

411334

公告本

申請日期	83 年 8 月 26 日
案 號	83107856
類 別	C07D 237/20, A61K 3/495

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

411334

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	胺磺醯內皮素拮抗劑
	英 文	Sulfonamide endothelin antagonists
二、發明 創作人	姓 名	(1) 約翰·湯瑪斯·杭特 Hunt, John Thomas
	國 籍	(1) 美國, (1) 美國紐澤西州普斯敦天田大道七號 7 Skyfield Drive, Princeton N.J., U.S.A.
三、申請人	住、居所	
	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒／普林 斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 尼可拉斯·皮·馬拉提斯提尼克 Malatestinic, Nicholas P.

裝

訂

線

411334

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

C6
D6

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 1993 年 8 月 30 日 114,251 ☒無主張優先權

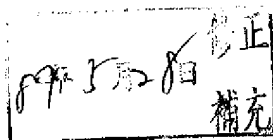
(請先讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



87 年 5 月呈

分析

使用製備自 A10 大型鼠胸腔主動脈平滑肌細胞(ETA)及製自大型鼠小腦(ETB)之薄膜，依照下述文獻所揭示之方法，進行受體結合分析。藉著符合一或二部位結合模式之重複性曲線，來分析競爭性結合數據。由 IC₅₀ 值計算抑制常數(K_i)。Stein, P. D.; Floyd, D. M.; Bisaha, S.; Dickey, J.; Girotra, R.; Gougoutas, J. Z.; Kozlowski, M.; Lee, V. G.; Liu, E. C. K.; Malley, M.F.; McMullen, D.; Mitchell, C.; Moreland, S.; Murugesan, N.; Serafino, R.; Webb, M. L.; Zhang, R.; Hunt, J. T., "Discovery and Structure-Activity Relationships of Sulfonamide ETA-selective Antagonists," *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1344-1354。

數據

對於與 ETA 受體結合之抑制作用 IC₅₀ 值示於化合物名之後：

N-(6-氯-3-噻嗪基)-5-(二甲基胺)-1-萘磺醯胺，IC₅₀=0.46 μM；

N-(6-氯-5-甲基-3-噻嗪基)-5-(二甲基胺)-1-萘磺醯胺，IC₅₀=7.1 μM；

N-(6-氯-4-甲基-3-噻嗪基)-5-(二甲基胺)-1-萘磺醯胺，IC₅₀=1.6 μM；

N-(6-氯-3-噻嗪基)[1,1'-聯苯基]-2-基-磺醯胺，IC₅₀=2.8 μM；及

N-(6-氯-3-噻嗪基)-4'-(2-甲基丙基)[1,1'-聯苯基]-2-基-磺醯胺，IC₅₀=0.40 μM。

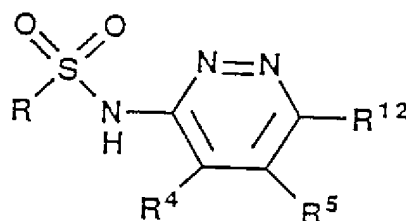
五、發明說明(1)

本發明的領域

本發明係關於內皮素拮抗劑能有效地治療高血壓。

本發明的綱要陳述

化學式所示之化合物：



和相關藥學上可接受鹽係內皮素受器拮抗劑，是有效的抗高血壓藥劑。在整個說明之中，上列的符號定義如下。

R 是苯基，萘基，或聯苯基，每一個均可經 R¹，

R²，和 R³所取代；

R¹，R²，和 R³，每個均為獨立的

(a) 氫；

(b) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳基，芳氧基，芳烷基，或芳烷氧基，每一個均可被 Z¹，Z²，和 Z³經取代；

(c) 鹵基；

(d) 羥基；

(e) 氰基；

(f) 硝基；

(g) -C(O)H 或 -C(O)R⁶；

(h) -CO₂H 或 -CO₂R⁶；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(2)

(i) $-SH$, $-S(O)_nR^6$,
 $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^6$,
 $-O-S(O)_m-R^6$, $-O-S(O)_mOH$, 或
 $-O-S(O)_m-OR^6$;

(j) $-Z^4-NR^7R^8$; 或

(k) $-Z^4-N(R^{11})-Z^5-NR^9R^{10}$;

R^4 , R^5 和 R^6 , 每個均為獨立的

(a) 氫;

(b) 烷基, 烷基, 炔基, 烷氧基, 環烷基, 環烷基
 烷基, 環烯基, 環烯基烷基, 芳基, 芳氧基, 芳烷基, 或
 芳烷氧基, 每一個均可被 Z^1 , Z^2 , 和 Z^3 所取代

(c) 鹵基;

(d) 羥基;

(e) 氰基;

(f) 硝基;

(g) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^6$;

(h) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^6$;

(i) $-SH$, $-S(O)_nR^6$,
 $-S(O)_m-OH$, $-S(O)_m-OR^6$,
 $-O-S(O)_m-R^6$, $-O-S(O)_mOH$, 或
 $-O-S(O)_m-OR^6$;

(j) $-Z^4-NR^7R^8$;

(k) $-Z^4-N(R^{11})-Z^5-NR^9R^{10}$; 或

(l) R^4 和 R^5 , 或 R^5 和 R^{12} 一起為伸烷基或伸烯

五、發明說明(3)

基(任一個均可被 Z^1 , Z^2 , 和 Z^3 取代), 與它們所連接的碳原子一起完成飽和的, 不飽和的, 或芳香族的 4 - 到 8 - 員環;

當 R 是苯基時, 提供至少 R^4 , R^5 和 R^{12} 中的兩個為氫除外的基;

R^6 是烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 環烷基, 環烷基烷基, 環烯基, 環烯基烷基, 芳基, 或芳烷基, 其中任一個均可被 Z^1 , Z^2 , 和 Z^3 所取代;

R^7 是

(a) 氫;

(b) 烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 環烷基, 環烷基烷基, 環烯基, 環烯基烷基, 芳基, 芳氧基, 芳烷基, 或芳烷氧基, 其中任一個均可被 Z^1 , Z^2 , 和 Z^3 取代

(c) 氰基;

(d) 羥基;

(e) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^6$;

(f) $-CO_2R^6$; 或

(i) $-SH$, $-S(O)_nR^6$,

$-S(O)_m-OR^6$, $-O-S(O)_m-R^6$, 或

$-O-S(O)_m-OR^6$; 除了當 Z^4 是 $-S(O)_n-$;

R^8 是

(a) 氫;

(B) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^6$, 除了當 Z^4 是 $-C(O)-$ 和 R^7 是 $-C(O)H$, $-C(O)R^6$ 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

$\text{C O}_2\text{R}^6$; 或

(c) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳基，或芳烷基，其中任一個均可被 Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 取代；或

R^7 和 R^8 一起是為伸烷基或伸烯基（其中任一個均可被 Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 取代），與它們所連接的氮原子一起完成飽和的，不飽和的，或芳族的 3 - 到 8 - 員環；

R^9 是

(a) 氫；

(b) 羥基；

(c) $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ；

(d) $-\text{C O}_2\text{R}^6$ ；

(e) $-\text{SH}$ ， $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$ ，

$-\text{S}(\text{O})_m-\text{OR}^6$ ， $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{R}^6$ ，或

$-\text{O}-\text{S}(\text{O})_m-\text{OR}^6$ ；或

(f) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳基，或芳烷基，其中任一個均可被 Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 取代；

R^{10} 是

(a) 氫；

(b) $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ，除了當 Z^5 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 和 R^9 是 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 或 $-\text{C O}_2\text{R}^6$ ；或

(c) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

烷基，環烯基，環烯基烷基，芳基或芳烷基，其中任一個均可被 Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 取代；

R^{11} 是

(a) 氫；

(b) 羥基或 $-CO_2R^6$ ，除了當 R^9 和 R^{10} 其中之一為羥基或 $-CO_2R^6$ ；

(c) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^6$ ；或

(d) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳基或芳烷基，其中任一個均可被 Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 取代；

或 R^9 ， R^{10} ，和 R^{11} 中任兩個一起為伸烷基或伸烯基（其中任一個均可被 Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 取代），與它們所連接的原子一起完成飽和的，不飽和的，或芳香族的 3 到 8 員環；

Z^1 ， Z^2 和 Z^3 每個均為獨立的

(a) 氫；

(b) 鹵基；

(c) 羥基；

(d) 烷基，烯基，芳烷基，烷氧基，芳氧基或芳烷氧基；

(e) $-SH$ ， $-S(O)_nZ^6$ ，

$-S(O)_m-OH$ ， $-S(O)_m-OZ^6$ ，

$-O-S(O)_m-Z^6$ ， $-O-S(O)_m-OH$ ，或

$-O-S(O)_m-OZ^6$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

(f) 酮基；

(g) 硝基；

(h) 氰基；

(i) $-C(O)H$ 或 $-C(O)Z^6$ ；(j) $-CO_2H$ 或 $-CO_2Z^6$ ；或(k) $-Z^4-NZ^7Z^8$ ； $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5Z^6$ 或 $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$ ； Z^4 和 Z^5 均為獨立的

(a) 單鍵；

(b) $-Z^9-S(O)_m-Z^{10}$ ；(c) $-Z^9-C(O)-Z^{10}$ ；(d) $-Z^9-C(S)-Z^{10}$ ；(e) $-Z^9-O-Z^{10}$ ；(f) $-Z^9-S-Z^{10}$ ；(g) $-Z^9-O-C(O)-Z^{10}$ ；或(h) 烷基；烯基，炔基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳基或芳烷基，其中任一個均可被 Z^1 ， Z^2 ，和 Z^3 取代； Z^6 ， Z^7 和 Z^8 均為獨立的氫，烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳基或芳烷基，或 Z^7 和 Z^8 一起為伸烷基或伸烯基，與它們所連接的氮原子一起完成飽和的，不飽和的，或芳香族的 3 - 到 8 - 員環；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

Z^9 和 Z^{10} 均為獨立的單鍵，伸烷基，伸烯基或伸炔基，

Z^{11} 是

(a) 氫；

(b) 羥基；

(c) $-C(O)H$ ， $-C(O)Z^6$ 或 $-CO_2Z^6$ ，提供當 Z^{11} 是 $-CO_2Z^6$ ，而 Z^6 非為氫；或

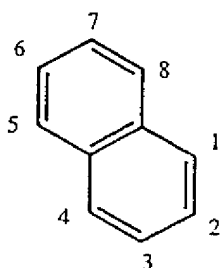
(d) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烯基，環炔基，芳基或芳烷基；

或 Z^7 ， Z^8 和 Z^{11} 中任兩個一起為伸烷基或伸烯基，與它們所連接的原子一起完成飽和的，不飽和的，或芳香族的3-到8-員環；

m 是 1 或 2；以及

n 是 0，1，或 2。

對於化合物 I，當 R 是



較傾向將磺醯胺接在位置 1 或 2，而 R^1 ， R^2 和 R^3 其中之一接在位置 5 或 6；

R^1 ， R^2 和 R^3 之一是 NR^7R^8 ；

R^4 ， R^5 和 R^{12} 是獨立的氫，烷基或鹵基；

R^7 和 R^8 是獨立的氫，烷基，或 $-C(O)R^6$ ，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

中 R^6 是烷基。

這些化合物中，最被建議使用的為其中 R^1 ， R^2 和 R^3 之一是一 NR^7R^8 和另兩個為氫的， NR^7R^8 係接在位置 5，胺磺醯接在位置 1， R^4 和 R^5 是獨立的氫或甲基， R^{12} 是鹵基，而 R^7 和 R^8 是氫基，甲基，甲基乙基，或乙醯基。

對於化合物 I，當 R 為聯苯基時，建議 R^1 ， R^2 和 R^3 其中之一為 4'-烷基或 4'-支鏈烷基。

本發明的詳細陳述

以下所列係本說明中使用之名詞的定義。這些定義係應用在本說明使用的名詞，獨立的或為其它組織的部分，除非在其它方面限制於特殊情況。

名詞“烷基”和“烷氧基”係指直鏈或支鏈具有 1 到 10 個碳原子的碳氫群。名詞“低階的烷基”和“低階的烷氧基”係被建議指具有 1 到 4 個碳原子的碳氫群。

名詞“烯基”係指直鏈或支鏈之 2 到 10 個碳原子的碳氫群，並至少含有一個雙鍵。建議用 2 到 4 個碳原子之碳氫群。

名詞“炔基”係指直鏈或支鏈之 2 到 10 個碳原子的碳氫群，並至少含有一個參鍵。建議用 2 到 4 個碳原子之碳氫群。

名詞“伸烷基”係指含 1 到 5 個碳原子的直鏈橋，由單鍵來作連接（例如， $-(CH_2)_m-$ ，其中 m 為 1 到 5

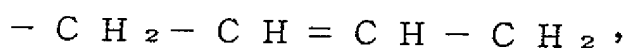
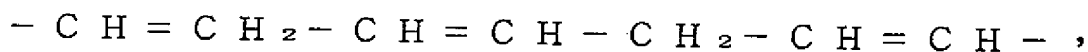
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(9)

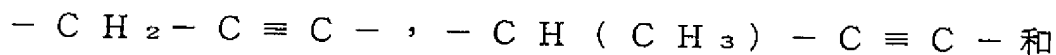
) ; 其可被 1 到 3 個碳原子的烷基群取代。

名詞「伸烯基」係指含 2 到 5 個碳原子的直鏈橋，含有 1 或 2 個雙鍵由單鍵所連接（例如，



和 $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$)，其可被 1 到 3 個碳原子的烷基群取代。

名詞「伸炔基」係指含 2 到 5 個碳原子的直鏈橋，含有一個參鍵，由單鍵所連接，其可被 1 到 3 個碳原子的烷基群取代。示範的伸炔基群為 $-C\equiv C-$ ，



名詞「烷醯基」係指化學式 $-C(O)-$ 烷基的化合物群。

名詞「環烷基」和「環烯基」係指含有 3 到 8 個碳原子的環狀碳氫群。

名詞「芳烷基」係指一烷基被一或多個芳基群取代。

名詞「鹵素」和「鹵基」係指氟，氯，溴，和碘。

化學式 I 的化合物形成的鹽，亦在本發明之範圍中。雖然其它鹽類亦有效，在分離或純化本發明的化合物時，仍建議用藥學上可接受（亦即無毒的，生理上可接受的）鹽。

化學式 I 的化合物可與下列物質形成鹽類，與鹼金屬

（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)

元素如鈉，鉀，和鋰，與鹼土族元素如鈣和鎂，與有機鹼類如雙環己氨，二苯基伸乙基二胺，N-甲基D-葡醯胺，和水合巴胺 (hydrabamine)，以及與胺基酸如精胺酸，離胺酸等形成鹽類。這些鹽類可用化合物 I 與所需的離子在觸媒中反應來獲得，其中鹽類會沈澱出來，或用冷凍乾燥法來處理水溶液觸媒得之。

當 R^1 到 R^5 或 R^{12} 取代基含有鹼性的部分，如胺基或取代的胺基時，化合物 I 可與多種的有機或無機酸形成鹽類。這些鹽類包括了與氫氯酸，溴化氫，甲基磺酸，硫酸，乙酸，順丁烯二酸，苯磺酸鹽，甲苯磺酸鹽，和其它不同的磺酸鹽，以及硝酸鹽，磷酸鹽，硼酸鹽，乙酸鹽，酒石酸鹽，順丁烯二酸鹽，檸檬酸鹽，琥珀酸鹽，苯甲酸鹽，抗壞血酸鹽，柳酸鹽等所形成之鹽類。這些鹽類可用化合物 I 與等量酸，在觸媒中反應而得，其中鹽類會沈澱出來，或用冷凍乾燥法來處理水溶液觸媒得之。

此外，當 R^1 到 R^5 或 R^{12} 取代基含有鹼性的部分，如胺基，兩性離子（“內鹽”）可能會形成。

化合物 I 的某些 R^1 到 R^5 或 R^{12} 取代基，含有不對稱碳原子；因此化學式 I 的化合物可以鏡像異構物，非鏡像異構物，和相關的消旋混合物形式存在。所有這些均屬本發明的範圍之內。

化學式 I 的化合物係為 ET-1，ET-2，和/或 ET-3 的拮抗劑，在治療與 ET 增加有關的情況（例如透析，外傷，和外科），和所有內皮素導致的失調方面有

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(11)

療效。因該化合物係一有效的抗高血壓藥劑。藉由給予含有(或結合)本發明化合物的組合物,高血壓哺乳類(如人類)的血壓會下降。該組合物亦對懷孕引起之高血壓和昏迷(初期子癇和子癇),急性肝門靜脈和紅血球生成素治療造成的第二度高血壓等病症有效。

本發明的化合物亦對有關於腎的,腎小球的和腎小球環間膜的細胞功能,包括急性和慢性的腎功能衰竭,腎小球損傷,年紀大或透析,腎硬化(特別是高血壓性腎硬化),毒腎(包括影像和對照的藥劑以及環孢子有關的毒腎),腎局部缺血,基本的膀胱與子宮逆流,腎小球硬化,以及相關病症之失調的治療有效。本發明的化合物亦對於副腺及內分泌功能失調的治療有效。

本發明的化合物亦對內毒血症或內毒素休克如出血性休克的治療有效。

本發明的化合物亦對氧不足的和局部缺血疾病之治療有效;並且被用為拮局部缺血藥劑來治療如心臟的,腎臟的,和腦的局部性缺血和再灌流(如由心肺旁通術所造成),冠狀的或腦的血管痙攣及其相關病症。

此外,本發明的化合物亦為有效的抗節律不整藥劑,抗痙攣病的藥劑,抗纖維顫動藥劑,抗氣喘藥劑,抗動脈粥瘤硬化藥劑和抗動脈硬化藥劑;同時可添加至心臟麻痺溶液用在心肺旁通術上;或可作為血栓溶解治療的附加物;以及用做抗腹瀉藥劑。本發明的化合物亦對下列狀況的治療有效:治療心肌梗塞;末梢血管疾病(如雷諾氏病和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

高田氏症)；治療心肥大症(如心肌肥大症)；治療成人和新生兒的基本肺循環血壓過高(如靜脈叢的，栓塞的)以及因而導致的心臟衰竭；治療放射和化學療法造成之傷害或其它外傷；治療中樞神經系統血管失調如中風，偏頭痛和蜘蛛膜下出血；治療中樞神經系統行為性失調；治療腸胃疾病如潰瘍性結腸炎，克隆氏病，胃黏膜損傷，胃潰瘍和絕血性腸病；治療膽囊或膽管性疾病如膽管炎；治療胰臟炎；調節細胞生長和細胞移動；治療良性的前列腺肥大；治療脂質失調；治療血管形成術或其它程序包括移植所造成之再狹窄症；治療充血性心臟衰竭，包括抑制纖維變性；抑制左心室擴張，改變和官能障礙；治療肝毒和突然死亡。本發明的化合物可對下列狀況的治療有效：治療鎌狀細胞疾病包括此疾病疼痛轉變的開始和／或演變；治療E T引起之腫瘤的有毒影響，如血管肉瘤造成的高血壓；治療早期或更進一步之肝病以及傷害，包括伴隨的併發症(如肝毒，纖維變性和肝硬化)；治療尿道和／或膀胱間隙症；藥劑肝腎症候群；治療免疫疾病包括脈管炎，如狼瘡，系統性硬化，混合的冷凝球蛋白血；治療腎臟官能障礙和肝毒伴隨的纖維變性。本發明的化合物對下列狀況的治療有效：治療代謝和神經性的失調；癌症；胰島素性或非胰島素性糖尿病；神經變性病；視網膜病；母體呼吸困難症候群；痛經；癲癇，出血性和缺血性中風；骨骼改變；以及慢性發炎疾病，如風濕性關節炎，骨關節炎，類肉瘤病和濕疹性皮膚炎(所有形式的皮膚炎)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

本發明之化合物亦可用與內皮素轉化酶 (E C E) 抑制劑共同予以調配成混合物，該抑制劑為例如磷胺酮素 (phosphoramidone) ；前列腺素接受器拮抗劑；鉀離子通道開啓劑；凝血酶抑制劑 (如水蛭素及其類似物) ；生長因子抑制劑如 P D G F 活性調節物；血小板活化因子 (P A F) 拮抗劑；血管緊縮素 II (A II) 接受器拮抗劑；腎酶抑制劑；血管緊縮素轉化酶 (A C E) 抑制劑，如卡脫皮 (captopril) ，羅分諾板 (zofenopril) ，弗西諾皮 (fosinopril) ，西羅那皮 (ceranapril) ，阿拉斯皮 (alacepril) ，安那拉皮 (enalapril) ，戴拉皮 (delapril) ，盼多皮 (pentopril) ，快那皮 (quinapril) ，瑞米皮 (ramipril) ，離西諾皮 (lisinopril) 。

以及這些化合物的鹽類；中性內蛋白酶 (N E P) 抑制劑；鈣離子通道阻斷劑，鉀離子通道活化劑；乙型腎上腺激導性藥劑；抗節律不整藥劑；利尿劑，例如氯磺噻唑，氫化氯磺噻唑，氟甲基磺胺苯駢噻嗪啞，氫化氟甲基磺胺苯駢噻嗪啞，苯氟噻，甲基氯磺噻唑，三氯甲基噻唑，聚噻唑或苯駢噻唑如同乙丙烯醯酸 (ethacrynic acid) ，三快那酚 (tricrynafene) ，克羅沙離酮 (chlorthalidone) ，呋洛苯磺醯胺 (furosemide) ，繆梭離迷 (musolimine) ， 2 - 苯氨基 - 3 - 丁胺基 - 5 - 羧基苯磺醯胺，三安特寧 (triamterene) ，阿米羅瑞 (amiloride) ，和螺環內酯 (spironolactone) 上列化合物之鹽類；溶解血栓藥劑，例如組織胞漿素活化劑 (t P A

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

), 重組的 t P A, 鏈球菌激酶, 尿激酶, 前尿激酶, 和不等化組織胞漿鏈球菌激酶活化複合體 (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories)。若用一固定劑量表示, 本發明化合物使用在上述結合產物中之規定劑量範圍如下所述, 同時包括其它藥學活性藥劑之被認可劑量規定範圍。本發明化合物亦可用下列形式表現, 或有效地用在連接抗真菌藥劑和抑免疫藥劑, 如安弗泰瑞斯 B (amphotericin B), 環孢素和類似藥劑能阻止腎小球收縮和毒腎。本發明化合物亦可與紅血球溶解連接使用。

本發明的化合物可依不同病症對多種哺乳類以口服或各種注射法給予, 例如人類, 在一有效量不超過規定劑量範圍約 0.1 到 100 mg / kg, 建議用約 0.2 到 50 mg / kg, 更建議用約 0.5 到 25 mg / kg (或由約 1 到 2500 mg, 建議由約 5 到 2000 mg) 用在單一或 2 到 4 分開的每天給藥。

此活性物質可利用在組合物, 如藥片, 膠囊, 溶液或懸浮液含約 5 到 500 mg 單位劑量的化合物, 或化學式 I 化合物的混合物, 或以局部的形式用在外傷治療 (化學式 I 化合物重量百分比 0.01 到 5%, 每天 1 到 5 次處理)。該化合物亦可與生理可接受賦形藥或載體, 輔藥, 腹帶, 防腐劑, 安定劑, 香料等混合在慣用物質中, 或與局部的輔藥如 Plastibase (礦油和聚乙烯成膠) 用為可接受之藥學實施法。

本發明之化合物亦可局部地給予, 用以治療末梢血管

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

疾病，而且可用乳劑或軟膏形式表現。

化學式 I 之化合物亦可用無菌溶液或懸浮液形式呈現，用注射法給藥。約 0.1 到 500 mg 的化學式 I 化合物混合生理可接受賦形藥，載體，輔藥，腹帶，防腐劑，安定劑等，存在於單位劑量中用於可接受的藥學實施法。這些組合物或製備物的活性物量，其適當劑量指示範圍業已獲得。

本發明之化合物可用如下所述製備：

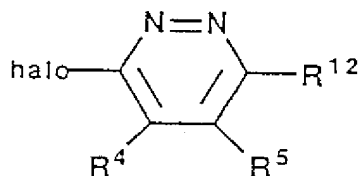
一個磺醯胺

II



與

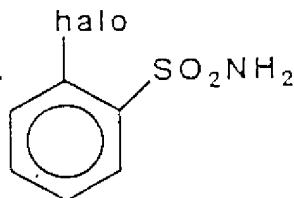
III



連接，利用無水的有機溶劑配上鹼基（如 CS_2CO_3 ）的環境來反應形成化合物 I。

磺醯胺 II 可由 $R-SO_2-$ 鹵素和 NH_3 來製備。

任擇其一地，磺醯胺 II 其中之 R 為聯苯基由 R^1 ， R^2 和 R^3 所取代的化合物，可藉由金屬（如鈀（O））催化帶鹵素的化合物



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(16)

與芳香烴類金屬(即芳香烴的錫,矽,硼和諸如此類的,例如苯硼酸)結合來製備。苯硼酸可藉由將芳香烴鹵化物與n-丁基鋰或鎂在無水有機溶劑(如四氫呋喃)中處理,再加入三甲基硼酸鹽,最後再加氫氯酸水溶液來製備。

對於那些化合物其中任何 R^1 到 R^5 或 R^{12} 包含有反應活性的官能基,反應物在連結前可先用保護藥劑處理;適合的保護藥劑和相關使用的程序在此技藝中均為已知。典型的保護藥劑有苯基,鹵化碳苯氧基,對甲苯磺醯基等等用作氫氧基;以及碳苯氧基,鹵化碳苯氧基,乙醯基,苯甲醯基等等用作氨基。這些化學基可藉一或多種去保護藥劑由化合物I的被保護類似物上去除;適合的去保護藥劑和相關使用的程序在此技藝中均為已知。

相似地,磺醯胺主幹的氮原子在化合物I的製備程序中,需被保護;適合的保護基亦在此技藝中已知。保護基可藉由將自由胺加保護基的鹵化物,在 0°C ,鹼基(如三乙基胺)存在下反應來加上。保護基可藉由約 0°C ,有機溶劑(如二氯甲烷)下的加酸(如三氟乙酸)處理來去除。

本發明現在將藉由下列工作實施例來進一步地說明之,亦即本發明的具體化事例。這些實施例的意義在於舉例說明,而非限制。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

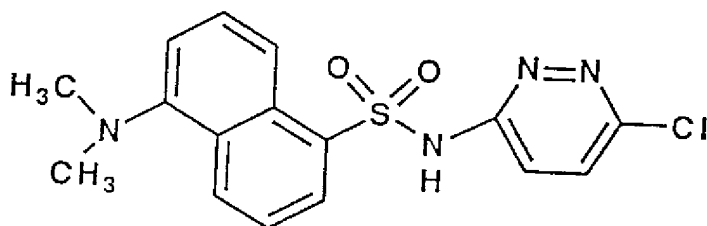
訂

線

五、發明說明 (17)

實施例 1

N - (6 - 氯 - 3 - 噻嗪基) - 5 - (二甲基胺基) - 1 - 苯磺醯胺



單斯醯胺 (0 . 5 g , 2 . 0 0 m m o l) 溶液 , 3 , 6 - 二氯噻嗪 (0 . 3 7 g , 2 . 5 0 m m o l) 和碳酸鉀鹽 (1 . 3 3 g , 4 . 1 0 m m o l) 在二甲基甲醯胺 (2 m L) 中加熱 1 0 5 ° C , 6 小時 , 而後冷卻 , 倒入水中。水溶液酸化至 p H 3 , 將產生的褐色固體過濾後 , 以水清洗 ; 固體溶於半飽和的碳酸氫鈉溶液。溶液酸化至 p H 3 , 將產生的褐色固體過濾後 , 以水清洗 , 並溶於 1 0 % 異丙醇 / 二氯甲烷。溶液用鹽水清洗 , 乾燥 (硫酸鎂) , 及蒸發。殘餘物作層析分析 , 先用 2 % 在矽上 , 再用 3 % 的甲醇 / 二氯甲烷產生 0 . 2 9 g 的含少量單斯醯胺之產物。固體溶於半飽和的碳酸氫鈉水溶液中 , 接著過濾 ; 過濾物用固體的硫酸氫鉀酸化至 p H 3 , 然後以二氯甲烷萃取。將有機溶液乾燥 (硫酸鎂) 後 , 蒸發至 0 . 2 4 g 的實施例 1 為淡黃色固體。熔點 : 9 2 ~ 1 0 0 ° C 。

分析計算 $C_{16}H_{15}N_4O_2SCl - 0.41 H_2O$
 $- 0.15 C_4H_{10}O$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

計算值：C，52.29；H，4.58；

N，14.69；S，8.40；

Cl，9.30。

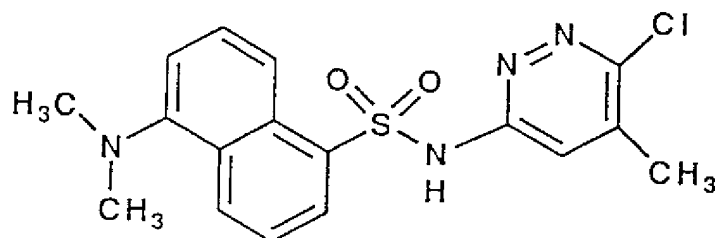
所得值：C，52.29；H，4.34；

N，14.53；S，8.32；

Cl，9.38。

實施例 2

N - (6 - 氯 - 5 - 甲基 - 3 - 噻嗪基) - 5 - (二甲基
胺基) - 1 - 萘磺醯胺



單斯醯胺溶液 (1.5 g, 6.0 mmol), 3, 6 - 二氯 - 4 - 甲基噻嗪 (0.98 g, 6.0 mmol) 和碳酸鈣 (4.1 g, 12.6 mmol) 在二甲基甲醯胺 (8 mL) 中加熱 105 °C, 8 小時, 而後冷卻, 倒入半飽和的碳酸氫鈉溶液 (300 mL) 中。由溶液中可濾出大量的黑膠狀固體, 然後濾出物用固態硫酸氫鉀酸化, 再以二氯甲烷 (3 X) 萃取之。將結合的有機相乾燥 (硫酸鎂), 在高真空下蒸發及保溫可得 1.03 g 的黑膠。在矽 (30 %, 再用 50 % 乙酸乙酯 / 己烷) 上作閃層

五、發明說明(19)

析分析可得 0.17 g 的粗快速移動異構物 (FMI ; TLC, 50% 乙酸乙酯/己烷, $R_f = 0.60$) 爲粉紅色固體；以及 0.19 g 的近乎乾淨之慢速移動異構物 (SMI : TLC, 50% 乙酸乙酯/己烷, $R_f = 0.43$) 爲灰綠色膠。將 SMI 物質由乙酸乙酯/己烷再結晶，可得 93 mg (4%) 的實施例 2 爲白色固體。熔點：112 ~ 115 °C。

分析計算 $C_{17}H_{17}N_4O_2SCl - 0.07H_2O$

計算值：C, 53.99 ; H, 4.57 ;

N, 14.81 ; S, 8.48 ;

Cl, 9.37。

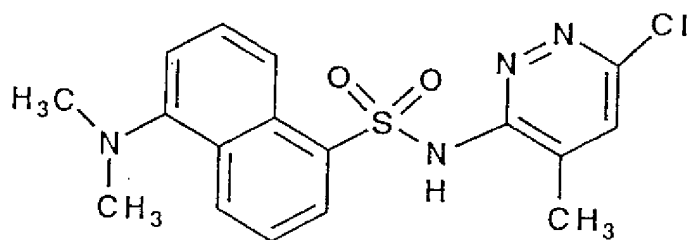
所得值：C, 53.99 ; H, 4.36 ;

N, 14.84 ; S, 8.36 ;

Cl, 9.35。

實施例 3

N - (6 - 氯 - 4 - 甲基 - 3 - 噻嗪基) - 5 - (二甲基胺基) - 1 - 萘磺醯胺



由實施例 2 所得之 FMI 物質，使懸浮在 5% 的碳酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

氫鈉水溶液中，加入甲醇，加溫至近乎完全溶解。蒸發溶液去除甲醇，產生的異質溶液由不溶的單斯鹽胺過濾。加固體硫酸氫鉀酸化濾出物，用乙酸乙酯萃取之。乾燥（硫酸鎂）有機相，並蒸發產出 130 mg 的粉紅固體，將其溶於少量溫的乙酸乙酯。加入己烷使之結晶。結晶物過濾，用乙酸乙酯／己烷潤濕，而後乾燥，得 96 mg（4%）的實施例 3 為黃色固體。熔點：192—194℃。

分析計算 $C_{17}H_{17}N_4O_2SCl$ ，

計算值：C，54.18；H，4.55；

N，14.87；S，8.51；

Cl，9.41。

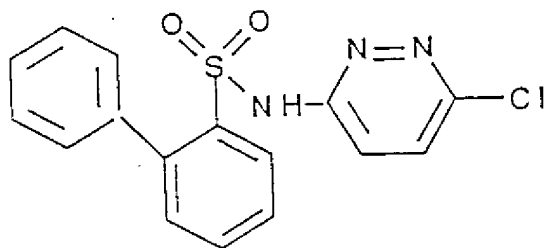
所得值：C，54.25；H，4.56；

N，14.69；S，8.22；

Cl，9.40。

實施例 4

N—（6—氯—3—噁嗪基）〔1，1'-聯苯基〕-2-基—磺鹽胺



A.〔1，1'-聯苯基〕-2-基—磺鹽胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (21)

苯中 (25 mL) 的 2-溴-苯磺醯胺 (0.7 g, 3.0 mmol) 和四個 (三苯基膦) 鉀 (0) (0.21 g, 0.18 mmol) 去氣溶液，加入 2 M 碳酸鈉溶液 (15 mL)，再加入苯硼酸 (0.44 g, 3.6 mmol) 的 95% 酒精溶液。兩相溶液回流 (8 小時，冷卻至室溫，並用水稀釋。混合液用乙酸乙酯萃取兩次，結合的有機相用鹽水清洗，乾燥 (硫酸鎂) 過濾，蒸發。對殘餘物作層析 (矽膠，2:1 己烷: 乙酸乙酯)，可得 0.25 g (36%) 的化合物 A 為黃色固體。

B. N- (6-氯-3-噻嗪基) [1,1'-聯苯基]-2-基-磺醯胺

乾二甲基甲磺胺 (4 mL) 中的化合物 A (0.30 g, 1.3 mmol) 和 3,6-二氯噻嗪，0.21 g, 1.4 mmol) 溶液，加熱至 105°C，24 小時；而後冷卻至室溫，用水稀釋 (40 mL)，並用 6 N 氫氯酸溶液酸化至 pH 4。產生的黃褐色沈澱物以過濾法收集，用水潤濕並用乙酸乙酯溶解。溶液用 2 N 碳酸鈉水溶液萃取 3 次 (3 × 50 mL)，所得萃取液用 6 N 氫氯酸水溶液酸化至 pH 4。產生的黃褐色沈澱物以過濾法收集，水潤濕，真空乾燥後可得 0.24 g 的實施例 4 為黃褐色固體，熔點 176 ~ 181°C。

分析計算 $C_{16}H_{12}N_3O_2SCl - 1.11H_2O$

計算值: C, 52.53; H, 3.92;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(22)

N, 11.49; S, 8.76;

C 9, 9.68。

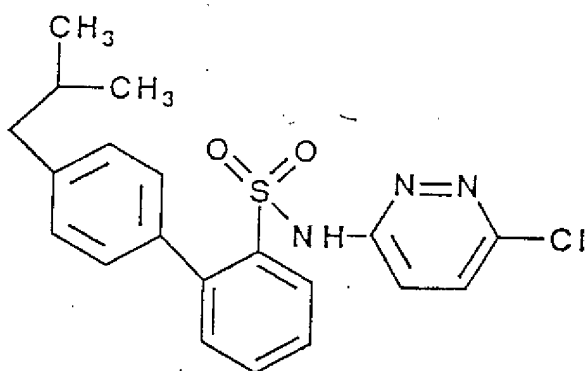
所得值: C, 52.78; H, 3.69;

N, 11.24; S, 8.70;

C 9, 9.39。

實施例 5

N - (6 - 氯 - 3 - 噻嗪基) - 4' - (2 - 甲基丙基)
[1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺胺鹽



A. 4 - (2 - 甲基丙基) - 苯硼酸

在氬存在下對 0.68 g 的鎂 (28.15 mmol)
) 轉入 50 mL 的四氫呋懸浮液, 在輕微回流維持的速
率下加入碘結晶, 以及 25 mL 四氫呋中的 4 - 溴 - 異
丁基苯 (6.0 g, 28.15 mmol) 溶液。混合液
回流 1 小時, 冷卻至室溫, 在氬存在, -78°C 下, 以
15 分鐘加至三甲基硼酸鹽 (2.93 g, 28.15
mmol) 的 50 mL 乙醚溶液中。-78°C 30 分鐘
後, 溶液溫熱至室溫, 攪拌 90 分鐘, 加入 10% 氫氯酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

水溶液 (100 mL)。10分鐘後，溶液用乙醚萃取 (3 × 100 mL)，乙醚萃取液再用 1 M 氫氧化鈉 (3 × 100 mL) 萃取之。萃取液用稀釋的氫氯酸酸化至 pH 2，再用乙醇 (3 × 100 mL) 萃取之。萃取液用水 (100 mL) 洗一次，乾燥，蒸發後可得 3.5 g 的白色固體。由乙醚/己烷中結晶可得 2.3 g (46%) 的化合物 A 為白色固體，分於兩組。熔點 134 - 135 °C。

B. N - (1, 1 - 二甲基乙基) - 4' - (2 - 甲基丙基) - 1, 1' - 聯苯基 - 2 - 磺醯胺

對 N - (1, 1 - 二甲基乙基) - 2 - 溴苯磺醯胺 (500 mg, 1.71 mmol) 的甲苯 (14 mL) 溶液，碳酸鈉 (363 mg, 3.42 mmol) 的水溶液 (7 mL)，以及化合物 A (366 mg, 2.05 mmol) 的乙醇 (7 mL) 溶液 (所有的溶劑均經氫去氣化)，加入四個 (三苯基磷) 鈣 (0) (119 mg, 0.103 mmol)。黃色混合液加熱回流 1 小時，冷卻至室溫，倒入半飽和碳酸鈉溶液 (30 mL) 中。混合液以乙酸乙酯 (2 × 50 mL) 萃取，所得的有機層乾燥 (硫酸鎂)，蒸發。層析 (矽，10% 乙酸乙酯/己烷) 後可得化合物 B 為白色固體 (503 mg, 85%)。

C. 4' - (2 - 甲基丙基) - 1, 1' - 聯苯基 - 2 - 磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

化合物 B (5 0 3 m g , 1 . 4 5 m m o l) 的冷三
氟乙酸 (5 m L) 溶液，攪拌 5 小時使回溫至室溫。將溶
劑蒸發，殘餘物通過一帶乙酸乙酯的矽柱。流出物蒸發後
可得化合物 C 為油 (3 0 6 m g , 1 0 0 %) 。

D . N - (6 - 氯 - 3 - 噻嗪基) - 4 ' - (2 - 甲基丙
基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺

對化合物 C (3 0 0 m g , 1 . 7 3 m m o l) 和 3
， 6 - 二氯噻嗪 (3 5 0 m g , 2 . 3 4 m m o l) 的乾
二甲基甲醯胺 (4 m L) 溶液，加入碳酸鉀 (7 7 0 m g
， 2 . 3 4 m m o l) 。混合液在 1 0 0 °C 下加熱 3 小時
，冷卻至室溫，用水 (7 5 m L) 稀釋，再用 6 N 氫氯酸
酸化至 p H 3 。混合液用乙酸乙酯 (3 × 5 0 m L) 萃取
，所得有機層以水及鹽水沖洗，然後乾燥 (硫酸鎂) 。殘
餘物在矽膠上用 2 : 3 乙酸乙酯 / 己烷作層析，可得
2 0 0 m g (2 9 %) 的實施例 5 為黃褐色固體。熔點
1 0 8 - 1 1 0 °C 。

分析 $C_{20}H_{20}N_3O_2SCl - 0.15 H_2O$

計算值：C，59.37；H，5.05；

N，10.38；S，7.92；

Cl，8.76。

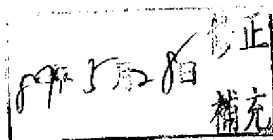
所得值：C，59.37；H，4.99；

N，10.03；S，7.94；

Cl，9.09。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



87 年 5 月呈

分析

使用製備自 A10 大型鼠胸腔主動脈平滑肌細胞(ETA)及製自大型鼠小腦(ETB)之薄膜，依照下述文獻所揭示之方法，進行受體結合分析。藉著符合一或二部位結合模式之重複性曲線，來分析競爭性結合數據。由 IC₅₀ 值計算抑制常數(K_i)。Stein, P. D.; Floyd, D. M.; Bisaha, S.; Dickey, J.; Girotra, R.; Gougoutas, J. Z.; Kozlowski, M.; Lee, V. G.; Liu, E. C. K.; Malley, M.F.; McMullen, D.; Mitchell, C.; Moreland, S.; Murugesan, N.; Serafino, R.; Webb, M. L.; Zhang, R.; Hunt, J. T., "Discovery and Structure-Activity Relationships of Sulfonamide ETA-selective Antagonists," *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 1344-1354。

數據

對於與 ETA 受體結合之抑制作用 IC₅₀ 值示於化合物名之後：

N-(6-氯-3-噻嗪基)-5-(二甲基胺)-1-萘磺醯胺，IC₅₀=0.46 μM；

N-(6-氯-5-甲基-3-噻嗪基)-5-(二甲基胺)-1-萘磺醯胺，IC₅₀=7.1 μM；

N-(6-氯-4-甲基-3-噻嗪基)-5-(二甲基胺)-1-萘磺醯胺，IC₅₀=1.6 μM；

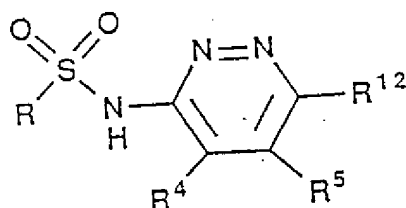
N-(6-氯-3-噻嗪基)[1,1'-聯苯基]-2-基-磺醯胺，IC₅₀=2.8 μM；及

N-(6-氯-3-噻嗪基)-4'-(2-甲基丙基)[1,1'-聯苯基]-2-基-磺醯胺，IC₅₀=0.40 μM。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

胺磺鹽內皮素拮抗劑

化學式所示之化合物：



抑制內皮素，其中：

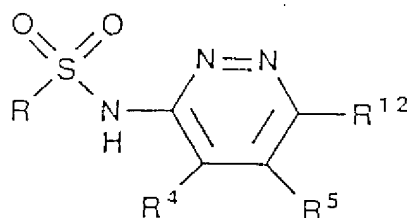
R 是苯基，萘基，或聯苯基，每一個基均可經取代。

英文發明摘要（發明之名稱： Sulfonamide endothelin antagonists

ABSTRACT

SULFONAMIDE ENDOTHELIN ANTAGONISTS

Compounds of the formula



inhibit endothelin, wherein:

R is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which may be substituted.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

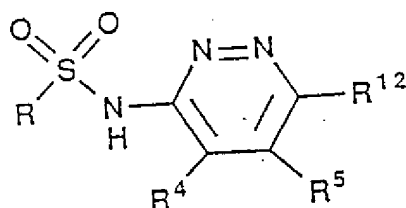
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

胺磺鹽內皮素拮抗劑

化學式所示之化合物：



抑制內皮素，其中：

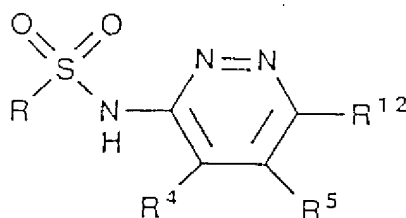
R 是苯基，萘基，或聯苯基，每一個基均可經取代。

英文發明摘要 (發明之名稱： Sulfonamide endothelin antagonists)

ABSTRACT

SULFONAMIDE ENDOTHELIN ANTAGONISTS

Compounds of the formula



Inhibit endothelin, wherein:

R is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which may be substituted.

(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 411334

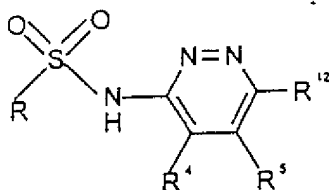
附件一：

第 83107856 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

89年1月修正

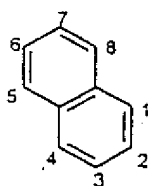
1. 一種如下式之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R 為苯基，其可經一個 -NR⁷R⁸ 所取代，其中 R⁷ 與 R⁸ 各自獨立為氫或 C₁₋₆ 烷基，或 R 為聯苯基，其可經 R¹ 取代，其中 R¹ 為 C₁₋₈ 烷基；R¹² 為鹵基；且 R⁴ 與 R⁵ 各自獨立為氫或 C₁₋₆ 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為



六、申請專利範圍 411334

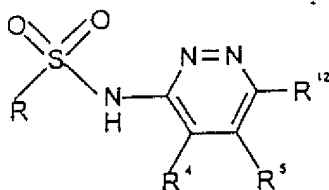
附件一：

第 83107856 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

89年1月修正

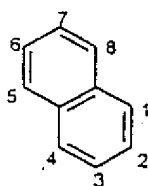
1. 一種如下式之化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

R 為苯基，其可經一個 -NR⁷R⁸ 所取代，其中 R⁷ 與 R⁸ 各自獨立為氫或 C₁₋₆ 烷基，或 R 為聯苯基，其可經 R¹ 取代，其中 R¹ 為 C₁₋₈ 烷基；R¹² 為鹵基；且 R⁴ 與 R⁵ 各自獨立為氫或 C₁₋₆ 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為



六、申請專利範圍

其與磺醯胺連接在位置 1 或 2，且取代基 $-NR^7R^8$ 可連接在位置 5 或 6。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^7 與 R^8 各自獨立為氫，甲基或甲基乙基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為苯基，其在 5 位置經 $-NR^7R^8$ 所取代。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^7 與 R^8 各自獨立為氫，甲基或甲基乙基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R 為經 R^1 取代之聯苯基。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R 為經 R^1 取代之聯苯基，且 R^1 為 4'- C_{1-8} 烷基或 4'-支鏈 C_{1-8} 烷基。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^1 為 4'- C_{1-8} 烷基。

9. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^1 為 4'-支鏈 C_{1-8} 烷基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，係選自下列中：

$N-(6-氯-3-噻嗪基)-5-(二甲基胺)-1-苯磺醯胺$ ；

$N-(6-氯-5-甲基-3-噻嗪基)-5-(二$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

甲基胺) - 1 - 苯磺醯胺;

N - (6 - 氯 - 4 - 甲基 - 3 - 噻嗪基) - 5 - (二
甲基胺) - 1 - 苯磺醯胺;

N - (6 - 氯 - 3 - 噻嗪基) [1 , 1' - 聯苯基]
- 2 - 基 - 磺醯胺; 及

N - (6 - 氯 - 3 - 噻嗪基) - 4' - (2 - 甲基丙基
) [1 , 1' - 聯苯基] - 2 - 基 - 磺醯胺。

1 1 . 一種用於治療哺乳動物體內與內皮素有關之疾
病的藥學組成物, 包含有效量之如申請專利範圍第 1 項之
化合物。

1 2 . 一種用於治療高血壓的藥學組成物, 包含有效
量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

1 3 . 一種用於治療腎的、小球的或腎小球環間膜細
胞失調的藥學組成物, 包含有效量之如申請專利範圍第 1
項之化合物。

1 4 . 一種用於治療內毒血症的藥學組成物, 包含有
效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

1 5 . 一種用於治療局部缺血的藥學組成物, 包含有
效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。