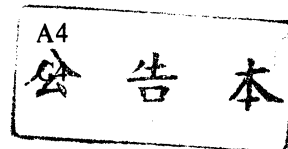


申請日期	87.2.13
案 號	87100763
類 別	C07D 233/54, 241/60, 249/60



(以上各欄由本局填註) A61K 31/33

發 明 專 利 說 明 書		593283
一、發明 名稱	中 文	含聯苯磺醯基取代之五員雜環，其製法、其作為藥劑或診斷劑之用途及含它之藥劑
	英 文	Five-membered heterocycles having biphenylsulfonyl substitution, process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic, and medicament comprising them
二、發明 創作人	姓 名	1. 齊 漢 溫 Heinz-Werner Kleemann 2. 賴 安 青 Hans Jochen Lang 3. 施 強 特 Jan-Robert Schwark 4. 魏 安 迪 Andreas Weichert 5. 費 沙 賓 Sabine Faber 6. 蔣 漢 威 Hans-Willi Jansen
	國 籍	1. - 6. 皆為德國
三、申請人	住、居所	1. 德國畢斯城曼特街29號 MainstraBe 29, 65474 Bischofsheim, Germany 2. 德國后漢城路迪路7號 Rudesheimer StraBe 7, 65719 Hofheim, Germany 3. 德國法蘭克福城若利路63號 LoreleistraBe 63, 65929 Frankfurt, Germany 4. 法國伊白城南利路21號 Leipziger StraBe 21, 63329 Egelsbach Germany 5. 德國伊斯城因克班路38號 Im Exboden 38, 65510 Idstein, Germany 6. 德國尼登城笛特路25號 Distelweg 25, 65527 Niedernhausen, Germany : of
	代 表 人 姓 名	漢斯·勞恩(Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高(Dr. Ulrich Tergau)

裝

訂

線

A6
B6

德國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , ☒有 ☐無主張優先權

西曆1997年1月22日	19702045.3
西曆1997年7月22日	19731328.0
西曆1997年9月22日	19741636.5

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

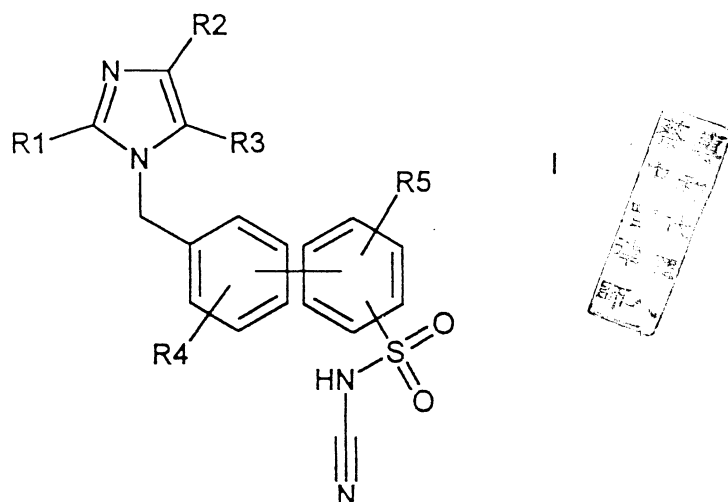
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

~2-2~

五、發明說明(1)

本發明係關於式I之化合物



其中的符號具有下列之定義：

R1 為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基或-C_aH_{2a}-苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、甲基、甲氧基、羥基及NR(8)R(9)的1-3個取代基取代；

R(8)及R(9)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

a 為0、1或2；

或

R1 為-C_bH_{2b}-(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及NR(10)R(11)的1-3個取代基取代；

五、發明說明 (ㄣ)

R(10)及R(11)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

b 為0、1或2；

或

R1 為-C_dH_{2d}-(C₃-C₇)環烷基；

d 為0、1或2；

R2及R3

彼此獨立地為氫、F、Cl、Br、I、CF₃、-C≡N、-NO₂、CH₂OR17、CO-R6或O-R7；

R17 為氫或含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基；

R6 為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基、OR30或苯基；

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、甲基、甲氧基、羥基及NR(31)R(32)的1-3個取代基取代；

R(31)及R(32)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

R30 為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基；

R7 為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基、苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、甲基、甲氧基、羥基及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

NR(12)R(13)的1-3個取代基取代；

R(12)及R(13)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

或

R7 為(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
I、CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及

NR(14)R(15)的1-3個取代基取代；

R(14)及R(15)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

或

R2及R3

彼此獨立地為含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子
之烷基、含3、4、5、6或7個碳原子之環烷基或-

C_gH_{2g}-苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及NR(18)R(19)的
1-3個取代基取代；

R(18)及R(19)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

g 為0、1或2；

或

R2及R3

彼此獨立地為-C₁H₂₁-(C₁-C₉)雜芳基，

五、發明說明(4)

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、
CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及NR(20)R(21)的
1-3個取代基取代；

R(20)及R(21)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

l 為0、1或2；

或

R2及R3

彼此獨立地為SO_n-R22，

n 為0、1或2；

R22 為含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷
基、含3、4、5、6或7個碳原子之環烷基或-
C_sH_{2s}-苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
I、CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(34)R(35)的1-3個取代基取代；

R(34)及R(35)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

s 為0、1或2；

R4及R5

彼此獨立地為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳
原子之烷基、F、Cl、Br、I、CF₃、-C≡N、-
NO₂、SO_p-R16、CO-R23或O-R24；

p 為0、1或2；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

R16 為含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、甲基、甲氧基、羥基及

NR(26)R(27)的1-3個取代基取代；

R(26)及R(27)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

R23 為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基或OR25，

R25 為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基；

R24 為氫、含1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、甲基、甲氧基、羥基及

NR(28)R(29)的1-3個取代基取代；

R(28)及R(29)

彼此獨立地為H或(C₁-C₄)烷基；

及其藥學上可耐受之鹽類。

較佳的式I化合物為彼等其中：

R1 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或-C_aH_{2a}-苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、

CF₃、甲基、甲氧基、羥基及NR(8)R(9)的1-

五、發明說明(6)

2個取代基取代；

R(8)及R(9)

彼此獨立地為H或甲基；

a 為0或1；

或

R1 為(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及NR(10)R(11)的
1個取代基取代；

R(10)及R(11)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R1 為-C_dH_{2d}-(C₃-C₇)環烷基；

d 為0或1；

R2及R3

彼此獨立地為氫、F、Cl、Br、CF₃、-C≡N、-
NO₂、CH₂OR17、CO-R6或O-R7；

R17 為氫或含1、2、3或4個碳原子之烷基；

R6 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基、
OR30或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(31)R(32)的1-2個取代基取代；

R(31)及R(32)

彼此獨立地為H或甲基；

五、發明說明(7)

R30 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基；

R7 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(12)R(13)的1-2個取代基取代；
R(12)及R(13)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R7 為(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及
NR(14)R(15)的1個取代基取代；
R(14)及R(15)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R2及R3

彼此獨立地為含1、2、3或4個碳原子之烷基、含
3、4、5、6或7個碳原子之環烷基或-C₆H_{2g}-苯基，
其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及NR(18)R(19)的
1-2個取代基取代；
R(18)及R(19)

彼此獨立地為H或甲基；

五、發明說明(8)

g 為0或1；

或

R2及R3

彼此獨立地為(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及NR(20)R(21)的
1個取代基取代；

R(20)及R(21)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R2及R3

彼此獨立地為SO_n-R22，

n 為0、1或2；

R22 為含1、2、3或4個碳原子之烷基、含3、4、

5、6或7個碳原子之環烷基或-C_sH_{2s}-苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及

NR(34)R(35)的1-2個取代基取代；

R(34)及R(35)

彼此獨立地為H或甲基；

s 為0或1；

R4及R5

彼此獨立地為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基、

F、Cl、Br、CF₃、-C≡N、-NO₂、SO_p-R16、CO-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

R23 或 O-R24 ;

p 為 0、1 或 2 ;

R16 為含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或苯基，
其為未經取代或被選自包括 F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(26)R(27) 的 1-2 個取代基取代；
R(26) 及 R(27)

彼此獨立地為 H 或甲基；

R23 為氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或
OR25，

R25 為氫或含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷
基；

R24 為氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或苯
基，

其為未經取代或被選自包括 F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(28)R(29) 的 1-2 個取代基取代；
R(28) 及 R(29)

彼此獨立地為 H 或甲基；

及其藥學上可耐受之鹽類。

特別較佳的式 I 化合物為彼等其中：

R1 為氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或苯基，
其為未經取代或被選自包括 F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及 NR(8)R(9) 的 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

個取代基取代；

R(8)及R(9)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R1 為(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及NR(10)R(11)的
1個取代基取代；

R(10)及R(11)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R1 為(C₃-C₇)環烷基；

R2及R3

彼此獨立地為氫、F、Cl、Br、CF₃、-C≡N、-
NO₂、CO-R6或O-R7；

R6 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基、
OR30或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(31)R(32)的1個取代基取代；

R(31)及R(32)

彼此獨立地為H或甲基；

R30 為氫、含1、2或3個碳原子之烷基；

R7 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(//)

基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(12)R(13)的1個取代基取代；
R(12)及R(13)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R7 為(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及
NR(14)R(15)的1個取代基取代；
R(14)及R(15)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R2及R3

彼此獨立地為含1、2、3或4個碳原子之烷基、含
3、4、5、6或7個碳原子之環烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及NR(18)R(19)的
1個取代基取代；
R(18)及R(19)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R2及R3

彼此獨立地為(C₁-C₉)雜芳基，

五、發明說明 (ノ)

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、CH₃、甲氧基、羥基及NR(20)R(21)的
1個取代基取代；

R(20)及R(21)

彼此獨立地為H或甲基；

或

R2及R3

彼此獨立地為SO_n-R22，

n 為0或2；

R22 為含1、2、3或4個碳原子之烷基、含3、4、
5、6或7個碳原子之環烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及
NR(34)R(35)的1-2個取代基取代；

R(34)及R(35)

彼此獨立地為H或甲基；

R4及R5

彼此獨立地為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基、
F、Cl、CF₃、-C≡N、-NO₂、SO_p-R16、CO-R23
或O-R24；

p 為0或2；

R23 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或
OR25，

R25 為氫或含1、2或3個碳原子之烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(13)

R24 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及

NR(28)R(29)的1個取代基取代；

R(28)及R(29)

彼此獨立地為H或甲基；

R16 為含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、羥基及

NR(26)R(27)的1個取代基取代；

R(26)及R(27)

彼此獨立地為H或甲基；

及其藥學上可耐受之鹽類。

非常特別較佳的式I化合物為彼等其中：

R1 為含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、甲
基及甲氧基的1個取代基取代；

或

R1 為(C₁-C₉)雜芳基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、
CH₃及甲氧基的1個取代基取代；

或

R1 為(C₃-C₇)環烷基；

五、發明說明(/4)

R2及R3

彼此獨立地為氫、F、Cl、CF₃、-C≡N、CO-R6或O-R7；

R6 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基、OR30或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、甲基及甲氧基的1個取代基取代；

R30 為氫、甲基或乙基；

R7 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、甲基及甲氧基的1個取代基取代；

或

R7 為(C₁-C₉)雜芳基，
其為未經取代或被選自包括F、Cl、Br、CF₃、CH₃及甲氧基的1個取代基取代；

或

R2及R3

彼此獨立地為含1、2、3或4個碳原子之烷基、含3、4、5、6或7個碳原子之環烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、甲基及甲氧基的1個取代基取代；

或

R2及R3

彼此獨立地為(C₁-C₉)雜芳基，

五、發明說明 (15)

其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、CH₃及甲氧基的1個取代基取代；

或

R2及R3

彼此獨立地為SO_n-R22，

n 為0或2；

R22 為含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，
其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、甲基及甲氧基的1-2個取代基取代；

R4及R5

彼此獨立地為氫、甲基、F、Cl、CF₃、-C≡N、SO₂-R16、CO-R23或O-R24；

R16 為含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，
其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、甲基及甲氧基的1個取代基取代；

R23 為氫、甲基或OR25，

R25 為氫、甲基或乙基；

R24 為氫、含1、2、3或4個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被選自包括F、Cl、CF₃、甲基及甲氧基的1個取代基取代；

及其藥學上可耐受之鹽類。

此外，較佳的式I化合物為彼等其中基團R1、R21、

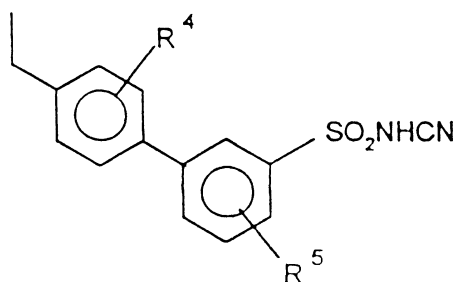
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

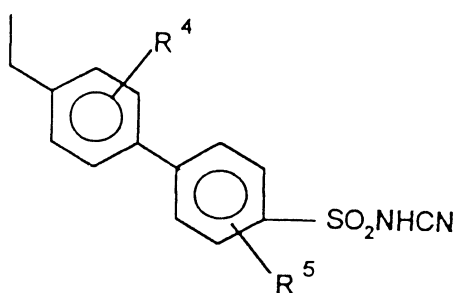
訂

五、發明說明 (16)

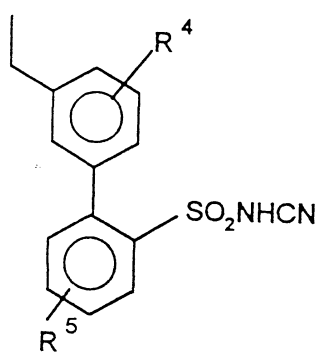
R3、R4及R5相同於上述之定義且聯苯基取代基的連結如同式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig或Ih所示：



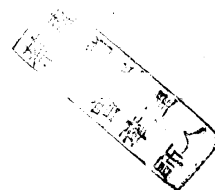
Ia,



Ib,



Ic,



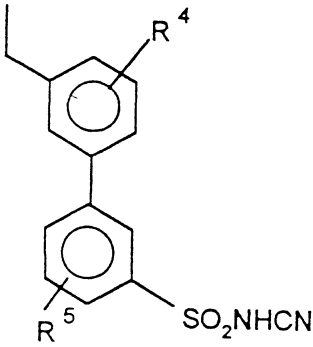
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

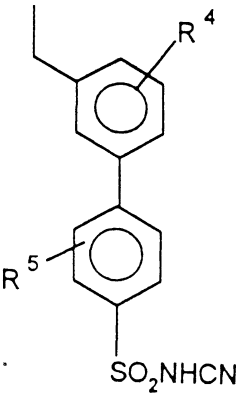
訂

A7
B7

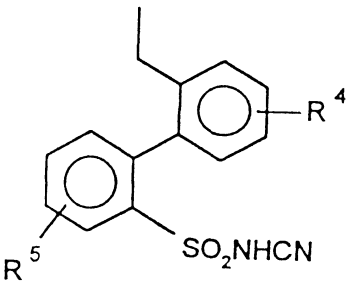
五、發明說明 (17)



Id,



Ie,



If,

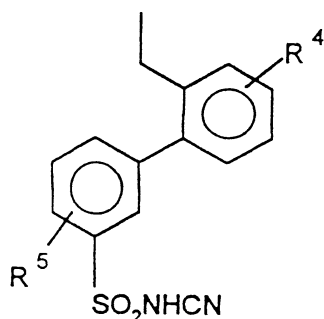
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

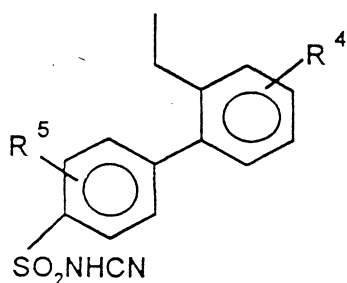
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(18)



Ig,



Ih,

及其藥學上可耐受之鹽類。

此外，較佳的式I化合物為彼等其中基團R1、R21、R3、R4及R5相同於上述之定義，其中R4及R5不同時為氫。

烷基可為直鏈或枝鏈。

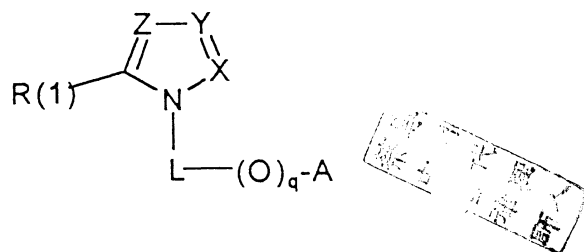
環烷基也被理解為係指經烷基取代之環。

(C₁-C₉)雜芳基被理解為係指衍生自苯基或萘基的特定基團，其中一或多個CH基被N取代及/或其中至少兩個相鄰的CH基被S、NH或O取代(形成5-員芳族環)，此外，二環基團(例如吡啶基)縮合部位的一或同時兩個原子也可為氮原子。

五、發明說明 (20)

其中的基團相同於上述之定義，且其係得知自 J. Med. Chem. 1995, 38, 2357 或用類似的方法製備，此反應是在不會與溴化氰反應之偶極非質子溶劑中進行，例如乙腈、DMA、TMU 或 NMP，並使用不是非常親核性的強輔助性鹼例如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 ，合適的反應溫度為從 $0^\circ C$ 至使用溶劑之沸點；較宜從 $60^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 。

本發明還關於使用下式之化合物



其中：

a) X、Y 及 Z 可相同或不同且為 N 或 CR(102)；

b) R(1) 為

1. (C_1-C_{10}) 烷基，2. (C_3-C_{10}) 烯基，3. (C_3-C_{10}) 炔基，4. $-OR(103)$ ，5. (C_3-C_8) 環烷基，6. (C_4-C_{10}) 環烷基烷基，7. (C_5-C_{10}) 環烷基烯基，8. (C_5-C_{10}) 環烷基炔基，9. $-(CH_2)_m-B-(CH_2)_n-R(104)$ ，10. - 苄基，11. 如 b) 1.、2.、3. 或 9. 定義之基團，其經 $CO_2R(103)$ 單取代，12. 如 b) 1.、2.、3. 或 9. 定義之基團，其中 1 至全部的氫原子被氟取代，或 13. 如 b) 10. 定義之基團，其在苯基上經 1 或 2 個相同或不不同的包括鹵素、 (C_1-C_4) 烷氧基及硝基的基團取代，

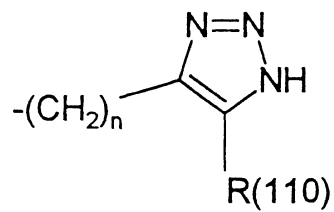
五、發明說明(2)

c) R(102)為

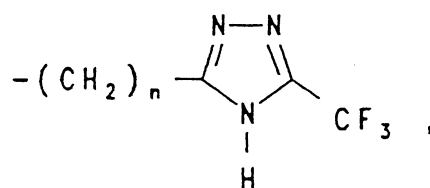
1. 氫, 2. 鹵素, 3. 硝基, 4. C_vF_{2v+1} , 5. 五
氟苯基, 6. 氰基, 7. $-O-R(106)$, 8. 苯基, 9.
苯基(C_1-C_3)烷基, 10. (C_1-C_{10})烷基, 11.
(C_3-C_{10})烯基, 12. 苯基(C_2-C_6)烯基, 13. 1-
咪唑基(CH_2)_m-, 14. 1,2,3-三唑基(CH_2)_n-,
15. 四唑基(CH_2)_m-, 16. $-(CH_2)_{o-1}-$
 $CHR(107)-OR(105)$, 17. $-(CH_2)_o-O-CO-$
 $R(103)$, 18. $-(CH_2)_o-S-R(106)$, $-S(O)_r-$
 $R(119)$, 20. $-CH=CH-(CH_2)_m-CHR(103)-$
 $OR(106)$, 21. $-CH=CH-(CH_2)_m-CO-$
 $R(108)$, 22. $-CO-R(108)$, 23. $-CH=CH-$
 $(CH_2)_m-O-CO-R(107)$, 24. $-(CH_2)_m-$
 $CH(CH_3)-CO-R(108)$, 25. $-(CH_2)_o-CO-$
 $R(108)$, 26. $-(CH_2)_o-O-[C=W]-NH-$
 $R(109)$, 27. $-(CH_2)_o-NR(107)-[C=W]-$
 $OR(109)$, 28. $-(CH_2)_o-NR(107)-CO-$
 $NHR(109)$, 29. $-(CH_2)_o-NR(107)-$
 $SO_2R(109)$, 30. $-(CH_2)_o-NR(107)-[C=W]-$
 $R(109)$, 31. $-(CH_2)_nF$, 32. $-(CH_2)_n-O-$
 NO_2 , 33. CH_2-N_3 , 34. $-(CH_2)_n-NO_2$, 35. $-$
 $CH=N-NR(105)R(107)$, 36. 酞醯亞胺基
(CH_2)_n-,

五、發明說明 (2)

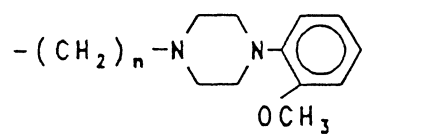
37.



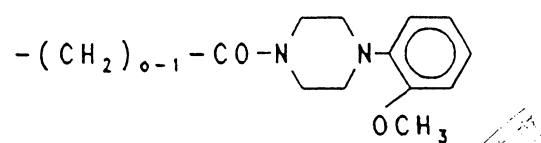
38.



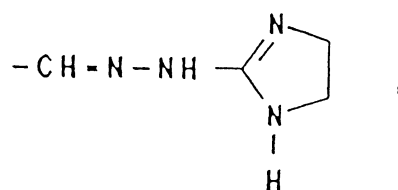
39.



40.

41. 苯基-SO₂-NH-N=CH-

42.



五、發明說明(23)

43. $-(CH_2)_n-SO_2-NR(107)-CS-NR(106)-R(109)$, 44. $-(CH_2)_n-SO_2-NR(107)-CO-NR(106)R(109)$, 45. $-(CH_2)_0-SO_2R(109)$, 46. 如c) 8.或9. 定義之基團, 其在苯基上經1或2個相同或不相同的包括鹵素、羥基、甲氧基、三氟甲基、 $CO_2R(103)$ 及苯基的基團取代, 47. 如c) 10.、11.或19. 定義之基團, 其中1至全部的氫原子被氟取代, 48. 如c) 14. 定義之基團, 其經1或2個相同或不相同的包括甲氧基羰基及 (C_1-C_4) 烷基的基團取代, 49. $-(CH_2)_n-SO_2-NR(107)-CO-R(106)$, 50. $(CH_2)_n-SO_2-NR(107)CS-R(106)$,

d) R(103)為

1. 氫, 2. (C_1-C_8) 烷基, 3. (C_3-C_8) 環烷基, 4. 苯基, 5. 苄基, 6. 如d) 2. 定義之基團, 其中1至全部的氫原子被氟取代;

e) R(104)為

1. 氫, 2. (C_1-C_6) 烷基, 3. (C_3-C_8) 環烷基, 4. (C_2-C_4) 烯基或5. (C_2-C_4) 炔基;

f) R(105)為

1. 氫, 2. (C_1-C_6) 烷基, 3. (C_3-C_8) 環烷基, 4. 苯基或5. 苄基;

g) R(106)及R(107)為

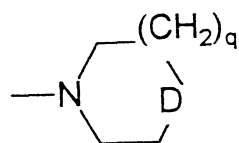
相同或不同之1. 氫, 2. (C_1-C_6) 烷基, 其為未經取代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

或被選自包括(C₁-C₆)烷氧基的1-3個取代基取代，(C₁-C₆)烷氧基部份可被選自包括羥基、(C₁-C₆)烷氧基、胺基、單(C₁-C₆)烷胺基、二(C₁-C₆)烷胺基、(C₂-C₁₀)烯基、(C₁-C₆)烷氧羰基胺基、(C₆-C₁₂)芳基(C₁-C₄)烷氧羰基胺基、(C₆-C₁₀)芳基、(C₆-C₁₀)芳基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₉)雜芳基、羧基及(C₁-C₄)烷氧羰基的1-3個取代基取代；3. (C₃-C₈)環烷基，其中環烷基部份為未經取代或被選自包括(C₁-C₄)烷基及(C₂-C₄)烯基的1-3個取代基取代；4. (C₃-C₈)環烷基(C₁-C₃)烷基；5. (C₆-C₁₂)芳基，較宜為苯基；6. (C₆-C₁₀)芳基(C₁-C₄)烷基；7. (C₁-C₉)雜芳基，其可部份或完全被氫化；8. 如g) 5.、6.、7.、9.、15.、16.、17.、19.、20.或21. 定義之基團，被選自包括鹵素、羥基、(C₁-C₄)烷基、甲氧基、硝基、氰基、CO₂R(103)、三氟甲基、NR(111)R(112)及



的1或2個相同或不同的取代基取代；9. (C₁-C₉)雜芳基(C₁-C₃)烷基，其中雜芳基部份可部份或完全被氫化；10. (C₁-C₆)烷基，其中1至全部的H原子被氟取代；11. (C₂-C₁₀)烯基、(C₂-C₁₀)烯基或(C₂-C₁₀)

五、發明說明(25)

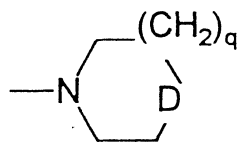
烷二烯基；12. (C₃-C₈)環烯基；13. (C₃-C₈)環烯基(C₁-C₃)烷基；14. 二或三環(C₄-C₁₀)環烯基(C₁-C₄)烷基，其也可被1-3個(C₁-C₄)烷基取代；15. (C₆-C₁₀)芳基(C₁-C₄)烷基；16. (C₆-C₁₀)芳基(C₃-C₆)烯基；17. (C₁-C₉)雜芳基(C₃-C₆)烯基；18. (C₃-C₆)炔基；19. (C₆-C₁₀)芳基(C₃-C₆)炔基；20. (C₁-C₉)雜芳基(C₃-C₆)炔基；21. R(106)及R(109)一起與含彼等之氮原子為一個雜芳基，其也可部份或完全被氫化；

h)R(107)為

1. 氫，2. (C₁-C₆)烷基，3. (C₃-C₈)環烷基，4. (C₆-C₁₀)芳基(C₁-C₆)烷基，較宜為苄基，5. 苯基或6. (C₁-C₉)雜芳基；

i)R(108)為

1. 氫，2. (C₁-C₆)烷基，3. (C₃-C₈)環烷基，4. 苯基-(CH₂)_q，5. OR(106)，6. NR(111)R(112)或7.



j)R(110)為

氰基、硝基或CO₂R(107)；

五、發明說明(26)

k)R(111)及R(112)為

相同或不同之1. 氫, 2. (C₁-C₄)烷基, 3. 苯基, 4.

苄基, 或5. α-甲基苄基;

l)D為NR(113)、O或CH₂;

m)R(113)為

氫、(C₁-C₄)烷基或苯基;

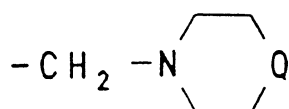
n)A為聯苯基,

其為未經取代或被選自包括R(114)或R(115)的1-4個相同或不同的取代基取代, 較宜被1至2個取代基取代;

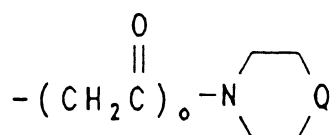
o)R(114)為

1. 鹵素, 2. 亞硝基, 3. 硝基, 4. 胺基, 5. 氰基, 6. 羥基, 7. (C₁-C₆)烷基, 8. (C₁-C₄)烷醯基, 9. (C₁-C₄)烷醯氧基, 10. CO₂R(103), 11. 甲基磺醯胺基, 12. 三氟甲基磺醯胺基, 13. -CO-NH-OR(109), 14. -SO₂-NR(106)R(107), 15. -CH₂-OR(107), (C₁-C₉)雜芳基(CH₂)_q-, 較宜為1-四唑基, 17. (C₇-C₁₃)芳醯基,

18.



19.



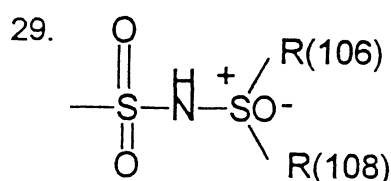
五、發明說明(27)

或

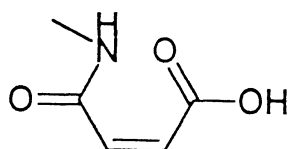
20. (C₆-C₁₂)芳基；

p)R(115)為

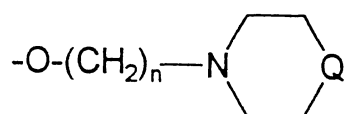
1. 氫, 2. (C₁-C₆)烷基, 3. (C₃-C₈)環烷基, 4. (C₆-C₁₂)芳基, 5. (C₇-C₁₃)芳醯基, 6. (C₁-C₄)烷氧基,
7. (C₁-C₄)烷醯氧基, 8. (C₁-C₉)雜芳基, 9.
- CO₂R(103), 10. 鹵素, 11. 氰基, 12. 硝基, 13.
- NR(106)R(107), 14. 羥基, 15. -CO-NH-
- CHR(105)-CO₂R(103), 16. 磺基, 17. -
- SO₃R(103), 18. -SO₂-NR(107)-CO-
- NR(106)R(109)或-SO₂-NR(107)-CS-
- NR(106)R(109), 19. -NR(107)-CO-NR(106)-
- SO₂-CH₂-R(105), 20. -C(CF₃)₂OH, 21. 磷酸氧
- 基, 22. -PO₃H₂, 23. -NH-PO(OH)₂, 24. -
- S(O)_rR(106), 25. -CO-NR(106)R(109), 27. -
- CR(120)(OH)-PO(OH)₂, 28. 如o) 20.定義之基
- 團,



30.



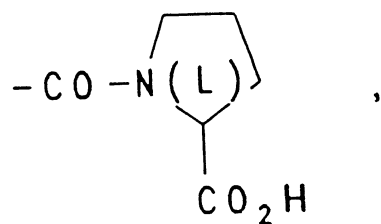
31.



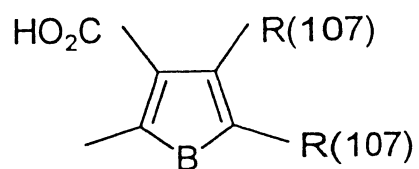
五、發明說明 (28)

32. 5-四唑基-NH-CO-, 33. -CO-NH-NH-SO₂-CF₃,

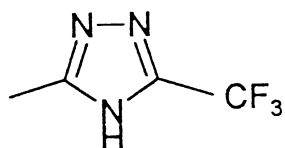
34.



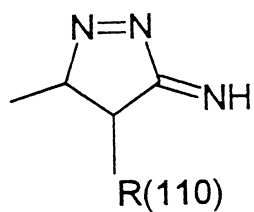
35.



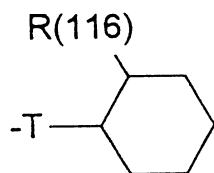
36.



37.

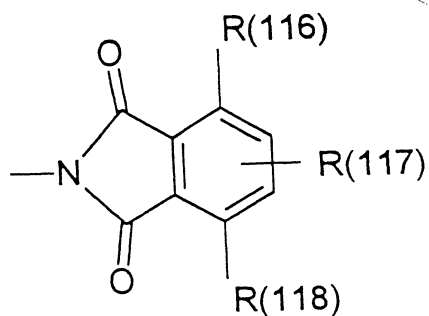


38.



五、發明說明 (29)

39.



40. $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}(119)$, 41. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}(106)$ 或 42. 在 p) 4. 定義之基團，被選自包括鹵素、氰基、硝基、 $\text{NR}(106)\text{R}(107)$ 及羥基的 1 或 2 個相同或不同的取代基取代，43. $\text{R}(115)$ 及 $\text{R}(114)$ 一起為 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ，44. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}(106)$ ，45. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}(106)\text{R}(109)$ ，46. $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}(106)$ ；

q) B 為 O、 $\text{NR}(107)$ 或 S；

r) W 為 O 或 S；

s) L 為 (C_1-C_3) 烷二基；

t) $\text{R}(116)$ 為

$\text{CO}_2\text{R}(103)$ 或 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}(103)$ ；

u) $\text{R}(117)$ 為

氫、鹵素、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；

v) $\text{R}(118)$ 為

氫、 (C_1-C_4) 烷基或苯基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明(30)

w) R(119)為

1. (C_1-C_6)烷基, 2. (C_3-C_8)環烷基, 3. 苯基, 4. 苄基或5. 在w) 1. 定義之基團, 其中1至全部的H原子被氟取代;

x) T為

1. 一個單鍵, 2. $-CO-$, 3. $-CH_2-$, 4. $-O-$, 5. $-S-$, 6. $-NR(121)-$, 7. $-CO-NR(121)$, 8. $-NR(121)-CO-$, 9. $-O-CH_2-$, 10. $-CH_2-O-$, 11. $-S-CH_2-$, 12. $-CH_2-S-$, 13. $-NH-CR(120)-R(122)$, 14. $-NR(121)-SO_2-$, 15. $SO_2-NR(121)-$, 16. $-CR(120)R(122)-NH$, 17. $-CH=CH-$, 18. $-CF=CF-$, 19. $CH=CF-$, 20. $CF=CH-$, 21. $-CH_2-CH_2-$, 22. $-CF_2-CF_2-$, 23. $-CH[OR(103)]-$, 24. $-CH(OCOR(105))-$, 25. $-C[N=R(123)]-$ 或26. $-[R(124)O]-C-[OR(125)]-$;

y) R(120)及R(122)為

相同或不同的氫、(C_1-C_5)烷基、苯基、烯丙基或苄基;

z) R(121)為

氫、(C_1-C_6)烷基、苄基或烯丙基;

a') R(123)為

1. $NR(120)R(121)$, 2. 脲基, 3. 硫脲基, 4. 甲苯-4-磺醯基或5. 苯磺醯胺基;

b') R(124)及R(125)為

相同或不同的(C_1-C_4)烷基或一起為 $-(CH_2)_q-$;

五、發明說明(3/)

c') Q為CH₂、NH、O或S；

d') m為1、2、3、4或5；

e') n為1、2、3、4或5；

f') o為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10；

g') q為0或1；

h') r為0、1或2；

i') v為1、2、3、4、5或6；

及其藥理上可耐受之鹽類製造藥劑供治療或預防絕血情形造成之疾病，以及製造藥劑供治療受傷的呼吸驅動。

此外，本發明還關於使用式I化合物製造藥劑，供治療或預防絕血情形造成之疾病；

及使用式I化合物製造藥劑，供治療或預防心肌梗塞；

及使用式I化合物製造藥劑，供治療或預防心絞痛；

及使用式I化合物製造藥劑，供治療或預防心臟的絕血情形；

及使用式I化合物製造藥劑，供治療或預防末梢及中樞神經系統之絕血情形及中風；

及使用式I化合物製造藥劑，供治療或預防末梢器官及肢體之絕血情形；

及使用式I化合物製造藥劑，供治療休克狀態；

及使用式I化合物製造藥劑，供外科手術及器官移植使用；

及使用式I化合物製造藥劑，供外科度量的移植體之防腐及儲存；

五、發明說明 (32)

及使用式I化合物製造藥劑，供治療其中細胞增殖為主要或次要原因之疾病；且因此其可用於製造抗動脈硬化劑或一種組成物供對抗糖尿病末期之併發症、癌症徵候群、纖維變性徵候群例如肺纖維化、肝纖維化或腎纖維化，或前列腺增殖；

及使用式I化合物製造藥劑，供治療受傷的呼吸驅動；以及一種藥劑其中含有效劑量之式I化合物。

類似於根據本發明式I化合物之化合物揭示在美國專利5,482,957及5,604,251，但是其中不含根據本發明一定存在之磺醯胺基氰側鏈，咪唑衍生物作為血管緊張素II拮抗劑也揭示在WO 9523792、WO 9523791、US 5391732、EP-A 648763，此外在US 5281614中的三唑衍生物及在WO 9220662及J. Med. Chem. (1994), 37 (17), 2808-2824中的三唑啉酮衍生物也揭示為血管緊張素II受體拮抗劑，已知的化合物為AT1副型的血管緊張素II受體拮抗劑，其活性不存在或只有少量存在於根據本發明之式I化合物中。

根據本發明之式I化合物顯示非常優良的抗心律不整性質，此點對於例如治療在缺氧症候情形下發生的疾病很重要，由於其藥理性質，化合物I非常適於作為抗心律不整的藥劑，其具有保護心臟的成份可供預防及治療梗塞與供治療心絞痛，其也可預防性地抑制或大幅降低在引發局部缺血造成的傷害之病理心理過程，尤其是在引發缺血性造成的心節律不整症。因為彼等對病理缺氧及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

缺血情形有保護活性，由於抑制細胞和 Na^+ 相關的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換機理或鈉/碳酸氫鹽同向轉運體，根據本發明之式I化合物可作為藥劑使用，供治療由於缺血或由此引發的主要或次要疾病所造成的全部急性或慢性傷害。經由減低或預防化學性引發的傷害，此化合物適合作為藥劑使用，在急性或慢性供氧不足時保護器官，例如在血栓形成、血管痙攣、動脈硬化、或在手術介入(例如在腎或肝器官移植，本化合物在此可同時保護捐贈者在移植前或移植過程中的器官，保護移植後的器官，例如處理過程中或將其儲存在生理溶液時，以及移植至受體時)或急性腎衰竭。式I化合物也是一種重要的藥劑，當進行例如在心臟以及在末梢血管之血管成形手術時，具有保護活性。由於其對於缺血性造成的傷害具有保護活性，本化合物也適於作為藥劑供治療神經系統的缺血症，尤其是中樞神經系統，在此彼等適於供治療例如中風或腦水腫，而且，根據本發明之式I化合物同樣地適於供治療不同形式的休克，舉例而言例如過敏性、心臟性、血容積過少性及細菌性休克。

而且，根據本發明之式I化合物對於細胞增殖還有獨特的強烈抑制活性，例如纖維織母細胞增殖及血管平滑肌細胞之增殖，因此式I化合物適於作為細胞增殖為主要或次要原因之疾病的有效治療藥劑，所以彼等可作為抗動脈硬化劑、及作為藥劑供對抗末期糖尿病併發症、癌症徵候群、纖維變性徵候群例如肺纖維化、肝纖維化或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(34)

腎纖維化，及器官肥大與增殖，尤其是攝護腺增殖或攝護腺肥大。

頃經發現和 Na^+ 相關的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換體或鈉/碳酸氫鹽同向轉運體的抑制劑可經由增加呼吸性化學受體之化學敏性而刺激呼吸，這些化學受體負責維持規律的呼吸活性，其可經由體內氧不足、pH降低及 CO_2 增加(血碳酸過多)而活化，導致調整呼吸的瞬間體積，在睡覺時，呼吸特別容易受到干擾，且主要決定於化學受體之活性。

經由使用抑制和 Na^+ 相關的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換體之物質刺激化學受體而改進呼吸驅動，可改進下列臨床情形及疾病之呼吸：受干擾之中樞呼吸驅動(例如中樞性睡眠停止呼吸、嬰兒在搖床上的死亡、手術後的氧不足)、與肌肉相關的呼吸障礙、長期通氣後的呼吸障礙、適應高山區域時的呼吸障礙、阻礙性及混合形式之睡眠停止呼吸、氧不足及血碳酸過多的急性及慢性肺疾。

在本案中，含式I化合物之藥劑可經由口服、不經腸道、靜脈注射、直腸或吸入方式用藥，較佳的用藥方式決定於疾病之特定症狀，式I化合物在此情形下可以本身或與藥學輔藥混合的形式作為動物或人體藥劑使用。

專家們根據其專門的學識可熟知適於作為所需藥劑調合物之輔藥，除了溶劑外，還可能使用膠成形劑、栓劑基質、片劑輔藥及其他媒劑，例如抗氧化劑、分散劑、乳化劑、泡沫消除劑、矯味劑、防腐劑、溶解劑或染料。

五、發明說明 (35)

對於口服使用形式，本化合物係混合適用於此的添加劑，例如賦形劑、安定劑或惰性稀釋劑，並用習知的方法將混合物製成適當的用藥形式，例如片劑、包衣片劑、硬質膠囊、水性、醇性或油性溶液，可使用的惰性賦形劑為例如阿拉伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、葡萄糖或澱粉，尤其是玉米澱粉，在此情形下的製備可在乾性或濕性顆粒下進行，適用的油性賦形劑或溶劑為例如植物或動物油類，例如葵花油或魚肝油。

對於皮下或靜脈用藥，必要時使本活性化合物與習知供此之物質例如安定劑、乳化劑或其他輔藥溶解、懸浮或乳化，適用的溶劑為例如：水、生理食鹽水或醇類例如乙醇、丙醇、甘油，以及糖溶液類例如葡萄糖或甘露糖醇溶液、或上述不同溶劑之混合物。

以氣旋膠或噴霧劑形式用藥的合適藥學調合物為例如式I活性化合物在藥學上可被接受之溶劑例如特別是在乙醇或水、或此類溶劑之混合物中的溶液、懸浮液或乳化液。

必要時，此調合物也可額外含其他的藥學輔藥，例如表面活性劑、乳化劑及安定劑，以及拋射性的氣體，此類製劑通常含濃度約0.1至10重量%的活性化合物，特別是約0.3至3重量%。

式I活性化合物的用藥劑量及用藥頻率決定於所使用化合物之藥效及活性持續力，以及所要治療的疾病之本質與嚴重性，及需要治療的哺乳動物之性別、年齡、體

五、發明說明(36)

重與個別反應。

一般而言，對於體重約75公斤的病人，式I化合物的每日劑量為至少0.001毫克/公斤體重，以0.01毫克/公斤較佳，至不超過10毫克/公斤，以1毫克/公斤體重較佳，對於急性發作之疾病，例如罹患心臟梗塞後之瞬間，可以使用更高且尤其是更高頻率的劑量，例如多至4次的每天個別劑量，具體地說在靜脈注射的情形下，例如在加護病房的梗塞病人之情形下，每天可能需要多至200毫克。

本發明還非常廣泛地關於下列組合物：a) NCBE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類與NHE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類；b) NCBE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類與其他種類心血管活性化合物之活性物質及/或其藥理上可耐受之鹽類；以及c) NCBE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類與NHE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類與其他種類心血管活性化合物之活性物質及/或其藥理上可耐受之鹽類，較佳的組合物為彼等其中使用式I之NCBE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類。

已知且稱為NHE抑制劑之活性化合物為胍衍生物，較宜為鹽基胍類，尤其是例如揭示在Edward J. Cragoe, Jr., "DIURETICS, Chemistry, Pharmacology and Medicine", J. WILEY & Sons (1983), 303-341或在DE 19737224.4中提到的NHE抑制劑，合適的NHE抑制劑為例如苯甲鹽基胍類，例如揭示在US 5292755、US

五、發明說明 (37)

5373024、US 5364868、US 5591754、US 5516805、US 5559153、US 5571842、US 5641792、US 5631293、EP-A 577024、EP-A 602522、EP-A 602523、EP-A 603650、EP-A 604852、EP-A 612723、EP-A 627413、EP-A 628543、EP-A 640593、EP-A 640588、EP-A 702001、EP-A 713864、EP-A 723956、EP-A 754680、EP-A 765868、EP-A 774459、EP-A 794171、DE 19624178.2、DE 19713427.0；相鄰位置經取代之苯甲醯基胍類，例如揭示在EP-A 556673、EP-A 791577、EP-A 794172、DE 19624178.2；相鄰位置經胺基取代之苯甲醯基胍類，例如揭示在EP-A 690048；異喹啉類，例如揭示在EP-A 590455；苯並稠合的5-員雜環類，例如揭示在EP-A 639573；二醯基取代之胍類，例如揭示在EP-A 640587；醯基胍類，例如揭示在US 5547953；含全氟烷基的經苯基取代之烷基-或烯基羧酸類，例如揭示在US 5567734、EP-A 688766；雜芳醯基胍類，例如揭示在EP-A 676395；二環雜芳醯基胍類，例如揭示在EP-A 682017；茛醯基胍類，例如揭示在EP-A 738712；苄氧羰基胍類，例如揭示在EP-A 748795；含氟苯基之經苯基取代之烯基羧酸胍類，例如揭示在EP-A 744397；經取代之肉桂醯基胍類，例如揭示在EP-A 755919；磺醯亞胺醯胺，例如揭示在EP-A 771788；苯二羧酸二胍類，例如揭示在EP-A

五、發明說明 (38)

774458、EP-A 774457；二芳基羧酸二胍類，例如揭示在EP-A 787717；經取代之苯硫基烯基羧酸胍類，例如揭示在EP-A 790245；雙相鄰位置經取代之苯甲醯基胍類，例如揭示在DE 19621319.3；經取代之1-或2-萘基胍類，例如揭示在DE 19621482.3及DE 19621483.1；亞氫茛醯基胍類，例如揭示在EP 96112275.1；經苯基取代之烯基羧酸胍類，例如揭示在DE 19633966.9；胺基六氫吡啶基苯甲醯基胍類，例如揭示在EP 667341；雜環氧苄基胍類，例如揭示在EP-A 694537；相鄰位置經取代之苯甲醯基胍類，例如揭示在EP 704431；相鄰位置經取代之烷苄基胍類，例如揭示在EP-A 699660；19621319.3；相鄰位置經取代之雜環苯甲醯基胍類，例如揭示在EP-A 699666；相鄰位置經取代之5-甲基磺基苯甲醯基胍類，例如揭示在EP-A 708088；含4個胺基取代基之5-烷基磺醯苯甲醯基胍類，例如揭示在EP-A 723963；含4個巰基取代基之相鄰位置經取代之5-烷基磺基苯甲醯基胍類，例如揭示在EP-A 743301；4-磺醯基-或4-亞磺醯基苄基胍類，例如揭示在EP-A 758644；烯基苯甲醯基胍類，例如揭示在EP-A 760365；含稠合環狀砜類之苯甲醯基胍類，例如揭示在DE 19548708；苯甲醯基-、多元環芳醯基-及雜芳醯基胍類，例如揭示在WO 9426709；3-芳基/雜芳基苯甲醯基胍類，例如揭示在WO 9604241；在5-位置含鹼性醯胺的3-苯基；苯甲醯基胍類，例如揭示在DE 19548708；苯甲醯基-、多

五、發明說明(29)

元環芳醯基-及雜芳醯基胍類，例如揭示在WO 9426709；3-芳基/雜芳基苯甲醯基胍類，例如揭示在WO 9604241；在5-位置含鹼性醯胺的3-苯基苯甲醯基胍類，例如揭示在WO 9725310；在5-位置含鹼性取代基的3-二鹵噻噁基-或3-二鹵苯基苯甲醯基胍類，例如揭示在WO 9727183；在4-位置含某種胺基取代基的3-甲基磺醯基苯甲醯基胍類，例如揭示在WO 9512584；胺氯吡咪衍生物，例如揭示在WO 9512592；在4-位置含某種胺基取代基的3-甲基磺醯基苯甲醯基胍類，例如揭示在WO 9726253；吡啶醯基胍類，例如揭示在EP-A 622356及EP-A 708091；含稠合的其他環系統之吡啶醯基胍類，例如揭示在EP 787728；甲基胍衍生物，例如揭示在WO 9504052；1,4-苯並噻嗪醯基胍類，例如揭示在EP-A 719766；5-溴-2-萘醯基胍類，例如揭示在JP 8225513；在2-位置含一個苯基之喹啉-4-羰基胍類，例如揭示在EP-A 726254；肉桂醯基胍類，例如揭示在JP 09059245；含一個萘取代基之丙烯醯基胍類，例如揭示在JP 9067332；含一個吡啶取代基之丙烯醯基胍類，例如揭示在JP 9067340；或經雜芳基取代之丙烯醯基胍類，例如揭示在WO 9711055，及其藥理上可耐受之鹽類。

較佳之NHE抑制劑為上述公告中強調的較佳化合物，非常特別較佳的化合物為卡利波(cariporide)(HOE 642)、HOE 694、EMD 96785、FR 168888、FR

五、發明說明(40)

183998、SM-20550、KBR-9032及其藥理上可耐受之鹽類，最佳的化合物為卡利波或其藥理上可耐受之鹽類。

適宜與NCBE抑制劑治療性地結合或可另外摻混NCBE抑制劑與NHE抑制劑之組成物的具有心血管活性之活性化合物種類實例為 β -受體阻斷劑、鈣拮抗劑、血管緊張素轉化酶抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑、襻利尿劑、噻嗪類利尿劑、保鉀利尿劑、醛固酮拮抗劑，可用於例如降低血壓，以及在治療心臟功能不足及充血性心臟衰竭時增加收縮力之心臟苷類或其他藥劑，I-IV類之抗心律不整劑、硝酸鹽類、 K_{APT} 開放劑、 K_{APT} 阻斷劑、可被藜蘆次鹼活化的鈉通道抑制劑等，例如適宜使用下列物質： β -阻斷劑之萘心安、胺鹽心安、甲氧乙心安；鈣拮抗劑之硫氮卓酮鹽酸鹽、戊脈安鹽酸鹽、硝苯吡啶；ACE抑制劑之巰甲丙脯酸、乙氧苯丙脯酸、瑞咪脯酸(ramipril)、川多脯酸(trandolapril)、坤納脯酸(quinapril)、斯比脯酸(spirapril)，較宜為瑞咪脯酸或川多脯酸；血管緊張素II受體拮抗劑之羅薩坦(losartan)、凡爾薩坦(valsartan)、泰爾咪薩坦(telmissartan)、伊普羅薩坦(eprosartan)、泰莎薩坦(tasosartan)、甘地薩坦(candesartan)、伊貝薩坦(irbesartan)；襻利尿劑之速尿、派瑞坦(piretanide)、多瑞斯米(torasemide)；噻嗪類利尿劑之噻嗪鹽酸鹽、甲苯噻唑磺胺、吲磺苯醯胺；保鉀利尿劑之脘吡嗪、三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(41)

胺喋呤、螺旋內酯；心臟苷類之異羥基洋地黃毒甙、洋地黃毒甙、毒毛旋花子甙；抗心律不整劑之乙胺碘呋酮、蘇特羅、溴苄胺、富列卡尼(flecainide)；硝酸甘油三硝酸酯； K^+ (ATP)開放劑之克羅麥卡(cromakalim)、里麥卡(lemakalim)、諾克蘭迪(nocorandil)、必納西迪(pinacidil)、密諾士迪(minoxidil)；可被藜蘆次鹼活化的 Na^+ 通道抑制劑。

含NCBE抑制劑之此特別有利組成物成份之實例為非滅活性鈉通道(可被藜蘆次鹼活化的鈉通道)之阻斷劑，NCBE抑制劑與非滅活性鈉通道(可被藜蘆次鹼活化的鈉通道)阻斷劑之組合物適宜供預防梗塞與再梗塞及治療梗塞，並供治療狹心症及抑制絕血性引發的心臟心律不整、心跳過快及形成與維持心室纖維顫動，此NCBE抑制劑與非滅活性鈉通道阻斷劑之組合物也可預防性地抑制或大幅降低形成絕血性引發的傷害之病理生理過程，因為其增強保護活性以對抗病理性缺氧及絕血情形，根據本發明之NCBE抑制劑與非滅活性鈉通道阻斷劑之組合物，由於其可強化抑制 Na^+ 流入細胞內，可作為藥劑使用供治療由絕血引發的全部急性或慢性傷害與主要或次要由其引發的疾病，此係關於其作為藥劑供外科介入之用途，例如在器官移植，NCBE抑制劑與非滅活性鈉通道阻斷劑之組合物在此可同時供保護捐贈者在移植前或移植過程中的器官，保護移植後的器官，例如處理過程中或將其儲存在生理溶液時，以及移植至受體之過程。NCBE抑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(四)

制劑與非滅活性鈉通道阻斷劑之組合物也是一種重要的藥劑，當進行例如在心臟以及在末稍血管之血管成形手術時，具有保護活性。根據其對於缺血性造成的傷害具有保護活性，NCBE抑制劑與非滅活性鈉通道阻斷劑之組合物也適於作為藥劑供治療神經系統的缺血症，尤其是中樞神經系統，在此彼等適於供治療例如中風或腦水腫，而且，根據本發明之NCBE抑制劑與非滅活性鈉通道阻斷劑之組合物同樣地適於供治療不同形式的休克，舉例而言例如過敏性、心臟性、血容積過少性及細菌性休克。

除了以固定的組合物用藥之外，本發明也關於同時、分開或依序用藥NCBE抑制劑及NHE抑制劑及/或供治療上述疾病之其他種類心臟血管活性化合物之額外的活性物質。

本發明還關於一種藥學製劑，其中含a)NCBE抑制劑及NHE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類；或b)NCBE抑制劑及其他種類心臟血管活性化合物之額外的活性物質及/或其藥理上可耐受之鹽類；或c)NCBE抑制劑、NHE抑制劑及其他種類心臟血管活性化合物之額外的活性物質及/或其藥理上可耐受之鹽類。

較佳的藥學製劑為彼等其中含式I化合物及/或其藥理上可耐受之鹽類作為NCBE抑制劑。

經由混合用藥，一種組合物成份之效應可經由個別的其他成份強化，也就是說根據本發明之組合物或製劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(43)

的活性及/或活性期間比各單獨成份的活性及/或活性期間更強或持續更久(增效效應)，在混合用藥之情形下，與單獨用藥比較，此導致降低個別的組合物成份之劑量，根據本發明之組合物或製劑據此的優點是活性化合物之用藥量可大幅減少，可消除或大幅減少不欲之副作用。

本發明還關於一種商業化套件，其中含a)NCBE抑制劑及NHE抑制劑及/或其藥理上可耐受之鹽類；或b)NCBE抑制劑及其他種類心臟血管活性化合物之額外的活性物質及/或其藥理上可耐受之鹽類；或c)NCBE抑制劑、NHE抑制劑及其他種類心臟血管活性化合物之額外的活性物質及/或其藥理上可耐受之鹽類作為藥學活性化合物，在各情形下附有組合物中這些活性化合物之說明書，供同時、分開或依序用藥，以治療或預防上述徵候群，尤其是治療心臟血管疾病。

較佳的商業化套件為彼等其中含式I化合物作為NCBE抑制劑。

製備根據本發明之藥學製劑可經由例如充分混合各成份之粉末，或將各成份溶解在合適的溶劑例如低碳醇類中，然後將溶劑去除。

在根據本發明之組成物及製劑中，NCBE抑制劑對NHE抑制劑或具有心血管活性的物質之重量比例適宜為1:0.01至1:100，較宜為1:0.1至1:10。

在根據本發明之組成物及製劑中，總共較宜含0.5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

99.5重量%的這些活性化合物，尤其是4-99重量%。

根據本發明當用在哺乳動物較宜是人體上時，各活性化合物成份之劑量可在例如0.001至100毫克/公斤/天之範圍內變化。

縮寫表：

Bn	苄基
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DCl	化學脫附游離
DIP	異丙醚
DMA	二甲基乙醯胺
DME	二甲氧乙烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EA	醋酸乙酯(EtOAc)
EI	電子衝擊
eq	當量
ES	電子霧化游離
Et	乙基
FAB	快速原子撞擊
HEP	正庚烷
HOAc	醋酸
Me	甲基
MeOH	甲醇
mp	熔點

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(45)

MTB	甲基第三丁基醚
NCBE	與鈉相關的氯/碳酸氫鹽交換劑
NHE	鈉/氫交換劑
NMP	N-甲基吡咯啉酮
RT	室溫
THF	四氫呋喃
TMU	N,N,N',N'-四甲基脲
Tol	甲苯
CNS	中樞神經系統

從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟

將磺醯胺起始物質溶解在10毫升/毫莫耳的無水乙腈中，逐滴加入3莫耳當量 K_2CO_3 及1莫耳當量BrCN在乙腈中的5當量濃度溶液，使混合物在迴流下加熱直到完全轉化(反應時間通常為1-6小時)，然後在矽膠上層析反應混合物而不再進一步處理。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

a) 4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺

將2.1克4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑(Chem. Pharm. Bull. 1967, 24(5), 960)、3.8克4'-溴甲基聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺(J. Med. Chem. 1995, 38, 2357)及2.8克K₂CO₃在室溫及50毫升DMF中攪拌30小時，將反應混合物倒入500毫升水中，每次用250毫升EA萃取並進行兩次，然後用100毫升水清洗有機層並經由MgSO₄乾燥，在真空下移除溶劑，在矽膠上用MTB層析後得到1.9克白色結晶粉末，熔點193℃。

R_f(MTB)=0.19

MS(ES): 507(M+H)⁺

b) 4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將1.9克4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺溶解在20毫升乙醇中，加入20毫升HCl飽和水溶液，使混合物在迴流下加熱2小時，然後在真空下將揮發性成份去除，用200毫升水溶解殘留物，用NaOH水溶液將溶液調整至pH 7並攪拌1小時，在吸氣下過濾沈澱物，使產物在真空下乾燥，得到1.7克無色固體。

熔點215℃並分解，

R_f(MTB)=0.57

MS(FAB): 452(M+H)⁺

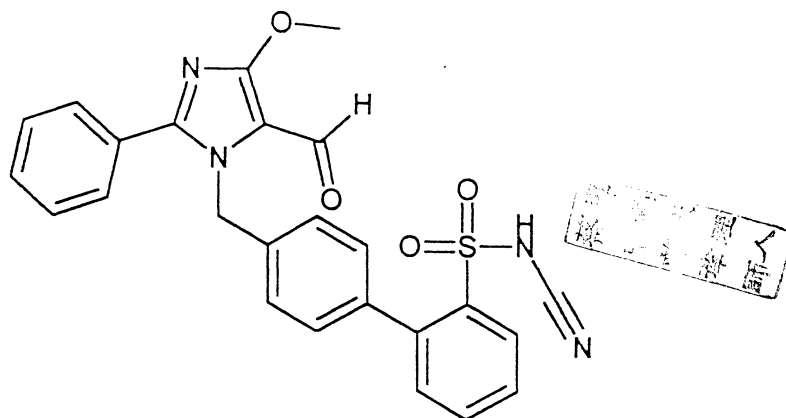
五、發明說明 (56)

c) 4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氰胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟，使800毫克4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到650毫克不定形的固體。

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.18$ $\text{MS(ES): } 477(\text{M}+\text{H})^+$

實例12: 4'-(4-甲氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氰胺



a) 4'-(4-甲氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將700毫克4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺(實例11b)及620毫克NaOH溶解在10毫升甲醇中，在迴流下加熱1小時，在真空下將溶劑去除，用20毫升水溶解殘留物，用HCl水溶液將溶液調整至pH 7並過濾沈澱物，使產物在真空下乾燥，得到650毫克無色固體。
熔點188°C，

五、發明說明 (57)

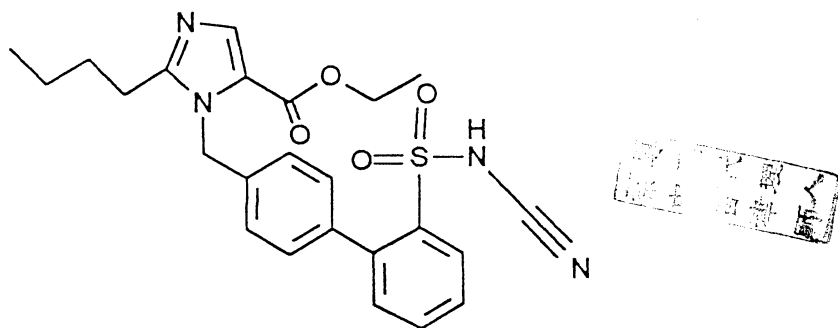
 $R_f(\text{DIP/MTB } 1:1)=0.26$
 $\text{MS(FAB):}448(\text{M}+\text{H})^+$

b) 4'-(4-甲氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氰胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟，使650毫克4'-(4-甲氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到600毫克不定形的固體。

 $R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.18$
 $\text{MS(ES):}472(\text{M}+\text{H})^+$

實例13: 2-丁基-3-(2'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



a) 1-[[2'-(胺基磺醯基)(1,1'-聯苯基)-4-基]甲基]-2-丁基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯

將244毫克1-[[2'-(胺基磺醯基)(1,1'-聯苯基)-4-基]甲基]-2-丁基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-5-羧酸乙酯(J.

五、發明說明 (58)

Med. Chem. 1995, 38, 2357)溶解在10毫升乙醇中，加入200毫克雷尼(Raney)鎳，然後使混合物迴流6小時，再度加入200毫克雷尼鎳並再度迴流3小時，過濾殘留物並在真空下去除溶劑，得到200毫克無色油。

$R_f(\text{MTB/DIP } 1:1)=0.12$

$\text{MS(FAB):}442(\text{M}+\text{H})^+$

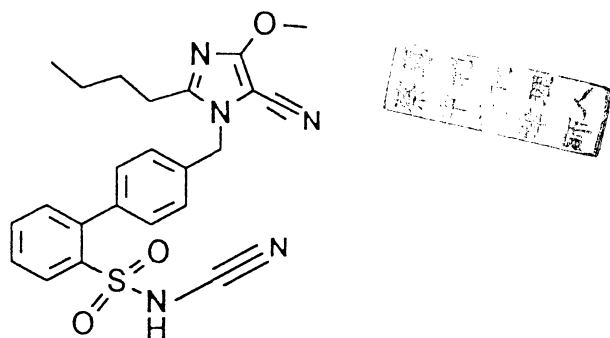
b)2-丁基-3-(2'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟(反應時間1小時)，使140毫克1-[[2'-(胺基磺醯基)(1,1'-聯苯基)-4-基]甲基]-2-丁基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯反應，得到90毫克白色晶體，熔點121°C並分解。

$R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.20$ IR (C≡N): 2174.7公分⁻¹

$\text{MS(ES):}472(\text{M}+\text{H})^+$

實例14: 4'-(2-丁基-5-氰基-4-甲氧基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氰胺



五、發明說明 (59)

a) 4'-[2-丁基-5-(羥亞胺基甲基)-4-甲氧基咪唑-1-基甲基]聯苯基-2-磺醯胺

將4.1克4'-(4-甲氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺(實例12a)溶解在500毫升甲醇中，加入3.3克羥基胺鹽酸鹽及1.2克1,4-重氮二環[2.2.2]辛烷，使混合物在室溫下攪拌11小時，然後加入200毫升NaHCO₃飽和水溶液及200毫升水，每次用400毫升EA萃取並進行6次，萃取液經由Na₂SO₄乾燥，在真空下將溶劑去除，得到4.5克無色油。

$R_f(\text{MTB/甲 苯 } 1:1)=0.32$

b) 4'-(2-丁基-5-氰基-4-甲氧基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸乙醯胺

將210毫克4'-[2-丁基-5-(羥亞胺基甲基)-4-甲氧基咪唑-1-基甲基]聯苯基-2-磺醯胺溶解在4毫升吡啶中，加入4毫升醋酸酐，使混合物迴流170分鐘，然後倒入200毫升NaHCO₃冰冷的飽和水溶液中，每次用80毫升EA萃取並進行3次，萃取液經由Na₂SO₄乾燥，在真空下將溶劑去除，得到230毫克無色油。

$R_f(\text{MTB/甲 苯 } 1:1)=0.14$ MS(FAB):467(M+H)⁺

c) 4'-(2-丁基-5-氰基-4-甲氧基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將210毫克4'-(2-丁基-5-氰基-4-甲氧基咪唑-1-基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

甲基)聯苯基-2-磺酸乙醯胺懸浮在40毫升20% H_2SO_4 水溶液中，使混合物迴流3小時，將反應混合物逐滴添加至400毫升 KH_2PO_4 在水中的2/3莫耳濃度溶液中，每次用300毫升EA萃取並進行3次，萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上用MTB層析後得到1.6克無色油。

$$R_f(\text{MTB})=0.48$$

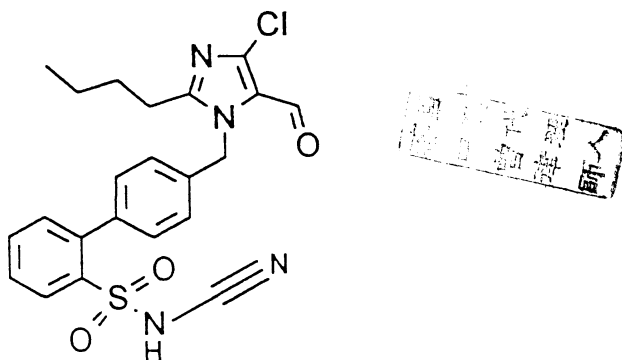
d)4'-(2-丁基-5-氟基-4-甲氧基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氟胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟，使360毫克4'-(2-丁基-5-氟基-4-甲氧基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應(反應時間1小時)，得到300毫克白色晶體，熔點 160°C 並分解。

$$R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.27 \quad \text{IR } (\text{C}\equiv\text{N}): 2177.2 \text{ 公分}^{-1}$$

$$\text{MS}(\text{ES}): 450(\text{M}+\text{H})^+$$

實例15:4'-(2-丁基-4-氯-5-甲醯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氟胺



五、發明說明(61)

a) 4'-(2-丁基-4-氯-5-甲醯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將10.6克4'-(2-丁基-4-氯-5-甲醯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺(J. Med. Chem. 1995, 38, 2357)溶解在200毫升甲醇中，加入100毫升HCl飽和水溶液，使混合物迴流2小時，冷卻後用2當量濃度的NaOH水溶液調整至pH=5-6，每次用200毫升EA萃取並進行4次，萃取液經由Na₂SO₄乾燥，在真空下將溶劑去除，得到9.2克無色油。

$R_f(\text{EA/HEP } 2:1)=0.46$

b) 4'-(2-丁基-4-氯-5-甲醯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氰胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺腈化合物之通則步驟(反應時間75分鐘)，使160毫克4'-(2-丁基-4-氯-5-甲醯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到110毫克白色晶體，熔點135°C並分解。

$R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.28$ IR (C≡N): 2176.9公分⁻¹

MS(ES): 457(M+H)⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (68)

加入22毫升HCl飽和水溶液，使混合物在室溫下攪拌5分鐘後冷卻至-10℃，在此溫度下逐滴加入4.1克NaNO₂在15毫升水中的溶液，使混合物在-15℃下攪拌45分鐘，在室溫下逐份添加至916毫克CuCl₂·2H₂O及92毫克CuCl在SO₂於冰醋酸飽和溶液中的懸浮液，使反應混合物在水浴中緩慢溫熱直到完全釋出氮氣，然後每次各用250毫升乙醚萃取並進行3次，每次各用80毫升水清洗有機層並進行2次，經由Na₂SO₄乾燥並在真空下將溶劑去除，使殘留物溶解在75毫升丙酮中，將溶液冷卻至0℃，在此溫度下緩慢逐滴加入NH₃飽和水溶液直到pH等於10，在此期間產生沈澱，將其過濾並從MTB再結晶，得到2.5克白色晶體，熔點156℃。

$$R_f(\text{DIP})=0.30$$

$$\text{MS}(\text{DCI}):250(\text{M}+\text{H})^+$$

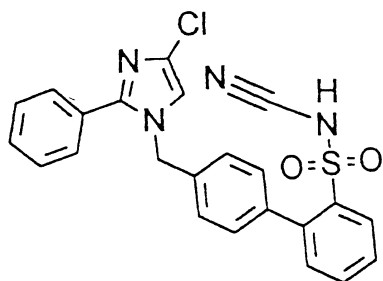
f) 3-溴-N-二甲胺基亞甲基-4-甲基苯基磺醯胺

將7.7克3-溴-4-甲基苯基磺醯胺溶解在50毫升DMF中，在室溫下逐滴加入20.5毫升二甲基甲醯胺二甲基縮醛，使混合物在室溫下攪拌4.5小時後，吸氣過濾產物並在真空下乾燥，得到9.0克淡黃色晶體，熔點162℃。

$$R_f(\text{EA})=0.48$$

$$\text{MS}(\text{ES}):305(\text{M}+\text{H})^+$$

五、發明說明(75)



a) 4'-(4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將9.2克4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺(實例11a)、95毫升HCl飽和水溶液及95毫升乙醇迴流2小時，冷卻後用500毫升水稀釋混合物，每次用500毫升EA萃取並進行2次，每次用100毫升NaCl飽和水溶液清洗有機層並進行2次，萃取液經由Na₂SO₄乾燥，在真空下將溶劑去除，使產物從200毫升EA再結晶並得到6.2克4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺(與實例11b比較)，在真空下將母液之溶劑去除，在矽膠上用MTB/DIP 1:1層析殘留物後得到40毫克無色油。

$R_f(\text{MTB/DIP } 1:1)=0.22$ MS(ES):424(M+H)⁺

b) 4'-(4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯肼

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟(反應時間2小時)，使30毫克4'-(4-氯-2-苯基咪

五、發明說明(76)

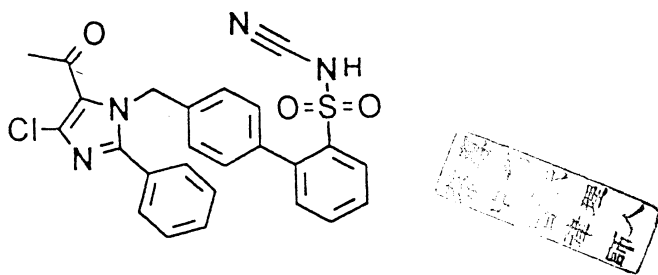
唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到15毫克不定形的粉末。

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.09$

$\text{MS(ES-)}:447(\text{M-H})^-$

ES-: 電子霧化，負極模式

實例29:4'-(5-乙醯基-4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺



a) 3-(4-溴苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-羧醛

將3.0克4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑(Chem. Pharm. Bull. 1976, 24(5), 960)、7.0克4-溴苄基溴及11.7克 K_2CO_3 在室溫及200毫升DMF中攪拌20小時，然後將反應混合物倒入500毫升水中，吸氣過濾沈澱物，在矽膠上用DIP層析後得到3.9克不定形泡綿體。

$R_f(\text{DIP})=0.36$

$\text{MS(ES)}:375(\text{M+H})^+$

b) 1-[3-(4-溴苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-基]乙醇

將3.8克3-(4-溴苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-羧

五、發明說明(77)

醛溶解在50毫升THF中，在室溫下經由注射針緩慢加入用385毫克鎂條及990微升甲基碘在50毫升乙迷中製備的格林亞(Grignard)溶液，使混合物在室溫下攪拌3天，然後加入200毫升NaHSO₄的5%水溶液，每次用200毫升EA萃取混合物並進行2次，萃取液經由Na₂SO₄乾燥，在真空下將溶劑去除，得到3.7克無色油。

$$R_f(\text{DIP})=0.13$$

$$\text{MS}(\text{DCI}):391(\text{M}+\text{H})^+$$

c) 1-[3-(4-溴苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-基]乙酮

將3.7克1-[3-(4-溴苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-基]乙醇溶解在20毫升醋酸中，在15°C下緩慢加入15.6克(NH₄)₂Ce(NO₃)₆在30毫升水中的溶液，使混合物在10°C下攪拌30分鐘，然後使其溫熱至室溫，用200毫升水稀釋並用NaHCO₃調整至pH=5，吸氣過濾沈澱物，在矽膠上各用DIP及MTB層析一次後得到2.0克無色油。

$$R_f(\text{DIP})=0.42$$

$$\text{MS}(\text{DCI}):389(\text{M}+\text{H})^+$$

d) 4'-(5-乙醯基-4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸第三丁醯胺

將21.0克1-[3-(4-溴苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-基]乙酮、2.0克N-第三丁基-2-二羥基硼烷-2-基苯基磺醯胺、135毫克三苯基膦、58毫克Pd(II)醋酸鹽及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(78)

1.1克 Na_2CO_3 在50毫升甲苯及10毫升水中迴流6小時，用200毫升EA稀釋混合物，用50毫升 NaHCO_3 飽和水溶液清洗2次並經由 Na_2SO_4 乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上用DIP層析後得到1.4克無色油。

MS(ES):522(M+H)⁺

e) 4'-(5-乙醯基-4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將1.0克4'-(5-乙醯基-4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸第三丁醯胺及230微升茴香醚溶解在5毫升三氟醋酸中並在室溫下放置24小時，然後在真空下將揮發性成份去除，用50毫升庚烷消化殘留物，得到870毫克不定形的固體。

$R_f(\text{MTB})=0.66$

MS(ES):466(M+H)⁺

f) 4'-(5-乙醯基-4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯氟胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺腈化合物之通則步驟(反應時間2小時)，使100毫克4'-(5-乙醯基-4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到30毫克不定形的粉末。

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.20$ IR (C≡N): 2182.0公分⁻¹

MS(ES-):489(M-H)⁻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

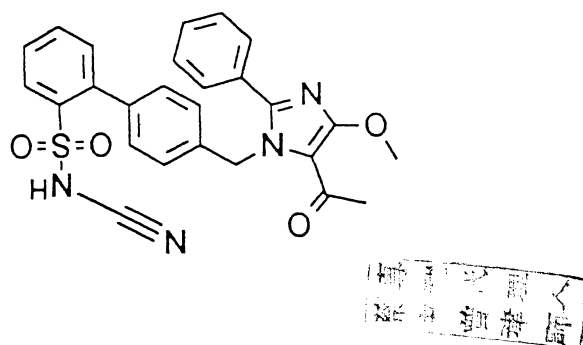
裝

訂

線

五、發明說明(79)

實例30:4'-(5-乙醯基-4-甲氧基-2-苯基咪唑-1-基甲基)
聯苯基-2-磺醯胺



a) 4'-(5-乙醯基-4-甲氧基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基
-2-磺醯胺

將760毫克4'-(5-乙醯基-4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺及650毫克NaOH在10毫升甲醇中迴流22小時，然後在真空下將溶劑去除，將殘留物溶解在20毫升水中，用HCl的10%水溶液將溶液調整至pH=6，每次用50毫升EA萃取並進行3次，萃取液經由Na₂SO₄乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上用MTB/DIP 1:1層析後得到230毫克黏稠的油。

$R_f(\text{MTB/DIP } 1:1)=0.31$ MS(ES):462(M+H)⁺

b) 4'-(5-乙醯基-4-甲氧基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通

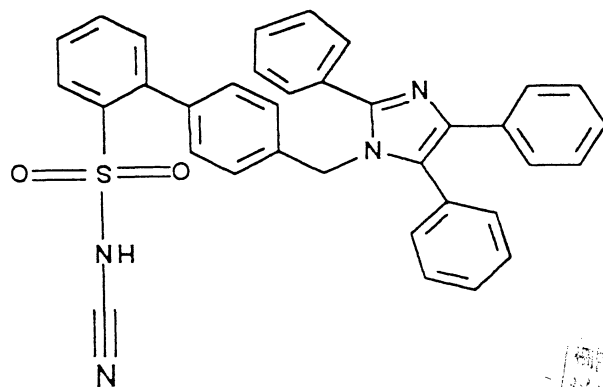
五、發明說明(80)

則步驟(反應時間2小時), 使210毫克4'-(5-乙醯基-4-甲氧基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應, 得到181毫克不定形的粉末。

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.14$ IR ($\text{C}\equiv\text{N}$): 2179.7 公分^{-1}

MS(ES⁻): $485(\text{M-H})^-$

實例31: 4'-(2,4,5-三苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯
 胺



a) 4'-(2,4,5-三苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸二甲
 胺基亞甲醯胺

將1.5克2,4,5-三苯基咪唑、1.9克4'-溴甲基聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺(J. Med. Chem. 1995, 38, 2357)及2.1克 K_2CO_3 在室溫及50毫升DMF中攪拌6天, 將反應混合物倒入300毫升水中並用500毫升EA萃取, 每次用250毫升NaCl飽和水溶液清洗有機層並

五、發明說明 (8/)

進行3次，經由 Na_2SO_4 乾燥，在真空下將溶劑去除，
得到2.8克黏稠的油。

MS(ES):597(M+H)⁺

b) 4'-(2,4,5-三苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將1.9克4'-(2,4,5-三苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸二甲胺基亞甲醯胺在20毫升乙醇及20毫升HCl飽和水溶液中迴流3小時，在真空下將揮發性成份去除，使殘留物與100毫升水一起攪拌並將產物過濾，得到1.0克不定形的粉末。

$R_f(\text{MTB})=0.47$

MS(ES):542(M+H)⁺

c) 4'-(2,4,5-三苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯氰胺

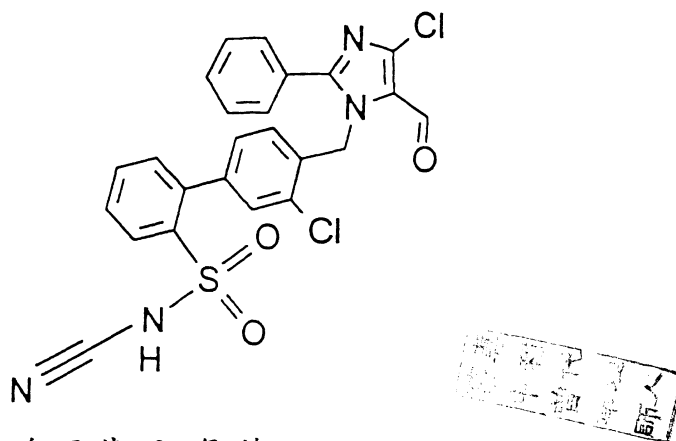
根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟(反應時間2小時)，使1.0克4'-(2,4,5-三苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到970毫克不定形的粉末。

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.26$ IR (C≡N): 2173.5公分⁻¹

MS(FAB):567(M+H)⁺

實例32:3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯氰胺

五、發明說明 (82)



a) 4-溴-1-溴甲基-2-氯苯

將7.1毫升4-溴-2-氯甲苯溶解在20毫升氯苯中，此混合物在130°C下逐份加入9.4克N-溴代琥珀醯亞胺及200毫克過氧化二苯甲醯的混合物，使其迴流30分鐘，冷卻後用100毫升CH₂Cl₂稀釋，各用50毫升Na₂SO₃飽和水溶液及100毫升NaHCO₃飽和水溶液清洗一次，萃取液經由Na₂SO₄乾燥，在真空下將溶劑去除，得到11.0克淡黃色的油。

$R_f(\text{EA/HEP } 1:8)=0.49$ $\text{MS(DCI):}283(\text{M}+\text{H})^+$

b) 3-(4-溴-2-氯苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-羧醛

將1.5克4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑(Chem. Pharm. Bull. 1976, 24(5), 960)、5.8克K₂CO₃及8.0克4-溴-1-溴甲基-2-氯苯在室溫及50毫升DMF中攪拌24小時，然後用250毫升EA稀釋混合物，每次用100毫升水清洗並進行2次，再用100毫升NaCl飽和水溶液清洗

五、發明說明 (83)

一次，萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上用EA/HEP 1:4層析後得到2.2克無色的油。

$R_f(\text{EA/HEP } 1:4)=0.47$ $\text{MS(ES):}411(\text{M}+\text{H})^+$

c) 3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸第三丁醯胺

將2.2克3-(4-溴-2-氯苄基)-5-氯-2-苯基-3H-咪唑-4-羧醛、2.0克N-第三丁基-2-二羥基硼烷-2-基苯基磺醯胺(J. Med. Chem. 1997, 40, 547)、140毫克三苯基膦、64毫克Pd(II)醋酸鹽及1.2克 Na_2CO_3 在30毫升甲苯、10毫升乙醇及10毫升水中並使溶液迴流3小時，冷卻後，加入200毫升 NaHCO_3 飽和水溶液，每次用200毫升EA萃取並進行3次，萃取液經由 MgSO_4 乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上層析後得到1.5克無色海棉體。

$R_f(\text{DIP})=0.25$

d) 3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將1.5克3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺酸第三丁醯胺及340微升茴香醚溶解在10毫升三氟醋酸中，使溶液在室溫下攪拌24小時，在真空下將揮發性成份去除，每次用50毫升甲苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (84)

溶解殘留物並進行兩次，在真空下再度將揮發性成份去除，得到1.5克無色海棉體。

$R_f(\text{DIP})=0.15$

$\text{MS}(\text{ES}):486(\text{M}+\text{H})^+$

e) 3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯肼胺

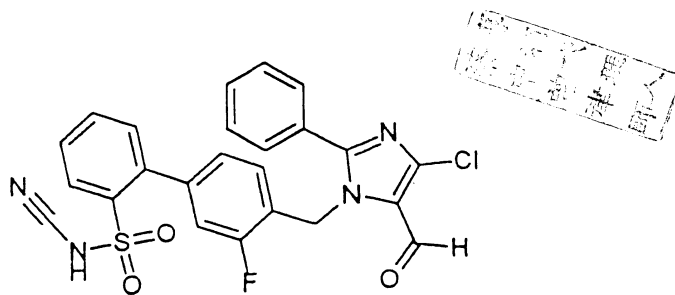
根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟(反應時間2小時)，使400毫克3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到970毫克不定形的粉末。

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.23$ IR (C≡N): 2179.2 公分⁻¹

$\text{MS}(\text{FAB}):511(\text{M}+\text{H})^+$

實例33的標題化合物是用類似於實例32的方法合成：

實例33: 3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯肼胺



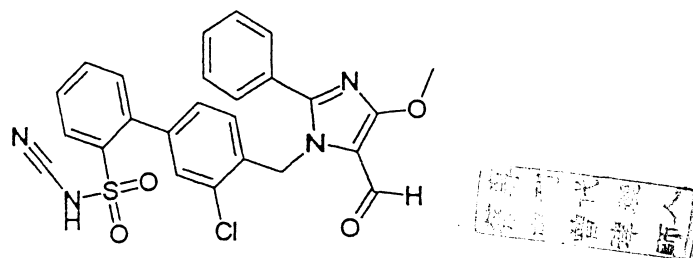
$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.28$ IR (C≡N): 2177.7 公分⁻¹

$\text{MS}(\text{ES}^-):493(\text{M}-\text{H})^-$

五、發明說明 (85)

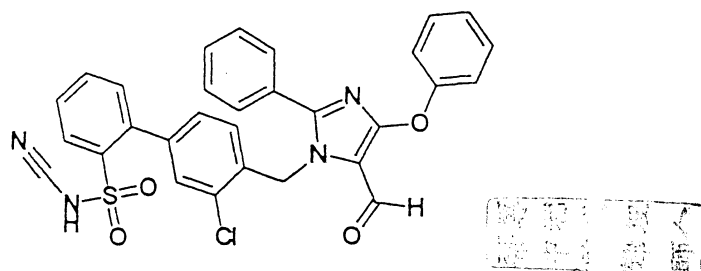
實例34的標題化合物是用類似於實例12的方法合成，使用3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺(實例32d)作為起始物質：

實例34：3'-氯-4'-(4-甲氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯氰胺



$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.26$ IR (C≡N): 2177.4 公分^{-1}
MS(ES-): $505(\text{M-H})^-$

實例35：3'-氯-4'-(4-苯氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯氰胺



五、發明說明 (88)

- a) 3'-氯-4'-(4-苯氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

將500毫克3'-氯-4'-(4-氯-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺(實例32d)、116毫克酚及426毫克 K_2CO_3 在 $100^\circ C$ 及10毫升DMF中攪拌8小時，然後使混合物冷卻至室溫，加入100毫升 $NaHCO_3$ 飽和水溶液，每次用300毫升EA萃取並進行3次，每次用50毫升水清洗有機層並進行3次，經由 Na_2SO_4 乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上用EA/HEP 1:1層析後得到150毫克類似樹脂的化合物。

$$R_f(\text{甲苯/EA } 2:1)=0.39 \quad MS(ES^+):544(M+H)^+$$

- b) 3'-氯-4'-(4-苯氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺脒化合物之通則步驟(反應時間2小時)，使145毫克3'-氯-4'-(4-苯氧基-5-甲醯基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到99毫克泡綿體。

$$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.35 \quad IR(C\equiv N):2180.4 \text{ 公分}^{-1}$$

$$MS(ES^-):567(M-H)^-$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

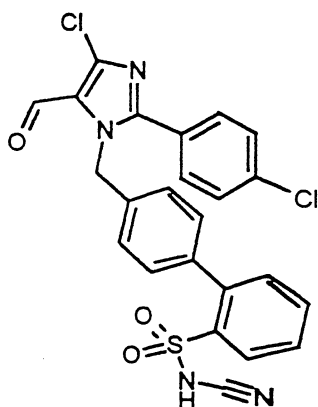
訂

結

五、發明說明(87)

實例36-38的標題化合物是用類似於實例11的方法合成：

實例36：4'-[4-氯-5-甲醯基-2-(4-氯苯基)咪唑-1-基甲基]
聯苯基-2-磺醯氰胺

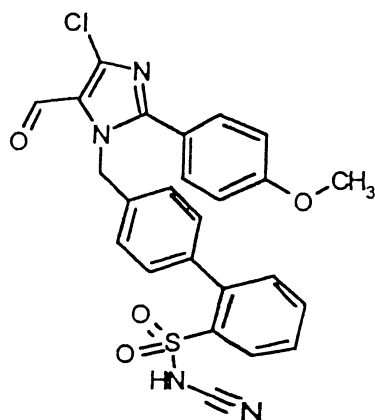


$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.28$

熔點 $160-187^{\circ}\text{C}$

$\text{MS(ES): } 511(\text{M}+1)^+$

實例37：4'-[4-氯-5-甲醯基-2-(4-甲氧基苯基)咪唑-1-基
甲基]聯苯基-2-磺醯氰胺



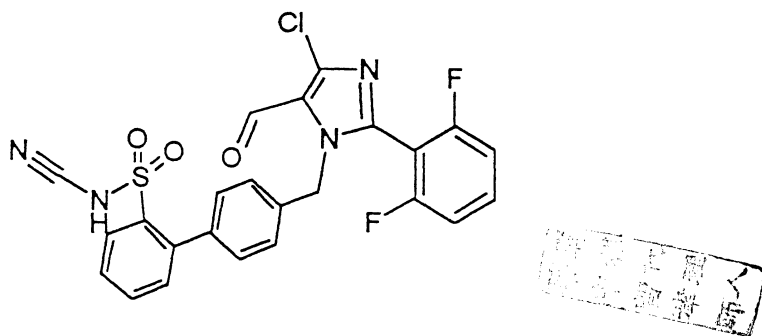
$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.31$

熔點 $110-126^{\circ}\text{C}$

$\text{MS(ES): } 507(\text{M}+1)^+$

五、發明說明 (88)

實例38: 4'-[4-氯-5-甲醯基-2-(2,6-二氟苯基)咪唑-1-基
甲基]聯苯基-2-磺醯氰胺



$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.25$

熔點 $164-178^{\circ}\text{C}$

MS(ES): $513(\text{M}+1)^+$

藥理數據:

在人類內皮細胞中與 Na^+ 相關的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換劑(NCBE)之抑制性

藉由胰蛋白酶/EDTA緩衝液(0.05/0.02%於磷酸鹽緩衝液中), 從培養瓶分離人類內皮細胞(ECV-304), 離心(100 g, 5分鐘)後, 溶解在緩衝化的鹽溶液(毫莫耳/升: 115 NaCl、20 NH_4Cl 、5 KCl、1 CaCl_2 、1 MgSO_4 、20 N-(2-羥基乙基)六氫吡啶-N'-2-乙基磺酸(HEPES)、5葡萄糖及1克/升的牛血清白蛋白; pH 7.4), 此細胞懸浮液用5微莫耳濃度的BCECF-乙醋酸基甲基酯在 37°C 下培養20分鐘, 然後清洗細胞並再度懸浮在不含鈉及碳酸

五、發明說明(89)

氫鹽的緩衝溶液(毫莫耳/升: 5 HEPES、133.8 膽鹼氯、4.7 KCl、1.25 MgCl_2 、0.97 K_2HPO_4 、0.23 KH_2PO_4 、5 葡萄糖; pH 7.4)。

隨後在 FLIPR (Fluorescent Imaging Plate Reader) 的螢光測試中, 在各情形下於 96-槽微量滴定盤的各槽內用吸管加入 100 微升含 20,000 個細胞的此細胞懸浮液, 並將此微量滴定盤離心(100 g, 5 分鐘)。

在 FLIPR 中, 然後在各情形下從另一個預先處理的微量滴定盤取出 100 微升的緩衝溶液, 並用吸管添加至測量盤的各 96 槽內, 使用含 50 微莫耳濃度 HOE 642 的含碳酸氫鹽及鈉的緩衝溶液(毫莫耳/升: 5 HEPES、93.8 NaCl、40 NaHCO_3 、4.7 KCl、1.25 CaCl_2 、1.25 MgCl_2 、0.97 Na_2HPO_4 、0.23 NaH_2PO_4 、5 葡萄糖; pH 7.4)作為 100% 的對照組, 也就是細胞內 pH (pHi) 對 NCBE 之回收率, 對於 0% 對照組, 也就是完全沒有 pHi 回收, 使用不含碳酸氫鹽但含鈉的緩衝溶液(毫莫耳/升: 5 HEPES、133.8 NaCl、4.7 KCl、1.25 CaCl_2 、1.25 MgCl_2 、0.97 Na_2HPO_4 、0.23 NaH_2PO_4 、5 葡萄糖; pH 7.4), 其中同樣也添加 50 微莫耳濃度 HOE 642, 根據本發明之化合物在不同濃度下添加至含鈉及碳酸氫鹽的溶液中, 將緩衝溶液添加至測量盤內含色素的酸化細胞中後, 測量微量滴定盤各槽內相對應於 pH_i 的增加而增加之螢光強度, 在此情形下於 35°C 記錄動力學歷時 2 分鐘。

五、發明說明 (90)

不同濃度根據本發明化合物之螢光強度增加，相關於兩個對照組，並由此決定物質之抑制活性。

結果：

在10微莫耳濃度之抑制劑濃度下，NCBE之剩餘活性：

實例	剩餘活性 %
1	17.7
2	39.6
3	74.1
4	39.7
5	43.2
6	58.6
7	72.1
8	60.8
9	31.6
10	21.6
11	15.0
12	20.8
13	89.5
14	47.3
15	55.7
16	11.5
17	39.1
18	45.8
19	21.5
20	19.5
21	42.6
22	34.2
23	31.6
24	29.2

五、發明說明 (91)

實 例	剩 餘 活 性 %
25	70.8
26	65.3
27	50.0
28	30.5
29	39.6
30	48.8
31	36.5
32	7.8
33	7.6
34	5.5
35	3.2
36	7.8
37	16.8
38	8.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

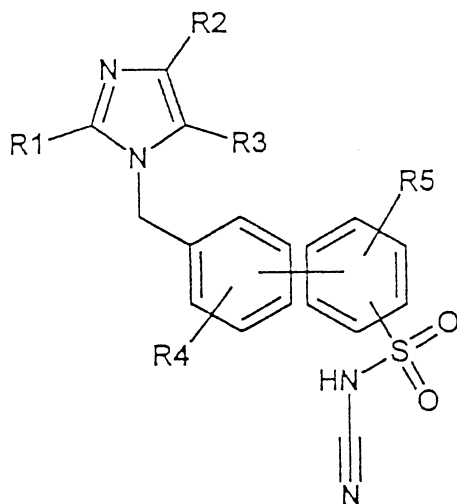
訂

綴

四、中文發明摘要（發明之名稱：

含聯苯磺醯基取代之五員雜環，其製法，其作為藥劑或診斷劑之用途及含之藥劑

式I之化合物



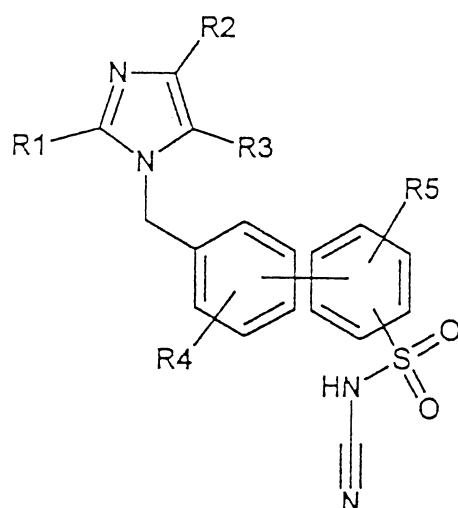
其中的符號具有在申請專利範圍中所陳述之定義，具有出眾的抗心律不整之性質並顯現保護心臟的成份，其可預防性地抑制或大幅降低絕血性引發形成的傷害之病理生理過程，尤其是絕血性引發的心臟心律不整，而且其具有抑制細胞繁殖之活性。

四、**英**文發明摘要 (發明之名稱：

)

Five-membered heterocycles having biphenylsulfonyl substitution, process for their preparation, their use as a medicament or diagnostic, and medicament comprising them.

Compounds of the formula I



in which the symbols have the meanings indicated in the claims, have outstanding antiarrhythmic properties and exhibit a cardioprotective component. They can preventively inhibit or greatly decrease the pathophysiological processes in the formation of ischemically induced damage, in particular in the elicitation of ischemically induced cardiac arrhythmias. Moreover, they have a potent inhibitory action on the proliferation of cells.

A7

B7

90. 5. 15

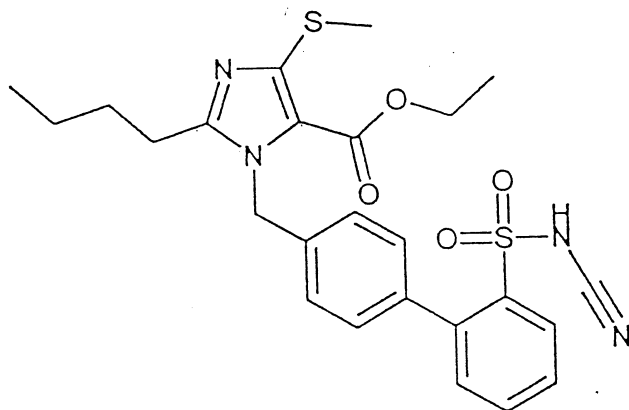
年 月 日 修正

專利申請案第 87100763 號 補充

ROC Patent Appln. No. 87100763
 中文說明書修正第 48-56, 64-69 及 71-76 頁-附件(十)
 Amended Pages 48-56, 64-69 and 71-76 of the Chinese
 Specification-Encl. (I)
 (民國 90 年 5 月 15 日修正並送呈)
 (Amended & Submitted on May 15, 2001)

五、發明說明 (46)

實例 1:2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-氰氨基磺基-聯苯-4-基甲
基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



將 975 毫克 1-[[2'-(胺基磺基)(1,1'-聯苯基)-4-基]甲基]-2-丁基-4-(甲硫基)-1H-咪唑-5-羧酸乙酯(J. Med. Chem. 1995, 38, 2357)溶解在 10 毫升無水乙 中，然後加入 276 毫克 K₂CO₃ 及 2 毫升氰基溴在乙 中的 1 當量濃度溶液，使混合物在迴流下加熱 4 小時，然後在矽膠上用 EA/MeOH 10:1 層析反應混合物，使其結晶，得到 780 毫克分解的無色不定形固體。

熔點 111°C 並分解，

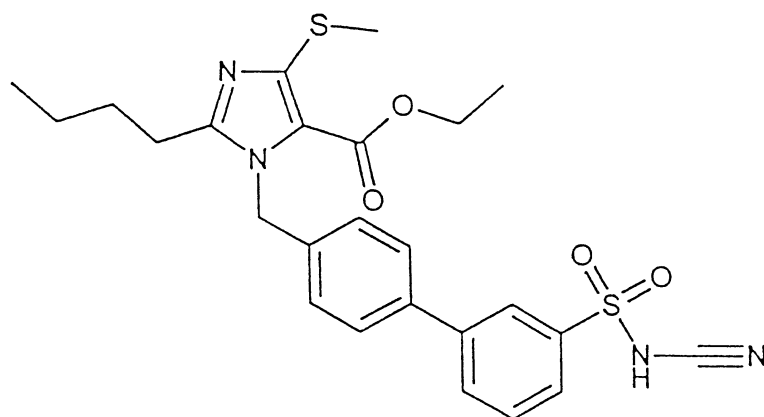
R_f(EA/MeOH 10:1)=0.20

MS(FAB):513(M+H)⁺

五、發明說明 (47)

修正
補充 本 90 年 5 月 15 日

實例 2:2-丁基-5-甲硫基-3-(3'-氰胺基磺醯基-聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



a)3-溴-N-二甲胺基亞甲苯基磺醯胺

將 20.3 克 3-溴苯基磺醯胺溶解在 120 毫升 DMF 中，在室溫下逐滴加入 57 毫升二甲基甲醯胺二甲基縮醛，使混合物在室溫下攪拌 5 小時後，在室溫下放置 3 天，然後將反應混合物倒入 1.2 升水中並攪拌 90 分鐘，過濾白色的沈澱物，使產物在 50°C 的真空下乾燥，得到 20.5 克白色晶體。

熔點 122°C，

$R_f(\text{EA})=0.59$

$\text{MS}(\text{DCI}):291(\text{M}+\text{H})^+$

b)4'-甲基聯苯基-3-磺酸二甲胺基亞甲醯胺

將 2.9 克 3-溴-N-二甲胺基亞甲苯基磺醯胺、1.5 克對甲苯基硼酸、112 毫克 Pd(II)醋酸鹽及 224 毫克三苯

五、發明說明 (48)

修正
補充 本 20 年 5 月 15 日

基磷溶解在 60 毫升甲苯中，加入 17 毫升乙醇、10 毫升 Na_2CO_3 的 2 當量濃度水溶液，使混合物迴流 7 小時後，將反應混合物溶解在 150 毫升的 Na_2CO_3 飽和水溶液及 150 毫升水中，每次各用 200 毫升 EA 萃取並進行三次，使萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，在矽膠上用 MTB 層析，得到 1.8 克無色的泡綿體。

$R_f(\text{EA/HEP } 2:1)=0.22$

$\text{MS}(\text{DCI}):302(\text{M}+\text{H})^+$

c) 4'-溴甲基聯苯基-3-磺酸二甲胺基亞甲醯胺

將 1.7 克 4'-甲基聯苯基-3-磺酸二甲胺基亞甲醯胺溶解在 30 毫升氯苯中，並在 130°C 下加入 1.0 克 N-溴代琥珀醯亞胺及 10 毫克過氧化苯甲醯，使混合物迴流 30 小時後，將反應混合物溶解在 150 毫升的 EA 中，每次各用 150 毫升 Na_2CO_3 飽和水溶液及 Na_2SO_3 飽和水溶液的 8:1 混合物清洗並進行兩次，然後每次各用 150 毫升 EA 萃取水層並進行 2 次，合併的有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，在矽膠上用 MTB 層析，得到 1.6 克淡黃色的油。

$R_f(\text{EA})=0.59$

$\text{MS}(\text{DCI}):291(\text{M}+\text{H})^+$

d) 2-丁基-3-[3'-(二甲胺基亞甲胺磺醯基)聯苯-4-基甲基]-5-(甲硫基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

將 1.6 克 4'-溴甲基聯苯基-3-磺酸二甲胺基亞甲醯

五、發明說明 (49)

修正
補充 490 年 5 月 15 日

胺、990 毫克 2-丁基-5-甲硫基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯(J. Med. Chem. 1995, 38, 2357)及 570 毫克 K_2CO_3 在室溫及 12 毫升 DMF 中攪拌 4 小時後放置過夜，然後使反應混合物在室溫下繼續攪拌 6 小時，倒入 125 毫升 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及 125 毫升水中，然後每次各用 200 毫升 EA 萃取並進行 3 次，萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，在矽膠上用 EA/HEP 2:1 層析，得到 1.1 克無色的油。

$R_f(EA/HEP 1:1)=0.10$

MS(ES):543(M+H)⁺

e)2-丁基-5-甲硫基-3-(3'-胺磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

將 1.1 克 2-丁基-3-[3'-(二甲胺基亞甲胺磺醯基)聯苯-4-基甲基]-5-(甲硫基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯溶解在 20 毫升甲醇中，加入 10 毫升 HCl 飽和水溶液，使混合物在迴流下加熱 4 小時，然後用 6 當量濃度 NaOH 水溶液調整至 pH=5-6，用 50 毫升水稀釋，然後每次各用 150 毫升 EA 萃取並進行 3 次，萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，在矽膠上用 EA/HEP 1:1 層析，得到 950 毫克無色的泡綿體。

$R_f(EA/HEP 1:1)=0.38$

MS(ES):488(M+H)⁺

f)2-丁基-5-甲硫基-3-(3'-氰胺基磺醯基-聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

五、發明說明(50)

修正
補充

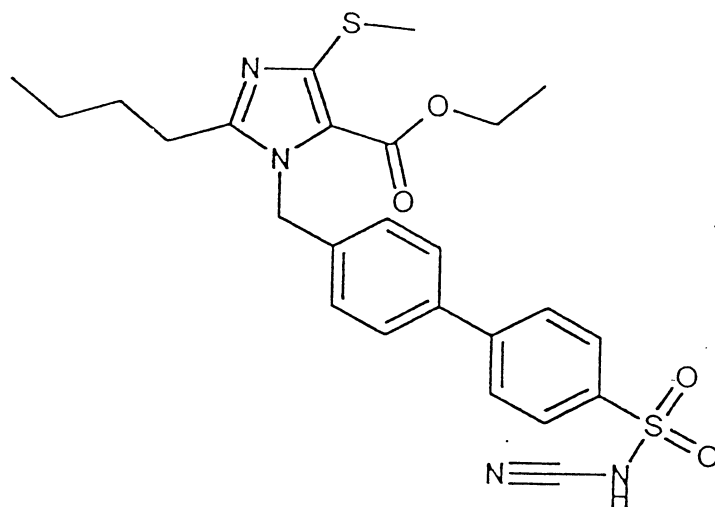
本99年5月5日

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺腈化合物之通則步驟，使 720 毫克 2-丁基-5-甲硫基-3-(3'-胺磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯反應，得到 550 毫克不定形的固體。

 $R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.38$
 $\text{MS(ES):} 513(\text{M}+\text{H})^+$

實例 3-9 的標題化合物是用類似於實例 2 的方法合成：

實例 3: 2-丁基-5-甲硫基-3-(4'-氰胺基磺醯基-聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



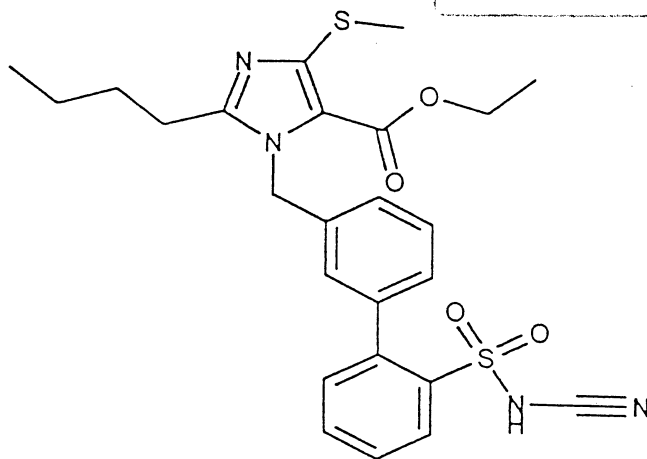
熔點 244°C 並分解，

 $R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.17$
 $\text{MS(ES):} 513(\text{M}+\text{H})^+$

實例 4: 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-氰胺基磺醯基-聯苯-3-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

五、發明說明 (51)

修正
本90年5月15日
補充

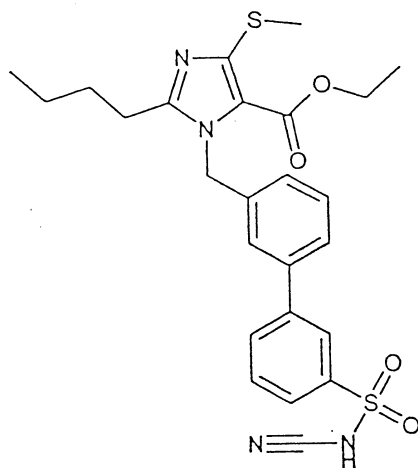


熔點 118°C 並分解,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.19$

MS(ES):513(M+H)⁺

實例 5: 2-丁基-5-甲硫基-3-(3'-氰胺基磺醯基-聯苯-3-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



熔點 112°C 並分解,

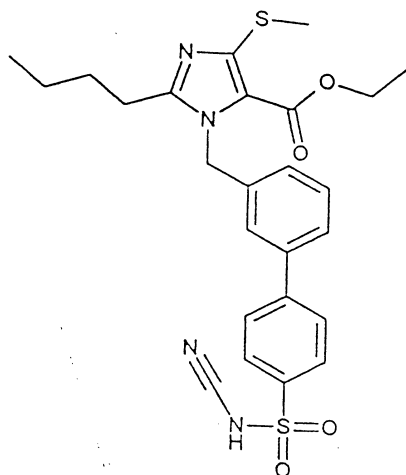
$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.15$

MS(ES):513(M+H)⁺

五、發明說明 (52)

修正
補充 本 90 年 5 月 15 日

實例 6: 2-丁基-5-甲硫基-3-(4'-氰胺基磺醯基-聯苯-3-基甲
基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

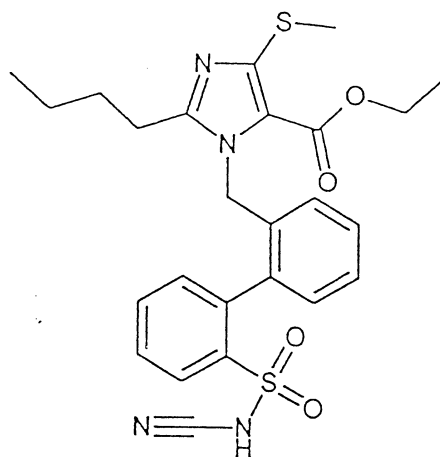


熔點 120°C 並分解,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.36$

$\text{MS(ES): } 513(\text{M}+\text{H})^+$

實例 7: 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-氰胺基磺醯基-聯苯-2-基甲
基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



熔點 105°C 並分解,

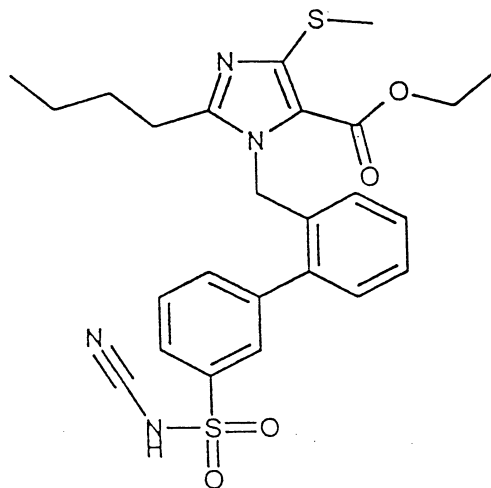
$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.23$

$\text{MS(ES): } 513(\text{M}+\text{H})^+$

五、發明說明 (53)

修正
補充 本90年5月15日

實例 8: 2-丁基-5-甲硫基-3-(3'-氰胺基磺醯基-聯苯-2-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

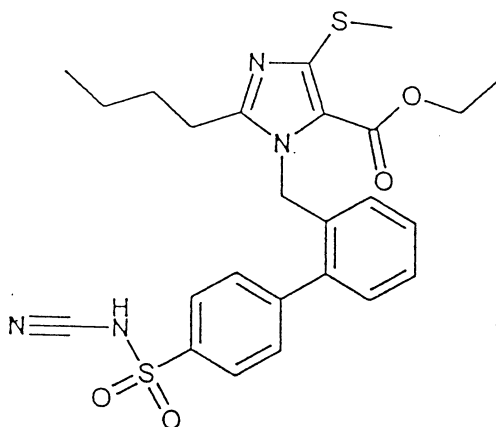


熔點 108°C 並分解,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.27$

$\text{MS(ES):} 513(\text{M}+\text{H})^+$

實例 9: 2-丁基-5-甲硫基-3-(4'-氰胺基磺醯基-聯苯-2-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



熔點 116°C 並分解,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.23$

$\text{MS(ES):} 513(\text{M}+\text{H})^+$

修正

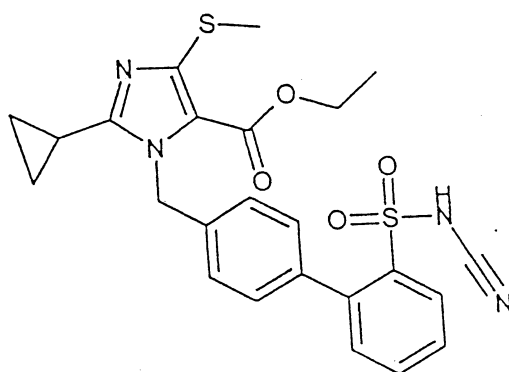
補充

本90年5月5日

五、發明說明 (54)

實例 10 的標題化合物是用類似於實例 2 的方法，從 2-環丙基-5-甲硫基-3-(4'-胺基磺醯基聯苯-2-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯(J. Med. Chem. 1995, 38, 2357)合成：

實例 10: 2-環丙基-5-甲硫基-3-(2'-氰胺基磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

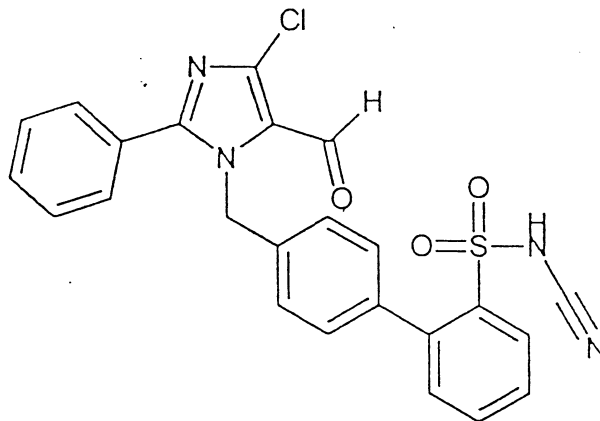


熔點>260°C ,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.30$

MS(ES):497(M+H)⁺

實例 11: 4'-(4-氯-5-甲硫基-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯基氰胺

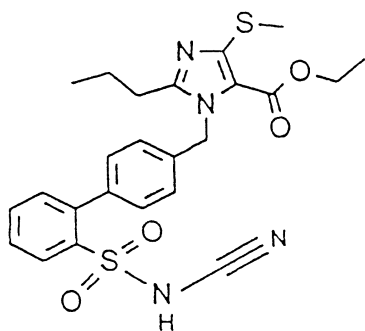


五、發明說明 (62)

修正
補充 本90年5月5日

例 16-19 的標題化合物是用類似於實例 1 的方法合成：

實例 16: 5-甲硫基-2-丙基-3-(2'-胺磺醯基聯苯-4-基甲基)-
3H-咪唑-4-羧酸乙酯



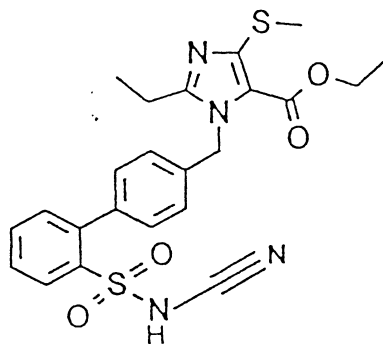
熔點 165°C 並分解，

$R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.42$

IR (C≡N): 2178.6 公分⁻¹

MS(ES):499(M+H)⁺

實例 17: 2-乙基-5-甲硫基-3-(2'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基
甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



五、發明說明 (63)

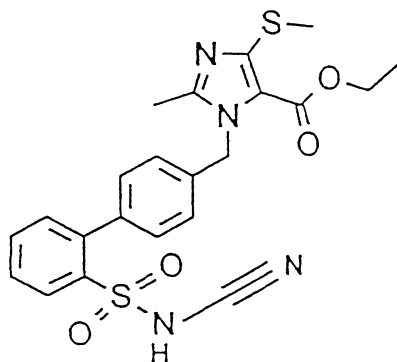
修正
補充

本90年5月15日

熔點 94°C 並分解,

 $R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.38$ IR (C≡N): 2173.3 公分⁻¹MS(ES):485(M+H)⁺

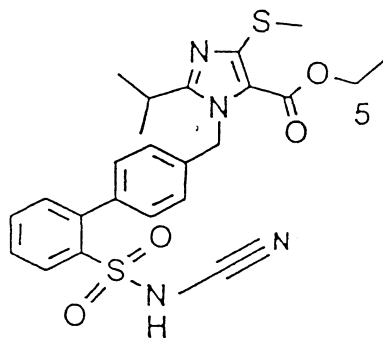
實例 18: 2-甲基-5-甲硫基-3-(2'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基
甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



熔點 169°C 並分解,

 $R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.29$ IR (C≡N): 2173.0 公分⁻¹MS(ES):471(M+H)⁺

實例 19: 2-異丙基-5-甲硫基-3-(2'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基
基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



五、發明說明 (64)

修正
補充
本90年5月15日

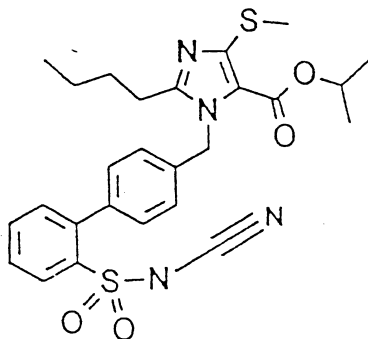
熔點 276°C 並分解,

$R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.28$

IR (C≡N): 2178.8 公分⁻¹

MS(ES):499(M+H)⁺

實例 20: 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸異丙酯



a) 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-胺磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸異丙酯

將 980 毫克 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-胺磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯溶解在 10 毫升異丙醇中，加入 590 微升異丙醇鈦(IV)，使混合物迴流 9 小時，再度加入 590 微升異丙醇鈦(IV)，再迴流 11 小時後，將混合物倒入 200 毫升 NaHCO₃ 飽和水溶液中，用 200 毫升水稀釋，每次用 150 毫升 EA 萃取並進行 3 次，萃取液經由 Na₂SO₄ 乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上用 EA/HEP 1:2 層析後得到 420 毫克無色油。

$R_f(\text{MTB/HEP/CHCl}_3 \text{ } 2:1:1)=0.36$

五、發明說明 (65)

修正
本90年5月15日
補充

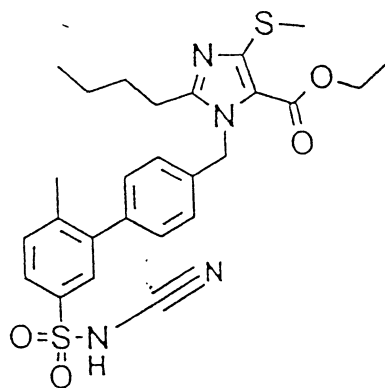
b) 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸異丙酯

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺化合物之通則步驟(反應時間 2 小時), 使 410 毫克 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-胺磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸異丙酯反應, 得到 310 毫克白色晶體, 熔點 113°C 並分解。

$R_f(\text{EA/MeOH } 5:1)=0.16$ IR (C≡N): 2178.2 公分⁻¹

MS(ES): 527(M+H)⁺

實例 21: 2-丁基-3-(2'-甲基-5'-氰基胺基磺醯基聯苯-4-基甲基)-5-甲硫基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



a) 4,4,5,5-四甲基-2-對甲苯基[1.3.2]二草醯硼烷

將 1.4 克對甲苯基硼酸、1.2 克頻那醇及觸媒劑量(約 2 毫克)的對甲苯基磺酸每次懸浮在 40 毫升甲苯中並進行 3 次, 各情形在真空下將揮發性成份去除, 然後使混合物在

五、發明說明 (66)

修正
補充

本10年5月15日

高真空下乾燥，得到 2.0 克淡黃色油。

$$R_f(\text{EA/HEP } 1:1)=0.86$$

b) 2-(4-溴甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基[1.3.2]二草醯硼烷

將 2.0 克 4,4,5,5-四甲基-2-對甲苯基[1.3.2]二草醯硼烷溶解在 50 毫升氯苯中，在沸騰溫度下逐份加入 1.7 克 N-溴代琥珀醯亞胺及 5 毫克過氧化苯甲醯，使混合物迴流 4 小時，冷卻後用 200 毫升 EA 稀釋，每次各用 100 毫升 NaHCO_3 飽和水溶液及 Na_2SO_4 飽和水溶液的 8:1 混合物清洗並進行兩次，然後每次各用 100 毫升 EA 萃取水層並進行 2 次，合併的有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，在矽膠上用 EA/HEP 1:4 層析，得到 1.6 克淡黃色的油。

$$R_f(\text{EA/HEP } 1:4)=0.55 \quad \text{MS}(\text{DCI}):297(\text{M}+\text{H})^+$$

c) 2-丁基-5-甲硫基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基[1.3.2]二草醯硼烷-2-基)苄基]-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

將 1.5 克 2-(4-溴甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基[1.3.2]二草醯硼烷、1.2 克 2-丁基-5-甲基胺基磺醯胺基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯(J. Med. Chem. 1995, 38, 2357)及 700 毫克 K_2CO_3 在室溫及 15 毫升 DMF 中攪拌 14 小時後，將反應混合物倒入 200 毫升 NaHCO_3 飽和水溶液中，用 200

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

修正
補充

本90年5月15日

毫升水稀釋，每次各用 150 毫升 EA 萃取並進行 3 次，
萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，在矽
膠上用 EA/HEP 1:4 層析，得到 1.4 克無色的油。

 $R_f(\text{EA/HEP } 1:2)=0.29$
 $\text{MS(ES):}459(\text{M}+\text{H})^+$

d) 2-丁基-5-甲硫基-3-[4-(二羥基氧硼基)苄基]-3H-咪唑-4-
羧酸乙酯

將 1.2 克 2-丁基-5-甲硫基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基
[1.3.2]二草醯硼烷-2-基)苄基]-3H-咪唑-4-羧酸乙酯溶解
在 50 毫升 EA 中，加入 260 微升二乙醇胺，使混合物
在室溫下攪拌 5 小時後，在室溫下的超音波清洗池中處
理 4 小時，然後加入 260 微升二乙醇胺，並使混合物在
超音波清洗池中再處理 2 小時，然後在室溫下攪拌 14
小時，將沈澱物過濾，使此沈澱物溶解在 50 毫升
 NaHSO_4 的半濃縮水溶液中，使其在室溫下攪拌 2 小
時，每次各用 150 毫升 EA 萃取並進行 3 次，萃取液經
由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，得到 390 毫克
不定形的固體。

 $R_f(\text{EA})=0.62$
 $\text{MS(FAB, +甘油):}433(\text{M}+56+\text{H})^+$

e) 3-溴-4-甲基苯基磺醯胺

將 10 克 3-溴-4-甲基苯胺懸浮在 22 毫升水中，逐滴

五、發明說明 (69)

修正

補充

本90年5月15日

g)2-丁基-3-[5'-(二甲胺基亞甲磺醯胺基)-2'-甲基聯苯-4-基甲基]-5-甲硫基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

將 390 毫克 2-丁基-5-甲硫基-3-[4-(二羥基氧硼基)苄基]-3H-咪唑-4-羧酸乙酯、11 毫克 Pd(II)醋酸鹽及 28 毫克三苯基膦懸浮在 6 毫升甲苯中，加入 1.6 毫升乙醇及 940 微升 Na_2CO_3 的 2 莫耳濃度水溶液，使反應混合物迴流 5.25 小時後，倒入 200 毫升 NaHSO_4 的半濃縮水溶液中，每次各用 150 毫升 EA 萃取並進行 3 次，萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，在矽膠上層析後得到 150 毫克無色的油。

$R_f(\text{EA/HEP } 2:1)=0.19$

$\text{MS(ES):}557(\text{M}+\text{H})^+$

h)2-丁基-3-[5'-磺醯胺基-2'-甲基聯苯-4-基甲基]-5-甲硫基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

將 140 毫克 2-丁基-3-[5'-(二甲胺基亞甲磺醯胺基)-2'-甲基聯苯-4-基甲基]-5-甲硫基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯溶解在 2.5 毫升甲醇中，加入 1.3 毫升 HCl 的飽和水溶液，使反應混合物迴流 75 分鐘後，用 6 當量濃度的 NaOH 水溶液停整治 pH=6，用 50 毫升水稀釋，每次各用 50 毫升 EA 萃取並進行 5 次，萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥並在真空下將溶劑去除，得到 110 毫克不定形的固體。

$R_f(\text{EA/HEP } 2:1)=0.44$

$\text{MS(ES):}502(\text{M}+\text{H})^+$

修正

补充

490 45 15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

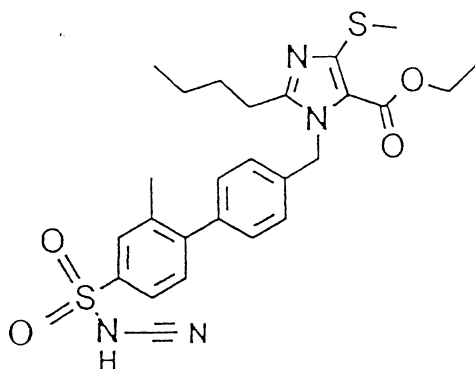
裝

IR (C≡N): 2179.3 公分⁻¹

MS(ES):527(M+H)⁺

訂

線



線

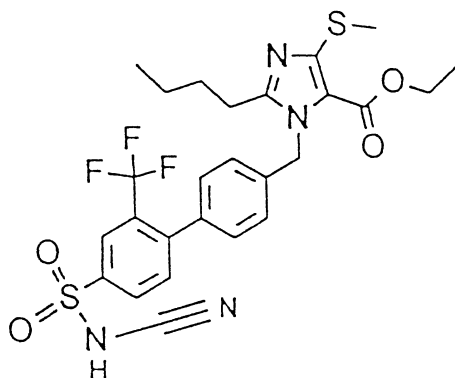
IR (C≡N): 2182.9 公分⁻¹

MS(ES):527(M+H)⁺

五、發明說明 (71)

修正
補充 本90年5月15日

實例 23: 2-丁基-5-甲硫基-3-(4'-氰基胺基磺醯基-2'-三氟甲基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

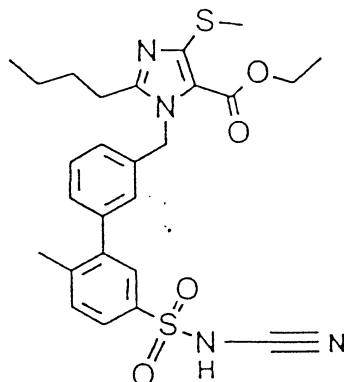


不定形,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.20$ IR (C≡N): 2184.9 公分⁻¹

MS(ES):581(M+H)⁺

實例 24: 2-丁基-3-(2'-甲基-5'-氰基胺基磺醯基聯苯-3-基甲基)-5-甲硫基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



五、發明說明 (72)

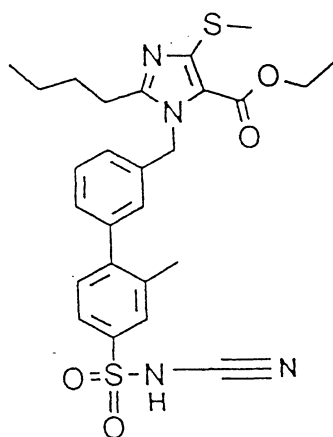
修正
補充 49045815

熔點 160°C 並分解,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.18$ IR (C≡N): 2181.3 公分⁻¹

MS(ES):527(M+H)⁺

實例 25: 2-丁基-3-(2'-甲基-4'-氰基胺基磺醯基聯苯-3-基甲基)-5-甲硫基-3H-咪唑-4-羧酸乙酯



熔點 115°C 並分解,

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.18$ IR (C≡N): 2182.2 公分⁻¹

MS(ES):527(M+H)⁺

實例 26: 2-丁基-5-甲硫基-3-(4'-氰基胺基磺醯基-2'-三氟甲基聯苯-3-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

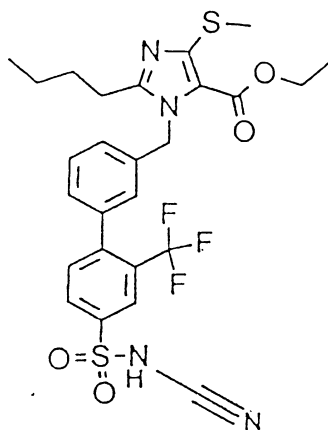
裝

訂

線

五、發明說明 (73)

修正
補充 本 90 年 5 月 15 日

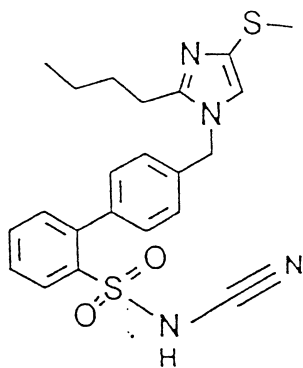


熔點 122°C 並分解，

$R_f(\text{EA/MeOH } 10:1)=0.27$ IR (C≡N): 2186.1 公分⁻¹

MS(ES):581(M+H)⁺

實例 27:4'-(2-丁基-4-甲硫基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯
氰胺



a) 4'-(2-丁基-4-甲硫基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯
氰胺

五、發明說明 (74)

修正
補充

90年5月15日

將 460 毫克 2-丁基-5-甲硫基-3-(2'-胺磺醯基聯苯-4-基甲基)-3H-咪唑-4-羧酸溶解在 5 毫升異丙醇中，經由注射針加入 220 微升亞硫醯氯，使混合物迴流 4.75 小時，然後用 6 當量濃度 NaOH 水溶液調整至 pH=6，用 100 毫升水稀釋，每次用 100 毫升 EA 萃取並進行 3 次，萃取液經由 Na₂SO₄ 乾燥，在真空下將溶劑去除，在矽膠上用 EA/HEP 1:1 層析後得到 300 毫克無色油。

 $R_f(\text{EA})=0.58$ $\text{MS}(\text{FAB}):416(\text{M}+\text{H})^+$

b) 4'-(2-丁基-4-甲硫基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯肼胺

根據從磺醯胺化合物製備磺醯基胺腈化合物之通則步驟(反應時間 2 小時 20 分鐘)，使 260 毫克 4'-(2-丁基-4-甲硫基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯胺反應，得到 50 毫克不定形固體。

 $R_f(\text{EA}/\text{MeOH } 5:1)=0.19$ $\text{IR}(\text{C}\equiv\text{N}): 2171.8 \text{ 公分}^{-1}$ $\text{MS}(\text{ES}):441(\text{M}+\text{H})^+$

實例 28:4'-(4-氯-2-苯基咪唑-1-基甲基)聯苯基-2-磺醯肼胺

(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

公告本

專利申請案第 87100763 號
ROC Patent Appln. No. 87100763

修正後無劃線之申請專利範圍中文修正本-附件(一)

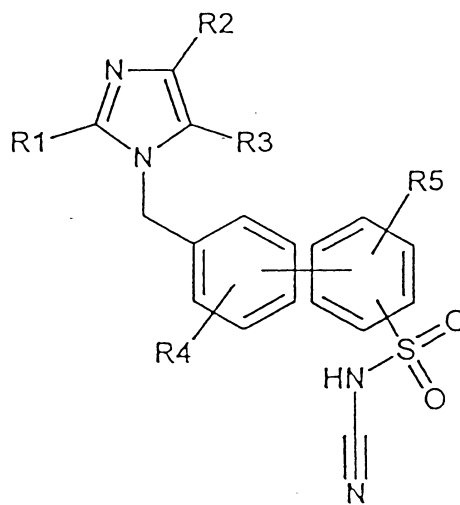
Amended Claims in Chinese-Encl. (I)

(民國 93 年 4 月 29 日送呈)

(Submitted on April 29, 2004)

5

1. 一種式 I 化合物，

修正
補充 本 93 年 4 月 29 日

I

其中的符號具有下列之定義：

R1 為氫、含 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之烷
基或苯基，其為未經取代或被 1-3 個選自包括甲氧基、F、
Cl、Br 及 I 取代基取代；

或

R1 為 $-C_aH_{2a}-(C_3-C_7)$ 環烷基；

a 為 0、1 或 2；

R2 為氫、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_4) 烷硫基、 (C_1-C_4) 烷氧
基、苯基或苯氧基；R3 為甲醯基、 (C_1-C_8) 烷羰基、 (C_1-C_8) 烷氧羰基、氰基

六、申請專利範圍

或苯基；

R4 及 R5

彼此獨立地為氫、含 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個
碳原子之烷基、F、Cl、Br、I、CF₃ 或 SO₂(C₁-C₄)烷

5 基；

或其生理上可耐受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中：

R1 為氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被 1-2 個選自包括甲氧基、F、Cl

10 及 Br 取代基取代；

或

R1 為 -C_aH_{2a}-(C₃-C₇)環烷基；

a 為 0 或 1；

R2 為氫、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷氧
15 基、苯基或苯氧基；

R3 為甲醯基、(C₁-C₄)烷羰基、(C₁-C₄)烷氧羰基、氰基
或苯基；

R4 及 R5

彼此獨立地為氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷

20 基、F、Cl、Br、CF₃ 或 SO₂(C₁-C₄)烷基；

或其生理上可耐受之鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中：

R1 為氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被 1 個選自包括甲氧基、F、Cl 及

六、申請專利範圍

Br 的取代基取代；

或

R1 為(C₃-C₇)環烷基；

R2 為氫、F、Cl、Br、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷氧基、苯基或苯氧基；

5

R3 為甲醯基、(C₁-C₄)烷羰基、(C₁-C₄)烷氧羰基、氰基或苯基；

R4 及 R5

彼此獨立地為氫、含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基、F、Cl、CF₃ 或 SO₂(C₁-C₄)烷基；

10

或其生理上可耐受之鹽類。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之 I 化合物，其中：

R1 為含 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基或苯基，

其為未經取代或被 1 個選自包括甲氧基、F 及 Cl 的取代基取代；

15

或

R1 為(C₃-C₇)環烷基；

R2 為氫、F、Cl、(C₁-C₄)烷硫基、(C₁-C₄)烷氧基、苯基或苯氧基；

20

R3 為甲醯基、(C₁-C₄)烷羰基、(C₁-C₄)烷氧羰基、氰基或苯基；

R4 及 R5

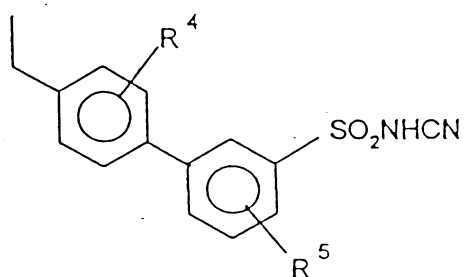
彼此獨立地為氫、甲基、F、Cl、CF₃ 或 SO₂(C₁-C₄)烷基；

六、申請專利範圍

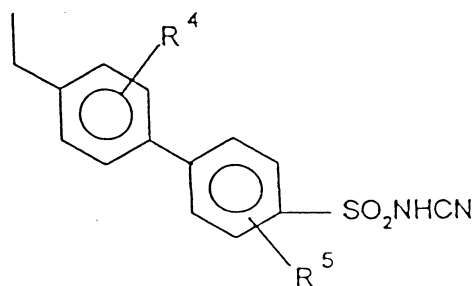
或其生理上可耐受之鹽類。

5. 根據申請專利範圍第 1-4 項中任一項之式 I 化合物，
其中聯苯基取代基的連結如同式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、
If、Ig 或 Ih 所示：

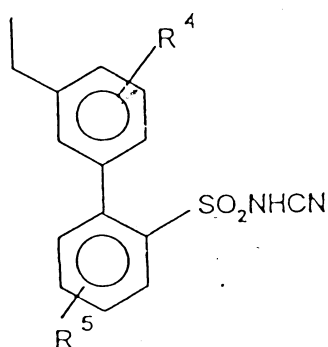
5



Ia,

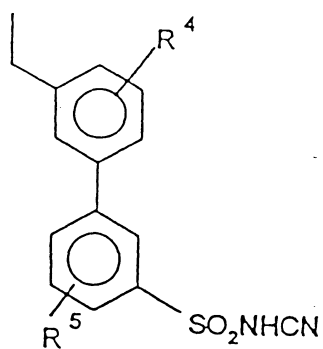


Ib,

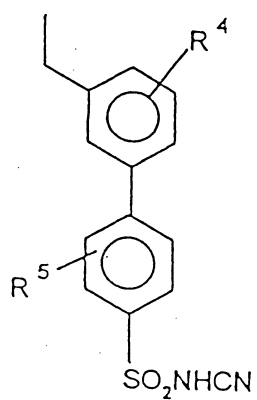


Ic,

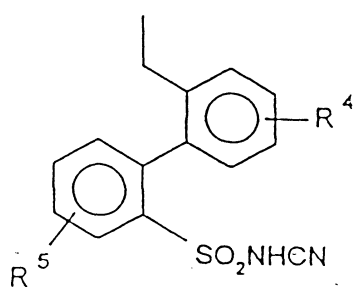
六、申請專利範圍



Id,

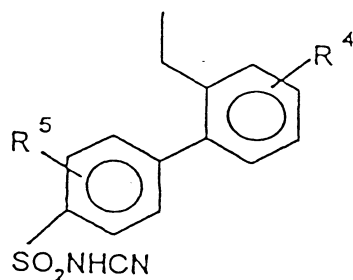
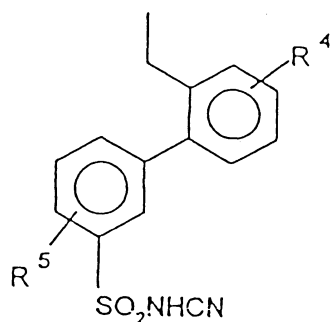


Ie,



If,

六、申請專利範圍



- 15 且其中 R^4 及 R^5 相同於根據申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項之定義，

或其生理上可耐受之鹽類。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療或預防絕血情形造成之疾病用的藥劑，或製造供治療受損之呼吸驅動用的藥劑。
- 20

7. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療或預防絕血情形造成之疾病用的藥劑。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療或預防心臟梗塞用的藥劑。

六、申請專利範圍

9. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療或預防治療狹心症用的藥劑。
10. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療或預防心臟之絕血情形用的藥劑。
- 5 11. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療或預防末梢或中樞神經系統之絕血狀態及中風用的藥劑。
12. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療或預防末梢器官及肢體之絕血狀態用的藥劑。
- 10 13. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療休克狀態用之藥劑。
14. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其係用於製造供治療細胞增殖為主要或次要原因之疾病用的藥劑。
15. 一種用作與鈉相關的氯/碳酸氫鹽交換劑之醫藥組成物，其含有根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之式 I 化合物作為活性成份。
- 15