

211010

申請日期	81.05.15
案 號	81103799
類 別	COND + 49V ₁₀ 51% 61K 11%

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中 文	1-雜環咪唑基烯酸
	英 文	1-HETEROCYCLIC-IMIDAZOLYL ALKENOIC ACIDS
二、發明人	姓 名	1. 葛拉爾·羅伯·吉拉德 2. 大衛·泰勒·希爾 3. 約瑟夫·溫斯達克
	籍 貫 (國籍)	均美國
	住、居所	1. 美國賓夕凡尼亞州班瑟雷市蘭費爾廣場4741號 2. 美國賓夕凡尼亞州北威爾斯市麻諾利亞廣場19020號 3. 美國賓夕凡尼亞州鳳凰城波特荷斯路1234號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商史密斯克林貝契姆公司
	籍 貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國賓夕凡尼亞州費城富蘭克林廣場1 號
	代表人 姓 名	史都特·爾·蘇特

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明係關於新的 N-(雜芳基)-咪唑基·烯酸類，為血管增壓素 II 受體拮抗劑而用以調節因血管增壓素 II 所誘發或加劇之高血壓，並且用以治療鬱血性心衰竭、腎衰竭、及青光眼。本發明亦關於含這些化合物之醫藥組成物和這些化合物之用法作為血管增壓素 II 之拮抗劑、抗高血壓劑、及用以治療鬱血性心衰竭、腎衰竭、及青光眼之試劑。

發明背景

已知作為血管增壓素之肽升壓激素類係具升高血壓作用而暗示此在人類中高血壓之病因。腎酵素-血管增壓素系統之不適當活性顯然係本態性高血壓、鬱血性心衰竭及在某些形式腎病中之主要原因。除了直接作用於動脈及細動脈以外，血管增壓素 II (A II) 係已知最具潛力內生性血管收縮劑之一種，其作用係刺激腎上腺皮質以釋出醛固酮。因此，腎酵素-血管增壓素系統，藉著彼參與控制腎鈉操作而在心臟血管止血方面扮演重要角色。

已證明以轉化酶抑制劑 (如 captopril) 阻斷腎酵素-血管增壓素系統在臨床上係有用以治療高血壓及鬱血性心衰竭 (Abrams, W. B., 諸位, (1984), Federation Proc., 43, 1314) 抑制腎酵素-血管增壓素系統之最直接方式係阻斷 A II 在受體之作用。令人感興趣之證明係提議 A II 亦造成腎血管收縮及鈉滯留而此係多種異常之特徵如心衰竭、硬化及懷孕併發症 [Hollenberg, N. K., (1984), J. Cardiovas. Pharmacol., 6, S176] 此外，最近動物研究

五、發明說明 (2)

提議抑制腎酵素 - 血管增壓素系統有益於制止或減緩慢性腎衰竭病程 [Anderson, S., 諸位., (1985), J. Clin. Invest., 76, 812]。而且最近專利申請案 [南非專利申請案 87/01, 653 號] 聲稱 A II 拮抗劑係用以作為用以減低及控制哺乳類動物中所升高眼壓 (詳細言之, 青光眼) 之試劑。

本發明化合物抑制、阻斷及拮抗激素 A II 之作用且因此有用以調節及調解血管增壓素所誘發之高血壓、鬱血性心衰竭、腎衰竭及由於 A II 作用造成之其它異常。若將本發明化合物投藥至哺乳類動物, 則減低由於 A II 所造成之經升高血壓並減到最低甚而控制由於 A II 調解為基準之其它現象。亦預期本發明化合物能顯示利尿活性。

確認阻斷及抑制 A II 作用之重要性後, 刺激了其它努力以合成 A II 拮抗劑。下列文件已揭示咪唑衍生物而經說明此具有 A II 阻斷活性且有用以作為降低血壓試劑。

Furukawa 諸位在美國專利 4,340,598 號中揭示咪唑-5-基-乙酸及咪唑-5-基丙酸。詳細言之所揭示內容包含 1-苄基-2-正-丁基-5-氯咪唑-4-乙酸及 1-苄基-2-苯基-5-氯咪唑-4-丙酸。

Furukawa 諸位在美國專利 4,355,040 中揭示經取代咪唑-5-乙酸衍生物。特別揭示之化合物係 1-(2-氯苄基)-2-正-丁基-4-氯咪唑-5-乙酸。

Carini 諸位在欧洲專利 EP 253,310 中揭示某些特定咪唑丙烯酸。在此項專利中所揭示之二種中間體係 3-[1-(4-硝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明()

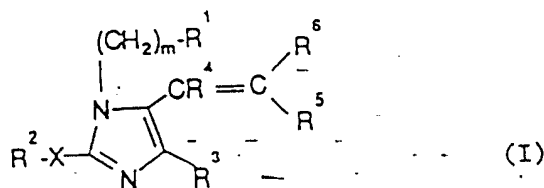
修正 81.10.30
本 年 月 日
補充

苄基)-2-丁基-4-氯咪唑-5-基] 丙烯酸乙酯及 3-[2-丁基-4-氯-1-(4-胺苄基)咪唑-5-基] 丙烯酸乙酯。

而且 Warening 在 PCT/EP 86/00297 中揭示以某些特定咪唑基丙烯酸酯化合物作為中間體。在其 62 項中之式 (CX) 係 3-[1-(4-氟苄基)-4-異丙基-2-苄基-1H-咪唑-5-基]-2-丙烯酸乙酯。

發明詳細說明

本發明化合物係由下式 (I) 所代表之血管增壓素 II 受體阻斷劑：



其中：

R^1 係 2-或 3-噻吩基、2-或 3-呋喃基、或 2-、3-、或吡啶基而每個噻吩基、呋喃基、或吡啶基係不經取代或以 CO_2R^7 取代；

m 係 0 至 2；

x 係單鍵或 S；

R^2 係 C_2-C_8 烷基；

R^3 係氫、氯、氟、或三氟甲基；

R_4 係氫或 C_1-C_8 烷基；

R^5 係 2-、或 3-噻吩基-Y-，2-或 3-呋喃-Y-基，或 2-或 3-、或 4-吡啶-Y-基，而每一個雜環基係不經取代或以甲

五、發明說明 (7)

基或甲氧基取代；

Y 係單鍵或 C₁-C₆ 烷基而為直鍵或具側鍵；

R^a 係 -Z-COOR^a；

Z 係單鍵；且

R^a 係氫原子或 C₁-C₆ 烷基；

或其醫藥上所容許鹽。

E 異構體 (COOR^a 及咪唑基之反式立體化學) 一般係更具活性而因此係優於 Z 異構體 (順式)。

如於此所使用之烷基、烯烴基、烷氧基及烯烴基之名稱意指具側鍵或不具側鍵之碳鏈，而所具鏈長係由說明者在前述項目中所決定。

本發明特定化合物包括下列但不限於此：

Ⓔ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-2-噻吩基)甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸，

Ⓕ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-3-噻吩基)甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸，

Ⓖ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-2-呋喃基)甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸，及

Ⓖ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-2-吡啶基)甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(3-噻吩基)甲基-2-丙烯酸；

或其醫藥上所容許鹽。

本發明最佳化合物係 Ⓔ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-2-噻吩基)甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸或其醫藥上所容許鹽。

五、發明說明 (8)

本發明亦關於醫藥組成物而包括醫藥載體及有效數量之式(I)化合物。

而且在本發明中亦包括用以拮抗血管增壓素 II 受體之方法，此包括將有效數量之式(I)化合物投藥至所需個體身上。在本發明中亦包含投藥這些化合物以產生抗高血壓之活性之方法及治療鬱血性心衰竭、青光眼、及腎衰竭之方法。

本發明亦提供使用式(I)化合物以製造醫藥品進而治療疾病，其中血管增壓素 II 受體拮抗作用係一種因子，如高血壓、鬱血性心衰竭，青光眼、及腎衰竭。

製得本發明化合物而以於此所說明方法並以實例說明之。在咪唑上之試劑、保護基及官能基和分子之其它片段必須與提議之化學轉換相一致。在合成中之步驟必須與下列基相容：在咪唑上之官能基和保護基及分子之其它部份。

起始物質，2- R^2X -咪唑，對技藝而言係已知(J. Org. Chem. 45: 4038, 1980)或藉已知方法合成。例如，將咪唑轉化成為2-正-丁基咪唑而以咪唑與原甲酸三乙酯及對甲苯磺酸起反應而得1-二乙氧基原醯胺咪唑，然後以正-丁基鋰處理而得原醯胺之2-鋰衍生物，再於合宜溶劑[如四氫呋喃(THF)]中，以碘化正丁基烷化。

下列方法係用以製備式(I)化合物，特定言之，其中 R^1 係以羧基取代之2-噻吩基， $\blacksquare$ 為1， R^2 係正-丁基或正丙基，X 係單鍵或S， R^3 係氫原子、氯或 CF_3 ， R^4 係氫原子， R^5 為2-噻吩甲基， R^6 係 $COOR^5$ 且 R^5 係氫原子、甲基或

五、發明說明 (9)

乙基。

將 $1-R^1(CH_2)_n$ -基併入 $2-R^2X$ -咪唑中而以已知方法，例如，以 $R^1(CH_2)_n$ -鹵化物、甲磺酸鹽或乙酸鹽 [如 5-溴甲基-2-甲氧羰基咪唑]，在合宜溶劑 [如二甲基甲醯胺 (DMF)] 中，在合宜酸受體 [如烷化鈉、碳酸鉀或鈉，或氫化金屬，以氫化鈉較佳]，而在約 25°C 至約 100°C 之反應溫度 (以 50°C 較佳) 之下起反應。將所得 $1-R^1(CH_2)_n$ - $2-R^2X$ -咪唑在 5-位置行羥甲基化，例如，以此種化合物與甲醛在乙酸鈉 (於乙酸中) 之存在下起反應而得 $1-R^1CH_2$ - $2-R^2X$ -5-羥甲基咪唑中間體。將羥甲基氧化成為醛而以合宜試劑 (如無水鉻酸、矽膠在四氫呋喃中) 處理，或較佳方式係以活化氧化錳，在合宜溶劑 (如苯或甲苯或以二氯甲烷較佳) 而在約 25°C 至約 140°C 之溫度 (以在 25°C 較佳) 下進行，得到 $1-R^1(CH_2)_n$ - $2-R^2X$ -咪唑-5-醛。

或者，製得 $1-R^1(CH_2)_n$ - $2-R^2X$ -咪唑-5-醛而以下列方法。將醯亞胺醚 [$R^2-C(=NH)-O$ -烷基，戊腓甲醚] 與二羥基丙酮在液態氨而在加壓下起反應而得 $2-R^2$ -5-羥甲基咪唑。將羥甲基氧化成為如前文所述之相當醛，例如使用二氧化錳而在合宜溶劑 (如二氯甲烷) 中進行。將 $2-R^2$ -咪唑-5-醛與 N -烷化保護劑 [如三甲基乙酸氯甲酯 (POM-Cl)] 在下列條件下起反應而將在咪唑核之最不具位阻之氮原子上給予 N -烷化 (例如 POM-衍生) 作用：在鹼 (如碳酸鉀之存在下，在合宜溶劑如二甲基甲醯胺，在約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

20℃至約50℃（以在25℃較佳）之溫度下進行。將
 $1-R^1(CH_2)_n$ -基併入咪唑而以例如一種鹵甲基雜芳基化合物（如5-溴甲基-2-甲氧羰基噻吩）在約80℃至約125℃（以100℃較佳）之溫度下將上所製得醛行N-烷化。將在咪唑環之3-氮原子上之保護基移除而以鹼水解，例如使用乙酸乙酯及水性碳酸鈉之雙相混合物，得到
 $1-R^1(CH_2)_n-2-R^2$ -咪唑-5-羧醛化合物。

或者，製得 $1-R^1(CH_2)_n-2-R^2$ -咪唑-5-羧醛而以從
 $2-R^2-5$ -羥基甲基咪唑且使用下列方法。例如使用N-氯丁二醯亞胺而將5-羥基甲基中間體在4-位置鹵化而以在下列條件下進行：在合宜溶劑如四氫呋喃而在2-甲氧基乙烷中，在約25℃至約60℃（以在50℃較佳）之溫度下。將此種中間體之5-羥甲基氧化成為5-羧醛而以使用前文所說明方法。將所得咪唑中間體在1-位置選擇地N-烷化而以使用例如鹵甲基雜芳基化合物（如5-溴甲基-2-甲氧羰基噻吩）且在下列條件下進行：在鹼如碳酸鉀之存在下，在合宜溶劑如二甲基甲醯胺中。將鹵基在觸媒（如鈀／焦炭）之存在下以氫解移除而得 $1-R^1(CH_2)_n-2-R^2-5$ -羥基甲基咪唑。製得
 $1-R^1(CH_2)_n-2-R^2$ -咪唑-5-羧醛而從5-羥甲基化合物且以前文所說明方法。

製得式(I)化合物而以 $1-R^1(CH_2)_n-2-R^2X$ -咪唑-5-羧醛與合宜經取代膦酸酯（如3-(2-噻吩基)-2-膦酸丙酸三甲酯）起反應。製得此種膦酸鹽而從合宜膦酸乙酸三烷酯且以合宜鹵化物、甲磺酸酯或乙酸酯在下列條件下烷化而

五、發明說明 (11)

得例如膦酸酯：在合宜鹼如氫化鈉之存在下，在合宜溶劑（以直鏈聚醚較佳）而在 25℃ 至 110℃（以在 55℃ 較佳）之反應溫度下進行。咪唑-5-羧酸與膦酸酯之反應係在下列條件下進行而得到反式及順式例如⑤及(2)

1-R¹(CH₂)_n-2-R²X-5-CH=C(R⁵)(COO烷基)-咪唑之各種不同混合物：在合宜鹼[如烷氧化金屬、氫化鋰或較佳者係氫化鈉]之存在下，在合宜溶劑中[如乙醇、甲醇、醚、二噁烷、四氫呋喃、或以直鏈聚醚（乙二醇二甲醚）較佳]，在約 10℃ 至約 50℃（以 25℃ 較佳）之反應溫度下進行。將這些異構體分離而以在矽膠上層析且在合宜溶劑系統（以己烷在乙酸乙酯中較佳）中進行。將酯水解成為酸 1-R¹(CH₂)_n-2-R²X-5-CH=C(R⁵)COOH-咪唑而以使用鹼如氫氧化鉀、氫氧化鉀鋰或氫氧化鈉，在合宜溶劑系統如水性醇或二乙二醇二甲醚中。很容易測定出酸之反式及順式構造而以 NMR（由 NOE 計劃）以及藉其生物活性，因為一般而言，反式⑤異構物系酸係更具效力之異構體。

亦製得式(I)化合物而以下列方法。以 2-R²X-咪唑起始物質與氯化三甲矽基乙氧甲基(SEM)起反應而得 1-(三甲矽基)乙氧甲基-2-R²X-咪唑。反應係例如在氫化鈉之存在下而在溶劑如二甲基甲醯胺中進行。製得 5-三丁基錫衍生物而以例如丁基鋰在合宜溶劑（以二乙醚較佳）中鋰化，接著以鹵化三丁基錫（以氯化三-正-丁基錫較佳）處理咪唑衍生物而以在約 -10℃ 至約 35℃（以在 25℃ 較佳）之溫度下進行。將 1-SEM-2-R²X-5-三丁基錫咪唑與 α, β

五、發明說明 (12)

- 不飽和酸酯 [在 β - 位置上具有移除基，如鹵基或三氟甲磺基，例如， $\text{BrCR}^4=\text{C}(\text{R}^5)(\text{COO}\text{烷基})$] 在下列條件下偶合：在膾配質，如雙(二苯膾基)丙烷，或三苯膾及鉀(II)化合物之存在下，或以膾(三苯膾)鉀(0)較佳，使用或不用鹼，如三丁基胺，在約 50°C 至約 150°C 之溫度(以在 120°C 較佳)。皆製得④及(2)之烯烴異構體而以此種方法且將異構物系酯分離而以在矽膠上層析。將④及(2)異構體之1-SEM基以酸例如水性氫氯酸在合宜醇系溶劑(如甲醇或乙醇)中水解後，以二碳酸二-第三丁酯將1-不經取代咪唑衍生物轉化成為1-第三丁氧羰基(t-BOC)咪唑(Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., (1976), 357, 1651)。將t-BOC酯烷化後，以例如三氟乙酸-2-噻吩甲酯在下列條件下水解而得1-(雜芳)甲基咪唑衍生物(酯)：在合宜鹼(以二異丙基乙胺較佳)之存在下，在合宜溶劑(以二氯甲烷較佳)中進行。將④及(2)異構體水解成為④及(2)酸類而以前文所述方法。

亦製得式(I)化合物而下列方法。將以如前文所述方式製得 $1-\text{R}^1(\text{CH}_2)_n-2-\text{R}^2\text{X}$ -咪唑-5-羧酸與丙二酸之經取代半酸，半酯衍生物布下列條件下起反應：在鹼(如六氫吡啶)之存在下，在合宜溶劑如甲苯或苯，在約 80°C 至約 110°C (以 80°C 較佳)之溫度下進行。將所得 $1-\text{R}^1(\text{CH}_2)_n-2-\text{R}^2\text{X}-5-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^5)\text{COO}\text{烷基}$ -咪唑水解成為相當式(I)酸化合物而以如上述方式行鹼水解。

亦製得式(I)化合物如下。將如上述方式製得之

五、發明說明 (13)

1-R¹(CH₂)_n-2-R²X- 咪唑-5- 羧酸以有機金屬衍生物或格林納試劑(以甲基鋰較佳)而在合宜溶劑(如四氫呋喃)中轉化成為相當醇。例如使用二氧化錳將醇氧化而得酮。從酮製得烯烴酯而以與合宜羧酸酯起反應, 得到很容易分離之(E)及/或(Z)異構體。將酸從酯分離而以如上述方式行鹼水解。

此外, 製得式(I)化合物如下: 將1-R¹(CH₂)_n-2-R²X- 咪唑-5- 羧酸以經取代乙酯或甲酯之鋰衍生物處理。製得這些鋰衍生物而以二異丙胺化鋰(在合宜溶劑中而以四氫呋喃較佳)與酸酯(如R³OC-CH₂-Y-(2-噻吩基))起反應而產生α-鋰化衍生物, 此係在約-78℃至約-10℃(以-78℃較佳)進行, 然後以咪唑-5-羧酸處理。將中間體(咪唑酯之β-羥基)轉化成為甲磺酸酯、或乙酸酯及甲磺酸酯, 或以乙酸酯較佳, 而將彼與1至2當量之1,8-二氮雜-二環并[5,4,0]十一碳-7-烯在合宜溶劑(如甲苯)中, 而在約50℃至約110℃(以80℃較佳)加熱, 得到式(I)之酯化合物, 如3-(咪唑-5-基)-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸酯。(E)異構體係主要的烯烴異構體。將酸從酯製得而以上述方法。

製得式(I)化合物(其中Y係單鍵, R³係如在式(I)中所述之芳基或雜芳基且R³係COOH)而以將1-R¹(CH₂)_n-2-R²X- 咪唑-5- 羧酸與合宜經取代乙酸、乙酸酐及碳酸鉀在約50℃至約180℃(以140℃較佳)加熱而得式(I)之不飽和酸, 如3-[2-正-丁基-1-(2-噻吩)]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (14)

甲基-1H-咪唑-5-基]-2-R⁵-2-丙烯酸。以反式烯烴酸為主要產物。

製得式(I)化合物(其中R⁵係Z-COOR⁶而Z係任意經取代伸甲基)而以合宜氫化劑(以氫化二異丁基鋰較佳)在合宜溶劑(如四氫呋喃)將3-(咪唑-5-基)-2-丙烯酸酯之反式或①異構物(以如上述方式製得)還原而得不飽和醇化合物。將這些化合物與氯甲酸乙酯及例如和鹼(以三乙胺佳)在合宜溶劑(如四氫呋喃)起反應,得到

5-EtOOCOCH₂CR⁵=CR⁴-咪唑,而與一氧化碳在膾配質(以三苯膦和乙酸鈣(II)較佳)之存在下,在約25℃至約100℃(以在40℃較佳)之溫度下起反應而得

5-EtOOCOCH₂CR⁵=CR⁴-咪唑。製得相當酸類而以這些酯且以如上述方式進行鹼水解。

製得式(I)化合物(其中Z係-CH₂COOR⁶而在對羧酸酯基之α碳原子上具有額外取代作用)而以二烷胺化鋰(以二異丙胺化鋰較佳)將5-EtOOCOCH₂CR⁵=CR⁴-咪唑,然後以烷化劑(如鹵化甲基、溴化苄基、或鹵化雜環系甲基)處理而得單-烷化產物化合物或二烷化產物化合物。製得這些酸化合物類而以酯且進行鹼水解。

製得式(I)化合物(其中R⁵係Z-COOR⁶而Z係-CH₂-O-CH₂-)而從不飽和醇化合物,得到彼而以將式(I)之丙烯酸酯還原。將醇與合宜氫化劑(如氫化鈉)在合宜溶劑(如乙二醇二甲醚)中起反應,接著與烷化劑(如溴乙酸甲酯)起反應,得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (15)

5-MeOOCCH₂-O-CH₂CR⁵=CR⁴-咪唑。製得相當酸而從這些酯且以如上述方式進行鹼水解。

製得式(I)化合物(其中R⁵係Z-COOR⁶而Z係-C(O)NHCHR⁶-)而以從式(I)丙烯酸化合物。將這些酸與合宜經取代胺基酸(如氫氯化甘氨酸甲酯或氫氯化苯丙氨酸甲酯)在下列條件下起反應:在醯胺形成試劑(如N-羥基丁二醯亞胺及二環己基癩二亞胺)之存在下,在鹼(如三乙胺)之存在下,在合宜溶劑(如四氫呋喃)中而在約20℃至約50℃(以35℃較佳)之溫度下。將5-C₁₋₄烷基OOCCH₂R⁶NHC(O)-CH₂CR⁵=CR⁴-咪唑轉化成為彼等之相當酸而以如上述方式進行鹼水解。

製得式(I)化合物(其中R⁵係Z-四唑5-基)而以從相當Z-COOH化合物。例如,以式(I)之酸化合物與鹵化劑(如氯化亞砷鹵)在合宜溶劑(例如苯)中起反應而得相當鹵化酸化合物。然後以鹵化酸與濃氨起反應而將彼等轉化成為一級醯胺化合物。接著以氯化草醯基/二甲基甲醯胺(在乙腈/二甲基甲醯胺中)將醯胺脫水而得腈化合物,此為式(I)四唑化合物之中間體先質。完成四唑形成而以腈與疊氮化物(以在原處製得疊氮化鋁較佳)起反應且以疊氮化鈉與氯化鋁(在合宜溶劑如四氫呋喃中)起反應。

製得式(I)化合物(其中R¹取代基係以羥基取代)而從式(I)化合物(其中R¹基係以C₁₋₄烷氧基取代)且使用醚裂解試劑,如三溴化硼或氫溴酸。

製得式(I)化合物(其中R¹取代基係以羥基取代)而從

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (16)

式 (I) 化合物 (其中 R^1 基係以 $CO_2C_1-C_4$ 烷基取代) 且使用鹼水解, 如水性氫氧化鈉或氫氧化鉀 (在甲醇或乙醇中) 或使用酸水解, 如水性氫氯酸。

製得式 (I) 化合物 (其中 R^1 取代基係以 $CONR^7R^7$ 取代) 而從式 (I) 化合物 (其中 R^1 基係以羧基取代。以羧基化合物與鹵化劑 (如氯化亞硫酸基) 起反應, 接著與合宜經取代胺 (NR^7R^7) 起反應, 其中 R^7 係如用式 (I) 化合物所界定。

以式 (I) 化合物與合宜有機無機酸形成在醫藥上所容許酸加成鹽而以在技藝上已知方法。例如, 以鹼與合宜無機或有機酸在與水可相混合溶劑 (如乙醇) 中起反應, 再單離鹽而以移除溶劑或若酸係可溶於其中而且在與不相混合之溶劑中 (如乙醚或氯仿), 則直接分離或單離所需鹽而以移除溶劑。合宜酸之說明性實例係順丁烯二酸, 反丁烯二酸、苯甲酸、抗壞血酸、巴母酸 (Pamoic)、丁二酸、雙伸甲基水楊酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水楊酸、檸檬酸、葡萄糖酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕櫚酸、衣康酸、乙醇酸、對-胺基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、氫氯酸、氫溴酸、硫酸、環己基胺磺酸、磷酸及硝酸。

製得式 (I) 化合物 (其中 R^2 係 H) 之在醫藥上所容許鹼加成鹽而以已知方法且從有機及無機鹼, 包含無毒鹼金屬及鹼土金屬鹼, 例如, 氫氧化鈣、鋰、鈉及鉀; 氫氧化銨, 及無毒有機鹼, 如三乙胺, 丁胺, 吡啶, 甲殼胺 (meglumine)、膽鹼、二乙醇胺、及托甲胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (17)

(tromethamine)。

評估式(I)化合物之血管增壓素II拮抗活性而以在活體外及在活體內之方法。測定在活體外拮抗活性而以化合物與 ^{125}I -血管增壓素II競爭用以結合至血管性血管增壓素II受體之能力且彼等拮抗對血管增壓素II之收縮反應之能力而此皆在經單離鼠主動脈內進行。評估在活體內活性而以化合物在清醒鼠中抑制對外生性血管增壓素II之壓力反應及在鼠腎醇素依賴性高血壓模型中降低血壓之效力。

結合

放射配質結合檢定係一種前文詳細說明方法之改良(Gunther諸位, *Circ. Res.* 47: 278, 1980)將鼠腸系膜動脈之特定部份在Tris緩衝液-(具80pM之 ^{125}I -血管增壓素II且含有或不含有血管增壓素II拮抗劑)中而在25℃孵養歷1小時。中止孵養而以快速過濾且唧嘴計數器定量在濾器上所捕集經受體結合 ^{125}I -血管增壓素II。血管增壓素II拮抗劑之效力係以 IC_{50} 表示,此係置換50%總專一性結合血管增壓素II所需拮抗劑之濃度。本發明化合物(E異構體)之 IC_{50} 之範例係約1.0毫微莫耳濃度至約10微莫耳濃度。

主動脈

化合物拮抗血管增壓素II誘發血管收縮之能力係在兔主動脈中檢驗。將環部份片段從兔胸主動脈切割出後,將彼懸浮於含有生理鹽溶液之器官浴中。將環部份嵌裝在金屬支持體上且附著於其上以迫使移位連接至記錄器上之傳感

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (18)

器上。對血管增壓素 II 之蓄積性濃度回應曲線而係在不存在拮抗劑或於與拮抗劑孵養歷 30 分鐘進行。計算拮抗劑解離常數 (K_s) 而以劑量比率方法且使用平均有效濃度。本發明化合物 (E 異構體) 之 K_s 之範例係約 0.1 毫微莫耳濃度至約 20 微莫耳濃度。

在清醒鼠中抑制對血管增壓素 II 之壓力回應

將鼠裝上內股動脈及靜脈導管和胃管 (Gellai 諸位, Kidney Int. 15: 419, 1979) 於手術歷 2 至 3 天後, 將鼠置於柵欄內且以壓力傳感器從動脈導管連續監測血壓且記錄在描記儀上。在不同時段比較由於靜脈內注射 250 毫克 / 公斤血管增壓素 II 所產回應而造成平均動脈壓力之改變而以於靜脈內或口服投藥化合物 (以 0.1 至 300 毫克 / 公斤劑量) 之前及之後進行。使用產生 50% 抑制對血管增壓素 II 之對照回應所需化合物劑量以評估化合物效力。

抗高血壓活性

量測化合物之抗高血壓活性而以彼等在清醒鼠中降低平均動脈壓力之能力, 使此種鼠呈腎酵素依賴性高血壓而以結紮左腎動脈 (Cangiano 諸位, J. Pharmacol. Exp. Ther., 208: 310, 1979)。將鼠之腎動脈結紮而以如上述方式內置導管。於腎動脈結紮歷 7 至 8 天後, 此時, 血漿中腎酵素濃度達最高, 將清醒鼠置於柵欄內, 而於靜脈內或口服方式投藥化合物之前及之後, 連續記錄平均動脈壓力。使用降低平均動脈壓力達 30 毫米汞柱所需化合物劑量作為效力之評估。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

· · · · · 裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (19)

量測在本發明中所使用眼內壓降低效應而以 Watkins 諸位在 J. Ocular Pharmacol., 1(2): 161 至 168 (1985) 中所說明方法。

將式 (I) 化合物併入方便劑量形式，如注射劑或用於口服有效化合物，膠囊或錠劑。使用固態或液態醫藥載體。固態載體包含澱粉、乳糖、二水合硫酸鈣、白土、蔗糖、滑石、明膠、橄欖油、食鹽水及水。類似地，載體或稀釋劑包含任何經延長釋出物質，如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨或與蠟。固態載體之用量範圍頗廣但是每單位劑量以約 25 毫克至約 1 克較佳。若使用液態載體，則製劑係呈糖漿、酏劑、乳化劑、軟質明膠囊、滅菌注射液如安瓶，或水性或非水性液體懸浮劑。

用於局部眼科投藥方面，所採用之醫藥組成物包含溶液、懸浮劑、油膏及固態嵌入體。典型醫藥上可容許載體係例如水、水及與水可混合之溶劑（如低級醇類和植物油）之混合物，和水可溶而在眼科上可容許無毒聚合體，例如，纖維素衍生物如甲基纖維素。醫藥製劑亦可含有無毒佐劑如乳化劑、防腐劑、吸濕劑、和底劑如聚乙二醇；殺菌劑成份如四級銨化合物；緩衝劑成份，如鹼金屬氫化物；和其它習知成份，如單月桂酸山梨糖苷酯。

此外，可使用合宜眼科用媒劑作為本發明之載體介質而此係包含本發明磷酸鹽緩衝媒劑系統。

醫藥製劑亦可呈固態嵌入體形式。例如，可使用固態水溶性聚合體作為醫藥品之載體。亦可利用固態水不溶性嵌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (20)

人體，例如從乙烯乙酸乙烯酯共聚物所製得之這些。

按照醫藥化學家習知技術所製得之醫藥製劑，用於錠劑形式方面，視情況需要而以混合、製粒及壓製，而於情況合宜，則以混合、充填及溶解成份，而得所需口服、非經腸、或局部產品。

本發明化合物在如上述之醫藥劑量單位中之劑量係有效而無毒數量而選自0.01至200毫克／公斤有效化合物之範圍而以1至100毫克／公斤較佳。將所選取劑量以注射或連續輸液、口服、直腸、或局部方式施藥至需要血管增壓素Ⅱ受體拮抗作用之人類病患身上達每天1至6次。用於人類投藥之口服劑量單位以含有1至500毫克有效化合物較佳。用於非經腸投藥則以使用較低劑量而以此較佳。然而，若為了病況之安全及方便理由，則可以較高劑量行口服投藥。局部配方所含有有效化合物之用量係0.0001至0.1（重量／體積％（W/V％）），而以0.0001至0.01較佳。就以局部劑量單位形式而言，有效化合物之用量係介於50毫微克至0.05毫克之間，以50毫微克至5微克較佳，而將彼施用於人類眼睛上。

本發明在哺乳類動物(含中類)中拮抗血管增壓素 II 受體之方法包括將有效數量之式(I)化合物投藥至需要此種拮抗作用之個體身上。本發明產生抗高血壓活性之方法及治療鬱血性心衰竭、青光眼、及腎衰竭之方法包括將有效量之式(I)化合物投藥至所需個體身上以產生該活性。

所預期式(I)化合物之當量係化合物不然的話相當於此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (21)

其中，已將成份加至任何式 (I) 化合物不經取代位置，但是此種化合物具有式 (I) 化合物之醫藥用途。

下列實例說明本發明化合物及醫藥組成物之製備。實例並不欲限制如前文所界定及如後文所聲稱之本發明範圍。

例 1

⑤ -3-[2-正-丁基-1-[(5-羧基-2-噻吩基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸

(i) 2-正-丁基-1-三甲乙醯氧甲基咪唑-5-羧酸

將氫氯化戊基脒甲醚 (250 克，1.66 莫耳) 及二羥基丙酮 (150 克，0.83 莫耳) 之混合物溶於液態氨中而容許在加壓容器中而且在室溫下放置過夜，然後在 375 (每平方吋磅) 之壓力下，於 65℃ 加熱歷 4 小時。容許氨蒸發，將殘留物溶於甲醇 (3 升) 中。將所得漿液與乙腈 (1 升) 回流。將溶液趁熱而從固體氯化銨傾析出。重覆此項方法，而將經結合乙腈萃取以焦炭處理，趁熱過濾而將濾液抽真空濃縮，得到 2-正-丁基-5-羥甲基咪唑 (235 克，1.63 莫耳，98%)，呈暗色油。

將 5-羥甲基咪唑 (16.92 克，0.111 莫耳) 溶於 1 升二氯甲烷中。將 45 克二氧化錳加至此溶液中。於室溫攪拌歷 4 小時後，將固體過濾出而將溶劑抽真空移除。使用粗製 2-正-丁基-咪唑-5-羧酸而不必進一步純化 (16.9 克)。

將 2-正丁基咪唑-5-羧酸 (16.9 克，0.111 莫耳)，三甲基乙醯氧甲酯 (21.77 克，0.145 莫耳) 及碳酸鉀 (20.07 克，0.145 莫耳) 在 200 毫升二甲基甲醯胺中之懸浮液在室溫及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (22)

氫氣下攪拌歷4天。將固體以過濾移除而以醚清洗。將經結合濾液分佈介於二乙醚及水之間。將醚相先後以水及食鹽水清洗，在硫酸鎂之上乾燥後，抽真空濃縮之而得23.6克2-正-丁基-1-三甲基乙醯氧基咪唑-5-羧基。

(ii) 5-溴甲基-2-甲氧羰基噻吩

將5-甲基-2-噻吩羧酸(25克，0.176莫耳)在500毫升甲醇中之溶液以氫態氫氯酸在0℃飽和。將反應混合物在室溫下攪拌歷18小時，然後回流歷18小時。將溶劑抽真空移除後，使用粗製5-甲基-2-噻吩羧酸甲酯而不必進一步純化。

將上面所製得甲酯(11.07克，0.071莫耳)在氫氣下溶於200毫升四氯化碳中。然後將N-溴丁二醯亞胺(13.25克，0.074莫耳)及過氧化二苯甲醯基加入。將反應混合物回流歷2小時，容許在室溫放置歷18小時。將固體收集而將濾液抽真空濃縮而得19克5-溴甲基-2-甲氧羰基噻吩。

(iii) 2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-噻吩基)甲基]咪唑-5-羧酸。

將2-正-丁基-1-三甲基乙醯氧基甲基咪唑-5-羧酸(5.0克，0.019莫耳)及5-溴甲基-2-甲氧羰基噻吩(4.86克，0.021莫耳)之混合物在氫氣下加熱至100℃歷18小時。與醚重覆和液研磨得到9.4克晶形鹽。將此種鹽在150毫升乙酸乙酯中之懸浮液與150毫升5%水性碳酸鈉攪拌歷0.5小時。將此層分離，將水層以乙酸乙酯清洗，將經結合有機層以水清洗，在硫酸鎂之上乾燥後濃縮之，得到油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

五、發明說明 (23)

。將此種油在矽膠上層析而以乙酸乙酯／己烷(1:1)洗出，得到0.62克2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-噻吩基)甲基]咪唑-5-羧酸。

(iv) 2-羧基-3-(2-噻吩)丙酸乙酯

製得標題化合物而以將2-噻吩基丙二酸二乙酯(16.8克，0.0655莫耳)及氫氧化鉀(4.41克，0.0786莫耳)在200毫升乙醇中之溶液在室溫及氫氣下攪拌歷12天，然後將彼純化而以抽真空移除溶劑，將殘留物溶於水中，以水性氫氯酸將水層清洗而以二乙醚萃取產物。將溶劑抽真空移除得到14克2-羧基-3-(2-噻吩基)-丙酸乙酯。

(v) Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-噻吩基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸乙酯

將2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-噻吩)甲基]咪唑-5-羧酸(0.5克，1.66毫莫耳)、2-羧基-3-(2-噻吩基)丙酸乙酯(1.14克，4.99毫莫耳)、六氫吡啶(0.155克，1.83毫莫耳)、0.5毫升吡啶在50毫升苯之混合物在Dean-Stark捕集器之存在下而在氫氣下回流歷18小時。將粗製產物在矽膠上灌注層析而以乙酸乙酯／己烷(1:1)洗出，得到0.474克(49%)Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-噻吩基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸乙酯。

(vi) Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-[(5-羧基-2-噻吩基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸

將Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-[(5-羧基-2-噻吩基)甲基]-1H-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (24)

咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸乙酯(474毫克, 1.0毫莫耳)在乙醇(10毫升)中之溶液以10%氫氧化鉀溶液(5毫升)處理, 然後將溶液在25℃攪拌歷18小時。將乙醇抽真空移除而將反應混合物分佈介於水及二乙醚之間。將水層以二乙醚(3X)清洗, 然後以水性氫氯酸溶液將其pH調整至4.5。將固體收集而得0.35克粗製產物。從甲醇結晶得到0.31克(72%)Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-[(5-巰基-2-噻吩基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸; 熔點239至240℃(分解)。

例2

Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-[(5-巰基-2-吡啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基-2-丙烯酸

(i) 2-正-丁基-4-氯-5-羥甲基咪唑

將N-氯丁二醯亞胺(26克, 0.195 莫耳)分若干部份加至在氫氣下由2-正-丁基-5-羥甲基咪唑(25克, 0.162 莫耳, 以在例1(i)中之方式製得)在250毫升四氫呋喃及250毫升2-甲氧基乙烷中之溶液內。將反應混合物在50至55℃加熱歷2小時。將溶劑抽真空移除而將殘留物留置歷48小時。將固體過濾, 然後與100毫升二乙醚攪拌歷1小時。將固體收集而得16克(52%)2-正-丁基-4-氯-5-羥甲基咪唑

(ii) 2-正-丁基-1-[(5-甲氧基-2-吡啶基)甲基]-4-氯咪唑-5-羰酸

將碳酸鉀(1.59克, 11.5毫莫耳)加至在氫氣下而由2-正

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (25)

-丁基-4-氯咪唑-5-羧醛 (17.9克, 9.6 毫莫耳, 以氯化錳
 氧化 2-正-丁基-4-氯-5-羥甲基咪唑而製得) 在 24 毫升二甲
 基甲醯胺中之溶液內。於室溫下攪拌歷 10 分鐘後, 將 2-溴
 甲基-5-甲氧羰基吡啶 (2.32 克, 10 毫莫耳, 使用例 1(ii)
 之方法而從 6-甲基尼古丁酸製得) 加入。將反應混合物在
 70℃ 攪拌歷 1.5 小時, 然後在室溫下歷 18 小時。將反應
 (物) 分佈介於水及乙酸乙酯之間。將二層分離而將有機萃
 取物先後以水及食鹽水清洗而以硫酸鎂乾燥。將溶劑抽真
 空移除而將粗製產物在矽膠上行灌注層析且以 30% 乙酸乙
 酯 (在己烷中) 洗出而得 2.14 克 (67%) 2-正-丁基
 -1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶基)甲基]-4-氯咪唑-5-羧醛。
 (iii) 2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶基)甲基]咪唑
-5-羧醛

將 2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶基)甲基]-4-氯
 咪唑-5-羧醛 (1.6 克, 4.76 毫莫耳)、乙酸鉀 (0.47 克,
 4.76 毫莫耳) 及 10% 鈣/焦炭 (0.16 克) 在 150 毫升甲醇中
 之混合物在每平方吋 28 磅之壓力下氫化歷 2 小時。將固體
 過濾而將濾液抽真空濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯中而先
 後以 5% 水性碳酸鈉溶液及食鹽水清洗。將有機萃取物以
 硫酸鎂乾燥後抽真空濃縮之。將粗製產物 (1.2 克) [在
 200 毫升二氯甲烷中] 與 3.0 克二氧化錳在室溫下攪拌歷
 4 小時。將固體過濾出而將濾液濃縮得到 1.2 克 2-正-丁
 基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶基)甲基]咪唑-5-羧醛。

(iv) 3-[2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶基)甲基]-1H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (26)

- 咪唑-5-基]-3-羥基-2-(2-噻吩基)甲基丙酸甲酯

將正-丁基鋰 (1.91 毫升, 4.78 莫耳而在甲苯中達 2.5 莫耳濃度) 加至由二異丙胺 (0.53 克, 4.98 毫莫耳) 在乾燥四氫呋喃 (20 毫升) 中而維持在 -78°C 及氬氣下之溶液內。於將反應混合物攪拌歷 30 分鐘後, 將 3-(2-噻吩基)丙酸甲酯 (0.746 克, 4.38 莫耳) [在四氫呋喃 (5 毫升) 中] 加入。將混合物在 -78°C 攪拌歷 30 分鐘。將 2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶基)甲基]-1H-咪唑-5-羰醛 (1.2 克, 3.98 毫莫耳) [在四氫呋喃 (5 毫升) 中之溶液] 加入, 而將所得混合物在 -78°C 攪拌歷 20 分鐘。將反應物分佈介於飽和氯化銨溶液及二乙醚之間, 將有機萃取物以食鹽水清洗, 在無水硫酸鎂之上乾燥後濃縮之, 得到 1.8 克 3-[2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶)甲基]-1H-咪唑-5-基]-3-羥基-2-(2-噻吩) 甲基丙酸甲酯。

(v) 3-乙醯氧基-3-[2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基丙酸甲酯

以 4-二甲胺基吡啶 (0.194 克, 1.59 毫莫耳) 處理 3-(2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡啶)甲基]-1H-咪唑-5-基]-3-羥基-2-(2-噻吩)甲基丙酸甲酯 (1.8 克, 3.98 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液。然後將乙酸酐 (0.49 克, 4.78 毫莫耳) 滴加至經攪拌混合物中, 將混合物攪拌歷 1 小時, 然後以二乙醚及飽和碳酸氫鈉溶液稀釋。將醚層以食鹽水清洗, 以硫酸鈉 (無水) 乾燥後蒸發之, 得到 1.99 克 3-乙醯氧基-3-[2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝·訂·線

五、發明說明 (27)

啖) 甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基丙酸甲酯。

(vi) Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-{(5-甲氧羰基-2-吡啶) 甲基}-1H-咪唑-5-基]-(2-噻吩)甲基-2-丙烯酸甲酯

將3-乙氧羰基-3-[2-正-丁基-1-{(5-甲氧羰基-2-噻吩) 甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基丙酸甲酯(1.99克, 3.88毫莫耳)在乾燥甲苯(150毫升)之混合物以17毫升1,8-二氮雜二環并[5,4,0]十一碳-7-烯(DBU)處理,而將所得溶液在氫氣下於80℃加熱歷1小時。將溶劑蒸發而將殘留物與二乙醚和液研磨後,將活性焦炭加入。於過濾後,將濾液濃縮而得6.29克油,在矽膠上層析而以己烷/乙酸乙酯(1:1)洗出,得到0.43克(24%)Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-{(5-甲氧羰基-2-噻吩基) 甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基-2-丙烯酸甲酯。

(vii) Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-2-吡啶) 甲基}-1H-咪唑-5-基]-(2-噻吩)甲基-2-丙烯酸

根據例1(vi)方法而將前文所製得酯(0.43克, 0.95毫莫耳)行鹼系水解而得0.278克(70%)Ⓔ-3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-2-吡啶基) 甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基-2-丙烯酸; 熔點212至213℃。

例3

製得標題化合物而以依照在例1(v至vi)中所說明方法且使用2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-3-噻吩)甲基]咪唑-5-羧醛(以在例2(i至iii)中所說明方法製得)以取代2-正-丁基-1-[(5-甲氧羰基-2-噻吩)甲基]咪唑-5-羧醛

五、發明說明 (28)

；熔點 133 至 135℃ (分解)。

例 4

⑤ -3-[2-正-丁基-1-[(5-巰基-2-咪唑)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基-2-丙烯酸

製得標題化合物而以依照在例 1 (v 至 vi) 中所說明方法且使用 2-正丁基-1-[(5-甲氧巰基-2-咪唑)甲基]咪唑-5-巰醛 (以在例 2 (i 至 iii) 中所說明方法製得) 以取代 2-正-丁基-1-[(5-甲氧巰基-2-噻吩)甲基]咪唑-5-巰醛；熔點 115℃ (分解)。

例 5

產製用以口服投藥有效式 (I) 化合物之口服劑量形式而篩選、混合且以將成份依照比率 (例如，如下述) 填充入硬質明膠囊中。

成 份	用 量
⑤ -3-[2-正-丁基-1-[(5-巰基-2-噻吩)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩)甲基-2-丙烯酸	100 毫克
硬脂酸鎂	10 毫克
乳糖	100 毫克

例 6

將蔗糖、二水合硫酸鈣及口服有效式 (I) 化合物混合後，與 10% 明膠溶液製粒。將濕粒劑篩分、乾燥、與澱粉、滑石及硬脂酸混合，篩分後壓製成錠劑。

成 份	用 量
-----	-----

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (29)

Ⓔ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基 -3-噻吩) 甲基-2-丙烯酸 二水合硫酸鈣 蔗糖 澱粉 滑石 硬脂酸	75毫克 100毫克 15毫克 8毫克 4毫克 2毫克
---	--

例 7

將 Ⓔ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基-2-噻吩) 甲基}-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩) 甲基-2-丙烯酸 (50毫克) 分散於 25毫升常規食鹽水中以製得注射劑。

例 8

產製用以投藥式 (I) 化合物之局部眼科用溶液而以在滅菌條件下將成份依照比率 (例如，如上述) 混合。

成 份	用 量 (毫克/毫升)
Ⓔ -3-[2-正-丁基-1-{(5-羧基 -2-呋喃) 甲基}-1H-咪唑-5 -基]-2-(2-噻吩) 甲基-2-丙烯酸	1.0
二鹽基磷酸鈉	10.4
單鹽基磷酸鈉	2.4
氯丁醇	5.0
羥丙基甲基纖維素	5.0
滅菌水	適量加至 1.0 毫升
1.0N 氫氧化鈉	適量加至 pH 7.4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

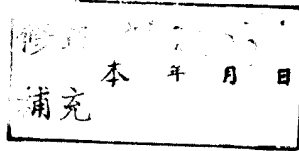
五、發明說明 (30)

可知本發明並不限於前文所說明之具體例及於此所說明之具體例，而將全部改良仍屬於下列申請專利之範圍內並加以保留。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

211010



第 81103799 號 專利 申請 案

中文 補充 說明 書 (81 年 10 月)

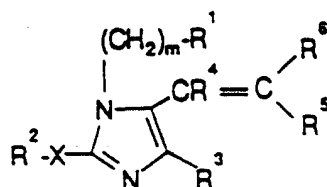
說明書第 19 至 20 頁所述之篩選之生物測試結果之表

實 例	KB	IC ₅₀
	ALL-主動脈 (nM)	ALL-結合 (nM)
1	0.80	1.46
2	NT	7.28
3	NT	59.60
4	NT	16.10

註：NT 表示 未 測 試

四、中文發明摘要(發明之名稱： 1-雜環咪唑基烯酸)

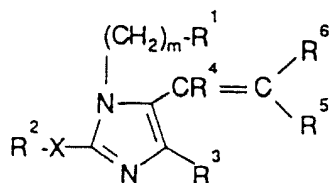
本發明係關於具有下式之血管增壓素 II 受體拮抗劑：



此係有用以調節高血壓及用以治療鬱血性心衰竭、腎衰竭、及青光眼，包含這些拮抗劑之醫藥組成物，和使用這些化合物之方法以在哺乳類動物中產生血管增壓素 II 受體拮抗作用。

英文發明摘要(發明之名稱： 1-HETEROCYCLIC-IMIDAZOLYL ALKENOIC ACIDS)

Angiotensin II receptor antagonists having the formula:



which are useful in regulating hypertension and in the treatment of congestive heart failure, renal failure, and glaucoma, pharmaceutical compositions including these antagonists, and methods of using these compounds to produce angiotensin II receptor antagonism in mammals.

附註：本案已向 英 國(地區) 申請專利，申請日期：1991.5.15 案號：9110532.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

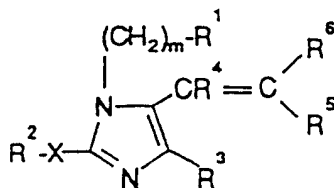
線

六、申請專利範圍

修正
本 年 月 日
補充



1. 一種下式之化合物：



其中：

R^1 係 2-或 3-噻吩基、2-或 3-呋喃基或 2-、3-、或 4-吡啶基而每個噻吩基、呋喃基、或吡啶基係不經取代或以 CO_2R^7 取代；

m 係 0 至 2；

R^2 係 C_2-C_8 烷基；

X 係單一鍵或 S；

R^3 係氫、氯、氟、或三氟甲基；

R^4 係氫或 C_1-C_8 烷基；

R^5 係 2-或 3-噻吩基-Y-、2-或 3-呋喃基-Y-、或 2-、3-或 4-吡啶基-Y-，而每一個噻吩基、呋喃基、或吡啶基係不被取代或以甲基或甲氧基取代；

Y 係單一鍵或 C_1-C_8 烷基而為直鏈或具側鏈；

R^6 係 $-Z-COOR^8$ ，其中 Z 係單一鍵， R^8 係氫原子或 C_1-C_8 烷基，且 $COOR^8$ 基與咪唑係互相成為反式；及

每個 R^7 係單獨為氫原子、或 C_1-C_8 烷基；

或其一種在醫藥上所容許鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

211010

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係⑤-3-[2-正-丁基-1-[(5-羧基-2-噻吩基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸或其醫藥上所容許鹽。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係：
⑤-3-[2-正-丁基-1-[(5-羧基-3-噻吩基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸，
⑤-3-[2-正-丁基-1-[(5-羧基-2-呋喃基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸，及
⑤-3-[2-正-丁基-1-[(5-羧基-2-吡啶基)甲基]-1H-咪唑-5-基]-2-(2-噻吩基)甲基-2-丙烯酸；
或其醫藥上所容許鹽。
4. 一種用以拮抗血管增壓素Ⅱ受體之醫藥組成物，其包括有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。
5. 根據申請專利範圍第4項之組成物，其係用於治療高血壓，包括有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。
6. 根據申請專利範圍第4項之組成物，其係用於治療鬱血性心衰竭，包括有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。
7. 根據申請專利範圍第4項之組成物，其係用於治療腎衰竭，係包括有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。
8. 根據申請專利範圍第4項之組成物，其係用於治療青光眼，包括有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線