

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國;西元 2003 年 11 月 13 日;10353202.1

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

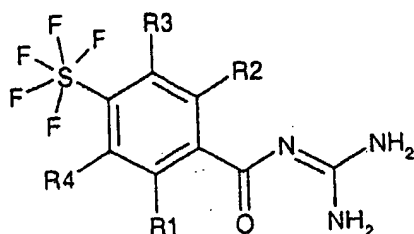
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明內容】

本發明是關於式 I 之五氟硫烷基苯甲醯基胍類化合物

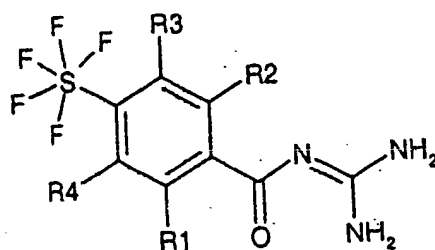


其中 R1 至 R4 各是根據申請專利範圍中之定義，及其藥學上可接受的鹽類是經取代之醯基胍類化合物且抑制細胞鈉-質子相向轉運(Na^+/H^+ 交換器，NHE)，因為 NHE-抑制性質，式 I 化合物及其藥學上可接受的鹽類合適用於預防及治療經由活化作用或活化的 NHR 造成的疾病，以及經由 NHE-相關的損傷繼發性造成的疾病。

與已知的化合物比較，本發明化合物之特徵是在抑制 Na^+/H^+ 交換有非常高的活性，以及改良的 ADMET 性質，異生物質結構(特別是加入相當”非正常/人為” SF_5 取代基)有利於影響組織分布，此導致尤其是增加活體內暴露，此牽涉沒有明顯影響吸附性質，且保持醯基胍類化合物之高生物利用度。

不同於文獻中揭示的部份醯基胍類化合物，本文揭示的式 I 化合物及其藥學上可接受的鹽類顯示無不要且不利的性質。

本發明係關於式 I 之五氟硫烷基苯甲醯基胍類化合物



5

其中

R1 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN、NR5R6、
-O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ 或 -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃ ;

10 R5 及 R6 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或 -CH₂-CF₃ ;

m 是 0、1 或 2 ;

n、o、p、q、r 及 s 彼此獨立地是 0 或 1 ;

15 R2 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN、NR7R8、
-O_t-(CH₂)_u-(CF₂)_v-CF₃ 或 -(SO_w)_x-(CH₂)_y-(CF₂)_z-CF₃ ;

R7 及 R8 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或 -CH₂-CF₃ ;

w 是 0、1 或 2 ;

20 t、u、v、x、y 及 z 彼此獨立地是 0 或 1 ;

R3 是 Cl、Br、I、-CN、-SO₂CH₃、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、NR9R10、-O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃、
-(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃、含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或含 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環

烷基，其中 1、2、3 或 4 個氫原子可經氟原子取代；

R9 及 R10 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ ；

a、b 及 c 彼此獨立地是 0 或 1；

5 d 是 0、1 或 2；

e 是 0 或 1；

f 是 0、1、2、3 或 4；

g 是 0 或 1；

或

10 R3 是 $-(\text{CH}_2)_h$ -苯基或-O-苯基，

其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、 $-\text{O}_j-(\text{CH}_2)_k-\text{CF}_3$ 、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 之基取代；

15 j 是 0 或 1；

k 是 0、1、2 或 3；

h 是 0、1、2、3 或 4；

或

R3 是 $-(\text{CH}_2)_{aa}$ -雜芳基，

20 其是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、 $-\text{O}_{bb}-(\text{CH}_2)_{cc}-\text{CF}_3$ 、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 之基取代；

bb 是 0 或 1；

cc 是 0、1、2 或 3；

aa 是 0、1、2、3 或 4；

R4 是氫、F、Cl、Br、I、-CN、-SO₂CH₃、含 1、2、3 或 4
個碳原子之烷氧基、NR₁₁R₁₂、
-O_{dd}-(CH₂)_{ee}-(CF₂)_{ff}-CF₃、-(SO_{gg})_{hh}-(CH₂)_{jj}-(CF₂)_{kk}-CF₃、
5 含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或含 3、4、5、
6、7 或 8 個碳原子之環烷基，其中 1、2、3 或 4 個氫
原子可經氟原子取代；

R₁₁ 及 R₁₂ 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子
之烷基或-CH₂-CF₃；

10 dd、ee 及 ff 彼此獨立地是 0 或 1；

gg 是 0、1 或 2；

hh 是 0 或 1；

jj 是 0、1、2、3 或 4；

kk 是 0 或 1；

15 或

R4 是-(CH₂)_{ll}-苯基或-O-苯基，

其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、
Br、I、-O_{mm}-(CH₂)_{nn}-CF₃、含 1、2、3 或 4 個碳原子之
烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及-SO₂CH₃之
20 基取代；

mm 是 0 或 1；

nn 是 0、1、2 或 3；

ll 是 0、1、2、3 或 4；

或

R4 是 $-(CH_2)_{oo}$ -雜芳基，

其是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、
 $-O_{pp}-(CH_2)_{rr}-CF_3$ 、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、
 含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 $-SO_2CH_3$ 之基取代；

5 pp 是 0 或 1；

 rr 是 0、1、2 或 3；

 oo 是 0、1、2、3 或 4；

及其藥學上可接受的鹽類。

較佳的式 I 化合物其中之定義是：

10 R1 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、含 1、2、3 或
 4 個碳原子之烷氧基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 NR_5R_6 、
 $-O_p-(CH_2)_n-(CF_2)_o-CF_3$ 或 $-(SO_m)_q-(CH_2)_r-(CF_2)_s-CF_3$ ；

R5 及 R6 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子
 之烷基或 $-CH_2-CF_3$ ；

15 m 是 0、1 或 2；

 n、o、p、q、r 及 s 彼此獨立地是 0 或 1；

R2 是氫或 F；

R3 是 Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-SO_2CH_3$ 、含 1、2、3 或 4 個碳原
 子之烷氧基、 NR_9R_{10} 、 $-O_a-(CH_2)_b-(CF_2)_c-CF_3$ 、
 20 $-(SO_d)_e-(CH_2)_f-(CF_2)_g-CF_3$ 、含 1、2、3、4、5 或 6 個
 碳原子之烷基或含 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環
 烷基，其中 1、2、3 或 4 個氫原子可經氟原子取代；

R9 及 R10 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子
 之烷基或 $-CH_2-CF_3$ ；

a、b 及 c 彼此獨立地是 0 或 1；

d 是 0、1 或 2；

e 是 0 或 1；

f 是 0、1、2、3 或 4；

5 g 是 0 或 1；

或

R3 是 $-(CH_2)_h$ -苯基或-O-苯基，

10 其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、 $-O_j-(CH_2)_k-CF_3$ 、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 $-SO_2CH_3$ 之基取代；

j 是 0 或 1；

k 是 0、1、2 或 3；

h 是 0、1、2、3 或 4；

15 或

R3 是 $-(CH_2)_{aa}$ -雜芳基，

其是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、 $-O_{bb}-(CH_2)_{cc}-CF_3$ 、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 $-SO_2CH_3$ 之基取代；

20 bb 是 0 或 1；

cc 是 0、1、2 或 3；

aa 是 0、1、2、3 或 4；

R4 是氫或 F；

及其藥學上可接受的鹽類。

特別較佳的式 I 化合物其中之定義是：

R1 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN、NR₅R₆、-O-CH₂-CF₃ 或 -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃；

5 R₅ 及 R₆ 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或 -CH₂-CF₃；

m 是 0、1 或 2；

q 及 r 彼此獨立地是 0 或 1；

R₂ 是氫或 F；

10 R₃ 是 Cl、Br、I、-CN、-SO₂CH₃、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、NR₉R₁₀、-O-CH₂-CF₃ 或 -(SO_d)_e-CF₃、含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或含 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環烷基，其中 1、2、3 或 4 個氫原子可經氟原子取代；

15 R₉ 及 R₁₀ 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或 -CH₂-CF₃；

d 是 0、1 或 2；

e 是 0 或 1；

或

20 R₃ 是苯基，

其是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、-O_j-(CH₂)_k-CF₃、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 -SO₂CH₃ 之基取代；

j 是 0 或 1；

k 是 0、1、2 或 3；

或

R3 是雜芳基，

其是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、
5 -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、
含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及-SO₂CH₃之基取代；

bb 是 0 或 1；

cc 是 0、1、2 或 3；

R4 是氫或 F；

10 及其藥學上可接受的鹽類。

非常特別較佳的式 I 化合物其中之定義是：

R1 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、NR₅R₆、-O-CH₂-CF₃ 或-(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃；

R5 及 R6 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子
15 之烷基或-CH₂-CF₃；

m 是 0、1 或 2；

q 及 r 彼此獨立地是 0 或 1；

R2 是氫或 F；

R3 是 Cl、-CN、-SO₂CH₃、甲氧基、乙氧基、NR₉R₁₀、
20 -O-CH₂-CF₃、-(SO_d)_e-CF₃、含 1、2、3、4、5 或 6 個
碳原子之烷基或含 3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之環
烷基，其中 1、2、3 或 4 個氫原子可經氟原子取代；

R9 及 R10 彼此獨立地是氫、甲基、乙基或-CH₂-CF₃；

d 是 0、1 或 2；

e 是 0 或 1；

或

R3 是苯基，

其是未經取代或經 1 或 2 個選自包括 F、Cl、
5 -O_j-(CH₂)_k-CF₃、甲氧基、乙氧基、含 1、2、3 或 4 個
碳原子之烷基及-SO₂CH₃之基取代；

j 及 k 彼此獨立地是 0 或 1；

或

R3 是雜芳基，

10 其是未經取代或經 1 或 2 個選自包括 F、Cl、
-O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃、甲氧基、乙氧基、含 1、2、3 或 4 個
碳原子之烷基及-SO₂CH₃之基取代；

bb 及 cc 彼此獨立地是 0 或 1；

R4 是氫或 F；

15 及其藥學上可接受的鹽類。

在一個具體實施例中，較佳的式 I 化合物是其中 R1 是
氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、含 1、2、3 或 4 個
碳原子之烷氧基、F、Cl、Br、I、-CN、NR₅R₆，其中 R₅
及 R₆ 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或
20 -CH₂-CF₃，或-O-CH₂-CF₃ 或-(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃，其中 m 是
0、1 或 2 且 q 及 r 是彼此獨立地是 0 或 1；特別較佳的化
合物是其中 R1 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、甲
氧基、乙氧基、F、Cl、NR₅R₆，其中 R₅ 及 R₆ 彼此獨立
地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或-CH₂-CF₃，

-O-CH₂-CF₃ 或 -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃, 其中 m 是 0、1 或 2 且 q 及 r 是彼此獨立地是 0 或 1; 非常特別較佳的化合物是其中 R1 是氫、甲基、乙基、CF₃-CH₂-O-、F、Cl 或 CF₃; 在另一個具體實施例中, 較佳的化合物是其中 R1 是氫、甲基或乙基, 尤其是甲基或乙基。

在另一個具體實施例中, 較佳的式 I 化合物是其中 R2 是氫或氟; 特別較佳的化合物是其中 R2 是氫。

在另一個具體實施例中, 較佳的式 I 化合物是其中 R3 是 Cl、-CN、-SO₂CH₃、甲氧基、乙氧基、NR₉R₁₀, 其中 R9 及 R10 彼此獨立地是氫、甲基、乙基或 -CH₂-CF₃, 或 -O-CH₂-CF₃、-(SO_d)_e-CF₃, 其中 d 是 0、1 或 2 且 e 是 0 或 1、含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或含 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基, 其中 1、2、3 或 4 個氫原子可經氟原子取代, 苯基其是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、-O_j-(CH₂)_k-CF₃ 其中 j 是 0 或 1 且 k 是 0、1、2 或 3、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 -SO₂CH₃ 之基取代, 或雜芳基其是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括 F、Cl、Br、I、-O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃ 其中 bb 是 0 或 1 且 cc 是 0、1、2 或 3、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 -SO₂CH₃ 之基取代; 特別較佳的式 I 化合物是其中 R3 是 Cl、-CN、-SO₂CH₃、甲氧基、乙氧基、NR₉R₁₀, 其中 R9 及 R10 彼此獨立地是氫、甲基、乙基或 -CH₂-CF₃, -(SO_d)_e-CF₃, 其中 d 是 0、1 或 2 且 e 是 0 或 1、含 1、2、

3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或含 3、4、5、6 或 7 個碳原子之環烷基，其中 1、2、3 或 4 個氫原子可經氟原子取代，苯基其是未經取代或經 1-2 個選自包括 F、Cl、 $-O_j-(CH_2)_k-CF_3$ 其中 j 及 k 彼此獨立地是 0 或 1、甲氧基、乙氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 $-SO_2CH_3$ 之基取代，或雜芳基其是未經取代或經 1-2 個選自包括 F、Cl、 $-O_{bb}-(CH_2)_{cc}-CF_3$ 其中 bb 及 cc 彼此獨立地是 0 或 1、甲氧基、乙氧基、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基及 $-SO_2CH_3$ 之基取代；非常特別較佳的化合物是其中 R3 是 Cl、-CN 或 $-SO_2CH_3$ 。

在另一個具體實施例中，較佳的式 I 化合物是其中 R4 是氫及 F，特別較佳的化合物是其中 R4 是氫。

在另一個具體實施例中，較佳的式 I 化合物是其中 p、t、a 及 dd 彼此獨立地是 1。

如果取代基 R1 至 R4 含一或多個不對稱中心時，其可各獨立地是 S 或 R 組態，該化合物之形式可以是光學異構物、非對掌異構物、外消旋物或其在全比例之混合物。

本發明包括式 I 化合物之全部互變異構物形式。

烷基可以是直鏈或支鏈，此也適用在如果其帶有取代基或以取代基出現在其他基上，例如在氟烷基或烷氧基，烷基之實例是甲基、乙基、正丙基、異丙基(=1-甲基乙基)、正丁基、異丁基(=2-甲基丙基)、第二丁基(=1-甲基丙基)、第三丁基(=1,1-二甲基乙基)、正戊基、異戊基、第三戊基、新戊基及己基，較佳的烷基是甲基、乙基、正丙基及異丙

基，在烷基中的一或多個例如 1、2、3、4 或 5 個氫原子可被氟原子取代，此氟烷基之實例是三氟甲基、2,2,2-三氟乙基及五氟乙基，經取代之烷基可以取代在任何位置。

5 苯基可以是未經取代或經由相同或不同的基取代一或多次，例如一、二或三次，如果苯基是經取代時，其較宜有一或兩個相同或不同的取代基，此同樣適用在例如苯基烷基或苯氧基上的經取代之苯基，在單取代之苯基中，取代基可以在 2 位置、3 位置或 4 位置，二取代之苯基可以取代在 2,3 位置、2,4 位置、2,5 位置、2,6 位置、3,4 位置
10 或 3,5 位置，在三取代之苯基中的取代基可以在 2,3,4 位置、2,3,5 位置、2,4,5 位置、2,4,6 位置、2,3,6 位置或 3,4,5 位置。

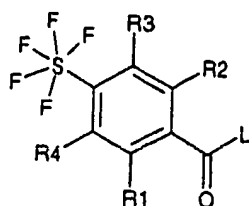
雜芳基是芳族環化合物其中一或多個環原子是氧原子、硫原子或氮原子，例如 1、2 或 3 個氮原子，1 或 2 個
15 氧原子、1 或 2 個硫原子或不同雜原子之組合，雜芳基可以經由全部位置連接，例如經由 1 位置、2 位置、3 位置、4 位置、5 位置、6 位置、7 位置或 8 位置，雜芳基可以是未經取代或經由相同或不同的基單-或多取代，例如單-、二-或三取代，此同樣適用在例如雜芳基烷基中的雜芳基，
20 雜芳基之實例是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吡啶基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基及嘧啶基。

雜芳基是尤其是 2-或 3-噻吩基、2-或 3-呋喃基、1-

2-或 3-吡咯基、1-、2-、4-或 5-咪唑基、1-、3-、4-或 5-吡
 唑基、1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-
 基、1-或 5-四唑基、2-、4-或 5-噁唑基、3-、4-或 5-異噁唑
 基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、
 5 1,3,4-噁二唑-2-或-5-基、2-、4-或 5-噻唑基、3-、4-或 5-異
 噻唑基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、
 1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、2-、3-或 4-吡啶基、2-、4-、5-或
 6-嘧啶基、3-或 4-嗒吡基、2-或 3-吡吡基、1-、2-、3-、4-、
 10 4-、5-、6-或 7-吡唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉
 基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-異喹啉基、2-、4-、5-、6-、
 7-或 8-喹唑啉基、3-、4-、5-、6-、7-或 8-嘧啉基、2-、3-、
 5-、6-、7-或 8-噻噁啉基、1-、4-、5-、6-、7-或 8-酞吡基，
 也包括這些化合物對應的 N-氧化物，例如 1-氧基-2-、-3-
 15 或-4-吡啶基。

特別較佳的雜芳基是 2-或 3-噻噁基、2-或 3-呋喃基、
 1-、2-或 3-吡咯基、1-、2-、4-或 5-咪唑基、2-、3-、4-、
 5-、6-、7-或 8-喹啉基、1-、3-、4-或 5-吡唑基、2-、3-或
 4-吡啶基、2-或 3-吡吡基、2-、4-、5-或 6-嘧啶基及 3-或 4-
 20 嗒吡基。

本發明還關於式 I 化合物之製法，其包括使式 II 化合
 物與胍反應



II

5

其中 R1 至 R4 具有所述之意義，且 L 是可與胍進行親核性取代之釋離基。

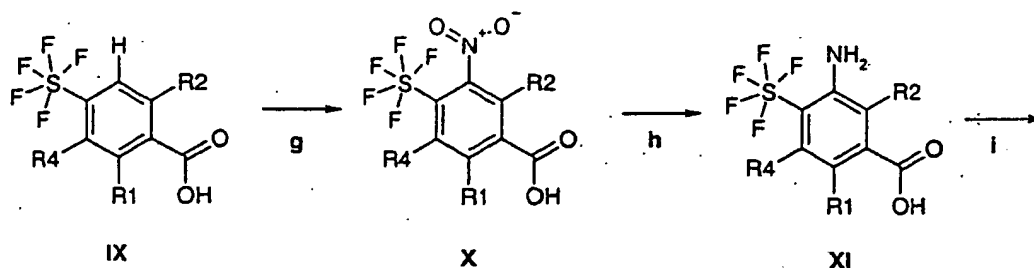
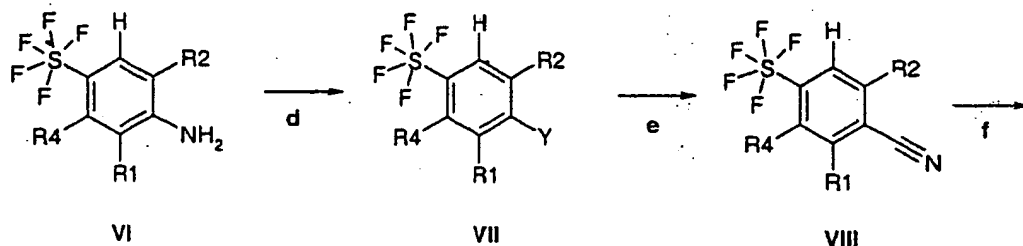
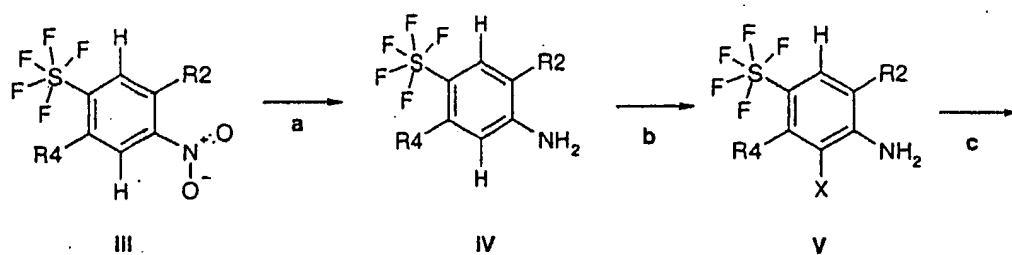
式 II 之活化的酸衍生物，其中 L 是烷氧基，較宜是甲氧基、苯氧基、苯硫基、甲硫基、2-吡啶硫基、氮雜環較
 10 宜是 1-咪唑基，適宜在從事此藝者已知的方法下得自碳醯氯(式 II; L=Cl)，其本身可在從事此藝者已知的方法下得自羧酸(式 II; L=OH)，例如使用亞硫醯氯，除了式 II 之碳醯氯(L=Cl)以外，也可能在已知的方法下直接從苯甲酸製備
 15 其他式 II 之活化酸衍生物，例如 L=OCH₃ 之式 II 甲酯經由在甲醇中用 HCl 氣體處理，式 II 之咪唑經由用羰基二咪唑處理，式 II 之混合的酸酐經由在惰性溶劑中在三乙胺存在
 20 下用 Cl-COOC₂H₅ 或甲苯磺醯氯處理，也可能用二環己基碳化二亞胺(DCC)或用 O-[(氯基(乙酯基)亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基錄四氟硼酸鹽("TOTU")活化苯甲酸，用
 於製備式 II 之活化羧酸衍生物之多種合適方法是揭示在 J. March, Advanced Organic Chemistry, third edition (John Wiley & Sons, 1985, 350 頁)。

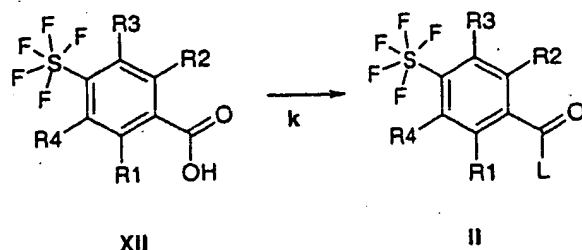
式 II 之活化羧酸衍生物與胍之反應較宜在質子或非質子極性但惰性的有機溶劑中，在已知方法下進行，經證明

合適用於苯甲酸甲酯(式 II; $L=\text{OCH}_3$)與胍反應的是甲醇、異丙醇或 THF，溫度是從 20°C 至這些溶劑之沸點，式 II 化合物與無鹽的胍之大部分反應是例如在非質子惰性溶劑例如 THF、二甲氧基乙烷、二噁烷中進行，但是在式 II 化合物與胍之反應中，也可以在鹼例如 NaOH 存在下使用水作為溶劑。

如果 L 是 Cl，其適宜加入酸清除劑，例如在過量胍之形式下，使與氫鹵酸結合。

式 II 化合物可以根據下述製備，經由





- a)將式 III 之 4-硝基苯基硫五氟衍生物還原成式 IV 之胺，
- b)用鹵化劑將式 IV 化合物之鄰位鹵化而得到式 V 化合物，
- c)將式 V 化合物之鹵基取代基用合適的親核物或有機元素化合物例如烷基硼化合物取代成 R1 取代基，視需要使用觸媒，及
- d)將式 VI 化合物之胺基用鹵基取代基取代，
- e)將式 VII 化合物之鹵基取代基用腈基取代，
- f)將式 VIII 化合物之腈基水解成羧酸，
- g)將式 IX 化合物之鄰位硝基化成五氟硫烷基而得到式 X 化合物，
- h)將式 X 化合物之硝基還原成苯胺，
- i)使用合適的親核物將式 XI 化合物之胺基取代成 R3，及

k)將式 XII 化合物轉化成式 II 化合物，

其中在式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI 及 XII 中，R1 至 R4 是相同於式 I 之定義，L 是相同於式 II 之定義，且 X 及 Y 彼此獨立地是 F、Cl、Br 或 I。

用於製備式 II 化合物之方法是在步驟 a 啟動，經由原則上用於將芳族硝基化合物還原成芳族胺之已知方法，將

式 III 化合物轉化成式 IV 化合物，此方法是揭示在例如 R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, VCH Publications, New York, Weinheim, 1999, 821-828 及其中提到的文獻。

- 5 隨後(步驟 b)，將式 IV 化合物溶解在有機溶劑 A 並與鹵化劑例如溴化劑反應，在此情形之反應溫度通常是從 -30°C 至 +150°C，較宜是 0°C 至 40°C，反應時間通常是從 10 分鐘至 20 小時，由混合物之組成及選擇的溫度範圍決定，處理所得的反應混合物可以隨後經由矽膠層過濾，用有機
- 10 溶劑 A 清洗，在真空將溶劑去除後，經由傳統純化方法例如再結晶、蒸餾或層析法純化產物，將從 0.1 至 10 莫耳之式 IV 化合物溶解在有機溶劑 A，將例如從 0.8 至 1.2 當量之鹵化劑用在 1 莫耳需要鹵化之式 IV 化合物，名詞“鹵化劑”係指例如鹵素、鹵-胺複合物、環狀及非環狀 N-鹵化醯
- 15 胺及亞醯胺、及脲，例如揭示在 R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, VCH Publications, New York, Weinheim, 1999, 619-628 及其中提到的文獻或 M.B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions,*
- 20 *Mechanisms, and Structure*, Wiley, New York, 2001, 704-707 及其中提到的文獻，例如 N-溴代琥珀醯亞胺、N-氯代琥珀醯亞胺、在 H₂SO₄ 中的 HBr 或 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮。名詞“溴化劑”係指例如元素溴、溴-胺複合物、環狀及非環狀 N-溴化醯胺及亞醯胺、及脲，例如揭示在 R.C.

Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publications, New York, Weinheim, 1999, 622-624 及其中提到的文獻或 M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 2001, 704-707 及其中提到的文獻, 例如 N-溴代琥珀醯亞胺、在 H_2SO_4 中的 HBr 或 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮, 後者每個分子可以轉化 2 個溴原子。名詞"有機溶劑 A"較宜指非質子溶劑例如二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、戊烷、己烷、庚烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或乙腈, 在反應中產生的任何 HX 可經由有機或無機鹼捕集。

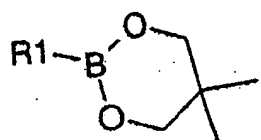
在步驟 c 中, 式 V 化合物是隨後溶解在有機溶劑 B 並與親核物 R1^- 或含取代基 R1 之元素化合物反應而得到式 VI 化合物, 在此情形下可以加入鹼 A 及加入催化性金屬鹽 A。

在此情形之反應溫度通常是介於 -20°C 及 $+150^\circ\text{C}$, 較宜介於 30°C 及 100°C , 反應時間通常是從 0.5 小時至 20 小時, 決定於混合物之組成及選擇的溫度範圍, 處理所得的反應混合物可以隨後經由矽膠層過濾, 用有機溶劑 B 清洗, 在真空將溶劑去除後, 經由傳統純化方法例如再結晶、層析例如在矽膠上、蒸餾或蒸汽蒸餾純化產物。

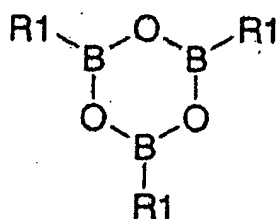
例如將從 0.1 至 10 莫耳之式 V 化合物溶解在 1000 毫升之有機溶劑 B, 將例如從 0.8 至 3 當量之親核物 R1^- 或含

取代基 R1 之元素化合物用在 1 莫耳之式 V 化合物。

名詞”親核物 R1”係指用強鹼例如烷基-或芳基鋰化合物、有機鎂化合物、醇鹽或二異丙基氮化鋰將化合物 R1-H 去質子化所產生之化合物。”含取代基 R1 之有機元素化合物”係指例如有機鋰化合物 R1-Li、有機鎂化合物 R1-Mg-Hal，其中 Hal=Cl、Br、I，有機硼化合物例如 R1-B(OH)₂、R1-硼酸酯例如



R1-硼酸酐例如



或有機鋅化合物 R1-Zn-Z，其中 Z=Cl、Br、I。

名詞”鹼 A”係指彼等在交互偶合反應中作為輔助的鹼及例如在 A. Suzuki et al., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2488 或 M. Lemaire et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 或 S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263-303 及其中在各情形列出的文獻提到的鹼，例如 Na₂CO₃、Cs₂CO₃、KOH、NaOH、H₃PO₄、N(乙基)₃。

名詞”有機溶劑 B”係指質子或非質子溶劑例如乙醚、二甲氧基乙烷、THF、醇類、水或其混合物，在一個具體

實施例中，較宜是與水之混合物。

名詞”催化性金屬鹽 A”係指特別是 Pd 及 Ni 觸媒例如用在 Suzuki 及 Negishi 反應，及揭示在例如 A. Suzuki et al., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2488 或 M. Lemaire et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 或 S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263 或 G.C. Fu et al., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10099 或 G.C. Fu et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13662 及其中在各情形列出的文獻，包括添加的配體例如 Pd(OAc)₂、PdCl₂(dppf)或 Pd₂(dba)₃。

在步驟 d 中，式 VI 化合物是隨後經由重氮-鹵化法用重氮-鹵化劑轉化成式 VII 化合物，例如揭示用於其他芳族胺類將胺官能基取代成鹵基之重氮-溴化劑，例如在 M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 2001, 935-936 或 R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publications, New York, Weinheim, 1999, 678-679 及其中提到的文獻，例如經由 Sandmeyer 或 Gattermann 反應，較宜是 M. Doyle et al., J. Org. Chem. 1977, 42, 2426 或 S. Oae et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 1065 之方法。

在步驟 e 中，式 VII 化合物是在溶劑 C 中與氰化劑反應，例如加入催化性金屬鹽 B，反應溫度通常是從 20°C 至 200°C，較宜是 80°C 至 150°C，反應時間通常是從 1 小時至 20 小時，決定於混合物之組成及選擇的溫度範圍，所得的

反應混合物可以吸氣經由矽膠或矽藻土層過濾，並將過濾液經由水性萃取處理，在真空將溶劑蒸發後，將式 VIII 化合物經由傳統純化方法例如再結晶、在矽膠上層析、蒸餾或蒸汽蒸餾純化，例如將從 0.1 至 10 莫耳之式 VII 化合物溶解在 1000 毫升之有機溶劑 C，將例如從 1 至 10 當量之氰化劑用在 1 莫耳需要反應之式 VII 化合物。

名詞”氰化劑”係指例如鹼金屬氰化物或 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ，不論是單獨或與金屬鋅混合，較宜是鋅粉之形式。

名詞”有機溶劑 C”係指非質子極性溶劑例如 DMF、二甲基乙醯胺、NMP、DMSO，名詞”催化性金屬鹽 B”係指特別是 Pd 及 Ni 觸媒例如用在 Suzuki 反應，及揭示在例如 A. Suzuki et al., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 或 M. Lemaire et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 或 S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263 及其中在各情形列出的文獻，包括 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。

所得的式 VIII 化合物隨後在步驟 f 中水解成式 IX 之羧酸，例如在鹼存在下，此可經由從事此藝者已知用於水解芳族腈類之方法，例如揭示在 R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publications, New York, Weinheim, 1999, 1986-1987 或 M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 2001, 1179-1180 及其中提到的文獻。

在步驟 g 中，式 IX 化合物是用硝化劑硝化，例如揭示

在 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4th 版, Organo-Stickstoff-Verbindungen IV, part 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1992, 262-341 頁。

在步驟 h 中，式 X 化合物是經由已知原則上用於還原芳族硝基化合物成為芳族胺類之方法轉化成式 XI 化合物，此類方法是揭示在例如：R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publications, New York, Weinheim, 1999, 821-828 及其中提到的文獻。

在步驟 i 中，式 XI 化合物是用 R3 取代胺基經由重氮-取代途徑成為式 XII 化合物，此類方法是已知於從事此藝者且揭示在例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4th 版, Organo-Stickstoff-Verbindungen I, part 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1990, 1087-1136 頁及其中提到的文獻。

例如，式 XI 之苯胺可以經由重氮-取代途徑轉化成式 XII 之磺醯氯 (R3=SO₂Cl)，揭示在例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4th 版, Organo-Stickstoff-Verbindungen, part 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1985, 1069-1070 頁。

在步驟 k 中，式 XII 化合物是經由已知於從事此藝者且揭示在上述之方法衍生化成式 II 化合物。

在此步驟中，例如對於式 XII 之磺醯氯 (R3=SO₂Cl)，可以先轉化成對應的亞磺酸 (揭示在例如 Houben-Weyl,

Methoden der organischen Chemie, 4th 版, Organo-Stickstoff-Verbindungen, part 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1985, 620-621 頁及 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Schwefel-, Selen-, Tellur-Verbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1955, 304-309 頁) 且隨後烷基化而得到甲基碲, 揭示在例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4th 版, Organo-Stickstoff-Verbindungen, part 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1985, 1145-1149 頁, 同時發生將羧酸酯化成甲酯。

其中 R1 是氫之式 I 化合物是經由進行沒有步驟 b 及 c 之合成製備。

其中 R3 是 NR⁹R¹⁰ 之式 I 化合物是經由進行沒有步驟 i 之合成製備。

在起始化合物中的官能基也可存在為經保護之形式或前驅物之形式, 且隨後轉化成經由上述方法製備的式 II 化合物中所要的基, 對應的保護基技術是從事此藝者已知。

同樣地, 可以將適當的官能基經由從事此藝者已知的方法衍生化, 例如其中 R3 是 NH₂ 之化合物可以經由與適當的烷基鹵化物或 2,2,2-三氟乙基鹵化物例如甲基碘、乙基碘或 2,2,2-三氟乙基碘反應, 轉化成其中 R3 是 NR⁹R¹⁰ 之化合物, 其中 R⁹ 及 R¹⁰ 彼此獨立地是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或 -CH₂-CF₃, 且兩者不同時是氫。

式 I 之五氟硫烷基苯甲醯基胍類化合物通常是弱鹼且

能與酸結合而形成鹽類，合適的酸加成鹽是全部藥學上可接受的酸之鹽類，例如鹵化物，尤其是鹽酸鹽、乳酸鹽、硫酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、醋酸鹽、磷酸鹽、甲磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽。

- 5 式 I 化合物是經取代之醯基胍類化合物且可抑制細胞鈉-質子相向轉運(Na^+/H^+ 交換器，NHE)，尤其是副型 NHE-1。

因為 NHE-抑制性質，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類合適用於預防及治療經由活化作用或活化的 NHR
10 造成的疾病，以及經由 NHE-相關的損傷繼發性造成的疾病。

式 I 化合物也可用於治療及預防 NHE 只有部份被抑制之疾病，例如經由使用低劑量。

因為 NHE 抑制劑主要是經由其在細胞 pH 調節效應之
15 作用，其可普遍與調節細胞內 pH 之其他化合物有利地結合，合適的組合夥伴是碳酸酐酶族之抑制劑、轉運碳酸氫鹽離子系統之抑制劑例如碳酸氫鈉協同轉運體(NBC)或鈉依賴型氯化物-碳酸氫鹽交換器(NCBE)，及對其他 NHE 副型具有抑制效應之 NHE 抑制劑，因為可經由其增強或調節
20 本文說明的 NHE 抑制劑之藥理相關的 pH-調節效應。

本發明化合物之用途是關於在動物及人類醫療中預防及治療急性與慢性疾病，據此，本發明之 NHE 抑制劑合適用於治療經由缺血及經由灌流造成的疾病。

本文說明的化合物因為其藥理性質而合適作為抗心律

不整的藥劑，由於其心臟保護成份，NHE 抑制劑出眾地合適用於梗塞形成預防及梗塞治療以及用於治療心絞痛，在此情形下其也可預防性地抑制或大幅減少與缺血引發的傷害之發展相關病理生理歷程，尤其是在引起缺血誘發的心律不整，因為其對抗病理缺氧及缺血情形之保護效應，根據本發明使用的式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類，因為細胞 Na^+/H^+ 交換機制之抑制，可作為藥劑用於治療全部急性或慢性缺血引發的傷害或主要引發或因而繼發的疾病。

本發明也關於其作為藥劑用於外科預防之用途，據此，本發明化合物可以在器官移植過程中使用，使用該化合物可以保護取出前及取出過程中的施體器官，保護取出的器官例如治療過程中或將其儲存在生理池液中，及移植至受體之過程。

當進行血管成形手術介入時，本發明化合物同樣也是具有保護效應之有價值的藥劑，例如在心臟以及末梢器官及血管。

當進行分流手術時，也可使用本發明化合物，例如在冠狀血管及 Coronary Artery Bypass Graft (CABG) 之分流手術。

決定於其關於缺血引發的傷害之活性，本發明化合物可以類似地用在心臟驟停後之復甦。

本發明化合物對於威脅生命之心律不整是有價值的藥劑，可以終止心室纖維化及恢復心臟之竇性節律。

因為人類組織及器官尤其是心臟之 NHE1 抑制劑，有效地保護不只是經由缺血及再灌流造成的傷害，也可對抗藥劑例如用在特別是癌症醫療及自發免疫性疾病的藥劑之細胞毒性，與式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之之組合用藥，合適用於抑制該化合物的副作用之細胞毒性尤其是心臟毒性，與 NHE1 抑制劑共同用藥產生的降低細胞毒性效應尤其是心臟毒性，使其另外可以增加細胞毒性醫療劑之劑量及/或延長此藥劑之醫療，此細胞毒性醫療之醫療效益可以經由與 NHE 抑制劑之結合而大幅增加。

此外，當傷害心臟性過量產生甲狀腺激素、甲狀腺毒症或外部供應甲狀腺激素時，可以使用本發明式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之 NHE1 抑制劑，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類據此是合適用於改善具有心臟毒性的藥劑之醫療。

根據其對抗缺血引起的傷害之保護效應，本發明化合物也合適作為藥劑用於治療神經系統之缺血，尤其是中樞神經系統，合適例如用於治療中風及腦水腫。

式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類也合適用於治療或預防中樞神經系統過度激動引起的疾病及障礙，尤其是用於治療癲癇障礙、中樞神經引起的陣攣性及緊張性痙攣、心理憂鬱狀態、焦慮障礙及精神病，在這些情形中，可以單獨使用本文說明之 NHE 抑制劑或結合具有抗癲癇或抗精神病活性成份之其他物質、或碳酸酐酶抑制劑，例如與乙醯醋胺，及與其他 NHE 之抑制劑或鈉依賴型氯化物

-碳酸氫鹽交換器(NCBE)。

根據本發明式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類使用之化合物另外同樣地合適用於治療各種休克，例如過敏性、心臟性、低血容量性及細菌性休克。

5 式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類同樣可用於預防及治療血栓障礙，因為其作為 NHE 抑制劑，可以抑制血小板本身的凝聚，其也另外可以抑制或預防缺血及再灌流後發生過度釋放發炎遞質及凝結，尤其是 von Willebrand 因子及形成血栓的選擇素(selectin)蛋白質，其據此可以減
10 少及消除明顯血栓形成因子之病理效應，本發明之 NHE 抑制劑因此可以結合其他抗凝結劑及/或血栓活性成份例如重組或天然組織纖溶酶原激活物、鏈激酶、尿激酶、乙醯基水楊酸、血栓拮抗劑、Xa 因子拮抗劑、具有纖維蛋白分解活性之醫療物質、血栓烷受體拮抗劑、磷酸二酯酶抑制
15 劑、VIIa 因子拮抗劑、克比多(clopidogrel)、氯吡嘧啶等，組合使用本發明 NHE 抑制劑及 NCBE 抑制劑及/或碳酸酐酶之抑制劑，例如乙醯醋胺特別有利。

NHE1 抑制劑另外獨特的是對於細胞之增生有強烈抑制效應，例如纖維母細胞增生及平滑血管肌肉細胞之增
20 生，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類因此合適作為有價值的醫療藥劑用於其中增生代表主要或次要原因之疾病，且可因此作為抗動脈粥樣硬化劑、用於慢性腎衰竭、癌症之藥劑。

可以證明細胞轉移是經由 NHE 抑制劑抑制，式 I 化合

物及/或其藥學上可接受的鹽類因此合適作為有價值的醫療藥劑用於其中細胞轉移代表主要或次要原因之疾病，例如具有明顯轉移傾向之癌症。

NHE1 抑制劑另外獨特的是阻止或預防纖維變性障礙，
5 式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類因此合適作為藥劑用於治療心臟纖維變性，以及肺纖維變性、肝纖維變性、腎纖維變性及其他纖維變性障礙，其可因此用於治療器官肥大及增生，例如心臟及前列腺，其因此合適用於預防及治療心臟衰竭(充血性心臟衰竭=CHF)及用於治療及預防前
10 列腺增生或前列腺肥大。

因為 NHE 在實質高血壓中明顯增加，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類合適用於預防及治療高血壓及用於治療心血管障礙，在這些情形中，其可單獨使用或與治療高血壓及心血管障礙之藥劑適當地組合，據此，例如可以
15 以結合一或多種具有類似噻嗪類活性之利尿劑、襻利尿劑、醛固酮或擬醛固酮拮抗劑例如氫氯噻嗪、吲滿速尿、多噻嗪、速尿、比瑞達(piretanide)、托瑞賽(torasemide)、布美他尼、氫氯吡咪、氮苯喋啶、螺旋內酯、愛普樂(eplerone)，本發明之 NHE 抑制劑還可用在結合鈣通道阻滯劑例如維
20 拉帕米、地爾硫草、阿莫羅平(amlodipine)或硝苯吡啶，及與 ACE 抑制劑例如瑞米比(ramipril)、乙氧苯丙脯酸、利心諾比(lisinopril)、富心諾比(fosinopril)或巰甲丙脯酸，其他有利的組合夥伴是 β -阻滯劑例如甲氧乙心安、舒喘寧等，血管緊張素受體及其受體副型之拮抗劑例如羅薩坦

(losartan)、伊必薩坦(irbesartan)、瓦薩坦(valsartan)、歐馬巴藍(omapatrilat)、其莫巴藍(gemopatrilat)、鉀通道之抑制劑及活化劑例如優降糖、格利美必(glimepiride)、二氮嗪、洛馬克林(cromakalim)、長壓定及其衍生物、線粒體 ATP-
5 敏感性鉀通道(mitoK(ATP)通道)之活化劑、Kv1.5 之抑制劑等。

NHE1 抑制劑顯現明顯的抗發炎效應且可因此作為抗發炎藥劑使用，關於此點值得注意的是抑制釋出發炎遞質，該化合物據此可以單獨使用或結合抗發炎劑用於預防及治
10 療慢性及急性發炎障礙，適宜使用的組合夥伴是類固醇及非類固醇的抗發炎藥劑，本發明化合物可另外用於預防或治療經由原生動物亞界造成的障礙，例如在家禽之瘡疾及球蟲病。

另外經發現 NHE1 抑制劑在血清脂蛋白顯現有利的效
15 應，普遍已知太高的血液脂肪含量，稱為高脂蛋白症，代表發生動脈粥樣硬化性血管傷害之實質風險因子，尤其是冠狀心臟病，降低升高的血清脂蛋白因此對於預防及治療動脈粥樣硬化性傷害有獨特的重要性，除了降低總血清膽固醇以外，特別重要的是降低此總膽固醇中特定動脈粥樣
20 硬化性脂質部份之比例，特別是低密度脂蛋白(LDL)及非常低密度脂蛋白(VLDL)，因為這些脂質部份代表動脈粥樣硬化性風險因子，相反地，對抗冠狀心臟病之保護功能是歸屬於高密度脂蛋白，據此，降脂劑不僅必須能夠降低總膽固醇，特別是能降低 VLDL 及 LDL 血清膽固醇部份，現經

發現 NHE1 抑制劑在關於影響血清脂質含量中顯現有價值的醫療性質，據此，觀察到其明顯降低升高的血清 LDL 及 VLDL 濃度，例如由於增加飲食攝取豐富膽固醇及脂質的食物或病理代謝改變，例如遺傳相關的高脂質症，其也因此可經由消除致病風險因子而用於預防及治療動脈粥樣硬化性傷害，其中不僅包括原發性高脂質症，還包括部份出現在例如與糖尿病相關的繼發性高脂質症，此外，NHE1 抑制劑導致明顯減少經由代謝失常引發的梗塞，且特別是明顯降低引發的梗塞大小及其嚴重性，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類因此適宜用於製造藥劑供治療高膽固醇症；用於製造藥劑供預防動脈粥樣化形成；用於製造藥劑供預防及治療動脈粥樣硬化症；用於製造藥劑供預防及治療經由升高的膽固醇含量引發的疾病；用於製造藥劑供預防及治療經由內皮功能障礙引發的疾病；用於製造藥劑供預防及治療動脈粥樣硬化症引發的高血壓；用於製造藥劑供預防及治療動脈粥樣硬化症引發的血栓；用於製造藥劑供預防及治療高膽固醇症引發及內皮功能障礙引發的缺血傷害及缺血後再灌流傷害；用於製造藥劑供預防及治療高膽固醇症引發及內皮功能障礙引發的心臟肥大及心肌病及充血性心臟衰竭(CHF)；用於製造藥劑供預防及治療高膽固醇症引發及內皮功能障礙引發的冠狀血管痙攣及心肌梗塞；結合其他降血壓物質用於製造藥劑供治療該障礙，較宜與血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑及血管緊張素受體拮抗劑，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之 NHE 抑制

劑與降低血液脂肪含量的活性成份較宜是 HMG-CoA 還原酶抑制劑(例如樂瓦士丁(lovastatin)或普瓦士丁(pravastatin))之組合,後者產生降脂效應且因此增加式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之 NHE 抑制劑之降脂性質,證明是具有強化效應及減少使用活性成份之有利組合,據此,式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類可以有效保護對於不同來源之內皮傷害,此保護血管防止內皮功能障礙之症候群係指式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類是有價值的藥劑,可用於預防及治療冠狀血管痙攣、末梢血管疾病,尤其是間歇性跛行、動脈粥樣硬化形成及動脈粥樣硬化症、左心室肥大及擴張型心肌病及血栓障礙。

另外經發現 NHE1 抑制劑合適治療非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM),其中胰島素抵抗經抑制,關於此點,有利於增強本發明化合物之抗糖尿病活性及品質效應,將其結合雙胍例如二甲雙胍,結合抗糖尿病的磺醯脲例如優降糖、格力美(glimepiride)、多布達(tolbutarnide)等,結合糖苷酶抑制劑,結合 PPAR 刺激劑例如羅西格力達(rosiglitazone)、比格力達(pioglitazone)等,結合不同用藥形式之胰島素產品,結合 DB4 抑制劑,結合胰島素敏化劑或結合美格力丁(meglitinide)。

除了急性抗糖尿病效應以外,式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類可抑制糖尿病末期併發症之發展,且因此可作為藥劑用於預防及治療糖尿病之末期傷害,例如糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性心肌病及發

生為糖尿病的後果之其他疾病，關於此點其有利於結合上述在 NIDDM 治療之抗糖尿病藥劑，關於此點，與有益給藥形式之胰島素結合特別重要。

5 NHE1 抑制劑除了顯現對急性缺血事件及後續同等急性壓迫性再灌流事件之保護效應以外，對於與慢性持續老化過程及獨立發生的急性低灌流狀態及在正常、非缺血情形的現象相關之整個有機體的疾病及障礙也有直接的醫療利用效應，這些病理，在長期老化過程中引發的與年齡相關
10 的現象，例如生病、病弱及死亡，其現在可經由使用 NHE 抑制劑治療而改善，是實質上經由與年齡相關的變化造成之疾病及障礙，尤其是在器官及其功能，在老化有機體中的重要性逐漸增加。

牽涉與年齡相關的功能損傷或與年齡相關的器官損耗現象是例如血管對收縮及舒張反應之不當回應及反應性，
15 在與年齡相關而下降的血管對於收縮及舒張刺激之反應性，其係心血管系統且據此是生命及健康之必要過程，可經由 NHE 抑制劑而明顯消除或降低，一個重要的功能及維持血管反應性之測量是阻止或延遲內皮細胞功能障礙與年齡相關的發展，其可經由 NHE 抑制劑而明顯消除，式 I 化
20 合物及/或其藥學上可接受的鹽類據此是獨特地合適用於治療及預防內皮細胞功能障礙與年齡相關的發展，尤其是間歇性跛行。

老化過程之另一個不同特徵實例是心臟收縮性降低及心臟對於心臟所需的幫浦輸出之適應性下降，由於老化過

程在大部分情形下是與心臟之功能障礙相關，尤其是經由連接組織在心肌組織沈積所造成，使得心臟之功能消失，連接組織沈積之特徵是心臟重量增加、心臟擴大及限制性的心臟功能，很訝異地可以幾乎完全抑制心臟器官之老化，
5 式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類據此是獨特地合適用於治療及預防心臟衰竭、充血性心臟衰竭(CHF)。

經由 NHE 抑制劑，不僅可能經由抑制增生而治癒已經發生的癌症，還可以降低且非常明顯地阻滯與年齡相關的癌症發生，一個特別值得注意的發現是全部器官由於老化
10 產生的疾病且不只是某種癌症是可以被抑制或非常明顯地延遲發生，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類據此是合適用於治療且尤其是預防與年齡相關的癌症。

經由 NHE 抑制劑，發現全部經調查的器官發生與年齡相關的疾病在時間上都非常明顯地延後發生，包括心臟、
15 血管、肝等，且非常明顯地延後發生老年癌症，相反地，也訝異地延長生命到迄今沒有其他藥物或任何天然產品可達成之程度，NHE 抑制劑之獨特效應，除了單獨使用活性成份在人類及動物以外，使得可以結合這些 NHE 抑制劑與用在老年學且根據不同作用機制之其他活性原理、測量、
20 物質及天然產品，用在老年醫療之活性成份種類是：特別是維他命及具有抗氧化活性之物質，因為卡路里負荷或食物攝取與老化過程之間有相關性，飲食測量之組合可以例如與食慾抑制劑進行，同樣也可以考慮組合低血壓劑例如 ACE 抑制劑、血管收縮肽受體拮抗劑、利尿劑、 Ca^{+2} 拮抗

劑等，或組合代謝-正常化藥劑例如膽固醇降低劑。

式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類據此是獨特地合適用於預防與年齡相關的組織變化及用於延長壽命並保有高品質之生活。

5 本發明化合物是細胞鈉-質子相向轉運(Na/H 交換器)之有效抑制劑，其在大部分障礙(實質上的高血壓、動脈粥樣硬化症、糖尿病等)也在細胞中增加並容易被測量，例如在紅血球、血小板或白血球，根據本發明使用之化合物因此合適作為獨特且簡單的科學工具，例如作為診斷劑用於
10 測定及分辨不同種類之高血壓，以及動脈粥樣硬化症、糖尿病及糖尿病末期併發症、增生障礙等。

也申請專利的是用於人類、動物或植物保護用途之藥劑，其包含有效量之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類，以及藥學上可接受的載劑及添加劑，單獨或結合其他
15 藥學成份或藥劑。

關於此點，含式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之藥劑可經由例如口服、不經腸道、靜脈內、直腸內、經皮或經由吸入用藥，較佳的用藥是決定於疾病之特定特徵，式 I 化合物還可單獨使用或結合醫藥賦形劑，包括在動物
20 醫學及人類醫學，該藥劑所含的式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之量通常是從 0.01 毫克至 1 克每劑量單元。

合適用於所要的醫藥調製物之賦形劑是從事此藝者根據其專業知識所熟悉，除了溶劑、膠體形成劑、栓劑基質、片劑賦形劑及其他活性成份載劑以外，也可使用例如抗氧

化劑、分散劑、乳化劑、抗發泡劑、調味劑、防腐劑、溶解劑或染料。

對於口服用藥之形式，活性化合物是與合適用於此目的之添加劑混合，例如載劑、安定劑或惰性稀釋劑，並經由傳統方法轉化成合適的給藥形式例如片劑、包衣片劑、硬質明膠膠囊劑、水系、醇系或油系溶液，可以使用的惰性載劑之實例是阿拉伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、葡萄糖或澱粉，尤其是玉米澱粉，還可以作為乾式粒劑或濕式粒劑進行製備，合適的油系載劑之實例是植物或動物油例如奎花油或魚肝油。

對於皮下、肌肉內或靜脈內用藥，使用的活性化合物是視需要使用慣用於此目的之物質例如溶解劑、乳化劑或其他賦形劑轉化成溶液、懸浮液或乳液，合適的溶劑之實例是：水、生理食鹽水或醇類例如乙醇、丙醇、甘油，以及糖溶液例如葡萄糖或甘露醇溶液，或上述不同溶劑之混合物。

合適作為醫藥調製物在氣溶膠或噴霧形式用藥的是例如式 I 之活性成份及/或其藥學上可接受的鹽類在藥學上可接受的溶劑例如尤其是乙醇或水或這些溶劑之混合物中的溶液、懸浮液或乳液，調製物視需要也可含其他藥學賦形劑例如表面活性劑、乳化劑及安定劑，及拋射劑氣體，此種製劑通常含活性成份之濃度是約 0.1 至 10，尤其是約 0.3 至 3 重量%。

式 I 之活性成份的用藥量及用藥頻率，是決定於使用

的化合物之功效及作用時間，以及被治療的疾病之本質及嚴重度，及被治療的哺乳動物之性別、年齡、體重及個別回應。

平均而言，式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類對於病人體重約 75 公斤之每日劑量是至少 0.001 毫克/公斤，較宜是 0.01 毫克/公斤，至最大是 10 毫克/公斤，較宜是 1 毫克/公斤之體重，對於急性發生之疾病，例如剛罹患心肌梗塞後，可能需要較高且尤其是更大頻率之給藥，例如每天達 4 次給藥，每天可能需要 700 毫克，尤其是在靜脈內用藥，例如在加護病房內的梗塞病人，且本發明化合物可已經由灌流用藥。

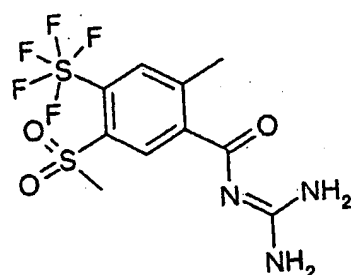
縮寫表：

ADMET	吸附-分布-代謝-排泄-毒性
CDI	二咪唑-1-基甲酮
dba	二亞苺基丙酮
DIP	異丙醚
DIPEA	二異丙基乙基胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	醋酸乙酯(EtOAc)
eq.	當量
HOAc	醋酸
KOtBu	2-甲基丙-2-醇鉀

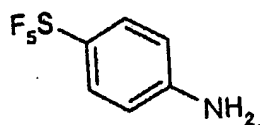
MeOH	甲醇
mp	熔點
MTB	第三丁基甲基醚
NMP	N-甲基-2-吡咯酮
OAc	醋酸酯
dppf	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵
RT	室溫
THF	四氫呋喃
TMEDA	N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺

【實施方式】

實例 1：N-(5-甲磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基-苯甲醯基)胍



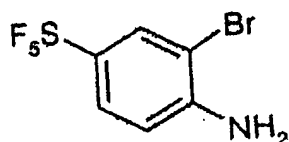
a) 4-胺基苯基硫五氟化物



將氯化錫(II) (1465 克, 7.73 莫耳)在濃(32%) HCl 水溶液之溶液在攪拌下加熱至 80°C, 然後用冰冷卻, 在 1 小時內加入分成八份之 4-硝基苯基硫五氟化物(584 克, 2.344 莫耳), 使內部溫度保持低於 100°C, 隨後, 在內部溫度是

85°C 下將混合物攪拌 1.5 小時後使其在 1 小時內冷卻至 45°C，製備冰(12 公斤)、NaOH (2 公斤)及二氯甲烷(1.5 升)之混合物並在激烈攪拌下加入反應混合物內，將液層分離，將水層用每次 1 升二氯甲烷萃取 3 次，並將合併的有機層
 5 經由 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮，得到 510 克之 4-胺基苯基硫五氟化物之乳黃色結晶粉末，熔點 63-65°C。

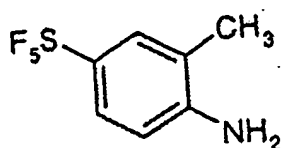
b) 4-胺基-3-溴苯基硫五氟化物



10

將 4-胺基苯基硫五氟化物(510 克，2.327 莫耳)溶解在二氯甲烷(7 升)，將溶液冷卻至 5°C 並攪拌，用冰冷卻下分成數次加入 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(326 克，1.14 莫耳)使內部溫度保持在 3-8°C (約 1 小時)，隨後，在無
 15 外部冷卻下將混合物攪拌 1 小時並使其溫熱至室溫，將混合物經由矽膠床(體積約 1 升)過濾並用二氯甲烷(5.5 升)清洗，並將過濾液在真空下濃縮，得到約 700 克紅棕色結晶物質，將其溶解在 60°C 之正庚烷(600 毫升)並在 4°C 之冰箱內結晶，吸氣過濾後得到 590 克(85%)之 4-胺基-3-溴苯基
 20 硫五氟化物之棕色結晶，熔點 59-59.5°C。

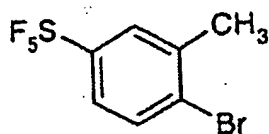
c) 4-胺基-3-甲基苯基硫五氟化物



將 Cs_2CO_3 (794 克, 2.7 莫耳)、二甲氧基乙烷(2 升)、水(300 毫升)及三甲基硼烷(在 THF 之 50% 溶液, 225 克, 0.9 莫耳)之混合物加熱至 70°C , 在 2 小時內逐滴加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37 克, 45 毫莫耳)及 4-胺基-3-溴苯基硫五
 5 氟化物(270 克, 0.9 莫耳)在二甲氧基乙烷(400 毫升)之溶液並將反應混合物加熱至迴流, 隨後將其迴流加熱 3 小時並冷卻至室溫, 用 MTB (500 毫升)稀釋, 經由矽膠管柱(14x7 公分, 70-200 微米)過濾並用 MTB (2500 毫升)清洗, 將過
 10 濾液在減壓下濃縮, 得到 490 克黑色半結晶物質並進行蒸汽蒸餾, 總共收集 5.5 升濃縮物, 從其中分離產物之結晶, 將濃縮物用 MTB 萃取 3 次, 並將合併的有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮, 得到 4-胺基-3-甲基苯基硫五氟化物 (181 克, 76%)之無色結晶, 熔點 $65-66^\circ\text{C}$ 。

d) 4-溴-3-甲基苯基硫五氟化物

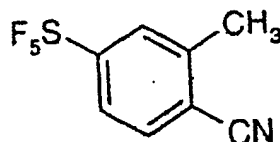
15



將亞硝酸第三丁酯(90%, 37 毫升, 280 毫莫耳)及 CuBr_2 (35.8 克, 160 毫莫耳)在乙腈(260 毫升)之混合物冷卻至 5°C ,
 20 在攪拌並用冰冷卻下, 在 $5-8^\circ\text{C}$ 及 1 小時內逐滴加入 4-胺基-3-甲基苯基硫五氟化物(30.9 克, 132.5 毫莫耳)在 MTB (140 毫升)之溶液, 約 2 分鐘後開始釋放氮氣, 然後在攪拌下使混合物在 1 小時內溫熱至室溫, 加入冰(250 克)、26% NH_3 水溶液(50 毫升)及 MTB (250 毫升)之混合物, 並將混合物

攪拌 10 分鐘，將液層分離，將水層用 MTB (每次 150 毫升) 萃取 3 次，並將合併的有機層與 400 毫升水搖動一次，經由 Na_2SO_4 乾燥並將有機層蒸發，得到 39 克之 4-溴-3-甲基苯基硫五氟化物之紅棕色油，其混含 8 莫耳%之 4,5-二溴-3-甲基苯基硫五氟化物，但是不再純化而使用，根據 90% 純度之產量是 89%。

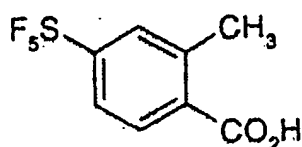
e) 4-氟基-3-甲基苯基硫五氟化物



將 4-溴-3-甲基苯基硫五氟化物(136.4 克，80%，0.367 莫耳)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (72.8 克，0.62 莫耳)及 Zn 粉(7.2 克，0.11 莫耳)在二甲基乙醯胺(900 毫升)及水(40 毫升)之混合物先加入並用氮氣沖提，在攪拌下加熱至 125°C ，加入 PdCl_2 (dppf)· CH_2Cl_2 (32.7 克，40 毫莫耳)，在 125°C 攪拌 1 小時後，再度加入 PdCl_2 (dppf)· CH_2Cl_2 (16.3 克，20 毫莫耳)及 Zn 粉(3.6 克，55 毫莫耳)並在 125°C 持續攪拌 2 小時，隨後，將混合物冷卻至室溫，用正庚烷(400 毫升)稀釋並在激烈攪拌下加入 5N NH_4Cl 水溶液(250 毫升)及水(450 毫升)經 15 分鐘，在吸氣下將混合物經由矽藻土層過濾，將液層分離，將水層用正庚烷 (200 毫升)萃取 3 次，並將合併的有機層與水(450 毫升)搖動，經由 MgSO_4 乾燥並在減壓下濃縮，將所得的黑色殘留物溶解在 200 毫升正庚烷，過濾並再度在減壓下濃縮，得到 78 克深棕色液體，在矽膠管柱(7x55

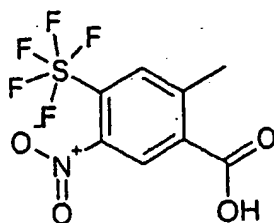
公分，60-200 微米，4:1 至 3:2 正庚烷/二氯甲烷)經由層析法純化，得到的第一個流洗份是 6.5 克之 4-溴-3-甲基苯基硫五氟化物(反應物)之黃色液體，且隨後是 71.1 克(80%)之 4-氟基-3-甲基苯基硫五氟化物之乳黃色油。

5 f) 2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸



將 4-氟基-3-甲基苯基硫五氟化物(41.2 克, 169.4 莫耳)、
 10 NaOH(20.4 克, 510 毫莫耳)及水(60 毫升)在乙二醇(160 毫升)之混合物加熱至 130°C 並在此溫度攪拌 4 小時，然後使其冷卻至室溫並用 MTB (150 毫升)及水(250 毫升)稀釋，並用吸氣將混合物過濾，將過濾液之液層分離，並將水層用濃 HCl 水溶液酸化，吸氣將沈澱的固體過濾，得到 41.1 克
 15 (93%)之 2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸之無色結晶，熔點 138-139°C。

g) 2-甲基-5-硝基-4-五氟硫烷基苯甲酸



20 將 6.0 克之 2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸溶解在 60 毫升 90% HNO₃ 水溶液中，並在室溫下逐滴加入 6 毫升 96% H₂SO₄，將混合物在室溫下放置 28 小時，然後倒在 300 克冰上，加入 300 毫升水，將混合物攪拌 1 小時後將產物過

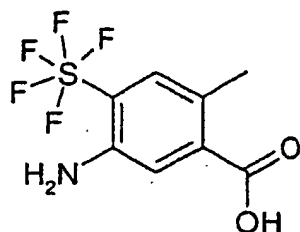
濾，將乳黃色固體在空氣中乾燥後得到 6.5 克，熔點 218-220°C。

R_f (DIP/2% HOAc) = 0.27

MS (ES^-): 306

h) 5-胺基-2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸

5



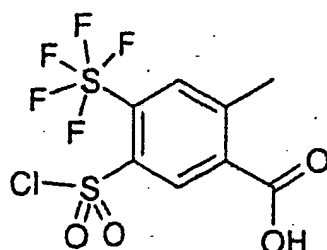
將 6.5 克之 2-甲基-5-硝基-4-五氟硫烷基苯甲酸溶解在 100 毫升 MeOH 及 20 毫升 HOAc 中，並加入 500 毫克 10% Pd/C，在大氣壓力之氫氣及室溫下氫化 20 小時，反應不完全並因此在 6 巴之氫氣及室溫下繼續氫化 48 小時，將觸媒過濾並在真空將溶劑去除，得到 5.7 克乳灰色固體，熔點 187-189°C。

15 R_f (DIP/2% HOAc) = 0.23

MS (ES^-): 276

i) 5-氯磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸

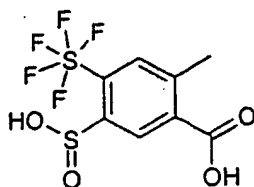
20



將 1.0 克之 5-胺基-2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸溶解在 30 毫升 HOAc 中，並加入 30 克冰及 30 毫升 HCl 飽和水溶液，然後在 0°C 下，逐滴加入 274 毫克之 $NaNO_2$ 在 1 毫升

水中的溶液歷經 1 分鐘，將混合物在 0°C 攪拌 15 分鐘，然後將所得的懸浮液逐份添加至 6.1 毫克 CuCl 及 61.5 毫克 CuCl₂ x 2H₂O 在 30 毫升 SO₂ 在 HOAc 的飽和溶液中的溶液，大將混合物在 0°C 攪拌 1 小時後在室溫攪拌 1 小時，隨後將反應混合物用乙醚(每次 200 毫升)萃取 3 次，使用 MgSO₄ 乾燥，在真空將揮發物質去除，得到 1.3 克產物並立即進一步反應。

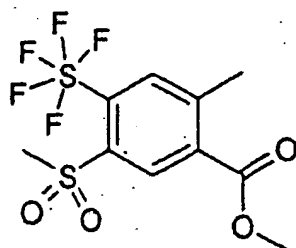
k) 2-甲基-5-亞磺基-4-五氟硫烷基苯甲酸



將 1.2 克之 5-氯磺基-2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸逐份添加至 4.2 克 Na₂SO₃ 在 50 毫升水中並加熱至 70°C 之溶液，並且在過程中用 2N NaOH 水溶液將溶液之 pH 保持在 pH=9 及 pH=11，將混合物在 70°C 攪拌 20 分鐘，冷卻至室溫並用 HCl 水溶液調整至 pH=1-2，將混合物在室溫放置 16 小時後將產物過濾並在真空乾燥，得到 1.0 克白色固體，熔點 288-290°C(分解)。

20 R_f (EA/MeOH 1:1) = 0.52

l) 5-甲磺基-2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸甲酯



將 1.0 克之 2-甲基-5-亞磺基-4-五氟硫烷基苯甲酸懸浮在 10 毫升水中，並加入 3.1 毫升 2N NaOH 水溶液(酚酞：鹼性)，在真空將水去除並用甲苯(每次 20 毫升)共同蒸發兩次，然後將二鈉鹽溶解在 40 毫升無水 DMF，加入 0.69 毫升甲基碘後，最初在 60°C 攪拌 4 小時且隨後在室溫攪拌 15 小時，將反應混合物倒入 100 毫升水中並吸氣過濾第一部份之產物(500 毫克)，用 HCl 水溶液調整至 pH=2 並用 EA (每次 30 毫升)萃取 3 次，使用 MgSO₄ 乾燥，在真空將溶劑去除，用 DIP 在矽膠上層析，另外得到 460 毫克白色結晶，
 10 熔點 127°C。

$R_f(\text{DIP}) = 0.36$

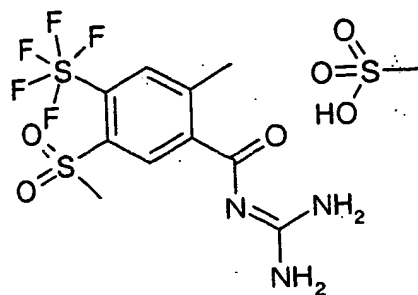
m) N-(5-甲磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基-苯甲醯基)胍

將 0.70 克之氯化胍及 0.68 克之 KotBu 在 20 毫升無水 DMF 中在室溫攪拌 30 分鐘，然後將此懸浮液添加至 0.43 克之 5-甲磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基苯甲酸甲酯並在室溫攪拌 16 小時，然後將反應混合物倒入 200 毫升水中，用 HCl 水溶液調整至 pH=8 並用 EA (每次 100 毫升)萃取 3 次，使用 MgSO₄ 乾燥，在真空將溶劑去除，將殘留物懸浮在 5 毫升 CH₂Cl₂ 並將產物過濾，得到 190 毫克無色結晶，
 15
 20 254-256°C。

$R_f(\text{EA}) = 0.22$

MS (ES⁺): 382

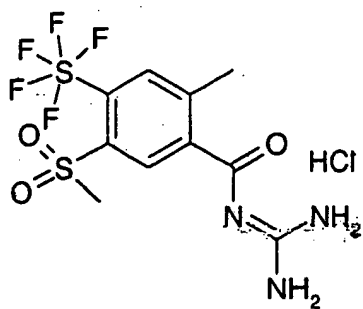
實例 2：N-(5-甲磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基-苯甲醯基)胍
 甲磺酸鹽



5

將 9.3 克實例 1 之標題化合物懸浮在 100 毫升水中並加入 2.3 克甲磺酸在 10 毫升水中的溶液，隨後將混合物在室溫攪拌 30 分鐘後在減壓下將水去除而得到 11.7 克之甲磺酸鹽，隨後將其從 110 毫升水中再結晶而得到 10.0 克之 N-(5-甲磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基-苯甲醯基)胍甲磺酸鹽白色結晶，熔點 230°C。

實例 3：N-(5-甲磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基-苯甲醯基)胍鹽酸鹽



15

將 300 毫克實例 2 之標題化合物懸浮在 50 毫升 Na₂CO₃ 飽和水溶液中並用 EA (每次 40 毫升)萃取 2 次，隨後將 EA 層經由 MgSO₄ 乾燥，在真空將溶劑去除，將殘留物溶解在 10 毫升 MeOH 並與 2 毫升之 10% HCl 水溶液混合，在減壓下將揮發物去除，留下 230 毫克之白色結晶，熔點 276-278°C。

測定 NHE 抑制作用

NHE-1 抑制作用之抑制濃度 IC_{50} 測定如下：

NHE-1 抑制作用之 IC_{50} 是在 FLIPR 測試法中經由測量表達人類 NHE-1 的轉染細胞系之 pH_i 恢復而測定。

5 在具有黑色壁面的 96-槽微量滴定培養皿及透明底部之 FLIPR (螢光成像培養皿讀取機)進行測試法，在前一天及在~25000 個細胞/槽之密度下植入表達不同 NHE 副型之轉染的細胞系(因為突變及隨後選擇之結果，親代細胞系 LAP-1 顯示沒有內生性 NHE 活性)。

10 轉染細胞之生長介質(Iscove+10%牛犢血清)另外含 G418 作為選擇抗生素以便保證轉染序列之存在。

取出生長介質並在每槽中加入 100 微升負荷緩衝液(5 微莫耳濃度 BCECF-AM [2',7'-雙(羧乙基)-5-(及-6-)羧基螢光素乙醯氧基甲酯]在 20 毫莫耳濃度 NH_4Cl 、115 毫莫耳濃度膽鹼氯、1 毫莫耳濃度 $MgCl_2$ 、1 毫莫耳濃度 $CaCl_2$ 、5 毫莫耳濃度 KCl 、20 毫莫耳濃度 HEPES、5 毫莫耳濃度葡萄糖；pH 7.4 [用 KOH 調整])而開始實際測試，然後將細胞在 37°C 孵育 20 分鐘，此孵育導致使細胞負荷螢光染料其螢光強度決定在 pH_i ，並用 NH_4Cl 使細胞稍微鹼性。

20 作為酯之非螢光染料前驅物 BCECF-AM 是可穿透細胞膜，實際染料 BCECF 無法穿透細胞膜但是經由酯酶在細胞內釋出。

孵育 20 分鐘後，將含 NH_4Cl 及自由態 BCECF-AM 之負荷緩衝液經由在細胞清洗器(Tecan Columbus)中，在各情

形下用 400 微升清洗緩衝液(133.8 毫莫耳濃度膽鹼氯、4.7 毫莫耳濃度 KCl、1.25 毫莫耳濃度 MgCl_2 、1.25 毫莫耳濃度 CaCl_2 、0.97 毫莫耳濃度 K_2HPO_4 、0.23 毫莫耳濃度 KH_2PO_4 、5 毫莫耳濃度 HEPES、5 毫莫耳濃度葡萄糖；pH 7.4 [用 KOH 調整])清洗 3 次而去除，留在槽內之殘留物體積是 90 微升(可能是 50-125 微升)，此清洗步驟去除自由態 BCECF-AM，由於去除外部 NH_4^+ 離子之結果，導致細胞內酸化($\sim\text{pH}_i$ 6.3-6.4)。

因為細胞內 NH_4^+ 與 NH_3 及 H^+ 之平衡經由去除細胞內 NH_4^+ 及經由隨後經由細胞膜立即通過 NH_3 而破壞，清洗步驟導致 H^+ 留在細胞內部，其系細胞內酸化之原因，如果其持續夠久，此可最終導致細胞死亡。

此時重要的是清洗緩衝液不含鈉(<1 毫莫耳濃度)，因為細胞外鈉離子可經由複製的 NHE 異構形之活性而導致立即恢復 pH_i ，同樣重要的是使用的全部緩衝液(負荷緩衝液、清洗緩衝液、恢復緩衝液)不含任何 HCO_3^- 離子，因為存在碳酸氫鹽將導致存在於親代 LAP-1 細胞系中的干擾性碳酸氫鹽依賴型 pH_i 調節系統之活化。

然後(酸化後經 20 分鐘)將含酸化細胞的微量滴定培養皿轉移至 FLIPR，在 FLIPR 中，細胞內的螢光染料經由從氬雷射產生的波長是 488 奈米之光激發，選擇測量參數(雷射功率、照明時間及包含在 FLIPR 中的 CCD 相機之開口)，使得每槽之平均螢光訊號是介於 30000 及 35000 相對螢光單元。

FLIPR 中的實際測量是在軟體控制下每 2 秒經由 CCD 相機照相而開始，10 秒後，經由裝在 FLIPR 中的 96-槽移液管加入 90 微升恢復緩衝液(133.8 毫莫耳濃度 NaCl、4.7 毫莫耳濃度 KCl、1.25 毫莫耳濃度 MgCl₂、1.25 毫莫耳濃度 CaCl₂、0.97 毫莫耳濃度 K₂HPO₄、0.23 毫莫耳濃度 KH₂PO₄、10 毫莫耳濃度 HEPES、5 毫莫耳濃度葡萄糖；pH 7.4 [用 NaOH 調整])而開始細胞內 pH 之恢復。

正對照組槽(100%NHE 活性)是加入純恢復緩衝液，而負對照組(0% NHE 活性)是接受清洗緩衝液，含兩倍測試物質濃度之恢復緩衝液添加至全部其他槽，在 60 次測量(2 分鐘)後停止在 FLIPR 中測量。

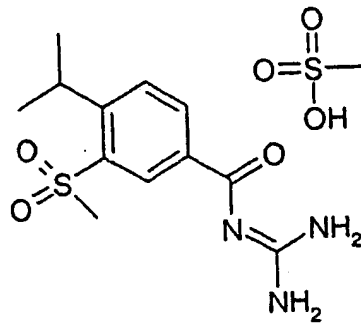
原始數據輸出至 ActivityBase 程式，此程式先計算各測試物質濃度之 NHE 活性，並從這些計算物質之 IC₅₀ 值，因為 pHi 恢復過程在實驗中並非線性，由於在較高 pHi 值下降低 NHE 活性而在結束時下降，重要的是選擇其中正對照組的螢光增加是線性的部份評估測量值。

實例	NHE1 抑制作用 IC ₅₀ [毫微莫耳濃度]
1	49

活體內藥物動力學-“在一個方法中的 n (n in one method)”之情形

暴露數據及分布體積根據特徵藥物動力學術據測定如下：

將本發明實例 1 之 NHE-1 抑制劑、及作為參考物質之下式已知 NHE-1 抑制劑加瑞普(cariporide)



5

溶解在水性、稍微酸性之介質(水, pH 4, 用 1M 氫氯酸調整), 在此方法下製備的水性調製物之濃度是約 1.5 毫克各物質每 1 克溶液, 經由導管將 10 毫升此調製物以單次大丸劑用藥至禁食雄性小獵犬之頸靜脈(每公斤狗體重之用藥劑量是約 1 毫克各物質), 經 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、8 小時及 24 小時藉由第二個導管取出血液樣本, 在適當的血漿試管內經由在 1000 G 離心, 製備肝素化的血漿。

處理血漿樣本, 且經 HPLC 分離後, 經由 GC/MS 定量, 此方法之高度特異性可以同時定量多種物質, 使用 WinNonlin 電腦程式從濃度-時間圖(見圖 1)可以計算暴露並與已知 NHE-1 參考物質之暴露比較, 因為同一時間在相同動物測量不同的物質, 結果是化合物之實際比較, 分布之體積可以排序。

20

化合物	分布體積 [升/公斤之狗體中]
實例 1	1.67
參考物質 加瑞普	2.94

從圖 1 之濃度-時間圖，明顯證明本發明化合物是較長時間停留在血液中且因此暴露是約 2-3 倍大於參考物質加瑞普，經 24 小時後在血漿中無法再偵測得到加瑞普。

圖中的字幕及符號如下：

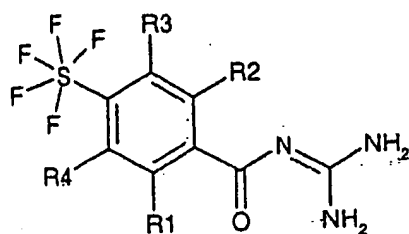
5 圖 1. 在各情形下用藥約 1 毫克/公斤之實例 1 化合物及加瑞普後，狗血漿中的濃度-時間圖。

y 軸：血漿中測量的化合物之濃度(微克/毫升)

x 軸：時間(小時)

五、中文發明摘要：

本發明係關於式 I 之五氟硫烷基苯甲醯基胍類化合物



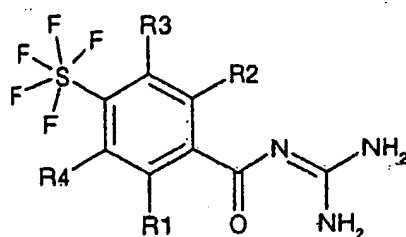
I

其中 R1 至 R4 各是根據申請專利範圍中之定義，其合適例
如作為含心臟保護成份之抗心律不整藥劑用於預防梗塞形
成及治療梗塞以及用於治療心絞痛。

其也可預防性抑制與發生缺血誘發的傷害相關的病理
生理歷程，尤其是在引起缺血誘發的心律不整。

六、英文發明摘要：

Pentafluorosulfanylbenzoylguanidines of the formula I

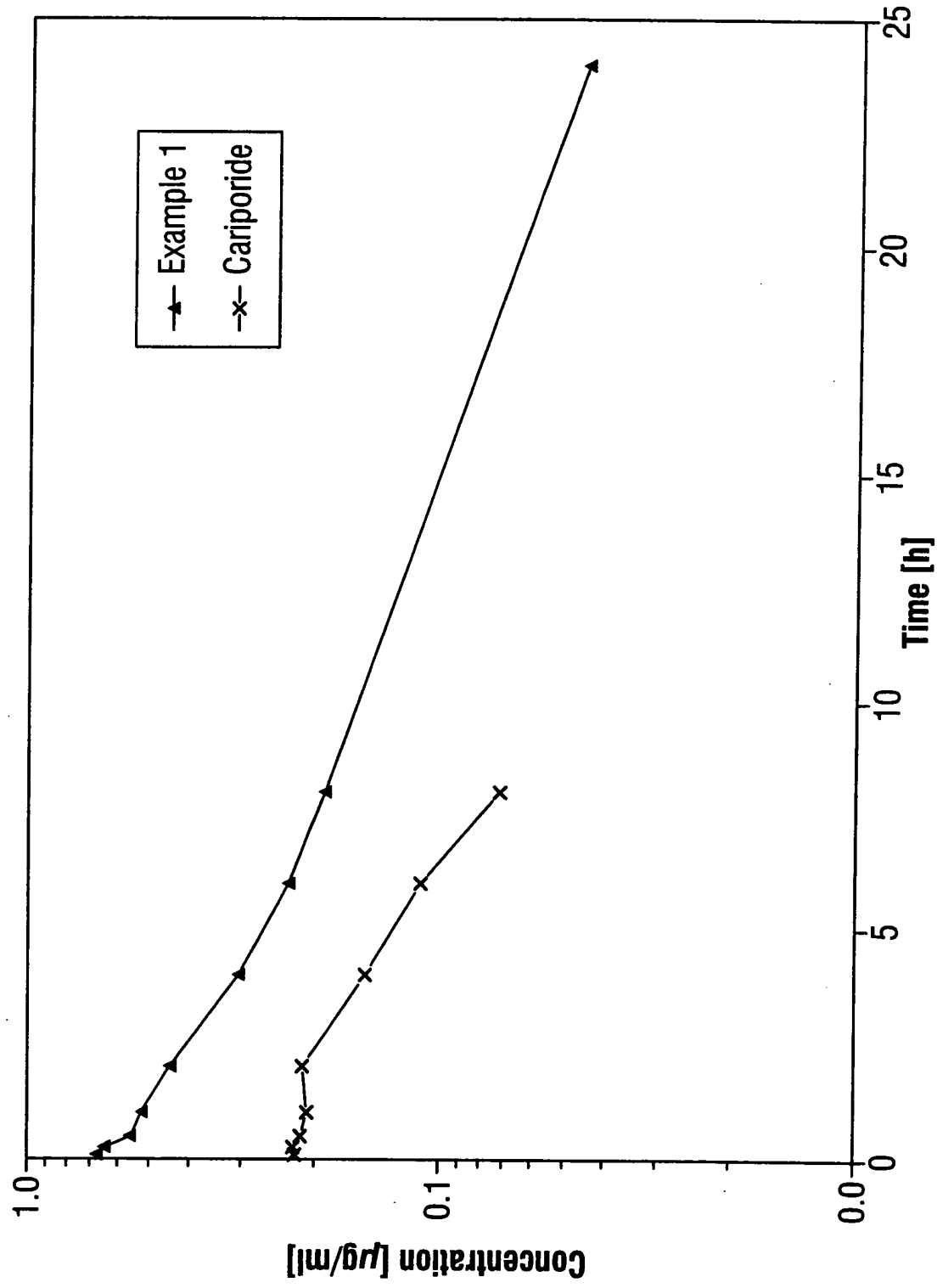


I

in which R1 to R4 have the meanings stated in the claims, are suitable, for example, as antiarrhythmic medicaments with a cardioprotective component for the prophylaxis of infarction and treatment of infarction and for the treatment of angina pectoris.

They also inhibit preventively the pathophysiological processes associated with the development of ischemia-induced damage, especially in the triggering of ischemia-induced cardiac arrhythmias.

圖 1



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。無

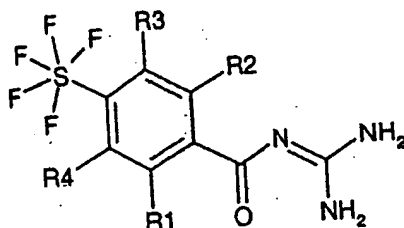
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

15 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93134390

※申請日期：93.11.11

※IPC 分類：

C07C 279/22 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 9/06, 9/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

五氟硫烷基苯甲醯基胍類化合物，其製法，其作為醫藥品或診斷助劑之用途，以及含其之醫藥品

PENTAFLUOROSULFANYLBENZOYLGUANIDINES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, THEIR USE AS MEDICAMENT OR DIAGNOSTIC AID, AND MEDICAMENT COMPRISING THEM

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 魏麥可/WEIN, ELMAR-MICHAEL

2. 魯波/RUPP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城 D-65926

D-65926 FRANKFURT AM MAIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共1人)

姓名：(中文/英文)

克里曼/KLEEMANN, HEINZ-WERNER

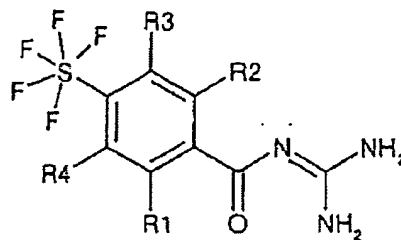
國籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 之化合物：

99年9月7日修正本



1

R1 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、F 或 Cl；

5 R2 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或 F；

R3 是氧或 -SO₂CH₃；

R4 是氫、F 或 -SO₂CH₃；

及其藥學上可接受的鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中意義是：

10 R1 是氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、F 或 Cl；

R2 是氫或 F；

R3 是 -SO₂CH₃；

R4 是氫或 F；

及其藥學上可接受的鹽類。

15 3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中意義是：

R1 是氫或含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基；

R2 是氫或 F；

R3 是 -SO₂CH₃；

20 R4 是氫或 F；

及其藥學上可接受的鹽類。

4. 根據申請專利範圍第 1、2 及 3 項一或多項之式 I 化合物，其中意義是：

R1 是氫；

- 5 R2 是氫或 F；

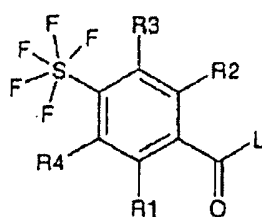
R3 是 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ；

R4 是氫或 F；

及其藥學上可接受的鹽類。

- 10 5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項任一項之式 I 化合物，其係選自：N-(5-甲磺醯基-2-甲基-4-五氟硫烷基-苯甲醯基)脲，及其藥學上可接受的鹽類。

6. 一種用於製備根據申請專利範圍第 1、2、3、4 及 5 項一或多項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之方法，其包括使式 II 化合物與脲反應



II

15

其中 R1 至 R4 具有申請專利範圍第 1 至 4 項說明之意義且 L 是可進行親核性取代之釋離基。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項一或多項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類，其係作為藥劑使用。

8. 一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項一或多項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之用途，其係用於製備藥劑供治療急性或慢性傷害、經由缺血或再灌流事件造成的器官及組織之障礙或間接後遺症、用於治療或預防心律不整、威脅生命的心臟心室纖維化、心肌梗塞、心絞痛、用於治療或預防心臟之缺血狀態、末梢及中樞神經系統之缺血狀態或中風或末梢器官及組織之缺血狀態、用於治療中風之狀態、其中細胞增生代表原發性或繼發性原因之疾病、血栓、內皮功能障礙引起的障礙、用於治療或預防心臟衰竭或充血性心臟衰竭、及用於外科手術及器官移植、用於保存及儲存用於手術過程之移植物、用於導流手術、用於心臟驟停後之復甦、用於治療及減少甲狀腺毒症中的心臟毒性效應或用於生產診斷輔劑。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之用途，其係結合心臟毒性或細胞毒性的藥劑或活性成份用於製備降低的心臟毒性及細胞毒性性質之藥劑。
10. 根據申請專利範圍第 8 項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之用途，其係用於製造藥劑用於治療急性或慢性傷害、經由缺血或再灌流事件造成的器官及組織之障礙或間接後遺症。
11. 根據申請專利範圍第 8 項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之用途，其係用於製造藥劑用於治療威脅生

命的心臟心室纖維化。

12. 根據申請專利範圍第 8 項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類之用途，其係用於製造藥劑用於治療心臟衰竭或充血性心臟衰竭。
- 5 13. 一種供人類、動物及植物保護使用之藥劑，其含有效量根據申請專利範圍第 1 至 5 項一或多項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受的鹽類，以及藥學上可接受的載劑及添加劑。