

88年9月4日修正
補充

公告本

申請日期	84.07.21
案 號	84107589
類 別	

中文說明書修正頁(88年9月)

A4

C4

386988

386988

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	芳基苄醯基胍，其製備方法，及含有此芳基苄醯基胍之醫藥組合物
	英 文	ARYLBENZOYLGUANIDINES, THE PREPARATION PROCESS THEREOF, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING THE SAME
二、發明 創作人	姓 名	1. 洛夫·吉利克 博士 2. 戴特·杜許 博士 3. 曼夫瑞·包加許 博士 4. 克勞司·奧多·明克 博士 5. 諾伯克·比爾 博士
	國 籍	均德國
三、申請人	住、居所	均德國達斯達特市法蘭克福路250號
	姓 名 (名稱)	德商馬克專利公司
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國達斯達特市法蘭克福路250號
	代 表 人 姓 名	1. 舒特勒 博士 2. 海曼 博士

88年9月4日 修正 補充

公告本

申請日期	84.07.21
案 號	84107589
類 別	

中文說明書修正頁(88年9月)

A4

C4

386988

386988

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	芳基苄醯基胍，其製備方法，及含有此芳基苄醯基胍之醫藥組合物
	英 文	ARYLBENZOYLGUANIDINES, THE PREPARATION PROCESS THEREOF, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING THE SAME
二、發明 創作人	姓 名	1. 洛夫·吉利克 博士 2. 戴特·杜許 博士 3. 曼夫瑞·包加許 博士 4. 克勞司·奧多·明克 博士 5. 諾伯克·比爾 博士
	國 籍	均德國
三、申請人	住、居所	均德國達斯達特市法蘭克福路250號
	姓 名 (名稱)	德商馬克專利公司
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國達斯達特市法蘭克福路250號
	代 表 人 姓 名	1. 舒特勒 博士 2. 海曼 博士

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

德 國 (地區) 申請專利，申請日期：1994.8.28 案號：P4430213.4 ☐ 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 (8)

88.9.

年 月 日

修正

補充

公 告 本

中進行。

適用於式 III 與式 IV 化合物反應之溶劑於下文中說明。然而，特佳之溶劑為甲醇，THF，二甲氧基乙烷，二氧雜環己烷或其混合物，及水。適當之反應溫度為例如介於 20℃ 至溶劑之沸點之溫度。反應時間介於 5 分鐘至 12 小時。於反應中使用酸清除劑係有利的。適用之清除劑為所有不干擾反應之種類之鹼。不過，特佳係使用無機鹼，如碳酸鉀，或有機鹼，如三乙胺或吡啶，或使用過量之胍。

亦可使式 III 苄醯基胍與式 IV 化合物反應以製備根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物。可使經適當取代之苯甲酸或其衍生之反應性酸衍生物（如酸鹵化物，酯或酸酐）與胍於製備醯胺之已知及習用條件下反應，而便易地製備式 III 起始化合物。特別適用之變化反應亦為如前文所述之式 II 化合物與胍之反應。

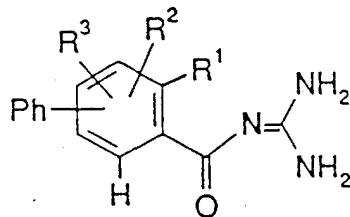
式 IV 化合物及其製備方法係已知者。當其非為已知化合物時，其可經已知之方法製備。

式 II 化合物之製備，及式 III 化合物與式 IV 化合物之反應可依已知之方法進行，較佳係於質子性或非質子性極性惰性溶劑中進行。

於鹼或過量鹼性成份存在下進行式 II 化合物之製備或式 III 化合物與式 IV 化合物之反應亦同樣有利。適當之鹼之實例較佳為鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，碳酸鹽，醇化物或有機鹼，如三乙胺或吡啶，其可過量使用，此時，其直接做為溶劑使用。

五、發明說明 (1)

本發明係有關具式 I 之鄰位 - 取代芳基苄醯基脒



其中

R^1 為 A, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , C_2F_5 , CN , NO_2 , Hal, CCH 或 $-X-R^4$,

R^2 及 R^3 各獨立為 H, Hal, A, $-X-R^4$, CN , NO_2 , CF_3 , CH_2F , CHF_2 , C_2F_5 , CH_2CF_3 , $-SO_n-R^6$, $-SO_2NR^4R^5$, Ph 或 OPh,

R^4 為 H, A, 具 5 至 7 個碳原子之環烷基, 具 6 至 8 個碳原子之環烷基甲基, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CH_2CF_3 , Ph 或 $-CH_2-Ph$,

R^5 為 H 或 A, 或者

R^4 及 R^5 一起形成具 4 至 5 個碳原子之伸烷基, 其中一個 CH_2 基團亦可為 O, S, NH, N-A 或 $N-CH_2-Ph$ 所取代,

R^6 為 A 或 Ph,

A 為具 1 至 6 個碳原子之烷基,

X 為 O, S 或 NR^5 ,

Ph 為苯基, 萘基或聯苯基, 其可未經取代或經 A, OA, NR^4R^5 , F, Cl, Br, I 或 CF_3 單 - 、二 - 或

五、發明說明(16)

與 2-甲基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺，熔點：249-252℃；

與 2-乙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-異丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-異丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丁基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丁基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-(2-丁基)-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-(2-丁基)-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-乙基-4-(3-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-(3-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氯-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-氯-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-溴-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-溴-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反

(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)

三取代，

n 為1或2，且

Hal 為F，Cl，Br或I；

及其生理無害性鹽。

本發明之目的在於揭示具有有價值之性質之新穎化合物，特別是可用以製備藥劑之化合物。

業經發現，式I化合物及其生理無害性鹽具有有價值之藥理性質，且耐受性良好。

該等新穎化合物為細胞 Na^+/H^+ 交換抑制劑(antiporter inhibitor)，亦即，其為可抑制細胞 Na^+/H^+ 交換機制之活性化合物(Dusing et al., Med. Klin. 87, 378-384 (1992))，因此為良好之抗心律不整劑，特別適合用於治療缺氧所引起之心律不整。

最為人熟知之鹼基胍活性化合物為amiloride。不過，該物質之抗心律不整性質微弱，而基本上具有降血壓及促尿鹽排泄之作用，乃為人所不欲者，特別是治療心律障礙時。

除此之外，EP 416499揭示結構類似之化合物。

本發明係有關式I化合物及其生理無害性鹽。

本發明之物質具有良好之心臟保護作用，因此，特別適用於治療梗塞，預防梗塞及治療心絞痛。再者，該物質可對抗所有病理性缺氧及缺血損傷，因此，可治療由該等損傷引發之原發性或繼發性疾病。該活性化合物亦適用於預防。

五、發明說明(3)

由於該等物質對病理性缺氧或缺血病狀之防護作用，該等化合物可進一步用於手術中，用以防護極少供應之臟器，用於器官移植，用以防護移除之器官，用於血管造形術或心臟手術，用以防護神經系統缺血，用於休克治療，及用於預防原發性高血壓。

此外，該等化合物亦可做為細胞增生引起之疾病之治療劑，如動脈粥樣硬化，遲發型糖尿病併發症，腫瘤性疾病，纖維化性疾病，特別是肺、肝及腎之纖維化，及器官肥大及器官增生。再者，該物質可用於診斷，用以確認伴有 Na^+/H^+ 交換活性增加之疾病，例如紅血球，血小板及白血球。

可以已知之方法測定該等化合物之作用，如 N. Escobales及 J. Figueroa於 J. Membrane Biol. 120, 41-49 (1991)或 L. Counillobn, W. Scholz, H. J. Lang及 J. Pouyssergur於 Mol. Pharmacol. 44, 1041-1045 (1993)揭示者。

適用之實驗動物為小老鼠，大老鼠，天竺鼠，犬，貓，猴或豬。

因此，該化合物可做為人用及動物用藥理活性化合物。其亦可做為進一步之藥學活性化合物之中間體。

所示結構中，A 較佳為具 1 至 6 個碳原子之歧鏈或直鏈烷基，較佳具 1 至 4 個碳原子，特別是 1, 2 或 3 個碳原子，特言之，其較佳為甲基，亦較佳者為乙基，丙基，異丙基，丁基或異丁基，亦包括第二丁基，第三丁基，戊基，

五、發明說明 (4)

異戊基 (3-甲基丁基)，己基或異己基 (4-甲基戊基)。

R^1 較佳為 A，OA 或 Hal，特別是 Br 或 Cl，此外， CH_2F ， CHF_2 ， CF_3 或 C_2F_5 亦較佳。

R^2 及 R^3 較佳為相互獨立，各為 H，A-SO₂，A， CF_3 ，Cl，Br，CN 或 OA。特佳者為，該二取代基中一者為 H_3C-SO_2- ，而另一者較佳為氫。當其中一者為 A-SO₂-時，後者較佳係位於胍基團羰基之間位。亦較佳者為於 5 位具有甲磺醯基而於 2 位具有烷基 (較佳為甲基或乙基) 之苄醯基基團。

與 R^5 一樣地， R^4 較佳為 H 或 A。

當 R^4 與 R^5 一起形成伸烷基時，該伸烷基較佳係直鏈，且特佳為 $-(CH_2)_k-$ ，其中 k 為 4 或 5，或者，其較佳為

$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ， $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$ ，
 $-(CH_2)_2-NA-(CH_2)_2-$ ， $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ ，
 $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2-NA-(CH_2)_2-$ ，或 $-CO-(CH_2)_3-$ ，
 $-CO-(CH_2)_4-$ 或 $-CH_2-CO-(CH_2)_2$ 。

Ph 較佳為未經取代或經 Cl，Br，A，OA，NH₂，NHA，NA₂ 或 CF_3 單取代之苯基。

R^6 較佳為 A，特別是甲基，或者較佳為未經取代之苯基。

X 基團較佳為 O 或 NH。

所有出現一次以上之基團，如 R^4 ， R^5 或 Ph 均可相同或不同，亦即係相互獨立者。

五、發明說明 (5)

是以，本發明特別係有關於其中至少一個上述基團具有前述較佳定義之式 I 化合物。茲以下示式 Ia 至 Ih 表示某些較佳化合物，其係對應於式 I，未詳細界定之基團具式 I 所界定之定義，但其中

於式 Ia 中 R^1 為 A，且 R^2 為 $-SO_2-CH_3$ 或 $-SO_2-NH_2$ ；

於式 Ib 中 R^1 為 A，且 Ph 為未經取代或經 A 或 Hal 單取代之苯基；

於式 Ic 中 R^1 為 A，且 R^2 為 SO_2-CH_3 ；

於式 Id 中 Ph 係位於胍基團羰基之對位，為未經取代或經 A 單取代之苯基；

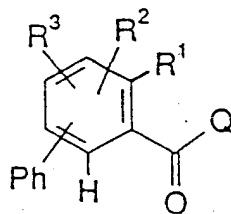
於式 Ie 中 Ph 具有式 Id 中界定之較佳定義，且 R^2 為 SO_2-A ，係位於胍基團羰基之間位；

於式 If 中 R^1 為甲基，乙基，丙基或異丙基，且 R^3 為 H；

於式 Ig 中 Ph 係位於胍基團羰基之對位，且 R^2 為 SO_2-CH_3 ，而 R^3 為 H；

於式 Ih 中 R^1 為 Hal，且 R^2 為 SO_2-A 。

本發明亦有關於製備根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及其鹽之方法，其特徵在於使式 II 化合物與胍反應



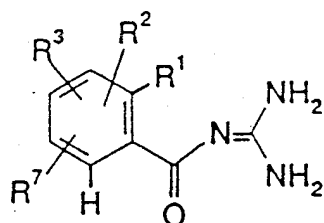
II

五、發明說明 (6)

其中 R^1 , R^2 , R^3 及 Ph 如前文所定義, 且

Q 為 Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH 或另一個反應性
酯化 OH 基團, 或可輕易親核取代之離基;

或者, 其特徵在於使式 III 苯醌基胍



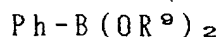
III

其中 R^1 , R^2 及 R^3 如前文所定義, 且

R^7 為 Cl, Br, I 或 O-SO₂-R⁸, 且

R^8 為 A, Ph 或 CF₃,

與式 IV 化合物反應



IV

其中 R^9 各為 H 或 A, 或共同形成含 2 至 4 個碳之伸烷基;

或者, 其特徵在於使對應於式 I 但含有一或多個可還原基
團及 / 或一或多個額外 C-C 及 / 或 C-N 鍵取代一或多個氫
原子之化合物與還原劑反應;

或者, 其特徵在於使對應於式 I 但含有一或多個可溶劑分
解之基團取代一或多個氫原子之化合物與溶劑分解劑反應
;

及 / 或其特徵在於使所得式 I 之鹼與酸反應, 形成其鹽。

或者, 可依文獻所載已知方法, 於已知適於上述反應之

五、發明說明 (7)

條件下製備式 I 化合物 (如 Houben-Weyl 之 Methods of organic chemistry, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; 紐約約翰威利父子公司出版之 Organic Reactions; 及前文提及之專利)。本文中, 可使用各種已知而本文未詳述之變化。

若需要, 起始化合物亦可當場製備, 不由反應混合物中分離而直接使用於進一步之反應, 以生成式 I 化合物。

較佳者, 係使經活化之式 II 羧酸衍生物 (特佳者其中 Q 為 Cl 或 $-O-CH_3$) 與胍反應以製備式 I 化合物。特別適用之變化反應為, 以已知方法將式 II 游離羧酸 ($Q=OH$) 轉化成該特定之經活化衍生物, 然後不經過中間體分離, 直接與胍反應。可不經中間體分離之方法例如羧基二咪唑, 二環己基羧二亞胺或 Mukayama 變異體之活化 (Angew, Chem. 91, 788-812 (1979))。

式 II 之羧酸係已知者。特言之, 其係經由 Pd- 催化之交偶合而製備, 如 Suzuki 偶合 (Synlett, 270, 1992)。較佳催化劑之實例為 $Pd(PPh_3)_4$ 或 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 。

可由適當之苯甲酸衍生物起始, 經親核芳族取代, 或與對應芳基硼酸或式 IV 酯反應, 而製備式 II 羧酸。該反應與式 III 及 IV 化合物之反應類似。茲於下文說明。

特別適用之式 IV 化合物之實例為 2-, 3- 或 4- 烷基苯基硼酸或其烷酯, 其適當時可含有額外之取代基。

式 II 反應性羧酸衍生物與胍之反應係以已知之方式進行, 較佳者, 係於質子性或非質子性或非極性惰性有機溶劑

五、發明說明 (8)

88.9.

年 月 日

修正

補充

公 告 本

中進行。

適用於式 III 與式 IV 化合物反應之溶劑於下文中說明。然而，特佳之溶劑為甲醇，THF，二甲氧基乙烷，二氧雜環己烷或其混合物，及水。適當之反應溫度為例如介於 20℃ 至溶劑之沸點之溫度。反應時間介於 5 分鐘至 12 小時。於反應中使用酸清除劑係有利的。適用之清除劑為所有不干擾反應之種類之鹼。不過，特佳係使用無機鹼，如碳酸鉀，或有機鹼，如三乙胺或吡啶，或使用過量之胍。

亦可使式 III 苄醯基胍與式 IV 化合物反應以製備根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物。可使經適當取代之苯甲酸或其衍生之反應性酸衍生物（如酸鹵化物，酯或酸酐）與胍於製備醯胺之已知及習用條件下反應，而便易地製備式 III 起始化合物。特別適用之變化反應亦為如前文所述之式 II 化合物與胍之反應。

式 IV 化合物及其製備方法係已知者。當其非為已知化合物時，其可經已知之方法製備。

式 II 化合物之製備，及式 III 化合物與式 IV 化合物之反應可依已知之方法進行，較佳係於質子性或非質子性極性惰性溶劑中進行。

於鹼或過量鹼性成份存在下進行式 II 化合物之製備或式 III 化合物與式 IV 化合物之反應亦同樣有利。適當之鹼之實例較佳為鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，碳酸鹽，醇化物或有機鹼，如三乙胺或吡啶，其可過量使用，此時，其直接做為溶劑使用。

五、發明說明(9)

特別適用之惰性溶劑為醇，如甲醇，乙醇，異丙醇，正丁醇或第三丁醇；醚，如二乙醚，二異丙醚，四氫呋喃(THF)或二氧雜環己烷；甘醇醚，如乙二醇單甲基或單乙基醚(甲基甘醇或乙基甘醇)，乙二醇二甲基醚(二甘醇二甲醚)；酮，如丙酮或丁酮；腈，如乙腈；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯；鹽胺，如六甲基磷酸三鹽胺；亞磺，如二甲基亞磺(DMSO)；氯化烴，如二氯甲烷，氯仿，三氯乙烯，1,2-二氯乙烷或四氯化碳；及烴，如苯，甲苯或二甲苯。該等溶劑與另一溶劑之混合物亦適用。

使式Ⅲ化合物與式Ⅳ化合物反應之特佳方法為，使適當之苯鹽基胍懸浮於惰性溶劑(如甲苯)中，然後使其與四(三苯基磷)鉍(O)反應，並接著滴加所需之硼酸或適當之硼酸酯(Suzuki 偶合)。

此外，可藉溶劑分解(特別是水解)或氫解由式Ⅰ化合物之功能性衍生物釋出而製備該化合物。

用於溶劑分解或氫解之較佳起始化合物為對應於式Ⅰ但不含一或多種游離胺基及 / 或羟基而含對應之經保護胺基及 / 或羟基者，較佳者含有胺基保護基團而非接連至氮原子之氫原子，特別是含有 $R'-N$ (其中 R' 為胺基保護基) 而非 NH 者；及 / 或含有羟基保護基而非羟基之氫原子者，例如，含有 OR'' (其中 R'' 為羟基保護基) 而非 OH 之對應式Ⅰ化合物。

起始化合物分子中亦可能含有多個相同或不同之經保護

五、發明說明(10)

胺基及 / 或 羥基。若所含保護性基團互不相同，則大多數之情形下，其可經選擇性地移除。

" 胺基保護基團 " 乙詞普遍為人瞭解，係指適於在化學反應中保護 (或阻隔) 胺基之基團，但於分子不同位置進行所需化學反應之後，其可輕易地被移除。典型之此類基團為 (特別是) 未經取代或經取代之醯基，芳基 (例如 2,4-二硝基苯基，DNP)，芳烷氧基甲基 (例如 苄氧基甲基，BOM)，或芳烷基 (例如 苄基，4-硝基苄基，三苯基甲基)。由於胺基保護基係於所需反應 (或一系列反應) 後移除，其性質及體積不重要；不過，較佳者含 1-20 個碳原子，特別是含 1-8 個碳原子。本發明方法中，" 醯基 " 乙詞具其最廣之定義。其包括衍生自脂肪族、芳族脂肪族、芳香族或雜環羧酸或磺酸之醯基，及特別是烷氧羰基、芳氧羰基及特別是芳烷氧羰基。該等醯基之實例為烷醯基，如乙醯基，丙醯基及丁醯基；芳烷醯基，如 苄乙醯基；芳醯基，如 苄醯基或 甲苄甲醯基；芳氧基烷醯基；如 苄氧基乙醯基；烷氧羰基，如 甲氧羰基乙氧羰基，2,2,2-三氯乙氧羰基，異丙氧羰基，第三丁氧羰基 (BOC) 或 2-碘乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，如 苄氧羰基 (CBZ)，4-甲氧基苄氧羰基或 9-芴基甲氧羰基 (FMOC)。較佳之胺基保護基為 BOC，DNP 及 BOM，及 CBZ，苄基及乙醯基。

同樣地，" 羥基保護基 " 乙詞亦普遍為人瞭解，係指適於在化學反應中保護羥基之基團，但於分子不同位置進行所需化學反應之後，其可輕易地被移除。典型之此類基團

五、發明說明 (11)

為前述未經取代或經取代之芳基、芳烷基或醯基，及烷基。因其係於所需反應或一系列反應後移除，羥基保護基團之性質及體積不重要；較佳者含1-20個碳原子，特別是含1-10個碳原子。羥基保護基團之實例包括第三丁基、苄基、對硝基苄基、對甲苯磺醯基及乙醯基，特佳者為苄基及乙醯基。

作為起始化合物之式 I 化合物功能性衍生物可以習知方法製備，例如可依前文所述標準及專利申請案之方法製備，例如使式 II 化合物與式 III 化合物（其中至少一者含有保護性基團而非氫原子）反應。

由功能性衍生物釋出式 I 化合物之反應之進行依所用之保護基團而異，例如可使用強酸，較佳者為三氟乙酸或過氧酸，或者其他強無機酸，如氫氯酸或硫酸，強有機羧酸，如三氟乙酸，或磺酸，如苯-或對-甲苯磺酸。亦可使用額外之惰性溶劑，但非一定需要。

適用之惰性溶劑較佳為有機者，例如羧酸，如乙酸；醚，如四氫呋喃（THF）或二氧雜環己烷；醯胺，如二甲基甲醯胺；鹵化烴，如二氯甲烷；及醇，如甲醇，乙醇或異丙醇；及水。上述溶劑之混合物亦適用。三氟乙酸較佳係過量使用，且不添加他種溶劑；而過氧酸則係呈與乙酸之混合物使用，其比例為9:1之70%過氧酸。裂解反應之反應溫度以介於約0至50℃為佳，較佳者介於約15至30℃（室溫）。

可於15-60℃下，使用例如40%在二氯甲烷中之三氟乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (12)

酸或在二氧雜環己烷中之 3 至 5 N HCl 裂解移除 BOC 基團；可在 15 - 50℃ 下，使用約 5 - 20% 在 DMF 中之二甲胺，二乙胺或六氫吡啶溶液裂解移除 FMOC。亦可在 15 - 30℃ 下，使用例如約 3-10% 在 DMF/水中之 2-巰基乙醇溶液裂解移除 DNP 基團。

可經氫解移除之保護基團（例如 BOM, CBZ 或苄基）可於例如催化劑（例如貴金屬催化劑，如鈀，較佳者在支持物上，如碳）存在下，與氫反應而移除。適用於本文之溶劑為前文所述者，特別之實例為醇，如甲醇或乙醇，或醃胺，如 DMF。氫解作用一般係於約 0 至 100℃ 之溫度及約 1 至 200 巴之壓力下進行，較佳為 20-30℃ 及 1-10 巴下。例如，在 20-30℃ 下，於 5-10% 之 Pd/C 上，於甲醇中氫解 CBZ 之成功率極高。

此外，可以酸將式 I 化合物之鹼轉化為對應之酸加成鹽。適用於此反應之酸為可產生生理無害性鹽者。因此，可使用無機酸，如硫酸，硝酸，氫鹵酸（如氫氯酸或氫溴酸），磷酸（如正磷酸），胺基磺酸；及有機酸，特別是脂肪族，脂肪族環類，芳族脂肪族，芳香族或雜環單-或多元羧酸，磺酸或硫酸，其實例為甲酸，乙酸，丙酸，新戊酸，二乙基乙酸，丙二酸，琥珀酸，庚二酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，乳酸，酒石酸，蘋果酸，苯甲酸，水楊酸，2-或 3-苯基丙酸，檸檬酸，葡糖酸，抗壞血酸，菸鹼酸，異菸鹼酸，甲-或乙磺酸，乙二磺酸，2-羥基乙磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸，苯單-及二-磺酸，及十二基硫酸

五、發明說明 (13)

。可
可使用式 I 化合物及其生理無害性鹽製備醫藥製劑，特別是使用非化學性方法。此時，其可與至少一種固態、液態及 / 或半液態載劑物質或輔助劑與 (若需要) 一或多種額外之活性化合物混合，製成適當之劑型。

此外，本發明係關於一種組合物特別是醫藥製劑，其含有至少一種式 I 化合物及 / 或其生理無害性鹽。

該等製劑可作為人用或動物用藥劑。適當之載劑物質為適用於經腸 (例如口服)、非經腸或局部施用而不與該新穎化合物反應之有機或無機物質，例如，水，植物油，苧醇，聚乙二醇，三乙酸甘油酯，明膠，碳水化合物，如乳糖或澱粉，硬脂酸鎂，滑石粉，羊毛脂，及凡士林。用於口服時，可製成特別是錠劑，經包覆之錠劑，膠囊，糖漿，果汁或滴劑；用於肛門施用時，可製成栓劑；用於非經腸道施用時，可製成溶液劑 (較佳為油性或水性溶液)，及懸浮液劑，乳液劑或植入物；用於局部施用時，可製成油膏劑，軟膏劑，糊劑，洗劑，膠劑，噴霧劑，泡沫劑，氣溶膠劑，溶液劑 (例如，含於乙醇或異丙醇等醇，乙腈，DMF，二甲基乙醯胺，1,2-二丙醇，或其與另一者及 / 水之混合物中之溶液)，或粉劑。該新穎化合物亦可冷凍乾燥，而所得凍乾可用以製備注射用製劑。

特別用於局部施用時，脂小體製劑亦適用。所示製劑可經滅菌及 / 或含有輔助劑，如潤滑劑，防腐劑，安定劑及 / 或溼潤劑，乳化劑，影響滲透壓之鹽，緩衝劑，呈色劑

五、發明說明 (14)

，調味劑及 / 或香料。若需要，其亦可含有一或多種他種活性化合物，例如一或多種維他命。

式 I 化合物及其生理無害性鹽可施用於人或動物，特別是哺乳動物，如猴，犬，貓，大老鼠或小老鼠，且可用以治療人及動物體，及用於控制疾病，特別是用於治療及 / 或預防心臟血管系統之障礙。因此，其適用於治療心律不整，特別是由缺氧引起者，心絞痛，梗塞，神經系統缺血，如中風或腦水腫，休克，及用於預防。

該物質亦可作為治療與細胞增殖有關之疾病之製劑，如動脈粥樣硬化，遲發性糖尿病併發症，腫瘤疾病，纖維變性及器官肥大及增生。

於本文中，本發明化合物一般係依已知之抗心律不整劑（如 aprindine）類似之方法施用，每劑量單位較佳之劑量介於約 0.01 至 5 毫克，特別是介於 0.02 至 0.5 毫克。每日劑量較佳介於 0.0001 至 0.1，特別是介於 0.0003 至 0.01 毫克 / 公斤體重。不過，每一特定病患之特異劑量依多種因素而定，例如，所用之特定化合物之效力，年齡，體重，一般健康狀況，性別，飲食，施用之時間及途徑，排泄速度，併用之藥劑及待治之特定疾病之嚴重性。較佳為口服。

下文實例中，" 慣例處理 " 乙詞表示：" 若需要，添加水，並用有機溶劑萃取（如乙酸乙酯），分離各相，於硫酸鈉上乾燥有機層，過濾並蒸發濃縮，且以層析及 / 或結晶法純化殘餘物 "。

五、發明說明 (15)

實例 1

煮沸 1.8 克 2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯 (可使 3-甲磺醯基-4-溴-6-甲基苯甲酸甲酯與甲苯硼酸反應而製得) 與 1.5 克胍於 50 毫升甲醇中之溶液五小時，然後移除溶劑。以水處理殘餘物，抽氣濾過結晶，以稀氫氧化鈉溶液處理之。濾過固態殘餘物，以乙醇再結晶，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺，熔點：222-224℃。

使胍與下示反應物類似地反應，得下示化合物：

與 2-乙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-異丙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-異丙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丁基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丁基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-(2-丁基)-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-(2-丁基)-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

五、發明說明(16)

與 2-甲基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺，熔點：249-252℃；

與 2-乙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-異丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-異丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丁基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丁基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-(2-丁基)-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-(2-丁基)-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-乙基-4-(3-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-(3-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氯-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-氯-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-溴-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-溴-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

應，得 N-二胺基亞甲基-2-氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-三氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-三氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-五氟乙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-五氟乙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-甲氧基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲氧基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氰基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-氰基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-硝基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-硝基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺；

與 2-乙炔基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙炔基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺。

實例 2

將 700 克 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺 (可依實例 1 製備) 懸浮於 50 毫升水中，攪拌中將 1.8 毫升 1N HCl 加至該懸浮液中。過濾及冷凍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

乾燥之後得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽，熔點：205℃。

依類似方法由游離鹼製備下示鹽酸鹽：

N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-丙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-異丙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-丁基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-(2-丁基)-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-異丙基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-丁基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-(2-丁基)-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-苯基-5-甲磺醯基苯甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項，再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-氯-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯
甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-溴-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯
甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯
基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-三氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺
醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-五氟乙基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺
醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-甲氧基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯
基苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-氟基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基
苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-硝基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基
苯甲醯胺鹽酸鹽；

N-二胺基亞甲基-2-乙炔基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯
基苯甲醯胺鹽酸鹽。

實例 3

將 10 毫克肆(三苯基膦)-Pd(0) 及 1.8 克 Na_2CO_3 溶於 15 毫
升水中，接著加至 6.02 克 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-溴
-5-甲磺醯基苯甲醯胺 (可使 2-甲基-4-溴-5-甲磺醯基苯
甲醯胺與胍於三乙胺存在下反應而製得) 於 100 毫升甲苯

五、發明說明 (20)

中之懸浮液中，加熱反應混合物至 50-60 °C。然後滴加溶於 20 毫升乙醇中之 3 克 3-甲基苯基硼酸，於 90°C 下攪拌混合物兩小時。過濾，移除溶劑及"慣例處理"後，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(3-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺，經與稀鹽酸或甲磺酸水溶液反應並冷凍乾燥後，得對應之鹽酸鹽或甲磺酸酯。

使下示反應物與 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-溴-5-甲磺醯基苯甲醯胺類似地反應，得下示化合物：

與 2,4-二甲基苯基硼酸反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(2,4-二甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

與 2,4-二氯苯基硼酸反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(2,4-二氯苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽，熔點：209-211°C；

與 4-甲氧基苯基硼酸反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-甲氧基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

與 4-氟苯基硼酸反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-氟苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽，熔點：235-237°C；甲磺酸酯熔點：191-194°C；

與 3,5-雙(三氟甲基苯基)硼酸反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-[3,5-雙(三氟甲基苯基)]-5-甲磺醯基苯甲醯胺，熔點：190-194°C；甲磺酸酯熔點：150°C；

與 3-溴苯基硼酸反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(3-溴苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

與 2,4-二甲氧基苯基硼酸反應，得 N-二胺基亞甲基-2-

五、發明說明 (21)

甲基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺鹽酸鹽；

與3,5-二氯苯基硼酸反應，得N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(3,5-二氯苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺，熔點：215-218℃；甲磺酸酯，熔點：231-233℃。

實例 4

將1.0克2-乙基-3-甲磺醯基-4-苯基-苯甲酸[可使2-乙基-3-甲磺醯基-4-溴苯甲酸甲酯與苯基硼酸在肆(三苯基膦)-Pd(0)存在下反應然後水解而製得]溶於15毫升1-甲基吡咯啉酮中，將0.67克1-甲基-2-氯吡啶鎢氯化物加至該溶液中，然後攪拌15分鐘。然後加入0.9克氯胍及2.6毫升二異丙基乙基胺，於室溫下攪拌混合物一小時。經"慣例處理"後得N-二胺基亞甲基-2-乙基-3-甲磺醯基-4-苯基苯甲醯胺。

依類似方法製備下示化合物：

以2-甲基-3-甲磺醯基-4-(3-氯苯基)-苯甲酸製得N-二胺基亞甲基-2-甲基-3-甲磺醯基-4-(3-氯苯基)-苯甲醯胺；

以2-硝基-3-甲磺醯基-4-(4-甲氧基苯基)-苯甲酸製得N-二胺基亞甲基-2-硝基-3-甲磺醯基-4-(4-甲氧基苯基)-苯甲醯胺；

以2-氟基-3-甲磺醯基-4-苯基苯甲酸製得N-二胺基亞甲基-2-氟基-3-甲磺醯基-4-苯基苯甲醯胺；

以2-乙炔基-3-甲磺醯基-4-(4-氯苯基)-苯甲酸製得N-

五、發明說明 (22)

二胺基亞甲基-2-乙炔基-3-甲磺醯基-4-(4-氯苯基)-苯甲醯胺；

以 2-氟-3-甲磺醯基-4-苯基苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-氟-3-甲磺醯基-4-苯基苯甲醯胺；

以 2-二氟甲基-3-甲磺醯基-4-苯基苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-二氟甲基-3-甲磺醯基-4-苯基苯甲醯胺；

以 2-氟甲基-3-甲磺醯基-4-(4-甲基苯基)苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-氟甲基-3-甲磺醯基-4-(4-甲基苯基)苯甲醯胺。

實例 5

依類似實例 4 之方法，使 1.0 克 2-乙基-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲酸 [可使 2-乙基-3-胺基磺醯基-4-溴苯甲酸甲酯與苯基硼酸在肆(三苯基膦)-Pd(0)存在下反應然後水解而製得] 與 0.9 克氯胍反應而製備 N-二胺基亞甲基-2-乙基-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲醯胺。

依類似方法製備下示化合物：

以 2-甲基-3-胺基磺醯基-4-(3-氯苯基)-苯甲酸甲酯製得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-3-胺基磺醯基-4-(3-氯苯基)-苯甲醯胺；

以 2-硝基-3-胺基磺醯基-4-(4-甲氧基苯基)-苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-硝基-3-胺基磺醯基-4-(4-甲氧基苯基)-苯甲醯胺；

以 2-氟基-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-氟基-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲醯胺；

五、發明說明 (23)

以 2-乙炔基-3-胺基磺醯基-4-(4-氯苯基)苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-乙炔基-3-胺基磺醯基-4-(4-氯苯基)苯甲醯胺；

以 2-氟-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-氟-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲醯胺；

以 2-二氟甲基-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-二氟甲基-3-胺基磺醯基-4-苯基苯甲醯胺；

以 2-氟甲基-3-胺基磺醯基-4-(4-甲基苯基)苯甲酸製得 N-二胺基亞甲基-2-氟甲基-3-胺基磺醯基-4-(4-甲基苯基)苯甲醯胺。

實例 6

依類似實例 1 之方法，使 1.8 克 2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯（可使 3-胺基磺醯基-4-溴-6-甲基苯甲酸甲酯與甲苯基硼酸反應而製得）與 1.5 克 胍在甲醇中反應，製備 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺。

使胍與下示反應物類似地反應，得下示化合物：

與 2-乙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-異丙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯

五、發明說明 (24)

反應，得 N-二胺基亞甲基-2-異丙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丁基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丁基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-(2-丁基)-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-(2-丁基)-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-乙基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丙基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丙基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-異丙基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-異丙基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-丁基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-丁基-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-(2-丁基)-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-(2-丁基)-4-苯基-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-乙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

五、發明說明 (25)

應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氯-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-氯-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-溴-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-溴-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-三氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-三氟甲基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-五氟乙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-五氟乙基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-甲氧基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-甲氧基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-氰基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-氰基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-硝基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反

五、發明說明 (26)

應，得 N-二胺基亞甲基-2-硝基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺；

與 2-乙炔基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲酸甲酯反應，得 N-二胺基亞甲基-2-乙炔基-4-(4-甲基苯基)-5-胺基磺醯基苯甲醯胺。

實例 7

依類似實例 1 之方法與胍反應，製得下示化合物：

以 2-三氟甲基-5-苯基苯甲酸甲酯製得 N-二胺基亞甲基-2-三氟甲基-5-苯基苯甲醯胺；

以 2-溴-5-苯基苯甲酸甲酯製得 N-二胺基亞甲基-2-溴-5-苯基苯甲醯胺；

以 2-甲基-5-苯基苯甲酸甲酯製得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-5-苯基苯甲醯胺；

以 2-甲基-5-(4-甲基苯基)苯甲酸甲酯製得 N-二胺基亞甲基-2-甲基-5-(4-甲基苯基)苯甲醯胺。

下文實例係有關醫藥製劑。

實例 A：注射用小瓶

以 2N 鹽酸調整 100 克式 I 活性化合物及 5 克磷酸氫二鈉於 3 升雙重蒸餾水中之溶液 pH 至 6.5，滅菌過濾，分裝至注射用小瓶中，無菌下冷凍乾燥之，於無菌條件下封閉小瓶。各注射小瓶含 5 毫克活性化合物。

實例 B：栓劑

使 20 毫克式 I 活性化合物之混合物融熔於 100 克大豆卵磷脂與 1400 克可可亞奶油中，將混合物傾入鑄模中，冷卻

五、發明說明 (27)

之。各栓劑含20毫克活性化合物。

實例 C：溶液劑

製備1 克式 I 活性化合物，9.38克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，28.48克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 與0.1 克氯化苄烷鎂於940 毫升雙重蒸餾水中之溶液。調整溶液之pH至6.8，調整體積至1 升，以輻射滅菌。此溶液可製成眼用滴劑型態。

實例 D：軟膏劑

於無菌條件下混合500 毫克式 I 活性化合物與99.5克凡士林。

實例 E：錠劑

以習用方法將含1 公斤式 I 活性化合物，4 公斤乳糖，1.2 公斤馬鈴薯澱粉，0.2 公斤滑石粉與0.1 公斤硬脂酸鎂之混合物壓製成錠，使每錠含10毫克活性化合物。

實例 F：包覆錠劑

以類似實例 E 之方法製錠劑，然後以習用方法包覆含蔗糖，馬鈴薯澱粉，滑石粉，鹿角菜及呈色劑之包衣。

實例 G：膠囊

依習用方法將2 公斤式 I 活性化合物填充至硬明膠膠囊中，使每一膠囊含20毫克活性化合物。

實例 H：安瓶

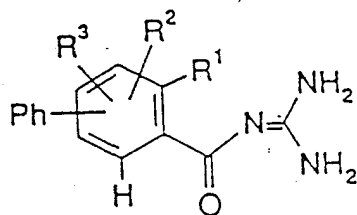
將1 公斤式 I 活性化合物於60升雙重蒸餾水中之溶液分裝至安瓶中，於無菌條件下冷凍乾燥，並於滅菌條件下封閉安瓶。每一安瓶含10毫克活性化合物。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

芳基苄醯基胍，其製備方法，及含有此芳基苄醯基胍之醫藥組合物

386938

本發明揭示一種式 I 芳基苄醯基胍

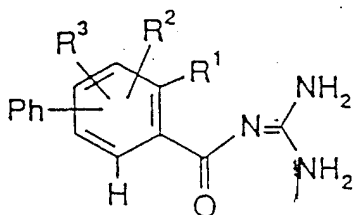


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 Ph 具特定意義，及其生理無害性鹽，其具有抗心律不整性質，且可做為細胞 Na^+ / H^+ 交換抑制劑 (antiporter inhibitor)。

英文發明摘要 (發明之名稱：

ARYLBENZOYLGUANIDINES, THE PREPARATION PROCESS THEREOF, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING THE SAME

Arylbenzoylguanidines of the formula I



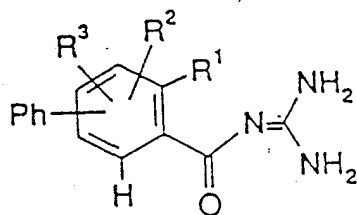
in which R^1 , R^2 , R^3 and Ph have the given meanings, and also the physiologically harmless salts thereof, exhibit antiarrhythmic properties and act as inhibitors of the cellular Na^+ / H^+ antiporter.

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

芳基苄醯基胍，其製備方法，及含有此芳基苄醯基胍之醫藥組合物

386938

本發明揭示一種式 I 芳基苄醯基胍

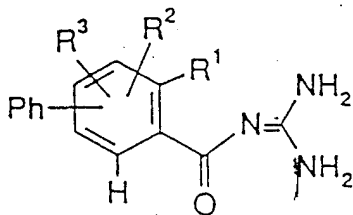


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 Ph 具特定意義，及其生理無害性鹽，其具有抗心律不整性質，且可做為細胞 Na^+ / H^+ 交換抑制劑 (antiporter inhibitor)。

英文發明摘要 (發明之名稱：

ARYLBENZOYLGUANIDINES, THE PREPARATION PROCESS THEREOF, AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING THE SAME

Arylbenzoylguanidines of the formula I



in which R^1 , R^2 , R^3 and Ph have the given meanings, and also the physiologically harmless salts thereof, exhibit antiarrhythmic properties and act as inhibitors of the cellular Na^+ / H^+ antiporter.

386988

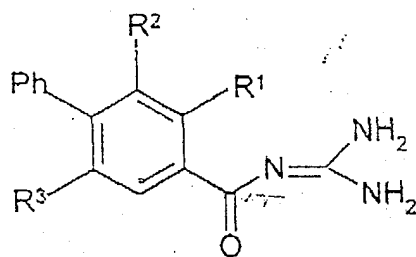
公告本

第~~八四一〇七五八九~~號專利申請案
中文補充說明書(八十七年十一月)

修正
87年11月(88)
補充

藥理測試報告

如下通式：



R^2 為 H

Me 為 甲基

實例/頁數 /行數	m.p.[°C]	R^1	R^3	Ph	$IC_{50}^{1)}[M]$
2/21/1	205	Me	-SO ₂ Me	4-Me-苯基	2.5×10^{-8}
1/19/1	249-252	Me	-SO ₂ Me	苯基	1.9×10^{-8}
3/23/11	209-211	Me	-SO ₂ Me	2,4-二-Cl-苯基	4.2×10^{-8}
3/23/18	191-194	Me	-SO ₂ Me	4-F-苯基	3.2×10^{-8}
3/24/3	231-233	Me	-SO ₂ Me	3,5-二-Cl-苯基	1.3×10^{-7}
3/23/21	150	Me	-SO ₂ Me	3,5-二-CF ₃ -苯基	2.8×10^{-6}

1) Na^+/H^+ -依賴性 Na^+ -吸收之最大抑制作用一半值

測試式 I 化合物之藥理活性，包括於兔子紅血球藉 Na^+/H^+ 交換抑制劑之 Na^+/H^+ 依賴性 Na^+ 吸收抑制作用。

此等研究係依照Morgan與Canessa於J. Membrane bio. 1990, 118, 193-214所述之程序進行。

386988

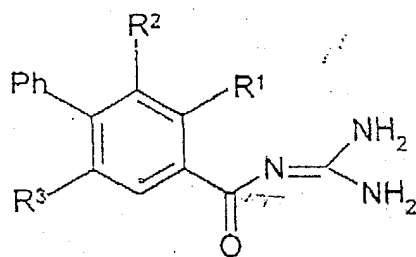
公告本

第~~八四一〇七五八九~~號專利申請案
中文補充說明書(八十七年十一月)

修正
87年11月(88)
補充

藥理測試報告

如下通式：



R^2 為 H

Me 為 甲基

實例/頁數 /行數	m.p.[°C]	R^1	R^3	Ph	$IC_{50}^{1)}[M]$
2/21/1	205	Me	-SO ₂ Me	4-Me-苯基	2.5×10^{-8}
1/19/1	249-252	Me	-SO ₂ Me	苯基	1.9×10^{-8}
3/23/11	209-211	Me	-SO ₂ Me	2,4-二-Cl-苯基	4.2×10^{-8}
3/23/18	191-194	Me	-SO ₂ Me	4-F-苯基	3.2×10^{-8}
3/24/3	231-233	Me	-SO ₂ Me	3,5-二-Cl-苯基	1.3×10^{-7}
3/23/21	150	Me	-SO ₂ Me	3,5-二-CF ₃ -苯基	2.8×10^{-6}

1) Na^+/H^+ -依賴性 Na^+ -吸收之最大抑制作用一半值

測試式 I 化合物之藥理活性，包括於兔子紅血球藉 Na^+/H^+ 交換抑制劑之 Na^+/H^+ 依賴性 Na^+ 吸收抑制作用。

此等研究係依照Morgan與Canessa於J. Membrane bio. 1990, 118, 193-214所述之程序進行。

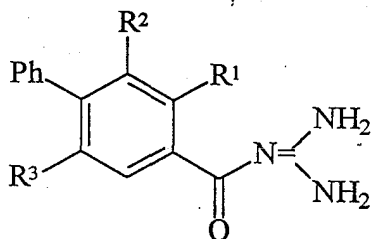
88. 9. -4 修正
年 月 日
補充

公告本

六、申請專利範圍

386988

1 一種式 I 芳基苯醯基胍



I

其中

R¹ 為 A,

R² 為 H,

R³ 為 -SO_n-R⁶,

R⁶ 為 A,

A 為具 1 至 4 個碳原子之烷基,

Ph 為苯基, 其可未經取代或經 A, F, Cl 或 CF₃ 單一或二取代,

n 為 1,

及其生理無害性鹽。

- 2 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 芳基苯醯基胍, 其係 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺。
- 3 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 I 芳基苯醯基胍及其鹽之方法, 其特徵在於使式 II 化合物與胍或氮胍反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

386988

此等結果清楚顯示，所請化合物係可作為 Na^+/H^+ 交換抑制劑，其抑制 Na^+/H^+ 交換，故係適於預防心臟疾病且呈現良好之心臟保護效果。該結果清楚顯示該化合物對於治療心律不整、梗塞及病理性缺氧傷害或缺血損傷之活性。

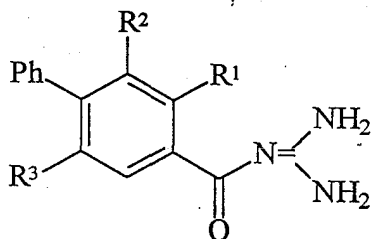
88. 9. -4 修正
年 月 日
補充

公告本

六、申請專利範圍

386988

1 一種式 I 芳基苯醯基胍



I

其中

R¹ 為 A,

R² 為 H,

R³ 為 -SO_n-R⁶,

R⁶ 為 A,

A 為具 1 至 4 個碳原子之烷基,

Ph 為苯基, 其可未經取代或經 A, F, Cl 或 CF₃ 單一或二取代,

n 為 1,

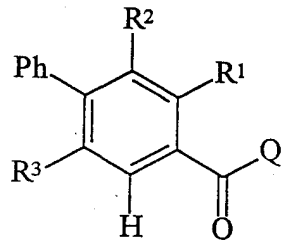
及其生理無害性鹽。

- 2 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 芳基苯醯基胍, 其係 N-二胺基亞甲基-2-甲基-4-(4-甲基苯基)-5-甲磺醯基苯甲醯胺。
- 3 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 I 芳基苯醯基胍及其鹽之方法, 其特徵在於使式 II 化合物與胍或氮胍反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

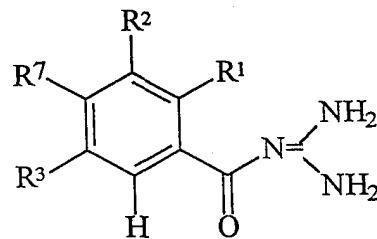
訂

六、申請專利範圍



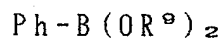
II

其中 R^1 , R^2 , R^3 及 Ph 如前文所定義, 且
 Q 為 Cl, Br, $O(C_1-C_4)$ 烷基或 OH; 或者
 其特徵在於使式 III 苯醌基胍



III

其中 R^1 , R^2 及 R^3 如前文所定義, 且
 R^7 為 Cl, Br, I 或 $O-SO_2-R^8$, 且
 R^8 為 A, Ph 或 CF_3 ,
 與式 IV 化合物反應



IV

其中 R^9 各為 H 或 A, 或共同形成含 2 至 4 個碳之伸烷基
 ; 或者
 其特徵在於使對應於式 I 但含有一或多個可還原基團

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

及 / 或一或多個額外 C - C 及 / 或 C - N 鍵取代一或多個
氫原子之化合物與還原劑反應；或者

其特徵在於使對應於式 I 但含有一或多個可溶劑分解
之基團取代一或多個氫原子之化合物與溶劑分解劑反
應；及 / 或

其特徵在於使所得式 I 之鹼與酸反應，形成其鹽。

4. 一種用以治療及預防心律不整、心絞痛及梗塞之醫藥組
合物，其係含有至少一種根據申請專利範圍第 1 項之式
I 芳基苄醯基胍及 / 或其一種生理無害性鹽。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 芳基苄醯基胍或其生理
無害性鹽，係用以製備治療及預防心律不整、心絞痛及
梗塞之藥劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂