

公告本

86. 7. 16 修正
年 月 日 補充

316235

申請日期	84. 1. 25
案 號	84100643
類 別	Int. Cl. A61K 31/39

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

316235

附件四

發明專利說明書

一、發明 新型名稱	中 文	降眼壓用醫藥組成物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR REDUCING OPTICAL PRESSURE
二、發明 創作人	姓 名	(1)小河 貴裕 (2)出口 敬章
	國 籍	日本國
	住、居所	(1)日本國兵庫縣西宮市愛宕山八番23號 (2)日本國兵庫縣神戶市長田區庄田町三丁目五番 10-1102號
三、申請人	姓 名 (名稱)	千壽製藥股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區平野町二丁目5番8號
	代 表 人 姓 名	吉田 祥二

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

316235

(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
日 本 1994.1.27 7470/1994

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 (3)

發明領域

本發明係有關一種具有優異局部作用之包括 1,5-苯駢氧硫柒園 (1,5-benzoxathiepine) 衍生物之眼用組成物，以及預防與治療眼疾之方法，包括投予該衍生物。

發明背景

青光眼是一種眼內壓超過 10-20 mmHg 之正常範圍所導致之視力障礙的病態，為一種棘手的眼疾之一。目前青光眼之療法係降低眼內壓。長久以來供青光眼化學治療使用之藥劑為膽鹼同效劑 [以毛果芸香鹼 (pilocarpine) 為代表] 及抗膽鹼酯酶劑，均作為眼用滴劑。但此等藥物會引起嚴重副作用，例如因瞳孔收縮、眼充血及其它症狀而引起之黑暗感，以及長期連續投藥時引起之虹膜囊腫，虹膜黏連，白內障及視網膜剝離等。雖然交感神經同效劑如腎上腺素及帝皮威福林 (dipivefrine) 曾使用於降眼壓作用，但其使用僅限於開放角隅性青光眼，且可能引起散瞳，眼瞼炎及結合膜色素沈著，以及系統性症狀例如心搏率加快及高血壓。近年來廣泛使用 β -阻斷劑如提莫洛 (timolol)，平多洛 (pindolol) 及卡帖歐洛 (carteolol)，其優點為滴注此等藥劑可抑制水性體液產生及降低眼壓，但不會作用在瞳孔。然而此等藥物容易引起局部症狀，例如眼乾感，過敏性眼瞼炎及表層性角膜炎。唯一一組可系統性長期連續投藥之降眼壓劑為碳酸脫水酶抑制劑，如乙醯唑醯胺 (acetazolamide) 及甲基唑醯胺 (methazolamide)，但其可能引起胃腸障礙，輸尿管結石及電解質異常等。近年來，有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

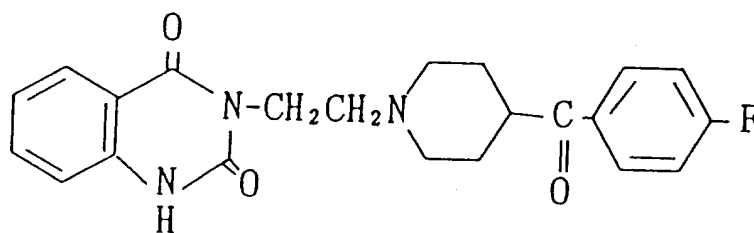
裝

訂

五、發明說明(4)

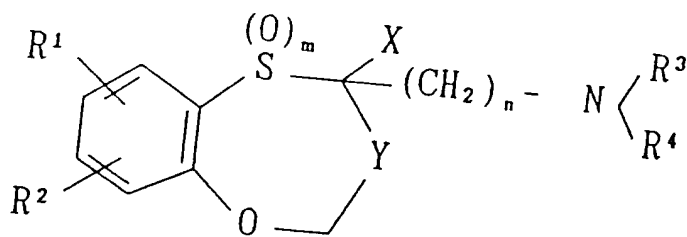
報告指出血管加壓素轉化酶抑制劑(可抑制參與血壓調節之腎活素-血管加壓素系統)及血管加壓素 II 拮抗劑可用於青光眼療法, 但皆未曾付諸實際應用。

最近之報告指出, 可阻斷血清素(5-HT₂)受體之下式所示凱唐西林(Ketanserin)



當投予單眼時可同時降低雙眼的眼內壓[眼科藥理期刊, V01.3, No.4, pp279-291(1987)]。

EP-A-145494及美國第4751316號專利案教示具有與凱唐西林完全不同化學結構之下式所示化合物及其塩



[式中 R¹及 R²各自為氫、鹵素、羥基、低碳烷基或低碳烷氧基; R³及 R⁴各自為氫, 選擇性取代之低碳烷基, 選擇性取代之環烷基或選擇性取代之芳烷基, 或與毗鄰氮原子共同形成選擇性取代環; X 為氫, 選擇性取代之低碳烷基, 選擇性取代之芳基或選擇性酯化或醃胺化羧基; Y 為 >C=O 或 >CH-OR⁵, 其中 R⁵為氫, 醃基或選擇性取代之胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

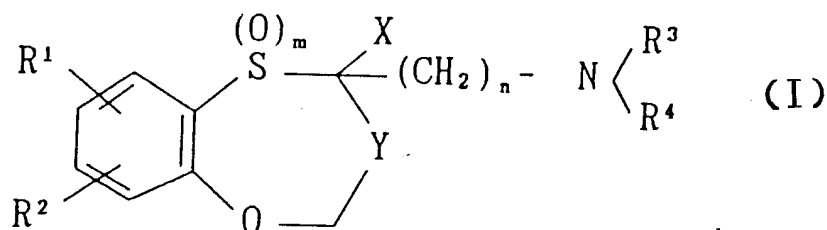
甲 醯 基 ; m 為 0 至 2 之 整 數 ; 及 n 為 1 至 6 之 整 數 ,]

具有優異的血清素 S_2 受體阻斷作用，鈣拮抗作用，腦血管收縮緩解作用，腎循環改善作用，利尿作用及抗血栓生成作用，且可用於預防及治療缺血性心臟病如心絞痛及心肌梗塞，血栓，高血壓，及腦循環障礙如腦血管收縮及暫時性缺血之發作。然而未曾報告此等化合物之眼部作用，特別是局部眼部作用。

開發眼用劑藥劑時須注意效果僅發揮在滴注位置，如此可避免通過系統循環系及中樞神經系。亦即僅產生局部作用，希望該藥劑不會對任何其它目標病灶以外的部位產生任何影響或產生系統性之影響。因此有需要開發一種具有局部作用較少引起副作用且可安全地使用的眼用藥劑。

發明概述

本發明人等發現下式化合物及其鹽



[式 中 R^1 及 R^2 各 自 為 氫， 鹵 素， 經 基， 低 碳 烷 基 或 低 碳 烷 基 或 低 碳 烷 氧 基； R^3 及 R^4 各 自 為 氫， 選 擇 性 取 代 之 低 碳 烷 基， 選 擇 性 取 代 之 環 烷 基 或 選 擇 性 取 代 之 芳 烷 基， 或 與 毗 鄰 氮 原 子 共 同 形 成 選 擇 性 取 代 環； X 為 氫， 選 擇 性 取 代 之 低 碳 烷 基， 選

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

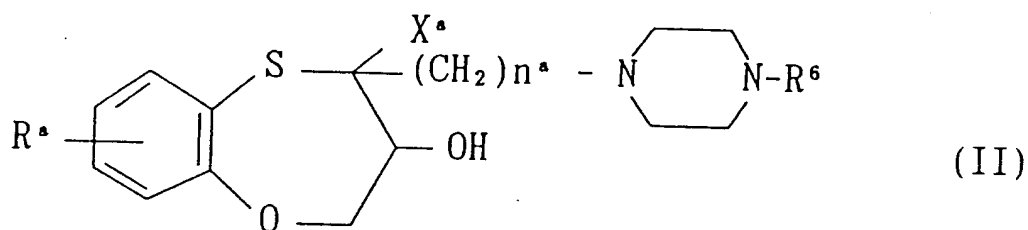
6

擇性取代之芳基或選擇性酯化或醃胺化羧基；Y
為 $>C=O$ 或 $>CH-OR^5$ ，其中 R^5 為氫，醃基或選擇性取
代之胺甲醃基；m 為 0 至 2 之整數；及 n 為 1 至
6 之整數，以下稱為化合物 (I)]

不會受 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ，X，m 或 n 種類之太大影響而可
用作眼用藥劑，發揮局部作用，特別是優異的眼內壓降低
作用，長期使用時罕見顯示副作用，因而可安全地用作眼
藥劑。

因此，本發明提供：

- (1) 一種眼用組成物，含有化合物 (I) 或其鹽；
- (2) 一種降眼壓組成物，含有化合物 (I) 或其鹽；
- (3) 如上 (2) 之降眼壓組成物，含有下式化合物或其鹽，



式中 R^6 為選擇性取代苯基， R^a 為低碳烷氧基， X^a 為低
碳烷氧羰基及 n^a 為 2 至 4 之整數 [以下稱為化合物 (II
)]；

- (4) 如上 (3) 之降眼壓組成物，其中該低碳烷氧基為甲氧
基；
- (5) 如上 (3) 之降眼壓組成物，其中該低碳烷氧羰基為甲
氧羰基；
- (6) 如上 (3) 之降眼壓組成物，其中 R^6 為苯基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

- (7) 如上(3)之降眼壓組成物，其中 n^a 為 3；
- (8) 如上(2)之降眼壓組成物，含有順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基-1-六氫吡啶基)-丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯(以下稱為化合物 A)或其塩；
- (9) 一種預防與治療眼疾之方法，包括投予醫藥上有效量之化合物(I)或其塩；
- (10) 一種降低眼內壓之方法，包括投予醫藥上有效量之化合物(I)或其塩；
- (11) 如上(10)之方法，包括投予醫藥上有效量之化合物(II)或其塩；
- (12) 如上(11)之方法，其中低碳烷氧基為甲氧基；
- (13) 如上(11)之方法，其中低碳烷氧基為甲氧羰基；
- (14) 如上(11)之方法，其中 R^6 為苯基；
- (15) 如上(11)之方法，其中 n^a 為 3；及
- (16) 如上(10)之方法，包括投予化合物 A 或其塩。

圖式之簡單說明

第 1 圖為着色兔子接受滴注試驗藥物後眼內壓之經時變化圖。

第 2 圖為着色兔子接受滴注生理食塩水後眼內壓之經時變化圖。

發明之詳細說明

上式中， R^1 及 R^2 各自為氫，鹵素，羥基，低碳烷基或低碳烷氧基。

五、發明說明(8)

R^1 及 R^2 表示之鹵素範例為氟、氯、溴及碘。 R^1 及 R^2 表示之低級烷基為例如包含具有1至6個碳原子之烷基如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第二丁基及第三丁基。 R^1 及 R^2 表示之低級烷氧基之範例包含具1至6個碳原子之烷氧基如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基及第三丁氧基。 R^1 及 R^2 之一者較佳為氫而另一者較佳為低級烷氧基，更好是鍵結至苯駢氧硫茱園主幹7-位置之低級烷氧基。

R^3 及 R^4 各自為氫，選擇性取代低級烷基，選擇性取代環烷基或選擇性取代芳烷基，或 R^3 與 R^4 連同毗鄰氮原子共同組合形成選擇性取代環。

R^3 及 R^4 表示之低級烷基之範例包含具1至6個碳原子之烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二-丁基及第三-丁基。低級烷基可於可取代位置由一或兩個選自下列之取代基取代： C_3-C_8 環烷基（例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基），鹵素（如氟、氯、溴及碘），羥基，低級（ C_1-C_4 ）烷氧基（例如甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基），低級（ C_1-C_5 ）烷醯氧基（例如乙醯氧基、丙醯氧基、丁醯氧基及特戊醯氧基），一-或二-低級（ C_1-C_4 ）烷胺基（例如甲胺基、二甲胺基及甲基乙胺基）， C_3-C_8 環烷胺基（例如環戊胺基及環己胺基），低級（ C_1-C_5 ）烷醯胺基（例如乙醯胺基及丙醯胺基），苯甲醯胺基，低級（ C_1-C_4 ）烷硫基（例如甲硫基、乙硫基、丙硫基及丁硫基），胺甲醯基，N-低級（ C_1-C_4 ）烷基胺甲醯基（例如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

甲基胺甲醯基及乙基胺甲醯基)，N,N-二-低級(C₁-C₄)烷基胺甲醯基(例如二甲基胺甲醯基，二乙基胺甲醯基及甲基乙基胺甲醯基)等。

R³及R⁴表示之環烷基範例包含具3至8個碳原子之環烷基如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基及環辛基。環烷基可於可取代位置由一至四個選自下列之取代基取代：低級(C₁-C₄)烷基(例如甲基、乙基、丙基及丁基)，低級(C₁-C₄)烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基)，低級(C₁-C₅)烷醯胺基(例如乙醯胺基)，羥基等。

R³及R⁴表示之芳烷基之範例包含苯基-低級(C₁-C₄)烷基，如苄基，苯乙基，3-苯基丙基， α -甲基苄基， α -乙基苄基， α -甲基苯乙基， β -甲基苯乙基及 β -乙基苯乙基。此等芳烷基中之苯基可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素(如氟、氯、溴及碘)，低級(C₁-C₄)烷基(如甲基、乙基、丙基及丁基)，低級(C₁-C₄)烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基)，亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。取代之芳烷基之範例有2-(4-氯苯基)乙基，2-(4-羥苯基)乙基，2-(4-甲氧基苯基)乙基，2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基，2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙基，2-(3,4-亞甲基二氧苯基)乙基，2-(對-甲苯基)乙基，3,4-二甲氧苄基，3,4-亞甲基二氧苄基，3,4,5-三甲氧苄基，4-乙基苄基及4-氯苄基。

由R³及R⁴連同毗鄰氮原子組合形成的環為例如環系胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

基，它除了氮原子外可含有一個雜原子例如氮，氧及硫。環之範例包含5至7員環系胺基，如吡咯啉基，嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基及高六氫吡嗪基。環系胺基可於可取代位置含有1至4個取代基，而此等取代基之範例有低碳(C₁-C₄)烷基(例如甲基，乙基，丙基及丁基)，芳基，芳烷基，醯基及雜環系基。作為環系胺基取代基之芳基為例如C₆-C₁₀芳基如苯基。芳基可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素(如氟、氯、溴及碘)，低碳(C₁-C₄)烷基(如甲基、乙基、丙基及丁基)，低碳(C₁-C₄)烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基)，亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。作為環系胺基取代基之芳烷基之範例包含苯基低碳(C₁-C₄)烷基如苄基及苯乙基，二苯基-低碳(C₁-C₄)烷基如二苯甲基及三苯基-低碳(C₁-C₄)烷基。作為環系胺基取代基之醯基範例包含由低碳(C₁-C₄)脂族羧酸衍生之醯基，如低碳(C₁-C₄)烷醯基(例如乙醯基、丙醯基及丁醯基)，及由芳族羧酸衍生之醯基如苯甲醯基，苯基-低碳(C₁-C₄)烷醯基(例如苯基乙醯基)及苯基-低碳(C₁-C₄)烯醯基(例如桂皮醯基)。至於環系胺基之取代基之芳烷基及衍生自芳族羧酸之醯基的苯基可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素(如氟、氯、溴及碘)，低碳(C₁-C₄)烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基)，亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。至於環系胺基取代基之雜環系基範例包含具1至3個氮原子之5至7員環如吡咯基，吡嗪基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

，咪唑基，吡啶基，嘧啶基，吡喇吡基，三吡基及一氮柒園基。

R^3 及 R^4 較佳連同吡鄰氮原子共同組合形成由芳基取代之環，更好是由一個芳基取代之六氫吡吡基。

X 為氫，選擇性取代低碳烷基，選擇性取代芳基，或選擇性酯化或醯胺化羧基。

X 表示之低碳烷基例如為含 1 至 6 個碳原子之烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二-丁基及第三丁基。低碳烷基可於可取代位置由一或兩個取代基如氧基，羥基，醯氧基及芳基取代。由氧基取代之低碳烷基範例包含低碳 (C_1-C_4) 烷醯基如乙醯基，丙醯基及丁醯基。由羥基取代之低碳烷基範例包含羥甲基。醯氧基之醯基例如為衍生自低碳脂肪酸之醯基如低碳 (C_1-C_5) 烷醯基 (例如乙醯基、丙醯基及丁醯基)。由醯氧基取代之低碳烷基的範例包含乙醯氧甲基，丙醯氧甲基及丁醯氧甲基。由芳基取代之低碳烷基為例如由苯基取代之低碳 (C_1-C_4) 烷基，如苄基，而苯基可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素 (如氟、氯、溴及碘)，低碳 (C_1-C_4) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基及丁基)，低碳 (C_1-C_4) 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基)，亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。

X 表示之芳基範例包含 C_6-C_{10} 芳基如苯基，而芳基可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素 (如氟、氯、溴及碘)，低碳 (C_1-C_4) 烷基 (例如甲基、乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

12

、丙基及丁基)，低碳 (C_1-C_4) 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基)，亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。

X 表示之酯化羧基包含例如低碳 (C_1-C_4) 烷氧羰基如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二-丁氧羰基及第三-丁氧羰基，及苯基-低碳 (C_1-C_4) 烷氧羰基如苄氧羰基。

X 表示之醯胺化羧基包含例如胺甲醯基，而胺甲醯基之胺基可由 1 或 2 個低碳 (C_1-C_4) 烷基 (例如甲基及乙基)，苯基，苯基-低碳 (C_1-C_4) 烷基 (例如苄基) 等取代。

X 較佳為酯化羧基，更佳為低碳 (C_1-C_4) 烷氧羰基。

R^5 為氫，醯基或選擇性取代胺甲醯基。

R^5 表示之醯基範例包含具 1 至 6 個碳原子之低碳烷醯基如乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基及特戊醯基，及衍生自芳族羧酸之苯基-低碳 (C_1-C_6) 烷醯基如苯甲醯基，苯乙醯基，苯丙醯基。苯基-低碳 (C_1-C_6) 烷醯基之苯基可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素 (例如氟、氯、溴及碘)，低碳 (C_1-C_4) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基及丁基)，低碳 (C_1-C_4) 烷氧基 (例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基)，亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。

R^5 表示之胺甲醯基之胺基可由低碳 (C_1-C_4) 烷基 (例如甲基、乙基、丙基及丁基)，苯基，苯基-低碳 (C_1-C_4) 烷基 (例如苄基及苯乙基) 取代。此等苯基及苯基-低碳 (C_1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()
13

C₄) 烷基之苯基可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素（例如氟、氯、溴及碘），低碳（C₁-C₄）烷基（如甲基、乙基、丙基及丁基），低碳（C₁-C₄）烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基），亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。

Y 較佳為羥亞甲基。

式中硫原子根據 n 之不同整數值而形成硫化物、亞砷或砷，較佳為 n 為 0 之情形。

式中 $-(CH_2)_n-$ 生成亞甲基，仲乙基，三亞甲基，四亞甲基，五亞甲基或六亞甲基，較佳為三亞甲基。

R⁶ 為選擇性取代苯基。較佳是 R⁶ 表示之苯基為未經取代者。但可於可取代位置由一至三個選自下列之取代基取代：鹵素（例如氟、氯、溴及碘），低碳（C₁-C₄）烷基（如甲基、乙基、丙基及丁基），低碳（C₁-C₄）烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基及丁氧基），亞甲基二氧基，胺基，硝基，羥基等。

R^a 為低碳烷氧基。R^a 表示之低碳烷氧基之範例包含具 1 至 6 個碳原子之烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二-丁氧基及第三-丁氧基。R^a 較佳為甲氧基，更佳為鍵結至苯駢氧硫柒園主幹之 7-位置之甲氧基。

X^a 為低碳烷氧羰基。低碳烷氧羰基之範例包含低碳（C₁-C₄）烷氧羰基，如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二-丁氧羰基及第

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

三-丁氧羰基。X^a較佳為甲氧羰基。

式中 $-(H_2)n^a-$ 根據 n^a 值生成伸乙基，三亞甲基或四亞甲基，較佳為三亞甲基。

式 (I) 及 (II) 化合物之塩包含例如與無機酸生成之藥理上可接受之塩，如塩酸塩，氫溴酸塩，硫酸塩，硝酸塩及磷酸塩；及與有機酸生成之塩，如乙酸塩，酒石酸塩，檸檬酸塩，反丁烯二酸塩，順丁烯二酸塩，甲苯磺酸塩及甲烷磺酸塩，較佳為塩酸塩。

化合物 (I) 之較佳例為化合物 (II)。

化合物 (II) 之較佳例為順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基-1-六氫吡啶基)-丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯，即化合物 (A)。

化合物 (I) 及 (II) 就非對稱碳原子而言具有異構物。本發明中，消旋物及旋光性化合物皆可用，而使用旋光性化合物可獲得有益效果。

化合物 (I) 及其塩可藉例如 EP-A-145494 及美國專利案第 4751316 號所述之方法或其類似方法製得。

本發明之眼用組成物可經由使用化合物 (I) 或其塩獲得。

雖然化合物 (I) 或其塩之用量依製劑劑型而定，但通常所含比例為整體製劑之 0.02-2.0 wt. %，較佳為 0.05-1.0 % wt. %。

本發明之眼用組成物宜含有通常使用於眼用藥劑之已知添加劑，例如保藏劑，等張劑，緩衝劑，安定劑，增稠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

劑及懸浮劑等。保藏劑範例包含對-羥苯甲酸酯如對-羥苯甲酸甲酯及對-羥苯甲酸丙酯，轉化皂如氯化苳烷鎂，氯化苳乙鎂，氯己啶(chlorhexidine)葡萄糖酸鹽及氯化鯨蠟基吡啶鎂，醇衍生物如氯丁醇，苳乙醇及苳甲醇，有機酸及其鹽如去水乙酸鈉，己二烯酸及其鹽，酚類如對-氯甲氧酚及對-氯-間-甲酚，及有機汞化合物例如噻梅洛沙(thimerosal)，苳基硝酸汞及硝基馬索(nitromersol)。等張劑範例包含氯化鈉，甘油及甘露糖醇。緩衝劑包含硼酸及其鹽，磷酸鹽，乙酸鹽及胺基酸鹽。安定劑範例包含抗氧化劑如亞硫酸鈉，亞硫酸氫鈉及偏亞硫酸氫鈉，及螯合劑如Na-EDTA，檸檬酸及其鹽。增稠劑範例包含多羥基醇如甘油及聚乙二醇，糖類如山梨糖醇，甘露糖醇及蔗糖，纖維素類如甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉及羥丙基甲基纖維素，以及合成聚合物化合物如聚乙烯醇，聚乙烯基吡咯啶酮及羧乙烯基聚合物。懸浮劑範例包含上述纖維素類，合成聚合物化合物及聚山梨糖醇酞酯。

雖然此等添加劑用量依據活性成分種類及其含量而異，但較好是眼用藥劑組成物係與眼部生理情況相同，亦即與淚液等張。例如添加劑含量比例可提供對應於0.5-2.0 w/v%，較佳為0.7-1.5 w/v%，更佳為0.8-1.0 w/v% 氯化鈉溶液之滲透壓。

當本發明之局部投藥用眼用組成物製備成水性液眼用滴劑時，可添加例如保藏劑，等張劑，緩衝劑，安定劑及pH調節劑等。保藏劑之範例包含對-羥苯甲酸酯如對-羥苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

16

甲酸甲酯及對-羥苯甲酸丙酯，轉化皂如氯化苄烷鎂，氯化苄乙鎂，氯己啶(chlorhexidine)葡萄糖酸塩及氯化鯨蠟基吡啶鎂，醇衍生物如氯丁醇，苯乙醇及苯甲醇，有機酸及其塩如去水乙酸鈉，己二烯酸及其塩，酚類如對-氯甲氧酚及對-氯-間-甲酚，及有機汞化合物例如噻梅洛沙(thimerosal)，苯基硝酸汞及硝基馬索(nitromersol)；等張劑例如氯化鈉，山梨糖醇，甘露糖醇及甘油；緩衝劑例如磷酸塩，硼酸，檸檬酸塩，乙酸塩及胺基酸塩；安定劑如Na-EDTA，檸檬酸鈉，縮合磷酸鈉及亞硫酸塩；及pH調節劑例如塩酸，乙酸，氫氧化鈉及磷酸。水溶性聚合物化合物及界面活性劑可適當用於製劑本發明之組成物。

水溶性聚合物化合物範例包含纖維素衍生物，乙烯系聚合物化合物及多羥基醇；纖維素衍生物包含烷基纖維素類例如甲基纖維素及羧甲基纖維素，及羥烷基纖維素類如羥丙基甲基纖維素及羥乙基纖維素；乙烯系聚合物化合物範例包含聚乙烯基吡咯啶酮，聚乙烯醇，羧乙烯聚合物及乙烯-順丁烯二酸酐聚合物；及多羥基醇範例包含聚乙二醇及丙二醇。界面活性劑例如非離子界面活性劑如聚山梨糖醇酐酯及多氧伸乙基氫化蓖麻油，陽離子界面活性劑如第四銨塩，陰離子界面活性劑如烷基硫酸塩及兩性界面活性劑如卵磷脂。當本發明之局部投藥用眼用組成物配方成膠漿組成物時，除前述保藏劑及水溶性聚合物外，再使用褐藻酸鈉。當本發明之局部投藥用眼用組成物配方成非水性組成物如軟膏劑時，除前述保藏劑外，可添加例如液體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

石蠟，丙二醇， β -辛基十二烷醇，礦脂，塑性基劑及植物油等。

本發明之眼用組成物宜調節成一般用於眼用滴劑之 pH 範圍，即 pH3 至 8，較佳為 4 至 6。調節 pH 可使用塩酸，乙酸，氫氧化鈉等。

本發明之眼用組成物宜調整為一般用於眼用滴劑之滲透壓，即 230-450mOsm，較佳為 260-320mOsm。調整滲透壓可使用氯化鈉，硼酸，甘油及甘露糖醇。

本發明之眼用組成物可包括其它醫藥成分如青光眼治療劑，白內障治療劑，抗菌劑，抗過敏劑及抗炎劑。青光眼治療劑範例包含毛果芸香鹼，迪士提胺 (distigmine) 溴化物，腎上腺素二特戊酸塩，提莫洛順丁烯二酸塩及比旁諾洛 (bupravalol) 塩酸塩。白內障治療範例包含皮瑞諾辛 (pirenoxine) 及麩胱甘肽 (glutathione)。抗菌劑包含例如抗生素例如青黴素 G 鉀，氯黴素，紅黴素，康黴素硫酸塩及土黴素塩酸塩，及抗黴菌劑例如皮馬利辛 (pimaricin)，安法堤利辛 (amphotericin) B 及灰黴素 (nystatin)。抗過敏劑包含例如抗組織胺劑如第凡海佐曼 (diphenhydramide) 及氯凡尼曼 (chlorpheniramine)，及可摩格利酸鈉 (sodium cromoglicate)。抗炎劑包含例如腎上腺皮質激素如可體松 (cortisone)，助馬松 (prednisolone)，三滿辛隆亞士奈得 (triamcinolone acetanide)，第沙美沙松 (dexamethasone) 及貝塔美沙辛 (betamethasone) 及非固醇抗炎劑如印噪美沙辛 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

indomethacin), 芙必普凡 (flurbiprofen) 及普南普凡 (pranoprofen)。

這些醫藥成分含量，相對於每份重量之化合物 (I) 或其塩，宜為 0.001-100 份重量，較好為 0.01-50 份重量。

本發明之眼用組成物可配方成持續釋放型製劑。欲達此目的，可添加例如生物可分解性聚合物、丙烯酸系樹脂等。其一般添加比例相對於每份重量之化合物 (I) 或其塩，宜為 0.1-100 份重量，較好為 0.5-50 份重量。

本發明之眼用組成物可配方成一般用於眼用藥劑的各種劑型，例如水溶液劑，懸浮液劑，膠漿劑，軟膏劑，持續釋放劑等。此外，本發明組成物亦可配方成散劑，粒劑或錠劑，其可溶解於純水等。

欲生產本發明之組成物可使用一般用於生產眼用藥劑之任一種已知生產方法。例如眼用滴劑及眼用軟膏係根據日本藥典第 12 版製造手冊與通則 (Nihon Koteisho Kyokai 監督及日本東京 Hirokawa Shoten 出版 (1991), Tenganzai, kenji Motose, 日本東京南山堂 (1984)) 或美國藥典第 23 版 (美國藥典會議出版 (1995)) 所述方法生產。若需要持續釋放製劑時，可採用例如眼用藥物輸藥之生物醫藥 [Peter Edmaed., CRC Press, USA (1993)] 所述方法。

如此所得之本發明眼用組成物具有優異局部作用，具有特別優異之降眼壓作用，引發較少副作用且毒性極低。因此，此組成物可安全地用於預防及治療哺乳類 (例如小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、犬、馬、牛、羊、猴及人) 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

眼疾，例如眼內壓過高及青光眼，這些眼疾伴隨著眼壓增高。雖然本發明組成物之使用依劑型而異，但組成物可根據一般用於已知眼用藥劑之方法使用，例如直接逐滴添加或定點滴注於結合膜囊。詳言之，本發明眼用組成物可藉例如滴注(每日3至6次)一至數滴濃度為0.02-2.0w/v%，較佳為0.05-1.0w/v%之化合物(I)或其鹽之眼用滴劑作為治療成人青光眼之眼用滴劑，但劑量依據年齡、體重、症狀及投藥途徑而不同。當組成物用作眼用軟膏劑時，化合物(I)或其鹽之含量宜為0.02-2.0wt%，較佳為0.05-1.0wt%，而以30-100mg軟膏劑使用插桿插入結合膜囊，每日3-6次。

本發明將藉下列詳細實驗例、實例及參考例更詳細說明其細節。但須了解其範例僅供舉例說明之用，而本發明絕非僅囿限於此等舉例。

參考例之熔點除非特別指示，否則係使用Yanagimoto微量熔點測量設備測定。參考例中各符號定義如下。

m	: 多峯	d.d	: 雙重雙峯
s	: 單峯	bs	: 寬單峯
d	: 雙峯	d.t	: 雙重三峯
t	: 三峯	J	: 偶合常數
q	: 四峯	Hz	: 赫茲
ABq	: AB型四峯	DMSO	: 二甲基亞砜

實驗例

兔子眼內壓之降低

五、發明說明 (20)

方法

使用未具有眼前庭異常之着色雄兔(每組6頭)。將本發明眼用組成物(實例1, 50 μ l)滴入一眼,再以生理食鹽水(50 μ l)滴入另一眼並測量眼內壓之變化。於滴注前0.5小時,滴注前即刻,及滴注後0.5、1、2及4小時使用Pneumatograph(Alcon生產)測量眼內壓。至於對照組,係使用賦形劑(50 μ l, 0.05w/v% 乙酸钠, 0.65w/v% 氯化鈉, pH5.0)滴入對照組兔子之一眼,而生理食鹽水(50 μ l)滴入另一眼。

試驗結果

結果示於第1及2圖。第1圖為着色兔子接受滴注試驗藥物之眼內壓之經時變化圖,其中-●-為接受滴注實例1之眼用滴劑組,-○-為接受滴注賦形劑組,各數值為平均值 $\pm$ S.E.(標準誤差)(n=6)。結果顯示與試驗藥物滴注前之眼內壓具有顯著差異,a)為 $p<0.05$,及b)為 $p<0.01$ 。第2圖為着色兔子接受滴注生理食鹽水之眼內壓之經時變化圖,其中...●...為滴注實例1眼用滴劑之組,...○...為滴注賦形劑組,各數值為平均值 $\pm$ S.E.(標準誤差)(n=6)。

結果顯示滴注賦形劑組之眼內壓未顯示任何變化。相對地,滴注實例1之眼內滴劑組之眼內壓與滴注前之眼內壓相較,顯示於滴注後1小時具有最大之眼內壓下降,下降為4.7mmHg,而於滴注後4小時回復至正常眼內壓(第1圖)。另一方面,在眼中滴注賦形劑或實例眼用滴劑之兩

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

組中其接受滴注生理食鹽水之另一眼之眼內壓均未顯示任何變化。因此本發明之眼用組成物並未顯示對滴注生理食鹽水之眼造成眼內壓降低之效果(第2圖)。

上述結果顯示本發明之眼用組成物具有局部眼壓降低作用。

實例1 眼用滴劑

化合物 A	1.0 g
乙 酸 鈉	0.05 g
氯 化 鈉	0.65 g
塩 酸	適量
蒸 餾 水	足量調整至總量 100 ml

將乙酸钠及氯化鈉溶解於約 80 ml 蒸餾水。添加化合物 A 及攪拌混合物。以塩酸調整 pH 至 5.0。加蒸餾水將總量調整至 100 ml, 如是而製得含 1.0 w/v % 化合物 A 之眼用滴劑懸浮液。眼用滴劑之滲透壓為 303 mOsm。

實例2 眼用滴劑

化合物 A	0.1 g
磷酸二氫鈉	0.1 g
甘 油	2.6 g
對-羥苯甲酸甲酯	0.003 g
對-羥苯甲酸丙酯	0.02 g
氫氧化鈉	適量
蒸 餾 水	足量調整至總量 100 ml

將 80 ml 蒸餾水加熱至約 90℃, 溶解對-羥苯甲酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()
22

及對-羥苯甲酸丙酯。然後將混合物冷卻至室溫，溶解化合物 A，磷酸二氫鈉及甘油。以氫氧化鈉調整 pH 至 6.0。加蒸餾水調整為總量 100ml，如是而製得含 0.1w/v% 化合物 A 之眼用滴劑。眼用滴劑之滲透壓為 315mOsm。

實例 3 眼用滴劑

化合物 A	2.0 g
ϵ -胺基己酸	0.2 g
甘油	1.8 g
聚山梨糖醇酐酯 80	0.1 g
Na-EDTA	0.02 g
氫氧化鈉	適量
蒸餾水	足量調整至總量 100ml

將 ϵ -胺基己酸，甘油，聚山梨糖醇酐酯 80 及 Na-EDTA 溶解於 80ml 蒸餾水。加入化合物 A 及攪拌混合物。以氫氧化鈉調整 pH 至 5.0。加蒸餾水調整為總量 100ml，如是而製得含 2.0w/v% 化合物 A 之眼用滴劑懸浮液。眼用滴劑之滲透壓為 300mOsm。

實例 4 眼用軟膏

化合物 A	1.0 g
液體石蠟	10.0 g
對-羥苯甲酸甲酯	0.03 g
對-羥苯甲酸丙酯	0.02 g
白礦脂	足量調整至總量 100 g

將化合物 A、對-羥苯甲酸甲酯及對-羥苯甲酸丙酯加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

23

至 10g 液體石蠟。混合均勻，然後加白礦脂調整為總量 100g，如是而製得含 1.0w/w% 化合物 A 之眼用軟膏。

參考例 1

將 7-甲氧基-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯 (10g)，3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基氯 (9.8g)，無水碳酸鉀 (6.2g)，碘化鉀 (3.0g) 及甲基乙基酮 (150ml) 之混合物回流加熱 25 小時。冷卻後過濾去除無機物，將濾液於減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯，以水洗滌及脫水。於減壓下蒸發溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析純化 (溶離劑：己烷-乙酸乙酯 = 3:1) 而得 7-甲氧基-3-氧基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯。以甲醇行再結晶而得白色結晶，熔點 110-112℃，收量 2.1g。

元素分析：C₂₅H₃₀N₂O₅S

計算值：C 63.81；H 6.43；N 5.95

實測值：C 63.50；H 6.37；N 5.71

參考例 2-3

將 7-甲氧基-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯與烷基鹵反應而得表 1 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

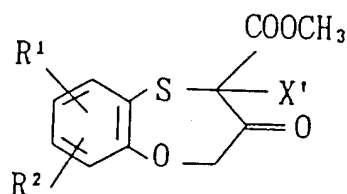
裝

訂

線

五、發明說明 (24)

[表 1]



參考例 編號	R ¹ , R ²	X'	鹽 酸 鹽 熔點 (°C)	鹽酸鹽之元素分析 (括弧內之數據為計 算值) C H N	質 譜 m/e
2	7-CH ₃ O			3/4水合物, 白色粉末 60.20 6.30 (60.10) (6.50) 2.57 (2.70)	
3	7-CH ₃ O			1 1/2水合物, 白色粉末 56.03 6.34 (56.25) (6.25) 2.84 (2.90)	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()
25參考例 4

將 4-(4-溴丁基)-7-甲氧基-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,5-
苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯 (1.7g), N-苯基六氫吡啶 (
1.37g), 碘化鉀 (0.7g), 無水碳酸鉀 (1.2g) 及乙腈 (30ml)
之混合物回流加熱 1.5 小時。冷卻, 過濾去除無機物並於
減壓下濃縮濾液, 加水至殘餘物, 混合物以乙酸乙酯萃取
。合併有機層, 以水洗滌及脫水。於減壓下蒸發去除溶劑
。所得殘餘物藉矽膠管柱層析純化 (溶離劑: 己烷-乙酸乙
酯 = 2:1) 而得 1.0g 無色油狀之 7-甲氧基-3-氧基-4-[4-(4-苯
基六氫吡啶-1-基)丁基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘
-4-羧酸甲酯。將其轉化成塩酸塩時得白色粉末, 熔點
155-165℃ (分解)。

元素分析: $C_{26}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值: C 55.12; H 6.22; N 4.95

實測值: C 55.30; H 6.19; N 4.96

參考例 5-11

以胺類取代鹵化物, 其餘依參考例 4 之相同方式實施
, 而得表 2 之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

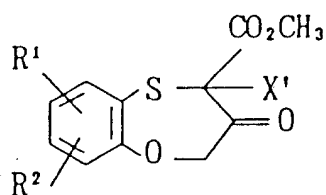
裝

訂

線

五、發明說明 (26)

[表 2]



參考例 編號	R ¹ , R ²	X'	鹽 酸 鹽 熔點 (°C)	鹽酸鹽之元素分析 (括弧內之數據為計算 值)	質譜 m/e
				C H N	
5	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_5\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_5$	130-150 (分解)	2HCl·1/2H ₂ O 56.00 6.41 4.81 (55.85) (6.42) (4.83)	
6	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_6\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_5$	粉 末	2HCl 57.26 6.70 4.74 (57.42) (6.54) (4.79)	
7	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_5$	油狀物質 (自由態鹼)		560 (M ⁺)
8	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	油狀物質 (自由態鹼)		504, 506 (M ⁺)
9	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	油狀物質 (自由態鹼)		500 (M ⁺)
10	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	油狀物質 (自由態鹼)		471 (M ⁺)
11	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—} \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{OCH}_3 \end{array}$	油狀物質 (自由態鹼)		503 (M ⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

參考例 12

將參考例 1 所得之 7-甲氧-3-氧基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯(38g)溶解於四氫呋喃(40ml)與甲醇(200ml)之混合溶劑。於冰冷卻及攪拌下將硼氫化鈉(3.7g)分數份添加。反應完成後減壓蒸發去除溶劑。殘渣加水,以乙酸乙酯萃取。合併有機層,以水洗滌及脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化(溶離劑:己烷-乙酸乙酯-甲醇=20:10:1)。由最初之溶離液中溶離得無色油狀之反式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯(12g)。

IR(淨) cm^{-1} : 3520, 1720

NMR(CDCl_3) δ : 3.45(3H, s, OCH_3), 3.60(3H, s, OCH_3)

當轉化成鹽酸鹽時得白色粉末。

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

計算值: C 54.15; H 6.36; N 5.05

實測值: C 54.27; H 6.20; N 4.89

由隨後之溶離液中溶離獲得無色油狀之順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯(18g)。

IR(淨) cm^{-1} : 3530, 1740

NMR(CDCl_3) δ : 3.60(3H, s, OCH_3), 3.62(3H, s, OCH_3)

其鹽酸鹽之熔點 165-175 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

計算值: C 54.15; H 6.36; N 5.05

實測值: C 54.02; H 6.33; N 5.00

參考例 13-22

依參考例 12 之相同方式, 將參考例 2-11 所得之化合物以硼氫化鈉還原而得表 3 及表 4 之化合物。

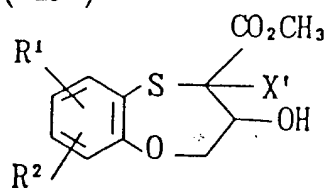
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)

[表 3]



組態：3-位置OH
及4-位置CO₂CH₃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

參考例 編號	R ¹ , R ²	X'	組 態	鹽 酸 鹽 熔 點 (°C)	鹽酸鹽之元素分析 (括弧內之數據為計 算值) C H N
13	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_5\text{N}$	順 式 + 反 式	粉 末	C ₂₆ H ₃₃ NO ₅ S· HCl·1/2H ₂ O 60.47 6.89 2.64 (60.39) (6.82) (2.71)
14	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	順 式 + 反 式	粉 末	C ₂₃ H ₂₉ NO ₅ S· HCl·3/4H ₂ O 57.44 6.69 2.71 (57.37) (6.59) (2.91)
15a	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_4\text{N}_2$	順 式	粉 末	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ S· 2HCl·1/4H ₂ O 55.30 6.41 4.94 (55.36) (6.52) (4.97)
15b	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_4\text{N}_2$	反 式	碳酸鹽 128-130	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ S·H ₂ CO ₃ 58.97 6.75 5.28 (59.10) (6.61) (5.11)
16	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_5\text{N}_2$	順 式	粉 末	C ₂₇ H ₃₆ N ₂ O ₅ S· 2HCl·H ₂ O 54.81 6.81 4.73 (54.49) (6.95) (4.85)
17	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_6\text{N}_2$	順 式 + 反 式	165-175 (自由態鹼)	呈自由態鹼 C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₅ S 65.23 7.54 5.27 (65.34) (7.44) (5.44)
18a	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_5\text{N}_2$	順 式	(自由態鹼) (133-135)	呈自由態鹼 C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₅ S 68.48 6.73 4.97 (68.30) (6.81) (4.98)
18b	7-OCH ₃	$(\text{CH}_2)_5\text{N}_2$	反 式	(自由態鹼) (173-176)	呈自由態鹼 C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₅ S 68.34 6.81 4.82 (68.30) (6.81) (4.98)

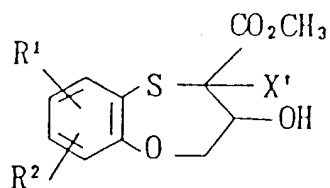
裝

訂

線

五、發明說明 (29)

[表 4]



參考例 編號	R ¹ , R ²	X'	組 態	鹽 酸 鹽 熔 點 (°C)	鹽酸鹽之元素分析 (括弧內之數據為計 算值) C H N
19a	7-CH ₃ O		順 式	140-150	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₅ SCl· 2HCl·3/4H ₂ O 50.64 6.11 4.61 (50.59)(5.85)(4.72)
19b	7-CH ₃ O		反 式	(自由態鹼) (112-113)	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₅ SCl (自由態鹼) 59.28 6.27 5.34 (59.22)(6.16)(5.52)
20a	7-CH ₃ O		順 式	粉 末	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₆ S· 2HCl·1 1/2 H ₂ O 51.99 6.55 4.39 (51.83)(6.52)(4.65)
20b	7-CH ₃ O		反 式	粉 末	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₆ S· 2HCl·H ₂ O 52.51 6.62 4.83 (52.61)(6.45)(4.72)
21a	7-CH ₃ O		順 式	粉 末	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅ S· 2HCl·7/4H ₂ O 49.97 6.66 7.06 (49.86)(6.36)(7.26)
21b	7-CH ₃ O		反 式	粉 末	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₅ S· 2HCl·1/2H ₂ O 51.75 5.97 7.54 (51.89)(6.20)(7.56)
22	7-CH ₃ O		順 式 + 反 式	粉 末	C ₂₆ H ₃₅ NO ₇ S· HCl·H ₂ O 56.01 6.82 2.30 (55.76)(6.84)(2.50)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

30

參考例 23

將順式 3-羥-7-甲氧-4-[2-氧基-2-(4-苯基六氫吡啶-1-基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯 (0.5g) 加至一乙醯氧硼氫化鈉溶液 [將硼氫化鈉 (0.1g) 懸浮於 15ml 四氫呋喃而得]，於攪拌下逐滴加入乙酸 (0.19g) 製備)。將混合物回流加熱 20 小時。反應混合物於減壓下濃縮。加水至殘餘物，以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗滌及脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (溶離劑：己烷-乙酸乙酯 = 1:1) 而得 0.2g 無色油狀之順式-3-羥-7-甲氧-4-[2-(4-苯基六氫吡啶-1-基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯。轉化成塩酸塩時得白色粉末。

元素分析：C₂₄H₃₀N₂O₅S · 2HCl · 1/4H₂O

計算值：C 53.77；H 6.11；N 5.23

實測值：C 53.67；H 6.19；N 5.35

參考例 24

將順式 3-羥-7-甲氧-4-[2-氧基-2-(4-苯基六氫吡啶-1-基)乙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯 (0.7g) 加至氫化鋁鋰 (0.24g) 與乙醚 (50ml) 之混合物中，將混合物回流加熱 2 小時。冷卻後依序加入水 (0.25ml)，15% 氫氧化鈉溶液 (0.25ml) 及水 (0.75ml)。將混合物攪拌 30 分鐘。過濾去除沈澱物，以乙酸乙酯洗滌。合併濾液，於減壓下濃縮。將殘餘物以乙酸乙酯行再結晶而得 0.5g 順式-4-羥甲基-7-甲氧-4-[2-(4-苯基六氫吡啶-1-基)乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

31

基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈圖-3-醇之無色稜晶，
熔點 153-156℃。

元素分析：C₂₃H₃₀N₂O₄S

計算值：C 64.16；H 7.02；N 6.51

實測值：C 64.30；H 7.10；N 6.48

參考例 25

將順式 4-二乙基胺甲鹽基甲基-3-經-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈圖-4-羧酸甲酯以參考例 24 之相同方式處理，而得無色油狀之順式-4-(2-二乙胺基乙基)-4-經甲基-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈圖-3-醇。

IR(淨)cm⁻¹: 3400

NMR(CDCl₃) δ: 1.00pp(6H, t, 2CH₃), 1.75(2H, m),
2.45(6H, m), 3.58(3H, s, OCH₃), 3.60(2H, d, d, CH₂OH),
3.90(2H, -O-CH₂-C-OH)

參考例 26

將 4-(1,3-二氧伍圖-1-基)乙基-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈圖-3-酮(0.8g)溶解於甲醇(20ml)。於攪拌下將硼氫化鈉分數份加入。當起始化合物之點在薄層層析圖上消失時加入 1N 氫氧化鈉溶液，將混合物以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以水洗滌及脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。添加二氧陸圖(5ml)，水(2ml)及對-甲苯磺酸(40mg)至所得殘餘物，於室溫攪拌 8 小時。加水至反應混合物中，並以乙酸乙酯萃取。合併有機層，於減壓下去除溶劑。添加乙腈(10ml)及 4-苯基六氫吡嘧(400mg)至殘餘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

32

物中，於室溫攪拌20小時。然後加入氨基硼氫化鈉(200mg)及甲醇(5ml)並攪拌10小時。添加1N氫氧化鈉溶液加至混合物，以乙酸乙酯萃取。合併有機層，以水洗滌及脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化(溶離劑：己烷-乙酸乙酯-甲醇=10:10:1)而得200mg無色油狀之7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)-丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-3-醇。轉化成鹽酸鹽時得白色粉末。

元素分析： $C_{23}H_{30}N_2O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值：C 55.63; H 6.70; N 5.64

實測值：C 55.73; H 6.61; N 5.64

參考例 27

將參考例 25 所得之順式-4-(2-二乙胺基乙基)-4-羥甲基-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-3-醇(0.7g)溶解於吡啶(100ml)。加入乙酸酐(6ml)於室溫放置3小時。將反應混合物倒入冰水中，以乙酸乙酯萃取。有機層以碳酸氫鈉水溶液及水洗滌並脫水。於減壓下蒸發去除溶劑而得0.66g無色油狀之順式3-乙醯氧-4-乙醯氧甲基-7-甲氧-4-(2-二乙胺基乙基)-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園。所得化合物之鹽酸鹽以乙醇-乙醚行再結晶而得白色結晶，熔點177-179℃。

元素分析： $C_{21}H_{31}NO_6S \cdot HCl \cdot 1/5H_2O$

計算值：C 54.19; H 7.01; N 3.06

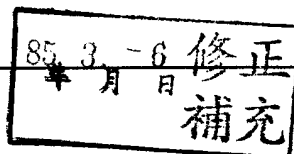
實測值：C 54.27; H 7.05; N 3.06

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



五、發明說明 (33)

參考例 28

以參考例 27 之相同方式，將參考例 12 所得之化合物進行乙醯化而得順式-3-乙醯氧-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯。以乙酸乙酯-正己烷行再結晶而得無色稜晶。結構式藉 X 光結晶構造分析鑑別，熔點 168-170℃。

元素分析：C₂₇H₃₅N₂O₆S

計算值：C 63.01；H 6.66；N 5.44

實測值：C 63.01；H 6.69；N 5.40

參考例 29

依參考例 24 之相同方式，將參考例 12 所得之化合物以氫化鋁鋰還原而得順式-4-羥甲基-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-3-醇。以乙酸乙酯行再結晶而得無色針晶，熔點 163-165℃。

元素分析：C₂₄H₃₂N₂O₄S

計算值：C 64.84；H 7.25；N 6.30

實測值：C 64.76；H 7.31；N 6.39

參考例 30

將參考例 12 所得之順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯 (160mg) 溶解於甲醇 (5ml)。添加 1N 氫氧化鈉 (3ml)，於 60℃ 攪拌 1 小時。將反應混合物於減壓下濃縮。加水 (5ml) 至殘餘物。以 1N 鹽酸調整 pH3 至 4。將混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

34

冷卻，過濾收集生成之沈澱，以丙酮洗滌及脫水而得
0.13g之順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)
丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸，呈白色
結晶，熔點 250-260℃ (分解)。

、元素分析： $C_{24}H_{30}N_2O_5S \cdot H_2O$

計算值：C 60.48；H 6.77；N 5.88

實測值：C 60.27；H 6.73；N 5.66

參考例 31

將參考例 12 所得之順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基
六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘
-4-羧酸甲酯 (0.3g) 溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (5ml)。加異
氰酸苯酯 (0.08g) 及三乙胺 (0.1ml)，於室溫攪拌 3 小時。
將反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗
滌及脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物以矽膠管柱層
析純化。收集以正己烷：乙酸乙酯 = 3:1-1:1 之混合溶劑溶
離之部分，於減壓下蒸發溶劑而得 0.4g 無色油狀之順式
-7-甲氧-3-苯基胺甲醯氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)
丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯。加
鹽酸-乙醇溶液而得 0.3g 鹽酸鹽之粉末。

元素分析： $C_{32}H_{37}N_3O_6S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值：C 57.05；H 5.99；N 6.23

實測值：C 56.78；H 5.96；N 6.37

參考例 32

將 3-氧基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

85.3.6	修正
年 月 日	補充

五、發明說明 (35)

酯與 3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基氯依參考例 1 之相同方式進行縮合及分離，而得 3-氧基-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘園-4-羧酸甲酯之塩酸塩。以甲醇行再結晶而得白色結晶，熔點 176-178℃。

元素分析： $C_{24}H_{28}N_2O_4S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值：C 59.67；H 6.26；N 5.80

實測值：C 59.49；H 6.33；N 5.79

參考例 33

將參考例 32 所得之 3-氧基-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘園-4-羧酸甲酯塩酸塩使用硼氫化鈉以參考例 12 之相同方式進行還原，及藉矽膠管柱層析分離及純化（溶離劑：己烷-乙酸乙酯-甲醇 = 10:10:1）。由最先之溶離部分獲得反式化合物，及由隨後溶離之部分獲得順式化合物。

將順式-3-羥-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘園-4-羧酸甲酯二塩酸塩以甲醇-乙酸乙酯行再結晶而得無色板晶，熔點 196-198℃。

元素分析： $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl$

計算值：C 55.92；H 6.26；N 5.43

實測值：C 55.73；H 6.15；N 5.51

反式-3-羥-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘園-4-羧酸甲酯二塩酸塩為白色不定形粉末。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (36)

元素分析： $C_{24}H_{30}N_2O_4S \cdot 2HCl \cdot 1/3H_2O$

計算值：C 55.28；H 6.31；N 5.37

實測值：C 55.29；H 6.49；N 5.11

參考例 34

將參考例 30 所得之順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸(0.12g)溶解於乙醇(3ml)。加入硫酸二乙酯(50mg)及碳酸氫鈉(100mg)，回流加熱3小時。將反應混合物倒入水中，以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗滌及脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(溶離劑：己烷-乙酸乙酯=1:1)而得50mg無色油狀之順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸乙酯。轉化成塩酸塩時得白色不定形粉末。

元素分析： $C_{26}H_{34}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/4H_2O$

計算值：C 55.36；H 6.52；N 4.97

實測值：C 55.30；H 6.64；N 4.94

參考例 35, 36

依參考例 4 之相同方式實施，而得表 5 化合物。

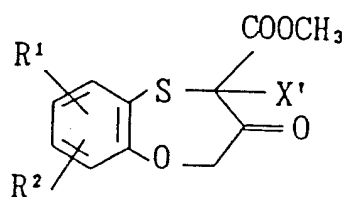
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (37)

[表 5]



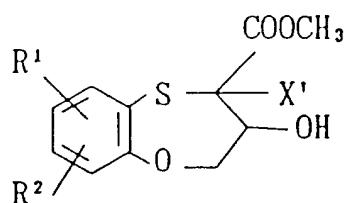
參考例 編號	R ¹ , R ²	X'	塩 酸 塩 熔 點 (°C)	塩酸塩之元素 分析 (括弧內之數據 為計 算 值) C H N	質 譜 m/e
35	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_7 \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_3$	(自由態鹼) (133-135)	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₆ S · ½H ₂ O 60.95 6.30 (61.27)(6.53) 5.48 (5.50)	500 (M ⁺)
36	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_7 \text{N} \text{---} \text{NCH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	油狀物質		484 (M ⁺)

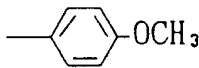
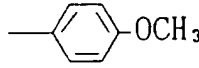
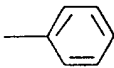
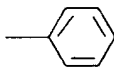
參 考 例 37, 38

依參考例 12 之相同方式，將參考例 35 及 36 之化合物進行還原而得表 6 化合物。

五、發明說明 (38)

[表 6]



參考例 編號	R¹, R²	X'	組 態	鹽 酸 鹽 熔 點 (°C)	鹽酸鹽之元素分析 (括弧內之數據為計 算值)
					C H N
37a	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3 \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N} -$ 	順 式	粉 末	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 2\text{HCl}$ 54.56 6.29 (54.26) (6.30) 5.05 (4.87)
37b	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3 \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N} -$ 	反 式	粉 末	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 53.67 6.34 (53.42) (6.38) 4.68 (4.79)
38a	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3 \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCH}_2 -$ 	順 式	粉 末	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 54.07 6.61 (54.07) (6.63) 4.76 (4.85)
38b	7-CH ₃ O	$(\text{CH}_2)_3 \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCH}_2 -$ 	反 式	粉 末	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ 54.40 6.41 (54.49) (6.60) 4.86 (4.89)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

39

參考例 39

順式-4-(3-氯丙基)-3-羥-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-
 苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯(14g)與4-苯基六氫吡啶(9.0g)
 , 無水碳酸鉀(9.0g), 碘化鉀(0.5g)及乙腈(100ml)回流
 加熱20小時。冷卻後過濾去除無機物, 將濾液減壓濃縮。
 將殘餘物溶解於乙酸乙酯。有機層以水洗滌及脫水。於減
 壓下蒸發去除溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(溶離劑:
 己烷-乙酸乙酯-甲醇=10:10:1)而得油狀物, 將其轉化成
 鹽酸鹽之結晶, 而得參考例12所得之順式-3-羥-7-甲氧
 -4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-
 苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯之二鹽酸鹽之無色結晶, 收量
 為8g。

將此化合物以50%乙醇行再結晶而得順式-3-羥-7-甲
 氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-
 苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯一鹽酸鹽之無色稜晶, 熔點
 154-155℃(以Yanagimoto微熔點裝置測量), 熔點132-
 133℃(分解, 以日本藥典中之方法測量)。

元素分析: $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot HCl \cdot 2H_2O$

計算值: C 55.09; H 6.84; N 5.14

實測值: C 55.46; H 6.77; N 5.09

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3600-3300, 1735, 1720, 1600,
 1480, 1250,

NMR (δ -DMSO) δ : 1.3-1.8ppm(12H), 3.68ppm(3H,s),
 3.75ppm(3H,s), 3.8-4.3ppm(3H), 6.7-7.4ppm(8H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

參考例 40-48

依參考例 39 之相同方式實施，但使用各種胺類取代順式 -4-(3-氯丙基)-3-羥-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒團-4-羧酸甲酯，而得表 7 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

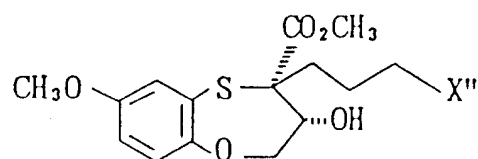
裝

訂

線

五、發明說明 (41)

[表 7]



參考例 編號	X''	鹽 酸 鹽 熔 點 (°C)	鹽酸鹽之元素分析 (括弧內之數據為計 算值)		
			C	H	N
40		粉 末	C ₂₆ H ₃₃ NO ₅ S·HCl·½H ₂ O 60.14 6.69 2.67 (60.39) (6.82) (2.71)		
41		粉 末	C ₂₆ H ₃₅ NO ₇ S·HCl·½H ₂ O 56.68 6.97 2.51 (56.67) (6.77) (2.54)		
42		粉 末	C ₂₇ H ₃₂ FNO ₆ S·HCl·½H ₂ O 57.38 5.80 2.40 (57.59) (5.73) (2.49)		
43		粉 末	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₅ S·2HCl 55.95 6.52 4.82 (55.81) (6.48) (5.01)		
44		140-150	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₅ SF·2HCl·½H ₂ O 52.71 5.82 4.79 (52.44) (5.99) (4.89)		
45		205-210	C ₁₉ H ₂₇ NO ₆ S·HCl 52.57 6.72 3.19 (52.59) (6.50) (3.23)		
46		(自由態鹼) 142-145	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₅ S·½H ₂ O 57.45 7.40 6.71 (57.25) (7.45) (6.68)		
47	-N(C ₂ H ₅) ₂	185-188	C ₁₉ H ₂₉ NO ₅ S·HCl 54.07 7.23 3.34 (54.34) (7.20) (3.34)		
48		粉 末	C ₂₀ H ₂₉ NO ₅ S·HCl·½H ₂ O 54.51 7.22 3.23 (54.47) (7.09) (3.18)		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()
42參考例 49

將 7-甲基-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯 (1.7g) 依參考例 1 之相同方式與 3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基氯反應，而得 0.9g 無色油狀之 7-甲基-3-氧基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯。

質譜 (m/e): 454 (M⁺)

IR ν max (淨) cm⁻¹: 1760, 1730 (C=O)

NMR (CDCl₃) δ : 2.22 (3H, s, C₇-CH₃), 3.72 (3H, s, C₄-COOCH₃), 4.62 (2H, d.d, C₂-H)

轉化成鹽酸鹽時得白色結晶，熔點 140-150℃ (分解)

。

元素分析: C₂₅H₃₀N₂O₄S · 2HCl · 1/2H₂O

計算值: C 55.96; H 6.20; N 5.22

實測值: C 56.11; H 6.19; N 5.11

參考例 50

依參考例 1 之相同方式，將 7-氯-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯與 3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基氯反應，而得 7-氯-3-氧基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯。轉化成鹽酸鹽時得白色結晶，熔點 197-199℃。

元素分析: C₂₄H₂₇N₂O₄SCl · 2HCl · 1/4H₂O

計算值: C 52.18; H 5.38; N 5.07

實測值: C 52.11; H 5.11; N 4.98

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

參考例 51

將 7-甲基-3-氧基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯 (0.9g) 依參考例 12 之相同方式進行反應，而得 0.3g 無色油狀之反式-3-羥-7-甲基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯及 0.43g 無色油狀之順式-3-羥-7-甲基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)-丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-羧酸甲酯。

反式化合物

IR (淨) cm^{-1} : 3550 (OH), 1730 (C=O)

NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s, C7-CH₃), 3.52 (3H, s, C4-COOCH₃)

轉化成鹽酸鹽時得白色結晶，熔點 145-155℃。

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

計算值: C 56.23; H 6.51; N 5.25

實測值: C 56.39; H 6.53; N 5.24

順式化合物

IR (淨) cm^{-1} : 3540 (OH), 1740 (C=O)

NMR (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s, C7-CH₃), 3.75 (3H, s, C4-COOCH₃)

轉化成鹽酸鹽時得白色粉末。

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1.5\text{HCl}$

計算值: C 58.73; H 6.60; N 5.48

實測值: C 58.68; H 6.96; N 5.31

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()
44參考例 52

依參考例 12 之相同方式，將 7-氯-3-氧基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯以硼氫化鈉進行還原，而得 7-氯-3-羥-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯之順式異構物及反式異構物。

反式異構物：

轉化成塩酸塩時得白色結晶，熔點 150-160℃。

(分解)。

元素分析： $C_{24}H_{29}N_2O_4SCl \cdot 2HCl$

計算值：C 52.42；H 5.68；N 5.09

實測值：C 52.24；H 5.76；N 4.97

順式異構物：

轉化成塩酸塩時得白色結晶，熔點 205-207℃。

元素分析： $C_{24}H_{29}N_2O_4SCl \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值：C 51.57；H 5.77；N 5.01

實測值：C 51.77；H 5.79；N 4.97

參考例 53

將順式-4-(3-氯丙基)-3-羥-7-甲基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯(0.3g)與 4-苯基六氫吡啶依參考例 39 之相同方式進行反應，而得 0.3g 無色油狀之順式-3-羥-7-甲基-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯。

IR(淨) cm^{-1} : 3530(OH), 1740(C=O)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

45

NMR(CDC1₃) δ : 2.22(3H, s, C₇-CH₃), 3.72(3H, s, C₄-COOCH₃)

轉化成鹽酸鹽時得白色粉末。

元素分析: C₂₆H₃₃N₀₄S · HCl · 1/2H₂O

計算值: C 62.32; H 7.04; N 2.80

實測值: C 62.41; H 7.06; N 2.70

參考例 54

將順式-4-(3-氯丙基)-3-羥-7-甲基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈園-4-羧酸甲酯與N-甲基-2-(3,4-二甲氧苯基)乙胺反應而得順式-3-羥-7-甲基-4-{3-[N-甲基-2-(3,4-二甲氧苯基)乙胺基]丙基}-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈園-4-羧酸甲酯。

轉化成鹽酸鹽時得白色粉末。

元素分析: C₂₆H₃₄N₀₆S · HCl · 1/2H₂O

計算值: C 58.36; H 6.97; N 2.62

實測值: C 58.21; H 7.21; N 2.49

參考例 55

將4-(3-氯丙基)-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈園-3-醇(500mg), N-苯基六氫吡啶(500mg), 碘化鉀(50mg), 碳酸鉀(400mg)及N-N-二甲基甲醯胺(10ml)之混合物於80℃攪拌8小時。加水至反應混合物, 以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗滌及以無水硫酸鈉脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物矽膠管柱層析純化(溶離劑: 己烷-乙酸乙酯-甲醇=10:10:1)而得無色油, 將其轉化成鹽酸鹽, 以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()
46

甲醇-丙酮行再結晶而得參考例 26 所得之順式 7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-3-醇二塩酸塩之白色粉末。

元素分析： $C_{23}H_{30}N_2O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值：C 55.64；H 6.70；N 5.64

實測值：C 55.95；H 6.53；N 5.47

400MHz NMR(d_6 -DMSO) δ ：3.206ppm(1H, m, $J=8.1, 3.8, 4.6$ Hz, C_4-H), 3.776ppm(1H, d.d, $J=12.2, 8.5$ Hz, C_2-H), 4.017ppm(1H, d., $J=12.2, 3.8$ Hz, C_2-H), 4.152ppm(1H, d.t, $J=8.5, 3.8, 3.8$ Hz, C_3-H)

參考例 56

將 7-甲氧-3-氧基-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-二乙基羧醯胺(1.8g)溶解於乙醇(15ml)。加入硼氫化鈉(0.3g)，攪拌 5 小時。將反應混合物倒入冰水中，以稀塩酸調整為酸性，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和塩水洗滌，以無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發去除溶劑。殘餘物以矽膠管柱層析純化(溶離劑：乙酸乙酯-己烷=1:1)而得 1.48g 無色油狀之 3-羥-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-二乙基羧醯胺。

IR ν_{max} (淨) cm^{-1} ：3400, 1635

依參考例 23 之相同方式，將所得化合物(300mg)以一乙醯氧硼氫化鈉於四氫呋喃之溶液進行還原，並以矽膠管柱層析純化(溶離劑=二氯甲烷-甲醇=10:1)。將所得油狀物轉化成塩酸塩，以甲醇-乙酸乙酯行再結晶而得 138mg 順

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

47

式 4-二乙胺基甲基-7-甲氧-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈
 圖-3-醇鹽酸鹽之淡黃色稜晶，熔點 160-162℃。

400MHz NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.719ppm(1H, d.d, $J=12.5$,
 8.31Hz, C_2-H), 3.819ppm(1H, d.t, $J=7.8, 3.9, 3.9$ Hz, C_4-H
), 4.121ppm(1H, d.d, $J=12.5, 3.9$ Hz, C_2-H), 4.297ppm(1H
 , d.t, $J=8.3, 3.9, 3.9$ Hz, C_3-H)

元素分析： $C_{15}H_{23}NO_3S \cdot HCl$

計算值：C 53.96；H 7.25；N 4.20

實測值：C 54.11；H 7.44；N 4.13

參考例 57

依參考例 39 之相同方式，將順式-7-氯-4-(3-氯丙基)
 -3-羥-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈圖-4-羧酸甲酯(
 0.15g)與 N-甲基-2-(3,4-二甲氧苯基)乙胺反應而得 0.06g
 油狀之順式-7-氯-3-羥-4-{3-[N-甲基-2-(3,4-二甲氧苯
 基)乙胺基]丙基}-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈圖-4-羧
 酸甲酯。轉化成鹽酸鹽時得白色粉末。

元素分析： $C_{25}H_{32}NO_6SCl \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值：C 54.05；H 6.17；N 2.52

實測值：C 54.05；H 6.04；N 2.57

參考例 58

順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙
 基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茈圖-4-羧酸甲酯之光學
 分割

將(±)順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯(1.3g)及S-(+)-1,1'-聯萘基-2,2'-二基磷酸氫甲酯(1.0g)溶解於甲醇(50ml),減壓濃縮。將殘餘物溶解於丙酮-甲醇中,於冰箱放置隔夜。過濾收集沈澱。以丙酮-甲醇行再結晶三次,而得白色結晶。

$[\alpha]_D^{25} + 175.5^\circ$ (c=1.01, 於甲醇)

將所得化合物懸浮於二氯甲烷。加入1N氫氧化鈉及振搖此混合物。有機層以1N氫氧化鈉及水洗滌,以無水硫酸鈉脫水。減壓蒸發去除溶劑。將所得無色油溶解於乙醇並加入稀塩酸。減壓蒸發去除溶劑。殘餘物以甲醇-乙醇處理而得(-)順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯二塩酸塩,呈白色粉末。

$[\alpha]_D - 102.0^\circ$ (c=0.54, 於甲醇)

元素分析: $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值: C 54.15; H 6.36; N 5.05

實測值: C 53.98; H 6.18; N 4.83

參考例 59

依參考例 58 之相同方式,將(±)順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫柒園-4-羧酸甲酯之塩及R-(-)-1,1'-聯萘基-2,2'-二基磷酸氫酯以丙酮-甲醇行再結晶三次而得白色結晶, $[\alpha]_D^{25} - 172^\circ$ (c=1.03, 於甲醇)。將所得塩以1N氫氧化鈉處理轉化成塩酸塩,而得(+)順式-3-羥-7-甲氧-4-[

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

49

3-(4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢
氧硫茈萘-4-羧酸甲酯鹽酸鹽，呈白色粉末。

$[\alpha]_D + 110.8^\circ$ ($c=0.48$ ，於甲醇)

元素分析： $C_{25}H_{32}N_2O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$

計算值：C 54.15；H 6.36；N 5.05

實測值：C 54.11；H 5.93；N 4.80

參考例 60

將順式-3-乙醯氧-4-(3-氯丙基)-7-甲氧-3,4-二氫
-2H-1,5-苯駢氧硫茈萘-4-N-苄基羧醯胺(0.3g)，N-苯基
六氫吡啶(0.13g)，碘化鉀(0.1g)，碳酸鉀(0.12g)及N,N-
二甲基甲醯胺(4ml)之混合物於70℃攪拌2小時。將反應
混合物倒入冰水(20ml)中，以乙酸乙酯萃取。萃取物以水
洗滌，以無水硫酸鈉脫水。於減壓下蒸發去除溶劑。所得
殘餘物以乙酸乙酯-正己烷處理而得97mg順式-3-乙醯氧
-7-甲氧-4-[3-(4-六氫吡啶-1-基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,
5-苯駢氧硫茈萘-4-N-苄基羧醯胺之結晶，熔點178-180℃
(以乙酸乙酯行再結晶而得之白色粉末)。

質譜 $m/e 589 (M^+)$

元素分析： $C_{33}H_{39}N_3O_5S \cdot 1/4H_2O$

計算值：C 66.70；H 6.70；N 7.07

實測值：C 66.75；H 6.63；N 6.87

本發明之局部投藥用眼用組成物經由眼部局部投藥時
具有降低眼內壓之作用。因此該組成物可優異地用於預防
及治療伴隨有眼壓增高之眼疾如高眼壓及青光眼。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

316235

86. 7. 16 修正
年 月 日 補充 A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 降眼壓用醫藥組成物)

本發明提供一種降眼壓用醫藥組成物，包括順式-3-
經-7-甲氧-4-[3-(4-苯基-1-六氫吡啶基)丙基]-3,4-二氫
-2H-1,5-苯駢氧硫茱萸-4-羧酸甲酯(化合物A)或其鹽。

(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： PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR
REDUCING OPTICAL PRESSURE)

Provides a pharmaceutical composition for reducing
optical pressure, which comprises methyl cis-3-hydroxy-7-methoxy-4-[3-
(4-phenyl-1-piperazinyl) propyl]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepine-4-
carboxylate (compound A) or a salt thereof.

訂

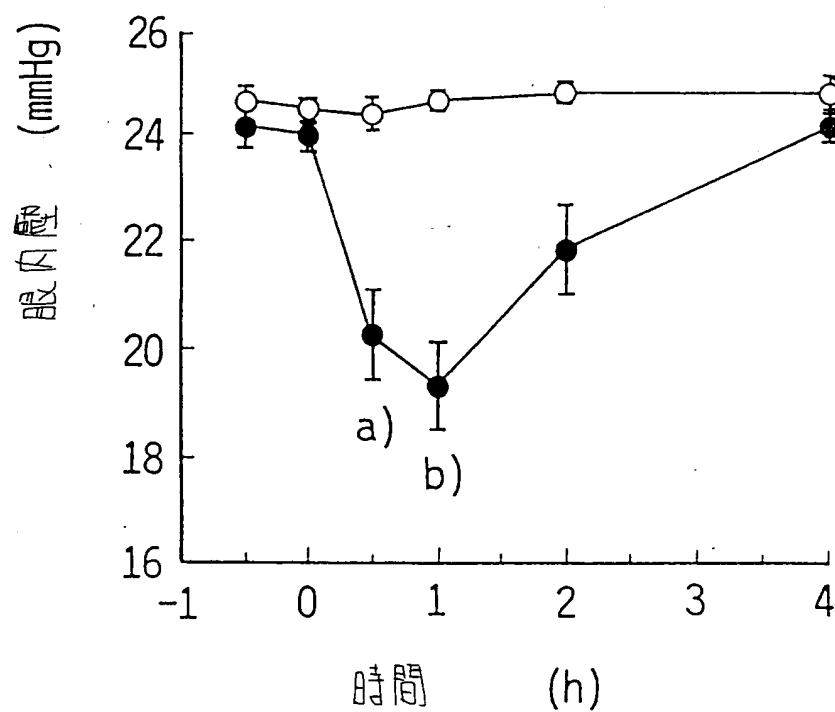
線

第 84100643 號 專 利 申 請 案

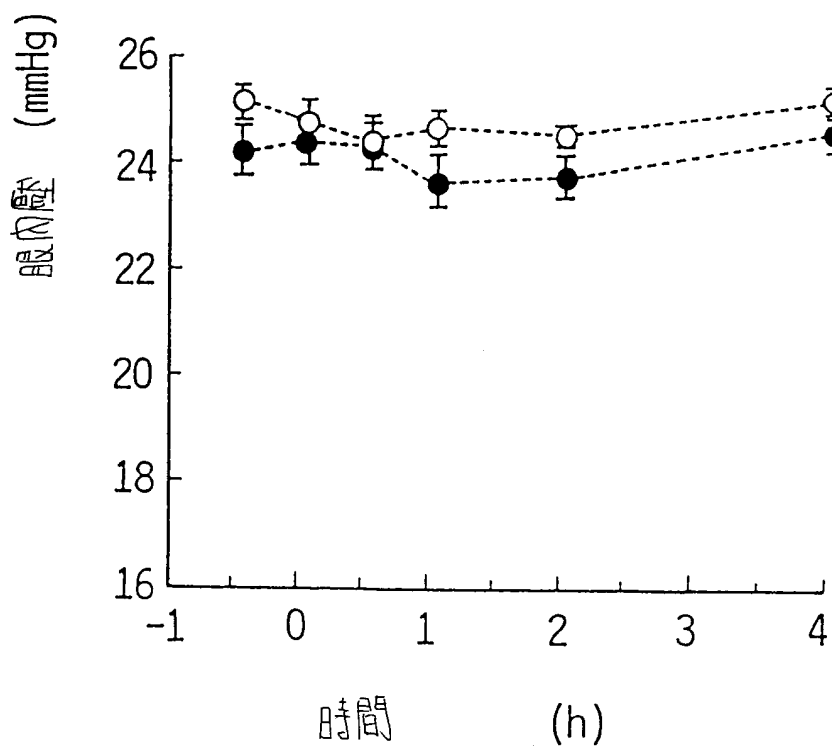
申 請 專 利 範 圍 修 正 本

(86 年 7 月 16 日)

1. 一種降眼壓用醫藥組成物，包括順式-3-羥-7-甲氧-4-[3-(4-苯基-1-六氫吡啶基)丙基]-3,4-二氫-2H-1,5-苯駢氧硫茌園-4-羧酸甲酯(化合物A)或其塩。



第 1 圖



第 2 圖