

公 告 本

申請日期	84.4.13
案 號	84103596
類 別	107D 471/64, 161k 3/435

A4
C4

421648

(以上各欄由本局填註)

(84103596)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	環己烷衍生物，其製法，及此等化合物供治療疾病之用途
	英 文	Cyclohexane derivatives, process for their preparation, and the use of the compounds for the treatment of diseases
二、發明 人	姓 名	1. 黑赫斯 (Horst HEMMERLE) 2. 史蓋瑞 (Gerrit SCHUBERT) 3. 布漢奇 (Hans-Jürg BURGER) 4. 赫安吉 (Andreas HERLING) 5. 尹 蘇 (Saud EFENDIC')
	國 籍	1. - 4. 皆德國 5. 瑞典 1. 德國羅奇區曼德街14號 Mandelbaumstraße 14, D-64653 Lorsch, Germany 2. 德國柯罕區佛貝街2a號 Feldbergstraße 2a, D-65779 Kelkheim, Germany 3. 德國法蘭克福市羅思路32號 Rauenthaler Weg 32, D-60529 Frankfurt, Germany
三、申請人	住、居所	
	代 表 人 姓 名	4. 德國貝坎堡威伯街5 號 Am Walberstück 5, D-65520 Bad Camberg, Germany 5. 德國李登區史達街16B號 Stjärnvägen 16B, S-18134 Lidingö, Germany 漢斯·勞恩(Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高(Dr. Ulrich Tergau)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6
B6

421648

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☒無主張優先權
德 西曆1994年 5月10日 P 44 16 433.5

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

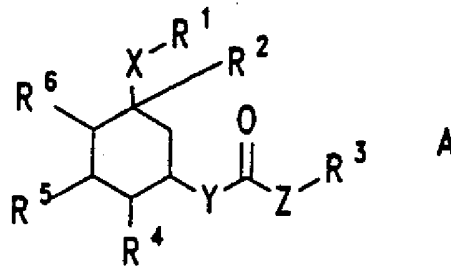
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

- 2 - 1 -

五、發明說明 (1)

環己烷衍生物，其製法，及此等化合物供治療疾病之用途。

EP-A-0 587 088 相關於具式A之經取代的環己烷衍生物



其可抑制哺乳動物體內肝的葡萄糖-6-磷酸酶系統並因此可被用為醫藥品。

式A中，各種基的定義如下：

R^1 : CN, COOH, 經保護基保護的COOH基, C_1 - C_4 - 烷酯基, SO_3 - C_1 - C_4 - 烷基, SO_3 H, SO_2 NR⁸ R⁹, $PO(OH)_2$, $PO(OH)(O-C_1 - C_4 - 烷基)$, $PO(O-C_1 - C_4 - 烷基)_2$,

R^2 : C_1 - C_1 o-烷基 ($R^{1\ 1}$)_n, $O-C_1$ - C_1 o-烷基 ($R^{1\ 1}$)_n, C_2 - C_1 o-烯基 ($R^{1\ 1}$)_n, $O-C_3$ - C_1 o-烯基 ($R^{1\ 1}$)_n, C_2 - C_1 o-炔基 ($R^{1\ 1}$)_n, $O-C_3$ - C_1 o-炔基 ($R^{1\ 1}$)_n, $S-C_1$ - C_1 o-烷基 ($R^{1\ 1}$)_n, $S-C_3$ - C_1 o-烯基 ($R^{1\ 1}$)_n, $S-C_3$ - C_1 o-炔基 ($R^{1\ 1}$)_n, $NH-C_1$ - C_1 o-烷基 ($R^{1\ 1}$)_n, $NH-C_3$ - C_1 o-烯基 ($R^{1\ 1}$)_n 或 $NH-C_3$ - C_1 o-炔基 ($R^{1\ 1}$)_n, 在各情形下的其中 $R^{1\ 1}$, 可選擇地經 $R^{1\ 2}$ 取代,

五、發明說明(2)

R^3 , R^{11} 與 R^{13} : 具1至10個碳原子之烷基, 具3-8個環
 碳原子之環烷基, 苯基, 萘基, 菲基, 吡啶基, 噻
 吩基, 呋喃基, 嘧啶基, 吡嗪基, 咪唑基, 香豆素
 基, 酞醯亞胺基, 喹啉基, 哌嗪基, 四唑基, 三唑
 基, 噁唑基, 或其噻吩並, 吡啶並, 嘧啶並或苯並-
 稠合的衍生物, 其中的芳族或雜芳族可經一或多個
 相同或相異的以下基取代: F, Cl, Br, I, OH, CF_3
 , $-NO_2$, CN, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷基,
 NR^8 R^9 , 苯基, 苄基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基,
 吡啶基, O-苯基或O-苄基, 且 R^3 , R^{11} 與 R^{13} 為
 相同或相異基。

R^4 , R^5 與 R^6 : H, OH, 經習用的醇保護基保護著的OH基,
 F, Cl, Br, 或如 R^2 所定義者, 其中的 R^4 , R^5 與 R^6
 為相同或相異基;

R^7 : C_1-C_4 -烷基, 苯基或苄基;

R^8 與 R^9 : H, C_1-C_4 -烷基, C_1-C_4 -烷氧基, 可選擇
 地經以下取代基取代之苯基: F, Cl, Br, I, OH,
 $O-C_1-C_4$ -烷基, CF_3 , $-NO_2$ 或 CN, 其中的 R^8 與 R^9
 為相同或相異, 或 R^8 與 R^9 , 一起與氮原子, 共形
 成4-至10-元的, 飽和雜環, 其中的一個 CH_2 基可選
 擇地經取代成O, S 或 NR^{10} ,

R^{10} : 苯基, 萘基, 菲基, 吡啶基, 噻吩基, 呋喃基, 嘧
 啶基, 吡嗪基, 咪唑基, 香豆素基, 酞醯亞胺基,
 喹啉基, 哌嗪基, 四唑基, 三唑基, 噁唑基, 或其

五、發明說明(3)

噻吩並或苯並-稠合的衍生物，其中的芳族或雜芳族可經一或多個相同或相異的以下基取代：F，Cl，Br，I，OH，CF₃，-NO₂，CN，C₁-C₄-烷氧基，C₁-C₄-烷基，C₂-C₄-烯基，NR⁸R⁹，苯基，苄基，噻吩基，呋喃基，咪唑基，吡啶基，O-苯基或O-苄基；

X：(CH₂)_m，-CH=CH-，-C=C-，-CH₂-O-CH₂-，-CH₂-S-CH₂- 或 -CH₂- $\begin{array}{c} \text{N-CH}_2- \\ | \\ \text{R}^8 \end{array}$ -，

Y：(CH₂)_m，O，S，NR⁸，

Z：(CH₂)_m，S，O，S-C₁-C₁ o-烷基，O-C₁-C₁ o-烷基，CH=CH，CH=CF，CH₂=CCl，CH=CBr，CH₂-CO，CH₂-CHF，CH₂-CHCl，CH₂-CHBr，CH₂-CHI，C₃-C₁ o-環烷二基，C₃-C₁ o-環烯二基，其中的1至3個環碳原子可被取代成硫，氧或氮原子，COOR⁷，C=C，CH=C(C₁-C₄-烷基)，CH=C(CN)，CH=C(NR⁸R⁹)，CH=C(C₁-C₄-烷酯基)，CH=C(R¹⁻³)，NR⁸ 以及如果 Y 為氧， $\begin{array}{c} \text{-C-Z-R}^3 \\ || \\ \text{O} \end{array}$

一起可為選自包括以下基之胺基酸基：丙胺酸，精胺酸，天冬醯胺，天冬胺酸，半胱胺酸，谷醯胺，谷胺酸，離胺酸，組胺酸，異白胺酸，白胺酸，離胺酸，苯丙胺酸，脯胺酸，絲胺酸，蘇胺酸，色胺酸，酪胺酸與其經一般保護基保護的衍生物，

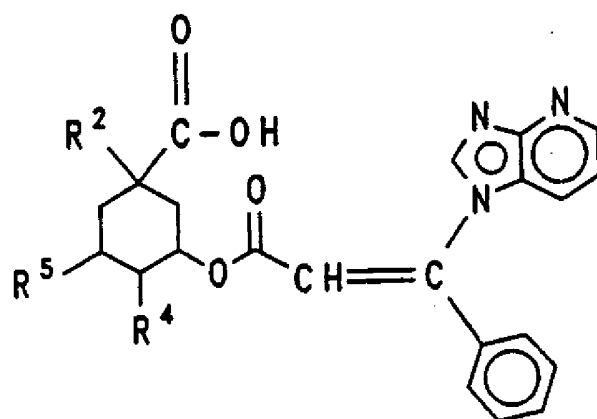
n：0，1 或 2，

五、發明說明(4)

$m: 0, 1, 3 \text{ 或 } 4。$

帶特定基且EP-A-0 587 088 中未曾揭示其對哺乳動物的肝中的葡萄糖-6-磷酸酶有相當強烈的抑制作用的式A化合物，是完全令人意外的發現。

本發明因此相關於具式I之環己烷衍生物



其中

R^2 為 $O-C_3-C_5$ -烷基(R^{1-1})，其中的烷基部位為直鏈，支鏈或環形且

R^{1-1} 為苯基，其於第4位置可選擇地經氟、氯或甲基取代，且

R^4 與 R^5 為相同或相異基及/或為OH，

以及其生理上可容許之鹽類。

本發明的化合物含有許多的立體異構物。本發明包括其所有可能的鏡像立體異構物及非對映立體異構物。它們均以化學式I代表之。

本發明的化合物對葡萄糖-6-磷酸酶系統的作用，藉肝

五、發明說明 (5)

微粒體之酵素分析進行探討。

取用新鮮的雄性Wistar老鼠肝組織製備含葡萄糖-6-磷酸酶之微粒體劃分並依文獻所述操作[Canfield, W.K. and Arion, W.J., J. Biol. Chem. 263, 7458-7460, (1988)]。此種微粒體劃分可被儲存在-70℃下，至少2個月無明顯之活性損失。

葡萄糖-6-磷酸酶活性的偵測，依文獻說明 (Arion, W.J. in Methods Enzymol. 174, Academic Press 1989, pages 58-67) 進行，經測定從葡萄糖-6-磷酸酶釋出的磷酸而定。含有葡萄糖-6-磷酸酶(1 毫莫耳/升)的0.1毫升受試混合物，受試物質，0.1毫克的微粒體劃分與100毫莫耳的HEPES緩衝液(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-乙磺酸)，pH 7.0。經添加酵素使反應開始。在室溫下經20分鐘後，添加0.2毫升的磷酸鹽試劑使反應中止。樣品係於37℃下培育30分鐘，於570nm下測定藍色吸光值(A)。受試物質的抑制活性經比較不含受試物質的對照反應，依下式計算而得

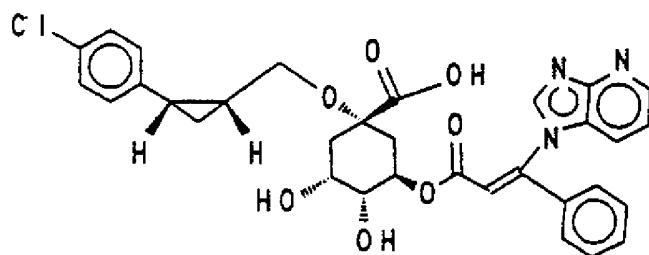
$$\text{抑制百分比} = \frac{A(\text{對照組}) - A(\text{受試物質})}{A(\text{對照組})} \times 100$$

有必要的話，可改變所用受試物質之濃度，定出其與抑制作用的相關性，由之計算出具50%酵素活性抑制之濃度(IC₅₀)。

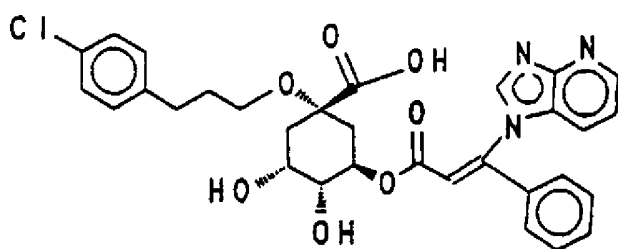
五、發明說明 (6)

經測定得的 IC_{50} 值如下：

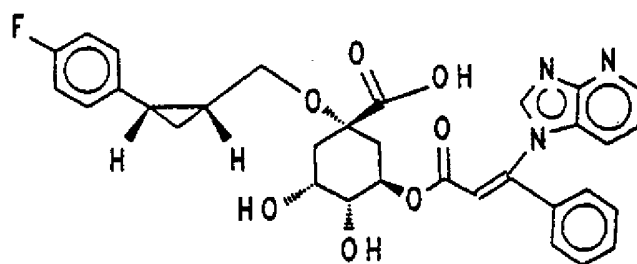
實例 1

 IC_{50} $2 \times 10^{-9} M$

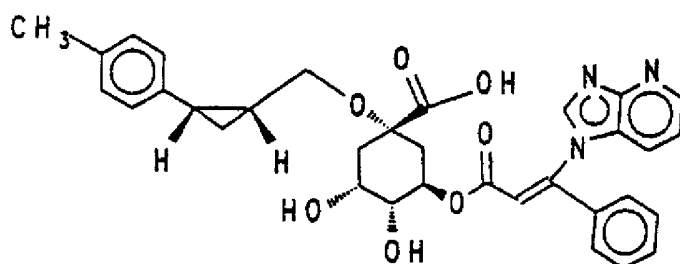
實例 2

 $1.3 \times 10^{-8} M$

實例 3

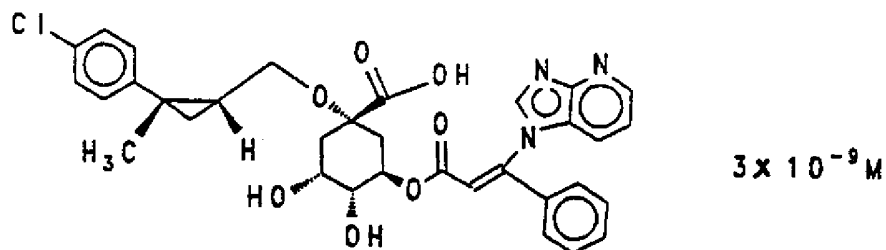
 $4 \times 10^{-9} M$

實例 4

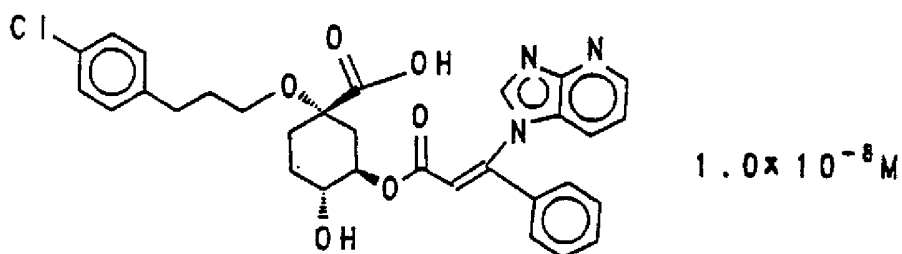
 $6 \times 10^{-9} M$

五、發明說明 (7)

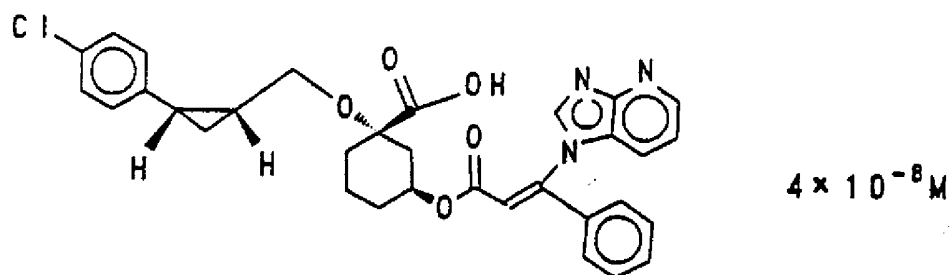
實例 5



實例 6



實例 7



本發明的化合物因此為選自EP-A-0 587 088中所揭露化合物之化合物。

本發明的化合物的製備法類似於EP-A-0 587 088中所揭示之方法，如果 $R^2 = O-C_3-C_5$ -環烷基 (R^1 1)，反應

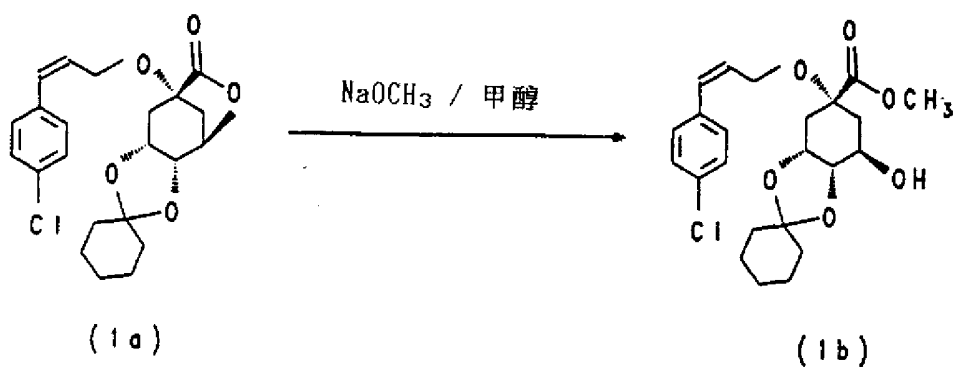
五、發明說明 (8)

宜依類似於德國專利申請案 P 44 13 402.9中所提製備起始化合物之方法進行。

實例 1

1. 製備起始化合物 1e

階段 a:



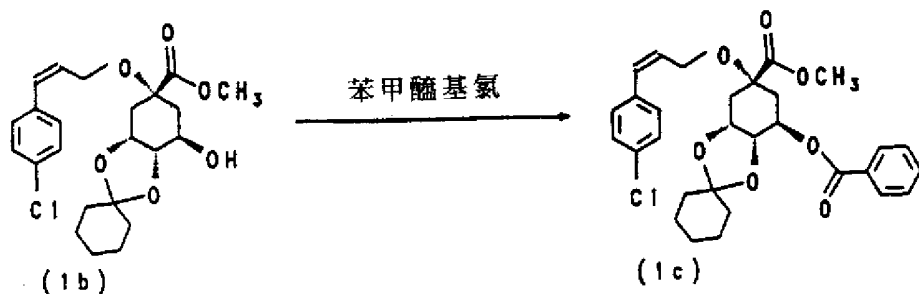
在室溫及氬氣層中，將2.95克(0.0985莫耳) 80%之NaH，分次加入由5升無水甲醇與1.5升無水四氫呋喃所成溶液中。然後同樣於室溫下加入固態的化合物1(參考EP-A-0 587 088)。3-4小時後可得澄清溶液。其後加入6克，酸鹼值約為5之冰醋酸，再分次加入2升的水。所成棉絮狀沈澱係未經反應之內酯，可經過濾除去，不會產生任何困擾。(起始材料的回收!)

其後將濾液濃縮直至形成濃稠白色沈澱物。以冰將混合物冷卻，吸引過濾並以冰-冷的甲醇/水(1:1)溶液洗之。

在1毫巴及40℃下乾燥沈澱，可得370克(86%)的無色固態1b之化合物。熔點：102-104℃

五、發明說明 (9)

階段 b:



將階段a所得的384.0克(0.879莫耳)的醇b，溶解於1.3升的無水二氯甲烷。然後加入10.74克(0.0879莫耳)的4-二甲基胺基吡啶與364.8毫升(2.637莫耳)的無水三乙基胺。將溶液冷卻至0-10℃，再逐滴加入溶解於350毫升無水二氯甲烷的164.7毫升(1.418莫耳)的苯甲醯基氯溶液。於室溫下經四小時後，僅剩微量起始材料。

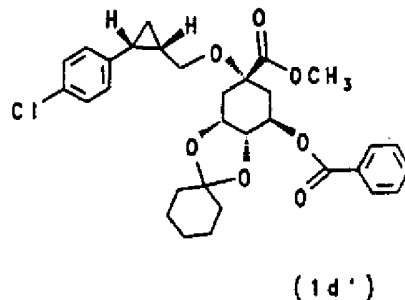
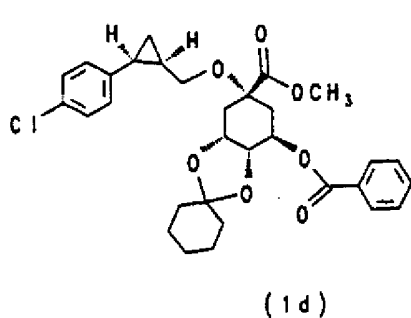
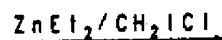
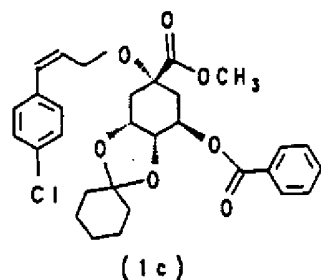
TLC: 乙酸乙酯/環己烷 1:2

將反應的產品加至1.5升的水/400克的氯化銨/1升的冰裡。再以二氯甲烷萃取二次，併合的有機層以飽和的碳酸氫鹽溶液洗過二次並以硫酸鈉乾燥。濃縮後，使殘存物自異丙醇中析出結晶。

可得437.0克(91.9%)的產品 1c。熔點: 104-107℃

五、發明說明 (10)

階段 c:



結晶後:

5	:	1
>98	:	<2

在0℃及氬氣層中，將80.5毫升(0.785莫耳)的純態二乙基鋅^{*}，藉鋼質過濾器(steel cannula)從鋼瓶壓送入2升的無水二氯乙烷^{**}裡。

然後在0-10℃下逐滴加入114.4毫升(1.57莫耳)的氯碘甲烷，攪拌所得懸浮液經30分鐘後，逐滴加入溶解在500毫升無水二氯乙烷之階段b所得的169.89克(0.314莫耳)烯烴1c 溶液。於0-10℃經一小時後，令其回溫至室溫，並於室溫下再攪拌三小時。

在氮氣層中，將反應的混合物慢慢地倒入至300克氯化銨/1.5升冰水之溶液，以二氯甲烷萃取之。再以飽和的食鹽溶液萃取併合的有機層，以硫酸鈉弄乾。

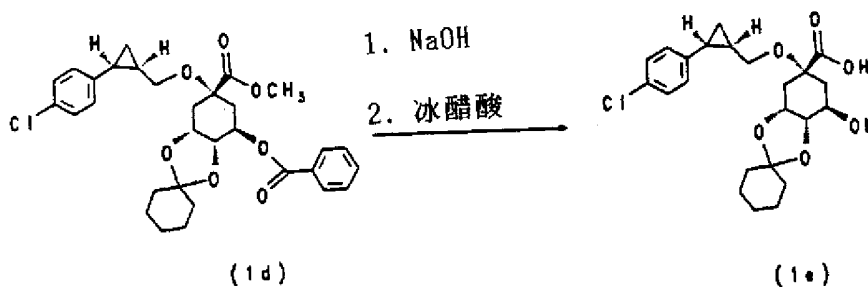
五、發明說明(11)

在真空下除去大部分的溶劑，殘存物以異丙醇稀釋。再將混合液濃縮直至濃厚沈澱物澱積。吸引濾下沈澱並自異丙醇中再結晶二次，可得109.8克(63%)的化合物1d，其DE > 98，熔點：143-144℃

* 除了使用純的乙基鋅外，也可使用溶解於甲苯(Aldrich)中的一莫耳濃度之溶液

** 除了二氯乙烷，尚可使用他種惰性溶劑(二氯甲烷，甲苯，THF)。

階段 d:

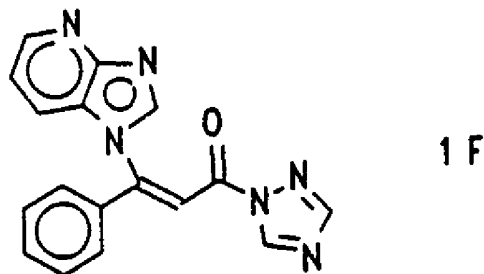


將階段c所得的99.0克(0.178莫耳)的化合物1d，溶解於1200毫升的二噁烷，並加入890毫升的2N氫氧化鈉溶液。將懸浮液在80℃下加溫二小時。

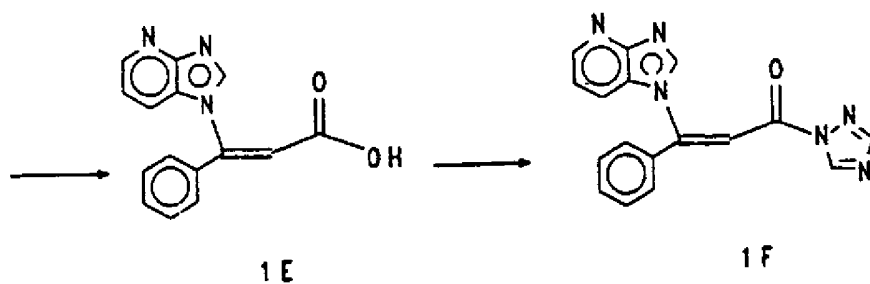
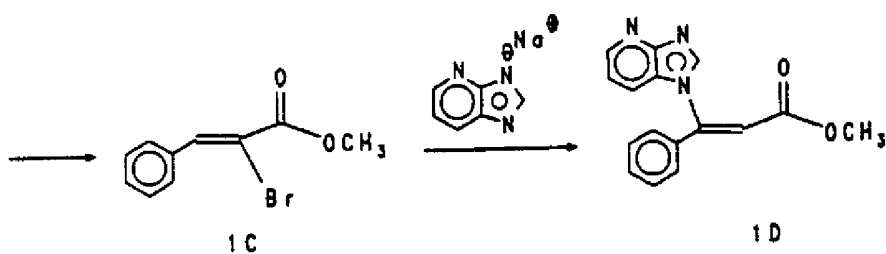
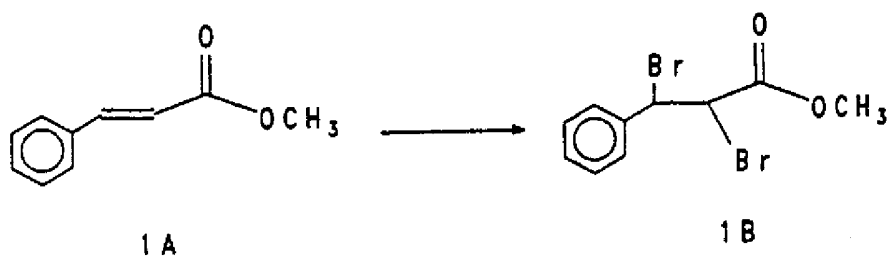
將反應溶液冷卻至約10℃後，再逐滴慢慢加入酸鹼值為5-6之半濃冰醋酸。將溶液置於旋轉蒸發器中濃縮直至混濁發生。激烈攪拌中將此濃縮液倒入約1500毫升的水裡，經十分鐘後，會澱積下結晶沈澱。吸引過濾後，置於真空中，在22℃及0.5巴下乾燥。可得82.2克的化合物 1e。

五、發明說明(12)

2. 製備具式 1F 的起始化合物



依下面的反應圖表，使用類似於EP-A-O 587 088中所述
細節進行：



五、發明說明(13)

由1A 製備 1B:

將162克(1莫耳)的1A溶解於400毫升的二氯甲烷裡。在0-15℃下逐滴加入31.4毫升的溴。將混合物置於15℃下攪拌二小時並予濃縮。可得呈無色固態的261克之1B。

由1B 製備 1D:

將由50克的 2,3-二溴-3-苯基丙酸甲酯1B, 100毫升的三乙基胺與500毫升的甲苯所成混合物加熱沸騰一小時後, 冷卻至室溫後, 過濾。在真空下將濾液濃縮, 所得 α -溴肉桂酸 1C, 可不經純化而使用。攪拌中, 逐滴將溶解於150毫升無水DMF裡之0.2莫耳咪唑吡啶加入至懸浮於100毫升無水DMF中的4.7克NaH(80%濃度, 礦物油中)。此過程中, 利用冰之冷卻, 將混合物的溫度保持在35℃以下。加完後, 將其在室溫下攪拌一小時。將先前製備得的 α -溴肉桂酸溶解於200毫升的無水DMF中並將此氮雜茂鈉鹽的溶液在以冰冷卻著並攪拌下逐滴加入。在室溫下攪拌二小時後, 加入10.8毫升的冰醋酸, 將混合物攪入1.5升的冰水裡, 以乙酸乙酯萃取多次, 有機層再經水洗。將有機層乾燥後, 在真空中濃縮, 使殘存物自乙酸乙酯中析出結晶。可得37.0克, 呈淡黃色晶體之1D。

由1D 製備 1E:

將27.0克(0.097莫耳)的1D溶解於200毫升的甲醇。加入100毫升的2.5N氫氧化鈉溶液。於22℃下攪拌12小時, 再

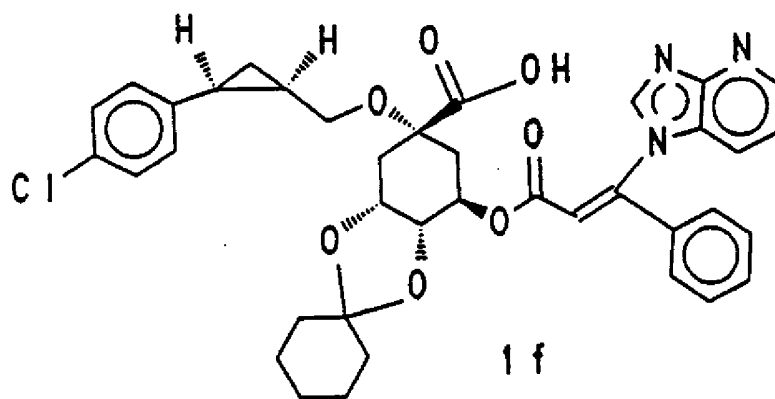
五、發明說明 (14)

逐滴加入200毫升的2N醋酸。吸引濾下經沈降的沈澱並以乙酸乙酯洗過。可得呈無色固態的22.0克之1E。

由1E 製備 1F:

將9.2克(34.7毫莫耳)的1E溶解於170毫升的二甲基甲醯胺並於22℃下加入6.5克(38.2毫莫耳)的二巰基-二三唑。於50-60下，將懸浮液加熱一小時，可得澄濟的，溶解於二甲基甲醯胺中的1F溶液，其不需再加處理即可應用於接著的下一步反應。

3. 製備下式化合物



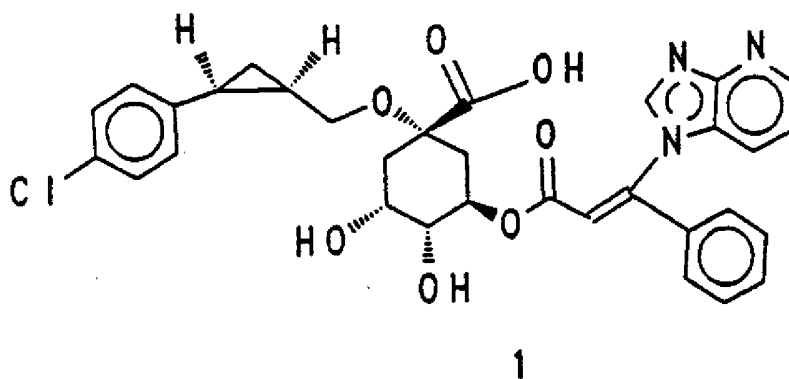
由1e 與1F

將10.1克(23.1毫莫耳)的1e溶解於200毫升的無水二甲基甲醯胺中並於0-5℃下加入2.08克的80%濃度氫化鈉。形成鈉鹽的懸浮液，在0-5℃下對其逐滴加入1.5當量的1F溶液。一小時後，將反應溶液加入至2N醋酸。以乙酸乙酯萃取混合物，以硫酸鈉弄乾經併合的萃出物。經真空濃縮後

五、發明說明(15)

，以矽膠柱層進行層析純化(流洗液為乙酸乙酯/正庚烷/甲醇/冰醋酸 8:10:1:1)。可得呈無色粘稠油質狀的5.6克(8.19莫耳)之1f。

4. 製備式化 1 化合物



由1f 製備 1 :

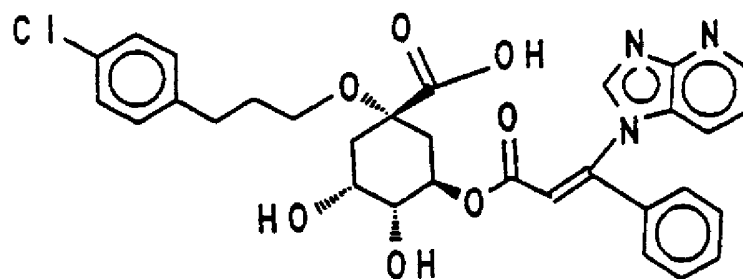
將21.0克的1f溶解於300毫升的二噁烷並加入75毫升的2N HCl。在50-60℃下加溫此溶液經2.5小時，再冷卻至20℃。對其逐滴加入135毫升的1N氫氧化鈉溶液(pH 3)。真空下蒸餾除去二噁烷，可得水溶性懸浮液。吸引濾下沈澱，可得呈無色固態的13.8克之化合物1。

熔點 158-160℃

五、發明說明 (16)

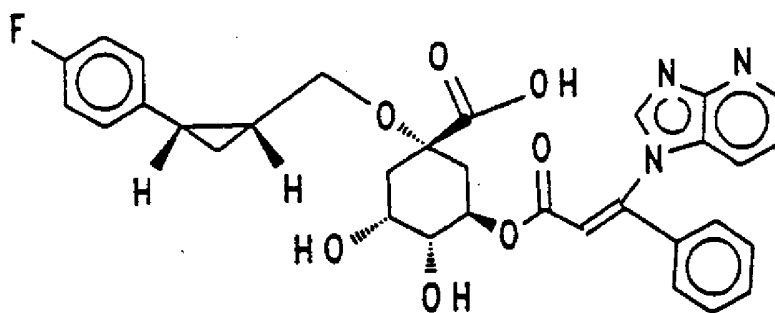
下述化合物係依類似方法製備。

實例 2



MS: $m/e = 592 (M + H^+)$

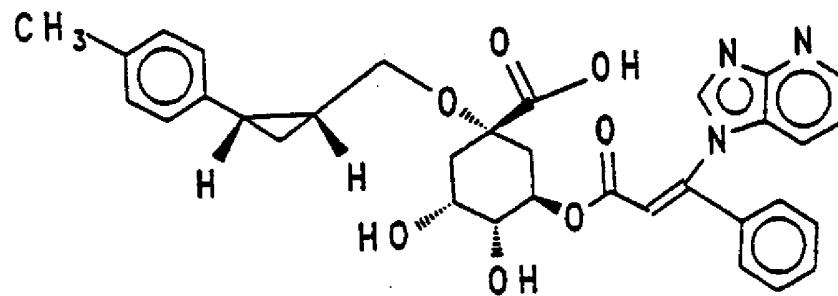
實例 3



M.p.: 132-135°C

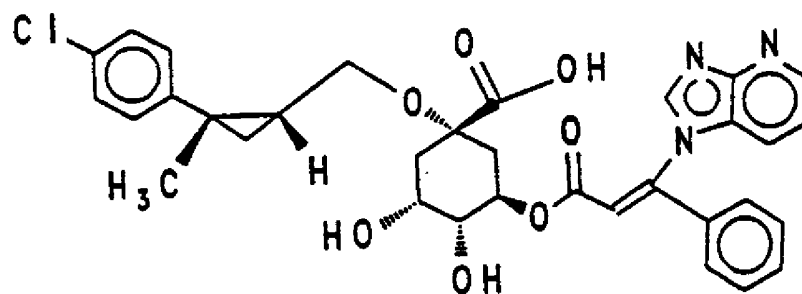
五、發明說明 (17)

實例 4



MS: $m/e = 583$ ($M + H^+$)

實例 5



MS: $m/e = 618$ ($M + H^+$)

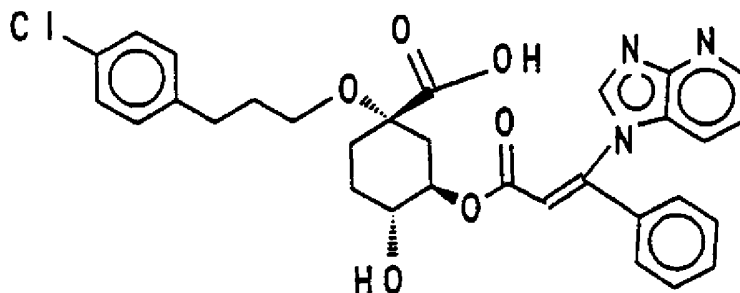
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

製

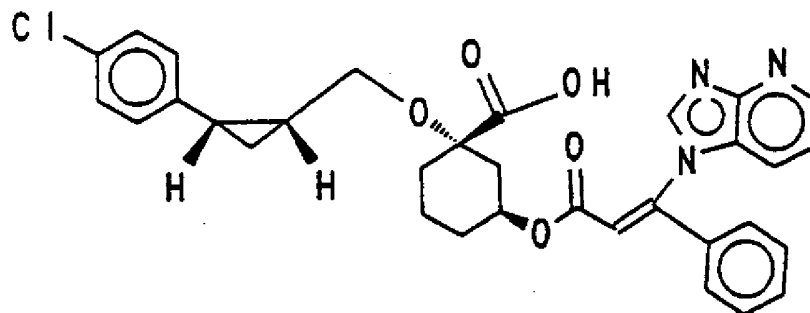
五、發明說明 (18)

實例 6



$$m/e = 576 (M + H^+)$$

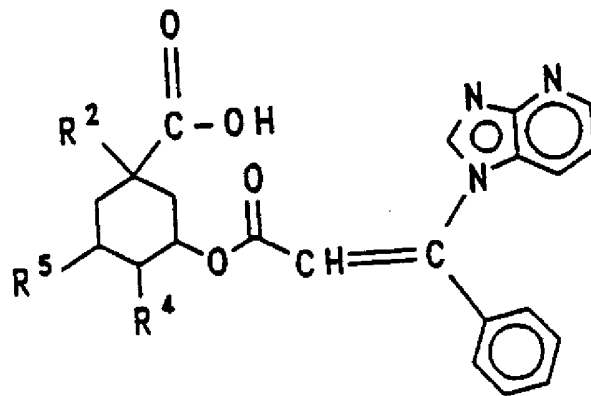
實例 7



$$m/e = 572 (M + H^+)$$

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 環己烷衍生物，其製法，及此等化合物供治療疾病之用途)

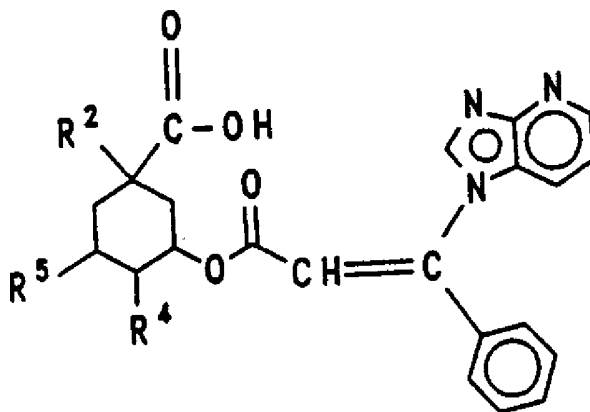
本發明揭示具式 I 之環己烷衍生物及其製法



其中的 R^2 , R^4 與 R^5 具有如說明文中所給定義。此化合物具有用的藥理特性並因此可被用為醫藥品。

英文發明摘要 (發明之名稱： Cyclohexane derivatives, process for)
their preparation, and the use of the
compounds for the treatment of diseases

Cyclohexane derivatives of the formula I

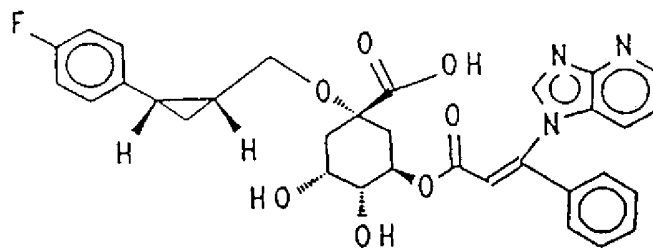
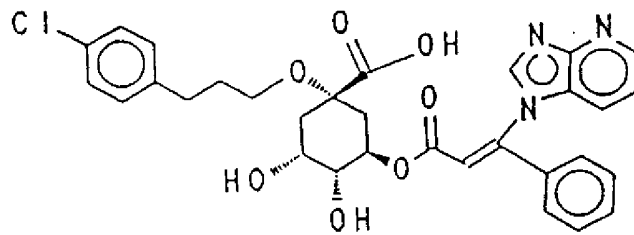
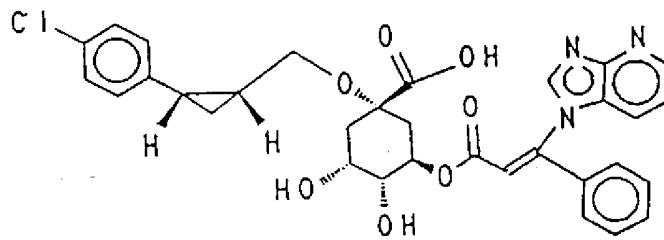


wherein R^2 , R^4 and R^5 have the given meanings and a process for their preparation are described. The compounds have useful pharmacological properties and can therefore be used as pharmaceuticals.

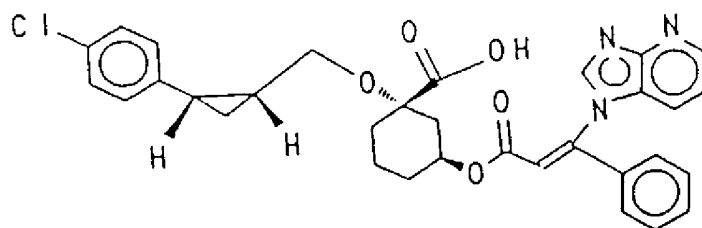
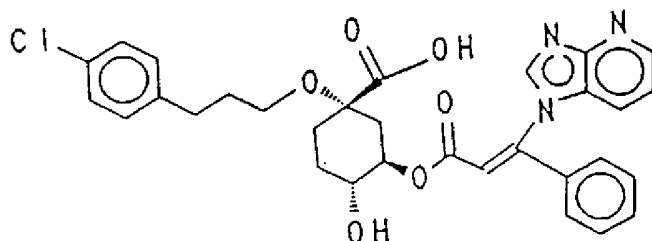
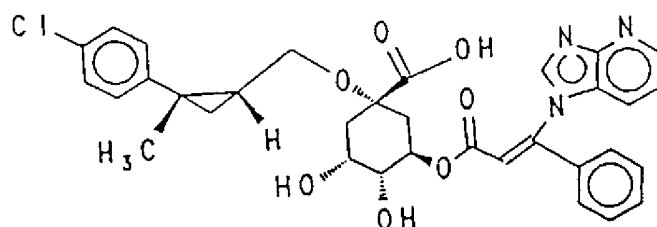
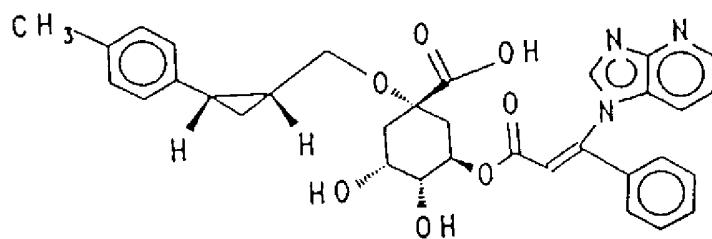
六、申請專利範圍

第 84103596 號專利申請案
ROC Patent Appln. No. 84103596
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - (Encl. I)
(88 年 10 月 20 日 送呈)
(Submitted on October 20, 1999)

1. 一種供治療與葡萄糖-6-磷酸酶系統的活性增加相關聯之疾病的醫藥組合物，其係包括至少一種以下之化合物做為活性成份：



六、申請專利範圍



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

六、申請專利範圍

第 84103596 號專利申請案
ROC Patent Appln. No. 84103596
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - (Encl. I)
(88 年 10 月 20 日 送呈)
(Submitted on October 20, 1999)

1. 一種供治療與葡萄糖-6-磷酸酶系統的活性增加相關聯之疾病的醫藥組合物，其係包括至少一種以下之化合物做為活性成份：

