

公告本

申請日期	89 年 11 月 8 日
案 號	89123585
類 別	C08B 37/16、A61K 31/524

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	可作為對由藥物引發之神經肌肉阻斷作用的逆轉劑之6-巰基-環糊精衍生物
	英 文	6-mercapto-cyclodextrin derivatives: reversal agents for drug-induced neuromuscular block
二、發明 創作人	姓 名	(1) 張明強 Zhang, Mingqiang (2) 雷諾·派林 Palin, Ronald (3) 大魏·班尼特 Bennett, David Jonathan
	國 籍	(1) 荷蘭 (2) 英國 (3) 英國
	住、居所	(1) 英國蘇格蘭科特布里治艾克德米街六十號 60 Academy Street, Coatbridge, ML5 3AZ, Scotland, United Kingdom (2) 英國蘇格蘭奇賽斯邊班頓主街金塞爾九十四A號 94A/Kinsale, Main Street, Banton, Near Kilsyth, G65 0ON, Scotland, United Kingdom (3) 英國蘇格蘭愛丁堡格瑞吉奧斯威德路二十五號 25 Oswald Road, The Grange, Edinburgh, EH9 2HJ, Scotland, United Kingdom
	姓 名 (名稱)	(1) 艾克佐諾貝爾公司 Akzo Nobel N.V.
三、申請人	國 籍	(1) 荷蘭 (1) 荷蘭六八二四亞漢維普路七十六號
	住、居所 (事務所)	Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, The Netherlands
	代 表 人 姓 名	(1) 佛·赫曼 Hermans, F. G. M. 赫·派格特 Pegt, H.

(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

歐洲 1999年11月29日 99 309558.7 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

五、發明說明()

本發明係有關 6 - 巰基 - 環糊精衍生物，有關其用於製備可作為對由藥物引發之神經肌肉阻斷作用的逆轉之藥物，和關於提供神經肌肉阻斷作用和其逆轉作用之組套。

在麻醉給藥期間慣用神經肌肉阻斷劑（N M B A，也稱為肌肉弛緩劑）來幫助氣管內插管和允許至體腔，特別是腹部和胸部，的外科通路而沒有來自隨意肌或反射肌運動的妨害。N M B A 亦使用於在增強治療下之嚴重生病的病人之照顧，以當鎮靜作用和止痛法已獨自地被證明不足夠時幫助符合機械換氣，和防止與電痙攣治療處理有關的劇烈肌肉運動。

根據他們的作用機轉，N M B A 被區分為二類：去極化和非去極化。去極化神經肌肉阻斷劑以類似內源神經傳遞物質乙醯膽鹼的方式在神經肌肉結合處結合到菸鹼乙醯膽鹼接受器（n A C h R s）。他們刺激離子管道的開啓，產生已知為成束作用（fasciculations）之收縮。然而，因為這些藥物僅被膽鹼酯酶相當緩慢地分解，與乙醯膽鹼被膽鹼酯酶之非常迅速水解比較，他們的結合期間比乙醯膽鹼長很多，造成永久性終極板去極化作用和因此神經肌肉阻斷。琥珀膽鹼（丁二醯二膽鹼（suxamethonium））是去極化的 N M B A 最好之已知實例。非去極化神經肌肉阻斷劑與乙醯膽鹼競爭結合至肌肉 n A C h R s，但是不像去極化 N M B A，他們不活化管道。他們藉由乙醯膽鹼阻斷管道的活化和因此防止細胞膜去極化，且結果，肌肉將變為鬆弛。大部份臨床使用的 N M B A 屬於非去極化種類

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明₂()

。這些包括筒箭毒鹼 (tubocurarine) 、阿曲寇林 (atracurium) 、 (順式) 阿曲寇林 (atracurium) 、米哇苦隆 (mivacurium) 、雙派雄雙酯 (pancuronium) 、維庫鉍 (vecuronium) 、羅苦隆 (rocuronium) 和雷帕苦隆 (rapacuronium) (Org.9 4 8 7) 。

在外科結束或加護期間，時常將 N M B A 的逆轉劑給予病人以協助肌肉功能的恢復。

最普遍使用的逆轉劑是乙醯膽鹼酯酶 (A C h E) 的抑制劑，例如新斯的明，騰喜龍 (edrophonium) 和吡啶斯的明 (pyridostigmine) 。因為這些藥物的作用機轉是藉由抑制乙醯膽鹼的解離來增加乙醯膽鹼在神經肌肉結合處之含量，其不適合於去極化 N M B A 例如琥珀膽鹼的逆轉。使用 A C h E 抑制劑作為逆轉劑導致選擇性的問題，因為涉及神經遞質乙醯膽鹼之神經傳遞至所有突觸 (既身體及自主二者) 被這些藥劑增強。由於蕈毒鹼和菸鹼乙醯膽鹼接受器的非選擇性活化，此非選擇性可能導致許多副作用，包括心動徐緩、低血壓、增加分泌唾液、反胃、吐血、腹部痛性痙攣、腹瀉和枝氣管縮小。因此實務上，這藥劑只可在阿托品 (或胃長寧) 給藥之後或和其一起使用以拮抗在自主副交感神經神經作用器結合處 (例如心臟) 的蕈毒鹼接受器之乙醯膽鹼的蕈毒鹼效應。蕈毒鹼乙醯膽鹼接受器 (m A C h R) 拮抗劑例如阿托品的使用造成許多副作用，例如，心動過速，口乾，視覺模糊，排尿困難和此外可能影響心臟傳導。與抗膽鹼酯酶劑有關的進一步問題

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

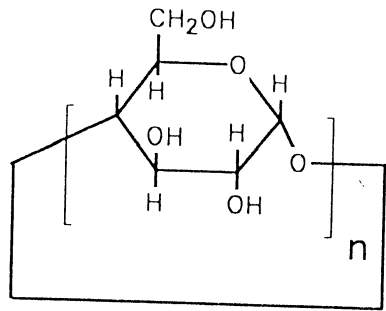
五、發明說明₃()

是殘餘的神經肌肉活性必須存在 (> 1 0 % 牽搦活性) 以使神經肌肉功能迅速恢復。有時候，由於病人的過敏性或意外過量用藥，N M B A 的給藥會引起完全且延長之神經肌肉功能的阻斷 (“深阻斷”)。目前，沒有可靠治療逆轉該 “深阻斷”。嘗試用高劑量之 A C h E 抑制劑克服 “深阻斷”，具有誘發 “膽鹼激導性危機” 之危險，造成與菸鹼和蕈毒鹼接受器之提高刺激有關的廣泛範圍的症狀。

在歐洲專利申請案 9 9 , 3 0 6 , 4 1 1 (AKZO NOBLE N.V.) 中已揭示使用化學鉗合劑 (或多價鉗合劑 (sequestrants)) 作為逆轉劑。能夠形成用於製造由藥物引發之神經肌肉阻斷作用的逆轉劑之藥物的客體 - 主體複合物之化學鉗合劑已被揭述。作為 N M B A 的逆轉劑使用的化學鉗合劑具有有效逆轉去極化和非去極化 N M B A 二者之作用的優點。他們的使用不增加乙醯膽鹼的含量且因此他們產生較少的副作用且與在 A C h E 逆轉劑所見之蕈毒鹼和菸鹼接受器的刺激無關。除此之外，不需要與 AChE 抑制劑和 m A C h R 拮抗劑 (例如，阿托品) 聯合使用，而化學鉗合劑可安全地進一步用於 “深阻斷” 的逆轉。該等化學鉗合劑的例子，如揭示於 EP 99,306,411 中，係選自各種類別之大部份環狀有機化合物，其已知其在水溶液中與各種有機化合物形成內含複合物，例如環寡糖類、環風類 (cyclophanes)、環肽類、卡立沙靈類 (calixarenes)、冠狀醚類和氮雜冠狀醚類。

環糊精，

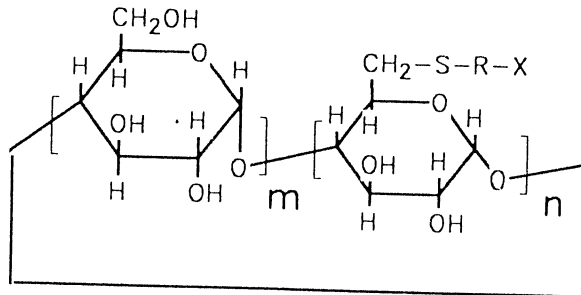
五、發明說明₄()



$n = 6 - 9$

包含六個或更多個 $\alpha - D -$ 吡喃糖單元以 $\alpha -$ 鍵聯連接於 1, 4 位置 (如直鏈澱粉中) 的環分子之類別, 和其衍生物, 在 E P 9 9 3 0 6 4 1 1 中被鑑定為對許多一般所使用的神經肌肉阻斷劑, 或肌肉弛緩劑, 例如羅苦隆 (rocuronium)、雙派雄雙酯 (pancuronium)、維庫鉍 (vecuronium)、雷帕苦隆 (rapacuronium)、米哇苦隆 (mivacurium)、阿曲寇林 (atracurium)、阿曲寇林 (A) (atracurium (A))、琥珀膽鹼和筒箭毒鹼的逆轉特別有效。

頃發現具有通式 I 之 6 - 巯基 - 環糊精衍生物



式 I 其中 m 是 $0 - 7$ 和 n 是 $1 - 8$ 及 $m + n = 7$ 或 8

;

經濟部智慧財產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

線

五、發明說明₅()

R 是 (C₁₋₆) 烷撐，選擇性地被 1 - 3 個 O H 基取代，或 (C H₂)_o - 苯撐 - (C H₂)_p - ；

o 和 p 各獨立是 0 - 4 ；

X 是 C O O H ， C O N H R₁ ， N H C O R₂ ，

S O₂ O H , P O (O H)₂ , O (C H₂ - C H₂ - O)_q - H ， O H 或四唑 - 5 - 基 ；

R₁ 是 H 或 (C₁₋₃) 烷基 ；

R₂ 是羧苯基 ；

q 是 1 - 3 ；

或其藥學上可接受的鹽 ； 在活體內對神經肌肉阻斷劑的作用之逆轉為高活性。

尋找本身沒有保護之下列 6 - 巰基 - 環糊精衍生物 ；

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羥基乙硫基) - β - 環糊精和

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羥基乙硫基) - γ - 環糊精，其由 Ling, C. 和 Darcy, R. 揭示 (J. Chem. Soc. Chem Comm. 1993, (2), 203 - 205) ； 6 - 單 - 脫氧 - 6 - 單 - (2 - 羥基乙硫基) - β - 環糊精，其由 Fujita, K. 等人揭示 (Tetr. Letters 21, 1541 - 1544, 1980) ；

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (羧甲硫基) - β - 環糊精，其由 Guillo, F. 等人揭示 (Bull. Chem. Soc. Chim. Fr. 132 (8), 857 - 866, 1995) ；

6 - 單 - 脫氧 - 6 - 單 - (羧甲硫基) - β - 環糊精，其由 Akiie, T. 等人揭示 (Chem. Lett. 1994 (6),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

1 0 8 9 - 1 0 9 2) ;

6 A , 6 B - 二脫氧 - 6 A , 6 B - 雙 [(o - 羧苯基) 硫基] - β - 環糊精和

6 A , 6 B - 二脫氧 - 6 A , 6 B - 雙 (羧甲硫基) - β - 環糊精 , 其由 Tubashi, I. 等人揭示 (J. Am. Chem. Soc. 1 0 8 , 4 5 1 4 - 4 5 1 8 , 1 9 8 6 ; 及

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 , 3 - 羥基丙硫基) - β - 環糊精 , 其由 Baer, H. H. 和 Santoyo-González , F. 揭示 (Carb. Res. 2 8 0 , 3 1 5 - 3 2 1 , 1 9 9 6) 。該等先前技藝 6 - 巯基 - 環糊精衍生物在各例子中已揭示相關之不同利用性。

然而 , 上述先前技藝 6 - 巯基 - 環糊精衍生物確實屬於本發明之主要觀點 , 其係有關根據通式 I 之 6 - 巯基 - 環糊精衍生物作為對藥物引發之神經肌阻斷作用的逆轉之藥物製造。

在一具體實施例中 , 本發明係關於具有通式 I 之 6 - 巯基 - 環糊精衍生物 , 其中 m 是 0 - 7 和 n 是 1 - 8 及 $m + n = 7$ 或 8 ; X 是 C O O H , O H 或 C O N H C H ₃ ;

R 是 (C _{1 - 6}) 烷撐或

(C H ₂) _o - 苯撐 - (C H ₂) _p - ;

o 和 p 各獨立是 0 - 4 ; 或其藥學上可接受的鹽 ,

但排除

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羥基乙硫基) - β - 環糊精 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明7()

6 - 單 - 脫氧 - 6 - 單 - (2 - 羥基乙硫基) - β - 環糊精 ;

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羥基乙硫基) - γ - 環糊精 ;

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (羧甲硫基) - β - 環糊精 ;

6 - 單 - 脫氧 - 6 - 單 - (羧甲硫基) - β - 環糊精 ;

6 A , 6 B - 二脫氧 - 6 A , 6 B - 雙 [(o - 羧苯基) 硫基] - β - 環糊精和 6 A , 6 B - 二脫氧 - 6 A , 6 B - 雙 (羧甲硫基) - β - 環糊精

術語 (C₁₋₆) 烷撐如使用於式 I 的定義中表示包含 1 - 6 個碳原子之支鏈或直鏈二價碳基，例如亞甲基，乙撐 (1 , 2 - 乙二基) ，丙撐 (1 - 甲基 - 1 , 2 - 乙二基) ， 2 - 甲基 - 1 , 2 - 乙二基 ， 2 , 2 - 二甲基 - 1 , 2 - 乙二基 ， 1 , 3 - 丙二基 ， 1 , 4 - 丁二基 ， 1 , 5 - 戊烷二基和 1 , 6 - 己二基。術語苯撐表示二價部分，其之自由價可被放置於彼此的鄰，間或對位。術語 (C₁₋₃) 烷基表示包含 1 - 3 個碳原子之支鏈或直鏈烷基，也就是甲基，乙基，丙基和異丙基。術語羧苯基表示是在鄰 - ，間 - 或對 - 位置被羧基取代的苯基。較佳為鄰 - 羧苯基。根據式 I 之化合物，其中 n + m 是 7 者為 β - 環糊精的衍生物，該等其中 n + m 是 8 者衍生自 γ - 環糊精。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明g()

較佳為其中 X 是 C O O H 之式 I 的 6 - 巰基 - 環糊精衍生物，或其藥學上可接受的鹽。更佳是式 I 的 6 - 巰基 - γ - 環糊精衍生物，其中 n 是 8，R 是 (C₁₋₆) 烷撐，及 X 是 C O O H。

本發明之特佳 6 - 巰基 - 環糊精衍生物是

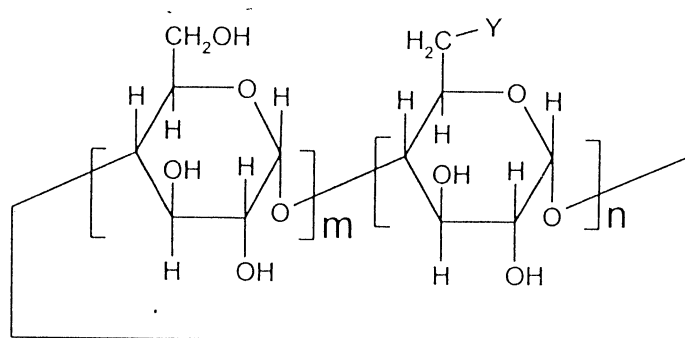
6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羧乙基) 巰基 - γ - 環糊精；6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (3 - 羧丙基) 巰基 - γ - 環糊精；6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (4 - 羧苯基) 巰基 - γ - 環糊精；

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (4 - 羧苯基甲基) 巰基 - γ - 環糊精；

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羧丙基) 巰基 - γ - 環糊精；及

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 磺醯基乙基) 巰基 - γ - 環糊精。

式 I 的 6 - 巰基 - 環糊精衍生物可藉由在無機或有機鹼存在下反應式 I I 之 C 6 - 活化的環糊精衍生物與相當於 H - S - R - X 之烷硫醇，芳基烷硫醇或芳硫醇衍生物，其中 R 和 X 具有先前所定義之意義而製得。

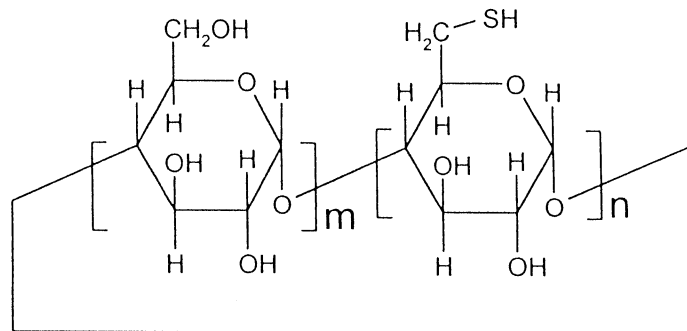


經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明()

式 I I，其中 m 是 $0 - 7$ ， n 是 $1 - 8$ ， $m + n = 7$ 或 8 和 Y 是離去基，其可為鹵化物（ Cl ， Br 或 I ），硫酸酯或磺酸酯官能，例如甲苯磺酸酯，萘磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯。

相反地式 I 的 6-巰基-環糊精衍生物也可藉由在無機或有機鹼之存在下反應式 I I I 的 6-硫醇- γ -或 β -環糊精衍生物與烷化劑，例如，鹵烷，鹵化芳烷基，磺酸烷基酯，磺酸芳烷基酯，相當於 $Y - X - R$ ，其中 Y ， X 和 R 具有先前所定義之意義，或與包含雙鍵之試劑，例如，乙烯基烷類，丙烯酸酯等，或環氧化合物反應而製得。



式 I I I，其中 m 是 $0 - 7$ ， n 是 $1 - 8$ ， $m + n = 7$ 或 8 。

製備本發明的 6-巰基-環糊精衍生物的別種合成路徑對於諳熟該技藝者為已知。環糊精之衍生化學已被證明（例如參見：Comprehensive Supramolecular Chemistry，第

五、發明說明₁₆)

1 - 1 1 冊， Atwood J.L., Davies J.E.D., MacNicol D.D., Vogtle F., eds; Elsevier 科學公司，英國牛津，1996)。

式 I 的 6 - 巰基 - 環糊精衍生物或其藥學上可接受的鹽，其中 X 表示羧酸基 C O O H，磺酸基 S O₂ O H，膦酸基 P O (O H)₂ 或四唑 - 5 - 基，可藉由以有機鹼或礦物鹼，像氫氧化鈉，鉀或鋰處理酸而獲得。

使用於本發明中的 6 - 巰基 - 環糊精衍生物，或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，為非經腸道給藥。注射路徑可為靜脈內、皮下、皮內、肌肉內或動脈內。靜脈內的路徑為較佳者。欲使用之精確劑量必需視被給藥醫藥的個體之需要，欲回復之肌肉活性的程度和麻醉師 / 加護專家的判斷而定。也欲包含本發明的化學鉗合劑的體外應用，例如在透析期間或在血漿去除期間化學鉗合劑與血液的混合。

在本發明進一步觀點中係有關一種提供神經肌肉阻斷及其逆轉的組套，其包括 (a) 神經肌肉阻斷劑，和 (b) 可形成客體 - 主體複合物之根據通式 I 的 6 - 巰基 - 環糊精衍生物。根據本發明之組套意謂配方，其包含分開醫藥製劑，也就是神經肌肉阻斷劑和式 I 的 6 - 巰基 - 環糊精衍生物，也就是逆轉劑。該部件之組套的成分將順序後使用，亦即神經肌肉阻斷劑被給藥至需要此試劑之個體中，其在當需要肌肉功能之回復時，接著給藥逆轉劑，亦即本發明之 6 - 巰基 - 環糊精衍生物。

根據本發明，較佳組套包含式 I 之 6 - 巰基 - 環糊精

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

衍生物及一種選自包括羅苦隆、維庫鉍、雙派雄雙酯、雷帕苦隆、米哇苦隆、阿曲寇林、(順)阿曲寇林、琥珀膽鹼和筒箭毒鹼之神經肌肉阻斷劑。本發明特佳組套包含羅苦隆作為神經肌肉阻斷劑。

與醫藥上適合之輔助劑及醫藥上適合之液體混合例如在標準參考資料中所述，Gennaro 等人，Remington 氏的藥劑科學，(第 18 版，Mack 出版公司，1990，第 8 部份：醫藥劑製和其製造；尤其參見第 84 章 "Parenteral preparations"，第 1545 - 1569 頁；及第 85 章 "Intravenous admixtures" 第 1570 - 1580 頁) 6 - 巰基 - 環糊精衍生物可以溶液形式使用，例如以注射製劑使用。

或者，醫藥組成物可存在於單位劑量或多劑量容器中，例如在密閉的小瓶和安甌，和也可儲存於冷凍乾燥(冷凍乾燥，lyophilised)條件下，僅在需要時在使用之前加入滅菌液體載體，例如水。

本發明進一步包括一種醫藥配方，如上所述，與適合於該等組成物之包裝材料組合，該包裝材料包括該等組成物於如上所述之用途的指示。

本發明例舉說明於下列實施中。

實施例 1

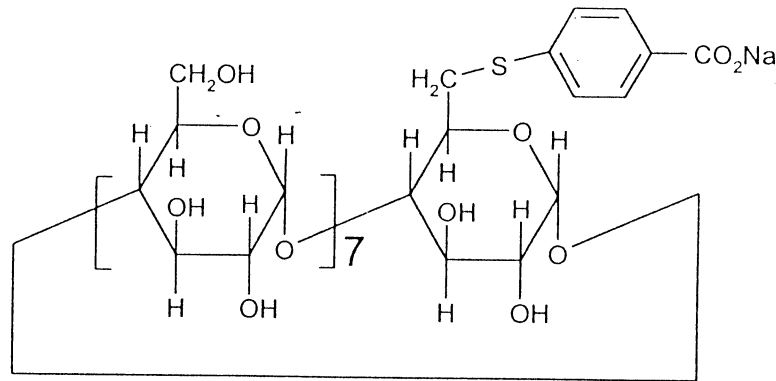
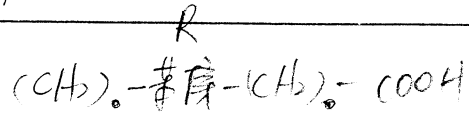
6 - 單 - 脫氧 - 6 - 單 - (4 - 羧苯基) 巰基 - γ - 環糊精，鈉鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明₁₆)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

在氮氣下於室溫將乾燥 γ -環糊精 (2 . 0 克 , 1 . 5 4 毫莫耳) 加至包含吡啶 (1 2 0 毫升) 圓底燒瓶中。在溶解之後，加入於吡啶 (2 0 毫升) 中的氯化 2 - 萘磺醯基 (1 . 0 5 克 , 4 . 6 4 毫莫耳) ，且攪拌混合物 2 4 小時。以水 (5 0 毫升) 淬滅和蒸發到乾以留下粗 6 - 單 - O - (2 ' - 萘磺醯基) - γ - 環糊精。

將氫化鈉 (0 . 3 8 克 , 1 5 . 8 3 毫莫耳) 懸浮在無水二甲基甲醯胺 (2 0 毫升) 中。然後將 4 - 巯基苯甲酸 (0 . 7 9 , 4 . 5 5 毫莫耳) 加至懸浮液中和攪拌所產生的混合物 2 0 分鐘。將 γ - 環糊精 nosylate (3 . 2 克 , 2 . 1 2 毫莫耳) 加至混合物，且將反應加熱到 1 0 0 °C 經 9 0 分鐘。在冷卻之後，加入丙酮以沈澱固體，其從水 / 丙酮中再沈澱。然後將此沈澱溶解在水 (2 0 毫升) 中，藉由加入 2 N 鹽酸調節 pH 到 7 . 0 ，然後在 Sephadex DEAE A - 2 5 管柱上進行色層分析。合併適當的部份，透析，然後從水 / 丙酮沈澱兩次以產生 4 0 0 毫克之標題化合物。

¹ H - N M R 於 D M S O δ

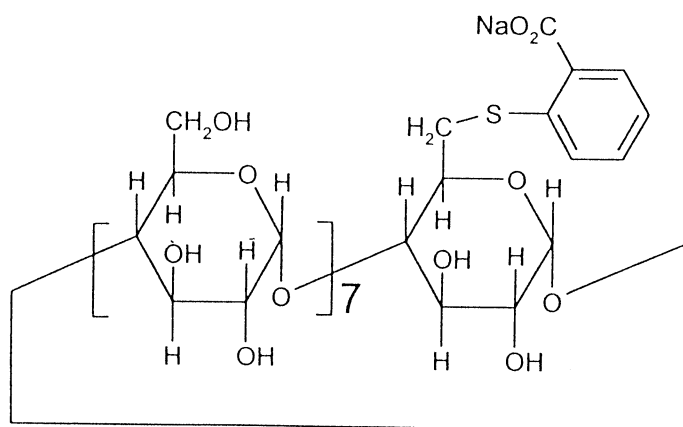
五、發明說明(6)

7.4 t o 7.8 (ArH), 5.0 t o 5.2 (8H), 4.13 (1H), 3.7 t o 4.0 (29H), 3.7 t o 3.4 (17H), 3.25 (1H) p p m, ^{13}C NMR 於 DMSO 中 δ 129.9 及 127.5 (ArC), 103.3 及 102.9 (C1 及 C1'), 85.0 (C4'), 81.6 (C4), 73.8 (C3), 73.5 (C2), 72.2 (C5), 70.8 (C5'), 60.6 (C6), 34.3 (C6') p p m。電噴霧 MS $[M+H]^+ = 1455.7$ 及 $[M+Na]^+ = 1477.7$ 。

實施例 2

6-單-脫氧-6-單-(2-羧苯基) γ -環糊精，鈉

鹽



將氫化鈉 (60% 分散在油中, 0.18 克, 4.5 毫莫耳) 整部分加至在 DMF (25 毫升) 的硫代柳酸 (0.34 克, 2.2 毫莫耳) 中且在室溫攪拌 30 分鐘。

(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)

然後將 6 - 單 - 0 - (2 ' - 萘磺醯基) - γ - 環糊精 (2 . 5 克 , 1 . 4 5 毫莫耳) 於 D M F (1 5 毫升) 中的粗溶液加至其中和加熱到的 7 0 ° C 經 2 4 小時。混合物冷卻及以水 (2 0 毫升) 淬滅 , 蒸發到乾。然後將水加至殘餘物中和所產生的溶液注到丙酮 (2 5 0 毫升) 內以產生沈澱。然後藉由過濾收集所產生的固體及溶解在水 (1 0 毫升) 中 , 通過 Sephadex DEAE A - 2 5 管柱以水然後 0 . 2 N N a O H 溶離。合併包含產物之部份且蒸發到低體積和藉由更換外部水四次透析 (M W C O 1 0 0 0)。將內溶液蒸發到低體積和倒至丙酮 (1 0 0 毫升) 上。藉由過濾收集固體和在真空下於 7 0 ° C 乾燥以留下呈白色固體的標題化合物 (2 3 5 毫克)。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O}) \delta$

7 . 5 0 - 7 . 1 0 (4 H , m , A r - H) ,

5 . 1 4 (8 H , m , C y D , 1 - H) ,

4 . 1 6 (1 H , m , C y D 5 - H) ,

3 . 9 8 - 3 . 8 5 (2 6 H , m , C y D 3 , 5 , 2 , 4 , - H) 3 . 7 0 - 3 . 6 1 (2 0 H , m , C y D

2 , 3 , 4 , 6 - H) ,

3 . 1 5 (1 H , m , C y D 6 - H) p p m ; 電噴霧

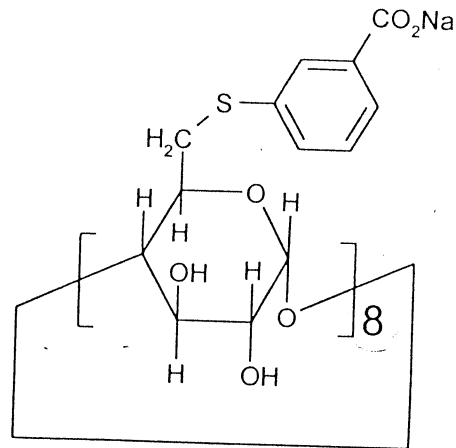
M S m / z 1 4 7 7 . 6 [M + N a] $^+$,

C₅₅H₈₃N_aO₄₁S 之計算值 M 1 4 5 5 . 3 0 4 。

實施例 3

五、發明說明(16)

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (3 - 羧苯基) 硫基 - γ - 環糊精，鈉鹽



將三苯基膦 (30 . 1 克 , 15 當量) 溶解並攪拌在無水 DMF (160 毫升) 中。經 10 分鐘將碘 (30 . 5 克 , 15 . 6 當量) 加到此溶液中並產生熱。然後加入乾燥 γ - 環糊精 (10 克 , 7 . 7 毫莫耳) , 且將混合物加熱到 70 °C 經 24 小時。使混合物冷卻, 將甲醇鈉 (3 . 1 克鈉於 50 毫升甲醇中) 加至其中, 且攪拌混合物 30 分鐘, 倒至甲醇 (800 毫升) 和蒸發到乾。將水 (500 毫升) 加到殘餘物中且藉由過濾收集固體和以水 (3 x 100 毫升) , 然後丙酮 (3 x 100 毫升) 洗滌, 和在真空下於 70 °C 乾燥以產生呈黃色固體 (16 . 2 克) 的 6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - 碘 - 硫基 - γ - 環糊精, 其沒有進一步純化而被使用。

經 30 分鐘將分散在油中之 60 % 氫化鈉 (476 毫克 , 22 當量) 逐部分加到 3 - 巰基苯甲酸 (1 . 0 克 , 10 當量) 於 DMF (30 毫升) 的溶液中。冷卻混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明¹⁶)

，且加入在 D M F (3 0 毫升) 中的 6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - 碘 - 硫基 - γ - 環糊精 (1 . 4 克) 。然後混合物於 7 0 ° C 攪拌 2 4 小時。使混合物冷卻到室溫和以加入水 (2 0 毫升) 淬滅，蒸發到低體積。將溶液倒入丙酮 (5 0 0 毫升) 內，且藉由過濾收集沈澱，溶解在水 (2 0 毫升) 中和藉由更換外部的水四次透析 (M W C O 1 0 0 0) 。將內溶液蒸發到低體積和倒至丙酮 (2 5 0 毫升) 內。藉由過濾收集固體沈澱和在真空下於 7 0 ° C 乾燥產生呈白色固體的標題化合物 (1 . 4 5 克) ：

¹ H - N M R (D ₂ O) δ

7 . 7 7 (8 H , b r s , A r - H) ,

7 . 5 5 (8 H , d , J = 6 . 0 H z , A r - H) , 7

. 7 1 (1 6 H , m , A r - H) , 5 . 1 6 (8 H , s , C y D 1 - H) ,

4 . 0 0 - 3 . 9 4 (1 6 H , m , C y D 3 , 5 - H

) , 3 . 5 8 - 3 . 5 3 (1 6 H , m , C y D , 4 , 2

- H) , 3 , 4 3 - 3 , 4 0 (8 H , m C y D 6 - H

) , 3 . 2 4 - 3 . 2 0 (8 H , m , C y D 6 - H)

；電噴霧 m / z [M - 8 N a + 6 H] ² 1 1 9 0 . 6 ,

C _{1 0 4} H _{1 0 4} N a _{4 8} S ₈ 之計算值 M 2 5 6 2 . 3 9 。

實施例 4

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羧乙基) 硫基 - γ - 環糊精，鈉鹽

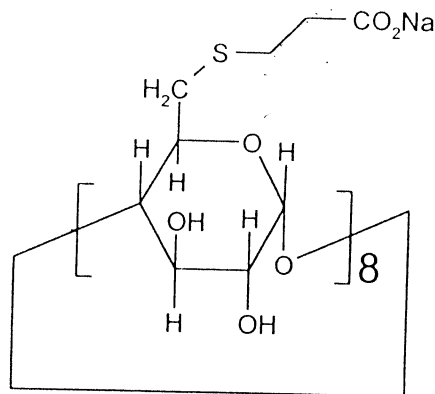
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()



在 N_2 下於室溫將 3-巯基丙酸 (1.22 毫升，
14.0 毫莫耳) 溶解在無水 DMF (45 毫升) 中。以
三部分將氫化鈉 (1.23 克，30.8 毫莫耳，60%)
加到這個溶液中且將混合物進一步攪拌 30 分鐘。然後
將 6-全-脫氧-6-全-碘-硫基- γ -環糊精 (
3.12 克，1.40 毫莫耳) 在 45 毫升無水 DMF 的
溶液逐滴加到這個混合物中。在加入之後，反應混合物在
70 °C 加熱 12 小時。在冷卻之後，將水 (10 毫升) 加
至混合物中，且在真空中將體積減少到 40 毫升，將乙醇
(250 毫升) 加至其中而造成沈澱。藉由過濾收集固體
沈澱和透析 36 小時。然後在真空中將體積減少到 20 毫
升。將乙醇加到其中，藉由過濾收集沈澱和乾燥以產生呈
白色固體的標題化合物 (1.3 克，43%)。

^1H-NMR D_2O δ

2.47 - 2.51 (m, 16 H) ;

2.84 - 2.88 (m, 16 H) ,

3.00 - 3.02 (t, 8 H) ;

五、發明說明(16)

3 . 1 1 - 3 . 1 4 (t , 8 H) ;

3 . 6 2 - 3 . 6 8 (m , 1 6 H) ;

3 . 9 2 - 3 . 9 7 (m , 8 H) ;

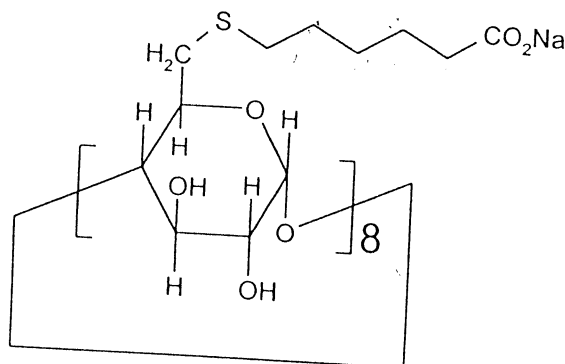
4 . 0 4 - 4 . 0 6 (m , 8 H) ;

5 . 1 9 (m , 8 H) p p m .

M S F 1 A 離子於 2 0 2 4 . 9 m / z .

實施例 5

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (5 - 羧戊基) 硫基 - γ - 環糊
精，鈉鹽



在與實施例 4 所述之相同方法中，藉由反應 6 - 巰基
己酸 (1 . 3 4 克，0 . 9 0 毫莫耳) 與 6 - 全 - 脫氧 -
6 - 全 - 碘 - γ - 環糊精製備標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ D_2O δ

1 . 4 0 (s , 1 6 H) ;

1 . 5 7 - 1 . 6 4 (m , 3 2 H) ;

2 . 1 7 - 2 . 2 1 (m , 1 6 H) ;

五、發明說明()

2 . 6 7 - 3 . 0 0 (m , 1 6 H) ;

2 . 8 5 - 2 . 9 0 (m , 8 H) ;

3 . 1 5 - 3 . 2 0 (m , 8 H) ;

3 . 5 2 - 3 . 5 9 (m , 8 H) ;

3 . 6 0 - 3 . 6 3 (m , 8 H) ;

3 . 8 7 - 3 . 9 3 (m , 1 6 H) ;

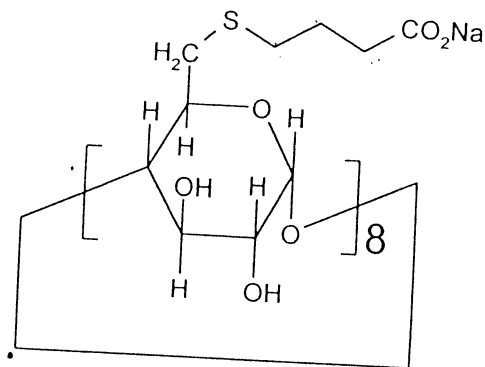
5 . 1 6 (s , 8 H) p p m .

M S F 1 A + 離子於 2 3 6 2 . 2 , 2 2 1 3 ,

2 0 6 5 及 1 9 1 9 m / z

實施例 6

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (3 - 羧丙基) 硫基 - γ - 環糊精，鈉鹽



在與實施例 4 所述之相同方法中，藉由反應 4 - 巯基丁酸（ 1 . 1 0 克， 0 . 0 0 9 毫莫耳）與 6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - 碘 - γ - 環糊精製備標題化合物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ D_2O δ

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

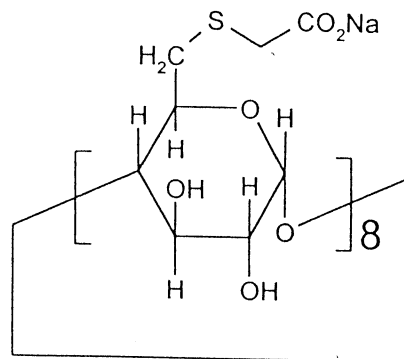
線

五、發明說明(26)

- 1 . 8 7 - 1 . 8 8 (m , 1 6 H) ;
 2 . 2 7 - 2 . 3 0 (m , 1 6 H) ;
 2 . 6 7 - 2 . 7 1 (m , 1 6 H) ;
 2 . 9 8 - 3 . 0 0 (m , 8 H) ;
 3 . 1 3 - 3 . 1 6 (m , 8 H) ;
 3 . 6 1 - 3 . 6 3 (m , 1 6 H) ;
 3 . 9 4 - 4 . 0 3 (m , 1 6 H) ;
 5 . 2 1 (s , 8 H) p p m 。 M S F l A 離子於
 2 1 3 8 . 8 m / z

實施例 7

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - 羧甲硫基 - γ - 環糊精，鈉鹽



在氮氣下於室溫將氫化鈉（60%分散液，0.34克，8.60毫莫耳）加至2-巯基乙酸乙酯（0.92毫升，8.40毫莫耳）在DMF（20毫升）中之攪拌溶液內。起泡停止（15分鐘）之後，將全-6-脫氧-全-6-碘-硫基- γ -環糊精（2.17克，1.00毫莫耳）加至系統中。進一步5分鐘之後，將溫度升到70°C和留置反應並攪拌17小時。在冷卻之後，在真空

五、發明說明()

中除去 DMF。加入甲醇 (50 毫升) 和從溶液慢慢地結晶出一乳狀白色固體。在吸氣下過濾此產物，以甲醇洗滌和乾燥以產生呈固體的 6-全-脫氧-6-全-乙酯基甲硫基 (carbethoxymethylthio) - γ -環糊精 (1.74 克, 82%)。 δ_{H} (d6-dmsO) 4.95 - 4.85 (8H, m, 8x 異頭碳 (anomeric) CH), 4.05 (16H, q, 8x C₂CH₃), 3.85 - 3.75 (8H, m), 3.60 - 3.50 (8H, m), 3.40 - 3.20 (32H, bs, 8x CH₂SCH₂), 3.20 - 3.10 (8H, m), 2.95 - 2.85 (8H, m), 1.20 (24H, t, 8x CH₂CH₂)。

將 6-全-脫氧-6-全-乙酯基甲硫基- γ -環糊精 (1.00 克, 0.47 毫莫耳) 加至 1M 氫氧化鈉溶液 (7 毫升) 中且使反應在室溫攪拌。在 18 小時之後，將澄清溶液透析 8 小時，每 2 小時替換水 (2 升)。之後，將透析管的內容物倒入燒瓶中和在真空中蒸發水，產生呈白色固體之標題化合物 (0.62 克, 64%)。 δ_{H} (D₂O) 5.21 (8H, d, 8x 異頭碳 (anomeric) CH), 4.18 - 4.05 (8H, m), 4.00 (8H, dd), 3.78 (8H, dd), 3.70 (8H, dd), 3.40 (16H, dd), 3.20 (8H, d), 3.02 (8H, dd)。 δ_{C} (D₂O) 178.1, 101.6, 82.8,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

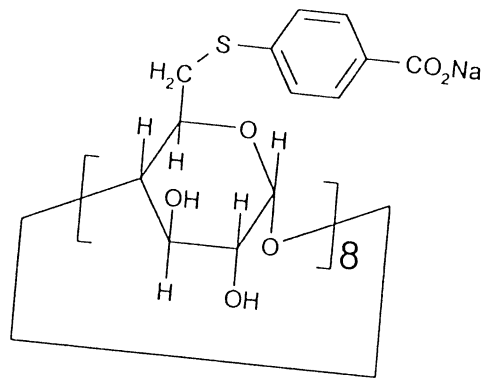
五、發明說明(2)

73.0, 72.7, 71.8, 39.0, 34.1

LC / MS TOF 1889 m / z。

實施例 8

6-全-脫氧-6-全-(4-羧苯基)巯基- γ -環糊精，鈉鹽



經 30 分鐘將分散在油中之 60% 氫化鈉 (372 毫克) 逐部分加至 4-巯基苯甲酸 (856 毫克) 於 DMF (30 毫升) 的溶液中。冷卻混合物，且以整部分加入全-6-脫氧-全-6-溴-巯基- γ -環糊精 (1.0 克)，及混合物於 70°C 攪拌 24 小時。使混合物冷卻到室溫和以加入水 (20 毫升) 淬滅，蒸發至低體積。將溶液倒至乙醇 (250 毫升) 上及藉由過濾收集沈澱，溶解在水 (20 毫升) 中和藉由更換外部的水四次透析 (MWCO 1000)。將內溶液蒸發到低體積及倒至丙酮 (250 毫升) 上。藉由過濾收集固體沈澱及在 70°C 真空下乾燥以產生呈白色固體的標題化合物 (1.2 克)。

五、發明說明(26)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 343K) δ

7.70 (16H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-H),

7.23 (16H, d, $J = 7.3\text{Hz}$, Ar-H),

5.15 (8H, s, CyD 1-H),

4.00 - 3.96 (16H, m, CyD 3, 5-H

), 3.55 - 3.53 (24H, m, CyD 6',

4, 2-H), 3.15 (8H, m, CyD 6-H);

MALDI-TOF m/z [M-Na₈+H₆],

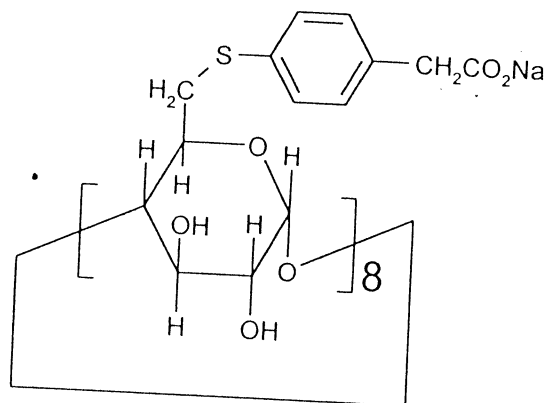
2383.7 C₁₀₄H₁₀₄Na₈O₄₈S₈M 之計算值

2562.39。

實施例 9

6-全-脫氧-6-全-(4-羧甲基苯基)巰基- γ -

環糊精，鈉鹽



經 30 分鐘將在油中之 60% 氫化鈉 (22 當量) 逐部分加至 4-巰基苯乙酸 (10 當量) 於 DMF (50 毫升) 的溶液中。冷卻混合物，且以整部分加入全-6-脫

五、發明說明₂₄)

氧 - 全 - 6 - 溴 - 硫基 - γ - 環糊精 (1 . 0 克) , 及混合物於 7 0 ° C 攪拌 2 4 小時。使混合物冷卻到室溫和以加入水 (2 0 毫升) 淬滅, 蒸發至低體積。將溶液倒至乙醇 (2 5 0 毫升) 上及藉由過濾收集沈澱, 懸浮在水 (2 0 毫升) 中和藉由更換外部的水四次透析 (M W C O 1 0 0 0) 。將內溶液蒸發到低體積及倒至丙酮 (2 5 0 毫升) 上。藉由過濾收集固體沈澱及在 7 0 ° C 真空下乾燥以產生呈白色固體的標題化合物 (1 . 4 4 克) 。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 3 4 3 K) δ

7 . 1 5 (1 6 H , d , J = 8 . 0 H z , A r - H) ,

6 . 9 9 (1 6 H , d , J = 8 . 0 H z , A r - H) ,

4 . 9 8 * 8 H , s , C y D 1 - H) ,

3 . 9 0 - 3 . 7 2 (1 6 H , m , C y D 3 , 5 - H

) , 3 . 5 1 - 3 . 4 3 (1 6 H , m , C y D 4 , 2

- H) , 3 . 2 8 (2 4 H , m , C H ₂ - A r , C y D

6 - H) , 3 . 1 5 - 3 . 1 0 (1 H , m , C y D

6 - H) ; M A L D I - T O F m / z

[M - N a ₈ + H ₆] 2 4 9 5 . 8 ,

C ₁₁₂ H ₁₂₀ N a ₈ O ₄₈ S ₈ M 之計算值 2 6 7 4 . 6 。

實施例 1 0

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (3 - 胺丙基) 硫基 - γ - 環糊精

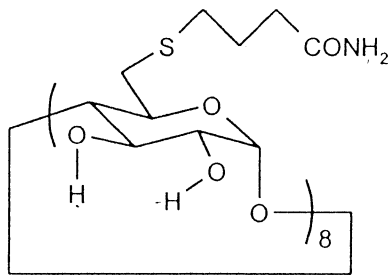
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)



將 4 - 氯丁醯胺 (6 7 3 毫克 ; Fries 等人 , 生物化學 1 9 7 5 , 1 4 , 5 2 3 3) 加到 6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - 硫基 - γ - 環糊精 (5 0 0 毫克 ; 如實施例 1 7 所述製備) 和碘化鉀 (5 毫克) 在 D M F (1 0 毫升) 中的混合物內。加入碳酸鈉 (1 . 8 克) 且將反應混合物加熱至 6 0 ° C 過夜。將所產生之混合物倒入丙酮內 , 過濾 , 以乙醇和水洗滌 , 然後在真空中乾燥 (1 1 8 毫克 ; 1 6 . 2 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O / D ₂ O) δ

4 . 9 (1 H , s) , 3 . 8 (1 H , m) , 3 . 6 (1 H , m) , 3 . 4 (2 H , m) , 3 . 0 5 (1 H , m) , 2 . 8 5 (1 H , m) , 2 . 2 (2 H , m) , 1 . 7 5 (2 H , m) 電噴霧質譜 M - H (m / z) 2 1 0 5 。

實施例 1 1

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (5 - 羥基 - 3 - 氧基 - 戊基) 硫基 - γ - 環糊精

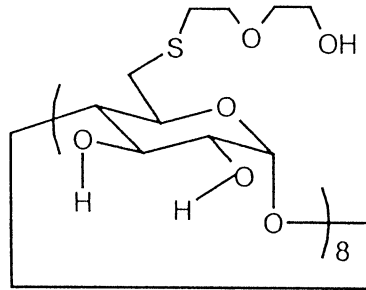
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)



將 2 - (2 - 巰基乙氧基) 乙醇 (1 . 4 克 ,
 1 1 . 6 毫莫耳) 溶解在 D M F (2 0 毫升) 中和在氮氣
 下於室溫開始攪拌。然後加入全 - 6 溴 - γ - 環糊精 (2
 克 , 1 . 1 2 毫莫耳) 和碳酸鈉 (3 . 2 克 , 9 . 8 6 毫
 莫耳) , 且所得懸浮液在 6 0 ° C 氮氣下攪拌過夜。在冷卻
 到室溫之後 , 將懸浮液倒進丙酮 (2 0 0 毫升) 內和藉由
 過濾單離不溶解物質 , 以丙酮 (x 3) 洗滌和在真空中乾
 燥。將粗產物溶解在去離子水 (2 0 毫升) 中和透析 (
 1 0 小時) 。然後在真空中濃縮透析膜的內容物以產生 1
 克之呈乳狀固體的所要產物。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{D}_2\text{O} , 400 \text{ MHz}) \delta$

2 . 8 1 - 3 . 0 0 (m , 2 4 H) ,

3 . 2 1 - 3 . 3 1 (d , 8 H) ,

3 . 4 9 (t , 8 H) ,

3 . 5 5 - 3 . 7 5 (m , 5 6 H) ,

3 . 8 2 (t , 8 H) , 3 . 8 9 (t , 8 H) ,

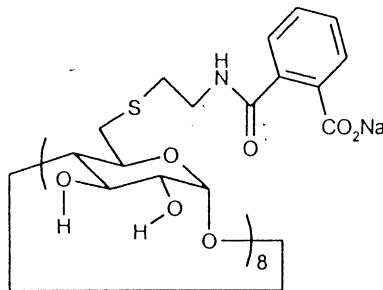
5 . 1 1 (d , 8 H) ,

五、發明說明()

E S 1 - M S : 2 1 7 5 (M - H) 。

實施例 1 2

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 [(2 (2 - 羧基苯甲醯基) 胺基) 乙基] 巰基 - γ - 環糊精，鈉鹽



將全 - 6 - 巰基 - γ - 環糊精 (1 克，0 . 7 毫莫耳；參見實施例 1 7) 溶解在 D M F (1 0 毫升) 中和在氮氣下於室溫開始攪拌。加入 N - (2 - 溴乙基) 酞醯亞胺 (1 . 5 7 克，6 . 1 7 毫莫耳) 和碳酸鈉 (2 克，6 . 1 7 毫莫耳)，且所得懸浮液在 6 0 ° C 氮氣下攪拌過夜。在冷卻到室溫之後，在真空下除去 D M F，且加入水 (1 0 0 毫升) 並激烈攪拌。藉由過濾單離沈澱，以水 (x 3) 洗滌和在真空中乾燥產生 1 . 6 7 克之乳狀固體。然後將氫氧化鈉水溶液 (1 M，2 0 毫升) 加至粗產物 (6 0 0 毫克) 中和在氮氣下於室溫攪拌所得溶液過夜。然後溶液以去離子水透析直到不變固定 p H 和在真空中乾燥透析膜的內容物以產生 5 0 0 毫克的呈玻璃質固體之所要

五、發明說明(26)

產物。

 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) : δ

2.76 - 2.96 (m, 24 H),

3.10 - 3.30 (m, 8 H),

3.35 - 3.62 (m, 32 H),

3.78 - 3.95 (m, 16 H),

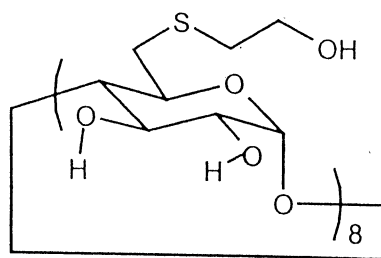
5.02 (d, 8 H),

7.30 - 7.62 (m, 32 H);

ESI-MS: 1477 (M - 2H)²

實施例 13

6-全-脫氧-6-全-2-羥基乙基) 巯基- γ -環糊精



在氮氣下經 30 分鐘將分散在油中之 60% 氫化鈉 (11.7 克, 2.1 當量) 逐部分加至 2-巯基乙醇 (10.85 克, 1.0 當量) 在 DMF (500 毫升) 中的攪拌溶液內。混合物在室溫攪拌 90 分鐘。加入全-6-

(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)

脫氧 - 6 - 全 - 溴 - γ - 環糊精 (25 . 0 克) 且將混合物加熱到 70 °C 經 24 小時。使混合物冷卻到室溫和以加入水 (50 毫升) 淬滅，蒸發至低體積。將殘餘物溶解在水 (100 毫升) 中和倒至 1 : 1 甲醇 / 丙酮 (500 毫升) 上。藉由過濾收集所形成之固體，溶解在水 (500 毫升) 中和藉由更換外部的水四次透析 (M W C O 1000)。將內溶液蒸發到低體積，然後從熱水中再結晶以產生呈白色交錯形狀之結晶的標題化合物 (8 . 5 克)。

$^1\text{H} - \text{NMR}$ (400 MHz ; DMSO) δ

5 . 91 (16 H , b r s , 2 , 3 - O H) ,

4 . 92 (8 H , s , 1 - H) ,

4 . 71 (8 H , t , J 4 , 4 H z , S C H ₂ C H ₂ O H

) , 3 . 75 [8 H , t , J 8 . 0 H z , 3 - H (o r

5 - H)] , 3 . 60 - 3 . 50 [24 H , m , 5 - H

(o r 3 - H) , S C H ₂ C H ₂ O H] , 3 . 40 - 3

. 30 (16 H , m , 4 - H , 2 - H) , 3 . 08 (8

H , d , J 13 . 6 H z , 6 - H) , 2 . 82 (8 H ,

d d , J 13 . 6 , 6 . 8 H z , 6 - H) , 2 . 66

(16 H , t , J 6 . 8 H z , S C H ₂ C H ₂ O H) ;

m / z (電噴霧) [M - H]⁺ , 1775 . 4

C₆₄H₁₁₂S₈O₄₀M 之計算值 1776 . 45 。

此化合物藉由相似方法的製備先前已公開於：
J.Chem.Soc.,Chem.Comm.,203 (1993) 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

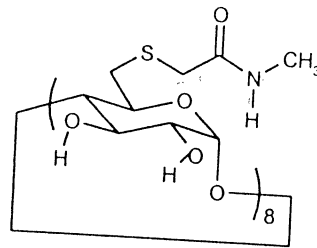
裝

訂

線

五、發明說明36)

實施例 1 4

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (N - 甲基 醯 胺 基 甲 基) 硫 基 -
 γ - 環 糊 精

在氮氣下經 30 分鐘將分散在油中之 60% 氫化鈉 (0.22 克, 1.0 當量) 逐部分加至 N-甲基 醯 胺 基 乙 醯 胺 (0.58 克, 1.0 當量) 在 DMF (30 毫升) 中的攪拌溶液內。混合物在室溫攪拌 30 分鐘。加入全-6-脫氧-6-全-溴- γ -環糊精 (1.0 克) 且將混合物加熱到 60-70°C 經 48 小時。使混合物冷卻到室溫和以加入水 (20 毫升) 淬滅, 蒸發至低體積。將殘餘溶液倒至乙醇 (100 毫升) 上。藉由過濾收集所形成之固體, 溶解在水 (200 毫升) 中和藉由更換外部的水四次透析 (MWCO 1000)。將內溶液蒸發到低體積及倒至乙醇 (100 毫升) 上。藉由過濾收集沈澱和在真空下乾燥以產生呈白色固體的標題化合物 (0.55 克)。

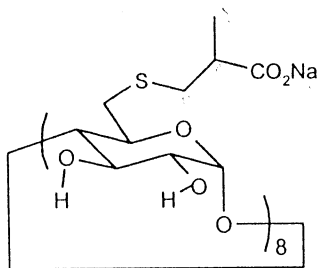
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; D_2O) δ

五、發明說明()

5 . 2 9 (8 H , d , J 4 . 0 H z , 1 - H) ,
 4 . 1 0 (8 H , b r t , J 9 . 6 H z , 5 - H)
 , 4 . 0 5 (8 H , t , J 9 . 8 H z , 3 - H) ,
 3 . 8 3 (8 H , d d , J 1 0 . 0 , 3 . 6 H z , 2 -
 H) 3 . 7 4 (8 H , t , J 9 . 2 H z , 4 - H) ,
 3 . 5 8 - 3 . 4 9 [1 6 H , A B 系統 ,
 S C H ₂ C (O) N H C H ₃] , 3 . 3 6 (8 H , b r ,
 d , J 1 2 . 8 H z , 6 - H) , 3 . 0 7 (8 H , d d
 , J 1 4 . 0 , 8 . 4 H z , 6 - H) , 2 . 9 4 (2 4
 H , s , S C H ₂ C (O) N H C H ₃) ;
 m / z (電噴霧) [M - H] 1 9 9 1 . 7 ,
 C _{7 2} H _{1 2 0} N ₈ S ₈ O _{4 0} M 之計算值 1 9 9 2 . 5 4 。

實施例 1 5

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (2 - 羧丙基) 硫基 - γ - 環糊精
, 鈉鹽



將氫化鈉 (6 0 % 於油中) (0 . 4 4 克) 加至 3 -
 巰基 - 2 - 甲基丙酸甲基酯 (1 . 4 7 4 克 ; J . Med .
 Chem . , 1 9 9 4 , 1 1 5 9) 在二甲基甲醯胺 (2 5 毫

五、發明說明₃₂)

升) 中。在 30 分鐘之後，加入全 - 6 - 脫氧 - 全 - 6 - 溴 - γ - 環糊精 (2.25 克)，溶解在 DMF (25 毫升) 中。加入碘化鈉的結晶，且混合物在 75 °C 加熱過夜。蒸餾除去溶劑和從甲醇結晶殘餘物以產生甲酯 (1.3 克)。質譜 (M - H) 2224 ；

¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 1.41 (d , 24 H) , 2.68 (m , 16 H) , 2.80 (m , 16 H) , 3.00 (m , 8 H) , 3.61 (s , 24 H) , 3.79 (m , 8 H) , 4.95 (s , 8 H) 。

此產物然後與氫氧化鈉溶液 (M , 13 毫升) 一起攪拌過夜。過濾所產生的混合物，透析到中性，和蒸發到乾以產生標題化合物 (1.13 克) 。

質譜 (M - H) 2112 ；

¹H NMR (D₂O) : δ 1.15 (d , 24 H) , 2.5 (m , 8 H) , 2.65 (m , 8 H) , 2.8 - 3.1 (m , 24 H) , 3.65 (m , 16 H) , 4.0 (m , 16 H) , 5.2 (s , 8 H) 。

實施例 16

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (3 - 羧丙基) 硫基 - β - 環糊精
， 鈉鹽

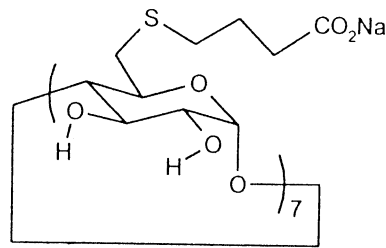
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(36)



全 - 6 - 脫氧 - 全 - 6 - 溴 - β - 環糊精 (2 . 2 5 克) , 甲基 - 4 - 巯基丁酸酯 (1 . 7 克 ; Tetrahedron 1 9 9 8 , 2 6 5 2) , 碳酸鈉 (4 . 2 4 克) 和二甲基甲醯胺 (2 5 毫升) 一起攪拌及加熱三天。冷卻混合物 , 倒至水內和過濾。此固體以甲醇洗滌和乾燥 (2 . 1 克) 。此與氫氧化鈉溶液 (M , 2 1 毫升) 一起攪拌過夜 , 過濾和將濾液透析到中性。將此蒸發至乾以產生標題化合物 (1 . 7 克) 。質譜 (M - H) 1 8 4 8 . 8 。

^1H NMR (D_2O) : δ 1 . 7 5 (m , 1 6 H) , 2 . 1 5 (m , 1 6 H) , 2 . 6 (m , 1 6 H) , 2 . 8 5 (m , 8 H) , 3 . 0 5 (m , 8 H) , 3 . 5 5 (m , 1 6 H) 3 . 8 7 (m , 1 6 H) , 5 . 0 7 (s , 8 H) 。

實施例 1 7

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (2 - 磺醯基乙基) 巯基 - γ - 環糊精 , 鈉鹽

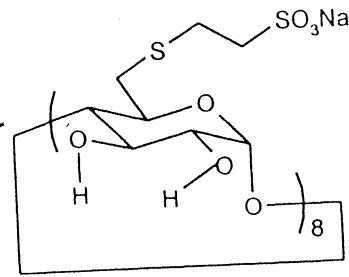
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(34)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A : 全 - 6 - 脫氧 - 全 - 6 - 硫基 - γ - 環糊精

全 - 6 - 脫氧 - 全 - 6 - 溴 - γ - 環糊精 (20 克)
 , 硫脲 (13.5 克) 和二甲基甲醯胺 (100 毫升) 一
 起在 65 °C 加熱三天 , 然後加入乙醇胺 (20 毫升) 且繼
 續加熱二小時。冷卻混合物 , 以冰水稀釋和藉由離心分離
 產物。固體以水洗滌兩次和在真空中 65 °C 乾燥以產生硫
 醇 (7.34 克)。

質譜 (M - H) 1424。

^1H NMR (dmso) : δ 2.82 (m , 8 H) ,
 3.20 (d , 8 H) , 3.35 (m , 16 H) ,
 6.65 (t , 8 H) , 7.75 (t , 8 H) ,
 5.0 (s , 8 H) 。

B : 6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (2 - 磺醯基乙基) 硫基 - γ - 環糊精 , 鈉鹽

將上述全 - 硫醇 (1 克) , 2 - 溴乙烷磺酸鈉鹽 (1.42 克) , 碳酸鈉 (2.2 克) 和二甲基甲醯胺 (10 毫升) 攪拌且在 64 °C 加熱過夜。在真空下蒸發大部份溶劑 , 且將殘餘物溶解在水中。加入碳酸氫鈉溶液 (5

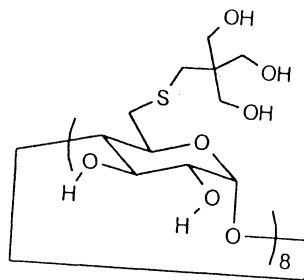
五、發明說明36)

% w / w , 5 毫升) 和以水透析溶液三次。將這個溶液蒸發到乾，及如前將殘餘物溶解在碳酸氫鈉溶液 (1 0 毫升) ，透析和蒸發。重複這個過程，將所產生的固體溶解在小體積水中，且以甲醇沈澱產物。將此溶解在水中且蒸發至乾以產生標題化合物 (1 . 1 8 克) 。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) : δ 3 . 9 (m , 2 4 H) ,
3 . 2 (m , 2 4 H) , 3 . 5 5 - 3 . 6 5 (m , 1 6 H) ,
3 . 9 (m , 8 H) , 4 . 0 5 (m , 8 H) ,
5 . 1 5 (s , 8 H) 。

實施例 1 8

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (2 , 2 - 二 (羥甲基) - 3 - 羥基 - 丙基) 硫基 - γ - 環糊精



將 6 - 全 - 脫氧 - 全 - 6 - 硫基 - γ - 環糊精 (5 0 0 毫克 ; 實施例 1 7) ， 3 - 溴 - 2 , 2 - 二羥基 - 甲基丙醇 (6 7 0 毫克) ， 碳酸鉀 (5 5 0 毫克) 和二甲基甲醯胺 (1 0 毫升) 在 6 5 $^{\circ}\text{C}$ 加熱及攪拌 3 5 天直到藉由 L C M S 分析顯示轉化成所要的產物。將混合物蒸發到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明₃₆)

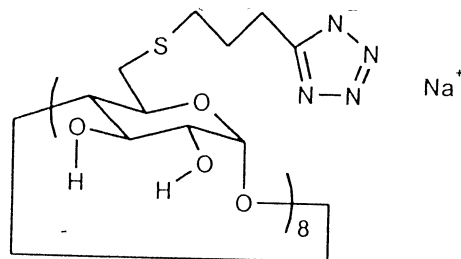
乾，溶解在水中，對水透析，蒸發到低體積和以丙酮沈澱。
在真空下乾燥以產生標題化合物（550毫克）。

質譜 F I A (M - H) 2 3 6 9 。

¹H N M R (D₂O) : δ 2 . 8 4 (m , 1 6 H) ,
3 . 1 5 (m , 8 H) , 3 . 2 4 (m , 8 H) ,
3 . 6 9 (s , 6 4 H) , 3 . 8 5 - 4 . 1 9 (m ,
1 6 H) , 5 . 2 5 (s , 8 H) 。

實施例 1 9

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 (3 - (四唑 - 5 - 基) 丙基) 硫
基 - γ - 環糊精，鈉鹽



6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - 硫基 - γ - 環糊精 (1 克)
， 4 - 溴丁腈 (1 克) ， 碳酸鈉 (1 個克) 和 二甲基甲醯
胺 (1 0 毫升) 一起在 6 0 ° C 攪拌一個週末。冷卻混合物
， 加水 and 離心分離產物。在洗滌和乾燥之後獲得對 - 丁腈
(1 . 4 克) 。此產物 (1 克) ， 疊氮化鈉 (1 . 3 克)
， 三乙胺鹽酸鹽 (2 . 8 克) 和 二甲基甲醯胺 (1 3 毫升)
) 一起在 1 0 0 ° C 攪拌及加熱 7 天。冷卻混合物，以水稀

五、發明說明36)

釋，酸化和過濾掉沈澱。此以水洗滌，與甲醇一起超音波振盪，藉由離心機分開，乾燥和溶解在氫氧化鈉溶液（M，10毫升），過濾和透析到中性。將這個溶液蒸發到乾以產生標題化合物（600毫克）。

質譜（M-H）1152.8。

$^1\text{H NMR}$ （ D_2O ）： δ 1.95（m，16H），
2.55（m，16H），2.85（m，24H），
3.05（d，8H），3.5（m，8H），3.6（
m，8H），3.9（m，16H），5.06（s，8
H）。

實施例 20

在麻醉的天竺鼠活體內神經肌肉阻斷的逆轉

雄性 Dunkin-Hartley 天竺鼠（體重：600—900克）以10毫克／公斤戊巴比妥酮（pentobarbitone）和1000毫克／公斤胺基甲酸酯 i . p 給藥麻醉。在氣管切開術之後，使用 Harvard 小動物的換氣器將該等動物人工換氣。將導管放入頸動脈之以連續監測動脈血壓和取得用於血液氣體分析的血液樣品。心率係源自血壓信號。坐骨神經以超大（supramaximal）電壓（0.1 Hz）於（10 s 間隔，0.5 ms 規則脈衝，使用 Grass S88 刺激器）刺激和使用 Grass FT03 力—移位轉換器測量 M . 腓腸肌收縮的力。收縮，血壓和心率係記錄在多頻 Grass 7D 記錄器上。導管被放置在兩個頸靜脈內。一

（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)

導管用以連續灌輸神經肌肉阻斷劑。增加神經肌肉阻斷劑之灌輸速率直到獲得 85 - 90 % 之穩定狀態的阻斷。另一導管用以給藥增加劑量之逆轉劑。在神經肌肉阻斷劑連續灌輸期間，給予單一劑量之增加濃度的逆轉劑。在實驗終了，測得之肌肉收縮之力對逆轉劑之濃度作圖，及使用回歸分析技術，計算 50 % 之逆轉濃度。神經肌肉阻斷的逆轉，由肌肉弛緩劑溴化 rocuronium (Roc) 引發，由實施例 1 - 19 之 6 - 巰基 - 環糊精衍生物引發，結果示於表 I 中。爲了比較，母化合物 β - 環糊精及 γ - 環糊精亦包括在內。

(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)

化合物	ED ₅₀ 微莫耳.公斤 ⁻¹	%最大逆轉於濃度(微莫耳.公斤 ⁻¹)
6-全-脫氧-6-全-(N-甲基醯胺基甲基)硫基- γ -環糊精(實施例14)	1.54	102(7.3)
6-全-脫氧-6-全-(2-羧丙基)硫基- γ -環糊精,鈉鹽(實施例15)	0.10	103(0.48)
6-全-脫氧-6-全-(3-羧丙基)硫基- β -環糊精,鈉鹽(實施例16)	0.5	100(3.2)
6-全-脫氧-6-全-(2-磺醯基乙基)硫基- γ -環糊精,鈉鹽(實施例17)	0.055	106(1.7)
6-全-脫氧-6-全-(2,2-二(羥甲基)-3-羥基-丙基)硫基- γ -環糊精,鈉鹽(實施例18)	2.9	63(4.9)
6-全-脫氧-6-全-(3-(四唑-5-基)丙基)硫基- γ -環糊精,鈉鹽(實施例19)	0.22	109(1.2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

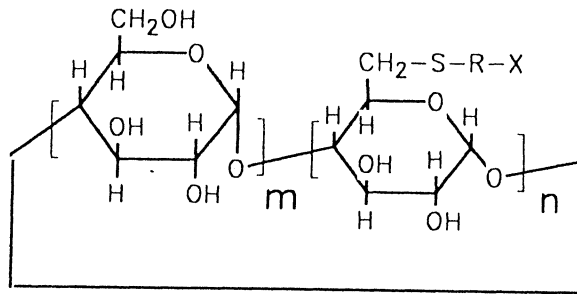
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：可作為對由藥物引發之神經肌肉阻斷作用的逆轉劑之 6-巰基-環糊精衍生物)

揭示一種具有通式 I 之 6-巰基-環糊精衍生物，



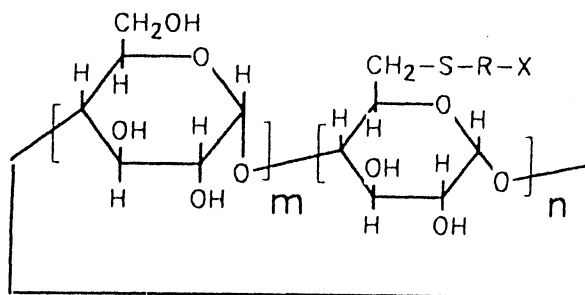
式 I 其中 m 是 0 - 7 和 n 是 1 - 8 及 $m + n = 7$ 或 8 ; R 是 (C_{1-6}) 烷撐，選擇性地被 1 - 3 個 OH 基取代，或 $(CH_2)_o$ -苯撐- $(CH_2)_p$ - ; o 和 p 各獨立是 0 - 4 ; X 是 $COOH$, $CONHR_1$, $NHCOR_2$,

英文發明摘要 (發明之名稱：)

6-Mercapto-Cyclodextrin Derivatives:

Reversal Agents for Drug-Induced Neuromuscular Block.

Disclosed is a 6-mercapto-cyclodextrin derivative having the general formula I



Formula I

wherein m is 0-7 and n is 1-8 and $m+n = 7$ or 8; R is (C_{1-6}) alkylene, optionally substituted with 1-3 OH groups, or $(CH_2)_o$ -phenylene- $(CH_2)_p$ -; o and p are independently 0-4; X is $COOH$, $CONHR_1$, $NHCOR_2$, SO_2OH , $PO(OH)_2$,

(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：
 SO_2OH , $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_q-\text{H}$ ，OH 或四唑-5-基；
 R_1 是 H 或 (C_{1-3}) 烷基； R_2 是羧苯基；q 是 1-3；
 或其藥學上可接受的鹽。

6-巰基-環糊精衍生物極適合使用於由藥物引發之神經肌阻斷作用的逆轉。

英文發明摘要(發明之名稱：)

$\text{O}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_q-\text{H}$, OH or tetrazol-5-yl; R_1 is H or (C_{1-3})alkyl; R_2 is carboxy-phenyl; q is 1-3; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The 6-mercaptocyclodextrin derivative is highly suitable for use in the reversal of drug-induced neuromuscular block.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

94. 2. 5

五、發明說明 (39)

表 I

在麻醉天竺鼠中產生穩定狀態的神經肌肉阻斷之 50% 逆轉的濃度劑量 (ED₅₀ 微莫耳.公斤⁻¹) 及最大逆轉之濃度

化合物	ED ₅₀ 微莫耳.公斤 ⁻¹	%最大逆轉於濃度(微莫耳.公斤 ⁻¹)
γ-環糊精(γ-CD)	4	104(47)
β-環糊精(β-CD)	20	93(113)
6-單-脫氧-6-單-(4-羧苯基)硫基-γ-環糊精,Na 鹽(實施例1)	0.94	102(8.0)
6-單-脫氧-6-單-(2-羧苯基)γ-環糊精,鈉鹽(實施例2)	1.30	93(11)
6-全-脫氧-6-全-(3-羧苯基)硫基-γ-環糊精,Na 鹽(實施例3)	0.28	102(1.28)
6-全-脫氧-6-全-(2-羧乙基)硫基-γ-環糊精,Na 鹽(實施例4)	0.09	97(0.53)
6-全-脫氧-6-全-(5-羧戊基)硫基-γ-環糊精,Na 鹽(實施例5)	0.74	78(2.5)
6-全-脫氧-6-全-(3-羧丙基)硫基-γ-環糊精,Na 鹽(實施例6)	0.09	108(0.48)
6-全-脫氧-6-全-羧甲硫基-γ-環糊精,鈉鹽(實施例7)	0.21	88(1.92)
6-全-脫氧-6-全-(4-羧苯基)硫基-γ-環糊精,Na 鹽(實施例8)	0.10	95(0.48)
6-全-脫氧-6-全-(4-羧苯基甲基)硫基-γ-環糊精,Na 鹽(實施例9)	0.13	100(0.50)
6-全-脫氧-6-全-(3-胺丙基)硫基-γ-環糊精(實施例10)	0.57	94(33)
6-全-脫氧-6-全-(5-羥基-3-氧基-戊基)硫基-γ-環糊精(實施例11)	0.47	92(2.1)
6-全-脫氧-6-全-[(2(2-羧羥基苯甲醯基)胺基)乙基]硫基-γ-環糊精,鈉鹽(實施例12)	0.085	95(0.48)
6-全-脫氧-6-全-2-羥基乙基)硫基-γ-環糊精(實施例13)	0.20	96(2.0)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

94-2-5

六、申請專利範圍

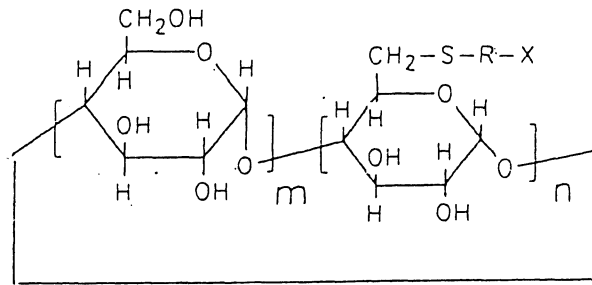
附件 4A：

第 89123585 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 94 年 2 月 5 日修正

1. 一種具有通式 I 之 6-巰基-環糊精衍生物，



式 I

式 I 其中 m 是 $0 - 7$ 和 n 是 $1 - 8$ 及 $m + n = 7$ 或 8

；

R 是 (C_{1-5}) 烷撐，選擇性地被 $1 - 3$ 個 OH 基取代，

或 $(CH_2)_o - 苯撐 - (CH_2)_p -$ ；

o 和 p 各獨立是 0 或 1 ；

X 是 $COOH$ ， $CONHR_1$ ， $NHCOR_2$ ，

SO_2OH ， $O(CH_2-CH_2-O)_q-H$ ， OH 或四唑-5-基；

R_1 是 H 或 (C_{1-3}) 烷基；

R_2 是 羧苯基；

q 是 $1 - 3$ ；

或其藥學上可接受的鹽；

但排除

6-全-脫氧-6-全-(2-羥基乙硫基)- β -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

環糊精；

6 - 單 - 脫氧 - 6 - 單 - (2 - 羥基乙硫基) - β -

環糊精；

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羥基乙硫基) - γ -

環糊精；

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (羧甲硫基) - β - 環糊精

；

6 - 單 - 脫氧 - 6 - 單 - (羧甲硫基) - β - 環糊精

；

6 A , 6 B - 二脫氧 - 6 A , 6 B - 雙 [(o - 羧苯基) 硫基] - β - 環糊精；

6 A , 6 B - 二脫氧 - 6 A , 6 B - 雙 (羧甲硫基) - β - 環糊精和

6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 , 3 - 二羥基丙硫基) - β - 環糊精。

2 . 根據申請專利圍第 1 項之 6 - 巰基 - 環糊精衍生物，其中 R , m 及 n 為如申請專利圍第 1 項中所定義者，及 X 是 C O O H 或 S O ₂ O H ；或其藥學上可接受的鹽。

3 . 根據申請專利圍第 1 項之 6 - 巰基 - 環糊精衍生物，其中其中 m 是 0 ； n 是 8 ； R 是 (C ₁₋₅) 烷撐或 (C H ₂) 。 - 苯撐 - (C H ₂) _p - ； o 和 p 各獨立是 0 或 1 ；及 X 是 C O O H 或 S O ₂ O H ；或其藥學上可接受的鹽。

4 . 根據申請專利圍第 1 - 3 項中任一項之 6 - 巰基 - 環糊精衍生物，其係選自：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

6-全-脫氧-6-全-(2-羧乙基)硫基- γ -環糊精；

6-全-脫氧-6-全-(3-羧丙基)硫基- γ -環糊精；

6-全-脫氧-6-全-(4-羧苯基)硫基- γ -環糊精；

6-全-脫氧-6-全-(4-羧苯基甲基)硫基- γ -環糊精；

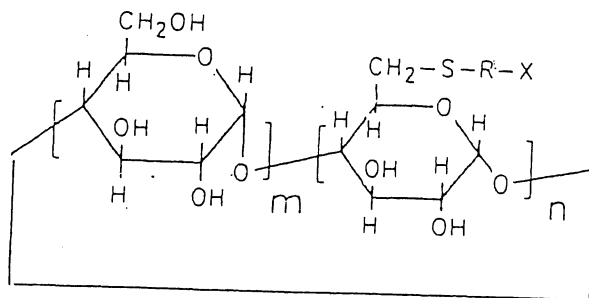
6-全-脫氧-6-全-(2-羧丙基)硫基- γ -環糊精；及

6-全-脫氧-6-全-(2-磺醯基乙基)硫基- γ -環糊精；

或其藥學上可接受的鹽。

5. 根據申請專利圍第1項之通式I之6-巰基-環糊精衍生物，其係用於製造可將由藥物引發之神經肌肉阻斷作用逆轉的藥物。

6. 一種用以提供神經肌肉阻斷及其逆轉的醫藥組合物，其包括(a)作為神經肌肉阻斷劑之羅苦隆(rocuronium)，和(b)一種具有通式I之6-巰基-環糊精衍生物，



式 I

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

式 I 其中 m 是 $0 - 7$ 和 n 是 $1 - 8$ 及 $m + n = 7$ 或 8

;

R 是 (C_{1-5}) 烷撐，選擇性地被 $1 - 3$ 個 OH 基取代，

或 $(CH_2)_o - 苯撐 - (CH_2)_p -$;

o 和 p 各獨立是 0 或 1 ;

X 是 $COOH$, $CONHR_1$, $NHCOR_2$,

SO_2OH , $O(CH_2-CH_2-O)_q-H$, OH 或四唑 - 5 - 基;

R_1 是 H 或 (C_{1-3}) 烷基;

R_2 是羧苯基;

q 是 $1 - 3$;

或其藥學上可接受的鹽。

7. 一種用以提供神經肌肉阻斷及其逆轉之醫藥組合物，其包括 (a) 一種神經肌肉阻斷劑，選自羅苦隆 (rocuronium)、維庫鉸 (vecuronium)、雙派雄雙酯 (pancuronium)、雷帕苦隆 (rapacurium)、米哇苦隆 (mivacurium)、阿曲寇林 (atracurium)、(順式)阿曲寇林 ((cis)atracurium)、筒箭毒鹼和丁二醯二膽鹼 (suxamethonium) 中; 和

(b) 6 - 全 - 脫氧 - 6 - 全 - (2 - 羧乙基) 巯基 - γ - 環糊精，或其藥學上可接受的鹽。

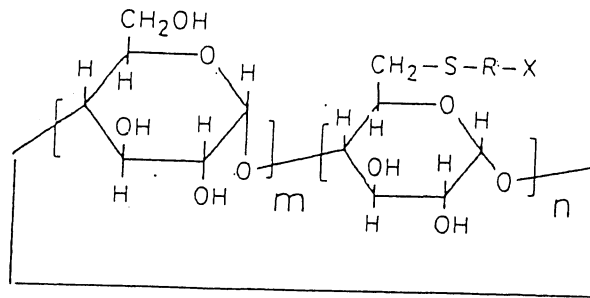
8. 一種用於將由藥物引發之神經肌肉阻斷作用逆轉之醫藥組成物，包括一種具有通式 I 之 6 - 巯基 - 環糊精衍生物，

(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



式 I

式 I 其中 m 是 $0 - 7$ 和 n 是 $1 - 8$ 及 $m + n = 7$ 或 8

;

R 是 (C_{1-5}) 烷撐，選擇性地被 $1 - 3$ 個 OH 基取代，

或 $(CH_2)_o - 苯撐 - (CH_2)_p -$ ；

o 和 p 各獨立是 0 或 1 ；

X 是 $COOH$ ， $CONHR_1$ ， $NHCOR_2$ ，

SO_2OH ， $O(CH_2-CH_2-O)_q-H$ ， OH 或四唑 - 5 - 基；

R_1 是 H 或 (C_{1-3}) 烷基；

R_2 是羧苯基；

q 是 $1 - 3$ ；

或其藥學上可接受的鹽，以及醫藥上可接受輔助劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線