

公告本

申請日期	84 年 7 月 28 日
案 號	84107851
類 別	C07D 913/12, A61K 31/42

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl.⁶

A4
C4

461890

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	經取代之聯苯基異噁唑磺醯胺
	英 文	Substituted biphenyl isoxazole sulfonamides
二、發明 人	姓 名	(1) 奈森·莫洛吉森 Murugesan, Natesan (2) 傑歐·查爾斯·巴理須 Barrish, Joel Charles
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國
	住、居所	(1) 美國新澤西州·羅倫斯威利·坎伯林廣場四十八號 48 Chamberlain Court, Lawrenceville, NJ, U.S.A. (2) 美國賓夕法尼亞州·荷蘭·西勒谷路四六號 46 Heather Valley Rd., Holland, PA, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 尼可拉斯·皮·馬拉提斯提尼克 Malatestinic, Nicholas P.

裝

訂

線

461890

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利, 申請日期:	案號:	, <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	1994年 8月 26日	297,187	<input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權
美國	1995年 1月 4日	368,285	<input checked="" type="checkbox"/> 無主張優先權



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

有關微生物已寄存於：, 寄存日期：, 寄存號碼：

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

461890

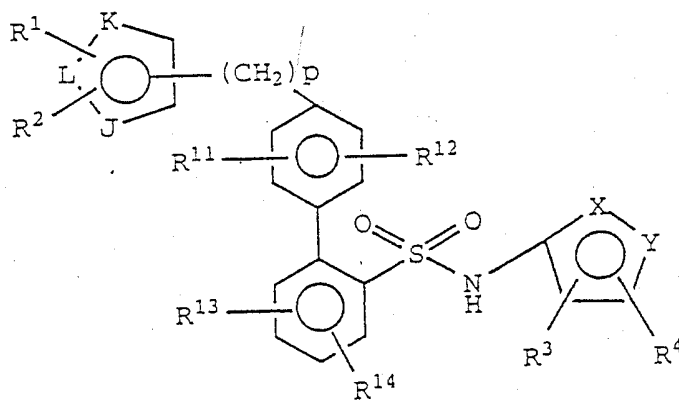
修正
本 年 月 日
補充 86. 2. 12

五、發明說明 (1)

此應用是延續在 1995 年 6 月 7 日所提出申請案序列號碼 08 / 487, 357 之部份連續申請案，該申請案依次為在 1995 年 1 月 4 日所提出申請案序列號碼 08 / 368, 285 之部份連續申請案，該申請案依次又為在 1994 年 8 月 26 日所提出申請案序列號碼 08 / 297, 187 之部份連續申請案。這些應用之全部連續內容在此文件中被合併參考。

本發明係關於內皮素對抗劑是有用的，特別是在高血壓之處理。

下式之化合物



其對映結構體與非對映體及其藥學上可接受之塩類為內皮素受體對抗劑是有用的，特別是做為抗高血壓試劑。在本篇專利說明書中之符號定義如下：

X 與 Y 之一為 N 而另一為 O ；

R¹, R², R³與 R⁴各自鍵結至環碳且各自為

(a) 氫 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

(b) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳香基，芳氧基，芳烷基或芳烷氧基，任何之一可被 Z^1 ， Z^2 與 Z^3 取代；

(c) 鹵素；

(d) 羥基；

(e) 氰基；

(f) 硝基；

(g) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^5$ ；

(h) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^5$ ；

(i) $-Z^4-NR^6R^7$ ；

(j) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ；或

(k) R^3 與 R^4 結合，亦可能為伸烷基或伸烯基，不論是何者均可被 Z^1 ， Z^2 及 Z^3 所取代，與其附屬之碳原子結合而完成 4 - 至 8 - 原子數之飽和，不飽和或芳香基環；

R^5 為烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳香基或芳烷基，任何之一均可由 Z^1 ， Z^2 與 Z^3 取代；

R^6 ， R^7 ， R^8 ， R^9 與 R^{10} 各自為：

(a) 氫；或

(b) 烷基，環烷基，環烷基烷基，環烯基烷基，芳香基或芳烷基，任何之一均可由 Z^1 ， Z^2 與 Z^3 取代；或

R^6 與 R^7 結合，可能為伸烷基或伸烯基，不論為何者均可由 Z^1 ， Z^2 與 Z^3 取代，與其附屬之氮原子結合而完

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (3)

成一 3 - 至 8 - 原子數之飽和或不飽和環；或 R^8 ， R^9 與 R^{10} 中任何之二者結合為伸烷基或伸烯基，不論為何者均可由 Z^1 ， Z^2 與 Z^3 取代，與其附屬之原子結合而完成一 3 - 至 8 - 原子數之飽和或不飽和環；

R^{11} ， R^{12} ， R^{13} 與 R^{14} 各自為

(a) 氫；
 (b) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳香基，芳氧基，芳烷基或芳烷氧基，任何之一可被 Z^1 ， Z^2 與 Z^3 取代；

(c) 雜環，經取代之雜環或雜環氧基；

(d) 鹵素；

(e) 羥基；

(f) 氰基；

(g) 硝基；

(h) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^5$ ；

(i) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^5$ ；

(j) $-SH$ ， $-S(O)_nR^5$ ，

$-S(O)_m-OH$ ， $-S(O)_m-OR^5$ ，

$-O-S(O)_mOR^5$ ，

$-O-S(O)_m-OH$ 或

$-O-S(O)_m-OR^5$ ；

(k) $-Z^4-NR^6R^7$ ；或

(l) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$ ；

Z^1 ， Z^2 與 Z^3 各自為

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

- (a) 氫 ;
- (b) 鹵素 ;
- (c) 羥基 ;
- (d) 烷基 ;
- (e) 烯基 ;
- (f) 芳香基 ;
- (g) 芳烷基 ;
- (h) 烷氧基 ;
- (i) 芳氧基 ;
- (j) 芳烷氧基 ;
- (k) 雜環，經取代之雜環或雜環氧基 ;
- (l) $-SH$ ， $-S(O)_nR^6$ ，
 $-S(O)_m-OH$;
 $-S(O)_m-OZ^6$
， $-O-S(O)_mZ^6$ ，
 $-O-S(O)_mOH$ 或
 $-O-S(O)_mOZ^6$;
- (m) 氧基 ;
- (n) 硝基 ;
- (o) 氰基 ;
- (p) $-C(O)H$ 或 $-C(O)Z^6$;
- (q) $-CO_2H$ 或 $-CO_2Z^6$;
- (r) $-Z^4-NR^7R^8$;
- (s) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-H$;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

竣

五、發明說明 (5)

(t) - Z⁴ - N (Z¹¹) - Z⁵ - Z⁶ ; 或

(u) - Z⁴ - N (Z¹¹) - Z⁵ - N Z⁷ Z⁸ ;

Z⁴與 Z⁵各自為

(a) 單鍵 ;

(b) - Z⁹ - S (O)_n - Z¹⁰ - ;

(c) - Z⁹ - C (O) - Z¹⁰ - ;

(e) - Z⁹ - O - Z¹⁰ - ;

(f) - Z⁹ - S - Z¹⁰ - ;

(g) - Z⁹ - O - (O) - Z¹⁰ - ; 或

(h) - Z⁹ - C (O) - O - Z¹⁰ - ;

Z⁶為烷基，由一，二或三鹵素取代之烷基，烯基，炔基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳香基，由一，二或三鹵素所取代之芳香基，經三鹵烷基取代之芳香基或芳烷基。

Z⁷與 Z⁸各自為氫，烷基，環烷基，環烷基烷基，環烯基烷基，芳香基或芳烷基，或 Z⁷與 Z⁸結合而為伸烷基或伸烯基，與其附屬為氮原子結合而完成 - 3 - 至 8 - 原子數之飽和或不飽和環；

Z⁹與 Z¹⁰各自為單鍵，烯基，伸烷基或伸烯基；

Z¹¹為

(a) 氫；或

(b) 烷基，經一，二或三鹵素取代之烷基，環烷基，環烷基烷基，環烯基烷基，芳香基或芳烷基；

或者 Z⁷， Z⁸與 Z¹¹其中任何二者結合而為伸烷基或

五、發明說明(6)

伸烯基，與其附屬之原子結合而完成一3-至8-原子數之飽和或不飽和環；

J 為 O, S, N 或 NR^{15} ；

K 與 L 為 N 或 C，以 K 或 L 至少一者為 C 為條件；

R^{15} 為 氫，烷基，羥基乙氧基甲基或甲氧基乙氧基甲基；

每一個 m 為 1 或 2；

每一個 n 為 0, 1 或 2；且

p 為 0 或從 1 至 2 之整數。

對於化合物 I，較佳為：

R^1 與 R^2 各自為 氫，烷基，烷氧基，芳香基，羥基烷基， $-CO_2R^5$ 或 $-Z^4-NR^6R^7$ ；

R^3 與 R^4 各為 烷基；而 R^{11} 與 R^{12} 各為 氫，羥基，胺基，雜環，烯基，羧草醯胺或經取代之較低碳數之烷基。

更佳之化合物，其中

R^1 與 R^2 各自為 較低碳數之烷基或 氫；

R^3 與 R^4 各自較低碳數之烷基，特別是 甲基；而

R^{11} 與 R^{12} 各自為 氫，羥基，雜環，烯基，羧草醯胺或經取代之較低碳數之烷基。

下列所述為本申請專利文件中所使用術語之定義。這些定義應用於本篇申請專利範圍文件之全部，為個別使用或做為另一基團之一部份除非在特殊例子中另外限制。

術語“烷基”或“烷-”參照具有 1 至 10 碳原子，較佳為 1 至 7 碳原子之直鏈或支鏈羥基。表示式“較低碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (7)

原子數之烷基”參照 1 至 4 碳原子之烷基。

術語“烷氧基”參照烷基 - O - 。

術語“芳香基”或“芳 - ”參照苯基，萘基與二苯基。

術語“烯基”參照具有至少一雙鍵之 2 至 10 碳原子之直鏈或支鏈烴基。其中較佳為 2 至 4 碳原子之基團。

術語“炔基”參照具有至少一三鍵之 2 至 10 碳原子之直鏈或支鏈基團。較佳為 2 至 4 碳原子之基團。

術語“伸烷基”參照 1 至 5 碳原子之直鏈橋連接一單鍵（例如： $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 為 1 至 5），該單鍵可由 1 至 3 較低碳數之烷基所取代。

術語“伸烯基”參照具有一或二雙鍵（該雙鍵被單鍵所連接）之 2 至 5 碳原子之直鏈橋，一該單鍵可由 1 至 3 較低碳數之烷基所取代。實例為 $-CH=CH-CH=CH-$ ， $-CH_2-CH=CH-$ ， $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ， $-C(CH_3)_2CH=CH-$ 及 $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$ 。

術語“伸炔基”參照在其中具有一三鍵（該三鍵被單鍵所連接，而該鍵可由具有 1 至 3 較低碳數之烷基所取代）之 2 至 5 碳原子之直鏈橋。實例為： $-C\equiv C-$ ， $-CH_2-C\equiv C-$ ， $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ 及 $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$ 。

術語“碳酸鹽烷基”參照式 $-C(O)$ 烷基之基團。

術語“環烷基”與“環烯基”參照 3 至 8 碳原子之環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(8)

經基。

術語「經基烷基」參照包含一或多經基自由基之烷基，如： $-CH_2CH_2OH$ ， $-CH_2CH_2OHCCH_2OH$ ， $-CH(CH_2OH)_2$ 及同樣之基團。

術語「雜環」，「雜環的」參照一選擇性經取代完全飽和或不飽和環，芳香基或非芳香基環基，例如：為4至7原子數之單環，7至11原子數之雙環，或10至15原子數之三環系統，其中具有至少一雜原子在至少含一碳原子之環上。雜環上之每一環包含具有1，2或3雜原子（選自氮原子，氧原子或硫原子）之雜原子，其中氮與硫雜原子可選擇性地被氧化而氮原子雜原子可選擇性地被成季鹼化，雜環基可在任一雜原子或碳原子上連接。

單環雜環基之實例包括：吡咯烷基，吡咯基，吡啶基，噁啉基，吡啶基，咪啉基，咪啉基，咪啉基，噁啉基，噁啉基，異噁啉基，異噁啉基，噻啉基，噻二啉基，噻啉基，異噻啉基，異噻啉基，呋喃基，四氫呋喃基，噻嗪基，噁二啉基，哌啶基，哌嗪基，2-噁哌啶基，2-噁哌嗪基，2-噁吡咯並烷基，2-噁吡啶基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噻嗪基，四氫呋喃基，嗎啉基，噻嗎啉基，噻嗎啉，亞砷，噻嗎啉酮，1，3-二氧戊烷及四氫-1，1-二氧噻嗪基，及其類似物。

二環雜環基之實例包括：吡啶基，苯並噻啉基，苯並噁啉基，苯並噻嗪基，奎寧環，噻啉基，四-氫異噻啉基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (9)

，異喹啉基，苯並咪唑基，苯并吡喃基，中氮茛，苯並咪喃基，色酮基，香豆素基，苯並吡喃基，噻啉基，喹噁啉基，吲唑基，吡咯並吡啶基，糠醯吡啶基（如：糖醯〔2，3-c〕吡啶基，糠醯〔3，2-b〕吡啶基或糠醯〔2，3-b〕吡啶基），二氫異吲哚基，二氫喹啉基（如3，4-二氫-4-氧基-喹啉基）及其類似物。

三環雜環基之實例包括：吡啶基，苯並咪唑基，菲繞啉基，吡啶基，菲啶基，咕啞基及類似物。

表示式“經取代雜環”參照在1，2或3位置由下列所取代之雜環：

- (a) 烷基，特別是較低碳數之烷基；
- (b) 羥基（或被護羥基）；
- (c) 鹵素；
- (d) 氧代（意即 = O）；
- (e) 胺基，烷基胺基或二烷基胺基；
- (f) 烷氧基；
- (g) 碳環，如：環烷基；
- (h) 羧基；
- (i) 雜環氧基；
- (j) 烷氧基羰基，如：未飽和之較低碳數之烷氧基羰基；
- (k) 氨基甲醯，烷基氨基甲醯或二烷基氨基甲醯；
- (l) 巯基；
- (m) 硝基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

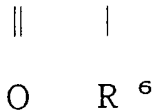
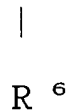
後

五、發明說明 (10)

(n) 氟基 ;

(o) 碳烷氧基 ;

(p) 磺醯胺撐，磺醯胺撐烷基或磺醯胺撐二烷基 ;

(q) $R^5 - C - N -$;(r) $R^5 - S O_2 - N -$;

(s) 芳香基 ;

(t) 烷基羰基氧基 ;

(u) 芳香基羰基氧基 ;

(v) 芳硫基 ;

(w) 芳氧基 ;

(x) 烷硫基 ;

(y) 甲醯 ;

(z) 芳基烷基 ; 或

(a) 經烷基，環烷基，烷氧基，羥基，胺基，烷基胺基，二烷基胺基，鹵素或三鹵素烷基所取代之芳香基。

術語「雜環氧基」意義為雜環經由氧橋鍵結。

在本篇專利申請文件中，選擇其基團與取代物而提供安部份及化合物。

式 I 形式塩之化合物亦在本發明範圍之內。雖其他塩

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

類亦是有用的，但製藥上可接受的塩（意即非毒性，生理學上可接受的）是較佳的，例如，本發明之孤立或純化之化合物。

式 I 之化合物可與鹼金屬（如：鈉、鉀與鋰）或與鹼土金屬（如：鈣與鎂），與有機鹼（如：二環己胺、第三丁基胺，苯醯胺，N-甲基-D-還原葡萄糖醯胺與羥基胺），及與胺基酸（如：精胺酸，賴胺酸及其類似物）而形成塩。此塩可由下列方式獲得：在塩類沈澱之媒介與接著凍乾之媒介中，藉由反應化合物 I 與所期望之離子而獲得。

當 R^1 至 R^4 或 R^{11} 至 R^{14} 之取代物包含鹼性部份時（例如：胺基酸或經取代之胺基酸），則化合物 I 可與不同之有機及無機酸而形成塩。此塩包含與下列成份所形成之化合物：氫氯酸，溴化氫，甲烷磺酸，硫酸，乙酸，馬來酸，苯磺酸塩，甲苯磺酸塩及不同之其他磺酸塩，硝酸塩，磷酸塩，硼酸塩，醋酸塩，酒石酸塩，順-丁烯二酸塩，檸檬酸塩，琥珀酸塩，苯甲酸塩，抗壞血酸塩，柳酸塩及其類似物。此類塩可在塩類沈澱或接著凍乾之水性媒介中，藉由反應化合物與等量之酸而獲得。

另外，當 R^1 與 R^4 或 R^{11} 至 R^{14} 取代物包含鹼性部份，如：胺，偶極離子（“內塩”）亦可形成。

某些化合物 I 之 R^1 至 R^4 及 R^{11} 至 R^{14} 取代物可包含不對稱碳原子。因此，此類式 I 之化合物可存在於左右對稱或非對稱異構形成與其消旋混合物中。這些均是在本發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

明之範圍之內。此外，甚至在無不對稱碳原子存在下，化合物 I 亦可以左右對稱異構物形式存在。所有此類對映結構體均為本發明之範圍之內。

式 I 之化合物為 E T - 1，E T - 2 與 / 或 E T - 3 之敵手，在處理關聯增加 E T 程度之症狀（例如，洗腎，外傷與外科手術）及所有依賴內皮素失調是有用的。因此，其做為抗高血壓劑是有用的。藉由服用具有本發明之一化合物（或結合物）之組成物，可降低高血壓哺乳動物（例如：人類）之血壓。其在治療導致懷孕高血壓與昏迷（前驚厥與驚厥），急性的門靜脈高血壓與紅血球生成素續發性高血壓亦是有效的。

本發明之化合物在治療下列疾病亦是有效的：腎臟，腎絲球與腎絲球環門間質素之細胞功能，包括急性與慢性腎臟衰竭，腎絲球損害，對於老年人之續發性腎臟損害或關於洗腎，腎硬化（特別是高血壓的腎硬化），對腎臟有害物（包含關於腎毒的與對照劑之意義及環孢子），腎臟局部缺血，主要膀胱與輸尿管之回流，腎血管球硬化與其類似物。本發明之化合物在處理關於外分泌與內分物能失調亦是有效的。

本發明之化合物在治療內毒素或內毒素休克及出血性休克亦是有效的。

本發明之化合物在組織缺氧與局部缺血之疾病亦是有效的，且做為治療下列疾病之抗局部缺血劑，例如：心臟病的，腎臟病與大腦局部缺血及抗缺血劑（如：發生以下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (13)

的心肺的副行路手術)，冠狀動脈的及大腦血管痙攣及其類似疾病。

另外，本發明之化合物做爲下列試劑亦是有用的：抗心律不整劑；抗心絞痛劑；抗肌微纖維顫動劑；抗氣喘劑；抗動物脈粥樣硬化與抗動脈硬化劑；對於心肺之副行路心臟麻痺溶液之添加劑；溶解血栓的治療之附屬物；抗痢疾劑。本發明之化合物在下列所述亦是有用的：對於心肌（衰竭）梗塞之治療；對於周圍血管疾病（例如：雷諾氏（Raynaud）疾病與塔卡亞素氏（Takayasu）疾病）；心臟肥大治療（例如：肥大的心肌症）；成人與新出生兒童主要肺病高血壓之治療（例如：叢原的，插子的）及肺病高血壓續發心臟疾病，輻射與化學治療傷害，或其他外傷；中樞神經系統血管疾病之治療，如：中風，偏頭痛與蛛網膜下出血；中樞神經系統行爲疾病之治療；胃與腸的疾病之治療，如：潰瘍性之結腸炎，克羅思（Crohn）病，胃的黏膜損害，胃潰瘍與局部缺血的內臟疾病；膽本或膽汁導管塩基之疾病，如：膽管炎；胰臟炎之治療；細胞成長之調整；良性前列腺肥大之治療；下列血管整形或下列任何程序，包含移殖之再狹管；對於充血性的心臟衰竭之治療，包括纖維組織生成抑制；左心室擴張，改型與官能障礙之抑制；與毒肝的與突然死亡之治療。本發明之化合物用於治療鐮刀狀細胞疾病是有用的，包括此疾病疼痛危險期之開始且／或發展；治療E T所產生腫瘤之有害結果，如從血管外皮細胞瘤所導致之高血壓；早期與先進的肝

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (14)

臟疾病與傷害，包括跟隨之併發症（例如：肝纖維變性與硬化）；尿道且／或膀胱之張力過高之疾病之治療；肝腎症候群之治療；牽涉血管炎免疫學之疾病之治療，如狼瘡，全身的硬化，經混合之冷凝球蛋白血，與關於腎臟官能障礙與肝毒素纖維變性之治療。本發明之化合物治療下列狀況亦是有效的，新陳代謝與神經學之失調；癌症；依賴性胰島素與非依賴性胰島素之糖尿病；神經性病變；視網膜病變；母體呼吸困頓症候群；經痛；癩瘡；出血與缺血突然發作；骨頭重疊；乾癬；與慢性發炎疾病，如：類風濕性關節炎，增生性關節炎，類肉瘤疾與濕疹之皮膚炎（所有形式之皮膚炎）。

本發明之化合物亦可與內皮素結合形成而轉變酵素（ECE）抑制劑，如：磷氧醯胺；凝血噁烷受體對抗劑；鉀頻道開啓物；凝血酵素抑制劑（例如：水蛭素與其類似物）；成長因子抑制劑，如：PDGF活性之調節體；血小板活性因子（PAF）對抗劑；血管收縮素 I I（A I I）受體對抗劑；腎酵素抑制劑；血管收縮素轉化酵素（ACE）抑制劑，如：captopril, zofenopril, fosinopril, coranaprol, alacepril, enalapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril與此化合物鹽；中性內肽酶（NEP）抑制劑；二元NEP - ACE抑制劑；HMG - COA還原酶抑制劑，如 pravastatin與mevacor；鯊烯合成酶抑制劑；膽酸多價螯合劑如questran；鈣頻道阻擋物；鉀頻道活化劑； β - 腎上腺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (15)

素激導性劑；抗心律不整劑；利尿劑，如：氯磺噻唑，氫氯苯噻嗪，氟甲基磺胺苯駢噻嗪啉，氫氟甲基磺胺苯駢噻嗪啉，苄氟噻嗪，甲基氯磺噻唑，三氯甲基噻唑，多噻嗪或苯駢噻二嗪，及埃酒克林酸，tricycrynafen, chlorthalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamterene, amiloride, spironolactone 與此化合物之塩；與溶解血栓劑，如：組織胞漿素原活化劑 (t P A)，重組劑 t P A 鏈球菌激酶，尿激素，前尿激素與茴香醯化胞漿素原鏈球菌激酶活化劑複合物 (A P S A C)。若所形成之量為固定服用量，此結合產品採用描述於下之劑量範圍內之化合物及其他在其認可劑量規定範圍之內之藥學上活化劑。本發明之化合物亦可與下列成份形成，或有用與下列成份結合：抗真菌劑與抑制劑免疫力劑，如：結節性鏈黴素屬衍化而成的抗生物 (amphotericin B)，環孢靈與類似物抗腎絲球收縮與對此化合物腎毒素續發性。本發明之化合物亦可使用於與血液析離結合。

本發明之化合物對於已知易遭受此類疾病之不同哺乳動物種類，例如：人類，可用口服或注射之方式服用，而有效之服用量範圍約 0.1 至約 100 mg / kg 之內，較佳為 0.2 至約 50 mg / kg 而更佳為約 0.5 至約 25 mg / kg (或從約 1 至約 2500 mg ，較佳從 5 至 2000 mg)，每天一次或分開 2 至 4 次服用。

可利用之活性物質組成物，做為傷口痊癒使用為藥片、膠囊，溶液或懸浮液 (式 I 之化合物之混合物或化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (16)

每單位服用量約 5 至 5 0 0 m g 或局部組成物)。其可以傳統之方法與生理學上可接受之下列物品複合：溶液或載體，賦形劑，接合料，防腐劑，安定劑，香料等等，或與局體載體，如：plastibase (礦物油與聚乙烯膠化)如同被製藥上可接受一樣實行。

本發明之化合物亦可局部地有助於治療神經末梢之血管之疾病且可以如乳膏或軟膏之形式組成。

式 I 之化合物亦可以如無菌溶液或懸浮液之組成物而形成，以非口服之方式服用。式 I 化合物約 0 . 1 至 5 0 0 毫克與下列生物學上可接受之成份複合：溶液，載體，賦形劑，接合料，防腐劑，安定劑等等，做為藥理上可接受實行之需要單位服用量形式。在這些組成物或調配之活化物質之量是在指示範圍之適當服用量。

本發明之化合物可以下列之方式製備：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

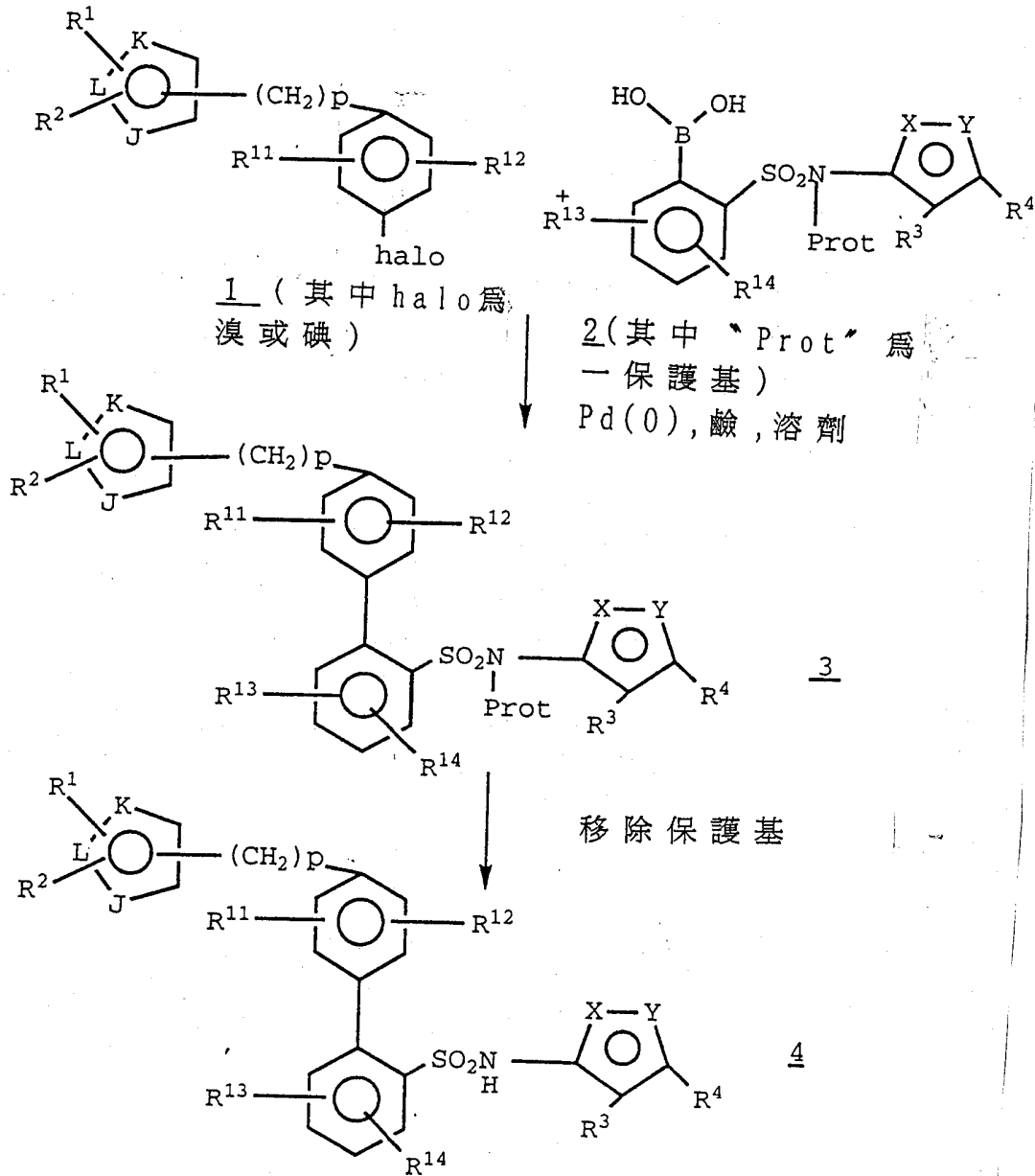
裝

訂

線

五、發明說明 (17)

圖解 I



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

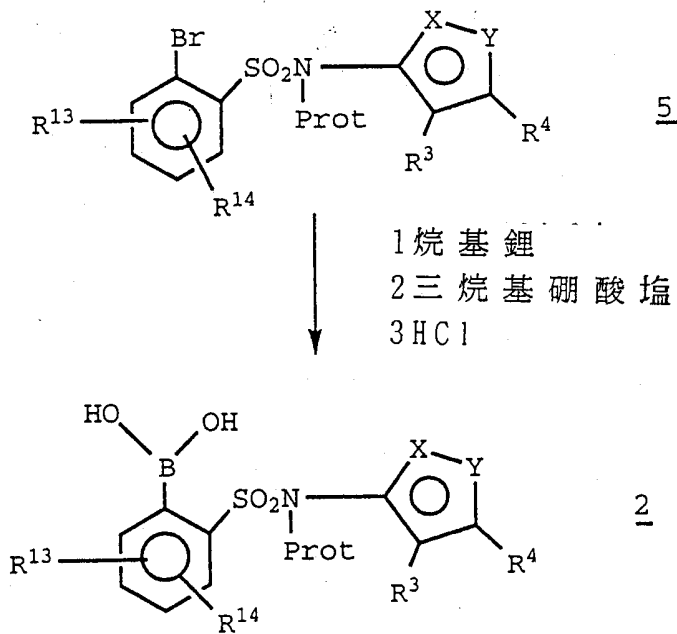
錄

五、發明說明 (18)

如上圖解 I 所描述，標題化合物 4 可由下述方式製備：在適合之鹼（如：碳酸鉀），與溶劑（如：甲苯與乙醇之混合物）之存在下，由 Pd (O) 催化耦合具有適當保護基之苯基磺酸醯胺 - 2 - 硼酸中間物 2 與 4 - 雜環芳香基鹵化物 1。

硼酸中間物 2 可由下列方式製備：從 2 - 溴苯基磺酸醯胺 5（其製備描述於 EP 刊物號碼 0, 569, 193 (1993) 藉由與適當之烷基鋰（如：正丁基鋰）鋰化，其後以三烷基硼酸塩（例如：三異丙基硼酸塩）處理，最後加入水性酸（如水性氫氯酸）（圖解 I I）：

圖解 I I



(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)

在磺醯胺作用，「Prot」為一適當之保護基，亦描述於EP刊物號碼0,569,193(1993)。

此標題化合物亦可由一如下所示(圖解III)之交互途徑而合成：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

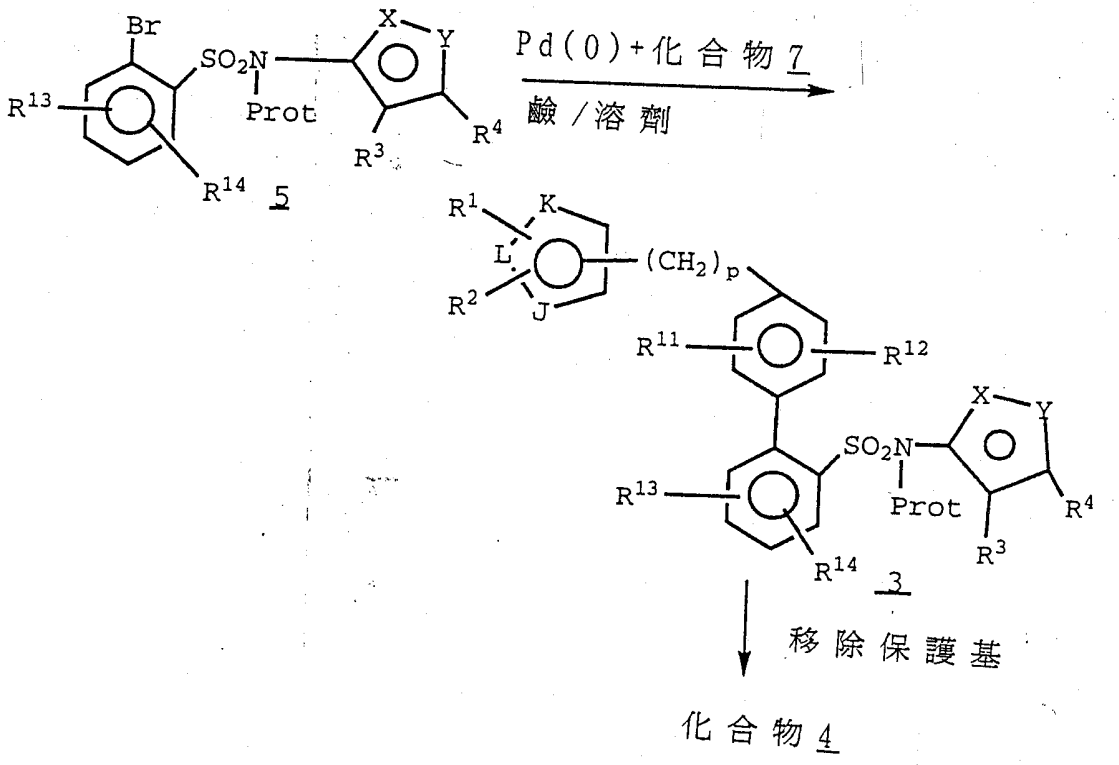
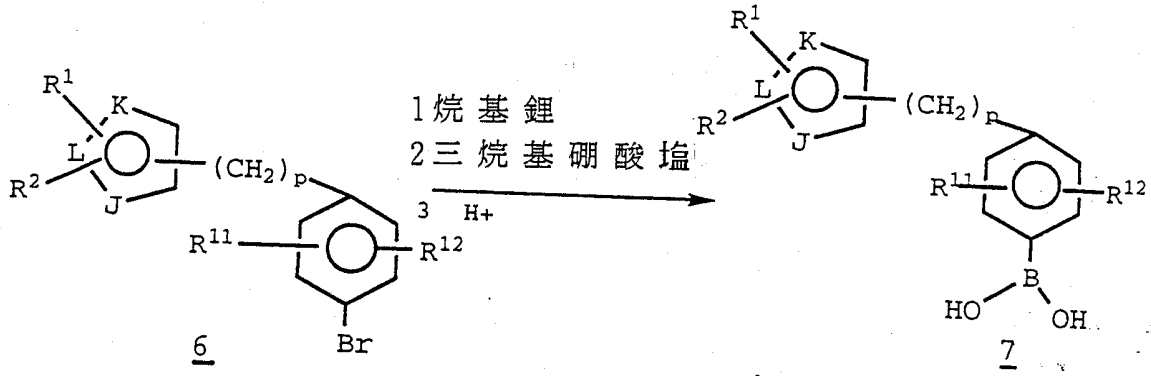
裝

訂

線

五、發明說明 (20)

圖解 I I I



(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)

如上所述，4'-雜環芳香基鹵化物 6 (亦參見化合物 1) 能經由所示之順序而轉變為硼酸中間物 7。此化合物 7，在 Pd (O) 之催化下，與化合物 5 耦合而提供一二芳香基類似物 3，此相似物 3 脫保護基作用而獲得標題化合物 4。

在某些實例中，雜原子 J 與 K 或 L 可需要保護而製備硼酸 7，且 / 或幫助耦合反應而製備化合物 3。(例如：當 U 與 K 或 L 為 N 時，基團之一可藉由一適當保護基，如：第三丁氧基羰基等，而保護)。而在某些實例中，硼酸可由錫種類所取代 / 且或鹵素基可由 -O S O₂ C F₃ 部份所取代而進行 Pd - 催化耦合反應。在二芳香基合成之一般方法，參見：Bringmann et al., Angew. Chem. Inst., Ed, Engl. 29(1990)977-991。

在上面圖解中，特殊之 R¹¹ - R¹⁴ 基係選擇適合所示之反應條件。另外，特殊之 R¹¹ - R¹⁴ 基可轉變為替代之 R¹¹ - R¹⁴ 基，無論在化合物 1 與化合物 2，或化合物 5 與化合物 7 之前或之後耦合，均使用此技藝已知之方法。

化合物 1 與 6 之合成

化合物 1 與 6 可藉由下列圖解而製備。如圖解 I V 所述，方法 A - H，製備 2 - 芳香基噁唑；如圖解 V 所述，方法 A - B，製備 4 - 芳香基噁唑；如圖解 V I 所述，方法 A - B，製備 5 - 芳香基噁唑；如圖解 V I I 所述，方

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

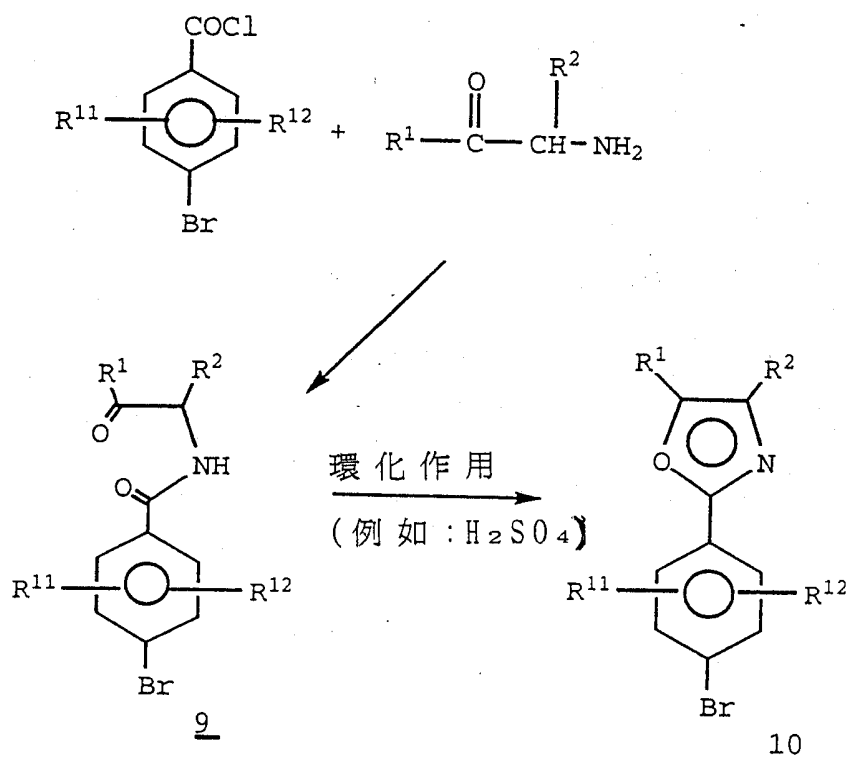
錄

五、發明說明 (22)

法 A - B , 製備噁唑 ; 如圖解 V I I I 所述 , 製備咪唑 ;
如圖解 I X 所述 , 方法 A - B , 製備 2 - 苯基烷基噁唑 ;
如圖解 X 所述 , 製備吡唑 ; 如圖解 X I 所述 , 製備 3 - 芳
香基異噁唑 ; 如圖解 X I I 所述 , 製備 5 - 芳香基異噁唑
; 與如圖解 X I I I 所述 , 製備 N - 芳香基咪唑 。 在這些
圖解之中 , R^{11} 與 R^{12} 亦是選擇適合所示之反應條件 。

A . 2 - 芳香基噁唑

圖解 I V . 方法 A



如上所述製備胺化合物 9 且可使用不同之脫水劑而環
化至噁唑 10 。對於此例之回顧與噁唑合成之其他方法 ,
參見 : Lakhan et al., Adv. Het. Chem., 17 (1974), 99

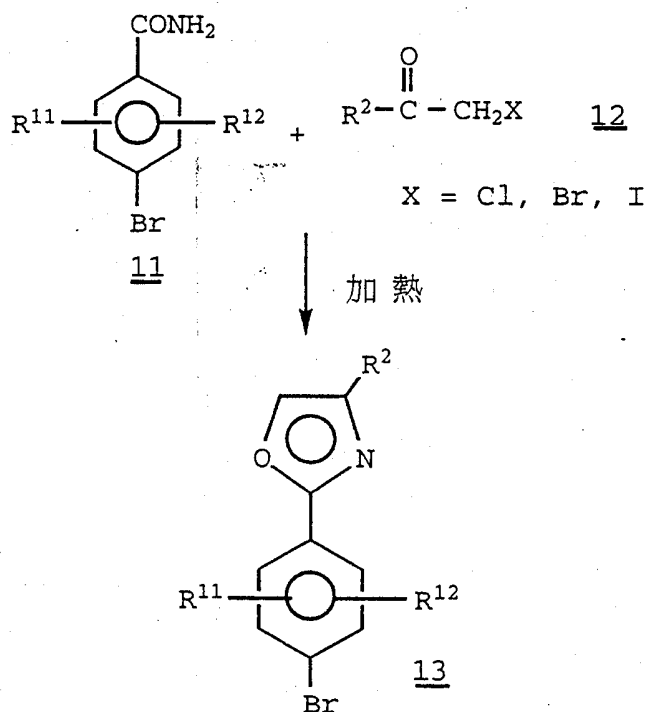
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

圖解 I V . 方法 B

如所示，苯醯胺 1 1 與 α -鹵素羰基化合物 1 2 之混合物一起加熱而獲得符合之噁唑 1 3。此方法會廣大使用

(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)

於提供 2, 4 - 二經取代之噁唑。對於回顧，參見：Lakhan et al. Adv. Het. Chem., 17, (1979) 99-211。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

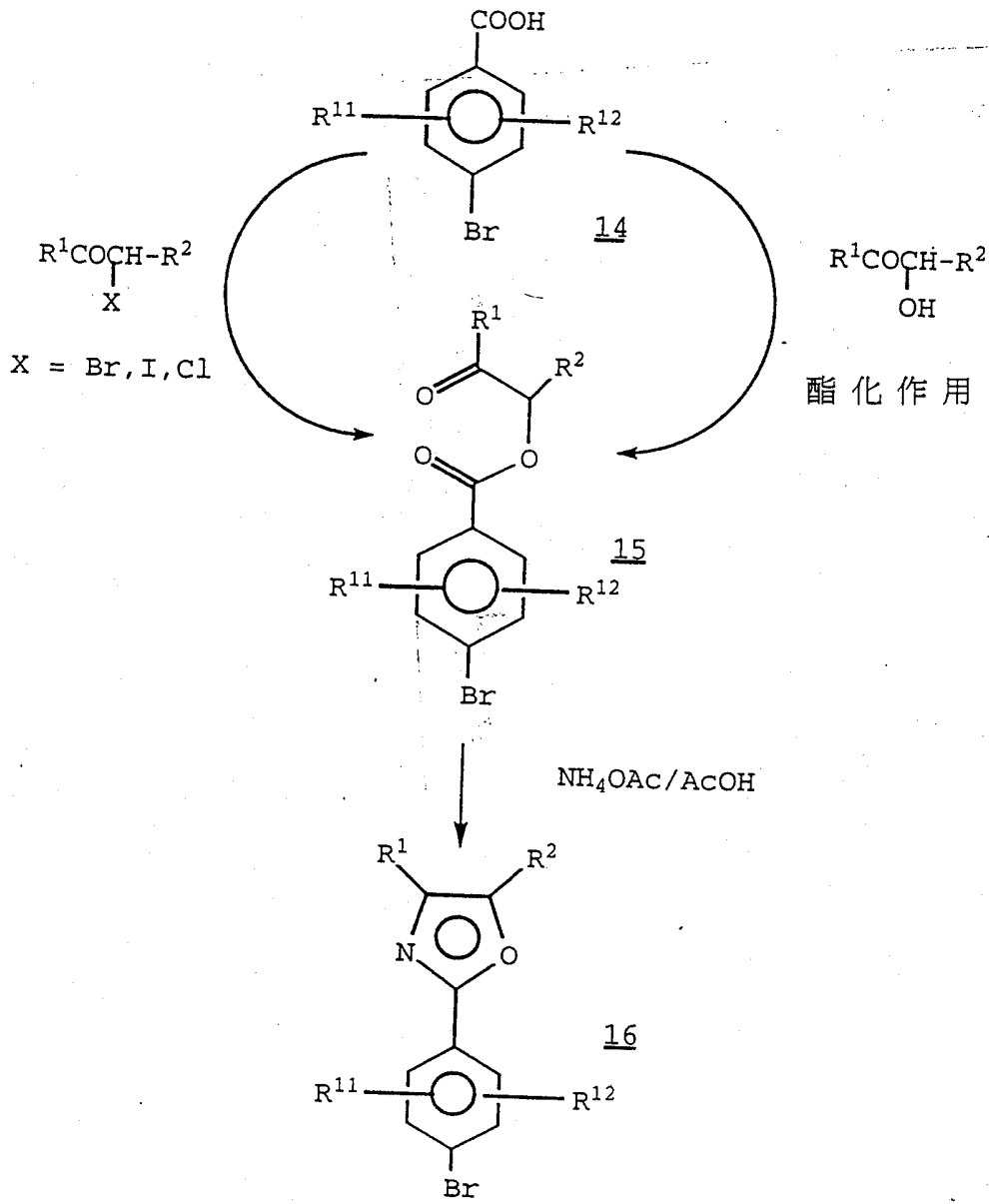
裝

訂

線

五、發明說明 (25)

圖解 I V . 方法 C



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

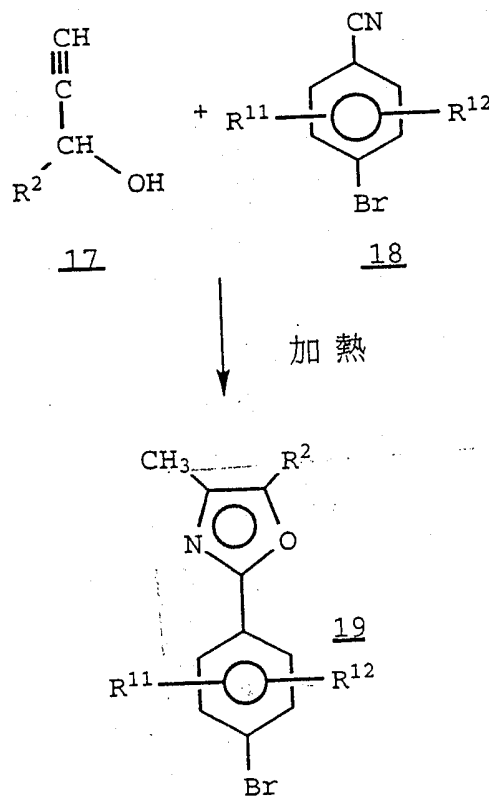
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (26)

酯類 1 5 可藉由下列方式製備：在鹼，例如：三乙基胺，之存在下，由 α -鹵代酮與苯甲酸 1 4 之反應，或苯甲酸 (1 4) 與一適當之 α -羥基酮發生酯化作用。化合物 1 5，在乙酸中，藉由與乙酸鉍之處理而提供噁唑 1 6。

圖解 I V . 方法 D



某些快的甲醇，如化合物 1 7，能直接與芳香基脲反應而提供 5 - 甲基噁唑，1 9。（參見，例如，Y.Yura, 日本專利 2 9 8 4 9 (1 9 6 4) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

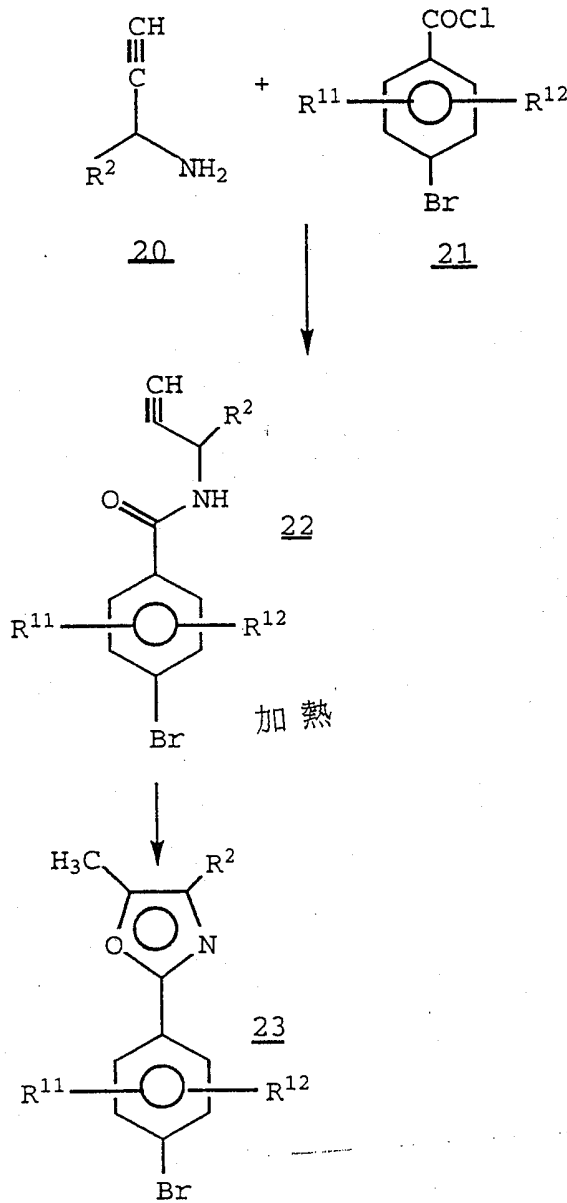
裝

訂

象

五、發明說明 (27)

圖解 I V . 方法 E



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

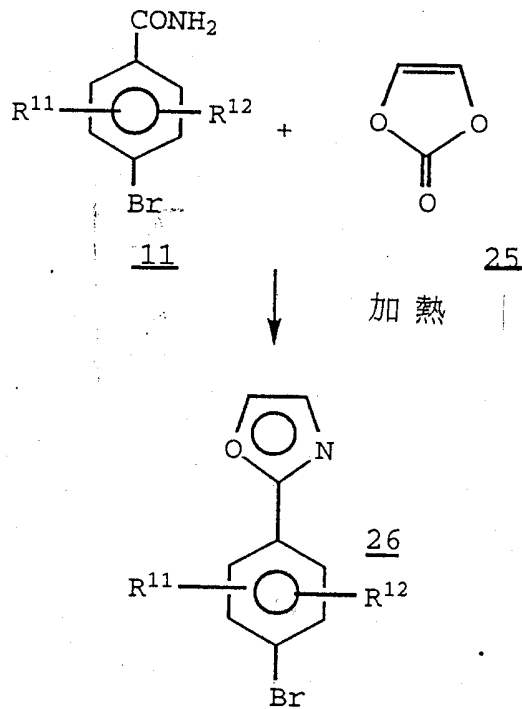
訂

象

五、發明說明 (28)

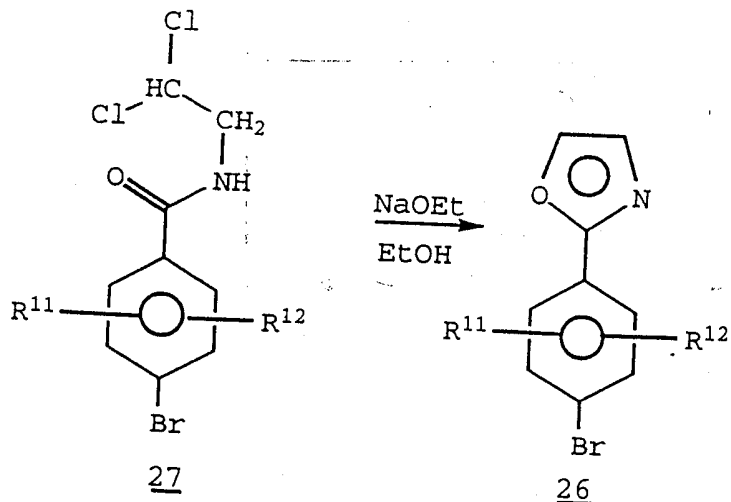
乙炔鹽胺 2 2，藉由加熱而環化至噁唑衍生物 2 3。

圖解 I V . 方法 F



4, 5 - 未經取代之噁唑 2 6 可由下列方式製備：在如聚磷酸存在下，在高溫，藉由濃縮 4 - 溴苯醯胺與乙烯撐碳酸塩 2 5。（參見，例如，Ferrini, et al., Angew. Chem. Internat. Ed., Vol. 2, , 1963, 99。）。

圖解 I V . 方法 G



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

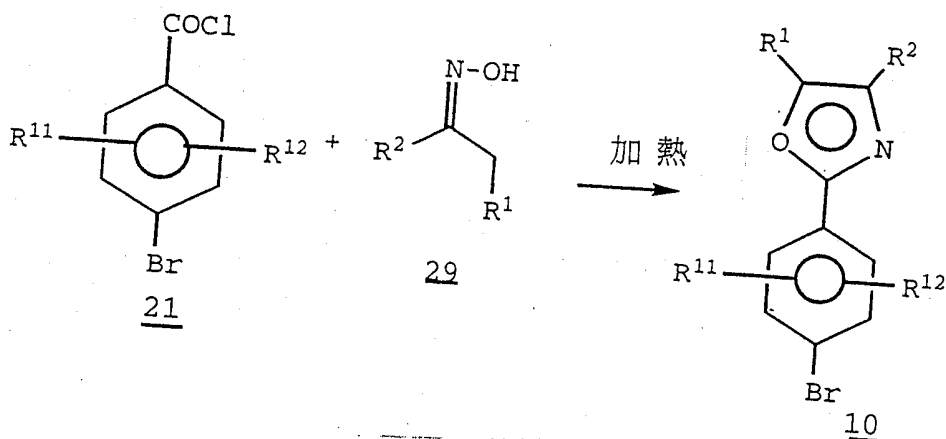
泉

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (29)

在適合鹼，如：乙醇鈉之存在下，藉由此藝已知之方法而製備，N - (2 , 2 - 二氯乙基) 醯胺衍生物 27 之環化作用亦可提供噁唑衍生物 26。(參見，例如：美國專利號碼 3,953,465。)

圖解 I V . 方法 H



一起加熱芳醯基氯化物 21 與肟 29 (其中 R¹ 與 R² 為烷基) 之混合物，藉由此技藝已知之方法製備，可提供噁唑衍生物 10。(參見，例如：Bhatt, M.V. 及 Reddy, A. S., Tet. Lett., 21 2359(1980))。

圖解 I V . 方法 I

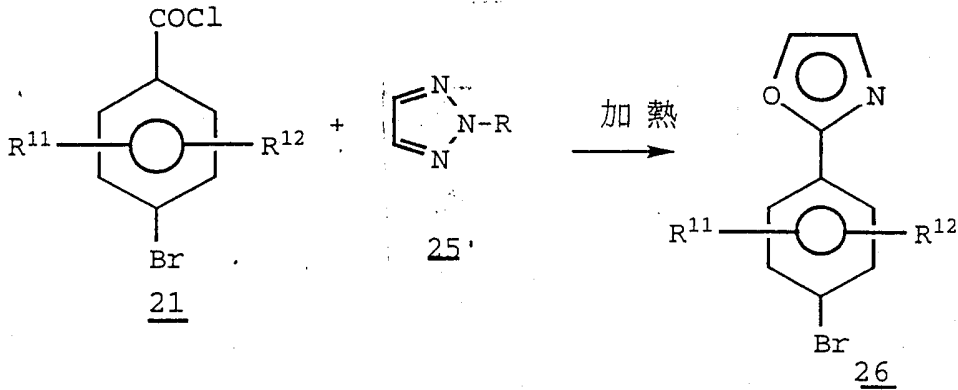
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (30)



一起加熱芳醯基氯化物 21 與三唑 25 (其中 R 為三甲基甲矽烷基) 之混合物，藉由此技藝已知之方法而製備，在適合之溶劑 (如：甲苯) 中，可提供噁唑衍生物 26。(參見，例如：Williams, E.L. Tet. Lett., 33, 1033-1036(1992))。

亦可能藉由處理芳醯基氯化物 21 與三唑 (其中 R 為氫)，在適合之鹼 (例如：碳酸鉀) 存在下，接著加熱混合物至最理想之溫度而製備噁唑衍生物 26。

B. 4-芳基噁唑

圖解 V. 方法 A

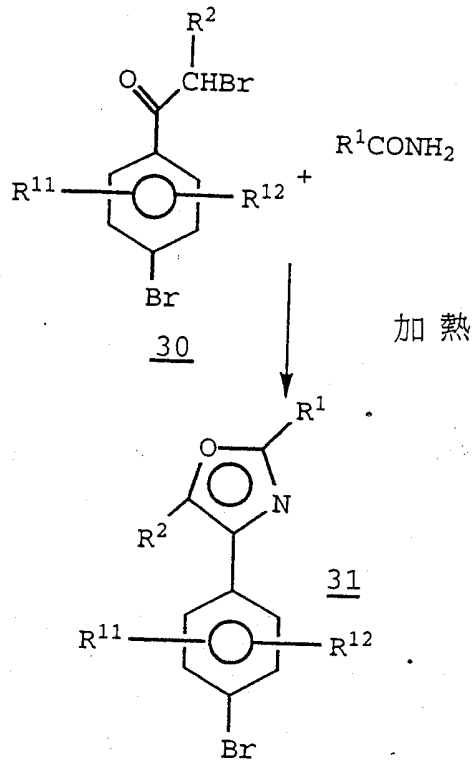
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (31)



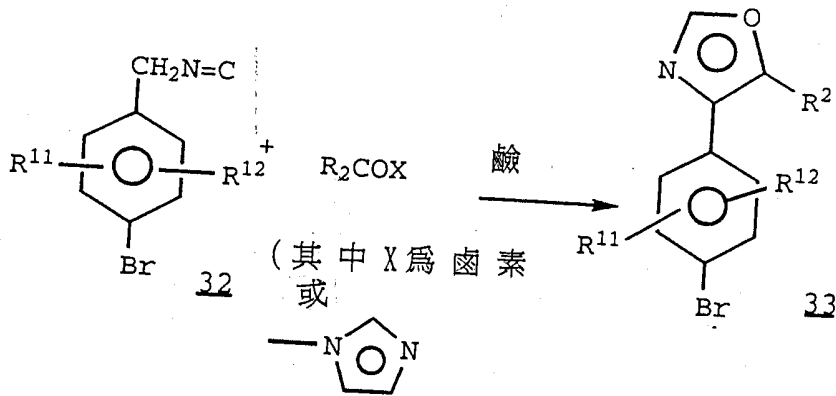
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

在高溫 (典型上為 130 - 150 °C) ，處理 α - 溴乙醯苯衍生物 30 與醯胺，提供 4 - 芳香基噁唑 31 。

圖解 V . 方法 B



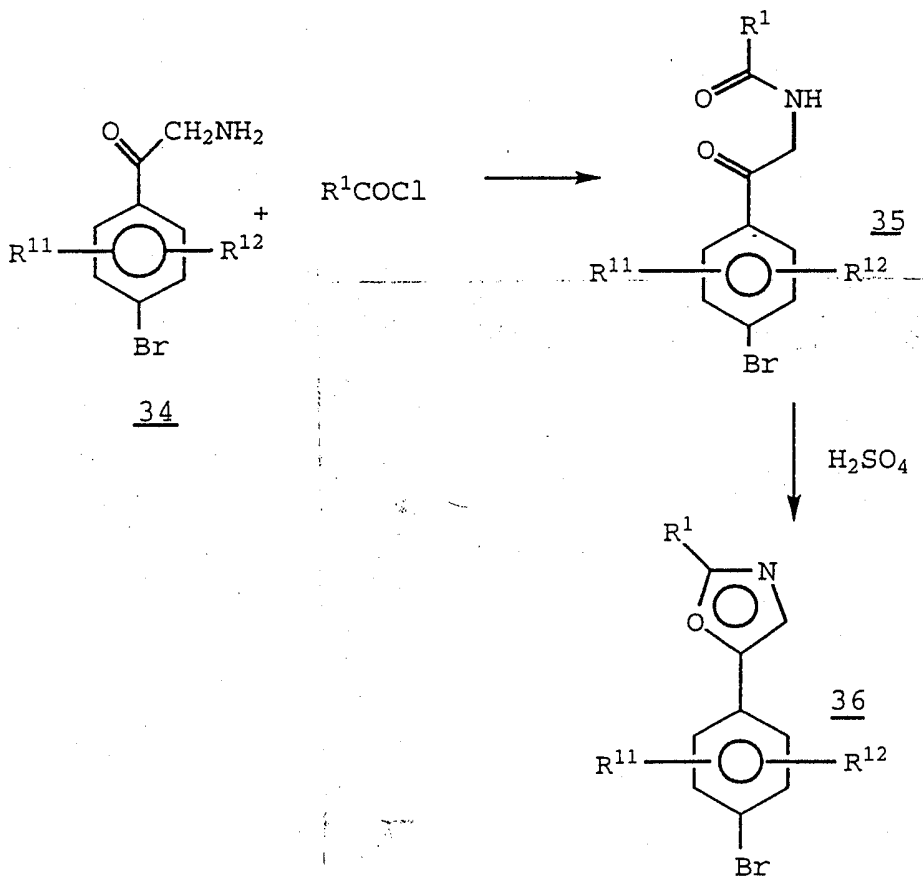
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (32)

某些 α -經金屬取代之異脞 3 2，藉由此技藝已知之方法製備，與醯基鹵化物，咪唑或其他活化醯基反應而提供 2-未經取代之噁唑 3 3 (其中 R^2 為烷基或芳香基)。

C. 5-芳香基噁唑

圖解 V I. 方法 A



α -胺基乙醯苯 3 4 與醯基氯化物之醯化，提供化合物 3 5。化合物 3 5 使用適當之脫水劑 (如：硫酸) 而環化獲得噁唑 3 6。(此方法類似於圖解 I V. 方法 A 之描述例)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

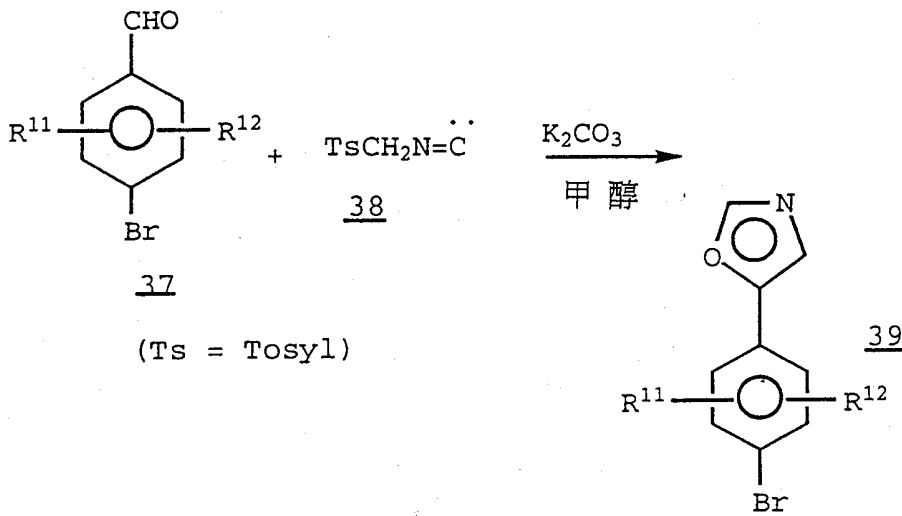
裝

訂

象

五、發明說明 (33)

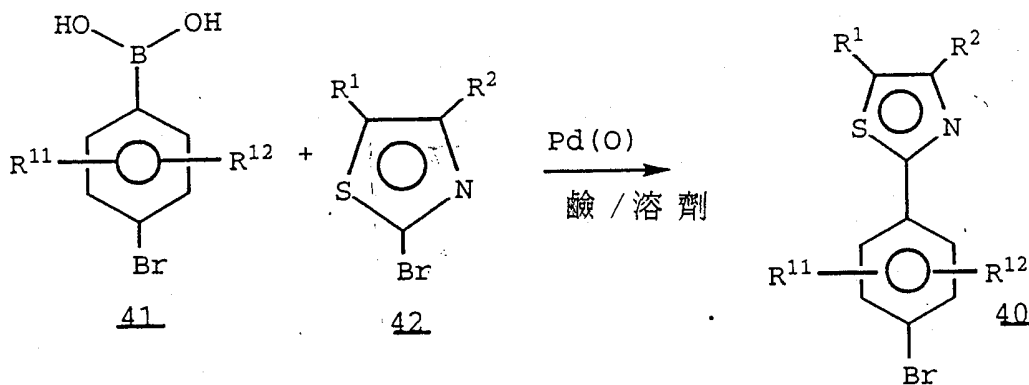
圖解 V I . 方法 B



在鹼存在之下 (如：碳酸鉀)，在適當之溶劑 (如：
 甲醇) 中，處理 4 - 鹵素苯甲醛 37 與甲苯磺醯甲基異氰
 化物 38 而提供 5 - 芳香基噁唑衍生物 39。(參見，例
 如：A.M.Van Leusen, et al., Tet.Lett., 236991972))

D. 噻唑

圖解 V I I . 方法 A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

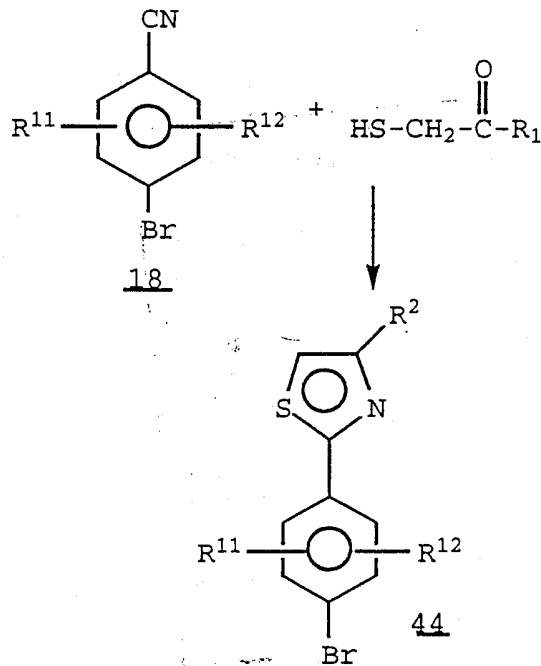
訂

頁

五、發明說明 (34)

在存在有 Pd (O) 催化劑及適當之鹼 (例如：水性碳酸鉀) 與溶劑之下，4 - 溴苯基硼酸 4 1 與適當經取代之 2 - 溴噻唑 4 2 耦合而產生噻唑 4 0。

圖解 V I I . 方法 B



對 - 溴苄腈 1 8 與 α - 硫酮之冷凝直接產生噻唑衍生物 4 4。

E . 咪唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

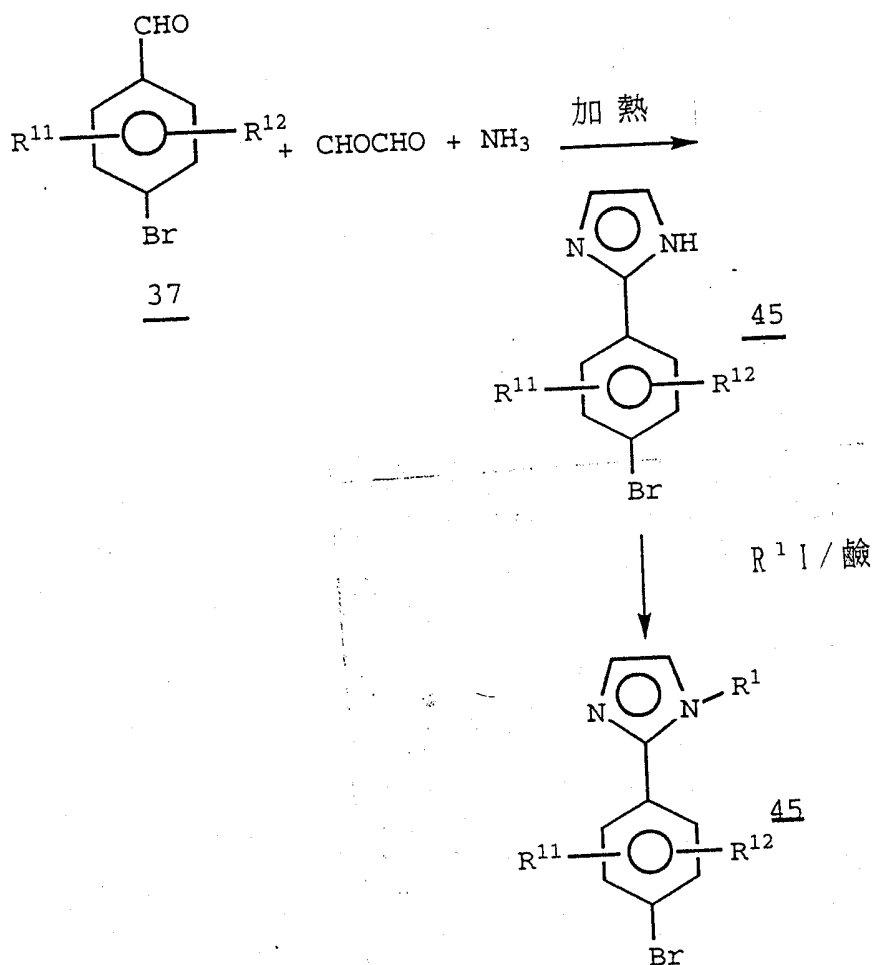
裝

訂

錄

五、發明說明 (35)

圖解 V I I I



苯甲醛衍生物 37 與乙二醛及氨之冷凝，產生 2-芳香咪唑衍生物 45。(參見，例如，美國專利號碼 3,682,949)。此化合物在適當之鹼存在下與烷基鹵化物反應而進一步取代，產生，例如：N-烷基衍生物 46。

對於咪唑合成之回顧，參見，Adv.Het.Chem., 27, (1980), 241-323。

F. 2-苯基烷基噁唑

圖解 I X. 方法 A

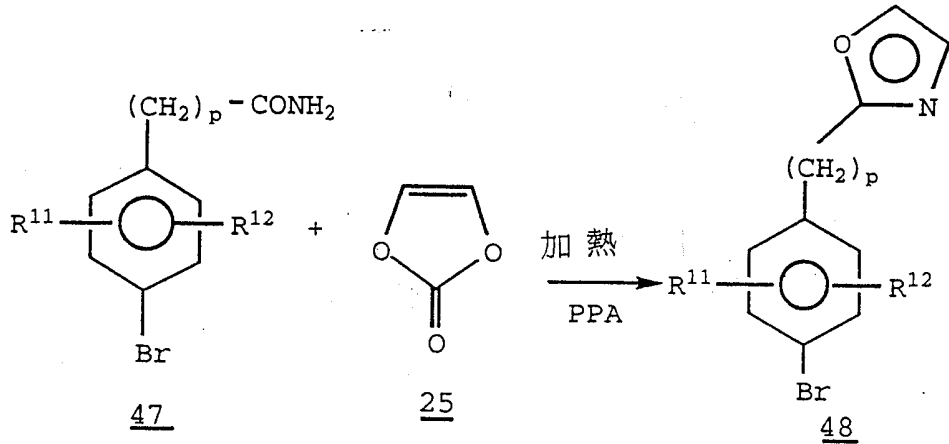
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

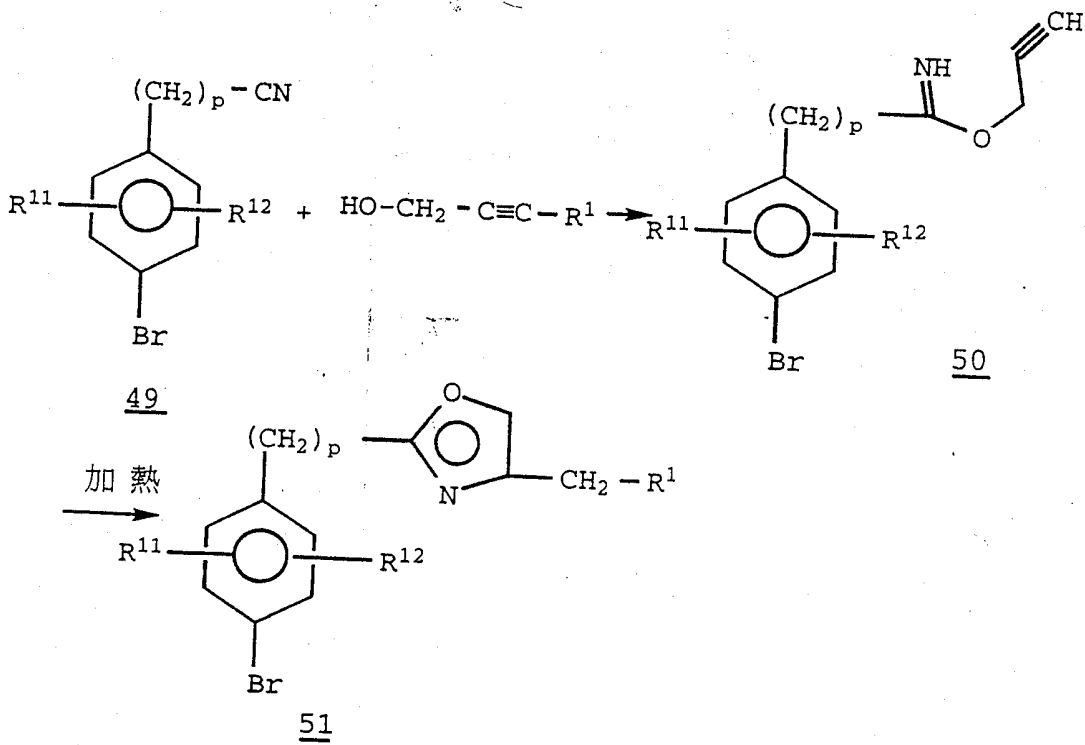
象

五、發明說明 (36)



2 - 苯基烷基噁唑，其中 P 為 1 或 2，在 4 與 5 位置未被取代，可由下列方式製備：在存有如聚磷酸劑之下，一起加熱苯基烷基醯胺 47 與 乙炔撐碳酸鹽 25。

圖 I X . 方法 B



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

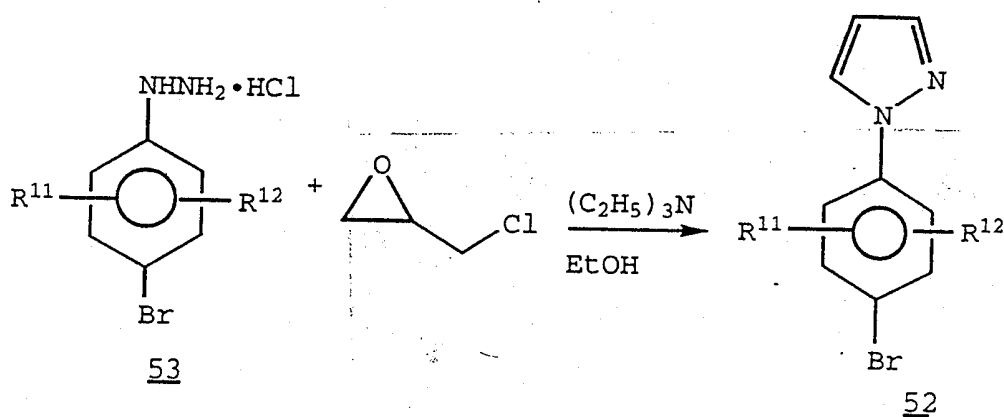
訂

五、發明說明 (37)

2 - 芳香基烷基 - 4 - 經取代之噁唑 5 1，其中 R^1 爲烷基， n 爲 1 或 2，可由起始於睛 4 9，依上示之方法製備。(參見，例如，美國專利號碼 4, 168, 379)。

G. 吡啶

圖解 X



一起加熱芳香基聯胺 5 3 與環氧氯丙烷，在存有適當之鹼，如：三乙基胺，而製備吡啶衍生物 5 2。

H. 3 - 芳香基異噁唑

圖解 X I

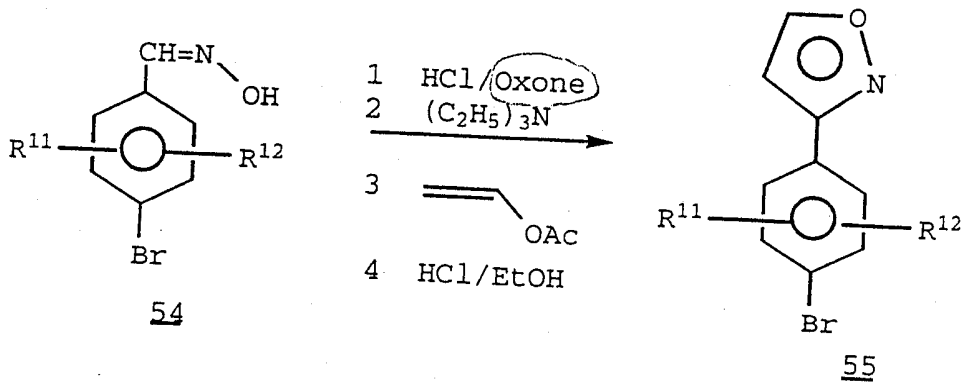
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

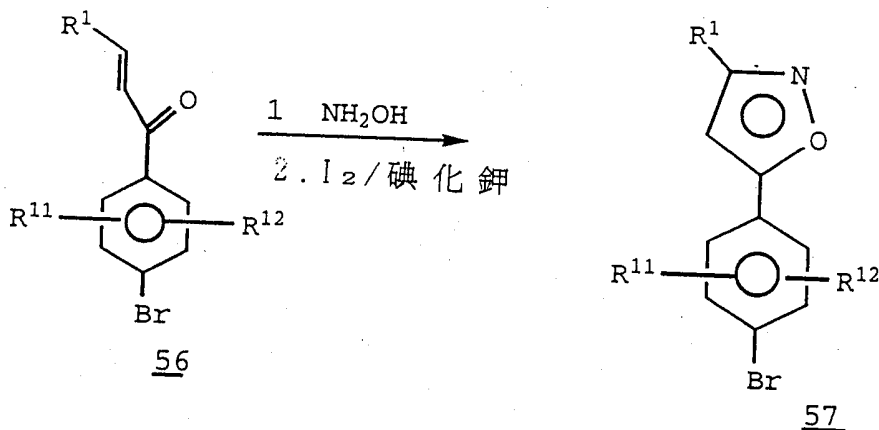
五、發明說明 (38)



將 54 (由此技藝已知之方法所製備) 與 HCl / Oxone 處理，其後與鹼 (如：三乙基胺) 處理而產生芳基腈氧化物。此芳基腈氧化物典型上不被孤立，但與乙烯基醋酸鹽反應，然後在酸 (例如：HCl)，在適合之溶劑 (如：乙醇) 中加熱此混合物而產生 3-芳香基異噁唑衍生物 55。

I. 5-芳香基異噁唑

圖解 X I I



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

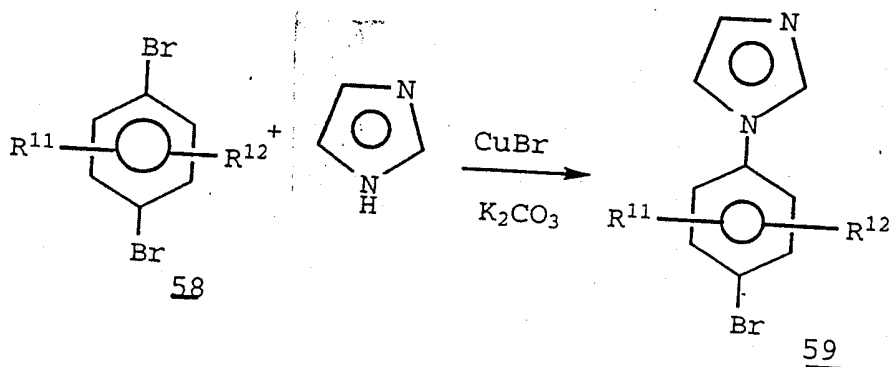
象

五、發明說明 (39)

由此技藝已知之方法製備之 α, β - 未飽和酮 56，與羥基胺處理而產生相當之脞衍生物。在碘與碘化鉀存在之下，此物質之環化而提供 5 - 芳香基異噁唑衍生物 57。在此圖解中， R^1 為烷基或芳香基。（參見，例如，J. Het. Chem., 30, 467(1993)）。

J. N - 芳香基咪唑

圖解 X I I I



在銅鹽之存在下，如 $CuBr$ ，1,4 - 二溴苯 58 與咪唑由此技藝已知之標準烏爾曼 (Ullman) 耦合而製備 N - 芳香基咪唑類似物 59。

本發明將更進一步由下列實例描述，此實例為本發明之較佳體系。這些實例意指說明而非限制。

例 1

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

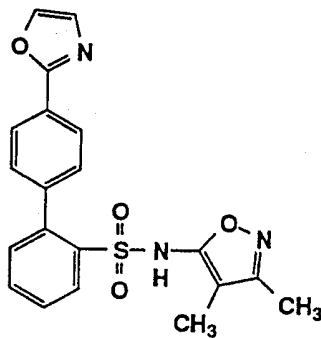
裝

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (40)

A. 2 - (4 - 溴 苯 基) 噁 唑

4 - 溴 苯 羰 草 醯 胺 (4 g , 2 0 m m o l) , 乙 烯 基 碳 酸 塩 (1 . 7 2 g , 2 0 m m o l) 與 1 0 克 之 聚 磷 酸 之 混 合 物 , 在 1 7 0 ° C 加 熱 3 小 時 。 在 冷 卻 之 後 , 此 混 合 物 分 配 在 2 0 0 m L 水 與 2 0 0 m L 乙 基 碳 酸 塩 之 間 。 水 層 以 2 × 1 5 0 m L 乙 基 醋 酸 塩 萃 取 。 結 合 之 液 體 以 1 0 0 m L 水 與 5 0 m L 塩 水 洗 滌 , 乾 燥 並 濃 縮 之 。 剩 餘 物 使 用 1 0 : 1 己 烷 / 乙 基 醋 酸 塩 在 矽 膠 上 進 行 色 層 分 析 而 提 供 白 色 固 體 化 合 物 A (2 . 4 9 克 , 5 6 %) 。

B. 2 - 溴 - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - N ' - (甲 氧 基 乙 氧 基 甲 基) 苯 磺 醯 胺

在 - 7 8 ° C , 7 0 m l 之 四 氫 呋 喃 之 2 - 溴 - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - N ' - (甲 氧 基 乙 氧 基 甲 基) 苯 磺 醯 胺 (5 . 6 7 克 , 1 3 . 5 2 m m o l , 如 E P 0 , 5 6 9 , 1 9 3 (1 9 9 3) 所 述 之 方 法 製 備) 溶 液 中 , 以 超 過 1 0 分 鐘 之 時 間 , 添 加 正 丁 基 鋰 (在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (41)

環己烷 2 M 溶液， 8 . 1 1 m L ， 1 6 . 2 3 m m o l)
。

所得之溶液在 -78°C 攪拌 1 5 分鐘且添加二異丙基
硼酸塩 (1 . 5 2 克， 8 . 0 6 m m o l) 。然後此混合
物溫至室溫並攪拌 2 小時。混合物冷卻至 0°C ，添加 1 0
% 水性氫氯酸 (1 2 0 m L) ，溶液攪拌 1 0 分鐘。混合
物濃縮至 1 2 0 m L 且以 $4 \times 6 0$ m L 乙基醋酸塩萃取。
結合之有機萃取物每以 1 0 0 m L 之塩水洗滌，乾燥 (
M g S O ₄) 並濃縮而獲得淡黃色膠之化合物 B (
4 . 2 5 克， 8 2 %) 。

C . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁基) - N - [(2
- 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 ,
1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫氣之下，化合物 B (3 1 5 m g ， 0 . 8 2
m m o l) ，化合物 A (4 5 6 m g ， 2 . 0 5 m m o l)
在 7 . 5 m l 之甲苯與 6 m l 之 9 5 % 乙醇中之溶液，
加入四 (三苯基磷) 鈹 (0) (9 5 m g ， 0 . 0 8 2
m m o l) ，接著加入 4 . 5 m L 之 2 M 水性碳酸鈉。反
應混合物在 75°C 加熱 4 小時，冷卻並以 5 0 m L 之乙基
醋酸塩稀釋。分離有機液體並以 1 0 m L 水與 1 0 m L 塩
水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物使用 2 : 1 己烷 / 乙基醋
酸塩在矽膠上進行色層分析而提供無色膠之化合物 C (
2 7 9 m g ， 7 0 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (42)

D. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 10 mL 95% 乙醇中之化合物 C (276 mg , 0.57 mmol) 溶液中，加入 6 N 水性氫氯酸 10 mL，並回流 1 小時又 10 分鐘。濃縮此反應混合物，使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 值至 8。然以冰醋酸酸化至 pH 5。混合物以 3 × 40 mL 乙基醋酸鹽萃取。有機液體以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物使用 100 : 1 二氯甲烷 / 甲醇，在矽膠上進行色層分析而提供白色固體之標題化合物 (117 mg , 52%)。

熔點：90 - 98 °C (非結晶質的)

對於 C₂₀H₁₇N₃O₄S 之分析實際值：

實際值：C, 60.75 ; H, 4.33 ;

N, 10.63 ; S, 8.11 ;

理論值：C, 60.80 ; H, 4.15 ;

N, 10.38 ; S, 8.12。

例 2

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

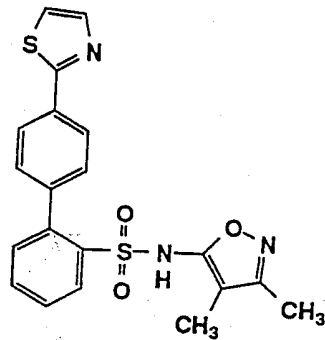
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (43)

A. 2 - (4 - 溴苯基) 噻唑

在氫氣之下，對於在 120 mL 甲苯與 96 mL 之 95% 乙醇中之 4-溴苯基硼酸 (3.01 克，15 mmol)，2-溴噻唑 (9.84 克，60 mmol) 之溶液，加入四 (三苯基膦) 鈾 (0) (1.04 克，0.9 mmol)，接著加入 72 mL 之 2M 水性碳酸鈉。反應混合物在 75°C 加熱 1 小時又 15 分鐘，冷卻並以 300 mL 之乙基醋酸鹽稀釋。分離有機液體並以 100 mL 與 100 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物使用 30:1 己烷/乙基醋酸鹽在矽膠上進行色層分析而提供白色固體化合物 A (2.0 克，56%)。

B. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (2 - 噻唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫氣之下，對於在 7.5 mL 甲苯與 6 mL 95% 乙醇之從例 1 之化合物 B (320 mg，0.83

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (44)

mmol) 與化合物 A (400 mg, 1.67 mmol) 之溶液中，加入四 (三苯基膦) 鈀 (0) (96 mg, 0.083 mmol)，接著加入 4.5 mL 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 75 °C 加熱 3 小時，冷卻並以 50 mL 之乙基醋酸鹽稀釋。分離有機液體並以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮。剩餘物使用 2.5 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽在矽膠上進行色層分析而提供無色膠之化合物 B (291 mg, 70%)。

C: N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (2 - 噻唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

對於在 10 mL 95% 乙醇之化合物 B (290 mg, 0.58 mmol) 之溶液中，加入 10 mL 6 N 水性氫氯酸並回流 1 小時。反應混合應濃縮之並使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 為 8。然後使用冰醋酸酸化至 pH 5。混合物以 3 × 40 mL 乙基醋酸鹽萃取。有機液體以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘使用 100 : 1 二氯甲烷 / 甲醇在矽膠上進行色層分析而提供灰白色之固體標題化合物 (180 mg, 75%)。

熔點：87 - 97 °C (非結晶質的)

對於 $C_{20}H_{17}N_3O_3S_2 \cdot 0.34 H_2O$ 之分析實際值：

實際值：C, 57.52 ; H, 4.27 ;

N, 10.06 ; S, 15.35 ;

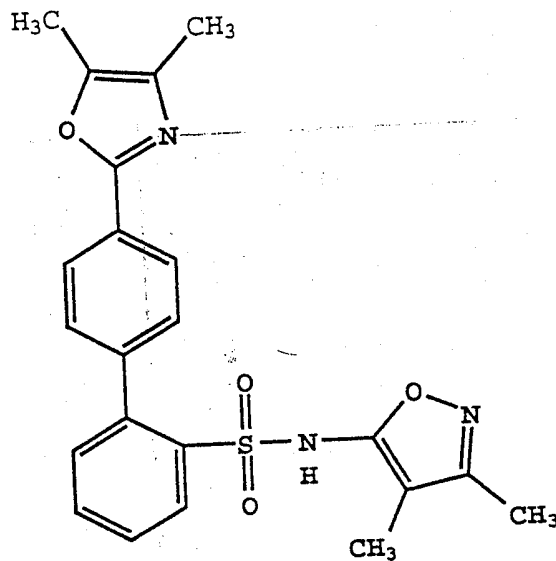
理論值：C, 57.68 ; H, 4.08 ;

五、發明說明 (45)

N, 9. 90 ; S, 15. 06 。

例 3

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (4, 5 - 二甲基 - 2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

A. 4 - 溴苯甲酸, 2 - 氧代 - 1 - 甲基丙基酯

在 0 °C, 15 mL 二氯甲烷之 3 - 羥基 - 2 - 丁酮 (1.32 克, 15 mmol) 與 4 - 溴苯甲醯氯化物 (3.2 g, 15 mmol) 之溶液中, 逐滴加入 5 mL 吡啶。在室溫, 攪拌反應物 5 小時, 加入 150 mL 乙基醋酸鹽過濾之。濾出物以 2 × 50 mL 10% 氫氯酸 30 mL 水及 30 mL 鹽水洗滌, 乾燥並濃縮之。剩餘物使用 10 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽在矽膠上進行色層分析而提供白色固體化合物 A (3.4 克, 84%) 。

五、發明說明 (46)

B. 2 - (4 - 溴苯基) - 4 , 5 - 二甲基噁唑

化合物 A (3 . 4 克 , 1 2 . 5 4 m m o l) , 醋酸鉍 (9 . 6 7 克 , 1 2 . 5 4 m m o l) 及 1 0 m L 乙酸之混合物在 1 0 0 ° C 加熱 4 小時。在冷卻之後, 混合物分配於 1 5 0 m L 水與 2 0 0 m L 乙基醋酸鹽之間。有機液體以 5 0 m L 水與 5 0 m L 鹽水洗滌, 乾燥並濃縮之。剩餘物使用 2 5 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽在矽膠上進行色層分析而提供白色固體化合物 B (1 . 5 2 克 , 4 8 %) 。

C. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (4 , 5 - 二甲基 - 2 - 噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫氣之下, 在 7 . 5 m L 之甲苯與 6 m L 之 9 5 % 乙醇之從例 1 之化合物 B (3 2 0 m g , 0 . 8 3 m m o l) 與上面之化合物 B (4 2 0 m g , 1 . 6 7 m m o l) 之溶液中, 加入四 (三苯基膦) 鈀 (0) (9 6 m g , 0 . 0 8 3 m m o l) , 接著加入 4 5 m L 之 2 M 水性碳酸鈉。在 7 5 ° C 反應混合物加熱 4 小時, 冷卻並以 5 0 m L 之乙基醋酸鹽稀釋。分離有機相並以 1 0 m L 水及 1 0 m L 鹽水洗滌, 乾燥並濃縮之。剩餘物使用 2 : 1 己烷乙醇在矽膠上進行色層分析而提供無色樹膠之化合物 C (3 0 0 m g , 7 0 %) 。

D. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (47)

4, 5 - 二甲基 - 2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] -
2 - 磺醯胺

在 10 mL 之 95% 乙醇之化合物 C (300 mg, 0.59 mmol) 之溶液中，加入 10 mL 之 6 N 水性氫氨酸並回流 1 小時。濃縮反應混合物，並使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 為 8。然後使用冰醋酸酸化化至 pH 5。混合物以 3 × 40 mL 乙基醋酸鹽萃取。有機液以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 1:1 乙烷 / 乙基醋酸鹽之矽膠上進行色層分析而提供白色固體之標題化合物 (178 mg, 72%)。

熔點：96 - 102 °C (無結晶質的)

對於 $C_{22}H_{21}N_3O_4S \cdot 0.24H_2O$ 之分析實際值：

實際值：C, 61.76 ; H, 5.06 ;

N, 9.82 ; S, 7.49 ;

理論值：C, 61.67 ; H, 4.76 ;

N, 9.91 ; S, 7.59。

例 4

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (5
- 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

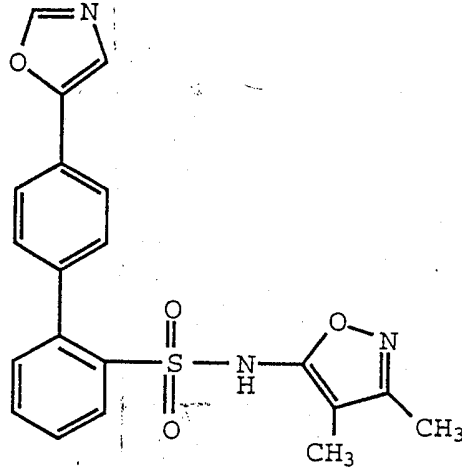
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (48)

A. 5 - (4 - 溴苯基) 噁唑

在 150 mL 之甲醇之 4.74 克 (25.6 mmol) 對 - 溴苯甲醛，5.0 克 (25.6 mmol) 甲苯磺醯甲基異氰化物及 4.25 克 (30.7 mmol) 無水碳酸鉀之混合物，回流 3 小時。然後，蒸發溶劑，對剩餘固體加入 150 mL 之水。過濾褐色固體並以水洗滌多次，然後乾燥而獲得產物化合物 A (3.65 克 64%)。

B. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (5 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氬氣之下，在 25 mL 甲苯之 0.8 克從例 1 之化合物 B (2.08 mmol) 與 0.12 克 (0.1 mmol) 之四 (三苯基磷) 鈀 (0) 之溶液中，加入 15 mL 之 2 M 水性碳酸鈉，接著加入在 15 mL 95%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (49)

乙醇中之化合物 A 0.70 克 (3.12 mmol)。混合物回流 3 小時，以 100 mL 水稀釋並以 3 × 75 mL 之乙基醋酸鹽萃取。結合之有取萃取物每以 100 mL 之鹽水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物在使用己烷 / 乙基醋酸鹽 2 : 1 之矽膠上進行色層分析而提供無色樹膠之化合物 B 0.49 克 (49%)。

C. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (5 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 10 mL 之 95% 乙醇之 0.49 克 (1.01 mmol) 化合物 B 之溶液中，加入 10 mL 6 N 水性氫氨酸並回流 1 小時。然後濃縮此混合物並以 50 mL 之水稀釋。使用飽和水性碳酸氫鈉中和溶液至 pH 為 7，然後使用冰醋酸酸化至 pH 為 4。獲得之白色固體過濾並乾燥 (0.37 克)。從二氯甲烷 / 乙基醋酸鹽 / 己烷再結晶而提供白色固體之標題化合物 0.23 克 (58%)。

熔點：189 - 191 °C

對於 $C_{20}H_{17}N_3O_4S \cdot 0.28H_2O$ 之分析實際值：

實際值：C, 60.00 ; H, 4.42 ;

N, 10.49 ; S, 8.01 ;

理論值：C, 60.10 ; H, 4.17 ;

N, 10.39 ; S, 8.04 。

例 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

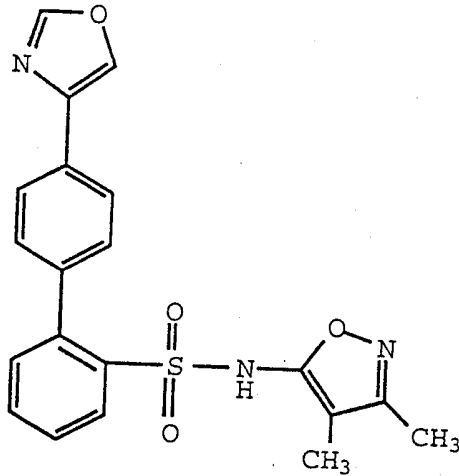
裝

訂

象

五、發明說明 (50)

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (4 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

A . 4 - (4 - 溴苯基) 噁唑

5 . 0 克 (1 8 m m o l) 之 α , 對 - 二溴乙醯苯與
4 . 0 5 克 (8 9 . 9 m m o l) 之甲醯胺之混合物在
1 3 0 ° C 油浴中攪拌 3 小時。然後, 此混合物被灌入
1 5 0 m L 之冰 / 水且溶液以 3 × 1 0 0 m L 之醚萃取。
結合醚萃取物以水洗滌, 乾燥並蒸發之。剩餘物在 2 0 0
m L 使用己烷 / 乙基醋酸塩 3 : 1 之矽膠上進行色層分析
而提供淡棕色固體之化合物 A 1 . 3 克 (3 2 %) 。

B . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (4 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下, 2 5 m L 之甲苯中之 0 . 6 6 8 克 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (51)

1. 74 mmol) 從例 1 之化合物與 0.104 克 (0.09 mmol) 之四(三苯基膦)鈦(0)之溶液中，加入 15 mL 之 2 M 水性碳酸鈉，接著加入在 15 mL 95% 乙醇中之 0.52 克 (2.32 mmol) 之化合物 A。混合物回流 3 小時，以 100 mL 之水稀釋並以 3 × 7 mL 之乙基醋酸鹽萃取。結合之有機萃取物以 100 mL 之鹽水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物在 50 克之使用己烷/乙基醋酸鹽 2:1 之矽膠上進行色層分析而提供無色樹膠之化合物 B 0.43 克 (51%)。

C. N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 - (4 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

在氫之下，0 °C，8 mL 之乙腈中之 0.75 克 (1.55 mmol) 之化合物 B 之溶液中，加入三甲基甲矽烷基氯化物 (2.01 克) 與碘化鈉 (2.73 克)，在室溫攪拌此混合物 1 小時。然後，此混合物以 10 mL 之水稀釋並以 100 mL 之乙基醋酸鹽萃取。有機層以 10 mL 之飽和水性硫代硫酸鈉洗滌，乾燥並蒸發之。此物質藉由在反相製備 HPLC 使用 68% 溶劑 A (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 32% 溶劑 B (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 在 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化。收集適當部份並以水性二碳酸鈉中和至 pH 為 7 並濃縮至 10 mL。使用冰醋酸酸化溶液至 pH 為 4 且此白色固體經過濾與乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (52)

燥而提供標題化合物 0.33 克 (54%)。

熔點：85 - 93 °C (非結晶質的)

對於 $C_{20}H_{17}N_3O_4S \cdot 0.21H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C, 60.18 ; H, 4.40 ;

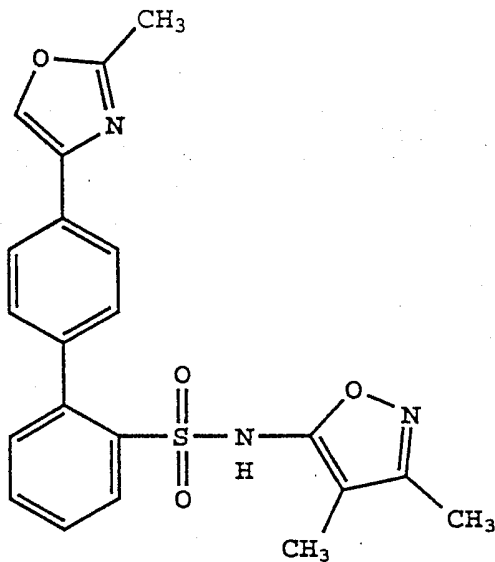
N, 10.53 ; S, 8.03 ;

理論值：C, 60.27 ; H, 4.05 ;

N, 10.44 ; S, 7.88 。

例 6

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁基) - 4 - (2 - 甲基 - 4 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺



A. 4 - (4 - 溴苯基) - 2 - 甲基噁唑

2, 4 - 二溴乙醯苯 (2.78 克, 10 mmol)

與乙醯胺, (1.48 克, 25 mmol) 之混合物在

130 °C 加熱 3 小時。此混合物被灌至 30 克冰上並加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (53)

150 m. L 之乙基醋酸塩。分離有機層，並以 30 m L 1 N 氫氧化鈉，30 m L 1 N 氫氯酸與 30 m L 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 15 : 1 己烷 / 乙基醋酸塩之矽膠上層析而提供之化合物 A (1.29 克，54 %)。

B. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (2 - 甲基 - 4 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，6.5 m L 甲苯與 5.2 m L 之 95 % 乙醇之化合物 A (402 mg , 1.7 mmol) 與從例 1 之化合物 B (259 mg , 0.68 mmol) 之溶液中，加入四 (三苯基磷) 鈰 (0) (78 mg , 0.068 mmol) 且接著加入 3.9 m L 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 75 °C 加熱 3.5 小時，冷卻後，以 40 m L 之乙基醋酸塩稀釋。分離有機液並以 10 m L 水與 10 m L 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 2 : 1 己烷 / 乙基醋酸塩之矽膠上層析而提供無色樹膠之化合物 B (183 mg , 54 %)。

C. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (2 - 甲基 - 4 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

對於在 6 m L 95 % 乙醇之化合物 B (180 mg

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (54)

， 0 . 3 6 m m o l) 之溶液中，加入 6 m l 之 6 N 水性
 氫氯酸且此結合物回流 5 5 分鐘。濃縮反應混合物，且使
 用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 p H 為 8 。然後，使用冰醋酸
 酸化至 p H 5 。混合物以 3 × 3 0 m L 乙基醋酸塩萃取。
 有機液以 1 0 m L 塩水洗滌，乾燥及濃縮之。剩餘物在使
 用 1 0 0 : 1 二氯甲烷 / 甲醇之矽膠上進行色層分析而提
 供淡黃色固體之標題產物 (5 6 m g , 3 8 %) 。

熔點：9 0 - 1 0 0 ° C (無結晶質的)

對於 C₂₁H₁₉N₃O₄S₀ 分析之實際值：

實際值：C, 6 1 . 6 0 ; H, 4 . 6 8 ;

N, 1 0 . 2 6 ; S, 7 . 8 3 ;

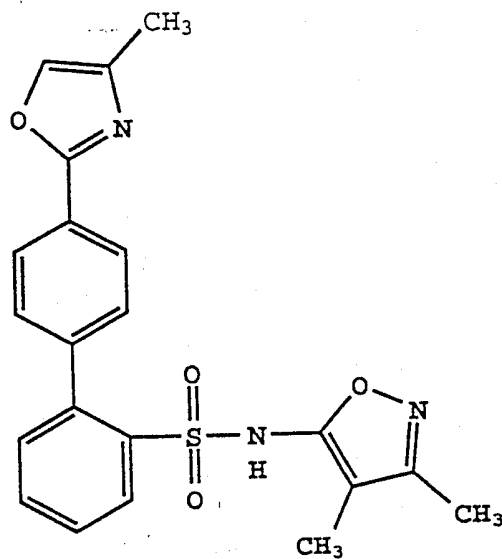
理論值：C, 6 1 . 5 6 ; H, 4 . 3 3 ;

N, 9 . 8 5 ; S, 7 . 9 4 。

例 7

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (4
- 甲基 - 2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯
胺

五、發明說明 (55)

A. 2 - (4 - 溴 苯 基) - 4 - 甲 基 噁 唑

在 -15°C 在 12.5 mL 濃縮硫酸中，加入 4 - 溴苯睛 (9.1 克，50 mmol) 與 炔丙醇 (2.8 克，50 mmol)。在 0°C 攪拌反應物 3 小時，緩慢溫至室溫並攪拌過液。混合物灌至 200 mL 冰水中，以碳酸氫鈉中和並以 3×200 mL 乙基醋酸鹽萃取。結合之有機相以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 30 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽之矽凝膠上進行層析而提供白色固體之化合物 A (1.44 克，12%)。

B. N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - N - [(2 - 甲 氧 基 乙 氧 基) 甲 基] - 4 - (4 - 甲 基 - 2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

在氫之下，在 7.5 mL 甲苯與 5 mL 之 95% 乙醇之從例 1 化合物 B (320 mg，0.83 mmol) 與化合物 A (397 mg，1.67 mmol) 之溶液中，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (56)

加入四 (三苯基磷) 鈮 (0) (96 mg , 0 . 083 mmol) , 接著加入 4 . 5 mL 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 75 °C 加熱 4 小時, 冷卻後以 50 mL 之乙基醋酸鹽稀釋。分離有機液, 以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌, 乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 2 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽之矽凝膠上進行層析而提供無色樹脂之化合物 B (300 mg , 72 %) 。

C . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (4 - 甲基 - 2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 10 mL 95 % 乙醇之化合物 B (300 mg , 0 . 60 mmol) 之溶液中, 加入 10 mL 之 6 N 水性氫氯酸並回流 1 小時。濃縮反應混合物並使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 為 8。然後, 使用冰醋酸酸化至 pH 為 5。混合物以 3 × 40 mL 乙基醋酸鹽萃取。有機液以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌, 乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 100 : 1 二氯甲烷 / 甲醇之矽凝膠上進行層析而提供白色固體之標題化合物 (200 mg , 81 %) 。

熔點 : 85 - 95 °C (非結晶質的)

對於 $C_{21}H_{19}N_3O_4S \cdot 0.25H_2O$ 分析實際值 :

實際值 : C , 60 . 92 ; H , 4 . 75 ;

N , 10 . 15 ; S , 7 . 74 ;

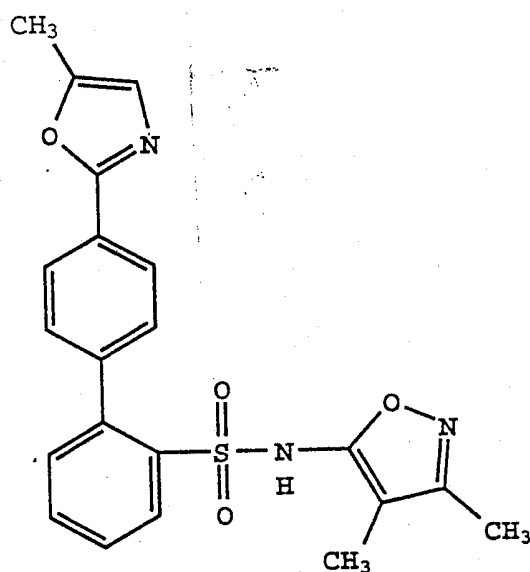
理論值 : C , 61 . 15 ; H , 4 . 60 ;

五、發明說明 (57)

N, 9. 89; S, 7. 62。

例 8

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (5 - 甲基 - 2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

A. 2 - (4 - 溴苯基) - 5 - 甲基噁唑

在 0 °C，在 40 mL 二氯甲烷之 4 - 溴苯甲磺醯氯化物 (4.39 克，20 mmol) 中，加入 2 - 丙炔胺 (1.10 克，20 mmol)，接著加入三乙基胺 (4.05 克，40 mmol)。混合物在室溫攪拌 40 分鐘。加入 150 mL 之乙基醋酸鹽並過濾之。濾出液以 2 × 40 mL 水與 40 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮而得到 4 - 溴 - N - (2 - 丙炔基) 苯磺醯胺。4 - 溴 - N - (2 - 丙炔基) 苯磺醯胺加至經冰冷卻之 47 mL 濃縮硫酸中。反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (58)

應物在 5 - 10 °C 攪拌 3 小時並在室溫過夜。混合物被灌至 500 mL 冰水中，以碳酸鈉中和至 pH 為 8 並以 3 × 250 mL 乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以 200 mL 水與 100 mL 塩水洗滌，乾燥並濃縮而提供淡黃色固體之化合物 A (4.5 克，95%)。

熔點：61 - 63 °C。

B. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (5 - 甲基 - 2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 7.5 mL 甲苯與 6 mL 之 95% 乙醇之從例 1 之化合物 B (320 mg , 0.83 mmol) 與化合物 A (397 mg , 1.67 mmol) 之溶液中，加入四 (三苯基磷) 鈰 (0) (96 mg , 0.083 mmol) ，接著加入 4.5 mL 之 2 M 水性氫氨酸。反應混合物在 75 °C 加熱 3 小時，經冷卻並以 50 mL 之乙基醋酸塩稀釋。分離有機液並以 10 mL 水與 10 mL 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 2 : 1 己烷 / 乙基醋酸塩之矽凝膠上進行層析而提供無色樹膠之化合物 B (298 mg , 72%) 。

C. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (5 - 甲基 - 2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (59)

在 10 mL 之 95% 乙醇中之化合物 B (298 mg , 0.60 mmol) 之溶液中，加入 10 mL 之 6 N 水性氫氯酸並回流 1 小時。濃縮反應混合物並使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 為 8。然後，以冰醋酸酸化至 pH 為 5。混合物以 3 × 40 mL 乙基醋酸鹽萃取。有機液以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 100 : 1 二氯甲烷 / 甲醇之矽凝膠上進行層析而提供灰白色固體之標題化合物 (147 mg , 60%)。熔點：90 - 100 °C (無結晶質的)

對 C₂₁H₁₉N₃O₄S 分析之實際值：

實際值：C, 61.60 ; H, 4.68 ;

N, 10.26 ; S, 7.83 ;

理論值：C, 61.39 ; H, 4.11 ;

N, 10.03 ; S, 7.61。

例 9

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (1
H - 吡唑 - 1 - 基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

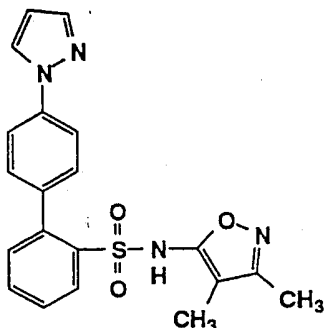
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (60)

A. 1 - (4 - 溴 苯 基) - 1 H - 吡 唑

在 20 ml 60% 乙醇中之環氧氯丙烷 (4 克，
43.23 mmol) 與 4 - 溴 苯 基 聯 胺 氯 化 氫 (
19.32 克，86.46 mmol) 中，逐滴加入三乙
基 胺 (8.75 克，12.05 mmol)。混合物緩慢
升溫，然後回流 1 小時。蒸發溶劑，剩餘物在 170°C 加
熱 30 分鐘且在 200°C 另外再加熱 10 分鐘。加入
150 mL 水，混合物以 3% × 200 mL 乙基醋酸鹽萃
取。結合之有機液以 50 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。
剩餘物在使用 40 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽之矽凝膠上進行
層析而提供化合物 A (2.92 克，30%)。化合物 A
從己烷結晶而得到黃色針狀結晶體。
熔點：72 - 74°C。

B. N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - N - [(2 - 甲 氧 基 乙 氧 基) 甲 基] - 4 - (1 - 吡 唑 - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (61)

基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 7.5 mL 甲苯與 6 mL 95% 乙醇中之從例 1 化合物 B (320 mg, 0.83 mmol) 與化合物 A (372 mg, 1.67 mmol) 之溶液中，加入四 (三苯基磷) 鈰 (0) (96 mg, 0.083 mmol)，接著加入 4.5 mL 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 75°C 加熱 2.5 小時，經冷卻並以 50 mL 之乙基醋酸鹽稀釋。分離有機液，以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 2.5 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽之矽凝膠上進行層析而獲得無色樹膠之化合物 B (280 mg, 70%)。

C. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (1 H - 吡唑 - 1 - 基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 10 mL 95% 乙醇中之化合物 B (280 mg, 0.58 mmol) 之溶液中，加入 10 mL 之 6 N 水性氫氯酸並回流 1 小時。濃縮反應混合物並使用碳酸氫鈉溶液而調整溶液之 pH 為 8。然後，以冰醋酸酸化至 pH 為 5。此混合物以 3 × 40 mL 乙基醋酸鹽萃取。有機液以 10 mL 水與 10 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 100 : 0.8 二氯甲烷 / 甲醇之矽凝膠上進行層析而提供灰白色固體之標題化合物 (161 mg, 70%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (62)

熔點：88 - 98 °C (無結晶質的)

對於 $C_{20}H_{18}N_4O_3S \cdot 0.12H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C, 60.56 ; H, 4.64 ;

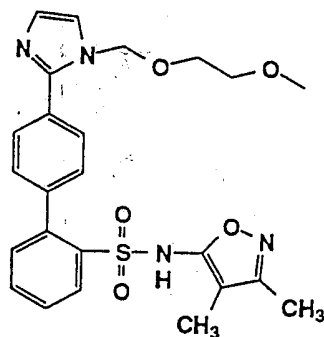
N, 14.12 ; S, 8.08 ;

理論值：C, 61.26 ; H, 4.52 ;

N, 13.96 ; S, 8.06。

例 10

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (1 - (2 - 甲氧基乙氧基) 甲基) 1 H - 咪唑 - 2 - 基
[1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

A. 2 - (4 - 溴苯基) - 1 H - 咪唑

在 20 mL 甲醇中之 4 - 溴苯甲醛 (9.25 克, 50 mmol) 與乙二醛 (40 重量%, 水溶液, 11.6 mL, 80 mmol) 之溶液中, 逐滴加入 60 mL 30% 水性氫氧化胺。混合物在室溫攪拌過夜。在真空之下蒸發溶劑。剩餘物藉由加入水性氫氧化鈉而成爲些微鹼性, 並以 3 × 30 mL 乙基醋酸鹽萃取。結合之有機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

萃取物經乾燥並濃縮之。剩餘物在 100 mL 甲醇中溶解並過濾。濃縮濾出液且剩餘物以 20 mL 乙基醚研製而得到棕色固體之化合物 A (1.8 克, 16%)。

B. 2 - (4 - 溴苯基) - 1 - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 1 H - 咪唑

在 18 mL 四氫呋喃之化合物 A (400 mg, 1.79 mmol) 中, 加入氫化鈉 (60% 在礦物油, 86 mg, 2.15 mmol)。混合物在室溫攪拌 10 分鐘。逐滴加入甲氧基乙氧基甲基氯化物 (335 mg, 2.59 mmol)。在室溫攪拌反應物 2 小時並濃縮之。加入 100 mL 乙基醋酸塩而有機液以 20 mL 水與 10 mL 塩水洗滌, 乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 100 : 400 : 1 己烷 / 乙基醋酸塩 / 三乙基胺之矽凝膠上進行層析而提供化合物 B (390 mg, 70%)。

C. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基 - 4 - [1 - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - (1 H - 咪唑 - 2 - 基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下, 於 11.25 mL 甲苯與 9 mL 之 95% 乙醇中之從例 1 化合物 B (722 mg, 1.88 mmol) 與上面之化合物 B (390 mg, 1.25 mmol) 之溶液中, 加入四 (三苯基膦) 鈰 (0) (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (64)

1 4 5 m g , 0 . 1 2 5 m m o l) , 接著加入 6 . 7 5 m L 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 7 5 ° C 加熱 3 小時，經冷卻並以乙基醋酸塩稀釋。分離有機相，以 1 5 m L 水與 1 5 m L 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 1 0 0 : 0 . 2 乙基醋酸塩 / 三乙基胺之矽凝膠上進行層析而提供無色樹膠之化合物 C (4 0 0 m g , 5 6 %) 。

D . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 -
[1 - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 1 H - 咪唑 - 2
- 基] [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 1 2 m L 之 9 5 % 乙醇中之化合物 C (4 0 0 m g , 0 . 7 0 m m o l) 之溶液中，加入 1 2 m L 之 6 N 水性氫氨酸並回流 1 小時。濃縮反應混合物且使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 p H 為 8 。然後，以冰醋酸酸化至 p H 為 5 。加入 2 0 0 m L 乙基醋酸塩，而有機液以 2 0 m L 水與 2 0 m L 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 1 0 0 : 4 : 0 . 2 二氯甲烷 / 甲醇 / 氫氧化胺之矽凝膠上進行層析而提供標題化合物 (2 1 0 m g , 6 2 %) ，而標題化合物從乙基醋酸塩 / 己烷結晶而提供白色晶體。熔點：8 1 - 8 4 ° C (非結晶質的)

對 $C_{24}H_{26}N_3O_5S \cdot 0.24H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C , 5 9 . 2 0 ; H , 5 . 4 8 ;

N , 1 1 . 5 1 ; S , 6 . 5 8 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

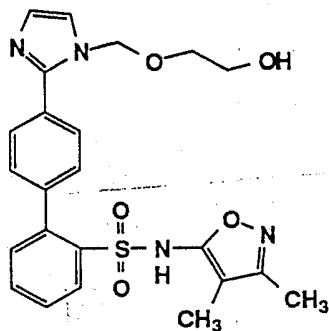
訂

五、發明說明 (65)

理論值：C，59.25；H，5.42；
N，11.46；S，6.39。

例 1 1

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 - [1
- [(2 - 羥 基 乙 氧 基) 甲 基] - 1 H - 咪 吡 - 2 - 基]
[1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺



A. N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 - [1
- [(2 - 羥 基 乙 氧 基) 甲 基] - 1 H - 咪 唑 - 2 - 基
] [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

在 0 °C，2.5 mL 二氯甲烷中之例 1 0 之標題化合物 (120 mg，0.25 mmol) 中，逐滴加入三溴化硼 (在二氯甲烷 1 M 溶液，30.37 mL，0.37 mmol)。反應混合物在 0 - 30 °C 攪拌 45 分鐘。加入 5 mL 飽和之水性碳酸鈉並攪拌 10 分鐘。然後，以冰醋酸酸化混合物至 pH 為 5 並以 3 × 40 mL 100 : 5 二氯甲烷 / 甲醇萃取。乾燥並濃縮經結合之有機萃取物。

五、發明說明 (66)

剩餘物藉由製備 H P L C 使用 6 2 % 溶劑 A (1 0 % 甲醇，9 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 與 3 8 % 溶劑 B (9 0 % 甲醇，1 0 % 水)，0 . 1 % 四氫呋喃) 在 3 0 × 5 0 m m O D S S 1 0 塔上進行純化而提供白色固體之標題化合物 (8 0 m g，6 9 %)。

熔點：9 3 - 1 0 3 °C

對 $C_{23}H_{24}N_4O_5S \cdot 0.75H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C，5 7 . 3 1；H，5 . 3 3；

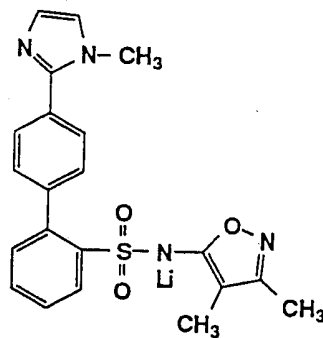
N，1 1 . 6 2；S，6 . 6 5；

理論值：C，5 7 . 6 1；H，5 . 0 4；

N，1 1 . 3 3；S，6 . 5 5。

例 1 2

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 - (1 - 甲 基 - 1 H - 咪 唑 - 2 - 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 鋰 鹽



A . 2 - (4 - 溴 苯 基) - 1 - 甲 基 - 1 H - 咪 唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (67)

在 7.8 mL 四氫呋喃與 7.8 mL 二甲基甲醯胺中之從例 10 化合物 A (700 mg, 3.14 mmol) 中，加入氫化鈉 (60% 在礦物油, 151 mg, 3.77 mmol)。混合物在室溫攪拌 10 分鐘。逐滴加入碘化甲烷 (891 mg, 6.28 mmol)。反應混合物在室溫攪拌 1 小時並濃縮之。加入 100 mL 乙基醋酸塩且有機液以 20 mL 水與 20 mL 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 100 : 1 : 0.1 二氯甲烷 / 甲醇 / 氫氧化胺之矽凝膠上進行層析而提供化合物 A (500 mg, 67%)。

B. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - ((2 - 甲氧基乙氧基) 甲基) - 4' - (1 - 甲基 - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 7.5 mL 甲苯與 6 mL 95% 乙醇中之從例 1 化合物 B (320 mg, 0.83 mmol) 與化合物 A (395 mg, 1.67 mmol) 之溶液中，加入四 (三苯基磷) 鈰 (0) (96 mg, 0.083 mmol)，接著加入 4.5 mL 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 75 °C 加熱 3 小時，經冷卻後，以 50 mL 乙基醋酸塩稀釋。分離有機液並以 10 mL 水與 10 mL 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 100 : 1.5 : 0.1 二氯甲烷 / 甲醇 / 二碳酸銨之矽凝膠上進行層析而提供無色樹膠之化合物 A (254 mg, 61%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

後

五、發明說明 (68)

C. N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 ' -
(1 - 甲 基 - 1 H - 咪 唑 - 2 - 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基
] - 2 - 磺 醯 胺 鋰 鹽

在 9 m L 之 9 5 % 乙 醇 中 之 化 合 物 B (2 5 0 m g ,
 0 . 5 0 m m o l) 之 溶 液 中 , 加 入 9 m L 之 6 N 水 性 氫
 氯 酸 並 回 流 1 小 時 。 濃 縮 反 應 混 合 物 並 使 用 碳 酸 氫 鈉 溶 液
 調 整 溶 液 之 p H 為 8 。 然 後 使 用 冰 醋 酸 酸 化 至 p H 為 5 。
 混 合 物 以 2 0 0 m L 乙 基 醋 酸 鹽 萃 取 , 而 有 機 層 以 2 0
 m L 水 與 2 0 m L 鹽 水 洗 滌 , 乾 燥 並 濃 縮 。 剩 餘 物 在 使 用
 1 0 0 : 6 : 0 . 3 二 氯 甲 烷 / 甲 醇 二 碳 酸 鉍 之 矽 凝 膠 上
 進 行 層 析 而 提 供 N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基)
 - 4 ' - ((1 - 甲 基 - 1 H - 咪 唑 - 2 - 基) [1 ,
 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 (1 8 9 m g , 9 2 %
) , 該 化 合 物 溶 解 於 1 N 氫 氧 化 鋰 , 加 至 H P - 2 0 塔 中
 , 且 以 水 洗 滌 , 然 後 以 1 0 : 3 水 / 甲 醇 洗 滌 而 提 供 白 色
 固 體 之 標 題 化 合 物 。

熔 點 > 2 0 0 ° C

對 C₂₁H₁₉N₄O₃S Li · 2 . 7 5 H₂O 分 析 之 實 際 值

:

實 際 值 : C , 5 4 . 3 7 ; H , 5 . 3 2 ;

N , 1 2 . 0 8 ; S , 6 . 9 1 ;

理 論 值 : C , 5 4 . 5 8 ; H , 5 . 0 5 ;

N , 1 1 . 8 7 ; S , 6 . 8 0 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

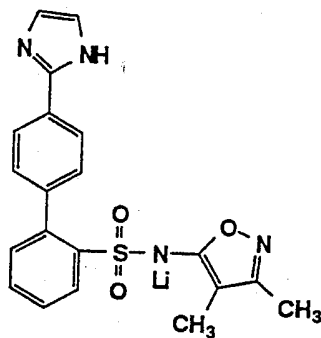
訂

象

五、發明說明 (69)

例 1 3

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 ' - (1
H - 咪 唑 - 2 - 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺
, 鋰 鹽



A . 2 - (4 - 溴 苯 基) - 1 H - 咪 唑 - 1 - 羧 酸 , 1 ,
1 - 二 甲 基 乙 基 酯

在 2 0 m L 乙 腈 中 之 從 例 1 0 化 合 物 A (4 4 6 m g , 2 m m o l) 中 , 加 入 二 - 第 三 丁 基 二 碳 酸 鹽 (5 2 4 m g , 2 . 4 m m o l) 與 4 - 二 甲 基 胺 基 吡 啶 (2 4 . 4 m g , 0 . 2 m m o l) 。 反 應 混 合 物 在 室 溫 攪 拌 過 夜 並 濃 縮 之 。 剩 餘 物 在 使 用 6 : 1 己 烷 / 乙 基 醋 酸 鹽 之 矽 凝 膠 上 進 行 層 析 而 提 供 淡 黃 色 油 狀 之 化 合 物 A (5 0 0 m g , 7 7 %) 。

B . 4 ' - [(1 , 1 - 二 甲 氧 基 乙 氧 基) 羰 基] - 1 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (70)

—咪唑—2—基—N—(3,4—二甲基—5—異噁唑基)—N—〔(2—甲氧基乙氧基)—甲基〕〔1,1′—二苯基〕—2—磺醯胺

在氫之下，於 11.25 mL 甲苯與 9 mL 之 95% 乙醇中之從例 1 化合物 B (496 mg, 1.29 mmol) 與化合物 A (500 mg, 1.55 mmol) 之溶液中，加入四(三苯基磷)鈰(0) (149 mg, 0.129 mmol)，接著加入 6.75 mL 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 75°C 加熱 3 小時，經冷卻後，以 75 mL 乙基醋酸鹽稀釋。分離有機液並以 15 mL 水與 15 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘在使用 40:60:0.2 己烷/乙基醋酸鹽/三乙基胺之矽凝膠上進行層析而提供無色樹膠之化合物 B (380 mg, 51%)。

C. N—(3,4—二甲基—5—異噁唑基)—4′—(1H—咪唑—2—基)〔1,1′—二苯基〕—2—磺醯胺，鋰鹽

在 12 mL 之 95% 乙醇中之化合物 B (380 mg, 0.65 mmol) 之溶液中，加入 12 mL 之 6 N 水性氫氟酸。濃縮反應混合物並使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 為 8。然後，使用冰醋酸酸化至 pH 為 5，以 3 × 80 mL 100:5 二氯甲烷/甲醇萃取。乾燥有機萃取物並濃縮之。剩餘物溶解於 1 N 氫氧化鋰並在 HP-20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (71)

塔中進行層析，以水洗滌，然後 10 : 2 水 / 甲醇洗滌而提供白色固體之，標題化合物 (180 mg , 69%)。

熔點 > 220 °C

對 $C_{20}H_{17}N_4O_3SLi \cdot 2.06H_2O$ 分析之實際值

:

實際值：C, 54.91 ; H, 4.87 ;

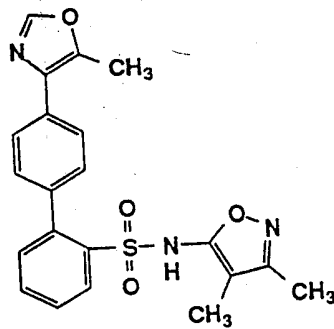
N, 12.81 ; S, 7.33 ;

理論值：C, 54.99 ; H, 4.78 ;

N, 12.73 ; S, 6.95 。

例 14

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (5 - 甲基 - 4 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺
醯胺



A. 4 - (4 - 溴苯基) - 5 - 甲基噁唑

在 50 °C 對於 4 - 溴丙醯苯 (3.52 克 ,
16.5 mmol) 與甲醯胺 (10.81 克 , 240

五、發明說明 (72)

m m o l) , 逐滴加入溴 (2 . 4 0 克 , 1 5 m m o l) (以超過 1 0 分鐘加入) 。反應混合物從 5 0 ° C 加熱至 1 3 0 ° C (以超過 2 0 分鐘加熱週期) , 然後在 1 3 0 ° C 加熱 4 小時。在冷卻之後, 加入 1 5 0 m L 乙基醋酸塩且此液體以 2 × 2 0 m L 水及 2 0 m L 塩水洗滌之, 乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 4 0 : 1 己烷 / 乙基醋酸塩之矽凝膠上進行層析而提供化合物 A (1 . 5 9 克 , 4 5 %) 。

B . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (5 - 甲基 - 4 - 2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下, 於 9 m L 甲苯與 7 . 2 m L 之 9 5 % 乙醇中之從例 1 化合物 B (3 8 4 m g , 1 . 0 m m o l) 與化合物 A (4 0 8 m g , 1 . 7 m m o l) 之溶液中, 加入四 (三苯基磷) 鈰 (0) (1 1 6 m g , 0 . 1 0 m m o l) , 接著加入 5 , 4 m L 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 7 5 ° C 加熱 3 小時, 經冷卻並以 6 0 m L 之乙基醋酸塩稀釋。分離有機液並以 1 5 m L 水與 1 5 m L 塩水洗滌。乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 2 . 5 : 1 / 乙基醋酸塩之矽凝膠上進行層析而提供無色樹膠之化合物 B (3 1 7 m g , 6 4 %) 。

C . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (5 - 甲基 - 4 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (73)

磺醯胺

在 10 mL 之 95% 乙醇之化合物 B (300 mg , 0.60 mmol) 之溶液中，加入 10 mL 之 6 N 之水性氫氯酸並回流 1 小時。濃縮反應混合物並使用碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 為 8。然後，以冰醋酸酸化至 pH 為 5。混合物以 3 × 40 mL 乙基醋酸塩萃取，以 10 mL 水與 10 mL 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物藉由製備 HPLC 在使用 30% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 70% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 四氫呋喃) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化而提供白色固體之標題化合物 (150 mg , 61%)。

熔點：86 - 96 °C (無結晶質的)

對 $C_{21}H_{19}N_3O_4S \cdot 0.16H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C, 61.17 ; H, 4.72 ;

N, 10.19 ; S, 7.77 ;

理論值：C, 61.20 ; H, 4.35 ;

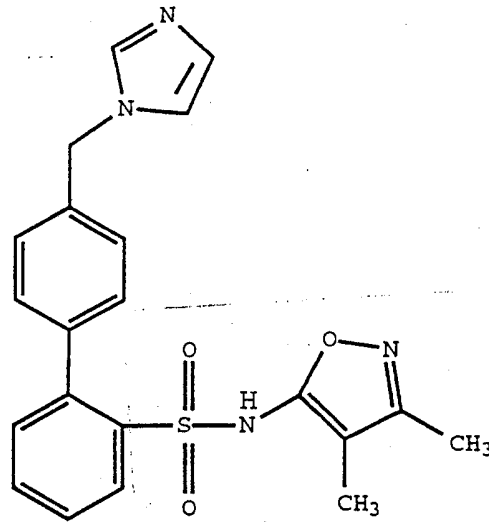
N, 10.16 ; S, 7.58 。

例 15

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (1 - 咪唑 - 1 - 基甲基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺

醯胺

五、發明說明 (74)



A. N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 - 溴 - 苯 磺 醯 胺

在 1 0 m L 之 吡 啶 中 之 3 . 0 g (1 1 . 7 4 m m o l) 之 2 - 溴 苯 磺 醯 基 氯 化 物 之 溶 液 中 ， 加 入 1 . 3 2 克 (1 1 . 7 4 m m o l) 之 3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基 胺 。 混 合 物 在 氫 之 下 ， 於 室 溫 攪 拌 過 夜 ， 加 入 1 5 0 m L 之 冰 水 並 過 濾 出 。 濾 出 液 使 用 6 N 水 性 氫 氯 酸 酸 化 至 p H 為 2 ， 過 濾 灰 色 固 體 並 乾 燥 之 。 此 固 體 從 甲 醇 / 水 結 晶 而 提 供 4 . 0 克 (> 1 0 0 %) 之 化 合 物 A ， 為 褐 色 結 晶 體 C 熔 點 1 2 5 - 1 2 6 ° C ; R_f = 0 . 5 1 (1 0 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷) 。

B. 2 - 溴 - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - N' - (甲 氧 基 乙 氧 基 甲 基) 苯 磺 醯 胺

在 氫 之 下 ， 於 室 溫 1 5 m L 之 T H F 中 之 化 合 物 A (1 . 1 克 ， 3 . 3 3 m m o l) 之 溶 液 中 ， 加 入 0 . 1 9 克 (4 . 8 m m o l) 之 氫 化 氯 (6 0 % 懸 浮 物 於 礦 物 油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (75)

中)，在室溫攪拌溶液 10 分鐘。然後，加入甲氧基乙氧基甲基氯化物 (0.55 克，4.4 mmol)，然後溶液攪半過夜。濃縮此混合物並以 30 mL 水稀釋，以 40 mL 之乙基醋酸鹽萃取。結合之有機萃取物以 50 mL 之鹽水洗滌，乾燥並蒸發而提供 1.2 克 (87%) 棕色樹脂之化合物 B。

C. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - 甲基 [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 250 mL 甲苯與 200 mL 之 95% 乙醇中之化合物 B，4 - 甲基苯酸 (4.76 克，35 mmol) 之溶液中，加入四 (三苯基磷) 鈰 (0) (2.43 克，2.1 mmol)，接著加入 150 mL 之 2 M 水性碳酸鈉。反應混合物在 80 °C 加熱 2.5 小時，經冷卻後，以 300 mL 之乙基醋酸鹽稀釋。分離有機液並以 200 mL 水與 200 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃之。剩餘物在使用 5 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽之矽凝膠上進行層析而提供無色樹脂之化合物 C (9.0 克，60%)。

$R_f = 0.74$ ，矽凝膠，1 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽。

D. 4 - (溴甲基) - N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

裝

訂

錄

五、發明說明 (76)

在 180 mL 四氯化碳中之化合物 C (7.7 克，
17.89 mmol)，加入正-溴琥珀醯亞胺 (4.14 克，
23.25 mmol) 與苯甲醯過氧化物 (385 mg，
1.59 mmol)。反應回流 1.5 小時。在冷卻之後，反應混合物以 200 mL 二氯甲烷稀釋，
以 2 × 100 mL 水與 100 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在以 4 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽洗滌之矽凝膠上
進行層析而提供無色樹膠之化合物 D (3.64 克，40 %)。

$R_f = 0.38$ ，矽凝膠，2 : 1 己烷 / 乙基醋酸鹽

E. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 -
(1 H - 咪唑 - 1 - 基甲基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧
基) 甲基] [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

對化合物 D (400 mg，0.79 mmol) 與咪
吡 (133 mg，1.95 mmol)，加入碳酸鉀 (K_2CO_3) (326 mg，
2.36 mmol)。在室溫，反應攪半 10 小時，然後在 50 °C，攪拌 1 小時。混合
物以 50 mL 乙基醋酸鹽稀釋，以 10 mL 水與 10 mL
鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 100 : 1.5
二氯甲烷 / 甲醇之矽凝膠上進行層析而提供無色樹膠之化
合物 E (220 mg，56 %)。 $R_f = 0.52$ ，矽凝
膠，10 : 1 三氯甲烷 / 甲醇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (77)

F. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' -
(1 H - 咪吡 - 1 - 基甲基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2
- 磺醯胺

在 6 m L 之 9 5 % 乙醇中之化合物 E (2 2 0 m g ,
 0 . 4 4 m m o l) 溶液中，加入 6 m L 之 6 N 水性
 H C l 。反應回流 2 小時，經冷卻後並濃縮之。反應混合
 物以飽和水性碳酸氫鈉 (N a H C O ₃) 中和，然後以乙
 酸酸化至 p H < 5 。過濾混合物而提供白色固體 (9 1 m
 g , 5 0 %) ，其可溶解於 1 N H C l ，在真空之下濃
 縮之而得白色固體之標題化合物之氯化氫鹽 (熔點：
 1 5 0 ° C) 。

R_f = 0 . 2 7 ，矽凝膠，1 0 : 1 二氯甲烷 / 甲醇。

對 C₂₁H₂₀N₄O₃S · 1 . 1 H₂O · 0 . 8 H C l 分析
 之實際值：

實際值：C，5 5 . 0 2；H，5 . 2 8；
 N，1 2 . 2 2；S，6 . 9 9；
 C l . 6 . 1 9。

理論值：C，5 4 . 6 7；H，4 . 8 8；
 N，1 1 . 9 7；S，6 . 9 3；
 C l，6 . 3 0。

例 1 6

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (3
- 異噁唑基) - 4 ' - (3 - 異噁唑基) [1 , 1 ' - 二

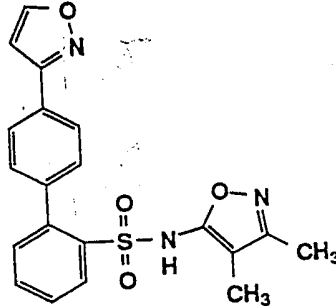
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (78)

苯基] - 2 - 磺醯胺A . 4 - 溴 - N - 羥基苯羧亞胺基溴化物

在二甲基甲醯胺中，加入 8 . 5 克 (4 2 . 5 m m o l) 之 4 - 溴苯甲醛肟，並冷卻至 5 °C 。然後加入 1 3 克之發氧方。混合物緩慢溫至室溫並攪拌 8 小時。反應混合物灌至 3 0 0 m L 之冰水並以 2 × 1 5 0 m L 之醚萃取。結合之有機萃取物以 1 5 0 m L 之 0 . 5 N 水性氫氯酸與塩水 (1 5 0 m L) 洗滌，乾燥並蒸發而提供 (7 . 9 克 (7 9 %) 之化合物 A 。

B . 5 - (乙醯氧基) - 3 - (4 - 溴苯基) - 4 , 5 - 二氫異噁唑

在 5 0 m L 之甲苯中之 4 . 0 克 (1 7 . 0 6 m m o l) 之化合物 A ， 7 . 3 4 克 (8 5 . 3 m m o l) 之乙烯基酯酸塩及 1 . 9 克 (1 8 . 7 6 m m o l) 之三乙基胺之混合物在 7 5 °C 攪拌 2 小時。冷卻混合物並加 1 5 0 m L 之水。分離有機層並以 2 × 5 0 m l 之乙基醋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)

酸塩萃取。結合之有機萃取物以 100 mL 之塩水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物從己烷 / 乙基醋酸塩結晶而提供白色固體之 3.6 克 (74%) 之化合物 B。

C. 3 - (4 - 溴苯基) 異噁唑

在 100 mL 之無水乙醇中之化合物 B 3.0 克 (10.56 mmol) 之溶液中，加入 5 mL 之 6 N 水性氫氨酸，溶液回流 3 小時。混合物的濃縮至約 10 mL，溶液使用水性碳酸氫鈉中和。結合之有機萃取物以 100 mL 塩水洗滌，乾燥並蒸發。剩餘物在使用己烷 / 乙基醋酸塩 9 : 1 之 100 克矽凝膠上進行層析而提供 1.6 g (68%) 之白色固體化合物 C。

D. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (3 - 異噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 20 mL 甲苯中之 0.45 克 (1.17 mmol) 從例 1 化合物 B 與 0.058 克 (0.05 mmol) 之四 (三苯基磷) 鈰 (0) 之溶液中，加入 12 mL 之 2 M 水性碳酸鈉，接著加入 0.315 克 (1.4 mmol) 在 12 mL 95% 乙醇中之化合物 C。混合物回流 2 小時，以 100 mL 水稀釋，以 3 × 50 mL 之乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以 100 mL 塩水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物在 50 克使用己烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (80)

／乙基醋酸塩 2 : 1 之矽凝膠上進行層析而提供 0 . 2 7 克 (5 6 %) 之無色樹膠之化合物 D 。

E . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (3 - 異噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 1 0 m L 之 9 5 % 乙醇中之 0 . 2 6 克 (0 . 5 4 m m o l) 化合物 D 之溶液中，加入 1 0 m L 之 6 N 水性氫氯酸並回流 1 小時。然後，濃縮混合物，以 5 0 m L 水稀釋並以 3 × 2 5 m L 之乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以水洗滌，乾燥並蒸發 (0 . 2 1 克) 。此物質藉由在使用 6 7 % 溶劑 B (9 0 % 甲醇，1 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 與 3 3 % 溶劑 A (1 0 % 甲醇，9 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 之 3 0 × 5 0 m m O D S S 1 0 塔之反相製備 H P L C 進行純化。收集適當部份，並以水性碳酸氫鈉中和至 p H 為 7 並濃縮至 1 0 m L 。然後，溶液以冰醋酸酸化至 p H 為 4 ，過濾白色固體，乾燥之而提供 0 . 1 3 克 (6 1 %) 之標題化合物。

熔點：8 5 - 9 0 ° C

對 $C_{20}H_{17}N_3O_4S \cdot 0.26H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C，6 0 . 0 4 ; H，4 . 4 1 ;

N，1 0 . 5 0 ; S，8 . 0 1 ;

理論值：C，6 0 . 0 4 ; H，4 . 3 0 ;

N，1 0 . 5 0 ; S，8 . 1 5 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

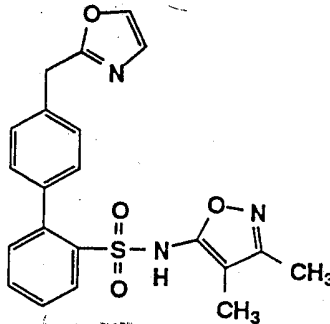
訂

線

五、發明說明 (81)

例 1 7

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 - (2 - 異 噁 唑 基 甲 基) [1 , 1 - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

A . 4 - 溴 苯 乙 醯 胺

在氫之下於 2 0 0 m L 之 二 氯 甲 烷 中 之 6 克 (2 7 . 9 m m o l) 之 4 - 溴 苯 基 乙 醇 之 溶 液 中 ， 加 入 1 4 m L 於 二 氯 甲 烷 中 之 氯 化 草 醯 2 M 溶 液 。 然 後 ， 加 入 4 滴 之 二 甲 基 甲 醯 胺 ， 在 室 溫 攪 拌 混 合 物 1 小 時 。 在 真 空 中 蒸 發 並 乾 燥 溶 液 。 剩 餘 物 溶 解 於 1 5 0 m L 之 甲 醇 ， 加 3 0 m L 之 2 8 % 水 性 氫 化 鈉 至 混 合 物 中 。 在 室 溫 攪 拌 溶 液 過 夜 ， 然 後 以 1 5 0 m L 水 稀 釋 ， 以 水 洗 滌 並 乾 燥 而 提 供 5 . 1 克 (8 5 %) 之 化 合 物 A 。

B . 2 - [(4 - 溴 苯 基) 甲 基 噁 唑]

在 6 克 之 聚 磷 酸 中 之 化 合 物 A (2 克 ， 9 . 3 4 m m o l) 與 伸 乙 烯 基 碳 酸 塩 (0 . 9 克 ， 1 0 . 4 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (82)

mmol) 之混合物，於 170 °C 加熱 3 小時。剩餘物加入 100 mL 之水，以 2 × 100 mL 乙基醋酸鹽萃取。結合之有機萃取物以水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物在 200 mL 使用己烷 / 乙基醋酸鹽 2 : 1 之矽凝膠上進行層析而提供 1.12 克 (50 %) 之白色固體化合物 C。

C. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4' - (2 - 異噁唑基甲基) [1 , 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 30 mL 甲苯之 0.6 克 (1.56 mmol) 從例 1 化合物 B 與 0.092 克 (0.08 mmol) 之四 (三苯基膦) 鈰 (0) 之溶液中，加入 15 mL 之 2 M 之水性碳酸鈉，接著加入 0.45 克 (1.87 mmol) 於 15 mL 之 95 % 乙醇之上述化合物 B。混合物回流 2 小時，以 100 mL 水稀釋並以 30 × 50 mL 之乙基醋酸鹽萃取。結合之有機萃取物以 100 mL 之鹽水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物在 200 mL 使用己烷 / 乙基醋酸鹽 2 : 1 之矽凝膠上進行層析而提供 0.72 克 (93 %) 無色樹膠之化合物 C。

D. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (2 - 噁唑基甲基) [1 , 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 15 mL 之 95 % 乙醇中之 0.7 克 (1.41 mmol) 化合物 C 之溶液中，加入 15 mL 之 6 N 水性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (83)

氫氯酸並回流 1 小時。然後，濃縮混合物，以 250 mL 水稀釋並以 3 × 50 mL 之乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以水洗滌，乾燥並蒸發而提供 0.41 克之無色樹膠。剩餘物藉由反相製備 HPLC 於 30 × 500 mm ODS S10 塔上 (使用 67% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 23% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸)) 進行純化。收集適當之部份並以水性碳酸氫鈉中和至 pH 為 7 並濃縮至 10 mL。然後，使用稀釋之氫氯酸酸化至 pH 為 4，並過濾剩餘之白色固體，乾燥之而提供 0.098 (17%) 之標題化合物。

熔點：65 - 70 °C

$^1\text{H} - \text{NMR} (\text{CDCl}_3) : \delta$

1.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H),
4.16 (s, 2H), 7.04 (s, 1H),
7.27 - 8.02 (m, 10H)。

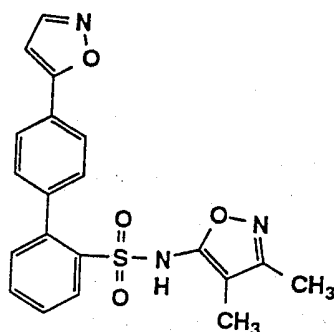
$^{13}\text{C} \text{ NMR} (\text{CDCl}_3) : \delta$

6.99, 11.20, 34.67, 108.10,
127.54, 128.32, 128.92,
129.47, 130.82, 133.15,
133.44, 135.95, 137.91,
138.51, 139.37, 141.25,
154.69, 162.27, 163.42。

五、發明說明 (84)

例 1 8

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 - (5 - 異 噁 唑 基) [1 , 1 - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺



A . 1 - (4 - 溴 苯 基) - 3 - (二 甲 基 胺 基) - 2 - 丙 烯 - 酮

對在 7 m L 之 N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 二 乙 基 乙 縮 醛 中 之 7 . 0 (3 5 . 2 m m o l) 之 4 - 溴 乙 醯 苯 溶 液 回 流 2 0 小 時 。 然 後 溶 液 以 1 0 0 m L 醚 稀 釋 並 冷 卻 至 0 ° C 。 過 濾 黃 色 結 晶 固 體 並 乾 燥 之 而 提 供 化 合 物 A (6 . 8 5 克 , 7 7 %) 。

B . 5 - (4 - 溴 苯 基) 異 噁 唑

在 0 ° C , 7 0 m L 之 甲 醇 中 之 6 . 2 (2 4 . 4 m m o l) 之 化 合 物 A 之 溶 液 中 , 以 超 過 3 分 鐘 之 時 間 加 入 在 2 0 m L 甲 醇 中 之 3 . 3 1 克 (2 9 . 2 7 m m o l)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (85)

) 之經基胺 - 鄰 - 磺酸。於室溫攪拌 1 小時之後，反應混合物被灌至冷且飽和之碳酸氫鈉溶液 (200 mL) 與冰水 (200 mL) 之混合物中。所得之混合物經沈澱而得淡黃色固體 5.1 克。在己烷 / 乙基醋酸鹽中再結晶此物質而提供 3.12 克 (57%) 之灰白色固體化合物 B。

C. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (5 - 異噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 25 mL 甲苯中之 0.56 克 (1.46 mmol) 從例 1 化合物 A 及 0.081 克 (0.07 mmol) 四 (三苯基膦) 鈀 (0) 之溶液中，加入 15 mL 之 2 M 水性碳酸鈉，接著加入於 15 mL 95% 乙醇中之 0.49 克 (2.18 mmol) 化合物 B。混合物回流 2 小時，以 100 mL 水稀釋並以 3 × 50 mL 乙基醋酸鹽萃取。結合之有機萃取物以 100 mL 鹽水洗滌，乾燥並蒸發。剩餘物在使用己烷 / 乙基醋酸鹽 2 : 1 之矽凝膠上進行層析而提供 0.26 克 (37%) 無色樹膠之化合物 C。

D. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (5 - 異噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 10 mL 95% 乙醇中之 0.25 克 (0.52

五、發明說明 (86)

mmol) 化合物 C 之溶液中，加入 10 mL 之 6n 水性氫氯酸並回流 1 小時。然後，濃縮混合物，以 100 mL 水稀釋並以 3 × 50 mL 之乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以水洗滌，經乾燥並蒸發之 (0.21 克)。藉由反相製備 HPLC 在使用 69% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 31% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化此物質。收集適當之部份並以水性碳酸氫鈉中和至 pH 為 7 並濃縮至 10 mL。溶液使用冰醋酸酸化至 pH 為 4，過濾此白色固體，乾燥而提供 0.11 克 (33%) 之標題化合物。

熔點：85 - 90 °C

對 $C_{20}H_{17}N_3O_4S \cdot 0.27H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C，60.02；H，4.42；

N，10.50；S，8.01；

理論值：C，60.16；H，4.24；

N，10.36；S，8.17。

例 19

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - 羥基
- 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺
醯胺

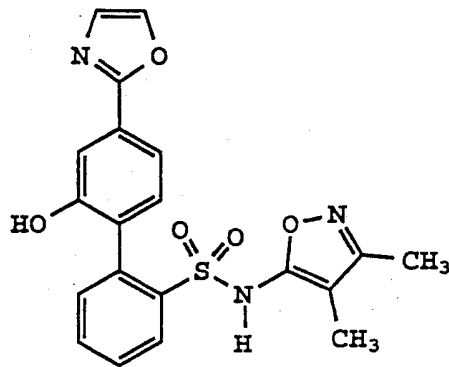
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (87)

A. 4 - 溴 - 3 - 羥基苯甲酸

在乙酸 (5 0 m L) 之溴 (5 8 克 , 1 9 m L , 0 . 3 6 m o l) 中 , 於 1 5 ° C 並攪拌 , 緩慢加入 (以超過之小時之時間) 於乙酸 (1 4 5 m L) 中之 3 - 羥基苯甲酸 (5 0 克 , 0 . 3 6 m o l) 之溶液。在 1 5 ° C , 再攪拌 1 小時之後 , 然後於室溫攪拌 1 7 小時 , 過濾所形成之固體並以乙酸 (2 0 m L) 沖洗。藉經由過濾包之空氣乾燥 4 小時而提供 2 3 . 5 克 (3 0 %) 之化合物 A 。

B. 4 - 溴 - 3 - 羥基苯甲酸 , 甲基酯

在甲醇 (3 5 0 m l) 之化合物 A (2 3 . 5 克 , 0 . 1 1 m o l) 之溶液中 , 加入硫酸 (濃縮的 , 9 . 4 m L) 。在回流 1 9 小時之後 , 允許反應冷卻至室溫且以飽和碳酸氫鈉將 p H 帶至約 4 。在蒸發甲醇之後 , 殘留之溶液傳送至分離漏斗。以醚萃取 (2 × 2 0 0 m L) , 以鹽水洗滌結合之有機層 , 於溶劑蒸發之後在硫酸鎂上乾燥 , 而提供未經加工之產品。從醚 / 己烷再結晶而提供 1 3 . 3 克 (5 3 %) 之化合物 B 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (88)

C. 4-溴-3-甲氧基苯甲酸，甲基酯

於丙酮 (86 mL) 之化合物 B (13.3 克, 57 mmol) 溶液中, 加入二甲基硫酸鹽 (6.4 mL, 67 mmol) 與碳酸鉀 (10 克)。在回流 19 小時之後, 冷卻反應物, 濾掉沈澱物, 在真空中蒸發濾出物而提供 14.7 克之未經加工之產品。閃光層析 (矽, 50 mm 直徑 10% 乙基醋酸鹽 / 己烷) 而提供 13.9 克之化合物 C (100%)。

D. 4-溴-3-甲氧基苯甲酸

在甲醇 (670 mL) 中之化合物 C (19 克, 79 mmol) 之溶液中, 加入氫化鉀 (2 N, 20 mL, 240 mmol)。在室溫攪拌 5.5 小時之後, 加入水 (100 mL) 並在真空中移除甲醇。殘留溶液以伸甲基氯化物萃取, 然後以 6 N 氫氯酸酸化至 pH 為 1.5。在溶劑蒸發之後之伸甲基氯化物萃取 (1 × 50 mL 與 2 × 200 mL) 而提供 17 克 (93%) 之化合物 D。

E. 4-溴-3-甲氧基苯醯胺

在亞硫醯氯 (18 mL, 3.5 mol) 中之化合物 D (17 克, 73 mmol) 與二甲基甲醯胺之溶液, 在 60 °C 加熱 2 小時。在真空中蒸發反應物之後, 並與甲苯共沸 (二次), 剩餘物溶解於四氫呋喃 (30 mL), 並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (89)

緩慢加入攪拌之濃縮氫化銨溶液 (95 mL) 。過濾沈澱物並以水洗滌，於真空乾燥器中乾燥過夜而提供 1.7 克 (100%) 之化合物 E 。

F. 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲氧基苯基) 噁唑

聚磷酸 (1.8 克) 加至化合物 E (8.5 克, 37 mmol) 中，混合物經加熱，攪半直至均質為止。加入伸乙烯基碳酸塩 (3.2 克, 2.4 mL, 37 mmol) ，於 160 °C ，攪拌反應混合物 2 小時，在此時間中，反應混合物引出氣體並轉變為黑且黏性的。在冷卻之後，加入水與乙醚，混合之並移入其他容器 (三次) 。經由 Celite® 過濾輕輕倒出層，且濾出物傳送至分離漏斗中。有機層以水 (10 mL) 洗滌，並以 1 N 氫化鈉 (30 mL) 洗滌，在溶劑蒸發之後在硫酸鎂上乾燥而提供未經加工之產品。任何殘留於反應燒瓶與 Celite® 過濾器襯墊之固體以二氯甲烷 (3 × 10 mL) 潤洗，然後以 1 N 氫化鈉 (30 mL) 洗滌並在硫酸鎂上乾燥。未經加工之產品之二部份共計 3.6 克。閃光層析 (矽, 50 mm 直徑, 30% 乙基醋酸塩 / 己烷) 而提供 2.3 (24%) 之化合物 F 。

G. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 噁唑基) - 2' - 甲氧基 - N - (2 - 甲氧基乙氧基甲基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

五、發明說明 (90)

在乙醇中 (將氫引入 20 min , 16 mL) 之從例 1 化合物 B (2.3 克 , 2.9 mmol) 之溶液中 , 加入在甲苯 (將氫引入 20 分鐘 , 32 mL) 中之化合物 F (1.1 克 , 4.4 mmol) 。在此溶液中加入在水中 (將氫引入 20 分鐘 , 16 mL) 之碳酸鈉溶液 , 接著加入四 (三苯基磷) 鈹 (0) (0.28 克 , 0.24 mmol) 。在氫之下 , 回流 2 小時之後 , 冷卻此溶液並灌至塩水中 (40 mL) 。以乙基醋酸塩 (2 × 150 mL) 萃取 , 在溶劑蒸發之後經由硫酸鎂乾燥結合之有機層而提供 4.1 克之未經加工產品。閃光層析 (矽 , 50 mm 直徑 , 40 % 乙基醋酸塩 / 己烷) 提供 0.50 克 (3.4 %) 之化合物 G 。

H. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - 甲氧基 - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在乙醇 (13.4 mL) 與 6 N 氫氯酸 (13.4 mL) 中之化合物 G (0.45 克 , 0.88 mmol) 之溶液 , 於 90 °C 攪拌之。在 3.5 小時之後 , 於真空蒸發乙醇 , 而剩餘物傳送至具有二氯甲烷 / 水之分離漏斗中。以二氯甲烷 (2 × 50 mL) 萃取 , 在溶劑蒸發之後經由硫酸鎂上乾燥而提供 0.37 克 (100 %) 之化合物 H 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (91)

I. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' -
4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯
胺

在 - 7 8 °C , 具有攪拌 , 於仲甲基氯化物 (2 7 m L) 中之化合物 H (0 . 3 3 克 , 0 . 7 7 m m o l) 之溶液中 , 加入三溴化硼。在 - 7 8 °C , 攪拌 3 0 分鐘之後 , 移除冰浴 , 在總合計 2 . 5 小時之攪拌之後 , 反應混合物傳送至具有二氯甲烷 / 水之分離漏斗中。以飽和之碳酸氫鈉調整 p H 至約 3 . 5 。以二氯甲烷 (2 × 7 0 m L) 萃取 , 在溶劑蒸發之後經硫酸鎂乾燥而提供 0 . 6 8 克之未經加工之產品 , 二閃光層析 (矽 , 2 5 m m 直徑 , 6 % 甲醇 / 二氯甲烷與矽 , 1 5 m m 直徑 , 5 0 % 乙基醋酸塩 / 二氯甲烷) 而提供 6 0 m g (1 9 %) 之標題化合物。

熔點 : 1 1 1 . 0 - 1 1 5 . 0 °C

對 C₂₀H₁₇N₃O₅S · 0 . 1 5 C₄H₈O₂ · 0 . 4 0 H₂O

分析之實際值 :

實際值 : C , 5 7 . 2 9 ; H , 4 . 4 3 ;

N , 9 . 7 3 ; S , 7 . 4 2 ;

理論值 : C , 5 7 . 3 0 ; H , 4 . 5 8 ;

N , 9 . 3 7 ; S , 7 . 1 8 。

例 2 0

2 - [2 ' - [(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基)
胺基] - 磺醯] [1 , 1 ' - 二苯基] - 4 - 基] - 4 -

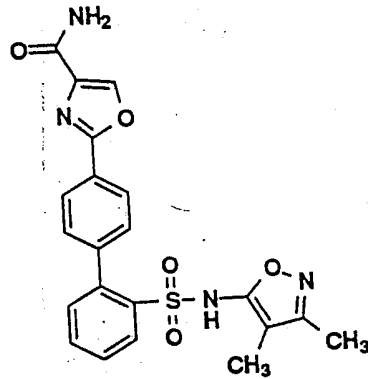
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (92)

噁唑 - 碳醯胺A. 2 - (4 - 溴苯基) - 4 - 噁唑羧醯

從例 7 化合物 (8 1 0 m g , 3 . 4 0 m m o l) , 二氧化硒 (1 . 8 9 克 , 1 7 m m o l) 與 6 . 8 m L 二噁烷之混合物, 回流 2 4 小時。在冷卻之後, 過濾混合物, 並濃縮濾出液。剩餘物在使用 6 0 : 1 二氯甲烷 / 乙基醋酸鹽之矽膠上進行層析而提供淡黃色固體之化合物 A (4 0 6 m g , 4 7 %) 。

B. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (4 - 甲醯基 - 2 - 噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下, 於 1 5 m L 甲苯與 1 2 m L 9 5 % 乙醇中之化合物 A (3 9 0 m g , 1 . 5 5 m o l) , 從例 1 化合物 B (7 7 2 m g , 2 . 0 m m o l) 之溶液中, 加入四 (三苯基膦) 鈦 (0) (1 1 6 m g , 0 . 1 m m o l

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明（93）

），接著加入 9 mL 之 2 M 水性碳酸鈉。在 75 °C，反應混合物加熱 1 小時，經冷卻，以 80 mL 之乙基醋酸鹽稀釋。分離有機液，以 15 mL 水與 15 mL 鹽水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 3 : 2 己烷 / 乙基醋酸鹽之矽凝膠上進行層析而提供而提供無色樹膠之化合物 B（290 mg，37%）。

C. 2 - [2' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] 胺基] - 硫醯 [1 , 1' - 二苯基] - 4 - 基] - 4 - 噁唑碳醯胺

在 0 °C，於 5.6 mL 四氫呋喃之上述化合物 B（285 mg，0.56 mmol）與胺基磺酸（108 mg，1.11 mmol），加入於 5.6 mL 水中之亞氯酸鈉（101 mg，1.11 mmol）冰冷溶液。此混合物於 0 °C 攪拌 3 分鐘。加入 50 mL 二氯甲烷，且有機液以 10 mL 鹽水洗滌，乾燥之並濃縮而得到 2 - [2' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] 胺基] - 硫醯] [1 , 1' - 二苯基] - 4 - 基] - 4 - 噁唑羧酸。

對於 2 - [2' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] 胺基] - 硫醯] [1 , 1' - 二苯基] - 4 - 基] - 4 - 噁唑羧酸與在 5.6 mL 二氯甲烷之 0.014 mL 二甲基甲醯胺，加入草醯基氯化物（2 M 於二氯甲烷，0.56 mL，

五、發明說明 (94)

1. 11 mmol)，攪拌 0.5 小時時並濃縮之。對此混合物，加入 10 mL 四氫呋喃與 2 mL 濃縮之氫化銨。反應混合物於室溫攪拌 50 分鐘並濃縮之。有機液以 15 mL 水與 15 mL 塩水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物在使用 1:4 己烷/乙基醋酸塩之矽凝膠上進行層析而提供無色樹膠之化合物 C (245 mg, 84%，三步驟)。

D. 2 - [2 - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 硫醯] [1 , 1 - 二苯基] - 4 - 基] - 4 - 噁唑碳醯胺

在 0 °C，於 4.6 mL 乙睛中之化合物 C (240 mg, 0.46 mmol) 溶液中，加入氯化三甲基矽 (297 mg, 2.74 mmol)，接著加入碘化鈉 (410 mg, 2.74 mmol)。混合物於室溫攪拌 1 小時。加入 5 mL 水並以 50 mL 乙基醋酸塩萃取。有機液以 5 mL 飽和水性硫代硫酸鈉與 5 mL 塩水洗滌，乾燥並濃縮之。剩餘物藉由製備 HPLC 在使用 37% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 63% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化而提供白色固體之標題化合物 (122 mg, 61%)。

熔點：185 °C

對於 C₂₁H₁₈N₄O₅S · 0.23 H₂O 分析之實際值：

實際值：C, 57.00；H, 4.20；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (95)

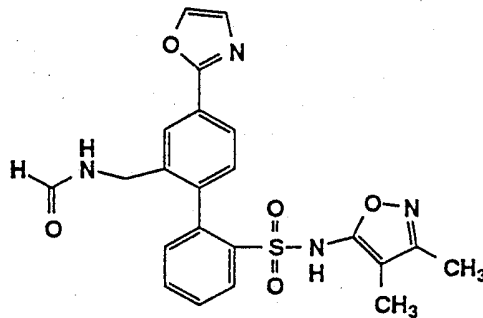
N, 1 2 . 6 6 ; S, 7 . 2 4 ;

理論值 : C, 5 7 . 0 1 ; H, 4 . 1 0 ;

N, 1 2 . 6 5 ; S, 7 . 1 8 。

例 2 1

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - [(甲 醯 基 胺 基) 甲 基] - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺



A . 4 - 溴 - 3 - 甲 基 苯 醯 胺

在氫之下，於 2 0 0 m L 二 氯 甲 烷 中 之 1 0 克 (4 6 . 5 m m o l) 4 - 溴 - 3 - 甲 基 苯 甲 酸 之 溶 液 中 ， 加 入 3 0 m L 於 二 氯 甲 烷 之 2 M 乙 二 醯 氯 溶 液 。 然 後 ， 加 入 4 滴 二 甲 基 甲 醯 胺 ， 且 此 混 合 物 於 室 溫 攪 拌 1 小 時 。 溶 液 於 真 空 中 蒸 發 並 乾 燥 。 剩 餘 物 溶 解 於 1 0 0 m L 之 甲 醇 中 ， 對 此 混 合 物 加 入 2 5 m L 之 2 8 % 水 性 氫 化 銨 。 於 室 溫 攪 拌 此 溶 液 3 小 時 ， 然 後 以 5 0 0 m L 水 稀 釋 。 過 濾 所 得 之 白 色 固 體 ， 並 以 水 洗 滌 而 得 到 8 . 9 克 (8 9 %) 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (96)

化合物 A。

B. 2 - (4 - 溴 - 3 - 甲基苯基) 噁唑

化合物 A (1.2 克, 5.6 mmol) 與在 2.5 克聚磷酸中之伸乙烯基碳酸塩 (6.5 克, 75.5 mmol) 之混合物, 在 170 °C 加熱 3 小時。然後, 於 700 mL 水中加入此剩餘物並以 3 × 250 mL 之乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以水洗滌, 乾燥並蒸發之。剩餘物在使用二氯甲烷之 200 克矽凝膠上進行層析而提供白色固體之化合物 B 6.7 克 (50%)。

C. 2 - [4 - 溴 - 3 - (溴甲基) - 苯基] - 噁唑

化合物 B (6.5 克, 27.3 mmol), N - 溴琥珀醯亞胺 (9.72 克, 54.6 mmol) 與在 250 mL 四氯化碳之過氧化二苯甲醯 (250 mg) 之混合物, 回流 8 小時, 一方面以太陽燈照射溶液。然後冷卻並過濾此混合物。濃縮濾出物而提供淡黃色固體 10 克, 該固體不需任何更進一步之純化而用於下一步驟。

D. 2 - 溴 - 5 - (2 - 噁唑基) 苯甲醛

在氫之下, 於 15 mL 無水二甲基亞碲中之 7 克未經加工之化合物 C 之溶液中, 加入 5.5 克無水三甲基胺 N - 氧化物 (製備方式描述於 Soderquist et al., Tet. Letters., 27, 3961 (1986)), 且此混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (97)

於 55 °C 攪拌 6 小時。然後，冷卻此混合物，加入 150 mL 之 / 水且以 3 × 100 mL 之乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以 100 mL 之塩水洗滌，乾燥並蒸發。剩餘物在使用己烷 / 乙基醋酸塩 8 : 1 之 300 mL 矽凝膠上進行層析而提供白色固體之化合物 D (46 % 二步驟) 2.2 克。

E. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - 甲醯基 - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在氫之下，於 40 mL 甲苯之 2.3 克 (6 mmol) 從例 1 化合物 B 與 0.3 克 (0.26 mmol) 之四 (三苯基磷) 鈰 (O) 之溶液中，加入 20 mL 之 2 M 水性碳酸鈉，接著加入於 20 mL 50 % 乙醇中之 1.0 克 (6.28 mmol) 化合物 D。混合物回流 2 小時，以 100 mL 水稀釋並以 3 × 50 mL 之乙基醋酸塩萃取。結合之有機萃取物以 100 mL 之塩水洗滌，乾燥並蒸發之。剩餘物在使用己烷 / 乙基醋酸塩 1 : 1 之 200 mL 矽凝膠上進行層析而提供 1.69 克 (55 %) 無色樹膠之化合物 E。

F. N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - 甲醯基 - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (98)

在 30 mL 95% 乙醇中之 1.68 克 (3.28 mmol) 之化合物 E 之溶液中，加入 30 mL 之 6 N 水性氫氯酸並回流 1 小時。然後濃縮此混合物並以 250 mL 之水稀釋，以 3 × 150 mL 之乙基醋酸塩萃取。然後，結合之有機萃取物以水洗滌，乾燥並蒸發而提供 1.46 克 (90%) 無色樹膠化合物 F。

G. 2' - (胺基乙基) - N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 25 mL 甲醇中之 0.28 克 (0.66 mmol) 之化合物 F 之溶液中，加入 5 克之醋酸銨與 1 克之 3 Å 分子篩，並在室溫攪拌 1 小時。加入三乙醯氧基氫化硼 (0.42 克，1.98 mmol)，此混合物再攪拌另一 45 分鐘。過濾溶液，濃縮至 10 mL，以 25 mL 之水稀釋並以 3 × 25 mL 之乙基醋酸塩萃取。然後，結合之有機萃取物以水洗滌，乾燥並蒸發。剩餘物在使用於二氯甲烷中 5% 甲醇之 15 克矽膠上進行層析而提供 0.1 克 (36%) 之白色固體化合物 G。

H. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - [(甲醯基胺基) 甲基] - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 0 °C，於 10 mL 之二氯甲烷中之 0.06 克 (

五、發明說明 (99)

0.14 mmol) 之化合物之溶液中，加入 0.02 克之乙酸甲酰酐與 0.02 克三乙基胺。此混合物緩慢升至室溫並攪拌 1 小時。混合物以 10 mL 之二氯甲烷稀釋，以 20 mL 之 0.1 N 水性氫氨酸洗滌，然後以 20 mL 之水洗滌。乾燥並蒸發有機層。剩餘物藉由反相製備 HPLC 在使用 56% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 44% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化。收集適當部份，以水性碳酸氫鈉中和至 pH 為 7 並濃縮至 10 mL。然後溶液使用稀釋之氫氨酸酸化至 pH 為 4，過濾並乾燥此白色固體而提供 0.013 克 (21%) 之標題化合物。

熔點：105 - 109 °C。

¹H NMR (CDCl₃) : δ

1.87 (s, 3H), 2.12 (s, 3H),
3.89 (ABq, J = 4.1, 15.8 Hz, 1H)
, 4.50 (ABq, J = 7.6, 15.8 Hz, 1H)
) , 6.63 (br s, 1H),
7.03 - 7.93 (m, 10H),
8.14 (s, 1H)。

¹³C NMR (CDCl₃) : δ

6.83, 10.90, 39.80, 108.68,
124.26, 124.95, 127.29,
128.18, 128.79, 129.77,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

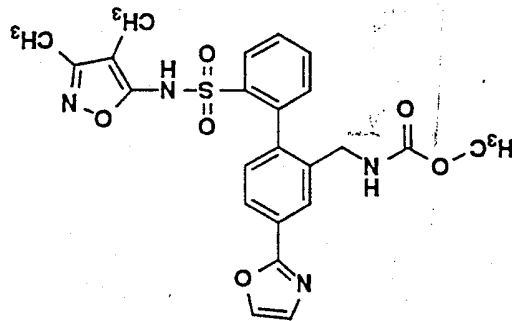
訂

五、發明說明 (100)

1 3 0 . 2 6 , 1 3 0 . 2 6 , 1 3 0 . 5 2 ,
1 3 2 . 1 9 , 1 3 3 . 5 8 , 1 3 7 . 4 4 ,
1 3 7 . 6 1 , 1 3 8 . 4 2 , 1 3 8 . 8 8 ,
1 3 9 . 5 8 , 1 5 4 . 3 7 , 1 6 1 . 5 3 ,
1 6 2 . 2 5 。

例 2 2

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - [(
甲 氧 基 羰 基) 胺 基] 甲 基] - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1
, 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺



A . N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' -
[[(甲 氧 基 羰 基) 胺 基] 甲 基] - 4 ' - (2 - 噁 唑 基
) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

在 3 . 5 m L 四 氫 呋 喃 中 之 從 例 2 1 化 合 物 G (7 5
m g , 0 . 1 8 m m o l) 中 , 加 入 三 乙 基 胺 (3 5 m g
, 0 . 3 5 m m o l) , 接 著 加 入 甲 基 氯 甲 酸 塩 (1 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

mg, 0.18 mmol)。反應於室溫攪拌1小時。另外加入三乙基胺 (18 mg, 0.18 mmol) 與甲基氯甲酸鹽 (17 mg, 0.18 mmol)，此反應於40°C另外再攪拌1.5小時。濃縮反應混合物，剩餘物藉由製備 HPLC 在使用 42% 溶劑 A (10% 甲醇, 90% 水, 0.1% 三氟乙酸) 與 58% 溶劑 B (90% 甲醇, 10% 水, 0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化而提供白色固體之標題化合物 (30 mg, 35%)。

熔點：110 - 120°C (無結晶質的)

對 $C_{23}H_{22}N_4O_6S \cdot 0.41H_2O$ 分析之實際值：

實際值：C, 56.39; H, 4.69;

N, 11.44; S, 6.54;

理論值：C, 56.11; H, 4.48;

N, 11.19; S, 6.49。

例 23

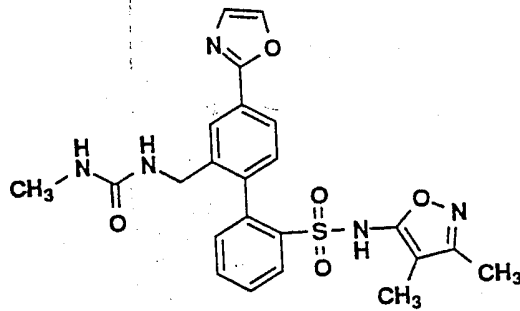
N - [[2 - [[3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] - 硫鹽] - 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - N - 甲基尿素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (102)



A. N - [[2 ' - [[3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基] 胺基] - 硫磺] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - N ' - 甲基尿素

在 7 . 1 m L 四氫呋喃中之從例 2 1 化合物 G (7 . 5 m g , 0 . 1 8 m m o l) 中，加入甲基異氰酸酯 (7 . 1 m g , 1 . 2 4 m m o l) 。反應於室溫攪拌過夜並濃縮之。剩餘物藉由製備 H P L C 在使用 4 6 % 溶劑 A (1 0 % 甲醇，9 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 與 5 4 % 溶劑 B (9 0 % 甲醇，1 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 之 3 0 × 5 0 0 m m O D S S 1 0 塔上進行純化而提供白色固之標題化合物 (3 8 m g , 4 5 %) 。

熔點 > 1 5 0 ° C 。

對於 $C_{23}H_{23}N_5O_5S \cdot 0.45H_2O$

0 . 2 C H ₂ C l ₂) 分析之實際值：

實際值：C，5 5 . 0 0；H，4 . 8 3；

N，1 3 . 8 2；S，6 . 3 3；

理論值：C，5 4 . 5 7；H，4 . 5 8；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

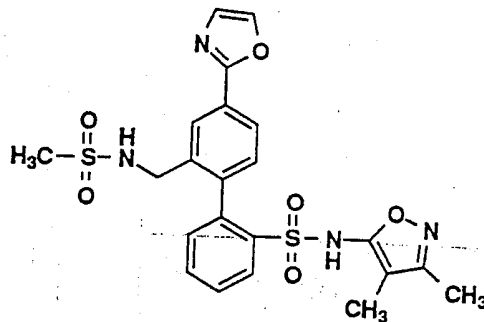
裝

五、發明說明 (103)

N, 13.61; S, 5.95。

例 2 4

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - [[(甲基硫酸) 胺基] 甲基] - 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺



A. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - [[(甲基硫酸) 胺基] 甲基] - 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 7.1 mL 四氫呋喃中之從例 2 1 化合物 G (75 mg, 0.18 mmol) 與三乙基胺 (54 mg, 0.53 mmol) 中，加入甲烷磺醯氯化物 (57 mg, 0.5 mmol)。反應於 45 °C 攪拌 2 小時。濃縮反應混合物並以碳酸氫鈉溶液調整溶液之 pH 為 8。然後，使用冰醋酸酸化至 pH 為 5。混合物以二氯甲烷萃取。濃縮有機液，而剩餘物藉由製備 HPLC 在使用 47% 溶劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (104)

A (10 % 甲醇， 90 % 水， 0.1 % 三氟乙酸) 與 53 % 溶劑 B (90 % 甲醇， 10 % 水， 0.1 % 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純行而提供白色固體之標題化合物 (27 mg， 30 %)。

熔點： 110 - 120 °C (無結晶質的)

對 $C_{22}H_{22}N_4O_6S_2 \cdot 0.14 CH_3COOH$ 之分析之實際值：

實際值： C， 52.37； H， 4.45；

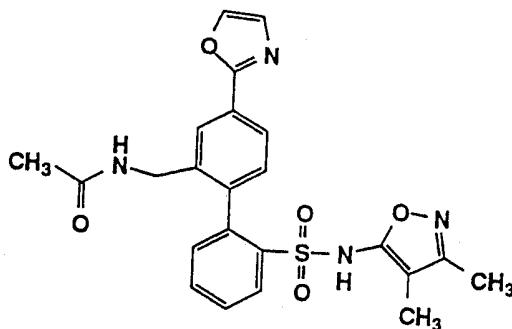
N， 10.96； S， 12.56；

理論值： C， 52.43； H， 4.37；

N， 10.76； S， 12.11。

例 25

N - { [2 - { [3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] - 硫醯 } - 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 基 } 甲基 } 乙醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (108)

A. N - [[2 - [[3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基] 胺基] - 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] 乙醯胺

在 0 °C，於 10 mL 之二氯甲烷中之 0.075 克 (0.177 mmol) 之從例 21 化合物 G 之溶液中，加入 0.019 克 (0.19 mmol) 之乙酸酐與 0.019 克之三乙基胺。然後混合物緩慢溫至室溫並攪拌 1 小時。混合物以 10 mL 之二氯甲烷稀釋並以 20 mL 之 0.1 N 水性氫氯酸洗滌，然後以 20 mL 水洗滌。乾燥並蒸發有機層。剩餘物藉由反相製備 HPLC 在使用 58% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 42% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化。收集適當之部份並以水性碳酸氫鈉中和至 pH 為 7 並濃縮至 10 mL。溶液使用稀釋氫氯酸酸化至 pH 4，過濾並乾燥白色固體而提供 0.041 克 (50%) 之標題化合物。

熔點：105 - 107 °C

對 C₂₃H₂₂N₄O₅S · 0.42 H₂O 分析之實際值：

實際值：C，58.27；H，4.86；

N，11.82；S，6.76；

理論值：C，58.38；H，4.71；

N，11.71；S，6.93。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

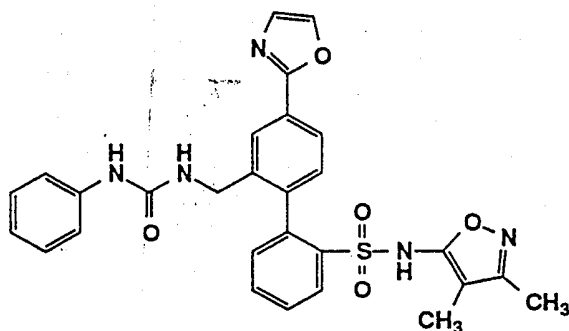
訂

象

五、發明說明 (106)

例 2 6

N - [[2 ' - [[3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺
基] - 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基
] - 2 - 基] 甲 基] N ' - 苯 基 尿 素



A . N - [[2 ' - [[3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基
) 胺 基] - 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二
苯 基] - 2 - 基] 甲 基] N ' - 苯 基 尿 素

在 3 m L 四 氫 呋 喃 中 之 從 例 2 1 化 合 物 G (2 5 m g , 0 . 0 5 9 m m o l) 中 , 加 入 苯 基 異 氰 酸 酯 (5 6 m g , 0 . 4 7 m m o l) 。 反 應 於 室 溫 攪 拌 過 夜 並 濃 縮 之 。 剩 餘 物 藉 由 製 備 H P L C 在 使 用 3 3 % 溶 劑 A (1 0 % 甲 醇 , 9 0 % 水 , 0 . 1 % 三 氟 乙 酸) 與 6 7 % 溶 劑 B (9 0 % 甲 醇 , 1 0 % 水 , 0 . 1 % 三 氟 乙 酸) 之 3 0 × 5 0 0 m m O D S S 1 0 塔 上 進 行 純 化 而 提 供 白 色 固 體 之 標 題 化 合 物 (1 8 m g , 5 6 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (107)

 ^1H NMR (CDCl₃) : δ

1.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H),

3.99 - 4.38 (m, 2H),

6.06 (s, br, 1H),

6.91 - 8.03 (m, 15H)。

 ^{13}C NMR (CDCl₃) : δ

7.60, 11.81, 42.65, 109.39,

119.92, 123.29, 124.13,

127.10, 128.26, 129.61,

130.68, 130.79, 132.96,

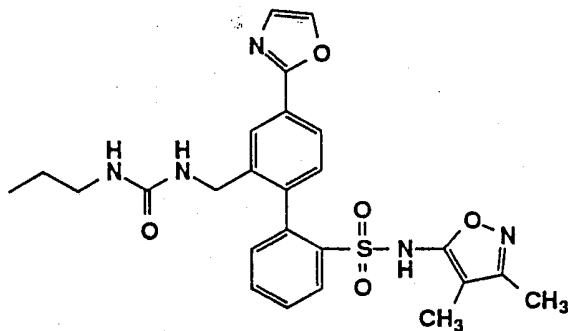
134.80, 137.72, 139.56,

140.00, 140.43, 155.63,

156.58。

例 27

N - [[2 - [[3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺
基 - 硫 鹽] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 - 二 苯 基]
- 2 - 基] 甲 基] N - 丙 基 尿 素



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (108)

A. N - [[2 - [[3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基 - 硫鹽] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] N ' - 丙基尿素

在 3 m L 四氫呋喃中之從例 2 1 化合物 G (2 0 m g , 0 . 0 4 7 m m o l) 中，加入丙基異氰酸酯 (3 6 m g , 0 . 4 2 4 m m o l) 。反應混合物於室溫攪拌過夜並濃縮之。剩餘物在使用 1 0 0 : 4 . 5 二氯甲烷 / 甲醇之矽凝膠上進行層析而提供淡黃色固體之標題化合物 (1 6 m g , 6 7 %) 。

^1H NMR (CDCl₃) : δ

0 . 8 9 (t , J = 7 H z , 3 H) ,

1 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 7 0 (s , 3 H) ,

2 . 1 0 (s , 3 H) ,

3 . 0 6 (t , J = 7 H z , 2 H , 4 . 0 8 (s , 2 H) , 7 . 1 0 - 8 . 1 2 (m , 9 H) 。

^{13}C NMR (CDOD) : δ

6 . 5 7 , 1 0 . 5 8 , 1 1 . 6 2 , 2 4 . 3 7 ,

4 2 . 9 1 , 1 2 4 . 8 3 , 1 2 5 . 0 6 ,

1 2 7 . 9 7 , 1 2 9 . 1 0 , 1 2 9 . 6 2 ,

1 3 0 . 3 4 , 1 3 1 . 6 7 , 1 3 3 . 1 1 ,

1 3 3 . 7 4 , 1 3 9 . 8 3 , 1 4 0 . 4 4 ,

1 4 0 . 8 7 , 1 4 1 . 2 4 , 1 4 1 . 9 6 ,

1 6 0 . 9 1 , 1 6 2 . 9 9 , 1 6 3 . 4 2 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

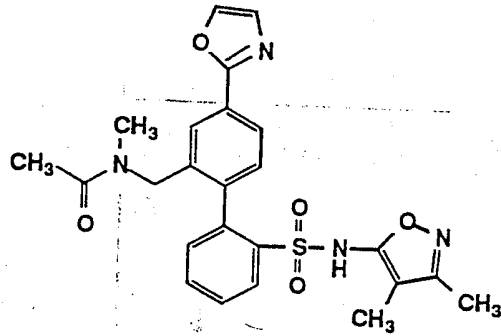
裝

訂

五、發明說明 (109)

例 2 8

N - [[2 ' - [[3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺
基 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] -
2 - 基] 甲 基] N - 甲 基 乙 醯 胺



A . N - [[2 ' - [[3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基
] 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑) [1 , 1 ' - 二 苯 基
] - 2 - 基] 甲 基] N - 甲 基 乙 醯 胺

在 1 5 m L 之 二 氯 甲 烷 中 之 0 . 1 5 克 (0 . 3 5
m m o l) 之 從 例 2 1 化 合 物 F 之 溶 液 中 , 加 入 甲 基 胺 (
3 3 % 溶 液 在 無 水 乙 醇 中 , 0 . 1 3 m L , 1 . 0 6
m m o l) , 冰 醋 酸 (0 . 1 2 克 , 2 m m o l) 與 1 克
之 3 Å 分 子 篩 。 混 合 物 於 室 溫 攪 拌 1 小 時 。 加 入 三 醋 酸 氫
化 硼 (0 . 2 2 克 , 1 . 0 6 m m o l) , 且 此 混 合 物 攪
拌 過 夜 。 過 濾 溶 液 , 以 水 洗 滌 , 乾 燥 並 蒸 發 之 。 因 此 所 獲
得 之 剩 餘 物 溶 解 於 1 0 m L 之 二 氯 甲 烷 中 , 加 入
0 . 0 7 2 克 (0 . 0 7 0 m m o l) 之 乙 酸 酐 與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

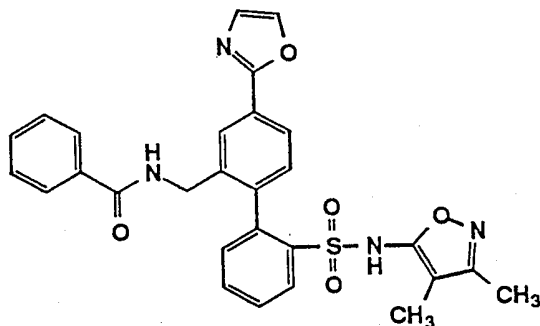
五、發明說明 (110)

0.071 克 (0.70 mmol) 之三乙基胺。混合物於室溫攪拌 16 小時並蒸發之。剩餘物藉反相製備 HPLC 在使用 58% 溶劑 B (90% 甲醇, 10% 水, 0.1% 三氟乙酸) 與 42% 溶劑 A (10% 甲醇, 90% 水, 0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化。收集適當之部份, 以水性碳酸氫鈉中和至 pH 7 並濃縮至 10 mL。溶液使用冰醋酸酸化至 pH 為 4, 過濾並乾燥白色固體而提供 0.069 克 (41%) 淡黃色固體之標題化合物。

熔點: 105 - 115 °C

例 29

N - [[2 - [[3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] 甲基苯醯胺



A. N - [[2 - [[3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (111)

基 - 硫鹽 - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基]
- 2 - 基] 甲基] 苯醯胺

在 3 . 3 m L 二氯甲烷中之從例 2 1 化合物 G (7 0 m g , 0 . 1 7 m m o l) 與 苯 甲 醯 氯 (2 3 m g , 0 . 1 7 m m o l) 中 , 加入 三 乙 基 胺 (3 7 m g , 0 . 3 6 m m o l) 。 反應 於 室 溫 攪 拌 1 . 5 小 時 並 濃 縮 之 。 剩 餘 物 藉 製 備 H P L C 在 使 用 3 3 % 溶 劑 A (1 0 % 甲 醇 , 9 0 % 水 , 0 . 1 % 三 氟 乙 酸) 與 6 7 % 溶 劑 B (9 0 % 甲 醇 , 1 0 % 水 , 0 . 1 % 三 氟 乙 酸) 之 3 0 × 5 0 0 m m O D S S 1 0 塔 上 進 行 純 化 而 提 供 白 色 固 體 之 標 題 化 合 物 (3 0 m g , 3 4 %) 。

熔 點 : 1 2 8 - 1 3 5 ° C (無 結 晶 質 的)

¹H N M R (C D C l ₃) : δ

1 . 9 1 (s , 3 H) ,

2 . 1 8 (s , 3 H) ,

4 . 1 6 - 4 . 7 6 (m , 2 H) ,

7 . 1 3 - 8 . 1 3 (m , 1 4 H) 。

例 3 0

N - [[2 ' - [[3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺
基 - 硫鹽] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基]
- 2 - 基] 甲 基] - 2 , 2 - 二 甲 基 丙 醯 胺

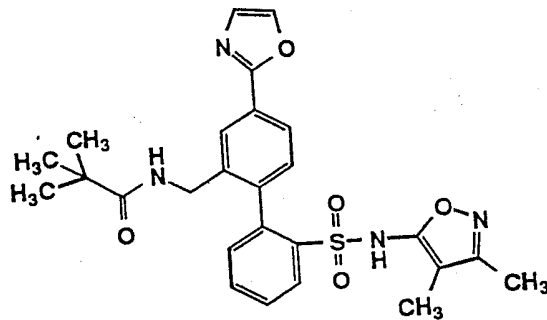
(請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (112)



A. N - [[2 - [[3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基] 胺基 - 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - 2 - 二甲基丙醯胺

在 4 . 9 m L 二氯甲烷中之從例 2 1 化合物 G (1 0 5 m g , 0 . 2 5 m m o l) 與三甲基乙基氯化物 (3 0 m g , 0 . 2 5 m m o l) 中，加入三乙基胺 (5 5 m g , 0 . 5 4 m m o l) 。反應於室溫攪拌過夜並濃縮之。剩餘物藉由製備 H P L C 在使用 3 3 % 溶劑 A (1 0 % 甲醇，9 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 與 6 7 % 溶劑 B (9 0 % 甲醇，1 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 之 3 . 0 × 5 0 0 m m O D S S 1 0 塔上進行純化而提供白色固體之標題化合物 (5 2 m g , 3 4 %) 。

熔點 1 2 2 - , 1 2 8 ° C 。

¹H N M R (C D C l ₃) : δ

1 . 1 8 (s , 9 H) , 1 . 9 3 (s , 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

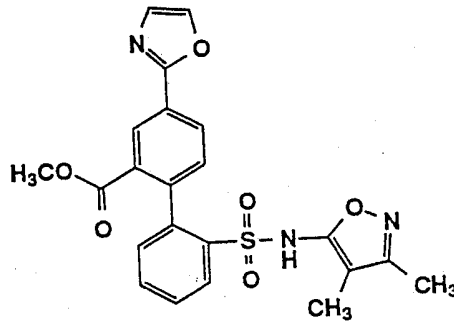
錄

五、發明說明 (113)

2 . 1 8 (s , 3 H) , 3 . 7 9 6 - 4 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 2 4 - 8 . 0 5 (m , 9 H) 。

例 3 1

2 - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 羧 酸 甲 基 酯



A . 2 - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 羧 酸

在 0 ° C , 於 5 2 m L T H F 中 之 從 例 2 1 化 合 物 F (2 . 2 0 克 , 5 . 2 0 m m o l) 與 胺 基 磺 酸 (1 . 0 1 克 , 1 0 . 3 9 m m o l) 中 , 加 入 於 5 2 m L 水 中 之 經 冰 冷 卻 亞 氯 酸 鈉 溶 液 (9 4 0 m g , 1 0 . 3 9 m m o l) 。 混 合 物 於 0 ° C 攪 拌 2 小 時 , 然 後 以 1 5 0 m L 二 氯 甲 烷 稀 釋 。 分 離 有 機 層 , 以 塩 水 洗 滌 , 經 乾 燥 並 濃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (114)

縮之。剩餘物藉由製 H P L C 在使用 4 3 % 溶劑 A (1 0 % 甲醇，9 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 與 5 7 % 溶劑 B (9 0 % 甲醇，1 0 % 水，0 . 1 R 三氟乙酸) 之 O D S S 1 0 塔上進行純化而提供白色固體之化合物 A (5 0 3 m g ， 2 2 %) 。

B . 2' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫鹽] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1' - 二苯基] - 2 - 羧酸甲基酯

在 0 ° C ， 於 5 . 9 m L T H F 之化合物 A (2 5 8 m g ， 0 . 5 9 m m o l) 中，加入 1 , 1' - 羰基二咪唑 (2 0 9 m g ， 1 . 2 9 m m o l) 。在室溫攪拌 1 小時後，加入 1 m L 甲醇且反應混合物於室溫攪拌過夜。加入另外之 3 m L 甲醇且混合物在 5 0 ° C 另外加熱 1 小時。在冷卻至室溫之後，加入 1 0 m L 0 . 5 N 水性 H C l 並攪拌 1 0 分鐘。加入 6 0 m L 乙基醋酸鹽並分離有機層，以鹽水洗滌，經乾燥並濃縮之。剩餘物藉由製備 H P L C 在使用 3 4 % 溶劑 A (1 0 % 甲醇，9 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 與 6 6 % 溶劑 B ((9 0 % 甲醇，1 0 % 水，0 . 1 % 三氟乙酸) 之 O D S S 1 0 塔上進行純化而提供白色固體之標題化合物 (9 8 m g ， 3 7 %) 。

熔點：1 0 6 - 1 1 2 ° C (無結晶質的) 。

R_f = 0 . 5 4 ， 矽凝膠，2 0 : 1 二氯甲烷 / 甲醇。

¹H N M R (C D C l ₃) : δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (115)

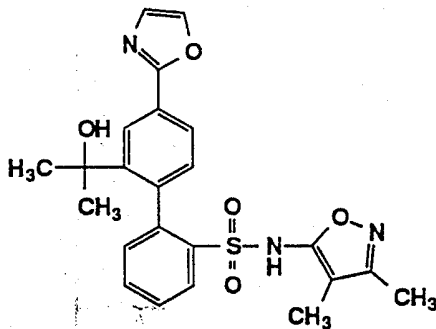
1 . 8 4 (s , 3 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H) ,

3 . 7 3 (s , 3 H) ,

7 . 2 7 - 8 . 6 2 (m , 1 0 H) 。

例 3 2

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - (1
- 羥 基 - 1 - 甲 基 乙 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 ,
1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺



A . N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' -
(1 - 羥 基 - 1 - 甲 基 乙 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [
1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

在 0 ° C , 於 1 . 9 m L T H F 中 之 例 3 1 標 題 化 合 物 (8 7 m g , 0 . 1 9 m m o l) 中 , 加 入 甲 基 鎂 溴 化 物 (1 . 4 m 於 甲 苯 / T H F 7 5 : 2 5 , 0 . 4 3 m L , 0 . 6 0 m m o l) 。 反 應 於 0 ° C 攪 拌 1 0 分 鐘 並 於 室 溫 攪 拌 3 小 時 。 加 入 額 外 之 甲 基 鎂 溴 化 物 (1 . 4 M

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (116)

於甲苯 / T H F 7 5 : 2 5 , 0 . 0 6 9 m L ,
 0 . 0 9 6 m m o l) , 並攪拌另外之 1 0 分鐘。反應以
 冰水及乙酸 (4 5 m g , 0 . 7 7 m m o l) 驟冷, 並攪
 拌 1 0 分鐘。混合物以乙基醋酸塩萃取, 有機萃取物以塩
 水洗滌, 經乾燥並濃縮之。剩餘物藉由製備 H P L C 在使
 用 3 7 % 溶劑 A (1 0 % 甲醇, 9 0 % 水, 0 . 1 % 三氟
 乙酸) 與 6 3 % 溶劑 B (9 0 % 甲醇, 1 0 % 水, 0 . 1
 % 三氟乙酸) 之 O D S S 1 0 塔上進行純化而提供白色
 固體之標題化合物 (4 0 m g , 4 6 %) 。

熔點 : 1 1 2 - 1 1 8 ° C (無結晶質的) 。

$R_f = 0 . 2 7$, 矽凝膠, 2 0 : 1 = 二氯甲烷 / 甲醇。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta$

1 . 4 6 (s , 3 H) , 3) : δ

1 . 7 6 (s , 3 H) ,

1 . 9 1 (s , 3 H) ,

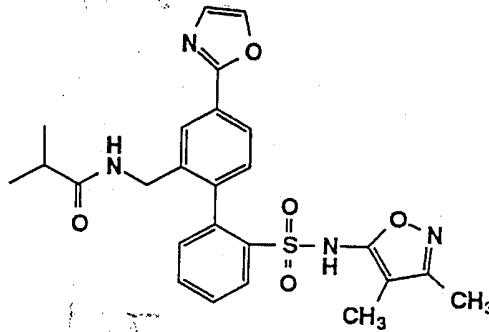
2 . 1 9 (s , 3 H) ,

7 . 1 1 - 8 . 0 8 (m , 1 0 H)

例 3 3

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基
) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) (1 , 1 ' - 二苯
基) - 2 - 基] 甲基] - 2 - 甲基丙醯胺

五、發明說明 (117)



A. N - [[2 - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑
- 基) 胺基] 磺醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 -
二苯基] - 2 - 基] 甲基] - 2 - 甲基丙醯胺

於 33 mL 二氯甲烷中之從例 21 化合物 G (70 mg , 0.17 mmol) 與異丁醯基氯化物 (18 mg , 0.17 mmol) 中，加入三乙基胺 (37 mg , 0.36 mmol) 。反應於室溫攪拌 2 小時並濃縮之。剩餘物藉由製備 HPLC 在使用 38% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 62% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化而提供白色固體之標題化合物 (36 mg , 44%) 。

熔點：112 - 120 °C (無結晶質的) 。

$R_f = 0.31$ ，矽凝膠，20 : 1 二氯甲烷 / 甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ

1.13 (m , 6 H) , 1.93 (s , 3 H) ,

2.19 (s , 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (118)

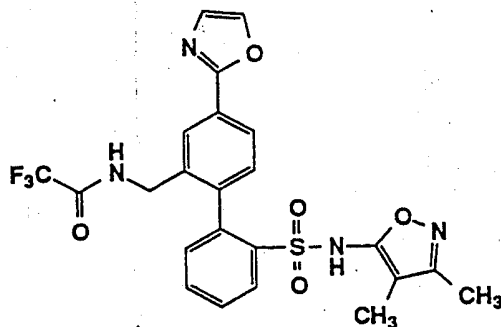
2 . 4 2 (m , 1 H) ,

4 . 0 4 - 4 . 4 3 (m , 2 H) ,

6 . 5 6 - 8 . 4 0 (m , 1 H) 。

例 3 4

N - [[2 - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 - 二 苯 基] 甲 基] - 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 醯 胺



A . N - [[2 - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 - 基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 - 二 苯 基] 甲 基] - 2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 醯 胺

於 1 . 9 m L 二 氯 甲 烷 中 之 從 例 2 1 化 合 物 G (4 0 m g , 0 . 0 9 4 m m o l) 中 , 加 入 三 乙 基 胺 (1 9 m g , 0 . 1 9 m m o l) , 接 著 加 入 三 氟 乙 酸 酐 (2 0 m g , 0 . 0 9 4 m m o l) 。 反 應 於 室 溫 攪 拌 2 小 時 並 濃 縮 。 剩 餘 物 藉 由 製 備 H P L C 在 使 用 3 7 % 溶 劑 A (1 0 % 甲 醇 , 9 0 % 水 , 0 . 1 % 三 氟 乙 酸) 與 6 3 % 溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (119)

劑 B (90 % 甲酸，10 % 水，0.1 % 三氟乙酸) 之
30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化而提供
白色固體之標題化合物 (20 mg，41 %)。

熔點：112 - 120 °C (無結晶質的)。R_f =

0.31，矽凝膠，20 : 1 二氯甲烷 / 甲醇。

¹H NMR (CDCl₃) : δ

1.94 (s，3 H)，

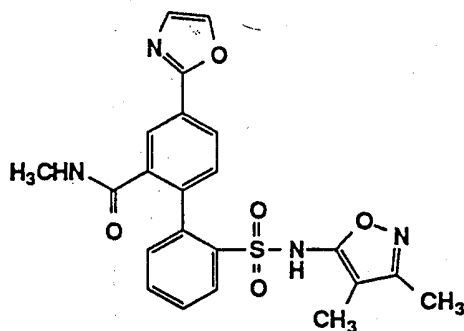
2.19 (s，3 H)，

4.03 - 4.56 (m，2 H)，

7.06 - 8.06 (m，10 H)。

例 35

N - (3，4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - [((甲基胺基) 羧基) - 4 - (2 - 噁唑基) [1，1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺



A. N - (3，4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 - [((甲基胺基) 羧基) - 4 - (2 - 噁唑基) [1，1

五、發明說明 (120)

1,1'-二苯基]-2-噻嗪胺

在 0 °C，於 2, 8 mL THF 中之從例 3 1 化合物 A (124 mg, 0.28 mmol) 中，加入 1,1'-噻嗪二咪唑 (101 mg, 0.62 mmol)。在室溫攪拌 2 小時之後，加入 1 mL 甲基胺 (40% 於水中)，反應且室溫攪半 3 小時。加入 10 mL 1N HCl 並攪拌 3 分鐘。混合物以 50 mL 乙基醋酸鹽萃取，而有機萃取物以水與鹽水洗滌，經乾燥並濃縮之。剩餘物溶解於 3 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液中並經過濾。濾出液以硫酸氫鈉酸化至 pH < 5，然後過濾而得到白色固體之標題產物 (80 mg, 63%)。

熔點：122 - 131 °C

R_f = 0.11, 矽凝膠, 20 : 1 二氯甲烷 / 甲醇。

¹H NMR (CDCl₃) : δ

1.89 (s, 3 H),

2.20 (s, 3 H),

3.73 (s, 3 H),

2.76 (d, J = 3.5 Hz, 3 H),

6.53 - 8.16 (m, 11 H)。

例 3 6

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噻唑基) - 2', 4'

雙 (2 - 噻嗪基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 噻嗪胺

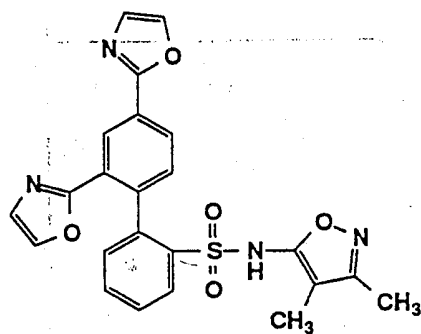
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (12)



A. 2 - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) [(2 - 甲 基 乙 氧 基) 甲 基] 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] 甲 基] - 2 - 羧 酸

在 0 °C，於 14.7 mL THF 中之從例 21 化合物 E (525 mg，1.03 mmol) 與胺基磺酸 (199 mg，2.05 mmol) 中，加入於 14.7 mL 水中之亞氯酸鈉 (186 mg，2.05 mmol) 經冰冷卻之溶液。混合物於 0 °C 攪拌 2 分鐘，然後以 100 mL 二氯甲烷稀釋。分離有機層，並以鹽水洗滌，經乾燥並濃縮而提供樹膠之化合物 A (不需更進一步，之純化而可使用)。

B. 2 - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) [(2 - 甲 氧 基 乙 氧 基) 甲 基] 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] 甲 基] - 2 - 羧 基 氯 化 物

在二氯甲烷中之化合物 A 與 0.026 mL DMF 中，加入乙二醯氯 (2 M 於二氯甲烷，1.3 mL，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (122)

2 . 6 m m o l) 。反應於室溫攪拌 1 小時並濃縮而得到化合物 B 。

C . N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - N - [(2 - 甲 氧 基 乙 氧 基) 甲 基] - 2 ' , 4 ' - 雙 (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

對於在 4 . 1 m L 環 礪 烷 中 之 化 合 物 B , 1 H - 1 , 2 , 3 - 三 唑 (7 1 m g , 1 . 0 3 m m o l) 與 碳 酸 鉀 (9 3 6 m g , 6 . 8 m m o l) 之 混 合 物 , 在 1 4 0 ° C 加 熱 3 小 時 。 混 合 物 以 1 0 0 m L 乙 基 醋 酸 塩 稀 釋 , 以 塩 水 與 水 洗 滌 , 經 乾 燥 並 濃 縮 之 。 剩 餘 物 在 使 用 5 0 : 7 0 : 0 . 1 己 烷 / 乙 基 醋 酸 塩 / 三 乙 基 胺 之 矽 凝 膠 上 進 行 層 析 而 提 供 化 合 物 C 。

D . N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' , 4 ' - 雙 (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺

在 1 0 m L (9 5 % 乙 醇 中 之 化 合 物 C 中 , 加 入 1 0 m L 6 N N H C l 。 混 合 物 回 流 1 小 時 並 濃 縮 之 。 剩 餘 物 以 碳 酸 氫 鈉 中 和 至 p H 為 ~ 5 且 以 乙 基 醋 酸 塩 萃 取 。 有 機 萃 取 物 以 塩 水 洗 滌 , 經 乾 燥 並 濃 縮 之 。 剩 餘 物 藉 由 製 備 H P L C 在 使 用 3 5 % 溶 劑 A (1 0 % 甲 醇 , 9 0 % 水 , 0 . 1 % 三 氟 乙 酸) 與 6 5 % 溶 劑 B (9 0 % 甲 醇 , 1 0 % 水 , 0 . 1 % 三 氟 乙 酸) 之 O D S S 1 0 塔 上 進 行 純

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (123)

化而提供白色固體之標題化合物 (56 mg , 12% 四步驟) 。

熔點 : 108 - 113 °C (無結晶質的) 。 $R_f =$

0.30 , 矽凝膠 , 20 : 1 二氯甲烷 / 甲醇 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ

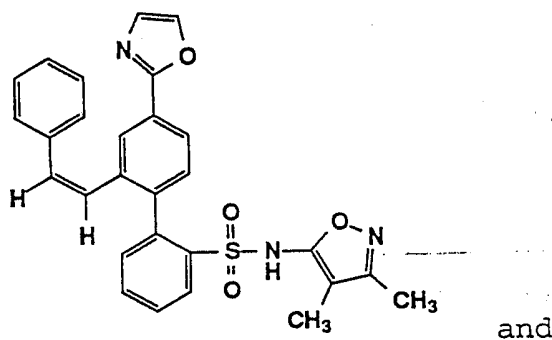
1.90 (s , 3 H) ,

2.19 (s , 3 H) ,

7.02 - 9.61 (m , 12 H) 。

例 37 與例 38

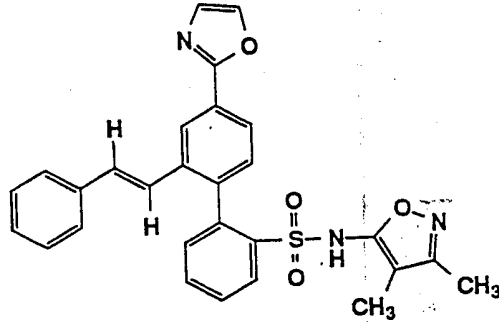
(Z) - N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (2 - 噁唑基) - 2 - (2 - 苯基 乙烯基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺



與

(E) N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 - (2 - 噁唑基) - 2 - (2 - 苯基 乙烯基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

五、發明說明 (124)

1'-二苯基]-2-噁唑啉

A. (Z)-N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-
N-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'--(2-噁唑基)
]-2'--(2-苯基乙烯基)[1,1'-二苯基]-
2-噁唑啉

與

A. (E)-N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-N-
-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-4'--(2-噁唑基)
]-2'--(2-苯基乙烯基)[1,1'-二苯基]-
2-噁唑啉

在 -78°C ，於 7.7 mL THF 中之苯甲基三苯基磷氯化物 (300 mg, 0.77 mmol) 中，加入正丁基鋰 (2 M 於戊烷中，0.39 mL, 0.78 mmol)。移除冰浴並在再次冷卻至 -78°C 之前，於室溫攪拌混合物 45 分鐘。在 -78°C 加入從例 21 之化合物 E (304 mg, 0.59 mmol)，然後反應於室溫攪拌 2.5 小時。加入 10 mL 水與 40 mL 乙基醋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

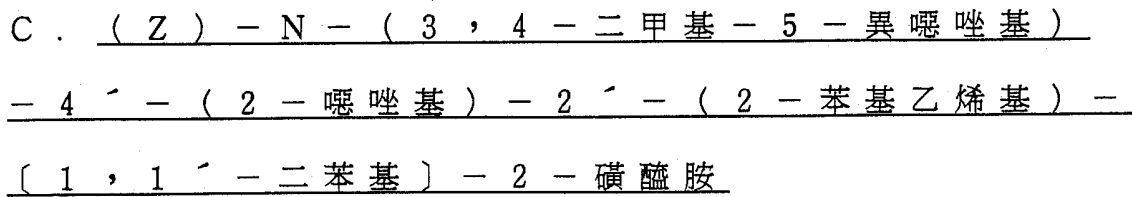
裝

訂

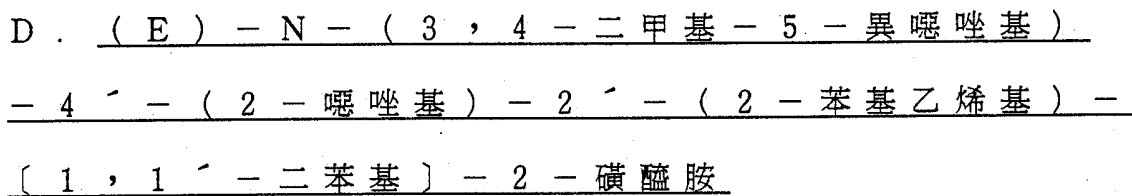
象

五、發明說明 (125)

酸塩。分離有機液，並以飽和水性氯化銨與塩水洗滌，經乾燥並濃縮之。剩餘物在使用 2 : 1 己烷 / 乙基醋酸塩之矽凝膠上進行層析而提供化合物 A 與 B 之混合物。



與



在 6 m L 95 % 乙醇中之化合物 A 之溶液中，加入 6 m L 之 6 N 水性氫氯酸並回流 1 小時。濃縮反應混合物並加入 80 m L 乙基醋酸塩。分離有機液並以塩水洗滌，經乾燥並濃縮之。剩餘物藉由製備 H P L C 在使用 22 % 溶劑 A (10 % 甲醇，90 % 水，0.1 % 三氟乙酸) 與 78 % 溶劑 B (90 % 甲醇，10 % 水，0.1 % 三氟乙酸) 之 O D S S 10 塔上進行純化而提供化合物 C，為白色固體之例 37 之標題化合物 (73 m g，二步驟 19 %)。

熔點：102 - 109 °C (無結晶質的)， $R_f =$

0.32 (矽凝膠，20 : 1 二氯甲烷 / 甲醇)。

H P L C 塔以相同溶劑做更進一步之洗滌而提供一種混合物，其為在使用 100 : 2 二氯甲烷 / 甲醇之矽凝膠

五、發明說明 (126)

上進行層析而得到化合物 D，為淡黃色固體之例 38 之標題化合物 (27 mg，二步驟 7%)。

熔點：109 - 116 °C (無結晶質的)， $R_f =$

0.32 (矽凝膠，20 : 1 二氯甲烷 / 甲醇)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (例 37 之標題化合物) : δ

1.86 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H),

6.38 - 6.51 (m, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 2 H),

6.60 - 7.98 (m, 15 H)。

例 38 之標題化合物之 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) :

δ 1.74 (s, 3 H),

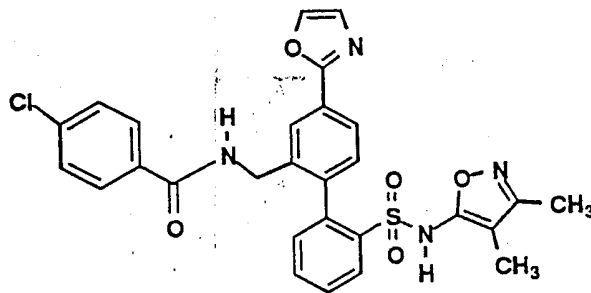
2.01 (s, 3 H),

6.72 - 7.10 (m, $J = 16.4 \text{ Hz}$, 2 H),

7.17 - 7.98 (m, 15 H)。

例 39

4 - 氯 - N - [[2 - [[(3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫鹽] - 4 - (2 - 噁唑基) [1, 1 - 二苯基] 甲基] 苯基乙醯胺



五、發明說明 (127)

A. 4 - 氯 - N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] 甲基] 苯基乙醯胺

對於在 15 mL 之二氯甲烷中之從例 21 化合物 G (0.20 克, 0.47 mmol) 之溶液, 加入 0.082 克 (0.47 mmol) 之 4 - 氯苯甲酸氯與 0.104 克 (1.03 mmol) 之三乙基胺。然後, 混合物於室溫攪拌 16 小時並蒸發之。剩餘物藉由反相製備

HPLC 在使用 79% 溶劑 B (90% 甲醇, 10% 水, 0.1% 三氟乙酸) 與 21% 溶劑 A (10% 甲醇, 90% 水, 0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化。收集適當之部份, 並以水性碳酸氫鈉中和至 pH 為 7 且濃縮至 10 mL。溶液使用冰醋酸酸化至 pH 為 4, 而過濾白色固體, 經乾燥而提供白色固體之標題化合物 0.033 克 (12.5%)。熔點: 130 - 134 °C。

例 40

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] 甲基] - N , 2 , 2 - 三甲基丙醯胺

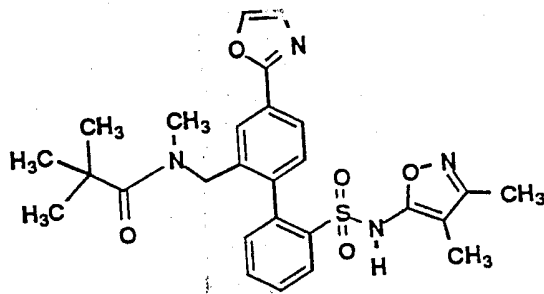
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (128)



A . N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 二 苯 基] - 2 - 基] 甲 基] - N , 2 , 2 - 三 甲 基 丙 醯 胺

對於在 10 mL 之二氯甲烷中之從例 28 製備化合物 A 所形成之中間物 0.25 克 (0.59 mmol) 之溶液，加入 0.078 克 (0.65 mmol) 之特戊醯氯與 0.131 克 (1.30 mmol) 之三乙基胺。然後在室溫攪拌此混合物 16 小時並蒸發之。剩餘物藉由反相製備 HPLC 在使用 25% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 75% 溶劑 B (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化。收集適當之部份並以水性碳酸氫鈉中和至 pH 為 7 且濃縮至 10 mL。溶液使用水性碳酸氫鈉酸化至 pH 為 4，過濾白色固體並經乾燥而提供白色固體 0.036 克 (12%) 之標題化合物。

熔點 125 - 130 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

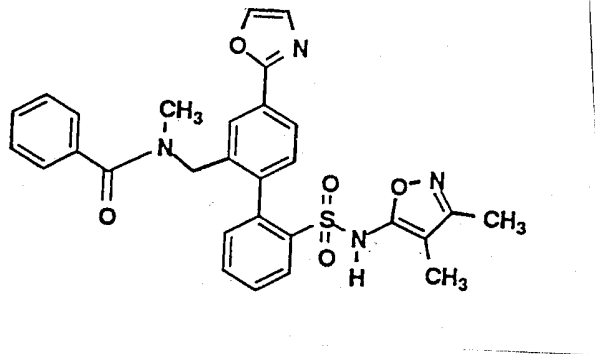
訂

象

五、發明說明 (129)

例 4 1

N - [[2 - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - N - 甲基苯醯胺



A . N - [[2 - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - N - 甲基苯醯胺

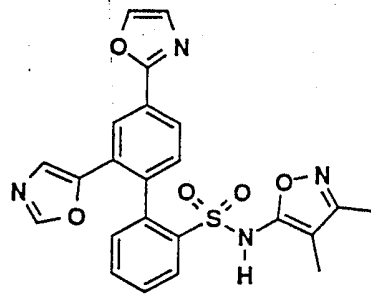
對於在 10 mL 之二氯甲烷中之從例 2.8 製備化合物 A 所形成之中間物 0.25 克 (0.59 mL) 之溶液，加入 0.10 克 (0.71 mmol) 之苯甲醯氯與 0.13 克 (1.3 mmol) 之三乙基胺。然後，混合物在室溫攪拌 16 小時並蒸發之。剩餘物藉由反相製備 HPLC 在使用 68% 溶劑 B (90% 甲醇，10% 水，0.1% 三氟乙酸) 與 32% 溶劑 A (10% 甲醇，90% 水，0.1% 三氟乙酸) 之 30 × 500 mm ODS S10 塔上進行純化。收集適當部份並以水性碳酸氫鈉中

五、發明說明 (130)

和至 pH 爲 7 且濃縮至 10 mL。溶液使用水性碳酸氫鈉酸化至 pH 爲 4，過濾白色固體並經乾燥而提供 0.075 克 (23%) 之白色固體標題化合物。熔點 132 - 140 °C。

例 4 2

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - 噁唑基 - 5 - 基 - 4' - 噁唑 - 2 - 基 - [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺



A. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - N - [(2 - 甲氧基乙氧基) 甲基] - 2' - 噁唑基 - 5 - 基 - 4' - 噁唑 - 2 - 基 - [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺

在 4 mL 之甲醇中之從例 2 1 化合物 F (300 mg, 0.57 mmol), 甲苯磺醯甲基異氰化物 (112 mg, 0.57 mmol) 與碳酸鉀 (95 mg, 0.69 mmol) 之溶液回流 2 小時。在冷卻至室溫之後，反應混合物在 Celite® 上前吸收，而所得之粉末裝在 2.5 × 20 cm 矽凝膠塔上。洗滌是以逐步增加 200

五、發明說明 (13)

m L 之乙基醋酸塩：己烷，50 : 50，對乙基醋酸塩在 10% 間隔下進行之。濃縮純部份而提供 96 mg (30%) 之淡黃色油化合物 A。

B. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - 噁唑基 - 5 - 基 - 4' - 噁唑基 - 2 - 基 - [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺鹽胺

化合物 A (90 mg, 0.16 mmol) 與 6 N HCl (1.6 mL), 乙醇 (1.6 mL) 之混合物回流 2.5 小時。在冷卻至室溫之後，於真空中移除溶劑且剩餘物分配於乙基醋酸塩 (75 mL) 與飽和氯化銨溶液 (50 mL) 之間。有機層以水 (50 mL) 及塩水 (50 mL) 洗滌。乾燥 (MgSO₄) 並濃縮而提供粉紅色固體。試圖溶解此固體於飽和 NaHCO₃ 溶液，但不成功，過濾所得之懸浮液並完全以水洗滌。在高真空之下乾燥而提供淡粉紅色固體之標題化合物 30 mg (41%)。

熔點：212 - 218 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) : δ

1.56 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H),

5.82 (s, 1 H),

7.21 (d, J = 8 Hz, 1 H),

7.36 (m, 1 H), 7.47 (s, 1 H),

7.79 (m, 2 H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (132)

7 . 9 2 (d , J = 8 H z , 1 H) ,

8 . 1 3 (m . 1 H) , 8 . 3 2 (s , 2 H) ,

8 . 3 4 (s , 1 H) 。

本發明所預期之其他化合物包含下列化合物：

1 . N - [[2 ' - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - N - 甲基苯醯胺；

2 . N - [[2 ' - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - 2 , 2 - 二甲基 - N - (1 - 甲基乙基) 丙醯胺；

3 . N - 環丙基 - N - [[2 ' - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - 2 , 2 - 二甲基丙醯胺；

4 . N - [[2 ' - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 基] 甲基] - 2 , 2 - 二甲基 - N - (2 , 2 - 三氟乙基) 丙醯胺；

5 . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - [2 - (1 - 甲基乙基) - 5 - 噁唑基] - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺；

6 . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - (4 - 噁唑基) - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (133)

二苯基 } - 2 - 磺醯胺 ;

7 . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' -
- [2 - (1 - 甲基乙基) - 4 - 噁唑基] - 4 ' - (2 -
- 噁唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

8 . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' -
- (2 - 噁唑基) - 2 ' - (2 - 噁唑基甲基) [1 ,
1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

9 . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' -
- (2 - 噁唑基) - 2 ' - [[5 - (1 - 甲基乙基) -
2 - 噁唑基] 甲基] [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

10 . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) -
4 ' - (2 - 噁唑基) - 2 ' - [[4 - (1 - 甲基乙基)
- 2 - 噁唑基] 甲基] [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺
醯胺 ;

11 . (E) - N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑
基) - 2 ' - (4 - 甲基 - 2 - 戊基) - 4 ' - (2 - 噁
唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

12 . (Z) - N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑
基) - 2 ' - (4 - 甲基 - 2 - 戊基) - 4 ' - (2 - 噁
唑基) [1 , 1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

13 . N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) -
2 ' - (4 - 甲基乙基) - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 ,
1 ' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (134)

14. 反式 - N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - [(2 - (1 - 甲基乙基) 環丙基) 甲基] - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

15. 順式 - N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - [(2 - (1 - 甲基乙基) 環丙基) 甲基] - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

16. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' : 2', 1'' - 二苯基苯] - 2 - 磺醯胺 ;

17. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 3'' - (1 - 甲基乙基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' : 2', 1'' - 二苯基苯] - 2 - 磺醯胺 ;

18. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4'' - (1 - 甲基乙基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' : 2', 1'' - 二苯基苯] - 2 - 磺醯胺 ;

19. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - [(2 - 甲基丙氧基) 甲基] - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

20. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - [2 - (1 - 甲基乙氧基) 乙基] - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 二苯基] - 2 - 磺醯胺 ; 與

21. N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

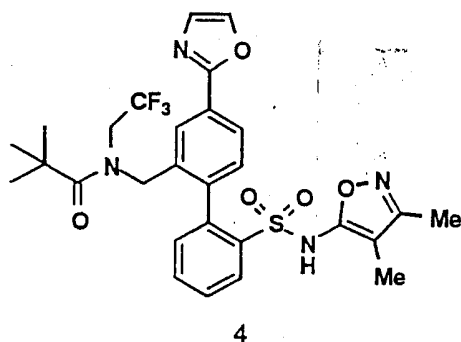
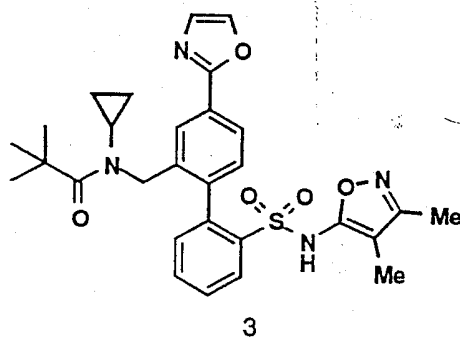
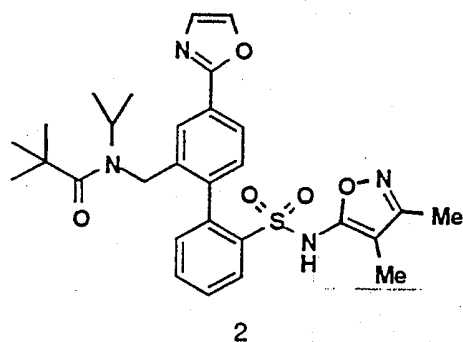
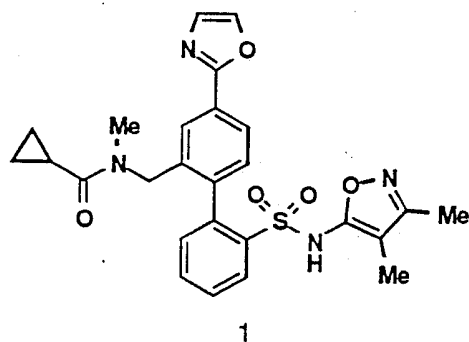
訂

泉

五、發明說明 (135)

2'-[2-[(1-甲基乙基)硫醯]乙基]-4'-
(2-噁唑基)[1,1'-二苯基]-2-磺醯胺。

上面化合物對應 (由號碼) 下列結構：



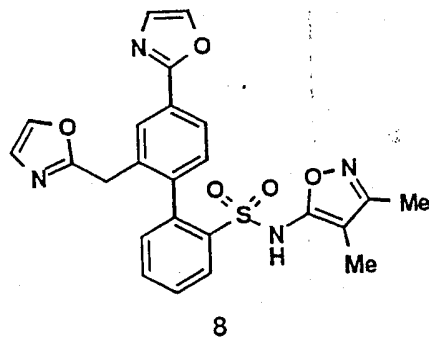
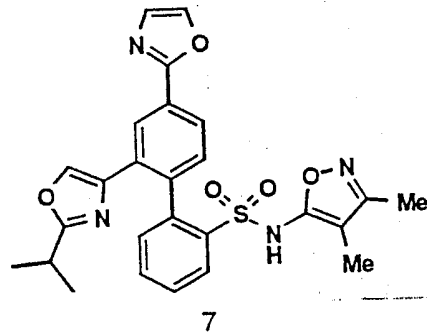
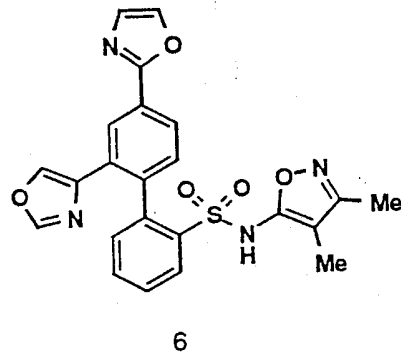
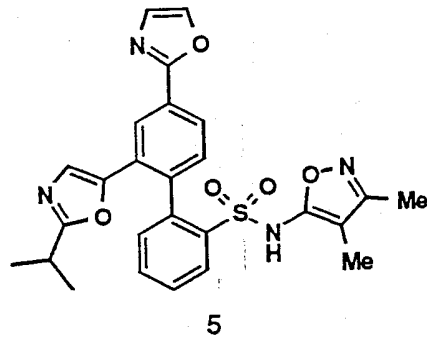
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (136)



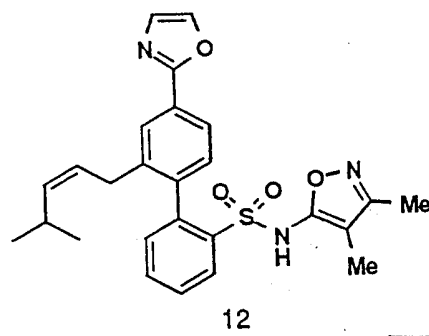
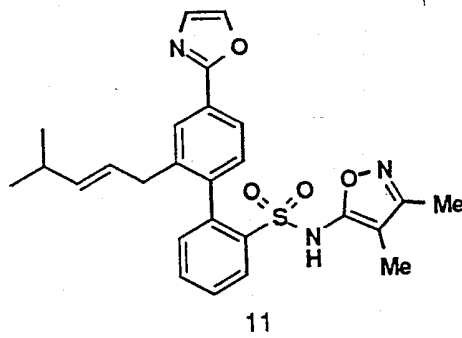
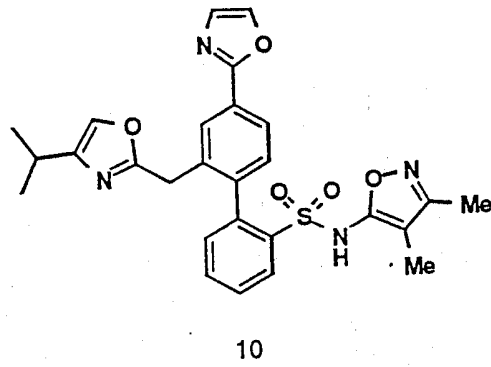
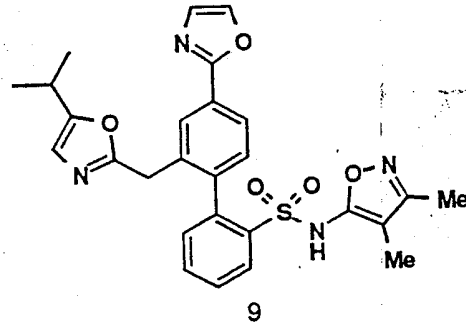
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (137)



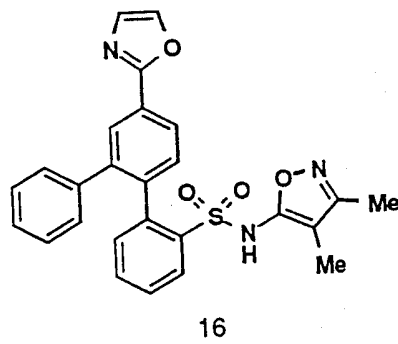
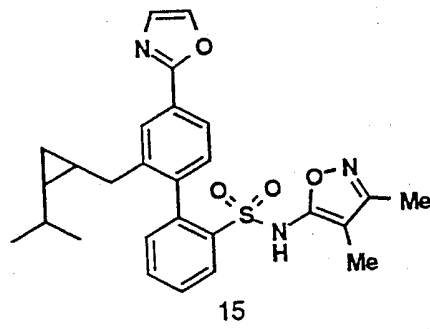
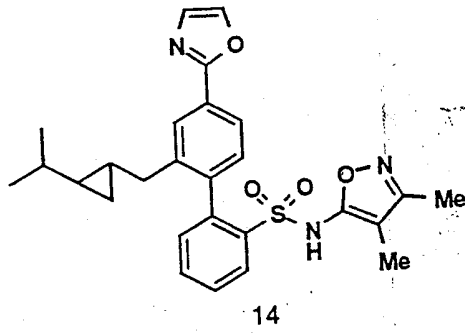
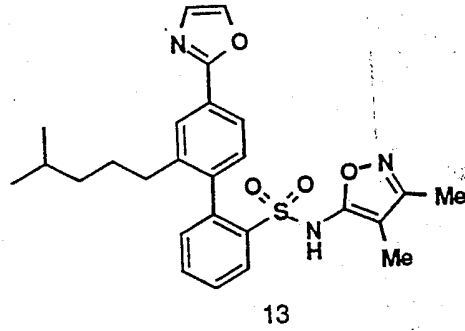
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (138)



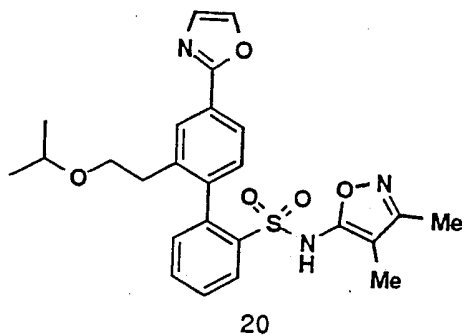
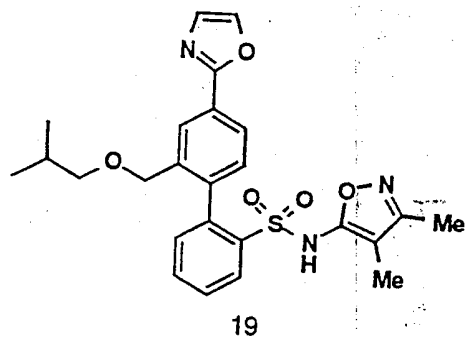
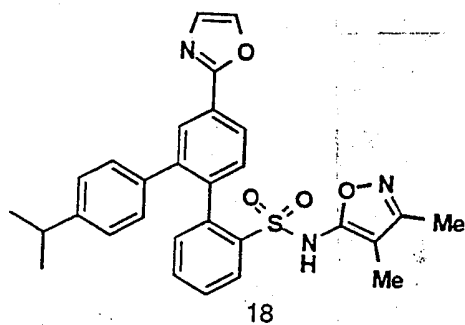
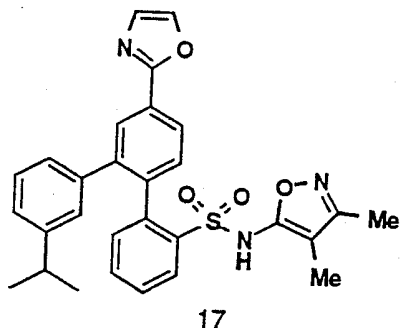
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (139)



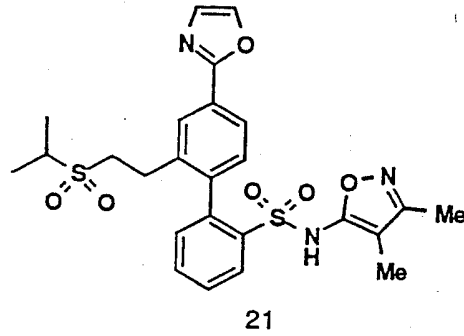
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (140)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

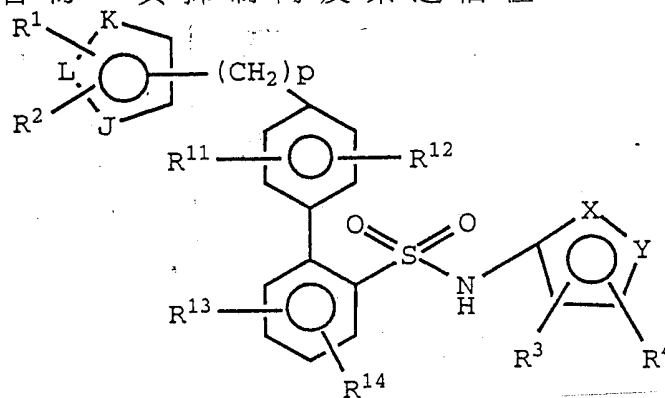
裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

經取代之聯苯基異噁唑磺醯胺

下式之化合物，其抑制內皮素之活性。



符號定義如下：

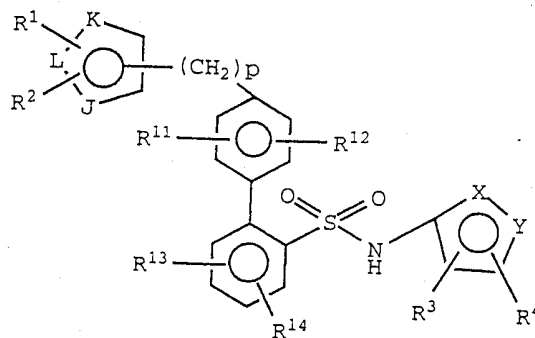
R¹，R²，R³與R⁴各自直接鍵結至環碳，且各自為

- (a) 氫；
- (b) 烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，環烷基烷基，環烯基，環烯基烷基，芳香基，芳氧基，芳烷基或芳烷氧基，任何之一可被Z¹，Z²與Z³取代；
- (c) 鹵素；
- (d) 羥基；

英文發明摘要 (發明之名稱：

SUBSTITUTED BIPHENYL ISOXAZOLE SULFONAMIDES

Compounds of the formula



inhibit the activity of endothelin. The symbols are defined as follows:

R¹, R², R³ and R⁴ are each directly bonded to a ring carbon and are each independently

- (a) hydrogen;
- (b) alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy,

(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

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

- (e) 氰基 ;
 (f) 硝基 ;
 (g) $-C(O)H$ 或 $-C(O)R^5$;
 (h) $-CO_2H$ 或 $-CO_2R^5$;
 (i) $-Z^4-NR^6R^7$;
 (j) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$; 或
 (k) R^3 與 R^4 結合, 亦可能為伸烷基或伸烯基, 不論是何者均可被 Z^1 , Z^2 及 Z^3 所取代, 與其附屬之碳原子結合而完成一 4 - 至 8 - 原子數之飽和, 不飽和或芳香基環, 而剩餘符號如專利說明書中所定義。

英文發明摘要(發明之名稱:)

- cycloalkyl, cycloalkylalkyl,
 cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl,
 aryloxy, aralkyl or aralkoxy, any of
 which may be substituted with Z^1 , Z^2
 and Z^3 ;
 (c) halo;
 (d) hydroxyl;
 (e) cyano;
 (f) nitro;
 (g) $-C(O)H$ or $-C(O)R^5$;
 (h) $-CO_2H$ or $-CO_2R^5$;
 (i) $-Z^4-NR^6R^7$;
 (j) $-Z^4-N(R^{10})-Z^5-NR^8R^9$; or
 (k) R^3 and R^4 together may also be alkylene
 or alkenylene, either of which may be
 substituted with Z^1 , Z^2 and Z^3 ,
 completing a 4- to 8-membered
 saturated, unsaturated or aromatic ring
 together with the carbon atoms to which
 they are attached;
 and the remaining symbols are as
 defined in the specification.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件二 A :

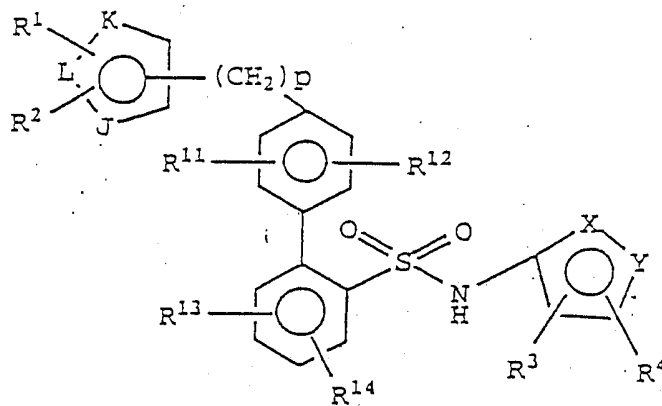
公告本

第 84107851 號專利申請案
中文申請專利範圍修正本

修正
補充 本 89 年 9 月 22 日

民國 89 年 9 月修正

1. 一種下式之化合物或其藥學上可接受之塩，



其中 X 與 Y 其一為 N，而另一為 O；

R¹與 R²各自直接鍵結至環碳且各自為

(a) 氫，(b) 羥基，(c) C₁₋₇烷基，(d)

C₁₋₇烷氧基，或(e) -C(O)NH₂；

R³與 R⁴各自為(a) 氫，(b) C₁₋₇烷基，或(c)

鹵素；

R¹³與 R¹⁴各自為氫；

R¹¹與 R¹²各自為(a) 噁唑基，(b) 噁唑基 -

C₁₋₄烷基，(c) 氫，(d) 羥基，(e) C₁₋₇烷基，

(f) C₂₋₇烯基，(g) -CO₂R⁵，(h) -Z⁴-

NR⁶R⁷，(i) C₃₋₈環烷基 - C₁₋₄烷基，或(j)

C₆₋₁₂芳基，其中(a)，(b)，(e)，(f)，(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

i) 或 (j) 可經 Z^1 , Z^2 及 Z^3 取代；其中

R^5 為 C_{1-7} 烷基；

R^6 與 R^7 各自為 (a) 氫或 (b) C_{1-7} 烷基；

Z^1 , Z^2 與 Z^3 各自為 (a) 羥基, (b) C_{6-12} 芳基, (c) C_{1-7} 烷基, (d) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-H$, (e) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-Z^6$, (f) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-NZ^7Z^8$, (g) C_{1-7} 烷基或 (h) C_{1-7} 烷基 $-SO_2-$ ；其中

Z^6 為 (a) C_{1-7} 烷基或 (b) C_{6-12} 芳基, 其中每一者皆可經一, 二或三個鹵素取代, 或 (c) C_{3-8} 環烷基；

Z^7 與 Z^8 各自為 (a) 氫, (b) C_{1-7} 烷基或 (c) C_{6-12} 芳基；

Z^{11} 為 (a) 氫, (b) C_{1-7} 烷基或 C_{1-7} 烷基, 其可經一, 二或三個鹵素取代, 或 (c) C_{3-8} 環烷基；

Z^4 與 Z^5 各自為 (a) 一單鍵, (b) $-Z^9-S(O)_n-Z^{10}-$, (c) $-Z^9-C(O)-Z^{10}-$, (d) $-Z^9-O-Z^{10}$, 或 (e) $-Z^9-C(O)-O-Z^{10}-$ ；其中

Z^9 與 Z^{10} 各自為 (a) 一單鍵或 (b) C_{1-7} 烯基；

J 為 O, S, N 或 NR^{15} ；

K 與 L 為 N 或 C, 以 K 或 L 至少一者為 C 為條件；

R^{15} 為氫, C_{1-7} 烷基, 羥基 $-C_{2-6}$ 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷基 $-C_{2-6}$ 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷基；

每一個 n 為 0, 1 或 2；且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

p 為 0 或從 1 至 2 之整數。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 與 R^4 各自為 C_{1-7} 烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^{11} 與 R^{12} 各自為氫，羥基，胺基，噁唑基， C_{2-7} 烯基或醯胺基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 與 R^2 各自為氫或 C_{1-4} 烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 與 R^4 各自為 1 至 4 碳原子之烷基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 與 R^4 各為甲基。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 與 R^2 各自為氫或 C_{1-4} 烷基； R_3 與 R_4 各自為 1 至 4 碳原子之烷基；且 R^{11} 與 R^{12} 各自為氫，羥基，噁唑基， C_{2-7} 烯基或醯胺基。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 與 R^2 各自為氫或 C_{1-4} 烷基； R_3 與 R_4 各為甲基；且 R^{11} 與 R^{12} 各自為氫、羥基，噁唑基， C_{2-7} 烯基或醯胺基。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 為 0。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 為 1。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 為 0。

(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

； R^1 與 R^2 各自為氫或 C_{1-4} 烷基； R_3 與 R_4 各為甲基；
且 R^{11} 與 R^{12} 各自為氫，羥基，噁唑基， C_{2-7} 烯基或醯
胺基。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 p 為 1
； R^1 與 R^2 各自為氫或 C_{1-4} 烷基； R_3 與 R_4 各為甲基；
且 R^{11} 與 R^{12} 各自為氫，羥基，噁唑基， C_{2-7} 烯基或醯胺
基。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，係選自下列
：

2'-[[(3,4-二甲基-5-異噁唑基)胺基]
]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯苯基]-
2-羧酸甲基酯；

N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-[(
1-羥基-1-甲基乙基)-4'-(2-噁唑基)[1,
1'-聯苯基]-2-磺醯胺；

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯
苯基]-2-基]甲基]-2-甲基丙醯胺；

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯
苯基]-2-基]甲基]-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-[(
(甲基-胺基)羧基)-4'-(2-噁唑基)[1,
1'-聯苯基]-2-磺醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' ,
4 ' - 雙 (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺
醯 胺 ;

(Z) - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) -
4 ' - (2 - 噁 唑 基) - 2 ' - (2 - 苯 基 乙 烯 基) [1
, 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

(E) - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) -
4 ' - (2 - 噁 唑 基) - 2 ' - (2 - 苯 基 乙 烯 基) [1
, 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

4 - 氯 - N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異
噁 唑 基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' -
- 聯 苯 基] - 2 - 基] 甲 基] - N - 乙 基 乙 醯 胺 ;

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑
基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯
苯 基] - 2 - 基] 甲 基] - N , 2 , 2 - 三 甲 基 丙 醯 胺 ;

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑
基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯
苯 基] - 2 - 基] 甲 基] - N - 甲 基 苯 醯 胺 ;

✓ N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - 噁
唑 基 - 5 基 - 4 ' - 噁 唑 基 - 2 - 基 - [1 , 1 ' - 聯 苯
基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑
基) 胺 基] 硫 醯] - 4 - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯
苯 基] - 2 - 基] 甲 基] - N - 甲 基 環 丙 醯 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

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 基] 甲基] 2 , 2 - 二甲基 - N - (1 - 甲基乙基) 丙醯胺 ;

N - 環丙基 - N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 基] 甲基] - 2 , 2 - 二甲基丙醯胺 ;

N - [[2 ' - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 基] 甲基] - 2 , 2 - 二甲基 - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) 丙醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - [2 - (1 - 甲基乙基) - 5 - 噁唑基] - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - (4 - 噁唑基) - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - [2 - (1 - 甲基乙基) - 4 - 噁唑基] - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (2 - 噁唑基) - 2 ' - (2 - 噁唑基甲基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) - 2 ' - [[5 - (1 - 甲 基 乙 基) - 2 - 噁 唑 基] 甲 基] [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) - 2 ' - [[4 - (1 - 甲 基 乙 基) - 2 - 噁 唑 基] 甲 基] [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

(E) - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - (4 - 甲 基 - 2 - 戊 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

(Z) - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - (4 - 甲 基 - 2 - 戊 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - (4 - 甲 基 戊 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

反 式 - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - [[2 - (1 - 甲 基 乙 基) 環 丙 基] 甲 基] - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

順 式 - N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 2 ' - [[2 - (1 - 甲 基 乙 基) 環 丙 基] 甲 基] - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' - 聯 苯 基] - 2 - 磺 醯 胺 ;

N - (3 , 4 - 二 甲 基 - 5 - 異 噁 唑 基) - 4 ' - (2 - 噁 唑 基) [1 , 1 ' : 2 ' , 1 " - 聯 三 苯] - 2 - 磺 醯 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

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 3 " - (1 - 甲基乙基) - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' : 2 ' , 1 " - 聯三苯] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 " - (1 - 甲基乙基) - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' : 2 ' , 1 " - 聯三苯] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - [(2 - 甲基丙氧基) 甲基] - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - [(2 - 1 - 甲基乙氧基) 甲基] - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ; 與

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - [2 - (1 - 甲基乙基) 硫醯] 乙基] - 4 ' - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，係選自下列：

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (4 , 5 - 二甲基 - 2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (2 - 甲基 - 4 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (

(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

5 - 甲基 - 2 - 噁唑基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (1 H - 吡啶 - 1 - 基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - [1 - { (2 - 甲氧基乙氧基) 甲基 } - 1 H - 咪唑 - 2 - 基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - [1 - { (2 - 羥基乙氧基) 甲基 } - 1 H - 咪唑 - 2 - 基] [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (1 H - 咪唑 - 2 - 基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (1 H - 咪吡 - 1 - 基 甲基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (5 - 異噁唑基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺 ;

2 - [2' - { [(3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) 胺基] 硫醯 } [1, 1' - 聯苯基] - 4 - 基] - 4 - 噁唑羧醯胺 ;

N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2' - [(甲醯基胺基) 甲基] - 4' - (2 - 噁唑基) [1,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

1'-聯苯基]-2-磺醯胺；

N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-[(
[(甲氧基羰基)胺基]甲基)-4'-(2-噁唑基)
[1,1'-聯苯基]-2-磺醯胺；

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯
苯基]-2-基]甲基]-N'-甲基尿素；

N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-[(
[(甲基硫醯)胺基]甲基)-4'-(2-噁唑基甲基
)[1,1'-聯苯基]-2-磺醯胺；

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯
苯基]-2-基]甲基]乙醯胺；

✓ N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯
苯基]-2-基]甲基]-N'-甲基尿素；

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯
苯基]-2-基]甲基]-N'-丙基尿素；

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯
苯基]-2-基]甲基]-N'-甲基乙醯胺；

N-[[2'-[[[(3,4-二甲基-5-異噁唑
基)胺基]硫醯]-4-(2-噁唑基)[1,1'-聯

(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

苯基〕-2-基〕甲基〕苯醯胺；與

N-〔〔2'-〔〔(3,4-二甲基-5-異噁唑基)胺基〕硫醯〕-4-(2-噁唑基)〔1,1'-聯苯基〕-2-基〕甲基〕-2,2-二甲基丙醯胺。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物，係為：

N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-〔1,1'-聯苯基〕-2-磺醯胺；

16. 如申請專利範圍第1項之化合物，係選自下列：

2'-〔〔(3,4-二甲基-5-異噁唑基)胺基〕硫醯〕-4-(2-噁唑基)〔1,1'-聯苯基〕-2-羧酸甲基酯；

N-〔〔(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-〔(1-羥基-1-甲基乙基)-4'-〔(2-噁唑基)〔1,1'-聯苯基〕-2-磺醯胺；

N-〔〔2'-〔〔(3,4-二甲基-5-異噁唑基)胺基〕硫醯〕-4-(2-噁唑基)〔1,1'-聯苯基〕-2-基〕甲基〕-2-甲基丙醯胺；

N-〔〔2'-〔〔(3,4-二甲基-5-異噁唑基)胺基〕硫醯〕-4-(2-噁唑基)〔1,1'-聯苯基〕-2-基〕甲基〕-2,2,2-三氟乙醯胺；

N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-〔(甲基胺基)羧基〕-4'-〔(2-噁唑基)〔1,1'-

(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

一 聯苯基] - 2 - 磺醯胺；

√ N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' ,
4 ' - 雙 (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺
醯胺；

(Z) - N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) -
4 ' - (2 - 噁唑基) - 2 ' - (2 - 苯基乙烯基) [1
, 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺；

(E) - N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑 - 基)
- 4 ' - (2 - 噁唑基) - 2 ' - (2 - 苯基乙烯基) [1
, 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺；

4 - 氯 - N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5
- 異噁唑基) - 4 - (2 - 噁唑基) - [1 , 1 ' - 聯苯
基] - 2 - 基] 甲基] 苯基乙醯胺；

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁
唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯
苯基] - 2 - 基] 甲基] - N , 2 , 2 - 三甲基丙醯胺；

N - [[2 ' - [[(3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁
唑基) 胺基] 硫醯] - 4 - (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯
苯基] - 2 - 基] 甲基] - N - 甲基苯醯胺；與

N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 2 ' - 噁
唑基 - 5 - 基 - 4 ' - 噁唑基 - 2 - 基 - [1 , 1 ' - 聯
苯基] - 2 - 磺醯胺。

17. 一種具內皮素抑制活性之藥學組成物，其可用
於治療哺乳動物之內皮素失調，且其包含對治療內皮素失

(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

調有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

18. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療高血壓，且其包含對治療血壓有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

19. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療肺部張力過高，且其包含對治療肺部張力過高有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

20. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療腎、腎絲球或腎絲球環門間質細胞失調，且其包含對治療腎、腎絲球或腎絲球環間質細胞，有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

21. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療內毒素，且其包含對治療內毒素有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

22. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療缺血，且其包含對治療缺血有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

23. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於抑制細胞成長，且其包含對細胞成長抑制有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

24. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可種用於治療動脈硬化症，且其包含對治療動脈硬化症有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

25. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可

(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

用於治療再狹窄，且其包含對治療再狹窄有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

26. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療蛛網膜下的出血，且其包含對治療蛛網膜下出血有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

27. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療良性攝護腺張力過大，且其包含對治療良性攝護腺張力過大有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

28. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其可用於治療哺乳動物中之充血的心臟衰竭，且其包含對治療哺乳動物充血之心臟衰竭有效量之如申請專利範圍第1項之化合物。

29. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

30. 如申請專利範圍第29項之化合物，其為N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺。

31. 如申請專利範圍第29項之化合物，其為N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (2 - 噁唑基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺之鈉鹽。

32. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含

(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

可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第 2 9 項之化合物。

3 3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (2 - 噻唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

3 4 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (2 - 噻唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺。

3 5 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (2 - 噻唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺之鈉鹽。

3 6 . 如申請專利範圍第 2 8 項之藥學組成物，包含可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第 3 3 項之化合物。

3 7 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (2 - 噻唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

3 8 . 如申請專利範圍第 3 7 項之化合物，其為 N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (5 - 噻唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺。

3 9 . 如申請專利範圍第 3 7 項之化合物，其為 N - (3 , 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4 ' - (5 - 噻唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

基)〔1, 1'-聯苯基〕-2-磺醯胺之鈉鹽。

40. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第37項之化合物。

41. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-〔1, 1'-聯苯基〕-2-磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

42. 如申請專利範圍第41項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-〔1, 1'-聯苯基〕-2-磺醯胺。

43. 如申請專利範圍第41項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-〔1, 1'-聯苯基〕-2-磺醯胺之鈉鹽。

44. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第41項之化合物。

45. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-〔1, 1'-聯苯基〕-2-磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

46. 如申請專利範圍第45項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-〔1, 1'-聯苯基〕-2-磺醯胺，或

(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

其藥學上可接受之鹽類。

47. 如申請專利範圍第45項之化合物，其為N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (4 - 甲基 - 2 - 噁唑基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺之鈉鹽。

48. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第45項之化合物。

49. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (1 - 甲基 - 1 H - 咪唑基 - 2 - 基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

50. 如申請專利範圍第49項之化合物，其為N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (1 - 甲基 - 1 H - 咪唑基 - 2 - 基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺。

51. 如申請專利範圍第49項之化合物，其為N - (3, 4 - 二甲基 - 5 - 異噁唑基) - 4' - (1 - 甲基 - 1 H - 咪唑基 - 2 - 基) [1, 1' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺之鈉鹽。

52. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第49項之化合物。

53. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N - (

(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

3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'--(5-甲基-4-噁唑基)[1, 1'-聯苯基]-2-磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

54. 如申請專利範圍第53項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'--(5-甲基-4-噁唑基)[1, 1'-聯苯基]-2-磺醯胺。

55. 如申請專利範圍第53項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'--(5-甲基-4-噁唑基)[1, 1'-聯苯基]-2-磺醯胺之鈉鹽。

56. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第53項之化合物。

57. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'--(3-噁唑基)[1, 1'-聯苯基]-2-磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

58. 如申請專利範圍第57項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'--(3-噁唑基)[1, 1'-聯苯基]-2-磺醯胺。

59. 如申請專利範圍第57項之化合物，其為N-(3, 4-二甲基-5-異噁唑基)-4'--(3-噁唑基)[1, 1'-聯苯基]-2-磺醯胺之鈉鹽。

60. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第57項之化合物。

61. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-[(2-噁唑基-甲基)(1,1'-聯苯基)]-2-磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

62. 如申請專利範圍第61項之化合物，其為N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-[(2-噁唑基-甲基)(1,1'-聯苯基)]-2-磺醯胺。

63. 如申請專利範圍第61項之化合物，其為N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-4'-[(2-噁唑基-甲基)(1,1'-聯苯基)]-2-磺醯胺之鈉鹽。

64. 如申請專利範圍第28項之藥學組成物，包含可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第61項之化合物。

65. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-羥基-4'-[(2-噁唑基)(1,1'-聯苯基)]-2-磺醯胺，或其藥學上可接受之鹽類。

66. 如申請專利範圍第65項之化合物，其為N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-羥基-4'-[(2-噁唑基)(1,1'-聯苯基)]-2-磺醯胺。

67. 如申請專利範圍第65項之化合物，其為N-(3,4-二甲基-5-異噁唑基)-2'-羥基-4'-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

六、申請專利範圍

— (2 - 噁唑基) [1 , 1 ' - 聯苯基] - 2 - 磺醯胺之
鈉鹽。

68 . 如申請專利範圍第 28 項之藥學組成物，包含
可治療充血性心臟衰竭之有效量之如申請專利範圍第 65
項之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

461890

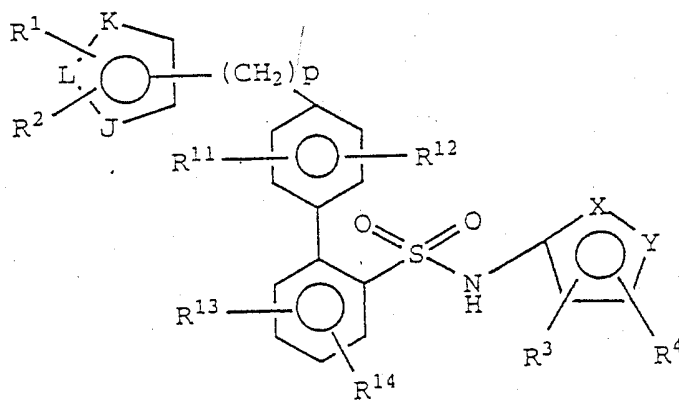
修正
本 年 月 日
補充 86. 2. 12

五、發明說明 (1)

此應用是延續在 1995 年 6 月 7 日所提出申請案序列號碼 08 / 487, 357 之部份連續申請案，該申請案依次為在 1995 年 1 月 4 日所提出申請案序列號碼 08 / 368, 285 之部份連續申請案，該申請案依次又為在 1994 年 8 月 26 日所提出申請案序列號碼 08 / 297, 187 之部份連續申請案。這些應用之全部連續內容在此文件中被合併參考。

本發明係關於內皮素對抗劑是有用的，特別是在高血壓之處理。

下式之化合物



其對映結構體與非對映體及其藥學上可接受之塩類為內皮素受體對抗劑是有用的，特別是做為抗高血壓試劑。在本篇專利說明書中之符號定義如下：

X 與 Y 之一為 N 而另一為 O ；

R¹，R²，R³與 R⁴各自鍵結至環碳且各自為

(a) 氫 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

- (a) 氫 ;
- (b) 鹵素 ;
- (c) 羥基 ;
- (d) 烷基 ;
- (e) 烯基 ;
- (f) 芳香基 ;
- (g) 芳烷基 ;
- (h) 烷氧基 ;
- (i) 芳氧基 ;
- (j) 芳烷氧基 ;
- (k) 雜環，經取代之雜環或雜環氧基 ;
- (l) $-SH$ ， $-S(O)_nR^6$ ，
 $-S(O)_m-OH$;
 $-S(O)_m-OZ^6$
， $-O-S(O)_mZ^6$ ，
 $-O-S(O)_mOH$ 或
 $-O-S(O)_mOZ^6$;
- (m) 氧基 ;
- (n) 硝基 ;
- (o) 氰基 ;
- (p) $-C(O)H$ 或 $-C(O)Z^6$;
- (q) $-CO_2H$ 或 $-CO_2Z^6$;
- (r) $-Z^4-NR^7R^8$;
- (s) $-Z^4-N(Z^{11})-Z^5-H$;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

竣

五、發明說明(9)

，異喹啉基，苯並咪唑基，苯苯吡喃基，中氮茛，苯並咪喃基，色酮基，香豆素基，苯並吡喃基，噻啉基，喹噁啉基，吲唑基，吡咯並吡啶基，糠醯吡啶基（如：糖醯〔2，3-c〕吡啶基，糠醯〔3，2-b〕吡啶基或糠醯〔2，3-b〕吡啶基），二氫異吲哚基，二氫喹啉基（如3，4-二氫-4-氧基-喹啉基）及其類似物。

三環雜環基之實例包括：吡啶基，苯並咪唑基，菲繞啉基，吡啶基，菲啶基，咕啞基及類似物。

表示式“經取代雜環”參照在1，2或3位置由下列所取代之雜環：

- (a) 烷基，特別是較低碳數之烷基；
- (b) 羥基（或被護羥基）；
- (c) 鹵素；
- (d) 氧代（意即=O）；
- (e) 胺基，烷基胺基或二烷基胺基；
- (f) 烷氧基；
- (g) 碳環，如：環烷基；
- (h) 羧基；
- (i) 雜環氧基；
- (j) 烷氧基羰基，如：未飽和之較低碳數之烷氧基羰基；
- (k) 氨基甲醯，烷基氨基甲醯或二烷基氨基甲醯；
- (l) 巯基；
- (m) 硝基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

後

五、發明說明 (12)

明之範圍之內。此外，甚至在無不對稱碳原子存在下，化合物 I 亦可以左右對稱異構物形式存在。所有此類對映結構體均為本發明之範圍之內。

式 I 之化合物為 E T - 1，E T - 2 與 / 或 E T - 3 之敵手，在處理關聯增加 E T 程度之症狀（例如，洗腎，外傷與外科手術）及所有依賴內皮素失調是有用的。因此，其做為抗高血壓劑是有用的。藉由服用具有本發明之一化合物（或結合物）之組成物，可降低高血壓哺乳動物（例如：人類）之血壓。其在治療導致懷孕高血壓與昏迷（前驚厥與驚厥），急性的門靜脈高血壓與紅血球生成素續發性高血壓亦是有用的。

本發明之化合物在治療下列疾病亦是有用的：腎臟，腎絲球與腎絲球環門間質素之細胞功能，包括急性與慢性腎臟衰竭，腎絲球損害，對於老年人之續發性腎臟損害或關於洗腎，腎硬化（特別是高血壓的腎硬化），對腎臟有害物（包含關於腎毒的與對照劑之意義及環孢子），腎臟局部缺血，主要膀胱與輸尿管之回流，腎血管球硬化與其類似物。本發明之化合物在處理關於外分泌與內分物能失調亦是有用的。

本發明之化合物在治療內毒素或內毒素休克及出血性休克亦是有用的。

本發明之化合物在組織缺氧與局部缺血之疾病亦是有用的，且做為治療下列疾病之抗局部缺血劑，例如：心臟病的，腎臟病與大腦局部缺血及抗缺血劑（如：發生以下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (14)

臟疾病與傷害，包括跟隨之併發症（例如：肝纖維變性與硬化）；尿道且／或膀胱之張力過高之疾病之治療；肝腎症候群之治療；牽涉血管炎免疫學之疾病之治療，如狼瘡，全身的硬化，經混合之冷凝球蛋白血，與關於腎臟官能障礙與肝毒素纖維變性之治療。本發明之化合物治療下列狀況亦是有效的，新陳代謝與神經學之失調；癌症；依賴性胰島素與非依賴性胰島素之糖尿病；神經性病變；視網膜病變；母體呼吸困頓症候群；經痛；癩癩；出血與缺血突然發作；骨頭重疊；乾癬；與慢性發炎疾病，如：類風濕性關節炎，增生性關節炎，類肉瘤疾與濕疹之皮膚炎（所有形式之皮膚炎）。

本發明之化合物亦可與內皮素結合形成而轉變酵素（ECE）抑制劑，如：磷氧醯胺；凝血噁烷受體對抗劑；鉀頻道開啓物；凝血酵素抑制劑（例如：水蛭素與其類似物）；成長因子抑制劑，如：PDGF活性之調節體；血小板活性因子（PAF）對抗劑；血管收縮素 I I（A I I）受體對抗劑；腎酵素抑制劑；血管收縮素轉化酵素（ACE）抑制劑，如：captopril, zofenopril, fosinopril, coranaprol, alacepril, enalapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril與此化合物鹽；中性內勝肽酶（NEP）抑制劑；二元NEP - ACE抑制劑；HMG - COA還原酶抑制劑，如 pravastatin與mevacor；鯊烯合成酶抑制劑；膽酸多價螯合劑如questran；鈣頻道阻擋物；鉀頻道活化劑； β - 腎上腺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍

附件二 A :

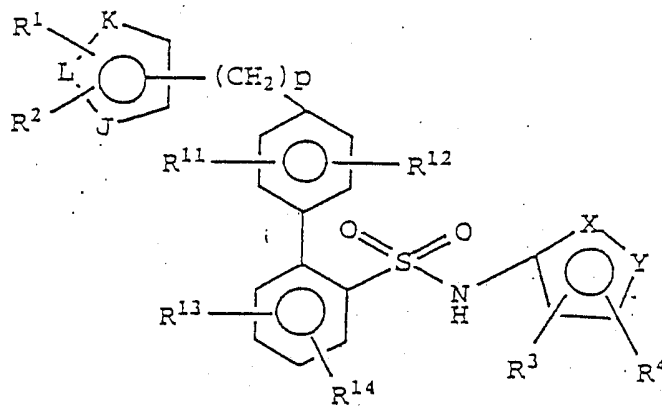
公告本

第 84107851 號專利申請案
中文申請專利範圍修正本

修正
補充 本 89 年 9 月 22 日

民國 89 年 9 月 修正

1. 一種下式之化合物或其藥學上可接受之塩，



其中 X 與 Y 其一為 N，而另一為 O；

R¹與 R²各自直接鍵結至環碳且各自為

(a) 氫，(b) 羥基，(c) C₁₋₇烷基，(d) C₁₋₇烷氧基，或 (e) -C(O)NH₂；

R³與 R⁴各自為 (a) 氫，(b) C₁₋₇烷基，或 (c) 鹵素；

R¹³與 R¹⁴各自為氫；

R¹¹與 R¹²各自為 (a) 噁唑基，(b) 噁唑基 - C₁₋₄烷基，(c) 氫，(d) 羥基，(e) C₁₋₇烷基，(f) C₂₋₇烯基，(g) -CO₂R⁵，(h) -Z⁴-NR⁶R⁷，(i) C₃₋₈環烷基 - C₁₋₄烷基，或 (j) C₆₋₁₂芳基，其中 (a)，(b)，(e)，(f)，(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂