

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97104898

※ 申請日期：97.2.12

※IPC 分類：~~C07D~~; A61K^{31/4709} (2006.01),
C07D^{403/06} (2006.01),
C07D^{401/06} (2006.01),
A61P^{37/00} (2006.01),
A61P^{27/14} (2006.01),
A61P^{29/00} (2006.01),
A61P^{25/02} (2006.01),
A61P^{25/24} (2006.01),

一、發明名稱：(中文/英文)

功能選擇性之 $\alpha 2C$ 腎上腺素受體激動劑

FUNCTIONALLY SELECTIVE ALPHA2C ADRENORECEPTOR

AGONISTS

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美商美國先靈大藥廠
SCHERING CORPORATION
2. 美商法瑪柯培亞公司
PHARMA COPEIA, INC.

代表人：(中文/英文)

1. 艾德華 H 梅哲
MAZER, EDWARD H.
2. 布萊恩 M 波斯尼爾
POSNER, BRIAN M.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路 2000 號
2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY
07033-0530, U.S.A.
2. 美國新澤西州克蘭貝瑞市東公園大道 3000 號
3000 EASTPARK BOULEVARD, CRANBURY, NEW JERSEY, 08512,
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

- 1-2.均 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凱文 D 麥科米克
MCCORMICK, KEVIN D.
2. 克里斯多福 W 柏斯
BOYCE, CHRISTOPHER W.
3. 石南陽
SHIH, NENG-YANG
4. 羅伯 G 艾斯蘭安
ASLANIAN, ROBERT G.
5. 曹建華
CHAO, JIANHUA
6. 莎里 菲瑞爾
FEVRIER, SALEM
7. 皮托 曼吉奇納
MANGIARACINA, PIETRO
8. 余永安
YU, YOUNONG
9. 黃奇育
HUANG, CHIA-YU
10. 梁柏
LIANG, BO
11. 呂華岡
LU, HUAGANG
12. 劉榮強
LIU, RONG-QIANG

國 籍：(中文/英文)

- 1-4.均 美國 U.S.A.
5. 中華人民共和國 P.R.C.

6-7.均 美國 U.S.A.

8. 中華人民共和國 P.R.C.

9. 美國 U.S.A.

10-11.均 中華人民共和國 P.R.C.

12. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年02月13日；11/705,683

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可作為 α_2C 腎上腺素能受體激動劑使用之二氫吲哚化合物，製造該化合物之方法，含有該化合物之醫藥組合物，及使用該化合物與組合物以治療疾病狀態之治療與預防方法，該疾病狀態譬如充血(包括鼻)、偏頭痛、鬱血性心衰竭、心臟絕血、青光眼、疼痛及精神病症，而無與 α_2A 受體激動劑治療有關聯之實質不利副作用。

【先前技術】

腎上腺素能受體之最初分類成為 α -與 β -族群係首先由 Ahlquist 在 1948 年描述 (Ahlquist RP, "腎上腺素能受體之研究", Am. J. Physiol. 153: 586-600 (1948))。於功能上， α -腎上腺素能受體係經証實與大部份刺激功能(血管緊縮、子宮之刺激及瞳孔擴大)有關聯。 β -腎上腺素能受體係牽涉血管擴張、枝氣管擴大及心肌刺激(Lands 等人, "被擬交感胺類所活化受體系統之分化", Nature 214: 597-598 (1967))。由於此項早期研究工作，故 α -腎上腺素能受體已被再分成 α_1 -與 α_2 -腎上腺素能受體。 α -腎上腺素能受體之無性繁殖與表現已確認 α_1 - (α_1A 、 α_1B 、 α_1D)與 α_2 - (α_2A 、 α_2B 、 α_2C)腎上腺素能受體兩者之多重亞型之存在 (Michel 等人, " α_1 -腎上腺素受體亞型之分類", Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 352: 1-10 (1995); Macdonald 等人, "於 α_2 -腎上腺素受體-亞型功能上之基因瞄靶--導航", TIPS, 18: 211-219 (1997))。

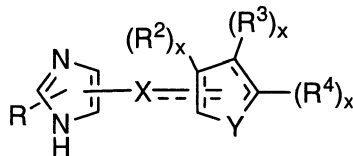
α_2 腎上腺素能受體藥物之現行治療用途係涉及此等藥

物媒介內源兒茶酚胺之許多生理作用之能力。有許多藥物會對此等受體發生作用，以控制高血壓、眼內壓、眼睛紅腫及鼻塞，且引致止痛與麻醉。

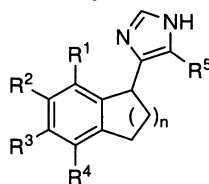
α_2 腎上腺素能受體可被發現於嘴狀前外側髓質中，且已知對神經遞質正腎上腺素與抗高血壓藥物可樂寧 (clonidine) 有回應，以減少交感神經流出，及降低動脈血壓 (Bousquet 等人, "腦幹腹面在可樂寧低血壓作用中之角色", *Eur. J. Pharmacol.*, 34: 151-156 (1975); Bousquet 等人, "二氫咪唑受體：從基本概念至最近發展", 26: S1-S6 (1995))。可樂寧及其他二氫咪唑亦會結合至二氫咪唑受體 (以前稱為二氫咪唑-胍鹽接受位置或 IGRS) (Bousquet 等人, "二氫咪唑受體：從基本概念至最近發展", 26: S1-S6 (1995))。一些研究人員已推測二氫咪唑作為低血壓劑之中樞與末梢作用可能與二氫咪唑受體有關聯 (Bousquet 等人, "二氫咪唑受體：從基本概念至最近發展", 26: S1-S6 (1995); Reis 等人, "二氫咪唑受體：藥理學、功能、配位體及對生物學與醫藥之關聯", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 763: 1-703 (1995)。

具有腎上腺素能活性之化合物係為此項技藝中所習知，且係被描述於許多專利與科學刊物中。一般已知腎上腺素能活性可用於治療哺乳動物物種之動物，包括人類，以治癒或減輕許多疾病與症狀之病徵與症狀。換言之，於此項技藝中一般所接受的是，具有一或多種腎上腺素能化合物作為活性成份之醫藥組合物可用於治療特別是青光眼、慢性疼痛、偏頭痛、心臟衰竭及精神病症。

例如，已公告之PCT申請案WO 02/076950係揭示具有 α_2 激動劑活性之下列通式化合物：

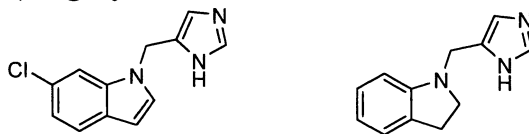


另一種具有 α_2 -激動劑性質之化合物係揭示於美國專利5,658,938中，且具有下列通式：

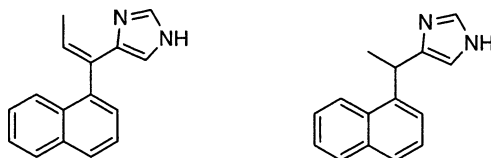


其中 $n=1-2$ ， R^1-R^3 表示氫、鹵素、羥基、烷基或烷氧基，且 R^5 為氫或烷基。

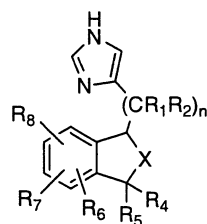
經報告對於 α_2 受體具有親和力之另一種化合物係包括下列兩種化合物(Bagley等人, *Med. Chem. Res.* 1994, 4: 346-364)：



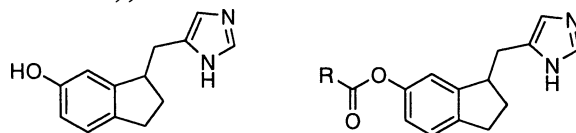
經報告對於 α_2 受體具有親和力之另一種化合物係包括下列兩種化合物(Miller等人, *J. Med. Chem.* 1994, 37: 2328-2333; *J. Med. Chem.* 1996, 39: 3001-3013; *J. Med. Chem.* 1997, 37: 3014-3024)：



具有 α_2 -激動劑性質之另一種氫茛與四氫茶類型化合物係揭示於PCT申請案WO 97/12874與WO20040506356中。此種類具有下列通式：



其中 $n = 0-1$ ， X 為 1 或 2 個碳單位， R_4 為 H、OH、烷基或烷氧基， R_5 可與 R_4 一起採用以形成羰基，且 $R^6-R^8 = H$ 、OH、SH、烷基、烯基、環烷基、烷氧基、羥烷基、烷硫基、烷基硫醇、鹵基、 CF_3 、 NO_2 或烷胺基。此種類特別包括 MPV-2426 (法多米定 (fadolmidine)) 及其前體藥物酯類：



其中 R 為視情況經取代之低碳烷基、芳基、環烷基、雜芳基、低碳烷胺基及含有 1 或 2 個 N 原子之飽和 5- 或 6-員雜環族基團。

亦已知具有腎上腺素能活性之化合物，譬如 α_2A 激動劑，可伴隨著不期望之副作用。此種副作用之實例包括高-與低血壓、鎮靜作用、運動活性及體溫偏差。

根據本發明已發現腎上腺素能化合物，其係選擇性地且較佳又明確地充作 α_2C 或 α_2B/α_2C (於後文稱為 α_2C 或 $\alpha_2B/2C$) 受體亞型之激動劑，優先於 α_2A 受體亞型，其中腎上腺素能化合物，其係為 α_2C 或 $\alpha_2B/2C$ 受體亞型之功能選擇性激動劑，優先於 α_2A 受體亞型，具有與腎上腺素能受體有關聯之所要治療性質，但未具有一或多種不期望之副作用，譬如在血壓上之改變或鎮靜作用。對本發明之目的而言，若化合物對 α_2C 受體之功效係 $\geq 30\% E_{m_{ax}}$ (GTP γ S 檢測)，

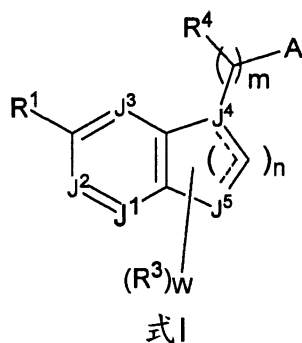
且其對 $\alpha 2A$ 受體之功效係 $\leq 30\% E_{max}$ ，則該化合物係被定義為 $\alpha 2C$ 受體亞型之專一或至少於功能性上選擇性之激動劑，勝過 $\alpha 2A$ 受體亞型。

有需要新穎化合物、配方、治療藥品及療法，以治療與 $\alpha 2C$ 腎上腺素能受體有關聯之疾病與病症，同時使不利副作用降至最低。再者，有需要發展相對於 $\alpha 2A$ 受體亞型，對於 $\alpha 2C$ 或 $\alpha 2B/2C$ 受體亞型為功能上選擇性之化合物。因此，本發明之一項目的係為提供可用於治療或預防或改善此種疾病與病症之化合物。

【發明內容】

在本發明之許多具體實施例中，其係提供一種作為功能選擇性 $\alpha 2C$ 腎上腺素能受體激動劑之新穎雜環族化合物種類，或其新陳代謝產物、立體異構物、鹽、溶劑合物或多晶型物，製備此種化合物之方法，包含一或多種此種化合物之醫藥組合物，製備包含一或多種此種化合物之醫藥配方之方法，及使用此種化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善一或多種與 $\alpha 2C$ 受體有關聯症狀之方法。

於一方面，本申請案係揭示一種化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽或新陳代謝產物、溶劑合物、多晶型物或前體藥物，該化合物具有式I中所示之一般結構：



其中：

A 為含有 1-3 個雜原子之 5-員雜環，且視情況被至少一個 R⁵ 及 / 或 1 或 2 個 (=O)(羰基) 取代；

J¹、J² 及 J³ 係獨立為 -N-、-N(O)- 或 -C(R²)-；

J⁴ 為 C 或 N；

J⁵ 為 -C(R⁶)- 或 -N(R⁶)-；

----- 為單或雙鍵；

R¹ 係選自包括 -[C(R^a)(R^b)]_q YR^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_q N(R⁷)YR^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_q NR⁷ R^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_q OYR^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_q ON=CR⁷ R^{7'}、-P(=O)(OR⁷)(OR^{7'})、-P(=O)(NR⁷ R^{7'})₂ 及 -P(=O)R⁸₂；

Y 係選自包括鍵結、-C(=O)-、-C(=O)NR⁷-、-C(=O)O-、-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-、-C(=O)N(R^c)-O-、-C(=NR⁷)-、-C(=NOR⁷)-、-C(=NR⁷)NR⁷-、-C(=NR⁷)NR⁷O-、-S(O)_p-、-SO₂ NR⁷- 及 -C(=S)NR⁷-；

其中 R^a 與 R^b 係獨立選自包括 H、烷基、烷氧基及鹵基，
且

R^c 為 H 或烷基；

R² 係獨立選自包括 H、-OH、鹵基、-CN、-NO₂、-S(O)_p R⁷、-NR⁷ R^{7'}、-(CH₂)_q YR^{7'}、-(CH₂)_q N(R⁷)YR^{7'}、-(CH₂)_q OYR^{7'}、

$-(\text{CH}_2)_q \text{ON}=\text{CR}^7 \text{R}^{7'}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^{7'})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{NR}^7 \text{R}^{7'}$ 及 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^8_2$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代；

R^3 係獨立選自包括 H、鹵基與 $(=\text{O})$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代，其條件是，當 w 為 3 時， R^3 基團中不超過 2 個可為 $(=\text{O})$ ；

R^4 係獨立選自包括 H、 $-\text{CN}$ 與鹵基，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代；

R^5 係獨立選自包括 H、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7 \text{R}^{7'}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p \text{R}^7$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7 \text{R}^{7'}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p \text{R}^7$ 取代基及 / 或 1 或 2 個 $(=\text{O})$ 基團取代；

R^6 係獨立選自包括 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7 \text{R}^{7'}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p \text{R}^7$ 取代基及 / 或 1 或 2 個 $(=\text{O})$ 基團，及 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 、

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 取代；

R^7 係獨立選自包括H與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被 R^{12} 取代一或多次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)；

$\text{R}^{7'}$ 係獨立選自包括H與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被 R^{12} 取代一或多次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)；

R^7 與 $\text{R}^{7'}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成3-至8-員雜環基、雜環烯基或雜芳基環，除了N原子以外，具有1或2個選自包括O、N、 $-\text{N}(\text{R}^9)-$ 及S之其他雜原子，其中該環係視情況被1至5個獨立經選擇之 R^5 部份基團及/或1或2個(=O)基團取代，

R^8 係獨立選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 取代基及/或1或2個(=O)基團取代；

R^9 係獨立選自包括H、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{10}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p-\text{OR}^{10}$ ，及烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 取代基及/或1或2個(=O)基團取

代；且

R^{10} 係選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-S(O)_p R^{11}$ 取代基及 / 或 1 或 2 個 $(=O)$ 基團取代；

R^{11} 為部份基團，獨立選自包括 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11'})_2$ 及 $-S(O)_p R^{11'}$ 及 / 或 1 或 2 個 $(=O)$ 基團；

$R^{11'}$ 係獨立選自包括 H、烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基；

R^{12} 係獨立選自包括 H、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-S(O)_p R^{11}$ 及 / 或 1 或 2 個 $(=O)$ 基團，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳烷基、雜環基、雜環烯基、雜環烯基氧基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、芳基烷氧基、雜芳基烷氧基、雜環基烷氧基及雜環烯基烷氧基，其每一個係依次視情況被取代基取代至少一次(較佳為 1 至 5 次，更佳為 1 至 3 次)，取代基選自包括 H、烷基、鹵烷基、鹵基、 $-OH$ 、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代

之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環烯基氧基、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-S(O)_pR¹¹及/或1或2個(=O)基團，其中該視情況經取代之烷氧基、芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基及雜環烯基氧基，當經取代時，係被R¹¹取代一或多次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)；

m 為 1-5；

n 係獨立為 1-3；

p 係獨立為 0-2；

q 係獨立為 0-6；且

w 為 1-3；

具有下列附帶條件：

(a) 若 J¹-J³ 為 -C(H)-，R¹ 為 -[C(R^a)(R^b)]_qOYR^{7'}，q 為 0，且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為鍵結；

(b) 若 J¹-J³ 為 -C(H)-，R¹ 為 -[C(R^a)(R^b)]_qYR^{7'}，q 為 0，且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為鍵結；

(c) 若 J⁴ 為 N，則 J⁵ 為 -C(R⁶)-；

(d) 若 J⁴ 為 C，則 J⁵ 為 -N(R⁶)-，及

(e) 若 A 為未經取代之咪唑基，R¹ 為 -[C(R^a)(R^b)]_qYR^{7'}，q 為 0，Y 為 -C(=O)- 或 -C(=O)O-，則 R⁷ 不為 H 或烷基，

(f) 若 R¹ 為 -[C(R^a)(R^b)]_qYR^{7'}，q = 0，且 Y = -C(=NR⁷)-、-C(=NOR⁷)-、-C(=NR⁷)NR⁷- 或 -C(=NR⁷)N(R^c)O-，則 R⁷ 與 R^{7'} 可不一起採用以形成 3-至 8-員雜環基、雜環烯基或雜芳基環；及

(g) 若 R¹ 為 -[C(R^a)(R^b)]_qN(R⁷)YR^{7'} 或 -[C(R^a)(R^b)]_qNR⁷R^{7'}，且 q = 0，則 R⁷ 與 R^{7'} 可不一起採用以形成 3-至 8-員雜環基、雜環烯

基或雜芳基環。

式I化合物可作為 α_2C 腎上腺素能受體激動劑使用，且可用於治療與預防過敏性鼻炎、充血(包括但不限於鼻塞)、偏頭痛、鬱血性心衰竭、心臟絕血、青光眼、壓力所引致之尿失禁、來自絕血之神經元傷害及精神病症。再者，式I化合物可用於治療疼痛(慢性與急性兩者)，譬如因發炎、神經病、關節炎(包括骨與風濕性關節炎)、糖尿病(例如糖尿病或尿崩症)所造成之疼痛，或未知來源之疼痛。神經病原性疼痛之實例可包括但不限於；糖尿病患者之神經病、任何病因學之神經痛(例如疱疹後、三叉神經)、化學療法所引致之神經病、HIV、神經病原性起源之下背痛(例如坐骨神經痛)、任何病因學之外傷性末梢神經損傷、中樞疼痛(例如中風後、丘腦、脊髓神經損傷)。可經治療之其他疼痛為感受傷害疼痛，及內臟肇因之疼痛，或在未知來源之其他疾病或疾病中之發炎或神經傷害所續發之疼痛。

或者，本發明係提供一種在有需要之哺乳動物中治療充血之方法，其包括對哺乳動物投予有效劑量之至少一種具有腎上腺素能活性之化合物，其中該化合物為 α_2c 受體之功能選擇性激動劑。

本發明之進一步具體實施例為一種在有需要之哺乳動物中治療充血之方法，其包括對哺乳動物投予有效劑量之至少一種具有腎上腺素能活性之化合物，其中該化合物為 α_2C 受體之功能選擇性激動劑，其中當在 GTP γ S 檢測中檢測時， α_2C 受體之選擇性激動劑具有大於或等於 30% E_{max} 之功

效，且其對 $\alpha 2A$ 受體之功效係 $\leq 30\% E_{max}$ (GTP γ S 檢測)。

本發明之另一項具體實施例為一種在有需要之哺乳動物中，於治療劑量下治療充血而不會改變血壓之方法，其包括對該哺乳動物投予有效劑量之至少一種具有腎上腺素能活性之化合物，其中該化合物為 $\alpha 2C$ 受體之選擇性激動劑。

詳細說明

於一項具體實施例中，本發明係揭示某些雜環族化合物，其係以結構式 I 表示，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各種部份基團均如上述。

於一項具體實施例中，若 J^1-J^3 為 $-C(H)-$ ， R^1 為 $-[C(R^a)(R^b)]_q OYR^{7'}$ ， q 為 0，且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為鍵結。

於另一項具體實施例中，若 J^1-J^3 為 $-C(H)-$ ， R^1 為 $-[C(R^a)(R^b)]_q YR^{7'}$ ， q 為 0，且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為鍵結。

於另一項具體實施例中， J^1 為 $-N-$ 。

於另一項具體實施例中， J^2 為 $-N-$ 。

於另一項具體實施例中， J^3 為 $-N-$ 。

於另一項具體實施例中， J^2 與 J^3 均為 $-N-$ 。

於另一項具體實施例中，若 J^4 為 N，則 J^5 為 $-C(R^6)-$ 。

於另一項具體實施例中，若 J^4 為 C，則 J^5 為 $-N(R^6)-$ 。

於另一項具體實施例中， J^1-J^3 各為 $-C(R^2)-$ ，較佳為 $-CH-$ 。

於另一項具體實施例中，A 為含有至少一個環氮之 5-員雜環。

於另一項具體實施例中，A為含有至少一個環氮之5-員雜芳基、雜環基或雜環烯基環。

於另一項具體實施例中，A為視情況經取代之5-員雜芳基、雜環烯基或雜環基環。較佳視情況經取代之雜芳基、雜環烯基或雜環基5-員環包括例如咪唑、噻唑、吡咯、異噁唑、噁唑、異噻唑、吡唑、二氫咪唑、咪唑-2-酮、咪唑-2-硫酮、2-胺基二氫咪唑、噁唑啉、噁唑-2-酮、噁唑-2-硫酮、2-胺基噁唑啉、噻唑啉、噻唑-2-酮、噻唑-2-硫酮、2-胺基噻唑啉、二氫吡咯、二氫吡唑、四氫吡咯、四氫咪唑及四氫吡唑。一組更佳5-員環包括：咪唑、二氫咪唑、咪唑-2-酮、咪唑-2-硫酮、2-胺基二氫咪唑、噁唑啉、噁唑-2-酮、噁唑-2-硫酮及2-胺基噁唑啉。一組最佳5-員環包括咪唑。取代基視情況包括任何下文所確認之"環系統取代基"。

於另一項具體實施例中，

R^1 係選自 $-(CH_2)_q YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q N(R^7)R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^{7'})$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^{7'})$ 及 $-P(=O)R^8_2$ 。

於另一項具體實施例中，Y係選自鍵結、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^c)-O-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ 及 $-C(=S)NR^7-$ 。

於另一項具體實施例中， R^1 為 $-(CH_2)_q NR^7 YR^{7'}$ ， $q = 0$ ，Y為 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 或 $-C(=O)O-$ ，且 R^7 為 Me 或 Et。

於另一項具體實施例中， R^2 係獨立選自包括H、-OH、鹵

基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{YR}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{ON}=\text{CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^{7'})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^8_2$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代。

於另一項具體實施例中， R^3 係獨立選自 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代。

於另一項具體實施例中， R^4 係獨立選自 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代。

於另一項具體實施例中， R^4 係獨立選自 H 與烷基。

於另一項具體實施例中， R^5 係獨立選自 H 、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{SR}^7$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 取代基取代。

於另一項具體實施例中， R^6 係獨立選自 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，

其每一個係視情況被至少一個鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}及-SR⁷取代基，及-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁷、-C(=O)NR⁷R^{7'}、-SO₂R⁷及-SO₂-NR⁷R^{7'}取代。

於另一項具體實施例中，R⁷係獨立選自包括H與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被R¹²取代一或多次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)。

於另一項具體實施例中，R^{7'}係獨立選自包括H與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被R¹²取代一或多次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)。

於另一項具體實施例中，R⁷與R^{7'}和彼等所連接之N原子一起形成氮丙啶、一氮四園、吡咯、四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶或嗎福啉環，其每一個均視情況被R⁵取代。

於另一項具體實施例中，R⁸係獨立選自烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、烷氧基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-SR¹¹取代基取代。

於另一項具體實施例中，R¹²係獨立為芳基烷氧基、雜芳基烷氧基、雜環基烷氧基及雜環烯基烷氧基，其每一個係依次視情況被取代基取代至少一次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)，取代基選自包括H、烷基、鹵烷基、鹵基、-OH、

視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環烯基氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ ，其中該視情況經取代之烷氧基、芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基及雜環烯基氧基，當經取代時，係被 R^{11} 取代一或多次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)。

於另一項具體實施例中， R^{12} 係獨立選自包括H、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳烷基、雜環基、雜環烯基、雜環烯基氧基、雜環基烷基、雜環烯基烷基，其每一個係依次視情況被取代基取代至少一次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)，取代基選自包括H、烷基、鹵烷基、鹵基、 $-\text{OH}$ 、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環烯基氧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ ，其中該視情況經取代之烷氧基、芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基及雜環烯基氧基，當經取代時，係被 R^{11} 取代一或多次(較佳為1至5次，更佳為1至3次)。

於另一項具體實施例中， m 為1。

於另一項具體實施例中， n 為1。

於另一項具體實施例中， n 為2。

於另一項具體實施例中， p 為 0-2。

於另一項具體實施例中， q 為 0-3。

於另一項具體實施例中， A 為咪唑基。

於另一項具體實施例中， J^4 為 N 。

於另一項具體實施例中， J^5 為 $-N(R^6)-$ 。

於另一項具體實施例中， A 為咪唑， J^1 、 J^2 及 J^3 為 $-CH-$ ， J^4 為 N ， J^5 為 $-CH_2-$ 或 $-CH(R_2)-$ ， m 為 1。

於另一項具體實施例中， R^1 為 $-(CH_2)_q YR^{7'}$ 或 $-(CH_2)_q N(R^7)YR^{7'}$ ， Y 為 $-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-$ ， n 為 1 或 2，且 R^a 與 R^b 係獨立為 H 或烷基（較佳為甲基或乙基）。

於另一項具體實施例中， A 為視情況經取代之咪唑，

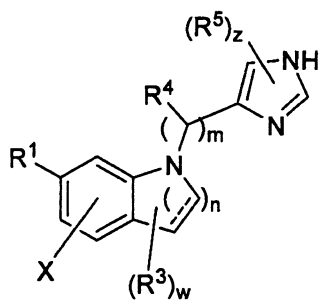
R^1 為 $-(CH)_q N(R^7)Y(R^{7'})$ ；

Y 為 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^c)-O-$ 或 $-C(O)NR^7$ ；且

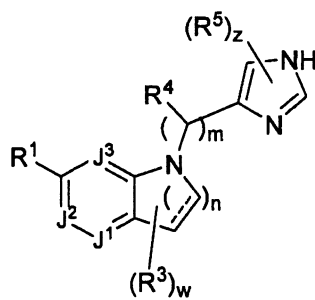
R^7 係獨立選自包括烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基，該基團係視情況被取代基取代一或多次，取代基獨立選自包括 H 、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-S(O)_p R^{11}$ 、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳氧基及視情況經取代之雜芳基氧基，該視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳氧基及視情況經取代之雜芳基氧基，當經取代時，係獨立被取代基取代一或多次，取代基選自包括 H 、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、 $-OH$ 、 NO_2 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-S(O)_p R^{11}$ 。

於另一項具體實施例中，本發明係揭示以結構式 II-V 表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或酯，其

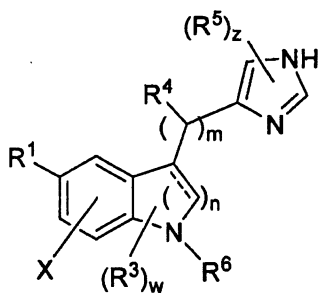
中各種部份基團均如上述：



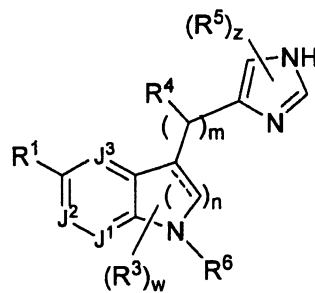
式II



式III



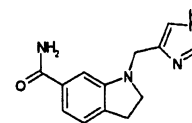
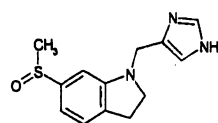
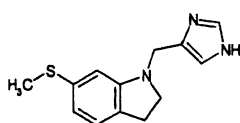
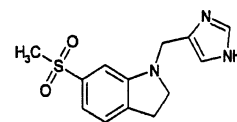
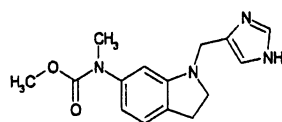
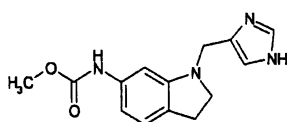
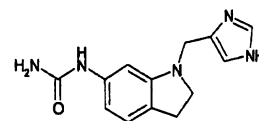
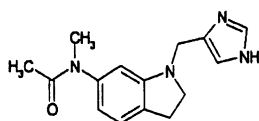
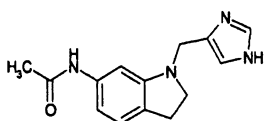
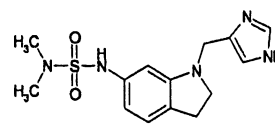
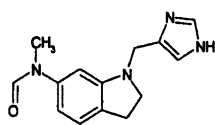
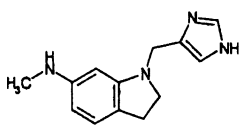
式IV

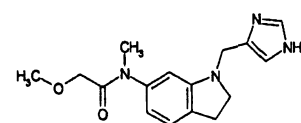
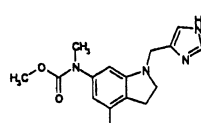
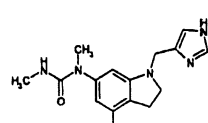
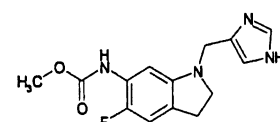
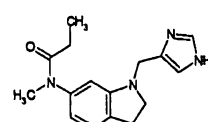
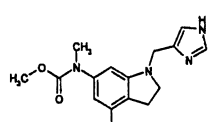
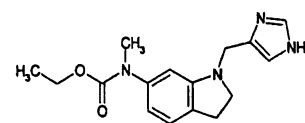
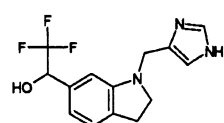
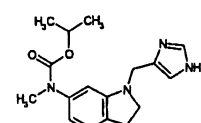
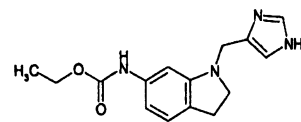
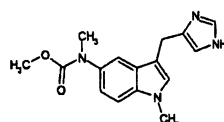
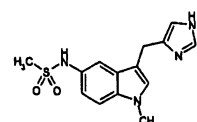
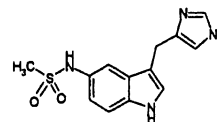
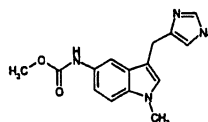
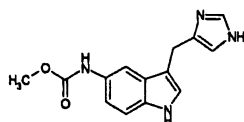
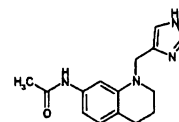
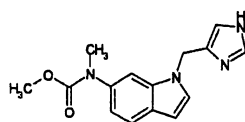
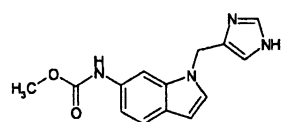
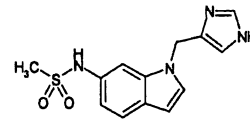
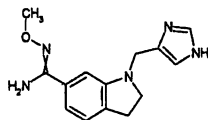
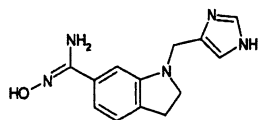
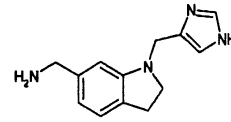
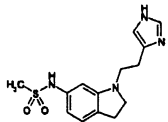
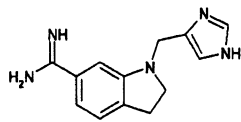
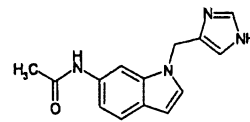
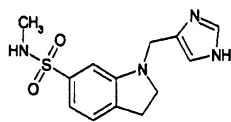
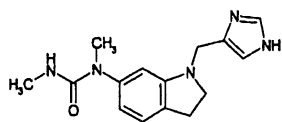


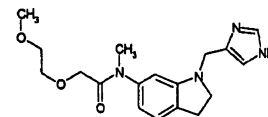
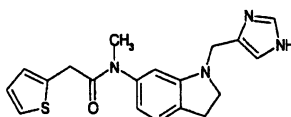
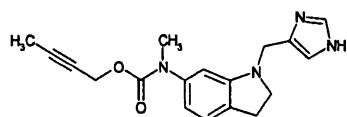
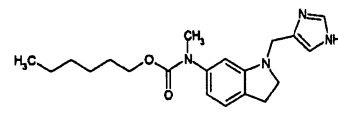
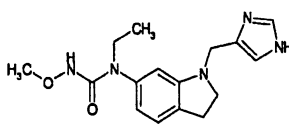
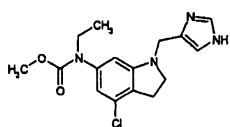
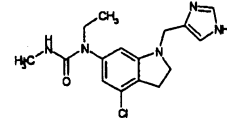
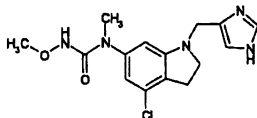
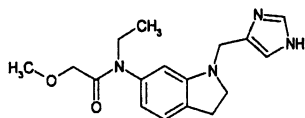
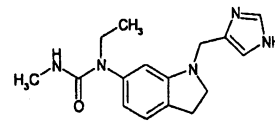
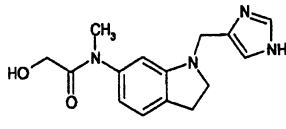
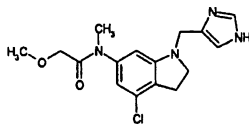
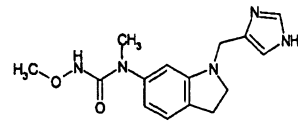
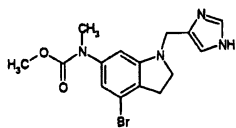
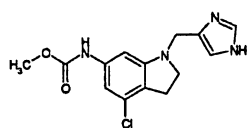
式V

其中X為鹵基或H，且z為0-3。

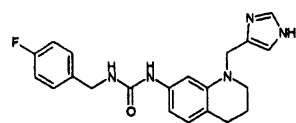
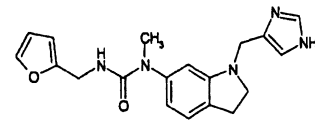
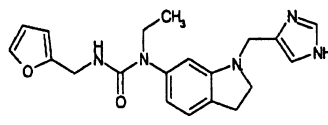
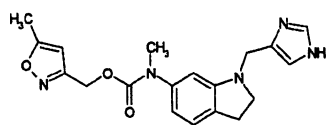
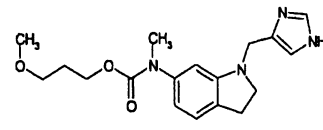
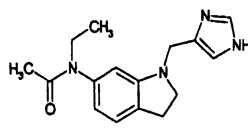
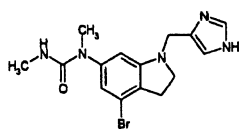
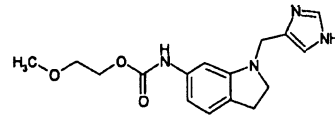
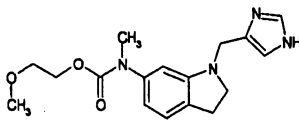
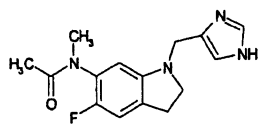
一組本發明化合物係示於下文：







另一組本發明化合物包括下列：



或其藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物或前體藥物。

當於上文及在整個本揭示內容中使用時，下列術語，除非另有指出，否則應明瞭係具有下述意義：

"病患"包括人類與動物兩者。

"哺乳動物"係意謂人類及其他哺乳動物。

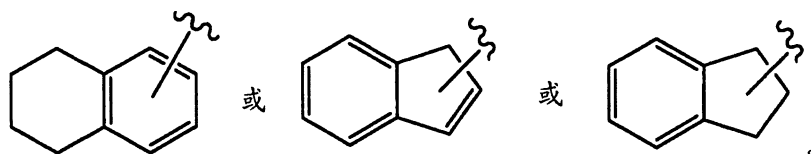
"充血"係指所有類型之充血，包括但不限於與常年過敏性鼻炎、季節性過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎、血管運動神經性鼻炎、藥性鼻炎、竇炎、急性鼻竇炎或慢性鼻竇炎有關聯之充血，或當充血係因息肉所造成或係與一般感冒有關聯時。

"烷基"係意謂脂族烴基，其可為直鏈或分枝狀，且在此鏈中包含約1至約20個碳原子。烷基較佳係在此鏈中含有約1至約12個碳原子。烷基更佳係在此鏈中含有約1至約6個碳原子。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性烷基鏈。"低碳烷基"係意謂在此鏈中具有約1至約6個碳原子之基團，其可為直鏈或分枝狀。"經取代之烷基"一詞係意謂烷基可被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括鹵基、烷基、芳基、環烷基、氰基、羥基、烷氧基、烷硫基、胺基、-NH(烷基)、-NH(環烷基)、-N(烷基)₂、羧基及-C(O)O-烷基。適當烷基之非限制性實例，包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基及第三-丁基。

"炔基"係意謂含有至少一個碳-碳參鍵之脂族烴基，且其可為直鏈或分枝狀，並在此鏈中包含約2至約15個碳原子。

炔基較佳係在此鏈中具有約2至約12個碳原子；而更佳為約2至約4個碳原子在此鏈中。分枝狀係意謂一或多個低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，被連接至線性炔基鏈。"低碳炔基"係意謂約2至約6個碳原子在此鏈中，其可為直鏈或分枝狀。適當炔基之非限制性實例，包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基及3-甲基丁炔基。"經取代之炔基"一詞係意謂炔基可被一或多個可為相同或不同之取代基取代，各取代基係獨立選自包括烷基、芳基及環烷基。

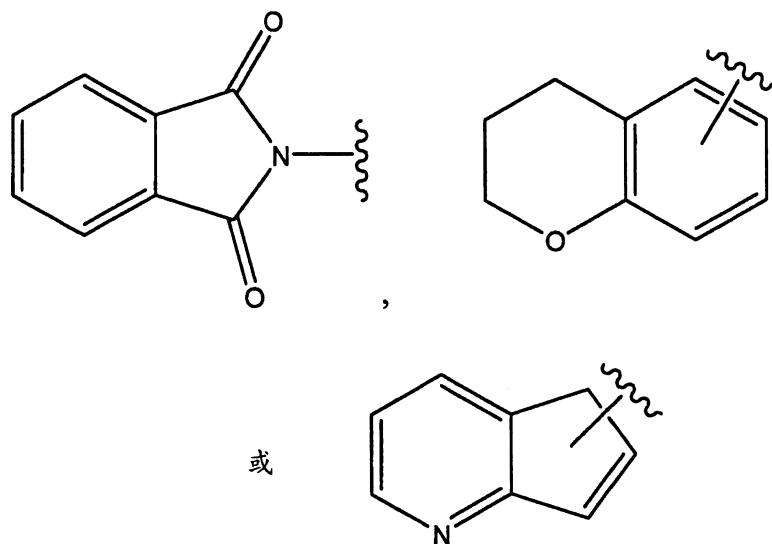
"芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，其中至少一個多環狀環為芳基環，其包含約6至約14個碳原子，較佳為約6至約10個碳原子。芳基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。適當芳基之非限制性實例，包括苯基與萘基。芳基多環狀環系統之非限制性實例包括：



"雜芳基"係意謂芳族單環狀或多環狀環系統，其中至少一個多環狀環為芳族，其包含約5至約14個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中一或多個環原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫，單獨或併用。較佳雜芳基係含有約5至約6個環原子。"雜芳基"可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜芳基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子，個別存在作為環原子。雜芳基之一個氮原子可視

情況被氧化成其相應之N-氧化物。適當雜芳基之非限制性實例，包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡啶基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、嗒嗪基、喹啉基、吡嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吡啶基、氮吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。

雜芳基多環狀環系統之非限制性實例包括：



"芳烷基"或"芳基烷基"係意謂芳基-烷基-基團，其中芳基與烷基係如前文所述。較佳芳烷基係包含低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例包括苄基、2-苯乙基及萘基甲基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

"烷基芳基"係意謂烷基-芳基-，其中烷基與芳基係如前文所述。較佳烷基芳基係包含低碳烷基。適當烷基芳基之非限制性實例為甲苯基。對母體部份基團之鍵結係經過芳

基。

"環烷基"係意謂非芳族單-或多環狀環系統，其包含約3至約10個碳原子，較佳為約5至約10個碳原子。較佳環烷基環含有約5至約7個環原子。環烷基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如上文定義。適當單環狀環烷基之非限制性實例，包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基等。適當多環狀環烷基之非限制性實例，包括1-十氫萘基、正萘基、金鋼烷基等。

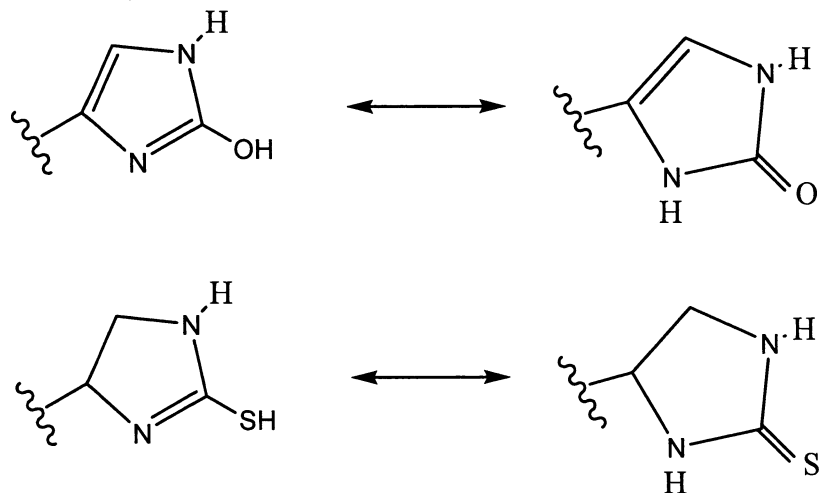
"鹵素"與"鹵基"係意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氯、氯或溴，且更佳為氯與氯。

"環系統取代基"係意謂連接至芳族或非芳族環系統之取代基，其例如係置換環系統上之可取用氫。環系統取代基可為相同或不同，各獨立選自包括芳基、雜芳基、芳烷基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基雜芳基、羥基、羥烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、醯基、芳醯基、鹵基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳烷硫基、雜芳烷基硫基、環烷基、雜環基、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N- 烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 及 $Y_1Y_2NSO_2-$ ，其中 Y_1 與 Y_2 可為相同或不同，且獨立選自包括氫、烷基、芳基及芳烷基。

"雜環基"係意謂非芳族飽和單環狀或多環狀環系統，其包含約3至約10個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、

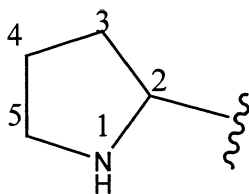
氧或硫，單獨或併用。沒有相鄰氧及/或硫原子存在於此環系統中。較佳雜環基含有約5至約6個環原子。在雜環基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子，個別存在作為環原子。雜環基環中之任何-NH可經保護成例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團存在；此種經保護之部份基團亦被認為是本發明之一部份。雜環基可視情況被一或多個"環系統取代基"取代，其可為相同或不同，且均如本文定義。雜環基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環狀雜環基環之非限制性實例，包括六氫吡啶基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、噻唑啉基、1,4-二氧陸園基、四氫呋喃基、四氫硫苯基等。

式I化合物及其鹽、酯類、溶劑合物及前體藥物可以其互變異構形式存在(例如為醯胺或亞胺基醯)。所有此種互變異構形式係意欲被涵蓋在本文中，作為本發明之一部份。作為本發明一部份之互變異構形式之非限制性實例如下：



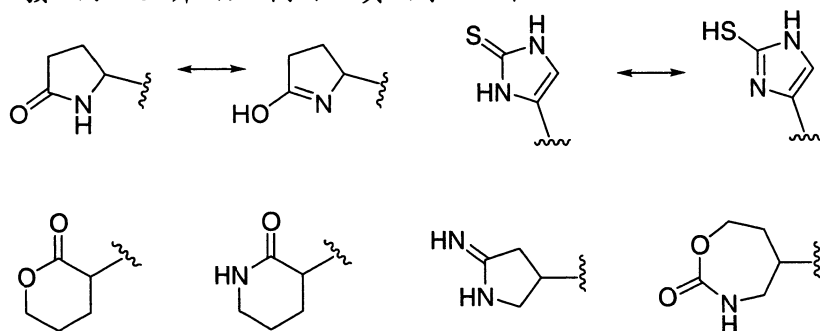
應注意的是，於本發明之含有飽和雜環基之系統中，在鄰近N、O或S之碳原子上沒有羥基、胺基或硫醇基。因此，

例如，在以下環中：

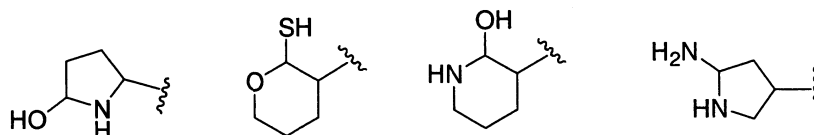


沒有 -OH 直接連接至標示為 2 與 5 之碳。亦應注意的是，此定義並未排除 (=O)、(=S) 或 (=N) 取代，或其互變異構物形式，在鄰近 N、O 或 S 之 C 原子上。因此，例如，在上述環中，在碳 5 或其亞胺基醚互變異構物上之 (=O) 取代係被允許。

說明本發明之非限制性實例如下：



下述非限制性實例係用以說明未意欲被本發明涵蓋在內之基團：



"炔基烷基"係意謂炔基-烷基-，其中炔基與烷基係如前文所述。較佳炔基烷基含有低碳炔基與低碳烷基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。適當炔基烷基之非限制性實例，包括炔丙基甲基。

"雜芳烷基"或"雜芳基烷基"係意謂雜芳基-烷基-，其中雜芳基與烷基係如前文所述。較佳雜芳烷基含有低碳烷基。適當芳烷基之非限制性實例，包括吡啶基甲基與喹啉-3-基甲基。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

"雜環基烷基"係意謂雜環基-烷基，其中雜環基與烷基係如前文所述。較佳雜環基烷基係含有低碳烷基。適當雜環基烷基之非限制性實例，包括六氫吡啶基甲基、六氫吡啶基乙基、四氫吡咯基甲基、嗎福啉基丙基、六氫吡啶基乙基、吡啶基甲基、一氮四環基乙基、環氧乙烷基丙基等。對母體部份基團之鍵結係經過烷基。

"雜環烯基" (或"雜環狀烯基")係意謂非芳族單環狀或多環狀環系統，其包含約3至約10個環原子，較佳為約5至約10個環原子，其中在此環系統中之一或多個原子為碳以外之元素，例如氮、氧或硫原子，單獨或併用，且其含有至少一個碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵。於此環系統中沒有相鄰氧及/或硫原子存在。較佳雜環烯基環含有約5至約6個環原子。在雜環烯基字根名稱前之字首氮、氧或硫，係意謂至少一個氮、氧或硫原子個別存在作為環原子。雜環烯基可視情況被一或多個環系統取代基取代，其中"環系統取代基"係如上文定義。雜環烯基之氮或硫原子可視情況被氧化成其相應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環狀氮雜環烯基之非限制性實例，包括1,2,3,4-四氫吡啶、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶、1,4,5,6-四氫嘧啶、2-二氫吡咯基、3-二氫吡咯基、2-二氫咪唑基、2-二氫吡唑基等。適當氧雜環烯基之非限制性實例，包括3,4-二氫-2H-嘓喃、二氫呋喃基、氟基二氫呋喃基等。適當多環狀氧雜環烯基之非限制性實例為7-氧雙環并[2.2.1]庚烯基。適當單環狀硫雜環烯基環之非限制性實例，包括二氫硫苯基、

二氫硫代哌喃基等。

"雜環烯基烷基"係意謂雜環烯基-烷基，其中雜環烯基與烷基係如前文所述。

"羥烷基"係意謂HO-烷基-，其中烷基係如前文定義。較佳羥烷基係含有低碳烷基。適當羥烷基之非限制性實例，包括羥甲基與2-羥乙基。

"醯基"係意謂有機酸基團，其中羧基之-OH係被一些其他取代基置換。適當非限制性實例包括H-C(O)-、烷基-C(O)-、環烷基-C(O)-、雜環基-C(O)-及雜芳基-C(O)-基團，其中各種基團均如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。較佳醯基係含有低碳烷基。適當醯基之非限制性實例，包括甲醯基、乙醯基及丙醯基。

"芳醯基"係意謂芳基-C(O)-基團，其中芳基係如前文所述。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。適當基團之非限制性實例，包括苯甲醯基與1-萘甲醯基。

"烷氧基"係意謂烷基-O-基團，其中烷基係如前文所述。適當烷氧基之非限制性實例，包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基及正-丁氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"芳氧基"係意謂芳基-O-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳氧基之非限制性實例，包括苯氧基與萘氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"芳烷氧基"或"芳烷基氧基"係意謂芳烷基-O-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷氧基之非限制性實例，包

括苄氧基與1-或2-萘甲氧基。對母體部份基團之鍵結係經過醚氧。

"雜芳基烷氧基"係意謂雜芳烷基-O-基團，其中雜芳烷基係如前文所述。

"雜環基烷氧基"係意謂雜環基烷基-O基團，其中雜環基烷基係如前文所述。

"雜環烯基烷氧基"係意謂雜環烯基烷基-O基團，其中雜環烯基烷基係如前文所述。

"烷硫基"係意謂烷基-S-基團，其中烷基係如前文所述。適當烷硫基之非限制性實例，包括甲硫基與乙硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳基硫基"係意謂芳基-S-基團，其中芳基係如前文所述。適當芳基硫基之非限制性實例，包括苯硫基與萘基硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"芳烷硫基"係意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基係如前文所述。適當芳烷硫基之非限制性實例為苄硫基。對母體部份基團之鍵結係經過硫。

"烷氧羰基"係意謂烷基-O-CO-基團。適當烷氧羰基之非限制性實例，包括甲氧羰基與乙氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳氧基羰基"係意謂芳基-O-C(O)-基團。適當芳氧基羰基之非限制性實例，包括苯氧基羰基與萘氧基羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"芳烷氧基羰基"係意謂芳烷基-O-C(O)-基團。適當芳烷氧

基羰基之非限制性實例為苄氧羰基。對母體部份基團之鍵結係經過羰基。

"烷基磺醯基"係意謂烷基-S(O₂)-基團。較佳基團為其中烷基為低碳烷基者。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"芳基磺醯基"係意謂芳基-S(O₂)-基團。對母體部份基團之鍵結係經過磺醯基。

"經取代"一詞係意謂在所指定原子上之一或多個氫，係被選自所指示之基團取代，其條件是所指定原子之正常價鍵於現行情況下不會超過，且此取代會造成安定化合物。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。所謂"安定化合物"或"安定結構"係意謂一種化合物，其足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

應注意的是，式I之碳可被1-3個矽原子置換，其條件是所有價鍵要求條件均被滿足。

"視情況經取代"一詞係意謂以特定基團、原子團或部份基團之選用取代。

亦應注意的是，於此處之內文、圖式、實例及表中，具有未滿足價鍵之任何雜原子，係被假定為具有氫原子，以滿足該價鍵。

當於化合物中之官能基被稱為"經保護"時，這意謂該基團係呈經改質形式，以在使該化合物接受反應時，阻止在經保護位置上之不期望副反應。適當保護基將由一般熟諳此藝者以及參考標準教科書而明瞭，例如 T. W. Greene 等人，

有機合成之保護基(1991), Wiley, New York。

當任何變數(例如芳基、雜環、 R^2 等)在任何組份或化學式中出現超過一次時，其在各存在處之定義係與其在每一個其他存在處之定義無關。

除非另有定義，否則關於變數之所有定義係按照習慣用法，對右邊之基團係形成對分子之連接點；意即，若定義為芳烷基，則此係意謂定義之烷基部份係連接至該分子。

再者，所有二價變數係從左邊連接至右邊。例如，當 R^1 為 $-(CH_2)_q N(R^7)YR^{7'}$ ，且Y為 $-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-$ 時，則 R^1 形成基團 $-(CH_2)_q N(R^7)-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-R^{7'}$ 。

於本文中使用之"組合物"一詞，係意欲涵蓋一種以特定量包含特定成份之產物，以及會直接或間接從以特定量之特定成份之組合產生之任何產物。

本發明化合物之前體藥物與溶劑合物，亦意欲被涵蓋於此處。當於本文中採用時，"前體藥物"一詞係表示一種藥物先質之化合物，其在投予病患時係藉由代謝或化學過程進行化學轉化，而產生式I化合物或其鹽及/或溶劑合物。前體藥物之討論係提供於T. Higuchi與V. Stella, *前體藥物作為新穎傳輸系統*(1987), A.C.S.論集系列之第14卷，及在藥物設計中之生物可逆載劑, (1987) Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與Pergamon出版社，此兩者均併於本文供參考。

例如，若式(I)化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基，則前體藥物可包含經由以一種基團置換酸基之氫原子所形成之酯，該基團例如

(C₁-C₈)烷基、(C₂-C₁₂)烷醯氧基甲基、具有4至9個碳原子之1-(烷醯氧基)乙基、具有5至10個碳原子之1-甲基-1-(烷醯氧基)-乙基、具有3至6個碳原子之烷氧羰基氧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧羰基)-胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷胺基(C₂-C₃)烷基(譬如 β -二甲胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基，及六氫吡啶并-、四氫吡咯并-或嗎福啉并(C₂-C₃)烷基等。

同樣地，若式I化合物含有醇官能基，則前體藥物可經由以一種基團置換該醇基之氫原子而形成，該基團例如(C₁-C₆)烷醯氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷醯氧基)乙基、(C₁-C₆)烷氧羰基氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷基、芳基醯基及 α -胺醯基或 α -胺醯基- α -胺醯基，其中各 α -胺醯基係獨立選自天然生成之L-胺基酸類、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(由於移除碳水化合物半縮醛形式之羥基所形成之基團)等。

若式I化合物併入-NH-胺官能基，譬如在一級或二級胺中，或在含氮雜環中，譬如咪唑或六氫吡啶環，則前體藥物可經由以一種基團置換胺基中之氫原子而形成，該基團例如R-羰基、RO-羰基、NRR'-羰基，其中R與R'各獨立為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苄基，或R-羰基為天然 α -胺醯

基或天然 α -胺醯基、 $-\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OY}^1$ ，其中 Y^1 為 H、 (C_1-C_6) 烷基或苄基， $-\text{C}(\text{OY}^2)\text{Y}^3$ ，其中 Y^2 為 (C_1-C_4) 烷基，且 Y^3 為 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、胺基 (C_1-C_4) 烷基或單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷胺基烷基， $-\text{C}(\text{Y}^4)\text{Y}^5$ ，其中 Y^4 為 H 或甲基，且 Y^5 為單-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷胺基嗎福啉基、六氫吡啶-1-基或四氫吡咯-1-基等。

"有效量"或"治療上有效量"係意欲描述本發明化合物或組合物有效產生所要之治療、改善、抑制或預防作用之量。

"膠囊"係意欲描述特殊容器或封閉物，製自甲基纖維素、聚乙烯醇或變性明膠或澱粉，用以容納或含有包含活性成份之組合物。硬殼膠囊典型上製自相對較高凝膠強度骨質與豬皮明膠之摻合物。膠囊本身可含有少量染料、不透明化劑、增塑劑及防腐劑。

"片劑"係意欲描述壓縮或模製固體劑型，含有活性成份與適當稀釋劑。片劑可藉由壓縮藉由濕式造粒、乾式造粒或藉由壓實所獲得之混合物或粒化物而製成。

"口服凝膠"係意欲描述被分散或溶解於親水性半固體基質中之活性成份。

"供賦形用之粉末"係指含有活性成份與適當稀釋劑之粉末摻合物，其可被懸浮於水或汁液中。

"稀釋劑"係指經常構成組合物或劑型之主要部份之物質。適當稀釋劑包括糖類，譬如乳糖、蔗糖、甘露醇及花楸醇；衍生自小麥、玉蜀黍、稻米及馬鈴薯之澱粉；及纖

維素，譬如微晶性纖維素。稀釋劑在組合物中之量可涵蓋從約10至約90%之範圍，以全部組合物之重量計，較佳為約25至約75%，更佳為約30至約60%重量比，又更佳為約12至約60%。

"崩解劑"係指被添加至組合物以幫助其破裂開來(崩解)並釋出藥劑之物質。適當崩解劑包括澱粉；"冷水溶性"變性澱粉，譬如羧甲基澱粉鈉；天然與合成膠質，譬如刺槐豆、刺梧桐、瓜爾膠、西黃蓍樹膠及瓊脂；纖維素衍生物，譬如甲基纖維素與羧甲基纖維素鈉；微晶性纖維素與交聯微晶性纖維素，譬如交聯羧甲基纖維素鈉；海藻酸鹽，譬如海藻酸與海藻酸鈉；黏土，譬如膨土；及起泡混合物。崩解劑在組合物中之量可涵蓋從約2至約15%之範圍，以組合物之重量計，更佳為約4至約10%重量比。

"黏合劑"係指會使粉末結合或"膠黏"在一起，並藉由形成顆粒使彼等內聚，因此在配方中充作"黏著劑"之物質。黏合劑會增加已可取用於稀釋劑或膨鬆劑中之內聚強度。適當黏合劑包括糖類，譬如蔗糖；衍生自小麥、玉米、稻米及馬鈴薯之澱粉；天然膠質，譬如阿拉伯膠、明膠及西黃蓍樹膠；海藻衍生物，譬如海藻酸、海藻酸鈉及藻酸銨鈣；纖維素物質，譬如甲基纖維素與羧甲基纖維素鈉，及羥丙甲基纖維素；聚乙炔基四氫吡咯酮；及無機物質，譬如矽酸鎂鋁。黏合劑在組合物中之量可涵蓋從約2至約20%之範圍，以組合物之重量計，更佳為約3至約10%重量比，又更佳為約3至約6%重量比。

"潤滑劑"係意欲描述被添加至劑型中以使得片劑、顆粒等能夠在其已被壓縮後，藉由降低摩擦或磨損而自模具或孔模釋出之物質。適當潤滑劑包括金屬硬脂酸鹽，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鉀；硬脂酸；高熔點蠟類；及水溶性潤滑劑，譬如氯化鈉、苯甲酸鈉、醋酸鈉、油酸鈉、聚乙二醇及d,l-白胺酸。潤滑劑經常在壓縮前之那個最後步驟添加，因其必須存在於顆粒之表面上，及在彼等與壓片機配件之間。潤滑劑在組合物中之量可涵蓋從約0.2至約5%之範圍，以組合物之重量計，較佳為約0.5至約2%，更佳為約0.3至約1.5%重量比。

"滑劑"係意謂防止成塊且改良粒化物流動特性之物質，以致流動係為平滑且均勻。適當滑劑包括二氧化矽與滑石。滑劑在組合物中之量，其範圍可涵蓋從約0.1%至約5%，以全部組合物之重量計，較佳為約0.5至約2%重量比。

"著色劑"係指對組合物或劑型提供著色之賦形劑。此種賦形劑可包括食品級染料，及被吸附至適當吸附劑譬如黏土或氧化鋁上之食品級染料。著色劑之量可從約0.1至約5%改變，以組合物之重量計，較佳為約0.1至約1%。

"生物利用率"係指活性藥物成份或治療部份基團從所投予之劑型被吸收至系統循環中之速率與程度，當與標準物或對照組比較時。製備片劑之習用方法係為已知。此種方法包括乾式方法，譬如直接壓縮及藉由壓實所製成粒化物之壓縮，或濕式方法或其他特殊程序。製造其他投藥形式例如膠囊、栓劑等之習用方法，亦為習知。

式I化合物可形成鹽，其亦在本發明之範圍內。於本文中指稱之式I化合物，應明瞭係包括指稱其鹽，除非另有指出。當於本文中採用時，"鹽"一詞係表示以無機及/或有機酸類形成之酸性鹽，以及以無機及/或有機鹼類形成之鹼性鹽。此外，當式I化合物含有鹼性部份基團譬如但不限於吡啶或咪唑，與酸性部份基團譬如但不限於羧酸時，可形成兩性離子("內鹽")，且係被包含在如本文中使用之"鹽"一詞內。藥學上可接受(意即無毒性、生理學上可接受)之鹽係為較佳，惟其他鹽亦可使用。式I化合物之鹽可例如經由使式I化合物與一數量之酸或鹼，譬如一當量，在媒質中，譬如鹽會沉澱於其中者，或在水性媒質中反應而形成，接著為冷凍乾燥。

舉例之酸加成鹽，包括醋酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonate)(亦稱為甲苯磺酸鹽(tosylate))等。此外，一般被認為適合由鹼性醫藥化合物形成藥學上可使用之鹽之酸類係經討論，例如由S. Berge等人，*醫藥科學期刊*(1977) 66(1) 1-19；P. Gould，*國際製藥學期刊*(1986) 33 201-217；Anderson等人，*醫藥化學實務*(1996)，大學出版社，New York；及在橘皮書(食品藥物管理局，Washington, D.C.，在其網站上)中。此等揭示內容係併於

本文供參考。

舉例之鹼性鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽，譬如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽，譬如鈣與鎂鹽，與有機鹼(例如有機胺類)之鹽，該有機鹼譬如二環己基胺類、第三-丁基胺類，及與胺基酸之鹽，該胺基酸譬如精胺酸、離胺酸等。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基及二丁基硫酸鹽)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及硬脂基之氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苜基與苜乙基溴化物)及其他。

所有此種酸鹽與鹼鹽係意欲成為本發明範圍內之藥學上可接受鹽，且對本發明之目的而言，所有酸與鹼鹽係被視為相當於其相應化合物之自由態形式。

本發明化合物(包括化合物之鹽、溶劑合物及前體藥物，以及該前體藥物之鹽與溶劑合物)之所有立體異構物(例如幾何異構物、光學異構物等)，譬如可由於不同取代基上之不對稱碳或硫所致而存在者，包括對掌異構形式(其甚至可於不對稱碳不存在下存在)、旋轉異構形式、非向性異構物及非對映異構形式，係意欲涵蓋在本發明之範圍內。例如，若式(I)化合物併入雙鍵或稠合環，則順式-與反式-形式兩者，以及混合物，係被包含在本發明之範圍內。本發明化合物之個別立體異構物可例如實質上不含其他異構物，或可例如經混合成為外消旋物，或與所有其他或其他經選擇之立體異構物混合。本發明之對掌中心可具有如由 IUPAC

1974 建議所定義之 S 或 R 組態。"鹽"、"溶劑合物"、"前體藥物"等術語之使用，係意欲同樣地適用於本發明化合物之對掌異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、外消旋物或前體藥物之鹽、溶劑合物及前體藥物。

非對映異構混合物可以其物理化學差異為基礎，藉由熟諳此藝者所習知之方法，例如藉層析及/或分級結晶，被分離成其個別非對映異構物。對掌異構物可經由使對掌異構混合物轉化成非對映異構混合物而被分離，其方式是與適當光學活性化合物(例如對掌性輔助劑，譬如對掌性醇或 Mosher 氏氯化醯)反應，分離非對映異構物，及使個別非對映異構物轉化(例如水解)成其相應之純對掌異構物。一些式(I)化合物亦可為非向性異構物(例如經取代之聯芳基類)，且被認為是本發明之一部份。對掌異構物亦可利用對掌性 HPLC 管柱分離。

式 I 化合物之多晶形式，及式 I 化合物之鹽、溶劑合物及前體藥物之多晶形式，係欲被包含在本發明中。

本發明亦包含以同位素方式標識之本發明化合物，其係與本文所述者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。可被併入本發明化合物中之同位素，其實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，譬如個別為 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

某些以同位素方式標識之式(I)化合物(例如以 ^3H 與 ^{14}C

所標識者)可使用於化合物及/或受質組織分佈檢測中。經氘化(意即 ^3H)與碳-14(意即 ^{14}C)同位素係為特佳,因其易於製備與可偵測性。再者,以較重質同位素譬如氘(意即 ^2H)取代,可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益(例如,增加活體內半生期或降低劑量需要量),且因此在一些情況中可能較佳。以同位素方式標識之式(I)化合物一般可按照類似下文圖式及/或實例中所揭示之程序製成,其方式是以適當同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

根據本發明之化合物具有藥理學性質;特定言之,式I化合物可作為 $\alpha_2\text{C}$ 腎上腺素受體激動劑使用。

較佳劑量為約0.001至500毫克/公斤體重/天之式I化合物。尤佳劑量為約0.01至25毫克/公斤體重/天之式I化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明化合物亦可併用(一起或相繼地投予)一或多種治療劑,例如皮質糖類固醇、PDE-4抑制劑、抗蠅蕈鹼劑、可若莫林(cromolyn)鈉、 H_1 受體拮抗劑、 5-HT_1 激動劑、NSAID、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體激動劑、 β -阻斷劑、 β -激動劑(包括長與短期作用兩者)、白三烯素拮抗劑、利尿劑、醛固酮拮抗劑、離子移變性劑、利鈉尿肽、疼痛處理/止痛劑、抗焦慮劑、抗偏頭痛劑,及適合治療心臟症狀、精神病症及青光眼之治療劑。

適當類固醇包括氘化潑尼松、福路替卡松(fluticasone)(包括所有酯,譬如丙酸酯或呋喃甲酸酯)、氟羥脫氘皮質甾醇、

貝可美塞松 (beclomethasone)、莫美塔松 (mometasone)(包括任何酯形式，譬如糠酸莫美塔松)、布塔沙胺 (budasamine)、西列松奈得 (ciclesonide)、 β -美塞松、地塞米松、潑尼松、氟尼梭來及可體松。

適當 PDE-4 抑制劑包括洛弗拉斯特 (roflumilast)、茶鹼、羅利普蘭 (rolipram)、皮可米拉特 (piclamilast)、西若米拉斯特 (cilomilast) 及 CDP-840。

適當抗蕁蕈鹼劑包括溴化依普拉嗒品 (ipratropium bromide) 與提阿多平 (tiotropium) 溴化物。

適當 H₁ 拮抗劑包括阿斯特米唑 (astemizole)、氮塔丁 (azatadine)、阿皆拉斯汀 (azelastine)、阿利伐斯汀 (acrivastine)、溴苯吡胺 (brompheniramine)、西替利啉 (cetirizine)、氯苯吡胺 (chlorpheniramine)、克列馬斯汀 (clemastine)、環利啉 (cyclizine)、卡瑞巴斯汀 (carebastine)、西普洛庚汀 (cyproheptadine)、吡氯苄氧胺、脫乙氧羰基若拉提定 (loratidine)、苯海拉明 (diphenhydramine)、苯吡拉明 (doxylamine)、二甲吡節、也巴斯汀 (ebastine)、衣平那斯汀 (epinastine)、也弗提利真 (efletirizeine)、非克索吩拿定 (fexofenadine)、羥啉 (hydroxyzine)、酮替吩 (ketotifen)、若拉提定 (loratidine)、左旋卡巴斯汀 (levocabastine)、敏克靜 (meclizine)、非克索吩拿定 (fexofenadine)、羥啉 (hydroxyzine)、酮替吩 (ketotifen)、羅拉他汀 (loratadin)、左旋卡巴斯汀 (levocabastine)、敏克靜 (meclizine)、米唑拉斯汀 (mizolastine)、美喏塔啉 (mequitazine)、米安斯林 (mianserin)、諾貝拉斯汀 (noberastine)、諾拉貼米唑 (norastemizole)、皮卡馬斯

特 (picumast)、新安替根、異丙吡 (promethazine)、特菲那定 (terfenadine)、吡甲胺 (tripelennamine)、鐵米拉斯汀 (temelastine)、異丁吡 (trimeprazine) 或三普利定 (triprolidine)。

適當消炎劑包括阿斯匹靈、二可吩拿克 (diclofenac)、二氟苯柳酸、依托多拉克 (etodolac)、氟雙丙吩、異丁苯丙酸 (ibuprofen)、吲哚美薩辛 (indomethacin)、酮基丙吩 (ketoprofen)、酮洛拉克 (ketorolac)、那布美東 (nabumetone)、那丙新 (naproxen)、喏普羅辛 (oxaprozin)、吡氧胺 (piroxicam)、沙林達克 (sulindac) 及四苯醯吡咯乙酸 (tolmetin)。

適當醛固酮拮抗劑包括螺甾內酯。

適當離子移變性劑包括洋地黃。

適當血管收縮素 II 受體激動劑包括愛貝沙坦 (irbesartan) 與若沙坦 (losartan)。

適當利尿劑包括螺甾內酯、甲氯噻吡 (methyclothiazide)、丁苯氧酸 (bumetanide)、托西麥得 (torsemide)、氫氟甲噻吡、三氯甲噻吡 (trichlormethiazide)、氫氯噻吡、胺苯喋啶、利尿酸、甲氯噻吡 (methyclothiazide)、氫氯噻吡、苄噻吡、氫氯噻吡、噻噻酮、氫氯噻吡、氯噻酮、利尿磺胺、因達巴醯胺 (indapamide)、氫氯噻吡、胺苯喋啶、三氯甲噻吡 (trichlormethiazide)、氫氯噻吡、胺氯吡咪 HCl、胺氯吡咪 HCl、美托拉宗 (metolazone)、三氯甲噻吡 (trichlormethiazide)、苄氯甲噻吡、氫氯噻吡、多噻吡、氫氟甲噻吡、氯噻酮及美托拉宗 (metolazone)。

適當疼痛處理 / 止痛劑包括塞拉庫西比 (Celecoxib)、阿米替

林 (amitriptyline)、異丁苯丙酸 (ibuprofen)、那丙新 (naproxen)、加巴潘亭 (gabapentin)、搓馬啉 (tramadol)、羅費庫西比 (rofecoxib)、羥基二氫待因酮 (oxycodone) HCl、乙醯胺基苯氧基可酮 (codone) HCl、胺甲醯氮草、阿米替林 (amitriptyline)、二可吩拿克 (diclofenac)、二可吩拿克 (diclofenac)、依托多拉克 (etodolac)、菲諾丙吩 (fenopropfen) 鈣、氟雙丙吩、異丁苯丙酸 (ibuprofen)、吲哚美薩辛 (indomethacin)、酮基丙吩 (ketoprofen)、酮洛拉克 (ketorolac) 丁三醇胺、甲滅酸、美氧胺 (meloxicam)、那布美東 (nabumetone)、那丙新 (naproxen)、喏普羅辛 (oxaprozin)、吡氧胺 (piroxicam)、沙林達克 (sulindac)、四苯醯吡咯乙酸 (tolmetin) 鈉、維德庫西比 (valdecoxib)、二可吩拿克 (diclofenac)/ 米索前列腺素 (misoprostol)、甲硝噻唑、維可定 (vicodin)、達弗西特 (darvocet)、勃可西特 (percocet)、嗎啡硫酸鹽、鹽酸二氫嗎啡酮、史塔多 (stadol)、史塔多 (stadol) NS、具有可待因之乙醯胺吩 (acetaminophen)、具有可待因 #4 之乙醯胺吩 (acetaminophen)、Lidoderm[®] 貼藥、吉康諾太得 (ziconotide)、杜奧西汀 (duloxetine)、洛伯西汀 (robaxetone)、加巴潘亭 (gabapentin) 及普瑞加巴林 (pregabalin)。

適當 β -阻斷劑包括醋丁醯心安 (acebutolol)、胺醯心安 (atenolol)、胺醯心安 (atenolol)/ 氣噻酮、貝他克梭羅 (betaxolol)、必梭普羅 (bisoprolol) 反丁烯二酸鹽、必梭普羅 (bisoprolol)/ HCTZ、拉貝托羅 (labetolol)、美多心安 (metoprolol) 酒石酸鹽、萘羥心安 (nadolol)、品多羅 (pindolol)、丙喏羅 (propranolol)、丙喏羅 (propranolol)/HCTZ、梭達羅 (sotalol) 及替莫羅 (timolol)。

適當 β -激動劑包括多巴酚丁胺 (dobutamine)、利托得林 (ritodrine)、羥甲第三丁腎上腺素 (salbutamol)、列瓦布特羅 (levalbuterol)、間普特諾 (metaproterenol)、弗莫特醇 (formoterol)、芬忒醇、巴布特醇 (bambuterol)、布卡特羅 (brocaterol)、胺哮素 (clenbuterol)、間羥第三丁腎上腺素 (terbutaline)、圖洛丁特醇 (tulobuterol)、腎上腺素、異丙腎上腺素及己普瑞那林 (hexoprenalin)。

適當白三烯素拮抗劑包括左旋四咪唑。

適當抗偏頭痛劑包括洛法三坦 (rovatriptan) 琥珀酸鹽、那拉催坦 (naratriptan) HCl、利雜催坦 (rizatriptan) 苯甲酸鹽、沙馬催坦 (sumatriptan) 琥珀酸鹽、坐米催坦 (zolmitriptan)、阿莫催坦 (almotriptan) 蘋果酸鹽、二甲麥角新鹼順丁烯二酸鹽、二氫麥角胺甲烷磺酸鹽、麥角胺酒石酸鹽、麥角胺酒石酸鹽/咖啡鹼、Fioricet[®]、Fiorninal[®]、Depakene[®]及 Depakote[®]。

適當抗焦慮與抗抑鬱劑包括阿米替林 (amitriptyline) HCl、丁胺苯丙酮 HCl、西塔洛蘭 (citalopram) 氫溴酸鹽、可洛米胺 (clomipramine) HCl、去鬱敏 (desipramine)、氟西汀 (fluoxetine)、氟伯斯胺 (fluvoxamine) 順丁烯二酸鹽、馬普洛替林 (maprotiline) HCl、莫塔札平 (mirtazapine)、那發坐酮 (nefazodone) HCl、諾三替林 (nortriptyline)、帕西汀 (paroxetine) HCl、丙替林 (protriptyline) HCl、色他林 (sertraline) HCl、多慮平 (doxepin) 及三甲丙咪吡順丁烯二酸鹽。

適當血管收縮素轉化酶抑制劑包括卡普脫普利 (captopril)、安那拉普利 (enalapril)、安那拉普利 (enalapril)/HCTZ、利辛諾普

利 (lisinopril)、利辛諾普利 (lisinopril)/HCTZ 及 Aceon[®]。

本發明化合物之藥理學性質可藉由許多藥理學檢測確認。稍後所描述之舉例藥理學檢測已使用根據本發明之化合物及其鹽進行。

本發明亦針對醫藥組合物，其包含至少一種式 I 化合物，或該化合物之藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種藥學上可接受之載劑。

對於從藉由本發明所述之化合物製備醫藥組合物而言，惰性藥學上可接受之載劑可為無論是固體或液體。固體形式製劑包括粉末、片劑、可分散顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。粉末與片劑可包含約 5 至約 95 百分比之活性成份。適當固體載劑係為此項技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖或乳糖。片劑、粉末、扁囊劑及膠囊可作為適於口服投藥之固體劑型使用。藥學上可接受載劑之實例，及各種組合物之製法，可參閱 A. Gennaro (編著), *Remington 氏醫藥科學*，第 18 版 (1990), Mack 出版公司 (Easton, Pennsylvania)。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳化液。以下述作為實例，可指出水或水-丙二醇溶液，供非經腸注射用，或添加增甜劑與遮光劑，供口服溶液、懸浮液及乳化液用。液體形式製劑亦可包括供鼻內投藥之溶液或懸浮液。

適用於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及呈粉末形式之固體，其可併用藥學上可接受之載劑，譬如惰性壓縮氣體，例如氮。

亦包括固體形式製劑，其係意欲在使用之前不久被轉化

成液體形式製劑，無論是供口服或非經腸投藥。此種液體形式包括溶液、懸浮液及乳化液。

本發明化合物亦可以經皮方式傳輸。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣溶膠及/或乳化液之形式，並可被包含在基質或儲器型之經皮貼藥中，如此項技藝中所習用於此項目的之方式。

本發明化合物亦可以皮下方式傳輸。

化合物較佳係以口服方式投藥。

此醫藥製劑較佳係呈單位劑型。在此種形式中，製劑係被再分成含有適當量活性成份之適當大小單位劑量，例如達成所要目的之有效量。

活性化合物在單位劑量製劑中之量可以改變或調整，從約1毫克至約100毫克，較佳為約1毫克至約50毫克，更佳為約1毫克至25毫克，根據特定應用而定。

所採用之實際劑量可依病患之需要量及被治療症狀之嚴重性而改變。對於特定狀況之適當劑量服用法之決定，係在此項技藝之技術範圍內。為方便起見，可將總日服劑量區分，並在一天期間內分次投予，按需要而定。

本發明化合物及/或其藥學上可接受鹽之投藥量與頻率，係根據負責臨床師之判斷作調整，考慮到一些因素，譬如病患之年齡、症狀及大小，以及被治療病徵之嚴重性。對口服投藥之典型建議每日劑量服用法，其範圍可涵蓋從約1毫克/天至約500毫克/天，較佳為1毫克/天至200毫克/天，在二至四份分離劑量中。

本發明之另一方面為一種套件，其包含治療上有效量之至少一種式I化合物，或該化合物之藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

本發明之又另一方面為一種套件，其包含一數量之至少一種式I化合物，或該化合物之藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及一數量之至少一種上文列示之治療劑，其中兩種或多種成份之量會造成所要之治療作用。 -37-

於本文中所揭示之本發明，係以下述製備與實例舉例，其不應被解釋為限制揭示內容之範圍。替代之機制途徑與類似結構，將為熟諳此藝者所顯而易見。

在呈現 NMR 數據之情況下，¹H 光譜係在無論是 Varian VXR-200 (200 MHz, ¹H)、Varian Gemini-300 (300 MHz)、Varian Mercury VX-400 (400 MHz) 或 Bruker-Biospin AV-500 (500 MHz) 上獲得，且係以 ppm 報告，伴隨著以括弧方式顯示之質子數與多重性。在呈現 LC/MS 數據之情況下，分析係使用應用生物系統 API-100 質譜儀與 C18 管柱進行，10-95% CH₃CN-H₂O (具有 0.05% TFA) 梯度液。給予所發現之母離子。

下列溶劑與試劑可藉由其在括弧中之縮寫指稱：

Me = 甲基； Et = 乙基； Pr = 丙基； Bu = 丁基； Ph = 苯基，
及 Ac = 乙醯基

μl = 微升

AcOEt 或 EtOAc = 醋酸乙酯

AcOH 或 HOAc = 醋酸

ACN = 乙腈

atm = 大氣壓

Boc 或 BOC = 第三-丁氧羰基

DCM 或 CH_2Cl_2 : 二氯甲烷 :

DIPEA = 二異丙基乙胺

DMAP = 4-二甲胺基吡啶

DMF = 二甲基甲醯胺

DMS = 硫化二甲烷

DMSO = 二甲亞砜

EDCI = 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺

Fmoc = 9-芴基甲氧羰基

g = 克

h = 小時

HATU = 六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽

HOBt = 1-羥基苯并三唑

LAH = 氫化鋁鋰

LCMS = 液相層析法質量光譜法

min = 分鐘

mg = 毫克

mL = 毫升

mmol = 毫莫耳

MCPBA = 3-氯基過氧苯甲酸

MeOH : 甲醇

MS = 質量光譜法

NMR = 核磁共振光譜學

RT 或 rt = 室溫 (環境, 約 25°C)

TEA 或 Et₃N = 三乙胺

TFA = 三氟醋酸

THF = 四氫呋喃

TLC = 薄層層析法

TMS = 三甲基矽烷基

Tos 或 tosyl = 對-甲苯磺醯基

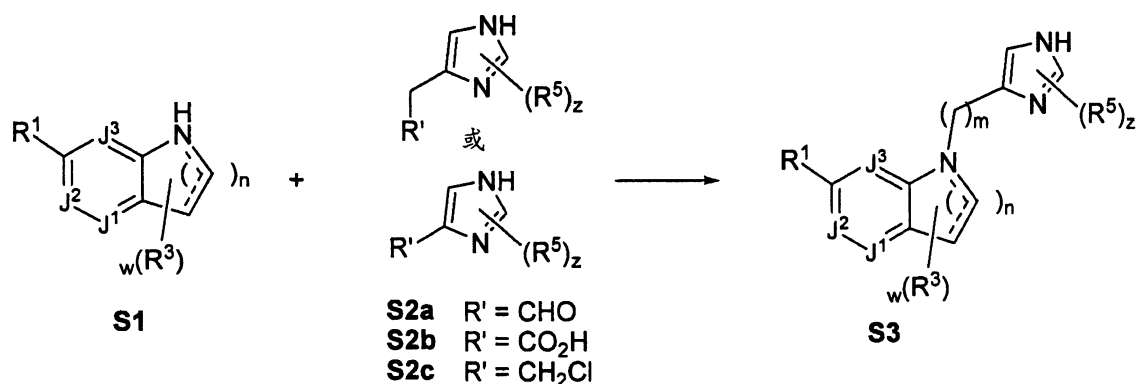
Tr = 三苯甲基

【實施方式】

實例

本發明化合物可經過圖式 1 與 2 中所概述之一般途徑製備。圖式 1 顯示一種途徑，其中 S1 與 S2 係接合在一起。此等途徑之實例包括 S1 與親電子性 S2 化合物之反應。在不同具體實施例中，R' 為羧醛 (藉由還原胺化作用導致偶合)、羧酸 (導致醯胺偶合) 或二氯甲烷 (藉由烷基化作用導致偶合)。

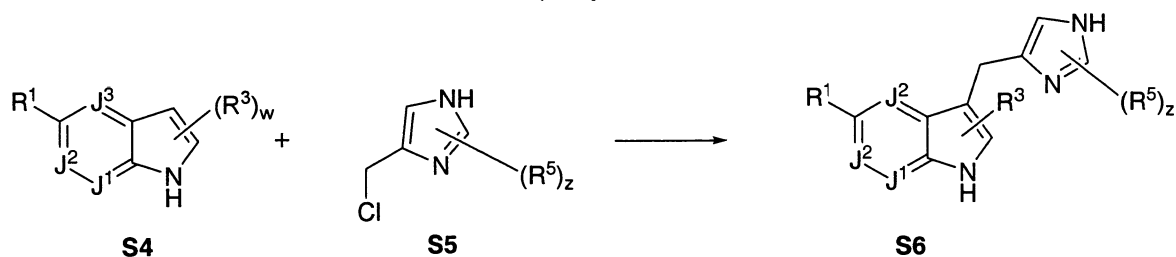
圖式 1:



根據另一項具體實施例，化合物 S6 係藉由 S4 以 S5 之烷基化作用製成。於合成各種 S1 與 S4 片段中所採用之舉例程序

係描述於下文實例中。

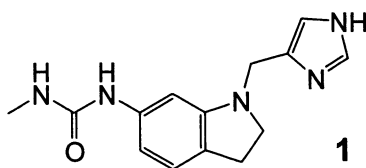
圖式 2：



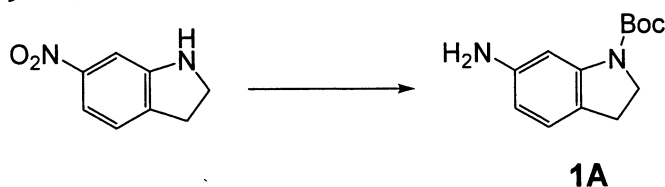
用於製備所述化合物之起始物質與試劑係無論是可得自市售供應商，譬如 Aldrich 化學公司 (Wisconsin, USA) 與 Acros 有機物質公司 (New Jersey, USA)，或藉由熟諳此藝者已知之文獻方法製備。

式 S3 與 S6 化合物可藉由上文所概述之一般方法製成。舉例之化合物係如下文實例中所述，或自此項技藝中已知之起始物質製成。此等實例係被提供以進一步說明本發明。其係僅供說明目的用；本發明之範圍並不被認為以任何方式被其所限。

製備實例 1



步驟 1-2

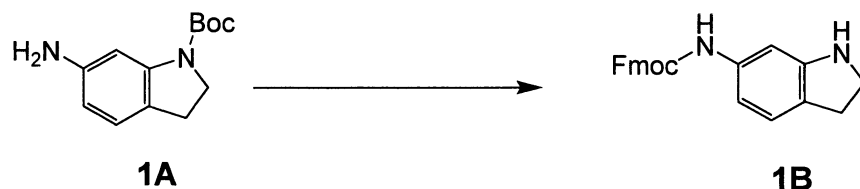


於 6-硝基吲哚 (8.0 克，48.8 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加吡啶 (9.9 毫升，122 毫莫耳)、(Boc)₂O (10.6 克，48.6 毫莫耳) 及催化用之 DMAP。將混合物攪拌過夜。將

反應物以鹽水洗滌，並使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。層析 (20% EtOAc/ 己烷)，提供 1-Boc-6-硝基吲哚啉 (10 克，78%)。

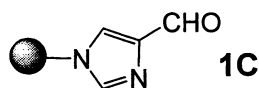
於 1-Boc-6-硝基吲哚啉 (3.5 克，13.2 毫莫耳) 在 MeOH/EtOAc (80 毫升/40 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 10% Pd/C (700 毫克)。將反應物於 H_2 (1 大氣壓) 下攪拌過夜。使混合物經過矽藻土過濾，及濃縮，而得 1A (3.1 克，100%)。

步驟 3-4

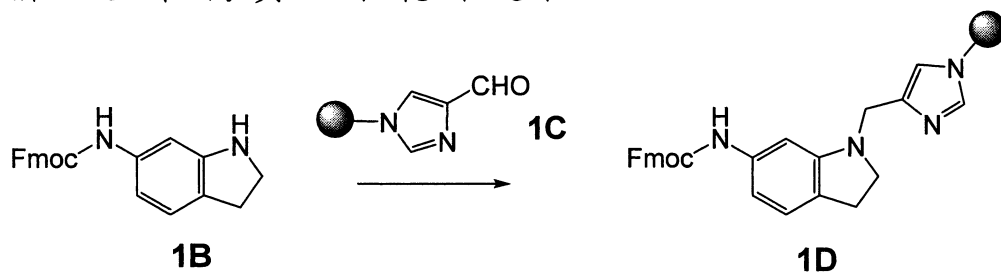


於化合物 1A (1.33 克，5.68 毫莫耳) 在二氧陸園 (36 毫升) 與 H_2O (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 0°C 下，添加 Na_2CO_3 (66 克，6.25 毫莫耳) 與 Fmoc-Cl (1.61 克，6.25 毫莫耳)。將反應物於 0°C 下攪拌 1.5 小時，然後在室溫下 1 小時。於減壓下移除溶劑，並使殘留物在 H_2O (50 毫升) 與 DCM (50 毫升) 之間作分液處理。以 DCM (50 毫升) 萃取水相。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉層析純化 (10-30% EtOAc/ 己烷)，獲得 2.31 克 (90%)。將此化合物在 30% TFA/DCM (50 毫升) 中攪拌 0.5 小時。於減壓下移除溶劑，並添加飽和 NaHCO_3 溶液 (50 毫升)。以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得 1B (1.6 克，80%)。

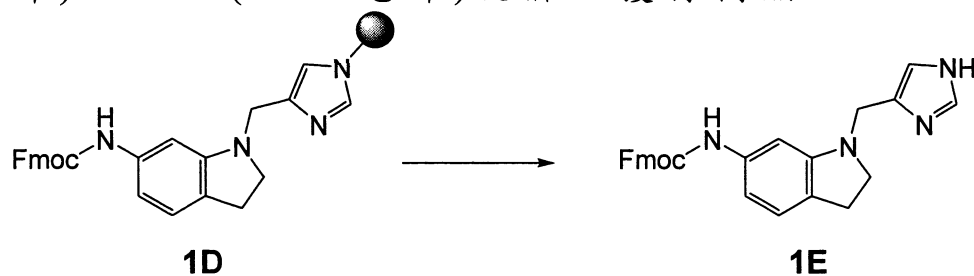
步驟 5



樹脂結合之咪唑-4-羧醛 (**1C**) 係按下述製成：使氯化 2-氯基三苯甲烷樹脂 (1 克，1.1 至 1.6 毫莫耳 / 克，Novabiochem，100-200 網目，1% DVB) 懸浮於無水 DMF (5 毫升) 與 1,2-二氯乙烷 (5 毫升) 中，接著添加 4-咪唑羧醛 (0.28 克，3.3 毫莫耳) 與 TEA (0.46 毫升，3.3 毫莫耳)。使混合物振盪過夜。過濾樹脂，並以 DMF (3 x 10 毫升)、MeOH (3 x 10 毫升) 及 DCM (4 x 10 毫升) 洗滌，並在高真空下乾燥過夜。

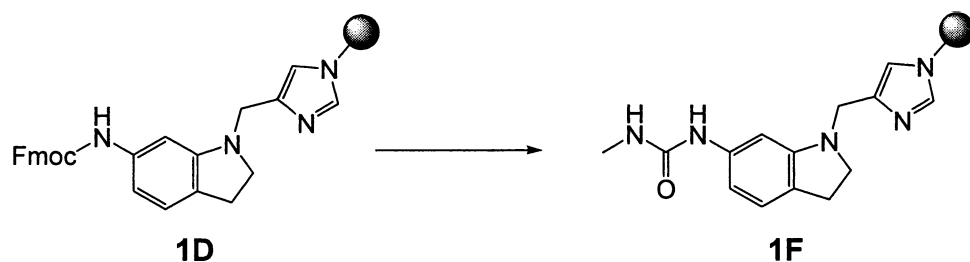


於樹脂 **1C** (0.3 克，0.42 毫莫耳) 與 **1B** (0.6 克，1.68 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (8 毫升) 與 N,N-二甲基乙醯胺 (2 毫升) 中之懸浮液內，添加 NaBH(OAc)₃ (0.71 克，3.36 毫莫耳)。使混合物振盪過夜。過濾樹脂，並以 DMF (3 x 10 毫升)、MeOH (3 x 10 毫升) 及 DCM (4 x 10 毫升) 洗滌，獲得樹脂 **1D**。



使少量樹脂 **1D** (10 毫克) 在 50% TFA/DCM 中分裂 1 小時。過濾樹脂，並在減壓下濃縮濾液，且殘留物係在 LC-MS 中經確認為單一吸收峰，為所要之分裂產物 **1E**。MS m/z 437 (MH⁺)。

步驟 6-8

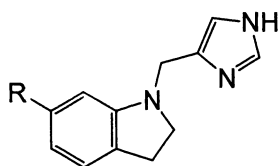


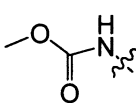
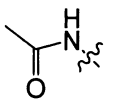
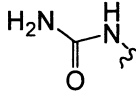
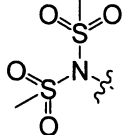
使樹脂 **1D** (25 毫克) 於 30% 六氫吡啶 / DMF (5 毫升) 中振盪 2 小時。過濾樹脂，並以 DMF (3 x 10 毫升)、MeOH (3 x 10 毫升) 及 DCM (4 x 10 毫升) 洗滌。然後，使樹脂懸浮於 DCM (4 毫升) 中，並添加 MeNCO (0.1 克)。使混合物振盪過夜。將樹脂以 DCM (3 x 10 毫升)、MeOH (3 x 10 毫升) 及 DCM (4 x 10 毫升) 洗滌，獲得樹脂 **1F**。

使樹脂 **1F** 於 50% TFA/DCM (10 毫升) 中分裂 3 小時，及過濾。在減壓下濃縮濾液，而得標題化合物 **1**，為 TFA 鹽。MS m/z 272 (MH⁺)。

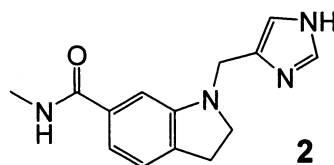
表 1 中之化合物係以如上文所述之類似方式，經由使樹脂 **1D** 去除保護，然後以如表中所示之不同試劑封端而製成。自樹脂分裂後，最後化合物可藉 Gilson HPLC 進一步純化 (YMC COMBI PREP ODS-AQ 50 x 20 毫米內徑，具有 5 微米粒子大小，20 毫升 / 分鐘，10 分鐘梯度液：10-90% ACN : H₂O，具有 0.1% TFA)。或者，化合物 **1G** 與 **1H** 可藉由按照如實例 4 中所述之程序製成。化合物 **1**、**1I** 及 **1J** 亦可藉由按照如實例 5 中所述之程序製成。

表 1

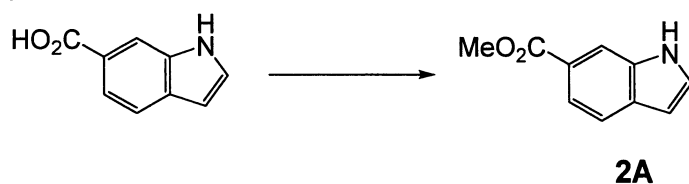


化合物	試劑	R	MS (MH ⁺)
1G	ClCO ₂ Me 吡啶		273
1H	Ac ₂ O 吡啶		257
1I	Me ₃ SiNCO		258
1J	CH ₃ SO ₂ Cl DIPEA		371

製備實例 2

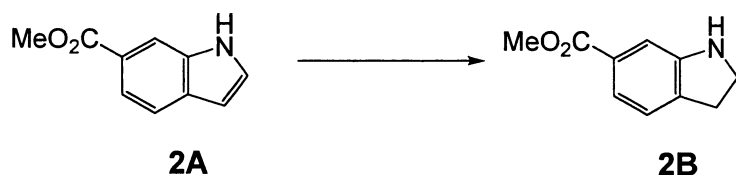


步驟 1



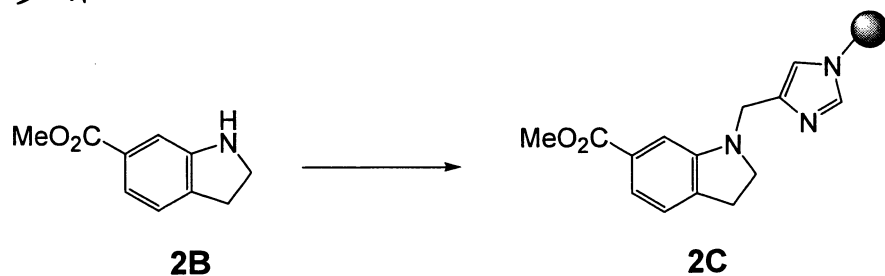
於 1H-吡啶-6-羧酸 (1.5 克, 9.31 毫莫耳) 在 MeOH (200 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加濃 H₂SO₄ (3 毫升)。使反應物回流 15 小時, 並冷卻至室溫。以飽和 NaHCO₃ 使混合物中和, 並在減壓下移除 MeOH。以 EtOAc (50 毫升 x 3) 萃取殘留混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄), 過濾, 及在減壓下濃縮。層析 (20% EtOAc/ 己烷), 提供 **2A** (1.4 克, 88%), 為白色固體。

步驟 2



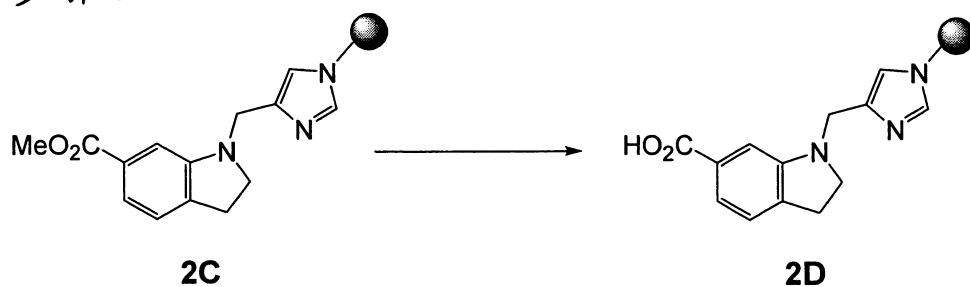
將 **2A** (1 克，5.7 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 與 TFA (10 毫升) 中之經攪拌溶液，於 -20°C 下以 Et_3SiH (10 毫升) 處理。使反應物慢慢溫熱至室溫，然後攪拌 17 小時。以 2N NaOH 使反應淬滅，直到 pH 8 為止。以 DCM (100 毫升 x 3) 萃取混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。層析 (20% EtOAc/ 己烷)，提供 **2B** (0.5 克，49%)。

步驟 3

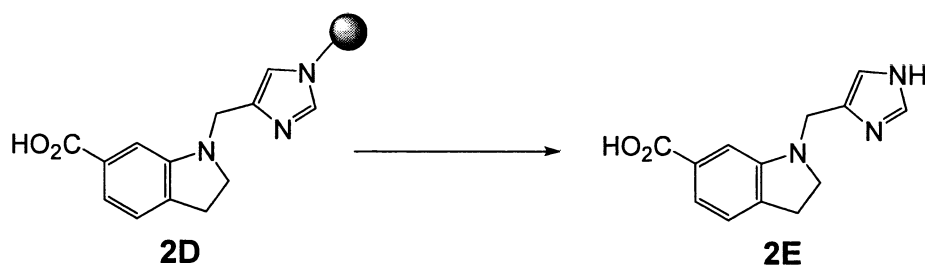


以類似實例 1 步驟 5 中所發現之方式，使 **2B** 與樹脂 **1C** 轉化成樹脂 **2C**。

步驟 4

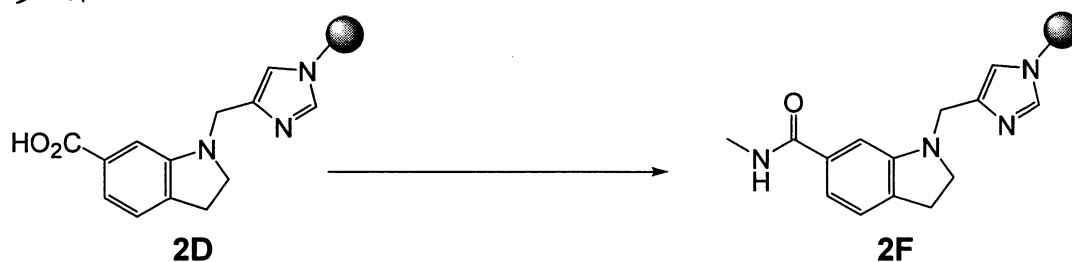


將樹脂 **2C** (0.16 克) 以 8 毫升溶液處理，該溶液係經由使 KOH (7.2 克) 溶於 H_2O (2 毫升)/MeOH (60 毫升)/二氧陸園 (60 毫升) 中而製成。使混合物振盪過夜。過濾樹脂，並以二氧陸園 (3 x 10 毫升)、MeOH (3 x 10 毫升)、DCM (4 x 10 毫升) 洗滌，且在高真空下泵送，獲得樹脂 **2D**。



使少量樹脂 **2D** (10 毫克) 於 50% TFA/DCM 中分裂 1 小時。過濾樹脂，並在減壓下濃縮濾液，且殘留物係以 LC-MS 確認為所要之分裂產物 **2E**：MS m/z 271 (MH⁺)。

步驟 5-6

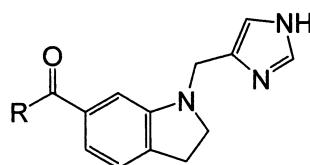


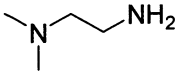
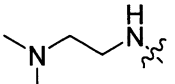
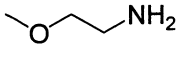
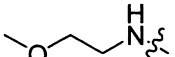

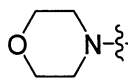
使樹脂 **2D** (0.1 克，0.16 毫莫耳) 懸浮於 1:1 DCM：DMF (3 毫升) 中，並以 MeNH₂ (2M/THF，0.5 毫升)、EDCI (0.16 毫升，1 毫莫耳) 及 HOBt (0.074 克，0.48 毫莫耳) 處理。使混合物振盪過夜。過濾樹脂，並以 DMF (3 x 10 毫升)、MeOH (3 x 10 毫升) 及 DCM (4 x 10 毫升) 洗滌，獲得樹脂 **2F**。

以類似實例 1 步驟 8 中所發現之方式，使 **2F** 轉化成標題化合物 **2**。MS m/z 257 (MH⁺)。

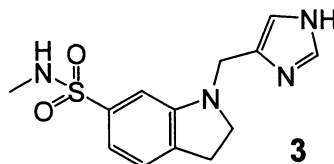
表 2 中之化合物可以如上文所述之類似方式，自樹脂 **2D** 開始，經由與如表中所示之不同試劑偶合而製成。若需要，則最後化合物可按實例 1 中所述進一步純化。

表 2

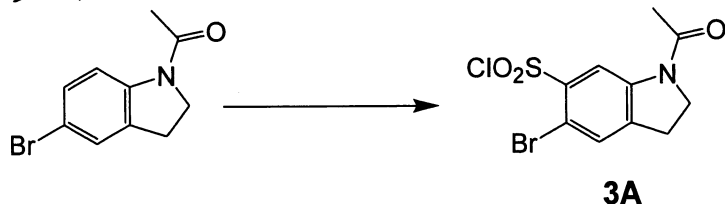


化合物	試劑	R	MS (MH+)
2G	NH ₄ Cl DIPEA	NH ₂	243
2H			314
2I			301
2J	Me ₂ NH		271
2K	嗎福啉		313

製備實例 3

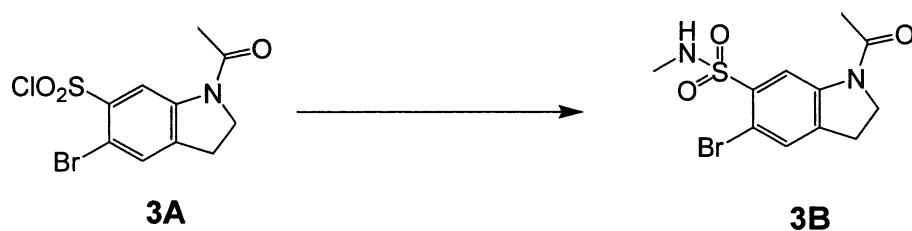


步驟 1



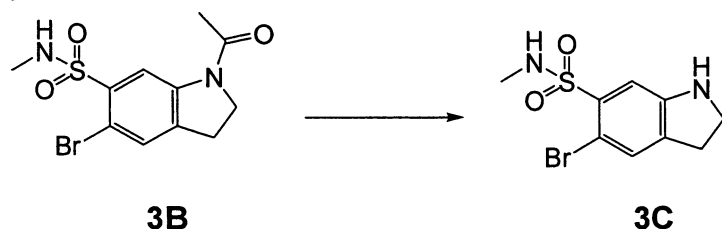
使氯基磺酸 (5 克, 42.9 毫莫耳) 於冰浴中冷卻, 並以 1-(5-溴基二氫吡啶-1-基)乙酮 (2.4 克, 10 毫莫耳) 處理。將反應物在 0°C 下攪拌 20 分鐘, 然後加熱至 70°C, 歷經 7 小時。於冷卻後, 將混合物慢慢傾倒在冰上。過濾沉澱物, 以 H₂O 洗滌, 及在高真空下泵送過夜, 獲得粗製混合物, 含有如藉由 ¹H NMR 所測定呈 2:3 比例之化合物 3A 與起始物質。

步驟 2



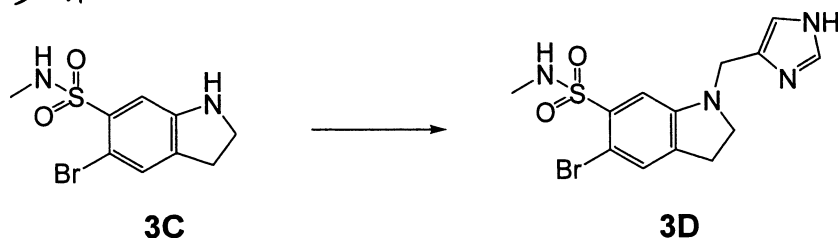
使三分之一上述混合物溶於DCM (10毫升)中，並以MeNH₂(2M/THF, 5毫升)處理。將反應物在室溫下攪拌過夜，濃縮，並於EtOAc與水之間作分液處理。以EtOAc (2 x 100毫升)萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮。層析(60-100% EtOAc/己烷)，提供**3B** (0.39克)。

步驟 3



於化合物**3B** (0.39克，1.17毫莫耳)中，添加37% HCl (10毫升)，並使混合物回流1.5小時。使反應物冷卻，並以H₂O稀釋，然後以2N NaOH鹼化。在以EtOAc (2 x 50毫升)萃取後，使有機層脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，而得**3C** (0.26克，76%)。

步驟 4-5



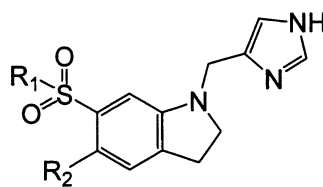
以類似實例1步驟5與8中所發現之方式，使**3C**轉化成化合物**3D**。MS m/z 371 (MH⁺)。或者，**3C**可按實例4步驟1中所述與4-咪唑羧醛反應，並轉化成**3D**。

步驟 6

使 **3D** (0.14 克, 0.37 毫莫耳) 與 10% Pd/C (20 毫克) 在 MeOH (10 毫升) 中之混合物於 50 psi H₂ 下氫化過夜, 並經過矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液。使殘留物藉 Glison 215 HPLC 純化 (YMC COMBI PREP ODS-AQ 50 x 20 毫米內徑, 具有 5 微米, 20 毫升/分鐘, 10 分鐘梯度液: 10-90 ACN/H₂O, 具有 0.1% TFA), 而得標題化合物 **3**。MS m/z 293 (MH⁺)。

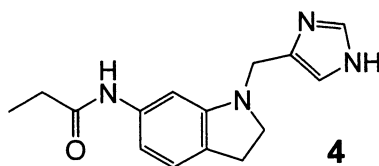
表 3 中之化合物可以如上文所述之類似方式, 自化合物 **3A** 開始, 經由與如表中所示之不同胺類偶合而製成。

表 3

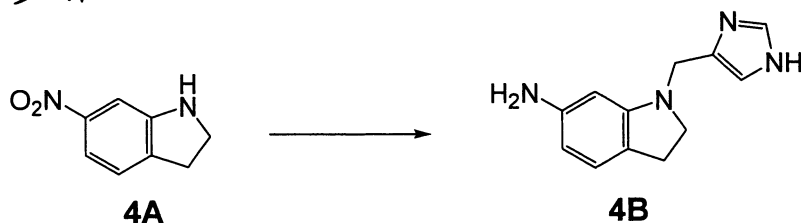


化合物	試劑	R ₁	R ₂	MS (MH ⁺)
3E	NH ₃ /MeOH	NH ₂	H	279
3F	Me ₂ NH/THF	NMe ₂	Br	385
3G	Me ₂ NH/THF	NMe ₂	H	307

製備實例 4



步驟 1-2



於 **4A** (5 克, 30 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (100 毫升) 中之經攪

拌溶液內，添加4-咪唑羧醛(2.9克，30毫莫耳)與HOAc(3毫升)。將混合物攪拌1小時，並添加NaBH(OAc)₃(13克，61毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜，且以NaHCO₃與鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮(7克，94%)。

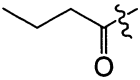
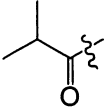
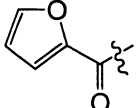
以類似實例1步驟2中所發現之方式，使所形成之產物氫化，提供**4B**。

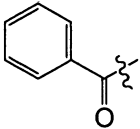
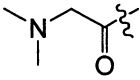
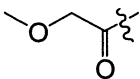
步驟3

於DCM(10毫升)中之化合物**4B**(0.43克，2毫莫耳)內，添加TEA(0.7毫升，5毫莫耳)與EtCOCl(0.35毫升，4毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌1.5小時。於添加2N NaOH後，以DCM(3 x 30毫升)萃取混合物。使有機層脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。層析(2-5% 7N NH₃-MeOH/DCM)，提供標題化合物**4**(0.173克)。MS m/z 271 (MH⁺)。MS m/z 271 (MH⁺)。MS m/z 271 (MH⁺)。

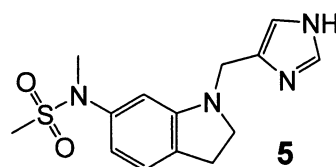
表4中之化合物係以類似方式自化合物**4B**開始而製成：

表4

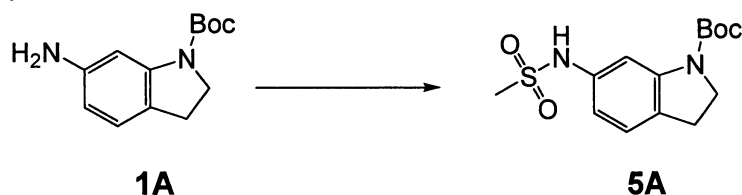
化合物	R	光譜數據
4C		MS 285 (MH ⁺)
4D		MS 285 (MH ⁺)
4E		MS 309 (MH ⁺)

4F		MS 319 (MH+)
4G		MS 300 (MH+)
4H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 7.61 (s, 1H), 6.96 (d, 3H), 6.80 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 2.85 (t, 2H)

製備實例 5

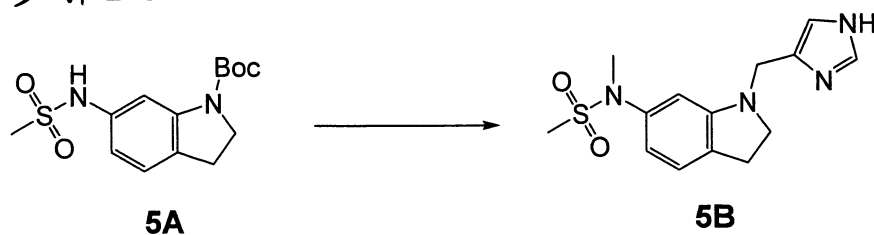


步驟 1



於 **1A** (0.96 克，4.1 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加吡啶 (0.33 毫升，4.1 毫莫耳) 與甲烷磺酸酐 (0.71 克，4.1 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 5 小時。添加水，並以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。層析 (30% EtOAc/ 己烷)，提供 **5A** (1.2 克，94%)。

步驟 2-4

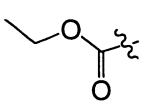
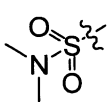



於 **5A** (0.73 克，2.34 毫莫耳) 在 1M NaOH (10 毫升) 中之經攪

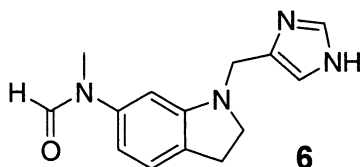
拌溶液內，添加 MeI (0.44 毫升)。將混合物攪拌過夜，以水 (20 毫升) 稀釋，並以 DCM (3 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。然後，以類似實例 1 步驟 4 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使殘留物去除保護，並轉化成 **5B**。MS m/z 307 (MH^+)。

下列化合物可經由使化合物 **1A** 個別與氯甲酸乙酯、氯化 N,N -二甲基胺磺醯或甲烷磺酸酐反應，接著為 Boc-去除保護及還原性烷基化作用而製成。

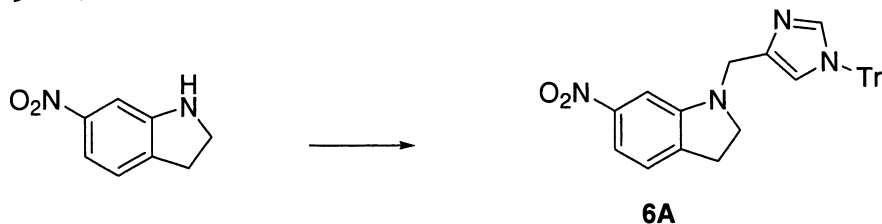
表 5

化合物	R	MS (MH^+)
5C		287
5D		322
5E		293

製備實例 6



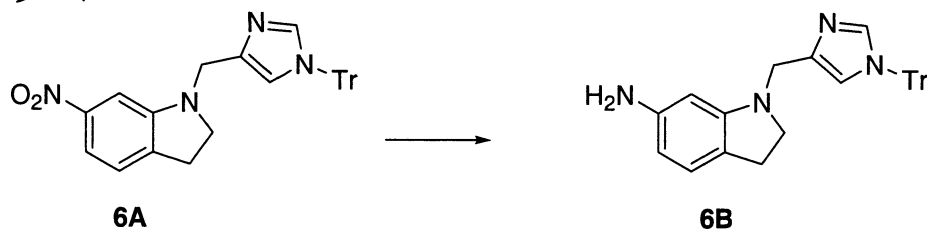
步驟 1



以類似實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 6-硝基吲哚啉與

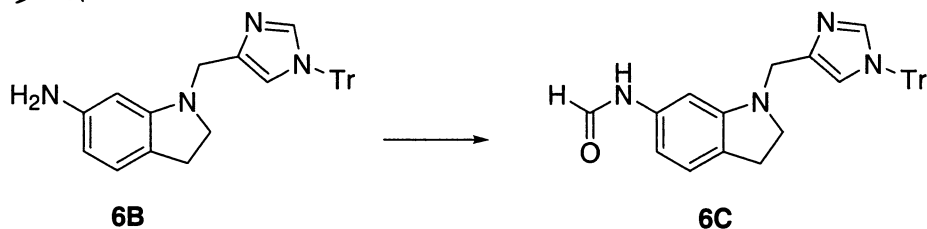
1-三苯甲基咪唑-4-羧醛反應，並轉化成**6A**。

步驟 2



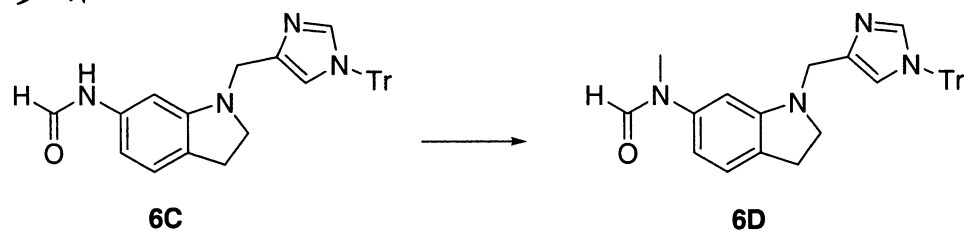
將**6A** (3.0 克，6.2 毫莫耳) 在 EtOH 中之混合物以 10% Pd/C 處理，並於 50 psi H₂ 下氫化 4 小時。使反應物經過矽藻土過濾，及濃縮，以提供**6B**，為黃褐色泡沫物 (2.75 克，98%)。

步驟 3



使**6B** (1.1 克，2.4 毫莫耳) 在甲酸乙酯中之溶液回流過夜。使反應物濃縮至三分之一體積，以 CH₂Cl₂ 稀釋，並以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層以鹽水洗滌，及濃縮。層析 (30-100% EtOAc/ 己烷)，提供**6C**，為黃色泡沫物 (0.41 克，35%)。

步驟 4-5

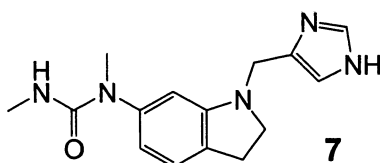


將**6C** (0.17 克，0.35 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液慢慢添加至 LAH (0.13 克，3.5 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之漿液內。使反應物回流 1 小時，以冰浴冷卻，且慢慢以水，接著以 10% NaOH 水溶液使反應淬滅。將混合物以 EtOAc 稀釋，經過矽

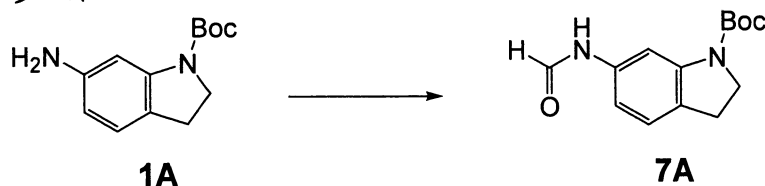
藻土過濾，及濃縮，提供黃褐色薄膜。然後，使此物質在甲酸丁酯中回流過夜。層析(0-5% 7N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂)，提供**6D**，為黃色薄膜(0.020克，11%)。

將**6D**(0.014克，0.03毫莫耳)在CH₂Cl₂(3毫升)中之溶液，以Et₃SiH(9微升，0.03毫莫耳)與TFA(28微升，0.3毫莫耳)處理，並於20°C下攪拌2小時。層析(5% 7N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂)，提供標題化合物**6**，為黃色薄膜(0.006克，85%)。LMCS m/z 257 (MH⁺)。

製備實例 7

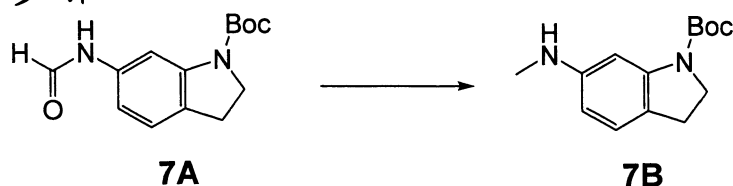


步驟 1



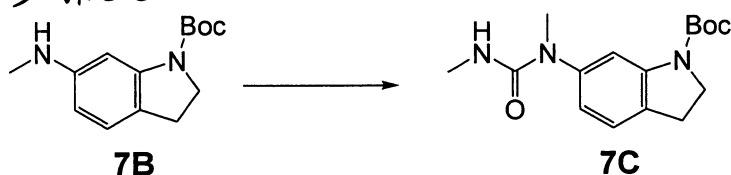
使Ac₂O之試樣(9.71毫升，103毫莫耳)於0°C下冷卻，並以HCO₂H(3.95毫升，103毫莫耳)逐滴處理。將混合物在0°C下攪拌5分鐘，然後於55°C下加熱2小時。使反應物冷卻至0°C，且添加**1A**(9克，38.4毫莫耳)在THF(100毫升)中之溶液。將混合物在0°C下攪拌30分鐘，並於減壓下移除溶劑，而產生**7A**。

步驟 2



使化合物 **7A** 溶於 THF (100 毫升) 中，以 THF 中之 2M $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (77 毫升，142.8 毫莫耳) 處理，並回流 2 小時。然後，將反應物以 MeOH 處理，並回流 10 分鐘。接著，使混合物冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。使殘留物溶於水中，並以 EtOAc (3 x 120 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，獲得 **7B** (8.85 克，93%)。

步驟 3-5





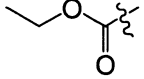
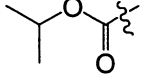
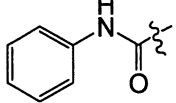
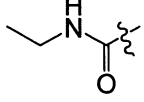
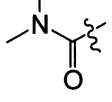
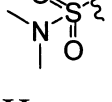
將 **7B** (0.26 克，1.05 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液以 MeNCO (0.072 克，1.26 毫莫耳) 處理，攪拌過夜，及濃縮，而得 **7C**。

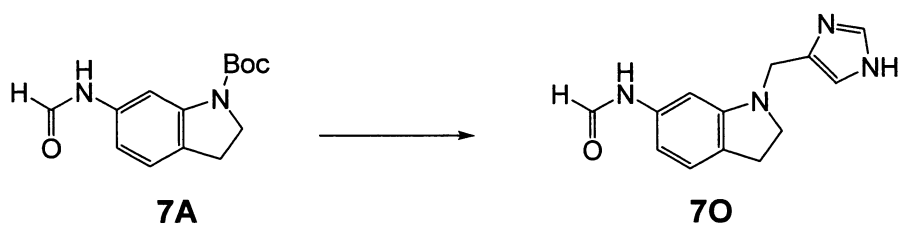
以類似實例 1 步驟 4 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 **7C** 去除保護，並轉化成標題化合物 **7**。MS m/z 286 (MH^+)。

表 6 中之化合物 **7D-7N** 可按上述自化合物 **7B** 開始，經由與異氰酸酯、氯化醯或氯基甲酸酯之反應，接著為去除保護及還原性烷基化作用而製成。

表 6

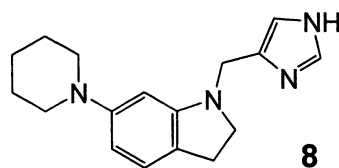
化合物	R	MS (MH^+)
7D		287
7E		272

7F		271
7G		285
7H		301
7I		315
7J		348
7K		300
7L		300
7M		336
7N	H	229

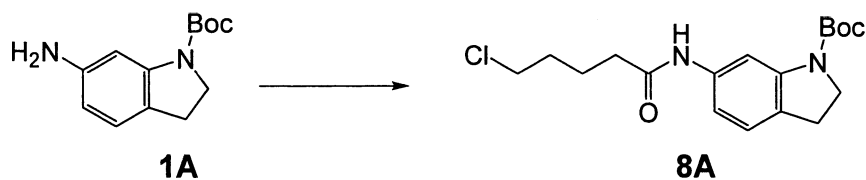


以類似實例 1 步驟 4 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 **7A** 去除保護，並轉化成 **7O**。MS m/z 243 (MH⁺)。然後，按實例 7 步驟 2 中所述，使化合物 **7O** 藉由 BH₃-Me₂S 還原，獲得化合物 **7N**。

製備實例 8

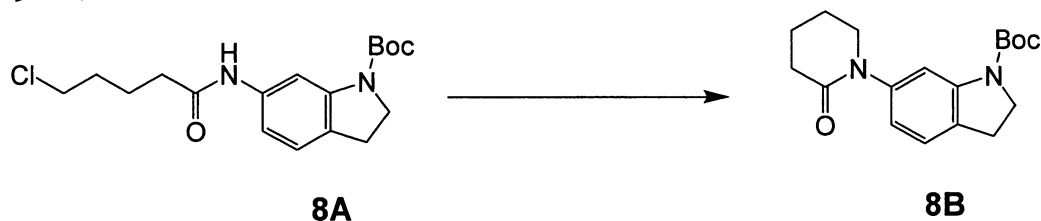


步驟 1



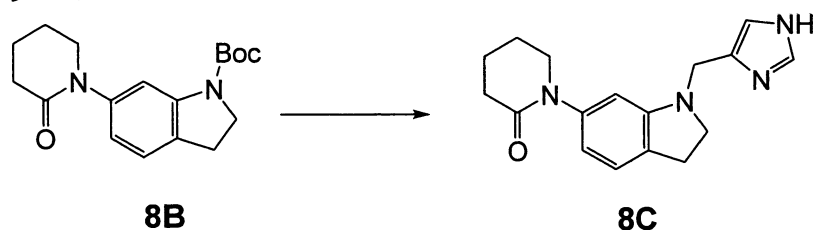
以類似實例4步驟3中所發現之方式，使**1A**與氯化5-氯戊醯反應，獲得**8A**。

步驟2



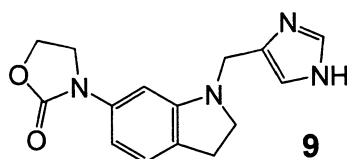
將化合物**8A** (3.1克，8毫莫耳)在THF (10毫升)中之經攪拌溶液以5N NaOH (100毫升)處理，並攪拌過夜。以DCM (2 x 100毫升)萃取混合物。使合併之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。層析(30% EtOAc/己烷)，提供**8B** (1.73克，68%)，及回收**8A** (1.2克)。

步驟3-5

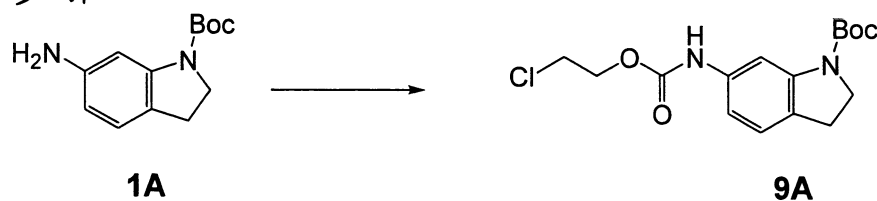


以類似實例1步驟4與實例4步驟1中所發現之方式，使**8B**去除保護，並轉化成**8C** (MS m/z 297 MH^+)。然後，以類似實例7步驟2中所發現之方式，使**8C**與 BH_3 -THF反應，提供標題化合物**8**。MS m/z 283 (MH^+)。

製備實例9



步驟 1



以類似實例 4 步驟 3 中所發現之方式，使 1A 與氯甲酸 2-氯乙酯反應，提供 9A。

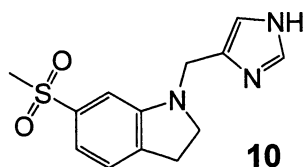
步驟 2-4



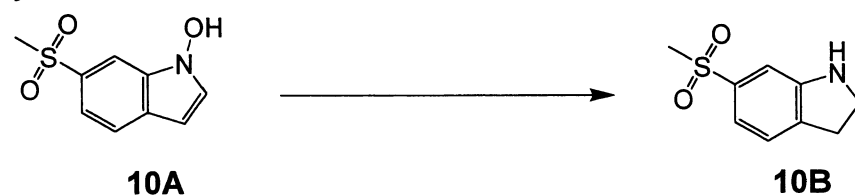
於化合物 9A (0.41 克，1.2 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 NaH (0.1 克，60%，於油中)。將混合物攪拌過夜。在高真空下移除溶劑，並添加 EtOAc (20 毫升)。將混合物以 1M HCl 快速洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉急驟式管柱層析純化 (5% MeOH/DCM)，獲得 9B (0.23 克)。

以類似實例 1 步驟 4 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 9B 去除保護，並轉化成標題化合物 9。MS m/z 285 (MH⁺)。

製備實例 10



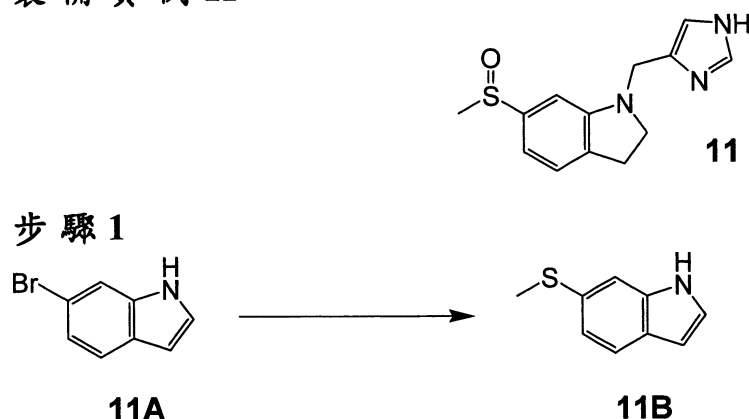
步驟 1-2



於1-羥基-6-甲磺醯基吲哚 **10A** (1.5 克, 7.1 毫莫耳) 在 TFA (20 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加 1M BH_3 -THF (20 毫升)。將反應物於室溫下攪拌 30 分鐘。使反應物濃縮, 並以 1N NaOH 處理。以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在減壓下濃縮。急驟式層析 (30-50% EtOAc/ 己烷), 提供 **10B** (1.05 克, 75%)。

以類似實例 4 步驟 1 中所發現之方式, 使 **10B** 與 4-咪唑羧醛反應, 提供標題化合物 **10**。MS m/z 278 (MH^+)。

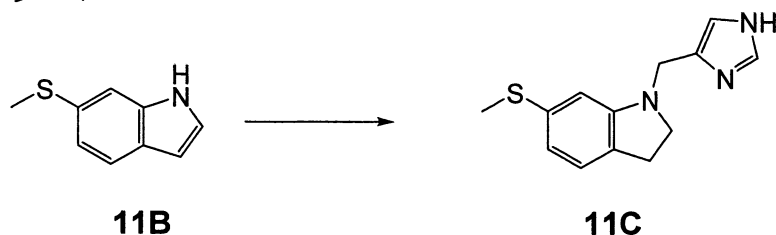
製備實例 11



於 KH (30%, 在礦油中, 以己烷洗滌, 0.68 克, 5.1 毫莫耳) 在無水 THF (10 毫升) 中之懸浮液內, 在 0°C 及氫氣下, 添加 **11A** (1 克, 5.1 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液。15 分鐘後, 使溶液冷卻至 -78°C , 並以 t-BuLi (1.7M, 在戊烷中, 6 毫升, 10 毫莫耳) 逐滴處理。15 分鐘 (-78°C) 後, 逐滴添加 DMS (0.92 毫升, 10.2 毫莫耳)。使溶液逐漸溫熱至室溫, 並攪拌過夜。然後, 藉由飽和 NH_4Cl (15 毫升) 使反應淬滅, 及過濾。將濾液以水稀釋, 並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及在真空下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化 (5-25% EtOAc/ 己烷), 獲得化合物 **11B**。

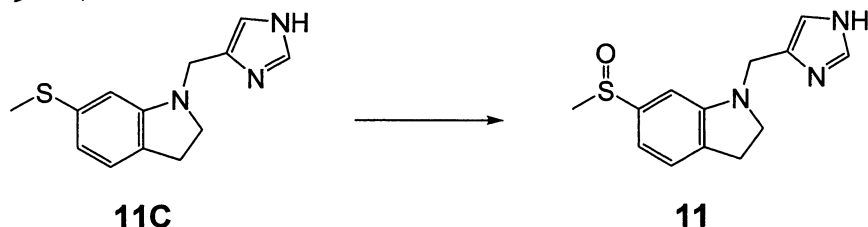
(1.2 克)。

步驟 2-3



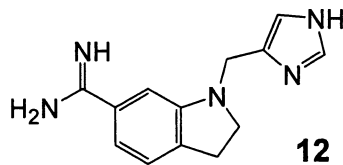
以類似實例 10 步驟 1 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 11B 以 BH_3 -THF 還原，然後轉化成 11C。MS m/z 246 (MH^+)。

步驟 4

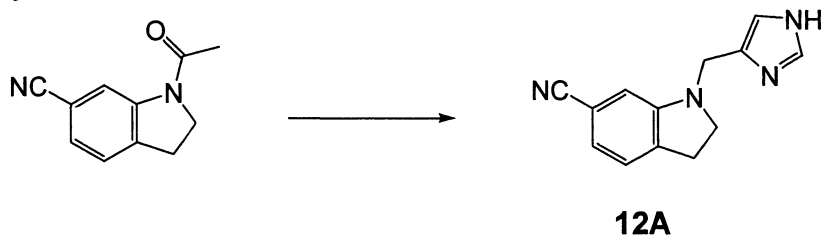


於化合物 11C (0.69 克，2.82 毫莫耳) 在 DCM (50 毫升) 中之已於 0°C 下冷卻之經攪拌溶液內，添加 MCPBA (0.63 克，2.8 毫莫耳)。將反應物攪拌 5 分鐘，並添加 1N NaOH (10 毫升)/ H_2O (20 毫升)。以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。層析 (2-5% 7N NH_3 -MeOH/DCM)，提供 11 (0.183 克，25%)。MS m/z 262 (MH^+)。

製備實例 12

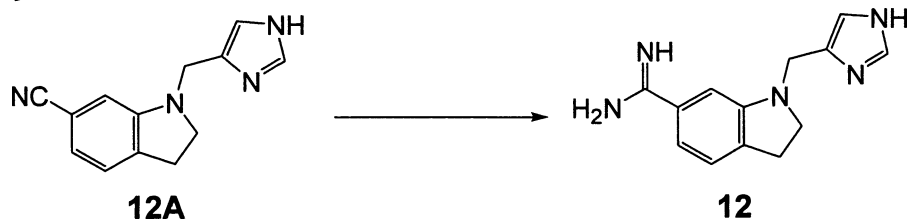


步驟 1-2

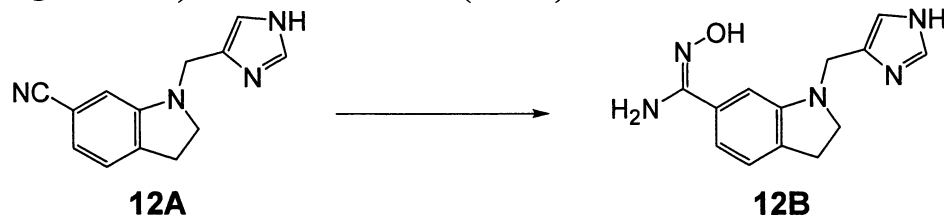


將 1-乙醯基-6-氰基吡啶啉 (2.4 克, 12.9 毫莫耳, Tetrahedron, 1967, 23, 3823) 在含有 5N NaOH (20 毫升)、MeOH (60 毫升) 及二氧陸園 (60 毫升) 之溶液中攪拌。將混合物於室溫下攪拌度過週末。在減壓下移除溶劑, 並使殘留物於水 (100 毫升) 與 DCM (100 毫升) 之間作分液處理。以 DCM (2 x 75 毫升) 萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在減壓下濃縮。層析 (10-30% EtOAc/ 己烷), 提供 6-氰基吡啶啉 (0.95 克, 51%), 然後, 以類似實例 4 步驟 1 中所發現之方式, 使其轉化成 12A。

步驟 3

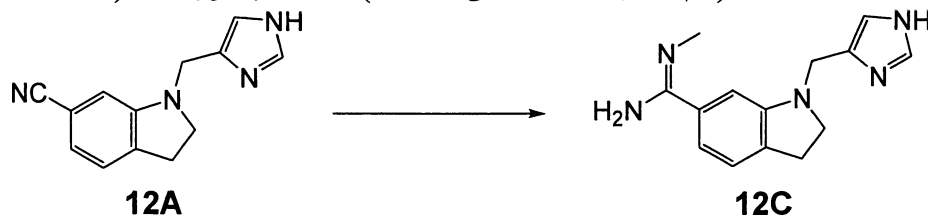


使化合物 12A (0.1 克, 0.45 毫莫耳) 在 MeOH (60 毫升) 中之經攪拌溶液, 於 0°C 下, 以 HCl 氣體起泡 15 分鐘。將反應物攪拌過夜, 並於減壓下移除溶劑。使殘留物溶於 2N NH_3 /MeOH (50 毫升) 中, 並攪拌 4 小時。濃縮混合物, 並使其接受層析 (DCM, 含有 5-15% 7N NH_3 /MeOH), 而得標題化合物 12 (0.062 克, 57%)。MS m/z 242 (MH^+).

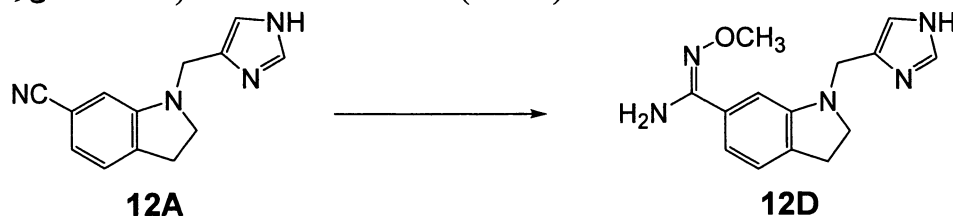


化合物 12B 可按下述製自化合物 12A: 於 12A (0.197 克, 0.88 毫莫耳) 在 EtOH (100 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加 NH_2OH

(50%，在 H₂O 中，0.5 毫升，15 毫莫耳)。使反應物回流 24 小時。濃縮混合物，並使其接受層析 (DCM，含有 10-15% 7N NH₃/MeOH)，獲得 **12B** (0.22 克，98% 產率)。MS m/z 258 (MH⁺)。

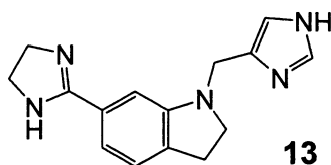


化合物 **12C** 可按下述製自化合物 **12A**: 使化合物 **12A** (0.1 克，0.44 毫莫耳) 溶於 EtOH (2 毫升) 中，並添加甲胺 (40%，在 H₂O 中，1 毫升)。使混合物回流過夜。於減壓下移除溶劑，並使殘留物藉 HPLC 純化 (使用 Waters SunFire™ Prep C18 5 微米，19-100 毫米管柱，梯度液：5-90% H₂O/CH₃CN)，獲得 **12C** (0.028 克，25%)。MS m/z 256 (MH⁺)。

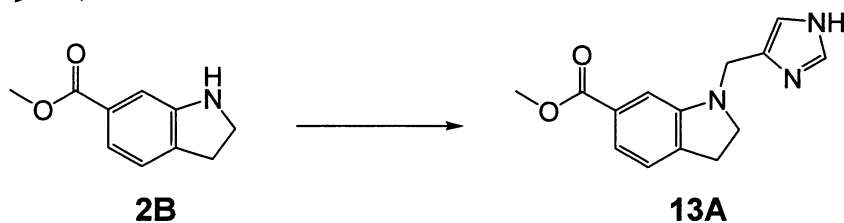


化合物 **12D** 可按下述製自化合物 **12A**: 使化合物 **12A** (0.3 克，1.34 毫莫耳) 在 MeOH (30 毫升) 中之經攪拌溶液，於 0°C 下，以 HCl 氣體起泡 15 分鐘。將反應物攪拌過夜，並在減壓下移除溶劑。使殘留物溶於 MeOH (30 毫升) 中，以 TEA (3.4 毫升，24 毫莫耳) 與 O-甲基羥胺鹽酸鹽 (2 克，24 毫莫耳) 處理，並攪拌 24 小時。在減壓下移除溶劑，並使殘留物純化 (逆相 HPLC)，獲得 **12D** (0.16 克，44%)。MS m/z 272 (MH⁺)。

製備實例 13：

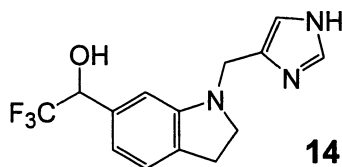


步驟 1-2

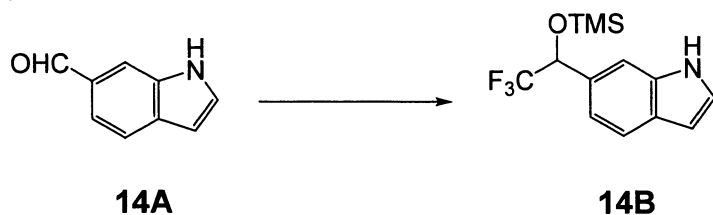


以類似實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 **2B** 與 4-咪唑羧醛反應，提供 **13A**。使化合物 **13A** (0.075 克，0.3 毫莫耳)、1,2-氨基乙烷 (0.067 毫升) 及 AlMe_3 (2M，在甲苯中，0.5 毫升) 之混合物回流過夜。使反應物濃縮，並藉預備之 HPLC 純化 (如前述)，而得標題化合物 **13**。MS m/z 268 (MH^+)。

製備實例 14



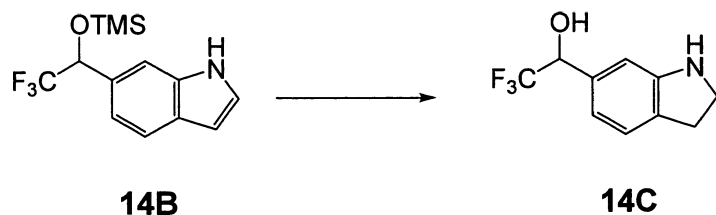
步驟 1



於化合物 **14A** (0.28 克，1.93 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 TMS- CF_3 (0.5M，在 THF 中，3.8 毫升，1.9 毫莫耳) 與 CsF (0.61 克，4 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 4 小時。於減壓下移除溶劑，並添加 H_2O (10 毫升)。以 EtOAc (3 x 15 毫升) 萃取含水混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得粗製 **14B**。 ^{19}F NMR (CDCl_3):

78.78 (d).

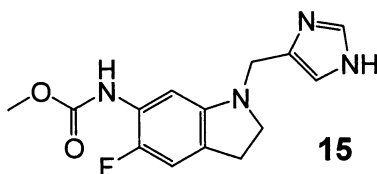
步驟 2-3



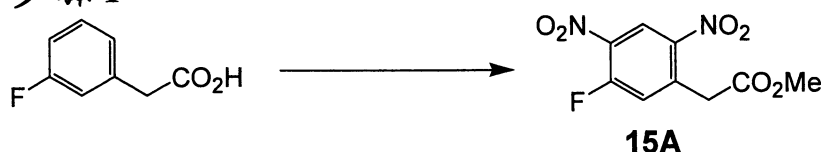
於化合物 **14B** (0.2 克, 0.7 毫莫耳) 在 DCM (25 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加 NaCNBH_3 (0.3 克, 4.76 毫莫耳) 與 AcOH (0.1 毫升)。將反應物攪拌過夜, 並以飽和 NaHCO_3 使反應淬滅。以 EtOAc (20 毫升 x 3) 萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮, 而得 **14C**。

以類似實例 4 步驟 1 中所發現之方式, 使 **14C** 與 4-咪唑羧酸反應, 提供標題化合物 **14**。MS m/z 298 (MH^+)。

製備實例 15



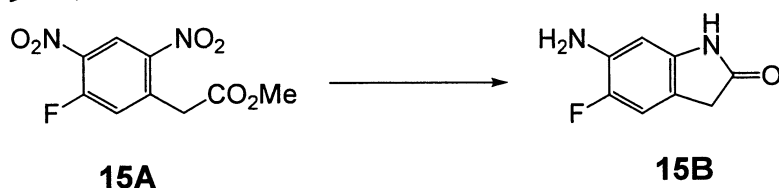
步驟 1



將 3-氟苯基醋酸 (10.1 克, 65.5 毫莫耳) 在濃 H_2SO_4 (20 毫升) 中之經攪拌溶液, 經過添液漏斗以 HNO_3 溶液 (90%, 12 毫升) 與濃 H_2SO_4 (15 毫升) 逐滴處理, 同時藉由水浴保持溫度在 $20\text{-}35^\circ\text{C}$ 之間。將反應物於 35°C 下攪拌過夜, 然後傾倒在冰上。過濾沉澱物, 以水洗滌, 接著在真空及 80°C 下乾燥 5 小時。使固體溶於 MeOH 中, 並添加 0.5 毫升濃 H_2SO_4 。使反應

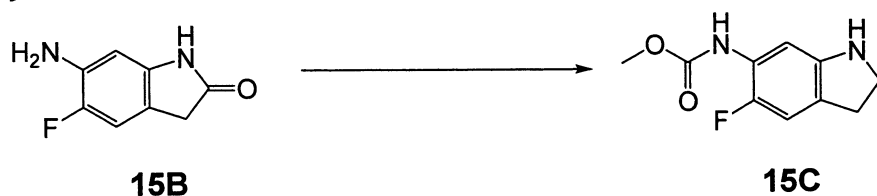
物回流 5 小時，且冷卻至室溫過夜。使混合物於冰浴中冷卻，並添加 3N NaOH，直到獲得 pH = 5 為止。在減壓下濃縮混合物，以水稀釋，且以 EtOAc 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮。層析 (5-20% EtOAc/ 己烷)，提供 **15A** (40%)。

步驟 2



於化合物 **15A** (6.83 克，26.5 毫莫耳) 在 MeOH (80 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 10% Pd/C (0.68 克)。將反應物於 H₂ (1 大氣壓) 下攪拌過夜。使混合物經過矽藻土過濾，並在減壓下移除溶劑，獲得 5.05 克氫化作用產物 (96%)。使此物質溶於 10% HCl (50 毫升) 中，並使混合物回流 0.5 小時。使反應物冷卻至室溫，以 50% NaOH 鹼化至 pH = 8，且以 EtOAc (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及濃縮，而得 **15B** (3.92 克，93%)。

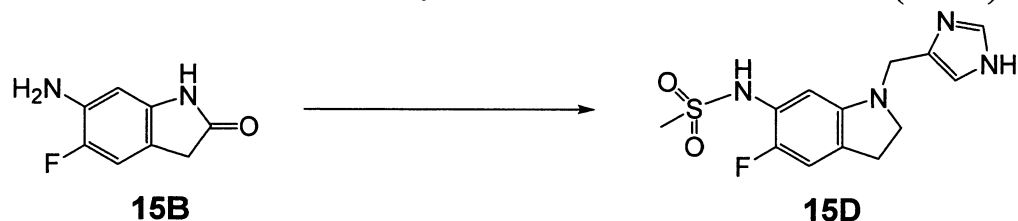
步驟 3-4



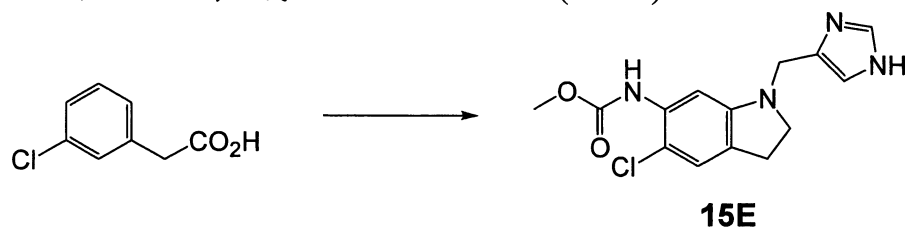
於化合物 **15B** (0.305 克，1.84 毫莫耳) 之懸浮液中，添加吡啶 (0.3 毫升，3.68 毫莫耳) 與 ClCO₂Me (0.24 毫升，3.11 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時，並過濾沉澱物。將沉澱物以 DCM、飽和 NH₄Cl、H₂O 及 3N HCl 洗滌。使 DCM 層脫水乾燥

(MgSO₄)，過濾，及濃縮，並與沉澱物合併(於高真空下乾燥)，獲得0.455克其相應之胺基甲酸甲酯。使固體溶於THF(10毫升)中，且添加BH₃-SMe₂(2M/THF，1.84毫升，3.68毫莫耳)。使反應物回流3小時，以MeOH使反應淬滅，並再回流10分鐘。於減壓下移除溶劑，且將殘留物藉急驟式管柱層析純化(10-25% EtOAc/己烷)，而得**15C**(0.24克，63%)。

以類似實例4步驟1中所述之方式，使化合物**15C**與4-咪唑羧醛反應，提供標題化合物**15**。MS m/z 291 (MH⁺)



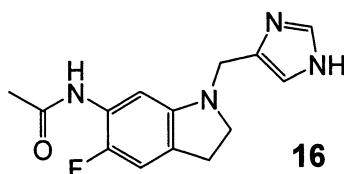
化合物**15D**可按前述自化合物**15B**開始，利用甲烷磺酸酐/吡啶，接著為BH₃還原作用及以4-咪唑羧醛之還原性烷基化作用而製成。MS m/z 311 (MH⁺)



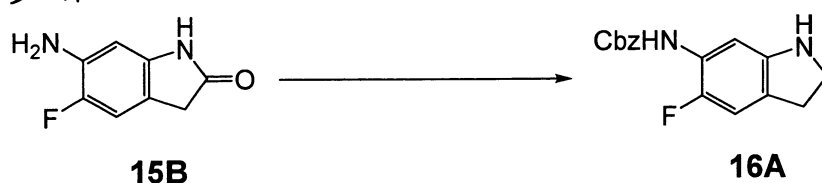
化合物**15E**(MS m/z 307, MH⁺)可使用類似實例15中所述之途徑，自3-氯苯基醋酸開始而製成，惟步驟2(硝基還原作用)係按下文所述使用阮尼Ni達成：於3-氯基-4,6-二硝基苯基醋酸在EtOH中之經攪拌溶液內，添加阮尼Ni。將反應物於H₂(1大氣壓)下攪拌4小時。使混合物經過矽藻土過濾，並在減壓下移除溶劑。使此物質溶於10% HCl(10毫升)中，且使混合物回流0.5小時。使反應物冷卻至室溫，以50%

NaOH 鹼化至 pH = 8，並以 EtOAc (30 毫升 x 5) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化 (60-80% EtOAc/ 己烷)。

製備實例 16

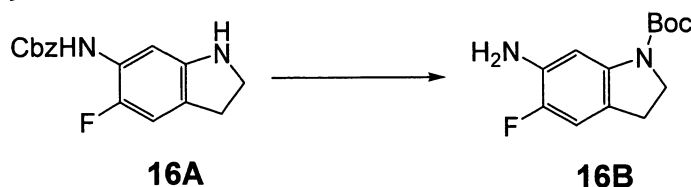


步驟 1-2



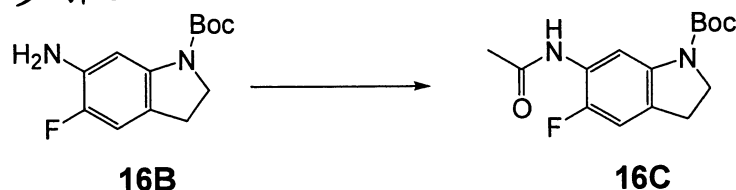
以類似實例 15 步驟 3-4 中所發現之方式，使 **15B** 與氯甲酸苄酯反應，然後以 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 還原，提供 **16A**。

步驟 3-4



以類似實例 1 步驟 1-2 中所發現之方式，保護 **16A**，然後氫化，提供 **16B**。

步驟 5-7

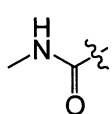
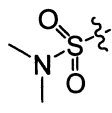


於化合物 **16B** (170 毫克，0.67 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加吡啶 (0.11 毫升，1.34 毫莫耳) 與 Ac_2O (0.076 毫升，0.8 毫莫耳)。將反應物攪拌 1 小時，然後添加另外之 Ac_2O (0.02 毫升)。將反應物攪拌過夜，並濃縮。以水稀

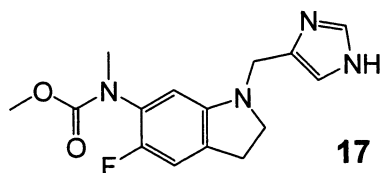
釋殘留物，並以 EtOAc (3 x 30 毫升) 萃取。以 NH₄Cl 與水洗滌合併之有機層。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，而得化合物 **16C** (200 毫克，100%)。以類似實例 1 步驟 4 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 **16C** 去除保護，並轉化成標題化合物 **16**。MS m/z 275 (MH⁺)。

化合物 **16D** 與 **16E** (表 7) 可按上述自化合物 **16B** 開始，使用異氰酸甲酯或氯化 N,N-二甲基胺磺醯 / 2,6-二甲基吡啶，接著為 Boc-去除保護及還原性烷基化作用而製成。化合物 **16F** (表 7) 可按上述製自化合物 **16A**，藉由進行以 4-咪唑羧醛之還原性烷基化作用，及氫化作用以移除 Cbz 基團。

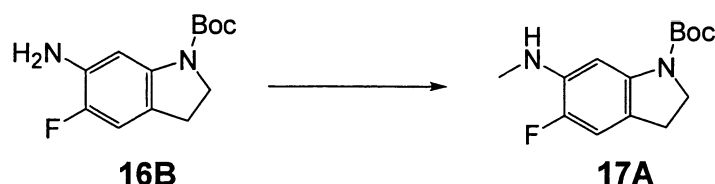
表 7

化合物	R	MS (MH ⁺)
16D		290
16E		340
16F	H	233

製備實例 17



步驟 1-5



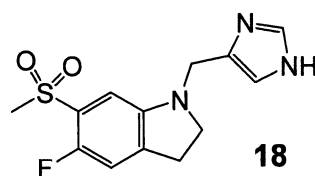
以類似實例 7 (步驟 1-2) 中所發現之方式，使 **16B** 轉化成 **17A**。然後，以類似實例 15 (步驟 3)、實例 1 (步驟 4) 及實例 4 (步驟 1) 中所發現之方式，使 **17A** 與 ClCO_2Me 反應，去除保護，及轉化成標題化合物 **17**。MS m/z 305 (MH^+)。

下列化合物 (表 8) 可按前述經由將化合物 **17A** 個別以 Ac_2O 、甲烷磺酸酐、氯化 N,N -二甲基胺磺醯或 MeNCO 處理，接著為 Boc-去除保護及還原性烷基化作用而製成。

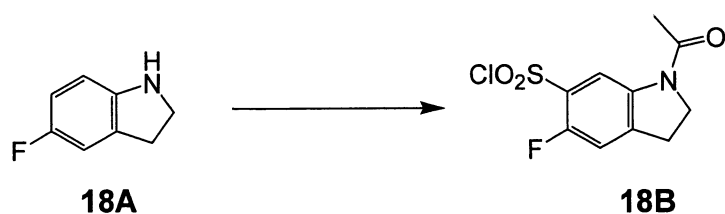
表 8

化合物	R	MS (MH^+)
17B		289
17C		325
17D		354
17E		304

製備實例 18

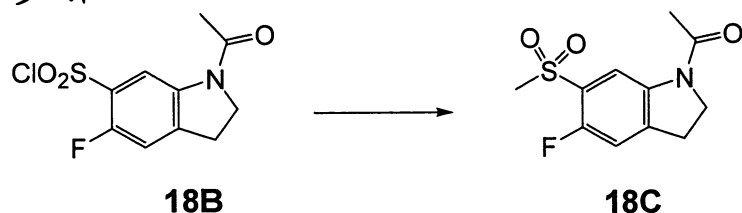


步驟 1-2



以類似實例 16 步驟 5 與實例 3 步驟 1 中所發現之方式，將 18A 相繼以 Ac_2O 與氯基磺酸處理，提供 18B。

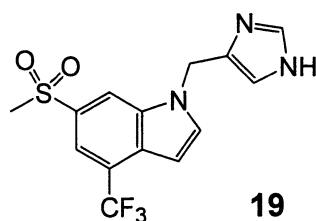
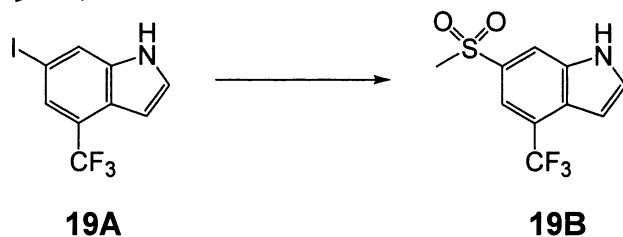
步驟 3-5



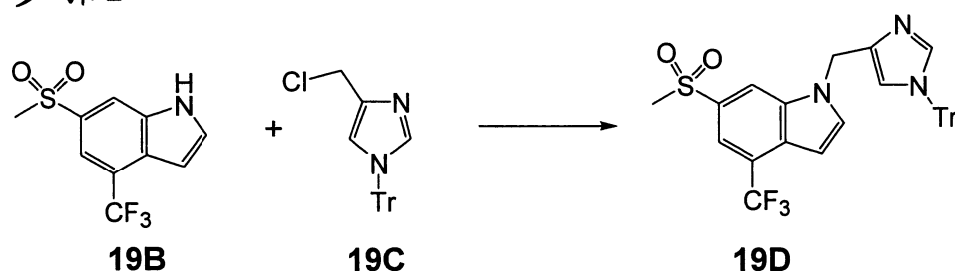
將 Na_2SO_3 (1.15 克，9.15 毫莫耳) 與 Na_2HCO_3 (0.81 克，9.63 毫莫耳) 在 H_2O (16 毫升) 中之經攪拌溶液，於 80°C 下，以 18B (1.33 克，4.82 毫莫耳) 處理。將混合物在 80°C 下攪拌 1 小時，然後，使其冷卻至室溫，並靜置過夜。濃縮反應物，接著，使殘留物在高真空下乾燥。於此殘留物中，小心添加 NaHCO_3 (0.77 克，9.15 毫莫耳) 與硫酸二甲酯 (0.69 毫升，7.33 毫莫耳)，同時經過添液漏斗添加水，以持續攪拌反應混合物。將反應物於回流下加熱度過週末。使混合物冷卻至 75°C 後，添加苯 (5 毫升)。將混合物短暫地攪拌，冷卻至室溫，並添加氫。在減壓下移除溶劑後，將殘留物與 2N NaOH 混合，並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。使有機層脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。層析 (0-5% MeOH/DCM)，提供 18C (0.399 克，32%)。

以類似實例 3 步驟 3 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 18C 去除保護，並轉化成標題化合物 18。MS m/z 296 (MH^+)。

製備實例 19

**步驟 1**

於化合物 **19A** (0.86 克，2.76 毫莫耳，Tetrahedron **2002**, 58, 3605) 在 DMSO (10 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加亞磺酸鈉 (0.37 克，3.64 毫莫耳) 與三氟甲烷磺酸銅苯複合物 (42 毫克，0.083 毫莫耳)。將混合物攪拌 5 分鐘，並添加 N,N'-二甲基乙二胺 (0.32 毫升，3 毫莫耳) 在 DMSO (3 毫升) 中之溶液。將反應物於 110°C 下加熱 12 小時，然後濃縮。使殘留物藉急驟式管柱層析純化 (10% MeOH/DCM)，獲得化合物 **19B** (0.6 克，81% 產率)。

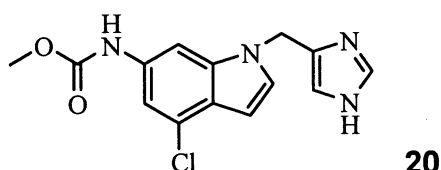
步驟 2

於化合物 **19B** (0.1 克，0.38 毫莫耳) 在 DMF (15 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 NaH (0.08 克)。將混合物攪拌 5 分鐘，並添加化合物 **19C** (0.1 克，J. Med. Chem. **2002**, 45, 533)。將反應物攪拌 24 小時。在高真空下移除溶劑，並使殘留物藉急驟式管柱層析純化 (20% EtOAc/DCM)，獲得 **19D** (0.08 克，36% 產率)。

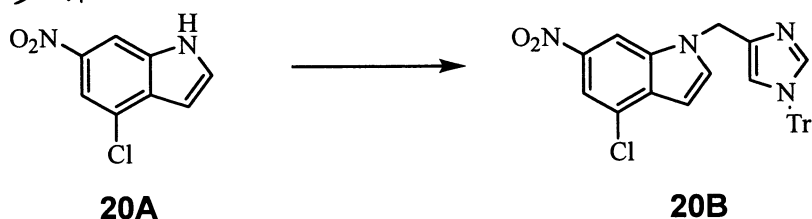
步驟 3

使化合物 **19D** 溶於 EtOH (10 毫升) 中，並以 10% Pd/C (10 毫克) 處理。將反應物在 H₂ (1 大氣壓) 及 45°C 下攪拌 16 小時。使混合物經過矽藻土過濾，並濃縮濾液。將殘留物藉急驟式管柱層析純化 (10% MeOH/DCM)，而得標題化合物 **19** (30 毫克，63%)。MS m/z 344 (MH⁺)。

製備實例 20

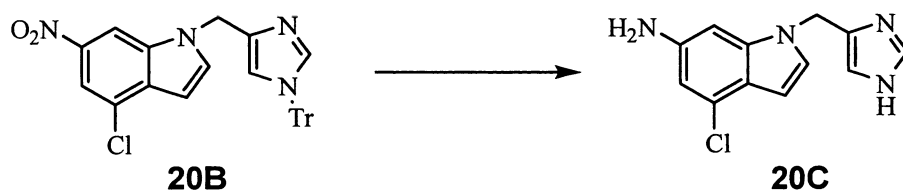


步驟 1



化合物 **20A** 係按美國專利 5,969,155 中所述，製自 2-氯基-4,6-二硝基甲苯 (J. Org. Chem., **1985**, 50, 1041-1045)。將丙酮 (40 毫升) 中之化合物 **20A** (0.8 克，4 毫莫耳) 以 **19C** (1.74 克，4.8 毫莫耳) 與 K₂CO₃ (0.67 克，4.8 毫莫耳) 處理，然後回流 48 小時。在減壓下移除溶劑，並使殘留物溶於 DCM (600 毫升) 中，且以水及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及濃縮。使殘留物藉層析純化 (0.5% MeOH/DCM)，獲得 **20B** (1.9 克，91%)，為黃色固體。¹H NMR (CDCl₃): 8.21 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.3-7.0 (15H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.26 (s, 2H)。

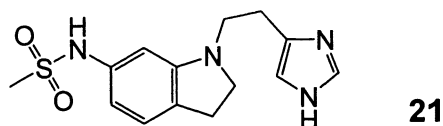
步驟 2-3



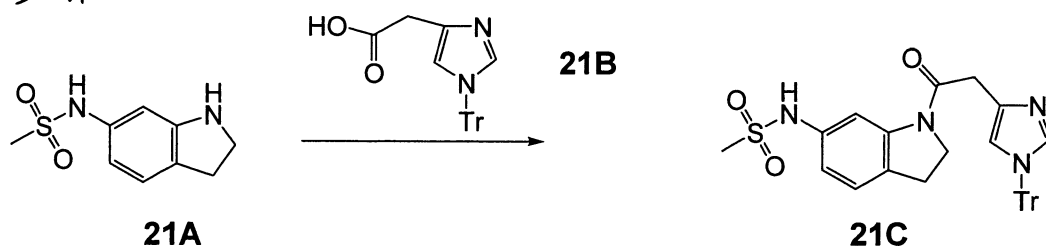
於化合物 **20B** (1.88 克, 3.62 毫莫耳) 在 EtOH (70 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.27 克, 14.48 毫莫耳)。使反應物回流 3 小時, 並在減壓下移除溶劑。將殘留物以飽和 NaHCO_3 (120 毫升) 稀釋, 並以 EtOAc (3 x 200 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和 NaHCO_3 與鹽水洗滌; 然後脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及濃縮, 獲得 1.8 克粗製化合物 **20C**。將粗製物質帶至下一反應, 無需進一步純化。使小部份粗製物質藉急驟式管柱層析純化 (DCM, 含有 2-4% 7N NH_3/MeOH), 獲得純化合物 **20C**。MS m/z 247 (MH+).

於粗製化合物 **20C** (0.6 克, 2.43 毫莫耳) 在 DCM (10 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加 TEA (0.34 毫升, 2.46 毫莫耳) 與 ClCO_2Me (0.19 毫升, 2.43 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌過夜, 並以 2N NaOH (10 毫升) 使反應淬滅。於減壓下移除溶劑, 且使殘留物在 H_2O 與 EtOAc 之間作分液處理。以 EtOAc (3 x 30 毫升) 萃取水層。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化 (DCM, 含有 2% 7N NH_3/MeOH)。使含有所要產物之溶離份藉預備之 TLC (1000 微米) 進一步純化, 獲得純標題化合物 **20**。MS m/z 305 (MH+).

製備實例 21



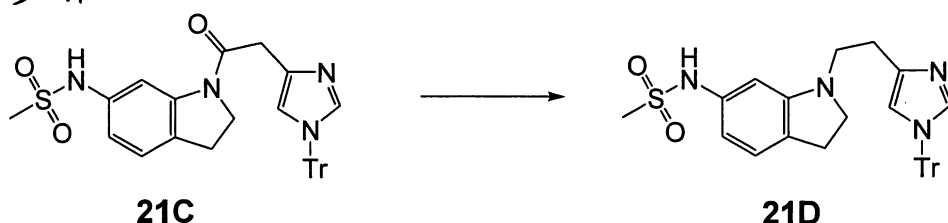
步驟 1



化合物 **21A** 係藉由如先前實例 1 步驟 4 所述，將化合物 **5A** 以 TFA 處理而製成。

將化合物 **21A** (0.5 克，2.4 毫莫耳) 與化合物 **21B** (0.87 克，2.4 毫莫耳，Bioconjugate Chem. **2002**, 13, 333) 在 DMF (25 毫升) 中之經攪拌溶液以 HATU (0.95 克，2.5 毫莫耳) 處理，並攪拌過夜。於高真空下移除溶劑，且添加水 (50 毫升)。以 DCM (3 x 50 毫升) 萃取混合物。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化 (10% MeOH/DCM)，獲得 **21C** (1.2 克，89%)。

步驟 2-3

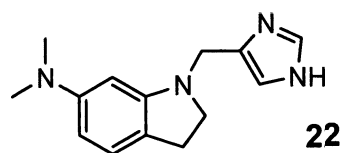


於化合物 **21C** (1.2 克，2.1 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 BH_3 -THF (2M，5 毫升)。將混合物於 80°C 下加熱 12 小時。使反應物冷卻至室溫，並慢慢添加 MeOH (15 毫升)。在減壓下移除溶劑，且使殘留物於 EtOAc 與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在減壓下，濃縮，獲得 **21D** (0.85 克，74%)。

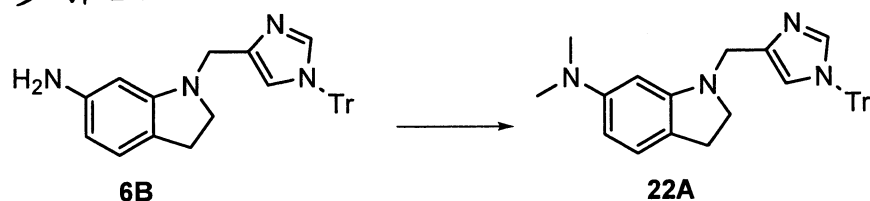
然後，以類似實例 19 步驟 3 中所述之方式，使化合物 **21D**

於 80°C 下氫化 18 小時，提供標題化合物 **21**。MS m/z 307 (MH+).

製備實例 22



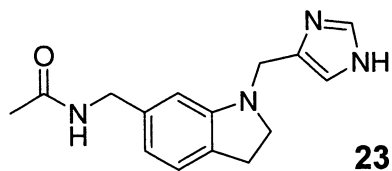
步驟 1-2



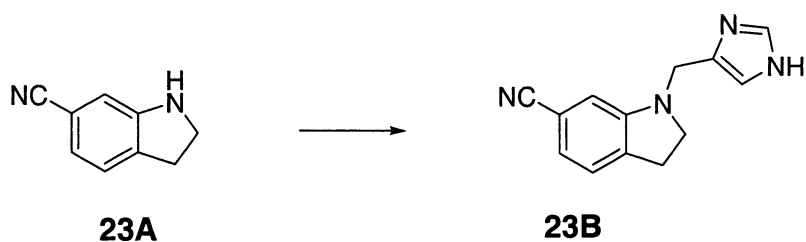
於 THF 中之化合物 **6B** (0.38 克，0.84 毫莫耳) 內，在 0°C 及 Ar 下，添加 n-BuLi (2.5M，在己烷中，1.01 毫升，2.53 毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，然後以 MeI (0.052 毫升，0.84 毫莫耳) 處理。將反應物於 0°C 下攪拌 1 小時，接著以飽和 NH₄Cl 水溶液處理。在減壓下移除 THF，並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取水層。使有機層脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮。層析 (2-2.5% 7% NH₃-MeOH/DCM)，提供 **22A** (0.179 克，44%)。

以類似實例 6 步驟 5 中所發現之方式，使 **22A** 去除保護，提供標題化合物 **22**。MS m/z 243 (MH+).

製備實例 23

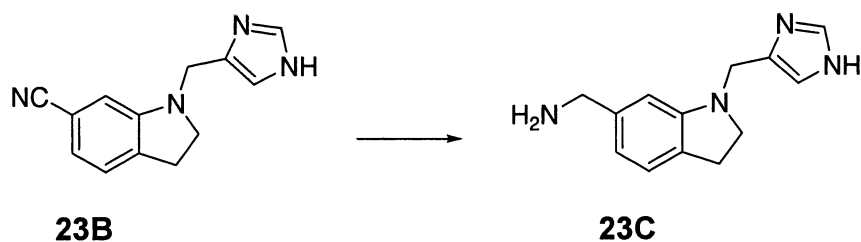


步驟 1



以類似實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 **23A** (Tetrahedron 1967, 23, 3823) 與 4-咪唑羧醛反應，提供 **23B**。

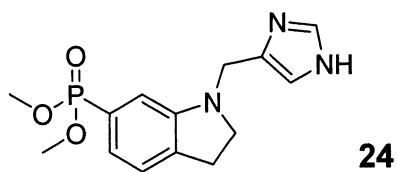
步驟 2-3



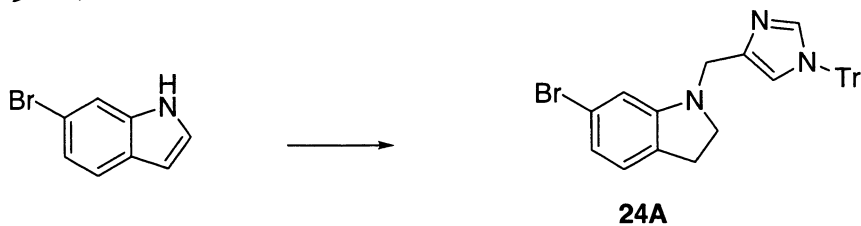
將 **23B** (0.050 克，0.15 毫莫耳) 在 1M NH_3 -MeOH (30 毫升) 中之溶液以阮尼鎳處理，氫化 (35 psi H_2) 2 小時，並經過矽藻土過濾。層析 (3-15% 7N NH_3 -MeOH/ CH_2Cl_2)，提供 **23C**，為黃色薄膜 (0.029 克，85%)。LMCS m/z 271 (MH⁺)。

以類似實例 4 步驟 3 中所發現之方式，使 **23C** 與 AcCl 反應，提供標題化合物 **23**。LMCS m/z 229 (MH⁺)。

製備實例 24



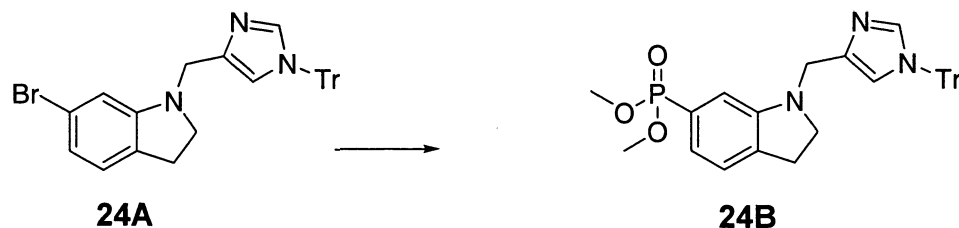
步驟 1-2



以類似實例 14 (步驟 2) 與實例 4 (步驟 1) 中所發現之方式，使 6-溴基吲哚以 NaCNBH_3 還原，並與 1-三苯甲基咪唑-4-羧醛

反應，提供 24A。

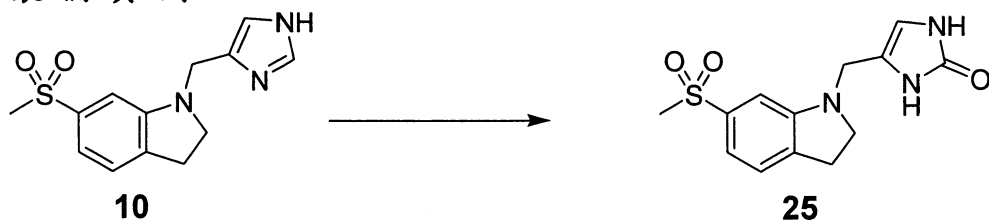
步驟 3-4



將 24A (0.5 克，0.96 毫莫耳) 在 DMSO (5 毫升) 中之漿液以二磷酸二甲酯 (0.2 毫升，2.2 毫莫耳)、DIPEA (0.7 毫升，3.8 毫莫耳)、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷 (0.041 克，0.1 毫莫耳) 及 Pd(OAc)₂ (0.022 克，0.1 毫莫耳) 處理，並於 100°C 下攪拌過夜。將反應物傾倒在水上，並以 EtOAc 萃取 (3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。層析 (0-100% EtOAc/己烷)，提供 24B，為淡黃色固體 (0.081 克，15%)。

以類似實例 6 步驟 5 中所發現之方式，使 24B 去除保護，提供標題化合物 24。LMCS m/z 308 (MH⁺)。

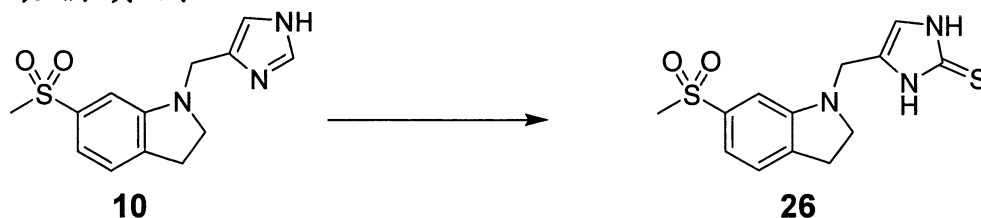
製備實例 25



於化合物 10 (0.24 克，0.87 毫莫耳) 在 1:1 THF-H₂O (10 毫升) 中之經充分攪拌混合物內，逐滴添加氯甲酸苯酯 (0.29 毫升，2.3 毫莫耳)。將反應物於 20°C 下攪拌 4 小時，然後以 EtOAc 稀釋。單離有機層，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。使所形成之殘留物溶於 MeOH 中，以 Et₃N (0.6 毫升，4.3 毫莫耳) 處理，並攪拌過夜。濃縮溶液，並使其接受層析 (0-20% 1N

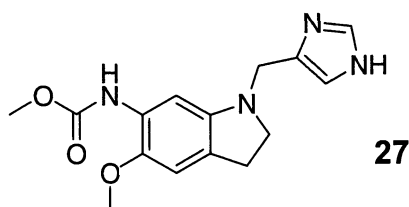
NH_3 -MeOH/EtOAc), 提供標題化合物 **25**, 為淡黃色固體(0.079 克, 87%)。LMCS m/z 294 (MH⁺).

製備實例 26

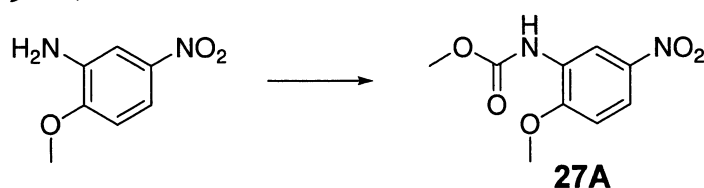


以類似實例 25 中所發現之方式, 將 **10** 以氯基硫代羰基甲酸苯酯處理, 獲得化合物 **26**。LMCS m/z 310 (MH⁺).

製備實例 27

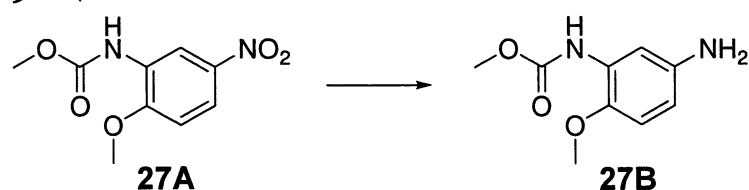


步驟 1



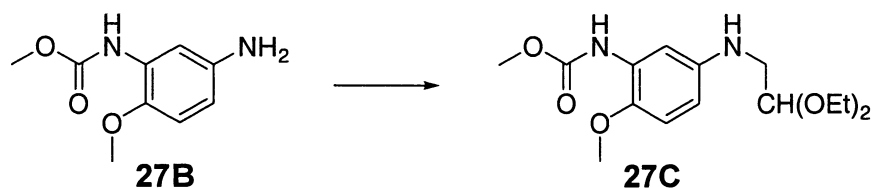
將 2-甲氧基-5-硝基苯胺(14.4 克, 85 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (100 毫升)中之溶液以 ClCO_2Me (8.0 毫升, 103 毫莫耳)與 Et_3N (17.9 毫升, 128 毫莫耳)處理, 於 20°C 下攪拌過夜, 及濃縮。層析(20-40% EtOAc/己烷), 提供 **27A**, 為黃色固體(9.21 克, 48%)。

步驟 2



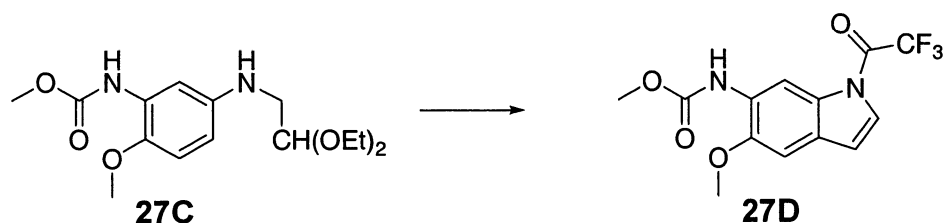
以類似實例 6 步驟 2 中所發現之方式, 使 **27A** 氫化, 提供 **27B**。

步驟 3



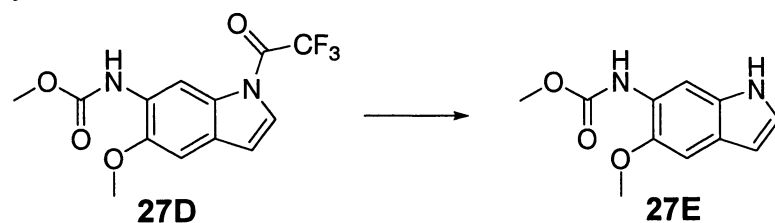
將 **27B** (7.8 克，40 毫莫耳) 在 EtOH (100 毫升) 中之溶液，以溴基乙醛二乙基縮醛 (6.7 毫升，44 毫莫耳) 與 NaHCO₃ (3.4 克，40 毫莫耳) 處理，並加熱至回流，歷經 3 天。使反應物濃縮，溶於 Et₂O 中，並以水洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。層析 (0-40% EtOAc/ 己烷)，提供 **27C** (6.4 克，51%)。

步驟 4



將 **27C** (5.3 克，17 毫莫耳) 在 TFA (70 毫升) 中之溶液以三氟醋酸酐 (90 毫升) 處理，並加熱至回流過夜。濃縮反應物，並使其接受層析 (0-40% EtOAc/ 己烷)，提供 **27D** (2.9 克，55%)，為淡黃色固體。

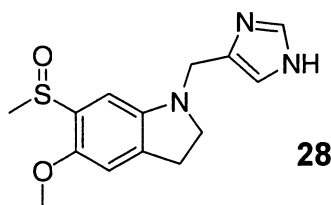
步驟 5-7



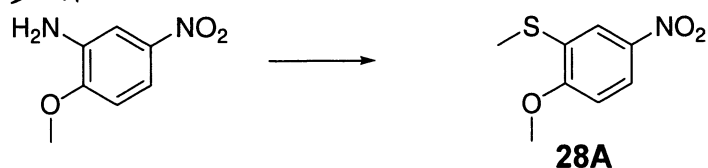
將 **27D** (2.9 克，9.2 毫莫耳) 在 MeOH (20 毫升) 中之混合物以飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (5 毫升) 處理，並於 55°C 下加熱 1 天。使反應物濃縮，以 CH₂Cl₂ 萃取，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮。層析 (20-40% EtOAc/ 己烷)，提供 **27E** (1.6 克，78%)。

以類似實例 14 步驟 2 與實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 27E 以 NaCNBH_3 還原，然後轉化成標題化合物 27。LMCS m/z 303 (MH^+)。

製備實例 28

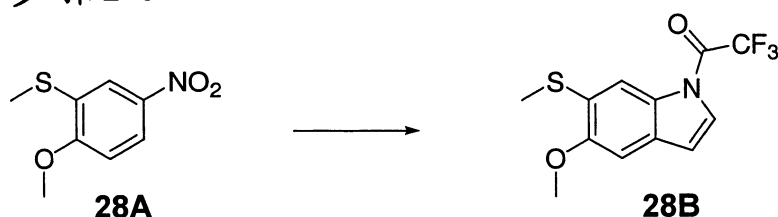


步驟 1



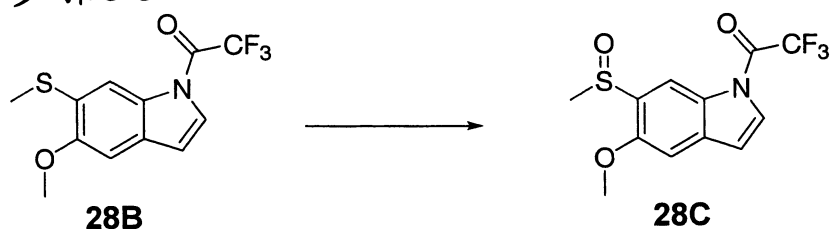
將 2-甲氧基-5-硝基苯胺 (10.8 克，64 毫莫耳) 與 DMS (10.6 毫升，96 毫莫耳) 在 CH_3CN (100 毫升) 中之溶液以亞硝酸異戊酯 (10.3 毫升，77 毫莫耳) 慢慢處理，然後於 45°C 下加熱 1 小時。濃縮反應物，並使其接受層析 (10% EtOAc/己烷)，提供 28A (9.1 克，71%)。

步驟 2-4



以類似實例 27 步驟 2-4 中所發現之方式，使 28A 氫化，烷基化，及環化，提供 28B。

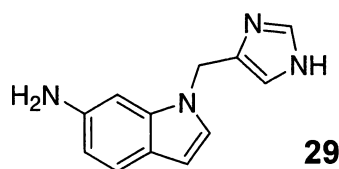
步驟 5-8



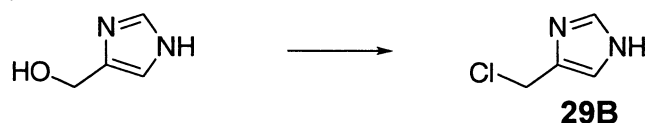
將 **28B** (3.16 克，11 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中之溶液以尿素-過氧化氫 (10.3 克，109 毫莫耳) 與 K_2HPO_4 (17.1 克，98 毫莫耳) 處理，並攪拌 0.5 小時。然後慢慢添加三氟醋酸酐 (3.8 毫升，28 毫莫耳)。將反應混合物於 20°C 下攪拌過夜，且經過矽藻土墊片過濾。層析 (0-40% EtOAc/己烷)，提供 **28C** (1.5 克，43%)。

以類似實例 27 步驟 5-7 中所發現之方式，使 **28C** 去除保護，還原，然後轉化成標題化合物 **28**。LMCS m/z 292 (MH^+)。

製備實例 29

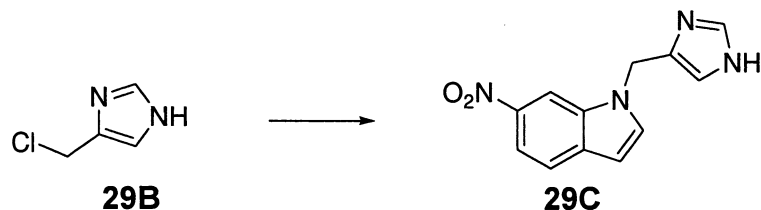


步驟 1



將 4-羥甲基咪唑 (15 克，111 毫莫耳) 在甲苯 (100 毫升) 中之懸浮液，經由添液漏斗以 SOCl_2 (8 毫升，144 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中之溶液慢慢處理。然後，使混合物回流 1.5 小時，冷卻，及濃縮，提供 **29B**，為灰色固體 (15.8 克，93%)。

步驟 2-3

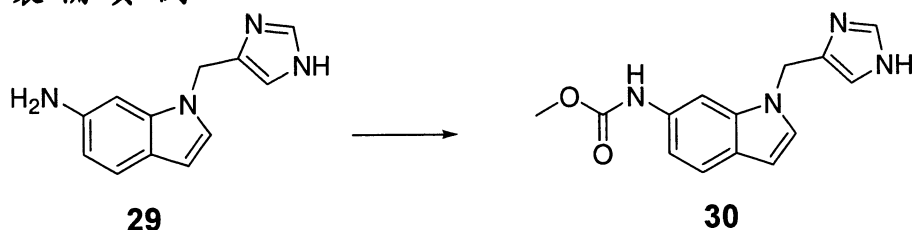


將 6-硝基吲哚 (3.5 克，21.8 毫莫耳) 在 DMF 中之混合物以 60% NaH (1.3 克，32.7 毫莫耳) 處理，於 20°C 下攪拌 30 分鐘，

並以 **29B** (4.0 克, 26.2 毫莫耳) 處理。將混合物在 70°C 下加熱過夜, 經過矽藻土過濾, 及濃縮。層析 (0-7% 1N NH₃-MeOH/EtOAc), 提供 **29C**, 為黃色固體 (1.7 克, 32%)。

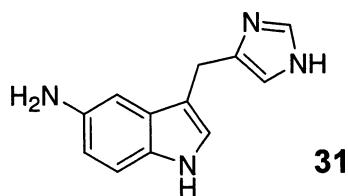
將 **29C** (0.46 克, 1.9 毫莫耳) 在 EtOH 中之溶液以阮尼鎳處理, 並氫化 (1 大氣壓 H₂) 過夜。使混合物經過矽藻土過濾, 及濃縮, 提供化合物 **29**, 為灰色固體 (0.39 克, 98%)。LMCS m/z 213 (MH⁺)。

製備實例 30

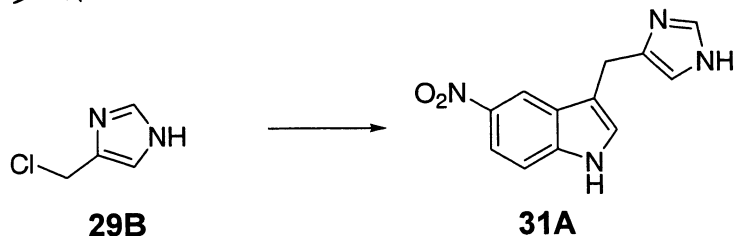


以類似實例 27 步驟 1 中所發現之方式, 使 **29** 與 ClCO₂Me 反應, 提供 **30**。LMCS m/z 271 (MH⁺)。

製備實例 31



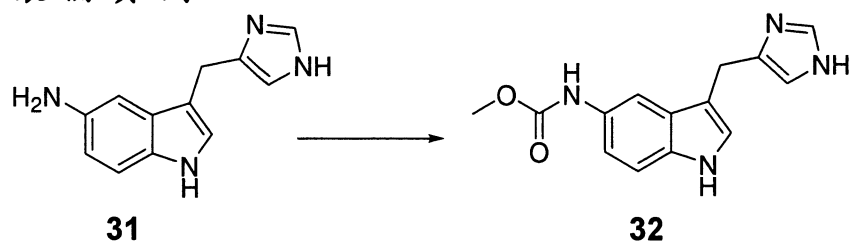
步驟 1-2



將 **29B** (6.9 克, 45.4 毫莫耳) 在 DMF (100 毫升) 中之溶液, 以 5-硝基吲哚 (14.7 克, 90.8 毫莫耳) 與 KF (50 重量%, 在矽藻土, 15.8 克, 136 毫莫耳) 處理, 並於 90°C 下加熱過夜。使混合物經過矽藻土過濾, 及濃縮。層析 (0-10% 1N NH₃-MeOH/EtOAc),

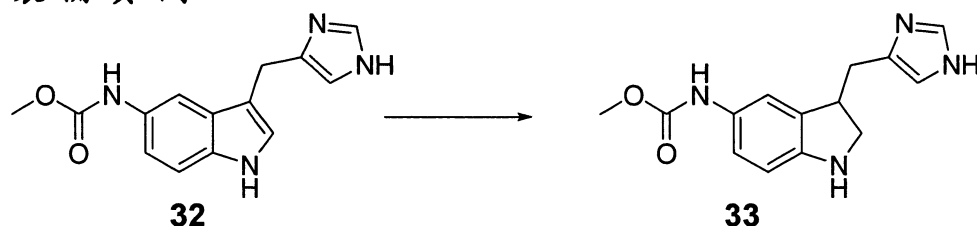
提供 **31A**，為黃色固體 (3.72 克，34%)。以類似實例 29 步驟 3 中所發現之方式，使 **31A** 氫化，提供化合物 **31**。LMCS m/z 213 (MH⁺)。

製備實例 32



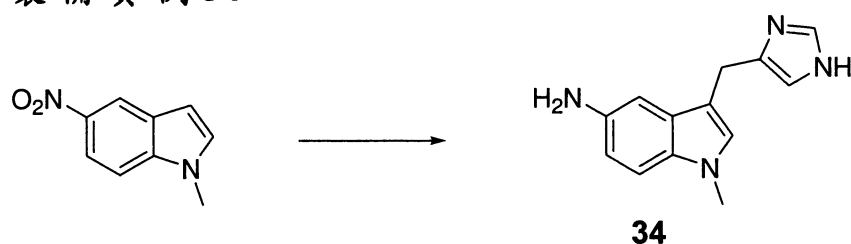
以類似實例 27 步驟 1 中所發現之方式，使 **31** 與 ClCO_2Me 反應，以提供 **32**。LMCS m/z 271 (MH⁺)。

製備實例 33



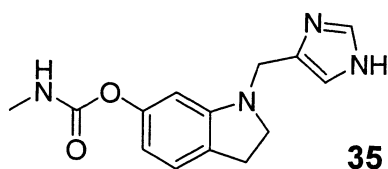
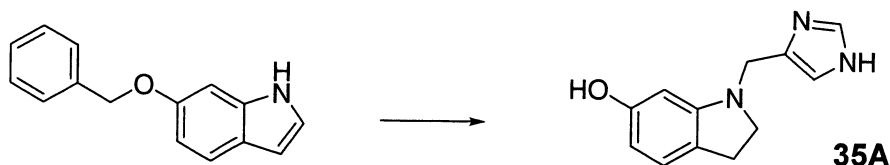
以類似實例 14 步驟 2 中所發現之方式，使 **32** 以 NaCNBH_3 還原，獲得 **33**。LMCS m/z 273 (MH⁺)。

製備實例 34



以類似實例 31 步驟 1 與實例 29 步驟 3 中所發現之方式，使 N-甲基-5-硝基吲哚 (有機製程研究與發展 **2001**, 5, 604) 以 **29B** 烷基化，並氫化，提供化合物 **34**。LMCS m/z 227 (MH⁺)。

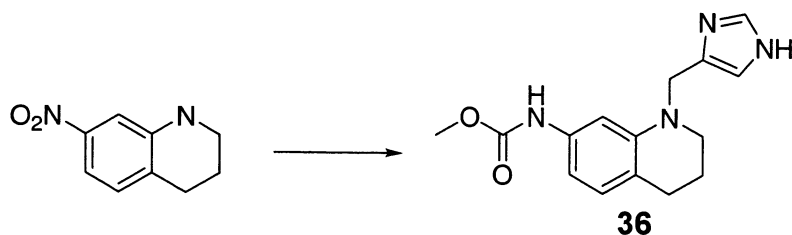
製備實例 35

**步驟 1-3**

以類似實例 14 (步驟 2)、實例 4 (步驟 1) 及實例 6 (步驟 2) 中所發現之方式，使 6-苄氧基咪唑以 NaCNBH_3 還原，與 4-咪唑羧醛反應，及氫化，提供 **35A**。

步驟 4

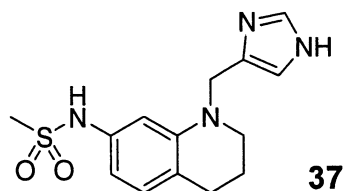
將 **35A** (0.12 克，0.46 毫莫耳) 與 Et_3N (0.20 毫升，1.12 毫莫耳) 在二氯乙烷 (10 毫升) 中之溶液以 MeNCO (0.035 克，0.61 毫莫耳) 逐滴處理，並回流 2 小時。然後，將反應物於 20°C 下攪拌過夜，及濃縮。將此物質以水處理，並以 CH_2Cl_2 萃取 (3x)。接著，使合併之有機層濃縮。使殘留物溶於 Et_2NH (1.5 毫升) 中，並攪拌過夜。將反應物以水處理，並以 CH_2Cl_2 萃取 (3x)。然後，濃縮合併之有機層，並使其接受層析 (2-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)，提供 **35**，為白色泡沫物 (0.015 克，10%)。LMCS m/z 273 (MH^+)。

製備實例 36

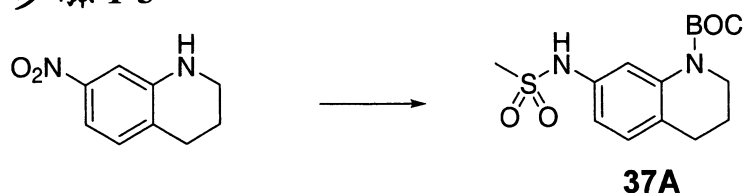
以類似實例 4 (步驟 1)、實例 29 (步驟 3) 及實例 27 (步驟 1) 中所發現之方式，使 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉 (美國專利

5283336, 1994) 與 4-咪唑羧醛反應，氫化，然後以 ClCO_2Me 處理，提供 **36**。LMCS m/z 287 (MH^+)。

製備實例 37

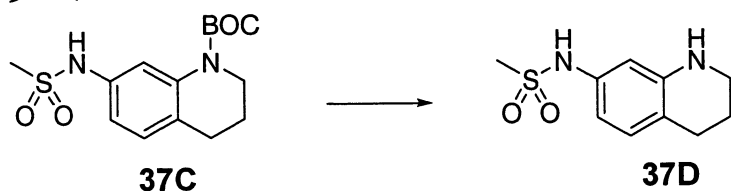


步驟 1-3



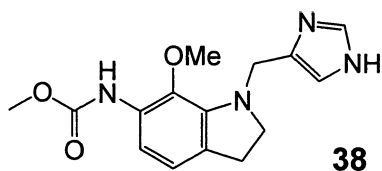
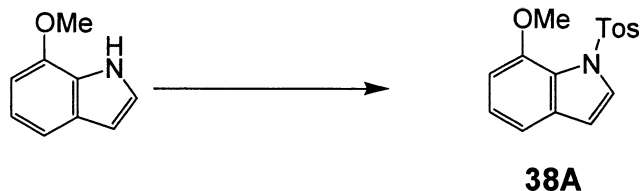
以類似實例 1 (步驟 1)、實例 29 (步驟 3) 及實例 5 (步驟 1) 中所發現之方式，將 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉 (美國專利 5283336, 1994) 以 $(\text{BOC})_2\text{O}/\text{DMAP}$ 處理，氫化，然後與甲烷磺酸酐/ Et_3N 反應，提供 **37A**。

步驟 4-5

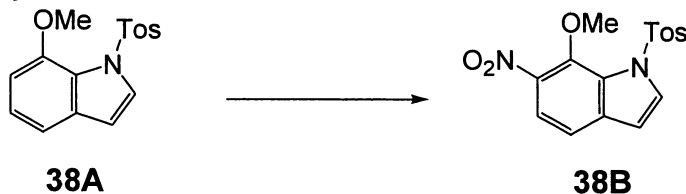


將 **37C** (0.49 克，1.5 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中之溶液以 4M HCl -二氧陸園 (10 毫升) 處理，於 20°C 下攪拌 1 小時，及濃縮。使混合物溶於 MeOH (10 毫升) 中，以二甲胺基甲基-聚苯乙烯樹脂處理，並於 20°C 下攪拌 1 小時。過濾混合物，及濃縮，以提供 **37D**，為黃色膠質 (0.33 克，97%)。以類似實例 4 步驟 1 中所發現之方式，使 **37D** 與 4-咪唑羧醛反應，提供標題化合物 **37**。LMCS m/z 307 (MH^+)。

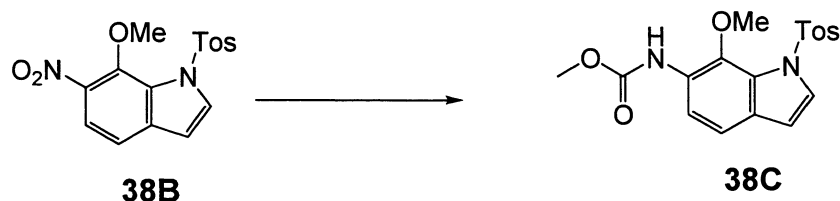
製備實例 38

**步驟 1**

於 7-甲氧基咪唑 (3 克，20.4 毫莫耳) 在 THF (80 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加氯化甲苯磺醯 (4 克，21 毫莫耳) 與 NaH (60%，1.22 克)。將混合物在室溫下攪拌過夜，以水使反應淬滅，及在減壓下濃縮。使殘留物於水 (100 毫升) 與 EtOAc (100 毫升) 之間作分液處理。然後，使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及濃縮，提供 **38A** (1.5 克，24%)。

步驟 2

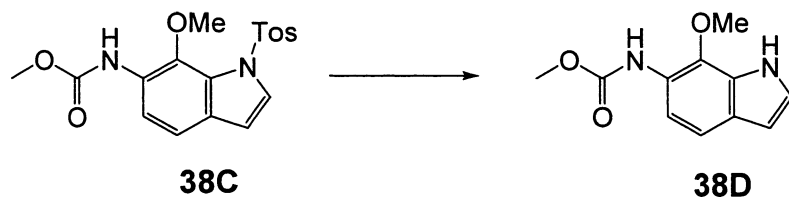
於 **38A** 在 DCM (35 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 HNO₃/SiO₂ (17 克，J. Org. Chem. 1993, 58, 1666)。使混合物音振 10 分鐘，並於室溫下攪拌 1.5 小時。過濾反應物，及濃縮。管柱層析 (10-40% EtOAc/ 己烷)，提供 **38B** (0.49 克，29%)。

步驟 3-4

以類似實例 1 (步驟 2) 與實例 15 (步驟 3) 中所發現之方式，

使 **38B** 氫化，然後與 ClCO_2Me 反應，提供 **38C**。

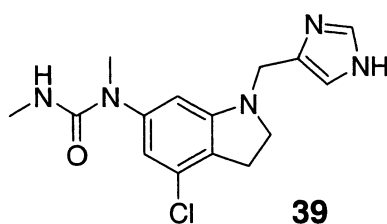
步驟 5-7



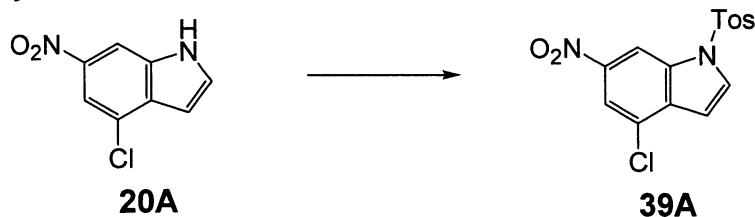
於 **38C** (0.42 克，1.14 毫莫耳) 在 MeOH (14 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 Mg 粉末 (0.14 克，5.7 毫莫耳)。使所形成之懸浮液音振 20 分鐘，並藉 TLC 監測反應。於起始物質消失後，在減壓下移除溶劑。使殘留物於 DCM (50 毫升) 與 0.5N HCl (40 毫升) 之間作分液處理。將有機相藉由 NaHCO_3 (40 毫升) 與鹽水 (40 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮，提供 **38D** (0.23 克，92%)。

以類似實例 14 (步驟 2) 與實例 4 (步驟 1) 中所發現之方式，使 **38D** 以 $\text{NaCNBH}_3/\text{AcOH}$ 還原，並以咪唑-4-羧醛處理，提供標題化合物 **38**。MS m/z 303 (MH^+)。

製備實例 39

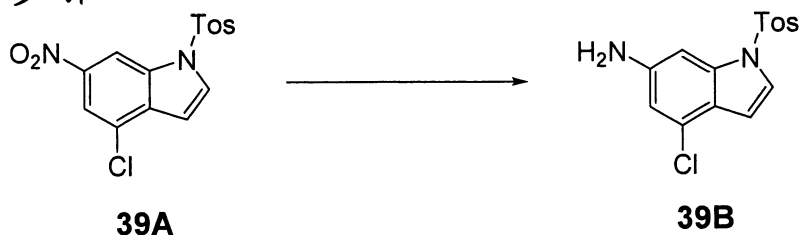


步驟 1



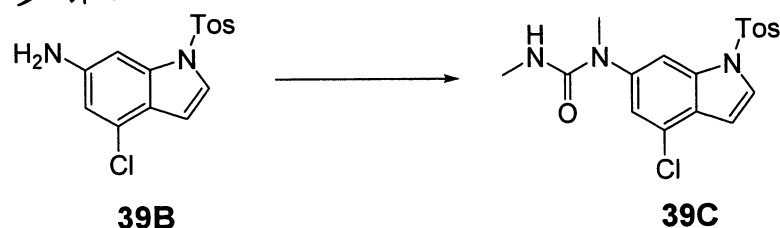
以類似實例 38 (步驟 1) 中所發現之方式，將 **20A** 以氯化甲基磺醯與 NaH 處理，提供化合物 **39A**。

步驟 2



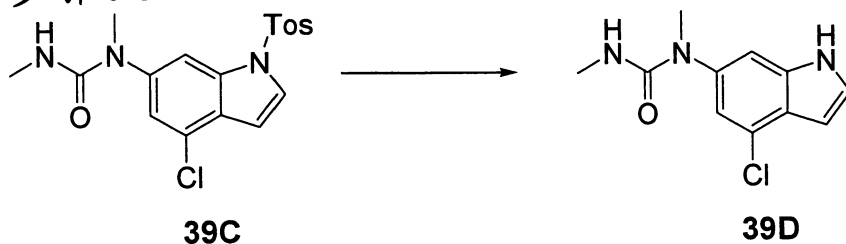
將化合物 **39A** (4.56 克，13 毫莫耳) 在 EtOH (260 毫升) 中之溶液以 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11.7 克，52 毫莫耳) 處理。使反應物於 90°C 下回流 3 小時，然後濃縮。將殘留物以飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 稀釋，並以 EtOAc (2 x 150 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發，而得褐色固體 **39B**。

步驟 3-5



以類似實例 7 (步驟 1-3) 中所發現之方式，將 **39B** 以 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HCO}_2\text{H}$ 處理，以 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 還原，及以 MeNCO 處理，而產生化合物 **39C**。

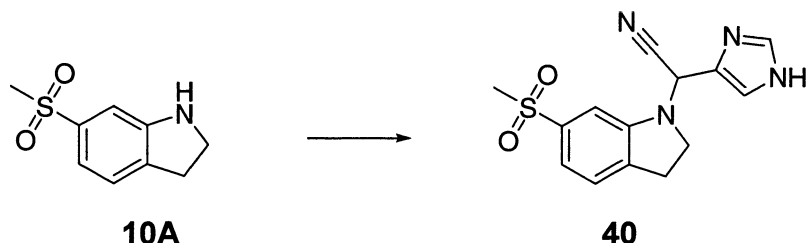
步驟 6-8



將 **39C** (2.7 克，7.0 毫莫耳) 在 MeOH (100 毫升) 中之溶液以 KOH (5 克) 處理，於室溫下攪拌 1 小時，及濃縮。然後，將混合物以水處理，並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及蒸發，提供 **39D**。

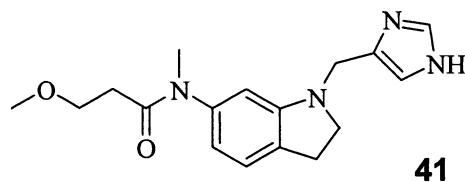
以類似前文所述之方式，使 **39D** 以 NaBH_3CN (實例 14 步驟 2，使用 AcOH 作為溶劑) 還原，接著以 4-咪唑羧醛 (實例 4 步驟 1) 處理，而得標題化合物 **39**。MS m/z 320 (MH^+)。

製備實例 40

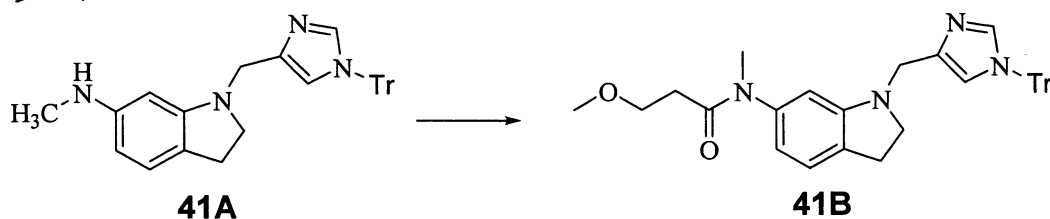


將 **10A** (0.25 克，1.3 毫莫耳) 與咪唑-4-羧醛 (**1B**，0.16 克，1.7 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中之混合物，以 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0.75 毫升，2.6 毫莫耳) 處理，於 20°C 下攪拌過夜，然後以 Et_2AlCN (2.6 毫升，1M/ 甲苯) 處理。18 小時後，添加 EtOAc 、 H_2O 及矽藻土。過濾，及後續層析 (0-10% 7N NH_3 - MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，提供 **40**，為黃色固體 (0.07 克，18%)。LCMS m/z 303 (MH^+)。

製備實例 41



步驟 1-2

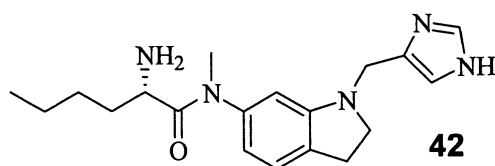


將 3-甲氧基丙酸 (0.03 毫升，0.32 毫莫耳) 在 DMF (4 毫升) 中之混合物，以 EDCI (61 毫克，0.32 毫莫耳) 與 HOBt (43 毫克，0.32 毫莫耳) 處理。於攪拌 10 分鐘後，添加化合物 **41A** (100 毫克，0.21 毫莫耳，參閱實例 6 步驟 4)。將反應物在室溫下

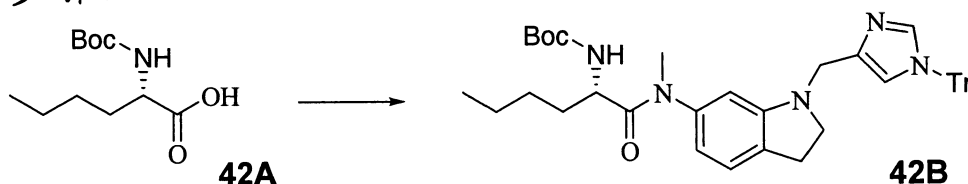
攪拌過夜，以 NaHCO_3 (50 毫升) 稀釋，及以 CH_2Cl_2 (3 x 50 毫升) 萃取。將合併之有機層以 H_2O (2 x 60 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮，提供 **41B**。

以類似實例 6 (步驟 5) 中所發現之方式，將 **41B** 以 TFA 與 Et_3SiH 處理，提供標題化合物 **41**。LCMS m/z 315 (MH^+)。

製備實例 42

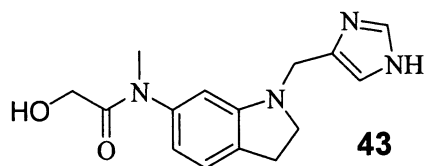


步驟 1-2

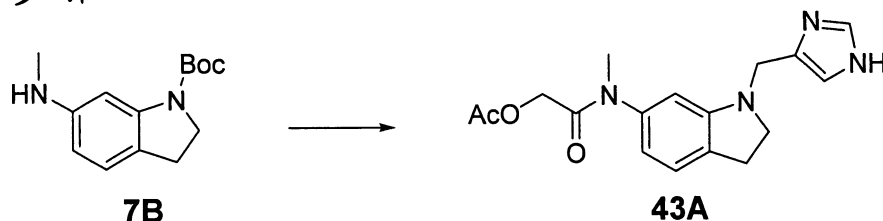


以類似實例 41 中所發現之方式，使 **42A** (Boc-Nle-OH) 與 **41A** 偶合，而得 **42B**。總體去除保護 (TFA/ Et_3SiH)，及層析 (逆相 HPLC，0.25% NH_3 -MeOH/ H_2O 與 0.25% NH_3 -MeOH/乙腈之 0-15% 梯度液)，提供標題化合物 **42**。LCMS m/z 342 (MH^+)。

製備實例 43



步驟 1-3



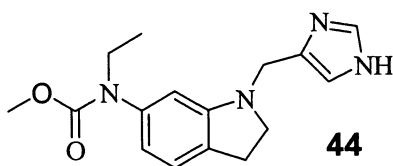
以類似實例 7 中所發現之方式，將 **7B** 相繼以氯化乙醯氧基乙醯、TFA，接著以 4-咪唑羧醛處理，提供 **43A**。MS m/z 329

(MH+).

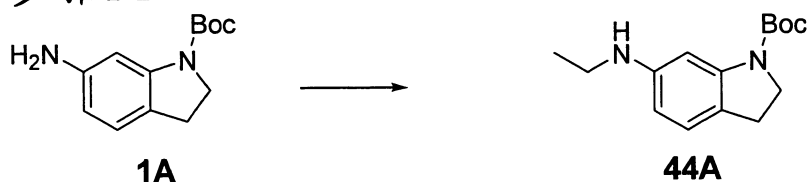
步驟 4

將酯 **43A** (180 毫克, 0.55 毫莫耳) 在甲醇 (20 毫升) 中之混合物以 LiOH (200 毫克) 處理, 於 25°C 下攪拌 1 小時, 然後濃縮。層析 (DCM, 含有 5% 7N NH₃/MeOH), 提供標題化合物 **43** (80 毫克, 51%)。MS m/z 287 (MH+).

製備實例 44



步驟 1-2

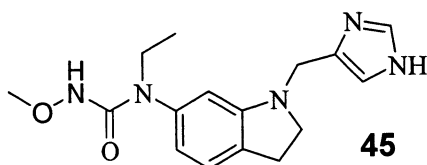


以類似實例 7 中所發現之方式, 使 **1A** 以醋酸酐/吡啶醯基化, 然後以 BH₃-SMe₂ 還原, 提供 **44A**。

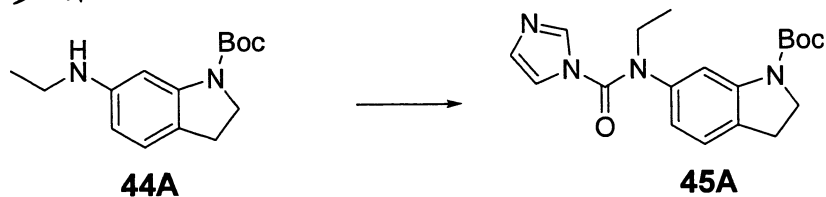
步驟 3-5

以類似實例 7 中所發現之方式, 將 **44A** 以 ClCO₂Me/吡啶處理, 接著轉化成標題化合物 **44**。MS m/z 301 (MH+).

製備實例 45

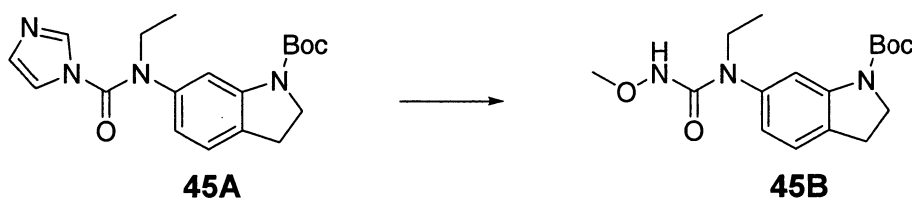


步驟 1



將 **44A** (100 毫克, 0.38 毫莫耳)、 Et_3N (0.11 毫升, 0.76 毫莫耳) 及 羰基二咪唑 (92 毫克, 0.38 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之混合物攪拌過夜。然後添加另外之 Et_3N (0.2 毫升, 1.43 毫莫耳) 與 羰基二咪唑 (0.2 克, 1.2 毫莫耳)。18 小時後, 使反應物濃縮, 及層析 (50-80% EtOAc/ 己烷), 獲得 **45A** (155 毫克)。

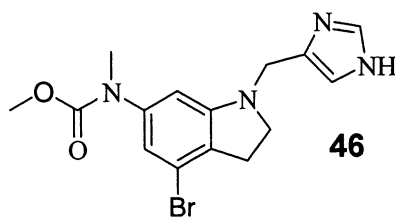
步驟 2-4



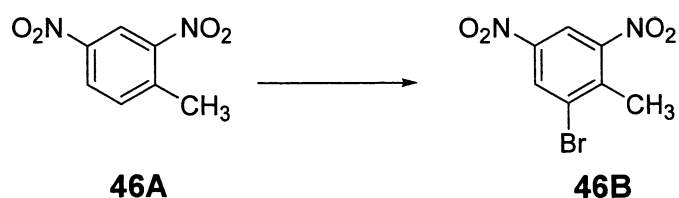
將化合物 **45A** 與 CH_3CN (5 毫升) 及 MeI (3 毫升, 48 毫莫耳) 在密封管中混合, 並於 55°C 下加熱 3 小時。移除溶劑, 並使殘留物在高真空下乾燥 0.5 小時。相繼添加 THF (5 毫升)、 $\text{MeONH}_2\text{-HCl}$ (95 毫克, 1.14 毫莫耳) 及 DIPEA (0.2 毫升, 1.14 毫莫耳)。將反應物攪拌 2 天, 濃縮, 然後於水與 DCM 之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及蒸發。層析 (50-60% EtOAc/ 己烷), 獲得 **45B** (100 毫克)。

以類似實例 1 (步驟 4) 與實例 4 (步驟 1) 中所發現之方式, 使化合物 **45B** 去除保護, 並轉化成標題化合物 **45**。MS m/z 316 (MH⁺).

製備實例 46

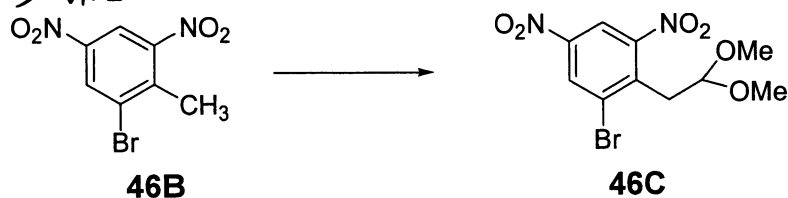


步驟 1



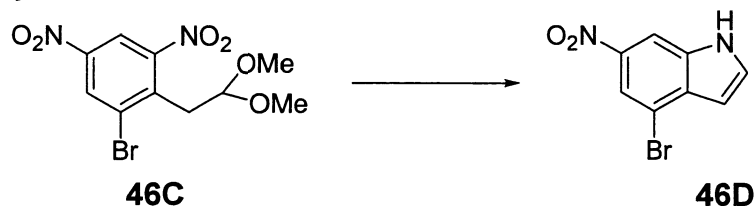
於裝有冷凝器與溫度計之1升3頸圓底燒瓶中，添加2,4-二硝基甲苯(46A，20克，0.11莫耳)、濃硫酸(50毫升)、水(50毫升)及預先製成之K₂SO₄(KOH + 濃H₂SO₄，相當於100毫克K₂SO₄)。將混合物加熱至80°C到90°C，並以NaBrO₃(17.24克，0.114莫耳)分次處理，同時保持溫度為80°C至90°C。然後，將混合物在85°C下攪拌過夜，冷卻至室溫，並以EtOAc (3 x 200毫升)萃取。將合併之有機層以飽和NaHCO₃水溶液與鹽水溶液洗滌。使有機層脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(2-5% EtOAc/己烷)，獲得46B(8.02克，28%)。

步驟 2



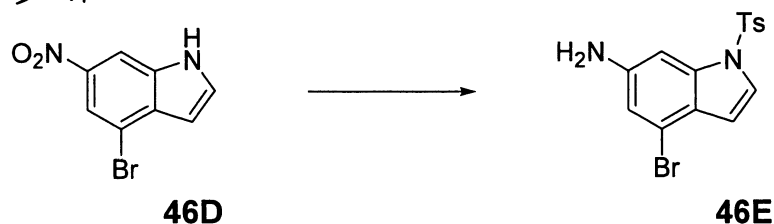
於化合物46B(13.86克，53.3毫莫耳)中，添加N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(79.5毫升，533毫莫耳)。將反應物在115°C下加熱至回流。然後，使混合物冷卻，及濃縮。使粗產物溶於MeOH(250毫升)中，以HCl(10.5毫升)處理，並回流4小時。使反應物冷卻至室溫，以水稀釋，且以EtOAc(3 x 100毫升)萃取。將合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(2.5-8% EtOAc/己烷)，獲得化合物46C(14.67克，82%)。

步驟 3



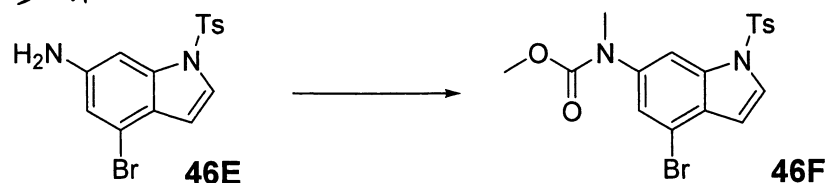
於 **46C** (4.04 克，12.1 毫莫耳) 在冰 AcOH (40 毫升) 中之溶液內，在 60°C 下，添加鐵粉 (2.03 克，36.3 毫莫耳)。將反應物加熱至 110°C，並攪拌 40 分鐘。然後，使混合物冷卻，及倒入冷水中，且過濾沉澱物。以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取濾液。使合併之有機層脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化 (5-15% EtOAc/ 己烷)，獲得 **46D** (0.93 克，32%)。

步驟 4-5



以類似先前實例中所述之方式，使 **46D** 以 TsCl (實例 38 步驟 1) 保護，並以 SnCl₂·2H₂O (實例 39 步驟 2) 還原，提供 **46E**。

步驟 6-11

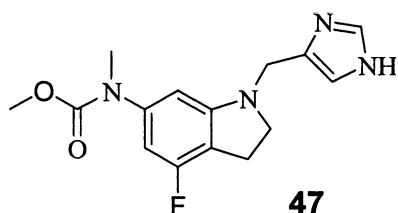


以類似實例 7 中所述之方式，將 **46E** 以 Ac₂O/HCO₂H 處理，以 BH₃ 還原，及以 ClCO₂Me/吡啶處理，提供 **46F**。

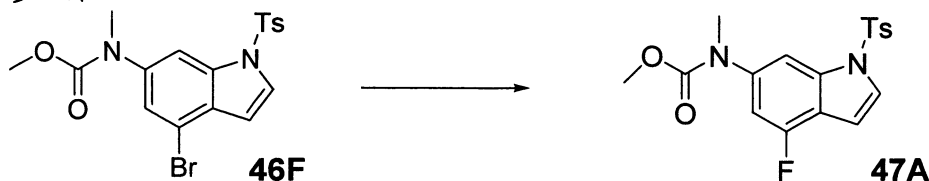
然後，使化合物 **46F** 以 Mg (實例 38 步驟 5) 去除保護，以 NaBH₃CN (實例 14 步驟 2，使用 AcOH 作為溶劑) 還原，並以

4-咪唑羧醛(實例4步驟1)處理，提供**46**。MS m/z 365 (MH+).

製備實例 47



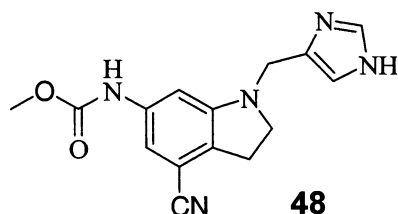
步驟 1-4



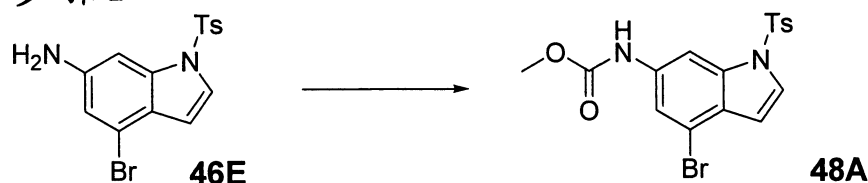
將**46F** (121毫克，0.28毫莫耳)在無水THF中之混合物，在-78°C及氫氣下，以n-BuLi (1.6M，在己烷中，0.17毫升，0.28毫莫耳)逐滴處理，於-78°C下攪拌8分鐘，接著以N-氟基苯磺醯亞胺(87毫克，0.28毫莫耳，在THF中之溶液，經由套管添加)處理。使混合物溫熱至0°C，歷經2小時，以水使反應淬滅，並以EtOAc (3 x 10毫升)萃取。使合併之有機層脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及濃縮。將殘留物藉急驟式管柱層析純化(0-25% EtOAc/己烷)，獲得化合物**47A** (62毫克，59%)。

以類似前述實例所發現之方式，使**47A**以KOH(實例39步驟6)去除保護，以NaBH₃CN(實例14步驟2，使用AcOH作為溶劑)還原，及以4-咪唑羧醛(實例4步驟1)處理，獲得化合物**47**。MS m/z 305 (MH+).

製備實例 48

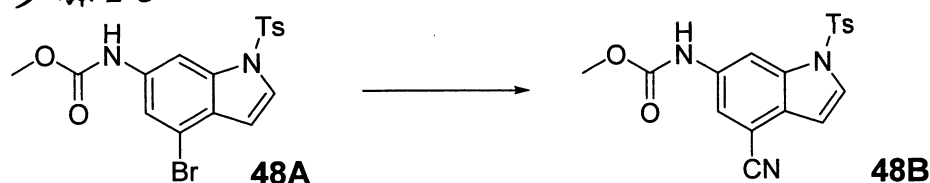


步驟 1



以類似實例 7 中所發現之方式，將化合物 **46E** 以 ClCO_2Me /DIPEA 處理，以提供 **48A**。

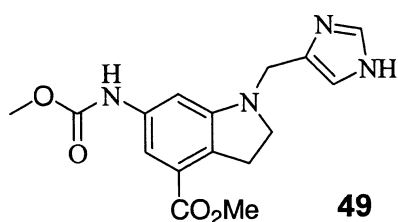
步驟 2-5



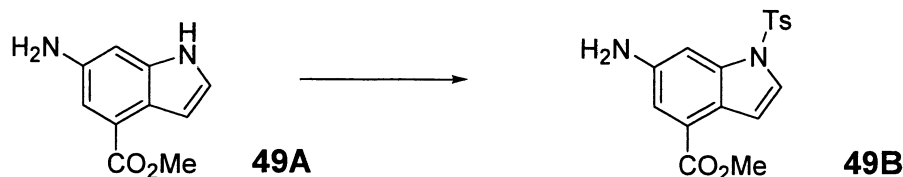
於 25°C 及 N_2 大氣下，將中間物 **48A** (500 毫克，1.2 毫莫耳)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (160 毫克，1.3 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵 (275 毫克，0.3 毫莫耳) 及 Pd_2dba_3 (55 毫克，0.1 毫莫耳) 之混合物在 DMF (100 毫升) 中攪拌，然後於 120°C 下加熱 12 小時。使此懸浮液冷卻至室溫，及濃縮。使殘留物於 EtOAc (3 x 100 毫升) 與飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 毫升) 之間作分液處理。使合併之有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。管柱層析 (DCM) 提供 **48B** (415 毫克，94%)。

以類似前文所述之方式，使 **48B** 以 KOH (實例 39 步驟 6) 去除保護，以 NaBH_3CN (實例 14 步驟 2，使用 AcOH 作為溶劑) 還原，及以 4-咪唑羧醛 (實例 4 步驟 1) 處理，而得標題化合物 **48**。MS m/z 298.4 (MH^+)。

製備實例 49

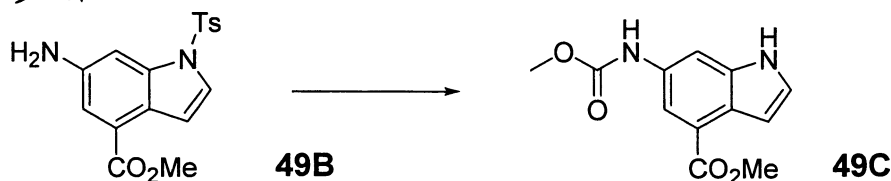


步驟 1



將 6-氨基吲哚-4-羧酸甲酯 (**49A**，0.5 克，2.63 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之經攪拌溶液，於 Ar 及 0°C 下，相繼以 NaH (0.095 克，3.95 毫莫耳，分次添加) 與 TsCl (0.551 克，3.16 毫莫耳，分次添加) 處理，接著，使其溫熱至室溫。2 小時後，以 MeOH (3.95 毫莫耳) 使反應淬滅，於 0°C 下傾倒在冰冷水 (10 毫升) 上，並以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，以 (Na_2SO_4) 脫水乾燥，過濾，及濃縮。層析 (40% EtOAc/ 己烷)，獲得 **49B** (0.51 克，57%)。

步驟 2-5

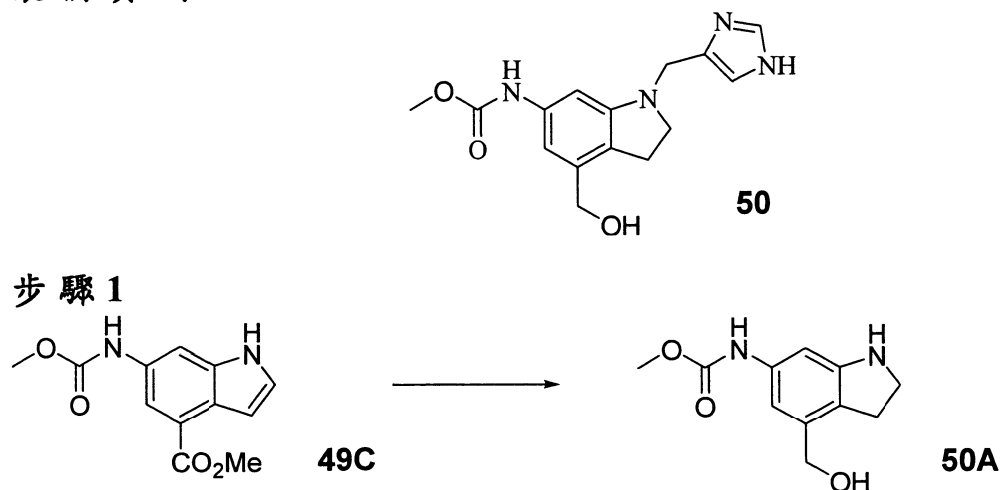


以類似實例 7 中所發現之方式，將化合物 **49B** 以 ClCO_2Me /吡啶處理。使產物 (0.45 克，1.12 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中，並以 LiOH (0.110 克，4.48 毫莫耳) 處理。10 分鐘後，添加硫基乙醇酸 (0.124 克，1.34 毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫下攪拌 48 小時，以 EtOAc 稀釋，並以水洗滌。在以 EtOAc 萃取水層後，將合併之有機層以飽和 Na_2CO_3 水溶液洗滌 (2x)，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。層析 (50% EtOAc/ 己烷)，獲得 **49C** (0.15 克，54%)。

以類似前文所述之方式，使 **49C** 以 NaBH_3CN (實例 14 步驟

2，使用 AcOH 作為溶劑) 還原，並以 4-咪唑羧醛 (實例 4 步驟 1) 處理，獲得化合物 **49**。MS m/z 331 (MH+).

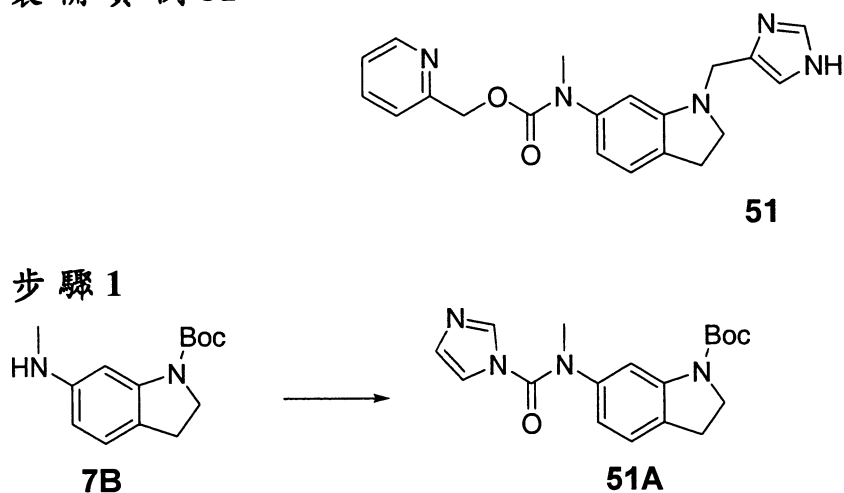
製備實例 50



以類似實例 14 (步驟 2) 中所發現之方式，使化合物 **49C** 以 NaBH_3CN 還原。將產物 (0.060 克，0.24 毫莫耳) 在 THF 中之溶液，於 0°C 及 Ar 下以 LAH (0.027 克，0.72 毫莫耳) 處理。在室溫下 2 小時後，以飽和 Na_2SO_4 使反應淬滅，並過濾。以醋酸乙酯 (50 毫升) 洗滌沉澱物。將有機層以鹽水洗滌，及濃縮。層析 (2% 7N NH_3 -MeOH 在 DCM 中)，獲得 **50A** (0.030 克，57%)。

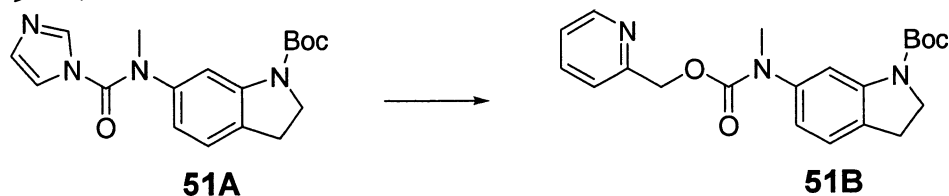
以如實例 4 (步驟 1) 中所述之方式，使 **50A** 轉化成標題化合物 **50**。MS m/z 303 (MH+).

製備實例 51



以類似實例 45 (步驟 1) 中所發現之方式，將 **7B** 以羰基二咪唑處理，提供化合物 **51A**。

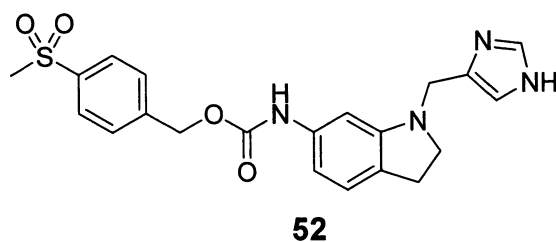
步驟 2-4



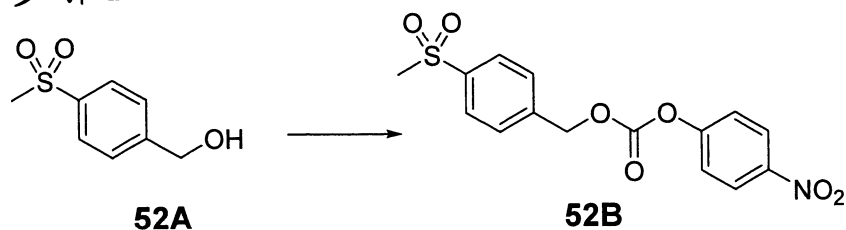
將吡啶-2-甲醇 (145 微升，1.5 毫莫耳) 在 THF (5 毫升) 中之溶液，於 20°C 下，以 NaHMDS (300 微升，1.5 毫莫耳) 處理，攪拌 1 小時，然後以 **51A** (100 毫克，0.3 毫莫耳) 處理。於攪拌過夜後，將溶液以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 毫升) 稀釋，並以 CH₂Cl₂ (3 x 10 毫升) 萃取。使合併之有機相在真空中濃縮，提供 **51B**。

以類似實例 1 (步驟 4) 與實例 4 (步驟 1) 中所發現之方式，使 **51B** 以 TFA 去除保護，並轉化成標題化合物 **51**。LCMS m/z 364 (MH⁺)。

製備實例 52



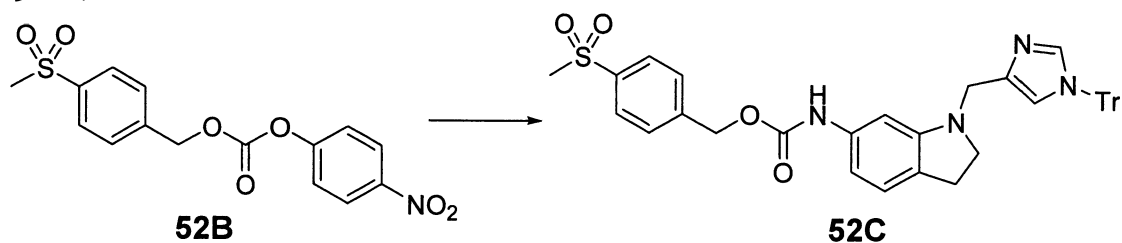
步驟 1



將 4-(甲磺醯基)苄醇 (**52A**，123 毫克，0.66 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液以氯甲酸 4-硝基苯酯 (133 毫克，0.66 毫莫耳)

與吡啶(54 微升，0.66 毫莫耳)處理。將混合物於 20°C 下攪拌 4 小時，接著在 EtOAc 與水之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及濃縮，提供 **52B**。

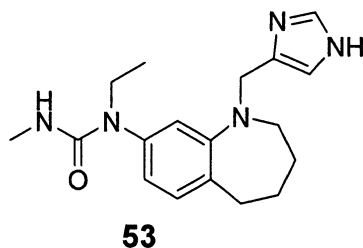
步驟 2-3



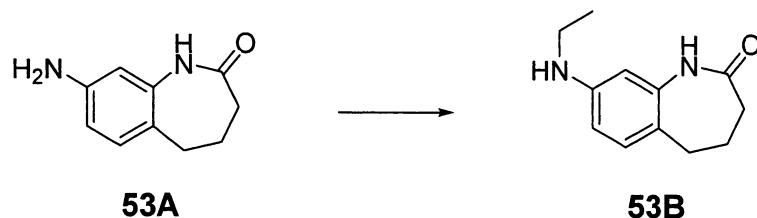
將 **52B** (300 毫克，得自前一步驟之粗製物質) 在 THF (3 毫升) 中之溶液以 **6B** (180 毫克，0.39 毫莫耳) 與吡啶(100 微升，1.24 毫莫耳) 處理。於 20°C 下攪拌 2 天後，將混合物以 CH₂Cl₂ 稀釋，以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，及濃縮，提供 **52C**。

然後，以類似實例 6 (步驟 5) 中所發現之方式，使此產物以 TFA 去除保護，提供標題化合物 **52**。LCMS m/z 427 (MH⁺)。

製備實例 53



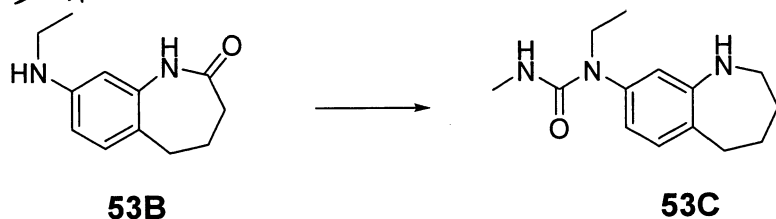
步驟 1



將苯胺 **53A** (0.44 克，2.47 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (25 毫升) 中之經攪拌溶液，於 -78°C 下相繼以乙醯基醛(1.0M 溶液，在 CH₂Cl₂，2.7 毫升)、NaBH(OAc)₃ (0.6 克，2.85 毫莫耳) 及 AcOH (一滴) 處

理。使反應物溫熱至 0°C ，歷經 4.5 小時，以 H_2O 使反應淬滅，接著以 CH_2Cl_2 (3 x 40 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。層析 (PTLC, 30:1 CH_2Cl_2 -MeOH)，獲得 **53B** (0.295 克)。

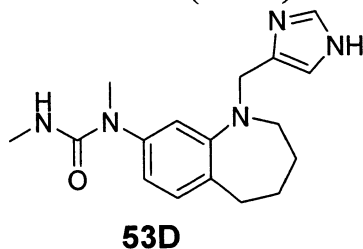
步驟 2-5



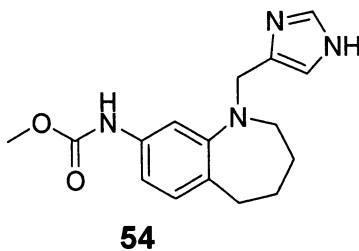
以類似實例 7 (步驟 3 與步驟 2) 中所發現之方式，將 **53B** 以 MeNCO 處理，並以 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 還原，而得 **53C**。

以類似實例 4 (步驟 1) 與實例 6 (步驟 5) 中所發現之方式，將 **53C** 以 1-三苯甲基咪唑-4-羧醛處理，然後以 TFA/EtSiH₃ 去除保護，獲得標題化合物 **53**。LCMS m/z 328 (MH⁺)。

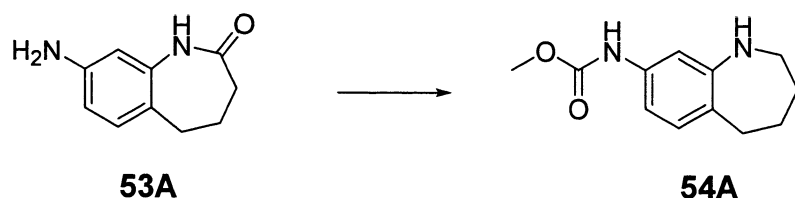
化合物 **53D** 係按照上文所述之程序合成，惟於步驟 1 中使用甲醛水溶液。LCMS m/z 314 (MH⁺)。



製備實例 54



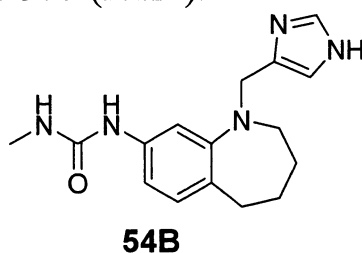
步驟 1-3



以類似實例 7 (步驟 2) 中所發現之方式，使 **53A** 以 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 還原。使產物 (0.1 克，0.62 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中，並以 Et_3N (0.22 毫升，1.58 毫莫耳) 與 ClCO_2Me (0.07 毫升，0.91 毫莫耳) 處理。將混合物在室溫下攪拌 4 小時，然後以 CH_2Cl_2 (50 毫升) 稀釋。將有機溶液以 H_2O 與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮。層析 (PTLC, 25:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$)，獲得 **54A** (46 毫克，34%)。

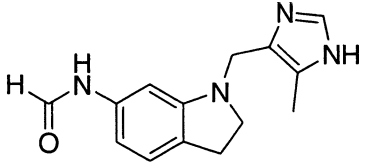
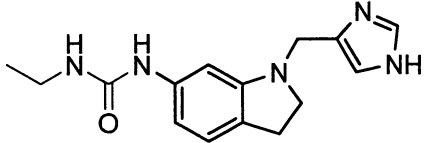
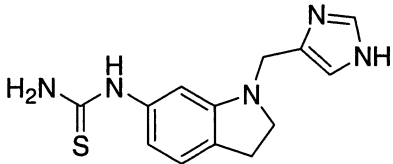
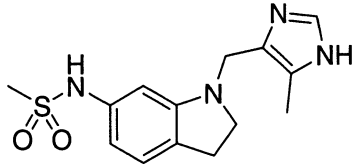
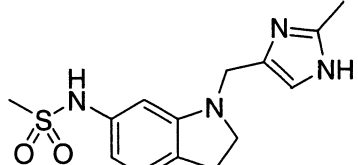
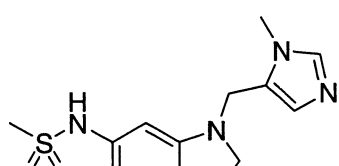
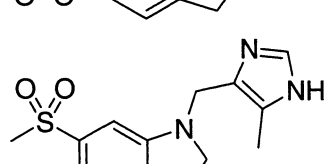
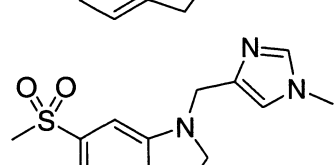
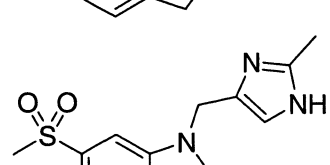
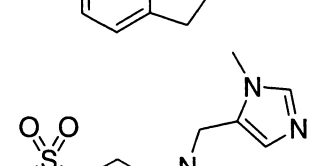
以類似實例 4 (步驟 1) 中所發現之方式，將 **54A** 以咪唑-4-羧醛與催化用之對-甲苯磺酸處理，而得標題化合物 **55**，為黃色固體。LCMS m/z 301 (MH^+)。

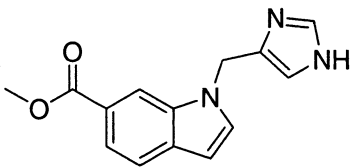
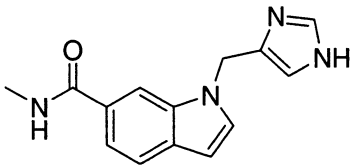
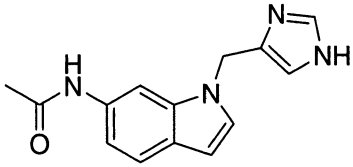
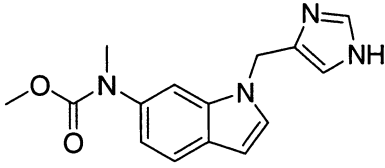
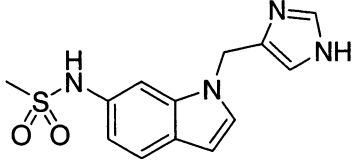
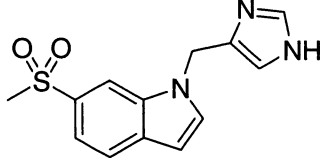
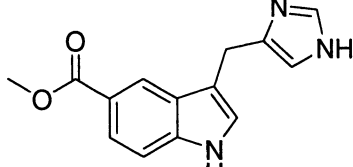
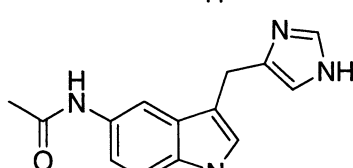
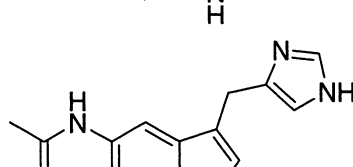
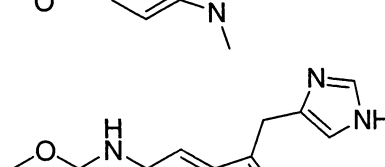
化合物 **54B** 係按照上文所述之程序合成，惟於步驟 2 中使用 MeNCO 。LCMS m/z 300 (MH^+)。

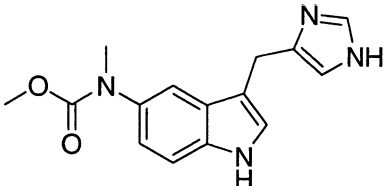
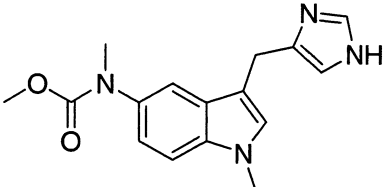
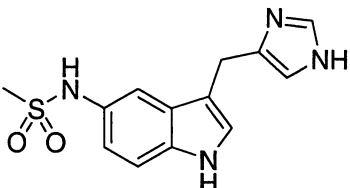
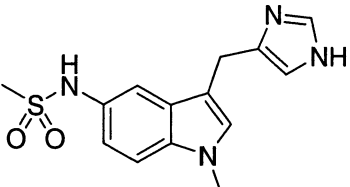
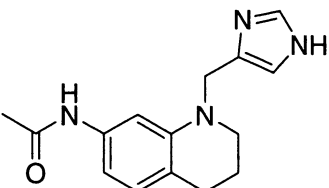
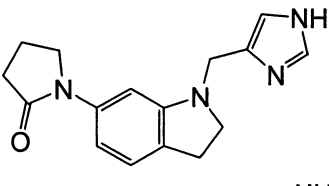
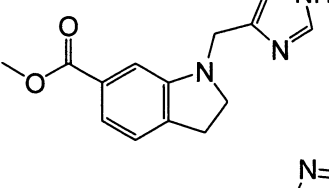
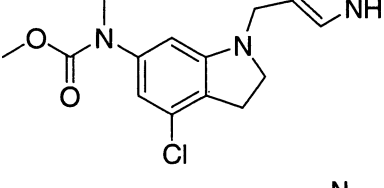
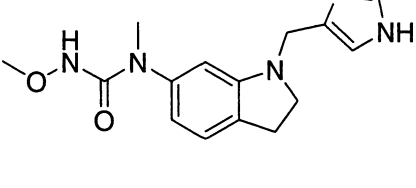


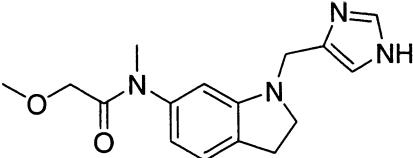
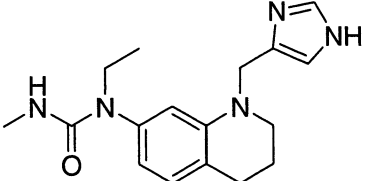
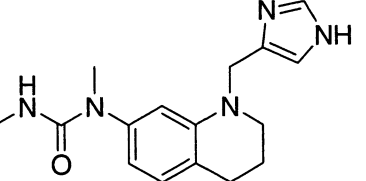
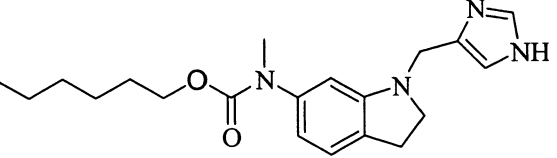
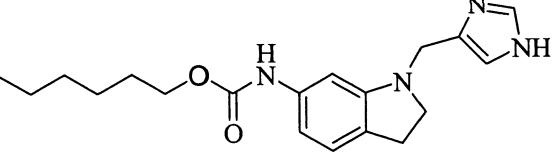
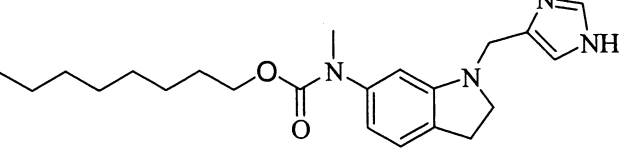
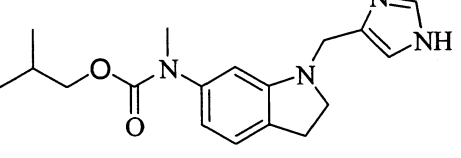
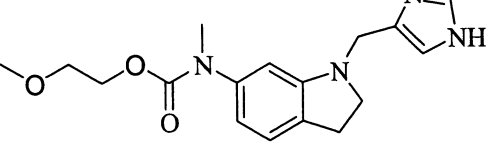
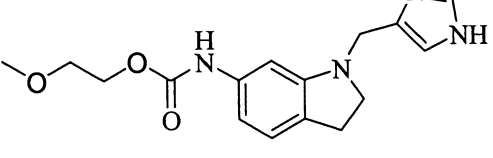
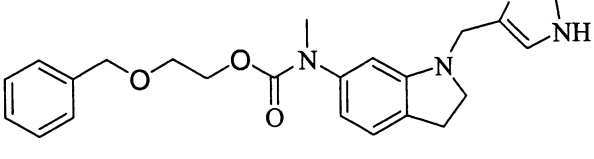
下列化合物係按照基本上如上文實例中之相同程序製成。

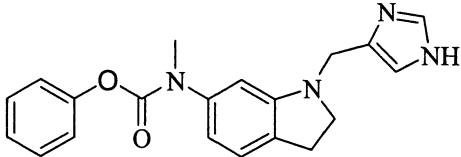
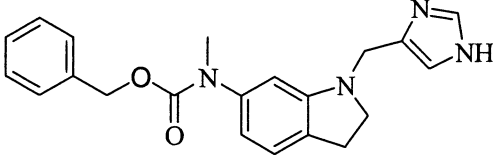
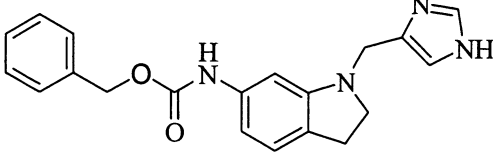
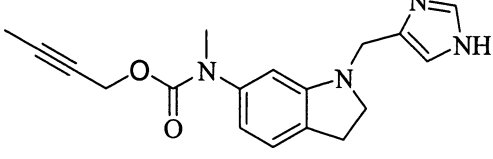
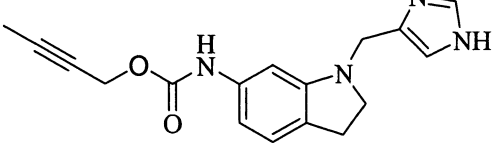
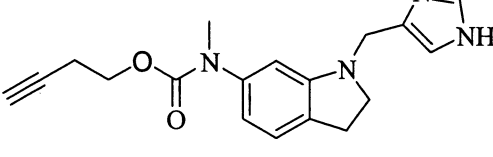
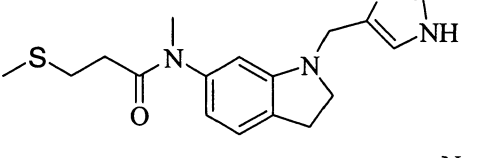
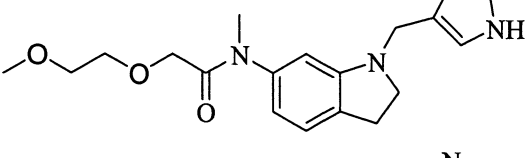
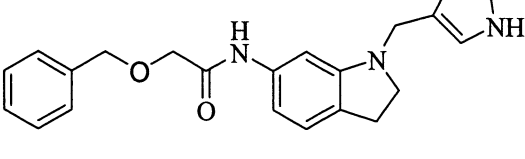
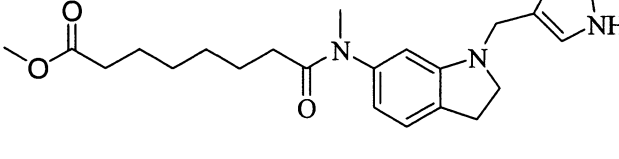
化合物	結構	MS (MH^+)
100		215

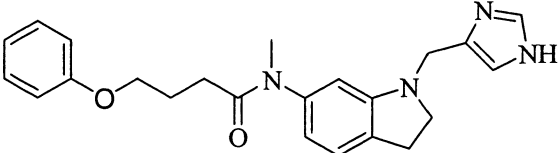
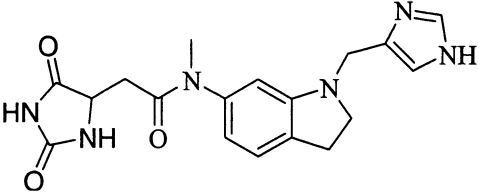
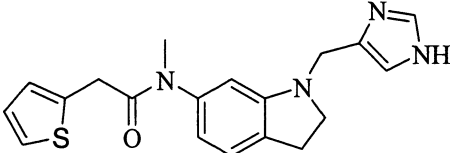
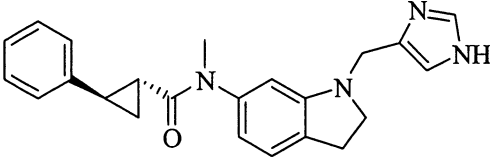
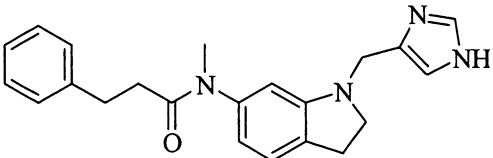
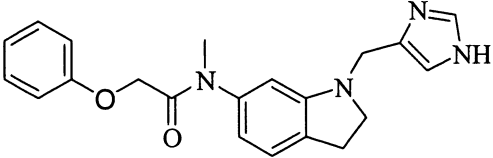
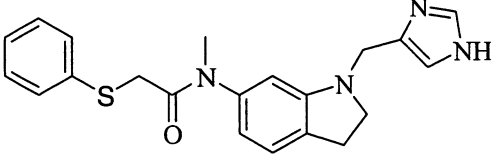
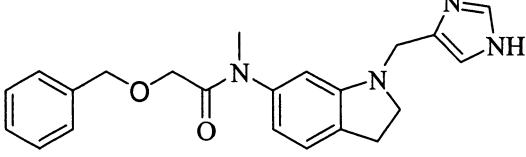
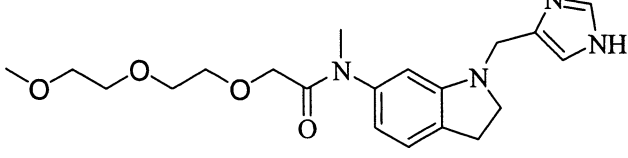
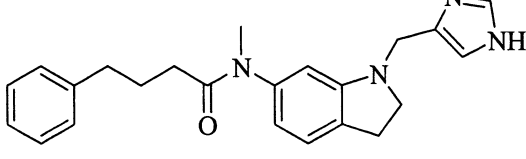
101		257
102		286
103		274
104		307
105		307
106		307
107		292
108		292
109		292
110		292

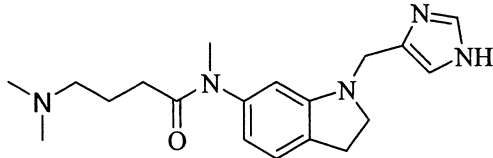
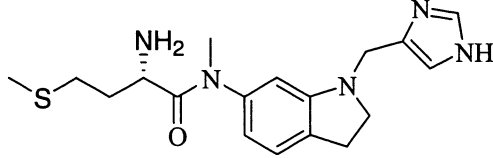
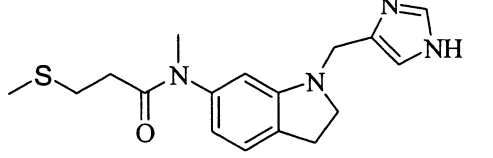
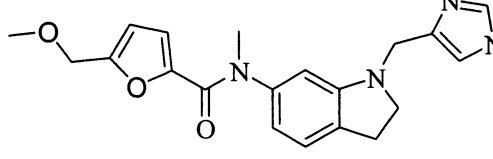
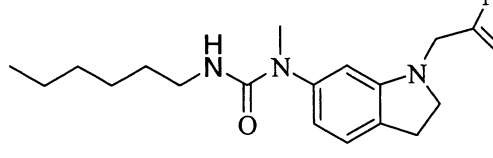
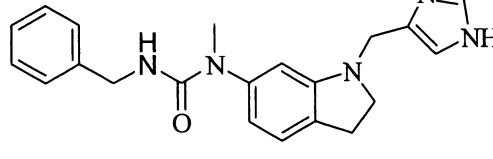
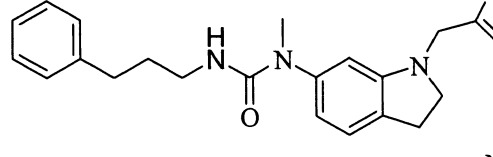
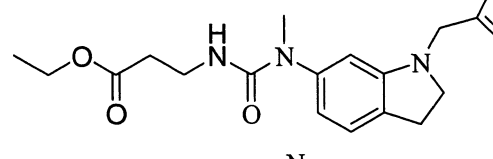
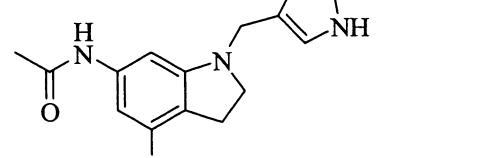
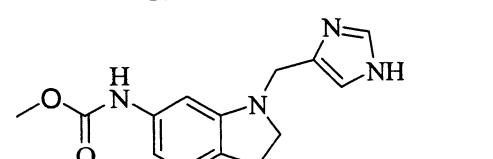
111		256
112		255
113		255
114		285
115		291
116		276
117		256
118		255
119		269
120		285

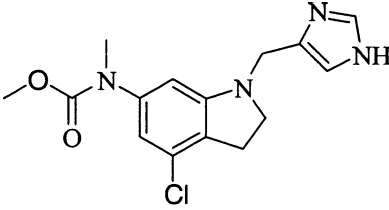
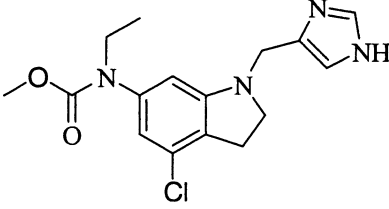
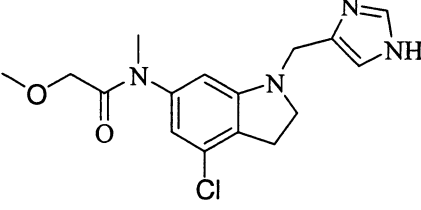
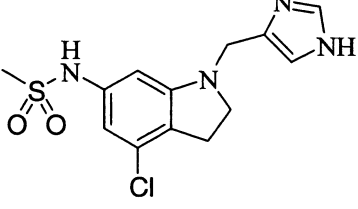
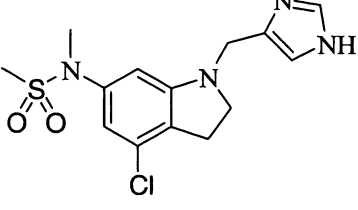
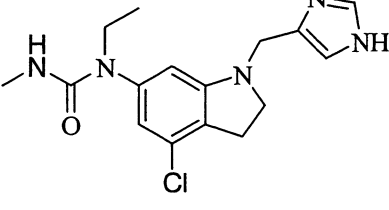
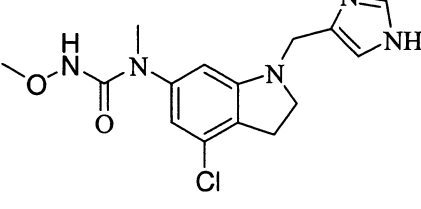
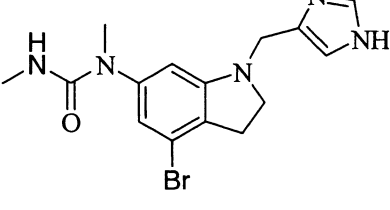
121		285
122		299
123		291
124		305
125		271
126		283
127		258
127		321
128		302

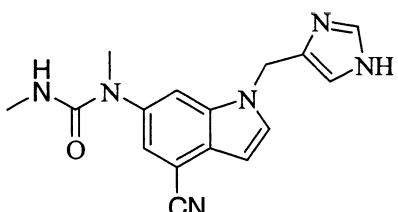
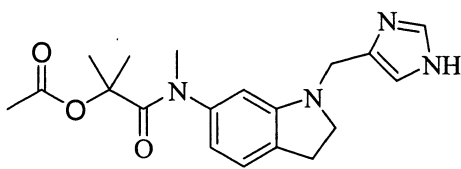
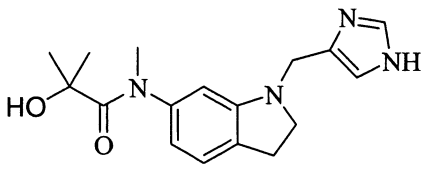
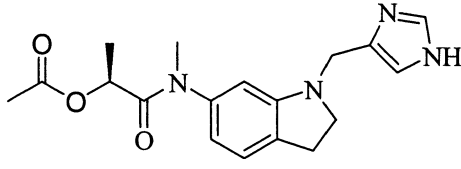
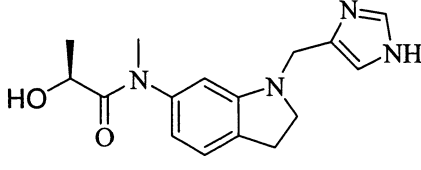
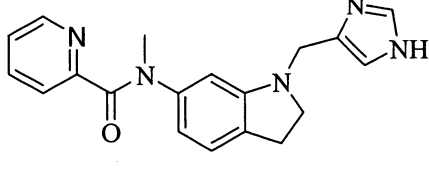
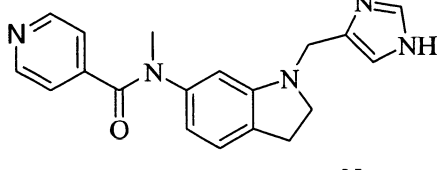
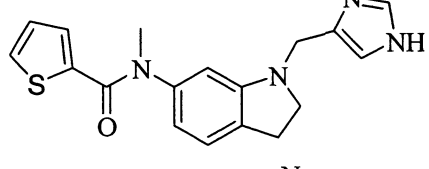
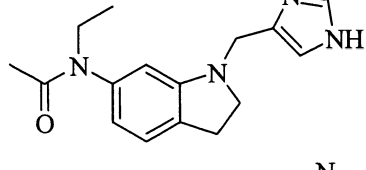
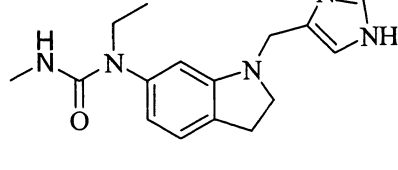
129		301
130		314
131		300
132		357
133		343
134		385
135		329
136		331
137		317
138		407

139		349
140		363
141		349
142		325
143		311
144		325
145		331
146		345
147		363
148		399

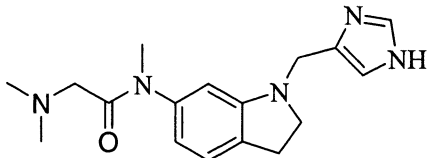
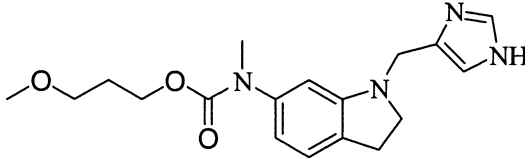
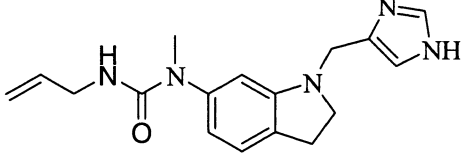
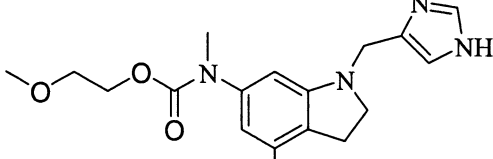
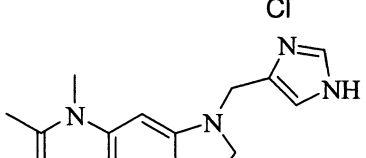
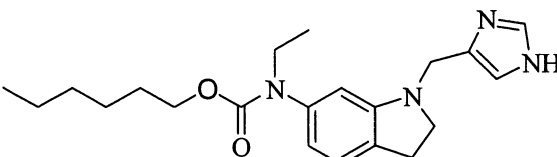
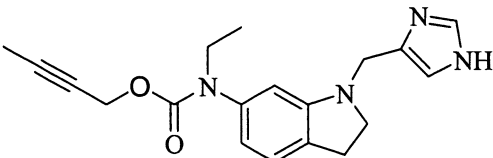
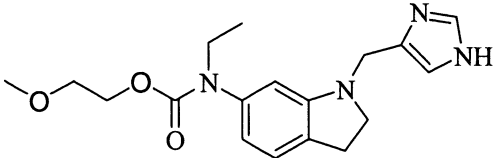
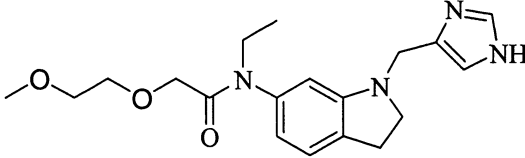
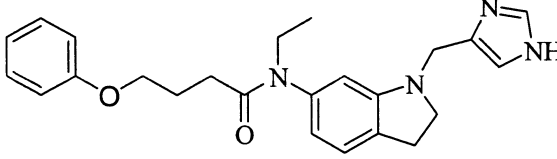
149		391
150		369
151		353
152		373
153		361
154		363
155		379
156		377
157		389
158		375

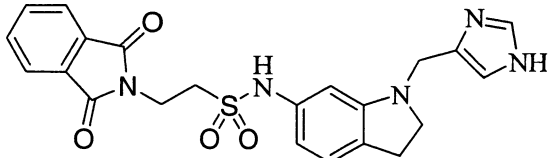
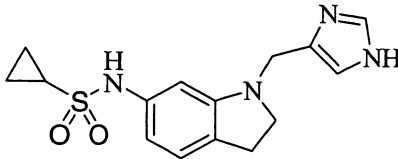
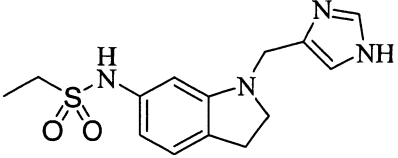
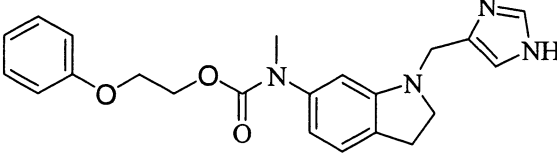
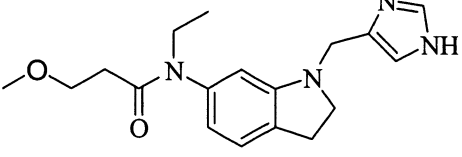
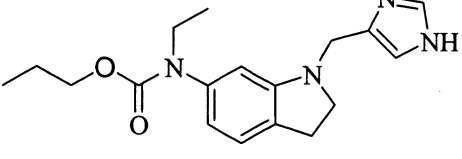
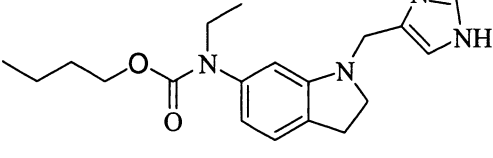
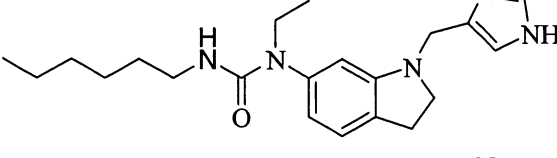
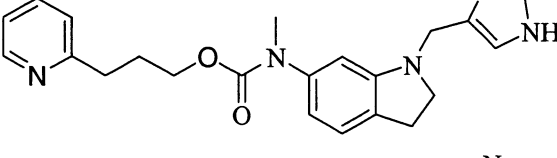
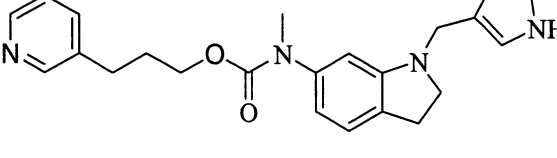
159		342
160		360
161		317
162		367
163		356
164		362
165		390
166		371
167		795036
168		307

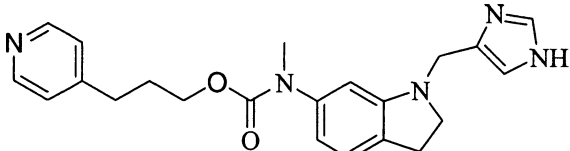
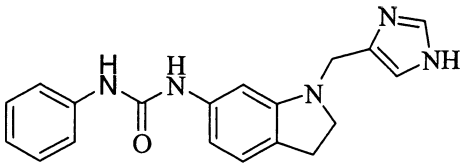
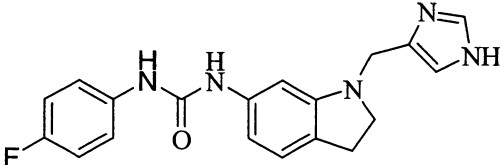
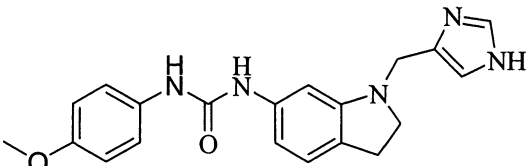
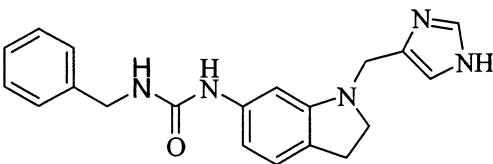
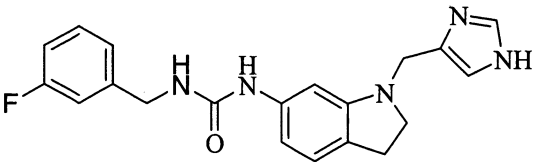
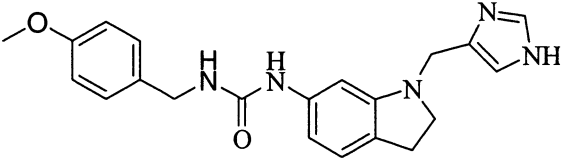
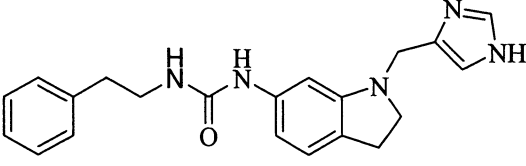
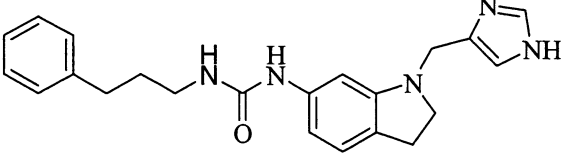
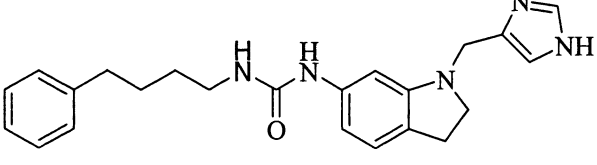
169		321
170		335
171		335
172		327
173		341
174		334
175		336
176		364

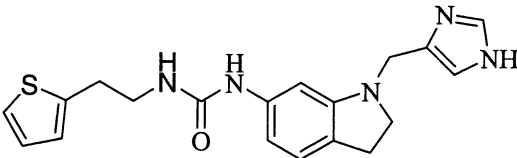
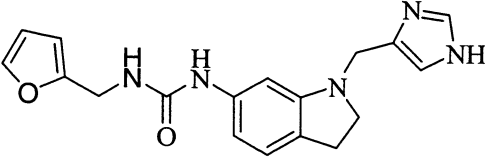
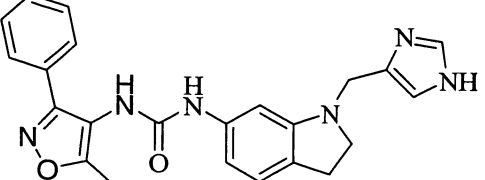
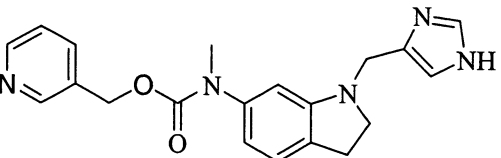
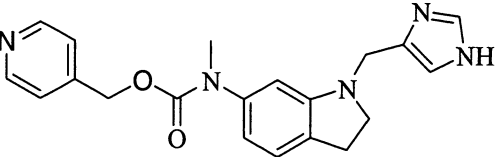
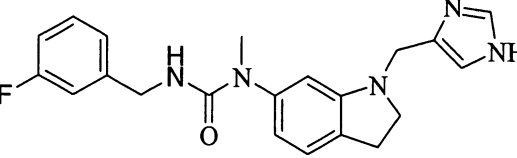
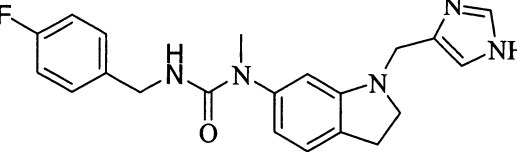
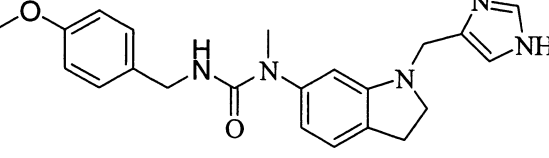
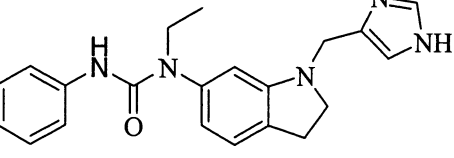
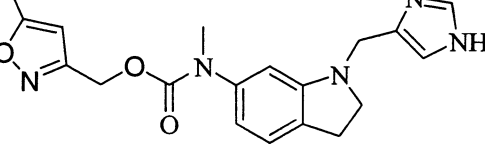
177		309
178		357
179		315
180		343
181		301
182		334
183		334
184		339
185		285
186		300

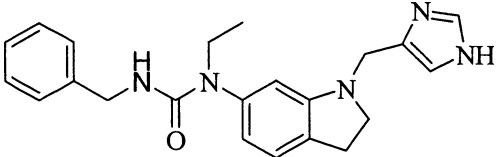
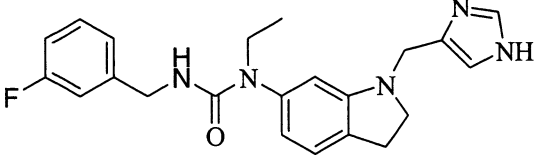
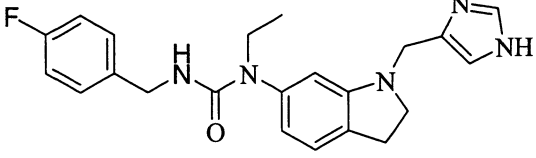
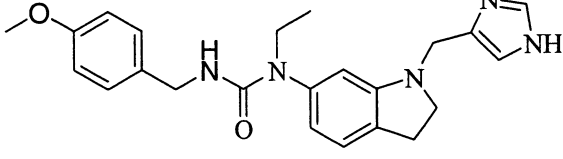
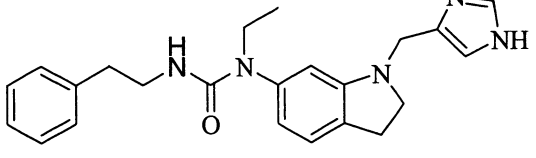
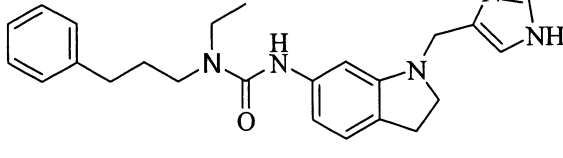
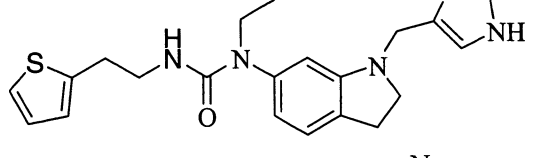
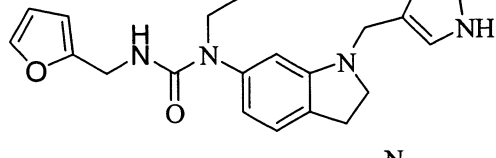
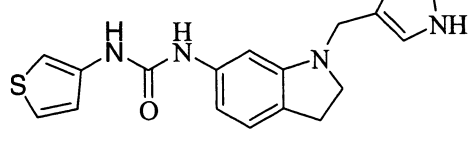
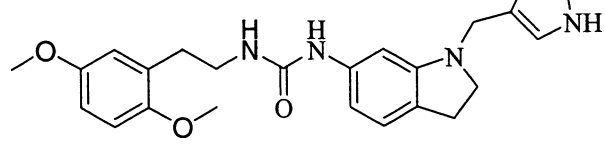
187		315
188		343
189		301
190		305
191		286
192		301
193		300
194		381
195		341
196		321

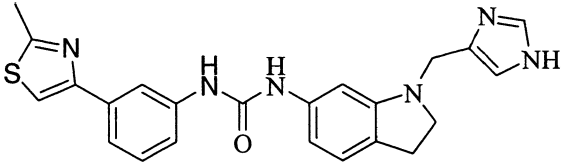
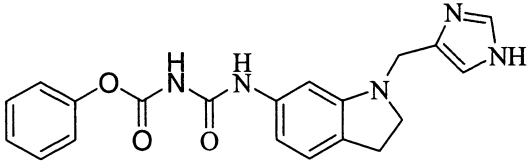
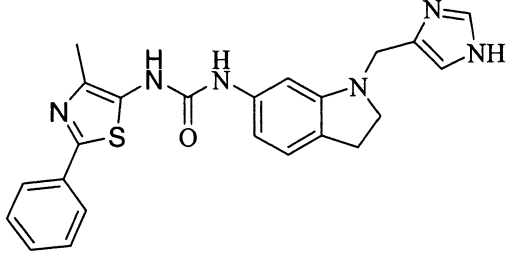
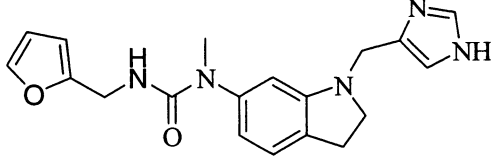
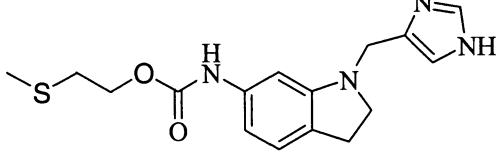
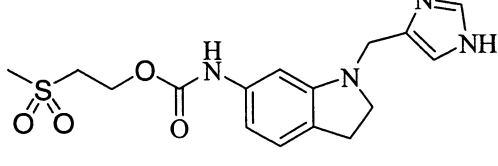
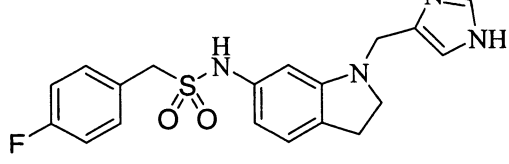
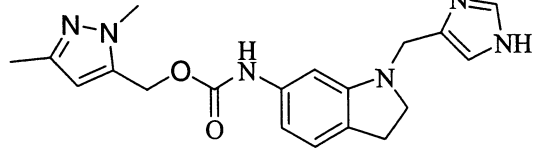
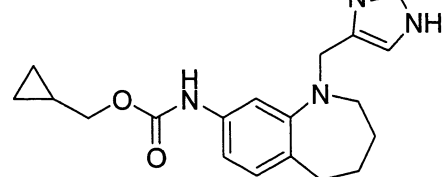
197		314
198		345
199		312
200		365
201		305
202		371
203		339
204		345
205		359
206		405

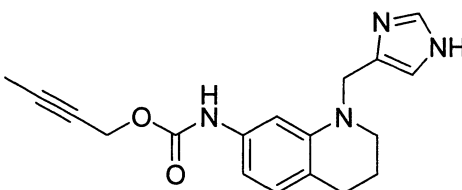
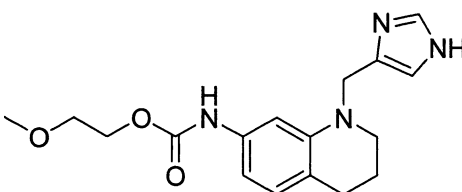
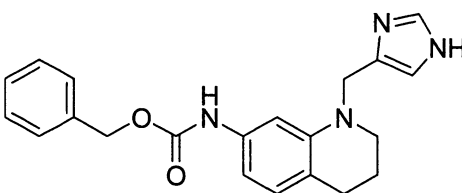
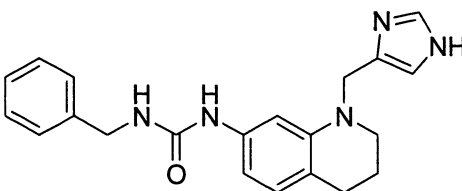
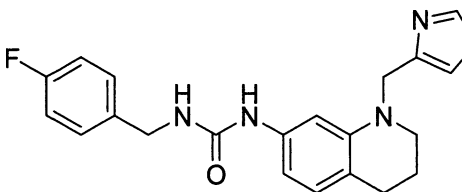
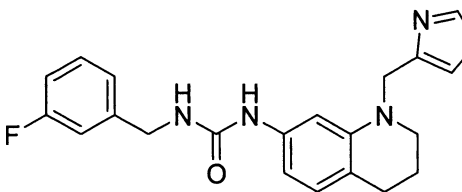
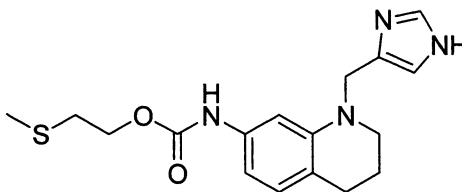
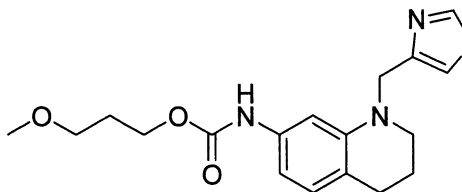
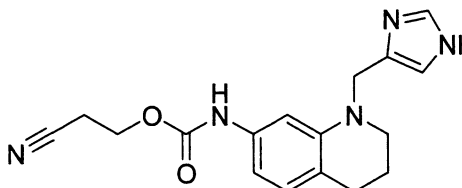
207		452
208		319
209		307
210		393
211		329
212		329
213		343
214		370
215		392
216		392

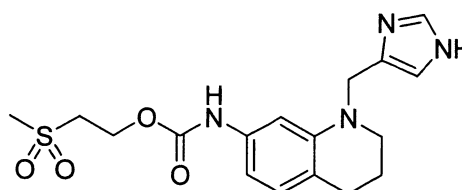
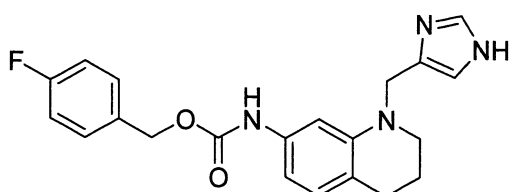
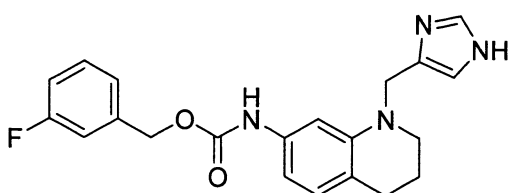
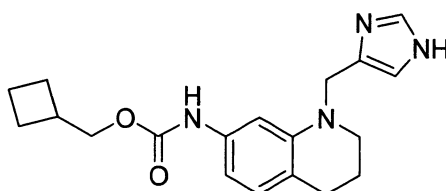
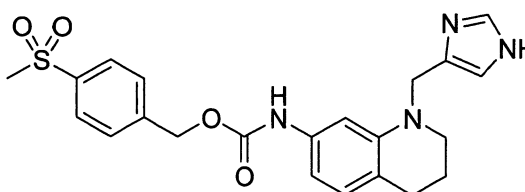
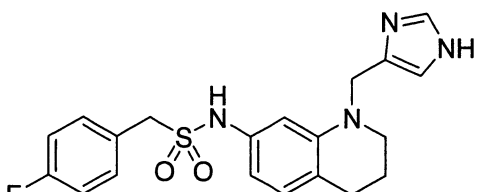
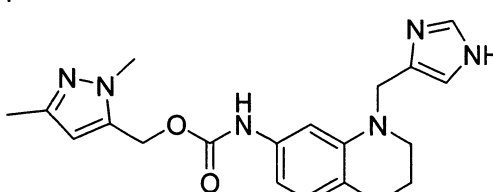
217		392
218		334
219		352
220		364
221		348
222		366
223		378
224		362
225		376
226		390

227		368
228		338
229		415
230		364
231		364
232		380
233		380
234		392
235		362
236		368

237		376
238		394
239		394
240		406
241		390
242		404
243		396
244		366
245		340
246		422

247		431
248		378
249		431
250		352
251		333
252		365
253		387
254		367
255		341

256		325
257		331
258		363
259		362
260		380
261		380
262		347
263		345
264		326

265		379
266		381
267		381
268		341
269		441
270		401
271		381

檢測：

關於 α_2A 與 α_2C 之功效激動劑活性值 (E_{max} ，GTP γ S 檢測) 係按照由 Umland 等人所詳述之一般程序 ("人類 α_{2c} -腎上腺素受體使用 [3H]GTP γ S 與 cAMP 功能性檢測之受體儲備分析" 歐洲藥理學期刊 **2001**, 411, 211-221) 測定。對本發明之目的而言，若化合物對 α_2C 受體之功效係 $\geq 30\%$ E_{max} (GTP γ S 檢測)，

且其對 $\alpha 2A$ 受體之功效係 $\leq 30\%$ Emax (GTP γ S 檢測)，則該化合物係被定義為 $\alpha 2C$ 受體亞型之專一或至少選擇性激動劑。

下列化合物係以先前界定之定義為基礎，經評估為 $\alpha 2C$ 受體亞型之專一或至少選擇性激動劑：1G, 1H, 1I, 2G, 3, 5C, 5D, 6, 7, 7D, 7E, 7G, 7H, 7I, 7N, 10, 11, 11C, 12, 12B, 12D, 14, 15, 17B, 21, 23C, 30, 32, 39, 43, 45, 46, 113, 114, 115, 120, 122, 123, 124, 125, 127A, 128, 129, 132, 136, 137, 142, 143, 146, 151, 168, 169, 170, 171, 174, 175, 176, 185, 186, 187, 198, 236, 244, 250 及 266。

雖然本發明已搭配上文提出之特殊具體實施例加以描述，但許多其替代方式、修正及其他變異將為一般熟諳此項技藝者所明瞭。所有此種替代方式、修正及變異係意欲落在本發明之精神與範圍內。

五、中文發明摘要：

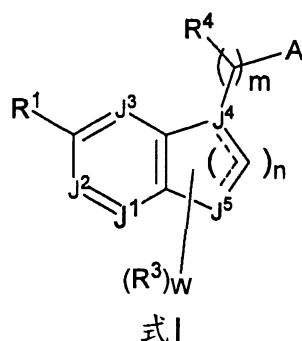
在本發明之許多具體實施例中，其係提供新穎二氫吲哚種類，作為 α_2C 腎上腺素能受體激動劑之抑制劑，製備此種化合物之方法，含有一或多種此種化合物之醫藥組合物，製備包含一或多種此種化合物之醫藥配方之方法，及使用此種化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善一或多種與 α_2C 腎上腺素能受體有關聯症狀之方法。

六、英文發明摘要：

In its many embodiments, the present invention provides a novel class of indolines as inhibitors of α_2C adrenergic receptor agonists, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more conditions associated with the α_2C adrenergic receptors using such compounds or pharmaceutical compositions.

十、申請專利範圍：

1. 一種藉以下結構表示之化合物



或其藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物或前體藥物，

其中：A為含有1-3個雜原子之5-員雜環，且視情況被至少一個R⁵及/或1或2個(=O)基團取代；

J¹、J²及J³係獨立為-N-、-N(O)-或-C(R²)-；

J⁴為C或N；

J⁵為-C(R⁶)-或-N(R⁶)-；

----- 為單或雙鍵；

R¹係選自包括-[C(R^a)(R^b)]_qYR^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_qN(R⁷)YR^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_qNR⁷R^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_qOYR^{7'}、-[C(R^a)(R^b)]_qON=CR⁷R^{7'}、-P(=O)(OR⁷)(OR^{7'})、-P(=O)(NR⁷R^{7'})₂及-P(=O)R⁸₂；

Y係選自包括鍵結、-C(=O)-、-C(=O)NR⁷-、-C(=O)O-、-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-、-C(=O)N(R^c)-O-、-C(=NR⁷)-、-C(=NOR⁷)-、-C(=NR⁷)NR⁷-、-C(=NR⁷)NR⁷O-、-S(O)_p-、-SO₂NR⁷-及-C(=S)NR⁷-；

其中R^a與R^b係獨立選自包括H、烷基、烷氧基及鹵基，且

R^c為H或烷基；

R²係獨立選自包括H、-OH、鹵基、-CN、-NO₂、-S(O)_pR⁷、

$-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{YR}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{N}(\text{R}^7)\text{YR}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OYR}^{7'}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{ON}=\text{CR}^7\text{R}^{7'}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^{7'})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^8_2$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代；

R^3 係獨立選自包括 H、鹵基與 $(=\text{O})$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代，其條件是，當 w 為 3 時， R^3 基團中不超過 2 個可為 $(=\text{O})$ ；

R^4 係獨立選自包括 H、 $-\text{CN}$ 與鹵基，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代；

R^5 係獨立選自包括 H、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 取代基及 / 或 1 或 2 個 $(=\text{O})$ 基團取代；

R^6 係獨立選自包括 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^{7'}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 取

代基及 / 或 1 或 2 個 (=O) 基團，及 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^7$ 及 $-SO_2NR^7R^{7'}$ 取代；

R^7 係獨立選自包括 H 與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被 R^{12} 取代一或多次；

$R^{7'}$ 係獨立選自包括 H 與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被 R^{12} 取代一或多次；

R^7 與 $R^{7'}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 3- 至 8- 員雜環基、雜環烯基或雜芳基環，除了 N 原子以外，具有 1 或 2 個選自包括 O、N、 $-N(R^9)-$ 及 S 之其他雜原子，其中該環係視情況被 1 至 5 個獨立經選擇之 R^5 部份基團及 / 或 1 或 2 個 (=O) 基團取代，

R^8 係獨立選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-S(O)_pR^{11}$ 取代基及 / 或 1 或 2 個 (=O) 基團取代；

R^9 係獨立選自包括 H、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ 及 $-S(O)_p-OR^{10}$ ，及烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-S(O)_pR^{11}$ 取代基及 / 或 1 或 2 個 (=O) 基團取代；且

R^{10} 係選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-S(O)_pR¹¹取代基及/或1或2個(=O)基團取代；

R^{11} 為部份基團，獨立選自包括H與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R^{11'})₂及-S(O)_pR^{11'}及/或1或2個(=O)基團；

$R^{11'}$ 係獨立選自包括H、烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基；

R^{12} 係獨立選自包括H、鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-S(O)_pR¹¹及/或1或2個(=O)基團，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳烷基、雜環基、雜環烯基、雜環烯基氧基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、芳基烷氧基、雜芳基烷氧基、雜環基烷氧基及雜環烯基烷氧基，其每一個係依次視情況被取代基取代至少一次，取代基選自包括H、烷基、鹵烷基、鹵基、-OH、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環烯基氧基、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-S(O)_pR¹¹及/或1或2

個(=O)基團，其中該視情況經取代之烷氧基、芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基及雜環烯基氧基，當經取代時，係被 R^{11} 取代一或多次；

m 為 1-5；

n 係獨立為 1-3；

p 係獨立為 0-2；

q 係獨立為 0-6；且

w 為 1-3；

具有下列附帶條件：

(a) 若 J^1-J^3 為 $-C(H)-$ ， R^1 為 $-[C(R^a)(R^b)]_q OYR^{7'}$ ，q 為 0，且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為鍵結；

(b) 若 J^1-J^3 為 $-C(H)-$ ， R^1 為 $-[C(R^a)(R^b)]_q YR^{7'}$ ，q 為 0，且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為鍵結；

(c) 若 J^4 為 N，則 J^5 為 $-C(R^6)-$ ；

(d) 若 J^4 為 C，則 J^5 為 $-N(R^6)-$ ，及

(e) 若 A 為未經取代之咪唑基， R^1 為 $-[C(R^a)(R^b)]_q YR^{7'}$ ，q 為 0，Y 為 $-C(=O)-$ 或 $-C(=O)O-$ ，則 R^7 不為 H 或烷基；

(f) 若 R^1 為 $-[C(R^a)(R^b)]_q YR^{7'}$ ，q = 0，且 Y = $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 或 $-C(=NR^7)N(R^c)O-$ ，則 R^7 與 $R^{7'}$ 可不一起採用以形成 3-至 8-員雜環基、雜環烯基或雜芳基環；及

(g) 若 R^1 為 $-[C(R^a)(R^b)]_q N(R^7)YR^{7'}$ 或 $-[C(R^a)(R^b)]_q NR^7R^{7'}$ ，且 q = 0，則 R^7 與 $R^{7'}$ 可不一起採用以形成 3-至 8-員雜環基、雜環烯基或雜芳基環。

2. 如請求項1之化合物，其中：

J^1 - J^3 各為 $-C(R^2)-$ ；

A 為 5-員雜芳基或雜環烯基環，選自包括咪唑、二氫咪唑及嘓唑啉，其每一個係視情況被至少一個 R^5 及 / 或 1 或 2 個 (=O) 基團取代；

R^1 係選自包括 $-(CH_2)_q YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q N(R^7)YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q N(YR^7)(YR^{7'})$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^{7'}$ 及 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ ；

Y 係選自包括鍵結、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^c)-O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7 O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2 NR^7-$ 及 $-C(=S)NR^7-$ ；

R^2 係獨立選自包括 H、-OH、鹵基、-CN、-NO₂、-SR⁷、-NR⁷R^{7'}、 $-(CH_2)_q YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q N(R^7)YR^{7'}$ 、 $-(CH_2)_q OYR^{7'}$ 及 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^{7'}$ ，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代；

R^3 係獨立選自包括 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個 R^5 取代；

R^4 係獨立選自包括 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，視情況被至少一個

R^5 取代；

R^5 係獨立選自包括 H、鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'} 及 -SR⁷，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'} 及 -S(O)_pR⁷ 取代基取代；

R^6 係獨立選自包括 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'} 及 -SR⁷ 取代基，及 -C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁷、-C(=O)NR⁷R^{7'}、-SO₂R⁷ 及 -SO₂NR⁷R^{7'} 取代；

R^7 係獨立選自包括 H 與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基、雜芳烷基，其每一個係視情況被 R^{12} 取代一或多次；

$R^{7'}$ 係獨立選自包括 H 與烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環烯基、雜環烯基烷基、雜芳基、雜芳烷基，其每一個係視情況被 R^{12} 取代一或多次；或

R^7 與 $R^{7'}$ 和彼等所連接之氮原子一起形成 3- 至 8- 員雜環基、雜環烯基或雜芳基環，除了 N 原子以外，具有 1 或 2 個選自包括 O、N、-N(R⁹)- 及 S 之其他雜原子，其中該環係視情況被 1 至 5 個獨立經選擇之 R^5 部份基團取

代，

R^8 係獨立選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、烷氧基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂ 及 -SR¹¹ 取代基取代；

R^9 係獨立選自包括 H、-C(O)-R¹⁰、-C(O)-OR¹⁰ 及 -S(O)_p-OR¹⁰，及烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂ 及 -SR¹¹ 取代基取代；

R^{10} 係選自包括烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其每一個係視情況被至少一個鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹) 及 -SR¹¹ 取代基取代；

R^{11} 為部份基團，獨立選自包括 H 與烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基，其每一個係視情況被至少一個取代基取代，取代基獨立選自包括鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R^{11'})₂ 及 -S(O)_pR^{11'}；

$R^{11'}$ 係獨立選自包括 H、烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、雜環基及雜環基烷基；

R^{12} 係獨立選自包括 H、鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂ 及 -S(O)_pR¹¹，及烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烯基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳烷基、雜環基、雜環烯基、雜環烯

基氧基、雜環基烷基、雜環烯基烷基、芳基烷氧基、雜芳基烷氧基、雜環基烷氧基及雜環烯基烷氧基，其每一個係依次視情況被取代基取代至少一次，取代基選自包括H、烷基、鹵烷基、鹵基、-OH、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基、視情況經取代之雜環烯基氧基、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-S(O)_pR¹¹，其中該視情況經取代之烷氧基、芳氧基、視情況經取代之環烷氧基、視情況經取代之雜芳基氧基及雜環烯基氧基，當經取代時，係被R¹¹取代一或多次；

m 為 1 或 2；

n 係獨立為 1 或 2；

p 係獨立為 0-2；

q 係獨立為 0-3；且

w 為 1-3，

或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

3. 如請求項 2 之化合物，其中 A 為咪唑。
4. 如請求項 1 之化合物，其中 J⁴ 為 N。
5. 如請求項 1 之化合物，其中 J⁵ 為 -N(R⁶)。
6. 如請求項 3 之化合物，其中 J¹ 與 J² 為 -CH-，J³ 為 -CH- 或 -N-，J⁴ 為 N，J⁵ 為 -CH₂-，m 為 1。
7. 如請求項 6 之化合物，其中

R¹ 為 -(CH)_qN(R⁷)Y(R^{7'})；

Y 為 -C(=O)O-、-C(=O)N(R^c)-O- 或 -C(O)NR⁷；

R^7 係獨立選自包括 H、烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基，該基團係視情況被取代基取代一或多次，取代基獨立選自包括 H、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂、-S(O)_pR¹¹、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳氧基及視情況經取代之雜芳基氧基，該視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳氧基及視情況經取代之雜芳基氧基，當經取代時，係獨立被取代基取代一或多次，取代基選自包括 H、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、-OH、NO₂、-N(R¹¹)₂ 及 -S(O)_pR¹¹。

8. 如請求項 6 之化合物，其中

R^1 為 $-(CH)_qN(R^7)Y(R^{7'})$ ；

Y 為 $-C(=O)-[C(R^a)(R^b)]_n-O-C(=O)-$ ；

R^a 與 R^b 係獨立為 H 或烷基；

n 為 1 或 2；且

R^7 係獨立選自包括 H、烷基、環烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基，該基團係視情況被取代基取代一或多次，取代基獨立選自包括 H、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂、-S(O)_pR¹¹、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳氧基及視情況經取代之雜芳基氧基，該視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳氧基及視情況經取代之雜芳基氧基，當經取代時，係獨立被取代基取代一或多次，取代基選自包括 H、烷基、環烷基、烷氧基、鹵基、-OH、NO₂、-N(R¹¹)₂ 及 -S(O)_pR¹¹。

9. 如請求項 6 之化合物，其中：

R^2 為 H、鹵基或烷基，視情況被至少一個 R^5 取代；

R^3 為 H；

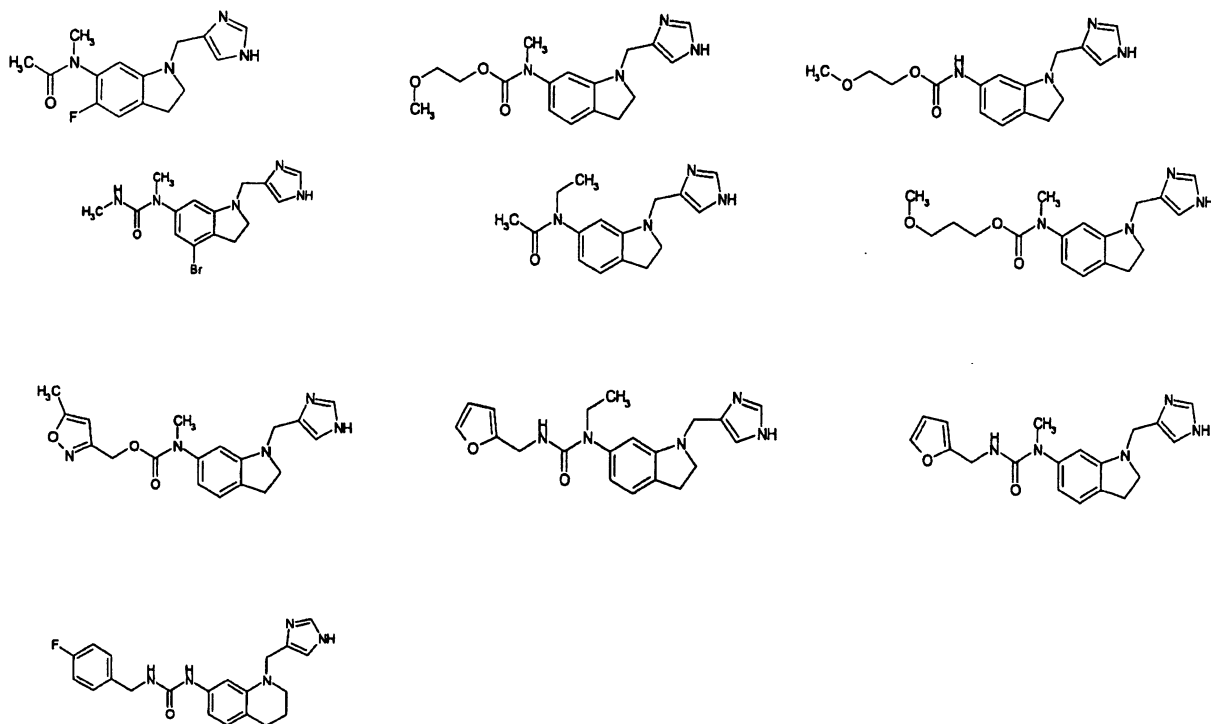
R^4 為 H、烷基或 CN；

R^5 為 H 或鹵基。

10. 如請求項 9 之化合物，其中：

R^6 係選自包括 H、烷基及 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^7$ 及 $-SO_2NR^7R^{7'}$ ；

11. 一種化合物，其係選自包括：



或其藥學上可接受之鹽、酯、溶劑合物或前體藥物。

12. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項 1 之化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

13. 如請求項 12 之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。

14. 如請求項 13 之醫藥組合物，其中該其他治療劑係選自包括類固醇、PDE-4 抑制劑、抗蠅蕈鹼劑、可若莫林 (cromolyn) 鈉、H₁ 受體拮抗劑、5-HT₁ 激動劑、NSAID、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素 II 受體激動劑、 β -阻斷劑、 β -激動劑、白三烯素拮抗劑、利尿劑、醛固酮拮抗劑、離子移變性劑、利鈉尿肽、疼痛處理劑、抗焦慮劑、抗偏頭痛劑，及適合治療心臟症狀、精神病症及青光眼之治療劑。
15. 一種在有需要之細胞中選擇性地刺激 α 2C 腎上腺素能受體之方法，其包括使該細胞與治療上有效量之至少一種如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物接觸。
16. 一種治療與 α 2C 腎上腺素能受體有關聯之一或多種症狀之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
17. 如請求項 16 之方法，其中該症狀係選自包括過敏性鼻炎、充血、疼痛、腹瀉、青光眼、鬱血性心衰竭、心臟絕血、躁狂病症、抑鬱、焦慮、偏頭痛、壓力所引致之尿失禁、來自絕血之神經元傷害及精神分裂症。
18. 如請求項 17 之方法，其中該症狀為充血。
19. 如請求項 18 之方法，其中充血係與常年過敏性鼻炎、季節性過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎、血管運動神經性鼻炎、藥性鼻炎、竇炎、急性鼻竇炎或慢性鼻竇炎有關聯。
20. 如請求項 18 之方法，其中充血係因息肉所造成，或係與一般感冒有關聯。

21. 如請求項 16 之方法，其中該症狀為疼痛。
22. 如請求項 21 之方法，其中疼痛係與神經病、發炎、關節炎、糖尿病有關聯。
23. 如請求項 1 之化合物，其係呈經單離與純化形式。
24. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項 11 之化合物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物，及至少一種藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。
25. 如請求項 24 之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。
26. 如請求項 25 之醫藥組合物，其中該其他治療劑係選自包括類固醇、PDE-4 抑制劑、抗蠅蕈鹼劑、可若莫林 (cromolyn) 鈉、H₁ 受體拮抗劑、5-HT₁ 激動劑、NSAID、血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素 II 受體激動劑、 β -阻斷劑、 β -激動劑、白三烯素拮抗劑、利尿劑、醛固酮拮抗劑、離子移變性劑、利鈉尿肽、疼痛處理劑、抗焦慮劑、抗偏頭痛劑，及適合治療心臟症狀、精神病症及青光眼之治療劑。
27. 一種治療與 α_2C 腎上腺素能受體有關聯之一或多種症狀之方法，其包括對需要此種治療之哺乳動物投予如請求項 11 之化合物或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
28. 如請求項 27 之方法，其中該症狀係選自包括過敏性鼻炎、充血、疼痛、腹瀉、青光眼、鬱血性心衰竭、心臟絕血、躁狂病症、抑鬱、焦慮、偏頭痛、壓力所引致之尿失禁、來自絕血之神經元傷害及精神分裂症。
29. 如請求項 28 之方法，其中該症狀為充血。

30. 如請求項 29 之方法，其中充血係與常年過敏性鼻炎、季節性過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎、血管運動神經性鼻炎、藥性鼻炎、竇炎、急性鼻竇炎或慢性鼻竇炎有關聯。
31. 如請求項 29 之方法，其中充血係因息肉所造成，或係與一般感冒有關聯。
32. 如請求項 28 之方法，其中該症狀為疼痛。
33. 如請求項 32 之方法，其中疼痛係與神經病、發炎、關節炎、糖尿病有關聯。
34. 如請求項 11 之化合物，其係呈經單離與純化形式。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

