

公告本

申請日期	86 年 4 月 23 日
案 號	86105269
類 別	C07F 7/02 A61K 31/05

Int. Cl.

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 474940

一、發明 名稱	中 文	可作為抗動脈硬化劑之烷基-4-甲矽烷基-苯酚及其酯類
	英 文	Alkyl-4-silyl-phenols and esters thereof as antiatherosclerotic agents
二、發明 人	姓 名	(1) 史帝芬·布希 Busch, Steven J. (2) 陳金 Chen, Kim S. (3) 米歇爾·愛德華 Edwards, Michael L.
	國 籍	(1) 美國 (2) 馬來西亞 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國俄亥俄州西徹斯特布魯克丘大道八八二〇號 8820 Brook Knoll Drive, West Chester, OH 45069 USA (2) 新加坡新加坡市吉爾曼高地一E區 Block 1E, Gillman Heights #19-42, Singapore 104001, Republic of Singapore (3) 美國俄亥俄州辛辛那提市鹿角道一二〇三三號 12033 Deerhorn Drive, Cincinnati, OH 45240 USA
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 赫斯特麥樂羅素股份有限公司 Hoechst Marion Roussel, Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國俄亥俄州·辛辛那提郵政信箱一五六三〇 〇蓋布瑞斯東路二一一〇號 2110 East Galbraith Road, P.O.Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 蓋瑞·史屈特 Street, Gary D.

裝

訂

線

申請日期	86 年 4 月 23 日
案 號	86105269
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 詹姆士·麥特 Matt, Jr., James E. (5) 羅杰·安·派克 Parker, Roger A. (6) 馬克·沃 Vaal, Mark J.
	國 籍	(4) 美國 (5) 美國 (6) 美國
	住、居所	(4) 美國印地安那州印地安那波里威洛格林圓環二六六五號 2665 Willow Glen Circle, Indianapolis, IN 46229, U.S.A.
		(5) 美國俄亥俄州四五二三一辛辛那提米多奎斯特路四八〇號 480 Meadowcrest Road, Cincinnati, Ohio 45231, U.S.A. (6) 美國馬里蘭州湯森法院廣場二〇二號公寓亞空圓環四十一號 Courthouse Square, Apartment 202, 41 Acorn Circle, Towson, MD 21286, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

申請日期	86 年 4 月 23 日
案 號	86105269
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(7) 保羅·萊特 Wright, Paul S. (8) 馬克·耶茲 Yates, Mark T.
	國 籍	(7) 美國 (8) 美國 (7) 美國俄亥俄州辛辛納提獵人岩路九三三二號 9332 Hunters Creek Drive, Cincinnati, OH 45242, U. S. A.
	住、居所	(8) 美國密西根州安亞柏格林布瑞爾路九號大樓二 八〇A公寓三八〇五號 3805 Greenbrier Blvd., Building 9, Apartment 280A, Ann Arbor, MI 48105, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

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 1996 年 4 月 30 日 08/637,968 ☒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)

冠狀動脈心臟病 (C H D) 仍為工業國家中死亡之主因。雖然其死亡率近來已下降，但在美國每年仍有超過 5 0 0 , 0 0 0 個人死於冠狀動脈心臟病，經估計，冠狀動脈心臟病每年直接或間接地耗費美國一千億美金以上之成本。冠狀動脈心臟病之主因為動脈粥瘤硬化，此乃以脂肪沈積於動脈血管壁中為特徵的一種疾病，因而使血管通道變窄，最後使血管系統硬化。

動脈粥瘤硬化當以主要臨床併發症，缺血性心臟病，顯現時，乃被視為是以動脈內皮之局部損傷開始，繼而動脈平滑肌細胞由內側層沿著脂肪沈積處往血管內膜層增生，且泡沫細胞於損傷處累積。當動脈粥瘤硬化斑發展時，其漸進地封閉更多更多血管，最後可導致缺血或梗塞。因此，期望能提供抑制需此治療之病患之動脈粥瘤硬化之方法。

高膽固醇血症為與冠狀動脈心臟病有關之重要危險因子，例如，1984年12月，健康同意發展會議國際協會推論，降低血漿膽固醇值（尤其是血液中低密度脂蛋白膽固醇）確定可減少因冠狀動脈心臟病所致之心臟病發作之危險性。血清脂蛋白為循環中之脂肪之載體。其根據密度分類為：乳糜小滴，極低密度脂蛋白（V L D L），低密度脂蛋白（L D L）及高密度脂蛋白（H D L），乳糜小滴主要參與將飲食中之三酸甘油脂及膽固醇由腸運送至脂肪細胞及肝之工作。V L D L 將內生性合成之三酸甘油脂由肝遞送至脂肪及其它組織。L D L 將膽固醇運送至周

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

紙

五、發明說明(2)

邊組織且調節彼此組織中之內生性膽固醇值。H D L 將膽固醇由周邊組織運送至肝。動脈壁膽固醇幾乎專用由 L D L 所衍生。Brown and Goldstein, Ann. Rev. Biochem. 52, 223(1983); Miller, Ann. Rev. Med. 31, 97(1980)，在低 L D L 值之病患體內，罕見動脈粥瘤硬化之發展。因此，期望能提供降低高膽固醇血症病患或有發展成高膽固醇血症危險性之病患之血漿膽固醇之方法。

膽固醇值之增加亦與若干病況有關，包括再狹窄，咽喉炎，腦性動脈硬化及黃瘤，故期望提供能降低患有，或有發展成再狹窄，痠痛，腦性動脈硬化，黃瘤，及其它與膽固醇值增高有關之病況之危險性之病患之血漿膽固醇之方法。

血管細胞黏合分子-1 (V C A M - 1) 及分子間黏合分子-1 (I C A M - 1) 為免疫球蛋白超級家族中之黏合分子，彼等乃於血管內皮及平滑肌細胞內彼細胞活素諸如間白素-1 (I L - 1)，間白素-4 (I L - 4) 及腫瘤壞死因子- α (T N F - α) 等所調節，經由與適當整合素平衡接受體之交互反應，V C A M - 1 及 I C A M - 1 可促成炎症反應中白血球之黏合作用及經內皮移動作用。V C A M - 1 及 / 或 I C A M - 1 抑制劑在醫療方面可應用至許多型式之慢性炎症包括動脈粥瘤硬化，氣喘，類風濕性關節炎，及自體免疫性糖尿病上。例如，對病患之動脈粥瘤硬化斑進行就地雜化及免疫組織化學分析後証實，當其與非疾病區域相比較時，其具有較高之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

黏合分子 (V C A M - 1 及 I C A M - 1) 值。O'Brien, K. D. et al., J. Clin. Invest. 92, 945-951(1993); Davies, M. J. et al., J. Pathol. 171, 223-229(1993); Poston, R. N. et al., Am. J. Pathol. 140, 665-673(1992), 致動脈粥瘤硬化性飲食可誘 V C A M - 1 於兔子粥瘤內之主動脈內皮及血管平滑肌細胞中表現, Poston, R. N. et al. 同數; Chbulsky, M. I. et al., Science 251, 788-791(1991); Li, H. et al., Arterioscler. Thromb. 13, 197-204(1993)。基於先前之這些研究, 吾人咸信 V C A M - 1 表現之增加係經由循環單核細胞補充至受損區域中, 其乃與動脈粥瘤硬化斑之開始及進展有關。

此外, V C A M - 1 亦為其它慢性炎症諸如氣喘, 類風濕性關節炎及自體免疫性糖尿病之促成劑。例如, 已知 V C A M - 1 及 I C A M - 1 之表現乃於氣喘病中增加。Pilewski, J. M. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 1-3(1995); Ohkawara, Y. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 4-12(1995)。此外, 阻斷供 V C A M - 1 及 I C A M - 1 用之整合來接受體則可抑制具過敏性氣道反應之卵白蛋白致敏性鼠模型中之早期以及晚期反應。Rabb, H. A. et al., Am. J. Respir. Care Med. 149, 1186-1191(1994)。內皮黏合分子, 包括 V C A M - 1, 之表現於類風濕性滑膜之微血管分佈中亦增加。Koch, A. E. et al., Lab. Invest. 64, 313-322(1991); Morales-Ducrcet, J. et al., Immunol. 149, 1421-1431(1992), 對抗 V C A 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 (4)

- 1 或其平衡接受體，V L A - 4，之中和性抗體可延緩自然發展成糖尿病之鼯鼠模型 (N O D 鼯鼠) 之糖尿病發作。Xang, X. D. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10494-10498(1993); Burkly L. C. et al., Diabetes 43, 523-534(1994); Baron, J. L. et al., J. Clin. Invest. 93, 1700-1708(1994), 抗 V C A M - 1 之單株抗體亦可於具異體移植植物排斥現象之鼠模型中具有有利之效應，因此可知 V C A M - 1 表現之抑制劑具有預防移植植物排斥作用之用途，Orocz, C. G. et al., Immunol. Lett. 32, 7-12(1992)。

V C A M - 1 乃藉由細胞以膜結合形式及以可溶形式表現。可溶形式之 V C A M - 1 業已顯示可於試管內誘使血管內皮細胞產生趨化性且刺激鼠角膜產生血管原反應。Koch, A. E. et al., Nature 376, 517-519(1995), 可溶性 V C A M - 1 表現之抑制劑具有潛在之醫療價值以治療具有強血管原組份之疾病，包括腫瘤之生長及轉移。Folkman, J. and Shing, Y. J. Biol. Chem. 10931-10934(1992)。

V C A M - 1 及 I C A M - 1 二者之啓動基團業已彼選殖及特徵化。例如，含有多重 D N A 序列元素之這兩種啓動基團均可與轉錄因子，N F - k B，結合，Iademarco, M. F. et al., J. Biol. Chem. 267, 16323-16329(1992); Voraberger, G. et al., J. Immunol. 147, 2777-2786(1991)。

轉錄因子中之 N F - k B 族主要係調節發炎位置內受調

(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)

節之某些基團。作為轉錄因子之 NF - k B 之活化作用意味著由細胞質內抑制性次單位， I k B，中之解離。 NF - k B 次單位乃轉位至核上，結合至特定 DNA 序列元素上，再活化某些基團，包括 VCAM - 1 及 ICAM - 1 之轉錄作用，Collins T. et al., Lab. Invest, 68, 499-508(1993)。

亦有人主張，VCAM - 1 基因之調節可經由特定氧化 - 還原敏感性轉錄或後轉錄調節因子連結至氧化應力上。抗氧化劑胺荒酸吡咯啉及 N - 乙醯半胱氨酸可抑制血管內皮細胞內 VCAM - 1，但非 ICAM - 1 之細胞活素來素誘導性表現。Mauri, N, et al, J. Clin Invest, 92, 1866-1874(1993), 由此可知 VCAM - 1 之表現被抗氧化劑抑制之作用意味某些未涉及及 ICAM - 1 表現調節之其它因子。

Parker 等人於 1992 年 10 月 13 日公布之美國專利第 5,155,250 號中揭示 2,6 - 二 - 烷基 - 4 - 甲矽烷基 - 酚為抗動脈粥瘤硬化劑。此外，1995 年 6 月 15 日公布之 PCT 國際專利申請書第 WO 95 / 15760 號則揭示 2,6 - 二 - 烷基 - 4 - 甲矽烷基 - 酚為降血清膽固醇劑。

故有利之方式係控制 VCAM - 1 及 / 或 ICAM - 1 之釋出，及治療 VCAM - 1 及 / 或 ICAM - 1 促成性效應，亦有利之方式係控制或治療慢性炎症，而不會產生已知使用消炎類固醇及非類固醇消炎劑所伴隨之共存副

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

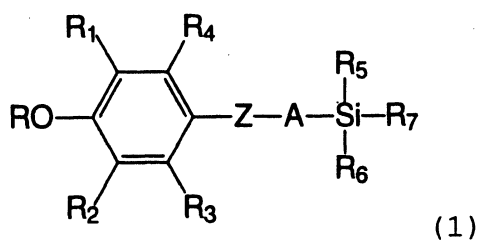
線

五、發明說明(6)

作用。

發明之略要說明

本發明係提供下式實施例



其中

R_1 及 R_6 各為 $C_1 - C_6$ 烷基；

R_2 ， R_3 及 R_4 各為氫或 $C_1 - C_6$ 烷基；

R 為氫或 $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ ，其中 Q 為氫或 $-COOH$ 且 m 為 1，2，3 或 4 之整數；

Z 為硫基，氧基或甲撐基團；

A 為 $C_1 - C_4$ 烷撐基團；

R_5 及 R_7 各為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $-(CH_2)_n-(Ar)$ ，其中 n 為 0，1，2，或 3 之整數； Ar 為未經取代或被一至三個由羥基，甲氧基，乙氧基，鹵素，三氟甲基， $C_1 - C_6$ 烷基，或 $-NR_8R_9$ 中所擇定之取代基取代之苯基或萘基，其中 R_8 及 R_9 各為氫或 $C_1 - C_6$ 烷基；惟當 R_2 以及 R_5 或 R_7 中之至少一者為 $C_1 - C_6$ 烷基，且 Ar 不被三氟甲基或 $-NR_8R_9$ 所取代時，則 R 為 $-C(O)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(7)

— (C H₂)_m — Q ; 或其藥學上可接受性鹽。

本發明亦提供抑制需此治療之病患體內 L D L 脂肪過氧化作用之方法，其包括將有效抗氧化量之式 (I) 化合物投服予上述病患。

本發明另提供降低需此治療之病患體內之血漿膽固醇值之方法，其係藉投服降血漿膽固醇量之式 (I) 化合物而得。

本發明另提供抑制需此治療之病患之動脈粥瘤硬化進展之方法及／或治療動脈粥瘤硬化之方法，其包括將抗動脈粥瘤硬化量之式 (I) 化合物投服之病患。

本發明另提供抑制需此治療之病患體內之血管細胞黏合分子 - 1 及／或細胞間黏合分子 - 1 之細胞活素 - 誘導性表現之方法，其包含將有效抑制血管細胞黏合分子 - 1 及／或細胞間黏合分子 - 1 量之式 (I) 化合物投服予病患。

本發明另提供治療受慢性炎症所若之病患之方法，其包括將有效醫療量之式 (I) 化合物投服予病患。

發明之詳細說明

本文所謂「C₁ - C₆烷基」意指由一至六個碳原子組成之直鏈，支鏈或環狀構型之飽和烴基團。其範圍包括甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，另丁基，特丁基，正戊基，正己基，環己基等。

同樣地，所謂「C₁ - C₄烷撐」意指由一至四個碳原

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

子組成之直鏈或支鏈構型之飽和烴二基團。其範圍包括甲撐，1，2-乙烷-二基，1，1-乙烷-二基，1，3-丙烷-二基，1，2-丙烷-二基，1，3-丁烷-二基，1，4-丁烷-二基等。

在當 R_5 為 $-(CH_2)_n-(Ar)$ 基團之狀況下，
 $-(CH_2)_n-$ 部分乃代表直鏈構型之烴二基團。所得
 n 意指 0，1，2 或 3 之整數，故 $-(CH_2)_n-$
 分代表一個鍵，甲撐，1，2-乙烷二基或 1，3-丙烷
 二基。 $-(Ar)$ 部分代表定義經取代或未經取代苯
 基或萘基團之芳基團。在 $-(Ar)$ 部分為經取代芳基之
 狀況下，苯基或萘基可在未彼氫原子佔據之任一位置上帶
 有 1 至 3 個取代基。取代基係由羥基，甲氧基，乙氧基，
 氯基，氟基及 C_1-C_6 烷基團中所擇定。 $-(CH_2)_n-$
 $-(Ar)$ 之範圍內特別包括苯基；萘基；苯甲基；苯乙
 基；3，4，5-三羥苯基；3，4，5-三甲氧基苯基
 ；3，4，5-三乙氧基苯基；4-氯苯基；4-甲苯基
 ；3，5-二-特丁基-4-羥苯基；4-氟苯基；4-
 氯基-1-萘基；2-甲基-1-萘甲基；2-萘甲基；
 4-氯基苯甲基；4-特丁苯基；4-特丁基苯甲基等。

所謂「製藥學上可接受性酸加成鹽」係欲應用至適當
 式(I)化合物，諸如 2，6-二-特丁基-4-〔(4-
 -N，N-二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基)甲氧基〕酚等
 之任何無毒性有機或無機酸加成鹽上。可形成適當鹽之無
 機酸實例包括氫氯酸，氫溴酸，硫酸及磷酸以及酸金屬鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

諸如正磷酸氫二鈉及硫酸氫鉀。可形成適當鹽之有機酸實例包括一元，二元及三元羧。此些酸之實例為（例如）乙酸，三氟乙酸，乙醇酸，乳酸，丙酮酸，丙二酸，琥珀酸，戊二酸，富馬酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，抗壞血酸，馬來酸，羥基馬來酸，苯甲酸，羥基苯甲酸，苯乙酸，肉桂酸，水楊酸，2-苯氧基苯甲酸及磺酸諸如甲磺酸及2-羥基乙磺酸等。此些鹽可以水合或實質無水之形式存在。

式（I）化合物可藉使用熟諳此藝者所熟知之步驟及技術而製得。供製備其中Z為硫或氧之式（I）化合物之一般合成反應圖乃示應圖A中，除非另有指定，否則所有取代基均如前所定義。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

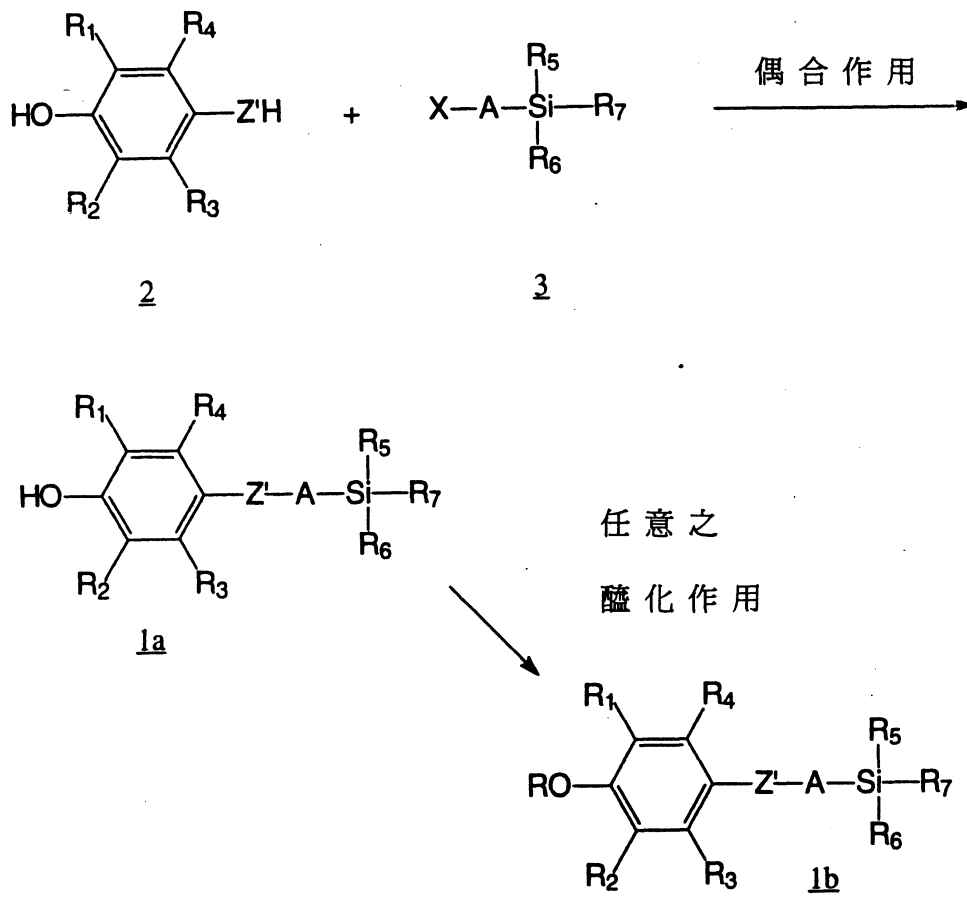
裝

訂

線

五、發明說明 (10)

反應圖 A



$Z' = S$ 或 O

$X =$ 氯，溴或碘

(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)

通常，結構 1 a 之酚可藉令結構 2 之適當烷基 - 4 - 巰基酚或烷基氫醌（或經適當取代之衍生物）與非親核性鹼，諸如氫化鈉，碳酸鉀，碳酸鈉，氫氧化鈉，氫氧化鉀等，及結構 3 之適當鹵烷撐矽烷，諸如適當氯烷撐矽烷等，於適當質子惰性溶劑，諸如乙腈，二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺中，或於水性溶劑，諸如水 / 2 - 丁酮中起反應而製得。

結構 1 b 之酚酯可根據標準醯化技術藉將結構 1 a 之酚予以醯化而製得。例如，令結構 1 a 之酚溶於適當質子惰性溶劑諸如乙腈，二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺，或於醚性溶劑諸如乙醚或二噁烷中，再以適當之鹼，諸如三乙胺，N - 甲基嗎啉，氫氧化鈉或氫化鈉等處理。而後將過量之 O - 醯化劑於室溫下加入，再將反應於室溫下攪拌 1 至 24 小時。O - 醯化劑之實例為乙醯氯，丙醯氯，單乙基琥珀醯氯，琥珀酸酐等。產物乃繼而藉技藝中熟知之技術，諸如萃取法及急驟色層分離法等予以純化。亦可任意另以適當之鹼，諸如氫氧化鈉處理，繼而以適當酸諸如氫氯酸等予以酸化，而後可進行萃取法及急驟色層分離法以得結構 1 b 之酚酯。

供反應圖 A 所示一般合成步驟所用之原材料可由熟諸此藝者輕易獲得。例如，供其中 Z 為硫之各種不同式（I）化合物所用之原材料，諸如 2，6 - 二 - 特丁基 - 4 - 巰基酚及 2 - 特丁基 - 4 - 巰基酚等，乃述於下列專利中：美國專利 3，576，883，美國專利

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

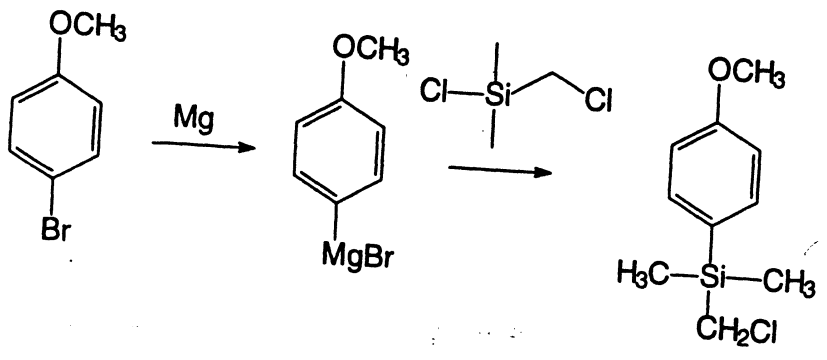
線

五、發明說明 (12)

3, 9 5 2, 0 6 4, 美國專利 3, 4 7 9, 4 0 7, 美國專利 4, 9 7 5, 4 6 7, 美國專利 5, 1 5 5, 2 5 0 及於日本專利申請書 7 3 - 2 8 4 2 5 中, 供式 (I) 化合物用之其它酚原材料包括商用之三甲基氫醌及 2, 5 - 二 - 特丁基氫醌。

供式 (I) 之各種不同化合物所用之甲矽烷基原材料, 諸如 (三甲基甲矽烷基) 甲基碘, (三甲基甲矽烷基) 甲基溴, (三甲基甲矽烷基) 甲基氯, (1 - 氯丙基) 三甲基矽烷等, 乃述於 Synthesis 4, 318-19(1988) 及 J. Am. Chem. Soc. 1 0 5, 5 6 6 5 - 7 5 (1 9 8 3) 中。

供製備適當矽烷用之其它方法包括格利雅反應。例如, 當 R₇ 為含有甲氧基取代基之苯基部分時, 乃令 4 - 溴基茴香醚與鎂金屬起反應以形成格利雅試劑, 再令試劑與氯二甲基氯甲基矽烷起反應以得氯甲基二甲基 - 4 - 甲氧基苯基矽烷。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

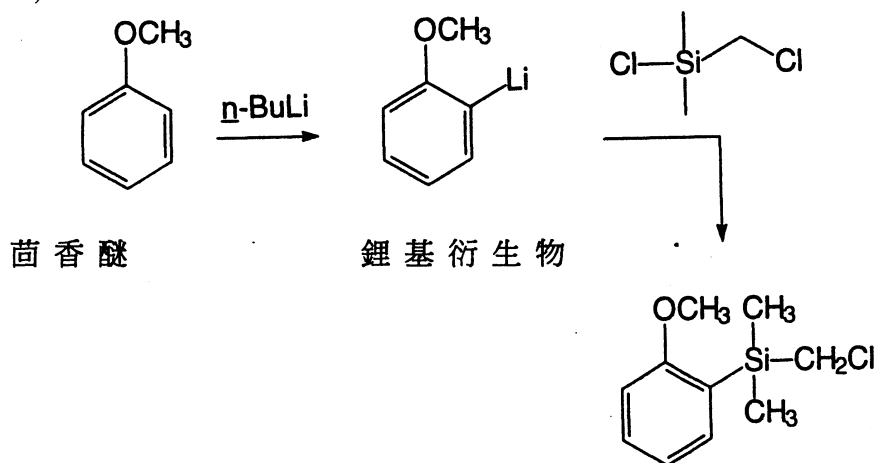
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (13)

此外，茴香醚可藉與正丁基鋰反應而予以鋰化，再將所形成之鋰基化合物與氯二甲基氯甲基矽烷起反應，以得氯甲基二甲基-2-甲氧基苯基矽烷。



當 R_7 為含 $-NR_8R_9$ 取代基諸如二甲胺等之苯基部分時，乃令 4-溴基-N, N-二甲基苯胺與鎂金屬起反應以形成格利雅試劑，再令試劑與氯二甲基氯甲基矽烷起反應，以得 4-N, N-二甲胺基苯基(二甲基)氯甲基矽烷。

當 R_7 為含三氟甲基取代基之苯基部分時，乃令溴基苯並三氟與鎂金屬起反應以形成格利雅試劑，再令試劑與氯二甲基氯甲基矽烷起反應，即得二甲基(氯甲基)三氟甲基苯基矽烷。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (14)

當 R_5 及 R_7 均為苯基時，乃令約二莫耳當量之苯基鎂化溴與約一莫耳當量之二氯甲基氯甲基矽烷起反應，即得甲基二苯基氯甲基矽烷。

在結構 2 化合物之 1 - 酚官能基可與結構 3 化合物於反應狀況下起反應之狀況下，結構 2 之 1 - 酚官能基可被技藝中已熟知之標準酚保護基團所保護。特定保護基團之選擇及使用乃為熟諳此藝者所詳知。通常，保護基團必需選擇足以在接續之合成步驟期間保護所論及之酚且可於不導致期望產物降解之狀況下輕易移除。

適當酚保護基團之實例為醚，諸如甲氧基甲基，2 - 甲氧基乙氧基甲基，四氫吡喃基，特丁基及苄基等；甲矽烷基醚，諸如三甲基甲矽烷基及特丁基二甲基甲矽烷基等；酯，諸如乙酸酯及苯甲酸酯等；碳酸酯，諸如碳酸甲酯及碳酸苄酯等；以及磺酸鹽，諸如甲磺酸鹽及甲苯磺酸鹽等。

在其中 R_1 及 R_2 各為特丁基之狀況下，反應圖 A 之反應最好在 1 - 酚官能基未受保護之狀態下進行。

下列實例呈現反應圖 A 中所述之典型合成法，這些實例當然僅供說明而不欲限定本發明之範圍。本文所用之下列稱謂具有指定之定義：「g」意指克；「mol」意指莫耳；「mmol」意指毫莫耳；「L」意指升；「mL」意指毫升；「bp」意指沸點，「°C」意指攝氏度數；「mmHg」意指毫米汞柱；「mp」意指熔點，「mg」意指毫克；「μM」意指微莫耳濃度；「μg」意指微

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紉

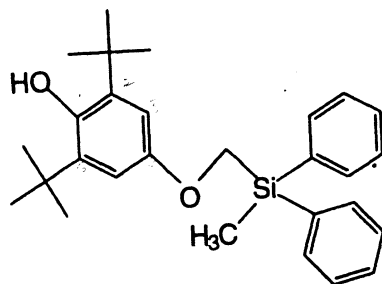
五、發明說明 (15)

克；“h”或“hrs”意指小時，“min”意指分鐘。

實例 1

2, 6-二-特丁基-4-〔(二苯基甲基甲矽烷基)甲氧基〕酚

(MDL 104,599)

步驟 a：氯基(二苯基)甲基矽烷之製備

將溴基苯溶液 (31.5 毫升, 0.3 莫耳) 於無水四氫呋喃 (450 毫升) 中冷卻至 -60°C , 再邊保持溫度低於 -55°C 邊將 2.5 莫耳濃度正丁基鋰 (120 毫升, 0.3 莫耳) 逐滴加至此溶液中。一旦完全加入後, 將氯甲基(二氯基)甲基矽烷 (18.9 毫升, 0.15 莫耳) 以保持反應溫度低於 -55°C 之速率加入。繼而將混合物加溫至室溫, 再將乙酸乙酯 (5 毫升) 加入以令任何未反應之正丁基鋰不反應。而後將反應混合物倒至水 (250 毫升) 中, 將有機相分離出。再將有機相以水 (3×100 毫升) 清洗, 繼而以飽和水性氯化鈉 ($3 \times$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

1 0 0 毫升) 處理，以無水硫酸鎂乾燥，並予過濾及蒸發。將所淡黃色液狀物於 1 5 5 - 1 6 0 °C 下，於 5 毫米汞柱下蒸餾後，即得水白色液狀之標題化合物 (3 3 . 1 克，9 0 % 產率) 。

G C / M S 證實產物之結構及純度 (約 9 9 %) 。

步驟 b : 二苯基 (碘甲基) 甲基矽烷之製備 ;

將氯甲基 (二苯基) 甲基矽烷 (2 0 . 0 克，8 1 毫莫耳) 及碘化鈉 (1 2 . 3 克，8 2 毫莫耳) 之 2 - 丁酮 (2 5 0 毫升) 溶液迴流過夜。其後將溶液過濾及蒸發。再令所得黃色油狀物再溶於乙酸乙酯 (2 5 0 毫升) 中，以水 (3 × 1 0 0 毫升)，飽和水性氯化鈉 (3 × 1 0 0 毫升) 清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並予過濾及蒸發。稻草色油狀物之 G C / M S 顯示其帶有充分純度 (約 9 9 %) 之標題化合物。

步驟 c : 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (M D L , 1 0 4 . 5 9 9) 之製備 ; 將二苯基 (碘甲基) 甲基矽烷 (9 . 1 7 克，2 7 . 1 毫莫耳) 及 2 , 6 - 二 - 特丁基苯並氫醌 (6 . 0 克，2 7 毫莫耳) 之無水乙腈 (2 5 0 毫升) 溶液以氮徹底脫氣。再將碳酸鉀 (4 . 5 克，3 2 . 6 毫莫耳) 加至此溶液中，而後將混合物於氮下迴流 3 天。繼而將反應混合物冷卻，過濾及蒸發。令所得油狀物再溶於乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (17)

乙酯 (250 毫升) 中，以水 (3 × 100 毫升) 及飽和氯化鈉 (3 × 100 毫升) 清洗，以無水硫酸鎂乾燥並予蒸發。此油狀物之純化步驟包括於 5 毫米汞柱下蒸餾至 150 °C 以移去較低沸點之雜質，繼而小心進行數次色層分離 (矽膠) 並以己烷洗提，最後由甲醇中再結晶，即得白色固狀之標題化合物 (1.2 克，10% 產率) 熔點 92 - 94 °C。

分析值：C₂₈H₃₆O₂Si 之計算值：C，77.73；
H，8.39。

實測值：C，77.66；H，8.57

NMR (CDCl₃)：

7.65 - 7.60 (m, 4H)，

7.44 - 7.33 (m, 6H)，

6.83 (s, 2H)，4.74 (s, 1H)，

4.02 (s, 2H)，1.42 (s, 18H)，

0.70 (s, 3H)。

實例 2

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N, N - 二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

(MDL 104, 556)

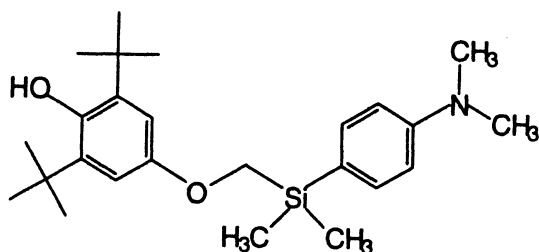
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)



步驟 a：氯甲基（二甲基）-4-N，N-二甲胺基
苯基矽烷之製備將鎂屑（9.7克，0.4克原子）於氬
 下以鐵弗隆®攪拌攪拌過夜。令“活化”之鎂懸浮於無水
 四氫呋喃（100毫升）中，再將碘結晶加入。而後將4-
 溴基-N，N-二甲基苯胺（80.0克，0.4莫耳）
 之四氫呋喃（400毫升）溶液以能保持除緩迴流之速
 率加至此懸浮液中，一旦完全加入後，令攪拌持續（約2
 小時）直至幾乎所有鎂均消耗為止。繼而將氯基（氯甲基）
 二甲基矽烷（52.7毫升，0.4莫耳）之無水四氫
 呋喃（220毫升）溶液逐滴加入，再將混合物於室溫下
 攪拌過夜。繼而使用飽和水性氯化銨（500毫升）令反
 應混合物之反應中止，再於室溫下攪拌（約2小時）。而
 後將沈澱之鎂鹽過濾，再將反應混合物以乙醚（300毫
 升）稀釋。繼而將有機相分離出，以水（3×250毫升）
 ，飽和水性氯化鈉（3×250毫升）清洗，以無水硫
 酸鎂乾燥，並予過濾及蒸發。再將所得棕色油狀物（約

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (19)

90 克) 藉蒸餾法純化，即得水白色液狀之標題化合物 (83.5 克，92% 產率，於 5 毫米汞柱下沸點為 145 °C)，GC / MS 證實產物之結構及純度 (約 100%)。

步驟 b：4-N, N-二甲胺基苯基 (二甲基) 碘甲基矽烷之製備：將氯甲基 (二甲基) - 4-N, N-二甲胺基苯基矽烷 (50.0 克，0.22 莫耳) 及碘化鈉 (33.0 克，0.22 莫耳) 之 2-丁酮 (500 毫升) 溶液迴流過夜。而後將溶液過濾及蒸發。再令所得液狀物再溶於乙酸乙酯 (500 毫升) 中，以水 (3 × 200 毫升)，飽和水性氯化鈉 (3 × 200 毫升) 清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並予過濾及蒸發。再將所得淡黃色液狀物於 165 °C 下，於 5 毫米汞柱下蒸餾，即得水白色液狀之標題化合物 (63.7 克，91% 產率)，GC / MS 證實產物之結構及純度 (約 100%)。

步驟 c：2, 6-二-特丁基-4-[(4-N, N-二甲胺基苯基二甲基甲基矽烷基) 甲氧基] 酚 (MDL 104, 566) 之製備：

將 4-N, N-二甲胺基苯基 (二甲基) 碘甲基矽烷 (44.4 克，1.39 莫耳) 及 2, 6-二-特丁基苯並氫醌 (30.9 克，1.39 莫耳) 之無水乙腈 (1.5 升) 溶液以氮徹底脫氣。再將碳酸鉀 (43.5 克，1.39 莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (20)

耳) 加至此溶液中，而後將混合物於氮下迴流 24 小時。繼而將反應混合物冷卻，以乙酸乙酯 (1.5 升) 稀釋，以水 (3×500 毫升)，飽和氯化鈉 (3×500 毫升) 清洗，以無水硫酸鎂乾燥並予蒸發。再將所得棕色固狀物以甲醇 (1 升) 碾磨，並予過濾及於真空中乾燥以得玫瑰色固狀物 (350 克)，將此物料由乙酸乙酯 / 甲醇 (約 1 : 10，2 升) 中再結晶。此物料放置後可得蠟白色固狀物，其乃藉鐵弗隆攪棒予以機械攪拌而達均勻。其後將蠟狀固體過濾，以已以乾冰 / 丙酮冷卻之甲醇 (1 升) 清洗及於真空中乾燥，即得白色固狀之標題化合物 (260 克，45 % 產率) 熔點 $115 - 117^{\circ}\text{C}$ 。

分析值：C₂₅H₃₉NO₂S i 之計算值：C，72.59
H，9.50；N，3.39。

實測值：C，72.47；H，9.50；N，3.32。
。

NMR (CDCl₃) :

7.47 (d, 2 H, J = 8.6 Hz) ,

6.81 (s, 2 H) ,

6.75 (d, 2 H, J = 8.6 Hz) ,

4.70 (s, 1 H) , 3.69 (s, 2 H) ,

2.96 (s, 6 H) , 1.42 (s, 18 H) ,

0.38 (s, 6 H) 。

實施例 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

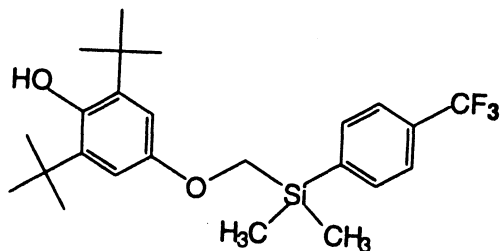
裝

訂

錄

五、發明說明 (21)

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (M D L 1 0 5 , 9 7 5)



步驟 a : 二甲基 - 4 - 三氟甲基苯基氯甲基矽烷之製備 : 將鎂金屬刮屑 (9 . 7 克 , 0 . 4 莫耳) 置於 3 頸式燒瓶中 , 再於氮氣層下以架空攪拌器攪拌過夜以令金屬活化。而後將四氫呋喃 (1 0 0 毫升) 及碘結晶加入 , 再將 4 - 溴基苯並三氟 (9 0 克 , 0 . 4 莫耳) 之四氫呋喃 (5 0 0 毫升) 溶液以保持迴流之速率加入 , 繼而將混合物攪拌另 4 小時 , 將氯基二甲基氯甲基 - 矽烷 (5 7 . 2 克 , 0 . 4 莫耳) 之四氫呋喃 (1 0 0 毫升) 溶液以保持接近受迴流之速率加入 , 再將混合物於室溫下攪拌過夜。繼而將混合物倒至乙醚 / 水性氯化銨 (各 1 升) 之混合液中 , 再將有機層離析 , 乾燥及蒸發。而後將餘留物蒸餾 , 即得清澈液狀之標題化合物 (5 3 克 , 5 3 %) , 於 0 . 1 毫米汞柱下之沸點為 8 7 - 8 9 °C。

分析值 : $C_{10}H_{12}ClF_3Si$ 之計算值 :

C , 4 7 . 5 2 ; H , 4 . 7 9 ;

實測值 : C , 4 7 . 3 1 ; H , 4 . 7 7。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (22)

步驟 b : 2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 4
- 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (M D L

1 0 5 , 9 7 5) 之製備 : 將二甲基 (碘甲基) - 4 - 三
 氟甲基苯基矽烷 (1 2 . 0 克 , 3 5 毫莫耳) 及 2 , 6 -
 二 - 特丁基苯並氫醌 (6 . 5 克 , 2 9 . 2 毫莫耳) 之無
 水乙腈 (2 0 0 毫升) 溶液以氮徹底脫氣 , 再將碳酸鉀 (
 4 . 8 克 , 3 5 毫莫耳) 加至此溶液中 , 而後將混合物於
 氮下迴流 3 6 小時。繼而將反應混合物冷卻 , 過濾及蒸發
 。令所得油狀物再溶於乙酸乙酯 (2 5 . 0 毫升) 中 , 以水
 (3 × 1 0 0 毫升) , 飽和氯化鈉 (3 × 1 0 0 毫升) 清
 洗 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 並予蒸發。再將此油狀物藉於 5
 毫米汞柱下蒸餾至 2 0 0 °C 以移去較低沸點之雜質 , 繼而
 將產物蒸餾 (於 5 毫米汞柱下之沸點為 2 1 5 - 2 2 0 °C
) 而予以純化 , 將標題化合物 (6 . 8 7 克) (其於靜置
 於產生結晶) 由甲醇中再結晶 , 再於真空中乾燥 , 即得白
 色固狀物 (3 . 9 5 克 , 3 1 %) , 熔點 1 0 7 - 1 1 0
 °C 。

分析值 : $C_{24}H_{33}F_3O_2Si$ 之計算值 :

C , 6 5 . 7 2 ; H , 7 . 5 8

實測值 : C , 6 5 . 4 6 ; H , 7 . 4 6 。

NMR ($CDCl_3$) :

7 . 7 3 (d , 2 H , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) ,

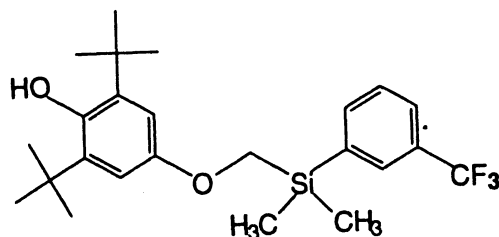
7 . 6 1 (d , 2 H , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$) ,

五、發明說明 (23)

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

實施例 4

2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 3 - 三氟甲基苯
 基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (M D L 1 0 5 , 7 2 6)



步驟 a : 氯甲基 (二甲基) - 3 - 三氟甲基苯基矽烷
之製備 : 將鎂屑 (9 . 7 克 , 0 . 4 克原子) 於氮下以鐵
 氟隆[®]攪棒攪拌過夜。令此“活化”之鎂懸浮於無水四氫
 呋喃 (1 0 0 毫升) 中 , 再將碘結晶加入。而後將 3 - 溴
 基 - 苯基三氟 (5 6 毫升 , 0 . 4 莫耳) 之四氫呋喃 (
 4 0 0 毫升) 溶液以保持徐緩迴流之速率加至此懸浮液中
 。一旦完全加入後 , 持續予以攪拌 (約 2 小時) 直至幾乎
 所有鎂均消耗為止。繼而將氯基 (氯甲基) 二甲基矽烷 (
 5 2 . 7 毫升 , 0 . 4 莫耳) 之無水四氫呋喃 (2 2 0 毫
 升) 溶液逐滴加入 , 再將混合物於室溫下攪拌過夜 , 而後
 使用飽和水性氯化銨 (5 0 0 毫升) 令反應混合物之反應
 中止。再於室溫下攪拌 (約 2 小時) 。繼而將沈澱之鎂鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

過濾，而後將反應混合物以乙醚 (3 0 0 毫升) 稀釋。再將有機相分離出，以水 (3×250 毫升)，飽和性氯化鈉 (3×250 毫升) 清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並予過濾及蒸發。再將所得棕色油狀物 (約 9 0 克) 藉蒸餾法予以純化，即得水白色液狀之標題化合物 (6 9 . 2 克，6 9 % 產率，於 5 毫米汞柱下沸點為 95°C)。GC / MS 證實產物之結構及純度 (約 1 0 0 %)。

步驟 b：氯甲基 (二甲基) - 3 - 三氟甲基苯基矽烷之製備：令氯甲基 (二甲基) - 3 - 三氟甲基 - 苯基矽烷 (2 5 . 3 克，0 . 1 莫耳) 及碘化鈉 (1 5 . 3 克，0 . 1 0 2 莫耳) 之 2 - 丁酮 (4 0 0 毫升) 溶液迴流過夜，而後將溶液過濾及蒸發。繼而令所得液狀物再溶於乙酸乙酯 (5 0 0 毫升) 中，以水 (3×250 毫升)，飽和水性氯化鈉 (3×250 毫升) 清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並予過濾及蒸發，所得淡橘色液狀之標題化合物 (3 3 . 2 克，9 7 % 產率) 乃具有充分之純度 (約 9 6 %) 以供使用。

步驟 c：2，6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 3 - 三氟甲基苯基矽烷基) 甲氧基] 酚 (M D L 1 0 5，7 2 6)之製備：將二甲基 (碘甲基) - 3 - 三氟甲基苯基矽烷 (1 5 . 5 克，4 5 毫莫耳) 及 2，6 - 二 - 特丁基苯並氫醌 (1 0 克，4 5 毫莫耳) 之無水乙腈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (25)

(2 5 0 毫升) 溶液以氮徹底脫氣。再將碳酸鉀 (6 . 2 克 , 4 5 毫莫耳) 加至此溶液中 , 而後將混合物於氮下迴流 3 天。繼而將反應混合物冷卻過濾及蒸發 , 令所得紅色油狀物再溶於乙酸乙酯 (2 5 0 毫升) 中 , 以水 (3 × 1 0 0 毫升) , 飽和氯化鈉 (3 × 1 0 0 毫升) 清洗 , 以無水硫酸鎂乾燥並予蒸發。再將所得紅色油狀物 (約 2 4 克) 於 5 毫米汞柱下蒸餾至 1 5 0 °C 以移去較低沸點之雜質。將留在罐中之物料 (約 1 2 克) 進行急驟色層分離 (2 0 % 二氯甲烷 - 己烷) , 由甲醇中再結晶兩次 , 並於真空中乾燥 , 即得白色固狀之標題化合物 (1 . 5 克 , 8 % 產率) 熔點 7 9 - 8 3 °C 。

分析值 : $C_{24}H_{33}F_3O_2Si$ 之計算值 : C , 6 5 . 7 2 ; H , 7 . 5 8 。

實測值 : C , 6 5 . 6 2 ; H , 7 . 5 3 。

N M R ($CDCl_3$) :

- 7 . 8 8 (m , 1 H) ,
- 7 . 8 1 (d m , 1 H , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,
- 7 . 6 4 (d m , 1 H , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,
- 7 . 4 9 (t , 1 H , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,
- 6 . 8 1 (s , 2 H) , 4 . 7 5 (s , 1 H) ,
- 3 . 7 6 (s , 2 H) , 1 . 4 4 (s , 1 8 H) ,
- 0 . 4 6 (s , 6 H) 。

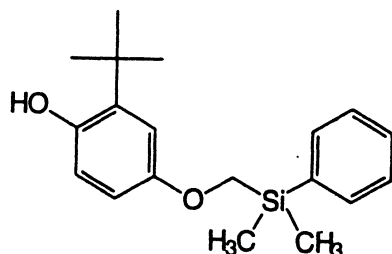
實施例 5

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (26)

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

(M D L 1 0 3 , 4 9 1)



將 2 - 二 - 特丁基 - 1 , 4 - 氫醌 (3 3 . 2 克 , 0 . 2 莫耳) 氯甲基二甲基苯基甲矽烷 (3 7 . 0 克 , 0 . 2 莫耳) 溴化鋰 (1 7 . 4 克 , 0 : 2 莫耳) , 碳酸鉀 (2 7 . 6 克 , 0 . 2 莫耳) 及乙腈 (8 0 0 毫升) 之混合物邊攪拌邊加熱至迴流 5 天。再將混合物冷卻, 以水稀釋及以乙醚萃取。而後將乙醚層以水清洗並蒸發至乾以得暗色油狀物 (6 6 . 1 克) 將此油狀物於球形管中蒸餾。收集餾份 (於 0 . 1 毫米汞柱下 1 3 5 - 1 5 5 °C) 以得 2 9 . 9 克油狀物, 將其再蒸餾 (於 0 . 1 毫米汞柱下 1 3 5 - 1 5 5 °C) , 而後於矽膠上進行色層分離 (氯仿) , 即得 2 9 . 2 克淡黃色油狀之 2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚, 沸點 1 3 5 °C (0 . 1 毫米汞柱) 。

分析值 : $C_{19}H_{26}O_2Si$ 之計算值 : C , 7 2 . 5 6 ;
H , 8 . 3 3 。

實測值 : C , 7 2 . 3 2 , H , 8 . 3 2 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

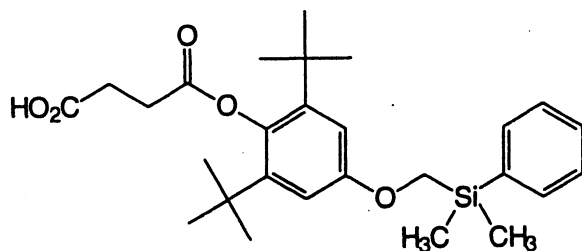
訂

錄

五、發明說明 (27)

實施例 6

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲
氧基] 酚 (MDL 103, 076)



將 2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (5.0 克, 13.5 毫莫耳, 美國專利第 5, 155, 250 號) 及氫化鈉 (0.6 克之 60% 油液, 15 毫莫耳) 之二甲基乙醯胺 (100 毫升) 液於室溫下攪拌 1 小時。再邊攪拌邊將單乙基琥珀醯氯 (2.46 克, 15 毫莫耳) 加至反應混合物中, 而後將反應於室溫下攪拌過夜, 繼而於 90℃ 下加熱 2 小時, 再令之冷卻, 將混合物以水稀釋並以乙醚萃取。而後將乙醚層以水清洗並予蒸發至乾以得 6.6 克黃色油狀物。將油狀物與 100 毫升甲醇結合, 加熱至迴流, 再將氫氧化鈉 (1.0 克之 20 毫升水液) 加入, 而後將反應迴流 30 分鐘, 繼而以水稀釋並令之冷卻, 將水性懸浮液以濃氫氯酸酸化, 再將混合物以乙醚及四氫呋喃萃取。而後將有機層分離出, 並蒸發至乾以得黃色油狀物, 再將其由己烷中結晶, 即得 3.9 克白色結晶粉狀之 2, 6 - 二 - 特丁基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (28)

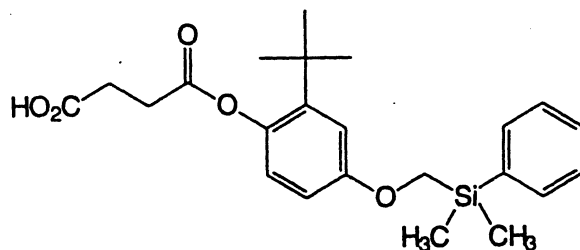
4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 琥 珀 酸 酯 , 熔
點 1 1 5 - 1 1 7 °C 。

分 析 值 : C₂₇H₃₈O₅Si 之 計 算 值 : C , 6 8 . 9 0 ;
H , 8 . 1 4 。

實 測 值 : C , 6 8 . 7 8 , H , 7 . 9 3 。

實 施 例 7

2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚
琥 珀 酸 酯 (M D L 1 0 4 , 3 9 9)



將 2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧
基] 酚 琥 珀 酸 酯 (6 . 3 克 , 2 0 毫 莫 耳 , 實 例 5) , 琥
珀 酸 酐 (2 . 2 克 , 2 2 毫 莫 耳) , 三 乙 胺 (2 . 2 3 克
 , 2 2 毫 莫 耳) 及 乙 腈 (1 0 0 毫 升) 結 合 , 再 於 室 溫 下
攪 拌 過 夜 , 而 後 加 熱 至 迴 流 兩 小 時 。 繼 而 將 已 冷 卻 之 混 合
物 以 水 稀 釋 並 以 乙 醚 萃 取 。 再 將 乙 醚 層 蒸 發 至 乾 以 得 白 色
固 狀 物 , 繼 而 由 乙 腈 中 予 以 再 結 晶 。 即 得 白 色 固 狀 (
6 . 1 克) 2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基)
甲 氧 基] 酚 琥 珀 酸 酯 , 熔 點 9 2 - 9 3 °C 。

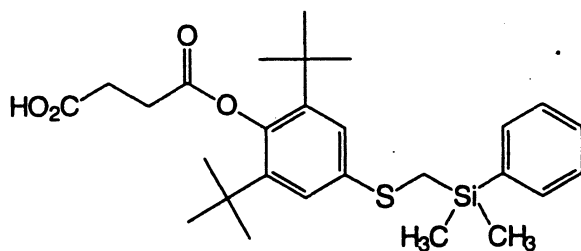
五、發明說明 (29)

分析值：C₂₃H₃₀O₅Si 之計算值：C，66.63，
H，7.29。

實測值：C，66.63，H，7.35。

實施例 8

2，6-二-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲
氧基〕酚琥珀酸酯 (MDL 103,141)



將 2，6-二-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚 (10.0 克，25.9 毫莫耳，美國專利第 5,155,250 號) 及氫化鈉 (1.03 克之 60% 油液，25.9 毫莫耳) 之四氫呋喃 (200 毫升) 混合液於室溫下攪拌 1 小時。再邊攪拌邊將單乙基琥珀醯氯 (4.26, 25.9 毫莫耳) 加至反應混合物中，而後將反應於室溫下攪拌過夜，繼而加熱至迴流 2 小時，再令之冷卻。而後將混合物以水稀釋及乙醚萃取。再將乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (30)

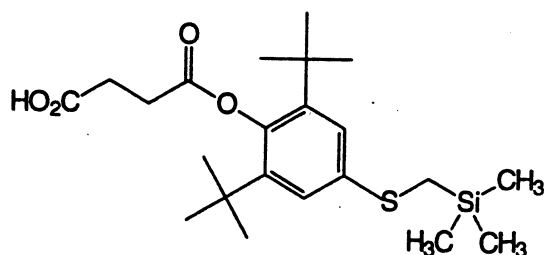
醚層以水清洗並蒸發至乾以得 12.3 克蠟狀固體。將此固狀物與 200 毫升甲醇結合，再加熱至迴流。繼而將氫氧化鈉 (5.0 克之 20 毫升水液) 加入，再將反應迴流 30 分鐘，而後以水稀釋，再令之冷卻。繼而將水性懸浮液以濃氫氯酸酸化，再將所收集之 10.6 克固狀物由己烷中予以再結晶，即得 9.3 克白色結晶粉狀之 2,6-二-特丁基-4-〔 (二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基 〕 酚琥珀酸酯，熔點 146 - 147 °C。

分析值：C₂₇H₃₈O₄Si 之計算值：C, 66.62, H, 7.87。

實測值：C, 66.53, H, 7.68。

實施例 9

2,6-二-特丁基-4-〔 (三甲基甲矽烷基) 甲硫基 〕 酚琥珀酸酯 (MDL 104,863)



將 2,6-二-特丁基-4-〔 (二甲基甲矽烷基) 甲氧基 〕 酚 (4.3 克, 13.2 毫莫耳, 美國專利第 5,155,250 號) 及氫化鈉 (0.48 克之 60 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (31)

油液，12毫莫耳)之二甲基乙醯胺(50毫升)混合液於室溫下攪拌。再將單乙基琥珀醯氯(2.2克，

13.2毫莫耳)加入，而後將混合物於室溫下攪拌三小時。繼而將混合物以水稀釋並以乙醚萃取。再將乙醚層以水清洗並蒸發至乾以得5.4克棕色油狀物。將此油狀物於矽膠上進行色層分離(氯仿)以得3.4克油狀物。將此油狀物及50毫升甲醇結合，再加熱至迴流。而後將氫氧化鈉(0.6克之10毫升水液)加入，再將反應迴流30分鐘，繼而以水稀釋並令之冷卻。將水性懸浮液以濃氫氯酸酸化並以乙醚萃取。而後將乙醚層分離出並蒸發至乾以得3.0克白色固狀泡沫物。將此固狀於矽膠上進行色層分離，繼而由乙醇水中予以再結晶，即得1.2克白色結晶粉狀之2,6-二-特丁基-4-[(三甲基苯基甲矽烷基)甲氧基]酚琥珀酸酯，熔點127-128℃。

分析值： $C_{22}H_{36}O_4Si$ 之計算值：C, 62.22, H, 8.55。

實測值：C, 62.33, H, 8.69。

實施例 10

2-特丁基-4-[(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基]酚
乙酸酯 (MDL 105,443)

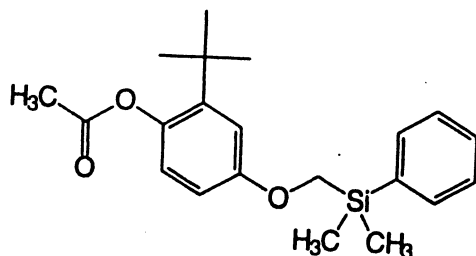
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)



將 2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (4 . 8 克 , 1 5 . 3 毫莫耳 , 實例 5) , 三乙胺 (3 . 0 4 克 , 3 0 毫莫耳) 及 1 0 0 毫升乙醚結合 , 再於室溫下攪拌。而後邊攪拌邊將乙醯氯 (2 . 4 克 , 3 0 毫莫耳) 徐緩加入。再將混合物攪拌 4 小時 , 繼而以水稀釋。而後分層 , 並將有機層蒸發至乾以 5 . 6 克油狀物 , 將油狀物於球形管 1 5 0 - 1 6 0 °C (0 . 1 毫米汞柱) 中蒸餾 , 即得 5 . 2 克淡黃色油狀之標題化合物。

分析值 : $C_{21}H_{28}O_3Si$ 之計算值 : C , 7 0 . 7 4 ,
H , 7 . 9 2 .

實測值 : C , 7 1 . 0 0 , H , 8 . 0 9 .

實施例 1 1

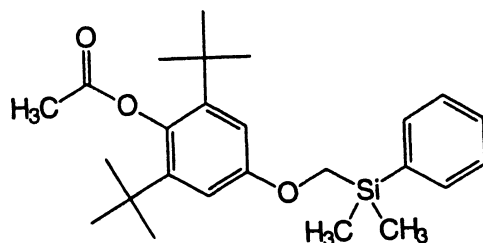
2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯 (M D L 1 0 3 , 3 7 7)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)



將 2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (6 . 2 克 , 1 6 . 7 毫莫耳 , 美國專利第 5 , 1 5 5 , 2 5 0 號) , 氫化鈉 (0 . 6 7 克之 6 0 % 油液 , 1 6 . 7 毫莫耳) 及 5 0 毫升二甲基乙醯胺結合 , 再於室溫下攪拌 3 0 分鐘。而後將乙醯氯 (2 . 6 克 , 3 3 . 5 毫莫耳) 徐緩加至反應混合物中 , 再令反應持續過夜。繼而將反應混合物以水及乙醚萃取 , 而後分層。再將乙醚層蒸發至乾以得 7 . 0 克蠟狀固體。於球形管中 (1 5 0 - 1 6 5 °C , 0 . 1 毫米汞柱) 蒸餾 , 繼而由己烷中予以再結晶 , 即得白色結晶固狀之 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚琥珀酸酯乙醯酯 , 熔點 : 1 0 0 - 1 0 1 °C。

分析值 : $C_{25}H_{36}O_3Si$ 之計算值 : C , 7 2 . 7 6 ,
H , 8 . 7 9 .

實測值 : C , 7 2 . 9 0 ; H , 8 . 5 9 .

實施例 1 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

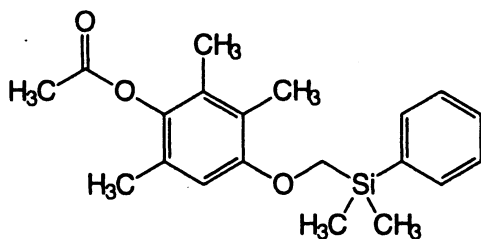
裝

訂

線

五、發明說明 (34)

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲
氧基] 酚乙酸酯 (M D L 1 0 3 , 1 5 7)



步驟 a : 4 - 乙醯氧基 - 2, 3, 5 - 三甲基酚之製
備 : 將三甲基氫醌 (15 . 2 克 , 0 . 1 莫耳) , 三乙胺
 (25 . 3 克 , 0 . 25 莫耳) 及乙醚 (500 毫升) 於
 冰浴中攪拌。再邊攪拌邊將乙醯氯 (19 . 6 克 ,
 0 . 25 莫耳) 徐緩加入 , 而後令反應加溫至室溫一小時
 , 繼而以水稀釋再分層。將乙醚層蒸發至乾以後黃褐色結
 晶固狀之二乙酸鹽 (23 . 1 克 , 熔點 = 105 - 108
 °C) , 令二乙酸鹽溶於甲醇 (300 毫升) 中 , 再將強氫
 氧化銨 (11 毫升) 加入 , 而後將混合物於室溫下攪拌過
 夜。繼而將溶劑於減壓下蒸餾出 , 並令餘留物溶於乙醚中
 , 再將乙醚層以水清洗 , 並予蒸發至乾以得黃褐色固狀物
 (18 . 4 克) 。由己烷 - 乙醚中再結晶後 , 即 16 . 7
 得 4 - 乙醯氧基 - 2, 3, 5 - 三甲基酚 , 熔點 = 106
 - 107 °C 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

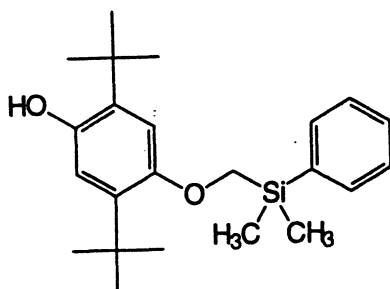
步驟 b : 2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯 (MDL 103, 157) 之製備：將 4 - 乙醯氧基 - 2, 3, 5 - 三甲基酚 (8 . 1 克, 41 . 7 毫莫耳) , 氯甲基二甲苯基矽烷 (7 . 7 克, 41 . 7 毫莫耳) , 溴化鋰 (3 . 6 克, 41 . 7 毫莫耳) , 碳酸鉀 (5 . 8 克, 41 . 7 毫莫耳) 及 150 毫升乙腈結合, 再邊攪拌邊加熱至迴流三天。而後將混合物冷卻, 以水稀釋, 以濃氫氯酸酸化, 再萃取至乙醚中, 繼而將乙醚層蒸發至乾以得 14 . 9 克黃色油狀物, 於球形管中 (145 - 160 °C , 0 . 1 毫米汞柱) 蒸餾, 繼而於矽膠上進行色層分離 (氯仿) 後即得 8 . 6 克無色油狀之標題化合物。

分析值 : $C_{20}H_{26}O_3Si$ 之計算值 : C , 71 . 13 ,
H , 7 . 65 .

實測值 : C , 70 . 82 , H , 7 . 74 .

實施例 13

2, 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (MDL 104, 962)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

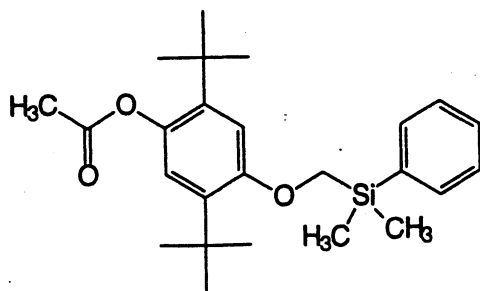
將 2, 5 - 二 - 特丁基 - 1, 4 - 氫醌 (66 . 7 克 , 0 . 3 莫耳 , Aldrich 化學公司 , 密耳瓦基 , WI 53233) , 氯甲基二甲基苯基甲矽烷基 (55 . 4 克 , 0 . 3 莫耳) , 溴化鋰 (8 . 7 克 , 0 . 1 莫耳) , 碳酸鉀 (41 . 5 克 , 0 . 3 莫耳) , 碘化鈉 (2 . 0 克) 及乙腈 (600 毫升) 之混合物邊攪拌邊加熱至迴流 3 天 . 而後將混合物冷卻 , 以水稀釋並以乙醚萃取 . 繼而將乙醚層以水清洗並蒸發至乾以得 120 克暗色油狀物 , 將此油狀物於球形管中蒸餾 . 再將餾份收集 (150 - 170 °C , 0 . 1 毫米汞柱) 以得 20 . 1 克油狀物 , 於矽膠上進行色層分離 (氯仿) 後 , 即得 18 . 3 克淡黃色油狀物 .

分析值 : $C_{23}H_{34}O_2Si$ 之計算值 : C , 74 . 54 , H , 9 . 25 .

實測值 : C , 74 . 71 ; H , 9 . 27 .

實施例 14

2, 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯 (MDL 106, 290)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

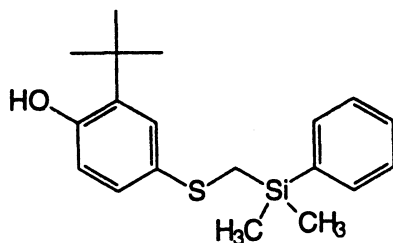
將 2, 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (7.4 克, 20 毫莫耳, 實例 13), 三乙胺 (2.53 克, 25 毫莫耳) 之乙醚 (150 毫升) 混合液至室溫下攪拌。再將乙醯氯 (1.96 克, 25 毫莫耳) 加入, 而後將混合物攪拌過夜, 繼而將水及乙醚加入, 再予分層, 將有機層蒸發以得 8.2 克琥珀色油狀物, 再將其於 150 - 180 °C (0.1 毫米汞柱) 下, 於球形管中蒸餾。而後於矽膠上進行色層分離 (氯仿), 即得 7.5 克無色油狀物之標題化合物。

分析值: $C_{25}H_{36}O_3Si$ 之計算值: C, 72.76, H, 8.79。

實測值: C, 72.99; H, 8.85。

實施例 15

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚
(M D L 104, 571)



將 2 - 特丁基 - 4 - 巯基酚 (9.1 克, 50 毫莫耳) , 氯甲基二甲基苯基矽烷 (9.3 克, 50 毫莫耳) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

碳酸氫鉀 (5 . 0 克 , 5 0 毫莫耳) , 碳酸鉀 (0 . 1 克) , 碘化鉀 (2 . 0 克) , 及異丙醇 (1 5 0 毫升) 之混合物邊攪拌邊加熱至迴流過夜。再將混合物冷卻, 以水及乙醚稀釋, 繼而分層。而後將有機層蒸發至乾以得

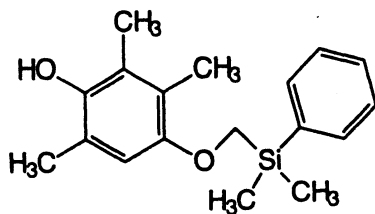
1 8 . 0 克琥珀色油狀物, 再於 1 5 0 - 1 7 0 °C (0 . 1 毫米汞柱) 下, 於球形管中蒸餾。繼而以矽膠上進行色層分離 (氯仿) , 即得 1 1 . 3 克無色油狀物。

分析值: $C_{19}H_{26}O S S i$ 之計算值: C, 6 9 . 0 3 ; H, 7 . 9 3 。

實測值: C, 6 9 . 4 4 , H, 8 . 0 5 。

實施例 1 6

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (M D L 1 0 5 , 3 1 4)



將三甲基氫醌 (1 0 . 0 克 , 6 6 毫莫耳 , Aldrich 化學公司 , 密耳瓦基 , W I 5 3 2 3 3) , 氯甲基二甲基苯基甲矽烷 (1 2 . 2 克 , 6 6 毫莫耳) , 碳酸鉀 (9 . 1 2 克 , 6 6 毫莫耳) , 碘化鈉 (9 . 9 克) , 及乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (39)

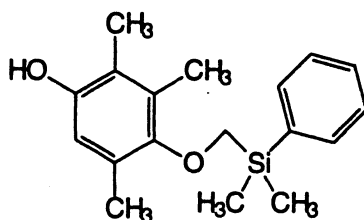
睛 (1 5 0 毫升) 之混合物邊攪拌邊加熱至迴流 5 天。再將混合物冷卻，以水及乙醚稀釋，而後分層，繼而將有機層蒸發至乾以得 1 6 . 2 克琥珀色油狀物，再將其於 1 4 5 - 1 6 5 °C (0 . 1 毫米汞柱) 下，於球形管中蒸餾。而後將所得油狀物於矽膠上進行色層分離 (氯仿 : 四氯化碳 1 : 1) 以得油狀物)，將其於 1 4 5 - 1 5 5 °C (0 . 1 毫米汞柱) 下蒸餾後，即得 6 . 2 克淡稻草色油狀之 2 , 3 , 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚。

分析值 : $C_{18}H_{24}O_2Si$ 之計算值 : C , 7 1 . 9 5 ,
H , 8 . 0 5 .

實測值 : C , 7 1 . 8 8 ; H , 8 . 1 4 .

實施例 1 7

2 , 3 , 5 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲
氧基] 酚 (M D L 1 0 3 , 6 5 3)



將上述實例 1 6 之反應物進行色層分離 (氯仿) ， 繼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (40)

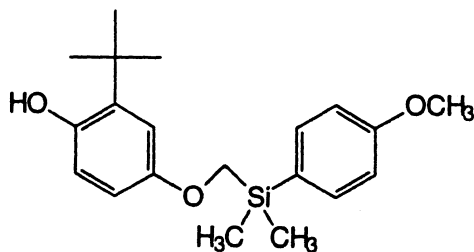
而於 140 - 150 °C (0 . 1 毫米汞柱) 下蒸餾，即得 0 . 8 克蒸色油狀之 2 , 3 , 5 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚。

分析值：C₁₈H₂₄O₂Si 之計算值：C , 71 . 95 ,
H , 8 . 05 .

實測值：C , 71 . 67 ; H , 8 . 08 .

實施例 18

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 對位 - 甲氧基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (MDL 106 , 834)



將碘甲基二甲基 (4 - 甲氧基) 苯基矽烷 (31 . 26 克，102 毫莫耳)，碳酸鉍 (36 . 6 克，112 . 2 毫莫耳)，及特丁基氫醌 (18 . 6 克，112 . 2 毫莫耳，Aldrich 化學公司，密耳瓦基，W I 53233) 加至乙腈 (250 毫升) 中，再將混合物加熱至 90 °C，而後攪拌 42 小時，繼而將混合物冷卻至室溫，並予過濾，再將乙腈於真空中移除，將餘留物置於乙

五、發明說明 (41)

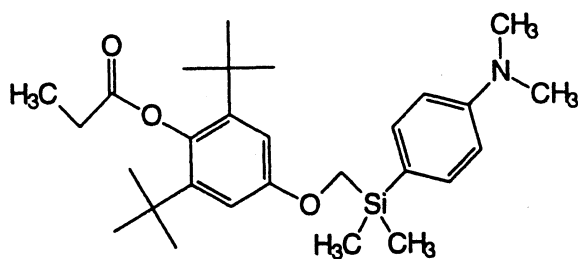
酸乙酯 (50 毫升) 中，而後對有機相以水 (200 毫升) 清洗，並予乾燥 (硫酸鎂) 及於真空中濃縮。將餘留物藉於矽膠上進行柱色層分離三次並以 20 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗提而予以純化，即得淡棕色油狀之標題化合物 (6.8 克，19.3% 產率)。

分析值：C₂₀H₂₈O₃Si 之計算值：C，69.72，H，8.19。

實測值：C，69.29；H，8.13。

實施例 19

2, 6-二-特丁基-4-[(4-N, N-二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基)甲氧基]酚丙酸酯



將 2, 6-二-特丁基-4-[(4-N, N-二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基)甲氧基]酚 (8.26 克，20 毫莫耳，實例 2)，三乙胺 (2.53 克，25 毫莫耳) 之乙醚 (150 毫升) 混合液於室溫下攪拌。再將丙醯氯 (23.25 毫莫耳) 加入，而後將混合物攪拌過夜。繼而將水及乙醚加入，再予分離。將有機層蒸發以得油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

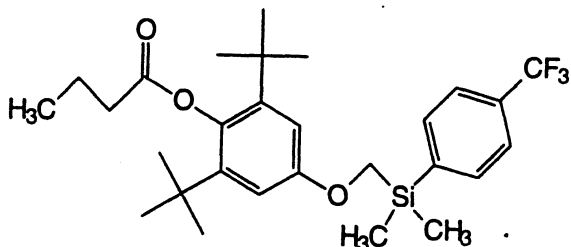
錄

五、發明說明 (42)

狀物，而後於球形管中蒸餾。再於矽膠上進行色層分離（氯仿），即得標題化合物。

實施例 2 0

2，6-二-特丁基-4-〔（二甲基-4-三氟甲基苯基甲矽烷基）甲氧基〕酚丁酸酯



將 2，6-二-特丁基-4-〔（二甲基-4-三氟甲基苯基甲矽烷基）甲氧基〕酚（8.76 克，20 毫莫耳，實例 3），三乙胺（2.53 克，25 毫莫耳）之乙醚（150 毫升）混合液於室溫下攪拌。而後將丁鹽氯（2.66 克，25 毫莫耳）加入，再將混合物攪拌過夜。繼而將水及乙醚加入，再予分層。將有機層蒸發以得油狀物，而後於球形管中蒸餾，再於矽膠上進行色層分離（氯仿），即得標題化合物。

實施例 2 1

2，5-二-特丁基-4-〔（二苯基甲基甲矽烷基）甲氧基〕酚

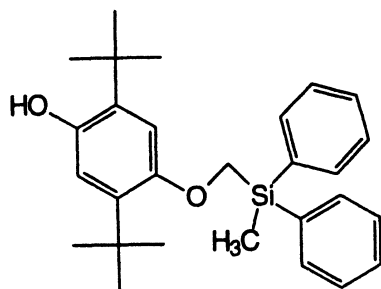
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

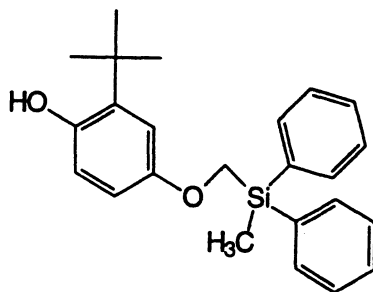
五、發明說明 (43)



將二苯基（甲基）碘甲基矽烷（9 . 1 7 克，
2 7 . 1 毫莫耳，實例 1，步驟 a）及 2，5 - 二 - 特丁
基苯並氫醌（6 . 0 克，2 7 毫莫耳）於無水乙腈（
2 5 0 毫升）溶液以氮徹底脫氣，再將碳酸鉀（4 . 5 克
，3 2 . 6 毫莫耳）以類似於實例 1，步驟 b 所述之步驟
加入，即得標題化合物。

實施例 2 2

2 - 特丁基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚
(M D L 1 0 7 , 9 1 7)



五、發明說明 (44)

將 2 - 特丁基苯並氫醌 (30 克, 0.18 莫耳), 甲基二苯基氯甲基矽烷 (45 克, 0.18 莫耳), 碳酸鉍 (58 克, 0.18 莫耳) 及溴化鋰 (5 克) 之乙腈 (500 毫升) 混合液於迴流下, 於氮下加熱 7 天, 再冷卻並倒至水 (1 升) 中, 而後將有機層離析出, 並予乾燥及蒸發。繼而將餘留物置於球形管儀器上, 再於 90 °C 溫度 (0.1 毫米) 下加熱 2 小時, 而後將餘留物進行色層分離 (己烷 / 乙酸乙酯 9 / 1)。再將純化之物料與第二種之 0.08 莫耳再結晶, 即得白色固狀之產物 (16.2 克, 12%), 熔點 100 - 101.5 °C。

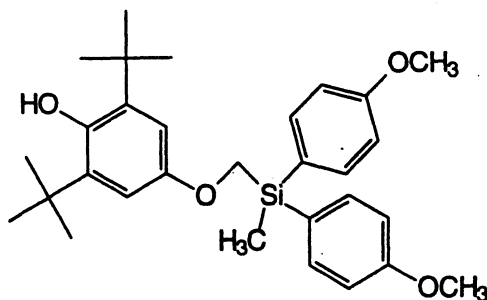
分析值: $C_{24}H_{28}O_2Si$ 之計算值: C, 76.55; H, 7.49。

實測值: C, 76.35; H, 7.49。

實施例 23

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(甲基 - 二 - 對位 - 甲氧基
苯基 - 甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (MDL 108, 208

2



五、發明說明 (45)

步驟 a : 氯甲基雙 (4 - 甲氧基苯基) 甲基矽烷之製備 : 將 4 - 溴基茴香醚 (50 毫升 , 0 . 4 莫耳) 之四氫呋喃 (500 毫升) 溶液加至含有碘結晶之 " 活化 " 鎂 (9 . 7 克 , 0 . 4 克原子) 之無水四氫呋喃 (100 毫升) 懸浮液中。繼而將氯甲基 (二氯基) - 甲基矽烷 (25 . 5 毫升 , 0 . 2 莫耳) 之無水四氫呋喃 (100 毫升) 溶液加入 , 所有均根據實例 2 , 步驟 a 之方法進行以得淡黃色油狀物 , 將淡黃色油狀物於 200 °C 下 , 於 5 毫米汞柱下蒸餾以移去較低沸點之雜質。GC / MS 證實標題化合物 (51 . 9 克 , 85 % 產率) 之結構及純度 (約 87 %) 。

步驟 b : 碘甲基雙 (4 - 甲氧基苯基) 甲基矽烷之製備 : 將氯甲基雙 (4 - 甲氧基苯基) 甲基矽烷 (51 . 9 克 , 0 . 169 莫耳) 及碘化鈉 (25 . 5 克 , 0 . 17 莫耳) 之 2 - 丁酮 (400 毫升) 溶液迴流過夜。而後將溶液過濾及蒸發。繼而令所得液體再溶於乙酸乙酯 (500 毫升) 中 , 以水 (3 × 250 毫升) , 飽和水性氯化鈉 (3 × 250 毫升) 清洗 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 並予過濾及蒸發 , 所得淡橙色液狀之標題化合物 (63 . 8 克 , 95 % 產率) 乃具有充分之純度 (約 87 %) 以供使用。

(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)

步驟 c : 2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(甲基 - 二 - 對位 - 甲氧基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚之製備 : 將碘甲基雙 (4 - 甲氧基苯基) 甲基矽烷 (53 . 7 克 , 0 . 135 莫耳) 及 2, 6 - 二 - 特丁基苯並氫醌 (30 . 0 克 , 0 . 135 莫耳) 之無水乙腈 (500 毫升) 溶液以氮徹底脫氣。再將碳酸鉀 (20 . 0 克 , 0 . 145 莫耳) 加至此溶液中 , 而後將混合物於氮下迴流 3 天其後 , GC 顯示具有痕量之產物 ; 因此 , 將溴化鋰 (2 . 0 克) 加入 , 再持續迴流過夜。GC 顯示約 10 % 之產物 , 故以每日之間隔時間重覆添加溴鋰兩次以上。碳酸鉀 (2 . 0 克) 亦於這些間隔時間加入。共迴流 15 天後 , 反應似乎仍停留在約 30 % 產物之程度。將抗反應混合物冷卻 , 過濾及蒸發。令所得餘留物再溶於乙酸乙酯 (500 毫升) , 以水 (3 × 250 毫升) , 飽和水性氯化鈉 (3 × 250 毫升) 清洗 , 以無水硫酸鎂乾燥並予蒸發。所得黃色油狀物於靜置後將結晶。將此固狀物以甲醇碾磨 , 繼而由甲醇中予以再結晶 , 即得白色固狀之標題化合物 (15 . 8 克 , 24 % 產率) 熔點 131 - 133 °C。分析值 : C₃₀H₄₀O₄Si 之計算值 : C , 73 . 13 ; H , 8 . 18。實測值 : C , 73 . 14 ; H , 8 . 20。

NMR (CDCl₃) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

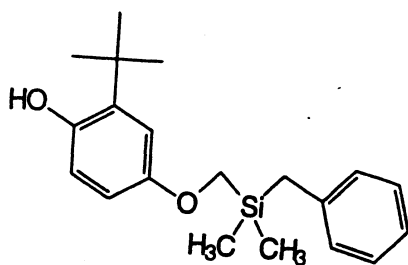
分

五、發明說明 (47)

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

實施例 2 4

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苄基甲矽烷基) 甲氧基] 酚
(M D L 1 0 8 , 8 0 4)



步驟 a : 二甲基苄基氯甲矽烷之製備 : 將苄基溴 (6 8 . 4 克 0 . 4 莫耳) 加至含有碘結晶之“活化”鎂 (9 . 7 克 , 0 . 4 莫耳) 之無水四氫呋喃 (1 0 0 毫升) 溶液中 , 繼而將二甲基氯甲基矽烷 (5 2 . 7 毫升 , 0 . 4 莫耳) 之無水四氫呋喃 (2 0 0 毫升) 溶液加入 , 所有均根據實例 2 , 步驟 a 之方法進行 , 即得標題化合物 , 產率 6 7 % , 於 5 毫米汞柱下沸點為 6 0 - 8 0 °C 。
 分析值 : C₉H₁₅ClO Si 之計算值 : C , 6 0 . 4 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

— 裝 —

訂

紉

五、發明說明 (48)

H , 7 . 6 1 .

實測值 : C , 6 0 . 2 9 ; H , 7 . 7 7 .

步驟 b : 2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苄基甲矽烷基) 甲氧基] 酚 (M D L 1 0 8 , 8 0 4) 之製備 : 將二甲基苄基氯甲矽烷基 (5 5 . 2 克 , 0 . 3 莫耳) 及碘化鈉 (5 2 克 , 0 . 3 5 莫耳) 之乙腈 (6 0 0 毫升) 混合液於迴流下加熱 2 4 小時 , 再將溶劑蒸餾出以移除任何之水 , 而後對混合物冷卻至室溫。繼而將 2 - 特丁基苯並氫醌 (4 9 . 8 克 , 0 . 3 莫耳) 及碳酸鉀 (5 0 克 , 0 . 1 5 莫耳) 加至已冷卻之混合物中。再將混合物於 8 5 - 9 0 °C 下 , 於惰性氣層下加熱 3 天 , 而後冷卻並倒至水 / 乙酸乙酯 (各 1 升) 混合液中 , 繼而將有機層離析出 , 並予乾燥及蒸發 , 再將餘留物於球形管儀器上 , 於 9 0 °C 下加熱 3 小時。而後將餘留物進行色層分離 (以 9 / 1 己烷 / 乙酸乙酯兩次 , 而後 1 / 1 一次) 餘留為液狀形式 (1 0 . 5 克 , 1 0 %) 。

分析值 : $C_{20}H_{28}O_2Si$ 之計算值 : C , 7 3 . 1 2 ;
H , 8 . 5 9 .

實測值 : C , 7 2 . 6 0 ; H , 8 . 8 9 .

下列化合物可藉類似上述實例 1 - 2 4 之步驟製得 :

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(三乙基甲矽烷基) 甲硫基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二乙基苄基甲矽烷基) 甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (49)

硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（三丙基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（二丙基苯基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（三異丙基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（二異丙基苯基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（三丁基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（二丁基苯基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（三異丁基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（二異丁基苯基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（三特丁基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－特丁基－4－〔（二特丁基苯基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－甲基－4－〔（三甲基甲矽烷基）甲硫基〕 酚

2，5－二－甲基－4－〔（二甲基苯基甲矽烷基）甲硫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

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 (50)

基

2 , 5 - 二 - 甲 基 - 4 - [(二 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基

2 , 5 - 二 - 甲 基 - 4 - [(三 特 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 甲 基 - 4 - [(二 特 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 乙 基 - 4 - [(三 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 乙 基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基

2 , 5 - 二 - 乙 基 - 4 - [(三 特 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 乙 基 - 4 - [(二 特 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 丙 基 - 4 - [(三 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 丙 基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 異 丙 基 - 4 - [(三 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 異 丙 基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 丁 基 - 4 - [(三 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (51)

酚

2 , 5 - 二 - 丁基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫
基] 酚

2 , 5 - 二 甲 基 - 4 - [(三 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 5 - 二 甲 基 - 4 - [(二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基
] 酚

2 , 5 - 二 丁 基 - 4 - [(三 乙 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 5 - 二 丁 基 - 4 - [(二 乙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基
] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(三 乙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 乙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(三 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 丙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(三 異 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 異 丙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(三 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(三 異 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 異 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基]
酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(三 特 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 - 特 丁 基 - 4 - [(二 特 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基]
酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(三 乙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (52)

〕 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(二 乙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲
硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(三 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基
〕 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(二 丙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲
硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(三 異 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫
基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(二 異 丙 基 苯 基 甲 矽 烷 基)
甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(三 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基
〕 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(二 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲
硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(三 異 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫
基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(二 異 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基)
甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(三 特 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫
基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(二 特 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基)
甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - 胺 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

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 (53)

基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(三 乙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(二 乙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(三 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(二 丙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(三 異 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺 基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - 胺 基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺 基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N , N - 二 甲 胺 基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - 胺 基 苯 基 二 甲 基 甲 矽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (54)

烷基) 甲氧基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - 甲胺基苯基二甲基甲
矽烷基) 甲氧基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺
基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - 胺苯基二甲基甲矽烷
基) 甲硫基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲
基甲矽烷基) 甲硫基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺
基苯基二甲基二甲基甲矽烷基) 甲硫基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(4 - N , N - 二甲胺基苯基二甲基
甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(4 - 胺基苯基二甲基甲矽烷基) 甲
氧基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲基甲矽烷
基) 甲氧基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺基苯基二
甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(4 - 胺苯基二甲基甲矽烷基) 甲硫
基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲基甲矽烷
基) 甲硫基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺基苯基二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (55)

甲基甲矽烷基) 甲硫基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N , N - 二 甲 胺 基 苯
基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - 胺 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷
基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲
基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺
基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - 胺 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷
基) 甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲
基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺
基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N , N - 二 甲 胺 基 苯
基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - 胺 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷
基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲
基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺
基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - 胺 苯 基 二 甲 胺 基 苯 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (56)

甲矽烷基) 甲硫基) 酚

2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲
基甲矽烷基) 甲硫基) 酚

2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺
基苯基二甲基甲矽烷基) 甲硫基) 酚

2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲
氧基) 酚

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯
基甲矽烷基) 甲氧基酚

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯
基甲矽烷基) 甲氧基酚

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 3 - 三氟甲基苯
基甲矽烷基) 甲氧基酚

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲
氧基) 酚丙酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲
氧基) 酚丁酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N, N - 二甲胺基苯
基二甲基甲矽烷基) 甲氧基) 酚乙酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N, N - 二甲胺基苯
基二甲基甲矽烷基) 甲氧基) 酚琥珀酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N, N - 二甲胺基苯
基二甲基甲矽烷基) 甲氧基) 酚丁酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (57)

基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 乙 酸 酯

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺
基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 琥 珀 酸 酯

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - 胺 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷
基) 甲 硫 基] 酚 乙 酸 酯

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲
基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚 琥 珀 酸 酯

2 , 6 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺
基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚 丙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N , N - 二 甲 胺 基 苯
基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 乙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N , N - 二 甲 胺 基 苯
基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 琥 珀 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(4 - N , N - 二 甲 胺 基 苯
基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 丙 酸 酯

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N , N - 二 甲 胺 基 苯
基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 丁 酸 酯

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲
基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 乙 酸 酯

2 , 3 , 6 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺
基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 氧 基] 酚 琥 珀 酸 酯

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - 胺 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷
基) 甲 硫 基] 酚 乙 酸 酯

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 胺 基 苯 基 二 甲 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (58)

甲矽烷基) 甲硫基] 酚琥珀酸酯

2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - [(4 - N - 甲 基 - N - 乙 胺
基 苯 基 二 甲 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基] 酚 丙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(三 乙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基
] 酚 乙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(二 乙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲
硫 基] 酚 琥 珀 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(三 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基
] 酚 乙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(二 丙 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲
硫 基] 酚 乙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(三 異 丙 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫
基] 酚 丙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(二 異 丙 基 苯 基 甲 矽 烷 基)
甲 硫 基] 酚 丁 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(三 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫 基
] 酚 琥 珀 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(二 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 甲
硫 基] 酚 乙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(三 異 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫
基] 酚 乙 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(二 異 丁 基 苯 基 甲 矽 烷 基)
甲 硫 基] 酚 琥 珀 酸 酯

2 , 5 - 二 - 特 丁 基 - 4 - [(三 特 丁 基 甲 矽 烷 基) 甲 硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (59)

基) 酚琥珀酸酯

2, 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二 - 特丁基苯基甲矽烷基) 甲硫基] 酚乙酸酯

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 3 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚琥珀酸酯

供製備其中 Z 為甲撐之式 1 化合物之一般合成反應乃示於反應圖 B 中，其中除非另有指定，否則所有取代基均如前所定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

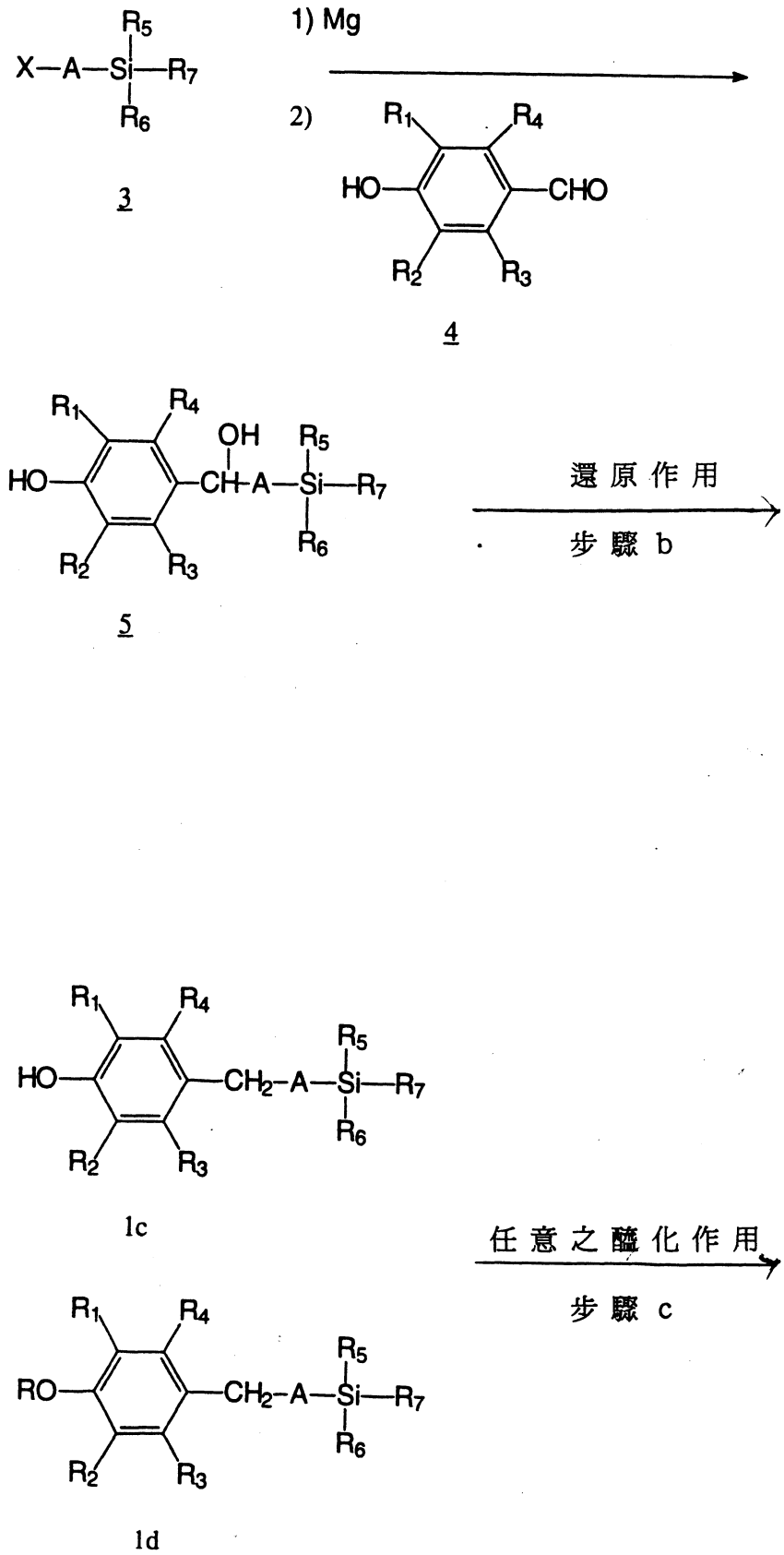
訂

錄

A7
B7

五、發明說明 (60)

反應圖 B



(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)

通常，結構 1 c 之酚可根據反應圖 B 以兩步驟之方法製得。步驟 a 係令結構 3 之適當鹵烷撐矽烷與鎂金屬於適當質子惰性溶劑諸如乙醚中起反應以求形成鹵化鎂鹽。而後令鹵化鎂鹽（格利雅試劑）與結構 4 之適當烷基 - 4 - 羥基 - 苯甲醛（或經適當保護之衍生物）起反應以得結構 5 之醇，步驟 b 中，結構 5 之醇可藉技藝中已詳知之各種不同還原技術及步驟予以還原成結構 1 b 之期望酚。例如，結構 5 之醇可藉由巴奇（Bitch）還原反應藉令其與鈉於液態氨中起反應而還原。

結構 1 d 之酚酯可藉根據前述反應圖 A 中標準醯化技術將結構 1 c 之酚予以醯化而製得。

供反應圖 B 所示一般合成步驟中所用之原材料可輕易獲得或可根據標準技術及步驟輕易製得。當必需避免不希望之副反應時，反應圖 B 結構 4 之烷基 - 4 - 羥基 - 苯甲醛中之酚官能基可於格利雅反應前，以先前反應圖 A 所述之標準酚保護劑保護。

下列實例呈現反應圖 B 中所述之典型合成法。此實例當然僅供說明而不欲限定本發明之範圍。

實例 2 5

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

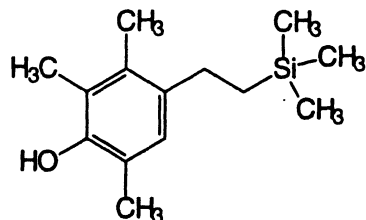
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (62)



步驟 a：將鎂屑（240 毫克，10 毫莫耳）及無水乙醚於惰性氣層下混合，再將氯甲基三甲基矽烷（1.9 克，10 毫莫耳）之無水乙醚溶液加入，而後攪拌直至鎂金屬溶解為止。再將 2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - 羥基苯甲醛（1.7 克，10 毫莫耳）加入繼而攪拌直至反應完全為止。將反應混合物冷卻至 0℃，再將飽和氯化銨溶液加入。而後將乙醚層分離出，以水清洗並予乾燥（硫酸鎂）。再予蒸發以得 4 - 羥基 - 2, 3, 5 - 三甲基 - α - [(三甲基甲矽烷基) 甲基] 苯甲醇，繼而藉矽膠色層分離法予以純化。

步驟 b：將鈉金屬（520 毫克，22.6 毫莫耳）與液態氮（13 毫升）混合，再將 4 - 羥基 - 2, 3, 5 - 三甲基 - α - [(三甲基甲矽烷基) 甲基] 苯甲醇（2.37 克，10 毫莫耳）之乙醇（0.5 克）及乙醚（5 毫升）溶液逐滴加至此溶液中。待藍色消失後，將水（13 毫升）小心加入，以乙醚萃取，並予乾燥（硫酸鎂）及將溶劑蒸發，再將餘留物藉矽膠色層分離法予以純化，即得標題化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

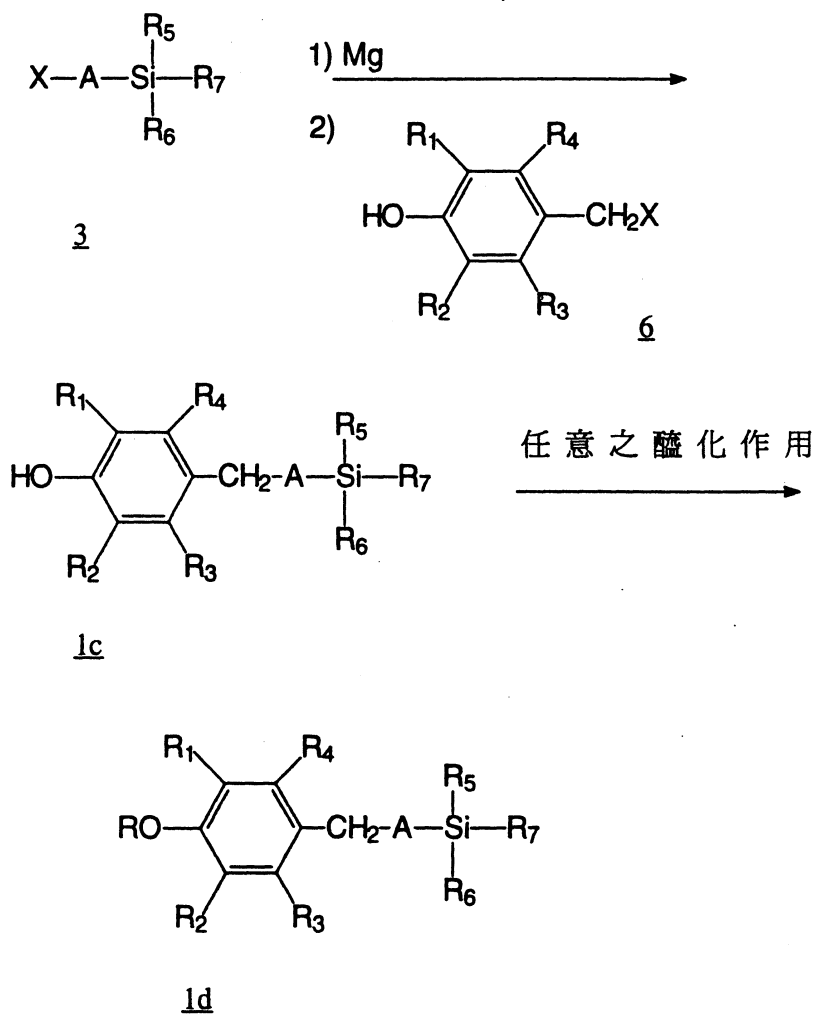
訂

線

五、發明說明 (63)

此外，其中 Z 為甲撐之式 (I) 化合物可根據反應圖 C 所示之步驟予以製備，其中除非另有指定，否則所有取代基均如前所述。

反應圖 C



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (64)

通常，結構 1 b 之酚之製備可藉先令結構 3 之適當鹵烷撐矽烷與鎂金屬於適當質子惰性溶劑如乙醚中以反應以形成鹵化鎂鹽。再將鹵化鎂鹽（格利雅試劑）與結構 6 之適當烷基 - 4 - 羥基苄基鹵（或經適當保護之衍生物）起反應，即得結構 1 c 之期望酚。

結構 1 d 之酚酯可藉根據前述反應圖 A 之標準醯化步驟將結構 1 c 之酚予以醯化而製得。

供反應圖 C 所示一般合成步驟中所用之原材料可輕易獲得或可根據標準技術及步驟輕易製得。例如，3，5 - 二甲基 - 4 - 乙醯氧基 - 苄基溴之製備乃述於 Tetrahedron 33, 3097 - 103 (1977) 中，3，5 - 二甲基 - 4 - 乙醯氧基 - 苄基溴可藉標準之水解步驟轉換成相關之酚性原材料。

當需要避免不期望之副反應時，反應圖 C 結構 b 之烷基 - 4 - 羥基 - 苄基鹵中之 1 - 酚官能基可在格利雅反應之前，以先前反應圖 A 所述之標準酚保護基團予以保護。

下列實例呈現反應圖 C 所述之典型合成法。這些實例當然僅供說明而不欲限制本發明之範圍。

實例 26

2，6 - 二乙基 - 4 - [(4 - N，N - 二甲胺基苄基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

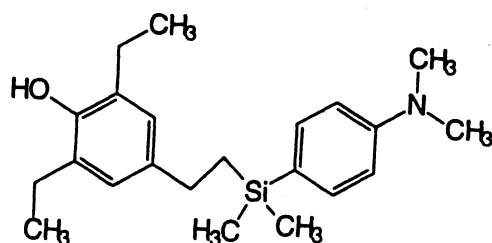
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

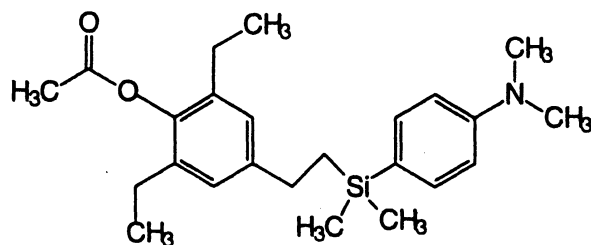


將鎂屑 (2 4 0 毫克 , 1 0 毫莫耳) 與無水乙醚於惰性氣層下混合 , 再將 4 - N , N - 二甲胺基苯基 (二甲基) 碘甲基矽烷 (3 . 1 9 克 , 1 0 毫莫耳 , 實例 2) 之無水乙醚溶液加入。而後攪拌直至鎂金屬溶解為止。繼而將 4 - 溴甲基 - 2 , 6 - 二乙基酚 (2 . 4 3 克 , 1 0 毫莫耳) 之無水乙醚溶液加入 , 再將混合物迴流直至反應完全為止。而後將混合物倒至冰 / 氫氯酸混合物上再予分層。將乙醚層以水清洗 , 並予乾燥 (硫酸鎂) 及蒸發 , 即得標題化合物 , 再將其藉矽膠色層分離法予以純化。

實例 2 7

2 , 6 - 二乙基 - 4 - [(4 - N , N - 二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚乙酸酯

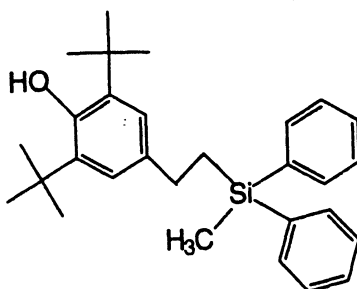
五、發明說明 (66)



將 2, 6 - 二乙基 - 4 - [(4 - N, N - 二甲胺基
 苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚 (7 . 1 克 , 2 0 毫莫耳
 , 實例 2 6) , 三乙胺 (2 . 5 3 克 , 2 5 毫莫耳) 之乙
 醚 (1 5 0 毫升) 混合液於室溫下攪拌。再將乙醯氯 (1 . 9 6 克 , 2 5 毫莫耳) 加入 , 而後將混合物攪拌過夜
 。繼而將水及乙醚加入並予分層。再將有機層蒸發以得油
 狀物 , 將其於球形管中蒸餾 , 而後於矽膠上進行色層分離
 (氯仿) , 即得標題化合物。

實例 2 8

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 乙
基] 酚



五、發明說明 (67)

令二苯基 (甲基) 氯甲基矽烷 (1 . 8 5 克 , 1 0 毫莫耳 , 實例 1) 之無水乙醚溶液與鎂屑 (2 4 0 毫克 , 1 0 毫莫耳) 及無水乙醚之混合液起反應 , 繼而與 4 - 溴甲基 - 2 , 6 - 二 - 特丁基酚 (2 . 9 克 , 1 0 毫莫耳 , Maybridge # MB 00185) 之無水乙醚溶液以類似於實例 2 6 所述之步驟起反應 , 即得標題化合物。

下列化合物可藉類似於上述實例 2 5 - 2 8 之步驟製得 :

2 , 5 - 二丙基 - 4 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二丙基 - 4 - [2 - (二甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二異丙基 - 4 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二異丙基 - 4 - [2 - (二甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二異丁基 - 4 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二異丁基 - 4 - [2 - (二甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二丁基 - 4 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二丁基 - 4 - [2 - (二甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (68)

- 2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [2 - (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [2 - (二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [2 - (三 - 特丁基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [2 - (二 - 特丁基 苯 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 , 5 - 二 甲 基 - 4 - [2 - (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 , 5 - 二 甲 丁 基 - 4 - [2 - (二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (三 甲 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚
- 2 - 特丁基 - 4 - [2 - (二 甲 基 苯 基 甲 矽 烷 基) 乙 基] 酚

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A7
B7

五、發明說明 (69)

2 , 3 , 5 - 三 - 特丁基 - 4 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 - 特丁基 - 4 - [2 - (三甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 - 特丁基 - 4 - [2 - (三 - 特丁基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 3 , 5 - 三 - 特丁基 - 4 - [2 - (二 - 特丁基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 3 , 6 - 三甲基 - 4 - [2 - (三甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 3 , 6 - 三甲基 - 4 - [2 - (二甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - 胺苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N , N - 二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - 胺苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚

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)

裝

訂

錄

五、發明說明 (70)

- 2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚丙酸酯
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚丁酸酯
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N , N - 二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚乙酸酯
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N , N - 二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚琥珀酸酯 .
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N , N - 二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚丁酸酯
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚乙酸酯
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N - 甲基 - N - 乙胺基苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚琥珀酸酯
- 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - 胺苯基二甲基甲矽烷基) 乙基] 酚乙酸酯
- 2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(三乙基甲矽烷基) 乙基] 酚乙酸酯
- 2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二乙基苯基甲矽烷基) 乙基] 酚琥珀酸酯
- 2 , 3 , 6 - 三甲基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

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)

裝

訂

紙

五、發明說明 (71)

2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基酚乙酸酯

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基酚乙酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 3 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基酚琥珀酸酯。

式 (I) 化合物當然可以各種不同之立體異構體形式存在，所有符合上示結構式之立體異構體形式 (根據能表現立體異構體結構之標準轉換作用來判斷) 均欲涵蓋在本發明之範圍內。

現想之式 (I) 化合物為其中 R 為氫，乙醯或琥珀醯； R_1 為甲基或特丁基； R_2 及 R_3 各為氫，甲基或特丁基； R_4 為氫或甲基； R_6 為甲基；A 為甲撐；且 R_5 及 R_7 各為甲基或 $-(CH_2)_n-(Ar)$ 且其中 n 為 0 或 1 且 Ar 為未經取代或被一至三個由羥基，甲氧基，乙氧基，鹵素，三氟甲基， C_1-C_6 烷基，或 $-NR_8R_9$ (其中 R_8 及 R_9 各為氫或甲基) 中所擇定之取代基取代之苯基者。

更理想之化合物為：

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(4 - N, N - 二甲胺基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (72)

基二甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 4 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 3 - 三氟甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚琥珀酸酯

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚琥珀酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲硫基] 酚琥珀酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(三甲基甲矽烷基) 甲硫基] 酚琥珀酸酯

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 3, 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

2, 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2, 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚乙酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (73)

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲硫基] 酚

2 , 3 , 6 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 , 3 , 5 - 三甲基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 對位 - 甲氧基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 , 5 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二苯基甲基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(甲基 - 二 - 對位 - 甲氧基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基 - 對位 - 甲氧基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚及

2 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

本文所謂「病患」乃意指需要治療慢性炎症，動脈粥瘤硬化，高膽固醇血症或為需要抑制血管細胞黏合分子 - 1 及 / 或細胞間黏合分子 - 1 中細胞活素誘導性表現之溫血動物或哺乳類。天竺鼠，狗，貓，鼠，鼯鼠，田鼠，兔及靈長類，包括人類，當然為本發明病患定義範圍內之實例。

動脈粥瘤硬化為以動脈粥瘤硬化損傷或斑之發展及生長為特徵之病況，需要治療動脈粥瘤硬化之彼些病患之確

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明(74)

認已在熟知技藝者之能力及知識範圍內詳知。例如，受臨床上顯著之動脈粥瘤硬化所苦之個體或者有發展成臨床上顯著動脈粥瘤硬化危險性之個體為需要治療動脈粥瘤硬化之病患。熟諳此藝之臨床家可藉使用臨床試驗，身體檢查及醫學／家族史而輕易決定個體是否為需要治療動脈粥瘤硬化之病患。

式(I)化合物之有效抗動脈粥瘤硬化量為有效以抑制需此治療之病患之動脈粥瘤硬化之發展或生長之量。照此而言，成功地治療病患之動脈粥瘤硬化當然包括有效減緩中斷，遏止或中止動脈粥瘤硬化之損傷或斑之發展或生長，而不必意指動脈粥瘤硬化之完全消除。熟諳此藝者更進一步已知，成功之動脈粥瘤硬化治療可包括預防動脈粥瘤硬化損傷或斑形成。

L D L 脂肪之過氧化作用，諸如 L D L 膽固醇酯及磷脂之未飽和脂肪酸部分，已知可促進膽固醇於巨噬細胞中之沈積作用，繼而沈積於血管壁中，再轉變成泡沫細胞。需要抑制 L D L 脂肪過氧化作用之彼此病患之確認已在熟知技藝者之能力及知識範圍內詳知。例如，需要治療上述動脈粥瘤硬化之個體亦為需要抑制 L D L 脂肪過氧化作用之病患。式(I)化合物之有效抗氧化量為有效以抑制病患血液中 L D L 脂肪過氧化作用之量。

高膽固醇血症為一種以血清膽固醇或 L D L 膽固醇值在臨床上顯著地高於熟知技藝者認定為正常之值為特徵之病況。需要治療高膽固醇血症之彼些病患之確認已在熟知

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (75)

技藝者之能力及知識範圍內詳知。例如，經臨床實驗室之試驗測知，血清膽固醇值或 LDL 膽固醇值在實質上，且長期地高於熟知技藝者認定為正常之值之個體則為需要治療高膽固醇血症之病患，藉由更進一步之實例，有發展成高膽固醇血症危險性之個體亦可為需要治療高膽固醇血症之病患，熟知技藝之臨床家可藉使用臨床試驗，身體檢查及醫學／家族史輕易確認彼此受高膽固醇血症所苦及彼此有發展成高膽固醇血症危險性之病患，故可輕易決定個體是否為需要治療高膽固醇血症之病患。

所謂「慢性炎症」乃意指以在沒有可確認之刺激性或微生物致症原存在下之持續性發炎為特徵為疾病或病況。特別有用以以式 (I) 化合物治療之炎症包括：氣喘，慢性炎症，類風濕性關節炎，自體免疫性糖尿病，移植排斥作用及腫瘤血管生成。式 (I) 化合物之「有效醫療量」為以單一或多重劑量投服予病患後，能提供慢性炎症相關症狀之緩解之量，式 (I) 化合物之「有效抑制血管細胞黏合分子 - 1 及／或細胞間細胞黏合分子 - 1 量」為以單一或多重劑量投服予病患後，能提供血管細胞黏合分子 - 1 及／或細胞間黏合分子 - 1 促成性病況相關病況之緩解之量。

本文所得慢性炎症或血管細胞黏合分子 - 1 促成性病況之「症狀之緩解」乃意指嚴重度比不治療時降低，而不必代表疾病之完全消除或治癒。症狀之緩解亦欲包括預防。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

欲決定式 (I) 化合物之有效醫療量或劑量，有效抗氧化量或劑量，降血漿膽固醇量或劑量，有效抗動脈粥瘤硬化量或劑量或有效抑制 VCAM - 1 及 / 或 ICAM - 1 量，主治醫師乃考慮許多因素，包括，但不限定於：哺乳類之種類；其大小，年齡，及一般健康狀況，所涉及之特定疾病；疾病之程度或涉及度或嚴重度；個別病患之反應；所投服之特定化合物；投服型式；所投服製劑之生物可利用性；所選擇之劑量攝服法；共存藥物之使用；及其它相關狀況。

式 (I) 化合物之有效醫療量，有效抗氧化量，降血漿膽固醇量，有效抗動脈粥瘤硬化量或有效抑制 VCAM - 1 及 / 或 ICAM - 1 量通常在每天每公斤體重約 1 毫克 (毫克 / 公斤 / 天) 至約每天每公斤體重約 5 克 (克 / 公斤 / 天) 間變化。以約 1 毫克 / 公斤至約 500 毫克 / 公斤之每日劑量較理想。

本發明化合物為 VCAM - 1 及 / 或 ICAM - 1 表現之抑制劑，本發明化合物咸信能經由抑制 VCAM - 1 及 / 或 ICAM - 1 被細胞活素調節之作用而展現其抑制應，因此可預防或使慢性炎症包括氣喘，慢性炎症，類風濕性關節炎，自體免疫性糖尿病等；動脈粥瘤硬化及高膽固醇血症之症狀緩解。然而，本發明當然不被任何特定之理論或所提出之用來解釋其終用途有效性之機轉所限制。

欲達成病患之治療，式 (I) 化合物可以任何可使化合物在有效量下具生物有效性之形式或樣式投服，包括經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (77)

口及非經腸部之路徑，例如，化合物可以經口，皮下，肌內，靜脈內，經皮，鼻內，直腸部等路徑投服。通常以經口投服較理想。熟諳製備配方技藝者可依待治療之疾病狀態，疾病階段，及其它相關狀況而決定適當之投服形式及樣式。Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)。

式 (I) 化合物可以製藥學組成物或藥劑形式投服，彼係藉將式 (I) 化合物與製藥學上可接受性載體或賦形劑結合而製得，其比例及特性則藉所選擇之投服路徑，及標準之製藥學操作法決定。

製藥學組成物或藥劑係以製藥學技藝中詳知之方法製得。載體或賦形劑可為可充作供有效成分用之載色劑或介質之固態，半固態，或液態材料。適當之載體或賦形劑已於技藝中詳知。製藥學組成物可適應以供經口或非經腸部使用且可以片劑，膠囊，坐藥，溶劑，懸浮液等形式投服予病患。

製藥學組成物可 (例如) 以惰性稀釋劑或以食用載體經口投服，彼等乃封於凝膠膠囊內或壓縮成片劑。欲達經口醫療投服之目的，式 (I) 化合物可與賦形劑合併而以片劑，錠劑，膠囊，醃劑，懸浮液，糖漿，威化餅，口香糖等形式使用。這些製劑必需含有至少 4 % 之式 (I) 化合物 (有效成分)，但可依特定形式而變，其最好介於 4 至約 70 重量 % 單位間，組成物中所存在之有效分量為可得適於供投服之單位劑型者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (78)

片劑，丸劑，膠囊，錠劑等亦可含有一或更多種下列之輔劑：結合劑，諸如微晶纖維素，黃耆膠或凝膠等；賦形劑，諸如澱粉或乳糖等，崩解劑諸如藻酸，普瑞莫膠 (Primogel)，玉米澱粉等；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或斯特羅特 (Sterotex) 等；助流劑，諸如膠態二氧化矽等；及甜化劑，諸如蔗糖或糖精等可予加入，或增香劑，諸如薄荷，水楊酸甲酯或橙香料，當劑量單位形式為膠囊時，其除了上述型式之材料外，亦可含有液態載體如聚乙二醇或脂肪油等。其它劑量單位形式可含有它可改良劑量單位物理形式之材料例如塗料等。故片劑或丸劑可塗上糖，蟲膠，或其它腸溶性塗劑。除了有效成分外，糖漿亦可含有作為甜化劑之蔗糖且含有防腐劑，染料，著色劑及香料，用以製備這些不同組成物之材料必需在所用之量內為製藥學純質且無毒性。

欲供非經腸部投服之目的，式 (I) 化合物可併入溶液或懸浮液中。這些製劑必需含有至少 0.1 % 之本發明化合物，但可在 0.1 至約 50 重量 % 間變化。此組成物中所存在之有效分量為可得到適當劑量者。

溶液或懸浮液亦可依式 (I) 化合物之溶解度及其它性質而包含一或更多下列之輔劑；無菌稀釋劑諸如注射用水，鹽水溶液，固定油，聚乙二醇，甘油，丙二醇或其它合成溶劑等；抗菌劑諸如苯醇或對位羥基過苯甲酸甲酯等；抗氧化劑諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉等；螯合劑諸如乙二醇四乙酸等；緩衝劑諸如乙酸鹽，檸檬酸鹽或磷酸鹽等

五、發明說明 (79)

及供調整毒性之製劑諸如氯化鈉或右旋糖等。非經腸部製劑可封於由玻璃或塑膠所製之安瓶，可棄式注射管或多重劑量玻璃瓶中。

實例 2 9

對 V C A M - 1 / I C A M - 1 進行之酵素連結性免疫定量法

將來自 Clonetics (聖地牙哥，加州) 之增生人類臍靜脈內皮細胞 (H U V E C) 或人類主動脈平滑肌細胞 (H A S M C) 以每平方公分 20,000 個細胞之量植至每孔 100 微升培養基之 96 孔式培養皿上。將培養物生長培養基 (E G M 或 S M G M 2, Clonetics, 聖地牙哥，加州) 中保持兩天，其後對細胞活素或藥物加入。細胞活素加或減化合物係在進行黏合分子值分析之前添加 20 至 24 小時，將腫瘤壞死因子 (Genzyme, 劍橋，麻薩諸塞州) 係以 500 - 1000 單位 / 毫升之量加至培養物中，間白素 - 4 - (G I B C O - B R L, 坎薩斯堡，馬里蘭州) 則以 100 - 200 微微克 / 毫升之量加入 (添加作用係藉將連續於個別之 96 孔式培養皿上稀釋之 100 微升細胞活素加化合物轉移至含細胞之培養皿上而達成，培養物上之培養基於添加效應子之前不予更換)，將培養基移除，再將單層以漢克斯緩衝性鹽水溶液 (H B S S) 於室溫下清洗兩次。而後將第一抗體 (來自 Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, 紐約之抗人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (80)

類 V C A M - 1 或來自 Immunotech, Inc. westbrook, 緬因洲之抗人類 I C A M - 1) 加至每一孔中 (1 微克 / 毫升之 H B S S 液加上 5 % 新生牛血清, G I B C - B R L , 坎薩斯堡, 馬里蘭州) 再於 37 °C 下保溫 1 小時。繼而將諸孔以 H B S S 清洗兩次, 而後將 100 微升之 1 / 1000 稀釋之軛合至蕁菜過氧化酶上之山羊抗鼠 I g G (B i o R a d , 海克力斯, 加洲) 之 H B S S 液加上 5 % 新生牛血清加至每一孔中, 再於 37 °C 下保溫 1 小時, 繼而將諸孔以 H B S S 清洗二次, 而後將 100 微升 T M B 基質 (B i o R a d , 海力克斯, 加洲) 加至每一孔中, 反應則於發展出藍色後藉加入 50 微升 1 當量濃度硫酸予以中止。吸光度係以培養皿判讀器於 450 毫微米波長下測量。I C₅₀ 值則係由連續稀釋之化合物 (溶於二甲亞碲中) 中所得之吸光度值曲線中測定。

I C₅₀ 值乃定義為使細胞活素誘導性黏合分子表現受到 50 % 抑制所需之藥物濃度。將細胞活素誘導性培養物中之黏合分子表現之最大值由培養基中黏合分子表現之基本值 (減細胞活素) 中扣除以測定透導值。V C A M - 1 通常透導約 5 - 7 倍, I C A M - 1 通常誘導 5 - 10 倍, 每一藥物濃度均進行四孔測試。化合物於 50 微莫耳濃度下之單點測試係如同供 I C₅₀ 測定所述之方法分析, 惟其資料所代表之抑制值不包含基本表現之校正 (基本黏合分子之表現為總誘導表現之 10 - 20 %)。

表 1 略示本發明之各種不同化合物於人類主動脈平滑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

A7

B7

五、發明說明 (81)

肌細胞 (H A S C M) 中抑制 V C A M - 1 之能力。這些實驗中，細胞乃於分析細胞表面 V C A M - 1 值之約 20 小時前與間白素及所列之化合物共同保溫。每一列的代表個別之實驗。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (82)

表 1

VCAM-1於人類主動脈平滑肌細胞 (HASMC) 中之抑制作用

化合物號碼 (MDL號碼)	HSMC-1 (抑制%. 50 μ M)	HSMC-2 (抑制%. 50 μ M)	HSMC-3 (抑制%. 50 μ M)	VCAM-1 (平均值)
104,599	50.1	38.0	49.0	45.7
104,556	54.1	58.0	58.0	56.7
105,975	(11.6)	20.0	51.0	19.8
103,491	N. T. *	57.0	49.0	53.0
103,076	30.6	55.0	46.0	43.9
103,141	13.7	47.0	33.0	31.2
104,863	56.5	52.0	56.0	54.8
103,377	N. T.	45.0	46.0	45.5
105,443	11.4	44.0	22.0	25.8
105,314	8.7	38.0	38.0	28.2
103,653	63.1	54.0	52.0	56.4

*N. T. = 未測試

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (83)

表 2 略示本發明之各種不同化合物在增生性人類臍靜脈內皮細胞 (H U V E C) 中選擇性地抑制 V C A M - 1 或抑制 V C A M - 1 及 I C A M - 1 二者之能力，這些實驗中，細胞乃於分析細胞黏合分子表現之約 20 至 24 小時前，與腫瘤壞死因子 - α 及所指定化合物共同保溫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)

表 2

VCAM-1及/或ICAM-1於人類主動脈平滑肌細胞 (HASMC) 中之抑制作用

化合物號碼 (MDL號碼)	HSMC-1 (抑制%. 50 μ M)*	ICAM-1 (抑制%. 50 μ M)@
104, 599	12. 3	(9, 5)
104, 556	33. 3	1. 5
105, 975	6. 3	2. 5
103, 491	12. 0	80
103, 076	7. 3	76
103, 141	1. 3	79. 5
104, 863	44. 3	53
103, 377	18. 3	(5. 0)
105, 443	3. 0	73. 0
105, 314	10. 7	75. 5
103, 653	37. 7	78. 5

*三次操作之平均值

@兩次操作之平均值，括弧內之數字代表負值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (85)

這些化合物於活體內之效力亦可於其它經預測與 V C A M - 1 值之增高有關之炎症模型中估測。一種供呼吸疾病諸如氣喘用之此換型為卵白蛋白致敏性模型， Kung, T. T. et al, Int. Arch. Allergy Immunol. 105, 83 - 90 (1994)，此肺部炎症之模型為 I g E 促成性且涉及嗜伊紅血球之增高（如同氣喘之人類所表現），由實驗動物中所得之支氣管肺泡灌洗（ B A L ）流體可估測出許多參數，包括可溶性黏合分子表現及白血球累積入，黏合分子之表現可藉由實驗動物之組織內，尤其是肺內之免疫組織化學來估測。申請專利之化合物，諸如 M D L 29, 353，之效應必需可壓制 B A L 流體中 V C A M - 1 表現之調節作用及抑制嗜伊紅血球之累積作用，抑制劑可於輔助性關節炎之鼠模型中測試，此模型業已事先顯示對抗 - I C A M - 1 單株抗體有反應， Iigo, Y. et al., J. Immunol. 147, 4167 - 4171 (1991)，此模型中，黏合分子之表現係於實驗動物之肢（關節）中估測。自體免疫性糖尿病方面，吾人可測試化合物延緩 N O D 鼠模型中疾病之發作或預防疾病之選擇轉移之能力，Heinke, E. W. et al., Diabetes 42, 1721-1730 (1993); Baron, J. L. et al., J. Clin. Invest. 93, 1700-1708 (1994)，此外，吾人可監測 V C A M - 1 於組織（例如胰）中之表現值以及監測糖尿病於實驗動物中之發展。供移植排斥作用用之醫療可能生可藉監測心臟異體移植活存率（ Balb/c 心臟移植至 C 3 H / H e

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (86)

接受者體內) 來估測。Isobe.M.et al., J. Immunol. 153, 5810-5818 (1994), 將抗-V C A M-1 及抗-V L A-4-單株抗體於活體內投服則可對此鼯鼠模型之心臟異體移植物及可溶性抗原誘免疫抑制作用。化合物對腫瘤轉移及血管生成之效應可於許多模型中估測, 其包括供實驗性轉移用之 B 1 6 (鼠科動物) 及 M 2 4 m e t (人類) 黑色素瘤模型, Fidler, I. J. Cancer Res. 35, 218-224 (1975); Meuller, B. M. et al., Cancer Res. 51, 2193-2198, 化合物之效力可藉其對發展成肺轉移者之效應以及其對上述供鼯鼠呼吸模型中所用之肺內之 V C A M-1 表現之效應來估測。可用以測試化合物之供估測抗血管原化合物用之模型乃包含監測對混合有基底膜蛋白質之血管原因子混合物之血管反應。Pasaniti, A. et al., Lab Invest. 67, 519-528 (1992), 血管生成作用係以補充至母菊膠中之血管數及以此凝膠之血紅素量來評分, 黏合分子表現及白血球累積作用可藉如同上示實例中之免疫組織化學法測定。

實例 3 0

式 (I) 化合物於餵食膽固醇之雌組西蘭白兔體內之降膽固醇血及抗氧化效應

A . 實驗擬案

五個個別之實驗係依下列方法進行, 每一研究均含有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (87)

有對照群及以 M D L 化合物處理之 1 - 5 個處理群 (N = 每群 5 隻) 將雌組西蘭白兔 (Hazelton , 約 2 . 0 - 2 . 3 公斤) 餵食入含或不含 0 . 4 % M D L 化合物 (惟 M D L 1 0 8 , 8 4 0 爲 0 . 2 6 % 且 M D L 1 0 3 , 4 9 1 爲 0 . 6 %) 之 0 . 2 % 膽固醇富含性兔食 (Purina # 5 3 2 2) 。 M D L 化合物乃溶於 1 0 % 乙醇中 , M D L 1 0 8 , 2 0 8 不可溶於 1 0 0 % 乙醇中 , 但可溶於乙醚 : 乙醇 (3 : 2 之體積比) 中 。 將食物噴霧上 M D L 混合物 , 再令之於烟櫥中乾燥過夜 。 對照食物則噴霧上乙醇 。 將兔子每天餵食 1 0 0 克食物達 7 天 (0 . 6 % M D L 1 0 3 , 4 9 1 則餵食 1 4 天) ; 水乃無限制供應 。 於第 7 天 , 由兔子 (禁食過夜) 之耳緣靜脈中採血 (約 2 毫升) ; 經 0 . 6 % M D L 1 0 3 , 4 9 1 處理之兔子係於第 1 4 天測試 。 將彼以過量之二氧化碳進行安樂死 。 再記錄總體重及肝重之克數 。 食物之消耗則以克 · 天⁻¹ · 兔⁻¹之單位記錄 。 數整份之新鮮血清係供臨床化學 , 脂蛋白質膽固醇測定 , 血清中硫巴比妥酸反應物質 (T B A R S) 及化合物與代謝物濃度所用 。 將肝 (約 5 克整份) 於 - 2 0 ° C 下冰凍以供於稍後時間供化合物與代謝物濃度之測定所用 。

B . 臨床化學

令血液於室溫下凝固 3 0 分鐘 。 再於含 G H 轉子之貝克曼 G P K R 離心機中 , 於 5 ° C 下以 3 0 0 0 r p m 之速

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (88)

離心 10 分鐘以得血清。新鮮血清乃藉 C O B A S
M I R A 自動分析儀 (羅氏大藥廠) 使用羅氏診斷試劑以
分析總膽固醇 (C H O L , 組套 # 4 4 3 3 4) 及三酸甘
油酯 (T G , 組套 # 4 4 1 2 0) , 膽固醇及三酸甘油酯
之計算單位為毫克 / 分升。

C . T B A R S 分析

T B R A S 為檢體中脂肪氧化作用之定性指標，此分
析中，血清脂肪之氧化作用係使用硫酸酮開始，因而形成
醛，諸如丙二醛 (M D A) ，與硫巴比妥酸保溫酸，可於
530 - 540 毫微米之波長下檢測醛之吸光度。低於對
照血清值之 T B A R S 值代表化合物抑制氧化作用之相對
能力，T B A R S 之計算如下：將 50 微升血清與 50 微
升 0.9 % 鹽水及 400 微升 5 毫莫耳濃度硫酸酮溶液混
合，再於 37 °C 下保溫 5 小時。反應則藉加入 1.0 毫升
20 % 三氯乙酸予以中止。而後將 1.0 毫升 0.67 %
硫巴比妥酸之 0.05 當量濃度氫氧化鈉液加入，再予混
合，而後將樣品於 90 °C 下保溫 30 分鐘，繼而將樣品簡
略離心以將不可溶之材料丸化，再將上層液轉移至 96 孔
式微滴定盤中。吸光度係使用 Biotek E L 3 1 1 型微滴
定盤判讀器於 540 毫微米波長下測量。所製得之 M D A
毫微莫耳數係由以丙二醛縮雙 (二甲醇) 所製之 0 至 10
毫微莫耳 M D A 之標準曲線中計算出。再將經處理兔子之
血清樣品與由未接受 M D L 化合物之對照兔中所得之血清

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (89)

樣品相比較。

D . 血清及肝中化合物與代謝物濃度之高效能液體色層分離 (H P L C) 定量

母化合物與代謝物，雙酚及二苯醌，於血清及肝中之濃度係使用 Waters 990 Powerline 系統藉逆相高效能液體色層分離法測定。將肝 (1 克) 與 5 . 0 毫升磷酸鹽緩衝溶液，pH 7 . 4，使用設定在 5 之 Polytron 組織均化器予以均化 20 - 30 秒，血清或肝均化之萃取如下：將 100 微升血或均化物加至 2 . 0 毫升乙醚：乙醇 (3 : 1) 中，同時將試管渦動。將樣品管加蓋，而後於具 GH 3 . 7 轉子之貝克曼 G P K R 離心機中，於 5 °C 下以 3500 rpm 之速離心 10 分鐘。繼而將上層液轉移至乾淨試管中，再於氮下乾燥。將樣品使用 200 微升乙腈：己烷：0 . 1 莫耳濃度乙酸銨 (90 : 65 : 3 . 5，體積比) 再構成。而後第 100 微升注至 Waters Deltapak C18 - 300 Å 柱上，並以 83 % 乙腈：17 % 水流動相以 1 . 5 毫升 / 分鐘之速洗提。再記錄於 240，254 及 420 毫微米波長下之吸光度，化合物之濃度係由經校正復數率後之已知量之真正母化合物物中計算出；樣品之復收率範圍為 40 至 100 %，此類化合物之最低可測值為約 0 . 5 微克 / 毫升。濃度在血清係以微克 / 毫升，在肝係以微克 / 克計算。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (90)

E . 脂蛋白亞份膽固醇值之高效能液體色層分離及定量

脂蛋白亞份 (極低密度脂蛋白 , V L D L , 低密度脂蛋白 , L D L 及高密度脂蛋白 , H D L) 係於已接合至 Waters Powerline 高效能液體色層分離系統之瓊脂糖 (Sepharese) 6 H R 柱 (1 × 3 0 公分 , Pharmacia) 上分離。將 5 0 微升血清注至柱上並以磷酸鹽緩衝鹽水 , p H 7 . 4 , 以 0 . 5 毫升 / 分鐘之流速洗提。將膽固醇試劑 (羅氏大藥廠 , 組套 # 4 4 3 3 4 , 先以 2 0 毫升水而後以 2 0 毫升 0 . 9 % 鹽水稀釋) 以 0 . 2 毫升 / 分鐘之速加至後柱之洗提液中 , 再於編織之 P F T E Kratos 反應螺管 (Applied Biosystem) 中 , 於 3 7 ° C 下保溫 5 分鐘 , 吸光度係於 5 0 0 毫微米波長下測定。脂蛋白亞份之定量如下 :

(總血清膽固醇) × (於每一亞份曲線下之面積 %)

下列表 3 及 4 係展示由此測試步驟之個別實驗中所得之略要資料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (91)

表 3

式 (I) 化合物於餵食膽固醇之雌紐西蘭白兔體內之降膽固醇血及
抗氧化效應 (以佔對照組之百分比表示)

MDL#	特種飲食 %	食物 wt	體重 wt	lw/bw	chol tot.	LDL	HDL	TRIG	TBARS
103, 491	0. 4	100%	100%	89%	85%	81%	103%	134%	32%
103, 491	0. 6	80%	95%	96%	139%	ND*	ND	216%	18%
104, 556	0. 4	100%	97%	96%	47%	53%	116%	81%	70%
104, 599	0. 4	98%	99%	86%	76%	71%	105%	64%	79%
104, 962	0. 4	69%	97%	71%	118%	105%	163%	159%	19%
105, 443	0. 4	100%	101%	90%	98%	97%	115%	127%	42%
105, 975	0. 4	100%	101%	108%	69%	77%	76%	143%	68%
106, 834	0. 4	99%	99%	94%	67%	89%	61%	98%	70%
107, 917	0. 4	100%	99%	106%	151%	165%	86%	129%	68%
108, 208	0. 4	100%	97%	103%	109%	117%	97%	107%	89%
109, 804	0. 26	100%	101%	96%	91%	82%	109%	143%	49%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (92)

* N D = 未測定

N = 5 隻兔子 / 群 ; 禁食過夜

餵食兔子 7 天 (惟 M D L 1 0 3 , 4 9 1 以 0 . 6 % 餵食 1 4 天)

$$\text{特種飲食 \%} = (\text{M D L 化合物重} / \text{食物重}) \times (1 0 0)$$

表 3 之資料乃標準化如下 :

$$\text{對照 \%} = (\text{平均值, 處理群} / \text{平均值, 對照群}) \times 1 0 0$$

食物 = 每隻兔子每天所吃之克數

體重 = 重量之克數

$$\text{L W} / \text{B W} = (\text{肝重克數} / \text{體重克數}) .$$

C H O L = 總膽固醇毫克 / 分升

L D L = 低密度脂蛋白膽固醇毫克 / 分升

H D L = 高密度脂蛋白膽固醇毫克 / 分升

T R I G = 三酸甘油酯, 毫克 / 分升

T B A R S = 硫巴比妥酸反應物值, 以毫微莫耳 M D A 表示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (93)

表 4

於兔血清及肝中之藥物與代謝物濃度

MDL#	特種飲食		血 清			肝	
	%	Parent	Bis	Quin	Parent	Bis	Quin
103, 491	0.4	0	0	0	0	0	0
103, 491	0.6	0	0	0	0	0	0
104, 556	0.4	4.9	0	0	7.9	0	0
104, 599	0.4	14.8	0	0	47.2	0	0
104, 962	0.4	3.8	0	0	3.6	0	0
105, 443	0.4	0	0	0	0	0	0
105, 975	0.4	13.8	0	0	54.6	0	0
106, 834	0.4	2.9	0	0	9.1	0	0
107, 917	0.4	0	0	0	0	0	0
108, 208	0.4	0	0	0	0	0	0
109, 804	0.26	0	0	0	0	0	0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紛

五、發明說明 (94)

N = 5 隻兔子 / 群 ; 禁食過夜

餵食兔子 7 天 (惟 M D L 1 0 3 , 4 9 1 以 0 . 6 % 餵食 1 4 天)

特種飲食 % = (M D L 化合物重 / 食物重) × (1 0 0)

表 4 之資料以平均值 (N = 5) 表示且不標準化至對照值 ,

血清 Parent = 血清中之母化合物濃度 , 以微克 / 毫升血清表示

血清 B i s = 血清中之雙酚濃度 , 以微克 / 毫升血清表示 ,

血清 Quin = 血清中之二苯醌濃度 , 以微克 / 克血清表示 ,

肝 Parent = 肝中之母化合物濃度 , 以微克 / 克血清表示 ,

肝 Bis = 肝中之雙酚濃度 , 以微克 / 克血清表示 ,

肝 Quin = 肝中之二苯醌濃度 , 以微克 / 克血清表示 ,

實例 3 1

式 (I) 化合物藉於雄史培格 - 達利 (Sprague-Dawley) 鼠中進行活體內節檢所測量之抗氧化效力及生物可利用性

A . 實驗擬案

典型之實係由 4 - 6 個鼠群 (N = 每群 5 隻) 所組成 , 有 1 群為未接受 M D L 化合物之對照群 , 其它群則以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (95)

0 . 3 % M D L 化合物處理。某些化合物重覆於 0 . 3 % 下，或者於 0 . 1 % 之較低劑量下再度估測，令雄史培格—達利鼠，50—100 克（Harlan 實驗室，第安納波里，印第安那洲）以每 5 隻為一群地居住，水乃無限制且含或不含 M D L 化合物之 Purina 齧齒動物食物（# 5002）則作為飲食混合物餵食 4 天，飲食混合物（0 . 3 %）係藉將 1 . 2 克 M D L 化合物與 400 克 Purina 齧齒動物食物（# 5002）混合物而得。將 M D L 化合物使用碾鉢及杵以與約 50 克食物混合。再將其加至剩餘之食物中，而後於旋轉混合器上混合 3 小時，第 5 天早晨，使用二氧化碳將未禁食之鼠麻醉，再藉心臟穿刺法收集血液。將鼠隻藉頸部脫臼法宰殺。體重及肝重乃以克記錄。食物之消耗乃以克·天⁻¹·鼠⁻¹記錄。死亡係以死亡率記錄。數整份血清乃用以供臨床化學，硫巴比妥酸反應物（T B A R S）及軛合二烯之測量。再將數整份之血清（約 0 . 5 毫升）及整個肝於 - 20 °C 冰凍以供於稍後時間進行化合物與代謝物之濃度測定。

B . 臨床化學

令血液於室溫下凝固 30 分鐘，再於含 J S - 4 . 2 轉子之貝克曼 J - 6 M / E 離心機中，於 4 °C 下以 3000 r p m 之速離心 10 分鐘以得血清，新鮮血清乃藉 C O B A S M I R A 自動分析儀（羅氏大藥廠）使用羅氏診斷試劑以進行下列臨床化學測定分析。鹼性磷酸酶

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (96)

(A L P , 組套 # 4 4 5 5 3) , 丙胺酸轉胺基酶 (A L P , 組套 # 4 2 3 7 5) , 門冬胺酸轉胺基酶 (A S T , 組套 # 4 2 3 8 1) , 總膽固醇 (C H O L , 組套 # 4 4 3 3 4) , 三酸甘油酯 (T G , 組套 # 4 4 1 2 0) , 及葡萄糖 (G L U , 組套 # 4 4 5 5 8) , A L P , A L T 及 A S T 係以單位 / 升計算。膽固醇, 三酸甘油酯及葡萄糖則以毫升 / 分升計算。

C . 血清及肝中化合物與代謝物濃度之高效能液體色層分離 (H P L C) 定量

母化合物與代謝物, 雙酚及二苯醌, 於血清及肝中之濃度係使用 Waters 990 Powerline 系統藉逆相高效能液體色層分離法測定。將肝 (1 克樣品) 與 5 . 0 毫升磷酸鹽緩衝溶液, p H 7 . 4 , 使用設定在 5 之 Polytron 組織均化器予以均化 2 0 - 3 0 秒, 血清及肝均化物之萃取如下: 將 1 0 0 微升血清或均化物加至 2 . 0 毫升乙醚: 乙醇 (3 : 1) 中同時將試管渦動。將樣品管加蓋, 而後於具 G 3 . 7 轉子之貝克曼 G P K R 離心機中, 於 5 ° C 下以 3 5 0 0 r p m 之速離心 1 0 分鐘。繼而將上層液轉移至乾淨試管中, 再於氮下乾燥。將樣品使用 2 0 0 微升乙腈: 己烷: 0 . 1 莫耳濃度乙酸鉍 (9 0 : 6 . 5 : 3 . 5 , 體積比) 再構成。而後將 1 0 0 微升注至 Waters Deltapak C 1 8 - 3 0 0 Å 柱上, 並以 8 3 % 乙腈: 1 7 % 水流動相以 1 . 5 毫升 / 分鐘之速洗提。再記錄於 2 4 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (97)

， 2 5 4 及 4 2 0 毫微米波長下之吸光度。化合物之濃度係由經校正復收率後之已知量之真正母化合物中計算出，樣品之復收率範圍為 4 0 至 1 0 0 %，此類化合物之最低可測值為約 0 . 5 微克 / 毫升。濃度在血清係以微克 / 毫升，在肝係以微克 / 克計算。

D . 硫巴比妥酸反應物質 (T B A R S) 分析

此分析中，血清脂肪之氧化作用係使用硫酸酮開始，因而形成醛，諸如丙二醛 (M D A)，與硫巴比妥酸保溫後可於 5 3 0 - 5 4 0 毫微米之波長下檢測醛之吸光度。如同先前實例中所述低於對照血清值之 T B A R S 值代表測試化合物抑制樣品中脂肪氧化作用之相對能力。

T B A R S 之測量如下：將 1 0 0 微升血清與 4 0 0 微升 5 毫莫耳硫酸銅溶液混合，再於 3 7 °C 下保溫 3 小時。反應則藉加入 1 . 0 毫升 2 0 % 三氯乙酸予以中止。而後將 1 . 0 毫升 0 . 6 7 % 硫巴比妥酸之 0 . 0 5 當量濃度氫氧化鈉液加入，再予混合，而後將樣品於 9 0 °C 下保溫 3 0 分鐘。繼而將樣品簡略離心以將不可溶之材料丸化，再將上層液轉移至 9 6 孔式微滴定盤中。吸光度係使用 Biotek E L 1 3 1 1 型微滴定盤判讀器於 5 4 0 毫微米波長下測量。所製得之 M D A 毫微莫耳數係由以丙二醛縮雙 (二甲醇) 所製之 0 至 1 0 毫微莫耳 M D A 之標準曲線中計算出。再將經處理鼠之血清樣品與由未接受 M D L 化合物之對照鼠中所得之血清樣品相比較。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (98)

E . 軛合二烯之測定

軛合二烯停滯階段為脂肪氧化作用之另一指標。暴露至銅離子 (Cu^{++}) 上之脂肪乃形成可於 230 至 235 毫微米波長下吸收紫外光之軛合二烯。二烯形成之停滯階段提供脂肪氧化量之指標，長於對照樣品之停滯階段意指氧化抑制作用，軛合二烯停滯階段係使用 Varian DMS

200 分光光度計 (備有恆溫，5 個比色管之樣品轉換器) 於 30 °C 下測定。將 20 微升收集一起之血清加至含 3.0 毫升磷酸鹽緩衝鹽水，pH 7.5 之比色管中，再予混合。測量所有比色管之吸光度，儀器之基線乃使用最低吸收之樣品設定為零，其後，將 100 微升 1 毫莫耳硫酸銅加入，再立刻混合。每一比色管之吸光度係於 840 分鐘期間每隔 2 分鐘記錄。而後截取資料並轉移至微軟 EXCEL[®] 表格中，其中曲線乃平滑化且可得微分，停滯時間係藉進行數學測定得之 (以分鐘表示)，血清樣品係收集一起而得 ($N = 5$)；所示之資料為 2 次測定之平均值。再將處理鼠之血清樣品與由未接受 MDL 化合物之對照鼠中所得之血清樣品相比較。

下示表 5，6 及 7 展示由此測試步驟之個別實驗中所得之略要資料。表 5 展示雄史培格－達利鼠之血清化學之測量。表 6 展示動物參數且表 7 提供血清及肝之藥物或代謝物濃度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (99)

表 5

式 (I) 化合物於雄史培格－達利鼠體內之抗氧效應，以佔對照組之百分比表示

MDL#	特種飲食 %	ALP	AST	ALT	CHOL	GLUC	TRIG	TBARS	CONJ. DIENE (分鐘)
103, 076	0.3	201%	99%	132 %	114%	99%	77%	107%	ND*
103, 141	0.3	147%	120%	126 %	119%	107%	47%	113%	ND
103, 157	0.3	144%	92%	133 %	112%	100%	82%	94%	50
103, 377	0.3	147%	149%	145 %	93%	102%	85%	71%	ND
103, 491	0.1	80%	114%	127 %	146%	94%	131%	34%	ND
103, 491	0.3	116%	94%	133 %	112%	101%	92%	70%	168
104, 399	0.3	91%	102%	107 %	130%	88%	168%	41%	395
104, 556	0.3	112%	101%	106 %	119%	113%	95%	34%	ND
104, 556	0.1	112%	107%	125 %	96%	102%	74%	61%	200
104, 571	0.3	103%	103%	109 %	108%	96%	119%	58%	ND
104, 599	0.3	110%	76%	91 %	94%	111%	100%	34%	ND
104, 962	0.3	130%	109%	112 %	99%	91%	74%	25%	320
105, 314	0.3	154%	76%	113 %	110%	115%	78%	85%	ND
105, 443	0.1	101%	94%	116 %	111%	106%	111%	78%	151
105, 443	0.3	90%	171%	156 %	131%	98%	126%	14%	ND
105, 726	0.3	118%	112%	113 %	104%	105%	75%	48%	ND
105, 975	0.3	105%	122%	106 %	122%	106%	107%	24%	ND
105, 975	0.1	112%	89%	96 %	98%	110%	108%	67%	ND
106, 290	0.3	118%	84%	89 %	153%	109%	75%	17%	372
106, 834	0.3	69%	122%	141 %	150%	95%	83%	31%	492
108, 701	0.3	96%	96%	111 %	99%	112%	58%	62%	274

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (100)

* N D = 未測定

N = 每群 5 隻鼠

特種飲食 % = (M D L 化合物重 / 食物重) × (1 0 0)

Conj. Diene = 軛合二烯停滯階段，以分鐘表示 (收集一起之血清之 2 次測定之平均值，N = 5)

表 5 之資料除了軛合二烯及特種飲食百分比外，均已標準化如下：

對照 % = (平均值，處理群 / 平均值，對照群) × 1 0 0

A L P = 鹼性磷酸酶，單位 / 毫升

A S T = 門冬胺酸轉胺基酶，單位 / 毫升

A L T = 丙胺酸轉胺基酶，單位 / 毫升

C H O L = 總膽固醇，毫克 / 分升

T G = 三酸甘油酯，毫克 / 分升

G L U = 葡萄糖，毫升 / 分升

T B A R S = 硫巴比妥酸反應物值，以毫微莫耳 M D A 表

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紵

A7
B7

五、發明說明 (101)

表 6
動物參數，以佔對照組之百分比表示

MDL#	特種飲食 %	食物	體重	lw/bw	死亡率
103, 076	0.3	93%	105%	110%	0%
103, 141	0.3	87%	91%	96%	0%
103 157	0.3	96%	96%	120%	0%
103, 377	0.3	82%	97%	105%	0%
103, 491	0.3	89%	100%	130%	0%
103, 491	0.1	92%	95%	106%	0%
104, 399	0.3	90%	101%	118%	0%
104, 556	0.3	68%	87%	120%	0%
104, 556	0.1	102%	103%	106%	0%
104, 571	0.3	108%	97%	123%	0%
104, 599	0.3	103%	93%	107%	0%
104, 962	0.3	74%	95%	103%	0%
105, 314	0.3	109%	111%	118%	0%
105, 443	0.1	100%	101%	110%	0%
105, 443	0.3	84%	95%	118%	0%
105, 726	0.3	112%	105%	120%	0%
105, 975	0.3	98%	100%	113%	0%
105, 975	0.1	106%	98%	105%	0%
106, 290	0.3	108%	95%	104%	0%
106, 834	0.3	91%	95%	132%	0%
108, 701	0.3	90%	97%	119%	0%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)

$$N = 5 \text{ 隻兔子} / \text{群}$$
$$\text{特種飲食 \%} = (\text{MDL 化合物重} / \text{食物重}) \times (100)$$

表 6 中之資料已根據表 5 所示之公式予以標準化：

食物 = 每隻兔子每天所吃之克數

體重 = 重量之克數

$$LW / BW = (\text{肝重克數} / \text{體重克數})$$

死亡率 = 每群之死亡數

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (103)

表 7
藥物與代謝物於鼠血清及肝中之濃度

MDL號碼	特種飲食	血 清			肝		
	%	Parent	Bis	Quin	Parent	Bis	Quin
103, 076	0.3	0	0	0	0	0	0
103, 141	0.3	0	0	0	0	0	0
103, 157	0.3	0	0	0	0	0	0
103, 377	0.3	7.72*	0	0	22.2**	0	0
103, 491	0.3	3	0	0	0	0	0
103, 491	0.1	0	0	0	0	0	0
104, 399	0.3	0	0	0	0	0	0
104, 556	0.3	16.3	0	0	60.3	0	0
104, 556	0.1	9.2	0	0	38.7	0	0
104, 571	0.3	1.2	0	0	0.5	0	0
104, 599	0.3	28.3	0	0	44.9	0	0
104, 962	0.3	16.4	0	0	43.5	0	0
105, 314	0.3	0.0	0	0	0.0	0	0
105, 443	0.1	0	0	0	0	0	0
105, 443	0.3	0.0 ⁺	0	0	0	0	0
105, 726	0.3	17	0	0	128.3	0	0
105, 975	0.3	35.8	0	0	185.9	0	0
105, 975	0.1	23.8	0	0	94.5	0	0
106, 290	0.3	4.8	0	0	26.2	0	0
106, 834	0.3	1.8	0	0	2.7	0	0
108, 701	0.3	8	0	0	28.2	0	0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (104)

*此外，亦觀察到 2 . 3 微克 / 毫升 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

**亦觀察到 1 9 . 2 微克 / 毫克 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - [(二甲基苯基甲矽烷基) 甲氧基] 酚

+ 亦觀察到 3 . 8 微克 / 毫升 M D L 1 0 3 , 4 9 1 .

此值代表所觀察到之 M D L 1 0 4 , 9 6 2 之量。

此值代表所觀察到之 M D L 1 0 4 , 9 6 2 之量。

表 7 之資料係以平均值 (N = 5) 表示且不標準化至對照值。

血清 Parent = 血清中之母化合物濃度，以微克 / 毫升血清表示。

血清 Bis = 血清中之雙酚濃度，以微克 / 毫升血清表示。

血清 Quin = 血清中之二苯醌濃度，以微克 / 克血清表示。

肝 Parent = 肝中之母化合物濃度，以微克 / 克肝表示。

肝 Bis = 肝中之雙酚濃度，以微克 / 克肝表示。

肝 Quin = 肝中之二苯醌濃度，以微克 / 克肝表示。

實例 3 2

式 (I) 化合物餵食膽固醇之雌紐西蘭白兔體內之抗動脈粥瘤硬化效應

A . 實驗擬案

進行四個個別之實驗。每一實驗係具有一個對照群及 1 - 5 個以 M D L 化合物處理之處理群 (N = 每群 5 隻)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (105)

。將含或不含 0 . 4 % M D L 化合物之富含 1 % 膽固醇之兔食物 (Purian # 5322) 餵食予雌紐西蘭白兔 (Hazelton , 約 2 . 0 - 2 . 3 公斤) 。令 M D L 化合物溶於 1 0 0 % 乙醇中 , 噴霧至食物上 , 再於化學烟櫥中乾燥過夜。此外 , 化合物可併入 Purina 兔食中。對照食物則噴霧上乙醇。將每天 1 0 0 克食物餵食兔子達 7 0 天 , 水則可無限制取得。再由兔 (禁食過夜) 之耳緣靜脈定期採血 (約 2 毫升) 以監測血清膽固醇值 , 於第 7 0 天以過量二氧化碳令兔子安樂死。再記錄總重及肝重之克數 , 食物之消耗則以克 · 天⁻¹之單位記錄。使用數整份之新鮮血清以供臨床化學 , 脂蛋白膽固醇測定 , 血清中硫巴比妥酸反應物質 (T B A R S) 及化合物與代謝物之濃度所用 , 將肝 (約 5 克整份) 於 - 2 0 °C 下冰凍以供於稍後時間供化合物與代謝物濃度之測定所用。

將每隻兔子宰殺後 , 立即將大動脈解剖。將體外脂肪組織進行傷切開術後 , 再將大動脈由升大動脈弓切除至髂分叉處。而後將大動脈於磷酸鹽緩衝鹽水 , p H 7 . 4 , 中 , 於 4 °C 下貯存直至進行到最後之創傷切開為止。繼而將大動脈縱向切開 , 再以蘇丹 I V 染色。染色後 , 將大動脈壓平 , 並於電子捕捉影像後 , 定量親蘇丹之病害面積。

B . 臨床化學

令血液於室溫下凝固 3 0 分鐘 , 再於具 G H 3 . 7 轉子之貝克曼 G P K R 離心機中 , 於 5 °C 下以 3 0 0 r p m

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (106)

之速離心 10 分鐘以得血清。而後藉 C O B A M I R A A 自動分析儀 (羅氏大藥廠) 使用羅氏診斷試劑以分析新鮮血清之總膽固醇 (C H O L , 組套 # 4 4 3 3 4) 及三酸甘油酯 (T G , 組套 # 4 4 1 2 0) , 膽固醇及三酸甘油酯係以毫克 / 分升之單位計算。

C . T B A R S 分析

使用硫酸銅令血清脂肪開始進行氧化作用以形成醛，諸如丙二醛，與硫巴比妥酸保溫後，於 530 - 540 毫微米波長下檢測醛之吸光度。T B A R S 之測量如下：將 50 微升血清與 50 微升 0.9% 鹽水及 400 微升 5 毫莫耳硫酸銅溶混合，再於 37 °C 下保溫 5 小時。反應則藉加入 1.0 毫升 20% 三氯乙酸予以中止。而後將 1.0 毫升 0.67% 硫巴比妥酸之 0.05 當量濃度氫氧化鈉液加入，再予混合，而後將樣品於 90 °C 下保溫 30 分鐘。繼而將樣品簡略離心以將不可溶之材料丸化，再將上層液轉移至 96 孔式微滴定盤中。吸光度係使用 Biotek E L 311 型微滴定盤判讀器於 540 毫微米波長下測量。所製得之 M D A 毫莫耳數係由以丙二醛縮雙 (二甲醇) 所製之 0 至 10 毫莫耳 M D A 之標準曲線中計算出。再將經處理兔子之血清與由未接受 M D A 化合物之對照兔中所得之血清樣品相比較。

D . 高效能液體色層分離 - 血清及肝中化合物與代謝物濃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (107)

度之定量

母化合物與代謝物，雙酚及二苯醌，於血清及肝中之濃度係使用 Waters 990 Powerline 系統藉逆相高效能液體色層分離法測定，將肝（1克）以 5.0 毫升磷酸鹽緩衝溶液，pH 7.4，使用設定在 5 之 polytron 組織均化器予以均化 20 - 30 秒。血清或肝中均化物之萃取如下：將 100 微升血清或均化物加至 2.0 毫升乙醚：乙醇（3：1）中，同時將試管渦動。將樣品管加蓋，而後於具 GH 3.7 轉子之貝克曼 GPKR 離心機中，於 5℃ 下以 3500 rpm 之速離心 10 分鐘。繼而將上層液轉移至乾淨試管中，再於氮下乾燥。將樣品以 200 微升乙腈：己烷：0.1 乙酸銨（90：6.5：3.5，體積比）再構成。而後將 100 微升注至 waters Deltapak C 18 - 300 Å 柱上，並以 83% 乙腈：17% 水流動相以 1.5 毫升／分鐘之速洗提。再記錄於 240，254 及 420 毫微米波長下之吸光度，化合物之濃度係由經校正復收率後之已知量之真正母化合物中計算出。濃度在血清係以微克／毫升，在肝係以微克／克計算。

E. 高效能液體色層分離·脂蛋白亞份膽固醇值之分離及定量

極低密度脂蛋白，低密度脂蛋白及高密度脂蛋白係於已接合於 Waters Powerline 高效能液體色層分離系統之瓊脂糖（Sephacrose）6HR 柱（1×30 公分，Pharmacia

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

紙

五、發明說明 (108)

上分離。將 50 微升血清注至柱上並以磷酸鹽緩衝鹽水，pH 7.4，以 0.5 毫升／分鐘之流速洗提。將膽固醇試劑（羅氏大藥廠，組套 # 44334，先以 20 毫升水而後以 20 毫升 0.9% 鹽水稀釋）以 0.2 毫升／分鐘之速加至後柱之洗提液中，再於編織之 PETE Kratos 反應螺管（Applied Biosystem）中，於 37℃ 下保溫 5 分鐘，吸光度係於 500 毫微米波長下測定，脂蛋白亞份之定量如下：

（總血清膽固醇）×（於每一亞份曲線下之面積%）

此外，式（I）化合物可用以作為常受氧化變質作用之有機材料諸如橡膠，塑料，脂肪，石油產品等材料中之化學抗氧化添加劑通常，防腐量之式（I）化合物（其濃度足以抑制欲保護之材料之氧化變質作用）係與受氧化之材料混合，式（I）化合物之防腐量通常在約 0.01 至約 1.0 重量%間變化。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

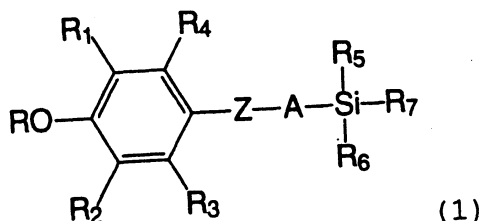
訂

錄

四、中文發明摘要(發明之名稱：

可作為抗動脈硬化劑之烷基-4-
甲矽烷基-苯酚及其酯類

本發明係關於下式化合物



其中

R_1 及 R_6 為 $C_1 - C_6$ 烷基；

R_2 , R_3 及 R_4 各為氫或 $C_1 - C_6$ 烷基；

R 為氫或 $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ ，其中 Q 為氫或 $-COOH$ 且 m 為 1, 2, 3 或 4 之整數；

Z 為硫基，氧基或甲撐基團；

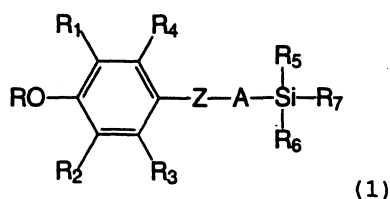
A 為 $C_1 - C_4$ 烷撐基團；

R_5 及 R_7 各為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $-(CH_2)_n-(Ar)$ ，

英文發明摘要(發明之名稱：

**ALKYL-4-SILYL-PHENOLS AND ESTERS THEREOF AS
ANTIATHEROSCLEROTIC AGENTS**

This invention relates to compounds of the formula



wherein

R_1 and R_6 are each independently C_1-C_6 alkyl;

R_2 , R_3 and R_4 are each independently hydrogen or C_1-C_6 alkyl;

R is hydrogen or $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ wherein Q is hydrogen or $-COOH$ and m is an integer 1, 2, 3 or 4;

Z is a thio, oxy or methylene group;

A is a C_1-C_4 alkylene group;

R_5 and R_7 are each independently a C_1-C_6 alkyl or $-(CH_2)_n-(Ar)$ wherein n is an integer 0, 1, 2 or 3; and Ar is phenyl or naphthyl unsubstituted or substituted with one to three substituents selected from the group consisting of hydroxy,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

其中 n 為 0, 1, 2, 或 3 之整數; A_r 為未經取代或被一至三個由羥基, 甲氧基, 乙氧基, 鹵素, 三氟甲基, C_1-C_6 烷基, 或 $-NR_8R_9$ 中所擇定之取代基取代之苯基或萘基, 其中 R_8 及 R_9 各為氫或 C_1-C_6 烷基; 惟當 R_2 以及 R_5 或 R_7 中之至少一者為 C_1-C_6 烷基, 且 A_r 不被三氟甲基或 $-NR_8R_9$ 所取代時, 則 R 為 $-C(O)-(CH_2)_m-Q$; 或其藥學上可接受性鹽; 彼等乃有用以供治療動脈粥瘤硬化及慢性炎症; 供抑制 VCAM-1 及 / 或 ICAM-1 之細胞活素-誘導性表現; 供抑制 LDL 脂肪之過氧化作用; 供降低血漿膽固醇; 及作為有用以供預防有機材料氧化變質用之抗氧化化學添加劑。

(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:)

methoxy, ethoxy, halogen, trifluoromethyl, C_1-C_6 alkyl, or $-NR_8R_9$, wherein R_8 and R_9 are each independently hydrogen or C_1-C_6 alkyl; with the proviso that when R_2 and at least one of R_5 or R_7 is C_1-C_6 alkyl, and A_r is not substituted with trifluoromethyl or $-NR_8R_9$, then R is $-C(O)-(CH_2)_m-Q$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; useful for the treatment of atherosclerosis and chronic inflammatory disorders; for inhibiting cytokine-induced expression of VCAM-1 and/or ICAM-1; for inhibiting the peroxidation of LDL lipid; for lowering plasma cholesterol; and as antioxidant chemical additives useful for preventing oxidative deterioration in organic materials.

訂

線

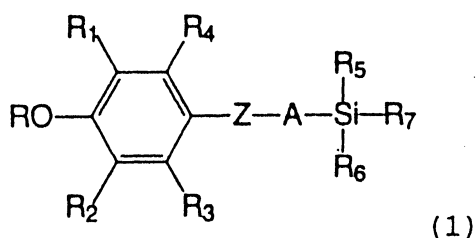
88.49 150 修正/更正/補正

附件一 (A) :

中文申請專利範圍修正本

民國 88 年 9 月 修正

1. 一種具下式之化合物



其中

R₁ 爲 C₁ - C₆ 烷基 ; R₆ 爲 C₁ - C₄ 烷基 ;

R₂及R₃各為氫或C₁—C₆烷基；R₄為氫或C₁—C₆烷基；

R 為氫或 $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ ，其中 Q 為氫或 $-COOH$ 且 m 為 1，2，3 或 4 之整數；

Z 爲硫基或氧基；

A 爲 $C_1 - C_4$ 烷撐基團；

R₅ 為 C₁ - C₄ 烷基或 - (CH₂)_n - 苯基，其中 n 為 0，1，2，或 3 之整數；該苯基為未經取代或經一個選自經基，甲氧基，乙氧基，三氟甲基及 -NR₈R₉ 中之取代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

基所取代，其中 R_8 及 R_9 各為氫或 $C_1 - C_4$ 烷基； R_7 為 $C_1 - C_4$ 烷基或苯基，其未經取代或經羥基、甲氧基或乙氧基取代；惟當 R_2 以及 R_5 或 R_7 中之至少一者為 $C_1 - C_6$ 烷基，且苯基不被三氟甲基或 $-NR_8R_9$ 所取代時，則 R 為 $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ ；或其藥學上可接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 為甲基或特丁基； R_2 及 R_3 各為氫，甲基或特丁基； R_4 為氫或甲基； R_5 為甲基； R_6 為甲基；且 R 為氫，乙醯或琥珀醯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_5 為 $-(CH_2)_n$ -苯基，其中 n 為 0, 1, 2 或 3 之整數；且該苯基經一個 $-NR_8R_9$ 取代基所取代。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R 為氫，乙醯或琥珀酸； R_1 為甲基或特丁基； R_2 及 R_3 各為氫，甲基或特丁基； R_4 為氫或甲基； R_6 及 R_7 各為甲基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R_8 及 R_9 各為甲基且 R 為氫。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為 $-C(O)-(CH_2)_m-Q$ 且其中 Q 為氫或 $-COOH$ 且 m 為 1, 2, 3 或 4 之整數。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R_1 為甲基或特丁基； R_2 及 R_3 各為氫，甲基或特丁基； R_4 為氫或甲基； R_5 為甲基； R_6 為甲基或苯基；且 R_8 及 R_9 各為

六、申請專利範圍

甲基。

8．如申請專利範圍第2項之化合物，其中Z為硫基。

9．如申請專利範圍第2項之化合物，其中Z為氧基。

10．如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物為2，6-二-特丁基-4-〔（二苯基甲基甲矽烷基）甲氧基〕酚。

11．如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2，6-二-特丁基-4-〔（4-N，N-二甲胺基苯基二甲基甲矽烷基）甲氧基〕酚。

12．如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2，6-二-特丁基-4-〔（二甲基-4-三氟甲基苯基甲矽烷基）甲氧基〕酚。

13．如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2，6-二-特丁基-4-〔（二甲基-3-三氟甲基苯基甲矽烷基）甲氧基〕酚。

14．如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2-特丁基-4-〔（二甲基苯基甲矽烷基）甲氧基〕酚。

15．如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2，6-二-特丁基-4-〔（二甲基苯基甲矽烷基）甲氧基〕酚琥珀酸酯。

16．如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

製

訂

六、申請專利範圍

物為2-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚琥珀酸酯。

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2,6-二-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲硫基〕酚琥珀酸酯。

18. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2,6-二-特丁基-4-〔(三甲基甲矽烷基)甲硫基〕酚琥珀酸酯。

19. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2,6-二-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚乙酸酯。

20. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2,6-二-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚乙酸酯。

21. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2,3,6-三甲基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚乙酸酯。

22. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2,5-二-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

23. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2,5-二-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚乙酸酯。

24. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化

六、申請專利範圍

物為2-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲硫基〕酚。

25. 2, 3, 6-三甲基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

26. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2, 3, 5-三甲基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

27. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2-特丁基-4-〔(二甲基-對位-甲氧基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

28. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2, 5-二-特丁基-4-〔(二苯基甲基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

29. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2, 6-二-特丁基-4-〔(二苯基甲基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

30. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2, 6-二-特丁基-4-〔(甲基-二-對位-甲氧基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

31. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，化合物為2-特丁基-4-〔(二甲基苯基甲矽烷基)甲氧基〕酚。

32. 一種用於在病患體內抑制動脈粥瘤硬化進展之藥學組成物，其包含有效抗動脈粥瘤硬化量之如申請專利

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

範圍第 1 或 2 5 項之化合物。

3 3 . 一種用於在病患體內治療動脈粥瘤硬化之藥學組成物，其包含有效抗動脈粥瘤硬化量之如申請專利範圍第 1 或 2 5 項之化合物。

3 4 . 一種用於在病患體內抑制 L D L 膽固醇過氧化作用之藥學組成物，其包含有效抗氧化量之如申請專利範圍第 1 或 2 5 項之化合物。

3 5 . 一種用於在病患體內降低血漿膽固醇值之藥學組成物，其包含有效降血漿膽固醇量之如申請專利範圍第 1 或 2 5 項之化合物。

3 6 . 一種用於在病患體內抑制血管細胞黏合分子 - 1 及 / 或分子間黏合分子 - 1 中細胞活素誘導性表現之藥學組成物，其包含有效抑制血管細胞黏合分子 - 1 及 / 或分子間黏合分子量之如申請專利範圍第 1 或 2 5 項之化合物。

3 7 . 一種用於在病患體內治療慢性炎症之藥學組成物，其包含有效醫療量之申請專利範圍第 1 或 2 5 項之化合物。

3 8 . 如申請專利範圍第 3 7 項之組成物，其中之炎症為氣喘。

3 9 . 如申請專利範圍第 3 7 項之組成物，其中之炎症為類風濕性關節炎。

4 0 . 如申請專利範圍第 3 7 項之組成物，其中之炎症為自體免疫性糖尿病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

4 1 . 如申請專利範圍第 3 7 項之組成物，其中之炎症為移植排斥作用。

4 2 . 如申請專利範圍第 3 7 項之組成物，其中之炎症為腫瘤血管生成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂