

公告

件二(A)：第 85105815 號專利申請案中文說明書修正頁

民國 88 年 1 月呈

申請日期	85 年 5 月 16 日
案 號	85105815
類 別	C _{07C} 25/10, A61K 31/24

401789

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	N - (苯醯基) 胺基酸氫肟酸衍生物和相關的化合物，及含彼而用 於抑制 I V 型磷酸二酯酶之藥學組成物
	英 文	N-(benzol) amino acid hydroxamic acid derivatives and related compounds and pharmaceutical composition for inhibiting phosphodiesterase type IV containing the same
二、發明 創作人	姓 名	(1) 愛德華·福克斯·克林曼 Kleinman, Edward Fox
	國 籍	(1) 美國 (1) 美國康乃狄格州坡卡塔克市羅斯山脊區十六號 16 Roseridge Court, Pawcatuck, CT 06379, USA
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國 籍	(1) 美國 (1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝

訂

線

公告

件二(A)：第 85105815 號專利申請案中文說明書修正頁

民國 88 年 1 月呈

申請日期	85 年 5 月 16 日
案 號	85105815
類 別	C _{07C} 25/10, A61K 31/24

401789

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	N - (苯醯基) 胺基酸氫肟酸衍生物和相關的化合物，及含彼而用 於抑制 I V 型磷酸二酯酶之藥學組成物
	英 文	N-(benzol) amino acid hydroxamic acid derivatives and related compounds and pharmaceutical composition for inhibiting phosphodiesterase type IV containing the same
二、發明 人	姓 名	(1) 愛德華·福克斯·克林曼 Kleinman, Edward Fox
	國 籍	(1) 美國 (1) 美國康乃狄格州坡卡塔克市羅斯山脊區十六號 16 Roseridge Court, Pawcatuck, CT 06379, USA
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國 籍	(1) 美國 (1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

修正
補充 87年6月8日

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 1995 年 7 月 26 日 60/001,524 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

修正
補充 87年6月8日

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 1995 年 7 月 26 日 60/001,524 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

發明背景

修正 本 88 年 1 月 15 日
補充

本發明係關於 N - (芳鹽基) 甘胺酸氧肟酸衍生物及相關的化合物，其可作為 IV 型磷酸二酯酶 (P D E) 或腫瘤壞死因子 (T N F) 的生成之選擇性抑制劑，因此可用於治療氣喘、關節炎、支氣管炎、慢性氣道阻礙症、牛皮癬、過敏性鼻炎、皮膚炎及其他發炎性疾病、以及 A I D S、敗血病、敗血性休克及其他與 T N F 之生成相關的疾病例如惡病質，本發明之化合物可結合 IV 型 P D E 及 T N F 抑制活性。本發明也關於在哺乳動物尤其是人類上使用此種化合物治療上述疾病之方法，以及可用於此用途之藥學組成物。

自從了解環系 A M P 為細胞內第二信使後 (E.W. Sutherland and T.W. Rall, Pharmacol. Rev., 1960, 12, 265), 抑制磷酸二酯酶已經成為調節之目標，以便治療性地阻撓疾病之發展，最近頃經確認獨特種類之 PDE (J.A. Beavo and D.H. Reifsnyder, TiPS, 1990, 11, 150), 且其選擇性的抑制效應已導致改進藥物之療效 (C.D. Nicholson, R.A. Challiss and M. Shahid, TiPS, 1991, 12, 19), 更具體地說，頃經證實 VI 型 PDE 之抑制性可導致抑制發炎性介體之釋放 (M.W. Vergheese et al., J. Mol. Cell Cardiol., 1989, 12 (Suppl. II), S 61) 及氣道平滑肌之鬆弛 (T.J. Torphy in Directions for New Anti-Asthma Drugs, eds S.R. O'Donnell and C.G.A. Persson, 1988, 37, Birkhauser-Verlag), 因此，可抑制 VI 型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (1)

發明背景

修正 本 88 年 1 月 15 日
補充

本發明係關於 N - (芳鹽基) 甘胺酸氧肟酸衍生物及相關的化合物，其可作為 IV 型磷酸二酯酶 (P D E) 或腫瘤壞死因子 (T N F) 的生成之選擇性抑制劑，因此可用於治療氣喘、關節炎、支氣管炎、慢性氣道阻礙症、牛皮癬、過敏性鼻炎、皮膚炎及其他發炎性疾病、以及 A I D S、敗血病、敗血性休克及其他與 T N F 之生成相關的疾病例如惡病質，本發明之化合物可結合 IV 型 P D E 及 T N F 抑制活性。本發明也關於在哺乳動物尤其是人類上使用此種化合物治療上述疾病之方法，以及可用於此用途之藥學組成物。

自從了解環系 A M P 為細胞內第二信使後 (E.W. Sutherland and T.W. Rall, Pharmacol. Rev., 1960, 12, 265), 抑制磷酸二酯酶已經成為調節之目標，以便治療性地阻撓疾病之發展，最近頃經確認獨特種類之 PDE (J.A. Beavo and D.H. Reifsnyder, TiPS, 1990, 11, 150), 且其選擇性的抑制效應已導致改進藥物之療效 (C.D. Nicholson, R.A. Challiss and M. Shahid, TiPS, 1991, 12, 19), 更具體地說，頃經證實 VI 型 PDE 之抑制性可導致抑制發炎性介體之釋放 (M.W. Vergheese et al., J. Mol. Cell Cardiol., 1989, 12 (Suppl. II), S 61) 及氣道平滑肌之鬆弛 (T.J. Torphy in Directions for New Anti-Asthma Drugs, eds S.R. O'Donnell and C.G.A. Persson, 1988, 37, Birkhauser-Verlag), 因此，可抑制 VI 型

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

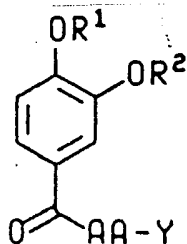
PDE但對其他類型PDE之對抗活性不良的化合物，可抑制釋放發炎性介體及鬆弛氣道平滑肌，但不會造成心與血管之效應及破壞血小板的效應。

TNF證實與許多傳染性及自體免疫性疾病相關，包括惡質體(W. Friers, FEBS Letters, 1991, 285, 199)，而且頃經顯示TNF為見於敗血病及敗血性休克中發炎性回應之主要介體(C.E. Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 1992, 62, S11)。

先前技藝文獻，諸如：J. Med. Chem. 37(11), 1696 (1994); J. Med. Chem. 38(26), 4972(1995); USP 4,193,926; USP 5,124,455; USP 5,064,854以及Rolipram等等，已提到數種經取代的烷氧基－苯化合物。

發明概述

本發明係關於下式之化合物



I

或其藥學上可接受之鹽類，其中

R¹係選自包括甲基、乙基、二氟甲基及三氟甲基；

R²為(C₁－C₆)烷基、(C₃－C₇)烷氧基(C₂－C₄)烷基、苯氧基(C₂－C₆)烷基、(C₃－C₇)環烷基、(C₆－C₉)聚環烷基、苯基(C₁－C₈)烷基或氫苄基，其中該R²之烷基部份可視需要被一或多個氟原子取代，且該R²之芳基部份可視需要被一或多個獨立

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

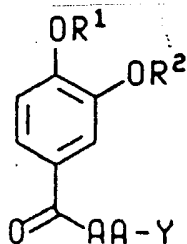
PDE但對其他類型PDE之對抗活性不良的化合物，可抑制釋放發炎性介體及鬆弛氣道平滑肌，但不會造成心與血管之效應及破壞血小板的效應。

TNF證實與許多傳染性及自體免疫性疾病相關，包括惡質體(W. Friers, FEBS Letters, 1991, 285, 199), 而且頃經顯示TNF為見於敗血病及敗血性休克中發炎性回應之主要介體(C.E. Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 1992, 62, S11)。

先前技藝文獻，諸如：J. Med. Chem. 37(11), 1696 (1994); J. Med. Chem. 38(26), 4972(1995); USP 4,193,926; USP 5,124,455; USP 5,064,854以及Rolipram等等，已提到數種經取代的烷氧基－苯化合物。

發明概述

本發明係關於下式之化合物



I

或其藥學上可接受之鹽類，其中

R¹係選自包括甲基、乙基、二氟甲基及三氟甲基；

R²為(C₁－C₆)烷基、(C₃－C₇)烷氧基(C₂－C₄)烷基、苯氧基(C₂－C₆)烷基、(C₃－C₇)環烷基、(C₆－C₉)聚環烷基、苯基(C₁－C₈)烷基或氫苄基，其中該R²之烷基部份可視需要被一或多個氟原子取代，且該R²之芳基部份可視需要被一或多個獨立

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

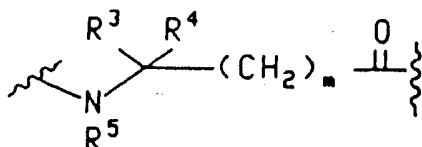
訂

五、發明說明 (3)

地選自包括 (C₁ - C₄) 烷基、(C₁ - C₄) 烷氧基及氫之取代基取代；

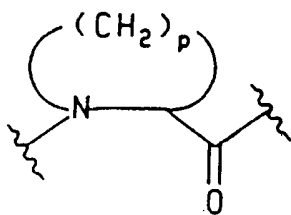
AA 為 (AA - 1) 或 (AA - 2) 其中：

(AA - 1) 為



其中 R³ 與 R⁴ 彼此獨立地選自包括氫、三氟甲基、(C₁ - C₆) 烷基、-(CH₂)_nCO₂H、-(CH₂)_nCONH₂、-(CH₂)_n苯基、-(CH₂)_xOH、及 -(CH₂)_xNH₂，其中 x 範圍為 1 至 5，n 為 0 至 5，R⁵ 為氫、OH 或 (C₁ - C₆) 烷基，且 m 範圍為 0 至 5；及

(AA - 2) 為



其中 p 範圍為 1 至 4；及

Y 為 NHOH 或 OH。

本案中所使用之「烷基」，除非另外說明，係包括具有直鏈或枝鏈部份之飽和單價烴基。

本案中所使用之「烷氧基」，係包括 O - 烷基且其中「烷基」相同於上述之定義。

本案中所使用之「環烷基」，係包括環丁基、環戊基

修正
補充 本88年1月15日

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

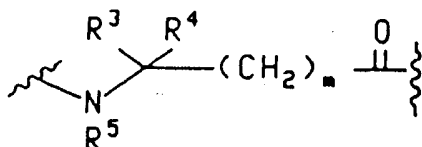
訂

五、發明說明 (3)

地選自包括 (C₁ - C₄) 烷基、(C₁ - C₄) 烷氧基及氫之取代基取代；

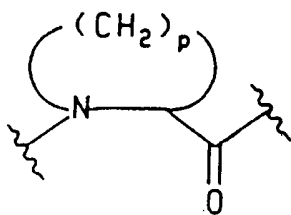
AA 為 (AA - 1) 或 (AA - 2) 其中：

(AA - 1) 為



其中 R³ 與 R⁴ 彼此獨立地選自包括氫、三氟甲基、(C₁ - C₆) 烷基、-(CH₂)_nCO₂H、-(CH₂)_nCONH₂、-(CH₂)_n苯基、-(CH₂)_xOH、及 -(CH₂)_xNH₂，其中 x 範圍為 1 至 5，n 為 0 至 5，R⁵ 為氫、OH 或 (C₁ - C₆) 烷基，且 m 範圍為 0 至 5；及

(AA - 2) 為



其中 p 範圍為 1 至 4；及

Y 為 NH₂ 或 OH。

本案中所使用之「烷基」，除非另外說明，係包括具有直鏈或枝鏈部份之飽和單價烴基。

本案中所使用之「烷氧基」，係包括 O - 烷基且其中「烷基」相同於上述之定義。

本案中所使用之「環烷基」，係包括環丁基、環戊基

修正
補充 本88年1月15日

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正 本88年1月15日
補充

五、發明說明 (14)

胺四醋酸 (E D T A) , 用 F i c o l l / H y p a q u e 將單核細胞分離, 並在不完全 H a n k s ' 平衡鹽溶液 (H B S S) 清洗三次, 將細胞再度旋浮在預熱之 R P M I (含 5 % F C S 、 谷 鹽 胺 、 p e n / s t e p 及 製 黴 菌 素) 使最終濃度微每升含 1×10^6 細胞, 將單核細胞以 1 . 0 毫升含 1×10^6 細胞培養在 2 4 - 槽之培養盤中, 在 37°C (5 % 二氧化碳) 下培養細胞並使其連接至培養盤歷時 2 小時, 然後經由溫和清洗將未連接之細胞移除, 然後將測試化合物 (1 0 微升) 各以 3 - 4 濃度添加至細胞並孵育歷時 1 小時, 將脂多糖 (L P S) (1 0 微升) 添加至適當的槽中, 在 37°C 下將培養盤孵育過夜 (1 8 小時), 在孵育結束後, 用三明治 E L I S A 分析 T N F (R & D Quantikine Kit), 以線性回歸為基準測試各化合物之 $I C_{50}$ 。

結果示於下表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

及環己基之飽和單價環烴基。

本案中所使用之「聚環烷基」，係包括稠合、二環或三環之環組合的飽和單價聚環烴基，這些環組合包括二環庚基、二環丁基、三環辛基及全氫戊搭烯基(perhydropentalenyl)。

本案中所使用之「芳基」，除非另外說明，係包括衍生自移去一個氫的芳族烴之有機基團，例如苯基或萘基，並視需要被1至3個獨立地選自包括氟、氯、三氟甲基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基及(C₁-C₆)烷基之取代基取代。

本案中所使用之「治療」，除非另外說明，係包括(i)治癒、消除或減輕相關於抑制IV型PDE或抑制產生TNF之症狀或疾病之不欲效應或不欲症候的方法，其中這些症狀及疾病經常發生在哺乳動物上並包括人體，及(ii)預防這些症狀或疾病發生在哺乳動物上之方法，及(iii)減緩這些症狀或疾病攻擊哺乳動物之方法，本案中所使用之「治療」及「治療中」係根據上述之定義。

本案中所使用之「有效治療劑量」，除非另外說明，係指抑制IV型PDE或抑制產生TNF之有效劑量，或治療上述關於抑制IV型PDE或抑制產生TNF之症狀或疾病之有效劑量。

式I化合物包括某些具有對掌中心之化合物，因此其存在不同的對掌異構物形式，此發明包括式I化合物及其混合物之全部光學異構物及立體異構物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

表 1

修正
補充 本88年1月15日

製備編號	AA	熔點 (°C)	數據
3		103-105	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.43 (9H, s), 2.91 (3H, s), 3.91 (2H, br s), 3.92 (2H, s), 7.36-7.43 (5H, m)
4		101-103	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.31 (3H, d, J=8), 1.40 (3H, s), 3.90-4.03 (1H, m), 4.80-4.92 (1H, br s), 4.89 (2H, s), 7.25-7.36 (5H, s), 8.78-8.96 (1H, br s)
5		102-104	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.29 (3H, d, J=8), 1.38 (9H, s), 3.88-4.01 (1H, m), 4.78-4.92 (1H, br s), 4.85 (2H, s), 7.20-7.36 (5H, s), 8.75-9.00 (1H, br s)
6		107-109	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.44 (9H, s), 2.21-2.65 (2H, m), 2.41 (2H, q, J=7), 4.76-5.07 (3H, m), 7.33-7.44 (5H, m), 8.27 (1H, br s)
7		134-136	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.36 (9H, s), 1.42 (6H, s), 4.66 (1H, br s), 4.86 (2H, s), 7.26-7.37 (5H, m), 9.30 (br s)
8		—	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.37 (9H, s), 4.60-4.76 (1H, m), 4.85 (2H, s), 5.56-5.64 (1H, br s), 5.26-5.735 (5H, m), 8.97 (1H, br s)
9		油	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 0.86 (6H, d, J=7), 1.37 (9H, s), 1.50-1.67 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.70-4.81 (1H, m), 4.85 (2H, s), 7.25-7.36 (5H, m), 8.70 (1H, br s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

較佳的式 I 化合物包括其中 R^1 為甲基。

其他較佳的式 I 化合物包括其中 R^2 為環戊基。

其他較佳的式 I 化合物包括其中 AA 為部份 (i) 且 R^3 為氫、甲基、三氟甲基或 $-CH_2OH$ 。

其他較佳的式 I 化合物包括其中 AA 為部份 (AA-1) 且 R^4 為氫。

其他較佳的式 I 化合物包括其中 AA 為部份 (AA-1) 且 R^5 為氫。

其他較佳的式 I 化合物包括其中 AA 為部份 (AA-1) 且 m 為 0。

其他較佳的式 I 化合物包括其中 Y 為 $-NHOH$ 。

特別適宜的式 I 化合物包括下列：

α -單氟甲基- α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]甘胺酸氧肟酸；

α -乙基- α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]甘胺酸氧肟酸；

α -丙基- α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]甘胺酸氧肟酸；

α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]-D-脒胺酸氧肟酸；

α -三氟甲基- α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]甘胺酸氧肟酸；

α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]

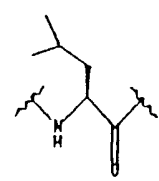
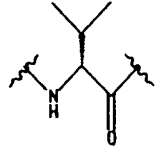
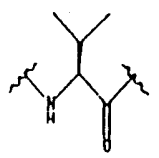
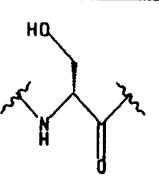
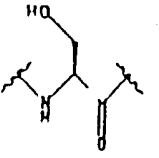
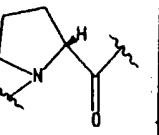
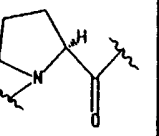
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

修正
補充

88.1.15

10		油	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.80 (6H, d, $J=7$), 1.31 (9H, s), 1.44-1.60 (3H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.68-4.80 (1H, m), 4.79 (2H, s), 7.20-7.30 (5H, m), 8.77 (1H, br s)
11		127-129	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (6H, d, $J=7$), 1.43 (9H, s), 1.99-2.12 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.91 (2H, s), 4.98-5.10, 7.30-7.42 (5H, m), 8.80 (1H, s)
12		128-130	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (6H, d, $J=7$), 1.44 (9H, s), 1.99-2.13 (1H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.98-5.10 (1H, m), 7.30-7.43 (5H, m), 8.77 (1H, br s)
13		90-92	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 2.86-3.00 (1H, br s), 3.52-3.64 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 3.89 (2H, s), 5.44-5.56 (1H, m), 7.26-7.38 (5H, m), 9.20 (1H, br s)
14		84-86	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 3.05-3.15 (1H, br s), 3.50-3.63 (1H, m), 3.92-4.03 (2H, m), 3.89 (2H, s), 5.46-5.56 (1H, m), 7.28-7.40 (5H, m), 9.33 (1H, br s)
15		186-187	元素分析化學式理論值 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.96; H, 7.80; N, 8.87. 實驗值: C, 63.96; H, 7.80; N, 8.87
16		187-188	元素分析化學式理論值 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.96; H, 7.80; N, 8.87. 實驗值: C, 63.91; H, 7.76; N, 8.94

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

] - D - 絲胺酸氧肟酸；

α - N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲醯基

] 甘胺酸氧肟酸；及

α - N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲醯基

] - D - 丙胺酸氧肟酸；

本發明也關於在哺乳動物包括人體上抑制 IV 型 P D E 或抑制製造 T N F 之藥學組成物，其中包含有效劑量根據式 I 之化合物或其製藥上可接受之鹽類以及藥學上可接受之載劑。

本發明還關於在哺乳動物包括人體上治療包括氣喘、關節炎、支氣管炎、慢性氣道阻礙症、牛皮癬、過敏性鼻炎、皮膚炎、A I D S、敗血病休克之症狀或疾病及其他與抑制 I V 型 P D E 或抑制製造 T N F 相關之症狀或疾病之藥劑組成物，其中包含有效劑量根據式 I 之化合物或其藥學上可接受之鹽類以及藥學上可接受之載劑。

本發明也關於在哺乳動物上抑制 I V 型 P D E 或抑制 T N F 生成之方法，其中包括將有效治療劑量根據式 I 之化合物或其藥學上可接受之鹽類用藥至需要此種治療之哺乳動物身上。

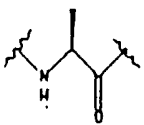
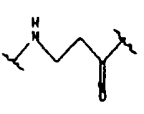
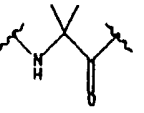
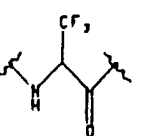
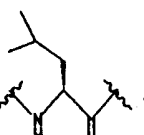
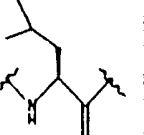
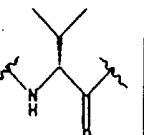
本發明還關於在哺乳動物包括人體上治療包括氣喘、關節炎、支氣管炎、慢性氣道阻礙症、牛皮癬、過敏性鼻炎、皮膚炎、A I D S、敗血病休克之症狀或疾病及其他與抑制 IV 型 P D E 或抑制 T N F 生成相關之症狀或疾病之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

修正
補充 本88年1月15日

22		5	163-165	¹ H-NMR (DMSO-d ⁶): δ 1.31 (3H, d, J=7), 1.50-1.96 (8H, m), 3.82 (3H, s), 4.35 (1H, br t), 4.81 (2H, s), 4.82-4.90 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8), 7.32-7.56 (7H, m), 8.39 (1H, d, J=7)
23		6	148-149	元素分析化學式理論值 C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅ : C, 66.97; H, 6.84; N, 6.79. 實驗值: 66.58; H, 7.12; N, 6.74
24		7	135-137	元素分析化學式理論值 C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₅ : C, 67.58; H, 7.09; N, 6.57. Found: C, 67.31; H, 6.68; N, 6.80
25		8	Oil	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.46-1.96 (8H, m), 3.85 (3H, s), 4.68-4.76 (1H, m), 4.87 (2H, s), 4.35-4.45 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8), 7.10 (1H, d, J=8), 7.18-7.38 (6H, m), 9.89 (1H, s)
26		9	140-142	元素分析化學式理論值 C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ : C, 68.70; H, 7.54; N, 6.16. 實驗值: C, 68.36; H, 7.69; N, 6.37
27		10	142-144	元素分析化學式理論值 C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ : C, 68.70; H, 7.54; N, 6.16. Found: C, 68.46; H, 7.72; N, 6.31
28		11	173-176	元素分析化學式理論值 C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₅ : C, 68.16; H, 7.32; N, 6.36. 實驗值: C, 67.88; H, 7.30; N, 6.48

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(7)

方法，其中包括將有效治療劑量根據式 I 之化合物或其藥學上可接受之鹽類用藥至需要此種治療之哺乳動物身上。

發明之詳細說明

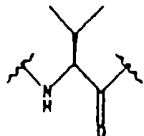
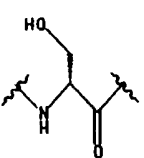
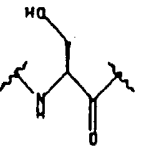
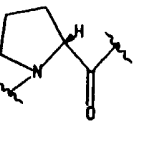
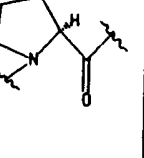
下列反應圖例 1 說明製備根據本發明化合物之方法，除非另外指明，在圖例 1 及下列討論中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 AA 、 n 、 m 、 p 及 Y 相同於上述之定義，在圖例 1 及下列製備及實例中，除非另外指明，全部的合成反應及其他步驟是在室溫（ $20 - 25^\circ\text{C}$ ）完成。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (27)

修正
補充 本88年 1月15日

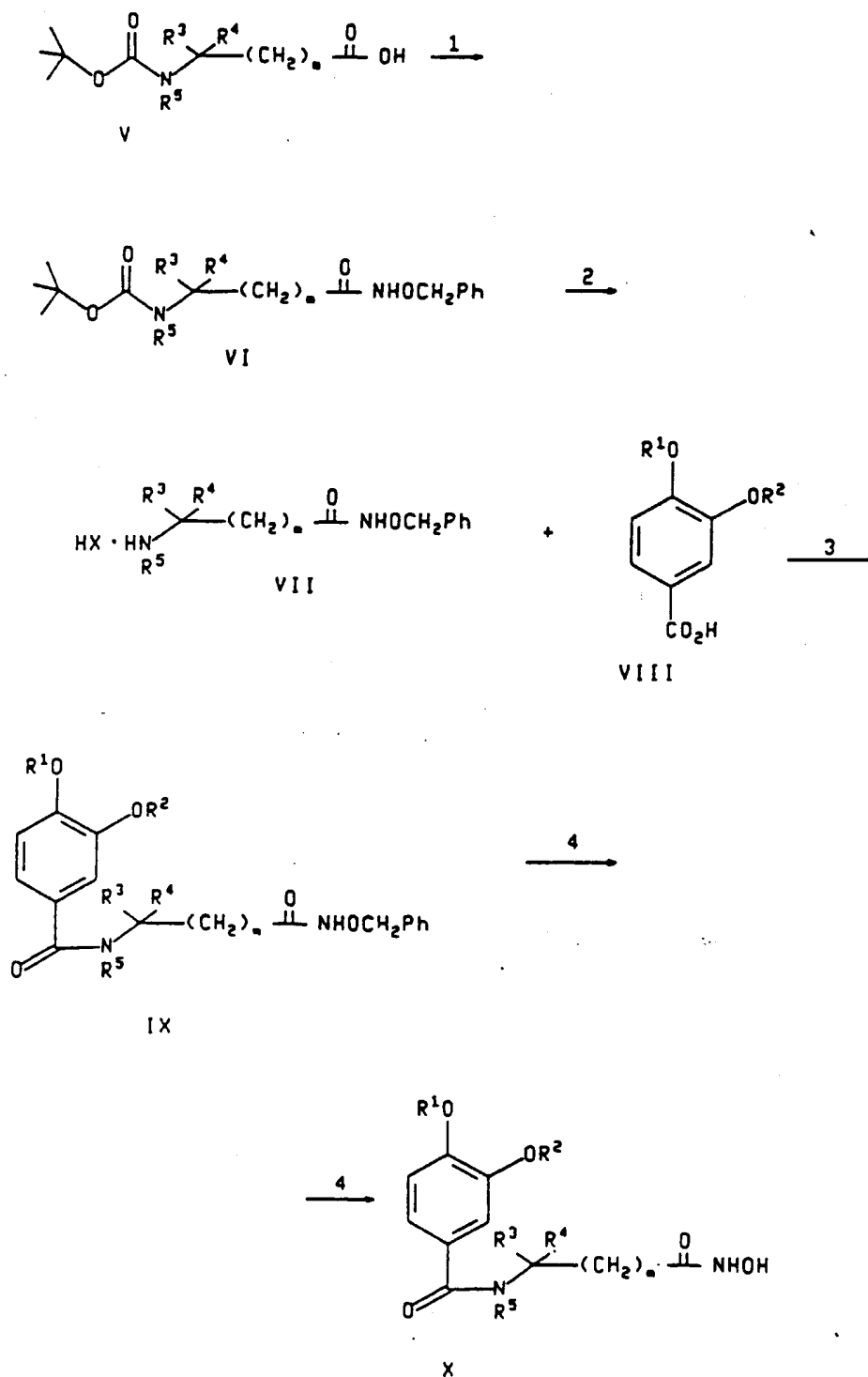
29		12	173-176	元素分析化學式理論值 $C_{25}H_{32}N_2O_5$: C, 68.16; H, 7.32; N, 6.36. 實驗值: C, 67.88; H, 7.33; N, 6.50
30		13	122-124	元素分析化學式理論值 $C_{23}H_{28}N_2O_6 \cdot 1/4H_2O$: C, 63.74; H, 6.60; N, 6.47. 實驗值: 63.37; H, 7.02; N, 6.83
31		14	144-148	元素分析化學式理論值 $C_{23}H_{28}N_2O_6 \cdot 1/4H_2O$: C, 63.74; H, 6.60; N, 6.47. 實驗值: 63.73; H, 6.56; N, 6.52
32		15	泡沫膠狀	1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.41-2.16 (12H, m), 3.40-3.63 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.05-4.28 (1H, m), 4.37-4.63 (1H, m), 4.75 (2H, s), 6.80-7.38 (8H, m), 8.25 (1H, s)
33		16	泡沫膠狀	1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.42-2.10 (12H, m), 3.36-3.58 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.03-4.25 (1H, m), 4.35-4.58 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.76-7.35 (8H, m), 8.20 (1H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

圖例 1



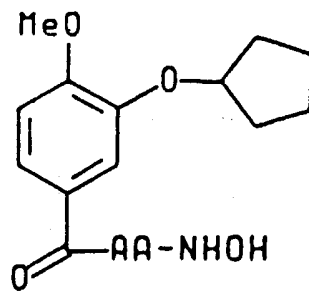
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

五、發明說明 (30)

IV



修正
補充 本88年1月15日

表 3

實例編號	AA	起始物質-製備編號 化合物	熔點 (°C)	數據
2		19	80-105 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{20}N_2O_6$: C, 55.55; H, 6.22; N, 8.64. 實驗值: C, 55.40; H, 6.61; N, 8.44
3		20	132-142 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_6$: C, 59.62; H, 6.88; N, 8.69. 實驗值: C, 59.77; H, 7.10; N, 8.49
4		21	117-130 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_5$: C, 59.62; H, 6.88; N, 8.69. 實驗值: C, 59.82; H, 6.99; N, 8.74
5		22	152-154	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot 1/4H_2O$: C, 58.78; H, 6.94; N, 8.57. 實驗值: C, 58.72; H, 7.03; N, 8.56
6		23	153-156	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_5$: C, 59.62; H, 6.88; N, 8.69. 實驗值: C, 59.37; H, 6.59; N, 8.83

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

在圖例 1 之反應 1 中，使用熟悉肽化學者所熟知之偶合方法將式 V 之羧酸偶合至 O-苄基羥基胺而得到式 VI 化合物，式 V 之羧酸可得自不同的商業化來源或根據熟悉此項技藝者所熟知之合成方法製備，較佳的偶合方法係在惰性溶劑例如二氯甲烷中，於溫度為 0 °C 至 30 °C（以 20 - 25 °C 較佳）下，結合式 V 化合物及 O-苄基羥基胺鹽酸鹽、1 - (3 - 二甲胺丙基) - 3 - 乙基碳二醯胺鹽酸鹽及鹼例如三乙胺，歷時 2 小時至 48 小時（以 16 小時較佳）。

在圖例 1 之反應 2 中，將式 VI 化合物用酸處理，例如氫氯酸或三氟醋酸，移去第三丁氧羰基而得到式 VII 之鹽，其中 H X 之 X 為氯或三氟醋酸鹽，且 m、R³、R⁴及 R⁵相同於上述之定義。

在圖例 1 之反應 3 中，使用熟悉肽化學者所熟知之偶合方法將式 VII 之鹽與式 VIII 之苯甲酸衍生物偶合而製備式 IX 化合物，式 VIII 之苯甲酸衍生物可根據熟悉此項技藝者所熟知之合成方法製備，例如 3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧苯甲酸可根據 M. N. Palfreyman et al., J. Med. Chem., vol. 37, 1696 頁 (1994) 揭示之方法製備，併於本文供參考，較佳的偶合方法係在惰性溶劑例如二氯甲烷中，於溫度為 0 °C 至 30 °C（以 20 - 25 °C 較佳）下，結合式 VIII 化合物及式 VII 之鹽、1 - (3 - 二甲胺丙基) - 3 - 乙基碳二醯胺鹽酸鹽及鹼例如三乙胺，歷時 2 小時至 48 小時（以 16 小時較佳）。

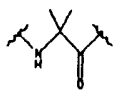
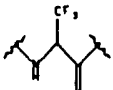
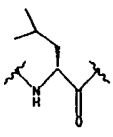
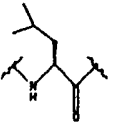
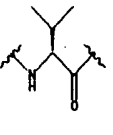
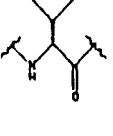
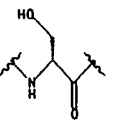
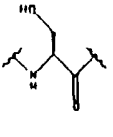
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
補充

本88年1月5日

五、發明說明 (31)

7		24	104-107	元素分析化學式理論值 $C_{17}H_{24}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 59.06; H, 7.24; N, 8.11. 實驗值: C, 59.14; H, 7.59; N, 7.83
8		25	155-157	LSI-MS (m/e); 377 (M ⁺), 344, 276, 219
9		26	150-153	元素分析化學式理論值 $C_{19}H_{28}N_2O_5$: C, 62.62; H, 7.74; N, 7.69. 實驗值: C, 62.95; H, 8.14; N, 7.71
10		27	151-154	¹ H-NMR (DMSO-d ⁶): δ 0.89 (3H, d, J=7), 0.94 (3H, d, J=7), 1.43-2.03 (11H, m), 3.80 (3H, s), 4.55 (1H, br t), 4.82-4.98 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8), 7.48 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8), 8.22 及 8.32 (1H 總計, 兩 d, J=9), 8.85 (0.5H, s), 10.72 (0.5H, s)
11		28	166-167	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{26}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 60.10; H, 7.51; N, 7.80. 實驗值: C, 60.21; H, 7.70; N, 7.87
12		29	183-186	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{26}N_2O_5 \cdot 1/4H_2O$: C, 60.86; H, 7.47; N, 7.89. 實驗值: C, 60.64; H, 7.70; N, 7.76
13		30	149-152	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_6 \cdot 3/4H_2O$: C, 54.56; H, 6.68; N, 7.96. Found: C, 54.17; H, 6.81; N, 8.15
14		31	143-147	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/4H_2O$: C, 55.99; H, 6.56; N, 8.17. 實驗值: C, 55.67; H, 6.96; N, 7.87

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明(10)

在圖例 1 之反應 4 中，式 IX 化合物是在甲醇或乙醇之溶劑中，經由 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 氫化，歷時 4 至 48 小時（以 16 小時較佳）而得到式 X 化合物。

雖然圖例 1 說明製備其中 AA 為 (AA-1) 之式 I 化合物，製備其中 AA 為 (AA-2) 之式 I 化合物基本上根據相同的途徑，具體地說，在第一步驟中，式 V 化合物係用除了 AA 部份為 (AA-2) 而不是 (AA-1) 之相同化學式化合物取代，此類化合物為商業化供應或可根據熟悉此項技藝者所熟知之合成方法製備，然後反應 1-4 係根據相同於上述之步驟進行。

製備其中 Y 為 OH 而不是 NH OH 之式 I 化合物，方法係開始於圖例 1 之第三個反應其中式 VII 化合物係取代成式 XI 化合物：

$\text{HX} \cdot \text{NHR}^5\text{CR}^3\text{R}^4(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ，式 XI 化合物為商業化供應或可根據熟悉此項技藝者所熟知之合成方法製備，式 XI 化合物係根據相同於圖例 1 反應 3 之敘述與式 VIII 化合物偶合，然後進行相同於圖例 1 反應 4 而製備其中 Y 為 OH 之式 I 化合物。

本發明化合物在藥學上可接受之酸加成鹽類包括但不僅限於與醋酸、乳酸、琥珀酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、苯甲酸、肉桂酸、反丁烯二酸、硫酸、磷酸、氫氯酸、氫溴酸、甲苯磺酸、扁桃酸、二-對甲苯基-L-酒石酸及相關酸類所形成者，式 I 化合物之酸加成鹽類係根據習知的方法製備，將式 I 自由態

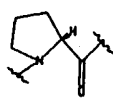
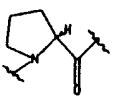
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

修正

補充

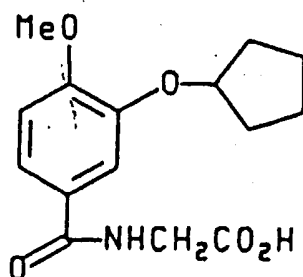
本88年1月15

五、發明說明(32)

15		32	116-120 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{15}H_{24}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 60.49; H, 7.00; N, 7.84. 實驗值: C, 60.75; H, 7.20; N, 7.81
16		33	117-121	1H -NMR (DMSO- d_6): δ - 1.51-2.22 (10, m), 3.50 (1H, br t), 3.62 (1H, br t), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, br t), 4.78-4.86 (1H, m), 6.90 (1H, br s), 7.00 (1H, d, J=8), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8), 11.2 (1H, s)

實例 1 7

N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲醯基] 甘胺酸



根據實例 1 之步驟，除了使用製備 3 4 中的化合物取代製備 2 之化合物作為起始物質外，製備實例 1 7 化合物，熔點為 156 - 158 °C， $C_{15}H_{19}NO_5 \cdot H_2O$ 元素分析理論值：C，60.04；H，6.55；N，4.70，實驗值：C，60.07；H，6.59；N，4.56。

五、發明說明 (11)

鹼之溶液或懸浮液用約 1 化學當量之藥學上可接受之酸處理，使用習知的濃縮或結晶技藝將鹽類分離。其中 Y 為羥基之式 I 化合物的藥學上可接受之陽離子鹽類包括但不僅限於與鈉、鉀、鈣、鎂、鋁、N，N'-二苄基乙二胺、N-甲基還原葡萄糖胺（葡甲胺）、乙醇胺及二乙醇胺所形成者。

式 I 化合物及其藥學上可接受鹽類之抑制 I V 型 P D E 或抑制產生 T N F 之能力，顯示可用於治療如下列活體外試驗所示之相關於抑制 I V 型 P D E 或抑制產生 T N F 之疾病。

生物試驗

人體嗜伊紅血球 P D E

將人體末梢血液收集在乙二胺四醋酸中，以 1 : 2 稀釋在哌嗪 - N，N - 雙 - 2 - 乙磺酸 (P I P E S) 緩衝液中，然後在佩科爾溶液中層析，在 4 °C 及 2 0 0 0 r p m 下離心歷時 3 0 分鐘而形成梯度，其餘的分離步驟則是根據 Kita et al. , J. Immunol. , 1 5 2 , 5 4 5 7 (1 9 9 4) 之步驟在 4 °C 下進行，從佩科爾梯度收集嗜中性白血球 / 嗜伊紅血球層並將紅血球細胞溶解，剩餘的細胞在 P I P E S (1 % F C S) 中清洗，用抗 - C D 1 6 微球 (M A C S) 孵育歷時 1 小時，然後移轉至磁性管柱將嗜中性白血球移除，在溶離液中收集嗜伊紅血球並用錐藍分析其生存力及用快速鑑定染色法分析其

五、發明說明 (12)

純度，使用此方法時，嗜伊紅血球之純度通常大於 99 %

將純化的嗜伊紅血球再度懸浮在 750 微升 P D E 溶解緩衝液 (20 毫莫耳濃度三乙胺、1 毫莫耳濃度乙二胺四醋酸、100 微克 / 毫升桿菌肽、2 毫莫耳濃度苯甲酰胺、50 微莫耳濃度亮肽素、50 微莫耳濃度 P M S F、100 微克 / 毫升大豆胰蛋白酶抑制劑) 並在液態氮中快速冷凍，使細胞緩慢解凍並施以超音波，將細胞膜漩渦攪拌 (分裂是由碎片之錐藍染色證實)，分裂的細胞在 4 °C 及 45 K r p m 下離心歷時 30 分鐘以便分離細胞膜，將胞液倒除並將細胞膜再度懸浮成 200 微克 / 毫升供在水解試驗中作為 P D E 來源以產生 3000 至 5000 個計數。

化合物以 10^{-2} 莫耳濃度溶解在二甲亞碲中，然後在水中以 1 : 25 稀釋成 4×10^{-4} 莫耳濃度，此懸浮液在 4 % 二甲亞碲中以 1 : 10 依序稀釋，使試驗中最終二甲亞碲濃度為 1 %。

磷酸二酯酶抑制試驗

在 12 × 75 毫米玻璃管中添加：

25 微升 P D E 試驗緩衝液 (200 毫莫耳濃度 T r i s / 40 毫莫耳濃度 M g C l ₂)

25 微升 4 毫微莫耳 / 毫升 c A M P 儲備溶液

25 微升測試化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

25 微升 P D E 源 (細胞膜)

背景對照組 = 沸騰 10 分鐘之細胞膜

正對照組 = 25 微升未沸騰之細胞膜

在 37 °C 水浴中孵育歷時 25 分鐘。

將樣品沸騰 5 分鐘而停止反應，將樣品施加至先前用 0.25 莫耳濃度醋酸再用 0.1 毫莫耳濃度 N - [2 - 經乙基] 哌嗪 - N' - 2 - 乙磺酸 (H E P E S) / 0.1 毫莫耳濃度 N a C l 清洗緩衝液 (p H 8 . 5) 平衡之 A f f i - 矽膠管柱 (1 毫升矽膠床體積)，用 H E P E S / N a C l 將 c A M P 洗離管柱，用 0.25 莫耳濃度醋酸以 4 毫升體積溶離 5' - A M P，1 毫升溶離液在 3 毫升閃爍液中計數歷時 1 分鐘 ([3 H])。

基質轉化 = (c p m 正對照組 $\times$ 4) / 總活性，實驗之轉化率必須介於 3 至 15 % 才有效。

抑制 % = 1 - (溶離的 c p m - 背景 c p m / 對照組 c p m - 背景 c p m) $\times$ 100。

I C 50 是由抑制滴定曲線 (線性部份) 經線性回歸而產生；並以 μ M 表示。

T N F

本化合物及其藥學上可接受鹽類的抑制 T N F 產生之能力，以及因此而顯示其治療關於 T N F 製造所引起的疾病之效應，係用下列活體外試驗說明：

從人體自願者之末梢血 (100 m l s) 收集在乙二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正 本88年1月15日
補充

五、發明說明 (14)

胺四醋酸 (E D T A) , 用 F i c o l l / H y p a q u e 將單核細胞分離, 並在不完全 H a n k s ' 平衡鹽溶液 (H B S S) 清洗三次, 將細胞再度旋浮在預熱之 R P M I (含 5 % F C S 、 谷 鹽 胺 、 p e n / s t e p 及 製 黴 菌 素) 使最終濃度微每升含 1×10^6 細胞, 將單核細胞以 1 . 0 毫升含 1×10^6 細胞培養在 2 4 - 槽之培養盤中, 在 37°C (5 % 二氧化碳) 下培養細胞並使其連接至培養盤歷時 2 小時, 然後經由溫和清洗將未連接之細胞移除, 然後將測試化合物 (1 0 微升) 各以 3 - 4 濃度添加至細胞並孵育歷時 1 小時, 將脂多糖 (L P S) (1 0 微升) 添加至適當的槽中, 在 37°C 下將培養盤孵育過夜 (1 8 小時), 在孵育結束後, 用三明治 E L I S A 分析 T N F (R & D Quantikine Kit), 以線性回歸為基準測試各化合物之 $I C_{50}$ 。

結果示於下表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

實施例	人類嗜伊紅血球 PDE IC ₅₀ (μ M)或抑制%	TNF IC ₅₀ (μ M)或抑制%
1	0.084	0.0208
2	2.46	0.364
3	0.37	0.7085
4	0.1125	0.05
5	3.02	4.35
6	0.415	0.807
7	26.7	5.44
8	0.0905	0.037
9	13.0	3.47
10	13% @ 100 μ M	44% @ 10 μ M
11	1.73	0.655
12	20.3	40% @ 10 μ M
13	0.345	0.197
14	5.30	7.827
15	17.1	6.03
16	9.70	44% @ 10 μ M

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(16)

供用藥至人體以治療或預防處理發炎疾病時，對於平均成年病人（70公斤），式I化合物及其藥學上可接受之鹽類（以下統稱為本發明之活性化合物）的每日口服劑量範圍通常為0.1-400毫克，因此對於典型的成年病人，使用在適當的藥學上可接受之媒劑或載劑中的個別片劑或膠囊其中含0.1至50毫克活性化合物，靜脈用藥劑量通常每單一所需劑量為0.1至40毫克，對於鼻內或吸入用藥，其劑量通常調配成0.1至1%（重量／體積）溶液，實際上醫生將根據個別病人的最適當需求而決定確實劑量，並隨著特定病人之年齡、體重及反應而改變，上述劑量為平均情形下之實例，當然個別情形可高或低於此劑量範圍，且全部這些劑量範圍都包含在本發明範圍內。

用藥至人體供抑制TNF時，可使用多種習知的途徑，包括口服、腸道外注射及局部用藥，一般而言，口服或腸道外注射係每天以約0.1至25毫克／公斤治療主體體重用藥本活性化合物，以約0.3至5毫克／公斤較佳，式I化合物也可以約0.5%至約1%濃度之軟膏或乳液以局部方式用藥，每天在感染部位使用2或3次，但決定於處理主體之情形，部份劑量可加以改變，在任何情形下負責用藥者，將決定個別主體之適當劑量。

對於在人體上使用，本發明化合物可單獨用藥，但通常與根據用藥途徑及標準製藥實務而選擇之製藥稀釋劑或載劑混合而一起用藥，例如其可用含例如澱粉或乳糖之賦

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (17)

形劑的片劑形式、單獨或混含賦形劑之膠囊、或含香料或色素之醃劑或懸浮液形式口服用藥。其也可經由腸道外注射用藥，例如靜脈注射、肌肉注射或皮下注射，對於腸道外注射用藥，其最好是以無菌水溶液形式使用其中可含其他物質，例如足量的鹽類或葡萄糖以便使溶液具有等滲性。

本發明用下列製備及實例說明，但並不僅限於此範圍內，在下列製備及實例中在“t - B O C”代表第三丁氧羰基，且符號“B n”代表苄基。

製備 1

O - 苄基 - α - N - t - B O C - 甘胺酸氧肟酸酯

在 3 . 0 克 (0 . 0 1 7 莫耳) α - N - (第三丁氧羰基) 甘胺酸、2 . 7 克 (0 . 0 1 7 莫耳) O - 苄基羥基胺鹽酸鹽與 6 0 毫升 $C H _ 2 C l _ 2$ 之混合物中添加 3 . 6 毫升 (2 . 6 克 , 0 . 0 2 6 莫耳) 三乙胺，再加入 5 . 0 克 (0 . 0 2 6 莫耳) 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 3 - 乙基碳化二亞胺，在 N₂ 之室溫下將懸浮液攪拌歷時 1 6 小時，蒸發清澈之混合物並將半固態殘留物溶解在 3 0 0 毫升 E t O A c 中，用 1 當量濃度 H C l 水溶液 (2 $\times$ 2 0 0 毫升)、飽和 N a H C O₃ 水溶液 (2 $\times$ 2 0 0 毫升) 清洗，並經由 M g S O₄ 乾燥，經由過濾將乾燥劑移除並將溶劑蒸發後得到 4 . 3 克 (9 0 %) 無色油之標題化合物，R_f 0 . 2 (2 : 3 E t O A c - 己烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

) , $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ

1 . 3 7 (9 H , s) 、 2 . 6 2 (2 H , b r s) 、

4 . 8 2 (2 H , s) 、 5 . 1 0 (1 H , b r s) 、

7 . 2 3 - 7 . 3 5 (5 H , m) 、

8 . 8 9 (1 H , b r s) 。

製備 2

O - 苄基 - α - N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯
甲醯基] 甘胺酸氧肟酸酯

在用 CaCl_2 管防止大氣濕氣之室溫下將 4 . 3 克
製備 1 之化合物及 2 0 毫升 4 莫耳濃度 HCl 在二噁烷溶
液之混合物攪拌歷時 4 小時，此時 TLC 分析顯示完全消
耗起始物質，將溶劑蒸發後得到 3 . 2 克膠狀固體之 O -
苄基甘胺酸氧肟酸鹽鹽酸鹽。

在 1 . 3 5 克 (6 . 3 5 毫莫耳) 上述固體、
1 . 5 0 克 (6 . 3 5 毫莫耳) 3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧
苯甲酸、與 6 0 毫升 CH_2Cl_2 之混合物中添加 1 . 3 3
毫升 (9 6 6 毫克，9 . 5 3 毫莫耳) 三乙胺，再加入
1 . 8 3 克 (9 . 5 3 毫莫耳) 1 - (3 - 二甲胺丙基)
- 3 - 乙基碳化二亞胺，在室溫下攪拌歷時 1 6 小時後，
蒸發混合物並將殘留物溶解在 1 5 0 毫升 EtOAc 中，
用 1 當量濃度 HCl 水溶液 ($2 \times 7 5$ 毫升) 、飽和
 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 7 5$ 毫升) 清洗，並經由
 MgSO_4 乾燥，經由過濾將乾燥劑移除並將過濾液蒸發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

，用快速層析法 (75 克矽膠) 純化殘留物，用 4：

1 EtOAc - 己烷溶離後得到 733 毫克 (30%) 泡沫膠狀之標題化合物， R_f 0.35 (EtOAc)，

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6)： δ

1.44 - 2.00 (9H, m)、

3.75 (5H, br s)、

4.70 - 4.82 (1H, m)、

4.74 (2H, s)、

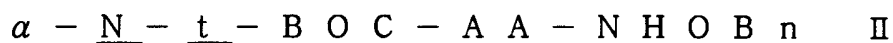
6.95 (1H, d, $J = 8$)、

7.22 - 7.46 (7H, m)、

8.54 (1H, m)。

製備 3 - 16

根據製備 1 之步驟，除了使用 $\alpha - \underline{\text{N}} - \underline{\text{t}} - \text{BOC} - \text{AA} - \text{OH}$ 胺基酸作為起始物質，其中 AA 相同於表 1 之定義，取代 $\alpha - \underline{\text{N}} - \underline{\text{t}} - \text{BOC} - \text{甘胺酸}$ 外，製備具有式 II 結構之下列化合物。



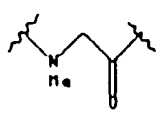
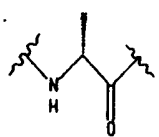
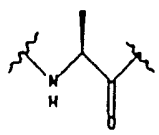
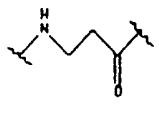
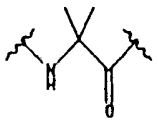
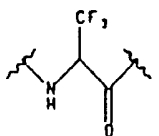
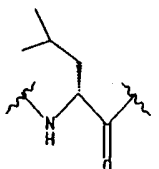
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

表 1

修正
補充 本88年1月15日

製備編號	AA	熔點 (°C)	數據
3		103-105	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.43 (9H, s), 2.91 (3H, s), 3.91 (2H, br s), 3.92 (2H, s), 7.36-7.43 (5H, m)
4		101-103	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.31 (3H, d, J=8), 1.40 (3H, s), 3.90-4.03 (1H, m), 4.80-4.92 (1H, br s), 4.89 (2H, s), 7.25-7.36 (5H, s), 8.78-8.96 (1H, br s)
5		102-104	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.29 (3H, d, J=8), 1.38 (9H, s), 3.88-4.01 (1H, m), 4.78-4.92 (1H, br s), 4.85 (2H, s), 7.20-7.36 (5H, s), 8.75-9.00 (1H, br s)
6		107-109	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.44 (9H, s), 2.21-2.65 (2H, m), 2.41 (2H, q, J=7), 4.76-5.07 (3H, m), 7.33-7.44 (5H, m), 8.27 (1H, br s)
7		134-136	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.36 (9H, s), 1.42 (6H, s), 4.66 (1H, br s), 4.86 (2H, s), 7.26-7.37 (5H, m), 9.30 (br s)
8		—	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.37 (9H, s), 4.60-4.76 (1H, m), 4.85 (2H, s), 5.56-5.64 (1H, br s), 5.26-5.735 (5H, m), 8.97 (1H, br s)
9		油	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 0.86 (6H, d, J=7), 1.37 (9H, s), 1.50-1.67 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.70-4.81 (1H, m), 4.85 (2H, s), 7.25-7.36 (5H, m), 8.70 (1H, br s)

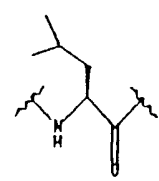
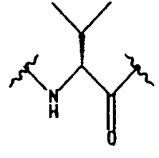
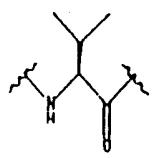
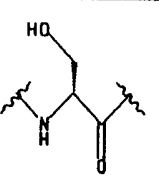
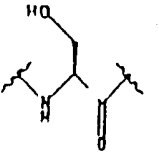
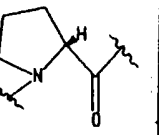
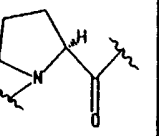
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

修正
補充

88.1.15

10		油	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.80 (6H, d, $J=7$), 1.31 (9H, s), 1.44-1.60 (3H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.68-4.80 (1H, m), 4.79 (2H, s), 7.20-7.30 (5H, m), 8.77 (1H, br s)
11		127-129	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (6H, d, $J=7$), 1.43 (9H, s), 1.99-2.12 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.91 (2H, s), 4.98-5.10, 7.30-7.42 (5H, m), 8.80 (1H, s)
12		128-130	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.93 (6H, d, $J=7$), 1.44 (9H, s), 1.99-2.13 (1H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.98-5.10 (1H, m), 7.30-7.43 (5H, m), 8.77 (1H, br s)
13		90-92	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 2.86-3.00 (1H, br s), 3.52-3.64 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 3.89 (2H, s), 5.44-5.56 (1H, m), 7.26-7.38 (5H, m), 9.20 (1H, br s)
14		84-86	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 3.05-3.15 (1H, br s), 3.50-3.63 (1H, m), 3.92-4.03 (2H, m), 3.89 (2H, s), 5.46-5.56 (1H, m), 7.28-7.40 (5H, m), 9.33 (1H, br s)
15		186-187	元素分析化學式理論值 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.96; H, 7.80; N, 8.87. 實驗值: C, 63.96; H, 7.80; N, 8.87
16		187-188	元素分析化學式理論值 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 63.96; H, 7.80; N, 8.87. 實驗值: C, 63.91; H, 7.76; N, 8.94

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

製備 1 7

O - 苄基 - (3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲醯基氧肟酸酯

根據製備 1 之步驟，除了用 3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基苯甲酸取代 α - N - t - B O C - 甘胺酸外，製備從己烷 / C H ₂ C l ₂ 結晶後為絨毛狀白色結晶之標題化合物，熔點為 1 2 0 . 5 - 1 2 1 °C，C ₂₀ H ₂₃ N O ₄ 元素分析理論值：C，7 0 . 3 6；H，6 . 7 9；N，4 . 1 0，實驗值：C，7 0 . 3 1；H，6 . 9 7；N，4 . 4 3。

製備 1 8

α - N - 苄氧基 - α - N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲醯基] 甘胺酸第三丁酯

在 N ₂ 下在 2 5 毫升 3 頸燒瓶中放入 7 7 . 8 毫克 (1 . 6 2 毫莫耳) 5 0 % N a H 於礦物油，然後用己烷清洗，將此裸氫化物懸浮在 1 毫升四氫呋喃 (以下稱 " T H F ") 並逐滴加入 5 0 4 毫克 (1 . 4 8 毫莫耳) 製備 1 7 化合物在 T H F 之溶液，H ₂ 停止冒出後，混合物變為澄清，加入 2 6 1 微升 (3 1 5 毫克，1 . 6 2 毫莫耳) 醋酸第三丁酯，2 小時後加入額外的 4 4 7 微升醋酸第三丁酯，在室溫下攪拌歷時 1 6 小時後，用 5 0 毫升乙醚稀釋混合物，用 H ₂ O (1 × 3 0 毫升)、1 當量濃度 N a O H 溶液 (3 × 3 0 毫升) 清洗，乾燥 (M g S O ₄)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(23)

), 蒸發成 846 毫克油。

用快速層析法(70克矽膠)純化油, 用20% EtOAc-己烷溶離後得到476毫克油並自動結晶化, 在己烷中研磨後得到302毫克白色針狀標題化合物, 熔點為88-90°C, $C_{26}H_{33}NO_6$ 元素分析理論值: C, 68.55; H, 7.30; N, 3.07, 實驗值: C, 68.84; H, 7.57; N, 3.02。

製備 19

O-苄基- α -N-苄氧基- α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]甘胺酸氧肟酸酯

在室溫下使用 $CaCl_2$ 乾燥管將 1.64 克 (4.11 毫莫耳) 製備 18 化合物與 20 毫升三氟醋酸之混合物攪拌歷時 45 分鐘, 蒸發混合物並將殘留物溶解在 100 毫升乙醚中, 用 H_2O (3×75 毫升)、鹽水 (1×75 毫升) 清洗、乾燥 ($MgSO_4$) 並蒸發後得到 1.42 克 α -N-苄氧基- α -N-[(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基]甘胺酸,

^1H-NMR ($CDCl_3$): δ

1.52-1.79 (8H, m)、

3.88 (3H, s)、4.50 (2H, s)、

4.68-4.75 (1H, m)、

4.78 (2H, s)、

6.84 (1H, d, $J=8$)、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

7 . 1 2 - 7 . 4 2 (7 H , m) 、

9 . 0 2 (1 H , b r s) 。

類似於製備 1 之步驟，用上述酸取代 α - N - (t - 第三丁氧羰基) 甘胺酸，製備泡沫膠狀之標題化合物，

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) : \delta$

1 . 4 8 - 1 . 9 5 (8 H , m) 、

3 . 8 8 (3 H , s) 、 4 . 3 8 (2 H , s) 、

4 . 5 8 - 4 . 6 8 (1 H , m) 、

4 . 6 9 (2 H , s) 、 4 . 9 3 (2 H , s) 、

6 . 8 3 (1 H , d , J = 8) 、

7 . 0 7 - 7 . 1 6 (2 H , m) 、

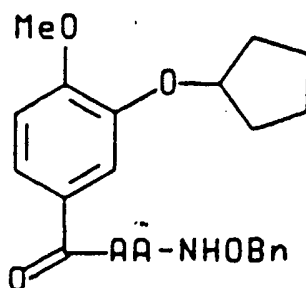
7 . 2 3 - 7 . 4 2 (10 H , m) 、

9 . 2 7 (1 H , s) 。

製備 20 - 33

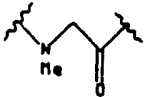
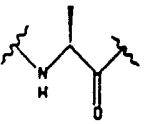
根據製備 2 之步驟，除了使用所示製備中的化合物取代製備 1 之化合物作為起始物質外，製備具有式 III 結構之下列化合物。

III



五、發明說明 (25)

表 2

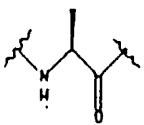
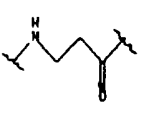
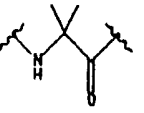
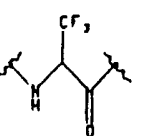
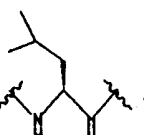
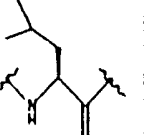
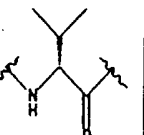
製備編號	AA	起始物質-製備編號化合物	熔點 (°C)	數據
20		3	oil	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.50-1.95 (8H, m), 3.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.68-4.78 (1H, m), 4.91 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=8), 6.84-7.40 (7H, m), 9.44 (1H, br s)
21		4	161-163	元素分析化學式理論值 C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₅ : C, 66.97; H, 6.84; N, 6.79. 實驗值: 66.77; H, 7.02; N, 6.87

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

修正
補充 本88年1月15日

22		5	163-165	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ 1.31 (3H, d, J=7), 1.50-1.96 (8H, m), 3.82 (3H, s), 4.35 (1H, br t), 4.81 (2H, s), 4.82-4.90 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8), 7.32-7.56 (7H, m), 8.39 (1H, d, J=7)
23		6	148-149	元素分析化學式理論值 C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅ : C, 66.97; H, 6.84; N, 6.79. 實驗值: 66.58; H, 7.12; N, 6.74
24		7	135-137	元素分析化學式理論值 C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₅ : C, 67.58; H, 7.09; N, 6.57. Found: C, 67.31; H, 6.68; N, 6.80
25		8	Oil	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ 1.46-1.96 (8H, m), 3.85 (3H, s), 4.68-4.76 (1H, m), 4.87 (2H, s), 4.35-4.45 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=8), 7.10 (1H, d, J=8), 7.18-7.38 (6H, m), 9.89 (1H, s)
26		9	140-142	元素分析化學式理論值 C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ : C, 68.70; H, 7.54; N, 6.16. 實驗值: C, 68.36; H, 7.69; N, 6.37
27		10	142-144	元素分析化學式理論值 C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ : C, 68.70; H, 7.54; N, 6.16. Found: C, 68.46; H, 7.72; N, 6.31
28		11	173-176	元素分析化學式理論值 C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₅ : C, 68.16; H, 7.32; N, 6.36. 實驗值: C, 67.88; H, 7.30; N, 6.48

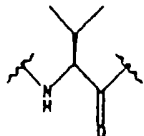
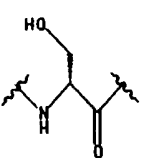
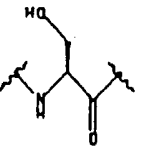
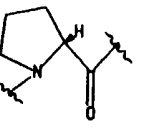
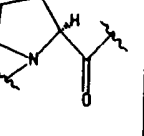
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (27)

修正
補充 本88年 1月15日

29		12	173-176	元素分析化學式理論值 $C_{25}H_{32}N_2O_5$: C, 68.16; H, 7.32; N, 6.36. 實驗值: C, 67.88; H, 7.33; N, 6.50
30		13	122-124	元素分析化學式理論值 $C_{23}H_{28}N_2O_6 \cdot 1/4H_2O$: C, 63.74; H, 6.60; N, 6.47. 實驗值: 63.37; H, 7.02; N, 6.83
31		14	144-148	元素分析化學式理論值 $C_{23}H_{28}N_2O_6 \cdot 1/4H_2O$: C, 63.74; H, 6.60; N, 6.47. 實驗值: 63.73; H, 6.56; N, 6.52
32		15	泡沫膠狀	1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.41-2.16 (12H, m), 3.40-3.63 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.05-4.28 (1H, m), 4.37-4.63 (1H, m), 4.75 (2H, s), 6.80-7.38 (8H, m), 8.25 (1H, s)
33		16	泡沫膠狀	1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.42-2.10 (12H, m), 3.36-3.58 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.03-4.25 (1H, m), 4.35-4.58 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.76-7.35 (8H, m), 8.20 (1H, s)

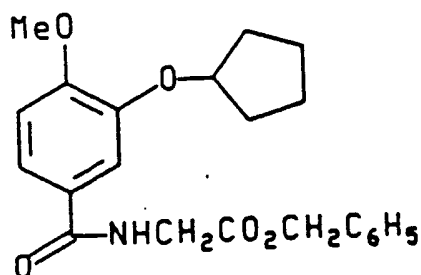
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(28)

製備 3 4

N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲醯基] 甘胺酸
苄基酯



在 0 . 5 0 0 克 (2 . 1 2 毫莫耳) 3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基苯甲酸及 0 . 4 7 0 克 (2 . 3 3 毫莫耳) 甘胺酸苄基酯鹽酸鹽在 2 0 毫升 CH_2Cl_2 之混合物中加入 0 . 4 1 0 克 (2 . 1 2 毫莫耳) 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 3 - 乙基碳二醯胺鹽酸鹽，再加入 0 . 2 3 6 克 (2 . 3 3 毫莫耳) 三乙胺，在室溫下將混合物攪拌歷時 1 6 小時。

將溶劑蒸發並將殘留物用水 (1 5 0 毫升) 稀釋並用乙醚 ($2 \times 1 5 0$ 毫升) 萃取，合併的乙醚萃取液用 1 當量 HCl 水溶液 ($1 \times 1 5 0$ 毫升)、飽和的 NaHCO_3 水溶液清洗，乾燥 (MgSO_4) 並蒸發成 9 4 0 毫克白色固體，用快速層析法 (5 5 克矽膠) 純化，用 3 : 7 EtOAc - 己烷溶離後得到 5 1 8 毫克之標題化合物，熔點為 $1 0 8 - 1 0 9^\circ\text{C}$ ，

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) : δ

1 . 4 0 - 1 . 9 5 (8 H , m)、3 . 8 5 (3 H ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

s) 、

4 . 2 4 (2 H , d , J = 5) 、

4 . 7 0 - 4 . 8 0 (1 H , m) 、

5 . 2 0 (2 H , s) 、 6 . 5 0 (1 H , b r s) 、

6 . 8 3 (1 H , d , J = 8) 、

7 . 1 0 - 7 . 4 0 (7 H , m) 。

實例 1

α - N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲鹽基] 甘
胺酸氧肟酸

在 Parr Shaker 設備中，將 7 7 0 毫克製備 2 化合物、7 0 毫克 $Pd(OH)_2$ 、及 5 0 毫升甲醇之混合物於 4 0 p s i 下進行氫化作用歷時 1 6 小時，經由過濾法將觸媒移除並將過濾液蒸發成固體，其在乙醚中研磨後得到 5 1 0 毫克標題化合物，熔點為 1 6 0 - 1 6 1 $^{\circ}C$ ，
 $C_{15}H_{20}N_2O_5$ 元素分析理論值：C，5 7 . 5 4；
H，6 . 5 5；N，8 . 9 5，實驗值：C，5 7 . 4 8；
H，6 . 5 1；N，8 . 7 4。

實例 2 - 1 6

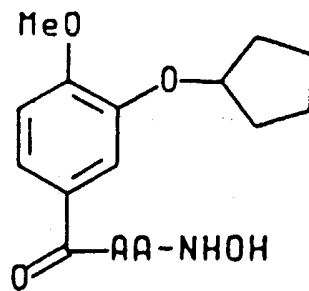
根據實例 1 之步驟，除了使用製備 1 9 - 3 3 中的化合物取代製備 2 之化合物作為起始物質外，製備具有式 IV 結構之實例 2 - 1 6 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

IV



修正
補充 本88年1月15日

表 3

實例編號	AA	起始物質-製備編號 化合物	熔點 (°C)	數據
2		19	80-105 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{20}N_2O_6$: C, 55.55; H, 6.22; N, 8.64. 實驗值: C, 55.40; H, 6.61; N, 8.44
3		20	132-142 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_6$: C, 59.62; H, 6.88; N, 8.69. 實驗值: C, 59.77; H, 7.10; N, 8.49
4		21	117-130 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_5$: C, 59.62; H, 6.88; N, 8.69. 實驗值: C, 59.82; H, 6.99; N, 8.74
5		22	152-154	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_5 \cdot 1/4H_2O$: C, 58.78; H, 6.94; N, 8.57. 實驗值: C, 58.72; H, 7.03; N, 8.56
6		23	153-156	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_5$: C, 59.62; H, 6.88; N, 8.69. 實驗值: C, 59.37; H, 6.59; N, 8.83

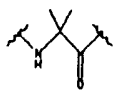
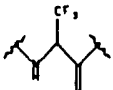
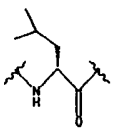
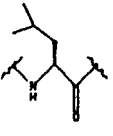
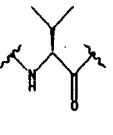
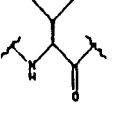
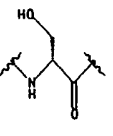
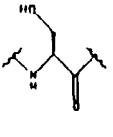
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
補充

本88年1月5日

五、發明說明 (31)

7		24	104-107	元素分析化學式理論值 $C_{17}H_{24}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 59.06; H, 7.24; N, 8.11. 實驗值: C, 59.14; H, 7.59; N, 7.83
8		25	155-157	LSI-MS (m/e); 377 (M ⁺), 344, 276, 219
9		26	150-153	元素分析化學式理論值 $C_{19}H_{28}N_2O_5$: C, 62.62; H, 7.74; N, 7.69. 實驗值: C, 62.95; H, 8.14; N, 7.71
10		27	151-154	¹ H-NMR (DMSO-d ⁶): δ 0.89 (3H, d, J=7), 0.94 (3H, d, J=7), 1.43-2.03 (11H, m), 3.80 (3H, s), 4.55 (1H, br t), 4.82-4.98 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=8), 7.48 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8), 8.22 及 8.32 (1H 總計, 兩 d, J=9), 8.85 (0.5H, s), 10.72 (0.5H, s)
11		28	166-167	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{26}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 60.10; H, 7.51; N, 7.80. 實驗值: C, 60.21; H, 7.70; N, 7.87
12		29	183-186	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{26}N_2O_5 \cdot 1/4H_2O$: C, 60.86; H, 7.47; N, 7.89. 實驗值: C, 60.64; H, 7.70; N, 7.76
13		30	149-152	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_6 \cdot 3/4H_2O$: C, 54.56; H, 6.68; N, 7.96. Found: C, 54.17; H, 6.81; N, 8.15
14		31	143-147	元素分析化學式理論值 $C_{18}H_{22}N_2O_6 \cdot 1/4H_2O$: C, 55.99; H, 6.56; N, 8.17. 實驗值: C, 55.67; H, 6.96; N, 7.87

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

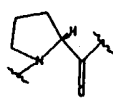
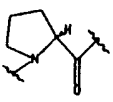
後

修正

補充

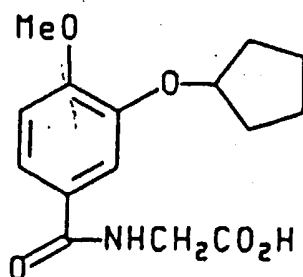
本88年1月15

五、發明說明(32)

15		32	116-120 (分解)	元素分析化學式理論值 $C_{15}H_{24}N_2O_5 \cdot 1/2H_2O$: C, 60.49; H, 7.00; N, 7.84. 實驗值: C, 60.75; H, 7.20; N, 7.81
16		33	117-121	1H -NMR (DMSO- d_6): δ - 1.51-2.22 (10, m), 3.50 (1H, br t), 3.62 (1H, br t), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, br t), 4.78-4.86 (1H, m), 6.90 (1H, br s), 7.00 (1H, d, J=8), 7.12 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8), 11.2 (1H, s)

實例 1 7

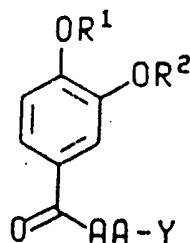
N - [(3 - 環戊氧基 - 4 - 甲氧基) 苯甲醯基] 甘胺酸



根據實例 1 之步驟，除了使用製備 3 4 中的化合物取代製備 2 之化合物作為起始物質外，製備實例 1 7 化合物，熔點為 156 - 158 °C， $C_{15}H_{19}NO_5 \cdot H_2O$ 元素分析理論值：C，60.04；H，6.55；N，4.70，實驗值：C，60.07；H，6.59；N，4.56。

四、中文發明摘要(發明之名稱:

N - (苯醯基) 胺基酸氧肟酸衍生物和相關的化合物，及含彼而用於抑制 IV 型磷酸二酯酶之藥學組成物一種具有下式之化合物

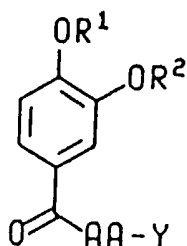


修正本 88 年 1 月 15 日
補充

及其藥學上可接受之鹽類，其中 R¹、R²、AA 及 Y 如發明說明中之定義，可用於抑制 IV 型磷酸二酯酶或抑制腫瘤壞死因子之製造，因此可用於治療包括氣喘、關節炎及敗血病之某些症狀及疾病。

英文發明摘要(發明之名稱: N-(benzoyl) amino acid hydroxamic acid derivatives and related compounds and pharmaceutical composition for inhibiting phosphodiesterase type IV containing the same)

Compounds of formula

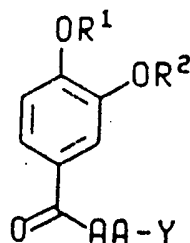


I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹, R², AA and Y are as defined herein, inhibit phosphodiesterase type IV or inhibit the production of tumor necrosis factor, and therefore are useful in the treatment of certain conditions and diseases including asthma, arthritis, and sepsis.

四、中文發明摘要(發明之名稱:

N - (苯醯基) 胺基酸氧肟酸衍生物和相關的化合物，及含彼而用於抑制 IV 型磷酸二酯酶之藥學組成物一種具有下式之化合物

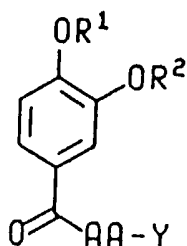


修正本 88 年 1 月 15 日
補充

及其藥學上可接受之鹽類，其中 R¹、R²、AA 及 Y 如發明說明中之定義，可用於抑制 IV 型磷酸二酯酶或抑制腫瘤壞死因子之製造，因此可用於治療包括氣喘、關節炎及敗血病之某些症狀及疾病。

英文發明摘要(發明之名稱: N-(benzoyl) amino acid hydroxamic acid derivatives and related compounds and pharmaceutical composition for inhibiting phosphodiesterase type IV containing the same)

Compounds of formula



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R¹, R², AA and Y are as defined herein, inhibit phosphodiesterase type IV or inhibit the production of tumor necrosis factor, and therefore are useful in the treatment of certain conditions and diseases including asthma, arthritis, and sepsis.

六、申請專利範圍

附件一(A)：

修正
補充

本89年5月1日

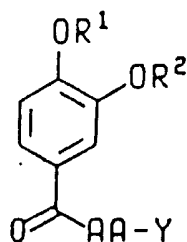
公 告 本

第85105815號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年5月修正

1. 一種下式之化合物



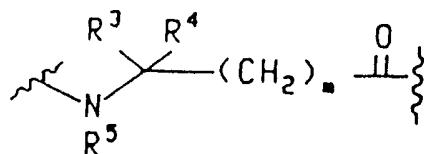
或其藥學上可接受之鹽類，

其中 R¹ 係選自甲基及乙基；

R² 為 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₃ - C₇) 環烷基；

AA 為 (AA - 1) 或 (AA - 2)，其中：

(AA - 1) 為



其中 R³ 與 R⁴ 彼此獨立地選自氫、三氟甲基、(C₁ - C₆) 烷基及 -(CH₂)ₓOH，其中 x 範圍為 1 至 5，R⁵ 為氫、OH 或 (C₁ - C₆) 烷基，且 m 範圍為 0 至 5；及

(AA - 2) 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件一(A)：

修正
補充

本89年5月1日

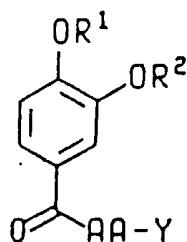
公 告 本

第85105815號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年5月修正

1. 一種下式之化合物

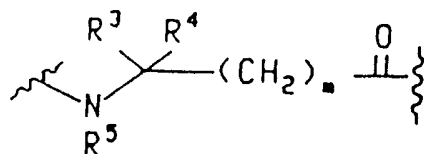


或其藥學上可接受之鹽類，

其中 R^1 係選自甲基及乙基； R^2 為 ($C_1 - C_6$) 烷基或 ($C_3 - C_7$) 環烷基；

AA 為 (AA-1) 或 (AA-2)，其中：

(AA-1) 為



其中 R^3 與 R^4 彼此獨立地選自氫、三氟甲基、($C_1 - C_6$) 烷基及 $-(CH_2)_xOH$ ，其中 x 範圍為 1 至 5， R^5 為氫、OH 或 ($C_1 - C_6$) 烷基，且 m 範圍為 0 至 5；及

(AA-2) 為

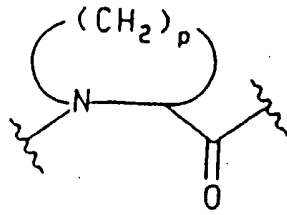
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍



其中 p 範圍為 1 至 4；及

Y 為 $NH OH$ 或 OH ，但是：

(a) 當 R^1 與 R^2 為獨立地選自甲基， p 為 3，以及 AA 為 $AA-2$ 時，則 Y 為 OH ；或者

(b) 當 R^1 與 R^2 為獨立地選自甲基， AA 為 $AA-1$ ，而 R^3 ， R^4 ， R^5 均為氫，以及 m 為 0 時，則 Y 為 OH 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為甲基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為環戊基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 AA 為 ($AA-1$) 且 R^3 係選自氫、甲基、三氟甲基及羥甲基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 AA 為 ($AA-1$) 且 R^4 為氫。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 AA 為 ($AA-1$) 且 R^5 為氫。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 AA 為 ($AA-1$) 且 m 為 0。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 AA 為 ($AA-2$) 且 p 為 3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

六、申請專利範圍

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 爲
N H O H。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自
 α -單氟甲基- α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲
氧基)苯甲醯基〕甘胺酸氧肟酸；

α -乙基- α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲氧基
)苯甲醯基〕甘胺酸氧肟酸；

α -丙基- α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲氧基
)苯甲醯基〕甘胺酸氧肟酸；

α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基
]-D-胱胺酸氧肟酸；

α -三氟甲基- α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲
氧基)苯甲醯基〕甘胺酸氧肟酸；

α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基
]-D-絲胺酸氧肟酸；

α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基
]甘胺酸氧肟酸；及

α -N-〔(3-環戊氧基-4-甲氧基)苯甲醯基
]-D-丙胺酸氧肟酸。

11. 一種用於抑制哺乳動物之 IV 型磷酸二酯酶或
抑制腫瘤壞死因子生成之藥學組成物，其含治療有效劑量
之如申請專利範圍第 1 項之化合物及藥學上可接受之載劑
。

12. 如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

用於治療哺乳動物之選自氣喘、關節炎、支氣管炎、慢性氣道阻礙症、牛皮癬、過敏性鼻炎、皮膚炎、A I D S、敗血性休克之症狀或疾病及其他之與抑制IV型P D E或抑制T N F生成相關的症狀或疾病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線