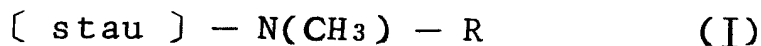
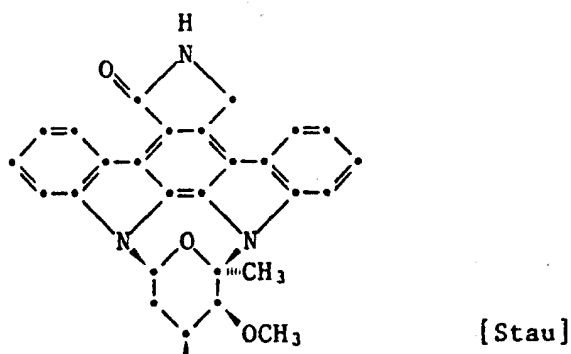


五、發明說明：

本發明係有關在交叉芽胞素 (staurosporine) 的甲胺基氮原子取代的衍生物，尤指具下列化學式的衍生物



其中 [stau] 代表下列部份殘基：



而 R 代表烴基 R⁰ 或醯基 Ac，這些基的最大碳原子數較佳為 30 個，而化學式 (I) 的鹽類化合物具有成鹽性質。

本發明亦有關上述所定義化合物的製備程序，在藥物製備上包含此些化合物的製備方法，以及這些化合物在醫學上的使用和其相關的治療方法。

交叉芽胞素的化學式 [stau] - NH - CH₃ (II) ([stau] 的意義如前所述)，亦即本發明化合物的基本物質，遠在 1977 年便可由鏈黴素的芽胞之中離析而出，並做過抗微生物活體試驗，這些結果由 AWAYA 氏，TAKAHASHI 及 OMURA 氏在 Am 2282 中及 Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R.: J. 等氏在 1977 年“抗生素”期刊 30 期，275 - 281 頁中發表。在這些試驗中亦發現此化合物可對

抗酵母狀的微生物和黴菌 (MIC 幾近 3 - 25 微克 / 毫升) , 在氯化氫形式下具有 LD₅₀ 6.6 毫克 / 公斤 (老鼠的腹膜內) 。最近又有新發現, 由 Tamaoki, T.; Nomoto, H.; Takahashi, I.; Kato, Y.; Morimoto, M.; 及 Tomita, F. 等氏在 1986 年的 “生物化學及物理” “傳染研究” 135 期 (No. 2) , 397 - 402 頁中提出, 此種化合物對胰激酶 C 有極強的抑制作用 (由鼠腦測知) 。

磷脂及含鈣的胰激酶 C 以許多種形式存在於細胞之中, 並參與不同的基本流程, 例如單一傳送, 細胞增生及細胞分化, 當然還有荷爾蒙及神經發送物的擴散。如已知的, 此種酶係因細胞膜的磷脂水解攜至受體組織而活化, 或由某種腫瘤增腫活化物質直接作用。因細胞對單一傳送的敏感度, 致使經由受體組織可影響胰激酶 C 活化度的改變 (如同單一傳送) 。可選擇性改變胰激酶 C 活化度的化合物可作為腫瘤抑制劑, 發炎抑制劑, 免疫調節及抗細菌劑的活化物質, 甚且可用於心與血管系統及中樞神經系統抗門動脈硬化及疾病。

雖然交叉芽胞素對胰激酶 C 有強的抑制作用 (如上所述) , 對其他的胰激酶亦有極強的抑制效果, 因此失去了治療上所需的選擇性。令人驚訝的是, 目前已發現, 若交叉芽胞素進行取代, 可從胺甲基上移走一個氫原子, 則選擇所得的 N - 取代衍生物可保持對抗胰激酶 C 的抑制活化度, 但減少抑制其他胰激酶的作用。由於選擇性的增加, 本發明的化合物可符合前述說明在治療方面的重要尋求, 尤

其是細胞增長的影響。

欲決定對胰激酶 C 的抑制作用，首先需從豬腦中萃取出胰激酶 C，後依據 T. Uchiha nd C.R. Filburn 等氏在“結構生物化學”期刊，259 期，12311 - 12314 頁（1984 年）中提出的方法加以純化。決定胰激酶抑制作用的方法則依 D. Fabro 等氏在“生化化學及物理”期刊 239 期，102 - 111 頁（1985 年）中的提的方法。明顯的胰激酶 C 抑制作用最後的濃度約 0.01 微合劑 / 升。

依此，化學式（I）的化合物及可作為治療的該類化合物鹽類均可採用，例如，作為藥劑，尤用於腫脹抑制劑，發炎抑制劑，免疫調節，及作為抗菌用，亦可用於抗門動脈硬化，以及心和血管系統和中樞神經系統的疾病。本發明亦有關本發明化合物製備成藥劑的使用方法，即如上述用於治療人體及動物用的治療劑的例子。亦包括活性成份的工業製法。

煙基 R_0 屬無環基（脂肪族），碳環基或碳環一無環煙基；總原子數最大數較佳為 30，尤其是 18，可為飽和或未飽和，未取代或已取代，其中可包含一個，二個或更多相同的取代原子或不同原子，例如，氮，硫及氮，屬無環及 / 或環的一部份；屬後者時，較期望為雜環基或雜環一無環基。

未飽和基含一個或更多的共軛鍵及 / 或隔離鍵，複鍵（雙鍵及 / 或三鍵）。至於環基亦含芳香基，例如至少一個含 6 原子煙基的環或一個含 5 至 8 個原子之雜環基的環（

含有最大數目的未鍵結雙鍵)。烴基中至少一個環是 6 原子的芳香基環(即苯環)，以作為醜基。

除非特定，否則此處的有機基為“低”基，含原子數最大 7 個，較佳為最大 4 個。

未取代的無環烴基尤指直鏈或低烷基支鏈，低烯基，低二烯基或低炔基。低烷基像甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基或第三丁基，亦可為正戊基，異戊基，正己基，異己基及正庚基；低烯基可為烯丙基，丙烯基，異丙烯基，2-或 3-甲基烯丙基及 2-或 3-丁烯基；低二烯基例如 1-5-2，4-二烯基；低炔基是炔丙基或 2-丁炔基。接有未飽和基時，雙鍵的位置高於 α -位置而成三價。

碳環烴基特指單一，二-，或多環環烷基，環烯基或環二烯基，或相對的醜基。較佳的基含 14 個，尤其是 12 個環碳原子，及含 3 至 8 個原子，較佳為 5 至 7 個，最好是 6 個的環；亦可具有 1 至多個，例如 2 個的無環基，例如上述所提的，尤指低烷基，或其他的碳環基。碳環一無環基係指具最大 7 個，較佳最大 4 個碳原子的無環基，例如，尤指甲基，乙基或乙烯基，並具有一個或更多的碳環，亦可為前述定義的芳香基。特別指出的是，環烷基—低烷基及醜基—低烷基中於環及/或鏈上的未飽和基亦相似，而環位於鏈終端基上。

環烷基特為含 3 至 10 個碳原子，例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基及環辛基，以及二環〔2,2,2〕

辛基，2-二環〔2,2,1〕庚基及金剛烷基，此類基可取代1個，2個或更多的低烷基，尤其是甲基；環烯基可為已提過的在1-，2-或3-位置上具有雙鍵的單環環烷基。環烷基-低烷基或-低烯基可為環烷基-甲基，-1-或-2-乙基，-1-或-2-乙烯基，-1-，-2-或-3-丙基或被一個上述環烷基取代的-1-，-2-或-3-烯丙基，這些被取代的基最好在直鏈的尾端。

醴基係指苯基，亦或萘基，例如1-或2-萘基，二苯基，像4-二苯基，亦或蒽基，芴基，萘基，及其中具一個或更多飽和環的芳香類。較佳的醴基-低烷基及-低烯基為苯基-低烷基或苯基-低烯基（具苯基終端基），例如苄基，三價苯基，1-，2-或3-苯基丙基，二苯甲基，三苯甲基及肉桂基，以及1-或2-萘基甲基。具無環基的醴基即具例如低烷基，尤其是0-，m-及p-甲苯基及二甲苯基（具不同位置的甲基）。

雜環基包括雜環-無環基，尤指單環，亦可為雙或多環，吡-，噻-，噁-，噻吡-，二吡，三吡-或芳香族的四吡-環基，亦相對地可部份飽和或尤指全部飽和，則該類的雜環基可另為上述的碳環基或醴基，具其他的無環，碳環或雜環基及/或具單一，二-或多取代官能基。在雜環基的無環部份例如相對的碳環-無環基。若一雜環基直接作為交叉芽胞素中甲胺基的取代基 R^0 ，則其自由電價需由原碳原子離出。尤其是在含氮，氧或硫原子的未取代或已取代的單環基，例如2-氮丙啶基，尤指該類的芳香基

，例如吡咯基，像 2-吡咯基或 3-吡咯基，吡啶基，像 2-，3-或 4-吡啶基，以及噻吩基，例如 2-或 3-噻吩基，或呋喃基，例如 2-呋喃基；具有氮，氧或硫原子的類似二環基，例如吡嗪基，如 2-或 3-吡嗪基，喹啉基，如 2-或 4-喹啉基，異喹啉基，如 3-或 5-異喹啉基，苯並呋喃基，如 2-苯並呋喃基，或苯並噻吩基，像 2-或 3-苯並噻吩基；較佳的單環及雙環基具有許多雜原子，例如咪唑並基，像 2-咪唑並基，嘧啶基，如 2-或 4-嘧啶基，噁唑基，像 2-噁唑基，異噁唑基，如 3-異噁唑基，或噻唑吡基，如 2-噻唑吡基，或苯並咪唑並基，如 2-苯並咪唑並基，苯並噁唑基，如 2-苯並噁唑基，或喹啉並噁唑基，如 2-喹啉並噁唑基。亦可部分或全部飽和的相似基，如 2-四氫呋喃基，2-或 3-吡咯烷基，2-，3-或 4-哌啶基，以及 2-或 3-嗎啉基 2-或 3-硫代嗎啉基，2-哌嗪基及 N，N'-雙-低烷基-2-哌嗪基。這些基亦可具有一個或更多的無環基，碳環基或雜環基，尤指上面已提述的種類。雜環-無環基係由上面已述的最大原子數 7，較佳為 4 的無環基衍生而來，且能具有一個，兩個或更多的雜環基（上述的種類），亦可能是環連至鏈上的某一氮原子。

如已說明的，煙基（包括雜環基）可以一個，二個或更多的單一或不同的取代基（官能基團）取代之；下列的取代基均可適用：自由的，已醚化及已酯化的羥基；縮硫醇以及低硫代烷基團或另選用硫代苯基團；鹵素原子，像氯

及氟，及或溴及碘；以醛及酮出現的氧代基團，亦可分別為乙縮醛和縮酮；疊氮基和氮基團；第一，第二及最好是第三胺基團，或一般被保護的第一或第二胺基團，醯胺基團及二醯胺基團，亦可另選加有硫基團的官能基，如氮磺醯基團，或具鹽類形式的硫基團。這些官能基的碳原子均不能取代，因其碳原子為自由價的起始，且該碳原子被兩個或許多個碳原子隔離，煙基可具自由化或官能基化的羧基團，例如鹽類形式的羧基團或酯化羧基團，氨基甲醯，脲基或脒基團（每一基團可另具一個或兩個煙基），及氟基團。

在煙基中作為取代基的醚化羧基團例如低烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基或第三丁氧基團，其中亦可被取代。可被取代的烷氧基可為鹵素取代的單一，二或多原子取代，尤指 2 位置取代，例如 2, 2, 1-三氯乙烷基，2-氯乙烷基或 2-碘乙烷基，或可被他種基取代，較佳為由羧基或低烷氧基於 2 位置的單取代物，如 2-甲氧乙氧基。最好的醚化羧基團包括噁烷基，最好是線性烷基，其中的碳原子可一個或更多個被氧取代，氧原子間則被隔離，最好是由好幾個（尤其是 2 個）碳原子分開，故形成一種團基 $(-O-CH_2-CH_2-)_n-$ ， n 由 1 至 14。這些醚化羧基團亦可以苯氧基及苯基-低烷氧基取代，例如尤指苯氧基，苄氧基及三苯甲氧基，以及雜環烷氧基，如 2-四氫吡喃氧基。甲二氧基及乙二氧基可視為特殊的醚化羧基團，前者符合橋原子 2，尤其

是在醴基時，而後者於同單一原子上鍵結，被視為氧基的保護基團。亦可了解羥基團仍能含甲硅基，如三一低烷基甲硅氧基，例如三甲基甲硅氧基及二甲基—第三丁基甲硅氧基，或為苯基—二—低烷基甲硅氧基或低烷基—二苯基甲硅氧基。

在煙基中作為取代基的酯化羥基團具有醴基 Ac，尤指具有最大碳原子數 12 的基，或在煙基中以羧基成內酯。

在煙基中作為取代基的酯化羧基中，其氫原子被具上述特性的煙基所取代，較佳為低烷基或苯基—低烷基；舉例而言，在苯基—低烷基—羧基中可選擇取代於苯基部份，尤其是甲氧基—，乙氧基—，第三—丁氧基—，或苄氧基—羧基團，以及內酯羧基團。

以第一胺— NH_2 作用煙基取代物時可顯出保護基型態，●如醴胺團— $\text{NH}-\text{Ac}^\circ$ ，其中 Ac° 在之後均表此種意義。以第二胺取代煙基的氫原子時，尤其是未被取代的煙基，如已述的種類，尤指低烷基時，亦可以保護基形式作為醴胺基團，含單價醴基 Aco ，之後亦表如此。

醴基 Ac° 作為胺—保護基最好是由碳酸半衍生物衍生而來，較佳為以低烷基羧基或醴基—低烷基羧基所取代，特別是由低烷基，低烷基，硝基及 / 或鹵素最好，例如甲氧基，乙氧基，第三丁氧基，2, 2, 2—三氯乙氧基，2—碘乙氧基，苄氧基，2—苯基—2—丙氧基，2—*p*—甲苯基—2—丙氧基，2—(*p*—二苯基)—2—丙氧基或 9—芴基甲氧基。

煙基中以第三胺作為取代基時，具有 2 個不同的或標明的煙基（包括雜環基），就如前述未被取代的煙基，尤指低烷基。

較佳的胺基團化學式為 $R^1 - \overset{|}{N} - R^2$ ，其中 R^1 及 R^2 各不相同，代表氫，未取代的無環基 C1-C7 一煙基（如 C1-C4 一烷基或 C1-C4 一烯基）或單環醯基，阿烷基或阿烯基（最大碳原子 10 個，各選用 C1-C4 一烷基，C1-C4 一烷氧基，鹵素及 / 或硝基所取代），亦可能以碳-碳鍵產生鍵結，或以氧或硫原子或選用煙基取代基的氮原子。在這些例中，胺基團的氮原子與含氮雜環相連接。下列可列為舉例，尤指自由胺基團：2-低烷基胺，如二甲胺，二乙胺，吡嗪基，哌嗪基，嗎啉基，硫代嗎啉基及哌嗪基或 4-甲基-哌嗪基，及二苯胺及二苄基胺（均可另外取代，尤其在苯基部份，例如以低烷基，低烷氧基，鹵素及 / 或硝基取代之）；用以保護胺基團的較佳基為：低烷氧基-羰基，如第三丁氧基羰基，苯基-低烷氧基-羰胺，如 4-甲氧基苄氧基羰胺，以及 9-芴基甲烷氧羰胺。

除非是相反的定義，否則在此前及此後所提及的芳香碳環及雜環煙基可為單取代或多取代，如 2 或 3 個取代，尤由 C1-C4 一烷基，C1-C4 烷氧基，鹵素，硝基，三氟甲基所取代，及羧基，C1-C4 烷氧羰基，甲二氧基，及 / 或由氰基取代。

依本發明所得較佳的化學式 (I) 化合物為，R 代表煙基， R^0 則表下列較佳的無環煙基：C1-C20 一烷基，

C₂-C₂₀ 羥烷基 (其中羥基可位 1 一位除外的位置, 較佳為 2 一位置), 氟基 - [C₁-C₂₀] - 烷基 (氟基最好位 1 一或 ω 一位置), 羥基 - [C₁-C₂₀] - 烷基 (羥基最好位 1 一或 ω 一位置, 亦或以鹽類形式出現或是 C₁-C₄ 一烷基酯或苄酯基團), 以及 C₃-C₂₀ 一烯基 (自由價不在同一碳原子上作為雙鍵), 上述所有基中部份具有 C₃-C₅ 一烷基的基本結構, 即線性烷鏈; 除此, 亦可線性 (單一, 二至六) 一噁烷基, 具有 4 至 20 個鏈單位, 其中具一個或更多碳原子 (由 C - 3), 線性的 C₄-C₂₀ 烷基可以至少被 2 個碳原子隔離的氧原子取代之, 較佳取代位置為 3, 6, 9, 12, 15 及 18。

R⁰ 亦可為碳環或雜環, 以及碳環一無環或雜環一無環的烴基: 二環基或較佳為單環醴基, 尤指苯基, 以及萘基, 可具一個或更多的下列取代基: 鹵素原子, 尤指氟, 氯及溴, C₁-C₄ 一烷基, 尤指甲基, C₁-C₄ 一烷氧基, 尤指甲氧基, 甲二氧基, 硝基團及 / 或羥羧, 可為自由基, 鹽類或 C₁-C₄ 一烷基酯的形式, 尤指甲氧基羰基或乙氧基羰基。醴基最好不超過兩個取代基, 尤其是同類的取代基, 或只有一個取代基; 較佳的雜環基例如與前述醴基相似的基, 其中含一個或二個取代的碳原子, 而每一雜環原子, 尤指氮, 如吡啶基或喹啉基, 或喹唑啉基, 其自由價位碳原子上, 故由此取代。較佳的碳環一無環及雜環一無環烴基係指含 2 個或 3 個 (最好是 1 個) 上述已定義的環基, 最好是未取代的環基, 具有 C₁-C₃ 烷基, 均位於一個碳原

子上，最好是位終端碳原子上；未取代的苄基最好。

最好的 R^O 基代表 C_1-C_7 - 烷基，尤指 C_1-C_4 烷基，羥基 - C_2-C_{18} - 烷基，尤指羥基 - C_2-C_{14} - 烷基，氰基 - C_1-C_7 - 烷基，尤指氰基 - C_1-C_4 - 烷基，羧基 - C_1-C_7 - 烷基，尤指羧基 - C_1-C_4 - 烷基， C_1-C_7 - 烷氧基 - 羰基 - C_1-C_7 - 烷基，尤指 C_1-C_4 - 烷氧羰基 - C_1-C_4 - 烷基，苄氧羰基 - C_1-C_7 - 烷基，尤指苄氧羰基 - C_1-C_4 - 烷基， C_3-C_7 - 烯基，苯基，萘基，吡啶基，喹啉基，喹啶基，或苯基 - C_1-C_7 - 烷基，尤指苯基 - C_1-C_3 - 烷基，亦可以其他基取代各別芳香基，如 C_1-C_7 - 烷基，尤指 C_1-C_4 - 烷基， C_1-C_7 - 烷氧基，尤指 C_1-C_4 - 烷氧基，鹵素，硝基，三氟甲基，亦可為羧基， C_1-C_4 - 烷氧基 - 羰基，甲二氧基及 / 或氰基，在烷基中已取代的羥基團尤位於 2 - 位置，而氰基，羧基，烷氧羰基，苄氧羰基或苯基則位 1 - 或 ω - 位置。

最好的 R^O 亦可為 C_1-C_4 - 烷基，如甲基或乙基，羥基 - C_2-C_{14} - 烷基，如 2 - 羥基 - 丙基，- 己基，- 癸基或 - 四癸基，氰基 - C_1-C_4 - 烷基，如 2 - 氰乙基，羧基 - C_1-C_4 - 烷基，如羧甲基， C_1-C_4 - 烷氧羰基 - C_1-C_4 - 烷基，如甲氧羰基 - 甲基或 - 乙基， C_3-C_7 - 烯基，如烯丙基，其苯基，羥基在烷基中取代的位置最好是 2 - 位置，而氰基，羧基或烷氧羰基則位 1 - 或 ω - 位置。

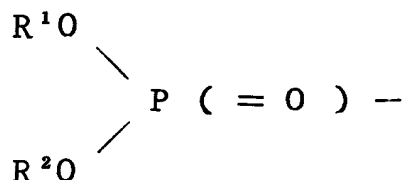
醯基 Ac 則由另經官能基化的羧酸，有機硫酸或經酯化的磷酸，像焦 - 或原磷酸衍化而來，最好的最大原子數為

30。

由經官能化羧酸衍化而來的醯基定為 Ac^1 ，係指 $Z - C(=W) -$ 的部份式，其中 W 可代表氧，硫或亞氨基，而 Z 可代表氫，煙基 R^o ，煙氧基 R^oO ，胺基團，尤指 $R_1 - \overset{|}{N} - R_2$ 或，若 W 代表氧或硫，亦或氮時。

由有機硫酸衍生的醯基表為 Ac^2 ，尤指 $R^o - SO_2 -$ 的部份式。 R^o 如前述定義的煙基。

由酯化磷酸衍生的醯基表為 Ac^3 ，尤指



的部份式，其中 R^1 及 R^2 各不相同，定義如前所述。較佳時， R^1 及 R^2 具相同意義。

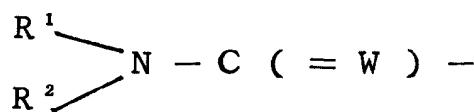
較佳的醯基 Ac^1 為羧酸醯基，部份式為 $R_3 - CO -$ ， R_3 表氫（可為甲醯基形式）或前述定義的煙基 R^o ，因而亦可由另外的無環，碳環，碳環—無環，雜環或雜環—無環單羧酸取代衍生物而得。在這些醯基的較佳煙基為 $C_1 - C_{19}$ —烷基，尤指 $C_1 - C_7$ —或 $C_1 - C_4$ —烷基，最好是具超過 5 個碳原子的直線鏈，且可具下列取代基：羧基，可為鹽類形式或氰基或 $C_1 - C_4$ —烷基酯基（ $C_1 - C_4$ —烷氧羰基）的形式；具 $R^1 - \overset{|}{N} - R^2$ 的胺基團， R^1 及 R^2 其中一個表氫，最好於 1—位置；或 1 個或更多的鹵原子，尤指氟或氯，可配位至羰基。其他較佳的醯基為雙環，或尤指單環，芳醯基，尤其是苯醯基，可具有一個或更多的下列取代基：

鹵原子，尤指氯或氟，硝基， C_1-C_4 -烷基，尤指甲基，
羥基及醚化羥基，，如 C_1-C_4 -烷氧基，像甲氧基，苯氧
基及甲二氧基，以及羰基，可為鹽或氰基或 C_1-C_4 -烷基
酯基團（ C_1-C_4 -烷氧羰基）。較佳時，芳醯基可具不超
過 2 個（最好一個）的取代基。亦可為類似的雜芳醯基，
尤指從吡啶，呋喃，噻吩及咪唑衍生而來的基，以及由具
苯並環的類似基（像喹啉，異喹啉，苯並呋喃及苯並噻吩
）而來，此類基均可以上述的基取代之。此類較佳醯基
亦可由單環醯基-烯基衍生而來，例如依醯基- C_2-C_5 -
烯基，如苻川及苯乙烯基，亦可如前述的狀況取代之。具
依醯胺的交叉芽胞素基本結構的醯基形式即具前述定義的
 Ac^1 最好。交叉芽胞素胺可由下列羧酸衍生而得：具最大
碳原子數 20 的脂肪族單羧酸，如低烷基羧酸，例如丙酸，
丁酸，異丁酸，戊酸，異戊酸，己酸，三甲基乙酸，庚酸
，及二乙基乙酸及，尤指乙酸，十二酸，十四酸，十六酸
及十八酸，以及油酸，反油酸，亞油酸及亞麻酸，但亦可
為鹵化低烷基羧酸，如氯乙酸，三氟一或三氯碳環-無環
單羧酸，例如環丙烷-，環戊烷及環己烷-羧酸，或環戊
烷乙酸，環己烷乙酸，環戊烷丙酸及環己烷丙酸，芳香碳
環羧酸，如苯酸，可行單取代或多取代；醯基或醯氧基-
低烷基羧酸及其中鏈上未飽合的基，如苯乙酸及苯氧乙酸
，苯丙酸及肉桂酸，苯酸可選前述說明之基取代之；而雜
環酸，例如呋喃-2-羧酸，5-第三丁基-呋喃-2-
羧酸，噻吩-2-羧酸，菸酸或異菸酸，4-吡啶丙酸，

及吡啶-2-或-3-羧酸（可以低烷基取代）；亦可為 α -胺酸，尤指自然發生於 α -胺酸的L系列，例如甘氨酸，苯基甘氨酸，丙氨酸，苯基丙氨酸，脯氨酸，白氨酸，絲氨酸，纈氨酸，酪氨酸，精氨酸，組氨酸及門冬醯胺，較佳為N-保護形式，也就是說胺基由一般的胺-保護基取代之，如上例所述；除此亦可為二羧酸，例如乙二酸，丙二酸，單一或二-低烷基丙二酸，丁二酸，戊二酸，己二酸，芥酸，順丁烯二酸，酞醯-，喹啉-，異喹啉-或苯基-丁二酸（每一種均可另以鹵素取代之，如氟，氯或溴，及/或低烷基，羥基，低烷基氧基及硝基），以及谷氨酸及門冬氨酸，最後兩種最好具保護胺基團。如已提的，第二羧基可為自由基或含官能基，例如可為C₁-C₄-烷基酯或鹽，較佳為生理鹽，其鹽類基本成份。特別適合的為金屬或銨鹽，如鹼金屬及鹼土系金屬鹽，如鈉，鉀，鎂或鈣鹽，或具銨的銨鹽或適合的有機胺。

其他較佳的醯基 Ac¹ 係由羧酸的單酯衍化而得，其特色為具部份式 R^o - O - CO -。具基本交叉芽胞素結構的醯基則依 N-二取代胺基甲酸酯而成。這些衍生物的較佳煙基 R^o 例如已提過的一些 R^o 基，其中 R^o 亦可另取代苯基或苄基。

其他的醯基 Ac¹ 可由碳酸（亦或硫代碳酸）的胺類衍生而得，其特色為：



其中 R^1 及 R^2 與已定義者同。而 W 代表硫，尤指氧。具交叉芽胞素基本結構時，此醯基即形成對應的尿素或硫代尿素。

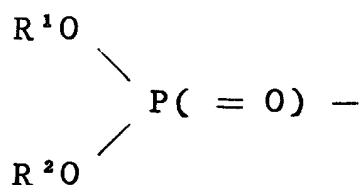
本發明的較佳化合物具有此種畫出的醯基，尤指 W 為氧時，而 R^1 及 R^2 一個代表氫，另一個表 C_1-C_7 一烷基，可以羥基，巯基，甲基—硫代基，苯基， p -羥苯基， p -甲氧基，2-吡啶，2-咪唑並基，尤其是羧基（自由基或具官能基，如 C_1-C_4 一烷氧羰基，氨基甲醯或脒基）取代之，取代位置最好於 1-位置，且最好依該基的自由價位於一般氨基酸氨基的取代位置，如 β -丙氨酸， γ -胺—丁酸或戊氨酸，尤指 L 系列的 α -氨基酸。注意的是，最後提起的具醯基的化合物，其 W 代表硫， R^1 及 R^2 一個表氫，另一個代表 C_1-C_7 一烷基或指 C_1-C_7 一烷烯基，其中的自由價與雙鍵外的碳原子鍵結，如烯丙基。

本發明化學式 I 的 R 代表羧甲醯或硫代羧甲醯，作為優越的可製備內接碳酸醯酯。

醯基 Ac^2 由無環，碳環或雜環，亦或碳環—無環或雜環—無環，硫酸衍生而來，對應的部份基為 R^o-SO_2- ，其中 R^o 表烴基，如以前所述。本發明化合物具有 AC^2 ，其 R^o 代表 C_1-C_7 一烷基，尤指線性，雙環或單環的醯基，尤如苯基，可以芳醯基取代之。而雙環及單環芳香雜環基中的一個或兩個碳原子由雜原子所取代，如嘧啶基，例如 2-或 4-嘧啶基，喹啉基或異喹啉基。雜環基亦可取代，尤其是已提過的芳醯基（此時，羥基衍生物相當於二氫

氧代衍生物，結果雙鍵互變取代)。

Ac^3 由磷酸衍生而來，例如由焦磷酸衍生的醯基，尤指由原磷酸衍生者，可具官能基，如鹽類，羧酯或胺。化學式 (I) 的化合物中，R 表 Ac^3 ，則 Ac^3 尤指此部份式



其中 R^1 及 R^2 如前所述，最好兩基相同且表氫或未取代的 C_1-C_7 一烷基，尤指線性基，像甲基或乙基，或為苯基，可以 C_1-C_4 一烷基， C_1-C_4 一烷氧基，鹵原子及 / 或硝基取代之。

較佳的化學 (I) 化合物中，R 代表部份式 $Z-C(=W)-$ 的醯基，W 為氧，亦或硫，Z 代表 C_1-C_7 一烷基，亦可以鹵素，羧基或 C_1-C_4 一烷氧羰基取代之。此外，Z 亦可為苯基，亦或吡啶基，呋喃基，噻吩基，咪唑並基，喹啉基，異喹啉基，苯並呋喃基或苯並咪唑並基，均為未取代基或以 C_1-C_4 一烷基， C_1-C_4 一烷氧基，鹵素，硝基，三氟甲基，羧基， C_1-C_4 一烷氧羰基，甲二氧基及 / 或氘基所取代的基。

R 亦可表為 R_2-CO- 的醯基， R_2 表 C_1-C_7 一烷基，尤指 C_1-C_4 一烷基，如甲基或第三丁基，可以鹵素取代之，如氟或氯，羧基或 C_1-C_4 一烷氧羰基，如甲氧羰基，如三氟一或三氟一甲基及 2-羧基一或 2-甲氧基一羧乙基。 R_2 亦可為苯基，可未取代或已以 C_1-C_4 一烷基， C_1-C_4

一烷氧基，鹵素，如氟或氯，硝基，三氟甲基，羧基或 C_1-C_4 一烷氧羰基等基取代之。

化學式 I 化合物的 R 表部份式 $R^\circ - SO_2 -$ 的醴基， R° 表 C_1-C_7 一烷基，尤為 C_1-C_4 一烷基。 R° 亦可為苯基，亦或吡啶基，呋喃基，噻吩基，咪唑並基，喹啉基，異喹啉基，苯並呋喃基或苯並咪唑並基，均為未取代基或以 C_1-C_4 一烷基， C_1-C_4 一烷氧基，鹵素，硝基，三氟甲基，羧基， C_1-C_4 一烷氧羰基，甲二氧基及 / 或氘基所取代的基。

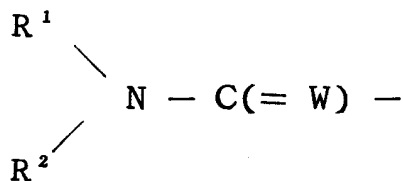
$R^\circ - SO_2 -$ 中的 R° 代表苯基，或苯基或異喹啉基；如 5-異喹啉基，每一基以 C_1-C_4 一烷基或鹵素取代之。

化學式 (I) 化合物的 R 表部份式 $R^\circ - O - CO$ 的醴基， R° 表 C_1-C_7 一烷基，尤指 C_1-C_7 一烷基。

$R^\circ - O - CO$ 中的 R° 亦可代表苯基，亦或吡啶基，呋喃基，噻吩基，咪唑並基，喹啉基，異喹啉基，苯並呋喃基或苯並咪唑並基，均為未取代基或以 C_1-C_4 一烷基， C_1-C_4 一烷氧基，鹵素，硝基，三氟甲基，羧基， C_1-C_4 一烷氧羰基，甲二氧基及 / 或氘基所取代的基。

$R^\circ - O - CO$ 中 R° 代表未取代苯基。

化學式 I 化合物的 R 代表部份式



的醴基，其中 W 表硫或，尤指氧， R_1 為氫，而 R_2 表 C_1-

C₇-烷基，尤指 C₁-C₄-烷基，C₃-C₇-烷烯基或為苯基，亦或吡啶基，呋喃基，噻吩基，咪唑並基，喹啉基，異喹啉基，苯並呋喃基或苯並咪唑並基，均為未取代基或以 C₁-C₄-烷基，C₁-C₄-烷氧基，鹵素，硝基，三氟甲基，羧基，C₁-C₄-烷氧羰基，甲二氧基及 / 或氘基所取代的基。

化學式 (I) 化合物的 R 可衍生自 α -氨基酸，尤指自然的 L 系列 α -氨基酸。

化學式 (I) 化合物的 R 可衍生自 α -氨基酸，選自甘氨酸，苯基甘氨酸，丙氨酸，苯基丙氨酸，脯氨酸，白氨酸，絲氨酸，纈氨酸，酪氨酸，精氨酸，組氨酸及門冬醯胺。

化學式 (I) 化合物的 R 可衍生自 α -氨基酸，選自甘氨酸，丙氨酸，苯基丙氨酸，絲氨酸，酪氨酸，精氨酸及組氨酸。

依本發明化合物的特性，若含鹽類基團時，亦可為鹽，尤指可為生理接受的生理鹽。為隔離或純化的目的時，亦可採用生理不適用的鹽。但僅生理可用鹽能用於治療。

所以，一化合物含自由酸基時，例如自由硫基，硫磺基或羧基，尤於醯基 Ac 中時，可形成鹽，尤為生理鹽，成為具成鹽的基本化合物。可考慮採金屬或銨鹽，如鹼金屬及鹼土金屬鹽，例如鈉，鉀，鎂或鈣鹽，或具銨或有機胺的銨鹽，尤指第三單胺及雜環鹼，如三乙基胺，三-(1-羥乙基)-胺，N-乙基-哌啶，或 N, N'-二甲基哌啶。若在煙基 RO 上有酸基團，亦可形成具氮氮原子交叉芽

胞素基本結構的內鹽，亦可出現其他氨基團。

依本發明基本特性的化合物亦可形成外加鹽，尤其是鹽中加酸，如無機酸及有機酸時，但仍為四元鹽的形式。因此，化學式 (I) 的化合物在 Ac 基基本基團中具有取代基，如氨基團，若加有一般酸即成加酸的鹽。尤其是針對下列化學式的外加鹽：



其中 [Stau] 及 R^o 如一開始所定義的，R^q 表氫或未被取代的基，以線性的 C₁-C₄ 一烷基尤佳，例如乙基或最好是甲基，或苄基，而 X⁻ 代表無機酸或有機酸的陰離子或 R^o 基中羧基的陰離子，最好是生理可接受的鹽，化學式 IA 的四元鹽較佳為烴基 R^o 中第一個碳原子，以甲乙烯出現。

下列一般酸適用於形成離子 X⁻：鹵酸，例如氯酸及溴酸，硫酸，磷酸，硝酸或過氯酸，或脂肪族，脂環族，芳香族或雜環的羧酸或磺酸，像甲酸，乙酸，丙酸，丁二酸，乙醇酸，乳酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，丁烯二酸，順丁烯二酸，羥基順丁烯二酸，乙二酸，丙酮酸，苯基乳酸，苯酸，p-氨基苯酸，鄰氨基苯甲酸，p-羥基苯酸，水楊酸，p-氨基水楊酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，羥基乙烷磺酸，乙烯二磺酸，鹵化苯磺酸，甲苯磺酸及萘磺酸，或磺胺酸，以及蛋氨酸，色氨酸，賴氨酸或精氨酸，及抗

壞血酸。所謂四元鹽類較佳的意思係指 X^- 為強無機酸的陰離子，例如鹵酸，尤指溴酸及碘酸，或有機磺酸，如甲基磺酸鹽，p-甲苯磺酸鹽，p-溴苯磺酸鹽及 p-硝基苯磺酸鹽。

較佳的化學式 (I) 及 (IA) 的化合物將以下列例子說明之。

依本發明的化學式 (I) 之化合物及其鹽類係由有機化學的一般程序製備而成，即如前所述，尤指下列程序：

交叉芽胞素的化學式 [Stau] - NH - CH₂ (II)，其中 [Stau] 的定義已提過，或指一種加酸的鹽，可為下列兩者之一：

- (a) 與試劑 R - Y (III) 反應，其中 R 的定義已提及，而 Y 代表反應活化羥基或另加的單鍵，R 的另一端則以氫原子取代。
- (b) 用以製備化學式 (I) 的化合物，其中 R 表 H - R₂- 的部份基，R₂ 代表脂肪族的二價烴基，相對於一般結構 R^o (係指官能基碳原子以單鍵結合以使碳及 / 或氫原子相鄰)，且與化學式為 R₂ = O (IV) 的羰試劑反應，R₂ 定義已述，且於同時或接著和還原劑反應，並且，若希望可使所得化學式 (I) 的化合物轉換成不同的化學式 (I) 的化合物及 / 或使自由形式的化學式 (I) 化合物轉變成其鹽類及 / 或將已得鹽類形式的化學式 (I) 化合物轉變成其自由形式或不同的鹽類。

依本發明的交叉芽胞素反應若依型態 (a) 反應，即採化學

式為(Ⅲ)的試劑時，係在一般氮取代的有機化學反應條件下進行，通常溫度在反應混合物的冰點及沸點之間，如溫度範圍為約-10至約+160°，尤指約+20至+50°，壓力為大氣壓或已知壓力，並在不均相(如懸浮狀)下轉動或搖動，或在均相液狀下反應，例如在過量的液體試劑或特指有機溶劑下反應，亦可在酸結合無機酸或有機酸試劑下進行。適用的溶劑例如，低極性的質子有機溶劑，例如脂肪族及芳香族的烴類，包括戊烷，己烷，庚烷及環己烷，或苯，甲苯及二甲苯，以及鹵化物，尤指氯化物，脂肪族的烴類，例如氯仿及二氯甲烷，並特指極性質子溶劑，例如脂肪族及環類的醚，如二乙基醚，1,2-二甲氧基乙烷及二異丙基醚，或二噁烷及四氫呋喃，低脂肪族酯及胺，例如乙基乙酯及甲胺，乙胺，N,N-二甲基乙胺及二甲基甲胺，以及乙腈，二甲基亞砷及六甲基亞磷三胺；在某些狀況下可用水或質子有機溶劑，例如低烷醇，如甲醇，乙醇，異丙醇及第三丁醇，以及乙二醇或三甘醇單酯，例如2-甲氧基乙醇最利於作為溶劑。在這種情況下通常有利於在已知壓力下增加反應速率，例如在密閉容器下，為增加沸騰及反應溫度可混合使用的溶劑以增加成份的溶解度。

可適用於任一基本化合物的酸結合劑例如有機含氮的鹼，像第三胺，包括三乙基胺，乙基二異丙基胺，N,N-二甲基苯胺，N-乙基哌啶及N,N'-二甲基哌嗪，或芳香族的雜環鹼，包括吡啶，可力丁，喹啉及4-二甲基胺

吡啶，而另一方面可為具鹼性反應的無機化合物，尤指鹼金屬羥基化合物，羧鹽及氫羧鹽，以及羧酸的鹽類，如醋酸鈉或鉀。

最後此種功能可以具中性反應的含氮化合物進行之，通常亦同時加入溶劑，例如羧酸胺，尤指低脂肪族羧酸胺，像已提過的種類，及環狀胺，如 N-甲基吡咯酮，以及碳酸的醯胺衍生物，例如氨基甲酸乙酯及尿素。

雖然交換反應所依據的原理均相同，且反應係依單一反應進行，若欲得最佳結果則需實際考慮反應物的各別特性，尤指化學式 (III) 的反應物。

依上述的定義，R 基可為烴基 R° ，依上述的一般及較佳定義。此狀況下 Y 尤表可反應的酯化羥基（如前述可反應活化羥基的特別形式），亦即指以強無機酸酯化而得的基，像鹵酸（例如氯酸，溴酸或碘酸），含氧礦物酸，例如磷酸及硫酸，或強有機酸，像脂肪族或芳香族的磺酸（例如各別為甲烷—及乙烷—磺酸，或苯—，p-甲苯—，p-硝基苯—及 p-氯苯—磺酸）。若 R° 具脂肪性，則其自由價配位由碳原子開始，即僅由單鍵結合以鄰近碳或氫原子，因而可由上述酯化羥基中作自由選擇；若 R° 具芳香性，則其自由價由碳原子配位，即為芳香族碳環或雜環，鹵酸的酯類，尤指溴化物及碘化物。

化學式 (III) 的試劑中，Y 代表另加的單鍵以連接烴基 R° （其中取代一氫原子），例如烷烯，尤指經特別結構活化後的雙鍵，例如 2-甲基丙烯，或經取代，尤指像丙烯

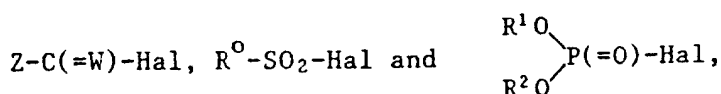
睛一樣。在 Y 所包含的定義中，亦提及單鍵的另一端並非直接與烴基 R° 的碳原子連接，但與作為取代基的雜類原子連接，例如氧（為羥基的氧原子）或氮（氨基團）〔這些基均取代一氫原子〕；較佳的試劑為化學式 $R^\circ Y$ ，含 α -環氧化物或 α -苯胺，且可作為 R° 基的來源，具有 2-羥基-或 2-氨基-烷基。和這些試劑反應最好在已知溫度的低烷醇中反應，例如由約 $+100^\circ$ 至約 150°C ，或（未增加反應混合物的沸點）在已知壓力下，或基本狀態下與過量試劑反應。

依一開始的定義，R 基可表醴基 Ac，且依醴化劑的基本型態 AcY ，其中 Ac 及 Y 的定義均已提過，例如 Ac^1 ， Ac^2 及 Ac^3 。而 Y 最好是代表鹵素，尤指氯，溴或碘。

醴化劑係衍生自前述定義的羧酸醴基 Ac^1 ，Y 可表經活化的羥基。此種基存在於羧酸化學式 $R^\circ - \text{COOH}$ 中的自由羧基，若作為特別的結構特性，像在三氟乙酸及尤指甲酸中時，即有足夠的反應度，尤指此基已被活化劑，例如碳二亞胺，尤指二環己基碳二亞胺或二-(2-亞胺偶氮基)-碳二亞胺及其他類似化合物活化時，或另在活性成酯助劑，例如取代酚類，尤指 N-羥氨基化合物，包括 1-羥基苯並三唑，N-羥基酞亞胺及 N-羥基-順丁烯二醴抱亞胺及一丁二烯二醴抱亞胺。

在任何一種醴基中的活化羥基可為 Ac^1 ， Ac^2 及 Ac^3 ，係由強酸酯化羥基而得，就如上述定義的，為具醴基混合酸酐的烴基 R° 。需特別注意的是，需以鹵酸形成混合酐，

尤以溴酸或氯酸為主，化學式可如下式：



其中 Hal 代表溴或氯，而 Z, W, R^o, R¹ 及 R² 如已定義的；可提出的如光氣及硫代光氣。

在羧酸的醯基 Ac¹ 中（包括含官能基碳酸的醯基），經酯化的羥基可由不同的羧酸，尤其是更強的羧酸像甲酸，氯乙酸或三氯乙酸來酯化，以形成混合酐，或以相同的醯基來酯化，以形成合成的羧酸酐，化學式為 Ac1-O-Ac1，尤指 R^o-CO-O-CO-R^o 或 R^o-O-CO-O-CO-O-R^o（或含硫）。

採用上述醯化劑醯化時，最好在酸結合劑存在下進行反應，就如已提過的任一種酸結合劑，使用時採等當量或過量少許（通常不超過 2 當量）。

醯化劑的化學式為 AcY，Y 表另連接 Ac 基的鍵，係特由羧酸的 Ac¹ 基衍生而來，尤指鄰近羰基之碳原子上具氫原子的基（亦即鄰近碳或氮原子）；此類試劑^{各別}屬烯酮及異氰酸鹽，化學式各為 R₂=C=O 及 R¹-N=C=O，R₂ 定義如上，為具脂肪性的二價煙基，其中 R₂ 及 R¹ 除氫外，其定義如已提述者。類似的含硫異硫代異氰酸鹽醯化劑化學式為 R¹-N=C=S，R¹ 如已定義者，除氫之外。以這些試劑醯化時，需依其特性而定，可在無酸結合劑下反應；需不含水份及 / 或質子溶劑。

程序 (b) 通常稱為“還原烷醯化”。上述定義的羰基劑化學式為 R₂=O [IV]，包括醛類，及酮類，含環酮類，其

中碳基為脂環的一員；這些試劑最好由未取代的煙基衍生而得，或至少有取代基以阻止還原發生。適當的還原劑為複合金氫化物，例如鹼金屬鋁氫化物及鹼金屬氫化硼，如鋰鋁氫化物，鉀氫化硼，鋰氫化硼及鈉氫化硼，及其衍生物，則其中一個或更多的氫原子以烷氧基或氰基取代之，

例如甲氧鈉氫化硼，三—（第三丁氧基）—鋰氫化硼或二—（2—甲氧乙氧基）—二鈉鋰氫化物或鈉氰基氫化硼，以及二甲硼烷。這些還原劑最好在烷化的第二相中加入，亦即在碳基劑之後加入。另一有用的還原劑為元素氫，用於一般觸媒氫化反應，同樣具有碳成份，溫度約+20至約+100°，若需要可將壓加高至約150大氣壓。常用的觸媒為“阮來鍊”，或選用鈮或鉑，最好在惰性載體上，例如碳化鈣，硫酸鋇或氧化鋁。另一種還原烷化反應採用甲酸做還原劑；特別適用於甲醛的甲基化。

依本發明可將化學式（I）的化合物變成不同的化學式I化合物；依此，R基中的官能基可轉變成不同的官能基，尤指被保護的基，經基，羧基或氨基可轉變成自由形式，或將可反應的氫原子（如在氯甲基上）換成 R^0-O- 基或 $R^1-N(-R^2)-$ 。將官能化基自由化即指像酯化羧基轉變成自由羧基，可以一般氫化反應進行之，特別是在鹼下反應（如鹼金屬羥化物，碳化物或碳氫化物），或採適用的酯，例如第三醇（如第三丁醇），加以酸化，如採氫氰酸或三氟乙酸。具苄醇的酯可以一般的氫解作用移去。因酯化反應係保護羧基最常用的方法，故上述的轉換亦是

移去羧保護基的有效方法。

用以暫時保護羥基的基團及方法均已知，例如肽的合成。特殊狀況下羥基以羧酸形成酯的保護形式，例如以低烷酸或羧酸的單酯（如一端為甲酯或乙酯或第三丁氧一或另一端為苯氧一羧酯），或以醚類形式出現，像第三醇（例如第三丁醇）亦或乙縮醛（例如2-四氫吡喃基醚）。通常移去前面的保護基以酯化羰基；後兩者則以酸化移出。

保護基亦可用來暫時保護第一及第二胺，依此在肽合成中已試驗過，且最為廣泛使用；較佳的氮保護基可採用一開始所提過的種類。其移出反應通常依其特定性質而定，係於一般已知的水解（尤指基本水解反應），酸化或氫解條件下進行。

一般移去官能基的條件係特選的，既非R基及交叉芽胞素甲基氨基間的鍵，亦非其未配對的基本結構；此因這些結構特徵通常具好的穩定度。

依本發明的反應氮原子的順序轉化，可將氮甲醯基（ $\text{C1} - \text{CO} -$ ）轉化成煙氧羰基（ $\text{R}^\circ - \text{O} - \text{CO} -$ ）或氮羰基—（氨基甲醯—）基〔 $\text{R}^1 - \text{N}(-\text{R}^2) - \text{CO} -$ 〕。此種轉化的反應條件已知，係將N-氮甲醯交叉芽胞素與化學式為 $\text{R}^\circ - \text{OH}$ 的醇或胺（包括氨水） $\text{R}^1 - \text{NH} - \text{R}^2$ 反應，最好有酸結合劑，如有機鹼（例如已述第三胺的一種）。通常反應條件類似於已述具反應酯化羥基（尤指氯酸）之試劑的反應一樣。

若進行化學式（I）的化合物由其鹽類的成鹽及成鹼，

通常受一般已知狀態影響。例如，具羧基的醯基衍生物化學式 I 以鹼轉化成相對鹽類（尤指鹼金屬鹽）時，需以相等的鹼處理，特指具鹼性反應的化合物，例如氫氧化物，碳酸鹽或二碳酸鹽；此鹽類可以酸化反應轉變成自由羧基化合物，例如採用無機酸，尤指鹵酸。經產品具鹼性反應，例如第三及四元胺，化學式各為 (I) 及 (IA)，可用酸轉變成其鹽類，例如採用適用於成鹽的酸處理之，像已提述過種類的一種，相反地可以具鹼性反應的試劑反應，例如與無機氫氧化物，碳酸鹽或二碳酸鹽，或有機鹼及離子交換等試劑反應，此種鹼為化學式 (I) 第三胺，屬自由化基。

本發明適用的化合物亦可形成內鹽，例如以一般的酸鹼滴定至中和點或等電點，則形成化學式 (IA) 的四元胺鹽，或以相對 R₃ 基的季化劑處理，例如相對具強酸羧化合物的反應酯，例如鹵酸，硫酸或強有機磺酸。

這些或其他的鹽化合物，例如苦味酸鹽，可利用自由化合物轉變成鹽以純化所得化合物，隔離後者後可由鹽類再轉變成自由化合物。由於化合物在自由態及鹽狀間的關係密切（包括此前及此後的自由化合物及鹽類）（含四元鹽）。

某些羰基可轉變成對應的硫代形式，例如以適當試劑使 O 和 S 對換。例如採用羅森試劑反應〔2, 4-二-(4-甲氧基)-2, 4-二硫代-1, 3, 2, 4-二硫雜二磷酸鹽〕可將化學式 (I) 的化合物及其鹽類如羧酸胺

，酮或內酯中的氧原子換成硫原子。

本發明亦有關化合物形成的程序，像以每一步驟中的中間反應物作為起始物質及其後步驟，或述及衍生物形式的起始物質，例如鹽，或在這些反應條件下的反應程序。

已知用於本發明程序中較佳的起始物質及所得起始物質即如一開始所提及的種類。

以新化合物的生理特性來看，本發明亦包括了生理及治療的雙重應用，本發明的活性成份可另加佐藥或其他的活性物質，例如抗菌劑或化學治療劑，作為疾病治療的成份，像不需要的細胞增長。作為藥時，本發明的活性成份的配藥方式依適當量或立即見效的量而分，最好以一般的藥攜體或佐藥配置在一起。例如，對於約70公斤體重的動物言，日服量約1至1,000毫克，這個量用於治療時可過量，使用量尚需依對象、體重、年齡及各別狀態和服用方式，尤其是特殊的徵狀群而定，因而本發明亦包括治療藥的使用方法。

本發明亦進一步述及以本發明化合物作為活性成份的藥製備法，及其製備程序。

藥製備可採內服，像口服或經腸給藥，或非經腸給藥，用於動物。用於內服的藥，像錠片或膠囊時，單位含量較佳約5至500毫克，尤其是約10至100毫克，此劑量的活性物質可接受攜體或佐藥。

適用的攜體像糖，例如乳糖，蔗糖或山梨糖，纖維素及/或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或氫化磷酸鈣，以及結合劑，

像澱粉（可採玉米，小麥，米或馬鈴薯澱粉），明膠，黃著膠，甲基纖維素及／或粉碎劑，像上述的澱粉，以及羧甲基澱粉，交連聚乙烯吡咯，瓊脂，藻朊酸或其鹽類，像藻朊鈉。佐藥特指流動調節劑及潤滑劑，例如硅酸，滑石酸，硬脂酸或其鹽類，像硬脂酸鎂或鈣，及／或聚乙二醇。採用糖衣可抗拒胃酸，而濃糖溶液可含阿拉伯膠，滑石，聚乙烯吡咯，聚乙二醇及／或二氧化鈦，或漆溶液溶於有機溶劑或混合溶劑，而覆層可抗胃酸，纖維素製備溶液，像乙醚基纖維素酞酸鹽或羥基丙基甲基纖維素酞酸鹽。錠片或糖衣可加上色劑或色料以區別使用目的。

口服藥劑可作成乾填的明膠囊，或軟膠囊，及像甘油或山梨醇的膠化囊。乾填膠囊可將活性成份和填充料混合，像乳糖，結合劑，如澱粉，像滑石或硬脂酸鈣，及／或穩定劑。在軟膠囊時，活性物質最好溶解或懸浮於適當液體中，像脂油，煙油或液狀聚乙二醇，亦可加入穩定劑。

適用的治療製劑需將活性成份與支撐物質二結合，可使用的支撐物材料例如天然或合成的三甘油酯，烯烴類，聚乙二醇或更高的醇類。亦可採用明膠，其活性成份亦和鹼物質結合；適用的鹼物質像液狀三甘油酯，聚乙二醇或烯烴類。

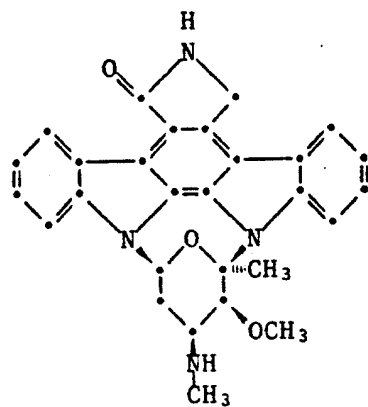
適用的水溶液活性物質治療製劑為水溶狀，可為水溶鹽狀，或含水注射懸浮液，含增粘物質，例如羧甲基纖維素鈉，山梨醇及／或葡聚糖，可另加穩定劑。活性成份亦可為親液鹽，可另加佐藥，亦可在配藥前加適當溶劑溶解之。

本發明的製劑製備可利用一般已知的混合，研磨，溶解或親液等程序。例如口服藥可將活性成份和固狀攜體結合，或另行研磨此混合物，並進行製備程序或研磨，或在加入適用的佐藥後製成錠片或糖衣。

下列例子用以說明上述的本發明，但不限制其內容。溫度以攝氏表示。

產品的命名法衍自交叉芽胞素的完整結構

([Stau]-NH-CH₃)

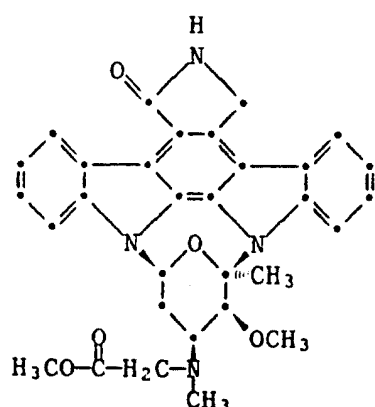


II)

取代基以 N 一表示，位於甲胺基的氮原子上。

例 1：N 一甲氧羰基甲基一交叉芽胞素

在室溫下將 0.056 毫升 (0.6 毫莫耳) 的溴乙酸甲酯加入 233 毫克 (0.5 毫莫耳) 的交叉芽胞素，0.1 毫升 (0.59 毫莫耳) N , N 一 二 異 丙 基 一 乙 胺 和 2 毫 升 二 甲 基 甲 醯 胺 的 混 合 物 中 。 在 密 閉 燒 瓶 中 在 室 溫 下 攪 拌 反 應 混 合 物 48 小 時 ； 所 得 產 物 以 1 毫 升 的 水 沉 澱 ， 再 由 甲 醇 中 再 結 晶 ， 熔 點 210° (由 170° 分 解 成 棕 色) 。



例 2 : N - 羧甲基 - 交叉芽胞素

將 269 毫克 (0.5 毫莫耳) 的 N - 甲氧羰甲基 - 交叉芽胞素 (例 1) 於 15 毫升甲醇及 0.3 毫升 2 N 氫氧化鈉溶液中沸騰回流 18 小時。冷卻至室溫時，反應混合物以 0.1 毫升的乙酸中和之，所得產物以 15 毫升的水沉澱之，熔點 $> 230^{\circ}$ (由約 220° 分解成棕色)。

例 3 : N - (1 - 甲氧羰基乙基) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.085 毫升 (0.75 毫莫耳) 的 α - 溴丙酸甲基酯加入 233 毫克 (0.5 毫莫耳) 的交叉芽胞素，0.12 毫升 (0.71 毫莫耳) N , N - 二異丙基 - 乙胺及 2 毫升二甲基甲醯胺的混合物中，在室溫下於密閉燒杯中攪拌混合物 20 小時。之後另加 0.044 毫升 (0.038 毫莫耳) 的 α - 溴丙羧甲酯，並將反應混合物在 80° 加熱 20 小時再冷卻至室溫；產物以 2 毫升的水沉澱之。此原產物置於二氧化矽膠以層析純化之 (帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1)。熔點 $\sim 150^{\circ}$ (分解)。

例 4 : N - 苄基 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.048 毫升 (0.38 毫莫耳) 的苄基溴加入

116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素， 0.06 毫升 (0.35 毫莫耳) N , N - 二異丙基 - 乙胺及 1 毫升二甲基甲醯胺的混合物中，在室溫下於密閉燒杯中攪拌混合物 6 小時。產物以 1 毫升的水沉澱之並過濾，再於甲醇中再結晶。熔點 $\sim 170^{\circ}$ (分解)。

例 5 : N - 烯丙基 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.032 毫升 (0.38 毫莫耳) 的烯丙基溴加入 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素， 0.06 毫升 (0.35 毫莫耳) N , N - 二異丙基 - 乙胺及 1 毫升二甲基甲醯胺的混合物中，在室溫下於密閉燒杯中攪拌混合物 6 小時。產物以 1 毫升的水沉澱之並過濾。純化的產物置於二氧化矽膠在層析儀中進行 (帶動劑 : 氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1)。熔點 160° (分解)。

例 6 : N , N - 二甲基 - 交叉芽胞碘 (N - 甲基 - 交叉芽胞素甲氧碘)

在室溫下將 0.046 毫升 (0.75 毫莫耳) 的甲基碘加入 233 毫克 (0.5 毫莫耳) 的交叉芽胞素， 0.12 毫升 (0.71 毫莫耳) N , N - 二異丙基 - 乙胺及 2 毫升二甲基甲醯胺的混合物中。並在室溫下攪拌約 1 小時後成含浸狀，則另加 0.023 毫升 (0.038 毫莫耳) 的甲基碘及 0.06 毫升 (0.038 毫莫耳) 的 N , N - 二異丙基 - 乙胺，再於室溫攪拌 4 小時，之後加 2 毫升的水，過濾之；則固狀原產物懸浮於溫甲醇中，冷卻後再過濾。熔點 260° (分解)。

例 7 : N - 乙基 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.029 毫升 (0.38 毫莫耳) 的甲基碘加入 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素， 0.06 毫升 (0.35 毫莫耳) N , N - 二異丙基 - 乙胺及 2 毫升二甲基甲醯胺的混合物中，在室溫下於密閉燒杯中攪拌混合物 24 小時。產物以 2 毫升水沉澱之。熔點 170° (分解)。

例 8 : N , N - 乙基 - 甲基 - 交叉芽胞碘 (N - 乙基交叉芽胞素甲氧碘)

在室溫下將 0.018 毫升 (0.3 毫莫耳) 的甲基碘加入 115 毫克 (0.2 毫莫耳) 的 N - 乙基交叉芽胞素 (例 7) 及 2 毫升的二甲基甲胺。在室溫下 16 小時及 50° 下 16 小時後，另加 0.018 毫升 (0.3 毫莫耳) 的甲基碘，並於 80° 轉動 6 小時。原產物以 2 毫升水沉澱之，並由二甲基甲胺 / 氯仿中再結晶，熔點 265° (分解)。

例 9 : N - (2 - 羥乙基) - 交叉芽胞素

將 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素懸浮液及 0.054 毫升 (0.45 毫莫耳) 的氧化 1 - 己烯於 3.5 毫升的絕對乙醇中，置於“卡洛斯管” (Carius Tube) 中，以 110° 加熱 36 小時。冷卻後以水稀釋，並以氯化甲叉萃取之。有機相以硫酸鎂乾燥，以蒸發濃縮並於二氧化矽膠層析之 (帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1)；由乙醚 / 石油醚中再結晶，熔點 110° (分解)。

例 10 : N - (2 - 羥十四基) - 交叉芽胞素

將 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素懸浮液及

0.075 毫升 (0.30 毫莫耳) 的氧化 1-十四烯於 3.5 毫升的絕對乙醇中，置於“卡洛斯管” (Carius Tubs) 中，以 110° 加熱 68 小時。冷卻後以水稀釋，並以氯化甲叉萃取之。有機相以硫酸鎂乾燥，以蒸發濃縮並於二氧化矽膠層析之 (帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1)；由乙醚 / 石油醚中再結晶，熔點 120° (分解)。

例 11 : N - (2 - 癸基) - 交叉芽胞素

將 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素懸浮液及 0.055 毫升 (0.30 毫莫耳) 的氧化 1-癸烯於 3.5 毫升的絕對乙醇中，置於“卡洛斯管” (Carius Tubs) 中，以 110° 加熱 43 小時。冷卻後以水稀釋，並以氯化甲叉萃取之。有機相以硫酸鎂乾燥，以蒸發濃縮並於二氧化矽膠層析之 (帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1)；由乙醚 / 石油醚中再結晶，熔點 140° (分解)。

例 12 : N - (2 - 氟乙基) - 交叉芽胞素

將 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素懸浮液於 2.5 毫升 (38 毫莫耳) 的丙烯腈中以 140° 加熱 70 小時，冷卻後以蒸發濃縮之，並於二氧化矽膠上以層析分離 (帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1)。由氯仿 / 甲醇中再結晶，產品熔點 ~ 210°。

例 13 : N - 乙醯基 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.03 毫升 (0.3 毫莫耳) 的乙酸酐加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氯仿中的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 的 N , N - 二異

丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 2 小時，再以氯仿稀釋，及用二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。產品由氯仿 / 甲醇中再結晶；熔點 240° 。

例 14：N - (3 - 羧丙醯) - 交叉芽胞素

在室溫下將 40 毫克 (0.4 毫莫耳) 的丁二酸酐加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氯仿中的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 的 N , N - 二異丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 28 小時，再以氯仿稀釋，及用 0.1 N 鹽酸溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。原產品並於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1)；熔點 140° 。

例 15：N - (5 - 異喹啉磺醯) - 交叉芽胞素

在室溫下將 105 毫克 (0.4 毫莫耳) 的 5 - 異喹啉磺醯氯加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氯仿中的 0.118 毫升 (0.69 毫莫耳) 的 N , N - 二異丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 29 小時，再以氯仿稀釋，及用二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。產品由氯仿 / 甲醇中再結晶；熔點 240° (分解)。

例 16：N - 甲基磺醯 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.023 毫升 (0.38 毫莫耳) 的甲烷磺醯氯加至 116.5 毫升 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氯仿中的 0.065 毫克 (0.38 毫莫耳) 的 N , N - 二異丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 24 小時，再以

氣仿稀釋，及用二碳酸鈉，1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。原產品並於二氧化矽膠上層析之（帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1）；熔點 230°。

例 17：N - (p - 甲苯磺醯) - 交叉芽胞素

在室溫下將 57 毫克 (0.3 毫莫耳) 的 p - 甲苯磺醯氣加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氣仿中的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 的 N , N - 二異丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 68 小時，再以氣仿稀釋，及用二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。原產品並於二氧化矽膠上層析之（帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 9 : 1）；熔點 245°。

例 18：N - 苄基 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.035 毫升 (0.3 毫莫耳) 的氯苄加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氣仿中的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 的 N , N - 二異丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 10 分鐘，再以氣仿稀釋，及用二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。原產品並於二氧化矽膠上層析之（帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 30 : 1）；熔點 235 - 247°，顏色變為棕色。

例 19：N - 三氟乙醯 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.5 毫升 (3.57 毫莫耳) 的三氟乙酸酐加至 233 毫克 (0.5 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氣仿中的 0.13 毫升 (0.6 毫莫耳) 的 N , N - 二異丙基

乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 15 分鐘，再以氯仿稀釋，及用二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。原產品並於二氧化矽膠上層析之（帶動劑：氯化甲叉 / 乙醇 20 : 1）；熔點 $> 220^{\circ}$ 。

例 20：N-苯氧羰基-交叉芽胞素

在室溫下將 0.035 毫升（0.28 毫莫耳）的氯甲酸苯酯加至 116.5 毫克（0.25 毫莫耳）的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氯仿中的 0.065 毫升（0.38 毫莫耳）的 N, N-二異丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 30 分鐘，再以氯仿稀釋，及用二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。殘餘物以熱甲醇碾製，冷卻後過濾並乾燥。熔點 $> 210^{\circ}$ （分解）。

例 21：N-甲氧羰基-交叉芽胞素

在室溫下將 0.025 毫升（0.32 毫莫耳）的氯甲酸甲酯加至 116.5 毫克（0.25 毫莫耳）的交叉芽胞素溶液及在 2 毫升氯仿中的 0.065 毫升（0.38 毫莫耳）的 N, N-二異丙基乙胺，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 1 小時，再以氯仿稀釋，及用二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並以蒸發濃縮之。原產物由甲醇中再結晶；熔點 $> 220^{\circ}$ （分解）。

例 22：N-烯丙基氨硫代羰基-交叉芽胞素

在室溫下將 0.29 毫升（0.3 毫莫耳）的烯丙基異硫加至 116.5 毫克（0.25 毫莫耳）的交叉芽胞素溶液且溶於 2.5 毫升的氯仿之中，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 12 小時

，再經蒸發濃縮，所得原產品由氯仿 / 甲醇中再結晶；熔點 220° 。

例 23：N - 甲基氨基硫代羰基 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.022 毫克 (0.3 毫莫耳) 的甲基異硫代羧酸鹽加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液且溶於 2.5 毫升的氯仿之中，整個溶液於密閉燒杯中攪拌 12 小時，再經蒸發濃縮，所得原產品由氯仿 / 甲醇中再結晶；熔點 $235 \sim 238^{\circ}$ 。

例 24：N - 苯基氨基甲醯 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.033 毫升 (0.3 毫莫耳) 的苯基異羧酸鹽加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液且溶於 2.5 毫升的氯仿之中。整個溶液於密閉燒杯中攪拌 15 分鐘，再經蒸發濃縮，所得原產品由氯仿 / 甲醇中再結晶；熔點 $225 \sim 229^{\circ}$ (棕色)。

例 25：N - 三氯乙醯 - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.04 毫升 (0.35 毫莫耳) 的三氯乙醯氯加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 1 毫升氯仿的 0.1 毫升 (0.58 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中，整個溶液攪拌 1 小時，並以氯甲叉稀釋，以二碳酸鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑：乙基乙酯)；IR: 1682 (強)；FAB - MS : 611。

例 26：N - (3 - 氯苯醯) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.038 毫升 (0.38 毫莫耳) 的 3 - 氯苯醯

氣加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 2 毫升氯仿的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中 , 整個溶液攪拌 1 小時 , 並以氯仿稀釋 , 以二碳酸鈉溶液 , 1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌 , 於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑 : 氯甲叉 / 乙醇 95 : 5) ; 熔點 240° (分解) 。

例 27 : N - (2 - 氯苯醌) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.038 毫升 (0.38 毫莫耳) 的 2 - 氯苯醌氣加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 2 毫升氯仿的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中 , 整個溶液攪拌 1 小時 , 並以氯仿稀釋 , 以二碳酸鈉溶液 , 1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌 , 於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑 : 氯甲叉 / 乙醇 95 : 5) ; 熔點 255° (分解) 。

例 28 : N - (3 - 硝基苯醌) - 交叉芽胞素

在室溫下將 55.5 毫克 (0.30 毫莫耳) 的 3 - 硝基苯醌氣加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 2 毫升氯仿的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中 , 整個溶液攪拌 1 小時 , 並以氯仿稀釋 , 以二碳酸鈉溶液 , 1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌 , 於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑 : 氯甲叉 / 乙醇 95 : 5) ; 熔點 230° (分

解)。

例 29 : N - (4 - 甲氧苯醌) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.083 毫升 (0.38 毫莫耳) 的於甲苯中為 58 % 之 4 - 甲氧苯醌氯溶液加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 2 毫升氯仿的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中，整個溶液攪拌 1 小時，並以氯仿稀釋，以二碳酸鈉溶液，1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑：氯甲叉 / 乙醇 95 : 5) ; 熔點 220° 。

例 30 : N - (4 - 氟苯醌) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.036 毫升 (0.30 毫莫耳) 的 4 - 氟苯醌氯加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 2 毫升氯仿的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中，整個溶液攪拌 1 小時，並以氯仿稀釋，以二碳酸鈉溶液，1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑：氯甲叉 / 乙醇 95 : 5) ; 熔點 225° (分解) 。

例 31 : N - (4 - 氯苯醌) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.077 毫升 (0.6 毫莫耳) 的 4 - 氯苯醌氯加至 233 毫克 (0.5 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 4 毫升氯仿的 0.13 毫升 (0.76 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中，整個溶液攪拌 1 小時，並以氯仿稀釋，

以二碳酸鈉溶液，1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之（帶動劑：氯甲叉 / 乙醇 95 : 5）；熔點 220°（分解）。

例 32：N - (3 - 氯苯醯) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.072 毫升 (0.6 毫莫耳) 的 3 - 氯苯醯氯加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 2 毫升氯仿的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 溶液中 N，N - 二異丙基乙胺之中，整個溶液攪拌 1 小時，並以氯仿稀釋，以二碳酸鈉溶液，1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之（帶動劑：氯甲叉 / 乙醇 95 : 5）；熔點 240°（分解）。

例 33：N - (4 - 硝基苯醯) - 交叉芽胞素

在室溫下將 0.11 毫升 (0.6 毫莫耳) 的 4 - 硝基苯醯氯加至 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於 2 毫升氯仿的 0.065 毫升 (0.38 毫莫耳) 溶液中 N，N - 二異丙基乙胺之中，整個溶液攪拌 1 小時，並以氯仿稀釋，以二碳酸鈉溶液，1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之（帶動劑：氯甲叉 / 乙醇 95 : 5）；熔點 255°（分解）。

例 34：N - (4 - 甲氧羰基苯醯) - 交叉芽胞素

在室溫下將 237 毫克 (1.2 毫莫耳) 的 4 - 甲氧羰基苯醯氯加至 466 毫克 (1.0 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液及於

8 毫升氯仿的 0.26 毫升 (1.52 毫莫耳) 溶液中 N , N - 二異丙基乙胺之中 , 整個溶液攪拌 1 小時 , 並以氯仿稀釋 , 以二碳酸鈉溶液 , 1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶液洗滌 , 於硫酸鎂上乾燥並蒸發濃縮。原產品於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑 ; 氯甲叉 / 乙醇 95 : 5) ; 熔點 240° (分解)。

例 35 : N - 硫代苯醌 - 交叉芽胞素

於室溫下將 180 毫克 (0.31 毫莫耳) 的 N - 苯醌 - 交叉芽胞素 (例 18) 和於 2 毫升甲苯中之 132 毫克 (0.326 毫莫耳) 的 “ Lawesson ” 試劑 (Fluka AG) 的混合物攪拌 48 小時。後將反應混合物以氯化甲叉稀釋 , 並以飽和二碳酸鈉溶液和飽和氯化鈉溶液洗滌之 , 再於硫酸鎂中乾燥並經蒸發濃縮 , 原產物於二氧化矽膠上層析之 (帶動劑 : 乙基乙酯) ; FD - MS : 586 ; H-NMR (300 × 10⁶ 赫茲 , 於 CDCl₃) : 2.99s (3H) ; 2.62s (3H) ; 2.56s (3H)。

例 36 : N - 第三丁氧羰基 - 交叉芽胞素

在室溫下將 65 毫克 (0.297 毫莫耳) 的 N - 第三丁基二碳酸鹽與 1 毫升四氫呋喃的溶液加至於 2 毫升四氫呋喃中之 116.5 毫克 (0.25 毫莫耳) 的交叉芽胞素溶液。反應混合物以蒸發濃縮並於二氧化矽膠上層析 (帶動劑 : 氯甲叉 / 乙醇 95 : 5) ; 熔點 160°。

例 37 : N - (4 - 羧苯醌) - 交叉芽胞素鈉鹽

將 314 毫克 (0.5 毫莫耳) 的 N - (4 - 甲氧羰基苯醌) - 交叉芽胞素 (例 34) , 10 毫升的甲醇及 0.3 毫升 2 N 的氫氧化鈉溶液混合物在回流下加熱 24 小時。冷卻後過濾

之，並以 10 毫升的水稀釋及 0.1 毫升的乙酸中和之，此時
 滴定化合物將沉澱成酸（熔點 275° ）。製備鈉鹽時，此酸
 懸浮於 10 毫升的甲醇中並加入 1 當量（5 毫升）的 0.1 N
 氫氧化鈉溶液。所得溶液經蒸發濃縮，而殘餘物由甲醇/
 乙醚中再結晶；FAB-MS：637 (M + M)⁺；659 (M +
 Na)⁺。

例 38：N - (3 , 5 - 二硝基苯醌) - 交叉芽胞素

在室溫下將 138 毫克（0.6 毫莫耳）的 3 , 5 - 二硝基
 苯醌氣加至 233 毫克（0.5 毫莫耳）的交叉芽胞素溶液及
 於 4 毫升氯仿中的 0.13 毫升（0.76 毫莫耳）的 N , N -
 二異丙基 - 乙胺溶液中，並將之攪拌 1 小時。反應混合物
 以氯仿稀釋並以二碳酸鈉溶液，1 N 鹽酸及飽和氯化鈉溶
 液洗滌之，並於硫酸鎂中乾燥且經蒸發濃縮。原產物於二
 氧化硅膠上層析之（帶動劑：氯甲叉 / 乙醇 95 : 5）；熔
 點 $\sim 250^{\circ}$ （分解）。

例 39：N - [(第三 - 丁氧羰基) - 乙醌] - 交叉芽胞
 素

在室溫下將 264 毫克（1.5 毫莫耳）的 Boc - 甘氨酸
 (Fluka AG) 及 340 毫克（1.65 毫莫耳）的二環己基碳
 二胺加至於 40 毫升乾氯仿中的 699 毫克（1.5 毫莫耳）交
 叉芽胞素溶液，並將整個溶液攪拌 1.5 小時，再以氯仿稀
 釋，並以二碳酸鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌，於硫酸鎂
 乾燥並經蒸發濃縮。殘餘物懸浮於少量的氯甲叉中，經過
 濾（移去二環己基尿素）。濾液蒸發濃縮後乾燥；熔點

190°。

例 40：N - (2 - 氯乙醯基) - 交叉芽胞素

在室溫下將 1 毫升於乙基乙酸酯中的飽和鹽酸加至 187 毫克 (0.3 毫莫耳) 於 1 毫升乙基乙酸酯中的 N - [(第三 - 丁氧羰基氮) - 乙醯] - 交叉芽胞素 (例 39) 的溶液中。則馬上形成沉澱，接著將懸浮液攪拌 10 小時並將產物過濾且以乙基乙酸酯洗滌；熔點 280° (分解)。

例 41：N - (2 - 羥基 - 丙基) - 交叉芽胞素

將 23.3 毫克 (50 微莫耳) 於 1 毫升二噁烷中的交叉芽胞素，0.5 毫升 (0.05 M) 硼酸鹽緩衝液 (pH 10.0) 及 100 微升 (1.5 毫莫耳) 氧化丙烯的混合液轉動 13 天，混合物以二氯甲烷萃取 2 次並以 Na_2SO_4 乾燥。產物另以半備式 HPLC (Lichrosorb Si 60, 5 微米, 8×250 微米) 純化之，採用水飽和二氯甲烷 / 2 - 丙醇 (98 : 2, 體積比)，流率 5 毫升 / 分，偵測器為 295×10^{-9} 公尺。注射 20 次。產品的延遲時間為 15.4 分鐘。所得結構以 EL-MS 及 $^1\text{H-NMR}$ (360 赫茲) 確定之。

例 42：N - 苯基 - 交叉芽胞素

將 2.4 毫克 (51 微莫耳) 於 0.5 毫升二噁烷的交叉芽胞素及 50 微升 1 N 的苯基二偶氮氣溶液 (Organikum 等氏於 1974 年在柏林 “ Deutscher Verlag der Wissenschaften ” 中第 583 頁) 轉動 1 小時，再倒至 1 毫升 2 N NaHCO_3 與 50 毫升二氯甲烷及 5 毫升甲醇的混合液中。有機相以 Na_2SO_4 乾燥，移出溶劑，再以半備式 HPLC 採例 1 的條件

純化之。產品的延遲時間為 5.1 分鐘。結構以 EL - MS 及 $^1\text{H-NMR}$ (360 赫茲) 確定之。

例 43 : 下列產品可以上述各例的類似法製備之 :

- N - 丙氨酸 - 交叉芽胞素 ,
- N - 精氨酸 - 交叉芽胞素 ,
- N - 苯基丙氨酸 - 交叉芽胞素 ,
- N - 組氨酸 - 交叉芽胞素 ,
- N - 絲氨酸 - 交叉芽胞素 ,

例 44 : 含 20 毫克活性成份的錠片 , 例如 N - 甲氧羰基甲基 - 交叉芽胞素 , 一般組成如下所示 :

組成物

活性成份	20 毫克
小麥澱粉	60 毫克
乳糖	50 毫克
二氧化矽膠	5 毫克
滑石	9 毫克
硬脂酸鎂	1 毫克
	145 毫克

製法 :

將活性成份和一部份小麥澱粉 , 乳糖及二氧化矽膠混合 , 並將混合物經過一篩網。另一部份的小麥澱粉以 5 倍的水於水浴中弄成糊狀 , 而粉化混合物再以此糊狀物揉製直至有點塑膠稠物狀為止。

將塑膠稠狀物經約 3 毫米的篩網 , 乾燥後再經篩選一次

。餘下的小麥澱粉和滑石及硬脂酸鎂混合並壓成錠片，每片重 145 毫克。

例 45：含 1 毫克 N - 甲氧羰基甲基 - 交叉芽胞素活性成份的錠片製法如下：

組成物

活性成份	1 毫克
小麥澱粉	60 毫克
乳糖	50 毫克
二氧化矽膠	5 毫克
滑石	9 毫克
硬脂酸鎂	1 毫克
	126 毫克

製法：

將活性成份和一部份小麥澱粉，乳糖及二氧化矽膠混合，並將混合物經過一篩網。另一部份的小麥澱粉以 5 倍的水於水浴中弄成糊狀，而粉化混合物再以此糊狀物揉製直至有點塑膠稠物狀為止。

將塑膠稠狀物經約 3 毫米的篩網，乾燥後再經篩選一次。餘下的小麥澱粉和滑石及硬脂酸鎂混合並壓成錠片，每片重 145 毫克。

例 46：每含 10 毫克 N - 甲氧羰基甲基 - 交叉芽胞素活性成份的膠囊，其製法如下：

組成物

活性成份	2500 毫克
滑石	200 毫克
二氧化硅膠	50 毫克

製法：

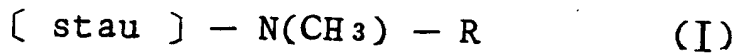
將活性成份完全與滑石及二氧化硅膠混合，並通過寬為 0.5 毫米的篩網，再將每 11 毫克的份量倒入適當大小的硬膠囊。

例 47：亦可製備以例 1 至 43 代替例 44 至 46 之化合物作為活性成份的他種治療製劑。

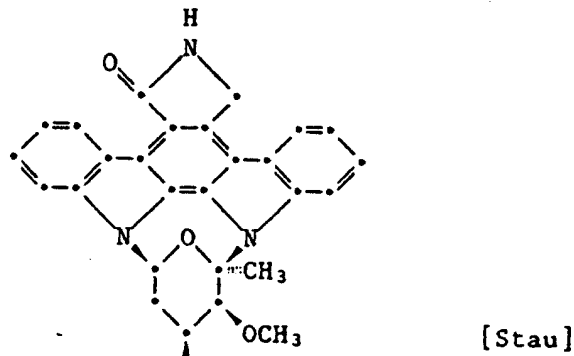
四、中文發明摘要(發明之名稱：在甲胺基氮取代之交叉芽胞素衍生物)

(80年2月修正)

通式 I 之“交叉芽胞素”(staurosporine)之 N-取代衍生物：



式中 [stau] 代表下列部分式殘基：



而 R 係烴基 R^o 或醯基 Ac，這些基的最大碳原子數較佳為 30 個，而具有成鹽性質之化合物 (I) 之鹽可做為優越的胰激酶 C 的選擇性抑制劑。這些化合物係由交叉芽胞素分別利用一般的烷化反應或醯化反應製備而得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局印製

附註：本案已向 瑞士 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號：

1987 年 6 月 15 日

第 2244/87 - 4 號

201691

申請日期	77. 6. 3
案 號	77103705
類 別	A61K 31/615

修正 80. 2. 27
本 年 月 日
補充

公 告 本

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

(80年2月修正)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中 文	在甲胺基氮取代之交叉芽胞素衍生物
	英 文	Staurosporine derivatives substituted at methylamino nitrogen
二、發明人	姓 名	吉亞哥凱洛凡堤 Giorgio Caravatti 瑞士
	籍 貫 (國籍)	瑞士歐區威爾 4123 科日蘭吉路 30 號
	住、居所	安吉斯非得海根 Andreas Fredenhagen 瑞士 瑞士倍斯市 4051 史巴拉摩得特
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商·汽巴-嘉基股份有限公司 Ciba-Geigy AG
	籍 貫 (國籍)	瑞士 瑞士倍斯市克利貝克街 141 號
	住、居所 (事務所)	亞諾席勃 Arnold Seiler 厄恩斯特亞瑟
	代表人 姓 名	Ernst Altherr

經濟部中央標準局印製

裝 訂 線

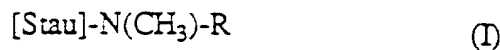
六、申請專利範圍

81年10月8日
修正
補充

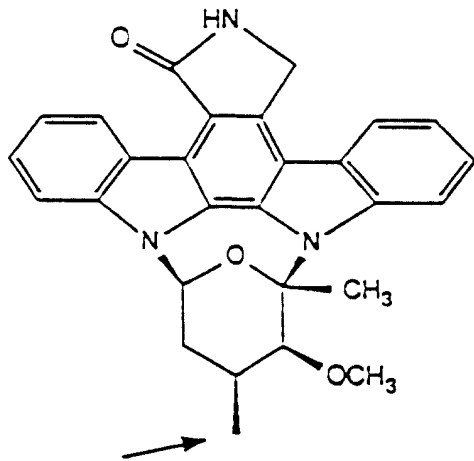
公告本

第 77103705 號「在甲胺基氮取代之交叉芽胞素衍生物」專
利案 (81年10月修正)

1. 一種如下通式 (I) 之“交叉芽胞素”(staurosporine) 之
N-取代衍生物：



式中 [Stau] 代表下列部份式殘基：



[Stau]

係經由箭頭所指的鍵鍵結至 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{R}$ 基，R 代表選自
下列基團之醯基 Ac：

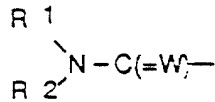
Z-C(=W)-部份基的醯基，其中 W 為氧，亦或硫，Z 代表 C_1-
 C_7 -烷基，亦可被鹵素，羧基或被 C_1-C_4 烷氧基，鹵素
，硝基，羧基取代或未取代的苯基及 / 或 C_1-C_4 烷氧羰
基；

$\text{R}^{\text{O}'}$ - SO_2 -部分基的醯基，其中 $\text{R}^{\text{O}'}$ 表 C_1-C_7 烷基；或分
別被 C_1-C_4 烷基取代或未被取代之苯基或異噻嚇基；

$\text{R}^{\text{O}''}$ -O-CO-部分基的醯基，其中 $\text{R}^{\text{O}''}$ 表 C_1-C_7 烷基或未被
取代的苯基；及

六、申請專利範圍

如下部分式的鹽基：



其中 W 表硫或氧， R^1 為氫，及 R^2 表 C_1-C_7 一烷基，
 C_3-C_7 一烯基或為未被取代之苯基；

或 R 係衍自 α -胺基酸甘氨酸或被第三丁氧羰基 N-取
代的甘氨酸，丙胺酸或苯基丙胺酸；或被乙醯基，三氟
乙醯基或苄氧羰基 N-取代的甘氨酸；或被第三丁氧羰
基 N 取代及被苄基 O-取代的絲氨酸或被苄基 O-取代
的絲氨酸及具有形成鹽特性的式 (I) 化合物藥理可接受
鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中 [Stau] 具
有如申請專利範圍第 1 項意義；R 係醯基，選自乙醯基
，3-羧丙醯基，苄醯基，甲基胺硫代羰基，苯基氨基
甲醯基，3-氯苄醯基，3-硝基苄醯基，第三丁氧羰
基，3,5-雙硝基苄醯基，N-第三丁氧羰胺基-乙醯基
及 2-胺基乙醯基及具有形成鹽特性的式 (I) 化合物藥理
可接受鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 項式 (I) 化合物，選自下列者：

N - (3-羧丙醯基) - 交叉芽胞素，

六、申請專利範圍

N - 苄醯基 - 交叉芽胞素，

N - 甲基氨硫代羰基 - 交叉芽胞素，

N - 苄基氨基甲醯 - 交叉芽胞素及具有形成鹽特性的式 (I) 化合物藥理可接受鹽類。

4. 如申請專利範圍第 1 項式 (I) 化合物，選自下列者：

N - (3 - 硝苄醯基) - 交叉芽胞素，

N - 第三丁氧羰基 - 交叉芽胞素，

N - (3 , 5 - 二硝苄醯基) - 交叉芽胞素

N - [(第三丁氧羰基氨) - 乙醯基] - 交叉芽胞素，

N - (2 - 氨乙醯基) - 交叉芽胞素，及具有形成鹽特性的式 (I) 化合物藥理可接受鹽類。

5. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係 N - 苄醯基 - 交叉芽胞素。

6. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係 N - [(第三丁氧羰胺基) - 乙醯基] 交叉芽胞素。

7. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物及其鹽類的方法，其特徵在交叉芽胞素的化學式 [Stau]-NH-CH₃ (II)，(其中 [Stau] 的定義如申請專利範圍第 1 項中所提過，或其酸加成鹽) 係依下列進行反應：與試劑 R - Y (III) 反應，其中 R 的定義如申請專利範圍第 1 項中所提，而 Y 代表反應活化羥基；及若希望可使所得式 (I) 化合物轉換成不同的式 (I) 化合物及 / 或使自由形式的

六、申請專利範圍

式 (I) 化合物轉變成其鹽類及 / 或將已得鹽類形式 (I) 化合物轉變成其自由形式或不同的鹽類。

8. 一種用於治療腫瘤疾病之藥學組成物，係含有至少一種如申請專利範圍第 1 ~ 6 項任一項化合物為活性成分。
9. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，係製備預防或治療腫瘤疾病之藥學組成物，最重要的是抑制胰激酶 C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

打
線