

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ， ☒有 ☐無主張優先權
美 1996. 5. 1. 60/016,673

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

五、發明說明 (1)

相關申請書

此申請書是1996年5月1日申請的美國專利系統號60/016,673 (其包含附圖全部附於本文供參考)之部份接續申請案。

發明範圍

本發明係關於能夠調節一或多種無機離子受體活性之化合物。

發明背景

文中所提供之參考資料並不被認為是本專利之先前技藝。身體內之某些細胞不止對化學信號反應，而且對離子(如細胞外的鈣離子(Ca^{2+}))反應。細胞外 Ca^{2+} 係受緊密的原狀穩定控制，且調節各種作用，如血凝塊，神經與肌肉刺激感應性，及適當的骨頭形成。

鈣受體蛋白質可以使某些特定細胞對細胞外 Ca^{2+} 濃度之變化有反應。例如，細胞外 Ca^{2+} 可抑制甲狀旁腺細胞之甲狀旁腺內分泌素(PTH)之分泌，抑制骨頭受蝕骨細胞之耗損，及刺激C-細胞之降血鈣素分泌。

PTH是調節血液與細胞外流質中之 Ca^{2+} 原狀穩定之主要內分泌因子。經由對骨頭與腎細胞之作用，PTH可增加血液中 Ca^{2+} 之含量。細胞外 Ca^{2+} 之增加成為負回饋信號，因此降低PTH分泌。細胞外 Ca^{2+} 與PTH分泌間之交互關係形成可維持體內 Ca^{2+} 原狀穩定之重要機構。

細胞外 Ca^{2+} 直接作用於甲狀旁腺細胞以調節PTH分泌。已經證實甲狀旁腺細胞表面蛋白質之存在可偵測細胞外 Ca^{2+} 之變化(布朗(Brown)等人，自然(Nature)366:574, 1993)。在

五、發明說明 (2)

甲狀旁腺細胞中，此種蛋白質作為細胞外 Ca^{2+} 之受體(鈣受體)，可偵測細胞外 Ca^{2+} 離子濃度之變化，且引發官能性細胞反應，PTH分泌。

在內以梅特(Nemeth)等人之細胞鈣(Cell Calcium)11:319(1990)文中有評述細胞外 Ca^{2+} 對不同細胞作用有影響。在副囊泡(C-細胞)與甲狀旁腺細胞中，細胞外 Ca^{2+} 之角色在內以梅特(Nemeth)等人之細胞鈣(Cell Calcium)11:323(1990)文中有討論。這些細胞被證明表示相似之鈣受體。(見，布朗(Brown)等人，自然(Nature)366:574, 1993；米索(Mithal)等人，Bone Miner研究雜誌，9，增刊，1，s282, 1994，羅傑茲(Rogers)等人，Bone Miner研究雜誌，9，增刊，1，s409, 1994；加勒特(Garrett)等人，內分泌學(Endocrinology)136:5202-5211, 1995。)

活體外，各種分子模擬細胞外 Ca^{2+} 之能力在參考資料中有討論，如內以梅特(Nemeth)等人在"在健康與疾病之鈣-結合蛋白質(Calcium-Binding Proteins in Health and Disease," 1987, Academic Press, Inc., pp. 33-35；布朗(Brown)等人，內分泌學(Endocrinology)128:3047, 1991陳(Chen)等人，Bone Miner研究雜誌，5:581, 1990及柴弟(Zaidi)等人，生物化學與生物物理學研究通訊(Biochem. Biophys. Res. Commun. 167:807, 1990。

內以梅特(Nemeth)等人，專利合作條例(PCT)/美國專利92/07175，國際專利公告號數WO 93/04373，內以梅特等人，PCT/US93/01642，國際專利公告號數WO 94/18959，與

五、發明說明 (3)

內以梅特等人，PCT/US94/12117，國際專利公告號數WO95/11211，說明可以調節無機離子受體之效應之各種化合物。

發明摘述

本發明係關於能夠調節無機離子受體之一或多種活性之化合物，及使用此類化合物治療疾病或機能紊亂之方法。較佳化合物可以模擬或阻斷細胞外鈣對細胞表面鈣受體之影響。

無機離子受體活性為那些由於無機離子受體活性化所產生的作用。此種作用包括產生可作為細胞內或細胞外傳令員之分子。

調節無機離子受體之化合物包含離子模擬物，離子溶解物，鈣模擬物，及鈣溶解物。離子模擬物為模擬(亦即，引起或強化)無機離子對無機離子受體之影響之化合物。較佳是，該化合物影響一或多種鈣受體活性。鈣模擬物為影響一或多種鈣受體活性之離子模擬物。

離子溶解物為可阻斷(亦即，抑制或減少)由無機離子受體之無機離子所引起之一或多種活性之化合物。較佳是，該化合物影響一或多種鈣受體活性。鈣溶解物為可阻斷由細胞外鈣所引起之一或多種鈣受體活性之離子溶解物。

當原無機離子配位體結合時，離子模擬物與離子溶解物可以於相同受體位置處結合，或可以於不同位置處(例如allosteric位置)結合。例如，NPS R-467與鈣受體結合會產生鈣受體活性，且，因此，NPS R-467被分類為鈣模擬物。然而，NPS R-467於非細胞外鈣之不同位置(亦即立體異構位

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

基，鹵烷基，OH，CH₂OH，CONH₂，CN，OCH₂COOH，伸乙二氧基，及醋酸基；

q是0，1，2，或3；

R₁是H或烷基；及

R₂與R₃各自獨立為氫，烷基，或一起為環烷基或環烯基；與醫藥上可接受之鹽及其複合物。

該化合物較佳是可調節一或多種無機離子受體活性之離子模擬物，該化合物是鈣模擬物更佳。

"烯基"係指烴鏈，其具有2-6個碳與至少一個可以是直鏈，分支鏈，或非芳香族環之雙鍵。較佳是，該烯基具有2-4個碳原子。

"烷基"係指具有1-6個碳之飽和烴，其可以是直鏈，分支鏈，或環狀。較佳是，該烷基具有1-4個碳原子。

"烷氧基"係指"O-烷基"，其中"O"是一個連接至烷基之氧。

"環烯基"係指非芳香族環狀烴鏈，其具有3-12個碳與至少一個雙鍵，且包含多環結構。較佳者，該環烯基具有3至6個碳原子。

"環烷基"係指飽和環狀烴鏈，其具有3-12個碳，且包含多環結構。較佳是，該環烷基具有3至6個碳原子。

"硫烷基"係指"S-烷基"，其中"S"是一個連接至烷基之硫。

"鹵烷基"係指烷基經至少一個鹵素取代。較佳是，只有該鹵烷基之末端碳經鹵素取代，且存在1至3個鹵素。更佳是，該鹵烷包含一個碳。該鹵素取代基較佳是Cl或F。

(請先閱讀背面之注意事項
● 索寫本頁)

裝

訂

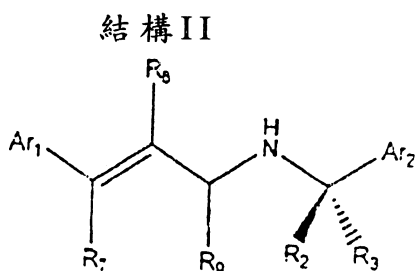
線

五、發明說明(7)

"鹵烷基"係指"O-鹵烷基"，其中"O"是一個連接至鹵烷基之氧。

"雜環芳基"係指一個芳基環系，其在芳香族環系中具有1至3個雜原子作為環原子，且該環原子之剩餘物為碳原子。適合之雜原子包含氧，硫，及氮。該雜環芳基環系是單一或二環較佳。該雜環芳基是呋喃基，硫呋喃基，苯并呋喃基或苯并硫呋喃基更佳。

本發明另一方面係關於一種具下列結構式之調節無機離子受體之化合物：



其中 Ar_1 ， Ar_2 ， R_2 與 R_3 係如結構I化合物所述；

R_7 是氫，烷基或苯基；

R_8 是氫，或烷基；

R_9 是氫，烷基或苯基；

與醫藥上可接受之鹽及其複合物。

該化合物是一種可調節一或多種無機離子受體活性之離子模擬物較佳，該化合物是鈣模擬物更佳。

本發明另一方面係關於一種由文中所述之調節無機離子受體化合物，及心理學上可接受載劑所組成之醫藥組合物。"藥理組合物"係指一種組合物，其呈適於哺乳動物服用(較

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

佳是人)之型式。較佳是，該醫藥組合物含有足量呈適當醫藥型式之調節鈣受體化合物，以對人類產生治療效果。

有關適於施藥之型式考慮在本技藝係已知，且包括有毒的影響，溶解性，施藥方法，及活性的持續。例如，注射入血液中之醫藥組合物應該具可溶性。

醫藥組合物亦可被調配成醫藥上可接受之鹽(例如，酸加成鹽)及其複合物。此種鹽之製備可以經由改變其物理特徵促進化合物之藥理功用，而不會妨礙其所產生之生理學上之影響。

本發明另一方面係關於一種使用文中所述之調節無機離子受體化合物醫治病患之方法。此方法包含使患者服用含有治療上有效量之調節無機離子受體化合物之醫藥組合物。在一項較佳具體實例中，使患者服用治療上有效量調節鈣受體之化合物以治療疾病或機能紊亂。

可以使用調節無機離子受體之化合物，及含有此種化合物之組合物以治療不同型態之病患，"病患"係指哺乳動物，其中能夠調節無機離子受體活性之化合物具有有益的效果，此效果包含有益的預防效果。可以使用為醫學專業人士所知的標準技術診斷適合的病患。

較佳是，患者為具有一或多種以下特徵之疾病或機能紊亂的人：(1)異常無機離子原狀穩定，更佳係異常鈣原狀穩定；(2)異常含量之傳令員，其產生或分泌受到無機離子受體活性影響，更佳係受到鈣受體活性影響；及(3)異常含量或活性之傳令員，其功用受無機離子受體活性影響，更佳

五、發明說明(9)

係受到鈣受體活性影響。

以異常鈣原狀穩定為特徵之疾病包含甲狀旁腺機能過盛，骨疏鬆病及其它骨頭與礦物相關之疾病，及諸如此類(如在例如，標準醫學教科書，如"內科之哈里森原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)"中所述)。使用調節鈣受體之化合物治療此種疾病，該化合物模擬或阻斷細胞外 Ca^{2+} 對鈣受體之一或多種影響。

"治療上有效量"係意指可舒解病患一或多種疾病或身心失調之症狀至某種程度之化合物用量。或使一或多種與疾病或身心失調有關連或起因之生理或生化參數，部份或完全回復正常。因此，治療上有效量可以是預防性減少疾病或機能紊亂發生之可能性之有效量。

在一項佳具體實例中，該患者所罹患之疾病或機能紊亂之特徵為異常含量之一或多種調節鈣受體之成份，且該化合物對選自包括以下細胞之鈣受體具活性：甲狀旁腺細胞，蝕骨細胞，近血管球的腎細胞，近側細管腎細胞，遠側細管腎細胞，中樞神經系細胞，末梢神經系細胞，漢勒氏袢(Henle's loop)及/或集合管之厚上行肢之細胞，表皮之角質化細胞，甲狀腺之副囊泡細胞(C-細胞)，腸細胞，血小板，血管平滑肌細胞，心臟前房細胞，胃激素分泌細胞，高血糖糖原質分解因子細胞，腎小球膜細胞，乳房細胞， β 細胞，脂質/脂肪細胞，免疫細胞，GI徑細胞，皮膚細胞，腎上腺細胞，垂體細胞，下視丘細胞及下穹隆器官之細胞。

五、發明說明 (11)

物。較佳是，該化合物可模擬或阻斷細胞外離子對具有無機離子受體之細胞之影響，更佳是，該細胞外離子是 Ca^{2+} 且對具有鈣受體之細胞有影響。最佳是，該化合物可模擬細胞外 Ca^{2+} 對具有鈣受體之細胞之影響。

雖然咸信文中所述之化合物能夠對無機離子受體(鈣受體較佳)產生作用，然而除非在申請專利範圍中有清楚陳述化合物經由對受體作用產生影響，並無意對需要調節受體活性之申請專利之方法作限制。反倒是，該化合物之特徵為能夠調節活體內或活體外之無機離子受體活性。

I. 鈣受體

鈣受體存在於不同細胞中。以下細胞回應細胞外 Ca^{2+} 之藥理效應係與鈣受體之存在一致：甲狀旁腺細胞，蝕骨細胞，近血管球的腎細胞，近側細管腎細胞，遠側細管腎細胞，中樞神經系細胞，末梢神經系細胞，漢勒氏祥及/或集合管之厚上行肢之細胞，表皮之角質化細胞，甲狀腺之副囊泡細胞(C-細胞)，腸細胞，血小管，血管平滑肌細胞，心臟前房細胞，胃激素分泌細胞，高血糖糖原質分解因子細胞，腎小球膜細胞，乳房細胞，胰臟之內分泌與外分泌細胞，脂質/脂肪細胞，免疫細胞，GI徑細胞，皮膚細胞，腎上腺細胞，垂體細胞，下視丘細胞及下穹窿器官之細胞。

已經使用物理資料證明鈣受體存在於以下細胞上，例如以使鈣受體解碼之核酸進行雜交作用：甲狀旁腺細胞，中樞神經系細胞，末梢神經系細胞，腎臟之漢勒氏祥及/或集合管之厚上行肢之細胞，甲狀腺之副囊泡細胞(C-細胞)，腸

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

細胞，GI 徑細胞。垂體細胞，下視丘細胞及下穹隆器官之細胞，及胰臟之內分泌與外分泌細胞。

這些不同細胞種類上之鈣受體可以不相同。亦有可能一個細胞具有不止一種鈣受體。不同細胞之鈣受體活性與胺基酸順序之比較顯示存在不同的鈣受體種類。例如，鈣受體可以對各種二-與三價陽離子反應。甲狀旁腺細胞鈣受體對鈣與 Gd^{3+} 有反應，而蝕骨細胞對二價陽離子(如鈣)有反應，但是對 Gd^{3+} 沒反應。因此，該甲狀旁腺細胞鈣受體與蝕骨細胞上之鈣受體在藥理性質上有所不同。

另一方面，該核酸順序使存在於甲狀旁腺細胞與C-細胞解碼，其顯示這些受體具有很相似之胺基酸結構。然而，鈣模擬化合物具有不同的藥理學，且可調節甲狀旁腺細胞與C-細胞之不同活性。因此，縱使該鈣受體可具有相似或甚至相同結構，鈣受體之藥理性質根據它們所表示之細胞種類與器官有明顯的不同。

通常，鈣受體對細胞外 Ca^{2+} 具有低親和力(表觀 K_a 通常大於約0.5毫莫耳)。鈣受體可包含如庫柏(Cooper)，布盧姆(Bloom)與羅斯(Roth)，"神經藥理學之生化基礎(The Biochemical Basis of Neuropharmacology)"第4章所定義之自由或結合受動器機構，且因此與細胞內鈣受體(例如，攜鈣素與肌鈣蛋白)不同。

鈣受體對細胞外鈣含量之變化有反應。正確的變化取決於特定的受體與含有該受體之細胞株。例如，鈣對甲狀旁腺細胞中之鈣受體之活體外影響包括以下：

五、發明說明 (14)

PTH分泌之抑制。

使用本技藝所知之技術，鈣對於不同細胞中其它鈣受體之影響可以容易測定。關於在甲狀旁腺細胞所觀測的內鈣之增加，此效應可能相似。然而，可預期該效應在其它方面不同，如引起或抑制激素而非甲狀旁腺激素之釋放。

II. 調節無機離子受體之化合物

調節無機離子受體之化合物可調節一或多種無機離子受體活性。較佳之調節無機離子受體化合物為鈣模擬物式鈣溶解物。調節無機離子受體之化合物可以經由篩選以經顯示具有特定活性之化合物(例如鉛化合物)為模型之化合物來鑑定。

測定鈣受體活性之較佳方法為測量 $[Ca^{2+}]_i$ 之變化。可以使用不同技術測定 $[Ca^{2+}]_i$ 之變化，例如經由使用經核酸轉換之HEK 293細胞，表示人類之甲狀旁腺鈣受體，且充填fura-2；以及使用將鈣受體譯碼之核酸注射非洲蟾蜍卵母細胞，以測量 Cl^- 電流之增加。(見內以梅特(Nemeth)等人，PCT/US 93/01642，國際專利公告號數WO94/18959)。例如，多(A)⁺mRNA可以從表示鈣受體之細胞獲得，如甲狀旁腺細胞，蝕骨細胞，近血管球的腎細胞，近側細管腎細胞，遠側細管腎細胞，漢勒氏祥及/或集合管之厚上行肢之細胞，表皮之角質化細胞，甲狀腺之副囊泡細胞(C-細胞)，腸細胞，中樞神經細胞，末梢神經系細胞，血小板，血管平滑肌細胞，心臟前房細胞，胃激素分泌細胞，高血糖糖原質分解因子細胞，腎小球膜細胞，乳房細胞， β 細胞，脂質/脂肪

五、發明說明 (15)

細胞，免疫細胞，及GI徑細胞。較佳是，該核酸係得自甲狀旁腺細胞，C-細胞，或蝕骨細胞。更佳是，該核酸可解碼鈣受體且存在於質體或媒介物上。

在較佳具體實例中，該化合物於一或多種(但是並非全部)細胞具有EC₅₀或IC₅₀低於或等於5微莫耳，這些細胞係選自包括：甲狀旁腺細胞，蝕骨細胞，近血管球的腎細胞，近側細管腎細胞，遠側細管腎細胞，中樞神經系細胞，末梢神經系細胞，漢勒氏袢及/或集合管之厚上行肢之細胞，表皮之角質化細胞，甲狀腺之副囊泡細胞(C-細胞)，腸細胞，血小管，血管平滑肌細胞，心臟前房細胞，胃激素分泌細胞，高血糖糖原質分解因子細胞，腎小球膜細胞，乳房細胞，β細胞，脂質/脂肪細胞，免疫細胞，GI徑細胞，皮膚細胞，腎上腺細胞，垂體細胞，下視丘細胞及下穹隆器官之細胞。更佳是，該細胞選自包括甲狀旁腺細胞，中樞神經系細胞，末梢神經系細胞，腎臟之漢勒氏袢及/或集合管之厚上行肢之細胞。甲狀腺之副囊泡細胞(C-細胞)，腸細胞，GI徑細胞，垂體細胞，下視丘細胞及下穹隆器官之細胞。在這些細胞中鈣受體之存在已經由物理資料確認，例如當場雜化作用及抗體染色。

較佳是，調節無機離子受體化合物模擬或阻斷細胞外離子對具有無機離子受體之細胞之效應，以致使該化合物達到治療效果。調節無機離子受體之化合物對具有不同種類無機離子受體形態學之細胞(例如，具有正常無機離子受體，正常數目之無機離子受體，異常無機離子受體，及異常數

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

目之無機離子受體之細胞)具有相同或不同之影響。

調節鈣受體之化合物較佳可模擬或阻斷細胞外離子在具有鈣受體之細胞中全部效應。然而，鈣模擬物並不需要擁有細胞外 Ca^{2+} 之全部生物學上的活性。同樣地，鈣溶解物並不需要阻斷由細胞外鈣引起之全部活性。另外，不同的鈣模擬物與不同的鈣溶解物並不需要如細胞外 Ca^{2+} 一樣結合在該鈣受體上之相同位置處，以產生影響。

調節無機受體之化合物並不需要影響無機受體活性至相同程度或如天然配位體完全相同之方法。例如，與作用於鈣受體之鈣比較，鈣模擬物經由結合至不同結合位置，或經由具有不同之親和力，可影響鈣受體活性至不同程度，至不同持續性。

A. 離子模擬物

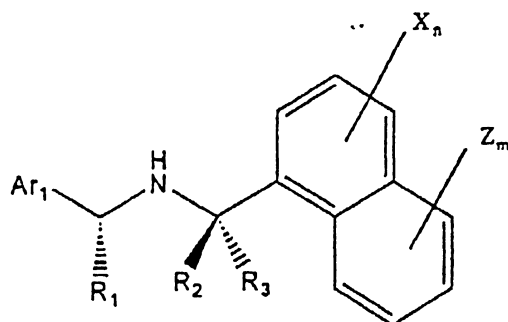
不同化合物在內以梅特(Nemeth)等人，PCT/US92/07175，國際專利公告數號WO 93/04373，內以梅特等人，PCT/US 93/01642，國際專利公告數號WO 94/18959，內以梅特等人，PCT/US94/12117，國際專利公告數號WO 95/11211，及范瓦格納(Van Wagenen)等人，PCT/US95/13704(各專利皆併於本文供參考)中有說明。不同之同屬基團在文中有說明，較佳是，這些基團不包含在這些先前國際專利申請書中所述及之各個特定化合物(亦即在PCT/US92/07175，PCT/U93/01642，PCT/US94/12117，及PCT/US/95/13704中所述及之特定化合物。較佳是被排除在文中所提供之不同同屬與亞同屬式之外)。

五、發明說明 (19)

其中 Ar_1 , Ar_2 , R_1 , R_2 , 及 R_3 係如上述結構 I 化合物 (包括較佳具體實例) 所述。

在另一項更佳具體實例中, 該化合物具有下列式子:

結構 IB



其中 Ar_1 , R_1 , R_2 , 及 R_3 係如上述結構 I 化合物 (包括較佳具體實例) 所述;

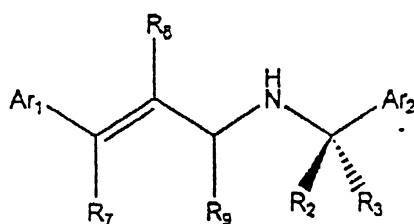
各 X 與 Z 係獨立選自包括: 烷基, 烯基, 鹵素, 烷氧基, 硫烷基, 亞甲二氧基, 鹵烷基, 鹵烷氧基, OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, OCH_2COOH , 伸乙二氧基, 及醋酸基; 更佳是各 X 與 Z 係獨立選自包括: 異丙基, CH_3O , CH_3S , CF_3O , Br, I, Cl, F, CF_3 , 及 CH_3 ;

n 與 m 係各獨立為 0, 1, 2, 或 3, 其限制條件為 n 與 m 一起不超過 5; 較佳是 n 與 m 係各獨立為 0 或 1, 更佳是 0。

2. 結構 II 化合物

結構 II 化合物具有下列式子:

結構 II



五、發明說明 (20)

其中 Ar_1 , Ar_2 , R_3 與 R_4 係如上述結構 I 化合物 (包括較佳具體實例) 所述;

R_7 是氫, 烷基或苯基; 較佳是氫;

R_8 是氫, 或烷基; 較佳是氫;

R_9 是氫, 烷基或苯基; 較佳是氫或烷基, 在另一項較佳具體實例中, 當 R_9 是烷基時, 該烷基是甲基, 或該烷基具有不止一個碳原子, 較佳是 2 至 4 個碳原子;

與醫藥上可接受之鹽及其複合物。

3. 鈣模擬活性

化合物模擬鈣受體之 Ca^{2+} 活性能力可以使用本行技藝所知之程序測定, 例如那些由內以梅特等人在 PCT/US93/01642, 國際專利公告數號 WO94/18959 中所述者, 例如, 當在活體外之甲狀旁腺上測試時, 鈣模擬物具有一或多種, 且較佳是全部的以下活性:

1. 該化合物使細胞內鈣濃度快速 (至尖峯之時間 < 5 秒) 且短暫的增加, 亦即很難由 1 微莫耳 La^{3+} 或 1 微莫耳 Gd^{3+} 抑制。 $[Ca^{2+}]_i$ 之增加在缺少細胞外 Ca^{2+} 時, 持續, 但是經由使用離子黴素 (在無細胞外 Ca^{2+} 時) 預處理被廢止;

2. 該化合物強化經由次最大濃度之細胞外 Ca^{2+} 所引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 之增加;

3. 細胞外 Ca^{2+} 所引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 之增加並不能經二氫吡啶抑制;

4. 由該化合物所引起之 $[Ca^{2+}]_i$ 之短暫增加經由使用 10 毫莫耳氟化鈉預處理 10 分鐘廢除;

五、發明說明 (21)

5. 由該化合物引起之 $[Ca^{2+}]_i$ 短暫增加經由蛋白質C(PKC)之活化劑，如醋酸肉豆蔻酸佛爾醇(PMA)，歐瑞香脂或(-)-唛唛內醯胺V預處理減少。該蛋白質激酶C活化劑之總效應係使該化合物之濃度曲線轉移至右邊，且不會影響最大反應；

6. 該化合物使1,4,5-三磷酸肌醇及/或二醯基甘油之形成快速(<30秒)增加；

7. 該化合物抑制經多巴胺-或異丙[去甲]腎上腺素刺激之環狀AMP之形成；

8. 該化合物抑制PTH分泌；

9. 雖然經百口核毒素預處理(100納克/毫升費用<4小時)可阻斷該化合物對環狀AMP形成之抑制效果，但是並不會影響 $[Ca^{2+}]_i$ ，1,4,5-三磷酸肌醇，或二醯基甘油之增加，也不會影響PTH分泌之減少；

10. 該化合物可以使經得自牛或人類甲狀旁腺細胞之聚(A)-濃化mRNA注射之非洲蟾蜍卵母細胞之 Cl^- 電流增加，但是在以水，或肝臟mRNA注射之非洲蟾蜍卵母細胞卻沒有影響；及

11. 同樣地，使用得自甲狀旁腺細胞之同本生物之鈣受體，該化合物會引起經受體解碼之特定cDNA或mRNA注射之非洲蟾蜍卵母細胞之回應。

不同的鈣活性可以使用可用之技術測定。模擬 Ca^{2+} 對其它鈣反應細胞之活性之化合物之相似定義從文中提供之實例與內以梅特等人在PCT/US93/01642，國際專利公告號數WO

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

94/18959中可明瞭。

較佳是，經由文中所述之生物學鑑定，或內以梅特等人，PCT/US93/01642，國際專利公告數號WO 94/18959所測定之化合物具有一或多種，更佳是全部的以下活性：使內鈣短暫增加，具有低於30秒之持續性(較佳係使內鈣流動)，使 $[Ca^{2+}]_i$ 快速增加，在30秒內發生；使 $[Ca^{2+}]_i$ 持續增加(大於30秒)；較佳在低於60秒內，使1,4,5-三磷酸肌醇或二醯基甘油含量增加；且抑制經多本胺一或異丙[去甲]腎上腺素刺激之環狀AMP形成。

$[Ca^{2+}]_i$ 之短暫增加較佳經由以10毫莫耳氯化鈉預處理該細胞10分鐘廢止，或經由以蛋白質激酶C之活化劑，較佳是，醋酸肉豆蔻酸佛爾醇(PMA)，歐瑞香脂或(-)吲哚內醯胺V，短暫預處理該細胞(不超過10分鐘)減少該短暫的增加。

B. 鈣溶解物

化合物阻斷細胞外鈣對鈣受體之活性之能力可以使用根據本揭示文之標準技術測定。(亦見內以梅特等人，PCT/US93/01642，國際專利公告號數WO 94/18959。)例如，當用在甲狀旁腺細胞時，阻斷細胞外鈣之效應之化合物具有一或多種，且較佳是全部的以下特性(當在活體外之甲狀旁腺細胞上測試時)：

1. 該化合物阻斷(部份或完全)細胞外 Ca^{2+} 增加濃度之能力以：

- (a) 增加 $[Ca^{2+}]_i$ ，
- (b) 使細胞內 Ca^{2+} 流動，

五、發明說明 (24)

體活性)之調節會在例如，疾病或機能紊亂產生有利影響，其中經由受體活性刺激所產生之細胞內或細胞外信使可補償異常量之不同傳令員。其分泌及/或影響可以受調節無機離子受體活性影響之細胞外信使之實例包含無機離子，激素，神經發送體，成長因子，及化學促活現象。細胞內信使之實例包含cAMP，cGMP，IP₃，及二醯基甘油。

在較佳具體實例中，使用該化合物治療具有異常骨頭與礦物原狀穩定(更佳是鈣原狀穩定)特徵之疾病或身心失調。細胞外Ca²⁺受到嚴密的原狀穩定控制，且控制各種作用，如血凝塊，神經與肌肉應激性，及正常的骨頭形成。異常鈣原狀穩定之特徵為具有一或多種以下活性：(1)血清鈣之異常增加或減少；(2)鈣之尿排泄異常增加或減少；(3)骨頭鈣含量之異常增加減少，例如，如經由骨頭礦物密度測量所評定；(4)飲食鈣之異常吸收；(5)影響血清鈣含量之信使(如甲狀旁腺激素與降血鈣素)之產生及/或釋放之異常增加或減少；及(6)由影響血清鈣含量之信使所引發之反應之異常改變。在這些不同方面之鈣原狀穩定中之異常增加或減少與發生在一般人的情況有關，且通常與疾病或機能紊亂有關。

以異常鈣原狀穩定為特徵之疾病與機能紊亂可以是由於不同細胞的缺損所引起，如缺損的鈣受體活性，缺損數目之鈣受體，或受到鈣受體作用之缺損細胞內蛋白質。例如，在甲狀旁腺細胞中，該鈣受體與G_i蛋白質偶合，其接著抑制環狀AMP形成。G_i蛋白質之缺損可影響其抑制環狀AMP產生

五、發明說明 (25)

之能力。

可以經由調節鈣受體活性治療之疾病或機能紊亂在本技藝中爲人所知。例如，可以經由調節鈣受體活性治療之疾病或身必失調可以根據經由鈣受體活性調節之細胞之官能反應來鑑定。

經由鈣受體調節之細胞之官能反應在本技藝中爲人所知，其包括經甲狀旁腺細胞進行PTH分泌，經C-細胞進行之降血鈣素分泌，及骨頭經蝕骨細胞耗損。此種官能反應與不同疾病或身心失調有關。例如，甲狀旁腺機能過盛導致血漿中PTH含量之升高。降低血漿中PTH含量可提供一種治療甲狀旁腺機能過盛之有效方法。同樣，增加血漿中降血鈣素之含量與抑制骨頭耗損有關。抑制骨頭耗損是一種治療骨稀鬆病之有效方法。因此，可以使用鈣受體活性之調節以治療如甲狀旁腺機能過盛，及骨稀鬆症之疾病。

可以使用此等調節無機離子受體活性(較佳是鈣受體活性)之化合物使罹患各種疾病或機能紊亂之病患得到有利之影響。例如，骨稀鬆病是一種特徵爲骨質損失及骨折危險增加之與年齡有關之疾病，可以使用化合物直接(例如，蝕骨細胞離子模擬化合物)或間接經由增加內生性降血鈣素含量(例如，C-細胞鈣模擬物)以阻斷蝕骨的骨頭耗損。或者，在甲狀旁腺細胞鈣受體上之鈣溶解活性會增加甲狀旁腺激素之循環含量，因而刺激骨頭形成。這三種方法全部皆會對罹患骨稀鬆症的病患產生有利的影響。

此外，眾所週知間歇性低劑量PTH會對骨質與適當的骨頭

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

再造有合成代謝的影響。因此使甲狀旁腺激素短暫增加之化合物與給藥攝生法(例如,以甲狀旁腺細胞離子溶解物之間歇性給藥)可以使罹患骨稀鬆症之病患的骨質增加。

可以經由確認與病病或身心失調有關之額外細胞官能反應來確認另外的疾病或機能紊亂,這些反應經鈣受體活性調節。可以經由調節其它無機離子受體而治療之疾病或身心失調可以以類似方式確認。

不同疾病可以經由本發明,標定具有鈣受體之細胞而治療。例如,初期甲狀旁腺機能過盛(HPT)之特徵為血鈣過多與循環PTH之異常高量。與HPT之主要類型有關之缺陷為甲狀旁腺細胞對經細胞外 Ca^{2+} 調節之負回饋之靈敏性減少。因此,在患有初期HPT之患者的組織中,細胞外 Ca^{2+} 之"設定點(set-point)"轉移至右邊,因此需要比正常還高濃度之細胞外 Ca^{2+} ,以降低PTH分泌。而且,在初期HPT中,甚至高濃度細胞外 Ca^{2+} 通常只部份降低PTH分泌。在繼發HPT(尿毒症的)HPT中,縱使 Ca^{2+} 抑制PTH分泌之程度係屬正常的情況,仍然可觀測到細胞外 Ca^{2+} 之set-point同樣增加。PTH分泌之改變與 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 之改變成對比:經細胞外 Ca^{2+} 誘導之 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 增加之"設定點"(set-point)轉移至右邊,且此種增加之程度減少。

罹患繼發HPT之病患亦可能患有腎性骨發育不全。鈣模擬物似乎可以使用以治療此種病患之異常PTH分泌與腎性骨發育不全。

模擬細胞外 Ca^{2+} 作用之化合物在初期與繼發HPT之長期治

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

療上有利。此種化合物可提供抑制PTH分泌所需之額外刺激(血鈣過多的狀況單獨不能達成)，且，因此，有助於舒緩血鈣過多的狀況。具比細胞外 Ca^{2+} 還有效力之化合物可克服PTH之明顯不可抑制之成份，其在由甲狀旁腺所引起的主要型式之初期HPT中尤其麻煩。或者，或另外，此種化合物可降低PTH合成，因為已經證明長期血鈣過多可抑制牛及人類腺瘤的甲狀旁腺組織中之前PTH原mRNA含量。長期血鈣過多亦抑制活體外甲狀旁腺細胞增殖，因此鈣模擬物在限制繼發HPT之甲狀旁腺細胞增殖特性上亦有效。

不同於甲狀旁腺細胞之細胞可直到對細胞外 Ca^{2+} 濃度之生理變化反應。例如，來自甲狀旁腺之副囊泡細胞(C-細胞)之降血鈣素分泌經由細胞外 Ca^{2+} 濃度之改變而調整。

分離的蝕骨細胞對具有 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 相應增加(其部份從細胞內 Ca^{2+} 之流動產生)之細胞外 Ca^{2+} 濃度之增加有反應。在蝕骨細胞中 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 之增加與骨頭耗損之抑制作用有關。直接由鈣刺激鹼性磷酸酶從形成骨頭的成骨細胞釋放。

腎酵素從腎臟中之近血管球細胞分泌(如同PTH分泌)。受到細胞外 Ca^{2+} 之濃度增加所抑制。細胞外 Ca^{2+} 引起細胞內 Ca^{2+} 在這些細胞中之流動。其它腎細胞對鈣作出如下之反應：增高 Ca^{2+} 經由近側細管細胞抑制 $1,25(\text{OH})_2$ -維生素D之形成，其刺激遠側細管細胞中之鈣結合蛋白質之產生，且抑制 Ca^{2+} 與 Mg^{2+} 之管狀再吸收，與增壓素對漢勒氏祥(MTAL)之厚上行肢之作用，減少增壓素對皮質集合管細胞之作用，及影響腎血管球之血管中之血管平滑肌細胞。

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

鈣亦促進腸杯狀細胞，乳房細胞，與皮膚細胞之分化；抑制心臟前房之前房促尿鈉排泄的胜分泌；減少血小板中cAMP之蓄積；改變胃激素與高血糖糖原質分解因子之分泌；對血管平滑肌細胞作用以修蝕血管活性因子之細胞分泌；以及影響中樞神經系及末梢神經系細胞。

因此，除了其作為細胞內信號之普遍存在之角色外，有足夠徵候建議，亦有細胞外信號之功用，以調節某些特定細胞之反應。可以使用本發明之化合物以治療與這些細胞中已分裂的 Ca^{2+} 反應有關之疾病或機能紊亂。

根據所感染之細胞，可以被治療或預防之特定疾病與機能紊亂亦包含中樞神經系之疾病(如猝發，中風，頭部外傷，脊髓受傷)經氧不足誘導之神經細胞損害(如心臟停止或新生兒痛苦)，癲癇，神經變性疾病(如阿耳滋海默氏(Alzheimer's)症，亨丁頓氏(Huntington's)症與帕金森氏(Parkinson's)症)，癡呆，肌肉緊張，抑鬱，焦慮，恐懼障礙，強迫觀念的障礙，外傷後的抑壓障礙，精神分裂症，引起神經病狀惡性徵候群，及杜萊德氏(Tourette's)徵候群；涉及過量水經由腎臟再吸收之疾病，如不適當ADH分泌(SIADH)徵候群，肝硬變，充血性的心臟衰弱，及腎變病；高血壓；預防及/或減少陽離子性抗生素(例如，胺基糖苷抗生素)之腎素毒；腸能動性障礙，如泄瀉，與痙攣性結腸；GI潰瘍症；具有過量鈣吸收之GI症，如結節病；及自體免疫症與器官移植排斥。

雖然本發明之調節鈣受體化合物一般係使用以治療病人，

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

例包含碳酸鈣，磷酸鈣，各種糖，如乳糖，葡萄糖，或蔗糖，或澱粉類型，纖維素衍生物，明膠，蔬菜油，聚乙二醇與生理上可相容溶劑。生理上可相容溶劑之實例包含注射用之無菌水溶液(WFI)，食鹽水與右旋糖。

該化合物可以經不同方法投予，這些方法包括靜脈內，腹膜內，皮下，肌內，口服，局部(經皮膚)，或經黏膜的施藥。就身體組織的施藥而言，以口服較佳。例如就口服而言，可以將該化合物調配成習用口服劑型，如膠囊，錠劑，與液體製劑，如糖漿，酏劑，及濃縮滴劑。

另外，可以使用注射(非經腸的給藥法)，例如，肌內，靜脈內，腹膜內，及/或皮下施藥。就注射法而言，本發明之化合物被調配成液體溶液，較佳是生理上可相容緩衝液或溶液，如食鹽水，漢克氏(Hank's)溶液，或林格氏(Ringer's)溶液。此外，可以將該化合物調配成固體型，且在使用前立即使其再溶解或懸浮。亦可以製成凍乾型。

身體組織的施藥亦可以經由經黏膜的或經皮膚的方式。就經黏膜或經皮膚的施藥而言，在該配方中使用能夠滲透屏障之滲透劑。此種滲透劑在本技藝中為人所習知，且就經黏膜施藥而言，包含，例如，膽汁鹽與梭鏈孢酸衍生物。此外，可以使用清潔劑以促進滲透。例如，經黏膜的施藥可以經由鼻噴劑，頰或舌下錠劑，直腸栓劑，或陰導栓劑。

就局部施藥而言，可以將本發明化合物調配成油膏，軟膏，凝膠，或乳劑，如同本技藝所習知者。

將以下因素列入考慮，如化合物 IC_{50} ， EC_{50} ，該化合物之

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

生物半衰期，病患之年齡，身高與體重，及與該病患有關連之疾病或機能紊亂，各種化合物被投予之量可以由標準程序決定。需要考慮之這些與其它因素之重要性為熟悉本技藝的一般人所熟知。通常其用量為以需要被治療之動物為基準，介於0.01與50毫克/公斤之間，較佳0.01與20毫克/公斤之間。

V. 實例

提供以下實例以例證說明本發明之不同方面與具體實例。這些實例無意限制本發明。這些實例中有包括說明可以使用來合成文中所述不同化合物之技術之合成準則。在文中所述同屬種類範圍中之其它化合物可以使用標準技術製成。

實例1. 評估鈣受體活性

不同化合物調節鈣受體活性之能力在此實例中有說明。可以使用以測量鈣受體活性之其它方法在本技藝中為人所知。如羅傑茲(Rogers)等人在1995年之Bone Miner. Res. 10. 增刊1: S483(其併於本文供參考)中所述合成含有鈣受體之再組合的HEK 293 4.0-7細胞。於室溫下，在以含有約5微莫耳氟-3/AM之20毫莫耳HEPES緩衝之杜貝可氏(Dulbecco's)改良之伊格氏(Eagle's)培養基中培育該細胞一小時，使該再組合的細胞充填fura-2。然後以經含有1毫莫耳CaCl₂與1毫莫耳MgCl₂之20毫莫耳HEPES緩衝之漢克氏(Hank's)平衡鹽溶液洗滌該細胞。然後添加欲測試化合物至該細胞，且測量螢光(分別為340與510納米之激發與發射波長)。表I提供不同化合物之結果。

五、發明說明 (39)

(76) , 182(10) , 176(5) , 168(10) , 167(5) , 156(17) , 155(100) , 154(57) , 153(27) , 152(14) , 141(14) , 134(7) , 133(58) , 133(58) , 131(7) , 129(14) , 128(21) , 127(23) , 126(5) , 119(5) , 117(12) , 116(5) , 115(18) , 105(10) , 91(12) , 77(5)。

化合物 27D , $rt=9.41'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 292(M^+ , 5) , 171(7) , 160(7) , 157(9) , 147(6) , 146(9) , 145(66) , 143(7) , 134(7) , 133(20) , 132(11) , 131(13) , 129(10) , 119(11) , 117(25) , 116(100) , 115(14) , 115(14) , 105(10) , 103(5) , 91(16) , 89(17) , 77(8)。

化合物 27E , $rt=7.81'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 283(M^+ , 3) , 268(100) , 176(16) , 150(14) , 149(39) , 148(7) , 135(7) , 134(11) , 121(19) , 118(6) , 117(6) , 115(6) , 109(10) , 105(8) , 104(11) , 103(9) , 92(12) , 91(75) , 79(9) , 78(10) , 77(21) , 77(21) , 65(15) , 51(5) , 42(6) , 41(6)。

化合物 27F , $rt=7.38'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 365(M^+ , 1) , 231(6) , 230(31) , 216(28) , 215(59) , 214(17) , 190(15) , 174(25) , 136(41) , 135(100) , 134(14) , 129(13) , 128(15) , 127(9) , 119(9) , 117(6) , 114(9) , 109(10) , 105(21) , 104(7) , 103(18) , 91(21) , 91(10) , 79(11) , 78(7) , 77(19) , 68(12) , 65(6) , 42(9) , 0(0)。

化合物 27G , $rt=7.45'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 365(M^+ , 4) , 231(8) , 230(49) , 216(44) , 215(86) , 213(27) , 190(23) , 187(6) , 175(6) , 174(31) , 136(37) , 135(100) , 134(14) , 130(8) , 129

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

(11), 128(13), 127(9), 120(7), 120(7), 116(5), 115(8), 109(8), 105(19), 103(13), 92(8), 91(16), 79(8), 77(13), 68(9), 0(0)。

化合物 27H, $rt=10.44'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 317(M^+ , 8), 170(9), 162(5), 155(19), 154(28), 153(14), 152(9), 148(5), 147(13), 146(100), 134(7), 129(6), 128(18), 127(21), 126(7), 115(12), 115(12), 103(7), 102(6), 89(8), 77(8)。

化合物 27J, $rt=9.88'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 337(M^+ , 2), 323(22), 322(100), 210(26), 196(9), 184(12), 182(11), 170(13), 169(53), 168(31), 167(14), 165(10), 154(22), 153(41), 152(32), 150(9), 141(53), 129(27), 128(34), 127(62), 126(20), 124(98), 115(24), 103(23), 91(15), 89(18), 77(23), 42(11), 41(9), 0(0)。

化合物 27K, $rt=9.03'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 342(M^+ , .1), 327(40), 325(41), 308(14), 306(21), 204(17), 202(31), 174(43), 173(26), 172(66), 171(26), 139(11), 138(15), 137(20), 127(33), 124(100), 117(10), 115(12), 111(11), 103(37), 102(41), 101(30), 98(12), 91(11), 89(28), 77(35), 75(21), 63(12), 51(10), 0(0)。

化合物 27L, $rt=8.84'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 264(M^+ , 24), 145(100), 145(7), 119(29), 118(26), 118(16), 117(7), 116(5), 102(37), 92(10), 91(41), 90(41), 77(6), 76(9), 75(14), 75(14), 65(5), 64(21), 63(23), 51(8)。

化合物 27M, $rt=8.48'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 305(M^+ , .0), 291

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

(6), 290(31), 164(28), 136(17), 135(100), 120(6), 111(7), 111(7), 105(16), 103(9), 98(7), 92(6), 91(13), 79(8), 77(12), 65(5), 63(5)。

化合物 27N, $rt=8.81'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 294(M^+ , 6), 279(100), 187(5), 164(7), 144(7), 136(16), 135(75), 135(75), 134(11), 130(15), 121(6), 120(7), 117(11), 116(36), 115(6), 105(18), 104(14), 103(30), 102(7), 92(9), 91(19), 90(6), 89(17), 79(10), 78(7), 77(23), 65(6), 63(6)。

化合物 27O, $rt=9.33'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 347(M^+ , 1), 304(58), 192(6), 156(14), 156(14), 155(100), 154(22), 153(22), 152(9), 150(24), 149(16), 148(23), 135(28), 129(9), 128(14), 127(15), 115(9), 91(8), 77(6)。

化合物 27P, $rt=9.23'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 347(M^+ , .0), 304(100), 177(3), 156(12), 155(87), 154(12), 153(15), 152(6), 150(20), 149(10), 148(12), 128(6), 127(6)。

化合物 27Q, $rt=9.64'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 365(M^+ , .1), 304(54), 156(17), 155(100), 153(17), 152(7), 151(5), 150(40), 148(12), 135(27), 129(7), 128(9), 127(9), 115(7), 91(5), 91(5)。

化合物 27R, $rt=9.16'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 294(M^+ , 3), 279(100), 187(5), 164(6), 136(24), 135(77), 121(10), 120(6), 117(5), 116(33), 105(15), 104(7), 103(15), 92(6), 91(14), 91(14), 89(10), 79(8), 78(5), 77(14), 65(5)。

五、發明說明 (42)

化合物 27S , $rt=9.27'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 338($M+$, .0) , 323(7) , 322(38) , 164(9) , 162(7) , 160(25) , 158(37) , 136(25) , 136(6) , 135(100) , 134(16) , 124(7) , 122(6) , 120(8) , 120(7) , 115(8) , 105(19) , 104(5) , 103(16) , 102(11) , 101(9) , 92(10) , 91(19) , 89(8) , 79(10) , 78(6) , 77(17) , 65(6) , 63(6) , 0(0)。

化合物 27U , $rt=8.65'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 385($M+$, 3) , 230(16) , 230(16) , 216(12) , 215(55) , 214(15) , 210(12) , 174(19) , 156(23) , 155(100) , 154(27) , 153(24) , 152(12) , 140(5) , 129(15) , 128(25) , 127(22) , 126(5) , 115(12) , 109(5) , 68(5)。

化合物 27V , $rt=8.59'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 385($M+$, 3) , 230(14) , 216(9) , 215(49) , 214(13) , 210(5) , 174(17) , 156(23) , 155(100) , 154(25) , 153(26) , 152(11) , 130(5) , 129(19) , 129(19) , 128(27) , 127(26) , 115(14) , 109(6) , 101(5) , 77(5) , 69(7)。

化合物 27W , $rt=8.88'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 371($M+$, 2) , 356(100) , 244(20) , 184(5) , 182(5) , 170(8) , 169(24) , 168(14) , 167(8) , 160(5) , 159(46) , 154(11) , 153(24) , 153(24) , 152(15) , 150(6) , 141(26) , 133(9) , 129(11) , 128(13) , 127(19) , 126(5) , 115(6) , 109(10)。

化合物 27X , $rt=10.61'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 419($M+$, .0) , 406(50) , 404(20) , 403(100) , 402(11) , 401(51) , 263(6) , 250(27) , 248(55) , 246(29) , 169(9) , 167(7) , 156(5) , 155

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

(14), 154(16), 153(12), 153(12), 152(6), 128(9), 127(9)。

化合物 27Y, $rt=10.21'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 375($M+$, 4), 361(20), 360(100), 359(15), 358(78), 279(7), 217(11), 206(23), 205(7), 204(93), 202(74), 170(13), 168(8), 156(12), 155(38), 154(53), 153(37), 152(21), 141(11), 129(16), 128(37), 127(41), 126(21), 123(20), 115(14), 89(28), 77(10), 75(10), 63(8), 0(0)。

化合物 27Z, $rt=11.10'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 466($M+$, .1), 451(60), 450(13), 449(61), 311(9), 309(11), 296(97), 295(8), 294(100), 169(29), 168(9), 167(24), 156(20), 155(56), 154(74), 153(45), 152(27), 151(8), 141(13), 129(21), 128(52), 127(61), 126(18), 115(18), 89(43), 77(13), 75(14), 74(9), 63(16), 0(0)。

化合物 28A, $rt=10.73'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 421($M+$, 4), 408(33), 407(21), 407(21), 406(100), 279(9), 265(7), 252(22), 251(6), 250(70), 156(6), 155(20), 154(25), 153(19), 152(11), 141(6), 129(7), 128(18), 127(21), 126(10), 123(11), 115(7), 89(16)。

化合物 28B, $rt=10.75'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 417($M+$, 3), 274(5), 261(16), 261(16), 247(10), 246(100), 156(7), 155(29), 154(35), 153(19), 152(11), 141(6), 129(8), 128(23), 127(23), 126(7), 115(8), 105(9), 91(7), 90(16), 89(9), 77(15)。

化合物 28C, $rt=8.73'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 317($M+$, .1), 303

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

(12) , 302(62) , 282(9) , 178(6) , 149(22) , 148(100) , 148(7) , 135(9) , 131(6) , 127(16) , 124(46) , 119(12) , 117(6) , 115(8) , 104(6) , 103(24) , 102(6) , 92(9) , 91(65) , 90(7) , 89(18) , 78(6) , 77(25) , 65(19) , 63(11)。

化合物 28D , $rt=8.73'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 317($M+$, .1) , 303(14) , 302(71) , 282(11) , 178(6) , 149(23) , 149(23) , 148(100) , 135(9) , 131(6) , 127(14) , 124(42) , 119(10) , 117(5) , 115(7) , 103(19) , 92(8) , 91(56) , 90(5) , 89(14) , 78(6) , 77(19) , 65(16) , 63(7)。

化合物 28E , $rt=9.33'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 338($M+$, 2) , 325(7) , 324(35) , 323(11) , 323(11) , 322(54) , 164(9) , 161(15) , 159(23) , 136(30) , 135(100) , 121(15) , 120(5) , 105(14) , 103(10) , 92(5) , 91(11) , 79(7) , 77(11)。

化合物 28F , $rt=9.11'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 338($M+$, 1) , 325(7) , 324(39) , 323(11) , 322(59) , 164(10) , 161(19) , 161(19) , 159(29) , 136(27) , 135(100) , 121(11) , 120(6) , 115(5) , 105(17) , 103(12) , 102(7) , 101(5) , 92(6) , 91(14) , 89(6) , 79(9) , 77(14) , 65(5)。

化合物 28G , $rt=7.18'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 251($M+$, 6) , 236(43) , 156(6) , 155(26) , 154(32) , 153(24) , 152(18) , 152(18) , 151(6) , 141(8) , 129(11) , 128(25) , 127(31) , 126(11) , 115(12) , 95(12) , 82(6) , 81(100) , 77(8) , 53(27) , 51(6)。

化合物 28H , $rt=7.31'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 251($M+$, 9) , 236

(請先閱讀背面之注意事項)

填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

(100) , 208(7) , 170(10) , 168(8) , 156(5) , 155(26) , 154(39) , 153(27) , 152(19) , 152(19) , 151(6) , 141(8) , 129(9) , 128(22) , 127(29) , 126(10) , 115(9) , 94(5) , 82(5) , 81(77) , 53(13) 。

化合物 28I , $rt=8.20'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 267(M^+ , 6) , 252(36) , 156(6) , 155(21) , 154(15) , 153(15) , 152(10) , 141(7) , 129(7) , 128(15) , 127(16) , 126(5) , 115(8) , 112(16) , 98(8) , 98(8) , 98(6) , 96(100) , 53(5) , 44(6) 。

化合物 28J , $rt=8.23'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 267(M^+ , 6) , 251(56) , 170(11) , 155(25) , 154(31) , 153(23) , 153(23) , 152(16) , 151(5) , 141(7) , 129(9) , 128(22) , 127(26) , 126(9) , 115(10) , 111(7) , 110(7) , 98(6) , 97(8) , 96(100) , 85(5) , 77(5) , 53(6) , 44(9) 。

化合物 28K , $rt=9.28'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 315(M^+ , 42) , 301(5) , 300(23) , 160(19) , 156(19) , 155(78) , 154(42) , 153(27) , 152(15) , 146(16) , 145(100) , 144(19) , 141(6) , 129(11) , 128(24) , 127(31) , 127(31) , 126(8) , 118(7) , 117(14) , 116(8) , 115(41) , 91(12) , 89(9) , 77(7) 。

化合物 28L , $rt=7.41'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 319(M^+ , 6) , 318(8) , 159(15) , 147(12) , 146(100) , 132(6) , 131(5) , 130(7) , 119(6) , 117(13) , 115(10) , 109(8) , 105(6) , 104(16) , 103(11) , 91(8) , 78(8) , 77(8) , 42(8) 。

化合物 28M , $rt=10.76'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 372(M^+ , 2) , 360(8) , 359(10) , 358(44) , 357(16) , 356(68) , 169(6) , 168

五、發明說明 (46)

(29) , 167(8) , 160(32) , 158(51) , 156(17) , 155(100) , 154(29) , 153(34) , 152(18) , 151(6) , 141(9) , 129(18) , 128(25) , 127(28) , 126(8) , 124(7) , 122(9) , 115(19) , 102(6) , 101(7) , 89(10) , 77(7) , 0(0)。

化合物 28N , $rt=7.40'$, $m/z(\text{rel. int.})$ 270(M^+ , 6) , 136(62) , 135(100) , 133(20) , 120(12) , 120(8) , 106(5) , 105(34) , 103(18) , 103(18) , 103(6) , 91(28) , 91(23) , 79(11) , 79(5) , 78(11) , 77(22) , 76(5) , 64(10) , 63(5) , 62(7)。

其它具體實例在以下申請專利範圍內。

因此，雖然已經表示且說明幾種具體實例，但是只要不違背本發明之精神與範圍，可以有各種修飾。

(請先閱讀背面之注意事項)
● 填寫本頁)

裝

訂

線

86105824

公告本

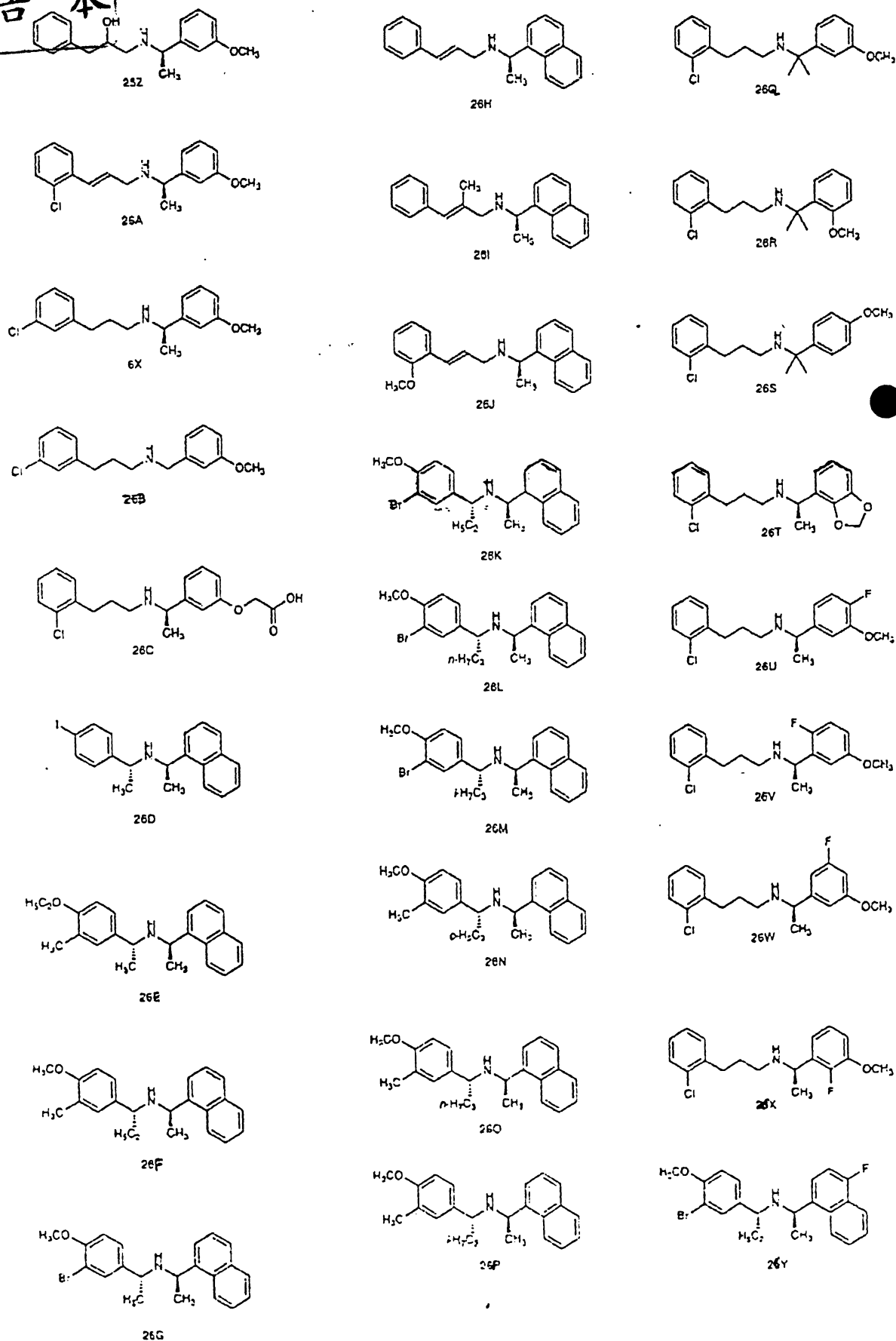
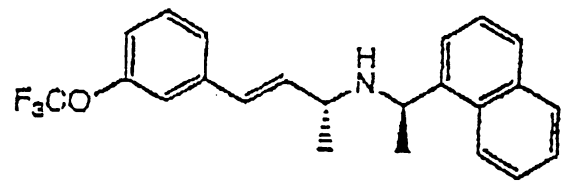


圖 1



26z

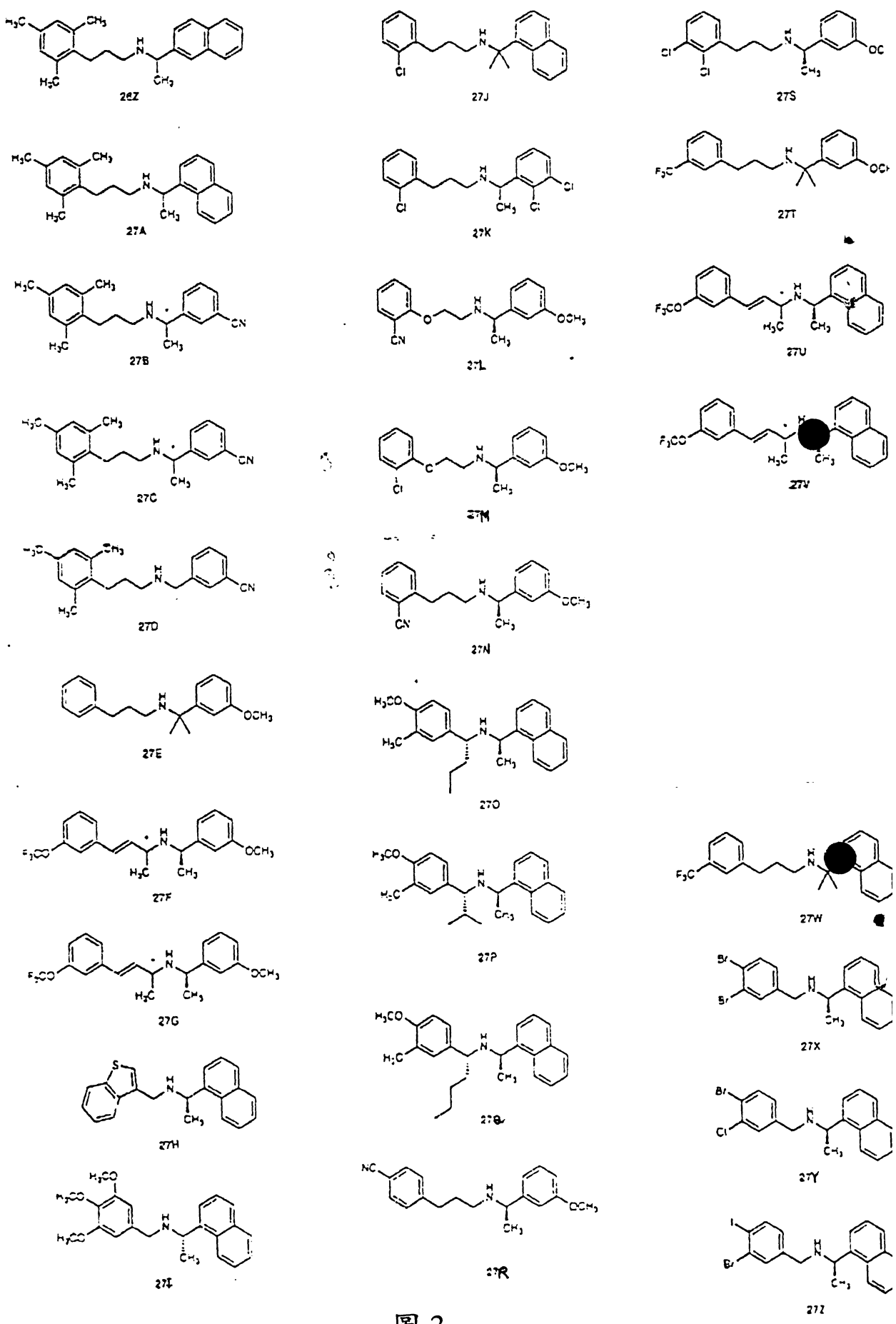


圖 3

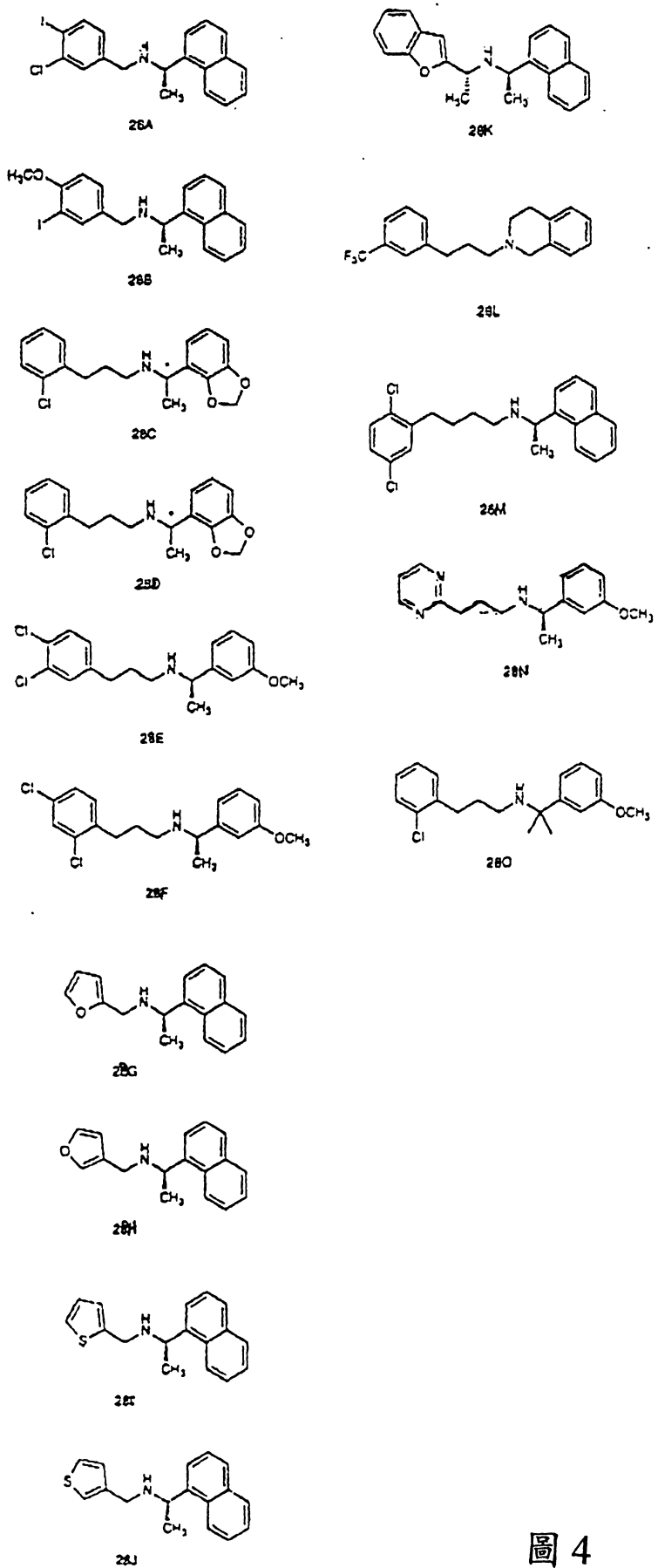


圖 4

公 告 本

申請日期	86. 5. 01.
案 號	86105804
類 別	C4D 217/60, 325/60, 333/60, 239/26, 521/60 C27C 21/66, 217/60, 215/28, 255/50, 461/60

修正
補充 本88年1月16日
A4
C4

中文說明書修正頁(88年1月)

(以上各欄由本局填註)

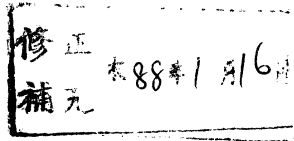
561150

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	調節無機離子受體化合物及含彼等之醫藥組合物
	英 文	"INORGANIC ION RECEPTOR-MODULATING COMPOUNDS AND PHARMACENTICAL COMPOSITION COMPRISING THEM"
二、發明 創作人	姓 名	1.史考特 T. 莫 2.布蘭佛德 C. 凡 威吉 3.艾瑞克 G. 德馬 4.理查 拓凡拓 5.曼紐爾 F. 布蘭德理
	國 籍	1-5.均美國
三、申請人	住、居所	1.美國猶它州鹽湖城南維菲德巷6152號 2.美國猶它州鹽湖城南3250東3969號 3.美國猶它州鹽湖城東聖瑪利路2967號 4.美國猶它州鹽湖城史崔頓路4636號 5.美國猶它州山迪市南溫特瑞恩路9184號
	代 表 人 姓 名	詹姆斯·U·詹生

五、發明說明(4)

置)與該鈣受體結合。



化合物調節受體活性之效力之測定可以經由計算此化合物之 EC_{50} 或 IC_{50} 而決定。該 EC_{50} 係引起半-最高模擬效應之化合物濃度。該 IC_{50} 係引起半-最高阻斷效應之化合物濃度。於鈣受體之化合物之 EC_{50} 與 IC_{50} 值可以由分析鈣受體之細胞外鈣之一或多種活性來測定。測定 EC_{50} 與 IC_{50} 值之分析實例在Nemeth et al., PCT/US93/01642, 國際專利公告號WO94/18959, 及Nemeth et al., PCT/US92/07175, 國際專利公告號WO93/04373, (這兩種專利公告併於本文供參考)與下述專利中有說明。此種分析包含卵母細胞壓榨分析, 以及測定由於鈣受體活性致細胞內鈣離子濃度($[Ca^{2+}]_i$)之增加。較佳是, 此種分析測定與鈣受體活性有關之特定激素之釋放或抑制作用。

調節無機離子受體之化合物較佳係選擇性標定特定細胞之無機離子受體活性。例如, 鈣受體活性之選擇性目標係由對某種細胞型中之鈣受體活性比已知濃度化合物對於另一種細胞型之鈣受體活性具有更大影響之化合物來達成。較佳是, 該差別效應為10倍或大於如活體內或活體外所測。更佳是, 該差別效應在活體內測定, 且該化合物濃度如血漿濃度或細胞外流質濃度測定, 而且該經測定之效應為細胞外傳令員, 如血漿降血鈣素, 甲狀旁腺內分泌素之產生。例如, 在一項較佳具體實例中, 該化合物選擇性標定關於降血鈣素分泌之PTH分泌。

較佳是, 利用下述任一分析測定法, 該化合物是一種鈣模擬物或鈣溶解物, 其在鈣受體上 EC_{50} 或 IC_{50} 在低於或等於5微

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

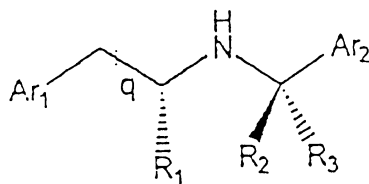
五、發明說明(5)

修正
補充 本88年1月6日

莫耳，甚至更佳低於或等於1微莫耳，100毫微莫耳，10毫微莫耳，或1毫微莫耳。更佳是，該分析測定表示人類甲狀腺鈣受體並裝填fura-2之隨核酸轉變之HEK 293細胞之細胞內 Ca^{2+} 。較佳的 EC_{50} 或 IC_{50} 值因為可以使較低濃度之化合物在活體內或活體外使用所以有利。具有低 EC_{50} 與 IC_{50} 值之化合物的發現使具有相似或改進能力，效力，及/或選擇性之額外化合物之設計與合成，成為可能。

因此，本發明第一方面係關於一種具下列結構式之調節無機離子受體之化合物：

結構I



其中 Ar_1 是視需要經取代之萘基，視需要經取代之苯基，或一種視需要經取代之雜環芳基，其中至高可以存在5個取代基，且各取代基係獨立選自包括：烷基，烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷基，鹵烷氧基，OH， CH_2OH ， CONH_2 ，CN，醋酸基， $\text{N}(\text{烷基})_2$ ，苯基，苯氧基，苄基，苄氧基， α, α -二甲基苄基， NO_2 ，CHO， $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$ ，乙醯基， OCH_2COOH ，及伸乙二氧基；

Ar_2 是視需要經取代之萘基或視需要經取代之苯基，其中可以存在至高5個取代基，且各取代基係獨立選自包括：烷基，烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

修正
補充 88.1.16a

更佳是，該細胞選自包括：甲狀旁腺細胞，中樞神經系細胞，末梢神經系細胞，腎臟漢勒氏祥及/或集合管之厚上行肢之細胞，甲狀腺之副囊泡細胞(C-細胞)，腸細胞，GI徑細胞，垂體細胞，下視丘細胞及下穹隆器官之細胞。

在一項較佳實例中，該化合物可減少患者血清中甲狀旁腺激素之含量。更佳是，該含量被減至足以使血漿 Ca^{2+} 減少之程度。最佳是，該甲狀旁腺激素被減至存在於正常個體中之含量。

需要使用本發明所述之化合物治療之病患可以由標準醫學技術(如血液或尿液分析)診斷。此種醫學技術之實例包含偵測蛋白質之缺乏，蛋白質之產生或分泌受無機離子濃度改變之影響，以及偵測影響無機離子原狀穩定之異常含量之無機離子或激素。

本申請書從頭至尾皆使用各種實例。這些實例無論如何並無意限制本發明。

本發明之其他特徵與優點從以下本發明之圖示，詳細說明，實例，及申請專利範圍中可清楚明瞭。

圖式簡單說明

圖1提供不同離子模擬化合物之化學結構。

圖2提供一種離子模擬化合物之化學結構。

圖3提供不同離子模擬化合物之化學結構。

圖4提供不同離子模擬化合物之化學結構。

較佳具體實例說明

本發明係關於能夠調節一或多種無機離子受體活性之化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (13)

修正
補充

本88年1月6日

1. 內鈣之增加。該增加係由於外鈣之流入及/或內鈣之流動。內鈣增加之特性包括以下：

(a) $[Ca^{2+}]_i$ 之快速(至尖峰的時間 <5 秒)且短暫的增加，亦即很難經1微莫耳 La^{3+} 或1微莫耳 Gd^{3+} 抑制，且經離子徵素預處理廢除(在不含細胞外 Ca^{2+} 的情況下)，

(b) 該增加並不受二氫吡啶抑制；

(c) 經由使用10毫莫耳氟化鈉預處理10分鐘廢除該短暫增加；

(d) 經由使用蛋白質激酶C(PKC)之活化劑，如醋酸肉豆蔻酸佛爾醇(PMA)，歐瑞香脂(mezeirein)或(-)-咧哚內醯胺V，預處理以減少該短暫增加。該蛋白質激酶C活化劑之總效應為將鈣之濃度-反應曲線改變至右邊，且不會影響最大的反應；

以及

(e) 經百日核毒素預處理(100納克/毫升費時 >4 小時)不會影響該增加。

2. 1,4,5-三磷酸肌醇或二醯基甘油形成之快速(<30 秒)增加。經百日核毒素預處理(100納克/毫升費時 >4 小時)不會影響該增加；

3. 經多巴胺-與異丙[去甲]腎上腺素刺激之環狀AMP形成之抑制作用。此效應經由百日核毒素預處理(100納克/毫升費時 >4 小時)阻斷)；及

4. PTH分泌之抑制。

經百日核毒素預處理(100納克/毫升費時 >4 小時)不會影響

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

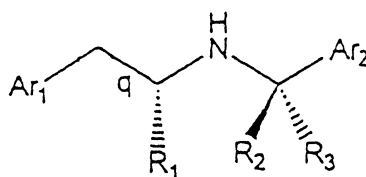
五、發明說明(17)

修正 年 月 日
補充 89.12.11

1. 結構I化合物

能夠調節鈣受體活性之結構I化合物具有下列式子：

結構I



其中 Ar_1 是視需要經取代之萘基，視需要經取代之苯基，或一種視需要經取代之雜環芳基，其中可以存在至高5個取代基，且各取代基係獨立選自包括：烷基，烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷基，鹵烷氧基，OH， CH_2OH ， $CONH_2$ ，CN，醋酸基， $N(烷基)_2$ ，苯基，苯氧基，苄基，苄氧基， α, α -二甲基苄基， NO_2 ，CHO， $CH_3CH(OH)$ ，乙醯基， OCH_2COOH ，及伸乙二氧基。在本發明之一項較佳具體實例中， Ar_1 是一個視需要經取代之萘基，或具有1至4個取代基之經取代苯基， Ar_1 更佳是一個未經取代之萘基或經取代之苯基；更佳是， Ar_1 為經取代之苯基；較佳是各 Ar_1 取代基係獨立選自包括：異丙基， CH_3O ， CF_3CH_3S ， CF_3O ，Br，I，Cl，F，及 CH_3 。在另一項具體實例中， Ar_1 是一個視需要經取代之雜環芳基。較佳之雜環芳基取代基係獨立選自包括：異丙基， CH_3O ， CF_3CH_3S ， CF_3O ，Br，I，Cl，F，及 CH_3 。較佳之雜環芳基是呋喃基，硫呋喃基，苯并呋喃基，或苯并硫苯基；

Ar_2 是視需要經取代之萘基或視需要經取代之苯基，可以

五、發明說明(18)

修正

補充

本 年 月 日

89.12.11

存在至高5個取代基，且各取代基係獨立選自包括：烷基，烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷基，鹵烷氧基，OH，CH₂OH，CONH₃，CN，OCH₂COOH，伸乙二氧基，及醋酸基；Ar₂較佳是一個視需要經取代之萘基，或具有1至4個取代基之經取代苯基，Ar₂更佳是一個未經取代之萘基或經取代之苯基；更佳是，Ar₂是一個在間位經取代基取代之苯基，甚至更佳是，Ar₂在間位經取代基單取代；較佳是，各Ar₂取代基係獨立選自包括：異丙基，CH₃O，CH₃S，CF₃O，Br，I，Cl，F，CF₃，及CH₃，更佳係CH₃O位於間位處；

q是0，1，2，或3；在另一項具體實例中，q是0或2；

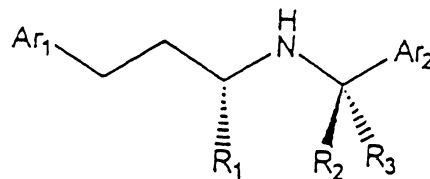
R₁是H或烷基；在另一項具體實例中，當R₁是烷基時，該烷基是甲基，或該烷基具有不止一個碳原子，較佳2至4個碳原子；

R₂與R₃各獨立為氫，烷基，或一起為環烷基或環烯基；較佳是，R₂與R₃各獨立為氫或烷基，其限制條件為R₂與R₃中至少一個不是氫，R₂是烷基較佳，R₂是甲基更佳；

與醫藥上可接受之鹽類及其複合物。

在更佳之具體實例中，該化合物具有下列式子：

結構IA



五、發明說明(23)

修正 本 88 年 1 月 16 日

(c) 增補 4,5-三磷酸肌酸之形成，

(d) 減少經多巴胺-或異丙[去甲]腎上腺素刺激之環狀AMP形成，及

(e) 抑制PTH分泌；

2. 該化合物阻斷經得自牛或人類甲狀旁腺細胞之聚(A)⁺-mRNA注射之非洲蟾蜍卵母細胞之Cl⁻電流之增加(其增加係由細胞外Ca²⁺或鈣模擬化合物引起)，但是在以水或肝臟mRNA注射之非洲蟾蜍卵母細胞卻沒有影響；

3. 同樣地，使用得自甲狀旁腺細胞之同本生物之鈣受體，該化合物會阻斷使經該受體解碼之特定cDNA，mRNA或cRNA注射之非洲蟾蜍卵母細胞之反應(該反應係由細胞外Ca²⁺或鈣模擬化合物引起)。

阻斷Ca²⁺對鈣反應細胞(較佳於鈣受體)之活性之化合物之相似定義從文中所提供之實例與內以梅特等人，PCT/US93/01642，國際專利公告數號WO 94/18959中可清楚明瞭。

III. 疾病或機能紊亂之治療

可以使用能夠調節無機離子受體活性之化合物治療之疾病或機能紊亂包括一或多種以下類型：(1)特徵為異常無機離子原狀穩定者，較佳是鈣原狀穩定；(2)特徵為異常量之細胞外或細胞內信使者，其產生可以受無機離子受體活性(較佳是鈣受體活性)之影響；(3)特徵為細胞內或細胞外信使之異常效應(例如，同樣方式或程度之不同影響)。其本身可以經由無機離子受體活性(較佳是鈣受體活性)改善；及(4)其它疾病或機能紊亂，其中無機離子受體活性(較佳是鈣受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (修正)
補充 本88年1月16日

它們亦可以被使用來治療其它溫血動物物種(如其它靈長類，農場動物如豬，牛，與家禽；及消縫的動物與寵物，如馬，狗及貓)之類似或相同疾病。

IV. 施藥

本發明所述之化合物可以經調配以適合各種型式之施藥，其包含身體組織與局部(topical)或局限(localized)施藥。技術與調配物通常可以在麥可(Mack)出版公司(賓州，伊斯頓(Easton)，1990)之雷明頓醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)，第18版中找到(其併於本文供參考)。

適合之劑型係部份根據進入之用途或方法而定，例如，口服，經皮膚的，經黏膜的，或經由注射(腸胃外的)。此種劑型應該可以使該化合物抵達目標細胞，不論該目標細胞係存在於多數細胞的宿主中或在培養物中。例如，注射入血液中之藥理化合物或組合物應該具可溶性。其它因素在本技藝為人所知，且包括如毒性與會使該化合物或組合物遲延其效果之劑型之顧慮。

化合物亦可以被調配成醫藥上可接受之鹽及其複合物。醫藥上可接受之鹽在其服用量及濃度上係非毒性鹽。此種鹽之製備可經由改變該化合物之物理特性促進藥理用途，而不會妨礙其產生生理效應。物理性質的有用改變包含降低熔點以促進經黏膜的施藥，並增加溶解性以幫助投予較高濃度之該藥物。

不同化合物之醫藥上可接受之鹽可以以複合物型式存在。複合物之實例包含8-氯茶鹼複合物(類似於，例如，暈海

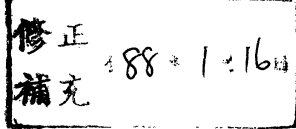
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(30)



寧：聯苯羥基胺8-氯茶鹼(1：1)複合物；氯茶鹼苯海拉明)與各種環糊精包容化合物。

醫藥上可接受之鹽包含酸加成鹽，如那些含硫酸鹽，鹽酸鹽，反-丁烯二酸鹽，順-丁烯二酸鹽，磷酸鹽，胺基磺酸鹽，醋酸鹽，檸檬酸鹽，乳酸鹽，酒石酸鹽，甲磺酸鹽，乙磺酸鹽，苯磺酸鹽，對-甲苯磺酸鹽，環己基胺基磺酸鹽與奎尼酸鹽。醫藥上可接受鹽可以從以下酸類獲得：鹽酸，順-丁烯二酸，硫酸，磷酸，胺基磺酸，醋酸，檸檬酸，乳酸，酒石酸，丙二酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對-甲苯磺酸，環己基胺基磺酸，反-丁烯二酸，及奎尼酸者。

當存在酸性官能基(如羧酸或酚)時，醫藥上可接受鹽亦包含鹼性加成鹽，如那些含G苺星(benzathine)，氯普魯卡因，膽鹼，二乙醇胺，乙二胺，甲基葡胺，普魯卡因，鋁，鈣，鋰，鎂，鉀，鈉，銨，烷基胺，與鋅。例如，見麥可(Mack)出版公司(賓州，伊斯頓(Easton)，1990)之雷明頓醫藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)，第18版。此種鹽可以使用適合之對應鹽製成。

醫藥上可接受鹽可以經由標準技術製成。例如，使化合物之游離態鹼型溶解在適合之溶劑(例如含水酒精在含有適合酸之水溶液中)中，然後蒸發該溶液而離析。在另一項實例中，鹽係經由使游離態鹼與酸在有機溶劑中反應而製成。(見，例如，PCT/US92/03736，其併於本文供參考。)

亦可使用載劑或賦形劑以幫助該化合物之施藥。載劑之實

(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)

修正
年 月 日
補充 89.12.11

表 I

化 合 物	EC ₅₀ (毫微莫耳)
26A	52(1)
6X	286
26B	10900
26C	22000
26D	47(3)
26E	77(3)
26F	15(3)
26G	11(3)
26H	36(1)
26I	126(1)
27J	47(1)
27E	12000
27F	230
27G	70
27H	2750
28O	2500
27J	1100
27K	3800
27L	>100000
27M	1800
27N	960
27O	29
27P	1600
27Q	23
27R	2550
27S	210
27T	2900
27U	210
27V	140
27W	1500
27X	22
27Y	12
27Z	16
28A	9.5
28B	24
28C	270
28D	7300
28E	810

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(34)

修正

補充

化合物	EC ₅₀ (毫微莫耳)
28F	660
28G	602
28H	3000
28I	1200
28J	1100
28K	57
28L	>3000
28M	170
28N	303

實例2：26D, (R,R)-N-(1-乙基-4'-碘苯基)-1-(1-萘基)乙胺鹽酸鹽之合成

該標題化合物(26D)係經由使得自商業上可得之4'-碘苯乙酮與(R)-萘基-1-乙胺之亞胺進行還原性胺基化作用，以一-壺，雙-步驟順序完成。該亞胺非鏡像選擇性的還原作用係於如前述報告(四面體雜誌(Tetrahedron Lett. (1985) 41, 6005-6011.)之類似條件下進行。

使4'-碘苯乙酮(0.25克，1.0毫莫耳)，(R)-萘基-1-乙胺(0.17克，1.0毫莫耳)，與Ti(i-PrO)₄(0.38毫升，1.1毫莫耳)在無水EtOH(5毫升)中之混合物回流18小時。然後添加1,4-二氫-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯(0.25克，1.0毫莫耳)與Mg(ClO₄)₂(0.22克，1.0毫莫耳)至該反應混合物中，並使該回流再持續18小時。接著使反應混合物冷卻至周圍溫度，添加H₂O(3毫升)與二乙醚(10毫升)，且使該混合物經遠心分離(每分鐘3000轉)以除去無機鹽。從柱體傾析出上澄清液，並於減壓下除去揮發物。使所形成殘留物在矽膠(以1% MeOH/CH₂Cl₂洗提)上經層析以得到呈其游離態鹼

五、發明說明(35)

修正
補充 89.1.1

型式之已純化產物。使此物質轉化成其鹽酸鹽。該鹽從 CH_2Cl_2 /己烷再結晶，以得到GC/MS-純物質。

實例3：26E, (R,R)-N-(1-乙基-4'-乙氧基-3'-甲基苯基)-1-(1-萘基)乙胺鹽酸鹽之合成

以3步驟，雙壺反應順序完成標題化合物(26E)之合成：使商業上可得之4-羥基-3-甲基苯乙酮經乙基碘/ K_2CO_3 /丙酮於氧-烷基化。此酮接著於 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ 存在下，與(R)-萘基-1-乙胺反應，得到亞胺。經由與拉尼(Raney)-鎳進行催化氫化作用，使該亞胺以高非對映選擇性產率被還原。

於60°C下，攪拌4-乙氧基-3-甲基苯乙酮(2.0克，11.2毫莫耳)，(R)-萘基-1-乙胺(2.0克，11.2毫莫耳)， $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (4.2毫升，14.1毫莫耳)，與EtOH(10毫升)之混合物18小時。然後將該反應混合物轉移至氫化燒瓶內，添加拉尼(Raney)-鎳(100毫克；經EtOH 3×20毫升洗滌)，接著於50 psig(每平方英寸磅表壓)，25°C下氫化4小時。然後過濾(賽力特矽藻土(Celite)/玻璃)該反應混合物，該觸媒經洗滌(EtOH，20毫升)，且於減壓下使濾出物蒸發，以得到粗產物。此物質經由矽膠層析法純化(以2% MeOH/ CH_2Cl_2 洗提)。使游離態鹼轉化成其鹽酸鹽，以得到1.1克(27%)白色固體。

實例4：26F, (R,R)-N-(1-丙基-4'-甲氧基-3'-甲基苯基)-1-(1-萘基)乙胺鹽酸鹽之合成

標題化合物(26F)之合成係以四步驟，三壺反應順序列完成。使商業上可得之3-甲基-對-茴香醛與溴化乙基鎂反應，以得到其苯基丙醇衍生物。接著以一般方法使用PCC使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

原

五、發明說明(36)

該醇氧化成對應酮。接著於 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ 存在下，使此酮與(R)-萘基-1-乙胺反應以得到亞胺。在拉尼(Raney)-鎳存在下，經由催化氫化使此亞胺以高非對映選擇性產率被還原。

以類似26E之合成法之方式，如上述使4-甲氧基-3-甲基苯丙酮(5.7克，31.7毫莫耳)，(R)-萘基-1-乙胺(5.2毫升，31.7毫莫耳)， $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (11.8毫升，39.6毫莫耳)，與EtOH(30毫升)反應，以形成該亞胺，其接著於催化氫化條件下，在拉尼(Raney)-鎳上經還原。該粗產物經由矽膠層析法(以10:1，己烷/EtOAc洗提)純化。使游離態鹼轉化成其鹽酸鹽以得到0.50克(4%)白色固體。

實例5：26G, (R,R)-N-(1-乙基-4'-甲氧基-3'-溴苯基)-1-(1-萘基)乙胺鹽酸鹽之合成

標題化合物(26G)之合成係以四步驟，三壺反應順序列完成。使商業上可得之3-溴-4-甲氧基苯甲醛與溴化甲基鎂反應，以得到其苯基乙醇衍生物。然後以一般方法使用氯鉻酞吡錠(PCC)使該醇氧化成對應酮。接著，於 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ 存在下，使此酮與(R)-萘基-1-乙胺反應，以得到該亞胺。使用1,4-二氫-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯使該亞胺以高非對映選擇性產率被還原。

以類似26D之合成法之方式，於 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 存在下，使用1,4-二氫-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯使3-溴-4-甲氧基苯乙酮(3.0克，13.1毫莫耳)，(R)-萘基-1-乙胺(2.1毫升，13.1毫莫耳)，與 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (4.7毫升，15.7毫莫耳)在無水EtOH(100毫升)中之混合物還原。使所形成之粗物質轉化成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(37)

89.12.11

其鹽酸鹽。經由從二乙醚/己烷沉澱使該鹽純化，得到如白色固體之GC/MS-純物質(0.6克，11%)。

實例6：26H, 26I, 與26J, (R)-N-(3-苯基-2-丙烯基)-1-(1-萘基)乙胺鹽酸鹽，(R)-N-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)-1-(1-萘基)乙胺鹽酸鹽，及(R)-N-(2-甲氧基-3-苯基-2-丙烯基)-1-(1-萘基)乙胺鹽酸鹽之合成

標題化合物之合成係以3個，二步驟，一壺反應順序完成。於 $Ti(i-PrO)_4$ 存在下，使商業上可得之肉桂醛，2-甲基-反式-肉桂醛，與2-甲氧基肉桂醛分別與(R)-萘基-1-乙胺反應，以得到對應亞胺。使用氰基氫硼化鈉使這些亞胺還原，以得到高總產率之標題化合物。

實例7：物理資料

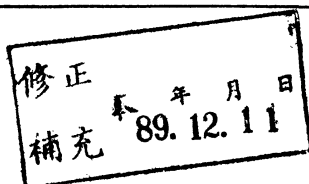
表II提供文中所述的一些化合物之物理資料。使用休力特-佩卡得(Hewlett-Packard)5890系列II氣體色層分析儀及5971系列質量選擇偵測器[Ultra-2特效毛細柱 Ultra Performance Capillary Column(交聯5% Ph Me矽酮)；柱長，25米，柱內徑(i.d.)，0.20毫米，膜厚，0.33微米；He流率，60毫升/分鐘；注射器溫度，250℃；溫度計劃，20℃/分鐘，從125至325℃費時10分鐘，然後維持於325℃下不變，費時6分鐘]獲得氣體色層分析與質譜資料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明 (38)



表II

化合物	GC _{rc}	m/z
25Z	8.32	285
26A	8.75	286
6X	8.44	303
26B	8.51	288
26C	9.60	346
26D	11.08	401
26E	10.71	333
26F	10.56	333
26G	9.09	385
26H	10.95	287
26I	10.98	301
26J	11.79	317

使用休力特-佩卡得(Hewlett-Packard)5890系列II氣體色層分析儀及5971系列質量選擇偵測器[Ultra-2特效毛細柱(Ultra Performance Capillary Column)(交聯5%苯基甲基矽酮)；柱高，25米，柱內徑0.20毫米，He流速，60毫升/分鐘；注射器溫度，250℃；梯度溫度計劃，20℃/分鐘，從125至325℃費時10分鐘，然後維持於325℃下不變，費時6分鐘]獲得另外的氣體色層分析與質譜資料。

化合物 26Z，rt=10.22'，m/z(rel. int.) 331(M⁺, 15)，316(56)，182(9)，168(5)，156(20)，155(100)，154(28)，153(18)，152(8)，141(11)，133(43)，131(5)，129(11)，128(18)，127(15)，117(9)，115(13)，115(13)，105(8)，91(7)。

化合物 27A，rt=10.13'，m/z(rel. int.) 331(M⁺, 18)，316

四、中文發明摘要(發明之名稱:調節無機離子受體化合物及含彼等之醫藥組合物)

本發明係關於能夠調節無機離子受體之一或多種活性之化合物,及使用此類化合物治療疾病或機障礙上之方法。較佳化合物可以模擬或阻斷細胞外的鈣對於細胞表面鈣受體之影響。

英文發明摘要(發明之名稱: "INORGANIC ION RECEPTOR-MODULATING COMPOUNDS AND PHARMACENTICAL COMPOSITION COMPRISING THEM")

The present invention features compounds able to modulate one or more activities of an inorganic ion receptor and methods for treating diseases or disorders using such compounds. Preferred compounds can mimic or block the effect of extracellular calcium on a cell surface calcium receptor.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

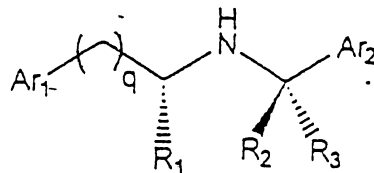
線

六、申請專利範圍

修正
補充 本92年8月7日

1. 一種具下式之化合物

公 告 本



其中 Ar_1 是視需要經取代之萘基，視需要經取代之苯基，或未經取代具有 4 或 8 個碳原子且具一個選自 S 及 O 之雜原子之雜環芳基，其中可存在至多 5 個取代基，且各取代基係獨立選自：烷基，烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷基，鹵烷氧基，OH， CH_2OH ， $CONH_2$ ，CN，乙醯氧基， $N(烷基)_2$ ， NO_2 ，CHO， $CH_3CH(OH)$ ，乙醯基， OCH_2COOH ，及伸乙二氧基；

Ar_2 是視需要經取代之萘基或經取代之苯基，其中可存在至多 5 個取代基，且各取代基係獨立選自：烷基，烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷基，鹵烷氧基，OH， CH_2OH ， $CONH_2$ ，CN， OCH_2COOH ，伸乙二氧基，及乙醯氧基；

q 是 0，1，2，或 3；

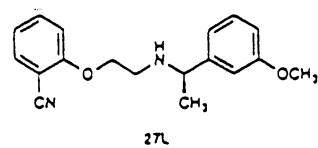
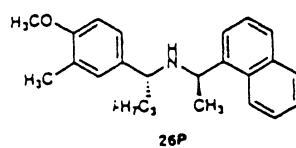
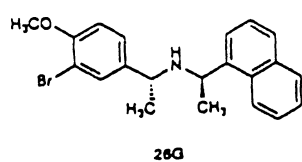
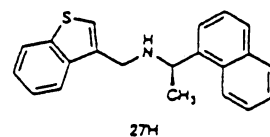
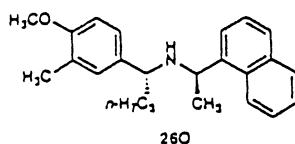
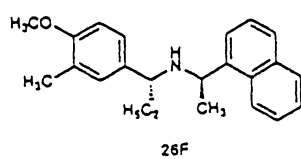
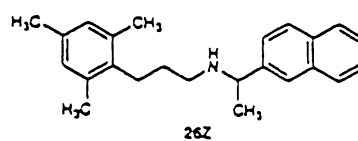
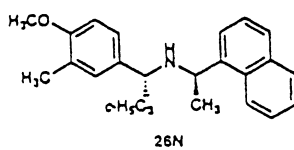
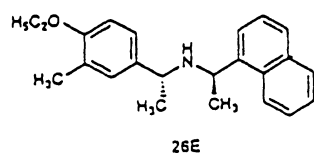
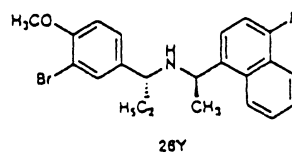
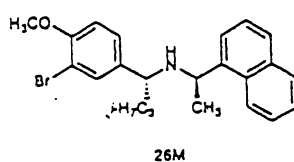
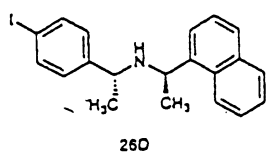
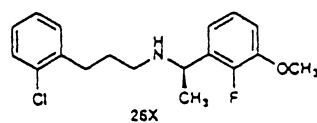
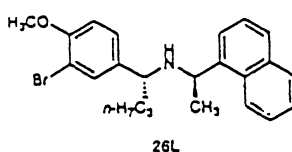
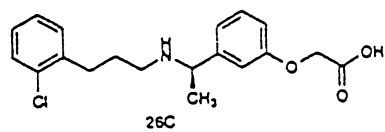
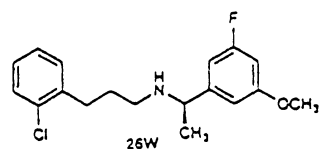
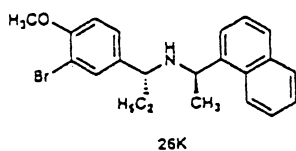
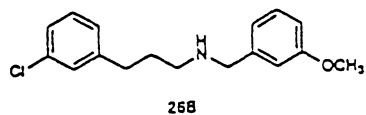
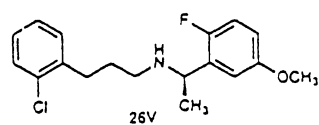
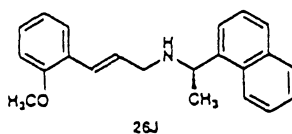
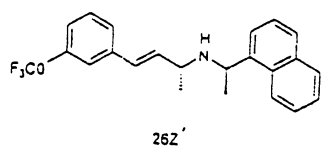
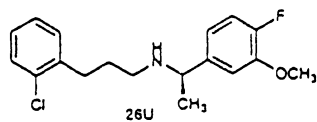
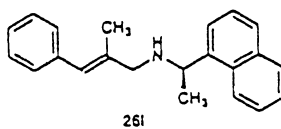
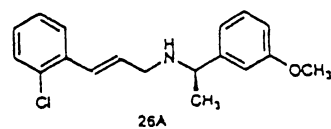
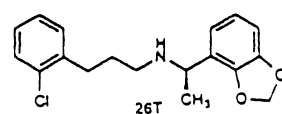
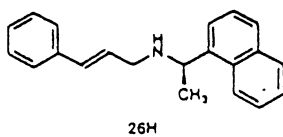
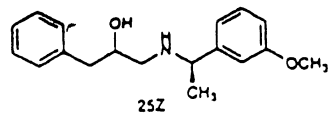
R_1 是 H 或烷基；及

R_2 與 R_3 各自獨立為烷基，或一起為環烷基或環烯基；

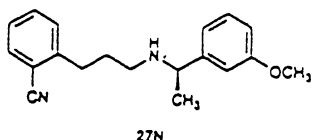
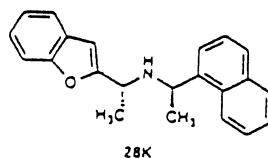
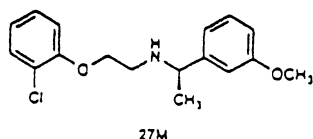
且

該化合物亦選自

六、申請專利範圍



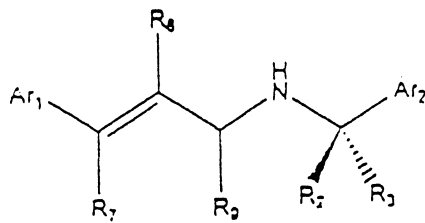
六、申請專利範圍



與其醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Ar_1 是該視需要經取代之芳基。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 R_2 與 R_3 皆是甲基。
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中 R_1 是烷基。
5. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中 R_1 是氫。
6. 根據申請專利範圍第4或5項之化合物，其中 Ar_2 是該經取代之苯基。
7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中該經 Ar_2 取代之苯基係3- OCH_3 -苯基。
8. 根據申請專利範圍第4或5項之化合物，其中 Ar_2 是視需要經取代之萘基。
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中 Ar_2 是未經取代之萘基。
10. 根據申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中各 Ar_1 取代基係Cl或 CH_3 。
11. 一種具下式之化合物

六、申請專利範圍



其中 Ar_1 是視需要經取代之萘基，視需要經取代之苯基，或未經取代具有 4 或 8 個碳原子且具一個選自 S 及 O 之雜原子之雜環芳基，其中若 Ar_1 經取代則可存在多至 5 個取代基，且各取代基分別選自：烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷基，鹵烷氧基，OH， CH_2OH ， $CONH_2$ ，CN，乙醯氧基， NO_2 ，CHO， $CH_3CH(OH)$ ， $N(烷基)_2$ ，乙醯基， OCH_2COOH ，與伸乙二氧基；

Ar_2 是視需要經取代之萘基或經取代之苯基，其中可存在至高 5 個取代基，且各取代基係獨立選自：烷基，烯基，鹵素，烷氧基，硫烷基，亞甲二氧基，鹵烷基，鹵烷氧基，OH， CH_2OH ， $CONH_2$ ，CN， OCH_2COOH ，伸乙二氧基，及乙醯氧基；

R_2 與 R_3 係各自獨立為氫，烷基，烯基或一起為環烷基或環烯基；

R_7 是氫或烷基；

R_8 是氫或烷基；

R_9 是氫或烷基；

但當 Ar_2 係 3-OCH₃-苯基時，則 Ar_1 不為 2-OCH₃-苯基；

與其醫藥上可接受之鹽。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中

六、申請專利範圍

Ar₁是該視需要經取代之苯基，

R₂與R₃係各自獨立為氫，烷基，或一起為環烷基，其限制條件為R₂與R₃中至少一個不是氫；

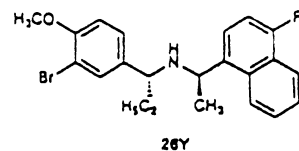
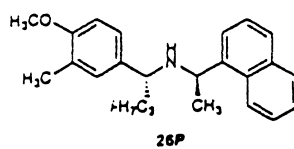
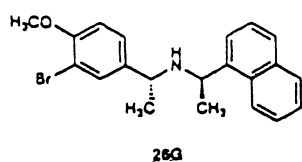
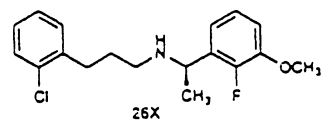
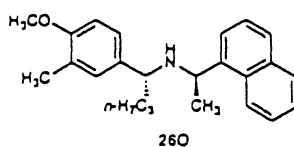
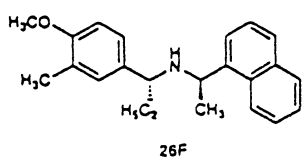
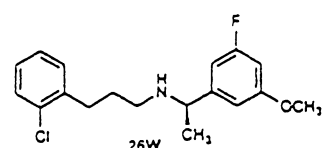
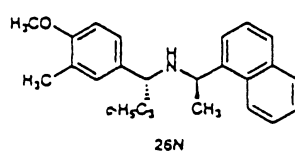
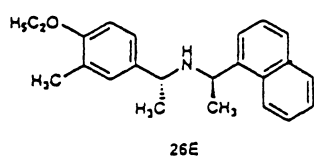
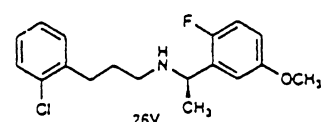
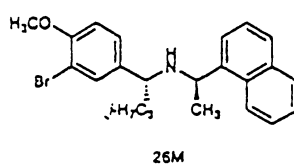
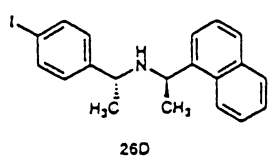
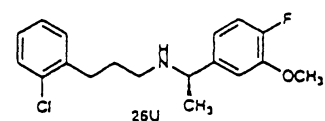
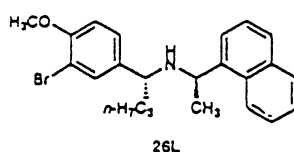
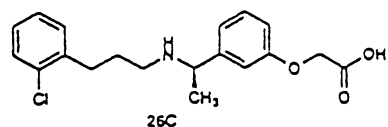
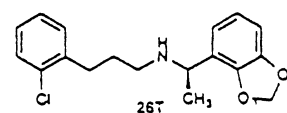
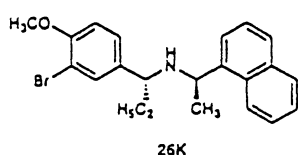
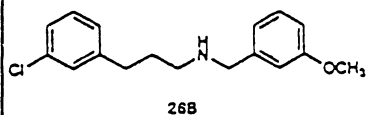
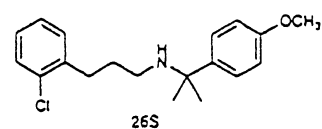
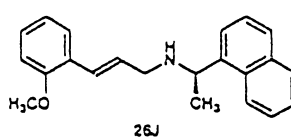
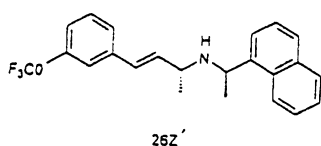
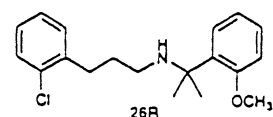
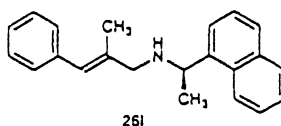
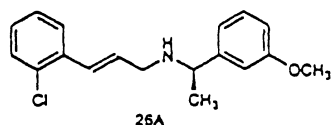
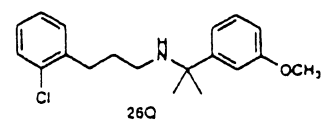
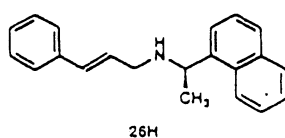
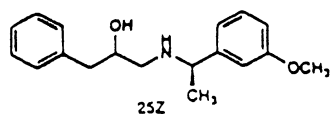
R₇是氫；

R₈是氫；及

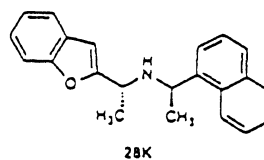
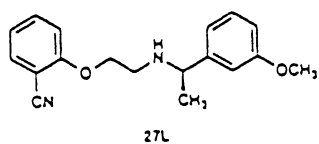
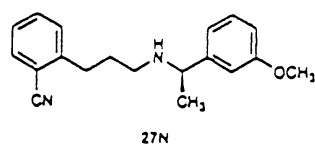
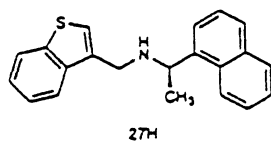
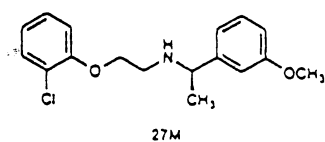
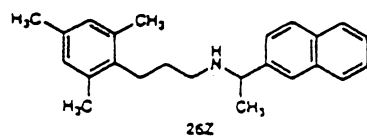
R₉是氫或低碳烷基。

13. 根據申請專利範圍第12項之化合物，其中R₂與R₃皆是甲基。
14. 根據申請專利範圍第12項之化合物，其中R₃是氫。
15. 根據申請專利範圍第14項之化合物，其中R₂是烷基。
16. 根據申請專利範圍第14項之化合物，其中R₁是氫。
17. 根據申請專利範圍第15或16項之化合物，其中Ar₂是該經取代之苯基。
18. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其中該Ar₂經取代之苯基具有1至4個獨立選出之取代基，其限制條件為至少一個取代基係位於間位處。
19. 根據申請專利範圍第18項之化合物，其中該經Ar₂取代之苯基係3-OCH₃-苯基。
20. 根據申請專利範圍第15或16項之化合物，其中Ar₂是視需要經取代之萘基。
21. 根據申請專利範圍第20項之化合物，其中Ar₂是未經取代之萘基。
22. 根據申請專利範圍第20項之化合物，其中Ar₂是經取代之萘基，其具有1至4個獨立選自：異丙基，CH₃O，CH₃S，CF₃O，Br，I，Cl，F，CF₃，與CH₃之取代基。
23. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

六、申請專利範圍

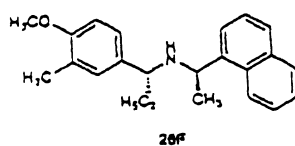
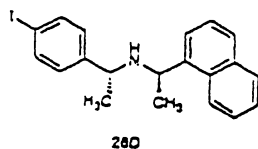
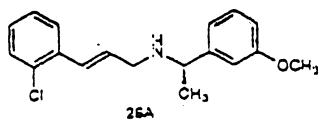


六、申請專利範圍

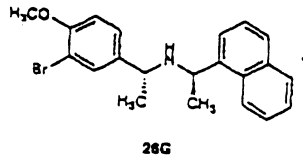


，與其醫藥上可接受之鹽。

24. 根據申請專利範圍第23項之化合物，其中該化合物係選自：



六、申請專利範圍



25. 一種具有無機離子受體調節作用之醫藥組合物，其含有根據申請專利範圍第1-5，11-16，23及24項中任一項之化合物，與醫藥上可接受之載劑。
26. 一種用於治療有下列一或兩項特性疾病之醫藥組合物，該疾病具有：(1)異常鈣恒穩狀態，與(2)異常量之細胞外或細胞內，其產生可受鈣受體活性之影響，該組合物包括根據申請專利範圍第1-5，11-16，23及24項中任一之化合物。
27. 根據申請專利範圍第26項之組合物，其中該組合物用於治療選自初期與繼發甲狀旁腺機能過盛，柏哲德氏病(Paget's disease)，惡性血鈣過多，骨稀鬆症，高血壓，與腎性骨發育不全之疾病。
28. 根據申請專利範圍第27項之組合物，其中該疾病係選自初期與繼發甲狀旁腺機能過盛。
29. 一種降低病患之血清甲狀旁腺內分泌素(PTH)之組合物，包括有效量之根據申請專利範圍第1-5，11-16，23及24項中任一項之化合物。
30. 根據申請專利範圍第29項之組合物，其中該有效量足以降低血清PTH含量至足以使血漿 Ca^{2+} 減少之程度。