

申請日期： 92.1.30	IPC分類
申請案號： 92102087	C07D335/10; A61K31/382; A61P9/00

(以上各欄由本局填註)

# 發明專利說明書

200404792

一、 發明名稱	中文	二氫硫雜菲羰基胍，製備其之方法，其作為藥物或診斷之用途，及包含其之藥物
	英文	Dihydrothiaphenanthrenecarbonylguanidines, process for their preparation, their use as medicament or diagnostic aid, and medicament comprising them
二、 發明人 (共2人)	姓名 (中文)	1. 克林曼 2. 貝彼德
	姓名 (英文)	1. Heinz-Werner Kleemann 2. Peter Below
	國籍 (中英文)	1. 2.
	住居所 (中文)	1. 德國畢斯可市曼街29號 2. 德國法蘭克福市渥克林路62號
	住居所 (英文)	1. Mainstraße 29, 65474 Bischofsheim, Germany 2. Volklinger Weg 62, 60529 Frankfurt, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 德國阿凡提斯藥品德意志有限公司
	名稱或姓名 (英文)	1. Aventis Pharma Deutschland GmbH
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國法蘭克福城伯洛格街50號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Bruningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
	代表人 (中文)	1. 吉瑪斯 2. 費漢根
	代表人 (英文)	1. Markus Jacobi 2. Hans-Jurgen Fischer



## 一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
德國 DE	2002/02/07	10204989.0	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

## 三、主

日期：

四、有

寄存國家：

寄存機構：

無

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

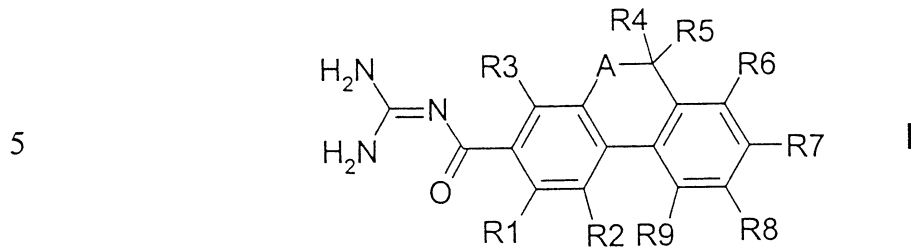
無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

## 五、發明說明(1)

本發明係關於式 I 之二氫硫雜菲羰基胍類



其中

R(1)與 R(3)

- 10 分別獨立地為氫，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷基，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷氧基，氟，氯，溴，碘，CN，NR(10)R(11)， $-O_p-(CH_2)_n-(CF_2)_x-CF_3$  或  $-(SO_m)_p-(CH_2)_n-(CF_2)_x-CF_3$ ；

R(10)R(11)

- 15 分別獨立地為氫，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷基或  $-(CH_2)_n-(CF_2)_x-CF_3$ ；

m 0, 1 或 2;

n 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6;

x 與 p

- 20 分別獨立地為 0 或 1;

R(2) 氫，氟，氯，溴，碘，CN，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷基，甲氧基，具 3, 4, 5, 7 或 8 個碳原子之環烷基，

R(4)與 R(5)

## 五、發明說明(2)

分別獨立地為氫，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷基；

R(6), R(7), R(8)與 R(9)

5 分別獨立地為氫，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷基；具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷氧基，氟，氯，溴，碘，CN，NR(12)R(13)， $-O_q-(CH_2)_r-(CF_2)_s-CF_3$  或  $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-(CF_2)_v-CF_3$ ；

R(12)與 R(13)

10 分別獨立地為氫，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷基；

w 0, 1 或 2；

r 與 u

0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6；

q, s, t 與 v

15 分別獨立地為 0 或 1；

或

R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)

一起與攜載它們之苯基環為萘環系；

A -S-, -SO-或 -SO<sub>2</sub>-

20 以及其藥學適當的鹽類。

較佳的式 I 化合物其中各基的含義為：

R(1)與 R(3)

分別獨立地為氫，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，

## 五、發明說明 (3)

氟，氯，CN，NR(10)R(11)， $-O_p-(CH_2)_n-CF_3$  或  $-(SO_m)_p-(CH_2)_n-CF_3$ ；

R(10)與 R(11)

分別獨立地為氫，甲基，乙基或 $-CH_2-CF_3$ ；

5 m 0，1 或 2；

n 0，1，2 或 3；

p 分別獨立地為 0 或 1；

R(2) 氫，氟，氯，CN，具 1，2，3 或 4 個碳原子之烷基，甲氧基，具 3，4，5 或 6 個碳原子之環烷基，

10 R(4)與 R(5)

分別獨立地為氫，甲基或乙基；

R(6)，R(7)，R(8)與 R(9)

分別獨立地為氫，具 1，2，3 或 4 個碳原子之烷基；甲氧基，乙氧基，氟，氯，CN，

15 NR(12)R(13)， $-O_q-(CH_2)_r-CF_3$  或  $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-CF_3$ ；

R(12)與 R(13)

分別獨立地為氫，甲基或乙基；

w 0，1 或 2；

20 r 與 u

0，1，2 或 3；

q 與 t

分別獨立地為 0 或 1；

或

## 五、發明說明(4)

R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)

一起與攜載它們之苯基環為萘環系；

A -S-, -SO-或-SO<sub>2</sub>-

以及其藥學適當的鹽類。

5

特別佳的式 I 化合物其中各基的含義為：

R(1)

氫，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，氟，氯，

NR(10)R(11)，-O<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>m</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

10 CF<sub>3</sub>；

R(10)R(11)

分別獨立地為氫，甲基，乙基或-CH<sub>2</sub>-

CF<sub>3</sub>；

m 0, 1 或 2;

15 n, p 分別獨立地為 0 或 1；

R(2) 氫，氟，氯，甲基，具 3, 4, 5 或 6 個碳原子之環  
烷基，

R(3), R(4)與 R(5)

氫；

20 R(6), R(7), R(8)與 R(9)

分別獨立地為氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氟，

氯，NR(12)R(13)，-O<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>w</sub>)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-

CF<sub>3</sub>；

R(12)與 R(13)

## 五、發明說明 (5)

分別獨立地為氫，甲基或乙基；

w 0, 1 或 2；

q, r, t 與 u

分別獨立地為 0 或 1；

5 或

R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)

一起與攜載它們之苯基環為萘環系；

A -S-, -SO-或-SO<sub>2</sub>-

以及其藥學適當的鹽類。

10

極佳的式 I 化合物其中各基的含義為：

R(1)

氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氟，NR(10)R(11)，  
O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>m</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>；

15

R(10)與 R(11)

分別獨立地為氫，甲基，乙基或-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>；

m 0, 1 或 2；

p 0 或 1；

R(2) 氫，氟，氯或甲基；

20 R(3)，R(4)與 R(5)

氫；

R(6)，R(7)，R(8)與 R(9)

分別獨立地為氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氟，  
氯，-O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>w</sub>)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CF<sub>3</sub>；

## 五、發明說明(6)

w 0, 1 或 2;

t 與 u

分別獨立地為 0 或 1;

或

- 5 R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)  
一起與攜載它們之苯基環為萘環系;

A -SO<sub>2</sub>-

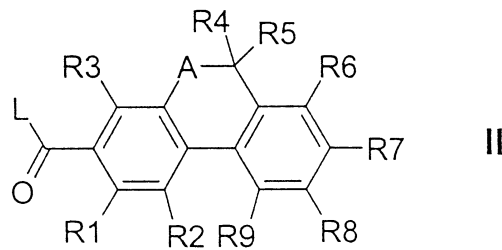
以及其藥學適當的鹽類。

- 10 式 I 的化合物可帶有適當的取代基而呈現立體異構物  
型，如果式 I 化合物含有一個或多個不對稱中心，這些可  
分別獨立地，為 S 構型或 R 構型，所有可能的異構物，例  
如鏡像物或非對映立體異構物，以及兩種或多種立體異構  
性型式之混合物，例如鏡像物及/或非對映立體異構物以  
15 任一比例混合之混合物，均被涵蓋於本發明，故，例如屬  
於本發明的鏡像物，可為呈鏡像純態物，包括左旋與右旋  
對映體，以及兩種對映體以各種比例混合之混合物，或是  
呈消旋異構物存在者，個別的立體異構物有需要時可藉由  
傳統的方法予以分劃分離而得或是藉由立體選擇性合成法  
20 合成，如果出現可移動的氫原子，本發明也涵蓋所有式 I  
化合物之互變型物。

所指稱的烷基可以是直鏈型或支鏈型者，本發明更關  
於製備式 I 化合物的方法，其係包括以胍與式 II 的化合物  
反應

## 五、發明說明 (7)

5



其中 R(1)至 R(9)與 A 具有前述的含義，而 L 是一種易於進行親核性取代反應之釋離基。

10 其中 L 為一種烷氧基(宜為甲氧基)，苯氧基，苯硫基，甲硫基，2-吡啶基硫基，氮雜環(宜為 1-咪唑基)之式 II 的經活化的酸衍生物類，宜以已知的方法得自下述的羰基氯化物類(式 II，L=Cl)，其可藉由已知的方法製自下述的羧酸類(式 II，L=OH)，例如與硫醯氯反應。

15 除了式 II 的羰基氯化物(L=Cl)外，也可藉由已知的方法，直接由下述的苯甲酸衍生物類(式 II，L=OH)製備其他的經活化的酸衍生物類，例如具 L=OCH<sub>3</sub> 之式 II 的甲基酯類，以在甲醇中的氣體 HCl 處理，式 II 的咪唑化物以羰基二咪唑處理[L=1-咪唑基，Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)]，混合的酸酐類 II 於三乙基胺存在下，於惰性溶劑中以 Cl-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 或甲苯磺醯基氯處理，以及以二環己基碳二醯胺(DCC)或以 O-[(羰基(乙氧基羰基)亞甲基)胺基]-1, 1, 3, 3-四甲基鎘四氟硼酸酯("TOTU")進行苯甲酸之活化 [Proceeding of the 21<sup>st</sup>

20

## 五、發明說明(8)

European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andrew, Escom, Leiden, 1991]。許多適當的用於製備式 II 之活化的羧酸衍生物被指明於 J. March, Advanced Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, 1985), page 350, 指出了文獻之出處。

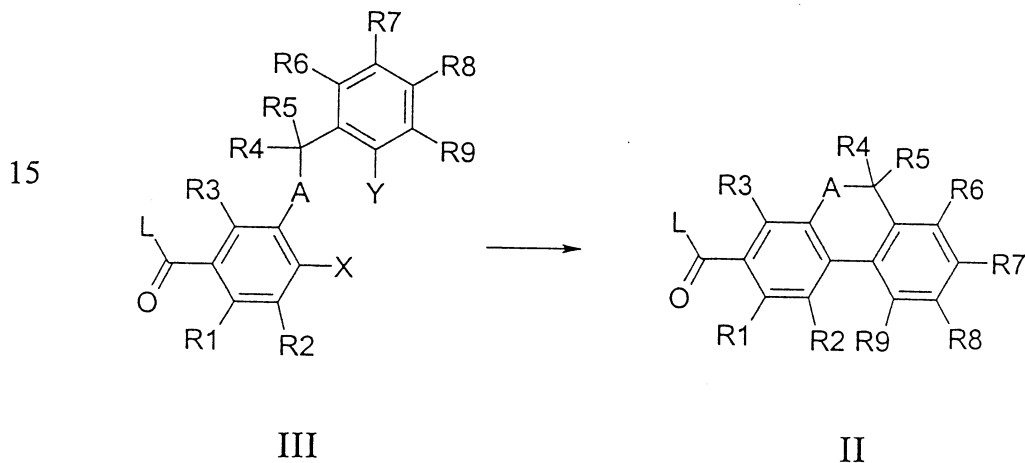
式 II 的活化的羧酸衍生物與胍之反應，係以已知的方法，在質子或非質子性但為惰性有機溶劑中進行，經證明適於進行苯甲酸甲酯(II, L=OMe)與胍基甲醇之反應者為異丙醇或 THF, 反應溫度為自 20°C 至這些溶劑的沸點，大部分的式 II 化合物與無鹽的胍之反應宜於非質子惰性溶劑類(例如 THF, 二甲氧基乙烷, 二噁烷)中進行，然而，如果是使用像是 NaOH 之鹼時，式 II 化合物與胍之反應也可使用水做為溶劑。

當 L 為 Cl 時，宜加入酸掃除劑，例如過量的胍，用於結合反應產生的氫鹵酸。

組合二氫硫雜菲羧酸結構宜從適當的經取代之苯甲基磺烷基類、苯基甲烷亞磺烷基類或苯基甲烷磺醯基類開始，主要係使之發生所知之分子內的芳基-芳基偶合反應(見 Chem. Rev. 95 (7), 2457 (1995)或"金屬-催化的交聯偶合反應", Diederich, Francois; Stang, Peter J.; Editors Germany (1998) Publisher: (Wiley-VCH, Weinheim, Germany), 517)或 Tetrahedron (1998), 54(3/4), 263), 以適當的芳基鹵化物，例如芳基氯化

## 五、發明說明 (9)

物，芳基溴化物，芳基碘化物，或與適當的芳基酯，例如芳基甲磺酸酯或芳基三氟甲磺酸酯，與硼酸的偶合為較佳者，在這些情況，硼酸官能被引入苯甲基與苯甲酸反應劑兩者中，也為特佳地是使用雙(頻哪醇基)二硼，如揭露於  
 5 Tetrahedron Lett. (1997), 38(22), 3841-3844 中者，式 III 代表這樣的起始材料，其中 R(1)至 R(9)與 A 及 L 具有如所述的含義，且 X 與 Y 各為鹵素或 -O-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 -O-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 之基，較佳的催化性金屬為鈮，特別是其錯合物 Pd(dppf)<sub>2</sub>，反應是於偶極性非質子溶劑(宜為 DMF 或  
 10 DMA)中，在介於 0°C 與溶劑的沸點溫度間(宜為介於 40°C 與 120°C 間)進行。



20

式 III 的衍生物宜製自 3-氫硫基苯甲酸衍生物或由式 IV 的 3-亞硫基苯甲酸衍生物與式 V 的經活化之苯甲基衍生物反應製之：



## 五、發明說明 (11)

適於作為具保護心臟組分的抗節律不整藥物，供預防梗塞及治療梗塞，以及供治療心絞痛，且它們也以預防的方式，抑制或大大減少缺血-引起的傷害之發展所造成的病理生理的過程，尤其是用於抑制缺血-引發的心臟之節律不整症，由於其具有對抗病理的缺氧與缺血狀態之保護效果，本發明的式 I 化合物，因其細胞內的  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換機制的抑制作用，可作為藥物供治療所有因缺血或原發或續發性引發的疾病所誘發之急性的或慢性的傷害，使其可作為藥物之用途，供外科手術使用，例如於器官移植時，此化合物可先被用於保護予者器官，並於摘下期間，保護摘下的器官(例如以生理浴液處理或儲存期間)，以及於轉移至受者器官系統期間；當進行血管造形(例如心血管與周圍血管)外科手術時，此化合物同樣為具保護效果的有價值的藥物，根據其對抗缺血引起的傷害之保護效果，此化合物也適於作為一種藥物，供治療神經系統(尤其是 CNS)之缺血症，例如供治療中風或腦水腫，此外，本發明的式 I 化合物同樣適於供各類型休克的治療，例如過敏性，心臟性，血容積性與細菌性休克，此外，本發明的式 I 化合物對細胞的增殖明顯有很強的抑制效果，例如成纖維細胞的增殖與血管平滑肌細胞的增殖，式 I 化合物因此適於作為有價值的治療劑供治療因細胞增殖為原發的或繼發的原因之疾病，並可因此被作為抗動脈粥瘤硬化劑，預防糖尿病的晚期併發症、癌症、纖維變性病(例如肺纖維變性、肝硬化或腎纖維變性)、器官肥大與增殖(尤其是前列腺增殖

## 五、發明說明 (12)

與前列腺肥大)之藥物。

本發明的化合物為細胞的鈉-質子對輸物( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換物)之有效的抑制劑，此鈉-質子對輸物在無數的疾病(原發性高血壓，動脈硬化，糖尿病等)中也會增加於易於取得供測定的細胞中，例如紅血球，血小板或白血球，本發明的化合物因此適於作為極佳的與簡單的科學工具，例如作為診斷工具供測定與區分特殊的高血壓型，也供鑑別動脈硬化、糖尿病、增生性疾病等等，此外，式 I 的化合物也適於預防性療法供預防高血壓的發展，例如特發性高血壓。

另外也發現，式 I 的化合物對血清脂蛋白有有益的效果，就一般取得的知識所知，血脂質太高，所謂的高脂血症，代表其為動脈粥樣硬化的血管損傷的發展(尤其是冠心病)之危險因子，因此為了預防以及恢復動脈粥樣硬化之損傷，降低升高的血清脂蛋白質就具有格外的重要性，除了減低總血清膽固醇外，尤其重要的是減少此總膽固醇中之特定的致粥瘤的脂質劃分(特別是低密度脂蛋白質(LDL)與極低密度脂蛋白質(VLDL))之比例，乃由於這些脂質劃分代表致粥瘤的危險因子，相對地，對抗冠心病的保護的功能是得自高密度脂蛋白質，因此，高脂血症不但要降低總膽固醇，也特別要降低血清膽固醇中之 VLDL 與 LDL 劃分，目前發現，式 I 的化合物對於降低血清脂質值顯現有價值的治療可利用性，故，它們明顯降低升高的血清 LDL 與 VLDL 濃度，其為，例如增加攝食高膽固醇與

## 五、發明說明 (13)

高脂質的餐食或病理的代謝改變產生(例如與遺傳相關的高脂血症)中可被觀察到者，它們可因此被用於消除致病危險因子而供預防及恢復動脈硬化的損傷，這些不僅包括原發性的高脂血症，也包括續發性的高脂血症，例如，伴

5 隨糖尿病而來者，此外，式 I 的化合物可明顯減少受代謝異常性所誘發的梗塞，特別是明顯的減少誘發的梗塞大小與嚴重性，式 I 化合物更導致有效的保護以對抗異常代謝所引起的內皮損害，此對抗內皮障礙症候的血管保護作用使得式 I 化合物為有價值的藥物，用於預防與治療冠狀血

10 管痙攣、動脈粥瘤產生與動脈粥瘤病、左心室肥大與擴張的心肌病變，以及血栓形成的疾病；所述化合物因此有利地被用於製造一種藥物供治療高膽固醇症；供製造一種藥物供預防動脈粥瘤產生；供製造一種藥物供預防與治療粥瘤更化症；供製造一種藥物供治療因升高的膽固醇值誘發

15 的疾病；供製造一種藥物供預防與治療因內皮的功能障礙引起的疾病；供製造一種藥物供預防與治療動脈粥瘤硬化-引起的高血壓症；供製造一種藥物供預防與治療動脈粥瘤硬化-引起的血栓形成；供製造一種藥物供預防與治療高膽固醇誘發的與內皮的功能障礙誘發的缺血性傷害與

20 缺血後再灌流傷害；供製造一種藥物供預防與治療高膽固醇誘發的與內皮的功能障礙誘發的心臟肥大、心肌病變與充血性心臟衰竭(CHF)；供製造一種藥物供預防與治療高膽固醇誘發的與內皮的功能障礙誘發的冠狀動脈痙攣與心肌梗塞；供製造一種藥物，其係配合併用降血壓物質[宜

## 五、發明說明 (14)

為血管緊縮素轉換酵素(ACE)抑制劑類與血管緊縮素受體拮抗劑類]用於治療上述的疾病類；併用式 I 的 NHE 抑制劑與降脂質活性成分{宜為 HMG-CoA 還原酶抑制劑[例如羅伐斯汀(lovastatin)與普伐斯汀(provastatin)]}，後者具有

5 降脂質的效果，經證明此為提升式 I 的 NHE 抑制劑之降脂質性質並減少活性組成分的使用量之有利組合，本案主張投與式 I 的鈉/質子交換抑制劑類作為創新的藥物供降低升高的脂質值，與併用鈉/質子交換抑制劑類與降血壓藥物及/或具降脂質活性的藥物。

10 本案也主張投與式 I 的鈉/質子交換抑制劑類，與併用鈉/質子交換抑制劑類與降血壓藥物，特別是與 ACE 抑制劑類(例如 ramipril)與血管緊縮素受體拮抗劑類(例如 losartan)，作為一種創新的藥物供治療 CHF。

包含化合物 I 之藥物可經由口服、非經消化道、靜脈

15 內、直腸內或吸入等途徑投與，較佳的投與法要視疾病的特殊顯現而定，式 I 化合物可單獨或與藥學的賦型劑一起被使用於獸醫學與人類醫學上。

適於所要的藥學配方使用的賦型劑類為精於本技藝者依其專業知識所習知者，除了溶劑類、凝膠形成劑類、栓劑基質類、錠劑賦型劑類及其他的活性成分載劑類外，配

20 方中有可能使用，例如，抗氧化劑類，分散劑類，乳化劑類，抑泡劑類，矯味劑類，防腐劑類，助溶劑類或色素類。

供口服使用的劑型下，活性化合物被與適於此目的之

## 五、發明說明 (15)

添加物(例如載劑，助溶劑類或惰性稀釋劑類)混合，並用傳統的方法轉變成適當的劑型，例如錠劑，包衣錠劑，兩片的膠囊劑，水性、酒精性或油質溶液類，可被使用的惰性載劑的實例為阿拉伯膠、二氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、

5 乳糖、葡萄糖或澱粉，尤其是玉米澱粉，製劑可被作成乾或濕的粒劑，適當的油質載劑或溶劑的實例為植物的動物的油質，例如葵花油或魚肝油。

供皮下或靜脈內投與時，活性化合物被配製成溶液、懸浮劑或乳劑，有必要時可加入習用於此目的之物質，例

10 如助溶劑類，乳化劑或其他的賦型劑類，適當的溶劑類之實例為：水，生理食鹽水或醇類，例如，乙醇，丙醇，甘油，糖溶液(例如葡萄糖或甘露糖醇溶液)，或是所提各種溶劑類的混合物。

適當的藥學配方供氣溶液或噴灑劑型式投與者，例如

15 式 I 化合物之活性成分與藥學可接受的溶劑(例如，特別是乙醇或水，或這類溶劑之混合液)配製成的溶液類，懸浮劑類或乳液類，有需要的話，配方也可包含其他的藥學賦型劑類，例如介面活性劑、乳化劑與安定劑、以及一種噴射氣體，這樣的製劑通常含有活性組成分的濃度為約

20 0.1 至 10，特別是約 0.3 至 3%重量計，被投與之式 I 活性組成分的劑量及投與頻率要視所用化合物之潛力與作用持續時間而定，也要看受治療的疾病之本質與嚴重度，與被治療的哺乳類之性別、年齡、體重與個別反應而定，平均而言，對體重約為 75 公斤的患者，式 I 化合物的每日劑

## 五、發明說明 (16)

量為至少 0.001 毫克/公斤，宜為 0.01 毫克/公斤，至多達 10 毫克/公斤，宜為至多達 1 毫克/公斤體重，對疾病的急性歷程下，例如在遭遇心肌梗塞後之即刻，可能有必要每天使用到更高、特別是更頻繁(例如高達 4 個單獨的劑量)

5 劑量，特別是 i.v.使用時，例如對加強照護的梗塞患者，可能有需要對每公斤體重每天使用高達 200 毫克之劑量。

縮寫字一覽表：

	DIPEA	二異丙基乙基胺
10	DMA	N, N-二甲基乙醯胺
	DME	1, 2-二甲氧基乙烷
	DMF	N, N-二甲基甲醯胺
	EA	乙酸乙酯(EtOAc)
	Eq.	當量
15	MeOH	甲醇
	Pd(dppf) <sub>2</sub>	[1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)氯/- 二氯甲烷錯合物(1:1)
	RT	室溫
	m.p.	熔點
20	THF	四氫呋喃

## 實驗部分

合成二氫硫雜菲羰基胍之一般方法

階段 1) 4-溴-5-氯磺醯基-2-甲基苯甲酸甲基酯

## 五、發明說明 (17)

將 12 克的 4-溴-5-氯磺醯基-2-甲基苯甲酸 (J.Med.Chem. 1997, 40, 2017) 與 20 毫升的硫磺氯一起加熱沸騰迴流 8 小時以除去水分，再於旋轉濃縮器中減壓下除去過量的硫磺氯，殘留物被置入約 50 毫升的乾甲苯並  
5 再次濃縮，將粗製酸氯化物溶解於 25 毫升的無水甲苯，添加 1.7 毫升的甲醇後，在 50°C 下攪拌 2 小時，再添加 1.7 毫升的甲醇，再於 50°C 下攪拌 4 小時，以 200 毫升的 EA 稀釋反應混合物並以 100 毫升的飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥後，在真空下除去溶劑，可得到 11.0  
10 克的淡黃色油質物，無需精製而被使用於下一步驟中。

### 階段 2) 2-溴-5-甲氧基羰基-4-甲基苯亞磺酸

將 550 毫克的  $\text{NaSO}_3$  溶解於 2 毫升的水中，並於 70 °C 下滴入溶解在 2 毫升 DME 中的 337 克之 4-溴-5-氯磺醯基-2-甲基苯甲酸甲酯溶液，於滴入期間，溶液變成弱酸性 (pH=5)，然後在 70°C 下攪拌混合物經 2.5 小時，冷卻後，以 HCl 水溶液調整至 pH=1-2，以 50 毫升的 EA 稀釋並以 50 毫升的飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥後，在真空下除去溶劑，可得到 228 毫克的淡黃色油質  
15 物，無需精製而被使用於下一步驟中。  
20

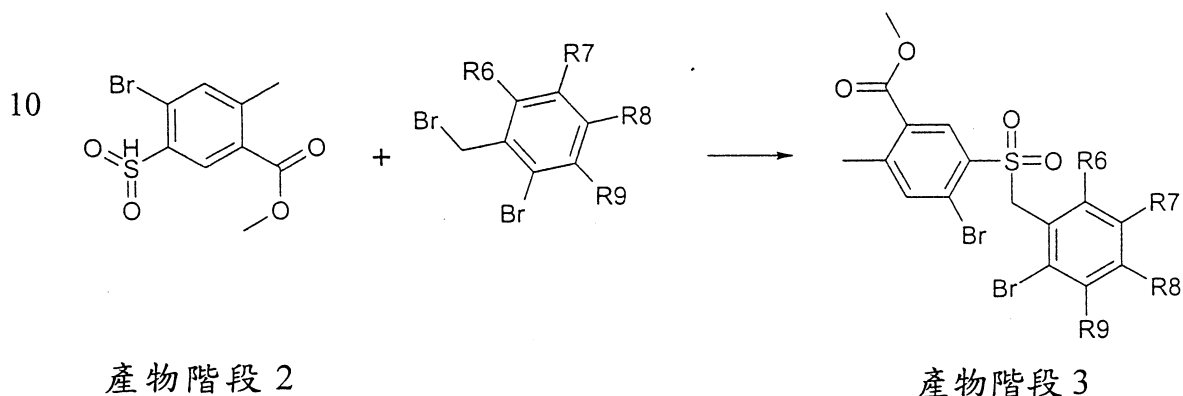
### 階段 3) 4-溴-5-(2-溴苯基甲磺醯基)-2-甲基苯甲酸甲基酯

將 150 毫克 (0.51 毫莫耳) 的 2-溴-5-甲氧基羰基-4-甲基苯亞磺酸 (階段 2) 溶解於 1.5 毫升的 DMF 中，對其加入溶

## 五、發明說明 (18)

解於 0.5 毫升 DMF 中之 128 毫克(0.51 毫莫耳)的 2-溴苯  
 甲基溴化物，與 0.1 毫升(0.56 毫莫耳)之 DIPEA，在室溫  
 下攪拌混合物經 16 小時以排除水分，將反應溶液過濾，  
 以 20 毫升的 EA 稀釋並以 20 毫升的 1N 鹽酸洗滌，再以  
 5 20 毫升的 5%強度鹽水洗滌，將有機層加壓通過乾燥筒  
 (無水硫酸鈉)，筒子再經 5 毫升 EA 洗滌，濾液予以濃  
 縮，粗製品藉製備性 HPLC 純化。

配合下面的一般反應方程式



可依類似的方法製備得下面的產物：

編號	苯甲基溴	產物
2	1-溴-2-(溴甲基)苯	4-溴-5-(1-溴苯-2-基甲磺醯基)- 2-甲基苯甲酸甲基酯
3	2-溴-4-甲基苯基 溴化物	4-溴-5-(2-溴-4-甲基苯基甲磺醯 基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
4	1-溴-2-溴甲基-4-氯 苯	4-溴-5-(2-溴-5-氯苯基甲磺醯 基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
5	2-溴-1-溴甲基-4-氯	4-溴-5-(2-溴-4-氯苯基甲磺醯

## 五、發明說明 (19)

	苯	基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
6	1-溴-2-溴甲基-3-氟 苯	4-溴-5-(2-溴-6-氟苯基甲磺醯 基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
7	2-溴-1-溴甲基-4-氯 苯	4-溴-5-(2-溴-4-氯苯基甲磺醯 基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
8	1-溴-2-溴甲基-4-甲 氧基苯	4-溴-5-(2-溴-5-甲氧基苯基甲磺 醯基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
9	1-溴-2-溴甲基-3-氯 苯	4-溴-5-(2-溴-6-氯苯基甲磺醯 基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
10	2-溴-1-溴甲基-3-甲 基苯	4-溴-5-(2-溴-3-甲基苯基甲磺醯 基)-2-甲基苯甲酸甲基酯
11	1-溴-2-溴甲基-4-甲 基苯	4-溴-5-(2-溴-5-甲基苯基甲磺醯 基)-2-甲基苯甲酸甲基酯

那些無法購得的所用苯甲基溴化物類可由相關的甲基芳族化合物，藉由與 N-溴琥珀亞醯胺進行游離基溴化反應而得，或是由苯甲基醇經由與水性 HBr 或甲磺醯基氯化物/三乙基胺，接著與四丁基銨溴化物的反應而得，粗製品與 1 毫升的乙腈/水(9:1)攪和，可能添加 0.2 毫升的 DMF，經由筒子吸引過濾，以 0.5 毫升的乙腈/水(9:1)洗滌，沈澱的固體被置於真空烘箱中，於 50°C 下乾燥，根據 HPLC/MS 之分析，純度>80%，由於母液中仍含有大比

5 例的產物，故將其經由製備性 HPLC 純化。

10

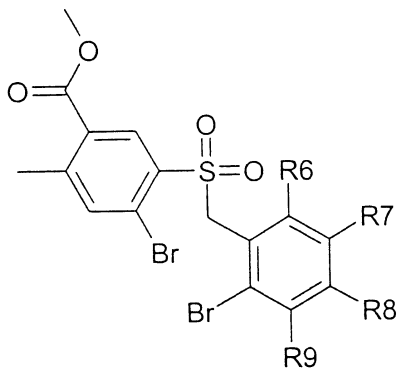
## 五、發明說明 (20)

階段 4) 6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯

將 68 毫克(0.266 毫莫耳)的雙(頻哪醇基)二硼、71 毫克(0.725 毫莫耳)的乙酸鉀與 9 毫克(0.012 毫莫耳)的 Pd(dppf)<sub>2</sub> 一起置入 2 毫升的 DMA 中，對其加入溶解於 4 毫升 DMA 中之 112 毫克(0.242 毫莫耳)的 4-溴-5-(2-溴苯基甲磺醯基)-2-甲基苯甲酸甲酯(階段 3)，然後在 80°C 下，保護性氣體存在下將混合物攪拌過夜，反應溶液經由矽膠過濾後，以 20 毫升的 EA 洗滌，有機層以水與 5% 強度鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥後於真空下濃縮，粗製品藉製備性 HPLC 純化。

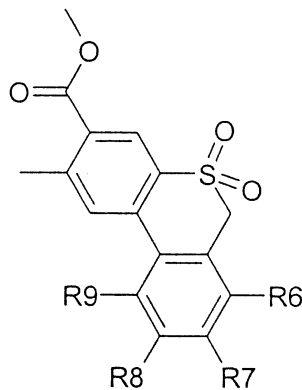
配合下面的一般反應方程式

15



20

產物 階段 3)



產物 階段 4)

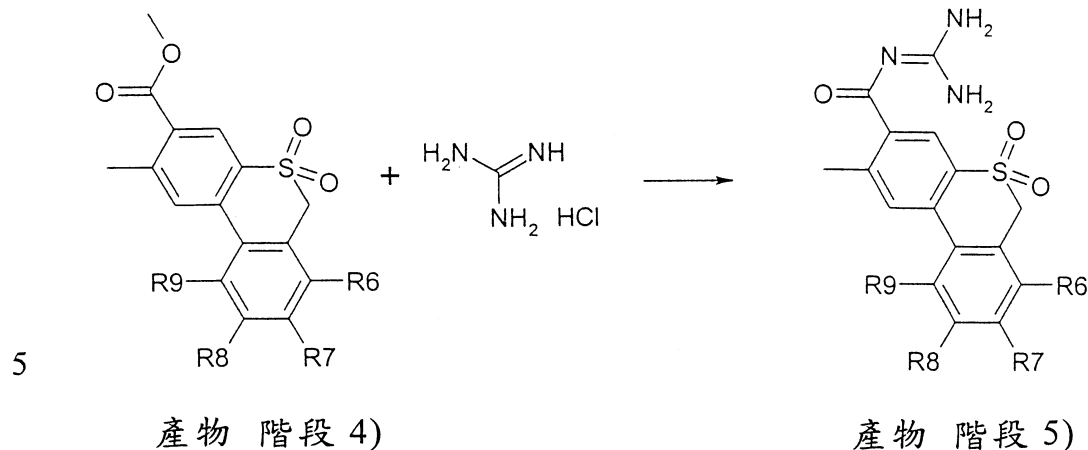
可依類似的方法製備得下面的產物：

## 五、發明說明 (21)

編號	產物
2	2-甲基-5,5-二酮基-5,6-二氫-5-硫雜苯並[c]菲-3-羧酸甲基酯
3	3,6-二甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
4	2-氯-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
5	3-氟-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
6	1-氟-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
7	3-氯-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
8	2-甲氧基-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
9	1-氯-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
10	4,6-二甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯
11	2,6-二甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧酸甲基酯

階段 5) 二氫硫雜菲羧基胍類，一般方法

## 五、發明說明 (22)



將 53 毫克(0.5 毫莫耳)的第三丁氧化鉀懸浮於 2 毫升的乾 DMF 中，對其加入 50 毫克(0.55 毫莫耳)的胍鹽酸鹽，在室溫下攪拌 30 分鐘以除去水分，然後加入溶解於 1 毫升 DMF 的得自階段 4 之酯，在室溫下將混合物攪拌過夜，濾下沈澱的鹽類，濾液立即以製備性 HPLC 純化 (柱層物質 Merck Supersphere RP18e，帶 0.1%甲酸緩衝液之乙腈/水梯度流洗)，所得產物經分析的 HPLC/MS 於 Agilent 系列 1100 系統上鑑定，以正離子化進行質量檢出。

方法 A：

柱層：MERCK LiChroCart 55-2

充填：PuroSpher STAR RP18

20 流速：0.75 毫升/分鐘

溫度：40°C

梯度：

溶劑 A 乙腈/水(90：10)+0.5%甲酸

溶劑 B 乙腈/水(10：90)+0.5%甲酸

25

## 五、發明說明 (23)

時間 [分鐘]	溶劑 B [%]
0.00	95.0
0.50	95.0
1.75	5.0
4.25	5.0
4.50	95.0
5.00	95.0
6.25	STOP

## 方法 B :

柱層 : YMC J'Sphere ODS H80

充填 : 4  $\mu$ 

5 流速 : 1.0 毫升/分鐘

溫度 : 30°C

梯度 :

溶劑 A 水+0.05% 三氯乙酸

溶劑 B 乙腈

10

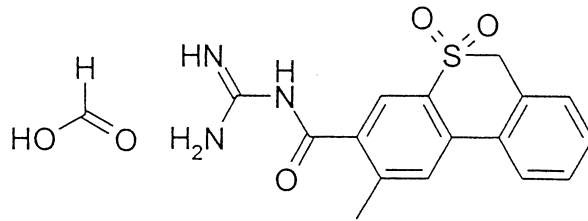
時間 [分鐘]	溶劑 B [%]
0.00	10.0
2.50	95.0
3.30	95.0
3.35	10.0
3.60	STOP

## 五、發明說明 (24)

實例 1-11 中標題化合物是由合成二氫硫雜菲羰基胍類的一般方法被合成：

- 5 實例 1：N-(6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羰基)-胍鎊甲酸酯

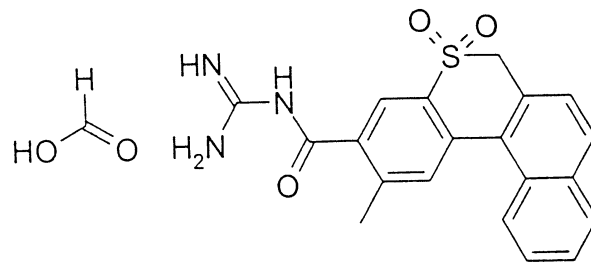
10



MS (ES) : 330 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.384 分鐘(220 nm, 方法 A)

- 15 實例 2：N-(2-甲基-5,5-二酮基-5,6-二氫-5-硫雜苯並[c]菲-3-羰基)-胍鎊甲酸酯

20

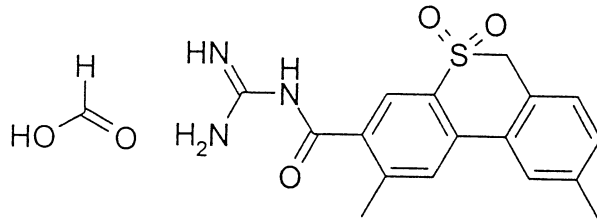


MS (ES) : 380 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 1.793 分鐘(220 nm, 方法 B)

## 五、發明說明 (25)

實例 3：N-(3, 6-二甲基-9, 9-二酮基-9, 10-二氫-9-硫雜  
菲-7-羧基)胍鎊甲酸酯

5

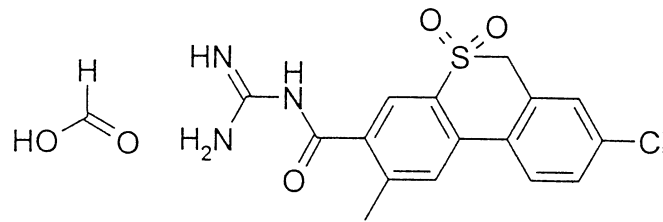


MS (ES) : 344 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.411 分鐘(220 nm, 方法  
A)

10

實例 4：N-(2-氯-6-甲基-9, 9-二酮基-9, 10-二氫-9-硫雜  
菲-7-羧基)胍鎊甲酸酯

15



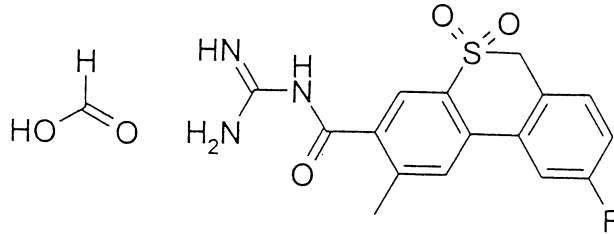
MS (ES) : 364 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.390 分鐘(220 nm, 方法  
A)

20

實例 5：N-(3-氟-6-甲基-9, 9-二酮基-9, 10-二氫-9-硫雜  
菲-7-羧基)胍鎊甲酸酯

## 五、發明說明 (26)

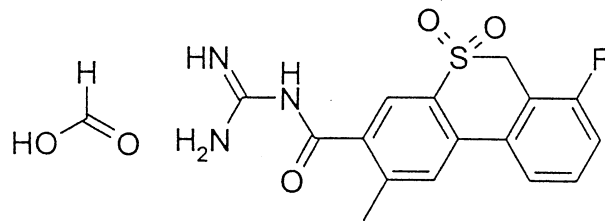
5



MS (ES) : 348(M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.215 分鐘(220 nm, 方法 A)

實例 6 : N-(1-氟-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜  
菲-7-羰基)胍鎊甲酸酯

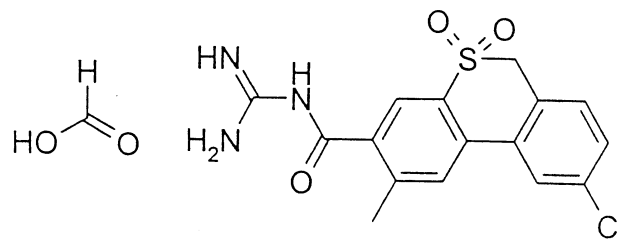
10



15 MS (ES) : 348 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.218 分鐘(220 nm, 方法  
A)

實例 7 : N-(3-氯-6-甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜  
菲-7-羰基)胍鎊甲酸酯

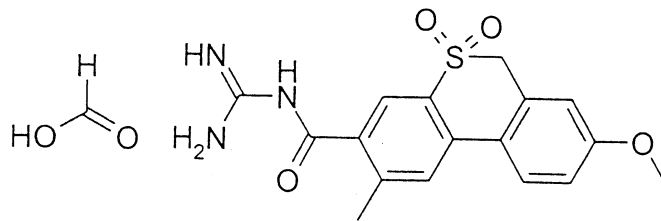
20



## 五、發明說明 (27)

MS (ES) : 364 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.394 分鐘(220 nm, 方法  
A)

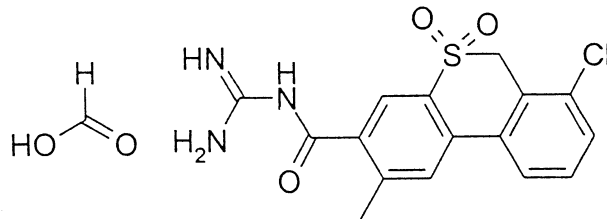
實例 8 : N-(2-甲氧基-6-甲基-9, 9-二酮基-9, 10-二氫-9-  
5 硫雜菲-7-羰基)胍鎊甲酸酯



10

MS (ES) : 360 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.271 分鐘(220 nm, 方法  
A)

實例 9 : N-(1-氯-6-甲基-9, 9-二酮基-9, 10-二氫-9-硫雜  
15 菲-7-羰基)胍鎊甲酸酯



20

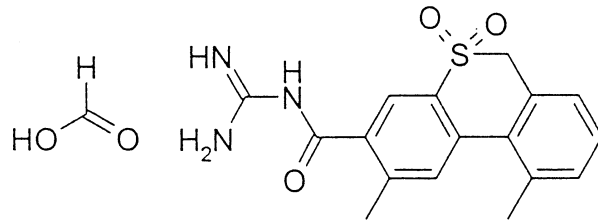
MS (ES) : 364 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.358 分鐘(220 nm, 方法  
A)

實例 10 : N-(4, 6-二甲基-9, 9-二酮基-9, 10-二氫-9-硫雜

## 五、發明說明 (28)

## 菲-7-羧基)胍鎊甲酸酯

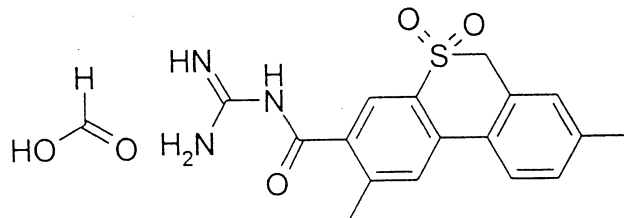
5



MS (ES) : 344 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.302 分鐘(220 nm, 方法 A)

10 實例 11 : N-(2,6-二甲基-9,9-二酮基-9,10-二氫-9-硫雜菲-7-羧基)胍鎊甲酸酯

15



MS (ES) : 344 (M+1)<sup>+</sup> 滯留時間 2.671 分鐘(220 nm, 方法 A)

20 傑生(Jansen)NHE 抑制作用法

NHE-1 抑制作用 IC<sub>50</sub> [nM]的測定方式如下：

於表現人類 NHE-1 的經轉殖感染之細胞株中藉測量回復的 pH<sub>i</sub> 以 FLIPR 分析供測定 NHE-1 抑制劑類。

此分析是於附有黑-壁(black-walled)與清楚底座的 96

## 五、發明說明 (29)

槽微價板之 FLIPR(螢光影像板讀取機)中進行，表現各種 NHE 亞型(親代細胞株 LAP-1[得自 Prof. Pouyssegur, Nice]顯現無內生的 NHE 活性作為突變與接續的選擇結果)，在前一天以每槽約 25000 細胞的濃度種入。[供經轉殖感染的細胞之生長培養基(Iscove+10%胎兒牛血清)中，額外包含 G418，作為選擇抗生素以確保經轉殖感染之序列之存在。]

實際的分析時，除去生長培養基並對每槽添加 100 微升的載入緩衝液(5 微莫耳 BCECF-AM [2', 7'-雙(羧基乙基)-5-(與 6-)-羧基螢光體，乙酸基甲基酯]於 20 mM NH<sub>4</sub>Cl, 115 mM NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 5 mM 葡萄糖；pH 7.4 [以 KOH 調整]，然後將細胞置於 37°C 下培育 20 分鐘，此培育下導致螢光染料被載入細胞，其中螢光的強度視 pHi 而定，且 NH<sub>4</sub>Cl 使得細胞微帶鹼性。[非螢光的染料先驅物 BCECF-AM 是一種可穿透細胞膜的酯，真正的染料 BCECF 不能穿透細胞膜但被酯酶釋放於細胞內部。]

經此培育 20 分鐘後，其含有 NH<sub>4</sub>Cl 且不帶有 BCECF-AM 者，在細胞洗滌器(Tecan Columbus)中洗滌三遍，每次使用 400 微升的洗滌緩衝液(133.8 mM 膽鹼氯化物，4.7 mM KCl, 1.25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1.25 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.97 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.23 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5 mM HEPES, 5 mM 葡萄糖；pH 7.4 [以 KOH 調整]，殘留於每槽的體積為 90 微升(可能為 50-125 微升)，此洗滌步驟除去游離的 BCECF-

## 五、發明說明 (30)

AM 並導致，除去了外部的  $\text{NH}_4^+$  離子之故，細胞內的酸化作用(約 pHi 6.3 - 6.4)。

由於細胞內的  $\text{NH}_4^+$  與  $\text{NH}_3$  之平衡與  $\text{H}^+$  受到細胞外的  $\text{NH}_4^+$  被移除之干擾與接續同時的  $\text{NH}_3$  穿越細胞膜，洗滌  
5 過程導致  $\text{H}^+$  殘留於細胞內，使得細胞內酸化，持續夠久的話，最後可能導致細胞死亡。

很重要的一點為，洗滌的緩衝液是不含鈉的(<1 mM)，乃由於細胞外的鈉離子將導致 pHi 經由選殖的 NHE 等型物的活性得到立即的復元。

10 就所有所使用的緩衝液(載入緩衝液、洗滌緩衝液、復元緩衝液)同樣重要的是不能含有任何的  $\text{HCO}_3^-$  離子，乃由於碳酸氫根的存在將導致存在於親代 LAP-1 細胞株中與干擾性碳酸氫根相關的 pHi 調節系統之活化反應。

帶酸化的細胞的微價板，再(於酸化後至多達 20 分鐘)  
15 被轉移至 FLIPR，於 FLIPR 中，細胞內的螢光染料以由氬氣雷射光產生之波長為 488 nm 的光激發，選定測定參數(雷射功率，照射時間與附於 FLIPR 上之 CCD 照像機的鏡徑)使得每槽的螢光訊號為介於 30 000 與 35 000 螢光單位間。

20 在 FLIPR 中的真正測量是經由軟體控制，每兩秒以 CCD 照像機拍照一次，十秒後，藉附在 FLIPR 中的 96-槽吸管(pipettor)，添加 90 微升的復元緩衝液(133.8 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.25 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.25 mM  $\text{CaCl}_2$ , 0.97 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0.23 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 10 mM HEPES, 5

## 五、發明說明 (31)

mM 葡萄糖；pH 7.4 [以 KOH 調整])，引發細胞內的 pH 之復元。

正對照組各槽(100% NHE 活性)為那些被添加純的復元緩衝液者，而負對照組(0% NHE 活性)為接受洗滌緩衝液者，所有其他的試驗槽被加入具兩倍於試驗物質濃度的復元緩衝液，FLIPR 中之測量終止於 60 個測量後(2 分鐘)。

將原始數據輸入至活性基本程式(Activity Base program)，程式首先計算各試驗物質濃度的 NHE 活性，並從這些計算出各物質之  $IC_{50}$ ，由於實驗全過程中，pHi 復元的進展並非全為線型變化，但由於在較高的 pHi 值下減弱的 NHE 活性於最後會消失，故選擇其正對照組的螢光增加為線型變化的部分測量進行評估相當重要。

實例	NHE-1 抑制作用 $IC_{50}$ [nM]
1	15.6
2	24.2
3	8.6
4	10.8
5	15.6
6	16.5
7	11.7
8	10.2
9	13.9
10	67.7
11	19.5

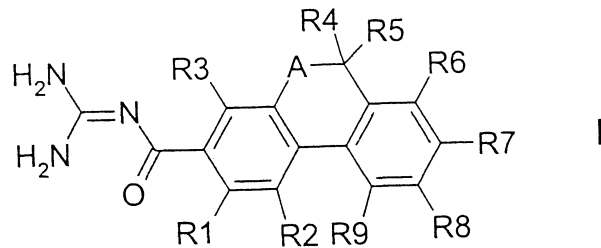
15

四、中文發明摘要 (發明之名稱：二氫硫雜菲羰基胍，製備其之方法，其作為藥物或診斷之用途，及包含其之藥物)

二氫硫雜菲羰基胍，製備其之方法，其作為藥物或診斷劑之用途，及包含其之藥物。

本發明係關於式 I 之二氫硫雜菲羰基胍類

5



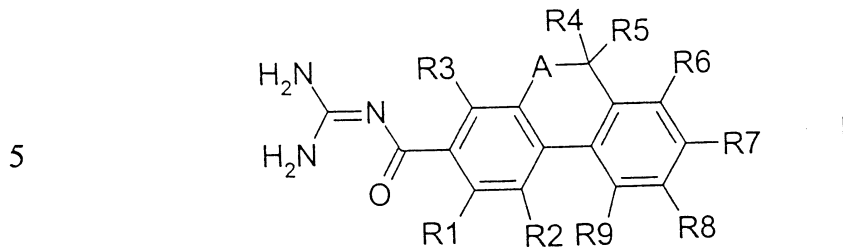
10

其中 R1 至 R9 具有如申請專利範圍中說明的含義，為適於作為保護心臟組分之抗節律不整藥物，供梗塞的預防與梗塞的治療，以及供狹心症的治療，它們也以預防的方式抑制包含於缺血(ischemic)-誘發的傷害中之病理生理學的過程，尤其是缺血誘發的心臟節律不整之引發。

15

## 六、申請專利範圍

## 1. 一種式 I 之二氫硫雜菲羰基胍



其中

R(1)與 R(3)

10 分別獨立地為氫，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之  
烷基，具 1, 2, 3 或 4 個碳原子之烷氧基，  
氟，氯，溴，碘，CN，NR(10)R(11)，-O<sub>p</sub>-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>m</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CF<sub>3</sub>；

R(10)與 R(11)

15 分別獨立地為氫，具 1, 2, 3 或 4 個碳  
原子之烷基或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CF<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-CF<sub>3</sub>；

m 0, 1 或 2;

n 0, 1, 2, 3, 4, 5 或 6；

x 與 p

20 分別獨立地為 0 或 1；

R(2)為氫，氟，氯，溴，碘，CN，具 1, 2, 3 或 4  
個碳原子之烷基，甲氧基，具 3, 4, 5, 7 或 8  
個碳原子之環烷基，

R(4)與 R(5)

## 六、申請專利範圍

分別獨立地為氫，具 1，2，3 或 4 個碳原子之烷基；

R(6)，R(7)，R(8)與 R(9)

5 分別獨立地為氫，具 1，2，3 或 4 個碳原子之烷基；具 1，2，3 或 4 個碳原子之烷氧基，氟，氯，溴，碘，CN，NR(12)R(13)， $-O_q-(CH_2)_r-(CF_2)_s-CF_3$  或  $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-(CF_2)_v-CF_3$ ；

R(12)與 R(13)

10 分別獨立地為氫，具 1，2，3 或 4 個碳原子之烷基；

w 0，1 或 2；

r 與 u

0，1，2，3，4，5 或 6；

q，s，t 與 v

15 分別獨立地為 0 或 1；

或

R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)

一起與攜載它們之苯基環為萘環系；

A -S-，-SO-或-SO<sub>2</sub>-

20 以及其藥學適當的鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物，其中的含義為：

R(1)與 R(3)

分別獨立地為氫，甲基，乙基，甲氧基，乙氧

## 六、申請專利範圍

基，氟，氯，CN，NR(10)R(11)， $-O_p-(CH_2)_n-CF_3$   
或 $-(SO_m)_p-(CH_2)_n-CF_3$ ；

R(10)與 R(11)

5 分別獨立地為氫，甲基，乙基或 $-CH_2-$   
CF<sub>3</sub>；

m 0，1 或 2；

n 0，1，2 或 3；

p 分別獨立地為 0 或 1；

10 R(2)為氫，氟，氯，CN，具 1，2，3 或 4 個碳原子  
之烷基，甲氧基，具 3，4，5 或 6 個碳原子之環  
烷基，

R(4)與 R(5)

分別獨立地為氫，甲基或乙基；

R(6)，R(7)，R(8)與 R(9)

15 分別獨立地為氫，具 1，2，3 或 4 個碳原子之  
烷基；甲氧基，乙氧基，氟，氯，CN，  
NR(12)R(13)， $-O_q-(CH_2)_r-CF_3$  或  $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-$   
CF<sub>3</sub>；

R(12)與 R(13)

20 分別獨立地為氫，甲基或乙基；

w 0，1 或 2；

r 與 u

0，1，2 或 3；

q 與 t

## 六、申請專利範圍

分別獨立地為 0 或 1；

或

R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)

一起與攜載它們之苯基環為萘環系；

5 A -S-，-SO-或-SO<sub>2</sub>-

以及其藥學適當的鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項的式 I 化合物，其中的含義為：

R(1)

10 氫，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，氟，氯，  
NR(10)R(11)，-O<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>m</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
CF<sub>3</sub>；

R(10)與 R(11)

15 分別獨立地為氫，甲基，乙基或-CH<sub>2</sub>-  
CF<sub>3</sub>；

m 0，1 或 2；

n，p 分別獨立地為 0 或 1；

R(2)為氫，氟，氯，甲基，具 3，4，5 或 6 個碳原子  
之環烷基，

20 R(3)，R(4)與 R(5)

氫；

R(6)，R(7)，R(8)與 R(9)

分別獨立地為氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氟，  
氯，NR(12)R(13)，-O<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>w</sub>)<sub>t</sub>-

## 六、申請專利範圍

 $(\text{CH}_2)_u\text{-CF}_3$  ;

R(12)與 R(13)

分別獨立地為氫，甲基或乙基；

w 0, 1 或 2 ;

5 q, r, t 與 u

分別獨立地為 0 或 1 ;

或

R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)

一起與攜載它們之苯基環為萘環系；

10 A -S-, -SO-或-SO<sub>2</sub>-

以及其藥學適當的鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的式 I 化合物，其中的含義為：

R(1)

15 氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氯，  
NR(10)R(11)，-O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> 或 -(SO<sub>m</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
CF<sub>3</sub> ;

R(10)與 R(11)

20 分別獨立地為氫，甲基，乙基或-CH<sub>2</sub>-  
CF<sub>3</sub> ;

m 0, 1 或 2 ;

p 0 或 1 ;

R(2)為氫，氟，氯或甲基；

R(3)，R(4)與 R(5)

## 六、申請專利範圍

氫；

R(6)，R(7)，R(8)與 R(9)

分別獨立地為氫，甲基，甲氧基，乙氧基，氟，  
氯， $-O-CH_2-CF_3$  或  $-(SO_w)_t-(CH_2)_u-CF_3$ ；

5                    w            0，1 或 2；

t 與 u

分別獨立地為 0 或 1；

或

R(6)與 R(7)或 R(7)與 R(8)或 R(8)與 R(9)

10                    一起與攜載它們之苯基環為萘環系；

A  $-SO_2-$

以及其藥學適當的鹽類。

5. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於  
製造一種供治療或預防因缺血狀態引起的疾病之藥  
15 物。
6. 一種供治療與預防因缺血狀態引起的疾病之方法，其  
係包括使有效量的根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化  
合物混合上傳統的添加物並以適當的劑量型式投與。
7. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於  
20 製造一種供治療或預防心肌梗塞與節律不整的藥物。
8. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於  
製造一種供治療或預防心絞痛的藥物。
9. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於  
製造一種供治療或預防心臟的缺血狀態之藥物。

## 六、申請專利範圍

10. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於製造一種供治療或預防周圍與中樞神經系統以及因中風造成的缺血狀態之藥物。
- 5 11. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於製造一種供治療或預防周圍器官與四肢缺血的狀態之藥物。
12. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於製造一種供治療中風狀態之藥物。
- 10 13. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於製造一種供外科手術及器官移植期間使用之藥物。
14. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於製造一種供外科手術時保存與儲存移植體之藥物。
- 15 15. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於製造一種供治療因細胞增殖為主要的或續發的原因之疾病的藥物。
16. 根據申請專利範圍第 1 項的式 I 化合物之用途，用於製造一種供治療或預防脂質代謝疾病之藥物。
17. 一種醫藥品，其係包含有效量的根據申請專利範圍第 1 至 4 項中一或多項的式 I 化合物。

(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_\_圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

