

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均為德國/Germany

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 2000 年 12 月 12 日；10061876.6

☐ 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。

國 籍：(中文/英文)

1.-4.均為德國/Germany

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 2000 年 12 月 12 日；10061876.6

☐ 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。

I288134

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

歐洲

國(地區)

申請專利，申請日期：

案號：

，☒有

☐無主張優先權

西元 2000 年 12 月 12 日

10061876.6

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

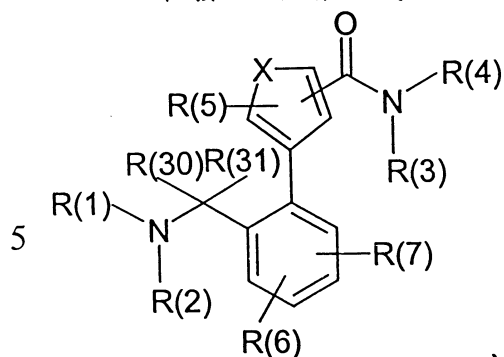
裝

訂

線

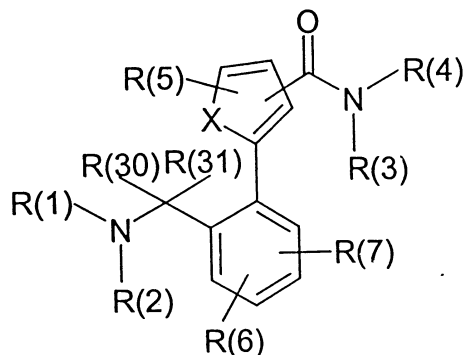
五、發明說明 (/)

本發明係關於式Ia及Ib之化合物：



X = S 或 O

Ia



Ib

其製法及其用途，尤其是作為醫藥品，

10 其中：

X是氧或硫；

R(1)是C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)、

C(O)NR(12)R(13)或C(S)NR(12)R(13)；

R(9)、R(10)、R(11)及R(12)彼此獨立地是C_xH_{2x}-R(14)；

15 x是0、1、2、3或4；

其中x不可為0如果R(14)是OR(15)或SO₂Me；

R(14)是含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、含3、4、5

、6、7、8、9、10或11個碳原子之環烷基、CF₃、C₂F₅、

C₃F₇、CH₂F、CHF₂、OR(15)、SO₂Me、苯基、萘基、聯

20 苯基、呋喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9

個碳原子之含N雜芳基，其中苯基、萘基、聯苯基、呋喃

基、噻吩基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自

包括F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、

CONH₂、COMe、NH₂、OH、含1、2、3或4個碳原子之烷

五、發明說明()

基、含1、2、3或4個碳原子之烷氧基、二甲胺基、胺基磺
醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

R(15)是含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、含3、4、5或6
個碳原子之環烷基、CF₃或苯基，其是未經取代或經1、2

- 5 或3個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe
、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基
磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

R(13)是氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或CF₃；

- 10 R(2)是氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或CF₃；

R(3)是C_yH_{2y}-R(16)；

y是0、1、2、3或4，其中y不可為0如果R(16)是OR(17)或
SO₂Me；

R(16)是含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、含3、4、5

- 15 、6、7、8、9、10或11個碳原子之環烷基、CF₃、C₂F₅、
C₃F₇、CH₂F、CHF₂、OR(17)、SO₂Me、苯基、萘基、聯
苯基、呋喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9
個碳原子之含N雜芳基，其中苯基、萘基、聯苯基、呋喃
基、噻吩基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自

- 20 包括F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、
CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺
醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

R(17)是氫、含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、含3、4、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(ㄅ)

5或6個碳原子之環烷基、 CF_3 、苯基或2-、3-或4-吡啶基，其中苯基或2-、3-或4-吡啶基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、 NH_2 、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；
或

R(3)是 $\text{CHR}(18)\text{R}(19)$ ；

10 R(18)是氫或 $\text{C}_z\text{H}_{2z}\text{-R}(16)$ ，其中R(16)是相同於上述之定義；

z是0、1、2或3；

R(19)是 COOH 、 CONH_2 、 $\text{CONR}(20)\text{R}(21)$ 、 $\text{COOR}(22)$ 或 CH_2OH ；

15 R(20)是氫、含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、 $\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-CF}_3$ 或 $\text{C}_w\text{H}_{2w}\text{-苯基}$ ，其中苯基環是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、CN、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、 NH_2 、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

20 v是0、1、2或3；

w是0、1、2或3；

R(21)是氫或含1、2、3、4或5個碳原子之烷基；

R(22)是含1、2、3、4或5個碳原子之烷基；

R(4)是氫、含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基或 CF_3 ；

五、發明說明(4)

或

R(3)及R(4)一起是4或5個亞甲基之鏈，其中一個亞甲基可被-O-、-S-、-NH-、-N(甲基)-或-N(苄基)-取代；

R(5)、R(6)及R(7)彼此獨立地是F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂

- 5、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基；
R(30)及R(31)彼此獨立地是氫或含1、2或3個碳原子之烷基；

10 或

R(30)及R(31)一起是氧或2個亞甲基之鏈；

及其藥學上可接受之鹽類。

較佳的式Ia及Ib化合物是其中：

X是氧或硫；

- 15 R(1)是C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)或C(O)NR(12)R(13)；

R(9)、R(10)、R(11)及R(12)彼此獨立地是C_xH_{2x}-R(14)；

x是0、1、2、3或4，其中x不可為0如果R(14)是OR(15)；

R(14)是含1、2、3、4個碳原子之烷基、含3、4、5、6、7

- 20、8、9個碳原子之環烷基、CF₃、OR(15)、苯基、萘基、聯苯基、呋喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子之含N雜芳基，其中苯基、萘基、聯苯基、呋喃基、噻吩基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe

五、發明說明(5)

、 CONH_2 、 COMe 、 NH_2 、 OH 、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

$\text{R}(15)$ 是含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、含3、4、5或6

- 5 個碳原子之環烷基、 CF_3 或苯基，其是未經取代或經1、2或3個選自包括 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、 NH_2 、 OH 、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

- 10 $\text{R}(13)$ 是氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或 CF_3 ；

$\text{R}(2)$ 是氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或 CF_3 ；

$\text{R}(3)$ 是 $\text{C}_y\text{H}_{2y}-\text{R}(16)$ ；

y 是0、1、2、3或4，其中 y 不可為0如果 $\text{R}(16)$ 是 $\text{OR}(17)$ 或 SO_2Me ；

- 15 $\text{R}(16)$ 是含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、含3、4、5、6、7、8或9個碳原子之環烷基、 CF_3 、 $\text{OR}(17)$ 、 SO_2Me 、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子之含N雜芳基，其中苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自
- 20 包括 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 NO_2 、 CN 、 COOMe 、 CONH_2 、 COMe 、 NH_2 、 OH 、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

$\text{R}(17)$ 是氫、含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、含3、4、

五、發明說明(6)

5或6個碳原子之環烷基、 CF_3 、苯基或2-、3-或4-吡啶基，其中苯基或2-、3-或4-吡啶基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、COOMe、 CONH_2 、COMe、 NH_2 、OH、含1、2、3或4個碳原子之

- 5 烷基、含1、2、3或4個碳原子之烷氧基、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；
或

R(3)是 $\text{CHR}(18)\text{R}(19)$ ；

R(18)是氫或 $\text{C}_z\text{H}_{2z}\text{-R}(16)$ ，其中R(16)是相同於上述之定義

- 10 ；

z是0、1、2或3；

R(19)是 CONH_2 、 $\text{CONR}(20)\text{R}(21)$ 、 $\text{COOR}(22)$ 或 CH_2OH ；

R(20)是氫、含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、 $\text{C}_v\text{H}_{2v}\text{-CF}_3$ 或 $\text{C}_w\text{H}_{2w}\text{-苯基}$ ，其中苯基環是未經取代或經1、2或3個選

- 15 自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、COOMe、 CONH_2 、COMe、 NH_2 、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

v是0、1、2或3；

- 20 w是0、1、2或3；

R(21)是氫或含1、2、3、4或5個碳原子之烷基；

R(22)是含1、2、3、4或5個碳原子之烷基；

R(4)是氫、含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基或 CF_3 ；

R(5)、R(6)及R(7)彼此獨立地是F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2

五、發明說明(7)

、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基；

R(30)及R(31)彼此獨立地是氫或含1、2或3個碳原子之烷

5 基；

或

R(30)及R(31)一起是氧或2個亞甲基之鏈；

及其藥學上可接受之鹽類。

特別較佳的式Ia及Ib化合物是其中：

10 X是氧或硫；

R(1)是C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)或

C(O)NR(12)R(13)；

R(9)、R(10)、R(11)及R(12)彼此獨立地是C_xH_{2x}-R(14)；

x是0、1、2、3或4，其中x不可為0如果R(14)是OR(15)；

15 R(14)是含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、含3、4、5

、6、7、8、9、10或11個碳原子之環烷基、CF₃、C₂F₅、

C₃F₇、CH₂F、CHF₂、OR(15)、苯基、萘基、聯苯基、呋

喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子

之含N雜芳基，其中苯基、萘基、聯苯基、呋喃基、噻吩

20 基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl

、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、

COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、

甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

五、發明說明 (8)

R(15)是含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、含3、4、5或6個碳原子之環烷基、CF₃或苯基，其是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、含1、2、3或4個碳原子之

5 烷基、含1、2、3或4個碳原子之烷氧基、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

R(13)是氫；

R(2)是氫或含1、2或3個碳原子之烷基；

R(3)是CHR(18)R(19)；

10 R(18)是氫或C_zH_{2z}-R(16)；

R(16)是含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、含3、4、5、6、7、8或9個碳原子之環烷基、CF₃、OR(17)、SO₂Me、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子之含N雜芳基，其中苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自

15 包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

20 R(17)是氫、含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、含3、4、5或6個碳原子之環烷基、CF₃、苯基或2-、3-或4-吡啶基，其中苯基或2-、3-或4-吡啶基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、含1、2、3或4個碳原子之

五、發明說明(9)

烷基、含1、2、3或4個碳原子之烷氧基、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

z是0、1、2或3；

R(19)是CONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)或CH₂OH；

- 5 R(20)是氫、含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、C_vH_{2v}-CF₃或C_wH_{2w}-苯基，其中苯基環是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、

- 10 甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

v是0、1、2或3；

w是0、1、2或3；

R(21)是氫或含1、2、3、4或5個碳原子之烷基；

R(22)是含1、2、3、4或5個碳原子之烷基；

- 15 R(4)是氫、含1或2個碳原子之烷基；

R(5)、R(6)及R(7)彼此獨立地是F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基；

- 20 R(30)及R(31)彼此獨立地是氫或甲基；

及其藥學上可接受之鹽類。

非常特別較佳的式Ia及Ib化合物是其中：

X是氧或硫；

R(1)是C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

$C(O)NR(12)R(13)$;

$R(9)$ 、 $R(10)$ 、 $R(11)$ 及 $R(12)$ 彼此獨立地是 $C_xH_{2x}-R(14)$;

x 是0、1、2、3或4 ;

$R(14)$ 是含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、含3、4、5

- 5、6、7、8、9、10或11個碳原子之環烷基、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 、 CH_2F 、 CHF_2 、 SO_2Me 、苯基、萘基、聯苯基、呋喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子之含N雜芳基，其中苯基、萘基、聯苯基、呋喃基、噻吩基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl
- 10、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、CN、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $COMe$ 、 NH_2 、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代 ;

$R(13)$ 是氫 ;

- 15 $R(2)$ 是氫或甲基 ;

$R(3)$ 是 $C_yH_{2y}-R(16)$;

y 是0、1、2、3或4，其中 y 不可為0如果 $R(16)$ 是 $OR(17)$;

$R(16)$ 是含1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基、含3、4、5

、6、7、8、9、10或11個碳原子之環烷基、 CF_3 、 C_2F_5 、

- 20 C_3F_7 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $OR(17)$ 、 SO_2Me 、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基或含1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子之含N雜芳基，其中苯基、萘基、呋喃基、噻吩基及含N雜芳基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $COMe$ 、 NH_2 、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (//)

OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

R(17)是氫、含1、2、3、4或5個碳原子之烷基、含3、4、

- 5 5或6個碳原子之環烷基、CF₃、苯基或2-、3-或4-吡啶基，其中苯基或2-、3-或4-吡啶基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、二甲胺基、胺基磺醯基、

- 10 甲基磺醯基及甲基磺醯胺基之取代基取代；

R(4)是氫或含1或2個碳原子之烷基；

R(5)、R(6)及R(7)彼此獨立地是F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、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、

- 15 二甲胺基、胺基磺醯基、甲基磺醯基及甲基磺醯胺基；

R(30)及R(31)彼此獨立地是氫或甲基；

及其藥學上可接受之鹽類。

特別尤其較佳的式Ia及Ib化合物是其中：

R(1)是C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)或

- 20 C(O)NR(12)R(13)；

R(9)、R(10)、R(11)及R(12)彼此獨立地是C_xH_{2x}-R(14)；

x是0、1、2或3；

R(14)是含1、2、3或4個碳原子之烷基、含3、4、5、6、7、8或9個碳原子之環烷基、CF₃、苯基或吡啶基，其中苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(12)

基及吡啶基是未經取代或經1或2個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、OH、含1、2、3個碳原子之烷基、含1或2個碳原子之烷氧基之取代基取代；

R(13)是氫；

5 R(2)是氫；

R(3)是C_yH_{2y}-R(16)；

y是0、1或2；

R(16)是含1、2或3個碳原子之烷基、含5或6個碳原子之環烷基、CF₃、苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基是未經取

10 代或經1或2個選自包括F、Cl、CF₃、OCF₃、含1、2或3個碳原子之烷基或含1或2個碳原子之烷氧基之取代基取代；

R(4)是氫；

R(5)、R(6)及R(7)彼此獨立地是F、Cl、CF₃、CN、

COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、含1、2或3個碳原

15 子之烷基、含1或2個碳原子之烷氧基；

R(30)及R(31)彼此獨立地是氫或甲基；

及其藥學上可接受之鹽類。

特別地，尤其較佳的式Ia及Ib化合物是其中：

X是氧或硫；

20 R(1)是C(O)OR(9)或COR(11)；

R(9)及R(11)彼此獨立地是C_xH_{2x}-R(14)；

x是0、1、2或3；

R(14)是含5或6個碳原子之環烷基或苯基，其中苯基是未經取代或經1或2個選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (/ 9)

OH、含1、2、3個碳原子之烷基或含1或2個碳原子之烷氧基之取代基取代；

R(2)是氫；

R(3)是 $C_yH_{2y}-R(16)$ ；

5 y是0、1或2；

R(16)是含1、2或3個碳原子之烷基、含5或6個碳原子之環烷基、苯基或吡啶基，其中苯基及吡啶基是未經取代或經1、2或3個選自包括F、Cl、 CF_3 、含1、2或3個碳原子之烷基或含1或2個碳原子之烷氧基之取代基取代；

10 R(4)是氫；

R(5)、R(6)及R(7)彼此獨立地是F、Cl、含1、2或3個碳原子之烷基或含1或2個碳原子之烷氧基；

R(30)及R(31)是氫；

及其藥學上可接受之鹽類。

15 根據本發明之化合物迄今未知。

其作用在'Kv1.5鉀管道'且超快速活化遲發性整流劑，抑制在人類心房中所稱的鉀電流，此化合物因此非常特別合適作為新穎的抗心律不整之活性化合物，尤其是用於治療及預防心房心律不整，例如心房纖維性顫動(AF)或心

20 房撲動。

心房纖維性顫動(AF)及心房撲動是最常見的持續性心臟心律不整，隨著年齡增加而增加發生且經常導致致命的後遺症，例如腦中風，AF每年影響約1百萬的美國人且在美國每年導致超過80,000個中風案例，目前慣用的第I

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

及III型抗心律不整劑可降低AF之再發生率，但是因為其潛在的前心律不整性副作用而只有限制性的用途，因此發展較佳的藥劑用於治療心房心律不整有很大的醫療需求(S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094-1106; “Newer

5 developments in the management of atrial fibrillation”)。

經顯示大部分室上的心律不整是”折返性”興奮波，此折返性發生在當心臟組織有緩慢的導電性且同時有非常短的不應期，經由延長作用電位而增加心肌不應期是結束心律不整或預防其形成之公認機制(T.J. Colatsky et al,

10 Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140; “Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action”), 作用電位之長度實質上是經由從各種 K^+ 管道流出細胞的再極化 K^+ 電流量測定，在此特別重要的是’遲發性整流劑’ I_K ，其包含三個不同的成份 IK_r 、 IK_s 及 IK_{ur} 。

15 最熟知的第III型抗心律不整劑(例如多芬丁(dofetilide)、E4031及d-莎大羅)主要或唯一地阻止快速活化的鉀管道 IK_r ，其可在人類心室及心房細胞中證明，但是經顯示這些化合物在低或正常心跳下有增加前心律不整之風險，觀察到稱為”torsades de pointes”之心律不整(D.

20 M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; Current status of class III antiarrhythmic drug therapy”), 除了此在低心跳之高且有時候是致命風險以外，在心跳過速之情形下發現 IK_r 抑制劑之活性下降，其中特別需要此活性(“負使用相依性(negative use-dependence)”)。

五、發明說明(15)

雖然部份這些缺點可能經由緩慢活化成份(IK_s)之抑制劑克服，其活性迄今未經證實，因為沒有使用 IK_s 管道抑制劑之臨床研究。

- 遲發性整流劑 IK_{ur} (=超快速活化遲發性整流劑)之”特別快速”活化及非常緩慢滅活成份，其相當於 $Kv1.5$ 管道，在人類心房再極化期扮演特別重要的角色，因此抑制 IK_{ur} 鉀向外電流，與 IK_r 或 IK_s 之抑制比較，是延長心房作用電位且因此用於結束或預防心房心律不整之特別有效的方法，人類作用電位之數學模式建議 IK_{ur} 抑制性之正效應
- 10 ，尤其是在慢性心房纖維性顫動之病理情形下，應該特別明顯(M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489: “Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model”)。
- 15 異於也發生在人類心室之 IK_r 及 IK_s ， IK_{ur} 實際上在人類心房而不是心室扮演重要的角色，基於此原因，在抑制 IK_{ur} 電流之情形下，不同於抑制 IK_r 或 IK_s ，從開始就排除心室前心律不整作用之風險(Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061-1076: “Sustained Depolarisation-Induced
- 20 Outward Current in Human Atrial Myocytes”; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689-696: “Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes”; G. A. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31-50: “Differences between outward currents of human atrial and

五、發明說明(18)

subepicardial ventricular myocytes”)。

但是在市場上迄今尚無經由選擇性抑制 IK_{ur} 電流或 Kv1.5管道作用之抗心律不整劑，對於許多醫藥活性化合物(例如太地賽(tedisamil)、布必瓦克(bupivacaine)或賽丁多(sertindole))，實際上曾經揭示在Kv1.5管道之抑制作用，但是在此Kv1.5抑制性在各情形下只是此物質其他主要作用之外的副作用。

WO 98 04 521及WO 99 37 607揭示胺基氫茛及胺基四氫茶作為抑制Kv1.5管道之鉀管道抑制劑，同樣地，結構性相關的胺基色滿在WO 00 12 077揭示作為Kv1.5抑制劑，申請案WO 99 62 891揭示噻唑啉酮也可抑制鉀管道，申請案WO 98 18 475及WO 98 18 476揭示多種嗒吡酮及膾化氧作為抗心律不整劑之用途，其係經由抑制 IK_{ur} 而作用，但是相同的化合物原先也陳述作為免疫抑制劑(WO 96 25 936)，上述申請案中敘述之全部化合物是結構上完全不同於本發明申請案之化合物，上述申請案中敘述之全部化合物都無臨床資料。

現經訝異地發現本文揭示的芳基化之呋喃-及噻吩羧鹽胺是人類Kv1.5管道之有效抑制劑，其可因此作為具有特別有利的安全性之新穎抗心律不整劑使用，具體地說，此化合物合適用於治療上心室心律不整，例如心房纖維性顫動或心房撲動。

此化合物可用於終止現有的心房纖維性顫動或心房撲動供恢復竇性節律(心律轉復)，而且，此物質可降低形

五、發明說明(17)

成新的纖維性顫動事件之感受性(維持竇性節律，預防)。

根據本發明之化合物迄今未知。

如果在本發明中的討論是關於式I化合物，在此一直是指式Ia及Ib化合物。

- 5 根據本發明，烷基及伸烷基可以是直鏈或支鏈，此也適用於式 C_xH_{2x} 、 C_yH_{2y} 、 C_zH_{2z} 、 C_vH_{2v} 及 C_wH_{2w} 之伸烷基，烷基及伸烷基也可以是直鏈或支鏈如果其經取代或含在其他基中，例如在烷氧基或氟化烷基中，烷基之實例是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、
- 10 第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3,3-二甲基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基，伸烷基之實例是衍生自這些基之二價基例如亞甲基、1,1-伸乙基、1,2-伸乙
- 15 基、1,1-伸丙基、1,2-伸丙基、2,2-伸丙基、1,3-伸丙基、1,1-伸丁基、1,4-伸丁基、1,5-伸戊基、2,2-二甲基-1,3-伸丙基、1,6-伸己基等。

- 環烷基也可以是支鏈，含3至11個碳原子之環烷基實例是環丙基、環丁基、1-甲基環丙基、2-甲基環丙基、2-
- 20 甲基環丁基、3-甲基環丁基、環戊基、環己基、2-甲基環己基、3-甲基環己基、4-甲基環己基、蓋基、環庚基、環辛基等。

含1、2、3、4、5、6、7、8或9個碳原子之含N雜芳基特別是1-、2-或3-吡咯基、1-、2-、4-或5-咪唑基、1-

五、發明說明(18)

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、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-嘧啶基、吡啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、1-、2-、4-或5-苯並咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-吡唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-噻啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異噻啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-噻啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噻啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-噻啉基、1-、4-、5-、6-、7-或8-噻啉基，也包括這些化合物之對應N-氧化物，例如1-氧基-2-、-3-或-4-吡啶基。

15 特別較佳的含N雜芳基是吡咯基、咪唑基、噻啉基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基及嘧啶基。

吡啶基是2-、3-或4-吡啶基，噻吩基是2-或3-噻吩基，呋喃基是2-或3-呋喃基。

單取代之苯基可在2-、3-或4-位置取代，二取代在20 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-位置，或三取代在2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,5-、2,4,6-或3,4,5-位置，對應地，相同情形也適用於含N雜芳基、噻吩基或呋喃基。

在二-或三取代基之情形中，取代基可相同或不同。

如果R(3)及R(4)一起是4或5個亞甲基之鏈，其中一個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(19)

亞甲基可被-O-、-S-、-NH-等取代，然後這些基與式I之氮原子形成5-或6-員氮雜環基，例如吡咯啉、六氫吡啉、嗎福啉、硫嗎福啉等。

- 如果式I化合物含一或多個酸性或鹼性基或一或多個鹼性雜環基，本發明也包括對應的藥理上或毒理上可耐受之鹽類，尤其是藥學上可利用的鹽類，因此帶有酸性基例如一或多個COOH基的式I化合物，可以使用為例如鹼金屬鹽類，較宜是鈉或鉀鹽，或為鹼土金屬鹽類，例如鈣或鎂鹽，或為銨鹽，例如與氮或有機胺或氨基酸之鹽，帶有一或多個鹼性也就是可質子化之基或含一或多個鹼性雜環之式I化合物，也可以使用為與無機或有機酸之生理上可耐受的酸加成鹽形式，例如鹽酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、葡糖酸鹽等，如果式I化合物在分子中同時含酸性及鹼性基，除了上述鹽類形式以外，本發明也包括內鹽'甜菜鹼'，鹽類可根據慣用方法得自式I化合物，例如在溶劑或分散劑中與酸或鹼結合或經由離子交換從其他鹽類獲得。

- 如果經適當取代，式I化合物可存在為立體異構物形式，如果式I化合物含一或多個不對稱中心，這些可彼此獨立地具有S組態或R組態，本發明包括全部可能的立體異構物，例如對掌異構物或非對掌異構物，及二或多種立體異構物例如對掌異構物及/或非對掌異構物在任何所要比例之混合物，本發明因此包括對掌異構物，例如對掌異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (> 0)

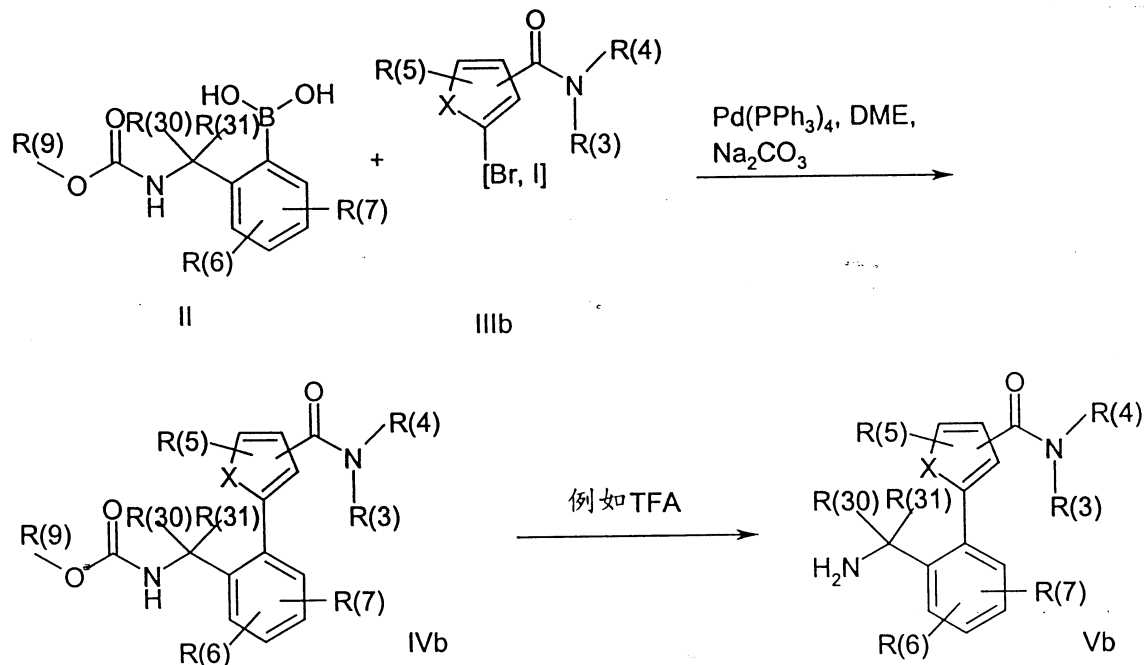
構性純的形式，包括左旋-及右旋對映體，及兩種對掌異構物在不同比例之混合物形式或在外消旋異構物之形式，如果需要時可製備個別的立體異構物，經由根據慣用方法將混合物分離，或例如經由立體選擇性合成，如果存在反

5 應性氫原子，本發明也包括式I化合物之全部互變異構物形式。

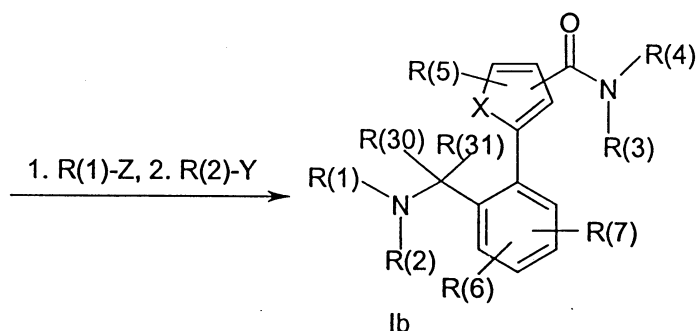
式Ia及Ib化合物可經由不同化學方法製備，其同樣也包含在本發明內，部份典型的路徑陳述於下文稱為圖式1-4之反應序列中，如果沒有另外說明，X及R(1)至R(7)、

10 R(30)及R(31)基在各情形下是相同於上述之定義。

據此例如式Ib化合物是得自圖式1 (方法A)或圖式2 (方法B)，在類似方法下，用對應的鹵化物IIIa (結構見圖式4)可以製備式Ia化合物。



五、發明說明 (ㄨ)



圖式1

- 製備式IVb之芳基化之呋喃-及噻吩羧醯胺可經由鈀
- 10 催化的Suzuki偶合(其可例如在作為觸媒之 $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_4]$ 、作為鹼之碳酸鈉及作為溶劑之1,2-二甲氧基乙烷存在下進行)式IIIb之芳基鹵化物及式II之芳族硼酸，如果R(9)是容易解離的基，例如第三丁基或苄基，可以得到式Vb化合物，其隨後可經由與試劑R(1)-Z及/或R(2)-Y反應而轉化成式I
- 15 化合物，式Vb化合物與式R(1)-Z化合物之反應相當於將胺轉化成羧醯胺、磺醯胺、胺基甲酸酯、脲或硫脲衍生物之已知轉化，Z基在此是合適的親核性釋離基，例如F、Cl、Br、咪唑、O-琥珀醯亞胺等。

- 對於製備式Ib化合物其中R(1)是 $\text{C}(\text{O})\text{OR}(9)$ ，也就是
- 20 胺基甲酸酯類，是使用例如式R(1)-Z化合物其中Z是氯或O-琥珀醯亞胺，也就是氯甲酸酯或琥珀醯亞胺碳酸酯。

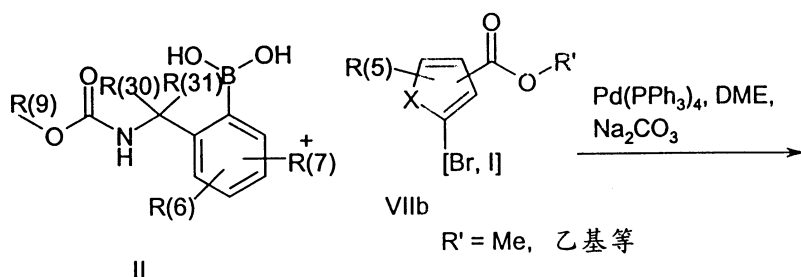
對於製備式Ib化合物其中R(1)是 $\text{SO}_2\text{R}(10)$ ，也就是磺醯胺類，原則上是使用式R(1)-Z化合物其中Z是氯，也就是磺醯氯。

五、發明說明 (22)

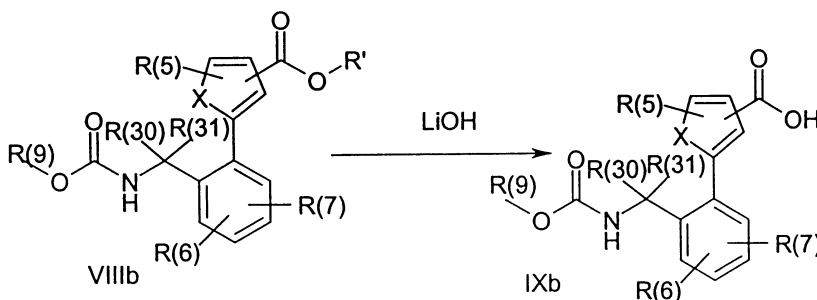
對於製備式Ib化合物其中R(1)是COR(11)，也就是羧
 醯胺，是使用例如式R(1)-Z化合物其中Z是氯、咪唑或乙
 醯氧基，也就是羧醯氯、羧酸咪唑或混合的酐，但是也可
 使用式R(1)-OH之自由態酸在合適的縮合劑例如碳化二亞
 5 胺或TFFH存在下。

對於製備式Ib化合物其中R(1)是CONR(12)R(13)或
 C(S)NR(12)R(13)，也就是脲或硫脲，代替式R(1)-Z化合物
 也可使用式R(12)N(=C=O)或R(12)N(=C=S)化合物，也就
 是異氰酸酯或異硫氰酸酯。

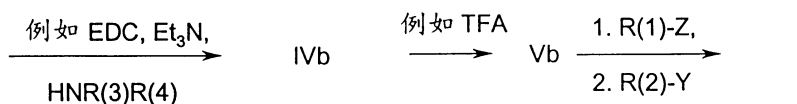
10



15



20

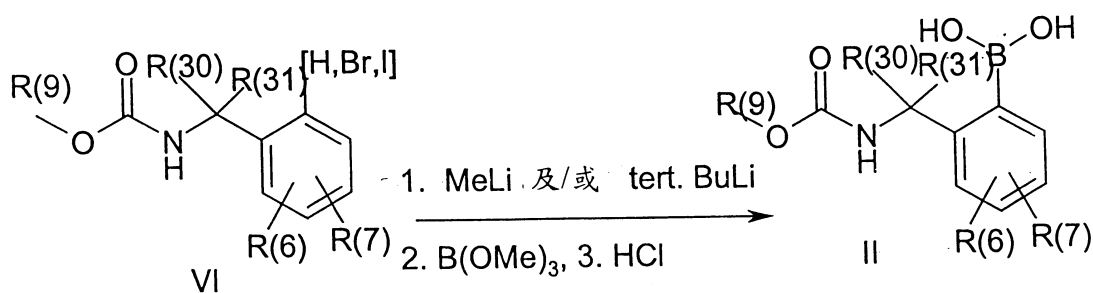


圖式2

五、發明說明 (23)

製備式VIII之芳基化之呋喃-及噻吩羧醯胺可經由鈹催化的Suzuki偶合式VIIb之芳族溴化物或碘化物與式II之芳族硼酸，使用LiOH將酯水解而得到式IXb之自由態酸，其可經由與胺類 $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$ 偶合而轉化成式IVb之雙芳基化合物，如圖式1所示，不穩定的 $\text{R}(9)$ 基分解後得到式Vb化合物，其可再轉化成式Ib化合物，在類似的方法中，經由使用對應的鹵化物VIIa (結構在圖式4)可以製備化合物Ia。

式IXb化合物與式 $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$ 胺類之上述反應相當於已知轉化羧酸成為羧醯胺，文獻中揭示多種進行這些反應之方法，其可經由活化羧酸例如用二環己基碳化二亞胺(DCC)或N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)，如果需要時加入羥基苯並三唑(HOBt)或二甲胺基吡啶(DMAP)而特別有利地進行，但是也可經由已知方法先合成反應性酸衍生物，例如醯基氯經由式IX羧酸之反應或使用無機酸鹵化物例如 SOCl_2 ，或酸咪唑經由與羰基二咪唑反應，其隨後依序與式 $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$ 之胺類反應，如果適當時加入輔助的鹼。

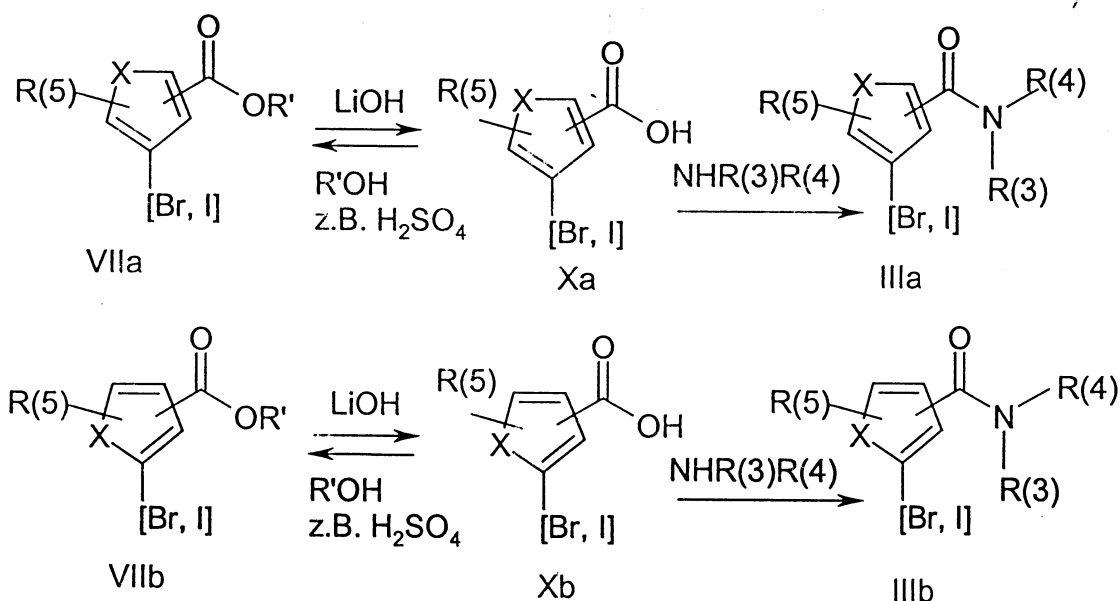


圖式3

五、發明說明 (24)

在方法A及B中需要的式II之芳族硼酸可從式VI之芳族化合物或芳族鹵化物經由鄰鋰化作用或鹵基-金屬交換，隨後與硼酸三甲酯(或其他硼酸三酯類)反應且隨後酸性水解而合成。

5



在方法B中使用的式VIIa及b之鹵化物可經由從文獻中已知的方法合成或經由慣用的酯化方法容易得自從文獻中已知的式X之酸。在方法A中使用的式IIIa及b之芳族鄰鹵基醯胺可根據圖式4得自式VIIa及b之酯類，水解成酸Xa及b後，經由與胺類NHR(3)R(4)偶合，醯胺鍵之結合可根據用於式IXb與IVb化合物反應之上述方法進行。

在全部方法中，在某些反應步驟中可能合適暫時保

五、發明說明 (25)

護分子中的官能基，此保護基技術為從事此項技藝者所熟知，用於可能的官能基之保護基選擇及其加入與去除方法是揭示在文獻且如果需要時可以容易地配合各情形調整。

- 根據本發明之式Ia及Ib化合物及其生理上可耐受之鹽類可用於動物，較宜是哺乳動物，且尤其是人類，本身、含其他化合物之混合物或以醫藥製劑形式作為醫藥品，本發明也關於式Ia及Ib化合物及其生理上可耐受之鹽類作為醫藥品使用，其在醫療及預防上述徵候群之用途及其用於製造藥劑之用途及具有K⁺管道抑制活性之醫藥品，本發明還關於醫藥製劑，其活性成份含有效量至少一種式Ia及Ib化合物及/或其生理上可耐受之鹽類以及慣用藥學上無毒的媒劑及賦形劑，此醫藥製劑通常含0.1至90重量%的式Ia及Ib化合物及/或其生理上可耐受之鹽類，此醫藥製劑可在本身已知的方式下製備，關於此點，將式Ia及Ib化合物及/或其生理上可耐受之鹽類與一或多種固體或液體藥學上的媒劑及/或賦形劑混合，且如果需要時，結合其他藥學活性化合物，成為合適用藥或給藥形式，其可隨後在人類醫學或獸醫學中作為藥劑使用。

- 含根據本發明的式Ia或Ib化合物及/或其生理上可耐受的鹽類之藥劑可口服、不經腸道例如靜脈內、直腸內、經由吸入或局部用藥，較佳的用藥是根據個人情形決定，例如需要治療的情形之特定臨床狀況。

從事此項技藝者在其專業知識上熟悉合適用於所需醫藥組成物之賦形劑，除了溶劑、膠體形成劑、栓劑基質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(26)

、片劑賦形劑及其他活性化合物載劑以外，可以使用例如抗氧化劑、分散劑、乳化劑、抗發泡劑、調味劑、防腐劑、溶解劑、達到儲存效應之試劑、緩衝物質或染劑。

- 式Ia及Ib化合物也可結合其他藥學活性化合物使達到
- 5 有利的醫療作用，因此在治療心血管情形時，可能有利於結合心血管活性物質，有利於心血管情形之此種形態之合適的結合夥伴是例如其他抗心律不整劑，也就是第I型、第II型或第III型抗心律不整劑，例如IKs或IKr管道抑制劑，例如多芬丁，或是降血壓的物質例如ACE抑制劑(例如
- 10 乙氧苯丙脯酸、巯甲丙脯酸、瑞蜜普(ramipril))、血管緊張素拮抗劑、K⁺管道活化劑、及 α -與 β -受體抑制劑，以及擬交感神經化合物及具有腎上腺素能活性之化合物，還有Na⁺/H⁺交換抑制劑、鈣管道拮抗劑、磷酸二酯酶抑制劑及其他具有正影響肌收縮作用之物質例如洋地黃苷或利尿
- 15 劑。

- 對於口服用藥形式，活性化合物是與適用的添加劑混合，例如媒劑、安定劑或惰性稀釋劑，並經由慣用方法調製成合適的用藥形式，例如片劑、包衣片劑、硬質明膠膠囊劑、水性、醇性或油性溶液，可以使用的惰性載劑是
- 20 例如阿拉伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、葡萄糖或澱粉，尤其是玉米澱粉，在此情形下，可經由乾式或濕式顆粒進行製備，可能的油性媒劑或溶劑是例如植物或動物油，例如向日葵油或鱈魚肝油，水性或醇性溶液之可能溶劑是例如水、乙醇或糖溶液或其混合物，也用於其他用

五、發明說明 (57)

藥形式之其他賦形劑是例如聚乙二醇及聚丙二醇。

對於皮下或靜脈內用藥，將活性化合物及如果需要的慣用物質例如溶解劑、乳化劑或其他賦形劑調製成溶液、懸浮液或乳液，式Ia及Ib化合物及其生理上可耐受之鹽

- 5 類也可冷凍乾燥並使用所得的冷凍乾燥物例如用於製造注射或灌輸製劑，可能的溶劑是例如水、生理食鹽水溶液或醇類例如乙醇、丙醇、甘油，以及糖溶液例如葡萄糖或甘露醇溶液，或者是上述不同溶劑之混合物。

- 10 以氣溶膠或噴霧劑形式用藥之合適的醫藥製劑是例如式Ia及Ib化合物及其生理上可耐受之鹽類在藥學上可接受的溶劑例如尤其是乙醇或水或此種溶劑混合物中的溶液、懸浮液或乳液，如果需要時，此製劑也可另外含其他藥學上的賦形劑例如表面活性劑、乳化劑及安定劑，以及拋射劑，此種製劑通常含的活性化合物濃度是約0.1至10，
15 尤其是約0.3至3重量%。

- 用藥的式Ia或Ib活性化合物或其生理上可耐受的鹽類之給藥量是決定於個別情形且根據慣用或最佳化作用與個別情形調適，因此其當然決定於用藥頻率及在各情形下用於治療或預防的化合物之功效及作用時間，以及需要治療
20 的疾病之本質與嚴重度、及需要治療的人類或動物之性別、年齡、體重及個別回應，以及是否急性或預防性地進行治療，當用藥至體重約75公斤的病人時，通常式Ia或Ib化合物之每日給藥量是0.001毫克/公斤體重至100毫克/公斤體重，較宜是0.01毫克/公斤體重至20毫克/公斤體重，給

五、發明說明 (28)

藥量可在單一劑量或多個劑量之形式下用藥，例如2、3或4個單一劑量，尤其是當治療心臟心律不整之急性情形時，例如在加護病房中，經由注射或灌輸而不經腸道用藥也較有利，例如經由靜脈連續灌注。

5 實驗部份

縮寫名單

Boc	第三丁酯基
CDI	羰基二咪唑
DCC	二環己基碳化二亞胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
EDC	N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
Eq.	克分子當量
HOBt	1-羥基-1H-苯並三唑
Me	甲基
MeLi	甲基裡(在己烷中)
BuLi	丁基裡(在己烷中)
RT	室溫
RP-HPLC	逆相-高效能層析
THF	四氫呋喃
TFFH	四甲基氟脒鎘六氟磷酸鹽

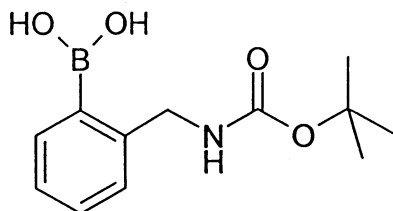
式II硼酸之合成

五、發明說明(29)

根據圖式3合成硼酸-藉由多種化合物說明其合成：

2-(第三丁酯基胺基甲基)苯基硼酸(化合物1)

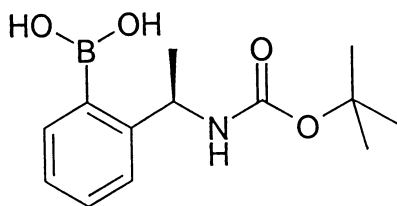
5



- 將N-Boc-2-溴苄基胺(5.72克, 20毫莫耳)在氫氣壓下溶解在THF, 將溶液冷卻至-78°C, 加入13.75毫升MeLi (1.6莫耳濃度於己烷中, 22毫莫耳), 經1小時後加入28毫升(1.5莫耳濃度於戊烷中, 42毫莫耳)之tert-BuLi, 且再經1小時後在-78°C加入硼酸三甲酯(9.0毫升, 80毫莫耳), 溫熱至室溫後, 在混合物中加入稀氫氯酸至pH 6, 用二氯甲烷萃取, 並將有機層用飽和的NaCl溶液清洗並乾燥, 得到5.1克(100%)之淡黃色固體泡沫, MS (FAB, 樣本經甘油處理): m/z=308 (M+57), 252 (M+1)。

(R)-2-(1-第三丁酯基胺基乙基)苯基硼酸(化合物2)

20



將2.2克(10毫莫耳)的N-Boc-(R)-苄乙基胺溶解在50毫升無水THF, 將溶液冷卻至-78°C並逐滴加入14毫升(1.5莫

五、發明說明(20)

耳濃度於戊烷中，21毫莫耳)之第三丁基鋰，使混合物溫熱至-20°C經2小時，然後加入4.5毫升(40毫莫耳)硼酸三甲酯並使混合物溫熱至室溫，將溶液冷卻至0°C，用10% HCl酸化至pH 6，將水層用二氯甲烷萃取，並將合併的有機層用飽和的NaCl溶液清洗，乾燥並濃縮，得到2.0克(75%)之淡黃色固體泡沫，其不再純化而使用，MS (FAB,樣本經甘油處理)： $m/z=322$ (M+57), 266 (M+1)。

式IIIa, b芳族鹵化物之合成

使用亞硫醯氯合成式VII a, b化合物之一般處理步驟

10 :

將2.5毫莫耳式X之酸與3毫升亞硫醯氯在迴流下加熱4小時後濃縮，將粗反應產物與甲苯共同蒸發兩次，溶解在12.5毫升二氯甲烷並加入3毫莫耳胺NHR(3)R(4)及5.5毫莫耳三乙胺，將混合物攪拌過夜，用NaHCO₃溶液清洗，15 乾燥並濃縮，得到1.5至2.5毫莫耳所要的醯胺III，其可不再純化而使用。

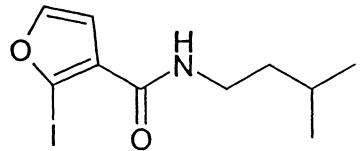
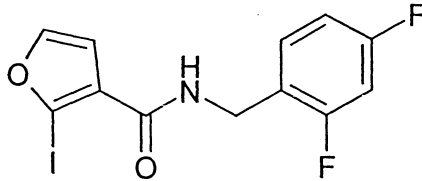
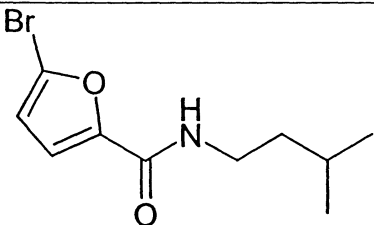
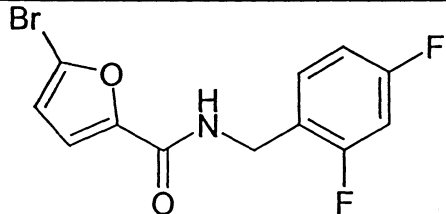
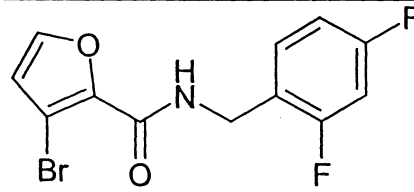
根據一般處理步驟之醯胺III a, b

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3/)

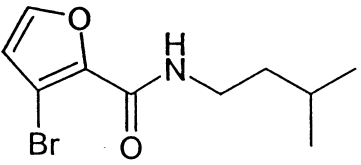
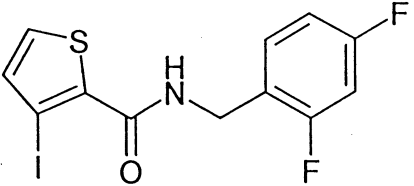
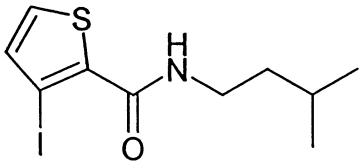
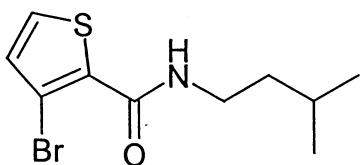
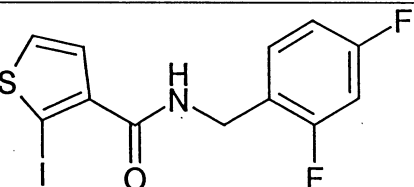
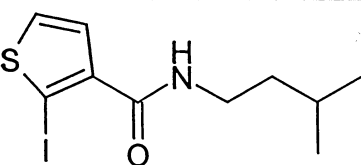
化合物	結構	質譜 (ES+) : m/z =
3		308 (M+1)
4		364 (M+1)
5		260 (M+1)
6		316 (M+1)
7		316 (M+1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (32)

8		260 (M+1)
9		380 (M+1)
10		324 (M+1)
11		276 (M+1)
12		380 (M+1)
13		324 (M+1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(33)

經由鈀催化的Suzuki偶合至式IV a, b化合物的芳基化之呋喃-及噻吩羧醯胺之合成

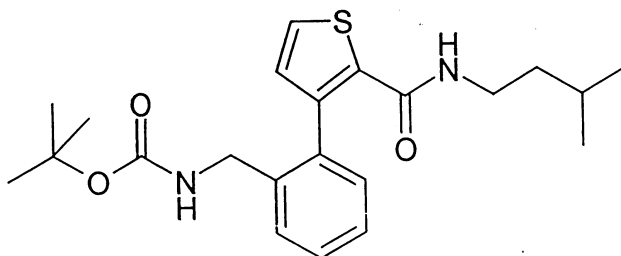
一般處理步驟：

- 將0.05當量肆三苯基磷鈀及1當量對應的溴化物III a, b在氬氣壓下添加至1,2-二甲氧基乙烷(10毫升/毫莫耳之溴化物III a, b)，經10分鐘後，加入1.5當量對應的硼酸II及最後2當量2克分子之碳酸鈉溶液，將混合物在氬氣壓下迴流加熱18小時，冷卻並用二氯甲烷稀釋，將混合物用水及飽和的氯化鈉溶液清洗，經由硫酸鈉乾燥，濃縮並經由層析法純化，在RP-HPLC純化下分離鹼性化合物之三氟醋酸鹽。

式IV a之芳基化噻吩羧醯胺之實例：

實例1：{2-[2-(3-甲基丁基胺基甲醯基)噻吩-3-基]苄基}胺基甲酸第三丁酯

15



20

將10毫升1,2-二甲氧基乙烷用氬氣沖提，並加入58毫克(0.05毫莫耳)之Pd(PPh₃)₄及276毫克(1毫莫耳)之3-溴噻吩-2-羧酸3-甲基丁基醯胺，經10分鐘後，加入377毫克(1.5毫莫耳)之2-(第三丁酯基胺基甲基)苯基硼酸及最後1毫升2莫耳濃度之碳酸鈉溶液，將混合物在氬氣壓下迴流加

五、發明說明 (34)

熱18小時，冷卻後用二氯甲烷稀釋，將有機層(黑色黏稠油)乾燥，濃縮並經由RP-HPLC純化，得到51毫克(13%)之黏稠無色油，MS (ES⁺): m/z=403 (M+1), 303 (M-99), ¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.55-7.21 (5H, m), 6.90 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.58 (1H, br s), 4.82 (1H, br s), 4.10 (2H, d, J=6.2 Hz), 3.18 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.16 (1H, m), 1.07 (2H, q, J=7.0 Hz), 0.75 (6H, d, J=6.2 Hz)。

式IV a及式IV b之芳基化噻吩羧醯胺之其他實例(根據方法A)：

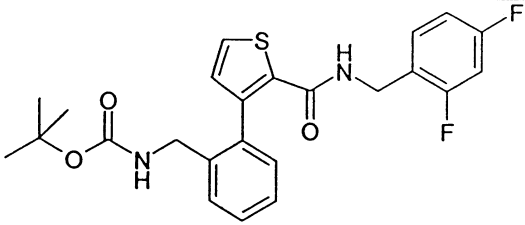
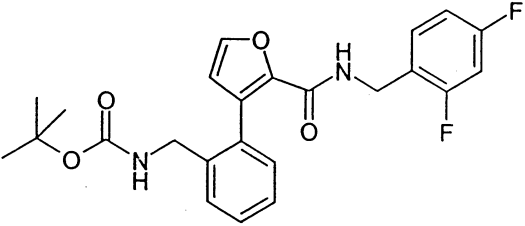
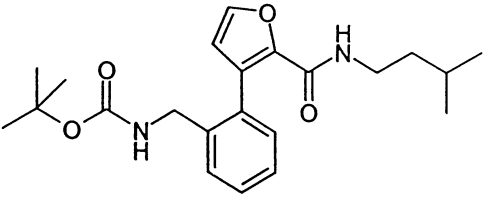
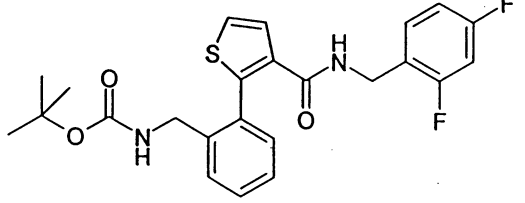
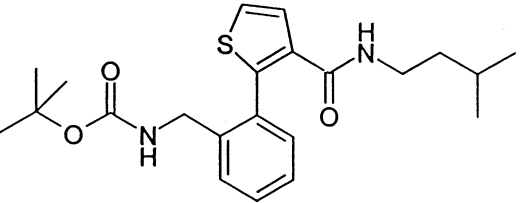
10 下列實例是根據上述一般處理步驟合成：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

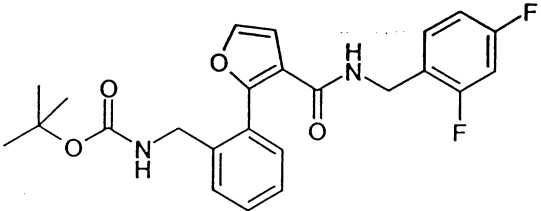
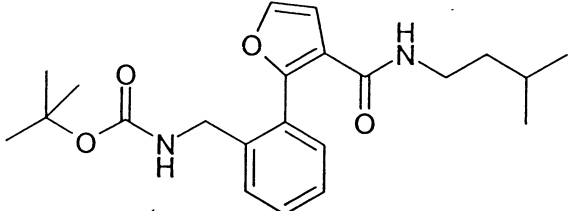
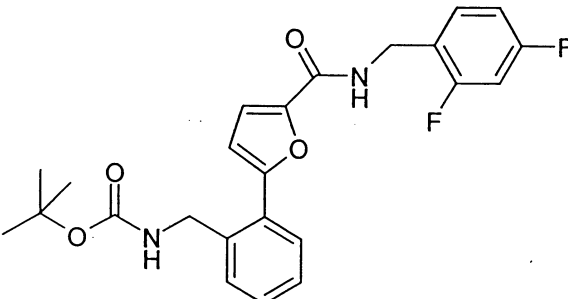
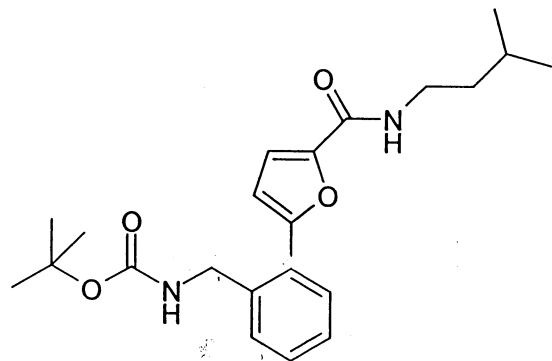
實例	結構	質譜 (ES+): m/z =
2		459 (M+1)
3		443 (M+1)
4		387 (M+1)
5		459 (M+1)
6		403 (M+1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(36)

7		443 (M+1)
8		387 (M+1)
9		442 (M+1)
10		386 (M+1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(37)

去除Boc保護基而得到胺類V(圖示1及2)

一般處理步驟：

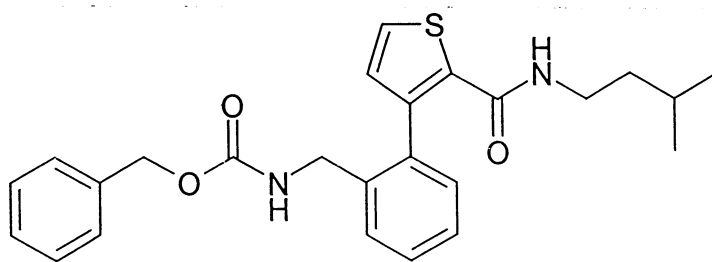
將1當量之N-Boc化合物溶解在二氯甲烷/三氟醋酸
(3/1, 10毫升/毫莫耳)並在室溫攪拌3小時，然後在旋轉蒸
5 發器上將混合物濃縮並將殘留物與甲苯共同蒸發，胺類V
不再純化而用於後續反應，全部化合物用質譜儀鑑定。

胺類V與不同試劑反應標的化合物I

反應得到式I之胺基甲酸鹽之一般處理步驟

將1當量之胺V溶解在二氯甲烷(約10毫升/毫莫耳)並
10 加入1.2當量(2.2當量當使用三氟醋酸鹽)之三乙胺及1.2當
量之碳酸琥珀鹽亞胺酯(或者是對應的氯甲酸酯)並攪拌過
夜，將混合物用二氯甲烷稀釋並用NaHCO₃溶液清洗，將
有機層乾燥，濃縮，且如果需要時經由RP-HPLC純化。

實例11：{2-[2-(3-甲基丁基胺基甲酯基)噻吩-3-基]苄基}胺
15 基甲酸苄酯



20

將27毫克(0.09毫莫耳)之3-(2-胺基甲基苯基)噻吩-2-
羧酸(3-甲基丁基)鹽胺溶解在3毫升無水二氯甲烷，並在溶
液中加入10毫克(0.1毫莫耳)之三乙胺及24毫克(0.1毫莫耳)
之苄酯氧基琥珀鹽亞胺，反應時間經18小時後，將混合物

五、發明說明 (28)

用20毫升二氯甲烷稀釋，用飽和的 NaHCO_3 溶液清洗並將有機層乾燥及濃縮，經由RP-HPLC純化後，得到27毫克(70%)無色物質，MS (ES^+): $m/z=437$ ($M+1$), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.54-7.24$ (10H, m), 6.90 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 5.52 (1H, br s), 5.05 (3H, br s), 4.17 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.16 (2H, m), 1.14 (1H, m), 1.07 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 0.73 (6H, d, $J=6.2$ Hz)。

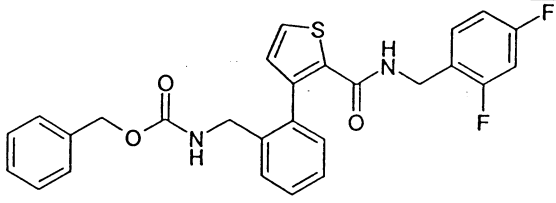
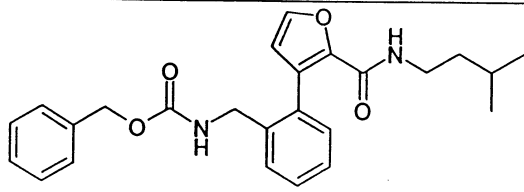
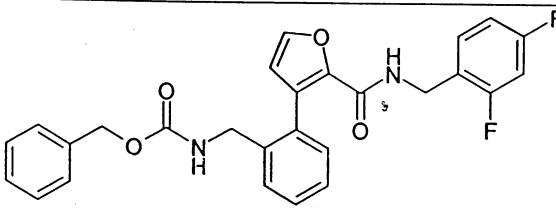
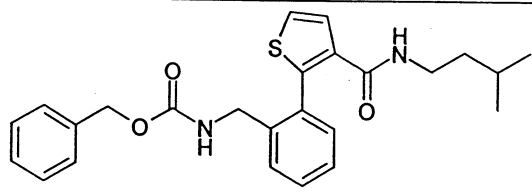
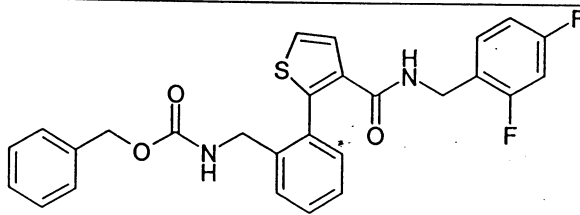
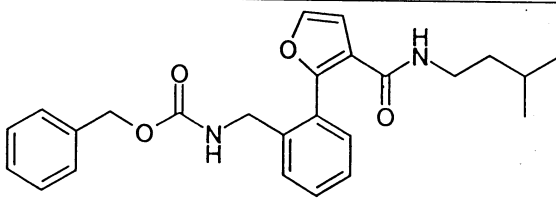
下列實例是根據一般處理步驟合成：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

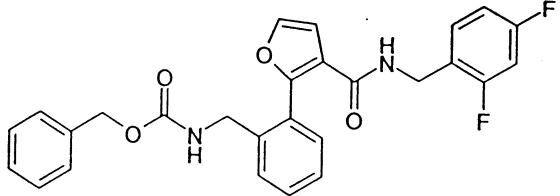
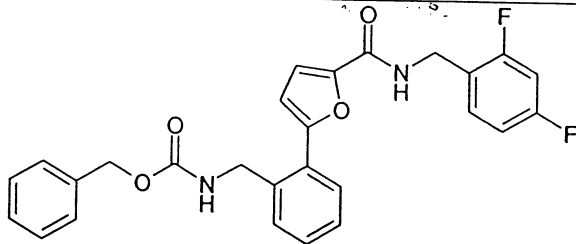
裝

訂

五、發明說明(39)

實例	結構	質譜: (ES+): m/z =
12		493 (M+1)
13		421 (M+1)
14		477 (M+1)
15		437 (M+1)
16		493 (M+1)
17		421 (M+1)

五、發明說明(40)

18		477 (M+1)
19		477 (M+1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

10 反應得到式I醯胺之一般處理步驟

A)將1當量之胺V溶解在二氯甲烷(約10毫升/毫莫耳),加入1.2當量(2.2當量當使用三氟醋酸鹽)之二異丙基乙基胺及1.2當量之碳醯氯並攪拌過夜,將混合物用二氯甲烷稀釋並用NaHCO₃溶液清洗,將有機層乾燥,濃縮,且如果

15 需要時經由RP-HPLC純化。

B)將1當量之胺V溶解在二氯甲烷(約10毫升/毫莫耳),加入1.2當量(2.2當量當使用三氟醋酸鹽)之二異丙基乙基胺,1.2當量之酸及1.2當量之TFFH並攪拌過夜,將混合物用二氯甲烷稀釋並用NaHCO₃溶液清洗,將有機層乾燥,濃

20 縮,且如果需要時經由RP-HPLC純化。

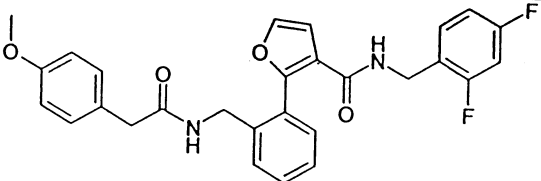
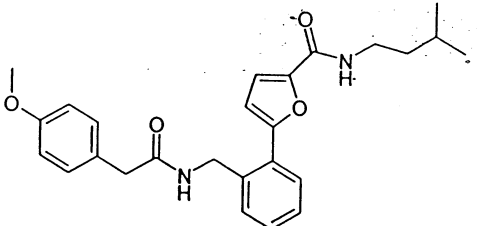
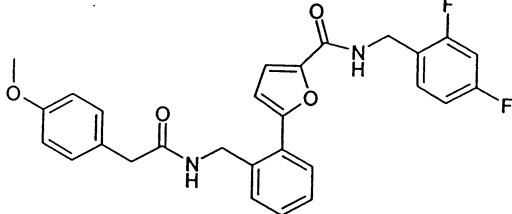
根據一般處理步驟A或B之實例:

五、發明說明(4/)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

化合物	結構	質譜 (ES ⁺): m/z =
20		435 (M+1)
21		491 (M+1)
22		451 (M+1)
23		507 (M+1)
24		451 (M+1)
25		507 (M+1)
26		435 (M+1)

五、發明說明(42)

27		491 (M+1)
28		435 (M+1)
29		491 (M+1)

藥理研究

- 15 將從人類之Kv1.5管道暴露在爪蟾卵母細胞，關於此點，先將卵母細胞從爪蟾分離並去除卵泡，然後將在試管內合成的RNA編碼Kv1.5注射至這些卵母細胞中，Kv1.5蛋白質暴露1-7天後，使用2-微電極電壓夾技術測量在卵母細胞上的Kv1.5電流，Kv1.5管道在此情形下原則上用0
- 20 mV及40 mV電壓持續500毫秒活化，使用下列組成物之溶液清洗浴皿：NaCl 96毫莫耳濃度，KCl 2毫莫耳濃度，CaCl₂ 1.8毫莫耳濃度，MgCl₂ 1毫莫耳濃度，HEPES 5毫莫耳濃度(用NaOH滴定至pH 7.4)，在室溫下進行這些實驗，使用下列進行數據擷取及分析：Gene夾擴大器(Axon

五、發明說明(43)

Instruments, Foster City, USA)及MacLab D/A轉化器與軟體(ADInstruments, Castle Hill, Australia), 根據本發明之物質經由將其在不同濃度下加入溶液而測試, 物質的效應是以當沒有物質加入溶液時所得的Kv1.5對照組電流之抑制百分比計算, 然後使用Hill方程式外插數據以測試各物質之抑制濃度 IC_{50} 。

在此方式下, 測出下述化合物之下列 IC_{50} 值:

實例	IC_{50} [μ M]	Ex.	IC_{50} [μ M]	實例	IC_{50} [μ M]	實例	IC_{50} [μ M]
1	4	2	5	3	9	4	10
5	3.1	6	<100	7	10	8	5.2
9	<100	10	<100	11	3	12	2
13	5.6	14	<100	15	1.2	16	1.9
17	2.2	18	5.2	19	<100	20	<100
21	3.9	22	1.7	23	1.2	24	2.2
25	1.5	26	3.9	27	6.6	28	<100
29	4.2						

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

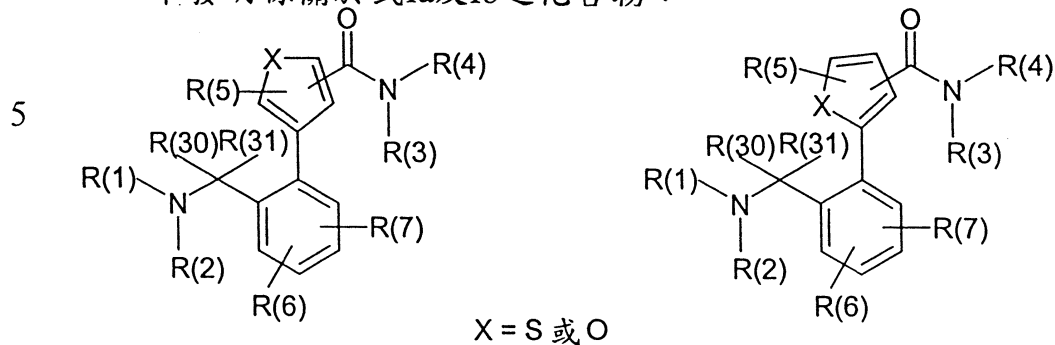
裝

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：

芳基化之呋喃-及噻吩羧醯胺，其製法，
其作為醫藥品之用途，及含其之醫藥製劑

本發明係關於式Ia及Ib之化合物：



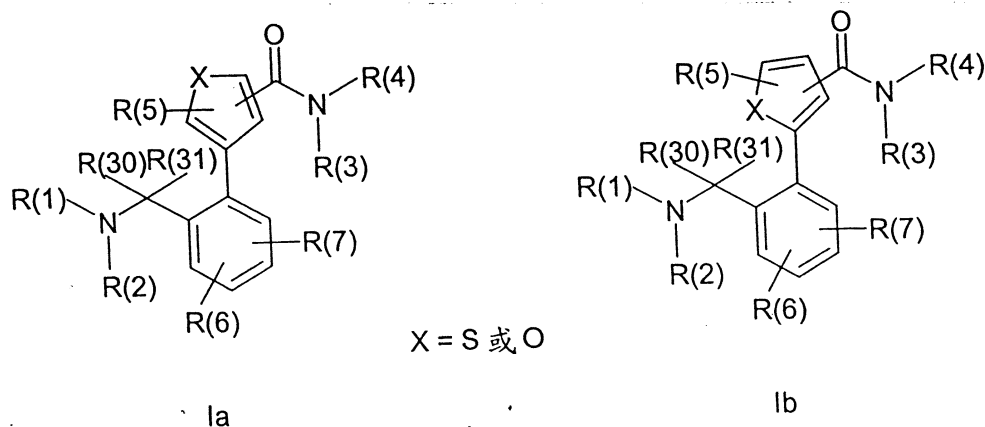
$X = S$ 或 O

- 10 其中X、R(1)^{la}、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)^{lb}、R(7)、R(30)及R(31)具有在申請專利範圍中所述之定義，其非常特別合適作為新穎抗心律不整的活性化合物，尤其是用於治療及預防心房心律不整，例如心房纖維性顫動(AF)或心房撲動。

英文發明摘要 (發明之名稱:

英文發明摘要 (發明之名稱):
Arylated furan- and thiophenecarboxamides, processes for their preparation, their use
as medicaments, and pharmaceutical preparations comprising them

Compounds of the formulae Ia and Ib



$X = S$ 或 O

in which X, R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(30) and R(31) have the meanings indicated in the claims, are very particularly suitable as novel antiarrhythmic active compounds, in particular for the treatment and prophylaxis of atrial arrhythmias, e.g. atrial fibrillation (AF) or atrial flutters.

六、申請專利範圍

及其藥學上可接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其中：

X 是氧或硫；

R(1)是 C(O)OR(9)；

5 R(9)是 C_xH_{2x} -R(14)；

x 是 0、1、2、3 或 4，

R(14)是含 1、2、3、4 個碳原子之烷基或苯基，其中
苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括含 1、2、3
或 4 個碳原子之烷氧基之取代基取代；

10 R(2)是氫；

R(3)是 C_yH_{2y} -R(16)；

y 是 0、1、2、3 或 4，

R(16)是含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或苯基
，其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個 F 取代；

15 R(4)是氫；

R(5)、R(6)及 R(7)是氫；

R(30)及 R(31)是氫；

或其藥學上可接受之鹽類。

20 3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其
中：

X 是氧或硫；

R(1)是 C(O)OR(9)；

R(9)是 C_xH_{2x} -R(14)；

x 是 0、1、2、3 或 4；

六、申請專利範圍

R(14)是含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或苯基，其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基之取代基取代；

R(2)是氫；

5 R(3)是 $C_yH_{2y}-R(16)$ ；

y 是 0、1、2、3 或 4，

R(16)是含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或苯基，其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個 F 取代；

R(4)是氫；

10 R(5)、R(6)及 R(7)是氫；

R(30)及 R(31)是氫；

或其藥學上可接受之鹽類。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其中：

15 R(1)是 $C(O)OR(9)$ ；

R(9)是 $C_xH_{2x}-R(14)$ ；

x 是 0、1、2 或 3；

R(14)是含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或苯基，其中苯基是未經取代或經 1 或 2 個選自包括含 1 或 2 個碳原子之烷氧基之取代基取代；

20

R(2)是氫；

R(3)是 $C_yH_{2y}-R(16)$ ；

y 是 0、1 或 2；

R(16)是含 1、2 或 3 個碳原子之烷基或苯基，其中苯

六、申請專利範圍

- 基是未經取代或經 1 或 2 個 F 取代；
R(4)是氫；
R(5)、R(6)及 R(7)是氫；
R(30)及 R(31)彼此獨立地是氫或甲基；
- 5 或其藥學上可接受之鹽類。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其中：
- X 是氧或硫；
R(1)是 C(O)OR(9)；
- 10 R(9)及 R(11)彼此獨立地是 C_xH_{2x} -R(14)；
x 是 0、1、2 或 3；
R(14)是苯基，其中苯基是未經取代或經 1 或 2 個選自包括含 1 或 2 個碳原子之烷氧基之取代基取代；
R(2)是氫；
- 15 R(3)是 C_yH_{2y} -R(16)；
y 是 0、1 或 2；
R(16)是含 1、2 或 3 個碳原子之烷基或苯基，其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個 F 取代；
R(4)是氫；
- 20 R(5)、R(6)及 R(7)是氫；
R(30)及 R(31)是氫；
或其藥學上可接受之鹽類。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其係作為供治療 K^+ 管道居間影響的疾病之醫藥品使用。

六、申請專利範圍

7. 一種用於治療 K^+ 管道居間影響的疾病之醫藥組合物，其含有效量至少一種根據一或多項申請專利範圍第 1 至 6 項之式 I 化合物及/或其藥學上可接受之鹽類作為活性化合物，以及藥學上可接受之媒劑及添加劑，如果
5 需要時還含一或多種其他藥理活性化合物。
8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其用於製造具有 K^+ 管道抑制活性之醫藥品供治療 K^+ 管道居間影響的疾病。
9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其
10 用於製造醫藥品供治療可經由作用電位延長而消除的心臟心律不整。
10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其用於製造醫藥品供治療折返性心律不整。
11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其
15 用於製造醫藥品供治療室上心律不整。
12. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物，其用於製造醫藥品供治療心房纖維性顫動或心房撲動。
13. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 Ia 或 Ib 化合物及
20 /或其藥學上可接受之鹽類，其用於製造醫藥品供消除心房纖維性顫動或心房撲動(心律轉復)。

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：90/30471

※申請日期：90.12.10

※IPC 分類：C01D309/68.
A61K31/38.
A61P9/06

一、發明名稱：(中文/英文)

芳基化之呋喃-及噻吩羧醯胺，其製法，其作為醫藥品之用途，及含其之醫藥製劑

ARYLATED FURAN- AND THIOPHENECARBOXAMIDES,
PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, THEIR USE AS
MEDICAMENTS, AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS
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4人)

姓 名：(中文/英文)

1.裴可特/ PEUKERT, STEFAN

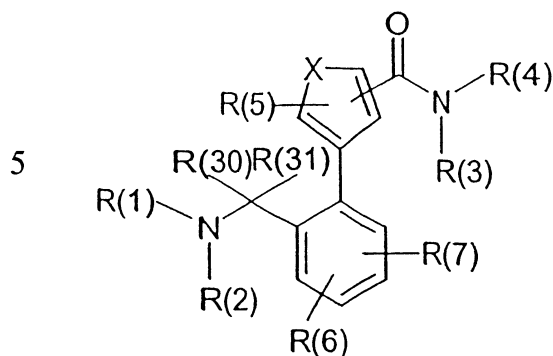
2.布蘭多/ BRENDL, JOACHIM

3.韓莫雷/ HEMMERLE, HORST

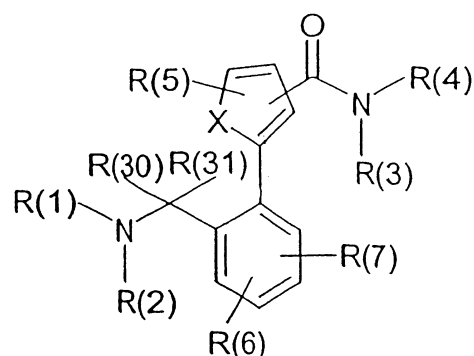
4.克萊門/ KLEEMANN, HEINZ-WERNER

六、申請專利範圍

1. 一種式 Ia 或 Ib 之化合物，



Ia



Ib

X = S 或 O

10 其中：

X 是氧或硫；

R(1)是 C(O)OR(9)；

R(9)是 C_xH_{2x}-R(14)；

x 是 0、1、2、3 或 4；

15 R(14)是含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或苯基，其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個選自包括含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷氧基之取代基取代；

R(2)是氫；

R(3)是 C_yH_{2y}-R(16)；

20 y 是 0、1、2、3 或 4，

R(16)是含 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基或苯基，其中苯基是未經取代或經 1、2 或 3 個 F 取代；

R(4)是氫；

R(5)、R(6)及 R(7)是氫；

25 R(30)及 R(31)是氫；