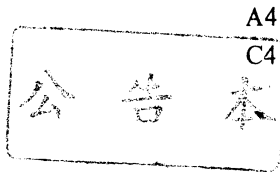


申請日期	86.5.9
案 號	86106142
類 別	C10



533202

Int. CI<sup>6</sup>以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

### ~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	整合素受體拮抗劑
	英 文	Integrin receptor antagonists
二、發明 人	姓 名	1. 包威廉 (William E. BONDINELL) 2. 米維廉 (William H MILLER)
	國 籍	1-2 皆美國籍
住、居所	住、居所	1. 美國賓州懷尼市法蘭克林街1512號 1512 Franklin Lane, Wayne, Pennsylvania 19087 U.S.A. 2. 美國賓州史維市費爾街333號 333 Fell Lane, Schwenksville, Pennsylvania 19473 U.S.A.
	姓 名 (名稱)	美商史密斯克萊美占公司 SmithKline Beecham Corporation
三、申請人	國 籍	美國籍
	住、居所 (事務所)	美國賓州法拉迪菲市法蘭克林廣場1號 One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America
	代 表 人 姓 名	史都爾·蘇特 (Stuart R. Suter)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

## 五、發明說明 ( 1 )

## 標題

整合素受體拮抗劑

## 發明範疇

本發明係相關於與整合素，例如玻連蛋白之受體及血纖蛋白原之受體，結合之醫藥上活性化合物。此等化合物係有用於抑制血小板聚集及破骨細胞附著至骨之作用。

## 發明背景

整合素係異二聚體蛋白質之一族，其一般在於調節細胞之附著。代表性之該等蛋白質為玻連蛋白之受體（為一 $\alpha_V\beta_3$ 異二聚體）及血纖蛋白原之受體（為一 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 異二聚體）。此等受體之天然配基（如玻連蛋白及血纖蛋白原）經發現，共有著-Arg-Gly-Asp-共同胺基酸序列，而該序列就以結合而論，被認為是具有決定性的。事實上，許多種整合素受體看來像是與具有該等胺基酸序列之配基進行交叉反應。例如， $\alpha_{IIb}\beta_3$ 受體與纖連蛋白(fibronectin)和玻連蛋白(vitronectin)，血小板反應蛋白和 von Willebrand 氏因子，以及血纖蛋白原起反應。機能上，血纖蛋白原（一種對於 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 具有兩個結合位置之二聚體）可與血小板表面上經活化之受體起反應。以血纖蛋白原結合相鄰血小板上之 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 時導致之交聯，被認為是血小板聚集之主要因素。將 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 受體結合至血纖蛋白原抑制之化合物，經證實於活體外時可抑制血小板之聚集，而於活體內則是抑制

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 2 )

血栓之形成。參見，例如，EP-A 0 341 915。

於各種細胞型式中，例如觀於血管之破骨細胞及內皮細胞中可發現到玻連蛋白之受體。而最近的研究已經指出，破骨細胞附著至骨基質，係經由此等細胞表面之附著受體所調節。例如，戴維斯(Davies)，等人於細胞生物學期刊(*J. Cell Biol.*)，1989，109，1817中揭示，與調節骨之吸收有所牽連之破骨細胞功能性抗原，於生物化學上，係與玻連蛋白之受體相關。已知玻連蛋白之受體結合至包含三肽 Arg-Gly-Asp (或 RGD) 基序之骨基質蛋白質，例如骨橋蛋白、骨之唾液蛋白及血小板反應蛋白。因此，郝頓(Horton)，等人於實驗細胞研究(*Exp. Cell Res.*)，1991，195，368中揭示，含有 RGD 胜肽及抗玻連蛋白之受體之抗體(23C6)，抑制象牙質之吸收及破骨細胞所造成之細胞分散。貝爾托里尼(Bertolini)等人已經於骨礦物質研究期刊(*J. Bone Min. Res.*)，6，補充(Sup.)1，S146，252中證實環-S,S-N $\alpha$ -乙醯基-半胱胺醯基-N $\alpha$ -甲基-精胺醯基-甘胺醯基-天冬胺醯基-青黴胺醯基抑制破骨細胞附著至骨。此外，賽托(Sato)，等人於細胞生物學期刊(*J. Cell Biol.*)，1990，111，1713中揭示，鋸鱗蝮蝮血抑環肽，一種包含 RGD 序列之蛇毒胜肽，對組織培養中骨之吸收為有效力之抑制劑，並抑制破骨細胞附著至骨。費雪爾(Fisher)，等人於內分泌學(*Endocrinology*)，1993，132，1411中已更進一步顯示，鋸鱗蝮蝮血抑環肽於大鼠活體內抑制骨質之重吸收。EP 528 587 及 528 586 報導，抑制由破骨細

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 3 )

胞所主導骨質重吸收之經取代之苯基衍生物。

邦迪奈爾(Bondinell)，等人於 WO 93/00095 (PCT/US92/05463)及 WO 94/14776 (PCT/US93/12436)中揭示，特定具有經取代之 6-7 雙環系之化合物，係有用於抑制血纖蛋白原( $\alpha_{IIb}\beta_3$ )之受體。其他抑制血纖蛋白原之受體之 6-7 雙環系之化合物則由布萊克朋恩(Blackburn)等人於 WO 93/08174 (PCT/US92/08788)中所揭示。布萊克朋恩(Blackburn)等人亦於 WO 95/04057 (PCT/US94/07989)中揭示，具有經 5 或 6 員環稠合至該等 6-7 雙環以形成一種三環系之化合物，係有用於作為抑制血纖蛋白原之受體之拮抗劑。其他具有選擇性抑制玻連蛋白之受體之 6-7 雙環系之化合物則係由 WO 96/00730 (PCT/US95/08306)及 WO 96/00574 (PCT/US95/08146)中所揭示。現已發現，特定之新穎三環系在於製備整合素受體之拮抗劑時，為有用之模板。同時亦以發現，此類環狀系可用作為一種模板，其經適當之取代後，可用於製備對玻連蛋白之受體或血纖蛋白原之受體具有選擇性之化合物。

## 發明提要

本發明之目的係在於提供如下文中所述之式(I)化合物，其在於整合素受體之抑制方面具有醫藥上之活性。本發明之目的亦在於提供一種模板，其經適當之取代後，對特定整合素受體，特別是與血纖蛋白原( $\alpha_{IIb}\beta_3$ )之受體或玻連蛋白( $\alpha_v\beta_3$ )之受體彼此有關之受體及其他整合素受

(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)

$X^3$  為  $CR^5R^{5'}$  ,  $NR^5$  ,  $S(O)_u$  或  $O$  ;

$R'$  為  $H$  ,  $C_{1-6}$  烷基 ,  $C_{3-7}$  環烷基- $C_{0-4}$  烷基或  $Ar-C_{0-4}$  烷基 ;

$R''$  為  $R'$  ,  $-C(O)R'$  或  $-C(O)OR^5$  ;

$R'''$  為  $C_{1-6}$  烷基 ,  $C_{3-7}$  環烷基- $C_{0-4}$  烷基或  $Ar-C_{0-4}$  烷基 ;

$R^1$  為  $H$  ,  $C_{1-6}$  烷基 ,  $C_{3-7}$  環烷基- $C_{0-4}$  烷基或  $Ar-C_{0-4}$  烷基 ;

$R^2$  為  $-OR'$  ,  $-NR'R''$  ,  $-NR'SO_2R'''$  ,  $-NROR'$  ,  $-OCR'_2C(O)OR'$  ,  $-OCR'_2OC(O)-R'$  ,  $-OCR'_2C(O)NR'_2$  ,  $CF_3$  或  $-COCR'_2R^{2'}$  ;

$R^{2'}$  為  $-OR'$  ,  $-CN$  ,  $-S(O)_rR'$  ,  $-S(O)_2NR'_2$  ,  $-C(O)R'C(O)NR'_2$  或  $-CO_2R'$  ;

$R^5$  與  $R^{5'}$  獨立地為  $H$  ,  $C_{1-6}$  烷基 ,  $C_{3-7}$  環烷基- $C_{0-4}$  烷基或  $Ar-C_{0-4}$  烷基 ;

$R^6$  為  $W-(CR'_2)_q-Z-(CR'R^{10})_r-U-(CR'_2)_s-V$ - 或  $W'-(CR'_2)_q-U-(CR'_2)_s-$  ;

$R^3$  ,  $R^4$  及  $R^7$  獨立地為  $H$  , 鹵基 ,  $-OR^{12}$  ,  $-SR^{12}$  ,  $-CN$  ,  $-NR'R^{12}$  ,  $-NO_2$  ,  $-CF_3$  ,  $CF_3S(O)_r-$  ,  $-CO_2R'$  ,  $-CONR'_2$  ,  $R^{14}-C_{0-6}$  烷基- ,  $R^{14}-C_{1-6}$  羧烷基(oxoalkyl) ,  $R^{14}-C_{2-6}$  烯基- ,  $R^{14}-C_{2-6}$  炔基 ,  $R^{14}-C_{0-6}$  烷氧基- ,  $R^{14}-C_{0-6}$  烷胺基-或  $R^{14}-C_{0-6}$  烷基- $S(O)_r-$  ;

$R^8$  為  $R'$  ,  $C(O)R'$  ,  $CN$  ,  $NO_2$  ,  $SO_2R'$  或  $C(O)OR^5$  ;

$R^9$  為  $R'$  ,  $-CF_3$  ,  $-SR'$  , 或  $-OR'$  ;

(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

t 為 0, 1 或 2 ;

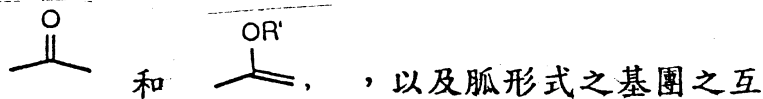
u 為 0, 1 或 2 ;

v 為 0 或 1 ; 且

w 為 0 或 1 ; 或

其醫藥上可接受之鹽類。

本發明中亦包含醫藥上可接受之加成鹽類、複合物或本發明化合物之前體藥物。前體藥物被認為是任何經共價結合之載體，其於活體中釋放出根據式(I)之活性母體藥物。除非經指明，本發明，於其中本發明之化合物可具有一或更多種對稱中心之情況下時，係包括各個獨特之非消旋化合物，其可藉由習知技藝合成並解析得。於其中化合物具有未飽和碳-碳雙鍵之情況下時，順(Z)(cis(Z))及反(E)(trans(E))異構物皆屬本發明之範圍內。於其中化合物以互變異構物形式，例如酮-烯醇互變異構物，如



變異構物，如  $\begin{array}{c} \text{NR}' \\ | \\ \text{R}'\text{R}'\text{N} \\ \backslash \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{NR}'\text{-X} \end{array}$  和  $\begin{array}{c} \text{NR}'_2 \\ | \\ \text{R}'\text{R}'\text{N} \\ \backslash \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{N-X} \end{array}$ ，存在之情形下時，各個互變異構形式經預期，無論是否處於平衡狀態下或以 R' 作適宜之取代而鎖定於某一形式時，作為是包含於本發明之範圍內。除非另有所指明，任何取代基於任何一次所發生之情況時之涵義係無關於在任何其他所發生之情況時，該取代基本身之涵義，或其他取代基本身之涵義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

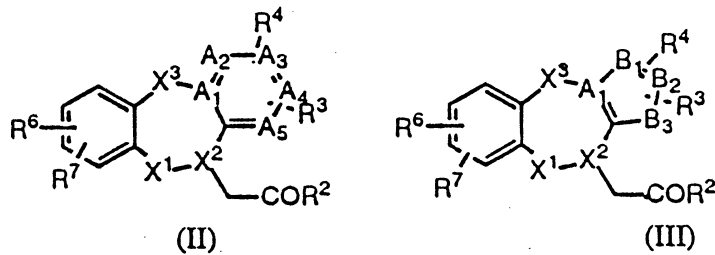
裝

訂

線

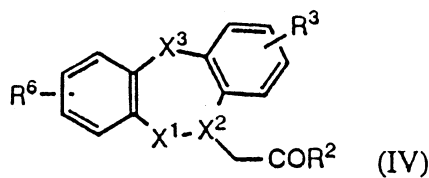
五、發明說明 ( 9 )

更特別地，化合物係具有通式(II)或(III)：

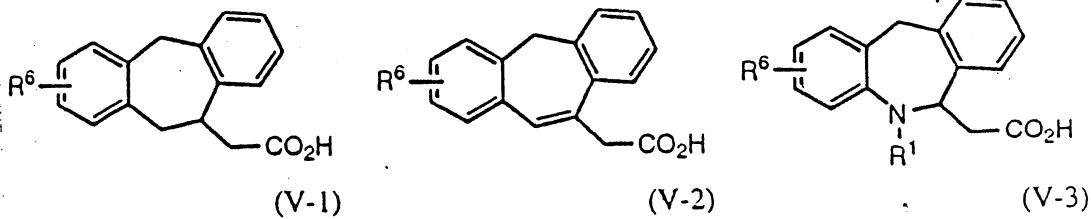


其中 A<sub>1</sub> 及 R<sup>1</sup>-R<sup>12</sup> 係如式(I)中所述，A<sub>2</sub>-A<sub>5</sub> 係選自 CH，CR<sup>3</sup>，CR<sup>4</sup> 及 N，而 B<sub>1</sub>-B<sub>3</sub> 係選自 CR<sup>3</sup>，CR<sup>4</sup>，O，N 及 S，只要是所得之 E 環為穩定且可藉由例行之製備方法而易取得。

於一項具體實施例中，此發明係一種根據式(IV)之碳環化合物：



特別地，此化合物可具式(V-1)至(V-9)：



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

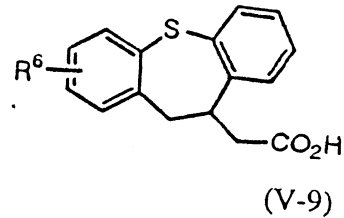
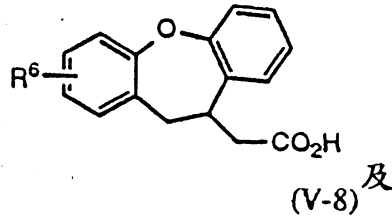
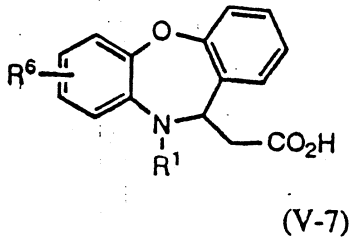
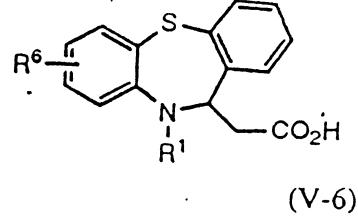
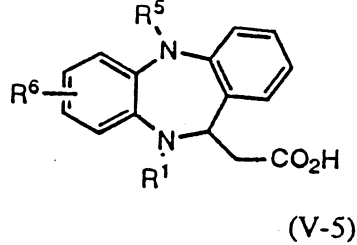
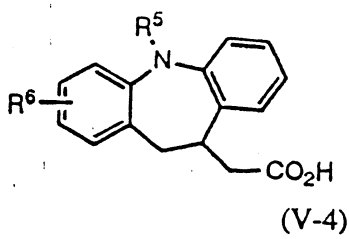
裝

訂

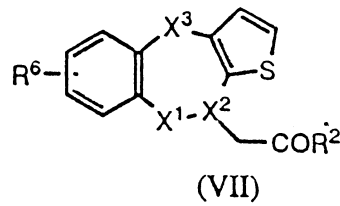
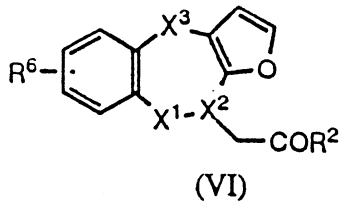
線



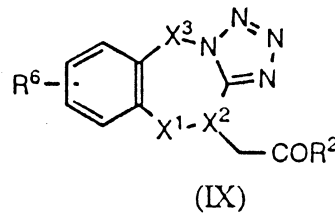
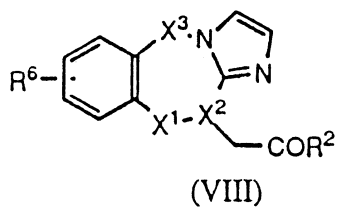
五、發明說明 ( )  
10



於其他具體實施例下，本發明之化合物包括一種於其上經有雜芳環連接之 6-7 碳環系，例如式(VI)或(VII)之化合物：



於再有之具體實施例中，此發明包括式(VIII)或(IX)之苯并氮雜萘化合物：



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

發明人  
吳瑞  
謝明

## 五、發明說明 ( 11 )

適宜地， $A_1$  為 C。

較佳地， $X^1-X^2$  為  $CHR^1-CH$  或  $NR^1-CH$ 。

適宜地， $X^3$  為  $CR^5CR^{5'}$ 。較佳地， $X^3$  為  $CH_2$ 。

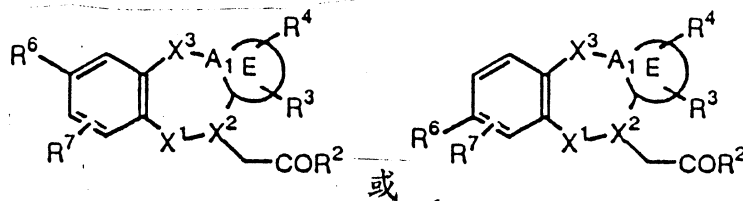
適宜地， $R^1$  為 H。適宜地， $R^2$  為  $OR'$ 。適宜地， $R^3$  及  $R^4$  為 H。

適宜地，U 為  $CONR^{15}$ ， $NR^{15}CO$ ， $CH_2CH_2$ ，或  $CH_2O$ ，其中  $R^{15}$  為 C<sub>0-1</sub> 烷基，視需要地經  $NO_2$ ，CN， $CO_2R'$ ， $R^{14}-C_{0-6}$  烷基或  $R^{14}-C_{0-6}$  烷胺基所取代。

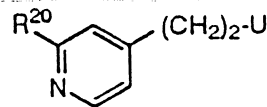
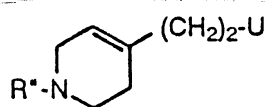
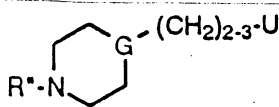
適宜地，當 U 為 Ar 時，其為一個苯環，較佳地經 1,3 二取代。

適宜地  $R^{15}$  為  $R'$ 。更適宜地  $R^{15}$  為 C<sub>1-6</sub> 烷基，最適宜地為 H 或甲基。

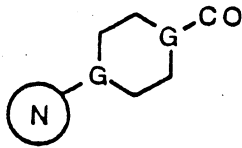
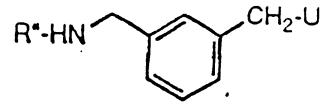
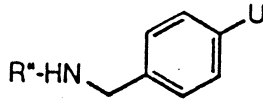
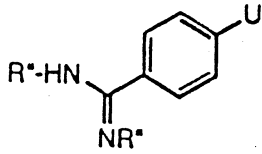
適宜地，當式(I)化合物對於血纖蛋白原之受體需要具有選擇性之親和力時， $R^6$  為  $W-(CR^2)_q-Z-(CR'R^{10})_r-U-(CR^2)_s-V$ ，且  $R^6$  較佳地經取代如：



若須有血纖蛋白原之拮抗劑活性時， $R^6$  適宜之取代基為：



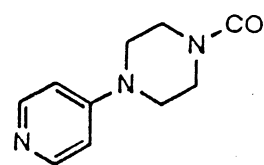
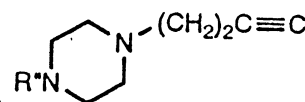
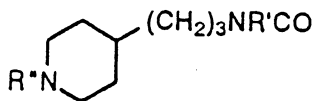
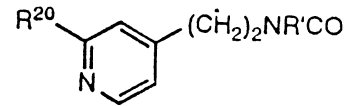
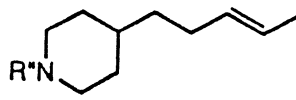
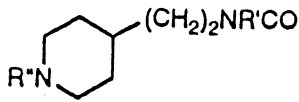
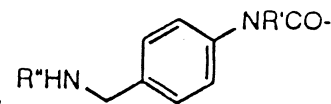
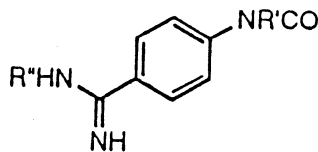
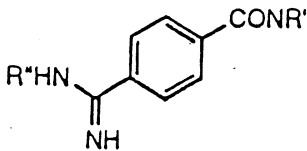
五、發明說明 ( 12 )



, R''HNC(=NH)NH-

(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CHR<sup>10</sup>)-U, 及 R''HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-U, 其中 G 為 N 或 CH; R<sup>10</sup> 為氫, 胺基, 單或二-C<sub>1</sub>-4 烷胺基, 羥基或 C<sub>1</sub>-4 烷基, 且 U 為 NR'CO, CONR', (CH<sub>2</sub>)CO, CH=CH, C≡C, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub> 及 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>。

用於促進選擇性血纖蛋白原之拮抗劑活性之特別好的取代基為：



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

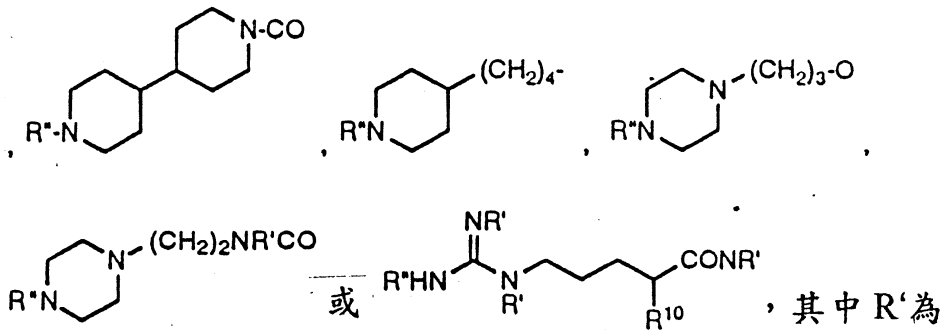
裝

訂

線

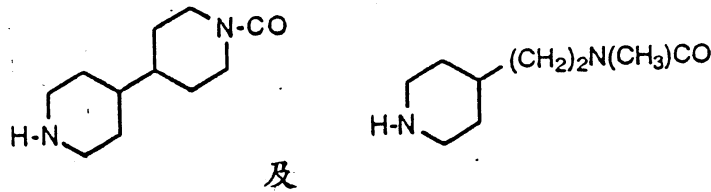


五、發明說明 ( 13 )

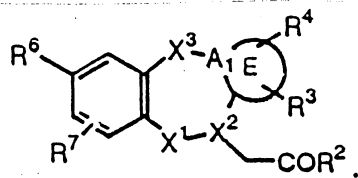


其中  $R'$  為 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基。較佳地  $R'$  為甲基且  $R''$  為 H。

該等用於  $R^6$  之特別較佳基團為：



適宜地，當式(I)化合物對於玻連蛋白之受體需要具有選擇性之親和力時， $R^6$  為  $W'-(CR^2)_q-U-$ ，且  $R^6$  較佳地經取代如：



若須有如玻連蛋白結合之活性時， $W'$  較佳之取代基為：

發明人  
經理  
評人

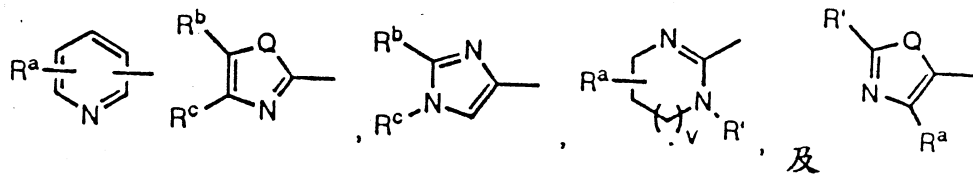
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

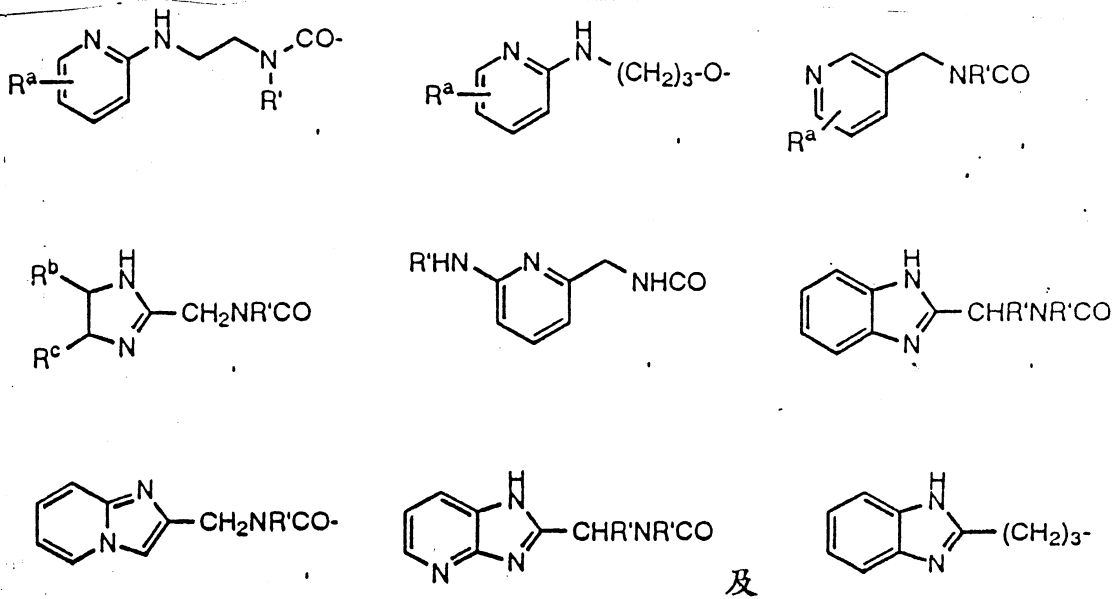
五、發明說明 ( 14)



其中  $Q$  為  $NH$ 。較佳地， $R^b$  及  $R^c$  係經接合形成環己基，  
苯基或吡啶基環。適宜地， $R^a$  為  $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧  
基或  $R^1NH$ 。

適宜地， $-(CR^1)_q-U-$  為  $(CH_2)_q-NR^1CO$ ， $(CH_2)_q-$   
 $CH_2O$ ， $(CH_2)_q-CH_2CH_2$ 。

用於增強玻連蛋白活性之特別較佳的  $R^6$  取代基為



自 6-7 環狀系之苯基環上，經由適當選擇取代基  $W$  及  
/或  $W^c$  之間隔時，可得對於玻連蛋白及血纖蛋白原二者之  
一之受體具有選擇性活性，或對於二者之受體具有雙重活

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 ( 15 )

性之化合物。通常，血纖蛋白原之拮抗劑活性偏好於連接至七員環羰基部份上之氧與 W 或 W' 之鹼性氮部份之分子內距離約為 16 埃(angstrom)；然而，玻連蛋白之拮抗劑活性則偏好於各自之酸性及鹼性中心間約為 14 埃。

此發明之特定化合物為：

(±)-10,11-二氫-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[[[(4-氮-5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]甲胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]甲胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；及

(±)-10,11-二氫-3-[1-4,4'-二六氫吡啶基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-苯并咪唑基)-1-丙基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[[[2-(2-吡啶胺基)乙基]胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-吡啶胺基)-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；及

2-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]甲胺基]羰基]-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜萘-6-乙酸。

常見使用於胜肽及化學技藝之縮寫和符號係經使用於此以描述本發明之化合物。

如應用於此之 C<sub>1-4</sub> 烷基意指包含，甲基，乙基，正丙

(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 )

之取代物，例如  $R^7$ ，可接在會導致穩定結構之任何碳原子上，並係藉由習知合成之技術可達成。

$R^{14}$ - $C_{1-6}$  烷基意指  $C_{1-6}$  烷基，其中任何碳-氫位置係經碳- $R^{14}$  鍵所取代。而就  $C_{2-6}$  烯基及  $C_{2-6}$  炔基而論， $R^{14}$ - $C_{2-6}$  烯基及  $R^{14}$ - $C_{2-6}$  炔基具有相似之涵義。

Ar，亦即芳族，如經應用於此，意指苯基，或萘基，或經  $R^7$  取代一至三個部份之苯基或萘基。特別是  $R^7$  可為  $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-4}$  烷氧基， $C_{1-4}$  烷硫基(alkthio)，三氟烷基，OH，F，Cl，Br 或 I。

Het，亦即雜環，如經應用於此，意指視需要經取代之五或六員單環，或九或十員二環，包含穩定且可藉由習知化學合成而獲得之一至三個選自氮，氧及硫之雜原子。用作說明之雜環為苯并咪喃，苯并咪唑，苯并吡喃，苯并噻吩，咪喃，咪唑，吡咯，二氫吡咯，嗎啉，六氫吡啶，六氫吡啶，吡咯，吡咯啉，四氫吡啶，吡啶，噻唑，噻吩，喹啉，異喹啉，以及四-和全氫-喹啉和異喹啉。就 Z 之部份而言，六員環之雜環包含一或二個氮，例如六氫吡啶，六氫吡啶，四氫吡啶及吡啶時係較佳之雜環。可藉由化學合成而得且為穩定之任何於此 Het 環上可獲得達三個取代基，例如經選自  $R^7$  之組合，係屬本發明之範圍內。

$C_{3-7}$  環烷意指視需要經取代之三至七個碳原子之碳環系，其可包含最多可有二個未經飽和之碳-碳雙鍵。代表性之  $C_{3-7}$  環烷為環丙基，環丁基，環戊基，環戊烯基，環己基，環己烯基以及環庚基。可藉由化學合成而得且為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 18 )

穩定之任何於此環烷環上達到三個取代基，例如經選自 R<sup>7</sup> 之組合，均屬本發明之範圍內。

(N) 如經使用於此，表示氮雜環，其可為經飽和或未飽和之穩定五-，六-或七-員單環，或七-至十-員二環，包含最多可有三個氮原子或包含一個氮原子及一個選自氧及硫之雜原子，且其可在導致穩定結構之任何原子上作取代。該環中之氮原子可經取代而導致第四級氮之結果。氮雜環之任何穩定位置均可經 R<sup>20</sup> 所取代，例如 H，C<sub>1-4</sub> 烷氧基，F，Cl，Br，I，NO<sub>2</sub>，NR'<sub>2</sub>，OH，CO<sub>2</sub>R'，CONHR'，CF<sub>3</sub>，R<sup>14</sup>-C<sub>1-4</sub> 烷基-S(O)<sub>u</sub> (例如，其中 u 為 0，1 或 2) 或 C<sub>1-4</sub> 烷基均可經任何前述之取代

基所取代。代表性之 (N) 為，吡咯啉，吡咯啉，咪唑，咪唑啉，咪唑啉，吡啶，吡啶啉，吡啶啉，六氫吡啶，六氫吡啶，嗎啉，吡啶，吡啶陽離子(pyridinium)，四氫吡啶，四氫-及六氫-氮雜萘，喹啉，喹啉陽離子(quinuclidinium)，喹啉，異喹啉，以及四-和全氫-喹啉和異喹啉。特別地，

(N) 可為吡啶基，吡咯啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，三亞甲五胺基，喹啉基或四氫吡啶基。(N) 較佳地為 4-吡啶基，4-(2-胺基-吡啶基)，4-四氫吡啶基，4-六氫吡啶基或 4-六氫吡啶基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 19 )

當  $R^b$  及  $R^c$  經接合一起而形成經  $R^b$  及  $R^c$  所依附之稠合五-或六-員芳族或非芳族環時，此形成之環通常為選自彼等列於上而用於 Het 之五-或六-員雜環，或者是苯基，環己基或環戊基環。適用於  $W'$  之較佳部份為苯并咪唑基，4-氮苯并咪唑基，5-氮苯并咪唑基及其經取代之衍生物。

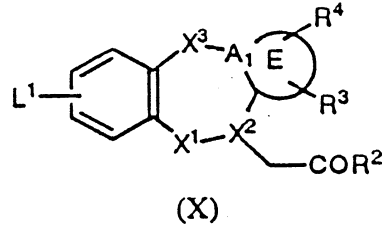
特定基團於本文中係經縮寫。t-Bu 意指第三級丁基，Boc 意指第三-丁氧羰基，Fmoc 意指芴甲氧羰基，Ph 意指苯基，Cbz 意指苄氧羰基，BrZ 意指鄰-溴苄氧羰基，ClZ 意指鄰-氯苄氧羰基，Bn 意指苄基，4-MBzl 意指 4-甲基苄基，Me 意指甲基，Et 意指乙基，Ac 意指乙酰基，Alk 意指  $C_{1-4}$  烷基，Nph 意指 1-或 2-萘基以及 cHex 意指環己基。MeArg 為  $N^\alpha$ -甲基精胺酸。Tet 意指 5-四唑基。

特定試劑經縮寫於此文中。DCC 意指二環己羰二亞胺，DMAP 意指二甲胺吡啶，DIEA 意指二異丙基乙胺，EDC 意指 N-乙基-N'(二甲胺丙基)羰二亞胺，HOBT 意指 1-羥苯并三氮唑，THF 意指四氫呋喃，DMF 意指二甲基甲醯胺，NBS 意指 N-溴-琥珀醯亞胺，Pd/C 意指碳上鈀之催化劑，DPPA 意指二苯磷醯基疊氮，BOP 意指苯并三氮唑-1-基氧-參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽，HF 意指氫氟酸，PPA 意指聚磷酸，TEA 意指三乙胺，TFA 意指三氟乙酸，PCC 意指氯鉻酸吡啶。

一種用於製備式(I)化合物時特別有用之中間物為式(X)化合物：

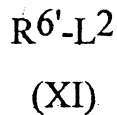


## 五、發明說明 ( )



其中  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $A_1$  及  $E$  係如式 (I) 中所述, 而且  $L^1$  對於環接合為間位並為  $CHO$ ,  $CO_2R'$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OH$ ,  $CF_3SO_3$ ,  $CH_2-T$  或  $NR'R^{15}$ , 以及  $T$  為  $OH$ ,  $NHR^{15}$ ,  $Cl$ ,  $Br$  或  $I$ 。較佳地,  $L^1$  為  $OH$ ,  $CF_3SO_3$ ,  $CO_2R'$  或  $NR'R''$ , 且  $R^1$  為  $H$ ,  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{1-4}$  烷氧基,  $R^2$  為  $C_{1-6}$  烷基, 或苄基,  $R^4$  為  $H$  或  $Q-C_{1-6}$  烷基, 以及  $R^5/R^{5'}$  為  $H$ ,  $H$ 。較佳地,  $A_1$  及  $E$  環係一起形成稠合苯基環,  $X^1-X^2$  為  $CHR^1-CH$  或  $NR^1-CH$ , 及  $X^3$  為  $CHR^5$ 。

通常式 (I) 化合物係經由將式 (X) 中間物與式 (XI) 化合物:



偶合而製備得, 其中  $R^{6'}$  為  $W-(CR^2)_q-Z-(CR^1R^{10})_r-U-(CR^2)_s-L^2$  或  $W'-(CR^2)_q-L^2$ , 其中  $W$ ,  $W'$ ,  $R^1$ ,  $Z$ ,  $R^{10}$ ,  $U$ ,  $q$ ,  $r$  及  $s$  係如式 (I) 中所述, 而  $L^2$  為  $OH$ ,  $NHR^{15}$ ,  $CC$ ,  $CHO$ ,  $CO_2R'$ ,  $Br$ ,  $I$  或  $Cl$ 。於特定情形下, 可能需要進一步地藉由適當的反應來引入官能基,



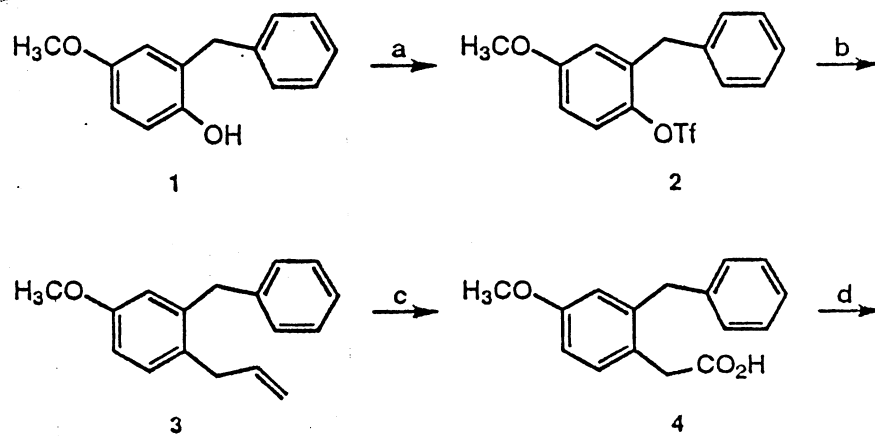
## 五、發明說明 ( )

21

或移除保護基以修飾 W 或 W' 基，係於此文另中作說明。通常，偶合將導致 U 或 V 基之形成，而用於該偶合反應之方法為此項技藝所熟知。WO 93/08174 (PCT/US92/08788; 基那技術(Genentech))，WO 93/08174 (PCT/US92/08788; 基那技術(Genentech))，WO 96/00730 (PCT/US95/08306; 史密斯克萊美占(SmithKline Beecham))，WO 96/00574 (PCT/US95/08146; 史密斯克萊美占(SmithKline Beecham))，WO 93/00095 (PCT/US92/05463; 史密斯克萊美占(SmithKline Beecham))以及 WO 94/14766 (PCT/US93/12436; 史密斯克萊美占(SmithKline Beecham))概括地揭示該等反應且將其併入本文作為參考文獻。

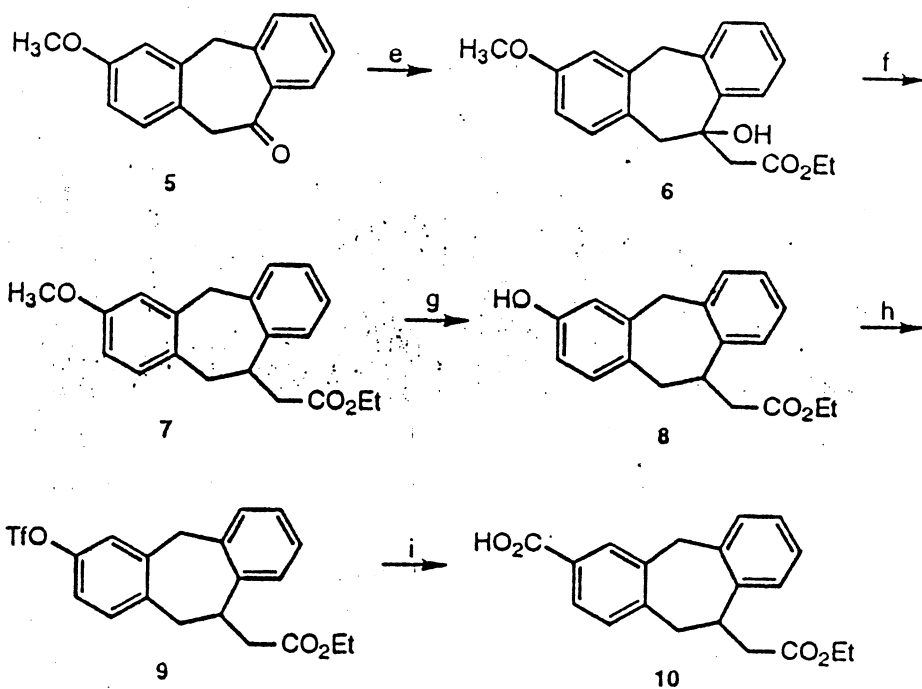
式(X)化合物，其中 A<sup>1</sup> 為 C 且 A<sup>2</sup>-A<sup>4</sup> 為 CH，係藉由述於流程圖 1 之方法而製備得：

流程圖 1



## 五、發明說明 ( )

流程圖 1 (續)



a) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-二甲吡啶, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) 烯丙基三正丁錫, LiCl, (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, DMF; c) RuCl<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, CCl<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O; d) PPA; e) EtoAc/LiHMDS, THF; f) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, 濃 HCl, AcOH; g) EtSH, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-二甲吡啶, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; i) CO, Pd(OAc)<sub>2</sub>, KOAc, dppf, DMSO。

將 2-苄基-4-甲氧酚(美國化學學會期刊(J. Am. Chem. Soc.)1949, 71, 64)在適當之鹼,例如 2,6-二甲吡啶存在下,於惰性溶劑中,一般為 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,藉由與三氟甲磺

## 五、發明說明 ( 23 )

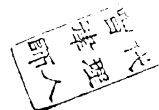
酸酐(Tf<sub>2</sub>O)反應而轉化成相對應的三氟甲磺酸酯，流程圖 1 之化合物 2 (例如，1-2)。藉由逖雷(Tilley)於(有機化學期刊(J. Org. Chem.) 1990, 55, 906)中所述之方法，在 LiCl 及鈀催化劑，例如氯化雙(三苯基膦)鈀(II) ((Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>)存在下，將 1-2 與烯丙基三正丁錫反應而得 1-3。將 3-流程圖 1 中之烯烴進行氧化斷裂，而直接提供羧酸 1-4，其可於適當水性溶劑，例如水性丙酮或水性乙酸之中，藉由與適當之氧化劑，傳統地為 KMnO<sub>4</sub> 反應而達成。然而，較佳地，將 1-3 之烯烴氧化斷裂以直接提供羧酸 1-4，可根據夏普雷斯(Sharpless)所指導之一般方法(有機化學期刊(J. Org. Chem.) 1981, 46, 3936; 有機化學期刊(J. Org. Chem.) 1985, 50, 1560, 註腳 4) 進行，其中 RuO<sub>4</sub> 係於適當 CCl<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN 及 H<sub>2</sub>O 混合之溶劑中，藉由將 RuCl<sub>3</sub> 或 RuO<sub>2</sub> 與 NaIO<sub>4</sub> 或 H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> 反應，而於原位中產生。替代地，此氧化作用可藉兩項操作而實施，包含將烯烴氧化斷裂成相對應醛類之第一階段，其係藉由習於該項技藝人士所熟知之程序而達成，隨後使用，例如述於皮尼克(Pinnick) (四面體(Tetrahedron) 1981, 37, 2091) 或達坎奈爾(Dalcanale)或蒙塔那利(Montanari) (有機化學期刊(J. Org. Chem.) 1986, 51, 567) 之 NaClO<sub>2</sub>，將此醛類氧化成羧酸。1-4 至 1-5 之環化作用可根據普洛克特(Proctor)，雷恩福立(Renfrew)，及塞維吉(Savage)於(美國化學學會期刊(J. Am. Chem. Soc.) (C) 1969, 1000) 中所述之方法，使用聚磷酸而達成。替代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 24 )

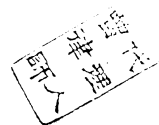
地，經由 1-4 相對應之酸而將 1-4 轉化成 1-5，其係藉由習於該項技藝人士所熟知之方法而製備得。將此酸性氯化物，於惰性溶劑，例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或  $\text{CS}_2$  中，藉由適當之夫里得-夸夫特(Friedel-Crafts)催化劑，例如  $\text{AlCl}_3$  或  $\text{SnCl}_4$  之處理，以得到環酮 1-5。將於醛醇型反應之 1-5 與乙酸乙酯之烯醇酯，其係可將乙酸乙酯暴露於適當之鹽胺鹼，例如二異丙鹽胺鋰(LDA)或雙(三甲矽烷基)鹽胺化鋰(LiHMDS)之中而產生，以進行反應得到 1-6。儘管常採用存於各種添加劑，例如 HMPA 或 TMEDA 之 THF，但通常仍選用 THF 作為醛醇反應之溶劑。將 1-6 還原至 1-7 係藉由於適當溶劑，例如乙酸，在無機酸，例如 HCl 之存在下，於適當催化劑，例如於活性碳上之鈀金屬(Pd/C)上進行氫解作用而達成。替代地，於三氟化硼合乙醚之存在下，藉由奧芬諾鮑羅斯(Orphanopoulos)及斯摩奴(Smonu)於(合成通報 (*Synth. Commun.*) 1988, 833) 中之一般方法，將 1-6 以三乙矽烷處理而達成此還原作用。將 1-7 之乙醚去除以得到 1-8 係藉由存於惰性溶劑，例如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之  $\text{BBr}_3$ ，與存於惰性溶劑，較佳地為  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之乙硫醇及  $\text{AlCl}_3$  進行反應而達成。其他可用於去除甲醚之有用的方法係如葛里內(Greene)於約翰威利父子(John Wiley and Sons)出版社所出版之“有機合成之保護基”(“Protective Groups in Organic Synthesis”)中所述。將 1-8 之三氟甲磺酸酯，1-9，藉由前述用於將 1-1 轉化至 1-2 之方法，根據凱克奇(Cacchi)及路皮(Lupi)於(四面體書信(*Tet. Lett.*) 1922, 33,

(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 )

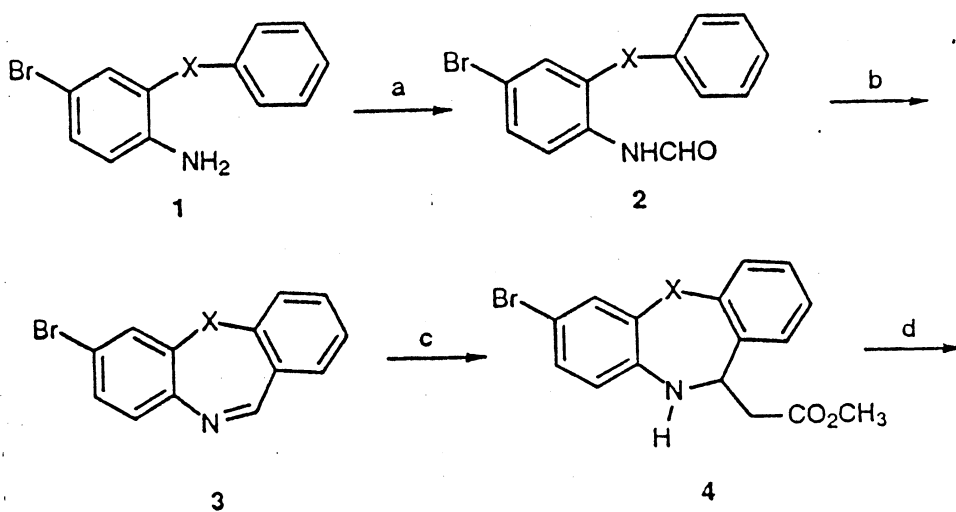
3939) 中所述之一般方法，於乙酸鉀，1,1'-雙(二苯膦基)二(環戊二烯)亞鐵(dppf)，以及鈀催化劑之存在下，於適當溶劑，例如 DMSO 中，與一氧化碳反應而製備得。

由上面之描述很明顯地，倘若將化合物 1-6 去水合，而非進行氫化作用時，可得通式(V-2)之化合物。

除了例如將 1-4 化合物以藉由技藝所知之方法所製得之 4-甲氧基-2-(苯胺基)-，或 2-(苯氧基)-，或 2-(苯硫基)-苯乙酸進行取代外，其中  $X^3$  為  $NR^5$ ，O 或  $S(O)$  之式(I)化合物，係藉由使用流程圖 1 之一般方法而製備得。

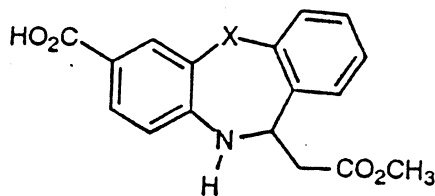
式(X)化合物，其中  $X^1-X^2$  為  $NR^1-CH$  且  $X^3$  為  $CR^5CR^{5'}$ ， $NR'$ ，O 或  $S(O)$  之式(I)化合物，係藉由述於流程圖 2 之一般方法而製備得：

流程圖 2



## 五、發明說明 ( 26 )

流程圖 2 ( 續 )



5

a)  $\text{HCO}_2\text{H}$  ,  $\text{Ac}_2\text{O}$  ,  $\Delta$  ; b)  $\text{POCl}_3$  , PPA ,  $\Delta$  ; c)  $\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ -第三-Bu , TMSCN ,  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ; d)  $\text{CO}$  ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  , KOAc , dppf , DMSO 。

流程圖 2 之化合物 1 ( 例如 , 2-1 ) , 係藉由習於該項技藝所熟知之方法而合成。替代地 , 溴基可被碘基 , 三氟甲磺醯烷基或可經轉換成溴基 , 碘基或三氟甲磺醯烷基之基團所置換。藉由適宜之試劑 , 例如甲酸 , 甲酸酯 , 或甲酸酐 , 於適當溫度下之適宜溶劑中之處理 , 將化合物 2-1 轉化成 N-甲醯基化合物 2-2 。藉由適宜之試劑 , 例如聚磷酸及氧氯化磷之混合物 , 於適當溫度下之處理 , 將化合物 2-2 轉化成環亞胺 2-3 。採用日本化學學會會報 (*Bull. Chem. Soc. Jpn.*) 1990 , 63 , 3122-3131 中之一般程序 , 藉由適宜之試劑 , 例如乙酸甲酯之第三-丁二甲矽烷縮酮縮醛 , 於含有三甲矽烷氧酸酯存在及適宜之催化劑 , 例如二- $\mu$ -氯-雙(1,5-環辛二烯)-二鎊 ( $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ ) 下之適宜溶劑 , 例如二氯甲烷之中 , 而將化合物 2-3 轉化成乙酸酯 2-4 。替



## 五、發明說明 ( 27 )

代地，採用法國化學學會會報 (*Bull. Soc. Chim. Fr.*)

1973，1668 中之一般程序時，可使用雷福馬斯基試劑。

替代地，採用美國化學學會期刊 (*J. Am. Chem. Soc.*)

1950，72，3874 中之一般程序時，可使用存於乙酸之乙酸酐。

根據述於流程圖 1 之一般方法，將化合物 2-4 轉化成羧酸 2-5。

採用有機化學期刊 (*J. Org. Chem.*) 1974，39，3327 中之一般程序，藉由以 CO，一級或二級胺以及鈀催化劑處理時，式(I)化合物，其中 U 為 NR'CO 亦可直接自化合物 1-9 或 2-5 取得。

簡單之經三取代苯起始物質係商業上可得或藉由習於該項技藝人士所熟知之例行方法而製備得。

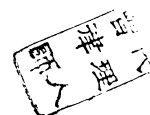
偶合以形成醯胺鍵結之方法係習於該項技藝人士所普遍熟知。肽合成之方法通常藉由波唐斯基(Bodansky)等人，肽合成之實習(THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS)，史匹格-威雷葛(Springer-Verlag)，柏林(Berlin)，1984 而開始。艾力(Ali)等人於醫藥化學期刊 (*J. Med. Chem.*)，29，984 (1986) 及醫藥化學期刊 (*J. Med. Chem.*)，30，2291 (1987) 中所述為一般用作說明此技術並併入本文作為參考文獻。於此經使用之偶合試劑代表可用以形成醯胺鍵結之試劑。代表性之偶合方法係利用羰二亞胺，經活化之酞類和酯類以及醯基鹵化物。代表性之試劑有如 EDC，DCC，DPPA，BOP 試劑，HOBt，N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



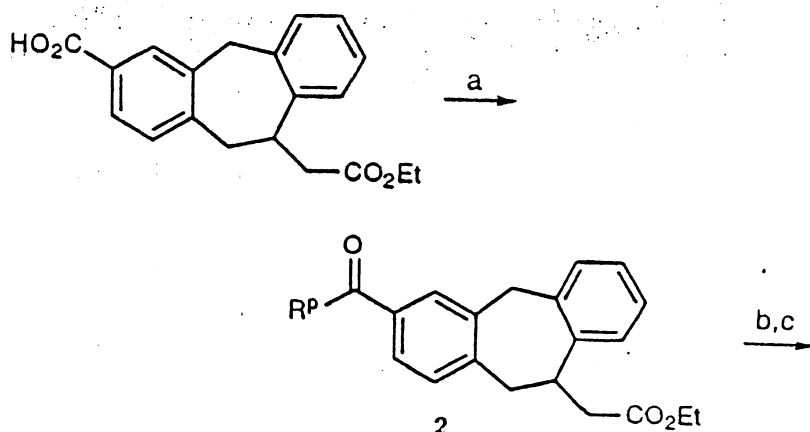
## 五、發明說明 ( 28 )

羥丁二醯亞胺以及草醯氣。

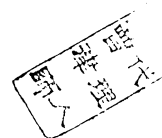
代表性地，使用適宜之羧二亞胺偶合劑，例如  $N,N'$ -二環己基羧二亞胺(DCC)，視需要地於催化劑，例如 1-羥苯并三氮唑(HOBT)及二甲胺吡啶(DMAP)之存在下，將胺或苯胺，經由其自由胺基偶合，以形成適當之羧酸受質。其他之方法，例如形成經活化之酯類，酞類或醯基鹵化物，或經適宜保護之酸受質之自由羧基，並於隨後與經適宜保護之胺類之自由胺，視需要地於鹼存在之下反應，亦為適宜的。例如，於無水溶劑，如二氯甲烷或四氫呋喃(THF)中，在鹼，如  $N$ -甲嗎啉，DMAP 或三烷基胺存在下，將經保護之 Boc-胺基酸或 Cbz-甲脒基苯酸以氯甲酸異丁酯處理以形成“經活化之酞類”，隨後將其與第二個經保護之胺或苯胺之自由胺反應。

藉由偶合反應，例如流程圖 3 中之醯胺偶合反應，將化合物，例如 1-10 轉化成式(I)化合物。

流程圖 3

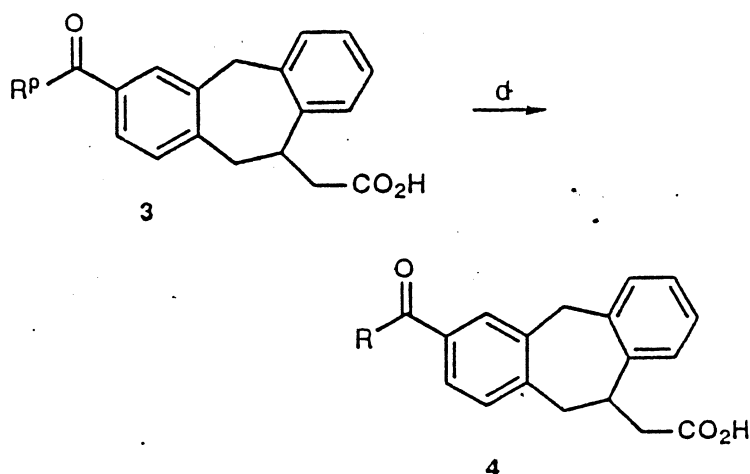


30



## 五、發明說明 ( 29 )

流程圖 3 (續)



a) 1-BOC-4,4'-二六氫吡啶 [RP], EDC, HOBt-H<sub>2</sub>O, (i-Pr)<sub>2</sub>NEt ; b) 1.0 N LiOH, THF, H<sub>2</sub>O ; c) 0.1 N HCl, H<sub>2</sub>O ; d) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [R=1-(4,4'-二六氫吡啶)]。

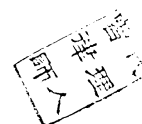
使用，例如 EDC 及 HOBt，或 SOCl<sub>2</sub> 將如述於流程圖 1 所製得之(±)-10,11-二氫-3-羧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(1-10)轉化成羧酸之經活化形式，隨後將此經活化之形式與適當之胺，例如 1-BOC-4,4'-二六氫吡啶或 2-(甲胺基)甲二苯并咪唑二氫氯酸鹽，於適當之溶劑，例如 DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 或 CH<sub>3</sub>CN 中進行反應以提供流程圖 3 之化合物 2 (例如，3-2)。視是否需要酸之中和作用，而可使用所添加之鹼，例如二異丙基乙胺((i-Pr)<sub>2</sub>NEt)或吡啶。許多用於將羧酸轉化成醯胺之另外的方法為已知，且可於標準參考書籍，例如“有機合成方法綱要”

## 五、發明說明 ( 30 )

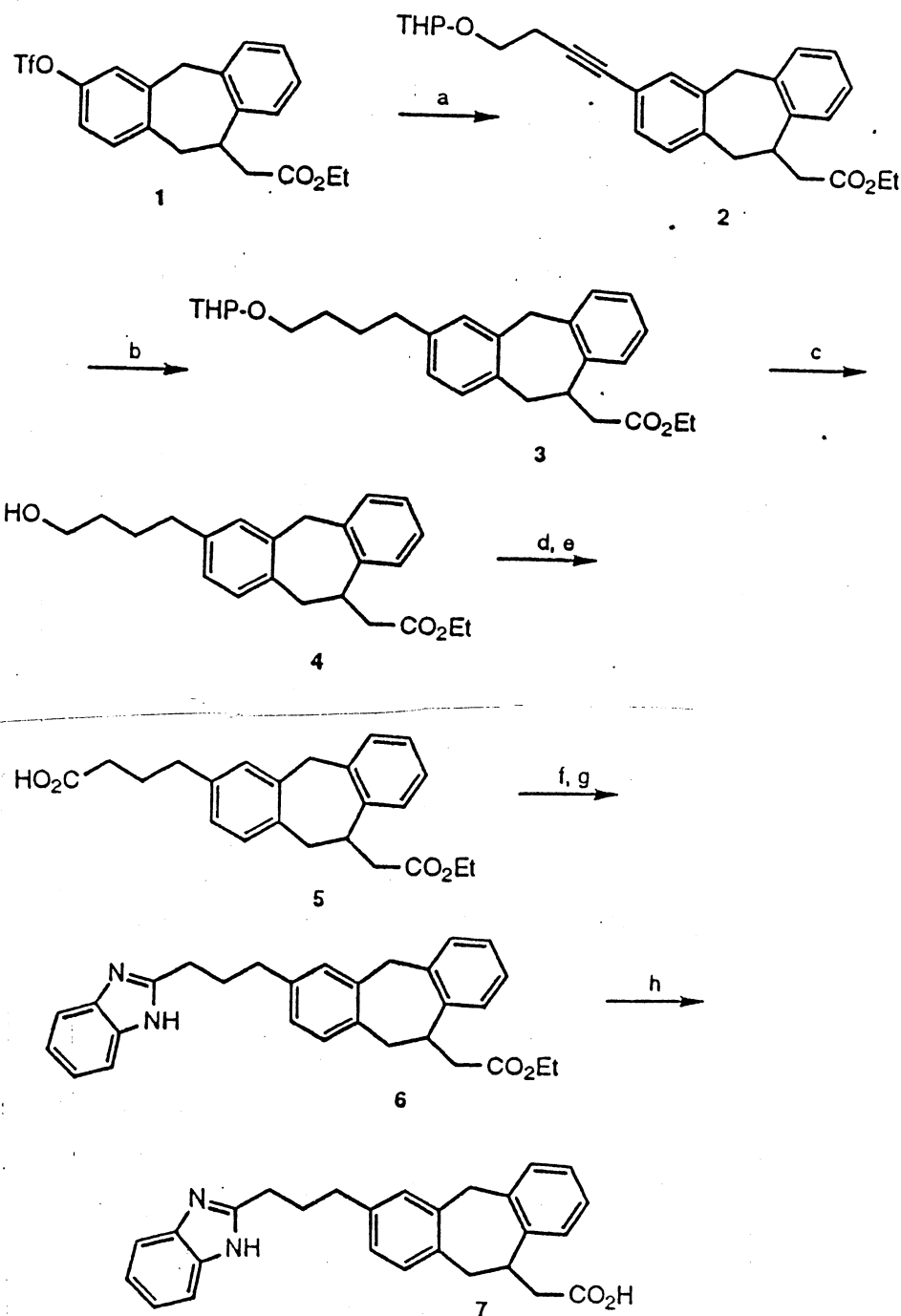
“Compendium of Organic Synthetic Methods”，卷 I-IV（威利—國際科學(Wiley-Interscience)所出版）中尋得。使用水性鹼，例如存於水性 THF 之 LiOH 或存於水性甲醇之 NaOH 將乙酸乙酯 5-2 水解，並將此中間物羧酸鹽以適宜之酸，例如 TFA 或 HCl 酸化，以提供羧酸 1-3。替代地，若需要，可將中間物羧酸鹽單離，或藉由習於該項技藝人士所熟知之方法製備得此自由羧酸之羧酸鹽。假若形成醯胺鍵結反應（1-10 至 3-2）中胺類部份帶有保護基時，使用適合於將經採用之特定保護基去除保護作用之方法，於酯類水解步驟之前或後，將此保護基去除。該等方法係述於格林 (Green) “有機合成中之保護基” “Protective Groups in Organic Synthesis”（威利—國際科學(Wiley-Interscience)所出版）一書中。例如，假若胺類部份所帶有之氮基經第四-丁氧羰基(BOC)保護，例如於化合物 3-3 中時，使用，例如存於二噁烷中之 4 N HCl 或存於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之四氟乙酸 (TFA)，於酸性條件下，將此 BOC 基去除以得到 3-4 之銨鹽。若需要，可藉由習於該項技藝所熟知之方法將此銨鹽中和。

流程圖 4 係用作說明碳—碳間形成鍵結之偶合方法，藉由視需要地應用適宜之還原劑（例如，於步驟 b），使該法可經用來引入碳—碳參鍵、雙鍵或單鍵。

## 流程圖 4



## 五、發明說明 ( 31)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

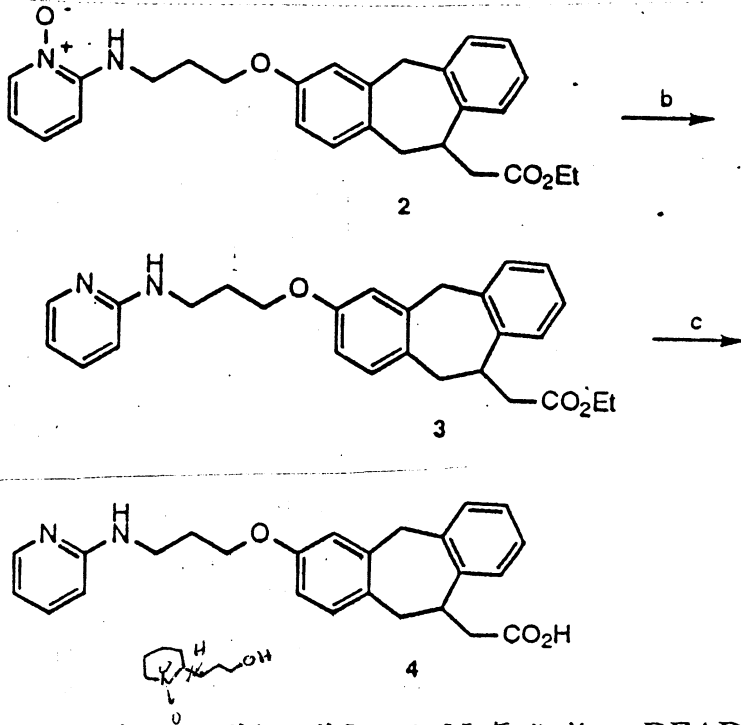
裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 34 )

流程圖 5 (續)



a) 2-[(3-羥基-1-丙基)胺基]吡啶-N-氧化物，DEAD，  
(Ph)<sub>3</sub>P，DMF；b) 環己烯，10% Pd/C，2-丙醇；c) 1.0  
N NaOH，EtOH，然後酸化作用。

將流程圖 5 之化合物 1 (5-1) 與 2-[(3-羥基-1-丙基)胺基]吡啶-N-氧化物於光信(Mitsunobu)-類型偶合反應中反應 (有機反應(Organic Reactions) 1992, 42, 335-656; 合成(Synthesis) 1981, 1-28) 而提供 5-2。該反應係由於偶氮甲酸二乙酯與三苯基膦間所形成之複合物主導，且於非質子溶劑，例如 THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 或 DMF 中進行。將 5-2 之吡啶-N-氧化物部份使用鈀觸媒，較佳是活性碳上之鈀金

(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)

屬，於惰性溶劑如甲醇、乙醇或2-丙醇中還原成相對應之吡啶5-3。於此型反應中，通常使用環己烯、1,4-伸環己基、甲酸與甲酸鹽如甲酸鉀或甲酸銨作為氫轉移試劑。將5-3之乙基酯如流程圖1所述進行皂化而提供5-4。

化合物之酸加成鹽係以標準方法於適宜溶劑中，從母體化合物與過量酸如氫氯酸、氫溴酸、氫氟酸、硫酸、磷酸、醋酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸或甲磺酸製備得。某些化合物形成可接受之內鹽或兩性鹽類。陽離子性鹽類係藉由將母體化合物以過量鹼性試劑，如含有適當陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或烷氧化物處理；或以適當有機胺類處理而製備得。陽離子如 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{++}$ 、 $\text{Mg}^{++}$ 與 $\text{NH}_4^+$ 為存在醫藥上可接受鹽類中之特別實例。

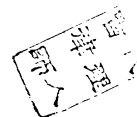
本發明亦提供一種包含根據式(I)之化合物，與醫藥上可接受載體之醫藥組合物。因此，式(I)化合物可用於製造醫藥品。如本文所述製備得之式(I)化合物的醫藥組合物，可經調配呈用於非經腸道投藥之溶液或凍乾粉末。粉末可藉由添加適宜稀釋劑或其他醫藥上可接受載體，於使用之前重建。液體調和物可為經緩衝、等張之水性溶液。適宜稀釋劑之實例為正常等張食鹽水、標準5%存在水中之右旋糖或經緩衝之醋酸鈉或銨溶液。此類調和物特別適用於非經腸道投藥，然而亦可用於口服投藥，或包含於用於吸入之經計量劑量吸入器或噴霧器中。可希望添加賦形劑如聚乙烯基吡咯酮、明膠、羥基纖維素、阿拉伯膠、聚乙二醇、甘露糖醇、氯化鈉或檸檬酸鈉。

(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)

可供選擇地，此等化合物可封入膠囊，製成錠劑或製備於用於口服投藥之乳液或糖漿中。可將醫藥上可接受之固體或液體載體加入，以增強或安定組合物，或有助於製備該組合物。固體載體包括澱粉、乳糖、硫酸鈣二水合物、漂白土、硬脂酸鎂或硬脂酸、滑石、果膠、阿拉伯膠、瓊脂或明膠。液體載體包括糖漿、花生油、橄欖油、食鹽水與水。載體亦可包括持續釋放物質如甘油基單硬脂酸酯或甘油基單硬脂酸酯（單獨或與蠟質組合）。然而，固體載體之量較佳係介於約 20 毫克至約 1 克每劑量單位之間變化。醫藥製劑係依照習知製藥技術製得，包括用於錠劑形式之研磨、混合、顆粒化與壓縮（若需要）；或用於硬明膠膠囊形式之研磨、混合與充填。當使用液體載體時，該製劑將以糖漿、醃劑、乳液或水性或非水性懸浮液之形式存在。此類液體調合物可直接以口服投藥，或充填入軟明膠膠囊中。

對於直腸投藥，本發明化合物亦可與諸如可可脂、甘油、明膠或聚乙二醇之賦形劑組合，並於鑄模中成為栓劑。

本文所述為玻連蛋白受體之化合物，可用於治療其中主要病理係由於配位體或細胞與玻連蛋白受體交互作用而引起之疾病。舉例而言，此等化合物可用於治療其中因流失骨質而產生病理之疾病。因此，迫切需要之化合物可用於治療骨質疏鬆症、甲狀旁腺機能過旺、柏哲德氏病、惡性高血鈣症、因骨質轉移造成之骨質溶解損傷、由於制動或性荷爾蒙缺乏造成之骨質流失。本發明化合物亦據信具

（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)

有做為抗腫瘤、消炎、抗血管生成與抗轉移藥劑之用途，且可用於治療癌症、動脈粥瘤硬化與再狹窄。尤其，本發明化合物可用於抑制血管造形術後之再狹窄。

抑制血纖維蛋白原結合之本發明化合物，提供一種於哺乳動物（特別是人類）中，抑制血小板聚集與血塊形成之方法，其包含於內部投藥一種式(I)化合物與醫藥上可接受之載體。此類治療法之指示包括急性心肌梗塞(AMI)、深部靜脈栓塞、肺插塞、分割性動脈瘤、暫時性絕血發作(TIA)、中風及其他與梗塞相關之疾病，與不穩定之絞痛。過度-可聚集性之慢性或急性狀態，例如散布性血管內凝固(DIC)、敗血病、外科或感染性猝發、手術後與分娩後外傷、心肺分流手術、不相容之輸血、胎盤剝落過早、血栓性原發性血小板減少症(TTP)、蛇毒與免疫疾病，似乎適合使用此類治療。此外，本發明化合物亦可用於預防轉移性病況，預防或治療真菌或細菌之感染，誘發免疫刺激作用，治療鐮刀狀細胞疾病，以及預防或治療其中以骨質重吸收為致病因素之疾病的方法中。

本發明進一步提供用於抑制動脈或靜脈於纖維蛋白溶解療法後之再閉塞，其包含於內部投藥一種式(I)化合物與纖維蛋白溶解劑。於纖維蛋白溶解療法中投藥式(I)化合物，可完全預防再閉塞或延長再閉塞發生之時間。當用於本文，術語纖維蛋白溶解劑欲意指任何直接或間接造成纖維蛋白凝塊溶解之化合物（天然或合成產物）。胞漿素原活化劑為已知之一組纖維蛋白溶解劑。有用之胞漿素原活

(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)

化劑包括，例如， anistreplase、尿激酶(UK)、原-尿激酶(pUK)、鏈激酶(SK)、組織胞漿素原活化劑 (tPA)及其突變體或變異體。

本發明化合物亦可用於活體外抑制血液與血液產物中之血小板凝集，以用於例如儲存，或用於來自活體操作如用於診斷或研究之用途中。

化合物係以口服或非經腸道，以足夠抑制骨質重吸收，或抑制血小板凝集或其他此類指示之藥劑濃度的方式投藥予患者。含有該化合物之醫藥組合物係以介於約 0.1 至約 50 毫克/公斤之口服劑量，以符合患者病況之方式投藥。較佳地該口服劑量為約 0.5 至約 20 毫克/公斤。對於急性療法，以非經腸道投藥為較佳。該化合物存在 5% 右旋糖水溶液或正常食鹽水，或具有適宜賦形劑之類似調合物中的靜脈內注射為最有效，然而亦可使用肌肉內大丸劑注射。代表性地，非經腸道劑量為約 0.01 至約 100 毫克/公斤；較佳係介於 0.1 至 20 毫克/公斤。該化合物係以每日一至四次，以達到總每日劑量為約 0.4 至約 400 毫克/公斤/天之程度投藥。化合物投藥之確實濃度與方法，係由習於該項技藝人士藉由比較藥劑於血液之濃度與為達治療功效所需之濃度而決定。

可將化合物於一或數項生物分析中進行測試，以決定為給予藥學功效所需之濃度。

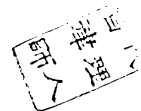
**玻連蛋白結合之抑制作用**

(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 )

固相[3H]-SK&F-107260 結合至 $\alpha\gamma\beta_3$ ：將存在緩衝液 T(含有 2 mM CaCl<sub>2</sub> 與 1% 辛基糖苷)之人類胎盤或人類血小板 $\alpha\gamma\beta_3$  (0.1-0.3 毫克/毫升)，以含有 1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>(衝液 A)與 0.05% NaN<sub>3</sub> 之衝液 T 稀釋，然後立刻以 0.1 毫升每槽加至 96-槽 ELISA 平盤中(康寧(Corning)，紐約，NY)。於每槽添加 0.1-0.2 微克 $\alpha\gamma\beta_3$ 。將該平盤於 4 °C 下培育過夜。於實驗期間，將各槽以衝液 A 洗一次，並與 0.1 毫升 3.5% 存在相同緩衝液中之牛血清白蛋白於室溫下培育 1 小時。於培育後將各槽氣體完全抽出，並以 2 毫升衝液 A 洗兩次。

將化合物溶於 100% DMSO 中而得 2 mM 儲存溶液，將其以結合緩衝液(15 mM Tris-HCl (pH 7.4)、100 mM NaCl、1 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM MnCl<sub>2</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub>)稀釋成最終化合物濃度為 100  $\mu$ M。然後將此溶液稀釋成所需之最終化合物濃度。將各種濃度之未經標定拮抗劑(0.001-100  $\mu$ M)以重複三次加至各槽中，接著將 5.0 nM 之[3H]-SK&F-107260 (65-86 居里/毫莫耳)加入。

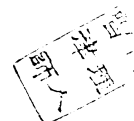
將平盤於室溫下培育 1 小時。於培育後將各槽氣體完全抽出，並以 0.2 毫升冰凍之衝液 A 以槽對槽之方式洗兩次。將受體以 0.1 毫升 1% SDS 溶解化，並藉由以添加 3 毫升 Ready Safe 之液體閃爍計數法，於貝克曼 LS 液體閃爍計數器中(具 40%效率)測定經結合之[3H]-SK&F-107260。[3H]-SK&F-107260 之非特異性結合，係於 2  $\mu$ M SK&F-107260 存在下測定得，並一致地少於總放射性配位

(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 )

子輸入量之 1%。IC<sub>50</sub> (拮抗劑抑制 50% [3H]-SK&F-107260 結合之濃度) 係藉由非線性，最小平方擬合程序 (其係自 LUNDON-2 程式修改得) 測定。K<sub>i</sub> (拮抗劑之解離常數) 係根據方程式： $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$  計算，其中 L 與 K<sub>d</sub> 分別是 [3H]-SK&F-107260 濃度與解離常數。

本發明化合物以 0.1 至 25 微莫耳之濃度範圍，抑制玻璃蛋白結合至 SK&F-107260。較佳之化合物係以少於 1 微莫耳之濃度，抑制玻璃蛋白結合。

本發明化合物亦於技藝中用以評估抑制骨質形成之標準分析法，例如揭示於 EP 528 587 之小窩形成分析，於活體外及活體內測試骨質重吸收作用，其亦可使用人類破骨細胞替代由伍洛斯基 (Wronski) 等人，*細胞與材料 (Cells and Materials)* 1991，Sup. 1，69-74 所述之大鼠破骨細胞，與切除卵巢之大鼠模式。

#### 經甲狀旁腺切除之大鼠模式

各實驗組係由 5-6 隻雄性史瑞格-道利 (Sprague-Dawley) 大鼠組成。將大鼠於使用前 7 天進行甲狀旁腺切除術 (由賣方，Taconic Farms)。於使用前二十四小時，在藉由尾部靜脈穿刺術將血液抽入經肝素處理管中後，立即測量全血中的循環離子化鈣濃度。選取其中離子化鈣濃度 (以汽巴-康寧 (Ciba-Corning) 型號 634 鈣 pH 分析儀測量) 為  $\leq 1.2$  mM/L。然後提供大鼠不含鈣之咀嚼飲食與去離子水。於實驗開始時，大鼠重量約 100 克。測量鈣濃度之基線，並

(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 )

將大鼠以單一靜脈內（尾部靜脈）大丸劑注射，投給對照組載體（食鹽水）或化合物（溶於食鹽水），接著立即以單一皮下注射人類甲狀旁腺激素 1-34 肽類(hPTH 1-34，劑量 0.2 毫克/公斤存於食鹽水/牛血清白蛋白，Bachem，Ca)或 PTH 載體。對 PTH 之血鈣反應（以及化合物對此反應之任何影響）係於化合物/PTH 施用後 2 小時進行測量。

## 大鼠尺骨漂流模式

各實驗組係由 8-10 隻於實驗開始實體重大約 30-40 克之雄性史瑞格-道利(Sprague-Dawley)或威斯塔(Wistar)大鼠組成。將受測試藥劑藉由適當途徑，呈單一或多次每日劑量投藥七天。於第一次劑量投藥前，給予大鼠單一劑量可於定點時間標定骨質形成表面位置之螢光標記（四環霉素 25 毫克/公斤，或鈣黃綠素 10 毫克/公斤）。於化合物之劑量完全後，將大鼠殺死並將二前肢於肘部切除，將足於踝部切除並將皮膚去除。將樣本冷凍並垂直地架設於顯微切片夾上。於低溫保持器中切出尺骨中軸區域之橫切面。骨質重吸收速率係以形態學於骨皮質內-背側部位測量。該測量係如下完成：經重吸收於骨膜表面之骨質量等於，骨膜表面到於第零天時已併入之內骨衣骨質形成表面之螢光標定的距離；此距離係藉由將標定與第 7 天之骨膜表面間之骨質寬度相減而計算得；以微米每天計之重吸收速率，係藉由將結果除以 7 而計算得。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線



## 五、發明說明(42)

**人類破骨細胞重吸收分析(“小窩分析”)**

- 將等量自破骨細胞瘤衍生之細胞懸浮液從液態氮儲存取出，快速地於 37℃ 下溫熱，並藉由離心（1000 rpm，於 4℃ 下 5 分鐘）於 RPMI-1640 培養基中洗一次。
- 將培養基抽出，並以老鼠抗-HLA-DR 抗體（於 RPMI-1640 培養基中稀釋 1:3）取代。於冰上培育 30 分鐘，並常將細胞懸浮液混合。
- 將細胞藉由離心（1000 rpm，於 4℃ 下 5 分鐘）以 RPMI-1640 培養基洗兩次，並將細胞轉移至滅菌之 15 毫升離心管中。於改良型紐包爾(Neubauer)計數器中計算單核細胞之數量。
- 將足量以山羊抗-老鼠 IgG 包被之磁性珠（5/單核細胞）從其儲存瓶中取出，並置於 5 毫升新鮮培養基中（此步驟洗去有毒之偶氮化物防腐劑）。將培養基藉由使珠固定於磁鐵上而去除，並以新鮮培養基取代。
- 將珠與細胞混合，並將懸浮液於冰上培育 30 分鐘。常將懸浮液混合。
- 將經珠包覆之細胞固定於磁鐵上，並將剩餘之細胞（富含破骨細胞之部分）小心倒入滅菌之 50 毫升離心管中。
- 將新鮮培養基加至經珠包覆之細胞，以使任何受陷之破骨細胞釋出。將此清洗程序重複十次。將經珠包覆之細胞丟棄。
- 使用大口徑可棄式塑膠培養皿裝載含有樣本之計數器，於計數器中計算破骨細胞。

(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 )

- 將細胞離心成丸粒，並於 EMEM 培養基（補充以 10% 胎牛血清與 1.7 克/升碳酸氫鈉）中將破骨細胞之密度調整為  $1.5 \times 10^4$ /毫升。
  - 將 3 毫升等量細胞懸浮液（每個處理）倒入 15 毫升離心管中。將細胞離心成丸粒。
  - 於各管中加入 3 毫升適當處理（於 EMEM 培養基中稀釋至 50  $\mu$ M）。亦包括適當載體對照組，正對照組（87MEM1 稀釋至 100 微克/毫升）以及同種型對照組（IgG2a 稀釋至 100 微克/毫升）。於 37 °C 下培育 30 分鐘。
  - 將 0.5 毫升等量細胞接種於 48-槽平盤之滅菌牙質玻片上，並於 37 °C 下培育 2 小時。將各處理於四次重複下進行篩選。
  - 將玻片於六次轉換溫 PBS（10 毫升/槽於 6-槽平盤中）下洗滌，然後置於新鮮處理或對照組中。於 37 °C 下培育 48 小時。
- 耐酒石酸鹽酸性磷酸酶(trap)方法（對於破骨細胞譜系細胞之具選擇性株）。**
- 將玻片於經磷酸鹽緩衝食鹽水中洗滌，並於 2% 戊二醛（存於 0.2M 二甲胂酸鈉中）固定 5 分鐘。
  - 將其於水中清洗並於 TRAP 緩衝液於 37 °C 下培育 5 分鐘。
  - 於冰水中洗滌後，將其培育於冰凍醋酸鹽緩衝液/固紅石榴石中於 4 °C 下培育 5 分鐘。
  - 將過量緩衝液抽出，並將玻片於以水清洗後吹乾。

（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 )

- 將 TRAP 正之破骨細胞以光學顯微鏡計數，然後藉由超音波震盪從牙質表面移出。
- 使用 Nikon/Lasertec ILM21W 共聚焦顯微鏡決定 Pit 體積。

### RGD-所主導 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 結合的抑制作用

#### $\alpha_{IIb}\beta_3$ 之純化

將十單位過時、經清洗之人類血小板 (得自 Red Cross) 藉由於 3% 辛基糖苷、20 mM Tris-HCl (pH 7.4)、140 mM NaCl、2 mM  $\text{CaCl}_2$  中於 4 °C 下溫和攪拌 2 小時而溶解。將胞溶產物於 100,000g 下離心 1 小時。將所得之上清液施於 5 毫升預先以 20 mM Tris-HCl (pH 7.4)、100 mM NaCl、2 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1% 辛基糖苷 (緩衝液 A) 平衡之扁豆植物凝集素瓊脂 4B 管柱上。於培育 2 小時後，將管柱以 50 毫升冰凍緩衝液 A 清洗。將以植物凝集素保持之  $\alpha_{IIb}\beta_3$  以含有 10% 右旋糖之緩衝液 A 溶析。所有步驟皆於 4 °C 下完成。所得  $\alpha_{IIb}\beta_3$  之純度，當以 SDS 聚丙烯醯胺凝膠電泳顯示時為 > 95%。

#### $\alpha_{IIb}\beta_3$ 併入微脂粒

將含磷脂醯絲胺酸(70%)與磷脂醯膽鹼(30%)之混合物 (Avanti 極性脂質)，於氮蒸汽下乾燥至玻璃管壁上。將經純化之  $\alpha_{IIb}\beta_3$  稀釋至終濃度為 0.5 毫克/毫升，並以蛋白質：磷脂為 1:3 (w:w) 之比例與磷脂質混合。將混合物再懸

(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 )

浮，並於浴超音波震盪器中進行超音波震盪 5 分鐘。然後將混合物使用 12,000-14,000 分子量截斷透析管，對 1000-倍過量之 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、100 mM NaCl、2 mM CaCl<sub>2</sub> 透析過夜（於其間更換兩次）。將含 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 之微脂粒於 12,000g 下離心 15 分鐘，並以約 1 毫克/毫升之最終蛋白質濃度，再懸浮於透析緩衝液中。將微脂粒儲存於 -70 °C 下直到需要使用時。

與 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 之競爭性結合

與纖維蛋白原受體( $\alpha_{IIb}\beta_3$ )之結合，係藉由使用 [<sup>3</sup>H]-SK&F-107260 做為 RGD-類型配位子，之間接競爭性結合方法分析。該結合分析係於使用 0.22 微米親水性耐固孔膜之 96-槽過濾平盤裝置(密里博(Millipore)公司，Bedford，MA)中完成。將各槽預先以 0.2 毫升 10 微克/毫升聚賴胺酸(西格瑪化學品公司，聖路易斯，MO.)於室溫下包覆 1 小時，以阻斷非特異性結合。將各種濃度之未經標定苯并二氮雜葑，以四次重複加至各槽中。將 [<sup>3</sup>H]-SK&F-107260 以最終濃度為 4.5 nM 加至各槽，接著添加 1 微克含純化血小板 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 之微脂粒。將混合物於室溫下培育 1 小時。將經 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 結合之 [<sup>3</sup>H]-SK&F-107260 藉由使用 Millipore 過濾歧管過濾，接著以冰凍緩衝液清洗(2 次，各 0.2 毫升)，而與未結合者分離。殘留於過濾器上之結合放射活性係於 1.5 毫升 Ready Solve (貝克曼儀器公司，Fullerton，CA)中，於貝克曼液體閃爍計數(LS6800 型)(具

(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 )

40%效率)中計數。非特異性結合係於 2  $\mu$ M SK&F-107260 存在下測定得，並一致地少於添加至樣本之總放射性的 0.14%。所有數據點係四次重複測定之平均值。

競爭結合數據係藉由非線性，最小平方曲線擬合程序進行分析。此方法提供拮抗劑之 IC<sub>50</sub> (於平衡時抑制 50% [3H]-SK&F-107260 結合之拮抗劑濃度)。係基於陳與普盧索夫 (Cheng and Prusoff) 方程式： $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$  而與拮抗劑之解離常數(K<sub>i</sub>)相關，其中 L 為用於競爭性結合分析中之 [3H]-SK&F-107260 濃度(4.5 nM)，而 K<sub>d</sub> 是當以 Scatchard 分析測定為 4.5 nM 時，[3H]-SK&F-107260 之解離常數。

血小板聚集之抑制作用，可藉由 WO 93/00095 (PCT/US/92/05463) 所述之方法測量。活體內之血栓形成係藉由根據愛肯(Aiken)等人，前列腺素(Prostablans)，19, 620 (1980) 所述之方法，記錄將肽類注入經麻醉狗後之全身與血液動力影響而證明。

較佳之本發明化合物具有對相對於纖維蛋白原受體之玻連蛋白受體親和性，或對相對於玻連蛋白受體之纖維蛋白原受體親和性，大於 5:1。更佳之化合物具有之活性比例大於 10:1。最佳之化合物具有大於 100:1 之選擇性。本發明化合物相對於纖維蛋白原受體，與玻連蛋白受體之增加結合的競爭結果，列式於下表 1 中：



## 五、發明說明 ( 47 )

化合物 (Ex. #)	$K_i / \alpha_{IIb}\beta_3$ ( $\mu\text{M}$ )	$K_i / \alpha_V\beta_3$ ( $\mu\text{M}$ )
1	> 50	0.023
2	0.009	15

**血管平滑肌細胞移動分析**

對本發明化合物測試其抑制動脈或靜脈平滑肌組織移動與增生之能力，係為分析其防止動脈再狹窄，例如代表性地發生於血管造形術後者之能力。

使用大鼠或人類主動脈平滑肌細胞。細胞移動係於 Transwell 細胞培養室中，藉由使用含 8 微米孔之聚碳酸酯膜 ( 科斯塔(Costar) ) 偵測。將濾器之較低表面以玻連蛋白覆蓋。將細胞以濃度為  $2.5-5.0 \times 10^6$  細胞/毫升，懸浮於補充以 0.2% 牛血清白蛋白之 DMEM 中，並預先以各種濃度下之測試化合物於 20 °C 下處理 20 分鐘。以僅使用溶劑者做為對照組。將 0.2 毫升細胞懸浮液置於小室之較上部分中。較低之部分含有 0.6 毫升補充以 0.2% 牛血清白蛋白之 DMEM。於 37 °C 下，於 95% 空氣/5% CO<sub>2</sub> 之大氣下培育 24 小時。於培育後，將位於濾器上表面之未移動細胞以溫和刮擦去除。然後將濾器於甲醇中固定，並以 10% 吉母薩染液染色。藉由 a) 計數已移動至濾器較低表面之細胞數量，或藉由 b) 以 10% 醋酸萃取接著於 600 nM 下測定吸光度而測量得移動作用。

(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 )

通則

核磁共振光譜係於 250 或 400 MHz 下，分別使用 Bruker AM 250 或 Bruker AC 400 光譜儀記錄。CDCl<sub>3</sub> 為氘代三氯甲烷，DMSO-d<sub>6</sub> 為六氘代二甲亞砜，且 CD<sub>3</sub>OD 為四氘代甲醇。化學位移係以部分每百萬( $\delta$ )為單位，報導自內在標準四甲基矽烷以下之低磁場。NMR 數據之縮語如下：s = 單峰，d = 雙峰，t = 三峰，q = 四峰，m = 多峰，dd = 多雙峰之雙峰，dt = 多三峰之雙峰，app = 明顯，br = 寬廣。J 意指以赫茲(Hertz)測量得之 NMR 偶合常數。連續波紅外線(IR)光譜係記錄於 Perkin-Elmer 683 紅外線光譜儀，而傅列轉移紅外線(FTIR)光譜係記錄於 Nicolet Impact 400 D 紅外線光譜儀。IR 與 FTIR 光譜係以傳導型式記錄，且條帶位置係以波數倒數( $\text{cm}^{-1}$ )為單位報導。質譜係於 VG 70 FE、PE Syx API III 或 VG ZAB HF 儀器上，使用快速原子碰撞(FAB)或電噴霧(ES)離子化技術取得。元素分析係使用 Perkin-Elmer 240C 元素分析器獲得。熔點係於湯瑪斯胡佛(Thomas-Hoover)熔點裝置取得，且未經校正。所有溫度皆以攝氏度數為單位報導。

使用 Analtech Silica Gel GF 與 E. Merck Silica Gel 60 F-254 薄層平板於薄層層析術。急驟與重力層析術皆於 E. Merck Kieselgel 60 (230-400 篩目)矽石凝膠上完成。分析用與製備用 HPLC 係於雷寧(Rainin)或貝克曼(Beckman)層析儀上完成。ODS 意指一種十八矽烷基所衍生之矽石凝膠



## 五、發明說明 ( 49 )

層析術撐體。5  $\mu$  Apex-ODS 意指一種具有正常顆粒大小為 5  $\mu$  之十八矽烷基所衍生之矽石凝膠層析術撐體，其係由瓊斯層析術(Jones Chromatography)，里特頓(Littleton)，科羅拉多(Colorado)製得。YMC ODS-AQ®為一種 ODS 層析術撐體，且係 YMC Co.Ltd.，京都，日本之已登錄商標名。PRP-1®為一種聚合物(苯乙烯-二乙烯基苯)層析術撐體，且係漢米頓(Hamilton) Co.，雷諾(Reno)，內華達州(Nevada)之已登錄商標名。Celite®為一種由經酸洗滌之矽藻矽石組成的濾器助劑，且係曼威利公司(Manville Corp.)，丹佛(Denver)，科羅拉多(Colorado)之已登錄商標名。

製備 1(±)-10,11-二氫-3-羧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯之製備

## a) 3-苄基-4-(三氟甲磺醯氧基)甲氧苯

於-78 °C 下於氫氣下，將三氟甲磺酸酐(10.0 毫升，60 毫莫耳)經 3 分鐘加至 2-苄基-4-甲氧酚(10.71 克，50 毫莫耳；根據美國化學學會期刊 (J. Am. Chem. Soc.) 1949，71，64 製備得)與無水 2,6-二甲吡啶(12.0 毫升，100 毫莫耳)溶於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 毫升)之溶液。將反應於-78 °C 下攪拌 0.5 小時，然後加溫至室溫。經 1 小時後，將反應以

(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 )

己烷(250 毫升)稀釋，並依序以 1.0 N HCl (2 × 100 毫升)、1.0 N NaOH (2 × 50 毫升)、H<sub>2</sub>O (100 毫升)及鹽水(50 毫升)萃洗。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮並經矽石凝膠層析術(10% EtOAc/己烷)，而得呈淡黃色固體之標題化合物(16.65 克，96%)：TLC R<sub>f</sub> 0.51 (10% EtOAc/己烷)；<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.40 (m, 6H), 6.77 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.37 (s, 3H)；FTIR (CCl<sub>4</sub>) 1492, 1423, 1405, 1249, 1216, 1161, 1144, 1039, 869 cm<sup>-1</sup>；MS (ES) m/e 369 (M+Na)<sup>+</sup>, 364.0 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 347.0 (M+H)<sup>+</sup>。

## b) 4-烯丙基-3-苄基甲氧苯

將存在圓底燒瓶中之 LiCl (3.08 克，72.8 毫莫耳)於高度真空下以火焰乾燥，並將該系統於氫氣下冷卻至室溫。將 3-苄基-4-(三氟甲磺醯氧基)甲氧苯 (21.0 克，60.6 毫莫耳)、氯化雙(三苄基膦)鉀(II) (2.13 克，3.0 毫莫耳)、無水 DMF (150 毫升)與烯丙基三丁錫(22.6 毫升，72.8 毫莫耳)加入，並經過三次抽氣/氫氣充入循環，以氫氣使混合物淨空。將混合物於預設定於 95 °C 之油浴下加熱，而得黃色、均勻之溶液。經 1.5 小時後，將該暗色混合物於旋轉蒸發器(高真空)中濃縮，且殘餘物自二甲苯再濃縮。將所成之殘餘物吸收於 Et<sub>2</sub>O (120 毫升)中，並與 10% KF (120 毫升)劇烈地攪拌 0.5 小時。將各層分離，且水層以 Et<sub>2</sub>O (2 × 120 毫升)萃取。將組合得之有機物通過 Celite® 過濾，以去除不可溶之固體，並將濾液依序以 H<sub>2</sub>O (60 毫升)及鹽水(60

(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 )

毫升)萃洗。經乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )與濃縮殘餘混濁、黃色之油。於層析術(矽石凝膠, 5% EtOAc/己烷)後, 得呈淡黃色油之標題化合物(14.21 克, 98%): TLC  $R_f$ (5% EtOAc/己烷) 0.51;  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03-7.31 (m, 6H), 6.74 (dd,  $J = 8.3, 2.7$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 5.79-5.98 (m, 1H), 4.89-5.07 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 2H); FTIR ( $\text{CCl}_4$ ) 1610, 1496, 1256, 1046, 914  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES)  $m/e$  239.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

## c) 2-苄基-甲氧苄基乙酸

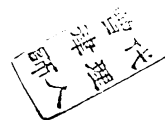
將  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (23.83 克, 104.5 毫莫耳)溶於  $\text{H}_2\text{O}$  (56 毫升)之溶液加至 4-烯丙基-3-苄基甲氧苄(5.30 克, 22.24 毫莫耳)溶於  $\text{CCl}_4$  (28 毫升)與  $\text{CH}_3\text{CN}$  (28 毫升)之溶液, 並將該經充分攪拌之混合物徹底冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。將  $\text{RuCl}_3$  (231 毫克, 1.11 毫莫耳)加入, 並將反應於  $0^\circ\text{C}$  下激烈攪拌 4 小時, 然後於室溫下 45 分鐘。將混合物通過 Celite® 過濾, 並將濾器以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 毫升)然後以  $\text{H}_2\text{O}$  (120 毫升)沖洗。將各層分離, 且水層以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 120$  毫升)萃取。經乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )與濃縮殘餘棕色之油。將此油置於  $\text{Et}_2\text{O}$  (90 毫升)與 0.25 N  $\text{NaOH}$  (90 毫升)之間進行分配, 並將各層分離。將  $\text{Et}_2\text{O}$  層以 0.25 N  $\text{NaOH}$  ( $2 \times 10$  毫升)萃取, 並將組合之水層以濃  $\text{HCl}$  酸化(pH 2)。經  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )與濃縮得呈黃色油之標題化合物, 其經固化成黃色固體

(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 )

(4.19 克, 74%) :  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05-7.35 (m, 6H), 6.77 (dd,  $J = 8.3, 2.7$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (s, 2H); FTIR ( $\text{CCl}_4$ ) 2300-3500 (寬), 1710, 1611, 1502, 1496, 1285, 1257, 1045  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES)  $m/e$  279.0 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 274.0 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 257.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

## d) 3-甲氧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10(11H)-酮

於 100-110  $^{\circ}\text{C}$  下, 將經細粉化之 2-苄基-甲氧苯基乙酸 (3.26 克, 12.72 毫莫耳) 加至經充分攪拌之多磷酸 (165 克) 中。經 15 分鐘後, 將反應到於冰 (330 克) 上。將  $\text{Et}_2\text{O}$  (330 毫升) 加入, 並將混合物激烈攪拌 15 分鐘。將各層分離, 且水層以  $\text{Et}_2\text{O}$  (330 毫升) 萃取。將組合之有機層以 5%  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  80 毫升), 然後以鹽水 (80 毫升) 萃洗, 乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 並濃縮。將殘餘物自甲苯再濃縮, 然後進行層析術 (矽石凝膠, 20%  $\text{EtOAc}$ /己烷)。得呈淡黃色固體之標題化合物 (1.44 克, 48%) : TLC  $R_f$  (20%  $\text{EtOAc}$ /己烷) 0.46 ;  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07-8.15 (m, 1H), 7.39-7.49 (m, 1H), 7.25-7.48 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); FTIR ( $\text{CCl}_4$ ) 1680, 1501, 1282, 1270  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES)  $m/e$  261 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 256.0 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 239.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 53 )

e) (±)-10,11-二氫-10-羥基-3-甲氧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

於-78 °C下於氫氣下，將EtOAc (0.58 毫升，6.6 毫莫耳)逐滴加至存在經火焰乾燥燒瓶中之雙(三甲矽烷基)醯胺化鋰(1.0 M 存於THF，6 毫升，6 毫莫耳)溶於乾燥THF (24 毫升)之溶液。將該黃色溶液於-78 °C下攪拌0.5 小時，然後將3-甲氧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10(11H)-酮(715 毫克，3 毫莫耳)溶於乾燥THF (3 毫升)之溶液逐滴經3 分鐘加入。將額外乾燥THF (0.4 毫升)用於轉移。待於-78 °C下0.5 小時後，將反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl (15 毫升)驟止，加溫至室溫，並以EtOAc (2 × 30 毫升)萃取。經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮與層析術(矽石凝膠，10% EtOAc/己烷(400 毫升)，然後20% EtOAc/己烷)，回收得呈淡黃色油之3-甲氧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10(11H)-酮(305.4 毫克，43%)，接著得呈淡黃色油之標題化合物(531.9 毫克，54%)：TLC R<sub>f</sub> 0.37 (20% EtOAc/己烷)；<sup>1</sup>H NMR (250 MHz，CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (d，J = 7.7 Hz，1H)，7.00-7.30 (m，4H)，6.80 (d，J = 2.6 Hz，1H)，6.69 (dd，J = 8.2，2.6 Hz，1H)，3.95-4.35 (m，2H)，4.07 (s，2H)，3.76 (s，3H)，3.68 (s，1H)，3.64 (d，J = 14.2 Hz，1H)，3.35 (d，J = 14.2 Hz，1H)，2.79 (d，J = 16.0 Hz，1H)，2.66 (d，J = 16.0 Hz，1H)，1.22 (t，J = 7.2 Hz，3H)；FTIR (CCl<sub>4</sub>) 3580 (明顯)，3509 (寬)，1735，1715，

(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 )

1503, 1261, 1198, 1156, 1044  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES) m/e 675.2 (M+Na)<sup>+</sup>, 653.2 (2M+H)<sup>+</sup>。

## f) (±)-10,11-二氫-3-甲氧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

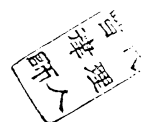
將 10% Pd/C (242 毫克, 0.23 毫莫耳) 加至 (±)-10,11-二氫-10-羥基-3-甲氧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯 (741.1 毫克, 2.27 毫莫耳) 與濃 HCl (0.19 毫升, 2.27 毫莫耳) 溶於冰 AcOH (23 毫升) 之溶液中, 並將混合物於 Parr 裝置上於室溫下於 H<sub>2</sub> (50 psi) 下搖晃。經 6 小時後, 將反應通過 Celite® 過濾, 並將濾器以 EtOAc 沖洗。將濾液濃縮, 且殘餘物自甲苯再濃縮。將所成之微黃色油狀殘餘物進行層析術(矽石凝膠, 20% EtOAc/己烷), 得呈無色油之標題化合物(643.6 毫克, 91%): TLC R<sub>f</sub> 0.57 (20% EtOAc/己烷); <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05-7.22 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 3.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 15.0, 4.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 15.0, 9.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 15.6, 5.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); FTIR (CCl<sub>4</sub>) 1734, 1611, 1504, 1285, 1263, 1155, 1044  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ES) m/e 333.0 (M+Na)<sup>+</sup>,

(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 )

328.0 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 311.0 (M+H)<sup>+</sup>, 265.0 (M+H-EtOH)<sup>+</sup>。

g) (±)-10,11-二氫-3-羥基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

於 0 °C 下於氫氣下，將無水 AlCl<sub>3</sub> (1.38 克， 10.35 毫莫耳) 以一次全部加至 (±)-10,11-二氫-3-甲氧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯 (643.6 毫克， 2.07 毫莫耳) 溶於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 毫升) 之溶液中。將該黃色溶液加溫至室溫，並攪拌 3 小時，然後冷卻至 0 °C，並以冰凍 3 N HCl (10 毫升) 驟止。將各層分離，且水層以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。將組合之有機層乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 並濃縮。經層析術 (矽石凝膠， 25% EtOAc/己烷) 得呈幾乎無色油之標題化合物 (611.7 毫克， 100%)： TLC R<sub>f</sub> 0.26 (20% EtOAc/己烷)； <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03-7.22 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.25 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 3.73-3.88 (m, 1H), 3.79 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 15.0, 4.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 15.6, 4.9 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.6, 9.5 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)； FTIR (CCl<sub>4</sub>) 3611 (明顯), 3447 (寬), 1734, 1504, 1291, 1272, 1176, 1152 cm<sup>-1</sup>； MS (ES) m/e 314.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 297.2 (M+H)<sup>+</sup>。

(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 )

## h) (±)-10,11-二氫-3-(三氟甲磺醯氧基)-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

於-78°C下於氫氣下，將三氟甲磺醯(0.45毫升，2.68毫莫耳)逐滴加至(±)-10,11-二氫-3-羥基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(611.7毫克，2.06毫莫耳)與2,6-二甲吡啶(0.48毫升，4.12毫莫耳)溶於無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10.3毫升)之溶液。經0.5小時後，將反應加溫至室溫，並攪拌1小時。將黃色溶液以Et<sub>2</sub>O(50毫升)稀釋，並依序以1.0N HCl(5毫升)、5% NaHCO<sub>3</sub>(5毫升)及鹽水(5毫升)萃洗。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮並經矽石凝膠層析術(20% EtOAc/己烷)，而得呈無色油之標題化合物(808.9毫克，92%)：TLC R<sub>f</sub>(20% EtOAc/己烷) 0.58；<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98-7.30 (m, 7H), 4.35 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.78-3.95 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 15.2, 4.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 15.2, 9.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 15.8, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.8, 9.6 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；FTIR (CCl<sub>4</sub>) 1735, 1493, 1427, 1250, 1215, 1144, 961, 856 cm<sup>-1</sup>；MS (ES) m/e 451.1 (M+Na)<sup>+</sup>, 446.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 429.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## i) (±)-10,11-二氫-3-羧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-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 ( 57 )

## 酸乙酯

將含(±)-10,11-二氫-3-(三氟甲磺醯氧基)-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(808.9 毫克, 1.89 毫莫耳)、KOAc (742 毫克, 7.56 毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (21.2 毫克, 0.095 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二(環戊烯)亞鐵(210 毫克, 0.38 毫莫耳)、與無水 DMSO (11 毫升)之混合物以一氧化碳淨空(三次抽氣/CO 充入循環,隨後通入 CO 氣體 5 分鐘),然後於 CO 通氣下於設定於 70 °C 之油浴中加熱。經 3.5 小時後,將反應以 H<sub>2</sub>O (11 毫升)稀釋,冷卻至 0 °C,並以 1.0 N HCl (約 8 毫升)酸化。經 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取,乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),濃縮及自甲苯再濃縮,殘餘紅成色液體(2-3 毫升)。進行層析術(矽石凝膠, 3:2:0.1 EtOAc/甲苯/AcOH; 經混合之流份再以 1:1:0.1 EtOAc/甲苯/AcOH),得呈黏稠、黃色油之標題化合物(581.9 毫克, 95%); TLC R<sub>f</sub>(3:2:0.1 EtOAc/甲苯/AcOH) 0.60; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.00-7.35 (m, 5H), 4.40 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.82-4.00 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 15.3, 4.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 15.3, 9.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 15.8, 4.8 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.8, 9.5 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H); FTIR (CCl<sub>4</sub>) 2357-3378 (寬), 1735, 1692, 1280 cm<sup>-1</sup>; MS (ES) m/e 342.2 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 325.2 (M+H)<sup>+</sup>, 307.2 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

(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 )

製備 22-羧基-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯基-10-乙酸乙酯  
之製備

## a) 2-苄醯基-5-甲氧苄基乙酸甲酯

將 3-甲氧-苄基乙酸甲酯如化學學會期刊 (*J. Chem. Soc.*), *Perkin Trans I*, 1991, 171 所述, 以苄醯氯與氯化鋁處理, 而得標題化合物。

## b) 2-苄基-5-甲氧苄基乙酸甲酯

將製備 2(a)之化合物, 根據合成 1978, 763 之一般程序, 於二氯甲烷中以氫硼化鈉與三氯乙酸處理, 而得標題化合物。

## c) 2-苄基-5-甲氧苄基乙酸

將製備 2(b)之化合物以氫氧化鈉水溶液與甲醇處理並攪拌。將混合物濃縮, 並以稀鹽酸處理而得標題化合物。

## d) 5,11-二氫-2-甲氧-10H-二苯并[a,d]環庚烯-10-酮

將製備 2(c)之化合物, 根據美國專利案 3,567,730 之一般程序, 加至含膦酸與五氧化磷脂混合物中, 並加熱至 80 °C, 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 ( 59 )

## e) 5,11-二氫-2-羥基-10H-二苯并[a,d]環庚烯-10-酮

將製備 2(d)之化合物，根據四面體書信(*Tetrahedron. Lett.*) 1978，5211 之一般程序，以硫醇與氯化鋁處理，而得標題化合物。

## f) 5,11-二氫-2-(三氟甲磺醯基)氧基-10H-二苯并[a,d]環庚烯-10-酮

將製備 2(e)之化合物，根據化學學會期刊化學通報 (*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*) 1987，904 之一般程序，以三氟甲磺酸酐處理，而得標題化合物。

## g) 5,11-二氫-2-甲氧羰基-10H-二苯并[a,d]環庚烯-10-酮

將製備 2(e)之化合物，根據化學學會期刊化學通報 (*J. Chem. Soc. Chem. Commun.*) 1987，904 之一般程序，於二甲亞砷中以一氧化碳、甲醇、醋酸鈣與 1,3-雙(二苯膦基)丙烷處理，而得標題化合物。

## h) 5,11-二氫-2-羧基-10H-二苯并[a,d]環庚烯-10-酮

將製備 2(g)之化合物與稀氫氧化鈉水溶液攪拌。將混合物以稀鹽酸處理而得標題化合物。

## i) 5,11-二氫-2-第三-丁氧羰基-10H-二苯并[a,d]環庚烯-10-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 60 )

將製備 2(h)之化合物，根據合成 1983 ， 2 ， 135 之一般程序，以 N,N-二甲基甲醯胺二第三-丁基縮醛處理，而得標題化合物。

## j) 2-第三-丁氧羰基-5H-二苯并[a,d]環庚烯基-10-乙酸乙酯

將製備 2(i)之化合物，根據有機反應(Org. Reactions) 1947 ， 1 ， 1 與美國化學學會期刊 (J. Am. Chem. Soc.) 1938 ， 60 ， 2947 之一般程序，以鋅粉與溴乙酸乙酯處理，而得標題化合物。

## k) 2-羧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯基-10-乙酸乙酯

將製備 2(j)之化合物，於二氯甲烷中以三氟乙酸處理並攪拌。將混合物濃縮而得標題化合物。

## l) 2-羧基-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯基-10-乙酸乙酯

使用實施例 1(f) 之一般程序，惟以製備 2(k)之化合物取代製備 1(e)之化合物，得到標題化合物。

製備 37-羧基-9,10-二氫-4H-苯并[4,5]環庚烷并[1,2-b]呋喃-10-乙酸乙酯之製備

(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 )

使用製備 2 之程序，惟以 3-呋喃醯氯取代苄醯氯，得到標題化合物。

製備 48-羧基-10,11-二氫-5H-四唑并[5,1-c][1,4]苯并二氮雜革-11-乙酸甲酯之製備

## a) 4-[N-(第三-丁氧羰基)-N-(甲氧羰基)胺甲基]-3-硝基苯甲酸第三-丁酯

將第三-丁基甲基亞胺基二羧酸鉀(*J. C. S. Perkin I*, 1977, 1088-90) (1.56 克, 7.3 毫莫耳) 溶於二甲基甲醯胺 (20 毫升) 之懸浮液, 加至 4-溴甲基-3-硝基苯甲酸第三-丁酯 (2.27 克, 7.2 毫莫耳) (*Int. J. Peptide Res.* 1990, 36, 31) 溶於二甲基甲醯胺 (25 毫升) 之溶液。將該暗棕色溶液攪拌 1 小時, 並倒入水 (400 毫升) 中, 以乙酸乙酯萃取 (3 × 100 毫升), 且組合得之有基層以水 (5 × 75 毫升) 萃洗, 乾燥 (硫酸鈉) 並濃縮, 而得淡橙色油, 將其藉由於矽石凝膠上 (20% 乙酸乙酯/己烷) 之急驟層析術純化, 而得標題化合物 (2.15 克, 73%):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.6 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

## b) 4-[N-(第三-丁氧羰基)胺甲基]-3-硝基苯甲酸第三-丁

(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 )

酯

將製備 4(a)之化合物(2.15 克, 5.243 毫莫耳)溶於含甲醇(120 毫升)與 0.95 N 氫氧化鈉(15 毫升)之混合物中。經 15 分鐘後, 將醋酸(3.0 毫升)加入, 並將混合物濃縮。殘餘物溶解於乙酸乙酯(300 毫升)中, 並以水(3 × 75 毫升)萃取。將有機層以鹽水(75 毫升)萃洗, 乾燥(硫酸鈉)並濃縮而得黃色油, 將其藉由於矽石凝膠上(20%乙酸乙酯/己烷)之急驟層析術純化, 而得標題化合物(1.0 克, 54%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.6 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.6 (d, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.4 (s, 9H)。

c) 3-胺基-4-[N-(第三-丁氧羰基)胺甲基]苯甲酸第三-丁酯

將製備 4(b)之化合物(0.80 克, 2.27 毫莫耳)溶於含有 10%碳上鈾(0.5 克)之乙醇(100 毫升)的溶液進行氫化(40 psi)。經 30 分鐘後, 將混合物過濾並濃縮, 而得標題化合物(0.72 克, 100%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 4.9 (b, 1H), 4.25 (d, 2H), 1.6 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

d) (E,Z)-4-[N-(第三-丁氧羰基)胺甲基]-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧-2-丁烯基)胺基]苯甲酸第三-丁酯

將製備 4(c)之化合物(0.7 克, 2.2 毫莫耳)與乙炔二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

研  
發  
部  
印

## 五、發明說明 ( 63 )

酸二甲酯(0.37 克, 2.6 毫莫耳)存於甲醇(40 毫升)之混合物, 加熱至迴流 30 分鐘, 冷卻並濃縮。將殘餘物藉由於急驟層析術(矽石凝膠, 20%乙酸乙酯/己烷)純化, 而得標題化合物(0.7 克, 70%):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.6 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.5 (s, 1H), 5.0 (b, 1H), 4.4 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 1.6 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

e) 4-[N-(第三-丁氧羰基)胺甲基]-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧-2-丁基)胺基]苯甲酸第三-丁酯

將製備 4(d)之化合物(0.68 克, 1.5 毫莫耳)與存於甲醇(70 毫升)之 10%碳上鈦(0.5 克)於氫大氣(40 psi)中搖晃 1 小時。將混合物過濾並濃縮, 而得標題化合物(0.66 克, 95%):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.4 (b, 1H), 4.9 (b, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 1.6 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

f) 4-(胺甲基)-3-[2-(1,4-二甲氧基-1,4-二氧-2-丁烯基)胺基]苯甲酸

將存於二氯甲烷(10 毫升)與三氟乙酸(10 毫升)之製備 4(e)之化合物(0.66 克, 1.4 毫莫耳), 保持於室溫下 1 小時並濃縮, 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 ( 64 )

g) (R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氫-3-氧-1H-1,4-苯并二氮雜萘-2-乙酸甲酯

將製備 4(f)之化合物溶於甲醇(60 毫升)中，並以 25% 甲醇鈉溶於甲醇之溶液(0.73 毫升，3.2 毫莫耳)處理，並加溫至 50 °C 1 小時。將混合物以 1 N 存於乙醚之氯化氫(3.5 毫升)酸化並濃縮，而得標題化合物(0.44 克；98%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (t, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.0 (dd, 1H), 4.9 (m, 1H), 3.75 (dd, 3H), 3.6 (s, 3H), 2.8 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H)。

h) (R,S)-8-羧基-10,11-二氫-5H-四唑并[5,1-c][1,4]苯并二氮雜萘-11-乙酸甲酯

將製備 4(g)之化合物，根據有機化學期刊(*J. Org. Chem.*) 1991, 56, 2395 之一般程序，以三苯基膦、偶氮甲酸二乙酯與疊氮化三甲矽烷基處理，而得標題化合物。

製備 5

(R,S)-8-羧基-10,11-二氫-5H-咪唑并[2,1-c][1,4]苯并二氮雜萘-11-乙酸甲酯之製備

a) (R,S)-8-羧基-2,3,4,5-四氫-3-硫-1H-1,4-苯并二氮雜萘-2-乙酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 65 )

將製備 4(g)之化合物根據四面體書信 (*Tet. Lett.*)  
1980, 21, 4061 之一般程序, 以拉威森氏試劑(Lawesson's)  
處理, 而得標題化合物。

b) (R,S)-8-羧基-2,5-二氫-3-甲硫基-1H-1,4-苯并二氮雜萘  
-2-乙酸甲酯

將製備 5(a)之化合物根據四面體(*Tetrahedron*) 1960,  
517 之一般程序, 以碘甲烷處理, 而得標題化合物。

c) (R,S)-8-羧基-2,5-二氫-3-[(2,2-二甲氧基乙基)胺基]-  
1H-1,4-苯并二氮雜萘-2-乙酸甲酯

將製備 5(b)之化合物根據雜環化學期刊(*J.*  
*Heterocyclic Chem.*) 1989, 26, 205 之一般程序, 以二甲  
醇縮胺基乙醛處理, 而得標題化合物。

d) (R,S)-8-羧基-10,11-二氫-5H-咪唑并[2,1-c][1,4]苯并二  
氮雜萘-11-乙酸甲酯

將製備 5(c)之化合物以三氟乙酸水溶液處理, 而得標  
題化合物。

製備 6

(R,S)-2-胺基-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙  
酯之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 66 )

## a) 2-苄氧羰胺基-5H-二苯并[a,d]環庚烯基-10-乙酸乙酯

將含製備 2(k)之化合物、三乙胺與二苯基疊氮化磷鹽基存於甲苯之混合物加熱。將所成之混合物以苯甲醇處理，攪拌並濃縮。將殘餘物於矽石凝膠上進行層析術，而得標題化合物。

## b) (R,S)-2-胺基-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

將製備 6(a)之化合物溶於甲醇中，並以 10% 碳上鈹及 1M 存於乙醚之氯化氫處理，並將混合物於氫大氣中搖晃。將混合物過濾並濃縮，而得標題化合物。

製備 72-[1-[4-(苄氧羰基)六氫吡啶基]]-N-甲基-乙胺之製備

## a) 2-[1-[4-(苄氧羰基)六氫吡啶基]]乙胺

將 2-(1-六氫吡啶基)乙胺根據四面體書信 (*Tet. Lett.*) 1986, 27, 4391 之一般程序進行保護。將第三-丁基氧二苯矽烷(7.8 毫升, 30 毫莫耳)溶於乙腈(10 毫升)之溶液，逐滴加入於 10 °C 下攪拌之 2-(1-六氫吡啶基)乙胺(4.0 毫升, 31 毫莫耳)與三乙胺(6.3 毫升, 45 毫莫耳)溶於乙腈(20 毫升)之溶液中。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，冷卻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 67 )

至 10 °C，並以三乙胺(6.3 毫升，45 毫莫耳)與氯甲酸苯甲酯(4.3 毫升，30 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100 毫升)之溶液處理。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，過濾並濃縮。將殘餘物於 80%醋酸(100 毫升)中攪拌過夜，倒入鹽水中並以乙酸乙酯萃洗。將水相以飽和碳酸鈉鹼化，以乙酸乙酯萃取，並將有機相乾燥(硫酸鎂)，過濾及濃縮，而得標題化合物：(1.1 克，14%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CDCl<sub>3</sub>) δ 2.43 (6H，m)，2.80 (2H，m)，3.52 (4H，m)，5.14 (2H，s)，7.38 (5H，s)。

## b) 2-[1-[4-(苄氧羰基)六氫吡啶基]]-N-甲基-乙胺

於 10 °C 下，將甲酸(0.5 毫升，12.2 毫莫耳)經由注射器逐滴加至醋酸酐(1.0 毫升，9.8 毫莫耳)中。將混合物攪拌 10 分鐘，並加熱至 50 °C 2 小時。將混合物冷卻至室溫，將四氫呋喃(10 毫升)加入，並隨後將溶於四氫呋喃之製備 7(a) 化合物(1.0 克，3.8 毫莫耳)加入。將混合物於室溫下攪拌 2.5 小時，濃縮並將殘餘物溶於四氫呋喃(25 毫升)，並冷卻至 10 °C。將 1.0M 溶於四氫呋喃(10 毫升)之甲基硫化硼(1 毫升，10 毫莫耳)於 10 °C 下逐滴加入。將混合物下攪拌直到氣體釋放停止，並將其加熱至迴流 2 小時。將混合物冷卻，小心地以飽和氯化氫甲醇溶液(20 毫升)處理，並加熱至迴流 1 小時。將混合物濃縮，而得標題化合物：(400 毫克，40%)：MS (ES) m/e 278.0 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68-3.92 (15H，m)，5.15 (2H，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 68 )

s), 7.37 (5H, s)。

製備 8氯化 4-[N-(苄氧羰基)-(胺基亞胺甲基)]苄醯基之製備

將 4-[N-(苄氧羰基)-(胺基亞胺甲基)]苯甲酸(0.23 克, 1.0 毫莫耳)與硫醯氯(3 毫升)存於二氯甲烷(3 毫升)之混合物加熱至迴流 1 小時, 濃縮, 以甲苯處理並濃縮數次, 而得標題化合物。

製備 9N-(第三-丁氧羰基)-4,4'-二六氫吡啶之製備

將二鹽酸 4,4'-二六氫吡啶(2.5 克, 1.0 毫莫耳)溶於水(10 毫升)中, 並以 5N 氫氧化鈉處理成為 pH 8-9, 以乙醇稀釋至 120 毫升, 並於室溫下攪拌。將所成之混合物以溶於乙醇(80 毫升)之二甲酸二第三-丁酯(2.4 克, 11 毫莫耳)以一部分處理, 並將混合物於室溫下攪拌。以定時添加 5N 氫氧化鈉使 pH 保持於 8-9。經 5 小時後, 將混合物濃縮並將殘餘物溶於 1:1 乙醚: 水之混合物(100 毫升)中, 並以 5N 氫氧化鈉將 pH 值調整至 12。將水相以乙醚萃取, 並將有機相依序以鹽水、稀檸檬酸、及水萃洗。將水相以 5N 氫氧化鈉將 pH 值調整至 12-13, 並以乙醚萃取。將有機相以鹽水萃洗, 乾燥(硫酸鈉), 濃縮成透明油, 並於真

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 69 )

空中乾燥而得呈固體之標題化合物(1.7 克, 63%)。TLC  
R<sub>f</sub>0.4 (Kieselgel 60 F254, 15:3:2.2 2-丁醇: 甲酸: 水);  
MS (ES) m/e 268.3 [M+H]<sup>+</sup>。

製備 102-(甲胺基甲基)苯并咪唑二鹽酸鹽之製備

## a) 2-[(第三-丁氧羰基)肉胺鹽基]胺基苯胺

將伸苯二胺(100 克, 0.924 莫耳)與 Boc-肉胺酸(175 克, 0.924 莫耳)溶於 DMF(10 毫升)之溶液, 於氫氣下冷卻至 -10 °C, 並將 DCC (190.8 克, 0.924 毫莫耳)溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1750 毫升)之溶液以緩慢流入之方式經 1 小時加入。於添加時溫度提升至 0 °C。將反應攪拌過夜, 同時令溫度提升至室溫。將白色沈澱以過濾去除, 且濾液以 H<sub>2</sub>O (3.5 升)與飽和鹽水(1 升)稀釋。將 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 層分離, 並將水相以 EtOAc (2 × 1 升)萃取。將所組合之有機相以 H<sub>2</sub>O (1 升)與鹽水(0.5 升)萃洗, 然後濃縮成黃色殘餘物(341 克)。將此物以 EtOAc 倍散, 而得標題化合物(179.4 克, 70%): 熔點 134-136 °C。

## b) 2-[(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺甲基]苯并咪唑

將 2-[(第三-丁氧羰基)肉胺鹽基]胺基苯胺(178.4 克, 0.639 莫耳)溶於 THF (900 毫升)與 AcOH (900 毫升)之溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

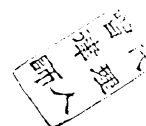


## 五、發明說明 ( 70 )

液，於氫氣下加熱至迴流 1 小時，然後小心地對反應施予真空，並藉由蒸餾將大部分之 THF 去除。將殘餘溶液倒入經攪拌之冰水中，並將濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1150 毫升) 加入以將 pH 值調整至 10。將所形成之油於攪拌過夜時結晶。將固體過濾並於  $50^\circ\text{C}$  下，於大氣壓力下乾燥兩天，而殘留下黃-白色之固體 (167 克，100%)：熔點  $140-150^\circ\text{C}$ 。又於室溫及大氣壓力下乾燥，而得粗標題化合物 (162 克，97%)。

## c) 2-(甲胺基甲基)苯并咪唑二鹽酸鹽

將 4M HCl/二噁烷 (616 毫升，2.46 毫莫耳) 與甲氧苯 (134 毫升，1.23 毫莫耳) 之溶液於氫氣下冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並將 2-[(第三-丁氧羰基-N-甲基)胺甲基]苯并咪唑 (161 克，0.616 毫莫耳) 溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 毫升) 之溶液以緩慢流入之方式經 30 分鐘加入。於添加時溫度提升至  $8^\circ\text{C}$ ，且於完成添加前開始形成白色沈澱。將反應攪拌 20 分鐘，然後以過濾收集標題化合物 (66.6 克，46%)：熔點  $250-255^\circ\text{C}$  (分解)。  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$  之分析計算值：C，46.17；H，5.60；N，17.95。實驗值：C，46.33；H，5.68；N，17.55。將濾液以  $\text{Et}_2\text{O}$  稀釋，並將混合物靜置過夜。經過過濾得額外成粉紅色固體之標題化合物 (62 克；總產量 128.6 克，89%)：熔點  $248-253^\circ\text{C}$  (分解)。

製備 11

## 五、發明說明 ( 71 )

2-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶二鹽酸鹽之製備

## a) 單-Boc-1,2-伸乙二胺

於 0 °C，氫氣下，將二甲酸二第三-丁酯(10.91 克，50 毫莫耳)溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 毫升)之溶液，逐滴經 30 分鐘加入經劇烈攪拌 1,2-伸乙二胺(33 毫升，500 毫莫耳)溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 毫升)之溶液中。於添加時分離出沈澱。當完成添時，將反應加溫至室溫，攪拌 1 時，並於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物吸收於 H<sub>2</sub>O (100 毫升)中，並過濾以去除少量不可溶之物質。將濾液以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 毫升)萃取，並將所組合之有機相乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮，而得呈混濁液體之標題化合物(6.00 克，75%)：<sup>1</sup>H NMR (250 MHz，CDCl<sub>3</sub>) δ 4.75-5.00 (m，1H)，3.05-3.25 (m，2H)，2.65-2.85 (m，2H)，1.46 (s，9H)，1.12 (br s，2H)。

## b) 2-[[2-(Boc-胺基)乙基]胺基]吡啶-N-氧化物

將含單-Boc-1,2-伸乙二胺(5.83 克，36.39 毫莫耳)、2-氯吡啶-氧化物鹽酸鹽(7.25 克，43.67 毫莫耳)、NaHCO<sub>3</sub> (15.29 克，182 毫莫耳)、與第三-戊醇 (36 毫升)之混合物，於迴流下加熱。經 47 小時後，將暗褐色混合物冷卻，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 毫升)稀釋，並抽氣過濾以去除不可溶之物質。將濾液濃縮並從甲苯再濃縮。經矽石凝膠層析術(10% MeOH/ CHCl<sub>3</sub>)，而得呈黃色固體之不純標題化合物(8.23

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 72)

克，89%)，其未再進一步純化即使用：TLC (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.42；<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (dd, J = 6.5, 1.3 Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 2H), 6.68 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50-6.65 (m, 1H), 5.70-5.95 (m, 1H), 3.25-3.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES) m/e 254 (M+H)<sup>+</sup>。

## c) 2-[[2-(Boc-胺基)乙基]胺基]吡啶

將 10% Pd/C (106.4 毫克，0.10 毫莫耳) 加至 2-[[2-(Boc-胺基)乙基]胺基]吡啶-N-氧化物 (126.7 毫克，0.5 毫莫耳) 與環己烯 (0.25 毫升，0.255 毫莫耳) 溶於絕對 EtOH (5 毫升) 之溶液中，並將混合物加熱至迴流。經 16 小時後，將反應通過 Celite® 過濾，並將濾液濃縮。將殘餘物與得自另一分開製備 (0.5 毫莫耳等級) 之殘餘物組合，並將所組合之物質藉由矽石凝膠層析術 (5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) 純化。獲得呈黃色油之標題化合物 (148.4 毫克，63%，以 1 毫莫耳 2-[[2-(Boc-胺基)乙基]胺基]吡啶-N-氧化物為基準)：TLC (5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.43；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05-8.12 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 6.53-6.61 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.26-3.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)；MS (ES) m/e 238 (M+H)<sup>+</sup>。

## d) 2-[(2-胺基乙基)胺基]吡啶二鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 73 )

於°C下，將 4N 存於二噁烷之 HCl (3.2 毫升)以流入之方式加至 2-[[2-(Boc-胺基)乙基]胺基]吡啶(148.4 毫克，0.63 毫莫耳) 溶於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.2 毫升)之溶液中，然後將反應加溫至室溫。經 2 小時後，將混合物抽氣過濾以收集所沈澱之固體，將其以無水 Et<sub>2</sub>O 清洗並乾燥，而得呈黃色固體之標題化合物(132.8 克，定量值)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99-8.07 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H, 部分因殘餘之溶劑訊號而模糊)；MS (ES) m/e 138 (M+H)<sup>+</sup>。

製備 122-[(3-羥基-1-丙基)胺基]吡啶-N-氧化物之製備

## a) 2-[(3-羥基-1-丙基)胺基]吡啶-N-氧化物

將含 2-氯吡啶-氧化物(16.6 克，0.1 莫耳)、3-胺基-1-丙醇(15.3 毫升，0.2 莫耳)、NaHCO<sub>3</sub> (42 克，0.5 莫耳)、與第三-戊醇 (100 毫升)之混合物加熱至迴流。經 21 小時後，將反應冷卻，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 毫升)稀釋，並抽氣過濾以去除不可溶之物質。將濾液濃縮並從甲苯再濃縮，而殘留下黃色之油。經矽石凝膠層析術(20% MeOH/ CHCl<sub>3</sub>)，得呈黃色固體之標題化合物(15.62 克，93%)：TLC (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 ( 74 )

MeOH/ CHCl<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.48 ; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (dd , J = 6.6 , 1.2 Hz , 1H) , 7.34 (br t , 1H) , 7.10-7.30 (m , 1H) , 6.64 (dd , J = 8.5 , 1.4 Hz , 1H) , 6.40-6.60 (m , 1H) , 4.49 (br s , 1H) , 3.65-3.90 (m , 2H) , 3.35-3.60 (m , 2H) , 1.75-2.00 (m , 2H) ; MS (ES) m/e 169 (M+H)<sup>+</sup>。

製備 133-羧基-10,11-二氫-5-甲基-二苯并[b,f]氮雜葑-10-乙酸甲酯之製備

## a) 5-甲氧基-2-(甲氧羰基)二苯基胺

將 5-甲氧基-2-(羧基)二苯基胺，如 *Chem. Ber.* 1956 , 89 , 2174-2190 所述製備得，以存在甲醇之氯化氫處理，而得標題化合物。

## b) 5,11-二氫-3-甲氧基-5-甲基-10H-二苯并[b,f]氮雜葑-10-酮

使用 NL 7011296 之一般程序，惟以製備 13(a)之化合物取代 5-氯-2-(甲氧羰基)二苯基胺，而得到標題化合物。

## c) 3-羧基-10,11-二氫-5-甲基-二苯并[b,f]氮雜葑-10-乙酸甲酯

使用實施例 1(e-i) 之一般程序，惟以製備 13(b)之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 75 )

物取代製備 1(d)之化合物，得到標題化合物。

製備 143-羧基-10,11-二氫-二苯并[b,f]氧雜葑-10-乙酸甲酯之製備

## a) 3-甲氧基-二苯并[b,f]氧雜葑-10(11H)-酮

使用雜環化學期刊(*J. Heterocyclic Chem.*) 1986 ,  
23 , 265-9 之一般程序，惟以酚取代 4-氟酚，得到標題化  
合物。

## b) 3-羧基-10,11-二氫-二苯并[b,f]氧雜葑-10-乙酸甲酯

使用實施例 1(e-i) 之一般程序，惟以製備 14(a)之化  
合物取代製備 1(d)之化合物，得到標題化合物。

製備 153-羧基-10,11-二氫-二苯并[b,f]硫雜葑-10-乙酸甲酯

使用實施例 1(e-i) 之一般程序，惟以 3-甲氧基-二苯并  
[b,f]氧雜葑-10(11H)-酮，如 *Collect. Czech. Chem. Commun.*  
1979 , 44 , 2108-23 所述製備得，取代製備 1(d)之化  
合物，得到標題化合物。

製備 16

## 五、發明說明 ( 76 )

2-羧基-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜葑-6-乙酸甲酯

## a) 2-苄基-4-溴-N-(甲醯基)苯胺

使用 *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1965, 30, 1163-1172 之一般程序，將 2-苄基-4-溴-苯胺 (如 *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1983, 3, 411-414 所述製備得) 與甲酸乙酯加熱而得到標題化合物。

## b) 2-溴-11H-二苯并[b,e]氮雜葑

使用 *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1965, 30, 1163-1172 之一般程序，將製備 16(a) 之化合物於多磷酸與氧氯化磷之混合物中加熱，而得到標題化合物。

## c) 2-溴-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜葑-6-乙酸甲酯

使用日本化學學會會報 (*Bull. Chem. Soc. Jpn.*) 1990, 63, 3122-3131 之一般程序，將製備 16(b) 之化合物以乙酸甲酯之第三-丁基二甲矽烷基乙烯酮縮醛、氯化三甲矽烷基與催化量之二- $\mu$ -氯-雙(1,5-環辛二烯)-二銦 ( $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ )，於二氯甲烷中於冰凍下處理，而得到標題化合物。

## d) 2-羧基-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜葑-6-乙酸甲酯

使用實施例 1(i) 之一般程序，惟以製備 16(c) 之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 77 )

取代製備 1(h)之化合物，得到標題化合物。

製備 177-羧基-10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮雜萘-11-乙酸甲酯

## a) 2-胺基-5-溴-N-(甲基)二苯基胺

使用 *Ann. Chem.* 1898 , 303 , 322 之一般程序，惟以 N-甲基-苯胺取代苯胺，得 2-硝基-5-溴-N-(甲基)二苯基胺，將其以氯化錫還原，而得到標題化合物。

## b) 7-溴-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮雜萘

使用 *Helv. Chem. Acta* 1964 , 47 , 1163-72 之一般程序，惟以製備 17(a)之化合物取代 2-胺基-N-(甲基)二苯基胺，而得到標題化合物。

## c) 7-溴-10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮雜萘-11-乙酸甲酯

使用實施例 16(c)之一般程序，惟以製備 17(b)之化合物取代製備 16(b)之化合物，得到標題化合物。

## d) 7-羧基-10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮雜萘-11-乙酸甲酯



## 五、發明說明 ( 78 )

使用實施例 1(i)之一般程序，惟以製備 17(c)之化合物取代製備 1(h)之化合物，得到標題化合物。

製備 187-羧基-10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[b,f][1,4]氧氮雜葑-11-乙酸甲酯

## a) 4-溴-N-甲醯基-2-(苯氧基)苯胺

使用化學學會期刊 (*J. Chem. Soc.*)，*Perkin Trans I*，1976，1279-1285 之一般程序，將 4-溴-2-(苯氧基)苯胺，如化學學會期刊 (*J. Chem. Soc.*)，1930，1202-1208 所述製備得，與甲酸加熱而得到標題化合物。

## b) 7-溴-二苯并[b,f][1,4]氧氮雜葑

使用化學學會期刊 (*J. Chem. Soc.*)，*Perkin Trans I*，1976，1279-1285 之一般程序，將製備 18(a)之化合物於多磷酸與氧氯化磷之混合物中加熱，而得到標題化合物。

## c) 7-溴-10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[b,f][1,4]氧氮雜葑-11-乙酸甲酯

使用實施例 16(c)之一般程序，惟以製備 18(b)之化合物取代製備 16(b)之化合物，得到標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 79 )

d) 7-羧基-10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[b,f][1,4]噻氮雜萘-11-乙酸甲酯

使用實施例 1(i)之一般程序，惟以製備 18(c)之化合物取代製備 1(h)之化合物，得到標題化合物。

製備 19

7-羧基-10,11-二氫-5-甲基-5H-二苯并[b,f][1,4]噻氮雜萘-11-乙酸甲酯

a) 2-苯硫基-4-(溴)苯胺

將二硫化 3-溴-6-硝二苯基，如化學學會期刊 (*J. Chem. Soc.*) B, 1966, 963-72 所述製備得，以氯化錫還原，而得到標題化合物。

b) 7-溴-二苯并[b,f][1,4]噻氮雜萘

使用 *Helv. Chem. Acta* 1964, 47, 1163-72 之一般程序，惟以製備 19(a)之化合物取代 2-(苯硫基)苯胺，而得到標題化合物。

c) 7-溴-10,11-二氫-二苯并[b,f][1,4]噻氮雜萘-11-乙酸甲酯

使用實施例 16(c)之一般程序，惟以製備 19(b)之化合物取代製備 16(b)之化合物，得到標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 80 )

d) 7-羧基-10,11-二氫-二苯并[b,f][1,4]硫氮雜葑-11-乙酸甲酯

使用實施例 1(i)之一般程序，惟以製備 19(c)之化合物取代製備 1(h)之化合物，得到標題化合物。

製備 20

2-羧基-10,11-二氫-二苯并[b,f][1,4]氧雜葑-10-乙酸甲酯

a) 2-甲氧基-二苯并[b,f]氧雜葑-10(11H)-酮

使用雜環化學期刊(*J. Heterocyclic Chem.*) 1986, 23, 265-9 之一般程序，惟以酚取代 4-氟酚，得到標題化合物。

b) 2-羧基-10,11-二氫-二苯并[b,f]氧雜葑-10-乙酸甲酯

使用實施例 1(e-i) 之一般程序，惟以製備 20(a)之化合物取代製備 1(d)之化合物，得到標題化合物。

下列化合物係用以說明，從諸如上述製備中之中間化合物，製備本發明具生物活性化合物的方法。

實施例 1

## 五、發明說明 ( 81 )

(±)-10,11-二氫-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]甲胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸之製備

## a) (±)-10,11-二氫-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]甲胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

於室溫下，將 EDC (202.4 毫克，1.06 毫莫耳) 以一次全部加入 (±)-10,11-二氫-3-羰基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯 (285.6 毫克，0.88 毫莫耳)、2-(甲胺基)甲基苯并咪唑二鹽酸鹽 (247.2 毫克，1.06 毫莫耳)、HOBt · H<sub>2</sub>O (142.7 毫克，1.06 毫莫耳)、與二異丙基乙胺 (0.16 毫升，3.52 毫莫耳) 溶於無水 DMF (4.4 毫升) 之溶液中。將反應於室溫下攪拌 16.5 小時，然後於旋轉蒸發器 (高真空) 上濃縮。將殘餘物自二甲苯再濃縮，然後溶於 H<sub>2</sub>O (5 毫升) 中。經 EtOAc 萃取 (2 × 5 毫升)，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，濃縮以及層析術 (矽石凝膠，5% MeOH 於 1:1 EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 後，得呈朦朧黃色泡沫之標題化合物 (389.2 毫克，95%)：TLC R<sub>f</sub> (10% MeOH 於 1:1 EtOAc/CHCl<sub>3</sub>) 0.60；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.80 (m，1H)，7.40-7.50 (m，1H)，7.35 (s，1H)，7.21-7.32 (m，3H)，7.04-7.21 (m，5H)，4.76-4.88 (m，2H)，4.36 (d，J = 15.2 Hz，1H)，3.90 (d，J = 15.2 Hz，1H)，3.82-3.95 (m，1H)，3.38 (dd，J = 15.4，4.0 Hz，1H)，3.11 (s，3H)，3.03 (dd，J = 15.4，9.5 Hz，3H)；FTIR (CCl<sub>4</sub>) 2700-3470 (寬)，1735，1629 (肩)，1617，1484，1454，1422，1397，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 82 )

1271 , 1180 , 1157  $\text{cm}^{-1}$  ; MS (ES)  $m/e$  468.2 (M+H)<sup>+</sup>。

b) (±)-10,11-二氫-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸，鈉鹽

將 1.0 N LiOH (1.0 毫升，1.0 毫莫耳)加至(±)-10,11-二氫-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(389.2 毫克，0.83 毫莫耳)溶於 THF (4.2 毫升)與 H<sub>2</sub>O (3.2 毫升)之溶液中，將所成之黃色溶液於室溫下攪拌 2 小時，於 40 °C 下 15 小時，然後於迴流下 0.5 小時。然後於旋轉蒸發器上濃縮至乾。將殘餘物溶於 H<sub>2</sub>O (4 毫升)中。將溶液以 Et<sub>2</sub>O (2 × 4 毫升)萃洗，並將 Et<sub>2</sub>O 層丟棄。將水層過濾以將顆粒去除，然後以 1.0 N HCl (1.0 毫升)中和。將所沈澱之固體以抽氣過濾收集，並以 H<sub>2</sub>O 萃洗，然後溶於熱 1:1 CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O 中。將溶液經熱過濾，以去除不溶之棕色油，並令其冷卻至室溫。一旦產物油析出後，將混合物於旋轉蒸發器上濃縮至乾。將殘餘物溶於 MeOH (2 毫升)中，並將 5% NaHCO<sub>3</sub> (2 毫升)加入。將混合物加溫直至產生一種均勻溶液，然後將其濃縮以去除 MeOH。進行 ODS 層析術(30% MeOH/ H<sub>2</sub>O，然後以 1:1 MeOH/ H<sub>2</sub>O 再層析)，濃縮，並凍乾得呈無色粉末之標題化合物(187.5 毫克，45%)：HPLC k' 1.47 (漢米頓(Hamilton) PRP-1®，35% CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O-0.1% THF)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CD<sub>3</sub>OD)幾何異構混合物； $\delta$  6.80-7.65 (m，11H)，4.64-5.05 (m，2H)，3.68-4.41 (m，3H)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 83 )

2.87-3.46 (m, 5H), 2.30-2.58 (m, 2H); MS (ES) m/e 440.2 (M+H)<sup>+</sup>。C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na · 2.25 H<sub>2</sub>O 之分析計算值：C, 64.60; H, 5.72; N, 8.37。實驗值：C, 64.52; H, 5.80; N, 8.27。

實施例 2

(±)-10,11-二氫-3-[1-(4,4'-二六氫吡啶基)羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸之製備

a) (±)-10,11-二氫-3-[1-(1'-BOC-4,4'-二六氫吡啶基)羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

於室溫下，將 EDC (209.3 毫克，1.09 毫莫耳) 以一次全部加入 (±)-10,11-二氫-3-羰基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯 (296.3 毫克，0.91 毫莫耳)、1-BOC-4,4'-雙六氫吡啶 (293 毫克，1.09 毫莫耳)、HOBt · H<sub>2</sub>O (147.6 毫克，1.09 毫莫耳)、與二異丙基乙胺 (0.32 毫升，1.82 毫莫耳) 溶於無水 DMF (4.6 毫升) 之溶液中。將反應於室溫下攪拌過夜，然後於旋轉蒸發器 (高真空) 上濃縮。將殘餘物自二甲苯再濃縮，然後溶於 H<sub>2</sub>O (5 毫升) 中。經 EtOAc 萃取 (2 × 5 毫升)，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，濃縮以及矽石凝膠層析術 (7:3 EtOAc/己烷) 後，得呈淡黃色泡沫之標題化合物 (463.4 毫克，89%)：TLC R<sub>f</sub> (7:3 EtOAc/己烷) 0.59；<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94-7.46 (m, 7H), 4.58-4.88 (m,

## 五、發明說明 ( 84)

1H), 4.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.68-4.30 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 15.4, 4.1 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 15.3, 9.4 Hz, 1H), 2.40-3.09 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85-1.90 (m, 11H); FTIR (CCl<sub>4</sub>) 1734, 1694, 1637, 1426, 1171 cm<sup>-1</sup>; MS (ES) m/e 1149.8 (2M+H)<sup>+</sup>, 597.4 (M+Na)<sup>+</sup>, 575.4 (M+H)<sup>+</sup>, 519.4 (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>。

b) (±)-10,11-二氫-3-[1-(4,4'-二六氫吡啶基)羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸

將含(±)-10,11-二氫-3-[1-(1'-BOC-4,4'-雙六氫吡啶基)羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(463.4 毫克, 0.81 毫莫耳)、1.0 N LiOH (1.0 毫升, 1.0 毫莫耳)、THF (4.1 毫升)與 H<sub>2</sub>O (3.1 毫升)之均勻混合物於 40 °C 下攪拌。經 17 小時後, 將該均勻溶液於冰中冷卻, 並以 1.0 N HCl (1.5 毫升)酸化。經 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取(3 × 10 毫升), 乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮, 剩餘一種稍灰白色泡沫。將此物溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.1 毫升)中, 並將溶液冷卻至 0 °C。將 TFA (202.4 毫克, 1.06 毫莫耳)以一次全部加入, 並將反應加溫至室溫。經 1.5 小時後, 將淡黃色溶液於旋轉蒸發器上濃縮至乾, 而剩餘一種油。進行 ODS 層析術(30% MeOH/ H<sub>2</sub>O-0.1% TFA), 濃縮, 並凍乾得呈無色粉末之標題化合物(437.2 毫克, 86%): HPLC k' 1.91 (漢米頓(Hamilton) PRP-1®), 35%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 85 )

CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O-0.1% TFA) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz , CD<sub>3</sub>OD)  
 δ 7.02-7.29 (m , 7H) , 4.53-4.73 (m , 1H) , 4.34 (d , J  
 = 15.0 Hz , 1H) , 3.99 (d , J = 15.0 Hz , 1H) , 3.65-3.89  
 (m , 2H) , 3.30-3.50 (m , 3H) , 2.70-3.15 (m , 5H) , 2.68  
 (dd , J = 16.0 , 5.2 Hz , 1H) , 2.52 (dd , J = 16.0 ,  
 9.1 Hz , 1H) , 1.06-2.09 (m , 10H) ; MS (ES) m/e 447.2  
 (M+H)<sup>+</sup> . C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1.5 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 之分析計算值 :  
 C , 59.00 ; H , 5.91 ; N , 4.44 . 實驗值 : C , 58.96 ;  
 H , 6.00 ; N , 4.50 .

實施例 3

(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-苯并咪唑基)-1-丙基]-5H-二苯并  
[a,d]環庚烯-10-乙酸之製備

## a) 4-(2-四氫吡喃氧基)-1-三丁錫基-1-丁炔

於 0 °C 下於氫氣下，將正丁基鋰溶於己烷之溶液(1.6 M , 18.8 毫升，30 毫莫耳)以流入之方式，經 2 分鐘加至 2-(3-丁炔氧基)四氫-2H-吡喃(4.7 毫升，30 毫莫耳)溶於無水 THF (60 毫升)之溶液中。經 0.5 小時後，將氯化三丁錫(8.1 毫升，30 毫莫耳)以一次全部加入，並將反應加溫至室溫。經 3 小時後，將反應以己烷(300 毫升)稀釋，接著以 H<sub>2</sub>O (2 × 60 毫升)、10% KF (2 × 30 毫升)與飽和鹽水(60 毫升)萃洗。經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，濃縮以及矽石凝膠層析術(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 ( 86 )

EtOAc/己烷)後，得呈幾乎無色油之標題化合物(3.58 克，27%)：TLC (5% EtOAc/己烷)  $R_f$  0.37； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.66 (窄 t, 1H), 3.75-3.96 (m, 2H), 3.49-3.62 (m, 2H), 2.56 (app t, 2H), 1.76-1.91 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.42-1.65 (m, 10H), 1.22-1.41 (m, 6H), 0.82-1.08 (m, 15H)。

b) (±)-3-[4-(2-四氫吡喃氧基)-1-丁炔-1-基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

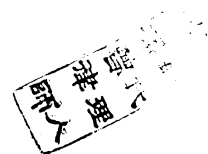
將含(±)-10,11-二氫-3-(三氟甲磺酰氧基)-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(1.34 克, 3.13 毫莫耳)、4-(2-四氫吡喃氧基)-1-三丁錫基-1-丁炔(1.66 克, 3.76 毫莫耳)、LiCl (398 毫克, 9.39 毫莫耳)、氯化雙(三苯基膦)鈦(II) (110 毫克, 0.094 毫莫耳)、與無水二噁烷(31 毫升)之混合物於迴流下於氫氣下加熱。經 1.5 小時後，將反應濃縮以去除大部分之二噁烷，並將殘餘物吸收於  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 毫升) 中。將 10% KF (50 毫升) 加入，並將混合物劇烈攪拌 0.5 小時。將水層去除，並將  $\text{Et}_2\text{O}$  層通過 Celite® 及  $\text{MgSO}_4$  之混合物過濾。將濾液濃縮，並將殘餘物於矽石凝膠上進行層析術(10% EtOAc/己烷)，得呈淡黃色油之標題化合物(1.12 克, 83%)：TLC (20% EtOAc/己烷)  $R_f$  0.40； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (m, 1H), 7.06-7.20 (m, 5H), 7.00 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.69 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.11-4.23 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 87 )

2H), 3.76-3.97 (m, 4H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 15.2, 4.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 15.2, 9.5 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 15.7, 4.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 15.7, 9.5 Hz, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.44-1.68 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) m/e 455 (M+Na)<sup>+</sup>。

c) (±)-3-[4-(2-四氫吡喃氧基)-1-丁基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

將含(±)-3-[4-(2-四氫吡喃氧基)-1-丁基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(1.2克, 2.77毫莫耳)、10% Pd/C (0.3克, 0.28毫莫耳)與 EtOAc (28毫升)之混合物, 於 Parr 裝置上於室溫下於氫氣(50 psi)下搖晃。經3小時後, 將反應通過 Celite® 過濾, 並將濾液濃縮。進行矽石凝膠層析術(10% EtOAc/己烷), 得呈無色油之標題化合物(1.06克, 88%): TLC (20% EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.51; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05-7.20 (m, 4H), 6.92-7.03 (m, 3H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.34 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 3H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.33 (dd, J = 15.1, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 15.1, 9.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 15.5, 4.9 Hz, 2H), 2.49-2.61 (m, 3H), 1.77-1.90 (m, 1H), 1.45-1.77

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 88)

(m, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) m/e 459 (M+Na)<sup>+</sup>。

## d) (±)-3-[4-羥基-1-丁基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

將(±)-3-[4-(2-四氫吡喃氧基)-1-丁基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(456.0 毫克, 1.04 毫莫耳)與對-甲苯磺酸單水合物(60 毫克, 0.31 毫莫耳)溶於絕對 EtOH (10 毫升)之溶液, 於室溫下攪拌。經 2 小時後, 將反應以 5% NaHCO<sub>3</sub> (1 毫升)驟止, 並濃縮以去除 EtOH。將殘餘物以 H<sub>2</sub>O (2 毫升)稀釋, 並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。經乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 濃縮以及矽石凝膠層析術(1:1 EtOAc/己烷), 得呈無色油之標題化合物(342.4 毫克, 93%); TLC (1:1 EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.49; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.85-7.25 (m, 7H), 4.34 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.08-4.30 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 2H), 3.53-3.72 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 15.1, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 15.1, 9.4 Hz, 1H), 2.40-2.75 (m, 4H), 1.45-1.80 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) m/e 353 (M+H)<sup>+</sup>。

## e) (±)-3-[3-羥基-1-丙基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

將(±)-3-[4-羥基-1-丁基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(342.4 毫克, 0.97 毫莫耳)溶於無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 89 )

升)之溶液於氫氣下冷卻至 0 °C，並將氯化 2,2,6,6-四甲氧六氫吡錠(有機化學期刊 (*J. Org. Chem.*) 1985, 50, 1332-1334; 260 毫克, 1.36 毫莫耳)以一部分加入。將反應於室溫下攪拌 1 小時，然後將 2-甲基-2-丁烯(1.2 毫升, 11.64 毫莫耳)加入，隨後將 NaClO<sub>2</sub> (0.88 克, 7.76 毫莫耳)與 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.90 克, 6.50 毫莫耳)溶於 H<sub>2</sub>O (26 毫升)之冰(0 °C)溶液加入。經 10 分鐘後，將反應以 EtOAc (100 毫升)稀釋，並將各層分離。將有機層依序以冰 1.0 N HCl (10 毫升)及飽和鹽水(20 毫升)萃洗，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並濃縮。經矽石凝膠層析術(梯度: 1:1 EtOAc/CHCl<sub>3</sub>，然後 9:9:2 EtOAc/CHCl<sub>3</sub>/EtOH)，得不純之標題化合物。於矽石凝膠(7:3:0.1 甲苯/EtOAc/AcOH)上進行再層析，得純的標題化合物 (233.7 毫克, 66%): TLC (1:1 EtOAc/ CHCl<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.46; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05-7.22 (m, 4H), 6.92-7.05 (m, 3H), 4.34 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 15.1, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 15.1, 9.4 Hz, 1H), 2.48-2.60 (m, 4H), 2.48-2.60 (m, 4H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) m/e 389 (M+Na)<sup>+</sup>, 367 (M+H)<sup>+</sup>。

f) (±)-10,11-二氫-3-[[2-(胺苯基)胺基]羰基]丙-1-丁基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

將(±)-3-[3-羰基-1-丙基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-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 ( 90 )

酸乙酯(233.7 毫克, 0.64 毫莫耳)溶於乾燥 THF (6.4 毫升)之溶液於氫氣下冷卻至 0 °C, 並將 4-甲基馬福啉(0.14 毫升, 1.28 毫莫耳)加入。將溶液於 0 °C 下攪拌數分鐘, 然後將氯甲酸異丁酯(0.11 毫升, 0.83 毫莫耳)逐滴加入。將混濁狀反應於 0 °C 下攪拌 0.5 小時, 然後將 1,2-伸苯二胺(138 毫克, 1.28 毫莫耳)溶於乾燥 THF (0.6 毫升)之溶液快速地加入。將反應加溫至室溫, 並攪拌 3 小時, 然後以 H<sub>2</sub>O (2 毫升)稀釋, 並以 EtOAc 萃取。經乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 濃縮以及矽石凝膠層析術(3:2 EtOAc/己烷)得呈淡黃色泡沫之標題化合物(257.6 毫克, 88%): TLC (3:2 EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.40; <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.90-7.23 (m, 10H), 6.72-6.80 (m, 2H), 4.33 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 3.71-3.91 (m, 4H), 3.32 (dd, J = 15.1, 4.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 15.1, 9.5 Hz, 1H), 2.59-2.72 (m, 3H), 2.54 (dd, J = 15.6, 9.5 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES) m/e 457 (M+H)<sup>+</sup>。

g) (±)-10,11-二氫-3-[3-(2-苯并咪唑基)-1-丙基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

將(±)-10,11-二氫-3-[[2-(胺苯基)胺基]羰基]丙-1-丁基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(257.6 毫克, 0.56 毫莫耳)溶於冰 AcOH (2.8 毫升)與乾燥 THF (2.8 毫升)之溶液於氫氣下於迴流下加熱。經 3 小時後, 將反應濃縮, 且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 91)

將殘餘物自二甲苯再濃縮。將所成之殘餘物吸收於 Et<sub>2</sub>O (30 毫升) 中，並依序以 1.0 N NaOH (2 毫升)、H<sub>2</sub>O (2 毫升) 及飽和鹽水 (2 毫升) 萃洗。經乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，濃縮以及矽石凝膠層析術 (2% EtOH 於 1:1 EtOAc/己烷) 後，得呈稍灰白色泡沫之標題化合物 (236.3 毫克，96%)：TLC (2% EtOH 於 1:1 EtOAc/己烷) R<sub>f</sub> 0.34；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.80 (m, 2H), 7.03-7.24 (m, 6H), 6.80-6.95 (m, 3H), 4.12-4.28 (m, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.74 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.2, 9.5 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 15.7, 4.9 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 15.7, 9.6 Hz, 1H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)；MS (ES) m/e 439 (M+H)<sup>+</sup>。

h) (±)-10,11-二氫-3-[3-(2-苯并咪唑基)-1-丙基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸，鈉鹽

將含 (±)-10,11-二氫-3-[3-(2-苯并咪唑基)-1-丙基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯 (236.3 毫克，0.54 毫莫耳)、1.0 N NaOH (0.65 毫升，0.65 毫莫耳) 與絕對 EtOH (4.8 毫升) 之混合物，於預設於 50 °C 之油浴中溫熱。經 3 小時後，將反應濃縮，且將殘餘物藉由 ODS 層析術 (梯度：35% MeOH/H<sub>2</sub>O，然後 40% MeOH/H<sub>2</sub>O)。濃縮，並隨後凍乾得呈無色粉末之標題化合物 (143 毫克，58%)：HPLC

## 五、發明說明 ( 92)

(PRP-1®，40% CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O 含有 0.1% TFA) K' = 1.5；  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CD<sub>3</sub>OD) δ 7.41-7.49 (m，2H)，  
 6.86-7.27 (m，9H)，4.24 (d，J = 14.7 Hz，1H)，  
 3.73-3.85 (m，1H)，3.23-3.25 (m，1H，部分因殘餘之  
 溶劑訊號而模糊)，2.80-2.93 (m，3H)，2.62 (t，J = 7.5  
 Hz，2H)，2.56 (dd，J = 14.4，5.1 Hz，1H)，2.40  
 (dd，J = 14.4，9.7 Hz，1H)，2.05-2.17 (m，2H)；  
 MS (ES) m/e 411 (M+H)<sup>+</sup>。C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na · 1.5 H<sub>2</sub>O 之  
 分析計算值：C，70.57；H，6.14；N，6.10。實驗  
 值：C，70.65；H，5.95；N，5.95。

實施例 4

(±)-10,11-二氫-3-[[[2-(2-吡啶胺基)乙基]胺基]羧基]-5H-二  
 苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸之製備

a) (±)-10,11-二氫-3-[[[2-(2-吡啶胺基)甲基]胺基]羧基]-  
 5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

於室溫下，將 EDC (112.7 毫克，0.59 毫莫耳) 以一次  
 全部加入 (±)-10,11-二氫-3-羧基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-  
 10-乙酸乙酯 (157.8 毫克，0.49 毫莫耳)、2-[(2-胺乙基)胺  
 基]吡啶二鹽酸鹽 (123.5 毫克，0.59 毫莫耳)、HOBt · H<sub>2</sub>O  
 (79.5 毫克，0.95 毫莫耳)、與二異丙基乙胺 (0.43 毫升，  
 2.45 毫莫耳) 溶於無水 DMF (2.5 毫升) 之溶液中。將反應於



## 五、發明說明 ( 93)

室溫下攪拌 18 小時，然後濃縮。將殘餘物自二甲苯再濃縮，然後以 H<sub>2</sub>O (5 毫升)稀釋，並依序以 EtOAc(2 × 5 毫升)與 CHCl<sub>3</sub> (2 × 5 毫升)萃取。將有基層組合，並以少量 MeOH 處理，以使少量不溶之物質溶解。經乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，濃縮以及矽石凝膠層析術(5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)後，得呈黃色油之標題化合物(199.1 毫克，92%)：TLC (5% MeOH/CHCl<sub>3</sub>) R<sub>f</sub> 0.42；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d，J = 3.5 Hz，1H)，8.02 (br s，1H)，7.60 (app. 窄 d，1H)，7.33-7.42 (m，1H)，7.08-7.22 (m，5H)，6.57-6.65 (m，1H)，6.45 (d，J = 8.3 Hz，1H)，4.79-4.90 (m，1H)，4.36 (d，J = 15.1 Hz，1H)，4.11-4.26 (m，2H)，3.92 (d，J = 15.1 Hz，1H)，3.80-3.95 (m，1H)，3.55-3.72 (m，4H)，3.38 (dd，J = 15.2，4.1 Hz，1H)，3.03 (dd，J = 15.2，9.5 Hz，1H)，2.66 (dd，J = 15.8，4.8 Hz，1H)，2.05 (dd，J = 15.8，9.6 Hz，1H)，1.27 (t，J = 7.1 Hz，3H)；MS (ES) m/e 444.2 (M+H)<sup>+</sup>。

b) (±)-10,11-二氫-3-[[[2-(2-吡啶胺基)甲基]胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸，鈉鹽

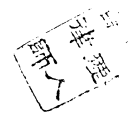
將(±)-10,11-二氫-3-[[[2-(2-吡啶胺基)甲基]胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(199.1 毫克，0.45 毫莫耳)與 1.0 N NaOH (0.54 毫升，0.54 毫莫耳)溶於絕對 EtOH (4 毫升)之溶液，於設定於 45 °C 之油浴中溫熱。經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 94)

23 小時後，將反應濃縮，且將殘餘物藉由 ODS 層析術(梯度：30% MeOH/ H<sub>2</sub>O，然後 40% MeOH/ H<sub>2</sub>O)純化。經濃縮並凍乾，得呈幾乎無色粉末之標題化合物(95.8 毫克，46%)：HPLC (PRP-1®，30% CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O 含有 0.1% TFA) K' = 2.0；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz，CD<sub>3</sub>OD) δ 7.92 (app. d，J = 4.2 Hz，1H)，7.61 (d，J = 1.8 Hz，1H)，7.53 (dd，J = 7.9，1.8 Hz，1H)，7.38-7.47 (m，1H)，7.01-7.24 (m，5H)，6.56 (d，J = 7.9 Hz，1H)，6.50-6.60 (m，1H)，4.34 (d，J = 14.9 Hz，1H)，3.97 (d，J = 14.9 Hz，1H)，3.78-3.89 (m，1H)，3.44-3.61 (m，4H)，3.39 (dd，J = 15.4，4.4 Hz，1H)，3.00 (dd，J = 15.4，10.2 Hz，1H)，2.61 (dd，J = 14.9，5.1 Hz，1H)，2.43 (dd，J = 14.9，9.5 Hz，1H)；MS (ES) m/e 411 (M+H)<sup>+</sup>。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na · 1.33 H<sub>2</sub>O 之分析計算值：C，65.07；H，5.82；N，9.11。實驗值：C，65.02；H，5.62；N，9.17。

實施例 5

(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-吡啶胺基)-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸之製備

a) (±)-10,11-二氫-3-[3-[2-(N-氧吡啶基)胺基]-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

審定  
印人

## 五、發明說明 ( 95)

於室溫下於氫氣下，將 2-[(3-羥基-1-丙基)胺基]吡啶-N-氧化物(2 毫莫耳)與偶氮甲酸二乙酯(2 毫莫耳)溶於無水 DMF (10 毫升)之溶液，緩慢地逐滴加入(±)-10,11-二氫-3-羥基-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(1 毫莫耳)與三苯基膦(2.1 毫莫耳)溶於無水 DMF (10 毫升)之溶液中。當反應達完全時，將溶劑於旋轉蒸發器上去除，並將殘餘物自二甲苯再濃縮，以除去殘餘之 DMF。進行矽石凝膠層析術，得到標題化合物。

b) (±)-10,11-二氫-3-[3-(2-吡啶胺基)-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯

將(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-(N-氧吡啶基)胺基)-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(1 毫莫耳)、環己烯(10 毫莫耳)與 10% Pd/C (0.1 毫莫耳)存於異丙醇(10 毫升)之混合物，於迴流下加熱。當反應達完全時，將混合物通過 Celite® 過濾，並將濾液於旋轉蒸發器上濃縮。將殘餘物自甲苯再濃縮，然後於矽石凝膠上進行層析術，得到標題化合物。

c) (±)-10,11-二氫-3-[3-(2-吡啶胺基)-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸，鈉鹽

將(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-吡啶胺基)-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸乙酯(1 毫莫耳)與 1.0 N NaOH (1.2 毫莫耳)存於絕對 EtOH (10 毫升)之溶液，於設定於 50 °C 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 96)

油浴中溫熱。當反應達完全時，將溶劑於旋轉蒸發器上去除，並將殘餘物藉由 ODS 層析術純化。經濃縮並凍乾，得標題化合物。

實施例 6

2-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]胺基]羰基]-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜葶-6-乙酸

a) 2-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]胺基]羰基]-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜葶-6-乙酸甲酯

使用實施例 1(a)之一般程序，惟以製備 16(d)之化合物取代製備 1(i)之化合物，得到標題化合物。

b) 2-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]胺基]羰基]-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜葶-6-乙酸

使用實施例 1(b)之一般程序，惟以製備 6(a)之化合物取代製備 1(a)之化合物，得到標題化合物。

以上敘述完全揭示如何製造及利用本發明。然而，本發明並不限定於上述之特別具體實施例，尚包括其在下列申請專利範圍之內的所有改變。各項對期刊、專利及其他本文所引用之文獻，包含於該技藝中之狀況，且仍以全文併入本文作為參考文獻。



修正補充  
87年(0月)30日

A6  
B6

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

本案已向：

美 國 ( 地區 ) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權  
 西元 1998 年 6 月 29 日 60/000,665

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(4)

88年10月30日 修正補充

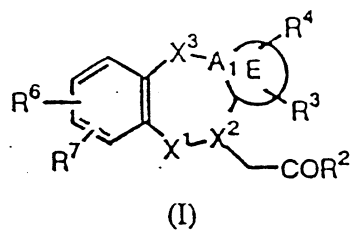
體，提供選擇性之結合。

本發明亦為一種醫藥組合物，包含根據式(I)之化合物及醫藥載體。

本發明亦為一種治療疾病之方法，於該疾病中，藉由經與整合素受體，尤其是與玻連蛋白或血纖蛋白原之受體之結合而減輕病狀。而於特別之方面，本發明之化合物係有用於治療骨疏鬆病、動脈粥瘤硬化、再狹窄、癌以及需要抑制血小板聚集之情形，如中風、暫時性局部缺血發作、心肌梗塞及溶血栓治療後之再栓塞。

## 詳細說明

本發明包括式(I)化合物：



其中

$A_1$  為 C 或 N；

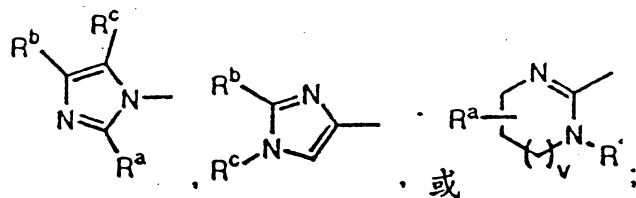
E 為五或六員雜芳或六員芳香環，視需要經  $R^3$  或  $R^4$  取代；

$X^1-X^2$  為  $CHR^1-CH$ ， $CR^1=CH$ ， $NR^1-CH$ ， $S(O)_u-CH$  或  $O-CH$ ；



89年10月7日  
 修正  
 補充

## 五、發明說明(7)



Q 為 NR<sup>1</sup>，O 或 S；

R<sup>a</sup> 為 H，C<sub>1-6</sub> 烷基，Ar-C<sub>0-6</sub> 烷基，Het-C<sub>0-6</sub> 烷基，或 C<sub>3-6</sub> 環烷基-C<sub>0-6</sub> 烷基，鹵素，OR<sup>1</sup>，SR<sup>1</sup>，COR<sup>1</sup>，OH，NO<sub>2</sub>，N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，CO(NR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，CH(NR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>b</sup> 及 R<sup>c</sup> 為獨立地選自 H，C<sub>1-6</sub> 烷基，Ar-C<sub>0-6</sub> 烷基，Het-C<sub>0-6</sub> 烷基，或 C<sub>3-6</sub> 環烷基-C<sub>0-6</sub> 烷基，鹵素，OR<sup>1</sup>，SR<sup>1</sup>，COR<sup>1</sup>，OH，NO<sub>2</sub>，N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，CO(NR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，CH(NR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，或 R<sup>b</sup> 及 R<sup>c</sup> 經接合在一起以形成五或六員芳香或非芳香環，其視需要經鹵素，C<sub>1-4</sub> 烷基，OR<sup>1</sup>，SR<sup>1</sup>，COR<sup>1</sup>，OH，NO<sub>2</sub>，N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，CO(NR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，CH<sub>2</sub>(NR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>，CN，或 R''R'NC(=NR')-

X 為 N=CR<sup>1</sup>，C(O) 或 O；

Y 為不存在，S 或 O；

Z 為 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>，Het，Ar 或 C<sub>3-7</sub> 環烷基；

m 為 1 或 2；

n 為 0，1，2 或 3；

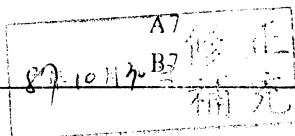
q 為 0，1，2 或 3；

r 為 0，1 或 2；

s 為 0，1 或 2；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明 ( 16 )

基，異丙基，正丁基，異丁基及第三-丁基。此外， $C_{1-6}$  烷基包含，戊基，正戊基，異戊基，新戊基和己基以及其簡單脂族異構物。除非另有所指明，任何  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷基可視需要經  $R^7$  取代。此外， $C_{0-4}$  烷基及  $C_{0-6}$  烷基意指無須有烷基存在（例如，存有共價鍵）。

如應用於此之  $C_{2-6}$  烯基意指一種 2 至 6 個碳的烷基，其中碳-碳單鍵經碳-碳雙鍵所取代。 $C_{2-6}$  烯基包含乙烯，1-丙烯，2-丙烯，1-丁烯，2-丁烯，異丁烯及數種異構之戊烯和己烯。順與反兩種異構物亦經包含。除非另有所指明，任何  $C_{2-6}$  烯基可視需要經  $R^7$  所取代。

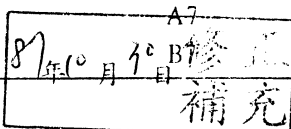
$C_{2-6}$  炔基意指一種 2 至 6 個碳的烷基，其中碳-碳單鍵經碳-碳參鍵所取代。 $C_{2-6}$  炔基包含乙炔，1-丙炔，2-丙炔，1-丁炔，2-丁炔，3-丁炔以及戊炔和己炔之簡單異構物。任何  $C_{2-6}$  炔基中之  $sp^3$  碳原子可視需要經  $R^7$  所取代。

$C_{1-4}$  羧烷基意指一種達 4 個碳的烷基，其中  $CH_2$  基經  $C(O)$ ，或羧基所取代。以經取代之甲醯，乙醯，1-丙醛，2-丙酮，3-丙醛，2-丁酮，3-丁酮，1-和 4-丁醛基為代表。此外， $C_{1-6}$  羧烷基包含經羧基所取代之五及六個碳之較高類似物及異構物。 $C_{3-6}$  羧烯基和  $C_{3-6}$  羧炔基意指一種  $C_{3-6}$  烯基或  $C_{3-6}$  炔基，其中  $CH_2$  基經  $C(O)$  所取代。 $C_{3-4}$  羧烯基包含 1-氧-2-丙烯基，3-氧-1-丙烯基，2-氧-3-丁烯基等等。

$C_{1-6}$  烷基， $C_{2-6}$  烯基， $C_{2-6}$  炔基或  $C_{1-6}$  羧烷基上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明 ( 32 )

a) THPOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Sn(Bu)<sub>3</sub>, (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, LiCl, 二噁烷;  
 b) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOAc; c) 對-TsOH·H<sub>2</sub>O, EtOH; d) 氯化 2,2,6,6-四甲氧六氫 啞 1-BOC-4,4'-二六氫 啞,  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) NaClO<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>3</sub>, 2-甲基-2-丁烯, H<sub>2</sub>O; f)  
 氣甲酸異丁酯, 4-甲基嗎啡, 然後, 1,2-伸苯二胺; g)  
 AcOH, THF; h) 1.0 N NaOH, EtOH, 然後酸化作用。

將流程圖 4 之化合物 1 (4-1) 於芳族及有機錫烷(美國化學學會期刊 (*J. Am. Chem. Soc.*) 1987, 109, 5478-5486) 之史迪耳一類型(Stille-type)偶合反應中與 4-(2-四氫 喃基氧基)-1-三丁錫烷-1-丁炔反應而提供 4-2。該反應係藉由鈀鹽, 較佳係氯化雙(三苯基膦)鈀(II) ((Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>) 催化, 且於氯化鋰之存在下, 於適當惰性溶劑, 通常係 DMF 或二 烷中進行。4-2 之乙醯基單位的還原作用係於習於該項技藝人士所熟知之標準氫化條件下完成。所成之化合物(4-3)係於用以將四氫喃基(THP)醚去除之標準條件下去保護, 而提供 4-4。各種用於 THP 醚去保護作用之條件係描述於標準參考書籍, 例如葛里內(Greene), “有機合成之保護基”(由威利-國際科學(Wiley-Interscience)出版)中。將 4-4 之第一級醇部分, 藉由沃庫里奇(Wovkulich)所述之二步驟方法(有機化學期刊 (*J. Org. Chem.*) 1993, 58, 832-839) 氧化成相對應之羧酸 4-5。業已敘述許多可供選擇用於將第一級醇氧化成相對應羧酸之方法, 且可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

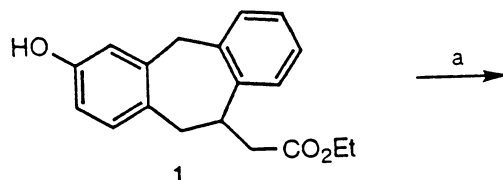
90	1	19	修正
年	月	日	
			補充

33  
五、發明說明 ( )

發現於此類參考書籍中。4-5 羧酸成為苯并咪唑衍生物 4-6 之轉換作用係依照於 WO 中所述之一般程序。於是，最先將 4-5 使用 (例如) 氯甲酸異丁酯，於適宜鹼類，通常是 4-甲基嗎福啉、三乙胺或二異丙基乙胺存在下，於惰性溶劑如 THF 或 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中轉換成羧酸之經活化形式。接著將該經活化形式與過量之適當 1,2-二胺基芳香衍生物，例如 1,2-伸苯基二胺反應，而提供相對應之單-醯胺。然後將該單-醯胺於標準條件下，例如於迴流 THF 中之醋酸，環化而提供 4-6。將 4-6 之乙基酯使用水性鹼，例如，存在含水 THF 中之 LiOH 或存在含水甲醇或乙醇中之 NaOH 水解，並將中間物羧酸鹽以適宜酸類，例如 TFA 或 HCl 酸化而提供羧酸 4-7。可供選擇地，可將中間物羧酸鹽分離，若希望，或可藉由習於該項技藝人士所熟知之方法，製備得自由態羧酸之羧酸鹽。

流程圖 5 係用作說明碳-氧間形成鍵結之偶合方法，其可用於形成醚鍵聯。相似之偶合方法亦可用於形成硫化物與胺類鍵聯。

流程圖 5



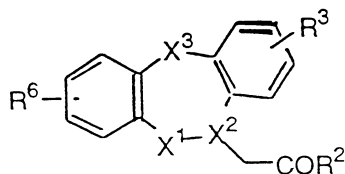
蔡  
專  
利  
代  
理  
人

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

整合素受體拮抗劑

90.1.19 修正  
補充

本發明係相關於式(IV)之化合物：



(IV).

專  
利  
代  
理  
師  
蔡  
中  
曾

其中

$A_1$  為 C 或 N；

$X^1-X^2$  為  $CHR^1-CH$ ， $CR^1=CH$  或  $NR^1-CH$ ；

$X^3$  為  $CR^5R^{5'}$ ， $NR^5$ ， $S(O)_u$  或 O；

$R^2$  為  $-OR'$ ， $-NR'R''$ ， $-NR'SO_2R'''$ ， $-NR'OR'$ ， $-OCR'_2C(O)OR'$ ， $-OCR'_2OC(O)-R'$ ， $-OCR'_2C(O)NR'_2$  或  $CF_3$ ；

$R^3$  為 H，鹵基， $-OR^{12}$ ， $-SR^{12}$ ， $-CN$ ， $-NR'R^{12}$ ， $-NO_2$ ， $-CF_3$ ， $CF_3S(O)_r$ ， $-CO_2R'$ ， $-CONR'_2$ ， $R^{14}-C_{0-6}$  烷基， $R^{14}-C_{1-6}$  羧烷基 (oxoalkyl)， $R^{14}-C_{2-6}$  烯基， $R^{14}-C_{2-6}$  炔基， $R^{14}-C_{0-6}$  烷氧基， $R^{14}-C_{0-6}$  烷胺基或  $R^{14}-C_{0-6}$  烷基- $S(O)_r$ ；

$R^6$  為  $W-(CR'_2)_q-Z-(CR'R^{10})_r-U-(CR'_2)_s-V-$  或  $W'-(CR'_2)_q-U-(CR'_2)_s-$ ；

U 及 V 為不存在或為  $CO$ ， $CR'_2$ ， $C(=CR^{15})_2$ ， $S(O)_n$ ，O， $NR^{15}$ ， $CR^{15}OR^{15}$ ， $CR'(OR'')CR'_2$ ， $CR'_2CR'(OR'')$ ， $C(O)CR'_2$ ， $CR^{15}_2C(O)$ ， $CONR^{15}$ ， $NR^{15}CO$ ， $OC(O)$ ， $C(O)O$ ， $C(S)O$ ， $OC(S)$ ， $C(S)NR^{15}$ ， $NR^{15}C(S)$ ， $SO_2NR^{15}$ ， $NR^{15}SO_2$ ， $N=N$ ， $NR^{15}NR^{15}$ ， $NR^{15}CR^{15}_2$ ， $CR^{15}_2O$ ， $OCR^{15}_2$ ， $C\equiv C$ ， $CR^{15}=CR^{15}$ ，Het 或 Ar，其條件為 U 及 V 不同時不存在；且

W 與 W' 為含氮之取代基，  
其係整合素受體拮抗劑。

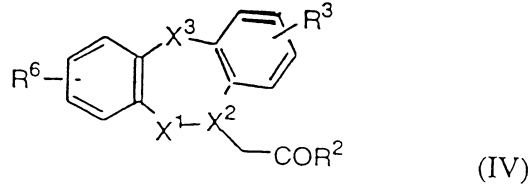
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

後

## 四、英文發明摘要 (發明之名稱: Integrin receptor antagonists)

Compounds of the formula (IV):



wherein

 $A_1$  is C or N; $X^1-X^2$  is  $CHR^1-CH$ ,  $CR^1=CH$  or  $NR^1-CH$ ; $X^1$  is  $CR^5R^5$ ,  $NR^5$ ,  $S(O)_u$  or O; $R^2$  is  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-NR'SO_2R'''$ ,  $-NR'OR'$ ,  $-OCR_2C(O)OR'$ ,  $-OCR_2OC(O)-R'$ ,  $-OCR_2C(O)NR'_2$  or  $CF_3$ ; $R^3$  is H, halo,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-CN$ ,  $-NR'R^{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $CF_3S(O)_r$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'_2$ ,  $R^{14}-C_{0-6}alkyl$ ,  $R^{14}-C_{1-6}oxoalkyl$ ,  $R^{14}-C_{2-6}alkenyl$ ,  $R^{14}-C_{2-6}alkynyl$ ,  $R^{14}-C_{0-6}alkyloxy$ ,  $R^{14}-C_{0-6}alkylamino$  or  $R^{14}-C_{0-6}alkyl-S(O)_r$ ; $R^6$  is  $W-(CR'_2)_q-Z-(CR'R^{10})_r-U-(CR'_2)_s-V-$  or  $W'-(CR'_2)_q-U-(CR'_2)_s-$  U and V are absent or CO,  $CR'_2$ ,  $C(=CR^{15}_2)$ ,  $S(O)_n$ , O,  $NR^{15}$ ,  $CR^{15}OR^{15}$ ,  $CR'(OR'')CR'_2$ ,  $CR'_2CR'(OR'')$ ,  $C(O)CR'_2$ ,  $CR^{15}_2C(O)$ ,  $CONR^{15}$ ,  $NR^{15}CO$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(S)O$ ,  $OC(S)$ ,  $C(S)NR^{15}$ ,  $NR^{15}C(S)$ ,  $SO_2NR^{15}$ ,  $NR^{15}SO_2$ ,  $N=N$ ,  $NR^{15}NR^{15}$ ,  $NR^{15}CR^{15}_2$ ,  $CR^{15}_2O$ ,  $OCR^{15}_2$ ,  $C\equiv C$ ,  $CR^{15}=CR^{15}$ , Het, or Ar, provided that U and V are not simultaneously absent;

and W and W' are a nitrogen-containing substituent, are integrin receptor antagonists.

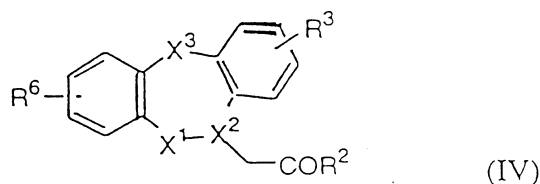
蔡專利  
中曾律  
律師

## 六、申請專利範圍

公告本

專利申請案第 86106142 號  
ROC Patent Appln. No. 86106142  
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(二)  
Amended Claims in Chinese - Encl. (II)  
(92 年 2 月 24 日送呈)  
(Submitted on February 24, 2003)

## 1. 一種式(IV)之化合物：



其中

$X^1-X^2$  為  $CH_2-CH$  或  $NH-CH$ ；

$X^3$  為  $CH_2$ ；

$R^2$  為  $OH$ ；

$R^3$  為  $H$ ；以及

$R^6$  為 苯并咪唑基- $C_{1-4}$  烷基- $C_{1-4}$  烷基胺基-羰基，二六氫吡啶基羰基，苯并咪唑基- $C_{1-6}$  烷基，吡啶胺基- $C_{1-4}$  烷基胺基-羰基或吡啶胺基- $C_{1-6}$  烷氧基；或其醫藥上可接受之鹽類。

## 2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係：

(±)-10,11-二氫-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]甲胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[1-(4,4'-二六氫吡啶基)羰基]-5H-二苯

## 六、申請專利範圍

并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-苯并咪唑基)-1-丙基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[[[2-(2-吡啶胺基)乙基]胺基]羰基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；

(±)-10,11-二氫-3-[3-(2-吡啶胺基)-1-丙氧基]-5H-二苯并[a,d]環庚烯-10-乙酸；或

2-[[[(1H-苯并咪唑-2-基)甲基]甲胺基]羰基]-6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]氮雜萘-6-乙酸。

3. 一種用於抑制血纖蛋白原受體之醫藥組成物，其係包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份。
4. 一種用於抑制玻連蛋白受體之醫藥組成物，其係包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份。
5. 一種用於治療骨疏鬆病、動脈粥瘤硬化或於血管造形術後再狹窄之醫藥組成物，其係包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份。
6. 一種用於治療中風、暫時性局部缺血發作、心肌梗塞或抑制溶血栓治療後再栓塞之醫藥組成物，其係包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份。