

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 型 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	新尿素衍生物
	英 文	Neue Harnstoffderivate
二、發明 創作人	姓 名	三、約亨·安托而 Jochen Antel 德 國 GERMANY
	國 籍	德國 31848 巴特明德市勞恩奧爾街 63 號 Lauenauer Str. 63, D-31848 Bad Münster, GERMANY
	住、居所	四、賴因哈德·布律克訥 Reinhard Brückner 德 國 GERMANY 德國 30559 漢諾威市霍姆堡路 8 號 Homburgweg 8, D-30559 Hannover, GERMANY
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

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

申請日期	
案 號	
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	新尿素衍生物
	英 文	Neue Harnstoffderivate
二、發明 創作人	姓 名	五、克里絲汀娜·亞克厚特 Christian Eeckhout 比 利 時 BELGIUM
	國 籍	德國 29690 林維德市布綠特路 14 號 Blütenweg 14, D-29690 Lindwedel, GERMANY
	住、居所	六、格哈德-威廉·比稜貝爾格 Gerhard-Wilhelm Bielenberg 德 國 GERMANY 德國 31061 艾斐德市后茨爾街 16 A Holzerstraße 16 A, D-31061 Alfeld, GERMANY
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

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

(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： 案號： ， ☒有 ☐無主張優先權
1997 年 8 月 27 日 197 37 274.0

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.)

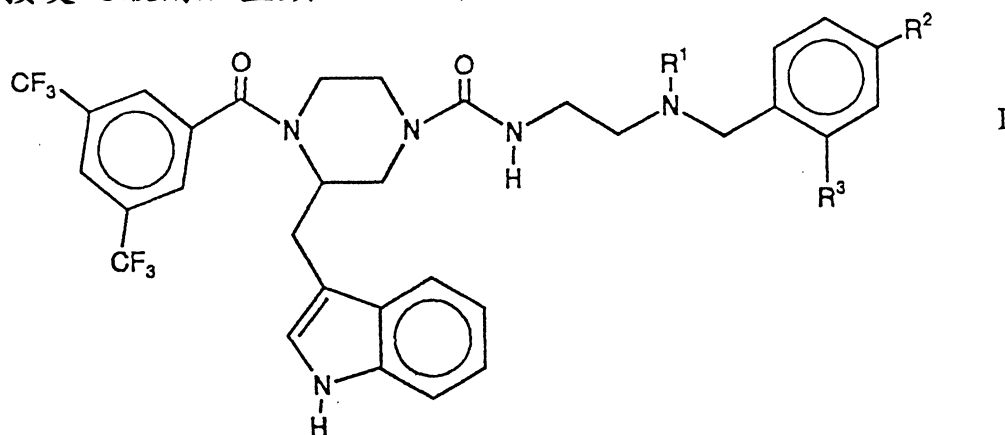
本發明係關於一種新尿素衍生物，其中一個氮原子為一哌嗪環之組成部份，而另一個則係由一苯甲基氨基乙基根所取代。此新尿素衍生物以透過其拮抗神經激肽受體之特徵，並在治療大型哺乳動物—尤其是人類—之胃腸系統的機能性及發炎性疾病上，有良好之功效而顯特出。此外，本發明亦關於包含此種新化合物之藥品，及製備此種化合物之方法。

本發明之任務係以發展新的有效物質，以治療胃腸系統機能性及發炎性疾病為基礎。

由歐洲專利申請案公告第 655 442 號中，業已習知有拮抗神經激肽受體之特性的哌嗪衍生物。

目前已發現者，為一新的哌嗪衍生物族群，在其 2 位置由一吲哚甲基根所取代，而其中哌嗪環之 4 位置之氮，係帶有苯甲基氨基乙基取代組之一尿素骨架的部份，此顯示了一個良好功效，使其在治療胃腸系統之機能性及發炎性疾病時極為合適。此外，本發明合適之被取代族群，由一良好之可接受性及一良好之可口服使用性而顯特出。

因此，本發明之主題係式 I 之新化合物，及其生理上可接受之酸附加鹽類，以及由此化合物所製備之藥品，



五、發明說明 (2.)

其中，

R^1 代表氫或低烷基，

R^2 代表氫或鹵素，及

R^3 代表氫或低烷氧。

在式 I 之化合物中，取代組若代表或包含低烷基，則其可為直鏈或分枝，且含有 1 至 4 個，較佳則含有 1 至 2 個碳原子。

若 R^1 代表低烷基，則較佳者為甲基。

若取代組 R^2 代表鹵素，則較佳者為氟。

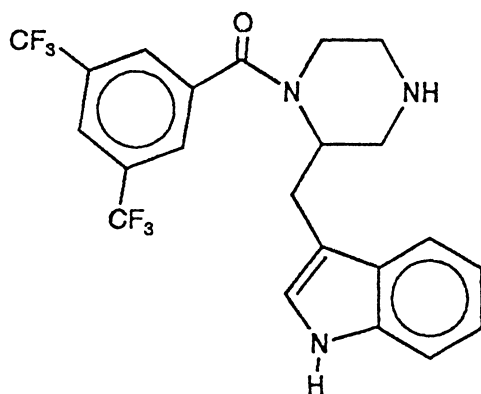
若取代組 R^3 代表低烷氧，則較佳者為甲氧基。

較佳者為式 I 之化合物，其中 R^2 代表氫而 R^3 代表甲氧基；或式 I 之化合物，其中 R^2 代表氟而 R^3 代表氫。

此 1H-吲哚-3-基-甲基根，較佳者係置於 哌嗪環之 2R 位置。

此種化合物可以習知之方法製備。尤其合宜者可製備式 I 之化合物，其中將

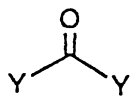
a) 式 II 之化合物，



II

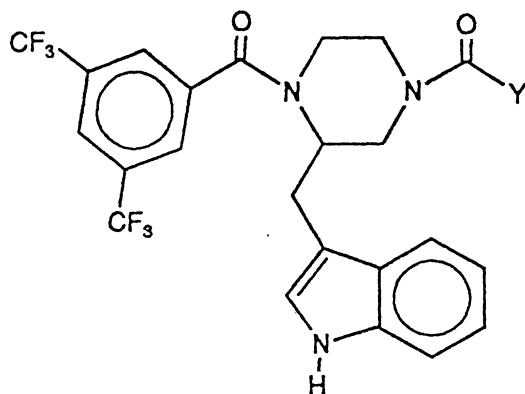
與通式 III 之一活性羰基化合物反應，

五、發明說明 (3.)



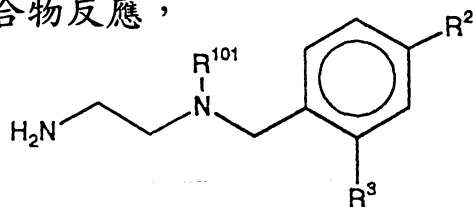
III

其中，Y 代表一通過一級或二級胺的親中子性之襲擊後被排擠之游離組，形成通式 IV 之一氮甲鹽基化合物，



IV

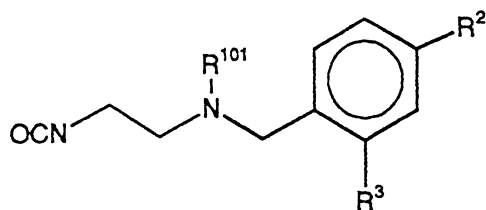
其中 Y 有上述意義，只要將游離組 Y 透過離析，可由式 IV 之一化合物中產生一種酸，為式 IV 所製得之化合物添加一非親中子性之有機鹼基，隨後將式 IV 之化合物與通式 V 之一化合物反應，



V

其中 R^{101} 代表低烷基或一氨基保護組，且 R^2 及 R^3 有上述意義，並將一全能之保護組 R^{101} 再度分離，或

b) 此式 II 之化合物與通式 VI 之一化合物反應，



VI

其中， R^{101} 、 R^2 及 R^3 有上述意義，隨後並將一全能之氨基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

約

五、發明說明 (4.)

保護組 R^{101} 再度分離，且在有需要時，將式 I 所製得之一化合物，其中 R^1 代表氫；烷基化為式 I 之一化合物，其中 R^1 代表低烷基，並在有需要時將式 I 所製得之一化合物轉化為其酸附加鹽類，或將一酸附加鹽類轉化為式 I 之游離化合物。

符合此目的之方法，可根據方法變體 a)，首先將式 II 之一化合物，與式 III 之一活性羰基化合物，反應成為式 IV 之一氮甲醯基化合物，其可直接於原位，在此情況下，在添加一個非親中子性之有機鹼基後，以一式 V 之胺反應而成。作為式 III 化合物中之游離組 Y，合適者例如鹵素，較佳者為氯、三鹵素甲氧基組；較佳者為三氯甲氧基組，或亦為咪唑基組。作為式 III 之活性羰基化合物，較佳可使用者為碳醯氯、重-(三氯甲基)-碳酸鹽(三碳醯氯)、氯甲酸-三氯甲基酯(二碳醯氯)，或羰基二咪唑。在將式 V 之一胺與式 IV 之一氮甲醯基化合物反應時，游離組 Y 由式 IV 之化合物被排擠。若由此釋放組 Y 可產生一個酸，則式 IV 之化合物可在與式 V 之化合物反應前，有目的地添加一個非親中子性之有機鹼基。如果 Y 例如代表的是氯，則此在 Y 離析時所形成之鹽酸，可透過添加一前述之鹼基而被捕捉住。在此反應混合物中合適作為非親中子性之鹼基者，有水溶性之有機鹼基，如三元氮鹼基，例如含氮之 N-烷基化雜環，如 N-低烷基-嗎啉、或 N-低烷基-哌嗪、或三元之低烷基胺及吡啶，如舉例來說為三乙基胺、三丙基胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、4-二乙基氮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5.)

基吡啶，或 4-吡咯基吡啶。以餘量加入之鹼基，亦可作為溶劑使用。反應順序可作為一爐共冶反應，在一個極性質子惰性溶劑如一個部份鹵化的低碳氫化合物—例如二氯甲烷，於溫度介於攝氏-20 度與室溫間—較佳者為在室溫下一進行。

此式 II 之化合物與式 VI 之一異氰酸物的反應，可根據方法變體 b)，以習知之方法完成。式 VI 之化合物，可例如由式 V 之胺，透過與合適的活性羰基化合物反應而製得。作為活性之羰基化合物，合適者例如式 III 之化合物。符合此目的者，首先由式 V 之一胺製備式 VI 之一異氰酸物，隨後並將之直接在原來位置與式 II 之一化合物反應。此反應順序可在上述用作製備式 I 之化合物的情況下，根據方法變體 a) 所提供之條件，作為單一步驟反應來進行。符合此目的者，可在此反應混合物中，加入一與酸結合之試劑。作為與酸結合之試劑，合適者如前述之非親中子性鹼基。

作為氨基保護組 R^{101} ，可列入考慮者例如在肽化學中習知之氨基保護組，其根據習知之方法進行，及可再度分離。合適之保護組例如係由 Plenum Press 於 1973 年出版 J.A.W. McOmie 所著之「Protective Groups in Organic Chemistry」，或 Wiley and Sons 於 1991 年出版 T.W. Green 與 P.G.M. Wuts 所著之「Protective Groups in Organic Synthesis」中習知。

例如作為氨基保護組 R^{101} 合適在酸性及鹼性環境中大致上穩定之組別，其可在氫解性條件下受離析。在此計有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6.)

例如苯基低烷基氧羰基組，例如苯甲基氧羰基組（以下簡稱為 CbO）。較佳作為氨基保護組 R^{101} 者，可使用苯甲基氧羰基組，其可以習知之方法，例如透過催化性氫化而被解析，以製得式 I 之化合物，其中 R^1 代表氫。保護組之解析可以在一於反應條件下呈惰性之有機溶劑如一低脂肪醚—例如四氫呋喃（以下簡稱為 THF）或二乙基醚、低醇—例如甲醇或乙醇、或有機酸類—例如低脂肪羧酸如乙酸、或此種溶劑之混合物，及在一種氫化催化劑之存在下完成。作為氫化催化劑，合適者例如貴重金屬催化劑，如活化碳上之鈀。符合此目的者，將此反應在室溫下進行。一個合適作用於氫化之氫氣壓力，係介於 2 與 7 巴之間，較佳者介於 3 與 5 巴之間。

此式 I 之化合物，其中 R^1 代表氫，在有需要時，可根據用以氨基烷基化之習知方法，轉化為式 I 之化合物，其中 R^1 代表低烷基者。在此可將式 I 之化合物，例如透過與低脂肪醛如甲醛的反應，還原性地烷基化。此反應可在將胺還原性地烷基化之一般條件下一例如在一催化性氫化之條件下進行。作為氫化催化劑，合適者為金屬催化劑如蘭尼-鎳。作為溶劑則可較佳地使用低醇。此催化性氫化可在先前所述將氨基保護組 R^{101} 氫解性離析之條件下進行。

另一烷基化之可能性，係將式 I 之化合物—其中 R^1 代表氫者，與低脂肪烷基鹵化物如溴化烷基或碘化烷基—較佳者為碘化甲基、硫化烷基或烷基磺酸酯—在親中子性取代反應之一般情況下反應。此反應可在一極性質子惰性溶

五、發明說明 (7.)

劑如二甲基甲醯胺(以下簡稱為 DMF)、二甲基氧化硫(以下簡稱為 DMSO)或乙腈中,溫度介於攝氏-20 度與攝氏 100 度間一較佳者為介於攝氏 60 度與攝氏 90 度間,且在使用一種酸結合試劑下進行。作為酸結合試劑,合適者例如上述用以將式 IV 之化合物與式 V 化合物反應時,所提供之有機鹼基。

作為式 I 化合物生理上可接受之鹽類,可考慮者有其鹽類與無機酸類一例如硫酸、磷酸或鹵化氫酸類,較佳者為氯化氫;或與有機酸類一例如低脂肪單、雙或三羧酸類如蘋果酸、反丁烯二酸、乳酸、酒酸、檸檬酸;或與磺酸類一例如低烷基磺酸如甲烷磺酸、或在此情況下於苯環中為鹵素或低烷基取代之苯磺酸類如 p-甲苯磺酸。

此式 I 之化合物,可以習知之方式,由反應混合物中分離及純化。酸附加鹽類可以一般之方式,轉化為游離鹼基,而其可在有需要時,以習知之方式,轉化為藥理上可接受之酸附加鹽類。

此式 I 之化合物包含一個消旋碳原子,即在 哌 嗪-基本骨架之 2 位置負載有 1H-吡 啶-3-基-甲基根之碳原子。因此式 I 化合物可以多個立體同份異構體之形式出現。本發明不但包括光學同份異構體之混合物,也包括式 I 化合物之純化同份異構體。較佳者為式 I 之化合物,其中之吡 啶甲基根係位於 哌 嗪環之 2R 位置者。

如果式 I 之化合物在合成時,採用式 II 起始化合物的光學同份異構體之混合物,則此式 I 之化合物亦會以光學同

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

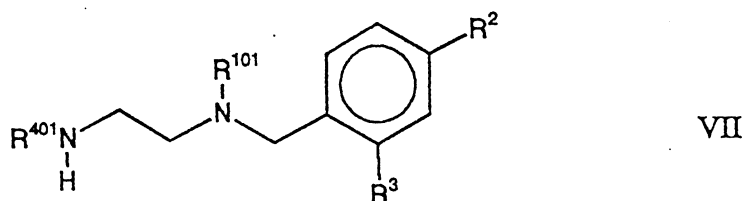
訂

五、發明說明 (8.)

份異構體之形式製得。此立體化學單一之式 I 化合物，可由光學同份異構體之混合物，以習知之方式製得，例如將消旋性分離材料透過層析性分離、或透過與合適之光學活性酸類之反應—例如酒酸或樟腦-10-磺酸、及隨後透過分級結晶法製得之非鏡像立體同份異構鹽類，分離為此光學活性之對映體。

式 II 化合物之兩個可能的鏡像物，係由 EP-A 655 422 中習知，並可根據於此專利申請案中所描述之方法、或類似此種方法製備。

此式 V 之胺可由通式 VII 之雙重氨基保護之二氨基化合物而製得，



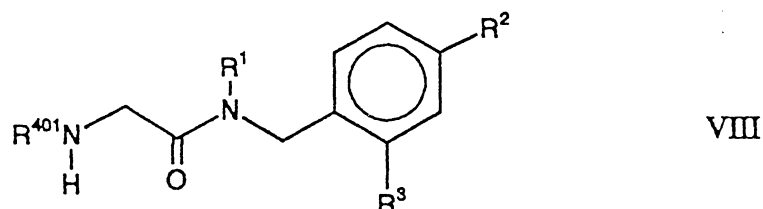
其中， R^{101} 、 R^2 及 R^3 有上述的意義，而 R^{401} 為一氨基保護組，其中將由式 VII 之化合物中，以習知之方式，將氨基保護組 R^{401} 選擇性地分解。

作為氨基保護組 R^{401} ，一般合適者例如由肽化學習知之氨基保護組，如其係由上述資料之提供而習知。例如作為氨基保護組 R^{401} ，合適者至少係在適中之酸之環境—例如透過添加 p-甲苯磺酸、三氟乙酸、或氣體形式或在溶劑中溶解之鹽酸—選擇性地分解之組別，其對於氫解性及鹼性條件係廣泛呈現穩定。在此計有例如分枝之低烷基氧羰基組，如三元-丁基氧羰基組（以下簡稱為 BOC）。 R^{401} 可較

五、發明說明 (9.)

佳地代表三元-丁基氧羰基組。

此式 VII 之化合物，可以習知之方式，例如透過將通式 VIII 之胺還原而製得，

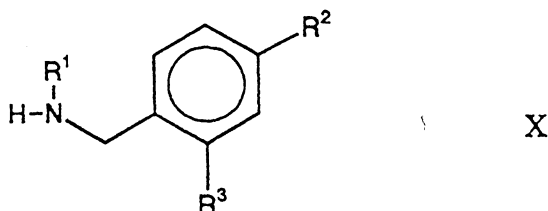


其中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^{401} 有上述意義，且若 R^1 代表氫時，隨後加入一保護組 R^{101} 。此還原可以複合鹼金屬氫化物如氫化鋰鋁，作為還原劑來進行。作為溶劑，合適者有於反應條件下呈惰性之有機溶劑如低脂肪醚，例如二氧陸園、THF、或二乙基醚、或此種溶劑之混合物。一合適之溫度範圍係介於攝氏-20 度與此反應混合物之沸點之間。較佳者為此還原作用可在室溫下進行。

此式 VIII 之胺可透過與通式 IX 受氨基保護之 ω -氨基羧酸反應，



其中， R^{401} 有上述意義，與通式 X 之胺，



其中， R^1 、 R^2 及 R^3 有上述意義，在透過氨基醯化以形成醯胺組之一般方法而製得。作為醯化劑，可使用式 IX 之酸類，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

或其具反應能力之衍生物。作為具反應能力之衍生物，可考慮者特別是式 IX 之酸類的酸酐與氯化酸或溴化酸之混合物；或式 IX 之酸類與氯化甲酸或與有機磺酸一例如芳香性磺酸如透過低烷基或鹵素所取代之苯磺酸，例如 p-甲苯磺酸之混合酯。此醃化作用可以於反應條件下呈惰性之有機溶劑，在溫度介於攝氏-20 度與室溫之間一較佳者係於室溫下一進行。作為溶劑，合適者有芳香性之碳氫化合物如苯或甲苯、脂肪醚如二乙基醚、THF 或二氧陸園、部份鹵化之低碳氫化合物如二氯甲烷、或此種溶劑之混合物。

此種醃化作用可符合目的，特別是使用式 IX 之一鹵化酸作為醃化媒介，在一酸結合劑之存在下進行。作為酸結合劑，合適者有上述將式 IV 之胺甲醃基化合物與跟式 V 之化合物反應時，所提供之非親中子性之有機鹼基。

若使用式 IX 之酸本身作為醃化媒介，則式 X 之胺與式 IX 之酸類之反應，亦可合目的，在一源自於肽化學、用以形成醃胺合適之習知結合試劑中進行。作為結合試劑之實例一其含有游離酸之醃胺形成，因此要求在一具反應能力之酸衍生物之形成下，其與酸於原來位置反應，尤特別者係列舉為：烷基羰二醃胺，例如環烷基羰二醃胺，如二環己基羰二醃胺或 1-乙基-3-[(二甲基氨基)-丙基]-羰二醃胺、二異丙基羰二醃胺、及羰基二咪唑。此一結合試劑存在下之反應，可符合目的地於溫度介於攝氏-30 度與攝氏 50 度間時，在溶劑如鹵化之碳氫化合物及／或芳香性溶劑，如有時被取代之苯，及有時在一酸結合之有機化合物的存在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

約

五、發明說明 (11.)

下，例如一前所描述之非親中子性之氮鹼基下進行。式 IX 之酸呈現的係 2-氨基乙酸衍生物的氨基保護之衍生物，其係在無保護之形式時習知，而其可以習知之方法轉化為氨基保護之衍生物。

此式 X 之化合物係習知地，或可以習知之方法，由習知之化合物而製備。

此式 I 之化合物及其酸附加鹽類，有拮抗神經激肽 (=NK) 受體之特徵，並係適合用於治療一些病況，其神經激肽係參與作為媒介物質。本發明合宜組別之化合物乃在此以一特別有效之選擇性的醫療效果而顯特出，其特徵為，透過對 NK-1-受體有一高的親合性相較而言，其對 NK-2-受體之親合性則較低。此外，此化合物亦有一良好之口服效果。

基於其醫療效果，本發明合宜組別之物質，係特別合適於用作一些過程之抑制，其係參與與 NK-1-受體結合之神經激肽如物質 P 者。因而此種物質合適於選擇性地治療病況，其係有物質 P 之參與者。物質 P 所扮演的角色係例如在痛楚之傳遞、嘔吐、神經原發炎、膀胱發炎、發炎性關節疾病及風濕性疾病。由於此以有益之方法針對胃腸系統之效果，乃合適將此物質之醫療效果用於治療胃腸系統中之機能性及發炎性疾病。此外，此化合物除有對於 NK-1-受體之一高親合性外，亦有對於 NK-2-受體相當高之親合性，一般而言，此二者之效果組成部份，對於參與同一病況之機械裝置，有一有效地共同作用的影響。對此，透過

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12.)

本發明合宜之化合物可治療之機能性疾病，特別計有所謂之“刺激性腸道症候群”(= IBS)，或刺激性腸道症候群中習知之下腸道疾病。IBS之主要症狀為下腹部疼痛，其似乎由於內臟輸入的神經系統之一過度敏感性、及排便之不規則性—尤其是糞便在直腸中不正常地加速通過所產生。相對於腸系統中之機械性或化學性刺激，此提高中之內臟痛楚敏感性，導致已處於生理消化狀態中直腸之輕微擴張—例如已由健康狀況幾乎無法察覺之輕微氣體形成及輕微氣脹一下的病人，承受強烈之內臟痛楚。屬於透過本發明合宜之化合物，有效地影響之發炎引起的胃腸系統疾病，一般以 IBD (=發炎性腸道疾病) 為名，總括了小腸與大腸範圍之發炎性疾病，以及潰瘍性大腸炎及節段性回腸炎。此物質之醫療效果，以對神經激肽受體拮抗效用有一良好之選擇性，而顯其良好之生物可口服使用性之特出，且無不受歡迎之副作用。因此在抑制 NK-1-受體之給藥範圍中，藥理性之測試並未察覺心臟血管性之鈣拮抗效果。

此所提供之實例號碼係關於下列描述之製備實例。

藥理性測試方法之描述

1. 鑑定測試物質在體外對 NK-1-受體之結合能力

此測試物質對於人類 NK-1-受體之親合性，係在體外測量而得。在此受鑑定者，係生理性神經激肽(物質 P)，與 NK-1-受體結合之抑制。

此受體結合之研究係以 [^3H] 物質 P 作為配位體進行。

五、發明說明 (13.)

用於此結合實驗者，係採表達人類 NK-1-受體的 CHO-細胞 (=倉鼠卵巢細胞，Chinese Hamster Ovary) 之一細胞膜製劑之不同樣本，與一有標記之配位體溶液共同反應，其中此反應樣品不含測試物質或添加不同濃度之測試物質。隨後在測試樣品中，將已結合且為游離之配位體，以一玻璃纖維過濾法之幫助而逐次分開。此殘留於過濾器之餾份，係多次以緩衝溶液洗淨，隨後並將殘餘在過濾器之放射性物質，以一放射探測計算器來測量。此係為鑑定各個測試物品之 IC_{50} 之此一濃度，其導致一個連接配位體之半最大排擠者。由此計算出對應於測量物質之抑制恆數 (K_i 值)。在此測試模式中，此實例 1 之物質對於人類 NK-1-受體顯示一 K_i 值為 2.1nmol/l 之親合性。

2. 鑑定測試物質在體外對 NK-2-受體之結合能力

此測試物質對於人類 NK-2-受體之親合性，係在體外測量而得。此受鑑定者，係化合物 SR-48,968，與 NK-2-受體結合之抑制。SR-48,968 係一作為特有的 NK-2-拮抗劑習知之合成製備而成之化合物。

此受體結合之研究係以 SR-48,968 作為配位體進行。此實驗之進行相應於藥理測試中，以鑑定測試物質在體外對 NK-1-受體所提供方法之結合能力。但現在在此所不同者係表達人類 NK-2-受體的 CHO-細胞之一細胞膜製劑之不同樣本。在此測試模式中，下列表 1 列出之實例物質，對於人類 NK-2-受體顯示為 K_i 值之親合性：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14.)

實例號碼	K_i [$\mu\text{mol/l}$]
1	0.06
2	0.05
3	0.30

表 1：測試物質對人類 NK-2-受體之親合性

3. 鑑定測試物質在天竺鼠分離組織體外機能性之 NK-1-拮抗性

此測試物質之 NK-1-受體之拮抗效用，係分離且保存於一氧化營養溶液中之 Pirbright 白天竺鼠之主動脈環狀製劑，在體外測量而得。此受鑑定者，係在受 NK-1-拮抗劑之物質 P 之刺激後，透過此測試物質所引起主動脈製劑緊張鬆弛之抑制。

為測量血管肌肉組織之收縮，此製劑以一個鉤固定住，透過一條紗線與一力量測量機相連接，而此收縮作用逐次由一個自動記錄器記錄下來。此主動脈製劑係受苯腎素加以滋補。隨後以 $0.01\mu\text{mol}$ 之物質 P，在加入測試物質之前後刺激製劑之 NK-1-受體，致其達緊張之鬆弛。在加入測試物質之前後之鬆弛，係以百分比量化。作為大小之識別，半最高抑制 ($=\text{IC}_{50}$) 之濃度乃計算出，而此濃度係代表一緊張鬆弛之半最高抑制。

在此測試模式中，下列表 2 列出之實例物質，對於此半最高抑制顯示所提供之 IC_{50} 值：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15.)

實例號碼	IC ₅₀ [μmol/l]
1	0.001
2	0.0012
3	0.0015

表 2：測試物質在天竺鼠分離組織機能性之 NK-1-拮抗性

4. 鑑定測試物質在體外對物質-P 之拮抗效用

為鑑定測試物質對物質-P 之拮抗效用，物質-P 作為標準測試模式所導引出之藥理性效果，係使用透過天竺鼠物品-P 之應用所引起之低血壓。此受鑑定者，係在靜脈內 (= i.v.) 及十二指腸內 (= i.d.) 測試物質之應用後，測試物質對於透過物質-P 所引起的血壓下降之抑制。

雄性天竺鼠係在麻醉中（氯胺酮 67 mg/kg，二甲吡嗪 13 mg/kg），逐次於一條頸動脈及一條頸靜脈植入一條導管。動脈之導管係用作測量血壓。此測量係以一 Statham 23d/B 壓力測量器來進行。物質 P 之供給係通過靜脈完成，以及測試物質之應用亦在靜脈內。在 20 分鐘之均衡化階段後，每隻動物在靜脈內使用 50 pmol 之物質 P 作為藥塊。隨後給予測試物質。在靜脈內之實驗中，此測試物質係以劑量為 0.1、0.46 及 1.0 μmol/kg 一組，每次應用於 4 至 6 隻動物之靜脈內。此控制組則有相對應分量之一生理食鹽溶液。在物質供給 1、15、30、45 及 60 分鐘後，每次於靜脈中使用 50 pmol 之物質 P。在十二指腸內物質供給之實驗中，與以上描述不同之處，係於實驗動物之十二指腸中另

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (16.)

外植入一條導管。此測試物質係每次由 3 至 6 隻動物，以劑量 0.046、0.1、0.46、1.0、4.6 及 10.0 $\mu\text{mol/kg}$ 透過導管使用。在等實驗中作為媒介物者為木糖。平均動脈血壓係於第一次物質-P 之供給（測試物質使用前）之前及之後約 1 分鐘測量而得，並由此測量鑑定物質-P 所引導之血壓降低之最大量。60 分鐘後，此平均動脈血壓值僅以物質 P 處理之控制組動物，與以物質 P 及測試物質處理之動物相較，且由此差異中，透過每次測試物質之劑量對物質 P 引起之血壓降低而產生之抑制百分比，將此血壓降低之最大量算出。作為 ED_{50} ，係鑑定此對物質 P 所引起之血壓降低產生 50% 之抑制的劑量。

在此測試模式中，實例 1 之物質使用於靜脈內之後，顯示一 ED_{50} 為 0.2 $\mu\text{mol/kg}$ ，而使用於十二指腸內之後之 ED_{50} 則為 0.08 $\mu\text{mol/kg}$ 。此於靜脈內與於十二指腸內效用之比例，可作為評估此物質合適作為口服使用，及其效果較佳於在胃腸系統中使用之確據。

在同樣之測試模式中，測試物質亦對基於鈣拮抗性之特徵而使血壓下降之效果作實驗。在此控制動物組只受此未使用物質 P 之測試物質之供給。實例 1 之物質在下列研究之劑量範圍（靜脈內劑量至 1 $\mu\text{mol/kg}$ 且十二指腸內劑量至 10 $\mu\text{mol/kg}$ ）中，未呈現出明顯之血壓降低。此係一在此劑量範圍內產生無鈣拮抗性之副作用之確據。本發明合適化合物之驚人的輕微鈣拮抗性副作用，可讓其在體外標準測試模式中一例如在分離之天竺鼠主動脈組織一得以證

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (17.)

明。

此物質可於一般藥理性之配製中被供給。此所使用之劑量係可為個別不同的，並自然地根據各種治療之狀態及所使用之物質而作變化。一般而言，合適使用於人類及大型哺乳類動物者，每次單一劑量之藥品形式，係含 0.1 至 80 mg 之一高效物質成份，較佳者為 1 至 10 mg 之高效物質。

本發明合適之化合物，可一起與一般藥理性之輔助及／或負載物質，包含於固體或液體藥理性製劑。作為固體製劑之例子，列舉有口服使用之製劑如藥片、糖衣藥丸、膠囊、藥粉或顆粒或亦為塞劑。此製劑可包含藥理上一般之無機及／或有機負載物質，如滑石、乳糖、或強度次於藥理上一般之輔助物質，例如潤滑劑或藥片爆破劑。液體製劑如高效物質之懸浮液或乳劑，可包含一般之稀釋劑如水、油及／或懸浮液劑及諸如聚乙二醇等等。其可附帶地加入更多之輔助物質，如舉例為防腐劑、味道矯味劑等諸如此類。

此高效物質可與藥理性之輔助及／或負載物質，以一般習知之方法混合及處方。此高效物質可例如與輔助及／或負載物質，以一般之方法混合，並濕潤地或乾燥地加以顆粒化，以製備固體之藥物形式。此顆粒或藥粉可直接裝入膠囊，或以一般之方法壓製為藥核。在有需要時，其可以習知之方式加上糖衣。

以下列舉之實例應可進一步闡明本發明，並且不致將其局限於其範疇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18.)

實例 1：

(2R)-1-[3,5-重(三氟甲基)苯醯基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-{2-甲氧基苯甲基)氨基乙基]氨基羰基} 哌嗪

A) 將 101.5 克之三元-丁基氧羰基羧苯基甘胺酸，在氮氣大氣下溶於 800 毫升之二氯甲烷，並加入 96.5 毫升之三乙基胺。在冰塊冷卻下，慢慢滴入 58 毫升之氯甲酸乙基酯，於室溫下再攪拌此所產生之混合物 2 小時之久，隨後並滴入一由 79.8 克 2-甲氧基苯甲基胺溶於 400 毫升二氯甲烷之溶液。讓其過夜攪拌，然後加入 1400 毫升之一 15 % 之水溶性酒酸溶液，並讓其再度攪拌 30 分鐘之久。隨後將此有機相位分開，經過硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發。剩下之殘餘物係由二乙基醚／二氯甲烷中結晶出來，並在高真空中乾燥。此可製得 88.9 克作為白色藥粉之 N-BOC-C-(2-甲氧基)-苯甲基氨基羧苯基甘胺酸，熔點為攝氏 97 度至 97.7 度。

B) 將 40.0 克前述製得之產物，在氮氣大氣下，溶解於 600 毫升之一甲苯與 THF (1:1) 混合物中，並滴入於冰凍之一 21.0 克氧化鋰鋁溶於 500 毫升 THF 之容器中。讓此混合物在室溫下過夜攪拌，並然後將此系列在冰塊冷卻下，滴入一 20 毫升水與 150 毫升 THF 混合物中，隨後並在室溫下，首先滴入一 20 毫升之 15 % 水性鈉鹼液，再加入 60 毫升水。此上面之溶液係由所產生之沉澱物吸走，而此過濾物在減壓下蒸發。將殘餘物溶於一 240 毫升之 7.5 % 水性酒酸溶液中，並以二氯甲烷萃取出水性相位。隨後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (19.)

將此水性相位透過添加一 200 毫升之 10% 水性鈉鹼液，調節至 pH 為 10，並再以二氯甲烷提取三次。此匯聚之二氯甲烷相位係透過硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發，並在高真空中乾燥。此可製得 28.0 克油性之 N-BOC-N'-(2-甲氧基)-苯甲基-1,2-二氨基乙烷，且可無純化而繼續反應。

C) 將 5.0 克前述製得之產物，在氮氣大氣下，溶於 50 毫升之 THF 中。在此加入一 20 毫升之 1N 水性鈉鹼液。在冰塊冷卻下，於此形成之反應混合物中，同時滴入共 3.05 克之氯甲酸苯甲基酯與一 1N 水性鈉鹼液，以使其 pH 值不超過 10。在完成添加後，讓其在室溫下過夜攪拌。隨後加入 150 毫升之甲基-三元-丁基醚，將水性相位分離，並將此系列之有機相位，以 50 毫升水清洗二次，以 15 % 水性酒酸溶液清洗一次，並再度以 50 毫升水清洗二次。然後將有機相位透過硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發，並在高真空中乾燥。此可製得 4.9 克之 N-BOC-N'-(2-甲氧基)苯甲基-N'-Cbo-1,2-二氨基乙烷，且可無純化而繼續反應。

D) 將 4.8 克前述製得之產物，溶解於 50 毫升之二氯甲烷中。於此加入 4.4 克之 p-甲苯磺酸，並讓反應混合物過夜攪拌。隨後將一 7.5 克之氫氧化鈉溶於 75 毫升水之溶液加入。將此有機相位分離，以 75 毫升水清洗一次，並透過硫酸鈉乾燥。此溶劑在減壓下蒸發，而此產物在高真空中乾燥。此可製得 3.5 克油性之 N-(2-甲氧基)苯甲基-N'-Cbo-1,2-二氨基乙烷，且可無純化而繼續反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (20.)

E)將 2.0 克之(2R)-1-[3,5-重(三氟甲基)苯醯基]-2-(1H-吲哚-3-基甲基)-哌嗪，溶於 100 毫升之二氯甲烷中。於此依次加入 0.6 克溶於 20 毫升二氯甲烷之碳酸六氟甲酯，及 12.0 毫升溶於 20 毫升二氯甲烷之二異丙基乙基胺。將此所產生之反應混合物在室溫下攪拌 1 小時之久，隨後並滴入 2.8 克前述製得溶於 20 毫升二氯甲烷之胺化合物。將此反應混合物再攪拌 18 小時之久，隨後並將此系列，以 10% 水性硫酸氫鉀溶液、水、及再次以飽和之碳酸氫鈉溶液清洗。然後將二氯甲烷相位透過硫酸鈉乾燥，並在減壓下蒸發。在矽明膠上沈澱物之層析法（提取劑為二氯甲烷與甲醇 3:1 混合）提供了 2.5 克油性之(2R)-1-[3,5-重(三氟甲基)苯醯基]-2-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-{2-[N-(2-甲氧基苯甲基)-N-Cbo-氨基乙基]氨基羰基}哌嗪，且可無純化而繼續反應。

F)將 2.5 克前述製得之產物，溶於 400 毫升之乙醇中，並加入 0.5 克 10% 之鈀催化劑在活性碳上。隨後在一氫氣壓力為 4 巴下，氫化 6 小時之久。將催化劑過濾走，並將溶劑在減壓下蒸發。在矽明膠上之層析法（提取劑為二氯甲烷與甲醇 9:1 混合）提供了 1.0 克粗製之標題化合物，其透過以鹽酸飽和之二乙基醚處理，轉化為氯化氫，熔點為攝氏 138 度至 140 度。

根據上述描寫之方法，亦可製得下列表 3 所列出之式 I 化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (21.)

實例號碼	R ¹	R ²	R ³
2	CH ₃	H	OCH ₃
3	H	F	H

表 3：式 I 之其他化合物

實例 I：

含(2R)-1-[3,5-重(三氟甲基)苯醯基]-2-(1H-吡啶-3-基-甲基)-4-{2-[N-(2-甲氧基苯甲基)-氨基乙基]氨基羰基} 哌嗪之藥片

每粒藥片係以下列配方製備藥片：

(2R)-1-[3,5-重(三氟甲基)-苯醯基]-2-(1H-吡啶-3-基甲基)-4-{2-[N-(2-甲氧基苯甲基)氨基乙基]-氨基羰基} 哌嗪-

氯化氫	20 毫克
玉米澱粉	60 毫克
乳糖	135 毫克
明膠 (作為 10% 溶液)	6 毫克

此高效物質、玉米澱粉及乳糖係以 10% 之明膠溶液加以熬濃。將此糊狀物搗碎，將產生之顆粒置於一合適之鐵片上，並在攝氏 45 度乾燥。將乾燥之顆粒導入一搗碎機器，並在一攪拌器中再以下列輔助物品混合：

滑石	5 毫克
硬脂酸鎂	5 毫克
玉米澱粉	9 毫克

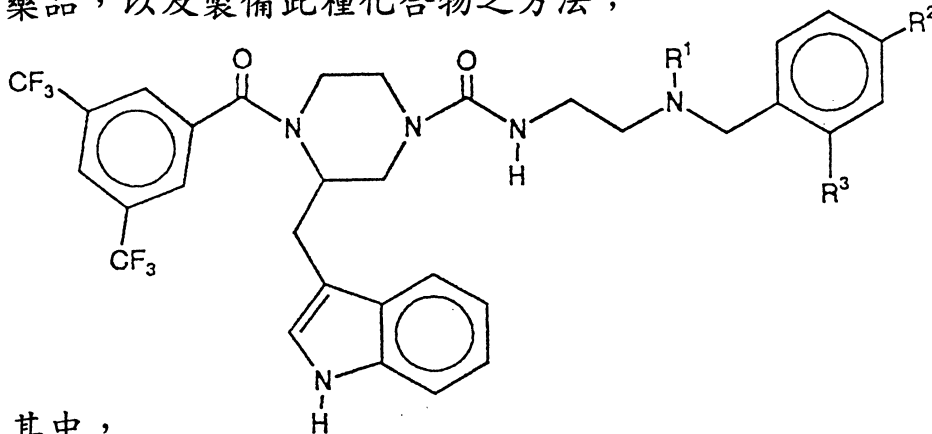
然後並壓製為 240 毫克之藥片。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱: 新尿素衍生物)

本發明係關於一種新尿素衍生物，其係描述式 I 之化合物、其生理上可接受之酸附加鹽類、包含此種化合物之藥品，以及製備此種化合物之方法；



其中，

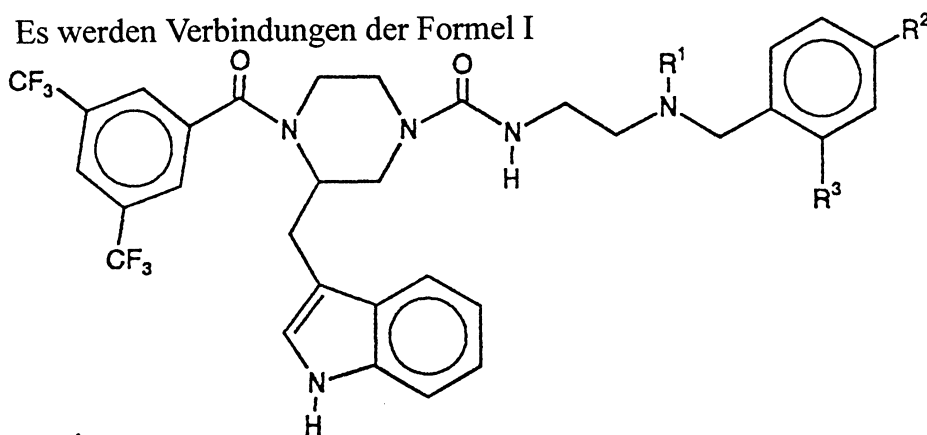
R¹ 代表氫或低烷基，

R² 代表氫或鹵素，及

R³ 代表氫或低烷氧。

英文發明摘要(發明之名稱: Neue Harnstoffderivate)

Es werden Verbindungen der Formel I



worin

R¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder Halogen bedeutet und

R³ Wasserstoff oder niederes Alkoxy bedeutet

und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

申請日期	87. 7. 28
案 號	87112327
類 別	C07D 403/02

A4
C4

520368

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新尿素衍生物
	英 文	Neue Harnstoffderivate
二、發明 創作人	姓 名	一、丹尼爾·亞瑟蘭德 Daniel Jasserand 法 國 FRANCE
	國 籍	德國 30625 漢諾威市呂內堡道 44 號 Lüneburger Damm 44, D-30625 Hannover, GERMANY
三、申請人	住、居所	二、薩穆埃爾·達維德 Samuel David 德 國 GERMANY 德國 30559 漢諾威市戈爾街 9 號 Gollstraße 9, D-30559 Hannover, GERMANY
	姓 名 (名稱)	德商索爾威製藥有限公司 Solvay Pharmaceuticals GmbH
三、申請人	國 籍	德 國 GERMANY
	住、居所 (事務所)	德國 30173 漢諾威市漢斯-伯克萊路 20 號 Hans-Böckler-Allee 20 30173 Hannover, GERMANY
三、申請人	代 表 人 姓 名	狄特·勞爾博士 Dr. Dieter Lauer

裝

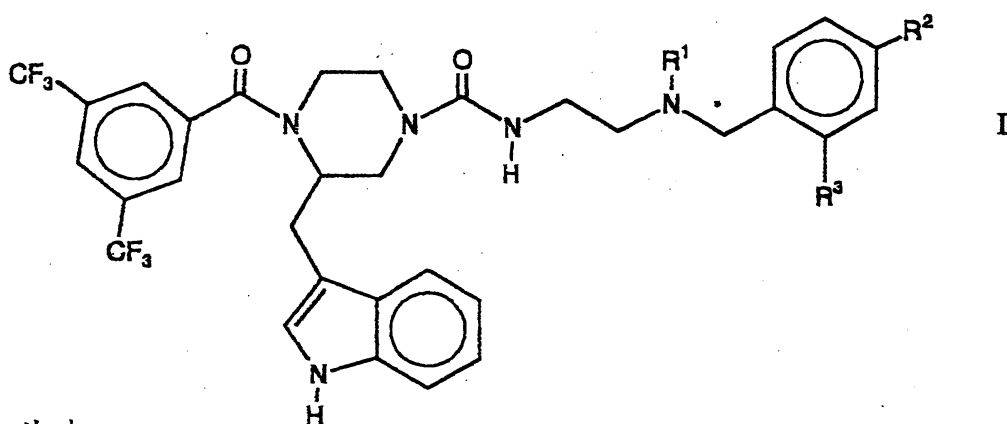
訂

線

六、申請專利範圍

第 87112327 專利案申請專利範圍修正本

1. 一種通式 I 之化合物及其生理上可接受之酸附加鹽類，



其中，

R^1 代表氫或 C1-4 烷基，

R^2 代表氫或鹵素，及

R^3 代表氫或 C1-4 烷氧基。

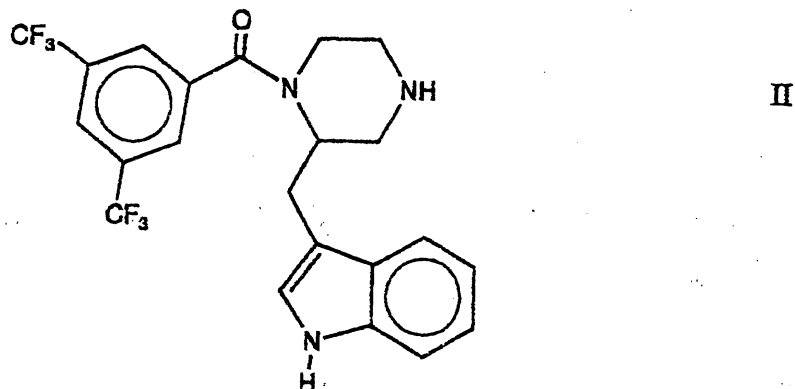
2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物及其生理上可接受之酸附加鹽類，該化合物係為(2R)-1-[3,5-重(三氟甲基)苯醯基]-2-(1H-吲哚-3-基甲基)-4-{2-[N-(2-甲氧基苯基)氨基乙基]-氨基羰基}哌嗪。
3. 一種適用於胃腸系統機能性及發炎性疾病之醫藥組合物，其係包含有根據申請專利範圍第 1 項所述之藥理上含有效分量之化合物，以及一般製藥上之輔助及／或負載物質。
4. 一種用作製備根據申請專利範圍第 1 項所述之通式 I 之化合物及其生理上可接受之酸附加鹽類之方法，其特徵為，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

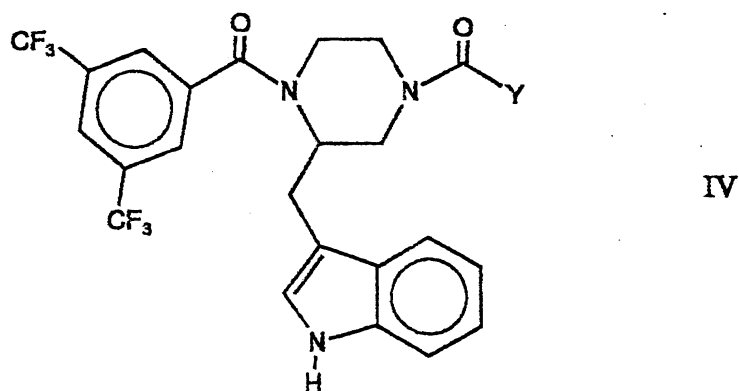
a) 此式 II 之化合物



與通式 III 之一活性羰基化合物反應，



其 Y 代表一個通過一級或二級胺的親中子性之襲擊後，
被排擠的游離組，形成通式 IV 之一氮甲醯基化合物，



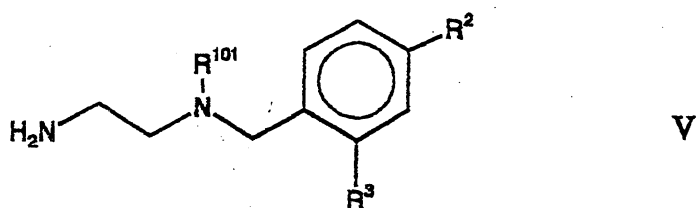
其 Y 有上述的意義，只要將游離組 Y 透過離析，可由式
IV 之一化合物中產生一種酸，為式 IV 所製得之化合物
添加一非親中子性之有機鹼基，隨後將式 IV 之化合物
與通式 V 之一化合物反應，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

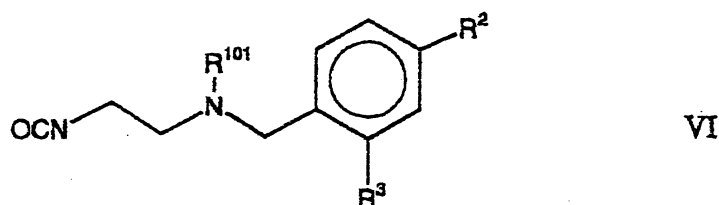
訂

線

六、申請專利範圍



其 R^{101} 代表 C1-4 烷基或一氨基保護組，且 R^2 及 R^3 有上述的意義，並將一全能之保護組 R^{101} 再度分離，或
b) 此式 II 之化合物與通式 VI 之一化合物反應，



其 R^{101} 、 R^2 及 R^3 有上述的意義，隨後並將一全能之氨基保護組 R^{101} 再度分離，且在有需要時，將式 I 所製得之一化合物—其中 R^1 代表氫—烷基化為式 I 之一化合物—其中 R^1 代表 C1-4 烷基，並在有需要時，將式 I 所製得之一化合物轉化為其酸附加鹽類，或將一酸附加鹽類轉化為式 I 之游離化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線