

公告本

415937

修正
補充
年 月 日

申請日期	83.2.6
案 號	83106155
類 別	67C 2 ⁹ / ₂₂ , 67K 3 ¹ / ₂₅

專利申請案第83106155號
ROC Patent Appl. No. 83106155
中文說明書修正頁 一 附件三
Amended Pages of the Chinese Specification—Encl. II
(民國85年6月10日送呈)
(Submitted on June 10, 1996)

(以上各欄由本局填註)

(83106155)

發明
新 型 專 利 說 明 書

415937

一、發明 新 型 名 稱	中 文	帶有全氟烷基且經苯基取代的烷基醯胺類 (guanidides)，其製法，其作為醫藥或診斷之用 途及包含它們的醫藥品
	英 文	Phenyl-substituted alkylcarboxylic acid guanidides bearing perfluoroalkyl groups, process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic, and medicament containing them
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 史強伯 (Jan-Robert SCHWARK) 2. 柯亥爾 (Heinz-Werner KLEEMANN) 3. 藍漢喬 (Hans-Jochen LANG) 4. 魏安斯 (Andreas WEICHERT) 5. 史霍華 (Wolfgang SCHOLZ) 6. 艾優度 (Udo ALBUS)
	國 籍	1. -6. 皆德國
三、申請人	住、居所	1. 德國法蘭克福城羅麗街63號 Loreleistraße 63, D-65929 Frankfurt/Main Germany 2. 德國貝漢堡城恩德荷路3號 An der Hohlen Eiche 3, D-61350 Bad Homburg Germany
	代 表 人 姓 名	3. 德國哈弗遜城盧莫街7號 Rüdesheimer Straße 7, D-65719 Hofheim Germany 4. 德國艾貝區城列支格街21號 Leipziger Straße 21, D-63329 Egelsbach Germany 5. 德國艾堡城安特街30號 Unterortstraße 30, D-65760 Eschborn Germany 6. 德國弗特城安羅勒路9號 Am Römerkastell 9, D-61197 Florstadt Germany 漢斯·勞恩 (Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高 (Dr. Ulrich Tergau)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告本

415937

修正
補充
年 月 日

申請日期	83.2.6
案 號	83106155
類 別	67C 2 ⁹ / ₂₂ , 67K 3 ¹ / ₂₅

專利申請案第83106155號
ROC Patent Appl. No. 83106155
中文說明書修正頁 一 附件三
Amended Pages of the Chinese Specification—Encl. II
(民國85年6月10日送呈)
(Submitted on June 10, 1996)

(以上各欄由本局填註)

(83106155)

發明 新 型 專 利 說 明 書

415937

裝

訂

線

一、發明 新 型 名 稱	中 文	帶有全氟烷基且經苯基取代的烷基醯胺類 (guanidides)，其製法，其作為醫藥或診斷之用 途及包含它們的醫藥品
	英 文	Phenyl-substituted alkylcarboxylic acid guanidides bearing perfluoroalkyl groups, process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic, and medicament containing them
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 史強伯 (Jan-Robert SCHWARK) 2. 柯亥爾 (Heinz-Werner KLEEMANN) 3. 藍漢喬 (Hans-Jochen LANG) 4. 魏安斯 (Andreas WEICHERT) 5. 史霍華 (Wolfgang SCHOLZ) 6. 艾優度 (Udo ALBUS)
	國 籍	1. -6. 皆德國
三、申請人	住、居所	1. 德國法蘭克福城羅麗街63號 Loreleistraße 63, D-65929 Frankfurt/Main Germany 2. 德國貝漢堡城恩德荷路3號 An der Hohlen Eiche 3, D-61350 Bad Homburg Germany
	代 表 人 姓 名	3. 德國哈弗遜城盧莫街7號 Rüdesheimer Straße 7, D-65719 Hofheim Germany 4. 德國艾貝區城列支格街21號 Leipziger Straße 21, D-63329 Egelsbach Germany 5. 德國艾堡城安特街30號 Unterortstraße 30, D-65760 Eschborn Germany 6. 德國弗特城安羅勒路9號 Am Römerkastell 9, D-61197 Florstadt Germany 漢斯·勞恩 (Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高 (Dr. Ulrich Tergau)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：1994年1月25日 案號：P 44 02 057.0 有 無主張優先權
 1994年4月19日 P 44 13 615.3

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

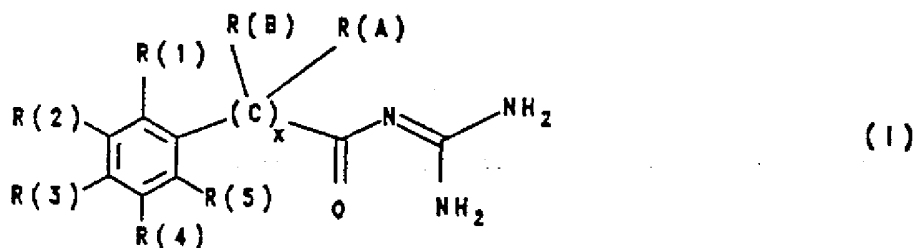
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於帶有全氟烷基之經苯基取代之烷基醯肼類，其具有下式I



其中：

R(A) 為氫、F、Cl、Br、I、CN、OR(6)、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_3-C_8) -環烷基、 $O_r(CH_2)_a C_b F_{2b+1}$ 或 NR(7)R(8)

r 為零或1；

a 為零、1、2、3或4；

b 為1、2、3、4、5、6、7或8；

R(6) 為氫、 (C_1-C_8) -烷基、 (C_3-C_8) -烯基、 (C_3-C_8) -環烷基、苯基或苄基，

其中芳香烴為未經取代，或被1-3個取代基所取代，取代基係選自包括F、Cl、 CF_3 、甲基、甲氧基及 NR(9)R(10)，

R(9)與R(10)係為H、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -全氟烷基；

R(7)與R(8)係互相獨立如R(6)之定義；

R(B)係獨立如R(A)之定義；

X 為1、2或3；

五、發明說明 (2)

R(1)為氫、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、

-O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}、F、Cl、Br、I、或CN，

t 為零或1，

d 為零、1、2、3或4，

e 為1、2、3、4、5、6、7或8；

R(2)、R(3)、R(4)及R(5)係互相獨立如R(1)之定義，但其條件是至少一個取代基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(A)及R(B)為-O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1} 或O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}基團，

以及其藥學上容許之鹽類。

較佳式I化合物為其中：

R(A)為氫、F、Cl、Br、I、CN、OR(6)、(C₁-C₄)-烷基、

-C_bF_{2b+1}、或NR(7)R(8)；

b 為1、2、3或4；

R(6)為氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基

；苯基或苄基，

其中芳香烴為未經取代，或被1-3個取代基所取代

，取代基係選自包括F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基及

NR(9)R(10)，

R(9)與R(10)為H、CH₃、CF₃，

R(7)與R(8)係互相獨立如R(6)之定義；

R(B)係獨立如R(A)之定義，

X 為1、2或3，

R(1)為氫、(C₁-C₈)-烷基、C_eF_{2e+1}、F、Cl、Br、I、或CN，

e 為1、2、3、4、5、6、7或8；

五、發明說明 (3)

R(2)、R(3)、R(4)及R(5)係互相獨立如R(1)之定義，但其條件是，至少一個取代基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(A)及R(B)係為 C_eF_{2e+1} 或 C_bF_{2b} 基團，
 以及其藥學上容許之鹽類。

特佳式I化合物為其中：

R(A)為氫、F、Cl、Br、I、CN、OR(6)、 (C_1-C_4) -烷基、
 $-C_bF_{2b+1}$ 、或NR(7)R(8)；

b 為1、2、3或4；

R(6)為氫、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -全氟烷基、苯基或苄基，

其中芳香烴為未經取代，或被1-3個取代基所取代，
 取代基係選自包括F、Cl、 CF_3 、甲基、甲氧基及NR(9)R(10)，

R(9)與R(10)為H、 CH_3 或 CF_3 ，

R(7)與R(8)係互相獨立如R(6)之定義；

R(B)係獨立如R(A)之定義，

X 為2，

R(1)為氫、 (C_1-C_4) -烷基、 $-C_eF_{2e+1}$ 、F、或Cl、

e 為1、2、3、或4；

R(2)、R(3)、R(4)及R(5)係互相獨立如R(1)之定義，但其條件是，至少一個取代基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(A)及R(B)係為 $-C_eF_{2e+1}$ 或 C_bF_{2b} 基團，
 以及其藥學上容許之鹽類。

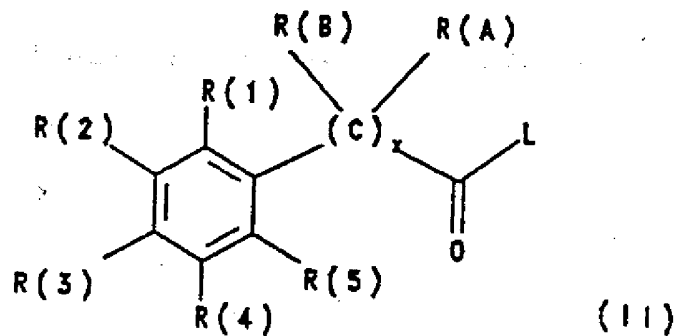
若式I化合物含有一或多個不對稱中心，則此等中心

五、發明說明(4)

可具 S 有組態或 R 組態。此等化合物可以光學異構物、非對映異構物、消旋體或其混合物存在。

所指稱之烷基與全氟烷基、可為直鏈或分枝狀。

此外，本發明係關於化合物 I 之製法，其包括將式 II 化合物與脬反應，該式 II 化合物為



其中 R(1) 至 R(5) 及 R(A) 與 R(B)，均具有所予之意義，且 L 為一種脫離基，其可容易地以親核性方式被取代。

式 II 經活化酸衍生物，其中 L 為烷氧基(較佳為甲氧基)、苯氧基、苯硫基、甲硫基或 2-吡啶基硫基、或氮雜環(較佳為 1-咪唑基)，可有利地以本身已知之方式，得自該基本羰基氯(式 II，L=Cl)，而對該部份而言，可依次，以本身已知之方式，製自其基本羧酸(式 II，L=OH)，例如使用二氯化亞硫醯。

除了式 II 羰基氯(L=Cl)之外，其他式 II 經活化酸衍生物，亦可以本身已知之方式，直接製自其基本羧酸衍生物(式 II，L=OH)，例如，式 II 之甲酯(其中 L=OCH₃)，係於甲醇中，以氣態 HCl 處理，式 II 之咪唑化物，係使用羰基二咪唑處理

五、發明說明 (5)

[L=1-咪唑基、Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351至367(1962)]，混合酐 II，係於三乙胺存在下，在惰性溶劑中，使用 Cl-COOC₂H₅ 或氯化苯甲醯，以及羧酸之活化作用，係使用二環己基碳化二亞胺(DCC)或使用 O-[(氧基(乙氧羰基)亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基糖醛酸四氫硼酸鹽("TOTU") [歐洲第21屆肽討論會之會刊，1990，作著E. Giralt及D. Andreu, Escom, Leiden, 1991]。製備式 II 經活化羧酸衍生物之一系列適當方法，係示於 J. March, 高等有機化學，第3版(John Wiley & Sons, 1985)，第350頁，其中引述文獻來源。

式 II 經活化羧酸衍生物與脬之反應，係以本身已知之方式，在質子性或非質子性有機溶劑(其為極性，但為惰性)中達成。關於此點，已證實甲醇、異丙醇或 THF，在溫度從 20 °C 至高達此等溶劑沸騰溫度下，係適用於該羧酸甲酯 (II, L=OMe) 與脬之反應中。非質子性、惰性溶劑，例如 THF、二甲氧基乙烷及二氧陸園，可有利地使用在大部份式 II 與不含鹽之脬之反應中。但是，亦可使用水作為 II 與脬反應中之溶劑，同時採用鹼，例如 NaOH。

當 L=Cl 時，可有利地添加一種酸掃除劑，例如呈過量脬之形式，以結合氫鹵酸。

一些式 II 基本羧酸衍生物，係為已知者且係描述於文獻中。式 II 之未知化合物，可藉文獻上已知之方法製備。根據上述變異方法之一，將所形成之羧酸反應，而得根據本發明之化合物 I。

一些取代基之引進，係藉文獻上已知之方法達成，其

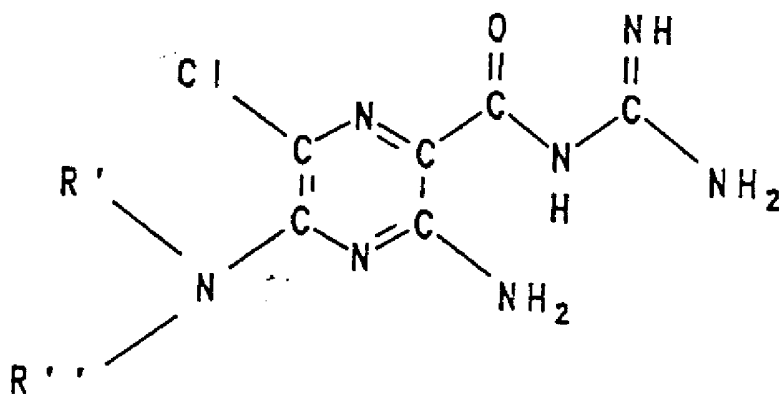
五、發明說明 (6)

涉及芳基鹵化物或芳基三氟甲烷磺酸鹽，與例如有機錫烷、有機硼酸或有機硼烷或有機銅或有機鋅化合物、或末端炔類之鈹媒介之交叉偶合反應。

鹽基胍通常為弱鹼，且能夠結合酸，而形成鹽。所有藥理學上容許酸類之鹽類，均為適當酸加成鹽，例如鹵化物，特別是鹽酸鹽、乳酸鹽、硫酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、醋酸鹽、磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、及對-甲苯磺酸鹽。

化合物I為經取代之鹽基胍。

此鹽基胍類之最卓越代表例，為其吡啶衍生物胺氣吡脒 (amiloride)，其在治療上係作為分送鉀之利尿劑。許多其他胺氣吡脒型化合物，係描述於文獻中，例如二甲基胺氣吡脒或乙基異丙基胺氣吡脒。



胺氣吡脒：R'，R''=H

二甲基胺氣吡脒：R'，R''=CH₃

乙基異丙基胺氣吡脒：R'=CH₂H₅，R''=CH(CH₃)₂

~ 8 ~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

除此之外，研究已發現，其指出胺氣吡脒具有抗心律失常性質 (Circulation 79, 1257-1263(1989))。但是，抵抗胺氣吡脒作為抗心律失常劑之任何廣泛用途之一項因素是，此作用僅微弱地表現，且係藉低血壓及鹽尿性作用達成，當治療心臟節律不齊時，後述副作用是不期望的。

胺氣吡脒具有抗心律失常性質之指徵，亦在單離之動物心臟上，於實驗中獲得(Eur. Heart J.9(suppl. 1): 167 (1988)(摘要書籍))。因此，已發現，例如使用老鼠心臟，該胺氣吡脒能夠完全抑制以人工方式引致之心室纖維顫動。上述胺氣吡脒衍生物乙基異丙基胺氣吡脒，在此模式系統中，甚至比胺氣吡脒更有效。

苯甲醯基脒，係描述於美國專利 5 091 394(HOE89/F 288)、歐洲專利 556674(HOE 92/F 034)及美國專利 3 780 027。根據本發明之化合物，與該等專利中所揭示者，其不同點在於CO基與苯基間-CR(A)R(B)基團。

類似之醯基脒，尤其是揭示於WO 84/00875中者，但是，其在任何情況中，均未帶有全氟烷基。

由於迄今所有抗心律失常之脒類，均衍生自芳基-或雜芳基羧酸，因而，令人驚訝的是根據本發明之化合物，並未顯示任何不期望及不利之鹽尿性質，但顯示此類型之極良好抗心律失常性質，其例如係伴隨著氧缺乏之徵狀而發生。由於其藥理學性質，故此等化合物係顯著地適合作為抗心律失常醫藥使用，其具有心臟保護成份，以預防及治療血梗形成，以及治療心絞痛，此等化合物亦以一種預

五、發明說明(8)

防方式，抑制或強烈地降低與發生絕血所引致傷害有關聯之病理生理學程序，特別是與絕血所引致的心臟節律不齊之引出有關聯者。考慮其抵抗病理氧不足的及絕血的狀態之保護作用，根據本發明之式I化合物，由於抑制細胞 Na^+/H^+ 交換機轉之結果，故可作為醫藥使用，以治療因絕血所引出之所有急性或慢性傷害，或藉其引致之第一期或第二期疾病。此亦適用於其作為外科插入用醫藥之用途，例如，與官移植有關聯者，可使用此等化合物，以在移除前及移除期間，保護供體中之器官，及保護已移除之器官，例如當以生理浴流體處理時，或當在此等流體中儲存時，以及與該器官轉移至受者身體中有關聯者。此等化合物同樣為有價值之保護醫藥，當進行血管造形外科插入時，使用於例如心臟上或周圍脈管上。根據其抵抗絕血引致的傷害之保護作用，此等化合物亦適合作為醫藥使用，以治療神經系統之絕血，特別是中樞神經系統，及適合治療例如中風或腦水腫。除此之外，根據本發明之式I化合物，同樣適用於治療各種休克形式，例如過敏性、心臟性、血容積過少的及細菌性休克。

除此之外，根據本發明之式I化合物，對於細胞之增殖作用上強烈抑制作用是很顯著的，例如，纖維織母細胞之增殖作用，及血管分佈之平滑肌細胞之增殖作用。因此，式I化合物適合作為有價值之治療劑，以使用在其中細胞增殖作用代表一級或二級病因之疾病上，及因而可作為抗動脈粥瘤硬化劑，及作為抵抗下列疾病之藥劑使用，糖

五、發明說明(10)

劑，並藉習用方法轉化成適合投藥之形式，例如片劑、塗層片劑、硬明膠膠囊或含水、醇性或油性溶液。例如，阿拉伯膠、氧化鎂，碳酸鎂、磷酸鉀、孔糖、葡萄糖或澱粉(特別是玉米澱粉)，均可作為惰性賦形劑使用。關於此點，其製備可以乾式或濕式顆粒達成。植物或動物油，例如向日葵油或魚肝油，適合作為油性賦形劑物質或作為溶劑使用。

對皮下或靜脈內投藥而言，係將活性化合物，及若需要則與常供此目的用之物質一起產生溶液、懸浮液或乳液，該物質例如增溶劑、乳化劑或其他輔助物質。適當溶劑之實例為：水、生理食鹽水、或醇類(例如、乙醇、丙醇或甘油)，此外，糖溶液亦可，例如葡萄糖或甘露醇溶液，或者上文所指不同溶劑之混合物。

於藥學上無害溶劑(例如，特別是乙醇或水，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，係適合作為醫藥配方使用，以供氣溶膠或噴霧形式投藥。

依需要而定，此配方亦可含有其他醫藥輔助物質，例如表面活性劑、乳化劑或安定劑，以及推進劑。此種製劑通常以約0.1至10重量%，特別是約0.3至3重量%之濃度，含有活性化合物。

欲投予之式I活性化合物之劑量，及投藥之頻率，係依所用化合物作用之強度與期間而定；此外亦依欲治療疾病之本性與嚴重性而定，以及依欲治療哺乳動物之性別、

五、發明說明 (11)

年齡、體重及個別回應而定。

平均上而言，對於約75公斤體重之病患而言，式I化合物之日服劑量為至少0.001毫克/公斤，較佳為0.01毫克/公斤，至高達最多10毫克/公斤，較佳為1毫克/公斤體重。於此病症之急性偶發事件中，例如就在遭遇心梗塞形成後，甚至更高，及特別是更頻繁劑量，亦可能是必須的，例如高達每天4次個別劑量。與靜脈內使用有關聯，特別是例如在加強保護下之梗塞形成病患之情況中，每天高達200毫克可能是必須的。

縮寫之清單：

MeOH	甲醇
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EI	電子擊衝
DCI	去吸附-化學離子化作用
RT	室溫
EA	醋酸乙酯(EtOAc)
m.p.	熔點
HEP	正庚烷
DME	二甲氧基乙烷
ES	電子噴霧
FAB	快速原子撞擊
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
THF	四氫呋喃
eq.	當量

五、發明說明(12)

Pd/C 鈀/碳

Pt/C 鉑/碳

實驗段落

關於製備醯基脲(I)之一般指引

變異方法A：得自羧酸(II, L=OH)

將1.0當量式II羧酸衍生物，溶於或懸浮於無水THF(5毫升/毫莫耳)中，然後添加1.1當量羰基二咪唑。於RT下攪拌2小時，將5.0當量脲引進反應溶液中。於攪拌過夜後，在減壓下(迴轉式蒸發器)蒸餾出THF，並將水加入混合物中，使用2N HCl調整至pH6至7，及濾除其相應之醯基脲(式I)。可將如此獲得之醯基脲，使用含水、甲醇性或含醚鹽酸或其他藥理學上容許之酸類，轉化成其相應之鹽類。

關於製備醯基脲(I)之一般指引

變異方法B：得自羧酸烷基酯(II, L=O-烷基)

將1.0當量式II羧酸烷基酯與5.0當量脲(自由態鹼)溶於異丙醇中，或懸浮於THF中，並於回流下加熱(典型反應時間2至5小時)，直到完全轉化為止(薄層追蹤)。於減壓下(迴轉式蒸發器)蒸餾出溶劑，並將殘留物溶於EA中，並以3×NaHCO₃溶液活滌。於Na₂SO₄上進行乾燥，於真空中蒸餾出溶劑，並將殘留物於矽膠上，使用適當溶離劑(例如EA/MeOH 5:1)層析。

(鹽形成：比較變異方法A)

五、發明說明 (13)

實例1

3-(3-三氟甲基苯基)丙醯脲

間-三氟甲基桂皮酸，於10%Pd/C上，在EA中，於RT及常壓下之氫化反應，產生3-(3-三氟甲基苯基)丙酸。

將1.0當量此飽和羧酸，與1.1當量羰基二咪唑及5當量脲，按變異方法A，進行反應。

MS(ES)：260(M+1)

實例2

3-(2-三氟甲基苯基)丙醯脲

鄰-三氟甲基桂皮酸，於10%Pd/C上，在EA中，於RT及常壓下之氫化反應，產生3-(2-三氟甲基苯基)丙酸。

將1.0當量此飽和羧酸，與1.1當量羰基二咪唑及5當量脲，按變異方法A，進行反應。

MS(ES)：260(M+1)

M.P.：73-80°C

實例3

3-(3-三氟甲氧基苯基)丙醯脲鹽酸鹽

間-三氟甲氧基桂皮酸，於10%Pd/C上，在EtOH中，於RT及常壓下之氫化反應，產生3-(3-三氟甲氧基苯基)丙酸。

將1.0當量此飽和羧酸，與1.1當量羰基二咪唑及5當量脲，按變異方法A進行反應，並以其鹽酸鹽單離。

五、發明說明 (14)

MS(ES) : 276(M+1)

實例4

2-甲基-3-(3-三氟甲基苄基)丙醯脲鹽酸鹽

4a) 將 2-甲基丙二酸二乙酯，使用 1 當量氫化鈉，轉化成其陰離子，並以 1.05 當量溴化 3-三氟甲基苄進行烷基化。於標準方法處理後，獲得 2-甲基-2-(3-三氟甲基苄基)丙二酸二乙酯。

無色油，MS(ES) : 333(M+1)

4b) 將得自 4a) 之二酯，在回流下，於冰醋酸 / 5N HCl 中水解，並脫羧酸化而得 2-甲基-3-(3-三氟甲基苄基)丙酸。

無色油，MS(ES) : 233(M+1)

4c) 將得自 4b) 之羧酸，按變異方法 A，轉化成其脲化物，並以其鹽酸鹽單離。

非晶質固體，MS(ES) : 274(M+1)

藥理學數據：

兔子紅血球之 Na^+/H^+ 交換劑之抑制作用

使紐西蘭白兔子 (Ivanovas) 接受一種含有 2% 膽固醇之標準食物，歷經六週，以激活其 Na^+/H^+ 交換，及因而能夠藉火焰光度計，測定 Na^+ 經由 Na^+/H^+ 交換而流入紅血球中之量。將血液移離耳動脈，並使用 25IU/ml 肝素鉀，使其不能凝結。使用各試樣之一部份藉離心進行分血器之雙重測定。於各情況中，使用 100 微升液份，以測定紅血球之最

五、發明說明 (15)

初 Na^+ 含量。

為測定對胺氯吡脒敏感之鈉流入量，將 100 微升各血液試樣，於各情況中，在 pH7.4 與 37°C 下，在 5 毫升滲透過速鹽/蔗糖培養基(毫莫耳/升：140 NaCl ，3 KCl ，150 蔗糖，0.1 烏巴因，20 叁(羥甲基)胺基甲烷)中培養。然後將此紅血球，以冰冷 MgCl_2 /烏巴因溶液(毫莫耳/毫升：112 MgCl_2 ，0.1 烏巴因)洗滌三次，並在 2.0 毫升蒸餾水中溶血。鈉之胞內含量，係藉火焰光度計測定。

Na^+ 之淨流入量，係由最初鈉值與培養後紅血球之鈉含量，兩者間之差異計算而得。胺氯吡脒可抑制之鈉流入量，係由於在使用與未使用胺氯吡脒 3×10^{-4} 莫耳/升下，於培養後，在紅血球鈉含量上之差異所造成。此方法亦採用於根據本發明化合物之情況中。

結果

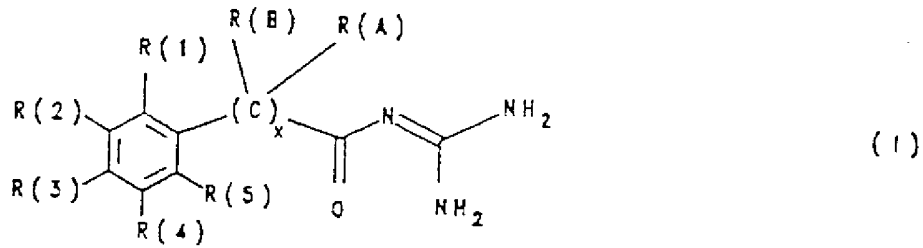
Na^+ / H^+ 交換劑之抑制作用：

實例	IC_{50} (微莫耳)
1	0.6
2	0.5
3	0.7

四、中文發明摘要(發明之名稱：

帶有全氟烷基且經苯基取代的烷基脛脲類
(guanidides)，其製法，其作為醫藥或診斷之用途
及包含它們的醫藥品

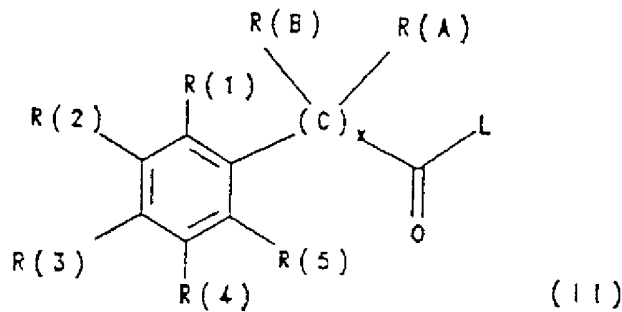
本發明係描述帶有全氟烷基之經苯基取代之烷基脛脲類，其具有下式I



其中R(A)與R(B)為H或(C₁-C₆)烷基；

X為1-3；R(1)為H或CF₃；R(2)、R(3)、R(4)及R(5)為氫、CF₃或OCF₃；但其條件是R(1)、R(2)、R(3)、R(4)及R(5)不同時為氫及其藥學上容許之鹽類。

化合物I係經由化合物II



與脛脲之反應而得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

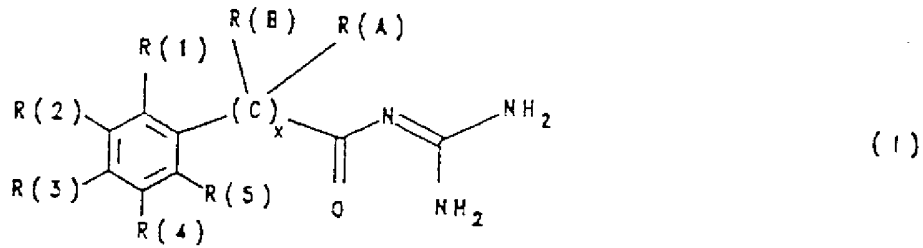
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

帶有全氟烷基且經苯基取代的烷基脛脲類
(guanidides)，其製法，其作為醫藥或診斷之用途
及包含它們的醫藥品

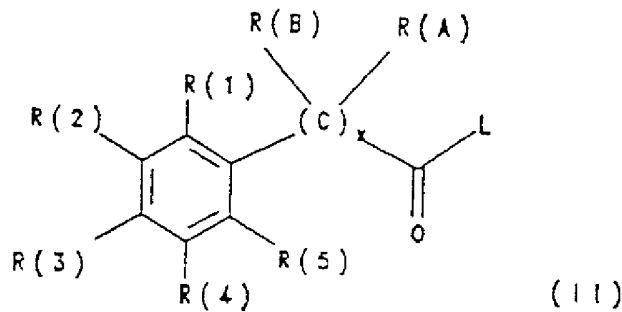
本發明係描述帶有全氟烷基之經苯基取代之烷基脛脲類，其具有下式I



其中R(A)與R(B)為H或(C₁-C₆)烷基；

X為1-3；R(1)為H或CF₃；R(2)、R(3)、R(4)及R(5)為氫、CF₃或OCF₃；但其條件是R(1)、R(2)、R(3)、R(4)及R(5)不同時為氫及其藥學上容許之鹽類。

化合物I係經由化合物II



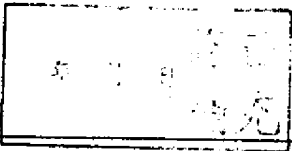
與脛脲之反應而得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

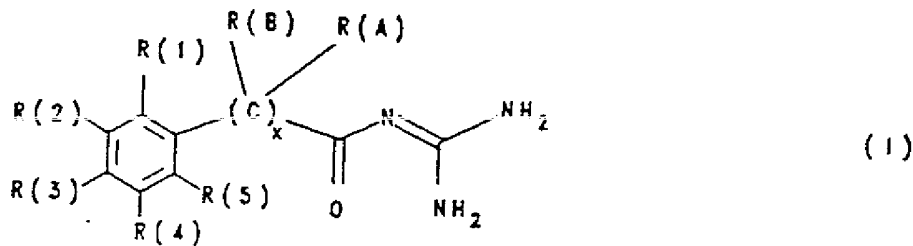
線



四、發明摘要(發明之名稱:)

Phenyl-substituted alkylcarboxylic acid guanidides bearing perfluoroalkyl groups, process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic, and medicament containing them.

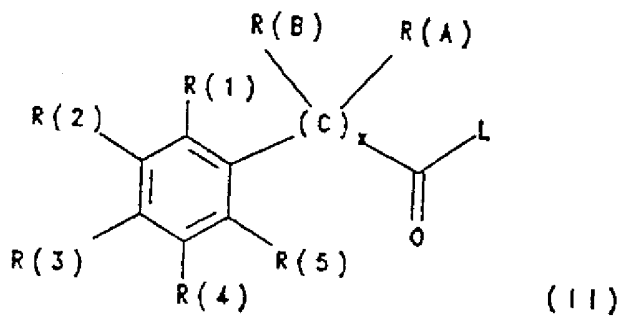
There are described phenyl-substituted alkylcarboxylic acid guanidides bearing perfluoroalkyl groups, of the formula I



where R(A) and R(B) are H, or (C₁-C₆)alkyl;

X is 1 - 3; R(1) is H or CF₃; R(2), R(3), R(4) and R(5) are H, CF₃ or OCF₃; but with the condition that R(1), R(2), R(3), R(4) and R(5) are not simultaneously hydrogen; and pharmaceutically tolerated salts thereof.

The compounds I are obtained by reaction of a compound II

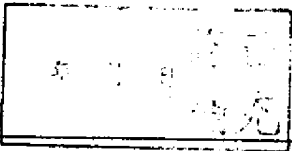


with guanidine.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

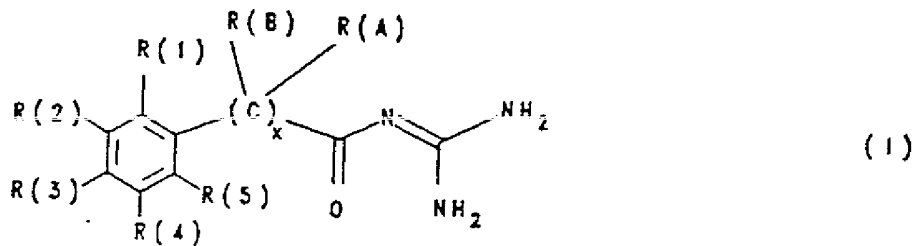
訂



四、發明摘要(發明之名稱:)

Phenyl-substituted alkylcarboxylic acid guanidides bearing perfluoroalkyl groups, process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic, and medicament containing them.

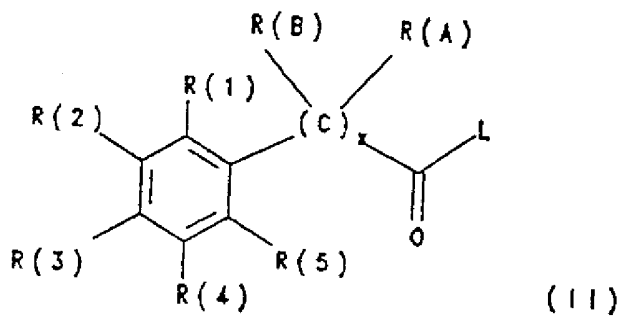
There are described phenyl-substituted alkylcarboxylic acid guanidides bearing perfluoroalkyl groups, of the formula I



where R(A) and R(B) are H, or (C₁-C₆)alkyl;

X is 1 - 3; R(1) is H or CF₃; R(2), R(3), R(4) and R(5) are H, CF₃ or OCF₃; but with the condition that R(1), R(2), R(3), R(4) and R(5) are not simultaneously hydrogen; and pharmaceutically tolerated salts thereof.

The compounds I are obtained by reaction of a compound II



with guanidine.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

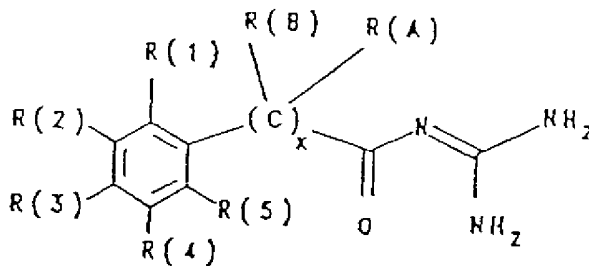
六、申請專利範圍



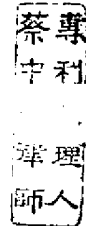
專利申請案第 83106155 號
 ROC Patent Appln. No. 83106155
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件(-)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (民國 89 年 2 月 17 日 送呈)
 (Submitted on February 17, 2000)

1. 一種帶有全氟烷基之經苯基取代之烷基醯肼，其具有下式

(I)



(I)



其中

R(A) 為氫或(C₁-C₆)烷基，

R(B) 係獨立如 R(A)之定義，

X 為 1、2 或 3，

R(2)、R(3)、R(4)及 R(5)係互相獨立為氫、CF₃或 OCF₃，

但其條件是取代基 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)及 R(5)中至少一個為 CF₃或 OCF₃基團，

以及其藥學上容許之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R(A) 為氫或(C₁-C₄)烷基，

R(B) 係獨立如 R(A)之定義，

X 為 1、2 或 3，

R(1) 為氫或 CF₃，

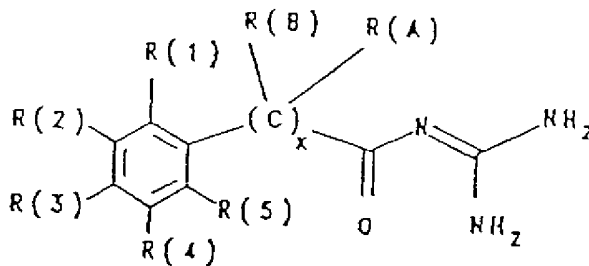
六、申請專利範圍



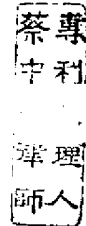
專利申請案第 83106155 號
 ROC Patent Appln. No. 83106155
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件(-)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (民國 89 年 2 月 17 日 送呈)
 (Submitted on February 17, 2000)

1. 一種帶有全氟烷基之經苯基取代之烷基醯肼，其具有下式

(I)



(I)



其中

R(A) 為氫或(C₁-C₆)烷基，

R(B) 係獨立如 R(A)之定義，

X 為 1、2 或 3，

R(2)、R(3)、R(4)及 R(5)係互相獨立為氫、CF₃或 OCF₃，

但其條件是取代基 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)及 R(5)中至少一個為 CF₃或 OCF₃基團，

以及其藥學上容許之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R(A) 為氫或(C₁-C₄)烷基，

R(B) 係獨立如 R(A)之定義，

X 為 1、2 或 3，

R(1) 為氫或 CF₃，

六、申請專利範圍

9. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組成物，其係用於治療或預防周邊及中樞神經系統絕血病症與中風。
10. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組成物，其係用於治療或預防周邊器官與四肢絕血病症。
11. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組成物，其係用於治療休克病症。
12. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組成物，其係供外科手術與器官移植用。
13. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組成物，其係供防腐與保存外科手術移植物用。
14. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組成物，其係用於治療以細胞增殖為原發或續發因素之疾病並因而可作為抗動脈硬化劑，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。
15. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組成物，其係用於診斷高血壓與增殖性病變。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線