

申請日期	84. 12. 15.
案 號	84113376
類 別	C07D417/00, 275/00, A61K 31/425

Int. Cl.^B

公告本
A4
C4

418206

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	異二氫噻唑酮
	英 文	"ISOTHIAZOLONES"
二、發明 人	姓 名	1. 葛瑞·路易士·波頓 2. 艾得華·費斯·艾斯格 3. 泰瑞·史托伯·波奇斯 4. 巴哈特·凱迪斯·崔威德 5. 約翰·麥克·多麥客拉 6. 洛克·迪恩·喬格歐第 7. 約瑟夫·彼得·桑奇斯
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國密西根州安亞伯市赫爾威廣場4800號 2. 美國密西根州安亞伯市桑諾克斯路4081號 3. 美國密西根州安亞伯市峽谷廣場4961號 4. 美國密西根州法明頓丘陵艾得蓋特廣場36955號 5. 美國密西根州凱頓市紅場47693號 6. 美國密西根州平克尼市伯爵街11886號 7. 美國密西根州諾威市安特勒路22372號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商華納蘭茂公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐及賽州摩理士白蘭市德卜路201號
	代 表 人 姓 名	羅斯·阿姆斯特壯

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明(1)

發明範圍

本發明提供用為抗病毒劑、抗發炎劑及抗動脈硬化劑之異二氫噻唑酮。本發明更特別針對可用於治療倒逆病毒，包括與骨髓胚細胞過多症有關之病毒、羅氏肉瘤病毒、人類T-細胞白血病毒及HIV。此等化合物亦有效於治療發炎及動脈硬化。

發明背景

某些異二氫噻唑酮已知具各種醫藥用途，最引人注意的為抗微生物活性。Okachi等 J. Med. Chem., 1985; 28:1772-1779，記述數種1,2-苯並異二氫噻唑酮，其具限界之抗生素活性，且其主要地於合成2,2'-二硫代雙(苯醯胺)衍生物中用為中間體。Carmellino等 Eur. J. Med. Chem., 1994; 29:743-751，揭示各種作為抗細菌及抗真菌劑之1,2-苯並異二氫噻唑酮。Miller等，美國專利3,517,022，揭示據說對細菌、真菌及藻類具活性之2-胺甲醯基-1,2-苯並異二氫噻唑酮。Morley於美國專利3,012,039中揭示用於抗細菌劑及抗真菌劑之2-烷基-1,2-苯並異二氫噻唑酮。Sherba等，美國專利5,219,875記述包含2-未取代之1,2-苯並異二氫噻唑啉-3-酮及丁基胺基甲酸碘基炔丙酯。Laber等，美國專利4,049,817，記述含各種2-取代及2-未取代之苯並異二氫噻唑酮之協同作用之抗微生物組合物。

Grivos，美國專利3,761,489記述一組經取代之N-烷基苯並異二氫噻唑啉酮，其據稱對細菌、真菌及酵母具活性。Grivos，美國專利3,661,974揭示自2-烷氧羰基苯基磺醯胺

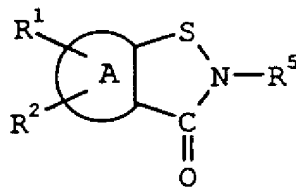
五、發明說明(2)

合成各種2-取代之1,2-苯並異二氮噻唑-3-酮。二氮噻唑酮據稱用為抗細菌劑及防腐劑。

記述異二氮噻唑酮之參考資料無一揭示此等化合物可用來治療並防止病毒感染、發炎或動脈硬化。吾等現發現異二氮噻唑為有效之抗逆病毒劑，本發明之目的為提供預防及治療病毒病包括由人類T-細胞白血病毒、羅氏肉瘤病毒、與骨髓胚細胞過多症有關之病毒、各種動倒逆病毒及HIV所引起之疾病之方法。本發明之另外之目的為提供為新穎化合物且尤其用於治療由HIV所引起之疾病之某些異二氮噻唑酮。又另外之目的為提供藉投予異二氮噻唑酮治療發炎及動脈硬化之方法。

發明概要

本發明提供預防及治療倒逆病毒感染、發炎及動脈硬化之方法，包括投予須治療之患者有效量之異二氮噻唑酮。本發明更特別地針對預防及治療倒逆病毒感染、發炎及動脈硬化之方法，包括投予式I化合物及其醫藥上可接受之鹽及媒合物。



I

式中：

A為具5或6個環員子之單環或具9至12個環原子之二環，環原子係選自碳及視情況高達3個選自O、S及N之雜原

五、發明說明(3)

子。

R^1 及 R^2 獨立地為氫、鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $\text{Het}(\text{CR}^6\text{R}^7)_m-$ 、苯基- $(\text{CR}^6\text{R}^7)_m-$ 、 $O-C_1-C_6$ 烷基、羥基、硝基、氰基、 NR^3R^4 、 NR^3COR^4 、 CO_2R^3 、 CONR^3R^4 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 、 SO_3H 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 COR^3 ，或在一起為氧基($\text{O}=\text{}$)或亞甲二氧基($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$)；

m 為0、1或2；

R^3 及 R^4 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、 $\text{Het}(\text{CR}^6\text{R}^7)_m-$ 或苯基- $(\text{CR}^6\text{R}^7)_m-$ ；

R^6 及 R^7 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 CO_2R^3 、羥基、 CONR^3R^4 或氰基；

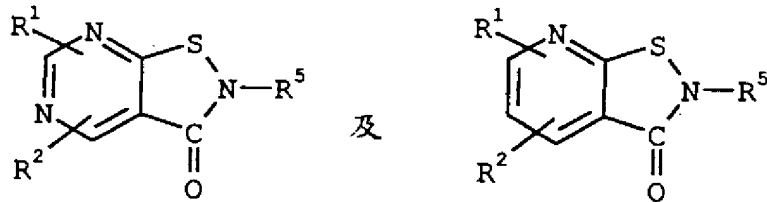
R^5 為氫、 C_1-C_6 烷基、 COC_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、苯基- $(\text{CR}^6\text{R}^7)_m-$ 、 $\text{Het}(\text{CR}^6\text{R}^7)_m-$ ；及

其中前述烷基、環烷基、苯基及Het基可視情況以1至3個選自鹵基、羥基、硝基、 NR^3R^4 、 NR^3COR^4 、 CO_2R^3 、 CONR^3R^4 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$ 及 COR^3 之基取代，其中 m 、 R^3 及 R^4 如上所定義。

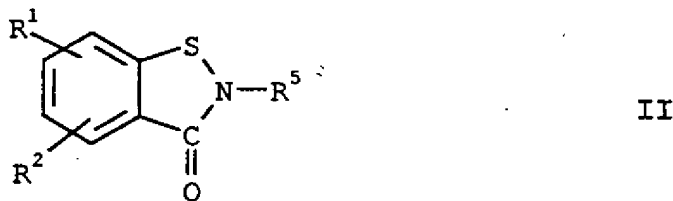
於較佳具體實施例中，用於本發明之方法之異二氫噻唑酮具上面式I中A為具6個環原子之單環，且其1或2個環原子選自O、S及N之雜原子；理想地為N。

於另外較佳具體實施例中，A為具6個環原子(其中一或二個為O、S或N(理想地為N)之單環系芳環；於此組中尤佳之化合物具下式

五、發明說明(4)



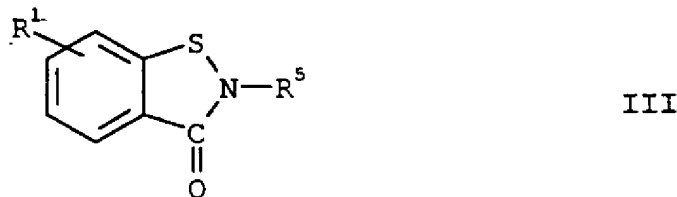
於另外較佳具體實施例中，用於本發明方法之異二氫噻唑酮為式II之苯並異二氫噻唑-3-酮



式中

R^1 及 R^2 獨立地為氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 $O-C_1-C_6$ 烷基，及 R^5 為 C_1-C_6 烷基、取代之 C_1-C_6 烷基或未取代或取代之苯基 $-(CR^6R^7)_m$ 。

供治療病毒感染、發炎及動脈硬化之尤佳之方法使用具式III之化合物

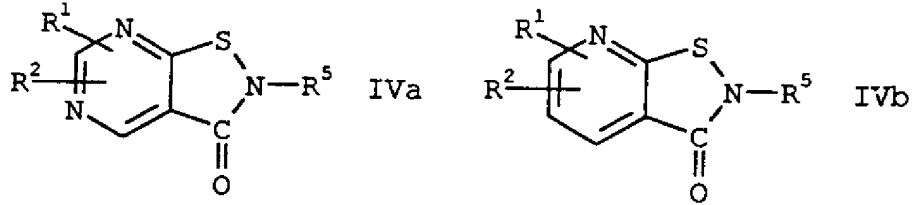


式中 R^1 為氫、鹵素、烷基或烷氧基，及 R^5 為以1或2個 CO_2R^3 基取代之 C_1-C_6 烷基，或以 $S(O)_mNR^3R^4$ 取代之苯基，其中 R^3 及 R^4 如上所定義。

另外之治療病毒感染、發炎及動脈硬化之較佳方法使用

五、發明說明(5)

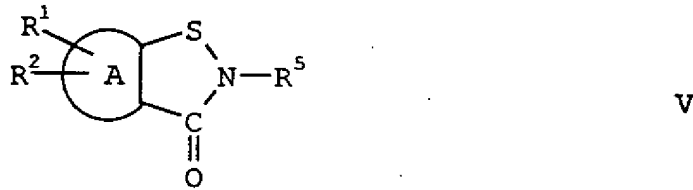
式IVa及式IVb之化合物



式中R¹、R²及R⁵如上所定義。

本發明另提供預防及治療由倒逆病毒尤其是HIV所引起之疾病之方法。

本發明之另外具體實施例為以式V之異二氫噻唑酮為特徵之新穎化學化合物及其醫藥上可接受之鹽及媒合物。



式中

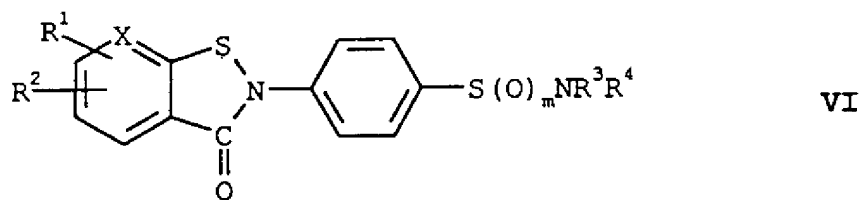
A為具5或6個環原子之單環或具9至12個環原子之二環，環原子選自碳及視情況高達3個選自O、S及N之雜原子；

R¹及R²如上所定義；及

R⁵如上所定義，若A為單環系之全部碳環，則R⁵為除了氫、烷基、羥基取代之烷基、COC₁-C₆烷基或未取代或經取代苯基-(CR⁶R⁷)-(當苯基環上之取代基為烷基、鹵基；烷氧基或NR³R⁴)以外。

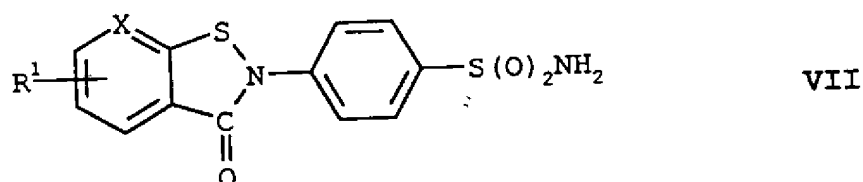
由本發明提供之較佳一組化合物具式VI

五、發明說明(6)



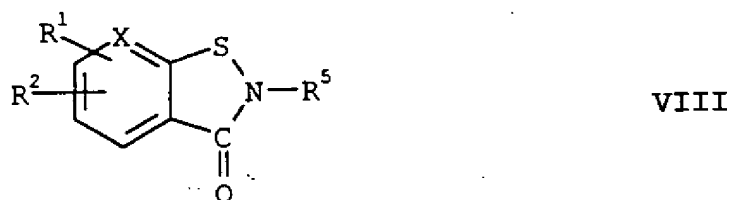
式中X為CH或N，及 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 如上所定義。

另外較佳之一組化合物具式VII



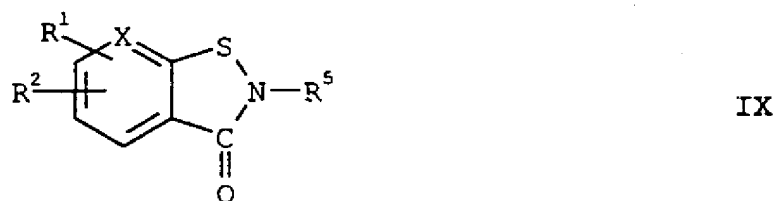
式中X為CH或N，及 R^1 為氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 $O-C_1-C_6$ 烷基。

另外較佳之一組化合物具式VIII



式中X、 R^1 及 R^2 如上所定義，及 R^5 為以1或2個 CO_2R^3 基取代之 C_1-C_6 烷基，其中 R^3 如上所定義，且較好為氫或烷基。

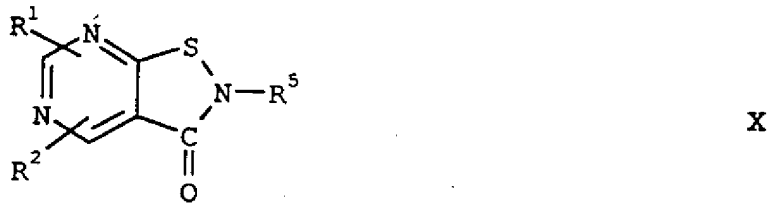
特佳之一組化合物為那些具 R^5 為羥基取代之烷基，例如式IX化合物



五、發明說明(7)

其中 R^1 及 R^2 如上所定義，X為CH或N，及 R^5 為由1至2個羧基取代之 C_1-C_6 烷基，及視情況由羥基或胺基取代。尤佳者為其中 R^5 為 α -胺基酸之殘基，其中 α -胺基酸之胺基為異二氫噻唑酮環之一部分之化合物。典型之胺基酸殘基為那些來自甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、 δ -羥基離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸之類。

另外較佳之一組由本發明提供之化合物為具式X之噻啉衍生物



式中 R^1 、 R^2 及 R^5 如上所定義。

發明之詳細說明

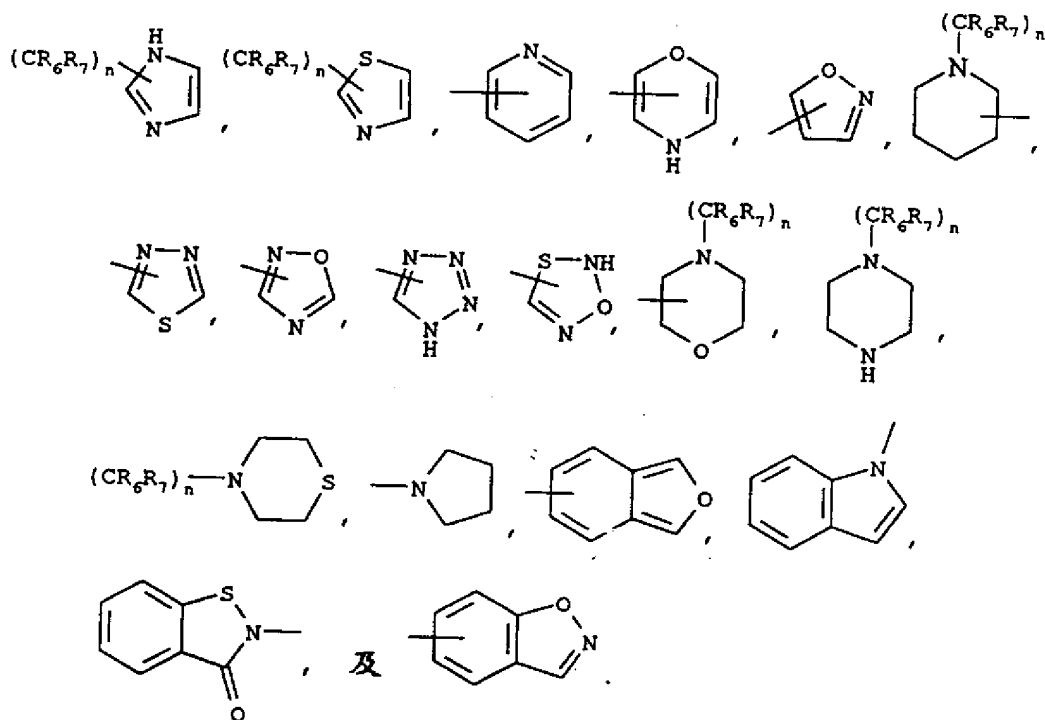
" C_1-C_6 烷基"意即具1至6個碳原子之直鏈或分支之脂基。實例包括甲基、乙基、異丁基、正戊基及異己基。

用詞" $O-C_1-C_6$ 烷基"意即經由氧鍵結之前述烷基，其實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第三丁氧基之類。典型之" C_3-C_6 環烷基"包括環丙基、環戊基、環己基之類。

"Het"為具4至10個原子，其1至4個選自O、S及N之環系或二環系環。Het包括非芳族基如嗎啉基及N-六氫吡啶基。較佳之Het基為具1至2個雜原子之5-或6-員單環之芳環。Het包括二環系環如苯並咪喃、異二氫噻唑酮、吡啶

五、發明說明 (8)

之類。典型之由 Het 表示之基包括



之類。其他典型較佳之 Het 基包括嘧啶、嗒咩、吡咩、嘒咩、吡咩、噻咩之類。

如上所提，包括於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之定義中之烷基、環烷基、苯基及 Het 基可以 1 至 3 個選自鹵基、羥基、 NR^3COR^4 、 CO_2R^3 、 NR^3R^4 、 $CONR^3R^4$ 、 $S(O)_mR^3$ 、 SO_3H 、 $S(O)_mNR^3R^4$ 及 COR^3 (其中 m 、 R^3 及 R^4 如上所定義) 之基取代。典型之經取代烷基因此包括氯甲基、3-溴丙基、三氯甲基、4-羥己基、1-羧基-2-甲基丁基、3-甲硫丁基、4-甲磺醯丁基、二甲胺甲基、2,3-二溴丁基、2-胺基-3-氯-4-羧丁基、3-乙醯胺丙基、2-乙醯乙基、2-甲氧羰乙基、1,1-二乙醯丙基之類。

五、發明說明(9)

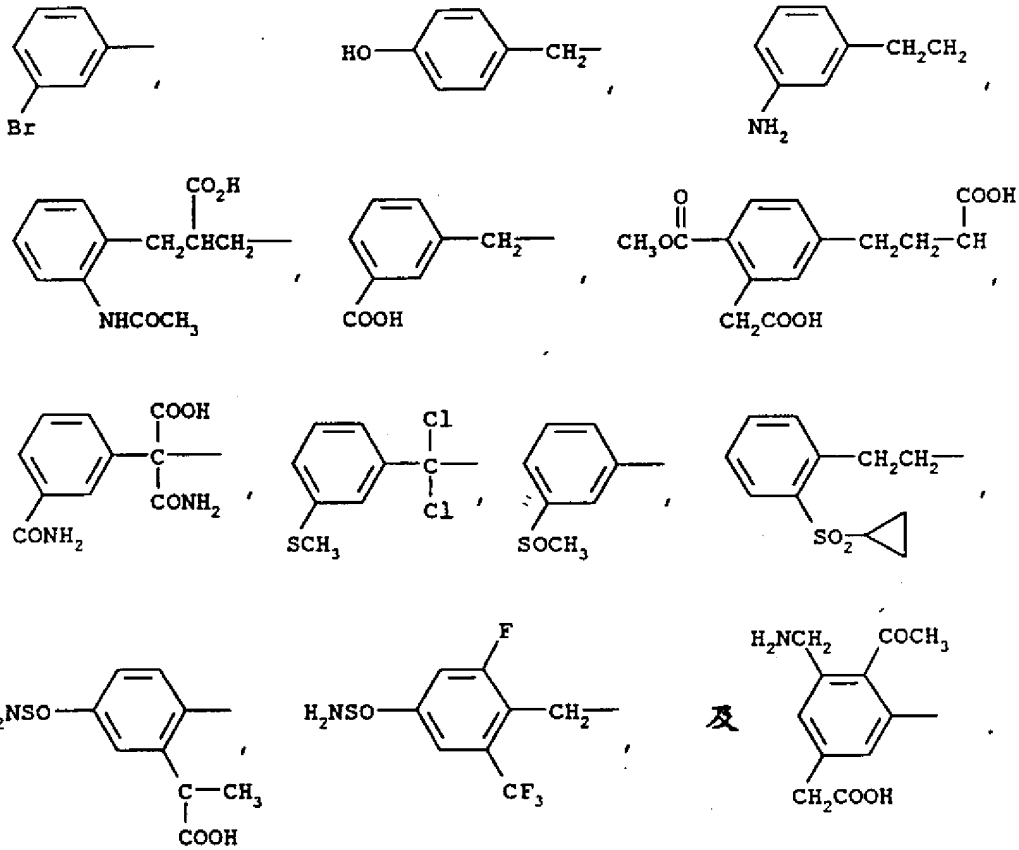
較佳之經取代烷基為那些具1、2或3個選自鹵基、羥基及羧基之取代基者。此等較佳之基包括1-溴-2-羥丙基、1,1-二甲基-3-羥丙基、1-羥甲基-2-氟甲基-3-羧丁基、1-羧基-2-甲丁基、1-羧基-3-甲丁基、1,2,3-三羥戊基之類。

典型之經取代環烷基包括2-氟環丙基、2,2-二溴環丙基、2-羧基環丁基、2-胺磺醯基環戊基、2-胺基-3-羧基環戊基及3-異丙基亞磺醯基環己基。

於上式中， R^1 及 R^2 可為鹵基，其用詞包括氟基、氯基、溴基及碘基。 R^1 、 R^2 及 R^5 可包括苯基 $-(CR^6R^7)_m$ ，其中苯基可為未取代或以鹵基、羥基、 NR^3R^4 、 NR^3COR^4 、 CO_2R^3 、 $CONR^3R^4$ 、 $S(O)_mR^3$ 、 $S(O)_mNR^3R^4$ 、 SO_3H 及 COR^3 取代。典型之 NR^3R^4 取代基包括胺基、甲胺基、二甲胺基、乙基異己胺基、環丙胺基、3-吡啶胺基、N-甲基-2-噻吩胺基、苄胺基及3-氯苄胺基。

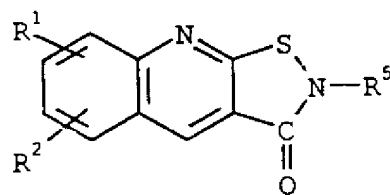
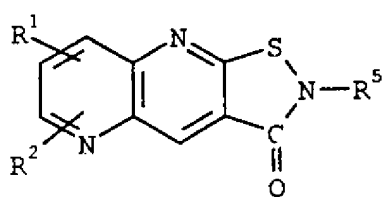
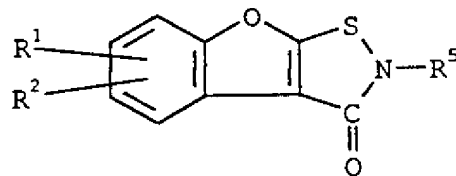
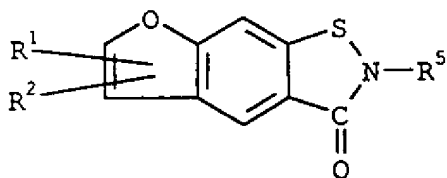
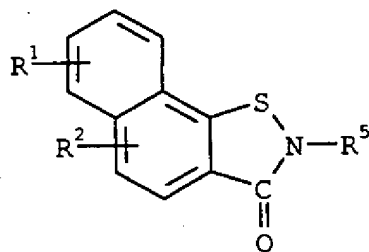
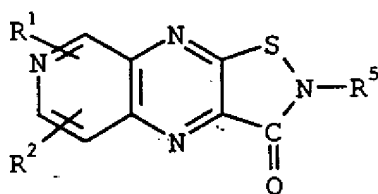
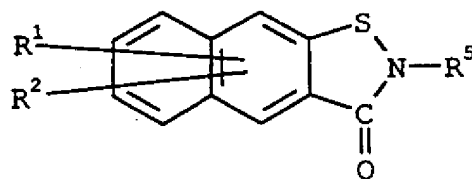
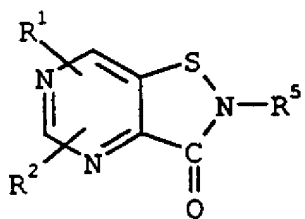
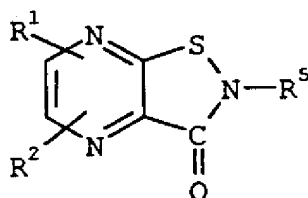
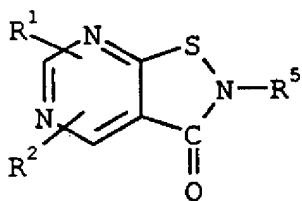
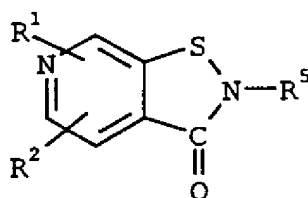
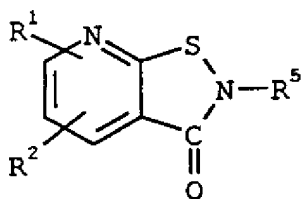
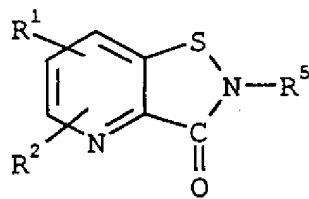
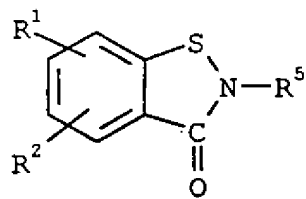
由 NR^3COR^4 定義之典型取代基包括環丙羧胺基、N-異丁基-N-環己羧胺基、乙醯胺基之類。由 CO_2R^3 定義之典型之基包括自由態羧酸(當 R^3 為氫時)及酯如 C_1 - C_6 烷基酯、苄酯、環丁酯之類。磺胺取代基由 $CONR^3R^4$ 定義且包括羧磺胺、N-甲基羧磺胺、及N,N-二乙基羧磺胺。典型之 $S(O)_mR^3$ 取代基包括甲硫基、乙亞磺醯基、環丙磺醯基之類。磺醯胺取代基 $S(O)_mNR^3R^4$ 包括N-甲基磺醯胺、N,N-二甲基磺醯胺之類。以前述取代基取代之典型之苯基 $-(CR^6R^7)_m$ -基因此包括：

五、發明說明 (10)



本發明化合物可為二環或三環系，例如當式I中之A分別為單環或二環時。此等化合物可具1至3個選自O、S及N之雜原子為A環系之一部分。涵蓋於本文之典型之二環及三環之異二氫噻唑酮包括：

五、發明說明(11)



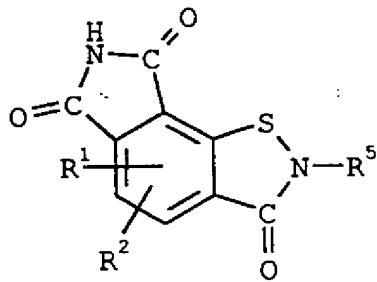
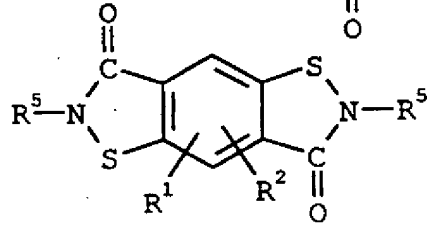
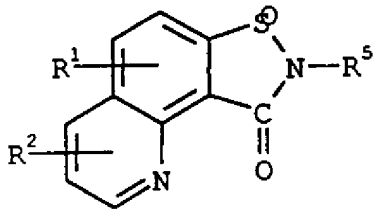
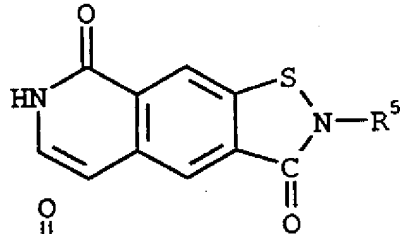
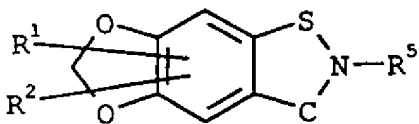
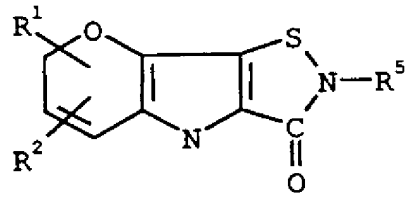
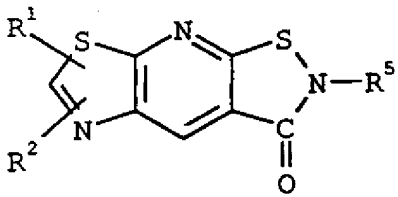
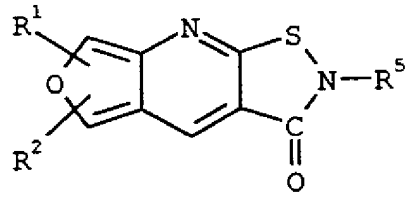
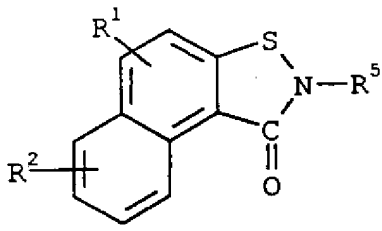
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (12)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

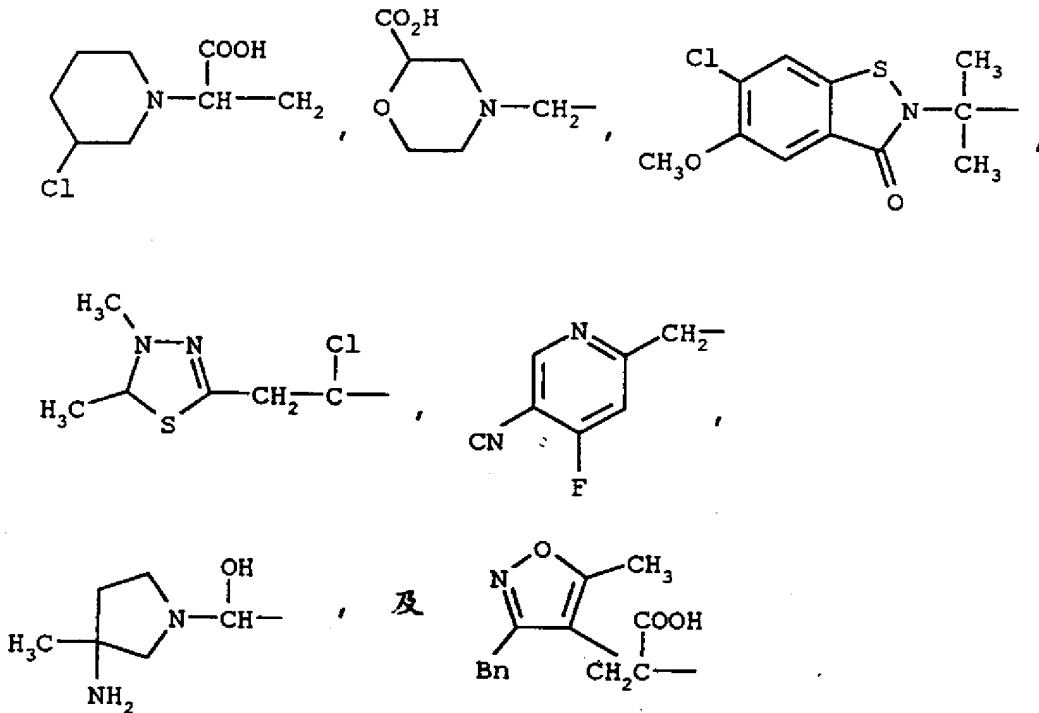
裝

訂

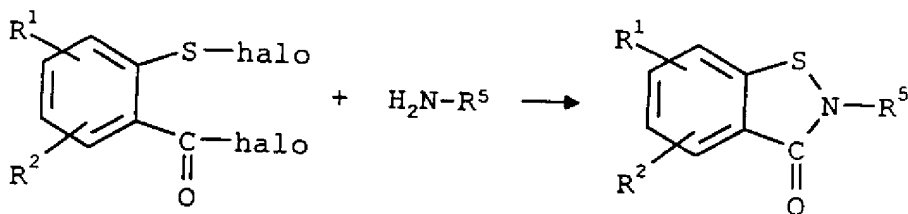
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (13)

典型之經取代 Het(CR⁶R⁷)_m-包括：



用來治療及預防倒逆病毒感染、發炎及動脈硬化之根據本發明化合物可藉由一般方法論所用之數種合成方法中之任何一種製備。例如，O-鹵基次磺酰苯醯基鹵可與胺依下面圖示之 Fisher與 Hurni, Arzneithmittel Forsch., 1964; 14:1301之一般方法反應：

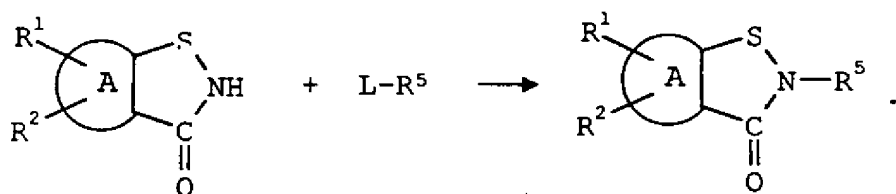


式中 R¹、R²及 R⁵如上所定義，且"鹵基"包括氯基、溴基、碘基之類。典型地，胺及鹵基次磺酰苯醯基鹵以約等莫耳量

五、發明說明(14)

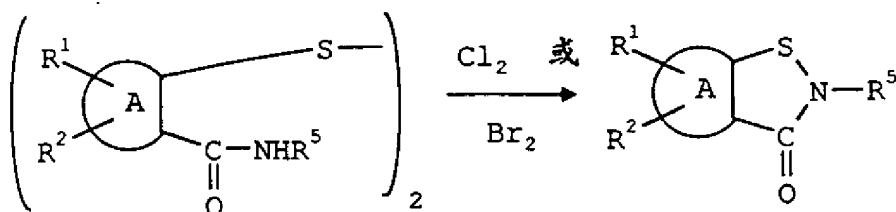
使用；然而，若須要可用過量之胺。反應一般當於公共之溶媒如甲苯、二氯乙烷或二氯甲烷中於約0°C至45°C之溫度下進行時，在約1至8小時內實質上已完全。若須要可使用酸清除劑如三乙胺。產物異二氫噻唑酮容易地藉由除去反應溶媒分離，若須要可藉結晶法或層析法完成進一步純化。此方法可同等地應用於所有涵蓋之A系統。

替代之合成方法包括將2-未經取代之異二氫噻唑酮與化合物R⁵L(其中L為游離基如鹵基)反應。此反應描述如下：



特殊之反應條件如溶媒、溫度、莫耳比、酸清除劑之類之選擇，類似於上述之方法，且為精於此道者所知。

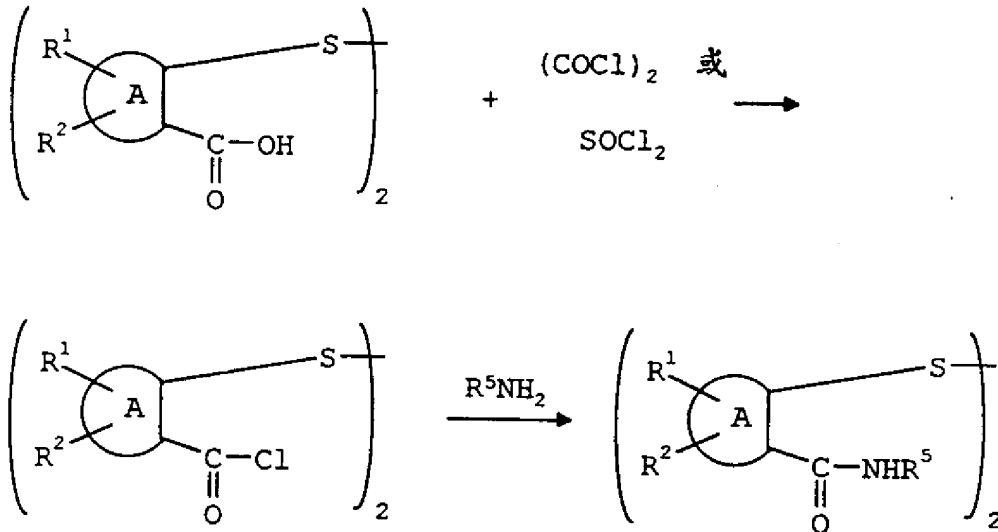
製備異二氫噻唑酮之較佳方法包括2,2'-二硫雙芳基醯胺之重新分配，藉由與氧化劑如氯或溴依下面圖示反應：



式中R¹、R²及R⁵如上所定義。此重新分配反應須以2,2'-二硫雙芳基醯胺開始，且這些容易由2,2'-二硫雙芳基羧酸製備，藉由與氯化劑如草醯氯或亞硫醯氯反應產生對應之

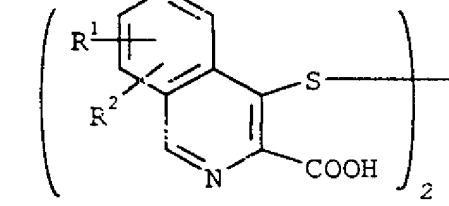
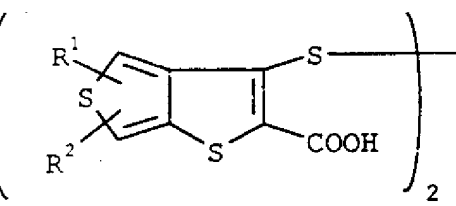
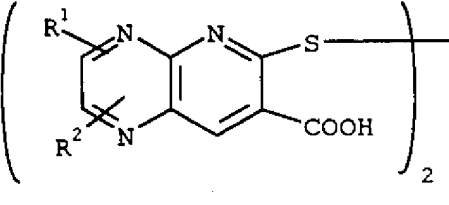
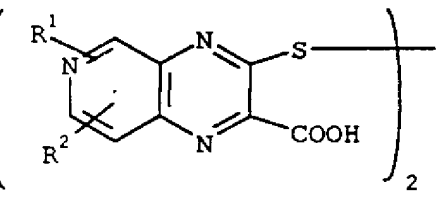
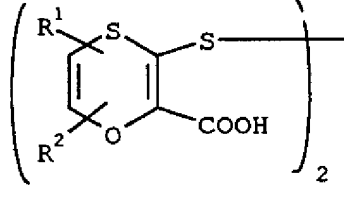
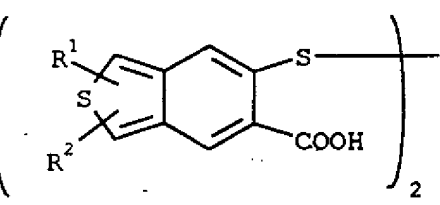
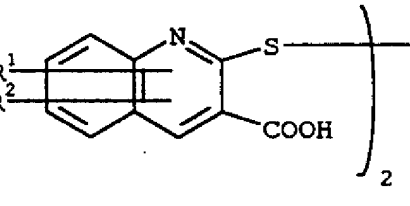
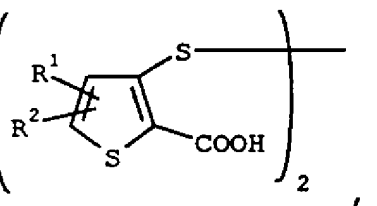
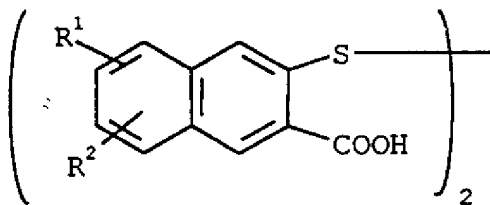
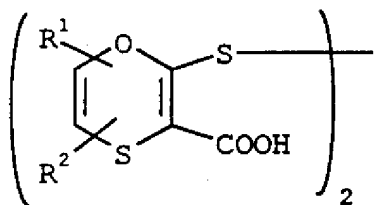
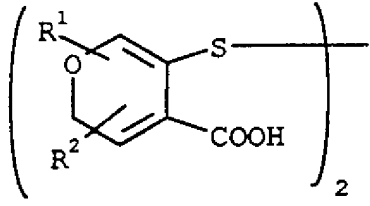
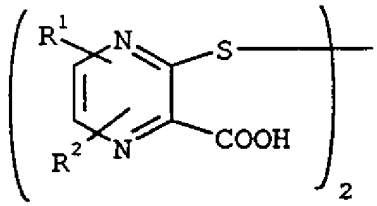
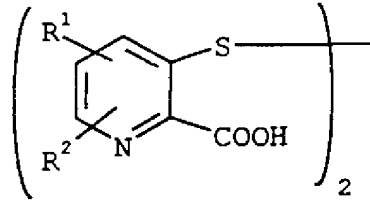
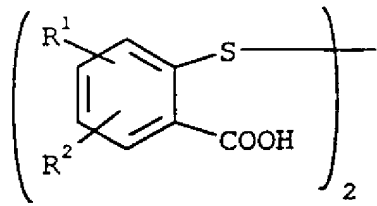
五、發明說明 (15)

磁氣，再將磁氣與胺 R^5NH_2 反應。典型之合成依下面圖示：



上面合成所須之2,2'-二硫雙芳基羧酸為技藝中所熟知或容易藉例行方法製備。一常用之典型之芳基羧酸包括下面一般結構者：

五、發明說明 (16)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

源

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(17)

2,2'-二硫-雙芳基羧醯容易地藉由與氯化劑如亞硫醯氯或草醯氯反應而轉化成對應之醯氯。反應可不摻溶媒或於不反應之有機溶媒如二氯甲烷、四氫呋喃、乙醚、二甲基甲醯胺之類中進行。當反應於約0°C至約100°C之溫度下進行時，一般於約1至約8小時內完全。產物醯氯容易只藉由除去反應溶媒及過量氯化劑，例如藉於減壓下蒸發而分離。

其次將2,2'-二硫-雙芳基羧醯氣藉與式R⁵NH₂之一級胺反應而轉化成2,2'-二硫雙芳基醯胺。一般使用之典型一級胺包括烷基胺及經取代烷基胺如甲胺、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、天冬醯胺之類。亦可使用苯胺及經取代之苯胺如4-羥基苯胺、3-胺基苯胺、3-甲硫基苯胺、4-二甲基胺磺醯基苯胺之類。一般將胺及醯氯以約等莫耳之量於共同溶媒如丙酮、二氯甲烷、四氫呋喃、甲醇之類中混合。若須要，酸清除劑如吡啶、三乙胺、N-甲基嗎啉之類可使用當反應於約0°C至約100°C之溫度下進行，一般於約1至約18小時內完全。形成之2,2'-二硫雙芳基醯胺容易地只藉於減壓下蒸發除去反應溶媒及過量之反應物而分離，一般不須進一步純化。

2,2'-二硫雙芳基羧醯胺可以二種方法中之任一種轉化成本發明之異二氫噻唑酮。羧醯胺容易地與氧化劑如溴或氯反應實行環化成對應之異二氫噻唑酮。氧化一般藉混合過量之氯或溴與羧醯胺於適宜溶媒如鹵煙、二甲亞砷、二甲基甲醯胺之類中進行，典型地於約0°C至約5°C之降低溫度下為之。產物異二氫噻唑酮一般於室溫下為固體且正常地

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

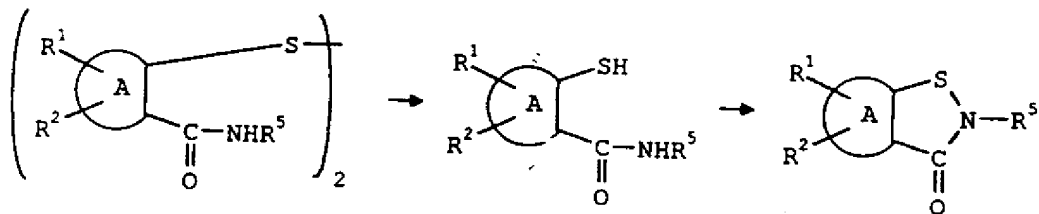
訂

錄

五、發明說明(18)

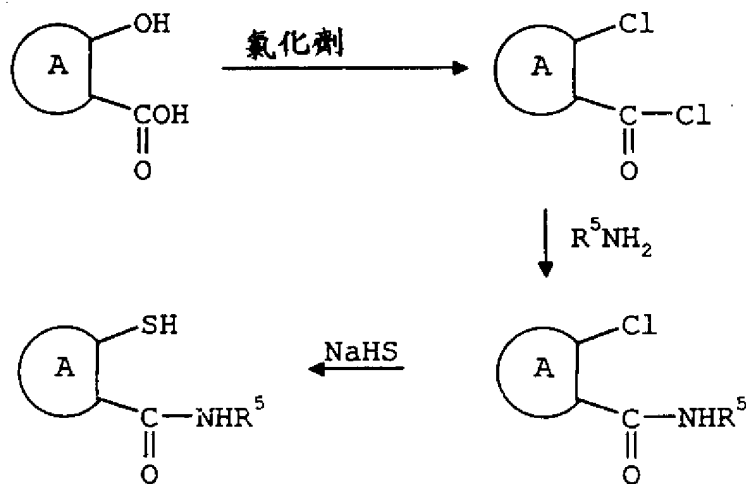
自反應混合物中沉澱。其可藉過濾回收，且若須要，藉例行方法如洗滌例如以 NaHCO_3 水溶液之類洗，及自普通溶媒如丙酮、乙醇、乙酸乙酯之類中結晶而進一步純化。

製備異二氫噻唑酮之替代方法，自2,2'-二硫雙芳基羧醯胺開始，包括首先轉化二硫雙中間體成對應之芳基硫醇羧醯胺衍生物，再環化硫醇及羧醯胺形成最後產物。此圖示描述於下：



將二硫雙中間體與還原劑如二硫蘇糖醇(DTT)於共同溶媒如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、二噁烷之類中反應。還原反應典型地於約 10°C 至約 30°C 之溫度下進行，且正常地於約0.5至約4小時內完全。產物芳基硫醇羧醯胺一般除了藉蒸發除去任何反應溶媒外並不分離。

芳基硫醇羧醯胺亦可自易購得之2-羥基羧酸依下面圖示製備：



五、發明說明(19)

於此方法中，將2-羥基羧酸與過量之一般氯化劑如亞硫酸氯或五氯化磷於不反應之有機溶媒如二氯乙烷、氯仿、乙基氯、甲苯之類中，典型地於約25°C至約60°C之溫度下反應。產物，2-氯磺基衍生物，一般藉由例於於減壓下蒸發只除去反應溶媒及過量氯化劑而分離。再將氯基磺基與一級胺 R^5NH_2 於無反應性之有機溶媒如氯仿、二氯甲烷、乙基氯之類中反應。常用之典型之一級胺包括天然 α -胺基酸如甘胺酸、白胺酸、異白胺酸、離胺酸、天冬胺酸之類。可加三級及芳族胺如三乙胺、吡啶或N-甲基嗎啉作為反應當中形成之HCl之酸清除劑。產生之氯基羧磺基胺容易地藉除去溶媒而分離，進一步純化可藉例行法如結晶法、層析法之類而完成。其次將氯基羧磺基胺與NaHS於極性溶媒如甲醇、乙醇、異丙醇之類中反應得對應之2-硫醇羧磺基胺衍生物。

其次將芳基硫醇羧磺基胺與實行環化之劑反應。典型之例行使用之劑包括氯、碘、溴之類。環化之完成藉由混合等莫耳量之硫醇羧磺基胺及環化劑於無反應性之有機溶媒如四氫呋喃之類中，並於約0°C至約30°C之溫度下攪拌混合物約0.5至約18小時。產物異二氫噻唑酮典型地當其形成時即沉澱，且容易地以過濾分離，若須要以結晶法、層析法之類進一步純化。

由式I所包含之許多化合物可具官能取代基(例如 R^1 及 R^2)，其須加以衍生化以避免合成當中不要之副反應。此等官能取代基包括例如羥基、胺基，尤其是一級及二級胺基及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(20)

羧酸基。例如，羧基於化學反應於分子中之其他部位當中，為避免副反應，一般須轉化成經保護之羧基如醚或酯。隨後除去羧基保護基以提供自由態羧基。胺基及羧基類似地加以衍生化以保護其免於不要之副反應。羧基一般轉化成酯如第三丁基酯、苄基或對硝苄基酯之類。胺基典型地以如乙醯氯之類醯基化，或以三甲矽烷基或第三丁基二甲矽烷基矽基化。典型之保護基及將其連接及裂除之方法完全由 Greene 及 Wuts 於 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, (第 2 版; 1991) 及 McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, 1973 中記述。

許多式 I 之異二氫噻唑酮能形成醫藥上可接受之鹽，包括酸加成鹽及鹼鹽，及媒合物如水合物及醇合物。所有此等醫藥形式涵蓋於本發明且包含於本文內。當式 I 化合物含胺基取代基或氮原子存在於 A 環系內時，容易形成酸加成鹽。當羧酸取代基存在，例如當 R⁵ 為羧基取代之烷基如羧甲基之類時，可形成鹼鹽。

式 I 化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽包括自無機酸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸之類衍生，及自有機酸如脂族單及二羧酸、苄基取代之烷酸、羧基烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等衍生之鹽。此等鹽因此包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物乙酸

五、發明說明(21)

鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯酸鹽、氯苯酸鹽、甲基苯酸鹽、二硝基苯酸鹽、酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽之類。亦涵蓋者為胺基酸之鹽如精胺酸鹽之類及葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸鹽(參見例如 Berge S. M.等, "醫藥用鹽" J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19。

鹼性化合物之酸加成鹽之製備藉由自由態鹼形式與充分量之所須之酸接觸,以習用方式產生鹽。自由態鹼形式可再生藉由將鹽形式與鹼接觸並以習用方式分離自由態鹼。自由態鹼形式與其分別之形式,多少於某些物理性質如於極性溶媒中之溶解度有所不同,但於其他方面,供本發明之目的用,鹽類與其各別之自由態鹼為同等的。

醫藥上可接受之鹼加成鹽係與金屬或胺如鹼與鹼土金屬或有機胺形成。用為陽離子之金屬實例為鈉、鉀、鎂、鈣之類。適宜之胺實例為N,N'-二苄基乙二胺,氯基普卡因(procaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺及普卡因(參見例如 Berge S. M.等, "醫藥用鹽", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19。

酸性化合物之鹼加成鹽之製備藉由自由態酸形式與充分量之所須之鹼接觸以習用方式產生鹽。自由態酸形式可藉將鹽形式與酸接觸而再生,以習用方式分離自由態酸。自由態酸形式其各別之鹽形式,多少於某些物理性質如於極

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(22)

性溶媒中之溶解度有所不同，但爲了本發明之目的，鹽與其各別之自由態酸爲同等級。

許多式I之異二氫噻唑酮含一或多個不對稱碳原子，且如此，可以光學活性形式存在。例如，較佳之一組化合物爲那些其中R⁵爲 α -胺基酸殘基者如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、蘇胺酸之類。此等基具一個以上之不對稱中心。外消旋體可藉例行之方法論包括分段結晶、高效液相層析、不對稱合成之類分離成其各別之對掌異構物。外消旋體及個別之對掌異構物同等於涵蓋於本發明。

雖然於此之本發明之形式構成較佳具體實施例，但許多其他者亦爲可能。於此並不打算提及本發明之所有可能之同等形式或分支。要了解的是，本文所用之用詞，只是說明而非限制，且可做各種改變而非偏離本發明之主旨或範圍。

下面詳述之實例說明本發明之特殊具體實施例。實例係表示一般性說明如何製備並使用本發明，而於任何方面並非表示限制。

除非另外提及，否則所有試劑皆得自商業來源。用爲起始物質之許多硫醇羧醯胺爲已知或可藉所述之方法，例如藉由 Bell, J. Am. Chem. Soc., 1942:2905, Carmellino等, Eur. J. Med. Chem., 1994; 29:743-751, Bennett等, Organic Prep. and Proced. Int., 1974; 6(6):287-293及 Vitali等 Il Farmaco Ed. Sc., 1968; 23:468-476而得。此等參考對芳硫基羧醯胺之合成方法之教示併入本大供參考。

五、發明說明 (23)

製備 1

2,2'-二硫雙苯醌氣

2,2'-二硫雙苯酸(25克, 81.6毫莫耳)於350毫升亞硫醌氣中之混合物於迴流下加熱18小時。所得溶液冷卻, 真空除去過量之亞硫醌氣。粗固體於己烷中使成漿狀, 以過濾回收標題化合物得21.2克, mp 150-151°C。用此化合物而無再純化。

製備 2

2,2'-二硫雙[5-氟苯醌氣]

將2,2'-二硫雙[5-氟苯酸](5.0克, 14.6毫莫耳)及亞硫醌氣(40毫升)之混合物依上述方法反應得4.9克2,2'-二硫雙[5-氟苯醌氣]。用此化合物而無再純化。

製備 3

2,2'-二硫雙[5-甲氧基苯醌氣]

將2,2'-二硫雙[5-甲氧基苯酸](0.8克, 2.0毫莫耳)及亞硫醌氣(10毫升)之混合物依上述方法反應, 得0.8克2,2'-二硫雙[5-甲氧基苯醌氣], 用此化合物而無再純化。

製備 4

2,2'-二硫雙[5-甲基苯酸]

將2,2'-二硫雙[5-甲基苯酸](0.6克, 1.8毫莫耳)及亞硫醌氣(10毫升)之混合物依上述方法反應, 得0.3克2,2'-二硫雙[5-甲基苯醌氣]。用此化合物而無再純化。

製備 5

2,2'-二硫雙[4-氟苯醌氣]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(24)

將2,2'-二硫雙[4-氟苯酸](5.0克, 14.6毫莫耳)及亞硫醯氣之混合物, 依上述方法反應, 得4.1克2,2'-二硫雙[4-氟苯醯氣]。用此化合物而無再純化。

製備6

2,2'-二硫雙[4-甲氧苯醯氣]

將2,2'-二硫雙[4-甲氧苯醯](2.2克, 6.6毫莫耳)及亞硫醯氣(20毫升)之混合物依上述方法反應, 得2.1克2,2'-二硫雙[4-甲氧苯醯氣]。無須再純化。

製備7

2,2'-二硫雙[4-甲苯醯氣]

將2,2'-二硫雙[4-甲苯酸](3.8克, 11.9毫莫耳)及亞硫醯氣(50毫升)之混合物依上述方法反應, 得3.6克2,2'-二硫雙[4-甲苯醯氣]。用此化合物而無再純化。

製備8

2,2'-二硫雙[3-吡啶羧基氣]

將2,2'-二硫雙[3-吡啶羧酸](1.5克, 4.8毫莫耳)及亞硫醯氣(20毫升)之混合物依上述方法反應, 得1.3克2,2'-二硫雙[3-吡啶羧基氣]。用此化合物而無再純化。

製備9

2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯苯醯胺苯](一般方法)

將製備1之2,2'-二硫雙苯醯氣(5.0克, 14.0毫莫耳)於50毫升二氯甲烷中之溶液滴加至4-(胺磺醯基)苯胺(6.2克, 36.0毫莫耳)於125毫升吡啶(冷卻至0°C)之溶液。混合物攪拌18小時, 以過濾除去所得固體, 以1N HCl, 水洗並真空乾燥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(25)

得7.6克粗產物。此粗物質(6.5克)懸浮於50毫升二甲基甲醯胺/60毫升乙醇中、過濾，並由添加10毫升4% NaHCO₃水溶液而自過濾溶液中沉澱。以過濾收集產物，以乙醇及水洗得4.3克標題化合物，mp 311-312°C。

製備10

2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯基(4-甲氧基苯醯胺苯)]

此化合物依製備9中所述一般方法製備，使用2,2'-二硫雙[4-甲氧基醯基](1.1克，2.7毫莫耳)(於二氯甲烷(10毫升)，及4-(胺磺醯基)苯胺(1.1克，6.8毫莫耳)(於15毫升吡啶中)。粗產物自二甲基甲醯胺、乙醇及水中再結晶得0.8克標題化合物。

製備11

2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯基(4-甲苯醯胺苯)]

此化合物依製備9中所述之一般方法製備，使用2,2'-二硫雙[4-甲苯醯基](2.0克，5.5毫莫耳)(於二氯甲烷(20毫升)中)及4-(胺磺醯基)苯胺(3.4克，19.9毫莫耳)(於40毫升吡啶中)。粗產物自二甲基甲醯胺、乙醇及水中再結晶得2.1克標題化合物。

製備12

2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯(4-氟苯醯胺苯)]

此化合物依製備9中所述之一般方法製備，使用2,2'-二硫雙[4-氟苯醯基](2.0克，5.2毫莫耳)(於20毫升二氯甲烷中)及4-(胺磺醯)-苯胺(2.2克，13.0毫莫耳於30毫升吡啶中)。粗產物自二甲基甲醯胺、乙醇及水中再結晶得2.6克標題

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(26)

化合物。

製備 13

2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯(5-甲苯醯胺基)]

此化合物依製備 9 之一般方法製備，用 2,2'-二硫雙[5-甲苯醯基](2.0 克，5.3 毫莫耳於 20 毫升二氯甲烷中)及 4-(胺磺醯)-苯胺(2.3 克，13.3 毫莫耳於 30 毫升吡啶中)。粗產物自二甲基甲醯胺、乙醇及水中再結晶得 1.8 克標題化合物。

製備 14

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-第三丁氧羰基-3-甲基-丁胺甲醯基)-5-甲氧基-苯基二甲硫基]-4-甲氧基苯醯胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯(一般方法)

將製備 9 之 2,2'-二硫雙[4-甲氧基醯基](1.1 克，2.7 毫莫耳)於 10 毫升二氯甲烷中之溶液滴加至 L-白胺酸第三丁基酯單鹽酸鹽(1.5 克，6.8 毫莫耳)及 N-甲基嗎啉(1.6 毫升，14.0 毫莫耳)於 25 毫升二氯甲烷中之冷卻至 0°C 至 5°C 之溶液。所得溶液攪拌 18 小時再溫至周溫(25°C)。混合物以 0.5N HCl、水、8% NaHCO₃ 水溶液及鹽水抽。有機層以 MgSO₄ 乾燥、過濾、再真空濃縮。粗產物自乙酸乙酯中再結晶得 1.2 克標題化合物。

製備 15

[S-(R,R*)]-2-[2-[2-(1-第三丁氧羰基-3-甲基-丁胺甲醯基)-4-氟-苯基二甲硫基]-5-氟苯醯胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯

此化合物依製備 14 之一般方法製備，使用 2,2'-二硫雙[5-氟苯醯基](2.0 克，5.2 毫莫耳)(於 20 毫升二氯甲烷中)、L-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

白胺酸第三丁酯單鹽酸鹽(2.5克，11.4毫莫耳)及N-甲基嗎啉(1.4毫升，12.5毫莫耳於30毫升二氯甲烷中)。粗產物自乙酸乙酯中再結晶得1.8克標題化合物。

製備 16

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-第三丁氧羰基-3-甲基-丁胺甲醯基)-5-甲基苯基二甲硫基]-4-甲苯醯胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯

此化合物依製備 14 中所述之一般方法製備，使用 2,2'-二硫雙[4-甲苯醯基](1.8克，7.8毫莫耳)(於20毫升二氯甲烷中)、L-白胺酸第三丁酯單鹽酸鹽(4.0克，17.9毫莫耳)及N-甲基嗎啉(4.6毫升，41毫莫耳於60毫升二氯甲烷中)。粗產物自乙酸乙酯中再結晶得1.9克標題化合物。

製備 17

[S-(R*,R*)]-2-[[2-(3-(1-第三丁氧羰基-3-甲基-丁胺甲醯基)-吡啶-2-基二甲硫基]-吡啶-3-羰基]胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯

此化合物依製備 14 中所述之一般方法製備，用 2,2'-二硫雙[3-吡啶羰基氣](0.8克，2.1毫莫耳)(於10毫升二氯甲烷中)及L-白胺酸第三丁酯單鹽酸鹽(1.5克，5.7毫莫耳於20毫升吡啶中)。粗產物自乙酸乙酯中再結晶得1.9克標題化合物。

製備 18

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-羰基-2-甲基-丁胺甲醯基)苯基二甲硫基]-苯醯胺基]-3-甲基戊酸第三丁酯

10.0克(53.2毫莫耳)L-異白胺酸第三丁酯於100毫升二氯

五、發明說明 (28)

甲烷中之溶液與5.6克(55.0毫莫耳)N-甲基嗎啉混合。所得溶液冷卻至0°C，並藉由快速滴加8.3克(24.2毫莫耳)2,2'-二硫雙苯醯氯(得自製備1)於100毫升二氯甲烷中之溶液，保持溫度低於0°C。混合物於0°C攪拌1小時再於室溫攪拌18小時。以過濾除去已形成之固體，以水洗並真空乾燥得6.5克標題化合物。濾液以水、0.5 M、水洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、真空蒸發得另外具可比較之純度之6.9克標題化合物。

製備 19

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-羧基-2-甲基丁胺甲醯基)-苯基二甲硫基苯醯胺基]-3-甲基戊酸

將13.2克(20.5毫莫耳)第三丁酯(得自製備18)於50毫升三氟乙酸中之溶液於室溫攪拌18小時。真空下除去溶媒，殘留物溶於50毫升二氯甲烷中。真空除去二氯甲烷，殘留物與150毫升乙醚/戊烷(2:1 v/v)研磨，所得固體以過濾除去。以50毫升乙醚/戊烷(2:1)洗後再以戊烷洗，真空乾燥固體並鑑定為9.9克標題化合物，mp 211-213°C。

製備 20

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-羧基-3-甲基丁胺甲醯基)-5-甲氧基苯二甲硫基]-4-甲氧基苯醯胺基]-4-甲基-戊酸(一般方法)

將[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-第三丁氧羰基-3-甲基丁胺甲醯基)-5-甲氧基苯基二磺胺醯基]-4-甲氧基苯醯胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯(1.2克，1.7毫莫耳)及茴香醚(1毫升)於10毫升二氯甲烷中之溶液，冷卻至約0°C，以10毫升三氟乙酸滴加

五、發明說明(29)

處理。令混合物至周溫。4小時後，加5毫升甲苯，真空除去溶媒。粗產物自甲醇/水中再結晶得0.7克標題化合物。

製備21

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-羧基-3-甲基丁胺甲磺基)-4-氟苯基二甲硫基]-5-氟苯磺胺基]-4-甲基-戊酸

依製備20之一般方法，使用[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-第三丁氧羰基-3-甲基丁胺甲磺基)-4-氟苯基二磺胺磺基]-5-氟苯磺胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯(1.8克，2.6毫莫耳)(於20毫升二氯甲烷中)、茴香醚(2毫升)及20毫升三氟乙酸。粗產物自甲醇/水中再結晶得0.9克標題化合物。

製備22

[S-(R*,R*)]-2-[2-[(1-羧基-3-甲基丁胺甲磺基)-5-甲基苯基二甲硫基]-4-甲基苯磺胺基]-4-甲基-戊酸

依製備20之一般方法，使用[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-第三丁氧羰基-3-甲基-丁胺甲磺基)-5-甲基苯基二甲硫基]-4-甲基苯磺胺基]-4-甲基戊酸第三丁酯(1.9克，2.8毫莫耳)(於20毫升二氯甲烷中)、茴香醚(2.0毫升)及10毫升三氟乙酸。粗產物自甲醇/水中再結晶得1.1克標題化合物。

製備23

[{S-(R*,R*)]-2-[2-[3-(1-羧基-3-甲基丁胺甲磺基)吡啶-2-基-二甲硫基]-吡啶-3-羧基]胺基]-4-甲基-戊酸

依製備20之一般方法，使用[S-(R*,R*)]-2-([2-[3-(1-第三丁氧羰基-3-甲基丁胺甲磺基)-吡啶-2-基二甲硫基]-吡啶-3-羧基丁胺基)-4-甲基戊酸第三丁酯(1.9克，2.9毫莫耳)(於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (30)

20毫升二氯甲烷中)、茴香醚(1.5毫升)及10毫升三氯乙酸。粗產物自甲醇/水中再結晶得1.2克標題化合物。

製備 24

2-氯-5-硝基苯醯胺

將2-氯-5-硝基苯酸(15.0克, 74.0毫莫耳)及200毫升二氯甲烷之混合物與草醯氯(16.2毫升, 186.0毫莫耳)及催化量之二甲基甲醯胺反應。混合物於25°C攪拌3小時。真空除去溶媒, 殘留物再溶於200毫升二氯甲烷。溶液冷卻至0°C, 將氯通過冷溶液5分鐘, 產物自溶液中沉澱。以過濾收集產物得6.8克, mp 174-175°C。

製備 25

2,2'-二硫雙(5-硝基苯醯胺)

於製備 24之2-氯-5-硝基苯醯胺(6.8克, 33.0毫莫耳)於90毫升乙醇中之迴流溶液中, 分成部分地加水合硫化鈉 $\text{Na}_2\text{S}(9\text{H}_2\text{O})$ (2.6克, 20.5毫莫耳)及硫(0.7克, 20.5毫莫耳)。混合物於迴流下加熱1小時, 再冷卻至室溫, 形成固體。以過濾收集固體得2.6克標題化合物, mp 266-269°C。

製備 26

2,2'-二硫雙(5-胺基苯醯胺)

將2,2'-二硫雙(5-硝基苯醯胺)(2.6克, 7.0毫莫耳)分成部分地加至還原之鐵(8.7克)於含0.1毫升乙酸之65毫升水中之迴流漿中, 所得之漿於迴流下加熱2.0小時, 再冷卻至室溫。藉加14毫升1N NaOH使漿成強鹼性(pH 11)。過濾鹼性混合物, 加乙酸至溶液調pH 7.0, 同時通入氧至溶液中

五、發明說明 (31)

並加乙酸維持於pH=6~7。當pH開始穩定化時，固體慢慢形成。以過濾回收產物(1.1克)，mp 188-190°C。

製備 27

2,2'-二硫雙(5-乙醯胺基)苯醯胺

2,2'-二硫雙(5-胺基苯醯胺)(1.1克，3.4毫莫耳)溶於6毫升於蒸氣浴上之冰乙酸，再與乙酸酐(0.7毫升，7.2毫莫耳)反應。另加4毫升冰乙酸及0.1毫升乙酸酐，混合物於迴流下加熱30分，再冷卻至室溫。粗產物以過濾回收並自二甲基甲醯胺/二甲亞砷/水中再結晶，得0.8克標題化合物，mp 301-303°C。

製備 28

2,2'-二硫雙[N-[4-[(乙醯胺基)磺醯基]苯基]苯醯胺]

依製備9之一般方法製備化合物，使用2,2'-二硫雙苯醯氯(3.0克，8.0毫莫耳)(於30毫升二氯甲烷中)及4-[(乙醯胺基)磺醯基]苯胺(5.6克，26.0毫莫耳)(於100毫升吡啶中)。粗產物於矽膠管柱上純化用氯仿/甲醇(1:1 v/v)為移動相。聚集純之部分、真空濃縮，固體自乙醇/水(1:1 v/v)中結晶得0.5克標題化合物，mp 180-182°C。

製備 29

2-醯基-N-(4-胺磺醯苯基)苯醯胺

將2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯苯醯胺苯](0.1克，0.2毫莫耳)溶於4毫升二甲基甲醯胺及1.6毫升2.7% NaH₂PO₄水溶液中。加二硫蘇糖醇(0.1克，0.7毫莫耳)，混合物於25°C攪拌0.5小時。加甲酸(10毫升10%水溶液)沉澱產物，以過濾收集

五、發明說明(32)

，以水及以乙醚洗得72毫克標題化合物，mp 230-231°C。

製備30

2-[2-[2-(羧甲基胺甲鹽基)苯基二甲硫基]苯醯胺基]乙酸

於18克(0.24莫耳)甘胺酸於75毫升無水乙醇中加100毫升自溶解4.6克(0.2莫耳)鈉而製備之乙醇鈉溶液。混合物冷卻至-60°C，分成部分地加17.2克(0.05莫耳)2,2'-二硫雙苯醯氣。使混合物至室溫並攪拌過夜。以過濾除去固體，濾液以2N HCl酸化。收集固體，溶於NaHCO₃溶液，過濾溶液。濾液以HCl酸化，收集固體並於110°C乾燥24小時得6.8克標題化合物，mp 13-215°C。

製備31

2-[2-[2-(1-羧基-2-甲基丙胺甲鹽基)苯基二甲硫基]苯醯胺基]-3-甲基丁酸

用製備30中所用之方法，將17.8克(0.15莫耳)D,L纈胺酸與17.2克(0.05莫耳)2,2'-二硫雙苯醯氣反應，自乙酸中再結晶後得11.4克標題化合物，mp 226.5-227.5°C。

製備32

4-[2-[2-(3-羧丙胺甲鹽基)苯基二甲硫基]苯醯胺基]丁酸

依製備30之方法，將16克(0.15莫耳)4-胺基丁酸與10.8克(0.03莫耳)2,2'-二硫雙苯醯氣反應得7.14克標題化合物。

製備33

8-氯-[1,3]二噁茂並[4,5-g]喹啉-7-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺

於23.3克(0.10莫耳)8-羧基-[1,3]二噁茂並[4,5-g]喹啉-7-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

羧酸 (*J. Med. Chem.*, 1968; 11:160) 於 500 毫升二氯乙烷中，加 35 毫升 (0.47 莫耳) 亞硫酸氯及 1 毫升 DMF。混合物於迴流下加熱過夜，濃縮至 100 毫升，收集固體得 18.7 克 8-氯-[1,3]二呋茂並 [4,5-g] 喹啉-7-羧基氯，使用其而無純化。於 13.5 克 (~ 0.05 莫耳) 之此物質於 1000 毫升二氯乙烷中加 10 毫升 (0.07 莫耳) 三乙胺，混合物冷卻至 15°C。於此混合物加 6.25 (0.51 莫耳) 2-(2-胺乙基) 吡啶，混合物於室溫攪拌 24 小時。反應藉加 500 毫升 H₂O 中止。有機層以水洗、乾燥 (MgSO₄)、濃縮得 16 克標題化合物，mp 145-146°C。

製備 34

8-巰基-[1,3]二呋茂並 [4,5 g] 喹啉-7-羧酸(2-吡啶-2-基乙基)-醯胺

於 10.4 克 (0.025 莫耳) 8-氯-[1,3]二呋茂並 [4,5-g] 喹啉-7-羧酸 (2-吡啶-2-基-乙基) 醯胺於 100 毫升乙醇中加 7.2 克 (0.1 莫耳) NaHS，混合物於迴流加熱 3 小時。混合物冷卻並過濾固體，以乙醇洗再以水洗。濃縮濾液，將固體懸浮於水中，以過濾收集，自乙醇中再結晶得 6.8 克標題化合物，mp 258-260°C。

製備 35

4-氯-2-苯基-嘓啶-5-羧酸(2-二乙胺乙基)-醯胺

使用製備 33 之方法，將 15.5 克 (0.072 莫耳) 4-羥基-2-苯基嘓啶-5-羧酸 (*J. Med. Chem.*, 1964; 7:68) 與 8.5 克 (0.073 莫耳) 2-二乙胺基乙胺反應於苯中再結晶後得 18 克標題化合物，mp 40-45°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(34)

製備36

4-巰基-2-苯基-嘓啶-5-羧酸(2-二乙胺乙基)-醯胺

用製備34中之方法，將6.4克(0.02莫耳)4-氯-2-苯基嘓啶-5-羧酸(2-二乙胺乙基)醯胺與4.8克(0.066莫耳)NaHS反應得4.2克標題化合物，mp 178-180°C。

製備37

5-氯-3-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺

用製備33中之方法，將28.4克(0.13莫耳)5-羥基-3-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-羧酸與15.9克(0.13莫耳)2-(2-胺乙基)吡啶反應，得標題化合物，將其使用而無純化。

製備38

5-巰基-3-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)醯胺

用製備34之方法，將29.3克(0.087莫耳)5-氯-3-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)醯胺與19.3克(0.27莫耳)NaHS於溶織劑中反應得24.0克標題化合物，將其用於實例22而無純化。

製備39

4-氯-2-二甲胺基嘓啶-5-羧酸苄基醯胺

用製備33之方法，將61.6克(0.337莫耳)2-二甲胺基-4-羥基嘓啶-5-羧酸與37克(0.34莫耳)2-胺甲基吡啶反應，得14.3克標題化合物，將其使用而無純化。

製備40

2-二甲胺基-4-巰基嘓啶-5-羧酸苄基醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

派

五、發明說明 (35)

用製備 34 之方法，將 14.3 克 (0.045 莫耳) 4-氯-2-二甲胺基嘧啶-5-羧酸苄基醯胺及 12 克 (0.21 莫耳) NaHS 反應，得 5.7 克標題化合物，mp 175-178°C。

製備 41

4-氯-2-苄基-嘧啶-5-羧酸苄基醯胺

用製備 33 之方法，將 31.0 克 (0.143 莫耳) 4-羥基-2-苄基嘧啶-5-羧酸及 60 毫升 (0.82 莫耳) 亞硫酸氯反應，得 37.8 克粗氯基醯氯。將 5.0 克 (19.8 毫莫耳) 部分之醯氯與 2.12 克 (19.8 毫莫耳) 苄胺反應，得 6.27 克標題化合物，將其使用而無純化。

製備 42

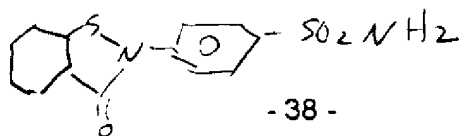
4-巯基-2-苄基-嘧啶-5-羧酸苄基醯胺

用製備 34 之方法，將 5.8 克 (17.9 毫莫耳) 4-氯-2-苄基嘧啶-5-羧酸苄基醯胺與 5.1 克 (72 毫莫耳) NaHS 反應，得 3.75 克標題化合物，mp 189-193°C。

實例 1

4-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)苯磺醯胺

於 60 毫升甲醇及 60 毫升四氫呋喃之冷卻至 0°C 之溶液中，滴加 3.9 克 (30.0 毫莫耳) 氯羰基次磺醯氯。混合物於 0°C 攪拌 20 分再加 9.0 克 (29.2 毫莫耳) 2-硫-N-(4-胺磺醯苄基) 苯醯胺稀釋。反應混合物於 0°C 攪拌 0.5 小時，溫至室溫並攪拌 18 小時。懸浮液以 200 毫升乙醚稀釋，攪拌 1 小時，藉過濾除去固體。以新乙醚洗後，真空乾燥固體得 7.8 克標題化合物。藉濃縮母液得另外 2.2 克，將殘留物與乙醚研磨



(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)

。兩個部分之mp皆283-285°C。

實例2

[S-(R*,R*)]-3-甲基-2-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)戊酸

於5.3克(10.0毫莫耳)[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-羧基-2-甲基丁胺甲醯基)苯基二甲硫基苯醯胺基]-3-甲基戊酸(得自製備19)於200毫升二氯甲烷中滴加2.4克(15.0毫莫耳)液體溴。反應混合物於室溫攪拌2小時並真空濃縮至乾。殘留物與二氯甲烷研磨。以真空蒸發除去二氯甲烷以除去過量之溴。殘留物於二氯甲烷/5% NaHCO₃水溶液(各200毫升)之間分配。水層分離，以新二氯甲烷洗，以6.0 M HCl酸化至pH 1.5。酸性水溶液以二氯甲烷(2×75毫升)抽。合併有機層，以水洗、乾燥(MgSO₄)、過濾、真空濃縮至乾得4.8克標題化合物，mp 50-52°C。

實例3

N-乙醯基-4-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)苯磺醯胺/(一般方法)

將2,2'-二硫雙-N-[4-[[乙醯胺基]磺醯基]苯基]苯醯胺(1.0克，1.5毫莫耳)於1毫升二甲基甲醯胺中之溶液以20毫升二氯甲烷稀釋，於是形成細沉澱。滴加溴(0.3克，1.8毫莫耳於5毫升二氯甲烷中)至混合物。逐漸形成均勻溶液，再形成固體。以過濾收集固體，自乙酸/水(1:1 v/v)中再結晶得0.6克標題化合物，mp 254-255°C。

實例4

N-(3-氧-2,3-二氫-苯並[d]異噻唑-5-基)-乙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (37)

依實例3之一般方法，將2,2'-二硫雙[5-乙醯胺基]苯醯胺(2.0克，4.8毫莫耳)於4毫升二甲亞砷及20毫升二氯甲烷中之漿與溴(0.8克，5.0毫莫耳)於10毫升二氯甲烷中反應。以過濾收集固體產物並自5毫升熱乙酸中再結晶得0.8克標題化合物。

實例5

4-(5-甲氧基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺

依實例3之一般方法，將2,2'-二硫雙(4-胺磺醯基(5-甲氧基苯醯胺苯))(0.8克，1.2毫莫耳)於2毫升二甲基甲醯胺及20毫升二氯甲烷中之漿與溴(0.2克，1.3毫莫耳於二氯甲烷10毫升中)之漿反應。粗產物自甲醇/水中再結晶得0.2克標題化合物。

實例6

4-(6-甲基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺

依實例3之一般方法，將2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯基(4-甲基苯醯胺苯)](2.1克，3.2毫莫耳)(得自製備11)於4毫升二甲基甲醯胺/40毫升二氯甲烷中之漿與溴(0.6克，3.6毫莫耳於15毫升二氯甲烷中)反應。粗產物自二甲基甲醯胺/水中再結晶得0.9克標題化合物。

實例7

4-(6-氟-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺

依實例3之一般方法，將2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯基(4-氟苯醯胺苯)](1.8克，2.7毫莫耳)(得自製備12)於4毫升二甲基甲醯胺及30毫升二氯甲烷中之漿與溴(0.5克，3.2毫莫耳於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (38)

20毫升二氯甲烷中)反應。粗產物自二甲基甲醯胺/水中再結晶得1.1克標題化合物，mp 265-266°C。

實例8

4-(5-甲基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺

依實例3之一般方法，將2,2'-二硫雙[4'-胺磺醯基(5-甲基苯醯胺基)](1.1克，1.7毫莫耳)(得自製備13)於2毫升二甲基甲醯胺及20毫升二氯甲烷中之漿以溴(0.3克，1.9毫莫耳於10毫升二氯甲烷中)處理。粗化合物自二甲基甲醯胺/水中再結晶得0.4克標題化合物。

實例9

(S)-4-甲基-2-(6-甲氧基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-戊酸

依實例3之一般方法，將{[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-羧基-3-甲基-丁胺甲醯基)-5-甲氧基苯基二甲硫基]-4-甲氧基苯醯胺基]}-4-甲基-戊酸(1.4克，2.3毫莫耳)(自製備20)於4毫升乙腈及10毫升二氯甲烷中之漿，以溴(0.4克，2.6毫莫耳)於10毫升二氯甲烷中處理。粗產物自甲醇/水中再結晶得0.8克標題化合物。

實例10

(S)-4-甲基-2-(5-氟-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-戊酸

依實例3之一般方法，將{S-(R*,R*)]-2-{-[2-(1-羧基-3-甲基-丁胺甲醯基)-4-氟苯基二甲硫基]-5-氟苯醯胺基}-4-甲基戊酸(2.1克，3.6毫莫耳)(自製備21)於8毫升乙腈及25毫升二氯甲烷中之漿，以溴(0.7克，4.4毫莫耳)於15毫升二氯甲烷中處理。粗化合物自甲醇/水中再結晶得1.4克標題化

五、發明說明 (39)

合物，mp 161-162°C。

實例 11

(S)-4-甲基-2-(6-甲基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-戊酸

依實例 3 之一般方法，將 [S-(R*,R*)]-2-[-[2-(1-羧基-3-甲基-丁胺甲鹽基)-4-甲基苯二甲硫基]-5-甲基苯鹽胺基]-4-甲基-戊酸 (1.8 克，3.2 毫莫耳) (自製備 22) 於 5 毫升乙腈及 20 毫升二氯甲烷中之漿，以溴 (0.6 克，3.7 毫莫耳) 於 10 毫升二氯甲烷中) 處理。粗產物自甲醇/水中再結晶得 1.3 克標題化合物。

實例 12

(S)-4-甲基-2-(3-氧-3h-異噻唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-戊酸

依實例 3 之一般方法，將 {[S-(R*,R*)]-2-(2-[3-(1-羧基-3-甲基-丁胺甲鹽基)-吡啶-2-基-二甲硫基]-吡啶-3-羰基)-胺基]-4-甲基-戊酸 (2.1 克，4.1 毫莫耳) (自製備 23) 於 3 毫升乙腈及 10 毫升二氯甲烷中之漿，與溴 (0.3 克，1.8 毫莫耳) 於 8 毫升二氯甲烷中反應。粗化合物自甲醇/水中再結晶得 0.3 克標題化合物。

實例 13

2-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)乙酸

將懸浮於 50 毫升 CCl₄ 中之 6.0 克 (13.3 毫莫耳) 2-[2-[2-羧甲基胺甲鹽基]苯基二甲硫基]苯鹽胺基]乙酸 (自製備 30) 於 1 小時內滴加 0.83 毫升 (16.1 毫莫耳) 溴 (於 15 毫升 CCl₄ 中)。以過濾除去固體。6.0 克部分於 25 毫升乙酸中，於迴流下加熱 1 小時。冷卻混合物，以過濾收集固體。自 90% 甲基溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(40)

織劑中再結晶，接著於50°C乾燥24小時得3.0克標題化合物，mp 236-238°C。

實例14

3-甲基-2-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-丁酸

依實例13之方法，將6.0克(13.6毫莫耳)2-[2-[2-(1-羧基-3-甲基丁胺甲鹽基)苯基二甲硫基]苯鹽胺基]-3-甲基丁酸與溴反應得2.25克標題化合物，mp 166-168°C。

實例15

2-苯基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑

用實例13之方法，將20克(43.7毫莫耳)2,2'-二硫雙苯鹽胺苯(如 J. Med. Chem., 1985; 28:1772所述製備)與溴反應得10.55克粗異噻唑。自無水乙醇中再自異丙醇中結晶，得5.4克3-苯基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑，mp 143-145°C。

實例16

2-(4-乙鹽苯基)-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑

於7.0克(12.9毫莫耳)2,2'-二硫雙[4'48-乙鹽基(苯鹽胺苯)]於50毫升CCl₄中，於1小時內滴加0.7毫升(13.5毫莫耳)溴於5毫升CCl₄中之溶液。以過濾收集固體沉澱。使1.3克部分之固體於NaHCO₃溶液中成漿狀歷30分。以過濾收集固體，於70°C乾燥24小時得0.87克標題化合物，mp 183-185°C。

實例17

4-(3-氧-2-h-苯並[d]異噻唑-2-基)丁酸

用實例13之方法，將2.4克(5.0毫莫耳)4-[2-[2-(3-羧丙胺

五、發明說明 (41)

甲噻基)苯基二甲硫基]苯噻胺基]丁酸(自製備32)與溴反應得0.85克粗異二氫噻唑酮，其自異丙醇中再結晶得0.76克標題化合物，mp 97-99°C。

實例18

2-(4-甲基吡啶-2-基)-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑

用 Fischer及 Hurni之方法 (Arzneimittel Forsch., 1964; 14:1301)將5.4克(0.05莫耳)2-胺基-4-甲基吡啶於50毫升吡啶中，於10°C下與10.3克(0.05莫耳)2-氯次磺酰苯噻氣反應。混合物加熱至50°C並維持於該溫歷2小時。冷卻混合物至25°C並過濾。自苯中將固體再結晶得4.5克標題化合物，mp 195-196.5°C。

實例19

4-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)苯基乙酸

於7.55克(0.05莫耳)4-胺基苯基乙酸及15.15克(0.15莫耳)三乙胺於25毫升乙基溶纖劑中之混合物，加10.3克(0.05莫耳)2-氯次磺酰苯噻氣 (Arzneimittel Forsch., 1964; 14:1301)。混合物於室溫攪拌3小時、真空濃縮，加水至殘留物。混合物以HCl酸化並過濾得9.9克標題化合物，mp 173-175°C。

實例20

2-[2-(2-吡啶基)乙基]-[1,3]二噁茂並[4,5-g]異噻唑並[4,5-c]喹啉-3(2H)-酮

於4.1克(0.012莫耳)8-巯基-[1,3]二噁茂並[4,5-g]喹啉-7-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)-噻胺(自製備34)及5毫升(0.035莫

五、發明說明(42)

耳)三乙胺於750毫升甲醇中，加2.95克(0.012莫耳)碘(於100毫升甲醇中)。混合物於迴流加熱2小時、冷卻再濃縮至油。殘留物於水中使成漿狀，收集固體，於乙醇中再結晶得3.5克標題化合物，mp 200-201°C。

實例21

2-[2-(二乙胺基)乙基]-6-苯並-異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3(2H)-
酮

用實例20之方法，將3.3克(0.01莫耳)4-巰基-2-苯基-嘧啶-5-羧酸(2-二乙胺乙基)-醯胺(自製備36)與2.54克(0.01莫耳)碘反應，自異丙醇中再結晶得2.25克標題化合物，mp 106-107°C。

實例22

3-甲基-1-苯基-5-[2-(2-吡啶基)乙基]-1H-吡啶並[4,5-d]異二
氫噻唑-5(5H)-酮

用實例20之方法，將24克(0.069莫耳)5-巰基-3-甲基-1-苯並-1H-吡啶-4-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)醯胺(自製備38)與17.6克(0.069莫耳)碘反應，於異丙醇中再結晶後得4.8克標題化合物，mp 137-138°C。

實例23

6-(二甲胺基)-2-(2-吡啶甲基)異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3-(2H)-
酮

用實例20之方法，將5.7克(0.02莫耳)2-二甲胺基-4-巰基嘧啶-5-羧酸苄基醯胺(自製備40)與5.0克(0.02莫耳)碘反應，自乙醇中結晶後得2.27克標題化合物，mp 145-146°C。

五、發明說明(43)

實例24

2-苄基-6-苄基-異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3-酮

用實例20之方法，將2.0克(6.22毫莫耳)4-巰基-2-苄基-嘧啶-5-羧酸苄基醯胺(自製備42)與1.74克(6.8毫莫耳)碘反應，自異丙醇中結晶後，得1.74克標題化合物，mp 166-167°C。

實例25

4-(3-氧-3h-苯並-[d]異噻唑-2-基)-苄基乙酸

用實例13之方法，將1.5克(2.6毫莫耳)4-[2-[2-(4-羧甲基胺甲醯基)苄基二甲硫基]苄醯胺基]苄基乙酸與溴反應，得0.62克標題化合物，mp 173-175°C。

實例26

(S)-2,6-雙-(3-氧-3H-苯並[d]異噻唑-2-基)-己酸甲酯

用實例18之方法，將0.77克(3.3毫莫耳)離胺酸甲酯二鹽酸鹽及2.1毫升(15毫莫耳)三乙胺於60毫升二氯甲烷中，與1克(3.0毫莫耳)2-氯次磺醯苯醯氯反應。混合物於室溫攪拌18小時，再以1N HCl飽和NaHCO₃及鹽水洗溶液。乾燥溶液、濃縮得1克之油。以層析法(SiO₂, CHCl₃-CHCl₃/MEOH; 98/2)純化化合物，得0.16克標題化合物為玻璃狀物。

NMR (DMSO): δ 8.03 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 2H)。

實例27

五、發明說明(44)

2-(2-嗎啉-4-基-乙基)-6-苯基-異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3-酮

用實例20之方法，將2.0克(5.81毫莫耳)4-巰基-2-苯基-嘧啶-5-羧酸(2-嗎啉-4-基-乙基)-醯胺以1.47克(5.81毫莫耳)碘處理，自異丙醇中再結晶後，得1.21克標題化合物，mp 163-165°C。

實例28

2-苯乙基-6-苯基-異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3-酮

用實例20之方法，將2.0克(5.96毫莫耳)4-巰基-2-苯基-嘧啶-5-羧酸苯乙基醯胺，以1.66克(6.56毫莫耳)碘處理，於異丙醇中再結晶後得1.42克標題化合物，mp 144-147°C。

實例29

6-苯基-2-吡啶-2-基甲基-異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3-酮

用實例20之方法，將2.0克(6.20毫莫耳)4-巰基-2-苯基-嘧啶-5-羧酸(吡啶-2-基甲基)-醯胺以1.73克(6.82毫莫耳)碘處理，自異丙醇中再結晶後得1.62克標題化合物，熔點=154-156°C。

實例30

6-苯基-2-(2-吡啶-2-基-乙基)-異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3-酮

用實例20之方法，將14.0克(41.6毫莫耳)4-巰基-2-苯基-嘧啶-5-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺以10.6克(41.7毫莫耳)碘處理，自乙醇中再結晶後得12.7克標題化合物，熔點=132-133°C。

實例31

6-六氫吡啶-1-基-2-(2-吡啶-2-基-乙基)-異噻唑並[5,4-d]嘧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(45)

啞-3-酮

用實例20之方法，將33.0克(96.2毫莫耳)4-巰基-2-六氫吡啶-1-基-噻啞-5-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)醯胺，以24.4克(96.1毫莫耳)碘處理，自乙醇水溶液中再結晶，得21.4克標題化合物，熔點=109-110°C。

實例32

6-六氫吡啶-1-基-異噻唑並[5,4-d]噻啞-3-酮

用實例20之方法，將20.8克(87.4毫莫耳)4-巰基-2-六氫吡啶-1-基-噻啞-5-羧醯胺，以22.2克(87.4毫莫耳)碘處理，自二甲基甲醯胺中再結晶後，得14.37克標題化合物，mp 268-269°C。

實例33

6-嗎啉-4-基-2-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-異噻唑並[5,4-d]噻啞-3-酮

用實例20之方法，將5.2克(14.8毫莫耳)4-巰基-2-嗎啉-4-基-噻啞-5-羧酸(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-醯胺，以3.81克(15.0毫莫耳)碘處理，自異丙醇中再結晶後，得2.6克標題化合物，mp 98-100°C。

實例34

6-二甲胺基-2-(2-吡啶-2-基-乙基)-異噻唑並[5,4-d]噻啞-3-酮

用實例20之方法，將7.5克(24.8毫莫耳)2-二甲胺基-4-巰基-噻啞-5-羧酸(2-吡啶-2-基-乙基)-醯胺以6.4克(25.2毫莫耳)碘處理，自異丙醇中再結晶後，得4.21克標題化合物，

五、發明說明 (46)

mp 134-136°C。

實例 35

6-二甲胺基-2-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)異噻唑並[5,4-d]嘧啶-3-酮

用實例 20 之方法，將 6.2 克 (20.1 毫莫耳) 2-二甲胺基-4-巰基-嘧啶-5-羧酸 (2-六氫吡啶-1-基-乙基)-醯胺，以 5.08 克 (20.0 毫莫耳) 碘處理，自乙酸乙酯中再結晶後得 5.31 克標題化合物，mp 128-129°C。

利用上述方法可製備之另外之異二氫噻唑酮包括下面：

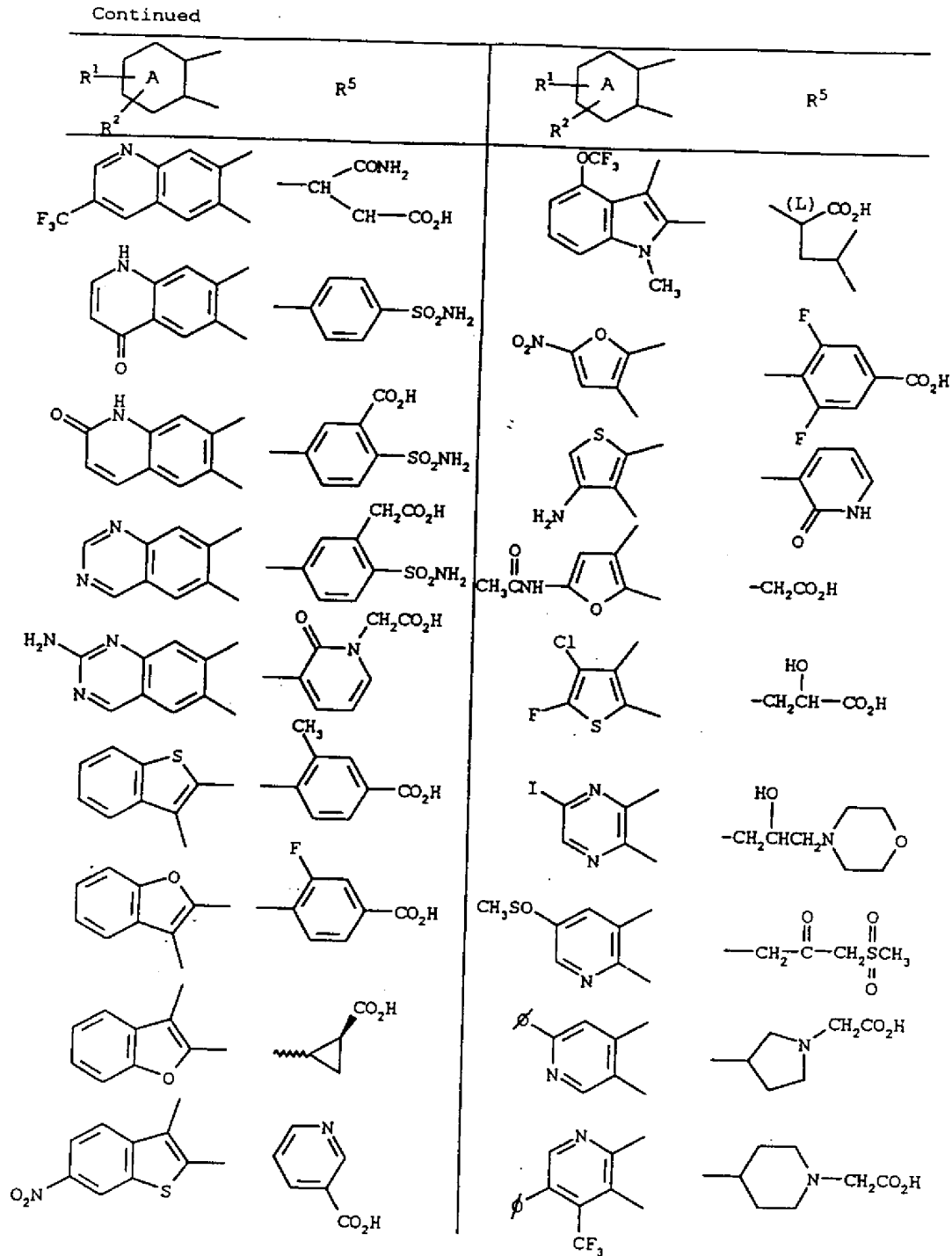
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

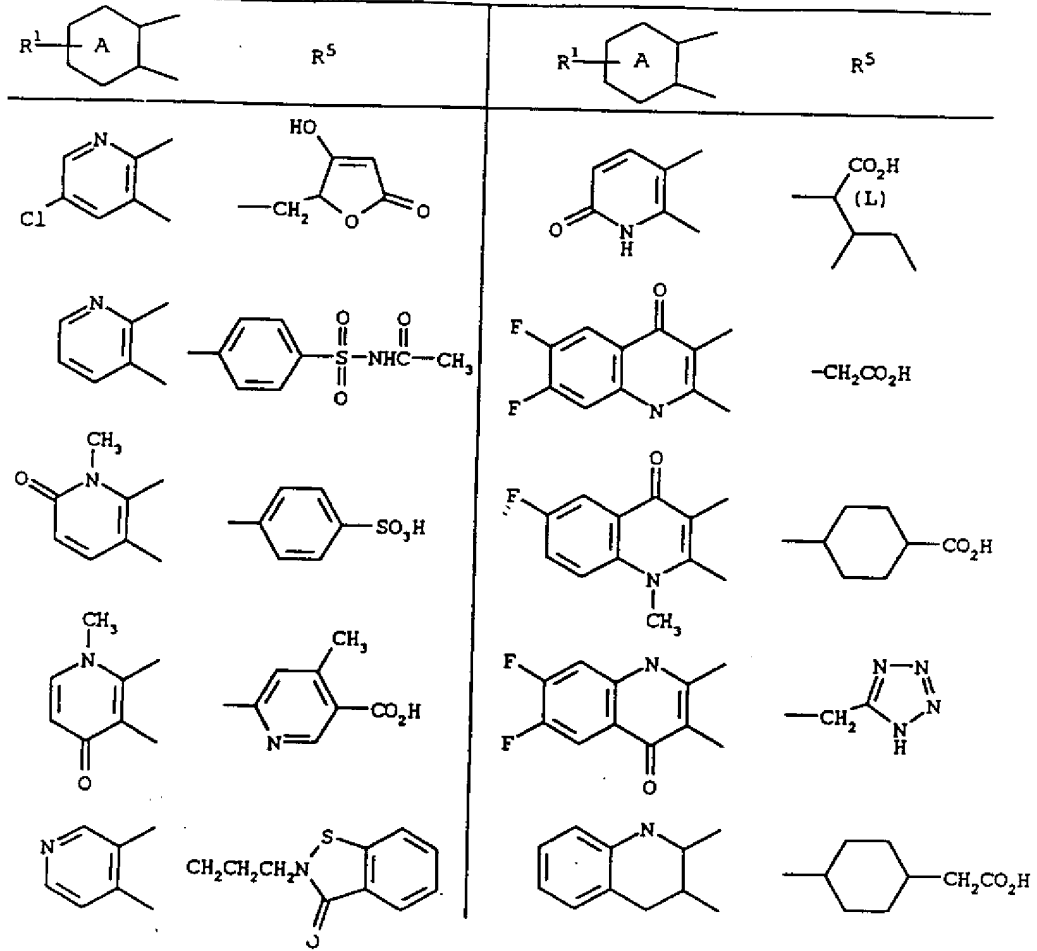
裝

訂

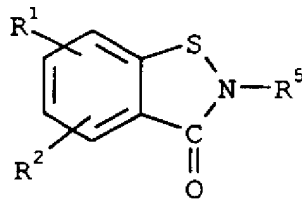
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (49)

Continued



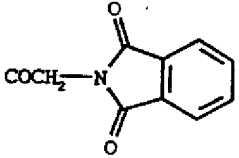
根據本發明之另外之特殊異二氫噻唑酮包括下面：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (50)

實例	R ¹	R ²	R ⁵
36	H	H	-CH ₂ PrCOOH
37	H	H	正己基
38	H	H	-CH ₂ COOEt
39	H	H	-苯基
40	H	H	4-乙氧基苯基
41	H	H	乙氧基
42	H	H	苯氧基
43	H	H	C(S)NH苯基
44	H	H	4-氯苯氧基
45	H	H	4-硝基苯氧基
46	H	H	CO(CH ₂) ₄ CH ₃
47	H	H	COCH ₂ 苯基
48	H	H	
49	H	H	4-甲氧基苯氧基
50	H	H	1-羧基-2-甲基丁基
51	H	H	2-乙氧基苯基
52	H	H	2-氯苯氧基
53	H	H	4-甲基-2-噁啉基
54	H	H	5-硝基二噁嗪啉-2-基
55	H	H	2-(4-硝基)-2-羧基-1-羧基-甲基-乙基
56	H	H	3-羧基丙基
57	H	H	2-羧基苄基
58	H	H	2-吡咯啉-1-基乙基
59	5-CH ₃ O	6-CH ₃ O	2-(2-吡啶基)乙基
60	H	H	2-(2-六氫吡啶基)乙基
61	H	H	3-(1-六氫吡啶基)丙基
62	H	H	4-羧基甲基苄基
63	H	H	4-甲氧基苄基
64	H	H	4-甲氧基苯基
65	H	H	2,4-二氯苯基
66	H	H	2,4-二氯苄基
67	H	H	3,4-二氯苯基
68	H	H	3,4-二氯苄基
69	H	H	4-氯苄基
70	H	H	4-氯苯基
71	H	H	4-(N-乙酰胺基)苄基
72	H	H	4-(N-乙酰胺基)苄基
73	H	H	4-乙氧基苄基
74	H	H	4-乙氧基苄基
75	H	H	4-第三丁基

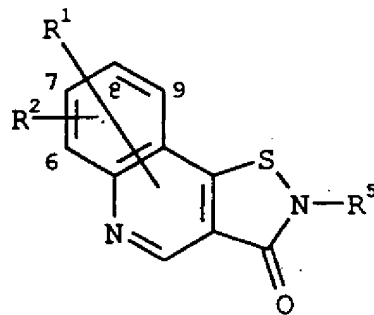
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

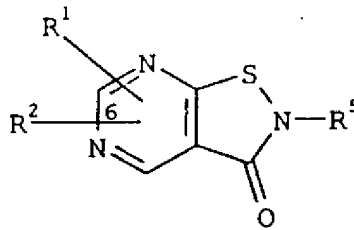
五、發明說明 (51)

實例	R ¹	R ²	R ⁵
76	H	H	4-第三丁苄基
77	H	H	4-三氟甲苯基
78	H	H	4-三氟甲苄基
79	H	H	4-聯苄基
80	H	H	4-苄苄基
81	H	H	4-硝苄基
82	H	H	環丙基
83	H	H	環丙基甲基
84	H	H	2-苄乙基
85	H	H	環己基
86	H	H	環己基甲基
87	H	H	4-胺磺醯苄基

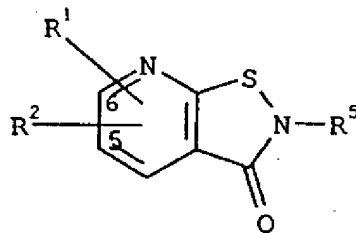


實例	R ¹	R ²	R ⁵	mp °C
88	H	H	正丙基	
89	H	H	2-(2-吡啶基)乙基	
90	H	H	2-(N,N-二乙胺基)乙基	
91	7-氯基	8-氯	二甲胺乙基	241-242
92	6-甲氧基	9-氯	2-二甲胺乙基	172-173
93	H	7-甲氧基	2-二甲胺乙基	175-176
94	H	8-甲氧基	2-二甲胺乙基	155-156
95		7,8-亞甲二氧基	3-二甲胺丙基	160-161
96		7,8-亞甲二氧基	2-吡咯啉乙基	185-186
97		7,8-亞甲二氧基	2-嗎啉乙基	200-202
98	H	8-氯	2-二甲胺乙基	214-215
99		7,8-亞甲二氧基	2-乙醯胺乙基	>260
100	7-氯基	8-甲氧基	2-二甲胺乙基	226-227

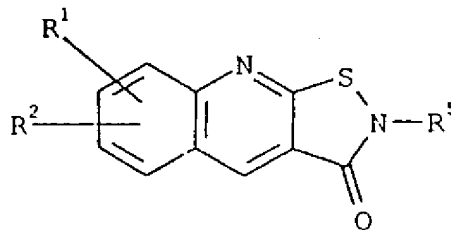
五、發明說明 (52)



實例	R ¹	R ²	R ⁵
101	H	6-N-六氫吡啶基	2-(N,N-三乙胺基)乙基
102	H	6-N-六氫吡啶基	2-(2-吡啶基)乙基鹽酸
103	H	6-二甲胺基	2-六氫吡啶甲基
104	H	6-N-吡咯啶基	2-(2-吡啶基)乙基



實例	R ¹	R ²	R ⁵
105	H	6-苯磺酰基	2-二甲胺乙基
106	H	6-氫基	甲基
107	H	6-三氟甲基	環丙基
108	H	6(3,4-二甲氧苯基)	2-二甲胺乙基



實例	R ¹	R ²	R ⁵	mp °C
109	H	H	2-二甲胺乙基	86-87

五、發明說明 (53)

本發明化合物引起鋅自 HIV-1 之殼包核酸蛋白質 (NC_{p7}) 中擠出。於所有倒逆病毒中，NC 蛋白質高度被保留 (South T., Blake P., et al., Biochemistry, 1990;; 29:7786) 為對病毒之感染性為主要的 (Aldovini A. and Young R., J. Virology, 1990; 64:1920 及 Gorelick R., Nigida S., 等, J. Virology, 1990; 64:3207)。鋅正常地藉由 1 或 2 個鋅指 (Zinc Finger) 而保留於 NC 內。於 HIV-1 之情形，有 2 個鋅指存在 (Summers M., South T., 等, Biochemistry, 1990; 29:329) 且特異性地涉及控制病毒 RNA 之包裝 (packaging) 之病毒 RNA 上之 PSI 部位。此包裝之干擾造成非感染性病毒粒子之形成 (Dannull J., Surovoy A., 等, EMBO, 1994; 13:1525)。前已顯示造成鋅擠出之化合物於多個細胞系中具強抗-HIV 活性，且對抗所有倒逆病毒 (Rice W., Schaeffer C., 等, Nature, 1993; 361:473)。

已開發基於螢光之測定來監測自純化之 HIV-1 NC_{p7} 中射出鋅。發螢光團，N-(6-甲氧基-8-喹啉基)-對甲苯磺醯胺 (TSQ)，於溶液中結合鋅離子後，增加螢光信號。將含 NC_{p7} 蛋白質之 2 個鋅指及 2 個 Zn 離子與造成鋅離子擠出之藥物培育。放出之鋅再由 TSQ 多價螯合，監測相對於對照組之螢光之增加。如下做測定：將 10 μM 化合物加至 26°C 之於 20 微升之 pH 7.4 緩衝液中之 2.8 μM NC_{p7} 及 47 μM TSQ 歷 90 分。監測相對於時間之螢光 (激發 355 nM 放射 400 nM)。對照組為於無藥物之測定條件下之 NC_{p7}，及 apo NC_{p7} (無 Zn) 與藥物。基於測得之真正螢光除以所有理論

五、發明說明 (54)

之擠出之 $Zn(5.6 \mu M) \times 100$ 計算 Zn 擠出之 %。

亦進行電噴霧離子化質譜分析。使用 $40 \mu M$ NC_p7 於乙酸銨緩衝 (pH 6) 中，加 $320 \mu M$ 4-(3-氧-3h-苯並 [d] 異噻唑-2-基) 苯磺醯胺 (實例 1) 於乙腈中。3 分後，於 6360 處出現相當於 apo NC_p7 (失去 2 個 Zn) 之質譜峰 (100%)。此外，於 6740 處出現相當於 $NC_p7 + 308 + Zn$ 之峰。此峰代表 NC_p7 擠出一個 Zn ，及共價連接之正確地相當於實例 1 之 MW 之 308 MW 化合物，指示 Zn 之擠出及於 Zn 指之半胱胺酸與異二氫噻唑酮之間形成共價鍵。

用於確立式 I 之異二氫噻唑酮之細胞抗病毒活性之試驗系統為技藝界可認可，且例行地使用供此目的用。例如，用來評估化合物抗 HIV 病毒之活性之測定為由美國國家癌症研究所，Weislow O.S., 等述於 J. Natl. Cancer Inst., 1989; 81:577-586 所使用，將其併於本文供參考。

此方法係設計來檢測作用於病毒再生循環之任何階段之劑。此測定基本上包括藉由 HIV 殺死 T4 淋巴球。加少量 HIV 至細胞，至少須 2 個完全之病毒再生循環以得所須之細胞殺死。與病毒粒子、細胞或病毒基因產物 (干擾病毒活性) 相互作用之劑保護細胞免於細胞溶解。此系統於數個特徵為自動的以供應許多候選之劑，且一般設計來檢測抗 HIV 活性。然而，於培養條件下降解或快速代謝之化合物，於此篩選中不顯示活性。

用來評估本發明化合物之另外之測試系統稱為 HIV H9 測定。HIV H9 細胞測定測定抑制 HIV-1 病毒複製所須之抑制

五、發明說明 (55)

劑濃度。於此系統中，於多次生命循環中皆發生病毒生長。複製動力學之任何抑制作用造成病毒製造中之幾何減少。結果，此測定為測定化合物抑制HIV-1病毒複製之能力之靈敏之方法。

H9 T-細胞系為以0.01之MOI之HIV病毒感染之一批。2小時之吸收後，洗細胞再懸浮於RPMI-1640/10%胎牛血清，並以96-孔洞培養皿之每個孔洞 5×10^{-3} 個細胞種入。製備二個未經感染之H9細胞之培養皿供細胞毒性測定。將藥物系列地以1/3.16稀釋於DMSO中，以8x濃度移至培養基，再以三次重複地加至培養物中。最後之DMSO濃度為0.002 (0.2%)。

病毒產生藉由RT測定來測量，且於感染後7天以XTT測定測量細胞毒性。RT測定如Borróto-Esoda and Boone, J. Virol., 1991; 65:1952-1959之修飾法為之，且用具Imagequant軟體之Molecular Dynamics Phosphoimager定量。XTT測定如Roehm, 等., J. Immuno. Methods., 1991; 142: 257-265之修飾法為之，且用具Softmax軟體之分子之Devices Thermomax培養皿讀取機定量。

將資料經電子傳至Microsoft Excell展開片供分析。RT測定值等於自未經處理之對照組計算病毒產生之50%與90%抑制作用。產生這些值所預之抑制劑之濃度(IC₅₀及IC₉₀)係自與這些XTT值成側面關係之數據點內插而得。

用來決定抗病毒活性之另外之試驗系統稱為CEM細胞測定。

五、發明說明 (56)

將T4淋巴球(CEM細胞系)以病毒對細胞比約0.05之比例暴露於HIV，且與未經感染之對照組細胞平鋪於96孔洞之微升培養皿中。

將候選之劑溶於二甲亞砷(除非另外提及)，再以1:200稀釋於細胞培養基中。在加至等體積之含感染或無感染之細胞之培養基以前，先製備另外之稀釋(半- \log_{10})。

將培養物於37°C、5%CO₂大氣培養6或7天。將四銻鹽，XTT加至所有孔洞，培育培養物令藉由能生存之細胞產生甲脞色，J. National Cancer Institute, 1989; 81: 577-586。以分光光度計分析個別之孔洞定量甲脞產生，此外以顯微鏡看檢測可生存之細胞確認保護活性。

將藥物-測試之病毒感染細胞與藥物處理之無感染細胞及與其他適當之對照組(未處理之經感染及未處理之無感染細胞；含藥物而無細胞之孔洞等)於同一培養皿上比較。所觀測之數據與其他同時所做之試驗比較，做活性之決定。

下表1提供於上述之銻擠出測定中，測試數種本發明化合物之結果。將化合物評估其引起銻自殼包核酸蛋白質NC_p7擠出之能力(以相對於照組表示)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (57)

表1. Zn自 HIV-1 殼包核酸蛋白質 (NC_p7) 之 Zn 指之擠出

實例之化合物	相對於對照組之 Zn 擠出 %
EDTA ^a	10
製備 29	5.8
1	100
2	30
13	75
14	71
15	97
17	78
18	100
25	89

^a EDTA於24小時內自 Zn指除去約10%之 Zn(Rice W.及 Schaeffer C.,等, Nature, 1993; 361:473)

下表2提供當於H9及CEM細胞測定中評估時，數種本發明化合物之數據。確立本發明化合物之數據為當於兩測試系統中評估時，有效的對抗HIV病毒。

表2. 抗-HIV活性

實例之 化合物	CEM細胞測定	
	EC ₅₀ (μ M) ^a	TC ₅₀ (μ M) ^b
1	5.1	21
2	14	>100
14	21	>100
17	5.8	>100
25	5.8	69

五、發明說明(58)

a 保護細胞免受病毒之細胞病作用之有效濃度

b 抑制相對於對照組之50%細胞生長之毒性濃度

本發明化合物具對抗廣範圍之倒逆病毒感染之用途，於是具廣大之應用。適宜使用本發明處理之可能之病毒實例包括C型與D型倒逆病毒、HTLV-1、HTLV-2、FLV、SIV、MLV、BLV、BIV、馬感染性病毒、貧血病毒、鳥類肉瘤病毒之類。

式I之異二氫噻唑酮亦有效於治療發炎及動脈硬化症。動脈硬化之特徵為自泡沫細胞充血之膽固醇酯之聚積。泡沫細胞來自循環之單核球，其反應於高膽固醇血而侵入動脈，而成熟組織巨噬細胞。酵素15-脂氧合酶(15-LO)涉及發炎性疾病，且涉及泡沫細胞之由來及補充(參見Harats等，Trends Cardiovasc. Med., 1995; 5(1):29-36。此酶能氧化酯化之多元脂肪酸如於磷脂中所發現者。實驗動物以可降低由15-LO所產生之氫過氧化物之抗氧化劑處理已顯示妨礙動脈硬化之損傷之進行。於是，投予抑制15-LO之化合物為有效治療及預防動脈硬化之途徑。式I之異二氫噻唑酮當於例行用來測定15-LO活性之標準測定中評估時，為有效之15-LO抑制劑。特定言之，代表性化合物藉由Auerbach等，Analytical Biochemistry, 1992; 210:375-380所述方法評估。於活體外測定中用2種，皆使用兔子網織球15-LO及亞油酸為受質，酵素作用地產生稱為13(S)-HPODE之過氧化物氧化產物。用N-苯醌無色亞甲藍為檢測及定量過氧化物形成之比色劑。於4°C培育10分後，HPLC亦用來定

五、發明說明 (59)

量氧化。

代表性異二氫噻唑酮之15-LO抑制活性提供於表3及4。表3提供當以 Auergbach等之HPLC方法測定時，抑制50%之15-LO活性所須之化合物濃度(IC_{50})。表4提供當以比色法評估時，抑制15-LO活性之百分比。

表3 15-LO抑制作用之HPLC測定

實例化合物	$IC_{50}(\mu M)$
23	0.4
24	0.3
27	0.27
28	0.76
29	0.39
30	0.29
31	1.3
32	3.2
33	0.12
34	1.7
35	0.16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(60)

表4 15-LO抑制作用之比色法測定

實例化合物	抑制%
1	35@10 μ M
3	75@10 μ M
21	95@10 μ M
50	>10 μ M
59	>10 μ M
91	>10 μ M
93	>10 μ M
94	>10 μ M
95	>10 μ M
96	>10 μ M
97	>10 μ M
108	65@10 μ M
109	22@10 μ M

式I化合物由於其抑制15-LO之能力，因此用於治療動脈硬化。

於本發明之較佳具體實施例中，化合物可調配成適當應用於表面如木頭、金屬、陶瓷之類之組合物，且供投予動物包括人類，供治療及預防由病毒引起之疾病，及發炎與動脈硬化。此等化合物可調配供任何途徑投藥，例如口、腸外、局部及直腸。供口服，例如可將本發明化合物與惰性稀釋劑或與可同化之食用載劑混合，或其可包於硬或軟殼明膠膠囊中，或可壓縮成錠劑，或可直接併入飲食之食

五、發明說明(61)

物中。供治療性口服，可將活性化合物併入賦形劑中，且以可攝取之錠劑、類錠、糖錠、膠囊劑、醃劑、懸浮液、糖漿劑、扁片之類之形式使用。此等組合物及製劑應會至少1%重量比之活性化合物，組合物及製劑之百分比，當然可變化且可合宜地於單位重量之約5%至約80%之間。於此等治療上有用之組合物中之活性化合物之量為使可得治療上有效之劑量者。較佳之根據本發明組合物或製劑，製備為使口劑量單位形式含約5與1000毫克之間之活性化合物，且理想地為約25至約750毫克。

錠劑、糖錠、丸劑、膠囊劑之類亦可含一版之醫藥賦形劑如黏合劑、甘味劑之類。典型之黏合劑包括黃耆膠、金合歡膠、玉米澱粉、及明膠，以及賦形劑如磷酸氫二鈣。典型之分散劑包括玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸之類。常用之潤滑劑為硬脂酸鎂。典型之甘味劑為蔗糖、乳糖、或糖精及矯味劑如薄荷、鹿蹄草油、或櫻桃矯味劑可使用。當劑量單位形式為膠囊時，其除上面類型之物質外，可含液體載劑。各種其他物質可以塗膜存在或另外地修飾劑量單位之物理形式。例如，錠劑、丸劑或膠囊可以電膠、糖或兩者塗佈。糖漿或醃劑可含活性化合物、蔗糖為甘味劑，對羥基苯甲酸甲酯及丙酯為防腐劑、色料及矯味劑如櫻桃或橙味。當然，用於製備任何劑量單位形式之任何物質，應為醫藥上純的且於所用之量中實質上無毒性。

本發明之異二氫噻唑酮亦可調配供局部投藥用，例如貼藥、油膏、霜劑、軟膏劑之類。常用來促進經皮通過之劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (62)

亦可使用。化合物亦可以蠟之類調配供方便之直腸給藥。

活性化合物亦可以腸外或腹膜內投藥。分散液亦可於甘油、液體聚乙二醇及其混合物及於油中製備。於一般貯存及使用條件下，這些製劑可含防腐劑防止微生物生長。

適宜注射用之醫藥形式包括滅菌水溶液(其中為水可溶性)或分散液及供速成製備滅菌注射用溶液或分散液用之滅菌粉末。於所有情形，該形式必須為滅菌的且為流體至易以注射器使用之程度。其於製造及貯存條件下必須為穩定的，且必須防腐抗微生物如細菌及真菌之污染作用。載劑可為溶媒或分散媒質，含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇之類)，其適宜混合物，及植物油。恰當之流動性可例如藉使用塗膜如卵磷脂維持；於分散液之情形藉維持所須之粒徑及藉使用界面活性劑。微生物之作用之預防可藉各種抗細菌及抗真菌劑例如對羧基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞之類而發生。於許多情形，較好包含等張劑，例如糖或氯化鈉。注射用組合物之延長吸收可藉使用延遲吸收劑例如單硬脂酸鋁及明膠於組合物中而發生。

滅菌注射用溶液之製備，藉由併入所須量之活性化合物於適當溶媒與各種上面列舉之其他成分(若須要)，接著過濾滅菌。一般而言，分散液之製備藉併入各種滅菌之活性成分於含基本分散媒質及所須之上面列舉之其他成分之滅菌媒劑中。於供製備滅菌注射用溶液用之滅菌粉末之情形，較佳之製法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其自其先前滅

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(63)

菌過濾之溶液產生活性成分之粉末加另外所須之成分。

當本文所用"醫藥上可接受之載劑"包括任何及所有溶媒、分散媒質、塗膜、抗細菌及抗真菌劑、等張及吸收延遲劑之類。此媒質及醫藥上活性之物質之使用者技藝所熟知。除了至今任何習用之媒質或劑與活性成分不相容者以外，其之使用於治療組合物內亦包括在內。補充之活性成分亦併入於組合物內。

以劑量單位形式調配膠外組合物供容易投藥及劑量之均一性尤其有利。當本文使用劑量單位形式係指適宜為待治療之哺乳類患者用之單位劑量之物理上分立之單位；各單位含預先測定量之活性物質(其經計算產生所須之治療作用)及所須之醫藥載劑。本發明之新穎劑量單位形式之規格藉由且直接依賴(a)活性物質之獨特性質及待達到之特定療效及(b)於混合此種供治療具本文詳細揭示之損傷身體健康之疾病情況之活著之患者之疾病用之活性物質之技藝中之固有之限制。

將主要之活性成分以有效量與適宜之醫藥上可接受之載劑混合於上文所揭示之劑量單位形式中供方便且有效之投藥。用詞"有效量"意即對治療影響待治療之哺乳類之病毒感染、發炎或動脈硬化具正的療效之異二氫噻唑酮之量。單位劑量形式可含例如主活性化合物，範圍由約5至約1000毫克之量，以約25至約750毫克為佳。典型之劑量約50至約500毫克。於含補充之活性成分之組合物之情形，劑量參考常用劑量及投予該成分之方式而定。單位劑量典

五、發明說明 (64)

型地每天投予1至4次，或當另外須使疾病狀態之治療有效時投予。

於另外之具體實施例中，將異二氫噻唑酮與其他具抗病毒活性之劑併用。例如，常使用之劑包括阿西克羅維(acyclovir)、AZT(疊氮基胸苷，季多呋啉(zidovudine)、里巴維啉(ribavirin)、維喀拉賓(vidarabine)、阿西克羅維(ganciclovir)二脫氧肌苷。(ddI)之類。異二氫噻唑酮可與其他抗病毒劑合併投藥，一般以彼等各別之正常給藥療法。待使用之特殊組合、投予之各別之量及給藥次數，當然由主治之醫學技術員或醫師，鑑於所用之特別之劑、待治療之特殊情況及疾病之嚴重性而定。

下面實例另外說明本發明之調配物

實例110

軟明膠膠囊之製備使用下面成分：

	<u>量(毫克/膠囊)</u>
實例1化合物	250.0
丁基化羥基茴香醚B.P.	0.05
分餾之椰子油B.P.	<u>70.0</u>
	320.05

將上面成分混合並充填於軟明膠膠囊內，其殼組分為明膠及甘油。膠囊以每天1至4次之情形投藥。

五、發明說明 (65)

實例 111

錠劑用下面組分製備：

實例 5 化合物	500	毫克
微晶粒纖維素	200	毫克
羧甲基澱粉鈉	20	毫克
硬脂酸鎂	4	毫克
丁基化羥基茴香醚 B.P.	0.002	毫克

將成分摻合至均勻再壓縮成錠劑供口服。每日投予 1 至 4 錠供治療病毒感染。

實例 112

氣溶膠製備如下：

實例 4 化合物	100	毫克
丙二醇	20	毫克
二氯四氟乙烷 (推進劑 14)	600	毫克
二氯二氟甲烷 (推進劑 12)	500	毫克

將組份於 -20°C 混合並置於裝有計量裝置之密封罐內。

實例 113

溶液劑如下製備：

實例 6 化合物	5	毫克
水	1	升
1N HCl	20	毫升

將成分混合形成可用來洗浴室以防止及消除細菌生長之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (66)

溶液。

本發明之另外之具體實施例為治療、預防及對抗病毒感染。此方法包括投予抗病毒上有效量之本發明化合物予須治療之患者或表面。例如，可施用式I化合物於浴室及公共場所以預防、控制及抗病毒生長。可將化合物投予動物，尤其人類，治療及預防病毒感染。如上所提，有效量之活性化合物一般為每劑量單位約5至約1000毫克，且理想地為約25至約750毫克。

治療組合物之活性成分及本發明化合物，當以範圍由約1.0至約100毫克/公斤體重/日之量投予時，顯示極佳之抗倒逆病毒活性。供最佳結果之較佳劑量療法為由約2.0至約50毫克/公斤體重/日，用此劑量單位，致使於24小時期間內，總共投予約0.2至約3.0克之活性化合物於約70公斤體重。可調整劑量療法以提供最佳治療反應，且較佳地每天投予1至4次，每次投予約250至約750毫克之劑量。例如，每天可投予數個分開之劑量或由治療情況之危急所指示時，可將劑量比例地降低。實用上之好處為可將活性化合物以合宜之方式如藉口、靜脈內(為水溶性)、肌肉內或皮下之途徑。

活性化合物可調配為水溶液及懸浮液供洗滌表面如木頭、鋼、陶瓷之類以消除及控制病毒之生長。

另外之本發明具體實施例為治療遭受動脈硬化須其治療之哺乳類之方法。此等化合物有效於抑制15-脂氧合酶之活性，且可照原樣投予哺乳類包括人類，以有效消除及治

五、發明說明 (67)

療動脈硬化。此等化合物以有效於治療動脈硬化之劑量投予，典型地約1.0至約100毫克/公斤體重之待治療患者。

此等化合物亦用於治療發炎，例如由於損傷之腫脹、骨及關節周圍之水腫等。此等化合物以有效於治療發炎之量，投予受到發炎之動物，典型之劑量約1.0至約100毫克/公斤體重。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

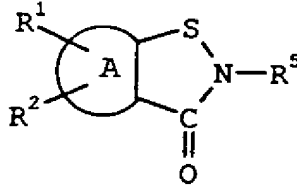
裝

訂

源

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 異二氫噻唑酮)

揭示具下面二酸結構之異二氫噻唑酮

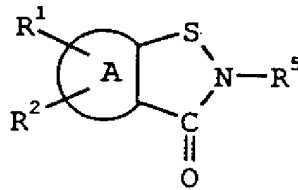


式中A為單環或二環可含高達3個選自O、S及N之雜原子；

R¹與R²為取代基如烷基、烷氧基、羥基、硝基、氰基、胺基及羧基；及R⁵為烷基、環烷基、苯基及Het。異二氫噻唑酮用為抗倒逆病毒劑、抗發炎劑及抗動脈硬化劑。

英文發明摘要 (發明之名稱: "ISOTHIAZOLONES")

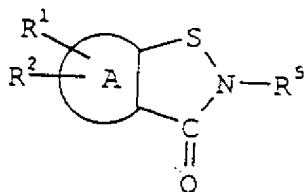
Isothiazolones having the general structure



where A is a monocyclic or bicyclic ring which may contain up to 3 heteroatoms selected from O, S, and N; R¹ and R² are substituent groups such as alkyl, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, and carboxy; and R⁵ is alkyl, cycloalkyl, phenyl, and Het. The isothiazolones are useful as anti-retroviral agents, anti-inflammatory agents, and anti-atherosclerotic agents.

六、申請專利範圍

1. 一種具式V之化合物



V

式中：

A為苯基或吡啶基；

R¹及R²獨立地為氫、C₁₋₄烷基、鹵素、二-C₁₋₄烷胺基或苯基；

m為0、1或2；及

R³與R⁴獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、或苯基-(CR⁶R⁷)_m；R⁵為未經取代苯基，或苯基經一個乙醯基、C₁₋₄烷基、乙醯基、磺醯胺基取代，或苯基上經磺醯胺基取代後再接上乙醯基或C₁₋₄烷基取代，苄基，C₄₋₈烷酸基，吡啶未經取代或吡啶上經一個C₁₋₄烷基取代，六氫吡啶基或嗎啉基；R⁶及R⁷獨立地為氫、C₁₋₆烷基、CO₂R³、羥基、CONR³R⁴或氟基；其限制條件為當A為單環系之全部碳環，R⁵非為未取代或經取代苯基-(CR⁶R⁷)_m-(當苯基環上之取代基為烷基、烷氧基或NR³R⁴)；

及其醫藥上可接受之鹽。

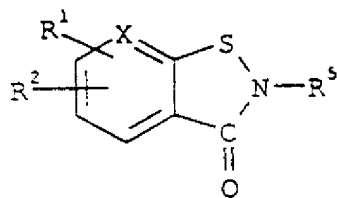
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係具下式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

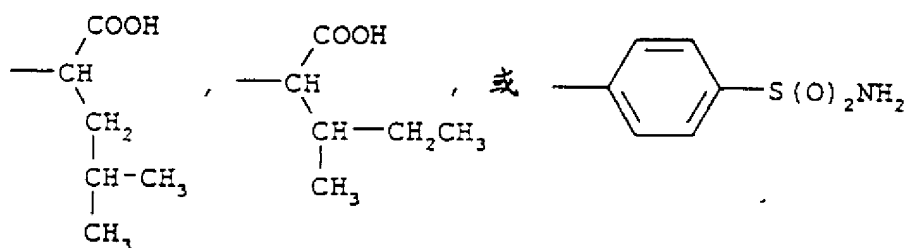
訂

六、申請專利範圍

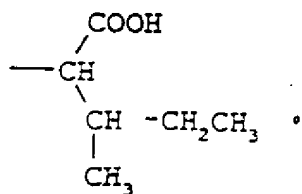


其中 R^1 、 R^2 及 R^5 如申請專利範圍第 1 項所定義。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 X 為 N。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R^2 為氫。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^5 為下列之式



6. 根據申請專利範圍第 5 項之化合物，其係 (S)-4-甲基-2-(3-氧-3H-異噻唑並[5,4-b]吡啶-2-基)-戊酸。
7. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 X 為 CH。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^2 為氫。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R^5 為



10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其係

六、申請專利範圍

[S-(R*,R*)]-3-甲基-2-(3-氧-3H-苯並[d]異噻唑-2-基)戊酸；

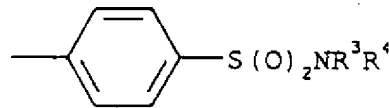
2-(6-甲氧基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-戊酸；

(S)-4-甲基-2-(5-氟-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-戊酸；及

(S)-4-甲基-2-(6-甲基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-戊酸。

11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其為[S-(R*,R*)]-3-甲基-2-(3-氧-3H-苯並[d]異噻唑-2-基)戊酸。

12. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中R⁵為



13. 根據申請專利範圍第12項之化合物，其中R³為氫。

14. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其係N-乙醯基-4-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺。

15. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其中R⁴為氫。

16. 根據申請專利範圍第15項之化合物，其係

4-(3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)苯磺醯胺；

4-(5-甲氧基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺；

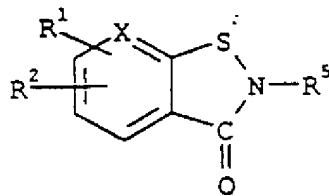
4-(6-甲基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺；

4-(6-氧-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺；

4-(5-甲基-3-氧-3h-苯並[d]異噻唑-2-基)-苯磺醯胺。

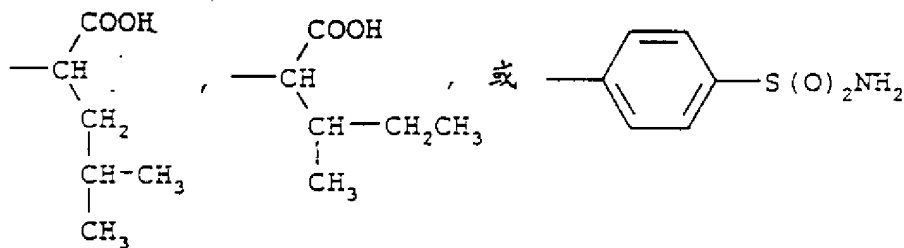
六、申請專利範圍

17. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其中R⁵為氫。
18. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其係N-(3-氧-2,3-二氫-苯並[d]異噻唑-5-基)-乙醯胺。
19. 一種用於預防及治療倒逆病毒感染之醫藥組合物，其係含根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之載劑。
20. 根據申請專利範圍第19項之組合物，其係使用下式化合物



其中R¹、R²及R⁵如申請專利範圍第1項所定義。

21. 根據申請專利範圍第20項之組合物，其係使用R²為氫之化合物。
22. 根據申請專利範圍第21項之組合物，其係使用R⁵為下式之化合物。



23. 根據申請專利範圍第22項之組合物，其係使用X為N之化合物

六、申請專利範圍

24. 根據申請專利範圍第22項之組合物，其係使用X為CH之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

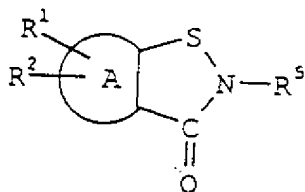
裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種具式V之化合物



V

式中：

A為苯基或吡啶基；

R^1 及 R^2 獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基、鹵素、二- C_{1-4} 烷胺基或苯基；

m為0、1或2；及

R^3 與 R^4 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、或苯基- $(CR^6R^7)_m$ ；

R^5 為未經取代苯基，或苯基經一個乙醯基、 C_{1-4} 烷基、乙醯基、磺醯胺基取代，或苯基上經磺醯胺基取代後再接上乙醯基或 C_{1-4} 烷基取代，苄基， C_{4-8} 烷酸基，吡啶未經取代或吡啶上經一個 C_{1-4} 烷基取代，六氫吡啶基或嗎啉基；

R^6 及 R^7 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 CO_2R^3 、羥基、 $CONR^3R^4$ 或氟基；

其限制條件為當A為單環系之全部碳環， R^5 非為未取代或經取代苯基- $(CR^6R^7)_m$ -(當苯基環上之取代基為烷基、烷氧基或 NR^3R^4)；

及其醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係具下式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂