

公告本

申請日期	84. 11. 11.
案 號	84111957
類 別	C _{07D} ^{239/34} , 401/04, 403/14, A _{61K} ^{31/495} C1 ⁶

A4
C4

313568

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	新穎磺醯胺
	英 文	"NOVEL SULFONAMIDES"
二、發明 人	姓 名	1. 華克·布魯 2. 凱斯普·伯瑞 3. 珍-瑪莉·卡莎爾 4. 馬汀尼·克洛茲 5. 喬治·赫斯 6. 伯諾-麥克·洛佛勒 7. 馬歇爾·姆勒 8. 渥納·尼德哈特 9. 亨利·拉姆茲
	國 籍	1. 6. 8. 德國 2. 7. 9. 瑞士 3. 4. 5. 法國
	住、居所	1. 德國 西 林 根 市 貝 契 恩 街 7 號 2. 瑞士 賓 尼 根 市 荷 罕 威 格 47 號 3. 法國 姆 哈 斯 市 馬 克 史 丹 街 4 號 4. 法國 聖 路 易 士 市 歐 伯 林 街 11 號 5. 法國 哈 尼 古 市 艾 安 斯 街 7 號 6. 德國 歐 伯 瑞 米 辛 根 市 賽 哈 夫 21 號 7. 瑞士 法 蘭 克 朵 夫 市 奎 里 威 格 10 號 8. 法國 巴 登 罕 市 約 拉 街 5 號 9. 瑞士 伯 斯 菲 登 市 雷 派 克 街 3 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份 公 司
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號
	代 表 人 姓 名	1. 菲杜林·克勞士納 2. 羅蘭·包爾

裝

訂

線

313508

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權
瑞士	1994.12.20.	3837/94	
瑞士	1995.8.24.	2419/95	

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

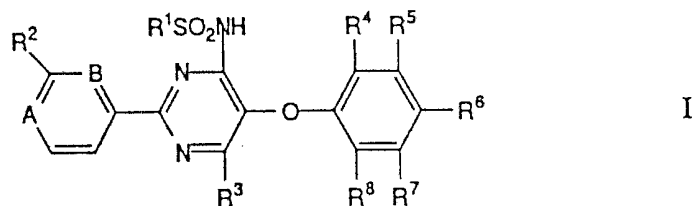
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於新穎磺醯胺及其作為藥物的利用。尤其是，本發明係關於式I的新穎化合物



其中

- R^1 是芳基或雜環基；
- R^2 是四唑基，經低碳烷基取代的四唑基，氰基，羧基，低碳-烷氧羰基，羥甲基，甲醯基，胺甲醯基，硫胺甲醯基，脒基或羥脒基；
- R^3 是 $-O-(CR^aR^b)_n-OR^9$ 殘基；
- R^4-R^8 是氫，低碳-烷氧基或鹵素；
- R^9 是氫，芳基，低碳芳烷基，雜環基或殘基 $-C(O)NHR^{10}$ ；
- R^{10} 是低碳芳基，苯基，經取代的苯基，吡啶基或經取代的吡啶基；
- R^a 與 R^b 是氫或低碳烷基；
- n 是 2, 3 或 4；及
- A 與 B 是 CH；或符號 A 或 B 當中一個是氮，而另一個 CH；或
- R^2 是氫，而符號 A 或 B 當中一個是 N-氧化物 ($N \rightarrow O$) 及另一個是 CH，

及製藥上可用的式 I 化合物之鹽類。

芳基殘基的範例有苯基及經取代的苯基，尤其是將低碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(2)

烷基，低碳烷氧基，低碳次烴基二氧基，羰基及三氟甲基列入作為取代基的考慮。低碳芳烷基表示經芳基(例如苯基或取代苯基，較佳是苄基)取代的低碳烷基殘基。雜環基殘基的範例為具有氧，氮或硫作為雜原子的單-或雙環，5-及6-員雜環，如2-及3-咪喃基，2-,4-及5-噻啉基，2-,3-及4-吡啶基，1,2-及1,4-二吡基，2-及3-噻噁基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，苯并咪喃基，苯并噻噁基，嘌呤基，喹啉基，異喹啉基及低碳烷基團。較佳是，雜環基為吡啶基或經取代的吡啶基殘基。

這裡使用的名詞"低碳"表示具有1至7個C原子(較佳是1至4個C原子)的基團。烷基及烷氧基可以是直鏈或支鏈。甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第二及第三丁基係這類烷基團的範例。鹵素表示氟，氯，溴及碘，較佳是氯。

式I化合物的較佳基團包含那些其中A及B是CH者或符號A及B當中一種是氮。R¹較佳是苯基殘基，其係經單或雙取代，或吡啶基殘基，其經烷基單取代，尤其是經烷基取代的2-吡啶基殘基。R²較佳是四唑基殘基。R³較佳是-O(CH₂)_nOH，-O(CH₂)_nO-苄基或-O(CH₂)_nOC(O)NHR¹⁰，其中R¹⁰是吡啶基，尤其是2-吡啶基。n較佳是2。在這些化合物當中，特別具重要性的是那些其中R⁴係低碳烷氧基及R⁵-R⁸係氮者；或R⁴係鹵素，R⁷係低碳烷氧基；R⁵，R⁶及R⁸係氮者；A係氮及B係CH者。

可經由下述步驟製造式I化合物

a) 使式MO-(CR^aR^b)_n-OR⁹¹化合物，其中M是鹼金屬，而R⁹¹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

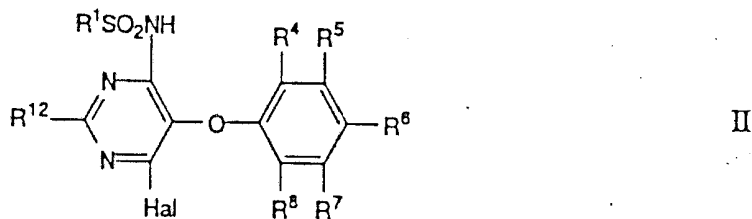
裝

訂

泉

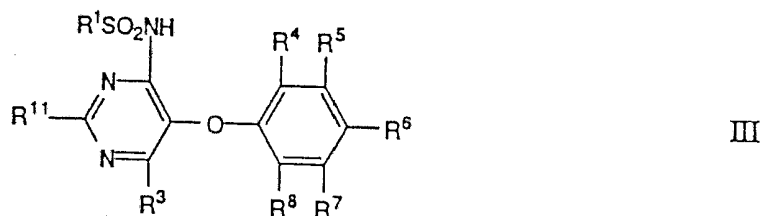
五、發明說明 (3)

是氫，芳基，低碳芳烷基或雜環基， R^a ， R^b 及 n 具有上述的意義，與式II化合物反應，



其中 R^{12} 是3-或4-氟苯基或2-或4-吡啶基N-氧化物，Hal是鹵素而該剩餘符號具有上述的意義；或

b) 使三烷基甲矽烷基氟化物及三烷基胺與式III化合物反應，



其中 R^{11} 是2-或4-吡啶基N-氧化物，而剩餘符號具有上述的意義；或

c) 在有質子惰性的路易士(Lewis)酸之存在下，使疊氮化物與式I化合物(其中 R^2 是氟基、而剩餘的符號具有前述意義)反應；或

d) 以鹼金屬醇鹽及其後使用胼，使式I化合物(其中 R^2 是氟基、而剩餘的符號具有上述意義)轉化成對應的胺基脞，並且使用亞硝酸鹽及酸處理該對應胺基脞；或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(4)

- e) 使式 $R^{10}NCO$ 的異氰酸鹽與式 I 化合物(其中 R^9 是氫)反應;
或
- f) 將式 I 化合物(其中 R^2 是氰基、而剩餘的符號具有上述意義)的氰基改變成脘基, 胺甲醯基, 硫胺甲醯基, 低碳烷氧羰基, 羰基, 羥甲基, 甲醯基或羥脘基; 或
- g) 將式 I 化合物(其中 R^2 是四唑基, 而 R^9 是芳基, 低碳芳烷基或雜環基)烷基化, 並且將羥基保護基從該反應產物裂開; 及, 如有需要, 將所得到的化 I 化合物轉化成鹽。

式 II 化合物與式 $MO(CR^aR^b)_nOR^{91}$ 化合物的反應(製法變式 a) 很方便地在相當於用做溶劑的本化合物之二醇中進行(例如當 $n=2$, 並且 R^a 及 R^b 係氫時, 在乙二醇中進行)。該鹼金屬 M 較佳是鈉, 而 Hal 較佳是氯。當加熱, 例如至 $40-100^\circ C$ 時, 該反應可很方便地進行。根據該製法變式, 可得到式 I 化合物, 其中 R^2 表示氰基, 而 A 及 B 表示 CH ; 或 R^2 表示氫, 而符號 A 或 B 當中一個表示 N -氧化物、而另一個表示 CH , R^9 是如上述定義的殘基 R^{91} , 及該剩餘符號具有已知意義。

在製法變式 b) 中, 式 II 的 N -氧化物較佳是與三甲基甲矽烷基氰化物及三乙胺反應。當加熱至該反應混合物的回流溫度時, 該反應可方便地在乙腈中進行。根據本製法變式, 可得到式 I 化合物, 其中 R^2 表示氰基, 符號 A 或 B 當中一個表示氫, 另一個表示 CH , 及剩餘符號具有已知意義。

在根據製法變式 c) 的反應中, 可以使用例如疊氮化鈉, 疊氮化或三甲基甲矽烷基疊氮化物做為疊氮化物。可以使用銨鹽(例如氯化銨)做為路易斯酸。當加熱, 例如至 $60-$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(5)

100°C溫度時，該反應可以方便地在對質子有惰性的極性溶劑(如二甲基甲醯胺或二甲基亞砒)中進行。

根據製法變式d)中，式I化合物(其中R²係氰基)與肼的反應經由亞胺醚進行，藉此可得到具有過量肼的胺基脲，亦即相當於具有R²=-CH(NH)NHNH₂之式I的化合物。該胺基某胺經由亞硝化作用，轉化成亞胺疊氮化物，其同時環化成四唑。根據製法變式c)及d)，可得到式I化合物，其中R²表示四唑基，及該剩餘符號具有已知意義。

根據製法變式e)，當加熱時，該反應可以使用從醇類及異氰酸酯類分離胺基甲酸酯的本身為人熟知之方法，在適當的無水有機溶劑(例如烴，如甲苯)中方便地達成。該異氰酸酯可以經由熱重排從例如式R¹⁰CON₃的疊氮化物原位置產生。根據本製法變式，可得到式I化合物，其中R⁹表示-C(O)NHR¹⁰殘基，及該剩餘符號具有已知意義。

根據製法變式f)，在式I化合物中的氰基R²轉變為脛基，胺甲醯基，硫胺甲醯基，低碳烷氧羰基，羧基，羥甲基，甲醯基或羥脛基可以使用本身為這類轉變法所熟知的方法來完成。例如，該氰基可以經由使用鹼金屬醇化物(例如甲醇鈉)在甲醇中處理，轉化成亞胺醚(亦即C(NH)OCH₃基)，其可以在原位置上，經由使用鹽酸處理，轉化成羧酸烷基酯(例如-COOCH₃基)，其可經由使用醇式鹼處理、皂化成羧酸。另一種方法是，在原位置得到的亞胺醚可以經由氯化銨在甲醇中處理，轉變為該對應脛基化合物(R²=脛基)，並且可以經由使用水性鹼處理及後續的酸化作用，使其轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

變成該對應的胺甲醯基化合物 ($R^2 = -C(O)NH_2$)。經由使用羥基胺及醋酸鈉水溶液處理在原位置上得到的亞胺醚，可以得到該對應羥脛基化合物 ($R^2 = -C(NH)NHOH$)。羧基可以經由使用還原劑(如二氫-雙-(2-甲氧乙氧基)鋁酸鈉)在甲苯中還原，使成爲該羥甲基，並且可以經由使用氧化劑(如二氧化錳)處理，使其氧化成該甲醯基。在這些反應順序中， R^3 不應該含有羥基，亦即 R^9 不應該是氫，但是應該意指例如苄基。

根據製法變式g)，式I化合物的烷化作用可以使用本質上爲人熟知的方法來進行，例如在有鹼(如三級-丁酸K)的存在下，使用低碳烷基鹵在四氫吡喃中處理，因此，藉此所得的式I之1-及2-低碳-烷基-四唑化合物之混合物可以使用本質上爲人所熟知方法分離，例如經由色層分析法。適當的羥基保護基係例如烷基甲矽烷基保護基(如二甲基-三級-丁基甲矽烷基及四氫吡喃基)，其可以使用本質上爲人熟知的方式導入，並且從該反應產物裂開。根據製法變式g)，因此可得到式I化合物，其中 R^2 表示低碳烷基四唑殘基，及 R^9 表示氫。

可以使用本質上爲人熟知的方法，將含有羧基或四唑基的式I化合物轉化成製藥上可用的鹽類，例如鹼鹽類(如Na及K鹽)或鹼土金屬鹽類(如Ca或Mg鹽類)或具有胺的鹽類(如單乙醇胺)。

用做起始物質的化合物(在其不被人所知或其製備法在下文中有述及的範圍內)可以使用與已知方法或下述方法類似

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

的方法來製備。

上述提出的式I化合物係內皮膚受體抑制劑。因此可用來治療與內皮膚活動有關連之疾病，尤其是循環疾病，如高血壓，局部缺血，血管痙攣及狹心症。

式I化合物對內皮膚受體的抑制能力可使用下文所述及的試驗程序說明：

I: 與重組體ET_A受體結合的內皮膚之抑制

單離編碼人類胎盤ET_A受體之cDNA並在桿狀病毒-昆蟲細胞系統裡表現之(M.阿達奇(Adachi), Y.-Y.楊(Yang), Y.福魯奇(Furuichi)及 C.賣雅馬多(Miyamoto), BBRC 180, 1265-1272)。在感染之後，將得自23升醱酵桶的經桿狀病毒感染之昆蟲細胞遠心分離60小時，再懸浮在Tris緩衝劑(5毫莫耳，pH 7.4，1毫莫耳MgCl₂)中，並且再經遠心分離。經進一步的再懸浮及遠心分離之後，這些細胞懸浮在800毫升的相同緩衝劑中，並且於-120°C凍結乾燥。當在該低滲緩衝劑混合物中之懸浮體融化時，該細胞分解。在重覆凍結乾燥/融化之後，將該懸浮體均化及遠心分離(25000xg，15分鐘，4°C)。在Tris緩衝劑(75毫莫耳，pH 7.4，25毫莫耳MgCl₂，250毫莫耳蔗糖)中懸浮之後，於-85°C貯藏1毫升整除數(約3.5毫克/毫升的蛋白質含量)。

就該結合分析而言，將該凍結乾燥膜製劑溶化，於20°C及25000 g遠心分離10分鐘之後，在分析緩衝劑(50毫莫耳Tris緩衝劑，pH 7.4，其含有25毫莫耳MnCl₂，1毫莫耳EDTA及0.5%牛血清蛋白素)中再懸浮。以50微升的¹²⁵I-內皮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(8)

肽(比活性2200居里/毫莫耳)及100微升含有不同濃度試驗化合物之分析緩衝劑培養100微升含有70微克蛋白質的膜製劑。於20°C進行培育2小時或於4°C培育24小時。經由在玻璃纖維濾紙上過濾來進行無膜與具有膜之放射性配位體的分離。在本試驗程序所決定的式I化合物之抑制活性在表I以IC₅₀表示，亦即以濃度[nM]表示，其係表示需要抑制¹²⁵I-內皮膚的50%比結合力。

表1

範例化合物	IC ₅₀ [nM]
4	6
29	4
35	2
36	8
40	8
41	1

II. 在隔離的鼠主動脈環之內皮膚-誘導攣縮的抑制作用

從威斯塔-京都(Wistar-Kyoto)成熟老鼠之胸腔主動脈切下5毫米長的環。藉由稍為摩擦該內表面，除掉內皮。於37°C，將各環浸在分離浴器的10毫升克銳布-亨惹雷特(Krebs-Henseleit)溶液中，同時以95% O₂及5% CO₂氣體處理。測量這些環的等長拉伸。將這環拉伸至3克預張力。培育10分鐘之後，添加該試驗化合物或內皮膚-1的載色劑累積劑量。在有不同的對抗物濃度之存在下，由觀測到內皮膚-1的劑量活性曲線之改變到右邊來確定該試驗化合物之活性。該轉變至右邊(或"劑量比"，DR)相當於在有(及沒有)對抗

五、發明說明(9)

物的存在下，得自內皮膚-1 EC₅₀值的商，其中該EC₅₀值表示半一最大量收縮所需的內皮膚濃度。

根據下述得自個別劑量活性曲線的"劑量比"DR之方程式、使用電腦程式計算該對應pA₂值，其係該試驗化合物活性之測量值。

$$pA_2 = \log(DR-1) - \log(\text{對抗物-濃度})$$

在沒有該試驗化合物存在之內皮膚的EC₅₀為0.3 nM。

使用式I化合物所得到的pA₂值表示在表2中。

表2

範例化合物	劑量比 (轉換至右邊)
4	9.60
29	10.0
35	9.8
36	9.4
40	10.2
41	10.6

基於其抑制內皮膚之結合能力，可以使用式I化合物做為治療與增加頻率的血管緊縮有關連的疾病之藥物。這類疾病的範例有高血壓，冠狀動脈病，心官能不足，腎與心肌缺血，腎官能不足，透析，腦缺血，腦梗塞，偏頭痛，蜘蛛膜下出血，雷諾(Raynaud)徵候群及肺高壓。式I化合物也可以用在動脈硬化，在氣漲減少的血管擴張之後的防止restenosis，發炎，胃與十二指腸潰瘍，潰瘍cruris，革蘭陰性敗血病，休克，血管球性腎炎，腎絞痛，青光眼，氣喘

五、發明說明 (10)

，糖尿病併發症的治療與預防及在 cyclosporin 的用藥之併發症，以及其它與內皮膚活性有關連之疾病。

該式I化合物可以口服，直腸投藥，胃腸外投藥，例如靜脈內注射，肌內注射，皮下注射，椎管內注射或由皮注射；或舌下投藥或如眼科配藥，或如液膠。口服的膠囊，錠劑，懸液或溶液，及栓劑，注射溶液，眼藥水，軟膏或噴霧溶液係用藥形式的範例。

靜脈內，肌內注射或口服是較佳的使用形式。以有效量服用式I化合物之劑量取決於特定活性成分的性質，病人年齡與需要量，及服藥的模式。通常，將每天約0.1-100毫克/公斤體重之劑量列入考慮。該含有式I化合物之製劑可以含有惰性或也具藥效活性的添加物。錠劑或例如顆粒，可以含有一系列的黏合劑，填料，載體或稀釋劑。液體製劑可以呈例如無菌水可混合的溶液之形式存在。除了該活性成分之外，膠囊還可以含有填料或增稠劑。而且，也可以有改進味道的添加物，以及經常用做防腐劑，安定劑，保濕劑及乳化劑，以及改變滲透壓的鹽類，緩衝劑及其它添加物。

前述載體物質及稀釋劑可以含有有機或無機物，例如水，明膠，乳糖，澱粉，硬脂酸鎂，滑石，阿拉伯樹膠，聚次烷基二醇及諸如此類。製造該製劑所用的所有輔助劑必需具非毒性。

下述範例更詳細的說明本發明。DMF表示二甲基甲醯胺，THF表示四氫呋喃，及EtOAc表示醋酸乙酯。

五、發明說明 (11)

範例 1

a) 將 200 毫升二甲氧基乙烷及 110.9 克 1-氧化 4-[4-(4-第三-丁基-苯基-磺醯胺基)-6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-2-基]-嘓啶突然添加至 23.80 克鈉之 660 毫升乙二醇的溶液中。於 90°C 將該溶液加熱 20 小時，同時攪拌，之後將其冷卻、注入 2500 毫升的 H₂O 中，其後，使用 CH₃COOH 處理至 pH 5。使用 EtOAc 萃取該混合物 3 次，以 H₂O 沖洗該有機相，以 Na₂SO₄ 乾燥，並且於減壓下蒸發。

該起始物質之製備：

b) 將 53.1 克 4-氯基-嘓啶 (98%) 突然添加至 1.15 克鈉之 200 毫升無水 MeOH 溶液中。經 6 小時後，添加 NH₄Cl 29.5 克，同時激烈攪拌。於室溫將該混合物攪拌一夜。添加 600 毫升醚，藉吸力，將沉澱物濾出，其後，於減壓下，於 50°C 乾燥。因此得到 4-脘基-嘓啶氫氯化物 (分解點 245-247°C)。

c) 在 30 分鐘內，將 112.9 克二乙基 (2-甲氧基苯氧基) 丙二酸酯一滴滴加至 27.60 克鈉之 400 毫升 MeOH 溶液中。其後，突然添加從 b) 所得到的氫氯化脘 74.86 克。於室溫將該混合物攪拌一夜，並且於減壓下，於 50°C 蒸發。使用 500 毫升醚處理該殘基，藉吸力濾出。將該濾餅溶解在 1000 毫升 H₂O 中，並且使用 50 毫升 CH₃COOH 一點一點地處理。藉吸力，濾出該沉澱物，以 400 毫升 H₂O 洗滌，並且於減壓下，於 80°C 乾燥。因此得到 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(嘓啶-4-基)-嘓啶-4,6-二醇 (或互變體)，熔點高於 250°C。

d) 於 120°C 在油浴中將 154.6 克 5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(嘓

(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)

啶-4-基)-嘓啶-4,6-二醇(或互變體)之280毫升 POCl_3 懸浮體，加熱24小時，同時激烈攪拌。該反應混合物逐漸變成暗褐色液體，其於減壓下被蒸發，其後以500毫升甲苯吸收3次，並且蒸發。將該殘基溶解在1000毫升 CH_2Cl_2 中，以冰及 H_2O 處理，其後以3N NaOH調整，直到該水相具有pH 8為止。將有機相分離，並且以 CH_2Cl_2 萃取該水相兩次。以 MgSO_4 將該結化的 CH_2Cl_2 萃取物乾燥，蒸發至一半體積，以1000毫升丙酮處理，並且於常壓下，將剩餘的 CH_2Cl_2 餾出。在冰箱靜置2小時之後，藉吸力，將結晶物濾出，並且於 50°C 乾燥一夜。因此得到4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基)-嘓啶，熔點 $178-180^\circ\text{C}$ 。

e) 於回流時，以32%過氧乙酸15毫升將17.4克4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-吡啶-4-基)-嘓啶之100毫升 CH_3CN 溶液沸騰3小時，其後，在冰箱冷卻貯藏一夜。藉吸力、將結晶物濾出，並且於減壓下、於 50°C 乾燥。因此得到1-氧化4-[4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-2-基]-吡啶，熔點 $189-190^\circ\text{C}$ 。

f) 於室溫，將36.4克1-氧化4-[4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-2-基]-吡啶及52.8克對-第三-丁苯基-磺醯胺鉀之150毫升無水DMF溶液攪拌24小時。其後，將它注入 H_2O 1500毫升及醚1000毫升的混合物中，同時機械性攪拌，因此形成一種沉澱物。以 CH_3COOH 將該懸浮體調整至pH 5，藉吸力過濾，以冷水(其後以醚)洗滌結晶物，並且於 50°C 乾燥。因此得到如無色物之1-氧化4-[4-(4-第三-丁基-苯基磺

(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)

鹽胺基)-6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-2-基]-吡啶，熔點 247-249°C。

範例 2

於回流時，將 78.45 克 1-氧化 4-[4-(4-第三-丁基-苯基-磺鹽胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲基-苯氧基)-嘓啶-2-基]-吡啶，122.5 克三甲基甲矽烷基氟化物，127.8 克三乙胺及 1200 毫升 CH_3CN 之溶液沸騰 20 小時，其後於減壓下蒸發。在 1000 毫升的 EtOAc 中吸收該油狀殘基，並且以 $\text{CH}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1) 洗滌該溶液，然後以 H_2O 洗滌。以 Na_2SO_4 將該 EtOAc 萃取物乾燥。在該溶劑蒸發之後，在 CH_3CN 與 CF_3COOH (20:1) 的混合物中，吸收該殘基，因此可分離出結晶性沉澱物。所以得到 4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺鹽胺，熔點 176-179°C。

範例 3

將 50.0 克 4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺鹽胺，46.33 克 NH_4Cl 及 56.47 克 NaN_3 之 1600 毫升 DMF 懸浮體加熱至 70°C 24 小時，同時激烈攪拌。於減壓下，將大部份溶劑餾出，將該殘基溶解在 H_2O 中，以醚於 pH 6.5 將該溶液萃取 4 次，其後，以 CH_3COOH 處理至 pH=4.5，並且以 EtOAc 萃取。在處理之後，得到一種殘基，以醚處理該殘基，並且藉吸力，將其濾出。因此得到 4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

基]-苯磺醯胺，熔點225-227°C。

範例4

a) 在60分鐘內，將22.0克2-吡啶基-羰基疊氮化物之200毫升二噁烷冷溶液一滴滴添加至已加熱至90°C的46.0克4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺之600毫升無水二噁烷溶液中、同時攪拌，4小時之後，於減壓下將該溶劑蒸發，在300毫升的EtOAc中，吸收該殘基，並且使其於室溫靜置一夜。藉吸力、將該結晶性塊濾出，並且以EtOAc洗滌。從四氫呋喃與EtOAc重覆再結晶之後，於減壓下，首先於45°C乾燥3天，其後於65°C再乾燥2天，得到2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基-氧]-乙基吡啶-2-基胺基甲酸酯，熔點從214°C起(具非常慢的分解作用)。

b) 用做起始物質的2-吡啶基-羰基疊氮化物可以如下述製備：

於10°C，在30分鐘，以99.7毫升的二苯基磷醯基疊氮化物一滴滴處理53.9克2-吡啶甲酸在330毫升無水DMF與61.2毫升的三乙胺中之溶液。於室溫2小時後，於減壓下，於30°C將大部份溶液蒸發，以200毫升的5%碳酸氫鈉溶液處理該油性殘基，並且以醚徹底萃取。該醚的萃取物被化合，以MgSO₄乾燥，並且於減壓下，於室溫蒸發。於0-5°C在冰浴中，將該略呈黃色的油性殘基冷卻，並且於-20°C，以醚與己烷之1:1混合物洗滌該結晶物。因此得到熔點39-41°C；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (15)

無色結晶物之2-吡啶基-羰基疊氮化物。

範例 5

以鈉 2.8 克之 50 毫升甲醇冷溶液，一滴滴處理 2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧]-乙基吡啶-2-基胺基甲酸酯之 500 毫升無水 THF 溶液，因此逐漸形成固體沉澱物，其於室溫攪拌 1 小時之後，藉吸力濾出，於 35°C，於大減壓下乾燥 3 天，其後於 50°C 乾燥 2 天。因此得到該雙鈉鹽，分解點高於 250°C。

範例 6

於下述條件下，在一釜反應中，從如範例 3 的相同起始物質發生，得到如範例 3 相同的四唑：

於室溫，將 2.4 毫升 1.0N 甲醇鈉溶液添加至 1.15 克 (2 毫莫耳) 4-第三-丁基-N-[2-(2-氰基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺之 50 毫升無水 MeOH 懸浮體中。將其所得的透明略呈黃色之溶液維持於 40°C 3 天。

於室溫在 30 分鐘內，將亞胺醚溶液一滴滴添加至 302 毫克 (4.4 毫莫耳) $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ 之 10 毫升無水 MeOH 懸浮體中，結晶性沉澱物因此逐漸分離。將該懸浮體冷卻至 2°C，同時更一步攪拌，以 15 毫升 1.0N HCl 處理。以溫度不超過 5°C (pH 2.7) 之方式使用 800 毫克 (11.6 毫莫耳) NaNO_2 之 10 毫升 H_2O 溶液一滴滴處理該透明略呈黃色之溶液 (pH=1.7)。1 小時之後，進一步添加 2 毫升 1N HCl，然後添加 200 毫克 (2.9

(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)

毫莫耳)NaNO₂之2毫升H₂O溶液。於室溫保留該溶液2小時，於減壓下，將MeOH蒸發，以EtOAc萃取剩下的懸浮體。首先以H₂O洗滌該已化合的EtOAc溶液2次，其後小心地以0.5N NaHCO₃-H₂O溶液萃取。小心地以3N HCl處理該化合的NaHCO₃水溶液(至pH=2)，照例以EtOAc萃取該懸浮體。於減壓下，將溶劑蒸發後，得到與範例3所得到之產物相同的結晶性殘基。

範例 7

a) 類似範例1a)，從N-[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺及乙醇酸Na之乙二醇溶液，得到N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺，熔點110-112°C(從EtOAc得知)。

b) 類似範例2，得N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺，得到N-[2-(2-氯基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 8

a) 類似範例1a)，從N-[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，得到N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，熔點172-173°C(從EtOAc得知)。

b) 類似範例2，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯

(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)

氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，得到N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺。

範例 9

a) 類似範例 1a)，從N-[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺，得到黃色固體之N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺。

b) 類似範例 2，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺酸，得到N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺。

範例 10

a) 類似範例 1a)，從N-[6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺，得N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，熔點 146-150°C (從乙腈得知)。

b) 類似範例 2，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺，得到N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺。

範例 11

a) 類似範例 1a)，從 1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-6-氯-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (18)

5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，熔點174-175°C(從乙腈得知)。

b) 類似範例2，從1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺。

範例12

a) 類似範例1a)，從N-[6-氟-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，得到N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，熔點189-191°C(從EtOAc得知)。

b) 類似範例2，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，得到N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺。

範例13

a) 類似範例1a)，從N-[6-氟-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺，得到如白色固體之N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺。

五、發明說明 (19)

b) 類似範例 2，從 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺，得到 N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺。

範例 14

a) 類似範例 1a)，從吡啶-3-磺酸-6-氟-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到吡啶-3-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，熔點 227-228°C (從 EtOAc 得知)。

b) 類似範例 2，從吡啶-3-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到吡啶-3-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺。

範例 15

a) 類似範例 1a)，從 5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-氟-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到 5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，熔點 188-190°C (從乙腈得知)。

b) 類似範例 2，從 5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到 5-甲基-吡啶-2-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺。

範例 16

(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)

a) 類似範例1a), 從5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯基, 得到5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺, 熔點140-141°C (從EtOAc得知)。

b) 類似範例2, 從5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺, 得到5-異丙基-吡啶-2-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺。

範例17

a) 類似範例1a), 從4-第三-丁基-N-[6-氯-5-(2-氟)-5-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺, 得到4-第三-丁基-N-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺, 熔點228-230°C (從EtOAc得知)。

b) 類似範例2, 從4-第三-丁基-N-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺, 得到4-第三-丁基-N-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例18

a) 類似範例1a), 從1,3-苯并二氧伍園基-4-磺酸-6-氯-5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺, 得到1,3-苯并二氧伍園基-4-磺酸-5-(2-氟-5-甲氧基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基
醯胺，熔點208-210°C(從EtOAc得知)。

b) 類似範例2，從1,3-苯并二氧伍園基-4-磺酸-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基醯胺。

範例19

a) 類似範例1a)，從5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-氯-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到5-異丙基-吡啶-2-磺酸-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，熔點204-206°C(從EtOAc得知)。

b) 類似範例2，從5-異丙基-吡啶-2-磺酸-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，得到5-異丙基-吡啶-2-磺酸-5-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基醯胺。

範例20

a) 類似範例1a)，從1-氧化2-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶，得到如無定形物質之1-氧化2-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶。

b) 類似範例2，從1-氧化2-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶，得到4-第三-丁基-N-[2-(6-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 21

類似範例 3，從 N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得到 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，從乙腈得知係熔點 205-207°C 之白色物質。

範例 22

類似範例 3，從 N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，得到 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，從 CH₃CN 得知係熔點 214-216°C 之白色物質。

範例 23

類似範例 3，從 N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺，得到 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺，從乙腈得知係熔點 218-220°C 之白色固體。

範例 24

類似範例 3，從 N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

，得到如白色物質 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺。

範例 25

類似範例 3，從 1,3-苯并二唑基-5-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，得到 1,3-苯并二氧伍圈基-5-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，從 CH₃CN 得知係熔點 227-229°C 之白色物質。

範例 26

類似範例 3，從 N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，得到 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑基-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，從乙腈得知係熔點 224-225°C 之白色物質。

範例 27

類似範例 3，從 N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺，得到如白色物質之 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺。

範例 28

類似範例 3，從吡啶-3-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，得到白色

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

物質之吡啶-3-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺。

範例 29

類似範例 3，從 5-甲基-吡啶-2-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，得到 5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，從 CH_3CN 得知係熔點 $239-241^\circ\text{C}$ 之白色物質。

範例 30

類似範例 3，從 5-異丙基-吡啶-2-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，得到 5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，從乙腈得知係熔點 $198-200^\circ\text{C}$ 之白色物質。使用類似範例 5 之甲醇鈉，從本產物得到白色粉末之對應二鈉鹽。

範例 31

類似範例 3，從 4-第三-丁基-N-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得到 4-第三-丁基-N-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺(從 CH_3CN 得知熔點 $170-172^\circ\text{C}$)。使用類似範例 5 之甲醇鈉，從本產物得到白色粉末之對應二鈉鹽。

範例 32

類似範例 3，從 1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-5-(2-氟-5-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 (25)

氧基-苯氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基醯胺，得到1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺。

範例 33

類似範例 3，從 5-異丙基-吡啶-2-磺-5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基醯胺，得到 5-異丙基-吡啶-2-磺酸-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺。

範例 34

類似範例 3，從 4-第三-丁基-N-[2-(6-氟基-吡啶-2-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得到 4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[6-(1H-四唑-5-基)-吡啶-2-基]-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，從 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_3\text{CN}$ 得知係熔點 $248-251^\circ\text{C}$ (具分解作用)。

範例 35

類似範例 4，從 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺及 2-吡啶基-羰基疊氮化物，得到白色物質之 2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-苯基磺醯胺基-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例 36

類似範例 4，從 N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺及2-吡啶基-羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯，從 CH_3CN 得到熔點 $224-225^\circ\text{C}$ 之白色物質。

範例 37

類似範例4，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺及3,4-次甲二氧基-苯基-羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-1,3-苯并二氧伍園-5-基胺基甲酸乙酯，從 CH_3CN 得到熔點 $198-199^\circ\text{C}$ 。

範例 38

類似範例4，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲氧基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯，從EtOAc得知熔點 $224-225^\circ\text{C}$ 。

範例 39

類似範例4，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺及3,4-次甲二氧基-苯基羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲氧基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-

五、發明說明 (27)

基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-1,3-苯并二氧伍圈-5-基胺基甲酸乙酯，從EtOAc得知熔點198-200°C。

範例 40

類似範例4，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例 41

類似範例4，從1,3-苯并二氧伍圈基-5-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺及2-吡啶基-羰基疊氮化物，得到2-[6-(1,3-苯并二氧伍圈基-5-基-磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯，從EtOAc得知熔點194-196°C。

範例 42

類似範例4，從1,3-苯并二氧伍圈基-5-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺及3,4-次甲二氧基-苯基-羰基疊氮化物，得到2-[6-(1,3-苯并二氧伍圈基-5-基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-1,3-苯并二氧伍圈-5-基胺基甲酸乙酯，從EtOAc得知熔點187-188°C。

範例 43

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

類似範例4，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[6-(3,4-二甲氧基-苯基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例44

類似範例4，從N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(2,5-二甲氧基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-2-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例45

類似範例4，從吡啶-3-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基磺醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-6-吡啶-3-基磺醯胺基-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例46

類似範例4，從吡啶-3-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基磺醯胺及3,4-次甲二氧基-苯基-羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-吡啶-3-基磺醯胺基-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-1,3-苯并二氧伍圈-5-基胺基甲酸乙酯。

範例47

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

類似範例4，從5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(5-甲基-吡啶-2-基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例48

類似範例4，從5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[6-(5-異丙基-吡啶-2-基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例49

類似範例4，從5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺及3,4-次甲二氧基-苯基-羰基疊氮化物，得到2-[6-(5-異丙基-吡啶-2-基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-1,3-苯并二氧伍園-5-基胺基甲酸乙酯。

範例50

類似範例4，從4-第三-丁基-N-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺及2-吡啶基羰基疊氮化物，得到2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

範例 51

類似範例 4，從 1,3-苯并二氧伍圈-5-磺酸-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺及 2-吡啶基羰基疊氮化物，得到 2-[6-(1,3-苯并二氧伍圈-5-基磺醯胺基)-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例 52

類似範例 4，從 5-異丙基-吡啶-2-磺酸-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺，得到 2-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(5-異丙基-吡啶-2-基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例 53

類似範例 4，從 4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[6-(1H-四唑-5-基)-吡啶-2-基]-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得到 2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例 54

類似範例 1，從 苄氧基-乙醇 Na 與 1-氧化 4-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-嘧啶之反應，得到 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺(

(請先閱讀請背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

從 CH_3CN 得知熔點 $170-171^\circ\text{C}$)，並且類似範例 1，a) 段，其與三甲基甲矽烷基氰化物在沸騰的三乙胺中反應，得到 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-氰基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺。

範例 55

類似範例 3，從 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-氰基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺，得到 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺 (熔點 $173-175^\circ\text{C}$ 之無定形物質)。

範例 56

類似範例 1，從苄氧基-乙醇鈉與 5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺之反應，得到 5-甲基-吡啶-2-磺酸-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺 (從 CH_3CN 得知熔點 $206-208^\circ\text{C}$ ，並且類似 2，其與三甲基甲矽烷基氰化物在沸騰的三乙胺中反應，得到該對應脞，5-甲基吡啶-2-磺酸-N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-氰基吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-嘧啶-4-基]-醯胺。

範例 57

類似範例 3，從範例 56 的脞，得到 5-甲基-吡啶-2-磺酸-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-醯胺，從 CH_3CN 得知熔點 $202-204^\circ\text{C}$ 。

範例 58

(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)

類似範例1，從苄氧基-乙醇鈉及5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺之反應，得到5-異丙基-吡啶-2-磺酸-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺，並且類似範例2，其與三甲基甲矽烷基氰化物在沸騰的三乙胺中反應，得到該對應脲，5-異丙基吡啶-2-磺酸-N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-氟基吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-嘧啶-4-基]-醯胺。

範例 59

類似範例3，從4-異丙基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]苯磺醯胺，得到5-異丙基-吡啶-2-磺酸-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-醯胺，從CH₃CN得知236-237°C。

範例 60

類似範例2，從4-第三-丁基-N-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-6-[2-(四氫吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺與三甲基甲矽烷基氰化物在三乙胺中反應，得到4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-[2-(四氫-吡喃-2-基)-乙氧基]-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 61

類似範例3，從4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-[2-(四氫-吡喃-2-基)-乙氧基]-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得到4-第三-丁基-N-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-[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 (33)

四氫-吡喃-2-基氧基)-乙氧基]-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-
嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 62

類似範例 6，從 4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-
羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得
到該對應亞胺醚，並且，其於室溫，在 CH_3OH 中與 NH_3Cl 反
應，得到 4-第三-丁基-N-[2-[2-(胺基-亞胺基-甲基)-吡啶-4-
基]-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯
磺醯胺。

範例 63

類似範例 6，從 4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-
羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得到對應亞胺醚，並
且，其於室溫，在 CH_3OH 中與 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 反應，得到 4-第
三-丁基-N-[2-[2-(羥胺基-亞胺基-甲基)-吡啶-4-基]-6-(2-羥
基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 64

類似範例 6，從 4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-
羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，
得到該對應亞胺醚，並且其於室溫，與 3N HCl 反應，得到
4-[4-(4-第三-丁基-苯基-磺醯胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-
甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸乙酯。

範例 65

於室溫，經由使用 1N 甲醇系氫氧化鈉溶液，處理範例 64
所製備的酯，並且以醋酸將該反應溶液酸化，得到該對應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

4-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸。

範例 66

a) 類似範例 1，從 4-第三-丁基-N-[6-氯-2-(3-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺及乙二醇鈉鹽之反應，得到 4-第三-丁基-N-[2-(3-氟基-苯基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，從 EtOAc 得知係熔點 197-198°C 之白色產物。

該起始物質之製備：

類似範例 1b)，從 1,3-二氟基苯及甲醇鈉在甲醇中反應，繼而與氯化銨反應，得到 3-氟基-苄脘氫氯化物，並且，其與 (2-甲氧基-苯氧基)丙二酸二乙酯反應，得到外消旋-3-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-4,6-二呔基-1,4,5,6-四氫-嘧啶-2-基]-苯并脒之白色產物。從本化合物與 PCl_5 及 POCl_3 反應，得到 3-[4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-苯并脒，從 EtOAc 得知熔點 155-156°C。與 4-第三-丁基苯磺醯胺 K 反應產生 4-第三-丁基-N-[6-氯-2-(3-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 67

類似範例 3，從 4-第三-丁基-N-[2-(3-氟基-苯基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，疊氮化鈉及氯化鈉在 DMF 中反應，得到 4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(3-1H-四唑-5-基-苯基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺之固體。

五、發明說明 (35)

範例 68

類似範例 4，從 4-第三.-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(3-1H-四唑-5-基-苯基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺及 2-吡啶基-羰基疊氮化物之反應，得到熔點 138-139°C 之 2-[6-(4-第三.-丁基-苯基磺醯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(3-1H-四唑-5-基-苯基)-嘓啶-4-基氧基]-吡啶-2-基胺基甲酸乙酯。

範例 69

類似範例 1，從 4-第三.-丁基-N-[6-氟-2-(3-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺及 苄氧基-乙醇鈉鹽之反應，得到固體物質的 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(3-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-4-第三.-丁基-苯磺醯胺，從 EtOAc 得知熔點 120-122°C。

範例 70

類似範例 3，從 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(3-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-4-第三.-丁基-苯磺醯胺，疊氮化鈉及氯化銨在 DMF 中反應，得到淺黃色泡沫體之 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基)-2-(3-1H-四唑-5-基-苯基)-嘓啶-4-基]-4-第三.-丁基-苯磺醯胺。

範例 71

類似範例 1，從 4-第三.-丁基-N-[6-氟-2-(4-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺及 乙二醇鈉鹽之反應，得到淺褐色物質之 4-第三.-丁基-N-[2-(4-氟基-苯基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺

五、發明說明 (36)

，從EtOAc得知熔點169-170°C。

該起始物質之製備：

從1,4-二氟基苯及甲醇鈉在甲醇中反應，繼而與氯化銨反應，得到4-氟基-苄脒氫氯化物(不經進一步純化，將其用在下一步驟)，並且其與(2-甲氧基-苯氧基)-丙二酸二乙酯反應，得到熔點大於250°C之黃色產物的外消旋-4-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-4,6-二噁基-1,4,5,6-四氫-嘓啶-2-基]-苯并脒。與PCl₅及POCl₃反應，本化合物產生褐色物質之4-[4,6-二氯-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-2-基]-苯并脒，從EtOAc得知熔點179-180°C。與4-第三.-丁基-苯磺醯胺K反應，最後產生4-第三.-丁基-N-[6-氯-2-(4-氟基苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 72

類似範例3，從4-第三.-丁基-N-[2-(4-氟基-苯基-苯基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺，疊氮化物及氯化銨在DMF中反應，得到白色物質的4-第三.-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(4-1H-四唑-5-基-苯基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺。

範例 73

類似範例1，從4-第三.-丁基-N-[6-氯-2-(4-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺與苄氧基乙醇鈉鹽之反應，得到N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-4-第三.-丁基-苯磺醯胺，從EtOAc得知熔點158-159°C。

五、發明說明 (37)

範例 74

類似範例 3，從 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4-氰基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘓啶-4-基]-4-第三.-丁基-苯磺醯胺，疊氮化鈉及氯化銨在 DMF 中反應，得到如泡沫體之 N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(4-1H-四唑-5-基-苯基)-嘓啶-4-基]-4-第三.-丁基-苯磺醯胺。

範例 75

a) 以 2 毫升的 1-(第三.-丁基-二甲基甲矽烷基)-咪唑處理 2.1 克 (3.4 毫莫耳) 4-第三.-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺之 40 毫升 abs. THF 溶液，加熱至 50°C，同時攪拌一小時。於減壓下，將該溶液蒸發，殘基從二氯甲烷及異丙醚再結晶化。因此得到具分解作用熔點 237-239°C 之 4-第三.-丁基-N-[6-(2-(第三.-丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺。

b) 於室溫，以 112.2 毫克 (1 毫莫耳) 第三.-丁基化鉀處理 366.5 毫克 (0.5 毫莫耳) 4-第三.-丁基-N-[6-(2-第三.-丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺之 30 毫升 abs. THF 溶液，於 40°C 將該懸浮體加熱，同時攪拌 30 分鐘。添加 1 毫升乙基溴至該清澈溶液中，於 40°C 將該溶液加熱 4 天。其後，於減壓下，將該溶液蒸發，以二氯甲烷與醚 1:1 混合物吸收該殘基，以 0.5N NaHCO₃ 洗滌有機溶液 3 次，後續以水洗滌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

。以硫酸鈉將該有機萃取物乾燥，於減壓下蒸發。在矽膠上，以1:1之環己烷-EtOAc層析該殘基。首先有離析出100毫克4-第三.-丁基-N-[6-[2-(第三.-丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基-2-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺及後續的100毫克4-第三.-丁基-N-[6-[2-(第三.-丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-[2-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

c) 以5滴三氟醋酸處理90毫克的4-第三.-丁基-N-[6-[2-(第三.-丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基-2-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺之4毫升1:1比率的 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 溶液，並且於室溫保持24小時。其後，在減壓下，於30°C將乙腈蒸發，首先以1N NaOH處理該水相，然後以冰的醋酸處理至pH 4，以醚萃取。以水洗滌該有機萃取物，以硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發。因此得到略呈黃色的泡沫體之4-第三.-丁基-N-[2-[2-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。同樣的情形，從4-第三.-丁基-N-[6-[2-(第三.-丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-[2-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，得到略呈黃色的泡沫體之4-第三.-丁基-N-[2-[2-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

範例 A

可以使用習知的方式製造含有下述成分的錠劑：

<u>成份</u>	<u>每一錠劑</u>
式I化合物	10.0-100.0毫克
乳糖	125.0毫克
玉米澱粉	75.0毫克
滑石	4.0毫克
硬脂酸鎂	1.0毫克

範例 B

可以使用習知的方式製造含有下述成分的膠囊：

<u>成份</u>	<u>每一膠囊</u>
式I化合物	25.0毫克
乳糖	150.0毫克
玉米澱粉	20.0毫克
滑石	5.0毫克

範例 C

注射溶液可以具有下述組合物：

a) 式I化合物，例如

4-第三.-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-

(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基)

-吡啶-4-基]-嘓啶-4-基]-苯磺醯胺二鈉鹽

3.0毫克

明膠

150.0毫克

注射溶液之水

加 1.0毫升

b) 式I化合物，例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺二鈉鹽 5.0毫克
 明膠 150.0毫克
 注射溶液之水 加1.0毫升

c) 式I化合物，例如

5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺二鈉鹽 5.0毫克
 明膠 150.0毫升
 注射溶液之水 加1.0毫升

範例D

將500毫克式I化合物懸浮在3.5毫升的Myglyol 812及0.08克苯甲醇中。將本懸浮體填入含有劑量閥的容器中。藉壓力，將5.0克氟里昂(Freon)12經由該閥填入該容器中。經由搖動，將氟里昂溶解在Myglyol-苯甲醇混合物中。該噴霧容器含有可以個別應用的約100次單一劑量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

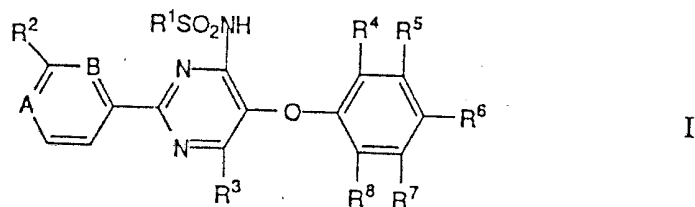
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新穎磺醯胺)

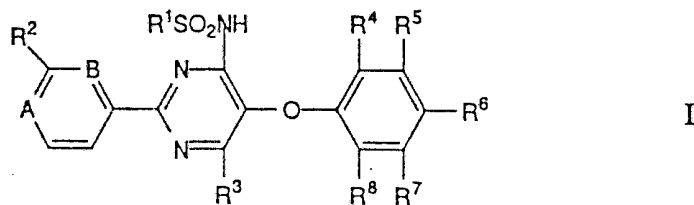
一種式 I 化合物



其中 R^1-R^8 ，A 及 B 均具有說明文中所予的意義，其係為內
 皮膚抑制劑且可用來治療與內皮膚活性有關連之疾病，例
 如高血壓。

英文發明摘要 (發明之名稱： "NOVEL SULFONAMIDES")

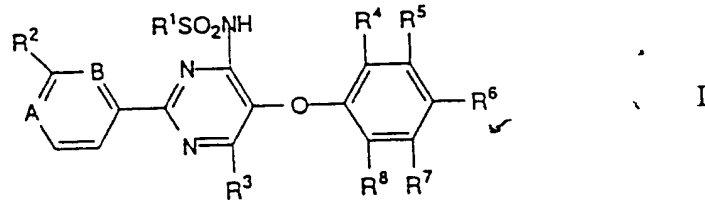
Compounds of formula I



wherein R^1-R^8 , A and B have the significance given in the
 description, are endothelin inhibitors and can be used for the
 treatment of disorders which are associated with endothelin
 activities, such as high blood pressure.

六、申請專利範圍

1. 一種式I化合物



其中

R¹ 表示芳基或雜環基；

R² 表示四唑基，經C₁-C₄烷基取代的四唑基，氰基，羧基，C₁-C₄-烷氧羰基，羥甲基，甲醯基，胺甲醯基，硫胺甲醯基，脞基或羥脞基；

R³ 表示-O-(CR^aR^b)_n-OR⁹殘基；

R⁴-R⁸ 表示氫，C₁-C₄-烷氧基或鹵素；

R⁹ 表示氫，芳基，C₁-C₄-芳烷基，雜環基或-C(O)NHR¹⁰殘基；

R¹⁰ 表示C₁-C₄-烷基，苯基，經取代的苯基，吡啶基或經取代的吡啶基；

R^a與R^b 表示氫或C₁-C₄-烷基；

n 表示2，3或4；及

A與B 表示CH；或符號A或B之一表示氫，而另一個表示CH；或

R² 表示氫，且符號A或B之一表示N-氧化物(N→O)而另一個表示CH，

及製藥上可用的式I化合物之鹽類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁹表示氫，苄基，環-取代的苄基或-C(O)NHR¹⁰殘基，且其餘符號均具有申請專利範圍第1項所提出的意義。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中A與B是CH。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中符號A或B之一是氮。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中A是氮，B是CH。
6. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R²是四唑基殘基。
7. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R¹是苯基殘基，其係經單-或二-取代，或吡啶基殘基，其係經烷基單取代，R³是-O(CH₂)_nOH，-O(CH₂)_nO-苄基或-O(CH₂)_nOC(O)NHR¹⁰，且n是2。
8. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R⁴是C₁-C₄烷氧基，且R⁵-R⁸是氫；或R⁴是鹵素，R⁷是C₁-C₄烷氧基，且R⁵，R⁶及R⁸是氫。
9. 根據申請專利範圍第6項之化合物，
 - 5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，
 - 5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺。
10. 根據申請專利範圍第6項之化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基-氧基]-乙酯，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺，

1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯并磺醯胺，

吡啶-3-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

4-第三-丁基-N-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺，

5-異丙基-吡啶-2-磺酸-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-醯胺，

4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[6-(1H-四唑-5-基)-吡啶-2-基]-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-苯基磺醯胺基-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

5-基胺基甲酸1,3-苯并二氧伍園基2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲氧基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

1,3-苯并二氧伍園-5-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

基)-6-(4-甲氧基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(4-甲基磺醯胺基-磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(1,3-苯并二氧伍園-5-基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

1,3-苯并二氧伍園-5-基胺基甲酸2-[6-(1,3-苯并二氧伍園-5-基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(3,4-二甲氧基-苯基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(2,5-二甲氧基-苯基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-2-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-6-嘧啶-3-基磺醯胺基-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

1,3-苯并二氧伍園-5-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-吡啶-3-基磺醯胺基-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-(5-甲基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

吡啶-2-基-磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(5-異丙基-吡啶-2-基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

1,3-苯并二氧伍圓-5-基胺基甲酸2-[6-(5-異丙基-吡啶-2-基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(1,3-苯并二氧伍圓-5-基磺醯胺基)-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(5-異丙基-吡啶-2-基磺醯胺基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺，

5-甲基-吡啶-2-磺酸-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

氧基-苯氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-醯胺，

5-異丙基-吡啶-2-磺酸-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基]-醯胺，

4-第三-丁基-N-[5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-[2-(四氫-吡喃-2-基氧基-乙氧基)-2-(2-1H-四唑-5-基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

4-第三-丁基-N-[2-[2-(1-乙基-1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基]-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺。

11. 根據申請專利範圍第2項之化合物，

4-第三-丁基-N-[2-(3-氟基-苯基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(3-1H-四唑-5-基-苯基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

吡啶-2-基胺基甲酸2-[6-(4-第三-丁基-苯基磺醯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(3-1H-四唑-5-基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-乙酯，

N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(3-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(3-1H-四唑-5-基-苯基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺，

4-第三-丁基-N-[2-(4-氟基-苯基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

4-第三-丁基-N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(4-1H-四唑-5-基-苯基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(4-氟基-苯基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(4-1H-四唑-5-基-苯基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺。

12. 根據申請專利範圍第3項之化合物，

4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，

N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺，

N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺，

1,3-苯并二氧伍園-5-磺酸2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，

N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，

N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺，

吡啶-3-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，

5-甲基-吡啶-2-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，

5-異丙基-吡啶-2-磺酸-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基醯胺，

4-第三-丁基-N-[5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

1,3-苯并二氧伍園-5-磺酸-5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基醯胺，

5-異丙基-吡啶-2-磺酸-5-(2-氟-5-甲氧基-苯氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-嘧啶-4-基醯胺，

4-第三-丁基-N-[2-(6-氟基-吡啶-2-基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-4-第三-丁基-苯磺醯胺，

5-異丙基-吡啶-2-磺酸-N-[6-(2-苄氧基-乙氧基)-2-(2-氟基吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-嘧啶-4-基]醯胺，

4-第三-丁基-N-[2-(2-氟基-吡啶-4-基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-6-[2-(四氫-吡喃-2-基)-乙氧基]-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

4-第三-丁基-N-[2-[2-(胺基-亞胺基-甲基)-吡啶-4-基]-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

4-第三-丁基-N-[2-[2-(羥胺基-亞胺基-甲基)-吡啶-4-基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

4-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸乙酯，

4-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-羧酸。

13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，

1-氧化4-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲氧基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-4-甲基磺胺基-苯磺醯胺，

1,3-苯并二氧伍園基-5-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-3,4-二甲氧基-苯磺醯胺，

N-[6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-2,5-二甲氧基-苯磺醯胺，

吡啶-3-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-乙氧基-苯氧基)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

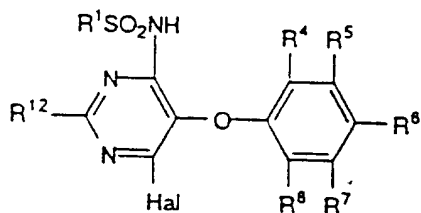
衣

訂

六、申請專利範圍

- 2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，
- 5-甲基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，
- 5-異丙基-吡啶-2-磺酸-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，
- 4-第三-丁基-N-[5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺醯胺，
- 1,3-苯并二氧伍園基-4-磺酸-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，
- 5-異丙基-吡啶-2-磺酸-5-(2-氯-5-甲氧基-苯氧基)-6-(2-羥基-乙氧基)-2-(1-氧基-吡啶-4-基)-嘧啶-4-基醯胺，
- 1-氧化2-[4-(4-第三-丁基-苯基磺醯胺基)-6-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-吡啶。

- 14. 一種用以治療與內皮膚活性有關聯的病症之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1或2項之化合物作為活性成份。
- 15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該病症係為選自高血壓，局部缺血，血管痙攣及心絞痛之循環病症。
- 16. 一種製造根據申請專利範圍第1或2項之化合物之方法，此方法包括
 - a) 使式II化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

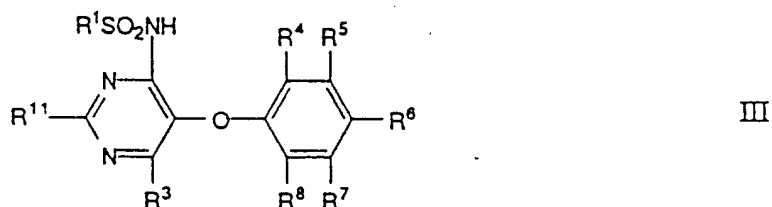
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

其中 R^{12} 是 3-或 4-氟苯基或 2-或 4-吡啶基 N-氧化物，
Hal 是鹵素，而其餘符號具有上述意義

與式 $MO-(CR^aR^b)_n-OR^{91}$ 之化合物反應，其中 M 是鹼金屬，
 R^{91} 是氫，芳基，低碳-芳烷基或雜環基，而 R^a ， R^b 及 n 具
有上述的意義；或

b) 使式 III 化合物



其中 R^{11} 是 2-或 4-吡啶基 N-氧化物，而其餘符號具有上
述意義；

與三烷基矽烷基氟化物及三烷基胺反應；或

c) 在非質子性路易斯酸存在下，使式 I 化合物 (其中 R^2
是氟基，而其餘符號具有上述意義) 與疊氮化物反應；或

d) 以鹼金屬醇鹽並且後續以胼，使式 I 化合物 (其中 R^2
是氟基，而其餘符號具有上述意義) 轉化成相應的胺基
脞，並且以亞硝酸鹽及酸處理之；或

e) 使式 I 化合物 (其中 R^9 是氫) 與式 $R^{10}NCO$ 的異氰酸酯反
應；或

f) 使式 I 化合物 (其中 R^2 是氟基、而其餘符號具有上述

六、申請專利範圍

意義)中的氰基，轉化成脞基，胺甲醯基，硫胺甲醯基，低碳-烷氧羰基，羰基，羥甲基，甲醯基或羥脞基；或g) 將式I化合物(其中R²是四唑基而R⁹是羥基保護基，苄基或環-取代的苄基)中的四唑基烷化，並且切除該反應產物之羥基保護基；

及，如有需要，則將所得之式I化合物轉化成鹽。

17. 根據申請專利範圍第1項之化合物，係用以作為治療與內皮膚活性有關連的病症之藥物。
18. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其中該病症係為選自高血壓，局部缺血，血管痙攣及心絞痛之循環病症。
19. 根據申請專利範圍第1項之化合物，係作於製造治療與內皮膚有關聯之病症之藥物製程中，以作為活性成份。
20. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其中該病症係為選自高血壓，局部缺血，血管痙攣及心絞痛之循環病症。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂