

公 告 本

申請日期	88.1.27
案 號	88101231
類 別	861K3/4, 607D21/113

A4
C4

550075

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	1,3,4-噁二唑酮衍生物
	英 文	DERIVATIVES OF 1,3,4-OXADIAZOLONE
二、發明 新 型 創 作 人	姓 名	1.菲亞瑟那 海瓦瓦沙 2.丁明 3.約翰 E. 史塔瑞特二世
	國 籍	1.美國 2.中國 3.美國
	住、居所	1.美國康乃狄克州中心城市布魯克景巷31號 2.美國康乃狄克州格萊斯頓柏利市切斯哈羅巷78號 3.美國康乃狄克州中心城市哈克斯耐斯特圓環23號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商必治妥美雅史谷比公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州普林斯頓市勞倫斯維爾-普林斯頓路
	代 表 人 姓 名	多明尼克·姆·梅薩培里

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美國	1998年1月29日	60/072,966	☒ 有 ☐ 無主張優先權
美國	1998年9月29日	60/102,274	☒ 有 ☐ 無主張優先權

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(1)

本發明係有關新穎的1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮化合物之衍生物，其為大型傳導之鈣-活化的鉀(BK)通道調節劑及，因此，可用於保護神經元細胞及因細胞膜極化和傳導引起的官能障礙疾病。本發明亦提供一種利用該新穎的經取代噁二唑酮衍生物治療之方法其並有關醫藥組合物。

目前已知中風為美國及歐洲導致成年殘障及死亡的第三大原因。在過去十年間，已持續探討使中風相關的腦損害縮減到最小的數種治療方法，包括AMPA/紅藻胺酸鹽之抑制劑、N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)及腺苷酸再攝取抑制劑。本發明之目的為提供可調節鉀通道，特定言之，大型傳導之鈣活化的鉀(BK)通道之新穎的化合物，其適用於中風發作時之絕血狀況期間減低神經元損害。

鉀通道對於調節細胞膜電位及調節細胞可刺激性扮演一個關鍵的角色。鉀通道本身受電壓、細胞新陳代謝、鈣離子及接收器媒介方法來調整。[N.S.庫克(Cook)，Trends in Pharmacol. Sciences，9，pp.21-28(1988)；及U.奎斯特(Quast)，和N.S.庫克(Cook)，Trends in Pharmacol. Sciences，10，pp.431-435(1989)]。鈣-活化的鉀(K_{Ca})通道為另一種離子通道，其活性同樣依賴對細胞內鈣離子活性變化。 K_{Ca} 通道的活性可藉由細胞內的 $[Ca^{2+}]$ 、膜電位及磷酸化作用調整。根據其於對稱性 K^+ 溶液中之單一通道傳導性， K_{Ca} 通道分為三種副型：大型傳導(BK) $>150pS$ ；中型傳導 $50-150pS$ ；小型傳導 $<50pS$ 。("pS"代表微微西門子，一種電傳導單位)。大型傳導之鈣-活化的鉀(BK)通道存在

五、發明說明(2)

於許多可刺激之細胞中，包括神經元、心臟細胞及不同型式的平滑肌細胞。[J.J.辛格(Singer)，及J.V.瓦許(Walsh)，Pflügers Archiv.，408，pp.98-111(1987)；I.巴洛(Baró)，及D.伊斯坎德(Escande)，Pflügers Archiv.，414(Suppl.1)，pp.S168-S170(1989)；及F.阿米德(Ahmed)等人，Br. J. Pharmacol.，83，pp. 227-233(1984)]。

鉀離子於控制大部分可刺激之細胞之休止膜電位及於保持接近約-90毫伏特的 K^+ 平衡電位(E_k)之穿透膜電壓上扮演著支配的角色。已顯示鉀通道開放使細胞膜電位移向平衡的鉀膜電位(E_k)造成細胞的過極化。[N.S.庫克，Trends in Pharmacol. Sciences，9，pp.21-28(1988)]。過極化的細胞對可能損害的去極化刺激之靈敏度的減低。可利用電壓及細胞內 Ca^{2+} 調整的BK通道可用來限制去極化及鈣進入，同時對阻礙損害之刺激特別有效。因此經由BK通道開放使細胞過極化之過程可於絕血沉狀下保護神經元細胞。

鉀通道於人類膀胱平滑肌功能中的角色則由S.奇菲狄(Trivedi)等人於生物化學及生物物理研究通訊，(1995)，213，No. 2，pp.404-409中討論。

已有報導指出具BK開放活性的一系列合成及天然化合物。使用脂質雙層技術從燕麥(avena sativa)-普通燕麥萃取的燕麥屬吡喃酮已確認為BK通道開放劑[國際專利申請案WO 93/08800，三月13，1993公告]。已發現可使用外貼片，使類黃酮，弗瑞丁(Phloretin)使影響爪蟾(Xenopus laevis)之有髓鞘神經纖維中之 Ca^{2+} -活化鉀通道開放[D.S.柯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

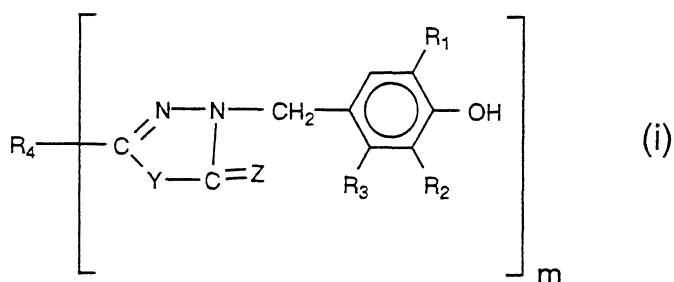
訂

線

五、發明說明 (3)

(Koh)等入 Neuroscience Lett. , 165 , pp.167-170(1994)]。

S. 洛森洛 (Rosenberger) 及 K. 史瓦森巴哈 (Schwarzenbach) 之 1976 年 7 月 27 日公佈的 U.S.3,971,803 , 係關於式 (i) 化合物 :



其中

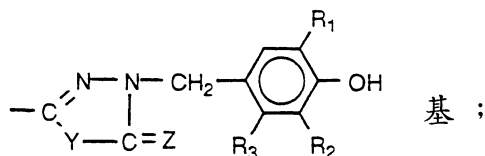
R_1 為烷基、環烷基或芳烷基；

R_2 為氫或 R_1 ；

R_3 為氫或 C_{1-4} 烷基；

Y 及 Z 各別為 O 或 S；

R_4 (1) 若 $m=1$, 為 C_{1-8} 伸烷基、 $-C_xH_{2x}-Q-C_yH_{2y}-$ (Q 為 O 或 S , x 及 y 為使總和為 2 至 4 之整數)、伸苯基、伸二苯基或萘基或

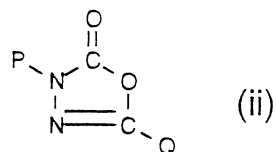


或 (2) 若 $m=2$, 為伸烷基、伸烷基醚、伸烷基硫醚、二伸苯基或萘基。此化合物為有機聚合物之抗氧化劑。

1993 年 3 月 24 日公告的 EPO 0-533276-A1 , 出示式 (ii) 化

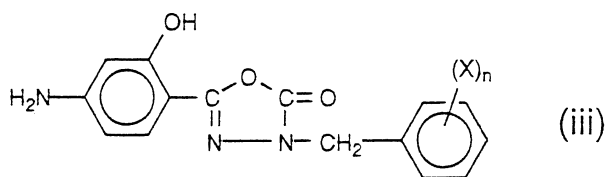
五、發明說明 (4)

合物：



其中 P 或 Q 之一為鄰位-取代的苯基及另一個為經取代的苄基。式(ii)化合物為殺蟎劑藥及殺昆蟲劑。

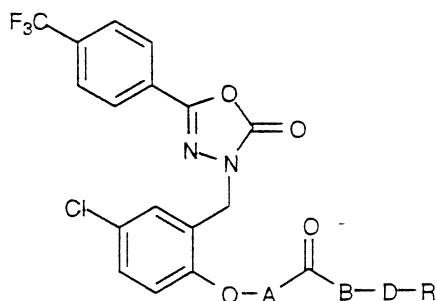
A.E. 威德·史密斯 (Wilder Smith) 於 Arzneim. Forsch. (1967) 67, No. 17, pp.768-772 中揭示式(iii)化合物的製備及研究：



其中 X 為 H 或 Cl 及 n 為 1 或 2。此化合物具有抑制結核菌性質。式(iii)化合物不包含於羰基對位之取代。

這些參考文獻均未說明或建議本發明之新穎化合物或其作為鉀通道調節器之用途。

本發明提供新穎的如下通式 1,3,4-噁二唑酮衍生物

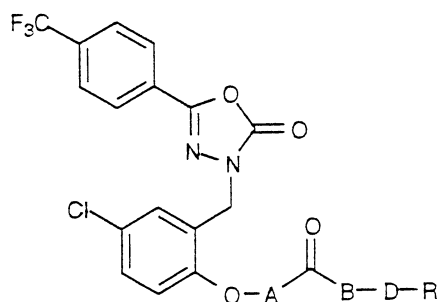


其中 A、B、D 及 R 如下列定義於下，或其無毒之醫藥上可

五、發明說明(5)

接受的鹽或其溶劑化物。本發明亦提供包含該衍生物的醫藥組成物及治療對鉀通道開放活性敏感之病症的方法，如缺血、中風、痙攣、癲癇、氣喘、過敏性腸症候群、偏頭痛、外部腦傷害、脊柱損害、男性勃起官能障礙及尿失禁。

本發明提供新穎的3-[(5-氯-2-羥基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮衍生物，其為大型傳導、鈣活化的 K^+ -通道(BK通道)的強效開放劑，該新穎衍生物如下通式



其中

A 為直接鍵結或 $-CH_2O-$ ；

B 為直接鍵結或氧；

D 為 $-(CH_2)_n-$ 或 $-CH_2CHOHCH_2-$ ；

n 為 1 至 4 的整數；

$\oplus \quad \ominus \quad \ominus$

R 為 $-NR^1R^2$ 或 $-NR^1R^2R^3X$ ，其中 X 為抗衡陰離子；及
 R^1 、 R^2 及 R^3 個別為氫或 C_{1-4} 烷基；

或無毒之醫藥上可接受的鹽或其溶劑化物。

五、發明說明(6)

本發明亦提供一種為有需要之哺乳動物治療或保護經由大型傳導之鈣-活化的 K^+ 通道(BK通道)開放調節的病症之方法，其包括對該哺乳動物投與醫療有效量的式I化合物或其無毒之醫藥上可接受的鹽。較佳地，式I化合物可用來治療缺血、中風、痙攣、癲癇、氣喘、過敏性腸症候群、偏頭痛、外部腦傷害、脊柱損害、男性勃起官能障礙、尿失禁及其它對BK通道活化活性敏感之病症。

本文及於申請專利範圍中(除非上下文另有說明否則)" C_{1-4} 烷基"意指直鏈或分枝鏈烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基。較佳地，這些基團包含1至2個碳原子。

本文及申請專利範圍中的術語"無毒之醫藥上可接受的鹽"及"抗衡陰離子"意指包括無毒的酸加成鹽及無機和有機酸的抗衡陰離子。與酸及/或合適酸之合適抗衡陰離子形成之合適鹽類意指包括如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及其類似物的無機酸鹽類，及有機酸鹽類及/或酸的抗衡陰離子，如甲酸鹽、醋酸鹽、順丁烯二酸酯、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、抗壞血酸酯、乳酸鹽、反丁烯二酸酯、甲烷磺酸鹽及酒石酸鹽，其已用來形成鹼性胺及四級胺鹽。

當本發明之化合物擁有不對稱的碳原子時，本發明並包括如本文及申請專利範圍說明的式I化合物的消旋形及各別的鏡像異構物形式，例如，正肉鹼及肉鹼的(D)、(L)及(DL)形式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明(7)

通常本發明之醫藥上可接受的鹽為彼等其抗衡陰離子不明顯影響鹽的毒性或藥理學活性的鹽。某些例子中，其物理性質使之更適於醫藥調配物，如溶解度、不吸濕性、形成-錠劑的壓縮性及與其它可用於製藥目的的物质成分的相容性。此鹽之製法通常由式I化合物與選定的酸混合，較佳係使用過量常用的惰性溶劑於溶液中接觸，如水、乙腈、醚、環氧己烷、二氯甲烷、異丙醇、甲醇、乙醇、醋酸乙酯及乙腈。其亦可以利用離子交換樹脂於可由式I物質之鹽之適當離子被另一個離子置換之條件下進行置換或處理而製得，其條件應使所要的物质分離，如從溶液中沉澱或萃取至溶劑中，或從離子交換樹脂上沖提或保留於其上。

包含其醫藥上可接受的鹽之本發明某些化合物可以溶劑化物的形式存在，包括如單水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物及其類似物的水合物形式。此產物可為真實的溶劑化物，而其它情況下，此產物可僅保留外來的溶劑或為溶劑化物加一些外來的溶劑之混合物。熟知此技藝之人士應了解，溶劑化形式與未溶劑化形式為同等物，同時均包含在本發明之範圍中。

本發明方法中，術語"醫療有效量"意指組合物的每個活性成分之總量足夠展現有意義的病人利益，即，對具有大型傳導之鈣-活化的 K^+ 通道之開放劑特徵之急症的治療或增加此症狀的治療速率。當各別施用活性成份，單獨投藥時，此術語指為單獨的成份。當組合施用時，此術語指為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(8)

產生治療效應的活性成份之組合量，不管是否組合、連續或同時投藥用。本文及申請專利範圍中的術語"治療"意謂著防止或改善疾病、組織損害及/或與細胞膜極化及傳導之官能障礙相關的症狀。

另一方面，本發明提供3-[(5-氯-2-羥基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮藥物之水溶性前藥。本文中術語"前藥"指係活性藥物的衍生物，其可在服用後轉換回活性藥物。更特定言之，係指可為活性藥物及/或能夠進行酯或亞甲基氧基酯部分水解或酯的分解，以便釋放活性游離態藥物的1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮化合物之衍生物。前藥之生理上可水解基團於身體中水解以產生母藥本身，因此，本發明之水溶性前藥比母藥更適合投藥。

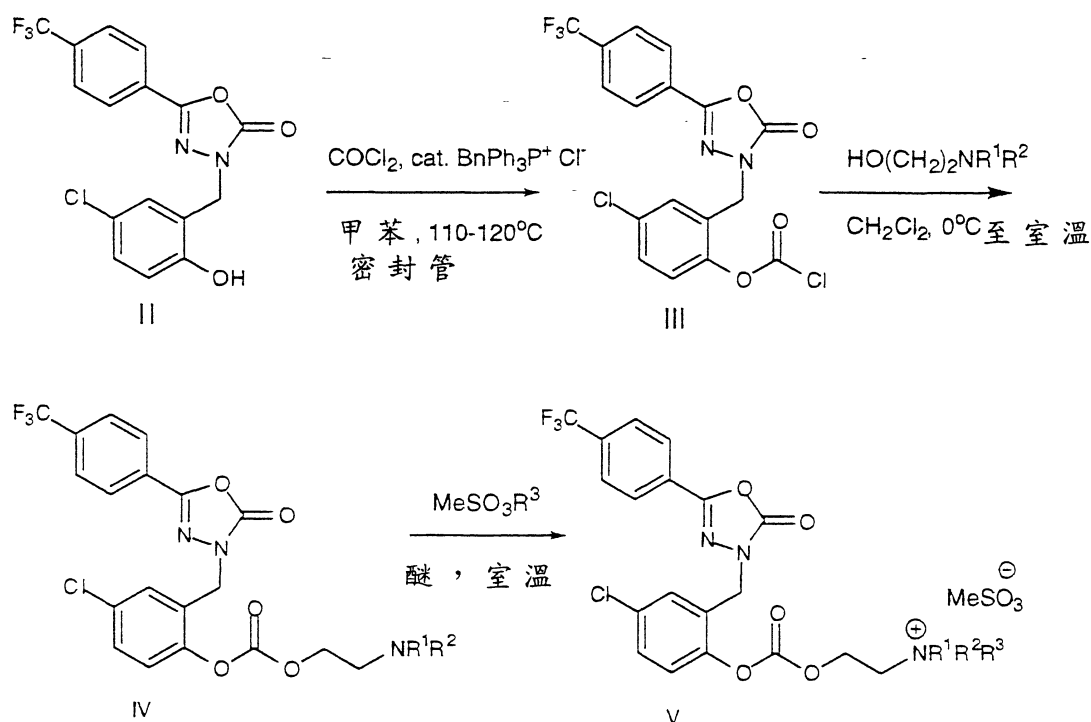
本發明另一方面提供一種對有需要的哺乳動物治療或防止由大型傳導之鈣-活化的 K^+ 通道(BK通道)之開放調節的病症之方法，其包括對該哺乳動物投與醫療有效量之式I化合物或其無毒之醫藥上可接受的鹽、溶劑化物或水合物。較佳地，式I化合物可用於治療絕血、中風、痙攣、癲癇、氣喘、過敏性腸症候群、偏頭痛、外部腦傷害、脊柱損害、男性勃起官能障礙、尿失禁及其它對BK通道活化活性敏感之病症。最佳地，式I化合物可用於治療大腦絕血/中風。

另一方面，本發明提供包含至少一種式I化合物與醫藥佐藥、載體或稀釋劑之醫藥組合物。

五、發明說明(9)

式I化合物可利用諸如於實例中說明的不同方法製備，反應圖及其變化係熟知此技藝之人士咸了解者。不同式I前藥化合物宜由式II活性藥物製備，其本身可由述於實例I之一般方法製備，同時作為反應圖解1至5中所說明的方法之起始物質。

反應圖1

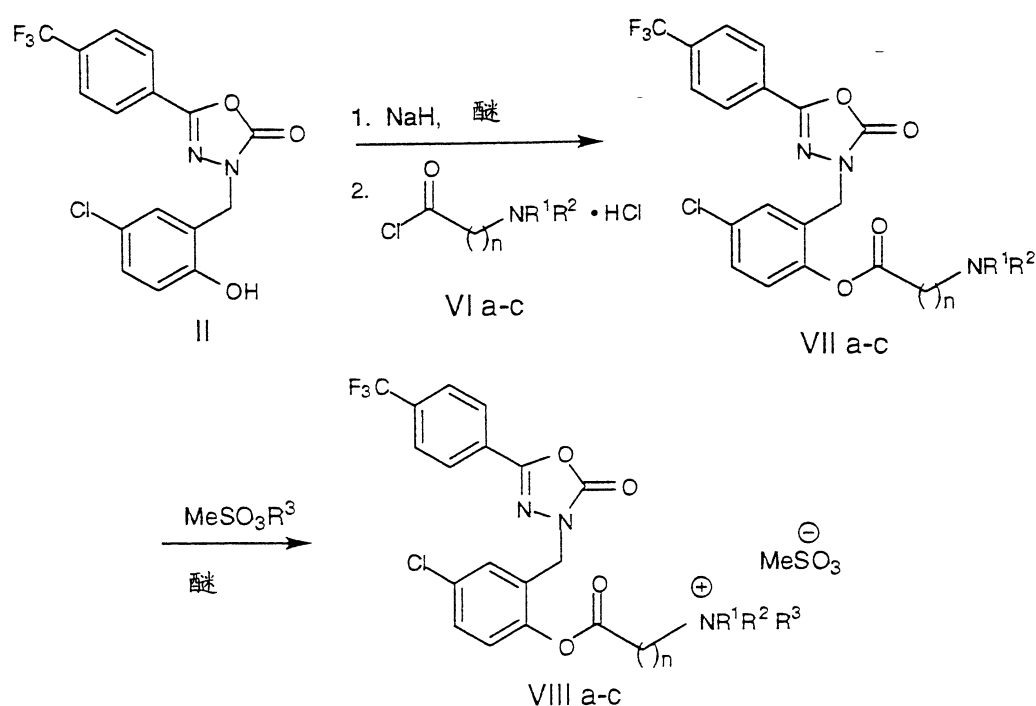


式V 1,3,4-噁二唑-2-(3H)-酮衍生物的製備述於反應圖1。式II化合物經碳醯氯及催化量的移相試劑(如含苄基三苯基鎘化氯之甲苯)處理，然後於密封管中加熱，形成式III氯甲酸酯，然後以適當取代的N,N-二烷基胺基醇於惰性有

五、發明說明(10)

機溶劑(如二氯甲烷)中處理，製成式IV碳酸鹽化合物。當想要製備式V化合物時，由式IV胺基化合物經甲基化試劑(如甲烷磺酸甲酯)四級化，利用熟知此技藝之人士相當熟知的標準程序製造式V四級胺類。

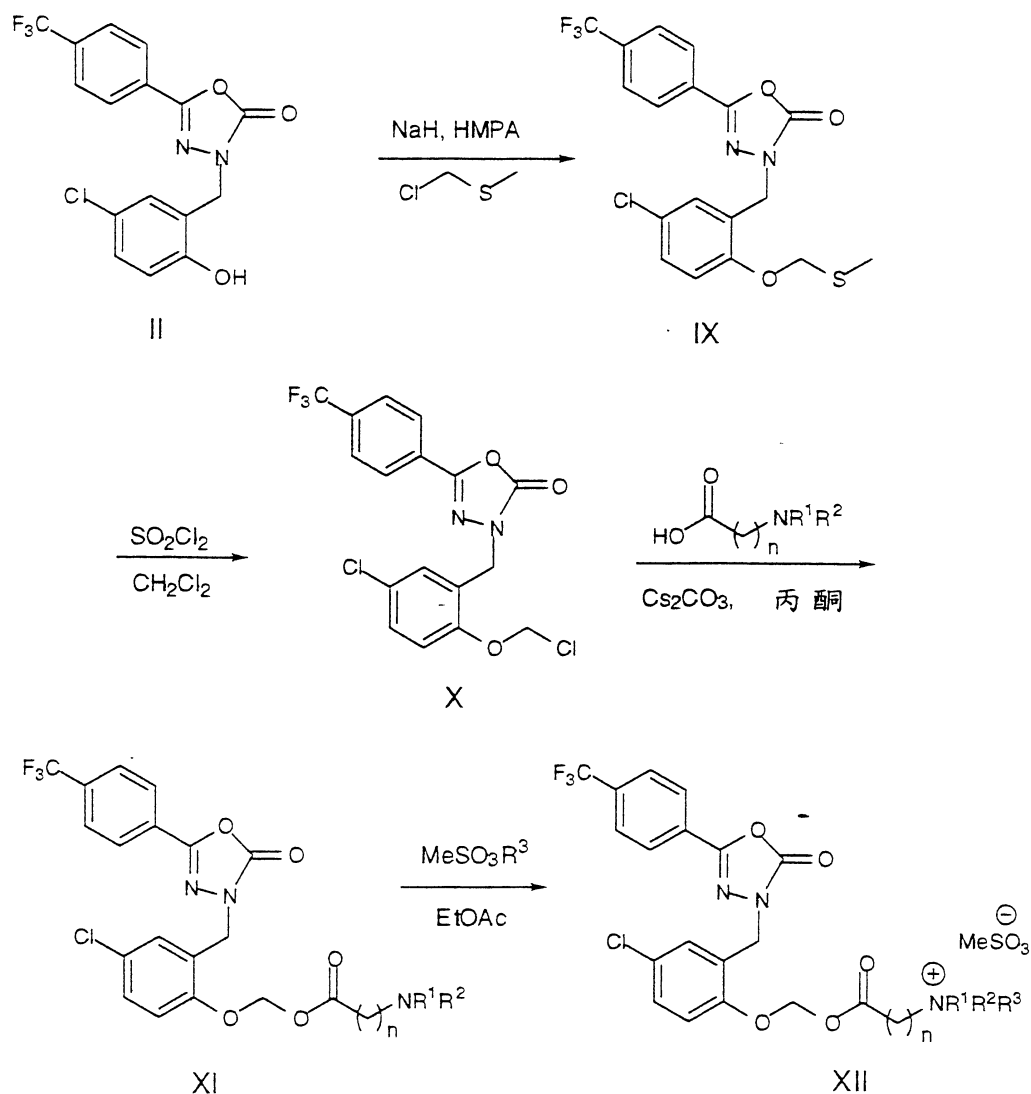
反應圖2



當想要製備n為1至4的式VIII化合物時，由式II化合物經鹼(如氫化鈉)去質子化，然後以所需的N,N-二烷基胺基酯基氯酯化，製造式VII酯，其宜經烷基化劑(如甲烷磺酸甲酯)四級化，獲得式VIII四級胺類。

五、發明說明 (11)

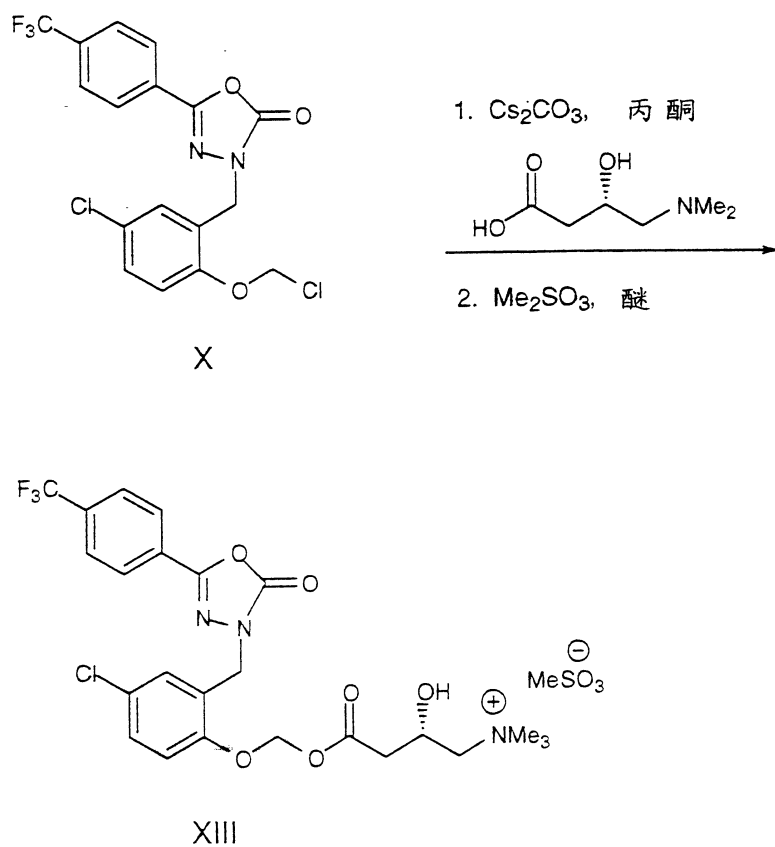
反應圖 3



反應圖 3 說明式 XII 化合物的製備，其中 R¹、R²、R³ 及 n 如本文之定義。式 II 化合物經鹼(如氫化鈉)去質子化，然後以氯甲基甲基硫醚烷基化，獲得式 IX 硫甲基甲基醚。式 IX 化合物經氯化劑(如硫醯氯)處理，產生式 X 氯甲基醚，然後於鹼(如碳酸鉀)的存在下，以所需 N,N-二烷基胺基酸

五、發明說明 (12)

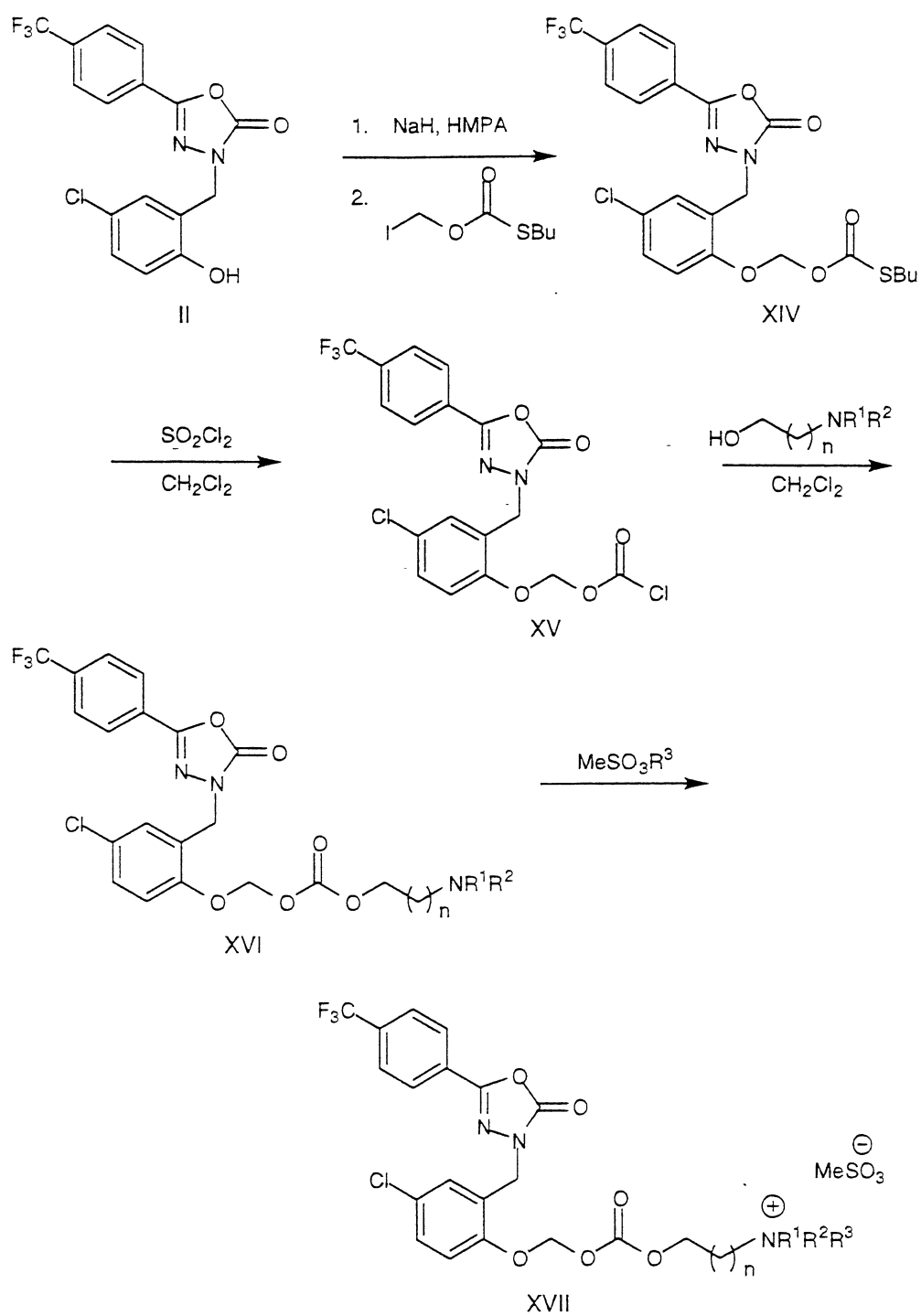
處理，獲得相應的式 XI 甲氧基酯。當想要製備式 XII 化合物時，由式 XI 胺類經甲基化劑(如甲烷磺酸甲酯)四級化，製造式 XII 四級胺類。

反應圖 4

式 XIII 化合物的製備很容易由式 X 氯甲基醚經肉鹼於鹼(如碳酸鉀)的存在下處理，然後以甲基化劑(如甲烷磺酸甲酯)處理產物，獲得式 XIII 四級胺類。

五、發明說明 (13)

反應圖 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

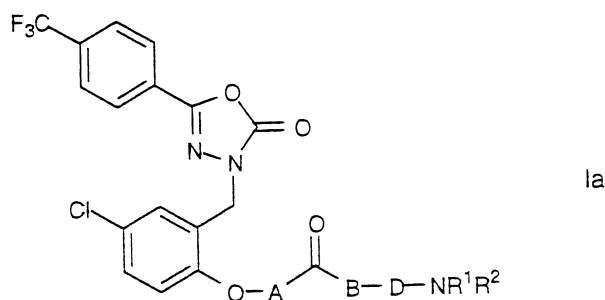
訂

線

五、發明說明 (14)

反應圖 5 說明式 XVII 化合物的製備，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 如本文之定義。式 II 化合物經鹼(如氫化鈉)去質子化，然後以甲硫代酸碘甲基丁酯烷基化，獲得式 XIV 甲氧基硫碳酸酯。以氯化試劑(如硫醯氯)處理式 XIV 中間物，製造式 XV 氯甲酸酯，然後以所需的 N,N-二烷基胺基醇處理，獲得相應的式 XVI 甲氧基碳酸酯。式 XVI 化合物可隨後經甲基化劑(如甲烷磺酸甲酯)烷基化，獲得式 XVII 四級胺類。

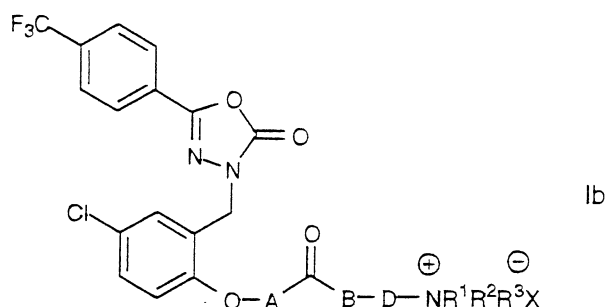
本發明較佳具體實例中，式 I 化合物具有式 Ia



其中 A 為直接鍵結或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；B 為直接鍵結或氧；D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ 其中 n 為 1 至 4；及 R^1 及 R^2 為氫或 C_{1-4} 之烷基；或其無毒之醫藥上可接受的鹽或其溶劑化物。更佳地，A 為直接鍵結或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；B 為直接鍵結；D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 為 1、2 或 3；及 R^1 及 R^2 為甲基或乙基。最佳者，A 為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；B 為直接鍵結；D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 為 2 或 3；及 R^1 及 R^2 為甲基；或其無毒之醫藥上可接受的鹽或其溶劑化物。

本發明另一個較佳具體實例中，式 I 化合物如式 1b

五、發明說明 (15)



其中 A 為直接鍵結或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；B 直接鍵結或氧；D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ ，其中 n 為 1 至 4； R^1 、 R^2 及 R^3 為氫或

⊖

C_{1-4} 烷基；及 X 為抗衡陰離子或無毒之醫藥上可接受的鹽或其溶劑化物。更佳地，A 為直接鍵結或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；B 為直接鍵結；D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 為 1、2 或 3； R^1 、 R^2 及 R^3 為

⊖

甲基；及 X 為氯、溴、硫酸根、磷酸根或甲烷磺酸根。最佳地，A 為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；B 為直接鍵結；D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 為

⊖

3； R^1 、 R^2 及 R^3 為甲基；及 X 為甲烷磺酸根；或其無毒之醫藥上可接受的鹽或其溶劑化物。

另一個具體實例，本發明包括包含至少一種式 I 化合物與醫藥佐藥、載體或稀釋劑之醫藥組合物。

另一個具體實例中，本發明係關於對有需要之哺乳動物治療或防止由大型傳導之鈣-活化的 K^+ 通道 (BK 通道) 開放

五、發明說明 (16)

調節之病症的方法，其包括對該哺乳動物投與醫療有效量之式I化合物或其無毒之醫藥上可接受的鹽、溶劑化物或其水合物。

另一個具體實例中，本發明係關於一種對有需要之哺乳動物治療絕血、痙攣、癲癇、氣喘、過敏性腸症候群、偏頭痛、外傷腦損傷害、脊柱損害、男性勃起的官能障礙、尿失禁及特別是中風的方法，其包括對該哺乳動物投與醫療有效量之式I化合物或其無毒醫之藥上可接受的鹽、溶劑化物或其水合物。

生物活性

鉀(K^+)通道為到處存在於細胞中的 K^+ -選擇性通道蛋白質結構及官能性不同之族群，顯示其在調節許多關鍵細胞功能之中心重要性[B.魯迪(Rudy)，Neuroscience，25，pp.729-749(1988)]。顯然廣泛分佈成為一種類別，但 K^+ 通道之差別分佈成為此類別之獨立成員或成為族群。[D.R.葛列特(Gehlert)等人 Neuroscience，52，pp.191-205(1993)]。

通常， K^+ 通道於細胞，特別於可刺激之細胞(如神經元及肌肉細胞)中之活化作用，導致細胞膜的過極化，或若於去極化細胞中活化時，則造成再極化。除了做為內生膜的電壓鉗外， K^+ 通道可反應重要的細胞狀況諸如細胞內的ATP濃度或細胞內的鈣(Ca^{2+})濃度之變化。由於 K^+ 通道於調節許多細胞功能之中心角色，使得其在治療發展成為特別重要之目標。[N.S.庫克，鉀通道：結構、分類、功能及治療電位。Ellis Horwood，Chinchester(1990)]。有一類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

K⁺通道，大型傳導之Ca²⁺-活化的K⁺通道(BK或BK通道)，係藉由穿透膜電壓、細胞內的Ca²⁺及多種其它因子(如蛋白質通道的磷酸化狀態)來調整。[R.拉特瑞(Latorre)等人，Ann. Rev. Physiol.，51，pp.385-399(1989))。大型、單一通道的傳導(通常>150pS)及BK通道對K⁺的高度特異性顯示小數量的通道可極度影響膜傳導及細胞之可刺激性。此外，通道開放的機率隨著細胞內Ca²⁺增加而增加表示依賴Ca²⁺的調節現象(如分泌及肌肉收縮)涉及BK通道。[M.阿薩諾(Asano)等人，J. Pharmacol. Exp. Ther.，267，pp.1277-1285(1993)]。

BK通道的開放劑藉由增加這些通道的開放機率而來影響細胞[M.C.馬凱(Mckay)等人，J. Neurophysiol.，71，pp.1873-1882(1994)；及S.P.歐森(Olesen)，Exp. Opin. Invest. Drugs，3，pp.1181-1188(1994)]。各別BK通道共同增加開放結果造成細胞膜的過極化，特別於去極化的細胞，因整個細胞的BK調節之傳導明顯增加而造成過極化。

實例1化合物打開BK通道及增加整個細胞表面的(K⁺)BK調節電流的能力係在電壓鉗的狀況下，測定其於爪蟾卵母細胞中使異質性表現選殖的哺乳動物(mSlo或hSlo)BK-調節表面電流增加之能力來評估[A.布特勒(Butler)等人，Science，261 pp.221-224(1993)；及S.I.道瑞斯基(Dworetzky)等人，Mol. Brain Res.，27 pp.189-193(1994)]。此二種使用的BK構築體代表結構幾乎相同的蛋白質，並

五、發明說明 (18)

已於我們的測試中證明其藥理相同。爲了從本身(背景，非BK)電流中分離出BK電流，採用超過最大濃度(50 mM)之專一性且強效性阻斷BK通道之毒素伊必歐毒素(iberiotoxin)(IBTX)[A. 卡威茲 (Galvez) 等人，J. Biol. Chem，265，pp. 11083-11090(1990)]。BK通道電流對總表面電流的相對比例可扣除所有其它實驗條件(對照組、藥物及洗液)下獲得的電流曲線圖中殘存的IBTX(非BK電流)電流來測定。已測定出在測試濃度下，曲線圖中的化合物不影響卵母細胞中的非BK本身電流。實例1化合物出示至少5個卵母細胞，在1 μ M濃度下增加BK電流至IBTX-敏感的電流對照組的126%。使用標準二電極電壓鉗技術完成記錄[W. 史都莫 (Stuhmer) 等人 Method in Enzymology，207，pp. 319-339(1992)]；電壓鉗方法包括由-60毫伏特至+140毫伏特依每20毫伏持一個階段的電壓，每階段500至750 ms持續去極化。實驗介質(改良的巴氏(Barth's)溶液)之組成爲(以mM)：NaCl(88)、NaHCO₃(2.4)、KCl(1.0)、HEPES(10)、MgSO₄(0.82)、Ca(NO₃)₂(0.33)；CaCl₂(0.41)；pH7.5。

依下列方法快速篩選測定前藥水解及釋出藥物(實例1化合物)之能力。於蒸餾水或乙腈或PEG-400中製備1毫克/毫升的前藥貯存溶液。此分析法使用從老鼠或人血收集的新鮮血漿。在37°C之1毫升血漿中添加10微升前藥貯存溶液，溫和混合。混合後立即取出100微升血漿及以300微升乙腈(零時間樣品)中止反應。30分鐘後亦取出樣品，並立

五、發明說明 (19)

即中止反應。此中止反應的樣品離心，獲得分析用的澄清上層液。利用HPLC分析器分析此貯存溶液T=0及T=30從前藥分離藥物之樣品。根據這些樣品中前藥與藥物的相對波峰面積，來判斷不同前藥為快速、適當及緩慢釋放試劑。例如，此模式中，實例13化合物溶於PEG-400，濃度為1毫克/毫升，於37°C的新鮮老鼠血漿中培養，濃度為10微克/毫升。培養5分鐘後，分析此溶液顯示實例13化合物轉換為實例1化合物。

為了測定本發明化合物減低因神經元絕血所造成細胞損失之能力，於威斯塔(Wistar)老鼠中，永久閉塞左邊中腦動脈(MCA)及大頸動脈(CCA)並使右CCA閉塞一小時，而誘發標準局部大腦絕血。此外科手術係採用A. Tamura等人，J. Cereb. Blood Flow Metab.，1，pp.53-60，(1981)的顯下方法及其改良的方法完成[K. 歐斯朋(Osborne)等人，J. Neurol Neurosurg. Psychiatry，50，pp.402-410(1987)及S. 孟奇斯(Menzies)等人，Neurosurgery，31，pp.100-107，(1992)。]

實例13化合物係局部中風模式中分析，其涉及威斯塔老鼠中永久閉塞左MCA(MCAO)和CCA(CCAO)及暫時閉塞右CCA。此步驟導致產生相當大量新皮質梗塞體積，其可在MCAO 24小時後，利用活體染料排除法於一系列腦切片測定。本測試中，在閉塞二小時後利用i.v.或i.p.方法投與此化合物。例如，於此模式中，當在中腦動脈閉塞後以單一大丸藥經靜脈內投藥(1毫克/毫升)，與媒劑處理(水)對照

五、發明說明 (20)

組比較，實例13化合物明顯地減低皮質梗塞體積約17%。

上述試管內及活體內測試的結果說明本發明之新穎1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮化合物可用來治療人類因細胞膜極化及傳導的官能障礙引起之病症及，較佳係用來治療絕血、中風、痙攣、癲癇、氣喘、過敏性腸症候群、偏頭痛、外部腦傷害、脊柱損害、男性勃起官能障礙及尿失禁及其它對BK通道活化活性的敏感之病症。最佳地，式I化合物可用來治療腦絕血/中風。

式I化合物或其醫藥組合物可用來治療、緩和或消除病症或其它與BK通道相關的病症。此等病症包括絕血、中風、痙攣、癲癇、氣喘、過敏性腸症候群症、偏頭痛、外部腦傷害、脊柱損害、男性勃起官能障礙及尿失禁及其它對鉀通道開放劑敏感之病症。

治療用之式I醫藥活性化合物通常呈醫藥組合物投藥，其包含為基本活性成份之至少一種此化合物，利用標準及傳統技術，與固體或液體之醫藥上可接受載體及，視需要，與醫藥上可接受的佐藥及賦形劑組合。

醫藥組合物包括供口服、非經腸式(包括皮下、肌肉、皮膚內及靜脈內)支氣管或鼻用服用法的合適劑量形式。因此，若使用固體載體時，該製劑可呈錠劑，呈粉末或小粒形式置於硬明膠囊內，或呈糖錠或扁囊劑形式。固體載體可包含傳統賦形劑，如黏結劑、充填劑、製錠潤滑劑、崩解劑、濕潤劑及其類似物。此錠劑，若必要時，可利用傳統的技術塗佈薄膜。若使用液體載體，製劑可呈糖漿、乳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)

化劑、軟明膠囊、注射用無菌媒劑、水性或非水性液體懸浮液之形式，或可為臨用前方加水或其他合適媒劑再組成的乾燥產物。液體製劑可包括傳統添加劑，如懸浮劑、乳化劑、濕潤劑、非水性媒劑(包括食用油)、防腐劑，及調味及/或著色劑。用於非經腸式投藥時，媒劑通常包括無菌水，至少大部分，但亦可使用鹽水溶液、葡萄糖溶液及類似物。亦可使用可注射的懸浮液，此時可使用傳統的懸浮劑。亦可添加傳統的防腐劑、緩衝劑及其類似物至非經腸式投藥劑量形式。特別適用的方式為直接以非經腸式調配物投與式I化合物。醫藥組合物之製法係利用適合含有適量活性成份之所需製劑之傳統技術製備，亦即根據本發明的式I化合物。參見，例如，雷氏醫藥學，賓州伊士頓市馬克出版公司 (Remington's Pharmaceutical Sciences，Mack Publishing Company，Easton，PA)，17版，1985。

達到治療效應的式I化合物劑量將不僅依賴如：患者之年齡、體量、性別及投藥模式等因素而定，亦依所需的鉀通道活化活性程度及用於相關的特定病症之特定化合物效力而定。此外，特定化合物之治療及劑量可呈單位劑量形式投藥，此單位劑量形式則由熟練此技藝的人調整，以反映相對的活性程度。所使用特定劑量(及每天的投藥次數)之決定係醫生的判斷，且可隨本發明不同環境條件變化劑量，以產生所需的治療效應。

式I化合物或其醫藥組合物用於罹患或可能罹患本文所述任何病症之哺乳動物，包括人類之劑量約0.1毫微克/公

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (22)

斤至10毫克/公斤體重活性成份。用於非經腸式投藥時，靜脈內投藥劑量可由0.1毫微克/公斤至1.0毫克/公斤體重的範圍內。活性成份較佳為連續投藥或以相等劑量分一天一至四次投藥。但是，通常投與小劑量，並逐漸增加劑量直到接受治療的宿主達到最理想劑量。

但是，咸了解，實際投與的化合物量將由醫生根據相關條件決定，包括待治療之狀況、所選用的化合物、選用的投藥途徑、個別患者之年齡、體重、與反應，及病人症狀的嚴重度。

下列實例說明本發明，但不以任何方法限制本發明，因為本發明定義內可出現許多變化。

特定具體實例之說明

下列實例中，全部的溫度均為攝氏。熔點為於未校正溫度的加侖坎普(Gallenkamp)毛細管熔點裝置記錄之熔點。以布魯克(Bruker) AC 300記錄質磁共振(^1H NMR)。全部光譜均於指定的溶劑中測定，及以離內標準四甲基矽烷(TMS)下游的8單位報告化學偏移及以赫茲(Hz)報告質子間的偶合常數。分裂圖形表示法如下：s，單峯；d，雙峯；t，三峯；q，四峯；m，多峯；br，寬廣的波峰；dd，雙重雙峯；bd，寬廣的雙峯；dt，雙重三峯；bs，寬廣的單峯；dq，雙重四峯個別再分。於博精(Perkin Elmer) 781光譜儀使用溴化鉀(KBr)測定紅外線(IR)光譜，從4000公分 $^{-1}$ 測至400公分 $^{-1}$ ，以聚苯乙烯膜之1601公分 $^{-1}$ 的吸收值校正，以公分的倒數表示(公分 $^{-1}$)。於芬尼金(Finnigen)

五、發明說明 (23)

TSQ 7000上測定低解析度質譜(MS)及表觀分子(MH^+)或($M-H^-$)。於卡脫斯(Kratos) MS50，以FAB模式，使用碘化鉍/甘油為內部參考物，測定高解析度質譜。以重量百分比報告元素分析。

下列實例說明起始物質、中間物的製備程序及製備根據本發明產物之方法。熟知此技藝之人士亦明瞭適當的取代本文所揭示的物質及方法，仍能產生下文說明之實例且仍在本發明範圍內。

實例 13-[(5-氯-2-羥基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮步驟A. 5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

4-(三氟甲基)安息香酸鹽肼(可從麥橋化學(Maybridge Chemicals)取得商品)(5克，24.5毫莫耳)在 N_2 下，溶於THF(250毫升)/三乙基胺(2.7毫升，26毫莫耳)中，及添加1,1'-羰基-二咪唑(4.2克，26毫莫耳)。在 $24^\circ C$ 下攪拌溶液18小時，濃縮，殘餘物溶於醋酸乙酯中，以1N HCl溶液、飽和 $NaHCO_3$ 溶液及鹽水清洗後脫水($MgSO_4$)。濃縮獲得5克(89%)標題化合物，此樣品自乙醚/己烷中再結晶：
mp $214-216^\circ C$ 。MS m/z : 231 (MH^+)。

IR(KBr) 3280、1778、1608、1420、1318、1170、1114公分 $^{-1}$ ；
 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 7.87 (2H, d, J=8.3赫茲)、7.96 (2H, d, J=8.3赫茲)、12.77 (1H, br.s)；

$C_9H_5F_3N_2O_2 \cdot 0.64H_2O$ 之分析計算值：C，46.74；H，2.24；

五、發明說明 (24)

N, 12.11。

實測值：C, 47.07；H, 2.10；

N, 12.34。

步驟B. 3-[(5-氯-2-甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

在氮氣下，添加5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(H)-酮(11.75克，51毫莫耳)及5-氯-2-甲氧基苄基溴[N.明威爾(Meanwell)等人，Bioorg. Med. Chem. Lett. **6**，pp.1641-1646(1996)](12.0克，51毫莫耳)及11.2克(81毫莫耳)碳酸鉀至CH₃CN(300ml)，及添加碘化鉀(0.2克，1.2毫莫耳)。此溶液迴流16小時、冷卻、倒至水(1500毫升)中，強烈攪拌。過濾沉澱物，獲得固體，從CH₃CN再結晶，獲得15.2克(78%)標題化合物。

Mp 144-145°C。MS(ESI) m/z：385(MH⁺)。

IR(KBr) 3440、1782、1492、1324、1248、1168公分⁻¹；

¹H NMR(300M赫茲，DMSO) δ 3.79 (3H, s)、4.91 (2H, s)、7.07 (1H, d, J=8.8赫茲)、7.35-7.38 (2H, m)、7.88 (2H, d, J=8.4赫茲)、7.96 (2H, d, J=8.2赫茲)；

C₁₇H₁₂ClF₃N₂O₃·0.1H₂O之分析計算值：C, 52.81；H, 3.19；

N, 7.25。

實測值：C, 53.03；H, 3.20；

N, 7.31。

步驟C. 3-[(5-氯-2-羥基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (25)

3-[(5-氯-2-甲氧基苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(15.2克, 39.6毫莫耳)與吡啶鹽酸鹽(19.7克, 0.17莫耳)混合, 在225°C加熱2小時。此熱溶液倒至800毫升1N HCl中, 攪拌此混合物10分鐘。收集固體, 以1N HCl清洗及在80°C於真空下乾燥, 獲得13.1克灰白色固體。自乙腈中再結晶, 獲得10.8克為絨毛針狀標題化合物, mp 217-218°C。MS m/z: 371 (MH⁺)。

IR(KBr) 3354、1762、1500、1324、1068公分⁻¹;

¹HNMR(DMSO-d₆) δ 4.98 (2H, s)、6.84 (1H, d, J=8.7 赫茲)、7.20 (1H, dd, J=8.7 赫茲, 2.6 赫茲)、7.30 (1H, d, J=2.5 赫茲)、7.89 (2H, d, J=8.6 赫茲)、7.97 (1H, d, J=8.6 赫茲)、10.11(1H, br.s);

C₁₆H₁₀ClF₃N₂O₃之分析計算值: C, 51.84; H, 2.72; N, 7.56。

實測值: C, 51.88; H, 2.58; N, 7.57。

實例 2

3-[[5-氯-2[[[[[2-(二甲基胺基)乙基]氧]羰基]氧]苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

步驟 A. 4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基氯甲酸酯

取含 3-[(5-氯-2-羥基苯基)甲基]-5-[4(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(1克, 2.69毫莫耳)於含碳醯氯(15毫升)之1.9莫耳濃度之甲苯溶液攪拌浮液, 於密封管中加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

熱與 BnPh_3PCl (25 毫克) 至 120°C 過夜。排除過多的碳醯氯後，甲苯溶液旋轉蒸發至乾，獲得白色半固體的氯甲酸酯產物 (1.18 克)。

步驟 B. 3-[[5-氯-2[[[[[2-(二甲基胺基)乙基]氧]羰基]氧]苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

滴加純 2-(二甲基胺基)-乙醇 (0.41 克，0.45 毫莫耳) 至含步驟 A 氯甲酸酯 (0.6 克，0.15 毫莫耳) 的無水 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中冷 (0°C) 攪拌溶液中。使產生的混合物回升至室溫，維持 2-3 小時。於室溫下旋轉蒸發 CH_2Cl_2 ，使殘質分佈在醚及 5% NaHCO_3 之間。分離醚層，以鹽水清洗後，脫水 (MgSO_4)。蒸發溶劑，獲得淡黃色油 (0.613 克)。粗產物於醚中與無水 HCl 反應，產生的 3-[[5-氯-2[[[[[2-(二甲基胺基)乙基]氧]羰基]氧]苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮之相應鹽酸鹽。

mp $160-163^\circ\text{C}$; MS m/z 486 (MH^+)。

實例 3

2-[[[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]氧]乙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽

取粗產物 3-[[5-氯-2[[[[[2-(二甲基胺基)乙基]氧]羰基]氧]苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮溶在 1 : 1 的醚-EtOAc 中，添加純甲烷磺酸甲酯 (2 當量)。於室溫攪拌混合物過夜。過濾收集此沉澱的固體，以醚清

五、發明說明 (27)

洗，然後真空乾燥，獲得白色固體的標題化合物：

mp 190-195°C (分解)；

IR(KBr, 公分⁻¹) 1193、1318、1765、1777；

¹HNMR(CDCl₃) δ 2.76 (s, 3H)、3.51 (s, 9H)、4.19 (m, 2H)、4.75 (m, 2H)、4.89 (s, 2H)、7.17 (d, J=8.6 赫茲, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.38 (dd, J=8.6及2.5 赫茲, 1H)、7.54 (d, J=2.5 赫茲, 1H)、7.71(d, J=8.4 赫茲, 1H)、7.91(d, J=8.1, 赫茲, 1H)；MS m/z 500(M⁺)。

實例 4-11 的一般製備程序

下文說明製備式 VIIa-c 及 VIIIa-c 化合物的一般程序，其亦說明於反應圖 2。利用相應的酸與草醯氯及催化量的 DMF 於 CH₂Cl₂ 中反應，製備式 VIa-c 醯基氯。式 VIa-c 醯基氯係呈 HCl 鹽分離，同時不再進一步純化即使用。添加相應的式 VI 醯基氯(1.2 當量)至含於無水醚中的實例 1 化合物(1 當量)及 NaH(2 當量)之攪拌懸浮液，及攪拌此混合物 3-4 小時。以醚及 EtOAc 稀釋此反應混合物、以 5% NaHCO₃、水、鹽水清洗，然後脫水(MgSO₄)。旋轉蒸發溶劑，殘質從醚-己烷中再結晶，獲得式 VIIa-c 化合物。添加入純甲烷磺酸甲酯至含式 VIIa-c 化合物之 1:1 醚-EtOAc 中，於室溫攪拌此混合物過夜。過濾此沉澱的白色固體，以醚清洗，然後真空乾燥，獲得相應之純式 VIIIa-c 化合物。

實例 4

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基(二甲基胺基)醋酸鹽(VIIa, n=1)

五、發明說明 (28)

mp 112-113°C ; MS m/z : 456(MH⁺)。

C₂₀H₁₇ClF₃N₃O₄之分析計算值 : C , 52.70 ; H , 3.76 ; N ,
9.22。

實測值 : C , 52.51 ; H , 3.66 ; N ,
9.10。

實例 5

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基-3-(二甲基胺基)丙酸鹽(VIIb, n=2)

mp 179-181°C ; MS m/z : 498(MH⁺)。

C₂₃H₂₃ClF₃N₃O₄.HCl之分析計算值 : C , 51.70 ; H , 4.53 ;
N , 7.86。

實測值 : C , 51.46 ; H , 4.67 ;
N , 7.71。

實例 6

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基-4-(二甲基胺基)丁酸鹽(VIIc, n=3)

mp 162-164°C ;

C₂₂H₂₁ClF₃N₃O₄.HCl之分析計算值 : C , 50.78 ; H , 4.26 ;
N , 8.08。

實測值 : C , 49.51 ; H , 4.35 ;
N , 7.80。

實例 7

[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]甲基]-三甲基銨甲烷磺酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(29)

(VIIIa, n=1)

mp 230-232°C ; MS m/z : 470(M⁺)。C₂₁H₂₀ClF₃N₃O₄.CH₃SO₃之分析計算值 : C, 46.69 ; H, 4.10 ;

N, 7.42。

實測值 : C, 46.06 ; H, 4.06 ;

N, 7.21。

實例 8

2-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]乙基]-二乙基甲基銨甲烷磺酸鹽 (VIIIb, n=2)

mp>260°C

實例 9

3-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]丙基]-三甲基銨甲烷磺酸鹽 (VIIIc, n=3)

mp>260°C ; MS m/z : 498(M⁺)。C₂₃H₂₄ClF₃N₃O₄.CH₃SO₃之分析計算值 : C, 48.53 ; H, 4.58 ;

N, 7.07。

實測值 : C, 48.61 ; H, 4.58 ;

N, 7.03。

實例 10

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基(甲基胺基)醋酸鹽

mp 186-188°C(分解)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

實例 11

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基-3-胺基丙酸鹽

mp 184-185°C(分解)。

實例 12

[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲基-4-(二甲基胺基)丁酸鹽(XIc, n=3)

步驟 A. 3-[[5-氯-2-(甲基硫甲氧基)苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(IX)

在氮氣下，滴加含於無水 HMPA(50 毫升)中的 3-[(5-氯-2-羥苯基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (6.0 克，16.2 毫莫耳) 溶液至攪拌含於 HMPA(15 毫升)中之氫化鈉(0.77 克 60% 礦物油分散液，19.4 毫莫耳)之攪拌懸浮液中。攪拌產生的黃色溶液 30 分鐘，然後滴加純氯甲基甲基硫醚(1.49 毫升，17.8 毫莫耳)。於室溫攪拌反應混合物過夜，以醋酸乙酯(500 毫升)萃取產物。以飽和 NaHCO₃、水、鹽水清洗 EtOAc 層，然後脫水(MgSO₄)。旋轉蒸發 EtOAc，獲得黃色半固體，從醋酸乙酯/己烷中再結晶，獲得白色結晶的標題化合物(4.4 克，70%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ 2.28 (s, 3H)、5.00 (s, 2H)、5.22 (s, 2H)、6.92 (d, J=8.5 赫茲, 1H)、7.3 (m, 2H)、7.74 (d, J=8.4 赫茲, 2H)、7.96 (d, J=8.3 赫茲, 2H)。

五、發明說明 (31)

IR(KBr, 公分⁻¹) : 1779、1608、1494、1328、1238、1176、1126。

C₁₈H₁₄ClF₃N₂O₃S之分析計算值 : C, 50.18 ; H, 3.28 ; N, 6.50。

實測值 : C, 50.19 ; H, 3.32 ; N, 6.52。

步驟 B. 3-[[5-氯-2-(氯甲氧基)苯基]甲基]-5-[4(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(X)

在氮氣下，滴加純硫醯氯(0.78毫升，9.75毫莫耳)至含於CH₂Cl₂(40毫升)之步驟A化合物(3.5克，8.12毫莫耳)的攪拌溶液中。於室溫攪拌反應混合物4小時。TLC顯示反應完成。利用旋轉蒸發移除過多試劑及CH₂Cl₂之後，真空乾燥產物，獲得灰白色固體的標題化合物(3.4克，100%)。MS m/z : 419 (MH⁺)。

¹HNMR(CDCl₃) δ 5.0 (s, 2H)、5.94 (s, 2H)、7.18 (d, J=9.2赫茲, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.74 (d, J=8.4赫茲, 2H)、7.96 (d, J=8.3赫茲, 2H)。

IR(KBr, 公分⁻¹) : 1773、1611、1572、1487、1325、1163、1128。

C₁₇H₁₁Cl₂F₃N₂O₃•0.25H₂O之分析計算值 : C, 48.19 ; H, 2.76 ; N, 6.61。

實測值 : C, 48.04 ; H, 2.68 ; N, 6.53。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

步驟 C. [4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲基-4-(二甲基胺基)丁酸鹽(XIc, n=3)

添加步驟 B 的氯甲氧基化合物 (0.8 克, 1.91 毫莫耳) 至含於丙酮 (20 毫升) 中的 Cs_2CO_3 (1.306 克, 4.01 毫莫耳) 及 4-(二甲基胺基) 丁酸鹽酸鹽 (0.352 克, 2.1 毫莫耳) 之攪拌懸浮液中。於室溫攪拌反應混合物過夜。TLC 顯示反應完成。旋轉蒸發丙醇, 添加鹽水溶液。過濾收集黃色沉澱, 以水清洗, 然後風乾。粗產物固體自醋酸乙酯/己烷再結晶, 獲得白色固體的標題化合物 XIc (0.64 克, 65%)。

mp 115-117°C ;

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 1.49 (m, 2H)、2.02 (t, J=7.0 赫茲, 2H)、2.25 (t, J=7.3, 赫茲, 2H)、3.32 (s, 6H)、4.92 (s, 2H)、5.79 (s, 2H)、7.24 (d, J=8.8 赫茲, 1H)、7.43 (dd, J=2.6 赫茲, 8.8 赫茲, 1H)、7.50 (d, J=2.6 赫茲, 1H)、7.90 (d, J=8.5 赫茲, 2H)、7.98 (d, J=8.3 赫茲, 2H)。

IR(KBr, 公分 $^{-1}$): 1776、1764、1607、1492、1416、1324、1121。

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 之分析計算值: C, 52.83; H, 4.63;

N, 8.04。

實測值: C, 53.00; H, 4.70;

N, 8.04。

實例 13

3-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (33)

二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]丙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽(XIIc, n=3)

將實例 12(XIc)化合物(0.95 克, 1.85 毫莫耳)溶於醋酸乙酯(10 毫升), 滴加純甲烷磺酸甲酯(0.32 毫升, 3.7 毫莫耳)。於室溫攪拌反應混合物過夜。收集白色沉澱, 與乙醚磨碎純化, 獲得白色固體的標題化合物(0.95 克, 82%)。自乙醇/醚再結晶, 獲得白色結晶:

mp 156-158°C; MS m/z: 528(MH⁺)。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ 1.91 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)、2.43 (t, J=7.1 赫茲, 2H)、3.01 (s, 9H)、3.22 (m, 2H)、4.91 (s, 2H)、5.81 (s, 2H)、7.24 (d, J=8.9 赫茲, 1H)、7.43 (dd, J=2.7 赫茲, 8.8 赫茲, 1H)、7.49 (d, J=2.6 赫茲, 1H)、7.90 (d, J=8.5 赫茲, 2H)、7.98 (d, J=8.4 赫茲, 2H);

C₂₄H₂₆ClF₃N₃O₅•CH₃SO₃之分析計算值: C, 48.12; H, 4.68;
N, 6.73。

實測值: C, 48.15; H, 4.74;
N, 6.71。

實例 14

[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]甲基]三甲基銨甲烷磺酸鹽(XIIa, n=1)

添加丙酮(20 毫升)至實例 12 步驟 B 之化合物 X(0.4 克, 0.95 毫莫耳)、Cs₂CO₃(0.342 克, 1.05 毫莫耳)及 N,N-二甲基甘胺酸(0.108 克, 1.05 毫莫耳)的混合物中。於室溫攪拌反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

應混合物過夜。旋轉蒸發丙酮然後添加鹽水。收集化合物 XIa(n=1)的白色沉澱，溶於乙腈中，添加純甲烷磺酸甲酯(0.053毫升)。於室溫攪拌反應混合物2天。蒸發溶劑，添加乙醚。收集沉澱，從乙腈/醚再結晶純化，獲得白色固體的標題化合物(0.13克，23%二個步驟)。mp: 100-104 °C。MS m/z: 500 (M⁺)。

¹H NMR(DMSO-d⁶) δ 2.27 (s, 3H), 3.33 (s, 9H)、4.60 (s, 2H)、5.09 (s, 2H)、5.48 (s, 2H)、7.24 (d, J=8.9 赫茲, 1H)、7.52 (dd, J=2.6 赫茲, 8.8 赫茲, 1H)、7.60 (d, J=2.6 赫茲, 1H)、7.90 (d, J=8.6 赫茲, 2H)、7.97 (d, J=8.3 赫茲, 2H)。

C₂₂H₂₂ClF₃N₃O₅•CH₃SO₃•1.5H₂O之分析計算值: C, 44.34;
H, 4.53; N, 6.74。
實測值: C, 44.35;
H, 4.28; N, 6.46。

實例 15

[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二
唑-3-基]甲基]苯氧基]甲基-3-(二乙基胺基)丙酸鹽鹽酸鹽
(X1b, n=2)

添加丙酮(20毫升)至含實例12步驟B化合物X(0.4克, 0.95毫莫耳)、Cs₂CO₃(0.622克, 1.91毫莫耳)及3-(二乙基胺基)丙酸鹽酸鹽(0.108克, 1.05毫莫耳)的混合物中。於室溫攪拌反應混合物3天。旋轉蒸發丙酮及添加鹽水至此殘餘物中。收集沉澱的白色固體(0.38克, 75%)。添加於

五、發明說明 (35)

1N HCl 醚溶液 (0.36 毫升, 0.36 毫莫耳) 至含於醋酸乙酯之粗產物 (0.16 克, 0.30 毫莫耳) 攪拌溶液中, 保持室溫 3 小時。過濾收集標題化合物 XIb 之鹽酸鹽氫鹽 (0.11~64%) :

mp 165-167°C (分解) ; MS m/z : 528(MH⁺) 。

¹H NMR(DMSO-d⁶) δ 1.16 (t, J=7.2 赫茲, 6H)、2.93 (t, J=7.8 赫茲, 2H)、3.01-3.10 (m, 4H)、3.19-3.25 (m, 2H)、4.93 (s, 2H)、5.84 (s, 2H)、7.27 (d, J=8.8 赫茲, 1H)、7.44 (dd, J=2.6 赫茲, 8.8 赫茲, 1H)、7.51 (d, J=2.6 赫茲, 1H)、7.91 (d, J=8.5 赫茲, 2H)、8.00 (d, J=8.3 赫茲, 2H)、10.5 (s, br, 1H) 。

C₂₄H₂₅ClF₃N₃O₅•HCl 之分析計算值 : C, 51.08 ; H, 4.64 ;

N, 7.45 。

實測值 : C, 46.94 ; H, 4.42 ;

N, 6.76 。

實例 16

3-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]-2-羥基丙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽(XIII)

添加入 (L)- 正肉鹼 [W.J. 克魯希 (Colucci) ; S.J. 登布爾二世 (Tumbull, Jr.) ; R.D. 甘多爾 (Gandour) ; 分析生物化學, 162, pp.459-462(1987)] (0.155 克, 1.05 毫莫耳), 至含於丙酮 (20 毫升) 的實例 12 步驟 B 化合物 X (0.4 克, 0.95 毫莫耳) 及 Cs₂CO₃ (0.342 克, 1.05 毫莫耳) 的攪拌懸浮液中。於室溫攪拌反應混合物 2 小時。旋轉蒸發丙酮, 加水, 然後以醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

萃取。然後以水、鹽水清洗萃物，脫水(MgSO₄)。蒸發醚，獲得淡黃色泡沫狀固體，然後溶於醚中，添加0.1毫升甲烷磺酸甲酯。於室溫攪拌此反應混合物過夜。收集沉澱的固體，與醋酸乙酯/醚磨碎，獲得灰白色固體的標題化合物(0.2克，33%二個步驟)。mp: 98-101°C。MS m/z: 544 (M⁺)。

¹HNMR(DMSO-d₆) δ 2.30 (s, 3H)、2.52-2.58 (m, 2H)、3.10 (s, 9H)、3.34-3.41 (m, 2H)、4.43 (m, 1H)、4.94 (s, 2H)、5.73 (d, J=6.2 赫茲, 1H)、5.81 (d, J=5.5 赫茲, 1H)、5.84 (d, J=6.6 赫茲, 1H)、7.27 (d, J=8.8 赫茲, 1H)、7.44 (dd, J=2.7 赫茲, 8.8 赫茲, 1H)、7.49 (d, J=2.6 赫茲, 1H)、7.91 (d, J=8.5 赫茲, 2H)、7.99 (d, J=8.3 赫茲, 2H)；

IR(KBr, 公分⁻¹): 3307、1784、1751、1490、1417、1324、1194、1123、1065。

C₂₄H₂₆ClF₃N₃O₆•CH₃SO₃•0.75H₂O之分析計算值: C, 45.95;

H, 4.70; N, 6.43。

實測值: C, 45.88;

H, 4.69; N, 6.13。

實例 17

2-[[[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]氧]乙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽(XVIIa, n=1)

步驟 A. 3-[[2-[[[(丁基硫)羰基]氧]甲氧基]-5-氯苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮
(XIV)

五、發明說明 (37)

在氮氣下，添加氫化鈉(60%於礦物油，144毫克，3.6毫莫耳)至攪拌含於無水HMPA(6毫升)中的式11化合物的冷(0°C)攪拌溶液(1.11克，3毫莫耳)中使之回升至室溫。30分鐘後，冷卻產生的黃色溶液至0°C，然後滴加純甲硫代酸 O- 碘 甲 基 -S- 丁 酯 [M. 福 克 曼 (Folkman) 及 F. 倫 德 (Lund)，合成，pp.1159，(1990)](1.0克，3.6毫莫耳)。使產生的混合物回升至室溫及攪拌過夜。添加飽和鹽水至此反應混合物，過濾白色固體沈澱，以水完全清洗。將粗溼潤固體溶於1:1:1 EtOAc-CH₂Cl₂-THF中，然後脫水(MgSO₄)。過濾及蒸發溶劑，獲得白色固體(1.76克)，從醚中再結晶，獲得純XIV(693毫克，62%)。

步驟B. [4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氯-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲基氯甲酸鹽(XV)

在氮氣下，添加純硫醯氯(80微升，1毫莫耳)至含於無水CH₂Cl₂(2毫升)的步驟A化合物(258毫克，0.5毫莫耳)攪拌溶液中。於室溫攪拌產生的混合物2小時。於室溫下旋轉蒸發反應混合物至乾，然後保持在高真空下，獲得所需的式XV氯甲酸鹽白色固體(0.23克)。

步驟C. 3-[[5-氯-2-[[[[2-(二甲基胺基)乙基]氧]羰基]氧]甲氧基]苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(XVIa, n=1)

添加純無水2-(二甲基胺基)乙醇(134毫克)至含於無水CH₂Cl₂(5毫升)中之步驟B式XV化合物攪拌溶液(0.23克)

五、發明說明(38)

中，攪拌此混合物過夜。以 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物，然後以5% NaHCO_3 中止反應。分離有機層，以水、鹽水清洗，然後脫水(MgSO_4)。蒸發 CH_2Cl_2 ，獲得淡黃色油標題化合物(0.21克)。

步驟D. 2-[[[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]氧]乙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽(XVIIa, n=1)

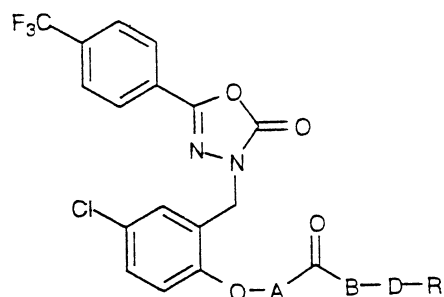
將步驟C粗產物(0.2克)溶於1:1的醚-EtOAc(5毫升)中，以甲烷磺酸甲酯(2當量)處理。於室溫攪拌混合物過夜及過濾此沉澱的白色固體，以醚清洗，然後真空乾燥，獲得白色固體的標題化合物(94毫克)：

mp 145-150°C (分解)；

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.76 (s, 3H)、3.45 (s, 9H)、4.16 (m, 2H)、4.71 (m, 2H)、4.96 (s, 2H)、5.79 (s, 2H)、6.98 (d, J=8.4 赫茲, 1H)、7.31-7.34 (m, 2H)、7.75 (d, J=8.4 赫茲, 2H)、7.97 (d, J=8.2 赫茲, 2H)；MS m/z 530 (M^+)。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：1,3,4-噁二唑酮衍生物)

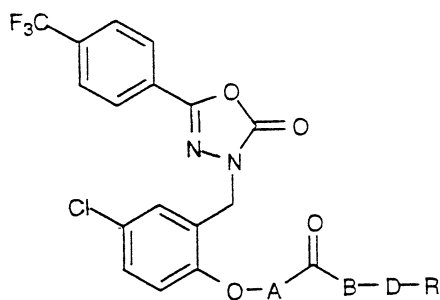
本發明提供新穎的噁二唑酮衍生物，其具有通式



其中 A、B、D 及 R 如本文中之定義，或無毒之醫藥上可接受的鹽或其溶劑化物，其可用於治療對大型傳導之鈣-活化的鉀通道開放敏感的病症。

英文發明摘要 (發明之名稱：DERIVATIVES OF 1,3,4-OXADIAZOLONE)

The present invention provides novel oxadiazolone derivatives having the general formula

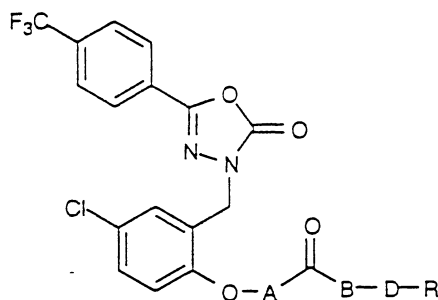


wherein A, B, D and R are as defined herein, or a nontoxic pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and are useful in the treatment of disorders which are responsive to the opening of the large conductance calcium-activated potassium channels.

六、申請專利範圍

91.12.02 修正
年 月 日 補充

1. 一種如下式化合物



其中

A 為直接鍵結或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ；

B 為直接鍵結或氧；

D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ ；

n 為 1 至 4 的整數；

 $\oplus$

R 為 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3\text{X}$ ，其中 X 為抗衡陰離子；及
 R^1 、 R^2

及 R^3 各自為氫或 C_{1-4} 烷基；

或其無毒之醫藥上可接受的鹽或其水合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 為直接鍵結，B 為直接鍵結及 D 為 $-(\text{CH}_2)_n-$ 。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其選自：

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基(二甲基胺基)醋酸鹽；

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基-3-(二乙基胺基)丙酸鹽；

六、申請專利範圍

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基-4-(二甲基胺基)丁酸鹽；

[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]甲基]三甲基銨甲烷磺酸鹽；

2-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]乙基]二乙基甲基銨甲烷磺酸鹽；

3-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]丙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽；

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基(甲基胺基)醋酸鹽；及

4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯基-3-胺基丙酸鹽；

或其無毒之醫藥上可接受的鹽，抗衡陰離子或其水合物。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為直接鍵結，B為氧及D為 $-(CH_2)_n-$ 。
5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其選自：

3-[[5-氯-2[[[[2-(二甲基胺基)乙基]氧]羰基]氧]苯基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)-苯基]1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮；及

2-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]羰基]氧]乙基]三甲基銨

六、申請專利範圍

甲烷磺酸鹽；

或其無毒之醫藥上可接受的鹽，抗衡陰離子或其水合物。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，B為直接鍵結及D為 $-(\text{CH}_2)_n-$ 。

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其選自：

[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲基-4-(二甲基胺基)丁酸鹽；

3-[[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]丙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽；

[[[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]甲基]三甲基銨甲烷磺酸鹽；及

[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲基-3-(二乙基胺基)丙酸鹽鹽酸鹽；

或其無毒之醫藥上可接受的鹽，抗衡陰離子或其水合物。

8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其為3-[[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噁二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]丙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，B為直接鍵結及D為 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ 。

六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第9項之化合物，其為3-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噻二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]-2-羥基丙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽。
11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，B為氧及D為 $-(\text{CH}_2)_n-$ 。
12. 如申請專利範圍第11項之化合物，其為2-[[[4-氯-2-[[5-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫-2-氧-1,3,4-噻二唑-3-基]甲基]苯氧基]甲氧基]羰基]氧]乙基]三甲基銨甲烷磺酸鹽。
13. 一種用於治療對大型傳導之鈣-活化的鉀通道開放敏感的中風之醫藥組合物，其係包含有效治療量的如申請專利範圍第1項定義之化合物與醫藥上可接受的載體或稀釋劑組合。