



發明專利分割說明書00404535

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92134681

※申請日期：87.10.30

※IPC 分類：A61K31/34, 31/395, 31/095

原申請案號：087118094

專利證書號數：

壹、發明名稱：(中文/英文)

用於足月前分娩之治療及預防期間維持胎兒動脈導管循環之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR MAINTAINING
CIRCULATION THROUGH FETAL DUCTUS ARTERIOSUS DURING
TREATMENT OR PREVENTION OF PRETERM LABOR

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商吉迪希瑞爾公司 G.D. SEARLE & CO.

代表人：(中文/英文)

羅傑 A. 威廉斯 ROGER A. WILLIAMS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州芝加哥市郵政信箱 5110 號

P. O. BOX 5110, CHICAGO, ILLINOIS 60680, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 菲利浦 尼德曼 PHILLIP NEEDLEMAN

2. 賈米 馬斯佛爾 JAIME MASFERRER

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國密蘇里州奎夫寇爾市新塞樂路 326 號

326 NEW SALEM DRIVE, CREVE COEUR, MO 63141, U.S.A.

2. 美國密蘇里州伯溫市布萊爾雪兒路 1213 號

1213 BLAIRSHIRE, BALLWIN, MO 63019, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；1997 年 10 月 31 日；60/063,889
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；1997 年 10 月 31 日；60/063,889
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【技術領域】

本發明屬於預防及治療足月前分娩的範圍。更特定地說，本發明係關於環加氧酶-2 抑制劑或其衍生物預防及治療病人足月前分娩上的用途。

【先前技術】

前列腺素在發炎過程中扮演主要角色，對產生前列腺素的抑制，特別是對 PGG_2 ， PGH_2 ，及 PGE_2 產生的抑制，已是發現抗炎藥物的共同目標。但是，在減少前列腺素引起的疼痛及發炎過程所致的腫具活性的一般的非類固醇抗炎藥物 (NSAID's) 在影響其他以前列腺素調整的並不伴發發炎過程上也具有活性。是以，大多數 NSAID's 的高劑量使用會產生嚴重的副作用，包括威脅到生命的潰瘍，這種副作用限制了其治療上的用途。代替 NSAID's 的是皮質類固醇，而此也有副作用，特別是用於長期治療時。

現已發現 NSAID's 是藉抑制人花生四烯酸/前列腺素路徑內的酶，包括環加氧酶 (COX)，防止前列腺素的生成。最近由發炎所導致的可誘導的酶 (稱作 "環加氧酶-2 (COX-2)" 或 "前列腺素 G/H 合成酶 II") 的發現又提供了實際的抑制目標，此種抑制更有效地降低發炎，其副作用也更少。

妊娠期中自然的足月前分娩是醫學上面對的重要的及日益增高的問題。在對足月前分娩的原因的了解上，在對足月前分娩的檢查及一般處理上進步極少。安全地停止足月前分娩並進而使懷孕達到足月的能力一直是醫學及科學界

所追求的。足月前生產佔產期死亡的主要部分，也是產後及兒童缺陷的主要原因，所以較佳是維持胎兒與子宮內而非任其足月前分娩。足月前分娩也是各型胎兒維護的限制因素。

分娩的發生取決於多個因素。懷孕正常進行至足月需要子宮平滑肌維持鬆弛至分娩，但在懷孕期子宮平滑肌維持鬆弛的機制尚不了解。正常生產(parturition)以分娩開始。分娩包括子宮一系列有規則的、進形性收縮，這導致子宮頸縮短及擴張。於正常懷孕中，分娩一般在預產期前二週開始。

一旦作出足月前分娩的診斷後，就要衡量抑制分娩和任其分娩中間的利害。抑制分娩的危險主要與分娩抑制藥物的副作用有關。一旦診斷出足月前分娩並確定妊娠年齡適於分娩抑制後，即須決定出足月前分娩的禁忌症，如子癰，子癰前期，胎盤破裂，胎兒死亡或不正常，胎兒壓抑或絨膜羊膜炎，然後選擇特定的方便的抗分娩劑(tocolytic agent)。

已試用過上述不同藥理性質的抗分娩劑控制足月前分娩。現在最常用的抗分娩劑包括 β -腎上腺素受體刺激劑，如腎上腺素或其合成類似物及衍生物舒喘寧(salbutamol)，叔丁喘寧(terbutaline)，異舒普林(isoxsuprine)，羥苄羥麻黃素(ritodrine)，及酚丙喘寧(fenoterol)，硫酸鎂，前列腺素抑制劑如阿斯匹靈，消炎痛(indomethacin)及甲氧萘丙酸(naproxen)，乙醇及鈣管道阻斷劑如尼皮地芬(nipidifine)

或尼卡地平(nicardipine)。

即使現在用的最好的解產藥物在預防或抑制足月前分娩上也不令人滿意。除了已證明無效以外，此類標準的解產藥物對母親及胎兒還可能嚴重的副作用。用以達到使子宮鬆弛的鹵化的吸入麻醉劑已證明對母親及胎兒產生明顯的心肌壓抑。很明顯，以最大劑量的鎂及 β 擬似藥(betamimetics)對手術後分娩作積極治療對母親是十分具有毒性的，在此種臨床情形試圖避免肺水腫會導致母親血容量過低，文獻報告子宮動脈發生心臟舒張時的反向流。

已對用 NSAIDs 治療及預防足月前分娩作過研究。特別對消炎痛及蘇靈大(sulindac)作過臨床評估。但此等化合物的用途明顯的有限制，因為其有副作用，包括胎兒動脈導管收縮，及三尖瓣回流，此可使胎兒右心衰竭，等等。此等副作用限制了 NSAIDs 的使用，特別是於最重要的最後三個月妊娠期。

最近發現於分娩時環加氧酶-2 增加(Zuo et al. J. Clin. Endoc. Metab., 79, 894-9 (1994), Slater et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 172, 77-82 (1995))。此外，COX-2 在自然流產或由母親感染所引起的足月前分娩也扮演一角(Silver et al., J. Clin. Invest., 95, 725-31 (1995))。Sawdy 等敘述尼咪速得(nimesulide)在預防足月前分娩上的用途(The Lancet, 350, 265-6 (1997))。1994 年 11 月 24 日公佈的 WO94/26731 說明噻吩 COX-2 抑制劑在治療足月前分娩上的用途。1997 年 9 月 4 月公佈的 WO97/31631 說明 COX-2 抑制劑在處理分

娩及子宮收縮上的用途。

前列腺素已顯示可用於在妊娠最後三個用控制動脈導管的封閉。

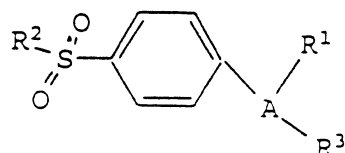
美國專利 5,380,738；5,344,991；5,393,790；5,434,178；5,474,995；5,510,368 號及 WO 96/06840，WO 96/03388，WO 96/03387，WO 96/25405，WO 95/15316，WO 94/15932，WO 94/27980，WO 95/00501，WO 94/13635，WO 94/20480，及 WO 94/26731 敘述對環加氧酶-2 有選擇性抑制的化合物。

曾有人敘述[吡唑-1-基]苯磺醯胺為環加氧酶-2 抑制劑，可用於治療發炎，關節炎，及疼痛，臨床前及臨床試驗都顯示很少副作用。美國專利 5,466,823 號說明其可用於治療發炎。但是前此並無人說明其可用於治療及預防足月前分娩。

本發明係使用此等對環加氧酶-2 有選擇性抑制的化合物於治療及預防足月前分娩，而同時維持胎兒動脈導管血液的循環流動。

【發明內容】

本發明提供一種用於治療或預防足月前分娩維持胎兒動脈導管循環之醫藥組合物，其係用於需要此治療或預防之病人上，其中組合物包括治療有效量的式 I 化合物



I

其中 A 是 5-或 6-員的環取代基，選自部分飽和的或不飽和的雜環及碳環；

其中 R^1 是至少一個取代基，選自雜環，環烷基，環烯基及芳基，其中 R^1 是視需要於可取代的位置以一或多個基團取代的，此等基團選自烷基，鹵烷基，氰基，羧基，烷氧基羰基，羥基，羥基烷基，鹵烷氧基，胺基，烷基胺基，芳基胺基，硝基，烷氧基烷基，烷基亞磺醯基，鹵素，烷氧基及烷基硫基；

其中 R^2 是選自烷基，及胺基；及其中 R^3 是選自如下的基團，鹵素，烷基，烯基，炔基，氧，氰基，羧基，氰基烷基，雜環氧基，烷基氧基，烷基硫基，烷基羰基，環烷基，芳基，鹵烷基，雜環基，環烯基，芳烷基，雜環烷基，醯基，烷基硫基烷基，羥基烷基，烷氧基羰基，芳基羰基，芳烷基羰基，芳烯基，烷氧基烷基，芳基硫基烷基，芳基氧基烷基，芳烷基硫基烷基，芳烷氧基烷基，烷氧基芳烷氧基烷基，烷氧基羰基烷基，胺基羰基，胺基羰基烷基，烷基胺基羰基，N-芳基胺基羰基，N-烷基-N-芳基胺基羰基，烷基胺基羰基烷基，羧基烷基，烷基胺基，N-芳基胺基，N-芳烷基胺基，N-烷基-N-芳烷基胺基，N-烷基-N-芳基胺基，胺基烷基，烷基胺基烷基，N-芳基胺基烷基，N-芳烷基胺基烷基，N-烷基-N-芳烷基胺基烷基，N-烷基-N-芳基胺基烷基，芳基氧基，芳烷氧基，芳基硫基，芳烷基硫基，烷基亞磺醯基，烷基磺醯基，胺基磺醯基，烷基胺基磺醯基，N-芳基胺基磺醯基，芳基磺醯基，N-烷基-N-

芳基胺基磺醯基；或其醫藥上可接受的鹽。

本發明可用於，但不限於，治療及預防足月前分娩。

本發明也可用於，但不限於，動脈導管封閉之預防並維持在足月前分娩治療期間胎兒動脈導管的循環血流。

此等化合物除了用於人類治療外，也可用於哺乳類動物治療，包括寵物及農場動物，如，但不限於，馬，狗，貓，牛，羊，及豬。

【實施方式】

"治療"一詞包括部分或全部足月前分娩抑制。

"預防"一詞包括預防面臨足月前分娩危險的個人臨床上全部足月前分娩的發生或預防臨床前足月前分娩的發生。

"治療上有效的"一詞用以說明每一劑的量，此量可達到改善疾病嚴重性及發生頻率，同時免去治療上的副作用。

"病主"一詞用於治療時包括患足月前分娩的人類或動物，較多是意謂人病主。用於預防方法時，病主指任何人或動物，較多是意謂正在懷孕中的並面臨足月前分娩的人類病主。

用於預防及治療足月前分娩的花生四烯酸代謝中環加氧酶路徑的抑制劑可經由多種機制抑制酶活性。舉例而言，用於此處所述方法的抑制劑可藉作為酶基質的作用直接阻斷酶活性。使用環加氧酶-2 選擇性抑制劑的最大優點是其可將對胃的副作用降至最低，這類副作用是使用非選擇性 NSAIDs 可能發生的，特別是用以作長期預防性治療時為然。

"環加氧酶-2 抑制劑"是指能抑制環加氧酶-2 而對環加氧酶-1 無明顯抑制的化合物。較佳是其包括對環加氧酶-2 抑制的 IC_{50} 小於約 $0.2 \mu M$ ，及抑制環加氧酶-2 勝過抑制環加氧酶-1 之比為至少 50，更佳是至少 100 的化合物。尤佳是是，此等化合物的環加氧酶-1 IC_{50} 大於約 $1 \mu M$ ，更佳是大於 $10 \mu M$ 。

本發明提供一種用於治療或預防足月前分娩期間維持胎兒動脈導管循環之醫藥組合物，其係用於需要此治療或預防之病人上。此組合物可投予經驗到足月前分娩的懷孕女性，其中組合物基本上係單獨由式 I 化合物所組成，或與其他抗分娩劑合併所組成，而所給予的量能有效地抑制或阻遏子宮縮。此等抗分娩劑包括 β -腎上腺素受體刺激劑，如腎上腺素或其合成類似物及衍生物舒喘寧(salbutamol)，叔丁喘寧(terbutaline)，異舒普林(isoxsuprine)，羥苳羥麻黃素(ritodrine)，及酚丙喘寧(fenoterol)，硫酸鎂，乙醇，活化素拮抗劑，心臟抗心率不整劑如力多卡因或俄卡因奈得(ocainide)，氧化氮供應劑如 S-亞硝基-N-乙醯基青黴胺，氧化氮親核劑及加合物，硝化甘油，羥基胺，疊氮化鈉，二乙基胺基氧化氮及類似物，及氧化氮前體如 L-精胺酸，及鈣管道阻斷劑如尼皮地芬(nipredifine)或尼卡地平(nicardipine)。

衍生物包括任可構造上與環加氧酶-2 抑制劑相關的化合物或實質上與環加氧酶-2 抑制劑生物活性相等的化合物。舉例而言，此類抑制劑可包括，但不限於，其藥前體。

較佳的抑制環加氧酶-2 的化合物包括式 I 化合物，其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，噻吩基，二氫呋喃基，呋喃基，吡咯基，吡唑基，噻唑基，咪唑基，異噻唑基，環戊烯基，苯基及吡啶基；其中 R^1 是選自 5-及 6-員的雜環基，低環烷基，低環烯基，及選自苯基，聯苯基及萘基的芳基，其中 R^1 是視需要於可取代的位置以低烷基，低鹵烷基，氰基，羧基，低烷氧基羰基，羥基，低羥基烷基，低鹵烷氧基，胺基，低烷基胺基，苯基胺基，硝基，低烷氧基烷基，低烷基亞磺醯基，鹵素，低烷氧基及低烷基硫基取代的；其中 R^2 是選自低烷基及胺基；及其中 R^3 是選自鹵素，低烷基，氧，氰基，羧基，低氰基烷基，雜芳基氧基，低烷基氧基，低環烷基，雜芳基氧基，低烷基氧基，低環烷基，苯基，低鹵烷基，5-或 6-員的雜環基，低羥基烷基，低芳烷基，醯基，苯基羰基，低烷氧基烷基，雜芳基氧基，烷氧基羰基，胺基羰基，烷基胺基羰基，胺基烷基，烷基胺基烷基，芳基氧基，及芳烷氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

更佳的抑制環加氧酶-2 的化合物包括式 I 化合物，其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，二氫呋喃基，咪唑基，及吡唑基；其中 R^1 是選自 5-及 6-員的雜環基，低環烷基，低環烯基，及選自苯基，聯苯基及萘基的芳基，其中 R^1 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的，低烷基，低鹵烷基，氰基，羧基，低烷氧基羰基，羥基，低羥基烷基，低鹵烷氧基，胺基，低烷基胺基，苯基胺基，硝基，低烷氧基烷基，低烷基亞磺醯基，鹵素，低烷氧基

及低烷基硫基；其中 R^2 是胺基；及其中 R^3 是選自氧，氟基，羧基，低烷氧基羰基，低羧基烷基，低氟基烷基，鹵素，低烷基，低烷基氧基，低環烷基，苯基，低鹵烷基，5-或 6-員的雜環基，低羥基烷基，低芳烷基，醯基，苯基羰基，低烷氧基烷基，5-或 6-員的雜芳基氧基，胺基羰基，低烷基胺基羰基，低烷基胺基，低胺基烷基，低烷基胺基烷基，苯基氧基，及芳烷基氧基；或其醫藥上可接的鹽。

尤佳的抑制環加氧酶-2 的化合物包括式 I 化合物，其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，咪唑基，及吡唑基；其中 R^1 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的苯基：甲基，乙基，異丙基，丁基，第三-丁基，異丁基，戊基，己基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，五氟乙基，七氟丙基，氟甲基，二氟乙基，二氟丙基，二氯乙基，二氯丙基，氟基，羧基，甲氧基羰基，羥基，羥基甲基，三氟甲氧基，胺基，N-甲基胺基，N,N-二甲基胺基，N-乙基胺基，N,N-二丙基胺基，N-丁基胺基，N-甲基-N-乙基胺基，苯基胺基，硝基，甲氧基甲基，甲基亞磺醯基，氟，氯，溴，甲氧基，乙氧基，丙氧基，正-丁氧基，戊氧基，及甲基硫基；其中 R^2 是胺基；及其中 R^3 是選自氧，氟基，羧基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，羧基丙基，羧基甲基，羧基乙基，氟基甲基，氟，氯，溴，甲基，乙基，異丙基，丁基，第三-丁基，異丁基，戊基，己基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，五氟乙基，七氟丙基，氟甲基，二氟

乙基，二氟丙基，二氯乙基，二氯丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，正-丁氧基，戊氧基，環己基，苯基，吡啶基，噻吩基，噻唑基，呋唑基，呋喃基，吡嗪基，羥基甲基，羥基丙基，苄基，甲醯基，苯基羰基，甲氧基甲基，呋喃基甲基氧基，胺基羰基，N-甲基胺基羰基，N,N-二甲基胺基羰基，N,N-二甲基胺基，N-乙基胺基，N,N-二丙基胺基，N-丁基胺基，N-甲基-N-乙基胺基，胺基甲基，N,N-二甲基胺基甲基，N-甲基-N-乙基胺基甲基，苄基氧基，及苯基氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

一組式 I 內的特別引人興趣的化合物包括如下所示的化合物及其醫藥上可接受的鹽：

3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基磺醯基苯基)-2-(5H)-呋喃酮；

3-苯基-4-(4-甲基磺醯基苯基)-2-(5H)-呋喃酮；

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

3-[1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶；

2-甲基-5-[1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶；

4-[2-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基]苯磺醯胺；

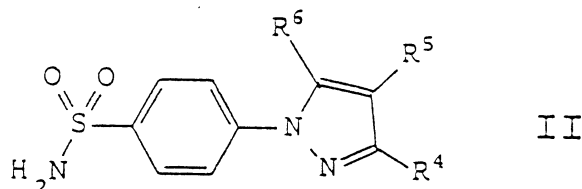
4-[5-羥基乙基-3-苯基異噁唑-4-基]苯磺醯胺；

[2-三氟甲基-5-(3,4-二氟苯基)-4-噁唑基]苯磺醯胺；

4-[2-甲基-4-苯基-5-噁唑基]苯磺醯胺；及

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基-2-三氟甲基)-4-噁唑基]苯磺醯胺。

於式 I 中有一次類以式 II 代表的令人有高度興趣的化合物：



其中 R^4 是選自氫離子，烷基，鹵烷基，烷氧基羰基，氰基，氰基烷基，羧基，胺基羰基，烷基胺基羰基，環烷基胺基羰基，芳基胺基羰基，羧基烷基胺基羰基，羧基烷基，芳烷氧基羰基烷基胺基羰基，胺基羰基烷基，烷氧基羰基，氰基烯基，及羥基烷基；

其中 R^5 是選自氫離子，烷基，氰基，羥基烷基，環烷基，烷基磺醯基，及鹵素；及

其中 R^6 是選自芳烯基，芳基，環烷基，環烯基，及雜環基；其中 R^4 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的，鹵素，烷基硫基，烷基磺醯基，氰基，硝基，鹵烷基，烷基，羥基，烯基，羥基烷基，羧基，環烷基，烷基胺基，二烷基胺基，烷氧基羰基，胺基羰基，烷

氧基，鹵烷氧基，胺磺醯基，雜環基及胺基；

或其醫藥上可接受的鹽或衍生物。

式 II 化合物中一組特別令人有興趣的化合物是這樣的化合物，其中 R^4 是選自低鹵烷基；其中 R^5 是氫離子；及其中 R^6 是視需要於可取代的位置上以一或多個選自如下的基團取代的苯基：鹵素，低烷基，及低烷氧基；或其醫藥上可接受的鹽或衍生物。

式 II 化合物中一組特別令人有興趣的化合物是這樣的化合物，其中 R^4 是選自三氟甲基及二氟甲基；其中 R^5 是氫離子；及其中 R^6 是視需要於可取代的位置上以一或多個選自如下的基團取代的苯基：氟，氯，甲基，及甲氧基；或其醫藥上可接受的鹽或衍生物。

一組式 II 內的特別引人興趣的化合物包括如下所示的化合物及其醫藥上可接受的鹽：

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；及

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺。

一組式 II 內的特別引人興趣的化合物包括如下所示的化合物及其醫藥上可接受的鹽：

4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺。

"氫離子"一詞是指單一個氫原子(H)。此氫離子基可聯於，例如，氧原子上生成羥基，或者二個氫離子聯於碳原子上生成亞甲基(-CH₂-)。
 "烷基"一詞，不論是單獨使用或使用於其他詞內，如"鹵烷基"，"烷基磺醯基"，"烷氧基烷基"及"羥基烷基"內，烷基包括有一至約 20 個碳原子的線性的或分支的基團，或者，較佳是一至十二個碳原子的。更佳的烷基是有一至約十個碳原子的低烷基。最佳的低烷基是有一至約六個碳原子的。此類基團的例包括甲基，乙基，正-丙基，異丙基，正-丁基，戊基，異-戊基，己基，等等。
 "烯基"一詞包括線性的或分支的有二至約二十個碳原子

的，或者是較佳有二至約十二個碳原子的，有至少一個碳-碳雙鍵的基團。更佳的烯基是有二至約六個碳原子的"低烯基"。烯基的例包括乙烯基，丙烯基，烯丙基，丙烯基，丁烯基，及 4-甲基丁烯基。"炔基"一詞指線性或分支的基團，有至少一個碳-碳三鍵，並有二至約二十個碳原子，較佳是有二至約十二個碳原子。更佳的炔基是有二至約十個碳原子的"低炔基"。最佳的低炔基是有二至約六個碳原子的。此類炔基的例包括丙炔基，丁炔基，等等。"烯基"及"低烯基"諸詞包括有"順"及"反"方向的基團，或者是說"E"或"Z"方向的基團。"環烷基"一詞包括有三至約十二個碳原子的環形基團。更佳的環烷基是有三至約八個碳原子的"低環烷基"。此類基團的例包括環丙基，環丁基，環戊基及環己基。"環烯基"一詞包括部分不飽和的有三至十二個碳原子的碳環基團。更佳的環烯基是有四至約八個碳原子的"低環烯基"。此類基團的例包括環丁烯基，環戊烯基，及環戊烯基。"鹵素"一詞意為氟，氯，溴或碘。"鹵烷基"一詞包括這樣的基團，其中烷基碳原子中的任一個或多個是以上述的鹵素取代的。特定的例包括單鹵烷基，二鹵烷基，及多鹵烷基。單鹵烷基，舉一個例，此基團內可有一個碘、溴、氯或氟原子。二鹵素及多鹵素烷基可有二或多個相同的鹵素原子或混合的不同鹵素原子。"低鹵烷基"包括一至六個碳原子的基團。鹵烷基的例包括氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，五氟乙基，七氟丙基，二氟氯甲基，二氯氟甲基，二氟乙基，二氟丙基，二氯乙基，

及二氯丙基。"羥基烷基"一詞包括有一至約十個碳原子的線性或分支的烷基，其任一碳原子可由一或多個羥基取代。更佳的羥基烷基是有一至六個碳原子及一或多個羥基的"低羥基烷基"。此類基團的例包括羥基甲基，羥基乙基，羥基丙基，羥基丁基，及羥基己基。"烷氧基"及"烷基氧基"包括有一至約十個碳原子的烷基部分的含氧基的基團。更佳的烷氧基是有一至六個碳原子的"低烷氧基"。此類基團的例包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基及第三-丁氧基。"烷氧基烷基"一詞包括烷基上聯有一或多個烷氧基，即，形成單烷氧基烷基及二烷氧基烷基。此"烷氧基"還可由一或多個鹵素原子，如氟、氯或溴，取代生成鹵烷氧基。更佳的鹵烷氧基是有一至六個碳原子及一或多個鹵素的"低鹵烷氧基"。此類基團的例包括氟甲氧基，氯甲氧基，三氟甲氧基，三氟乙氧基，氟乙氧基，及氟丙氧基。"芳基"一詞，不論單獨使用或合併使用，意為含一、二或三個環的碳環芳香族系統，其中次類環可以懸垂方式相聯或稠合到一起。"芳基"一詞包括芳香族基團如苯基，萘基，四氫萘基，茛滿及聯苯基。芳基部分也可是於可取代的位置以一或多個取代基取代的，此等取代基獨立選自烷基，烷氧基烷基，烷基胺基烷基，羧基烷基，烷氧基羰基烷基，胺基羰基烷基，烷氧基，芳烷氧基，羥基，胺基，鹵素，硝基，烷基胺基，鹽基，氰基，羧基，胺基羰基，烷氧基羰基及芳烷氧基羰基。"雜環基"一詞包括飽和的，部分不飽和的及不飽和的含雜原子的環形基團，其中雜原子可選自氮、

硫及氧。飽和的雜環基的例包括飽和的 3 至 6-員的含 1 至 4 個氮原子的雜單環基團(例如吡咯啉基，咪唑啉基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基，等等)；飽和的 3 至 6-員的含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子的雜單環基團(例如嗎福啉基等)；飽和的 3 至 6-員的含 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子的雜單環基團(例如噻唑啉基等)。部分不飽和的雜環基團包括二氫噻吩，二氫吡喃，二氫呋喃及二氫噻唑。"雜芳基"一詞包括不飽和的雜環基團。雜芳基的例包括不飽和的 3 至 6 員的含 1 至 4 個氮原子的雜單環基團，例如吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，噻吩基，三唑基(例如 4H-1,2,4-三唑基，1H-1,2,3-三唑基，2H-1,2,3-三唑基，等等)四唑基(例如 1H-四唑基，2H-四唑基，等等)；含 1 至 5 個氮原子的不飽和的稠合的雜環基團，例如吲哚基，異吲哚基，吲哚基，苯并咪唑基，喹啉基，異喹啉基，吲唑基，苯并三唑基，四唑并噻吩基(例如四唑并[1,5-b]噻吩基，等等)，等等；含氧原子的不飽和的 3 至 6-員的雜單環基團，例如吡喃基，呋喃基，等等；含硫原子的不飽和的 3 至 6-員的雜單環基團，例如噻吩基，等等；含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子的不飽和的 3 至 6-員的雜單環基團，例如嘧啶基，異嘧啶基，嘧二唑基(例如 1,2,4-嘧二唑基，1,3,4-嘧二唑基，1,2,5-嘧二唑基，等等)；含 1 至 2 個氧原子及 1 至 3 個氮原子的不飽和的稠合的雜單環基團，(例如苯并嘧啶基，苯并二嘧啶基，等等)；含 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子的不飽和的 3 至 6-員的雜

單環基團，例如噻唑基，噻二唑基(例如 1,2,4-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，1,2,5-噻二唑基，等等)等等；含 1 至 2 個硫原子及 1 至 3 個氮原子的不飽和的稠合的雜單環基團，(例如苯并噻唑基，苯并噻二唑基，等等)等等。"雜芳基"一詞也包括雜環基與芳基融合的基團。此類融合的雙環基團包括苯并呋喃，苯并噻吩，等等。該"雜環基"可有 1 至 3 個取代基，如烷基，羥基，鹵素，烷氧基，氧，胺基及烷基胺基。"烷基硫基"一詞包括聯於二價硫原子上的有一至約十個碳原子的線性或分支的烷基。更佳的烷基硫基是有一至六個碳原子的烷基的"低烷基硫基"。此類低烷基硫基的例是甲基硫基，乙基硫基，丙基硫基，丁基硫基，及己基硫基。"烷基硫基烷基"一詞包括經由二價硫原子聯於有一至約十個碳原子的烷基上的烷基硫基的基團。更佳的烷基硫基烷基是有一至六個碳原子的烷基的"低烷基硫基烷基"。此類低烷基硫基烷基的例包括甲基硫基甲基。"烷基亞磺基"包括一至約十個碳原子的烷基聯於二價-S(=O)-基團上的線性或分支的基團。更佳的烷基亞磺基是有一至六個碳原子的烷基的"低烷基亞磺基"。此類低烷基亞磺基的例包括甲基亞磺基，乙基亞磺基，丁基亞磺基，及己基亞磺基。"磺基"一詞，不論單獨使用或與其他詞如"烷基磺基"合併使用，是指二價-SO₂-基。"烷基磺基"包括聯於磺基上的烷基，其中烷基的定義如前述。更佳的烷基磺基是有一至六個碳原子的"低烷基磺基"。此類低烷基磺基的例包括甲基磺基，乙基磺基

基及丙基磺醯基。此"烷基磺醯基"還可由一或多個鹵素原子如氟、氯或溴所取代，形成鹵烷基磺醯基。"胺磺醯基"，"胺基磺醯基"及"磺醯胺基"諸詞指 $\text{NH}_2\text{O}_2\text{S}-$ 。"醯基"一詞指有機酸去掉羥基以後所成的殘基。此類醯基的例包括烷醯基及芳醯基。此類低烷醯基的例包括甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，三甲基乙醯基，己醯基，三氟乙醯基。"羰基"一詞，不論是單獨使用或與其他詞如"烷氧基羰基"合併使用，是指 $-(\text{C}=\text{O})-$ 。"芳醯基"一詞包括有上述羰基的芳基，芳醯基的例包括苯甲醯基，萘醯基，等等，而且該芳醯基上的芳基可以是又被取代的。"羥基"一詞，不論是單獨使用或與其他詞如"羧基烷基"合併使用，是指 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。"羧基烷基"包括以羧基取代的烷基。更佳是包括有上述低烷基的"低羧基烷基"，其低烷基還可以鹵素取代。上低羧基烷基的例包括羧基乙基及羧基丙基。"烷氧基羰基"一詞意為上述的烷氧基經由氧原子聯於羰基上所成的基團。更佳的是有一至六個碳原子的烷基的"低烷氧基羰基"。此類低烷氧基羰基(酯)的例包括經取代的或未經取代的甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基，丁氧基羰基及己氧基羰基。"烷基羰基"，"芳基羰基"及"芳烷基羰基"諸詞包括有前述烷基、芳基及芳烷基的聯於羰基上的基團。此類基團的例包括經取代的或未經取代的甲基羰基，乙基羰基，苯基羰基，及苄基羰基。"芳烷基"一詞包括芳基取代的烷基，如苄基，二苯基甲基，三苯基甲基，苯基乙基，及二苯基乙基。該芳烷基中的芳基可以

是又以鹵素，烷基，烷氧基，鹵烷基及鹵烷氧基取代的。苄基及苯基甲基二詞是可互換的。"雜環烷基"一詞包括飽和的及部分不飽和的雜環基取代的烷基，如吡咯烷基甲基，及雜芳基取代的烷基，如吡啶基甲基，喹啉基甲基，噻吩基甲基，呋喃基乙基，及喹啉基乙基。該雜芳烷基中的雜芳基可以是又以鹵素，烷基，鹵烷基，及鹵烷氧基取代的。"芳烷氧基"一詞包括經由氧原子聯於其他基團上的芳烷基。"芳烷氧基烷基"一詞包括經由氧原子聯於烷基上的芳烷氧基。"芳烷基硫基"一詞包括經由硫原子聯於其他基團上的芳基。"芳烷基硫基烷基"一詞包括經由硫原子聯於烷基上的芳烷基硫基。"胺基烷基"一詞包括以胺基取代的烷基。更佳的是"低胺基烷基"。此類基團的例包括胺基甲基，胺基乙基等。"烷基胺基"一詞指以一或二個烷基取代的胺基。較佳是烷基部分為一至六個碳原子的"低烷基胺基"。適宜的低烷基胺基可以是單取代的 N-烷基胺基或二取代的 N,N-烷基胺基，如 N-甲基胺基，N-乙基胺基，N,N-二甲基胺基，N,N-二乙基胺基等。"芳基胺基"一詞指以一或二個芳基取代的胺基，如 N-苯基胺基。此"芳基胺基"還可於此基團的芳基環上又有取代。"芳烷基胺基"一詞包括以一或二個芳烷基取代的胺基。"N-芳基胺基烷基"及"N-芳基-N-烷基胺基烷基"一詞指分別以一個芳基或一個芳基及一個烷基取代的胺基烷基。此類基團的例包括 N-苯基胺基甲基及 N-苯基-N-甲基胺基甲基。"胺基羰基"一詞指式 $-C(=O)NH_2$ 的胺基。"烷基胺基羰基"一詞指於胺基氮原子上

以一或二個烷基取代的胺基羰基。較佳是"N-烷基胺基羰基"及"N,N-二烷基胺基羰基"。更佳是"低 N-烷基胺基羰基"及"低 N,N-二烷基胺基羰基"，其烷基部分為前述的低烷基。"烷基胺基烷基"一詞包括胺基烷基上聯有一或多個烷基的基團。"芳基氧基烷基"一詞包括芳基經由二價氧原子聯於烷基上的基團。"芳基硫基烷基"一詞包括芳基經由二價硫原子聯於烷基上的基團。

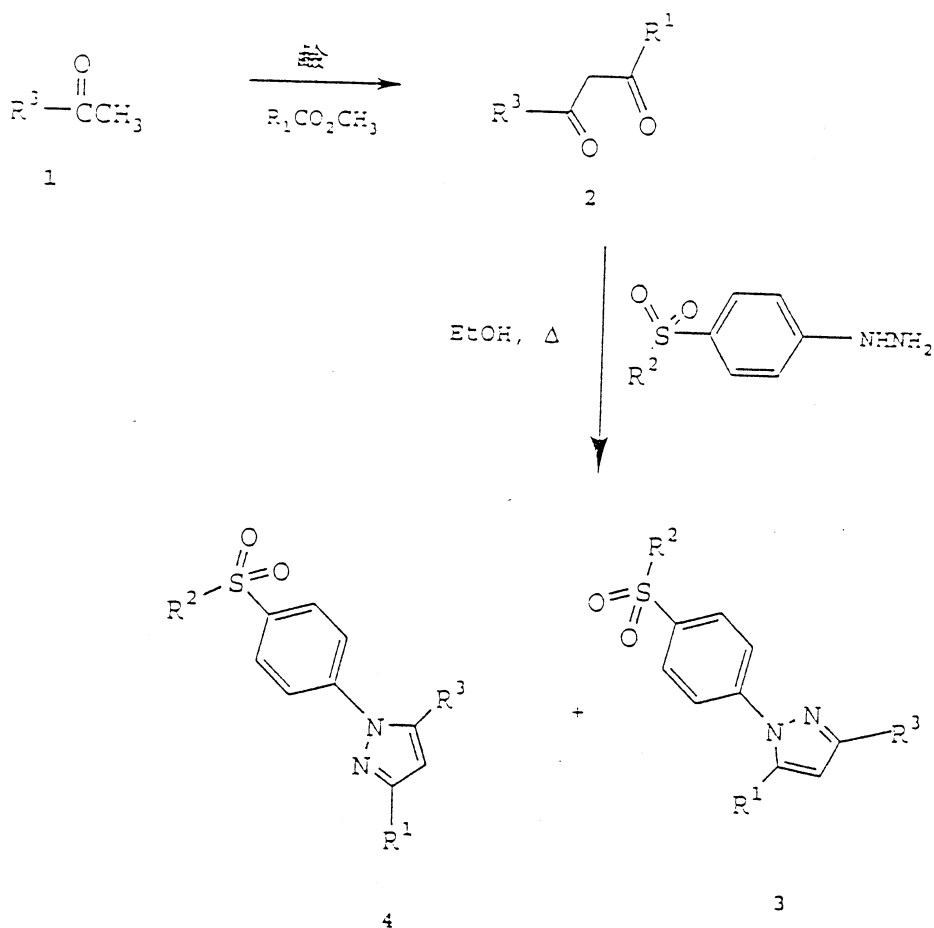
用於本發明方法的化合物可以是自由態鹼或其醫藥上可接受的酸加成鹽的形式。"醫藥上可接受的鹽"一詞包括一般用以生成鹼金屬鹽及生成自由態的酸或鹼的加成鹽的鹽。鹽的性質並不重要，只要是醫藥上可接受的即可。式 I 化合物的適宜的醫藥上可接受的酸加成鹽可用無機酸或有機酸製成。無機酸的例是鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硝酸，碳酸，硫酸及磷酸。適宜的有機酸可選自脂肪族，環脂肪族，芳香族，芳香脂肪組，雜環，羧酸，及磺酸類的有機酸，其例是甲酸，醋酸，丙酸，丁二酸，乙醇酸，葡糖酸，乳酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，抗壞血酸，葡糖醛酸，馬來酸，富馬酸，丙酮酸，天冬胺酸，穀胺酸，苯甲酸，胺茴酸，甲磺酸，4-羥基苯甲酸，苯基醋酸，扁桃酸，雙羥萆酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，苯磺酸，泛酸，2-羥基乙烷磺酸，甲苯磺酸，磺胺酸，環己基胺基磺酸，硬脂酸，藻酸， β -羥基丁酸，水楊酸，半乳糖二酸及半乳糖醛酸。式 I 化合物適宜的醫藥上可接受的鹼加成鹽包括由鋁，鈣，鋰，鎂，鉀，鈉及鋅所製的鹽，以及用 N,N'-二苄基伸乙基

二胺，氯普魯卡因，膽鹼，二乙醇胺，伸乙基二胺，麥格魯明(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因所製的鹽。所有此等鹽都可以習用方法用對應的式 I 化合物與，例如，適宜的酸或鹼反應製備。

一般合成方法

本發明環加氧酶-2 抑制劑可根據下述方案 I-X 製備，其中 R^1 - R^3 取代基，除另有說明外，如介紹式 I 所述。

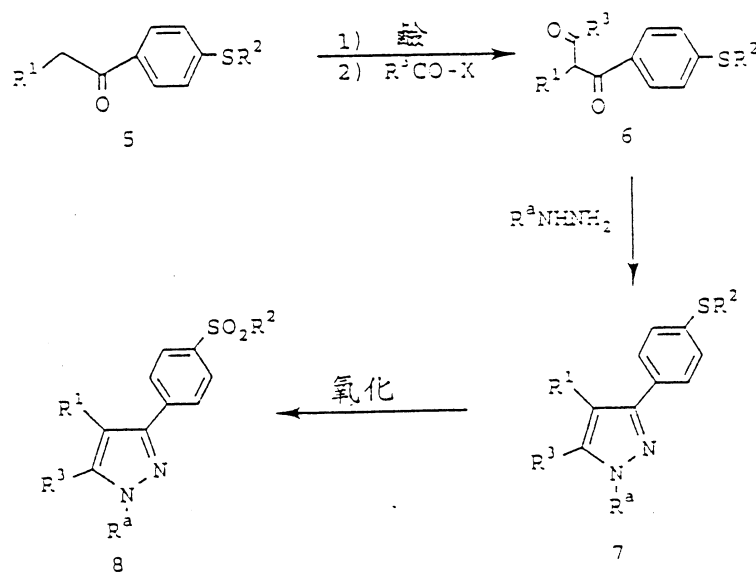
方案 I



合成方案 I 說明環加氧酶-2 抑制劑之製備，如美國專利

5,521,207 及 WQ95/15316 有關式 I 所示，今一併附上供參考。於步驟 1 中，以酮 1 用鹼，較佳是 NaOMe 或 NaH，及酯或酯類似物處理，生成中間體二酮 2(烯醇形)，此中間體不需純化即使用。於步驟 2 中，將二酮 2 於無水質子溶劑，如純乙醇或醋酸，內用鹽酸鹽或經取代的胍的自由態的鹼於回流處理，製得吡唑 3 及 4。再作重結晶或色層分析即製得 3，一般是固體。以美國專利 4,146,721；5,051,518；5,134,142 及 4,914,121 所述方法可以製得類似的吡唑，今一併附上供參考。

方案 II

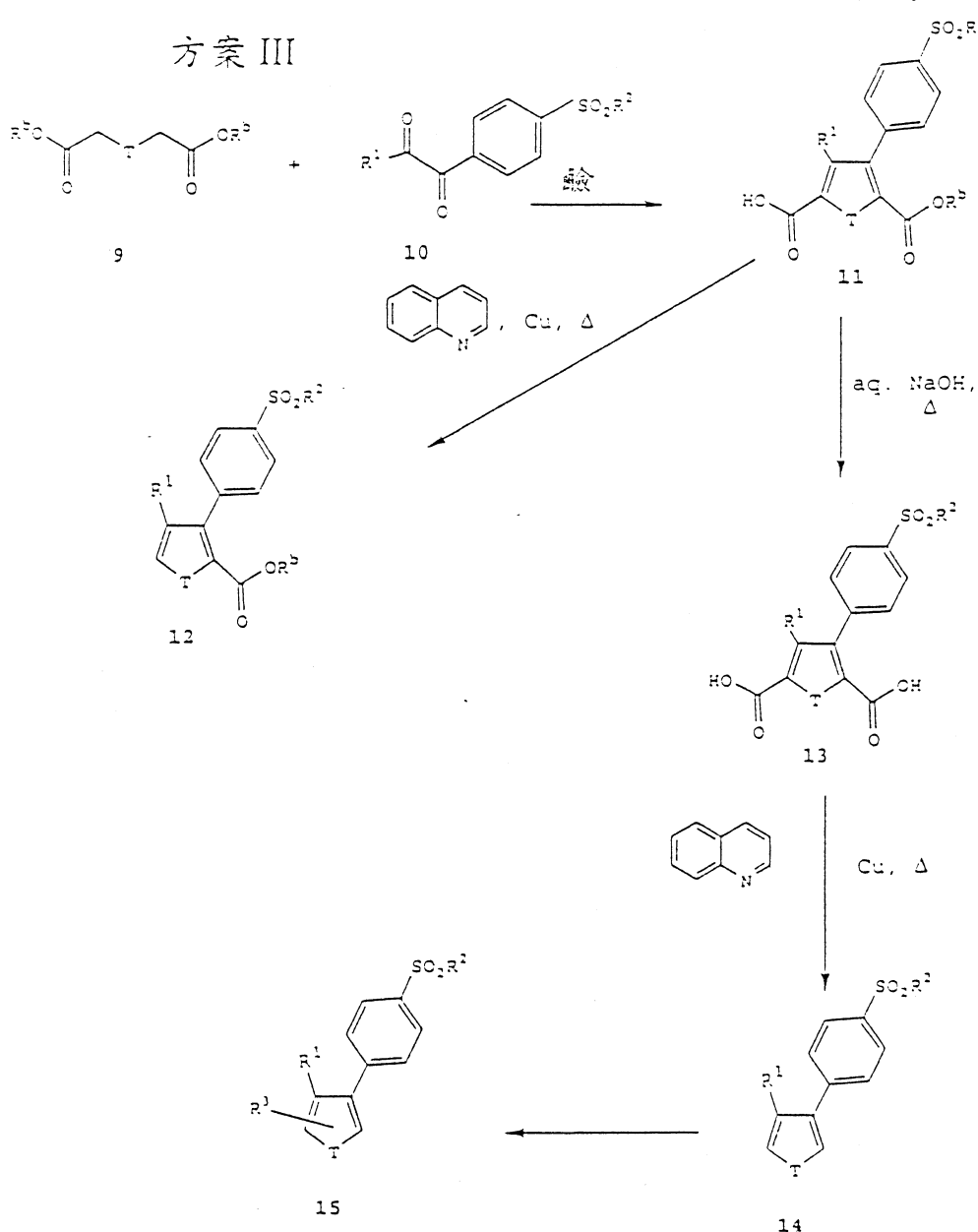


方案 II 說明美國專利 5,486,534 所述用酮 5 製備環加氧酶-2 抑制吡唑 8 的四步驟方法(其中 R^a 是氫離子或烷基)。於步驟 1 中，以酮 5 與鹼，如雙(三甲基甲矽烷基)硫胺鋰或二異丙基醯胺鋰(LDA)反應，生成陰離子。於步驟 2 中，以此陰離子與乙醯化劑反應製成二酮 6。於步驟 3 中，以二酮 6 與經取代的胍反應，製成吡唑 7。於步驟 4 中，將吡唑 7

以氧化劑，如 Oxone[®](過氧單硫酸鉀)，3-氯過苯甲酸(MCPBA)或過氧化氫，反應製得所需 3-(烷基磺醯基)苯基-吡唑 8 及 5-(烷基磺醯基)苯基-吡唑異構物的混合物。可藉色層分析或重結晶製得所需一般為白色或灰黃色固體的純吡唑 8。

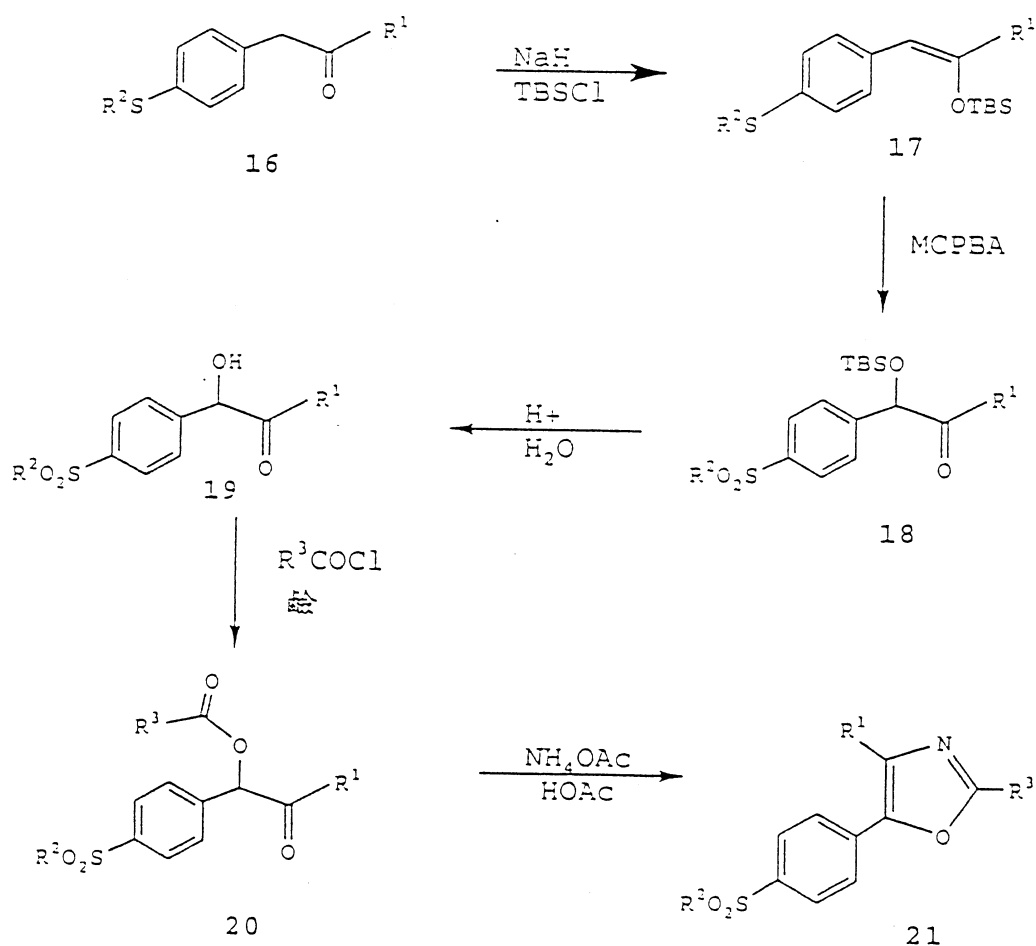
或者，二酮 6 也可用酮 5 以鹼，如氫化鈉，在溶劑，如二甲基甲醯胺，內處理，再與腈反應製得胺基酮製備。再以此胺基酮與酸反應即製得二酮 6。類似的吡唑也可如美國專利 3,984,431 所述方法製備，今一併附上供參考。

方案 III



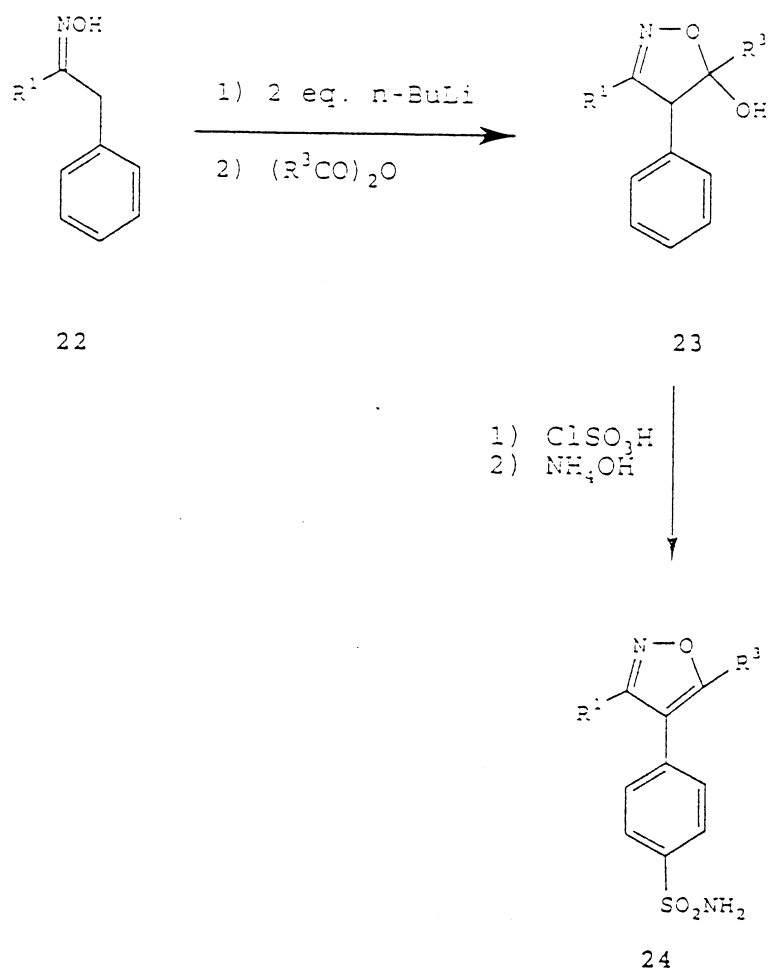
環加氧酶-2 抑制劑二芳基/雜芳基噻吩(其中 T 是 S, 及 R^b 是烷基)可以美國專利 4,427,693; 4,302,461; 4,381,311; 4,590,205; 及 4,820,827 號及 PCT 文件 WO 95/00501 及 WO 94/15932 所述方法製備, 今一併附上供參考。類似的吡咯(其中 T 是 N), 呋喃酮及呋喃(其中 T 是 O)可以 PCT 文件 WO 95/00501 及 WO 94/15932, 及 EP799,823 所述方法製備。

方案 IV



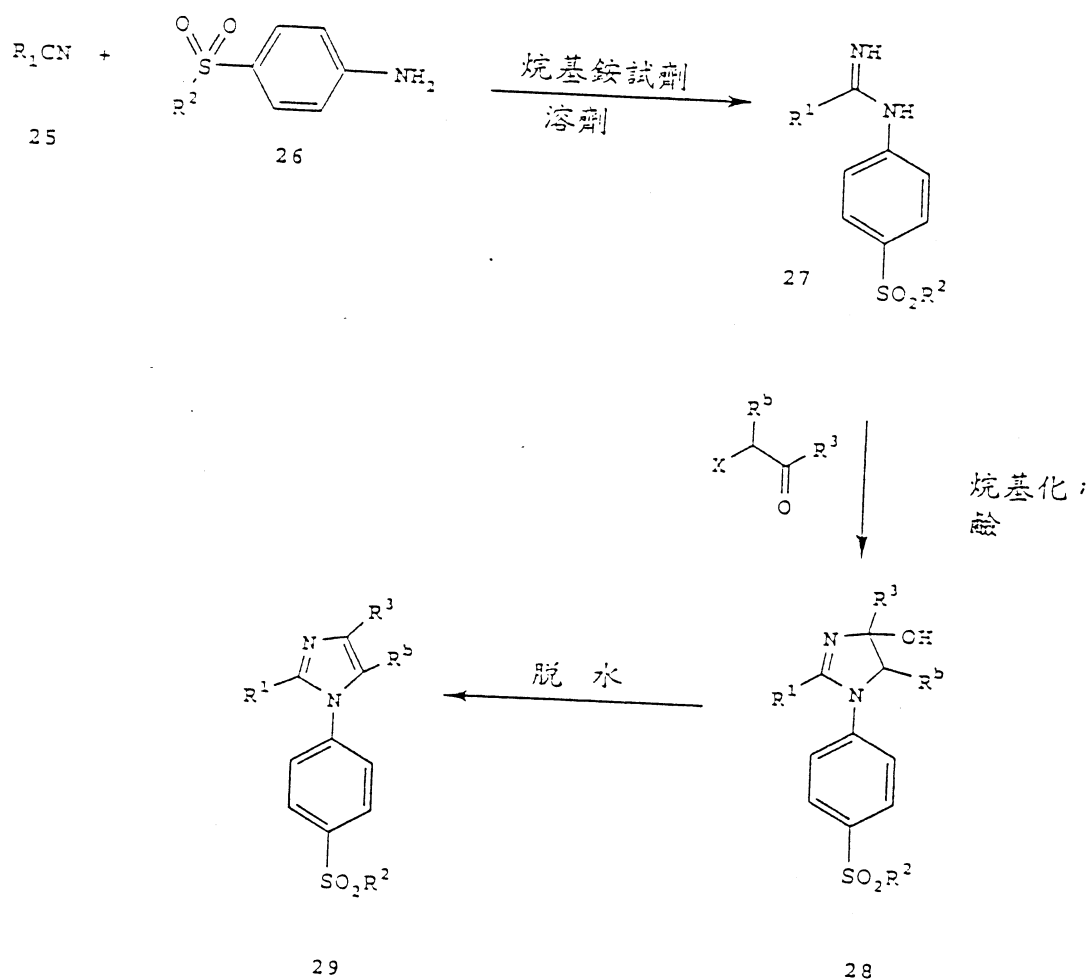
環加氧酶-2 抑制劑二芳基/雜芳基呋唑可以美國專利 3,743,656 ; 3,644,499 及 3,647,858 號及 PCT 文件 WO 95/00501 及 WO 94/27980 所述方法製備，今一併附上供參考。類似的呋唑化合物可以 WO 96/19463 及 WO 96/19462 所述方法製備。

方案 V



環加氧酶-2 抑制劑二芳基/雜芳基異噁唑可以美國專利 5,633,272, PCT 文件 WO 92/05162 及 WO 92/19604, 及歐洲公佈案 EP 26928 號所述方法製備, 今一併附上供參考。磺醯胺 24 可用水合的異噁唑 23 分二步驟製備。第, 將水合的異噁唑 23 於 0°C 以二或三當量的氯磺酸處理, 生成對塵的磺醯氯。於第二步驟中, 將這樣生成的磺醯氯以濃氨處理, 製得磺醯胺衍生物 24。

方案 VI

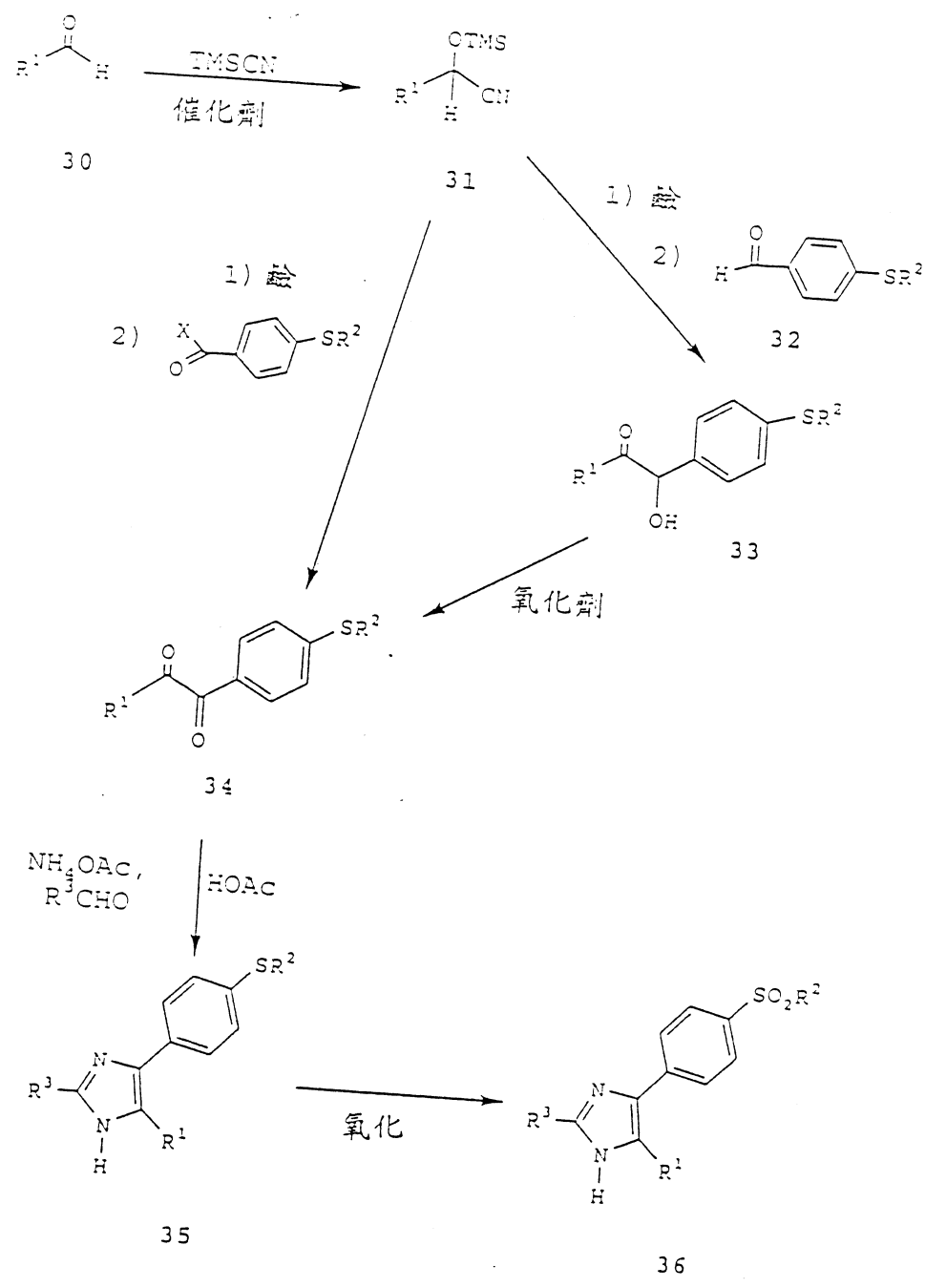


方案 VI 顯示本發明環加氧酶-2 抑制劑咪唑 29 的三步驟製法。於步驟 1 中，以腈(R^1CN) 25 與初級苯基胺 26 在有烷基鋁試劑如三甲基鋁，三乙基鋁，氯化二甲基鋁，氯化二乙基鋁之存在下於惰性溶劑如甲苯，苯，二甲苯內反應，製得脒 27。於步驟 2 中，以脒 27 與 2-鹵酮(其中 X 是 Br 或 Cl)在有鹼如碳酸氫鈉，碳酸鉀，碳酸鈉，碳酸氫鉀或受阻三級胺如 N,N'-二異丙基乙基胺之存在下反應，製成 4,5-二氫咪唑 28(其中 R^b 是烷基)。此反應適宜的溶劑是異丙醇，丙酮及二甲基甲醯胺。此反應可於 20°C 至 90°C 溫度進行。於步驟 3 中，將 4,5-二氫咪唑 28 在有酸催化劑如 4-甲烷磺酸或礦物酸之存在下脫水，生成本發明 1,2-二取代的咪唑 29。此脫水步驟適宜的溶劑是，例如，甲苯，二甲苯及苯。此脫水步驟可用三氟醋酸作為溶劑和催化劑。

在某些情形下(例如，在 R^3 =甲基或苯基時)，此中間體 28 可能是不易分離的。以上述條件可直接製得目標咪唑。

同樣，也可製得這樣的咪唑，其磺醯基苯基部分是聯於 2 位，及 R^1 是聯於 1 位的氮原子上。二芳基/雜芳基咪唑可以美國專利 4,822,805 號，美國專利申請系列 08/282,395 號及 PCT 文件 WO 93/14082 號所述方法製備，今一併附上供參考。

方案 VII

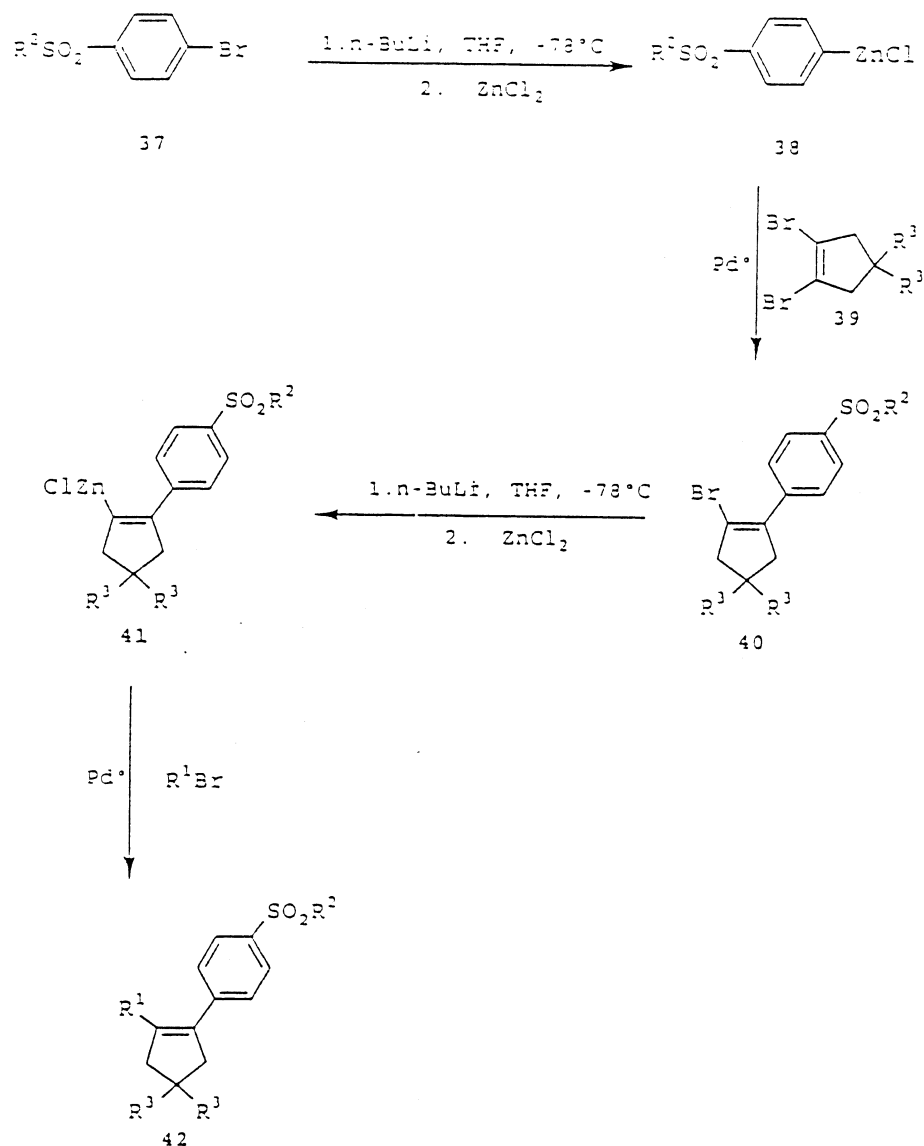


本發明主題咪唑環加氧酶-2 抑制劑化合物 36 可根據方案 VII 所列順序合成。醛 30 可藉與三烷基甲矽烷基氰，如三甲基甲矽烷基氰(TMSCN)，在有催化劑如碘化鋅(ZnI_2)或氰化鉀(KCN)之存在下反應轉化成經保護的氰醇 31。以氰醇 31 與強鹼反應，再以苯甲醛 32(其中 R^2 是烷基)處理，並用酸及鹼按該順序處理收取，製得苯偶姻 33。適於此反應的強鹼的例是二異丙基醯胺鋰(LDA)及六甲基二矽氮烷鋰。苯偶姻 33 與適宜的氧化劑如氧化鉍或二氯化錳反應，或用二甲基亞砜(DMSO)及三氟醋酸酐行 Swern 氧化，可轉化成苯偶醯 34。苯偶醯 34 可直接以氰醇 31 陰離子與經取代的苯甲醯氯反應製得。根據精於此技藝者所知的化學反應及 M. R. Grimmett 於 *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 12, 104 (1970)內 "*Advances in Imidazole Chemistry*" 所述方法，可將化合物 33 及 34 作為中間體轉化成咪唑 35(其中 R^2 是烷基)。34 之轉化成 35 係藉與醋酸銨及適宜的醛(R^3CHO)在醋酸內反應完成。苯偶姻 36 可與甲醛反應轉化成咪唑 38。此外，苯偶姻 36 先以適宜的醯基($\text{R}^3\text{CO}-$)醯化然後再用氫氧化銨處理可轉化成咪唑。精於此技藝者會了解硫化物(其中 R^2 是甲基)之氧化成砷可於任何反應階段以化合物 35 起始完成，包括用，例如，氧化劑如過氧化氫，於醋酸，間氯過氧苯甲酸(MCPBA)及過氧單硫酸鉀(OXONE[®])使咪唑 38 氧化。

二芳基/雜芳基咪唑可以美國專利 3,707,475; 4,686,231; 4,503,065; 4,472,422; 4,372,964; 4,576,958; 3,901,908

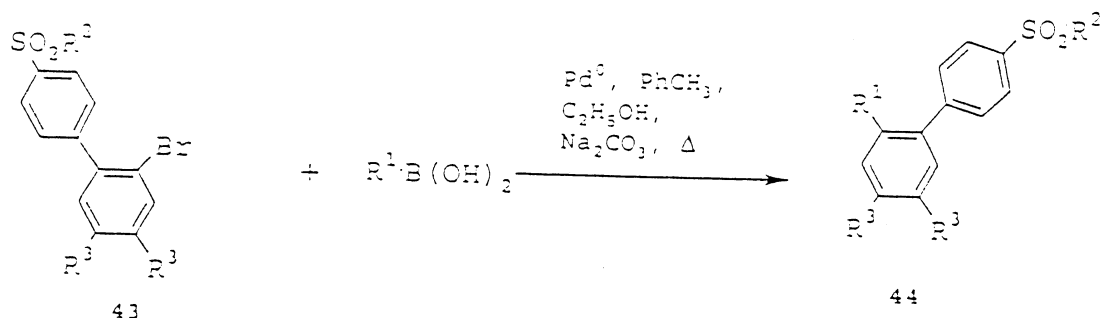
號，美國申請案系列 09/281,903 號，歐洲公佈 EO 372,445 號，及 PCT 文件 WO 95/00501 所述方法製備，今一併附上供參考。

方案 VIII



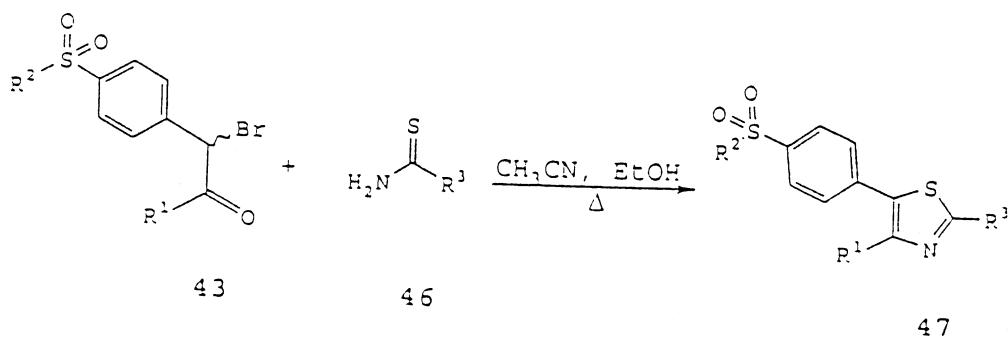
二芳基/雜芳基環戊烯環加氧酶-2 抑制劑可以美國專利 5,344,991 及 PCT 文件 WO 95/00501 所述方法製備，今一併附上供參考。

方案 IX



同樣，合成方案 IX 表示以 2-溴聯苯基中間體 43(以類似合成方案 VIII 所述方法製備)及適宜取代的苯基硼酸製成 1,2-二芳基苯環加氧酶-2 抑制劑 44。使用類似 Suzuki 等所發展出的偶合劑[Synth. Commun., 11, 513 (1981)]，以中間體 43 與硼酸在苯甲苯/乙醇於在有 Pd⁰催化劑，例如肆(三苯基膦)鉑(0)及 2M 碳酸鈉之存在下回流反應，製得本發明對應的 1,2-二芳基苯抗炎劑 44。此三聯苯化合物可以 PCT 專利文件 WO 96/16934 號所述方法製備，今一併附上供參考。

方案 X



二芳基/雜芳基噻唑環加氧酶-2 抑制劑可以美國專利 4,051,250；4,632,930 號，歐洲專利申請案 EP 592,664 號及 PCT 文件 WO 96/03392 及 WO 95/00501 號所述方法製備，今一併附上供參考。異噻唑可以 PCT 文件 WO 95/00501 號所述方法製備，今一併附上供參考。

二芳基/雜芳基吡啶環加氧酶-2 抑制劑可以美國專利 5,169,857；4,011,328；4,533,666 號及 WO 96/24584 及 WO 96/24585 號所述方法製備，今一併附上供參考。

生物學評估

以環加氧酶-2 抑制劑治療足月前分娩的效果可以下述模型確定：

以 Slater 等所述方法[Am. J. Obstet. Gynecol., 172, 77-82 (1995)]所述物料，試劑及方法製成人胎兒膜模型。COX-2 抑制劑應於 20 毫克/公斤劑量具活性。

環加氧酶-2 抑制劑在預防動脈導管封閉上的效果以如下模型確定：

根據 Velvis 等所述方法[Pediatr. Res., 30, 62-8 (1991)]物料，試劑及方法製成羊模型。COX-2 抑制劑應於 20 毫克/公斤劑量具活性。

材料及方法

本發明化合物可藉任何此技藝所知的適宜途徑，較佳是以適於給予途徑的醫藥組合物，以所需治療有效量給予。例如，活性化合物及組合物可藉經口，血管內，腹腔內，鼻內，氣管內，皮下，肌肉內或局部(包括煙霧劑)給予。

本發明的給予可以預防或治療為目的。此處所用方法及組合物可單獨使用或與此技藝已知的其他治療及預防足月前分娩的治療合併使用。或者是，此處所述方法及組合物可作為輔助治療。舉例而言，環加氧酶-2 抑制劑可單獨給予或與其他對治療或預防足月前分娩的劑合併給予。

"輔助治療"一詞(或"合併治療")用於界定環加氧酶-2 抑制劑及其他醫藥劑時意為相繼給予合併藥物內的每一劑，以及同時給予此等劑，例如以單一調配物給予固定比例的活性劑，或是以多次方式給予每一劑的調配物。本發明也包括輔助預防及治療足月前分娩的醫藥組合物，此組合物含有治療有效量的式 I 化合物及與其混合的醫藥上可接受的載劑，佐劑或稀釋劑(此處總稱為"載劑"物質)，及其他劑或其他生長抑制劑或其他藥物或營養劑。

供經口給予時，此醫藥組合物可以是，例如，錠，膠囊，懸浮液或液體。此醫藥組合物較佳是製成單位劑形，內含特定量的活性成分。此等劑量單位的例是膠囊，錠，散，顆粒或懸浮液，內有習用的添加物，如乳糖，甘露糖醇，玉米澱粉或馬鈴薯澱粉；有結合劑如結晶纖維素，纖維素衍生物，阿拉伯膠，玉米澱粉或明膠；有崩潰劑如玉米澱粉，馬鈴薯澱粉或羧基甲基纖維素鈉；有滑潤劑如滑石粉或硬脂酸鎂。活性成分也可作為組合物藉注射給予，其中用，例如，生理鹽水，葡萄糖或水作為適宜的載劑。

供靜脈內、肌肉內、皮下、或腹腔內給予時，化合物可與滅菌水性溶液合併，此水性溶液較佳是與接受者的血液

等張的。此類調配物可藉將固體活性成分溶於含生理上相容的物質如氯化鈉，甘胺酸等的，及與生理條件相容的 pH 緩衝劑的水性溶液內，製成水溶液，再滅菌。此調配物可裝於單位劑量容器或多劑量容器內，如封閉的安瓿或小瓶內。

適於供非經腸給予的調配物一般包括活性化合物的滅菌水性製劑，此製劑較佳是製成等張的。供注射用的製劑也可藉將化合物懸浮於或分散於為水性溶劑內調配，此等溶劑如植物油，合成脂肪酸甘油酯，高脂肪酸酯或聚乙二醇。

供局部使用的調配物包括凝膠，霜，油體等。供噴霧投藥時，可將化合物以已知的氣溶膠賦形劑，如生理鹽水，調配，並使用商業上可購得的噴霧器給藥。可用脂肪酸源的調配物增強生物利用率。

故經直腸給予時，可將活性成分調配入塞劑內，此塞劑用於室溫下為固體但於體溫溶解的物質作基。一般使用的基包括椰子油，甘油化的明膠，氫化的植物油，不同分子量的聚乙二醇，及硬脂酸聚乙炔脂肪酯。

劑形及量可參考已知的足月前分娩治療或預防所用的藥物確定。治療用活性化合物的給予量以及使用本發明化合物及/或組合物治療疾病用的藥物劑量決定於多種因素，包括年齡，體重，性別及病人的健康情況，疾病的嚴重性，給予途徑及頻率，所用的特定化合物，以及要治療的個別病人的藥物動力學性質，因而作各種變化。如果化合物是經局部給予而非系統給予，及如果是供預防而非治療，一

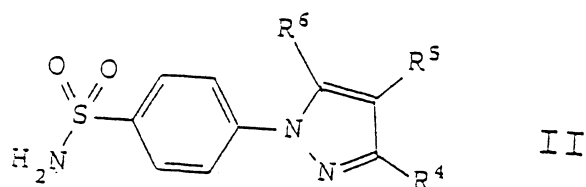
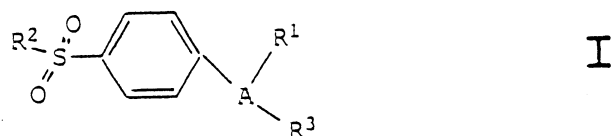
般劑量較低。給予的治療頻率可視需要及所需治療時間由主治醫生決定。精於此技藝者會了解，給予的治療有效量可視個別人而調整至適宜量。此醫藥組合物可含活性成分約 0.1 至約 2000 毫克，較佳是約 0.5 至 500 毫克，最佳是約 1 至約 200 毫克。每日劑量為約 0.01 至 100 毫克/公斤體重，較佳是約 0.1 至 50 毫克/公斤體重，最佳是約 1 至 20 毫克/公斤體重，較宜。每日劑量可分一次至四次/天給予。

附所有參考文獻供參考。

雖則本發明已以特定具體實施例作了說明，但此等具體實施例的詳細說明並不限制本發明。

伍、中文發明摘要：

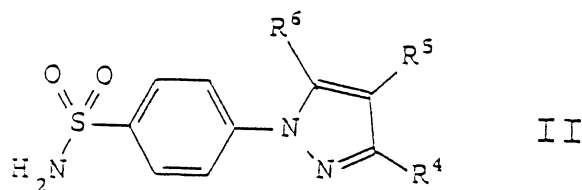
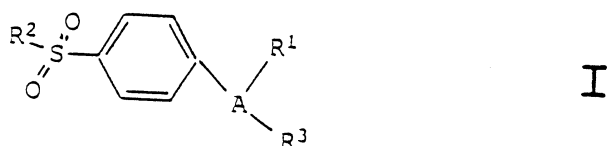
本發明係關於使用環加氧酶-2 抑制劑或其衍生物預防及治療足月前分娩。特定地說，本發明說明用於預防及治療病人足月前分娩的醫藥組合物，該醫藥組合物包括有效量的式 I 或 II 化合物治療病人，



其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^6 之定義如說明中所述，但該化合物不是 4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺(希樂葆；celecoxib)。

陸、英文發明摘要：

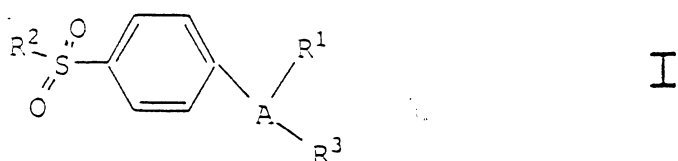
The invention relates to the use of cyclooxygenase-2 inhibitors or derivatives thereof in preventing and treating preterm labor. In particular, the invention describes the pharmaceutical composition for preventing and treating preterm labor in a subject, said pharmaceutical composition comprising a therapeutically-effective amount of a compound of formula I or II



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as described in the specification provided that the compound is not 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (celecoxib).

拾、申請專利範圍：

1. 一種用於治療或預防有此治療或預防足月前分娩需要的病主期間維持胎兒動脈導管循環之醫藥組合物，其中組合物包括治療有效量的式 I 化合物



其中 A 是選自由噁唑基、異噁唑基、噻吩基、二氫呋喃基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、異噻唑基、環戊烯基、苯基及吡啶基所組成之群；

其中 R^1 是至少一個取代基，選自雜環，環烷基，環烯基及芳基，其中 R^1 是視需要於可取代的位置以一或多個基團取代的，此等基團選自烷基，鹵烷基，氰基，羧基，烷氧基羰基，羥基，羥基烷基，鹵烷氧基，胺基，烷基胺基，芳基胺基，硝基，烷氧基烷基，烷基亞磺醯基，鹵素，烷氧基及烷基硫基；

其中 R^2 是選自烷基，及胺基；及其中 R^3 是選自如下的基團，鹵素，烷基，烯基，炔基，氧，氰基，羧基，氰基烷基，雜環氧基，烷基氧基，烷基硫基，烷基羰基，環烷基，芳基，鹵烷基，雜環基，環烯基，芳烷基，雜環烷基，醯基，烷基硫基烷基，羥基烷基，烷氧基羰基，芳基羰基，芳烷基羰基，芳烯基，烷氧基烷基，芳基硫基烷基，芳基氧基烷基，芳烷基硫基

烷基，芳烷氧基烷基，烷氧基芳烷氧基烷基，烷氧基羰基烷基，胺基羰基，胺基羰基烷基，烷基胺基羰基，N-芳基胺基羰基，N-烷基-N-芳基胺基羰基，烷基胺基羰基烷基，羧基烷基，烷基胺基，N-芳基胺基，N-芳烷基胺基，N-烷基-N-芳烷基胺基，N-烷基-N-芳基胺基，胺基烷基，烷基胺基烷基，N-芳基胺基烷基，N-芳烷基胺基烷基，N-烷基-N-芳烷基胺基烷基，N-烷基-N-芳基胺基烷基，芳基氧基，芳烷氧基，芳基硫基，芳烷基硫基，烷基亞磺醯基，烷基磺醯基，胺基磺醯基，烷基胺基磺醯基，N-芳基胺基磺醯基，芳基磺醯基，N-烷基-N-芳基胺基磺醯基；或其醫藥上可接受的鹽，但該化合物不是 4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺(希樂葆；celecoxib)。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，噻吩基，二氫呋喃基，呋喃基，吡咯基，吡唑基，噻唑基，咪唑基，異噻唑基，環戊烯基，苯基及吡啶基；中 R^1 是選自 5-及 6-位的雜環基，低環烷基，低環烯基，及選自苯基，聯苯基及萘基的芳基，其中 R^1 是視需要於可取代的位置以一或多個選自低烷基，低鹵烷基，氰基，羧基，低烷氧基羰基，羥基，低羥基烷基，低鹵烷氧基，胺基，低烷基胺基，苯基胺基，硝基，低烷氧基烷基，低烷基亞磺醯基，鹵素，低烷氧基及低烷基硫基的基團取代的；其中 R^2 是選自低烷基及胺基；及其中 R^3 是選自鹵素，低烷基，

氧，氰基，羧基，低氰基烷基，雜芳基氧基，低烷基氧基，低環烷基，苯基，低鹵烷基，5-或 6-員的雜環基，低羥基烷基，低芳烷基，醯基，苯基羰基，低烷氧基烷基，雜芳基氧基，烷氧基羰基，胺基羰基，烷基胺基羰基，烷基胺基，胺基烷基，烷基胺基烷基，芳基氧基，及芳烷氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之組合物，其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，二氫呋喃基，咪唑基，及吡唑基；其中 R^1 是選自 5-及 6-員的雜環基，低環烷基，低環烯基，及選自苯基，聯苯基及萘基的芳基，其中 R^1 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的：低烷基，低鹵烷基，氰基，羧基，低烷氧基羰基，羥基，低羥基烷基，低鹵烷氧基，胺基，低烷基胺基，苯基胺基，硝基，低烷氧基烷基，低烷基亞磺醯基，鹵素，低烷氧基及低烷基硫基；其中 R^2 是胺基；及其中 R^3 是選自氧，氰基，羧基，低烷氧基羰基，低羧基烷基，低氰基烷基，鹵素，低烷基，低烷基氧基，低環烷基，苯基，低鹵烷基，5-或 6-員的雜環基，低羥基烷基，低芳烷基，醯基，苯基羰基，低烷氧基烷基，5-或 6-員的雜芳基氧基，胺基羰基，低烷基胺基羰基，低烷基胺基，低胺基烷基，低烷基胺基烷基，苯基氧基，及芳烷氧基；或其醫藥上可接受的鹽。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之組合物，其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，咪唑基，及吡唑基；其中 R^1 是視需

要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的
 苯基：甲基，乙基，異丙基，丁基，第三-丁基，異丁
 基，戊基，己基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯
 甲基，二氯甲基，三氯甲基，五氟乙基，七氟丙基，
 氟甲基，二氟乙基，二氟丙基，二氯乙基，二氯丙基，
 氰基，羧基，甲氧基羰基，羥基，羥基甲基，三氟甲
 氧基，胺基，N-甲基胺基，N,N-二甲基胺基，N-乙基
 胺基，N,N-二丙基胺基，N-丁基胺基，N-甲基-N-乙
 基胺基，苯基胺基，硝基，甲氧基甲基，甲基亞磺醯基，
 氟，氯，溴，甲氧基，乙氧基，丙氧基，正-丁氧基，
 戊氧基，及甲基硫基；其中 R^2 是胺基；及其中 R^3 是選
 自氧，氰基，羧基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，羧基
 丙基，羧基甲基，羧基乙基，氰基甲基，氟，氯，溴，
 甲基，乙基，異丙基，丁基，第三-丁基，異丁基，戊
 基，己基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，
 二氯甲基，三氯甲基，五氟乙基，七氟丙基，氟甲基，
 二氟乙基，二氟丙基，二氯乙基，二氯丙基，甲氧基，
 乙氧基，丙氧基，正-丁氧基，戊氧基，環己基，苯基，
 吡啶基，噻吩基，噻唑基，呋唑基，呋喃基，吡嗪基，
 羥基甲基，羥基丙基，苄基，甲醯基，苯基羰基，甲
 氧基甲基，呋喃基甲基氧基，胺基羰基，N-甲基胺基
 羰基，N,N-二甲基胺基羰基，N,N-二甲基胺基，N-乙
 基胺基，N,N-二丙基胺基，N-丁基胺基，N-甲基-N-乙
 基胺基，胺基甲基，N,N-二甲基胺基甲基，N-甲基-N-

乙基胺基甲基，苄基氧基，及苯基氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中化合物是選自由下列所組成的化合物，及其醫藥上可接受的鹽：

6-[[5-(4-氯苄醯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-基]甲基]-3(2H)-嗒吡酮；

3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基磺醯基苯基)-2-(5H)-呋喃酮；

3-苯基-4-(4-甲基磺醯基苯基)-2-(5H)-呋喃酮；

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

3-[1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶；

2-甲基-5-[1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶；

4-[2-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-甲基-3-苯基異噁唑-4-基]苯磺醯胺；

4-[5-羥基乙基-3-苯基異噁唑-4-基]苯磺醯胺；

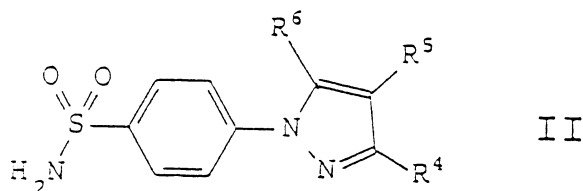
[2-三氟甲基-5-(3,4-二氟苯基)-4-噁唑基]苯磺醯胺；

4-[2-甲基-4-苯基-5-噁唑基]苯磺醯胺；及

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-三氟甲基)-4-噁唑基]苯

磺醯胺。

6. 一種用於治療或預防有此治療或預防足月前分娩需要的病主期間維持胎兒動脈導管循環之醫藥組合物，其中組合物包括治療有效量的式 II 化合物



其中 R^4 是選自氫離子，烷基，鹵烷基，烷氧基羰基，氰基，氰基烷基，羧基，胺基羰基，烷基胺基羰基，環烷基胺基羰基，芳基胺基羰基，羧基烷基胺基羰基，羧基烷基，芳烷氧基羰基烷基胺基羰基，胺基羰基烷基，烷氧基羰基氰基烯基，及羥基烷基；

其中 R^5 是選自氫離子，烷基，氰基，羥基烷基，環烷基，烷基磺醯基，及鹵素；及

其中 R^6 是選自芳烯基，芳基，環烷基，環烯基，及雜環基；其中 R^4 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的，鹵素，烷基硫基，烷基磺醯基，氰基，硝基，鹵烷基，烷基，羥基，烯基，羥基烷基，羧基，環烷基，烷基胺基，二烷基胺基，烷氧基羰基，胺基羰基，烷氧基，鹵烷氧基，胺磺醯基，雜環基及胺基；

或其醫藥上可接受的鹽或衍生物給予該病人，但該

化合物不是 4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺(希樂葆)。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之組合物，其中 R^4 是選自低鹵烷基；其中 R^5 是氫離子；及其中 R^6 是視需要於可取代的位置上以一或多個選自如下的基團取代的苯基：鹵素，低烷基，及低烷氧基；或其醫藥上可接受的鹽或衍生物。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中化合物是選自下列化合物及其醫藥上可接受的鹽：

4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

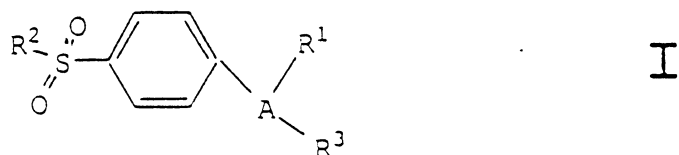
4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-

基]苯磺醯胺；及

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺。

9. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中化合物是 4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺或其醫藥上可接受的鹽。
10. 根據申請專利範圍第 7 項之組合物，其中化合物是 4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺或其醫藥上可接受的鹽。
11. 一種用於治療或預防足月前分娩於需此治療或預防之病主之醫藥組合物，其中組合物包括治療有效量的式 I 化合物



其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，二氫呋喃基，咪唑基，吡啶基及吡唑基；其中 R¹ 是選自 5-及 6-員的雜環基，低環烷基，低環烯基，及選自苯基，聯苯基及萘基的芳基，其中 R¹ 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的，低烷基，低鹵烷基，氰基，羧基，低烷氧基羰基，羥基，低羥基烷基，低鹵烷氧基，胺基，低烷基胺基，苯基胺基，硝基，低烷氧基烷基，低烷基亞磺醯基，鹵素，低烷氧基及低烷

基硫基；其中 R^2 是胺基；及其中 R^3 是選自氧，氟基，羧基，低烷基氧基羰基，低羧基烷基，低氟基烷基，鹵素，低烷基，低烷基氧基，低環烷基，苯基，低鹵烷基，5-或 6-員的雜環基，低羥基烷基，低芳烷基，鹽基，苯基羰基，低烷基氧基烷基，5-或 6-員的雜芳基氧基，胺基羰基，低烷基胺基羰基，低烷基胺基，低胺基烷基，低烷基胺基烷基，苯基氧基，及芳烷基氧基；或其醫藥上可接受的鹽治療病主。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之組合物，其中 A 是選自呋唑基，異呋唑基，咪唑基，吡啶基及吡唑基；其中 R^1 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的苯基：甲基，乙基，異丙基，丁基，第三-丁基，異丁基，戊基，己基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，五氟乙基，七氟丙基，氟甲基，二氟乙基，二氟丙基，二氯乙基，二氯丙基，氟基，羧基，甲氧基羰基，羥基，羥基甲基，三氟甲氧基，胺基，N-甲基胺基，N,N-二甲基胺基，N-乙基胺基，N,N-二丙基胺基，N-丁基胺基，N-甲基-N-乙基胺基，苯基胺基，硝基，甲氧基甲基，甲基亞磺鹽基，氟，氯，溴，甲氧基，乙氧基，丙氧基，正-丁氧基，戊氧基，及甲基硫基；其中 R^2 是胺基；及其中 R^3 是選自氧，氟基，羧基，甲氧基羰基，乙氧基羰基，羧基丙基，羧基甲基，羧基乙基，氟基甲基，氟，氯，溴，甲基，乙基，異丙基，丁基，第三-丁基，異丁基，戊

基，己基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，五氟乙基，七氟丙基，氟甲基，二氟乙基，二氟丙基，二氯乙基，二氯丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，正-丁氧基，戊氧基，環己基，苯基，吡啶基，噻吩基，噻唑基，呋唑基，呋喃基，吡嗪基，羥基甲基，羥基丙基，苄基，甲酯基，苯基羰基，甲氧基甲基，呋喃基甲基氧基，胺基羰基，N-甲基胺基羰基，N,N-二甲基胺基羰基，N,N-二甲基胺基，N-乙基胺基，N,N-二丙基胺基，N-丁基胺基，N-甲基-N-乙基胺基，胺基甲基，N,N-二甲基胺基甲基，N-甲基-N-乙基胺基甲基，苄基氧基，及苯基氧基；或其醫藥上可接受的鹽。

13. 根據申請專利範圍第 11 項之組合物，其中化合物是選自由下列所組成的化合物，及其醫藥上可接受的鹽：

6-[[5-(4-氯苄酯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-基]甲基]-3(2H)-噻吡酮；

3-(3,4-二氟苯基)-4-(4-甲基磺酯基苯基)-2-(5H)-呋喃酮；

3-苯基-4-(4-甲基磺酯基苯基)-2-(5H)-呋喃酮；

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-

基]苯磺醯胺；

3-[1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶；

2-甲基-5-[1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶；

4-[2-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-甲基-3-苯基異呋唑-4-基]苯磺醯胺；

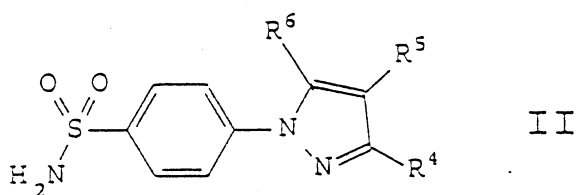
4-[5-羥基乙基-3-苯基異呋唑-4-基]苯磺醯胺；

[2-三氟甲基-5-(3,4-二氟苯基)-4-呋唑基]苯磺醯胺；

4-[2-甲基-4-苯基-5-呋唑基]苯磺醯胺；及

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基-2-三氟甲基)-4-呋唑基]苯磺醯胺。

14. 一種用於治療或預防足月前分娩於需此治療或預防之病主之醫藥組合物，其中組合物包括治療有效量的式 II 化合物



其中 R^4 是選自氫離子，烷基，鹵烷基，烷氧基羰基，氰基，氰基烷基，羧基，胺基羰基，烷基胺基羰基，環烷基胺基羰基，芳基胺基羰基，羧基烷基胺基羰基，

羧基烷基，芳烷氧基羰基烷基胺基羰基，胺基羰基烷基，烷氧基羰基氰基烯基，及羥基烷基；

其中 R^5 是選自氫離子，烷基，氰基，羥基烷基，環烷基，烷基磺醯基，及鹵素；及

其中 R^6 是選自芳烯基，芳基，環烷基，環烯基，及雜環基；其中 R^4 是視需要於可取代的位置以一或多個選自如下的基團取代的，鹵素，烷基硫基，烷基磺醯基，氰基，硝基，鹵烷基，烷基，羥基，烯基，羥基烷基，羧基，環烷基，烷基胺基，二烷基胺基，烷氧基羰基，胺基羰基，烷氧基，鹵烷氧基，胺磺醯基，雜環基及胺基；

或其醫藥上可接受的鹽或衍生物治療該病人。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之組合物，其中 R^4 是選自低鹵烷基；其中 R^5 是氫離子；及其中 R^6 是視需要於可取代的位置上以一或多個選自如下的基團取代的苯基：鹵素，低烷基，及低烷氧基；或其醫藥上可接受的鹽或衍生物。

16. 根據申請專利範圍第 14 項之組合物，其中化合物是選自下列化合物及其醫藥上可接受的鹽：

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺；及

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺。

17. 根據申請專利範圍第 14 項之組合物，其中化合物是 4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺或其醫藥上可接受的鹽。

18. 根據申請專利範圍第 14 項之組合物，其中化合物是 4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺或其醫藥上可接受的鹽。

19. 根據申請專利範圍第 14 項之組合物，其中化合物是 4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺醯胺或其醫藥上可接受的鹽。

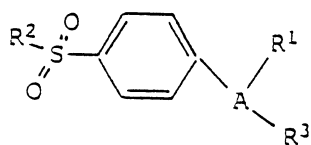
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

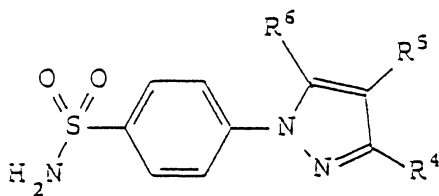
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I



II