文反應式VIII中所示的方法，或較佳的按照反應式IX或X中所示的方法，完成式Ik之羧酸轉變為其羥胺相等物的反應。

製備其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表N-經取代之六氫吡啶衍生物的式I化合物

製備其中以碳原子將 R^1 與 R^2 ，或將 R^3 與 R^4 附接在一起，代表N-經取代之六氫吡啶衍生物的式I化合物，係從相對應之未經取代的六氫吡啶衍生物來製備之。該程序舉出其中以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表N-經取代之六氫吡啶衍生物的式I化合物為實例，並將其命名為式II化合物，如同下文之反應式XIII所示。

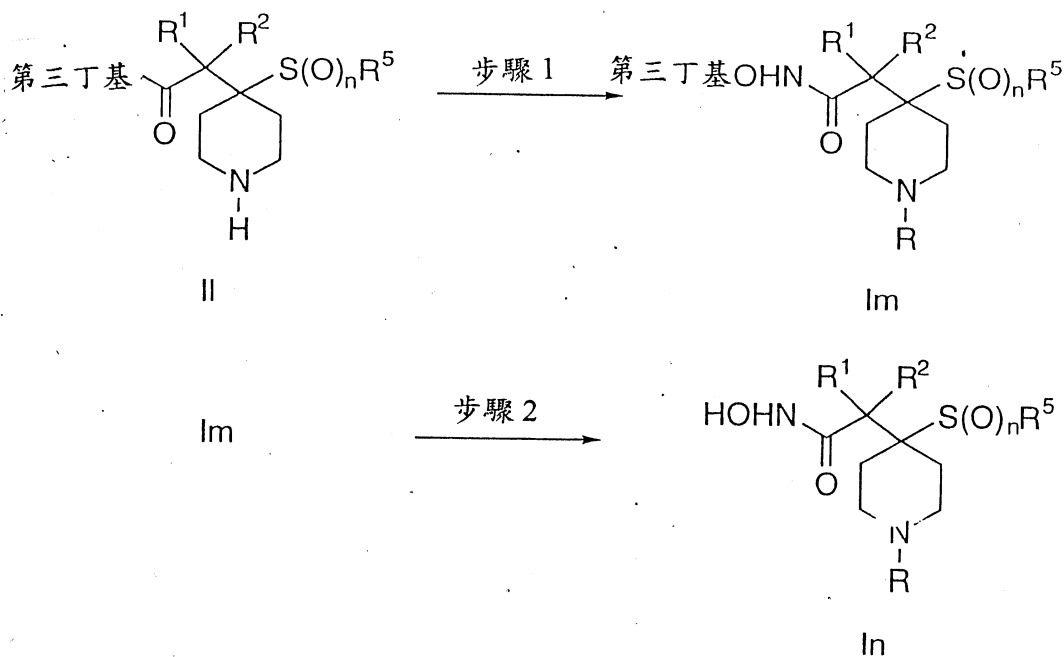
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(48)

反應式 XIII



步驟 1-式 Im 化合物之製備

將其中 Y 為第三-BuONH-，R¹ 和 R² 如同在式 I 化合物中之定義，並以碳原子將 R³ 與 R⁴ 附接在一起，代表 N-經取代之六氫吡啶衍生物的式 I 化合物，命名為式 Im 化合物。

通常式 Im 化合物，係藉著使式 II 化合物在鹼的存在下，如三乙胺或碳酸鉀，與式 RX 之化合物反應來製備之，其中 R 為低碳烷基、環烷基烷基、醯基、烷氧羰基烷基、吡啶甲基、-SO₂R^a，其中 R^a 為低碳烷基或 -NR^bR^c，其中 R^b 和 R^c 分別為氫或低碳烷基；及其類似物，而 X 為氯、溴或碘；例如 RX 可以是甲基碘、環丙基甲基溴、3-吡啶甲基氯、溴化醋酸乙酯、溴化乙醯胺、乙醯氯、二甲胺基磺醯氯。該反應係在極性溶劑中，較佳的是 N,N-二甲基甲醯

五、發明說明 (49)

胺，在從約0°C到50°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約4到48小時，較佳的是大約16小時。藉著傳統方法分離反應產物，即式Im化合物，並不需進一步純化即可使用。

另外，也可以對式I1進行還原性烷基化作用，得到式Im化合物。例如，在催化劑的存在下，如鈀碳，在氫氣之下，使在丙酮中的式I1化合物還原，得到式Im之N-異丙基衍生物。

步驟2-式In化合物之製備

將其中Y為HONH-， R^1 和 R^2 如同在式I化合物中之定義，並以碳原子將 R^3 與 R^4 附接在一起，代表N-經取代之六氫吡啶衍生物的式I化合物，命名為式In化合物。

通常製備式In化合物，係使式Im化合物與強酸反應，較佳的是氫氯酸。該反應係在密封的試管中，在惰性溶劑中，較佳的是1,2-二氯甲烷，在從約0°C到45°C的溫度範圍下，較佳的是約20°C，進行大約10到72小時，較佳的是約48小時。藉著傳統方法分離並純化該反應產物，即式In化合物，較佳的是層析法。

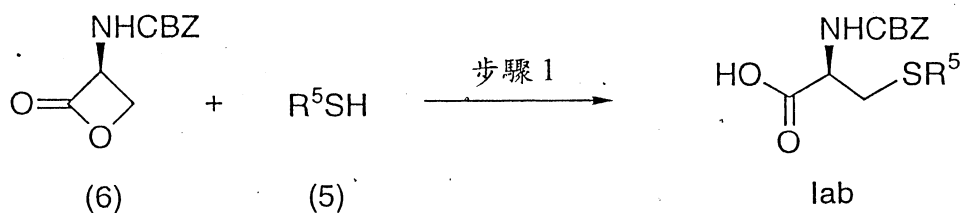
其中 R^2 為 $-NR^6R^7$ 之式I化合物的製備

在式I化合物中 R^2 為 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 為氫且 R^7 為CBZ，其中CBZ代表苄氧羰基，而 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫者，在下文中例如以式Ip和式Iq來表示之，其係藉著不同的途徑來製備，如同在反應式XIV、XV和XVI中所示的。該途徑提供了式Iab化合物，為純旋光性的或消旋混合物，

五、發明說明 (50)

係依據起始內酯的對掌性。

反應式 XIV



步驟 1-式 Iab 化合物之製備

通常將其中 Y 為羥基， R^2 為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，其中 R^6 為氫而 R^7 為 CBZ，其中 CBZ 代表苄氧羰基，而 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫的式 Ia 化合物命名為式 Iab 化合物，其製備係藉著以式 (6) 之內酯處理式 (5) 之硫醇的陰離子 (最好是就地製備，例如藉著在極性溶劑中，較佳的是 N,N-二甲基甲醯胺，以氫化鈉或鉀來處理式 (5)，較佳的是氫化鉀)。該反應係在極性溶劑中，較佳的是 N,N-二甲基甲醯胺，在從約 0°C 到 40°C 的溫度範圍下，較佳的是約 25°C ，進行約 5 分鐘到 10 小時，較佳的是約 30 分鐘到 6 小時。藉著傳統方法分離硫化物反應產物，即式 Iab 化合物，並最好是直接使用在下一個步驟中。

製備其中 R^2 為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 之式 I 化合物

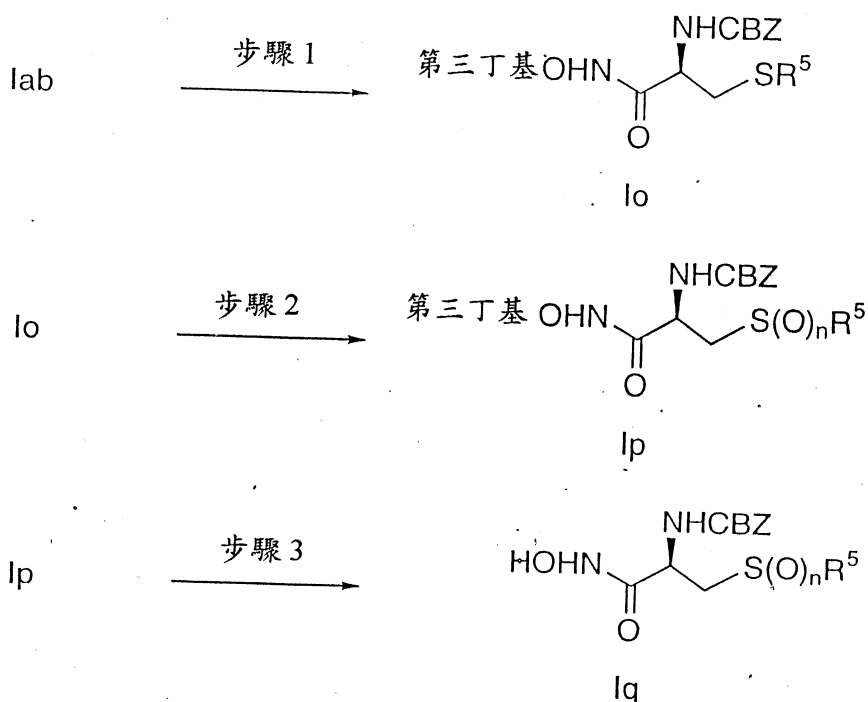
在式 I 化合物中 R^2 為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ，其中 R^6 為氫且 R^7 為 CBZ，其中 CBZ 代表苄氧羰基，而 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫者，係按照下文在反應式 XV 中所示的，從式 Iab 化合物來製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

之。

反應式 XV步驟 1-式 Io 化合物之製備

將其中 Y 為第三-BuONH-， R^2 為-NHCBZ，其中 CBZ 代表苄氧羰基，而 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫的式 I 化合物命名為式 Io 化合物，按照與反應式 VIII 中所示相同的方法來製備之，或較佳的是按照在反應式 IX 或 X 中所示的方法來製備。

步驟 2-式 Ip 化合物之製備

將其中 n 為 2，Y 為第三-BuONH-， R^2 為-NHCBZ，其中 CBZ 代表苄氧羰基，而 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫的式 I 化合物命名為式 Ip 化合物，按照與反應式 VIII 中所示相同的方法來製

五、發明說明 (52)

備之，或較佳的是按照在反應式 IX 或 X 中所示的方法來製備。

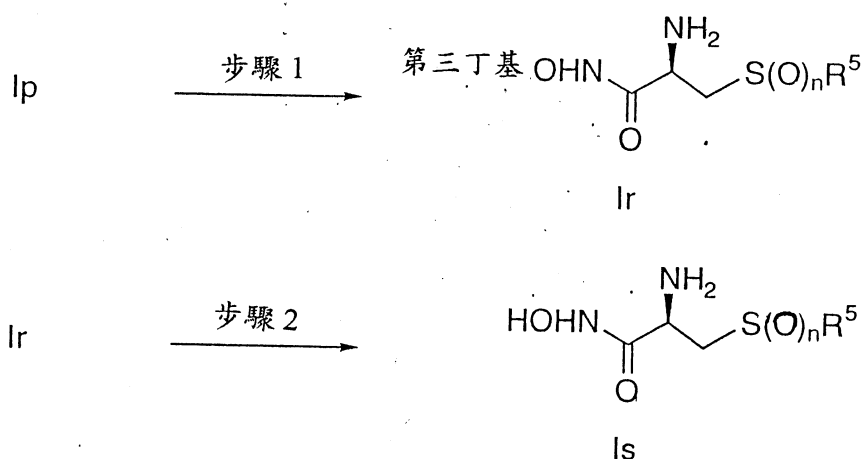
步驟 3 - 式 Iq 化合物之製備

將其中 n 為 2， Y 為 $HONH-$ ， R^2 為 $-NHCBZ$ ，其中 CBZ 代表苄氧羰基，而 R^1 、 R^3 和 R^4 如同在式 I 化合物中之定義的式 I 化合物命名為式 Iq 化合物，藉著與反應式 VIII 中所示相同的方法，或較佳的是按照在反應式 IX 或 X 中所示的方法，將式 Ip 化合物水解來製備之。

製備其中 R^2 為 $-NR^6R^7$ 之式 I 化合物

在式 I 化合物中 R^2 為 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 和 R^7 皆為氫，而 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫者，係按照下文在反應式 XVI 中所示的，從式 Ip 化合物來製備之。

反應式 XVI



步驟 1 - 式 Ir 化合物之製備

通常將其中 n 為 2， Y 為第三-BuONH-， R^2 為 $-NH_2$ ，而

五、發明說明⁽⁵³⁾

R^1 、 R^3 和 R^4 為氫的式 I 化合物命名為式 Ir 化合物，係藉著使用金屬催化劑，較佳的是鈀碳，將式 Ip 化合物還原來製備之。該反應係在大約一大氣壓的氫氣之下，在質子溶劑中，較佳的是乙醇，並在從約 0°C 到 40°C 的溫度範圍下，較佳的是約 25°C ，進行大約 4 到 48 小時，較佳的是約 18 小時。藉著傳統方法分離並純化該 N-第三-丁氧基反應產物，即式 Ir 化合物。

步驟 2-式 Is 化合物之製備

通常將其中 n 為 2， Y 為 HONH- ， R^2 為 $-\text{NH}_2$ ，而 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫的式 I 化合物命名為式 Is 化合物，係藉著使式 Ir 化合物與強酸反應來製備之，較佳的是氫氯酸。該反應係在密封的試管中，在惰性溶劑中，較佳的是 1,2-二氯甲烷，並在從約 -10°C 到 40°C 的溫度範圍下，較佳的是約 25°C ，進行大約 4 到 48 小時，較佳的是約 18 小時。藉著傳統方法分離並純化該脛胺反應產物，即式 Is 化合物，最好是以其鹽酸鹽之形式。

製備其中 R^2 為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 之式 I 化合物

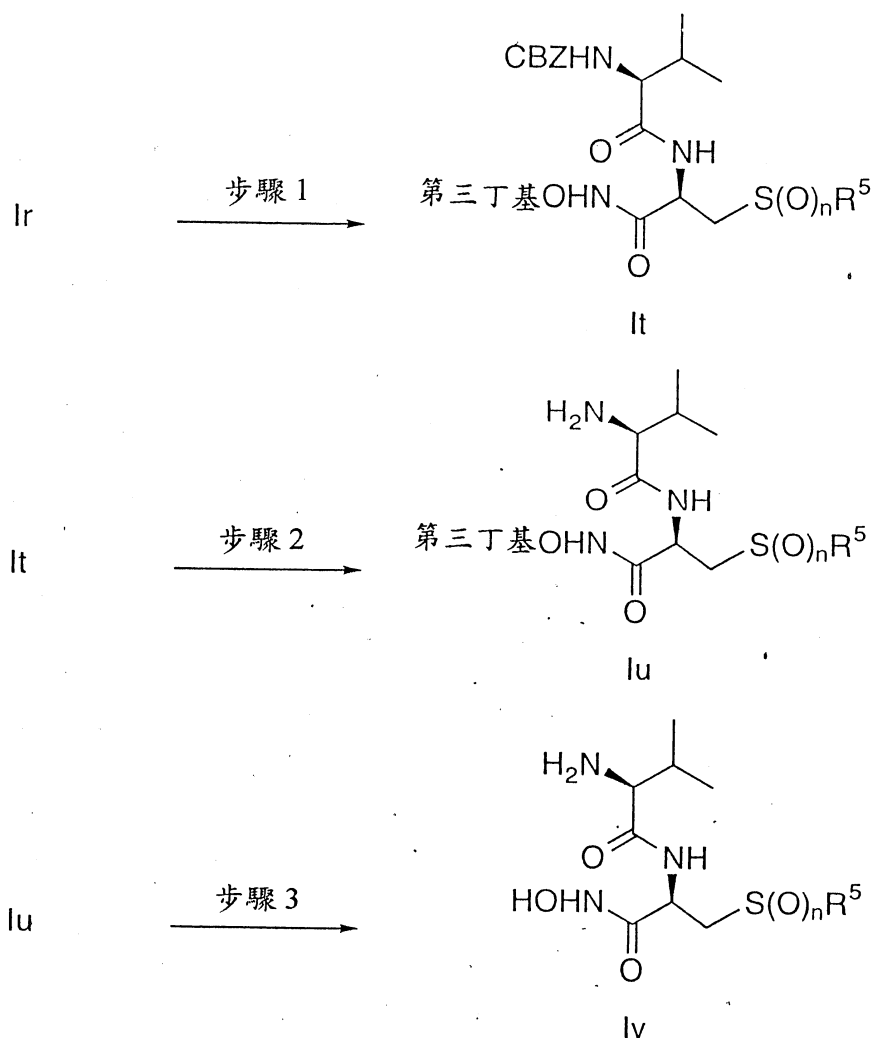
另外，也可以使用式 Ir 化合物來產製其中 R^6 及 / 或 R^7 如同在本發明摘要中之定義，但都不是氫的其他式 I 化合物。例如，其中 R^2 為顯胺鹽胺之式 I 化合物的製備，顯示在下文的反應式 XVII 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

反應式 XVII



步驟 1-式 It 化合物之製備

通常將其中 n 為 2， Y 為第三-BuONH-， R^2 為 2-(S)-CBZ-纈胺鹽胺，也就是其中 R^6 為氫且 R^7 為 2-(S)-CBZ-3-甲基-1-丁鹽基，其中 CBZ 代表苄氧羰基，而 R^1 、 R^3 和 R^4 均為氫的式 I 化合物，命名為式 It 化合物，係藉著使式 Ir 化合物，在 N-乙基-N'-3-(二甲胺基丙基)碳化二亞胺和 1-

五、發明說明 (55)

羥基苯并三唑，以及稍微過量的三級胺，較佳的是三乙胺的存在下，與CBZ-(S)-纈胺酸反應來製備之。該反應係在惰性溶劑中，較佳的是二氯甲烷，在從約0°C到40°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約6-48小時，較佳的是約16小時。藉著傳統方法分離該反應產物，即式It化合物，並可直接使用於下一個步驟，不需進一步純化。

步驟2-式Iu化合物之製備

通常將其中n為2，Y為第三-BuONH-，R²為2-(S)-CBZ-纈胺醯胺，也就是其中R⁶為氫且R⁷為2-(S)-胺基-3-甲基-1-丁醯基，而R¹、R³和R⁴均為氫的式I化合物，命名為式Iu化合物，係藉著利用金屬催化劑，較佳的是鈀碳，將式It化合物還原來製備之。該反應係在大約一大氣壓的氫氣之下，在質子溶劑中，較佳的是甲醇和乙醇的混合物，在從約0°C到40°C的溫度範圍下，較佳的是約25°C，進行大約1到8小時，較佳的是約3小時。藉著傳統方法分離並純化該反應產物，即式Iu化合物，較佳的是層析法。

步驟3-式Iv化合物之製備

通常將其中n為2，Y為HONH-，R²為2-(S)-胺基-纈胺醯胺，也就是其中R⁶為氫且R⁷為2-(S)-胺基-3-甲基-1-丁醯基，而R¹、R³和R⁴均為氫的式I化合物，命名為式Iv化合物，係藉著使式Iu化合物與強鹼反應來製備之，較佳的是氫氯酸。該反應係在密封的試管中，在惰性溶劑中，較佳的是1,2-二氯甲烷，在從約-20°C到40°C的溫度範圍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (⁵⁶)

下，較佳的是約25°C，進行大約4到48小時，較佳的是約24小時。藉著傳統方法分離並純化該羥胺反應產物，即式Iv化合物，最好是以其鹽酸鹽之形式。

製備其中R²為-NR⁶R⁷之式I化合物

以類似上文所示之方法，使式Ir化合物在極性溶劑中，較佳的是N,N-二甲基甲醯基，與大約2當量的甲基碘，在鹼的存在下進行反應，較佳的鹼是碳酸鉀，然後再使該產物按照上文步驟3所示，與氫氯酸氣體反應，來製備其中R²為-NR⁶R⁷，其中R⁶和R⁷皆為甲基的式I化合物。

製備其中R²為-NR⁶R⁷之式I化合物

以類似上文所示之方法，藉著使式Ir化合物與大約1當量的二甲基胺磺醯氯，在惰性溶劑中，較佳的是二氯甲烷，在鹼的存在下進行反應，較佳的鹼為吡啶，然後再使該產物按照上文步驟3中所示，與氫氯酸氣體反應，來製備其中R²為-NR⁶R⁷，其中R⁶為氫而R⁷為-NHSO₂-N(CH₃)₂的式I化合物。

同樣地，以與上文之反應式XVII中所示的相同方法，可使用式Ir化合物來產製其中R⁶和／或R⁷如同在本發明摘要中之定義，但都不是氫的其他式I化合物。

化合物的分離和純化

如果需要可藉著任何適當的分離或純化程序，像是例如過濾、萃取、結晶化作用、管柱層析法、薄層層析法、厚層層析法、製備低或高壓液態層析法，或這些程序的混合物，來完成在本文中描述之化合物及中間物的分離和純

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (57)

化。藉著參考以下的實例可得到適當之分離和純化程序的特定解釋。然而，當然也可以使用其他相當的分開或分離程序。

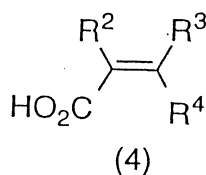
式I化合物之鹽類

由於鹼性氮原子的存在，可以將一些式I化合物轉變為相對應的酸加成鹽。藉著以至少一當量的適當酸處理，來完成該轉變，適當的酸像是氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物，和有機酸，如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸及其類似物。通常將自由鹼溶解於惰性有機溶劑中，如二乙醚、醋酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇及其類似物，再將在相同溶劑中之酸加至其中。將溫度維持0°C到50°C。所得的鹽自然沉澱出來，或可利用少量的極性溶劑使溶液顯現出來。

同樣地，藉著以下略述之程序來製造本發明的化合物：

1. 一種製備其中R¹為氫的式I化合物：

使下式化合物：



其中R²、R³和R⁴如同在式I化合物中之定義，除了R²

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

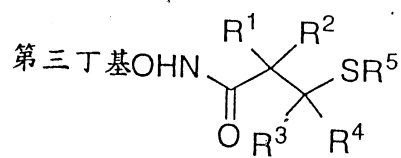
訂

五、發明說明⁽⁵⁸⁾

不是 $-NR^6R^7$ ；

在二級鹼的存在下與式 R^5SH 之化合物反應，其中 R^5 如同在式 I 化合物中的定義。

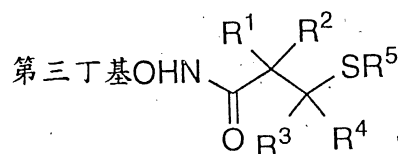
2. 另一種製備式 I 化合物的方法，包括：
使下式化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如同在式 I 化合物中之定義，

與溫和的氧化劑反應，例如高碘酸鈉。

3. 另一種製備式 I 化合物的方法，包括：
使下式化合物：

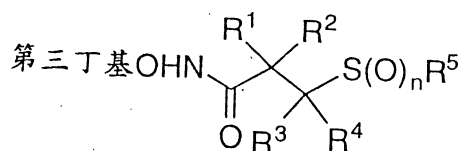


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如同在式 I 化合物中之定義，

與強氧化劑反應，例如 OXONE 或間-氯過苯甲酸。

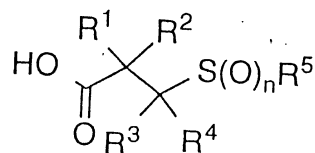
4. 另一種製備其中 n 為 2 之式 I 化合物的方法，包括：

使下式化合物：



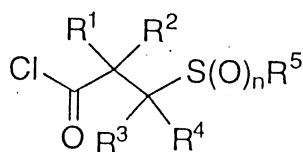
與強氧化劑反應，例如 OXONE 或間-氯過苯甲酸。

使下式化合物：



在碳化二亞胺，例如 N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺氫化物，和三級胺的存在下，與 O-(第三-丁基)羥胺氫化物反應。

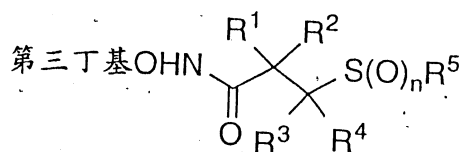
使下式化合物：

五、發明說明⁽⁶⁰⁾

其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如同在式 I 化合物中之定義，

與羥胺或 N,O-雙三甲基矽烷基羥胺反應。

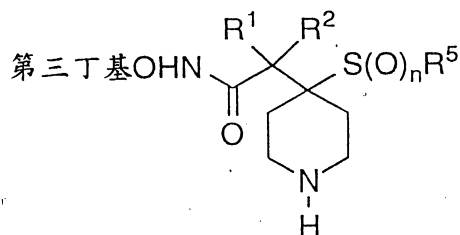
7. 另一種製備式 I 化合物的方法，包括：
將下式化合物：



其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如同在式 I 化合物中之定義，

在酸性條件下水解，例如利用氫氯酸或三氟乙酸。

8. 另一種製備式 I 化合物的方法，包括：
使下式化合物：



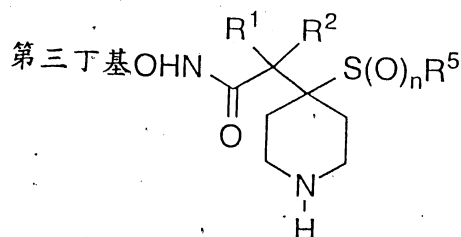
五、發明說明 (⁶¹)

其中 n 、 R^1 、 R^2 和 R^5 如同在式 I 化合物中之定義，除了 R^2 不可以是 $-NR^6R^7$ 之外；

與式 RX 之化合物反應，其中 R 為低碳烷基、環烷基烷基、鹽基、烷氧羰基烷基、乙鹽胺基、吡啶甲基、 $-SO_2R^a$ ，其中 R^a 為低碳烷基或 $-NR^bR^c$ ，其中 R^b 和 R^c 分別為氫或低碳烷基；且 X 為氯、溴或碘。

9. 另一種製備式 I 化合物的方法，包括：

使下式化合物：

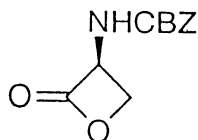


其中 n 、 R^1 、 R^2 和 R^5 如同在式 I 化合物中之定義，除了 R^2 不可以是 $-NR^6R^7$ 之外；

在氫氣之下，在催化劑的存在下，例如鈀碳，與丙酮反應，得到 N-異丙基衍生物。

10. 另一種製備式 I 化合物的方法，包括：

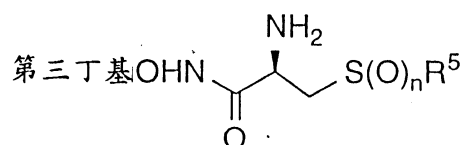
使下式化合物：



五、發明說明⁽⁶²⁾

與式R⁵SH之化合物的陰離子反應，其中R⁵如同在式I化合物中之定義。

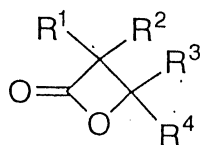
11. 另一種製備式I化合物的方法，包括：
使下式化合物：



其中R⁵如同在式I化合物中之定義，

在N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺和1-羥基苯并三唑，以及三級胺的存在下，與醢化劑反應，例如CBZ-(S)-纈胺酸，或是在鹼的存在下與烷基化劑反應，例如甲基碘，或是在鹼的存在下，與諸如二甲基胺磺醢氯之類的胺磺醢基鹵化物反應。

12. 另一種製備式I化合物的方法，包括：
使下式化合物：



其中R¹、R²、R³和R⁴如同在式I化合物中之定義，除了R²不可以是-NR⁶R⁷之外；

在二級鹼的存在下，與式R⁵SH之化合物反應，其中R⁵如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

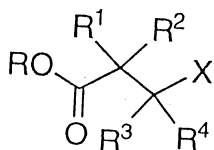
訂

五、發明說明⁽⁶³⁾

同在式I化合物中之定義。

13. 另一種製備式I化合物的方法，包括：

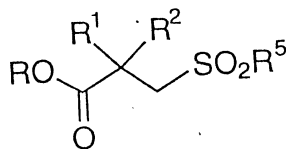
使下式化合物：



與式R⁵SH之化合物的陰離子反應，其中R⁵如同在式I化合物中之定義。

14. 另一種製備式I化合物的方法，包括：

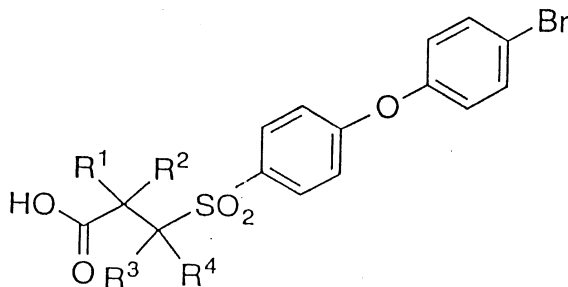
使下式化合物：



在受阻礙鹼的存在下，與烷基或芳烷基鹵化物反應。

15. 另一種製備式I化合物的方法，包括：

使下式化合物：



五、發明說明 (64)

在四價(三苯膦)鉍(0)的存在下，與式 $R^{11}B(OH)_2$ 之化合物反應，其中 R^{11} 為芳基或雜芳基。

式I化合物抑制了諸如間質溶解素、明膠酶、基質溶解素和膠原酶之類的哺乳動物基質金屬蛋白酶，因此可用來作為具有治療活性的物質，特別是治療哺乳動物體內，與MMP-引起之基質和結締組織的過量降解有關的疾病，例如關節疾病(風濕性關節炎和骨關節炎)，多發性硬化症、骨質再吸收性疾病(如骨質疏鬆症)、與糖尿病有關之促進膠原蛋白破壞、慢性阻塞性肺部疾病、與中風有關之大腦出血、齒周膜炎、角膜潰瘍、皮膚之潰瘍、腫瘤侵入和轉移，以及迷行性血管生成。

式I化合物大體上抑制了腫瘤生長因子(TNF)從細胞中釋放，並因此可用來治療由TNF調節的病況，例如炎症、發燒、心血管的影響、出血、凝血和急性期的反應、惡病質和食慾不振、急性的感染、休克狀態、術後再狹窄、動脈瘤疾病、移植對宿主的反應和自體免疫反應。

式I化合物也抑制其他生物活性分子從細胞中釋放，包括可溶性受體(CD30和TNF(第55頁和75頁)、IL-6、IL-1和TSH的受體)、黏著的分子(例如L-選擇、ICAM-1、纖維網蛋白)及其他生長因子和細胞分裂素，包括Fas配體、TGF- α 、EGF、HB-EGF、SCF和M-CSF。這類蛋白質之釋放或脫落的抑制作用，因此可用來治療各種疾病狀態，例如風濕性關節炎、多發性硬化症、血管疾病、第II型糖尿病、HIV、惡病質、牛皮癬、過敏、肝炎、炎症性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁶⁵⁾

腸病和癌症。

式I化合物抑制基質金屬蛋白酶的能力，諸如膠原蛋白酶-1、-2和-3、間質溶解素-1、明膠酶A和B，以及基質溶解素等等，可藉著各種此項技藝中已熟知的，在活體外的分析來證實之，如描述於FEBS，296，263(1992)中之MMP Enzymatic Assay的分析，或其修改。式I化合物在活體內抑制MMP調節過程的能力，可利用介白素-1刺激軟骨移殖分析和軟骨塞子移殖分析來測試之。

式I化合物抑制TNF釋放的能力，如實例45和47中所示。

本發明亦關於包含在藥學上可接受之無-毒性的賦形劑，和具有治療效力之含量的式I化合物的醫藥組合物。

以純粹之形式或以適當之醫藥組合物之形式，來投予式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，可經由任何提供類似效用之已被接受的投藥或製劑模式來完成。因此可以例如口服、經鼻、非經腸、局部、經皮或直腸之方式，以固體、半-固體之形式、冷凍乾燥之散劑或液體劑量形式，像是例如錠劑、坐劑、丸劑、柔軟有彈性的和硬的明膠膠囊、散劑、溶液、懸浮液或噴霧劑，或其類似物來投藥，較佳的劑以適合正確劑量單一投藥的單位劑量形式。組合物將包含傳統的藥學載劑或賦形劑，以及作為活性劑的式I化合物，除此之外也可以含有其他醫藥製劑、藥學製劑、載劑、佐劑等等。

通常，依據想要的投藥模式，藥學上可接受的組合物將

(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)

含有大約1重量%到約99重量%的式I化合物，或是其在藥學上可接受的鹽類，以及99重量%到1重量%的適當藥學賦形劑。較佳的是，該組合物將含有大約5重量%到75重量%的式I化合物，或其在藥學上可接受的鹽類，其餘的則是適當的藥學賦形劑。

較佳的投藥途徑為口服，利用便利的每日劑量之攝生療法，其可根據待處理之疾病狀態的嚴重程度來調節。為了這樣的口服投藥，藉著與任何日常使用之賦形劑合併，形成含有式I化合物，或其在藥學上可接受之鹽類的藥學可接受之組合物，該賦形劑像是例如藥學等級的甘露糖醇、乳糖、澱粉、預先膠凝之澱粉硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素醚衍生物、葡萄糖、明膠、蔗糖、檸檬酸鹽、沒食子酸丙酯及其類似物。這樣的組合物係採用溶液、懸浮液、錠劑、丸劑、膠囊、散劑、持續釋放的調配物及其類似者之形式。

較佳的是這類組合物將採用膠囊、小藥囊或錠劑之形式，並因此亦將會含有稀釋劑，如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣及其類似物；崩解劑，諸如克若斯卡美洛斯(croscarmellose)鈉或其衍生物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂及其類似物；以及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯樹膠、聚乙烯吡咯烷酮、明膠、纖維素醚衍生物，及其類似物。

也可以將式I化合物或其在藥學上可接受之鹽類調配成坐劑，例如使用大約0.5%到約50%活性成份，將其配置在慢慢地在體內溶解的載劑中，例如聚氧乙烯乙二醇和聚乙二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明⁽⁶⁷⁾

醇(PEG)，例如PEG1000(96%)和PEG4000(4%)。

液態可以藥學方式投藥的組合物，例如可藉著將式I化合物(大約0.5%到約20%)或其在藥學上可接受之鹽類，和可視需要選用的藥學佐劑溶解於或分散於載劑中來製備之，像是例如水、鹽水、含水右旋糖、甘油、乙醇及其類似物，藉此而形成溶液或懸浮液。

如果想要，也可以使用本發明之醫藥組合物含有少量的輔助物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH值緩衝劑、抗氧化劑及其類似物等，像是例如檸檬酸、山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇-胺油酸酯、丁基化之羥基甲苯等等。

製備這類劑量形式的確實方法，對那些熟諳此藝者是已知的或將是顯而易見的；例如參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Publishing Company，Easton，Pennsylvania(1990)。在任何事件中，待投予之組合物都將含有具有治療效力之含量的式I化合物，或其在藥學上可接受的鹽類，以便治療根據本發明之教導，由抑制基質金屬蛋白酶活性來減輕的疾病-狀態。

以具有治療效力之含量來投予的式I化合物或其在藥學上可接受之鹽類，將依據各種因素來改變，這些因素包括所使用之特定化合物的活性、該化合物的代謝穩定性和作用長度，年齡、體重、一般的健康狀況、性別、飲食、投藥的模式和時間、排泄的途徑、藥物的組成、特定疾病狀況的嚴重性，以及宿主曾經經歷的治療。通常，具有治療效力的每日劑量是從約0.014毫克到約14.3毫克／每公斤體重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(68)

每天的式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類；較佳的是從約0.07毫克到約5毫克／每公斤每天；而最佳的是從約0.14毫克到約1.4毫克／每公斤每天。例如，對於一個70公斤的人投藥，劑量範圍將會在每天從約1毫克到約1.0克的式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，較佳的是每天從約5毫克到約300毫克，而最佳的是每天從10毫克到約100毫克。

實例

提供下列的製品和實例，以便能夠使那些熟諳此藝者更清楚地瞭解和實行本發明。不應將它們視為本發明範圍的限制，而只是其解釋和代表。

實例1

製備式(1)化合物

1A. 製備其中以碳原子將R³和R⁴附接在一起，代表N-CBZ-六氫吡啶的式(1)

1. 將在四氫呋喃(70毫升)中之氯甲酸苄酯(35毫升，247毫莫耳)的溶液，加至在四氫呋喃(350毫升)中之4-羥基六氫吡啶(25克，247毫莫耳)和三乙胺(45毫升，321毫莫耳)的冰冷溶液中。在室溫下攪拌該混合物過夜，並在減低的壓力下移除溶劑。使該殘餘物分布在5%氫氯酸和醋酸乙酯之間，並以鹽水沖洗有機層，覆以硫酸鎂脫水，並在減低的壓力下移除溶劑，得到淡黃色油狀之4-羥基-N-CBZ-六氫吡啶。

2. 將矽藻土(66克)加至在二氯甲烷(500毫升)中之4-羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

基-N-CBZ-六氫吡啶(18克, 76.5毫莫耳)的溶液中, 接著加入氯鉻酸吡錠(33克, 153莫耳)。攪拌該混合物過夜, 然後在3小時的期間內加入異丙醇(12毫升)。通過矽膠過濾該反應混合物, 並以二氯甲烷和醋酸乙酯重覆地沖洗濾餅。在減低的壓力下蒸發經過混合的濾液。矽膠層析法係使用50%醋酸乙酯/己烷, 得到黃色油狀的4-氧代-N-CBZ-六氫吡啶。

實例2製備式(3)化合物

2A. 製備其中R²為氫, 同時以碳原子將R³和R⁴附接在一起, 代表N-CBZ-六氫吡啶之式(3)

將第三-(丁氧羰基亞甲基)三苯正膦(28克, 74.4毫莫耳)加至在苯(150毫升)中之4-氧代-N-CBZ-六氫吡啶(14.2克, 61.3毫莫耳)中, 並在迴流下攪拌該溶液過夜。濃縮該溶液, 並將該殘餘物與己烷(500毫升)一起研磨。過濾並濃縮該濾液, 得到無色油狀之4-第三-丁氧羰基-亞甲基-N-CBZ-六氫吡啶。

2B. 製備變更R²、R³和R⁴之式(3)

同樣地, 依據上述實例2A之程序, 但是以:

甲醛;

丙酮;

丙醛;

環戊酮;

環己酮;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(70)

1,4-環己二酮 單仲乙基-縮酮；

4-甲基環己酮；

苯基乙醛；

4-(二苯-4-基)丁醛；

環戊基乙醛；

四氫呓喃酮；以及

四氫噻呓喃；

來代替4-氧代-N-CBZ-六氫吡啶，

並可視需要以：

第三-丁基-3-苯丙酸-2-三苯基正膦；

第三-丁基-丙酸-2-三苯基正膦；和

第三-丁基-3-甲基丙酸-2-三苯基正膦；

來代替第三-(丁氧羰基亞甲基)三苯正膦，

製備下列的式(3)化合物：

1-(第三-丁氧羰基)-1-苄烯；

1-(第三-丁氧羰基)-2,2-二甲烯；

1-(第三-丁氧羰基)-1-甲基-2-乙基烯；

第三-丁氧羰基亞甲基環戊烷；

第三-丁氧羰基亞甲基環己烷；

第三-丁氧羰基亞甲基-4-甲基環己烷基；

1-(第三-丁氧羰基)-2-苄烯；

1-(第三-丁氧羰基)-1-異丙基-2-苄烯；

1-(第三-丁氧羰基)-2-[3-(二苯-4-基)]-丙基烯；

1-(第三-丁氧羰基)-2-環戊基甲基烯；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (71)

4-(第三-丁氧羰基亞甲基)-四氫吡喃；以及

4-(第三-丁氧羰基亞甲基)-四氫噻吡喃。

2C. 製備變更 R^2 、 R^3 和 R^4 之式(3)

同樣地，依據上述實例2A之程序，但可視需要以其他的式(1)化合物來代替4-氧代-N-CBZ-六氫吡啶，並可視需要以其他的式(2)化合物來代替(第三-丁氧羰基亞甲基)三苯正膦，而製備出其他的式(3)化合物。

實例3

製備式(4)化合物

3A. 製備其中 R^2 為氫，且以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表N-CBZ-六氫吡啶之式(4)，即式(4a)化合物

將三氟乙酸(10毫升)加至二氯甲烷(30毫升)中的4-第三-丁氧羰基亞甲基-N-CBZ-六氫吡啶(20克，60.3毫莫耳)中，並在室溫下攪拌該溶液1.5小時。在蒸發掉溶劑之後，將該殘餘物與二乙醚一起研磨，得到4-羧亞甲基-N-CBZ-六氫吡啶，呈結晶狀之白色固體。

3B. 製備其中 R^2 為氫，並以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起，代表四氫吡喃的式(4)，即式(4b)化合物

在0°C下將甲醇(204毫升)慢慢地加至四氫呋喃(204毫升)中的氫化鈉(5.48克，228.2毫莫耳)懸浮液中。當加成作用完成時，以能夠將溫度維持在低於12°C的速度，將膦酸乙酸三甲酯(34.22毫升，211.4毫莫耳)加至該混合物中。再持續攪拌10分鐘。在該反應混合物中加入在四氫呋喃(20毫升)中的2,3,5,6-四氫吡喃-4-酮(16.28克，163.0毫莫耳)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (⁷²)

溶液，並保持溫度低於30°C。在加成作用完成之後，在室溫下持續攪拌30分鐘，然後加入甲醇(100毫升)和2M的氫氧化鈉(326毫升)，並在室溫下攪拌該混合物過夜。將所得的溶液濃縮至原體積的一半，並利用6M的氫氯酸(108毫升)將其酸化至pH 1.2。使該反應混合物分布到醋酸乙酯和水之間，將混合的有機萃取物覆以硫酸鎂脫水，並在減低的壓力下移除溶劑，得到4-(羧基亞甲基)-2,3,5,6-四氫吡喃(22.62克)，可直接使用不需進一步純化。

3C. 製備變更R²、R³和R⁴之式(4)

同樣地，依據上述實例3A之程序，但是以其他的式(3)化合物來代替4-(第三-丁氧羰基亞甲基)-N-CBZ-六氫吡啶，而製備出下列的式(4)化合物：

1-苄基-1-羧乙烯；

1-羧基-2,2-二甲基乙烯；

1-羧基-2-乙基-1-甲基乙烯；

羧亞甲基環戊烷；

羧亞甲基環己烷；

羧亞甲基-(4-甲基環己烷)；

4-羧亞甲基環己酮 單-伸乙基縮酮；

2-苄基-1-羧基乙烯；

2-[3-(二苯-4-基)丙基]-1-羧基乙烯；

2-苄基-1-羧基-1-異丙基乙烯；

1-羧基-2-環戊基甲基乙烯；

4-羧亞甲基-四氫噻吡喃；以及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (73)

4-羧亞甲基-(四氫噻吩-1,1-二氧化物)。

3 D. 製備變更 R^2 、 R^3 和 R^4 之式 (4)

同樣地，依據上述實例 3 A 之程序，但是以其他的式 (3) 化合物來代替 4-(第三-丁氧羰基亞甲基)-N-CBZ-六氫吡啶，製備其他的式 (4) 化合物，或者也可以藉著熟諳此藝者已熟知的方法來製備之。另外，它們也是可購買得到的，例如，1-環戊烯羧酸和 1-環己烯羧酸可從 Lancaster Synthesis Inc. 購買。

實例 4

製備式 (5) 化合物

4 A. 製備其中 R^5 為 4-苯氧苯基的式 (5)

將在 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (150 毫升) 中的硫代甲氧化鈉 (25 克) 和 4-溴二苯基醚 (25 克) 溶液迴流過夜。將該混合物冷卻，並加至稀釋的含水氫氧化鈉中。以醚沖洗水層，以便移除副-產物，再以氫氯酸酸化。以醚萃取產物 4-(苯氧基) 苯硫酚，使醚層脫水並蒸發之，得到紅色油狀之 4-(苯氧基) 苯硫酚 (19-20 克)。可使用該物質而不需進一步純化。

4 B. 另一種製備其中 R^5 為 4-(4-溴苯氧基) 苯基之式 (5) 的方法

將在二氯甲烷 (118 毫升) 中的 4-溴二苯基醚 (50 克，200.7 毫莫耳) 溶液冷卻至 0°C，並在 20 分鐘的期間內逐滴加入氯磺酸 (14.7 毫升，220.8 毫莫耳)。再攪拌該溶液額外的 10 分鐘，回溫至室溫，並再攪拌額外的 1 小時。在該混合物中

五、發明說明(74)

加入草醯氯(23.6毫升, 270.9毫莫耳), 接著再加入作為催化劑的N,N-二甲基甲醯胺(1.5毫升), 並將該混合物迴流2小時。將該混合物冷卻至室溫, 並加入額外的草醯氯(23.6毫升, 270.9毫莫耳), 使該混合物迴流3小時, 冷卻至室溫並再攪拌12小時。將該溶液濃縮成油, 利用二氯甲烷共沸數次, 並放置在高真空下(1托(毫米汞柱))數小時, 直到該混合物完全固化為止。將該混合物直接溶解於二氯甲烷(160毫升)中, 將其逐滴加至含有N,N-二甲基甲醯胺(4毫升, 52.2毫莫耳), 在二氯甲烷(160毫升)之三苯膦(157.0克, 602毫莫耳)的溶液中。攪拌該混合物2小時, 以1M的含水氫氯酸(300毫升)稀釋, 並攪拌1小時。分離出液層, 以二氯甲烷(200毫升)萃取, 並混合有機層, 以200毫升鹽水沖洗, 脫水(MgSO₄)並在真空中濃縮。經由與750毫升己烷一起研磨, 進一步純化所得的固體。然後將該固體溶解於750毫升二乙醚中, 以2M的含水氫氧化鈉(2×350毫升)萃取, 並利用二乙醚(2×400毫升)反萃取鹼性的液層。將液層調整到pH 2, 以二乙醚(3×200毫升)萃取, 並將混合的有機層脫水(MgSO₄), 再將其濃縮, 得到4-(4-溴苯氧基)苯硫酚(45.6克, 81%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.43 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.9赫茲, 2H), 6.89 (d, J=8.6赫茲, 2H), 7.28 (d, J=8.6赫茲, 2H), 7.43 (d, J=8.9赫茲, 2H)。

以類似的方式, 分別從可購得的4-鹵素二苯基醚類獲得相對應的4-氯和4-氟類似物。

4-(4-氯苯氧基)苯硫酚: ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.43 (s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(75)

6.90 (m_c, 4H), 7.27 (m_c, 4H)。

4-(4-氟苯氧基)苯硫酚：¹H NMR (CDCl₃) δ 3.41 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.00 (m_c, 4H), 7.26 (d, J=8.7 赫茲, 2H)。

4-(4-吡啶氧基)苯硫酚：¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (d, J=9.0 赫茲, 2H), 7.29 (d, J=7.3 赫茲, 2H), 7.44 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.70 (d, J=7.3 赫茲, 2H)；EIMS (M⁺)：203。

4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯硫酚：¹H NMR (CDCl₃) δ 6.87 (d, J=8.5 赫茲, 1H), 7.01 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.32 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.63 (d, J=8.6 赫茲, 1H), 8.15 (d, J=2.8 赫茲, 1H)。

實例 5製備式(10)化合物

5A. 製備其中以碳原子將 R¹ 和 R² 附接在一起，代表四氫吡喃之式(8)，即式(8a)化合物

以能夠將內部溫度維持在不超過-25°C 的速度下，將在甲苯中之 1.5M 氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)(419 毫升，629 毫莫耳)的溶液加至裝設有氮氣入口、機械攪拌器、低溫溫度計、500 毫升均壓漏斗，並含有-40°C、在甲苯(600 毫升)中之四氫呋喃-4,4-二羧酸二乙酯(70.78 克，307.4 毫莫耳)的 3-公升摩頓(Morton)燒瓶中。攪拌該混合物額外的 10 分鐘，並在 20 分鐘內逐滴加入無水乙醇(595 毫升)，並維持內部溫度使其不超過-15°C。在 15 分鐘的期間內，將固態硼氫化鈉(11.6 克，307.4 毫莫耳)分成三批加入，移除冰浴，容許該混合物在 1 小時內回溫到室溫，並在 15 分鐘內

五、發明說明(76)

加入飽和的含水硫酸鈉(325毫升)。將該混合物冷卻至-15℃，加入醋酸乙酯(250毫升)，並在矽藻土上過濾絮凝狀的白色沉澱物。以醋酸乙酯(7×450毫升)沖洗矽藻土墊，以鹽水(200毫升)沖洗濾液，覆以硫酸鎂脫水，並在真空中濃縮。將該殘餘物溶解於少量的醋酸乙酯中，通過含有矽膠(40克)的燒結玻璃漏斗過濾，並在真空中濃縮該濾液，得到羥基酯，淡黃色油狀之4-(羥甲基)四氫吡喃-4-羧酸乙酯(48.5克，84%)。

5B. 另一種製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起，代表四氫吡喃之式(8)化合物的方法

1. 將碘化鋰(1.16克，8.66毫莫耳)加至N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)中之四氫吡喃-4,4-二羧酸二乙酯(400毫克，1.74毫莫耳)的溶液中，接著再加入氰化鈉(94毫克，1.91毫莫耳)。將該混合物加熱至130℃ 7小時，140℃ 25小時，在GC分析之後顯示反應完成>95%。使該混合物分布在33%二乙醚/己烷(100毫升)和鹽水(25毫升)之間。以額外的鹽水沖洗有機層(25毫升)，脫水(MgSO₄)並在真空中濃縮，得到四氫吡喃-4-羧酸乙酯(253毫克，92%)。注意：在該反應中以2當量的醋酸鈉來取代1.1當量的氰化鈉，並加熱12小時以上，得到相同的結果。

2. 藉著在0℃下將己烷中之2.5 M N-丁基鋰(30.3毫升，75.6毫莫耳)溶液加至在四氫呋喃(244毫升)中之二異丙胺(10.6毫升，75.6毫莫耳)溶液中，並攪拌20分鐘，來製備二異丙基胺化鋰。然後在-78℃下，在15分鐘內將在四氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明(77)

呋喃(50毫升)中之四氫呋喃-4-羧酸乙酯(10克, 63.2毫莫耳)的溶液加至二異丙基胺化鋰的溶液中。再攪拌所得的溶液額外的50分鐘, 並以一批加入固態的伸甲醛(10克)。容許在9小時內將該混合物慢慢地回溫至室溫, 以2M含水的氫氯酸(100毫升)稀釋, 並在矽藻土墊子上過濾, 以二乙醚(2×200毫升)沖洗之。以額外部份的二乙醚(2×200毫升)沖洗濾液的液層。以2M含水的氫氯酸(100毫升)、飽和的含水碳酸氫鈉(100毫升)沖洗混合的有機層一次, 覆以硫酸鎂脫水, 並在真空中濃縮, 得到稍微不純的產物4-(羥甲基)四氫呋喃-4-羧酸乙酯(11.5克, 97%), 將其直接納入下一個反應中, 不需進一步純化。IR(純的)3433 (br), 1726公分⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, J=7.1赫茲, 3H), 1.57 (ddd, J=13.8、10.1、4.4赫茲, 2H), 2.07 (dm, J=13.8赫茲, 2H), 2.30-2.45 (br s, 1H), 3.56 (ddd, J=11.9、10.3、2.7赫茲, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.82 (dt, J=11.9、4.2赫茲, 2H), 4.24 (q, J=7.2赫茲, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.25(q), 30.54(t), 46.63(s), 61.04(t), 64.79(t), 69.02(t), 175.24(s); HRMS, 關於C₁₉H₁₆O₄之計算值: 188.1049, 實驗值: 188.1053。

5C. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起, 代表六氫吡啶之式(8)化合物, 即式(8)化合物

藉著在0℃下將在己烷中的1.6 M N-丁基鋰(29.1毫升, 46.6毫莫耳)加至在四氫呋喃(150毫升)中之二異丙胺(6.5毫升, 46.6毫莫耳)溶液中, 並在-78℃下攪拌20分鐘, 來製備二異丙基胺化鋰。然後在5分鐘內加入純的N-(第三-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(78)

丁氧羰基)-六氫吡啶-4-羧酸乙酯(10克, 38.9毫莫耳), 並再攪拌所得的溶液額外的50分鐘。以一批之方式加入固態的伸甲醛(13.5克, 155.4毫莫耳), 並容許在9小時內將該混合物慢慢地回溫至室溫。以2M含水的氫氯酸(100毫升)稀釋該混合物, 在矽藻土墊子上過濾, 以二乙醚(2×200毫升)沖洗。以2M含水的氫氯酸(100毫升)、飽和的含水碳酸氫鈉(100毫升)沖洗混合的有機層一次, 覆以硫酸鎂脫水, 並在真空中濃縮。在矽膠上進行層析, 並以50%醋酸乙酯/己烷洗脫, 得到稍微不純的N-(第三-丁氧羰基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯(10.57克, 95%), 呈淡黃色狀的油, 將其直接納入水解反應中(LiOH): $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.26 (t, J=7.4赫茲, 3H), 1.40-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 2.00-2.12 (m, 2H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.70-3.83 (m, 2H), 4.23 (q, J=7.2赫茲, 2H)。

5D. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起, 代表四氫哌喃之式(9)化合物, 即式(9a)化合物

將氫氧化鋰單水合物(16.7克, 398.5毫莫耳)加至在4.5:1之甲醇/水(220毫升)中的4-(羥甲基)四氫哌喃-4-羧酸乙酯(25.0克, 132.8毫莫耳)溶液中。將該混合物加熱至迴流40分鐘, 並利用水浴溫度不高於45°C, 藉著濃縮在真空中移除甲醇。然後將液層萃取到二乙醚(4×100毫升)中, 並以2M氫氧化鈉(15毫升)沖洗混合物的醚層兩次。將混合的含水鹼性層冷卻至0°C, 以8M的含水氫氯酸將其酸化至pH 3.0, 以固態氯化鈉使其飽和, 並以醋酸乙酯(8×250

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)

毫升)萃取之。將混合物的有機層覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮。使白色起毛的粉末殘餘物從少量的二氯甲烷／己烷中再結晶，得到純的4-(羥甲基)四氫吡喃-4-羧酸(17.05克，80%)。

5E. 另一種製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起，代表四氫吡喃之式(9)化合物的方法

藉著在0°C下將在己烷中的2.45 M N-丁基鋰(16.5毫升)加至在四氫呋喃(40毫升)中之二異丙胺(5.80毫升，41.4毫莫耳)溶液中，並攪拌20分鐘，來製備二異丙基胺化鋰。然後在15分鐘內，將在四氫呋喃(10毫升)中之四氫吡喃-4-羧酸(2.5克，19.2毫莫耳)加至二異丙基胺化鋰的溶液中，形成淤漿，接著再加入六甲基磷醯胺(2毫升)。攪拌所得的溶液25分鐘，並在使氣態之甲醛蒸氣(藉著在5-10分鐘內將4克仲甲醛加熱至175 - 200°C來製備)通過該溶液之後，立刻回溫至室溫。在周圍溫度下小心地將該淤漿濃縮，以8M氫氯酸將其酸化至pH 3，以固態氯化鈉使其飽和，並以醋酸乙酯(8×100毫升)萃取之。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮。在矽膠(80克)上進行層析，並以10%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到白色固體狀之4-(羥甲基)四氫吡喃-4-羧酸(1.80克，58%)。熔點113.7-115°C；IR(KBr) 3420 (br), 1724 公分⁻¹，¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.43 (ddd, J=13.5、11.0、4.4赫茲, 2H), 1.85 (dm, J=13.4赫茲, 2H), 3.37 (td, J=11.3, 3.0赫茲, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (dt, J=11.6、3.9赫茲, 2H), 4.81 (br s, 1H), 12.24 (s, 1H)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁸⁰⁾

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 30.42(t), 46.38(s), 64.35(t), 68.15(t), 69.02(t), 176.08(s); HRMS 關於 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 52.49; H, 7.55; 實驗值: C, 52.50; H, 7.62。

5F. 製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，代表六氫吡啶之式(9)化合物，即式(9b)化合物

將氫氧化鋰單水合物(6.95克，165.5毫莫耳)加至在2:1 甲醇/水(100毫升)中的N-(第三-丁氧羰基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯(9.52克，33.1毫莫耳)的溶液中。將該混合物加熱至迴流30分鐘，利用水浴溫度不高於45°C，藉著濃縮在真空中移除甲醇。將液層冷卻至0°C，利用6M的含水氫氯酸將其酸化至pH 3.0，並以醋酸乙酯(4×75毫升)萃取。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水，並在真空中濃縮，再從二氯甲烷/己烷中再結晶，得到N-(第三-丁氧羰基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-4-羧酸(8.59克，100%)。

5G. 另一種製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，代表六氫吡啶之式(9)化合物的方法

藉著在0°C下將在己烷中之2.45M N-丁基鋰(69毫升，168.8毫莫耳)加至在四氫呋喃(40毫升)中之二異丙胺(24毫升，171.2毫莫耳)的溶液中，並攪拌20分鐘，來製備二異丙基胺化鋰。然後在15分鐘內，將在四氫呋喃(35毫升)中之N-(第三-丁氧羰基)-六氫吡啶-4-羧酸(18克，78.5毫莫耳)加至二異丙基胺化鋰的溶液中，形成淤漿，接著再加入六甲基磷醯胺(2毫升)。攪拌所得的溶液25分鐘，然後使氣態之甲醛蒸氣(藉著在5-10分鐘將仲甲醛(16.4克，189毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (⁸¹)

莫耳)加熱至175 -200°C來製備)通過該溶液，立刻容許其回溫至室溫。在周圍溫度下將該淤漿濃縮，以6M氫氯酸將其酸化至pH 4，以固態氯化鈉使其飽和，並以醋酸乙酯(8×100毫升)萃取之。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮。在矽膠上進行層析，並以1%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到白色固體狀之N-(第三-丁氧羰基)-4-(羥甲基)六氫吡啶-4-羧酸(4克，20%)。熔點156.6-157.3°C；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.25-1.37 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.85 (dm, J=13.7赫茲, 2H), 2.78-2.94 (br m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.70 (dm, J=12.8赫茲, 2H), 4.87 (br s, 1H), 12.34 (s, 1H)；關於C₁₂H₂₁NO₅之分析計算值：C, 55.58；H, 8.16；N, 5.40；實驗值：C, 55.72；H, 8.10；N, 5.53。

5H. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起，代表四氫哌喃之式(10)化合物，即式(10a)化合物

將三氟甲烷磺酸酐(11.1克，66.2毫莫耳)加至在冷卻至0°C之無水二乙醚(115毫升)中的4-(羥甲基)四氫哌喃-4-羧酸(10.20克，63.68毫莫耳)的淤漿中，接著再加入三乙胺(17.8毫升，127.4毫莫耳)。攪拌該兩相溶液2小時，回溫至室溫，再攪拌額外的2小時。藉著傾倒分離出層次，並以2%碳酸氫鈉水溶液(50毫升)稀釋下層，再利用二氯甲烷(4×200毫升)萃取之。以額外的2%含水碳酸氫鈉(100毫升)沖洗混合的有機萃取物，覆以硫酸鎂脫水並在真空中濃縮，得到淡黃色油狀的2,7-二氧雜-螺[3.5]壬烷-1-酮(10.8克)。IR (KBr) 1821公分⁻¹；¹H NMR (CD₃Cl₃) δ 1.92

五、發明說明(82)

(ddd, J=13.4、8.1、4.0赫茲, 2H), 2.10 (ddd, J=13.4、6.1、3.4、0.8赫茲, 2H), 3.70 (ddd, J=11.8、6.3、3.9赫茲, 2H), 3.92 (ddd, J=11.8、7.9、3.4赫茲, 2H), 4.15 (s, 2H); ^{13}C NMR (CD_3Cl_3) δ 30.78(t), 55.78(s), 64.46(t), 71.50(t), 173.42(s), MS(EI)m/e=142。MS(CI)M+=H m/e=143, M++HNH₄ m/e=160。

5I. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起，代表六氫吡啶之式(10)化合物，即式(10b)化合物

將三氟甲烷磺酸酐(2.60毫升, 15.39毫莫耳)加至在冷卻至0°C之無水二乙醚(27毫升)中的N-(第三-丁氧羰基)-4-羥甲基六氫吡啶-4-羧酸(3.80克, 14.65毫莫耳)的淤漿中，接著再加入三乙胺(4.30毫升, 30.78毫莫耳)。攪拌該兩相溶液23小時，回溫至室溫，再攪拌額外的1小時，並藉著傾倒分離出上層的二乙醚層。以額外部份的二乙醚(2×100毫升)萃取下層，並以碳酸氫鈉水溶液(2×50毫升)沖洗混合的有機萃取物，覆以硫酸鎂脫水，並在真空中濃縮，得到淡黃色油狀的7-(丁氧羰基)-2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷-1-酮(2.88克, 82%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 3.48-3.66 (m, 4H), 4.13 (s, 2H)。

實例6製備式(13)化合物

6A. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫哌喃，且X為碘之式(13)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明⁽⁸³⁾

藉著在 0℃ 下將在己烷中之 2.5M N-丁基鋰(5.6 毫升，13.9 毫莫耳)加至在四氫呋喃(30 毫升)中之二異丙胺(1.95 毫升，13.9 毫莫耳)溶液中，並攪拌 20 分鐘，來製備二異丙基胺化鋰。然後在 15 分鐘內，在 -78℃ 下將在四氫呋喃(8 毫升)中之四氫呋喃-4-羧酸乙酯(2 克，12.7 毫莫耳)的溶液加至二異丙基胺化鋰溶液中。將所得的溶液攪拌額外的 50 分鐘，並加入二碘甲烷(1.14 毫升，14.2 毫莫耳)。再攪拌所得的溶液額外的 50 分鐘，在 30 分鐘內回溫至室溫，然後再度冷卻至 0℃。以 1M 含水的氫氯酸(25 毫升)稀釋該混合物，以二乙醚(2 × 100 毫升)萃取，並以額外部份的二乙醚(2 × 50 毫升)沖洗之。以 1M 含水的氫氯酸(100 毫升)，飽和的含水亞硫酸氫鈉(100 毫升)，飽和的含水碳酸氫鈉(100 毫升)沖洗混合的有機層一次，並覆以硫酸鎂脫水，並在真空中濃縮。在矽膠塞子上過濾該殘餘物，連續地以己烷和醋酸乙酯洗脫，利用己烷沖洗移除過量的烷基化試劑，得到純的淡黃色油狀之 4-(碘甲基)四氫呋喃-4-羧酸乙酯，可直接將其納入下一個反應中不需進一步純化(3.20 克，85%)。IR (KBr) 1732 公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) 1.31 (q, J=7.3 赫茲, 3H), 1.56 (ddd, J=14.6、10.9、4.5, 2H), 2.17 (ddd, J=14.6、5.7、3.3, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.51 (ddd, J=11.7、11.1、2.5 赫茲, 2H), 3.51 (td, J=11.7、4.3 赫茲, 2H), 4.24 (q, J=7.1 赫茲, 2H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.33(q), 15.04(t), 34.70(t), 45.26(s), 61.34(t), 65.22(t), 172.89(s)；EIHRMS 關於 C₉H₁₅IO₃(M⁺) 之計算值：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (84)

298.0066，實驗值：298.0066。關於 $C_9H_{15}IO_3$ 之分析計算值：C, 36.26；H, 5.07，實驗值：C, 36.56；H, 5.09。

6B. 製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表四氫哌喃，且變更X之式(13)

同樣地，以二溴甲烷或溴氯甲烷來代替二碘甲烷，製備下列的式(13)化合物：

4-(溴甲基)四氫哌喃-4-羧酸乙酯：IR(純的)1732公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) 1.30 (q, J=7.1 赫茲, 3H), 1.59 (ddd, J=14.6、10.9、4.5, 2H), 2.17 (dm, J=14.7, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.53 (dt, J=11.9、4.5 赫茲, 2H), 3.84 (dt, J=11.9、4.5 赫茲, 2H), 4.23 (q, J=7.1 赫茲, 2H)，¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.27 (q), 33.17(t), 40.16(t), 46.05(s), 61.29(t), 64.97(t), 172.91 (s)；CIMS(M⁺+H)：251，(M⁺+NH₄+) 268。

4-(氯甲基)四氫哌喃-4-羧酸乙酯：IR(純的)1734公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) 1.30 (q, J=7.1 赫茲, 3H), 1.59 (ddd, J=14.6、10.9、4.5, 2H), 2.16 (dm, J=14.7, 2H), 3.53 (dt, J=11.9、4.5 赫茲, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.84 (dt, J=11.9、4.5 赫茲, 2H), 4.24 (q, J=7.1 赫茲, 2H)，¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.24 (q), 32.14(t), 46.69(s), 51.40(t), 61.29(t), 64.85 (t), 173.01 (s)；CIMS(M⁺+H)：207。關於 $C_9H_{15}ClO_3$ 之分析計算值：C, 52.31；H, 7.32，實驗值：C, 52.51；H, 7.30。

6C. 另一種製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表四氫哌喃，且X為對-甲苯磺醯基之式(13)化合物的方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (85)

將對-甲苯磺醯氯(997毫克, 5.23毫莫耳)加至在0°C下、在吡啶(10毫升)中之四氫吡喃-4-羧酸乙酯(820毫克, 4.356毫莫耳)的溶液中, 並容許在1小時的期間內將該混合物回溫至室溫。攪拌該混合物36小時, 並使其分布在二氯甲烷(150毫升)和3N含水的氫氯酸(50毫升)之間。以25毫升的飽和含水碳酸氫鈉沖洗有機層, 脫水(MgSO₄)、濃縮, 並將殘餘物覆於45克矽膠上進行層析, 以30%醋酸乙酯/己烷洗脫, 得到白色固體狀之甲苯磺酸鹽(1.03克, 69%)。熔點87.7 - 88.6°C; IR(KBr)1717公分⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (q, J=17.1赫茲, 3H), 1.52 (ddd, J=13.4、10.6、4.1赫茲, 2H), 2.00 (dm, J=13.4赫茲, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.49 (ddd, J=11.7、10.6、2.5赫茲, 2H), 3.76 (dt, J=11.9、4.1赫茲, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.1赫茲, 2H), 7.35; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.10(q), 21.67(q), 30.43(t), 44.93(s), 61.37(t), 64.43(t), 74.65(t), 127.95(d), 129.89(d), 132.67(s), 145.05(s), 172.57(s); HRMS 關於C₁₆H₂₂O₆之計算值: 343.1215, 實驗值: 343.1217。關於C₁₆H₂₂O₆之分析計算值: C, 56.12; H, 6.48, 實驗值: C, 56.22; H, 6.46。

實例 7製備式 Ia 化合物

7A. 由式(4)化合物來製備其中R¹和R²為氫, 以碳原子將R³和R⁴附接在一起代表六氫吡啶, 而R⁵為二苯基醚的式Ia

1. 在100 - 110°C下, 在密封的燒瓶中攪拌4-苯氧基苯硫

五、發明說明 (86)

酚(7.4克, 36.3毫莫耳)、4-羧基亞甲基-N-CBZ-六氫吡啶(10克, 36.3毫莫耳)和六氫吡啶(1.8毫升, 36.3毫莫耳)過夜。在冷卻後使粗製的反應混合物分布在醋酸乙酯和1N氫氯酸之間, 以鹽水沖洗有機層, 覆以硫酸鎂脫水, 過濾並在真空中濃縮, 得到黃色的固體。將該固體與1:1(體積/體積)醋酸乙酯/己烷(500毫升)一起研磨, 得到白色固體狀之2-[4-(4-苯氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-醋酸。

2. 在氮氣下將在無水1,2-二氯乙烷(3毫升)中的2-[4-(4-苯氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-醋酸(150毫克, 0.29毫莫耳)的溶液冷卻至-10°C, 並以飽和的氫氯酸氣體使其飽和15分鐘。然後將反應容器密封, 並在25°C下攪拌該溶液2天。在打開釋放氣態氫氯酸之前, 先將試管冷卻至-10°C, 然後容許回溫至室溫。在真空中移除溶劑並將產物與醋酸乙酯一起研磨, 得到白色粉末狀之2-[4-(4-苯氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-醋酸氫氯化物。¹H NMR (CD₃OD) : 7.93 (d, 2H), 7.45(t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.14 (t, 4H), 3.52 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.35 (m, 4H)。

7B. 由式(4)化合物來製備其中R¹和R²為氫, 以碳原子將R³和R⁴附接在一起代表環戊基, 而R⁵為二苯基醚的式Ia

在氮氣之下, 在六氫吡啶(100微升)的存在下將亞環戊基乙酸(2毫莫耳)和對-(苯氧基)-苯硫酚(2毫莫耳)的混合物加熱至110°C 24小時。將殘餘物溶解於醋酸乙酯中, 並以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(87)

稀氫氯酸沖洗。分離有機層，在減低的壓力下脫水並蒸發，得到粗製之2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]-乙酸，可將其直接使用在下一個反應中，不需進一步純化。

7C. 製備其中R¹、R²和R³皆為氫，R⁴為苄基且R⁵為4-溴苯基之式Ia

在六氫吡啶(300微升)的存在下，在110°C下攪拌E-2-苄基丙烯酸(1克)和對-溴苯硫酚(1.12克)的混合物過夜。使殘餘物分布在醋酸乙酯和稀氫氯酸之間。分離出有機層，在減低的壓力下脫水並濃縮，得到3-苄基-3-(4-溴苯硫基)-丙酸(I aa)，可將其直接使用在下一個反應中，不需進一步純化。

7D. 由式(10)化合物來製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫呋喃，R³和R⁴為氫且R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基之式Ia

立刻將按照在實例5H中之描述而獲得2,7-二氧雜-螺[3.5]壬烷-1-酮(10.8克)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(95毫升)中，並在10-15分鐘的期間內，將其慢慢地加至含有4-(4-氯苯氧基)苯硫酚之鹽類的溶液(藉著在0°C下將氫化鈉粉末(2.14克，89.2毫莫耳)加至在N,N-二甲基甲醯胺(19毫升)中的4-(4-氯苯氧基)苯硫酚(15.83克，66.8毫莫耳)溶液中，並攪拌30分鐘來產製之)中，然後再攪拌額外的15分鐘。將所得的淤漿加熱至40°C，攪拌5分鐘，加入第三-丁醇(2毫升)，並在20分鐘內該混合物冷卻至室溫。在真空中移除大部份的N,N-二甲基甲醯胺，將pH值調整到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁸⁸⁾

9.2，以30%二乙醚-己烷(120毫升)稀釋所得的淤漿，並將其過濾。以額外部份的乙醚(3×70毫升)沖洗濾餅，以2N含水的氫氯酸酸化至pH 3.5，並萃取至二氯甲烷(4×350毫升)中。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮。使固態殘餘物從少量的二氯甲烷-己烷中再結晶，得到純的4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-羧酸，呈白色結晶狀之固體(19.50克)。熔點140.6 - 141.9℃；IR(KBr) 3429 (br)，1732 公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.54 (ddd, J=14.2、10.0、4.2 赫茲, 2H), 1.95 (dm, J=14.2 赫茲, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.56 (ddd, J=11.8、10.0、4.2 赫茲, 2H), 3.70 (dt, J=11.8、4.2 赫茲, 2H), 6.98 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.02 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.02 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.42 (d, J=9.0 赫茲, 4H), 12.66 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 33.06(t), 43.56 (t), 45.03 (s), 64.13 (t), 119.43 (d), 120.11 (d), 110.43 (d), 127.35 (s), 129.80 (d), 131.09 (s), 131.59 (d), 154.90 (s), 155.50 (s), 175.25 (s)；HRMS 關於C₁₉H₁₉SO₄Cl之計算值：378.0693，實驗值：378.0685。關於C₁₉H₁₉SO₄Cl·0.25 H₂O之分析計算值：C, 59.53；H, 5.13，實驗值：C, 59.53；H, 5.07。

同樣地，以4-(4-溴苯氧基)苯硫酚和4-(4-氯苯氧基)苯硫酚來取代4-(4-氯苯氧基)苯硫酚，製備出下列的化合物：

4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-羧酸：熔點143.7 - 144.5℃；IR(KBr) 3434 (br)，1732 公分⁻¹；¹H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (89)

NMR (DMSO- d_6) δ 1.54 (ddd, $J=13.8$ 、 10.1 、 4.3 赫茲, 2H), 1.94 (dm, $J=13.5$ 赫茲, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.37 (ddd, $J=11.8$ 、 10.1 、 2.5 赫茲, 2H), 3.70 (dt, $J=11.8$ 、 4.0 赫茲, 2H), 6.96 (d, $J=9.2$ 赫茲, 2H), 6.98 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.41 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.55 (d, $J=9.0$ 赫茲, 2H), 12.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 33.04(t), 43.34 (t), 45.00 (s), 64.10 (t), 115.14 (s), 119.59 (d), 120.53 (d), 131.15 (s), 131.51 (d), 132.77 (s), 154.71 (s), 156.06 (s), 175.28 (s); EIMS(M^+): 424。關於 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{Br}$ 之分析計算值: C, 53.91; H, 4.52, 實驗值: C, 53.53; H, 4.54。

4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-羧酸: 熔點 $143.0 - 143.4^\circ\text{C}$; IR(KBr) 3436 (br), 1721 公分^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.54 (ddd, $J=13.5$ 、 10.1 、 4.0 赫茲, 2H), 1.94 (dm, $J=13.5$ 赫茲, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.38 (td, $J=11.8$ 、 2.5 赫茲, 2H), 3.70 (dt, $J=11.8$ 、 4.0 赫茲, 2H), 6.93 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.05 (dd, $J=9.2$ 、 4.6 赫茲, 2H), 7.21 (dd, $J=9.1$ 、 8.4 赫茲, 2H), 7.40 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 12.65 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 33.05(t), 43.65 (t), 45.49 (s), 64.12 (t), 116.53 (dd, $J_{\text{c-f}}=23.2$ 赫茲), 118.71 (d), 120.63 (dd, $J_{\text{c-f}}=8.5$ 赫茲), 130.31(s), 131.69(d), 152.38 (s), 155.85 (s), 158.29 (d, $J_{\text{c-f}}=239.9$ 赫茲), 175.28 (s); EIMS(M^+): 362。關於 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{SO}_4\text{F}$ 之分析計算值: C, 62.97; H, 5.28, 實驗值: C, 62.79; H, 5.26。

7E. 另一種製備其中 R^1 和 R^2 皆為甲基, R^3 和 R^4 為氫, 且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁹⁰⁾R⁵ 爲 4-(4-氯苯氧基)苯基之式 Ia 的方法

在 0 °C 下將氫化鈉粉末 (0.86 克, 35.8 毫莫耳) 加至在 N,N-二甲基甲醯胺 (12 毫升) 中之 4-(4-氯苯氧基) 苯硫酚 (3.55 克, 15 毫莫耳) 的混合物中。在 5 分鐘內使該混合物回溫至室溫, 再攪拌額外的 20 分鐘, 並以一批之方式加入固態的氯化新戊酸 (1.64 克, 12.0 毫莫耳)。將該混合物加熱至 80 °C 18 小時, 冷卻至室溫, 並加入水 (1 毫升)。使殘餘物分布在二氯甲烷 (50 毫升) 和 2N 的氫氯酸 (25 毫升) 之間。分離出液層, 並以額外的二氯甲烷 (2 × 25 毫升) 沖洗。將混合的有機萃取物覆以硫酸鎂脫水, 在真空中濃縮。在矽膠上進行層析, 並以 5% 甲醇 / 二氯甲烷洗脫, 得到稍微不純的 3-[4-(4-氯苯氧基) 苯硫基]-2,2-二甲基丙酸 (4 克, 99%)。使該物質從少量的二乙醚 / 己烷中再結晶, 得到白色固體狀之分析級純的酸 (3.20 克, 80%)。熔點 84.4 - 84.9 °C ; IR(KBr) 3433 (br), 1732 公分⁻¹ ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.01 (d, J=8.9, 2H), 7.40 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 12.36 (br s, 1H)。EIMS (M⁺) : 378。關於 C₁₇H₁₇SO₃Cl 的分析計算值 : C, 60.62 ; H, 5.09, 實驗值 : C, 60.31 ; H, 4.96。

7F. 由式 (10b) 化合物來製備其中以碳原子將 R¹ 和 R² 附接在一起代表 N-BOC-六氫吡啶, R³ 和 R⁴ 爲氫, 且 R⁵ 爲 4-(4-氯苯氧基) 苯基之式 Ia

將在上文實例 5I 中獲得的 7-(第三-丁氧羰基)-2-氧雜-7-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(91)

氮雜螺[3.5]壬烷-1-酮立刻溶解於N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)中，在10-15分鐘的期間內，將其慢慢地加至含有4-(4-氯苯氧基)苯硫酚之鈉鹽的溶液(藉著在0°C下將氫化鈉粉末(340毫克，14.17毫莫耳)加至在N,N-二甲基甲醯胺(19毫升)中的4-(4-氯苯氧基)苯硫酚(3.00克，12.7毫莫耳)溶液中，並攪拌30分鐘來製備)中，再攪拌額外的15分鐘。將所得的淤漿加熱至80°C，攪拌5分鐘，加入第三-丁醇(2毫升)，並在20分鐘內將該混合物冷卻至室溫。在真空中移除大部份的N,N-二甲基甲醯胺，利用2M含水的氫氯酸將pH值調整到3.5，並將其萃取到醋酸乙酯(4×150毫升)中。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮，並在矽膠上對殘餘物進行層析，以1%到10%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到六氫吡啶酸，淡黃色油狀之4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-N-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基羧酸(5克，89%)。¹H NMR (未觀察到OH; CDCl₃) δ 1.37 (s, 9H), 1.55 (m_c, 2H), 2.10 (m_c, 2H), 3.05 (m_c, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.72 (m_c, 2H), 6.81 (d, J=8.8赫茲, 2H), 6.85 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.21 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.30 (d, J=8.7赫茲, 4H)。

7G. 由其中R為乙基之式1a化合物來製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫吡喃，R³和R⁴為氫，且R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基之式1a

將氫氧化鉀(58.3毫克，1.04毫莫耳)加至含有兩滴水、在乙醇(2毫升)中之4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明⁽⁹²⁾

哌喃-4-羧酸乙酯(70毫克, 0.17毫莫耳)的溶液中。使該混合物迴流13小時, 冷卻至室溫, 酸化至pH4, 並以醋酸乙酯(4×50毫升)萃取。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水並濃縮, 得到4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫哌喃-4-羧酸(66毫克, 100%), 其在光譜上, 與從先前實例7D之程序中分離出的相同。

7H. 由其中R為乙基之式1a化合物來製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫哌喃, R³和R⁴為氫, R⁵為4-(4-溴苯氧基)苯基之式Ia

同樣地, 依據上文實例7G之程序, 來製備4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基甲基]四氫哌喃-4-羧酸和4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫哌喃-4-羧酸。

7I. 由對應之羧酸製備其中R¹及R²和其所附接之碳原子一同代表四氫哌喃, R³及R⁴為氫, R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基, 且R為甲基之式Ia

將草醯基氯(0.33毫升, 3.83毫莫耳)於10分鐘間, 逐滴加入4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫哌喃-4-羧酸(580毫克, 1.53毫莫耳)及N,N-二甲基甲醯胺催化劑(22微升)於二氯甲烷(15毫升)中之0°C溶液。將混合物加溫至室溫1小時, 再攪拌該半漿液12小時, 並於真空下濃縮, 直到取得酸性氯化物之理論質量。將殘餘物懸浮於四氫呋喃(7.5毫升)之中, 加入甲醇(0.19毫升, 4.59毫莫耳), 再加入三乙胺(0.64毫升, 4.59毫莫耳)。將混合物加熱至回流14小時, 濃縮, 再將所得之殘餘物於二氯甲烷(150毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明⁽⁹³⁾

及1M鹽酸水溶液(50毫升)間分層。再以另外之二氯甲烷部份(2×30毫升)萃取水層，於硫酸鎂上對結合之萃取液進行脫水，再濃縮產生4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫甲基]四氫吡喃-4-羧酸甲酯粗產物，其直接用於下一反應而不進行進一步之純化。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62 (m, 2H), 2.15 (dm, J=13.6赫茲, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.47 (td, J=11.9, 2.4赫茲, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (dt, J=12.0、4.1赫茲, 2H), 6.92 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.29 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.36 (d, J=8.8赫茲, 2H)。

7J. 由式(13)化合物來製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫吡喃，R³和R⁴為氫，R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基且R為乙基之式Ia

將4-(碘甲基)四氫吡喃-4-羧酸乙酯(300毫克，1毫莫耳)加至含有4-(4-氯苯氧基)苯硫酚之鈉鹽(藉著在0℃下將氫化鈉粉末(36毫克，1.5毫莫耳)加至在N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中的4-(4-氯苯氧基)苯硫酚(262毫克，1.1毫莫耳)的溶液中，並攪拌30分鐘來產製)的溶液中。在5分鐘內使該混合物回溫至室溫，再攪拌額外的20分鐘，冷卻至室溫，並加入1M含水的氫氯酸(5毫升)。然後使該混合物分布在醋酸乙酯(100毫升)和2M氫氯酸(25毫升)之間。分離出液層，並以額外的醋酸乙酯(2×50毫升)沖洗。混合有機萃取物，以1M氫氧化鈉(2×30毫升)沖洗，覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮。在矽膠上進行層析，以20%醋酸乙酯/己烷洗脫，產生純的4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-羧酸乙酯(370毫克，91%)，接著是不純的4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (94)

[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫呔喃-4-羧酸乙酯(40毫克)。IR (KBr) 1728 公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) 1.23 (q, J=7.1 赫茲, 3H), 1.56 (ddd, J=14.6、10.9、4.4, 2H), 1.63 (ddd, J=14.6、5.7、3.3, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.51 (ddd, J=11.8、11.1、2.4 赫茲, 2H), 3.80 (dt, J=11.8、4.1 赫茲, 2H), 4.07 (q, J=7.1 赫茲, 2H), 6.91 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 6.92 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.29 (d, J=9.0 赫茲, 2H), 7.39 (d, J=8.9 赫茲, 2H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.20(q), 33.72 (t), 45.72 (t), 46.07 (s), 60.92 (t), 65.06 (t), 119.29 (d), 120.20 (d), 128.43 (s), 129.85 (d), 130.57 (s), 133.05 (s), 155.40 (s), 156.21 (s), 174.02 (s)；EIHRMS 關於 C₂₁H₂₃SO₄Cl(M⁺)之計算值：406.1006，實驗值：406.1008。關於 C₂₁H₂₃SO₄Cl 之分析計算值：C, 61.98；H, 5.70，實驗值：C, 61.86；H, 5.68。

7K. 由式(13)化合物來製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫呔喃，R³和R⁴為氫，且R⁵為4-(4-溴苯氧基)苯基，且R為乙基之式Ia

同樣地，以4-(溴苯氧基)苯硫醇來代替4-(4-氯苯氧基)苯硫醇，並依據上文實例7J的程序，製備4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基甲基]四氫呔喃-4-羧酸乙酯(2.10克，93%)。IR (KBr) 1728 公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (q, J=7.1 赫茲, 3H), 1.60 (ddd, J=14.6、10.9、4.5, 2H), 2.14 (ddd, J=14.6、5.7、3.3, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.81 (ddd, J=11.8、11.1、2.4 赫茲, 2H), 4.07 (q, J=7.1 赫茲, 2H), 6.87 (d, J=9.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁹⁵⁾

赫茲, 2H), 6.92 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.37 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.43 (d, J=9.0 赫茲, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.20(q), 33.71 (t), 45.69 (t), 46.05 (s), 60.92 (t), 65.05 (t), 116.06 (s), 119.40 (d), 120.59 (d), 130.69 (s), 132.81 (d), 133.03 (s), 156.04 (s), 156.16 (s), 174.01 (s); EIHRMS 關於 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{SO}_4\text{Br}(\text{M}^+)$ 之計算值: 450.0500, 實驗值: 450.0505。關於 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{SO}_4\text{Cl}$ 之分析計算值: C, 55.88; H, 5.14, 實驗值: C, 55.52; H, 5.09。

進行類似的反應, 從其中 X 為碘、溴和氯之式(13)化合物開始, 在所有的案例中均獲得中等到良好的產量。

7L. 製備變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的式 Ia

同樣地, 可視需要以其他 N-經保護之式(4)化合物來代替 4-羧亞甲基-N-CBZ-六氫吡啶, 並依據上文之實例 7A(1)和(2)的程序, 或可視需要以其他的式(4)化合物來代替亞環戊基乙酸, 並依據上文之實例 7B 的程序, 並可視需要以其他的式(5)化合物來代替對-苯氧基苯硫醇, 而製備出下列的式 Ia 化合物:

2-[4-(4-甲氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙酸;

2-[4-(4-甲氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙酸;

2-苄基-3-(3-甲氧苯硫基)-丙酸;

2-苄基-3-(4-甲氧苯硫基)-丙酸;

3-苄基-3-(4-甲氧苯硫基)-丙酸;

3,3-二甲基-3-[(4-氯苯氧基)苯硫基]-丙酸;

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-六氫吡啶-4-基}-乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁹⁶⁾

酸；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-N-CBZ-六氫吡啶-4-基}-乙酸；

3-苄基-3-[(4-苯硫基苯基)硫代]-丙酸；

3-苄基-3-(苯硫基)-丙酸；

3-苄基-3-(4-苯氧基苯硫基)-丙酸；

3-苄基-3-[(4-二苯基)硫代]-丙酸；

3-苄基-3-(2-萘硫基)-丙酸；

3-苄基-3-(4-甲氧基苯乙烯基苯硫基)-丙酸；

3-環戊基甲基-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙酸；

3-環戊基甲基-2-異丙基-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙酸；

3-乙基-2-甲基-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙酸；

3,3-二甲基-(4-甲氧基苯硫基)-丙酸；

2-[1-(4-甲氧基苯硫基)-環戊-1-基]-乙酸；

2-[4-(4-甲氧基苯硫基)-環己酮-4-基]-乙酸乙烯縮酮；

2-[1-(4-甲氧基苯硫基)-(4-甲基環己-1-基)]-乙酸；

2-[1-(4-苯氧基苯硫基)-環己-1-基]-乙酸；

2-[4-(4-苯氧基苯硫基)-四氫吡喃-4-基]-乙酸；

4-[4-(4-苯并[b]噻吩-2-基-苯氧基)四氫吡喃-4-基]-乙

酸；

2-{4-[4-(苯甲基)苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-乙酸；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-乙

酸；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-乙

(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⁾

酸；熔點 138.5 - 138.8°C；¹H NMR (CDCl₃，未見到 OH) δ 1.73 (d, J=14.7, 2H), 1.91 (ddd, J=14.7、10.1、4.3 赫茲, 2H), 2.58 (s, 2H), 3.76 (dt, J=11.8、4.1 赫茲, 2H), 4.02 (dt, J=11.8、2.6 赫茲, 2H), 6.94 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 6.98 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.33 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.53 (d, J=8.8 赫茲, 4H)；FABMS(M⁺)：379.2。關於 C₁₉H₁₉SO₄Cl 的分析計算值：C, 60.23；H, 5.05；實驗值：C, 60.39；H, 5.01；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-乙酸；

2-{4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-乙酸；

2-[4-(4-苯氧基)-四氫噻吡喃-1,1-二氧化物-4-基]-乙酸；

反-2-(4-甲氧基)-環戊烷羧酸；以及

2-(4-甲氧基)-環己烷羧酸。

7M. 製備變更 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 之式 Ia

同樣地，可視需要以其他的式(10)化合物來代替 2,7-二氧雜-螺[3.5]壬烷-1-酮，並依據上文之實例 7D 的程序，並可視需要以其他的式(5)化合物來代比 4-(4-氯苯氧基)苯硫醇，而製備出下列的式 Ia 化合物：

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-羧酸；

4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-羧酸；

3-(4-苯甲酰基)-2,2-二甲基丙酸；

3-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]-2,2-二甲基丙酸；

五、發明說明⁽⁹⁸⁾

4-[(4-苯氧吡啶-4-基)硫代甲基]四氫吡喃-4-羧酸；¹H NMR (OH 未獲觀察, CDCl₃) δ 1.65 (m_c, 2H), 2.16 (dm, J=14.2 赫茲, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.57 (tm, J=11.4 赫茲, 2H), 3.84 (dm, J=12.0 赫茲, 2H), 6.87 (d, J=6.2 赫茲, 2H), 7.00 (d, J=8.6 赫茲, 2H), 7.47 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 8.43 (d, J=6.0 赫茲, 2H)。

7N. 製備帶有各種不同 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 之式 Ia

同樣地，依據上文之實例 7 的程序，製備其他的式 Ia 化合物。

實例 8

製備式 Iba 之化合物

8A. 製備其中以碳原子將 R¹ 和 R² 附接在一起，代表四氫吡喃，R³ 和 R⁴ 皆為氫，R⁵ 為 4-(4-氯苯氧基)苯基之式 Iba

在 10 分鐘之內，將草醯氯 (37.5 毫升，429.5 毫莫耳) 逐滴加至在 0°C 下、在二氯甲烷 (1 公升) 中之 4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-四氫吡喃-4-羧酸 (65.1 克，171.8 毫莫耳) 和 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 的懸浮液中。在 1 小時內使該混合物回溫至室溫，並再攪拌所得的部份淤漿額外的 20 分鐘，在減低的壓力下濃縮，直到獲得理論上大量的醯基氯為止。將該混合物溶解於二氯甲烷 (600 毫升) 中，冷卻至 0°C，並在 10 分鐘內逐滴加入 N,O-雙(三甲矽烷基)羥胺 (109.1 毫升，510.45 毫莫耳)。將該混合物立刻回溫至室溫，攪拌 3 小時，並再度冷卻至 0°C。在該溶液中加入 2.4M 氫氯酸水溶液 (400 毫升，960 毫莫耳)，在加入之後數分鐘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(99)

內，引起羥胺酸產物的沉澱。攪拌該淤漿額外的30分鐘，並將其過濾。以水(3×30毫升)和50%二乙醚-己烷(2×25毫升)沖洗，並在70°C下脫水，得到4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)(61.8克，92%)。熔點146.6 - 148.0°C；IR(KBr) 3426(br), 1636 公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.54 (ddd, J=13.8、10.2、4.0赫茲, 2H), 2.00 (dm, J=13.8赫茲, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.66 (dt, J=11.7、3.8赫茲, 2H), 6.98 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.02 (d, J=9.0赫茲, 2H), 7.40 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.41 (d, J=8.9赫茲, 2H), 8.78 (s, 1H), 10.63 (s, 1H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 32.79(t), 43.60(s), 43.70(t), 63.93(t), 119.56(d), 120.07(d), 127.19(s), 129.85(d), 131.24(d), 131.34(s), 154.62(s), 155.59 (s), 169.69 (s)；FABHRMS關於C₁₉H₂₁NSO₄Cl(M⁺+H)之計算值：394.0880，實驗值：378.0872。關於C₁₉H₂₀NSO₄Cl之分析計算值：C, 57.94；H, 5.12；N, 3.56，實驗值：C, 57.98；H, 5.04；N, 3.68。

8B. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起，代表四氫吡喃，R³和R⁴均為氫，R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基之式Iba

在10分鐘之內將草醯氯(37.5毫升，429.5毫莫耳)逐滴加至在0°C下、在二氯甲烷(1公升)中之4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-四氫吡喃-4-羧酸(65.1克，171.8毫莫耳)和N,N-二甲基甲醯胺催化劑(2毫升)。在1小時內使該混合物回溫至室溫，並再攪拌所得的部份淤漿額外的20小時，並在真空中濃縮，直到獲得理論上大量的醯基氯為止。在2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (100)

分鐘內，將在二氯甲烷(3.4毫升)中之鹽基氯混合物(650毫克，1.68毫莫耳)的溶液逐滴在2：1四氫呋喃／第三-丁醇(5.1毫升)中之50%含水的羥胺(556毫克)溶液中。攪拌該混合物1.5小時，並將其濃縮至保留大約1毫升的水溶液為止。過濾該淤漿，以1：1二乙醚-己烷(3×15毫升)沖洗，並在70°C下在真空烘箱中將該固體脫水過夜，獲得4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫呋喃-4-(N-羥基羧醯胺)(584毫克，91%)。熔點146.6 - 148.0°C；IR(KBr) 3426 (br), 1636 公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.54 (ddd, J=13.8、10.2、4.0赫茲, 2H), 2.00 (dm, J=13.8赫茲, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.66 (dt, J=11.7、3.8赫茲, 2H), 6.98 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.02 (d, J=9.0赫茲, 2H), 7.40 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.41 (d, J=8.9赫茲, 2H), 8.78 (s, 1H), 10.63 (s, 1H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 32.79(t), 43.60(s), 43.70(t), 63.93(t), 119.56(d), 120.07(d), 127.19(s), 129.85(d), 131.24(d), 131.34(s), 154.62(s), 155.59 (s), 169.69 (s)；FABHRMS 關於 C₁₉H₂₁NSO₄Cl(M⁺+H) 之計算值：394.0880，實驗值：378.0872。關於C₁₉H₂₀NSO₄Cl之分析計算值：C, 57.94；H, 5.12；N, 3.56，實驗值：C, 57.98；H, 5.04；N, 3.68。

8C. 製備變更R¹、R²、R³、R⁴和R⁵之式Ib a

同樣地，以其他的式Ia化合物來代替4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]-四氫呋喃-4-羧酸，並依據上文之實例8A之程序，製備出下列的式Ib a化合物：

五、發明說明 (101)

4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧鹽胺)：熔點 146.2 - 146.5°C；IR(KBr) 3431(br), 1628 公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃ 未觀察到 NH 和 OH) δ 1.35 (ddd, J=13.8、10.2、4.0 赫茲, 2H), 1.83 (dm, J=13.8 赫茲, 2H), 2.85 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.46 (dt, J=11.9、3.9 赫茲, 2H), 6.58 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 6.57 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 6.65-6.67 (m, 4H), 7.06 (d, J=8.8 赫茲, 2H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 32.99(t), 44.27(s), 45.49(t), 64.63(t), 116.28(dd, J_{c-F}=23.2 赫茲), 118.64(d), 120.49 (dd, J_{c-F}=8.5 赫茲), 130.41(s), 132.49(d), 152.46(s), 156.49(s), 160.29 (d, J_{c-F}=241.9 赫茲), 170.23 (s)；FABMS(M⁺+H))：378。關於 C₁₉H₂₁NSO₄F 之分析計算值：C, 60.46；H, 5.34；N, 3.71，實驗值：C, 60.08；H, 5.29；N, 3.65。

4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧鹽胺)：熔點 153.1 - 154.0°C；IR(KBr) 3434(br), 1634 公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃ 未觀察到 NH 和 OH) δ 1.68 (ddd, J=14.0、10.0、4.0 赫茲, 2H), 2.13 (dm, J=14.0 赫茲, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.55 (ddd, J=12.0、10.2、2.5 赫茲, 2H), 3.76 (dt, J=12.0 赫茲、4.1 赫茲, 2H), 6.87 (d, J=9.0 赫茲, 2H), 6.90 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.37 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.43 (d, J=9.0 赫茲, 2H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 33.01(t), 44.32(s), 45.40(t), 64.65(t), 115.95(s), 119.50 (d), 120.53(d), 130.67(s), 132.76 (d), 132.80(d), 155.92(s), 156.16(s), 170.60(s)；FABMS(M⁺+H))：438。關於 C₁₉H₂₀NSO₄Br 之分析計算值：C,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹⁰²⁾

52.06 ; H, 4.60 ; N, 3.20 , 實驗值 : C, 51.84 ; H, 4.52 ; N, 3.54 。

3-(4-苯甲醯基苯硫基)-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺 ;

3-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]-2,2-二甲基-N-羥基-丙醯胺 ; 熔點 114.7 - 115.3°C ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (s, 6H), 3.14 (s, 2H), 6.90 (d, J=8.8赫茲, 2H), 6.92 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.29 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.37 (d, J=8.8赫茲, 1H) ; FABHRMS 關於 C₁₇H₁₈NSO₃Cl(M⁺+H) 之計算值 : 352.0772 , 實驗值 : 352.0774 。 關於 C₁₇H₁₈NSO₃Cl 之分析計算值 : C, 58.03 ; H, 5.16 ; N, 3.98 , 實驗值 : C, 57.85 ; H, 5.10 ; N, 4.12 。

3,3-二甲基-3-[(4-氯苯氧基)苯硫基]-N-羥基丙醯胺 ;

{4-[4-(4-苯并[b]噻吩-2-基-苯氧基)苯硫基]四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺 ;

2-{4-[4-(苯基)苯硫]四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺 ;

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺 ; 和

2-{4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基]四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺 。

8D. 製備變更 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的式 Iba

同樣地，以其他的式 Ia 化合物來代替 4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]-四氫吡喃-4-羧酸，並依據上文中實例 8A 的程序，來製備其他式 Iba 的化合物，例如：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (103)

4-(4-苯氧基苯硫基甲基)四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-1-甲基六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-1-(環丙基甲基)六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-1-乙醯基六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-1-(3-吡啶基)六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-1-(3-吡啶醯基)六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

2-[4-(4-甲氧基苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-N-羥基乙醯胺；

2-[4-(4-甲氧基苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-N-羥基乙醯胺；

2-苄基-3-(3-甲氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

2-苄基-3-(4-甲氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

3-苄基-3-(4-甲氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]六氫吡啶-4-基}-N-羥基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (104)

乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-N-CBZ-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

3-苄基-3-[(4-苯硫基苯基)硫代]-N-羥基丙醯胺；

3-苄基-3-(苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

3-苄基-3-(4-苯氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

3-苄基-3-[(4-二苯基)硫代]-N-羥基丙醯胺；

3-苄基-3-(2-萘硫基)-N-羥基丙醯胺；

3-苄基-3-(4-甲氧基苯乙烯基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

3-環戊基甲基-3-(4-甲氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

3-環戊基甲基-2-異丙基-3-(4-甲氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

3-乙基-2-甲基-3-(4-甲氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

3,3-二甲基-(4-甲氧基苯硫基)-N-羥基丙醯胺；

2-[1-(4-甲氧基苯硫基)-環戊-1-基]-N-羥基乙醯胺；

2-[4-(4-甲氧基苯硫基)-環己酮-4-基]-N-羥基乙醯胺伸乙基縮酮；

2-[1-(4-甲氧基苯硫基)-4-甲基環己-1-基]-N-羥基乙醯胺；

2-[1-(4-苯氧基苯硫基)-環己-1-基]-N-羥基乙醯胺；

2-[4-(4-苯氧基苯硫基)-四氫呋喃-4-基]-N-羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]四氫呋喃-4-基}-N-羥基乙醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹⁰⁵⁾

2-[4-(4-苯氧苯硫基)-四氫噻哌喃-1,1-二氧化物-4-基]-N-羥基乙醯胺；

反-2-(4-甲氧苯硫基)-環戊烷羧酸；和

2-(4-甲氧苯硫基)-環己烷羧酸。

實例 9

製備式 Ib 化合物

9A. 製備其中 R¹ 和 R² 為氫，以碳原子將 R³ 和 R⁴ 附接在一起，代表環戊基，且 R⁵ 為 4-苯氧苯基之式 Ib

將在實例 5 中獲得的 2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]乙酸溶解於二氯甲烷(8 毫升)中，並以 4-二甲氨基吡啶(180 毫克)、O-(第三-丁基)-羥胺氫氯化物(360 毫克)、三乙胺(540 微升)、吡啶(400 微升)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(750 毫克)處理之。在攪拌過夜之後，使該反應混合物分布在醋酸乙酯和水之間，分離出有機層，並在減低的壓力下移除溶劑。該殘餘物的製備 TLC，並以 2:1 之己烷/醋酸乙酯洗脫，得到白色泡沫狀之 N-(第三-丁氧基)-2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]乙醯胺(270 毫克)，可將其直接使用在下一個反應中不需進一步純化。

9B. 製備其中 R¹ 和 R² 為氫，以碳原子將 R³ 和 R⁴ 附接在一起代表四氫噻哌喃，且 R⁵ 為 4-苯氧苯基之式 Ib

將 O-(第三-丁基)羥胺氫氯化物(9.57 克)、4-甲基嗎啉(15.64 毫升)、羥基苯并三唑(6.87 克)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(19.5 克)加至在二氯甲烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (106)

(200 毫升)中之2-[4-(4-苯氧基)-四氫吡喃-4-基]乙醯胺(17.5克)的溶液中。在室溫下攪拌3小時之後，在該混合物中加入0.5M的氫氯酸，並以二氯甲烷萃取該混合物。在減低的壓力下從混合的萃取物中移除溶劑。該殘餘物的矽膠層析法，並以35%-80%醋酸乙酯/己烷來洗脫，得到油狀之N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基)-四氫吡喃-4-基]乙醯胺(15.3克)，可將其直接使用在下一個反應中不需進一步純化。

9C. 製備其中R¹和R²為氫，以碳原子將R³和R⁴附接在一起代表N-BOC-六氫吡啶，且R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基的式1b

將4-甲基嗎啉(2.60毫升，23.68毫莫耳)逐滴加至冷卻至0°C、在無水二氯甲烷(25毫升)中，在實例6中獲得的2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯硫基甲基]-N-BOC-六氫吡啶-4-基}-羧酸(2.83克，5.92毫莫耳)、O-(第三-丁基)羥胺(2.23克，17.76毫莫耳)和1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯化物(2.27克，11.84毫莫耳)。在1小時內，容許使所得的混合物回溫至室溫，並再攪拌額外的12小時，使該混合物分布在二乙醚/1N含水的氫氯酸(300毫升)之間。利用二乙醚(2×100毫升)反萃取酸性的液層，並將混合的醚萃取物覆以硫酸鎂脫水並濃縮。在矽膠上進行層析，以25%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到N-(第三-丁氧基)-2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]-N-BOC-六氫吡啶-4-基}-羧醯胺(2.88克，89%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹⁰⁷)

9H), 1.45 (s, 9H), 1.58 (m_c, 2H), 2.10 (br d, J=14.2赫茲, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.19 (m_c, 2H), 3.73 (m_c, 2H), 6.93 (d, J=8.8赫茲, 2H), 6.95 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.30 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.38 (d, J=8.7赫茲, 2H), 8.15 (br s, 1H)。

9D. 製備變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的式 Ib

同樣地，依據上文中實例 9A 的程序，但是以其他的式 Ia 化合物來代替 2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]乙酸，製備下列的式 Ib 化合物：

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-N-CBZ-六氫吡啶-4-基}-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-六氫吡啶-4-基}-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(3-甲氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-苄基-3-(苯硫基)-丙醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹⁰⁸⁾

N-第三-丁氧基-3-苄基-3-(苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-苄基-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-苄基-3-[(4-苯硫基苄基)硫代]-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-苄基-3-(4-苯氧基苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-苄基-3-[(4-二苯基)硫代]-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-苄基-3-(2-萘硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-苄基-3-(4-甲氧基苯乙烯基苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-環戊甲基-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-環戊甲基-2-異丙基-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-乙基-2-甲基-3-(4-甲氧基苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3,3-二甲基-(4-甲氧基苯硫基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[1-(4-甲氧基苯硫基)-環戊-1-基]乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[1-(4-甲氧基苯硫基)-4-甲環己-1-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基苯硫基)-環己酮-4-基]-乙醯胺伸乙基縮酮；

N-第三-丁氧基-2-[1-(4-苯氧基苯硫基)-環己-1-基]-乙醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (109)

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]四氫哌喃-4-基}-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]四氫哌喃-4-基}-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯硫基)-四氫噻哌喃-1,1-二氧化物-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-4-[4-(4-吡啶氧基)苯硫基甲基]四氫哌喃-羧醯胺；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H), 1.70 (m_c, 2H), 2.14 (dm, J=11.8 赫茲, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.63 (m_c, 2H), 3.82 (m_c, 2H), 6.84 (d, J=6.4 赫茲, 2H), 7.03 (d, J=8.6 赫茲, 2H), 7.44 (d, J=8.4 赫茲, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.8 赫茲, 2H)。

N-第三-丁氧基-4-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯硫基甲基]四氫哌喃-羧醯胺；熔點 100.5 - 102.7 °C；IR(KBr) 3438(br) 1657 公分；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 9H), 1.57 (ddd, J=13.5、10.1、4.0 赫茲, 2H), 2.05 (dm, J=13.5 赫茲, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.42 (m_c, 2H), 3.65 (dm, J=11.6 赫茲, 2H), 7.09 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.10 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.41 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.95 (dd, J=8.8、2.7 赫茲, 1H), 8.19 (d, J=2.7 赫茲, 1H), 10.37 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 26.66(q),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹¹⁰)

33.03 (t), 43.20 (t), 44.25(s), 64.10(t), 80.78(s), 113.00(d), 121.88(d), 124.88(s), 130.43(d), 132.67(s), 139.93(d), 145.51 (d), 151.89(s), 161.58(s), 171.64(s) ; FABHRMS 關於 $C_{22}H_{28}N_2SO_4Cl(M^++H)$ 之計算值 : 451.1458 , 實驗值 : 451.1461 。 關於 $C_{22}H_{27}N_2SO_4Cl$ 之分析計算值 : C, 58.59 ; H, 6.03 ; N, 6.21 , 實驗值 : C, 58.70 ; H, 6.05 ; N, 6.43 。

N-第三-丁氧基-3-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯硫基]-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺 ; 熔點 90.8 - 91.9°C ; IR(KBr) 3438 (br) 1651公分⁻¹ ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (s, 9H), 1.21 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 7.08 (m_c, 3H), 7.40 (d, J=8.7赫茲, 2H), 7.93 (dd, J=8.7、2.7赫茲, 1H), 8.17 (d, J=2.7赫茲, 1H), 10.17 (s, 1H) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 24.67(q), 26.48(q), 42.54(s), 44.31(t), 80.62(s), 112.95(d), 121.79(d), 125.28(s), 130.32(d), 133.31(s), 139.86(d), 145.48(d), 151.77(s), 161.58(s), 173.77 (s) ; FABHRMS 關於 $C_{20}H_{26}N_2SO_3Cl(M^++H)$ 之計算值 : 409.1353 , 實驗值 : 409.1354 。 關於 $C_{20}H_{25}N_2SO_3Cl$ 之分析計算值 : C, 58.74 ; H, 6.16 ; N, 6.85 , 實驗值 : C, 58.91 ; H, 6.13 ; N, 7.07 。

N-第三-丁氧基-2-(4-甲氧基苯基巰基)-環己烷-羧醯胺 ; 和

N-第三-丁氧基-反-2-(4-甲氧基苯基巰基)-環戊烷羧醯胺 。

9E. 製備變更 R²、R³、R⁴和 R⁵ 的式 Ib

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹¹¹)

同樣地，依據上文中實例9A的程序，代是以其他的式Ia化合物來代替2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]乙酸，製備其他的式Ib化合物。

實例10

製備式Id化合物

10A. 製備其中n為0， R^1 和 R^2 為氫，以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起代表環戊基，且 R^5 為4-苯氧苯基的式Id

將N-第三-丁氧基-2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺溶解於三氟乙酸(6毫升)中，並容許將其靜置24小時。在減低的壓力下將該酸蒸發掉，並藉著製備TLC純化該產物，以6.5%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到N-羥基-2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺(100毫克)。

10B. 製備其中n為0，變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的式Id

同樣地，依據上文中實例10A之程序，但是以其他的式Ib化合物來代替N-第三-丁氧基-2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺，製備其中n為0的下列式Id化合物：

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-N-CBZ-六氫吡啶-4-基}-N-羥基-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基-乙醯胺；

五、發明說明⁽¹¹²⁾

3-苄基-N-羥基-3-(3-甲氧苯硫基)-丙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-苄基-N-羥基-3-(苯硫基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(苯硫基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧苯硫基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-苯硫基苯基)硫代]-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-苯氧苯硫基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-二苯基)硫代]-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-萘硫基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯乙烯基苯硫基)-丙醯胺；

3-環戊甲基-N-羥基-3-(4-甲氧苯硫基)-丙醯胺；

3-環戊甲基-N-羥基-2-異丙基-3-(4-甲氧苯硫基)-丙醯胺；

3-乙基-N-羥基-2-甲基-3-(4-甲氧苯硫基)-丙醯胺；

3,3-二甲基-N-羥基-(4-甲氧苯硫基)-丙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-甲氧苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-甲氧苯硫基)-4-甲基環己-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環己-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明⁽¹³⁾

基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧苯硫基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯硫基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基]四氫吡喃-4-基}-N-羥基-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]四氫吡喃-4-基}-N-羥基-乙醯胺；熔點50-55°C；以及

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯硫基)-四氫噻吡喃-1,1-二氧化物-4-基]-乙醯胺。

10C. 製備其中n為0，變更R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的式Id

同樣地，依據上文中實例10A之程序，但是以其他的式Ib化合物來代替N-第三-丁氧基-2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺，製備其中n為0的其他式Id化合物。

實例11

製備式Id化合物

11A. 製備其中n為1，R¹和R²為氫，以碳原子將R³和R⁴附接在一起代表環戊基，且R⁵為4-苯氧苯基的式Id

以在水(2毫升)中的高碘酸鈉(260毫克)來處理在丙酮(4毫升)中之N-羥基-2-[1-(4-苯氧苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺(45毫克)溶液。在24小時的過程中，加入額外兩部份的高碘酸鈉(260毫克)。在起始物質完全消失之後，以二氯甲烷稀釋該溶液，過濾、脫水並在減低的壓力下蒸發溶

五、發明說明 (114)

劑。在矽膠上進行製備TLC，並以10%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到N-羥基-2-[1-(4-苯氧基苯亞磺醯基)-環戊-1-基]-乙醯胺(15毫克)， ^1H NMR (CDCl_3) 7.64 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.30-7.05 (m, 5H), 2.97 (d, 1H), 2.53 (d, 1H), 2.15-1.65 (m, 8H)。

11B. 製備其中n為1， R^1 和 R^2 為氫，以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起代表四氫吡喃-4-基，且 R^5 為4-(4-氟苯氧基)苯基之式Id

將2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯硫基]-四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺(500毫克)溶解於甲醇(25毫升)中。加入在水(5毫升)中的OXONE(400毫克)。在攪拌30分鐘之後，使該混合物分布在二氯甲烷和水之間。在矽膠上進行製備TLC，並以10%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯亞磺醯基]-四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺(402毫克，熔點120°C)。

11C. 製備其中n為1，變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之式Id

同樣地，依據上文中實例11A或11B的程序，但是以其他其中n為0之式Id化合物來代替N-羥基-2-[1-(4-苯氧基苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺，製備其中n為1的其他式Id化合物，例如：

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯亞磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯亞磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

五、發明說明 (115)

N-羥基-2-[4-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯亞磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(3-甲氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-苯硫基苯基)亞磺醯基]-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-苯氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-二苯基)亞磺醯基]-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-萘基亞磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯乙烯基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3-環戊甲基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3-環戊甲基-N-羥基-2-異丙基-3-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3-乙基-N-羥基-2-甲基-3-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

3,3-二甲基-N-羥基-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-丙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-環戊-1-基]-乙醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (116)

N-羥基-2-[1-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-4-甲基環己-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-苯氧基苯亞磺醯基)-環己-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧基苯亞磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯亞磺醯基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯亞磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)：熔點 141.3 -142.1°C；IR(KBr)3436(br)，1649 公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.67 (dm, J=13.9 赫茲, 1H), 1.79 (dm, J=13.9 赫茲, 1H), 1.97 (dm, J=13.9 赫茲, 1H), 2.24 (dm, J=13.9 赫茲, 1H), 2.97 (d, J=13.7 赫茲, 1H), 3.07 (d, J=13.7 赫茲, 1H), 3.33-3.54 (m, 2H), 3.69 (m_c, 2H), 7.12 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.21 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.48 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.66 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.87 (br s, 1H), 10.76 (s, 1H)，¹³C NMR (DMSO-d₆) 32.43 (t), 33.71(t), 42.69(s), 63.65(t), 67.12(t), 118.90(d), 121.07(d), 126.11(d), 128.19(s), 130.07(d), 139.51(s), 154.62 (s), 158.72(s), 169.68(s)；FABHRMS 關於 C₁₉H₂₁NSO₅Cl (M⁺+H) 之計算值：410.0829，實驗值：426.0825。關於 C₁₉H₂₀NSO₅Cl 之分析計算值：C, 55.68；H, 4.92；N, 3.42，實驗值：C,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (117)

55.70 ; H, 4.93 ; N, 3.64 。

2- { 4- [4- (4- 氯 苯 氧 基) - 苯 亞 磺 醯 基] 四 氫 吡 喃 - 4 - 基 } - N - 羥 基 乙 醯 胺 ; 以 及

N - 羥 基 - 2 - [4 - (4 - 苯 氧 基 苯 亞 磺 醯 基) - 四 氫 噻 吡 喃 - 1, 1 - 二 氧 化 物 - 4 - 基] - 乙 醯 胺 。

實例 12

製備式 Id 化合物

12A. 製備其中 n 為 2, R^1 和 R^2 為 氫, 以 碳 原 子 將 R^3 和 R^4 附 接 在 一 起 代 表 環 戊 基, 且 R^5 為 4 - 苯 氧 基 之 式 Id

以 在 水 (2 毫 升) 之 OXONE (260 毫 克) 溶 液 , 來 處 理 在 甲 醇 (4 毫 升) 中 之 N - 羥 基 - 2 - [1 - (4 - 苯 氧 基 硫 基) - 環 戊 - 1 - 基] - 乙 醯 胺 (45 毫 克) 溶 液 。 攪 拌 該 混 合 物 1 小 時 , 然 後 使 其 分 布 在 二 氯 甲 烷 和 水 之 間 。 分 離 出 有 機 層 , 並 在 減 低 的 壓 力 下 移 除 溶 劑 。 在 矽 膠 上 進 行 製 備 TLC , 並 以 10 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 洗 脫 , 得 到 N - 羥 基 - 2 - [1 - (4 - 苯 氧 基 苯 磺 醯 基) - 環 戊 - 1 - 基] - 乙 醯 胺 (20 毫 克) , $m/e = 393 (MNH_4^+, CIMS)$ 。

12B. 製備其中 n 為 2, 以 碳 原 子 將 R^1 和 R^2 附 接 在 一 起 代 表 四 氫 吡 喃, R^3 和 R^4 為 氫, 且 R^5 為 4 - (4 - 氯 苯 氧) 基 之 式 Id

在 冷 卻 至 5 °C 、 在 20 °C 四 氫 呋 喃 - 甲 醇 (1570 毫 升) 中 , 以 機 械 方 式 攪 拌 的 4 - [4 - (4 - 氯 苯 氧 基) 苯 硫 基 甲 基] 四 氫 吡 喃 - 4 - (N - 羥 基 羧 醯 胺) (59.8 克 , 151.8 毫 莫 耳) 懸 浮 液 中 , 逐 滴 加 入 在 水 (1 公 升) 中 之 OXONE (152 克 , 247 毫 莫 耳) 溶 液 , 將 內 部 溫 度 維 持 在 15 - 20 °C 。 攪 拌 該 混 合 物 5.5 小 時 , 然 後

五、發明說明 (118)

使該混合物分布在30%醋酸乙酯／水(3公升)之間。以醋酸乙酯(2×300毫升)沖洗液層，將混合的醋酸乙酯層覆以硫酸鎂脫水，在減低的壓力下濃縮，並使殘餘物從少量的二氯甲烷／己烷中再結晶，得到分析級純度的4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)，呈白色粉末狀(54.2克，84%)。熔點147.7 - 148.9℃；IR(KBr)3429(br)，1636公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (dm, J=13.9赫茲, 2H), 1.96 (dm, J=13.9赫茲, 2H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.19 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.52 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.85 (d, J=8.9赫茲, 2H), 8.68 (d, J=2.0赫茲, 1H), 10.54 (d, J=2.0赫茲, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆) 32.83 (t), 41.70 (s), 61.02 (t), 63.19 (t), 118.01(d), 121.71(d), 128.73 (s), 130.08(d), 139.19(d), 135.20 (s), 158.83(s), 160.86(s), 168.96(s)；FABHRMS關於C₁₉H₂₀NSO₆Cl之計算值：426.0778，實驗值：426.0774。關於C₁₉H₂₀NSO₆Cl之分析計算值：C, 53.59；H, 4.73；N, 3.29，實驗值：C, 53.58；H, 4.70；N, 3.40。

12C. 製備其中n為2，以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫吡喃，R³為氫，R⁴為苄基，且R⁵為4-(4-氯苯氧)苯基之式Id

在10分鐘內，將草醯氯(200微升，2.20毫莫耳)逐滴加至在0℃下、在二氯甲烷(6毫升)中之3-苄基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-羧酸(316毫克，0.63毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (119)

莫耳)和N,N-二甲基甲醯胺(10微升)的溶液中。在1小時內使該混合物回溫至室溫，再攪拌部份淤漿額外的8小時，並在真空中濃縮，直到在理論上獲得醯基氯的團塊為止。將該混合物溶解於二氯甲烷(8毫升)中，冷卻至0℃，並在5分鐘內逐滴加入純的N,O-雙(三甲矽烷基)羥胺(0.56克，3.15毫莫耳)溶液。立刻使該混合物回溫至室溫，攪拌48小時，再度冷卻至0℃。在該溶液中加入含水的1M氫氯酸(5毫升，150毫莫耳)，並攪拌該溶液額外的30分鐘，使其分布在醋酸乙酯(150毫升)和鹽水(50毫升)之間。將有機層覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮，在矽膠上進行層析，以4%甲醇／醋酸乙酯洗脫，得到280毫克(86%)的3-苄基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基脲)羥胺酸。熔點108 - 113℃；IR(KBr) 3422(br), 1653公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.76 - 1.86 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 2H), 2.34 (dm, J=13.8赫茲, 1H), 2.91 (dd, J=16.5、7.2赫茲, 1H), 3.17 (dd, J=16.4、4.0赫茲, 1H), 3.19-3.23 (tm, J=9.0赫茲, 1H), 3.43 (td, J=11.9、2.4赫茲, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.9赫茲, 2H), 6.88 (d, J=8.8赫茲, 2H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.49 (d, J=8.8赫茲, 2H)；¹³C NMR (CDCl₃) δ 31.76(t), 34.23(t), 47.30(s), 64.07(t), 64.66(t), 72.68(d), 117.50(d), 121.64(d), 126.47(d), 127.96(d), 128.53(d), 130.31(d), 130.69(d), 132.91(s), 137.83(s), 153.34(s), 162.12(s), 171.30(s)；FABHMS (M⁺+H)：516；關於C₂₆H₂₆NSO₆Cl之分析計算值：C, 60.52；H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (120)

5.08 ; N, 2.71 , 實驗值 : C, 60.45 ; H, 5.10 ; N, 2.55 。

12D. 製備其中n為2, 變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之式Id

同樣地, 依據上文中實例12C之程序, 但是以其他的式Iba化合物來代替4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺), 製備其中n為2的下列式Id化合物:

4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺): 熔點 153.1 - 153.9°C ; IR(KBr) 3434(br), 1636 公分⁻¹ ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.87 (ddd, J= 13.6、8.8、4.0 赫茲, 2H), 2.22 (dm, J=13.6 赫茲, 2H), 3.52-3.78 (m, 4H), 7.00-7.16 (m, 6H), 7.84 (d, J=8.9 赫茲, 2H) ; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 33.12(t), 42.19(s), 62.52(t), 63.96 (t), 116.88(dd, J_{C-F}=21.3 赫茲), 117.30(d), 121.97 (dd, J_{C-F}=8.4 赫茲), 130.18(s), 134.21(d), 150.66 (d, J_{C-F}=2.6 赫茲), 159.73 (d, J_{C-F}=243.8 赫茲) 162.61 (s), 169.73 (s) ; FABMS(M⁺+H) : 410 。關於C₁₉H₂₀NSO₆F之分析計算值 : C, 55.74 ; H, 4.92 ; N, 3.42 , 實驗值 : C, 55.45 ; H, 4.91 ; N, 3.38 。

4-[4-(4-溴苯氧基)苯磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺): 熔點 150.1-151.0°C ; IR(KBr) 3432(br), 1636 公分⁻¹ ; ¹H NMR (CDCl₃ ; 未觀察到NH和OH) δ 1.87 (ddd, J= 13.6、8.7、3.9 赫茲, 2H), 2.12 (dm, J=13.6 赫茲, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.62-3.80 (m, 4H), 6.97 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.06 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.52 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.85 (d, J=8.8 赫茲, 2H) ; ¹³C NMR (CDCl₃) δ 33.10(t), 42.16(s), 62.49(t),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (121)

63.93(t), 117.66 (s), 117.83 (d), 121.93(d), 130.20(d), 133.17 (d), 134.61(s), 154.13(s), 161.79(s), 169.53(s); FABHMS 關於 $C_{19}H_{20}NSO_6Br(M^++H)$ 之計算值: 470.0273, 實驗值: 470.0268。關於 $C_{19}H_{20}NSO_6Br$ 之分析計算值: C, 48.51; H, 4.28; N, 2.98, 實驗值: C, 48.29; H, 4.02; N, 2.94。

3-(4-苯甲醯基苯磺醯基)-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺;

3-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺; 熔點 $154.9 - 156.1^{\circ}C$; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.45 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 7.02 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.04 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.38 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.85 (d, J=8.9 赫茲, 2H); FABMS (M^++H): 384.0。關於 $C_{17}H_{18}NSO_5Cl$ 之分析計算值: C, 53.19; H, 4.73; N, 3.65, 實驗值: C, 52.98; H, 4.69; N, 3.73。

4-(4-苯氧基苯磺醯基甲基)-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺): 熔點 $141.8 - 142.9^{\circ}C$; IR(KBr) 3432(br), 1636 cm^{-1} ; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.74 (ddd, J= 13.8、10.0、3.9 赫茲, 2H), 1.98 (dm, J=13.8 赫茲, 2H), 3.45 (m_c , 2H), 3.64 (m_c , 2H), 3.65 (s, 2H), 7.15 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.26 (d, J=7.5 赫茲, 2H), 7.47 (t, J=7.5 赫茲, 1H), 7.85 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.68 (s, 1H), 10.52 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ 32.87(t), 41.76(s), 61.19(t), 63.28 (t), 117.71(d), 119.99(d), 124.91(d), 130.04(d), 130.34(d), 134.85(s), 154.85(s), 161.39(s), 168.97; FABHRMS 關於 $C_{19}H_{22}NSO_6(M^++H)$ 之計算值:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (122)

392.1168，實驗值：392.1162。關於 $C_{19}H_{21}NSO_6 \cdot 0.5H_2O$ 之分析計算值：C, 56.99；H, 5.54；N, 3.50，實驗值：C, 57.06；H, 5.35；N, 3.93。

4-[4-(4-噻吩-2-基)苯氧基苯磺醯基甲基)-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)：熔點 $172.2 - 176.5^{\circ}C$ ；IR(KBr) 3248(br), 1636 cm^{-1} ； 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.72 (dm, J= 14.5 赫茲, 2H), 1.99 (dm, J=14.5 赫茲, 2H), 3.46 (m_c , 2H), 3.65 (m_c , 2H), 3.66 (s, 2H), 7.14 (dd, J=4.9、3.6 赫茲, 1H), 7.19 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.20 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.48 (dd, J=3.6、1.2 赫茲, 1H), 7.52 (dd, J=4.9、1.2 赫茲, 1H), 7.73 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.86 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.68 (s, 1H), 12.58 (s, 1H)； ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32.89(t), 41.78(s), 61.20(t), 63.28(t), 117.88(d), 120.55(d), 123.66(d), 125.56(d), 127.34(d), 128.45(d), 130.07(d), 130.62(s), 135.04(s), 142.45(s), 154.30 (s), 161.16(s), 169.03 (s)；FABHRMS 關於 $C_{23}H_{24}NS_2O_6$ ($M^+ + H$) 之計算值：474.1045，實驗值：474.1050；關於 $C_{23}H_{23}NS_2O_6$ 之分析計算值：C, 58.33；H, 4.90；N, 3.00，實驗值：C, 58.18；H, 4.84；N, 3.19。

4-[4-(4-噻吩-3-基)苯氧基苯磺醯基甲基)-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)：熔點 $183.5 - 184.4^{\circ}C$ ；IR(KBr) 3432(br), 1636 cm^{-1} ； 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.72 (m_c , 2H), 1.98 (m_c , 2H), 3.48 (m_c , 2H), 3.65 (m_c , 4H), 7.18 (m_c , 4H), 7.55 (dd, J=5.1 赫茲, 1H), 7.62 (d, J=4.9、3.7 赫茲, 2H), 7.80 (d, J=8.6 赫茲, 2H), 7.86 (m_c , 3H), 8.69 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)； ^{13}C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(123)

NMR (DMSO- d_6) δ 32.88 (t), 41.79(s), 61.19(t), 63.28(t), 117.71(d), 120.42(d), 120.81(d), 126.09(d), 127.10(d), 127.97(d), 130.06(d), 132.10(s), 134.89(s), 140.54(s), 153.86(s), 168.85(s); FABHRMS 關於 $C_{23}H_{24}NS_2O_6(M^+ + H)$ 之計算值: 474.1045, 實驗值: 474.1049; 關於 $C_{23}H_{23}NS_2O_6 \cdot 0.75H_2O$ 之分析計算值: C, 56.72; H, 5.07; N, 2.88, 實驗值: C, 56.74; H, 4.78; N, 3.22。

3,3-二甲基-3-[(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-N-羥基-丙醯胺;

{4-[4-(4-苯并[b]噻吩-2-基苯氧基)苯磺醯基]-四氫吡喃-4-基]-N-羥基乙醯胺;

2-{4-[4-(苯甲基)苯磺醯基]-四氫吡喃-4-基]-N-羥基乙醯胺;

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-四氫吡喃-4-基]-N-羥基乙醯胺; 以及

2-{4-[4-(4-溴苯氧基)苯磺醯基]-四氫吡喃-4-基]-N-羥基乙醯胺。

12E. 製備其中n為2, 變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之式Id

同樣地, 依據上文中實例12A或12B之程序, 但是以其中n為0的其他式Id化合物來代替N-羥基-2-[1-(4-苯氧基苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺, 製備其中n為2的下列式Id化合物, 例如:

4-(4-苯氧基苯磺醯基甲基)四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (124)

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基甲基]六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-甲基-六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-環丙基-甲基六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-乙醯基-六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-(3-吡啶基)-六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-(3-吡啶醯基)-六氫吡啶-4-(N-羥基羧醯胺)；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧基苯磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-N-CBZ-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧基苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹²⁵)

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(3-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-苯硫基苯基)磺醯基]-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(苯磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(苯氧基苯磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-3-[(4-二苯基)磺醯基]-N-羥基丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(2-萘磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯乙烯基苯磺醯基)-丙醯胺；

3-(環戊甲基)-N-羥基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺；

3-(環戊甲基)-N-羥基-2-異丙基-3-(4-甲氧基苯基-磺醯基)-丙醯胺；

3-乙基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基丙醯胺；

3,3-二甲基-N-羥基-(4-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-甲氧基苯磺醯基)-環戊-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-甲氧基苯磺醯基)-四甲基環己-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[1-(4-苯氧基苯磺醯基)-環戊-1-基]-乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]四氫吡喃-4-基}-N-羥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (126)

基乙醯胺：

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]四氫吡喃-4-基}-N-羥

基乙醯胺：

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-四氫吡喃-1,1-二氧化物-4-基]-乙醯胺。

12F. 製備其中n為2，變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 之式Id

同樣地，依據上文中實例12A之程序，但是以其中n為0的其他式Id化合物來代替N-羥基-2-[1-(4-苯氧基苯硫基)-環戊-1-基]-乙醯胺，製備其中n為2的其他式Id化合物。

實例13

製備其中Y為第三-BuONE-之式I化合物

13A. 製備其中n為2， R^1 和 R^2 為氫，以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起代表四氫吡喃，且 R^5 為4-苯氧基之式Ic

將在水(170毫升)中的OXONE(33.9克)溶液，加至已經冷卻、在甲醇(340毫升)中之N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基苯硫基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺(14.1克，33.9毫莫耳)的溶液中。在室溫下攪拌該混合物5小時，在減低的壓力下濃縮成原體積的一半，然後使殘餘物分布在醋酸乙酯和水之間。在減低的壓力下從醋酸乙酯萃取物中移除溶劑。在矽膠上對該殘餘物進行層析，以10%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到白色泡沫狀之N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-四氫吡喃-4-基]-乙醯胺。

13B. 製備其中n為2， R^3 和 R^4 為氫，以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表N-BOC-六氫吡啶，且 R^5 為4-(4-氟苯氧基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹²⁷)苯基之式 Ic

在冷卻至 0°C、在無水二噁甲烷(70 毫升)中之 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺基甲基)-N-BOC-六氫吡啶-4-基]-羧醯胺(4.96 克, 9.03 毫莫耳)的溶液中, 加入 60% 的 3-氯過苯甲酸(4.96 克)。容許在 30 分鐘內使所得的混合物回溫至室溫後再攪拌 5 分鐘, 以一批之方式加入 13.6M 的含水二甲硫(1 毫升, 13.62 毫莫耳)。攪拌該混合物 10 分鐘, 利用飽和的含水碳酸氫鈉(2 × 50 毫升)使其分布, 覆以硫酸鎂脫水, 並在真空中濃縮。在矽膠上進行層析, 並以 25% 醋酸乙酯/己烷洗脫, 得到白色泡沫狀之 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基甲基)-N-BOC-六氫吡啶-4-基]-羧醯胺(4.70 克, 90%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.59 (m_c, 2H), 2.18 (m_c, 2H), 3.42 (m_c, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.62 (m_c, 2H), 7.01 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.04 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.38 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.84 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.44 (br s, 1H)。

13C. 製備其中 n 為 2, Y 為第三-BuONH-, 變更 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的式 Ic

同樣地, 依據上文中實例 13B 的程序, 但是以其他的式 Ib 化合物來代替 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺基甲基)-N-BOC-六氫吡啶-4-基]-羧醯胺, 製備其中 n 為 2 且 Y 為第三-BuONH- 的下列式 Ic 化合物:

N-第三-丁氧基-4-[4-(4-吡啶氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-羧醯胺: IR(KBr) 3434(br), 1684 公分⁻¹; ¹H NMR

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹²⁸)

(CDCl₃) δ 1.33 (s, 9H), 2.01 (m_c, 2H), 2.24 (m_c, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.79 (m_c, 4H), 6.93 (d, J=6.3 赫茲, 2H), 7.22 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.96 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.57 (d, J=6.3 赫茲, 2H); FABHRMS 關於 C₂₂H₂₈N₂SO₆(M⁺+H) 之計算值: 449.1746, 實驗值: 449.1757。

N-第三-丁氧基-4-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-羧醯胺: 熔點(廣泛的)100.8-135.8°C; IR(KBr) 3436(br), 1684 公分⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (s, 9H), 1.72 (m_c, 2H), 2.03 (m_c, 2H), 3.48 (m_c, 2H), 3.67 (m_c, 2H), 3.76 (s, 2H), 7.23(dd, J=8.8、0.5 赫茲, 1H), 7.41 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.91 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.03 (dd, J=8.8、2.7 赫茲, 1H), 8.25 (dd, J=2.7、0.5 赫茲, 2H), 8.30 (s, 1H), 10.23 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 26.66 (q), 33.09 (t), 42.37(s), 61.03(t), 63.36 (t), 80.64(s), 113.89(d), 121.38(d), 126.33(s), 129.53(d), 137.00(s), 140.34(d), 145.74(d), 157.87(s), 160.66(s), 171.25 (s); FABHMS 關於 C₂₂H₂₈N₂SO₆Cl 之計算值: 483.1357, 實驗值: 483.1354。關於 C₂₂H₂₇N₂SO₆Cl 之分析計算值: C, 54.71; H, 5.63; N, 5.80, 實驗值: C, 54.46; H, 5.60; N, 5.98。

N-第三-丁氧基-3-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯磺醯基]-2,2-二甲基-丙醯胺: 熔點(廣泛的)64.5-70.5°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (s, 9H), 1.29(s, 6H), 3.65 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.7 赫茲, 1H), 7.41 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.91 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 8.04 (dd, J=8.8、2.7 赫茲, 1H), 8.26 (d, J=2.7 赫茲, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (129)

10.17 (s, 1H) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 25.01 (q), 26.47 (q), 40.74(s), 63.03 (t), 80.79(s), 113.91 (d), 121.38(d), 126.32(s), 129.35(d), 130.66(s), 140.36(d), 145.75(d), 157.72(s), 160.68(s), 173.14 (s) ; FABHMS 關於 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Cl}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 之計算值 : 441.1251 , 實驗值 : 441.1248 。 關於 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Cl}$ 之分析計算值 : C, 54.48 ; H, 5.71 ; N, 6.35 , 實驗值 : C, 54.37 ; H, 5.69 ; N, 6.57 。

13 D. 製備其中 n 為 2 且 Y 為第三 -BuONH- , 變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的式 Ic

同樣地，依據上文中實例 13 A 的程序，但是以其他的式 Ib 化合物來代替 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺基)-四氫吡啶-4-基]-乙醯胺，製備其中 n 為 2 且 Y 為第三-BuONH- 的下列式 Ic 化合物：

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-甲氧苯磺基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺基]-六氫吡啶-4-基]乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-甲氧苯磺基)-六氫吡啶-4-基]乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺基)-六氫吡啶-4-基]乙醯胺；

2-苄基-N-第三-丁氧基-3-(4-甲氧苯磺基)-丙醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹³⁰)

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-(3-甲氧基苄磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-(4-甲氧基苄磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-[(4-苄硫基苄基)磺醯基]-丙醯胺；

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-(苄磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-(4-苄氧基苄磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-[(4-二苄基)磺醯基]-丙醯胺；

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-(2-萘磺醯基)-丙醯胺；

3-苄基-N-第三-丁氧基-3-(4--甲氧基苄乙炔基苄磺醯基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-(環戊甲基)-3-(4-甲氧基苄磺醯基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-(環戊甲基)-2-異丙基-3-(4-甲氧基苄磺醯基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3-乙基-2-甲基-3-(4-甲氧基苄磺醯基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-3,3-二甲基-3-(4-甲氧基苄磺醯基)-丙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[1-(4-甲氧基苄磺醯基)-環戊-1-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[1-(4-甲氧基苄磺醯基)-4-甲基環己-1-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苄氧基苄磺醯基)-環己酮-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹³¹)

基]-乙醯胺伸乙基縮酮；

N-第三-丁氧基-2-[1-(4-苯氧苯磺醯基)-環己-1-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-四氫呋喃-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-四氫呋喃-4-基}-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-四氫呋喃-4-基}-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-四氫噁呋喃-1,1-二氧化物-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-(4-甲氧苯磺醯基)-環己烷羧醯胺；
以及

N-第三-丁氧基-反-2-(4-甲氧苯磺醯基)-環戊烷羧醯胺。

13E. 製備其中n為2，變更R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的式Ic

同樣地，依據上文中實例13A的程序，但是以其他的式Ib化合物來代替N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，製備其中n為2且Y為第三-BuONH-的式Ic化合物。

實例 14

製備其中Y為第三-BuONE-的式Ic化合物

14A. 製備其中n為2，R¹和R²為氫，以碳原子將R³和R⁴附接在一起代表六氫吡啶，且R⁵為4-苯氧苯基之式Ic

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹³²⁾

將10%鈹碳(1克)和甲酸銨(6.7克)加至在乙醇(21毫升)中之N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺(1.2克, 2.1毫莫耳)的溶液中, 並使該混合物迴流1小時。通過矽藻土過濾該混合物, 以乙醇(150毫升)沖洗濾餅, 接著再以在二氯甲烷中之10%甲醇(150毫升)沖洗。在減低的壓力下從濾液中移除溶劑, 並將殘餘物溶解於熱的醋酸乙酯中。過濾、濃縮濾液, 接著以矽膠進行層析, 並以10%甲醇/二氯甲烷洗脫, 得到無色油狀之N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺。

14B. 製備其中n為2, 變更R¹、R²、R³、R⁴和R⁵的式Ic

同樣地, 依據上文中實例14A之程序, 但是以其他經N-CBZ保護的式I化合物來代替N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺, 製備其中n為2且Y為第三-BuONH-的其他式I化合物。

實例15

製備其中Y為HONH-之式Id化合物

15A. 製備其中n為2, R¹和R²為氫, 以碳原子將R³和R⁴附接在一起代表六氫吡啶, 且R⁵為4-苯氧苯基之式Id

將在二氯乙烷(2毫升)中的N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺(27毫克, 0.05毫莫耳)溶液冷卻至-20°C, 並以氫氯酸氣體使其飽和30分鐘。然後將反應容器密封, 並在25°C下攪拌該溶液兩天。在減低的壓力下從該反應混合物中移除溶劑, 並將殘餘物溶解

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (133)

於在二氯甲烷中的50%甲醇中。除了己烷之外，沉澱出N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺， $m/e=391(MH^+, FAB)$ 。

15B. 製備其中n為2，變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的式Id

同樣地，依據上文中實例15A之程序，但是以其中Y為第三-BuONH-的其他式Ic化合物來代替N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，製備其中n為2且Y為HONH-的下列式Id化合物：

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺， $m/e=525(MH^+)$ ；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧苯磺醯基)-N-CBZ-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺， $m/e=463(MH^+, FAB)$ ；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺，熔點196-197°C；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺，熔點200-201°C；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-四氫呋喃-4-基}-N-羥基乙醯胺，熔點135.7-136.1°C； 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60 (m_c , 2H), 1.83 (m_c , 2H), 3.00 (s, 2H), 3.66 (m_c , 2H), 3.88 (m_c , 2H), 7.06 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.09 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.42 (d, J=8.9赫茲, 1H), 7.79 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.25 (s, 1H), 9.49(s, 1H)；FABHMS關於 $C_{19}H_{20}NSO_6Cl(M^++H)$ 之計算值：426.0778，實驗值：426.0775。關於 $C_{19}H_{20}NSO_6Cl$ 之分析計算值：C, 53.39；H, 4.73；N, 3.29，實驗值：C,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (134)

53.30 ; H, 4.67 ; N, 3.35 。

2-[4-(4-環己氧基苯磺醯基)-四氫呋喃-4-基]-N-羥基乙醯胺，熔點 77-78℃；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧基苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺， $m/e=329(MH^+)$ ；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺， $m/e=391(MH^+)$ ；

2-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺， $m/e=350.2(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺， $m/e=350.2(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-(4-甲氧基苯磺醯基)-丙醯胺， $m/e=350.2(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-苯硫基苯基)磺醯基]-丙醯胺， $m/e=427(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-(苯磺醯基)-丙醯胺， $m/e=320(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-(4-苯氧基苯磺醯基)-丙醯胺， $m/e=412.2(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-二苯基)磺醯基]-丙醯胺， $m/e=395(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-(2-萘磺醯基)-丙醯胺， $m/e=370.1(MH^+)$ ；

3-苄基-N-羥基-3-[(4-甲氧基苯乙烯基)苯磺醯基]-丙醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹³⁵)

胺， $m/e = 452.2(MH^+)$ ；

3-(環戊甲基)-N-羥基-3-(4-甲氧苯磺醯基)-丙醯胺，
 $m/e = 342(MH^+)$ ；

3-(環戊甲基)-N-羥基-2-異丙基-3-(4-甲氧苯磺醯基)-
丙醯胺；

3-乙基-N-羥基-2-甲基-3-(4-甲氧苯磺醯基)-丙醯胺，
 $m/e = 301(MH^+)$ ；

3,3-二甲基-3-(4-甲氧苯磺醯基)-N-羥基-丙醯胺，元
素分析： $C_{11}H_{11}N$ ；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧苯磺醯基)-環戊-1-基]-乙醯胺，
 $m/e = 313(MH^+)$ ；

N-羥基-2-[4-(4-甲氧苯磺醯基)-4-甲基環己-1-基]-乙
醯胺， $m/e = 341(MH^+)$ ；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-環己-1-基]-乙醯胺，
 $m/e = 389(MH^+)$ ；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-四氫呋喃-4-基]-乙醯
胺，熔點 $88.5-90^{\circ}C$ ， $m/e = 391(MH^+)$ ；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-四氫呋喃-4-基}-N-
羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-四氫呋喃-4-基}-N-
羥基乙醯胺，熔點 $91-95^{\circ}C$ ；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-四氫噻吩-1,1-二氧
化物-4-基]-乙醯胺， $m/e = 440.1(MH^+)$ ；

N-羥基-反-2-(4-甲氧苯磺醯基)-環戊烷羧醯胺，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹³⁶)

$m/e = 313(MH^+)$;

N-羥基-反-2-(4-甲氧苯磺醯基)-環己烷羧醯胺，
 $m/e = 327(MH^+)$; 以及

2-苄基-N-羥基-反-2-(4-甲氧苯磺醯基)-環戊烷-羧醯胺，
 $m/e = 390(MH^+)$ 。

15C. 製備其中 n 為 2，變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的式 Id

同樣地，依據上文中實例 15A 之程序，但是以其中 Y 為第三-BuONH-的其他式 Ic 化合物來代替 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，製備其中 n 為 2 且 Y 為 HONH-的其他式 Id 化合物，例如：

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-N-CBZ-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{1-甲基-4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-{1-甲基-4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-乙醯胺；以及

2-{4-[4-(4-溴苯氧基)-苯磺醯基]-四氫呋喃-4-基}-N-羥基乙醯胺。

15D. 製備其中 n 為 2， R^1 和 R^2 為氫，以碳原子將 R^3 和 R^4 附接在一起代表環己酮，且 R^5 為 4-苯氧苯基之式 Id

依據上文實例 15A 略述的程序，從相對應的 N-第三-丁氧基前驅物來製備 N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-環己酮-4-基]-乙醯胺伸乙基縮酮(400 毫克)。將上述的產物溶解於丙酮和 1M 氫氯酸的 1:1 混合物(40 毫升)中，並在室溫下攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (¹³⁷)

拌18小時。在減低的壓力下濃縮該反應，並以醋酸乙酯萃取。利用10%甲醇／二氯甲烷的矽膠層析法，得到白色固體狀之2-[4-(4-苯氧基磺基)環己酮-4-基]-N-羥基乙醯胺；熔點106°C(裂解)， $m/e=404(MH^+)$ ，FABMS)。

15E. 製備其中n為2， R^3 和 R^4 為氫，以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表六氫吡啶，且 R^5 為4-(4-氯苯氧基)苯基之式Id

在含有在-30°C下、在1,2-二氯乙烷(35毫升)中之自由鹼N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-苯氧基)苯磺基甲基]-六氫吡啶-4-基}-羧基胺(780毫克，1.62毫莫耳)的密封試管中，使氣態的氫氯酸起泡，直到達到飽和點為止。然後將反應容器密封，並攪拌該溶液兩天。將該容器再度冷卻至-30°C之後再打開，使氮氣之蒸氣通過該溶液起泡，然後使其回溫至室溫。濃縮該混合物，得到2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺基甲基]-六氫吡啶-4-基}-N-羥基羧基胺(747毫克，100%)。熔點166.7-176.2°C； 1H NMR (CD_3OD) δ 2.39 (m_c , 2H), 3.12 (m_c , 2H), 3.36 (m_c , 2H), 3.63 (s, 2H), 7.12 (d, $J=8.9$ 赫茲, 2H), 7.15 (d, $J=8.9$ 赫茲, 2H), 7.44 (d, $J=9.0$ 赫茲, 2H), 7.89 (d, $J=8.9$ 赫茲, 2H)；FABMS (M^++H)：425.0；關於 $C_{19}H_{21}N_2SO_5Cl \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ 之分析計算值：C, 46.73；H, 4.33；N, 5.74，實驗值：C, 46.83；H, 4.66；N, 5.71。

15F. 製備其中n為2，變更 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的式Id

同樣地，依據上文中實例15E之程序，但是以其中Y為第

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (138)

三-BuONH-的其他式Ic化合物來代替N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-六氫吡啶-4-基}-羧醯胺，製備其中n為2且Y為HONH-的其他式Id化合物，例如：

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-(環丙甲基)-六氫吡啶-4-基}-N-羥基羧醯胺氫氯化物(1.30克，84%)。熔點120.5-124.0℃；IR(KBr)3429(br)，1582公分⁻¹；¹H NMR(CD₃OD) δ 0.40-0.50(m, 2H), 0.73-0.81(m, 2H), 1.12(m_c, 1H), 2.18(m_c, 2H), 2.41(d, J=14.8赫茲, 2H), 2.63(d, J=14.3赫茲, 2H), 3.03(m_c, 2H), 3.10(m_c, 2H), 3.60(m_c, 2H), 7.13(m_c, 4H), 7.43(d, J=8.7赫茲, 2H), 7.89(d, J=8.8赫茲, 2H), 7.93(d, J=8.8赫茲, 2H)；FABMS(M⁺+H)：479.10；關於C₂₃H₂₇N₂SO₅Cl·HCl·H₂O之分析計算值：C, 51.77；H, 5.09；N, 5.25，實驗值：C, 51.90；H, 5.53；N, 5.26。

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-N-羥基-1-菸鹼醯基甲基-六氫吡啶-4-基}-羧醯胺氫氯化物(590毫克，89%)。熔點160.5℃(冒泡)；IR(KBr)3426(br)，1638公分⁻¹；¹H NMR(CD₃OD) δ 1.97(m_c, 2H), 2.25(m_c, 2H), 3.55(m_c, 4H), 3.64(s, 2H), 7.10(d, J=8.9赫茲, 2H), 7.13(d, J=8.7赫茲, 2H), 7.43(d, J=8.6赫茲, 2H), 8.12(m_c, 1H), 8.61(d, J=7.9赫茲, 2H), 8.92(d, J=5.5赫茲, 2H), 8.98(br s, 1H)；FABMS(M⁺+H)：530.0；關於C₂₅H₂₉N₃SO₆Cl·HCl·0.5H₂O之分析計算值：C, 51.38；H, 4.14；N, 7.19，實驗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (139)

值：C, 51.80；H, 4.46；N, 7.25。

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-N-羥基-1-甲磺醯基六氫吡啶-4-基}-羧醯胺氫氯化物(682毫克, 69%)。熔點 107.3-112.3 °C；¹H NMR (CD₃Cl) δ 1.95 (m_c, 2H), 2.40 (m_c, 2H), 2.79 (m_c, 3H), 3.12 (m_c, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.51 (m_c, 2H), 7.01 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.07 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.39 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.83 (d, J=8.9 赫茲, 2H)；FABMS(M⁺+H)：503.2；關於 C₂₂H₂₃N₂S₂O₇Cl 之分析計算值：C, 47.76；H, 4.61；N, 5.57，實驗值：C, 47.32；H, 4.56；N, 5.52。

4-[4-(4-吡啶氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)氫氯化物；熔點 188-197 °C；IR(KBr) 3431, 1638 公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (m_c, 2H), 2.01 (dm, J=14.7 赫茲, 2H), 3.43 (m_c, 2H), 3.65 (m_c, 2H), 3.78 (s, 2H), 7.56 (m_c, 4H), 8.02 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 8.82 (d, J=6.6 赫茲, 2H), 10.64 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 33.01(t), 39.78(t), 61.13(s), 63.26(t), 114.48(d), 121.81(d), 130.87(d), 138.41(s), 144.92(d), 156.14(s), 168.4(s), 168.8 (s)；關於 C₁₈H₂₁N₂SO₆Cl · HCl · 0.6H₂O 之分析計算值：C, 49.17；H, 5.09；N, 6.37，實驗值：C, 49.16；H, 5.03；N, 6.27。

4-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；熔點 141.9-142.7 °C；IR(KBr) 3432, 1636 公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.73 (m_c, 2H), 2.01 (dm,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (140)

J=14.7赫茲, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.46 (m_c, 2H), 3.64 (m_c, 2H), 7.23 (dd, J=8.7、0.4赫茲, 2H), 7.40 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.92 (d, J=8.8赫茲, 2H), 8.03 (d, J=8.7、2.7赫茲, 2H), 8.26 (dd, J=2.7、0.4赫茲, 2H), 8.69 (s, 1H), 10.62 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 32.89(t), 41.81(s), 60.96 (t), 63.26 (t), 113.88(d), 121.32(d), 126.31(s), 129.58(d), 136.93(s), 140.33(s), 145.74(d), 157.82(s), 160.69(s), 169.02(s); FABHRMS 關於 C₁₈H₁₉N₂SO₆Cl (M⁺+H) 之計算值: 427.0731, 實驗值: 427.0726。關於 C₁₈H₁₉N₂SO₆Cl · 0.5H₂O 之分析計算值: C, 49.49; H, 4.61; N, 6.41, 實驗值: C, 49.54; H, 4.35; N, 6.47。

3-[4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯磺醯基]-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺; 熔點 115.8-116.6°C; IR(KBr) 3412(br), 1644 公分⁻¹; ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.38 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.7 赫茲, 1H), 7.34 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.89 (dd, J=8.7、2.7 赫茲, 2H), 7.95 (d, J=8.8 赫茲, 1H), 8.15 (d, J=2.5 赫茲, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 25.55(q), 41.76(s), 65.06 (t), 114.91(d), 122.35(d), 128.40(s), 130.98(d), 138.21(s), 141.44(d), 146.88(d), 159.89(s), 162.32(s), 174.51(s); FABHRMS 關於 C₁₆H₁₈N₂SO₅Cl (M⁺+H) 之計算值: 385.0625, 實驗值: 383.0625。關於 C₁₆H₁₇N₂SO₅Cl 之分析計算值: C, 49.94; H, 4.48; N, 7.28, 實驗值: C, 49.58; H, 4.42; N, 7.30。

15 G. 製備其中 n 為 2, R³ 和 R⁴ 為氫, 以碳原子將 R¹ 和 R² 附

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (141)

接在一起代表1-吡啶甲基六氫吡啶，且R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基之式Id

在三氟乙酸(5毫升)中含有N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-吡啶甲基六氫吡啶-4-基}-羧醯胺(324毫克，0.566毫莫耳)的溶液，加熱至30°C 1.5小時，冷卻至室溫，並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於醋酸乙酯(100毫升)中，以飽和的碳酸氫鈉(2×30毫升)沖洗，覆以硫酸鎂脫水，並在真空中濃縮。在矽膠上進行層析，以6%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-1-吡啶甲基六氫吡啶-4-基}-N-羥基羧醯胺氫氯化物；熔點222.5-223.9°C；IR(KBr) 3436(br), 1645公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.15 (m_c, 3H), 2.40 (m_c, 2H), 3.32 (m_c, 2H), 3.57(m_c, 2H), 3.97 (m_c, 2H), 4.44 (m_c, 2H), 4.51 (m_c, 2H), 7.19 (m_c, 4H), 7.50 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.87 (m_c, 3H), 8.49 (m_c, 3H), 8.85 (m_c, 1H), 8.99 (br s, 1H)；FABMS(M⁺+H)：516.1。關於C₂₉H₃₄N₃SO₅Cl·2HCl·0.5H₂O之分析計算值：C, 50.22；H, 4.89；N, 7.03，實驗值：C, 50.17；H, 4.65；N, 7.00。

實例16

製備式Ih之化合物

16A. 製備其中R¹、R²和R³為氫，且R⁴為苄基之式Ie

在已經冷卻、在甲醇(50)中之3-苄基-3-(4-溴苯硫基)-丙酸的溶液中，加入在水(50毫升)中之OXONE(8克)的溶液。在室溫下攪拌該反應混合物2小時，然後使其分布在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (¹⁴²)

二氯甲烷和水中。在減低的壓力下從有機層中移除溶劑，得到結晶狀固體之3-苄基-3-(4-溴苯磺醯基)-丙酸。

16B. 製備其中R¹、R²和R³為氫，且R⁴為苄基之式If

1. 將在乙醇和苯之1:1混合物(5毫升)的3-(4-溴苯基)磺醯基-4-苄丙酸(200毫克，0.52毫莫耳)、苯基硼酸(127毫克，1.04毫莫耳)和四價(三苯膦)鈹(0)(24毫克，0.021毫莫耳)的溶液加熱至迴流溫度，並加以攪拌。在該反應混合物中加入2M碳酸鈉溶液(1毫升)，並在迴流下持續攪拌大約2小時。冷卻至該混合物，然後使其分布在醋酸乙酯和水之間。以鹽水沖洗溶劑層，覆以硫酸鎂脫水，過濾並在減低的壓力下移除溶劑。對殘餘物進行層析，以7%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到3-(4-二苯基)磺醯基-4-苄丙酸。

¹H NMR (CDCl₃) : 7.75 ppm (m, 14H); 3.42 ppm (dd, 1H); 2.82 ppm (dd, 1H); 2.77 ppm (dd, 1H); 2.51 ppm (dd, 1H)。

16C. 製備其中R¹、R²和R³為氫，且R⁴為苄基之式Ih

如上文所示製備3-(4-二苯基)磺醯基-4-苄丙酸，然後如實例10A中之描述，將其轉變為3-(4-二苯基)磺醯基-4-苄基-N-羥基丙醯胺，熔點65°C(收縮裂解)。

16D. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫呋喃-4-基，R³和R⁴為氫，R⁵為4-(噁吩-2-基)苯氧苄基之式Ifb

1. 在冷卻至15°C，在20%四氫呋喃／甲醇(135毫升)中，並以機械方式攪拌的4-[4-(4-溴苯氧基)苯硫基甲基]-四氫呋喃-4-羧酸(5.50克，13.0毫莫耳)懸浮液中，逐滴加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹⁴³⁾

入在水(86毫升)中的OXONE(13.0克, 21.2毫莫耳)溶液, 維持15-20°C的内部溫度。攪拌該混合物12小時, 並溶解於40%醋酸乙酯/水(1200毫升)中。分離出層次, 並利用醋酸乙酯(2×300毫升)反萃取水層。將混合的醋酸乙酯脫水(MgSO₄), 濃縮, 並使殘餘物從少量的二氯甲烷/己烷中結晶, 得到白色粉末狀之4-[4-(4-溴苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-羧基, 可直接使用不需進一步純化(5.00克, 84%)。

2. 將四價(三苯膦)-鈀(0)(108毫克)、2-噻吩硼酸(857毫克, 6.70加至在N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)中的4-[4-(4-溴苯氧基)苯磺醯基-甲基]四氫吡喃-4-羧酸(1.10克, 2.42毫莫耳)溶液中, 接著再加入2M的含水碳酸鈉(2.7毫升, 5.4毫莫耳)。將該反應加熱至迴流10小時, 冷卻至室溫, 並使該混合物分布在二氯甲烷(100毫升)到1N含水的氫氯酸(20毫升)之間。以二氯甲烷(100毫升)反萃取液層, 並將混合的有機層脫水(MgSO₄), 在100克矽膠上對殘餘物進行層析(以二氯甲烷到10%甲醇/二氯甲烷洗脫), 並使所得的泡沫從少量的二氯甲烷/己烷中結晶, 得到4-[4-(4-噻吩-2-基)苯氧基苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-羧酸(1.04克, 94%)。熔點181.2-193.3°C; IR(KBr) 3432(br), 1718.9公分⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.67(ddd, J=13.8、9.4、4.0赫茲, 2H), 1.95(dm, J=13.8赫茲, 2H), 3.47(m_c, 2H), 3.67(m_c, 2H), 3.68(s, 2H), 7.14(dd, J=4.9、3.6赫茲, 1H), 7.20(d, J=8.8赫茲, 2H), 7.22(d, J=8.9赫茲, 2H), 7.50(dd,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (144)

J=3.6、1.2赫茲, 1H), 7.54 (dd, J=4.9、1.2赫茲, 1H), 7.74 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.87 (d, J=8.8赫茲, 2H), 12.80 (s, 1H); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) δ 32.92(t), 42.25(s), 61.73(t), 63.26(t), 117.82(d), 123.75(d), 125.66(d), 127.39(d), 128.50(d), 130.08(d), 130.74(s), 134.90(s), 142.42(s), 154.13(s), 161.33(s), 174.39(s); FABHRMS 關於 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{S}_2\text{O}_6(\text{M}^++\text{H})$ 之計算值: 459.0936, 實驗值: 459.0936。關於 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{S}_2\text{O}_6$ 之分析計算值: C, 60.24; H, 4.83, 實驗值: C, 60.57; H, 4.90。

16E. 製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表四氫哌喃-4-基, R^3 和 R^4 為氫, R^5 為 4-(噻吩-3-基)苯氧苯基之式 Ifb

同樣地, 依據上述的程序, 製備其他的式 Ifb 化合物, 例如以 3-噻吩硼酸來代替 2-噻吩硼酸, 製備 4-[4-(4-噻吩-3-基)苯氧基苯磺醯基甲基]-四氫哌喃-4-羧酸。熔點 206.6-212.4°C; IR(KBr) 3430(br), 1719 公分^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.67 (m_c , 2H), 1.95 (m_c , 2H), 3.47 (m_c , 2H), 3.66 (m_c , 2H), 3.67 (s, 2H), 7.20 (m_c , 4H), 7.56 (dd, J=5.0、1.4赫茲, 1H), 7.64 (d, J=5.0、2.9赫茲, 2H), 7.81 (d, J=8.7赫茲, 2H), 7.87 (m_c , 2H), 7.96 (s, 1H), 12.77 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 32.92(t), 40.38(s), 61.19(t), 63.26(t), 117.66(d), 120.54(d), 120.87(d), 126.04(d), 127.07(d), 127.96(d), 130.02(d), 132.00(s), 134.66(s), 140.45(s), 160.80(s), 174.32 (s); FABHRMS 關於 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{S}_2\text{O}_6(\text{M}^++\text{H})$ 之計算值:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (145)

459.0936，實驗值：459.0934。關於 $C_{23}H_{22}S_2O_6 \cdot 0.5H_2O$ 之分析計算值：C, 59.08；H, 4.96，實驗值：C, 58.82；H, 4.69。

16F.4-[4-(4-溴苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫呔喃-4-羧酸的催化性還原作用

在大氣壓下利用鈀碳催化劑，將在80%乙醇／四氫呔喃(40毫升)中之660毫克(1.45毫莫耳)的4-[4-(4-溴苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫呔喃-4-羧酸的溶液氫化14小時，在矽藻土墊上過濾，以二氯甲烷沖洗，並在真空中濃縮，得到淡橘色固體狀之4-[4-苯氧基苯磺醯基甲基]-四氫呔喃-4-羧酸(546毫克，100%)，將其直接納入下一個反應，不需進一步純化；熔點162.5-165.3℃；IR(KBr) 3431(br), 1727公分⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.67 (ddd, J=14.1、10.0、4.0赫茲, 2H), 1.95 (dm, J=14.1赫茲, 2H), 3.47 (m_c, 2H), 3.65 (m_c, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.15 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.27 (t, J=7.4赫茲, 1H), 7.45 (t, J=7.5赫茲, 2H), 7.86 (d, J=7.9赫茲, 2H), 12.74 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 32.88(t), 42.26 (s), 61.75(t), 63.26(t), 117.64(d), 120.11(d), 125.03(d), 130.04(d), 130.39(s), 134.69(s), 154.69(s), 161.53(s), 174.39 (s)；FABHRMS 關於 $C_{19}H_{21}SO_6(M^++H)$ 之計算值：377.1059，實驗值：378.1064。關於 $C_{19}H_{20}SO_6 \cdot 0.75H_2O$ 之分析計算值：C, 58.52；H, 5.56，實驗值：C, 58.54；H, 5.19。

實例 17

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁴⁶)製備式Ij化合物17A. 製備其中R¹、R²和R³為氫，且R⁴為苄基之式Ii

將苯硫酚(80毫克)與在N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)中之氫化鉀(40毫克)一起攪拌45分鐘，產生苯硫酚酸鉀的均質溶液。在該混合物中加入在室溫下溶解於N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)中的3-苄基-3-(4-溴苯磺醯基)-丙酸(100毫克)。在75°C下攪拌16小時之後，使該混合物分布於含水的檸檬酸和水之間，以製備TLC純化所得的產物，得到3-苄基-3-(4-苯磺基苯磺醯基)-丙酸(30毫克)。

17B. 製備其中R¹、R²和R³為氫，且R⁴為苄基之式Ij

如上述製備3-苄基-3-(4-苯磺基苯磺醯基)-丙酸，然後按照實例10A中的描述，將其轉變為3-苄基-3-(4-苯磺基苯磺醯基)-N-羥基丙醯胺。

實例18製備式Ik化合物18A. 製備其中R¹、R²和R³為氫，且R⁴為苄基之式Ik

在80°C下攪拌3-苄基-3-(4-溴苯磺醯基)-丙酸(250毫克)、對-甲氧基苯乙烯(0.1毫升)、二異丙基乙胺(0.25毫升)、醋酸鈹(5毫克)和三(間-甲苯基)膦(16毫克)的混合物過夜。將該反應混合物溶解於二氯甲烷中，並以含水的檸檬酸沖洗。從二氯甲烷溶液中移除溶劑，並在矽膠上對殘餘物進行層析(製備TLC，以10%甲醇/二氯甲烷洗脫)，得到3-苄基-3-(4-苯乙烯基苯磺醯基)-丙酸(21毫克)。

18B. 製備其中R¹、R²和R³為氫，且R⁴為苄基之式Ik

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (147)

如上述製備 3-苄基-3-(4-苯乙烯基苯磺醯基)-丙酸，然後按照實例 10A 中的描述，將其轉變為 3-苄基-3-(4-苯乙烯基苯磺醯基)-N-羥基丙醯胺，LSIMS $m/e=452.2$ $(M+H)^+$ 。

實例 19製備式 II 化合物

製備其中 n 為 2，以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表六氫吡啶， R^3 和 R^4 為氫，且 R^5 為 4-(4-氯苯氧基)苯基之式 II

將三氯乙酸(4毫升)加至溶解於二氯甲烷(4毫升)中之 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺醯基甲基)-N-BOC-六氫吡啶-4-基]-羧醯胺(2克，3.64 毫莫耳)的溶液中。攪拌該反應混合物 1.3 小時，並在真空中濃縮。將粗製的鹽酸殘餘物溶解於醋酸乙酯(150 毫升)中，以飽和的含水碳酸氫鈉(2×50 毫升)沖洗，覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮，得到自由鹼，N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺醯基甲基)-六氫吡啶-4-基]-羧醯胺(1.57 克，90%)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (s, 9H), 2.23 (m_c , 2H), 2.56 (m_c , 2H), 3.30 (m_c , 2H), 3.44 (m_c , 2H), 3.53 (m_c , 2H), 7.00 (d, $J=8.9$ 赫茲, 2H), 7.05 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.82 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 8.25 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H)。

實例 20製備式 Im 化合物

20A. 製備其中 n 為 2，R 為乙氧羰基甲基， R^1 和 R^2 為氫，且 R^5 為 4-苯氧基之式 Im

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁴⁸)

以溴化乙酸乙酯(0.2毫升)和碳酸鉀(600毫克)處理在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺(750毫克)的溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜，然後使其分布到醋酸乙酯和水之間。在脫水之後，在減低的壓力下從有機層中移除溶劑，得到N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-1-(乙氧羰基甲基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，將其直接使用在下一個步驟，不需進一步純化。

20B. 製備其中n為2，R為異丙基，R¹和R²為氫，且R⁵為4-苯氧苯基之式Im

將10%鈀碳(100毫克)加至在丙酮(20毫升)中之N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺(500毫克)的溶液中，並在氫氣下攪拌該混合物三天。濾調催化劑，並在減低的壓力下從濾液中移除溶劑。在矽膠上對殘餘物進行層析，以10%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-1-(異丙基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺(300毫克)。

20C. 製備其中n為2，變更R的式Im

同樣地，依據上文實例20A的程序，但是以3-吡啶甲基氯來代替溴化乙酸乙酯，製備N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-1-(3-吡啶甲基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺。

同樣地，依據上文中實例20A的程序，但是以N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基}-乙醯胺來代替N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-六

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (149)

氮吡啶-4-基]-乙醯胺，並以環丙甲基溴來代替溴乙酸乙酯，製備N-第三-丁氧基-2-[4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]-1-(3-環丙甲基)-六氮吡啶-4-基]-乙醯胺。

同樣地製備N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-1-(乙醯胺基羰甲基)六氮吡啶-4-基]-乙醯胺。

20D. 製備其中n為2，變更R的式Im

同樣地，依據上文中實例20A的程序，但可視需要以其他的式Iy來代替N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氮吡啶-4-基]-乙醯胺，也可視需要以其他的式RX化合物來代替溴化乙酸乙酯，其中R為低碳烷基、環烷基烷基、醯基、烷氧羰基烷基、甲基吡啶、-SO₂R^a，其中R^a為低碳烷基或-NR^bR^c，其中R^b和R^c分別為氫或低碳烷基及其類似物，且X為氯、溴或碘，製備出其他的式Im化合物：

N-第三-丁氧基-2-[1-乙基-4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氮吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[1-甲基-4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氮吡啶-4-基]-乙醯胺，熔點152-155°C；

N-第三-丁氧基-2-[1-(2-甲丙基)-4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氮吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[1-環丙甲基-4-(4-苯氧基苯磺醯基)-六氮吡啶-4-基]-乙醯胺；

N-第三-丁氧基-2-[1-環丙甲基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氮吡啶-4-基]-乙醯胺；以及

五、發明說明 (150)

N-第三-丁氧基-2-[1-乙醯基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺。

20E. 製備其中 n 為 2, R^3 和 R^4 為氫, 以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表 1-環丙甲基六氫吡啶, 且 R^5 為 4-(4-氯苯氧基)苯基之式 Ic

在溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (17 毫升) 中之自由鹼 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺醯基甲基)-六氫吡啶-4-基]-羧醯胺 (1.28 克, 2.66 毫莫耳) 的溶液中, 加入環丙甲基溴 (0.26 毫升, 2.66 毫莫耳), 接著再加入碳酸鉀 (1.84 克, 13.3 毫莫耳)。在攪拌該反應混合物 20 小時之後, 加入水 (100 毫升), 並以醋酸乙酯 (3×100 毫升) 萃取含水的溶液。以鹽水 (2×50 毫升) 沖洗混合的有機萃取物, 覆以硫酸鎂脫水, 在真空中濃縮。在矽膠上進行層析, 並以 25% 醋酸乙酯/己烷洗脫, 得到 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺醯基甲基)-1-(環丙基)六氫吡啶-4-基]-羧醯胺 (1.30 克, 92%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.10 (ddd, $J=5.6$ 、 4.7 、 4.6 赫茲, 2H), 0.53 (ddd, $J=8.7$ 、 4.7 、 4.5 赫茲, 2H), 0.85 (m_c , 1H), 1.31 (s, 3H), 1.64 (m_c , 2H), 2.06 (m_c , 2H), 2.24 (m_c , 2H), 2.28 (d, $J=6.5$ 赫茲, 2H), 2.67 (m_c , 4H), 3.50 (m_c , 2H), 7.10 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.37 (d, $J=8.8$ 赫茲, 2H), 7.85 (d, 8.8 赫茲, 2H), 8.33 (br s, 2H); FABMS($M^+ + H$): 535.2。

20F. 製備其中 n 為 2, R^3 和 R^4 為氫, 以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表 1-(3-吡啶甲基)六氫吡啶, 且 R^5 為 4-(4-氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁵¹)

苯氧基) 苯基之式 Ic

同樣地，依據上文中實例 20E 之程序，但是以 1.25 當量的 3-吡啶甲基氫氯化物來代替環丙甲基溴，製備 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺基甲基)-1-(吡啶甲基)六氫吡啶-4-基]-羧酸鹽胺；熔點 83.3-93.8°C；IR(KBr) 3436, 1661 公分⁻¹；¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (s, 9H), 2.00 (m_c, 2H), 2.24 (m_c, 2H), 2.55 (m_c, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 7.01 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.04 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 7.25 (dd, J=7.6、4.6 赫茲, 2H), 7.38 (d, J=8.8 赫茲, 2H), 7.64 (brd, J=7.8 赫茲, 2H), 7.85 (d, J=8.9 赫茲, 2H), 8.36 (br s, 1H), 8.52 (m, 2H)；FABMS(M⁺+H)：572.0。關於 C₂₉H₃₄N₃SO₅Cl·0.5H₂O 之計算值：C, 59.03；H, 5.81；N, 7.12，實驗值：59.37；H, 6.15；N, 7.98。

20G. 製備其中 n 為 2，R³ 和 R⁴ 為氫，以碳原子將 R¹ 和 R² 附接在一起代表 1-(菸鹼鹽基)六氫吡啶，且 R⁵ 為 4-(4-氯苯氧基) 苯基之式 Ic

在冷卻至 0°C、在二氯甲烷(2 毫升)中之自由鹼 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺基甲基)-六氫吡啶-4-基]-羧酸鹽胺(491 毫克，1.02 毫莫耳)和 N,N-二異丙基乙胺(444 毫克，2.55 毫莫耳)的溶液中，以一批之方式加入菸鹼鹽基氫氯化物(219 毫克，1.27 毫莫耳)。在攪拌該反應混合物 3 小時之後，加入水(30 毫升)，並以醋酸乙酯(2×60 毫升)萃取含水的溶液。以鹽水(2×50 毫升)沖洗混合的有機萃取物，覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮。在矽膠上進行層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (152)

析，並以6%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基甲基)-1-(菸鹼醯基)六氫吡啶-4-基]-羧醯胺(233毫克，39%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 9H), 1.95 (m_c, 2H), 2.35 (m_c, 2H), 3.45 (m_c, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.55 (m_c, 4H), 7.01 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.06 (d, J=8.8赫茲, 2H), 7.39(d, J=8.8赫茲, 2H), 7.41 (m_c, 2H), 7.79 (m_c, 2H), 7.83 (d, J=8.8赫茲, 2H), 8.69 (br s, 1H), 8.52 (m_c, 2H)。

20H. 製備其中n為2，R³和R⁴為氫，以碳原子將R¹和R²附接在一起代表1-(甲烷磺醯基)六氫吡啶，且R⁵為4-(4-氯苯氧基)苯基之式Ic

在冷卻至-78°C、在67%二氯甲烷／吡啶(16.5毫升)中之自由鹼N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基甲基)-六氫吡啶-4-基]-羧醯胺(1.57克，3.26毫莫耳)的溶液中，加入在二氯甲烷(2毫升)中之甲烷磺醯氯(0.51毫升，6.53毫莫耳)。攪拌該反應混合物4小時之後，加入3N的含水氫氯酸(25毫升)，並以醋酸乙酯(2×60毫升)萃取含水的溶液。以鹽水(2×50毫升)沖洗混合的有機萃取物，覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮。在矽膠上進行層析，並以45%醋酸乙酯／己烷洗脫，得到N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基甲基)-1-(甲烷磺醯基)六氫吡啶-4-基]-羧醯胺(1.16毫克，64%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 9H), 2.05 (m_c, 2H), 2.37 (m_c, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.23 (m_c, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.47 (m_c, 2H), 7.01 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.06 (d, J=8.9赫茲, 2H), 7.39(d, J=8.9赫茲, 2H), 7.85 (d, J=8.9赫茲, 2H)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁵³)

FABMS ($M^+ + H$) : 559.1。

實例 21製備式 In 之化合物

21A. 製備其中 n 為 2, R 為乙氧羰基甲基, R^1 和 R^2 為氫, 且 R^5 為 4-苯氧苯基之式 In

將得自實例 20A 之產物, N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-1-(乙氧羰基甲基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺溶解於二氯甲烷(10 毫升)中, 冷卻至 0°C, 並以氫氯酸氣體使其飽和。然後將反應容器密封, 並在 25°C 下攪拌該溶液兩天。在減低的壓力下從該反應混合物中移除溶劑, 並藉著製備 TLC 純化該殘餘物, 以 10% 甲醇 / 二氯甲烷洗脫, 得到 N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-1-(乙氧羰基甲基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺 (420 毫克), $m/e=477.1(MH^+$, FABMS)。

21B. 製備其中 n 為 2, R 為異丙基, R^1 和 R^2 為氫, 且 R^5 為 4-苯氧苯基之式 In

按照上述, 以氫氯酸氣體來處理得自實例 20B 之產物, N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-1-(異丙基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺, 得到 N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)-1-(異丙基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺 (155 毫克), 熔點 128°C, $m/e=432(MH^+$, EIMS)。

21C. 製備其中 n 為 2, 變更 R 之式 In

同樣地, 依據上文中實例 21A 的程序, 但是以 3-吡啶甲基來代替溴化乙酸乙酯, 製備 N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明⁽¹⁵⁴⁾

醯基)-1-(3-吡啶甲基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，熔點 185 - 192°C (裂解)。

同樣地，依據上文中實例 19A 的程序，但是以 N-第三-丁氧基-2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]六氫吡啶-4-基]-乙醯胺來代替 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，並以環丙甲基來代替溴化乙酸乙酯，製備出 N-羥基-2-{4-[4-(4-氟苯氧基)-苯磺醯基]-1-環丙甲基六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，熔點 104 - 105°C。

以同樣的方式製備 N-羥基-2-[4-(4-苯氧基磺醯基)-1-乙醯胺基羰基甲基六氫吡啶-4-基]-乙醯胺。

21D. 製備其中 n 為 2，變更 R 之式 In

同樣地，依據上文中實例 21A 的程序，但是以其他的式 Iy 化合物來代替 N-第三-丁氧基-2-[4-(4-苯氧基磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，並可視需要以其他的式 RX 化合物來代替溴化乙酸乙酯，其中 R 為低碳烷基、環烷基烷基、醯基、烷氧羰基烷基、甲基吡啶、-SO₂R^a，其中 R^a 為低碳烷基或 -NR^bR^c，其中 R^b 和 R^c 分別為氫或低碳烷基及其類似物，且 X 為氯、溴或碘，製備出其他的式 In 化合物：

2-[1-乙基-4-(4-苯氧基磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-N-羥基乙醯胺，熔點 182-183°C；

N-羥基-2-[1-甲基-4-(4-苯氧基磺醯基)-六氫吡啶-4-基]-乙醯胺，熔點 152-155°C；

N-羥基-2-[1-(2-甲丙基)-4-(4-苯氧基磺醯基)-六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (155)

啖-4-基]-乙醯胺，熔點226-227°C；

2-[1-環丙甲基-4-(4-苯氧苯磺醯基)-六氫吡啖-4-基]-乙醯胺，熔點210-211°C；

2-[1-環丙甲基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啖-4-基]-N-羥基乙醯胺，熔點110-112°C；以及

2-[1-乙醯基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-六氫吡啖-4-基]-N-羥基乙醯胺， $m/e=450(MH^+)$ 。

實例22

製備式Iab之化合物

製備其中R⁵為4-苯氧苯基之式Iab

將4-苯氧基苯硫酚(4.8克)與在N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)中之氫化鉀(0.98克)一起攪拌45分鐘，產生4-苯氧基苯硫酚酸鉀的均質溶液。然後在室溫下加入溶解於N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中之內酯，(S)-3-苄氧羰基-胺基-2-螺[4.4]二氧己烷(5.3克)(Arnold, L.D.等人，J. Am. Chem. Soc., 107, 7105 (1985))。攪拌30分鐘之後，將該混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。將混合的萃取物覆以硫酸鎂脫水，並在減低的壓力下移除溶劑，得到(R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-(4-苯氧苯硫基)-丙酸(9.2克)。可將其直接使用在下一個步驟中。

實例23

製備式Io之化合物

製備其中R⁵為4-苯氧苯基之式Io

將上文製備之(R)-2-(苄氧羰基胺基)-3-(4-苯氧苯硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁵⁶)

基)-丙酸溶解於二氯甲烷(175毫升)中，冷卻至0℃，並以O-(第三-丁基)羥胺氫氯化物(7.7克)、4-甲基嗎啉(9.4毫升)、1-羥基苯并三唑(2.8克)和N-乙基-N'-(3-二甲基-胺丙基)-碳化二亞胺(7.9克)處理之。容許該混合物回溫至室溫，攪拌1.5小時，然後使其分布在二氯甲烷和水之間。在減低的壓力下從有機相中移除溶劑，並在矽膠上藉著閃爍層析法純化該殘餘物，以0到50%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到白色泡沫狀之(R)-2-(苄氧羰基胺基)-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯硫基)-丙醯胺(7.4克)。

實例 24

製備式Ip之化合物

製備其中n為2，R⁵為4-苯氧苯基之式Ip

將(R)-N-第三-丁氧基-2-(苄氧羰基胺基)-3-(4-苯氧苯硫基)-丙醯胺(1.5毫莫耳)溶解於甲醇(140毫升)中，加入在水(50毫升)之OXONE(15克)的溶液，並劇烈地攪拌。通常在2小時內完成該氧化作用。然後使該混合物分布在二氯甲烷和水之間。在減低的壓力下從脫水的有機相中移除溶劑，以純的定量產量得到(R)-2-(苄氧羰基胺基)-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯硫基)-丙醯胺(8.3克)。

實例 25

製備式Iq之化合物

製備其中n為2，R¹為氫，R²為-NR⁶R⁷，其中R⁶為氫而R⁷為苄氧羰基胺基，且R⁵為4-苯氧苯基之式Iq

將在二氯甲烷(5毫升)中，獲自實例16之(R)-2-(苄氧羰基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (157)

基胺基)-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(1.2克)的溶液，以三氟乙酸(30毫升)稀釋。容許該溶液靜置過夜，並在減低的壓力下移除溶劑。在矽膠上對該殘餘物進行層析，以10%甲醇／二氯甲烷洗脫，得到(R)-2-(苄氧羰基胺基)-N-羥基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(400毫克)，熔點195-202°C。

實例 26

製備式Ir之化合物

製備其中n為2，R⁵為4-苯氧苯基之式Ir

將獲自實例17之(R)-2-(苄氧羰基胺基)-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(6.0克)溶解於乙醇(100毫升)，並在1大氣壓下，在10%鈀碳(6克)的存在下進行氫化反應18小時。濾掉催化劑，並在減低的壓力下，從濾液中移除溶劑，得到玻璃狀之(R)-2-胺基-第三丁氧基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺。

實例 27

製備式Is之化合物

製備其中n為2，R¹為氫，R²為-NR⁶R⁷，其中R⁶和R⁷皆為氫，且R⁵為4-苯氧苯基之式Is

以類似實例25之方式，將(R)-2-胺基-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(6.0克)溶解於1,2-二氯甲烷(5毫升)中，並冷卻至-20°C，並在壓力管中以氫氯酸氣體使其起泡20分鐘。然後密封該燒瓶，並攪拌該混合物過夜。冷卻該試管，洩氣，並容許其回溫。以甲醇沖洗該溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁵⁸)

液，在減低的壓力下從濾液中移除溶劑，與1：1之己烷／醋酸乙酯(4毫升)一起研磨。過濾該殘餘物，並將其脫水，得到(R)-2-胺基-N-羥基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺氫氯化物，熔點178180°C(裂解)。

實例28製備式It之化合物

製備其中n為2， R^1 為氫， R^2 為 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 為氫而 R^7 為CBZ-(S)-纈胺醯胺基，且 R^5 為4-苯氧苯基之式It

將CBZ-(S)-纈胺酸(1.6克)、1-羥基苯并三唑(0.9克)、三乙胺(1毫升)和N'-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺(1.3克)，加至在二氯甲烷(30毫升)中之(R)-2-胺基-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(1.9克)。在室溫下攪拌過夜，使該溶液分布在二氯甲烷和水之間，並在將有機層覆以硫酸鎂脫水之後，在減低的壓力下移除溶劑，得到(R)-N-第三-丁氧基-2-(CBZ-纈胺醯胺基)-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺，可直接使用不需進一步純化。

實例29製備式Iu之化合物

製備其中n為2， R^1 為氫， R^2 為 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 為氫而 R^7 為(S)-纈胺醯胺基，且 R^5 為4-苯氧苯基之式Iu

在1大氣壓下，將在甲醇(300毫升)和乙醇(100毫升)中之(R)-N-第三-丁氧基-2-(CBZ-纈胺醯胺基)-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(上文製備)的溶液，與鈀碳催化劑(10% Pd，4克)一起攪拌3小時。過濾該混合物，並在減低的壓力下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (159)

蒸發濾液。在矽膠上對該殘餘物進行層析，以0-3%在二氯甲烷中之甲醇洗脫，得到(R)-N-第三-丁氧基-2-纈胺鹽胺基)-3-(4-苯氧苯磺鹽基)-丙鹽胺(1.6克)。

實例30製備式Iv之化合物

製備其中n為2， R^1 為氫， R^2 為 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 為氫而 R^7 為(S)-纈胺鹽胺基，且 R^5 為4-苯氧苯基之式Iv

將在1,2-二氯乙烷(50毫升)中之(R)-N-第三-丁氧基-2-纈胺鹽胺基-3-(4-苯氧苯磺鹽基)-丙鹽胺(1.6克)溶液，冷卻至 -20°C ，並在壓力管中以氫氯酸氣體使其起泡15-20分鐘。然後密封該燒瓶，並攪拌該混合物24小時。小心地使已經冷卻之試管洩氣，並蒸發其內容物，得到膠狀物，將其與醋酸乙酯一起研磨，得到白色粉末狀之粗產物將該產物與10%甲醇/二氯甲烷(20毫升)一起攪拌過夜，並過濾以移除不純物。重覆三次，得到(R)-N-羥基-2-纈胺鹽胺基-3-(4-苯氧苯磺鹽基)-丙鹽胺氫氯化物(760毫克)，熔點 $214-217^{\circ}\text{C}$ 。

實例31製備式Iw之化合物

製備其中n為2，Y為羥基或低碳烷基，以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起代表四氫呋喃-4-基， R^3 為氫而 R^4 為苄基，且 R^5 為4-(4-氯苯氧基)苯基之式Iw

1. 將在水(8毫升)中之OXONE(1.53克，2.49毫莫耳)溶液，逐滴加至在20%四氫呋喃-甲醇(9.5毫升)中之4-[4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (160)

(4-氯苯氧基)苯磺基甲基]-四氫呋喃-4-羧酸甲酯的溶液中，同時將內部溫度維持在15-20℃。攪拌該混合物2小時，並將該混合物溶解於40%醋酸乙酯／水(200毫升)中。分離出層次，並利用醋酸乙酯(2×50毫升)反萃取水層。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水，濃縮，並藉著製備TLC(20×40-1000微米的板)來純化該殘餘物，以50%醋酸乙酯×己烷洗脫，得到4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺基甲基]-四氫呋喃-4-羧酸甲酯(460毫克，71%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.71-1.82 (m, 2H), 2.23 (dm, J=13.6 赫茲, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.73-3.81 (m, 2H), 6.97-7.10 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.84 (d, J=8.7 赫茲, 2H)。

2. 藉著在0℃下，將在己烷中之2.5M的N-丁基鋰(610微升，1.53毫莫耳)加至在四氫呋喃(3毫升)中之二異丙胺(200微升，1.53毫莫耳)的溶液中，並攪拌20分鐘，來製備二異丙基胺化鋰。然後在-78℃下，經四氫呋喃(1毫升)中之4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺基甲基]-四氫呋喃-4-羧酸甲酯(540毫克，1.27毫莫耳)的溶液，加至該二異丙基胺化鋰的溶液中，再攪拌額外的60分鐘。將苄基溴(181微升，1.53毫莫耳)加至該混合物中，攪拌50分鐘，在30分鐘內回溫至室溫，再攪拌額外的3小時。然後以0.1M含水的氫氯酸(25毫升)稀釋該混合物，並以二氯甲烷(2×50毫升)萃取。將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水，在真空中濃縮，在矽膠上進行層析，以20%醋酸乙酯／己烷洗脫，得到3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (161)

苄基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-羧酸甲酯(400毫克, 67%)。IR(KBr) 1736 公分⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.78 (dm, J=13.5 赫茲, 1H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.39 (dm, J=13.5 赫茲, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.37-3.45 (td, J=11.9、2.4 赫茲, 2H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.37 (d, J=8.7 赫茲, 2H), 7.62 (d, J=8.7 赫茲, 2H); FABMS (M⁺+H): 515。

實例 32

製備式 Ix 之化合物

製備其中 n 為 2, Y 為羰基, 以碳原子將 R¹ 和 R² 附接在一起代表四氫吡喃-4-基, R³ 為氫而 R⁴ 為苄基, 且 R⁵ 為 4-(4-氯苯氧基)苯基之式 Ix

將碘化鋰(1.06克, 7.96毫莫耳)加至在 N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)中之 3-苄基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-羧酸甲酯(410毫克, 0.80毫莫耳)的溶液中, 接著加入氰化鈉(78毫克, 1.59毫莫耳)。將該混合物加熱至 120°C 8 小時, 冷卻至室溫, 藉著在減低的壓力下加熱移除 N,N-二甲基甲醯胺溶劑, 並使該殘餘物分布在醋酸乙酯(150毫升)和飽和的含水亞硫酸氫鈉(50毫升)之間。將醋酸乙酯層覆以硫酸鎂脫水, 在真空中濃縮, 藉著製備層析法(20×40-1000微米的板)純化, 以 8% 甲醇/二氯甲烷洗脫, 得到 317 毫克(80%)的 3-苄基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]-四氫吡喃-4-羧酸。¹H NMR (N,N-二甲基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (162)

鹽胺污染物， CDCl_3) δ 1.74 (dm, $J=13.5$ 赫茲, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.42 (dm, $J=13.5$ 赫茲, 1H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.78-4.18 (m, 5H), 6.83-6.88 (m, 4H), 6.93 (d, $J=8.5$ 赫茲, 2H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.36 (d, $J=8.7$ 赫茲, 2H), 7.62 (d, $J=8.7$ 赫茲, 2H); CIMS (NH_3 , $\text{M}^+ + \text{NH}_4^+$): 518。

實例 33

製備式 I 化合物

製備其中 n 為 2, R^2 為 $-\text{NR}^6\text{R}^7$, 其中 R^6 和 R^7 均為甲基, 且 R^5 為 4-苯氧苯基之式 I

將碳酸鉀(0.5克)和甲基碘(550微升)加至在 N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之(R)-2-胺基-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(1.6克)的溶液中。在攪拌 2.5 小時之後, 使該混合物分布在醋酸乙酯和水之間, 並在將有機層覆以硫酸鎂脫水之後, 在減低的壓力下移除溶劑, 在矽膠上對該殘餘物進行層析, 以 50% 醋酸乙酯/己烷洗脫, 得到(R)-N-第三-丁氧基-2-二甲胺基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(0.6克)。

將該化合物, 即(R)-N-第三-丁氧基-2-二甲胺基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺溶解於 1,2-二氯乙烷(50毫升)中, 冷卻至 -30°C , 並在壓力管中以氫氯酸氣體使其起泡 15-20 分鐘。將燒瓶密封, 並攪拌該混合物過夜。將冷卻的試管小心地洩氣之後, 蒸發其內容物, 得到膠狀物, 將其與 2:1 己烷/醋酸乙酯一起研磨, 得到白色的粉末, (R)-2-二甲胺基-N-羥基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺氫氯化物

五、發明說明 (163)

(0.43 克)，熔點 65-70°C。

實例 34

製備式 I 化合物

製備其中 n 為 2， R^2 為 $-NR^6R^7$ ，其中 R^6 為氫而 R^7 為二甲胺基磺醯基，且 R^5 為 4-苯氧苯基之式 I

將二甲基磺醯氯(1毫升)加至在二氯甲烷(20毫升)和吡啶(1.2毫升)中之(R)-2-胺基-N-第三-丁氧基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(1.5克)的溶液中，並在室溫下攪拌該混合物過夜。使該混合物分布在二氯甲烷和水之間，並在將有機層覆以硫酸鎂脫水之後，在減低的壓力下移除溶劑。在矽膠上對該殘餘物進行層析，以0-45%醋酸乙酯/己烷洗脫，得到(R)-N-第三-丁氧基-2-二甲胺基磺醯胺基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺(1.6克)。

將該化合物，即(R)-N-第三-丁氧基-2-二甲胺基磺醯胺基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-丙醯胺溶解於三氟乙酸(30毫升)中，並在室溫下攪拌該混合物過夜，在減低的壓力下移除三氟乙酸，並在矽膠上對該殘餘物進行層析，以10%甲醇/二氯甲烷洗脫，得到(R)-2-二甲胺基磺醯胺基-3-(4-苯氧苯磺醯基)-N-羥基丙醯胺氫氯化物(550毫克)。 1H NMR (d_6 -DMSO) 7.90 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.6 (s, 6H)。

實例 35

大規模製備式 I 化合物之實例

製備其中 n 為 2，以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，代表四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (164)

氫哌喃， R^3 和 R^4 為氫，且 R^5 為4-(4-氯苯氧基)苯基之式I

1. 製備式(7a)之化合物

在N,N-二甲基甲醯胺(56公斤)和丙二酸二乙酯(22公斤)的混合物中，加入21%在乙醇中的乙醇鈉(45公斤)，接著加入2-氯乙醚(19公斤)。將該混合物加熱至85°C，引起乙醇從該混合物中蒸餾出來。將溫度升高到120°C，直到所有的乙醇形式均被移除為止(3小時)，然後容許將該混合物冷卻至25°C。然後再將該混合物加溫至120°C，並再度以足以引起乙醇形式蒸餾出來的速率，加入45公斤在乙醇中的21%乙醇鈉溶液。在蒸餾作用完成之時，將該混合物冷卻至100°C，並在決定該反應已經完成之後冷卻至25°C。使該混合物分布在甲苯(80公斤)和水(216公斤)之間，並藉著蒸餾作用從有機層中移除溶劑。在下一個步驟中直接使用該產物，不需進一步純化。

2. 製備其中以碳原子將 R^1 和 R^2 附接在一起，代表四氫哌喃之式(8a)

將在甲苯(104公斤)之四氫-4H-哌喃-4,4-二羧酸二乙酯，即式(7a)化合物(12公斤)冷卻至-30°C到-35°C，並以能夠將反應溫度維持在-25°C下的速度加入氫化二異丁基鋁(69公斤)。在加成作用完成之後，在3小時內將溫度升高到15°C，並攪拌該反應直到耗盡所有的起始物質為止。然後將該混合物再度冷卻至-15°C，並容許靜置過夜。使產物分布在醋酸乙酯(54公斤)、乙醇(48公斤)和飽和的硫酸鈉溶液(60公升)之間，並在25°C下攪拌該混合物過夜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明⁽¹⁶⁵⁾

過濾沉澱出的鹽類，以四氫呋喃沖洗，並以鹽水沖洗濾液，再使其分離。將有機層覆以硫酸鎂脫水，並在減低的壓力下移除溶劑，得到4-羥甲基四氫呋喃-4-羧酸乙酯(3.8公斤)，即式(8a)之化合物。

3. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫呋喃之式(9a)化合物

將4-羥甲基四氫呋喃-4-羧酸乙酯(8.0公斤)加至在甲醇(44公升)和水(11公斤)中之氫氧化鋰單水合物(4.46公斤)的溶液中。使該混合物迴流30分鐘，然後在減低的壓力下移除溶劑。將該混合物冷卻至20℃，加入第三-丁基醚(14.8公斤)，攪拌10分鐘，並容許其沉澱。分離出上方的有機層。再重複兩次，然後將剩餘的混合物冷卻至-10℃，加入31%在水(3公斤)中的氫氯酸(13公斤)溶液，將溫度維持在5℃以下。以四氫呋喃萃取該混合物數次，並將混合的有機層覆以硫酸鎂脫水。移除大約90%的四氫呋喃，並將殘餘的溶液加至己烷(64.5公斤)和甲基第三-丁基醚(23.7公斤)的混合物中，並加以攪拌。濾掉沉澱出的固體物質，並在60℃、減低的壓力下脫水，得到4-羥甲基四氫呋喃-4-羧酸(3.7公斤)，即式(9a)之化合物。

4. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫呋喃之式Ia化合物

將三乙胺(4.88公斤)加至在二氯甲烷(32公升)中之4-羥甲基四氫呋喃-4-羧酸(3.84公斤)，4-二甲胺基吡啶(0.6公斤)的混合物中。將該混合物冷卻至-20℃，並在35分鐘的期

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (166)

間內加入在二氯甲烷(5公升)中之苯磺醯氯(4.66公斤)溶液，使溫度維持在 -10°C 以下。在 -10°C 下攪拌該混合物30分鐘，然後加入3N氫氯酸(10公升)和水(10公升)，同時加以攪拌，然後容許分離出層次。分離出有機層，以二氯甲烷(16毫升)沖洗液層，以5%碳酸氫鈉水溶液(12毫升)沖洗混合的有機層，然後以水(12毫升)沖洗，在減低的壓力下移除溶劑，得到2,7-二噁螺[3.5]壬烷-1-酮，即式(10a)之化合物。

將在四氫呋喃(15公升)中之4-(4-氯苯氧基)苯硫酚(4.37公斤)的溶液，加至在 0°C 下、在四氫呋喃(26公斤)中之60%氫化鈉(0.92公斤)的混合物中，並將溫度維持在 10°C 以下。容許該混合物回溫至室溫30分鐘，然後再冷卻至 0°C 。然後慢慢地將上文獲得的2,7-二噁螺[3.5]壬烷-1-酮之濃縮溶液加至該混合物中，並將溫度維持在 10°C 以下。容許該混合物回溫至室溫，並攪拌30分鐘。然後以3N氫氯酸(16公升)和二氯甲烷(30公升)來處理該混合物。分離出有機層，並以二氯甲烷(20公升)萃取液層兩次。以水(20公升)沖洗混合的有機層，過濾，並在大氣壓下移除100公升的溶劑。在剩餘的反應產物中加入乙腈(60公升)，並在藉著蒸餾作用再移除60公升的溶劑之後，加入乙腈(40公升)，並藉著蒸餾作用使殘餘物的總體積減少到30公升。然後加熱該混合物至溫和的迴流(80°C)，然後再慢慢地冷卻至 0°C 。過濾產物，以己烷沖洗，並在 60°C 、減低的壓力下脫水，得到4-[4-(4-氯苯氧基)-苯硫基甲基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(167)

四氫吡喃-4-羧酸(5.61公斤)。

5. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫吡喃的式Iba化合物

將在二氯甲烷(27.5公升)中之4-[4-(4-氯苯氧基)-苯硫基甲基]四氫吡喃-4-羧酸(5.5公斤)和N,N-二甲基甲醯胺(27毫升)的溶液冷卻至5°C,並慢慢地加入草醯氯(1.4公升)同時加以攪拌。在加成作用完成之後,容許該混合物回溫至室溫,並攪拌2小時,因此而形成了式(12)之化合物。然後將該溶液再度冷卻至10°C,並慢慢地加入50%含水羥胺(5.4公升)、第三-丁醇(12.1公升)和四氫呋喃(30.5公升)的混合物,將溫度維持在21°C以下。然後容許將該混合物回溫至室溫,直到反應完成為止。在減低的壓力下蒸發溶劑,直到已經移除了90%為止,在此時加入乙腈(42.5公升),並藉著蒸餾作用在減低的壓力下移除殘餘的二氯甲烷。在迴流下加熱剩餘的溶液,以能夠維持迴流的速度加入水(126公斤)。然後將該溶液冷卻至5°C 12小時,並過濾如此而獲得的固體。以水沖洗該產物,並在50°C的真空下脫水,得到4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)(5.06公斤),即式Iba之化合物。

6. 製備其中以碳原子將R¹和R²附接在一起代表四氫吡喃的式Id化合物

將在水(72公升)中之OXONE(14.23公斤)的溶液,加至在15°C下,在四氫呋喃(28公升)和甲醇(112公升)中之4-[4-(4-氯苯氧基)苯硫基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (168)

胺)(5.06 公斤)的溶液中，同時加以攪拌，並確保溫度不超過16℃。在加成作用完成之後，將溫度升高到20℃，並攪拌該混合物3小時，然後將其倒入甲苯(60公升)和醋酸乙酯(98公升)的冰冷混合物(5℃)中，同時加以攪拌。過濾所得的混合物，將如此獲得的有機層和液層分離，並以醋酸乙酯(25公升)和甲苯(10公升)的混合物沖洗液層。再重覆該沖洗步驟兩次。以水(25公升)沖洗混合的萃取物和有機層兩次，並在減低的壓力下移除溶劑，至體積為30公升。將該溶液冷卻至5℃，並過濾固體，以醋酸乙酯／水沖洗，並在50℃的真空下脫水，得到4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)(4.3公斤)。

7. 可以同樣的方式製備其他的式I化合物。

實例36

該實例解釋代表性口服醫藥組合物的製備，該組合物含有式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，例如N-羥基-2-[4-(4-苯氧基)-六氫吡啶-4-基]乙醯胺：

A.	成份	%重量／重量
	式I化合物	20.0%
	乳糖	79.5%
	硬脂酸鎂	0.5%

混合以上的成份，並分配到各含100毫克的硬-殼明膠膠囊內，一個膠囊將接近總每日劑量。

B. 成份%重量/重量

式I化合物	20.0%
硬脂酸鎂	0.9%
澱粉	8.6%
乳糖	79.6%
PVP(聚乙 烯吡咯 啉)	0.9%

除了硬脂酸鎂之外混合以上的成份，並利用作為粒化液體的水將其粒化。然後使該調配物脫水，與硬脂酸鎂混合，並利用適當的錠劑機器使其形成錠劑。

C. 成份

式I化合物	0.1克
丙二醇	20.0克
聚乙二醇400	20.0克
聚山梨酸酯80	1.0克
水	適量至100毫升

將式I化合物溶解於丙二醇、聚乙二醇400和聚山梨酸酯80中。然後加入足量的水，並加以攪拌，以提供100毫升的溶液，將其過濾並裝瓶。

D.	<u>成份</u>	%重量 / 重量
----	-----------	----------

式I化合物	20.0%
花生油	78.0%
山梨糖醇酯60	2.0%

融化以上的成份，混合並裝入軟而有彈性的膠囊中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (170)

實例37

該實例解釋了非經腸投藥之代表性醫藥組合物的製備，該組合物含有式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，例如 N-羥基-2-[4(4-苯氧苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺：

成份

式I化合物	0.02克
丙二醇	20.0克
聚乙二醇400	20.0克
聚山梨酸酯80	1.0克
0.9%生理鹽水溶液	適量至100毫升

將式I化合物溶解於丙二醇、聚乙二醇400和聚山梨酸酯80中。然後加入足量的0.9%生理鹽水溶液並加以攪拌，提供100毫升靜脈內注射的溶液，使其通過0.2u的濾膜過濾，並在無菌的狀態下包裝。

實例38

該實例解釋了坐劑形式之代表性醫藥組合物的製備，該組合物含有式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，例如 N-羥基-2-[4(4-苯氧苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺：

成份	%重量／重量
式I化合物	1.0%
聚乙二醇1000	74.5%
聚乙二醇4000	24.5%

將這些成份融化在一起，並在蒸氣浴中混合，然後倒入含有2.5克總重量的模型中。

五、發明說明 (171)

實例 39

該實例解釋了供灌氣法使用之代表性醫藥組合物的製備，該組合物含有式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，例如 N-羥基-2-[4(4-苯氧苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺：

<u>成份</u>	<u>%重量／重量</u>
微粒化之式I化合物	1.0%
微粒化之乳糖	99.0%

將這些成份研磨、混合，並包裝到裝有劑量幫浦的灌氣器中。

實例 40

該實例解釋了吸入形式之代表性醫藥組合物的製備，該組合物含有式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，例如 N-羥基-2-[4(4-苯氧苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺：

<u>成份</u>	<u>%重量／重量</u>
式I化合物	0.005%
水	89.995%
乙醇	10.000%

將式I化合物溶解於乙醇中，並與水摻合。然後將該調配物包裝到裝有劑量幫浦的吸入器中。

實例 41

該實例解釋了噴霧形式之代表性醫藥組合物的製備，該組合物含有式I化合物或其在藥學上可接受的鹽類，例如 N-羥基-2-[4(4-苯氧苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (172)

<u>成份</u>	<u>%重量／重量</u>
式I化合物	0.10%
推進劑 11/12	98.90%
油酸	1.00%

使式I化合物分散在油酸和推進劑中。然後將所得的混合物倒入裝有計量閥的噴霧容器中。

實例 42

在活體外的分析

42 A. 分離出 MMPs 供分析使用

人類膠原酶-1的催化性功能部位，在大腸桿菌(E. Coli)中以與泛素在一起之融合蛋白質的形式表現(Gehring, E.R. 等人，J. Biol. Chem.，270，22507，(1995))。在純化該融合蛋白質之後，藉著在37℃下以1mM 胺苯基乙酸汞(APMA)處理1小時，使纖維母細胞膠原酶-1催化性功能部位釋放出來，並藉著鋅螯合層析法來純化。

從血塊黃層(buffy coats)中分離出活性形式的人類膠原酶-2和明膠酶B(Mookhtiar, K.A. 等人，Biochemistry，29，10620 (1990))。

人類膠原酶-3的前肽(propeptide)和催化性功能部位，在大腸桿菌中以與泛素在一起之融合蛋白質的形式表現。在純化之後，藉著在37℃以1 mM APMA處理1小時，而獲得該功能部位，並藉著鋅螯合層析法來純化之。

從子宮平滑肌細胞之培養基中，以活性形式純化出大鼠的膠原酶-3(Roswit, W.T. 等人，Arch. Biochem. Biophys.，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (¹⁷³)

225, 285-295(1983))。

人類明膠酶原(progelatinase)A的催化性和類-纖維往蛋白部份，在大腸桿菌中以與泛素在一起之融合蛋白質的形式表現。在以自溶方式活化的物質上完成分析。從介白素-1刺激之角質細胞的培養基中，純化出大鼠的明膠酶原A，並藉著在37°C下以1 mM APMA處理1小時使其活化，接著透析以移除過量的APMA。

藉著親和層析法，利用固定的單株抗體，從滑膜的纖維母細胞中純化人類間質溶解素原(prostromelysin)-1。藉著在23°C下以胰蛋白酶(1.5微克/毫升)處理1小時使該酵素活化，得到45和28kD之物種的混合物。藉著從大腸桿菌中表現並純化間質溶解素原-1，來製備人類間質溶解素的功能部位，並在37°C下利用1 mM APMA處理1小時，接著透析而使其活化。在中國倉鼠卵巢細胞中表現大鼠的間質溶解素原-1，並從該培養基中純化之。藉著在37°C下以1 mM AMPA處理1小時，接著透析而使其活化。

從中國倉鼠卵巢細胞中表現並純化人類的基質溶解素原(promatrilysin) (Barnett, J. 等人, Prot. Expres, Pur., 5, 27 (1994))。藉著在37°C下以1 mM APMA處理1小時使其活化，並藉著鋅螯合層析法來純化之。

當在該分析中測試時，式I化合物顯示出抑制這些膠原酶的能力。

42 B. 在活體外分析之程序

該分析係在含有已將受酶質和抑制劑稀釋於其中之2.5%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹⁷⁴⁾

二甲亞砜(DMSO)的分析緩衝溶液(50mM麥黃酮pH 7.5, 200mM氯化鈉, 10mM氯化鈣, 0.005% Brij-35)中進行。在100% DMSO中製備抑制劑的母液。在100% DMSO中製備濃度2mM的受酶質母液。

該分析方法係以MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂(Bachem, Inc.)在37℃下的水解作用為基礎(Knight, C.G.等人, FEBS, 296, 263-266(1992))。以Perkin-Elmer LS-50B螢光計, 利用328毫微米之激發波長, 和393毫微米之發射波長來監視螢光的改變。在該分析中所使用的受酶質濃度為10微莫耳。在該分析中從100% DMSO的溶液開始稀釋抑制, 而對照組則取代等體積的DMSO, 以便使在所有分析中之抑制劑和受酶質稀釋部份中的終DMSO濃度為2.5%。以對於對照組(未-被抑制的)反應中之活性產生50%抑制作用的抑制劑濃度(IC₅₀)來表示抑制結果。

實例43

在活體外的分析

該分析決定式I化合物, 抑制得自軟骨移植物之膠原蛋白基質(藉著羥基脯胺酸的釋放來判斷)和蛋白多醣(藉著以³⁵S-標示之葡糖胺多醣的釋放來判斷)之降解作用的能力。

從剛犧牲的牛膝關節中製備小的軟骨移植物(3毫米直徑), 並以³⁵SO₄, ³⁵S-標示的葡糖胺多醣(GAG's)來標示之, 並使膠原蛋白的碎片釋放到培養基中, 以反應rhIL-1-α的加入, 其誘發軟骨細胞基質金屬蛋白酶(MMP's)的表

五、發明說明 (175)

現，包括間質溶解素和膠原酶。就缺乏 rhIL-1- α 時的自動釋放來校正羧基脯胺酸和 GAG's 釋放的抑制百分比。

當在該分析中測試式 I 化合物時，顯示出抑制從軟骨移殖物中釋放膠原蛋白片段和 ^{35}S -GAG's 兩者的能力。

實例 44

在活體內的分析

軟骨塞子移殖分析，測量移殖到大鼠體內之軟骨塞子的軟骨基質之破壞 (Bishop, J. 等人, J. Pharm. Tox. Methods, 30, 19(1993))。

將重約 10 毫克、先前已經冷凍之牛鼻軟骨塞子，埋入以結核桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 灌注的聚乙烯海綿中，並以皮下之方式移殖到雌性路易斯 (Lewis) 大鼠體內。在移殖之後 9 天開始投藥，並在大約一週之後收獲該塞子。將塞子稱重，水解，並測量羧基脯胺酸的含量。藉著比較化合物-處理組與媒劑處理之對照組，定出其有效性。

式 I 化合物在該分析中顯示出抑制軟骨塞子降解的能力。

實例 45

在活體內分析之程序

45 A. 決定伴隨在 LPS 刺激之後的 TNF 產生

使用 6-8 週齡之雌性 Balb / 鼠 (Jackson Labs 或 Harlan)。每種處理組使用 6-8 隻小鼠。在以式 I 化合物處理之後，將每隻小鼠腹腔內注射 LPS (Sigma, 13129, 10-20 微克 / 每隻小鼠)。在 LPS 挑戰之前 30-60 分鐘，以皮下方式 (S.C.) 投予一次式 I 化合物或媒劑。對照組動物僅接受 CMC 或

五、發明說明 (176)

CMC+2-5%DMSO。在LPS注射後1.5小時，在利用美妥芬(metofane)的麻醉之下，使用巴斯德吸移管從眼眶後血管叢，將動物放血。將血液收集到微量容器(microtainer)之血清分離管(Becton Dickinson #5960)中。分離血清並於隔天進行測試，或將其保存在-20℃下，直到準備測試TNF- α 為止。

45B. 小鼠TNF- α 的ELISA分析

內源(EM-TNFA工具組)小鼠之腫瘤壞死因子 α (mTNF- α)的工具組為小鼠TNF- α 之定量測量的活體外酵素-連結免疫吸附分析(定購密碼：EM-TNFA；Endogen，30 Commerce Way，Woburn，MA 01801-1059，USA)。在預先塗覆抗-mTNF- α 之培養盤上的各孔中，加入兩份標準物(冷凍乾燥的重組大腸桿菌-衍生之小鼠TNF- α)和血清試樣(各50微升)。加入生物素基化的抗體(50微升)，並在室溫下培養該培養盤2-3小時。以沖洗緩衝溶液沖洗每個孔五次，並在每個孔中加入100微升經過稀釋的鏈黴菌抗生物素蛋白HRP，然後在室溫下培養30分鐘。在沖洗(5X)之後，在每孔中加入100微升預先混合的TMB受酶質溶液，並使該培養盤在室溫下的黑暗中發展30分鐘。藉著加入100微升的中止溶液使該反應中止。在培養盤讀數器(ThermoMax，Molecular，Devices)上測量在450-575毫微米處的吸光度。利用Immunofit Beckman軟體，藉著與標準曲線比較，計算出按微微克／每毫升TNF- α 計的結果。以平均微微克／每毫升TNF- α ，和與對照組(僅注射LPS的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (¹⁷⁷)

動物)相比較的抑制百分比來表示之，該對照組被視為產生100%的TNF- α 。

當在該分析中進行測試時，式I化合物顯示出抑制TNF- α 產生的能力。

實例46

TNF的共軛免疫分析

在37°C下將人類的Monomac 6細胞培養在補充有10%胎牛血清的RPMI 1640培養基中，至 1×10^5 個細胞/毫升的密度。所有後續的培養均在37°C下完成。將230微升的這些細胞置於96-孔之組織培養盤中的各孔中，並培養該細胞15分鐘。將在上文提及之培養基中的10微升想要濃度的式I化合物，加至適當的孔中，並培養額外的15分鐘。在每孔中加入10微升LPS/PMA混合物，其使得LPS的終濃度到達10毫微克/毫升，並使PMA的終濃度達到30毫微克/毫升。然後將細胞培養2小時，之後將該培養盤離心，移除培養基並分析TNF的含量。利用R&D系統TNF Quantikine免疫分析，接著是製造者的草案(R&D系統，614 McKinley Place N.E., Minneapolis, MN 55413, USA; Catalog No. DTA50)來完成該分析。由釋放到培養基中之TNF的抑制百分比來計算IC₅₀。

當在該分析中進行測試時，式I化合物顯示出抑制TNF產生的能力。

實例47

TNFR排放的免疫分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (178)

在37°C下將人類的 Monomac 6細胞培養在補充有10%胎牛血清的 RPMI 1640培養基中，至 1×10^6 個細胞／毫升的密度。所有後續的培養均在37°C下完成。將230微升的這些細胞置於96-孔之組織培養盤中的各孔中，並培養該細胞15分鐘。將在上文提及之培養基中的10微升想要濃度的式I化合物，加至適當的孔中，並培養額外的15分鐘。在每孔中加入10微升PMA，至終濃度為30毫微克／毫升。然後培養細胞16小時，之後將該培養盤離心，移除培養基並分析TNF受體的含量。利用R&D系統TNF受體Quantikine免疫分析，接著是製造者的草案，來完成該分析。以此方式進行每種TNF受體(受體I和受體II)的測量。由釋放到培養基中之TNF的抑制百分比來計算IC₅₀。

當在該分析中進行測試時，式I化合物顯示出選擇性抑制TNF產生的能力。

同時亦已經就其特定的具體實施例來描述本發明，熟諳此藝者將會明瞭到在不違反本發明的範圍下，可進行各種改變，並可取代同等物。意圖使所有的這類修改均落在此處附錄之申請專利範圍的範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

本 告 公

申請日期	86.3.05
案 號	086102686
類 別	C0732%, 31%, 100 A11%, 31%, 31%

修正
補充

新3年1月30日

A4
C4

中文說明書替換頁(93 年 1 月)

(以上各欄由本局填註)

580491

發新 明型 專利說明書

一、發明 名稱	中 文	經芳基-S(O) _n 取代之氧肟酸化物及其製備方法及用途
	英 文	"ARYL-S(O) _n -SUBSTITUTED HYDROXAMIC ACIDS, AND THEIR PREPARATION AND USE"
二、發明人 創作人	姓 名	1.史帝芬 李 班德 2.克瑞斯 艾倫 波卡 3.傑佛瑞 艾倫 坎貝爾 4.艾里杜 魯卡斯 凱斯提哈諾 5.羅伯 西安 亨德瑞克斯6.金夏伯 沙瑪 7.勞倫斯 艾默生 費雪
	國 籍	1.2.3.5.7.均美國 4.加拿大 6.印度
	住、居所	1.美國加州海邊市艾卡普特街606號 2.美國加州佛斯特市雪爾大道821號 3.美國加州佛孟特市諾爾森路4949號 4.美國紐約州新市安格廣場3號 5.美國加州帕羅亞多市亞拉特拉迪歐路565號108室 6.美國加州桑尼威爾市大衛波廣場517號 7.美國加州山景市瑪瑞林路1036號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	1.瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 2.美商歐格朗製藥公司
	國 籍	1.瑞士 2.美國
	住、居所 (事務所)	1.瑞士貝士勞市格蘭山查街124號 2.美國加州拉荷亞市北托瑞松路10350號
	代 表 人 姓 名	1.a.菲杜林·克勞士納 b.羅蘭·包爾 2.格林 茲瑟

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期： 1995.12.20 案號： 60/008,939 ☐有 ☐無主張優先權
1996.8.7 60/022,439

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

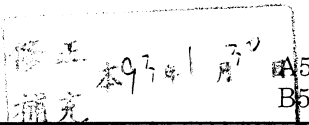
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

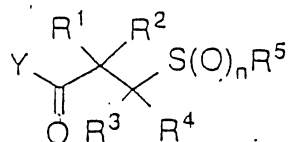
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



四、中文發明摘要 (發明之名稱：經芳基-S(O)_n取代之肟酸化物及其製備方法及用途)

本發明係關於下式之化合物：



其中

n 為 0、1 或 2；

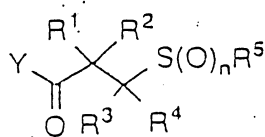
Y 為羥基或 XONH-，其中 X 為氫或低碳烷基；

R¹ 為氫或低碳烷基；

R² 為氫、低碳烷基、雜芳基、芳基、芳烷基、芳基雜烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基雜烷

英文發明摘要 (發明之名稱："ARYL-S(O)_n-SUBSTITUTED HYDROXAMIC ACIDS, AND THEIR PREPARATION AND USE")

Compounds of the formula:



wherein:

n is 0, 1 or 2;

Y is hydroxy or XONH-, where X is hydrogen or lower alkyl;

R¹ is hydrogen or lower alkyl;

R² is hydrogen, lower alkyl, heteroalkyl, aryl, aralkyl, arylheteroalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroarylheteroalkyl, heterocyclo, heterocyclo-lower alkyl, heterocyclo-lower heteroalkyl or -NR⁶R⁷, wherein:

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

基、雜環、雜環之-低碳烷基、雜環之-低碳雜烷基或
-NR⁶R⁷，其中

R⁶為氫、低碳烷基、環烷基或環烷基烷基、芳基、雜
芳基和雜芳烷基；

R⁷為氫、氫碳烷基、環烷基或環烷基烷基、芳基、芳
烷基、雜芳基、雜芳烷基、-C(O)R⁸、-C(O)
NR⁸R⁹、-SO₂NR⁸R⁹、-SO₂R¹⁰、芳氧羰基或烷氧羰
基；或

以氮原子將R⁶與R⁷附接在一起，代表雜環基團；其中

R⁸和R⁹分別為氫、低碳烷基、環烷基、環烷基烷
基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基或雜烷基；

且R¹⁰為低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、
芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜烷基或雜環；或是

英文發明摘要(發明之名稱：)

R⁶ is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or
cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl and heteroaralkyl;

R⁷ is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or
cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl,
heteroaralkyl, -C(O)R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹,
-SO₂R¹⁰, aryloxycarbonyl, or alkoxycarbonyl; or

R⁶ and R⁷ together with the nitrogen atom to which
they are attached represent a heterocyclo group;
wherein

R⁸ and R⁹ are independently hydrogen, lower
alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl,
heteroaryl, heteroaralkyl or heteroalkyl; and
R¹⁰ is lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl,
aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl,
heteroalkyl or heterocyclo; or

R¹ and R² together with the carbon atom to which they are attached
represent a cycloalkyl or heterocyclo group;

R³ is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl,

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

以碳原子將 R^1 與 R^2 附接在一起，代表環烷基或雜環基團；
 R^3 為氫、低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜烷基或低碳烷氧基；
 R^4 為氫、低碳烷基、環烷基或環烷基烷基；或
 以碳原子將 R^2 與 R^3 附接在一起，代表環烷基或雜環基團；或
 以碳原子將 R^3 與 R^4 附接在一起，代表環烷基或雜環基團；且
 R^5 為低碳烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基；
 或其醫藥上可接受之鹽類或酯類，它們顯露出藥學性質，特別是在作為基質金屬蛋白酶抑制劑方面的用途上，特別是作為間質膠原酶。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

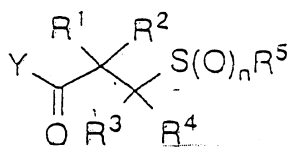
aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, heteroalkyl or lower alkoxy;
 R^4 is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl; or
 R^2 and R^3 together with the carbons to which they are attached represent a cycloalkyl or heterocyclo group; or
 R^3 and R^4 together with the carbon to which they are attached represent a cycloalkyl or heterocyclo group; and
 R^5 is lower alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, or heteroaralkyl;
 or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof exhibit useful pharmacological properties, in particular for use as matrix metalloprotease inhibitors, particularly for interstitial collagenases.

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本 93 年 1 月 30 日

1. 一種下式之經芳基-S(O)_n取代之氧肟酸化物：



其中

n 為 2；

Y 為 XONH-，其中 X 為氫；

R¹ 為氫或 C₁₋₆-烷基；

R² 為氫、C₁₋₆-烷基、苯基-C₁₋₆-烷基、纈胺鹽胺基或 -NR⁶R⁷，其中：

R⁶ 為氫或 C₁₋₆-烷基；

R⁷ 為氫或 -SO₂NR⁸R⁹；

其中

R⁸ 和 R⁹ 分別為 C₁₋₆-烷基；或是

R¹ 及 R² 與其附接之碳原子共同代表 C₃₋₈-環烷基、R¹³-六氫吡啶基或四氫吡喃基；其中 R¹³ 為氫、C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷基、吡啶基-羰基、吡啶基-C₁₋₆-烷基或 C₁₋₆-烷基-磺醯基；

R³ 為氫、C₁₋₆-烷基、C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷基、苯基-C₁₋₆-烷基；

R⁴ 為氫、C₁₋₆-烷基或 C₃₋₈-環烷基-C₁₋₆-烷基；或

R² 及 R³ 與其附接之碳原子共同代表 C₃₋₈-環烷基；或

六、申請專利範圍

二

R^3 及 R^4 與其附接之碳原子共同代表 C_{3-8} -環烷基、 C_{1-6} -烷基- C_{3-8} -環烷基、 R^{10} -六氫吡啶基、四氫吡喃基或四氫硫代吡喃-S,S-二氧-基，其中 R^{10} 為氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷基-CO；且

R^5 為萘基或 R^{11} -苯基，其中 R^{11} 為氫、 C_{1-6} -烷氧基、 C_{3-8} -環烷氧基、氯吡啶氧基、吡啶氧基或-X-苯基- R^{12} ，其中 X 為一鍵、-O-、-S-或-CH=CH-，及 R^{12} 為氫、 C_{1-6} -烷氧基、氟、氯、溴或硫苯基；

或其藥學上可接受之鹽類或酯類。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為 $-NR^6R^7$ 。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為氫而 R^3 為苯基- C_{1-6} -烷基，且 R^4 為氫。
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^3 為苄基。
5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中 R^5 為苯基、4-甲氧苯基、1-(4-甲氧苯基)-2-苯基伸乙基、苯硫苯基、苯氧苯基或二苯基。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中 R^5 為4-苯硫基苯基、4-苯氧苯基或4-二苯基。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其附之碳原子共同形成 C_{3-8} -環烷基或 C_{1-6} -烷基- C_{3-8} -環烷基。
8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^5 為4-甲氧苯基或4-苯氧苯基， C_{3-8} -環烷基為環戊基或環己基及 C_{1-6} -烷基- C_{3-8} -環烷基為4-甲基環己基。
9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其附

六、申請專利範圍

二

接之碳原子共同代表 R^{10} -六氫吡啶基、四氫吡喃基或四氫硫代吡喃-S,S-二氧-基，其中 R^{10} 為氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷基-CO。

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其相鄰碳原子為六氫吡啶-4-基，且 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。
11. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其相鄰碳原子為1-甲基六氫吡啶-4-基，且 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。
12. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其相鄰碳原子為1-(環丙甲基)六氫吡啶-4-基，且 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。
13. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其相鄰碳原子為四氫吡喃-4-基，且 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。
14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 及 R^3 與其相鄰碳原子為該環烷基基團為環戊基或環己基， R^4 為氫且 R^5 為4-甲氧苯基。
15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為 $-NR^6R^7$ 及 R^1 、 R^3 和 R^4 為氫。

六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第15項之化合物，其中 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。
17. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其相接之碳原子共同代表 R^{13} -六氫吡啶基或四氫吡喃基；其中 R^{13} 為氫、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -環烷基- C_{1-6} -烷基、吡啶基-羰基、吡啶基- C_{1-6} -烷基或 C_{1-6} -烷基-磺醯基。
18. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其中 R^2 及 R^3 與其相鄰碳原子為六氫吡啶-4-基，且 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。
19. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其中 R^2 及 R^3 與其相鄰碳原子為四氫吡喃-4-基，且 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基、4-(4-氟苯氧基)苯基、4-(噻吩-2-基)苯氧苯基、4-(噻吩-3-基)苯氧苯基、4-(2-吡啶氧基)苯基、4-(5-氯-2-吡啶氧基)苯基。
20. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 和 R^2 均為 C_{1-6} -烷基， R^3 和 R^4 為氫，且 R^5 為4-苯氧苯基、4-(4-溴苯氧基)苯基、4-(4-氯苯氧基)苯基或4-(4-氟苯氧基)苯基。
21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列任一者：
N-羥基-2-[4-(4-苯氧苯磺醯基)四氫吡喃-4-基]-乙醯胺；

六、申請專利範圍

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)-苯磺醯基]四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]四氫吡喃-4-基}-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-[4-(4-苯氧基苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

N-羥基-2-[1-甲基-4-(4-苯氧基苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-乙醯胺；

2-[1-環丙甲基-4-(4-苯氧基苯磺醯基)六氫吡啶-4-基]-N-羥基乙醯胺；

2-{1-環丙甲基-4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

2-{1-環丙甲基-4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基]六氫吡啶-4-基}-N-羥基乙醯胺；

(R)-2-(CBZ-纈胺醯胺基)-N-羥基-3-(4-苯氧基-磺醯基)-丙醯胺；

(R)-N-羥基-2-纈胺醯胺基-3-(4-苯氧基磺醯基)-丙醯胺；

(R)-2-二甲胺基-N-羥基-3-(4-苯氧基磺醯基)-丙醯胺；

六、申請專利範圍

二

(R)-2-二甲胺基磺醯胺基-N-羥基-3-(4-苯氧基磺醯基)-丙醯胺；

4-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

4-[4-(4-噻吩-2-基)苯氧基磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

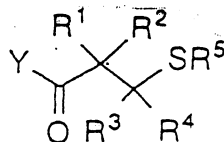
3-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基]-2,2-二甲基-N-羥基丙醯胺；

4-[4-(4-噻吩-3-基)苯氧基磺醯基甲基]四氫吡喃-4-(N-羥基羧醯胺)；

及其醫藥上可接受的鹽類。

22. 一種製備如申請專利範圍第1項之化合物的方法，

該方法包括使下式之化合物與氧化劑接觸：



其中Y、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵係如申請專利範圍第1項所定義。

23. 一種用於抑制基質金屬蛋白酶之醫藥組合物，其包括藥學上可接受之無毒性的賦形劑，以及治療有效量之根據申請專利範圍第1-21項中任一項之化合物。

24. 根據申請專利範圍第23項之醫藥組合物，其係用於治療藉著以基質金屬蛋白酶抑制劑來處理而使其減輕的疾病狀態，特別是其中該疾病狀態為風濕性關節炎、骨關節

六、申請專利範圍

二

炎、骨質疏鬆症、齒周膜疾病、迷行性血管生成、多發性硬化症、腫瘤的轉移或角膜潰瘍。

25. 根據申請專利範圍第23項之醫藥組合物，其係用於治療由腫瘤壞死因子調節之疾病狀態，特別是其中該疾病狀態為炎症、出血、移植對宿主的反應或自體免疫疾病。
26. 根據申請專利範圍第23項之醫藥組合物，其係用於治療慢性阻塞性肺部疾病。

裝

訂

線