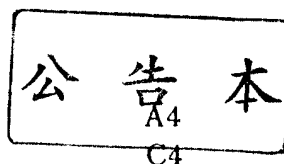


209170

申請日期	80.4.30
案 號	80103357
類 別	A61K31/557



(以上各欄由本局填註)

發明
新 型 專 利 說 明 書

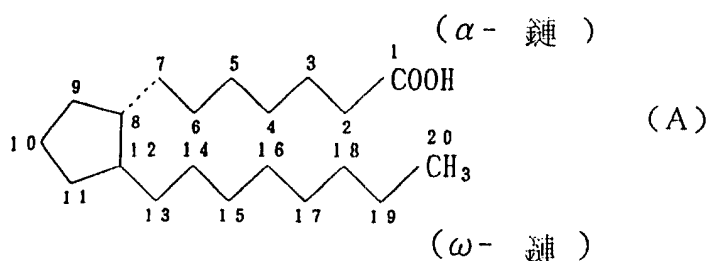
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中 文	含有15-酮基-前列腺素化合物之治療胰 疾病用組成物
	英 文	COMPOSITION CONTAINING 15-KETO-PROSTAGLANDIN COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PANCREATIC DISEASE
二、發明 人	姓 名	上野隆三
	籍 貫 (國籍)	日本國
	住、居所	日本國西宮市美作町7-29
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・上野製藥應用研究所股份有限公司
	籍 貫 (國籍)	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪市中心區高麗橋二丁目4番8號
	代表人 姓 名	上野隆三

五、發明說明(3)

本發明係關於以15-酮基前列腺素化合物治療胰疾病。

前列腺素類(後文, 前列腺素稱為PGs)係有機羧酸類之一種, 得自人類及絕大部分其它哺乳類動物之組織或器官, 且具有廣泛範圍之生理活性。天然發生之PGs具有前列腺素烷酸(Prostanoic acid)骨幹之共同構造特徵:



某些合成之類似物具有某些經改良的骨幹。初PGs係以五節環部分之構造特徵為基準而分類為PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs及PGJs, 且依鏈部分存在或不存在不飽和及氧化作用而如下分類:

下標字1... 13, 14-不飽和-15-OH

下標字2... 5, 6-及13, 14-二不飽和-15-OH

下標字3... 5, 6-13, 14-及17, 18-三不飽和-15-OH

此外, 根據在第9位置羥基之構形而分類成為 α -(羥基呈 α 構形)及 β -(羥基呈 β 構形)

背景資料

已知PGE₁、PGE₂及PGE₃具有血管擴張、低血壓、降低胃汁分泌、增加腸蠕動、子宮收縮、利尿、支氣管擴張及抗潰瘍活性。而且已知, PGF₁ α 、PGF₂ α 及PGF₃ α 具有高血壓、血管收縮、增加腸蠕動、子宮收縮、月經規則化支

(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)

氣管收縮活性。

美國專利 4,374,856 號揭示 15-甲基-PGE₂ 及 16,16-二甲基-PGE₂ 具有保護肝細胞之作用。日本專利申請案 JP-A-164512/1983 揭示 15-(3-丙基環戊基)-16,17,18,19,20-戊烷基-6-氧-PGE₁ 甲酯在治療急性胰臟炎方面之活性。日本專利申請案 JP-A-203911/1983 號揭示某些特定 6-氧-PGE₁ 及 PGI₂ 而在 15,16,17 及 20 位置之其一種或二種位置具有甲基和特定之 15-環戊基-PGI₁ 之細胞保護作用。然而，全部這些化合物並非屬於 15-酮基-PGs 或彼等之衍生物類。

歐洲專利申請案 0,310,305 號中說明 15-酮基-PGs 可用以作為瀉藥。

此外，某些 15-酮基（即在 15 位置具有氧基以取代羥基）前列腺素及 13,14-二氫-15-酮基前列腺素已知係於初始 PGs 代謝作用期間由酶作用所天然產製的物質 (Acta Physiologica Scandinavica, 66, 509, 1966)。亦已知 15-酮基前列腺素 F₂α 具有抗懷孕活性，然而，尚未有報導過 15-酮基前列腺素化合物治療胰疾病方面有效。

胰疾病包含急性胰臟炎、急性胰臟壞死、慢性胰臟炎、遺傳性胰臟炎、胰臟癌及胰臟囊腫，其中某些並非以病因歸類。有效醫藥品尚未發現，用以治療胰臟疾病的試劑仍有待發展。

深入研究有關 15-酮基前列腺素化合物之生物活性結果，本發明人已發現這些化合物在實驗性急性胰臟炎模型中具有改進或恢復受傷胰臟功能之活性且因此有用以作為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

試劑以治療胰臟疾病。

本發明概述

第一方面，本發明提供胰臟疾病之治療方法，包括投予有效量之15-酮基前列腺素化合物至需要此種治療的個體上以治療胰臟疾病。

第二方面，本發明提供15-酮基前列腺素化合物之用途以製造用以治療胰臟疾病之醫藥品。

第三方面，本發明提供用以治療胰臟疾病之醫藥組成物，包括15-酮基前列腺素化合物以及醫藥上可容許之載體、稀釋劑或賦形劑。

本發明之詳細說明

詳細言之，"胰臟疾病"名稱包含(1)急性胰臟炎及急性胰臟壞死，而源自肝膽疾病、心臟血管疾病、喝酒(喝酒精)、過敏、受傷、感染、懷孕、引產、副甲狀腺素過高症等，(2)慢性胰臟炎而源自過敏、息肉病，膽囊結石、急性胰臟炎等，(3)遺傳性胰臟炎，源自有特定基因，(4)胰臟癌，(5)胰臟囊腫等。

如於此所使用"治療"或"處理"之名稱係指控制哺乳類動物中疾病之任何方法，包含預防疾病、治癒疾病、緩解疾病及制止或緩解疾病之進展。

"15-酮基前列腺素化合物"名稱係指15-酮基-PG化合物，包含任何前列腺素衍生物，此在前列腺素烷酸核之15位置具有氧基以取代羥基，而與介於13及14位置間雙鍵之存在與否無關。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

命名學

於此，15-酮基前列腺素之命名係使用在上述式(A)中所代表之前列腺素烷酸的命名系統。

同時式(A)所示基本骨幹係具有20個碳原子，在本發明中所使用15-酮基-PG化合物並不限於這些具有相同數目的碳原子。將在式(A)中，自與編號為1之羧酸碳原子鄰接之 α -碳原子起算，將 α 鏈上的碳原子向著五員環編號為2至7，而五員環上碳原子自鄰接 α 鏈之碳原子起算，編號成8至12， ω 鏈之碳原子自與此環鄰接之碳原子起算，編號為13至20。若 α -鏈之碳原子數目降低，則依順序從2位置開始刪除數目，若 α -鏈之碳原子數目增加，則將化合物命名為經取代之衍生物而在1位置具有個別取代基以取代羧基(C-1)。類似地，若 ω -鏈上的碳原子數目降低，則始於20位置依序刪除數目，若 ω -鏈上的碳原子數目增加，則將化合物命名為經取代之衍生物而在20位置具有個別的取代基。除非另加指明，否則化合物之立體化學如同上述式(A)。因此，將在 ω -鏈上具有10個碳原子之15-酮基-PG化合物命名為15-酮基-20-乙基-PGs。

上式表示最典型的一種特別構形，且不用任何特別註明，在本說明書中的化合物皆表示具有此種構形。

一般而言，PGDs、PGEs及PGFs在第9及/或11位置上的碳原子具有羥基，但是在本說明書中，"15-酮基-PG化合物"名稱係包含PGs而在9及/或11位置具有羥基以外之基。此種PGs係指9-去羥基-9-經取代-PG化合物或11-去羥基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

11-經取代-PG化合物。

如上述，15-酮基-PG化合物之命名係以前列腺素烷酸為基準。然而，這些化合物亦可根據IUPAC命名系統命名。例如，13,14-二氫-15-酮基-16R, S-氟-PGE₂係(Z)-7-[(1R, 2R, 3R)-3-羥基-2-[(4R, S)-4-氟-3-氧-1-辛基]-5-酮基環戊基]-庚-5-烯酸。13,14-二氫-15-酮基-20-乙基-11-去羥基-11R-甲基-PGE₂甲酯係7-[(1R, 2S, 3S)-3-甲基-2-[3-氧-1-癸基]-5-氧-環戊基]-庚-5-烯酸甲酯。13,14-二氫-6,15-二酮基-19-甲基-PGE₂乙酯係7-[(1R, 2S, 3S)-3-羥基-2-(7-甲基-3-氧-1-辛基)-5-氧-環戊基]-6-氧-庚酸乙酯。13,14-二氫-15-酮基-20-乙基-PGF₂α異丙酯係(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-二羥基-2-{3-氧-1-癸基}-環戊基]-庚-5-烯酸異丙酯。13,14-二氫-15-酮基-20-甲基-PGF₂α甲酯係(Z)-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-二羥基-2-{3-氧-1-壬基}-環戊基]-庚-5-烯酸甲酯。

較佳化合物

至目前為止，在本發明所使用15-酮基-PG化合物可為任何PG衍生物，如彼等在15位置具有氧基以取代羥基，且在介於13及14位之間可具有雙鍵(15-酮基-PG下標字1之化合物)，介於13及14以及5和6位置之間具有二個雙鍵(15-酮基-PG下標字2之化合物)，或在介於13及14，5及6以及17及18位置之間具有三個雙鍵(15-酮基-PG下標字3之化合物)，且在介於13及14位置間可具有單一双鍵(13,14-二氫-15-酮基-PG化合物)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

本發明所使用化合物之典型實例係15-酮基-PGA, 15-酮基-PGD, 15-酮基-PGE, 15-酮基-PGF, 13,14-二氫-15-酮基-PGA, 13,14-二氫-15-酮基-PGD, 13,14-二氫-15-酮基-PGE, 及13,14-二氫-15-酮基-PGF, 其中PG係如前所界定以及含彼等之衍生物。

上述PGs取代產物或衍生物類之實例, 包含在 α -鏈羧基之酯類, 醫藥上或生理上可容許之塩類, 不飽和衍生物而在介於2及3或5及6位置之間分別具有雙鍵或參鍵, 經取代之衍生物而在3,5,6,16,17,19及/或20位置上的碳原子具有取代基且其化合物類而在9及/或11位置具有低級烷基或羥基(低級)烷基以取代羥基。

在較佳化合物中所存在取代基之實例如下: 在3,17及/或19位置碳原子上之取代基包含低級烷基, 例如, C₁₋₄烷基, 詳細言之, 甲基及乙基。在16位置碳原子上之取代基包含低級烷基, 例如甲基、乙基等, 羥基及鹵素原子例如氯原子, 氟原子, 芳氧基例如三氟甲苯氧基等。在17位置碳原子上之取代基包含鹵素原子例如氯原子、氟原子等。在20位置碳原子上的取代基包含飽和及不飽和低級烷基, 例如C₁₋₄烷基, 低級烷氧基例如C₁₋₄烷氧基及低級烷氧基(低級)烷基例如C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基。在5位置碳原子上的取代基包含鹵素原子例如氯原子、氟原子等。在6位置碳原子上的取代基包含形成羰基氧基。PGs而在9及/或11位置碳原子上具有羥基、低級烷基或低級(羥基)烷基取代基之立體化學可為 α , β , 或其混合型式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

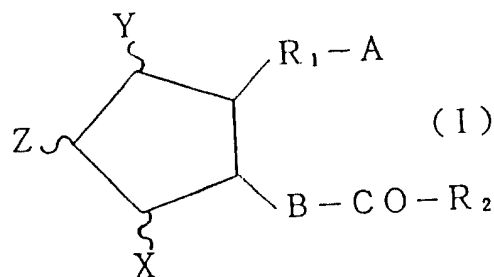
線

五、發明說明(9)

該衍生物在 ω 鏈之末端可具有烷氧基、苯氧基或苯基，其中之鏈係短於初 PGs。

尤佳之化合物為化合物在 16 位置具有低級烷基例如甲基、乙基等，鹵素原子例如氯原子、氟原子等；在 17 位置具有鹵素原子例如氯原子、氟原子等；在 19 位置具有低級烷基例如甲基、乙基等；在 5 位置具有鹵素原子例如氯原子、氟原子等；在 6 位置具有氧基；在 20 位置具有低級烷基例如甲基、乙基等；具有苯基或苯氧基而任意在 16 位置以鹵素或鹵烷基取代，以代替其餘烷基鏈。

本發明所使用一組較佳化合物係具下式：



式中，X及Y係氫原子、羥基、鹵基、低級烷基、羥基（低級）烷基、或氧基，但X及Y中至少有一不為氫原子，且5-節環可具有至少一個雙鍵；Z係氫原子或鹵基；A係 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ， $-\text{COOH}$ ，或其官能基衍生物；B係 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}=\text{C}-$ ； R_1 係二價飽和或不飽和、低級或中級脂肪烴殘基，自係未被取代，或以鹵基，氧基或芳基取代； R_2 係飽和或不飽和，低級或中級脂族烴殘基，且係未被取代或以鹵基、羥基、氧基、低級烷氧基、低級烷醯氧基、環（低級）烷基、芳基或芳氧基取代。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

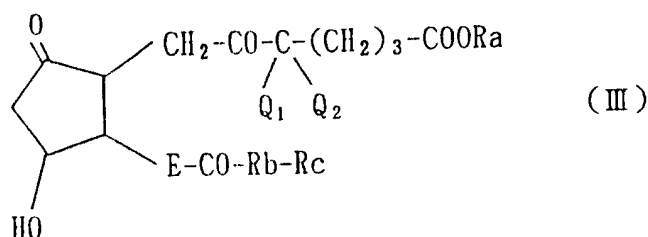
裝

訂

線

五、發明說明(10)

在上式化合物中，由下式所代表之化合物係新穎的，



式中， Q_1 係鹵素， Q_2 係氫原子或鹵素， E 係 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， R_a 係氫原子或低級烷基， R_b 係單一鍵或低級伸烷基，且 R_c 係低級烷基且未被取代或以鹵素取代，低環烷基且未被取代或以低級烷基取代，單環芳基且未被取代或以鹵素或鹵基(低級)烷基取代，單環芳氧基且未被取代或以鹵素或鹵基(低級)烷基取代，若 R_a 係氫原子，則亦含其醫藥上可容許塩。

在上式中，在用以界定 R_1 及 R_2 中之“不飽和”名稱係欲包含至少一個且任意超過一個雙鍵及/或參鍵而單獨地、分開地或系列地存在並介於主及/或側鏈碳原子之間。根據普通命名，介於二個序列位置間之不飽和作用可藉表示該二位置之較少數目者說明，且介於二個遠端位置間之不飽和作用係藉表示此二個位置說明。較佳的不飽和作用係在2位置之雙鍵及在5位置之雙鍵或參鍵。

“低級或中級碳數脂族烴殘基”名稱係指直鏈或側鏈烴基，而用於 R_1 係具有1至14個碳原子(用於側鏈，以具1至3個碳原子較佳)，以具2至8個碳原子較佳，和用於 R_2 係具有2至10個碳原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

"鹵基"名稱代表氟基、氯基、溴基及碘基。

除非另加指明，否則"低級"名稱係欲包含具有1至6個碳原子之基。

作為在羥基(低級)烷基之一個基或部分之"低級烷基"名稱包含飽和且直鏈或側鏈之羥基，而含有1至6個(以1至5個較佳，且以1至4個更佳)碳原子，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。

"低級烷氧基"名稱係指低級烷基-O-基，其中低級烷基係如上所界定。

"低級伸烷基"名稱係指得自藉從如上所界定之低級烷基移除氫原子之基且包含例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、2-甲基伸丁基、伸戊基、伸己基等。

"鹵基(低級)烷基"名稱係指如上所界定之低級烷基，並以如上述至少一種(較佳1至3個)鹵原子取代，包含例如氯甲基、溴甲基、氟甲基、三氟甲基、1,2-二氯甲基、1,2,2-三氯乙基、氯丙基、氯丁基、氯戊基、氯己基等。

"羥基(低級)烷基"名稱係指如上所界定之烷基且以至少一種羥基取代，如羥甲基，1-羥乙基，2-羥乙基及1-甲基-1-羥乙基。

"低級烷醯氧基"名稱係指下式之基： $RCO-O-$ ，式中 $RCO-$ 係藉氧化如上所界定低級烷基所形成之醯基如乙醯基。

"環(低級)烷基"名稱係指藉環化如上所界定低級烷基所形成之環狀基。

"芳基"名稱包含未被取代或被取代之芳族碳環基或雜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

環基 (以單環基較佳), 例如苯基, 甲苯基, 二甲苯基及噻吩基。取代基之實例為鹵基及鹵基 (低級) 烷基, 其中鹵基及低級烷基為如上所界定者。

"芳氧基"名稱係指下式之基: $\text{ArO}-$, 式中 Ar 係如上所界定之芳基。

"單環芳基"名稱包含苯基而未被取代或以低級烷基取代, 例如苯基, 甲苯基, 二甲苯基, 異丙苯基等。

"單環芳氧基"名稱係指下式之基: $\text{m.Aro}-$ 式中 mAr 係如上所界定之單環芳基, 包含例如苯氧基, 甲苯氧基, 異丙苯氧基等。

如 A 之羧基的 "官能基衍生物" 名稱包含塩類 (以醫藥上可容許塩類較佳), 酯類及醯胺類。

合宜之 "醫藥上可容許塩" 包含習知無毒塩, 且可為具有無機鹼之塩, 例如金屬塩如鹼金屬塩 (例如鈉塩, 鉀塩等), 及鹼土金屬塩 (例如鈣塩, 鎂塩等), 銨塩, 具有機鹼之塩, 例如胺塩 [例如甲胺塩, 二甲胺塩, 環己胺塩, 苄胺塩, 六氫吡啶塩, 乙二胺塩, 乙醇胺塩, 二乙醇胺塩, 三乙醇胺塩, 參 (經甲胺基) 乙烷塩, 單甲基單乙醇胺塩, 普卡因塩, 咖啡因塩等], 鹼性胺基酸塩 (例如精胺酸塩, 離胺酸塩等), 四烷銨塩等。這些塩類可藉習知方法例如從相當之酸及鹼或藉塩交換製得。

酯之實例為脂族酯類, 例如 C₁₋₆ 烷酯如甲酯, 乙酯, 丙酯, 異丙酯, 丁酯, 異丁酯, 第三丁酯, 戊酯, 1-環丙基乙酯等, 低級烯酯如乙烯酯, 烯丙酯等, 低級炔酯如乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

炔酯，丙炔酯等，羥基(低級)烷酯如羥乙酯，低級烷氧基(低級)烷酯，如甲氧甲酯，1-甲氧乙酯等，及芳族酯例如任意被取代之芳酯，如苯酯，甲苯酯，第三丁苯酯，水楊醯酯，3,4-二-甲氧苯酯，苯甲醯胺苯酯等，芳基(低級)烷酯如苄酯，三苯甲酯，二苯甲酯等。醯胺之實例為一或二低級烷醯胺如甲醯胺，乙醯胺，二甲醯胺等，芳醯胺如醯基替苯胺，醯基替甲苯胺，及低級烷基-或芳基-磺醯胺，如甲磺醯胺，乙磺醯胺，甲苯磺醯胺等。

A之較佳實例，包含： $-\text{COOH}$ ， $-\text{COOCH}_3$ ， $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ 及 $-\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ 。

較佳 R_1 之實例為 $-(\text{CH}_2)_2$ ， $-(\text{CH}_2)_6$ ， $-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$ ， $-\text{CH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_4-$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ ， $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$ 等。

較佳 R_2 之實例為： $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{COC}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{O}-$ 苯基， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{O}-$ 甲基氣苯基， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{O}-$ 甲基三氟苯基， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{O}-3$ -噁吩基， $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$ 苯基， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)\text{CH}_3$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ 環戊基， $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ 環己基， $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$ 環己基， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)\text{CH}=\text{C}-(\text{CH}_3)_2$ ， $-(\text{CH}_2)_2\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CC}\equiv\text{CH}$ ， $-\text{CH}=\text{CHCO}(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}=\text{CHCOC}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}=\text{CHCOCH}_2\text{O}-$ 苯基， $-\text{CH}=\text{CHCO}-\text{CH}_2\text{O}-$ 甲基氣苯基， $-\text{CH}=\text{CHCOCH}_2\text{O}-$ 甲基三氟苯基， $-\text{CH}=\text{CHCOCH}_2\text{O}-3$ -噁吩基， $-\text{CH}-$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()
14

CHCO(CH₂)₂-苯基, -CH=CHCOCH₂CH(CH₃)(CH₂)₃CH₃, -CH=CHCOCH(CH₃)₂CH₂OCH₂CH₃, -CH=CHCOCH(CH=CH)(CH₂)₃CH₃, -CH=CHCO-環戊基, -CH=CHCO-環己基, -CH=CHCOCH₂CH(CH₃)(CH₂)₂, -CH=C(CH₃)₂-CH=CHCOCH(CH₃)CH₂CC=CH, -CH=CHCOCH(CH₃)(CH₂)₄CH₃等。

在上式(I)及(II)中之環和 α 及/或 ω 鍵之構形可相同或不同於天然前列腺素。然而,本發明亦包含具有天然構形及非天然構形化合物之混合物。

本發明之典型化合物之實例為15-酮基-PGs及13,14-二氫-15-酮基-PGs和彼等之衍生物,如:6-酮基-衍生物, Δ^2 -衍生物,3R,S-甲基-衍生物,5R,S-氟-衍生物,5,5-二氟-衍生物,16R,S-甲基-衍生物,16,16-二甲基-衍生物,16R,S-氟-衍生物,16,16-二氟-衍生物,17S-甲基-衍生物,17R,S-氟-衍生物,17,17-二氟-衍生物,19-甲基-衍生物,20-甲基-衍生物,20-乙基-衍生物,19-去甲基-衍生物,及16-去丁基-16-苯氧基-衍生物。

在本發明所使用的15-酮基-PG化合物中,若介於13-及14-位置間之鍵係飽和的,則酮基一半縮醛之平衡有時可藉著介於11位置之羥基及在15位置之酮基間所形成之半縮醛而形成。

若這些互變異構物存在,則既存異構物之比率係可變的而依其它部分之分子結構或可能之取代基之種類而定,在某些性情況下,以存在其中之一種異構物為主。然而,本發明包含此二種異構物,且同時本發明之任何化合物可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

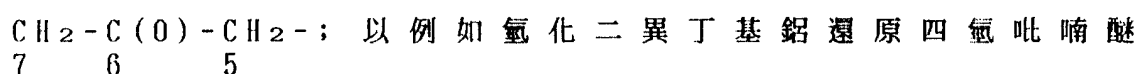
以酮基型式構造或命名說明，應可知此純粹為了方便起見，不應認定欲排除在半縮醛型式異構物中的化合物。

在本發明中，個別互變異構體、其混合物、或光學異構物、其混合物、外消旋混合物及其它異構物如立體異構物可使用於某些目的。

在本發明中所使用的某些化合物係新穎的，且可藉日本專利公報 A-64-52753，A-1-104040，A-1-151519，A-2-131446 等所揭示之方法製得。或者，這些化合物可藉類似於本文之方法或已知之方法製得。

15-酮基化合物之實際製備包含下列步驟：依照合成流程圖 I 至 III，醛(2)之反應可以下列方式製得：以二甲基(2-氧庚基)磷酸根陰離子進行柯林(Collins)氧化市售(-)-柯瑞(Corey)內酮(1)而得 α, β -不飽和酮(3)，將 α, β -不飽和酮(3)還原成為相關之飽和酮(4)，以二醇保護酮(4)之羰基成為相當之縮酮(5)，且使對-苯基苯甲醯基去保護而得相當之醇(6)，接著以二氫吡喃使衍生的羥基去保護而得相當之四氫吡喃醚(7)。根據上述方法而製得 PGEs 先質，其中 ω -鏈係 13,14-二氫-15-酮基-烷基。

使用上述四氫吡喃醚(7)而依照下列步驟製得 b-酮基-PGE₁s(15)其中在 5,6,及 7 位置之碳原子所組成之基係 -



(7)而得相當之乳酸萆酯(8)，以從溴化(4-羧基丁基)三苯磷所產生內塩與乳酸萆酯(8)起反應接著酯化(10)，介於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

5,6-雙鍵及在9-位置之羥基，以NBS或碘環化，而得鹵化之化合物(11)，以例如DBU對化合物(11)行脫鹵化氫作用而得6-酮基化合物(13)，接著藉瓊斯氏(Jones)氧化作用且移除保護基。

此外，依照下列步驟製得PGE₂s(19)其中在5,6及7位置以碳原子所組成之基係 $-\underset{7}{\text{CH}_2}-\underset{6}{\text{CH}}=\underset{5}{\text{CH}}-$ ；如在合成流程圖

表II中所示，還原上述四氫吡喃醚(7)而得乳酸萘酯(8)，將所得乳酸萘酯與從溴化(4-羧基丁基-)三苯磷所衍生的內塩起反應而得羧酸(16)，接著酯化而得酯(17)，瓊斯氧化酯(17)而得化合物(18)，然後移除保護基。

使用上述四氫吡喃醚(7)作為起始物質，具有 $-\underset{7}{\text{CH}_2}-$

$\underset{6}{\text{CH}_2}-\underset{5}{\text{CH}_2}-$ 之化合物可以下列方式製得：藉使用相同方法如

用以製備具有 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 之PGE₂者，且將所得化合物(18)進行催化還原，以還原介於5及6位置間之雙鍵，接著移除保護基。

合成具有 $-\underset{7}{\text{CH}_2}-\underset{6}{\text{C}}\equiv\underset{5}{\text{C}}-$ 之5,6-去氫-PGE₂s係以下列方式

進行：藉捕獲1,4-加成下式之單烷基銅複合物或二烷基銅複合物所形成烯醇塩及b-烷氧羰基-1-碘-2-己炔或其衍生物：

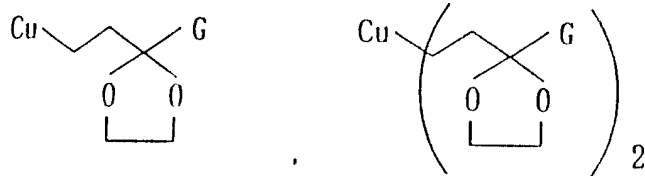
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)



(其中 G 係烷基)

而成為 4R-第三丁基二甲矽氧基-2-環戊烯-1-酮。

11-β 型 PGEs 可根據合成流程圖 III 製得。

PGE 衍生物而在 11 置具有甲基以取代羥基者，可藉二甲基銅複合物與 PGA 型化合物（得自藉 9-羥基-11-甲苯磺酸酯進行瓊斯氏氧化作用）而製得。或者，彼等可以下列方式製得：保護飽和酮（4）（藉還原未飽和之酮（3）所產製）之羰基，消除對-苯基苯甲醯基且使經產製之醇行甲苯磺醯化，以 DBU 處理以形成乳酸茶酯，藉魏迪（Wittig）反應引入 α 鏈，氧化在第 9 位置的醇而得 PGA 型式化合物，且為了將甲基引入第 11 位置，而以此產物與二甲基銅複合物起反應，獲得 11-甲基-PGE-型化合物，以硼氫化鈉還原而得 11-甲基-PGF-型化合物。11-羥基甲基-PGE-型化合物係得自藉以二苯甲酮一敏化的光學加成甲醇至 PGA-型化合物中，又以例如硼氫化鈉還原而得 11-羥甲基-PGF-型化合物。16-單一或 16,16-二-鹵基型 PGEs 可根據合成流程圖 IV 製得。用於本發明所使用化合物之合成途徑並不限於上述之一種，且可改採使用不同的保護、還原及/或氧化方法完成。

此外，式 III 之新穎化合物可藉下列方法如在合成流程

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(18)

圖 V 至 VII 中所摘述者製得，其中 P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 、 P_5 、 P_6 、 P_7 、 P_8 、 P_a 、 P_b 、 P_c 及 P_d 係保護基， R_a' 係低級烷基且 R_b 及 R_c 係如同前述。

依照合成流程圖 V，將具有合宜保護基之經保護柯瑞內酯(40)(市售)加以氧化(例如藉柯林氏氧化作用)且將經產製醛(41)與具有所需 R_2 及 R_3 基之(2-氧烷基)磷酸酯起反應而得化合物(42)。將酮基還原形成(43)，藉保護反應而轉化成為(44)。將在 11 位置之醯基移除以產製(45)，引入其它保護基(例如四氫吡喃基)而得(46)。以鹼打開內酯環而形成羧酸，酯化而得(47)。將保護基(例如，四氫吡喃基)引入至(47)而得(48)。於利用還原劑(例如氫化異丁基鋁)還原酯基成為醛基，將經產製之化合物與 α -鏈引入劑(f)在鹼性沉澱劑(例如異丙醯胺鋰)之存在下起反應而形成(49)，其中在 α -鏈內之終端基經去保護而產製(50)。將所得之醇經氧化(例如藉柯林氏氧化作用)，然後酯化而得(51)，將在 5 位置之基經去羧基化而得(52)。藉根據該基之本質之方法除去保護基以形成(53)，又經還原(例如催化方式)以形成(54)，氧化 15 位置(例如藉柯林氏氧化作用)得到(55)。(55)經去保護而產製(56)，於單獨保護 11 位置後，經氧化(例如藉柯林氏氧化作用)而得(57)。經去保護而得所需要的(58)。在上述方法中，若省略將(53)氧化成(54)之還原作用步驟，則得未飽和的化合物。藉水解化合物(58)而得化合物(式中， R_a 係氫原子)。

α -鏈引入劑(f)係藉在合成流程圖 J 中所示方法製得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

。因此，E-己內酯(a)係藉醇開環，此可形成羧基保護基P_a而得(b)。經基經保護而得(c)，將此去羧基化成為(d)，鹵化成為(e)，然後進行鹵素交換反應而得化合物(f)。

在參照合成流程圖VI之其它方法中，藉類似於在合成流程圖I中從(1)至(7)之步驟而將經保護之柯瑞內酯(40)轉化成為化合物(59)。藉鹼(例如氫氧化鈉或氫氧化鉀)將化合物(59)水解而成游離酸(60)，經酯化(例如以重氮甲烷)而得(61)。在9位置之經基經保護後而得(62)，將酯基還原(例如藉鋁氫化鋰)而產製醇(63)，將新形成的經基予以氧化(例如藉史旺(Swan)氧化作用)成為醛(64)。將醛與 α -鏈引入劑(i)在超音波輻射下及在鋅粉及氯化汞之存在下起反應而產製化合物(65)，經去保護以形成(66)後經氫化(例如在Pd/c之上)以提供(67)，然後經由(68)並在二種步驟(例如史旺氧化作用及瓊斯氏氧化作用)中氧化而得(69)。將酸(69)直接去保護成為(71)或經由酯(70)經去保護成為(72)。

α -鏈引入劑(i)係藉在合成流程圖VII中所示方法製得。因此，將乙炔系醇(g)經去保護而形成(h)，將此與二溴二氟甲烷起反應而產製(i)。

相當的其它PG化合物可藉類似方法製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

合成流程圖 I

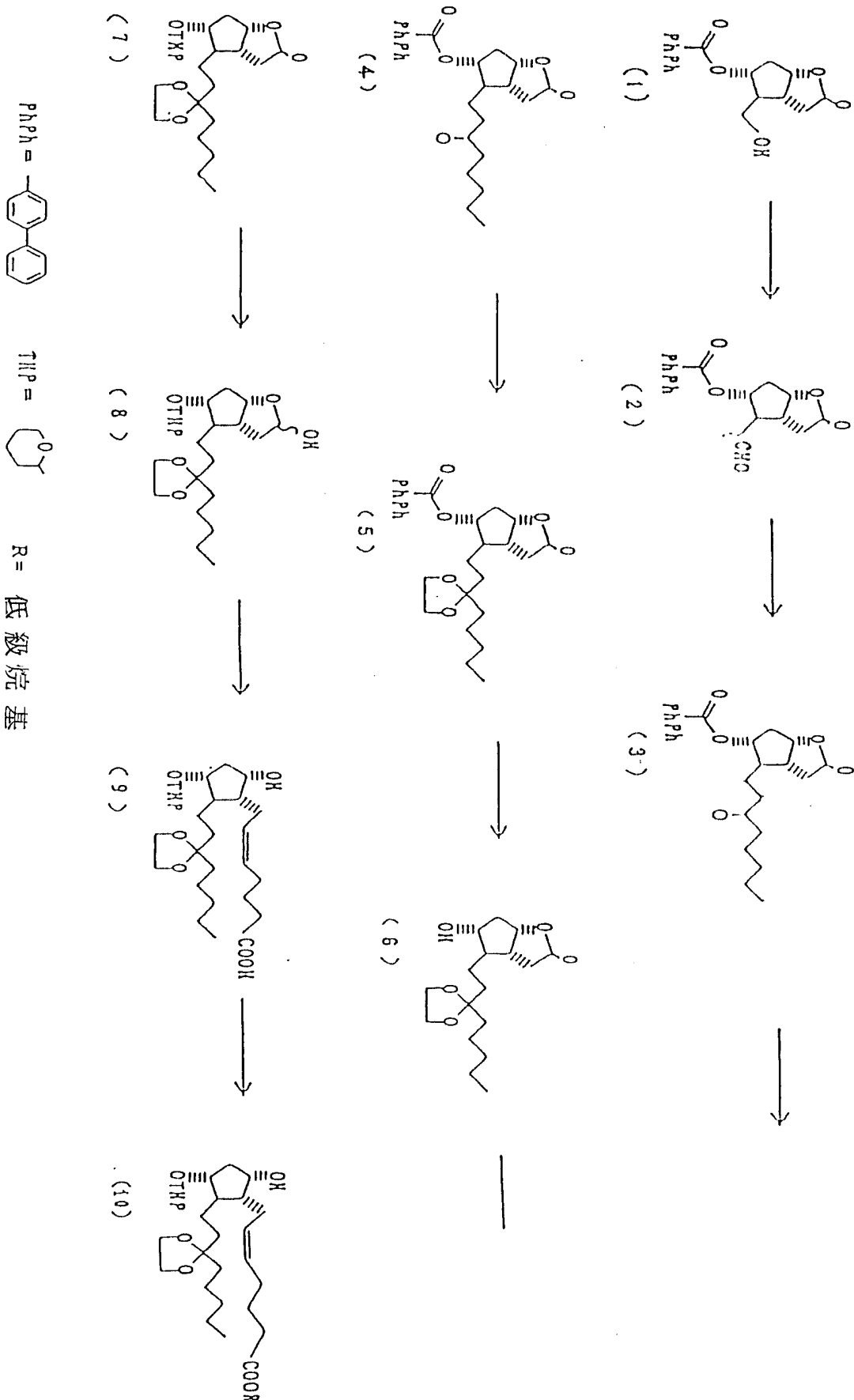
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)



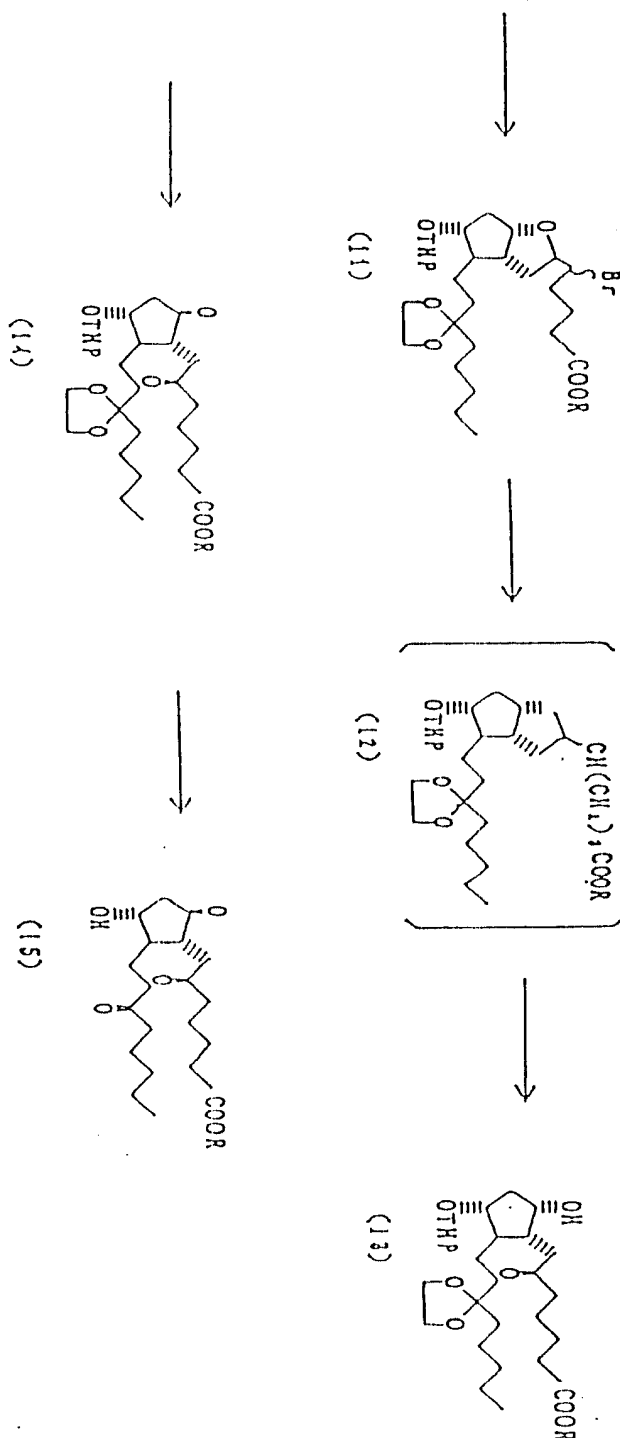
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

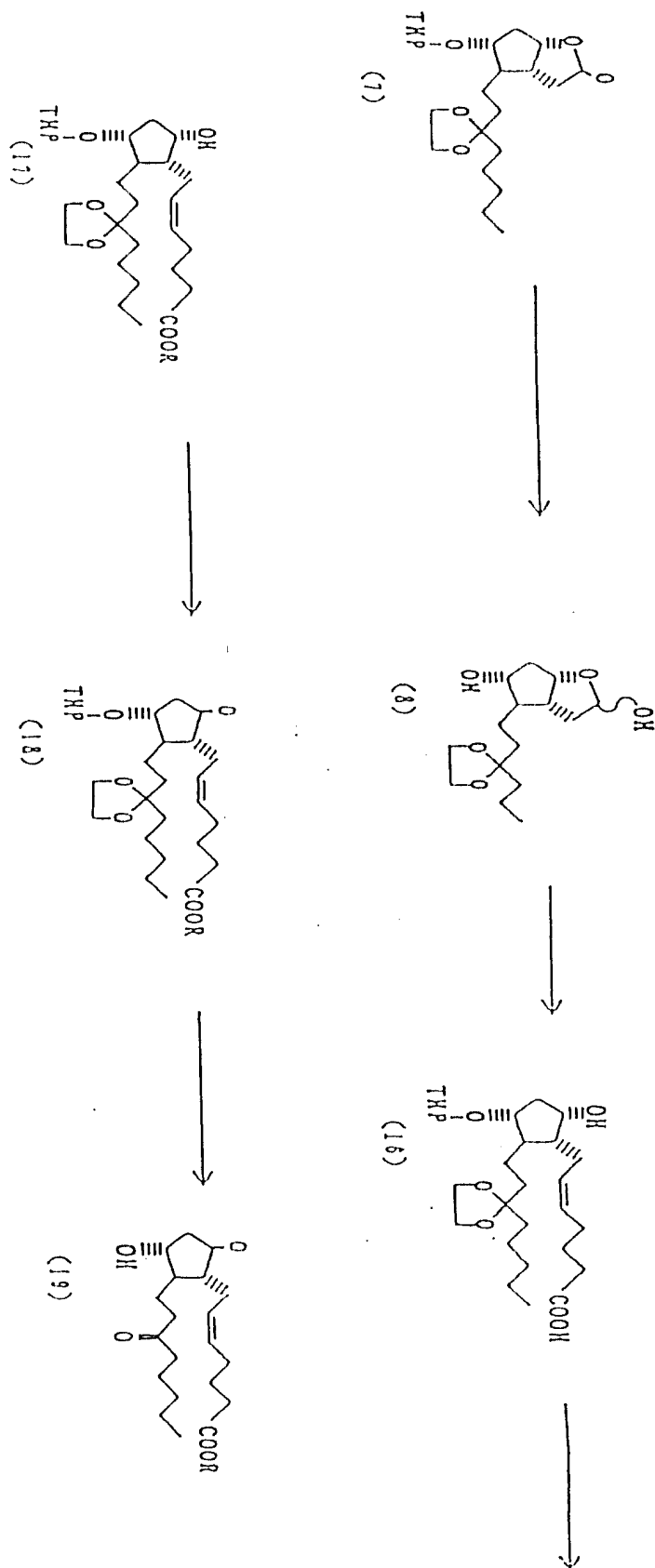
合成流程圖 I (續)



五、發明說明 (21)

五、發明說明 (22)

合成流程圖 II



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

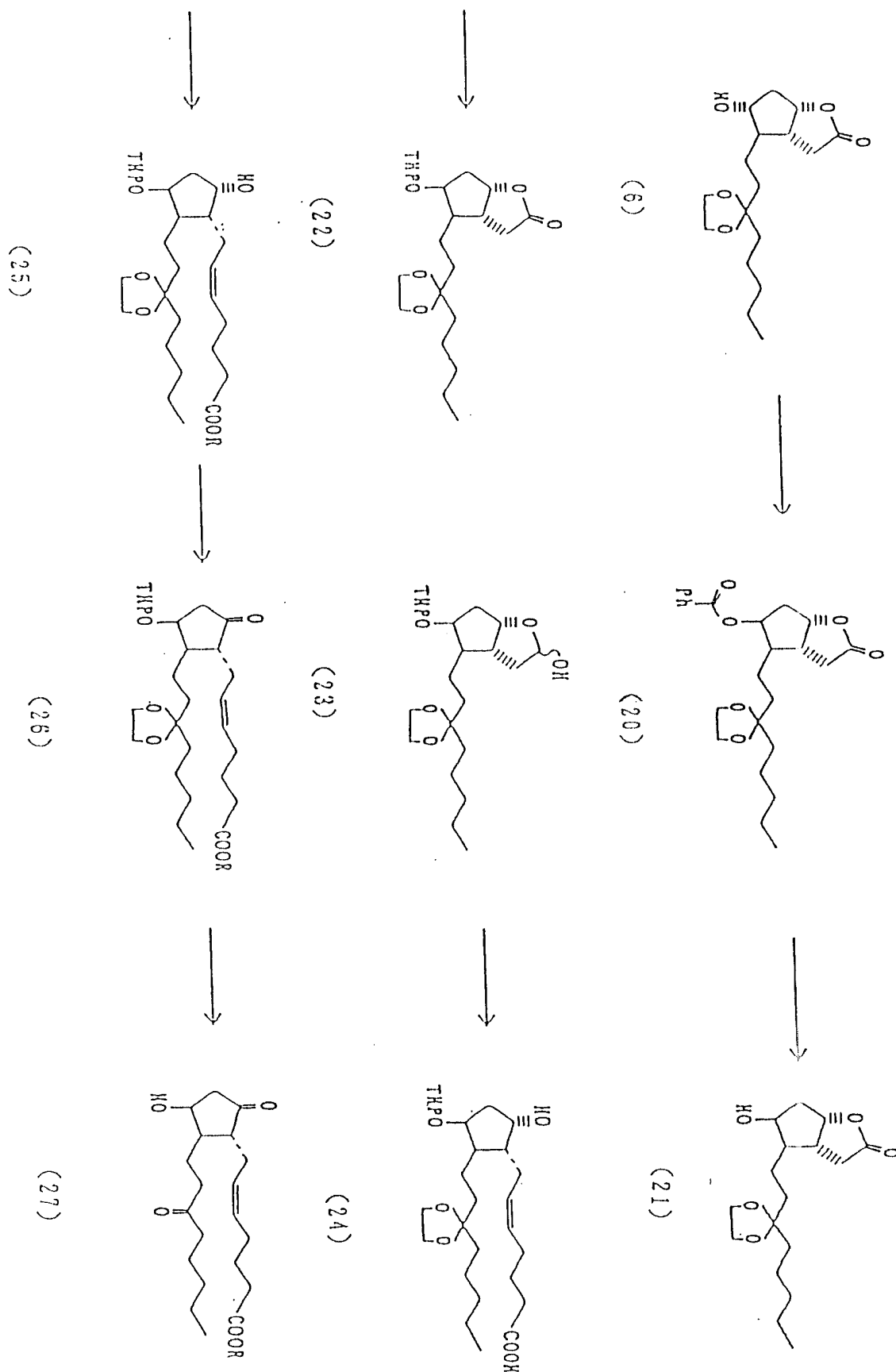
裝

訂

線

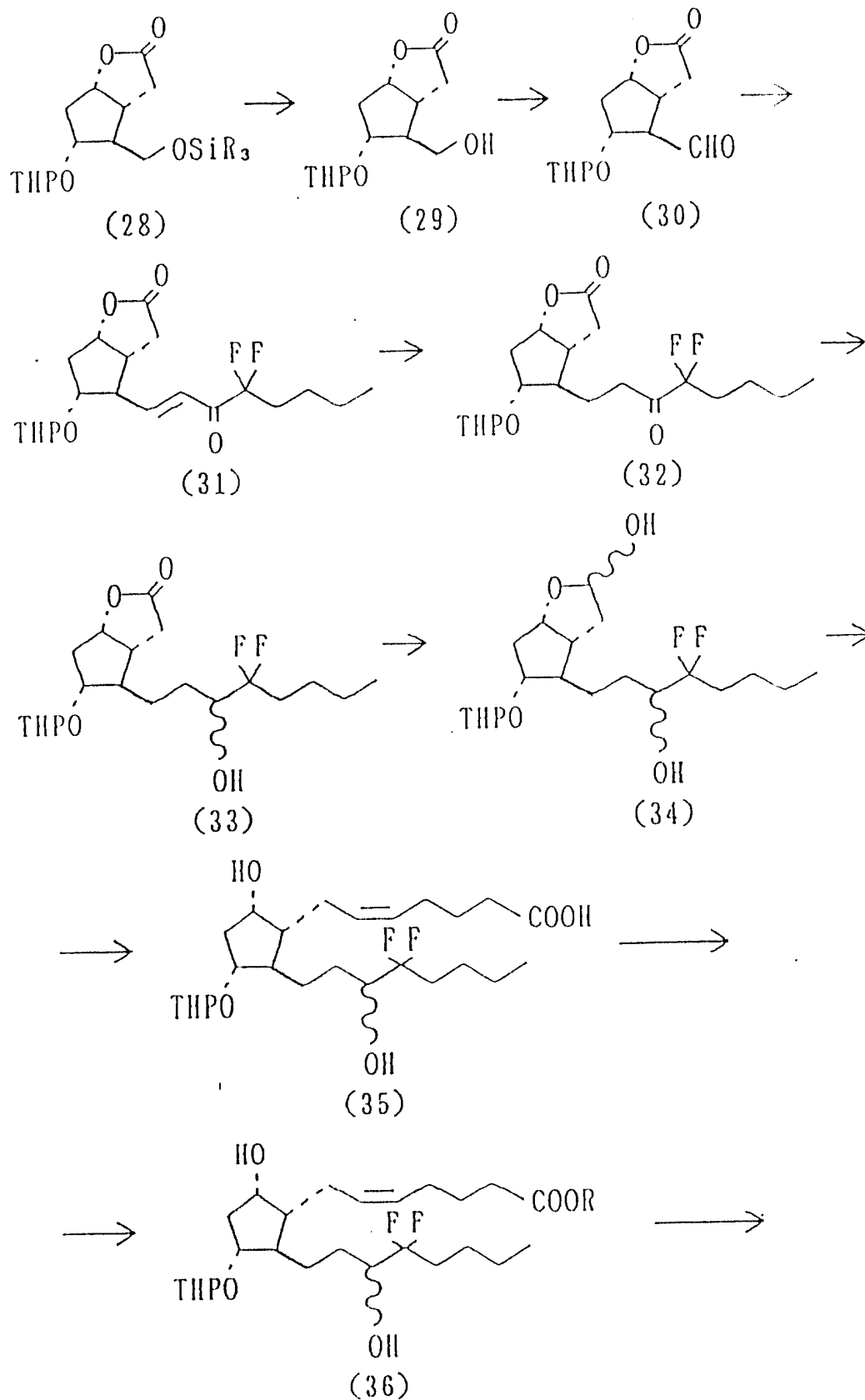
合成流程圖 III

五、發明說明 (23)



五、發明說明 (24)

合成流程圖 IV



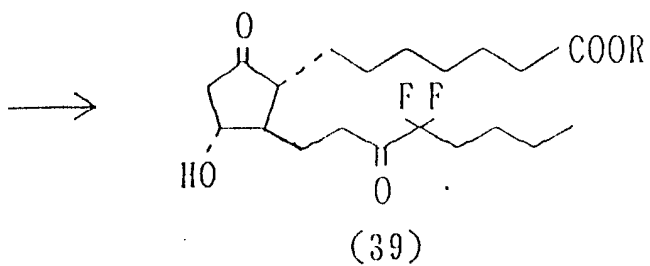
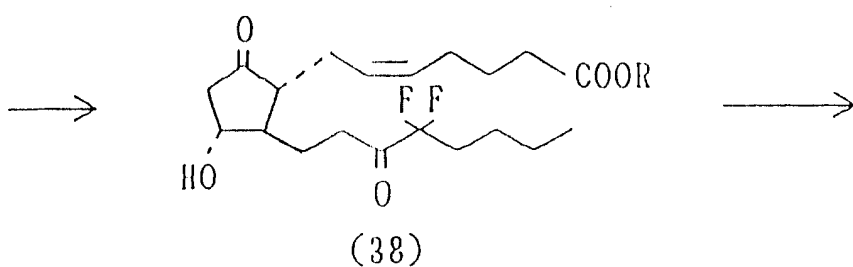
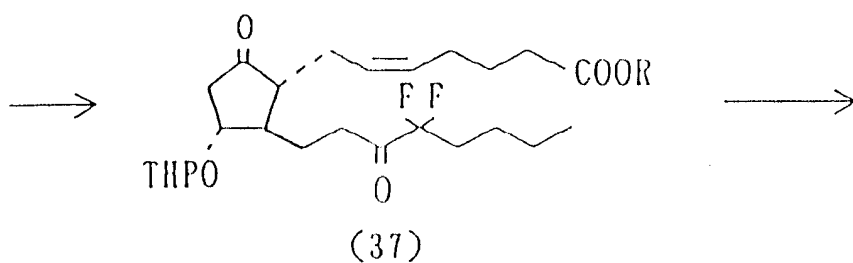
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

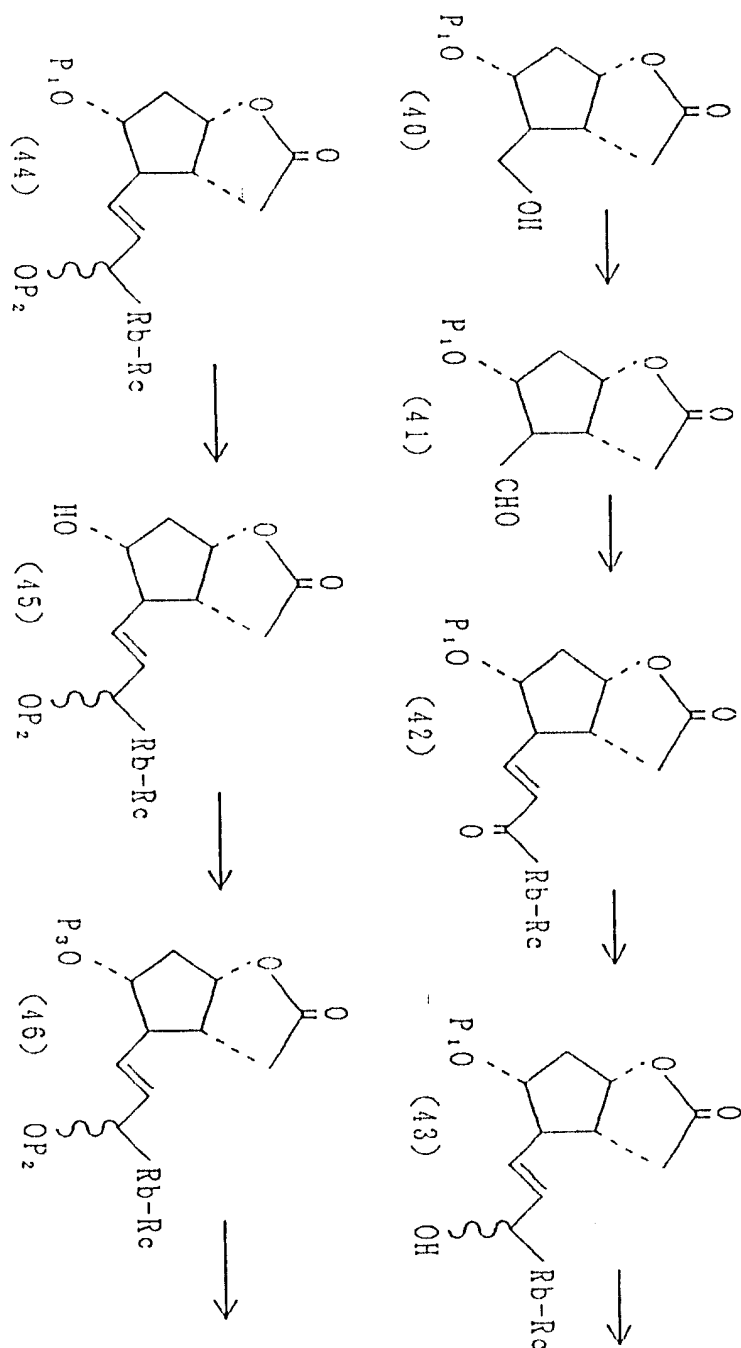
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

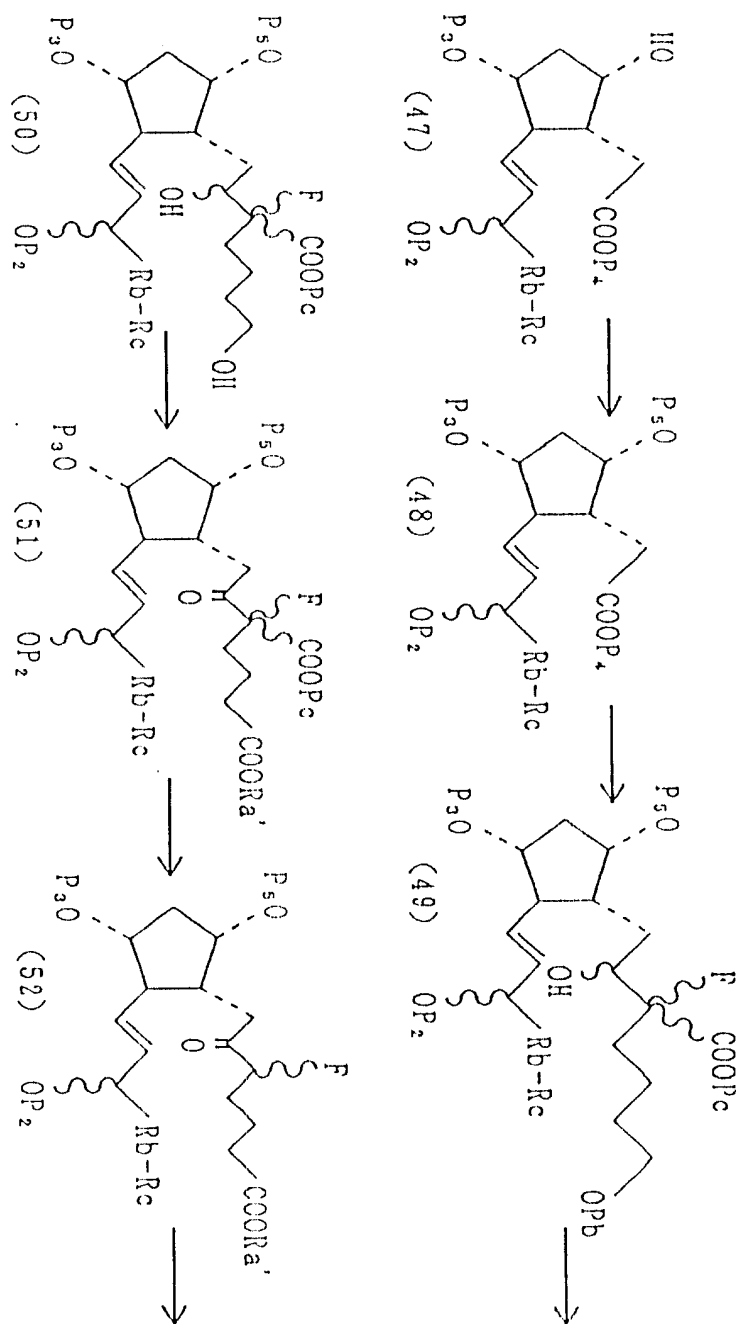
線

合成流程圖 V



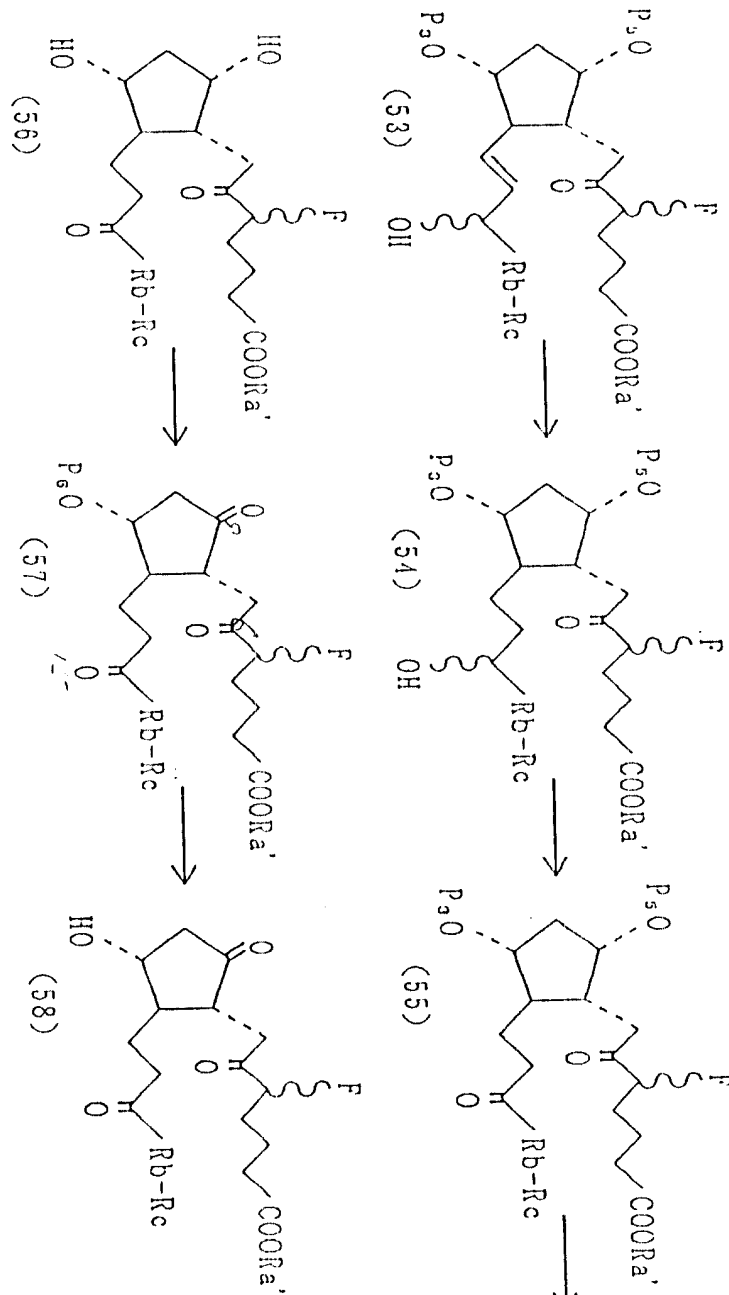
五、發明說明(27)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明(28)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明 (29)

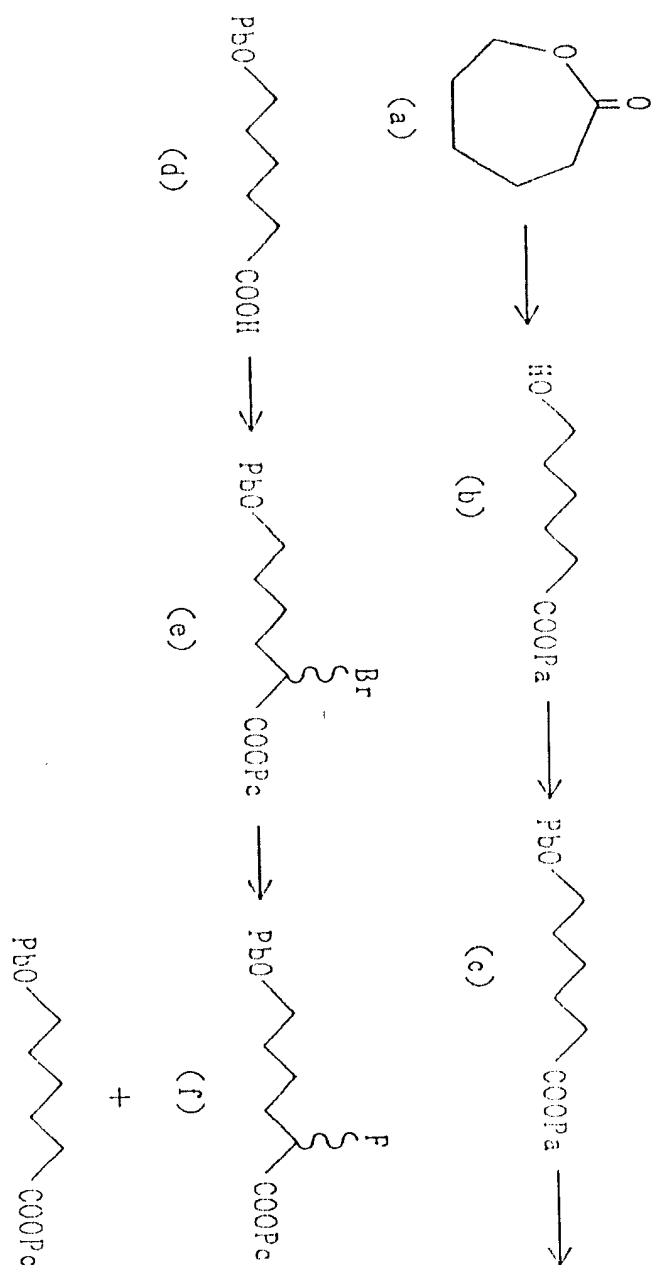
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

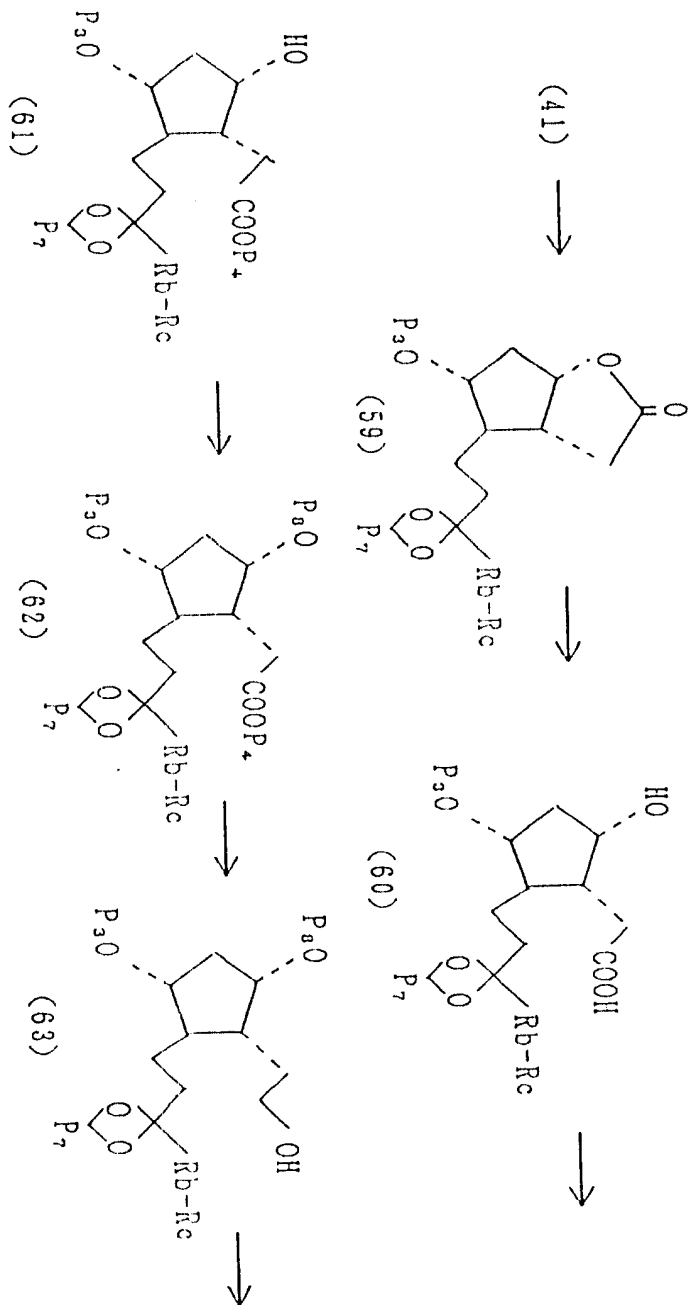
合成流程圖 VI



五、發明說明(30)

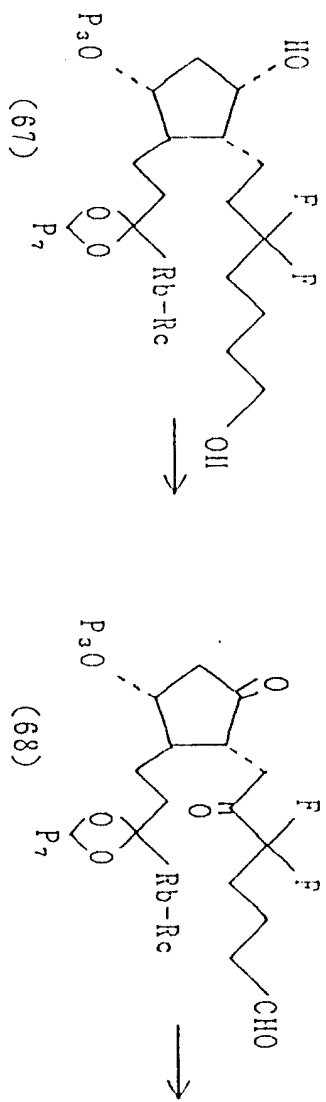
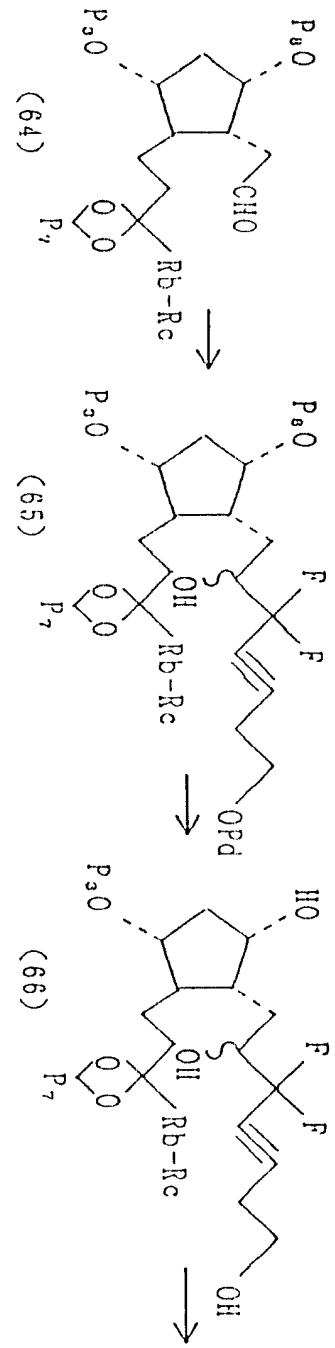
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

合成流程圖Ⅶ



五、發明說明(31)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



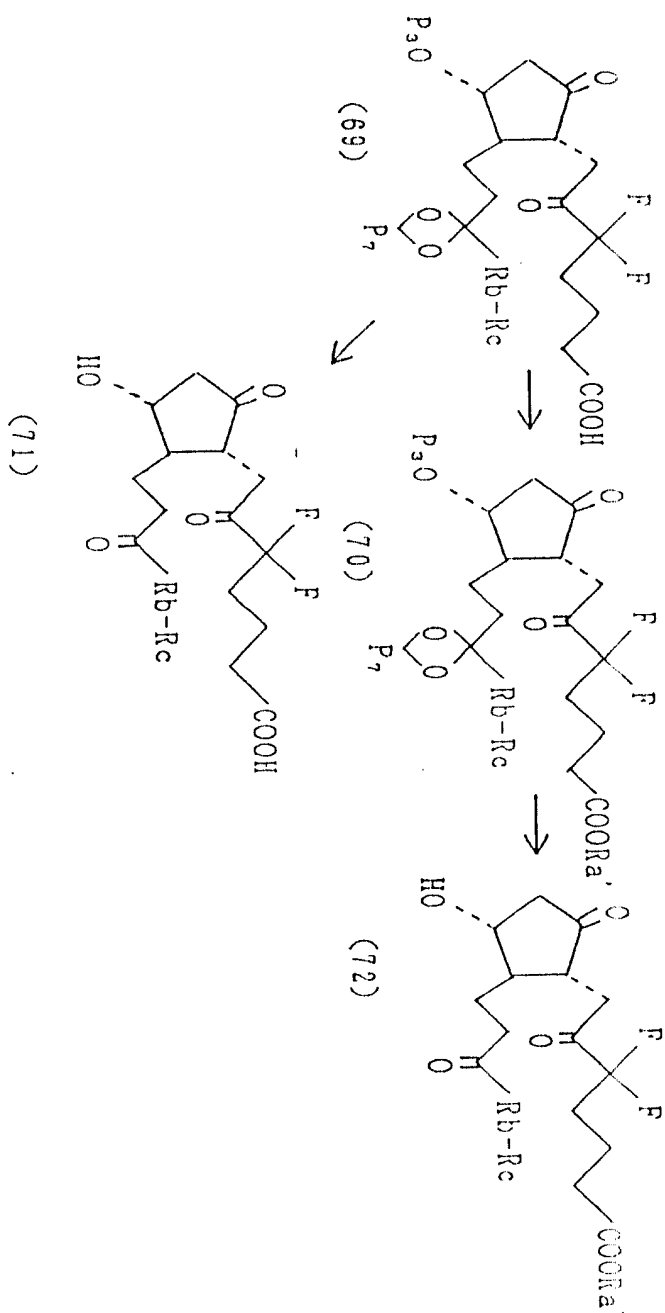
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

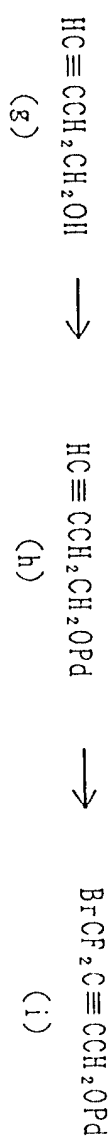
訂

線

五、發明說明 (32)



合成流程圖 VII



五、發明說明(33)

既然上述 15-酮基-PG 化合物類具有胰代謝活化作用及胰功能保護作用，彼等有用於治療胰疾病如急性胰炎。此種活性可藉標準方法量測，例如使用實驗性急性胰炎模型之方法。

在本發明中所使用之化合物類可用以作為動物及人類之醫藥品，普通係口服投藥、靜脈內注射（包含滴入）、皮下注射、直腸投藥等方法行全身性或局部性施用。同時劑量依動物或人類病患之年齡、體重、欲治療病徵、所需要治療效應、投藥途徑、治療期限等而定，若投藥 0.001 至 500 毫克/公斤劑量，每天以 2 至 4 次經分割劑量或作為持續釋出形成，則能得到滿意效應。

作為本發明用於口服投藥之固體組成物而言，包含錠劑，片劑，類含片劑，膠囊，丸劑，粉劑，粒劑等。將含一種或更多種具活性物質之固體組成物與至少一種不具活性之稀釋劑相混合，稀釋劑如乳糖，甘露醇，葡萄糖，羥丙基纖維素，細晶纖維素，澱粉，聚乙烯四氫吡啶酮，鋁酸偏矽酸鎂。組成物可含有無活性稀釋劑以外之添加劑，如潤滑劑，例如，硬脂酸鎂，崩解劑例如纖維素葡萄糖酸鈣，安定劑類例如 α -， β -或 γ -環糊精，醚化環糊精（例如二甲基- α -二甲基- β -，三甲基- β -，或羥丙基- β -環糊精），具側鏈之環糊精（例如葡萄糖基-或麥芽糖基，環糊精），甲醯基環糊精，含硫環糊精，米普醇（misoprotols）或磷脂類。此種環糊精可形成複合物以增加化合物之安定性。安定性經常可藉著與磷脂形成脂質體（liposome）而增加。視情況需要，錠劑及丸劑可以腸衣或胃腸衣系膜塗層，如白糖，凝膠，羥丙基纖維素，羥丙基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(34)

甲基纖維素鄰苯二甲酸酯等，此外，彼等可以二層或更多層蓋住。此外，組成物可在由易吸收物質(如凝膠)所製成膠囊之形式內。若所需者係快速效應，彼可呈口頰含片劑形式，其中使用甘油、乳糖等作為底質。

用於口服投藥之液體組成物包含醫藥上可容許乳劑，溶液，懸劑，糖漿，酏劑等，且含有常用不具活性之稀釋劑，如純水或乙醇。組成物可含有添加劑如吸濕劑，懸浮劑，甜味劑，清香劑，香料及防腐劑。

用於口服投藥之組成物可為噴霧劑而含有一種或更多種具活性物質且可根據廣為熟知方法製得。

本發明用於非口服投藥之注射劑，包含滅菌之水性或非水性溶液，懸浮劑，及乳劑。用於水溶液或懸浮劑之稀釋劑，包含例如注射用蒸餾水，生理食鹽水及林格氏(Ringer's)溶液。用於非水性溶液及懸浮劑之稀釋劑，包含例如丙二醇，聚乙二醇，植物油如橄欖油，醇類如乙醇及聚山梨酸鹽類。組成物可含有其它添加劑如防腐劑，吸濕劑，乳化劑，分散劑等。這些係以下列方式滅菌：藉例如存留細菌之濾器過濾，與滅菌劑複合、氣體滅菌或輻射滅菌。這些亦可藉產製經滅菌之固體組成物及於使用前溶於供注射之滅菌水或滅菌溶劑中之方式製得。

根據本發明之其它配方係直腸或陰道栓劑。此可藉以根據本發明之至少一種具活性化合物與栓劑底質而可在體溫下軟化者相混合之方式製得，選用含有具有合宜軟化溫度之非離子表面活性劑，以供改良吸收。

藉參考下列製備例、配方例及試驗例而可更完全了解本發明，所提供於此者，僅係為了說明用，並非用以限制

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

本發明之範圍。

製備例 1

製備 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₁甲酯 (39)
1-1) 製備 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-羥甲基-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛烷-3-酮 (29)

將氟化四丁基銨在四氫呋喃中之溶液 (1.0M, 300 毫升) 加至市售柯瑞內酯 (THP-形式, 37.9 克) 在四氫呋喃中之溶液中, 將所得之混合物在室溫下攪拌歷 3 小時。

然後將反應混合物經減壓濃縮, 殘留物進行管柱層析, 而得標題化合物 (29)。

產率: 21.70 克 (82.8%)。

1-2) 製備 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{(E)-4,4-二氟-5-酮基-2-辛烯基}-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (31)

將草醯氯在二氯甲烷中之溶液 (2.0M, 45.5 毫升), 在氬氣氛中及在 -78℃ 下, 以二氯甲烷稀釋。以二甲基亞砜 (12.9 毫升) 滴加至此溶液, 將所得之混合物攪拌歷 10 分鐘。將 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-羥甲基-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (29) (11.65 克) 在二氯甲烷中之溶液滴加入, 將混合物攪拌歷 30 分鐘。然後滴加入三乙胺 (56 毫升), 持續攪拌又歷 1 小時。反應混合物以習知方式處理而得醛 (30) 呈粗產物。

乙氧化鉍 (3.26 毫升) 在二氯甲烷中之溶液, 在氬氣氛下, 加入 3,3-二氟-2-酮庚基磷酸二甲酯 (11.9 克), 將所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

得之混合物攪拌歷1小時。冷卻溶液至0℃後，將上述所得之醛(10)在二氯甲烷中之溶液滴加至該溶液中，將混合物在室溫下攪拌歷14小時。反應混合物以乙酸、賽力特矽藻土(Celite)及飽和的碘化鉀水溶液處理後過濾。濾液以習知方式處理，將粗製之產物進行管柱層析，可得標題化合物(31)。

產率：7.787克(44.3%)。

1-3) 製備(1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4,4-二氟-5-酮辛基)-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(32)

將5% Pd/c(催化數量)加至(1S, 5R, 6R, 7R)-6-{(E)-4,4-二氟-5-酮基-2-辛烯基}-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(31)(5.57克)在乙酸乙酯中之溶液，將所得之混合物在氫氣氛下及室溫下振盪歷7小時。將所得之反應混合物經過濾，濾液在減壓下濃縮，而得標題化合物(32)，呈粗製產物。產率：5.48克(97.8%)。

1-4) 製備(1S, 5R, 6R, 7R)-6-{4,4-二氟-5(RS)羥辛基}-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(33)

於(1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4,4-二氟-5-酮辛基)-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(32)(5.48克)在甲醇中之溶液及在0℃下，加入硼氫化鈉(0.800克)，將所得之混合物攪拌歷10分鐘。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行管柱層析，而得標題化合物(33)。產率：5.46克(99.5%)。

1-5) 製備16,16-二氟-13,14-二氫-11-四氫吡喃氧基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

PGF₂α 甲酯 (36)

將 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{4,4-二氫-5-(RS)-經辛基}-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮 (33) (2.579克) 在甲苯中之溶液在氬氣氛中冷卻至 -78℃。將氫化二異丁基鋰在甲苯中之溶液 (1.5M, 9.6毫升) 滴加至此溶液中，攪拌歷30分鐘。反應混合物以甲醇及飽和的羅奇 (Rochelle) 鹽水溶液處理。然後溶液以習知方式處理，而得乳酸萘酯 (34)，呈粗製產物。

將第三丁氧基鉀在四氫呋喃之溶液 (1.0M, 52.84毫升) 滴加入於氬氣氛下由4-羧丁基溴化三苯磷 (11.72克) 在四氫呋喃中之懸浮劑內，將所得之混合物攪拌歷20分鐘。將溶液冷卻至0℃，與乳酸萘酯 (34) 在四氫呋喃中之溶液混合。將所得之混合物在室溫下攪拌歷15小時，然後以習知方式處理，而得羧酸 (35)，呈粗製產物。

於羧酸 (35) 在乙腈中之溶液在氬氣氛下，加入1,8-二氫雜二環并[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) (4.0毫升) 及碘甲烷 (1.7毫升)，將所得之溶液在60℃下攪拌歷30小時。溶液以習知方式處理，將產物進行管柱層析，而得標題化合物 (36)。

產率：2.737克 (84.5%)

1-6) 製備 16,16-二氫-13,14-二氫-15-酮基-11-四氫吡喃氧基-PGE₂ 甲酯 (37)

於以習知方法從鉻酸酐 (16.18克) 及吡啶 (26.2毫升) 所製得柯林氏試劑在二氯甲烷中之溶液內，於氬氣氛下及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(38)

在 -20°C 下加入 16,16-二氟-13,14-二氫-11-四氫吡喃氧基-PGF₂ α 甲酯 (36) (2.646 克) 在二氯甲烷中之溶液。將所得之混合物在相同溫度下攪拌歷 2 小時，且在 -5°C 下攪拌歷 9 小時。將溶液以乙醚及硫酸氫鈉處理後過濾。濾液在減壓下濃縮，將殘留物進行管柱層析，而得標題化合物 (37)，產率：1.890 克 (64.4%)。

1-7) 製備 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₂ 甲酯 (38)

將 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-11-四氫吡喃氧基-PGE₂ 甲酯 (37) (2.809 克) 溶於乙酸：水：四氫呋喃 (3:1:1) 之混合溶劑，將所得之溶液在 60°C 下攪拌歷 5 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘留物進行層析，而得標題化合物 (38)。

產率：1.755 克 (75.5%)。

1-8) 製備 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₁ 甲酯 (39)

將 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₂ 甲酯 (38) (1.755 克) 在乙酸乙酯中之溶液內，加入 Pd/c (催化量)，將混合物在氫氣氛下及在室溫下攪拌歷 6 小時。將反應混合物過濾，濃縮濾液，將殘留物進行管柱層析，而得標題化合物 (39)。

產率：1.655 克 (93.8%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (3H, t, J=7Hz), 1.15-2.05 (23H, m), 2.11-2.30 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J=7.5 和 17Hz), 3.10-3.20 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

1H, br), 3.71 (3H, s), 4.05-4.20 (1H, m)。

MS (DI-EI) m/z 404 (M⁺), 355 (M⁺-H₂O-CH₃O), 297 (M⁺-C₅H₉F₂)

製備例 2

製備 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₁ (39')

2-1) 製備 (15RS)-16,16-二氟-13,14-二氫-11-0-四氫吡喃基-PGF₂α 苄酯 (36)

將 DBU (2.1 毫升) 及 溴化苄基 (2.2 毫升) 加入 16,16-二氟-13,14-二氫-11-0-四氫吡喃基-PGF₂α (35) (2.33 克) 在二氯甲烷 (300 毫升) 中之溶液，將所得之混合物在室溫下攪拌歷 1.5 小時。反應混合物以習知方式處理，粗製產物以矽膠管柱層析純化，獲得標題化合物 (36)。產率：2.522 克 (96.1%)。

2-2) 製備 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-11-0-四氫吡喃基-PGF₂α 苄酯 (37)

柯林試劑係藉使用鉻酸酐 (13.5 克) 及吡啶 (21.8 毫升) 在二氯甲烷 (300 毫升) 中之方式製得，將賽力特矽藻土 (40 克) 及 (15RS)-16,16-二氟-13,14-二氫-11-0-四氫吡喃基-PGF₂α 苄酯 (36) (2.550 克) 加入。反應混合物以習知方式處理，粗製產物以矽膠管柱層析純化，獲得標題化合物 (37)。

產率：1.991 克 (78.6%)。

2-3) 製備 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₂ 苄酯 (38)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(40)

將 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-11-0-四氫吡喃基-PGE₂ 苄酯 (37) (1.550克) 溶於乙酸: THF: 水 (3:1:1, 50毫升) 之混合溶劑中, 將溶液維持在 50℃ 歷 4 小時。反應混合物以習知方式處理, 粗製產物以矽膠管柱層析純化, 獲得標題化合物 (38)。產率: 1.225克 (92.9%)。

2-4) 製備 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₁ (39')

將 5% Pd/c 加入由 16,16-二氟-13,14-二氫-15-酮基-PGE₂ 苄酯 (38) (0.844克) 在乙酸乙酯 (30毫升) 中之溶液內, 將混合物在氫氣氛下振盪。反應混合物以習知方式處理, 粗製產物以矽膠管柱層析純化, 獲得標題化合物 (43)。產率: 0.404克。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (t, 3H, J=7.5Hz), 1.20-2.70 (m, 26H), 4.19 (m, 1H), 4.80 (br, 2H)。

MS (DI-EI) m/z 390 (M⁺), 372 (M⁺-H₂O), 354 (M⁺-2H₂O)

製備例 3

製備 5(RS)-氟-13,14-二氟-6,15-二酮基-PGE₁ 甲酯 [IUPAC 命名: 5(RS)-氟-7-[(1R,2S,3S)-3-羥基-2-(3-酮辛基-5-酮環戊基)-6-酮庚酸甲酯]]

3-1) 製備 (1S,5R,6R,7R)-6[(E)-3-氧-1-辛烯基]-7-(4-苯基) 苯甲醯氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (42)

將市售 (-)-柯瑞內酯 (40) (10.0克) 在二氯甲烷中進行柯林氧化反應而得醛 (41), 此與從 (2-酮庚基) 磷酸二甲酯 (6.21克) 所製得之陰離子起反應。反應混合物以習知方式處理, 將所得之粗製產物進行管柱層析, 而得標題化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

(42)。產率：7.45(60%)。

3-2) 製備 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-羥基-1-辛烯基]-7-(4-苯基)苯甲醯氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] -辛-3-酮 (43)

於 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3-酮基-1-辛烯基]-7-(4-苯基)苯甲醯氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (42) (7.45克) 在甲醇之溶液中，在 -20℃ 加入氯化銨 (Ⅲ) 七水合物 (6.84克) 和硼氫化鈉 (0.69克)，將混合物攪拌歷1小時。

反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行管柱層析，而得標題化合物 (43)，呈非對映異構混合物。產量：7.64克 (理論值)。

3-3) 製備 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-第三丁基-二甲矽氧基-1-辛烯基]-7-(4-苯基)苯甲醯氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (44)

於 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-羥基-1-辛烯基]-7-(4-苯基)苯甲醯氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (43) (7.65克) 在二甲基甲醯胺溶液中，加入咪唑 (2.27克) 及氯化第三丁基二甲矽 (3.78克)，將此混合物攪拌歷1小時。

反應混合物以習知方式處理且將所得粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物 (44)，呈非對映異構混合物。產率：7.49克 (80%)。

3-4) 製備 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(42)

矽氧基-1-辛烯基]-7-羥基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(45)

將(1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-7-(4-苯基)苯甲醯氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(44)(7.49克), 碳酸鉀(1.10克)及甲醇之混合物, 在室溫下攪拌歷16小時。反應混合物以習知方式處理, 將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析, 獲得標題化合物(45), 呈非對映異構混合物。

產率: 4.69克(92%)。

3-5) 製備(1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(46)

於(1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-7-羥基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(45)(4.69克)在二氯甲烷中之溶液內, 加入二氫吡喃(5.17克)及對-甲苯磺酸吡錠(0.77克), 將所得混合在室溫下攪拌歷16小時。反應混合物以習知方式處理, 將所得粗製產物進行矽膠管柱層析, 獲得標題化合物(46), 呈非對映異構混合物。

產率: 5.37克(94%)。

3-6) 製備2-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-5-羥基-四氫吡喃氧基-環戊基]乙酸甲酯(47)

於(1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(43)

基-1-辛烯基]-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并[3.3.0]辛-3-酮(46)(1.85克)在甲醇及水(4:1)之混合溶劑中的溶液內，加入氫氧化鋰(0.33克)。所得混合物在室溫下攪拌歷16小時。將反應混合物中和，以乙酸乙酯萃取。然後，將有機層分離，加入重氮甲烷之乙醚溶液。將所得混合物在室溫下攪拌歷1小時。反應混合物以習知方式處理，將所得粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(47)，呈非對映異構混合物。

產率：1.82克(92%)。

3-7) 製備2-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧環戊基]乙酸甲酯(48)

於2-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-5-羥基-四氫吡喃氧基-環戊基]乙酸甲酯(47)(4.45克)在二氯甲烷中之溶液內，加入二氫吡喃(3.75克)及對-甲苯磺酸吡錠(0.56克)，將所得混合物在室溫下攪拌歷16小時。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(48)，呈非對映異構混合物。

產率：4.24克(74%)。

3-8) 製備6-苯甲醯氧基-2(RS)-{2-(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧環戊基]-1(RS)-羥乙基}-2(RS)-氟己烷乙酸甲酯(49)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(44)

於 2-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基]乙酸甲酯(48)(0.5克)之甲苯溶液內，於 -78℃ 加入 DIBAL-H (1.5M, 1.43毫升)之甲苯溶液，將所得混合物攪拌歷 1 小時。反應混合物以習知方式處理而得醛，呈粗製產物。

將以習知方法製得 LDA 在四氫呋喃(0.94毫莫耳)中之溶液冷卻至 -78℃，加入 6-苯甲醯氧基-2(RS)-氟己酸甲酯(f)(0.23克)。將所得混合物攪拌歷 10 分鐘，加入粗製醛在四氫呋喃中之溶液。將反應混合物加熱至室溫，在相同溫度下攪拌歷 1 小時，將在習知方法中所得粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(49)，呈非對映異構混合物。

產率：0.51克(74%)。

3-9) 製備 2(RS)-{2-(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基}-1(RS)-羥乙基}-2(RS)-氟-6-羥基己酸甲酯(50)

於 6-苯甲醯氧基-2(RS)-{2-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基]-1(RS)-羥乙基}-2(5R)-氟己烷乙酸甲酯(49)(2.48克)在甲醇中之溶液內，加入碳酸鉀(2.47克)〔在甲醇中〕，將所得混合物在室溫下攪拌歷 24 小時。將在習知方式中所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(50)。

產率：1.50克(69%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(45)

3-10) 製備 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧環戊基]-5(RS)-甲氧羰基-5(SR)-氟-6-酮基庚酸甲酯(51)

將 2(RS)-[2-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧環戊基]-1(R5)-羥乙基]-2(SR)-氟-6-羥己酸甲酯(50)(1.23克)在-50℃及氬氣氛下進行柯林氧化反應歷4.5小時。將在習知方法中所得粗製產物溶於乙醚中，加入重氮甲烷在乙醚中之溶液。將所得混合物在室溫下攪拌歷1小時。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(51)，呈非對映異構混合物形式。回收未反應之起始材料(50)(0.41克，回收率：33%)。

產率：0.60克(47%)。

3-11) 製備 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧環戊基]-5(RS)-氟-6-酮基-庚酸甲酯(52)

於 7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲矽氧基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基環戊基]-5(RS)-甲氧羰基-5(SR)-氟-6-酮基庚酸甲酯(51)(0.80克)溶於二甲基亞砷，氯化鈉及水(50:2.8:1)之混合物中，將所得混合物在135至140℃及氬氣氛下攪拌歷1.5小時。所得粗製產物(以習知方式處理)進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(12)，呈非對映異構混合物。

產率：0.55克(75%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(46)

3-12) 製備 5(RS)-氟-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-
-羥基-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧環戊基]-6-酮基庚
酸甲酯(53)

於 7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-第三丁基二甲
矽氧-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基]-5-(RS)-
-6-酮基-庚酸甲酯(52)(0.52克)在四氫吡喃中之溶液內，
加入氟化四正丁基銨在四氫呋喃(1M, 23毫升)中之溶液，
將所得之混合物在室溫下攪拌歷40小時。將藉習知方法所
得粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(53)。
產率：0.34克(67%)。

3-13) 製備 5(RS)-氟-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(3(RS)-羥
基-1-辛基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基]-6-酮基庚酸
甲酯(54)

於 5(RS)-氟-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-3(RS)-羥基
-1-辛烯基]-3,5-雙-四氫吡喃氧環戊基]-6-酮基庚酸甲
酯(53)在乙酸乙酯中之溶液內，加入 5% Pd/c(0.06克)，
將所得之混合物在室溫及氫氣氛下攪拌歷16小時。反應混
合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層
析，獲得標題化合物(54)，呈非對映異構混合物。
產率：0.30克(88%)。

3-14) 製備 5(RS)-氟-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(3-酮基-辛
基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基]-6-酮基庚酸甲酯(55)

於 5(RS)-氟-6-酮基-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(3(RS)-
羥基-1-辛基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基]-6-酮基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(47)

庚酸甲酯(54)(0.30克)在丙酮中之溶液內，加入瓊斯試劑(2.60M, 0.6毫升)，將所得混合物在-30℃攪拌歷1.5小時。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(55)，呈非對映異構混合物。產率：0.24克(80%)。

3-15) 製備5(RS)-氟-7-[(1R,2R,3R,5S)-3-第三丁基二甲矽氧基-5-酮-2-(3-酮基-辛基)-環戊基]-6-酮基庚酸甲酯(57)

將5(RS)-氟-6-酮基-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[3-酮基-辛基]-3,5-雙-四氫吡喃氧基-環戊基]-6-酮基-庚酸甲酯(55)(0.24克)溶於乙酸、四氫呋喃及水(3:1:1)之混合溶劑中，將所得混合物在45℃下攪拌歷4.5小時。將藉習知方式處理所得粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得二醇產物(56)(0.15克)。

於二醇產物(56)(0.15克)在二甲基醯胺之溶液中，加入咪唑(0.35克)及氯化第三丁基二甲基矽烷(0.38克)，將所得混合物在室溫下攪拌歷5小時。將藉在習知方法處理所得粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得單矽基產物(0.135克)。

將單矽基產物(0.135克)在二氯甲烷中而於室溫下進行柯林氧化作用歷15分鐘。將藉在習知方法中處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(57)。

產率：0.10克(49%，始自化合物(55))。

3-16) 製備5(RS)-氟-13,14-二氫-6,15-二酮基-PGE₁甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

酯(58)

於5(RS)-氟-7-[(1R,2R,3R)-3-第三丁基二甲矽氧基-5-酮基-2-(3-酮基-辛基)-環戊基]-6-酮基庚酸甲酯(57)(0.05克)在二氯甲烷中之溶液內，加入氟化氫-吡啶(70:30, 0.40毫升)，將所得之混合物在室溫下攪拌歷7小時。將藉在習知方法中處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(58)。

產率：0.38克(98%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 0.87(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.16-2.05(14H, m), 2.23-3.15(11H, m), 3.66(3H, s), 3.98-4.12(1H, m), 4.62-4.70(0.5H, m), 4.85-4.95(0.5H, m)。

製備起始物質：6-苯甲醯氧基-2(RS)-氟-己酸甲酯(f)

1) 製備6-羥基己酸苄酯(b)

將ε-己內酯(a)(40克)、苄醇及對-甲苯磺酸單水合物(0.7克)之混合物在100℃下攪拌歷16小時。藉習知方法處理反應混合物，在減壓下蒸餾(1mmHg, 140至154℃)，獲得標題化合物(b)。

產率：27.37克(35%)

2) 製備6-苯甲醯氧己酸苄酯(c)

於6-羥基己酸苄酯(b)(27.37克)在二氯甲烷中之溶液內，加入4-二甲胺基吡啶(19.5克)及氟化苯甲醯(19.53克)，將所得之混合物攪拌歷2小時。反應混合物以習知方法處理，在減壓下蒸餾(1mmHg, 190至215℃)，獲得標題化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(49)

合物(c)。

產率：38.09克(95%)

3) 製備6-苯甲醯氧基-己酸(d)

於6-苯甲醯氧基-己酸苄酯(c)(38.09克)在乙酸乙酯之溶液中，加入5% Pd/c(3克)，將所得混合物在氫氣氛下攪拌歷24小時。將藉習知方法處理所得粗製產物在減壓下蒸餾(1mmHg, 182至192℃)，獲得標題化合物(d)。

產率：4.92克(90%)

4) 製備6-苯甲醯氧基-2(RS)-溴-己酸甲酯(e)

將亞磺醯氧(22毫升)滴加入6-苯甲醯氧己酸(d)(14.92克)中，且將所得之混合物在65℃攪拌歷1小時。將四氯化碳50毫升)，N-溴-丁二醯亞胺(22.5克)及48% 氫溴酸(5滴)加至反應混合物中，將所得混合物在85℃攪拌歷20小時。使反應混合物冷卻，過濾以移除固體產物。濾液在減壓下蒸餾。將所得殘留物溶於甲醇中，在室溫下攪拌得反應混合物。將藉習知方法處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(e)。

產率：14.02克(67%)

5) 製備6-苯甲醯氧基-2(RS)-氟-己酸甲酯(f)

將6-苯甲醯氧基-2(RS)-溴-己酸甲酯(e)(14.02克)，氟化鉀(12.59克)及乙醯胺(12.3克)之混合物在105℃下攪拌歷6小時。將藉習知方法處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(f)及6-苯甲醯氧基己酸甲酯(g)(3.11克，產率：29%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(50)

產率：5.28克(46%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.55-2.18(6H, m), 3.79(3H, s), 4.33(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.77-4.86(0.5H, m), 5.05-5.12(0.5H, m), 7.40-7.62(3H, m), 8.00-8.10(2H, m)。

製備例 4

製備 5,5-二氟-13,14-二氫-6,15-二酮基-PGE₁甲酯 [(72)]

4-1) 製備 (1S,5R,6R,7R)-6 [(E)-3-酮基-1-辛烯基]-7-(4-苯基苯甲醯氧基)-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (42)

將柯瑞-內酯 (40) (10.0克) 溶在二氯甲烷 (160毫升), 使用 DMSO (79.2克), 二環己基碳化二亞胺 (24.0克), 吡啶 (2.3毫升) 及三氟乙酸 (1.1毫升) 進行 Moffatt 氧化作用, 而得柯瑞-內酯醛 (2a)。另外從 (2-酮庚基) 磷酸二甲酯 (6.31克) 及氫化鈉 (60%, 0.13克) 在二氯甲烷中製得 (2-酮庚基) 磷酸二甲酯陰離子, 並將前面所得之醛 (160毫升) 之溶液滴加入, 將所得混合物在室溫下攪拌歷 11.5 小時。將藉在習知方法處理所得粗製產物進行矽膠管柱層析, 獲得標題化合物 (42)。

產率：10.8克(85.3%)。

4-2) 製備 (1S,5R,6R,7R)-6 (3-酮基-1-辛烯基)-7-(4-苯基苯甲醯氧基)-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (4a)

將 (1S,5R,6R,7R)-6 [(E)-3-酮基-1-辛烯基]-7-(4-苯基苯甲醯氧基)-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (42) (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

10.8克)及5% Pd/c(1.02克)在乙酸乙酯(150毫升)中之混合物,在氫氣氛下攪拌歷3小時。以習知方法處理反應混合物,獲得標題化合物(4a)。

產率: 8.20克

4-3) 製備(1S,5R,6R,7R)-6〔3,3-伸乙基-二噁辛基-7-(4-苯基苯甲醯氧基)-2-氧雜二環并〔3.3.0〕辛-3-酮(5)

於(1S,5R,6R,7R)-6-(3-酮基-1-辛烯基)-7-(4-苯基苯甲醯氧基)-2-氧雜二環并〔3.3.0〕辛-3-酮(4a)(8.20克)在甲苯(100毫升)中之溶液內,加入乙二醇(23.0克)及對-甲苯磺酸(0.41克),將所得之混合物回流歷4小時。在反應中所形成水藉共沸蒸餾作用移除。反應混合物以習知方式處理,進行矽膠管柱層析,獲得標題化合物(5a)。

產率: 8.23克(91.3%)。

4-4) 製備(1S,5R,6R,7R)-6-(3,3-伸乙基二噁辛基)-7-羥基-2-氧雜二環并〔3.3.0〕辛-3-酮(6a)

於(1S,5R,6R,7R)-6(3,3-伸乙基噁辛基)-7-(4-苯基苯甲醯氧基)-2-氧雜二環并〔3.3.0〕辛-3-酮(5a)(8.20克)在甲醇(200毫升)之溶液內,加入碘酸鉀(1.15克),將所得之混合物攪拌過夜,將乙酸(1毫升)加入。將藉習知方法處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析,獲得標題化合物(6a)。

產率: 4.70克(90.0%)。

4-5) 製備(1S,5R,6R,7R)-6-(3,3-伸乙基二噁辛基)-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并〔3.3.0〕辛-3-酮(5a)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

將 (1S, 5R, 6R, 7R)-6(3, 3-伸乙基二噁辛基)-7-羥基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (6a) (4.70克) 在二氯甲烷 (200毫升) 中之溶液以冰冷卻，將二氫吡喃 (2.41克) 及對-甲苯磺酸 (0.23克) 加入，將所得之混合物攪拌歷 1.5 小時。將藉習知方法處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物 (59)。

產率：5.54克 (93%)。

4-6) 製備 2-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-伸乙基二噁辛基)-3-(四氫吡喃氧基)-5-羥基環戊基] 乙酸甲酯 (61)

將 (1S, 5R, 6R, 7R)-6(3, 3-伸乙基二噁辛基)-7-四氫吡喃氧基-2-氧雜二環并 [3.3.0] 辛-3-酮 (5a) (5.54克) 溶於甲醇 (61毫升) 中，將 5% 水性氫氧化鉀 (37毫升) 加入。將所得之混合物在 50℃ 攪拌歷 30 分鐘。同時以冰冷卻，將反應混合物以 0.5N 氫氯酸水溶液中和，將藉在習知方法中處理所得之酸 (60) 以重氫甲烷處理，獲得標題化合物 (61)。

產率：5.74克

4-7) 製備 2-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-伸乙基二噁辛基)-3-(四氫吡喃氧基)-5-(第三丁基二甲矽氧基)-環戊基] 乙酸甲酯 (62)

於 2-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-伸乙基噁辛基)-3-四氫吡喃氧基)-5-羥基環戊基] 乙酸甲酯 (61) 在 DMF (80毫升) 中之溶液內，加入氯化第三丁基二甲矽基 (2.11克) 及咪唑 (0.95克)，將所得之混合物攪拌。將藉在習知方法中處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(53)

62)。

產率：5.41克(71.2%)。

4-8) 製備 2-[(1S,2R,3R,5S)-2-(3,3-伸乙基二噁辛基)-3-(四氫吡喃氧基)-5-(第三丁基二甲矽氧基)-環戊基]乙醇(63)

將 2-[(1S,5R,6R,7R)-2-(3,3-伸乙基二噁辛基)-3-(四氫吡喃氧基)-5-(第三丁基二甲矽氧基)環戊基]乙酸甲酯(62)以鋁氫化鋰在乙醚(150毫升)中之溶液還原。將藉在習知方法處理所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(63)。

產率：4.81克(93.8%)。

4-9) 製備 2-[(1S,5R,6R,7R)-2-(3,3-伸乙基二噁辛基)-3-(四氫吡喃氧基)-5-(第三丁基二甲矽氧基)-環戊基]乙醛(64)

將 2-[(1S,5R,6R,7R)-2-(3,3-伸乙基噁辛基)-3-(四氫吡喃氧基)-5-(第三丁基二甲矽氧基)環戊基]乙醇(63)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液，使用草醯氯(1.78克)，DMSO(2.19克)及三乙胺(4.37克)進行史旺氧化作用，獲得標題化合物(64)。

產率：4.60克(96.0%)。

4-10) 製備 1-[(1R,2R,4S,5R)-2-四氫吡喃氧基-4-第三丁基矽氧基-5-[2(RS)-羥基-3,3-二氟-7-第三丁基二甲矽氧基-4-庚炔基]-環戊基]-3,3-伸乙基二噁辛烷(65)

於 2-[(1S,2R,3R,5S)-2-(3,3-伸乙基二噁辛基)-3-(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(54)

四氫吡喃氧基)-5-(第三丁基矽氧基)環戊基]乙醛(64)(1.00克)在THF(25毫升)中之溶液中，加入經活化之鋅粉(2.54克)，同時以冰冷卻之，將1-溴-1,1-二氟-5-(第三丁基二甲矽氧基)-2-戊炔(i)(0.92克)在THF(5毫升)之溶液滴加入所得之混合物中。將氯化汞(0.11克)加至所得之溶液中，將所得之混合物在超音波輻射下攪拌。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(65)。

產率：1.40克(95.9%)。

4-11) 製備1-[(1R,2R,4S,5R)-2-四氫吡喃氧基-4-羥基-5-{2(RS)-7-二羥基-3,3-二氟-4-庚基}環戊基-3,3-伸乙基二氧辛烷(67)

將1-[(1R,2R,4S,5R)-2-四氫吡喃氧基-4-第三丁基矽氧基-5-{2(RS)-羥基-3,3-二氟-7-第三丁基二甲矽氧基-4-庚炔基}環戊基]-3,3-伸乙二噁辛烷(65)(0.96克)在THF(15毫升)中之溶液以冰冷卻，將氟化四丁銨(1M, 0.57毫升)加入，將所得之混合物攪拌歷12小時。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得三醇(66)(0.492克)。

將三醇(66)在5% Pd/c(0.06克)上而於乙酸乙酯(50毫升)中行催化氫化。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(67)。

產率：0.487克(98.6%)

4-12) 製備5,5-二氟-6-酮基-11-吡喃氧基-15,15-伸乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(55)

二 噁 基 -13,14-二 氫 -PGE₁ 甲 酯 (70)

使用草醯氯(1.17克), DMSO(1.51克)及三乙胺(3.1克), 使 1 [(1R,2R,4S,5R)-2-四氫吡喃氧基-4-羥基-5-{2(RS)-7-二羥基-3,3-二氟-4-庚炔基}環戊基]-3,3-伸乙二噁辛烷(67)(0.487克)在二氯甲烷(18毫升)中之溶液進行史旺氧化作用, 獲得二酮基醛(68)(0.321克, Y: 67.3%)。

使用瓊斯試劑(2.67M, 153.6 μ l), 將所得之二酮基醛(68)(0.212克)在介於-50℃及-40℃之間的溫度進行瓊斯氧化作用, 獲得羧酸(69), 此與重氮甲烷起反應, 獲得甲酯。將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析, 獲得標題化合物(70)。

產率: 0.152克(67.8%)

4-13) 製備 5,5-二 氟 -13,14-二 酮 基 -PGE₁ 甲 酯 (72)

將 5,5-二 氟 -6-酮基-11-吡喃氧基-13,14-二 氫 -15,15-伸乙二噁基-PGE₁甲酯(70)(0.152克)在乙酸/THF/水(2/1/1)之混合溶劑中的溶液, 維持在45至50℃歷2.5小時。反應混合物以習知方式處理, 將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析, 獲得標題化合物(72)。

產率: 0.101克(87.0%)

*13,14-二 氫 -6,15-二 酮 基 -5,5-二 氟 -PGE₁ 甲 酯

¹H NMR(CDCl₃) δ : 0.88(t, 3H, J=6.6Hz), 1.10-1.40(m, 4H), 1.45-2.20(m, 10H), 2.20-3.15(m, 11H), 3.67(s, 3H), 4.00-4.18(m, 1H)。

MS(DI/EI) m/z 418(M⁺), 400(M⁺-H₂O), 360(M⁺-HF-H₂O),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

99 (C₆H₁₁CO⁺)

製備起始物質：5-(第三丁基二甲矽氧基)-1-溴-1,1-二氟-3-戊炔(i)

1) 製備5-(第三丁基二甲矽氧基)-3-戊炔(h)

於3-丁炔-1-醇(g)(10.0克)在DMF(80毫升)中之溶液內，加入氯化第三丁基二甲矽基(21.5克)及咪唑(10.6克)，將所得之混合物在35℃維持歷7小時。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物蒸餾，獲得標題化合物(h)。

產率：17.4克(66%)

2) 製備5-(第三丁基-二甲矽氧基-1-溴-1,1-二氟-3-戊炔(i)

將5-(第三丁基二甲矽氧基)-3-戊炔(h)(8.00克)在THF(100毫升)中之溶液冷卻至-20℃，將正丁基鋰(1.6M, 27.1毫升)滴加入之。將所得之混合物在0℃下放置，加入二溴二氟甲烷在THF(5毫升)中之溶液，將混合物攪拌歷2小時。反應混合物以習知方式處理，將所得之粗製產物進行矽膠管柱層析，獲得標題化合物(i)。

產率：3.67克(27%)

配方例1

(用於注射之粉劑)

(重量份)

13,14-二氟-15-酮基-16,16-二氟-PGE ₂	1
甘露醇	5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(57)

蒸餾水 0.4

將上述成分混合、攪拌、滅菌、過濾後凍乾，獲得用於注射之粉劑。

配方例 2

(注射溶液)

(重量份)

13,14-二氫-15-酮基-16,16-二甲基-PGE ₂	0.2
非離子表面活性劑	2
蒸餾水	98

將上述成分混合後滅菌，獲得注射溶液。

配方例 3

將 13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氫-20-乙基-PGE₂ (50 毫克) 溶於甲醇 (10 毫升) 並與甘露醇 (18.5 克) 混合。將混合物篩檢 (以篩子，所具孔徑大小為 30 毫米)、乾燥且再度篩檢。將所得之粉劑與細粒矽膠 (Aerosil[®], 200 克) 混合後填入 3 號硬凝膠囊 (100)，獲得每顆膠囊含有 0.5 毫克 13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氫-20-乙基-PGE₂ 之腸衣膠囊。

* 商品名

配方例 4

(用於口服投藥之粉劑)

(重量份)

13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氫-PGE ₂ 甲酯	5
無水輕矽酸	5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(58)

Abicel*	20
乳糖	70

將上述成分混合後，得用於口服投藥之粉劑。

*商品名

配方例 5

(軟凝膠囊)

(重量份)

13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-20-甲基-	
PGE ₁ 甲酯	1
Panasate*	20

將上述成分混合後填入軟膠囊。

*商品名

配方例 6

(膠衣膠囊)

將16-去丁基-13,14-二氫-15-酮基-16-(間-三氟甲基)苯氧基-PGF₂α(50毫克)溶於甲醇(10毫升)中並與甘露醇(18.5克)混合。將混合物篩檢(以篩子，所具孔徑大小為30毫米)，在30℃乾燥歷90分鐘且再度篩檢。將所得之粉劑與細粒矽膠((Aerosil*, 200之)混合後填入3號硬凝膠囊(100)，獲得腸衣膠囊，每顆膠囊含有0.5毫克13,14-二氫-15-酮基-16-去丁基-16-間三氟甲基苯氧基-PGF₂α甲酯。

*商品名

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

配 方 例 7

(注 射 溶 液)

	(重 量 份)
13,14-二 氫 -6,15-二 酮 基 -5,5-二 氟 PGE ₁	0.2
非 離 子 表 面 活 性 劑	2
蒸 餾 水	98

將 上 述 成 分 混 合 後 滅 菌 ， 獲 得 注 射 溶 液 。

在 上 述 配 方 例 中 ， 具 活 性 之 成 分 可 以 本 發 明 所 使 用 之 化 合 物 內 之 其 它 化 合 物 取 代 。

配 方 例 8

(軟 膠 囊)

	(重 量 份)
13,14-二 氫 -15-酮 基 -16-去 丁 基 -16-間 - 三 氟 甲 苯 氧 基 -PGE ₂ 甲 酯	1
Panasate [®]	899

將 上 述 成 分 混 合 後 填 入 軟 膠 囊 中 。

* 商 品 名

試 驗 例 1

(方 法)

試 驗 動 物 係 雄 性 Crj-威 士 達 (Wistar) 老 鼠 (稱 重 : 240 至 270 克 , 7 至 8 週 齡) , 絕 食 一 夜 。

將 老 鼠 藉 投 藥 戊 基 巴 必 妥 (Pentobarbital) (35 毫 克 / 公 斤) 之 方 式 麻 醉 。 於 剃 毛 後 , 將 腹 部 表 皮 沿 著 腹 部 中 線 切 下 且 曝 露 出 膽 道 之 十 二 指 腸 開 口 。 將 10 % 牛 磺 膽 酸 系 乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

附件
四

五、發明說明 (60)

酸鈉 3 毫升及胰蛋白酶 (結晶第 III 型) 1 毫克在 0.3 毫升水溶液之混合溶液 (後文，單純地將此種混合的溶液稱為 "混合溶液")，經由聚乙烯管而以 0.1 毫升 / 體逆向輸入膽道之十二指腸開口。於輸入滴液時，膽道在肝側以鉗子夾住以防止混合溶液流入肝及十二指腸。於輸液完成後，移除鉗子及插管。

將試驗化合物溶於生理食鹽水，於手術前 30 分鐘，手術 2 小時及 4 小時後，分別以下示之劑量皮下投藥於背部皮膚內。於手術 6 小時後，將動物放血，測定在血清中之澱粉酶活性。使用 13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGE₂ 作為試驗化合物。將動物分組如下：

組別	藥劑	劑量	混合溶液	數目
1	媒劑	1 毫升 / 公斤	0	6
2	媒劑	1 毫升 / 公斤	有	8
3	試驗化合物	10 微克 / 公斤	有	8
4	試驗化合物	100 微克 / 公斤	有	9

(媒劑：生理食鹽水)

(結果)

將結果列於下表 1 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (61)

表 1

組 別 澱粉酶活性 (Somogyi U)

1	1308 ± 292
2	10564 ± 3226
3	7736 ± 2297
4	6368 ± 1673

(Dunnet 試驗, *: $P < 0.01$)

在實驗結束時，觀察動物之一般狀況，且在所有動物中並未發現痢疾之症狀。

從上述結果，清楚地可見試驗化合物在實驗性急性胰臟炎中具有胰臟功能改良活性。

在下列數據中，NMR光譜係在 $CDCl_3$ 中，使用日立 R-90 H 量測，質譜係使用日立 M-80B 在 70 電子伏特 (eV) 之游離電勢，以 EI 方法量測。

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氫-PGE₂

¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.93 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.20-2.70 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.40 (m, 2H)。

MS (DI-EI) m/z 388 (M^+), 370 ($M^+ - H_2O$), 352 ($M^+ - 2H_2O$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氫-PGE₁ 異丙酯

¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.93 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.23 (d, $J=7.5$ Hz), 1.20-2.70 (m, 26H), 3.15 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.00 (ht, 1H, $J=7.5$ Hz)。

MS (DI-EI) m/z 432 (M^+), 414 ($M^+ - H_2O$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氫-PGE₂ 異丙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明(62)

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.93(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.23(d, 6H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.30-2.70(m, 22H), 2.78(m, 1H), 4.20(m, 1H), 5.00(ht, 1H, $J=7.5\text{Hz}$)。

MS(DI-EI) m/z 430(M^+), 412($M^+-\text{H}_2\text{O}$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-19-去甲基-PGE₂甲酯

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.98(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.50-2.70(m, 20H), 2.94(s, 1H), 3.68(s, 3H), 4.20(m, 1H), 5.40(m, 2H)。

MS(DI-EI) m/z 388(M^+), 370($M^+-\text{H}_2\text{O}$), 357($M^+-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{O}$), 355($M^+-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-19-去甲基-PGE₂

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.98(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.40-2.70(m, 22H), 4.20(m, 1H), 5.40(m, 2H)。

MS(DI-EI) m/z 374(M^+), 356($M^+-\text{H}_2\text{O}$), 388($M^+-2\text{H}_2\text{O}$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-11-去羥基-11-甲基-PGE₂甲酯

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.93(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.14(d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.25-2.80(m, 22H), 3.63(s, 3H), 5.38(m, 2H)。

MS(DI-EI) m/z 400(M^+), 369($M^+-\text{CH}_3\text{O}$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-PGD₂甲酯

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.91(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20-3.20(m, 23H), 3.68(s, 3H), 4.44(m, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 5.49(m, 2H)。

MS(DI-EI) m/z 402(M^+), 384($M^+-\text{H}_2\text{O}$), 353($M^+-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{O}$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-20-甲基-PGE₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(63)

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.90(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20-2.70(m, 26H), 4.20(m, 1H), 5.41(m, 2H)。

MS(DI-EI) m/z 402(M^+), 384($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 366($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-PGE₂甲酯

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.89(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20-2.70(m, 26H), 2.93(s, 1H), 3.68(s, 3H), 4.20(m, 1H), 5.41(m, 2H)。

MS(DI-EI) m/z 430(M^+), 412($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 399($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$), 381($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{O}$)

*13,14-二氫-15-酮基-16,16-二氟-20-乙基-PGE₂

^1H NMR(CDCl_3) δ : 0.94(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.20-2.70(m, 27H), 4.21(m, 1H), 5.43(m, 2H)。

MS(DI-EI) m/z 416(M^+), 398($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 380($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

含有 15-酮基-前列腺素化合物之治療胰疾病用組成物

本發明係關於用以治療胰疾病之醫藥組成物，包括 15-酮基前列腺素化合物以及醫藥上可容許之載體、稀釋劑或賦形劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：

COMPOSITION CONTAINING 15-KETO-PROSTAGLANDIN COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF PANCREATIC DISEASE

A pharmaceutical composition for treatment of a pancreatic disease comprising a 15-ketoprostaglandin compound in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利、申請日期：

案號：

日本

1990.5.1.

116139/1990

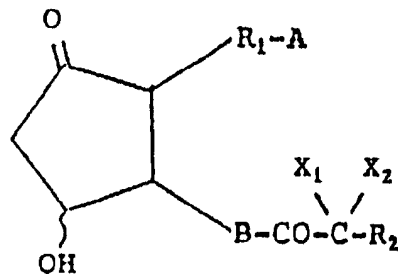
第 80103357 號 專 利 申 請 案

申 請 專 利 範 圍 修 正 本

(82年 2月 1日)

附
件
二

1. 一種用以治療胰臟炎之醫藥組成物，包括具有下列化學式之 16-單-或二鹵基-15-酮基前列腺素 E 化合物以及醫藥上可容許之載體、稀釋劑或賦形劑：



(I)

- 式中 A 為 $-\text{COOH}$ 或其官能性衍生物；B 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ； X_1 及 X_2 為氫原子或鹵基，但 X_1 及 X_2 之至少一個為鹵基； R_1 為具有 2 至 8 個碳原子之二價飽和或不飽和直鏈或支鏈烴基，其可為未取代或被鹵基或氧代基所取代者； R_2 為具有 1 至 9 個碳原子之二價飽和或不飽和直鏈或支鏈烴基，其可為未取代或被烴基，低級烷氧基，環（低級）烷基，苯基或苯氧基所取代者。
2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該 16-單-或二鹵基-15-酮基-前列腺素化合物係 13,14-二氫-16-單-或二-鹵基-15-酮基前列腺素化合物。
3. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該 16-單-或二鹵基-15-酮基-前列腺素化合物係 13,14-二氫-16-單-或二-氫-15-酮基-前列腺素化合物。

4. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中該 16-單或二

鹵基-15-酮基-前列腺素化合物係6,15-二酮基-前列腺素化合物。

5. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該16-單或二鹵基-15-酮基-前列腺素化合物係13,14-二氫-6,15-二酮基-前列腺素化合物。
6. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該16-單或二鹵基-15-酮基-前列腺素化合物係15-酮基-20-烷基-前列腺素化合物。
7. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該16-單或二鹵基-15-酮基-前列腺素化合物係13,14-二氫-15-酮基-20-烷基-前列腺素化合物。
8. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該16-單或二鹵基-15-酮基-前列腺素化合物係13,14-二氫-6,15-二酮基-5-單-或二-鹵基-前列腺素化合物。