

公 告 本

90.4.25  
 9  
 中華民國八十九年四月二十五日

申請日期	87. 2. 02.
案 號	87101196
類 別	C07C 31/00, A61K 31/08

A4  
 C4                      509668  
 (90年4月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新型名稱	中 文	芳基磺醯基胺基異羥肪酸衍生物及包含其之醫藥組合物
	英 文	"ARYLSULFONYLAMINO HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME"
二、發明 創作人	姓 名	1.勞夫 皮爾頓 羅賓森二世 2.金姆 法蘭西斯 麥克魯爾
	國 籍	1-2.均美國
	住、居所	1.美國康乃迪克州葛利菲瑞斯市佛萊爾杜克路30號 2.美國康乃迪克州米斯提市學校街6號第4公寓
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商輝瑞產品公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國康乃狄格州葛羅頓市東點路
	代 表 人 名 姓 名	艾倫 傑 史匹格

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(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

美國 1997年2月3日 60/036,857 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

發明說明

本發明係有關芳基磺醯基胺基異羧脂肪酸衍生物，其為母質金屬蛋白酶或產生腫瘤壞死因子(TNF)之抑制劑，因而可用於治療選自關節炎、癌症、組織潰瘍、斑退化、再狹窄、齒骨膜疾病、大泡性表皮鬆懈、鞏膜炎及其他以母質金屬蛋白酶活性特徵化之疾病、AIDS、敗血病、敗血性休克及其他涉及TNF產生之疾病之病況。此外，本發明化合物可與標準非類固醇消炎藥(後文稱NSAID'S)及類似物組合使用治療關節炎，及與胞毒性藥物如阿霉素(adriamycin)、紅比霉素(daunomycin)、順氣氬鉑(cisplatinum)、衣托塞(etoposide)、紫杉酚(taxol)、泰索泰拓(taxotere)及其他生物鹼如長春新鹼(vincristine)組合用以治療癌症。

本發明亦有關一種使用此種化合物以治療哺乳類尤其是人類之上述疾病之方法，及有關其可用之醫藥組合物。

有數種酵素可有效損壞結構蛋白質且為結構相關之金屬蛋白酶。母質降解之金屬蛋白酶如明膠酶、思托密利辛(stromelysin)及膠原酶涉及組織母質降解作用(如膠原虛脫)且與涉及異常結締組織及基膜母質代謝之許多生理狀況相關，如關節炎(例如骨關節炎及風濕性關節炎)、組織潰瘍(如角膜、表皮及胃潰瘍)、異常傷口癒合、齒骨膜疾病、骨疾病(如柏棋氏(Paget's)疾病及骨質疏鬆症)、腫瘤轉移或侵入，以及HIV-感染(J. Leuk. Biol., 52(2):244-248, 1992)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

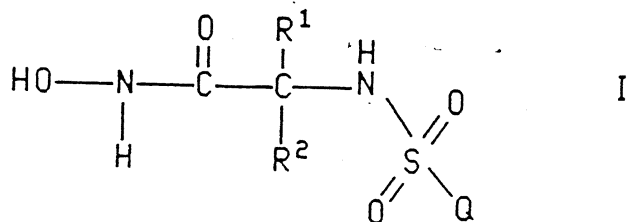
訂

線

## 五、發明說明(2)

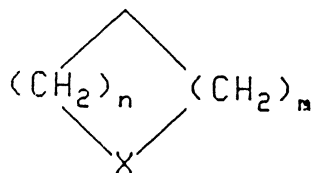
腫瘤壞死因子被認為與許多感染性及自動免疫性疾病有關(W. Fiers, FEBS Letters, 1991, 285, 199)。再者, 已顯示TNF為敗血病及敗血性休克中所見之發炎反應之主要調節物(C.E. Spooner等人之Clinical Immunology and Immunopathology, 1992, 62 S11)。

本發明係有關下式之化合物或其醫藥可接受性鹽：



其中

$\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各獨立選自(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(二氟亞甲基)、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(二氟亞甲基)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；或 $\text{R}^1$ 與 $\text{R}^2$ 可合而形成(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基或苯并稠合之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基環或下式之基：



其中n及m獨立為1或2及X為CF<sub>2</sub>, S, O或NR<sup>3</sup>, 其中R<sup>3</sup>為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)

## 五、發明說明(3)

芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳磺醯基或醯基；及

Q 為 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳氧基 (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>) 雜芳基，其中各芳基係視情況經氟、氯、溴、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基或全氟 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代。

本文所用之“烷基”一詞，除非另有說明，否則包含具有直鏈、合枝或環狀部份或其組合之飽和單價烴基。

本文所用之“烷氧基”一詞包含 O-烷基，其中“烷基”如上述定義。

## 五、發明說明(4)

本文所用“芳基”，除非另有說明，否則包含衍生自芳族烴藉移除一個氫所得之有機基，如苯基或萘基，其視情況經1至3個選自氟、氯、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之組群之取代基所取代。

本文所用之“雜芳基”，除非另有說明，否則包含衍生自芳族雜環化合物藉移除一個氫所得之有機基，如吡啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、異噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四唑基、吡嗪基、噻啶基、噻諾基、異噻諾基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡唑基、吡啶基、異吡啶基、嘧啶基、咪唑基、異咪唑基、噁吩基、呋喃基、異呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、苯并噻唑基或苯并噁唑基，其視情況經1或2個選自氟、氯、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基及(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之取代基所取代。

本文所用之“醯基”一詞，除非另有說明，否則包含通式RCO之基，其中R為烷基、烷氧基、芳基、芳烷基或芳烷氧基且“烷基”或“芳基”如前述定義。

本文所用之“醯氧基”包含O-醯基，其中“醯基”如前述定義。

式1化合物可具有對掌中心且因此呈現不同之對映異構態。本發明係有關式1化合物之所有光學異構物及立體異構物及其混合物。

較佳式1化合物包含其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>合而形成(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基或苯并稠合之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基環或下式之基者：

## 五、發明說明(5)

其中 n 及 m 獨立為 1 或 2 及 X 為  $CF_2$ , S, O 或  $NR^3$ , 其中  $R^3$  為  
 氫、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_2-C_9)$  雜芳基、 $(C_6-C_{10})$   
 芳基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_9)$  雜芳基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷  
 磺鹽基、 $(C_6-C_{10})$  芳磺鹽基或鹽基。

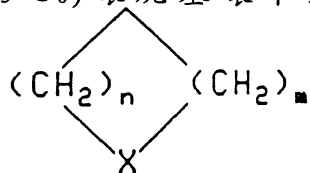
其他較佳式 1 化合物包含其中  $R^1$  及  $R^2$  合而形成  $(C_3-C_6)$  環  
 烷基或苯并稠合之  $(C_3-C_6)$  環烷基環者。

其他較佳式 1 化合物包含其中 Q 為  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_6-C_{10})$   
 芳基  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_6-C_{10})$  芳氧基  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_6-C_{10})$   
 芳氧基  $(C_2-C_9)$  雜芳基、 $(C_2-C_9)$  雜芳基、 $(C_2-C_9)$  雜芳基  
 $(C_2-C_9)$  雜芳基、 $(C_6-C_{10})$  芳基  $(C_2-C_9)$  雜芳基、 $(C_2-C_9)$  雜  
 芳基  $(C_6-C_{10})$  芳基或  $(C_2-C_9)$  雜芳氧基  $(C_6-C_{10})$  芳基者。

其他較佳式 1 化合物包含其中 Q 為  $(C_6-C_{10})$  芳氧基  $(C_6-C_{10})$   
 芳基者。

其他較佳式 1 化合物包含其中  $R^1$  及  $R^2$  各獨立為  $(C_1-C_6)$  烷  
 基者。

更佳之式 1 化合物包含其中  $R^1$  及  $R^2$  合而形成  $(C_3-C_6)$  環烷  
 基或苯并稠合之  $(C_3-C_6)$  環烷基環下式之基者：



其中 n 及 m 獨立為 1 或 2 及 X 為  $CF_2$ , S, O 或  $NR^3$ , 其中  $R^3$  為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(6)

氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷磺醯基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳磺醯基或醯基；及Q為(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基或(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳氧基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基。

更佳之式1化合物包含其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>合而形成(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基或苯并稠合之(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基環；及Q為(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基或(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳氧基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基者。

更佳之式1化合物包含其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各獨立為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；及Q為(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基、(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基或(C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)雜芳氧基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基者。

更佳之式1化合物包含其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各獨立為(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；及Q為(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳氧基(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基者。

特佳之式1化合物包含下列：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線



## 五、發明說明(7)

3-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]吡啶-3-羧酸羧醯  
胺；

4-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]六氫吡啶-4-羧酸羧醯  
胺；

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環丙烷-1-羧酸羧醯  
胺；

1-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基胺基]環丙烷-1-羧酸羧醯  
胺；

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環丁烷-1-羧酸羧醯  
胺；

1-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基胺基]環丁烷-1-羧酸羧醯  
胺；

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環戊烷-1-羧酸羧醯  
胺；

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環己烷-1-羧酸羧醯  
胺；

2-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]-N-羧基-2-甲基丙醯  
胺；

2-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基胺基]-N-羧基-2-甲基丙醯  
胺；

N-羧基-2-甲基-2-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)丙醯  
胺；

1-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羧醯  
胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(8)

1-(4'-氟聯苯基-4-磺醯基胺基)環丙烷-1-羧酸羥醯胺；

1-(4'-氟聯苯基-4-磺醯基胺基)環丁烷-1-羧酸羥醯胺；

1-(4'-氟聯苯基-4-磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羥醯胺；

2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)茛滿-2-羧酸羥醯胺；及

2-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]茛滿-2-羧酸羥醯胺。

本發明亦有關一種醫藥組合物，係用以(a)治療選自關節炎、癌症(與胞毒性抗癌劑協同使用)、組織潰瘍、斑退化、再狹窄、齒骨膜疾病、大泡性表皮鬆懈、鞏膜炎(與標準NSAID'S之類似物組合)及其他以母質金屬蛋白酶活性特徵化之疾病、AIDS、敗血病、敗血性休克及其他涉及腫瘤壞死因子(TNF)產生之疾病之病況，或(b)抑制哺乳類包含人類之母質金屬蛋白酶或產生腫瘤壞死因子(TNF)，該組合物包括有效治療量之式1化合物或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性載體。

本發明亦有關一種抑制哺乳類包含人類之(a)母質金屬蛋白酶或(b)腫瘤壞死因子(TNF)產生之方法，包括對該哺乳類投與有效量之式1化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦有關一種治療選自關節炎、癌症、組織潰瘍、斑退化、再狹窄、齒骨膜疾病、大泡性表皮鬆懈、鞏膜炎之病況之方法，或1化合物可與標準NSAID'S及類似物組合使用及與胞毒性抗癌劑組合使用，及用以治療哺乳類包含人類之其他以母質金屬蛋白酶活性特徵化之疾病、AIDS、敗血病、敗血性休克及其他涉及腫瘤壞死因子(TNF)產生之疾病之方法，包括對該哺乳類投與治療此等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(9)

病況有效量之式1化合物或其醫藥可接受性鹽。

下列反應圖說明本發明化合物之製備。除非另有說明，否則反應圖及後述討論中之 $R^1$ ， $R^2$ 及 $Q$ 如前述定義。

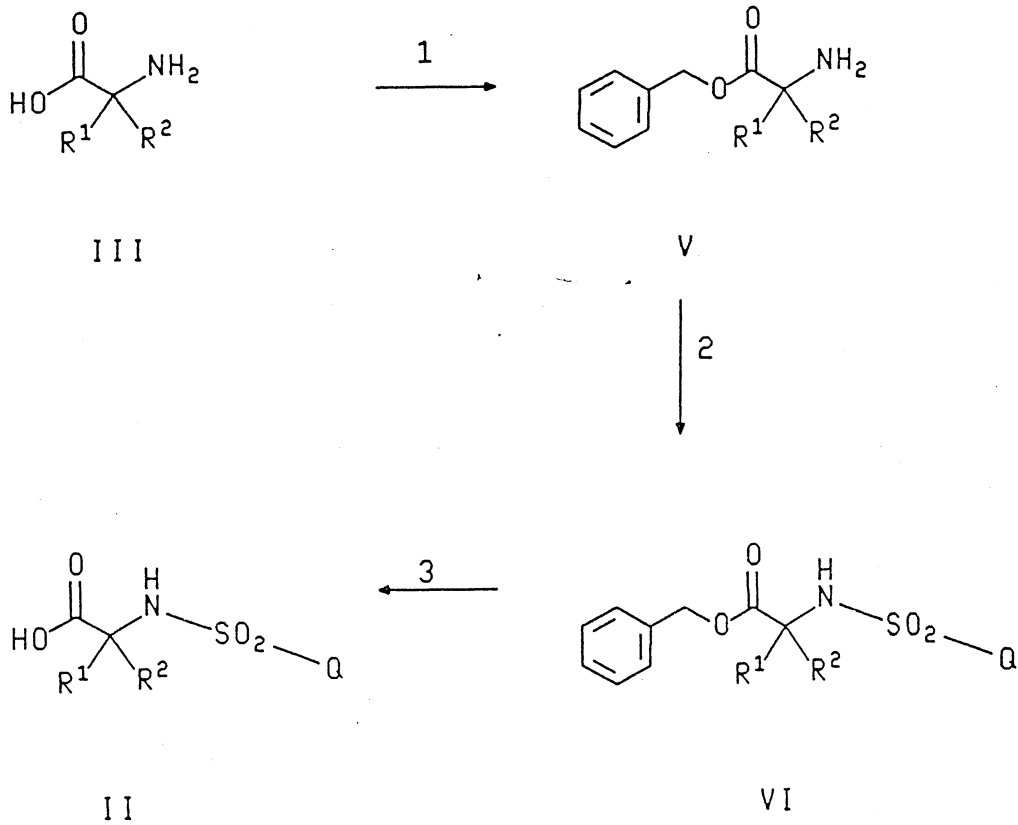
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ( 10 )

製法 A



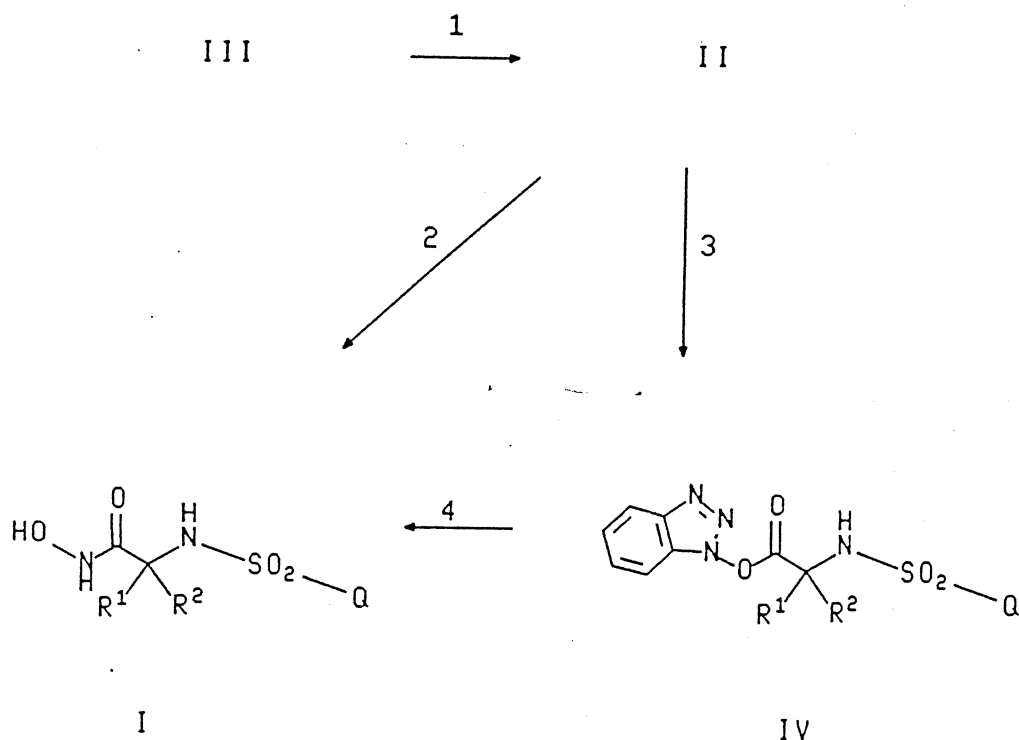
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(11)

反應圖 1



製法 A 之反應 1 中，以苻醇及式 HX 之酸（其中 X 較好為 4-甲苯磺酸根）；於情性溶劑如苯或甲苯（以甲苯較佳）中，處理式 III 之胺基酸，得式 V 之對應苻酯酸鹽。此反應一般在所用溶劑之沸點溫度進行約 1 小時至約 24 小時。反應進行期間形成之水一般收集於丁-斯達克阱中。

製法 A 之反應 2 之中，藉使 V 與磺酸 ( $QSO_2OH$ ) 之反應性官能基衍生物，如磺醯氯 ( $QSO_2Cl$ )，在鹼如氫氧化鉀或三乙胺存在下及於溶劑如二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、水或乙腈（較好為二噁烷與水之混合物）中反應，而使式 V 化合物轉化成對應之式 VI 化合物。此反應混合物係在約  $0^\circ C$  至約  $50^\circ C$ ，較好在室溫攪拌約 10 分鐘至約 2 天，較好約 60

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

## 五、發明說明 ( 12 )

分鐘。

製法 A 之反應 3 中，式 VI 中間化合物經氫解而得式 II 中間物。此反應係在溶劑如乙醇中，在氫氣壓(較好 3 大氣壓)下使用觸媒如 10% 鈀/活性碳進行。此反應混合物一般在室溫攪動約 30 分鐘至約 24 小時，較好約 1.5 小時。

反應圖 1 之反應 1 中，藉使式 III 與式  $QSO_2OH$  之磺酸反應性官能基衍生物(其中 Q 如前述定義)如磺醯氯( $QSO_2Cl$ )，在鹼如氫氧化鈉或三乙胺，及極性溶劑如四氫呋喃、二噁烷、水或乙腈(較好爲了二噁烷與水之混合物)存在下反應，使式 III 之胺基酸化合物轉化成對應之式 II 化合物。此反應混合物在約  $0^\circ C$  至約  $50^\circ C$  之溫度，較好在室溫下，攪拌 10 分鐘至約 2 天，較好約 60 分鐘。

反應圖 1 之反應 2 中，藉由在極性溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺中以 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺及 1-羥基苯并三唑處理 II，再於約 15 分鐘至約 1 小時，較好約 30 分鐘後添加羥胺至反應混合物中而使式 II 之羧酸轉化成式 1 之異羥肪酸化合物。羥胺較好於鹼如三乙胺存在下自鹽態就地產生，如羥胺鹽酸鹽。或者，可使用其中羥基以第三丁基、苄基、烯丙基或 2-三甲基矽烷基乙醚保護之羥胺或其鹽態之經保護衍生物取代羥胺或羥胺鹽。羥基保護基之移除對苄基保護基係以氫解反應(5% 鈀在硫酸鋇上爲較佳觸媒)或對第三丁基保護基係以強酸如三氟乙酸處理而進行。烯丙基保護基可在觸媒氯化雙(三苯膦)鈀(II)存在下以氫化三丁基錫及乙酸處理而移除。2-三甲基矽烷基乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 13 )

醚可藉與強酸如三氟乙酸反應或與氟源如三氟化硼醚化物反應而移除。II與羥胺、羥胺鹽、羥胺之經保護衍生物或羥胺之經保護衍生物鹽間反應亦可在(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽及鹼如三乙胺之存在下，在情性溶劑如二氯甲烷中進行。此反應混合物在約0°C至約50°C之溫度，較好在室溫攪拌約1小時至約3天，較好約1天。化合物II轉化成化合物I之較佳程序係使II與O-苄基羥胺鹽酸鹽，在(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽及三乙胺存在下，使用二氯甲烷作爲溶劑而進行。接著在室溫及3大氫氣壓下使用5%鈦/硫酸鋇作爲觸媒進行氫解而隨後移除O-苄基保護基，得式I化合物。較佳之溶劑爲甲醇。反應時間可自約1小時至約5小時間變化(以3.5小時較佳)。

於某些例中，較好藉由羥胺、羥胺鹽、羥胺之經保護衍生物或羥胺之經保護衍生物之鹽與式IV之活化酯反應，而得式I化合物，如反應圖1之反應3所示。此反應係於情性溶劑如N,N-二甲基甲醯胺，在約室溫至約80°C範圍內，較好在約50°C進行約1小時至約2天。若使用羥胺之經保護衍生物或羥胺之經保護衍生物之鹽，則如前所述進行保護基移除。藉由以(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽及鹼如三乙胺，在情性溶劑如二氯甲烷中處理式II化合物，可得式IV之活化酯衍生物(反應圖1，反應4)。此反應混合物在約0°C至約50°C，較好在室溫攪拌約1小時至3天，較好約1天。

## 五、發明說明 ( 14 )

本發明之酸性化合物之醫藥可接受性鹽係與鹼形成之鹽，亦即陽離子性鹽如鹼及鹼土金屬鹽如鈉、鋰、鉀、鈣、鎂，及銨鹽，如銨、三甲銨、二乙銨及參(羥甲基)甲銨鹽。

類似之酸加成鹽，如無機酸、有機羧酸及有機磺酸如鹽酸、甲磺酸、馬來酸，亦可提供鹼性基如吡啶基，而構成結構之一部份。

式1化合物或其醫藥可接受性鹽(後文簡稱為本發明化合物)抑制母質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子(TNF)產生之能力且隨後證明其可有效治療由母質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子產生所特徵化之疾病之試管內分析測試如下。

### 生物分析

#### 人類膠原酶(MMP-1)之抑制

使用下列比例之胰蛋白酶活化人類重組膠原酶；每100微克膠原酶使用10微克胰蛋白酶。胰蛋白酶與膠原酶在室溫培養10分鐘再添5倍過量(50微克/10微克胰蛋白酶)之大豆胰蛋白酶抑制劑。

於二甲基亞砷中構成抑制劑之10 mM原液再使用下列程序稀釋：

10 mM--->120  $\mu$ M--->12  $\mu$ M--->1.2  $\mu$ M--->0.12  $\mu$ M

25微升各濃度重複3次添加至96洞微生物盤之適宜洞中，添加酵素及基質後，抑制劑之終濃度為1:4稀釋。於D1-D6洞中設定陽性對照組(酵素，無抑制劑)及在D7-D12洞中設定空白組(無酵素亦無抑制劑)。

膠原酶稀釋至400毫微克/毫升並添加25  $\mu$ l於微生物盤

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線



## 五、發明說明 ( 15 )

之適宜洞中。分析時膠原酶終濃度為100毫微克/微升。

基質 (DNP-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>) 於二甲基亞砷中作成5 mM原液，接著於分析緩衝液中稀釋成20  $\mu$ M。藉於微生物盤各洞中添加50微升基質而起始分析，得10  $\mu$ M終濃度。

在時間0及在20分鐘間隔時讀取螢光值(360 nM激發，460 nm放射)。在室溫以3小時之典型分析時間進行分析。

對空白組及含膠原酶之樣品之螢光值對時間作圖(以三次測定數值之平均值)。提供良好訊號(空白組)及在曲線直線部份之時間點(一般在120分鐘左右)選用以決定IC<sub>50</sub>值。對各化合物之各濃度之零時間作為空白組且由120分鐘之數值減去該等值。數據以抑制劑濃度對 %對照組(抑制螢光值除以膠原酶單獨之螢光值 $\times$ 100)作圖。由得到對照組之50%訊號之抑制劑濃度決定為IC<sub>50</sub>值。

若IC<sub>50</sub>值小於0.03  $\mu$ M，則抑制劑在0.3  $\mu$ M，0.03  $\mu$ M，0.03  $\mu$ M及0.003  $\mu$ M之濃度分析。

### 明膠酶(MMP-2)抑制作用

使用 Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub> 基質(10  $\mu$ M)在如人類膠原酶(MMP-1)抑制作用之相同條件下分析明膠酶活性之抑制作用。

以1nM APMA(乙酸對-胺基苯基汞)在4°C活化72kD明膠酶15小時，並稀釋以得分析中終濃度為100毫微克/毫升。如人類膠原酶(MMP-1)抑制作用般稀釋抑制劑得分析中終濃度為30  $\mu$ M，3  $\mu$ M，0.3  $\mu$ M及0.03  $\mu$ M。各濃度重複進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 16 )

行三次。

在0時間及在20分鐘間隔時讀取螢光值(360 nm激發, 460放射)4小時。

如人類膠原酶(MMP-1)每次抑制作用般決定 $IC_{50}$ 。若 $IC_{50}$ 為小於 $0.03 \mu M$ , 則抑制劑在 $0.3 \mu M$ ,  $0.03 \mu M$ ,  $0.003 \mu M$ 及 $0.0003 \mu M$ 之終濃度分析。

### 思托密利辛(Stromelysin)活性(MMP-3)抑制作用

依據 Weingarten 及 Feder(Weingarten, H. 及 Feder, 對脊椎動物膠原酶之分光計分析, 生化分析期刊(J., Spectrophotometric Assay for Vertebrate Collagenase, Anal. Biochem.) 147, 437-440(1985))所述之修正之分光計分析進行思托密利辛, 活性抑制作用。硫胍肽類(thio peptolide)基度[Ac-Pro-Leu-Gly-SCH[CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]CO-Leu-Gly-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]水解產生可在伊門氏(Ellman's)試劑存在下追蹤之硫醇片斷。

以胰蛋白酶使用每26微克思托密利辛1微升10毫克/毫升胰蛋白酶原液之比例活化人類重組思托密利辛原(prostromelysin)。胰蛋白酶與思托密利辛在37°C培養15分鐘, 再於37°C添加10微升10毫克/毫升大豆胰蛋白酶抑制劑10分鐘, 以終止胰蛋白酶活性。

於96-洞微滴定盤中以總體積為250微升之分析緩衝液(200 mM氯化鈉、50 mM MES及10mM氯化鈣, pH 6.0)進行分析。活化之思托密利辛於分析緩衝液中稀釋至25毫微克/毫升。伊門氏試劑(3-羧基-4-硝基苯二硫化物)於二甲基甲醯胺中作成1M原液並於分析緩衝液中稀釋成5mM,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 17 )

而在 1 mM 終濃度時每洞產生 50 微升。

於二甲基亞砷中作成 10 mM 之抑制劑原液並於分析緩衝液中連續稀釋，因而於適宜洞中添加 50 微升後產生 3  $\mu$ M, 0.3  $\mu$ M, 0.003  $\mu$ M 及 0.0003  $\mu$ M 之終濃度。所有條件重複三次。

胜肽基質之 300 mM 二甲基亞砷原液於分析緩衝液中稀釋至 15 mM 並於各洞中添加 50 微升使終濃度為 3 mM 基質而開始分析。空白組由胜肽基質及伊門氏試劑組成但不含酵素。以分子裝置 UVmax 板讀取計在 405 nm 追蹤產物形成。

以如膠原酶之相同方法測定 IC<sub>50</sub> 值。

### MMP-13 之抑制作用

以 2mM APMA (乙酸對-胺基苯基汞) 在 37°C 活化人類重組 MMP-13 共 1.5 小時，並於分析緩衝液 (50mM Tris, pH 7.5, 200 mM 氯化鈉、5 mM 氯化鈣、20  $\mu$ M 氯化鋅、0.02% brij) 中稀釋至 400 毫克/毫升。96 洞微生物盤各洞中添加 25 微升之稀釋酵素。接著藉添加抑制劑及基質使酵素於分析中以 1:4 比例稀釋而得 100 毫克/毫升之分析終濃度。

於二甲基亞砷中構成 10 mM 抑制劑原液且接著如抑制人類膠原酶 (MMP-1) 之每抑制劑稀釋流程般於分析緩衝液中稀釋：於微生物盤中添加 25 微升各濃度重複三次。分析中之終濃度為 30  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 0.3  $\mu$ M 及 0.03  $\mu$ M。

如人類膠原酶 (MMP-1) 抑制作用般製備基質 (Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMA)-NH<sub>2</sub>) 並於各洞中添加 50 微升得 10  $\mu$ M 之分析終濃度。在 0 時間及每 5 分鐘計 1 小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 18 )

時內讀取螢光值(360 nM激發；450發射)。

陽性對照組由酵素及基質所構成但不含抑制劑，及空白組僅由基質構成。

如人類膠原酶(MMP-1)抑制作用般測定 $IC_{50}$ ，若 $IC_{50}$ 小於 $0.03 \mu M$ ，則抑制劑在 $0.3 \mu M$ ， $0.03 \mu M$ ， $0.003 \mu M$ 及 $0.0003 \mu M$ 之終濃度分析。

### TNF產生之抑制作用

本化合物及其醫藥可接受性鹽抑制TNF產生之能力及隨後證明其可有效治療涉及TNF產生之疾病之試管內分析方法如下：

使用單步驟之Ficoll-hypaque分離技術自抗凝集之人類血液中單離出人類單核細胞。(2)此單核細胞於漢克斯(Hanks)之以二價陽離子平衡之鹽溶液(HBSS)洗滌3次，並再懸浮於含1% BBA之HBBS中成密度 $2 \times 10^6$ /毫升。使用Abbott Cell Dyn 3500分析儀測定之微分數顯示該等製劑中單細胞量為全部細胞之17至24%。

180微升細胞懸浮液取入平底96洞盤(Costar)中。添加化合物及LPS(100毫微克/毫升終濃度)而得終體積為200微升。所有條件進行3次。在 $37^\circ C$ 及濕化之 $CO_2$ 培養器中培養4小時後移開盤並離心(在約 $250 \times g$  10分鐘)並移開上溶液及使用R&D ELISA套組分析TNF  $\alpha$ 。

對包含人類之哺乳類投藥以抑制母質金屬蛋白酶或腫瘤壞死因子(TNF)產生而言，可使用多種習知途徑，包含口服、非經腸道及局部投藥。通常，活性化合物口服或非經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

腸道投藥劑量為每天約0.1至25毫克/公斤之欲治療目標物體重，較好約0.3至5毫克/公斤。但視欲治療之目標物病況必要時可改變此劑量。結果，負責投藥者將可對個別目標物決定適宜劑量。

本發明化合物可以廣泛種類之劑型投藥，通常，此種劑型中存在治療有效之本發明化合物濃度為自約5.0%至約70%重量。

就口服投藥而言，可使用含各種賦型劑如微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘油之錠劑並與各種崩解劑如澱粉(且較好為玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉)、藻朊酸及某種複合矽酸鹽及與造粒粘合劑如聚乙烯吡咯酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠組合使用。此外，對製錠目的經常利用潤滑劑如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石。類似種類之固體組合物亦可於明膠膠囊中使用作為填料；就此而言，較佳之物質亦包含乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇類。當需要水性懸浮液及/或酞劑口服投藥時，活性成分可與各種甜味劑或矯味劑、著色劑或染料及若需要之乳化劑及/或懸浮劑，乃與稀釋劑如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種類似組合一起組合使用。在動物之例中，可有利地含於動物飼料或飲水中，濃度為5-5000 ppm，較好25至500 ppm。

對非經腸道投藥(肌肉內、腹膜內、皮下及靜脈內投藥)而言，以活性成分之無菌注射溶液較佳。可使用本發明治療性化合物於芝麻油或花生油或於水性丙二醇中之溶液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 20 )

水溶液須適用調整並緩衝，較好在 pH 大於 8，若需要，此液體稀釋劑可先作成等張。該等水溶液適於靜脈內注射。油性溶液適用於關節內、肌肉內及皮下注射。所有該等溶液藉本技藝悉知之標準醫藥技術於無菌條件下完成製備。在動物之例中，化合物可以約 0.1 至 50 毫克 / 公斤 / 天劑量靜脈內或皮下注射，較好 0.2 至 10 毫克 / 公斤 / 天，可以單一劑量或分 3 次劑量投藥。

本發明以下列實例加以說明，但不限於該細節。

### 製備例 A

#### 4-(4-氟苯氧基)苯磺醯氯

在機械攪拌下，將氯磺酸 (26 毫升，0.392 莫耳) 滴加至冰冷卻之 4-氟苯氧基苯 (36.9 克，0.196 莫耳) 中。滴加完後，混合物在室溫攪拌 4 小時。混合物倒入冰水中，過濾收集產物 4-(4-氟苯氧基)苯磺醯氯 (18.6 克，33%) 並於空氣中乾燥。

### 製備例 B

#### 4-(3-甲基丁氧基)苯磺酸鈉

含 4-羥基苯磺酸 (10.0 克，43.1 毫莫耳) 及氫氧化鈉 (3.3 克，83 毫莫耳) 之水 (40 毫升) 溶液與含 1-碘-3-甲基丁烷 (11.3 毫升，86.4 毫莫耳) 之異丙醇 (60 毫升) 溶液混合，且所得混合物回流加熱 2 天。真空下蒸除異丙醇。過濾收集標題化合物 10.0 克 (87%) 並以異丙醇洗滌。

### 製備例 C

#### 4-(3-甲基丁氧基)苯磺醯氯

含 4-(3-甲基丁氧基)苯磺酸鈉 (2.5 克，9.4 毫莫耳)、亞磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 21 )

醯氯(10毫升)及5滴N,N-二甲基甲醯胺之混合物加熱回流5小時。冷卻後，蒸除過量亞硫醯氯且殘留物置於乙酸乙酯中、溶液於冰浴中冷卻並添加水。分離有機相並以水及食鹽水洗。以硫酸鈉乾燥後，蒸除溶劑得油狀標題化合物2.34克(95%)。

製備例D4-(2-環戊基乙氧基)苯磺酸鈉

含4-羥基苯磺酸(6.5克，28.2毫莫耳)及氫氧化鈉(2.2克，55毫莫耳)之水(15毫升)溶液與含2-(溴乙基)環戊烷(15.0克，84.7毫莫耳)之異丙醇(40毫升)溶液混合，且所得混合物回流加熱2天。真空蒸除異丙醇，過濾收集標題化合物4.7克(57%)並以異丙醇洗滌。

製備例E4-(3-甲基丁氧基)苯磺醯氯

含4-(2-環戊基乙氧基)苯磺酸鈉(2.5克，8.6毫莫耳)、亞磺醯氯(15毫升)及數滴N,N-二甲基甲醯胺之混合物加熱回流5小時。冷卻後，蒸除過量亞硫醯氯且殘留物置於乙酸乙酯中、溶液於冰浴中冷卻並添加水。分離有機相並以水及食鹽水洗。以硫酸鈉乾燥後，蒸除溶劑得油狀標題化合物2.24克(90%)。

製備例F4'-氟聯苯基磺醯氯

在攪拌及冰浴中，使氯磺酸(8.7毫升，0.13莫耳)滴加至4-氟聯苯(10.2克，59毫莫耳)中。以冰冷卻繼續攪拌0.5小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 22 )

時，接著反應混合物倒至冰上。過濾收集所得沈澱並溶於氯仿中。氯仿溶液以水及食鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥並濃縮，得白色固體。使所需產物4'-氟聯苯磺醯氯(4.3克，27%)與4'-氟聯苯磺酸(不期望之副產物)分離，使後者自乙酸乙酯中結晶並使剩餘物自己烷中結晶。

製備例G4-(4-氟苄氧基)苯磺酸鈉

於含4-羥基苯磺酸(5.13克，22.1毫莫耳)之1N氫氧化鈉水溶液(23毫升)中添加含4-氟苄基溴(3.3毫升，26.5毫莫耳)之乙醇(20毫升)溶液。所得混合物加熱回流2天，冷卻及靜置時，沈澱出白色固體。過濾收集沈澱之產物4-(4-氟苄氧基)苯磺酸鈉4.95克(74%)並以乙酸乙酯及乙醚洗滌。

製備例H4-(4-氟苄氧基)苯磺醯氯

於含4-(4-氟苄氧基)苯磺酸鈉(0.5克，1.64毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)漿液中添加五氯化磷(275毫克，1.3毫莫耳)。所得混合物加熱回流7小時。於冰浴中冷卻及以水(15毫升)終止反應後，混合物以乙酸乙酯萃取。有機相以食鹽水洗滌、以硫酸鈉乾燥並濃縮得白色固體之4-(4-氟苄氧基)苯磺醯氯(130毫克，26%)。

製備例I4-(4-氟苄氧基)苯磺醯氯

在室溫攪拌下，氯磺酸(9.7毫升，0.147莫耳)滴加至4-氟苄氧基苯(12.6毫升，73.4毫莫耳)中。添加完成時，混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線



## 五、發明說明 ( 23 )

物在室溫攪拌1小時接著倒入冰水中。過濾收集固體，於空氣中乾燥並自石油醚及乙酸乙酯中再結晶，得4-(4-氯苯氧基)苯磺醯氯(7.43克，33%)。

## 實例1

1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羥醯胺

(A)於含1-胺基環戊烷-1-羧酸(6.0克，46.5毫莫耳)及三乙胺(14毫升，100毫莫耳)之二噁烷(90毫升)及水(90毫升)溶液中添加4-甲氧基苯磺醯氯(10.6克，51.3毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌4小時，以1N鹽酸水溶液酸化，並以乙酸乙酯萃取兩次。合併之乙酸乙酯萃取液以食鹽水洗，以硫酸鎂乾燥並濃縮得褐色固體，其以氯仿分散，得白色固體之1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸，5.42克(39%)。

(B)於含1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸(4.65克，15.2毫莫耳)及三乙胺(2.5毫升，17.9毫莫耳)之二氯甲烷(120毫升)溶液中添加(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(7.4克，16.3毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌2.5天。蒸除溶劑且殘留物置於乙酸乙酯中。溶液依序以0.5N鹽酸水溶液、水及食鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥後，蒸除溶劑，得黃色固體之1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環戊烷羧酸苯并三唑-1-基酯。此溶於N,N-二甲基甲醯胺(120毫升)中並於所得溶液中添加二異丙基乙胺(5.3毫升，30毫莫耳)及O-苄基羥胺鹽酸鹽(3.2克，20毫莫耳)。混合物在50°C油浴中加熱20小時。蒸除溶劑並添加乙酸乙酯。過濾混合物

## 五、發明說明(24)

收集白色固體。濾液依序以0.5N鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗滌。蒸除溶劑後，得固體，其與藉過濾分離者合併並分散於乙酸乙酯中，得白色固體之1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸苄氧基醯胺，2.92克(47%)。

(C)含1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸苄氧基醯胺(1.50克，3.71毫莫耳)之甲醇(200毫升)溶液以5%鉍/硫酸鉬(0.75克)處理並在帕爾(Parr)搖晃器中在3大氣壓下氫化3.5小時。通過0.45微米耐綸濾紙移除觸媒並濃縮濾液，得白色固體之1-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羥醯胺，1.13克(97%)，MS：313(M-1)。

依實例1之類似方法使用所示試劑，製備實例2-8之標題化合物。

實例21-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)環己烷-1-羧酸羥醯胺

1-胺基環己烷-1-羧酸；4-甲氧基苯磺醯氣。MS：327(M-1)。

實例31-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環戊烷-1-羧酸羥醯胺

1-胺基環戊烷-1-羧酸；4-(4-氟苯氧基)苯磺醯氣。MS：393(M-1)。對 $C_{18}H_{19}FN_2O_5S \cdot 0.25 H_2O$ 分析計算值：C 54.19，H 4.93，N 7.02，實測值：C 54.20，H 5.13，N 7.08。

實例41-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環己烷-1-羧酸羥醯胺

## 五、發明說明 ( 25 )

1-胺基環己烷-1-羧酸；4-(4-氟苯氧基)苯磺醯氯。自氣仿再結晶。MP：174°C；MS：407(M-1)。

實例 5

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環丙烷-1-羧酸羧醯胺

1-胺基環丙烷-1-羧酸；4-(4-氟苯氧基)苯磺醯氯。MP：184°C；MS 365(M-1)；對 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S：C 52.45，H 4.13，N 7.65，實測值：C 52.20，H 4.34，N 7.44。

實例 6

1-(4'-氟聯苯基-4-磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羧醯胺

1-胺基環戊烷-1-羧酸；4'-氟聯苯基磺醯氯。自氣仿再結晶。MP 159°C；MS：377(M-1)。

實例 7

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環丁烷-1-羧酸羧醯胺

1-胺基環丁烷-1-羧酸；4-(4-氟苯氧基)苯磺醯氯。MS：379(M-1)。

實例 8

1-[4-(4-氟苄氧基)苯磺醯基胺基]環丙烷羧酸羧醯胺

1-胺基環丙烷-1-羧酸；4-(4-氟苄氧基)苯磺醯氯。MS：379(M-1)。

實例 9

N-羧基-2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙醯胺

(A) 含 2-胺基-2-甲基丙酸苄酯鹽酸鹽 (12.0 克，52.2 毫莫耳) 及 4-甲氧基苯磺醯氯 (11.9 克，57.6 毫莫耳) 之二噁烷 (100 毫升) 及水 (100 毫升) 溶液於冰浴中冷卻。添加三乙胺 (18.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 26 )

毫升，0.13毫莫耳)。移開冰浴並使反應混合物在室溫攪拌2天。真空移除溶劑且殘留物置於乙酸乙酯及水中。分離水層並以乙酸乙酯萃取2次。合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、1N鹽酸水溶液及食鹽水洗滌。以硫酸鈉乾燥後，蒸除溶劑得黃色油(19.3克)其一部份(10克)以矽膠上層析以3:7乙酸乙酯/己烷溶離，自乙酸乙酯/己烷中再結晶後，得白色固體之2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙酸苄酯，6.59克(67%)。

(B)含2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙酸苄酯(1.5克，4.13毫莫耳)之乙醇(80毫升)溶液以10%鈹/碳(0.17克)處理並於帕爾搖晃機中在3大氣壓下氫化1.5小時。經0.45微米耐倫濾紙移除觸媒並濃縮濾液，得白色固體之2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙酸，1.09克(96%)。

(C)含2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙酸(1.08克，3.95毫莫耳)之二氯甲烷(120毫升)溶液於冰浴中冷卻。依序添加三乙胺(2.2毫升，15.8毫莫耳)、(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鱗六氟磷酸鹽(2.6克，5.88毫莫耳)及O-苄基羥胺鹽酸鹽(0.95克，5.59毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌16小時。蒸除溶劑且殘留物置於乙酸乙酯中。溶液依序以1N鹽酸水溶液、碳酸氫鈉飽和水溶液、水及食鹽水洗滌。以硫酸鈉乾燥後，蒸除溶劑，得油狀物，在矽膠上層析以1:2乙酸乙酯/己烷溶離後，得白色固體之所需產物N-苄氧基-2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙醯胺(1.41克，95%)。

(D)含N-苄氧基-2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 27 )

(1.40克, 3.70毫莫耳)之甲醇(80毫升)溶液以5%鈾/硫酸鋇(0.75克)處理並在帕爾搖晃器中在3大氣壓下氫化1.5小時。經由0.45微米耐倫濾紙移除觸媒並濃縮濾液,得白色固體之N-羥基-2-(4-甲氧基苯磺醯基胺基)-2-甲基丙醯胺, 1.06克(100%)。MP: 122-125°C。MS: 289(M+1): 對C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S分析計算值: C, 45.82; H, 5.59; N, 9.72; 實測值: C, 45.88; H, 5.60; N, 9.69。

依實例9之類似方法使用所示試劑製備實例10-12之標題化合物。

實例 10

2-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]-N-羥基-2-甲基丙醯胺

2-胺基-2-甲基丙酸苄酯鹽酸鹽; 4-(4-氟苯氧基)苯磺醯氣。MP: 133-134°C, MS: 369(M+1), 對C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S分析計算值: C, 52.17; H, 4.65; N, 7.60; 實測值: C, 52.21; H, 4.83; N, 7.80。

實例 11

N-羥基-2-甲基-2-[4-(3-甲基丁氧基)苯磺醯基胺基]丙醯胺

胺基-2-甲基丙酸苄酯鹽酸鹽; 4-(3-甲基丁氧基)-苯磺醯氣, 自乙酸乙酯/己烷再結晶, MP 126.5-128°C。MS: 343(M-1); 對C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S分析計算值: C, 52.31; H, 7.02; N, 8.31; 實測值: C, 52.30; H, 7.07; N, 8.16。

實例 12

2-[4-(2-環戊基乙氧基)苯磺醯基胺基]-N-羥基-2-甲基丙醯胺

2-胺基-2-甲基丙酸苄酯鹽酸鹽; 4-(2-環戊基乙氧基)苯磺醯氣, 自乙酸乙酯/己烷中再結晶。MP 126-127°C。MS:

(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 )

369(M-1)，對  $C_{17}H_{26}N_2O_5S$  分析計算值：C，55.12；H，7.07；N，7.56；實測值：C，55.46；H，7.09；N，7.38。

## 實例 13

N-羥基-2-甲基-2-[5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基]丙醯胺

(A) 於含 2-胺基-2-甲基丙酸 (2.0 克，19.4 毫莫耳) 之 1N 氫氧化鈉水溶液 (45 毫升) 及 二噁烷 (45 毫升) 溶液中添加 5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基 (8.41 克，32.4 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌 16 小時。再於反應混合物中添加 1N 氫氧化鈉水溶液 (45 毫升)，再以乙醚萃取。丟棄有機萃取物。水層以 1N 鹽酸溶液酸化並以乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯部份以食鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥並濃縮，得白色固體之 2-甲基-2-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基) 丙酸 (2.18 克，34%)。

(B) 於含 2-甲基-2-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基) 丙酸 (1.60 克，4.91 毫莫耳) 之二氯甲烷 (160 毫升) 溶液中，添加三乙胺 (2.3 毫升，16.5 毫莫耳)、(苯并三唑-1-基氧基) 參(二甲胺基) 磷六氟磷酸鹽 (2.4 克，5.41 毫莫耳) 及 O-(2-三甲基矽烷基乙基) 羥胺鹽酸鹽 (0.92 克，5.41 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌 16 小時。蒸除溶劑且殘留物置於乙酸乙酯中。溶液以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗滌。以硫酸鎂乾燥後，蒸除溶劑得白色泡沫，於矽膠上層析以 3:2 乙酸乙酯/己烷溶離單離得所需產物 2-甲基-2-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)-N-(2-三甲基矽烷基乙氧基) 丙醯胺之白色固體 (220 毫克，10%)。

(C) 2-甲基-2-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)-N-(2-三甲基矽烷基乙氧基) 丙醯胺 (80 毫克，0.18 毫莫耳) 溶於三氟乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 29 )

酸中且所得溶液在室溫攪拌16小時。真空下蒸除三氟乙酸，以甲醇追洗，得黃色油之N-羥基-2-甲基-2-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)丙酰胺(60毫克，97%)，其自乙醇中結晶。MP 165-166°C，MS：342(M+1)。

依實例13之類似方法使用所示試劑，製備實例14-15之標題化合物。

實例14

1-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羥醯胺

1-胺基環戊烷-1-羧酸；5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯氯。

MS：368(M+1)。

實例15

1-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基胺基]環丙烷-1-羧酸羥醯胺

1-胺基環丙烷-1-羧酸；4-(4-氯苯氧基)苯磺醯氯。MS：

381(M-1)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

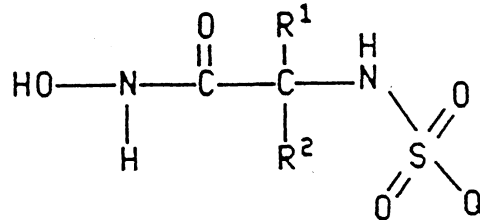
線

第 87101196 號專利申請案  
中文說明書修正頁 (90 年 4 月)

90. 4. 25  
年 月 日  
A5  
B5  
修正  
補充

四、中文發明摘要 (發明之名稱：芳基磺醯基胺基異羧酸衍生物及包含其之醫藥組合物)

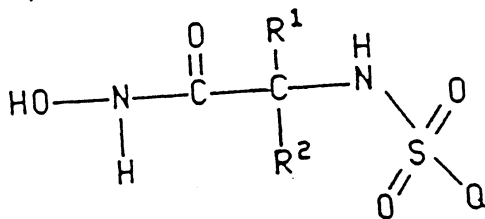
一種下式之化合物；



其中 R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>及 Q 如說明書中定義，該化合物可用以治療選自關節炎、癌症、組織潰瘍、斑退化、再狹窄、齒骨膜疾病、大泡性表皮鬆懈、鞏膜炎及其他以母質金屬蛋白酶活性特徵化之疾病、AIDS、敗血病、敗血性休克及其他涉及 TNF 產生之疾病之病況。此外，本發明化合物可與標準非類固醇消炎藥 (NSAID'S) 及類似物組合治療使用，及與胞毒

英文發明摘要 (發明之名稱："ARYLSULFONYLAMINO HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME")

A compound of the formula



I



四、中文發明摘要 (發明之名稱： )

性藥物如阿霉素(adriamycin)、紅比霉素(daunomycin)、順毒  
氯氨鉑(cis-platinum)、衣托塞(etoposide)、紫杉酚(taxol)、泰  
索泰拓(taxotere)及其他生物鹼如長春新鹼(vincristine)組合  
用以治療癌症。

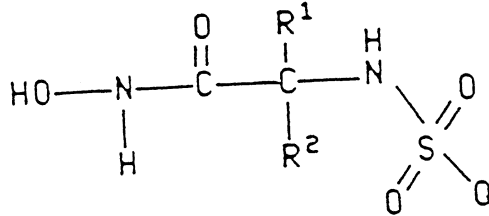
英文發明摘要 (發明之名稱： )

wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and Q are as defined above, useful in the treatment of a condition selected from the group consisting of arthritis, cancer, tissue ulceration, macular degeneration, restenosis, periodontal disease, epidermolysis bullosa, scleritis, and other diseases characterized by matrix metalloproteinase activity, AIDS, sepsis, septic shock and other diseases involving the production of TNF. In addition, the compounds of the present invention may be used in combination therapy with standard non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID'S) and analgesics, and in combination with cytotoxic drugs such as adriamycin, daunomycin, cis-platinum, etoposide, taxol, taxotere and other alkaloids, such as vincristine, in the treatment of cancer.

## 六、申請專利範圍

## 公告本

1. 一種下式之化合物：



或其醫藥上可接受鹽，

其中

$R^1$ 及 $R^2$ 各獨立選自 $(C_1-C_6)$ 烷基、或 $R^1$ 與 $R^2$ 可合而形成 $(C_3-C_6)$ 環烷基或苯并稠合之 $(C_3-C_6)$ 環烷基環，其中1個碳原子選擇性地被氧原子取代；

Q為苯基、聯苯基、苯氧苯基、苯 $(C_1-C_6)$ 烷氧基苯基、 $(C_3-6)$ 環烷 $(C_1-C_4)$ 烷氧基苯基、以及(5員或-6員)雜環(5員或-6員)雜環基，其中5員雜環係選自噻吩、呋喃、與吡咯，而6員雜環則含有氮原子。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係選自下列組群：

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環丙烷-1-羧酸羥醯胺；

1-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基胺基]環丙烷-1-羧酸羥醯胺；

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環丁烷-1-羧酸羥醯胺；

1-[4-(4-氯苯氧基)苯磺醯基胺基]環丁烷-1-羧酸羥醯胺；

## 六、申請專利範圍

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環戊烷-1-羧酸羥醯胺；

1-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]環己烷-1-羧酸羥醯胺；

2-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]-N-羥基-2-甲基丙醯胺；

2-[4-(4-氟苯氧基)苯磺醯基胺基]-N-羥基-2-甲基丙醯胺；

N-羥基-2-甲基-2-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)丙醯胺；

1-(5-吡啶-2-基噻吩-2-磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羥醯胺；

1-(4'-氟聯苯基-4-磺醯基胺基)環丙烷-1-羧酸羥醯胺；

1-(4'-氟聯苯基-4-磺醯基胺基)環丁烷-1-羧酸羥醯胺；

1-(4'-氟聯苯基-4-磺醯基胺基)環戊烷-1-羧酸羥醯胺；

2-[4-(2-環戊基乙氧基)苯磺醯基胺基]-N-羥基-2-甲基丙醯胺。

3. 一種治療以母質金屬蛋白酶活性特徵化疾病之醫藥組合物，其與標準 NSAID'S 及類似物，以及胞毒性抗癌劑組合，該組合物包括有效治療量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份或其醫藥上可接受鹽及醫藥上可接受載體。

## 六、申請專利範圍

4. 一種治療涉及腫瘤壞死因子(TNF)產生的疾病之醫藥醫組合物，其與標準 NSAID'S 及類似物，以及胞毒性抗癌劑組合，該組合物包括有效治療量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份或其醫藥上可接受鹽及醫藥上可接受載體。
5. 根據申請專利範圍第 3 項之醫藥組合物，其中該疾病係選自下列所組成之群組：關節炎、癌症、組織潰瘍、斑退化、再狹窄、齒骨膜疾病、大泡性表皮鬆懈、鞏膜炎。
6. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中該疾病係選自下列所組成之群組：AIDS、敗血病、休克。
7. 一種用於抑制哺乳類(含人類)中母質金屬蛋白酶活性之醫藥組合物，包括有效抑制量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份及其醫藥上可接受載體。
8. 一種用於抑制哺乳類(含人類)中腫瘤壞死因子(TNF)產生之醫藥醫組合物，包括有效抑制量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份及其醫藥上可接受載體。