

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：西元1997年 9月26日 案號：19742508.9，有 無主張優先權

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

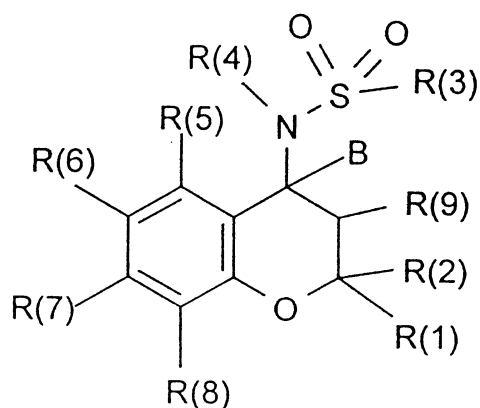
訂

線

五、發明說明(1)

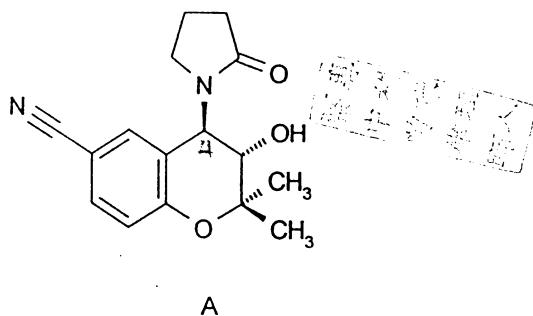
說明

本發明係關於式I化合物



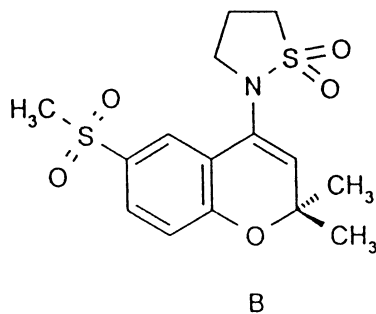
其中 R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8), R(9) 及 B，具有下文所指出之意義，其製法及其用途，特別是在醫藥上。此等化合物會影響藉由環腺苷單磷酸(cAMP)所開啟之鉀通道，或 I_{K_s} 通道，且顯著地適合作為醫藥活性化合物，例如預防與治療心與血管病症，特別是節律不齊，用於治療胃腸區域之潰瘍，或治療腹瀉病症。

在藥物化學上，於近年來已對4-醯基胺基苯并二氫哌喃衍生物種類進行密集研究工作。此種類之最突出代表物，為式A之可洛馬卡林(cromakalim)(J. Med. Chem. 1986, 29, 2194)。



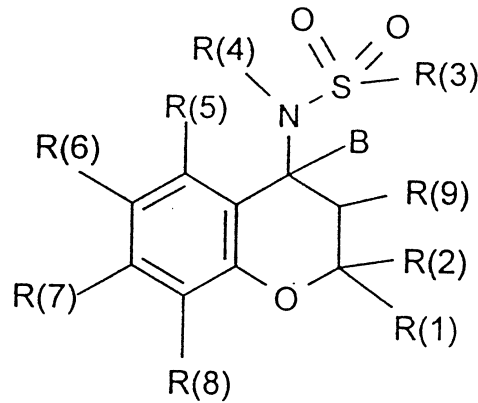
五、發明說明(3)

衍生物之外，具有4-磺醯基胺基苯并二氫哌喃結構之化合物亦被描述於文獻中，但是，其與根據本發明之式I化合物，在結構上以及在生物學作用上係顯著地不同。因此，EP-A-315009係描述具有4-苯磺醯胺基結構之苯并二氫哌喃衍生物，其特徵是抗血栓與抗過敏性質。EP-A-389861與JP01294677係描述具有環狀4-磺醯胺基之3-羥基苯并二氫哌喃或苯并哌喃衍生物(例如化合物B)，其將會經由 K^+ (ATP)通道之活化作用充作抗高血壓藥。EP-A-370901係描述具有4-磺醯胺基之3-羥基苯并二氫哌喃或苯并哌喃衍生物，N原子之其餘價鍵帶有氫原子，其具有CNS作用。其他4-磺醯胺基苯并二氫哌喃衍生物，係描述於Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(1994), 769-773: "苯并哌喃之N-磺醯胺類相關之鉀通道開啟劑：葛來布利得(glyburiide)不敏感性平滑肌弛緩劑之轉化成有效平滑肌收縮劑"，及FEBS Letters 396(1996), 271-275: "藉由苯并二氫哌喃醇慢慢活化 I_{sK} 通道之專一阻斷劑..."，以及Pflugers Arch.-Eur. J. Physiol. 429(1995), 517-530: "在兔子結腸中cAMP所媒介之 Cl^- 分泌之新種類抑制劑，藉由降低cAMP-活化之 K^+ 電導發揮作用"。



五、發明說明(4)

本發明係關於式I化合物



其中：

R(1)與R(2)

互相獨立為氫、 CF_3 、 C_2F_5 、 C_3F_7 ，具有1,2,3,4,5或6個碳原子之烷基，或苯基，

其係未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

或

R(1)與R(2)

一起為具有2,3,4,5,6,7,8,9或10個碳原子之次烷基鏈；

R(3)為 $\text{R}(10)\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-NR}(11)\text{-}$ 或 $\text{R}(10)\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-}$ ，

其中在基團 C_nH_{2n} 中之一個 CH_2 基團，可被 -O- 、 -CO- 、 -S- 、 -SO- 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 或 $\text{-NR}(12a)\text{-}$ 取代；

R(12a)為氫、甲基或乙基；

R(10)為氫、甲基，具有3,4,5,6,7或8個碳原子之環烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

基， CF_3 、 C_2F_5 或 C_3F_7 ；

n 為零,1,2,3,4,5,6,7,8,9或10；

R(11)為氫或具有1,2,3,4,5或6個碳原子之烷基；

或

R(10)與R(11)

一起為一個鍵結，其條件是n不小於3；

或

R(3)與R(4)一起

為具有3,4,5,6,7或8個碳原子之次烷基鏈，

其中一個 CH_2 基團，可被-O-、-CO-、-S-、-SO-、
-SO₂-或-NR(12a)-取代；

R(12a)為氫、甲基或乙基；

R(4)為R(13)-C_rH_{2r}，

其中基團C_rH_{2r}之一個 CH_2 基團可被-O-、-
CH=CH-、-C≡C-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-
S-、-SO-、-SO₂-、-NR(14)-或-CONR(14)-取代；

R(14)為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基，

-C_yH_{2y}-OR(12b)、-C_yH_{2y}-NR(12b)₂；

R(12b)為氫、甲基或乙基；

y 為2或3；

R(13)為H， CF_3 ， C_2F_5 ， C_3F_7 ，具有3,4,5,6,7或8個碳原
子之環烷基，-NR(15)R(16)，-CONR(15)R(16)，-
OR(17)，-COOR(17)，苯基或具有1,2,3,4,5,6,7,8或
9個碳原子之含N雜環，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

其中苯基與含N雜環為未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

R(15)與R(16)

互相獨立為氫或具有1,2,3或4個碳原子之烷基；

或

R(15)與R(16)

一起為4或5個亞甲基之鏈，其中一個CH₂基團可被-O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)-或-N(苄基)-取代；

R(17) 為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基，-C_xH_{2x}OR(12c)；

R(12c)為氫、甲基或乙基；

x 為2或3；

r 為零,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14,15,16,17,18, 19或20；

R(5),R(6),R(7)及R(8)中至少一個取代基

為-Y-C_sH_{2s}-R(18)，噻吩基，呋喃基，或具有1,2,3,4,5,6, 7,8或9個碳原子之含N雜環，

其中噻吩基、呋喃基、含N雜環為未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

Br、I、CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲基、乙基、甲氧基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

Y 為 -O-、-CO-、-O-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂-O-、-SO₂NR(12d)-、-NR(12d)-或-CONR(12d)-，

其中對苯核之鍵結，於各情況中係經由左邊原子發生；

R(12d) 為氫、甲基或乙基；

s 為 1,2,3,4,5 或 6；

R(18) 為經取代之苯基，其帶有一或兩個取代基，選自包括 NO₂、CN、NH₂、N(甲基)₂、OH、乙基、-COOH、-COO 甲基、-COO 乙基、-CONH₂、-CON(甲基)₂；

或

R(18) 為經取代之含 N 雜環，具有 1,2,3,4,5,6,7,8 或 9 個碳原子，其帶有 1 或 2 個取代基，選自包括 F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

或

R(18) 為 -OR(19)、-SO₂R(19)、-NR(19)R(20)、-CONR(19)R(20)；

R(19) 與 R(20)

互相獨立為 C_tH_{2t}-R(21)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

t 為零,1,2,3,4,5或6;

R(21) 為氫, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , 具有3,4,5,6,7或8個碳原子之環烷基, NR(22)R(23), -OR(24), 苯基, 噻吩基或具有1,2,3,4,5,6,7,8或9個碳原子之含N雜環,

其中苯基、噻吩基、含N雜環為未經取代或被1或2個取代基取代, 取代基選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基;

R(22)與R(23)

互相獨立為氫, 具有1、2或3個碳原子之烷基;

或

R(22)與R(23)

一起為4或5個亞甲基之鏈, 其中一個 CH_2 基團可被-O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)-或-N(苄基)-取代;

R(24) 為氫, 具有1、2或3個碳原子之烷基;

及在各情況中仍未被上文所予之定義所指定之其他取代基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

R(5)、R(6)、R(7)及R(8)，

係互相獨立為氫、F、Cl、Br、I，具有1,2,3,4或5個碳原子之烷基，具有3,4,5,6,7或8個碳原子之環烷基，CN、CF₃、NO₂、OR(12e)或NR(12e)R(12f)；

R(12e)與R(12f)

互相獨立為氫或具有1、2、3或4個碳原子之烷基；

R(9) 為氫、OR(12g)或OCOR(12g)；

R(12g) 為氫或具有1、2或3個碳原子之烷基；

B 為氫；

或

R(9)與B

一起為一個鍵結；

及其生理學上容許之鹽。

較佳式I化合物為其中：

R(1)與R(2)

互相獨立為氫，CF₃，C₂F₅，C₃F₇，具有1,2,3,4,5或6個碳原子之烷基，或苯基

其係未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

或

R(1)與R(2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

一起為具有2,3,4,5,6,7,8,9或10個碳原子之次烷基鏈；

R(3) 為 R(10)-C_nH_{2n}-NR(11)- 或 R(10)-C_nH_{2n}-，

其中在基團 C_nH_{2n} 中之一個 CH₂ 基團，可被 -O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂- 或 -NR(12a)- 取代；

R(12a) 為氫、甲基或乙基；

R(10) 為氫，甲基，具有3,4,5,6,7或8個碳原子之環烷基，CF₃，C₂F₅或C₃F₇；

n 為零,1,2,3,4,5,6,7,8,9或10；

R(11) 為氫或具有1,2,3,4,5或6個碳原子之烷基；

或

R(10)與R(11)

一起為一個鍵結，其條件是n不低於3；

或

R(3)與R(4)一起

為具有3,4,5,6,7或8個碳原子之次烷基鏈，

其中次烷基鏈之一個 CH₂ 基團，可被 -O-、-CO-、-S-、-SO-、-SO₂- 或 -NR(12a)- 取代；

R(12a) 為氫、甲基或乙基；

R(4) 為 R(13)-C_rH_{2r}，

其中基團 C_rH_{2r} 之一個 CH₂ 基團，可被 -O-、-CH=CH-、-C≡C-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR(14)- 或 -CONR(14)- 取代；

R(14) 為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基，

-C_yH_{2y}-OR(12b)，-C_yH_{2y}-NR(12b)₂；

五、發明說明 (11)

R(12b) 為氫、甲基或乙基；

y 為2或3；

R(13)為H、CF₃、C₂F₅、C₃F₇，具有3,4,5,6,7或8個碳原子之環烷基，-NR(15)R(16)、-CONR(15)R(16)、-OR(17)、-COOR(17)，苯基或具有1,2,3,4,5,6,7,8或9個碳原子之含N雜環，

其中苯基與含N雜環為未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

R(15)與R(16)

互相獨立為氫或具有1、2、3或4個碳原子之烷基；

或

R(15)與R(16)

一起為4或5個亞甲基之鏈，其中一個CH₂基團可被-O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)-或-N(苄基)-取代；

R(17) 為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基，

-C_xH_{2x}OR(12c)；

R(12c) 為氫、甲基或乙基；

x 為2或3；

r 為零,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18, 19

(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)

或20；

R(6) 為 $-Y-C_sH_{2s}-R(18)$ ，噻吩基，呋喃基或具有1,3,4,5,6,7,8或9個碳原子之含N雜環，

其中噻吩基、呋喃基、含N雜環為未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、甲基、乙基、甲氧基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

Y 為 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-O-$ 、 $-SO_2NR(12d)-$ 、 $-NR(12d)-$ 或 $-CONR(12d)-$ ，

其中對苯核之鍵結，於各情況中係經由左邊原子發生；

R(12d) 為氫、甲基或乙基；

s 為1,2,3,4,5或6；

R(18) 為經取代之苯基，其帶有一或兩個取代基，選自包括 NO_2 、CN、 NH_2 、 $N(甲基)_2$ 、OH、乙基、 $-COOH$ 、 $-COO$ 甲基、 $-COO$ 乙基、 $-CONH_2$ 、 $-CON(甲基)_2$ ；

或

R(18) 為經取代之含N雜環，具有1,2,3,4,5,6,7,8或9個碳原子，其帶有1或2個取代基，選自包括F、Cl、Br、I、 CF_3 、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

或

R(18) 為 -OR(19) 、 -SO₂R(19) 、 -NR(19)R(20) 、 -
CONR(19)R(20) ；

R(19)與R(20)

互相獨立為 C_tH_{2t}-R(21) ；

t 為零, 1, 2, 3, 4, 5 或 6 ；

R(21) 為 氫、CF₃、C₂F₅、C₃F₇，具有 3, 4, 5, 6,
7 或 8 個 碳 原 子 之 環 烷 基，
NR(22)R(23)、-OR(24)、苯基、噻吩
基，或具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 或 9 個 碳 原 子
之 含 N 雜 環，

其中 苯 基、噻 吩 基、含 N 雜 環 為 未
經 取 代 或 被 1 或 2 個 取 代 基 取 代，
取 代 基 選 自 包 括 F、Cl、Br、I、
CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲
基、乙基、甲氧基、二甲胺基、
胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基
胺基；

R(22)與R(23)

互相獨立為 氫，具有 1、2 或 3 個 碳
原 子 之 烷 基；

或

R(22)與R(23)

一起為 4 或 5 個 亞 甲 基 之 鏈，其中

五、發明說明 (14)

一個 CH_2 基團可被 -O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)- 或 -N(苺基)- 取代；
R(24) 為氫，具有 1、2 或 3 個碳原子之烷基；

R(5)、R(7)及R(8)

互相獨立為氫、F、Cl、Br、I，具有 1,2,3,4 或 5 個碳原子之烷基，具有 3,4,5,6,7 或 8 個碳原子之環烷基，CN、CF₃、NO₂、OR(12e) 或 NR(12e)R(12f)；

R(12e)與R(12f)

互相獨立為氫或具有 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基；

R(9) 為氫、OR(12g) 或 OCOR(12g)；

R(12g) 為氫或具有 1、2 或 3 個碳原子之烷基；

B 為氫；

或

R(9)與B

一起為一個鍵結；

及其生理學上容許之鹽。

特佳式 I 化合物為其中：

R(1)與R(2)

互相獨立為氫，CF₃ 或具有 1,2,3,4,5 或 6 個碳原子之烷基；

或

R(1)與R(2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

一起為具有2,3,4,5或6個碳原子之次烷基鏈；

R(3) 為 $R(10)-C_nH_{2n}-$ ；

R(10) 為 甲基、 CF_3 或 C_2F_5 ；

n 為 零、1 或 2；

R(4) 為 $R(13)-C_rH_{2r}$ ，

其中基團 C_rH_{2r} 之一個 CH_2 基團，可被 $-O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR(14)-$ 或 $-CONR(14)-$ 取代；

R(14) 為 氫，具有 1、2 或 3 個碳原子之烷基，

$-C_yH_{2y}-OR(12b)$ ， $-C_yH_{2y}-NR(12b)_2$ ；

R(12b) 為 氫、甲基或乙基；

y 為 2 或 3；

R(13) 為 H、 CF_3 、 C_2F_5 ，具有 3,4,5,6 或 7 個碳原子之環烷基， $-NR(15)R(16)$ 、 $-CONR(15)R(16)$ 、 $-OR(17)$ 、 $-COOR(17)$ 、苯基，或具有 1,2,3,4,5,6,7,8 或 9 個碳原子之含 N 雜環，

其中苯基、含 N 雜環為未經取代或被 1 或 2 個取代基取代，取代基選自包括 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

R(15) 與 R(16)

互相獨立為氫或具有 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

或

R(15)與R(16)

一起為4或5個亞甲基之鏈，其中一個CH₂基團可被-O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)-或-N(苺基)-取代；

R(17) 為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基，

-C_xH_{2x}OR(12c)；

R(12c) 為氫、甲基或乙基；

x 為2或3；

r 為1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11或12；

R(6) 為 -Y-C_sH_{2s}-R(18)、噻吩基、呋喃基，或具有1,2,3,4,5,6, 7,8或9個碳原子之含N雜環，

其中噻吩基、呋喃基、含N雜環為未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲基、乙基、甲氧基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

Y 為 -O-、-CO-、-O-CO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂-O-、-SO₂NR(12d)-、-NR(12d)-或-CONR(12d)-，

其中對苺核之鍵結，於各情況中係經由左邊原子發生；

R(12d) 為氫、甲基或乙基；

s 為1,2,3,4,5或6；

R(18)為經取代之苺基，其帶有一或兩個取代基，選自

(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)

包括 NH_2 、 $\text{N}(\text{甲基})_2$ 、 OH 、乙基、 $-\text{COO}$ 甲基、 $-\text{COO}$ 乙基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{甲基})_2$ ；

或

R(18) 為經取代之含 N 雜環，具有 1,2,3,4,5,6,7,8 或 9 個碳原子，其帶有 1 或 2 個取代基，選自包括 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

或

R(18) 為 $-\text{OR}(19)$ 、 $-\text{NR}(19)\text{R}(20)$ 、 $-\text{CONR}(19)\text{R}(20)$ ；

R(19) 與 R(20)

互相獨立為 $\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{R}(21)$ ；

t 為零, 1, 2, 3, 4, 5 或 6；

R(21) 為氫、 CF_3 、 $\text{NR}(22)\text{R}(23)$ 、 $-\text{OR}(24)$ 、苯基、噻吩基，或具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 或 9 個碳原子之含 N 雜環，

其中苯基、噻吩基、含 N 雜環為未經取代或被 1 或 2 個取代基取代，取代基選自包括 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

R(22) 與 R(23)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

互相獨立為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基；

或

R(22)與R(23)

一起為4或5個亞甲基之鏈，其中一個CH₂基團可被-O-、-S-、-NH-或-N(CH₃)-取代；

R(24) 為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基；

R(5)、R(7)及R(8)

互相獨立為氫、F、Cl、Br，具有1,2,3,4或5個碳原子之烷基，CN、CF₃、NO₂、OR(12e)；

R(12e) 為具有1,2,3或4個碳原子之烷基；

R(9) 為氫或OH；

B 為氫；

或

R(9)與B

一起為一個鍵結；

及其生理學上容許之鹽。

極特佳之式I化合物為其中：

R(1)與R(2)

互相獨立為氫、CF₃或具有1或2個碳原子之烷基；

或

R(1)與R(2)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

一起為具有2,3,4或5個碳原子之次烷基鏈；

R(3) 為甲基或乙基；

R(4) 為R(13)-C_rH_{2r}，

其中基團C_rH_{2r}之一個CH₂基團可被-O-、-CO-O-、
-O-CO-、-NR(14)-或-CONR(14)-取代；

R(14) 為氫或具有1或2個碳原子之烷基；

R(13) 為氫、CF₃、NR(15)R(16)、-CONR(15)R(16)、-
CO(17)、-COOR(17)、苯基，或具有1,2,3,4,5,6,7,
8或9個碳原子之含N雜環，

其中苯基、含N雜環為未經取代或被1或2個
取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、
CF₃、甲基、甲氧基、胺磺醯基、甲磺醯基
及甲磺醯基胺基；

R(15)與R(16)

互相獨立為氫或具有1或2個碳原子之烷基；

或

R(15)與R(16)

一起為4或5個亞甲基之鏈，其中一個CH₂基
團可被-O-、-NH-或-N(CH₃)-取代；

R(17) 為氫或具有1或2個碳原子之烷基；

r 為1,2,3,4,5,6或7；

R(6) 為-Y-C_sH_{2s}-R(18)、噻吩基、呋喃基，或具有
1,2,3,4,5,6, 7,8或9個碳原子之含N雜環，

其中噻吩基、呋喃基、含N雜環為未經取代或被

(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)

1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、Br、CF₃、甲基、甲氧基、甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

Y 為-O-或-CONR(12d)-，

其中對苯核之鍵結，係經由左邊原子發生；

R(12d) 為氫、甲基或乙基；

s 為1,2,3,4,5或6；

R(18)為經取代之苯基，其帶有一或兩個取代基，選自包括NH₂、N(甲基)₂、OH、-COO甲基、-COO乙基、-CON(甲基)₂；

或

R(18)為經取代之含N雜環，具有1,2,3,4,5,6,7,8或9個碳原子，其帶有1或2個取代基，選自包括F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、NH₂、OH、甲基、乙基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

或

R(18)為-OR(19)或-CONR(19)R(20)；

R(19)與R(20)

互相獨立為C_tH_{2t}-R(21)；

t 為零,1,2或3；

R(21)為氫、CF₃、NR(22)R(23)、-OR(24)；

R(22)與R(23)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

互相獨立為氫，具有1、2或3個碳原子之烷基；

或

R(22)與R(23)

一起為4或5個亞甲基之鏈，其中一個CH₂基團可被-O-、-S-、-NH-或-N(CH₃)-取代；

R(24) 為氫，具有1或2個碳原子之烷基；

R(5)、R(7)及R(8)

為氫；

R(9) 為氫或OH；

B 為氫；

或

R(9)與B

一起為一個鍵結；

及其生理學上容許之鹽。

尤其特佳之式I化合物係進一步為其中：

R(1)與R(2)

為甲基；

R(3) 為甲基或乙基；

R(4) 為R(13)-C_rH_{2r}，

其中基團C_rH_{2r}之一個CH₂基團，可被-O-取代；

R(13)為氫、CF₃；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(22)

r 為1,2,3,4,5或6；

R(6) 為 $-Y-C_sH_{2s}-R(18)$ 、噻吩基，或具有1,2,3,4,5,6,7,8或9個碳原子之含N雜環，

其中噻吩基、含N雜環為未經取代或被1或2個取代基取代，取代基選自包括F、Cl、 CF_3 、甲基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

Y 為-O-；

s 為1,2,3,4,5或6；

R(18)為經取代之含N雜環，具有1,2,3,4,5,6,7,8或9個碳原子，其帶有1或2個取代基，選自包括F、Cl、 CF_3 、 NO_2 、CN、OH、甲基、甲氧基、二甲胺基、胺磺醯基、甲磺醯基及甲磺醯基胺基；

或

R(18)為 $-OR(19)$ 或 $-CONR(19)R(20)$ ；

R(19)與R(20)

互相獨立為 $C_tH_{2t}-R(21)$ ；

t 為零,1,2或3；

R(21)為氫、 CF_3 、 $NR(22)R(23)$ 、 $-OR(24)$ ；

R(22)與R(23)

互相獨立為氫或具有1或2個碳原子之烷基；

R(24) 為氫或具有1或2個碳原子之烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

R(5)、R(7)及R(8)

為氫；

R(9) 為氫；

B 為氫；

及其生理學上容許之鹽。

烷基與次烷基可為直鏈或分枝狀。這亦適用於式 C_rH_{2r} 、 C_tH_{2t} 、 C_nH_{2n} 及 C_sH_{2s} 之次烷基。烷基與次烷基若被取代或被包含在其他基團中，例如在烷氧基中，或在烷基巰基中，或在氟化烷基中，則其亦可為直鏈或分枝狀。烷基之實例為甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新戊基、正-己基、3,3-二甲基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一基、十二基、十三基、十四基、十五基、十六基、十七基、十八基、十九基、二十基。衍生自此等基團之二價基團，例如亞甲基、1,1-次乙基、1,2-次乙基、1,1-次丙基、1,2-次丙基、2,2-次丙基、1,3-次丙基、1,4-次丁基、1,5-次戊基、2,2-二甲基-1,3-次丙基、1,6-次己基等，均為次烷基之實例。

具有1,2,3,4,5,6,7,8或9個碳原子之含N雜環，係為特別是芳族系統，1-,2-或3-吡咯基，1-,2-,4-或5-咪唑基，1-,3-,4-或5-吡唑基，1,2,3-三唑-1-,4-或-5-基，1,2,4-三唑-1-,3-或-5-基，1-或5-四唑基，2-,4-或5-噁唑基，3-,4-或5-異噁唑基，1,2,3-噁二唑-4-或5-基，1,2,4-噁二唑-3-或-5-基，1,3,4-噁二唑-2-基或-5-基，2-,4-或5-噻唑基，3-,4-或5-異噻唑

五、發明說明 (24)

基，1,3,4-噻二唑-2-或-5-基，1,2,4-噻二唑-3-或-5-基，1,2,3-噻二唑-4-或-5-基，2-,3-或4-吡啶基，2-,4-,5-或6-嘧啶基，3-或4-嗒吡基，吡吡基，1-,2-,3-,4-,5-,6-或7-吡啶基，1-,2-,4-或5-苯并咪唑基，1-,3-,4-,5-,6-或7-吡啶基，2-,3-,4-,5-,6-,7-或8-喹啉基，1-,3-,4-,5-,6-,7-或8-異喹啉基，2-,4-,5-,6-,7-或8-喹啉基，3-,4-,5-,6-,7-或8-嘧啶基，2-,3-,5-,6-,7-或8-喹啉基，1-,4-,5-,6-,7-或8-吡吡基。

特佳含N雜環為吡咯基、咪唑基、喹啉基、吡啶基、吡啶基、吡吡基、嘧啶基及嗒吡基。

噻吩基表示2-與3-噻吩基。呋喃基表示2-與3-呋喃基。

單取代之苯基可在2-、3-或4-位置上經取代，或在2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-位置上經雙取代。其亦相應地適用於含N雜環或噻吩基。

在基團雙取代之情況中，取代基可為相同或不同。

若R(1)與R(2)基團一起成為次烷基鏈，則此等基團與帶有彼等之碳原子，係形成一個環，此環具有一個與式I中之6-員環共用之碳原子，因此，於是存在一種螺化合物。若R(9)與B一起為一個鍵結，則存在2H-苯并吡喃^母結構。若R(10)與R(11)一起為一個鍵結，則R(10)-C_nH_{2n}-NR(11)-基團，較佳為經由氮原子結合之氮雜環。若R(10)與R(11)一起為一個鍵結，且R(10)-C_nH_{2n}-NR(11)-基團為經由氮原子結合之氮雜環，則此氮雜環較佳為4-員環，或一種大於4-員環之環，例如5-員環、6-員環或7-員環。

若式I化合物含有一或多個酸性或鹼性基團，或一或多個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)

鹼性雜環，則本發明亦包括其相應之生理學上或毒物學上容許之鹽，特別是藥學上可利用之鹽。因此，帶有酸性基團，例如一或多個COOH基團之式I化合物，可作為例如鹼金屬鹽，較佳為鈉或鉀鹽，或作為鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽，或作為銨鹽，例如作為與氨或有機胺或胺基酸之鹽使用。帶有一或多個鹼性基團，意即可質子化基團，或含有一或多個鹼性雜環族環之式I化合物，亦可以其與無機或有機酸之生理學上容許之酸加成鹽形式使用，例如作成鹽酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、蘋果酸鹽、葡萄糖酸鹽等。若式I化合物在分子中同時含有酸性與鹼性基團，則除了已描述之鹽形式以外，本發明亦包括內鹽，意即所謂甜菜鹼。鹽類可根據習用方法得自式I化合物，例如經由與酸或鹼在溶劑或分散劑中結合，或者，藉由陰離子交換得自其他鹽。

在適當取代之情況中，式I化合物可以立體異構物形式存在。若式I化合物含有一或多個不對稱中心，則其可互相獨立地具有S組態或R組態。本發明包括所有可能之立體異構物，例如對掌異構物或非對映異構物，及兩種或多種立體異構物形式之混合物，例如對掌異構物及/或非對映異構物，呈任何所要之比例。本發明因此係關於對掌異構物，例如呈對掌異構物上之純式，成為右旋-與成為左旋對映體，以及呈不同比例之兩種對掌異構物之混合物形式，或呈消旋物形式。若有順/反異構現象存在，則本發明係關

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

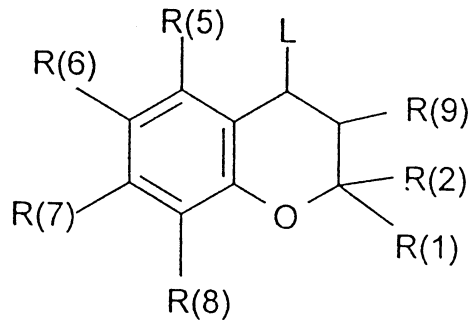
訂

五、發明說明 (26)

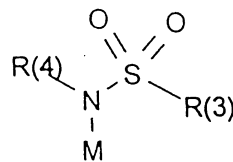
於順式與反式兩者，及此等形式之混合物。若需要可製備個別立體異構物，其方式是根據習用方法解析混合物，或例如藉立體選擇性合成。若有可移動之氫原子存在，則本發明亦包括式I化合物之所有互變異構形式。

式I化合物可藉不同化學方法製備，其同樣包含在本發明中。因此，式I化合物係藉由例如以下方法獲得

a)使式II化合物



其中R(1),R(2),R(5),R(6),R(7),R(8)及R(9)具有上文所示之意義，且L為親核性脫離基，特別是Cl、Br、I、甲烷磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基或對-甲苯磺醯氧基，以本質上已知之方式，與式III磺醯胺或其鹽反應

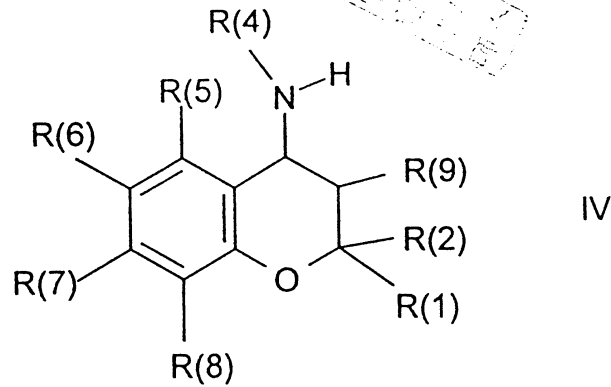


其中R(3)與R(4)具有上文所示之意義，且M為氫或較佳為金屬相當物，特佳為鋰、鈉或鉀；

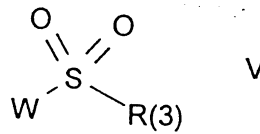
或藉由

五、發明說明 (27)

b)使式IV化合物



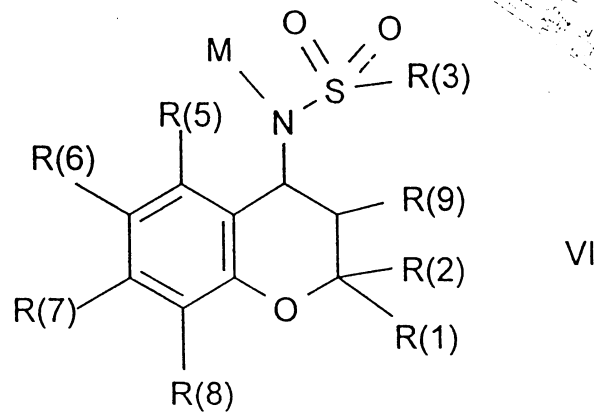
其中 R(1), R(2), R(4), R(5), R(6), R(7), R(8) 及 R(9) 具有上文所示之意義，與式 V 磺酸衍生物反應



其中 R(3) 具有上文所示之意義，且 W 為親核性脫離基，例如氟、溴、1-咪唑基，但特別是氯；

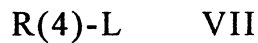
或藉由

c)使式VI化合物



五、發明說明 (28)

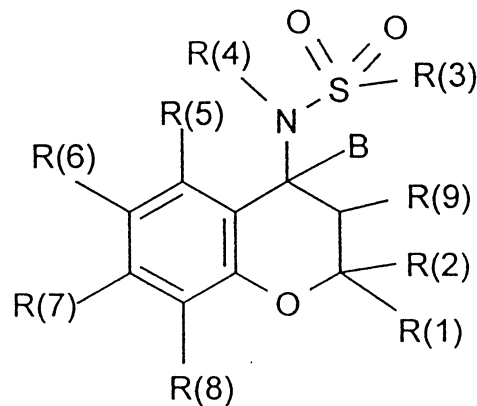
其中 R(1), R(2), R(3), R(5), R(6), R(7), R(8), R(9) 及 M 具有上文所示之意義，以本質上已知之方式，其意思是烷基化反應，與式 VII 烷基化劑反應，



其中 R(4) 與 L 具有上文所示之意義；

或藉由

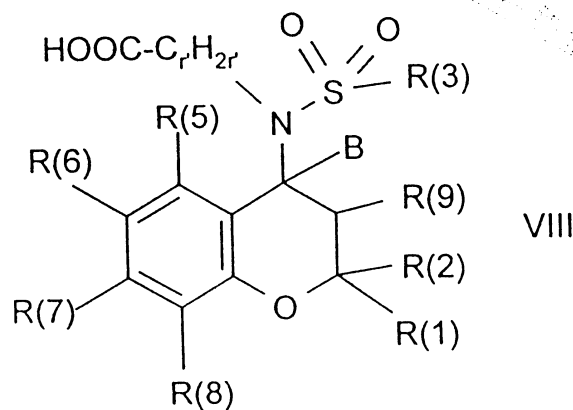
d) 在式 I 化合物中進行親電子性取代反應



其中 R(1) 至 R(9) 及 B 具有上文所示之意義，在 R(5)、R(6)、R(7) 及 R(8) 中之至少一個位置進行，若此位置為氫時；

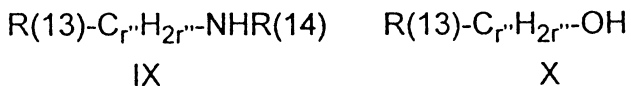
或藉由

e) 使式 VIII 化合物



五、發明說明 (29)

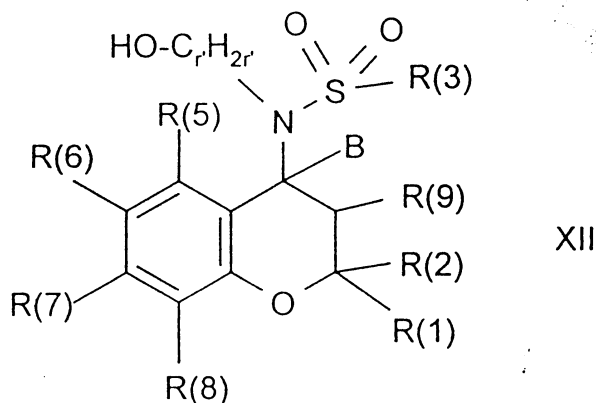
其中 R(1),R(2),R(3),R(5),R(6),R(7),R(8),R(9) 及 B 具有上文所示之意義，且 r' 為 1 至 9，與式 IX 或 X 化合物反應，



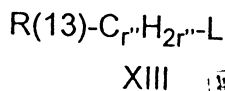
其中 R(13) 與 R(14) 具有上文所示之意義，且 r'' 為 1 至 9，其意思是酯化或醯胺化反應；

或藉由

f) 使式 XII 化合物



其中 R(1),R(2),R(3),R(5),R(6),R(7),R(8),R(9),r' 及 B 具有上文所示之意義，與式 XIII 化合物反應



其中 R(13)、r'' 及 L 具有上文所示之意義，其意思是烷基化反應；

或藉由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

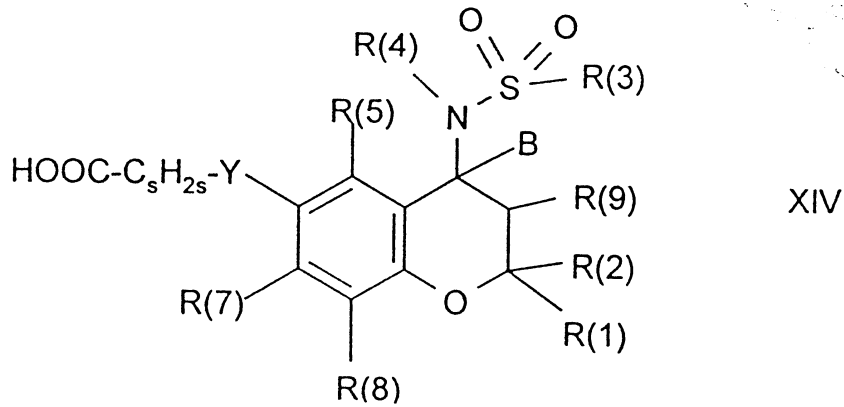
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (30)

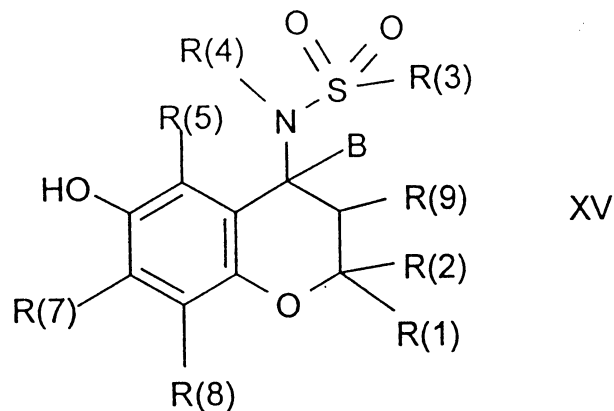
g)使式XIV化合物



其中 R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(7), R(8), R(9), Y, s 及 B 具有上文所示之意義，與式 HNR(19)R(20) 化合物反應，其中 R(19) 與 R(20) 具有上文所示之意義，其意思是醯胺化反應；

或藉由

h)使式XV化合物

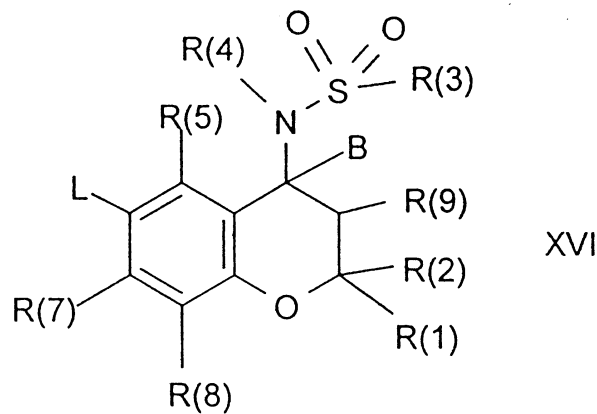


五、發明說明 (31)

其中 R(1),R(2),R(3),R(4),R(5),R(7),R(8),R(9) 及 B 具有上文所示之意義，與式 R(18)-C_sH_{2s}-L 化合物反應，其中 R(18)、s 及 L 具有上文所示之意義，其意思是烷基化反應；

或藉由

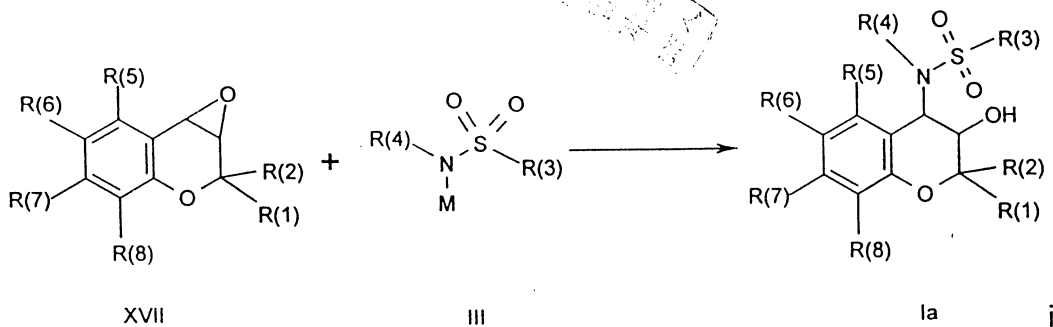
i) 使式 XVI 化合物



其中 R(1),R(2),R(3),R(4),R(5),R(7),R(8),R(9),L 及 B 具有上文所示之意義，與式 Het-Met 化合物反應，其中 Het 為具有 1,2,3,4,5,6,7,8 或 9 個碳原子之含 N 雜環，以及噻吩基或呋喃基與 Met 為 B(OH)₂、三烷基矽烷基、鹼金屬陽離子或易於取代之有機金屬基團，其意思是偶合反應；

或藉由

j) 使式 XVII 化合物



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

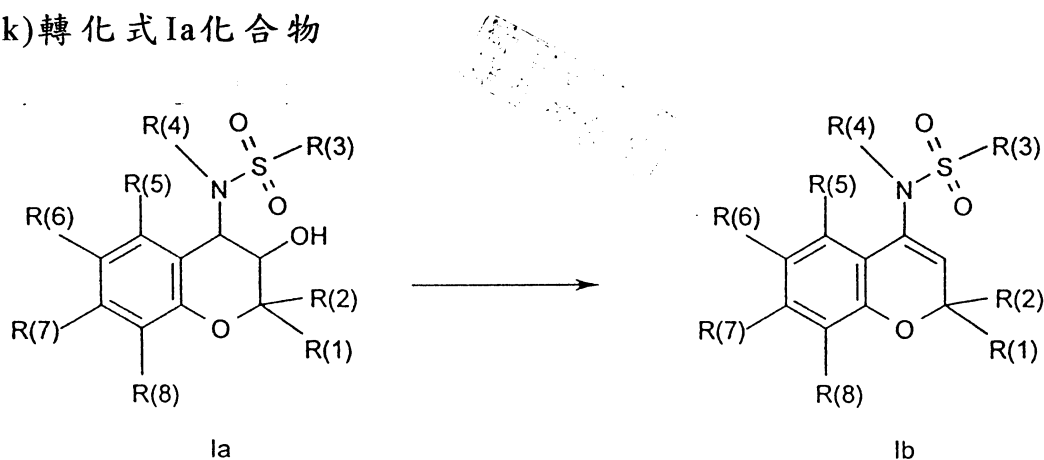
線

五、發明說明 (32)

其中 R(1), R(2), R(5), R(6), R(7) 及 R(8) 具有上文所示之意義，與式 III 磺醯胺反應，其中 R(3)、R(4) 及 M 具有上文所示之意義，或 M 亦可有利地為三烷基矽烷基，例如三甲基矽烷基，而得式 Ia 二氫苯并吡喃醇；

或藉由

k) 轉化式 Ia 化合物



其中 R(1) 至 R(8) 具有上文所示之意義，其意思是脫除反應，而得式 Ib 化合物，其中 R(1) 至 R(8) 具有上文所示之意義。

程序 a) 相當於脫離基在式 II 反應性雙環狀系統中，藉由式 III 磺醯胺或其鹽之一之親核取代。由於較高親核性與較高反應性之磺醯胺存在於此鹽形式中，故當使用自由態磺醯胺 (式 III, M=H) 時，較佳係首先自其藉由鹼之作用產生磺醯胺鹽 (式 III, M=金屬陽離子)。若採用自由態磺醯胺 (式 III, M=H)，則磺醯胺之去質子化成為此鹽，可在原位進行。較佳係使用本身不會被烷基化或僅稍微被烷基化之鹼，例如碳酸鈉、碳酸鉀，立體上強烈受阻之胺類，例如

五、發明說明 (33)

二環己基胺、N,N-二環己基乙胺，或其他具有低親核性之強鹼，例如DBU(二氫雙環十一烯)、N,N',N''-三異丙基胍等。但是，其他習用鹼類亦可採用於此反應，譬如第三-丁醇鉀、甲醇鈉、鹼金屬氫碳酸鹽，鹼金屬氫氧化物，例如LiOH、NaOH或KOH，或鹼土金屬氫氧化物，例如Ca(OH)₂。

此反應較佳係在溶劑中進行，特佳係在極性有機溶劑中，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、四甲基脲(TMU)、六甲基磷醯胺(HMPA)、四氫呋喃(THF)、二甲氧基乙烷(DME)或其他醚類，或例如亦在烴中，譬如甲苯，或在鹵化烴中，譬如氯仿或二氯甲烷等。但是，亦可在極性質子性溶劑中進行此反應，例如在水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇或其寡聚物，及其相應半醚或者其醚類中。此反應亦可在此等溶劑之混合物中進行。但是，同樣地其亦可未使用溶劑進行此反應。此反應較佳係在-10至+140°C之溫度範圍內，特佳係在20至100°C之溫度範圍內進行。程序a)亦可合宜地在相轉移催化作用之條件下進行。

式II化合物係根據文獻上已知之方法獲得，例如得自其相應醇類(式II, L=-OH)，其係經由鹵化氫HL(L=Cl, Br, I)之作用，或經由無機酸鹵化物(POCl₃, PCl₃, PCl₅, SOCl₂, SOBr₂)之作用，或經由其相應苯并二氫吡喃衍生物(式II, L=H)與元素氯或溴，或與自由基-可活化鹵化劑，譬如N-溴基琥珀醯亞胺(NBS)或SO₂Cl₂(二氯化硫醯)，於基鏈引發劑存在下之自

五、發明說明 (34)

由基鹵化作用，譬如可見或紫外光波長範圍之富含能量光線，或使用化學自由基引發劑，譬如偶氮雙異丁腈。

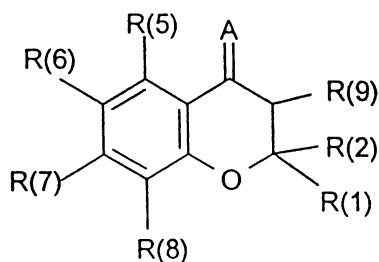
AIBN

程序b)

係描述式V反應性磺醯基化合物，特別是氯磺醯基化合物(W=Cl)，與式IV胺基衍生物之本質上已知且經常使用之反應，而得其相應之式I磺醯胺衍生物。原則上，此反應可未使用溶劑進行，但此類型之反應在大部份情況中係使用溶劑進行。

此反應較佳係使用極性溶劑進行，較佳是在鹼存在下，該鹼本身可有利地作為溶劑使用，例如當使用三乙胺時，特別是吡啶及其同系物。被使用之溶劑同樣為例如水，脂族醇，例如甲醇、乙醇、異丙醇、第二-丁醇，乙二醇及其單體性與寡聚合體性之單烷基與二烷基醚，四氫呋喃、二氧陸園，二烷基化醯胺類，譬如DMF、DMA，以及TMU與HMPA。此反應在此情況中，係於溫度0至160°C，較佳為20至100°C下進行。

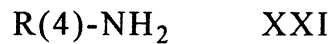
式IV胺類係以文獻上已知之方式獲得，較佳係得自其相應之式XX羰基化合物



XX

五、發明說明 (35)

其中 R(1),R(2),R(5),R(6),R(7),R(8)及 R(9)具有上文所示之意義，及 A 為氧，與氮或式 XXI 胺



其中 R(4)具有所指示之意義，其係在還原條件或還原催化條件下，較佳係在相對較高溫下及在熱壓鍋中進行。在此反應中，主要是經由式 XX 酮類(A=氧)與式 XXI 胺類，在原位之縮合反應，而形成式 XX 之 Schiff 鹼，其中 A 為 R(4)-N=，其可藉由還原被立即轉化，意即無需預先單離，成為式 IV 胺類。但是，亦可製備此 Schiff 鹼(式 XX, A 為 R(4)-N=)，自式 XX 與 XXI 化合物，根據文獻上已知之方法，在縮合反應中間形成，及首先單離之，以接著在個別步驟中，使用適當還原劑，例如 NaBH₄、LiAlH₄、NaBH₃CN，或藉由催化氫化作用，於例如阮尼鎳或貴金屬譬如鈀存在下，將其轉化成式 IV 化合物。

式 IV 化合物，其中 R(4)為氫，亦可有利地以文獻上已知之方式，經由肱類或肱醚類(式 XX, A 為 =N-OR, R=H 或烷基)或脞類(式 XX, A 為 =N-NR₂, R 為例如 =H 或烷基)之還原，例如使用錯合金屬氫化物，或藉由催化氫化作用而獲得。其所必須之肱類與脞類，較佳係以本質上已知之方式，製自式 XX 酮類(A=氧)，使用肼或其衍生物之一，或例如使用羥胺鹽酸鹽，在脫水條件下進行。特別有利之情況是，式 IV 化合物，其中 R(4)為氫，亦可藉由胺化獲得，使用適當銨化合物，例如醋酸銨，於適當還原劑存在下，例如 NaCNBH₃(J. Am. Chem. Soc. 93, 1971, 2897)。

五、發明說明 (36)

或者，式IV胺基衍生物亦可以本質上得知自文獻之方式，經由式II反應性化合物，其中R(1),R(2),R(5),R(6),R(7),R(8),R(9)及L具有所示之意義，與氫或式XX胺，其中R(4)具有所示之意義，進行反應而獲得。

程序c)

表示式VI磺醯胺或其鹽之一，與式VII烷基化劑，本質上已知之烷基化反應。相當於程序a)之類似反應，已在程序a)中詳述之反應條件，係適用於程序c)。除了已在其中述及之鹼以外，氫化鈉或磷氮化合物鹼，較佳係使用於磺醯胺之去質子化作用。

磺醯胺衍生物VI(其中M=H)及其先質之製備，已描述於程序b)中，其中R(4)於是在各情況中為氫。烷基化劑VII之製備，係藉由類似文獻程序或按程序a)中所述進行，較佳係得自其相應之羥基化合物(式VII,其中L為-OH)。

程序d)

係描述根據本發明式I化合物之進一步化學轉化成其他式I化合物，其方式是在一或多個被稱為R(5)至R(8)位置上之親電子性取代反應，該位置於各情況中係為氫。

較佳取代反應為

1. 芳族之硝化作用，以引進一或多個硝基，其一部份或全部可在後續反應中被還原成胺基。此胺基可依次在後續反應中轉化成其他基團，例如在Sandmeyer反應中，例如引進氰基；
2. 芳族之鹵化作用，特別是引進氯、溴或碘；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

3. 氯磺醯化作用，例如藉由氯基磺酸之作用以引進氯基磺醯基，其可在後續反應中被轉化成其他基團，例如成為磺醯胺；

4. Friedel-Crafts 醯化反應，以引進醯基或磺醯基，其係藉由相應氯化醯之作用，於路易士酸存在下，作為 Friedel-Crafts 觸媒，較佳為於無水氯化鋁存在下進行。

程序 e)

係描述式 VIII 羧酸與式 X 醇之酯化作用，或與式 IX 胺之醯胺化作用。關於此等反應，已有許多方法被描述於文獻中。此等反應可特別有利地藉由羧酸之活化作用進行，例如使用二環己基碳化二亞胺 (DCC)，若適當則添加羥基苯并三唑 (HOBT) 或二甲胺基吡啶 (DMAP)，或使用 O-[(氯基(乙氧羰基)-亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基脲四氯硼酸鹽 (TOTU)。但是，亦可根據已知方法，首先合成反應性酸衍生物，例如氯化醯，係經由式 VIII 羧酸與無機酸鹵化物例如 SOCl_2 之反應，或酸咪唑化物係經由與羰基二咪唑之反應，然後接著與式 X 或 IX 醇或胺反應，若適當則添加輔助鹼。

式 VIII 羧酸係根據 a) 至 d) 中所述方法獲得，但是其中 R(4) 於是在各情況中為 $-\text{C}_r\text{H}_{2r}\text{COOH}$ 或 $-\text{C}_r\text{H}_{2r}\text{COO}$ 烷基，且在後述情況中，係另外進行該酯之後續水解。

程序 f)

係描述式 XII 醇使用式 XIII 烷基化劑之烷基化作用。對此項目的而言，係首先使醇藉由適當鹼例如氫化鈉或磷氮化合物鹼之作用，轉化成醇化物鹽，然後與烷基化劑反應，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

在適當極性溶劑中，例如二甲基甲醯胺，於20與150°C間之溫度下進行。此醇之去質子化成為其鹽，亦可在原位進行，於是較佳係採用本身不會被烷基化之鹼，例如碳酸鉀。

式XII醇係根據a)至d)中所述方法獲得，但是其中於是R(4)在各情況中係為 $-C_rH_{2r}OH$ 或 $-C_rH_{2r}OR$ (R=適當保護基，例如乙醯氧基)，及在後述情況中，另外進行保護基之後續移除。但是，式XII醇類亦可藉由程序e)中所述式I酯類之還原而獲得，其中R(4)為 $-C_rH_{2r}COO$ 烷基，例如使用氫化鋰鋁。

程序g)

係描述式XIV羧酸與式HNR(19)R(20)胺之醯胺化作用，其可在程序e)中所指示之反應條件下進行。式XIV羧酸係以例如類似程序h)中所述之方法獲得，但是，其中於是R(18)為COOH或COO烷基，及在後述情況中另外進行此酯之後續水解作用。

程序h)

係相當於式XV酚與式R(18)- C_sH_{2s} -L烷基化劑之烷基化作用，其可在已描述於程序f)中之反應條件下進行。式XV酚可藉由a)至f)中所述之程序獲得，但是，其中於是R(6)於各情況中係為OH基團，或經適當保護之衍生物，例如苄基醚，及接著另外進行保護基之移除。

程序i)

係描述式XVI之芳基鹵化物，例如碘化物，或芳烷基磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

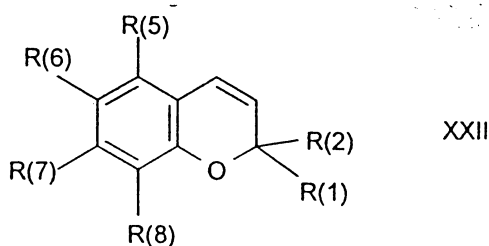
五、發明說明 (39)

酸鹽，例如三氟甲烷磺酸鹽，與式Het-Met雜環，於適當過渡金屬觸媒存在下之偶合。較佳係採用其中Met為二羥基硼烷基團例如 $B(OH)_2$ 之雜環，其可在其意義為Suzuki偶合作用時，與式XVI芳基鹵化物反應，例如於肆(三苯膦)鈀及鹼例如碳酸鉀或碳酸鈉存在下進行。但是，亦可採用其中Met為例如三烷基錫基團(Stille偶合)或三烷基矽烷基或者Grignard或有機鋅化合物之雜環。關於此類型偶合之適當反應條件，係描述於文獻中。

程序j)

係相當於式XVII環氧化物藉由式III磺醯胺或其鹽之一之親核性開環作用。此反應可在類似程序a)所述之條件下進行。使用自由態磺醯胺，在低於化學計量例如20-80%之相應鹼存在下，例如氫化鈉，已証實是特別有利的。同樣有利的是，使用磺醯胺衍生物，其中M為三烷基矽烷基，例如三甲基矽烷基，然後權宜地在氟化物例如氟化四丁基銨存在下，進行此反應。

式XVII環氧化物係根據文獻上已知之方法，自其相應之式XXII烯烴獲得



五、發明說明 (41)

在所有程序之情況中，可在某些反應步驟中適當地暫時保護分子中之官能基。此種保護基技術係為熟諳此藝者所熟悉。對於所考慮基團之保護基之選擇，及其引進與移除之方法，係描述於文獻中，且若適當可對個別情況修改，而毫無困難。

式I化合物令人驚訝地對於 K^+ 通道具有強且專一之阻斷(封閉)作用，該通道係藉由環腺苷單磷酸(cAMP)開啟且基本上與習知 K^+ (ATP)通道不同，以及此種在結腸組織中確認之 K^+ (cAMP)通道，係極類似在心肌中確認之 I_{Ks} 通道，甚至可能相同。對於根據本發明之化合物而言，其可對於天竺鼠心肌細胞中之 I_{Ks} 通道，及對於在爪蟾屬卵細胞中表現之 I_{sK} 通道，顯示強阻斷作用。由於 K^+ (cAMP)通道或 I_{Ks} 通道之此種阻斷作用，故根據本發明之化合物在生命體中，顯示高治療利用性之藥理學作用，且顯著地適合作為醫藥活性化合物，用於治療與預防各種徵候簇。

因此，根據本發明之式I化合物，其特徵是作為受刺激胃酸分泌之有效抑制劑之新穎活性化合物種類。式I化合物因此為有價值之醫藥活性化合物，用於治療與預防胃與腸區域之潰瘍，例如十二指腸之潰瘍。由於其強的抑制胃分泌作用，故其同樣適合作為治療與預防回流食管炎用之優越治療劑。

根據本發明之式I化合物，其進一步特徵是止瀉作用，且因此適合作為治療與預防腹瀉病症之醫藥活性化合物。

根據本發明之式I化合物，進一步適合作為治療與預防心

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

與血管病症之醫藥活性化合物。特定言之，其可用於治療與預防所有類型之節律不齊，包括前心房、心室及上心室節律不齊，尤其是可藉由動作電位延長而被排除之心節律不齊。其尤其可用於治療與預防前心房纖維顫動與前心房拍動，以及治療與預防折返節律不齊，及防止由於心室纖維顫動所造成之突發心臟病死亡。

雖然許多具有抗節律不齊活性之物質已上市，但關於活性、應用範圍及副作用形態，仍然沒有真正令人滿意之化合物，因此有進一步需要發展經改良之抗節律不齊藥。許多所謂種類III之已知抗節律不齊藥，其作用係以增加心肌衰弱反拗時間為基礎，此係由於動作電位延續時間之延長所致。這基本上係決定於使經由不同 K^+ 通道流出細胞之 K^+ 電流再極化之程度。特別大之重要性於此處係歸因於所謂"延遲整流體" I_K ，其中有兩種亞型存在，一種迅速活化之 I_{Kr} 及一種慢慢活化之 I_{Ks} 。大部份已知之種類III抗節律不齊藥，係主要或專用於阻斷 I_{Kr} (例如多菲提得(dofetilide)，d-梭達羅(sotalol))。但是，已証實此等化合物在低或正常心跳速率下，具有增加之前節律不齊危險，特別是被稱為"torsadespointes"之節律不齊已被發現(D.M.Roden；"種類III抗節律不齊藥療法之目前狀態"；Am.J.Cardiol.72(1993), 44B-49B)。但是，在較高心跳速率或 β 受體刺激之情況中， I_{Kr} 阻斷劑之動作電位延長作用係顯著地降低，其係歸因於在此等條件下， I_{Ks} 更強烈地助長再極化作用之事實。因此，根據本發明充作 I_{Ks} 阻斷劑之物質，與已知 I_{Kr} 阻斷劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (43)

比較，具有顯著優點。同時，亦已描述一種相互關係存在於 I_{Ks} 通道-抑制作用與威脅生命之心節律不齊抑制作用之間，譬如由於 β -腎上腺素能之高刺激作用所引致者(例如，B.T.J.Colatsky, C.H.Follmer及C.F.Stammer；"在抗節律不齊藥物作用上之通道專一性；鉀通道阻斷之機制，及其在抑制與惡化心節律不齊上之角色"；循環期刊(Circulation)82(1990), 2235-2242；A.E.Busch, K.Malloy, W.J.Groh, M.D.Vamum, J.P.Adelman及J.Maylie；"新種類III抗節律不齊藥NE-10064與NE-10133抑制爪蟾屬卵細胞中之 I_{sK} 通道及天竺鼠心肌細胞中之 I_{Ks} "；Biochem.Biophys.Res.Commun. 202(1994), 265-270)。

再者，此等化合物有助於心臟機能不全之顯著改良，特別是鬱血性心衰竭，其可有利地併用促進收縮作用(正性影響收縮力)之活性物質，例如磷酸二酯酶抑制劑。

儘管可藉由 I_{Ks} 之阻斷達成治療上之有益，但迄今只有極少化合物已被描述會抑制此種"延遲整流體"亞型。在發展中之阿及里麥得(azilimide)物質，一般公認對於 I_{Ks} 具有阻斷作用，但主要是阻斷 I_{Kr} (選擇性 1:10)。WO-A-95/14470 請求苯并二氮七園類作為 I_{Ks} 選擇性阻斷劑之用途。其他 I_{Ks} 阻斷劑係描述於 FEBS Letters 396(1996), 271-275："藉由苯并二氮哌喃醇慢慢活化 I_{sK} 通道之專一阻斷..."，及 Pflugers Arch.-Eur.J.Physiol. 429(1995), 517-530："在兔子結腸中 cAMP 所媒介 Cl^- 分泌之新種類抑制劑，藉由降低 cAMP-活化之 K^+ 電導發生作用"。但是，其中所指出之 3-羥基二氮苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

并哌喃醇之藥效，係低於根據本發明之式I化合物。

根據本發明之式I化合物及其生理學上容許之鹽，因此可使用於動物中，較佳係在哺乳動物中，且特別是在人類中，以本身，以彼此之混合物作為醫藥，或呈醫藥製劑形式。本發明亦關於式I化合物及其生理學上容許之鹽，作為醫藥使用，其在治療與預防所指出徵候簇上之用途，及其在製造供其使用之藥劑，以及具有 K^+ 通道阻斷作用之藥劑上之用途。本發明進一步關於醫藥製劑，其含有一有效劑量之至少一種式I化合物及 / 或其生理學上容許之鹽作為活性成份，另外是習用藥學上無毒之賦形劑與輔助劑。此等醫藥製劑通常含有0.1至90重量%式I化合物及 / 或其生理學上容許之鹽。此等醫藥製劑之製造，可以本質上已知之方式進行。為達此目的，將式I化合物及 / 或其生理學上容許之鹽，與一或多種固體或液體醫藥賦形劑及 / 或輔助劑，及若需要則併用其他醫藥活性化合物，一起製成適當投藥形式或劑量形式，然後可將其作為人類醫學或獸醫學上之醫藥使用。

含有根據本發明式I化合物及 / 或其生理學上容許鹽之醫藥，可以口服、非經腸(例如靜脈內)、直腸、藉吸入或局部方式投藥，較佳投藥方式係依個別情況而定，例如待治療病症之特定臨床狀況。

熟諳此藝者係以其專業知識為基礎，熟悉適用於所要醫藥配方之輔助劑。除了溶劑、凝膠形成劑、栓劑基料、片劑輔助劑及其他活性化合物賦形劑以外，可使用例如抗氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (46)

行。適當油性賦形劑或溶劑，係為例如植物或動物油類，譬如葵花油或魚肝油。供水性或醇性溶液用之適當溶劑為例如水、乙醇或糖溶液，或其混合物。其他輔助劑，亦供其他投藥形式使用，係為例如聚乙二醇與聚丙二醇。

對於皮下或靜脈內投藥而言，係將活性化合物製成溶液、懸浮液或乳化液，若需要則使用習用於此項目的之物質，譬如增溶劑、乳化劑或其他輔助劑。式I化合物及其生理學上容許之鹽，亦可經凍乾，並將所獲得之凍乾物使用於例如注射或灌注製劑之製備。適當溶劑為例如水、生理食鹽水溶液或醇類，例如乙醇、丙醇、甘油，及另外為糖溶液，譬如葡萄糖或甘露醇溶液，或者，所述各種溶劑之混合物。

呈氣溶膠或噴霧劑形式供投藥之適當醫藥配方，係為例如活性式I化合物或其生理學上容許之鹽在藥學上可接受之溶劑中之溶液、懸浮液或乳化液，該溶劑譬如特別是乙醇或水或此種溶劑之混合物。若需要則此配方亦可含有其他醫藥輔助劑，譬如界面活性劑、乳化劑及安定劑，以及推進劑。此種製劑習用上含有活性化合物之濃度為大約0.1至10，特別是大約0.3至3重量%。

欲被投藥之活性式I化合物或其生理學上容許鹽之劑量，係依個別情況而定，且按習用方式對個別情況之狀態配合調整，以提供最適宜作用。但其當然係依投藥頻率，及依各情況中用於治療或預防之化合物作用之藥效與延續時間，而且依待治療疾病之性質與嚴重性，及依待治療之人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)

類或動物之性別、年齡、體重及個別回應，以及依該治療是否為急性或預防性而定。習用上，式I化合物之日服劑量，在對體重大約75公斤病人投藥之情況中，係為0.001毫克/公斤體重至100毫克/公斤體重，較佳為0.01毫克/公斤體重至20毫克/公斤體重。此劑量可以個別劑量形式，或被區分成數個，例如兩個、三個或四個，各別劑量形式投藥。特別是當治療心節律不齊之急性情況時，例如在加護單位中，藉由注射或灌注之非經腸投藥，例如藉由靜脈內連續灌注，可能是有利的。

實驗段落

縮寫明細表

DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	醋酸乙酯
m.p.	熔點
invac.	在真空中
Solvt	溶劑
RT	室溫
THF	四氫呋喃

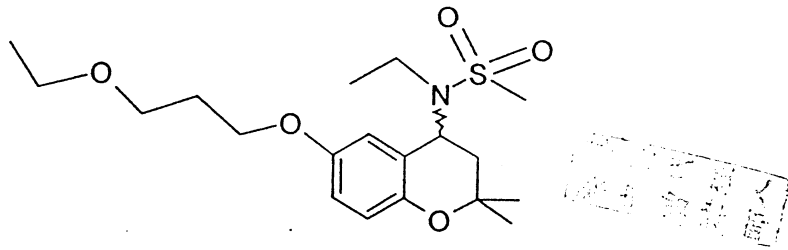
實例 1

N-[6-(3-乙氧基丙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基-甲烷磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)



a) 2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫哌喃-4-酮

將 100 克 (0.65 莫耳) 2,5-二羥基苯乙酮在 1 升乙腈、130 毫升 (1.55 毫莫耳) 四氫吡咯及 290 毫升 (3.95 莫耳) 丙酮中之反應混合物，加熱至 45°C 歷經 8 小時。然後在真空中汽提出溶劑，並將殘留物溶於 1 升 EA 中。將有機相以稀鹽酸洗滌兩次，與活性碳一起攪拌並以硫酸鎂乾燥及使大部份濃縮。在將殘留物與石油醚一起攪拌及以抽氣濾除沉澱物後，獲得 102 克 2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫哌喃-4-酮，熔點 158°C。

b) 6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-酮

將 25.2 克 (131.2 毫莫耳) 6-羥基-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-酮引進 350 毫升二乙基酮中，並在 RT 下攪拌，及在添加 18.0 克 (131 毫莫耳) 粉末狀碳酸鉀後，於 75°C 下攪拌 30 分鐘。於冷卻至 60°C 後，逐滴添加 15.7 毫升 (131 毫莫耳) 溴化苄，在 2 小時後，使混合物在真空中濃縮，殘留物以水處理並將固體以抽氣濾除，獲得 37 克，熔點 105-107°C。

c) 6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-酮肟

經由將 11.3 克 (40 毫莫耳) 6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-酮與 3.1 克 (44 毫莫耳) 羥胺鹽酸鹽在 27 毫升乙醇與 27 毫升吡啶中加熱至 70°C 歷經 3 小時，在真空中餾出溶劑及以水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (49)

沉澱之後，獲得12.5克產物，熔點105-108°C。使產物溶解於EA中，乾燥、濃縮及使用石油醚使其結晶；熔點118-120°C。

d)4-胺基-6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃

使30克6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-酮肟溶解於900毫升THF / 甲醇(1:1)中，以25毫升氨水處理及在振盪鴨狀容器中使用阮尼Ni進行氫化。然後將觸媒以抽氣過濾，使濾液在真空中濃縮，將殘留物溶於EA中，使溶液乾燥及濃縮，並使用石油醚使殘留物結晶，22.9克，熔點86-88°C。

e)6-苄氧基-4-(甲磺醯基)胺基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃

在RT下，在80毫升THF中，將4.0克(14毫莫耳)4-胺基-6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃，使用4.2毫升(30毫莫耳)三乙胺處理，並將混合物攪拌30分鐘，然後使用1.95克(1.3毫升，17毫莫耳)氯化甲烷磺醯處理，溫度上升至40°C。然後，將混合物加熱至回流2小時，使其在RT下靜置過夜，在真空中濃縮，且殘留物使用水處理；4.9克產物，熔點162-165°C。

f)N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基甲烷磺醯胺

將7.2克(20毫莫耳)6-苄氧基4-(甲磺醯基)胺基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃，在10°C下分次引進0.82克(27毫莫耳)氫化鈉(80百分比分散液)在60毫升DMA中之懸浮液內。在RT下攪拌2小時後，逐滴添加2.2毫升(26.5毫莫耳)碘化乙烷，溫度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明（50）

上升至32°C。然後將混合物加熱至35-40°C，歷經2小時，在真空中濃縮，使用水處理，將樹脂性產物溶於EA中，使溶液乾燥及濃縮，並將殘留物使用正-庚烷 / EA(2:1)於矽膠上層析。使用石油醚 / 二異丙基醚(1:1)自適當溶離份，使6克產物結晶，熔點104-106°C。

g)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基甲烷磺醯胺

使12克N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基甲烷磺醯胺溶解於250毫升THF / 甲醇(1:1)中，並在振盪鴨狀容器中，使用Pd / 碳進行氫化。在完成氫吸收後，以抽氣過濾觸媒，使濾液濃縮及使用二異丙基醚使殘留物結晶，7.7克，熔點169-170°C。

h)將1.5克(5毫莫耳)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基-甲烷磺醯胺，與1.38克(10毫莫耳)粉末狀碳酸鉀在60毫升DMA中一起加熱至80°C歷經30分鐘。然後，在50-60°C下逐滴添加4毫升3-乙氧基-1-溴丙烷，將混合物加熱至110°C歷經2小時，並於冷卻後在真空中濃縮。殘留物以水及鹽酸水溶液處理，混合物以EA萃取，使有機相乾燥及濃縮，並將油狀殘留物於矽膠上使用正-庚烷 / EA(2:1)層析。使用石油醚，自適當溶離份，使0.9克N-[6-(3-乙氧基丙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基-甲烷磺醯胺結晶，熔點72-74°C。

實例2

N-乙基-N-[6-(5-羥基戊氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]

五、發明說明 (58)

c)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基乙烷磺醯胺

使7.2克(18.5毫莫耳)N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基-乙烷磺醯胺溶解於150毫升THF / 甲醇(1:1)中，並在振盪鴨狀容器中，使用Pd / 碳氫化。在氫吸收完成後，以抽氣過濾觸媒，使濾液濃縮，並使用二異丙基醚使殘留物結晶，5.0克，熔點160-162°C。

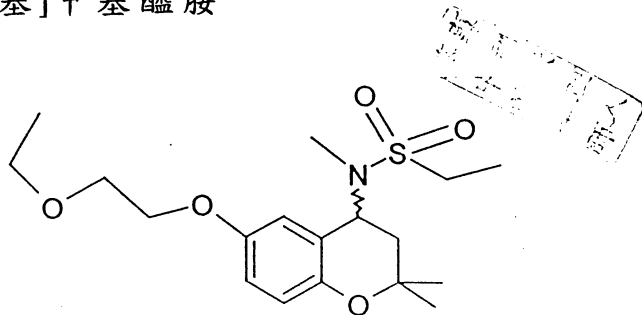
d)4-[4-(甲基乙烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]-醋酸乙酯

類似實例6a，使2.1克(7毫莫耳)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基-乙烷磺醯胺與碳酸鉀及0.9毫升(8毫莫耳)溴醋酸乙酯，在DMA中反應。在以二異丙基醚 / 石油醚處理後，獲得2.5克結晶性產物，熔點92-94°C。

e)類似實例8，此標題化合物係自1.8克上述酯，使用氫化鋁鎂獲得。使1.3克產物自少量二異丙基醚結晶，熔點89-92°C。

實例12

乙烷磺酸[6-(2-乙氧基乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]甲基醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

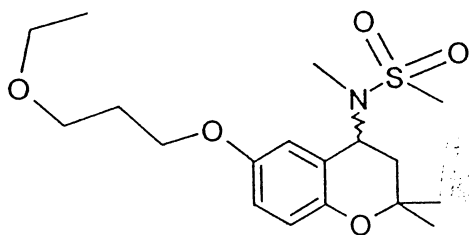
訂

五、發明說明(60)

50°C下水解1小時。然後使混合物在真空中濃縮，殘留物以水處理，使混合物酸化，添加THF直到溶液透明為止，並以抽氣濾出沉澱物，洗滌及乾燥。獲得0.56克標題化合物，熔點168-170°C。

實例15

N-[6-(3-乙氧基丙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基甲烷磺醯胺



a)N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基甲烷磺醯胺

將8.9克(25毫莫耳)6-苄氧基4-(甲磺醯基)胺基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃(實例1e)，在10°C下分次引進1.2克(30毫莫耳)氫化鈉(60百分比分散液)在75毫升DMA中之懸浮液內。在RT下攪拌2小時後，逐滴添加1.9毫升(30毫莫耳)碘化甲烷，溫度上升至50°C。然後將混合物加熱至50°C歷經2小時，在真空中濃縮，殘留物使用水處理，使樹脂性產物溶於EA中，使溶液乾燥及濃縮，並使殘留物於矽膠上使用正庚烷/EA(2:1)層析。自適當溶離份，使用石油醚/二異丙基醚(1:1)，使7.4克產物結晶，熔點114-116°C。

b)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基甲烷磺

五、發明說明 (62)

乙基)甲烷磺醯胺

將8.9克(25毫莫耳)6-苄氧基4-(甲磺醯基)胺基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃(實例1e)，在10°C下分次引進0.54克(30毫莫耳)氫化鈉(60%分散液)在80毫升DMA中之懸浮液內。在50°C下攪拌30分鐘後，於RT下逐滴添加2.2毫升(22毫莫耳)2-甲氧基溴乙烷。然後將混合物加熱至110°C歷經1小時，在真空中濃縮，殘留物使用水及鹽酸水溶液處理，使樹脂性產物溶於EA中，使溶液乾燥及濃縮，並使殘留物於矽膠上使用甲苯/EA(3:1)層析。自適當溶離份，使用石油醚，使2.2克產物結晶，熔點66-68°C。

b)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺醯胺

使6克N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺醯胺，溶解於100毫升THF/甲醇(1:1)中，並在振盪鴨狀容器中，使用Pd/碳進行氫化。使用二異丙基醚，使粗產物結晶，4.6克，熔點115-117°C。

c)4-[4-((2-甲氧基乙基)甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]醋酸乙酯

將2.65克(8.0毫莫耳)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺醯胺，與0.48克(10毫莫耳)NaH(80%)在100毫升DMA中，於50°C下加熱30分鐘。然後類似實例6a，逐滴添加1.1毫升(10毫莫耳)溴醋酸乙酯，將混合物加熱至100°C歷經1小時，並在真空中濃縮，於冷卻後，將殘留物使用水及鹽酸水溶液處理，混合物以EA萃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

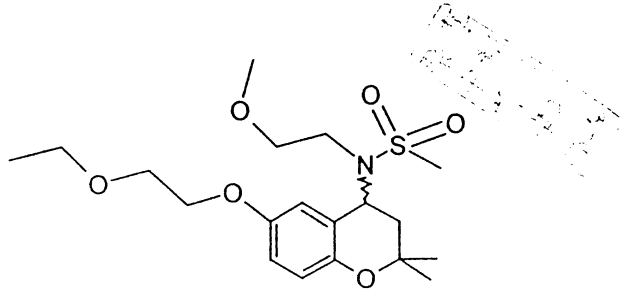
五、發明說明 (63)

取，使萃液乾燥及濃縮，並將油狀殘留物於矽膠上使用正-庚烷 / EA(1 : 1)層析。獲得3.2克油狀產物。

d)使2.1克(5毫莫耳)上述酯，在60毫升THF中，使用10毫升1M氫化鋰鋁在THF中之溶液進行還原。在使用正-庚烷 / EA(1 : 1)於矽膠上管柱層析後。使用二異丙基醚，使1.4克標題化合物結晶，熔點61-63°C。

實例 17

N-[6-(2-乙氧基乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)-甲烷磺醯胺



類似實例9，使0.56克(1.5毫莫耳)N-[6-(2-羥乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺醯胺(實例16)，與NaH及碘化乙烷，在DMA中反應。在使用正-庚烷 / EA(1 : 1)管柱層析後，獲得0.32克油狀產物。

實例 18

2-{4-[甲烷磺醯基-(2-甲氧基乙基)胺基]-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基}-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺

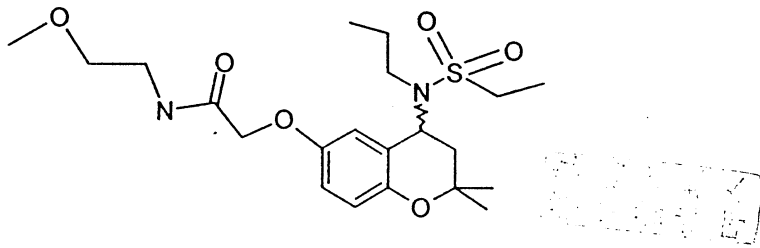
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

實例 22

2-[4-(乙烷磺醯基-(1-丙基)胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺



a) N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(1-丙基)乙烷磺醯胺

類似實例 11b，將 7.5 克 (20 毫莫耳) 6-苄氧基 4-(乙基磺醯基) 胺基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃 (實例 11a)，在 10°C 下分次引進 0.82 克 (27 毫莫耳) 氫化鈉 (80% 分散液) 在 100 毫升 DMA 中之懸浮液內。在 RT 下攪拌 2 小時後，逐滴添加 2.4 毫升 (26.2 毫莫耳) 1-溴丙烷。在處理後，使殘留物於矽膠上使用正-庚烷 / EA (1:1) 層析，並自適當溶離份，使用石油醚使 6.0 克產物結晶，熔點 102-103°C。

b) N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(1-丙基)乙烷磺醯胺

使 6.0 克 N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(1-丙基)乙烷磺醯胺溶解於 150 毫升 THF / 甲醇 (1:1) 中，並在振盪鴨狀容器中，使用 Pd / 碳進行氫化，獲得 4.4 克產物，熔點 173-175°C (石油醚)。

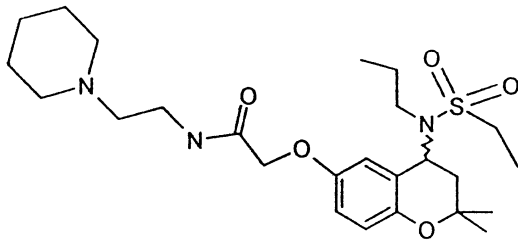
c) 4-[4-((1-丙基)乙烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

案

訂

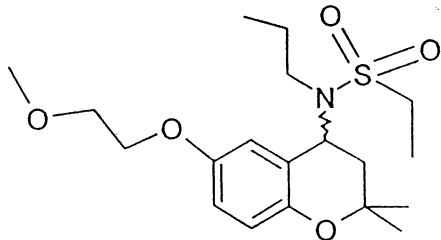
五、發明說明 (68)



使0.19克(0.45毫莫耳)乙基4-[4-((1-丙基)乙烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基-苯并二氫哌喃-6-基氧基]醋酸乙酯(實例22c)，在3毫升N-(2-乙胺基)六氫吡啶中反應(2小時，100°C)。獲得0.22克標題化合物，為樹脂性產物。

實例25

乙烷磺酸[6-(2-甲氧基乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-基]-(1-丙基)醯胺



使0.491克(1.5毫莫耳)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫哌喃-4-基]-N-(1-丙基)乙烷磺醯胺(實例22b)，與NaH及2-甲氧基溴乙烷在DMA中反應。自石油醚獲得0.27克標題化合物，熔點78-80°C。

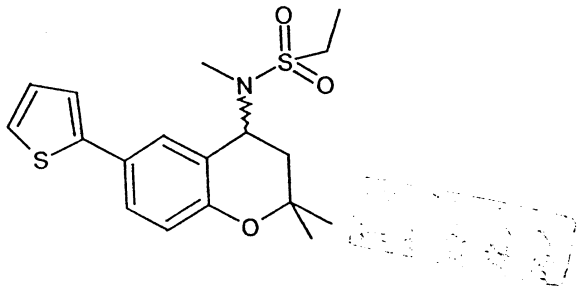
實例26

乙烷磺酸(2,2-二甲基-6-噁吩-2-基-苯并二氫哌喃-4-基)甲基醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)



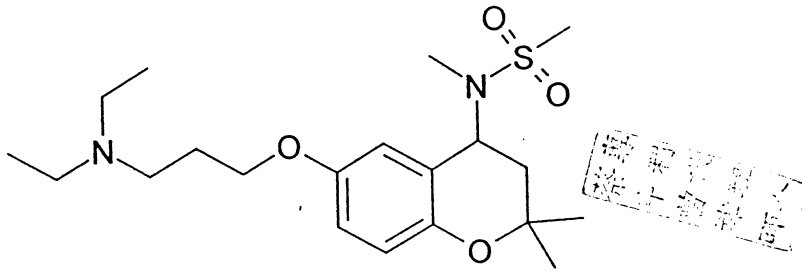
a)使2.83克(10毫莫耳)乙烷磺酸(2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-基)-甲基醯胺(類似實例1a、c、d,製自2-羥基苯乙酮,而得4-胺基-2,2-二甲基苯并二氫哌喃,然後類似實例11a、b)溶解於16毫升醋酸中,並以1.62克(10毫莫耳)氯化碘在16毫升醋酸中之溶液逐滴處理。於RT下4小時後,使混合物濃縮,並將殘留物以二氯甲烷處理。將混合物以碳酸氫鈉溶液洗滌,直到中性為止,乾燥並於真空中移除溶劑。將所獲得之油藉管柱層析純化(溶離劑庚烷/EA1:1),獲得1.4克(34%)乙烷磺酸(6-碘基-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-基)甲基醯胺,為固體(熔點87-92°C)。

b)使410毫克(1毫莫耳)乙烷磺酸(6-碘基-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-4-基)甲基醯胺溶解於5毫升甲苯中,並添加130毫克(1毫莫耳)噻吩二羥基硼烷、40毫克鈹肆(三苯膦)在5毫升乙醇與1.1毫升2-莫耳碳酸鈉溶液。將混合物在80°C下攪拌過夜。移除溶劑後,使殘留物溶於二氯甲烷中,並以水洗滌。於乾燥及移除溶劑後,將所得之殘留物藉管柱層析純化(溶離劑庚烷/醋酸乙酯1:1),獲得260毫克(71%)乙烷磺酸(2,2-二甲基-6-噻吩-2-基苯并二氫哌喃-4-基)甲基醯胺,為油狀物。

五、發明說明 (70)

實例 27

N-[6-(3-二乙胺基丙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基甲烷磺醯胺



將 0.7 克 (2.5 毫莫耳) N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基甲烷磺醯胺 (實例 15b) 與 1.6 克 (5.2 毫莫耳) 磷氮化合物鹼 [第三-丁基亞胺基-三(四氫吡咯基)磷烷]，在 2.5 毫升 DMF 中，於 RT 下攪拌 1 小時。然後，添加 0.48 克 (2.6 毫莫耳) 二乙胺基氯丙烷鹽酸鹽，並將混合物加熱至 100°C 歷經 8 小時。在真空中汽提溶劑後，使殘留物溶於 EA 中，並將混合物以水洗滌。以硫酸鎂乾燥及經過短矽膠管柱層析後，獲得 0.48 克 N-[6-(3-二乙胺基丙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基甲烷磺醯胺，為玻璃態固體。

藥理學研究

將得自人類、老鼠或天竺鼠之 I_{sK} 通道，在爪蟾屬卵細胞中表現。為如此進行，卵細胞首先單離自爪蟾並去卵泡。然後將活體外合成之使 I_{sK} 編碼之 RNA 注入此等卵細胞中。在 I_{sK} 蛋白質表現 2-8 天後，使用兩微電極電壓夾具技術，度量在卵細胞中之 I_{sK} 電流。通常， I_{sK} 通道係在此情況中使用電壓突躍持續 15 秒，被活化至 -10mV。將此浴以下列組

五、發明說明 (71)

成之溶液注洗：NaCl96mM、KCl2mM、CaCl₂1.8mM、MgCl₂1mM、HEPES5mM(以NaOH滴定至pH值7.5)。此等實驗係在室溫下進行。採用下列裝置以獲得數據與分析：基因夾具放大器(Axon儀器公司(FosterCity,USA))與MaeLabD/A轉換器及軟體(AD儀器公司(CastleHill,澳洲)。根據本發明之物質，係經由將其以不同濃度添加至溶液中進行測試。此等物質之效果，係以I_{sK}對照電流之抑制作用百分比計算，該對照電流係在未添加物質至溶液中時獲得。然後使用Hill方程式外插此數據，以測定個別物質之抑制濃度IC₅₀。

參考資料：

A. E. Bush, H. -G. Kopp, S. Waldegger, I. Samarzija, H. Süßbrich, G. Raber, K. Kunzelmann, J. P. Ruppersberg及F. Lang；"以外源方式表現之I_{sK}與內源K⁺通道，兩者在爪蟾屬卵細胞中被二硝酸異花楸醇酯之抑制作用"；J. Physiol. 491(1995), 735-741；

T. Takumi, H. Ohkubo及S. Nakanishi；"引致緩慢電壓-選通鉀電流之薄膜蛋白質之無性繁殖"；Science, 242(1989), 1042-1045；

M. D. Varnum, A. E. Bush, C. T. Bond, J. Maylie及J. P. Adelman；"minK通道位於心臟鉀電流之下，及媒介對蛋白質激酶之專一回應物種"；C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(1993), 11528-11532。

對於根據本發明之化合物，以所述方式使用人類I_{sK}蛋白質測出下列IC₅₀值：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (72)

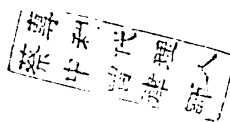
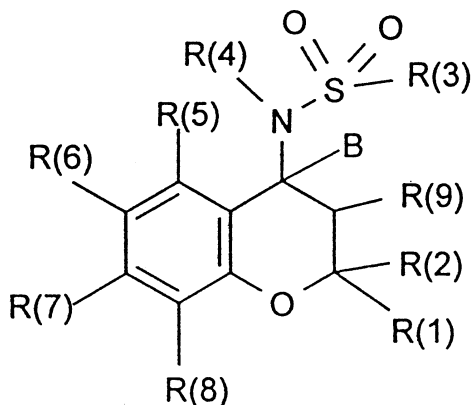
化合物	IC ₅₀ [μ M]
實例 1	0.43
實例 2	1.71
實例 3	6.36
實例 8	7.43
實例 9	0.69
實例 10	~8
實例 15	0.32
實例 17	~1
實例 21	1.74
實例 22	~3
實例 23	2.49
實例 26	0.38

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：**經磺醯胺取代之苯并二氫吡喃類，其製法，其作為藥物之用途及含其之醫藥製劑(二)**)

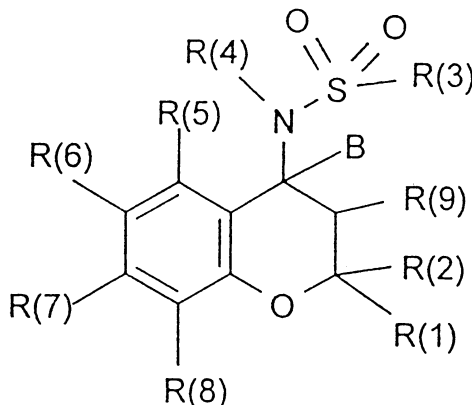
式I化合物



其具有申請專利範圍中所指出之取代基意義，其為用以製造藥劑之顯著有效物質，此藥劑係用於預防與治療心與血管病症，特別是節律不齊，用於治療胃腸區域之潰瘍，或用於治療腹瀉病症。

英文發明摘要(發明之名稱：**Sulfonamide-substituted chromans, process for their preparation, their use as a medicament, and pharmaceutical preparations comprising them**)

Compounds of the formula I



having the meanings of the substituents indicated in the claims are outstandingly efficacious substances for producing medicaments for the prophylaxis and for the therapy of cardiovascular disorders, in particular arrhythmias, for the treatment of ulcers of the gastrointestinal region or for the treatment of diarrheal disorders. 2 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

申請日期	87.10.22
案 號	87115865
類 別	C07D 31/68, 405/12, 407/04, A61K 31/35

專利申請案第 87115865 號
 ROC Patent Appln. No. 87115865
 修正之中文說明書第 1 頁-附件三
 Amended Page 1 of the Chinese Specification - Encl. III
 (民國 90 年 1 月 16 日送呈)
 (Submitted on January 16, 2001)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 565559

~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	經磺醯胺取代之苯并二氫哌喃類，其製法，其作為藥物之用途及含其之醫藥製劑(二)
	英 文	Sulfonamide-substituted chromans, processes for their preparation, their use as a medicament, and pharmaceutical preparations comprising them
二、發明 創作人	姓 名	1.班喬青 Joachim Brendel 2.季尤為 Uwe Gerlach 3.藍漢裘 Hans Jochen Lang 4.魏克勞 Klaus Weidmann
	國 籍	1.-4.皆德國
住、居所	1.德國拜為城南佳班路 23 號 Landgrabenstraße 23, 61118 Bad Vilbel, Germany	
	2.德國哈特城因海路 30 號 Im Heideck 30, 65795 Hattersheim, Germany	
	3.德國后漢城路希街 7 號 Rüdesheimer Straße 7, 65719 Hofheim, Germany	
	4.德國抗比城希班布路 2 號 Scheibenbuschweg 2, 61476 Kronberg, Germany	
三、申請人	姓 名 (名稱)	德國阿凡提斯藥品德意志有限公司 Aventis Pharma Deutschland GmbH
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城伯洛格街 50 號 Brüningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
代 表 人 姓 名	吉瑪斯(Markus Jacobi) 費漢根(Hans-Jürgen Fischer)	

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 ()

專利申請案第87115865號
ROC Patent Appln. No. 87115865
中文說明書修正本 - 附件(三)
Amended Pages 4,42,53 and 58 of the Chinese Specification- Encl. (III)
(民國 91 年2月 8 日送呈)
(Submitted on February 8, 2002)

可洛馬卡林及其他相關4-醯基胺基苯并二氫哌喃衍生物，係為對平滑肌器官具有弛緩作用之化合物，因此其係使血管肌肉鬆弛而用於降低高血壓，及使氣道平滑肌鬆弛而用於治療氣喘。對於所有此等製劑而言，一般常見的是，其會在細胞層次下發生作用，例如平滑肌細胞，並於該處造成某些對ATP敏感之 K^+ 通道之開啟。在細胞中因 K^+ 離子射流所引致之陰電荷上之增加(過度極化)，會抵抗細胞內 Ca^{2+} 濃度經由二級機制之增加，及因此是細胞活化作用，這會導致例如肌肉收縮。

根據本發明之式I化合物，在結構上與此等醯基胺基衍生物不同，尤其是藉由磺醯胺基官能基置換醯基胺基。雖然可洛馬卡林(式A)及類似之醯基胺基化合物，係充作對ATP敏感之 K^+ 通道之開啟劑，然而根據本發明具有磺醯胺基結構之式I化合物，對於此 K^+ (ATP)通道並未顯示任何開啟作用，但令人驚訝地對於被環腺苷單磷酸(cAMP)所開啟且基本上與所指 K^+ (ATP)通道不同之 K^+ 通道，顯示一種強且專一之阻斷(封閉)作用。最近之研究顯示，此種在結腸組織中確認之 K^+ (cAMP)通道，係極類似在心肌中確認之 I_{Ks} 通道，甚至可能相同。事實上，根據本發明之式I化合物，係能夠對於天竺鼠心肌細胞中之 I_{Ks} 通道，以及對於在爪蟾屬卵細胞中表現之 I_{sK} 通道，顯示強阻斷作用。由於 K^+ (cAMP)通道或 I_{Ks} 通道之此種阻斷作用，故根據本發明之化合物在生命體中顯示高治療利用性之藥理學作用。

除了上文所指出之可洛馬卡林或醯基胺基苯并二氫哌喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

其中 R(1), R(2), R(5), R(6), R(7) 及 R(8) 具有上文所示之意義，例如藉由適當無機或有機過氧化物之作用，例如 H_2O_2 或間-氯過苯甲酸，或藉由其相應溴醇之鹼催化之環化作用，該溴醇可得自 XXII，例如藉由與 N-溴基琥珀醯亞胺及水反應。式 XVII 環氧化物亦可於對掌性 Jacobsen 觸媒存在下，經由氧化作用，得自呈光學純式之式 XXII 烯烴，譬如在 Tetrahedron Lett. 32, 1991, 5055 中所述者。式 XXII 烯烴可藉由羰基之還原成 OH 官能基，及接著酸催化脫除，或藉由適當經取代之芳基炔丙基醚之熱環化作用，得自式 XX 酮 (A=氧)，譬如在 J. Org. Chem. 38 (1973) 3832 中所述者。

程序 k)

係描述式 Ia 苯并二氫吡喃醇，藉由脫除作用轉化成式 Ib 苯并 β -吡喃。對此項目的而言，可使苯并二氫吡喃醇接受脫水作用，無論是直接於酸或鹼存在下，或可首先進行羰基之活化作用，例如經由與醋酐之乙醯化作用，或與氯化甲烷磺醯之甲磺醯化作用，然後可接著進行鹼催化之脫除作用，例如經由與 DBU (二氮雙環十一烯) 一起加熱。

除了所述程序之外，多種其他達成根據本發明式 I 化合物之途徑，可以想像得到。因此，其可使用於例如個別情況中，將程序 a) 至 k) 中所述之反應以另一種順序彼此合併，或類似所述之方法，首先製備並非根據本發明之化合物，其中基團 R(1) 至 R(8) 具有所指出者以外之意義，然後在最後階段中，藉由簡單地轉化其中一個取代基，譬如烷基化作用，醯胺化作用等，使其轉化成根據本發明之化合物。

五、發明說明 (45)

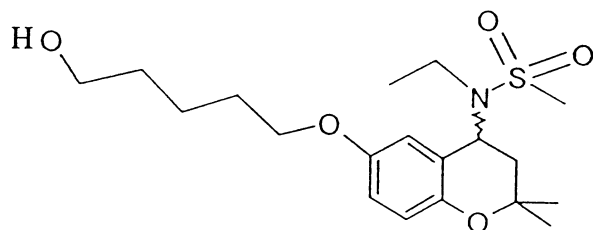
化劑、分散劑、乳化劑、消泡劑、矯味劑、防腐劑、增溶劑、達成積貯效果之藥劑、緩衝劑物質或著色劑。

式 I 化合物亦可與其他醫藥活性化合物併用，以達成有利之治療作用。因此，在心與血管病症之治療上，與具有心與血管活性物質之有利組合是可行的。有利於心與血管病症之此類型可行有利組合成份，係為例如其他抗節律不齊藥，意即種類 I、種類 II 或種類 III 抗節律不齊藥，例如 I_{Kr} 通道阻斷劑，如多菲提得(dofetilide)，或再者為降血壓物質，譬如 ACE 抑制劑(例如安那拉普利爾(enalapril)、卡普脫普利爾(captopril)、瑞米普利爾(ramipril))，血管收縮素拮抗劑， K^+ 通道活化劑，以及 α -與 β -受體阻斷劑，而且擬交感化合物與具有腎上腺素能活性之化合物，以及 Na^+/H^+ 交換抑制劑，鈣通道拮抗劑，磷酸二酯酶抑制劑，及其他具有正性影響收縮力活性之物質，例如洋地黃糖苷或利尿劑。與具有抗菌活性物質及與抗潰瘍劑之組合，係為更有利的，例如與 H_2 拮抗劑(例如瑞尼提定(ranitidine)、甲腈咪胍、發莫提定(famotidine)等)，特別是當投藥以治療胃腸病症時。

對口服投藥形式而言，係將活性化合物與適合供其使用之添加劑混合，譬如賦形劑、安定劑或惰性稀釋劑，並藉習用方法製成適當投藥形式，譬如片劑、塗層片劑、硬膠囊，水性、醇性或油性懸浮液。可使用之惰性賦形劑為例如阿拉伯膠、氧化鎂、碳酸鎂、磷酸鉀、乳糖、糖或澱粉，特別是玉米澱粉。其製備於此處可以乾與濕顆粒進

五、發明說明 (51)

甲烷-磺醯胺



a) 4-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]戊酸乙酯

將 1.5 克 (5 毫莫耳) N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基甲烷磺醯胺 (實例 19) 與 0.7 克粉末狀碳酸鉀在 75 毫升 DMA 中，在 80°C 下一起攪拌 30 分鐘。然後，添加 0.8 毫升 (5 毫莫耳) 5-溴基戊酸乙酯，並將混合物在 120°C 下攪拌 120 分鐘。在反應完成後 (TLC)，使混合物在真空中濃縮，以冰水及鹽酸水溶液處理，獲得結晶性粗產物，將其於矽膠上使用正-庚烷 / EA (2:1) 層析。使用石油醚，使適當溶離份結晶，1.5 克，熔點 65-67°C。

b) 將 0.35 克 (0.8 毫莫耳) 上述化合物，與 1.6 毫升 1M 氫化鋰鋁在 THF 中之溶液，於 0°C 下，在 35 毫升無水 THF 中反應 (參閱實例 8)。在以 EA 處理及在真空中濃縮後，使用石油醚，使 0.28 克標題化合物結晶，熔點 78-80°C。

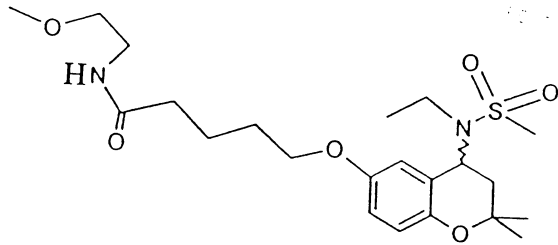
實例 3

5-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]戊酸 (2-甲氧基乙基) 醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

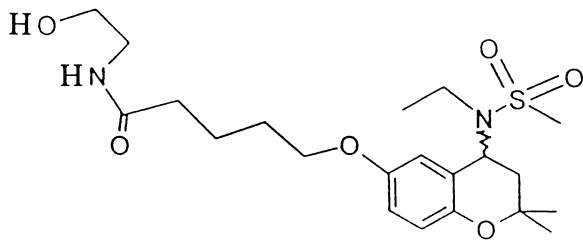
五、發明說明 (52)



將0.6克4-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-6-基氧基]戊酸乙酯(實例2a)在10毫升甲氧基乙胺中加熱至回流，歷經3天。然後，使混合物在真空中濃縮，並使殘留物於矽膠上層析。使用石油醚，使0.28克標題化合物結晶，熔點53-55°C。

實例4

5-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-6-基氧基]戊酸(2-羥基乙基)醯胺

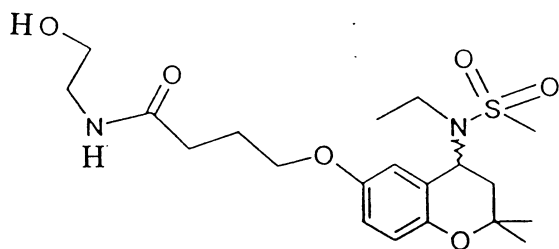


將0.2克4-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-6-基氧基]戊酸乙酯(實例2a)於4毫升2-羥乙胺中，在浴溫90°C下加熱1小時。然後，將混合物以鹽酸水溶液處理，以EA萃取，乾燥及濃縮，並使用石油醚使殘留物結晶。獲得0.16克標題化合物，熔點88-90°C。

實例5

五、發明說明 (53)

4-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基
基氧基]-N-(2-羥基乙基)丁醯胺



a) 4-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-
基氧基]-丁酸乙酯

將 1.0 克 (3.3 毫莫耳) N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-
基]-N-乙基-甲烷磺醯胺 (實例 1g) 與 0.455 克粉末狀碳酸鉀，
在 50 毫升 DMA 中，於 80-90°C 下一起攪拌 30 分鐘。然後，在
60°C 下添加 0.71 克 (0.55 毫升，3.6 毫莫耳) 4-溴基丁酸乙酯，
並將混合物在 115°C 下攪拌 90 分鐘。接著，使其在真空中濃
縮，殘留物以水及鹽酸水溶液處理，使混合物溶於 EA 中，
使溶液乾燥及濃縮，並將殘留物於矽膠上使用正-庚烷 /
EA (3 : 1) 層析。使用石油醚，使適當溶離份結晶，0.74
克，熔點 40-42°C。

b) 將 0.2 克上述丁酸酯，在浴溫 95°C 下，於 4 毫升 2-氨基乙
醇中攪拌。然後，使用半濃鹽酸使其成為 pH 值 1，並以水
冷卻，乾燥及濃縮，並使殘留物於油泵上乾燥，獲得 0.26
克油狀標題化合物。

實例 6

2-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基

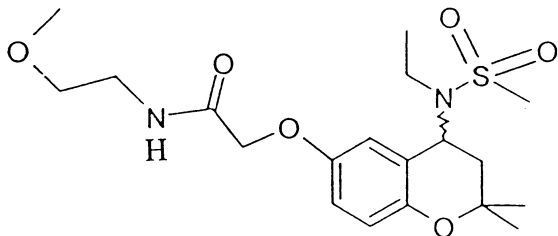
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

氧基]-N-(2-甲氧基乙基)乙醯胺



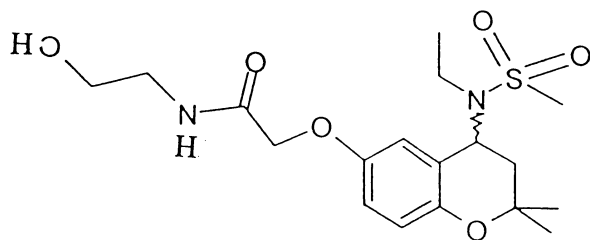
a) 4-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-6-基氧基]醋酸乙酯

將 1.8 克 (6 毫莫耳) N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫哌喃-4-基]-N-乙基甲烷磺醯胺 (實例 1g) 與 0.83 克 (6 毫莫耳) 粉末狀碳酸鉀，在 80 毫升 DMA 中，於在 80-90°C 下一起攪拌 30 分鐘。然後，於 60°C 下添加 0.75 毫升 (6.6 毫莫耳) 溴醋酸乙酯，並將混合物於 110°C 下攪拌 90 分鐘。在添加水、鹽酸之後，溶於 EA 中，乾燥及於矽膠上管柱層析，獲得 2.4 克油狀產物。

b) 類似實例 5b，自 0.24 克上述酯與 3 毫升 2-甲氧基乙胺，獲得 0.21 克油狀標題化合物。

實例 7

2-[4-(乙基甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫哌喃-6-基氧基]-N-(2-羥基乙基)乙醯胺

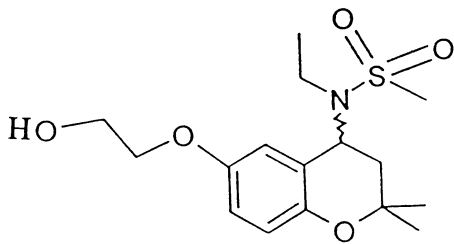


五、發明說明 (55)

此標題化合物係藉由將0.23克得自實例6a之化合物，在3毫升2-胺基乙醇中加熱1小時而獲得；0.23克油狀產物。

實例8

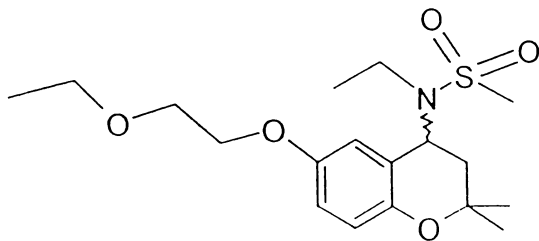
N-乙基-N-[6-(2-羥乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-
甲烷磺醯胺



將0.77克(2毫莫耳)得自實例5a之化合物，在80毫升無水THF中，在0°C下以4毫升1M氫化鋰鋁在THF中之溶液逐滴處理。然後另外將混合物於RT下攪拌1小時，以水及稀鹽酸處理，並在真空中濃縮，殘留物以EA萃取，使萃液乾燥及濃縮，並使用二異丙基醚使殘留物結晶；0.35克，熔點76-78°C；自母液獲得另外0.3克油。

實例9

N-[6-(2-乙氧基乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基
甲烷磺醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

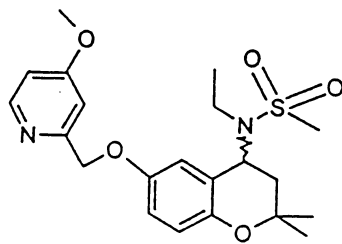
訂

五、發明說明()

將2.3克(6.7毫莫耳)N-乙基-N-[6-(2-羥乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]甲烷磺醯胺(實例8)，以0.48克(約10毫莫耳)NaH(80百分比分散液)與1.6毫升(約20毫莫耳)碘化乙烷，在50毫升DMA中，於氮氣下烷基化。於處理及在矽膠上藉管柱層析純化後，自相應溶離份，使用石油醚使1.0克標題化合物結晶，熔點73-75°C。

實例10

N-乙基-N-[6-(((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]甲烷磺醯胺



將0.58克(1.9毫莫耳)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-乙基-甲烷磺醯胺(實例1g)與0.15克(5毫莫耳)NaH(80%)在40毫升DMA中，於50°C下攪拌30分鐘。然後逐滴添加0.4克(2毫莫耳)4-甲氧基-2-氯基甲基吡啶鹽酸鹽在5毫升DMA中之溶液，並將混合物加熱至75°C歷經2小時。在反應已完成後，使其在真空中濃縮，殘留物以冰水處理，將混合物以EA萃取，使萃液乾燥及濃縮，並使用二異丙基醚使殘留物結晶。獲得0.5克，熔點87-89°C。

實例11

乙烷磺酸[6-(2-羥乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

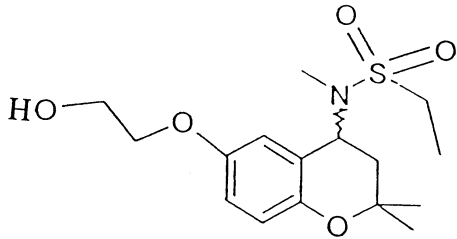
裝

訂

線

五、發明說明 (57)

基磺胺



a) 6-苄氧基-4-(乙基磺醯基)胺基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃

將 8.5 克 (30 毫莫耳) 4-胺基-6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃 (實例 1d) 使用 9 毫升 (65 毫莫耳) 三乙胺，在 RT 下處理，並在 150 毫升 THF 中攪拌，將混合物攪拌 30 分鐘，然後使用 3.5 毫升 (37.5 毫莫耳) 氯化乙烷磺醯處理，溫度上升至 40 °C。接著將混合物在 45 °C 下攪拌 2 小時，並類似實例 1e 進行處理。獲得 8.8 克產物，熔點 145-149 °C (得自水)。

b) N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基乙烷磺醯胺

類似實例 1f，將 8.6 克 (23 毫莫耳) 6-苄氧基 4-(乙基磺醯基) 胺基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃，分次引進 1 克 (25 毫莫耳) 氫化鈉 (60% 分散液) 在 75 毫升 DMA 中之 10 °C 懸浮液內。在 RT 下攪拌 2 小時後，逐滴添加 1.6 毫升 (25 毫莫耳) 碘化甲烷，溫度上升至 40 °C。然後將混合物加熱至 35-40 °C 歷經 2 小時，及在真空中濃縮，殘留物使用水處理，將樹脂性產物溶於 EA 中，使溶液乾燥及濃縮，並將殘留物使用正-庚烷 / EA (1 : 1) 於矽膠上層析。自適當溶離份，使用石油醚 / 二異丙基醚，使 7.4 克產物結晶，熔點 91-93 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

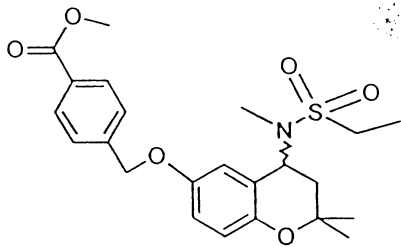
訂

五、發明說明 (59)

類似實例9，使0.5克得自實例11之化合物，與NaH及碘化乙烷，在DMA中反應。於矽膠上藉管柱層析純化後，使用石油醚，使0.4克標題化合物結晶，熔點70-72°C。

實例13

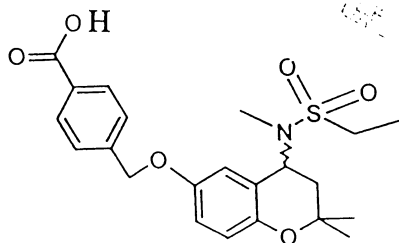
4-[4-(乙烷磺醯基甲胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基甲基]苯甲酸甲酯



使0.6克(2毫莫耳)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基乙烷磺醯胺(實例11c)與粉末狀碳酸鉀，然後與0.505克(2.2毫莫耳)4-(甲氧羰基)溴化苳在DMA中反應。使用二異丙基醚，使產物結晶，0.72克，熔點86-88°C。

實例14

4-[4-(乙烷磺醯基甲胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基甲基]-苯甲酸



於50毫升1.5M甲醇性NaOH中，使0.6克得自實例13之酯在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (61)

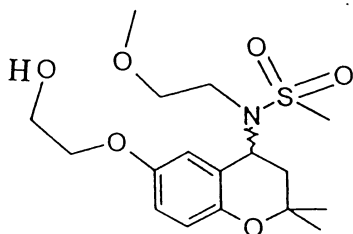
醃胺

使 7.3 克 N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基甲烷磺醃胺溶解於 100 毫升 THF / 甲醇 (1 : 1) 中，並在振盪鴨狀容器中，使用 Pd / 碳進行氫化。在氫吸收完成後，以抽氣過濾觸媒，使濾液濃縮及殘留物使用二異丙基醚 / 石油醚進行結晶，5.2 克，熔點 159-161°C。

c) 將 0.82 克 (2.5 毫莫耳) N-2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基-甲烷磺醃胺與 0.83 克 (6 毫莫耳) 粉末狀碳酸鉀，在 60 毫升 DMA 中一起加熱至 80°C 歷經 30 分鐘。然後在 50-60°C 下逐滴添加 2 毫升 3-乙氧基-1-溴丙烷。將混合物加熱至 110°C 歷經 3 小時，並在真空中濃縮，於冷卻後，以水及鹽酸水溶液處理殘留物，並以 EA 萃取，使萃液乾燥及濃縮，並將油狀殘留物於矽膠上使用正-庚烷 / EA (3 : 1) 層析。自適當溶離份，使用石油醚，使 0.74 克標題化合物結晶，熔點 61-63°C。

實例 16

N-[6-(2-羥乙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)-甲烷磺醃胺

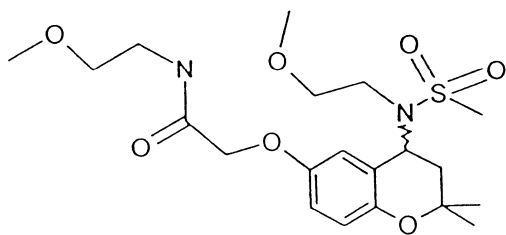


a) N-[6-苄氧基-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

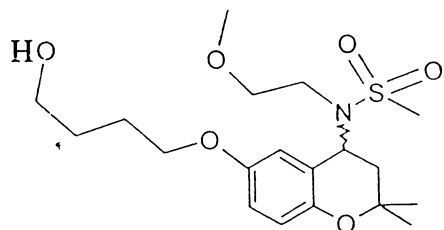
五、發明說明(64)



將0.43克4-[4-((2-甲氧基乙基)甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]醋酸乙酯(實例16c)在6毫升2-甲氧基乙胺中，於90°C下加熱1小時。類似實例5b與6b獲得0.42克油狀產物。

實例19

N-[6-(4-羥丁氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)-甲烷磺醯胺



a)4-[4-((2-甲氧基乙基)甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]丁酸乙酯

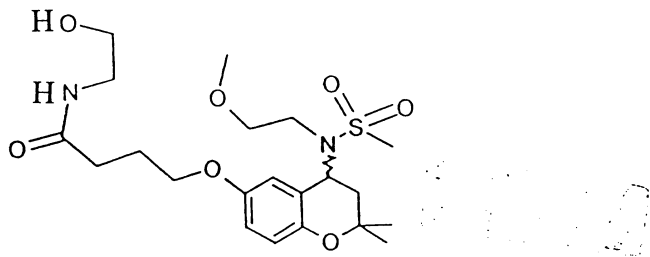
類似實例5a，使2.0克(6毫莫耳)N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺醯胺(實例16b)與碳酸鉀及4-溴基丁酸乙酯反應。獲得2.85克油狀產物。

b)使用2毫升1M氫化鋰鋁在THF中之溶液，使0.6克(1.35毫莫耳)上述酯，在THF中還原，獲得標題化合物，0.46克油狀產物。

五、發明說明 (65)

實例 20

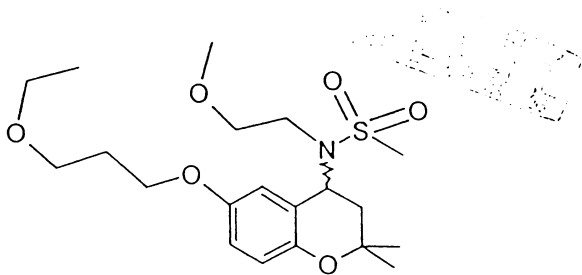
N-(2-羥基乙基)4-{4-[甲烷磺醯基-(2-甲氧基乙基)胺基]-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基}丁醯胺



使 0.55 克 4-[4-((2-甲氧基乙基)甲烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基-苯并二氫吡喃-6-基氧基]丁酸乙酯(實例 19a)，在 4 毫升 2-胺基乙醇中，於 90°C 下反應 2 小時，獲得 0.6 克油狀產物。

實例 21

N-[6-(3-乙氧基丙氧基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)-甲烷磺醯胺



類似實例 1g，使 0.5 克 (1.5 毫莫耳) N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-(2-甲氧基乙基)甲烷磺醯胺(實例 16b)，與碳酸鉀及 3-乙氧基-1-溴丙烷反應。於矽膠上使用正-庚烷 / EA(5 : 1) 管柱層析後，獲得 0.35 克油狀產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

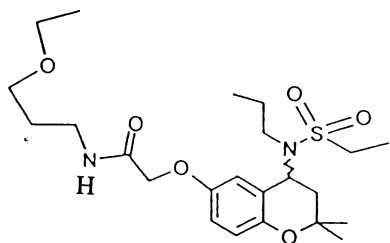
6-基氧基]醋酸乙酯

類似實例 6a，使 0.72 克 (2.2 毫莫耳) N-[2,2-二甲基-6-羥基苯并二氫吡喃-4-基]-N-甲基乙烷磺醯胺，與碳酸鉀及溴醋酸乙酯反應，0.47 克產物，熔點 62-64°C (石油醚 / 二異丙基醚)。

d) 自 0.15 克上述酯，使用 4 毫升 2-甲氧基乙胺 (1 小時，在 90°C 下)，獲得標題化合物 (類似實例 6b)，0.13 克產物，熔點 94-95°C (鹽酸水溶液)。

實例 23

2-[4-(乙烷磺醯基-(1-丙基)胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]-N-(3-乙氧基丙基)乙醯胺



類似實例 5b) 與 6b)，使 0.15 克 4-[4-((1-丙基)乙烷磺醯基胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]醋酸乙酯，在 4 毫升 3-乙氧基-1-丙胺中反應 (1 小時，95°C)，0.16 克油狀產物。

實例 24

2-[4-(乙烷磺醯基-(1-丙基)胺基)-2,2-二甲基苯并二氫吡喃-6-基氧基]-N-(2-六氫吡啶-1-基)乙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

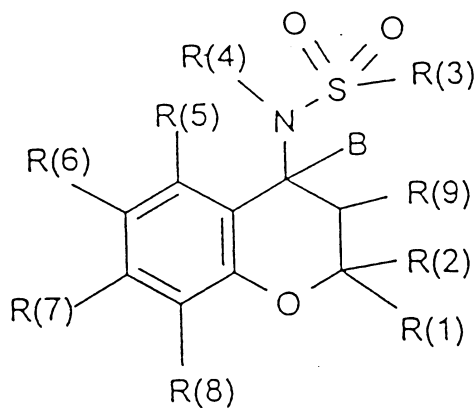
訂

六、申請專利範圍

專利申請案第 87115865 號
 ROC Patent Appln. No. 87115865
 修正之申請專利範圍中文本-附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 5 (民國 92 年 3 月 12 日送呈)
 (Submitted on March 12, 2003)

1. 一種式 I 化合物，

10



15

其中：

R(1)與 R(2)

互相獨立為具有 1,2,3,4,5 或 6 個碳原子之烷基，

20

R(3)為 C₁-C₆ 烷基；

R(4)為 C₁-C₆ 烷基或 OR(17)-(CH₂)_r-；

R(17)為具有 1、2 或 3 個碳原子之烷基；

r 為 2,3 或 4；

R(6)為 -Y-C_sH_{2s}-R(18)或噻吩基；

25

Y 為 -O-；

s 為 1,2,3,4,5 或 6；

R(18) 為經取代之苯基，其帶有一或兩個取代基，選自包

括-COOH、-COO 甲基、-COO 乙基、-CONH₂、

六、申請專利範圍

-CON(甲基)₂；

或

R(18) 為含有 1 個 N 作為雜原子之 6 員芳香雜環，其
帶有 1 個甲氧基；

5 或

R(18) 為 -OR(19)、-NR(19)R(20)、-CONH(CH₂)_tR(21)；

R(19) 與 R(20)

互相獨立為 C₁-C₆ 烷基；

t 為 2,3 或 4；

10 R(21) 為 C₁-C₆ 烷氧基，羥基或含有 1 個 N
作為雜原子之 6 員飽和雜環；

R(5)、R(7)、R(8) 及 R(9) 為氫，

B 為氫；

或其生理學上容許之鹽。

15 2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中：

R(3) 為 C₁-C₃ 烷基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中：

R(1) 與 R(2)

互相獨立為具有 1 或 2 個碳原子之烷基；

20 R(3) 為甲基或乙基；

R(4) 為 C₁-C₆ 烷基或 OR(17)-(CH₂)_r-；

R(17) 為具有 1 或 2 個碳原子之烷基；

r 為 2,3 或 4；

R(18) 為經取代之苯基，其帶有一或兩個取代基，選

六、申請專利範圍

自包括-COO 甲基、-COO 乙基、-CON(甲基)₂；

或

R(18)為含有 1 個 N 作為雜原子之 6 員芳香雜環，其
帶有 1 個甲氧基；

5 或

R(18)為-OR(19)或-CONH(CH₂)_tR(21)；

R(19)為 C₁-C₆ 烷基；

t 為 2 或 3；

R(21)為 C₁-C₆ 烷氧基或羥基。

10 4. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中：

R(1)與 R(2)

為甲基；

R(3)為甲基或乙基；

R(4)為 C₁-C₆ 烷基，

15 R(18) 為含有 1 個 N 作為雜原子之 6 員芳香雜環，其
帶有 1 個甲氧基；

或

R(18) 為-OR(19)或-CONH(CH₂)_tR(21)；

R(19)為 C₁-C₆ 烷基；

20 t 為 2 或 3；

R(21)為 C₁-C₆ 烷氧基或羥基。

5. 一種用於阻斷 K⁺通道之醫藥組合物，其包含有效量之
至少一種根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物及 / 或
其生理學上容許之鹽作為活性化合物，以及藥學上可

六、申請專利範圍

接受之賦形劑與添加劑。

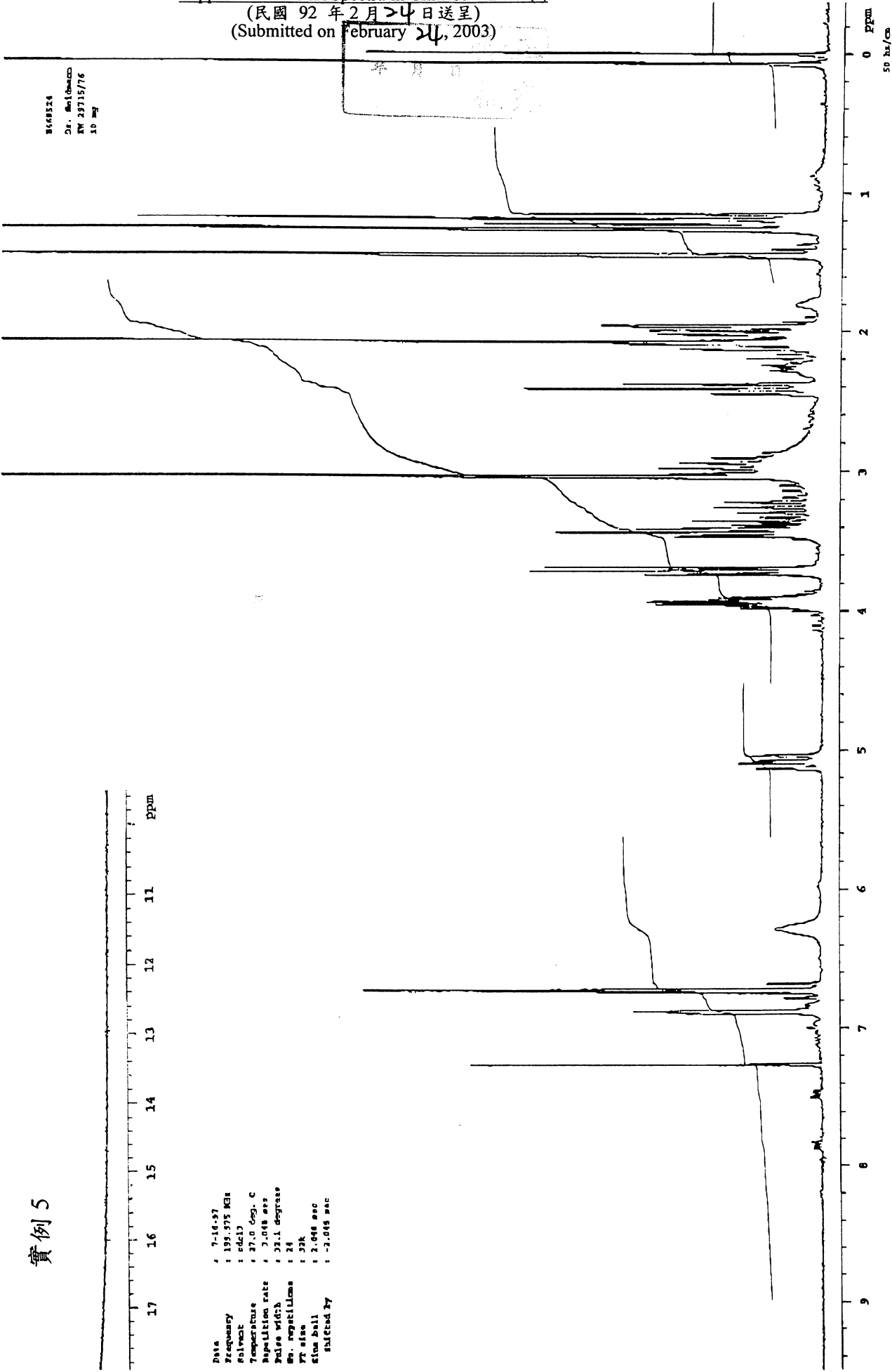
6. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其用於製造治療與預防 K^+ 通道所媒介之疾病的具有 K^+ 通道阻斷作用之藥劑。
- 5 7. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造抑制胃酸分泌之藥劑。
8. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造治療或預防胃或腸區域潰瘍之藥劑。
9. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造治療或預防回流食管炎之藥劑。
- 10 10. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造治療或預防腹瀉病症之藥劑。
11. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造治療或預防所有類型之節律不齊，包括前心房、心室及上心室節律不齊之藥劑。
- 15 12. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造治療或預防可藉由動作電位延長而被消除之心節律不齊之藥劑。
13. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造治療或預防前心房纖維顫動或前心房拍動之藥劑。
- 20 14. 根據申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其用於製造治療或預防折返節律不齊，或防止由於心室纖維顫動所造成之突發心臟病死亡之藥劑。
15. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其用於製造治療心臟機能不全之藥劑。
- 25

565559

ROC Patent Appln. No. 87115865
補充之 NMR 光譜中文本 - 附件(一)
Supplemental NMR Spectra in Chinese - Encl. (I)
(民國 92 年 2 月 24 日送呈)
(Submitted on February 24, 2003)

8668324
Dr. Anil Kumar
RM 29715/76
10 mg

年 月 日
補 送



實例 5

Date : 7-16-97
 Frequency : 199.975 MHz
 Solvent : cdcl3
 Temperature : 27.0 Deg. C
 Repetition rate : 3.048 sec
 Pulse width : 21.1 degree
 No. acquisitions : 24
 FT size : 32k
 Time ball : 2.648 sec
 Shited by : -2.018 sec

RECEIVED TIME 5.FEB. 0:49

PRINT TIME 5.FEB. 0:53

565559

4.FEB.2005 18:51

HVENTIS PPHRTH PUD 0E87 30584362

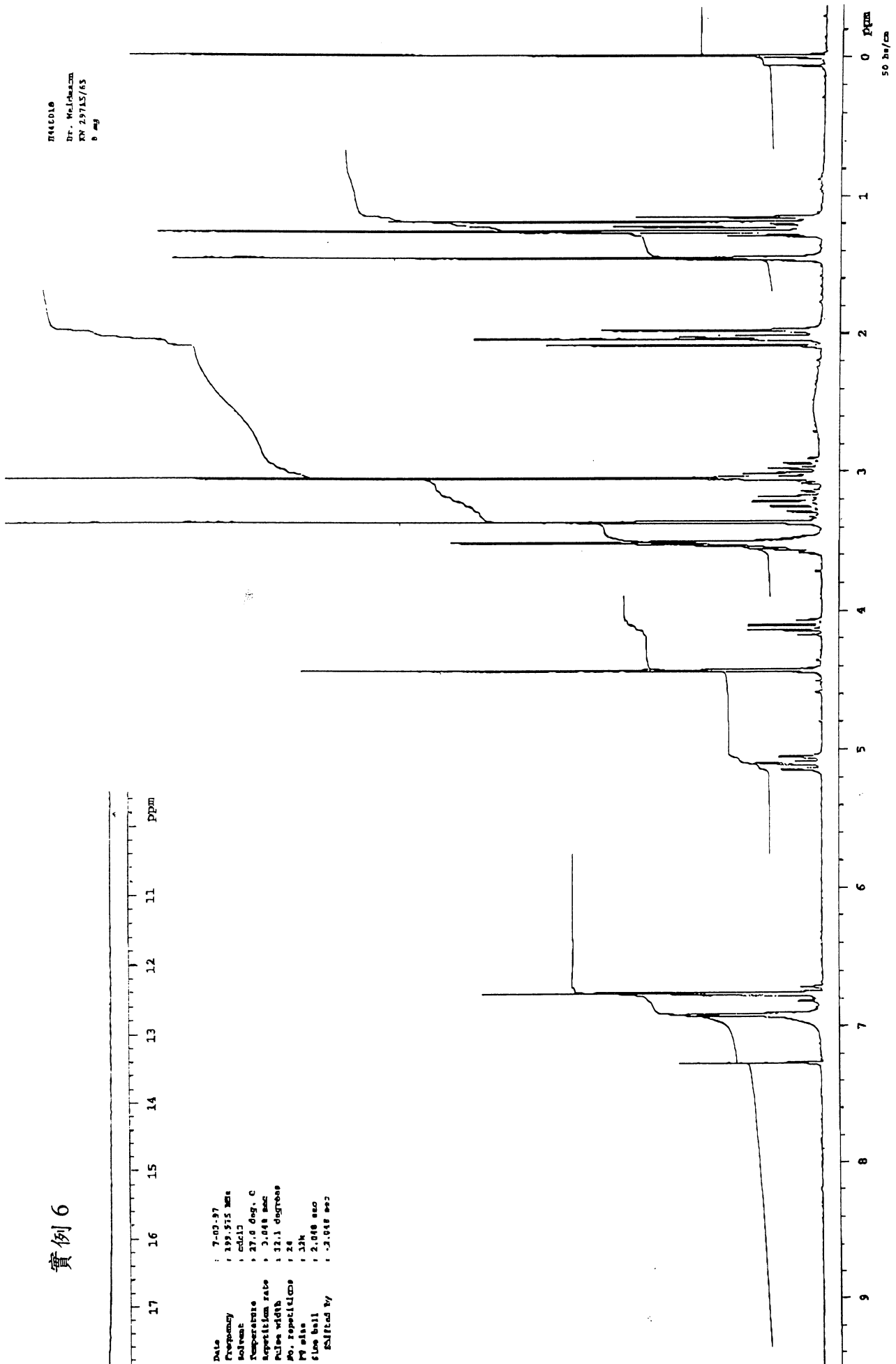
NR.000

5.3

+49 69 30584362

IT416010

DT. MALPACOM
KV 29715/65
0 mg



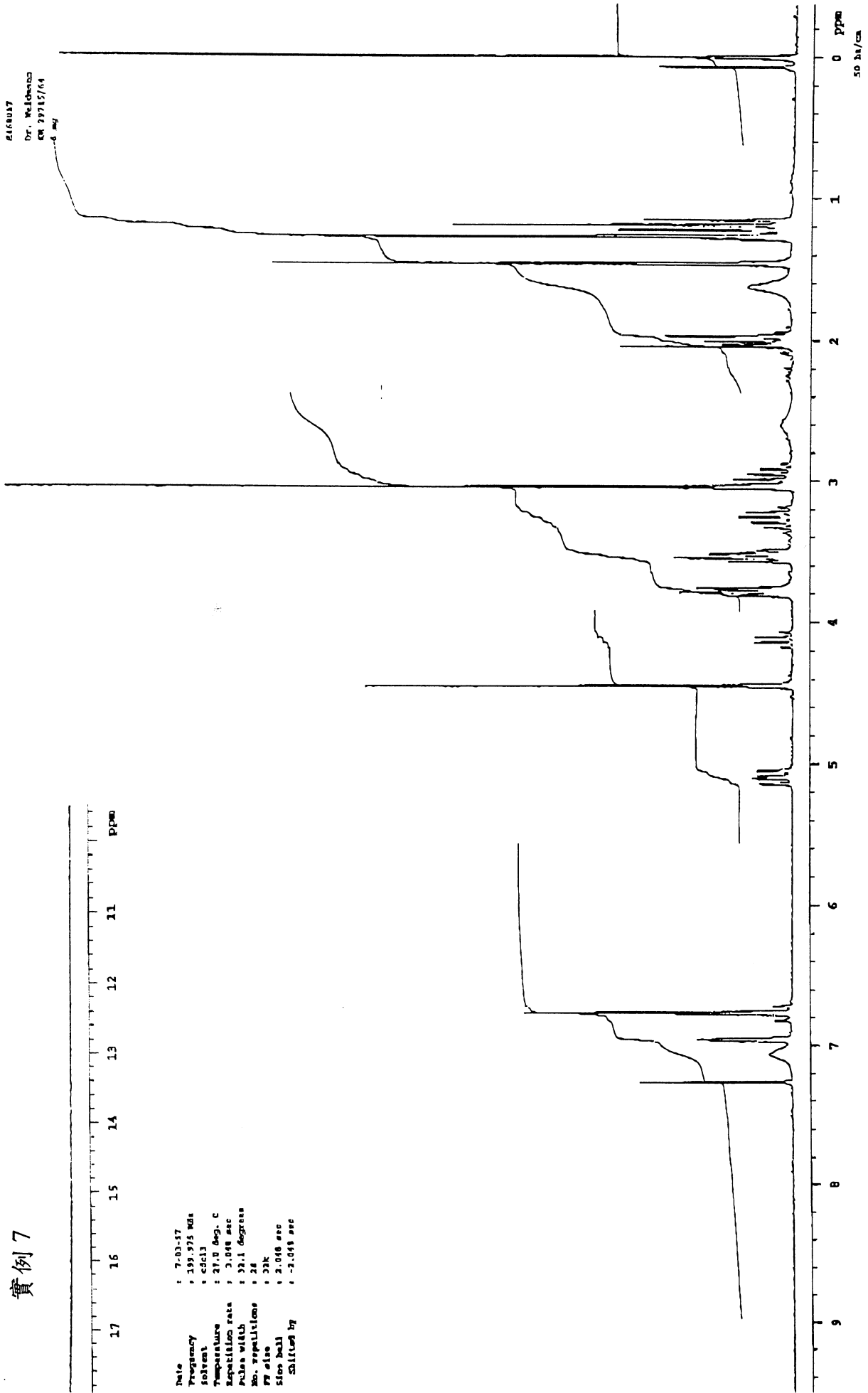
實例 6

Date : 7-03-97
 Frequency : 199.515 MHz
 Solvent : cdcl3
 Temperature : 27.0 deg. C
 Repetition rate : 2.048 sec
 Pulse width : 12.1 degrees
 No. repetitions : 24
 PG size : 32K
 Line list : 2.048 sec
 Shifted by : -2.048 sec

RECEIVED TIME 5.FEB. 0:49

PRINT TIME 5.FEB. 0:53

實例 7



Date : 7-03-57
 Frequency : 100.975 MHz
 Solvent : cdc13
 Temperature : 27.0 deg. C
 Repetition rate : 3.000 sec
 Pulse width : 32.1 degrees
 No. repetitions : 24
 P.P. size : 32K
 Size ball : 2.016 sec
 Shifted by : -2.043 sec

565559

4.FEB.2005 10:51

AVENTIS PHARMA LTD 0009 30584362

HN.000

5.0

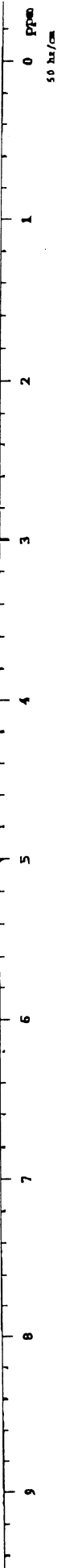
+49 69 30584362

實例 17

A669336
Dr. Melchior
XX 25715/15
12 mg



Data
 Date : 0-11-97
 Frequency : 399.975 MHz
 Solvent : cdcl3
 Temperature : 39.0 deg. C
 Repetition rate : 3.048 sec
 Pulse width : 32.1 degrees
 No. repetitions : 24
 P2 time : 328
 Time full : 2.048 sec
 Shifted By : -3.648 sec



565559

4.FEB.2003 18:51

HVENTIS PHARMA PUD 06A; 30584362

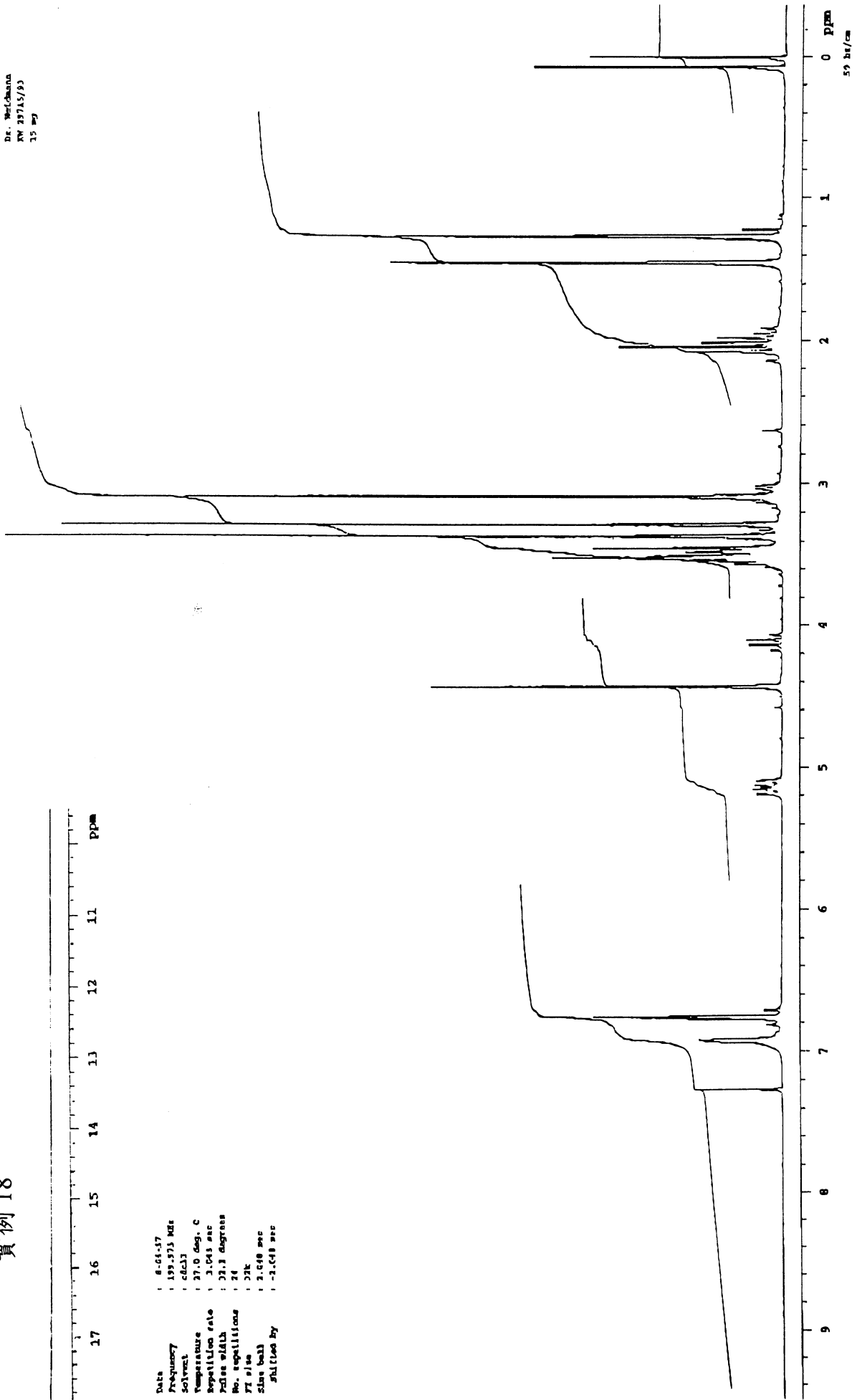
NK.668

5.6

+49 69 30584362

8469793
Dr. Weichmann
RV 25715/33
15 mg

實例 18



Data
 | 8-04-97
 Frequency | 199.975 MHz
 Solvent | CDCl3
 Temperature | 27.0 Deg. C
 Repetition rate | 3.045 sec
 Pulse width | 32.3 degrees
 No. repetitions | 34
 FT size | 32K
 Sine bell | 2.048 sec
 Filtered by | -2.048 sec

RECEIVED TIME 5.FEB. 0:49

PRINT TIME 5.FEB. 0:53

565559

4.FEB.2000 10:51

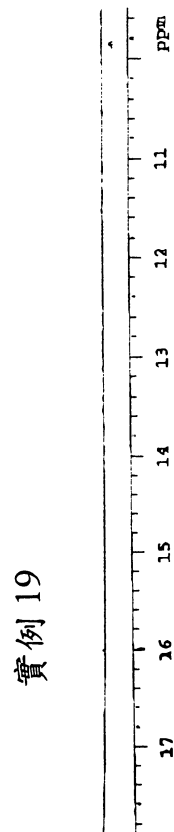
AVENTIS PHARMA LTD 0009 30584362

HN.000

5.1

+49 69 30584362

1469310
Dr. M. J. M. M.
09/27/15/111
13 mg



Date : 0-12-97
 Frequency : 100.625 MHz
 Solvent : cdcl3
 Temperature : 27.0 deg. C
 Repetition rate : 3.046 sec
 Pulse width : 12.1 degrees
 No. repetitions : 14
 FT axis : 32k
 Line Bell : 2.046 sec
 Shifted by : -1.046 sec

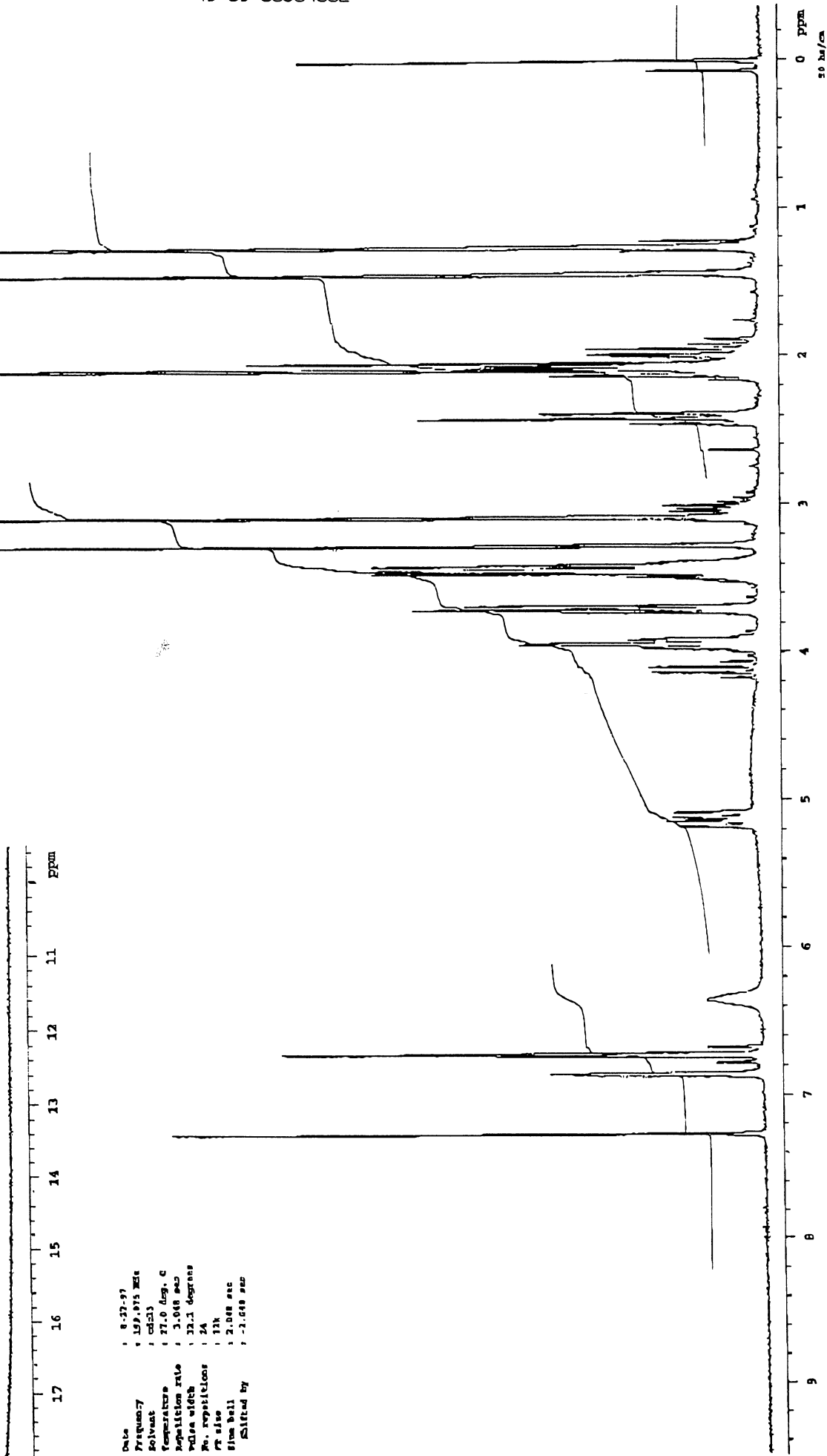
實例 19

RECEIVED TIME 5.FEB. 0:49

PRINT TIME 5.FEB. 0:53

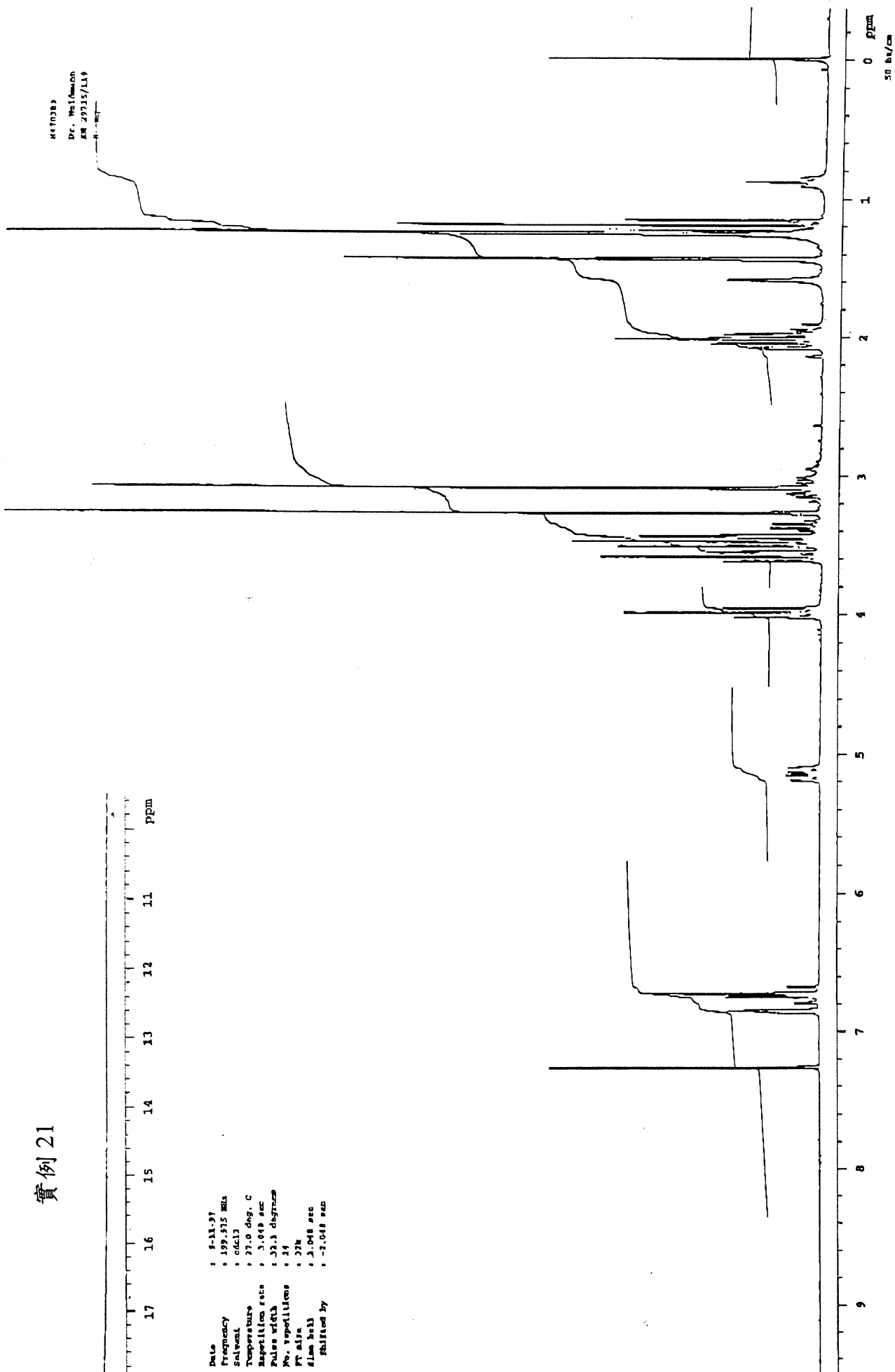
3445155
Dr. Neumann
AM 20715/109
9 mg

實例 20



Date : 0-27-97
 Frequency : 159.875 MHz
 Solvent : cdcl3
 Temperature : 27.0 deg. C
 Repetition rate : 3.046 sec
 Pulse width : 32.1 degrees
 No. repetitions : 24
 FT size : 12K
 Spin Hall : 2.008 sec
 Shifted by : -1.610 ppm

實例 21



Date : 5-11-97
 Frequency : 199.915 MHz
 Solvent : dCl3
 Temperature : 27.0 deg. C
 Repetition rate : 3.049 sec
 Pulse width : 12.1037222 sec
 No. repetitions : 24
 FT time : 3.048 sec
 Film held : -2.048 sec
 Shifted by :

565559

4.FEB.2005 18:52

HYENIIS PAKKINH PUD KEA 30584362

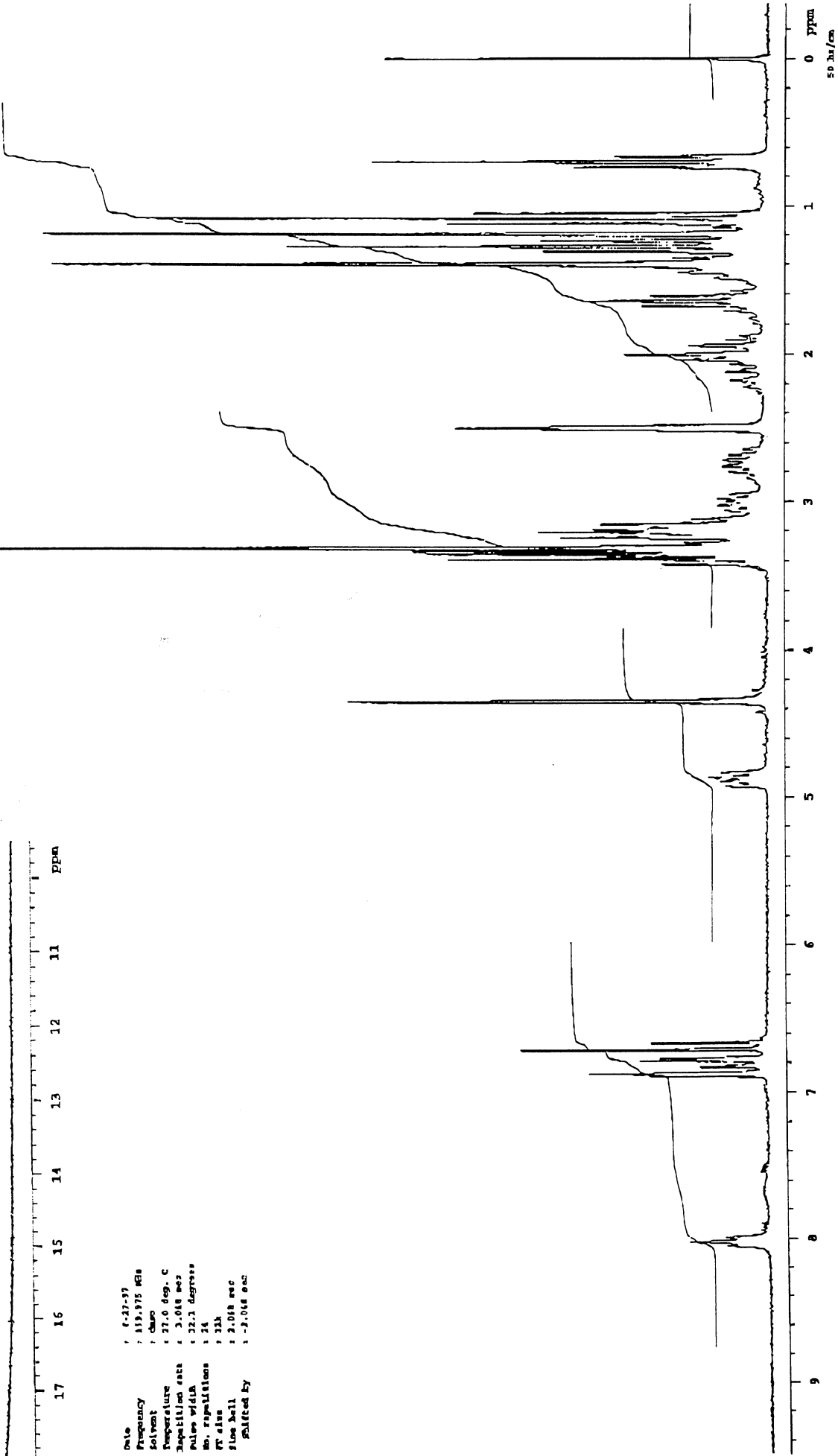
NR.000

5.10

+49 69 30584362

實例 23

M167791
Dr. W. S. ...
XN 25715/10
1 mg



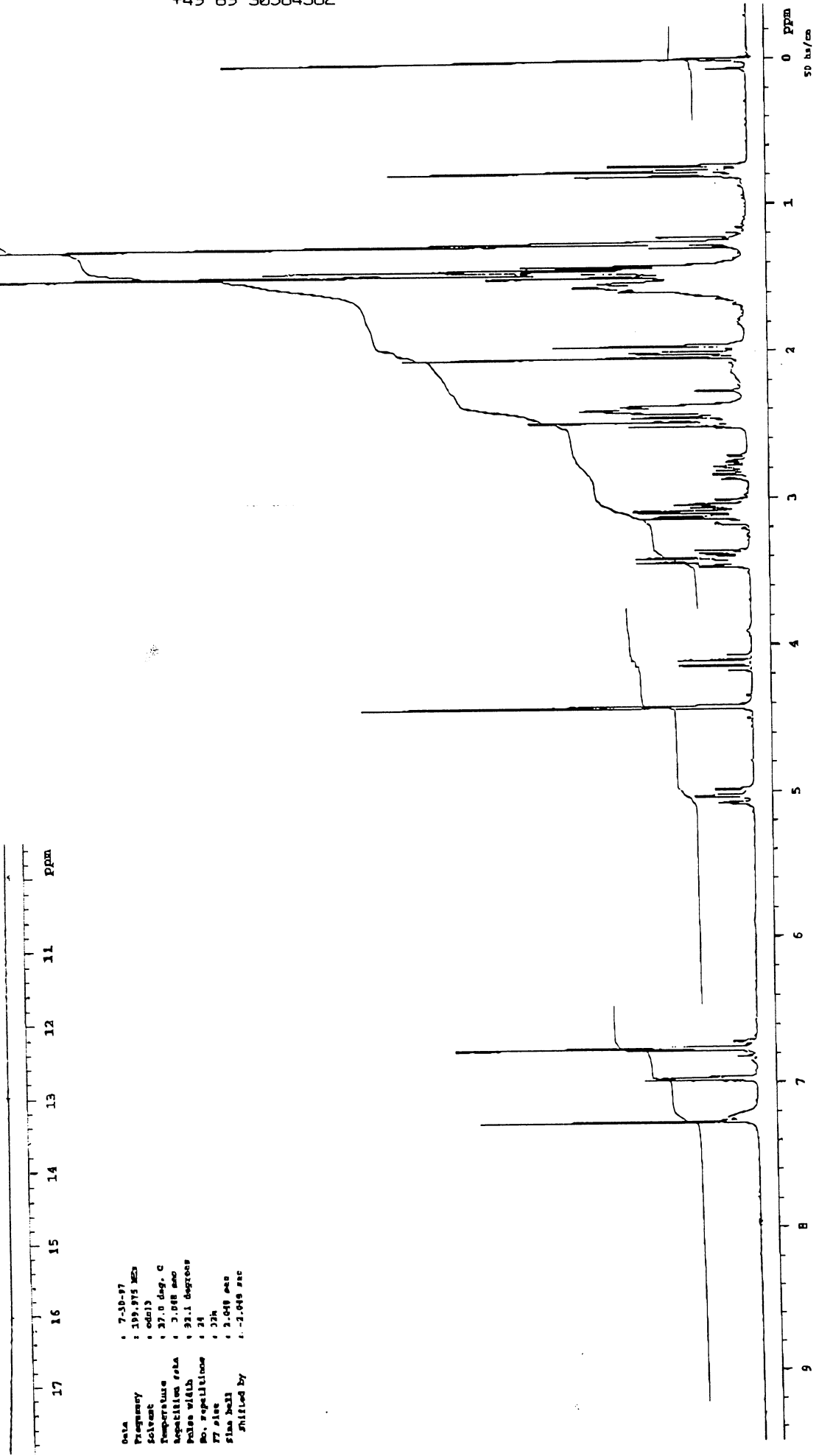
Date : 4-17-97
 Frequency : 519.915 MHz
 Solvent : CDCl₃
 Temperature : 27.0 deg. C
 Acquisition date : 3-04-97
 Pulse width : 22.3 degrees
 No. repetitions : 24
 Gamma : 214
 Flip time : 2.018 sec
 Time left : 3.068 sec
 Shifted by

RECEIVED TIME 5.FEB. 0:49

PRINT TIME 5.FEB. 0:52

實例 24

EL85034
Dr. M. Kawanishi
EV C 117 83
10 mg



Date : 7-10-87
 Frequency : 100.615 MHz
 Solvent : cdcl3
 Temperature : 37.0 deg. C
 Acquisition rate : 3.068 sec
 Pulse width : 33.1 degrees
 No. repetitions : 24
 P1 time : 37h
 Slew rate : 2.048 sec
 Shifted by : -2.048 sec

565559

4.FEB.2003 18:02

HYEINIS PHARM PUD 0003 30584362

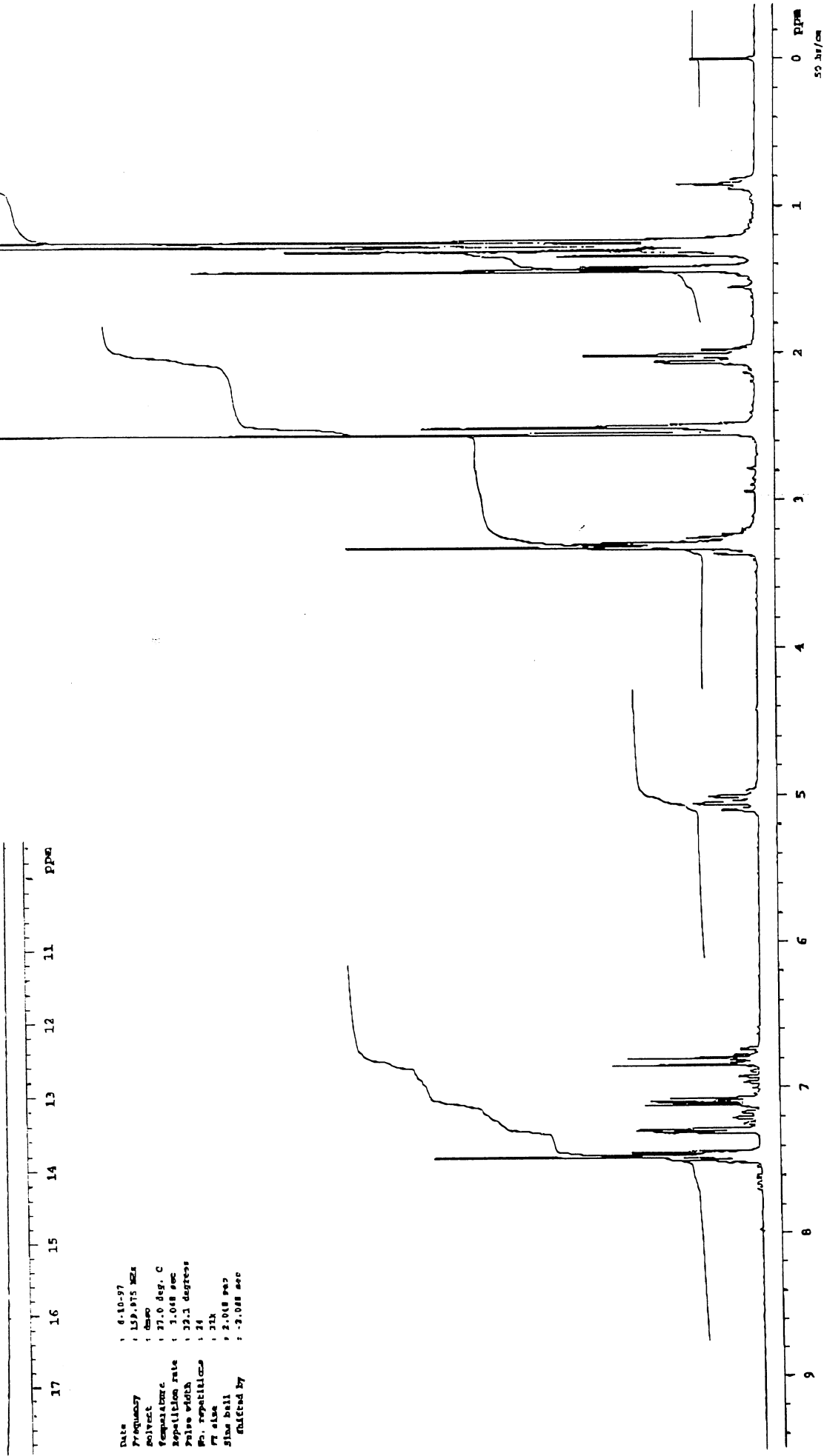
MR.000

0.11

+49 69 30584362

B167193
Dr. Gerlach
00-02-01/11
11 kg

實例 26



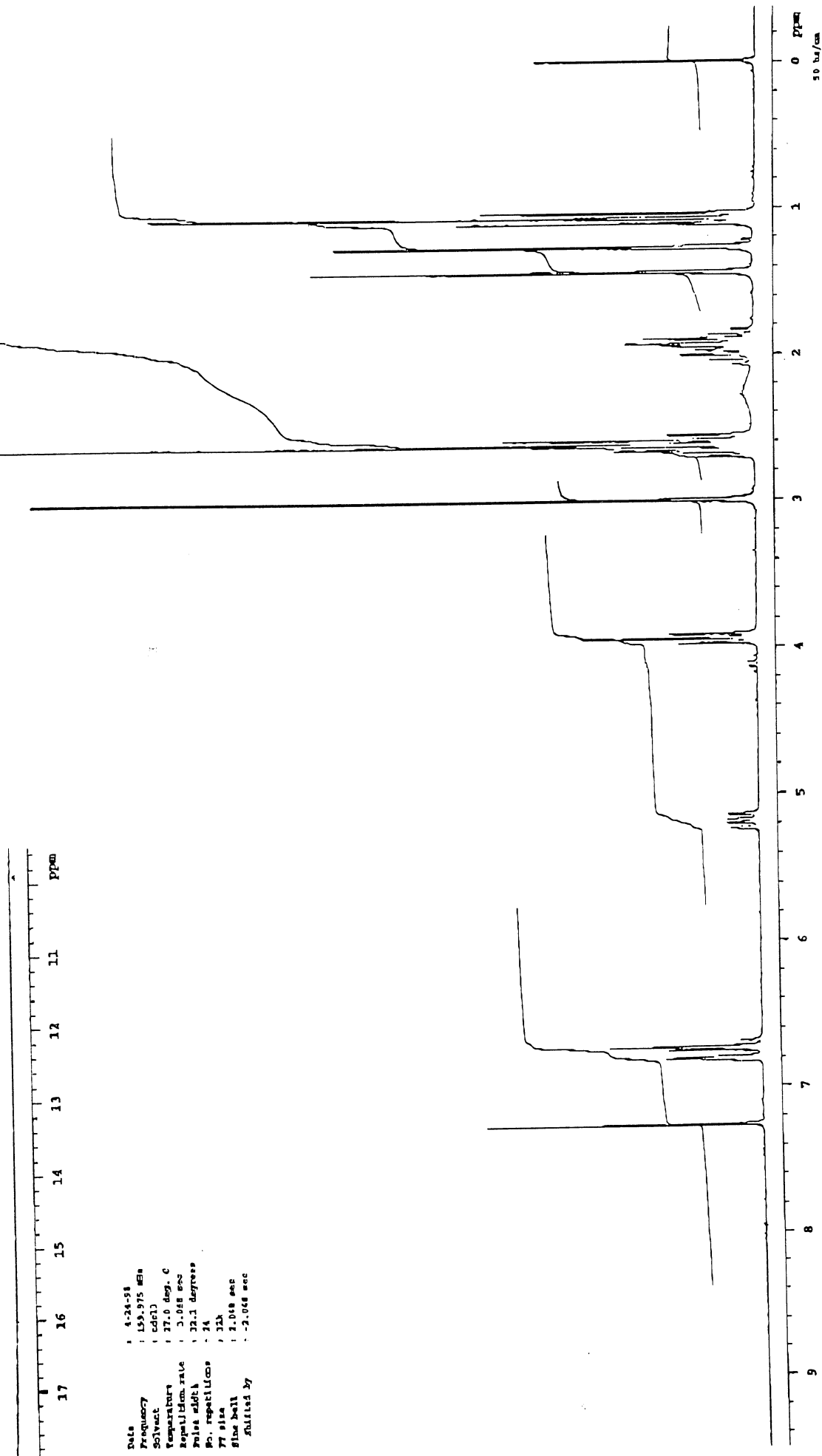
Date : 0-10-97
 Frequency : 150.915 MHz
 Solvent : DMSO
 Temperature : 31.0 deg. C
 Repetition rate : 3.048 sec
 Pulse width : 32.1 degrees
 No. repetitions : 24
 PI value : 218
 Slew rate : 2.048 ms
 Modulated by : -2.048 sec

RECEIVED TIME 5.FEB. 0:49

PRINT TIME 5.FEB. 0:52

0170693
Dr. Brändel
SER 100-1
5 mg

實例 27



Date : 4-24-58
 Frequency : 159.975 MHz
 Solvent : CCl₄
 Temperature : 27.0 deg. C
 Repetition rate : 5.048 sec
 Pulse width : 32.1 degrees
 No. repetitions : 24
 T₁ rho : 32k
 Spin echo : 2.048 sec
 Spin lock : -2.048 sec
 Acquired by :

