

公告本

申請日期	850322
案 號	85103446
類 別	C07D 233/02, A61K 31/41T

A4
C4

424087

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	1,3-二氫-1-(苯基烯基)-2H-咪唑-2-酮衍生物
	英 文	1,3-Dihydro-1-(Phenylalkenyl)-2H-Imidazol-2-One Derivatives
二、發明 人	姓 名	1. 富安迪 Eddy J. E. Freyne 2. 戴葛絲 Gaston S. M. Diels 3. 安荷拿 Jose I. Andres-Gil 4. 弗方可 Francisco J. Fernandez-Gadea
	國 籍	1.-2. 為比利時 3.-4. 為西班牙
	住、居所	1. 比利時盧姆特市傑維路8號 Jan Van Eycklei 8, B-2840-Rumst, Belgium 2. 比利時瓦費爾市歐史泰路12號 Oosteinde 12, B-2380-Ravels, Belgium 3. 西班牙馬德里市傑達3區維比路22號 Vesubiana No. 22, Getafe-Sector 3, 28905 Madrid, Spain 4. 西班牙特蘭多市西柏區沙卡路20號 Sagra No. 20, Cerro De Las Perdices (Bargas) 45593 Toledo, Spain
三、申請人	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B 二三四0比爾斯市賽河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝

訂

線

424087

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

歐洲國(地區) 申請專利，申請日期：^{西曆1995年}4月6日 案號：95.200.869.6 ☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

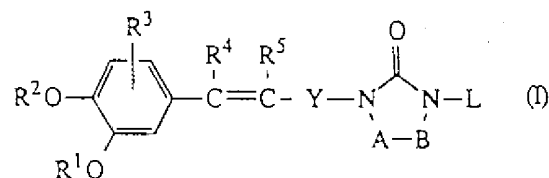
五、發明說明(1)

本發明係關於具有PDE IV及胞質分裂素抑制活性之1,3-二氫-1-(苯基烯基)-2H-咪唑-2-酮衍生物及其製備方法，並進一步關於含彼等之組成物以及作為藥劑之用途。

WO 94/12461、WO 94/20455及WO 94/14800一般性地揭示數種1-(苯基烯基)-2-羥基咪唑衍生物作為IV型磷酸二酯酶(PDE IV)之選擇性抑制劑。

出乎意料地，特定的1,3-二氫-1-(苯基烯基)-2H-咪唑-2-酮衍生物比先前技藝化合物可顯示改進的PDE IV抑制活性，此外頃發現本發明化合物可顯示胞質分裂素抑制活性，鑑於這些藥學性質，本發明化合物在治療與PDE IV不正常發酵或催化活性相關的疾病狀態、及/或關於胞質分裂素的過度生理傷害相關之疾病狀態具有治療用途，特別是過敏性、異位性及發炎性疾病。

本發明係關於下式之1,3-二氫-1-(苯基烯基)-2H-咪唑-2-酮衍生物



其N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類以及其立體化學異構物形式，其中：

R¹及R²彼此獨立地為氫、C₁₋₆烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₃₋₆環烷基、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫苄基、二環

五、發明說明(2)

[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基；

R^3 為氫、鹵素基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 為氫、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

Y為直接鍵或 C_{1-3} 烷二基；

-A-B-為下式之二價基：

$-CR^6=CR^7-$ (a-1)；或

$-CHR^6-CHR^7-$ (a-2)；

其中各 R^6 及 R^7 彼此獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基；

L為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、經一或兩個選自羰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、單-及二(C_{1-4} 烷基)胺基、芳基及Het、 C_{3-6} 烯基、經芳基取代之 C_{3-6} 烯基、六氫吡啶基、經 C_{1-4} 烷基或芳基 C_{1-4} 烷基取代之六氫吡啶基、 C_{1-6} 烷基磺醯基或芳基磺醯基；

芳基為苯基或經一、二或三個選自鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、三氟甲基、胺基、硝基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基及 C_{1-4} 烷基羰基胺基取代之苯基；

五、發明說明(3)

Het為嗎福啉基、六氫吡啶基、經C₁₋₄烷基或芳基C₁₋₄烷基取代之六氫吡啶基、六氫吡啶基、經C₁₋₄烷基或芳基C₁₋₄烷基取代之六氫吡啶基、吡啶基、經C₁₋₄烷基或芳基C₁₋₄烷基取代之吡啶基、呋喃基、經C₁₋₄烷基取代之呋喃基、噻吩基或經C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷基羰基胺基取代之噻吩基。

部份式(I)化合物也可用其互變形式存在，此種形式雖然沒有明顯地標示在上式中，但係包含在本發明之範圍內。

在R¹及R²中，含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基，適宜從雜環基中選出，舉例而言例如四氫呋喃基、二噁茂烷基、吡咯啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、及四氫吡喃基，該雜環基係經由任何碳原子或在適當時經由氮原子與C₁₋₁₀烷基連接。

前述定義中所使用之鹵素係指氟、氯、溴及碘；C₁₋₄烷基係指含1至4個碳原子之直鏈及枝鏈飽和烴基，舉例而言例如甲基、乙基、1-甲乙基、1,1-二甲乙基、丙基、2-甲丙基及丁基；C₁₋₆烷基係指包括C₁₋₄烷基以及含5或6個碳原子之更高碳數類似基，舉例而言例如2-甲丁基、戊基及己基；C₃₋₆烯基之定義為含3至6個碳原子並含一個雙鍵之直鏈或枝鏈烴基，舉例而言例如2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等，且該C₃₋₆烯基與氮原子連接之碳原子較宜為飽和；C₃₋₆環烷基係指環丙基、環丁基、環戊基及環己基；C₁₋₃烷二基係指含1至3個碳原子之直鏈或枝鏈飽和二價烴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

基，舉例而言例如亞甲基、1,2-乙二基、1,1-乙二基、1,3-丙二基、1,2-丙二基及1,1-丙二基。

上述所提及之藥學上可被接受之酸式加成鹽類係指包括可輕易地用適當的酸處理鹼形式之式(I)化合物所得之酸式加成鹽形式，適當的酸類包括例如無機酸類例如氫鹵酸如氫氯酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等酸類；或有機酸類舉例而言例如醋酸、羧基醋酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲基磺酸、乙基磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺基磺酸、柳酸、對胺基柳酸、帕莫酸(pamoic)等酸類。相反地，該酸式加成鹽形式也可用適當的鹼處理而轉化成自由鹼形式。

含酸性質子之式(I)化合物用適當有機或無機鹼類處理後，也可轉化成彼等之無毒性金屬或胺加成鹽類形式，合適的鹼式鹽類形式包括例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽類例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等，與有機鹼之鹽類例如苄星、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、海巴明鹽類，以及與胺基酸例如精胺酸、賴胺酸等之鹽類。

上述所稱之加成鹽類也包括式(I)化合物可形成之水合物及溶劑加成形式，此類形式之實例為例如水合物、醇化物等。

式(I)化合物之N-氧化物形式係指包括彼等式(I)化合物其中一或數個氮原子經氧化成所謂的N-氧化物。

本文中所使用之“立體化學異構物形式”係定義式(I)化合物可具有之全部可能異構物形式，除非另為提及或指

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

明，化合物之化學名稱代表全部可能立體化學異構物形式之混合物，該混合物包括基本分子結構之全部非對掌異構物及對掌異構物，更具體地說，立體中心可有R-或S-組態，式(I)化合物可產生為E-與Z-型之混合物或純E-型或純Z-型。

本發明中的部份式(I)化合物及部份中間物可含有一個不對稱碳原子，可用此項技藝中已知的步驟得到純的

該化合物及該中間物，例如非對掌異構物可用物理方法分離例如選擇性結晶法或層析技術，如逆流分佈及液體層析法等方法；對掌異構物可得自消旋混合物，首先用適當的解離劑例如對掌酸類將該消旋混合物轉化成非對掌異構鹽類或化合物之混合物，然後再用物理方法例如選擇性結晶法或層析技術如液體層析法等方法，分離該非對掌異構鹽類或化合物之混合物，最後再將該分離的非對掌異構鹽類或化合物轉化成相對應的對掌異構物。只要相關的反應係以特定立體形式進行，式(I)化合物之純立體化學異構物形式也可得自純立體化學異構物形式之適當中間物及起始物質，純的及混合的立體化學異構物形式之式(I)化合物都包含在本發明之範圍內。

下文中，將式(I)化合物及中間物之對掌異構物形式分離之一種替代性方式係涉及液體層析法，尤其是使用對掌性故相之液體層析法。

不論是在下文中何時使用，式(I)化合物之含意也包括其N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類以及全部的立體化學異構物形式。

五、發明說明(6)

第一組特定的式(I)化合物為彼等其中適用一或多個下列規定：

R^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基且 R^2 為 C_{1-6} 烷基；

R^3 為氫；

Y 為直接鍵、亞甲基或 1,2-乙二基；

L 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基或二芳基 C_{1-6} 烷基，以 L 為氫或二芳基 C_{1-6} 烷基較佳；

-A-B- 為式(a-1)之二價基，較宜為式(a-1)中 R^6 及 R^7 都為氫之二價基。

第二組特定的式(I)化合物為彼等其中適用一或多個下列規定：

R^1 為氫、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和 5-、6-或 7-員雜環基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自吡啶基、噁噁基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和 5-、6-或 7-員雜環基；

R^2 為氫、 C_{3-6} 環烷基、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和 5-、6-或 7-員雜環基、氫茚基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噁噁基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和 5-、6-或 7-員雜環基；

R^3 為鹵素基或 C_{1-6} 烷氧基；

五、發明說明(7)

R^4 為氰基、 C_{1-6} 烷基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氰基、 C_{1-6} 烷基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^4 為氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^5 不為氫；

R^5 為氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基，且 R^4 不為氫；

-A-B- 為式(a-2)之二價基；

L 為 C_{1-6} 烷基羰基、經羰基或 C_{1-4} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、經芳基取代之 C_{3-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基或芳基磺醯基。

包含在該第二組中的有用附屬基團為彼等式(I)化合物其中 R^4 為氰基、 C_{1-6} 烷基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；或 R^5 為氰基、 C_{1-6} 烷基、芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基。

包含在該第二組中的另一有用附屬基團為彼等式(I)化合物其中 R^1 為氫、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及

五、發明說明(8)

含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基。

第三組特定的式(I)化合物為彼等其中適用一或多個下列規定：

R^1 為氫、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫茛基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基；

R^2 為氫、 C_{3-6} 環烷基、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫茛基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基；

R^3 為鹵素基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 為芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^5 為芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

-A-B-為式(a-2)之二價基。

五、發明說明(9)

包含在該第三組中的有用附屬基團為彼等式(I)化合物其中 R^4 為芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；或 R^5 為芳基或經芳基、氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基。

包含在該第三組中的另一有用附屬基團為彼等式(I)化合物其中 R^1 為氫、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫茛基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基。

第四組特定的式(I)化合物為彼等其中適用一或多個下列規定：

R^1 為氫、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫茛基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基；

R^2 為氫、 C_{3-6} 環烷基、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫茛基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含

五、發明說明(10)

一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基；

R^3 為鹵素基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 為氫、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或經氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或經氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；

-A-B- 為式(a-2)之二價基。

包含在該第四組中的有用附屬基團為彼等式(I)化合物其中 R^4 為氫、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或經氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；或 R^5 為氫、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或經氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基。

包含在該第四組中的另一有用附屬基團為彼等式(I)化合物其中 R^1 為氫、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫茛基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自芳基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 C_{3-7} 環烷基取代之 C_{1-10} 烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基。

較佳的化合物為彼等式(I)化合物其中 R^4 為經氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基；或 R^5 為經氰基、羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之 C_{1-6} 烷基。

也是較佳的化合物為彼等式(I)化合物其中 R^1 為氫、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(//)

雜環基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、C₁₋₆烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經一或兩個獨立地選自吡啶基、噻噁基、呋喃基、C₃₋₇環烷基取代之C₁₋₁₀烷基及含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和5-、6-或7-員雜環基。

最佳的化合物為：

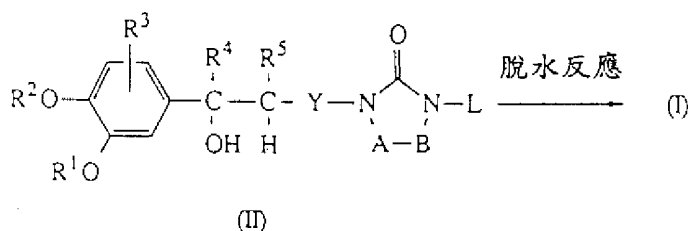
1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基-2-苯基乙炔基]-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮；

3-(環戊氧基)-β-[(2,3-二氫-2-酮基-1H-咪唑-1-基)亞甲基]-4-甲氧基苯基丙酸乙酯；

1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-丙烯基]-3-(二苯基甲基)-2H-咪唑-2-酮；其N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類以及其立體化學異構物形式。

不論在下文中何時使用，R¹至R⁷、Y、-A-B-及L係指式(I)之定義，除非特別說明。

式(I)化合物一般可使用此項技藝中已知的脫水技術，將式(II)中間物脫水而製得。



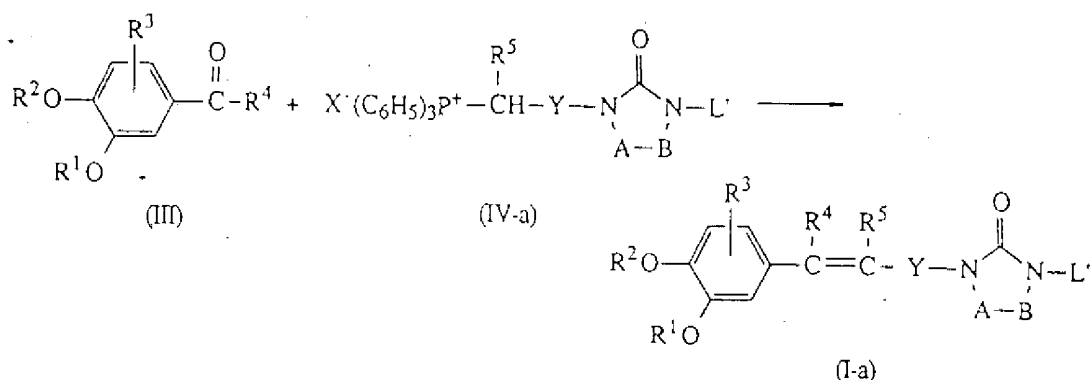
舉例而言，該脫水反應可在惰性反應溶劑及存在酸例如氫氯酸或對甲苯磺酸下進行，該脫水反應也可在惰性反應溶劑例如二氯甲烷中，於存在例如甲磺醯氯或其官能性

五、發明說明 (12)

衍生物，及存在鹼例如二乙基乙胺下進行，攪拌及提高溫度可促進反應速率。

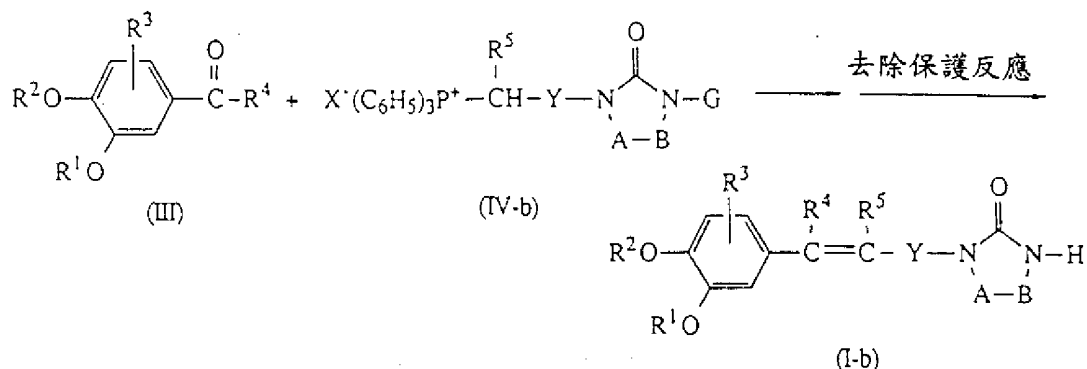
在此及下列製備中，反應產物可從反應介質中分離，且必要時可根據此項技藝中所熟知的方法進一步純化，舉例而言例如萃取法、蒸餾法、結晶法、碾製法及層析法。

製備其中L不為氫之式(I)化合物，該L用L'表示且該化合物用式(I-a)表示，可將式(III)中間物與式(IV-a)之Wittig試劑在惰性反應溶劑及存在合適的鹼例如丁基鋰或氫化鈉下進行反應，其中X為合適的抗衡離子例如鹵素，式(IV-a)鎂鹽型中間物可用反應性更高之式(IV-a)磷酸酯型中間物取代。

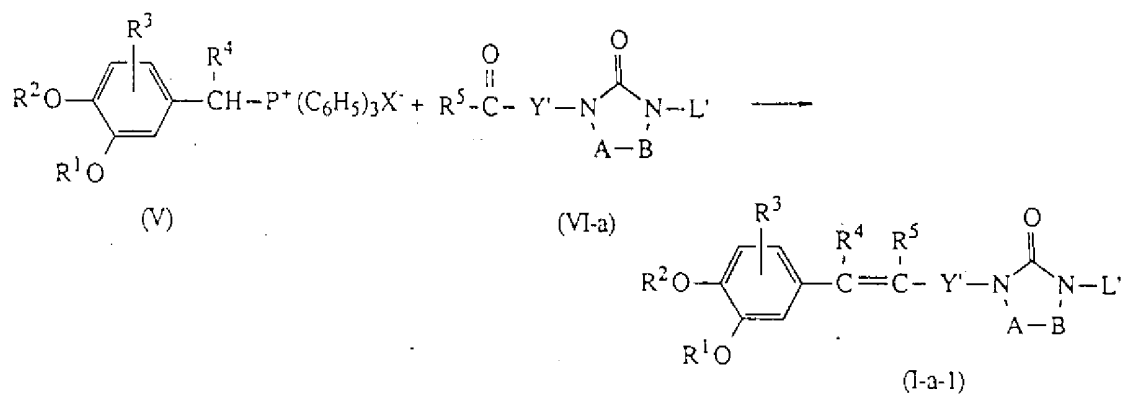


製備其中L為氫之式(I)化合物，該化合物用式(I-b)表示，可得自在上述反應中使用式(IV-b)中間物其中G為合適的保護基，隨後用此項技藝中已知的去除保護技術將如此所得的中間物去除保護。

五、發明說明 (13)

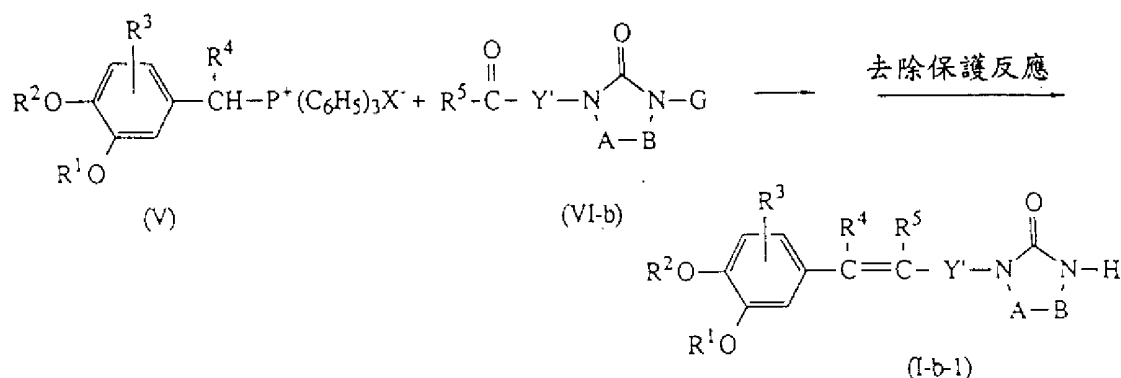


製備其中Y限制為C₁₋₃烷二基之式(I-a)化合物，該Y用Y'表示且該化合物用式(I-a-1)表示，可使式(V)Wittig試劑與式(VI-a)中間物在惰性反應溶劑及存在合適的鹼例如丁基鋰或氫化鈉下進行反應，式(IV-a)磷鹽型中間物可用反應性更高之式(IV-a)磷酸酯型中間物取代。

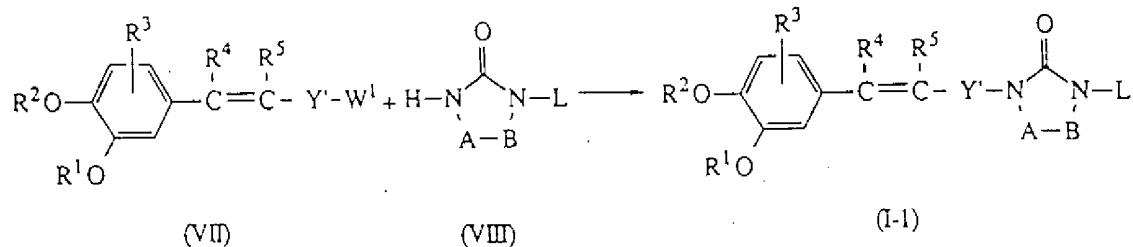


製備其中Y為Y'之式(I)化合物，該化合物用式(I-b-1)表示，可得自在上述反應中使用式(IV-b)中間物其中G為合適的保護基，隨後用此項技藝中已知的去除保護技術將如此所得的中間物去除保護。

五、發明說明(14)



製備其中Y為Y'之式(I)化合物，該化合物用式(I-1)表示，可得自將1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮用式(VII)中間物進行N-烷基化，其中W¹為反應性釋離基，舉例而言例如鹵素。

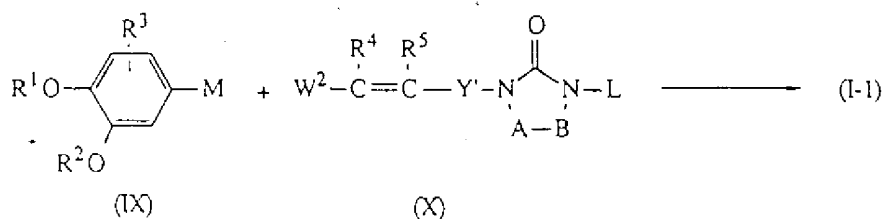


該N-烷基化反應可方便地於存在鹼例如丁基鋰、氫化鈉或雙(三甲矽烷基)胺鈉及在惰性反應溶劑例如四氫呋喃中進行，並視需要在冰浴中冷卻。此反應較宜在惰性反應氣壓例如不含氧的氮氣中進行，並較宜在反應混合物中添加冠醚例如1,4,7,10,13,16-六噁環十八烷等或錯合物試

五、發明說明(15)

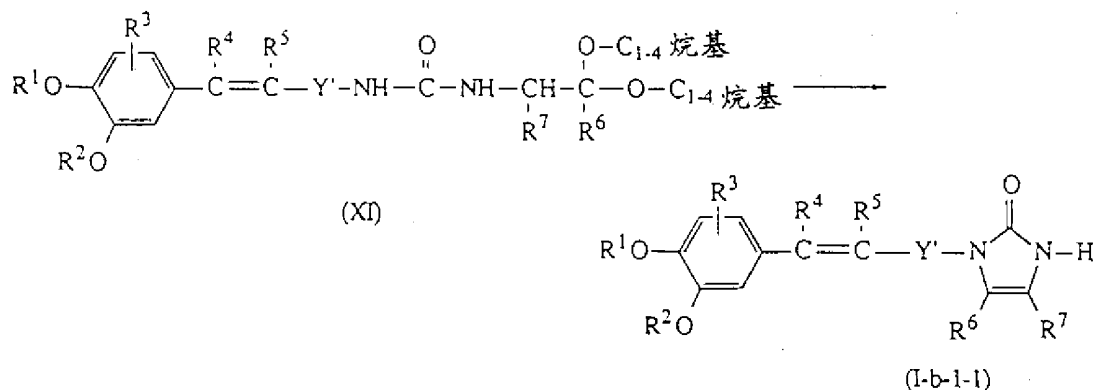
劑例如參[2-(2-甲氧乙氧基)]乙胺等，攪拌可促進反應速率。

式(I-1)化合物之替代性製備方法是使式(IX)有機金屬中間物其中M為適當的金屬離子或金屬錯合物離子，例如 Li^+ 、 $(\text{MgBr})^+$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2^+$ 或 $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3^+$ ，與適當式(X)之1,3-二羰基-2H-咪唑-2-酮衍生物反應，其中 W^2 為反應性釋離基，例如鹵素。



該反應可根據J. Med. Chem., 37(11), 1550(1994)之敘述進行。

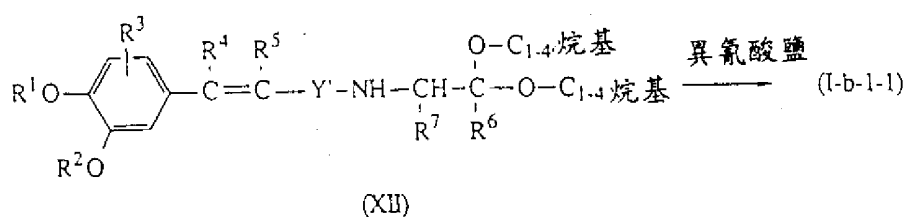
製備其中-A-B-為式(c-1)之基團的式(I)化合物，該化合物用式(I-b-1-1)表示，可輕易地得自將式(XI)中間物或其官能性衍生物在合適的酸例如氫氯酸存在下進行環化。



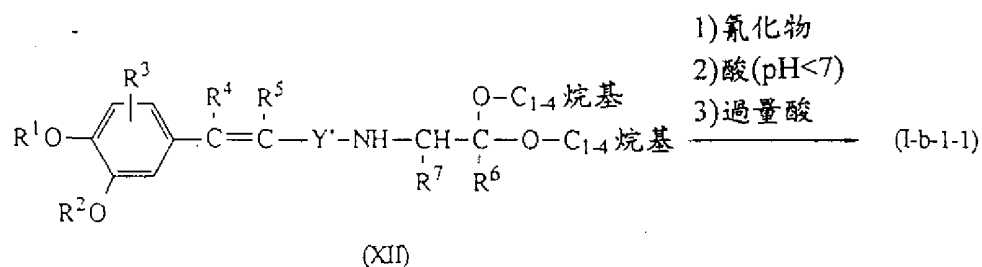
五、發明說明(16)

該環化反應可在惰性反應溶劑例如水、甲醇或其混合物中進行，攪拌與加熱可促進反應速率。

製備式(I-b-1-1)化合物也可將式(XII)中間物或其官能性衍生物在合適的異氰酸鹽例如異氰酸鉀或三甲矽烷基異氰酸鉀存在下進行環化。

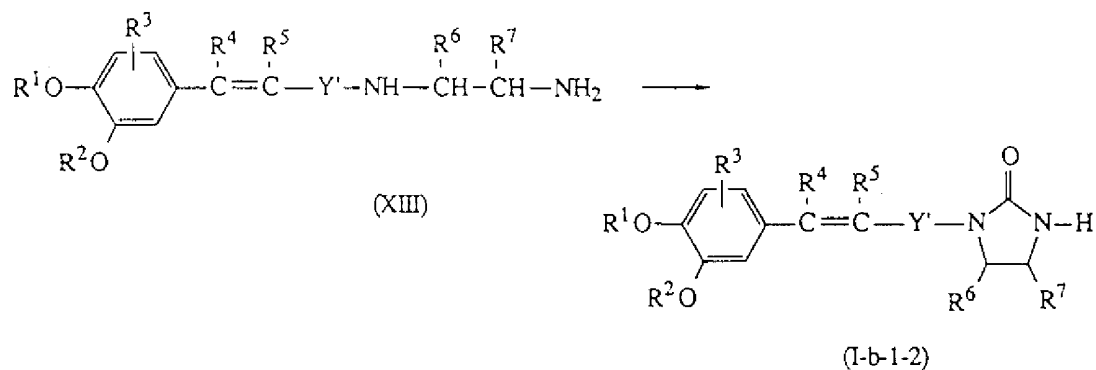


式(I-b-1-1)化合物之替代性製備方法是使式(XII)中間物與合適的氰化物例如氰化鉀反應，如此得到相對應之N-氰化物衍生物，其可在酸例如氫氯酸存在下進一步水解使反應混合物之pH為鹼性，然後將如此所形成的相對應脲衍生物在超量酸例如氫氯酸存在下進一步環化成式(I-b-1-1)化合物。



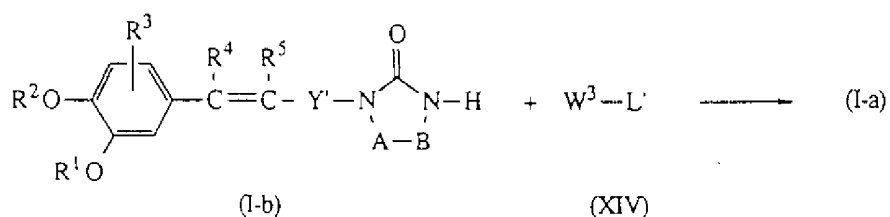
五、發明說明(17)

製備其中-A-B-為式(a-2)之基團的式(I-b-1)化合物，該化合物用式(I-b-1-2)表示，可得自將式(XIII)中間物或其官能性衍生物在惰性反應溶劑及合適的試劑例如光氣、脲或N,N'-羰基二咪唑存在下進行環化反應。



式(I)化合物也可用此項技藝中已知的官能基轉化步驟而互相轉換。

舉例而言，製備式(I-a)化合物可使式(I-b)化合物與L'-W³(XIV)反應，其中W³為反應性釋離基例如鹵素原子。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

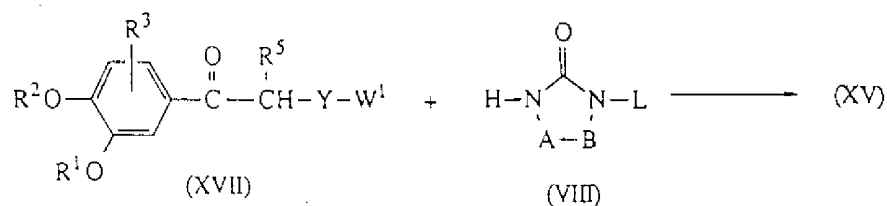
水

訂

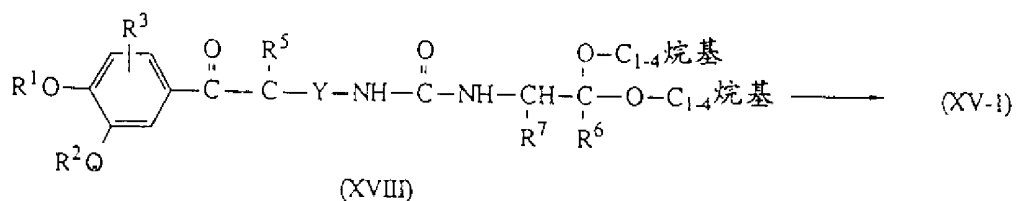


五、發明說明(19)

根據類似於從中間物(VII)及(VIII)製備式(I-1)化合物之方法，使式(XVII)中間物與式(VIII)之1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮衍生物反應，可製備式(XV)之中間物。

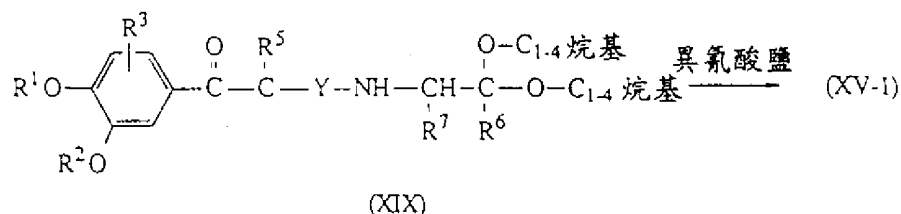


根據類似於上述從中間物(XI)製備式(I-b-1-1)化合物之方法將式(XVIII)中間物環化，可製備其中-A-B-為式(a-1)基團的式(XV)中間物，該中間物用式(XV-1)表示。

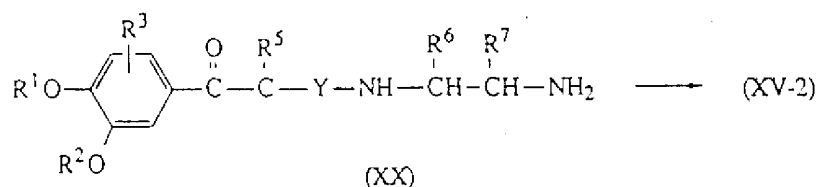


根據類似於上述從中間物(XIII)製備式(I-b-1-1)化合物之方法將式(XIX)中間物環化，也可替代地製備式(XV-1)中間物。

五、發明說明(20)

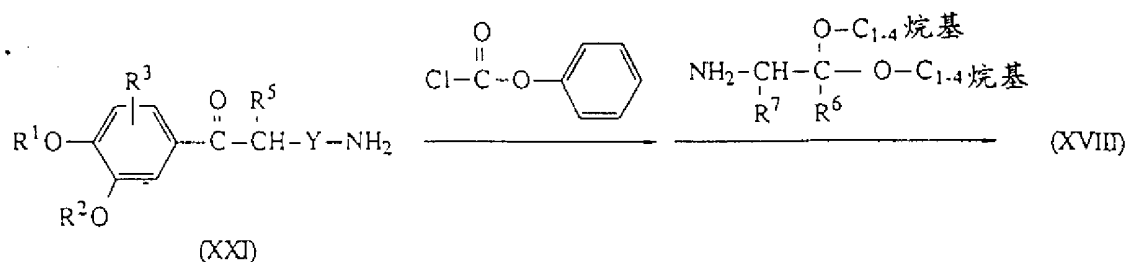


根據類似於上述製備式(I-b-1-2)化合物之方法將式(XV)中間物環化，可製備其中-A-B-為式(a-2)基團的式(XV)中間物，該中間物用式(XV-2)表示。

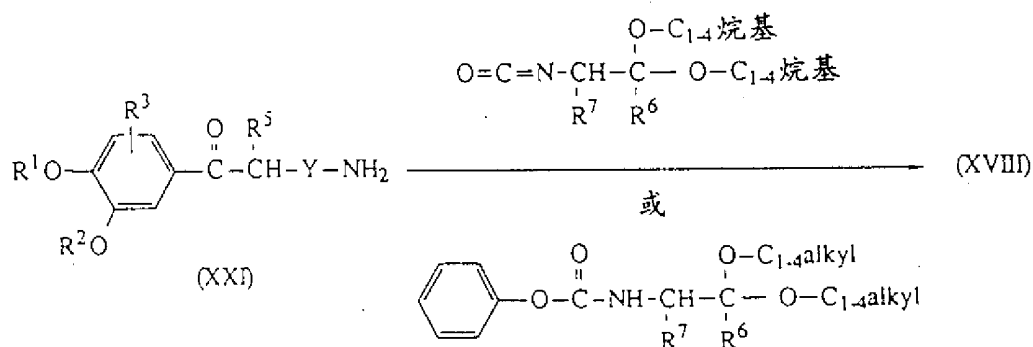


特定地說，製備式(XVIII)中間物可先用氯甲酸苯酯或其官能性衍生物使式(XXI)胺進行N-醯基化反應，該N-醯基化反應可輕易地在惰性反應溶劑例如二氯甲烷、苯或甲苯中，視需要在冰浴中冷卻，以及在鹼例如N,N-二乙基乙胺或碳酸氫鈉存在下進行，如此所得的中間物可隨後與2,2-(二C₁₋₄烷氧基)乙胺或其官能性衍生物反應而形成式(VI)中間物，該反應可輕易地在惰性反應溶劑例如1,4-環氧己烷中，在鹼例如N,N-二乙基乙胺存在下，並視需要在觸媒例如N,N-二甲基吡啶胺存在下進行，攪拌及提高溫度可促進反應速率。

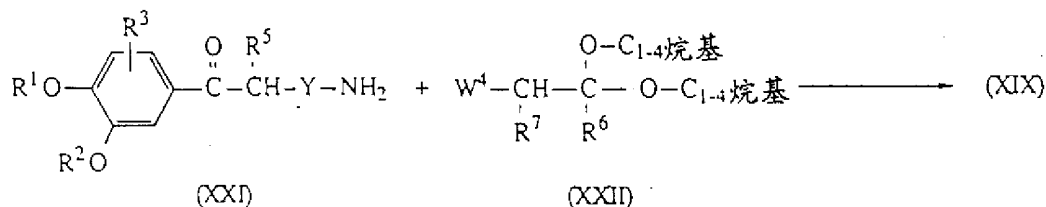
五、發明說明(2)



而且，使式(XXI)中間物與合適的試劑例如2,2-(二C₁₋₄烷氧基)乙基異氰酸酯、[2,2-二(C₁₋₆烷氧基)乙基]胺基甲酸苯酯或任何一種該試劑之官能性衍生物反應，可直接形成式(XVIII)中間物。



使式(XXI)胺與式(XXII)中間物其中W⁴為反應性釋離基例如鹵素反應，可製備式(XIX)中間物。

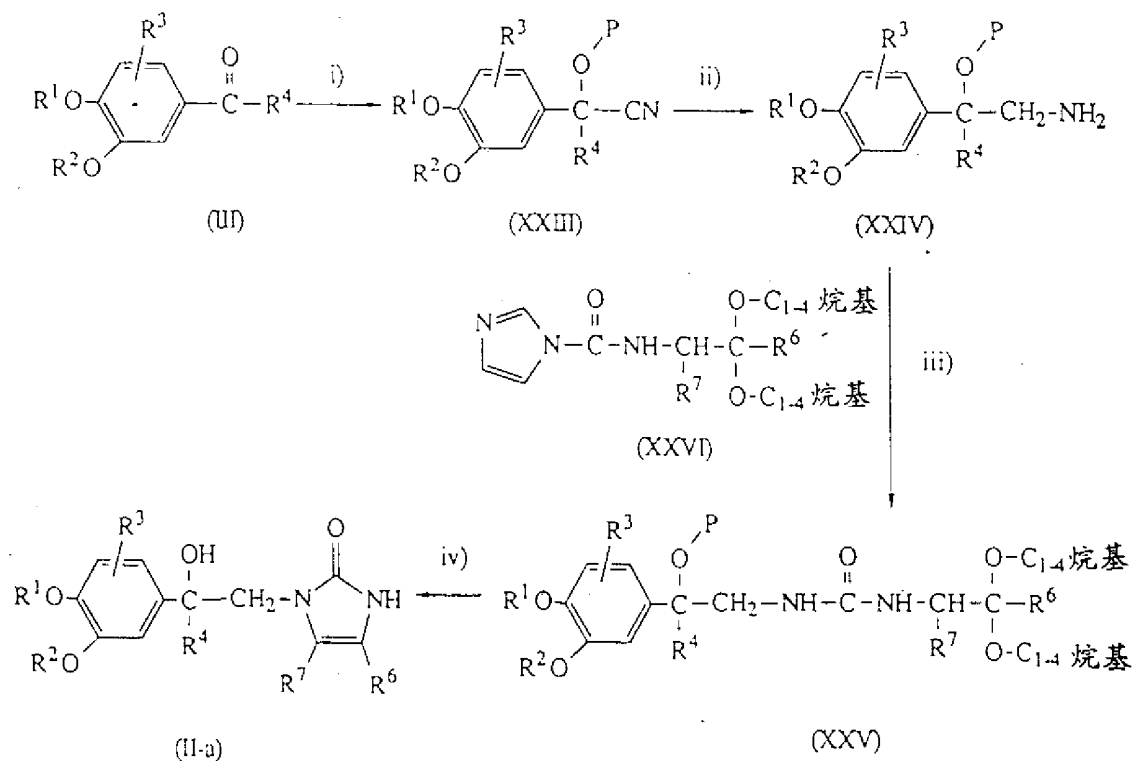


五、發明說明(22)

式(XXI)中間物可根據此項技藝中已知的步驟製備，部份式(XXI)中間物及其製備方法揭示於WO 92/00968、WO 93/15044及WO 93/15045。

而且其中R⁵為氫、Y為直接鍵且L為氫之式(II)中間物，該中間物用式(II-a)表示，可根據圖例1所示的反應方法製備。

圖例1



圖例1之步驟i)係關於使式(III)中間物與三甲矽烷基氰化物在適當觸媒例如碘化鋅存在下，於惰性反應溶劑例如二氯甲烷中反應，因此形成式(XXIII)中間物其中P為

五、發明說明 (23)

三甲矽烷基保護基或其官能性衍生物，取決於 R^1 至 R^4 之不同本質，P也可為氫。隨後在步驟ii)中，根據此項技藝中已知的技術可將式(XXIII)之腓衍生物還原成相對應之式(XXIV)胺，例如在適當的觸媒例如Raney鎳存在下用氫氣還原。然後在步驟iii)中，根據上述製備式(XVIII)中間物之步驟，可從式(XXIV)中間物製備式(XXV)中間物，該步驟之替代方法是使式(XXIV)中間物在反應惰性溶劑例如四氫呋喃中與式(XXVI)咪唑衍生物反應，以在室溫至迴流溫度間進行較佳。最後，步驟iv)係關於根據類似於上述從式(XVIII)中間物製備式(XV-1)中間物之方法，將式(XXV)中間物環化成式(II-a)中間物。

式(I)化合物、其N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類以及其立體化學異構物形式，可作為第IV類(cAMP-特定類)磷酸二酯酶(PDE)異酵素之有效抑制劑。

cAMP(腺苷環狀3',5'-單磷酸酯)為主要的第二信使，其濃度可經由酵素例如激酶之活性而影響特定細胞之活性，已知PDE IV可將cAMP水解成相對應的非活性5'-單磷酸酯代謝物，因此，抑制PDE IV導致提高在特定細胞內的cAMP量，例如呼吸性平滑肌細胞以及多種發炎細胞例如淋巴細胞如嗜鹼細胞、嗜中性細胞、嗜伊紅細胞、單核細胞及肥胖細胞，多種過敏性、異位性及發炎性疾病咸信是因為PDE IV濃度大於正常值，導致低cAMP量以及受影響細胞對刺激之過敏性(該過敏性之實例為例如從嗜鹼細胞及肥胖細胞釋出之過量組織胺或嗜伊紅細胞所形成

五、發明說明 (24)

之過量過氧化物陰離子)。據此，咸信具有磷酸二酯酶IV抑制性質之本發明化合物可用於減輕及/或治療過敏性、異位性及發炎性疾病，PDE IV抑制劑之官能性效應為例如呼吸性平滑肌之鬆弛作用、支氣管擴大作用、血小板積聚之抑制作用及白血球介體釋放之抑制作用，過敏性疾病之實例為支氣管氣喘、唇炎、膿性結合膜炎、接觸性皮膚炎及濕疹、刺激性泄瀉症、脫水性濕疹(deshydroform eczema)、蕁麻疹、脈管炎、女陰炎；異位性疾病之實例為皮膚炎及濕疹、冬令足症(winterfeet)、氣喘過敏性鼻炎；以及相關的病痛為例如牛皮癬與其他的過度增殖疾病。

本發明據此也關於使用上述定義之式(I)化合物作為藥劑，尤其是作為治療氣喘之藥劑或作為治療異位性疾病之藥劑，因此本發明之化合物可用於製造藥劑供治療氣喘性或異位性疾病，更具體地說為異位性皮膚炎。

式(I)化合物之PDE IV抑制活性可用"抑制桿狀病毒病媒在昆蟲細胞內產生再合併的人體單核淋巴細胞(MNL)IV B型磷酸二酯酶"之測試證實，數種活體內及活體外的測試可用於證實式(I)化合物在治療上述過敏性、異位性及發炎性疾病之有效性，這些測試為例如"活體外天竺鼠氣管之支氣管縮小"、"活體內天竺鼠氣管之支氣管縮小"以及"小鼠耳朵內由菌葡萄糖引發形成浮腫"之活體內測試。

而且本發明之化合物對於III族磷酸二酯酶異酵素(cGMP-抑制族)只有非常低的抑制活性，具體地說，抑制

五、發明說明 (25)

PDE III導致增加心肌內的cAMP，因而導致影響心臟的收縮力以及心臟的鬆弛，在治療上述過敏性、異位性及發炎性疾病時，很明顯地不要有心與血管的效應，因此由於本發明化合物抑制PDE IV時之濃度比抑制PDE III時之濃度低很多，其治療用途可加以調整以避免心與血管的副作用。

此項技藝中已知的PDE IV抑制劑通常導致負面的胃-腸副作用，但是大部分本發明化合物對胃-腸道只有少數效應，此可在"大鼠熱量餐之胃空虛"測試得到證實。

本文中PDE III與IV之命名係參照J.A. Beavo及D.H. Reifsnyder之分類，TIPS Reviews, 1990年4月, 150-155頁。

本發明化合物也具有胞質分裂素抑制活性，胞質分裂素為任何分泌的多肽類，其可藉由調整免疫或發炎反應中細胞間的作用而影響其他細胞之功能，胞質分裂素之實例為單細胞活素及淋巴細胞活素並可由多種細胞產生，例如單細胞活素通常是指由單細胞核細胞所產生及分泌，例如巨噬細胞及/或單核細胞，但許多其他的細胞也可產生單細胞活素，例如天然殺傷細胞、纖維織母細胞、嗜中性細胞、內皮細胞、腦星形細胞、骨髓基質細胞、皮角質細胞、及 β -淋巴細胞，淋巴細胞活素通常是指由淋巴細胞所產生者，胞質分裂素之實例包括內白血球溶菌素-1(IL-1)、內白血球溶菌素-2(IL-2)、內白血球溶菌素-6(IL-6)、內白血球溶菌素-8(IL-8)、 α -Tumor Necrosis

五、發明說明(26)

Factor (α TNF)及 β -Tumor Necrosis Factor (β TNF)。

特別需要抑制的胞質分裂素為 α TNF，過量或沒有節制的產生TNF係與促成或惡化多種疾病相關，包括風濕性關節炎、風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風性關節炎及其他關節炎症狀；敗血病、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭陰氏敗血病、毒性休克症、成人呼吸性痛苦症、腦型瘧、慢性肺發炎症、矽肺症、肺肉狀瘤病、骨質消耗症、再灌注傷害、移植物抗宿主反應、異源移植排斥症、由於感染例如感冒之發燒及肌肉疼痛、感染或惡性後之惡病質、後天免疫功能失調症(AIDS)後之惡病質、AIDS、ARC (AIDS相關之複合症)、癰瘤之形成、癰痕組織之形成、Crohn's症、潰瘍性結腸炎或派瑞斯症(pyresis)。

式(I)化合物對胞質分裂素之抑制活性，例如抑制 α TNF產生，可用"人體全血培養物中胞質分裂素之產生"的活體外測試證實。

鑑於彼等具有對PDE IV及胞質分裂素之抑制性質，本發明化合物可調配成不同的藥劑形式供藥用目的，製備本發明之藥劑組成物時，有效劑量作為活性成份之鹼式或酸式加成鹽形式的特定化合物，與製藥上可被接受之載劑緊密地混合，根據用藥所需之製備形式，這些載劑可有多種形式，這些藥劑組成物需為單位劑量形式，較宜供口服、直腸、局部性、經皮地、吸入或非經腸道注射用藥，例如在製備口服劑量形式之組成物時，在口服液體製劑例如懸浮液、糖漿、酏劑及溶液之情形下，可使用任何製藥

五、發明說明 (27)

介質，例如水、二醇類、油類、醇類等；在粉劑、丸劑、膠囊及片劑之情形下，可使用固體載劑例如澱粉、糖類、高嶺土、潤滑劑、黏著劑、分解劑等，由於其用藥之方便性，片劑與膠囊代表最有利的口服劑量單位形式，在此情形下，明顯地係使用固體製藥載劑。對於非經腸道的組成物，載劑通常包括無菌的水，至少為大部分，雖然可能包括其他成份例如助溶解劑。舉例而言，可製備成注射用的溶液其中載劑含食鹽水、葡萄糖溶液或食鹽水與葡萄糖溶液之混合物。也可製備成可注射的懸浮液，在此情形下可使用合適的液體載劑、懸浮劑等。在適於供經皮用藥之組成物中，其載劑可視需要含穿透促進劑及/或適當的濕化劑，視需要結合適當的少量自然添加劑，該添加劑對皮膚不會造成任何明顯的不良效應，該添加劑可促進對皮膚之用藥及/或有助於製備所需的組成物。這些組成物可用不同方式用藥，例如作成皮膚的貼布、貼點(spot-on)或作為軟膏，至於供局部應用之合適組成物，可包括平常用於局部用藥之全部組成物例如乳劑、膠凝劑、敷料、洗劑、酊劑、糊劑、軟膏、油膏、粉劑等，該組成物之應用可經由氣溶膠，例如含拋射劑如氮氣、二氧化碳、氟利昂，或不含拋射劑例如唧筒噴霧、液滴、乳液、或半固態物例如稠化的組成物其可經由棉花球使用。具體地說，半固態組成物例如油膏、乳劑、膠凝劑、軟膏等都可方便地使用。

為了增強藥劑組成物中式(I)化合物之溶解度及/或安定度，宜使用 α -、 β -或 γ -環糊精類或其衍生物，尤其是經羥烷基取代之環糊精類，例如2-羥丙基- β 環糊精，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

而且輔助溶劑例如醇類也可促進藥劑組成物中式(I)化合物之溶解度及/或安定度，在製備水性組成物時，本發明化合物之加成鹽類明顯地較適宜，因為其水溶性增加。

特別適於將上述的藥劑組成物調配成單位劑量形式供方便使用藥及均一劑量，劑量單位形式係指適於作為單位劑量之物體上分開的單位，每個單位含經過計算使產生所需治療效應之預先決定量的活性成份，以及所需的製藥載劑，此劑量單位形式之實例為片劑(包括刻痕或包衣片劑)、膠囊、丸劑、粉劑包裝、糯米紙囊劑、注射用溶液或懸浮液等、以及彼等之分離重複量。

本發明也關於一種方法，供治療溫血動物患有與PDE IV之不正常發酵或催化活性相關之疾病狀態，及/或與生理受傷過量胞質分裂素相關之疾病狀態，尤其是過敏性、異位性及發炎性疾病，更特定地說為氣喘性與異位性疾病，最特定地說為異位性疾病，該方法包括用藥有效治療劑量之式(I)化合物或其N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類或其立體化學異構物形式，以及混有製藥上可被接受之載劑。

一般而言，每天的有效劑量為0.01毫克/公斤至10毫克/公斤體重，以0.04毫克/公斤至5毫克/公斤體重更佳，很明顯地該每天的有效劑量可根據處理個體之反應及/或根據本發明化合物之開藥醫生的評估而降低或增加，因此上述每天的有效劑量僅供參考，而非用於限制本發明之範圍或用途。

下列實例係用於說明本發明而非限定其範圍。

五、發明說明(29)

實驗部份

式(I)化合物及部份中間物含有立體異構中心，在這些情形下，係將消旋物分離成對掌異構物，首先分離出之立體化學異構物形式稱為“A”且後者稱為“B”，而沒有進一步指明實際的立體化學組態。

製備中間物實例A.1

在 N_2 流動下，於攪拌中將二氯碘化苄基三甲銨(78克)在THF(250毫升)之溶液添加至1-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮(26.3克)於THF(250毫升)之混合物中，在RT下將所得的反應混合物攪拌歷時16小時，將溶劑蒸發並將殘留物再度溶解在乙醚(300毫升)中，將此混合物逐滴添加至5% $Na_2S_2O_4$ 溶液(400毫升)，用乙醚(100毫升)萃取水層兩次，合併的有機層用水(500毫升)萃取兩次，經由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並將溶劑蒸發，使粗油從己烷中結晶，過濾沈澱物，用己烷清洗並乾燥，產生11克2-氯-1-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮，將過濾液蒸發並使殘留物從己烷中結晶，過濾沈澱物並乾燥，產生7.4克(24.6%)2-氯-1-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮(中間物1)。

在 N_2 流動及冰浴冷卻下，在攪拌中將雙(三甲矽烷基)胺鈉(5毫升)添加至1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(0.84克)於N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)之溶液，將反應混合物攪拌歷時30分鐘。

五、發明說明 (30)

逐份添加中間物1(2.69克)並在室溫下攪拌所得的反應混合物歷時16小時，然後在50℃下攪拌歷時2小時，在甲基異丁基酮/水(200毫升/50毫升)中攪拌反應混合物，將溶劑蒸發，添加甲基異丁基酮(100毫升)並在旋轉蒸發器中共沸，用管柱層析法在矽膠上純化混合物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)97/3$)，收集所需的溶離份並將溶劑蒸發，白色固體在DIPE中攪拌、過濾、用DIPE清洗並乾燥，產生0.4克(12.6%)1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-酮乙基]-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(中間物2；熔點201.1℃)。

在 N_2 流動及-78℃下，攪拌中間物2(1克)在THF (50毫升)之混合物，逐滴添加苯基鋰(3.52毫升；1.8M溶液於環己烷/乙醚70/30)並在-78℃下攪拌混合物歷時30分鐘，使混合物溫熱至室溫並持續攪拌歷時1小時，在室溫下逐滴添加額外的苯基鋰(1.5毫升)並將混合物再攪拌歷時2小時，使混合物攪拌並迴流歷時1小時，然後在冰浴中冷卻並添加飽和的 NH_4Cl 溶液將反應停止，用 CH_2Cl_2 (100毫升)萃取此混合物三次，分離後的有機層經由 MgSO_4 乾燥，過濾並將溶劑蒸發，用短管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)90/5/5$)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，在DIPE中研磨殘留物，過濾沈澱物、用DIPE清洗並乾燥，產生0.2克(16%)(±)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-羥基-2-苯乙基]-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(中間物3)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 () Amended Page of the Chinese Specification - Encl. (III)
(民國 89 年 3 月 21 日修正並送呈)
(Amended & Submitted on March 21, 2000)

實例 A. 2

在室溫下將 1-(二苯甲基)-2-咪唑啉酮(10 克)及氫氧化鈉(100 毫克)在甲醇(50 毫升)及甲醛(50 毫升; 37%)之溶液攪拌歷時 6 小時, 將溶劑蒸發並將殘留物溶解在水中, 用 CHCl_3 萃取 3 次, 分離後的有機層經乾燥(MgSO_4)、過濾並將溶劑蒸發, 殘留物在乙醚中攪拌、過濾並乾燥, 產生 9.7 克(86.6%)產物, 一部分樣品(2.5 克)自醋酸乙酯中再結晶, 將沈澱物過濾並乾燥, 產生 0.49 克 1-(二苯甲基)-3-(羥甲基)-2-咪唑啉酮(中間物 4; 熔點 133.5°C)。

將中間物 4(8.4 克)及溴化三苯基磷(10.3 克)在乙(100 毫升)之混合物攪拌並迴流歷時 1 小時, 溶劑蒸發後將殘留物溶解在甲苯中並使沸騰, 將沈澱物過濾並乾燥, 產生 17.5 克(96.2%)溴化三苯基[3-(二苯甲基)-2,3-二氫-2-酮基-1H-咪唑-1-甲基]磷(中間物 5)。

實例 A. 3

用溴苯(18.84 克)、鎂旋條(2.9 克)、碘(催化劑量)及鋁(催化劑量)在 THF(105 毫升)中形成 Grignard 試劑, 在 N_2 氣流下將溴苯在 THF(100 毫升)中之溶液逐滴添加至鎂旋條與碘在 THF(5 毫升)之攪拌溶液, 攪拌並加熱反應混合物, 全部的溴苯添加完畢後, 攪拌並迴流反應混合物歷時 1 小時, 在冰浴中使混合物冷卻, 在 0°C 下逐滴加入 3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯甲醛(22.03 克)在 THF(80 毫升)之溶液, 在室溫下攪拌反應混合物歷時 2 小時, 然後冷卻至

五、發明說明(32)

0°C，逐滴加入飽和的 NH_4Cl 溶液(200毫升)並用 CH_2Cl_2 (100毫升)萃取此混合物兩次，分離後的有機層經乾燥(MgSO_4)、過濾並將溶劑蒸發，產生29.3克(98%)(±)-3-(環戊氧基)-4-甲氧基- α -苯基苯甲醇(中間物6)。

在室溫下將中間物6(29.3克)及氧化鎂(IV)(85克)在 CH_2Cl_2 (300毫升)之混合物攪拌歷時48小時，將反應混合物經由矽藻土過濾並將過濾液蒸發，使殘留物從DIPE中再結晶，過濾沈澱物、用DIPE清洗並乾燥，產生14克(48%)[3-(環戊氧基)-4-甲氧基]苯基甲酮(中間物7；熔點76.4°C)。

實例A.4

將雙(三甲矽烷基)胺鈉於THF之溶液(55毫升；2莫耳濃度)添加至在室溫下攪拌之2-酮基-咪唑啉-1-羧酸乙酯(1.58克)於THF(150毫升)之混合物中，持續攪拌歷時1小時，將混合物冷卻並加入在THF(50毫升)中之2-溴-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙酮(2.6克)，將混合物攪拌歷時1小時然後用水分解，用 CH_2Cl_2 萃取水層並將有機層乾燥(MgSO_4)、過濾及蒸發，用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物自醋酸乙酯中再結晶，過濾並乾燥後，得到1.57克(46.7%)3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-酮乙基]-2-酮基-1-咪唑啉-1-羧酸乙酯(中間物8；熔點133.9°C)。

五、發明說明()

修正
補充

89年7月21日

將中間物8(0.5克)及碳酸鉀(0.5克)於乙醇(50毫升)之混合物攪拌並迴流歷時30分鐘，然後冷卻並倒入水中，用 CH_2Cl_2 萃取3次，將有機層分離並蒸發溶劑，用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物自 CH_3CN 中再結晶，過濾並乾燥後，得到1.62克(37.5%)1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-酮乙基]-2-咪唑啉酮(中間物9；熔點 166.6°C)。

根據實例A.1.c敘述之步驟，製備(±)-1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-羥基-2-苯乙基]-2-咪唑啉酮(中間物10；熔點 154.4°C)。

製備式(I)化合物實例B.1

步驟1

在室溫下，將亞硫醯氯(0.5克)逐滴添加至中間物3(1克)在 CH_2Cl_2 (10毫升)之溶液，在 30°C 下將反應混合物攪拌歷時3小時，然後將溶劑蒸發，使殘留物與甲苯一起蒸發，將殘留物溶解在二氯甲烷並用 K_2CO_3 (10%溶液)清洗，有機層經由 MgSO_4 乾燥、過濾並在減壓下蒸發，得到0.8克粗1-[2-[3-環戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙烯基]-1,3-二氫-2H-咪唑啉酮(化合物1；E/Z異構物比例= 60/40)。

在矽膠管上，將化合物(1)進一步純化並分離成其純E與Z異構物，(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2)，產生50毫克

五、發明說明 ()

修正
補充

本89年二月4日

E-1-[2-[3-環戊氧基]-4-甲氧基苯基]乙炔基]-1,3-二氫-2H-咪唑酮(化合物2)及50毫克Z-1-[2-[3-環戊氧基]-4-甲氧基苯基]乙烯基]-1,3-二氫-2H-咪唑酮(化合物3)。

步驟2

在0-3°C下攪拌中間物3(1克)及三乙基矽烷(1毫升)於CH₂Cl₂(100毫升)之溶液，逐滴加入三氟醋酸(0.68毫升)於CH₂Cl₂(50毫升)之溶液歷時2小時，使所得反應混合物溫熱至室溫，然後攪拌歷時48小時，用固體Na₂CO₃將溶液中和化、過濾並蒸發過濾液，在玻璃過濾器中經由矽膠將殘留物純化(溶離液:CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物自CH₃CN中再結晶，將沈澱物過濾、用CH₃CN及DIPE清洗，然後乾燥，產生0.4克(41.6%)(E)-1-[2-(3-環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯基乙烯基]-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(化合物2)。

實例B.2

a)在室溫及N₂流動下，攪拌氫化鈉(2.88克；50%)在THF(250毫升)之混合物，逐滴加入(二乙磷酸基)醋酸乙酯(13.45克)並使溫度保持低於15°C，將反應混合物攪拌歷時30分鐘，逐份添加中間物2(6.32克)，持續攪拌歷時1小時，在冰浴中將反應混合物冷卻並用NH₄Cl溶液分解，用CH₂Cl₂萃取水層3次，分離的有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾並將溶劑蒸發，用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液:CH₂Cl₂/C₂H₅OH 95/5)，收集純的溶

五、發明說明 (35)

離份並將溶劑蒸發，使殘留物自 CH_3CN 中再結晶，將沈澱物過濾並乾燥後，得到1.19克(15.4%)(E)-3-(環戊氧基)- β -[(2,3-二氫-2-酮基-1H-咪唑-1-基)-亞甲基]-4-甲氧苯基丙酸乙酯(化合物4；熔點 164.1°C)，將過濾液蒸發，產生10克(Z)-3-(環戊氧基)- β -[(2,3-二氫-2-酮基-1H-咪唑-1-基)-亞甲基]-4-甲氧苯基丙酸乙酯(化合物5)。

在類似的方法下製備：

(E)-3,4-二甲氧基- β -[(2-酮基-1-咪唑啉基)亞甲基]苯基丙腈(化合物6)。

b)在室溫下攪拌化合物5(10克)於乙醇(50毫升)中之混合物，逐滴加入氫氧化鈉(50毫升；1當量濃度)，持續攪拌歷時16小時，將溶劑蒸發、使殘留物溶解在水中並用 CH_2Cl_2 清洗3次，用1當量濃度 HCl 將水層酸化並用 CH_2Cl_2 萃取3次，將有機層分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並將溶劑蒸發，用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物自 CH_3CN 中再結晶，將沈澱物過濾並乾燥後，得到2.2克(36.1%)(Z)-3-(環戊氧基)- β -[(2,3-二氫-2-酮基-1H-咪唑-1-基)-亞甲基]-4-甲氧苯基丙酸(化合物7；熔點 193.7°C)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

修正
補充

89年3月21日

實例B.3

將中間物10(2.04克)在THF(120毫升)及氫氯酸(6毫升; 1當量濃度)之混合物攪拌並迴流歷時8小時, 使反應混合物冷卻, 用 K_2CO_3 溶液將其鹼化並將溶劑蒸發, 將殘留物溶解在水中並用 CH_2Cl_2 萃取, 分離的有機層經乾燥($MgSO_4$)、過濾並將溶劑蒸發, 用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液: 在水中之0.5%醋酸銨/ CH_3CN 99.5/0.5), 收集所需的溶離份並將溶劑蒸發, 在DIPE中攪拌殘留物, 過濾並乾燥後, 產生0.38克(11.7%)1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基]-2-咪唑啉酮(化合物8; 熔點 $155.3^{\circ}C$)。

實例B.4

將中間物10(2克)於醋酸酐(20毫升)之混合物攪拌並迴流歷時6小時, 將溶劑蒸發並加入甲苯兩次且再度蒸發, 用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2), 收集純的溶離份並將溶劑蒸發, 產生1.2克產物, 此部份用HPLC在矽膠上純化(溶離液: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2), 收集純的溶離份並將溶劑蒸發, 產生1.02克產物, 使此部份自醋酸乙酯結晶, 將沈澱物過濾並乾燥後, 產生0.53克(24.8%)1-乙醯基-3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基]-2-咪唑啉酮(化合物9)。

五、發明說明()

正
本
備
充

實例B.5

在室溫及 N_2 流動下攪拌THF(200毫升)並加入氫化鈉(0.84克; 50%)，逐份加入中間物5(6.05克)，持續攪拌歷時2.5小時，加入中間物7(2.96克)並將反應混合物攪拌歷時16小時，在冰浴中將混合物冷卻並用 NH_4Cl 水溶液分解，然後用乙醚萃取3次，分離的有機層經乾燥($MgSO_4$)、過濾並將溶劑蒸發，用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液： CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1)，收集所需的溶離份並將溶劑蒸發，產生6克產物，此部份用管柱層析法在矽膠上純化(溶離液： CH_2Cl_2/CH_3OH 99.9/0.1)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，產生1.2克溶離份1及1.1克溶離份2，溶離份1在DIPE中攪拌、過濾並乾燥，產生0.82克(15%)(E)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯基乙烯基]-3-(二苯基甲基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(化合物10)，溶離份2在DIPE中攪拌、過濾並乾燥，產生0.57克(10.5%)(Z)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯基乙烯基]-3-(二苯基甲基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(化合物11)。

在類似的方法下製備：

(Z)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-丙烯基]-3-(二苯基甲基)-2H-咪唑-2-酮(化合物12)；

(E)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-丙烯基]-3-(二苯基甲基)-2H-咪唑-2-酮(化合物13)。

五、發明說明 (38)

C. 藥理實例

實例C.1:抑制桿狀病毒病媒在昆蟲細胞內產生再合併的人體單核淋巴細胞(MNL)IV B型磷酸二酯酶

藉由活體外測試系統偵測對再合併的人體MNL之IV B型磷酸二酯酶的抑制效應，以便評估本發明化合物對過敏性及異位性疾病之減輕及/或治療效應。

感染再合併的桿狀病毒72小時後，採集昆蟲細胞並製成500克小丸歷時5分鐘，將細胞溶解在10毫升溶解液-緩衝液其中含20毫莫耳濃度Tris、10毫莫耳濃度EGTA、2毫莫耳濃度Na₂EDTA、1%Triton-X-100、1毫莫耳濃度Na₃VO₄、10毫莫耳濃度NaF、2微克/毫升之亮肽素、胃蛋白抑制酶及抑肽酶、0.3微克/毫升之苄基醯胺及100微克/毫升之TPCK pH7.5，在冰上歷時5分鐘後，在4°C下以4000rpm將溶解的細胞離心歷時15分鐘，所得的上層澄清液經由0.45微米濾紙(Millipore)過濾並添加至TBS緩衝液(50毫莫耳濃度Tris、150毫莫耳濃度NaCl pH7.4)。

隨後將含有IV B型磷酸二酯酶(PDE)之上層澄清液添加至5毫升抗-FLAG-M₂親和性凝膠柱中，先用5毫升100毫莫耳濃度胺基乙酸pH3.5活化並用20毫升50毫莫耳濃度Tris、150毫莫耳濃度NaCl pH7.4平衡，用平衡緩衝液清洗管柱後，將PDE IV溶離成1.5毫升之溶離份並含37.5微升1毫莫耳濃度Tris pH8，將溶離份在20毫莫耳濃度Tris、2毫莫耳濃度Na₂EDTA及400毫莫耳濃度NaCl pH7.5中滲析過夜並測試PDEIV活性，在SDS PAGE及Western

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(39)

Blot(抗-FLAG-M₂)上進行確認，將活性溶離份合併，加入10%甘油並儲存在-70℃中。

孵育混合物(pH8)(200微升)含20毫莫耳濃度Tris、10毫莫耳濃度硫酸鎂、0.8微莫耳濃度³H-cAMP(310毫Ci/毫莫耳)及IV型磷酸二酯酶，其量決定於發酵活性，選用之蛋白質濃度係使在37℃下最多10分鐘之孵育期間內，磷酸二酯酶活性可顯現線性增加，且其中低於10%之初始基質被水解。

測試不同化合物對磷酸二酯酶活性之效應時，不含cAMP之介質係用化合物或其載劑(DMSO-1%最終濃度)孵育歷時5分鐘，發酵反應之啟動係經由添加³H-cAMP並停留10分鐘然後移轉至100℃水浴中的微量滴定盤歷時5分鐘，冷卻至室溫後，加入鹼性磷酸酶(0.25微克/毫升)並將混合物在37℃下孵育歷時20分鐘，隨後將100微升的混合物添加至GF-B濾紙微量滴定盤(Millipore)並填滿300微升DEAE-Sephadex-A25懸浮液，用75微升20毫莫耳濃度Tris pH7.5將盤子清洗3次，收集過濾液並在Packard Top Count閃爍計數器中計數。

本發明化合物對再合併的人體MNL之IV B型磷酸二酯酶的抑制效應，係在不同化合物濃度下測量，從如此所得之抑制值以圖形方式計算出IC₅₀值(以M表示)，化合物2、4及12之IC₅₀值低於 1×10^{-6} M，其他化合物之IC₅₀值大於或等於 1×10^{-6} M。

五、發明說明(40)

實例C.2:小鼠耳朵內由菌葡萄糖聚糖引發形成之浮腫

將正常未被感應之小鼠全身性地注射菌葡萄糖聚糖T500使血管穿透性增加，導致外滲作用且肢體浮腫，當菌葡萄糖聚糖與藍色染料一起注射時，耳朵變藍是浮腫反應之最明顯特徵

將24-26克的雄性Swiss小鼠以口服方式預先服用溶解在PEG-200之不同濃度測試化合物或溶劑，1小時後，以每10克體重用0.1毫升之體積，在小鼠身上皮下注射含12毫克/毫升菌葡萄糖聚糖T500及2.6毫克/毫升魚精蛋白天藍色染料之等滲食鹽水溶液，歷經1小時45分鐘後，用乙醚將動物殺死並將耳朵移除，根據Van Wauwe及Goossens所揭示之方法(Drug Dev. Res. 1986, 8, 213-218)進行外滲染料之萃取及定量。

染料之外滲作用係用藍化值辨識，其係定義為在雙耳上所萃取染料之濃度，背景藍化值之測定係得自將只含菌葡萄糖聚糖T500及藍色染料之食鹽水注射至一群小鼠上並計算其平均藍化值，表1列出當測試化合物以0.5毫克/公斤之劑量用藥時，與染料之背景外滲作用比較，測試化合物對染料外滲作用之抑制百分比。

表1

化合物編號	抑制%
2	15.5
4	25.9
7	49.9

五、發明說明(41)

化合物編號	抑制%
8	17.9
9	11.1
10	40.1
11	19.3

D. 組成物實例

下列調配物係實例說明根據本發明適於供全身或局部用藥至動物或人體之典型藥劑組成物。

在這些實例中所使用之"活性成份"(A.I.)係指式(I)化合物或其在製藥上可被接受之加成鹽類。

實例D.1: 膜-包衣片劑製備片劑核心

將100克A.I.、570克乳糖及200克澱粉充分混合，然後用5克硫酸十二烷酸酯鈉及10克聚乙烯吡咯啉酮在約200毫升水之溶液濕潤化，將濕的粉劑混合物過篩、乾燥並再度過篩，然後加入100克微晶態之纖維素及15克氫化的植物油，將整體充分混合並壓製成片劑，得到10,000片劑，每片含10毫克之活性成份。

包衣

將5克乙基纖維素在150毫升二氯甲烷之溶液添加至10克甲基纖維素在75毫升變性乙醇之溶液，然後加入75毫升二氯甲烷及2.5毫升1,2,3-丙三醇，將10克聚乙二醇

五、發明說明 (42)

熔化並溶解在75毫升二氯甲烷中，將後者溶液添加至前者溶液中，然後再加入2.5克十八烷酸酯鎂、5克聚乙烯吡咯啉酮及30毫升濃色懸浮劑並將整體均勻化，在包衣設備中用如此所得之混合物將片劑核包衣。

實例D.2:2%乳膏

將75毫克硬脂醇、2毫克鯨蠟醇、20毫克脫水山梨糖醇單硬脂酸酯及10毫克十四烷酸異丙酯加入雙層護套之容器內並加熱至混合物完全熔化，將此混合物添加至另外製備且溫度為70至75°C之純水、200毫克丙二醇及15毫克縮聚山梨醇油酸酯60混合物中並用均勻器使其成為液體，使所得的乳化液冷卻至低於25°C並持續混合，然後在持續混合下將20毫克A.I.、1毫克縮聚山梨醇油酸酯80及純水之溶液以及2毫克無水亞硫酸鈉魚純水之溶液添加至乳化液中，將含1克A.I.之乳膏均勻化並填入適當的管中。

實例D.3:2%局部凝膠

在200毫克羥丙基 β -環糊精於純水之溶液中加入20毫克A.I.並同時攪拌，加入氫氯酸直到完全溶解，然後加入氫氧化鈉直到pH6.0，在攪拌下將此溶液添加至10毫克角叉菜膠PJ於50毫克丙二醇之懸浮液中，在緩慢攪拌下，將混合物加熱至50°C，使冷卻至約35°C同時並加入50毫克95%(體積/體積)乙醇，加入剩餘的1克純水並將混合物混合至均勻。

五、發明說明 (43)

實例D.4:2%局部乳膏

在200毫克羥丙基 β -環糊精於純水之溶液中加入20毫克A.I.並同時攪拌，加入氫氯酸直到完全溶解，然後加入氫氧化鈉直到pH6.0，在攪拌下加入50毫克甘油及35毫克縮聚山梨醇油酸酯60，並將混合物加熱至70°C，將所得的混合物緩慢添加至100毫克礦物油、20毫克硬脂醇、20毫克鯨蠟醇、20毫克單硬脂酸甘油酯及15毫克山梨酸酯60之70°C混合物中，冷卻至低於25°C後，加入剩餘的1克純水並將混合物混合至均勻。

實例D.5:2%脂質體調配物

將10克磷脂醯膽鹼及1克膽固醇在7.5克乙醇之混合物攪拌並在40°C下加熱至完全溶解，在攪拌及在40°C加熱下將2克A.I.微粒溶解於純水中，在均勻化過程之10分鐘內將乙醇溶液緩慢添加至水溶液中，加入1.5克在純水中的羥丙基甲基纖維素並攪拌至完全膨脹，用1當量氫氧化鈉將所得的溶液調整至pH5.0並用剩餘的100克純水稀釋。

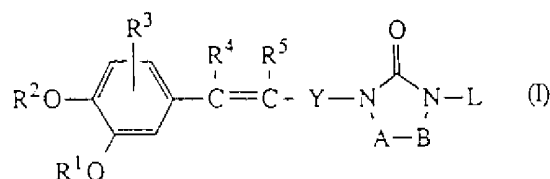
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：

1,3-二氫-1-(苯基烯基)-2H-咪唑-2-
酮衍生物

本發明係關於具有PDE IV及胞質分裂素抑制活性之下式化合物：



其N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類以及其立體化學異構物形式，其中R¹及R²彼此獨立地為氫、C₁₋₆烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₃₋₆環烷基、含一或兩個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和5-、6-或7-員雜環基、氫茚基、二環[2.2.1]-2-庚烯基、二環[2.2.1]-2-庚烷基、C₁₋₆烷基磺醯基、芳基磺醯基、或經取代之C₁₋₁₀烷基；R³為氫、鹵素基或C₁₋₆烷氧基；R⁴為氫、氟基、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基或芳基；R⁵為氫、氟基、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基或芳基；Y為直接鍵或C₁₋₃烷二基；-A-B-為式-
CR⁶=CR⁷-或-CHR⁶-CHR⁷-之二價基；L為氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基磺醯基或芳基磺醯基；芳基可視要經苯基取代；Het為嗎福啉基或視要經取代之六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡啶基、呋喃基或噻吩基；另外還敘述其藥學組成物、製備方法與作為醫藥之用途。

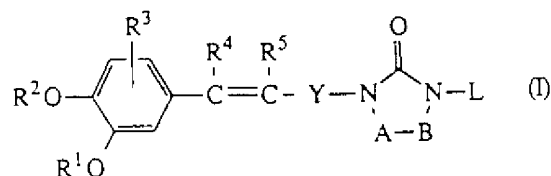
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

四、英文發明摘要 (發明之名稱：

1,3-DIHYDRO-1-(PHENYLALKENYL)-2H-IMIDAZOL-2-ONE DERIVATIVES

The present invention concerns the compounds of formula



the *N*-oxide forms, the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein R^1 and R^2 each independently are hydrogen; C_{1-6} alkyl; difluoromethyl; trifluoromethyl; C_{3-6} cycloalkyl; a saturated 5-, 6- or 7-membered heterocycle containing one or two heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen; indanyl; bicyclo[2.2.1]-2-heptenyl; bicyclo[2.2.1]heptanyl; C_{1-6} alkylsulfonyl; arylsulfonyl; or substituted C_{1-10} alkyl; R^3 is hydrogen, halo or C_{1-6} alkyloxy; R^4 is hydrogen; cyano; optionally substituted C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloxycarbonyl or aryl; R^5 is hydrogen; cyano; optionally substituted C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloxycarbonyl or aryl; Y is a direct bond or C_{1-3} alkanediyl; -A-B- is a bivalent radical of formula $-CR^6=CR^7-$ or $-CHR^6-CHR^7-$; L is hydrogen; optionally substituted C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; C_{1-6} alkyloxycarbonyl; C_{1-6} alkylsulfonyl or arylsulfonyl; aryl is optionally substituted phenyl; Het is morpholinyl or optionally substituted piperidinyl, -piperazinyl, -pyridinyl, -furanlyl or -thienyl; having PDE IV and cytokine inhibiting activity. Further, pharmaceutical compositions, preparations and use as a medicine are described.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

六、申請專利範圍

公 告 本

第 85103446 號專利申請案

ROC Patent Appln. No. 85103446

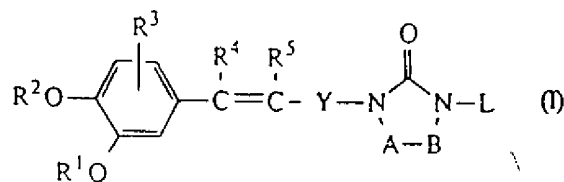
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - (Encl. I)

(89 年 3 月 21 日 送呈)

(Submitted on March 21, 2000)

1. 一種下式之化合物



其 N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類以及其立體化學異構物形式，其中：

R¹ 及 R² 彼此獨立地為 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 環烷基；

R³ 為氫；

R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、經氫基、羧基或 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代之 C₁₋₆ 烷基、或苯基；

R⁵ 為氫；

Y 為直接鍵；

-A-B- 為下式之二價基：-CH=CH- 或 -CH₂-CH₂-；

L 為氫、C₁₋₆ 烷基羰基或經苯基取代之 C₁₋₆ 烷基。

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基且 R^2 為 C_{1-6} 烷基。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 L 為氫或 C_{1-6} 烷基。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 -A-B- 為 -CH=CH- 之二價基。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為：

1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基-2-苯基乙炔基]-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮；

3-(環戊氧基)- β -[(2,3-二氫-2-酮基-1H-咪唑-1-基)亞甲基]-4-甲氧基苯基丙酸乙酯；

1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-丙烯基]-3-(二苯基甲基)-2H-咪唑-2-酮；其 N-氧化物形式、藥學上可被接受之酸式或鹼式加成鹽類以及其立體化學異構物形式。
6. 一種供治療與 PDE IV 不正常發酵或催化活性相關之疾病狀態及與胞質分裂素的過度性生理傷害相關之疾病狀態的醫藥組合物，其係包括醫藥上可接受之載體，以及治療上有效量之根據申請專利範圍第 1 項的化合物作為活性成份。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

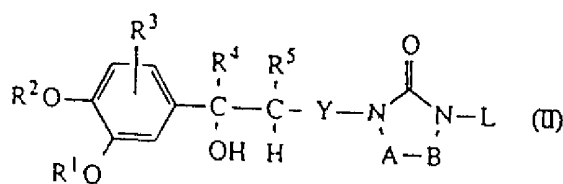
表

訂

六、申請專利範圍

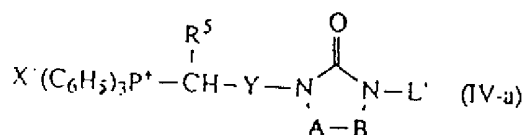
7. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其係作為供治療與 PDE IV 不正常發酵或催化活性相關之疾病狀態及與胞質分裂素的過度性生理傷害相關之疾病狀態的藥物使用。
8. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項化合物之方法，其特徵是：

a) 下式之中間物



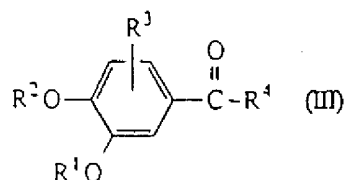
其中 R^1 至 R^5 、Y、-A-B-及 L 相同於申請專利第 1 項之定義，在反應惰性溶劑及在酸的存在下，或使用甲磺醯氯或其官能性衍生物在鹼約存在下脫水；

b) 將下式之 Wittig 試劑

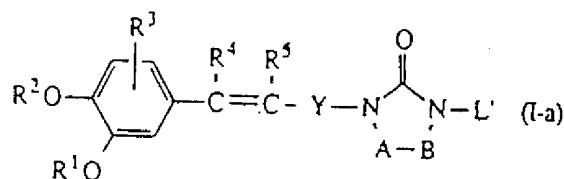


六、申請專利範圍

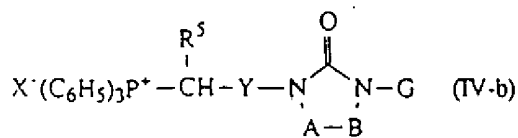
其中 R^5 、Y、及-A-B-相同於申請專利第1項之定義，X為合適的抗衡離子且 L' 為相同於L但不為氫，或將類似於式(IV-a)之磷酸酯與下式之中間物反應



其中其中 R^1 至 R^4 相同於申請專利第1項之定義，在反應惰性溶劑及在合適鹼的存在下反應，因此形成下式之中間物



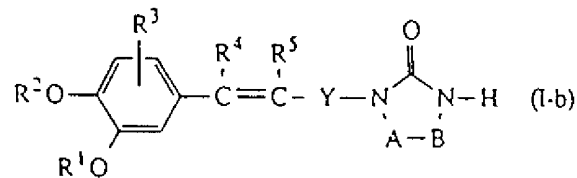
c)將下式之Wittig試劑



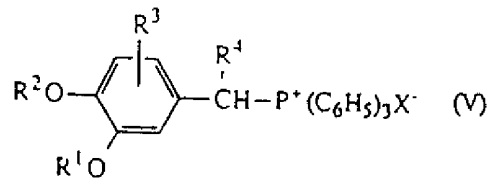
其中 R^5 、Y、及-A-B-相同於申請專利第1項之定義，X為合適的抗衡離子且G為合適的保護基，或將類似於式(IV-b)之磷酸酯在反應惰性溶劑及在合適鹼

六、申請專利範圍

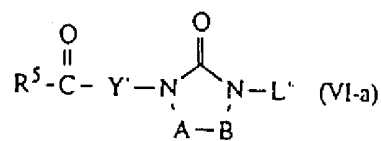
的存在下與式(III)之中間物反應，並隨後將保護基去除，因此得到下式之化合物



d) 將下式之 Wittig 試劑

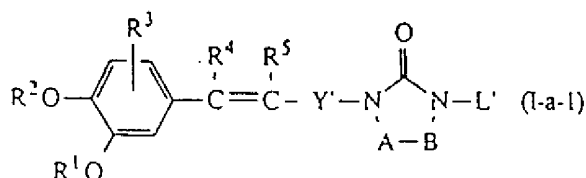


其中 R^1 至 R^4 相同於申請專利第 1 項之定義且 X 為合適的抗衡離子，或將類似於式(V)之膦酸酯與下式之中間物

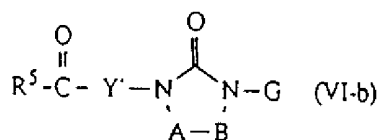


其中 R^5 及 $-\text{A}-\text{B}-$ 相同於申請專利第 1 項之定義， Y' 為 C_{1-3} 烷二基且 L' 為相同於 L 但不為氫，在反應惰性溶劑及在合適鹼的存在下反應，因此形成下式之化合物

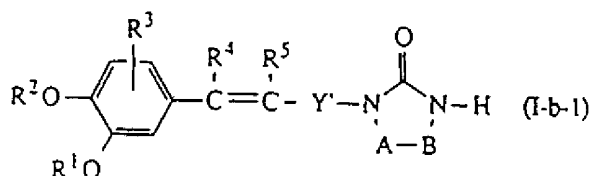
六、申請專利範圍



e) 將式(V)之 Wittig 試劑或類似於式(V)之膦酸酯與下式之中間物



其中 R^5 及 $-\text{A-B}-$ 相同於申請專利第1項之定義， Y' 為 C_{1-3} 烷二基且 G 為合適的保護基，在反應惰性溶劑及在合適鹼的存在下反應，並隨後將保護基去除，因此形成下式之化合物



且必要時，使式(I-b)化合物與式 $\text{W}^3-\text{L}'$ (XIV) 試劑反應其中 W^3 為反應性釋離基且 L' 為相同於申請專利範圍第1項所定義之 L 但不為氫，將式(I)化合物互相轉化，因此得到式(I-a)之化合物；且必要時可用酸處理而將式(I)化合物轉化成酸式加成鹽或用鹼處理而將式(I)化合物轉化成鹼式加成鹽，或相反地可用鹼處理而將酸式加成鹽轉化成自由態鹼，或用酸處理而將鹼式加成鹽轉化成自由態酸；且必要時可製備其 N -氧化物及/或立體化學異構物形式。

五、發明說明 ()

Amended Page of the Chinese Specification - Encl. (III)

(民國 89 年 3 月 21 日修正並送呈)

(Amended & Submitted on March 21, 2000)

實例 A. 2

在室溫下將 1-(二苯甲基)-2-咪唑啉酮(10 克)及氫氧化鈉(100 毫克)在甲醇(50 毫升)及甲醛(50 毫升; 37%)之溶液攪拌歷時 6 小時, 將溶劑蒸發並將殘留物溶解在水中, 用 CHCl_3 萃取 3 次, 分離後的有機層經乾燥(MgSO_4)、過濾並將溶劑蒸發, 殘留物在乙醚中攪拌、過濾並乾燥, 產生 9.7 克(86.6%)產物, 一部分樣品(2.5 克)自醋酸乙酯中再結晶, 將沈澱物過濾並乾燥, 產生 0.49 克 1-(二苯甲基)-3-(羥甲基)-2-咪唑啉酮(中間物 4; 熔點 133.5°C)。

將中間物 4(8.4 克)及溴化三苯基磷(10.3 克)在乙(100 毫升)之混合物攪拌並迴流歷時 1 小時, 溶劑蒸發後將殘留物溶解在甲苯中並使沸騰, 將沈澱物過濾並乾燥, 產生 17.5 克(96.2%)溴化三苯基[3-(二苯甲基)-2,3-二氫-2-酮基-1H-咪唑-1-甲基]磷(中間物 5)。

實例 A. 3

用溴苯(18.84 克)、鎂旋條(2.9 克)、碘(催化劑量)及鋁(催化劑量)在 THF(105 毫升)中形成 Grignard 試劑, 在 N_2 氣流下將溴苯在 THF(100 毫升)中之溶液逐滴添加至鎂旋條與碘在 THF(5 毫升)之攪拌溶液, 攪拌並加熱反應混合物, 全部的溴苯添加完畢後, 攪拌並迴流反應混合物歷時 1 小時, 在冰浴中使混合物冷卻, 在 0°C 下逐滴加入 3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯甲醛(22.03 克)在 THF(80 毫升)之溶液, 在室溫下攪拌反應混合物歷時 2 小時, 然後冷卻至

五、發明說明 ()

修正
補充

本89年二月4日

E-1-[2-[3-環戊氧基]-4-甲氧基苯基]乙炔基]-1,3-二氫-2H-咪唑酮(化合物2)及50毫克Z-1-[2-[3-環戊氧基]-4-甲氧基苯基]乙烯基]-1,3-二氫-2H-咪唑酮(化合物3)。

步驟2

在0-3°C下攪拌中間物3(1克)及三乙基矽烷(1毫升)於CH₂Cl₂(100毫升)之溶液，逐滴加入三氟醋酸(0.68毫升)於CH₂Cl₂(50毫升)之溶液歷時2小時，使所得反應混合物溫熱至室溫，然後攪拌歷時48小時，用固體Na₂CO₃將溶液中和化、過濾並蒸發過濾液，在玻璃過濾器中經由矽膠將殘留物純化(溶離液:CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物自CH₃CN中再結晶，將沈澱物過濾、用CH₃CN及DIPE清洗，然後乾燥，產生0.4克(41.6%)(E)-1-[2-(3-環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯基乙烯基]-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(化合物2)。

實例B.2

a)在室溫及N₂流動下，攪拌氫化鈉(2.88克; 50%) 在THF(250毫升)之混合物，逐滴加入(二乙磷酸基)醋酸乙酯(13.45克)並使溫度保持低於15°C，將反應混合物攪拌歷時30分鐘，逐份添加中間物2(6.32克)，持續攪拌歷時1小時，在冰浴中將反應混合物冷卻並用NH₄Cl溶液分解，用CH₂Cl₂萃取水層3次，分離的有機層經乾燥(MgSO₄)、過濾並將溶劑蒸發，用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液:CH₂Cl₂/C₂H₅OH 95/5)，收集純的溶

五、發明說明()

修正
補充

89年3月21日

實例B.3

將中間物10(2.04克)在THF(120毫升)及氫氯酸(6毫升; 1當量濃度)之混合物攪拌並迴流歷時8小時, 使反應混合物冷卻, 用 K_2CO_3 溶液將其鹼化並將溶劑蒸發, 將殘留物溶解在水中並用 CH_2Cl_2 萃取, 分離的有機層經乾燥($MgSO_4$)、過濾並將溶劑蒸發, 用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液: 在水中之0.5%醋酸銨/ CH_3CN 99.5/0.5), 收集所需的溶離份並將溶劑蒸發, 在DIPE中攪拌殘留物, 過濾並乾燥後, 產生0.38克(11.7%)1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基]-2-咪唑啉酮(化合物8; 熔點 $155.3^{\circ}C$)。

實例B.4

將中間物10(2克)於醋酸酐(20毫升)之混合物攪拌並迴流歷時6小時, 將溶劑蒸發並加入甲苯兩次且再度蒸發, 用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2), 收集純的溶離份並將溶劑蒸發, 產生1.2克產物, 此部份用HPLC在矽膠上純化(溶離液: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2), 收集純的溶離份並將溶劑蒸發, 產生1.02克產物, 使此部份自醋酸乙酯結晶, 將沈澱物過濾並乾燥後, 產生0.53克(24.8%)1-乙醯基-3-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-苯基乙烯基]-2-咪唑啉酮(化合物9)。

五、發明說明()

正
本
備
充實例B.5

在室溫及 N_2 流動下攪拌THF(200毫升)並加入氫化鈉(0.84克; 50%), 逐份加入中間物5(6.05克), 持續攪拌歷時2.5小時, 加入中間物7(2.96克)並將反應混合物攪拌歷時16小時, 在冰浴中將混合物冷卻並用 NH_4Cl 水溶液分解, 然後用乙醚萃取3次, 分離的有機層經乾燥($MgSO_4$)、過濾並將溶劑蒸發, 用管柱層析法在矽膠上將殘留物純化(溶離液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1), 收集所需的溶離份並將溶劑蒸發, 產生6克產物, 此部份用管柱層析法在矽膠上純化(溶離液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99.9/ 0.1), 收集純的溶離份並將溶劑蒸發, 產生1.2克溶離份1及1.1克溶離份2, 溶離份1在DIPE中攪拌、過濾並乾燥, 產生0.82克(15%)(E)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯基乙烯基]-3-(二苯基甲基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(化合物10), 溶離份2在DIPE中攪拌、過濾並乾燥, 產生0.57克(10.5%)(Z)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯基乙烯基]-3-(二苯基甲基)-1,3-二氫-2H-咪唑-2-酮(化合物11)。

在類似的方法下製備:

(Z)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-丙烯基]-3-(二苯基甲基)-2H-咪唑-2-酮(化合物12);

(E)-1-[2-[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1-丙烯基]-3-(二苯基甲基)-2H-咪唑-2-酮(化合物13)。

修補統 89 3.21 日

本 公 司

修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese – (Encl. I)

(89年3月21日送呈)

(Submitted on March 21, 2000)

$$\text{R}^2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^3)(\text{R}^1\text{O})-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^5)-\text{Y}-\text{N}(\text{A}-\text{B})\text{C}(=\text{O})\text{N}-\text{L} \quad (1)$$

L 為氫、C₁₋₆ 烷基羰基或經苯基取代之 C₁₋₆ 烷基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線