

403650

公告本

951-2419

申請日期	84.8.7
案 號	84108193
類 別	A61K ³¹ / ₂₃₅

(以上各欄由本局填註)

A4
C4
修正
補充
86年4月14日

403650

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物 (86年4月14日修正)
	英 文	A COMPOSITION FOR INHIBITING THE WANDERING OF VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS
二、發明 創作人	姓 名	1. 柵 木 津 希 夫 2. 富 森 浩 二 3. 渡 邊 邦 人
	國 籍	1-3 皆為日本
	住、居所	1. 東京都日野市旭ヶ丘四丁目3-2 帝人株式會社 東京研究センター内 2. 同 上 3. 同 上
三、申請人	姓 名 (名稱)	帝人股份有限公司 (帝人株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪府大阪市中央區南本町1丁目6番7號
	代 表 人 姓 名	板 垣 宏

裝

訂

線

403650

公告本

951-2419

申請日期	84.8.7
案 號	84108193
類 別	A61K ³¹ / ₂₃₅

(以上各欄由本局填註)

A4
C4
修正
補充
86年4月14日

403650

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物 (86年4月14日修正)
	英 文	A COMPOSITION FOR INHIBITING THE WANDERING OF VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS
二、發明 創作人	姓 名	1. 柵 木 津 希 夫 2. 富 森 浩 二 3. 渡 邊 邦 人
	國 籍	1-3 皆為日本
	住、居所	1. 東京都日野市旭ヶ丘四丁目3-2 帝人株式會社 東京研究センター内 2. 同 上 3. 同 上
三、申請人	姓 名 (名稱)	帝人股份有限公司 (帝人株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪府大阪市中央區南本町1丁目6番7號
	代 表 人 姓 名	板 垣 宏

裝

訂

線

403650

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ☐有 ☐無主張優先權

1994年8月9日特願平6-187250

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

五、發明說明()

技術領域

本發明為有關可當作血管肥厚或閉塞之抑制劑之異環素類為活性成分之血管平滑肌細胞之游走抑制劑。

背景技術

前列腺素類為具有強力血小板凝集抑制作用，血管舒張性降壓作用，胃酸分泌抑制作用，平滑肌收縮作用，細胞保護作用，利尿作用等多彩生理作用，可用於防治心肌梗塞，狹心症，動脈硬化，高血壓，十二指腸潰瘍，又對催產，墮胎等有用之化合物。

天然前列環素為在活體中主要在血管內皮產生之局部激素，利用其強力生理活性，例如血小板凝集抑制作用，血管舒張作用等，嘗試直接供為醫藥品 (P.J. Lewis, J. O. Grady, Clinical Pharmacology of Prostaglandin)。

但因天然前列環素在分子內有易被水解之烯醇醚鍵，故在中性或酸性條件下易失活，作為醫藥品由於化學不安定性而難稱適宜化合物。因此，具有與天然前列環素一樣之活性而化學安定之合成前列環素衍生物之合成研究乃極力進行 (Synthesis, 1984, 449)。尤其將前列環素之6, 9位之氧原子以次甲基(-CH=)取代，得化學安定性充分滿足之前列環素，即9(0)-甲- $\Delta^6(9,\alpha)$ -前列腺素I₁類(異環素類)，具有比美天然前列環素之強力血小板凝集抑制作用及血管舒張性降壓作用等生物活性，而認為可當作醫藥品 (特開昭59-210044號，特開

五、發明說明(>)

昭 61-197518號公報)。

另經皮冠狀動脈形成術(以下稱PTCA)作為絕血性心疾病之療法,對病患之侵襲度低,且有優秀之初期療效,故為近年急速進展之術法,在日本每年超越3萬例,在美國也有30萬例之手術實績。但PTCA後之30~40%病患手術後數個月內呈現冠狀動脈之再狹窄之最大缺陷仍未解決。PTCA後之再狹窄發生之機制乃由R. Ross「血管障礙-反應假說」,亦即由某原因所引起之血管內皮細胞障礙誘發向障礙部位局部血小板粘著及凝集,更由於PDGF或細胞分裂素等之放出引起二次性在內膜下血管平滑肌細胞及細胞間物質之增殖而構成動脈硬化,應用這種假說之想法為一般所採認。雖嘗試以抗血小板劑及抗凝固劑等來防止PTCA後之再狹窄,但仍未發現有充分臨床效果之藥劑。雖殷望將血管平滑肌細胞從內膜向中膜游走抑制之化合物也當作再狹窄防止之藥劑,但仍未發現臨床上有效藥劑。

發明之揭示

本發明之目的為提供PTCA後之再狹窄防止藥劑。

本發明之另一目的為提供有效抑制血管平滑肌細胞游走之藥劑。

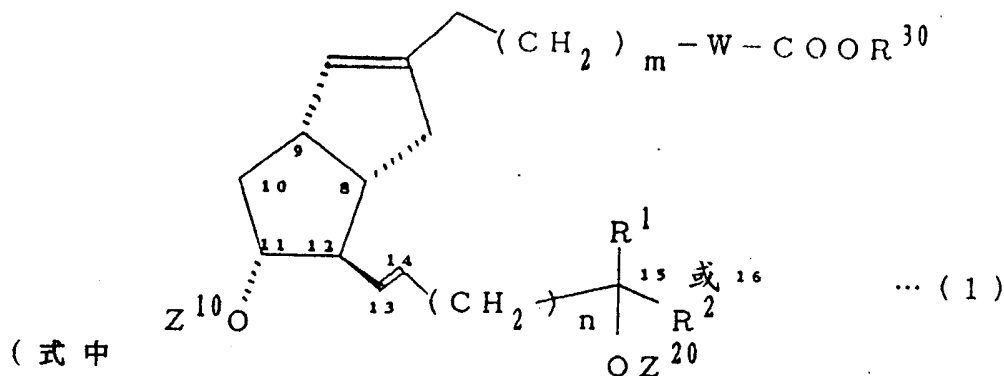
本發明之另一目的為提供含有特定構造之異碳環素類之血管平滑肌細胞游走抑制劑。

本發明之其他目的及優點可由以下說明明白。

依本發明,本發明之上述目的及優點首由血管平滑肌

五、發明說明 (3)

細胞之游走抑制劑來達成，內含有效成分為



W 為鄰，間或對伸苯基，C₃ - 7 環伸烷基或噻吩二基，

R¹ 為 H，甲基，乙基或乙烯基，

R² 為可有取代之直或分枝之 C₃ - 9 烷基，烯基或炔基，或 C₃ - 7 環烷基，

R³⁰ 為 H，C₁ - 10 烷基，苯基，苄基，萘基，或 1 當量之陽離子，

Z¹⁰ 及 Z²⁰ 可相同或相異，各為 H，三 (C₁ - 7 烴) 矽烷基，或與相結合之氧共形成縮醛鍵結或酯鍵結，

n 為 0 或 1，m 為 0 ~ 4 之整數)。

實施發明之最佳形態

本發明所用異礦環素類乃以上式 (1) 表示。

上式 (1) 中，W 為鄰，間或對亞苯基，C₃ - 7 環伸烷基，或噻吩二基，尤宜鄰，間或對亞苯基。

式 (1) 中 Z¹⁰ 及 Z²⁰ 可相同或相異，各為 H，三 (C₁ - 7

五、發明說明(4)

煙)矽烷基，或與相結合之氧共形成縮醛鍵或酯鍵。

Z^{10} 及 Z^{20} 之三 ($C_1 - 7$ 煙)矽烷基宜為三甲基矽烷基，三乙基矽烷基，三異丙基矽烷基，第三丁基二甲基矽烷基等三 ($C_1 - 4$ 烷基) 矽烷基；第三丁基二苯基矽烷基等二苯基 ($C_1 - 4$ 烷基) 矽烷基；二甲基苯基矽烷基等二 ($C_1 - 4$ 烷基) 苯基矽烷基及三苯基矽烷基等。尤宜三 ($C_1 - 4$ 烷基) 矽烷基，二苯基 ($C_1 - 4$ 烷基) 矽烷基，最好為第三丁基二甲基矽烷基。

至於與相結合之氧共形成縮醛鍵之基可為甲氧甲基，1-乙氧乙基，2-甲氧基-2-丙基，2-乙氧基-2-丙基，(2-甲氧乙氧基) 甲基，苄氧甲基，2-四氫吡喃基，或2-四氫呋喃基。尤宜2-四氫吡喃基，2-四氫呋喃基，1-乙氧乙基，2-乙氧基-2-丙基，(2-甲氧乙氧基) 甲基，最好2-四氫吡喃基。

與相結合之氧共形成酯鍵之基可為如甲酯基，乙酯基，丙酯基，丁酯基，戊酯基等 $C_1 - 5$ 酯基，或苄酯基，甲苄酯基等，尤宜乙酯基，苄酯基。

其中宜 Z^{10} 及 Z^{20} 均為氫。

上式(1)中有 R^1 為 H，甲基或乙烯基。 $n=0$ 時 R^1 宜為 H， $n=1$ 時， R^1 宜為甲基。

上式(1)中 R^2 宜可有取代之直或分枝 $C_3 - 9$ 烷基，烯基或炔基，或 $C_3 - 7$ 環烷基。

R^2 為無取代之直或分枝 $C_3 - 9$ 烷基時，可為如正丙基，異丙基，正丁基，第二丁基，第三丁基，正戊基，

五、發明說明(5)

正己基，正庚基，正辛基，正癸基，1-甲基戊基，1-甲基己基，1，1-二甲基戊基，2-甲基戊基，2-甲基己基，5-甲基己基，2，5-二甲基己基等。其中宜正丁基，正戊基，正己基，(R)-或(S)-或(RS)-1-甲基戊基，(R)-或(S)-或(RS)-2-甲基己基等。至於有取代之 $C_3 - 9$ 烷基中 $C_3 - 9$ 烷基部分可為同上者，而其取代基部分宜為 $C_3 - 8$ 環烷基。

R^2 為直或分枝 $C_3 - 9$ 烯基乃如2-丁烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，2-己烯基，4-己烯基，2-甲基-4-己烯基，6-甲基-5-戊烯基等。

R^2 為直或分枝 $C_3 - 9$ 炔基乃如2-丁炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，2-己炔基，4-己炔基，2-辛炔基，1-甲基-3-戊炔基，1-甲基-3-己炔基，2-甲基-4-己炔基等。

R^2 為 $C_3 - 7$ 環烷基乃如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基等，其中宜環戊基，環己基等。

R^{30} 為H， $C_1 - 10$ 直或分枝烷基，苯基，苄基，萘基或1當量之陽離子。該 $C_1 - 10$ 烷基可為如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，第二丁基，第三丁基，正戊基，正己基，正庚基，正辛基，正壬基，正癸基等。其中宜 $C_1 - 6$ 烷基，尤宜 $C_1 - 4$ 烷基。1當量之陽離子可為如 Na^+ ， K^+ 等鹼金屬陽離子；如 $1/2 Ca$ ， $1/2 Mg$ ， $1/3 Al$ 等2或3價金屬陽離子；如銨離子，四甲基銨離子等銨陽離子等。 R^{30} 宜H為甲基，尤宜甲基。

上式(1)所示異硫環素類之8，9，11，12，15位($n=0$)

五、發明說明(6)

之立體組態與天然前列環素一樣。在此，號數以與天然前列環素對應之位置之號數表示。有此立體組態者為尤其有用之異構體，本發明之異環素類包括這種立體組態，或其對映體，或由這些不對稱碳之所有異構物。

本發明所有異環素類之適例以 Z^{10} ， Z^{20} ， Z^{30} 均為 H 之化合物為代表列舉如下，但不限於此。

(01) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(02) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-(間-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(03) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-(對-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(04) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(05) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-4, 4-二甲基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(06) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-5-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(07) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-5-甲基-1-壬烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

五、發明說明(7)

(08)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-3-環戊基-1-丙烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(09)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 3S)-3-羥基-3-環己基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(10)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 4S)-4-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(11)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E, 4R)-4-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(12)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-(鄰-羧苄基)-6-[(1E)-4-羥基-4-乙烯基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(13)~(21) (04)~(12)之各3-(間-羧苄基)衍生物

(22)~(30) (04)~(12)之各3-(對-羧苄基)衍生物

(31)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苄基)乙基]-6-[(1E, 3S)-3-羥基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(32)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苄基)乙基]-6-[(1E, 3S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(33)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苄基)乙基]-6-[(1E, 3S)-3-羥基-4, 4-二甲基-1-辛烯基]-

五、發明說明(8)

7-經雙環[3.3.0]-2-辛烯

(34)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苯基)乙基]-
6-[(1E, 3S)-3-經基-5-甲基-1-辛烯基]-7-經雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(35)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苯基)乙基]-
6-[(1E, 3S)-3-經基-5-甲基-1-壬烯基]-7-經雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(36)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苯基)乙基]-
6-[(1E, 3S)-3-經基-3-環戊基-1-丙烯基]-7-經
雙環[3.3.0]-2-辛烯

(37)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苯基)乙基]-
6-[(1E, 3S)-3-經基-3-環己基]-7-經雙環[3.3.
0]-2-辛烯

(38)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苯基)乙基]-
6-[(1E, 4S)-4-經基-4-甲基-1-辛烯基]-7-經雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(39)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苯基)乙基]-
6-[(1E, 4R)-4-經基-4-甲基-1-辛烯基]-7-經雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(40)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[2-(鄰-羧苯基)乙基]-
6-[(1E)-4-經基-4-乙烯基-1-辛烯基]-7-經雙環
[3.3.0]-2-辛烯

(41)~(50) (31)~(40)之各3-[2-(間-羧苯基)乙基
]衍生物

五、發明說明(9)

(51)~(60) (31)~(40)之各 3-[2-(對羧苯基)乙基]
] 衍生物

(61)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.
0]-2-辛烯

(62)(61)之 3-[3-(間-羧苯基)丙基] 衍生物

(63)(61)之 3-[3-(對-羧苯基)丙基] 衍生物

(64)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(65)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-4, 4-二甲基-1-辛烯基]-
7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(66)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-5-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(67)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-5-甲基-1-壬烯基]-7-羥雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(68)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-3-環戊基-1-丙烯基]-7-羥
雙環[3.3.0]-2-辛烯

(69)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-3-環己基]-7-羥雙環[3.3.

五、發明說明 (10)

0]-2-辛烯

(70)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 4S)-4-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(71)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E, 4R)-4-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(72)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[3-(鄰-羧苯基)丙基]-
6-[(1E)-4-羥基-4-乙烯基-1-辛烯基]-7-羥雙環
[3.3.0]-2-辛烯

(73)~(81)(64)~(72)之各3-[3-(間-羧苯基)丙基]
]衍生物

(82)~(92)(64)~(72)之各3-[3-(對-羧苯基)丙基]
]衍生物

(91)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[4-(鄰-羧苯基)丁基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.
0]-2-辛烯

(92)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[4-(鄰-羧苯基)丁基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(93)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[4-(鄰-羧苯基)丁基]-
6-[(1E, 3S)-3-羥基-4, 4-二甲基-1-辛烯基]-
7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(94)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[4-(鄰-羧苯基)丁基]-

五、發明說明 (11)

6- [(1E, 3S)-3-羥基-5-甲基-1-辛烯基] -7-羥雙
環 [3.3.0]-2-辛烯

(95) (1S, 5S, 6S, 7R)-3- [4- (鄰-羧苯基) 丁基] -
6- [(1E, 3S)-3-羥基-5-甲基-1-壬烯基] -7-羥雙
環 [3.3.0]-2-辛烯

(96) (1S, 5S, 6S, 7R)-3- [4- (鄰-羧苯基) 丁基] -
6- [(1E, 3S)-3-羥基-3-環戊基-1-丙烯基] -7-羥
雙環 [3.3.0]-2-辛烯

(97) (1S, 5S, 6S, 7R)-3- [4- (鄰-羧苯基) 丁基] -
6- [(1E, 3S)-3-羥基-3-環己基] -7-羥雙環 [3.3.
0]-2-辛烯

(98) (1S, 5S, 6S, 7R)-3- [4- (鄰-羧苯基) 丁基] -
6- [(1E, 4S)-4-羥基-4-甲基-1-辛烯基] -7-羥雙
環 [3.3.0]-2-辛烯

(99) (1S, 5S, 6S, 7R)-3- [4- (鄰-羧苯基) 丁基] -
6- [(1E, 4R)-4-羥基-4-甲基-1-辛烯基] -7-羥雙
環 [3.3.0]-2-辛烯

(100) (1S, 5S, 6S, 7R)-3- [4- (鄰-羧苯基) 丁基] -
6- [(1E)-4-羥基-4-乙烯基-1-辛烯基] -7-羥雙環
[3.3.0]-2-辛烯

(101)~(110) (91)~(100)之各 3- [4- (間-羧苯基)
丁基] 衍生物

(111)~(120) (91)~(100)之各 3- [4- (對-羧苯基)
丁基] 衍生物

五、發明說明(12)

(121)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 3S)-3-羟基-1-辛烯基]-7-羟基雙環[3.3.
0]-2-辛烯

(122)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 3S)-3-羟基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羟基雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(123)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 3S)-3-羟基-4, 4-二甲基-1-辛烯基]-
7-羟基雙環[3.3.0]-2-辛烯

(124)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 3S)-3-羟基-5-甲基-1-辛烯基]-7-羟基雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(125)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 3S)-3-羟基-5-甲基-1-壬烯基]-7-羟基雙
環[3.3.0]-2-辛烯

(126)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 3S)-3-羟基-3-環戊基-1-丙烯基]-7-羟基
雙環[3.3.0]-2-辛烯

(127)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 3S)-3-羟基-3-環己基]-7-羟基雙環[3.3.
0]-2-辛烯

(128)(1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-
6-[(1E, 4S)-3-羟基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羟基雙
環[3.3.0]-2-辛烯

五、發明說明 (13)

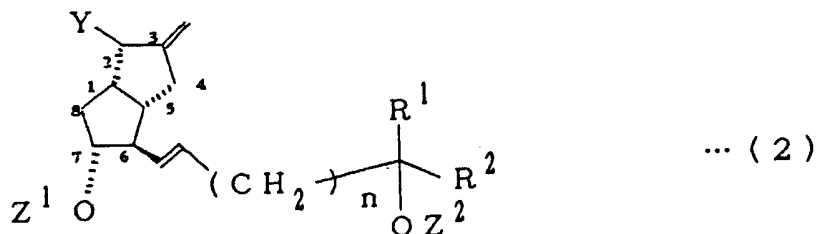
(129) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-6-[(1E, 4R)-4-羥基-4-甲基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(130) (1S, 5S, 6S, 7R)-3-[5-(鄰-羧苯基)戊基]-6-[(1E)-4-羥基-4-乙烯基-1-辛烯基]-7-羥雙環[3.3.0]-2-辛烯

(131)~(140) (121)~(130)之各3-[5-(間-羧苯基)戊基]衍生物

(141)~(150) (121)~(130)之各3-[5-(對-羧苯基)戊基]衍生物

本發明所用之異礦環素類可如下製造，即令如下式(2)
2, 6, 7-三取代-3-亞甲基雙環[3.3.0]辛烷類



(式中 Y 為 $(R^4 O)_2 P(=B)A-$

或 $R^5 OC(=O)O-$

(式中

R^4 可相同或相異，各為 $C_1 - 6$ 烴基，A 及 B 皆為氧，或一方為氧而他方為硫， R^5 為 $C_1 - 6$ 烴基)，

R^1 為 H，甲基，乙基或乙烯基，

R^2 為直或分枝 $C_3 - 9$ 烷基，烯基或炔基，或 $C_3 - 7$

五、發明說明(14)

環烷基，

Z^1 及 Z^2 可相同或相異，各為三(C_{1-7} 烴)矽烷基，

或與相接之氧共形成縮醛鍵或酯鍵， n 為 0 或 1)

與如下式(3)有機鋅化合物



(式中 R^3 為 C_{1-10} 烷基，苯基，苄基或萘基； W 為亞苯基， C_{3-7} 環亞烷基或噻吩二基， X^1 為鹵素， n 為 0~4 之整數)

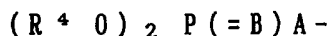
在如下式(4)亞銅鹽之存在下反應



(式中 X^2 為氧基或鹵素)，然後必要時予以脫保護反應，或必要時予以成鹽反應，得如上式(1)異碳環素類。

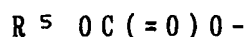
此出發原料為呈上式(2)之 2, 6, 7-三取代-3-亞甲基雙環[3.3.0]辛烷類，及呈上式(3)之有機鋅化合物。

在上式(2)， Y 所示取代基中：



其中 R^4 之 C_{1-6} 烴基可為如甲基，乙基，丙基，苯基等，取代基 Y 之適例為二乙氧基磷醯氧基，二丙氧基磷醯氧基，二苯氧基磷醯氧基，二甲氧基硫代磷醯氧基，二乙氧基硫代磷醯氧基，二甲氧基磷醯硫基，二乙氧基磷醯硫基等。

在上式(2)， Y 所示取代基中：



其中 R^5 之 C_{1-6} 烴基可為如甲基，乙基，丙基，烯丙

五、發明說明(15)

基，丁基，己基，苯基等。故取代基 Y 之適例為甲氧羰氧基等與所述 R⁵ 對應之基。

呈式(2)之原料 2, 6, 7-三取代-3-亞甲基雙環[3.3.0]辛烷類中部分為已知，而在如特開昭 62-61937 號，62-258330 號，63-303956 號公報揭示其製法。未揭示之上式(2)化合物也可仿此製造。

本發明所用異碳環素類供上述目的時，可經口或如直腸內，皮下，肌肉，靜脈，經皮等非經口投予，惟宜經口或靜脈內投予。

經口投予時，可作成固形或液體製劑。固形製劑有如錠，丸，散或顆粒。在這種固形製劑，活性物質配合藥學容許載體，如重碳酸鈉，碳酸鈣，馬鈴薯澱粉，蔗糖，甘露醇，羧甲基纖維素等。製劑操作可依常法，也可含有上述載體以外之製劑用添加劑，如硬脂酸鈣，硬脂酸鎂等潤滑劑。

至於上述固形製劑，可將如纖維素乙酸酯酞酸酯，羥丙基甲基纖維素酞酸酯，聚乙烯醇酞酸酯，苯乙烯馬來酞共聚物，或甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物等腸溶性物質之有機溶劑溶液或水溶液予以噴霧來作腸溶性被覆，而製成腸溶性製劑。散或顆粒等固形製劑也可包以腸溶性膠囊。

供經口投予之液體製劑有如乳懸液，溶液，懸浮液，糖漿或酞劑。這些製劑可含一般使用之藥學容許載體，如水或液態石蠟。也可用椰子油，分劃椰子油，大豆油

五、發明說明(1b)

，玉米油等油性基劑為載體。

藥學容許載體必要時可含常用之輔助劑，芳香劑，安定劑或防腐劑。液體製劑可注入如明膠等能被吸收之物質作成之膠囊來投予。供直腸內投予之固形製劑可為含活性物質而依通常方法製造之坐劑。

非經口投予之製劑可以無菌之水性或非水性液劑，懸浮液或乳液投予。非水性之溶液或懸浮液可以如丙二醇，聚乙二醇，橄欖油或大豆油等植物油，如油酸乙酯等可注射之有機酯為藥學容許載體。這種製劑可含如防腐劑，潤濕劑，乳化劑，分散劑，安定劑等輔助劑。這些溶液，懸浮液及浮液可如濾經細菌過濾器，加熱，殺菌劑之配合或紫外線照射等處理來無菌化。或製造無菌固形製劑而在使用前以無菌水或無菌注射用溶劑溶解來使用。又可在大豆油等植物油及卵磷脂等磷脂質，及本發明異礦環素類之均勻溶液中加水，而以如加壓噴射均化機及超音波均化機等均化機來均勻化之脂肪乳劑等也可當作注射劑。

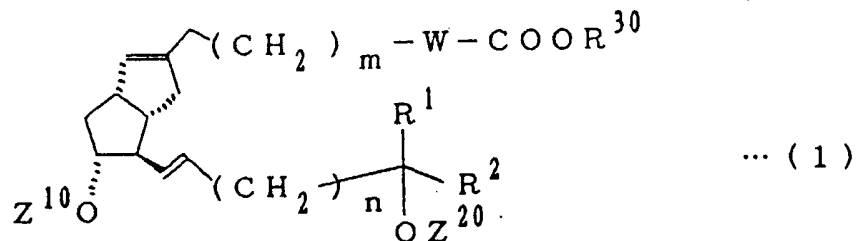
經皮投予之劑型有如軟膏，霜劑等，可依常法製造。

本發明之藥劑當作血管肥厚抑制劑使用時，雖視患者之症狀程度，年齡，性別，體重，投予途徑等而異，但其中異礦環素類之量通常成人每日可投予 $1\mu\text{g}\sim 1\text{mg}$ ，此可1日1次，或分數次，如2~6次投予。

茲將本發明列條說明如下：

五、發明說明 (17)

1. 一種血管平滑肌細胞之游走抑制劑，內含有效成分為如下式 (1) 異礦環素類及 / 或其對映體：



(式中

W 為鄰，間或對伸苯基，C₃ - 7 環伸烷基或噻吩二基，

R¹ 為 H，甲基，乙基或乙烯基，

R² 為可有取代之直或分枝之 C₃ - 9 烷基，烯基或炔基，或 C₃ - 7 環烷基，

R³⁰ 為 H，C₁ - 10 烷基，苯基，苄基，萘基，或 1 當量之陽離子，

Z¹⁰ 及 Z²⁰ 可相同或相異，各為 H，三 (C₁ - 7 烴) 矽烷基，或與相結合之氧共形成縮醛鍵結或酯鍵結，

n 為 0 或 1，m 為 0 ~ 4 之整數)。

2. 上述第 1 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中，W 為鄰，間或對亞苯基，Z¹⁰ 及 Z²⁰ 均為氫。

3. 上述第 1 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 R¹ 為 H 或甲基，R² 為直或分枝 C₃ - 9 烷基，或有 C₃ - 6 環烷基取代之 C₃ - 9 烷基，R³⁰ 為 H，或

五、發明說明 (18)

C₁ - 10 直或分枝烷基，或 1 當量之陽離子， μ 為 0 或 1。

4. 上述第 2 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 R¹ 為 H 或甲基，R² 為直或分枝 C₃ - 9 烷基，或有 C₃ - 6 環烷基取代之 C₃ - 9 烷基，R³⁰ 為 H，或 C₁ - 10 直或分枝烷基，或 1 當量之陽離子， μ 為 0 或 1。

5. 上述第 1 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=0，R¹ 為 H。

6. 如上述第 2 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=0，R¹ 為 H。

7. 如上述第 3 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=0，R¹ 為 H。

8. 如上述第 4 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=0，R¹ 為 H。

9. 如上述第 1 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=1，R¹ 為甲基。

10. 如上述第 2 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=1，R¹ 為甲基。

11. 如上述第 3 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=1，R¹ 為甲基。

12. 如上述第 4 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 n=1，R¹ 為甲基。

13. 如上述第 1 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上

五、發明說明 (19)

式 (1) 中 $m=0$ 。

14. 如上述第 2 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

15. 如上述第 3 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

16. 如上述第 4 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

17. 如上述第 5 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

18. 如上述第 6 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

19. 如上述第 7 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

20. 如上述第 8 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

21. 如上述第 9 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

22. 如上述第 10 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

23. 如上述第 11 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

24. 如上述第 12 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式 (1) 中 $m=0$ 。

25. 如上述第 1 項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(〃)

式(1)中 $m=1$ 。

26.如上述第2項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

27.如上述第3項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

28.如上述第4項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

29.如上述第5項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

30.如上述第6項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

31.如上述第7項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

32.如上述第8項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

33.如上述第9項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

34.如上述第10項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

35.如上述第11項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

36.如上述第12項之血管平滑肌細胞之游走抑制劑，上式(1)中 $m=1$ 。

37.一種PTCA後再狹窄之防治劑，內含有效成分為如上

五、發明說明 (ㄨ)

式 (1) 異礦環素類及 / 或其對映體。

38. 上述第 37 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 W 為鄰，間或對亞苯基， Z^{10} 及 Z^{20} 皆為氫。

39. 上述第 37 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 R^1 為 H 或甲基， R^2 為直或分枝 $C_3 - 9$ 烷基，或有 $C_3 - 6$ 環烷基取代之 $C_3 - 9$ 烷基， R^{30} 為 H，或 $C_1 - 10$ 直或分枝烷基，或 1 當量之陽離子， n 為 0 或 1。

40. 上述第 38 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 R^1 為 H 或甲基， R^2 為直或分枝 $C_3 - 9$ 烷基，或有 $C_3 - 6$ 環烷基取代之 $C_3 - 9$ 烷基， R^{30} 為 H，或 $C_1 - 10$ 直或分枝烷基，或 1 當量之陽離子， n 為 0 或 1。

41. 如上述第 37 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 $n=0$ ， R^1 為氫。

42. 如上述第 38 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 $n=0$ ， R^1 為氫。

43. 如上述第 39 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 $n=0$ ， R^1 為氫。

44. 如上述第 40 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 $n=0$ ， R^1 為氫。

45. 如上述第 37 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中 $n=1$ ， R^1 為甲基。

46. 如上述第 38 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑，上式 (1) 中

五、發明說明 (一)

$n=1$, R^1 為甲基。

47. 如上述第 39 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $n=1$, R^1 為甲基。

48. 如上述第 40 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $n=1$, R^1 為甲基。

49. 如上述第 37 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

50. 如上述第 38 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

51. 如上述第 39 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

52. 如上述第 40 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

53. 如上述第 41 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

54. 如上述第 42 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

55. 如上述第 43 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

56. 如上述第 44 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

57. 如上述第 45 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中
 $m=0$ 。

58. 如上述第 46 項之 PTCA 後再狹窄之防治劑, 上式 (1) 中

五、發明說明(23)

$m = 0$ 。

59.如上述第47項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 0$ 。

60.如上述第48項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 0$ 。

61.如上述第37項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

62.如上述第38項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

63.如上述第39項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

64.如上述第40項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

65.如上述第41項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

66.如上述第42項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

67.如上述第43項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

68.如上述第44項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

69.如上述第45項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m = 1$ 。

70.如上述第46項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中

五、發明說明 (24)

$m=1$ 。

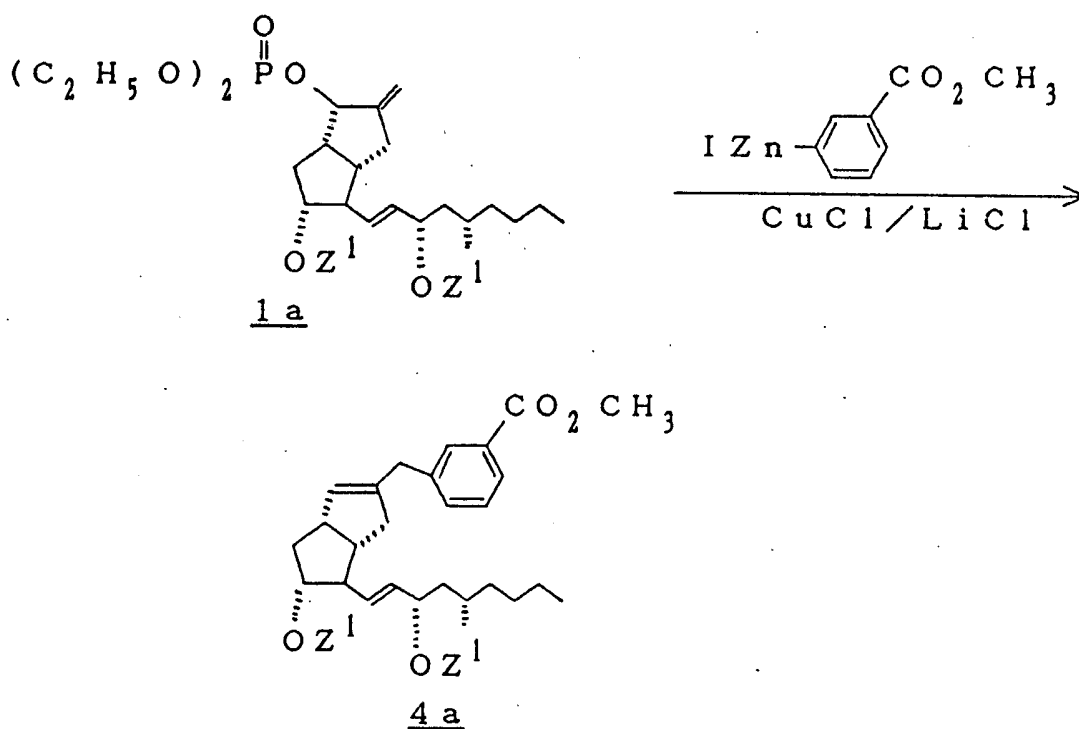
71.如上述第47項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m=1$ 。

72.如上述第48項之PTCA後再狹窄之防治劑，上式(1)中
 $m=1$ 。

實施例

下面舉實例詳述本發明，但本發明不限於此，其式中
 OZ^1 為第三丁基二甲基矽烷氧基， OZ^2 為三甲基矽烷氧基，
 OZ^3 為第三丁基二苯基矽烷氧基。

參考例 1



於30ml反應器投入鋅(0.850克，13mmol)，灌充氬
氣後，加蒸餾四氫呋喃2ml，次加80 μ l 1, 2-二溴乙烷

五、發明說明(25)

，在85℃加熱攪拌1分後，在室溫攪拌30分。次加100 μ l三甲基氯矽烷，在室溫攪拌30分後，加3-碘苯甲酸甲酯(2.62克，10mmol)之乾燥二甲基甲醯胺10ml溶液，在40℃攪拌16小時後，在室溫加至在50ml反應器調製氯化亞銅(0.990克，10mmol)及氯化鋰(0.848克，20mmol)之蒸餾四氫呋喃10ml溶液。在30℃攪拌1小時後，在室溫加(1S, 5R, 6R, 7R)-2-二乙氧磷醯氧基-3-亞甲基-6-[(1E, 3S, 5S)-3-第三丁基二甲基矽烷氧基-5-甲基-1-壬烯基]-7-第三丁基二甲基矽烷氧基雙環[3.3.0]辛烷1a(0.672克，1mmol)之乾燥四氫呋喃10ml溶液。在30℃攪拌2小時後，加飽和氯化銨水溶液200ml使反應終了。次以乙酸乙酯(200ml $\times$ 2)萃取而以食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥而濃縮，得粗產物1.97克。此在40克矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯=20：1)，得目的物4a(0.641克，0.98mmol，98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, ppm) δ :

7.85 (2H, m)

7.35 (2H, m)

5.45 (2H, m)

5.30 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$)

4.10 (1H, m)

3.90 (3H, s)

3.70 (1H, m)

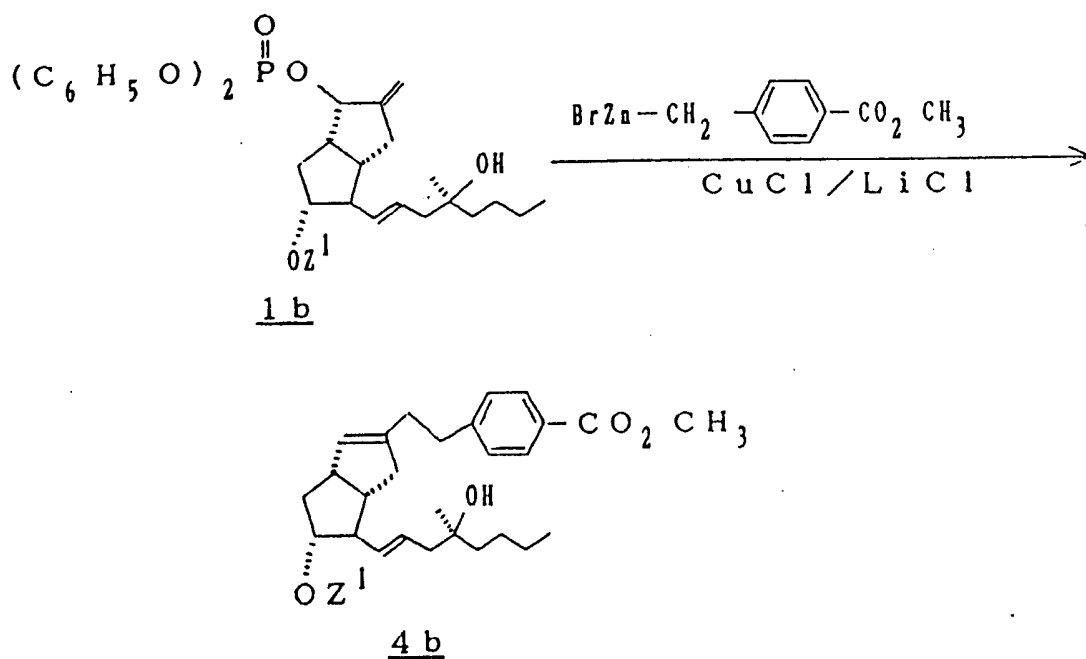
3.40 (2H, bs)

五、發明說明(ㄅ)

3. 00 (1 H, m)
 2. 40 ~ 2. 20 (3 H, m)
 1. 95 ~ 1. 80 (2 H, m)
 1. 40 ~ 1. 10 (10 H, m)
 0. 90 ~ 0. 80 (18 H, m)
 0. 09 (18 H, s)

IR (液膜) cm^{-1} :

2955, 2920, 1725, 1607, 1590,
 965, 735

參考例 2

五、發明說明(2)

於 50ml 反應器加鋅 (0.850 克, 13mmol), 充入氫氣後, 加蒸餾四氫呋喃 2ml, 次加 80 μ l 1, 2-二溴乙烷, 在 65°C 加熱攪拌 1 分後, 在室溫攪拌 30 分後, 加 100 μ l 三甲基氯矽烷, 在室溫攪拌 30 分後, 在 0°C 加 4-溴甲基苯甲酸甲酯 (2.290 克, 10mmol) 之蒸餾四氫呋喃 15ml 溶液。在 0°C 攪拌 3 小時後, 冷卻至 -78°C, 而在 -78°C 加在 100ml 反應器調製之氯化亞銅 (0.990 克, 10mmol), 氯化鋰 (0.848 克, 20mmol) 及蒸餾四氫呋喃 10ml 溶液。昇至 -20°C 而攪拌 30 分後, 再冷卻至 -78°C, 而在 -78°C 加 (1S, 5R, 6R, 7R) -2-二苯氧磷醯氧基-3-亞甲基-6-[(1E, 4R)-4-甲基-4-羥基-1-辛烯基]-7-第三丁基三甲基矽烷氧雙環[3.3.0]辛烷 1b (0.640 克, 1mmol) 之乾四氫呋喃 10ml 溶液, 在 -78°C 攪拌 2 小時後, 加飽和氯化銨水 200ml 使反應終了。次以乙酸乙酯 (200ml $\times$ 2) 萃取, 以食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥而濃縮, 得粗產物 2.10 克。此在 40 克矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 20:1 ~ 10:1), 得目的物 4b (0.496 克, 0.88mmol, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ :

7.95 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

7.20 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

5.45 (2H, m)

5.25 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$)

五、發明說明 (28)

3. 90 (3 H, s)
3. 70 (1 H, m)
3. 00 (1 H, m)
2. 80 (2 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)
2. 40 ~ 1. 90 (8 H, m)
1. 60 ~ 1. 10 (9 H, m)
1. 15 (3 H, s)
1. 95 ~ 1. 80 (9 H, m)
0. 09 (9 H, s)

IR (液膜) cm^{-1} :

3340, 2956, 2930, 2915, 1682,
1611, 965, 735

參考例 3 ~ 4

仿參考例 1, 用反應基質 1b 及 1c (1mmol), 與從 3-碘苯甲酸甲酯 10mmol 調製之鋅化合物 10mmol 之反應在 CuCl (10mmol) 及 LiCl (20mmol) 之存在下反應終了後, 由後處理及柱分離以如表 1 所示產率得對應之生成物 4c 及 4d。從表 2 所示之生成物之 NMR 確認生成物幾全為目的之位置異構物, 反應高度地位置選擇進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

表 1

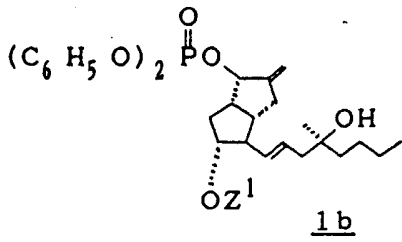
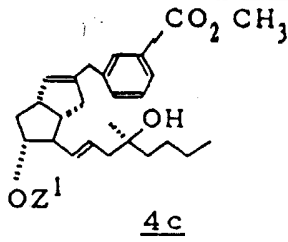
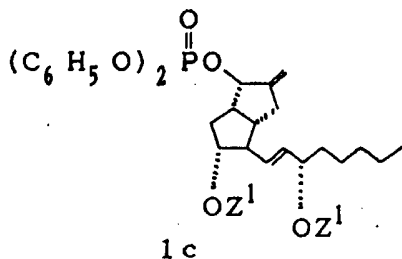
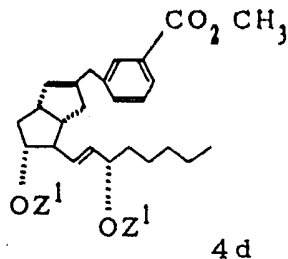
參考例	反應基質	生成物	產率 (%)
3	 1b	 4c	92
4	 1c	 4d	96

表 2

參考例	生成物	¹ H-NMR (CDCl ₃ , ppm) δ
3	4c	7.85 (2H, m), 7.38 (2H, m), 5.45 (2H, m), 5.35 (1H, d, J=1.2Hz), 3.90 (3H, s), 3.78 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.00 (1H, m), 2.40~1.85 (8H, m), 1.60 (1H, s), 1.50~1.20 (6H, m), 1.15 (3H, s), 1.00~0.80 (12H, m), 0.10~0.00 (6H, m)
4	4d	7.85 (2H, m), 7.38 (2H, m), 5.40 (2H, m), 5.30 (1H, d, J=1.2Hz), 4.10 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.30 (2H, s), 2.95 (1H, m), 2.40~2.20 (3H, m), 1.95~1.80 (2H, m), 1.65~1.20 (9H, m), 0.95~0.85 (21H, m), 0.10~0.00 (12H, m)

五、發明說明(30)

4c: IR (液膜) cm^{-1} :

3340, 2956, 2932, 1715, 1607,

965, 735

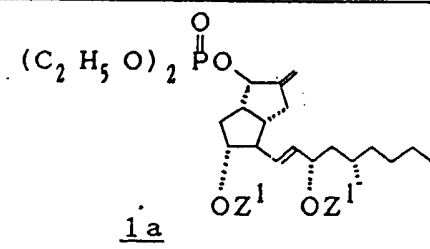
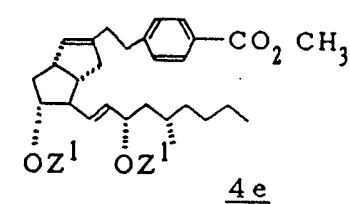
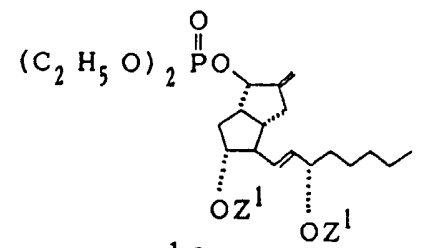
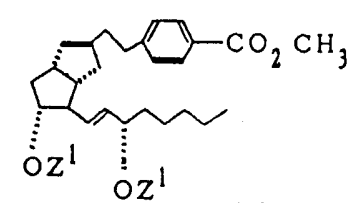
4d: IR (液膜) cm^{-1} :

2956, 2932, 1715, 1607, 965, 735

參考例 5 ~ 6

仿參考例 2, 用反應基質 1a 及 1c, 在從 4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 10 mmol 調製之鋅化合物 10 mmol 及 CuCl (10 mmol) 及 LiCl (20 mmol) 之存在下反應後, 由後處理及柱分離, 對應之生成物 4e 及 4f 分別以表 3 所示產率製得。分析結果如表 4。

表 3

參考例	反應基質	生成物	產率 (%)
5	 1a	 4e	88
6	 1c	 4f	92

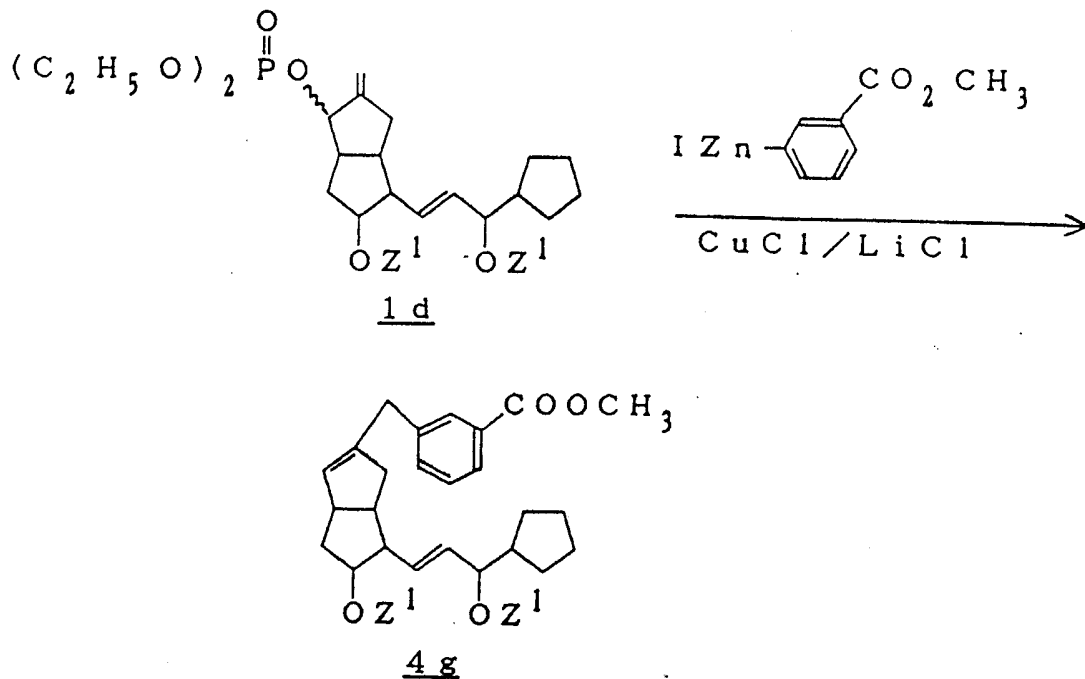
五、發明說明(31)

表 4

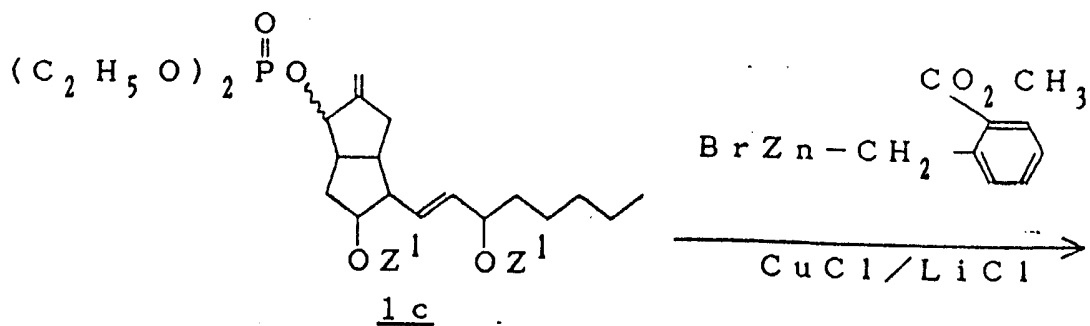
參考例	生成物	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ
5	<u>4e</u>	7.95 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.50 (2H, m), 5.25 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.85 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.40~1.80 (7H, m), 1.40~1.20 (10H, m), 0.90~0.85 (24H, m), 0.10~0.00 (12H, m)
6	<u>4f</u>	7.95 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 5.50 (2H, m), 5.25 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.85 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.40~1.80 (7H, m), 1.40~1.20 (9H, m), 0.90~0.85 (21H, m), 0.10~0.00 (12H, m)

4 e : IR (液膜) cm^{-1} :2955, 2920, 1724, 1607, 1590,
965, 7354 f : IR (液膜) cm^{-1} :2955, 2920, 1724, 1607, 1590, 965,
735

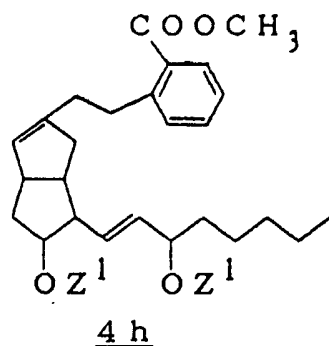
五、發明說明(32)

參考例 7

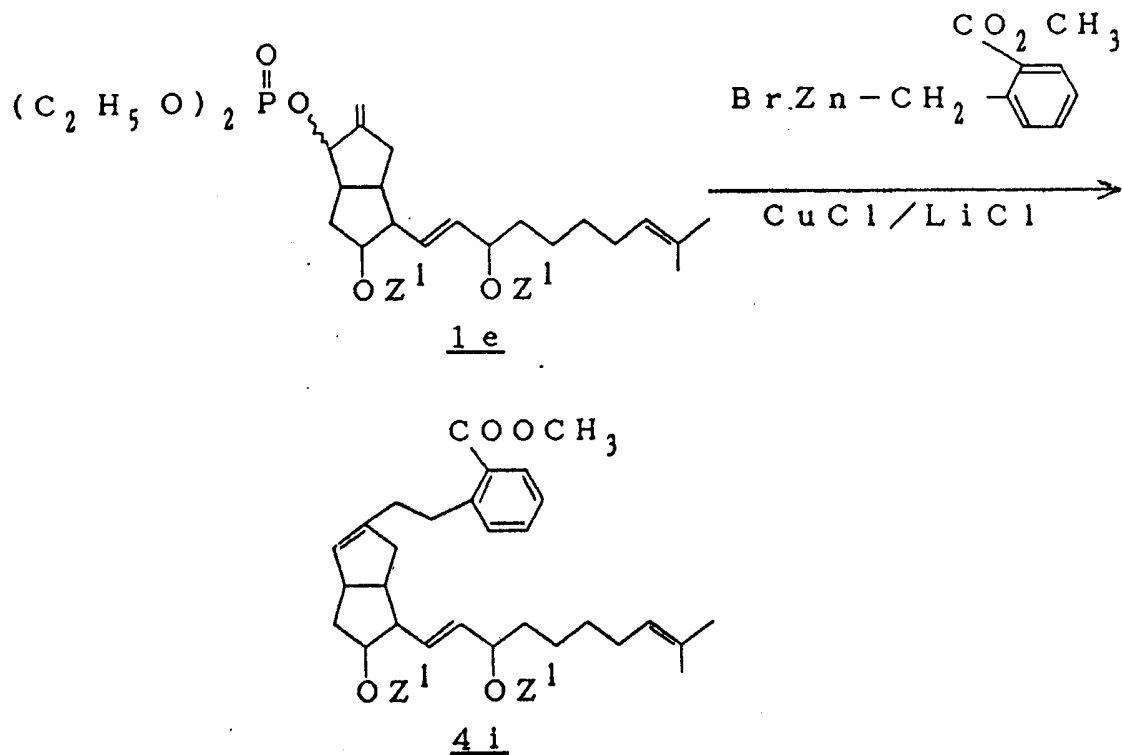
仿參考例 1，用反應基質 1d (1mmol)，與 3-碘苯甲酸甲酯 10mmol 調製之鋅化合物 10mmol 之反應在 CuCl (10mmol) 及 LiCl (20mmol) 之存在下進行。從反應後之後處理及柱分離，得對應之生成物 4g，產率 86%。

參考例 8

五、發明說明(廿)



仿參考例 2，用反應基質 1c (1mmol)，從與 2-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 10mmol 調製之鋅化合物 10mmol 之反應在 CuCl (10mmol) 及 LiCl (20mmol) 之存在下進行。反應終了後，由後處理及柱分離得對應之生成物 4h，產率 86%。

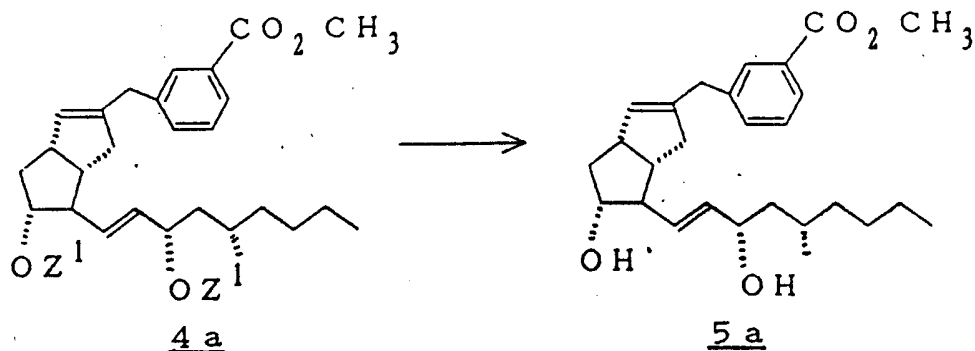
參考例 9

仿參考例 2，用反應基質 1e (1mmol)，與從 2-(溴甲

五、發明說明 (34)

基) 苯甲酸甲酯 10mmol 調製之鋅化合物 10mmol 之反應，在 CuCl (10mmol) 及 LiCl (20mmol) 之存在下進行，從反應終了後之後處理及柱分離，得對應之生成物 4i，產率 86%。

參考例 10



將二矽烷基 4a (950mg, 1.45mmol) 溶在 THF 10ml，在冰冷下攪拌，加 1M 氟化四丁銨之 THF 溶液 6ml (2.0 當量)，加溫 30°C 而攪拌 5 小時，減壓蒸除 THF，加飽和氯化銨水及乙酸乙酯來萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (正己烷：乙酸乙酯 = 1:1 ~ 1:2)，得二醇 5a 586mg (95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ :

7.85 (2H, m)

7.35 (2H, m)

5.40 (2H, m)

5.30 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$)

五、發明說明 (35)

4. 10 (1 H, m)
3. 90 (3 H, s)
3. 70 (1 H, m)
3. 38 (2 H, bs)
3. 00 (1 H, m)
2. 40 ~ 2. 20 (3 H, m)
1. 95 ~ 1. 80 (2 H, m)
1. 40 ~ 1. 10 (12 H, m)
0. 85 (6 H, m)

IR (液膜) cm^{-1} :

3364, 2955, 2920, 2872, 1725,
1607, 1590, 1446, 1435, 1281,
1200, 1105, 1088, 995, 970,
756, 704

Mass m/e :

408 ($M^+ - 18$)

UV $\lambda_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ max nm ($\log \epsilon$)

231.6 nm (3.94)

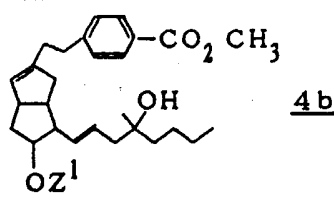
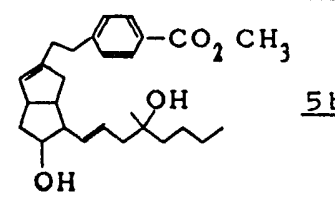
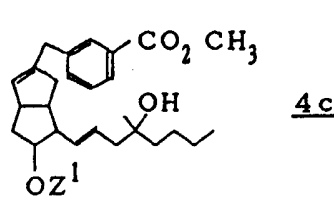
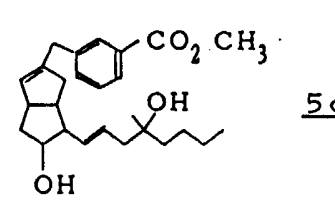
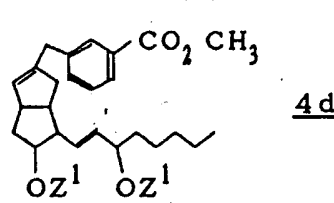
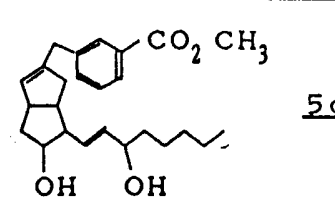
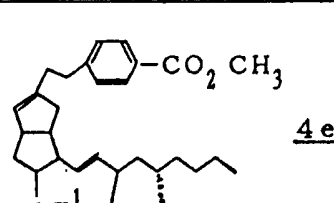
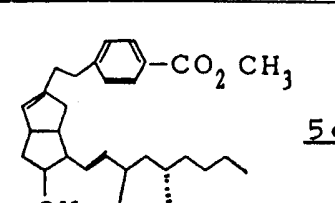
參考例 11 ~ 18

仿參考例 10, 將反應基質 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h 及 4i 分別用 1mmol, 各溶在 THF 10ml, 而冰冷下攪拌, 各加 4ml (2.0 當量) 1M 氟化四丁銨之 THF 溶液。加溫

五、發明說明 (3b)

30°C 而攪拌 5 小時後，仿參考例 10 處理，而在矽膠柱層析（正己烷：乙酸乙酯 = 1：1~2：1），得對應之二醇體 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h 及 5i，產率各如表 5。

表 5

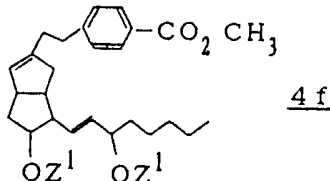
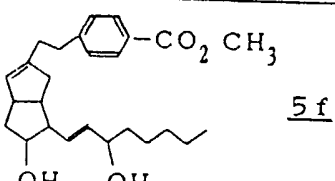
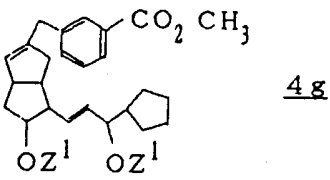
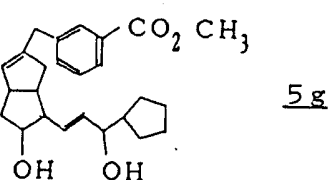
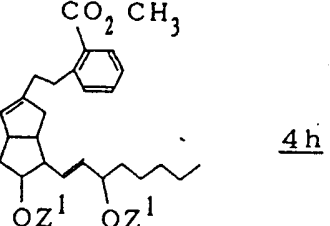
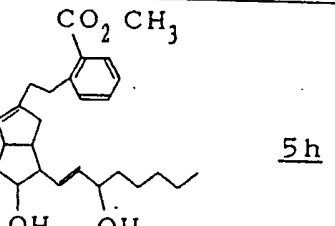
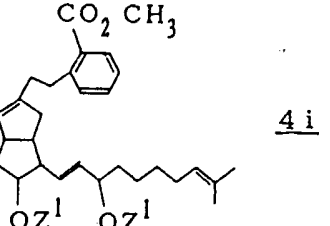
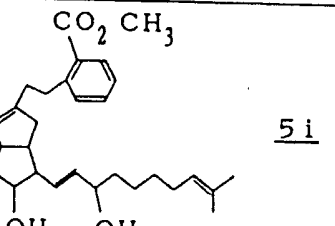
參考例	反應基質	生成物	產率 (%)
11			94
12			92
13			96
14			95

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(37)

表5 (續)

參考例	反應基質	生成物	產率 (%)
15			94
16			92
17			94
18			88

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

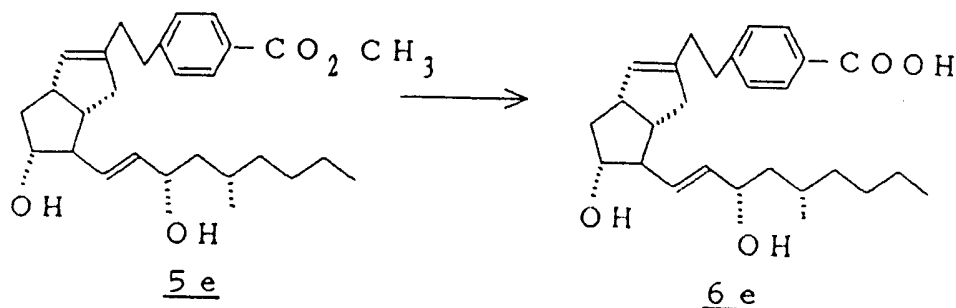
表 6 列示化合物 5b、5c、5d、5e、及 5f 之物理性質。

表 6

化合物	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ	IR (液膜) cm^{-1}	UV $\lambda_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ max nm (log ϵ)	MS
5b	7.95 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.25 (2H, d, J=7.5 Hz), 5.50 (2H, m), 5.30 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8 Hz), 2.40-1.20 (8H, m), 1.15 (3H, s), 0.90 (3H, t)	3380, 2953, 2932, 2872, 1723, 1611, 1455, 1435, 1310, 1281, 1192, 1179, 1113, 1021, 909, 768, 733, 708	239.2 nm, 208.6 nm (4.16) (4.04)	M^+ = 426 (No detect.) M/e = 408 = M^+ H_2O
5c	7.85 (2H, m), 7.40 (2H, m), 5.45 (2H, m), 5.30 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.90 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.40 (2H, bs), 3.00 (1H, m), 2.40-1.15 (16H, m), 1.10 (3H, s), 0.90 (3H, t)	3384, 2955, 2932, 2872, 1725, 1607, 1590, 1447, 1439, 1379, 1283, 1200, 1107, 1090, 992, 974, 758	— —	M^+ = 412 (No detect.) M/e = 394 = M^+ H_2O
5d	7.85 (2H, m), 7.38 (2H, m), 5.50 (2H, m), 5.30 (1H, d, J=1.2 Hz), 4.05 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.38 (2H, bs), 3.00 (1H, m), 2.40-1.15 (16H, m), 0.85 (3H, t)	3370, 2923, 1720, 1701, 1445, 1438, 1307, 1281, 1202, 1113, 1086, 972, 760	231.6 nm, 211.2 nm (3.94) (3.97)	
5e	7.95 (2H, d, J=7.50 Hz), 7.25 (2H, d, J=7.5 Hz), 5.55 (2H, m), 5.32 (1H, d, J=1.2 Hz), 4.18 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8 Hz), 2.40-1.20 (19H, m), 0.90 (6H, m)	3400, 3335, 2955, 2928, 1728, 1723, 1717, 1705, 1611, 1456, 1485, 1416, 1377, 1310, 1192, 1179, 1111, 1021, 968, 911, 856, 768, 733	238.8 nm, 209.0 nm (4.07) (3.95)	M^+ = 440 (No detect.) M/e = 422 = M^+ H_2O
5f	7.95 (2H, d, J=10 Hz), 7.36 (2H, d, J=7.5 Hz), 5.55 (2H, m), 5.30 (1H, d, J=1.2 Hz), 4.05 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.00 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8 Hz), 2.40-1.15 (18H, m), 0.90 (3H, t)	3524, 3425, 2953, 2928, 2863, 1720, 1701, 1610, 1437, 1416, 1285, 1194, 1179, 1113, 1086, 1020, 972, 766	239.2 nm, 210.2 nm (3.92) (3.80)	

五、發明說明 (38)

參考例 19



將二醇 5e 67.5mg (0.15mmol) 在室溫下溶在 THF 6ml, 而在攪拌下滴加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 40mg (0.95mmol) 及水 3ml 之鹼水溶液, 次在室溫攪拌 26 小時, 則在 TLC (己烷: 乙酸乙酯 = 1: 4) 確認原料消失。然後加 1N 鹽酸 2ml, 攪拌 30 分後, 加飽和食鹽水及乙酸乙酯來萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 [己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2 ~ 1: 4 (含 0.1% 乙酸)] , 得羧酸 6e 57mg (89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ :

- 8.00 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)
- 7.25 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)
- 6.00 (3H, bs)
- 5.45 (2H, m)
- 5.25 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$)
- 4.15 (1H, m)
- 3.75 (1H, m)
- 3.00 (1H, m)

五、發明說明 (29)

2. 75 (2 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

2. 40 ~ 1. 80 (7 H, m)

1. 45 ~ 1. 20 (10 H, m)

0. 85 (6 H, m)

IR (液膜) cm^{-1} :

2955, 2924, 2872, 1692, 1613,

1424, 1318, 1289, 1179, 1090,

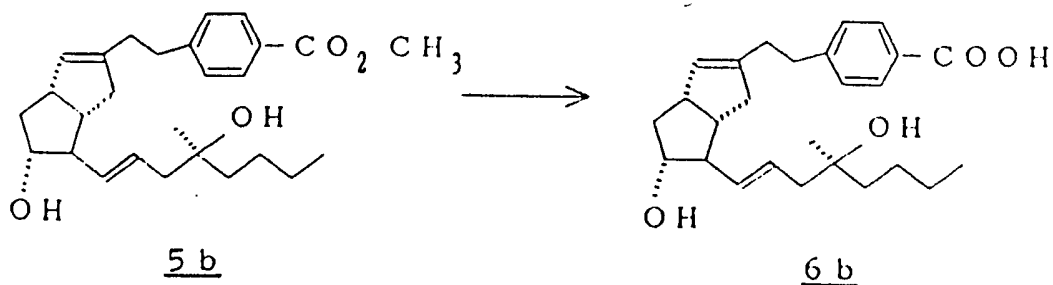
1015, 968, 839, 762, 708,

673

Mass m/e :408 ($M^+ - H_2O$)UV $\lambda_{C_2H_5OH} \text{ max nm} (\log \epsilon)$

237. 8 (4. 38)

207. 8 (4. 29)

參考例 20

五、發明說明(40)

仿參考例 19, 將反應基質 5b 100mg (0.24mmol) 水解

後, 予以後處理及柱層析, 得對應之羧酸 6b 91mg (96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , ppm) δ :

8.00 (2H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$)

7.25 (2H, d, $J = 7.25\text{ Hz}$)

6.00 (3H, bs)

5.55 (1H, m)

5.42 (1H, m)

5.25 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$)

3.75 (1H, m)

3.00 (1H, m)

2.80 (2H, t, $J = 1.0\text{ Hz}$)

2.60~1.80 (9H, m)

1.50~1.20 (7H, m)

1.15 (3H, s)

0.90 (3H, t)

IR (液膜) cm^{-1} :

2956, 2930, 2915, 2842, 2664,

1682, 1611, 1576, 1455, 1424,

1320, 1291, 1179, 1090, 972,

847, 762, 706, 677

Mass m/e :

394 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$)

UV $\lambda \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ max nm ($\log \epsilon$) :

237.8 (4.16)

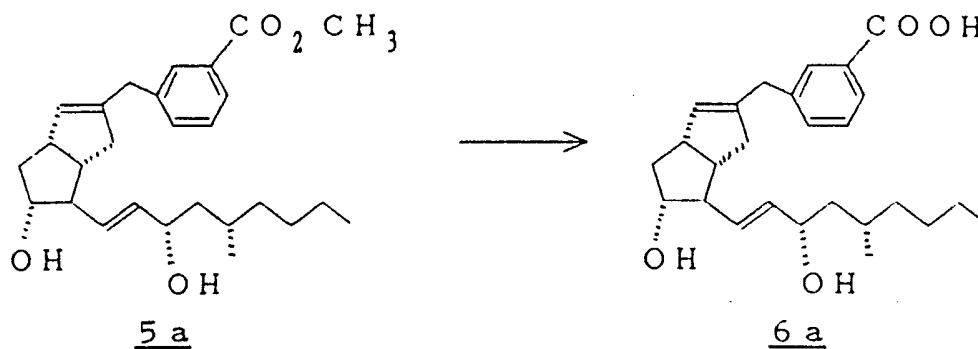
208.0 (4.08)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

參考例 21



仿參考例 19，將反應基質 5a 190mg (0.446mmol) 水解後，予以後處理及柱層析，得對應之羧酸 6a 184mg (100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , ppm) δ :

- 7.85 (2H, m)
- 7.40 (2H, m)
- 5.65~5.30 (3H, m)
- 4.05 (1H, m)
- 3.75 (1H, m)
- 3.45 (2H, bs)
- 3.30 (1H, m)
- 3.00 (1H, m)
- 2.40~2.15 (17H, m)
- 0.85 (6H, m)

五、發明說明(4)

Mass m/e :394 ($M^+ - H_2O$)IR (液膜) cm^{-1} :

3360, 2957, 2928, 2645, 1696,
1607, 1589, 1453, 1412, 1377,
1279, 1196, 1086, 997, 970,
839, 816

UV λC_2H_5OH max nm ($\log \epsilon$) :

229.6 (3.94)

213.0 (3.95)

UV λCH_3OH max nm ($\log \epsilon$) :

229.6 (3.94)

213.0 (3.95)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

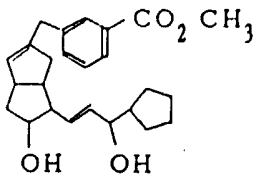
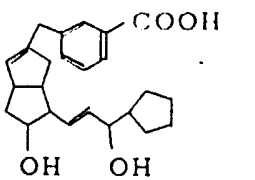
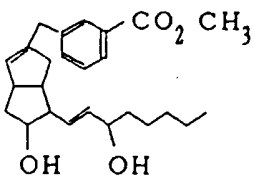
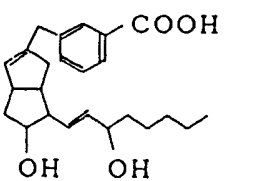
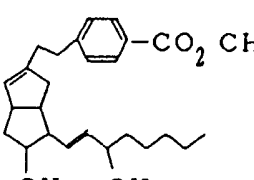
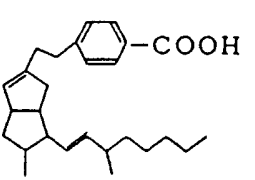
線

五、發明說明(4)

參考例 22~24

仿參考例 19，將反應基質 5d，5f 及 5g 各 1mmol 水解後，予以後處理及柱層析，得對應之羧酸 6d，6f 及 6g，產率如表 7。

表 7

參考例	反應基質	生成物	產率 (%)
22	 5g	 6g	90
23	 5d	 6d	96
24	 5f	 6f	95

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

表 8 列示化合物 6d、6f、及 6g 之物性值。

表 8

化合物	¹ H-NMR (CD ₃ OD, ppm) δ	IR (薄膜) cm ⁻¹	UV λ _{C₂H₅OH} max nm (log ε)
6e	7.85(2H, m), 7.35(2H, m), 5.60-5.30(3H, m), 4.10(1H, m), 3.70(1H, m), 3.38(2H, bs), 3.00(1H, m), 2.50-1.10(18H, m)	3300, 2955, 2920, 1720, 1607, 1590, 1255, 1100, 1000, 970, 835, 770	— —
6d	7.85(2H, m), 7.35(2H, m), 5.55-5.25(3H, m), 4.95(2H, m), 4.20(1H, m), 3.90(1H, m), 3.65(1H, m), 3.40(2H, bs), 3.00(1H, m), 2.40-1.15(15H, m), 0.85(3H, t)	3300, 2957, 1733, 1717, 1700, 1609, 1590, 1456, 1194, 968, 752	229.6 nm, 215.0 nm (3.97) (3.95)
6f	7.95(2H, d, J=7.5Hz), 7.30(2H, d, J=7.5Hz), 5.55(2H, m), 5.30(1H, d, J=1.2Hz), 4.00(1H, m), 3.70(1H, m), 2.95(1H, m), 2.80(2H, t, J=8Hz), 2.45-1.15(18H, m), 0.85(3H, t)	3325, 2928, 1734, 1717, 1698, 1684, 1636, 1589, 1490, 1456, 1420, 1339, 1293, 1179, 1084, 972, 853	238.0 nm, 208.6 nm (4.09) (3.94)

五、發明說明(44)

A7
B7

五、發明說明(45)

實施例 1細胞游走抑制活性之測定

為檢查被驗化合物之細胞游走抑制活性，以正常人股動脈血管平滑肌細胞為游走細胞，依 McGCarthy 等之方法 (J. Cell. Biol., 97, 772-777 (1983)) 測定由人血小板中成長因子 (PDGF) 引起之細胞游走如下。使用 Transwell Chamber (Costar 公司，註冊商標)，測定抑制活性，此係將孔徑 $8\mu m$ 之膜濾器 (無 PVP 聚碳酸酯濾膜，Nucleopore 公司，註冊商標) 在該境區劃為上下 2 層，濾器將其下部表面施以 $5\mu g$ 鼠尾膠原，1 型 (Becton Dickinson 公司) 表面加工。在 Chamber 上層 ($100\mu l$) 注入將細胞以 $1.5 \times 10^6 / ml$ (DMEM (Flow Lab. 公司製造) + 0.1% BSA (中瀨 Techs 公司製造) 懸浮者，而在下層 ($600\mu l$) 注入以同液稀釋人 PDGF (Becton Dickinson 公司) 至最後濃度 $10ng/ml$ 。並將被驗化合物以各種濃度加在上下各層。在 $37^\circ C$ 5% CO_2 下放置 6 小時後，拆除濾器，以 99.7% 甲醇固定，以蘇木素及伊紅染色。將粘在濾器上部表面之細胞以棉棒去除，將移至下部表面之細胞數在高倍顯微鏡下 ($\times 200$, $\times 400$) 計數。通常每片濾器測定 5 處視野。細胞之游走以 5 視野之平均細胞數 $\pm$ 標準機差表示，顯著性檢定乃依 Student 氏兩側 t-試驗。

結果化合物 5e 及 6b 與未加這些藥劑者相較，在 $10^{-7} M$ 之濃度分別顯示 13.9%, 20.0% 之細胞游走抑制活性。這

五、發明說明(46)

些化合物 5e 及 6b 並無急性毒性。

實施例 2

製造每錠為如下組成之錠劑

活性成分	200 μ g
乳糖	180 mg
馬鈴薯澱粉	50 mg
聚乙基吡咯啶酮	10 mg
硬脂酸鎂	5 mg

混合活性成分，乳糖及馬鈴薯澱粉，而以聚乙基吡咯啶酮之 20% 乙醇溶液均勻地潤濕後，通過 20mm 篩，在 45°C 乾燥，再通過 15mm 篩，所得顆粒與硬脂酸鎂混合而壓製成錠。

活性成分用 (1S, 5S, 6S, 7R) - 3 - (對-羧苄基) - 6 - [(1E, 4S) - 4 - 羥基 - 4 - 甲基 - 1 - 辛烯基] - 7 - 羥基雙環 [3.3.0] - 2 - 辛烯甲酯

實施例 3

製造每膠囊為如下組成之硬質明膠膠囊

活性成分	100 μ g
微晶纖維素	195 mg
非晶質矽酸	5 mg

將活性成分，微晶纖維素及未壓之非晶質矽酸充分混合而裝入硬質膠囊。活性成分用與實施例 2 同一化合物。
產業上之利用領域

以呈式 (1) 之異環素類及 / 或其對映體為活性成分之

五、發明說明(47)

本發明之血管平滑肌細胞之游走抑制可當作如各種血管形成術，動脈旁道手術，器官移植術後，主要由血管平滑肌細胞之游走而起之血管之肥厚及閉塞之抑制劑。又可當作血管肥厚及閉塞之防治劑，及動脈硬化之防治劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

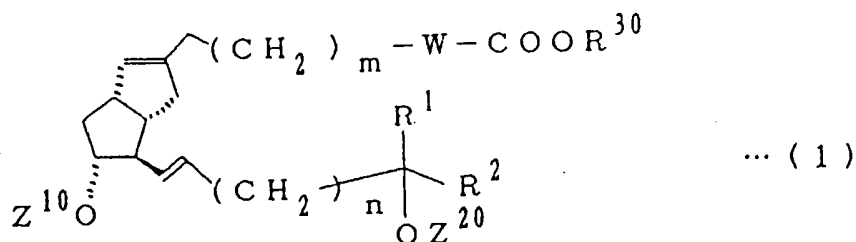
訂

線

403650

四、中文發明摘要(發明之名稱： 血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物)

提供血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物，及經皮冠狀動脈形成術(以下稱PTC)後之再狹窄之防治醫藥組成物，內含有效成分為如下式(1)異碳環素類(isocarbacyclins)及／或其對映體



(式中

W 為鄰，間或對伸苯基，C₃-7環伸烷基或噻吩二基，

R¹ 為H，甲基，乙基或乙烯基，

R² 為可有取代之直或分枝之C₃-9烷基，烯基或炔基，或C₃-7環烷基，

R³⁰ 為H，C₁-10烷基，苯基，苄基，萘基，或1當量之陽離子，

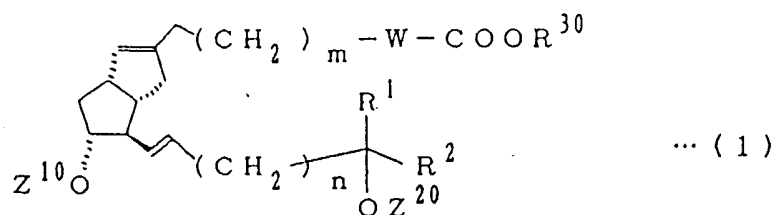
Z¹⁰及Z²⁰可相同或相異，各為H，三(C₁-7烴)矽烷基，或與相結合之氧共形成縮醛鍵結或酯鍵結，

n 為0或1，m 為0~4之整數)。

四、中文發明摘要(發明之名稱:

A COMPOSITION FOR INHIBITING THE
WANDERING OF VASCULAR SMOOTH
MUSCLE CELLS

An agent for inhibiting the wandering of vascular smooth muscle cells and treating/preventing the restenosis of post PTCA containing as the active component, isocarbacyclins and/or their enantiomers of the formula (1)



(wherein W: O-, m- or p-phenylene, C₃₋₇ cycloalkylene, or thiendiyl,

R¹: H, methyl, ethyl or vinyl,

R²: optionally substituted straight or branched C₃₋₉ alkyl, alkenyl or alkynyl, or C₃₋₇ cycloalkyl,

R³⁰: H, C₁₋₁₀ alkyl, phenyl, benzyl, naphthyl, or cation of 1 equivalent,

Z¹⁰, Z²⁰: same or different, H, tri(C₁₋₇ hydrocarbon)silyl or form together with the adjacent oxygen atom an acetal bond or ester bond

n: 0 or 1, m: integer of 0-4.

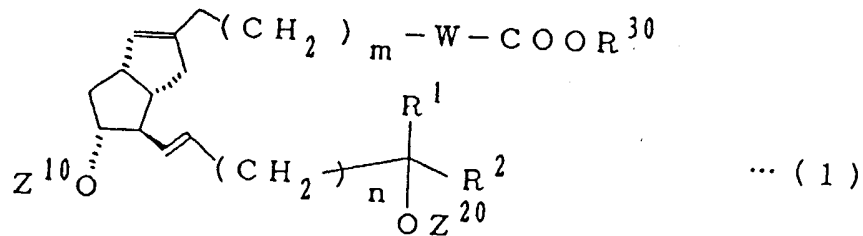
第 84108193 號 「 血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物 」

專 利 案

(86 年 4 月 14 日 修 正)

六 申 請 專 利 範 圍

1. 一種血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物，內含有
有效成分為如下式 (1) 異礦環素類及 / 或其對映體：



(式 中

W 為 鄰，間 或 對 伸 苯 基，

R¹ 為 H 或 甲 基，

R² 可 有 取 代 之 直 或 分 枝 之 C₃ - 9 烷 基，

R³⁰ 為 H 或 C₁ - 4 烷 基，

Z¹⁰ 及 Z²⁰ 各 為 H，n 及 m 為 0 或 1。

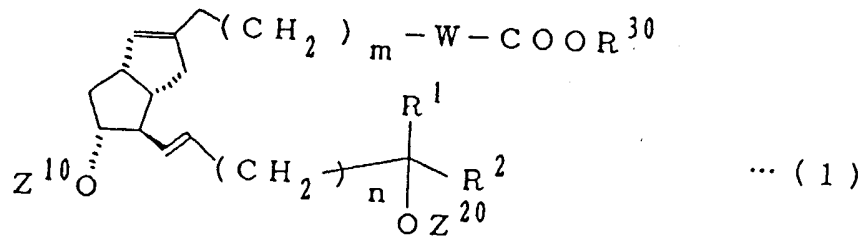
第 84108193 號 「 血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物 」

專 利 案

(86 年 4 月 14 日 修 正)

六 申 請 專 利 範 圍

1. 一種血管平滑肌細胞之游走抑制醫藥組成物，內含有
有效成分為如下式 (1) 異礦環素類及 / 或其對映體：



(式 中

W 為 鄰，間 或 對 伸 苯 基，

R¹ 為 H 或 甲 基，

R² 可 有 取 代 之 直 或 分 枝 之 C₃ - 9 烷 基，

R³⁰ 為 H 或 C₁ - 4 烷 基，

Z¹⁰ 及 Z²⁰ 各 為 H，n 及 m 為 0 或 1。