

附件 a
修正
年 月 日
補充

第 87112066 號 專利 案

中文說明書修正頁

民國 89 年 02 月 修正

申請日期	87 年 7 月 23 日
案 號	87112066
類 別	C07D 48/66, A61K 31/49, C07D 15/22, 405/12

公 告 本

Int. Cl⁶

436433

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	噻諾酮衍生物，彼之製法及抑制皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積之醫藥組成物或化粧品組成物
	英 文	Carbostyrl derivatives, process for their preparation and pharmaceutical composition or cosmetic composition for inhibiting skin erythema and/or skin pi
二、發明 創作人	姓 名	(1) 大城靖男 (2) 西孝夫 (3) 桑原啓一
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國德島縣德島市吉野本町六丁目六一番地 (2) 日本國德島縣板野郡北島町太郎八須字外開二番地の二八 (3) 日本國兵庫縣赤穂市塩屋一二〇一番地二〇
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 大塚製藥股份有限公司 大塚製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都千代田區神田司町二ノ九
	代 表 人 姓 名	(1) 大塚明彦

修正
補充 88.2.18

436483

申請日期	87年7月23日
案號	87112066
類別	(09D)15/16, 215/12, 405/12, A61K 31/41

A4
C4

Int. Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 渡辺耕三
	國 籍	(4) 日本
	住、居所	(4) 日本國兵庫縣神戸市東灘區田中町一丁目一 番地一九一六〇一號
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

436483

(由本局填寫)

承辦人代碼：

大類：

IPC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

1997 年 8 月 19 日 9-222431

☒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

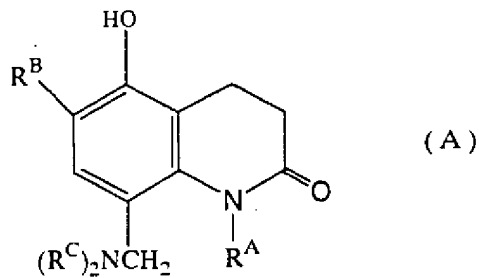
五、發明說明(1)

技藝範圍

本發明係關於喹諾酮衍生物及含該喹諾酮衍生物作為活性成份供抑制皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積之藥劑。

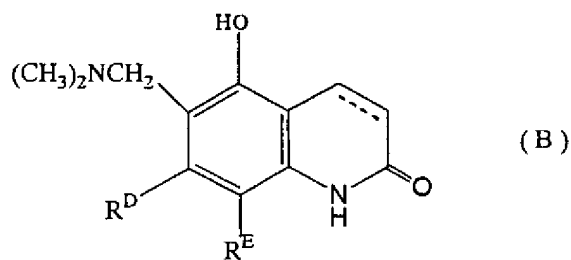
發明技藝

J P - A - 4 - 2 3 4 3 8 6 揭示通式 (A) 代表之喹諾酮衍生物



(其中 R^A 為氫原子或低碳烷基； R^B 為氫原子、低碳烷基或低碳烷氧基；且 R^C 為低碳烷基)，其可作為中間物供製備用於治療心血管疾病之其他喹諾酮衍生物。

此外，W O 9 3 / 2 2 3 1 7 揭示通式 (B) 代表之喹諾酮衍生物



(其中 R^D 及 R^E 彼此各為相同或不同且為氫原子、低碳烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修訂	年	月	日
補充	2	18	

A7

B7

五、發明說明(2)

基或低碳烷氧基；且在喹諾酮結構 3 - 及 4 - 位置之間的碳 - 碳鍵為單鍵或雙鍵），其可作為中間物供製備用於治療心臟疾病之喹啉衍生物。

但是，這些先前技藝參考文獻中只揭示上述喹諾酮衍生物可作為中間物使用，供製備腎上腺素 β - 受體之阻滯劑或抗心律不整劑，因此，上述先前技藝參考文獻完全沒有揭示這些喹諾酮衍生物本身具有任何藥理活性。

而且，WO 97 / 44037 及 WO 97 / 44321 揭示喹啉化合物作為促性腺激素釋放荷爾蒙之拮抗劑，且 WO 97 / 03066 揭示經取代之苯並內醯胺化合物作為 P 物質拮抗劑，事實上這些喹啉化合物及經取代之苯並內醯胺化合物在其分子結構中包含喹諾酮結構，但是，這些化合物與本發明喹諾酮衍生物在化學結構及用途上相當不同。

發明說明

本案發明者發現的事實是至少一種選自包括由通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類包括上述已知的化合物具有抑制皮膚紅斑（曬黑）及／或皮膚色素沈澱之活性，此種藥理活性無法從這些先前技藝參考文獻揭示之用途中預期，因此本發明成功地建立在該發現上。

本發明係關於一種抑制皮膚紅斑（曬黑）及／或皮膚色素沈澱之藥劑，其中含至少一種選自包括通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類作為活性成份，

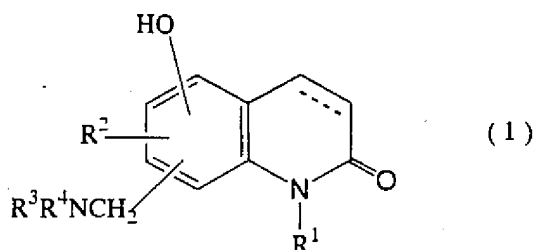
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(3)



(其中 R^1 為氫原子、低碳烷基或低碳烯基； R^2 為氫原子、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烯氧基、低碳烯基或四氫吡喃氧基； R^3 及 R^4 彼此可相同或不同且各為可含羥基作為取代基之低碳烷基；而且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基；在喹諾酮結構 3 - 及 4 - 位置之間的碳 - 碳鍵為單鍵或雙鍵)。

迄今，維生素例如維生素 E、抗壞血酸等；天然物質例如熊果甘、麴酸等可在化妝品中作為有效的成份，供預防過度暴露在 UV 光線及日光下造成的曬傷及曬黑，以及供漂白皮膚色素沈積例如斑點及雀斑之目的，但是這些維生素及天然物質很難處理，因為其對氧氣、光線、熱、鹼及酸不安定，而且由這些維生素及天然物質預防曬傷及漂白皮膚色素沈積的效果不夠好。

在此情形下，希望及需要發展新的化合物，其對於氧氣、光線、熱、鹼及酸安定，並具有欲防曬傷及漂白皮膚色素沈積的極佳效應，為了在施加於人體很長時間之擬作

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

用藥劑及化妝品中使用此新化合物作為活性成份之目的，該新化合物必須對皮膚沒有任何的刺激活性，且對皮膚高度安全而不會引發皮膚過敏，而且此新化合物在藥學應用之濃度下，必須對循環系統及中樞神經系統沒有任何的負面效應。

通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類可完全達到上述需求，據此，本發明之喹諾酮衍生物及其鹽類對於光線、熱、鹼及酸等安定，而且對於預防皮膚曬傷及漂白皮膚色素沈積有極佳的效應，而且，本發明之喹諾酮衍生物及其鹽類對於皮膚沒有任何刺激活性，對皮膚高度安全而不會引發皮膚過敏，此外，喹諾酮衍生物及其鹽類很容易溶於水。

類似於維生素 E，本發明之喹諾酮衍生物及其鹽類可清除脂過氧化物模式化合物之二苯基苦基醯肼 (D P P H)，除此之外，本發明之喹諾酮衍生物可抑制紫外線照射造成的紅斑 (曬傷) 形成，因此，本發明之喹諾酮衍生物及其鹽類可作為藥劑供預防及治療紫外線照射或接觸氧游離基或脂過氧化物造成的皮膚病及皮膚炎。

本發明之喹諾酮衍生物及其鹽類可明顯地抑制紫外線照射造成的皮膚色素沈積，因此，本發明之喹諾酮衍生物及其鹽類可包含在化妝品、似作用藥物、藥學製劑等，供預防過度暴露於紫外線及陽光造成的曬傷或曬黑，以及供預防及治療皮膚色素沈積例如斑點及雀斑。

在通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類中，通式

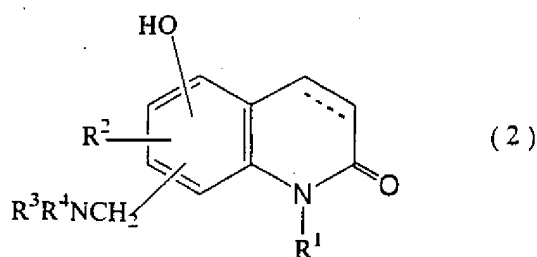
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

(2) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類



(其中 R^1 為氫原子、低碳烷基或低碳烯基； R^2 為氫原子、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烯氧基、低碳烯基或四氫吡喃氧基； R^3 及 R^4 彼此可相同或不同且各為可含羥基作為取代基之低碳烷基；而且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基；在喹諾酮結構 3 - 及 4 - 位置之間的碳 - 碳鍵為單鍵或雙鍵；其條件是當 R^3 及 R^4 都為低碳烷基時， R^2 必須為氫原子、低碳烷基或低碳烷氧基) 為新穎的化合物，未經在任何先前技藝之文獻中公告。

顯示在通式 (1) 中的取代基，其具體實例如下。

對於低碳烷基，為含 1 至 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、戊基、己基等。

對於低碳烯基，為含 2 至 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烯基，例如乙烯基、烯丙基、2 - 丁烯基、3 - 丁烯基、1 - 甲基烯丙基、2 - 戊烯基、3 - 甲基 - 2 - 丁烯基、2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

— 己烯基等。

對於低碳烷氧基，為含 1 至 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基等。

對於低碳烯氧基，為含 2 至 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烯氧基，例如丙烯氧基、烯丙氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1-甲基烯丙氧基、2-戊烯氧基、3-甲基-2-丁烯氧基、2-己烯氧基等。

對於含羥基作為取代基之低碳烷基，為含 1 至 6 個碳原子之直鏈或枝鏈烷基並含 1 至 3 個羥基作為取代基，例如羥基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基、2-羥基異丙基、2-羥基丁基、3-羥基丁基、4-羥基丁基、2-羥基戊基、3-羥基戊基、4-羥基戊基、5-羥基戊基、2-羥基己基、3-羥基己基、4-羥基己基、6-羥基己基、1-甲基-2-羥基乙基、1, 1-二甲基-2-羥基乙基、1, 2-二羥基乙基、2, 2-二羥基乙基、1, 3-二羥基丙基、2, 3-二羥基丙基、1, 2, 3-三羥基丙基、1, 4-二羥基丁基、2, 4-二羥基丁基、3, 4-二羥基丁基、1, 2-二羥基丁基、2, 3-二羥基丁基、1, 3-二羥基丁基、2, 2-二羥基丁基、1, 2, 3-三羥基丁基、2, 3, 4-三羥基丁基、2, 3-二羥基戊基、3, 4-二羥基戊基、3, 5-二羥基戊基、3, 4, 5-三羥基戊基、2, 4, 5-三羥基戊基、2, 3-二羥基己基、3

五、發明說明(7)

，4-二羥基己基、3，5-二羥基己基、3，4，5-三羥基己基、2，4，5-三羥基己基等。

對於經由結合 R^3 及 R^4 與各相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成5-或6-員飽和雜環基，可為例如吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎福啉基、硫嗎福啉基等。

對於上述含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基作為取代基之雜環基、含選自包括含1至6個碳原子之直鏈或枝鏈烷基及含1至6個碳原子之直鏈或枝鏈烷醯基之1至3個取代基之雜環基，可為例如4-甲基六氫吡嗪基、3，4-二甲基六氫吡嗪基、3-乙基吡咯啉基、2-丙基吡咯啉基、3，4，5-三甲基六氫吡啶基、4-丁基六氫吡啶基、3-戊基嗎福啉基、4-己基六氫吡嗪基、3-甲基硫嗎福啉基、4-甲醯基六氫吡嗪基、4-乙醯基六氫吡嗪基、4-乙醯基六氫吡啶基、3-丙烯基嗎福啉基、2-丁基硫嗎福啉基、3-乙醯基吡咯啉基等。

對於低碳烷醯基，可為含1至6個碳原子之直鏈或枝鏈烷醯基，例如甲醯基、乙醯基、丙烯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、第三丁基羧基、己醯基等。

上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物包括下列化合物之不同具體實施例。

1) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中

R^1 及 R^2 為氫原子；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。

五、發明說明(8)

- 2) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 為氫原子; R^2 為低碳烷基; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 3) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 為氫原子; R^2 為低碳烷氧基; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 4) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 為氫原子; R^2 為低碳烯氧基; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 5) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 為氫原子; R^2 為低碳烯基; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 6) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 為低碳烷基; R^2 為氫原子; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 7) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 及 R^2 為低碳烷基; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 8) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 為低碳烷基; R^2 為低碳烷氧基; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 9) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類, 其中
 R^1 為低碳烷基; R^2 為低碳烯氧基; 且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

- 10) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烷基； R^2 為低碳烯基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 11) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為氫原子；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 12) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為低碳烷基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 13) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為低碳烷氧基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 14) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為低碳烯氧基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 15) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 及 R^2 為低碳烯基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。
- 16) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 及 R^2 為氫原子；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成5-或6-員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷氧基之取代基。
- 17) 上述通式(1)代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中

(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)

R^1 為氫原子； R^2 為低碳烷基； 且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

18) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為低碳烷氧基； 且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

19) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為低碳烯氧基； 且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

20) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為低碳烯基； 且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

21) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烷基； R^2 為氫原子； 且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

(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)

- 22) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 及 R^2 為低碳烷基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。
- 23) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烷基； R^2 為低碳烷氧基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。
- 24) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烷基； R^2 為低碳烯氧基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。
- 25) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烷基； R^2 為低碳烯基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。
- 26) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為氫原子；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳

五、發明說明 (12)

烷基及低碳烷醯基之取代基。

27) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為低碳烷基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

28) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為低碳烷氧基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

29) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為低碳烯氧基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

30) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 及 R^2 為低碳烯基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

31) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為四氫吡喃氧基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。

五、發明說明 (13)

32) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烷基； R^2 為四氫吡喃氧基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。

33) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為四氫吡喃氧基；且 R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之低碳烷基。

34) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為四氫吡喃氧基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

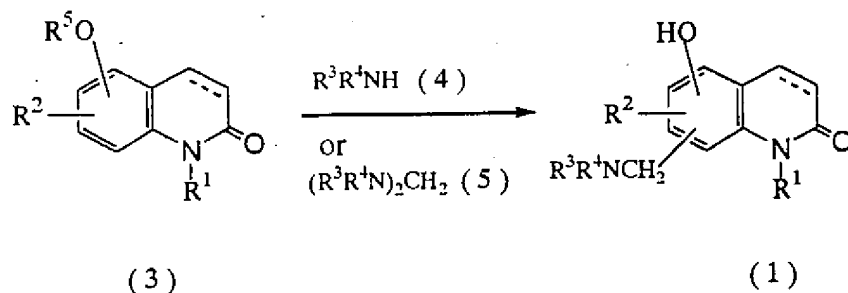
35) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烷基； R^2 為四氫吡喃氧基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

36) 上述通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為低碳烯基； R^2 為四氫吡喃氧基；且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成 5 - 或 6 - 員飽和雜環基，其可含選自包括低碳烷基及低碳烷醯基之取代基。

通式 (1) 代表之本發明喹諾酮衍生物可用多種方法製備，在這些方法中，典型的方法可用下列反應式舉例說明。

五、發明說明 (14)

反應式 - 1



(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳 - 碳鍵相同於上述之定義， R^5 為氫原子、四氫吡喃基或低碳烷醯基)。

化合物 (3) 與化合物 (4) 之反應，是經由使化合物 (3)、化合物 (4) 及甲醛在有或沒有酸存在下，在適當的溶劑中進行。

對於在此反應中使用的溶劑，可使用 Mannich 反應使用之任何溶劑，例如水；醇類例如甲醇、乙醇、異丙醇等；烷酸類例如乙酸及丙酸等；酸酐類例如乙酸酐等；極性溶劑例如丙酮、二甲基甲醯胺等；或這些溶劑之混合物。

對於在此反應中使用的酸，可使用例如無機酸例如氫氯酸、氫溴酸等；有機酸例如乙酸等。

對於在此反應中使用的甲醛，適宜使用例如含 20 至 40 % 甲醛、甲醛三聚物、甲醛聚合物 (聚甲醛) 等之水溶液。

化合物 (4) 之用量通常至少為等克分子量，較宜為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

等克分子量至 5 倍克分子量之化合物 (3) 之一個克分子量，而且，甲醛之用量至少為等克分子量，通常為大幅過量至一個克分子量之化合物 (3)，通常，此反應適宜在 0 至 200℃ 進行，較宜在室溫至 150℃，且反應通常在約 0.5 至 1.5 小時內完成。

在使用化合物 (3) 其中 R⁵ 為四氫吡喃基或低碳烷醯基之情形下，添加甲醛至反應系統前，當 R⁵ 為低碳烷醯基時，先使化合物 (3) 與過量的化合物 (4) 在 60 至 80℃ 下反應 30 分鐘至 2 小時；或當 R⁵ 為四氫吡喃基時，化合物 (3) 與酸在 60 至 80℃ 下反應 30 分鐘至 2 小時；使化合物 (3) 其中相對應之 R⁵ 轉化成氫原子，然後經由將化合物 (4) 及甲醛加入反應系統，使其中 R⁵ 為氫原子之化合物 (3) 在類似於化合物 (3) 的上述反應情形下與化合物 (4) 反應。

在使用化合物 (3) 其中 R⁵ 為四氫吡喃基或低碳烷醯基之情形下，該化合物 (3) 進行水解而轉化成其中 R⁵ 為氫原子之相對應化合物 (3)，然後使該化合物 (3) 與化合物 (4) 反應，此水解可在適當溶劑中或在沒有溶劑下，在酸或鹼性化合物存在下進行，對於在此水解中使用的溶劑，可舉例的為水；低碳醇類例如甲醇、乙醇、異丙醇等；酮類例如丙酮、甲基乙基酮等；醚類例如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚等；脂肪酸類例如乙酸、甲酸等；以及這些溶劑之混合物。對於在此水解中使用的酸，可舉例的為無機酸例如硫酸、氫氯酸、氫溴酸等；有

裝

訂

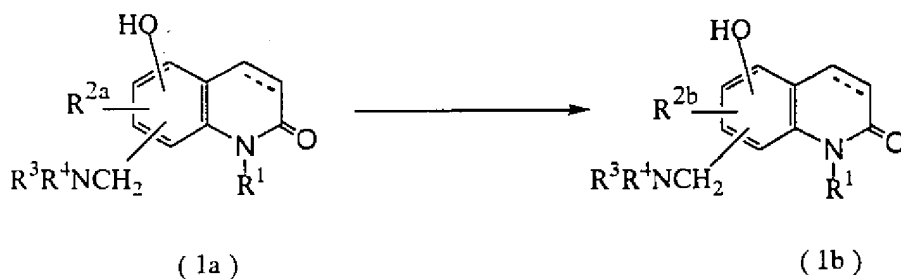
線

五、發明說明 (16)

機酸例如甲酸、乙酸、芳族磺酸等。對於鹼性化合物，可舉例的為金屬碳酸鹽類例如碳酸鈉、碳酸鉀等；金屬氫氧化物例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣等。此水解反應通常在約室溫至 200℃ 進行，較宜在約室溫至 150℃，且通常在約 10 分鐘至 25 小時內完成。

化合物 (3) 與化合物 (5) 之反應是在酸存在下，在適當的溶劑中或沒有溶劑下進行，對於此反應使用的酸，可舉例的為無機酸例如硫酸、氫氯酸、氫溴酸等；有機酸例如甲酸、乙酸、乙酸酐等，在這些酸中，較宜使用乙酸酐。至於溶劑，可使用在化合物 (3) 與化合物 (4) 的反應中使用的任何溶劑，化合物 (5) 之用量為至少等克分子量，較宜為等克分子至 5 倍克分子量之化合物 (3) 之一個克分子量，此反應通常在 0 至 150℃ 進行，較宜在室溫至約 100℃，且通常在約 0.5 至 5 小時內完成。

反應式 - 2



(其中 R^1 、 R^3 、 R^4 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的

五、發明說明 (17)

碳－碳鍵相同於上述之定義， R^{2a} 為低碳烯基或低碳烯氧基； R^{2b} 為低碳烷基或低碳烷氧基）。

將化合物 (1 a) 轉化成 (1 b) 是在合適的溶劑中，經由催化氫化反應進行，對於在此催化氫化反應中使用之溶劑，可列舉的實例為水；乙酸；醇類例如甲醇、乙醇、異丙醇等；烴類例如己烷、環己烷等；醚類例如二噁烷、四氫呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚等；酯類例如乙酸乙酯、乙酸甲酯等；非質子極性溶劑例如 N，N－二甲基甲醯胺；及這些溶劑之混合物。對於催化氫化反應之觸媒，可列舉的實例為鈀、鈀－黑、鈀－碳、鉑、氧化鉑、鉻酸銅、雷尼鎳等，此觸媒之用量通常為 0.02 至 1 組份每 1 組份之起始物質，在進行此反應時，在反應系統中可加入酸例如氫氯酸，反應溫度通常為約 -20 至 150℃，較宜為 0 至 100℃，且氫氣壓力通常為 1 至 10 大氣壓力，且反應通常在約 0.5 至 10 小時內完成。

在上述反應式 - 1 中作為起始物質使用之化合物 (3)，是經由例如下列的反應式 - 3 及反應式 - 4 製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

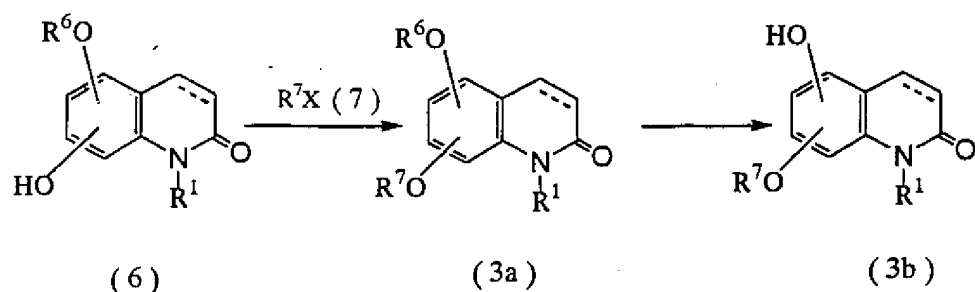
裝

訂

線

五、發明說明 (18)

反應式 - 3



(其中 R^1 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳 - 碳鍵相同於上述之定義, R^6 為低碳烯氧基或四氫吡喃基; R^7 為低碳烷基或低碳烯基; 且 X 為鹵素原子)。

化合物 (6) 與化合物 (7) 之反應通常在適當的惰性溶劑中, 在有或沒有鹼性化合物存在下進行, 對於在此反應中使用之惰性溶劑, 為例如芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等; 醚類例如四氫呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚等; 鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等; 低碳醇類例如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇等; 乙酸、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、吡啶、二甲亞碲、二甲基甲醯胺、六甲基磷三醯胺等; 及這些溶劑之混合物。對於鹼性化合物, 可舉例的為金屬碳酸鹽類例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等; 金屬氫氧化物例如氫氧化鈉、氫氧化鉀; 氫化鈉、金屬鉀、金屬鈉、胺基鈉; 金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉等; 有機鹼性化合物例如吡啶、N - 乙基二異丙基胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、1, 5 - 二氮雜二環 [4 . 3 . 0] 壬 - 5 - 烯 (D B N)、1, 8 - 二氮雜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

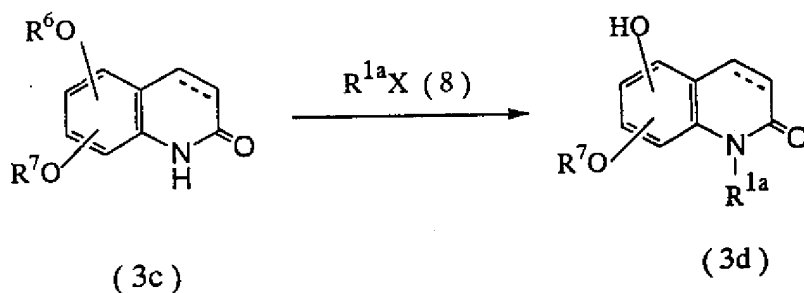
五、發明說明 (19)

二環〔5.4.0〕十一碳-7-烯 (DBU)、1,4-二氮雜二環〔2.2.2〕辛烷 (DABCO)。

化合物 (6) 用量對化合物 (7) 用量之比例沒有嚴格的限制，且可在大範圍內選擇，據此前者之用量至少等於後者之克分子量且較宜為等於至約 10 倍後者之克分子量。此反應通常在 0 至約 200 °C 進行，較宜在 0 至約 170 °C，且通常在約 30 分鐘至 30 小時內完成。在此反應系統中，可加入金屬碘化物例如碘化鈉、碘化鉀等。

化合物 (3a) 與化合物 (3b) 之反應是在類似於其中 R⁵ 為四氫吡喃基或低碳烷醯基之化合物 (3) 之水解情形下進行。

反應式 - 4



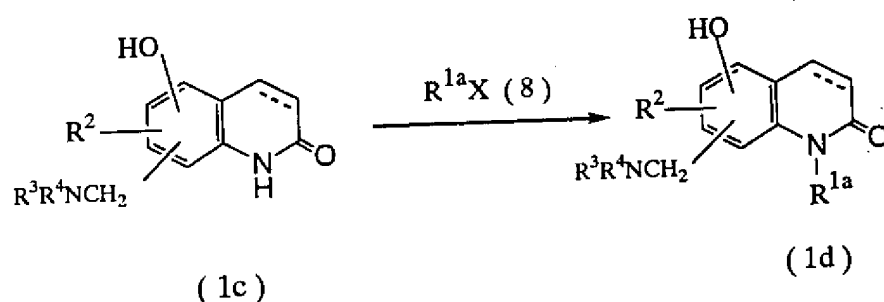
(其中 R⁶、R⁷、X 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳-碳鍵相同於上述之定義；且 R^{1a} 為低碳烷基或低碳烯基)。

化合物 (3c) 與化合物 (8) 之反應是在例如鹼性化合物存在及在適當溶劑中進行，對於鹼性化合物，可舉

五、發明說明 (20)

例的為氫化鈉、金屬鉀、金屬鈉、胺基鈉、胺基鉀等，對於溶劑，可舉例的為醚類例如二噁烷、乙二醇二甲醚等；芳族烴類例如甲苯、二甲苯等；二甲基甲醯胺、二甲亞碲、六甲基磷三醯胺等。化合物 (3c) 用量對化合物 (8) 用量之比例沒有嚴格的限制，且可在大範圍內選擇，通常至少為相等的克分子量，較宜前者為等於至 2 倍後者之克分子量。此反應通常在 0 至約 70 °C 進行，較宜在 0 至約室溫，且通常在約 0.5 至 12 小時內完成。

反應式 - 5



(其中 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳 - 碳鍵相同於上述之定義)。

化合物 (1c) 與化合物 (8) 之反應是在類似於上述反應式 - 4 中化合物 (3c) 與化合物 (8) 之反應情形下進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

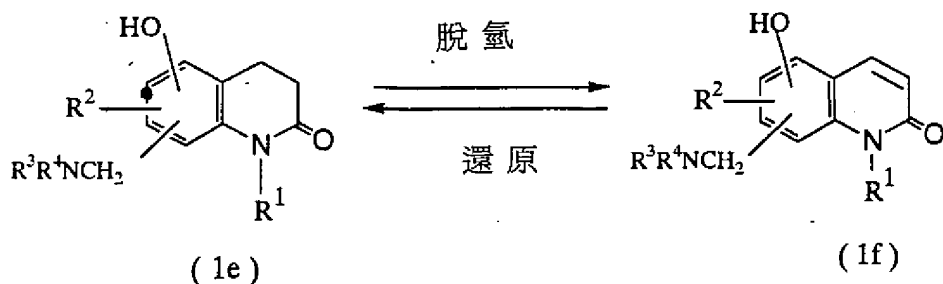
裝

訂

線

五、發明說明 (21)

反應式 - 6



(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同於上述之定義)。

化合物 (1e) 之脫氫反應是在適當的溶劑中使用氧化劑進行，對於氧化劑，可用例如苯並醌類例如 2, 3 - 二氯 - 5, 6 - 二氰基苯並醌、氯瑞尼 (chloranil) (2, 3, 5, 6 - 四氯苯並醌) 等；鹵化劑例如 N - 溴代琥珀醯亞胺、N - 氯代琥珀醯亞胺、溴等；及脫水觸媒例如二氧化銻、鈮 - 碳、鈮 - 黑、氧化鈮、雷尼鎳等，鹵化劑之用量通常沒有嚴格的限制，且可在大範圍內選擇，且通常為 1 至 5 倍克分子量，較宜為 1 至 2 倍起始物質之克分子量，而且當使用脫水劑時，通常使用過量的觸媒，對於溶劑，可列舉的實例為醚類例如二噁烷、四氫呋喃、甲氧基甲醇、二甲氧基乙烷等；芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯、枯烯等；鹵化烴類例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等；醇類例如丁醇、戊醇、己醇等；極性質子溶劑例如乙酸；及極性非質子溶劑例如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、六甲基磷三醯胺等。此反應通常在室溫至約 300 °C 進行，較宜在室溫至約 200 °C，且通常在 1 至 4.0 小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

時內完成。

對於此化合物 (f) 之還原反應，常見的催化還原反應可廣泛地使用，對於觸媒，可列舉的為鈀、鈀-碳、鉑、雷尼鎳等。這些金屬觸媒的用量通常為催化用量，對於溶劑，可列舉的實例為水；醇類例如甲醇、乙醇、異丙醇等；醚類例如二噁烷、四氫呋喃等；脂族烴類例如己烷、環己烷等；酯類例如乙酸乙酯等；及這些溶劑脂混合物。該還原反應可在大氣壓力或加壓的情形下進行，且通常在大氣壓力至約 20 公斤/平方公分下進行，較宜在大氣壓力至約 10 公斤/平方公分，此反應通常在約 0 至 150 °C 進行，較宜在約室溫至 100 °C。

在通式 (1) 代表之根據本發明的喹諾酮衍生物中，其中含酸性基之化合物經由與藥學上可被接受之鹼性化合物反應，可轉化成其鹽類，對於此鹼性化合物，可列舉的為金屬氫氧化物例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣等；鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽例如碳酸鈉、碳酸氫鈉等；鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鉀等。

而且在通式 (1) 代表之根據本發明的喹諾酮衍生物中，其中含鹼性基之化合物經由與藥學上可被接受之酸性化合物反應，可轉化成其鹽類，對於此酸，可列舉的為無機酸例如硫酸、硝酸、氫氯酸、氫溴酸等；有機酸例如乙酸、對甲苯磺酸、乙磺酸、草酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、苯甲酸等。

此外，通式 (1) 代表之上述喹諾酮衍生物包括立體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

異構物及光學異構物。

經由上述反應式製備之所需的喹諾酮衍生物，可經由常見的分離方法從反應系統分離並可進一步純化，例如用蒸餾法、再結晶法、管柱層析法、離子交換層析法、矽膠層析法、親和層析法、製備性薄層層析法、溶劑萃取法等。

如此所得的本發明之喹諾酮衍生物，可在一般藥學組成物之形式下使用，此藥學組成物之製備是經由與通常使用的稀釋劑例如填充劑、增量劑、黏著劑、濕化劑、分解劑、表面活性劑、潤滑劑等或賦形劑一起調製，根據治療之目的可選擇不同形式之藥學組成物，且此藥學組成物之典型形式包括片劑、丸劑、粉劑、液體、懸浮液、乳化液、粒劑、膠囊、栓劑、注射液（溶液或懸浮液）等，及供外用的藥學組成物例如吸入劑、噴霧劑例如供外用之氣旋膠製劑、以及液態塗劑、乳劑、膠、油性軟膏、乳化液型軟膏例如 O/W 型親水性軟膏、及 W/O 型吸水性軟膏、水溶性軟膏、乳膏、搽劑、泥敷劑、糊劑、硬膏、乳化液等及片形製劑。

爲了將藥學組成物製成片劑形式之目的，可使用此領域已知的載劑，例如賦形劑如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶型纖維素、矽酸等；黏著劑例如水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鈣、聚乙炔基吡咯酮等；分解劑例如乾燥澱粉、藻

（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)

酸鈉、瓊脂粉、昆布粉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙基山梨糖脂肪酸之酯類、硫酸月桂酯鈉、硬脂酸之單甘油酯、澱粉、乳糖等；分解抑制劑例如白糖、硬脂、可可奶油、氫化油類等；吸收加速劑例如四級銨鹼、硫酸月桂酯鈉等；濕化劑例如甘油、澱粉等；吸收劑例如澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠質矽酸等；及潤滑劑例如精煉滑石、硬脂酸、硼酸粉、聚乙二醇類等。而且片劑上可塗上常用的塗覆物質，將其做成糖包衣片劑、明膠膜包衣片劑、塗上食用塗覆物質之片劑、塗膜之片劑或雙層片劑及多層片劑。

爲了將藥學組成物製成丸劑形式之目的，可使用此領域已知的載劑，例如賦形劑如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可奶油、氫化油類、高嶺土、滑石等；黏著劑例如粉狀阿拉伯膠、粉狀西黃蓍膠、明膠、乙醇等；分解計例如昆布粉、瓊脂等。

爲了將藥學組成物製成栓劑形式之目的，可使用此領域已知的載劑，例如聚乙二醇類、可可奶油、高碳醇類、高碳醇類之酯類、明膠及半合成甘油酯類。

爲了將藥學組成物製成膠囊形式之目的，通常將有效成份與上述不同的載劑混合，然後將所得的混合物填入硬質膠囊或軟質膠囊中。

爲了將藥學組成物製成注射製劑形式之目的，可將有效成份之溶液、乳液或懸浮液殺菌，且較宜使其與血液等滲化，在製備注射製劑時，可使用此領域常用的任何載劑

五、發明說明 (25)

，例如水、乙醇、乙二醇類、丙二醇類、乙氧基化異硬脂醇、聚氧基化異硬脂醇、聚氧乙基山梨糖脂肪酸酯類，在這些實例中，在所需的注射製劑中可含適量的氯化鈉、葡萄糖或甘油，以便使其具有等滲性之目的，而且，可加入常用的溶解劑、緩衝劑、止痛劑，必要時，可將染料、防腐劑、香料、調味劑、甜化劑及其他藥劑加入所需的製劑中。

在本發明藥學製劑中，通式（1）化合物及其鹽類之含量沒有特別的限制，並可在大範圍內選擇，通常在整個組成物中可含1至70重量%之化合物。

本發明藥學製劑之用藥方式沒有特別的限制，因此決定於用藥形式、病人年齡、性別、症狀情形及其他因子，可用不同的方式用藥，例如片劑、丸劑、溶液、懸浮液、乳液、粒劑及膠囊經由口服用藥，注射製劑單獨或與常用的注射輸液例如葡萄糖溶液及胺基酸溶液混合而經由靜脈用藥，必要時，注射製劑可單獨經由肌肉、皮內、皮下或腹膜內用藥，栓劑是用藥至直腸，外用製劑是經由塗在皮膚上而用藥。

在使用本發明之喹諾酮衍生物作為化妝品之成份時，其可作為乳膏、乳液及油類使用供日曬膚色或防止曬傷，除了上述之外，其通常被加入作為紫外線保護劑及紫外線抑制劑、或日曬膚色劑及曬傷保護劑。

具體的化妝品實例為例如面粉、乳膏、乳洗液、洗液、化妝水、化妝油、漂白劑等。

五、發明說明 (26)

對於這些化妝品之形式，可列舉的為液體、油、洗劑、搽劑、油性軟膏底基質、乳液型軟膏基質例如 O / W - 型親水性軟膏基質及 W / O - 型吸水性軟膏基質，水溶性軟膏基質、糊劑、硬膏、貼劑、乳膏、乳洗液等，這些化妝品形式可用常見且熟知的製備方法製備。

例如對於軟膏基質，至少一種油脂性的基質可單獨或與兩種或多種混合使用；或至少一種水溶性軟膏基質可單獨或與兩種或多種混合使用。

這些軟膏基質之特定實例為脂肪或油類例如花生油、芝麻油、大豆油、紅花油、酪梨油、葵花油、玉米油、油菜籽油、棉花子油、蓖麻油、山茶油、椰子油、橄欖油、罌粟子油、可可奶油、牛脂、豬油、羊毛油等；將這些脂肪及油類進行化學改變例如氫化所得之改良化基質；礦物油例如石蠟油、石蠟、矽酮油、角鯊烷等；肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸正丁酯、亞麻酸異丙酯、蓖麻酸丙酯、蓖麻酸異丙酯、蓖麻酸異丁酯、蓖麻酸庚酯、癸二酸二乙酯、己二酸二異丙酯之高碳脂肪酸酯類；高碳脂族醇類例如鯨蠟醇及硬脂醇；及蠟例如漂白的蜂蠟、鯨蠟、日本蠟、羊毛脂、巴西棕櫚蠟、蟲膠蠟等；高碳脂肪酸例如硬脂酸、油酸、棕櫚酸等；含 12 至 18 個碳原子之飽和或不飽和脂肪酸之單一、二-及三-甘油酯混合物；多元醇類例如乙二醇、聚乙二醇、丙二醇、聚丙二醇、甘油、鯊肝醇、季戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇等；膠質物質例如阿拉伯膠、安息香膠、癒瘡樹脂、黃蓍膠等；水溶性天然高碳聚

五、發明說明 (27)

合物例如明膠、澱粉、酪蛋白、糊精、果膠、果膠酸鈉、藻酸鈉、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、硝基纖維素、結晶態纖維素等；水溶性合成高碳聚合物例如聚乙烷基醇類、聚（乙烷基甲基醚）、聚乙烷基吡咯酮、聚丙烯酸鈉、羧乙烷基聚合物、聚乙二胺等；非離子性、陰離子性、兩性離子性及陽離子性表面活性劑；乙醇、異丙醇及水等。

在製備上述化妝品之情形下，可以使用不同型態的上述化妝品基質例如賦形劑、黏著劑、潤滑劑、分解劑等，而且如果必要時，可以使用適當混合之不同種類分解技擊添加劑，例如油性物質如不同種類的脂肪及油類、蠟類、烴類、脂肪酸類、高碳醇類、酯油、金屬皂等；藥學有效劑例如動物及植物萃取物、維生素、荷爾蒙、胺基酸等，如此所得的化妝品可用水、橄欖油或適當溶劑進一步稀釋。

在本發明化妝品中，通式（1）喹諾酮衍生物及其鹽類之含量沒有特別的限制且可在大範圍內選擇，通常可在0.1至50%整個組成物重量之範圍內選擇。

含本發明通式（1）喹諾酮衍生物及其鹽類作為活性成份之本發明藥學製劑或化妝品之使用量，適合根據用藥方法、病人年齡、性別及其他相關因素、病人病情程度選擇，在作為藥學製劑使用之情形下，有效成份之用藥量為每1公斤體重每天約0.6至50毫克，且在作為化妝品使用之情形下，有效成份之用藥量為每1公斤體重每天約

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

0.1 至 30 毫克，這些藥學製劑或化妝品可根據用藥目的而分成一天 2 至 4 次。

實例

本發明將經由下列說明用的參考實例、實例及藥理測試更詳細說明。

參考實例 1

將 65 克 5-乙醯氧基-3,4-二氫-8-羥基-2(1H)-喹諾酮溶解在 500 毫升二甲基甲醯胺 (DMF)，在此溶液中加入 52 克碳酸鉀粉及 50 毫升烯丙基溴，使如此所得的混合物在室溫下攪拌 8 小時，用 500 毫升水稀釋此反應混合物，用 2 升的乙酸乙酯萃取，萃取液用水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，然後在減壓下濃縮至乾，使殘留物從乙醇再結晶，得到 70 克 5-乙醯氧基-8-烯丙氧基-3,4-二氫-2(1H)-喹諾酮之棕色針狀晶體。

熔點：137 - 139 °C。

參考實例 2

將 9 克 5-乙醯氧基-8-烯丙氧基-3,4-二氫-2(1H)-喹諾酮溶解在 100 毫升 DMF，在此溶液中限量緩慢加入 1.51 克 60% 氫化鈉，使此反應混合物在室溫下攪拌至停止產生氫氣，在攪拌及冰冷卻下，在此反應混合物中加入 100 毫升水，用乙酸乙酯萃取，

五、發明說明 (29)

萃取液用水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮乾燥後的萃取液，如此所得的油性產物經由矽膠管柱層析法純化，得到 7 克 5 - 乙醯氧基 - 8 - 烯丙氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 1 - 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮之淡黃色油性產物。

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

2 . 3 0 (3 H , s) , 2 . 5 2 (2 H , d d) ,
2 . 6 5 (2 H , d d) , 3 . 4 0 (3 H , s) ,
4 . 5 1 - 4 . 5 5 (2 H , m) , 5 . 2 9 (1 H
, d d) , 5 . 3 9 (1 H , d d) , 5 . 9 6 -
6 . 1 1 (1 H , m) , 6 . 7 6 (1 H , d) ,
6 . 8 0 (1 H , d) 。

參考實例 3

將 6 克 5 - 羥基 - 3 , 4 - 二氫 - 8 - 烯丙氧基 - 2 (1 H) - 喹諾酮溶解在 20 毫升二氫吡喃，在此溶液中加入 2 毫升濃氫氯酸，然後迴流加熱 1 小時，在此反應混合物中加入 5 克碳酸鉀粉並攪拌，然後在減壓下濃縮，將如此所得的殘留物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，再度在減壓下濃縮，得到淡黃色油性產物，將乙酸乙酯 / 正己烷混合溶劑加入油性產物，放置使其結晶化，得到 8 克 5 - 四氫吡喃氧基 - 8 - 烯丙氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 2 (1 H) - 喹諾酮之白色不定形產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

熔點：111 - 113 °C。

參考實例 4

將 7 克 5 - 四氫吡喃氧基 - 8 - 烯丙氧基 - 3, 4 - 二氫 - 2 (1H) - 喹諾酮溶解在 50 毫升 DMF，然後在此溶液中限量緩慢加入 1 克 60% 氫化鈉，使此反應混合物在室溫下攪拌至停止產生氫氣，在此反應混合物中加入 2.7 克異戊烯基氯，在室溫下攪拌 8 小時，在此混合物中加入 100 毫升水並攪拌，經由加入濃氫氯酸將混合物酸化，在 60 °C 下攪拌 1 小時，使去除 5 - 位置上的四氫吡喃基，用乙酸乙酯萃取混合物，用水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，然後在減壓下濃縮，如此所得的油性產物經由矽膠管柱層析法純化，得到 4.2 克 5 - 羥基 - 8 - 烯丙氧基 - 3, 4 - 二氫 - 1 - 異戊烯基 - 2 (1H) - 喹諾酮之淡黃色油性產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

1.60 (6H, s), 2.52 (2H, dd),
2.80 (2H, dd), 4.42 - 4.62 (
2H, m), 5.13 (1H, t), 5.24 (
1H, dd), 5.35 (1H, dd), 5.96
- 6.11 (1H, m), 6.80 (1H, d),
6.69 (1H, d)。

參考實例 5

五、發明說明（31）

將 10 克 5 - 乙醯氧基 - 8 - 羥基 - 2 (1H) - 喹諾酮溶解在 100 毫升 DMF，在此溶液中加入 14 克碳酸鉀粉及 9 毫升烯丙基溴，在室溫下攪拌 8 小時，在冰冷卻及攪拌情形下，經由加入氫氯酸將反應混合物酸化，加入 200 毫升水稀釋此混合物，用 500 毫升的乙酸乙酯萃取混合物，萃取液用水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，然後在減壓下濃縮至乾，使殘留物從乙酸乙酯 / 正己烷混合溶劑再結晶，得到 9.8 克 5 - 乙醯氧基 - 8 - 烯丙氧基 - 2 (1H) - 喹諾酮之淡黃色針狀晶體。

熔點：142 - 143 °C。

參考實例 6

將 9.16 克 5 - 乙醯氧基 - 8 - 四氫吡喃氧基 - 3, 4 - 二氫 - 2 (1H) - 喹諾酮溶解在 200 毫升甲醇，在此溶液中加入 45 毫升 10% 碳酸鉀水溶液，加熱迴流 1 小時，然後在減壓下濃縮至乾，得到 5 - 羥基 - 8 - 四氫吡喃氧基 - 3, 4 - 二氫 - 2 (1H) - 喹諾酮，使此產物懸浮在 100 毫升 DMF，在此旋覆議中再度加入 4.1 克碳酸鉀並攪拌，在室溫下在此混合物中加入 3 毫升烯丙基溴並攪拌 8 小時，在此反應混合物中加入 200 毫升水並用乙酸乙酯萃取，萃取液用水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，使殘留物從乙酸乙酯 / 正己烷再結晶，得到 6 克 8 - 四氫吡喃氧基 - 5 - 烯丙氧基 - 3, 4 - 二氫 - 2 (1H) - 喹諾酮之白色固體產物。

五、發明說明 (32)

熔點：113 - 115 °C。

實例 1

將 1.5 克 5 - 乙醯氧基 - 3, 4 - 二氫 - 8 - 甲氧基 - 2 (1H) - 喹諾酮懸浮在 10 毫升乙醇，在此懸浮液中加入 4 毫升 50% 二甲胺水溶液及 2 毫升 37% 甲醛水溶液，將此混合物加熱迴流 10 小時，在減壓下將反應混合物濃縮至乾，經由矽膠快速管柱層析法純化殘留物（溶離液：二氯甲烷：甲醇 = 20 : 1 → 10 : 1），將如此所得的油性產物溶解在乙醇，經由加入氫氯酸將此溶液酸化，濃縮至乾，從乙醇再結晶，得到 3.8 克 6 - (二甲胺基甲基) - 3, 4 - 二氫 - 5 - 羥基 - 8 - 甲氧基 - 2 (1H) - 喹諾酮鹽酸鹽之白色粉狀產物。

熔點：210 - 212 °C（分解）

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ ppm :

2.42 (2H, t), 2.70 (6H, s),

2.88 (2H, t), 3.76 (3H, s),

4.22 (2H, s), 7.07 (1H, s),

8.89 (1H, s), 9.12 (1H, s),

10.20 (1H, s)。

實例 2

將 16.7 克 5 - 羥基 - 3, 4 - 二氫喹諾酮懸浮在 300 毫升水，在其加入 20 毫升二乙胺並攪拌，在此混

（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)

合物中加入 20 毫升 37% 甲醛水溶液，並在室溫下攪拌 2 小時，經由過濾收集沈澱的晶體，用水清洗並乾燥，從乙醇再結晶，得到 18 克針狀晶體，其經由 X-光晶體結構分析測定為 6-二乙胺基甲基-5-羥基-3,4-二氫喹諾酮。

熔點：161-162℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.61 (6H, t), 2.58-2.65 (6H, m), 2.93 (2H, t), 3.73 (2H, s), 6.23 (1H, d), 6.75 (1H, d), 8.44 (1H, s)。

實例 3

將 16.3 克 6-羥基-2(1H)-喹諾酮懸浮在 300 毫升乙醇，在攪拌下在此懸浮液中加入 14.4 克吡咯啉及 20 毫升 37% 甲醛水溶液，使此混合物在迴流下加熱 12 小時，過濾沈澱的晶體，用冷的乙醇清洗並乾燥，將乾燥後的晶體溶解在乙醇，用氫氯酸將此乙醇溶液酸化，在減壓下濃縮至乾，從水中再結晶，得到 13 克 6-羥基-5-(1-吡咯啉基)甲基-2(1H)-喹諾酮鹽酸鹽之淡黃色針狀晶體

熔點：242-243

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.8-2.02 (4H, m), 3.10-

五、發明說明 (34)

3 . 3 0 (2 H , m) , 3 . 4 3 (4 H , b r s)
 , 4 . 6 0 (2 H , d) , 6 . 5 4 (1 H , d) ,
 7 . 1 3 2 (2 H , s) , 8 . 2 9 (1 H , d) ,
 1 0 . 1 2 (1 H , b r s) .

實例 4

將 5 . 2 克 8 - 烯丙氧基 - 5 - 乙醯氧基 - 3 , 4 -
 二氫 - 2 (1 H) - 喹諾酮溶解在 2 0 毫升乙醇，在攪拌
 下在此溶液液中加入 1 0 毫升 5 0 % 二甲胺水溶液及 1 0
 毫升 3 7 % 甲醛水溶液，將此混合物在 7 0 °C 下攪拌 8 小
 時，冷卻後，將反應混合物濃縮至乾，用乙酸乙酯萃取，
 用水清洗萃取液並濃縮至乾，經由矽膠管柱層析法純化殘
 留物（溶離液：二氯甲烷：甲醇 = 2 0 : 1 → 1 0 : 1）
 ，將粗晶體溶解在乙醇，加入氫氯酸將此溶液酸化，然後
 濃縮至乾，使殘留物從乙醇再結晶，得到 3 . 8 克 8 - 烯
 丙氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 5 - 羥基 - 6 - 二甲胺基甲基 -
 2 (1 H) - 喹諾酮鹽酸鹽之白色粉狀產物。

熔點：1 8 4 - 1 8 6 °C（分解）

¹ H - N M R (D M S O - d ₆) δ p p m :

2 . 4 3 (2 H , t) , 2 . 6 9 (6 H , s) ,
 2 . 8 3 (2 H , t) , 4 . 2 0 (2 H , s) ,
 4 . 5 3 (2 H , d) , 5 . 2 4 (1 H , d d) ,
 5 . 4 3 (1 H , d d) , 5 . 9 6 - 6 . 1 1 (1 H , m) , 7 . 1 1 (1 H , s) , 8 . 9 4 . (

五、發明說明 (35)

1 H , s) , 9 . 0 6 (1 H , s) , 1 0 . 1 8 (1 H , b r) 。

實例 5

將 4 1 克 8 - 烯丙氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 5 - 羥基 - 2 (1 H) - 喹諾酮溶解在 5 0 0 毫升乙醇, 在攪拌下在此溶液液中加入 3 0 毫升六氫吡啶及 3 0 毫升 3 7 % 甲醛水溶液, 將此混合物在 7 0 °C 下攪拌 4 小時, 冷卻後, 將反應混合物濃縮至乾, 用 1 升二氯甲烷萃取, 用水清洗萃取液並再度濃縮至乾, 經由矽膠管柱層析法純化殘留物 (溶離液: 二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 2 0 : 1), 使純化後的產物從乙酸乙酯再結晶, 得到 6 1 克 8 - 烯丙氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 5 - 羥基 - 6 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮。

熔點: 1 4 4 - 1 4 5 °C

實例 6

將 6 1 克 8 - 烯丙氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 5 - 羥基 - 6 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮懸浮在 5 0 % 乙醇水溶液, 加入濃氫氯酸將懸浮液酸化, 然後晶體立即沈澱, 使其放置一段時間, 經由過濾收集沈澱的晶體, 用冰冷的乙醇清洗並乾燥, 使乾燥後的晶體從乙醇再結晶, 得到 4 0 克 8 - 烯丙氧基 - 3 , 4 - 二氫 - 5 - 羥基 - 6 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾

五、發明說明 (36)

酮鹽酸鹽之淡黃色針狀晶體。

熔點：216 - 220 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

1.12 - 1.95 (6H, m), 2.43 (2H, t), 2.75 - 3.00 (4H, br), 3.27 (2H, br), 4.17 (2H, s), 4.56 (2H, d), 5.24 (1H, dd), 5.44 (1H, dd), 6.02 - 6.17 (1H, m), 7.15 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.18 (1H, br)。

實例 7

將5克得自實例6之8-烯丙氧基-3,4-二氫-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮鹽酸鹽溶解在200毫升乙醇，在此溶液中加入200毫克5%鈀-碳，並在3公斤/平方公分氫氣壓及室溫下進行還原，經由過濾將觸媒去除，將過濾液濃縮至乾，如此所得的殘留物從乙醇再結晶，得到2.8克3,4-二氫-8-丙氧基-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮鹽酸鹽之白色粉末。

熔點：221 - 224 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

0.99 (3H, t), 1.25 - 1.90 (8H

五、發明說明 (37)

, m), 2.43 (2 H, t), 2.80 -
3.01 (4 H, m), 3.85 - 4.00 (6 H,
m), 4.17 (2 H, d), 5.24 (1 H,
dd), 5.35 (1 H, dd), 5.96 -
6.11 (1 H, m), 7.11 (1 H, s),
8.82 (1 H, s), 8.97 (1 H, s),
10.21 (1 H, s)。

實例 8

類似於實例 5，使得自參考實例 6 之 8 - 四氫吡喃氧基 - 5 - 烯丙氧基 - 3, 4 - 二氫 - 2 (1 H) - 喹諾酮、六氫吡啶及 37% 甲醛水溶液反應，得到 5 - 烯丙氧基 - 3, 4 - 二氫 - 8 - 羥基 - 7 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮，其次類似於實例 6 處理此化合物並從乙醇再結晶，得到 5 - 烯丙氧基 - 3, 4 - 二氫 - 8 - 羥基 - 7 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮鹽酸鹽之白色粉末。

熔點：181 - 186 °C (分解)

¹H - NMR (DMSO - d₆) δ ppm:

1.30 - 1.85 (6 H, m), 2.43 (2 H,
, t), 2.80 - 3.00 (4 H, m),
3.43 (2 H, br), 4.19 (2 H, s),
4.54 (2 H, d), 5.27 (1 H, dd),
5.43 (1 H, dd), 6.05 - 6.20 (

五、發明說明 (38)

1 H , m) , 6 . 8 5 (1 H , s) , 8 . 9 1 (1 H , s) , 9 . 2 9 (1 H , s) , 9 . 9 0 (1 H , b r) .

實例 9 - 4 7

使用適當的起始物質及類似於實例 1 - 5 與 8 使用之方法，得到下列表 1 - 1 0 之實例 9 - 4 7 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

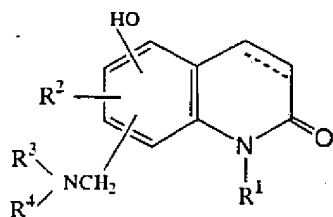
裝

訂

線

五、發明說明 (39)

表 1



實例 9 化合物

R^1 : H R^2 : -CH₃ (8-位置) R^3 : -C₂H₅ R^4 : -C₂H₅

OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色顆粒

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

NMR(1)

熔點: 146-147 °C

形式: 自由態鹼

實例 10 化合物

R^1 : H R^2 : -CH₃ (6-位置) R^3 : -C₂H₅ R^4 : -C₂H₅

OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 8-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

NMR(2)

熔點: 133-134 °C

形式: 自由態鹼

(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)

表 2

實例 11 化合物

 $R^1: H$ $R^2: -CH_3$ (8-位置) $R^3: -CH_3$ $R^4: -CH_3$

OH: 在 5-位置

 $-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 雙鍵

結晶形式: 無色針狀

再結晶溶劑: 乙醇 NMR(3)

熔點: 196-206 °C 形式: 自由態鹼

實例 12 化合物

 $R^1: H$ $R^2: -CH_3$ (8-位置) $R^3: -CH_3$ $R^4: -CH_3$

OH: 在 5-位置

 $-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 217-219 °C 形式: HCl 鹽

實例 13 化合物

 $R^1: H$ $R^2: H$ $R^3: -C_2H_5$ $R^4: -C_2H_5$

OH: 在 5-位置

 $-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色片狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯/正己烷

熔點: 161-162 °C 形式: 自由態鹼

(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 3

實例 14 化合物

 $R^1: H \quad R^2: H \quad R^3: -CH_3 \quad R^4: -CH_3$

OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 雙鍵

結晶形式: 無色片狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯/正己烷 NMR(4)

熔點: 189-191 °C 形式: HCl 鹽

實例 15 化合物

 $R^1: H \quad R^2: H \quad R^3: -CH_3 \quad R^4: -CH_3$

OH: 在 6-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 7-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 229-230 °C (分解) 形式: HCl 鹽

實例 16 化合物

 $R^1: H \quad R^2: -CH_3 \text{ (7-位置)} \quad R^3: -CH_3 \quad R^4: -CH_3$

OH: 在 6-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 5-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 238-239 °C (分解) 形式: HCl 鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

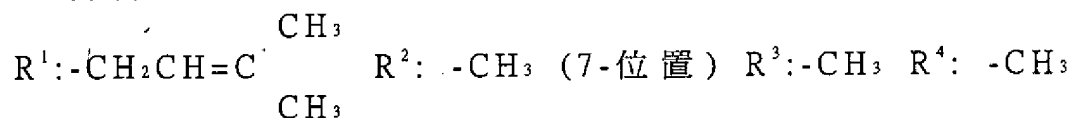
訂

線

五、發明說明 (42)

表 4

實例 17 化合物



OH: 在 6-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 5-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

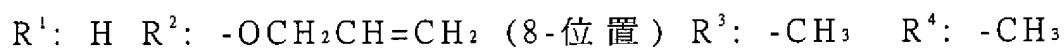
結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇 NMR(5)

熔點: 198-205 °C (分解)

形式: HCl 鹽

實例 18 化合物



OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

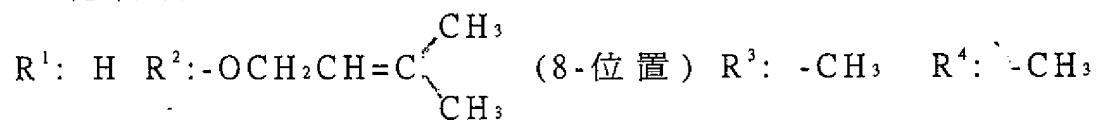
結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 184-186 °C (分解)

形式: HCl 鹽

實例 19 化合物



OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色針狀

再結晶溶劑: 乙醇/乙醚

熔點: 194-196 °C (分解)

形式: HCl 鹽

(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)

表 5

實例 20 化合物

R^1 : $-CH_3$ R^2 : $-OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 : $-CH_3$ R^4 : $-CH_3$

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 丙酮

熔點: $170-172^\circ C$

形式: HCl 鹽

實例 21 化合物

R^1 : H R^2 : H R^3 及 R^4 : $-N$ 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色顆粒

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

NMR(6)

熔點: $207-217^\circ C$

形式: 自由態鹼

實例 22 化合物

R^1 : H R^2 : H R^3 及 R^4 : $-N$ 

OH: 在 6-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 5-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 雙鍵

結晶形式: 淡黃色粉末

再結晶溶劑: 水

熔點: $242-243^\circ C$

形式: HCl 鹽

(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)

表 6

實例 23 化合物

R^1 : H R^2 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (7-位置) R^3 及 R^4 : $-\text{N}$ 

OH: 在 6-位置

$-\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$: 在 5-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 異丙醇

NMR(7)

熔點: 240-250 °C (分解)

形式: HCl 鹽

實例 24 化合物

R^1 : $-\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ R^2 : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (7-位置) R^3 及 R^4 : $-\text{N}$ 

OH: 在 6-位置

$-\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$: 在 5-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 172-174 °C

形式: HCl 鹽

實例 25 化合物

R^1 : H R^2 : $-\text{CH}_3$ (6-位置) R^3 及 R^4 : $-\text{N}$ 

OH: 在 7-位置

$-\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$: 在 8-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 225-227 °C (分解)

形式: HCl 鹽

(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)

表 7

實例 26 化合物

R^1 : H R^2 : $-CH_3$ (8-位置) R^3 及 R^4 : $-N$ 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色片狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

熔點: 226-231 °C

形式: 自由態鹼

實例 27 化合物

R^1 : H R^2 : $-CH_3$ (8-位置) R^3 及 R^4 : $-N$ 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 雙鍵

結晶形式: 無色針狀

再結晶溶劑: 乙醇 / 水

NMR(8)

熔點: 234-260 °C (分解)

形式: HCl 鹽

實例 28 化合物

R^1 : H R^2 : $-OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 及 R^4 : $-N$ 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 淡黃色針狀

再結晶溶劑: 乙醇

NMR(9)

熔點: 216-220 °C (分解)

形式: HCl 鹽

(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)

表 8

實例 29 化合物

$$R^1: H \quad R^2: -OCH_2CH=CH_2 \text{ (8-位置)} \quad R^3 \text{ 及 } R^4: -N \text{ (cyclohexyl)}$$

OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 雙鍵

結晶形式: 淡黃色針狀

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 205-207 °C (分解)

形式: HCl 鹽

實例 30 化合物

$$R^1: H \quad R^2: -O(CH_2)_2CH_3 \text{ (8-位置)} \quad R^3 \text{ 及 } R^4: -N \text{ (cyclohexyl)}$$

OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 221-224 °C (分解)

形式: HCl 鹽

實例 31 化合物

$$R^1: -CH_3 \quad R^2: -OCH_2CH=CH_2 \text{ (8-位置)} \quad R^3 \text{ 及 } R^4: -N \text{ (cyclohexyl)}$$

OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

熔點: 164-167 °C

形式: HCl 鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

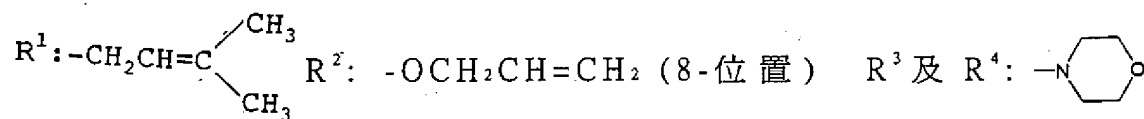
訂

綠

五、發明說明 (47)

表 9

實例 32 化合物



OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

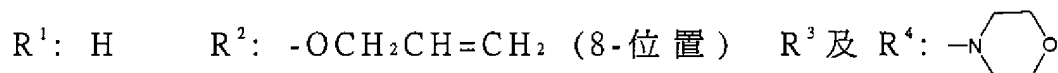
結晶形式: 無色片狀

再結晶溶劑: 石油醚

熔點: 77-79 °C

形式: 自由態鹼

實例 33 化合物



OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

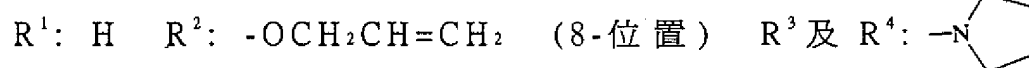
結晶形式: 無色片狀

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 178-179 °C

形式: 自由態鹼

實例 34 化合物



OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 218-220 °C

形式: HCl 鹽

(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)

表 1 0

實例 35 化合物

 $R^1: H \quad R^2: -OCH_3 \text{ (8-位置)} \quad R^3: -CH_3 \quad R^4: -CH_3$

OH: 在 5-位置

 $-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 210-212 °C

形式: HCl 鹽

實例 36 化合物

 $R^1: H \quad R^2: H \quad R^3: -CH_3 \quad R^4: -CH_3$

OH: 在 7-位置

 $-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 161-163 °C

形式: HCl 鹽

實例 37 化合物

 $R^1: -CH_2CH=C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix} \quad R^2: -OCH_2CH=CH_2 \text{ (8-位置)} \quad R^3 \text{ 及 } R^4: -N \text{ (六元環)}$

OH: 在 5-位置

 $-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 正己烷

熔點: 79-81 °C

形式: 自由態鹼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

表 1 1

實例 38 化合物

$R^1: H$ $R^2: -OCH_2CH=CH_2$ (5-位置) R^3 及 $R^4: -N$ 

OH: 在 8-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 7-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 183-186 °C

形式: HCl 鹽

實例 39 化合物

$R^1: H$ $R^2: -OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 及 $R^4: -N$ 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 209-211 °C

形式: HCl 鹽

實例 40 化合物

$R^1: H$ $R^2: -OCH_2CH=CH_2$ (6-位置) $R^3: -C_2H_5$ $R^4: -C_2H_5$

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 8-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙醇

熔點: 179-183 °C (分解)

形式: HCl 鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

436483

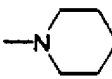
B7

五、發明說明 (50)

修正
本 年 月 日
補充 89.11.10

表 12

實例 41 化合物

R^1 : H R^2 : $-(CH_2)_2CH_3$ (6-位置) R^3 及 R^4 : 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 8-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

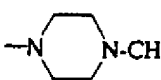
結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

熔點: 162-163 °C

形式: 自由態鹼

實例 42 化合物

R^1 : H R^2 : $-OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 及 R^4 : 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 淡棕色片狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯/正己烷

熔點: 122-123 °C

形式: 自由態鹼

實例 43 化合物

R^1 : H R^2 : $-OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 : $-CH_2CH_2OH$ R^4 : $-CH_2CH_2OH$

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色針狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯/正己烷

熔點: 106.2 °C

形式: 自由態鹼

五、發明說明 (51)

表 1 3

實例 44 化合物

$R^1: H$ $R^2: -OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) $R^3: -CH_2CH_2OH$ $R^4: -CH_2CH_3$

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色針狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯/正己烷

熔點: 86-87 °C

形式: 自由態鹼

實例 45 化合物

$R^1: H$ $R^2: -OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 及 $R^4: -N \text{ (cyclohexyl) } -COCH_3$

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

熔點: 184-186 °C

形式: 自由態鹼

實例 46 化合物

$R^1: H$ $R^2: -O \text{ (cyclohexyl) } -$ (6-位置) $R^3: -CH_3$ $R^4: -CH_3$

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

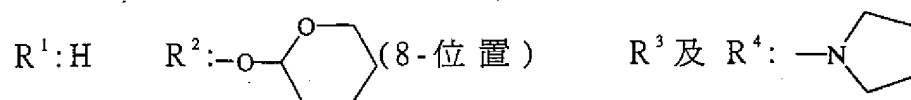
熔點: 152-153 °C

形式: 自由態鹼

五、發明說明 (52)

表 1 4

實例 47 化合物



OH: 在 5-位置

-CH₂NR³R⁴: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

熔點: 136-137 °C

形式: 自由態鹼

在實例 9、10、11、14、17、21、23、27 及 28 中，化合物 (1) 至 (9) 之 NMR 光譜為：

(1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.10 (6H, t), 2.10 (3H, s),
2.55-2.65 (6H, m), 2.94 (2H, t), 3.68 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.26 (1H, s)。

(2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.04 (6H, t), 2.18 (3H, s),
2.48 (4H, q), 2.56 (2H, t),
2.93 (2H, t), 3.53 (1H, br),
6.70 (1H, s), 10.25 (1H, s)

(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) ^1H -NMR (CDCl_3) δ p p m :

2.31 (3 H , s) , 2.34 (6 H , s) ,
 3.64 (2 H , s) , 6.55 (1 H , d) ,
 6.89 (1 H , s) , 8.17 (1 H , d) ,
 9.68 (1 H , b r) 。

(4) ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

1.60 (6 H , s) , 2.52 (2 H , d d)
 , 2.80 (2 H , d d) , 4.42 - 4.46
 (2 H , m) , 5.13 (1 H , t) , 5.24
 (1 H , d d) , 5.35 (1 H , d d) , 5.
 96 - 6.11 (1 H , m) , 6.60 (1 H ,
 d) , 6.69 (1 H , d) 。

(5) ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ p p m :

1.66 (3 H , s) , 1.76 (3 H , s) ,
 2.22 (3 H , s) , 2.51 (2 H , t) ,
 2.74 (6 H , s) , 2.92 (2 H , t) ,
 3.35 (2 H , s) , 4.33 (2 H , d) ,
 5.04 (1 H , t) , 6.88 (1 H , s) ,
 8.98 (1 H , s) , 9.87 (1 H , b r)
 。

(6) ^1H -NMR (CDCl_3) δ p p m :

1.40 - 1.50 (6 H , m) , 2.15 -
 2.80 (6 H , m) , 2.94 (2 H , t) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

3 . 6 0 (2 H , s) , 6 . 3 5 (1 H , d) ,
6 . 7 4 (1 H , d) , 8 . 5 8 (1 H , s) ,
9 . 9 6 (1 H , b r) 。

(7) ^1H - N M R (D M S O - d_6) δ p p m :

1 . 8 0 - 2 . 1 5 (4 H , m) , 2 . 4 3 (2 H , t) , 3 . 0 5 - 3 . 3 6 (4 H , m) ,
5 . 0 2 (1 H , d d) , 5 . 0 9 (1 H , d d) , 5 . 8 3 - 5 . 9 9 (1 H , m) , 6 . 7 1 (1 H , s) , 8 . 7 6 (1 H , s) , 9 . 9 0 (1 H , s) , 1 0 . 1 9 (1 H , b r) 。

(8) ^1H - N M R (D M S O - d_6) δ p p m :

1 . 2 5 - 1 . 8 5 (6 H , m) , 2 . 3 2 (3 H , s) , 2 . 9 1 (2 H , b r) , 3 . 3 6 (2 H , b r) , 4 . 2 9 (2 H , s) ,
6 . 4 8 (1 H , d) , 7 . 4 4 (1 H , s) , 8 . 2 5 (1 H , d) , 1 0 . 9 (1 H , b r) , 1 0 . 8 5 (1 H , s) 。

(9) ^1H - N M R (D M S O - d_6) δ p p m :

1 . 1 2 - 1 . 9 5 (6 H , m) , 2 . 4 3 (2 H , t) , 2 . 7 5 - 3 . 0 0 (4 H , b r) , 3 . 2 7 (2 H , b r) , 4 . 1 7 (2 H , s) , 4 . 5 6 (2 H , d) , 5 . 2 4 (1 H , d d) , 5 . 4 4 (1 H , d d) , 6 . 0 2 - 6 . 1 7 (1 H , m) , 7 . 1 5 (1 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

8 . 8 5 (1 H , s) , 9 . 0 3 (1 H , s) ,
1 0 . 1 8 (1 H , b r) 。

藥學製劑實例 1

5-羥基-6-二乙胺基甲基-8-甲基-3,4-二氫 -2(1H)-喹諾酮(本發明化合物)	5 毫克
澱粉	132 毫克
硬脂酸鎂	18 毫克
乳糖	45 毫克
總計	200 毫克

經由使用習知的步驟，製備含上述配方之各片劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

藥學製劑實例 2

5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-8-烯丙氧基 -2(1H)-喹諾酮(本發明化合物)	500 毫克
聚乙二醇(分子量 4,000)	0.3 克
氯化鈉	0.9 克
聚氧乙烷山梨糖單油酯	0.4 克
焦亞硫酸鈉	0.1 克
對羥基苯甲酸甲酯	0.18 克
對羥基苯甲酸丙酯	0.02 克
注射用的蒸餾水	100 毫升

在 80 °C 及攪拌下，將上述對羥基苯甲酸酯類、焦亞硫酸鈉及氯化鈉溶解在上述蒸餾水中，將如此所得的溶液冷卻至 40 °C，然後依序在其中溶解本發明化合物、聚乙二醇及聚氧乙烷山梨糖單油酯，經由加入注射用的蒸餾水，將此溶液之體積調整成最後體積，然後使用無菌的濾紙使溶液進行無菌過濾，將 1 毫升如此所得的各溶液分別填入安瓿中而製造注射用製劑。

藥理試驗

本發明由通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物之藥理測試，是用下列說明之測試方法進行並得到下列結果。

(1) DPPH 自由基消失活性測試

根據 Marsden S. Blois 之方法步驟 [Nature, Vol. 26,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

1199-1200, (1958)] 進行測試。

在 0.5 毫升 200 毫莫耳濃度乙酸緩衝液溶液 (pH 5.5) 中加入 0.5 毫升蒸餾水、0.5 毫升乙醇及 5 微升 10 毫莫耳濃度之測試化合物溶液 (乙醇溶液、二甲基甲醯胺溶液或水溶液)，並在 30℃ 下攪拌 5 分鐘，在此混合溶液中加入 1.5 毫升乙醇溶液之 250 微莫耳濃度 1,1-二苯基-2-苦基肼 (DPPH)，將此混合物在 30℃ 下培養 30 分鐘，培養後，測量此反應混合物之光學吸收 (在 517 毫微米)，用下列公式從測試化合物及 α -生育酚 (標準物質：捕捉之自由基數：2) 之光學吸收比例計算 DPPH 捕捉的自由基數：

測試樣品進行的 DPPH 捕捉的自由基數 =

$$[(A) \times 2] / (B)$$

[其中 (A)：測試樣品之光學吸收，且 (B)：
 α -生育酚之光學吸收]。

測試結果列在表 15。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

表 1 5

測試化合物	DPPH 捕捉的自由基數
實例 9 化合物	1
實例 13 化合物	1
實例 18 化合物	1.5
實例 22 化合物	1.5
實例 23 化合物	3
實例 25 化合物	1
實例 28 化合物	2
實例 30 化合物	2
實例 32 化合物	1
實例 33 化合物	1.5
實例 35 化合物	1.5
實例 47 化合物	3.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(2) 防止紫外線照射造成的皮膚曬傷效應 (活體內)

此測試是由測試化合物進行的防止紫外線照射造成的皮膚曬傷效應定量評定之實驗模式，〔根據 J. Dermatol. Vol. 17, 595-598 頁，(1 9 9 0) 之步驟改良的方法進行測試〕。

用電髮剪及電鬚刀將白化天竺鼠 (Hartley 種，雌性，年齡 7 - 8 週) 背部的毛髮剪除，第二天，將天竺鼠固定在 Bowlman 籠，在皮膚剪毛部位放上一片含 4 個直徑為 1 . 5 公分圓洞之遮蔽膠帶 (貼布測試之石膏紗布)，並

五、發明說明 (59)

預先決定 2 個部位之紫外線照射，一個部位（對照部位）塗上 10 微升溶劑（水或 50 % 乙醇－水溶液），另一部位（測試部位）塗上 10 微升 3 % 測試化合物溶液（水或 50 % 乙醇－水溶液），塗覆 30 分鐘後，使用健康光之螢光燈（TOSHIBA FL-20.5E）作為光源，用 1.3 - 1.5 毫瓦／平方公分強度之紫外線照射 30 分鐘，照射後 24 小時，分別檢視對照部位（只塗上溶劑）及測試部位（塗上測試化合物溶液），使用光度計（OFC - 300A 型，NIHON DENSHOKU KOGYO CO., LTD 製造）測量對照部位與測試部位之脊髓液變紅（ Δa 值），從下列公式計算測試化合物對皮膚紅斑（曬傷）之抑制率。

$$\text{皮膚紅斑(曬傷)抑制率(\%)} = \{1 - [(C)/(D)]\} \times 100$$

[其中 (C)：塗上測試化合物溶液之皮膚測試部位之 Δa 值，(D)：只塗上溶劑之皮膚對照部位之 Δa 值， Δa 值：用紫外線照射部份之皮膚紅斑差異]。

測試結果列在表 16。

五、發明說明 (69)

表 1 6

測試化合物	(C)	(D)	皮膚紅斑抑制率 (%)
實例 9 化合物	4.69 ± 1.62**	7.61 ± 0.99	38
實例 13 化合物	3.93 ± 0.92**	6.71 ± 1.21	42
實例 18 化合物	3.87 ± 2.45**	7.50 ± 1.24	51
實例 22 化合物	5.51 ± 2.32**	8.52 ± 1.33	37
實例 23 化合物	4.46 ± 1.28**	8.27 ± 1.46	46
實例 25 化合物	3.31 ± 2.00**	8.87 ± 1.66	64
實例 28 化合物	1.13 ± 0.58**	5.03 ± 1.03	78
實例 30 化合物	4.73 ± 1.94**	7.91 ± 1.31	40
實例 32 化合物	2.17 ± 0.97**	6.07 ± 0.97	64
實例 33 化合物	3.96 ± 1.02**	7.73 ± 1.11	49
實例 35 化合物	3.61 ± 2.91*	6.72 ± 1.78	51
實例 47 化合物	0.88 ± 0.29**	4.08 ± 1.57	76

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$ (單向 ANOVA 隨後用雙尾 Dunnett 氏測試)

(3) 防止紫外線照射造成的皮膚色素沈積效應

此測試是由測試化合物進行的防止紫外線照射造成的皮膚色素沈積效應定量評定之實驗模式，〔根據 J. Dermatol. Vol. 17, 595-598 頁，(1990)之步驟改良的方法進行測試〕。

將有色天竺鼠 (A - 1 種，雌性，年齡 8 - 10 週)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

背部的毛髮剪除並將天竺鼠身體固定在 Bowlman 籠，並預先決定 2 個部位之紫外線照射，一個部位（對照部位）塗上 10 微升／平方公分之溶劑（水或 50 % 乙醇－水溶液），另一部位（測試部位）塗上 10 微升／平方公分之 3 % 測試化合物溶液（水或 50 % 乙醇－水溶液），塗覆 30 分鐘後，使用陽光模擬器（W X S - 200 s - 20 : WAKOMU SEISAKUSHO 製造）其中裝設 150 瓦之氙燈泡（K X L - 2003 F : WAKOMU SEISAKUSHO 製造）作為光源，使用光度計（EPPLEY Thermopile 28571J3: WAKOMU SEISAKUSHO 製造）測量光的強度（毫伏／平方公分），照射 14 天後，使用色差計（Degital color meter OFC-300A 型，NIHON DENSHOKU KOGYO）測量對照部位與測試部位之亮度（ ΔL 值），從下列公式計算測試化合物對皮膚色素沈積之抑制率（%）。

$$\text{皮膚色素沈積抑制率(\%)} = \{1 - [(E)/(F)]\} \times 100$$

〔其中（E：塗上測試化合物溶液之皮膚（測試部位）亮度之 ΔL 值，（F）：只塗上溶劑之皮膚（對照部位）亮度之 ΔL 值， ΔL 值：沒有照射與用紫外線照射部份之皮膚亮度差異〕。

測試結果列在表 17。

五、發明說明 (62)

表 1 7

測試化合物	(E)	(F)	皮膚 nk4 速沈積 抑制率 (%)
實例 18 化合物	-3.53 ± 1.24*	-6.92 ± 1.61	49
實例 25 化合物	-5.02 ± 2.02	-8.04 ± 2.43	38
實例 28 化合物	-4.51 ± 1.87**	-7.90 ± 1.30	43
實例 30 化合物	-3.40 ± 1.18**	-6.77 ± 1.79	50
實例 32 化合物	-3.37 ± 2.36	-5.77 ± 2.36	42
實例 33 化合物	-2.61 ± 2.98*	-5.77 ± 2.36	55
實例 35 化合物	-4.44 ± 2.17	-6.84 ± 3.09	35
實例 47 化合物	-4.89 ± 1.24**	-7.90 ± 2.26	38

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$ (單向 ANOVA 隨後用雙尾 Dunnett 氏測試)

(4) 皮膚敏化測試 [佐劑與去色測試 : J. Invest. Dermatol., Vol. 76, 498-501 頁, (1981)] 。

使用此測試作為實驗模式供評定測試化合物在皮膚上存在的光敏化毒性。

(i) 引發光敏化之步驟

使用白化天竺鼠 (Hartley 種, 雌性, 年齡 5 - 6 週), 將天竺鼠頸背部的毛髮剪除, 並指定 2 x 4 公分大小之測試樣品塗覆部位, 在測試樣品塗覆部位的四個角落, 各在皮下注射 0.1 毫升的 E - F C A (含相同體積 Freund 氏完全佐劑及無菌蒸餾水之乳化液), 使用 Cellophane 膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

帶重複在塗覆部位進行去色，直到該部位變成稍許紅斑，然後用 3 % 濃度 0 . 1 毫升的測試化合物溶液（水或 5 0 % 乙醇 - 水溶液）開放塗覆在該部位，塗覆 3 0 分鐘後，使用健康光之螢光燈（TOSHIBA FL-20S-BLB）作為光源，用約 1 0 焦耳 / 平方公分劑量之紫外線照射，上述步驟每天進行一次，並持續進行 5 天，其條件是 E - F C A 只在第一天用藥。

(ii) 引起敏化之步驟

開始進行光敏化階段 3 週後，將天竺鼠背後覆蓋的毛髮剪除，並決定 1 . 5 公分直徑圓性部位供塗覆測試樣品，將 3 % 濃度 2 0 微升的測試化合物溶液（水或 5 0 % 乙醇 - 水溶液）開放塗覆在該部位，在 2 4 小時及 4 8 小時觀察測試樣品塗覆之部位，並檢查皮膚反應（紅斑及水腫）之存在，如果出現皮膚反應之情形，則評定為在皮膚敏化有陽性反應，從下列公式計算陽性比例（%）。

$$\text{陽性比例}(\%) = [(G) / (H)] / 100$$

[其中 (G) : 皮膚敏化之陽性反應數，且 (H) : 總動物測試數] 。

測試結果列在表 1 8 。

五、發明說明 (64)

表 1 8

測試化合物	陽性比例 (%)
實例 9 化合物	0
實例 13 化合物	0
實例 18 化合物	0
實例 22 化合物	0
實例 25 化合物	0
實例 28 化合物	0
實例 30 化合物	0
實例 32 化合物	0
實例 33 化合物	0
實例 35 化合物	0
實例 47 化合物	0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A36483

修正

第 年 月 日

補充

89.2.18

A5

B5

四、中文發明摘要(發明之名稱):

喹諾酮衍生物，彼之製法及抑制皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積之醫藥組成物或化粧品組成物

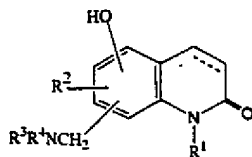
本發明提供一種供抑制皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積的藥劑，其中含至少一種選自包括下列通式代表之喹諾酮衍生物及其鹽類

(其中 R^1 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基等； R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基等； R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之 $C_1 - C_6$ 烷基等；在喹諾酮結構 3- 及 4- 位置之間的碳-碳鍵為單鍵或雙鍵)。

英文發明摘要(發明之名稱):

"Carbostyryl derivatives, process for their preparation and pharmaceutical composition or cosmetic composition for inhibiting skin erythema and/or skin pigmentation".

The present invention provides an agent for inhibiting skin erythema and/or skin pigmentation, containing at least one selected from the group consisting of the carbostyryl derivative and salt thereof represented by the general formula,



(wherein R^1 is a hydrogen atom, a $C_1 - C_6$ alkyl group or the like; R^2 is a hydrogen atom, a $C_1 - C_6$ alkyl group, a $C_1 - C_6$ alkoxy group or the like; R^3 and R^4 are $C_1 - C_6$ alkyl groups which may have hydroxyl groups as substituents or the like; the carbon-carbon bond between 3- and 4-positions in the carbostyryl skeleton is a single bond or double bond).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

修正

本 年 月 日

六、申請專利範圍

補充

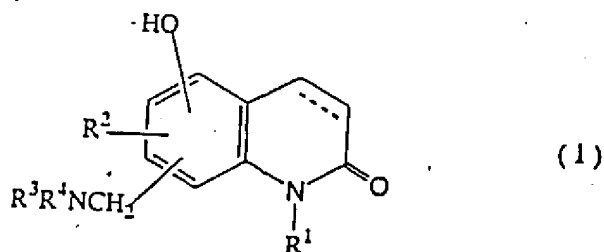
89.11.10

附件一 a：第 87112066 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 11 月修正

1. 一種通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，



(其中 R^1 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_2 - C_6$ 烯基；
 R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_2 - C_6$ 烯氧基、 $C_2 - C_6$ 烯基或四氫吡喃氧基； R^3 及 R^4 彼此可相同或不同且各為可含羥基作為取代基之 $C_1 - C_6$ 烷基；而且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-乙醯基哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基；在喹諾酮結構 3-及 4-位置之間的碳-碳鍵為單鍵或雙鍵；其條件是當 R^3 及 R^4 都為 $C_1 - C_6$ 烷基時， R^2 必須為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基)。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基。

六、申請專利範圍

3 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為 $C_2 - C_6$ 烯氧基、 $C_2 - C_6$ 烯基或四氫吡喃氧基。

4 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為 $C_1 - C_6$ 烷基； R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基。

5 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為 $C_1 - C_6$ 烷基； R^2 為 $C_2 - C_6$ 烯氧基、 $C_2 - C_6$ 烯基或四氫吡喃氧基。

6 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為 $C_2 - C_6$ 烯基； R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基。

7 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為 $C_2 - C_6$ 烯基； R^2 為 $C_2 - C_6$ 烯氧基、 $C_2 - C_6$ 烯基或四氫吡喃氧基。

8 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中羥基在喹諾酮結構之 5 - 位置取代； R^2 在 6 - 位置取代；且式 $-CH_2NR^3R^4$ 在喹諾酮結構之 8 - 位置取代。

9 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中在喹諾酮結構 3 - 及 4 - 位置之間的碳 - 碳鍵為單鍵。

10 . 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中在喹諾酮結構 3 - 及 4 - 位置之間的碳 - 碳鍵

(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

為雙鍵。

1 1 . 根據申請專利範圍第 2 - 7 項任一項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^3 及 R^4 為 $C_1 - C_6$ 烷基並可含羥基作為取代基。

1 2 . 根據申請專利範圍第 2 - 7 項任一項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4 - 甲基哌嗪基、4 - 乙醯基哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。

1 3 . 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 3，4 - 二氫 - 8 - 烯丙氧基 - 5 - 羥基 - 6 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮。

1 4 . 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 3，4 - 二氫 - 8 - 烯丙氧基 - 5 - 羥基 - 6 - 嗎福啉基甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮。

1 5 . 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 3，4 - 二氫 - 8 - 丙氧基 - 5 - 羥基 - 6 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮。

1 6 . 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 3，4 - 二氫 - 8 - 甲基 - 5 - 羥基 - 6 - (1 - 六氫吡啶基) 甲基 - 2 (1 H) - 喹諾酮。

1 7 . 一種預防或治療皮膚病或皮膚炎之醫藥組成物，其中含至少一種根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

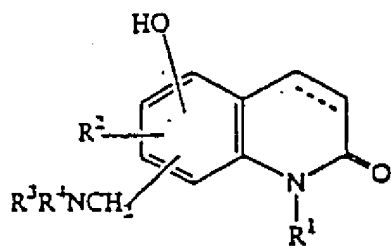
訂

線

六、申請專利範圍

18. 根據申請專利範圍第17項供預防或治療皮膚病或皮膚炎之醫藥組成物，其中喹諾酮衍生物為3,4-二氫-8-烯丙氧基-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮、3,4-二氫-8-烯丙氧基-5-羥基-6-嗎福啉基甲基-2(1H)-喹諾酮、3,4-二氫-8-丙氧基-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮、3,4-二氫-8-甲基-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮或3,4-二氫-5-羥基-6-二乙胺基甲基-2(1H)-喹諾酮。

19. 一種抑制皮膚紅斑及皮膚色素沈積之醫藥組成物，其中含至少一種下列通式代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，



(其中 R^1 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_2 - C_6$ 烯基；
 R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_2 - C_6$ 烯氧基、 $C_2 - C_6$ 烯基或四氫吡喃氧基； R^3 及 R^4 彼此可相同或不同且各為可含羥基作為取代基之 $C_1 - C_6$ 烷基；而且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮

(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

原子、硫原子或氧原子形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-乙醯基哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基；在喹諾酮結構3-及4-位置之間的碳-碳鍵為單鍵或雙鍵）。

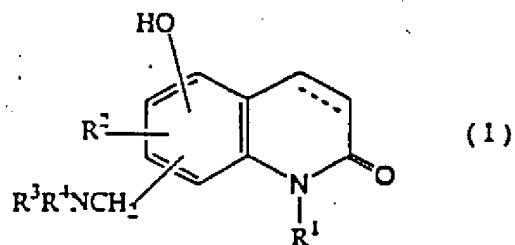
20. 一種抑制皮膚紅斑及皮膚色素沈積之醫藥組成物，其中含至少一種根據申請專利範圍第19項之喹諾酮衍生物及其鹽類。

21. 根據申請專利範圍第19項供抑制皮膚紅斑及皮膚色素沈積之醫藥組成物，其中喹諾酮衍生物為3,4-二氫-8-烯丙氧基-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮、3,4-二氫-8-烯丙氧基-5-羥基-6-嗎福啉基甲基-2(1H)-喹諾酮、3,4-二氫-8-丙氧基-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮、3,4-二氫-8-甲基-5-羥基-6-(1-六氫吡啶基)甲基-2(1H)-喹諾酮或3,4-二氫-5-羥基-6-二乙胺基甲基-2(1H)-喹諾酮。

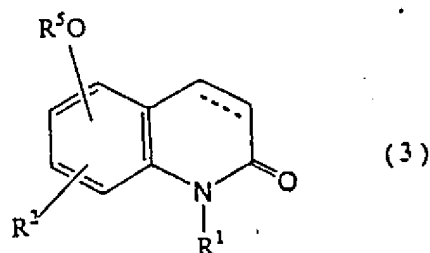
22. 一種預防及治療皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積之化粧品組成物，包括至少一種根據申請專利範圍第19項之喹諾酮衍生物及其鹽類。

23. 通式(1)代表之喹諾酮衍生物之製法，

六、申請專利範圍



(其中 R^1 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_2 - C_6$ 烯基；
 R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_2 - C_6$ 烯氧基、 $C_2 - C_6$ 烯基或四氫吡喃氧基； R^3 及 R^4 彼此可相同或不同且各為可含羥基作為取代基之 $C_1 - C_6$ 烷基；而且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-乙醯基哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基；在喹諾酮結構 3-及 4-位置之間的碳-碳鍵為單鍵或雙鍵)，其係使通式 (3) 化合物



(其中 R^1 、 R^2 及喹諾酮結構 3-與 4-位置間的碳-碳鍵相同於上述之定義， R^5 為氫原子、四氫吡喃基或 $C_1 - C_6$ 烷醯基)，與通式 (4) 化合物反應

六、申請專利範圍

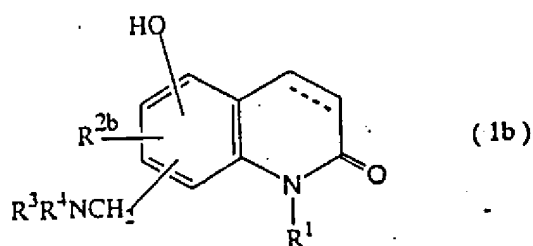


(其中 R^3 及 R^4 相同於上述之定義)，或通式 (5) 化合物反應

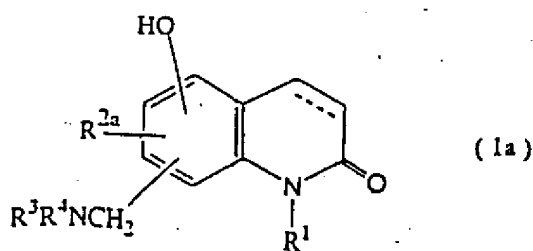


(其中 R^3 及 R^4 相同於上述之定義)。

24. 通式 (1b) 代表之喹諾酮衍生物之製法，



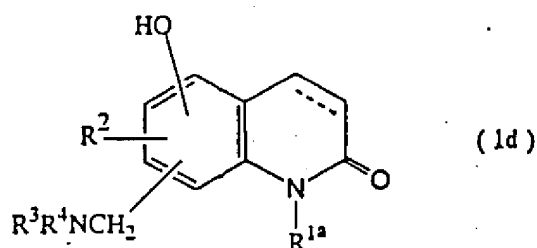
(其中 R^1 、 R^3 、 R^4 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳 - 碳鍵相同於根據申請專利範圍第 23 項之定義；且 R^{2b} 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基)，其係經由還原通式 (1a) 代表之化合物



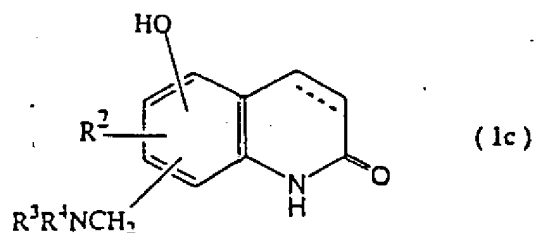
六、申請專利範圍

(其中 R^1 、 R^3 、 R^4 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳 - 碳鍵相同於根據申請專利範圍第 23 項之定義；且 R^{2a} 為 $C_2 - C_6$ 烯基或 $C_2 - C_6$ 烯氧基)。

25. 通式 (1d) 代表之喹諾酮衍生物之製法，



(其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳 - 碳鍵相同於根據申請專利範圍第 23 項之定義；且 R^{1a} 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_2 - C_6$ 烯基)，其係使通式 (1c) 之化合物



(其中 R^2 、 R^3 、 R^4 及喹諾酮結構 3 - 與 4 - 位置間的碳 - 碳鍵相同於根據申請專利範圍第 23 項之定義)，與通式 (8) 之化合物反應

六、申請專利範圍



(其中 R^{1a} 相同於上述之定義；且 X 為鹵素原子)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

附件 a
修正
年 月 日
補充

第 87112066 號 專利 案

中文說明書修正頁

民國 89 年 02 月 修正

申請日期	87 年 7 月 23 日
案 號	87112066
類 別	C07D 48/66, A61K 31/49, C07D 15/22, 405/12

公 告 本

Int. Cl⁶

436433

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	噻諾酮衍生物，彼之製法及抑制皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積之醫藥組成物或化粧品組成物
	英 文	Carbostyrl derivatives, process for their preparation and pharmaceutical composition or cosmetic composition for inhibiting skin erythema and/or skin pi
二、發明 創作人	姓 名	(1) 大城靖男 (2) 西孝夫 (3) 桑原啓一
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國德島縣德島市吉野本町六丁目六一番地 (2) 日本國德島縣板野郡北島町太郎八須字外開二番地の二八 (3) 日本國兵庫縣赤穂市塩屋一二〇一番地二〇
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 大塚製藥股份有限公司 大塚製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都千代田區神田司町二ノ九
	代 表 人 姓 名	(1) 大塚明彦

修正
補充 88.2.18

436483

申請日期	87年7月23日
案號	87112066
類別	(09D)15/16, 215/12, 405/12, A61K 31/41

A4
C4

Int. Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 渡辺耕三
	國 籍	(4) 日本
	住、居所	(4) 日本國兵庫縣神戸市東灘區田中町一丁目一 番地一九一六〇一號
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

修訂	年	月	日
補充	2	18	

A7

B7

五、發明說明(2)

基或低碳烷氧基；且在喹諾酮結構 3 - 及 4 - 位置之間的碳 - 碳鍵為單鍵或雙鍵），其可作為中間物供製備用於治療心臟疾病之喹啉衍生物。

但是，這些先前技藝參考文獻中只揭示上述喹諾酮衍生物可作為中間物使用，供製備腎上腺素 β - 受體之阻滯劑或抗心律不整劑，因此，上述先前技藝參考文獻完全沒有揭示這些喹諾酮衍生物本身具有任何藥理活性。

而且，WO 97 / 44037 及 WO 97 / 44321 揭示喹啉化合物作為促性腺激素釋放荷爾蒙之拮抗劑，且 WO 97 / 03066 揭示經取代之苯並內醯胺化合物作為 P 物質拮抗劑，事實上這些喹啉化合物及經取代之苯並內醯胺化合物在其分子結構中包含喹諾酮結構，但是，這些化合物與本發明喹諾酮衍生物在化學結構及用途上相當不同。

發明說明

本案發明者發現的事實是至少一種選自包括由通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類包括上述已知的化合物具有抑制皮膚紅斑（曬黑）及／或皮膚色素沈澱之活性，此種藥理活性無法從這些先前技藝參考文獻揭示之用途中預期，因此本發明成功地建立在該發現上。

本發明係關於一種抑制皮膚紅斑（曬黑）及／或皮膚色素沈澱之藥劑，其中含至少一種選自包括通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類作為活性成份，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

436483

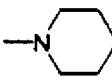
B7

五、發明說明 (50)

修正
本 年 月 日
補充 89.11.10

表 12

實例 41 化合物

R^1 : H R^2 : $-(CH_2)_2CH_3$ (6-位置) R^3 及 R^4 : 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 8-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

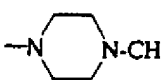
結晶形式: 白色粉末

再結晶溶劑: 乙酸乙酯

熔點: 162-163 °C

形式: 自由態鹼

實例 42 化合物

R^1 : H R^2 : $-OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 及 R^4 : 

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 淡棕色片狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯/正己烷

熔點: 122-123 °C

形式: 自由態鹼

實例 43 化合物

R^1 : H R^2 : $-OCH_2CH=CH_2$ (8-位置) R^3 : $-CH_2CH_2OH$ R^4 : $-CH_2CH_2OH$

OH: 在 5-位置

$-CH_2NR^3R^4$: 在 6-位置

3-與 4-位置之間的鍵: 單鍵

結晶形式: 無色針狀

再結晶溶劑: 乙酸乙酯/正己烷

熔點: 106.2 °C

形式: 自由態鹼

A36483

修正

第 年 月 日

補充

89.2.18

A5

B5

四、中文發明摘要(發明之名稱):

喹諾酮衍生物，彼之製法及抑制皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積之醫藥組成物或化粧品組成物

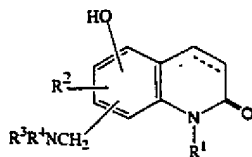
本發明提供一種供抑制皮膚紅斑及／或皮膚色素沈積的藥劑，其中含至少一種選自包括下列通式代表之喹諾酮衍生物及其鹽類

(其中 R^1 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基等； R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基等； R^3 及 R^4 為可含羥基作為取代基之 $C_1 - C_6$ 烷基等；在喹諾酮結構 3- 及 4- 位置之間的碳-碳鍵為單鍵或雙鍵)。

英文發明摘要(發明之名稱):

"Carbostyryl derivatives, process for their preparation and pharmaceutical composition or cosmetic composition for inhibiting skin erythema and/or skin pigmentation".

The present invention provides an agent for inhibiting skin erythema and/or skin pigmentation, containing at least one selected from the group consisting of the carbostyryl derivative and salt thereof represented by the general formula,



(wherein R^1 is a hydrogen atom, a $C_1 - C_6$ alkyl group or the like; R^2 is a hydrogen atom, a $C_1 - C_6$ alkyl group, a $C_1 - C_6$ alkoxy group or the like; R^3 and R^4 are $C_1 - C_6$ alkyl groups which may have hydroxyl groups as substituents or the like; the carbon-carbon bond between 3- and 4-positions in the carbostyryl skeleton is a single bond or double bond).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

修正

本 年 月 日

六、申請專利範圍補充

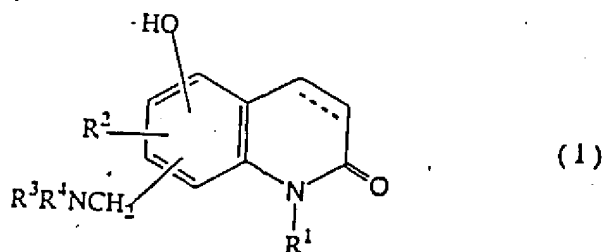
89.11.10

附件一 a：第 87112066 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 11 月修正

1. 一種通式 (1) 代表之喹諾酮衍生物及其鹽類，



(其中 R^1 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_2 - C_6$ 烯基；
 R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_2 - C_6$ 烯氧基、 $C_2 - C_6$ 烯基或四氫吡喃氧基； R^3 及 R^4 彼此可相同或不同且各為可含羥基作為取代基之 $C_1 - C_6$ 烷基；而且 R^3 及 R^4 可與相鄰的氮原子及有或沒有其他的氮原子、硫原子或氧原子形成吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、4-乙醯基哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基；在喹諾酮結構 3-及 4-位置之間的碳-碳鍵為單鍵或雙鍵；其條件是當 R^3 及 R^4 都為 $C_1 - C_6$ 烷基時， R^2 必須為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基)。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之喹諾酮衍生物及其鹽類，其中 R^1 為氫原子； R^2 為氫原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基。