

# 發明專利說明書 200528107

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93136183

※申請日期：93年11月24日

※IPC分類：

AB1K 3/435  
AB1P 3/00

## 一、發明名稱：

(中) T型鈣孔道抑制劑

(英) T-type calcium channel inhibitor

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 日產化學工業股份有限公司

(英) NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

代表人：(中) 1. 藤本修一郎

(英) 1. FUJIMOTO, NOBUICHIRO

地址：(中) 日本國東京都千代田區神田錦町三丁目七番地一

(英) 7-1, Kandanishiki-cho 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

## 三、發明人：(共 5 人)

1. 姓名：(中) 山田修

(英) YAMADA, OSAMU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 松本浩郎

(英) MATSUMOTO, HIROO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 山下徹

(英) YAMASHITA, TORU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 增田幸則

(英) MASUDA, YUKINORI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 古川泰司  
(英) FURUKAWA, TAIJI  
國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2003/11/25 ; 2003-393880  有主張優先權
2. 日本 ; 2003/11/25 ; 2003-393884  有主張優先權
3. 日本 ; 2003/11/25 ; 2003-393886  有主張優先權

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 古川泰司  
(英) FURUKAWA, TAIJI  
國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2003/11/25 ; 2003-393880  有主張優先權
2. 日本 ; 2003/11/25 ; 2003-393884  有主張優先權
3. 日本 ; 2003/11/25 ; 2003-393886  有主張優先權

(1)

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於顯示選擇性的 T 型鈣孔道抑制作用之吡啶化合物及具有取代基於第 1 位置之 1, 4-二羥基吡啶化合物，以及對 T 型鈣孔道抑制作用有效的疾病治療藥或預防藥。

### 【先前技術】

已知許多顯示經口抗高血壓作用，對於改善狹心症、腦血管障礙及高血壓症等之循環器官系統疾病有效的 1, 4-二羥基吡啶化合物（參考專利文獻 1 至 12）。該化合物所表示的上述效果主要係由基於 L 型鈣孔道抑制作用的血管擴張作用者。

近年來，由 1, 4-二羥基吡啶化合物中，發現除了 L 型鈣孔道抑制作用，亦兼具 T 型鈣孔道抑制作用之化合物（參考非專利文獻 1 及 2）。

報告指出 T 型鈣孔道的活性化係與心肥大（例如參考非專利文獻 3）、心臟衰竭（例如參考非專利文獻 3）、心肌症（例如參考非專利文獻 4）、心房顫動為始之頻脈心律不整（例如參考非專利文獻 5）、動脈硬化（例如參考非專利文獻 6）、腎炎、腎病變為始之腎障礙（例如參考非專利文獻 7）、腎臟衰竭（例如參考非專利文獻 7）、炎症及水腫（例如參考非專利文獻 8）、高醛甾酮血症（例如參考非專利文獻 9）、神經病變性疼痛（例如參考

(2)

非專利文獻 10)、癲癇(例如參考非專利文獻 11)及癌(例如參考非專利文獻 12)等之發病有關,因此,認為 T 型鈣孔道抑制劑對於治療或預防此等疾病係有效的。

另一方面,雖有報告指出 1,4-二羥基吡啶-5-磷酸鹽衍生物及吡啶-5-磷酸鹽衍生物係具有增強抗癌劑藥效作用(例如參考專利文獻 13),以及對於缺血-再灌注障礙之保護心臟效果(例如參考專利文獻 14),但未言及此等作為 T 型鈣孔道抑制劑之可能性。

專利文獻 1:特開昭 61-30591 號公報

專利文獻 2:特開昭 60-69089 號公報

專利文獻 3:特開平 01-275591 號公報

專利文獻 4:特開昭 61-63688 號公報

專利文獻 5:特開昭 63-233992 號公報

專利文獻 6:特開昭 62-169795 號公報

專利文獻 7:特開昭 62-169796 號公報

專利文獻 8:特開昭 58-167569 號公報

專利文獻 9:特開昭 55-301 號公報

專利文獻 10:特開昭 62-174017 號公報

專利文獻 11:特開昭 60-97956 號公報

專利文獻 12:特開昭 49-108082 號公報

專利文獻 13:特開平 02-138221 號公報

專利文獻 14:特開 2002-226376 號公報

非專利文獻 1: Mol. Pharmacol., 61, p.649-658, (2002)

(3)

非專利文獻 2 : Masmumiya H. et al.:Eur. J. Pharmacol. 335 , p.15-21 ( 1997 )

非專利文獻 3 : Mulder P. et al.:J. Am. Coll. Cardiol. 29, p.416-421 ( 1997 )

非專利文獻 4 : Villame J. et al.:Cardiovasc Drugs Ther. 15, p.41-48 ( 2001 )

非專利文獻 5 : Fareh S. et al.:Circulation 100, p.2191-2197 ( 1999 )

非專利文獻 6 : Noll G. and Luscher T. F.:Cardiology 89, p.10-15 ( 1998 )

非專利文獻 7 : Baylis C. et al.:Am. J. Kidney Dis. 38 p.1292-1297 ( 2001 )

非專利文獻 8 : Bilici D. et al.:Pharmacol. Res.44, p.527-531 ( 2001 )

非專利文獻 9 : Lenglet S. et al.:Endocrinology 143, p.1748-60 ( 2002 )

非專利文獻 10 : McCallum J. B. et al.:Anesthesiology 98, p.209-216 ( 2003 )

非專利文獻 11 : Porcello D. M. et al.:J. Neurophysiol. 89, p.177-185 ( 2003 )

非專利文獻 12 : Mc Calmont W. F. et al.:Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 ( 14 ) , p.3691-3695 ( 2004 )

【發明內容】

(4)

發明之揭示

發明所欲解決之課題

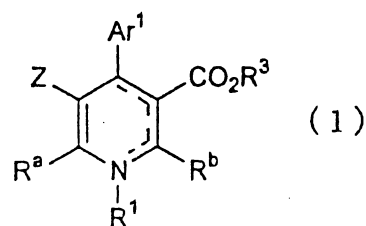
然而，基於 T 型鈣孔道抑制作用而治療上述疾病時，1, 4-二羥基吡啶化合物，基於同時達成 L 型鈣孔道抑制作用之強烈血管擴張作用或心機能的影響，而有可能成為治療時的阻礙因素，並且基於血管擴張作用而發生頭痛、潮紅、暈眩及水腫等，有可能招致生活品質 (Quality of Life) 降低之虞。因此，認為如果可發現 L 型鈣孔道抑制作用弱或幾乎不顯示 L 型鈣孔道抑制作用之 T 型鈣孔道抑制劑係非常適合作為上述疾病之治療藥。

課題之解決手段

本發明者等，為解決上述課題而努力檢討的結果係氧化 1, 4-二羥基吡啶化合物成吡啶，或導入取代基於 1, 4-二羥基吡啶化合物的第 1 位置時，相對於 L 型鈣孔道抑制作用減弱，而仍維持某程度的 T 型鈣孔道抑制作用，結果係發現顯示對 T 型鈣孔道選擇性的抑制作用之化合物而完成本發明。

亦即，本發明係提供

1. 以下式 (1)



(5)

[式中， $Ar^1$  係指苯基、吡啶基、呋喃基或 2, 1, 3- 苯并噁二唑 - 4 - 基 ( 該苯基、吡啶基、呋喃基及 2, 1, 3- 苯并噁二唑 - 4 - 基係可由 1 個或 2 個選自  $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $C_{1-20}$  烷基、 $OH$ 、 $OR^6$ 、 $OCHF_2$ 、 $COOR^6$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $NR^6R^7$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $COSR^6$ 、 $SR^6$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHR^6$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $CN$  及苯氧基之取代基任意取代，在此，

$R^6$  及  $R^7$  係分別獨立，意指  $C_{1-6}$  烷基。 ) ；

含氮雜環部份係 1, 4- 二羥基吡啶環或吡啶環 ；

Z 係指以下式 ( 2 )



{ 式中， $R^4$  及  $R^5$  係分別獨立，意指  $OH$ 、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  烯氧基、 $C_{3-6}$  炔氧基、 $OAr^2$ 、 $OANR^6R^7$ 、 $OAN(CH_2Ar^2)R^6$ 、 $OAOR^6$ 、 $OACN$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $NR^6R^7$ 、1- 哌啶基或 1- 吡咯烷基，或  $R^4$  及  $R^5$  一起時，係指  $OYO$ 、 $NHYO$ 、 $R^6NYO$ 、 $NHYNH$ 、 $R^6NYNH$  或  $R^6NYNR^7$ ，在此， $R^6$  及  $R^7$  係具有與上述相同意義，

$Ar^2$  係指苯基 ( 該苯基係可由鹵原子、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基任意取代。 ) ，

A 係  $C_{2-6}$  伸烷基 ( 該  $C_{2-6}$  伸烷基係可由  $C_{1-3}$  烷基或  $Ar^2$  任意取代。 ) ，其次，

Y 係以直鏈的  $C_{2-4}$  伸烷基 ( 該  $C_{2-4}$  伸烷基係可由  $C_{1-6}$

(6)

烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或  $Ar^2$  任意取代。

) } 所表示的基，或

指  $CO_2R^2$ ，在此，

$R^2$  係指  $C_{1-6}$  烷基（該  $C_{1-6}$  烷基係可由  $C_{1-3}$  烷氧基任意取代。）；

$R^a$  及  $R^b$  係分別獨立，意指  $C_{1-6}$  烷基、 $ANR^8R^9$ 、 $CH_2OANR^8R^9$ 、 $Ar^2$ 、 $CH=CHAr^2$ 、 $CH_2CH(OH)Ar^2$ 、 $CHO$ 、 $CN$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OR^8$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2NR^8$  或  $NR^8R^9$ ，在此

$R^8$  及  $R^9$  係分別獨立，意指氫原子、 $C_{1-6}$  烷基（該  $C_{1-6}$  烷基係可以苯基任意取代，在此，該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代。）或苯基（該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代。）；

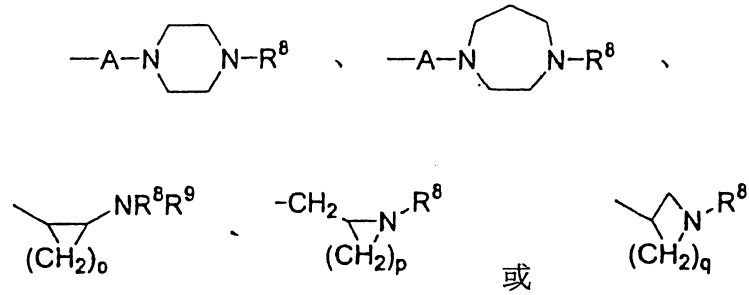
$Ar^2$  及  $A$  係具有與上述相同意義；

含氮雜環部份為 1, 4-二羥基吡啶環時， $R^1$  係指  $C_{1-6}$  烷基、 $ANR^8R^9$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2NR^8$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2O$ 、 $AOR^8$  或苯甲基，在此，

$R^8$  及  $R^9$  及  $A$  係具有與上述相同意義；其次，

$R^3$  係氫原子、 $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基（該  $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基及  $C_{2-6}$  炔基係可以苯基任意取代，在此，該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代。）、 $ANR^8R^9$ 、或以下式

(7)



所表示的基，在此，

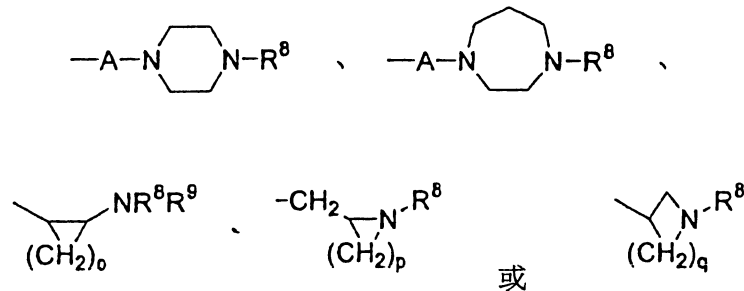
$R^8$ 、 $R^9$  及 A 係具有與上述相同意義

$o$  及  $p$  係分別獨立，意指 3 或 4，其次

$q$  係指 1、2 或 3。] 所表示的化合物，其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物之 T 型鈣孔道抑制劑，

2. 1、記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $R^3$  係指  $\text{ANR}^8\text{R}^9$

、或以下式



所表示的基，在此，

$R^8$ 、 $R^9$ 、A、 $o$ 、 $q$  及  $p$  係具有相同意義；其次，

$R^5$  係指  $\text{C}_{1-6}$  烷基，

3. 2. 記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $R^b$  係指  $\text{C}_{1-6}$  烷基、CN 或  $\text{NH}_2$ ，

4. 1. 記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $R^b$  係指  $\text{ANR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{CH}_2\text{OANR}^8\text{R}^9$  或  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^8$ ，在此，

$R^8$  及  $R^9$  係具有與上述相同意義；

$R^3$  係指  $\text{C}_{1-20}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基或  $\text{C}_{2-6}$  炔基（該  $\text{C}_{1-20}$  烷

(8)

基、 $C_{2-6}$  烯基及  $C_{2-6}$  炔基係可以苯基任意取代，在此，該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代。)；其次  $R^5$  係指  $C_{1-6}$  烷基，

5. 1.至 4、中任一項記載之 T 型鈣孔道抑制劑中，含氮雜環部份係 1, 4-二羥基吡啶環；其次，Z 係指式 (2) 所表示的基，

6. 5.記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $R^4$  及  $R^5$  一起時，係指 OYO、NHYO、 $R^6$ NYO、NHYNH、 $R^6$ NYNH 或  $R^6$ NYNR<sup>7</sup>，在此，

Y 係指直鏈的  $C_{2-4}$  伸烷基 (該  $C_{2-4}$  伸烷基係可由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或  $Ar^2$  任意取代。) 所表示的基，

7. 6.記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $Ar^1$  係苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2, 3-二氯苯基，

8. 1.至 4、中任一項記載之 T 型鈣孔道抑制劑中，含氮雜環部份係吡啶環；其次，Z 係指以式 (2) 所表示的基，

9. 8.記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $R^4$  及  $R^5$  一起時，係指 OYO、NHYO、 $R^6$ NYO、NHYNH、 $R^6$ NYNH 或  $R^6$ NYNR<sup>7</sup>，在此，

Y 係指直鏈的  $C_{2-4}$  伸烷基 (該  $C_{2-4}$  伸烷基係可由  $C_{1-6}$

(9)

烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或  $Ar^2$  任意取代。  
 ) ,

10. 9. 記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $Ar^1$  係指苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2,3-二氯苯基，

11. 1. 至 4、中任一項記載之 T 型鈣孔道抑制劑中，含氮雜環部份係 1,4-二羥基吡啶環；其次，  
 $Z$  係指  $CO_2R^2$ ，

12. 11. 記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $Ar^1$  係苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2,3-二氯苯基，

13. 1. 至 4、中任一項記載之 T 型鈣孔道抑制劑中，含氮雜環部份係吡啶環；其次，  
 $Z$  係指  $CO_2R^2$ 。

14. 13. 記載之 T 型鈣孔道抑制劑中， $Ar^1$  係苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2,3-二氯苯基，

15. 含 1. 記載之 T 型鈣孔道抑制劑之醫藥，

(10)

16. 15. 記載之醫藥中，上述醫藥係對 T 型鈣孔道抑制作用有效的疾病治療藥或預防藥，

17. 16. 記載之醫藥中，上述疾病係心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動、頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變、腎障礙、腎臟衰竭、炎症、水腫、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛、癲癇、或癌，

18. 投予有效量的 1、記載之式 (1) 所表示的化合物、其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物所成之心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動、頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變、腎障礙、腎臟衰竭、炎症、水腫、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛、癲癇、或癌之預防或治療方法，以及

19. 為製造心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動、頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變、腎障礙、腎臟衰竭、炎症、水腫、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛、癲癇、或癌之預防劑或治療劑，而使用 1、記載之式 (1) 所表示的化合物、其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物。

用以實施發明之最佳型態

以下，更詳細地說明本發明。

另外，本說明書中，「n」係指正，「i」係指異，「s」係指仲，「t」係指叔，「c」係指氫，「Ph」係指苯基。

(11)

以下係說明本說明書中所記載之各取代基。

作為鹵原子，可舉例如氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

作為  $C_{1-3}$  烷基係包含直鏈、支鏈或環狀物，可舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基及氯丙基。

作為  $C_{1-6}$  烷基係包含直鏈、支鏈或環狀物，可舉例如除了上述之  $C_{1-3}$  烷基所舉的基，還有正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、氯丁基、正戊基、1-甲基-正丁基、2-甲基-正丁基、3-甲基-正丁基、1,1-二甲基-正丙基、氯戊基、2-甲基-氯丁基、正己基、1-甲基-正戊基、2-甲基-正戊基、1,1-二甲基-正丁基、1-乙基-正丁基、1,1,2-三甲基-正丙基、氯己基、1-甲基-氯戊基、1-乙基-氯丁基及 1,2-二甲基-氯丁基等。

作為  $C_{1-20}$  烷基係包含直鏈、支鏈或環狀物，可舉例如除了上述之  $C_{1-6}$  烷基所舉的基，還有正庚基、2-氯戊基乙基、正辛基、2-氯己基乙基、3-氯戊基-正丙基、正壬基、3-氯己基-正丙基、4-氯戊基-正丁基、正癸基、4-氯己基-正丁基、5-氯戊基-正戊基、正十一烷基、5-氯己基-正戊基、6-氯戊基-正己基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、正十九烷基及正二十烷基等。

作為  $C_{2-6}$  烯基係包含直鏈或支鏈物，可舉例如乙烯

(12)

基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-1-乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-乙基乙烯基、1-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-正丙基乙烯基、1-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-乙基-2-丙烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1-異丙基乙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊基、1-甲基-2-戊基、1-甲基-3-戊基、1-甲基-4-戊基、1-正丁基乙烯基、2-甲基-1-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、1-正丙基-2-丙烯基、3-甲基-1-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、3-乙基-3-丁烯基、4-甲基-1-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1-甲基-2-乙基-2-丙烯基、1-仲丁基乙烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-

(13)

3-丁烯基、1-異丁基乙烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、2-異丙基-2-丙烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、1-正丙基-1-丙烯基、1-正丙基-2-丙烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-叔丁基乙烯基、1-甲基-1-乙基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基、1-乙基-2-甲基-2-丙烯基、1-異-丙基-1-丙烯基及1-異-丙基-2-丙烯基等。

作為  $C_{2-6}$  炔基係包含直鏈或支鏈物，可舉例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、2-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-1-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲

(14)

基 - 1 - 丁炔基、1 - 乙基 - 2 - 丁炔基、1 - 乙基 - 3 - 丁炔基、1 - 正丙基 - 2 - 丙炔基、2 - 乙基 - 3 - 丁炔基、1 - 甲基 - 1 - 乙基 - 2 - 丙炔基及 1 - 異丙基 - 2 - 丙炔基等。

作為  $C_{1-3}$  烷氧基係包含直鏈、支鏈或環狀物，可舉例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及氯丙氧基等。

作為  $C_{1-6}$  烷氧基係包含直鏈、支鏈或環狀物，可舉例如除了上述之  $C_{1-3}$  烷氧基所舉的基，還有正丁氧基、異丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、氯丁氧基、正戊氧基、1 - 甲基 - 正丁氧基、2 - 甲基 - 正丁氧基、3 - 甲基 - 正丁氧基、1, 1 - 二甲基 - 正丙氧基、氯戊氧基、2 - 甲基 - 氯丁氧基、正己氧基、1 - 甲基 - 正戊氧基、2 - 甲基 - 正戊氧基、1, 1 - 二甲基 - 正丁氧基、1 - 乙基 - 正丁氧基、1, 1, 2 - 三甲基 - 正丙氧基、氯己氧基、1 - 甲基 - 氯戊氧基、1 - 乙基 - 氯丁氧基及 1, 2 - 二甲基 - 氯丁氧基等。

作為  $C_{3-6}$  烯氧基係包含直鏈或支鏈物，可舉例如 2 - 丙烯氧基、2 - 丁烯氧基、3 - 丁烯氧基、2 - 甲基 - 2 - 丙烯氧基、1 - 甲基 - 2 - 丙烯氧基、2 - 戊烯氧基、3 - 戊烯氧基、4 - 戊烯氧基、1 - 甲基 - 2 - 丁烯氧基、1 - 甲基 - 3 - 丁烯氧基、2 - 乙基 - 2 - 丙烯氧基、2 - 甲基 - 2 - 丁烯氧基、2 - 甲基 - 3 - 丁烯氧基、3 - 甲基 - 2 - 丁烯氧基、3 - 甲基 - 3 - 丁烯氧基、1, 1 - 二甲基 - 2 - 丙烯氧

(15)

基、1, 2-二甲基-2-丙烯氧基、2-己烯氧基、3-己烯氧基、4-己烯氧基、5-己烯氧基、1-甲基-2-戊烯氧基、1-甲基-3-戊烯氧基、1-甲基-4-戊烯氧基、2-甲基-2-戊烯氧基、2-甲基-3-戊烯氧基、2-甲基-4-戊烯氧基、2-正丙基-2-丙烯氧基、3-甲基-2-戊烯氧基、3-甲基-3-戊烯氧基、3-甲基-4-戊烯氧基、3-乙基-3-丁烯氧基、4-甲基-2-戊烯氧基、4-甲基-3-戊烯氧基、4-甲基-4-戊烯氧基、1, 1-二甲基-2-丁烯氧基、1, 1-二甲基-3-丁烯氧基、1, 2-二甲基-2-丁烯氧基、1, 2-二甲基-3-丁烯氧基、1-甲基-2-乙基-丙烯氧基、1, 3-二甲基-2-丁烯氧基、1, 3-二甲基-3-丁烯氧基、2, 2-二甲基-3-丙烯氧基、2, 3-二甲基-2-丁烯氧基、2, 3-二甲基-3-丁烯氧基、2-異丙基-2-丙烯氧基、1-乙基-2-丁烯氧基、1-乙基-3-丁烯氧基、1-正丙基-2-丙烯氧基、2-乙基-2-丁烯氧基、2-乙基-3-丁烯氧基、1, 1, 2-三甲基-2-丙烯氧基、1-甲基-1-乙基-2-丙烯氧基、1-乙基-2-甲基-2-丙烯氧基及 1-異丙基-2-丙烯氧基等。

作為 C<sub>3-6</sub> 炔氧基係包含直鏈或支鏈物，可舉例如 2-丙炔氧基、2-丁炔氧基、3-丁炔氧基、1-甲基-2-丙炔氧基、2-戊炔氧基、3-戊炔氧基、4-戊炔氧基、1-甲基-2-丁炔氧基、1-甲基-3-丁炔氧基、2-甲基-3-丁炔氧基、1, 1-二甲基-2-丙炔氧基、2-乙基

(16)

- 2-丙炔氧基、2-己炔氧基、3-己炔氧基、4-己炔氧基、5-己炔氧基、1-甲基-2-戊炔氧基、1-甲基-3-戊炔氧基、1-甲基-4-戊炔氧基、2-甲基-3-戊炔氧基、2-甲基-4-戊炔氧基、3-甲基-4-戊炔氧基、4-甲基-2-戊炔氧基、1,1-二甲基-2-丁炔氧基、1,1-二甲基-3-丁炔氧基、1,2-二甲基-3-丁炔氧基、2,2-二甲基-3-丁炔氧基、1-乙基-2-丁炔氧基、1-乙基-3-丁炔氧基、1-正丙基-2-丙炔氧基、2-乙基-3-丁炔氧基、1-甲基-1-乙基-2-丙炔氧基及1-異丙基-2-丙炔氧基等。

作為  $C_{1-6}$  烷氧基羰基係包含直鏈、支鏈或環狀物，可舉例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、氯丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、氯丁氧基羰基、正戊氧基羰基、1-甲基-正丁氧基羰基、2-甲基-正丁氧基羰基、3-甲基-正丁氧基羰基、1,1-二甲基-正丙氧基羰基、氯戊氧基羰基、2-甲基-氯丁氧基羰基、正己氧基羰基、1-甲基-正戊氧基羰基、2-甲基-正戊氧基羰基、1,1-二甲基-正丁氧基羰基、1-乙基-正丁氧基羰基、1,1,2-三甲基-正丙氧基羰基、氯己氧基羰基、1-甲基-氯戊氧基羰基、1-乙基-氯戊氧基羰基及1,2-二甲基-氯丁氧基羰基等。

作為  $C_{2-4}$  伸烷基，可舉例如亞乙基、亞丙基及亞丁基等。

(17)

作為  $C_{2-6}$  伸烷基，可舉例如上述  $C_{2-4}$  伸烷基所舉的基以外，還有亞戊基及亞己基等。

作為適合之  $R^2$  係可舉例下述所成群者：

1. 甲基、乙基、異丙基、異丁基及甲氧基乙基。
2. 甲基及乙基。

適合之式 (2) 所表示的基係可舉例下述所成群者：

1. 二甲磷醯基、二乙磷醯基、2-羰基-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-基、5,5-二甲基-2-羰基-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-基及 4,6-二甲基-2-羰基-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-基。

2. 二乙磷醯基、5,5-二甲基-2-羰基-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-基及 4,6-二甲基-2-羰基-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-基。

作為適合之  $Ar^1$  係可舉例下述所成群者：

1. 苯基、4-硝基苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基及 2,3-二氯苯基。

2. 苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基及 2,3-二氯苯基。

3. 苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、

(18)

2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基及2-吡啶基。

4. 苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基及2-吡啶基。

作為適合之  $R^a$  係可舉例下述所成群者：

1.  $C_{1-6}$  烷基
2. 甲基。

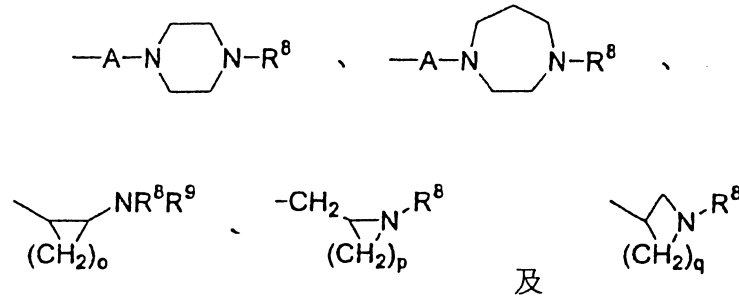
作為適合之  $R^b$  係可舉例下述所成群者：

1.  $C_{1-6}$  烷基、CN 及  $NH_2$ 。
2. 甲基、CN 及  $NH_2$ 。
3.  $ANR^8R^9$ 、 $CH_2OANR^8R^9$  及  $CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2NR^8$ 。
4.  $CH_2OANR^8R^9$ 。
5.  $CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 。

作為適合之  $R^3$  係可舉例下述所成群者：

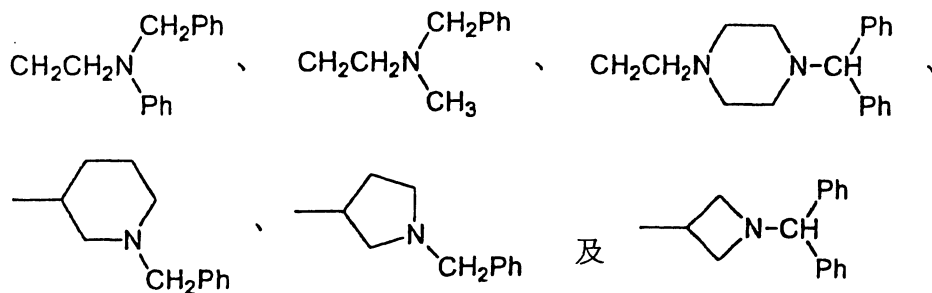
1.  $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基及  $C_{2-6}$  炔基（該  $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基及  $C_{2-6}$  炔基係可以苯基任意取代，在此，該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代）。
2. 甲基、乙基、異丙基、異丁基及甲氧基乙基。
3.  $ANR^8R^9$  及下式

(19)



所表示的基。

4. 下式



所表示的基。

作為適合之  $R^1$  係可舉例下述所成群者：

1.  $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 。
2.  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 。

本發明式(1)所表示的化合物，可形成鹽之化合物時為該醫藥上所容許的鹽，及可形成溶媒合物之化合物時為溶媒合物，可作為T型鈣孔道抑制劑使用。

作為醫藥上所容許的鹽，可舉例如氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲磺酸鹽、醋酸鹽、苯甲酸鹽、酒石酸鹽、磷酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、葡萄糖酸鹽及水楊酸鹽等。

以氯酸鹽及甲磺酸鹽為宜。

作為溶媒合物，只要為醫藥上所容許者即可，並無特別的限制，具體上可舉例如水合物、乙醇合物等。

(20)

本發明之式(1)所表示的化合物、其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物之T型鈣孔道抑制劑、含該T型鈣孔道抑制劑之醫藥、或含該T型鈣孔道抑制劑之對T型鈣孔道抑制有效的疾病治療藥或預防藥，通常可以錠劑、膠囊劑、散劑、顆粒劑、丸劑及糖漿劑等之經口投予劑、直腸投予劑、經鼻吸收劑、及經腔吸收劑等之經黏膜吸收劑、經肺吸收劑、吸入劑、點眼劑、經皮吸收劑或注射劑。本劑係可以1個治療劑，或與其他治療劑之混合物投予。本發明之式(1)所表示的化合物雖可以單體投予，但一般係以醫藥組成物投予。此等製劑可加入藥理上、製劑學上所容許之添加物，由常法製造。亦即，可使用通常的賦型劑、滑澤劑、結合劑、崩壞劑、濕潤劑、可塑劑及被覆劑等之添加物於經口劑。經口用液劑係可為水性或油性懸濁液、溶液、乳濁液、糖漿及醃劑等之型態，或使用前以水或其他適當溶媒調製之乾糖漿供應。上述液劑係可含如懸濁劑、香料、稀釋劑或乳化劑之通常的添加劑。直腸內投予時係可以栓劑投予。栓劑係以可可脂、月桂脂、聚乙二醇(macrogol)、甘油明膠(glycerogelatin)、Witepsol、硬脂酸鈉、此等之混合物等適當的物質為基劑，因應需要，可加入乳化劑懸濁化劑及保存劑等。注射劑係使用水性或可構成用時溶解型劑形之注射用蒸餾水、生理食鹽水、5%葡萄糖溶液、丙二醇等之溶解劑或助溶劑、pH調節劑、等張劑及安定劑等之製劑成份。

對入投予本發明之藥劑時，雖依患者的年齡、狀態等

(21)

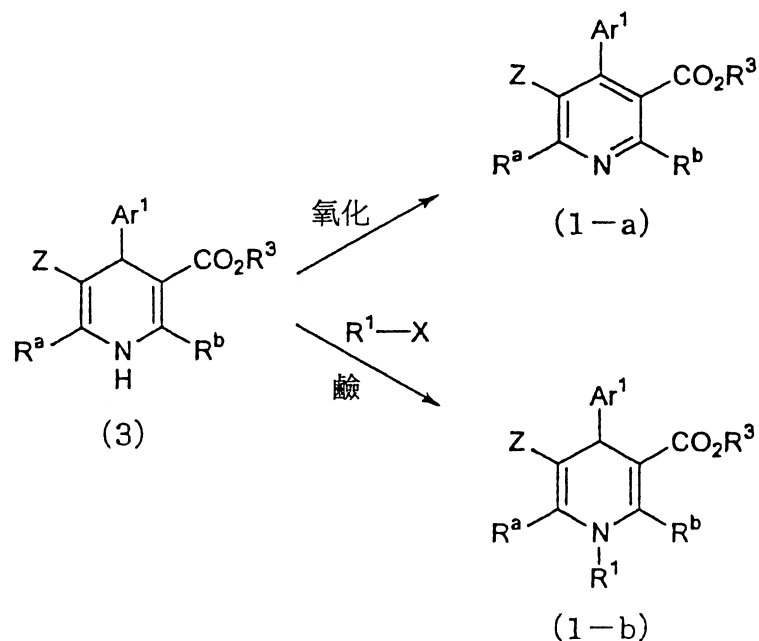
而決定其投予量，但通常以經口劑或直腸內投予成人時，為 0.1 至 1000 mg/人/天程度，注射劑為 0.05 mg 至 500 mg/人/天程度。此等數值僅為舉例，投予量係配合患者症狀而決定的。

若使用本發明時，舉例如由使用具有 T 型鈣孔道抑制作用之以式 (1) 所表示的化合物，可期待病態的改善。具體上，對於心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動為始之頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變為始之腎障礙、腎臟衰竭、炎症及水腫、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛、癲癇及癌等之治療或預防係有效的。

本發明之式 (1) 所表示的化合物係氧化 1, 4-二羥基吡啶化合物或導入取代基於 1, 4-二羥基吡啶化合物的第 1 位置而可製造。

製造方法係如流程圖 1 所示。

流程圖 1



(22)

亦即，本發明之式（1）所表示的化合物中，含氮雜環部份係以吡啶環之式（1-a）所表示的化合物，可由硝酸、亞硝酸、鉻酸及碘等之氧化劑氧化 1,4-二羥基吡啶化合物（3）而製造。

另外，本發明之式（1）所表示的化合物中，含氮雜環部份係以 1,4-二羥基吡啶環之式（1-b）所表示的化合物，將 1,4-二羥基吡啶化合物（3），於氫化鈉等鹼之存在下，作用於  $R^1-X$ （式中之  $R^1$  係具有與上述相同的意義，X 係指氯原子、溴原子、碘原子、甲磺醯氧基、對甲苯甲磺醯氧基及三氟甲磺醯氧基等之解離基。）而可製造。

另外，1,4-二羥基吡啶化合物（3）中，Z 係指以式（2）所表示的基之化合物，可依據特開昭 59-161392 號公報、特開昭 60-69089 號公報、特開昭 6-248693 號公報、特開昭 60-258194 號公報、特開昭 61-30591 號公報、特開昭 61-37793 號公報、特開昭 61-63688 號公報、特開昭 61-210092 號公報、特開昭 61-254596 號公報、特開昭 62-169795 號公報、特開昭 62-169796 號公報、特開昭 62-195392 號公報、特開昭 63-68591 號公報、特開昭 63-233992 號公報、特開平 01-1133998 號公報及特開平 01-275591 號公報所記載的方法而製造。

另外，1,4-二羥基吡啶化合物（3）中，Z 係指  $CO_2R^2$  之化合物，可依據特開昭 58-167569 號公報、特開昭 55-301 號公報、特開昭 57-171968 號公報、特開昭

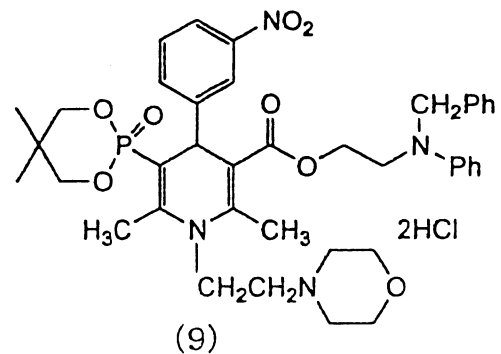
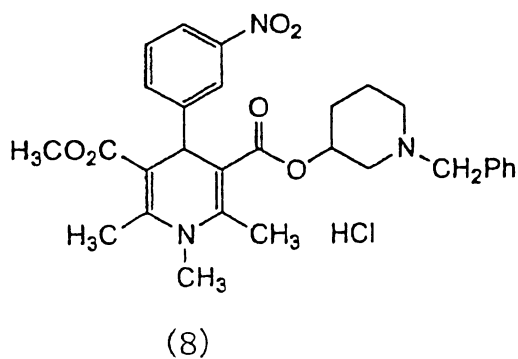
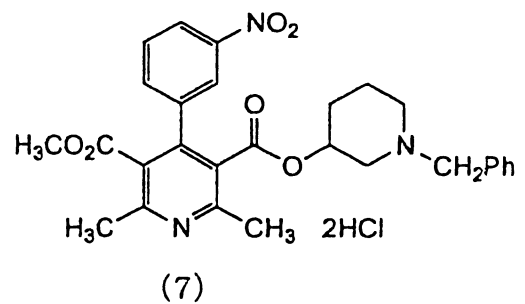
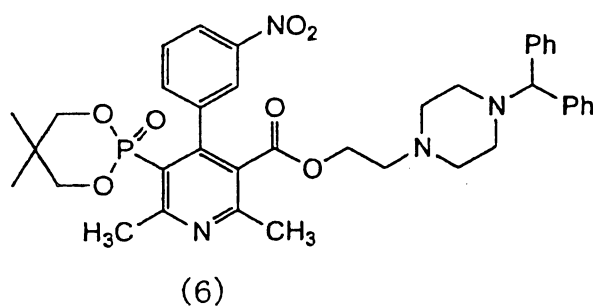
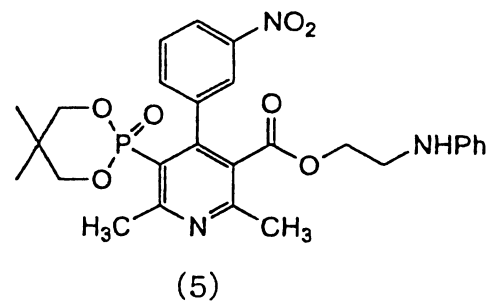
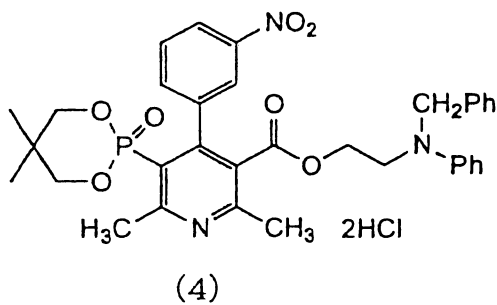
(23)

60-97956 號公報、特開昭 49-108082 號公報、特開昭  
52-5777 號公報、特開昭 47-34368 號公報、特開昭  
47-34369 號公報、特開昭 52-59161 號公報、特開昭  
55-9083 號公報、特開昭 60-233058 號公報及特開昭  
58-67668 號公報所記載的方法而製造。

### 【實施方式】

以下係於實施例詳述本發明，但本發明並非受此等實施例任何局限者。

實施例所使用之化合物的結構如下所示。

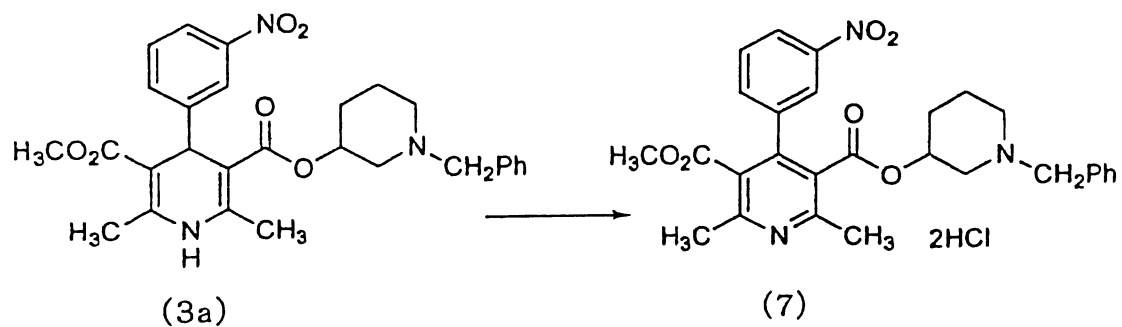


(24)

實施例中所記載的化合物 (5) 係依據特開平 2-138221 號公報所記載之氧化例 2 而製造，化合物 (6) 係依據特開平 2-138221 號公報所記載之氧化例 1 而製造。

實施例中所記載的化合物 (4) 係以仲苯基鹵化物仲苯基化後成鹽酸鹽而製造。

實施例中所記載的化合物 (7) 係將參考特開昭 57-171968 號公報所記載之製造方法所製造之 1,4-二羥基吡啶化合物 (3a) 氧化成鹽酸鹽，如下述地製造。

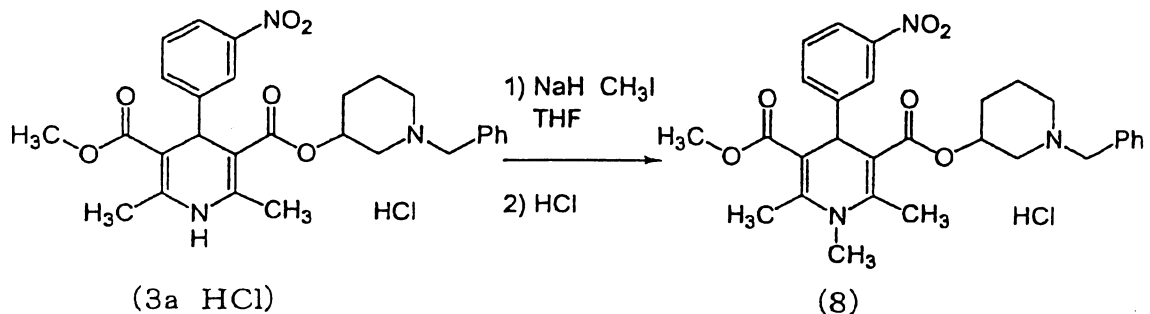


加入 1.0097 g 的化合物 (3a) 於 32.5% 硝酸，於 50 °C 下攪拌 15 分鐘。放冷後，加入 300 mL 的氯仿及 300 mL 的飽和碳酸氫鈉水溶液於反應液中後分液。濃縮有機層後，由矽膠層析法（展開液為醋酸乙酯：己烷 = 1：1，V / V）分離目的物，得到淡黃色油狀化合物 0.7193（76.7%）。NMR 光譜（300 MHz，CDCl<sub>3</sub>， $\delta$ ）：1.00 – 1.20（1H，m），1.40 – 1.80（3H，m），1.80 – 2.20（2H，m），2.30 – 2.55（2H，m），2.61（3H，s），2.60（3H，s），3.35 – 3.50（2H，m），3.57（3H，s），4.75 – 4.87（1H，m），7.20 – 7.60（7H，m），8.08 – 8.18（2H，m）

(25)

加入 0.7070 g 所得的化合物於 200 mL 及 100 mL 之 1 mol/L 之鹽酸後分液，以無水硫酸鈉乾燥有機層後，再度濃縮，而得 0.7270 g (89.8%) 之白色固體化合物。

實施例中所記載的化合物 (8) 係導入甲基於參考特開昭 57-171968 號公報所記載之製造方法所製造之 1,4-二羥基吡啶化合物 (3a) 鹽酸鹽的第 1 位置成鹽酸鹽，如下述地製造。



加入 1.01 g (1.86 mmol) 之化合物 (3a) 鹽酸鹽於 10 mL 之加入 529 mg (3.73 mmol) 碘甲烷之四氫呋喃，冷卻至 3°C。其次，添加 244 mg (5.59 mmol) 之氫氧化鈉 (55%)，於 3 至 6°C，攪拌 4 小時。於反應混合物中，加入 200 mL 的氯仿及 50 mL 的水，振盪後、靜置、分液。取出氯仿層，餾去溶媒所得之殘渣，以矽膠層析 (40 g 矽膠，醋酸乙酯/己烷 = 2/3) 精製時，而得目的之 237 mg (24.4%) 之 N-甲基體之淡黃色油狀物。

加入 207 mg 之此油狀物於 200 mL 及 100 mL 之 1 mol/L 之鹽酸，振盪後、靜置、分液。取出氯仿層，以 5 g 無水硫酸鈉乾燥後過濾，餾去溶媒而得 246 mg 化合物 (8) 之淡黃色固體。

此化合物係非對映立體異構物混合物，以下述 HPLC

(26)

分析為主，分離成滯留時間為 37.88 分及 39.82 分之 2 支波峰。

[HPLC 條件]

管柱：L-columnODS

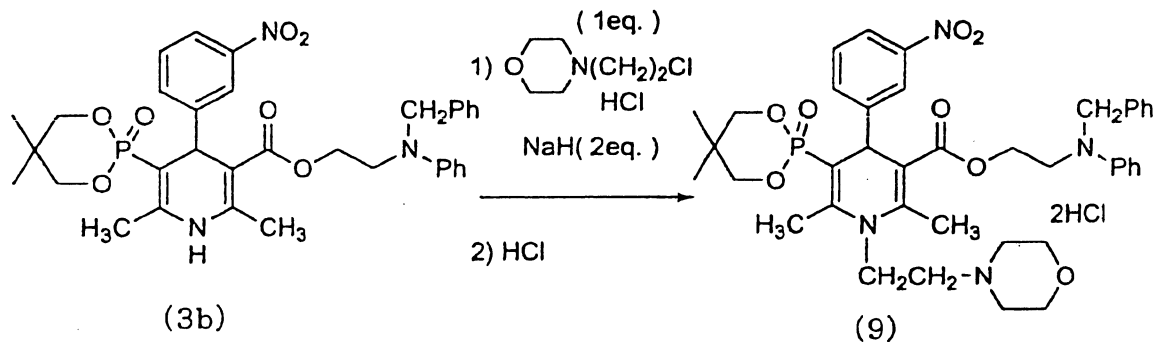
沖提液：CH<sub>3</sub>CN - 0.01Maq. AcONH<sub>4</sub> = 3 / 2 (v / v)

流量：1.0 mL / 分

溫度：40℃

波長：254nm

實施例中所記載的化合物 (9) 係使用特開昭 63-233992 號公報之實施例 25 所記載之化合物 (3b)，導入取代基於第 1 位置後，形成鹽酸鹽 (2 鹽酸鹽)，如下述地製造。



藥理試驗例 1：對於哺乳動物細胞 (BHK cells) 所顯現之 T 型鈣孔道的影響

依據 Wakamori M. et al. 的方法 (Wakamori M. et al.: J. Biol. Chem. 273, 34857-34867, 1998)，使用顯現 T 型鈣孔道 ( $\alpha_{1G}$ ) (Perez-Reyes E.: J. Bioenerg.

(27)

Biomember. 30, 313-318, 1998) 之 BHK (baby hamster kidney) 細胞，由 whole cell patch clamp 法，進行電氣生理學評估。

各 Ca 離子電流係對保持膜電位  $-80\text{mV}$  之細胞，給予去極化脈衝 (depolarizing pulses) ( $-20\text{mV}$ ) 時之內向電流，介由膜電位紀錄放大器 (patch clamp amplifier) 測定。各化合物係適用於溶解、灌流細胞外測定溶液中，測定適用 5 分鐘後之 Ca 離子電流變化。

對於溶媒對照之 Ca 電流量 (100%) 之發明化合物之 Ca 電流量抑制率 (%) : 平均值) 的結果係如下表所示。

表 1

化合物	濃度 ( $\mu\text{M}$ )	抑制率 (%)	例數
(4)	10	23.9	2
(5)	10	53.9	2
(6)	10	43.6	2
(7)	10	45.8	3
(8)	10	30.0	2

藥理試驗例 2：對於哺乳動物細胞 (BHK cells) 所顯現之 L 型及 T 型鈣孔道的影響

依據 Wakamori M. et al. 的方法 (Wakamori M. et al.: J. Biol. Chem. 273, 34857-34867, 1998)，使用顯現 L 型鈣孔道或 T 型鈣孔道 ( $\alpha_{1G}$ ) (Perez-Reyes E.: J.

(28)

Bioenerg. Biomember.30, 313-318, 1998) 之 BHK (baby hamster kidney) 細胞，由 whole cell patch clamp 法，進行電氣生理學評估。

各 Ca 離子電液係對保持膜電位 - 80 mV 之細胞，給予去極化脈衝 (L 型鈣孔道為 10 mV，T 型鈣孔道為 20 mV) 時之內向電流，介由膜電位紀錄放大器測定。化合物 (9) 係適用於溶解、灌流細胞外測定溶液中，測定適用 5 分鐘後之 Ca 離子電流變化。

對於溶媒對照之 Ca 電流量 (100%) 之發明化合物之 Ca 電流量抑制率 (% : 平均值) 的結果係如下表所示。

表 2

Ca 鈣孔道型	濃度 ( $\mu$ M)	抑制率 (%)	例數
T 型	10	48.9	5
L 型	10	9.9	2

## 製劑例 1

製造含下述成份之顆粒劑。

(29)

表 3

成分	式(1)所表示之化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	玉米澱粉	274 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>16 mg</u>
		1000 mg

將式(1)所表示的化合物與乳糖以 60 網目篩子過篩。玉米澱粉以 120 網目篩子過篩。於 V 型混合機混合此等。添加低黏度羥丙烯纖維素 (HPC-L) 水溶液於混合粉末，煉合、造粒 (擠出造粒：孔徑為 0.5 至 1 mm) 後乾燥。將所得之乾燥顆粒以振動篩 (12 / 60 網目) 過篩而得顆粒劑。

## 製劑例 2

製造含下述成份之膠囊充填用散劑。

表 4

成分	式(1)所表示之化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	玉米澱粉	10 mg
	<u>硬脂酸鎂</u>	<u>1 mg</u>
		100 mg

(30)

將式 (1) 所表示的化合物與乳糖以 60 網目篩子過篩。玉米澱粉以 120 網目篩子過篩。於 V 型混合機混合此等與硬脂酸鎂而得膠囊充填用散劑。將 100 mg 之 10 倍散劑充填於 5 號硬明膠膠囊而成膠囊劑。

## 製劑例 3

製造含下述成份之膠囊充填用顆粒劑。

表 5

成分	式(1)所表示之化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	玉米澱粉	42 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>3 mg</u>
		150 mg

將式 (1) 所表示的化合物與乳糖以 60 網目篩子過篩。玉米澱粉以 120 網目篩子過篩。於 V 型混合機混合此等。添加低黏度羥丙烯纖維素 (HPC-L) 水溶液於混合粉末，煉合、造粒後乾燥。將所得之乾燥顆粒以振動篩 (12/60 網目) 過篩整粒而得膠囊充填用顆粒劑。將此 150 mg 充填於 4 號硬明膠膠囊而成膠囊劑。

## 製劑例 4

製造含下述成份之錠劑。

(31)

表 6

成分	式(1)所表示之化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶纖維素	30 mg
	硬脂酸鎂	5 mg
	CMC-Na	15 mg
		150 mg

將式(1)所表示的化合物與乳糖及微結晶纖維素、CMC-Na(羧甲基纖維素鈉鹽)，以60網目篩子過篩、混合。添加硬脂酸鎂於此混合粉末，而得製劑用混合粉末。將此混合粉末直打而得150 mg之錠劑。

## 製劑例 5

製造含下述成份之靜脈用製劑。

表 7

成分	式(1)所表示之化合物	100 mg
	飽和脂肪酸甘油酯	1000 mL

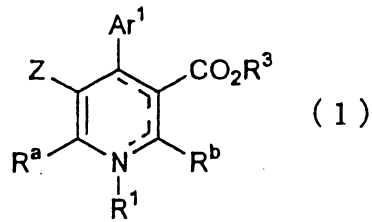
溶解式(1)所表示的化合物於飽和脂肪酸甘油酯中而得靜脈用製劑。上述成份之溶液，通常可以1分鐘1 mL的速度靜脈投予於患者。

產業上利用性

認為本發明之化合物因為具有選擇性的 T 型鈣孔道阻礙作用，所以不造成血壓、心機能及生活品質 (Quality of Life) 上不良影響，而可使用於心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動為始之頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變為始之腎障礙、腎臟衰竭、水腫、炎症、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛、癲癇及癌等之治療。因此，本發明係可提供有效且安全以及考慮生活品質 (Quality of Life) 之對於上述疾病之治療藥。

## 五、中文發明摘要

發明名稱：T型鈣孔道抑制劑  
以式(1)



[式中，Ar<sup>1</sup>係指苯基、吡啶基、呋喃基或2,1,3-苯并噁二唑-4-基，含氮雜環部份係1,4-二羥基吡啶環或吡啶環，Z係指式(2)



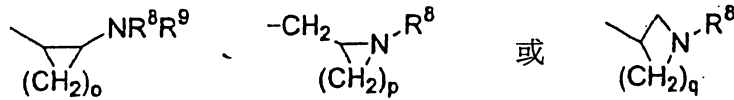
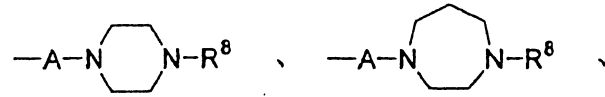
或指CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>，R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>係分別獨立，意指C<sub>1-6</sub>烷基、ANR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、CH<sub>2</sub>OANR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>等，含氮雜環部份為1,4-二羥基吡啶環時，R<sup>1</sup>係指C<sub>1-6</sub>烷基、ANR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、

## 六、英文發明摘要

發明名稱：

## 五、中文發明摘要

AN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>、AN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O、AOR<sup>8</sup> 或苯甲基，  
R<sup>3</sup> 係指氫原子、C<sub>1-20</sub> 烷基或 ANR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、



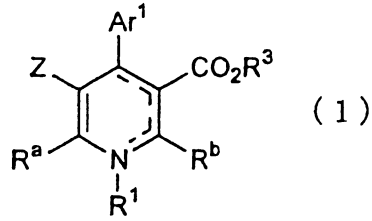
所表示的基。]所表示的化合物、其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物之 T 型鈣孔道抑制劑。

## 六、英文發明摘要

(1)

## 十、申請專利範圍

1. 一種 T 型鈣孔道抑制劑，其特徵為，以式 (1)



[式中， $Ar^1$  係指苯基、吡啶基、呋喃基或 2,1,3- 苯并噁二唑-4-基 (該苯基、吡啶基、呋喃基及 2,1,3- 苯并噁二唑-4-基係可由 1 個或 2 個選自  $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $C_{1-20}$  烷基、 $OH$ 、 $OR^6$ 、 $OCHF_2$ 、 $COOR^6$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $NR^6R^7$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^6$ 、 $CONR^6R^7$ 、 $COSR^6$ 、 $SR^6$ 、 $S(O)R^6$ 、 $S(O)_2R^6$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_3R^6$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHR^6$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $CN$  及苯氧基之取代基任意取代，在此，

$R^6$  及  $R^7$  係分別獨立，意指  $C_{1-6}$  烷基)；

含氮雜環部份係 1,4- 二羥基吡啶環或吡啶環；

Z 係指式 (2)



{ 式中， $R^4$  及  $R^5$  係分別獨立，意指  $OH$ 、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  烯氧基、 $C_{3-6}$  炔氧基、 $OAr^2$ 、 $OANR^6R^7$ 、 $OAN(CH_2Ar^2)R^6$ 、 $OAOR^6$ 、 $OACN$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^6$ 、 $NR^6R^7$ 、1- 哌啶基或 1- 吡咯烷基，或  $R^4$  及  $R^5$  一起時，意指  $OYO$ 、 $NHYO$ 、 $R^6NYO$ 、 $NHYNH$ 、 $R^6NYNH$  或  $R^6NYNR^7$ ，在此， $R^6$  及  $R^7$  係具有相同意義，

(2)

$Ar^2$  係指苯基（該苯基係可由鹵原子、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基任意取代），

A 係指  $C_{2-6}$  伸烷基（該  $C_{2-6}$  伸烷基係可由  $C_{1-3}$  烷基或  $Ar^2$  任意取代），其次，

Y 係以直鏈的  $C_{2-4}$  伸烷基（該  $C_{2-4}$  伸烷基係可由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或  $Ar^2$  任意取代）所表示的基，或

指  $CO_2R^2$ ，在此，

$R^2$  係指  $C_{1-6}$  烷基（該  $C_{1-6}$  烷基係可由  $C_{1-3}$  烷氧基任意取代）；

$R^a$  及  $R^b$  係分別獨立，意指  $C_{1-6}$  烷基、 $ANR^8R^9$ 、 $CH_2OANR^8R^9$ 、 $Ar^2$ 、 $CH=CHAr^2$ 、 $CH_2CH(OH)Ar^2$ 、 $CHO$ 、 $CN$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OR^8$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2NR^8$  或  $NR^8R^9$ ，在此，

$R^8$  及  $R^9$  係分別獨立，意指氫原子、 $C_{1-6}$  烷基（該  $C_{1-6}$  烷基係可以苯基任意取代，在此，該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代）或苯基（該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代），

$Ar^2$  及 A 係具有相同意義；

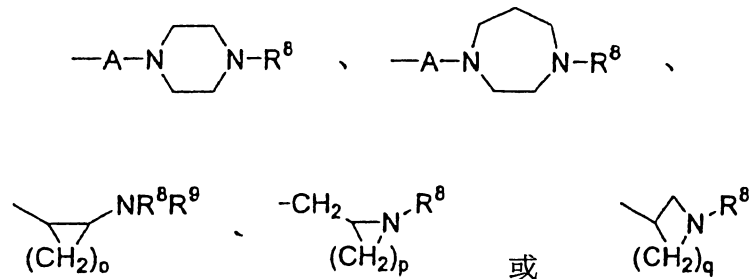
含氮雜環部份為 1,4-二羥基吡啶環時， $R^1$  係指  $C_{1-6}$  烷基、 $ANR^8R^9$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2NR^8$ 、 $AN(CH_2CH_2)_2O$ 、 $AOR^8$  或苯甲基，在此，

$R^8$  及  $R^9$  及 A 係具有相同意義；其次，

$R^3$  係指氫原子、 $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基（該

(3)

C<sub>1-20</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基及 C<sub>2-6</sub> 炔基係可以苯基任意取代，在此，該苯基係可以 C<sub>1-6</sub> 烷氧基或鹵原子任意取代）、ANR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、或以式



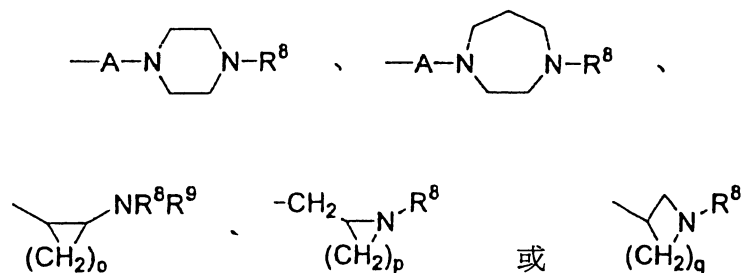
所表示的基，在此，

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup> 及 A 係具有相同意義，

o 及 p 係分別獨立，意指 3 或 4，其次，

q 係指 1、2 或 3]所表示的化合物、其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中 R<sup>3</sup> 係指 ANR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、或以式



所表示的基，在此，

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、A、o、q 及 p 係具有相同意義；其次，

R<sup>5</sup> 係指 C<sub>1-6</sub> 烷基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中 R<sup>b</sup> 係指 C<sub>1-6</sub> 烷基、CN 或 NH<sub>2</sub>。

4. 如申請專利範圍第 1 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其

(4)

中  $R^b$  係指  $ANR^8R^9$ 、 $CH_2OANR^8R^9$  或  $CH_2CH_2N$

$(CH_2CH_2)_2NR^8$ ，在此，

$A$ 、 $R^8$  及  $R^9$  係具有相同意義；

$R^3$  係指  $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基（該  $C_{1-20}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基及  $C_{2-6}$  炔基係可以苯基任意取代，在此，

該苯基係可以  $C_{1-6}$  烷氧基或鹵原子任意取代）；其次，

$R^5$  係指  $C_{1-6}$  烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中含氮雜環部份係 1, 4-二羥基吡啶環；其次，

Z 係指式 (2) 所表示的基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中  $R^4$  及  $R^5$  一起時，係指  $OYO$ 、 $NHYO$ 、 $R^6NYO$ 、 $NHYNH$ 、 $R^6NYNH$  或  $R^6NYNR^7$ ，在此，

Y 係指直鏈的  $C_{2-4}$  伸烷基（該  $C_{2-4}$  伸烷基係可由  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或  $Ar^2$  任意取代）所表示的基。

7 如申請專利範圍第 6 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中  $Ar^1$  係苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2, 3-二氯苯基。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中含氮雜環部份係吡啶環；其次，

(5)

Z 係指以式 (2) 所表示的基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中  $R^4$  及  $R^5$  一起時，係指 OYO、NHYO、 $R^6$ NYO、NHYNH、 $R^6$ NYNH 或  $R^6$ NYNR<sup>7</sup>，在此，

Y 係指直鏈的 C<sub>2-4</sub> 伸烷基（該 C<sub>2-4</sub> 伸烷基係可由 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基或 Ar<sup>2</sup> 任意取代）。

10. 如申請專利範圍第 9 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中 Ar<sup>1</sup> 係指苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2,3-二氯苯基。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中含氮雜環部份係 1,4-二羥基吡啶環；其次，

Z 係指 CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>。

12. 如申請專利範圍第 11 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中 Ar<sup>1</sup> 係苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2,3-二氯苯基。

13. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中含氮雜環部份係吡啶環；其次，

Z 係指 CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>。

(6)

14. 如申請專利範圍第 13 項之 T 型鈣孔道抑制劑，其中  $Ar^1$  係苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-吡啶基、3-吡啶基、2-吡啶基或 2,3-二氯苯基。

15. 一種醫藥，其特徵為，含如申請專利範圍第 1 項之 T 型鈣孔道抑制劑。

16. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥，其為對 T 型鈣孔道抑制作用有效的疾病治療藥或預防藥，

17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥，其中該疾病係心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動、頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變、腎障礙、腎臟衰竭、炎症、水腫、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛、癲癇、或癌。

18. 一種心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動、頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變、腎障礙、腎臟衰竭、炎症、水腫、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛、癲癇、或癌之預防或治療方法，其特徵為，由投予有效量之如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示的化合物、其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物所成。

19. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示的化合物、其醫藥上所容許的鹽或此等之溶媒合物之使用，其特徵為，用於製造心肥大、心臟衰竭、心肌症、心房顫動、頻脈心律不整、動脈硬化、腎炎、腎病變、腎障礙、腎臟衰竭、炎症、水腫、高醛甾酮血症、神經病變性疼痛

200528107

(7)

、癲癇、或癌之預防劑或治療劑。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 ( ) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

式 (1)

【化1】

