

公 告 本

申請日期	87 年 2 月 9 日
案 號	87101709
類 別	COND 21/06

A4
C4

502020

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	芳基磺醯基羧肟酸衍生物
	英 文	Arylsulfonyl Hydroxamic acid derivatives
二、發明 人	姓 名	(1) 金·麥克露爾 McClure, Kim Francis
	國 籍	(1) 美國 (1) 美國康乃狄格州·密士提克·學校街第四公寓 6 School Street, Apartment #4, Mystic, CT 06355, U.S.A.
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 10017, 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：
I P C 分類：

A6
B6

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 1997 年 2 月 11 日 60/037,600 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

本發明係關於芳基磺醯基氧肟酸衍生物，其為基質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子（TNF）製造之抑制劑，且因此可用於治療選自包括關節炎、癌症、組織潰瘍、再狹窄症、牙周病、大疱性表皮鬆解、鞏膜炎的情形及具有基質金屬蛋白酶活性特徵之其他疾病例如AIDS、敗血症、敗血性休克及與TNF的製造相關之其他疾病，此外，本發明化合物可與治療關節炎的標準非類固醇消炎劑（以下稱為NSAIDs）及止痛劑結合使用，並摻混細胞毒性藥劑例如阿黴素、柔毛黴素、順-鉑、鬼臼乙叉甙、紅豆杉醇、達克斯特（taxotere）及生物鹼例如長春新鹼供治療癌症。

本發明也關於在哺乳動物尤其是人類上，使用此化合物治療上述疾病之方法，以及其適用的藥學組成物。

有多種酵素可影響結構蛋白質之分解且其結構性地與金屬蛋白相關連，基質分解性金屬蛋白酶例如白明膠酶、斯特密酶（stromelysin）及膠原酶與組織基質分解（例如膠原分解）相關，並被認為與包括不正常連接組織及基底膜基質代謝的許多病理情形相關，例如關節炎（例如骨關節炎及類風濕性關節炎）、組織潰瘍（例如角膜、表皮及胃潰瘍）、不正常的傷口癒合、牙周病、骨疾病（例如Paget氏症及骨質疏鬆症）、腫瘤轉移或發作、以及HIV-感染（J. Leuk. Biol., 52 (2): 244-248, 1992）。

腫瘤壞死因子被認為與許多感染及自發性免疫症相關（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

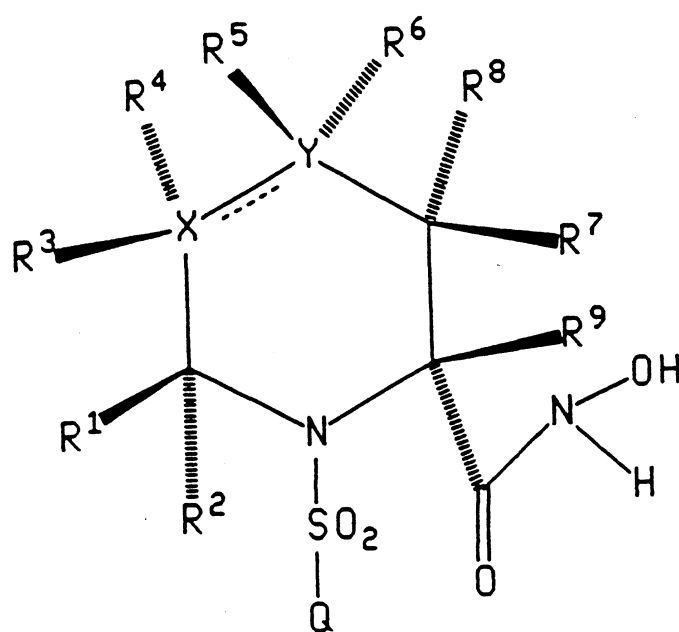
線

五、發明說明(2)

W. Fiers, FEBS Letters, 1991, 285, 199), 而且, 經顯示 T F N 為可見於敗血症及敗血性休克之發炎反應的主要引發劑 (C. E. Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 1992, 62 S11)。

發明概述

本發明係關於下式之化合物



或其藥學上可被接受之鹽類, 其中虛線代表一個視需要選用之雙鍵;

X 為碳、氧或硫;

Y 為碳、氧、硫、SO、SO₂或氮;

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及R⁹係選自包括氫、視需要被選自包括(C₁-C₆)烷硫基、(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (3)

C₁ - C₆) 烷氧基、三氟甲基、鹵基、(C₆ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₉) 雜芳基、(C₆ - C₁₀) 芳胺基、(C₆ - C₁₀) 芳硫基、(C₆ - C₁₀) 芳氧基、(C₅ - C₉) 雜芳胺基、(C₅ - C₉) 雜芳硫基、(C₅ - C₉) 雜芳氧基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₃ - C₆) 環烷基、羥基、六氫吡咩基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基、(C₅ - C₉) 雜芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基、(C₁ - C₆) 醯胺基、(C₁ - C₆) 醯硫基、(C₁ - C₆) 醯氧基、(C₁ - C₆) 烷亞磺醯基、(C₆ - C₁₀) 芳亞磺醯基、(C₁ - C₆) 烷磺醯基、(C₆ - C₁₀) 芳磺醯基、胺基、(C₁ - C₆) 烷胺基或 (C₁ - C₆) 烷胺基)₂ 之一或兩個取代基取代之 (C₁ - C₆) 烷基；(C₂ - C₆) 烯基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₂ - C₆) 烯基、(C₅ - C₉) 雜芳基 (C₂ - C₆) 烯基、(C₂ - C₆) 炔基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₂ - C₆) 炔基、(C₅ - C₉) 雜芳基 (C₂ - C₆) 炔基、(C₁ - C₆) 烷胺基、(C₁ - C₆) 烷硫基、(C₁ - C₆) 烷氧基、全氟 (C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₉) 雜芳基、(C₆ - C₁₀) 芳胺基、(C₆ - C₁₀) 芳硫基、(C₆ - C₁₀) 芳氧基、(C₅ - C₉) 雜芳胺基、(C₅ - C₉) 雜芳硫基、(C₅ - C₉) 雜芳氧基、(C₃ - C₆) 環烷基、(C₁ - C₆) 烷基 (羥亞甲基)、六氫吡咩基、(C₁ - C₆) 烷基六氫吡咩基、(C₁ - C₆) 醯胺基、(C₁ - C₆) 醯硫基、(C₁ - C₆) 醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

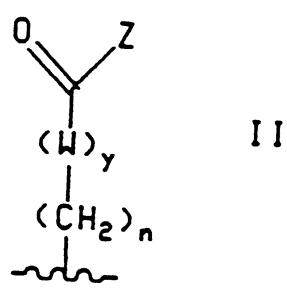
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (4)

氧基、 R^{10} ($C_1 - C_6$) 烷基其中 R^{10} 為 ($C_1 - C_6$) 醯基六氫吡咩基、($C_6 - C_{10}$) 芳基六氫吡咩基、($C_5 - C_9$) 雜芳基六氫吡咩基、($C_1 - C_6$) 烷基六氫吡咩基、($C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基六氫吡咩基、($C_5 - C_9$) 雜芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基六氫吡咩基、嗎福啉基、硫嗎福啉基、吡咯啉基、六氫吡啉基、($C_1 - C_6$) 烷基六氫吡啉基、($C_6 - C_{10}$) 芳基六氫吡啉基、($C_5 - C_9$) 雜芳基六氫吡啉基、($C_1 - C_6$) 烷基六氫吡啉基 ($C_1 - C_6$) 烷基、($C_6 - C_{10}$) 芳基六氫吡啉基 ($C_1 - C_6$) 烷基、($C_5 - C_9$) 雜芳基六氫吡啉基 ($C_1 - C_6$) 烷基或 ($C_1 - C_6$) 醯基六氫吡啉基；

或下式之基團



其中 n 為 0 至 6 ；
 y 為 0 或 1 ；
 W 為氧或 NR^{24} 其中 R^{24} 為氫或 ($C_1 - C_6$) 烷基 ；
 Z 為 OR^{11} 或 $NR^{24}R^{11}$ 其中 R^{24} 相同於上述之定義且 R^{11} 之定義如下：吡啉基、吡咯啉基、六氫吡啉基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

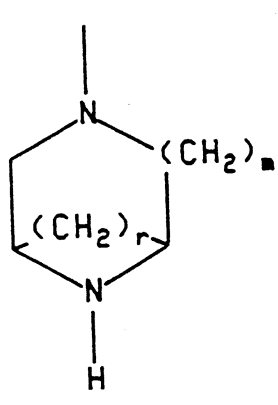
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

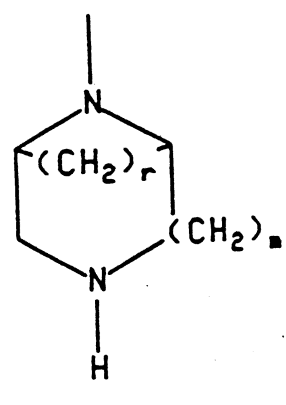
A7
B7

五、發明說明 (5)

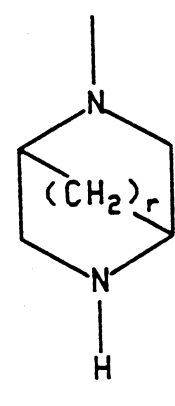
、六氫吡咩基、嗎福啉基、硫嗎福啉基、吡啶基、異吡啶基、四氫喹啉基或選自包括下列的橋接重氮二環烷基



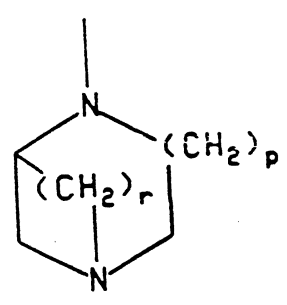
a



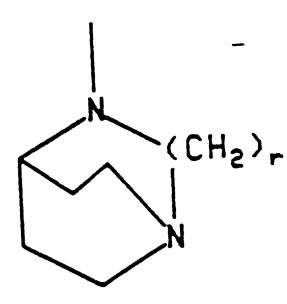
b



c



d



e

其中 r 為 1、2 或 3；

m 為 1 或 2；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6)

p 爲 0 或 1 ; 且

其中各雜環基可視需要被一或兩個選自下列的取代基取代，包括羥基、(C₁ - C₆) 烷基、(C₁ - C₆) 烷氧基、(C₁ - C₁₀) 鹵基、(C₁ - C₁₀) 鹵氧基、(C₆ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₉) 雜芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₅ - C₉) 雜芳基 (C₁ - C₆) 烷基、羥基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₁ - C₆) 烷氧基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₁ - C₆) 鹵氧基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₁ - C₆) 烷硫基、(C₁ - C₆) 烷硫基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳硫基、(C₆ - C₁₀) 芳硫基 (C₁ - C₆) 烷基、R^{1 2} R^{1 3} N、R^{1 2} R^{1 3} N S O₂、R^{1 2} R^{1 3} N C O、R^{1 2} R^{1 3} N C O (C₁ - C₆) 烷基其中 R^{1 2} 及 R^{1 3} 彼此獨立地爲氫、(C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₉) 雜芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₅ - C₉) 雜芳基 (C₁ - C₆) 烷基或 R^{1 2} 及 R^{1 3} 與和其連接之氮原子形成吡啶基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎福啉基或硫嗎福啉基環；R^{1 4} S O₂、R^{1 4} S O₂ N H 其中 R^{1 4} 爲三氟甲基、(C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₉) 雜芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₅ - C₉) 雜芳基 (C₁ - C₆) 烷基；R^{1 5} C O N R^{1 2} 其中 R^{1 2} 相同於上述之定義且 R^{1 5} 爲氫、(C₁ - C₆) 烷基、(C₁ - C₆) 烷氧基、(C₆ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₉) 雜芳基、(C₁ - C₆) 烷基 (C₁ - C₆) 烷基 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

$C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_6$) 烷氧基或 ($C_5 - C_9$) 雜芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基 ; $R^{16} O O C$ 、 $R^{16} O O C (C_1 - C_6)$ 烷基其中 R^{16} 為 ($C_1 - C_6$) 烷基、 ($C_6 - C_{10}$) 芳基、 ($C_5 - C_9$) 雜芳基、 ($C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基、 5 - 氫茛基、 $C H R^{17} O C O R^{18}$ 其中 R^{17} 為氫或 ($C_1 - C_6$) 烷基且 R^{18} 為 ($C_1 - C_6$) 烷基、 ($C_1 - C_6$) 烷氧基或 ($C_6 - C_{10}$) 芳基 ; $C H_2 C O N R^{19} R^{20}$ 其中 R^{19} 及 R^{20} 彼此獨立地為氫或 ($C_1 - C_6$) 烷基或與和其連接之氮原子形成吡啶基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎福啉基或硫嗎福啉基環 ; 或 $R^{21} O (C_1 - C_6)$ 烷基其中 R^{21} 為 $H_2 N (C H R^{22}) C O$ 其中 R^{22} 為天然 D - 或 L - 胺基酸之側鏈 ;

R^{11} 為氫、 ($C_6 - C_{10}$) 芳基、 ($C_5 - C_9$) 雜芳基、 ($C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基、 ($C_5 - C_9$) 雜芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基、 ($C_1 - C_6$) 烷基 ($C_6 - C_{10}$) 芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基、 ($C_1 - C_6$) 烷基 ($C_5 - C_9$) 雜芳基 ($C_1 - C_6$) 烷基、 5 - 氫茛基、 $C H R^{17} O C O R^{18}$ 或 $C H_2 C O N R^{19} R^{20}$ 其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 及 R^{20} 相同於上述之定義 ;

或 R^1 及 R^2 、或 R^3 及 R^4 、或 R^5 及 R^6 可一起形成一個羰基 ;

或 R^1 及 R^2 、或 R^3 及 R^4 、或 R^5 及 R^6 、或 R^7 及 R^8 可一起形成一個 ($C_3 - C_6$) 環烷基、噤環己基、硫環己基、氫茛基或萘滿環或下式之基團

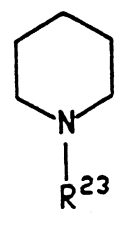
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

五、發明說明(8)



其中 R²³ 為氫、(C₁ - C₆) 醯基、(C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₅ - C₉) 雜芳基 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₁ - C₆) 烷基磺醯基；且

Q 為 (C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳基、(C₆ - C₁₀) 芳氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₆ - C₁₀) 芳氧基 (C₅ - C₉) 雜芳基、(C₅ - C₉) 雜芳基、(C₁ - C₆) 烷基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₅ - C₉) 雜芳氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₁ - C₆) 烷基 (C₅ - C₉) 雜芳基、(C₁ - C₆) 烷氧基 (C₅ - C₉) 雜芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₅ - C₉) 雜芳基、(C₅ - C₉) 雜芳氧基 (C₅ - C₉) 雜芳基、(C₆ - C₁₀) 芳氧基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₅ - C₉) 雜芳氧基 (C₁ - C₆) 烷基、(C₁ - C₆) 烷基 (C₆ - C₁₀)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(9)

芳氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₁ - C₆) 烷基 (C₅ - C₉) 雜芳氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₁ - C₆) 烷基 (C₆ - C₁₀) 芳氧基 (C₅ - C₉) 雜芳基、(C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₁ - C₆) 烷氧基 (C₅ - C₉) 雜芳氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基或 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳氧基 (C₅ - C₉) 雜芳基，視需要被氟基、氨基、(C₁ - C₆) 烷基、(C₁ - C₆) 烷氧基或全氟 (C₁ - C₃) 烷基取代；

其條件是 Z 必須經取代當其定義為吡啶基、吡咯啶基、嗎福啉基、硫嗎福啉基、吲哚基、異吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、六氫吡嗪基、(C₁ - C₁₀) 鹽基六氫吡嗪基、(C₁ - C₆) 烷基六氫吡嗪基、(C₆ - C₁₀) 芳基六氫吡嗪基、(C₅ - C₉) 雜芳基六氫吡嗪基或橋接的重氮二環烷基環；

其條件是只有在當 R⁸ 不是氫時，R⁷ 不是氫；

其條件是只有在當 R⁵ 不是氫時，R⁶ 不是氫；

其條件是只有在當 R⁴ 不是氫時，R³ 不是氫；

其條件是只有在當 R¹ 不是氫時，R² 不是氫；

其條件是當 R¹、R² 及 R⁹ 為含雜原子之取代基時，該雜原子不能直接鍵結至 2 - 或 6 - 位置；

其條件是當 X 為氮時，R⁴ 不存在；

其條件是當 X 為氧、硫、SO、SO₂ 或氮且當一或多個含 R¹、R²、R⁵ 及 R⁶ 的基團為含雜原子之取代基時，該雜原子不能直接鍵結至 4 - 或 6 - 位置；

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (10)

其條件是當 Y 爲氧、硫、SO、SO₂ 或氮且當一或多個含 R³、R⁴、R⁷ 及 R⁸ 的基團爲獨立地含雜原子之取代基時，該雜原子不能直接鍵結至 3 - 或 5 - 位置；

其條件是當 X 爲氧、硫、SO 或 SO₂ 時，R³ 及 R⁴ 不存在；

其條件是當 y 爲 1 且 W 爲 NR^{2 4} 或氧時，Z 不能爲羥基；

其條件是當 Y 爲氧、硫、SO 或 SO₂ 時，R⁵ 及 R⁶ 不存在；

其條件是當 Y 爲氮時，R⁶ 不存在；

其條件是當虛線代表一個雙鍵時，R⁴ 及 R⁶ 不存在；

其條件是當 R³ 及 R⁵ 爲彼此獨立地含雜原子之取代基且虛線代表一個雙鍵時，該雜原子不能直接鍵結至 X 及 Y 位置；

其條件是當其中一個 X 或 Y 位置爲氧、硫、SO、SO₂ 或氮時，另一個 X 或 Y 爲碳；

其條件是當 X 或 Y 定義爲雜原子時，虛線不代表雙鍵；

其條件是至少其中一個 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 及 R⁹ 必須定義爲式 I I 之基團。

本文所稱的“烷基”除非另外說明係指包括含直鏈、枝鏈或環狀部份或其組合之飽和單價烴基。本文所稱的“烷氧基”係指包括 O - 烷基，其中“烷基”相同於上述之定義。

本文所稱的“芳基”除非另外說明係指包括從芳香族烴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

移除一個氫原子而衍生的有機基，例如苯基或萘基，並視需要被獨立地選自包括氟基、氯基、氰基、硝基、三氟甲基、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 $(C_6 - C_{10})$ 芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基及 $(C_1 - C_6)$ 烷基之 1 至 3 個取代基取代。

本文所稱的“雜芳基”除非另外說明係指包括從芳香族雜環化合物移除一個氫原子而衍生的有機基，例如吡基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、異噻唑基、咪唑基、苯並咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、吡啶基、吲哚基、異吲哚基、嘌呤基、呋喃基、異呋喃基、噻吩基、噁吩基、苯並噻吩基或苯並噻吩基，並視需要被獨立地選自包括氟基、氯基、三氟甲基、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、 $(C_6 - C_{10})$ 芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基及 $(C_1 - C_6)$ 烷基之 1 至 2 個取代基取代。

本文所稱的“鹽基”除非另外說明係指包括通式 RCO 之基團，其中 R 為烷基、烷氧基（例如甲氧基、羰基）、芳基、芳烷基或芳烷氧基，且“烷基”或“芳基”相同於上述之定義。

本文所稱的“鹽氧基”係指包括 $O -$ 鹽基，其中“鹽基”相同於上述之定義。

本文所稱的“D - 或 L - 胺基酸”除非另外說明係指包括甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸、異亮胺酸、苯基丙胺酸、天冬醯胺、穀胺醯胺、色胺酸、脯胺酸、絲胺酸、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

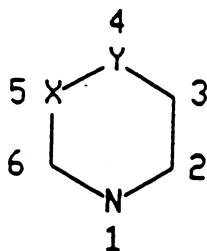
訂

線

五、發明說明 (12)

蘇胺酸、酪胺酸、羥基脯胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、甲硫胺酸、天冬胺酸、穀胺酸、賴胺酸、精胺酸或組織胺酸。

本文所稱的在式 I 環上之位置定義如下：



式 I 化合物之較佳組態包括氧肟酸軸向位在 2 - 位置。

式 I 化合物可含對掌中心且因此存在不同的對掌異構性形式，本發明係關於式 I 化合物的全部光學異構物及立體異構物及其混合物。

較佳的式 I 化合物包括彼等其中 Y 為碳。

其他較佳的式 I 化合物包括彼等其中 Q 為 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、或 (C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₁ - C₆) 烷基，其中各終端芳基可視需要被氟取代。

其他較佳的式 I 化合物包括彼等其中 R²、R³、R⁶、R⁷ 及 R⁹ 為氫。

最佳的式 I 化合物包括彼等其中 Y 為碳；Q 為 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、(C₆ - C₁₀) 芳基 (C₁ - C₆) 烷氧基 (C₆ - C₁₀) 芳基、或 (C₆ - C₁₀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

) 芳基 ($C_1 - C_6$) 烷氧基 ($C_1 - C_6$) 烷基。

特定的較佳式 I 化合物包括下列：

(2 R , 4 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲磺基六氫吡啶 - 4 - 羧酸；

(2 R , 4 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲磺基六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯；

(2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苄氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基胺甲磺基六氫吡啶 - 4 - 羧酸；

(2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苄氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基胺甲磺基六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯；

(2 R , 3 S) - { 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲磺基六氫吡啶 - 3 - 基 } - 胺甲酸異丙酯；

3 - (S) - 4 - (4' - 氟聯苯基 - 4 - 磺醯基) - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺；

3 - (S) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺；

(2 R , 4 S) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 4 - 羥基六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；及

(2 R , 4 R) - 1 - (4 - 甲氧基苯磺醯基) - 4 - (六氫吡啶 - 1 - 羧基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺鹽酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

本發明之其他化合物包括：

(3 S) - 4 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(3 S) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(3 S) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (吡啶 - 4 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(3 S) - 4 - { 4 - [2 - (4 - 氟苯基) - 乙氧基] - 苯磺醯基 } - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(3 S) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (2 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙氧基) - 苯磺醯基] - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(3 S) - 4 - [4 - (苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(3 S) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (5 - 三氟甲基苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(3 S) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸脛胺；

(2 R , 3 S) - { 1 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

1 H - 四唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 3 - 基 } - 胺甲酸甲酯 ;

(2 R , 3 S) - 1 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 羥基六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 1 - [4 - (噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 1 - [4 - (吡啶 - 4 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 羥基六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 1 - { 4 - [2 - (4 - 氟苯基) - 乙氧基] - 苯磺醯基 } - 3 - 羥基六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 1 - [4 - (2 - 吡啶 - 4 - 基乙氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 1 - [4 - (苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 羥基六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 1 - [4 - (5 - 三氟甲基 - 苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 1 - [4 - (1 H - 四唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

- 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 1 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 羥基 - 3 - 甲基六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (吡啶 - 4 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 羥基 - 3 - 甲基六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 1 - { 4 - [2 - (4 - 氟苯基) - 乙氧基] - 苯磺醯基 } - 3 - 羥基 - 3 - 甲基六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 吡啶 - 4 - 基乙氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 1 - [4 - (苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 羥基 - 3 - 甲基六氫吡啶 - 2 - 羧酸脛醯胺；

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)

5 - 三氟甲基 - 苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基]
- 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 3 S) - 3 - 羥基 - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (吡啶 - 4 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - { 4 - [2 - (4 - 氟苯基) - 乙氧基] - 苯磺醯基 } - 2 , 2 - 二甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (2 - 吡啶 - 4 - 基乙氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - [4 - (苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 2 , 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (5 - 三氟甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

(2 R , 4 R) - 2 - 羥胺醯胺基 - 1 - [4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 3 - 甲基 - 4 - [4 - (噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 3 - 甲基 - 4 - [4 - (吡啶 - 4 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - { 4 - [2 - (4 - 氟苯基) - 乙氧基] - 苯磺醯基 } - 3 - 甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 3 - 甲基 - 4 - [4 - (2 - 吡啶 - 4 - 基乙氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 4 - [4 - (苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 3 - 甲基 - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 3 - 甲基 - 4 - [4 - (5 - 三氟甲基 - 苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(3 R) - 3 - 甲基 - 4 - [4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R) - 1 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 甲基 - 3 - 氧六氫吡啶 - 2 - 羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

脛 醯 胺 ；

(2 R) - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 - 1 - [4 - (噻 唑 - 5 - 基 甲 氧 基) - 苯 磺 醯 基] - 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(2 R) - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 - 1 - [4 - (吡 啶 - 4 - 基 甲 氧 基) - 苯 磺 醯 基] - 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(2 R) - 1 - [4 - (4 - 氟 苄 氧 基) - 苯 磺 醯 基] - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(2 R) - 1 - { 4 - [2 - (4 - 氟 苄 基) - 乙 氧 基] - 苯 磺 醯 基 } - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(2 R) - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 - 1 - [4 - (2 - 吡 啶 - 4 - 基 乙 氧 基) - 苯 磺 醯 基] - 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(2 R) - 1 - [4 - (苯 並 噻 唑 - 2 - 基 甲 氧 基) - 苯 磺 醯 基] - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(2 R) - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 - 1 - [4 - (5 - 三 氟 甲 基 - 苯 並 噻 唑 - 2 - 基 甲 氧 基) - 苯 磺 醯 基] - 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(2 R) - 2 - 甲 基 - 3 - 氧 - 1 - [4 - (1 H - 四 噻 唑 - 5 - 基 甲 氧 基) - 苯 磺 醯 基] - 六 氫 吡 啶 - 2 - 羧 酸 脛 醯 胺 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

(2 R , 4 S) - 1 - (4 - 苄氧基 - 苯磺醯基) - 4 - 丁胺基甲基 - 4 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 4 S) - 4 - 丁胺基甲基 - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 4 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 4 S) - 4 - 苄胺基 - 1 - (4 - 苄氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 4 S) - 4 - 苄胺基 - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 4 - 氧六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 4 R) - 1 - (4 - 苄氧基 - 苯磺醯基) - 4 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 4 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 4 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 4 - 甲基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 5 S) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 5 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 5 S) - 1 - (4 - 苄氧基 - 苯磺醯基) - 5 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 5 R) - 1 - (4 - 苄氧基 - 苯磺醯基) - 5 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺 ;

(2 R , 5 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (24)

之協同作用、組織潰瘍、斑狀分解、再狹窄症、牙周病、大疱性表皮鬆解、鞏膜炎的情形，及結合 N S A I D ' S 及止痛劑供治療具有基質金屬蛋白酶活性特徵之其他疾病例如 A I D S 、敗血症、敗血性休克及與 T N F 的製造相關之其他疾病，或 (b) 抑制基質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子 (T F N) 的製造，其中含有效治療劑量的式 I 化合物或其藥學上可被接受之鹽類以及藥學上可被接受之載劑。

本發明也關於一種在包括人類之哺乳動物上抑制 (a) 基質金屬蛋白酶或 (b) 腫瘤壞死因子 (T F N) 製造之方法，其包括將有效治療劑量的式 I 化合物或其藥學上可被接受之鹽類用藥至該哺乳動物上。

本發明也關於一種在包括人類之哺乳動物上治療選自包括關節炎、癌症、組織潰瘍、斑狀分解、再狹窄症、牙周病、大疱性表皮鬆解、鞏膜炎情形之方法，式 I 化合物可結合標準的 N S A I D ' S 及止痛劑並摻混細胞毒性抗癌劑，及具有基質金屬蛋白酶活性特徵之其他疾病例如 A I D S 、敗血症、敗血性休克及與腫瘤壞死因子 (T N F) 的製造相關之其他疾病，其包括將有效治療劑量的式 I 化合物或其藥學上可被接受之鹽類用藥至該哺乳動物上以治療此情形。

發明之詳細說明

下列反應圖示說明本發明化合物之製備方法，除非特別說明，反應圖示及討論中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 n 及 A_r 相同於上述之定義。

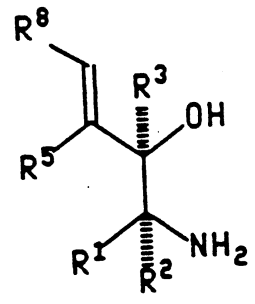
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

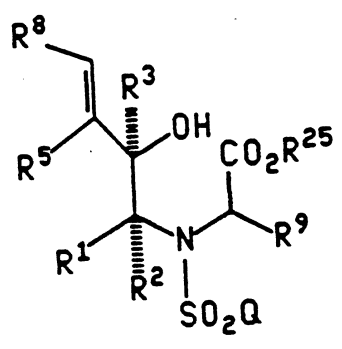
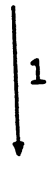
始

五、發明說明 (25)

製備 1



XVI



VI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

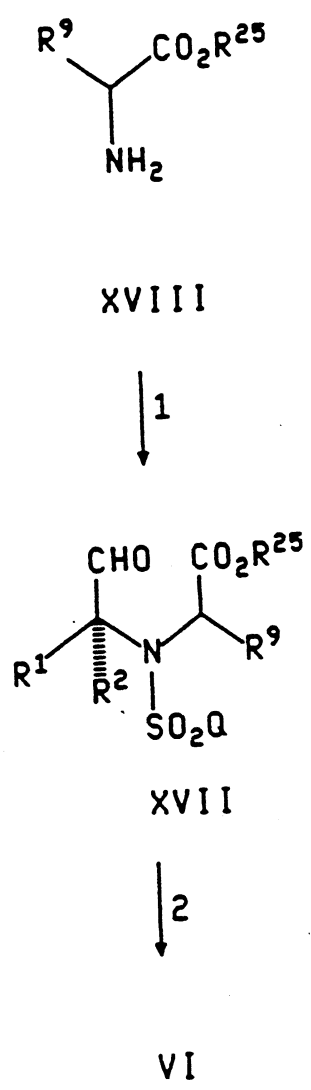
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (26)

製備 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

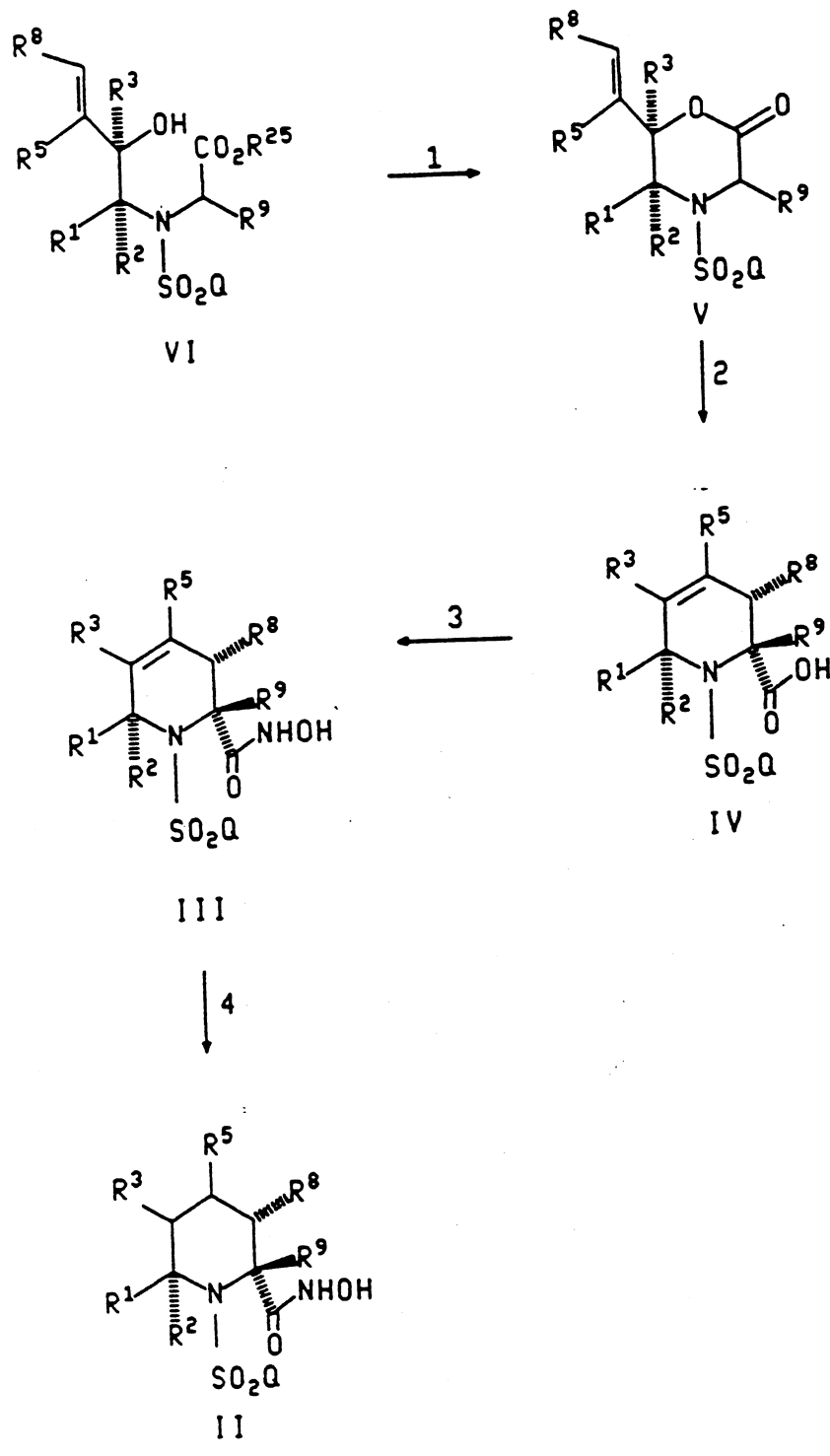
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (27)

圖示 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

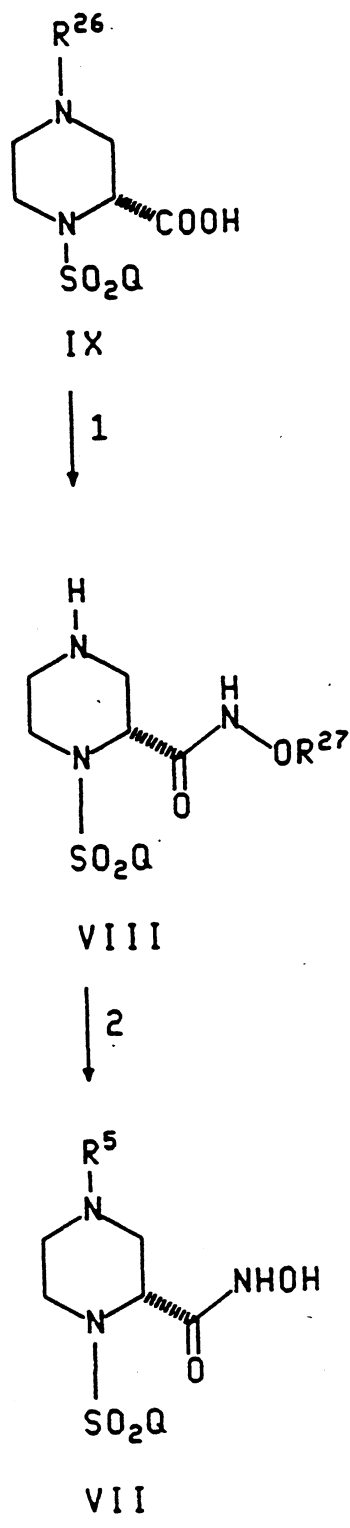
訂

線

A7
B7

五、發明說明 (28)

圖 示 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

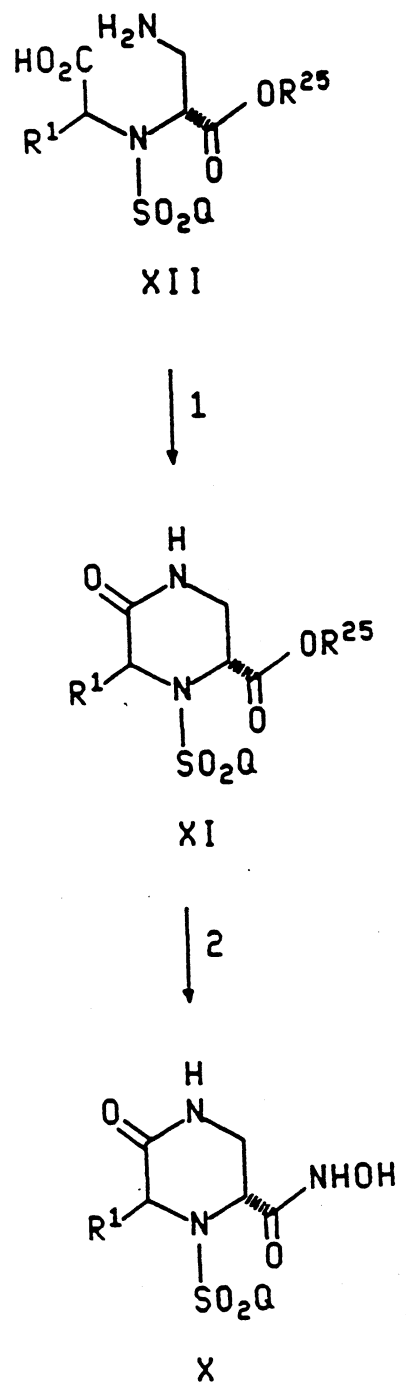
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (29)

圖示 3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

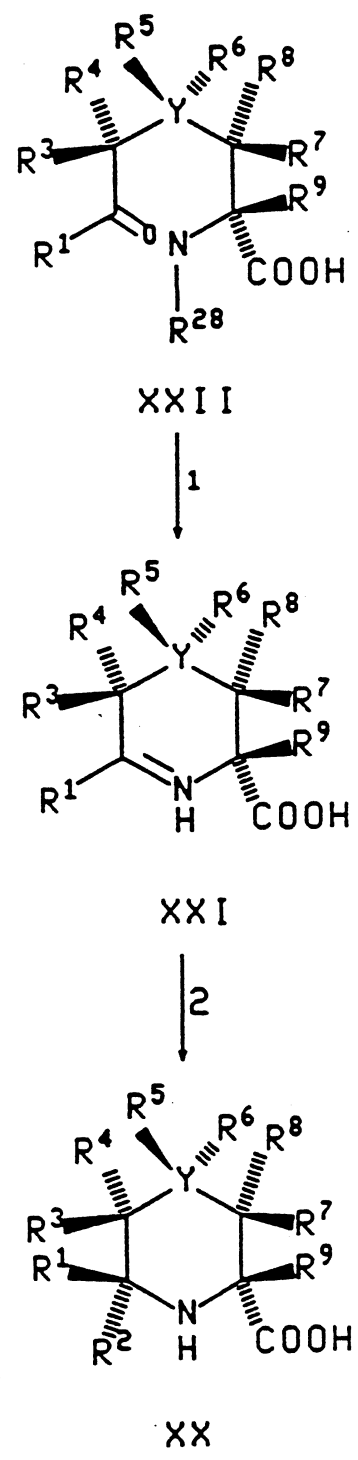
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (30)

圖 示 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

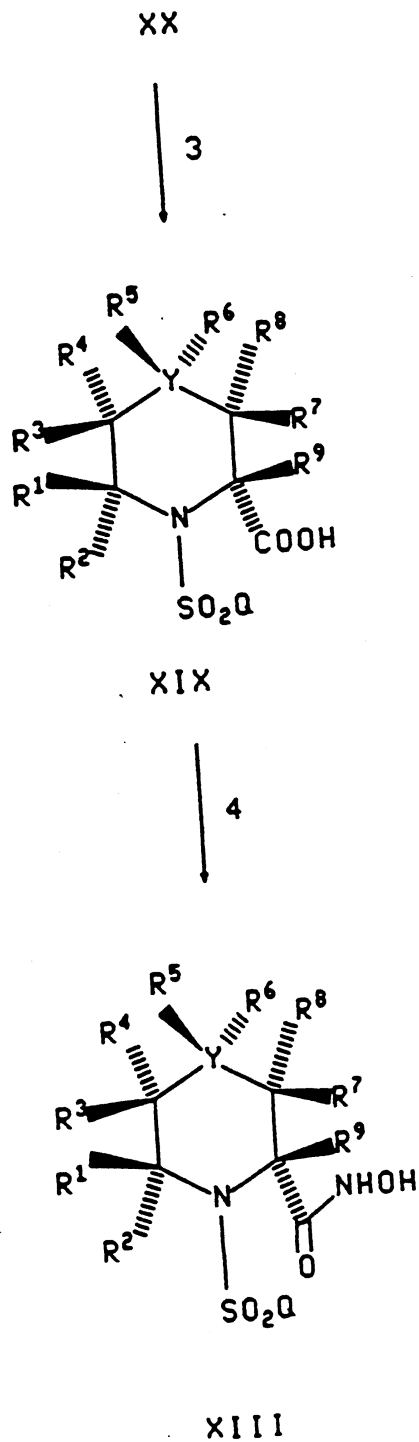
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (31)

圖示 4 續



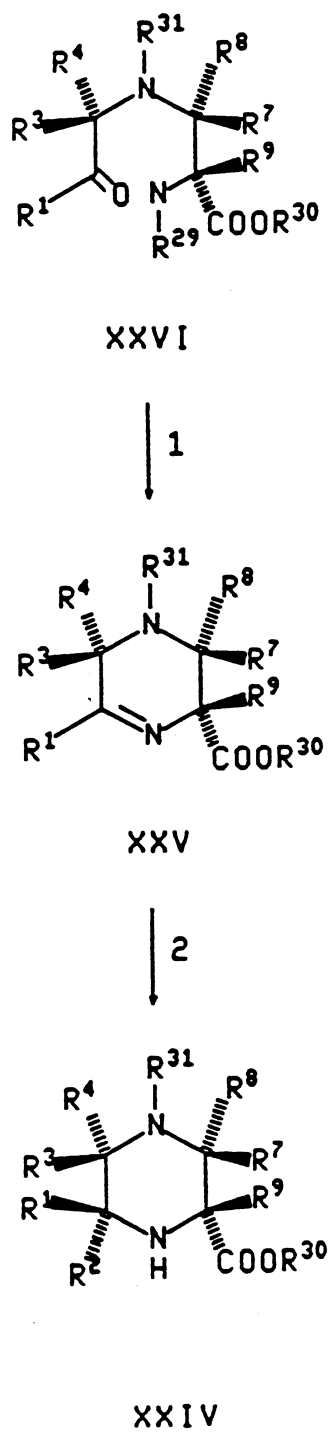
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

始

五、發明說明 (32)

圖 示 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

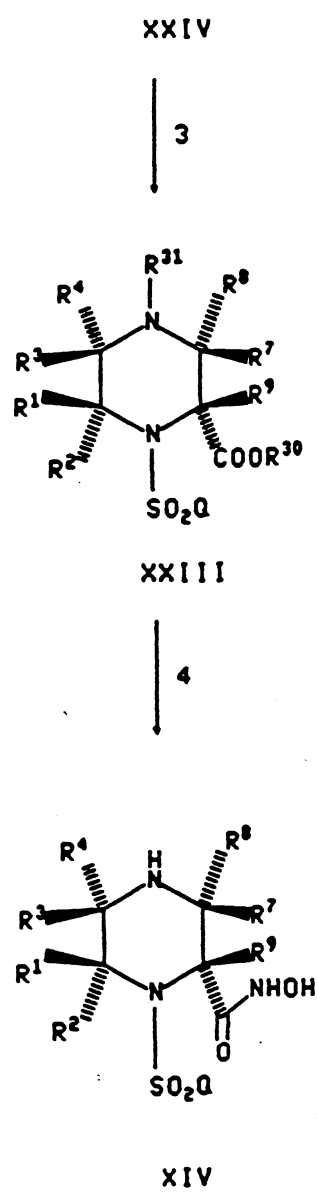
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (33)

圖示 5 續



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

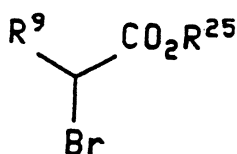
訂

總

五、發明說明 (34)

製備 1 係關於製備式 V I 的中間物，根據圖示 1 將式 V I 化合物轉化成式 I 化合物，式 X V I 的起始物質可根據熟諳此藝者習知的方法製備。

在製備 1 之反應 1 中，將式 X V I 化合物轉化成式 V I 的相對應羥基酯化合物是先使 X V I 與芳磺醯基鹵在三乙胺存在下，在非質子溶劑例如二氯甲烷、四氫呋喃或二噁烷中，在溫度約 20 °C 至約 30 °C 間反應，較宜在室溫下，如此形成的化合物再與下式的化合物反應



其中 R²⁵ 為碳化苄氧基、(C₁ - C₆) 烷基、苄基、烯丙基或第三丁基，在六甲基二矽氮烷鈉存在下及四氫呋喃 - 二甲基甲醯胺溶劑混合物中，在溫度約 -20 °C 至約 20 °C 間反應，較宜約 0 °C，形成式 V I 的羥基酯化合物。

製備 2 係關於製備式 V I 化合物的另一種方法，式 X V I I I 的起始物質可根據熟諳此藝者習知的方法製備，在製備 2 之反應 1 中，將式 X V I I I 的胺化合物其中 R²⁵ 相同於上述之定義轉化成式 X V I I 的相對應芳磺醯基胺化合物是經由 (1) 使 X V I I I 與芳磺醯基鹵在三乙胺存在下，在非質子溶劑例如二氯甲烷、四氫呋喃或二噁烷中，在溫度約 20 °C 至約 30 °C 間反應，較宜在室溫

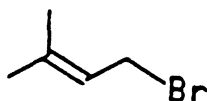
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

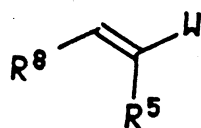
線

五、發明說明 (35)

下， (2) 如此形成的化合物再與下式的化合物反應



在六甲基二矽氮烷鈉存在下及四氫呋喃－二甲基甲醯胺溶劑混合物中，在溫度約 -20°C 至約 20°C 間反應，較宜約 0°C ，及 (3) 如此形成的化合物再與臭氧在二氯甲烷－甲醇溶液中及在溫度約 -90°C 至約 -70°C 間反應，較宜約 -78°C ，然後使如此形成的不安定臭氧化物與三苯基膦反應形成式 X V I I 的芳磺醯基胺化合物。在製備 2 之反應 2 中，將式 X V I I 的芳磺醯基胺化合物轉化成式 V I 的相對應羥基酯化合物是經由使 X V I I 與下式的化合物反應



其中 W 為鋰、鎂、銅或鉻。

圖示 1 係關於製備式 I I 化合物，其為式 I 化合物其中 X 及 Y 為碳； R^6 及 R^7 為氫；且 X 及 Y 之間的虛線不存在。在圖示 1 的反應 1 中，式 V I 化合物其中 R^{25} 保護基為碳化苄氧基、($C_1 - C_6$) 烷基、苄基、烯丙基或第三丁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (36)

基，經由內酯化及隨後式 V I 化合物之 Claisen 重組而轉化成相對應式 V 之嗎福啉酮化合物，此反應經由從式 V I 化合物去除 R^{25} 保護基而促進並在適於特定 R^{25} 保護基使用的情形下進行，此情形包括：(a) 用氫氣及氫化反應觸媒處理，例如 10% Pd/C，在此 R^{25} 為碳化苄氧基，(b) 皂化反應，在此 R^{25} 為低碳烷基，(c) 氫化分解反應，在此 R^{25} 為苄基，(d) 用強酸處理，例如三氟醋酸或氫氯酸，在此 R^{25} 為第三丁基，或(e) 用三丁基氫化錫及醋酸在催化性雙(三苯基膦)氯化鈹(I I)存在下處理，在此 R^{25} 為烯丙基。

在圖示 1 的反應 2 中，式 V 之嗎福啉酮化合物轉化成式 I V 之羧酸化合物是經由使 V 與六甲基二矽氮烷鈉在非質子溶劑例如四氫呋喃中，在溫度約 -90°C 至約 -70°C 間反應，較宜在約 -78°C ，然後將三甲矽烷基氯添加至反應混合物中並在真空下將四氫呋喃溶劑去除並用甲苯替代，所得的反應混合物加熱至約 100°C 至約 120°C ，較宜在約 110°C ，並用氫氯酸處理而形成式 I V 之羧酸化合物。

在圖示 1 的反應 3 中，式 I V 之羧酸化合物轉化成式 I I I 之相對應氧肟酸化合物是經由使 I V 用 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亞胺及 1 - 羥基苯並三唑在極性溶劑例如二甲基甲醯胺中處理，經約 15 分鐘至約 1 小時後，較宜為 30 分鐘後，將羥基胺添加至反應混合物，此羥基胺較宜當場從鹽形式例如羥基胺鹽酸鹽在鹼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

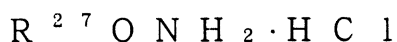
線

五、發明說明 (37)

例如 N - 甲基嗎福啉存在下產生，或者是，羥基胺經保護的衍生物或其鹽類形式，其中羥基保護成第三丁基、苄基或烯丙基醚，可在（苯並三唑 - 1 - 氧基）參（二甲胺基）磷六氟磷酸鹽及鹼例如 N - 甲基嗎福啉存在下使用，進行去除羥基胺保護基是經由氫化分解苄基保護基或用強酸例如三氟醋酸處理第三丁基保護基，去除烯丙基保護基可經由用三丁基氫化錫及醋酸在催化性雙（三苯基膦）氯化鈀（I I）存在下處理，N，O - 雙（4 - 甲氧基苄基）羥基胺也可作為經保護的羥基胺衍生物使用，其中去除保護是經由使用甲基磺酸及三氟醋酸的混合物達成。

在圖示 1 的反應 4 中，必要時將式 I I I 之氧肟酸化合物轉化成式 I I 之相對應六氫吡啶化合物是經由使 I I I 用氫氣及氫化反應觸媒例如 10 % Pd / C 處理。

圖示 2 係關於製備式 V I I 化合物，其為式 I 化合物其中 Y 為氮；X 為碳；R¹、R²、R³、R⁴、R⁷ 及 R⁸ 為氫，且 R⁶ 不存在，式 I X 的起始物質可根據熟諳此藝者習知的方法製備，在圖示 2 的反應 1 中，式 I X 的芳磺醯基六氫吡啶化合物其中 R^{2 6} 為碳化苄氧基、苄基或碳化四丁氧基，轉化成式 V I I I 的化合物是經由使 I X 與下式羥基胺經保護的衍生物反應



其中 R²⁷ 為第三丁基、苄基或烯丙基，在二環己基碳

五、發明說明 (38)

化二亞胺、二甲胺基吡啶存在下及在非質子溶劑例如二氯甲烷中進行， $R^{2,6}$ 保護基的選擇是在 $R^{2,7}$ 保護基存在下能夠選擇性地去除且不會損失 $R^{2,7}$ 保護基，因此 $R^{2,6}$ 與 $R^{2,7}$ 不能相同。進行從式 I X 化合物去除 $R^{2,6}$ 保護基是在適於特定 $R^{2,6}$ 保護基使用的情形下進行，此情形包括：(a) 用氫氣及氫化反應觸媒處理，例如 10% Pd/C，在此 $R^{2,6}$ 為碳化苄氧基，(b) 氫化分解反應，在此 $R^{2,6}$ 為苄基，或 (c) 用強酸處理，例如三氟醋酸或氫氯酸，在此 $R^{2,6}$ 為碳化第三丁氧基。

在圖示 2 的反應 2 中，式 V I I I 化合物轉化成式 V I I 之相對應氧肟酸化合物其中 R^5 為氫或 ($C_1 - C_6$) 烷基，必要時是經由使 V I I I 與烷基鹵反應當 R^5 為 ($C_1 - C_6$) 烷基，隨後進行的去除 $R^{2,7}$ 經基胺保護基是經由氫化分解苄基保護基或用強酸例如三氟醋酸處理第三丁基保護基，去除烯丙基保護基可經由用三丁基氫化錫及醋酸在催化性雙 (三苯基膦) 氯化鈹 (I I) 存在下處理。

圖示 3 係關於製備式 X 化合物，其為式 I 化合物其中 Y 為氮；X 為碳； R^2 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫； R^3 及 R^4 一起為羰基； R^5 為氫；且 R^6 不存在，在圖示 3 的反應 1 中，式 X I I 的芳磺醯基胺化合物其中 $R^{2,6}$ 相同於上述之定義，轉化成式 X I 的相對應六氫吡啶化合物是經由使 X I I 與碳化二亞胺及鹼例如三乙胺反應，根據上述圖示 1 的反應 1 中揭示的步驟，使式 X I 化合物進一步反應而得到式 X 之氧肟酸化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

圖示 4 係關於製備式 X I I I 化合物，式 X V I I I 的起始物質可用熟諳此藝者習知的方法製備，式 X I I I 化合物為式 I 化合物其中 X 為碳且 X 與 Y 之間的虛線不存在，在圖示 4 的反應 1 中，去除 R^{2 8} 保護基及隨後還原性胺化式 X X I I 化合物其中 Y 為氧、硫或碳，得到式 X X I 的相對應亞胺化合物是在適於特定 R^{2 8} 保護基使用的情形下進行，此情形包括上述圖示 2 的反應 1 中用於去除 R^{2 6} 保護基使用的情形。

在圖示 4 的反應 2 中，式 X X I 的亞胺化合物轉化成式 X X 的相對應六氫吡啶化合物是經由使 X X I 與式 R² M 的親核物反應其中 M 為鹵化鋰、鎂或鹵化銻，此反應是在醚類溶劑例如乙醚或四氫呋喃中，在溫度約 - 7 8 °C 至約 0 °C 間進行，較宜約 - 7 0 °C。

在圖示 4 的反應 3 中，式 X X 的六氫吡啶化合物磺化成式 X I X 的相對應芳磺醯基六氫吡啶化合物是經由使 X X 與芳磺醯基鹵在三乙胺存在下，在非質子溶劑例如二氯甲烷、四氫呋喃或二噁烷中，在溫度約 2 0 °C 至約 3 0 °C 間反應，較宜約室溫。

在圖示 4 的反應 4 中，根據上述圖示 1 的反應 3 步驟，將式 X I X 的芳磺醯基六氫吡啶化合物轉化成式 X I I I 的氧肟酸化合物。

圖示 5 係關於製備式 X I V 化合物，其為式 I 化合物其中 Y 為氮；X 為碳；X 與 Y 之間的虛線不存在；R⁵ 為氫；且 R⁶ 不存在，在圖示 5 的反應 1 中，式 X X V I 的化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (40)

其中 $R^{2'9}$ 及 $R^{3'1}$ 保護基彼此獨立地選自包括碳化苄氧基、苄基及碳化第三丁氧基且 $R^{3'0}$ 為碳化苄氧基、(C₁ - C₆) 烷基、苄基、烯丙基或第三丁基，轉化成式 X X V 的相對應亞胺化合物是經由去除 $R^{2'9}$ 保護基及隨後還原性胺化式 X X V I 的化合物， $R^{2'9}$ 保護基的選擇是在 $R^{3'1}$ 保護基存在下能夠選擇性地去除且不會損失 $R^{3'1}$ 保護基，從式 X X V I 化合物去除 $R^{2'9}$ 保護基是在適於特定 $R^{2'9}$ 保護基使用且不會影響 $R^{3'1}$ 保護基的情形下進行，此情形包括：

(a) 用氫氣及氫化反應觸媒處理，例如 10 % Pd / C，在此 $R^{2'9}$ 為碳化苄氧基且 $R^{3'1}$ 為第三丁基，(b) 皂化反應，在此 $R^{2'9}$ 為 (C₁ - C₆) 烷基且 $R^{3'1}$ 為第三丁基，(c) 氫化分解反應，在此 $R^{2'9}$ 為苄基且 $R^{3'1}$ 為 (C₁ - C₆) 烷基或第三丁基，(d) 用強酸例如三氟醋酸或氫氟酸處理，在此 $R^{2'9}$ 為第三丁氧基且 $R^{3'1}$ 為 (C₁ - C₆) 烷基、苄基或烯丙基，或 (e) 用三丁基氫化錫及醋酸在催化性雙 (三苯基膦) 氯化鈹 (I I) 存在下處理，在此 $R^{2'9}$ 為烯丙基且 $R^{3'1}$ 為 (C₁ - C₆) 烷基、苄基或第三丁基，可選擇 $R^{3'0}$ 保護基使得其可在 $R^{2'9}$ 保護基的相同反應步驟下去除。

在圖示 5 的反應 2 中，式 X X V 的亞胺化合物轉化成式 X X I V 的相對應化合物是經由使 X X V 與式 $R^2 M$ 的親核物反應其中 M 為鹵化鋰、鎂或鹵化銻，此反應是在醚類溶劑例如乙醚或四氫呋喃中，在溫度約 - 78 °C 至約 0 °C 間進行，較宜約 - 70 °C。

五、發明說明 (41)

在圖示 5 的反應 3 中，根據上述圖示 4 的反應 3 步驟，將式 X X I V 的六氫吡啶化合物磺化成式 I I I 的相對應芳磺醯基六氫吡啶化合物。

在圖示 5 的反應 4 中，式 X X I I I 的芳磺醯基六氫吡啶化合物轉化成式 X I V 的氧肟酸化合物是經由 (1) 從 X X I I I 去除如果需要的 R^{30} 及 R^{31} 保護基，隨後 (2) 根據上述圖示 1 的反應 3 步驟使 X X I I I 反應，從式 X X I I I 化合物去除 R^{30} 及 R^{31} 保護基是在適於特定 R^{30} 及 R^{31} 保護基使用的情形下進行，此情形包括上述圖示 1 的反應 1 步驟供去除 R^{25} 保護基使用的情形。

本發明酸性化合物在藥學上可被接受的鹽類為與鹼形成的鹽類，也就是陽離子鹽類例如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂之鹼金屬及鹼土金屬鹽類，以及銨鹽例如銨、三甲基銨、二甲基銨及參(羥甲基)-甲銨鹽。

同樣地，酸加成鹽例如無機酸、有機羧酸及有機磺酸例如氫氯酸、甲基磺酸、馬來酸，也可提供鹼性基團例如吡啶基的結構組成部份。

式 I 化合物或其藥學上可被接受之鹽類 (以下也稱為本發明之化合物) 對基質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子 (T F N) 製造之抑制活性，以及因此表現對具有基質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子製造特徵之疾病的治療效應，可用下列活體外的測試方法顯示。

生物測試法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (42)

抑制人類膠原酶 (M M P - 1)

用下列比例的胰蛋白酶活化人類重組膠原酶：10 微克胰蛋白酶每 100 微克膠原酶，胰蛋白酶及膠原酶在室溫下培養 10 分鐘，然後加入 5 倍過量 (50 微克 / 10 微克胰蛋白酶) 的大豆胰蛋白酶抑制劑。

在二甲亞碸中製備 10 毫莫耳濃度之儲備溶液，然後根據下列圖示稀釋：

10 毫莫耳濃度 → 120 微莫耳濃度 → 12 微莫耳濃度 →
1.2 微莫耳濃度 → 0.12 微莫耳濃度

然後將 25 微升的各濃度添加至 96 槽微量螢光分析盤的適當槽中，每個濃度進行三重複，添加酵素及基質後，抑制劑的最終濃度將是 1 : 4 稀釋，在槽 D 1 - D 6 建立正對照組 (酵素，沒有抑制劑) 並在槽 D 7 - D 12 建立空白組 (沒有酵素，沒有抑制劑)。

將膠原酶稀釋成 400 毫微克 / 毫升，然後將 25 微升添加至微量螢光分析盤的適當槽中，測試法中膠原酶的最終濃度為 100 毫微克 / 毫升。

基質 (D N P - P r o - C h a - G l y - C y s (M e) - H i s - A l a - L y s (N M A) - N H ₂) 在二甲亞碸中製備成 5 毫莫耳濃度之儲備溶液，然後在測試緩衝液中稀釋成 20 微莫耳濃度，每個微量螢光分析盤的各槽中加入 50 微升基質使最終濃度為 10 微莫耳濃度而起始測試。

在時間 0 及然後在 20 分鐘的間隔讀取螢光值 (360

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (43)

毫微米激發，460毫微米放射），在室溫下用典型的3小時測試時間進行測試。

然後同時對空白組及含膠原酶的樣品以螢光值對時間作圖（將三次重複測定的數據平均），選用提供良好訊號（空白值）及在曲線直線部份（通常約120分鐘）的時間點測定 IC_{50} 值，用零時作為各化合物在各濃度下的空白值，並從120分鐘的數據中扣除這些值，數據係以抑制劑濃度對控制%（抑制劑螢光值除以單獨膠原酶的螢光值 $\times 100$ ）作圖，從得到50%控制訊號之抑制劑濃度決定 IC_{50} 值。

如果公告的 IC_{50} 值 < 0.03 毫莫耳濃度，在0.3微莫耳濃度、0.03微莫耳濃度、0.003微莫耳濃度及0.0003微莫耳濃度測試抑制劑。

抑制白明膠酶 (MMP - 2)

使用 D n p - P r o - C h a - G l y - C y s (M e) - H i s - A l a - L y s (N M A) - N H ₂ 基質（10微莫耳濃度）在抑制人類膠原酶（MMP - 1）之相同情形下測試抑制白明膠酶活性。

用1毫莫耳濃度APMA（對-胺基苯基醋酸汞）在4℃下活化72kD白明膠酶15分鐘，稀釋而在測試法中得到100毫克／毫升的最終濃度，相同於抑制人類膠原酶（MMP - 1）的方式稀釋抑制劑，在測試法中得到30微莫耳濃度、3微莫耳濃度、0.3微莫耳濃度及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (44)

0 . 0 3 微莫耳濃度的最終濃度，各濃度進行三重複。

在時間 0 及然後在 2 0 分鐘的間隔讀取螢光值 (3 6 0 毫微米激發，4 6 0 毫微米放射) 並進行 4 小時。

測定各人類白明膠酶抑制之 IC_{50} 值，如果公告的 IC_{50} 值低於 0 . 0 3 微莫耳濃度，在 0 . 3 微莫耳濃度、0 . 0 3 微莫耳濃度、0 . 0 0 3 微莫耳濃度及 0 . 0 0 3 微莫耳濃度的最終濃度測試抑制劑。

抑制斯特密酶 (MMP - 3)

斯特密酶活性之抑制係以 Weingarten and Feder 揭示的改良化分光光度測試法為基準 (Weingarten, H. And Feder, J., Spectrophotometric Assay for Vertebrate Collagenase, Anal. Biochem. 147, 437-440 (1985))，硫肽基質 [A c - P r o - L e u - G l y - S C H [C H ₂ C H (C H ₃) ₂] C O - L e u - G l y - O C ₂ H ₅] 的水解產生硫醇碎片，其可在 Ellman 氏試劑存在下監測。

使用 1 微升 1 0 毫克 / 毫升胰蛋白酶儲備溶液每 2 6 微克斯特密酶之比例，用胰蛋白酶活化人類重組斯特密酶，將胰蛋白酶及斯特密酶在 3 7 °C 下培養 1 5 分鐘，然後用 1 0 微升 1 0 毫克 / 毫升大豆胰蛋白酶抑制劑在 3 7 °C 下作用 1 0 分鐘使消除胰蛋白酶活性。

總體積為 2 5 0 微升的測試緩衝液 (2 0 0 毫莫耳濃度氯化鈉、5 0 毫莫耳濃度 M E S、及 1 0 毫莫耳濃度氯化鈣，p H 6 . 0) 在 9 6 - 槽微量培養皿中進行測試，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (45)

活化後的斯特密酶在測試緩衝液中稀釋成 2 5 微克 / 毫升， Ellman 氏試劑 (3 - 羧基 - 4 - 硝基苯基二硫化物) 在二甲基甲醯胺中製成 1 莫耳濃度的儲備溶液，在測試緩衝液中稀釋成 5 毫莫耳濃度，每槽 5 0 微升得到 1 毫莫耳濃度最終濃度。

在二甲亞碲中製備 1 0 毫莫耳濃度的抑制劑儲備溶液，依序在測試緩衝液中稀釋，添加 5 0 微升至適當的槽內，得到最終濃度為 3 微莫耳濃度、0 . 3 微莫耳濃度、0 . 0 0 3 微莫耳濃度及 0 . 0 0 0 3 微莫耳濃度，全部的情形都完成三次。

肽基質的 3 0 0 毫莫耳濃度二甲亞碲儲備溶液在測試緩衝液中稀釋成 1 5 毫莫耳濃度，經由添加 5 0 微升至各槽中得到最終濃度為 3 毫莫耳濃度基質而引發測試，空白組合肽基質及 Ellman 氏試劑且沒有酵素，用 Molecular Devices Uvmax 培養皿讀取機在 4 0 5 毫微米監測產物之形成。

相同於在膠原酶的方式測定 I C₅₀ 值。

抑制 MMP - 1 3

在 3 7 °C 下用 2 毫莫耳濃度之 A P M A (對 - 胺基苯基醋酸汞) 活化人類重組 MMP - 1 3 歷時 1 . 5 小時，在測試緩衝液 (5 0 毫莫耳濃度三羥甲基甲胺，p H 7 . 5，2 0 0 毫莫耳濃度氯化鈉、5 毫莫耳濃度氯化鈣、2 0 微莫耳濃度氯化鋅、0 . 0 2 % brij) 中稀釋成 4 0 0 毫克 / 毫升，將 2 5 微升稀釋後的酵素添加至 9 6 槽微量螢

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (46)

光分析盤的各槽中，然後在測試中以 1 : 4 的比例經由添加抑制劑及基質而稀釋酵素，測試法中的最終濃度為 1 0 0 毫克／毫升。

在二甲亞碟中製備 1 0 毫莫耳濃度之抑制劑儲備溶液，然後相同於抑制人類膠原酶 (M M P - 1) 之抑制劑稀釋方式在測試緩衝液中稀釋：將 2 5 微升的各濃度添加至微量螢光分析盤中，每個濃度進行三重複，測試法中的最終濃度為 3 0 微莫耳濃度、3 微莫耳濃度、0 . 3 微莫耳濃度及 0 . 0 3 微莫耳濃度。

相同於抑制人類膠原酶 (M M P - 1) 之方式製備基質 (D n p - P r o - C h a - G l y - C y s (M e) - H i s - A l a - L y s (N M A) - N H ₂) ，各槽中加入 5 0 微升使最終測試濃度為 1 0 微莫耳濃度，在時間 0 及每 5 分鐘的間隔讀取螢光值 (3 6 0 毫微米激發，4 6 0 毫微米放射) 並進行 1 小時。

正控制組合酵素及基質且沒有抑制劑，空白組只含基質。

相同於抑制人類膠原酶 (M M P - 1) 之方式測定 I C ₅₀ 值，如果公告的 I C ₅₀ 值低於 0 . 0 3 微莫耳濃度，在 0 . 3 微莫耳濃度、0 . 0 3 微莫耳濃度、0 . 0 0 3 微莫耳濃度及 0 . 0 0 0 3 微莫耳濃度測的最終濃度下試抑制劑。

抑制 T F N 製造

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

訂

線

五、發明說明 (47)

本發明化合物或其藥學上可被接受之鹽類對 T F N 製造之抑制性，以及因此表現對與 T F N 製造相關之疾病的有效治療效應，可用下列活體外的測試方法顯示：

使用單一步驟 Ficoll-hypaque 分離技術從抗凝固化的人類血液中分離出人類單核細胞，(2) 在含二價陽離子的 H a n k s 平衡化鹽溶液 (H B S S) 中清洗單核細胞三次，並再度以 2×10^6 / 毫升之密度懸浮在含 1 % B S A 之 H B S S 中，使用 Abbott Cell Dyn 3500 分析儀測定差示計數，顯示在這些製劑中單核細胞量為總細胞的 1 7 至 2 4 % 。

將 1 8 0 微升的細胞懸浮液分配至平底 9 6 槽培養皿 (Costar) 中，加入化合物及 L P S (最終濃度 1 0 0 毫微克 / 毫升) 得到最終體積為 2 0 0 微升，全部的情形都進行三次重複，在 3 7 °C 之濕化 C O ₂ 培養器中培養 4 小時後，取出培養皿並離心 (在約 2 5 0 x g 下進行 1 0 分鐘)，取出上層清液並用 R & D ELISA Kit® 測試 T F N α 。

對於用藥至包括人類之哺乳動物以抑制基質金屬蛋白或腫瘤壞死因子 (T F N) 的製造，可使用多種習知的途徑，包括口服、不經腸道及局部方式，一般而言，本發明化合物將在每天約 0 . 1 至 2 5 毫克 / 公斤受治療者體重的劑量下用藥，較宜為約 0 . 3 至 5 毫克 / 公斤，但是決定於受治療者的情形將需要有部份的改變，負責用藥者在任何情形下可決定個別受治療者的適當劑量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (48)

本發明化合物可在多種不同的劑量形式下用藥，一般而言，本發明之治療活性化合物可存在於約 5 . 0 重量 % 至約 7 0 重量 % 濃度範圍的劑量形式。

對於口服用藥，片劑可含不同的賦形劑例如微結晶態的纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘胺酸並摻混不同的分解劑例如澱粉（較宜微玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉）、藻元酸、及部份錯合矽酸鹽類，以及粒化黏著劑例如聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠，此外，潤滑劑例如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石經常非常有用於製造片劑之目的。類似型態之固體組成物也可作為明膠膠囊之填充劑；關於此點之較佳物質包括乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇類。當需求水性懸浮液及／或酏劑供口服用藥時，本活性成份可結合不同的甜化劑或矯味劑、染料或色素，且必要時可使用乳化劑及／或懸浮劑，以及稀釋劑例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其不同的混合物，在動物的情形下，其適宜以 5 - 5 0 0 0 p p m 的濃度包含在動物飼料或飲水中，較宜為 2 5 至 5 0 0 p p m。

對於不經腸道用藥（肌肉、腹膜、皮下及靜脈內），通常製備成活性成份之無菌注射用溶液，可以使用本發明治療性化合物在芝麻油或花生油或水性丙二醇中的溶液，水性溶液必須經適當地調整及緩衝化，較宜在 p H 大於 8，必要時先用液體稀釋劑使其等滲性，這些水性溶液適宜供靜脈注射之目的，油性溶液適宜供關節、肌肉及皮下注射之目的，全部這些溶液在無菌情形下之製劑可以使用熟諳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (49)

此藝者習知的製藥技術達成，在動物的情形下，化合物適宜以約 0 . 1 至 5 0 毫克 / 公斤 / 天的劑量在肌肉或皮下用藥，以單一劑量或分成三份劑量用藥。

下列實例係用於說明本發明，而不是限制其細節部份。

實例 1

(2 R , 4 R) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 4 - (六氫吡啶 - 1 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺鹽
酸鹽

(a) 在根據 J. Org. Chem., 55, 1711-1721 (1990)及 J. Med. Chem., 39, 73-85 (1996)的揭示製備之 (2 R) - 2 - 苄氧羰胺基戊二酸 1 - 第三丁酯 5 - 甲酯 (5 . 6 克 , 1 5 . 9 毫莫耳) 於 3 0 毫升四氫呋喃的攪拌冷卻 (- 7 8 ° C) 溶液中，加入雙 (二甲矽烷基) 胺化鋰 (4 0 毫升，1 莫耳濃度於四氫呋喃中，3 9 . 8 毫莫耳)，使所得的混合物在 - 4 5 ° C 下攪拌 1 小時，然後再度冷卻至 - 7 8 ° C，加入烯丙基溴 (5 . 2 毫升，6 3 . 7 毫莫耳)，經 2 小時後，在 - 7 8 ° C 下加入 1 莫耳濃度氯化氫水溶液使反應淬火，然後用乙醚萃取混合物，合併的乙醚萃取液用鹽水清洗，混合物經由硫酸鈉乾燥，經過濾並濃縮過濾液後，經由矽膠層析法純化粗產物 (用 1 : 5 醋酸乙酯 / 己烷溶離)，得到 (2 R , 4 R) - 4 - 烯丙基 - 2 - 苄氧羰胺基戊二酸 1 - 第三丁酯 5 - 甲酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (50)

(b) 將臭氧氣體通入 (2 R , 4 R) - 4 - 烯丙基 - 2 - 苄氧羰胺基戊二酸 1 - 第三丁酯 5 - 甲酯 (5 . 0 克 , 1 2 . 8 毫莫耳) 於 1 0 0 毫升 1 0 : 1 甲醇 / 二氯甲烷的攪拌冷卻 (- 7 8 ° C) 溶液中 , 並加入 0 . 7 3 毫升醋酸直到持續為藍色 , 然後將氮氣通入溶液直到藍色消失 , 使混合物溫熱至環境溫度並加入二甲硫 (2 . 8 毫升 , 3 . 8 3 毫莫耳) , 使混合物攪拌 4 8 小時 , 用二氯甲烷稀釋 , 並用 1 0 % 碳酸鈉、鹽水清洗 , 混合物經由硫酸鈉乾燥 , 經過濾並濃縮過濾液後 , 得到 (2 R , 4 S) - 6 - 甲氧基 - 六氫吡啶 - 1 , 2 , 4 - 三羧酸 1 - 苄酯 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯之澄清油 , 其不再純化而直接在下一步驟使用。

(c) 將 (2 R , 4 S) - 6 - 甲氧基 - 六氫吡啶 - 1 , 2 , 4 - 三羧酸 1 - 苄酯 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯 (4 . 8 5 克 , 1 1 . 9 毫莫耳) 及 1 0 % P d / C (5 0 0 毫克) 在 1 0 0 毫升乙醇中的混合物在 4 5 p s i 的氫氣壓下搖動 1 . 5 小時 , 使混合物經由尼龍過濾並將過濾液濃縮 , 得到 (2 R , 4 R) - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯之淡黃色油 , 其不再純化而直接在下一步驟使用。

(d) 在 (2 R , 4 R) - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯 (2 . 7 克 , 1 1 . 1 毫莫耳) 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (51)

三乙胺 (4 . 6 毫升 , 33 . 3 毫莫耳) 於 30 毫升二氯甲烷的攪拌冷卻 (0 °C) 溶液中 , 加入 4 - 甲氧基苯磺醯基氯 (2 . 3 克 , 11 . 1 毫莫耳) , 使混合物溫熱至環境溫度並攪拌 4 小時 , 經由加入氯化銨水溶液將反應淬火 , 用醋酸乙酯萃取混合物 , 合併的有機萃取液用鹽水清洗 , 有機混合物經由硫酸鈉乾燥 , 經過濾並將過濾液濃縮後 , 經由矽膠層析法純化粗產物 (用 3 : 8 醋酸乙酯 / 己烷溶離) , 得到 (2 R , 4 R) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯。

(e) 在 (2 R , 4 R) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯 (4 . 4 克 , 10 . 6 毫莫耳) 於 30 毫升二氯甲烷的攪拌冷卻 (0 °C) 溶液中 , 逐滴加入 10 毫升三氟醋酸 , 使混合物在 0 °C 下攪拌 1 小時並在環境溫度下攪拌 8 小時 , 濃縮後得到 (2 R , 4 R) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 4 - 甲酯 , 其不再純化而直接在下一步驟使用。

(f) 在 (2 R , 4 R) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 4 - 甲酯 (4 . 4 克 , 12 . 3 毫莫耳) 、 O - 苄基羥基胺鹽酸鹽 (2 . 15 克 , 13 . 5 毫莫耳) 、 及三乙胺 (5 . 15 毫升 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (52)

36.9 毫莫耳) 的攪拌溶液中，在環境溫度下加入苯並三唑-1-氧基參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(6.0 克，12.3 毫莫耳)，使所得的混合物攪拌24 小時，用醋酸乙酯稀釋混合物並用1 莫耳濃度氫氯酸水溶液、碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗，有機混合物經由硫酸鎂乾燥，過濾並將過濾液濃縮，經由矽膠層析法純化粗產物(用5% 在二氯甲烷中的甲醇溶離)，得到(2R, 4R)-2-苄氧胺磺醯基-1-(4-甲氧基-苯磺醯基)-六氫吡啶-4-羧酸甲酯之無色固體。

(g) 在(2R, 4R)-2-苄氧胺磺醯基-1-(4-甲氧基-苯磺醯基)-六氫吡啶-4-羧酸甲酯(4.0 克，8.6 毫莫耳)於10 毫升9:1 甲醇/水的攪拌冷卻(0℃)溶液中，加入氫氧化鋰單水合物(1.8 克，43 毫莫耳)，使混合物攪拌2 小時後加入 Amberlite IR-120 樹脂(96 克)，經15 分鐘後，過濾並將過濾液濃縮，得到(2R, 4R)-2-苄氧胺磺醯基-1-(4-甲氧基-苯磺醯基)-六氫吡啶-4-羧酸，其不再純化而直接在下步驟使用。

(h) 在(2R, 4R)-2-苄氧胺磺醯基-1-(4-甲氧基-苯磺醯基)-六氫吡啶-4-羧酸(500 毫克，1.11 毫莫耳)、第三丁氧羰基六氫吡啶(226 毫克，1.21 毫莫耳)及三乙胺(0.47 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (55)

及三乙胺 (1 . 5 8 毫升, 1 1 . 3 毫莫耳) 於 1 0 毫升二氯甲烷的攪拌溶液中, 在氮氣壓下加入 3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基氯 (1 . 0 5 克, 4 . 1 6 毫莫耳) 在 2 毫升二氯甲烷之溶液, 使混合物在環境溫度 (2 2 °C) 下攪拌 1 6 小時, 然後用 2 0 毫升 1 當量濃度氫氯酸及 2 0 毫升二氯甲烷稀釋, 將有機層去除並用鹽水清洗, 經由硫酸鈉乾燥, 過濾並將過濾液濃縮後得到 2 . 8 克黃色的油, 經由快速層析法純化 (用 3 : 2 己烷 / 醋酸乙酯溶離), 得到 1 . 1 5 克 (2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯之無色的油。

(b) 在 (2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯 (1 . 1 5 克, 2 . 5 毫莫耳) 於 1 0 毫升二氯甲烷的攪拌冷卻 (0 °C) 溶液中, 加入 1 0 毫升三氟醋酸, 使混合物溫熱至環境溫度 (2 2 °C) 歷時 1 6 小時, 在真空下濃縮混合物後得到 9 7 0 毫克粗 (2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 4 - 甲酯之橙色固體。

(c) 在 (2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (56)

— 甲酯 (9 7 0 毫克, 2 . 4 毫莫耳) 在 5 毫升二氯甲烷的攪拌溶液中, 在環境溫度 (2 2 °C) 下加入三乙胺 (1 . 0 毫升, 7 . 2 毫莫耳) 及 O - 苄基羥基胺鹽酸鹽 (4 1 0 毫克, 2 . 6 4 毫莫耳), 在所得的溶液加入苯並三唑 - 1 - 氧基參 (二甲胺基) 磷六氟磷酸鹽 (1 . 1 7 克, 2 . 6 4 毫莫耳), 使混合物在氮氣壓下攪拌 1 6 小時, 用 2 5 毫升 1 當量濃度氫氯酸及 2 5 毫升醋酸乙酯稀釋混合物, 將有機層去除並用醋酸乙酯萃取水層 (2 次), 合併的有機層用飽和的碳酸鈉水溶液 (1 次) 及鹽水 (1 次) 清洗, 有機層經乾燥 (硫酸鈉)、過濾、並在真空下濃縮過濾液, 經由快速層析法純化黏稠的黃色殘留物 (用 1 : 1 醋酸乙酯 / 己烷溶離), 得到 8 1 0 毫克 (2 R , 4 R) - 2 - 苄氧胺磺醯基 - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯之無色油。

(d) 將 (2 R , 4 R) - 2 - 苄氧胺磺醯基 - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯 (8 0 0 毫克, 1 . 5 7 毫莫耳) 及 2 0 0 毫克 5 % Pd / 硫酸鋇在 1 5 毫升甲醇中的混合物, 在 4 0 p s i 的氫氣壓下的 Parr 裝置中搖動 2 小時, 使混合物經由 0 . 4 5 微米尼龍濾紙過濾將觸媒去除, 將過濾液濃縮後得到 6 5 0 毫克 (2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (59)

(a) 在已知 (Agami, C.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V J. Org. Chem. 1996, 61, 5736-5742) [4 S - 4 α , 9 α , 9 a α] - 1 - 氧 - 4 - 苯基八氫吡啶並 [2 , 1 - c] [1 , 4] 嘔咩 - 9 - 羧酸甲酯 (8 . 2 8 克 , 2 . 8 6 毫莫耳) 於 1 0 0 毫升四氫呋喃的攪拌冷卻 (0 °C) 溶液中 , 加入 2 . 3 9 毫升濃氫氯酸 , 經 5 分鐘後 , 使混合物濃縮至乾 , 使所得的固體懸浮在醋酸乙酯中並攪拌混合物 1 小時 , 過濾收集固體 , 用醋酸乙酯清洗 , 乾燥侯得到 9 . 0 4 克白色的固體。

將 2 克此固體溶解在 2 6 毫升 6 當量濃度的氫氯酸中並在迴流下加熱 6 小時 , 使混合物冷卻至 0 °C 並用 3 當量濃度氫氧化鈉中和 , 在真空下濃縮 , 使所得的固體懸浮在氯仿中並通過 4 5 微米尼龍濾紙 , 將過濾液濃縮成黃色的油 , 經由快速層析法純化 (用含 1 % 醋酸的 2 : 1 己烷 / 醋酸乙酯溶離) , 得到 8 0 2 毫克 [4 S - 4 α , 9 α , 9 a α] - 1 - 氧 - 4 - 苯基八氫吡啶並 [2 , 1 - c] [1 , 4] 嘔咩 - 9 - 羧酸之白色固體。

(b) 在 [4 S - 4 α , 9 α , 9 a α] - 1 - 氧 - 4 - 苯基八氫吡啶並 [2 , 1 - c] [1 , 4] 嘔咩 - 9 - 羧酸 (5 6 8 毫克 , 2 . 0 6 毫莫耳) 於 1 5 毫升苯的攪拌溶液中 , 在 2 2 °C 及氮氣壓下加入三乙胺 (0 . 2 8 毫升 , 2 . 0 6 毫莫耳) 及二苯基磷醯基疊氮化物 (0 . 4 4 毫升 , 2 . 0 6 毫莫耳) , 使混合物在 2 2 °C 下攪拌 4 5 分鐘及在迴流下攪拌 5 0 分鐘 , 然後加入 2 - 丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (60)

醇 (3 . 2 毫升 , 4 1 . 2 毫莫耳) , 在迴流下再攪拌 2 0 小時後 , 使混合物冷卻至 2 2 °C 並再真空下濃縮 , 將殘留物溶解在醋酸乙酯中 , 所得的溶液用 5 % 檸檬酸、水、飽和的碳酸氫鈉溶液及鹽水清洗 , 將有機層乾燥 (硫酸鈉) 、過濾並在真空下將過濾液濃縮 , 經由快速層析法純化黃色的殘留物 (用 3 : 1 己烷 / 醋酸乙酯溶離) , 得到 4 0 2 毫克 [4 S - 4 α , 9 α , 9 a α] (1 - 氧 - 4 - 苯基八氫吡啶並 [2 , 1 - c] [1 , 4] 嘔咩 - 9 - 基) - 胺甲酸異丙酯之白色固體。

(c) 將 [4 S - 4 α , 9 α , 9 a α] (1 - 氧 - 4 - 苯基八氫吡啶並 [2 , 1 - c] [1 , 4] 嘔咩 - 9 - 基) - 胺甲酸異丙酯 (9 0 0 毫克 , 2 . 7 1 毫莫耳) 及 2 0 % 氫氧化鈣 / C (9 2 0 毫克) 於 7 7 毫升乙醇 / 水 (1 0 : 1) 的混合物 , 在 4 5 p s i 氫氣壓下的 Parr 裝置中搖動 7 2 小時 , 使混合物通過 0 . 4 5 微米尼龍濾紙而將觸媒去除 , 將過濾液濃縮後得到 6 1 0 毫克 2 R , 3 S - 3 - 異丙氧基羰基胺基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸之白色固體 , M S : 2 2 9 (M - 1) 。

(d) 在 2 R , 3 S - 3 - 異丙氧基羰基胺基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸 (3 2 0 毫克 , 1 . 3 9 毫莫耳) 於 5 毫升二氯甲烷的攪拌溶液中 , 依序加入三乙胺 (0 . 5 8 毫升 , 4 . 1 7 毫莫耳) 及 4 - (4 - 氟苯氧基) - 苯磺醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(61)

基氯(460毫克, 1.53毫莫耳), 在22℃下16小時後, 使混合物分佈在1當量濃度氫氯酸及醋酸乙酯中, 將有機層分離並用鹽水清洗, 經由硫酸鈉乾燥, 過濾並將過濾液濃縮後得到480毫克的粗2R, 3S-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺醯基]-3-異丙氧基羰基胺基-六氫吡啶-2-羧酸之淡黃色固體。

(e) 在2R, 3S-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺醯基]-3-異丙氧基羰基胺基-六氫吡啶-2-羧酸(380毫克, 0.77毫莫耳)於5毫升二氯甲烷的攪拌冷卻(0℃)溶液中, 依序加入三乙胺(0.32毫升, 2.31毫莫耳)及苯並三唑-1-氧基參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(510毫克, 1.15毫莫耳), 使所得的溶液在0℃及氮氣壓下攪拌2分鐘後, 加入O-(三甲矽烷基乙基)羥基胺鹽酸鹽(195毫克, 1.15毫莫耳), 使混合物緩慢溫熱至22℃歷時14小時, 在真空下濃縮混合物後, 用水稀釋殘留物並用醋酸乙酯/乙醚(1:1; 3次)萃取, 合併的有機萃取液用飽和的碳酸鈉水溶液(2次)、水(2次)及鹽水(1次)清洗, 有機層經乾燥(硫酸鎂)、過濾、並在真空下濃縮過濾液, 經由快速層析法純化黃色殘留物(用65:35己烷/醋酸乙酯溶離), 得到300毫克(2R, 3S)-1-[4-(4-氟苄氧基)-苯磺醯基]-2-(三甲矽烷基-乙氧基胺磺醯基)-六氫吡啶-胺甲酸異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (62)

丙酯之白色泡綿體，MS：610 (M+1)。

(f) 在 (2R, 3S) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - (三甲矽烷基 - 乙氧基胺磺醯基) - 六氫吡啶 - 胺甲酸異丙酯 (265 毫克，0.44 毫莫耳) 在 4 毫升二氯甲烷的攪拌溶液中，加入 3 毫升三氟醋酸，使所得的無色溶液溫熱至 23 °C 歷時 2 小時並再攪拌 28 小時，在真空下將混合物濃縮成固體 / 泡綿體，使其懸浮在醋酸乙酯 / 己烷 (1 : 6) 並攪拌 10 小時，過濾收集白色的固體，用己烷清洗，經由快速層析法進一步純化 (用含 1 % 醋酸的 7 : 3 醋酸乙酯 / 己烷溶離)，得到 130 毫克 (2R, 3S) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺磺醯基 - 六氫吡啶 - 3 - 基] - 胺甲酸異丙酯之白色固體 / 泡綿體，MS：510 (M+1)。

實例 7

3 - (S) - 4 - (4' - 氟聯苯基 - 4 - 磺醯基) - 2 ,
2 - 二甲基硫嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺

(a) 在已知 (PCT 公告 WO 97 / 20824) 3 - (S) - 二甲基乙基矽烷基 - 2 , 2 - 二甲基 - 四氫 - 2H - 1 , 4 - 噻吡 - 3 - 羧酸酯 (1.17 克，3.70 毫莫耳) 於 6 毫升二氯甲烷的攪拌溶液中，依序加入三乙胺 (1.02 毫升，7.40 毫莫耳) 及 4' - 氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (63)

聯苯磺醯基氯 (1 . 0 克 , 3 . 7 0 毫莫耳) , 使所得的溶液在 23 °C 下攪拌 5 6 小時 , 用二氯甲烷稀釋反應混合物並用水清洗 , 在真空下濃縮有機層 , 將殘留物溶解在甲醇中 , 使混合物在迴流下加熱 6 小時 , 將混合物冷卻至 23 °C 並在真空下濃縮 , 經由快速層析法純化殘留物 (用含 0 . 1 % 醋酸的 3 : 7 醋酸乙酯 / 己烷溶離) , 得到 670 毫克 3 - (S) - 4 - (4 ' - 氟聯苯基 - 4 - 磺醯基) - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸之白色泡綿體 / 固體 , M S : 427 (M + N H ₄) 。

(b) 在 3 - (S) - 4 - (4 ' - 氟聯苯基 - 4 - 磺醯基) - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸 (605 毫克 , 1 . 48 毫莫耳) 於 5 毫升二氯甲烷的攪拌冷卻 (0 °C) 溶液中 , 在氮氣壓下加入三乙胺 (0 . 62 毫升 , 4 . 43 毫莫耳) , 加入苯並三唑 - 1 - 氧基參 (二甲胺基) 鎘六氟磷酸鹽 (980 毫克 , 2 . 22 毫莫耳) , 使所得的溶液攪拌 5 分鐘後 , 加入 O - (三甲矽烷基乙基) 羥基胺鹽酸鹽 (376 毫克 , 2 . 22 毫莫耳) , 將冰浴移走 , 使混合物在 23 °C 下攪拌 20 小時 , 用氯化銨水溶液稀釋混合物並用 1 : 1 醋酸乙酯 / 乙醚萃取 (3 次) , 合併的有機萃取液用飽和的碳酸鈉水溶液 (2 次) 、 水 (1 次) 及鹽水 (1 次) 清洗 , 有機層經乾燥 (硫酸鎂) 、 過濾 、 並在真空下濃縮過濾液 , 經由快速層析法純化黃色油 (用 3 : 7 醋酸乙酯 / 己烷溶離) , 得到 650 毫克 3 - (S) - 4 - (4 ' - 氟聯苯基 - 4 - 磺醯基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (64)

2, 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸 (2 - 三甲矽烷氮基 - 己氧基) - 醯胺之白色泡綿體, MS : 523 (M - 1)。

(c) 將 3 - (S) - 4 - (4' - 氟聯苯基 - 4 - 磺醯基) - 2, 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸 (2 - 三甲矽烷氮基 - 己氧基) - 醯胺 (650 毫克, 1.24 毫莫耳) 於 8 毫升三氟醋酸的溶液在 22 °C 下攪拌 16 小時, 在真空下濃縮混合物, 用二氯甲烷及乙醚碾製殘留物, 將溶劑去除後得到 550 毫克的褐色固體, 將固體懸浮在 1 : 1 乙醚 / 己烷並溫和攪拌 20 小時, 過濾收集固體 (用 1 : 1 乙醚 / 己烷清洗) 並乾燥後得到 470 毫克 3 - (S) - 4 - (4' - 氟聯苯基 - 4 - 磺醯基) - 2, 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸醯胺之白色固體, MS : 423 (M - 1)。

實例 8

3 - (S) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2, 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸醯胺

(a) 在已知 (Beigian Patent Publication BE 893025) 2, 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸 (600 毫克, 3.42 毫莫耳) 於 10 毫升 1 : 1 水 / 二噁烷的攪拌冷卻 (0 °C) 溶液中, 加入 6 當量濃度氫氧化鈉 (1.2 毫升, 7.1 毫莫耳), 在所得的溶液中加 4 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (65)

4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基氯 (1 . 0 8 克 , 3 . 7 7 毫莫耳) , 在 3 0 及 6 0 分鐘後加入 1 克的 4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基氯及 1 . 2 毫升 6 當量濃度氫氧化鈉 , 用水稀釋混合物 (p H 約 1 2) 並用乙醚萃取 (1 次) , 乙醚層用 1 當量濃度氫氧化鈉清洗 , 用濃氫氯酸將合併的鹼性水層酸化成 p H 3 , 用醋酸乙酯萃取酸性混合物 (3 次) , 合併的有機萃取液經乾燥 (硫酸鈉) 、過濾並在真空下將過濾液濃縮後得到 8 2 0 毫克 3 - (S) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸之白色固體 , M S : 4 3 8 (M - 1) 。

(b) 在 3 - (S) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸 (8 2 0 毫克 , 1 . 8 7 毫莫耳) 於 5 毫升二氯甲烷的攪拌冷卻 (0 ° C) 溶液中 , 在氮氣壓下加入三乙胺 (0 . 5 2 毫升 , 3 . 7 4 毫莫耳) , 加入苯並三唑 - 1 - 氧基參 (二甲胺基) 鎘六氟磷酸鹽 (1 . 2 4 克 , 2 . 8 1 毫莫耳) , 使所得的溶液攪拌 5 分鐘後 , 加入 O - (三甲矽烷基乙基) 羥基胺鹽酸鹽 (5 5 0 毫克 , 3 . 7 4 毫莫耳) , 將冰浴移走 , 使混合物在 2 3 ° C 下攪拌 1 6 小時 , 用氯化銨水溶液稀釋混合物並用醋酸乙酯萃取 (3 次) , 合併的有機萃取液用水及鹽水清洗 , 經由硫酸鈉乾燥 , 過濾並濃縮過濾液後得到黏稠的黃色油 , 經由快速層析法純化 (用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (66)

1 : 3 醋酸乙酯 / 己烷溶離) , 得到 270 毫克 3 - (S) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸 (第三丁基二甲基矽烷氧基) - 醯胺之白色泡綿體 , MS : 569 (M + 1) 。

(c) 在 3 - (S) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸 (第三丁基二甲基矽烷氧基) - 醯胺 (270 毫克 , 0 . 47 毫莫耳) 於 10 毫升四氫呋喃的攪拌冷卻 (0 °C) 溶液中 , 加入兩滴濃氫氯酸 , 經 30 分鐘後 , 用 15 毫升四氫呋喃稀釋混合物 , 在真空下將混合物濃縮至約 5 毫升 , 用四氫呋喃將體積調整至約 25 毫升 , 並再度將混合物濃縮至約 5 毫升 , 將此步驟再重複兩次後 , 將混合物濃縮至乾 , 使所得的固體懸浮再己烷與乙醚的混合物中並攪拌混合物 16 小時 , 過濾收集固體 , 用乙醚清洗 , 乾燥後得到

180 毫克 3 - (S) - 4 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 , 2 - 二甲基 - 硫嗎福啉 - 3 - 羧酸經醯胺之白色固體 , MS : 453 (M - 1) ; ¹H NMR (400 MHz , dms o - d₆) δ 10 . 63 (s , 1 H) , 8 . 80 (bs , 1 H) , 7 . 59 - 7 . 61 (m , 2 H) , 7 . 46 - 7 . 50 (m , 2 H) , 7 . 17 - 7 . 21 (m , 2 H) , 7 . 09 - 7 . 12 (m , 2 H) , 5 . 12 (s , 2 H) , 3 . 99 (s , 1 H) , 3 . 87 - 3 . 93 (m , 1 H) , 3 . 69 (d , 1 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (67)

， $J = 12.7 \text{ Hz}$) ， $2.78 - 2.86$ (m , 1 H) ， $2.44 - 2.50$ (m , 1 H) ，
 1.35 (s , 3 H) ， 1.12 (s , 3 H) 。

製備 1

4 - (4 - 氟苯氧基) 苯基磺醯基氯

在 4 - 羥基苯磺酸鈉鹽二水合物 (5 . 13 克 ,
 22 . 1 毫莫耳) 於 23 毫升 1 當量濃度氫氧化鈉的攪拌
 溶液中，加入 4 - 氟苄基溴 (3 . 3 毫升， 26 . 5 毫莫
 耳) 在 20 毫升乙醇的溶液，使混合物在迴流下加熱 2 天
 ，然後冷卻至環境溫度 (22 °C) 並形成白色的沈澱，過
 濾收集片狀的白色固體，用醋酸乙酯及乙醚清洗，乾燥後
 得到 4 . 95 克 4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺酸鈉鹽，將
 4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺酸鈉鹽 (13 . 0 克，
 42 . 7 毫莫耳) 於 50 毫升亞硫酸氯及 2 滴二甲基甲醯
 胺的溶液溫和迴流加熱 8 小時，將混合物濃縮成黃色固體
 ，使其懸浮在醋酸乙酯中並過濾，將過濾液濃縮後得到
 11 . 2 克 4 - (4 - 氟苯氧基) 苯基磺醯基氯之淡黃色
 固體： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ
 $7.95 - 7.98$ (m , 2 H) ， $7.38 - 7.41$
 (m , 2 H) ， $7.08 - 7.12$ (m , 4 H) ，
 5.12 (s , 2 H) 。

製備 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (68)

3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基氯

在 4 - 氟酚 (5 . 0 克 , 4 4 . 6 毫莫耳) 於 5 0 毫升甲苯的攪拌溶液中 , 在環境溫度 (2 2 °C) 下加入氫化鈉 (6 0 % 在礦物油中的懸浮液 , 7 . 7 8 克 , 4 4 . 6 毫莫耳) , 經 2 0 分鐘後 , 緩慢加入 1 , 3 - 丙磺 (3 . 9 毫升 , 4 4 . 6 毫莫耳) 在甲苯中的溶液並將混合物攪拌 1 6 小時 , 經由加入甲醇使反應淬火 , 在真空下將混合物濃縮成灰色的固體 , 使此固體懸浮在醋酸乙酯中 , 過濾 , 收集固體並乾燥 , 得到 1 0 . 9 克 3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺酸鈉鹽之灰色粉末 , 將 3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺酸鈉鹽 (2 . 0 克 , 7 . 8 毫莫耳) 在 1 0 毫升亞硫醯氯及 1 滴二甲基甲醯胺中的溶液在迴流下加熱 1 6 小時 , 然後使混合物冷卻至 0 °C , 用 2 5 毫升乙醚稀釋 , 緩慢加入水使反應淬火 , 將有機層去除並用 2 5 毫升乙醚萃取水層 , 合併的有機層用鹽水清洗 , 經由硫酸鈉乾燥 , 過濾及濃縮後得到 1 . 7 5 克 3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基氯的黃色油 : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) δ 6 . 9 6 - 7 . 0 0 (m , 2 H) , 6 . 8 0 - 6 . 8 4 (m , 2 H) , 4 . 1 0 (t , 2 H , $J = 5 . 5 \text{ Hz}$) , 3 . 9 1 (t , 2 H , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) , 2 . 4 7 - 2 . 5 4 (m , 2 H) .

製備 3

4' - 氟聯苯磺醯基氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (69)

將氯磺酸 (8 . 7 毫升 , 0 . 1 3 莫耳) 逐滴添加至攪拌冷卻 (0 °C) 的 4 - 氟聯苯 (1 0 . 2 克 , 5 9 毫莫耳) 中 , 在 0 °C 下經 3 0 分鐘後 , 將反應混合物倒入冰中 , 過濾收集所得的白色沈澱物並溶解在氯仿中 , 氯仿溶液用水及鹽水清洗 , 經由硫酸鎂乾燥並濃縮後得到白色的固體 , 將所要的 4 ' - 氟聯苯磺醯基氯 (4 . 3 克) 從 4 ' - 氟聯苯基磺酸分離係使後者從醋酸乙酯結晶並使殘留的物質從己烷結晶。

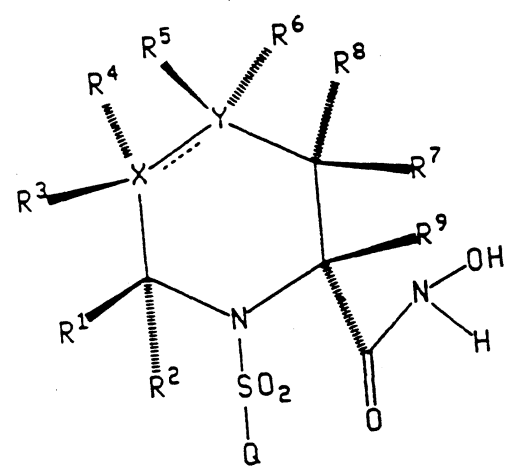
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 芳基磺醯基氧肟酸衍生物)
一種下式之化合物



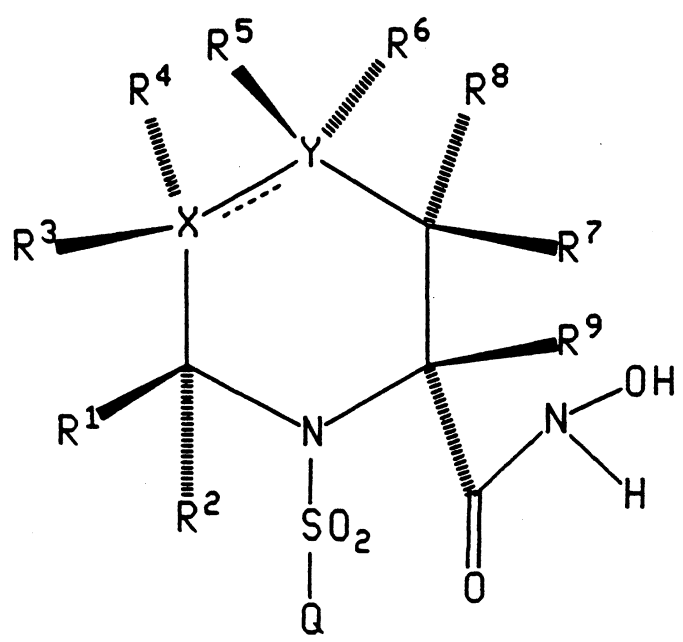
I

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱： ARYLSULFONYL HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES)

A compound of the formula



I

訂

錄

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱:
其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及
Q相同於發明說明中之定義,可用於治療選自包括關節炎
、癌症、組織潰瘍、黃斑變性、再狹窄症、牙周病、大疱
性表皮鬆解、鞏膜炎的情形及具有基質金屬蛋白酶活性特
徵之其他疾病例如A I D S、敗血症、敗血性休克及與
T N F的製造相關之其他疾病,此外,本發明化合物可與
治療關節炎的標準非類固醇消炎劑(N S A I D ' S)及止
痛劑結合使用,並摻混細胞毒性藥劑例如阿黴素、柔毛黴
素、順-鉑、鬼臼乙叉甙、紅豆杉醇、達克斯特(taxotere
)及其他生物鹼例如長春新鹼供治療癌症。

英文發明摘要(發明之名稱:)

wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ and Q are as defined above, useful in the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis, cancer, tissue ulceration, macular degeneration, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, scleritis, and other diseases characterized by matrix metalloproteinase activity, AIDS, sepsis, septic shock and other diseases involving the production of TNF. In addition, the compounds of the present invention may be used in combination therapy with standard non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID'S) and analgesics, and in combination with cytotoxic drugs such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere and other alkaloids, such as vincristine, in the treatment of cancer.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (15)

修正
補充
本90年11月9日

基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2-羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶
- 3-基} - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - { 2-羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (啞 - 5-基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 3-基 } - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - { 2-羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (吡啶 - 4-基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 3-基 } - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - { 1 - [4 - (4-氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2-羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 3-基 } - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - (1 - { 4 - [2 - (4-氟苄基) - 乙氧基] - 苯磺醯基 } - 2-羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 3-基) - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - { 2-羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (2-吡啶 - 4-基 - 乙氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 3-基 } - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - { 1 - [4 - (苯並噻啞 - 2-基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2-羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 3-基 } - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - { 2-羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (5-三氟甲基 - 苯並噻啞 - 2-基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 3-基 } - 胺甲酸甲酯;

(2 R, 3 S) - { 2-羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正
補充
本90年1月9日

五、發明說明(19)

基 - 苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺;

(3 R) - 2, 2 - 二甲基 - 4 - [4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 嗎福啉 - 3 - 羧酸羥醯胺;

(2 R, 4 R) - 1 - [4 - (2 - 氯 - 噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸;

(2 R, 4 R) - 2 - 羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (噻唑 - 5 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸;

(2 R, 4 R) - 2 - 羥基甲醯基 - 1 - [4 - (吡啶 - 4 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸;

(2 R, 4 R) - 1 - {4 - [2 - (4 - 氟苯基) - 乙氧基] - 苯磺醯基} - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸;

(2 R, 4 R) - 2 - 羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (2 - 吡啶 - 4 - 基乙氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸;

(2 R, 4 R) - 1 - [4 - (苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸;

(2 R, 4 R) - 2 - 羥基胺甲醯基 - 1 - [4 - (5 - 三氟甲基 - 苯並噻唑 - 2 - 基甲氧基) - 苯磺醯基] - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正
補充 90.11.9

五、發明說明(23)

醯基〕-5-羥基-六氫吡啶-2-羧酸羥醯胺；

(2 R , 3 S) - 1 - (4 - 苄氧基 - 苯磺醯基) - 3 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；

(2 R , 4 S) - 1 - (4 - 苄氧基 - 苯磺醯基) - 4 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；

(2 R , 4 S) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 4 - 羥基 - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；

1 - (4 - 丁氧基 - 苯磺醯基) - 3 - (嗎福啉 - 4 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺

1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 3 - (嗎福啉 - 4 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；

1 - [3 - (氟苄氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 3 - (嗎福啉 - 4 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；

1 - (4 - 丁氧基 - 苯磺醯基) - 3 - (吡咯啉 - 1 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；

1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 3 - (吡咯啉 - 1 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；

1 - [3 - (4 - 氟苄氧基) - 丙 - 1 - 磺醯基] - 3 - (吡咯啉 - 1 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺；
及

1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基
胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸。

本發明也關於一種藥學組成物，供 (a) 在包括人類之哺乳動物上治療選自包括關節炎、癌症、細胞毒性抗癌劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

， 3 . 3 3 毫莫耳) 的攪拌溶液中，在環境溫度下加入苯並三唑 - 1 - 氧基參 (二甲胺基) 鎘六氟磷酸鹽 (5 3 5 毫克， 1 . 2 1 毫莫耳)，使所得的混合物攪拌 2 4 小時，用醋酸乙酯稀釋混合物並用 1 莫耳濃度氫氨酸水溶液、碳酸氫鈉水溶液及鹽水清洗，有機混合物經由硫酸鎂乾燥，過濾並將過濾液濃縮，經由矽膠層析法純化粗產物 (用 2 % 在二氯甲烷中的甲醇溶離)，得到 (2 R，4 R) - 4 - [2 - 苄氧胺磺醯基 - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 4 - 羰基] - 六氫吡啶 - 1 - 羧酸第三丁酯之無色固體。

(i) 將 (2 R，4 R) - 4 - [2 - 苄氧胺磺醯基 - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 4 - 羰基] - 六氫吡啶 - 1 - 羧酸第三丁酯 (5 0 0 毫克， 0 . 8 1 毫莫耳) 及 5 % Pd / 硫酸鋇 (2 5 0 毫克) 在 1 0 毫升甲醇中的混合物在 4 0 p s i 的氫氣壓下搖動 1 . 5 小時，使混合物經由尼龍過濾並將過濾液濃縮，得到 (2 R，4 R) - 4 - [2 - 羥基胺甲磺醯基 - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡啶 - 4 - 羰基] - 六氫吡啶 - 1 - 羧酸第三丁酯之無色固體，其不再純化而直接在下一步驟使用。

(j) 將氯化氫氣體通入 (2 R，4 R) - 4 - [2 - 羥基胺甲磺醯基 - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7 修正
B7 補充 本90年11月9日

五、發明說明 (54)

- 4 - 羰基] - 六氫吡啶 - 1 - 羧酸第三丁酯 (4 2 0 毫克 , 0 . 8 毫莫耳) 的冷卻 (0 °C) 溶液 1 0 分鐘 , 再經 2 0 分鐘後將混合物濃縮 , 得到 (2 R , 4 R) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯磺醯基) - 4 - (六氫吡啶 - 1 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺鹽酸鹽之無色固體 : 質譜 (大氣壓力化學游離 ; 鹼性模式) m / e (M + H) 4 2 7 , 3 6 6 ; ¹ H N M R (二甲亞碸 - d₆ , 4 0 0 M H z , p p m) δ 1 0 . 7 0 (b d , 1 H , J = 2 . 7 H z) , 9 . 0 6 (b s , 2 H) , 8 . 8 4 (b s , 1 H) , 7 . 7 0 (d d , 2 H , J = 8 . 9 , 2 . 9 H z) , 7 . 0 6 (d d , 2 H , J = 8 . 9 , 2 . 9 H z) , 4 . 4 2 (b s , 1 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 8 0 - 3 . 2 0 (m , 6 H) , 3 . 0 4 (m , 4 H) , 2 . 7 6 (m , 1 H) , 1 . 7 9 (b d , 1 H , J = 1 3 . 5 H z) , 1 . 5 2 (b d , 1 H , J = 1 2 . 6 H z) , 1 . 3 2 (m , 1 H) , 1 . 1 4 (m , 1 H) 。

實例 2

(2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯

(a) 在 (2 R , 4 R) - 六氫吡啶 - 2 , 4 - 二羧酸 2 - 第三丁酯 4 - 甲酯 (9 2 0 毫克 , 3 . 7 8 毫莫耳)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

A7
B7

修正
補充

本90年11月9日

五、發明說明 (57)

胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯之白色泡綿體 : M S
(大氣壓力化學游離) 酸性模式 , 4 1 7 (M - 1) ; ¹ H
N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 6 . 9 4 -
6 . 9 7 (m , 2 H) , 6 . 8 0 - 6 . 8 3 (m , 2 H
) , 4 . 5 6 (s , 1 H) , 4 . 0 3 (t , 2 H , J =
5 . 3 H z) , 3 . 8 3 (d , 1 H , J = 1 2 . 9 H z
) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 3 . 1 5 - 3 . 2 8 (m ,
3 H) , 2 . 7 6 (t , 1 H , J = 1 1 . 5 H z) ,
2 . 5 4 (d , 1 H , J = 1 3 . 5 H z) , 2 . 2 6 (d , 2 H , J = 5 . 9 H z) , 2 . 0 2 (m , 1 H , J = 1 3 . 0 H z) , 1 . 7 3 - 1 . 7 8 (m , 1 H) , 1 . 5 6 - 1 . 6 2 (m , 1 H) 。

實例 3

(2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸

在 (2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基胺磺醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯 (4 0 0 毫克 , 0 . 9 6 毫莫耳) 於 5 毫升甲醇 / 水混合物 (1 0 : 1) 的攪拌冷卻 (0 ° C) 溶液中 , 加入氫氧化鋰單水合物 (1 2 0 毫克 , 2 . 8 8 毫莫耳) , 在 0 ° C 下 3 小時後 , 加入預先浸漬 (甲醇) 的 Amberlite 樹脂 (4 . 1 克) , 過濾混合物並將過濾液濃縮 , 得到 3 7 0 毫克 (2 R , 4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苯氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綠

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (58)

) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸之白色泡綿體 : M S (大氣壓力化學游離) 酸性模式 , 4 0 3 (M - 1) 。

實例 4

(2 R , 4 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯

4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基氯 , M S : 4 6 5
(M - 1) 。

根據類似於實例 2 揭示之方法 , 使用試劑製備實例 4 之標題化合物。

實例 5

(2 R , 4 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸 M S :

4 5 1 (M - 1)

根據類似於實例 3 揭示的方法 , 從 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺磺醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯製備實例 5 之標題化合物。

實例 6

2 R , 3 S - { 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 3 - 基 } - 胺基甲酸異丙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A8
B8
C8
D8

修正
補充
本91年4月26日

六、申請專利範圍

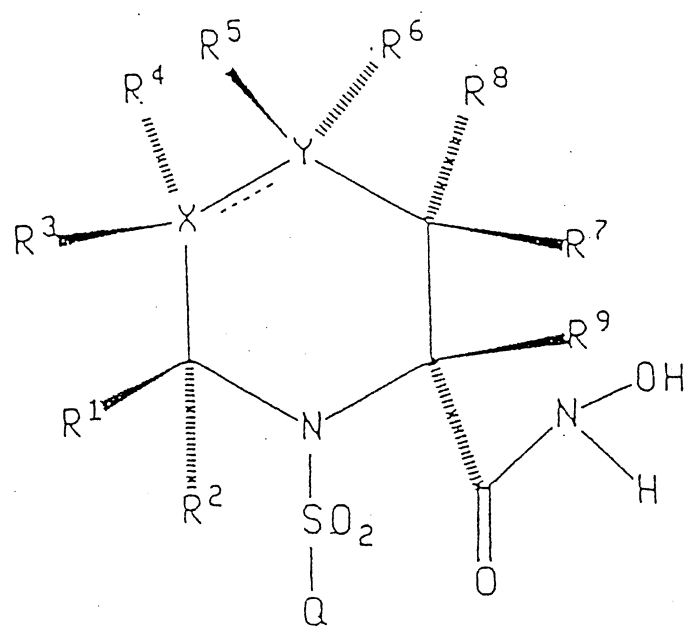
附件一 A 第87101709號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

公 告 本

民國91年4月修正

1. 一種下式之化合物：



或其藥學上可被接受之鹽類，其中虛線代表一個視需要選用之雙鍵；

X 為碳；

Y 為碳；

R¹、R²、R³、R⁴及R⁹皆為氫；



R⁵及R⁶分別獨立為氫或-C-Z，其中Z為-O R¹¹或六氫吡啶基，其中R¹¹為氫或(C₁-C₄)烷基；

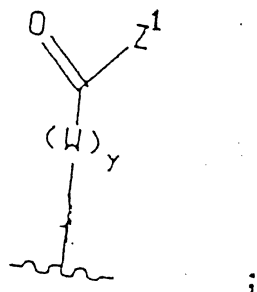
R⁷及R⁸分別獨立為氫，(C₁-C₄)烷基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍



其中

y 為 1 ；

W 為 $>NR^{24}$ ；

Z^1 為 $-OR^{12}$ ，其中 R^{12} 為 $(C_1 - C_6)$ 烷基，

R^{24} 為氫或 $(C_1 - C_4)$ 烷基；

Q 為苯基， $(C_1 - C_6)$ 烷基苯基， $(C_1 - C_6)$ 烷基苄氧基，苯基 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基苯基或苯基苄氧基，每一者皆可經選自鹵素及 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基中之取代基所取代；

其條件是當 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 都定義為氫或 $(C_1 - C_6)$ 烷基時，虛線代表一個雙鍵。

2．如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中其條件是只有在當 R^8 不是氫時， R^7 不是氫；及

其條件是只有在當 R^5 不是氫時， R^6 不是氫。

3．如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 及 R^9 皆為氫。

4．如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $R^7 - R^9$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

中至少一者不為氫。

5．如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^7 - R^9$ 中至少一者為(C₁ - C₄)烷基。

6．如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^7 - R^8$ 中至少一者為甲基。

7．如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^7 與 R^8 皆為甲基。

8．如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自包括：

(2 R，4 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸；

(2 R，4 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸甲酯；

(2 R，4 R) - 1 - [3 - (4 - 氟苄氧基) - 丙基 - 1 - 磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 4 - 羧酸；

(2 R，3 S) - { 1 - [4 - (4 - 氟苄氧基) - 苯磺醯基] - 2 - 羥基胺甲醯基 - 六氫吡啶 - 3 - 基 } - 胺甲酸異丙酯；及

(2 R，4 R) - 1 - (4 - 甲氧基苯磺醯基) - 4 - (六氫吡啶 - 1 - 羰基) - 六氫吡啶 - 2 - 羧酸羥醯胺鹽酸鹽。

9．一種用於(a)在包括人類之哺乳動物上治療選自包括關節炎、癌症、細胞毒性抗癌劑之協同作用、組織潰瘍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

、斑狀變性、再狹窄症、牙周病、大疱性表皮鬆解、鞏膜炎的情形，及結合 N S A I D ' S 及止痛劑供治療具有基質金屬蛋白酶活性特徵之其他疾病例如 A I D S 、敗血症、敗血性休克及與 T N F 的製造相關之其他疾病，或 (b) 抑制基質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子 (T F N) 的製造的醫藥組成物，其係包含有效治療劑量的如申請專利範圍第 1 項中所定義之式 I 化合物或其藥學上可被接受之鹽類，以及藥學上可被接受之載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂