

400318

公告本

400318

申請日期	82. 12. 17
案 號	821106Pf
類 別	C07C 27/08, 27/09, 461K 3/55

Int. Cl.⁶A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 專利說明書
新型

一、發明 名稱	中 文	鄰位經取代的苯甲醯胍類，其製法，其作為醫藥品 或治療劑之用途及包含它們的醫藥品
	英 文	Ortho-substituted benzoylguanidines, a process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic agent, and a medicament containing them.
二、發明人 創作	姓 名	1 韋 安 吉 (Andreas Weichert) 2 蘭 漢 奇 (Hans-Jochen Lang) 3 肯 海 伍 (Heinz-Werner Kleemann) 4 史 耶 魯 (Jan-Robert Schwark) 5 蘇 伍 福 (Wolfgang Scholz) 6 歐 武 德 (Udo Albus) 1 - 6 皆 德 國
	籍 貫 (國籍)	
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	籍 貫 (國籍)	德 國
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城六二三〇號 6230 Frankfurt am Main 80, Federal Republic of Germany
	代 表 人	安哈德·亞伯特 (Albrecht Engelhardt)
	姓 名	烏利希·特高 (Ulrich Tergau)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

五、發明說明()

專利申請案第82110699號

ROC Patent Appln. No. 82110699

中文說明書修正第5,7,8,23,25,26頁—附件—

Amended Pages 5,7,8,23,25,26 of the Chinese Specification -Encl. I

(民國 83 年 9 月 1 日送呈)

(Submitted on September 1, 1994)

修正
補充 本83年9月1日

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

j為1, 2, 3或4,

R(15)與R(16)為相同或相異者, 為氫, (C_1-C_6) -烷基或與所附接之碳原子共同形成 (C_3-C_8) -環烷基,

R(18)為苯基, 係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代: F, Cl, CF_3 , 甲基, 甲氧基或NR(25)R(26), 其中R(25)與R(26)為H或 (C_1-C_4) -烷基, 或

R(18)為 (C_1-C_9) -雜芳基, 係未經取代或如同苯基經取代, 或

R(18)為 (C_1-C_6) -烷基, 係未經取代或經1至3個OH取代, 或

R(18)為 (C_3-C_8) -環烷基, 且

R(19), R(20), R(21), R(22)與R(23)為氫或甲基,

k為零, 1, 2, 3或4,

l為零, 1, 2, 3或4,

R(24)為H, (C_1-C_6) -烷基, (C_3-C_8) -環烷基或 $-C_mH_{2m}-R(18)$,

m為1, 2, 3或4,

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義, 且

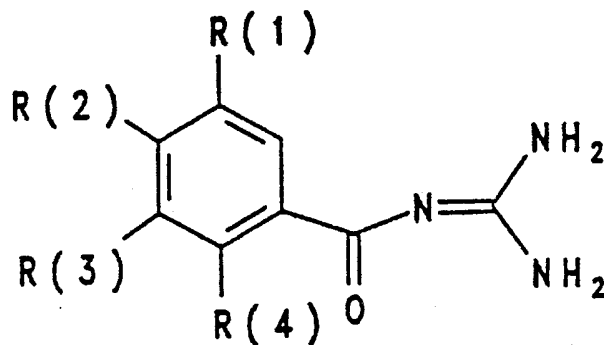
R(4)為 (C_1-C_3) -烷基, F, Cl, Br, I, CN或 $-(CH_2)_n-(CF_2)_o$ - CF_3 ,

n為零或1,

O零, 1或2,

五、發明說明(1)

本發明係有關式 I 苯甲醯肼類



式中

R(1) 為 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, (C₁-C₈)-烷基, (C₃-C₈)-環烷基或

X_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃,

X 為氧, S 或 NR(5),

a 為零或 1

b 為零, 1 或 2,

c 為零, 1, 2 或 3,

R(5) 為 H, (C₁-C₄)-烷基或 -C_dH_{2d}R(6),

d 為零, 1, 2, 3 或 4

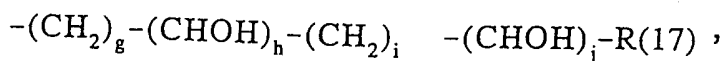
R(6) 為 (C₃-C₈)-環烷基, 苯基, 聯苯基或萘基, 其中芳香系自由基未經取代或經 1 至 3 個送自下列之取代基取代: F, Cl, CF₃, 甲基, 甲氧基或 NR(7)R(8), 其中 R(7) 與 R(8) 分別為 H 或 (C₁-C₄)-烷基,

或

R(1) 為 -SR(10), -OR(10) 或 -CR(10)R(11)R(12),

五、發明說明 ()

修正
補充 本83年9月1日



R(17)為氫，甲基或 $-(CH_2)_g-O-(CH_2CH_2-O)_h-R(24)$

g, h與i為相同或相異者，為零，1，2，

j為1或2，

R(18)為苯基，係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：F，Cl，CF₃，甲基，甲氧基或NR(25)R(26)，其中R(25)與R(26)為H或(C₁-C₄)-烷基，或

R(18)為(C₁-C₉)-雜芳基，係未經取代或如同苯基經取代，或

R(18)為(C₁-C₆)-烷基，係未經取代或經1至3個OH取代，或

R(18)為(C₃-C₈)-環烷基且，

R(19)為氫或甲基，

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義，且

R(4)為(C₁-C₂)-烷基，F，Cl，Br，CN或 $-(CH_2)_n-(CF_2)_o-CF_3$ ，

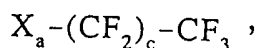
n為零或1，

o為零或1，

及其醫藥上可耐受之鹽類。

特別佳之式 I 化合物為式中

R(1)為H，F，Cl，(C₁-C₄)-烷基，(C₅-C₆)-環烷基或



X為氧，

五、發明說明(2)

R(10)為 $-C_fH_{2f}-(C_3-C_8)$ -環烷基， $-(C_1-C_9)$ -雜芳基或苯基，其中芳香系未經取代或經1至3個選自下列之取代基取：F，Cl， CF_3 ， CH_3 ，甲氧基，羥基，胺基，甲胺基或二甲胺基，

f為零，1或2，

R(11)與R(12)各自獨立，分別如R(10)之定義或為氫或 (C_1-C_4) -烷基，

或

R(1)為苯基，萘基，聯苯基或 (C_1-C_9) 雜芳基，後者係利用C或N鏈結，

係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：F，Cl， CF_3 ， CH_3 ，甲氧基，羥基，胺基，甲胺基或二甲胺基，

或

R(1)為 $-SR(13)$ ， $-OR(13)$ ， $-NHR(13)$ ， $-NR(13)R(14)$ ，

$-CHR(13)R(15)$ ， $-C[R(15)R(16)]OH$ ， $-C\equiv CR(18)$ ，

$-C[R(19)]=CR(18)$ ， $-[CR(20)R(21)]_k$

$-(CO)-[CR(22)R(23)R(24)]_l$ ，R(13)與R(14)為相同或相異者，為

$-(CH_2)_g-(CHOH)_h-(CH_2)_i-(CHOH)_j-R(17)$ ，

R(17)為氫，甲基或 $-(CH_2)_g-O-(CH_2-CH_2O)_h$

$-R(24)$ ，

g，h與i為相同或相異者，為零，1，2，3

或4，

五、發明說明()

修正
補充 本83年9月1日

a為零或1，

c為零或1，

或

R(1)為-SR(10)或-OR(10)，

R(10)為-(C₄-C₆)-環烷基，喹啉基，異喹啉基，吡啶基或苯基，

係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：

F，Cl，CF₃，CH₃，甲氧基，羥基，胺基，甲胺基或二甲胺基，

或

R(1)為苯基，喹啉基，異喹啉基，吡啶基或咪唑基，

係利用C或N鍵結，且未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：F，Cl，CF₃，CH₃，甲氧基，羥基，胺基，甲胺基或二甲胺基，

或

R(1)為-C≡CR(18)，

R(18)為苯基或(C₅-C₆)-環烷基，

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義，且

R(4)為甲基，F，Cl或CF₃，

及其醫藥上可耐受之鹽。

咸了解(C₁-C₉)-雜芳基係指衍生自苯基或萘基之自由基，其中一個或多個CH基團被N置換與/或其中至少二個相鄰CH基團(形成5員芳香環時)被S，NH或O置換。此外，雙環自由基(如：吲哚啉基(indoliziny))稠合位置上一個或二個

五、發明說明()

專利申請案第82110699號

ROC Patent Appln. No. 82110699

中文說明書修正第5,7,8,23,25,26頁—附件—

Amended Pages 5,7,8,23,25,26 of the Chinese Specification -Encl. I

(民國 83 年 9 月 1 日送呈)

(Submitted on September 1, 1994)

修正
補充 本83年9月1日

j為1, 2, 3或4,

R(15)與R(16)為相同或相異者, 為氫, (C_1-C_6) -烷基或與所附接之碳原子共同形成 (C_3-C_8) -環烷基,

R(18)為苯基, 係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代: F, Cl, CF_3 , 甲基, 甲氧基或NR(25)R(26), 其中R(25)與R(26)為H或 (C_1-C_4) -烷基, 或

R(18)為 (C_1-C_9) -雜芳基, 係未經取代或如同苯基經取代, 或

R(18)為 (C_1-C_6) -烷基, 係未經取代或經1至3個OH取代, 或

R(18)為 (C_3-C_8) -環烷基, 且

R(19), R(20), R(21), R(22)與R(23)為氫或甲基,

k為零, 1, 2, 3或4,

l為零, 1, 2, 3或4,

R(24)為H, (C_1-C_6) -烷基, (C_3-C_8) -環烷基或 $-C_mH_{2m}-R(18)$,

m為1, 2, 3或4,

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義, 且

R(4)為 (C_1-C_3) -烷基, F, Cl, Br, I, CN 或 $-(CH_2)_n-(CF_2)_o$ - CF_3 ,

n為零或1,

O零, 1或2,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

85年5月6日 修正
補充

五、發明說明 (17)

專利申請案第82110699號
ROC Patent Appln. No.82110699
補充之實例中文本 — 附件三
Supplemented Examples in Chinese — Encl. III
(民國85年5月6日送呈)
(Submitted on May 6, 1996)

2-氟-5-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 168至170°C。

根據A項，由2-氟-5-三氟甲基苯甲酸製備。

實例9：

2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽

無色結晶，熔點209-211°C

根據A項方法獲自2-氟-5-三氟甲基苯甲酸。

實例10

2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽

無色結晶，熔點197-200°C

合成路徑：

a) 由2-氟-3-三氟甲基苄腈與一當量數之N-碘代琥珀醯

亞胺於5當量數之三氟甲磺酸中，在室溫下反應24小時，生成2-氟-5-碘-3-三氟甲基苄腈，無色結晶，熔點65-67°C。

b) 由a)之產物於濃鹽酸及冰醋酸之混合物中加熱，生成2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲酸，無色結晶，熔點136-138°C

c) 由b)之產物根據A項方法製得2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明(4)

及其醫藥上可耐受之鹽類。

較佳式 I 化合物為式中：

R(1)為H，F，Cl，Br，CN，NO₂，(C₁-C₈)-烷基，

(C₃-C₈)-環烷基或X_a-(CF₂)_c-CF₃，

X為氧或S，

a為零或1，

c為零，1，2或3，

或

R(1)為-SR(10)或-OR(10)，

R(10)為-C_fH_{2f}-(C₃-C₈)-環烷基，-(C₁-C₉)-雜芳基或苯

基，其中芳香系未經取代或經1至3個選自下列之

取代基取代：F，Cl，CF₃，CH₃，甲氧基，羥基

，胺基，甲胺基或二甲胺基，

f為零或1，

或

R(1)為苯基，萘基，聯苯基或(C₁-C₉)-雜芳基，後者係利用

C或N鏈結，

係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：F，Cl

，CF₃，CH₃，甲氧基，羥基，胺基，甲胺基或二甲胺

基，

或

R(1)為-SR(13)，-OR(13)，-NHR(13)，-NR(13)R(14)，-C≡CR(18)

，-C[R(19)]=CR(18)，

R(13)與R(14)為相同或相異者，為

五、發明說明()

19

專利申請案第 82110699 號
ROC Patent Appln. No. 82110699
中文說明書修正第 21 頁 - 附件一
Amended Page 21 of Chinese Specification - Encl.
(民國 88 年 7 月 26 日修正並送呈)
(Amended & Submitted on July 26, 1999)

實例 17:

2-氯苯甲醯胍鹽酸鹽:無色結晶,熔點 161°C

根據 A 項方法,製自 2-氯苯甲酸。

實例 18:

2-氯-5-甲基苯甲醯胍鹽酸鹽:無色結晶,熔點 134°C

根據 A 項方法,製自 2-氯-5-甲基苯甲酸。

實例 19:

2-氯-3-碘-5-三氟甲基苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 268°C

實例 20:

2-甲基-4-溴-苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 236°C

實例 21:

2-氯-4-正丙基-苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 204°C

實例 22:

2-氯-3-環戊基-5-三氟甲基-苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 160°C

藥理數據

對兔子紅血球之 Na^+/H^+ 交換劑之抑制作用

使紐西蘭白兔(Ivanovas)接受含有 2%膽固醇之標準飼料 6 週,以活化 Na^+/H^+ 交換作用,並得以利用火焰光度計測定經由 Na^+/H^+ 交換而流入紅血球之 Na^+ 。自耳動脈取血樣,使用 25IU 肝素鉀避免血樣凝固。各取一部份血樣離心,測定血球容積重覆 2 次。各取 100 微升液體測定紅血球最初之 Na^+ 含量。

為了測定對艾莫德敏感之鈉流入量,各取 100 微升血樣,於 pH7.4 及 37°C 下,於 5 毫升過滲透性鹽/蔗糖介質中(毫莫耳/升:140NaCl)3KCl,150 蔗糖,0.1 烏本苷(ouabain),20 參(羥甲基)胺基甲烷)培養。隨後以冰冷之 MgCl_2 /烏本苷溶液(毫莫耳/毫升:112 MgCl_2 , 0.1 烏本苷)洗滌紅血球 3

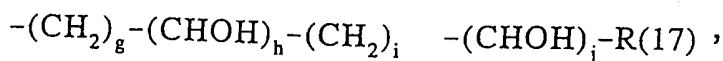
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()

修正
補充 本83年9月1日



R(17)為氫，甲基或 $-(CH_2)_g-O-(CH_2CH_2-O)_h-R(24)$

g, h與i為相同或相異者，為零，1，2，

j為1或2，

R(18)為苯基，係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：F，Cl，CF₃，甲基，甲氧基或NR(25)R(26)，其中R(25)與R(26)為H或(C₁-C₄)-烷基，或

R(18)為(C₁-C₉)-雜芳基，係未經取代或如同苯基經取代，或

R(18)為(C₁-C₆)-烷基，係未經取代或經1至3個OH取代，或

R(18)為(C₃-C₈)-環烷基且，

R(19)為氫或甲基，

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義，且

R(4)為(C₁-C₂)-烷基，F，Cl，Br，CN或 $-(CH_2)_n-(CF_2)_o-CF_3$ ，

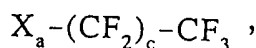
n為零或1，

o為零或1，

及其醫藥上可耐受之鹽類。

特別佳之式 I 化合物為式中

R(1)為H，F，Cl，(C₁-C₄)-烷基，(C₅-C₆)-環烷基或



X為氧，

五、發明說明(21)

專利申請案第82110699號
ROC Patent Appln. No.82110699
補充之中文說明書 - 附件四
Supplemental Pages 23 to 26 of the Chinese
Specification - Encl. IV
(民國85年5月6日送呈)
(Submitted on May 6, 1996)

心絞痛：

係因冠狀動脈突然的關閉造成血液供應一時短缺所引起的，此局部缺血期間使得心律不整、心臟效率減低並導致心臟的損傷。藉由抑制反向共同運輸子(antiporter)以避免細胞內鈣的累積，可減低以上的影響。

梗塞及心移植：

在此兩個情況下，會導致血液供應間斷（在梗塞的情況下，大多數病例只發生在某些部位），進而造成缺氧，藉由NHE(Na^+/H^+ 交換子)抑制作用可避免細胞被破壞，亦即由於經由厭氣過程產生的質子不能與細胞外的鈉交換，因此沒有鈣的流入。藉由質子在細胞內的積存，細胞的代謝作用會減少直到再氧合作用發生為止。

參考文獻：

1. the review of Scholz et al., Basic Res. Cardiol. 88, 443 (1993).
2. by Hendrikx et al., Circulation 89, 2787 (1994)
3. by Scholz et al., Br. J. Pharmacol. 109, 562 (1993)

五、發明說明()

修正
補充 本83年9月1日

a為零或1，

c為零或1，

或

R(1)為-SR(10)或-OR(10)，

R(10)為-(C₄-C₆)-環烷基，喹啉基，異喹啉基，吡啶基或苯基，

係未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：

F，Cl，CF₃，CH₃，甲氧基，羥基，胺基，甲胺基或二甲胺基，

或

R(1)為苯基，喹啉基，異喹啉基，吡啶基或咪唑基，

係利用C或N鍵結，且未經取代或經1至3個選自下列之取代基取代：F，Cl，CF₃，CH₃，甲氧基，羥基，胺基，甲胺基或二甲胺基，

或

R(1)為-C≡CR(18)，

R(18)為苯基或(C₅-C₆)-環烷基，

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義，且

R(4)為甲基，F，Cl或CF₃，

及其醫藥上可耐受之鹽。

咸了解(C₁-C₉)-雜芳基係指衍生自苯基或萘基之自由基，其中一個或多個CH基團被N置換與/或其中至少二個相鄰CH基團(形成5員芳香環時)被S，NH或O置換。此外，雙環自由基(如：吲哚啉基(indoliziny))稠合位置上一個或二個

五、發明說明 (23)

一般性增殖：

各種研究顯示細胞的增殖作用會因細胞內的酸中毒而減少、降緩且最後停止。在細胞pH-內環境穩定中，NHE-1 的中樞功能扮演導致生長與增殖作用紊亂的角色。而且，文獻也顯示反向共同運輸子(antiporter) 缺乏的細胞之致癌可能性被降低。

參考文獻：

- Cragoe et al., J. Biol. Chem. 259, 4313 (1984)
Ghigo et al., J. Cell Physiol. 145, 147 (1990)
Cragoe et al., Cancer Res. 51, 3212 (1991)
Horvat et al., Eur. J. Cancer 29A, 132 (1993)

癌腫：

選擇性NHE-抑制作用對可藉由高溫治療的癌腫有特別正面的影響效果。下列的文獻可支持結合氮氣吡脞(amilorid)及其衍生物治療的成功例子：

1. Song et al., Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys., Vol.25, 95-103 (1992)
2. Song et al., Radiotherapy and Oncology, 27, 252-258 (1993)
3. Tannock et al., Br. J. Cancer, 67, 297-303 (1993)

五、發明說明(7)

原子亦可為N原子。

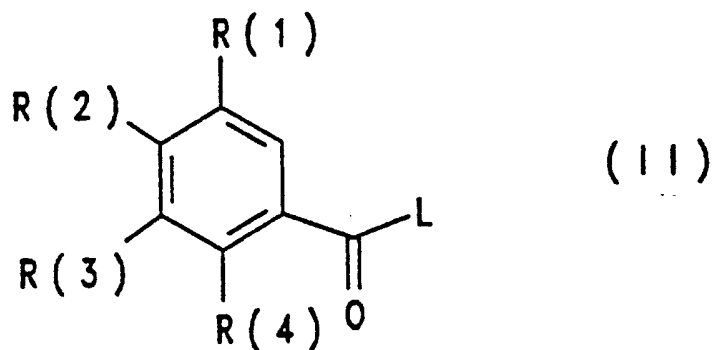
特定言之， (C_1-C_9) -雜芳基為呋喃基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，三唑基，四唑基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，異噻唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噻嗪基，吡嗪基，嘧啶基，噻吩基，異噻吩基，呋喃基，噻吩基，或噻吩基。

若 $R(1)$ 至 $R(4)$ 取代基之一含有一個或多個不對稱中心時，這些中心可呈S組態或R組態。該等化合物可出現旋光異構物，非對映異構物，消旋物或其混合物。

烷基自由基可為直鏈或分支。

此外，本發明尚有關一種製備式 I 化合物之方法，其中，

使式 II 化合物



與脬反應，式中 $R(1)$ 至 $R(4)$ 如上述定義且 L 為一個容易經親核性取代之釋離基。

式 II 活化酸衍生物，式中 L 為烷氧基(以甲氧基較佳)，苯甲氧基，苯硫基，甲硫基或2-吡啶硫基，或一個氮雜環(

五、發明說明(24)

糖尿病後期併發症：

資料證明NHE激化作用與第1型糖尿病病患的腎病有密切的關聯性。如果NHE-活性未增加，病患就不會有明顯的腎病。

參考文獻：

1. Ng et al., Diabetologia 33, 371 (1990)
2. Salles et al., J. Hypertens. 9, Suppl.6, p. 222 - 223 (1991)
3. Guicheney et al., J. Hypertension 9, p 6, p 314 (1991)
4. Laffel, Diabetologia 34, 452 (1991)
5. Jensen et al., Diabetologia 34, 452 (1991)
6. Düsing et al., Nieren-Hochdruck-Kr. 21/11, 607-608 (1992)
7. Freeman et al., Clin. Sci. 82, 301 (1992)
8. Semplicini et al., Eur. J. Clin. Invest. 22(4), 254 (1992)
9. Düsing et al., Medizinische Klinik 87, 378 (1992)
10. Düsing et al., Deutsches Ärzteblatt 91, C-1318 (1994)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明(8)

以 1-咪唑基較佳)，依本身已知之方式，由其基礎之羰基氯化物(式 II， $L=Cl$)即可製得，該羰基氯化物則依本身已知方式，由其基礎之羧酸(式 II， $L=OH$)製得，例如：使用亞硫酰氯製備。

除了式 II 羰基氯化物($L=Cl$)外，亦可依本身已知方式，直接由其基礎之苯甲酸衍生物(式 II， $L=OH$)製得，如，例如：製備式 II 中 $L=OCH_3$ 之甲酯時，以 HCl 氣體之甲醇溶液處理，製備式 II 咪唑烷時，以羰基二咪唑處理 [$L=1$ -咪唑基，史塔(Staab), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367(1962)]，製備混合酸酐 II 時，以 $Cl-COOC_2H_5$ 或甲苯磺酰氯，於三乙胺之存在下，在惰性溶劑中處理，及進行苯甲酸之活化作用時，以二環己基碳化二亞胺(DCC)或以 O-[(羰基(乙氧羰基)亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽("TOTU")處理[威斯與克洛摩(Weiss and Krommer), Chemiker Zeitung 98, 817(1974)]，馬奇(March)之“高級有機化學”(Advanced Organic Chemistry)，第3版(強威利父子出版社(John Wiley & Sons)，第 350 頁中所擷錄參考文獻來源說明一系列製備式 II 活化羧酸衍生物之方法。

式 II 活化羧酸衍生物與脲之反應係本身已知方式，於質子性或質子惰性(呈極性但惰性)溶劑中進行。本文中已證實苯甲酸甲酯(II， $L=OMe$)與脲之反應適合使用 $20^{\circ}C$ 至最高達溶劑沸點溫度之甲醇，異丙醇或 THF。化合物 II 與無鹽游離脲之大多數反應適合使用惰性溶劑，如：THF，二甲氧乙烷與二氧陸圓。然而，當 II 與脲之反應中使用鹼如

五、發明說明(9)

，例如：NaOH時，亦可使用水。

當 $L=Cl$ 時，適宜添加一種“捕酸劑”，例如：以過量胍之形式，以與氫鹵酸結合。

有些式 II 之基礎苯甲酸衍生物係已知者，且說明於文獻中。未知之式 II 之化合物可依文獻上已知方法製備。所產生之苯甲酸根據上述反應過程反應，產生根據本發明之化合物 I。

利用文獻上已知之方法在 3,4,5 與 6 位置上引進一些取代基，其涉及使芳基鹵化物或芳基三氟甲磺酸鹽與例如：有機錫酸鹽，有機二羥硼酸或有機硼烷或有機銅化合物有機鋅化合物進行鈹媒介之交叉偶合作用。

苯甲醯胍類通常為弱鹼，且可與酸結合，形成鹽。所有醫藥上可耐受之鹽類，例如：鹵化物(特定言之鹽酸鹽)，乳酸鹽，硫酸鹽，檸檬酸鹽，酒石酸鹽，乙酸鹽，磷酸鹽，甲磺酸鹽，及對甲苯磺酸鹽均為合適之酸加成鹽。

化合物 I 為經取代之醯基胍類。

最具代表性之醯基胍類為吡啶衍生物艾莫德 (amiloride)，其在療法中作為保留鉀之利尿劑使用。文獻中亦說明許多種其他艾莫德類化合物，如，例如，二甲基艾莫德或乙基異丙基艾莫德。

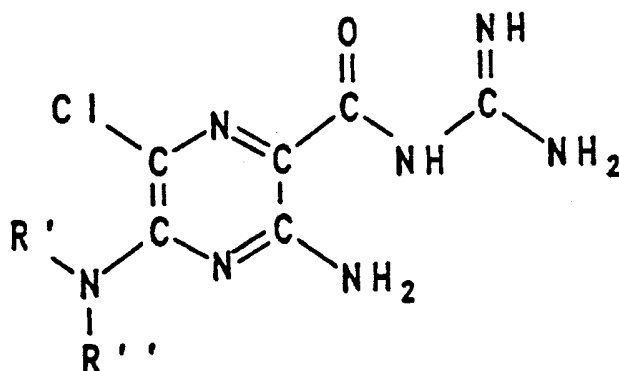
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)



艾莫德：R'，R''=H

二甲基艾莫德：R'，R''=CH₃

乙基異丙基艾莫德：R'=CH₂H₅，R''=CH(CH₃)₂

此外，已有研究發現艾莫德具有抗節律不整性質 (Circulation 79, 1257 至 1263(1989))。然而，反對廣泛使用艾莫德作為抗節律不整劑的因素為此效應表現相當微弱且伴隨出現血壓過低及促尿排泄氯化鈉之效應，後者副效應係當治療心律障礙時不期望者。

在單離之動物心臟上進行實驗時，亦得到艾莫德具有抗節律不整性質之現象 (Eur. Heart J. 9(suppl. 1): 167(1988)(摘要本))。因此發現，使用例如：老鼠心臟時，艾莫德可以完全抑制人工誘發之心室纖維顫動。上述艾莫德衍生物，乙基異丙基艾莫德在此模式系統上甚至比艾莫德更有效力。

然而美國說明書 5 091 394(HOE 89/F 288)及德國專利申請案 P 4 204 575.4(HOE 92/F 034)說明苯甲醯胍類，其芳香系核心之鄰位上未帶有任何取代基。

美國專利案 3 780 270 中申請專利之醯基胍類之結構類似式 I 化合物，且係衍生自市售利尿劑商品如：布坦奈德

五、發明說明(11)

(bumetanide)。因此這些化合物據報告指出具有強列之利尿排鹽活性。

因此驚人地發現，根據本發明化合物不具有任何不期望且不利之利尿排鹽性質，卻反而在對抗例如：與缺氧症狀有關而發生之節律不整上具有良好活性。因此這種醫藥性質使該等化合物極適用為具有保護心臟成份之抗節律不整藥劑，供預防及治療梗塞，及治療狹心症，該等化合物亦保護性地抑制或強力減低與絕血誘發傷害現象有關之病理生理病變，特定這之與絕血誘發心律不整有關之病理生理病變。就其對抗病理性缺氧與絕血狀態之保護效果而言，根據本發明式 I 化合物由於可抑制細胞 Na^+/H^+ 交換機制，因此可作為治療所有因絕血引發之急性或慢性傷害，或因而原發性或續發性誘發之疾病。此點使其適用為外科手術之藥劑，例如：與器官移植有關之手術上，可在摘除器官之前及期間保護在供給者體內之器官，並保護已摘除之器官，例如：當以生理浴液體處理時，或當存放在此等液體中時，亦可用於與器官植入受體中之過程。當在例如：心臟或周邊血管上進行血管造形手術時，此等化合物同樣地為有價值之保護性藥劑。根據其對抗絕血性誘發傷害之保護作用，該等化合物亦適用為治療神經系統，（特定言之 CNS）絕血之藥劑，供治療中風或腦水腫。此外，根據本發明式 I 化合物同樣地適用於治療各種休克形式，如，例如，過敏性休克，心臟性休克，血容積減少性休克及細菌性休克。

五、發明說明(12)

此外，根據本發明式 I 化合物對細胞增殖作用具有值得注意之強烈抑制效果，例如：對抗纖維織母細胞之增殖及血管平滑肌細胞之增殖。因此式 I 化合物適用為以細胞增殖代表原發性或續發性病因之疾病之有價值醫療劑，且因此可作為抗動脈硬化劑，及作為對抗糖尿病續發性併發症，癌症病變，纖維變性病變如：肺纖維變性，肝纖維變性或腎纖維變性，及對抗器官肥大及器官增殖性肥大，特定言之攝護腺之肥大或增殖性肥大等之藥劑。

根據本發明化合物為細胞鈉/質子交換劑(Na^+/H^+ 交換劑)之有效抑制劑， Na^+/H^+ 交換劑係在許多種病變中(基本上指血壓過高，動脈硬化，糖尿病，等等)，於細胞中含量增加，很容易測得，如，例如：可出現在紅血球，血小板或白血球上。因此根據本發明化合物適用為優秀，簡便且科學之工具，例如：可用為決定及分辨血壓過高特定形式之診斷劑，亦可診斷動脈硬化，糖尿病，增殖性病變，等等。此外，式 I 化合物適用於預防療法，供預防形成血壓過高例如，自發性血壓過高。

本文中，含化合物 I 之藥劑可經口，非經腸式，經靜脈內或經直腸式，或吸入式投藥，較佳投藥途徑尚依病變本身狀況而定。本文中，化合物 I 可單獨使用或與醫藥輔助物質併用，不論用於獸醫或人類醫學皆然。

相關技藝專家們憑其專業知識即熟悉那一種輔助物質適合所需之醫藥調配物。除了溶劑外，可使用例如：凝膠形成劑，栓劑基質，錠劑輔助物質，及其他活性化合物載

五、發明說明(13)

劑，抗氧化劑，勻散劑，乳化劑，消泡劑，口味改良劑，防腐劑，溶解劑或染料。

為了製備口服用形式，活性化合物與適用於此目的之添加物混合，如：載體物質，安定劑或惰性稀釋劑，且依習知方法轉化成適合投藥之形式，如：錠劑，包衣錠劑，硬明膠囊或水性，酒精性或油性溶液。可使用阿拉伯樹膠，氧化鎂，碳酸鎂，磷酸鉀，乳糖，葡萄糖或澱粉作為惰性載體。本文中，製品可製成乾性或濕性顆粒。植物油或動物油，例如，如葵花油或鱈魚油適用為油性載體物質或作為溶劑。

供經皮下或靜脈內投藥時，活性化合物若需要時，與此目的常用之物質，如：溶解劑，乳化劑，或其他輔助物質共同形成溶液，懸浮液或乳液。合適溶劑實例為：水，生理食鹽溶液，或醇類，例如：乙醇，丙醇或甘油，及糖溶液，如：葡萄糖或甘露糖醇溶液，或不同之該等溶劑之混合物。

含於醫藥上無害溶劑如，特定言之：乙醇或水，或此等溶劑之混合物中之式 I 活性化合物之溶液，懸浮液或乳液適用為醫藥調配物，供呈氣溶膠或噴霧液形式投與。

調配物中依需要而定亦可包含其他醫藥輔助物質，如：界面活性劑，乳化劑或安定劑，及推進劑。這種製品之一般活性化合物含量濃度為約 0.1 至 10，特定言之約 0.3 至 3 重量%。

式 I 活性化合物之投藥劑量及投藥頻率依所使用化

五、發明說明(14)

物效果之強度及延續時間長短而定，此外亦依待處理疾病之性質及嚴重性而定，且依待處理哺乳物之性別，年齡，體重及個別反應程度而定。

平均而言，體重約75公斤患者之式I化合物每日劑量為至少0.001毫克/公斤體重，以0.01毫克/公斤較佳，至高10毫克/公斤，以1毫克/公斤較佳。若出現急性病症時，例如：心肌梗塞後，立即投與甚至更高劑量，且特定言之，更頻繁劑量亦可能有必要，例如：每日至高4次單獨劑量。若經靜脈內投藥使用時，特定言之，例如：需積極照料之梗塞患者，可能有必要至高每日投藥200毫克。

縮寫列表

MeOH	甲醇
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
RT	室溫
EA	乙酸乙酯(EtOAc)
m.p.	熔點
THF	四氫呋喃
eq.	當量
CNS	中樞神經系統

實驗部份

苯甲醯肼類(I)製法之一般說明

A項：由苯甲酸(II，L=OH)製備

五、發明說明(15)

使 1.0 eq. 式 II 苯甲酸衍生物溶於或懸浮於無水 THF(5 毫升/毫莫耳)中，然後添加 1.1 eq. 羰基二咪唑。於 RT 下攪拌 2 小時後，添加 5 eq. 胍至反應溶液中。攪拌一夜後，減壓蒸餾排除 THF(旋轉蒸發器)，加水至混合物中，使用 2N HCl 調至 pH 6 至 7，過濾排除相應之苯甲醯胍(式 I)。所得之苯甲醯胍經鹽酸之水溶液，甲醇溶液或醚溶液或其他醫藥上可耐受之酸類處理，轉化成相應鹽類。

苯甲醯胍類(I)製法之一般說明

B項：由苯甲酸烷基酯(II，L=O-烷基)製備

使 1.0 eq.，式 II 苯甲酸烷基酯及 5.0 eq. 胍(游離鹼)溶於異丙醇中或懸浮在 THF 中，於沸點下加熱(典型反應時間 2 至 5 小時)，直到完全轉化為止(以薄層層析法追蹤)。減壓蒸餾排除溶劑(旋轉蒸發器)，殘質溶於 EA 中，以 NaHCO_3 溶液洗滌 3 次。經 Na_2SO_4 脫水，真空蒸餾排除溶劑，殘質於矽膠上使用合適溶離液(例如：EA/MeOH 5:1)層析。(鹽形成作用：參考 A 項)。

實例 1：

2,3-二氯苯甲醯胍鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 232°C 。

根據 A 項，由 2,3-二氯苯甲酸製備。

實例 2：

2-氟-3-三氟甲基苯甲醯胍鹽酸鹽：無色晶體，玻璃狀物

根據 B 項，由 2-氟-3-三氟甲基苯甲酸製備。

五、發明說明(16)

實例3：

2,4-二氯苯甲醯肼鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 242°C。

根據A項，由2,4-二氯苯甲酸製備。

實例4：

2-氯-4-三氯甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 143-145°C。

根據B項，由2-氯-4-三氯甲基苯甲酸製備。

實例5：

2,5-二甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 247°C。

根據A項，由2,5-二甲基苯甲酸製備。

實例6：

2,5-二氯苯甲醯肼鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 209°C。

根據A項，由2,5-二氯苯甲酸製備。

實例7：

2,5-雙(三氯甲基)苯甲醯肼鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 240至242°C。

根據A項，由2,5-雙(三氯甲基)苯甲酸製備。

實例8：

85年5月6日 修正
補充

五、發明說明 (17)

專利申請案第82110699號
ROC Patent Appln. No.82110699
補充之實例中文本 — 附件三
Supplemented Examples in Chinese — Encl. III
(民國85年5月6日送呈)
(Submitted on May 6, 1996)

2-氟-5-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色晶體，m.p. 168至170°C。

根據A項，由2-氟-5-三氟甲基苯甲酸製備。

實例9：

2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽

無色結晶，熔點209-211°C

根據A項方法獲自2-氟-5-三氟甲基苯甲酸。

實例10

2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽

無色結晶，熔點197-200°C

合成路徑：

a) 由2-氟-3-三氟甲基苄腈與一當量數之N-碘代琥珀醯

亞胺於5當量數之三氟甲磺酸中，在室溫下反應24小時，生成2-氟-5-碘-3-三氟甲基苄腈，無色結晶，熔點65-67°C。

b) 由a)之產物於濃鹽酸及冰醋酸之混合物中加熱，生成2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲酸，無色結晶，熔點136-138°C

c) 由b)之產物根據A項方法製得2-氟-5-碘-3-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽。

五、發明說明(18)

實例11：

2,4-二氟苯甲醯肼鹽酸鹽：無色結晶，熔點170-172°C

根據A項方法製自2,4-二氟苯甲酸。

實例12：

2,6-二氟苯甲醯肼鹽酸鹽：無色結晶，熔點208-210°C

根據A項方法，製自2,6-二氟苯甲酸。

實例13：

4-氟-2-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色結晶，熔點155-157°C

根據A項方法，製自4-氟-2-三氟甲基苯甲酸。

實例14：

6-氟-2-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色結晶，熔點178-180°C

根據A項方法，製自6-氟-2-三氟甲基苯甲酸。

實例15：

4-咪唑基-2-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色結晶，無定形

根據A項方法，製自4-咪唑基-2-三氟甲基苯甲酸。

實例16：

2-三氟甲基苯甲醯肼鹽酸鹽：無色結晶，熔點225°C

根據A項方法，製自2-三氟甲基苯甲酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明()

19

專利申請案第 82110699 號
ROC Patent Appln. No. 82110699
中文說明書修正第 21 頁 - 附件一
Amended Page 21 of Chinese Specification - Encl.
(民國 88 年 7 月 26 日修正並送呈)
(Amended & Submitted on July 26, 1999)

實例 17:

2-氯苯甲醯胍鹽酸鹽:無色結晶,熔點 161°C

根據 A 項方法,製自 2-氯苯甲酸。

實例 18:

2-氯-5-甲基苯甲醯胍鹽酸鹽:無色結晶,熔點 134°C

根據 A 項方法,製自 2-氯-5-甲基苯甲酸。

實例 19:

2-氯-3-碘-5-三氟甲基苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 268°C

實例 20:

2-甲基-4-溴-苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 236°C

實例 21:

2-氯-4-正丙基-苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 204°C

實例 22:

2-氯-3-環戊基-5-三氟甲基-苯甲醯胍鹽酸鹽:凝固點 160°C

藥理數據

對兔子紅血球之 Na^+/H^+ 交換劑之抑制作用

使紐西蘭白兔(Ivanovas)接受含有 2%膽固醇之標準飼料 6 週,以活化 Na^+/H^+ 交換作用,並得以利用火焰光度計測定經由 Na^+/H^+ 交換而流入紅血球之 Na^+ 。自耳動脈取血樣,使用 25IU 肝素鉀避免血樣凝固。各取一部份血樣離心,測定血球容積重覆 2 次。各取 100 微升液體測定紅血球最初之 Na^+ 含量。

為了測定對艾莫德敏感之鈉流入量,各取 100 微升血樣,於 pH7.4 及 37°C 下,於 5 毫升過滲透性鹽/蔗糖介質中(毫莫耳/升:140NaCl)3KCl,150 蔗糖,0.1 烏本苷(ouabain),20 參(羥甲基)胺基甲烷)培養。隨後以冰冷之 MgCl_2 /烏本苷溶液(毫莫耳/毫升:112 MgCl_2 , 0.1 烏本苷)洗滌紅血球 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (20)

次，於2.0毫升蒸餾水中溶血。利用火焰光度計測定細胞內鈉含量。

由初鈉含量值與紅血球培養後之鈉含量之間差異計算 Na^+ 淨流入量，由使用及不使用艾莫德 3×10^{-4} 莫耳/升培養紅血球後之鈉含量差異計算艾莫德所抑制之鈉流入量。此方法亦用於分析根據本發明化合物。

結果

對 Na^+/H^+ 交換劑之抑制作用：

實例	IC_{50} (莫耳/升)
1	大於 10^{-6}
2	2×10^{-6}
3	8×10^{-6}
4	3×10^{-6}
5	2×10^{-6}
6	1.5×10^{-6}
7	0.16×10^{-6}
8	0.7×10^{-6}
9	0.16×10^{-6}
10	0.09×10^{-6}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

紙

五、發明說明(21)

專利申請案第82110699號
ROC Patent Appln. No.82110699
補充之中文說明書 - 附件四
Supplemental Pages 23 to 26 of the Chinese
Specification - Encl. IV
(民國85年5月6日送呈)
(Submitted on May 6, 1996)

心絞痛：

係因冠狀動脈突然的關閉造成血液供應一時短缺所引起的，此局部缺血期間使得心律不整、心臟效率減低並導致心臟的損傷。藉由抑制反向共同運輸子(antiporter)以避免細胞內鈣的累積，可減低以上的影響。

梗塞及心移植：

在此兩個情況下，會導致血液供應間斷（在梗塞的情況下，大多數病例只發生在某些部位），進而造成缺氧，藉由NHE(Na^+/H^+ 交換子)抑制作用可避免細胞被破壞，亦即由於經由厭氣過程產生的質子不能與細胞外的鈉交換，因此沒有鈣的流入。藉由質子在細胞內的積存，細胞的代謝作用會減少直到再氧合作用發生為止。

參考文獻：

1. the review of Scholz et al., Basic Res. Cardiol. 88, 443 (1993).
2. by Hendrikx et al., Circulation 89, 2787 (1994)
3. by Scholz et al., Br. J. Pharmacol. 109, 562 (1993)

五、發明說明 (22)

有關增殖：

粥樣硬化：

新近理論主張粥樣硬化具有細胞膜生長與增殖病變的特徵，相關文獻指出 NHE-激動作用與粥樣硬化有因果關係。例如“典型”的血管收縮藥，如可激動 NHE 的血管緊張素 II，具有致有絲分裂因子的作用。由纖維細胞以及平滑肌細胞內可證明 NHE-活性與 DNA 合成有密切的關聯性。

同時，也發現肥大(血管緊張素 II)與增生劑以不同的方式刺激 NHE。在具有相當高的代謝作用的增殖的血管平滑肌細胞(VSM)內，NHE 的功能亦可預防細胞內的質子累積，以便確保有絲分裂。

參考文獻：

1. Lapointe et al., Am. J. Med. Sci. 307, Suppl.1, p 9 (1994)
2. Bühler et al., J. Biol. Chem. 264, 12582 (1989)
3. Kaul et al., FEBS Lett. 299, 19 (1992)
4. Ng et al., Kidney Intern. 41, 872 (1992)
5. Samplicini et al., Am. J. Med. Sci. 307, Suppl.1, p. 43 - 16 (1994)

五、發明說明 (23)

一般性增殖：

各種研究顯示細胞的增殖作用會因細胞內的酸中毒而減少、降緩且最後停止。在細胞pH-內環境穩定中，NHE-1 的中樞功能扮演導致生長與增殖作用紊亂的角色。而且，文獻也顯示反向共同運輸子(antiporter) 缺乏的細胞之致癌可能性被降低。

參考文獻：

- Cragoe et al., J. Biol. Chem. 259, 4313 (1984)
Ghigo et al., J. Cell Physiol. 145, 147 (1990)
Cragoe et al., Cancer Res. 51, 3212 (1991)
Horvat et al., Eur. J. Cancer 29A, 132 (1993)

癌腫：

選擇性NHE-抑制作用對可藉由高溫治療的癌腫有特別正面的影響效果。下列的文獻可支持結合氮氣吡脞(amilorid)及其衍生物治療的成功例子：

1. Song et al., Int.J.Radiation Oncology Biol. Phys., Vol.25, 95-103 (1992)
2. Song et al., Radiotherapy and Oncology, 27, 252-258 (1993)
3. Tannock et al., Br. J. Cancer, 67, 297-303 (1993)

五、發明說明(24)

糖尿病後期併發症：

資料證明NHE激化作用與第1型糖尿病病患的腎病有密切的關聯性。如果NHE-活性未增加，病患就不會有明顯的腎病。

參考文獻：

1. Ng et al., Diabetologia 33, 371 (1990)
2. Salles et al., J. Hypertens. 9, Suppl.6, p. 222 - 223 (1991)
3. Guicheney et al., J. Hypertension 9, p 6, p 314 (1991)
4. Laffel, Diabetologia 34, 452 (1991)
5. Jensen et al., Diabetologia 34, 452 (1991)
6. Düsing et al., Nieren-Hochdruck-Kr. 21/11, 607-608 (1992)
7. Freeman et al., Clin. Sci. 82, 301 (1992)
8. Semplicini et al., Eur. J. Clin. Invest. 22(4), 254 (1992)
9. Düsing et al., Medizinische Klinik 87, 378 (1992)
10. Düsing et al., Deutsches Ärzteblatt 91, C-1318 (1994)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

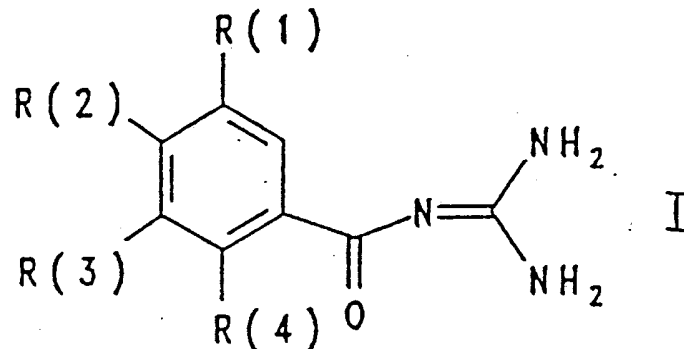
訂

結

鄰位經取代的苯甲噻肼類，其製法，其作為醫藥品
四、中文發明摘要（發明之名稱：或治療劑之用途及包含它們的醫藥品）

400318

本發明係關於式 I 鄰位經取代之苯甲噻肼類，



式中

R(1)為H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-烷基, CF₃, 咪唑基或(C₄-C₆)環烷基,

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義, 且

R(4)為(C₁-C₃)-烷基, F, Cl, Br, I, CN或-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃,

n為零或1,

o為零, 1或2,

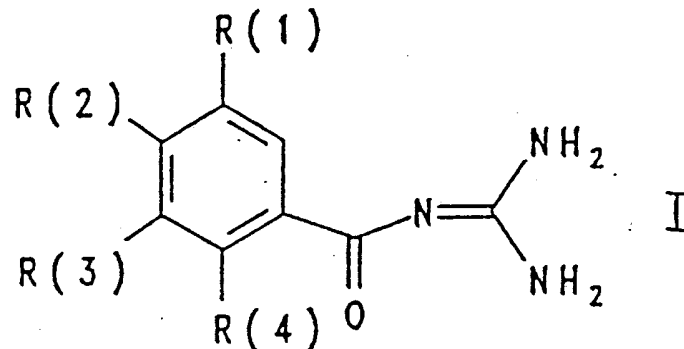
及其醫藥上可耐受之鹽類。

化合物 I 不具有不期望之利尿排鹽 (salidicuetic) 性質, 卻具有極佳之抗節律不整性質。此等化合物極適作為抗節律不整藥物, 其中含有保護心臟成份, 供預防及治療梗塞及治療狹心症, 該等化合物亦預防地抑制或強力降低與絕血誘發損傷現象有關之病理生理病變。由於根據本發明式 I 化合物可抑制細胞 Na⁺/H⁺ 交換機制, 而具有對抗病理性缺氧及絕血狀況, 因此可作為治療所有由絕血誘發之急性和慢性傷害, 或因而原發性或續發性誘發之病症。

鄰位經取代的苯甲噻肼類，其製法，其作為醫藥品
四、中文發明摘要（發明之名稱：或治療劑之用途及包含它們的醫藥品）

400318

本發明係關於式 I 鄰位經取代之苯甲噻肼類，



式中

R(1)為H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-烷基, CF₃, 咪
唑基或(C₄-C₆)環烷基,

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義, 且

R(4)為(C₁-C₃)-烷基, F, Cl, Br, I, CN或-(CH₂)_n-
(CF₂)_o-CF₃,

n為零或1,

o為零, 1或2,

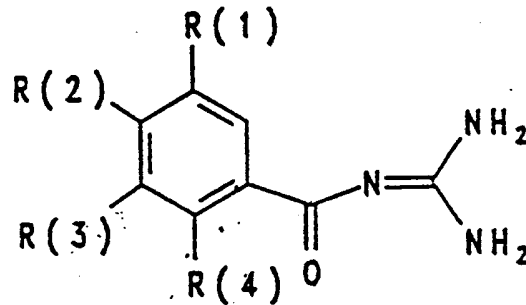
及其醫藥上可耐受之鹽類。

化合物 I 不具有不期望之利尿排鹽 (salidicuetic) 性質，
卻具有極佳之抗節律不整性質。此等化合物極適作為抗節
律不整藥物，其中含有保護心臟成份，供預防及治療梗塞
及治療狹心症，該等化合物亦預防地抑制或強力降低與絕
血誘發損傷現象有關之病理生理病變。由於根據本發明式
I 化合物可抑制細胞 Na⁺/H⁺ 交換機制，而具有對抗病理性
缺氧及絕血狀況，因此可作為治療所有由絕血誘發之急性
或慢性傷害，或因而原發性或續發性誘發之病症。

四、英文發明摘要 (發明之名稱：

Ortho-substituted benzoylguanidines, a process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic agent, and a medicament containing them.

Ortho-substituted benzoylguanidines of the formula I



in which:

R(1) is H, F, Cl, Br, I, (C_1-C_4) -alkyl, CF_3 , imidazolyl, or (C_4-C_6) -cycloalkyl,

R(2) and R(3) independently of each other are defined like R(1), and

R(4) is (C_1-C_3) -alkyl, F, Cl, Br, I, CN or $-(CH_2)_n-(CF_2)_o-CF_3$,
n is zero or 1,
o is zero, 1 or 2,

as well as pharmaceutically tolerated salts thereof, are described.

Compounds I have no undesirable salidiuretic properties, but have very good antiarrhythmic properties. They are outstandingly suitable for use as antiarrhythmic pharmaceuticals having a cardioprotective component for the prophylaxis and treatment of infarction as well as for the treatment of angina pectoris, the compounds also inhibiting or strongly reducing, in a preventive manner, the pathophysiological processes in association with the occurrence of ischemically induced damage. On account of their protective effects against pathological hypoxic and ischemic situations, the compounds of the formula I according to the invention can be used, as a consequence of inhibition of the cellular Na^+/H^+ exchange mechanism, as pharmaceuticals for treating all acute or chronic damage elicited by ischemia, or diseases which are primarily or secondarily induced thereby.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

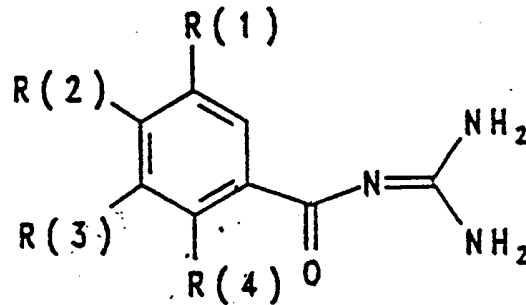
訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱：

Ortho-substituted benzoylguanidines, a process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic agent, and a medicament containing them.

Ortho-substituted benzoylguanidines of the formula I



in which:

R(1) is H, F, Cl, Br, I, (C_1-C_4) -alkyl, CF_3 , imidazolyl, or (C_4-C_6) -cycloalkyl,

R(2) and R(3) independently of each other are defined like R(1), and

R(4) is (C_1-C_3) -alkyl, F, Cl, Br, I, CN or $-(CH_2)_n-(CF_2)_o-CF_3$,
n is zero or 1,
o is zero, 1 or 2,

as well as pharmaceutically tolerated salts thereof, are described.

Compounds I have no undesirable salidiuretic properties, but have very good antiarrhythmic properties. They are outstandingly suitable for use as antiarrhythmic pharmaceuticals having a cardioprotective component for the prophylaxis and treatment of infarction as well as for the treatment of angina pectoris, the compounds also inhibiting or strongly reducing, in a preventive manner, the pathophysiological processes in association with the occurrence of ischemically induced damage. On account of their protective effects against pathological hypoxic and ischemic situations, the compounds of the formula I according to the invention can be used, as a consequence of inhibition of the cellular Na^+/H^+ exchange mechanism, as pharmaceuticals for treating all acute or chronic damage elicited by ischemia, or diseases which are primarily or secondarily induced thereby.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

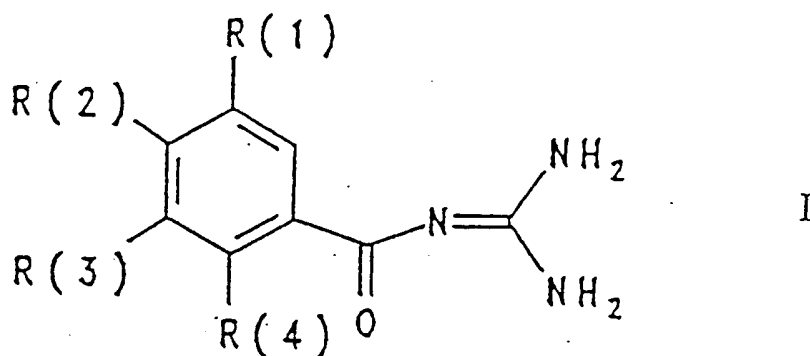
訂

線

六、申請專利範圍

專利申請案第 82110699 號
ROC Patent Appln. No. 82110699
修正之申請專利範圍中文本 - 附件 -
Amended Claims Chinese - Encl. I
(民國 88 年 9 月 15 日送呈)
(Submitted on September 15, 1999)

1. 具式 I 之苯甲醯脒類



式中

R(1) 為 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-烷基, CF₃, 咪
唑基或 (C₄-C₆) 環烷基,

R(2) 與 R(3) 各自獨立地如同 R(1) 之定義, 且

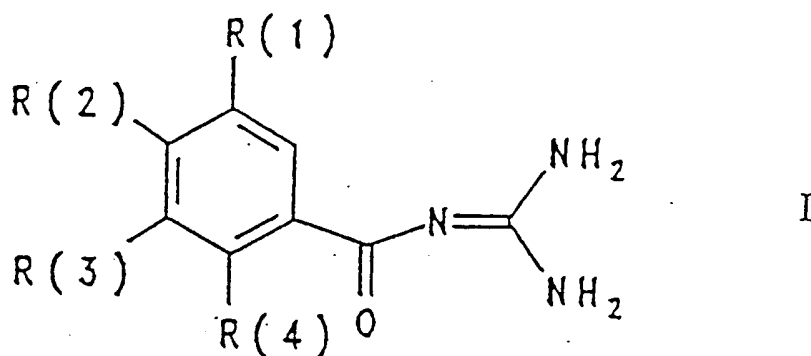
R(4) 為 (C₁-C₄)-烷基, F, Cl, Br, I 或 CF₃,

及其醫藥上可耐受之鹽類。

六、申請專利範圍

專利申請案第 82110699 號
ROC Patent Appln. No. 82110699
修正之申請專利範圍中文本 - 附件 -
Amended Claims Chinese - Encl. I
(民國 88 年 9 月 15 日送呈)
(Submitted on September 15, 1999)

1. 具式 I 之苯甲醯脒類



式中

R(1) 為 H, F, Cl, Br, I, (C₁-C₄)-烷基, CF₃, 咪
唑基或 (C₄-C₆) 環烷基,

R(2) 與 R(3) 各自獨立地如同 R(1) 之定義, 且

R(4) 為 (C₁-C₄)-烷基, F, Cl, Br, I 或 CF₃,

及其醫藥上可耐受之鹽類。

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物，式中：

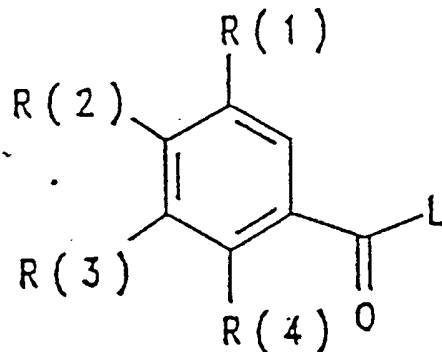
R(1)為H，F，Cl，(C₁-C₄)-烷基，(C₅-C₆)-環烷基或CF₃，

R(2)與R(3)各自獨立地如同R(1)之定義，且

R(4)為甲基，F，Cl或CF₃，

及其醫藥上可耐受之鹽。

3. 一種製備根據申請專利範圍第1項化合物 I 之方法，
其中使式 II 化合物與脬反應



其中 R(1)至 R(4)具有申請專利範圍第1項所述之意義及 L 為可容易經親核性取代之釋離基。

4. 一種用於治療節律不整之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
5. 一種用於治療或預防心肌梗塞之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
6. 一種用於治療或預防狹心症之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
7. 一種用於治療或預防心臟之絕血病症之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。

六、申請專利範圍

8. 一種用於治療或預防周邊及中樞神經系統絕血病症與中風之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
9. 一種用於治療或預防周邊器官與四肢絕血病症之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
10. 一種用於治療休克病症之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
11. 一種供外科手術與器官移植用之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
12. 一種供防腐與保存外科手術移植物用之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。
13. 一種用於治療以細胞增殖為原發或續發因素之疾病並因而作為抗動脈硬化劑、及對抗糖尿病續發性併發症、癌症病變、纖維變性病變(如：肺纖維變性、肝纖維變性或腎纖維變性)、及攝護腺增殖性肥大的藥劑之醫藥組成物，其係含有有效量之根據申請專利範圍第1項之式 I 化合物。