

五、發明說明 (1)

發明範疇

本發明係關新穎化合物，含彼等化合物之醫藥組合物及其用於治療過敏及免疫疾病及抑制腫瘤壞死因子(TNF)產生之用途。

發明背景

枝氣管氣喘係一種複雜多因子疾病，其特徵在於可逆向使氣道變窄且呼吸道對外來刺激很敏感。

由於許多介體負責氣喘之發展故針對氣喘之新穎治療藥劑的鑑定變得困難。因此，除去單一介體效應就可實質影響慢性氣喘所有三個成因似乎不可能。另外“介體接近路徑”係調節負責該病之病理生理上細胞活性。

此路徑係提昇cAMP(腺苷環3',5'單磷酸)含量。環狀AMP經顯示係調介廣泛激素，神經傳導物質及藥物生理反應之第二信使[Krebs Endocrinology Proceedings of the International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973]。當合宜激動劑結合至特定細胞表面受體，激活腺苷酸環化酶，其可加速使 Mg^{+2} -ATP轉變成cAMP。

cAMP調節大多數(非全部)細胞活性歸因於外來(過敏)氣喘之病理生理學。如提昇cAMP會製造下列所含有利效應：
(1)氣道平滑肌鬆弛(2)抑制肥大細胞介體釋放(3)壓抑嗜中性白血球去粒作用(4)抑制嗜鹼性白血球去粒作用，及(5)抑制單核球及巨噬細胞活化。因此，激活腺苷酸環化酶或抑制磷酸二酯酶之活化物可有效壓抑氣道平滑肌之不合宜激活作用及廣泛不同發炎細胞。不活化cAMP之細胞機制原則係

五、發明說明 (2)

以一或多個如環狀核苷酸磷酸二酯酶 (PDEs) 同功酶族水解 3'-磷酸二酯鍵。

頃顯示一種較顯注 PDE 同功酶，PDE IV，負責降解氣道平滑肌及發炎細胞之 cAMP。[Torphy,

"Phosphodiesterase Isozymes: Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents" in New Drugs for Asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd.

1989] 研究指出此酶不但能抑制氣道平滑肌鬆弛壓抑肥大細胞嗜鹼性及嗜中性白血球之去粒作用並抑制單核球及嗜中性白血球激活作用。而且，當合宜激素或內分泌物（可能於活體內）提昇標的細胞腺苷環化酶作用時，顯然 PDE IV 抑制劑具助益功效。因此 PDE IV 抑制劑可有效作用於前列腺素 E₂ 及前列環素（腺苷環化酶之激活劑）含量提昇之氣喘肺病。此化合物能對氣管性氣喘之藥物治療提供一種獨特接近路徑且較目前市場上藥劑更具意義之治療優點。

本發明化合物亦可抑制 TNF（一種血清糖蛋白）產生。

過量或無法控制的 TNF 產製，涉及於調介或惡化許多疾病，包括類風濕性關節炎，類風濕性脊椎炎，骨關節炎，痛風性關節炎及其他關節炎狀況；敗血病，敗血性休克，內毒性休克，革蘭氏陰性敗血病，毒性休克症狀。成人呼吸痛苦症狀，腦型虐疾，慢性肺發炎病症，矽肺病，肺矽病，骨再吸收疾病，再輸注傷害，移植物對宿主反應，自體移植排斥，由於感染所造成之發熱及肌痛（如流行性感冒），次於感染或惡性腫瘤之惡病質，惡病質，次於後天

五、發明說明(3)

免疫缺失症候群(AIDS), AIDS, ARC (AIDS 相關複合症)。
癰瘤形成, 痲組織形成, 克隆氏病, 結腸潰瘍, 或熱病,
但許多自體疫疾病如多發性硬化, 自體免疫糖尿糖及紅
斑性狼瘡除外。

AIDS係由人類免疫缺失病毒(HIV)感染T淋巴細胞而來。
至少已鑑定出三種菌株之HIV, 即HIV-1, HIV-2, 及
HIV-3。由於HIV感染, T細胞調介之免疫力被破壞, 且
受感染個體顯示出嚴重的機會感染及/或不尋常之贅瘤。
HIV進入T淋巴細胞需T淋巴細胞之活化作用。其他病毒,
如HIV-1, HIV-2, 於T細胞活化後才感染T淋巴細胞。
且如此病毒血質之表現及/或複製由此種T細胞活化作用
所調介或維持。一旦經活化的T淋巴細胞被HIV感染, T
淋巴細胞必須繼續保持在活化狀況下以令HIV基因表現出
及/或HIV複製。

細胞素, 尤其是TNF, 藉著於維持T淋巴細胞活化作用
中所扮演之角色而涉及於活化的T細胞調介之HIV蛋白質
表現及/或病毒複製。因此干擾細胞素活性, 如於HIV感
染個體中抑制細胞素之產製(尤其是TNF), 有助於限制
T細胞活化作用之維持, 由是減少至先前未感細胞之HIV
感染力之進行, 而造成於HIV感染所致之免疫功能不良進
展之減緩或消除。單核細胞, 巨噬細胞, 及相關細胞如庫
弗氏細胞(Kupffer)及神經膠質細胞, 也已涉及於HIV感
染之維持。這些細胞如同T細胞, 為病毒複製之標的, 且
病毒複製之水平依細胞之活化狀況而定。[見Rosenbeng等

(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)

, The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, Vol. 57, 1989]。單動素，如 TNF，已示出可活化單核細胞及／或巨噬細胞 HIV 之複製 [見 Poli 等 Proc. Natl. Acad. Sci., 87:782-784, 1990]，因此，單動素產製或活性之抑制有助於限制 HIV 之進展 (如上文所述 T 細胞)。

TNF 也涉及於與其他病毒感染之各種角色中，如在巨噬細胞病毒 (CMV)，流感病毒，腺病毒，及與上示相似理由之疱疹病毒族群。

TNF 亦關酵母菌及其菌感染。頃顯示，特別是白色念珠菌能於活體外，人類單核及天然殺手細胞中引導 TNF 產生 [見 Riipi; 等., Infection and Immunity, 58(9): 2750-54, 1990; 及 Jafari 等., Journal of Infections Diseases, 164:389-95, 1991, 亦見 Wasan 等., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 35(10): 2046-48, 1991; 及 Luke 等., Journal of Infections Diseases, 162:211-214, 1990]。

控制 TNF 不良作用之能力，可進一步借助化合物之使用，以抑制需此用途之哺乳動物之 TNF。然仍需求對於由此 TNF 過量及／或無法調控產製所造成或惡化之 TNF 調介之疾病狀況，其治療有用化合物。

發明摘述

本發明係關式 (I) 之新穎化合物 (如下所示)，其可用於調介或抑制磷酸二酯酶 IV (PDE IV) 之酶活性 (或催化活性

五、發明說明(5)

)。這些化合物亦具TNF抑制活性。

本發明亦關含式(I)或化合物之醫藥組合物及醫藥可接受載劑或稀釋劑。

本發明亦關一種調介或抑制哺乳動物包含人PDE IV之酶活性(或催化活性)之方法,其包含對需此投藥之哺乳動物投予有效量之式(I)化合物(如下所示)。

本發明進一步係提供一種治療過敏及發炎疾病之方法,其包含對需此投藥之哺乳動物包含人投予有效量之式(I)化合物。

本發明亦關一種治療氣喘之方法,其包含對需此投藥之哺乳動物(包含人)投予有效量之式(I)或化合物。

本發明亦關於一種抑制哺乳動物(包含人)之TNF產生的方法,其包含對需此治療之哺乳動物投與有效TNF抑制量之式(I)化合物。本發明亦可用於預防治療或預防某些有TNF調介疾病狀態。

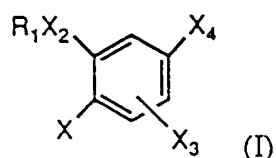
本發明亦關一種治療遭受人類免疫缺乏病毒(HIV)所感染人類之方法,其包含投與該人類一種有效TNF抑制量之式(I)或化合物。

式(I)化合物亦可用於治療另外病毒感染疾病,其中該病毒易受TNF上位調控或於活體中引出TNF產生。

式(I)化合物亦可用於治療酵母菌及真菌感染,其中,其中該酵母菌及真菌易受TNF上位調控或活體中引出TNF產生。

本發明之新穎化合物以式(I)表示:

五、發明說明(6)



其中：

R_1 係 $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$ ，
 $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$ ， $-(CR_4R_5)_m O(CR_4R_5)_n R_6$ ，
 或 $-(CR_4R_5)_r R_6$

其中烷基部份可由 1 或多個鹵素任意的取代；

m 係 0 至 2；

n 係 1 至 4；

r 係 1 至 6；

R_4 及 R_5 係分別選自氫或 C_{1-2} 烷基；

R_6 係氫，甲基，羥基，芳基，鹵取代的芳基，芳氧基
 C_{1-3} 烷基，鹵取代的芳氧基 C_{1-3} 烷基，氫茛基，茛基，
 C_{7-11} 聚環烷基，四氫呋喃基，呋喃基，四氫哌喃基，哌
 喃基，四氫噻吩基，噻吩基，四氫硫哌喃基，硫哌喃基，
 C_{3-6} 環烷基，或 C_{4-6} 環烷基（包括 1 或 2 個未取代的鍵）
 ，其中環烷基及雜環部份可由 1 至 3 個甲基或 1 個乙基任
 意的取代；

但：

(a) 當 R_6 係羥基，則 m 係 2；或

(b) 當 R_6 係羥基，則 r 係 2 至 6；或

(c) 當 R_6 係 2-四氫哌喃基，2-四氫硫哌喃基，2-四氫呋喃

五、發明說明(7)

基，或 2-四氫噻吩基，則 m 係 1 或 2；或

(d) 當 R_6 係 2-四氫嘧喃基，2-四氫硫嘧喃基，2-四氫呋喃基，或 2-四氫噻吩基，則 r 係 1 至 6；

(e) 當 n 係 1 及 m 是 0，則於 $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ 之 R_6 非為氫；

X 係 YR_2 ，鹵素，硝基， NR_4R_5 ，或甲醯基胺；

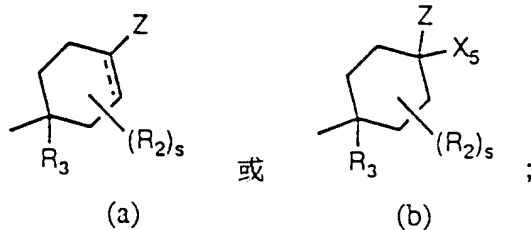
Y 係 O 或 $S(O)_m$ ；

m' 係 0, 1, 或 2；

X_2 係 O 或 NR_8 ；

X_3 係 氫 或 X ；

X_4 係



X_5 係 H ， R_9 ， OR_8 ， CN ， $C(O)R_8$ ， $C(O)OR_8C(O)NR_8R_8$ 或 NR_8R_8 ；

R_2 係分別選自由 1 或多個鹵素任意的取代 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ；

s 是 0 至 4；

R_3 是 氫，鹵素， C_{1-4} 烷基，鹵素取代的 C_{1-4} 烷基， $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$ ， $-CH=CR_8R_8$ ，環丙基，其可任意由 R_8 ， CN ， OR_8 ， CH_2OR_8 ， NR_8R_{10} ， $CH_2NR_8R_{10}$ ， $C(Z')H$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

$C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$, 或 $C \equiv CR_8$ 取代;

Z' 係 O , NR_9 , NOR_8 , NCN , $C(-CN)_2$, CR_8CN , CR_8NO_2 , $CR_8C(O)OR_8$, $CR_8C(O)NR_8R_8$, $C(-CN)C(O)OR_9$, 或 $C(-CN)C(O)NR_8R_8$;

Z 係 $C(Y')R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, $C(Y')NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, CN , $C(NOR_8)R_{14}$, $C(O)NR_8C(O)R_8$, $C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$, $C(NOR_{14})R_8$, $C(NR_8)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{14})NR_8R_8$, $C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $C(NCN)SR_9$, (2-, 4-或 5-咪唑基), (3-, 4-或 5-吡唑基), (4-或 5-三唑基 [1, 2, 3]), (3-或 5-三唑基 [1, 2, 4]), (5-四唑基), (2-, 4-或 5-噁唑基), (3-, 4-或 5-異噁唑基), (3-或 5-噁二唑基 [1, 2, 4]), (2-噁二唑基 [1, 3, 4]), (2-噻二唑基 [1, 3, 4]), (2-, 4-或 5-咪唑啉基); 其中所有雜環系統可被一或多次 R_{14} 取代;

式 (a) 中點線代表單或雙鍵;

Y' 係 O 或 S ;

R_7 係 $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ 或 C_{1-6} 烷基, 其中該 R_{12} 或 C_{1-6} 烷基係任意以 1 或多次由 C_{1-2} 烷基取代, 其中該 C_{1-2} 烷基任意的由 1 至 3 氟取代, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-NO_2$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-OR_8$, $-CN$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_8$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$,

五、發明說明(9)

$-S(O)_m'R_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$,
噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 吡唑基, 三唑基, 或四唑基;
;

q 係 0, 1, 或 2;

R_{12} 係 C_{3-7} 環烷基, (2-, 3-或 4-吡啶基), 嘧啶基, 吡
唑基, (1-或 2-咪唑基), 噻唑基, 三唑基, 吡咯基, 六氫
吡咩基, 六氫吡啶基, 嗎啉基, 呋喃基, (2-或 3-噻吩基
) , (4-或 5-噻唑基), 噻啉基, 萘基, 或苯基;

R_8 係分別選自氫或 R_9 ;

R_8 係分別選自 R_8 或 氟;

R_9 係 C_{1-4} 烷基, 其可任意由 1 至 3 個 氟 取代;

R_{10} 係 OR_8 或 R_{11} ;

R_{11} 係 氫, 或 C_{1-4} 烷基, 其可任意由 1 至 3 個 氟 取代;
或當 R_{10} 及 R_{11} 係如 $NR_{10}R_{11}$ 其可與 氮 一起形成 5 至 7 員
環, 其任意包含至少 1 個選自 O, N, 或 S 額外的雜原子
;

R_{13} 係 噁唑啉基, 噁唑基, 噻唑基, 吡唑基, 三唑基,
四唑基, 咪唑基, 咪唑啉基, 噻唑啉基, 異噁唑基, 噁二
唑基, 或噻二唑基, 及每個雜環經由 1 個 碳 原子結合且每
個可由 1 或 2 個 C_{1-2} 烷基未取代或取代;

R_{14} 係 氫或 R_7 ; 或當 R_{10} 及 R_{14} 係如 $NR_{10}R_{14}$, 其與 氮 一
起形成 5 至 7 員環, 其任意包含至少 1 個選自 O, N, 或
S 額外的雜原子;

但

五、發明說明(10)

(f) 當 R_{12} 係 N-吡唑基，N-咪唑基，N-三唑基，N-吡咯基，N-六氫吡咩基，N-六氫吡啶基，或 N-嗎啉基，則 q 非 1；或

(g) 當 X_2R_1 係 OCF_2H 或 OCF_3 ， X 係 F， OCF_2H 或 OCF_3 ， X_3 係 H， S 係零， X_5 係 H， Z 係 $C(O)OR_{14}$ 且 R_{14} 係 C_{1-7} 未取代烷基，則 R_3 非為 H；

或其醫藥上可接受的鹽。

發明詳述

本發明係關式(I)新穎化合物，含式(I)化合物之醫藥組合物及醫藥上可接受載劑或稀釋劑。本發明亦關一種需調介或抑制哺乳動物其 PDE IV 酶活性（或催化活性）之方法及一種需抑制哺乳類動物產生 TNF 之方法，其包含投與哺乳動物有效量之式(I)化合物。

磷酸二酯酶 IV 抑制劑能治療許多過敏及發炎疾病如氣喘，慢性支氣管，異位性皮膚炎，蕁麻疹，過敏性鼻炎，過敏性活膜炎，春季結膜炎，嗜伊紅性肉芽腫，牛皮癬，類風濕性關節炎，敗血休克，結腸潰瘍，克隆氏症，心肌及腦再灌流之損害，慢性腎絲球炎，內毒性休克及成人呼吸困難症候群，另外，PDE IV 抑制劑可用於治療尿崩症 [Kidney nt., 37:362, 1990; Kidney Int., 35:494, 1989] 及中樞神經系統障礙如沮喪及多梗塞性癡呆。

式(I)化合物可用於治療病毒感染，此中此類病毒對於 TNF 之向上調控敏感，或可誘導 TNF 活體內產製。此處欲處理之病毒為由於感染產生 TNF 者，或是對式(I)的 TNF

五、發明說明(11)

抑制劑之抑制作用敏感者，如經由直接或間接的造成其複製作用的減少。此種病毒有下列但亦不限於 HIV-1，HIV-2 及 HIV-3，巨噬細胞病毒(CMV)、流感病毒、腺病毒、及疱疹病毒，如帶狀疱疹及單純疱疹病毒。

本發明更特別關治療哺乳動物遭受人類免疫不全病毒(HIV)之方法，其包含投與此種哺乳動物一種有效 THF 抑制量之式(I)化合物。

式(I)化合物也可與需要 TNF 產製抑制作用，人類以外的哺乳動物獸醫學治療聯合。於動物中預防或治療性處理之 TNF 調介的疾病，包括上示之疾病狀況，但特別是指病毒感染。此種病毒之實例包括下列但不限於此：禽類免疫缺失病毒(FIV)或其他反轉錄病毒感染，如馬傳染性貧血病毒、小羊關節炎病毒、維斯那病毒、米地病毒及其他慢病毒。

式(I)化合物亦可用來治療酵母菌及真菌感染，其中此種酵母菌及真菌易受 TNF 之上位調控或於活體中引出 TNF 產生。治療較佳疾病狀態係真菌性腦膜炎。另外，式(I)化合物亦可與選用它種供系統酵母菌及真菌感染之藥物合併投藥。真菌感染之選擇性藥物，包括但非限於枯菌素，製黴菌素，稱作多枯菌素類之化合物，如多枯菌素 B，稱作咪唑類之化合物如 clotrimazole, econazole, miconazole 及 ketoconazole，稱作三唑類之化合物如 fluconazole，稱作兩性黴素類之化合物，特別係兩性黴素 B 及脂體之兩性黴素 B。

五、發明說明(12)

式(I)化合物與抗真菌劑共同投藥係可為該化合物之任何較佳之組合物。對該項技藝熟知人士如不同兩性黴素B調配物便是。抗真菌劑式(I)化合物共同投藥意指同時投藥或分別把藥劑而非以連續方式投藥給哺乳動物。特別是式(I)化合物亦可與兩性黴素B一起調配，特別是針對系統性真菌感染。治療較佳之有機體係白色黴菌有機體。式(I)化合物亦可以相同方式與抗病毒或抗菌劑共同投藥。

式(I)化合物亦可用來抑制及／或減少抗真菌，抗菌或抗病毒劑之毒性，其係以投式(I)化合物之有效量至需此治療哺乳動物而達成。較佳式(I)化合物係抑制或減少兩性黴素類化合物，特別係兩性黴素B之毒性。

式(I)化合物也可與需要TNF產製抑制作用，人類以外的哺乳動物獸醫學治療聯合。於動物中預防或治療性處理之TNF調介的疾病，包括上示之疾病狀況，但特別是指病毒感染。此種病毒之實例包括下列但不限於此：禽類免疫缺失病毒(FIV)或其他反轉錄病毒感染，如馬傳染性貧血病毒、小羊關節炎病毒、維斯那病毒、米地病毒及其他慢病毒。

當式(I)化合物之 R_1 係由1或更多鹵素取代烷基，鹵素較佳係氟及氯，更佳係1或更多氟取代之 C_{1-4} 。較佳鹵取代的烷基鍵長係1或2個碳，及更佳部份 $-CF_3$ ， $-CH_2F$ ， $-CHF_2$ ， $-CF_2CHF_2$ ， $-CH_2CF_3$ 及 $-CH_2CHF_2$ 。式(I)化合物之較佳 R_1 取代基係 CH_2 -環丙基， CH_2-C_{5-6} 環烷基， C_{4-6} 環烷基， C_{7-11} 聚環烷基，(3或4-環戊烯基)，苯基

五、發明說明(13)

，四氫呋喃-3-基，苄基或C₁₋₂烷基，其可由1或更多氟-(CH₂)₁₋₃C(O)O(CH₂)₀₋₂CH₃，-(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₀₋₂CH₃及-(CH₂)₂₋₄OH取代。

當R₁術語含(CR₄R₅)部份，其中R₄及R₅術語分別為氫或烷基。讓個別的亞甲基單元其分支如(CR₄R₅)_n或(CR₄R₅)_m；每個重覆的亞甲基單元係獨立於其它單元，例如，(CR₄R₅)_n其中n係2能如-CH₂CH(-CH₃)-。重覆亞甲基單元的個別氫原子或分支烴可任意由氟取代(分別獨立)，例如，如上所述，較佳的R₁取代作用。

當R₁係C₇₋₁₁聚環烷基，例如二環[2,2,1]-庚基，二環[2,2,2]辛基，二環[3,2,1]辛基，三環[5,2,1,0^{2,6}]癸基，等額外的實例敘述於Saccamano等WO 87/06576，1987，11月5公告，其揭示的全部文件併入本文中作參考。

Z較佳係C(O)R₈，C(O)OR₈，C(O)NR₈R₈，C(NR₈)NR₈R₈，CN，C(NOR₈)R₈，C(O)NR₈NR₈C(O)R₈，C(NR₈)NR₈R₈，C(NCN)NR₈R₈，C(NCN)SR₉，(1-，4-或5-{R₈}-2-咪唑基)，(1-，4-或5-{R₈}-3-吡唑基)，(1-，2-或5-{R₈}-4-三唑基[1,2,3]) (1-，2-，4-或5-{R₈}-3-三唑基[1,2,4]) (1-或2-{R₈}-5-四唑基)，(4-或5-{R₈}-2-噁唑基)，(3-或4-{R₈}-5-異噁唑基) (3-{R₈}-5-噁二唑基[1,3,4])，(4-或5-{R₈}-2-噻唑基) (4-或5-{R₈}-2-噁唑啉基)，(4-或5-{R₈}-2-噻唑啉基)，(1-，4-或5-{R₈}-2-咪唑啉基)；最佳係其

五、發明說明(14)

中 Z 之 R_8 基係 R_4 之化合物。

X_5 較佳係氫，被 1 至 3 個氟任意取代之 C_{1-2} 烷基， OR_8 ， CN ， $C(O)R_8$ ， $C(O)OR_8$ ， $C(O)NR_8R_8$ 或 NR_8R_8 。

式(1)較佳的 X 基是其中 X 係 YR_2 及 Y 係氧之基團。式(I)較佳 X_2 基是其中 X_2 係氧之基團。式(I)較佳的 X_3 基是其中 X_3 係氫之基團。較佳的 R_2 基，其合適的，係由 1 或更多的鹵素任意取代之 C_{1-2} 烷基。鹵素原子較佳係氟及氯，更佳係氟。更佳的 R_2 基是其中 R_2 係甲基或經氟-取代的烷基，特別係 C_{1-2} 烷基，如 $-CF_3$ ， $-CHF_2$ ，或 $-CH_2CHF_2$ 部份。最佳係 $-CHF_2$ 及 $-CH_3$ 部份。

較佳 R_3 部份係 $C(O)NH_2$ ， $C \equiv CR_8$ ， CN ， $C(Z')H$ ， CH_2OH ， CH_2F ， CF_2H ，及 CF_3 更佳係 $C \equiv CH$ 及 CN 。Z' 較佳係 O 或 NOR_8 。

較佳 R_7 部份包括任意取代的 $-(CH_2)_{1-2}$ (環丙基)， $-(CH_2)_{0-2}$ (環丁基)， $-(CH_2)_{0-2}$ (環戊基)， $-(CH_2)_{0-2}$ (環己基)， $-(CH_2)_{0-2}$ (2-, 3- 或 4-吡啶基)， $(CH_2)_{1-2}$ (2-咪唑基)， $(CH_2)_2$ (4-嗎啉基)， $(CH_2)_2$ (4-六氫吡嗪基)， $(CH_2)_{1-2}$ (2-噻吩基)， $(CH_2)_{1-2}$ (4-噻唑基)，及 $(CH_2)_{0-2}$ 苯基；

較佳環係當 $-NR_{10}R_{11}$ 部份中 R_{10} 及 R_{11} 與接附氮原子一起形成 5 至 7 員環，其任意地至少含一個選自 O, N, 或 S 之額外雜原子，但非限於 1-咪唑基，2- (R_8) -1-咪唑基，1-吡唑基，3- (R_8) -1-吡唑基，1-三唑基，2-三唑基，5- (R_8) -1-三唑基，5- (R_8) -2-三唑基，5- (R_8) -1-四唑

五、發明說明(15)

基，5-(R₈)-2-四唑基，1-四唑基，2-四唑基，嗎啉基，六氫吡嗪基，4-(R₈)-1-六氫吡嗪基，或吡咯基環。

較佳環係當-NR₁₀R₁₄部份中R₁₀及R₁₄與接附氮原子一起形成5至7員環，其任意地至少含一個選自O，N，或S之額外雜原子，但非限於1-咪唑基，1-吡唑基，1-三唑基，2-三唑基，1-四唑基，2-四唑基，嗎啉基，六氫吡嗪基，吡咯基。若可以，於可利用氮或碳上以式(I)R₇部份加成取代個別的環。此種碳取代物包括但非限於，2-(R₇)-1-咪唑基，4-(R₇)-1-咪唑基，5-(R₇)-1-咪唑基，3-(R₇)-1-吡唑基，4-(R₇)-1-吡唑基，5-(R₇)-1-吡唑基，4-(R₇)-2-三唑基，5-(R₇)-2-三唑基，4-(R₇)-1-三唑基，5-(R₇)-1-三唑基，5-(R₇)-1-四唑基，及5-(R₇)-2-四唑基，R₇合宜的氮取代物包括，但非限於，1-(R₇)-2-四唑基，2-(R₇)-1-四唑基，4-(R₇)-1-六氫吡嗪基。若合宜，可由1或多次R₇取代該環。

含有雜環NR₁₀R₁₄之較佳基係5-(R₁₄)-1-四唑基，2-(R₁₄)-1-咪唑基，5-(R₁₄)-2-四唑基，4-(R₁₄)-1-六氫吡嗪基，或4-(R₁₅)-1-六氫吡嗪基。

R₁₃之較佳環包括(2-,4-或5-咪唑基)，(3-,4-或5-吡唑基)，(4-或5-三唑基[1,2,3])，(3-或5-三唑基[1,2,4])，(5-四唑基)，(2-,4-或5-噁唑基)，(3-,4-或5-異噁唑基)，(3-或5-噁二唑基[1,2,4])，(2-噁二唑基[1,3,4])，(2-噻二唑基[1,3,4])，(2-,4-,或5-噻唑基

五、發明說明 (16)

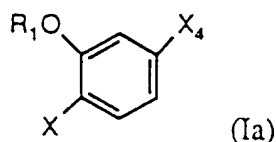
) , (2-, 4-或5-噁唑啉基) , (2, 4- 或5-噻唑啉基) , 或
(2-, 4-, 或5-咪唑啉基) 。

當 R_7 基係以雜環例如咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 四唑基, 或噻唑基任意取代, 雜環的環本身可以 R_8 於可利用的氮或碳原子上任意取代, 如 1-(R_8)-2- 咪唑基, 1-(R_8)-4- 咪唑基, 1-(R_8)-5- 咪唑基, 1-(R_8)-3- 吡唑基, 1-(R_8)-4- 吡唑基, 1-(R_8)-5- 吡唑基, 1-(R_8)-4- 三唑基, 或 1-(R_8)-5- 三唑基。若適合, 該環可由 1 或多次 R_8 取代。

較佳式 (I) 化合物, 其中 R_1 係 CH_2 -環丙基, $-CH_2-C_{5-6}$ 環烷基, $-C_{4-6}$ 環烷基, 四氫呋喃-3-基, (3-或4-環戊烯基), 由 1 或多個氟任意取代苄基或 $-C_{1-2}$ 烷基, 及 $-(CH_2)_{2-4}OH$; R_2 係甲基或氟-取代的烷基, R_3 係 CN 或 $C \equiv CR_8$; 且 X 係 YR_2 。

最佳化合物, 其中 R_1 係 $-CH_2$ - 環丙基, 環戊基, 甲基或 CF_2H ; R_3 係 CN 或 $C \equiv CH$; X 係 YR_2 ; Y 係氧; X_2 係氧; X_3 係氫; 及 R_2 係 CF_2H 或甲基。

式 (I) 化合物較佳的次類係式 (Ia) 化合物

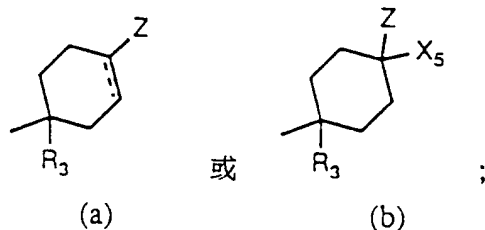


其中：

五、發明說明(17)

R_1 係 CH_2 -環丙基， CH_2 - C_5-6 環烷基， C_4-6 環烷基， C_{7-11} 聚環烷基，(3-或4-環戊烯基)，苯基，四氫呋喃-3-基由1或多個氟任意取代之苯基或 C_{1-2} 烷基， $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(CH_2)_{0-2}CH_3$ ， $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$ ，及 $-(CH_2)_{2-4}OH$ ；

X_4 係



X_5 係 H ， R_8 ， OR_8 ， CN ， $C(O)R_8$ ， $CO(O)OR_8$ ， $C(O)NR_8R_8$ 或 NR_8R_8 ；

Y 係 O 或 $S(O)_m$ ；

m' 係 0 ， 1 或 2 ；

R_2 係 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 其可由1或多個鹵素任意的取代；

R_3 係 氫， C_{1-4} 烷基， $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$ ，鹵-取代的 C_{1-4} 烷基， CN ， CH_2OR_8 ， $C(Z')H$ ， $C(O)OR_8$ ， $C(O)NR_8R_{10}$ 或 $C \equiv CR_8$ ；

Z' 係 O 或 NOR_8 ；

Z 係 $C(O)R_{14}$ ， $C(O)OR_{14}$ ， $C(O)NR_{10}R_{14}$ ， $C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$ ， CN ， $C(NOR_8)R_{14}$ ， $C(O)NR_8NR_8C(O)R_8$ ， $C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$ ， $C(NOR_{14})R_8$ ，

五、發明說明(18)

$C(NR_8)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{14})NR_8R_8$, $C(NCN)NR_{10}R_{14}$,
 $C(NCN)SR_9$, (1-, 4-或 5- $\{R_{14}\}$ -2-咪唑基), (1-, 4-或
 5- $\{R_{14}\}$ -3-吡唑基), (1-, 2-或 5- $\{R_{14}\}$ -4-三唑基
 $[1, 2, 3]$), (1-, 2-, 4-或 5- $\{R_{14}\}$ -3-三唑基 $[1, 2, 4]$),
 (1-或 2- $\{R_{14}\}$ -5-四唑基), (4-或 5- $\{R_{14}\}$ -2-噁唑基),
 (3-或 4- $\{R_{14}\}$ -5-異噁唑基), (3- $\{R_{14}\}$ -5-噁二唑基
 $[1, 2, 4]$)。

(5- $\{R_{14}\}$ -3-噁二唑基 $[1, 2, 4]$), (5- $\{R_{14}\}$ -2-噁二唑
 $[1, 3, 4]$),

(5- $\{R_{14}\}$ -2-噻二唑基 $[1, 3, 4]$), (4-或 5- $\{R_{14}\}$ -2-噻唑
 基), (4-或 5- $\{R_{14}\}$ -2-噻唑啉基), (4-或 5- $\{R_{14}\}$ -2-噻唑
 啉基), (1-, 4-或 5- $\{R_{14}\}$ -2-咪唑啉基) ;

R_7 係 $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ 或 C_{1-6} 烷基, 其中 R_{12} 或 C_{1-6} 烷基
 由 1 或多次的 C_{1-2} 烷基任意取代, 該 C_{1-2} 烷基可由 1-3 個
 氟, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-NO_2$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$,
 $-C(O)OR_8$, $-OR_8$, $-CN$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_8$,
 $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$,
 $NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}NR_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$,
 $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$,
 $-S(O)_mR_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$
 , 噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 吡唑基, 三唑基, 或四唑基
 任意取代;

q 係 0, 1, 或 2 ;

R_{12} 係 C_{3-7} 環烷基, (2-, 3-或 4-吡啶基), (1-或 2-咪唑

五、發明說明(19)

基)，六氫吡咩基，嗎啉基，(2-或3-噻吩基)，(4-或5-噻唑基)，或苯基；

或(a)之點線代表單或雙鍵；

R_8 係分別選自氫或 R_9 ；

R_9 係由1至3個氟任意地取代 C_{1-4} 烷基；

R_{10} 係 OR_8 或 R_{11} ；

R_{11} 係氫或由1至3個氟任意地取代 C_{1-4} 烷基，或當 R_{10} 及 R_{11} 係如 $R_{10}R_{11}$ 接附氮原子一起形成5至7員環，其任意地至少含一個選自O, N, 或S之額外雜原子；

R_{13} 係噁唑啉基，噁唑基，噻唑基，吡唑基，三唑基，四唑基，咪唑基，咪唑啉基，噻唑啉基，異噁唑基，噁二唑基，或噻二唑基及每個雜環經由1個碳原子連結且每個可以1或2個 C_{1-2} 烷基未取代或取代；

R_{14} 係氫或 R_7 ；或當 R_{10} 及 R_{14} 係如 $NR_{10}R_{14}$ 接附氮原子一起形成5至7員環，其任意地含1或多個選自O, N, 或S之額外雜原子；

但；

(a) 當 R_{12} 係N-咪唑基，N-三唑基，N-吡咯基，N-六氫吡咩基，或N-嗎啉基，則q非1；或

(b) 當 R_1 係 CF_2H 或 CF_3 ，X係F， OCF_2H 或 OCF_3 ， X_5 係H，Z係 $C(O)OR_{14}$ 且 R_{14} 係 C_{1-7} 未取代烷基，則 R_3 非為H；

或其醫藥上可接受的鹽。

式(I)之例示化合物係：

五、發明說明()

修正 補充	本83年2月22日
----------	-----------

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸
甲酯；

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸
；

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-
羧酸甲酯；

反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-
羧酸甲酯；

順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲
酯]；

反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲
酯]；

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-
羧酸]；

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-
羧酸酯]，叁(經甲基)銨甲烷鹽；

順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸]
；

反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-
羧酸]；

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷
-1-羧酸]；

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷
-1-羧酸]；

五、發明說明()

修正 補充	本83年2月27日
----------	-----------

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯];

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯];

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯];

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯];

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸];

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸];

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧醯胺];

順式-[4-氟基-4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧醯胺];

反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧醯胺];

順式-[4-氟基-4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)環己烷-1-碳醯肼];

順式-[4-氟基-4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)環己烷-1-(2-乙醯碳醯肼)];

順式-{4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(3-甲基[1,2,4]嘔二唑-5-基)環己烷};

五、發明說明()

修正
補充 本83年2月22日

順式 - {4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(2-甲基
[1,3,4]噁二唑-5-基)環己烷} ;

順式 - {4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(2-甲基
[1,3,4]噻二唑-5-基)環己烷} ;

順式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥基
-1-叁(甲硫基)甲環己烷] ;

順式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥基
-環己烷-1-羧酸甲酯] ;

順式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥環
己烷-1-羧酸] ;

順式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥環
己烷-1-羧醯胺] ;

順式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 甲氧
-環己烷-1-羧酸甲酯] ;

順式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 甲氧
環己烷-1-羧酸] ;

順式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 甲氧
環己烷-1-羧醯胺] ;

反式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥環
己烷-1-羧酸] ;

反式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥環
己烷-1-羧酸甲酯] ;

反式 - [4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥環
己烷-1-羧酸] ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

修正
補充 本83年2月22日

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸甲酯]；

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸]；

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧醯胺]；

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧胺酸]；

N-甲基-順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己基-1-羧胺酸]；

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-N-(2-氟乙基)羧醯胺]；

順式-[1-(2-氟乙基)-5-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷}四唑]；及

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)-1-(四唑-5-基)環己烷]。

已知某些式(I)化合物可同時存在外消旋及光學活性型式；有些亦可存在明顯非對映異構的型式，其擁有顯著物理的與生物的特性。所有這些化合物均列於本發明範圍內。因此本發明另一觀點係投與外消旋，單一對映異構形式，單一非對映異構形式或其混合物。

術語順式及反式意指環己烷環於C-1位置相對於C-4位置之R₃基之立體化學。

術語"C₁₋₃烷基"，"C₁₋₄烷基"，"C₁₋₆烷基"或"烷基"

五、發明說明 (24)

除非鏈長有所限制，否則包含一般不限但包含甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，第二-丁基，異丁基，第三丁基，等。"烯基"係除非鏈長有所限制，否則包含1至6碳之直鏈或支鏈，一般不限但包含乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，2-丙炔基，或3-甲基-2-丙烯基。"環烷基"或"環烷烷基"包含3至7個碳原子，如環丙基，環丙甲基，環戊基或環己基。"芳基"或"芳烷基"，除非另有特別指示，否則意指芳香環或6至10個碳之環系如苯基，苄基，苯乙基，或萘基。較佳芳基係單環即苯基。烷鏈包含1至4個碳之直鏈或支鏈基。"雜芳基"意指含一或多個雜原子之芳香環系統如咪唑基，三唑基，噁唑基，吡啶基，噻啶基，吡唑基，吡咯基，呋喃基或噻吩基。"鹵"指所有的鹵素，即氟，氯，溴或碘。

片語"抑制IL-1之產製"或"抑制TNF之產製"意指

a)經由抑制所有細胞(包括但不限於單核細胞或巨噬細胞)對IL-1之活體內釋出，而將人類中過量的活體內IL-1或TNF水平分別減少至正常水平或正常水平以下；

b)將哺乳動物中過量的活體內IL-1或TNF水平(尤其是類)，於轉譯或轉錄水平，向下調控至正常水平或正常水平以下；或者

c)抑制IL-1或TNF含量之直接合成(如後轉譯事件)以向下調控。

"TNF調介之疾病或疾病狀況"意指任一及所有的疾病狀況，其中TNF扮演一個角色，不論是TNF本身之產製，或

五、發明說明 (25)

TNF 造成另一種細胞動素之釋出。如 IL-1 或 IL-6，但亦不限於此。疾病狀況中，IL-1 是一個主要組份，且其產製或作用反應 TNF 而惡化或分泌，則其可視為由 TNF 所調介之疾病狀況。由於 TNF- β (亦稱為淋巴毒素) 與 TNF- α (也稱之為惡病質素) 有極相近之結構同質性，且由於各自誘生相似的生物反應及結合至相同的細胞受體，故 TNF- α 及 TNF- β 均可為本發明化合物所抑制，因此在此總稱為 "TNF"，除非另有所示，最好抑制 TNF- α 。

"細胞素" 意指任何分泌出之多肽，其可影響細胞功能，且是一種於免疫或發炎反應中調介細胞間交互作用之分子。細胞素包括下列，但不限於單動素 (monokines) 及淋巴動素 (lymphokines)，不論產製其之細胞為何。如單動素一般係由單核細胞 (如巨噬細胞及 / 或單核球) 製造及分泌，但許多它種細胞如天然殺手細胞，纖維母細胞，噬鹼性白血球，嗜中性白血球，內皮細胞，腦之星狀細胞，骨髓突發性 (stromal) 細胞，上皮角質細胞及 B 淋巴球。本發明細胞素之實例包括含不限於間白素 -1 (IL-1)，間白素 -6 (IL-6)，間白素 -8 (IL-8)，腫瘤壞死因子 - α (TNF- α) 及腫瘤壞死因子 - β (TNF- β)。

本發明所指，細胞素之抑制，作用於感染有 HIV 人類之治療者，必須是涉及於下列之細胞動素：(a) T 細胞活化作用之啟始及 / 或維持及 / 或經活化的 T 細胞調介之 HIV 基因表現及 / 或複製，及 / 或 (b) 任何與細胞素調介之疾病相關之問題，如惡病質或肌肉退化。較佳細胞素是 TNF- α 。

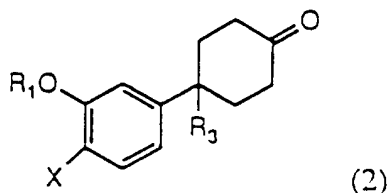
五、發明說明(26)

式(I)所有化合物均可用於需抑制哺乳動物(含人)之巨噬細胞，單核球巨噬細胞及單核球所製造TNF之方法。所有式(I)化合物均可用於抑制或調介PED IV酶或催化活性之方法且治療調介引起之疾病狀態。

製備方法：

式(I)化合物之製備，可由精藝者依下揭示實例之步驟來進行。本文不描敘任何其餘式(I)化合物之製備，但本文揭示以相似方法製備，其包含：

(a) 對其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X或 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲醯胺或 $S(O)_m$ （當m係1或2），其中Z係CHO且有雙鍵存在之化合物，將下式(2)化合物



其中 R_1 代表如式(I)定義 R_1 或可轉化成 R_1 之基，X及 X_3 代表如式(I)定義X及 X_3 或可轉化成X或 X_3 之基，且 R_3 代表如式(I)定義 R_3 或可轉化成 R_3 之基且 X_1 係H，於合宜非反應性溶劑及鹼(催化劑)下，與硝甲烷反應產生式(I)化合物，其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X及 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲醯胺或 $S(O)_m$ （當m係1或2），其中Z係 CH_2NO_2 且有雙鍵存在，此種化

五、發明說明(27)

合物於如緩衝三氯化鈦下用鹼(如甲醇鈉)處理得到式(I)化合物，其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X及 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲醯胺或 $S(O)_{m'}$ 。(當 m' 係1或2)，其中Z係 CHO_2 且有雙鍵存在。還原此式(I)化合物之雙鍵得到相對應飽和環式(I)化合物；氧化此式(I)化合物飽和或未飽和之醛官能基得到相對應式(I)羧酸酯($Z=COOH$)，其可以標準程序合宜操作化學敏感官能基而變成式(I)Z基之相對應酯，醯胺，腓，嘔唑啉酮等。

另外，式(2)化合物可與如甲苯磺醯甲基異氰化物及第三丁醇鉀(接著水解)或甲氧苯硫三甲矽甲烷鋰(接著水解)反應產生式(I)化合物，其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X及 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲醯胺或 $S(O)_{m'}$ 。(當 m' 係1或2)，其中Z係 CO_2R_{15} 且有雙鍵存在，且 R_{15} 係H或簡單烷基；然後可以標準程序合宜操作化學敏感官能基而變成式(I)Z基之相對應酯，醯胺，腓，嘔唑啉酮等。

另外，式(2)化合物於合宜三級胺鹼下與如三氟磺醯酐反應或於減溫下與烷基鋰反應接著用N-苯基三氟磺亞醯胺處理得到相對應烯醇三氟磺醯化物，其於醇或胺及合宜鉀催化劑下與一氧化碳反應產生式(I)化合物，其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X及 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲醯胺或 $S(O)_{m'}$ 。(當 m' 係1或2)，其中Z係 CO_2R_{15} 或 $CONR_{10}R_{14}$ 有雙鍵存在，及 R_{15} 係H

五、發明說明(28)

或簡單烷基；然後可以標準程序合宜操作化學敏感官能基而變成式(I)Z基之相對應酯，醯胺，腓，嘮唑啉酮等。

另外，式(2)化合物於減溫下與如叁(甲硫基)甲烷鋰反應，接著以汞鹽水解及醇處理產生式(I)化合物，其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X及 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲醯胺或 $S(O)_{m'}$ （當 m' 係1或2），其中Z係 CO_2R_{15} 且 X_5 係OH，且沒有雙鍵存在，且 R_{15} 係氫或簡單烷基；此種化合物可以式(2)化合物與三甲亞碲鎢碘化物或三甲碲鎢碘化物及合宜鹼（如氫化鈉）反應產生外向環氧化物，接著於如二甲亞碲中用氫氧化鉀液處理並氧化所得一級醇成羧基以產生式(I)化合物，其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X及 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲醯胺或 $S(O)_{m'}$ （當 m' 係1或2），其中Z係 CO_2R_{15} 且 X_5 係OH，且沒有雙鍵存在，及 R_{15} 係氫或簡單烷基；可烷化 R_5 羥基，然後可以標準程序合宜操作化學敏感官能基而變成式(I)Z基之相對應酯，醯胺，腓，嘮唑啉酮等。

另外，式(2)化合物與如2-鋰-2-(三甲矽烷基)-1,3-二噻烷反應，接著用汞鹽（如氯化汞(II)）酸性水解，或式(2)化合物與如鈉-[二乙基第三丁氧基(氫基)甲基膦酸酯]反應，接著用醋酸酐及鹵化鋅處理，然後以烷氧化物處理，得到式(I)化合物，其中 R_3 係H，CN， OR_9 ， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基，其中X及 X_3 非Br，I， NO_2 ，胺基，甲

五、發明說明(29)

醯胺或 $S(O)_m$ (當 m' 係 1 或 2) , 其中 Z 係 CO_2R_{15} 且 X_5 係 OH , 且沒有雙鍵存在 , 及 R_{15} 非氫或簡單烷基且 R_5 係 H , 然後可以標準程序合宜操作化學敏感官能基而變成式 (I) Z 基之相對應酯 , 醯胺 , 腓 , 嘔唑啉酮等。

製備此種式 (I) 化合物 (其中 R_3 係 $C(=Z')H$) , 須將式 (2) 化合物 (其中 $=Z'$ 係醛保護基 , 如二甲縮醛或二氧戊烷) 以相似方式進行 , 接著去除醛保護且精藝者以已知標準方法接著操作式 (I) 剩下之化合物。 (其中 Z' 非 O 或 R_3 非 H , CN , OR_9 , C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵取代烷基) 。

任何化學敏感官能基之合宜操作 (保護 / 去保護) :

(a) 式 (I) 化合物 (其中 X 或 X_3 係甲醯胺) 可製備於最後一步驟甲醯化化合物 (其中 X 或 X_3 係 NH_2) , 其得自於移去官能性胺基之保護基 ; 此種保護基對精藝者係已知 , 見 Greene, T. 及 Wuts, P.G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 第二版, John Wiley and Sons, New York (1991) 。

(c) 以重氮化胺去除相似之胺保護並置換重氮鎗而製備式 (I) 化合物 , 其中 X 或 X_3 係 Br 或 I 。

(d) 以氧化胺成硝基相似去除胺保護而製備式 (I) 化合物 , 其中 X 或 X_3 係 NO_2 。

(e) 於精藝者已知情形下 , 以氧化 SR_2 部份 , 便可由式 (I) 化合物 (其中 Y 係 S) 製備式 (I) 化合物 , 其中 Y 係 $S(O)_m$ (當 m' 係 1 或 2 且 Z 係 O) 。

式 (II) 化合物以 1992 年 4 月 2 日共同申請美國專利案編

五、發明說明(30)

號 07/862,030 及其相關接續申請案 USSN 968,762 所述方法製備。

已知式 (I) 化合物可存有兩種顯著非對映異構形式，其擁有顯著物理及生物性；如異構物可以標準色析法分離。

下列實例及方法係揭示本發明化合物群如何製造及決定相關治療活性之方法。這些材料非用來限制本發明任何方式，請參考申請專利範圍以決定以下何者保留給發明。

合成實例

實例 1

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸甲酯

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)-1-環己烯基三氟甲磺酸酯在氬氣於 0℃ 下將正-丁基鋰 (5.8 毫升，2.5M 溶液，14.15mmol) 加入 [1.95 毫升 (下文用 ml)，13.9 毫分子 (下文用 mmol)] 二異丙胺溶液於四氫呋喃 (12 毫升) 溶液，攪拌所得溶液 25 分鐘 (下文用 min) 且然後冷卻至 -78℃。加至 4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-酮 [2 克 (下文用 g)，6.64mmol] 於四氫呋喃 (9 毫升) 溶液。於 -78℃ 攪拌所得混合物 2 小時 (下用 h)，同時加入 N-苯基三氟甲磺醯亞胺 (4.98g，13.9mmol)。讓該混合物緩慢地加溫至室溫且 5 小時後，將混合物倒入水中且用二氯甲烷萃取。以 (碳酸鉀) 乾燥有機萃取物且在減壓下濃縮。以驟色析法純化殘餘物，用 4:1 己烷/乙酸乙酯溶析，而產生一種油體 (1.09g，37%)。

五、發明說明 (31)

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸甲酯將三乙胺 (0.66 毫升, 4.72mmol) 及 肆 (三苯膦) 鈀 (0.13g, 0.11mmol) 加入 4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己基三氟甲磺酯 (1.0g, 2.24mmol) 於 1:1 甲醇 / N,N-二甲基甲醯胺 (8 毫升) 溶液。在一氧化碳環境下於黑暗中攪拌所得混合物 3 小時。分配該混合物介於水與乙酸乙酯間, 用水 3 次, 1 次用食鹽水沖洗有機萃取物, 以 (碳酸鉀) 乾燥並蒸發。以驟色法純化, 用 3:1 己烷 / 乙酸乙酯溶析, 產生一種摻白色固體 (0.64g, 80%): 熔點 128-129℃。

對 $C_{21}H_{26}NO_4 \cdot 1/8H_2O$: C 70.52, H 7.12, N 3.92; 分析計算; 實測值: C 70.45, H 6.93, N 3.87。

實例 2

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸

在氫氣下, 將氫氧化鉀 (0.03g, 0.55mmol) 於水 (0.4 毫升) 溶液加至 4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸甲酯 (0.07g, 0.18mmol) 於甲醇 (0.5 毫升, 含括剛夠四氫呋喃溶解該酯) 溶液。在室溫下攪拌所得混合物 4 小時, 然後倒入水中且用乙酸乙酯萃取。用 3N 鹽酸酸化該水相且用乙酸乙酯萃取 2 次。經 (硫酸鈉) 乾燥來自酸萃取之有機相且在減壓下濃縮而產生一種粘的油體, 其一旦靜置便固化。由己烷 / 二氯甲烷 (0.05g, 82%) 再晶體化該固體: 熔點 161-163℃。

對 $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot 1/2H_2O$: C 68.55, H 6.90, N 4.00; 分析

五、發明說明(32)

計算；實測值：C 68.65, H 6.55, N 3.82。

實例 3

實順式及反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]

程序 3A:

將 10% 鈣置於活化的碳 (0.15g) 加至 4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-羧酸甲酯 (0.26g, 0.73mmol) 於甲醇 (12 毫升) 溶液及在 50psi 氫化所得混合物 5 小時。經矽藻土墊過濾該混合物且在減壓下濃縮。分配殘餘物介於二氯甲烷與水間，以 (碳酸鉀) 乾燥萃取物並蒸發成一種固體，其主要係順式-酯 (0.14g, 54%)：熔點 94-95℃ 對 $C_{21}H_{27}NO_{4.1}/8H_2O$ ：C 70.32, H 7.38, N 3.90；分析計算；實測值：C 70.33, H 7.59, N 3.81。

程序 3B:

2-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己亞基]-1,3-二噻烷

在氬氣於 0℃ 下迅速地將將正-丁基鋰 (2.5M 於己烷，19.2 毫升，48mmol) 加至 2-三甲矽烷基-1,3-二噻烷 (9.25 毫升，48.7mmol) 於無水四氫呋喃 (80 毫升) 溶液。10 分鐘後，冷卻該混合物至 -78℃ 且加入 4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-酮 [7.53g, 23mmol] 於四氫呋喃 (40 毫升) 溶液。10 分鐘後，加入氯化鈉液，且讓混合物加溫至室溫並用水稀釋。以酮 (3.04, 6.01 及 6.1g, 48.3 mmol 總數) 引導相似反應而結合三實質之化合物)。用二氯

五、發明說明(33)

甲烷萃取結合混合3次，以(硫酸鎂)乾燥該萃取物並蒸發。以驟色析法純化，用10%乙酸乙酯/乙烷溶析，產生一種白色的固體(26g, 87%)：熔點115-116℃。

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]

在氫氣下將2-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己亞基]-1,3-二噻烷(13g, 31.3mmol)於甲醇(0.5L)溶液加至過氧酸(70%, 13.8毫升, 160mmol)及氯化汞(34.1g, 126mmol)且加熱迴流混合物2小時並在室溫下攪拌42小時。用二氯甲烷稀釋混合物，經矽藻土過濾並以相同尺度共同引導相似反應而結合濾液。用碳酸氫鈉液中中和該混合物，以二氯甲烷萃取3次，用亞硫酸鈉液沖洗有機萃取物3次，以(硫酸鎂)乾燥並蒸發。以驟色析法純化，用15%乙酸乙酯/己烷溶析，產生如白色固體(12.4g, 56%)之順式-酯：熔點119-120℃，並稍不純產物(2.6g, 12%)之額外量。

反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]反式-酯也係由如固體(1.04g, 5%)之混合物所分離：熔點50-51℃。

對 $C_{21}H_{27}NO_{4.3}/4H_2O$ ：C 67.99, H 7.74, N 3.78；分析計算：實測值：C 67.98, H 7.35, N 3.65。

實例4

順式及反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基-4-氟環己烷-1-羧酸甲酯]

五、發明說明(34)

程序 4A:

在氬氣室溫下將氫化鈉(80%分散液, 0.35g, 11.7mmol)用戊烷沖洗3次, 懸浮於四氫呋喃(15毫升)且加二乙基第三-丁基(氟基)甲磷酸(2.66g, 10.7mmol)。0.5小時後, 加入4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-酮(1.77g, 5.34mmol)於四氫呋喃(5毫升)溶液並採化合物加熱迴流0.5小時。冷卻該混合物, 加入氫化鈉液及水, 用醚萃取混合物3次, 以(硫酸鎂)乾燥萃取物並蒸發。以驟色法純化, 用20%乙酸乙酯/己烷溶析, 產生如白色固體(1.18g, 52%)之標題化合物。

順式及反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲酯 2-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷亞基]-2-第三-丁氧基乙腈(0.25g, 0.59mmol)及氫化鋅(0.1g, 0.7mmol)於乙酸酐(1.5毫升)混合物, 在氬氣下加熱迴流10分鐘, 經冷卻, 用水稀釋且用醚萃取3次。以水沖洗有機萃取物, 以(硫酸鎂)乾燥並蒸發。用甲醇鈉溶液(25%於甲醇, 0.17毫升, 0.71mmol)處理乙縮醛於甲醇(6毫升)溶液且在氬氣下攪拌該混合物2小時。用鹽酸(1N)酸化混合物。加水且用二氯甲烷萃取混合物3次。以(硫酸鎂)乾燥有機萃取物並蒸發。以驟色法純化且用20%乙酸乙酯/己烷溶析, 產生如無色油體(0.07g, 30%)之反式-異構體。

對 $C_{17}H_{17}F_4NO_4$: C 54.40, H 4.57, N 3.73; 分析計算; 實測值: C 54.57, H 4.51, N 3.58。

五、發明說明 (35)

分離順式-異構體如一種黃色油體 (0.1g, 47%)。

程序 4B:

順式及反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基-4-氟環己烷-1-羧酸甲酯順式-4-(3,4-雙二氟甲氧苯基-4-氟環己烷-1-羧酸 (實例 10 項, 0.07g, 0.19mmol) 及三甲矽烷基氯化物 (0.12 毫升, 0.95mmol) 於甲醇 (5 毫升) 溶液在氬氣室溫下攪拌 24 小時。蒸發該溶劑且以驟色法純化殘餘物, 用 15% 乙酸乙酯/己烷溶析, 產生一種無色油體 (0.05g, 63%)。對 $C_{17}H_{17}F_4NO_4$: C 54.40, H 4.57, N 3.73; 分析計算; 實測值: C 54.45, H 4.49, N 3.42。

實例 5

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸及順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基-4-氟環己烷-1-羧酸]

在氬氣下將氫氧化鉀 (0.06g, 0.9mmol) 於水 (0.7 毫升) 溶液加至順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-羧酸甲酯 (0.12g, 0.34mmol) 於甲醇甲基 (0.9 毫升, 含括四氫呋喃剛夠加溶於酯)。在室溫下攪拌所得混合物 1.5 小時, 然後倒入水中且用乙酸乙酯萃取。用 10% 鹽酸酸化該水相且用乙酸乙酯萃取 2 次。以 (硫酸鈉) 乾燥由酸萃取之有機相且在減壓下濃縮而產生一種固體, 以驟色析法純化該固體, 用 4% 甲醇/氯仿溶析, 而產生一種白色固體 (0.05g, 44%): 熔點 157°C 。

對 $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 1/8H_2O$: C 68.75, H 7.40, N 4.01; 分析

五、發明說明(36)

計算；實測值：C 68.74, H 7.08, N 3.84。

以相似的方法製備：

如固體之順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸]：熔點143-144℃。對 $C_{16}H_{15}NO_4$ ：C 53.19, H 4.18, N 3.88；分析計算；實測值：C 53.57, H 3.91, N 3.59。

實例 6

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯參(羥甲基)鉍甲烷鹽]

將參(羥甲基)鉍甲烷(1.0M, 0.5毫升)加至順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸](0.17g, 0.5mmol)於甲醇(2毫升)溶液。10分鐘後，蒸發該溶劑，加入甲苯與甲醇且在真空中除去該液體。用醚搗碎產生一種白色固體(0.18g, 79%)：熔點191-194℃。對 $C_{24}H_{36}N_2O_7 \cdot 2.5H_2O$ ：C 56.57, H 8.11, N 5.50；分析計算；實測值：C 56.44, H 7.75, N 5.62。

實例 7

反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]

在氬氣下將水(4毫升)及氫氧化鉀(0.32g, 5.7mmol)加至反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯(0.68g, 1.9mmol)於甲醇(8毫升，含括四氫呋喃剛夠加溶於酯)。在室溫下攪拌所得混合物24小時，用10%鹽酸酸化且以10%甲醇／二氯甲烷萃取3次。以(硫酸

五、發明說明(37)

鎂) 乾燥由酸有機萃取物且在減壓下濃縮。以驟色析法純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶析，產生一種白色半固體(0.52 g, 80%)，其用醚搗碎而產生一種白色固體(0.43g)：熔點157-158℃。

對 $C_{20}H_{25}NO_4$ ：C 69.95, H 7.34, N 4.08；分析計算；實測值：C 69.69, H 7.30, N 4.07。

實例 8

順式-及反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]

8A. 2-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己亞基]-2-第三-丁氧基乙腈

本化合物大體如上述製備2-[4-(3,4-雙三氟甲氧苯基)-4-氟環-己亞基]-2-第三-丁氧基乙腈於實例4項，程序A，係分離成一種白色固體：熔點109-110℃。

8B. 順式-及反式-[4-氟基-4-(3-羥基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯

本化合物大體如上述製備順式及反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲酯]於實例4項，程序A，係分離為固體[順式-異構體(0.35g, 33%)：熔點105-106℃反式-異構體(0.52g, 49%)：熔點103-104℃。

8C. 順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯

順式-[4-氟基-4-(3-羥基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯](0.35g, 1.20毫升)懸浮液，粉狀的碳酸鉀(0.5g,

五、發明說明(38)

3.6mmol) 及溴甲基環丙烷(0.35毫升, 3.6mmol)於無水二甲基甲醯胺(15毫升)在氫氣85℃下加熱4小時。冷卻該混合物, 用水稀釋且以醚萃取3次。用水4次, 1次用食鹽水沖洗有機萃取物, 以(硫酸鉀)乾燥並經蒸發。以驟色析法純化, 用20%乙酸乙酯/己烷溶析, 產生一種油體(0.34g, 82%)。

8D. 順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸]

該標題化合物, 大體如上述製備順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸]於實例7項, 係分離成一種固體: 熔點165-167℃。

對 $C_{19}H_{23}NO_4 \cdot 1/5H_2O$: C 68.53, H 7.08, N 4.21; 分析計算; 實測值: C 68.70, H 7.07, N 4.16。

8E. 反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯]

該標題化合物, 大體如上述製備順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯]於實例8C部份係分離為一固體: 熔點127.5-128℃。

對 $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 3/8H_2O$: C 68.60, H 7.41, N 4.00; 分析計算; 實測值: C 68.50, H 7.28, N 3.88。

8F. 反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸]

該標題化合物, 大體如上述製備順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸]於實例7項, 係分

五、發明說明 (39)

離為一固體：熔點 148℃。

對 $C_{19}H_{23}NO_4$ ：C 69.28, H 7.04, N 4.25；分析計算；實測值：C 68.97, H 7.03, N 4.25。

實例 9

順式 - 及反式 - [4-氟基 -4-(3-環丙甲氧基 -4- 二氟甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸]

9A. 2-[4-氟基 -4-(3-環丙甲氧基 -4- 二氟甲氧苯基)環己亞基]-1,3,- 二噻烷

本化合物大體如上述所述 2-[4- 氟基 -4-(3-環戊氧基 -4-甲氧苯基)環己亞基]-1,3,- 二噻烷於實例 3 項程序 B 部份製備，係分離為一固體：熔點 84-85℃。

9B. 順式 - 及反式 - [4-氟基 -4-(3-環丙甲氧基 -4- 二氟甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯]

這些化合物大體如上述所述順式 - 及反式 - [4-氟基 -4-(3-環戊氧基 -4-甲氧苯基)環己烷 -1- 羧酸甲酯] 於實例 3 項程序 B 部份製備，係分離為油體。

9C. 順式 - [4-氟基 -4-(3-環丙甲氧基 -4- 二氟甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸]

本化合物，大體如上述所述順式 - [4-氟基 -4-(3-環戊氧基 -4-甲氧苯基)環己烷 -1- 羧酸] 於實例 7 項製備，係分離為一固體：熔點 134-135℃。

對 $C_{19}H_{21}F_2NO_4$ ：C 62.46, H 5.79, N 3.83；分析計算；實測值：C 62.15, H 5.83, N 3.88。

9D. 反式 - [4-氟基 -4-(3-環丙甲氧基 -4- 二氟甲氧苯基)

五、發明說明(40)

環己烷]-1-羧酸] 該標題化合物，大體如上述所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]於實例7項製備，係分離為一固體：熔點128-129℃。

實例10

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯]

在氫氣下逾20分鐘將甲醇鈉(25%溶液於甲醇，0.1毫升，0.43mmol)分批加入順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷]-1-羧酸甲酯(0.22g, 0.62mmol)及甲醯胺(0.08毫升，2.08mmol)在100℃於二甲基甲醯胺(2毫升)溶液，在100℃經額外的1.25小時後，冷卻該混合物，將它倒入異丙醇，經過濾並蒸發該濾液，溶解該殘餘物於乙酸乙酯，用水沖洗有機相3次，以(硫酸鎂)乾燥且在減壓下濃縮。以驟色法純化，用3%甲醇/二氯甲烷溶析，產生一種白色泡沫體(0.06g, 28%)。

對 $C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot 3/8H_2O$: C 68.79, H 7.72, N 8.02; 分析計算; 實測值: C 68.86, H 7.49, N 7.93。

實例11

順式-{4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基)環己烷}

順式-及反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲酯]

這些化合物，大體如上述所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]於實例14項製備，分

五、發明說明 (41)

離為一固體 (順式異構體 : 熔點 109-110 °C) 如一油體 (反式異構體)。

順式 - {4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(3-甲基 [1,2,4]噁二唑-5-基)環己烷}

在氬氣 110 °C 下加熱順式 - [4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸胺 (0.06g, 0.17mmol) 於 N,N-二甲乙酰胺二甲基乙縮醛 (0.5 毫升溶液) 1 小時, 經冷卻及蒸發該溶劑。將二噁烷 (0.35 毫升), 脛胺氫化物 (0.02g, 0.29mmol) 及 10% 氫氧化鈉液 (0.09 毫升, 0.26mmol) 加入且在氬氣 95°C 下加熱混合物 2.5 小時。冷卻該混合物, 加水, 用二氯甲烷萃取混合物 3 次, 以 (硫酸鎂) 乾燥有機萃取物蒸發。以驟色析法純化, 用 4% 甲醇 / 二氯甲烷溶析產生一固體 (0.03g, 37%)。由相似反應程序結合產物及用己烷搗碎產生一褐色固體 : 熔點 83-84°C。

對 $C_{18}H_{17}F_4N_3O_3$: C 54.14, H 4.29, N 10.52; 分析計算; 實測值: C 54.11, H 4.35, N 10.13。

實例 12

順式 - {4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(2-甲基 [1,3,4]噁二唑-5-基)環己烷}

順式 - [4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-碳醯肼]
1

加熱迴流順式 [4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲酯] (0.2g, 0.53mmol) 及水合肼 (0.28 毫升, 9.0mmol) 於乙醇 (2.5 毫升) 溶液 6 小時後在室溫下攪拌

五、發明說明(42)

16小時。加水，用二氯甲烷萃取混合物3次，以(硫酸鎂)乾燥萃取物並蒸發。以驟色析法純化，用4%甲醇/二氯甲烷溶析，產生一固體(0.12g, 58%)：熔點80-81℃。

順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-(2-乙醯基-碳醯肼)]

加熱迴流順式[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-碳醯肼](0.11g, 0.29mmol)，三乙胺(0.09毫升，0.65mmol)及乙酸酐(0.05毫升，0.54mmol)於乙醇(7.5毫升)溶液1小時，經冷卻及蒸發溶劑。加水，用二氯甲烷萃取混合物3次，以(硫酸鎂)乾燥萃取物蒸發而產生一白色固體(0.11g, 85%)：熔點144-145℃。

順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(3-甲基[1,3,4]噁二唑-5-基)環己烷}在氬氣下加熱迴流順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-(2-乙醯基-碳醯肼)](0.1g, 0.24mmol)及磷醯氯(0.25毫升，2.68mmol)於甲苯(3毫升)溶液1.5小時。冷卻該混合物，加水，用5%甲醇/二氯甲烷萃取混合物3次。以(硫酸鎂)乾燥有機萃取物並蒸發。以驟色法純化，用1:2己烷/乙酸乙酯溶析，產生一油體。

對 $C_{18}H_{17}F_4N_3O_3 \cdot 1.0H_2O$ ：C 51.80, H 4.59, N 10.07；分析計算；實測值：C 52.00, H 4.25, N 9.76。

實例13

順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(2-甲基

(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)

[1,3,4]噻二唑-5-基)環己烷]

在氬氣下加熱迴流順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-(2-乙醯基-碳醯肼)](0.1g, 0.24mmol)及 Lawesson's 試劑(0.13g, 0.32mmol)於甲苯(3 毫升)溶液 0.5 小時。冷卻該混合物，加入飽和碳酸氫鈉液，用二氯甲烷萃取混合物 3 次，以(硫酸鎂)乾燥有機萃取物並蒸發。以驟色析法純化，用 1:1 己烷/乙酸乙酯溶析，產生一固體：熔點 66-67℃。

對 $C_{18}H_{17}F_4N_3O_2S$: C 52.04, H 4.13, N 10.12; 分析計算; 實測值: C 51.67, H 4.06, N 9.92。

實例 14

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥基-1-叁(甲硫基)甲環己烷]

在氬氣 -78℃ 下將正-丁基鋰(1.9M於己烷, 0.4 毫升, 0.76mmol)於 5 分鐘內滴加至叁(甲硫基)甲烷(0.11 毫升, 0.83mmol)於無水四氫呋喃(3 毫升)溶液。15分鐘後於 10分鐘內滴加 4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷(0.2g, 0.67mmol)於無水四氫呋喃(3 毫升)溶液。0.5 小時後，將氯化銨液加入且讓混合物加溫至室溫。以二氯甲烷萃取物 3 次，以(硫酸鎂)乾燥有機萃取物並蒸發。以驟色析法純化，用 25% 乙酸乙酯/己烷溶析產生一白色固體(0.25g, 84%)：熔點 123-124℃。

對 $C_{22}H_{31}NO_3S_3$: C 58.24, H 6.89, N 3.09; 分析計算; 實測值: C 58.57, H 6.81, N 2.92。

五、發明說明 (44)

實例 15

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥環己烷-1-羧酸甲酯]

在氫氣下將氯化汞 (0.23g, 0.85mmol) 及氧化汞 (0.08g, 0.37mmol) 加至順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥基-1-叁(甲硫基)甲環己烷] (0.1g, 0.22mmol) 於 12:1 甲醇/水 (2 毫升) 溶液且在室溫下攪拌混合物 4 小時。經矽藻土過濾混合物，以水稀釋該濾液且以二氯甲烷萃取 3 次，以 (硫酸鎂) 乾燥有機萃取物並蒸發。以驟色析法純化，以 35% 乙酸乙酯/己烷溶析，產生一膠黏的固體 (0.47g, 59%)：熔點 102-103℃。

對 $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot 1/2H_2O$: C 65.20, H 7.11, N 3.80; 分析計算; 實測值: C 65.31, H 6.83, N 3.54。

實例 16

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥環己烷-1-羧酸]

該標題化合物，大體如上述所順式 [4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸] 於實例 5 項製備，係分離為一固體：熔 168-169℃。

對 $C_{19}H_{23}NO_5 \cdot 1/4H_2O$: C 65.22, H 6.77, N 4.00; 分析計算; 實測值: C 64.94, H 6.62, N 3.80。

實例 17

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥環己烷-1-羧醯胺]

(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)

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥環己烷-1-羧酸(0.15g, 0.42mmol)溶液及微量的氟化鈉於甲醇(1.5 毫升)(包含於1 個壓力槽)冷卻至 -78℃及濃縮無水的氮在管子中, 封閉該管子, 且讓達到室溫攪拌反應2 天。讓氮蒸發及分配反應介於水與二氯甲烷間。以(硫酸鎂)乾燥有機萃取物並蒸發該溶劑。以驟色析法純化, 以3 % 甲醇/ 氯仿溶析, 產生一固體(0.054g, 38%)熔點 144-145℃。

對 $C_{19}H_{24}NO_4 \cdot 1/4H_2O$: C 65.41, H 7.08, N 8.03; 分析計算; 實測值: C 65.16, H 6.06, N 7.86。

實例 18

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 甲氧環己烷-1-羧酸甲酯]

在氬氣下將氧化銀(I)(0.62g, 2.7mmol) 加入順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 羥環己烷-1-羧酸甲酯](0.62g, 1.7mmol)及碘代甲烷(5 毫升)於乙腈(5 毫升)溶液。在黑暗中加熱迴流混合物18小時。冷卻該混合物, 經矽藻土過濾並蒸發該濾液。以驟色法純化, 以20% 乙酸乙酯/ 己烷溶析, 產生一固體(0.55g, 86%)熔點 75-76℃。

對 $C_{21}H_{27}NO_5$: C 67.54, H 7.29, N 3.75; 分析計算; 實測值: C 67.46, H 7.30, N 3.80。

實例 19

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1- 甲氧環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(46)

己烷-1-羧酸

該標題化合物，大體如上所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]於實例5項製備，係分離為一固體：熔點110-112℃。

對 $C_{20}H_{25}NO_5$ ：C 66.84，H 7.01，N 3.90；分析計算；實測值：C 66.64，H 7.29，N 3.95。

實例 20

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸]

在氫氣下以異丁基氧甲酸酯(0.05毫升，0.39mmol)處理順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸](0.13g，0.36mmol)及N-甲基嗎啉(0.05毫升，0.45mmol)於1,2-二甲氧乙烷(2.5毫升)溶液。

10分鐘後，加入濃縮氫氧化銨(6滴)，額外的攪拌該混合物0.5小時。加水，以5%甲醇/二氯甲烷萃取3次，以(硫酸鎂)乾燥有機萃取物並蒸發溶劑。以驟色析法純化，以3%甲醇/氯仿溶析，產生一固體(0.13g，100%)：熔點165-166℃。

對 $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 3/8H_2O$ ：C 65.78，H 7.35，N 7.67；分析計算；實測值：C 65.65，H 7.23，N 7.47。

實例 21

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羧環己烷-1-羧酸甲酯]

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-環己

(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)

烷-1,1-二基]環氧乙烷]在氫氣室溫下，滴加二甲亞碲(12毫升)及攪拌反應混合物30分鐘加至80%氫化鈉於礦油(0.33g, 11mmol)及三甲氧化銻碘化物(1.69g, 7.67mmol)混合物。加入4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-3-甲氧苯基)-環己酮(2.00g, 6.68mmol)於二甲亞碲(5毫升)溶液及繼續攪拌30分鐘。以飽和的氯化銨淬火反應混合物，分配於乙酸乙酯與水間，以(硫酸鎂)乾燥，在真空中除去溶劑。以驟色析法純化殘餘物，以1:3 乙酯/己烷溶析，而產生一無色油體(1.42g, 68%)。

對 $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot H_2O$: C 68.86, H 7.30, N 4.23; 分析計算; 實測值: C 69.22, H 7.11, N 4.17。

亦回收起始物的材料(0.6g, 30%)。

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥甲基-1-環己醇]

在氫氣，100-110℃下加熱反式-4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-環己烷-1-氧化亞甲基(1.31g, 4.18mmol)及氫氧化鉀(0.14g, 2.5mmol)於85:15 二甲亞碲/水(140毫升)1小時，經冷卻，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取3次。以水沖洗有機萃取物5次，以(硫酸鎂)乾燥並蒸發。以驟色析法純化，以3.5:96.5甲醇/二氯甲醇溶析，產生膠黏狀之白色固體反式-異構物: 熔點38-42℃(0.96g, 69%)。

對 $C_{19}H_{25}NO_4$: C 68.86, H 7.60, N 4.23; 分析計算; 實測值: C 68.96, H 7.62, N 4.03。

(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)

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥基-環己烷-1-羧醛]。在氬氣， -78°C 下，滴加二甲亞砜(0.46毫升，6.48mmol)於二氯甲烷(3.5毫升)溶液至草醯氯(0.28毫升，3.21mmol)於二氯甲烷(3.5毫升)溶液如此使內部溫度勿逾 -60°C 。滴加反式-4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-3-甲氧苯基)-1-羥甲基-1-環己醇(0.89g, 2.68mmol)於二氯甲烷(7毫升)溶液並繼續攪拌30分鐘。在10分鐘內加入三乙胺(1.80毫升，2.9mmol)然於5分鐘後，且讓反應混合物加溫至室溫逾1小時。以水淬火該反應混合物及萃取3部份二氯甲烷。以1%鹽酸5%碳酸鈉及水沖洗結合之有機層，以(硫酸鎂)乾燥在真空中除去溶劑而產生粗製的醛(0.85g, 97%)。

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥基-環己烷-1-羧酸甲酯]

在氬氣 0°C 下迅速地將氫氧化鉀(0.36g, 6.43mmol)於甲醇(5毫升)溶液加至反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-羥基-環己烷-1-羧醛](0.79g, 2.4mmol)於甲醇(25毫升)溶液，繼之加入碘溶液(0.80g, 3.15mmol)於甲醇(5毫升)。15分鐘後以1N鹽酸酸化反應以3部份二氯甲烷萃取。以亞硫酸氫鈉液沖洗結合的有機層直至卸去顏色，然後用水，(硫酸鎂)乾燥，在真空中除去溶劑。以驟色析法純化，以35:65乙酸乙酯/己烷溶析，產生一白色固體(0.82g, 94%)：熔點 $148-149^{\circ}\text{C}$ 。
對 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ ：C 66.01, H 7.06, N 3.84；分析

五、發明說明(49)

計算；實測值：C 65.86, H 6.92, N 3.85。

實例 22

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-氧環己烷-1-羧酸]

該標題化合物，大體如上所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]於實例 1 項製備，係分離為一固體：熔點 147-148℃。

對 $C_{19}H_{23}NO_5$ ：C 66.07, H 6.71, N 4.06；分析計算；實測值：C 66.02, H 6.71, N 4.04。

實例 23

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸甲酯]

該標題化合物，大體如上所述順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸甲酯]於實例 18 項製備，係分離為一固體：熔點 84-85℃。

對 $C_{21}H_{27}NO_5$ ：C 67.54, H 7.29, N 3.75；分析計算；實測值：C 67.34, H 7.25, N 3.77。

實例 24

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸]

該標題化合物，大體如上所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]於實例 5 項製備，係分離為一固體：熔點 158-159℃。

對 $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot 1/4H_2O$ ：C 66.01, H 7.06, N 3.85；分析

(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)

計算；實測值：C 65.98, H 6.91, N 3.75。

實例 25

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧醯胺]

該標題化合物，大體如上所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-1-甲氧環己烷-1-羧醯胺]於實例 20 項製備，係分離為一固體：熔點 168-169℃。

對 $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 1/8H_2O$ ：C 66.60, H 7.34, N 7.70；分析計算；實測值：C 66.60, H 7.30, N 7.74。

實例 26

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧胺酸]

該標題化合物，大體如上所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧醯胺]於實例 20 項製備但使用羥胺代替氨，係分離為一固體：熔點 100-102℃。

對 $C_{20}H_{26}N_2O_4$ ：C 67.02, H 7.31, N 7.82；分析計算；實測值：C 66.75, H 7.58, N 7.42。

實例 27

N-甲基-順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧胺酸]

該標題化合物，大體如上所述順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧醯胺]於實例 20 項製備，但使用 N-甲羥胺代替氨，係分離為一固體：熔點

(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)

75-76 °C。

對 $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 1/4H_2O$: C 66.91, H 7.62, N 7.43; 分析計算; 實測值: C 66.95, H 7.54, N 7.35。

實例 28

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-N-(2-氟乙基)羧醯胺]

在氮氣 0 °C 下將 1-(3-二乙胺丙基)-3-乙碳化二亞胺氫氧化物 (0.34g, 1.76mmol) 加至順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸] (0.55g, 1.6mmol), 1-羥苯并三唑 (0.24g, 1.76mmol) 及 3-胺丙腈 (0.11g, 1.6mmol) 於二氯甲烷 (10 毫升) 溶液, 且讓混合物加溫至室溫。6 小時後, 以二氯甲烷稀釋該混合物, 以 10% 碳酸鉀液 2 次, 以 10% 鹽酸 2 次沖洗並以 (硫酸鎂) 乾燥。蒸發該溶劑以己烷/乙酸乙酯晶體化殘餘物而產生一固體 (0.54g, 85%): 熔點 146-147 °C。

對 $C_{23}H_{29}N_3O_3$: C 69.85, H 7.39, N 10.62; 分析計算; 實測值: C 69.49, H 7.41, N 10.46。

實例 29

順式-[2-氟乙基)-5-{4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己基}四唑]

在氮氣室溫下將二乙基偶氮二羧酸甲酯 (0.12 毫升, 0.73mmol) 滴加至順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-N-(2-氟乙基)羧醯胺 (0.15g, 0.37mmol), 三苯基膦 (0.19g, 0.73mmol) 及三甲矽烷疊氮化物

五、發明說明 (52)

(0.097毫升, 0.73mmol) 於無水四氫呋喃 (2 毫升) 溶液, 在黑暗中攪拌混合物 24 小時。在 0 °C 加入高鉀的硝酸鉍 (0.81g, 1.48mmol) 於水 (10 毫升), 以二氯甲烷萃取混合物 3 次, 以 (硫酸鎂) 乾燥萃取物且蒸發該溶劑。以驟色析法純化, 以 2:1 乙酸乙酯 / 己烷溶析, 繼之以己烷 / 乙酸乙酯再晶體化產生一白色固體 (0.03g, 19%): 熔點 149-150 °C。

對 $C_{23}H_{28}N_6O_2$: C 65.69, H 6.71, N 19.99; 分析計算; 實測值: C 65.45, H 6.72, N 19.91。

實例 30

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)-1-(5-四唑基)環己烷]

順式-[2-氟乙基)-5-{4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己基}四唑] (0.098g, 0.23mmol) 及氫氧化鈉 (0.018g, 0.46mmol) 於 10:1 四氫呋喃 / 水 (5 毫升) 在氫氣室溫下攪拌過夜。以 3N 鹽酸酸化混合物, 以乙酸乙酯萃取 3 次, 以 (硫酸鎂) 乾燥萃取物並蒸發該溶劑。以驟色析法純化以 80:20:2 氯仿 / 甲醇 / 水溶析, 繼之以己烷 / 乙酸乙酯搗碎, 產生一白色固體 (0.038g, 45%): 熔點 190-191 °C。

對 $C_{20}H_{25}N_5O_2 \cdot 1/2H_2O$: C 63.81, H 6.96, N 18.60; 分析計算; 實測值: C 64.07, H 6.79, N 18.54。

治療方法

為了使用式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽供治療人

五、發明說明()

本83年2月22日
補充

類或其它哺乳動物，正常係標準醫藥操作調配醫藥組合物。式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽也可用於製成藥物以預防或治療處理人類或其它哺乳動物任何疾病狀態，其係由抑制PDE IV調介所致，如但非限於氣喘，過敏或發炎症。式(I)化合物以足以抑制此種人類或它種哺乳動物疾病之劑量投予。

治療及追蹤顯示出免疫功能不良或細胞素調介之疫病相關問題之HIV感染固體之方法，教示於Hanna, W090/15534, 1990年12月27日。一般而言，最初之治療方式可參照自式(I)化合物於其他TNF調介疾病狀態中，已知有效干擾TNF活性方面。受治療之個體可規律地檢查T細胞數目及T4/T8比率，及/或偵測病毒血症如反轉錄酶或病毒蛋白質之水平，及/或與單動素調介之疾病相關的問題之進行，如惡病質或肌肉退化。若於正常治療程序後並不見作用，則增加單動素活性干擾之投予量，如每週增加50%。

本發明的醫藥組合物可含有效、無毒劑量的式(I)化合物，及醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。式(I)化合物以習知之藥劑型式投予，其製備依分別依據習知步驟之標準醫藥載劑結合足以產生TNF抑制活性量之式(I)化合物。這些步驟可涉及將適當的成份混合，製粒及壓縮或溶解以成欲求之製劑。

因此，若使用固體載體，製劑可製成錠，以粉末或小球型置於硬明膠膠囊中，或呈軟錠或糖錠型式。固體載體之

五、發明說明(54)

劑量，可有大的變化但較好由約25毫克變化至約1克。當使用液體載體，製劑可呈糖漿劑、乳劑、軟明膠膠囊劑、無菌注射液劑如安瓿劑或非水性液體懸浮劑。當組成物呈膠囊劑型式，任何例常的包膠作用均適合，如使用上述之載體於硬明膠膠囊殼。當組成物呈明膠膠囊劑時，則例常用於製備分散液或懸液劑之任何藥用載體均可考慮，如膠水溶液，纖維素、矽酸鹽、或油，且可納入軟明膠膠囊殼中。糖漿劑調和物通常包括化合物或其鹽於液體載體中之懸液劑或溶液劑，液體載體如：乙醇、聚乙二醇、椰子油、甘油或水、可加有芳香或著色劑。

式(I)化合物可口服。口服的每天劑量以約0.001毫克/公斤至100毫克/公斤為合宜，較好約0.01毫克/公斤至40毫克/公斤之式(I)化合物或以自由態鹼計之其藥學上可接受的鹽。活性成份一天可給予1至6次，即足以呈現活性。

當有可能以活性成份投予時，最好呈藥學調配物型式。於局部投藥時，活性成份可含有由0.001%至10% w/w (如1%-2%) (係按調和物重量計)，雖然其可含多達10% w/w，但最好不超過5% w/w，更好是調配物的0.1%至1% w/w。

本發明調配物，可含有活性成份加上一種以上的可接受載體，及任意地其他任何治療成份。載體必須是可接受的，即可與調和物中其他成份相容，且對其受者無害。

精於此技藝者要確認，醫藥上可接受載體或稀釋劑之型式及特色取決於將與之混合活性成份之劑量、投藥路徑及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(55)

修正
補充 本83年9月23日

其他熟知之變數而定。

當投與本發明之該等化合物時，預期不會有毒性作用。

使用實例

實例 A

於活體外以式(I)化合物抑制人類單核球產製TNF功效

於活體外以式(I)化合物抑制人類單核球產製TNF作用之流程可以Badger等., EPO公告申請案0 411 752 A2, 1991年2月6日及Hanna, WO 90/15534, 1990年12月27日決定。

實例 B

頃使用兩種內毒素休克模式決定式(I)化合物之活體內TNF活性。這些模式之流程述於Badger等., EPO公告申請案0 411 754 A2, 1991年2月6日, 及Hanna, WO 90/15534, 1990年12月27日。

本文實例化合物證實於活性體中能正面減少注射內毒素所引導之TNF血清含量。

實例 C

PDE同功酶之分離

可用一組五個顯著不同PDE同功酶定出式(I)化合物之磷酸二酯酶抑制活性及選擇作用。用作相異同功酶之組織來源如下列: 1)PDE Ib, 豬動脈; 1)PDE Ic, 天竺鼠心臟; 3)PDE III, 天竺鼠心臟; 4)PDE IV, 人類單核球; 及PDE V(亦稱"Ia")犬氣管。PDEs, Ia, Ib, Ic及III用標準色析技術部份純化[Torphy及Cieslinski, Mol.

五、發明說明 (56)

Pharmacol., 37:206-214, 1990]。以連續使用陰離子交換作用接著以肝素-瓊脂糖色析法將PDE IV純化成動態均勻性[Torphy等., J. Biol. Chem., 267:1798-1804, 1992]。

分析磷酸二酯酶活性如Torphy及Cieslinski, Mol. Pharmacol., 37:206-214, 1990。所述之流程。頃證實本文所述式(I)或(II)操作實例化合物之正向 IC_{50} 's位於毫微莫至 μM 範圍。

實例 D

用U-937細胞(人類單核球細胞系且經證實含大量PDE IV)完整組織所分析選用PDE IV抑制劑增進cAMP堆積之能力。為評估完整細胞之PDE IV抑制活性，用不同濃度(0.01-1000 μM) PDE抑制劑培養非分化U-937細胞(近 10^5 細胞/反應管)1分且1 μM 前列腺素E2培養額外4分。5分後引發反應，加入17.5%過氧酸溶解細胞，加入1M碳酸鉀中和pH且以RIA評估cAMP含量。一般此種分析流程見述於Brooker等，Radiommunassay of cyclic AMP及cyclic GMP., Adv. Cyclic Nucleotide Res., 10:1-33, 1979。本文所述操作實例式(I)化合物已證實於上述分析中， μM 範圍內有一正向 EC_{50} s。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

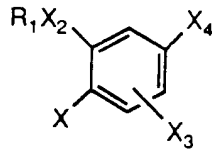
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 用作為磷酸二酯酶IV抑制劑之苯環己基化合物)

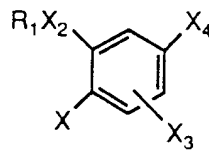
本發明係關新穎下式(I)之化合物



這些化合物能抑制腫瘤壞死因子製造且用於治療由TNF產生所調介或惡化之疾病狀態；本發明化合物亦可用於調介或抑制磷酸二酯酶IV之酶或催化活性，且因而可治療需此調介或抑制之疾病狀態。

英文發明摘要(發明之名稱： "PHENYLCYCLOHEXYL COMPOSUNDS USEFUL AS PHOSPHODIESTERASE IV INHIBITORS")

Novel compounds of Formula (I)



are described herein. These compounds inhibit the production of Tumor Necrosis Factor and are useful in the treatment of disease states mediated or exacerbated by TNF production. The compounds of the present invention are also useful in the mediation or inhibition of enzymatic or catalytic activity of phosphodiesterase IV and are therefore useful in the treatment of disease states in need of mediation or inhibition thereof.

附註：本案已向 美 國(地區) 申請專利，申請日期：1992.4.2 案號： 07/862,030
PCT 1992.10.30 07/968,762
1973.3.5 PCT/US93/01991

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

公 告 本

294652

補正

申請日期	82.06.22
案 號	82104962
類 別	C _{07C} ^{25/46, 32/46, C_{07D}^{25/46, 32/46, A61K}^{31/41, 37/45}}

Int. Cl.

A4 294652
C4

修正頁 (83 年 10 月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用作為磷酸二酯酶IV抑制劑之苯環己基化合物
	英 文	"PHENYLCYCLOHEXYL COMPOSUNDS USEFUL AS PHOSPHODIESTERASE IV INHIBITORS"
二、發明 創作人	姓 名	西格福萊·班哲明·克里斯坦森四世
	國 籍	美國
	住、居所	美國賓夕凡尼亞州菲雷得非亞市雷絲街2216號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商史密斯克林貝契姆公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國賓夕凡尼亞州費城富蘭克林廣場1號
	代 表 人 姓 名	史都特·爾·蘇特

裝

訂

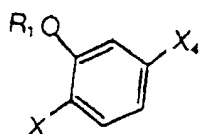
線

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本84年12月15日

1. 一種具下式(I)之結構之化合物



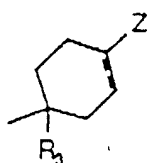
(I)

其中：

R_1 係 CH_2 -環丙基， CH_2-C_5-8 環烷基， C_4-8 環烷基或任意由1或多個氟取代之 C_{1-2} 烷基，

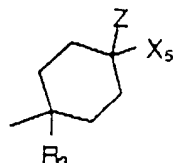
X 係 YR_2 ，

X_4 係



(a)

或



(b)

X_5 係H， R_8 ， OR_8 ，CN， $C(O)R_8$ ， $CO(O)OR_8$ ，

$C(O)NR_8R_8$ 或 NR_8R_8 ；

Y 係O；

R_2 係 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ，其可由1或多個鹵素任意取代；

R_3 係CN；

Z 係 $C(O)R_{14}$ ， $C(O)OR_{14}$ ， $C(O)NR_{10}R_{14}$ ，CN，

$C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$ ，(1-或2- $\{R_{14}\}$ -5-四唑基)，

(3- $\{R_{14}\}$ -5-噁二唑基[1,2,4])，(5- $\{R_{14}\}$ -3-噁二唑

基[1,2,4])，(5- $\{R_{14}\}$ -2-噁二唑[1,3,4])，

六、申請專利範圍

(5-{R₁₄}-2-噻二唑基 [1,3,4]) ;

✓ a 係 0, 1, 或 2 ;

式 (a) 之虛線代表單鍵或雙鍵 ;

R₈ 係 氫 或 R₉ ;

R₉ 係 C₁₋₄ 烷基, 由 1 至 3 個 氟 任意取代 ;

R₁₀ 係 OR₈ 或 R₁₁ ;

R₁₁ 係 氫 或 C₁₋₄ 烷基 ;

✓ R₁₄ 係 氫 或 R₇ 係 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基由 1 或多次的 C₁₋₂ 烷基, -CN 任意取代 ;

或其醫藥上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R₁ 係 -CH₂-環丙基, 環戊基, 甲基或 CF₂H; R₃ 係 CN; X 係 YR₂; ✓ Y 係 氫; 且 R₂ 係 CF₂H 或 甲基。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物, 其係選自

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸甲酯 ;

4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己-1-烯-1-羧酸 ;

✓ 順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯 ;

-反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯 ;

順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲酯] ;

反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸甲

六、申請專利範圍

酯]；

順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]；

✓順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸酯]，叁(經甲基)鉍甲烷鹽；

順式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟環己烷-1-羧酸]；

反式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]；

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]；

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]；

✓順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]；

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]；

順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]；

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸甲酯]；

✓順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]；

反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧酸]；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

- 順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧醯胺]；
- 順式-[4-氟基-4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)環己烷-1-羧醯胺]；
- 反式-[4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧醯胺]；
- 順式-[4-氟基-4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)環己烷-1-碳醯肼]；
- 順式-[4-氟基-4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)環己烷-1-(2-乙醯碳醯肼)]；
- 順式-{4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(3-甲基[1,2,4]噁二唑-5-基)環己烷}；
- 順式-{4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(2-甲基[1,3,4]噁二唑-5-基)環己烷}；
- 順式-{4-(3,4-雙二氟甲氧苯基)-4-氟基-1-(2-甲基[1,3,4]噁二唑-5-基)環己烷}；
- ✓順式-[4-氟基-4-(3-環丙氧基-4-甲氧苯基)-1-羥基-1-叁(甲硫基)甲環己烷]；
- 順式-[4-氟基-4-(3-環丙氧基-4-甲氧苯基)-1-羥基-環己烷-1-羧酸甲酯]；
- 順式-[4-氟基-4-(3-環丙氧基-4-甲氧苯基)-1-羥環己烷-1-羧酸]；
- 順式-[4-氟基-4-(3-環丙氧基-4-甲氧苯基)-1-羥環己烷-1-羧醯胺]；
- ✓順式-[4-氟基-4-(3-環丙氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

- 環己烷-1-羧酸甲酯]；
- 順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸]；
- 順式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧醯胺]；
- 反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-經環己烷-1-羧醛]；
- 反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-經環己烷-1-羧酸甲酯]；
- 反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-經環己烷-1-羧酸]；
- 反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸甲酯]；
- ✓反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧酸]；
- 反式-[4-氟基-4-(3-環丙甲氧基-4-甲氧苯基)-1-甲氧環己烷-1-羧醯胺]；
- 順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-羧醯胺]；
- N-甲基-順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己基-1-羧醯胺]；
- 順式-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷-1-N-(2-氟乙基)羧醯胺]；
- ✓順式-[1-(2-氟乙基)-5-[4-氟基-4-(3-環戊氧基-4-甲氧苯基)環己烷}四唑]；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

— 順式 - [4-氟基 -4-(3-環戊氧基 -4-甲氧苯基) -1-(四唑
-5-基)環己烷]。

4. 一種抑制磷酸二酯酶 IV 之醫藥組合物，其係包含根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項化合物當作活性成份及併合醫藥上可接受賦形劑用於治療過敏或發炎症狀。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

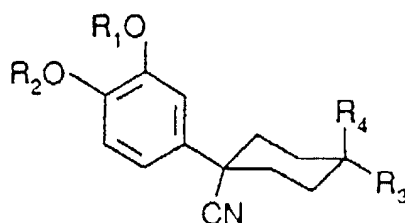
線

第82104962號專利申請案

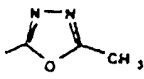
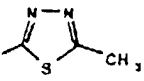
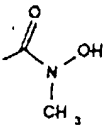
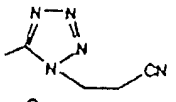
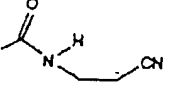
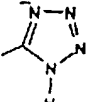
補充說明書(83年2月)

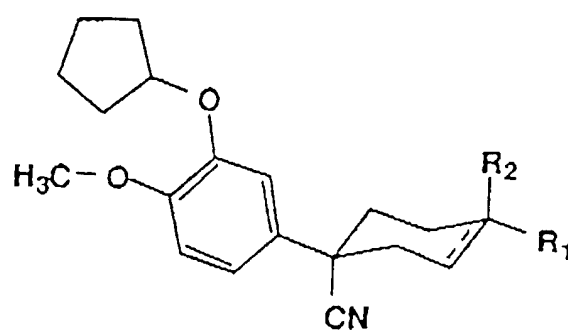
補充

83年2月2日

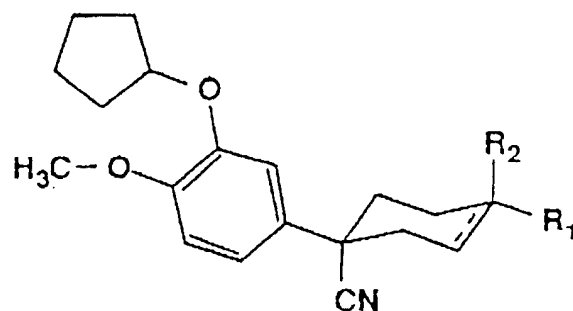


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	LPDE 靜脈注射 IC ₅₀ (mM)	HPDE 靜脈注射 IC ₅₀ (mM)	天竺鼠ID ₅₀ (毫克/公斤, 靜脈注射)	天竺鼠 (毫克/公斤, 口服)
	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	0.530*	1.000	NA(1) ⁺	NT [#]
	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	1.07*	0.700	NT [#]	NT [#]
CHF ₂	CHF ₂	CO ₂ CH ₃	H	0.860*	1.100	NT [#]	NT [#]
CHF ₂	CHF ₂	H	CO ₂ CH ₃	3.880*	4.000	NT [#]	NT [#]
	CH ₃	COOH	H	0.095*	0.120	0.5	17
	CH ₃	H	COOH	3.410*	0.500	NA(3) ⁺	NT [#]
CHF ₂	CHF ₂	COOH	H	0.250*	0.360	NA(10) ⁺	NT [#]
	CH ₃	COOH	H	0.160*	0.080	NA(3) ⁺	NT [#]
	CH ₃	H	COOH	8.2*	0.350	NT [#]	NT [#]
	CH ₃	COOCH ₃	H	0.84*	0.600	NA(3) ⁺ (47±31)	NT [#]
	CH ₃	H	COOCH ₃	1.94*	0.600	21±33(3)	NT [#]
	CH ₃	OH	COOH	10.5* (7.39*)	0.700 (1.200)	NT [#]	NT [#]
	CH ₃	OH	COOCH ₃	1.61* (1.32*)	1.200 (1.500)	NA(3) ⁺	NT [#]
	CH ₃	OH	CONH ₂	8.84*	0.900	NT [#]	NT [#]
	CH ₃	OCH ₃	COOCH ₃	2.86* (4.93*)	4.200 (4.000)	NT [#]	NT [#]
	CH ₃	OCH ₃	COOH	6.77*	10.000	NA(3) ⁺ (-20±22)	NT [#]
	CH ₃	OCH ₃	CONH ₂	13.3*	2.500	NA(3) ⁺ (0.5±28)	NT [#]
	CH ₃	OH	C(SCH ₃) ₃	5.58*	8.000	NT [#]	NT [#]

	CHF ₂	CHF ₂		H	18*	10	NT#	NT#
	CHF ₂	CHF ₂		H	8.04*	15	NT#	NT#
	CH ₃	CONHOH	COOH	H	0.092*	0.050	NA(3)+ (12±30)	NT#
	CH ₃	H	COOH	COOH	2.89*	0.070	NT#	NT#
	CH ₃	CONHOH	H	H	0.17*	0.400	NT#	NT#
	CH ₃		H	H	3.51*	1.300	14±33(3)	NT#
	CHF ₂	H	COOCH ₃	COOCH ₃	2.50*	0.200	NT#	NT#
	CH ₃	COOCH ₃	OH	OH	4.31*	0.700	NT#	NT#
	CH ₃	COOH	OH	OH	0.53*	0.22	52±18(3) -3±47(1)	NT#
	CH ₃	COOCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3.24*	3.500	NT#	NT#
	CH ₃	COOH	OCH ₃	OCH ₃	1.28*	1.100	NT#	NT#
	CH ₃	CONH ₂	OCH ₃	OCH ₃	0.16	0.15	60±24(3) 57±34(1) 18±45(3)	NT#
	CH ₃		H	H	7.62*	>10	NT#	NT#
	CH ₃		H	H	18*	>10	NT#	NT#
	CH ₃	PO(OMe) ₂	H	H	43.5*	3.600	NT#	NT#
	CH ₃		H	H	0.74*	0.110	41±27(3)	NT#
	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Me	H	H	1.7*	2.000	NT#	NT#
	CH ₃	CN	H	H	0.008*	0.015	21±18(3)	NT#
	CH ₃	CN	H	H	0.045*	0.060	NT#	NT#
	CH ₃	H	CN	CN	0.25*	0.400	NT#	NT#
	CH ₃	CN	CN	CN	0.066*	0.115	77±14(3)	NT#

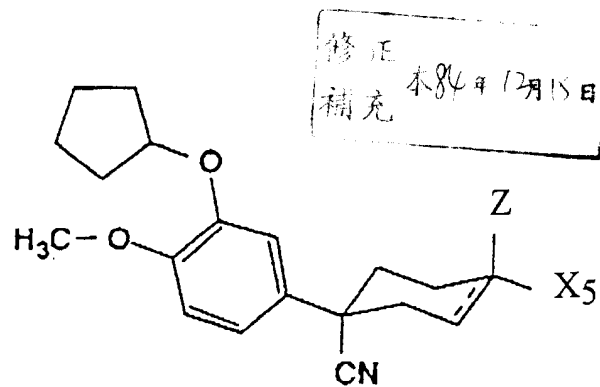


CO ₂ CH ₃	H	否	0.530*	1.000	(2±8)	NT#
CO ₂ CH ₃	--	可	0.85*	0.350	(41±8)	NT#
COOH	H	否	0.095*	0.120	0.5	NT#
COOH	--	可	0.13*	0.025	(51±25)	NT#
OCH ₃	--	可	0.062*	0.370	(24±18)	NT#
CONH ₂	H	否	0.021*	0.040	(15±28)	NT#



R ₁	R ₂	雙 鍵	LPDE靜脈注射 IC ₅₀ (mM)	HPDE靜脈注射 IC ₅₀ (mM)	天竺鼠ID ₅₀ (毫克/公斤 靜脈注射)	天竺鼠 ID ₅₀ (毫克/公斤, 口服)
CO ₂ CH ₃	H	無	0.530*	1.000	(2±8)	NT#
CO ₂ CH ₃	--	有	0.85*	0.350	(41±8)	NT#
COOH	H	無	0.095*	0.120	0.5	NT#
COOH	--	有	0.13*	0.025	(51±25)	NT#
OCH ₃	--	有	0.062*	0.370	(24±18)	NT#
CONH ₂	H	無	0.021*	0.040	(15±28)	NT#

第82104962號專利申請案
中文補充說明書(84年12月)



X ₅	Z	雙 鍵	LPDE靜脈注射	HPDE靜脈注射	天竺鼠ID ₅₀	天竺鼠 ID ₅₀
			IC ₅₀ (mM)	IC ₅₀ (mM)	(毫克/公斤 靜脈注射)	(毫克/公斤 口服)
CO ₂ CH ₃	H	無	0.530*	1.000	(2±8)	NT#
CO ₂ CH ₃	--	有	0.85*	0.350	(41±8)	NT#
COOH	H	無	0.095*	0.120	0.5	NT#
COOH	--	有	0.13*	0.025	(51±25)	NT#
OCH ₃	--	有	0.062*	0.370	(24±18)	NT#
CONH ₂	H	無	0.021*	0.040	(15±28)	NT#