（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
IPC分類：	

C6
D6

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有 □無主張優先權
美國	1995 年 11 月 2 日	60/006,125	☑無主張優先權

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（1）

本發明之背景

本發明係關於一種可作爲雌激素激動劑之（－）順－6（S）－苯基－5（R）〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽，及其製備之方法。

（－）順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇呈游離鹼與R－binap鹽者在同屬本申請人之美國專利申請書序號08／369，954中有所描述。

本發明之摘述

本發明標的在於（－）順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽。

在另一方面，本發明標的在於一種製備（－）順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽之方法，該方法包含：

1）在沸騰之含水乙醇中溶解外消旋或部份旋光之順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇而形成溶液；

2）將溶解於含水乙醇中之等莫耳量之D－酒石酸加

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（2）

入該溶液中而形成第二溶液；

3）冷卻所述之第二溶液；及

4）收集在步驟3所形成之產物。

在另一方面，本發明提供一種包含（－）順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽及藥學上可接受載體之藥學組成物。

而在另一方面，本發明提供一種用於治療或預防可藉由雌激素激動劑來治療或預防之疾病或病症之方法，該方法包括對需要此種治療或預防之哺乳動物投與有效量之（－）順－6（S）－苯基－5（R）〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽。

本發明之詳細描述

外消旋順－6－苯基－5〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇包含二個不對稱碳原子相當於二個旋光性化合物。此外消旋化合物之析離（resolution)在先前如同屬本案申請人之美國申請書序號08／369，954中所述是藉由將其與R－（－）－1，1´聯萘－2，2´－二基－磷酸氫二酯（R－（－）－1，1´－binaphthyl－2，2´－diyl hydrogen phosphate, R－binap）所形成之鹽加以結晶用而達到。由於R－binap在藥學用途方面並非適當

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（3）

的鹽類，因此R－binap產物必須再轉化爲游離鹼，最後轉化爲藥學上可接受之鹽。

曾發現在含水乙醇中D－酒石酸與外消旋或部份旋光之順－6－苯基－5－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇形成1：1鹽。

在冷卻時，所希望之（－）異構物分離爲固體，易於收集，因此在單一反應步驟中提供高產出率與高純度之（－）順式異構物藥學可接受鹽。關於此程序較佳之溶劑爲含水乙醇；95%含水乙醇爲較佳之混合物。

本發明易於藉由在沸騰之含水乙醇中（95%乙醇是較佳的）溶解外消旋或部份旋光之順－6－苯基－5－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇與等莫耳量之D－酒石酸而進行。溶劑量必需足以完全溶解該鹽。發現溶劑量爲每克外消旋化合物約10至15毫升。

在冷卻至室溫後，所要的（－）順式異構物以固體狀態分離出來。此產物具有約95%之光學純度。以迴流下的95%乙醇洗滌而產生大於99%光學純度之產物。

本發明之化合物爲一種重要之雌激素激動劑，可用於口服避孕；減輕更年期之症狀；預防先兆流產或習慣性流產；減輕痛經；減輕官能障礙之子宮出血；減輕子宮內膜組織異位；輔助卵巢發展；治療痤瘡；減少女人體毛之過度生長（多毛症）；心血管疾病之預防與治療；動脈粥樣

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

五、發明說明（4）

硬化症之預防與治療；骨質疏鬆之預防與治療；良性攝護腺之增殖與攝護腺癌肥胖之治療；及產後泌乳之抑制。此化合物對血漿脂質量亦具有有益之影響，因而可用於治療與預防高膽固醇血症。

而本發明之化合物爲骨中之雌激素激動劑，其爲乳房組織之抗雌激素，可用於治療與預防乳癌。

子宮內膜組織異位之控制與預防

以外科方式誘發子宮內膜組織異位之實驗程序與瓊斯（Jones）在Acta Endoerinol(Copenh) 106:282-8中所描述的完全一樣。使用成年查理斯河斯柏格－道雷（Charles River Sprague-Dawley）CD®雌鼠（２００～２４０克）。穿過體壁之皮膚與肌群斜切腹部。割去一部份右子宮角，將子宮肌層與子宮內膜分開，並縱切割該部份。把５×５毫米子宮內膜片段連同體壁附近的上皮襯層以聚酯帶（Ethiflex,7-0®）將其四個角縫合至肌肉上。可行之移植物判斷依據在於有類似於因雌激素刺激而在子宮內所發生流體累積的流體累積現象。

在子宮內膜組織移植三週之後（＋３週）爲該動物剖腹，以測徑器測量以毫米爲單位之外植物體積（長×寬×高），並開始治療。以１０至１０００μｇ／ｋｇ／ｄａｙ之本發明化合物注射（ｓｃ）該動物３週。對帶有子宮內膜外植物之動物注射（ｓｃ）０．１ｍｌ／ｄａｙ玉米油３週以供對照之用。在３週治療期終了（＋６週）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

，將該動物剖腹並測定外植物之體積。在停止治療8週之後（＋14週）犧牲該動物，再次測量外植物。藉由方差分析而統計分析外植物之體積。

對攝護腺重量之影響

對3個月大的雄性斯柏格－道雷（Sprague-Dawley）鼠每天以皮下注射方式投與載劑（vehicle）（在水中之10％乙醇），雌二醇（30μg／kg），睪酮（1mg／kg）或本發明之化合物14天（n＝6／組）。在14天之後犧牲該動物，移除攝護腺並測定潮濕之攝護腺重量。測定平均重量並利用Student氏之t－試驗與載劑治療組比較，測定統計意義（p＜0.05）。

相較於載劑，本發明之化合物會降低攝護腺重量。睪酮沒有效果，雌激素在30μg／kg時會降低攝護腺重量。

骨礦物密度

骨礦物密度（骨礦物含量之指標）決定骨骼強度之80％。隨著年紀所造成的骨礦物密度損失及／或疾病會降低骨骼之強度並使其更易骨折。人類與動物的骨礦物含量藉由雙重X射線吸收計（DEXA）而準確地量測，可將小至1％之變化加以定量。我們已利用DEXA評估在切除卵巢（卵巢之外科除移）並以載劑，雌二醇（E2），凱歐克西芬（keoxifen）（諾歐克西芬（raloxifen）

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

五、發明說明（ 6 ）

），或其他雌激素激動劑治療之後因缺乏雌激素所造成的骨礦物密度變化。這些研究之目的在於評估本發明之化合物在預防因缺乏雌激素而導致由ＤＥＸＡ所測得骨質損失之能力。

對４－６個月大之雌鼠（Ｓ－Ｄ）進行雙側卵巢摘除或假手術並令其從麻醉中恢復過來。以不同劑量之本發明化合物（例如，１０－１０００μｇ／kg/day）每日ｓ．ｃ．注射或口服胃管灌食治療老鼠２８天。所有化合物均稱重並溶解於含１０％乙醇之無菌鹽溶液中。在２８天之後殺死該等雌鼠並移除股骨且去肉。將股骨放置在Hologic QDR 1000W(Hologic，Inc.，Waltham,MA）上，使用由Hologic 所提供之高解析軟體測量股骨遠處部份距股骨遠處末端１ｃｍ至２ｃｍ位置之骨礦物密度。骨礦物含量除以股骨遠處之骨胳面積而測定骨礦物密度。每一組包含至少６隻動物。對每一隻動物取得平均骨礦物密度並藉ｔ－試驗由載劑治療的卵巢摘除與假手術組測得統計差值（statistical differences)（ｐ＜０．０５）。

體外雌激素受體結合分析

利用體外雌激素受體結合分析(測量本發明化合物取代來自藉由酵母內重組方法所獲得人類雌激素受體之〔３Ｈ〕－雌二醇之能力)測定本發明化合物之雌激素受體結合親和力。用於此分析之物質爲（１）分析用緩衝液，ＴＤ－０．３（包含１０ｎＭ Ｔｒｉｓ，ｐＨ７．６，

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

五、發明說明（7）

０．３Ｍ氯化鉀與５ｍＭ　ＤＴＴ，ｐＨ７．６）；（２）所使用之放射性配體爲取自 New England Nuclear之〔３Ｈ〕－雌二醇；（３）所使用之冷配體爲取自 Sigma之雌二醇；（４）重組人類雌激素受體，ｈＥＲ。

該化合物之溶液係在具有４％ＤＭＳＯ與１６％乙醇之ＴＤ－０．３中製備。把氚化之雌二醇溶解於ＴＤ－０．３中使該分析中之最終濃度爲５ｎＭ。ｈＥＲ亦以ＴＤ－０．３稀釋，使每一分析井中含有４－１０μｇ之總蛋白質。使用微滴定盤，每一溫育物接受５０μℓ冷雌二醇（非特異性結合）或該化合物溶液，２０μℓ該氚化之雌二醇與３０μℓ之ｈＥＲ溶液。每一盤包含一式三份該化合物之總結合與不同之濃度。令微滴定盤在４℃下溫育一夜，然後添加並混合１００毫升之３％羥基磷灰石（於１０ｍＭ　ｔｒｉｓ中，ｐＨ７．６），並在４℃培養１５分鐘以終止結合反應。離心該混合物，丸狀物以１％ Triton-X100(在１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ中，ｐＨ７．６)洗滌４次。將該羥基磷灰石小丸懸浮於 Ecoscint A中，使用β閃爍照相術評估放射活性。測定所有三份資料點之平均（每分鐘之計數，ｃｐｍ´ｓ）。藉由從總結合ｃｐｍ´ｓ（定義爲在將僅含重組受體，放射配體之反應混合物分離後剩餘之計數）減掉非特異性ｃｐｍ´ｓ（定義爲在將包含重組受體，放射配體與過量未標記配體之反應混合物分離後剩餘之計數）而計算出特異性結合。藉由ＩＣ$_{50}$測量（抑制５０％總特異性氚化雌二醇結合所需化

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

五、發明說明（8）

合物濃度）而測定化合物效能。測定不同濃度化合物之情況下的特異性結合並計算佔全部被結合之特異性放射配體之特異性結合百分比。以化合物之抑制百分比（線性刻度）對化合物濃度（log刻度）繪圖表示。

對總膽固醇量之影響

本發明之化合物對血漿總膽固醇量之影響係以下列方法測量。從摘除了雙側卵巢且以該化合物（10－1000μg／kg／day，例如，sc或口服28日或同時以載劑）治療或經假手術之麻醉的4－6個月大雌鼠（S－D）以心臟穿刺收集血液樣本，將血液放在含有30μℓ 5%EDTA之管中（10μℓ EDTA／1mℓ血液）。在20℃以2500rpm離心10分鐘之後，將血漿取出並儲放在－20℃單元分析。使用Sigma Diagnostics之標準酵素測定套組分析總膽固醇（程序第352號）。

對肥胖之影響

對10個月大，重約450克之斯柏格－道雷（Sprague-Dawley）雌鼠進行假手術（sham）或切除卵巢（OVX）並以載劑（vehicle），30μg／kg／day，17α乙炔基雌二醇或10－1000μg／kg／day本發明化合物口服治療8週。在每一小組中各有6至7隻老鼠。在該研究之最後一天，使用裝備有完整身體掃描軟體

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

，2，3，4－四氫萘－1－基）苯氧基〕乙基｝吡咯烷。在50psi，於20℃下將含有1－｛2－〔4－（6－甲氧基－2－苯基－3，4－二氫萘－1－基）苯氧基〕乙基｝吡咯烷鹽酸鹽（nafoxidene鹽酸鹽）（1.0克，2.16毫莫耳），20mL絕對乙醇，及1.0克載於碳上之氫氧化鈀之溶液進行氫化作用19小時。過濾並蒸發之後得到863毫克（93%）順－1－｛2－〔4－（6－甲氧基－2－苯基－1，2，3，4－四氫萘－1－基｝苯氧基〕乙基｝吡咯烷：^{1}H－NMR（$CDCl_3$）：δ3.50－3.80（m，3H），3.85（s，3H），4.20－4.40（m，3H），6.80－7.00（m，3H）；MS 428（p^++1）。

步驟B

對在0℃於25毫升二氯甲烷中之400毫克（0.94毫莫耳）步驟A之產物之溶液中，邊攪拌邊逐滴添加4.7毫升（4.7毫莫耳）1.0M三溴化硼之二氯甲烷溶液。在室溫下3小時之後，將反應混合物倒至100毫升快速攪拌的飽和碳酸氫鈉水溶液裡。分離有機層，以硫酸鈉乾燥，經過濾並濃縮而得到287毫克（74%產率）呈游離鹼之標題物質。^{1}H－NMR（$CDCl_3$）：δ3.35（dd，1H），4.00（t，2H）），4.21（d，1H），6.35（

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

五、發明說明（12）

ＡＢｑ，４Ｈ）。令該鹼的溶液以過量４Ｎ　ＨＣℓ（於二氧雜環己烷中）處理，接著蒸發至乾燥並以乙醚研製而製得對應的鹽酸鹽（ＭＳ：４１５〔Ｐ＋＋１〕）。

另一種可用於製備Ｉ之方法於下描述。

步驟Ａ

１－｛２－〔４－（６－甲氧基－３，４－二氫萘－１－基）苯氧基〕乙基｝吡咯烷：將無水ＣｅＣℓ$_3$（１３８克，５６０毫莫耳）與ＴＨＦ（５００毫升）之混合物劇烈地攪拌２小時。在另一燒瓶中，將在ＴＨＦ（１０００毫升）中之１－〔２－（４－溴苯氧基）乙基〕吡咯烷（１００克，３７０毫莫耳）之溶液冷卻至－７８℃並以２０分鐘之時間緩慢地添加正－ＢｕＬｉ（在己烷中濃度２．６Ｍ，１６９毫升，４４０毫莫耳）。在１５分鐘之後，將該溶液加至在－７８℃經由套管冷卻之該ＣｅＣℓ$_3$漿液中，並在－７８℃攪拌該反應混合物２小時。將－７８℃下在ＴＨＦ（１０００毫升）中之６－甲氧基－１－萘滿酮（６５．２克，３７０毫莫耳）之溶液經由套管添加至芳基鈰試劑中。將反應混合物緩慢地升溫至室溫並攪拌共１６小時。經由矽藻土(celite)墊過濾該混合物。在真空中濃縮濾液並添加３Ｎ　ＨＣℓ（５００毫升）與Ｅｔ$_2$Ｏ（５００毫升）。在攪拌１５分鐘之後，將各層分離。將含水層以Ｅｔ$_2$Ｏ洗滌２次。合併之有機層經乾燥（ＭｇＳＯ$_4$），過濾並濃縮而得到６－甲氧

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

五、發明說明（13）

基－1－萘滿酮（22克）。含水層以5N NaOH鹼化至pH12並添加15%（NH_4）$_2CO_3$水溶液（1000毫升）。此含水混合物以CH_2Cl_2萃取（二次），將有機溶液乾燥（$MgSO_4$），過濾並濃縮而得到棕色油狀物。蒸餾掉雜質（110－140℃@0.2 mmHg）而產生產物（74克，57%）。

^1H NMR（250MHz，CDCℓ$_3$）：δ7.27（d，J＝8.7Hz，2H），6.92－6.99（m，3H），6.78（d，J＝2.6Hz，1H），6.65（dd，J＝8.6，2.6Hz，1H），5.92（t，J＝4.7Hz，1H），4.15（t，J＝6.0Hz，2H），3.80（s，3H），2.94（t，J＝6.0Hz，2H），2.81（t，J＝7.6Hz，2H），2.66（m，2H），2.37（m，2H），1.84（m，4H）。

步驟B

1－｛2－〔4－（2－溴－6－甲氧基－3，4－二氫萘－1－基）苯氧基〕乙基｝吡咯烷：分批將溴化吡啶過溴化物（pyridinium bromide perbromide，21.22克，60.55毫莫耳）加入於THF（700毫升）中之1－｛2－〔4－（6－甲氧基－3，4－二氫萘－1－基）苯氧基〕乙基｝吡咯烷（23克，72毫莫耳）之溶液中。攪拌反應混合物60小時。藉助

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

ＴＨＦ，經由Celite墊而過濾沉澱物。將灰白色之固體溶解於ＣＨ$_2$Ｃℓ$_2$與ＭｅＯＨ中，並由該Celite將該固體濾掉。有機溶液以０．５ＮＨＣℓ水溶液洗滌，接著以飽和之ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）洗滌。將有機溶液乾燥（ＭｇＳＯ$_4$），過濾並濃縮而得到棕色固體（２１．５克，８３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（２５０ＭＨｚ，ＣＤＣℓ$_3$）：δ７．１４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｍ，４Ｈ），２．６６（ｍ，４Ｈ），１．８５（ｍ，４Ｈ）。

步驟Ｃ

１－｛２－〔４－（６－甲氧基－２－苯基－３，４－二氫萘－１－基）苯氧基〕乙基｝吡咯烷鹽酸鹽（nafoxidene鹽酸鹽）：對於在ＴＨＦ（３００毫升）中之１－｛２－〔４－（２－溴－６－甲氧基－３，４－二氫萘－１－基）苯氧基〕乙基｝吡咯烷（１９克，４４毫莫耳），苯基亞硼酸（phenylboronic acid,７．０克，５７毫莫耳），與肆（三苯基鏻）鈀（１．７５克，１．５１毫莫耳）之混合物裡添加置於Ｈ$_2$Ｏ（１００毫升）之Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（１３克，１２３毫莫耳）。在迴流之下將反應混合物加熱１８小時。分離各層，且以Ｈ$_2$Ｏ接

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

五、發明說明（15）

著以鹽水洗滌有機層。有機溶液經乾燥（$MgSO_4$），過濾，並濃縮而產出17.96克棕色之固體。令殘餘物溶在1：1之CH_2Cl_2與EtOAc（250毫升）之混合物中並添加置於Et_2O（100mL）中之1N HCl。在攪拌2小時之後，從溶液中結晶產物，藉由過濾而收集到11克之物質。母液濃縮至其容積之一半而得到7.3克額外之產物。

步驟D

順－1－{2－〔4－（6－甲氧基－2－苯基－1，2，3，4－四氫萘－1－基）苯氧基〕乙基}吡咯烷：在1000毫升EtOH與300毫升MeOH中溶解1－{2－〔4－（6－甲氧基－2－苯基－3，4－二氫萘－1－基）苯氧基〕乙基}吡咯烷鹽酸鹽（nafoxidene鹽酸鹽）（75克，162毫莫耳）。把載於碳上之乾燥$Pd(OH)_2$加入，於50℃及50psi下，於帕爾（Parr）振盪器中進行氫化作用68小時。藉助矽藻土（Celite)濾掉觸媒並在真空中移除溶劑。令所得之白色固體溶解於CH_2Cl_2中，且溶液以飽和之$NaHCO_3$（水溶液）洗滌。乾燥有機溶液（$MgSO_4$），經過濾並濃縮而產生灰白色之固體（62.6克，90%）。

步驟E

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

五、發明說明（16）

順－6－苯基－5－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇：在100℃下加熱順－1－{2－〔4－（6－甲氧基－2－苯基－1，2，3，4－四氫萘－1－基）苯氧基〕乙基}吡咯烷（12克，28毫莫耳），乙酸（75毫升），與48%HBr（75毫升）之混合物15小時。冷卻該溶液並藉由過濾收集所得之白色沉澱物。在$CHCl_3$／MeOH中溶解溴化氫鹽（9.6克，69%）並以飽和之$NaHCO_3$（水溶液）攪拌。分離各層，含水層另外以$CHCl_3$／MeOH萃取。合併之有機層經乾燥（$MgSO_4$），過濾並濃縮而產生如灰白色泡沫狀之產物 ^1H NMR（250MHz，$CDCl_3$）：δ7.04（m，3H），6.74（m，2H），6.63（d，J＝8.3Hz，2H），6.50（m，3H），6.28（d，J＝8.6Hz，2H），4.14（d，J＝4.9Hz，1H），3.94（t，J＝5.3Hz，2H），3.24（dd，J＝12.5，4.1Hz，1H），2.95（m，4H），2.78（m，4H），2.14（m，1H），1.88（m，4H），1.68（m，1H）。

實例1

（－）順－6（S）－苯基－5（R）〔4－（2－吡咯烷－1－基－乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

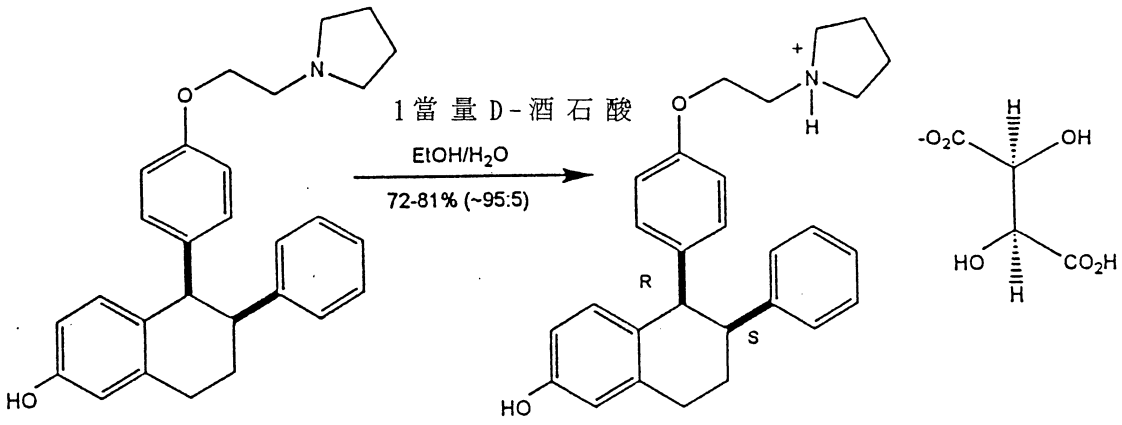
裝

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

－２－醇Ｄ－酒石酸鹽



令絕對乙醇／水之混合物（９５：５）（５０毫升）中的製備Ｉ外消旋胺（５克，１２．１毫莫耳）以在９５：５絕對乙醇／水混合物（２０毫升）中之Ｄ－酒石酸（１．８３克，１２．１毫莫耳）之溶液加以處理。在溫和之迴流之下加熱該混合物，產生均質之溶液。在加熱１０分鐘之後，冷卻該混合物並在週溫下（～２５℃）攪拌過夜。沉澱出來之鹽爲白色固體，藉由抽氣過濾（suction filtraton)而收集，並以絕對乙醇（２０毫升）洗滌並將水份抽乾。所收集到之白色固體（３．７５克）再於室溫（～２５℃）下在家用真空(house vacuum)之下進一步乾燥而產出２．７７克（理論值之８１％）。該鹽類經對掌性ＨＰＬＣ分析顯示９５：５之光學純度，以

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

五、發明說明（18）

所要之鏡像異構物佔多量。

將該白色固體（２．７７克）懸浮於９５：５之絕對乙醇／水之混合物（２８毫升）中，在迴流之下加熱攪拌３．５小時。在冷卻至室溫之後，將該混合物粒化一夜。藉由抽氣過濾（suction filtration)而收集白色固體，並以乙醇（１５毫升）洗滌並抽乾。在室溫下，於家用真空（house vacuum)之下乾燥之後，獲得２．４８克（理論產量之９５％）具有＞９９：１光學純度（藉由對掌性ＨＰＬＣ分析來判斷）之解析鹽。

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

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　　）

（－）順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽之製備方法

一種關於製備（－）順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽之有利方法。

英文發明摘要（發明之名稱：Method for preparing (-)cis-6(S)-phenyl-5(R)-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy) phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol D-tartrate　　）

An advantageous process for the preparation of (-) cis-6(S)-phenyl-5(R)-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol D-tartrate.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

申請日期	85 年 9 月 30 日
案號	85111903
類別	C07D 295/08

91.10.25 修正補充 A4 C4

公告本

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書 518327

一、發明新型名稱	中文	（－）順－6（S）－苯基－5（R）－［4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基］－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽之製備方法
	英文	Method for preparing (-)cis-6(S)-phenyl-5(R)-[4-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol D-tartrate
二、發明創作人	姓名	(1) 查爾斯・邱 Chiu, Charles K. (2) 摩根・彌茲 Meltz, Morgan
	國籍	(1) 英國 (2) 英國
	住、居所	(1) 美國康乃狄格州波卡塔克戴芬路十二號 12 Devon Drive, Pawcatuck, CT 06379, USA (2) 美國康乃狄格州・奈迪克・羅斯貝里路一一五號 115 Roxbury Road, Niantic, Connecticut 06357, USA
三、申請人	姓名（名稱）	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國籍	(1) 美國
	住、居所（事務所）	(1) 美國紐約州・紐約・東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	代表人姓名	(1) 艾倫・史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝 訂 線

五、發明說明（ 9）

（其顯示脂肪體質與無脂體質之比例）之雙重能量X射線吸收計（HologicQDR-1000/W）而測定所有老鼠之身體組成。

脂肪體質之降低意指本發明之化合物在預防與治療肥胖是有效的。

對於攝護腺疾病、乳癌、肥胖、心血管疾病，高膽固醇血症與骨質疏鬆之治療，包含本發明化合物之醫療組成物可以口服或非經腸方式以慣用之製劑形態例如膠囊，微膠囊，片劑（tablets），顆粒，粉末，錠劑（troches），丸劑，栓劑，注射液，懸浮液與糖漿對動物（包括人類）投與。

對於攝護腺疾病，乳癌，肥胖，心血管疾病，高膽固醇血症與骨質疏鬆之治療，包含本發明化合物之醫療組成物可以常用方法利用習用之有機或無機添加劑而製成，例如賦形劑（例如蔗糖，澱粉，甘露醇，山梨糖醇，乳糖，葡萄糖，纖維素，滑石，磷酸鈣或碳酸鈣），黏合劑（例如纖維素，甲基纖維素，羥甲基纖維素，聚丙基吡咯烷酮，聚乙烯基吡咯烷酮，明膠，阿拉伯膠，聚乙二醇，蔗糖或澱粉），崩解劑（例如澱粉，羧基甲基纖維素，羥丙基澱粉，低取代之羥丙基纖維素，碳酸氫鈉，磷酸鈣或檸檬酸鈣），潤滑劑（例如硬脂酸鎂，輕質（light）無水矽酸，滑石或月桂基硫酸鈉），調味劑（例如檸檬酸，薄荷醇，甘胺酸或柳橙粉末），防腐劑（例如苯甲酸鈉，亞硫酸氫鈉，4－羥基苯甲酸甲酯（methylparaben）或對－羥基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 10）

苯甲酸丙酯（propylparaben），安定劑（例如檸檬酸，檸檬酸鈉或乙酸），懸浮劑（例如甲基纖維素，聚乙烯基吡咯烷酮或硬脂酸鋁），分散劑（例如羥丙基甲基纖維素），稀釋劑（例如：水），與基質蠟（base wax,例如可可奶油，白石蠟脂(white petrolatum)或聚乙二醇）。在該醫療組成物中活性成份之量可在能夠實現所希望之治療效果之程度；例如對於口服與非經腸投服而言，單位劑量約０．１毫克至５０毫克。

對於人類病患而言，通常可每日給與一至四次單位劑量爲０．１毫克至５０毫克之活性成分，但上述劑量可視病患年紀，體重與醫療狀況和投服方式而適當地變化。對於人類病人，較佳之劑量爲０．２５毫克至２５毫克，較佳爲每天投服一劑。

在此所使用之術語〝治療〞包括預防性（preventative)(例如prophylactic)與緩和性(palliative)之治療。

製備Ｉ

外消旋之順－６－苯基－５－〔４－（２－吡咯烷－１－基乙氧基）苯基〕－５，６，７，８－四氫萘－２－醇

步驟Ａ

順－１－｛２－〔４－（６－甲氧基－２－苯基－１

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

修正補充

公告本

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

附件1a：第85111903號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國91年10月25日修正

1.一種用於製備（－）順－6（S）－苯基－5（R）－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇D－酒石酸鹽之方法，包括：

a）在沸騰之含水乙醇中溶解外消旋或部份旋光之順－6－苯基－5－〔4－（2－吡咯烷－1－基乙氧基）苯基〕－5，6，7，8－四氫萘－2－醇而形成溶液；

b）將溶解於含水乙醇中之等莫耳量之D－酒石酸加入該溶液中而形成第二溶液；

c）冷卻該第二溶液；及

d）收集在步驟c）所形成之產物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）