

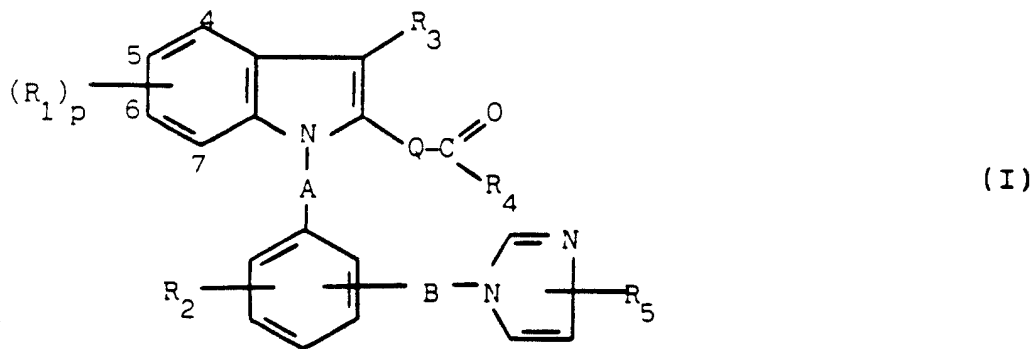
213911  
 213911

A 6  
 B 6

五、發明說明 (1)

本發明係有關新穎取代吡啶之 N-咪唑基衍生物，其製法，含有此等化合物之藥學組成物及其用做治療劑之用法。

本發明提供具有通式 (I) 之新穎化合物



式中

P 為 1 至 4 之整數；

A 為直鏈或分支 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 伸烷基鏈；

B 為直接鍵聯，直鏈或分支，不飽和或飽和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烴鏈；

Q 為直鏈或分支，飽和或不飽和 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 烴鏈，或該鏈插有一氧原子；

R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 各自獨立為氫，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷硫基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基磺基，鹵素或三鹵甲基；

R<sub>3</sub> 及 R<sub>5</sub> 各自獨立為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

R<sub>4</sub> 為 -OR<sub>6</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>) 基，其中 R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 各自獨立為氫，

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，苯基或苄基；及其藥學可接受性鹽。

本發明之範圍內也包含式 (I) 化合物之所有可能的異構物、立體異構物及其混合物，以及代謝產物及代謝母質，或生物母質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (2)

當 P 高於 1, 各  $R_1$  取代基可為相同或相異。

烷基, 烷氧基, 烷硫基及烷基磺醯基可為直鏈或分支鏈基。

$C_1-C_4$  烷基例如為甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基或三級丁基, 較好為甲基或乙基。

$C_1-C_4$  烷氧基例如為甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 異丙氧基, 丁氧基或三級丁氧基, 較好為甲氧基, 乙氧基或丙氧基。

$C_1-C_4$  烷硫基例如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基或丁硫基, 較好為甲硫基或乙硫基。

$C_1-C_4$  烷基磺醯基較好為甲基磺醯基。

鹵原子為溴, 氯或氟, 較好為溴或氯。

直鏈或分支  $C_1-C_4$  伸烷基鏈例如  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ , 或  $-CH(CH_3)-CH_2-$  特別為  $-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-$ 。

三鹵甲基例如三氯甲基或三氟甲基, 較好為三氟甲基。

直鏈或分支, 飽和或不飽和  $C_1-C_4$  烴鏈例如為選自  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$  或  $-CH=CH-$ , 特別為  $-CH_2-$ , 或  $-CH_2-CH_2-$ 。

直鏈或分支, 飽和或不飽和  $C_1-C_9$  烴鏈例如為  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ ,  $-CH=CH-$  或  $-CH=CH-CH_2-$ 。

當所述烴鏈中插有氧原子時, 所得之鏈較好為

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

213911

A 6  
B 6

### 五、發明說明 (3)

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 。

本發明化合物之藥學可接受性鹽包含與下列各酸所生成之酸加成鹽；無機酸，例如硝酸、氫氯酸、氫溴酸、硫酸、過氯酸及磷酸；或有機酸，例如乙酸，丙酸、羥基丁酸、乳酸、草酸、丙二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、扁桃酸及水楊酸；及以與下列各鹼所生成之鹽：無機鹼，例如鹼金屬，特別為鈉或鉀，鹼類；或鹼土金屬，尤其鈣或鎂鹼類；或有機鹼例如烷胺，較好為三乙胺，或鹼性天然胺基酸，較好為精胺酸。

如前述，本發明範圍內也包含式(I)化合物之藥學上可接受之生物母質(亦名原體)，換言之，具有與如上式(I)不同之化學式，但當投予人體後，可於活體內直接或間接轉成式(I)化合物之一種化合物。

本發明之較佳化合物為式(I)化合物，其中

P為1或2

A為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

B為直接鍵聯或 $-\text{CH}_2-$ ；

Q為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ；

$\text{R}_1$ 及 $\text{R}_2$ 各自獨立為氫， $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基，鹵或三氟甲基；

$\text{R}_3$ 為 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基；

$\text{R}_5$ 為氫；

$\text{R}_4$ 為 $-\text{OR}_6-$ 或 $-\text{NHR}_6$ 其中 $\text{R}_6$ 為氫或 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基；及其藥學上

可接受之鹽。

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

213911  
213911

A 6  
B 6

#### 五、發明說明 (4)

本發明之更佳化合物為式 (I) 化合物其中：

P 為 1 或 2

A 為  $-\text{CH}_2-$ ；

B 為直接鍵聯或  $-\text{CH}_2-$ ；

Q 為  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-$  或  
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ；

$\text{R}_2$  及  $\text{R}_5$  為氫；

$\text{R}_3$  為  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基；

$\text{R}_1$  為鹵素或三氟甲基；

$\text{R}_4$  為  $\text{OR}_6$  或  $\text{NHR}_6$ ，其中  $\text{R}_6$  為氫或  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基；及其藥物可接受性鹽。

較佳式 (I) 化合物之範例如下：

- 1) 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；
- 2) 5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；
- 3) 5-氟-1-[[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；
- 4) 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；
- 5) 乙基 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸乙酯；
- 6) 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

13.911  
2180

A 6  
B 6

五、發明說明 (5)

- 7) 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-吡啶-2-丙酸；
- 8) 5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-吡啶-2-丙酸；
- 9) 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-吡啶-2-丁酸；
- 10) 乙基5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-吡啶-2-丁酸乙酯；
- 11) 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-吡啶-2-丁酸；
- 12) 5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-吡啶-2-丁酸；

及其藥學上可接受之鹽。

如上編號之各化合物之結構式，依其連續編號報告於下表。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

A 6  
B 6

五、發明說明 (6)

化合物	A	B	B於苯基上之位置	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Q
1	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
2	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF, 7F	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
3	CH <sub>2</sub>	鍵	間位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
4	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
5	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OET	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
6	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
7	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -
8	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF, 7F	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -
9	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
10	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
11	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -
12	CH <sub>2</sub>	鍵	對位	SF, 7F	H	CH <sub>3</sub>	OH	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -

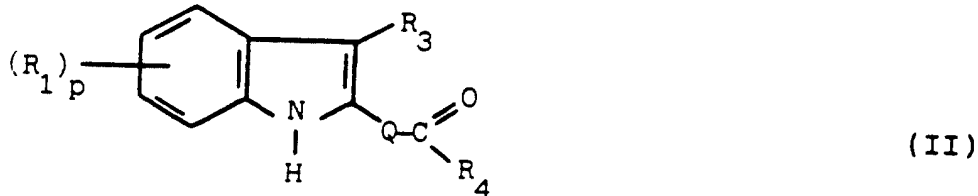
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

21394

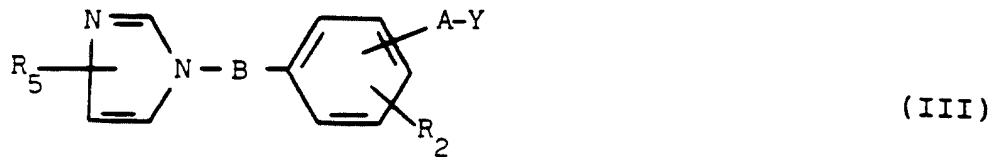
五、發明說明 (7)

本發明化合物及其鹽可由一種方法獲得，所述方法包括：

a) 令式 (II) 化合物或其鹽

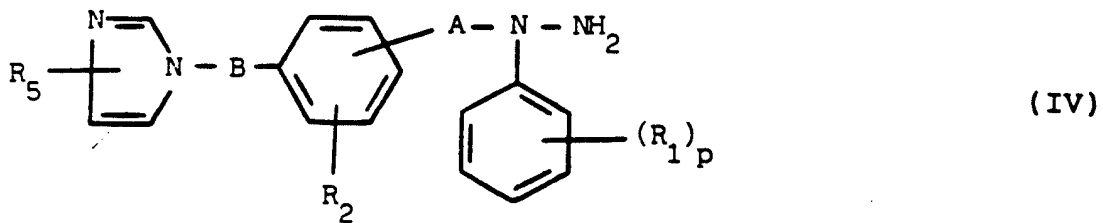


[式中 P, Q, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 定義如上]，與式 (III) 化合物反應



[式中 A, B, R<sub>2</sub> 及 R<sub>5</sub> 定義如上而 Y 為離去基]；或

b) 令式 (IV) 化合物



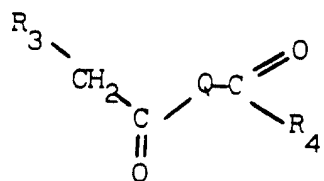
[式中 P, A, B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 及 R<sub>5</sub> 定義如上]，與式 (V) 化合物反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. . . . . 裝 . . . . . 訂 . . . . . 線 . . . . .

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

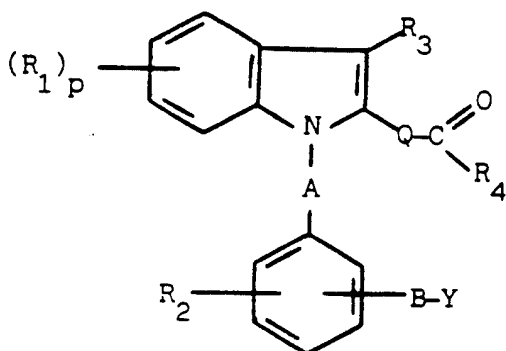
五、發明說明 (8)



(V)

[式中 Q, R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 定義如上]; 或

c) 令式 (VI) 化合物或其鹽



(VI)

[式中 P, A, B, Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 定義如上及 Y 為離去基], 與咪唑, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基咪唑或其鹽反應; 及若有所需, 將一種式 (I) 化合物轉成另一種式 (I) 化合物, 及 / 或若有所需, 將一種式 (I) 化合物轉成其鹽, 及 / 或若有所需, 將一種式 (I) 化合物轉成游離化合物, 及 / 或若有所需, 將式 (I) 化合物異構物之混合物分離成單一異構物。

式 (III) 化合物或式 (VI) 化合物內之離去基 Y, 較好為鹵素例如溴或氯, 或甲烷磺醯基或甲苯磺醯基。

式 (II) 化合物或其鹽與式 (III) 化合物之反應, 可使用強鹼如氫氧化鈉, 三級丁氧基鉀, 氫化鉀, 溴化乙基鎂或六甲基二矽胺烷鉀; 於適當有機溶劑如二甲基甲醯胺, 二甲基乙醯胺, 四氫呋喃, 甲苯, 乙酸乙酯, 苯, 或其混合物存在下, 於由約 -20°C 至約 50°C 溫度範圍之溫度進行。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (9)

式 (IV) 與式 (V) 化合物之反應之進行方式，可使用費雪氏咪唑合成反應之標準條件進行 (一種眾所周知之反應，例如說明於 "雜環族化合物"，25, parts, I, II 及 III, W. J. Honlihan, ed, Interscience, John Wiley & Sons, 紐約, 1979) 例如經由於迴流溫度，於有機溶劑如烷醇，特別甲醇、乙醇、異丙醇、苯或甲苯內作業。反應可於酸觸媒，如強無機酸，特別硫酸或氫氟酸存在下進行。

式 (VI) 化合物或其鹽與咪唑或  $C_1-C_4$  烷基咪唑之反應，可於鹼如三乙胺或較好使用過量咪唑或烷基咪唑存在下進行。

當式 (VI) 化合物或其鹽與咪唑或  $C_1-C_4$  烷基咪唑之鹽反應時，後述化合物之鹽，例如為鉀鹽或鈉鹽，而反應無需有任何其它鹼性劑共存。

反應係於適當有機溶劑如乙醇、甲醇、二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺存在下進行；或無任何溶劑共存，例如與過量咪唑或  $C_1-C_4$  烷基咪唑稠合之例，於由約  $70^\circ\text{C}$  至約  $170^\circ\text{C}$  範圍之溫度進行。當式 (VI) 化合物中，B 為直接鍵聯時，反應可於基團條件下，使用觸媒如  $\text{Cu}_2\text{Br}_2$  或 Cu 粉末進行。

若有所需，式 (I) 化合物可轉成另一種式 (I) 化合物。

此等非必要地轉換作用可藉已知方法進行。

含有酯化羧基之式 (I) 化合物可藉酸或鹼水解反應，於由室溫至約  $100^\circ\text{C}$  之範圍之溫度下進行，而轉成含游離羧基之式 (I) 化合物。

含游離羧基之式 (I) 化合物可轉成含酯化羧基之式 (I) 化

(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)

合物，轉化方式可藉由酯化，例如經由對應之醯鹵如醯氯與過量適當  $C_1-C_4$  烷醇反應進行；或利用酸性觸媒，於乾  $HCl$ ， $SOCl_2$ ，或  $BF_3$ -醯酸鹽存在下，直接酯化而進行。

含游離或酯化羧基之式 (I) 化合物可轉成含  $-CONR_6R_7$  基之式 (I) 化合物，式中  $R_6$  及  $R_7$  定義如上。如此，酯化羧基轉成對應醯胺，可藉由與氨或適當胺，於適當質子惰性溶劑如醚或苯內，使用過量胺做溶劑，於室溫至迴流範圍之溫度進行直接反應。

游離羧基轉成對應之醯胺可經由反應性衍生物中間物進行，此中間物可經分離或否。

反應性衍生物中間物可為活性醯如  $NO_2$ -苯基醯，或  $N$ -羥基丁二醯亞胺醯，醯鹵化物，較好為氯化物混合醯如乙氧羰基醯或三級-丁氧羰基醯；或藉由酸與二環己基甲二醯亞胺或羧基二咪唑反應而於原地獲得反應性中間物。遵照如肽合成業界常用之習知方式所得之反應性中間物，係於適當溶劑內與氨或適當胺反應，或與過量胺本身反應，反應溫度介於約  $-10^\circ C$  至約  $50^\circ C$  之範圍。

式 (I) 化合物之非必要的鹽化反應，及鹽轉成游離化合物，以及異構物混合物分離成單一異構物，可藉習知方法進行。

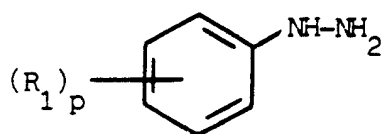
舉例言之，幾何異構物如順式及反式異構物之分離可藉由從適當溶劑內進行分段結晶，或藉層析如柱式層析或高效液相層析進行。

式 (II) 化合物之獲得方式係藉由令式 (V II) 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

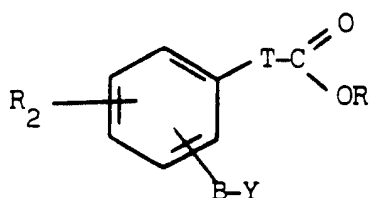
## 五、發明說明 (11)



(VII)

[式中  $R_1$  及  $P$  定義如上] 與如上定義之式 (V) 化合物，使用如前述之費雪氏吡啶合成反應之標準條件反應而進行。

式 (III) 化合物之獲得方式可藉由令式 (VIII) 化合物



(VIII)

[式中  $B$  及  $Y$  定義如上， $T$  為直接鍵聯或直鏈或分支  $C_1 - C_3$  伸烷基鏈及  $R$  為低級，如  $C_1 - C_4$  烷基]，與咪唑， $C_1 - C_4$  烷基咪唑或其鹽反應而進行。

該反應之進行可於鹼，例如三乙胺，或較好使用過量咪唑或  $C_1 - C_4$  烷基咪唑存在下，於適當有機溶劑如乙醇、甲醇、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺內；或無任何溶劑存在下，例如與過量咪唑或  $C_1 - C_2$  烷基咪唑稠合之例，於由約  $70^\circ\text{C}$  至約  $165^\circ\text{C}$  範圍之溫度進行。

若有所需，於前述反應中可額外使用觸媒如  $\text{CuBr}$  或  $\text{Cu}$ 。

如此所得之含咪唑基之酯，可藉尋常眾所周知之方法轉成式 (III) 化合物，例如藉由以  $\text{LiAlH}_4$  還原，及以  $\text{SOCl}_2$ ， $\text{SOBr}_2$ ，或  $\text{PCl}_5$  鹵化如此所得之醇類。

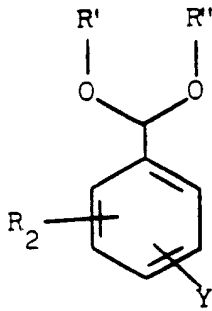
另外式 (III) 化合物，其中  $B$  為直接鍵聯及  $A$  為  $-\text{CH}_2-$  者，

(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)

可藉由下述方式獲得，令式 (IX) 化合物

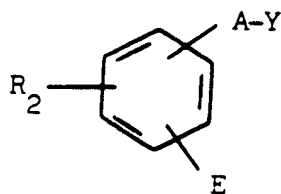


(IX)

[式中 R<sub>2</sub> 及 Y 定義如上，及其中 R' 及 R'' 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或共同結合生成 1,3-二氧伍圓環或 1,3-二氧陸圓環] 與咪唑，C-C<sub>4</sub> 烷基咪唑或較好與其鈉或鉀鹽，於觸媒如 Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> 或 Cu 粉末存在下，使用適當有機溶劑，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或二甲氧基乙烷，於由約 100°C 至約 200°C 範圍之溫度下進行。如此所得之取代苯甲醛縮酮可遵照眾所周知之方法轉成式 (III) 化合物，例如於酸性條件下水解縮醛基，使用 NaBH<sub>4</sub> 或 LiAlH<sub>4</sub> 還原醛，及使用 SOCl<sub>2</sub> 或 SOBr<sub>2</sub> 進行鹵化反應。

式 (IV) 化合物可遵照苯基肼進行 N 烷基化反應之方法，使用式 (III) 化合物做烷基化劑而得。

式 VI 化合物可經由令式 (II) 化合物與式 (X) 化合物反應而得



(X)

(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)

[式中 E 為如上所定義之 Y，或為 B-Y 基之化學母質，其中 B 及 Y 定義如上]，如此分別獲得式 (VI) 化合物，其中 B 為直接鍵聯者；或藉業界眾所周知之方法將 B-Y 基中之化學母質轉化後，獲得其中 B 為 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烴鏈之式 (VI) 化合物。

B-Y 基之化學母質，例如為業界眾所周知之縮酮基或酯基。

式 (V)，(VII)，(VIII)，(IX) 及 (X) 化合物為已知化合物，或可藉有機化學界眾所周知之程序獲得。

當於依本發明之中間化合物中存在有會干擾本文所述之各反應之基時，此等基可於反應進行前保護之，然後於反應結束後依據已知方法，例如肽化學界所用之方法脫去保護。

藥理學

血栓烷 (TxA<sub>2</sub>) 為一種花生四烯酸之代謝衍生物，此種衍生物可凝集血小板，及擴大其對各種其它凝集劑之反應。

此外，TxA<sub>2</sub> 可使血管、支氣管及氣管平滑肌細胞及腎小球環間膜細胞收縮。

因此，TxA<sub>2</sub> 涉及多種病理狀態，例如：心臟血管疾病 (心肌梗塞及心絞痛)，腦血管疾病 (中風、一過性缺血性發作及偏頭痛)，週邊血管疾病 (微血管病變)，腎臟疾病 (腎小球硬化症，狼瘡性腎炎，糖尿病性腎病) 及呼吸道疾病 (支氣管收縮及氣喘)，及更常見地，涉及動脈粥瘤硬化。

TxA<sub>2</sub> 經由佔有受器，即 TxA<sub>2</sub> 受器，而對血小板及平滑肌細胞發揮作用。TxA<sub>2</sub> 之作用可被具有 TxA<sub>2</sub> 受器拮抗性質之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

213919

A 6  
B 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (14)

化學劑拮抗及/或被可抑制與  $TxA_2$  合成有關之酶之化學劑，拮抗，與  $TxA_2$  合成有關之酶特別為  $TxA_2$  合成酶，此種酶可催化由環形內過氧化物前列腺素  $G_2$  及前列腺素  $H_2$  生成  $TxA_2$ ，而未影響其它前列腺素之合成。

可藉由拮抗  $TxA_2$  及/或抑制  $TxA_2$ -合成酶而抑制  $TxA_2$  活性之化學劑，被預期在治療前述各疾病及其它  $TxA_2$  相關病情上具有治療價值。

具有此等活性之本發明化合物相信可有效用於治療由於  $TxA_2$  之合成增強所導致之疾病狀態，例如前述者。

方法

本發明化合物之代表性族群之功效，就其於試管試驗中對正常大鼠全血中  $TxB_2$  合成之抑制度，及於結合檢定法中對經洗滌之人血小板之  $TxA_2$  拮抗作用而進行評估，且與已知化合物比較。

$TxB_2$  合成抑制作用

處於輕淺醚麻醉下之正常 Spraque Dawley 大鼠 (查理士河義大利)，由其腹腔主動脈抽血。血液立刻分成 0.5ml 數份，且分配入各含一定濃度試驗化合物或參考化合物之玻璃試管內。

然後，令樣品於 37°C 凝固 1 小時，以 3000rpm 離心 10 分鐘及收集血清，並於檢定使用前貯存於 -20°C。 $TxB_2$  標度係藉 RIA 依據前述程序 (Thromb. Res. 17, 3/4, 317, 1980) 使用高度靈敏的抗體進行測定。

[ $^3H$ ]-SQ29,548 與經洗滌之人血小板結合之置換作用

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (15)

得自兩性健康自願者之血液(自願者至少10日未使用任何藥物)收集於1/10體積之含吲哚美沙辛(indomethacin)( $28 \mu\text{M}$ )之酸性檸檬酸鹽葡萄糖內。且以 $200 \times g$ 離心20分鐘所得之富血小板之血漿(PRP),經洗滌二次( $1000 \times g$ 歷10分鐘)。然後血小板再度懸浮於Tyrode-Hepes緩衝液(pH7.4)內,至終濃度為 $5-10 \times 10^{-8}$ 細胞/ $\text{mL}$ ,及於 $25^\circ\text{C}$ 以 $[^3\text{H}]\text{-SQ 29,548}$ ( $5\text{nM}$ )共同培育0-60分鐘。置換實驗中,加入不等濃度( $10^{-9}$ - $10^{-4}\text{M}$ )之競爭性配位體,及於 $25^\circ\text{C}$ 培育30分鐘。於 $50 \mu\text{M}$  U46619存在下測定非特異性結合,總結合中約有5%為 $[^3\text{H}]\text{-SQ 29,548}$ 。培育後,各試管內加入 $4\text{mL}$ 冰冷TRIS-HCl緩衝液( $10\text{mM}$ , pH7.4),及反應混合物立即藉由抽取通過瓦特曼GF/C玻璃過濾錠過濾,過濾錠以冰冷TRIS-HCl( $4\text{mL}$ )洗二次,及藉Packard  $\beta$ -計數器計數放射活度。

藉電腦化非線性曲線配合使用配位體計畫分析結合資料,及以 $\text{IC}_{50}$ 表示。

表1中,示例地將使用本發明代表性化合物(內碼FCE 27005及FCE 27093)用於結合試驗(經洗滌的人血小板)所得結果,與使用參考標準化合物BM 13505及MB 13177所得結果  
(Naun-yn-Schmideberg's Arch.Pharmacol. 1986, 332 (Suppl.)  
Abst. 144 S.R. 36; Cardiovasc.Drug Rev. 1988, 6:20-34).  
比較。

此等結果顯示化合物FCE 27005及FCE 27093對受器之親

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

五、發明說明 (16)

和力比化合物 BM 13505及 BM 13177更高。

表 1

<sup>3</sup>H SQ 29548

結合置換作用

(經洗淨的人血小板)

IC<sub>50</sub> (M) (n=3)

BM 13505	1.2 x 10 <sup>-7</sup>
BM 13177	7.3x10 <sup>-6</sup>
FCE 27005	3.29 x 10 <sup>-8</sup>
FCE 27093	1.19 x 10 <sup>-8</sup>

表 2, 例示內碼為 FCE 27093之本發明化合物對正常大鼠中之Tx<sub>B</sub><sub>2</sub>合成之抑制結果, 且與參考標準品 dazoxiben及 ASA所得之結果比較; 計算值範圍報告於括弧內。

表 2-於試管試驗中對正常大鼠之Tx<sub>B</sub><sub>2</sub>合成之影響。

資料係以 IC 50 (M)及 p = 0.95之範圍表示

(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)

化合物	IC <sub>50</sub> (M) (全血)	範圍
FCE 27093	1.19 x 10 <sup>-6</sup>	(0.59-3.66 x 10 <sup>-6</sup> )
Dazoxiben	1.2 x 10 <sup>-6</sup>	(0.7-1.9 x 10 <sup>-6</sup> )
ASA	3.1 x 10 <sup>-5</sup>	(2.6-3.8 x 10 <sup>-5</sup> )

上表 1 及 2 中內碼 FCE 27005 代表 5-氟 -1-[[4-(1H-咪唑 -1-基) 苯基] 甲基] -3-甲基 -1H-吡啶 -2-丙酸，內碼 FCE 27093 代表 5-氟 -1-[[4-(1H-咪唑 -1-基) 苯基] 甲基] -3-甲基 -1H-吡啶 -2-丁酸及 ASA 代表乙醯基水楊酸。

基於業界現況，由於本發明化合物用於血小板既為 TxA<sub>2</sub> 合成酶抑制劑又為 PGH<sub>2</sub>/TxA<sub>2</sub> 拮抗劑，例如於 J. Clin. Invest. 80, 1435 (1987) 及 Adv. Prostaglandins. Thromboxanes, Leukotrienes Res. Vol. 17 (1987) p. 49 所報告者，此等化合物特別適合用於治療由於 TxA<sub>2</sub> 合成增強所導致之疾病狀態，例如前述各疾病。

於腎衰竭之治療中，本發明化合物特別可與血管升壓素轉化酶抑制劑 (ACEI) 共同使用，包括各別使用及隨後一起投藥。本發明化合物也可用於哺乳動物體，用來預防或治

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

213919

## 五、發明說明 (18)

療環孢靈 A 所誘生之腎炎。

本發明化合物也可與血栓溶解劑 (例如 tPA, 鏈激酶, 原尿激酶) 合併使用, 俾減少血栓療法中後者所需之劑量, 以降低血管再度阻塞及可能出血的發生率。

本發明化合物之另一用途為於經皮穿管腔血管成形術後預防及 / 或治療血管再度縮窄。

本發明化合物之毒性可忽略, 因此可安全地用於治療中。禁食歷 9 小時之小鼠及大鼠, 經口單一投予漸增劑量之本發明化合物, 然後圈養及正常餵食。

處理後第七日, 評估定向急性毒性 (LD<sub>50</sub>)。

鑑於本發明化合物具有高活度, 因此, 可安全地用於醫藥上, 用於不同的臨床症候群治療計畫必須調整配合病理類別, 同時如尋常一般考慮投藥途徑, 化合物之投藥形式及相關個人之年齡、體重及情況。通常對所有需要此等化合物之病情使用口服途徑。偏好使用靜脈注射或輸注供治療急性病理狀態。

用於維持療法以經口或非經腸道例如肌肉途徑為佳。

適合經口投予成人之本發明化合物, 例如 5-氟 - [[4-(1H-咪唑 - 1-基) 苯基] 甲基] - 3-甲基 - 1H-吡啶 - 2-丙酸之劑量水平, 每劑可於約 50 mg 至約 500 mg 之範圍, 每日投予 1 至 3 次。

當然, 此等用法用量可經調整而提供最佳治療反應。

含有本發明化合物與藥學上可接受之載劑或稀釋劑之藥學組成物之性質將依期望的投藥途徑而定。組成物可以習

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (19)

知方式與常用成分一起調製。舉例言之，本發明化合物可以水性或油性溶液劑或懸浮液劑，錠劑，丸劑，明膠膠囊劑，糖漿劑，滴劑或栓劑劑型投藥。

供口服投藥使用，含本發明化合物之藥學組成物較好為錠劑，丸劑或明膠膠囊劑，其中含有活性物質連同稀釋劑例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素；潤滑劑例如氧化矽、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣及/或聚乙二醇；或者組成物中也可含有粘合劑例如澱粉、明膠、甲基纖維素，羧甲基纖維素，阿拉伯膠，西黃蓍膠、聚乙烯吡咯啶酮；崩散劑例如澱粉、藻蛋白酸、藻蛋白酸鹽、澱粉羥基乙酸鈉；發泡混合物；染料；增甜劑；經潤劑如卵磷脂、聚山梨酸酯，月桂基硫酸酯；以及通常含有藥物調配劑使用之無毒無藥理活性物質。該等藥物製劑可以已知方式製備，例如利用混合、造粒、打錠、加糖衣或加膜衣等方法。口服投藥用之液體分散劑例如可為糖漿劑、乳液劑及懸浮液劑。

糖漿劑例如可含蔗糖或蔗糖與甘油及/或甘露糖醇及/或山梨糖醇作載劑。

懸浮液劑及乳液劑例如可含有天然膠，瓊脂，藻蛋白酸鈉、果膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素、聚乙烯醇做載劑。

肌肉注射用之懸浮液劑或溶液劑可含有活性化合物連同藥物可接受性載劑例如無水、橄欖油、油酸乙酯、二醇類例如丙二醇，以及若有所需可含適量利多卡因

(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)

(lidocaine)鹽酸。

供靜脈注射或輸注用之溶液劑可含有例如無水做載劑，或較好溶液劑可呈無等張鹽水溶液劑型式。

栓劑可含活性化合物連同藥物可接受性載劑，例如可可脂，聚乙二醇，聚氧乙撐聚山梨糖醇，脂肪酸酯界面活性劑或卵磷脂。

下列各實施例供示例說明本發明但絕非限制其範圍。

實施例 I

5-氟-1-[ [4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸。

198mg 5-氟-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸於20ml乾DMF之溶液於0℃冷卻及以155mg 55%NaHCO<sub>3</sub>處理。反應混合物於0℃攪拌60分鐘，然後於氮下於0℃分成數份加入307mg 1-[4-(氟-甲基)苯基]-1H-咪唑鹽酸。於室溫攪拌16小時後將混合物倒入水中且以二氯甲烷洗滌。水溶液以稀HCl中和及以二氯甲烷抽取。有機層以硫酸鈉乾燥及蒸發至乾。殘渣以丙酮溶混，經過濾及乾燥獲得35mg之標題化合物(m.p. 222℃)。

N.M.R (DMSO-d<sub>6</sub>)

p.p.m: 2.20(3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.37(2H, m, CH<sub>2</sub>-COOH),  
2.95(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 5.47(2H, s, NCH<sub>2</sub>),  
6.80-7.65(9H, m, 苯 H 及 N-CH=CH-N),  
8.16 (1H, s N=CH-N).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (21)

以類似方式可製備下列各化合物：

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；m.p. 192°C。

N.M.R (DMSO-d6)

p.p.m: 2.17(3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.33(2H, m, CH<sub>2</sub>-COOH),  
2.90(2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 5.10(2H, s, CH<sub>2</sub> 咪唑),  
5.39(2H, s, NCH<sub>2</sub>),  
6.75-7.30(9H, m, 苯 H 及 N-CH=CH-N),  
7.68 (1H, s N=CH-N).

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丁酸；m.p. 192-193°C。

N.M.R (DMSO-d6)

p.p.m: 1.7 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 2.20 (3H, s, CH<sub>3</sub>),  
2.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>-COOH), 2.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>COOH),  
2.74 (2H, m, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH), 5.45 (2H, s, NCH<sub>2</sub>),  
6.70-7.7 (9H, m, 苯 H 及 N-CH=CH-N),  
8.11 (1H, s N=CH-N).

5-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；

5-氟-1-[[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；

5-溴-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (22)

-1H-吡啶-2-丙酸；

5-溴-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha$ ,  $\alpha$ , 3-三  
甲基-1H-吡啶-2-丙酸；

5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  
3-三甲基-1H-吡啶-2-丙酸；

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha$ ,  $\alpha$ , 3-三  
甲基-1H-吡啶-2-丁酸；

5-氯-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha$ ,  $\alpha$ , 3-三  
甲基-1H-吡啶-2-丁酸；

5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  
3-三甲基-1H-吡啶-2-丁酸；

如上使用之5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-丙酸可如下述製備：

5-氟-3-1H-甲基-吡啶-2-丙酸異丙酯(0.42g), 1N氫氧化  
鈉(6.3ml)及甲醇(20ml)之混合物於室溫攪拌4小時。反  
應混合物倒入水中, 以二氯甲烷洗滌, 以1N HCl酸化且  
以二氯甲烷抽取。有機層經乾燥及蒸發, 獲得0.36g 5-氟  
-3-甲基-1H-吡啶-2-丙酸。

如上使用之5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-丙酸異丙酯可如下  
述製備：

1-(4-氟苯基)胍鹽酸(1.03g), 4-氯代-己酸乙酯(1.0g)  
, 2-丙醇(25ml)及H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>之混合物於氮下迴流9小時。冷  
卻後混合物倒入NaHCO<sub>3</sub>水溶液內, 以AcOEt抽取及蒸發至  
乾而得1.45g 5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-丙酸異丙酯。

如上使用之1-[4-(氯甲基)苯基]-1H-咪唑鹽酸可如下述  
而製備：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

## 五、發明說明 (23)

於 4-(1-咪唑基)苯甲醛 (2.5g) 於甲醇 (20ml) 之溶液內，加入 1.5g  $\text{NaBH}_4$ 。

於室溫攪拌 3 小時，混合物倒入水中及以二撐氧甲烷抽取。有機相經乾燥及蒸發至乾而得 2.0g 4-(1-咪唑基)-苄醇。

另外，4-(1-咪唑基)-苄醇可藉由使用  $\text{LiAlH}_4$  還原 4-(1-咪唑基)苯甲酸乙酯而得。

如此所得之 4-(1-咪唑基)-苄醇溶解於二乙醚內，藉冒泡通入氣態  $\text{HCl}$  而轉成對應之鹽酸鹽。過濾獲得 2.4g 鹽，此鹽懸浮於 30ml 苯內及以 0.8ml  $\text{SOCl}_2$  處理且迴流 3 小時。混合物蒸發至乾，以乙醚攪取及過濾而得 2.6g 1-[4-(氯甲基)苯基]-1H-咪唑鹽酸。m.p. 176-178°C。

如上使用之 4-(1-咪唑基)苯甲醛可如下述製備：7.36g 對-溴苯甲醛於迴流下以乙二醇於苯處理而得對應之縮醛。8.51g 之縮醛加入 5.12g 咪唑鈉鹽於 100ml DMF 之溶液內，然後加入 3.63g Cu 粉末及將混合物迴流 6 小時，然後經冷卻及倒入稀氯酸與碎冰中。混合物於 50°C 溫熱 1 小時，經冷卻及以二氯甲烷洗滌，以  $\text{NaHCO}_3$  中和，以二氯甲烷抽取，經乾燥及蒸發至乾而得 2.5g 4-(1-咪唑基)苯甲醛。

令 4-溴苯甲酸乙酯與咪唑於基團條件下，使用  $\text{CuBr}$  做觸媒進行反應，而以良好產率獲得 4-(1-咪唑基)苯甲酸乙酯。

實施例 2

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸乙酯。

氯化氫於絕對乙醇 (50ml) 之溶液內加入 5-氟-1-[[4-(1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (24)

H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸(0.5g)。反應混合物於60℃加熱3小時，然後經於減壓下蒸發至乾。殘渣以乙醚溶混及過濾，獲得0.45g標題化合物。

以類似方式可製備下述化合物：

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丁酸乙酯。

實施例 3

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙醯胺。

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸(1.0g)於DMF(10ml)之懸浮液使用SOCl<sub>2</sub>(0.5g)處理經冷卻後，將氣態NH<sub>3</sub>通過反應混合物經歷6小時。過濾去除銨鹽及將醚加入溶液內。如此所得之沉澱經過濾出及乾燥而得0.8g標題化合物。

實施例 4

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸。

1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-1-(4-氟苯基)胍鹽酸(1.7g)，4-氯代-己酸乙酯(0.85g)及2-丙醇(100ml)之混合物於氮下迴流9小時。冷卻後，反應混合物蒸發至乾。所得殘渣經由矽膠柱純化，使用二氯甲烷甲醇(95/5)溶離而得0.7g 5-氟-9-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸乙酯與5-氟-9-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸異丙酯之混合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

213911

A 6  
B 6

## 五、發明說明 (25)

乙酯與異丙酯之混合物中添加甲醇(30ml), 水(30ml)及氫氧化鉀(0.5g)。所得混合物迴流6小時。

冷卻後減壓蒸發去除甲醇及所得水溶液以HCl溶液中和及以乙酸酸化。

過濾出所生成之固體, 以水洗滌及乾燥而得0.4g標題化合物, m.p. 222°C。

如上使用之1-[(4-1H-咪唑-1-基)苄基]-1-(4-氟苯基)胍鹽酸係如下述製備:

1-(4-氟苯基)胍鹽酸(3.3g), 1-[4-(氟甲基)苯基]-1H-咪唑鹽酸(3.1g), 三乙胺(6.6ml)及甲苯(200ml)之混合物於氮下迴流13小時。冷卻後將混合物過濾及將溶液蒸發至乾。殘渣經由矽膠柱純化, 使用二氯甲烷/甲醇(100/5)溶離而得2.0g 1-[(4-1H-咪唑-1-基)苄基]-1-(4-氟苯基)胍鹽酸, ms: m/e 282(M<sup>+</sup>), 158, 157。

實施例 5

錠劑各重150mg及其中含有50mg活性物質, 可如下述製造:

組成 (10,000錠)

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苄基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸。

乳酸	710g
玉米澱粉	237.5g
滑石粉	37.5g
硬脂酸鎂	15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (26)

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸，乳酸及半量玉米澱粉經混合；然後將混合物加壓通過0.5mm網孔之篩。玉米澱粉(18mg)懸浮於溫水(180ml)內。所得糊用來將粉末造粒。顆粒經乾燥，於篩目尺寸為1.4mm之篩上縮小尺寸，然後加入其餘數量之澱粉、滑石及硬脂酸鎂，小心混合及使用8mm直徑之衝頭加工成錠。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

2139!!

修正 82.8.18  
本 年 月 日  
補充

公 告 本

申請日期	81.4.16
案 號	81102997
類 別	C07D 40/10 . A61K 31/415 // (C07D 40/10, 209:00, 233:00)

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 專利 說明 書		
一、發明名稱	中 文	吲哚衍生物
	英 文	INDOLE DERIVATIVES
二、發明人	姓 名	(1) 保羅·柯齊 (COZZI, Paolo) (2) 安東尼歐·彼蘭 (PILLAN, Antonio) (3) 莫里齊歐·普利希 (PULICI, Maurizio) (4) 帕特里夏·沙瓦廷 (SALVATI, Patricia) (5) 安杰洛·D·沃爾皮 (VOLPI, Angelo Daniele)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利
	住、居所	(1) 義大利米蘭市札尼拉街48/5號 (via Zanella 48/5, 20133 Milan, Italy) (2) 義大利米蘭市米拉尼街1號 (Via Milani 1, 20133 Mialn, Italy) (3) 義大利(米蘭)格里紫哥市 (via Giovanni Pascoli 1, 20056 Grezzago (Milan), Italy) (4) 義大利(米蘭)亞勒斯市瓦爾拉街16號 (via Valera 16, 20020 Arese(Milan), Italy) (5) 義大利(米蘭)科納里多市 (via Cascina Croce 204, 20010 Cornaredo (Milan), Italy)
三、申請人	姓 名 (名稱)	法密塔利亞·卡羅艾巴公司 (FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L.)
	籍 貫 (國籍)	義 大 利
	住、居所 (事務所)	義大利米蘭市卡羅·安普那堤街24號 (Via Carlo Imbonati 24, 20159 Milan, Italy)
	代表人 姓 名	維多利諾·費拉奧 (FERRARIO, Vittorino)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

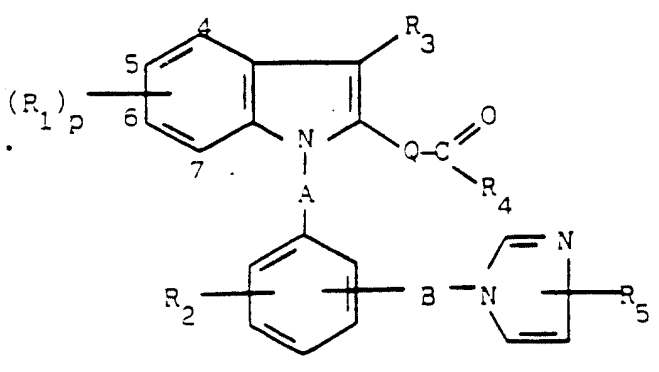
213911

修正 82.8.18  
 本 年 月 日  
 補充

A5  
 B5

四、中文發明摘要(發明之名稱： 吲哚 衍生物 )

本發明提供如通式(I)之吲哚衍生物



式中

P為 1至 4之 整數；

A為 直鏈 或 分支 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 伸 烷基 鏈；

B為 直接 鏈 聯， 直鏈 或 分支， 不飽 和 或 飽 和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 煙 鏈；

Q為 直鏈 或 分支， 飽 和 或 不飽 和 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 煙 鏈， 或 該 鏈 插 有 一 氫 原 子；

R<sub>1</sub>及 R<sub>2</sub>各 自 獨 立 為 氫， C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷 基， C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷 氧 基， C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷 硫 基， C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷 基 磺 醯 基， 鹵 素 或 三 鹵 甲 基；

R<sub>3</sub>及 R<sub>5</sub>各 自 獨 立 為 氫 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷 基；

R<sub>4</sub>為 -OR<sub>6</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>) 基， 其 中 R<sub>6</sub>及 R<sub>7</sub>各 自 獨 立 為 氫，

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷 基， 苯 基 或 苄 基； 或 其 藥 學 可 接 受 性 鹽； 此 等 化 合 物 可 用 於 治 療 由 於 TxA<sub>2</sub>之 合 成 增 強 導 致 之 疾 病 狀 態。

附註：本案已向 英 國(地區) 申請專利，申請日期：1991-4-24案號：9108811.2

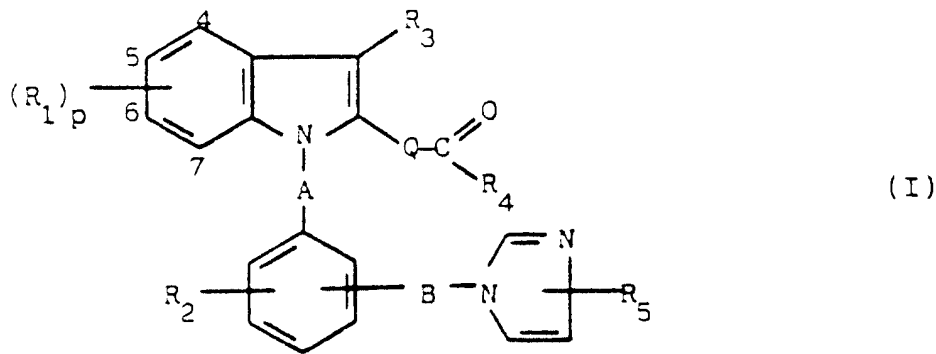
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝  
 訂  
 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1. 一種如通式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，



式中

p 為 1 至 4 之整數；

A 為直鏈或分支 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 伸烷基鏈；

B 為直接鍵聯，直鏈或分支，不飽和或飽和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烴鏈；

Q 為直鏈或分支，飽和或不飽和 C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> 烴鏈，或該鏈插有一  
氧原子；

R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 各自獨立為氫，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
烷硫基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基磺基，鹵素或三鹵甲基；

R<sub>3</sub> 及 R<sub>5</sub> 各自獨立為氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

R<sub>4</sub> 為 -OR<sub>6</sub> 或 -N(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>) 基，其中 R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 各自獨立為氫，

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，苯基或苄基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其藥學上可接  
受之鹽，其中

p 為 1 或 2

A 為 -CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

213911

A7  
B7  
C7  
D7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

六、申請專利範圍

B為直接鍵聯或  $-\text{CH}_2-$ ；

Q為  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ，  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ；

$R_1$ 及 $R_2$ 各自獨立為氫， $C_1-C_4$ 烷基，鹵素或三氟甲基；

$R_3$ 為 $C_1-C_4$ 烷基；

$R_5$ 為氫；

$R_4$ 為 $-\text{OR}_6-$ 或 $-\text{NHR}_6$ ，其中 $R_6$ 為氫或 $C_1-C_4$ 烷基。

3. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其中：

p為1或2

A為 $-\text{CH}_2-$ ；

B為直接鍵聯或 $-\text{CH}_2-$ ；

Q為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ； $-\text{CH}=\text{CH}-$  或  
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ；

$R_2$ 及 $R_5$ 各為氫，

$R_3$ 為 $C_1-C_4$ 烷基；

$R_1$ 為鹵素或三氟甲基；

$R_4$ 為 $\text{OR}_6$ 或 $\text{NHR}_6$ ，其中 $R_6$ 為氫或 $C_1-C_4$ 烷基。

4. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其係選自下列任一者：

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-吡啶-2-丙酸；

5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-吡啶-2-丙酸；

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝  
訂  
線

## 六、申請專利範圍

5-氟-1-[[3-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)甲基]苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸；

乙基 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙酸乙酯；

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丙醯胺；

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-咪唑-2-丙酸；

5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-咪唑-2-丙酸；

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丁酸；

乙基 5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]-3-甲基-1H-咪唑-2-丁酸乙酯；

5-氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-咪唑-2-丁酸；

5,7-二氟-1-[[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲基]- $\alpha, \alpha, 3$ -三甲基-1H-咪唑-2-丁酸；

及其藥學上可接受之鹽。

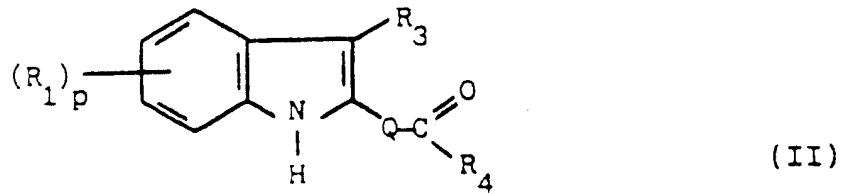
5. 一種製備如申請專利範圍第(I)項所定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽之方法，該方法包括：

a) 令式(II)化合物或其鹽：

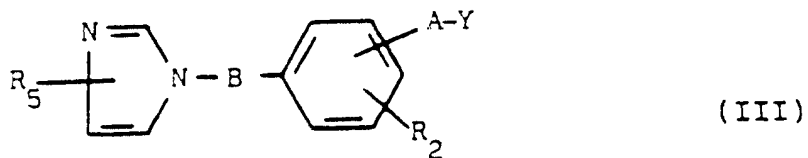
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

六、申請專利範圍

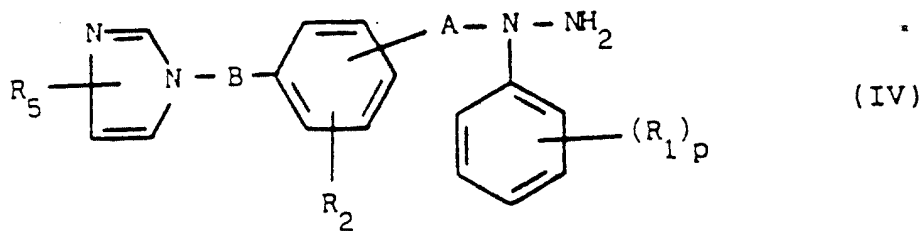


[式中 p, Q, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 定義如申請專利範圍第 1 項], 與式 (III) 化合物反應

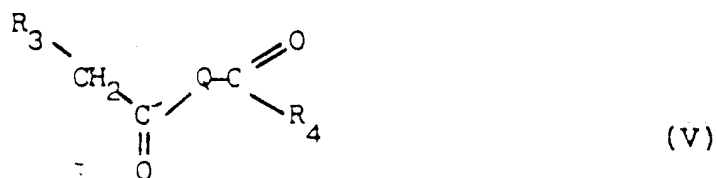


[式中 A, B, R<sub>2</sub> 及 R<sub>5</sub> 定義如申請專利範圍第 1 項而 Y 為離去基]; 或

b) 令式 (IV) 化合物



[式中 p, A, B, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 及 R<sub>5</sub> 定義如申請專利範圍第 1 項], 與式 (V) 化合物反應



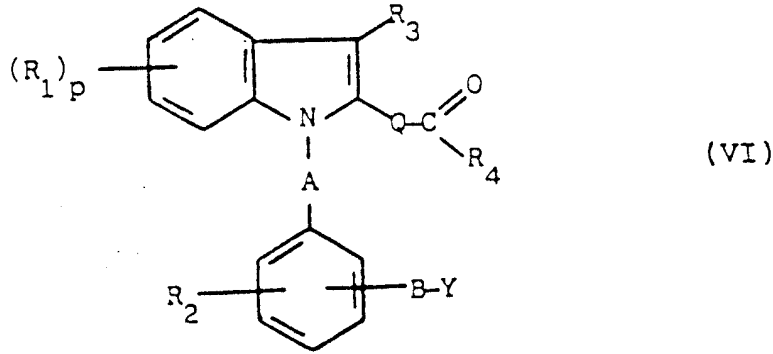
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

[式中 Q, R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 定義如申請專利範圍第 1 項]; 或

c) 令式 (VI) 化合物或其鹽



[式中 p, A, B, Q, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 定義如申請專利範圍第 1 項及 Y 為離去基], 與咪唑, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基咪唑或其鹽反應; 及若有所需, 將一種式 (I) 化合物轉變成另一種式 (I) 化合物, 及 / 或若有所需, 將一種式 (I) 化合物轉變成其鹽, 及 / 或若有所需, 將一種式 (I) 化合物之鹽轉變成游離化合物, 及 / 或若有所需, 將式 (I) 化合物異構物之混合物分離成單一異構物。

6. 一種用於治療由於 TxA<sub>2</sub> 合成作用增強所導致之疾病之藥學組成物, 其中包括適當載劑及 / 或稀釋劑以及作為活性主要成分之如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽。

7. 如申請專利範圍第 1 項所定義之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽, 其係用於治療由於 TxA<sub>2</sub> 合成作用增強所導致之疾病。

8. 一種如申請專利範圍第 6 項之藥學組成物, 其係用於治療心臟血管疾病, 腦血管疾病, 周邊血管疾病, 腎臟疾病, 呼吸道疾病或動脈粥瘤硬化。