

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98813359.8

C07D233/56
A61K 31/415 C07D401/06
C07D403/06 C07D409/06
C07D405/06 C07D233/84
C07D413/12 C07D495/04
/(C07D495/04, 33
5: 00, 333: 00)
[11] 公开号 CN 1284066A

[43] 公开日 2001 年 2 月 14 日

[22] 申请日 1998.12.3 [21] 申请号 98813359.8

[30] 优先权

[32] 1997.12.4 [33] US [31] 08/985,347

[86] 国际申请 PCT/US98/25669 1998.12.3

[87] 国际公布 WO99/28300 英 1999.6.10

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.28

[71] 申请人 阿勒根销售公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 周健雄 D·W·吉尔 J·A·布尔克

D·A·哈库尔特 M·E·加斯特

L·A·维勒

S·A·蒙克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

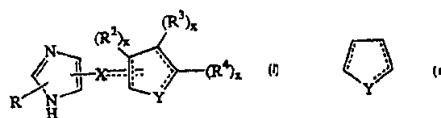
权利要求书 16 页 说明书 78 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 对 $\alpha 2B$ 或 $2B/2C$ 肾上腺素能受体具有激动剂样活性的取代咪唑衍生物

[57] 摘要

具有肾上腺素能活性的化合物;其为优先于对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型的对所述 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型之一或两者的选择性激动剂;所述活性化合物选自具有式(I)的化合物;其中该虚线表示任选的键,条件是两个双键不可共享同一个碳原子;R 为 H 或低级烷基;X 为 S 或其中 R^1 为 H 或低级烷基的 C(H) R^1 ;但是当 X 和由式(a)表示的环之间的键为双键时, R^1 不存在;Y 为 O、N、S、其中 y 为 1 至 3 的整数的 $(CR^2)_y$ 、 $-CH=CH-$ 或其中 Y¹ 为 O、N 或 S 的 $-Y^1CH_2-$; x 为 1 或 2 的整数,其中当 R^2 、 R^3 或 R^4 连接于饱和碳原子时 x 为 1,并且当 R^2 、 R^3 或 R^4 连接于饱和碳原子时 x 为 2; R^2 为 H、低级烷基、卤素、羟基或低级烷氧基,或者当连接于饱和碳原子上时 R^2 可为氧代基; R^3 和 R^4 各为 H、低级烷基、羟基、低级烷氧基或苯基;或者一起为 $-(C(R^2)_x)_z-$ 、 $-Y^1(C(R^2)_x)_z-$ 、 $-Y^1(C(R^2)_x)_yY^1-$ 、 $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$ 、 $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ 和 $-Y^1-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)$, 其中 z 为 3 至 5 的整数, Z' 为 2 至 4 的整数并且 x 和 y 如上定义;另外这些二价部分的每一个的任一末端可连接 R^3 或 R^4 以形成稠合环结构,并且所形成的环可为完全不饱和的、部分不饱和的或完全饱和的;并

且用于治疗如下疾病而无镇静或心血管副作用,所述疾病包括:肌肉痉挛包括排尿亢进、腹泻、尿频、戒断综合征、疼痛包括神经性疼痛、神经退化性疾病、记忆和识别缺损、精神病包括躁狂症和焦虑症、高血压、心脏局部缺血、充血性心力衰竭和鼻充血。



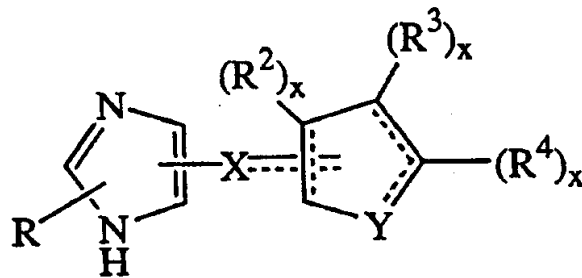
知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 与 2A 肾上腺素能受体亚型相比较, 具有对 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型选择性激动剂活性的化合物由下式表示:

5



I

其中该虚线表示任选的双键; R 为 H 或低级烷基; X 为 S 或 C(H)R¹, 其中 R¹ 为 H 或低级烷基, 或者当 X 为 S 或 X 和由下式表示的环之间的键为双键时, R¹ 不存在:

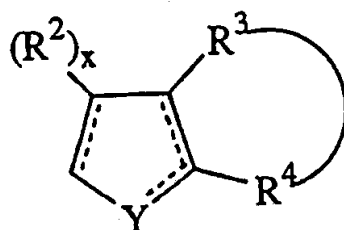
10



Y 为 O、N、S、其中 y 为 1 至 3 的整数的 (CR¹_x)_y、-CH=CH- 或其中 Y¹ 为 O、N 或 S 的 -Y¹CH₂-; x 为 1 或 2 的整数, 其中当 R²、R³ 或 R⁴ 连接于不饱和碳原子时 x 为 1, 并且当 R²、R³ 或 R⁴ 连接于饱和碳原子时 x 为 2; R² 为 H、低级烷基、卤素、羟基或低级烷氧基, 或者当连接于饱和碳原子时, R² 可为氧代基; R³ 和 R⁴ 各为 H、低级烷基、羟基、低级烷氧基或苯基, 或者一起为 -(C(R²)_x)_z-, -Y¹(C(R²)_x)_{z'}-, -Y¹(C(R²)_x)_yY¹-, -(C(R²)_x)-Y¹-(C(R²)_x)-, -(C(R²)_x)-Y¹-(C(R²)_x)-(C(R²)_x)- 和 -Y¹-(C(R²)_x)-Y¹-(C(R²)_x)-, 其中 z 为 3 至 5 的整数, z' 为 2 至 4 的整数并且 x 和 y 如上定义, 另外这些二价部分的每一个的任一末端可连

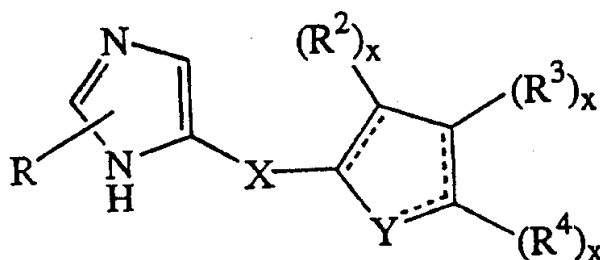
20

接 R^3 或 R^4 以形成稠合的环结构:



- 并且由此形成的环可为完全不饱和的、部分不饱和的或完全饱和的，
5 条件是环碳不多于四价，氮不多于三价和 O 和 S 不多于两价，并包括它们的药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物由下式表示:



- 10 3. 权利要求 2 的化合物，其中 X 为 $C(H)R^1$.
4. 权利要求 3 的化合物，其中 R^1 为 H.
5. 权利要求 4 的化合物，其中 R^2 为 H 并且下式表示呋喃基:



- 15 6. 权利要求 5 的化合物，其中 R^3 和 R^4 一起为 $(CH)_4$.
7. 权利要求 5 的化合物，其中 R^3 为 H 和 R^4 为叔丁基.
8. 权利要求 5 的化合物，其中 R^3 和 R^4 为 H.

9. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^3 为 H 和 R^4 为甲基或乙基。
 10. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^2 为 H 并且下式表示噻吩基:



- 5 11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH_2)_4$ 。
 12. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^3 为苯基和 R^4 为 H。
 13. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH_2)_3S$ 。
 14. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 为 H。
 15. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH)_4$ 。
 10 16. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^3 为 H 和 R^4 为甲基。
 17. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^3 为溴和 R^4 为 H。
 18. 权利要求 4 的化合物, 其中下式表示环己基:



- 15 19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为 H, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH)_4$ 。
 20. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为 H, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH_2)_5$ 。
 21. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为 H, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH_2)_4$ 。
 20 22. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为二甲基, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH)_4$ 。
 23. 权利要求 18 的化合物, 其中 Y 为 $-CH_2CH(CH_3)-$, R^2 为氢或

氧代基, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH)_4$.

24. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为氧代基, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $S(CH_2)$.

25. 权利要求 18 的化合物, 其中 Y 为 $-CH_2C(CH_3)_2-$, R^2 为氢或氧代基, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH)_4$.

26. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为氧代基, 并且 R^3 和 R^4 一起为 $(CH)_4$.

27. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^2 为氧代基, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH)_2C(OCH_3)CH$.

28. 权利要求 4 的化合物, 其中下式表示环戊基:



29. 权利要求 28 的化合物, 其中 R^2 为 H, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH)_4$.

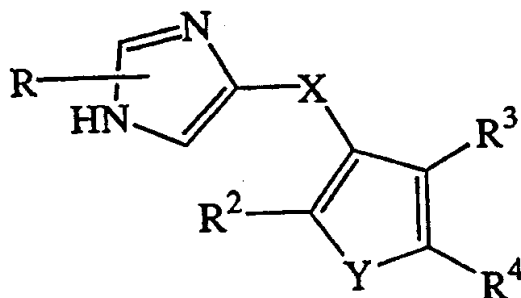
30. 权利要求 28 的化合物, 其中 R^2 为氢, 并且 R^3 和 R^4 一起表示 $(CH_2)_3$.

31. 权利要求 4 的化合物, 其中下式表示苺基:



32. 权利要求 31 的化合物, 其中 R^2 , R^3 和 R^4 为 H.

33. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有下式:



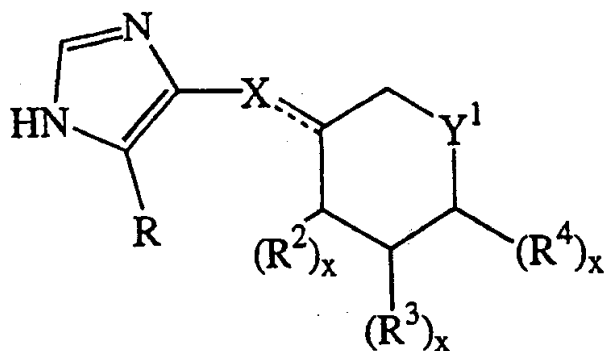
其中 Y 为 S 或 O。

34. 权利要求 33 的化合物, 其中 X 为 C(H)R¹, 并且 R、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 为 H。

5 35. 权利要求 34 的化合物, 其中 Y 为 O。

36. 权利要求 35 的化合物, 其中 Y 为 S。

37. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有下式:



10 38. 权利要求 37 的化合物, 其中 R³ 和 R⁴ 一起表示 (CH)₄。

39. 权利要求 38 的化合物, 其中 Y¹ 为 O。

40. 权利要求 39 的化合物, 其中 R² 为氧代基。

41. 权利要求 40 的化合物, 其中 X 为 CH。

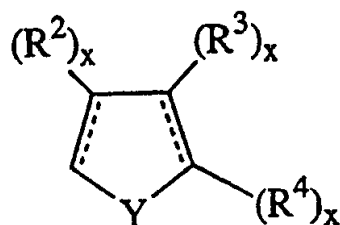
42. 权利要求 40 的化合物, 其中 X 为 CH₂。

15 43. 权利要求 39 的化合物, 其中 R² 之一为羟基和另一个为 H。

44. 权利要求 39 的化合物, 其中 R² 为 H。

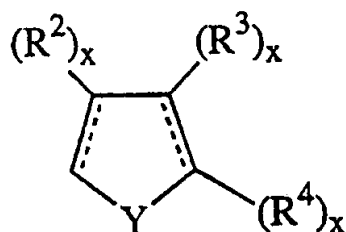
45. 权利要求 38 的化合物, 其中 Y¹ 为 S。

46. 权利要求 45 的化合物, 其中 X 为 CH_2 .
47. 权利要求 46 的化合物, 其中 R^2 为氧代基.
48. 权利要求 46 的化合物, 其中 R^2 为 H.
49. 权利要求 45 的化合物, 其中 X 为 CH 和 R^2 为氧代基.
- 5 50. 权利要求 3 的化合物, 其中 Y 为 $(\text{CH}_2)_3$.
51. 权利要求 50 的化合物, 其中 X 为 CH 和 R^2 为氧代基.
52. 权利要求 50 的化合物, 其中 X 为 CH_2 和 R^2 为 H.
53. 权利要求 2 的化合物, 其中 X 为 S 和下式为苯基:



10

54. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 为甲基和下式为呋喃基:



15

55. 权利要求 4 的化合物, 其中 Y 为 $\text{CH}_2(\text{CR}^1_2)_2$, 其中 R^1 为氢或甲基.
56. 权利要求 55 的化合物, 其中 R^2 为 H.
57. 权利要求 55 的化合物, 其中 R^2 为氧代基.
58. 权利要求 3 的化合物, 其中 R 为 CH_3 , 下式表示苯基和 R^3 和 R^4 一起表示 $\text{O}(\text{CR}_2)_2\text{O}$:

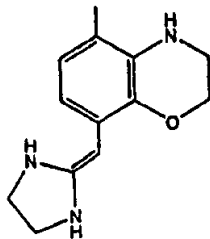


59. 权利要求 2 的化合物, 其中 X 为 CH, 下式表示环戊基和 R_2 为氧代基:



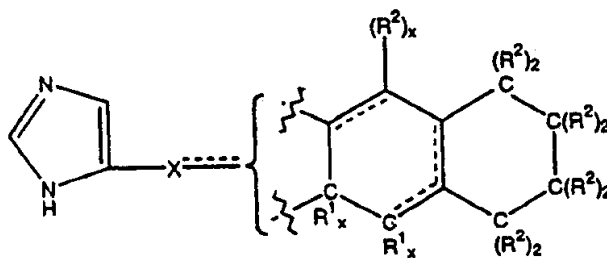
5

60. 由下式表示的化合物:



61. 由下式表示的权利要求 1 的化合物:

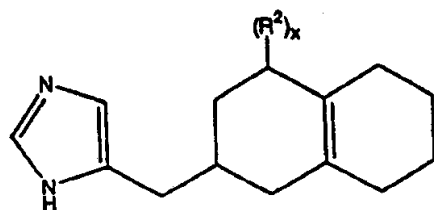
10



其中 Y 为 $(R^1_x)_2$, R^3+R^4 为 $(C(R^2)_x)_4$ 和 X 连接在所述环的两个位置之一上, 其通过波浪线指明, 其余的位置由氢占据, 条件是两个双键不可占据相同的环原子。

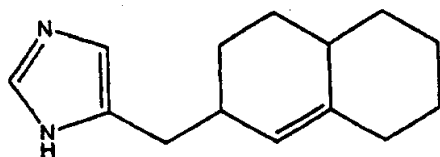
15

62. 权利要求 61 的化合物, 其中所述化合物由下式表示:



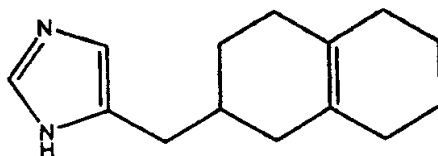
其中 $(R^2)_x$ 为氢或氧代基。

63. 权利要求 61 的化合物, 其中所述结构为:

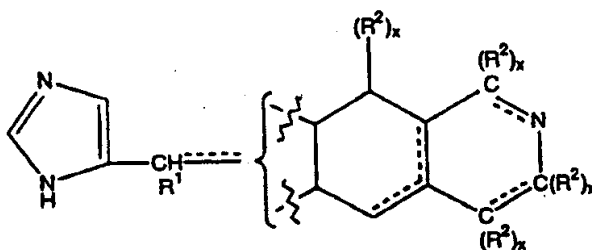


5

64. 权利要求 62 的化合物, 其中所述结构为:

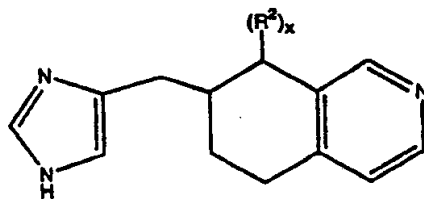


65. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 为氢, R^3+R^4 为 $-(C(R^2)_x)-N-$
 10 $(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ 和 X 为由下式表示的 CHR^1 :

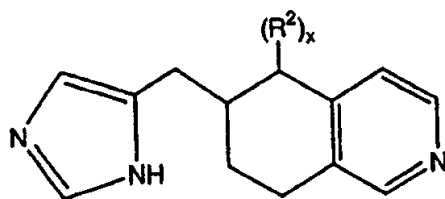


所述 CHR^1 基团连接在该环的两个位置中的一个上, 其通过波浪线指明, 其余的位置由氢占据, 条件是两个双键不可占据相同的环原子。

15 66. 权利要求 65 的化合物, 其中所述化合物具有下式并且 $(R^2)_x$ 为氢或氧代基:

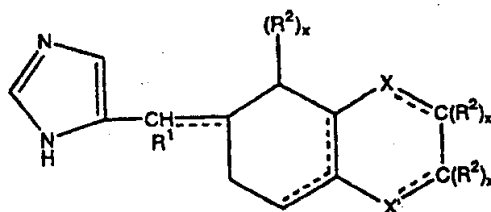


67. 权利要求 65 的化合物, 其中所述化合物具有下式并且 $(R^2)_x$ 为氢或氧代基:



5

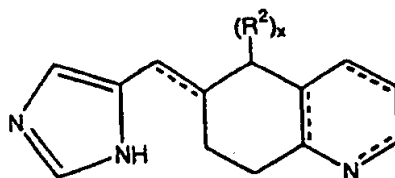
68. 由下式表示的权利要求 1 的化合物, 其中 R^3+R^4 选自 $-Y^1-$, $(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-Y^1-$ 和 $-Y^1(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$, 并且 Y^1 为 N 或 O 或 S:



10

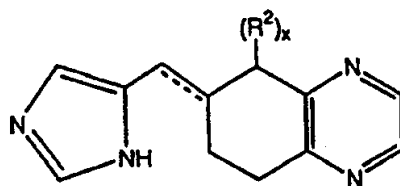
其中 X 和 X' 选自 N、O 和 C, 并且 X 和 X' 至少有一个为 N.

69. 权利要求 68 的化合物, 其中所述化合物由下式表示:



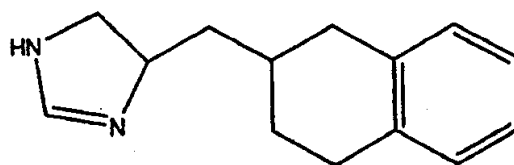
15 其中 $(R^2)_x$ 为氢或氧代基.

70. 权利要求 68 的化合物, 其中所述化合物由下式表示



其中 $(R^2)_x$ 为氢或氧代基。

- 5 71. 与所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型相比较, 对所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 肾上腺素能受体或 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型具有选择性激动剂活性的由下式表示的化合物:



- 10 和它们药学上可接受的盐。

72. 给予包括人类在内的宿主哺乳动物含有有效剂量的活性化合物的药用组合物, 以治疗或预防青光眼而无镇静或心血管副作用的方法, 其中所述化合物具有肾上腺素能活性并且为优先于所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型的所述 $\alpha 2B$ 肾上腺素能受体亚型或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型的选择性激动剂。
- 15

73. 权利要求 72 的方法, 其中所述活性化合物相对于标准的完全激动剂具有对所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型比所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型至少大约 0.3 的效力, 并且它对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型的效力为 ≤ 0.4 。

- 20 74. 权利要求 72 的方法, 其中所述活性化合物对所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型比对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体效力强至少 10 倍。

75. 权利要求 74 的方法, 其中将大约 0.001% 至 5%(重量)的活性化合物以一天一次或一天两次的剂量局部给予宿主哺乳动物。

76. 权利要求 75 的方法, 其中将大约 0.01% 至 3%(重量)的活性化合物以一天一次或一天两次的剂量局部给予宿主哺乳动物。

5 77. 权利要求 72 的方法, 其中所述化合物对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型无活性。

78. 权利要求 72 的方法, 其中所述化合物对所述 $\alpha 2A$ 和 $\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型无活性。

79. 给予包括人类在内的宿主哺乳动物含有有效剂量的活性化合物的药用组合物, 以治疗眼内压升高而无镇静或心血管副作用的方法, 其中所述化合物具有肾上腺素能活性并且为优先于所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型的所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型的选择性激动剂。

80. 权利要求 79 的方法, 其中所述活性化合物具有相对于标准的完全激动剂, 对所述 $\alpha 2B$ 或 $2C$ 肾上腺素能受体亚型比对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型至少大约 0.3 的效力, 并且它对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型的效力为 ≤ 0.4 。

81. 权利要求 80 的方法, 其中将大约 0.001% 至 5%(重量)的活性化合物以一天一次或一天两次的剂量局部给予宿主哺乳动物。

20 82. 权利要求 81 的方法, 其中将大约 0.01% 至 3.0%(重量)的活性化合物以一天一次或一天两次的剂量局部给予宿主哺乳动物。

83. 权利要求 79 的方法, 其中所述化合物对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型无活性。

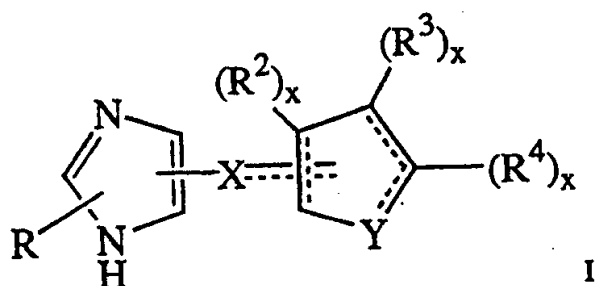
84. 权利要求 79 的方法, 其中所述化合物对所述 $\alpha 2A$ 和 $\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型无活性。

25 85. 通过选择性激动所述 $\alpha 2B$ 肾上腺素能受体亚型或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型而优先于所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型, 治疗哺乳动物以降低眼内压而无心血管和镇静副作用的方法。

86. 选择性激动所述 $\alpha 2B$ 肾上腺素能受体亚型或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型而不激动所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型的方法, 包括分别给予治疗有效量的选择性 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 受体亚型激动剂。

87. α 肾上腺素能激动剂选择性活化所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 受体亚型而优先于所述 $\alpha 2A$ 受体亚型。

88. 权利要求 72、79、85 或 91 的方法, 其中所述活性化合物选自具有下式的化合物:

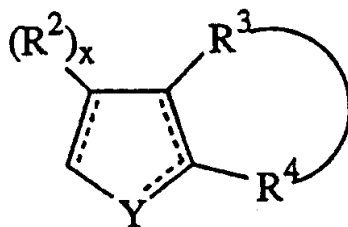


10 其中该虚线表示任选的双键; R 为 H 或低级烷基; X 为 S 或 $C(H)R^1$, 其中 R^1 为 H 或低级烷基, 或者当 X 为 S 或当 X 和由下式表示的环之间的键为双键时, R^1 不存在:



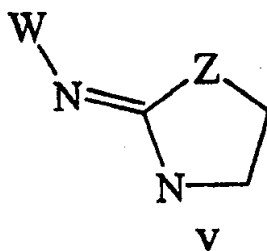
15 Y 为 O、N、S, 其中 y 为 1 至 3 的整数的 $(CR^1_x)_y$ 、 $-CH=CH-$ 或其中 Y^1 为 O、N 或 S 的 $-Y^1CH_2-$; x 为 1 或 2 的整数, 其中当 R^2 、 R^3 或 R^4 连接于不饱和碳原子时 x 为 1, 并且当 R^2 、 R^3 或 R^4 连接于饱和碳原子时 x 为 2; R^2 为 H、低级烷基、卤素、羟基或低级烷氧基, 或者当连接于饱和碳原子时, R^2 可为氧代基; R^3 和 R^4 各为 H、低级烷基、羟基、
20 低级烷氧基或苯基, 或者一起为 $-(C(R^2)_x)z-$ 、 $-Y^1(C(R^2)_x)z'-$ 、 $-Y^1(C(R^2)_x)yY^1-$ 、 $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$ 、 $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$

和 $-Y^1-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$, 其中 z 为 3 至 5 的整数, z' 为 2 至 4 的整数并且 x 和 y 如上定义, 另外这些二价部分的每一个的任一末端可连接 R^3 或 R^4 以形成稠合环结构:



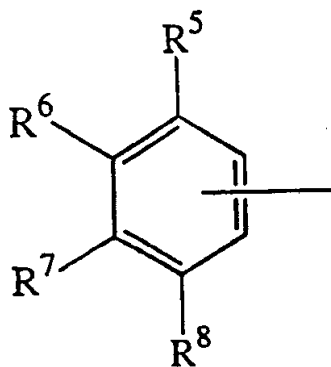
5

并且由此形成的环可为完全不饱和的、部分不饱和的或完全饱和的, 条件是环碳不多于四价, 氮不多于三价并且 O 和 S 不多于二价; 或者



10

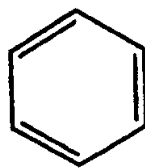
其中 W 为选自下式的双环基团:



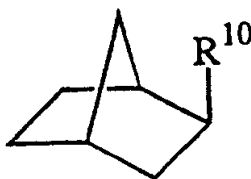
其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 选自 H 和低级烷基, 条件是至少 R^5 和 R^6 或 R^6 和 R^7 之一为 $OC(R^9)C(R^9)N(R)$ 以便与下式形成稠合环:

15

00:07:28



其中 R^9 为 H、低级烷基或氧代基
和



5

其中 R^{10} 为 H、低级烷基、苯基或低级烷基取代的苯基，并且 Z 为 O 或 NH.

89. 给予包括人类在内的宿主哺乳动物含有有效剂量的具有肾上腺素能活性的活性化合物的药用组合物以治疗或预防青光眼的方法，
- 10 其中所述活性化合物具有生物学性质，该化合物为优先于所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 受体亚型的选择性激动剂，所述选择性在使用天然表达个体 $\alpha 2$ 亚型或者具有所介绍的亚型之一的细胞的试验中测量，这些受体是人的或来自于已显示具有相似药理学性质的种属，并且在此试验中，相对于标准化合物的活性化合物对所述 $\alpha 2B$ 或
- 15 $\alpha 2C$ 受体亚型的效力被测量为相对于标准化合物的活性化合物对所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力至少大 0.3，并且其对 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力为 ≤ 0.4 ，和/或所述活性化合物对 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2C$ 受体亚型比对所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力至少强约 10 倍。

90. 权利要求 89 的方法，其中将大约 0.001% 至 5% (重量) 的活性
- 20 化合物每天局部给予宿主哺乳动物。

91. 给予包括人类在内的宿主哺乳动物含有有效剂量的活性化合物的药用组合物以治疗或预防以下疾病而无镇静或心血管副作用的方

法，所述疾病包括：肌肉痉挛包括过度排尿、腹泻、尿频、戒断综合征、疼痛包括神经性疼痛、神经退化性疾病包括视神经性疾病、脊柱局部缺血和休克、记忆和识别缺损、注意力缺乏、精神病包括躁狂症、焦虑症、抑郁症、高血压、充血性心力衰竭、心脏局部缺血和鼻充血，
 5 其中所述化合物具有肾上腺素能活性并且为优先于所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型的所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型的选择性激动剂。

92. 给予包括人类在内的宿主哺乳动物含有有效剂量的具有肾上腺素能活性的活性化合物的药用组合物以治疗以下疾病而无镇静或心血管副作用的方法，所述疾病包括：肌肉痉挛包括过度排尿、腹泻、
 10 尿频、戒断综合征、疼痛包括神经性疼痛、神经退化性疾病包括视神经性疾病、脊柱局部缺血和休克、记忆和识别缺损、注意力缺乏、精神病包括躁狂症、焦虑症、抑郁症、高血压、充血性心力衰竭、心脏局部缺血和鼻充血，其中所述活性化合物具有生物学性质，该化合物
 15 为优先于所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 受体亚型的选择性激动剂，所述选择性在使用天然表达个体 $\alpha 2$ 亚型或者具有所介绍的亚型之一的细胞的试验中测量，这些受体是人的或来自于已显示具有相似药理学性质的种属，并且在此试验中，相对于标准化合物的活性
 20 化合物对所述 $\alpha 2B$ 或所述 $\alpha 2C$ 受体亚型的效力被测量为相对于标准化合物的活性化合物对所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力至少大0.3，并且其对 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力为 ≤ 0.4 ，和/或所述活性化合物对 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2C$ 受体亚型比对所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力至少强大约10倍。

93. 给予包括人类在内的宿主哺乳动物含有有效剂量的具有肾上腺素能活性的活性化合物的药用组合物以治疗以下疾病而无镇静或心血管副作用的方法，所述疾病包括：肌肉痉挛包括排尿机能亢进、腹
 25 泻、尿频、戒断综合征、疼痛包括神经病疼痛、神经退化性疾病包括视神经性疾病、脊柱局部缺血和休克、记忆和识别缺损、注意力缺乏、精神病包括躁狂症、焦虑症、抑郁症、高血压、充血性心力衰竭、心

- 脏局部缺血和鼻充血，其中所述活性化合物具有生物学性质，该化合物为优先于所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 受体亚型的选择性激动剂，所述选择性在RSAT试验中测定，其中受试化合物对所述 $\alpha 2A$ 和 $\alpha 2C$ 受体亚型的活化可与溴莫尼定相比，并且所述 $\alpha 2B$ 受体
- 5 亚型可与羟甲唑啉相比，并且其中 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2C$ 受体亚型分别在NIH-3T3细胞中表达，并且在该试验中，相对于溴莫尼定的活性化合物对所述 $\alpha 2C$ 受体亚型的效力或相对于羟甲唑啉的活性化合物对所述 $\alpha 2B$ 受体亚型的效力被测量为比相对于溴莫尼定的活性化合物对所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力至少大0.3，并且其对所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力为 ≤ 0.4 ，和/或所述活性化合物对于所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2C$ 受体亚型
- 10 比对所述 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力至少强大约10倍。

94. 权利要求74的方法，其中所述活性化合物对所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2C$ 肾上腺素能受体亚型的效力比对所述 $\alpha 2A$ 肾上腺素能受体亚型强至少100倍。

说明书

对 α 2B 或 2B/2C 肾上腺素能受体具有
激动剂样活性的取代咪唑衍生物

5

1. 发明领域

本发明涉及通过将其为单独的 α 2B 或 α 2B 和 α 2C 肾上腺素能受体亚型选择性激动剂并且对 α 2A 受体亚型缺乏基本活性的化合物给予包括人在内的哺乳动物来治疗青光眼或眼内压升高和其它疾病同时充分降低心血管或镇静副作用的方法。本发明也指向适宜于将所述化合物给予包括人在内的哺乳动物的新化合物和药用组合物。

10

2. 先前技术的简述

具有肾上腺素能活性的化合物为本领域所熟知并且在许多美国和外国专利和科学出版物中得到描述。在本领域人们通常已知并接受的是肾上腺素能活性对于治疗包括人的哺乳动物种类动物、对于治愈或缓解多种疾病和状况的症状和状态是有用的。换言之，本领域通常接受的是具有作为活性成分的肾上腺素能的化合物的药用组合物用于治疗青光眼、慢性疼痛、鼻充血、高血压、充血性心力衰竭和诱导麻醉。

15

20

两个主要家族的肾上腺素能受体在本领域称作 α 肾上腺素能受体和 β 肾上腺素能受体，并且已知这两个家族中每一个都具有亚型，其表示为字母表的字母例如 α 2A、 α 2B。参见 Bylund 等，在 Pharmacol Rev. 46, 第 121-136 页(1994)中的文章。

25

本发明概述

根据本发明，已经发现选择性起作用 and 优选甚至特定地作为 α 2B 或 α 2B/ α 2C(在下文称作 α 2B 或 α 2B/2C)受体亚型而优先于 α 2A 受

体亚型的激动剂的肾上腺素能化合物具有与肾上腺素能药物有关的合乎要求的治疗性质，但是不具有一种或更多种不合乎要求的副作用例如在血压或镇静上的变化。对于本发明的目的而言，如果所述化合物作为对 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2C$ 或两种受体亚型激动剂比对 $\alpha 2A$ 受体亚型的激动剂效力至少强大约10倍，或者如果所述化合物对 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2B/2C$ 受体相对于 $\alpha 2A$ 受体的效力的差异大于0.3并且其对 $\alpha 2A$ 受体的效力 ≤ 0.4 ，那么一个化合物被定义为特异性或至少为选择性的 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 受体亚型的激动剂。

相应地，本发明涉及用包含一种或多种特异性或选择性 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 肾上腺素能激动剂化合物作为活性成分的药用组合物治疗包括人类的哺乳动物种类的动物的方法，对于治疗许多疾病或病症 α 肾上腺素能化合物是有用的，这些疾病或病症包括但不限于：青光眼、降低升高的眼内压、慢性疼痛、腹泻和鼻充血。另外本发明化合物用于治疗肌肉痉挛包括排尿亢进、腹泻、尿频、戒断综合征、疼痛包括神经性疼痛、神经退化性疾病包括视神经性疾病、脊柱局部缺血和休克、记忆和识别缺损、注意力缺乏、精神病包括躁狂症、焦虑症、抑郁症、高血压、充血性心力衰竭、心脏局部缺血和鼻充血。

本发明也涉及用于以上述及的治疗方法的药用组合物。

本发明尤其包括其中肾上腺素能化合物对治疗有效的治疗疾病和病症的方法，但是由于它们的众所周知的副作用使它们的使用受到限制。

本发明详细描述

用在所述药用组合物和本发明治疗方法中的化合物为 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 肾上腺素能受体亚型且优先于 $\alpha 2A$ 受体亚型的选择性或特异性激动剂。根据本发明，如果与所述 $\alpha 2A$ 受体亚型相比较，化合物作为对 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 受体亚型激动剂的效力的差异大于0.3并且

其对 $\alpha 2A$ 受体亚型的效力为 ≤ 0.4 和/或其至少更有效约10倍,就认为所述化合物是选择性 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 激动剂。本发明所使用的化合物优选为 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 受体亚型特异性激动剂。在这一点上,特异性激动剂被特别定义在这个意义上即特异性 α 肾上腺素能激动剂不作为所述 $\alpha 2A$ 受体亚型激动剂起作用到任何可测定的或生物显著性的程度。

已经发现一组药物对 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ -所述肾上腺素能受体亚型为功能选择性。该优先的活性能够在多种功能性试验如环AMP产生, Shimizu等, *J. Neurochem.* **16**, 第1609-1619页(1969)、R-SAT(受体选择和扩增技术) Messier等, *Pharmacol. Toxicol.* **76**, 第308-311页(1995)和 Cytosensor microphysiometer, Neve等, *J. Biol. Chem.* **267**, 第25748-25753页(1992)测定, 这些试验使用天然表达个体亚型或具有引入所述亚型之一的细胞。所用细胞或重组体受体应为人或来自于已显示具有相似药理学性质的种属。在以下研究中, 使用以人 $\alpha 2A$ (c10基因)、大鼠 $\alpha 2B$ (RNG基因)和人 $\alpha 2C$ (c4基因)受体瞬时转染的细胞的RSAT试验。所述大鼠 $\alpha 2B$ 受体已显示具有相应于人 $\alpha 2B$ 受体的药理学性质(参见, 例如 Bylund等, *Pharmacol. Rev.* **46**, 第127-129页(1994))。

在治疗青光眼中, 尤其可使用局部给药。任何普通的局部制剂例如溶液剂、混悬剂、凝胶、软膏剂或油膏剂等可施用于患有青光眼的眼睛并且皮肤给药治疗其它适应症。这样的局部制剂的制备以举例说明的方式详细描述在药用制剂的领域中, 例如 Remington 氏药科学, 第17版, Mack 出版公司, Easton, Pennsylvania。

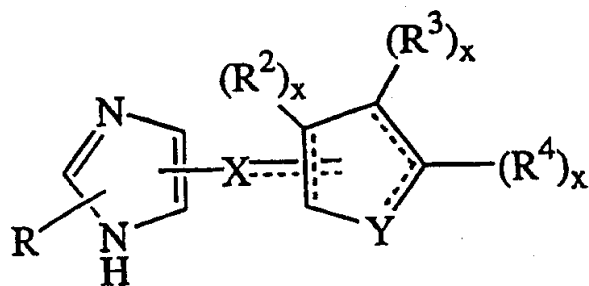
如果所述药物全身给药, 其可配制为散剂、丸剂、片剂等或为糖浆剂或酏剂以用于口服给药。所述化合物将制备成能够注射给药的溶液剂或混悬剂用于静脉、腹膜内、鞘内或硬膜外给药。在一定情况下, 其可用于配制这些化合物成为栓剂或作为缓释制剂包括皮肤贴剂, 用于沉积在皮上或皮下或用于肌内注射。

治疗青光眼或任何其它已知或发现对肾上腺素能化合物治疗是敏感的适应症将通过给予治疗有效量的本发明一种或多种化合物起效。治疗浓度为有效减少具体病症或阻止它的发展的起效浓度。在一定情况下，所述药物有潜力地用于以预防方式来阻止具体病症的发作。所给予的治疗浓度将随病症的不同而变化，并且在一定情况下可随所治疗的疾病严重程度和患者对治疗的敏感性而变化。相应地，最好通过常规实验，在一定时间和地点来最佳确定所给予的治疗浓度。然而，人们预见在例如青光眼的治疗中，含有 0.001 至 5%(重量)，优选为大约 0.01 至 3% 的制剂通常构成治疗有效浓度。如果全身给药，每 kg 体重每天 0.001 至 50 mg，优选为每 kg 体重 0.001 至 10 mg，但是最优选为大约 0.01 至 1.0 mg/kg 的量在大多数情况下将产生治疗效果。

由于所述 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2B/2C$ 特异选择性激动剂化合物缺乏基本的 $\alpha 2A$ 副作用，用这样的本发明化合物治疗疾病或病症是有利的，尤其是当所述治疗针对患有心血管疾病的人时。

用在所述药用组合物和本发明治疗方法中的典型的特异性 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2C$ 激动剂或选择性 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2B/2C$ 激动剂肾上腺素能的化合物的一般结构由下列通式提供。

在本发明的一个方面，与所述 $2A$ 肾上腺素能受体亚型相比较，具有对所述 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/2C$ 肾上腺素能受体亚型选择性激动剂活性的化合物由下式表示：

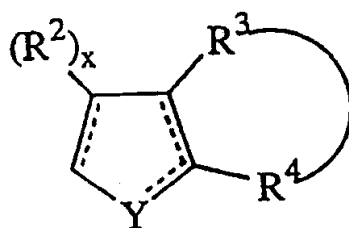


I

其中该虚线表示任选的键，条件是两个双键不可共享同一个碳原子；
R 为 H 或低级烷基；X 为 S 或 C(H)R¹。其中 R¹ 为 H 或低级烷基，
但是当 X 和由下式表示的环之间的键为双键时，R¹ 不存在：



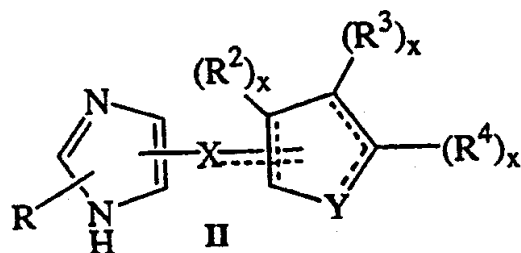
- 5 Y 为 O、N、S、其中 y 为 1 至 3 的整数的 (CR¹)_y、-CH=CH- 或其中
Y¹ 为 O、N 或 S 的 -Y¹CH₂-；x 为 1 或 2 的整数，其中当 R²、R³ 或 R⁴
连接于不饱和碳原子时 x 为 1，并且当 R²、R³ 或 R⁴ 连接于饱和碳原
子时 x 为 2；R² 为 H、低级烷基、卤素、羟基或低级烷氧基，或者当
10 连接于饱和碳原子时，R² 可为氧代基；R³ 和 R⁴ 各为 H、低级烷基、
羟基、低级烷氧基或苯基，或者一起为 -(C(R²)_x)_z-、-Y¹(C(R²)_x)_{z'}-、-
Y¹(C(R²)_x)_yY¹-、-(C(R²)_x)-Y¹-(C(R²)_x)-、-(C(R²)_x)-Y¹-(C(R²)_x)-(C(R²)_x)-
和 -Y¹-(C(R²)_x)-Y¹-(C(R²)_x)-，其中 z 为 3 至 5 的整数，z' 为 2 至 4 的
整数并且 x 和 y 如上定义，另外这些二价部分的每一个的任一末端
可连接 R³ 或 R⁴ 以形成通常显示的稠合环结构，



15

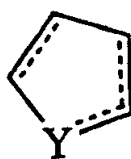
并且所形成的环可为全部不饱和的、部分不饱和的或全部饱和的，
条件是环碳不多于四价，氮不多于三价并且 O 和 S 不多于二价。

在本发明另一方面，上述化合物由下式表示



其中 X 可为 $C(H)R^1$ 和 R^1 为 H.

在所述式 II 化合物中, R_2 可为 H 并且



5

可表示呋喃基.

在这样的式 II 呋喃衍生物中, R^3 和 R^4 一起可为 $(CH)_4$, 或者 R^3 可为 H 和 R^4 可为叔丁基, 或 R^3 和 R^4 可为 H, 或 R^3 可为 H 和 R^4 可为甲基或乙基.

10

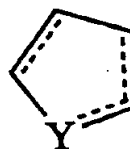
或者, 在式 I 化合物中, R^1 可为甲基并且



可表示呋喃基.

或者, 在所述式 II 化合物中, R^2 可为 H 并且

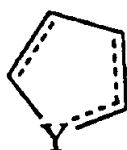
15



可表示噻吩基.

在这样的式 II 噻吩基衍生物中, R^3 和 R^4 一起可表示 $(CH_2)_4$, 或者 R^3 可为苯基和 R^4 可为 H, 或者 R^3 和 R^4 一起可表示 $(CH_2)_3S$, 或者 R^3 和 R^4 可为 H, 或者 R^3 和 R^4 一起可表示 $(CH)_4$, 或者 R^3 可为 H 和 R^4 可为甲基, 或者 R^3 可为溴和 R^4 可为 H, 或者 R^3 可为氢和 R^4 可为氯, 或者 R^3 可为甲基和 R^4 可为氢。

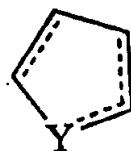
或者, 在式 II 化合物中



可表示环己基。

在这样的式 II 环己基衍生物中, R^2 可为氢和 R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_4$, 或者 R^2 可为氧代, R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_4$, 或者 R^2 可为氢或氧代, R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_2S$, 或者 R^2 可为氢和 R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH_2)_4$, 形成八氢萘, 或者 R^2 可为氧代, R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH_2)_4$, 或者 R^2 可为氧代, R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_2C(CH_3)(CH)$, 或者 R^2 可为氢和 R^3 和 R^4 可一起表示 $S(CH_2)_2$, 或者 R^2 、 R^3 和 R^4 可为 H, 或者 R^2 可为氧代, R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_2C(OCH_3)CH$, 或者 R^3 和 R^4 可一起表示其中 Y^1 为 N 的 $-Y^1-C(R_2)_x-C(R_2)_x-Y^1-$, 以形成其中 R^2 可为氢或氧代的四氢喹啉。

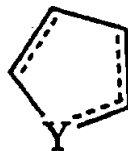
或者, 在式 II 化合物中, 下式



可表示其中 R^3 和 R^4 一起为其中 Y^1 为 N 的 $-Y^1-C(R_2)_x-C(R_2)_x-C(R_2)_x-$ 的四氢喹啉基。在这样的四氢喹啉衍生物中, $(R^2)_x$ 可为氢或氧代; 或者其可表示四氢异喹啉基, 其中 R^3 和 R^4 一起为其中 Y^1 为 N 的-

$C(R_2)_x-Y^1-C(R_2)_x-C(R_2)_x-$, 并且 $(R^2)_x$ 可为氢或氧代。

或者, 在式 II 化合物中, 下式

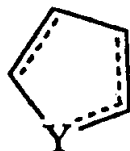


可表示环戊基。

- 5 在这样的式 II 环戊基衍生物中, R^2 可为 H 和 R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_4$, 或者 R^2 可为氧代和 R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_4$, 或者 R^2 可为氢和 R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH_2)_3$.

- 10 在本发明的另一方面, Y 为 $(CH_2)_3$ 和 X 可为 CH 并且 R^2 可为氧代或者 X 可为 CH_2 和 R^2 可为 H. 或者, R^3 和 R^4 可一起表示 $(CH)_4$, Y 可为 $CH_2C(CR^1)_2$, 其中 R^1 为氢, 或 Y 可为 $-CH_2C(Me)-$ 和 R^2 可为氢或氧代。

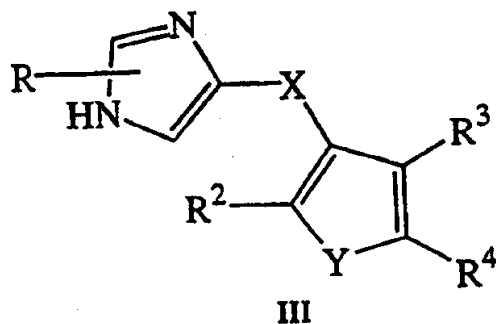
最后, 在式 II 化合物中, 下式



可表示苯基。

- 15 在这样的式 I 苯基衍生物中, X 可为 CH_2 , R 可为 H 或 CH_3 , R^2 , R^3 和 R^4 可为 H, 或者 R^3 和 R^4 一起表示 $O(CR^2)_2O$, 以提供 1,4-苯并二恶烷衍生物, 或者, X 可为 S 和 R^2 , R^3 和 R^4 可为 H.

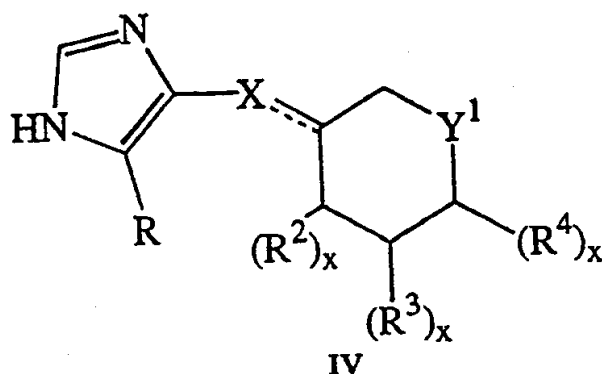
在本发明另一方面, 所述化合物具有下式



其中 Y 为 S 或 O。

在这样的式 III 化合物中, X 可为 C(H)R¹, R、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 可为 H 并且 Y 可为 O 或 S。

5 在本发明另一方面, 所述化合物具有下式



并且 R³ 和 R⁴ 一起表示(CH)₄。

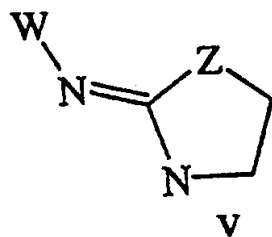
10 在这样的式 IV 化合物中, Y¹ 可为 O, R² 可为氧代和 X 为 CH 或 CH₂, 或 R² 之一为羟基和另一个可为 H, 或 R² 可为 H。

在这样的式 IV 化合物中, Y¹ 可为 S, X 可为 CH₂ 和 R² 可为氧代, 或 R² 可为 H 和 X 可为 CH 和 R² 可为氧代。

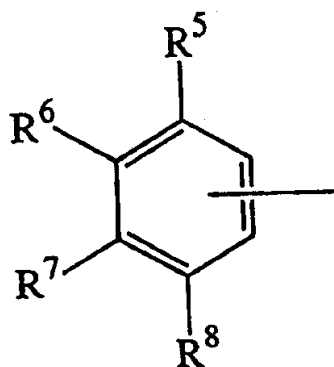
在本发明另一方面, 与所述 2A 肾上腺素能受体亚型相比较对 2B 或 2B 和 2C 肾上腺素能受体亚型具有选择性活性的化合物由下式表示

15

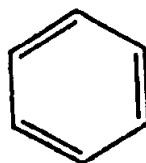
00:07:28



或者 W 为选自下式的双环基团

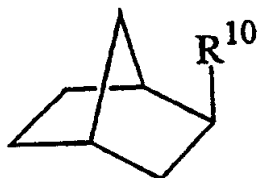


5 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 选自 H 和低级烷基，条件是至少 R^5 和 R^6 或 R^6 和 R^7 之一为 $OC(R^9)C(R^9)N(R)$ 与下式形成稠合环



其中 R^9 为 H、低级烷基或氧代；

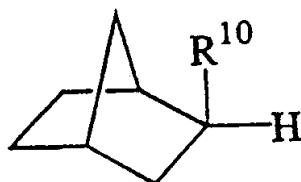
10 和



其中 R^{10} 为 H、低级烷基、苯基或低级烷基取代的苯基，并且 Z 为 O

或 NH。其中 W 为降冰片基的化合物在 1998 年 1 月 7 日递交的同时待审的共同转让的申请 09/003902 中公开和提出权利要求，其作为整体通过引用结合到本文中。

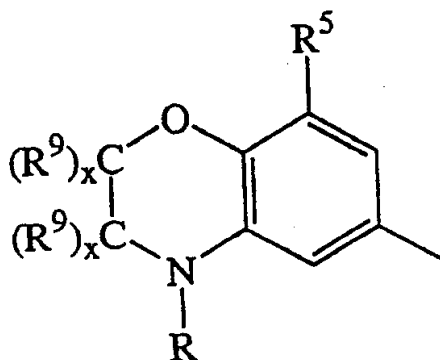
在本发明的一个方面，Z 可为 O 并且 W 可为



5

并且 R^{10} 可选自 H、苯基和邻甲基苯基等，例如 R^{10} 可为邻甲基苯基。

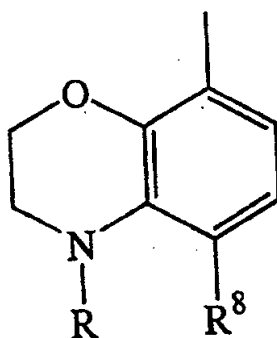
在本发明的另一方面，W 可为



10

其中 Z 可为 NR，R 可为甲基或氢， $(R^9)_x$ 之一可为 H 和 R^5 可为 H。

或者，W 可为



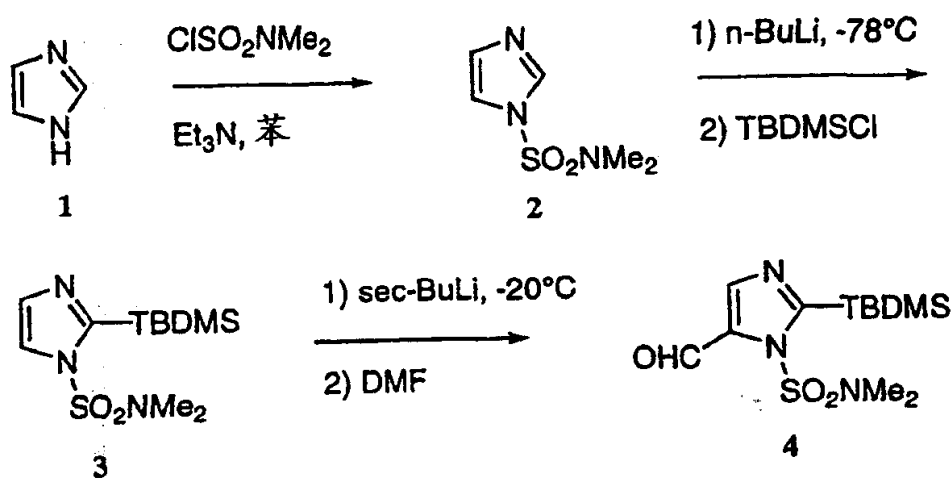
其中 R 可为 H 和 R⁸ 可为甲基。

本发明通过以下实施例(包括它们一般合成流程)得到进一步阐述, 其为本发明多方面的阐述, 并且如同所附带的权利要求书中所定义的那样并不限制本发明的范围。

5

实施例 A

1-二甲基氨磺酰基-2-叔丁基二甲基甲硅烷基-5-咪唑甲醛的合成:



操作步骤-

将咪唑(1)(20.0 g, 0.29 mol)、三乙胺(41.0 mL, 0.29 mol)和 N,N-二甲基氨磺酰氯(31.6 mL, 0.29 mol)加入到 320 mL 苯中。室温下(rt)把所述反应物搅拌 48 小时并然后过滤。收集滤液并减压下浓缩。真空蒸馏该粗品(~ 0.5 mmHg, $115\text{--}118^\circ\text{C}$), 得到 38.7 g(76%)清澈无色的油。

冷却使该产物固化, 得到白色结晶(2)。将 1-(二甲基氨磺酰)咪唑

(2)(18.8 g, 0.11 mol)加入到 430 mL 四氢呋喃(THF)中。将该溶液冷却至 -78°C 。把正丁基锂($n\text{-BuLi}$)在己烷中的溶液(1.6 M, 70.9 mL, 0.11 mol)滴加到该反应瓶中。加毕, 在 -78°C 下把所述反应物搅拌 1 小时。

将在 50 mL 的 THF 中的叔丁基二甲基甲硅烷基氯(17.8 g, 0.12 mol)借助加料管加入到所述反应物中。加入完成后, 缓慢温热该反应混合物至室温并然后搅拌 24 小时。以水稀释该反应物并分离有机层。以

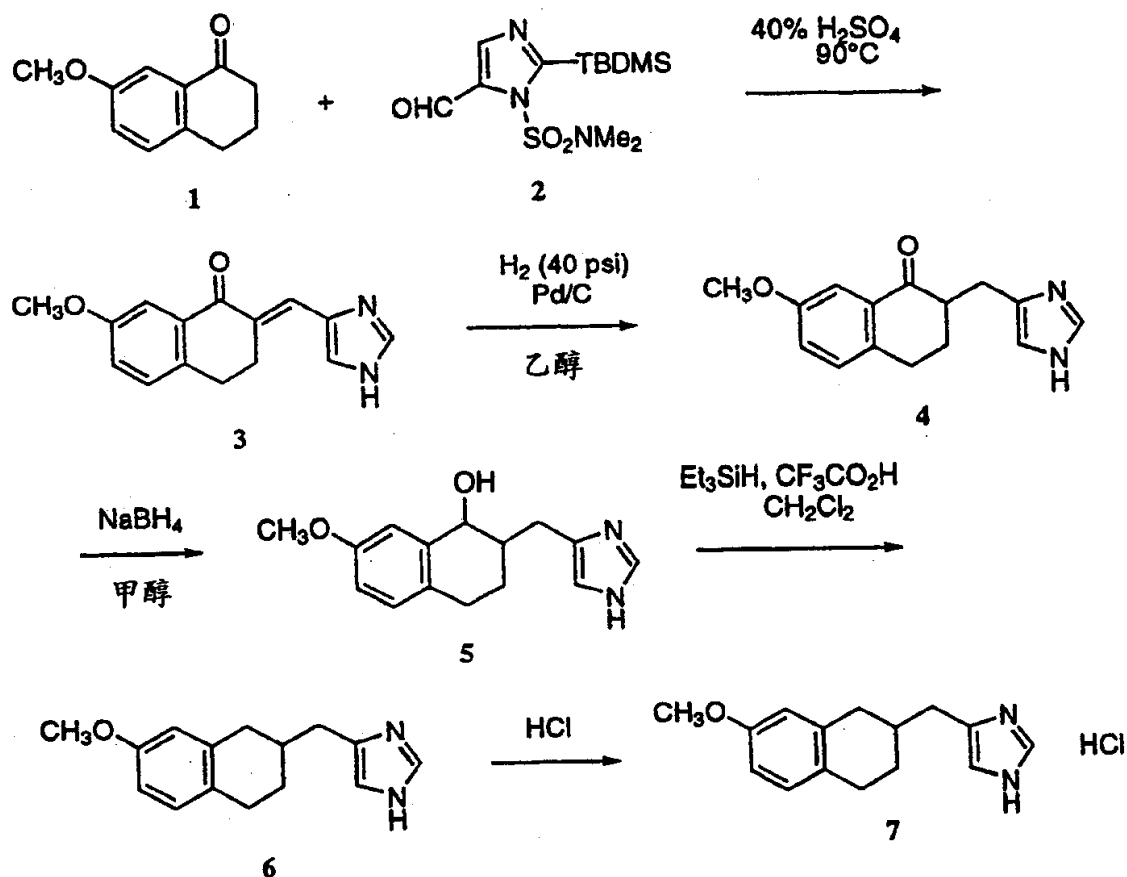
盐水洗涤有机相并然后经硫酸钠干燥。将该混合物过滤并减压下浓缩滤液。柱层析法(20%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂)提供淡黄色固体。以戊烷重结晶, 得到 30 g(94%)白色结晶(3)。

5 将 1-二甲基氨磺酰-2-叔丁基二甲基甲硅烷基咪唑(3)(5.0 g, 17.3 mmol)加入到 100 mL THF 中。将该溶液冷却至-20℃。将仲丁基锂(s-BuLi)在己烷中的溶液(1.3 M, 14.6 mL, 19 mmol)滴加到该反应瓶中。加毕, 在-20℃下把所述反应物搅拌 1 小时。把 8 mL 二甲基甲酰胺(DMF)加入到该反应物中并然后于室温下搅拌 3.5 小时。以水稀释该反应物并分离有机层。以盐水洗涤有机相并经硫酸钠干燥。将该混合物过滤并减压下浓缩滤液。柱层析法(20%乙酸乙酯/己烷)提供淡黄色油。冷却使该产物固化, 得到为黄色结晶的 1-二甲基氨磺酰-2-叔丁基二甲基甲硅烷基-5-咪唑甲醛(4)。

10

实施例 B-1

制备 4(5)-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐的方法:



5 操作步骤-

将 7-甲氧基-1-四氢萘酮(1)(1.5 g, 8.5 mmol)和 1-二甲基氨基磺酰-2-叔丁基二甲基甲硅烷基-5-咪唑甲醛(2)(2.7 g, 8.5 mmol)加入到 8.5 mL 的 40%硫酸溶液中。在 90℃ 下，加热所述反应物 24 小时。冷却至室温后，以过量浓氢氧化铵使该反应物碱化。用 THF 提取该混合物两次。合并有机层并用盐水洗涤。分离有机层并经硫酸钠干燥。过滤该混合物并减压下浓缩滤液，得到 2.7 g 含有 3-(3H-咪唑-4(5)基亚甲基)-7-甲氧基-苯并二氢吡喃-4-酮的黄色固体。把该粗品悬浮于 100 mL 乙醇中并加入披钨炭(10%, 0.27 g)催化剂。在 40 psi 氢下，在帕尔氢

化器装置中振摇该混合物。19 小时后通过硅藻土过滤该反应混合物并减压下浓缩滤液。用在氯仿中的 7% 甲醇洗脱，柱层析法得到 1.05 g (46%) 含有 2-[3H-咪唑-4(5)-基甲基]-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮 (4)(B-1a) 的褐色固体。把 (4) (0.5 g, 1.95 mmol) 加入到 20 mL 甲醇中。把硼氢化钠 (74 mg, 1.95 mmol) 加入到所述溶液中。室温下搅拌 2.5 小时后，以水猝灭所述反应混合物。然后以乙酸乙酯提取该混合物两次。合并有机层并用盐水洗涤。分离有机层并经硫酸钠干燥。过滤该混合物并减压下浓缩滤液，得到 0.5 g 含有 2-[3H-咪唑-4(5)-基甲基]-7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘-1-醇 (5) 的白色固体。把该粗品溶于 26 mL 二氯甲烷中。加入三乙基硅烷 (2.5 mL, 15.6 mmol) 和三氟乙酸 (4.8 mL, 62.3 mmol) 并在室温下将该反应物搅拌 22 小时。以 2 N 的 NaOH 使该反应物碱化，分离有机层并用盐水洗涤。并经硫酸钠干燥该溶液。过滤该混合物并减压下浓缩滤液。用在氯仿中 7% 甲醇洗脱，柱层析法得到 0.39 g (83%) 的褐色油 (6)。把该产物溶于甲醇中并加入过量的在乙醚中的氯化氢 (HCl)。减压下浓缩该溶液得到 0.3 g 褐色固体。用在氯仿中 7% 甲醇洗脱，柱层析法得到 0.25 g (46%) 4(5)-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑，以丙酮和甲醇的混合物重结晶后得到白色结晶 (7) 的盐酸盐 (B-1)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 8.83 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.57 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 5H), 2.43-2.52 (m, 1H), 1.90-2.14 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 1H)。

按照实施例 B-1 方法，使多种稠环化合物反应，得到以下列出的咪唑衍生物。

实施例 B-2(a-d)

- 4-苯并二氢吡喃酮 (2a) 3-(3H-咪唑-4(5)-基亚甲基)苯并二氢吡喃-4-酮
 (2b) 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)苯并二氢吡喃-4-酮
 (2c) 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)苯并二氢吡喃-4-醇
 (2d) 4(5)-苯并二氢吡喃-3-基甲基-1H-咪唑

实施例 B-3(a-b)

- 1-四氢萘酮 (3a) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-3,4-二氢-2H-萘-1-酮
 (3b) 4(5)-(1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑

实施例 B-4(a-b)

- 4-甲基-1-四氢萘酮 (4a) 4(5)-(4-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑
 (4b) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮

5

实施例 B-5(a-b)

- 二氢苯并噻喃 (5a) 3-(3H-咪唑-4(5)-基亚甲基)二氢苯并噻喃-4-酮
 (5b) 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)二氢苯并噻喃-4-酮

实施例 B-6

通过以上实施例 B-1 的方法的步骤 5 制备前一个化合物的盐酸盐。

- 二氢苯并噻喃 4(5)-二氢苯并噻喃-3-基甲基-1H-咪唑

10

实施例 B-7(a-c)

- 1-(2,3-二氢茚)酮 (7a) 2-(3H-咪唑-4(5)-基亚甲基)-(2,3-二氢茚)-1-酮
 (7b) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-(2,3-二氢茚)-1-酮
 (7c) 4(5)-(2,3-二氢茚)-2-基甲基-1H-咪唑

实施例 B-8(a-b)

7-甲基-1-四氢萘 (8a) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7-甲基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮

(8b) 4(5)-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑

通过实施例 B-6 的方法制备该化合物的盐酸盐。

实施例 B-9(a-c)

4-酮-4,5,6,7-四 (9a) 4(5)-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-氢硫茚 咪唑

通过实施例 B-6 的方法制备该化合物的盐酸盐。

(9b) 5-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-6,7-二氢-5H-苯并[b]噻吩-4-酮

通过实施例 B-6 的方法制备该化合物的盐酸盐。

(9c) 5-(八氢苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑

5

实施例 B-10

4,4-二甲基-1-四 (4(5)-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-氢萘酮 咪唑

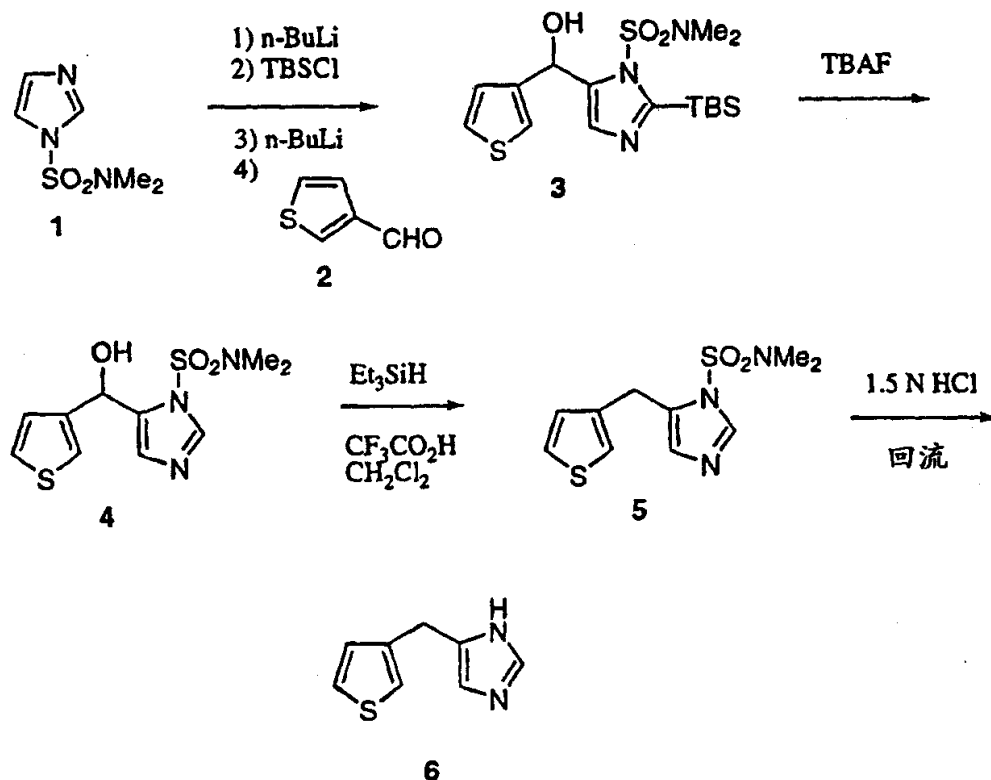
实施例 B-11(a-b)

1-苯并环庚酮 (11a) 4(5)-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯-6-基甲基)-1H-咪唑

(11b) 6-(1H-咪唑-4(5)-基亚甲基)-6,7,8,9-四氢苯并环庚烯-5-酮

实施例 C-1

制备 4(5)-噻吩-3-基甲基-1H-咪唑的方法:



操作步骤-

- 5 在 42 mL 无水 THF 中溶解 1-(二甲基氨基磺酰)咪唑(1)(2.0 g, 11.4 mmol)并使之冷却至 -78°C 。把正丁基锂(6.6 mL, 10.6 mmol)滴加到(1)的溶液中。在 -78°C 下,把生成的溶液搅拌 30 分钟。将在 8 mL 的 THF 中的叔丁基二甲基甲硅烷基氯(TBSCl)(1.6 g, 10.6 mmol)加入到该反应物中。使该反应物温热至室温并搅拌过夜。第二天将该反应物冷却至 -20°C 并加入 7.3 mL(11.6 mmol)的正丁基锂。在 -20°C 下搅拌 45 分钟,将 3-噻吩甲醛(2)(1.0 mL, 11.6 mmol)加入到所述反应混合物中。然后使该反应物温热至室温并搅拌过夜。第二天,用水猝灭该反应并以乙酸乙酯稀释。以水和盐水先后洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机相并减压下除去溶剂。快速层析法(2:5 乙酸乙酯/己烷)得到 3.0 g(7.5 mmol)的 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(羟基噻吩-2-基甲基)咪唑
- 10
- 15

-1-二甲基磺酰胺(3)。以 37 mL 的 THF 溶解(3)(1.5 g, 3.74 mmol)。将四正丁基氟化铵(TBAF)在 THF(4.1 mL, 4.1 mmol)中的 1 M 溶液滴加到(3)的溶液中。将该反应物于室温下搅拌过夜。第二天用水猝灭该反应物并然后以乙酸乙酯提取。以水和盐水先后洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机相并减压下除去溶剂。回收 0.94 g(3.3 mmol)的 5-(羟基噻吩-2-基甲基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(4)。以 23 mL 二氯甲烷溶解(4)(0.5 g, 1.74 mmol)。向该溶液中加入 2.2 mL(13.9 mmol)的三乙基硅烷和 4.3 mL(55.7 mmol)的三氟乙酸。室温下将该反应物搅拌过夜, 然后以水猝灭并用固体碳酸氢钠中和。以水和盐水先后洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机相并减压下除去溶剂。使用 1:1 乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 快速层析法得到 0.42 g(1.55 mmol)的 5-(噻吩-2-基甲基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(5)。以 10 mL 的 1.5 N HCl 溶解(5)(0.42 g, 1.55 mmol)并加热回流 3 小时, 然后室温下搅拌过夜。以乙酸乙酯稀释该反应物并用固体碳酸氢钠中和, 然后以 2 N NaOH 碱化。以水和盐水先后洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机相并减压下除去溶剂。使用 10:1 氯仿和甲醇的混合物洗脱, 通过快速层析法得到 0.17 g(1.0 mmol)的 4(5)-噻吩-3-基甲基-1H-咪唑(6)(C-1)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.52 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.98 (s, 2H)。

实施例 C-2

3-噻吩甲醛的 2-甲醛异构体被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-噻吩-2-基甲基-1H-咪唑

实施例 C-3

3-噻吩甲醛的 5-甲基-2-噻吩甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-(5-甲基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑

实施例 C-4

3-噻吩甲醛的 5-氯-2-噻吩甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-(5-氯噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑

实施例 C-5

2-呋喃甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-呋喃-2-基甲基-1H-咪唑

实施例 C-6

5 3-呋喃甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-呋喃-3-基甲基-1H-咪唑

实施例 C-7

5-甲基-2-呋喃甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-(5-甲基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑

10

实施例 C-8

苯甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-苄基-1H-咪唑

实施例 C-9

2-硫茚甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-苯并[b]噻吩-2-基甲基-1H-咪唑

15

实施例 C-10

2-苯并呋喃甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-苯并呋喃-2-基甲基-1H-咪唑

实施例 C-11

20

5-乙基-2-呋喃甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-(5-乙基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑

实施例 C-12

4-溴-2-噻吩甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-(4-溴噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑

实施例 C-13

25

4-苯基-2-噻吩甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-(4-苯基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑

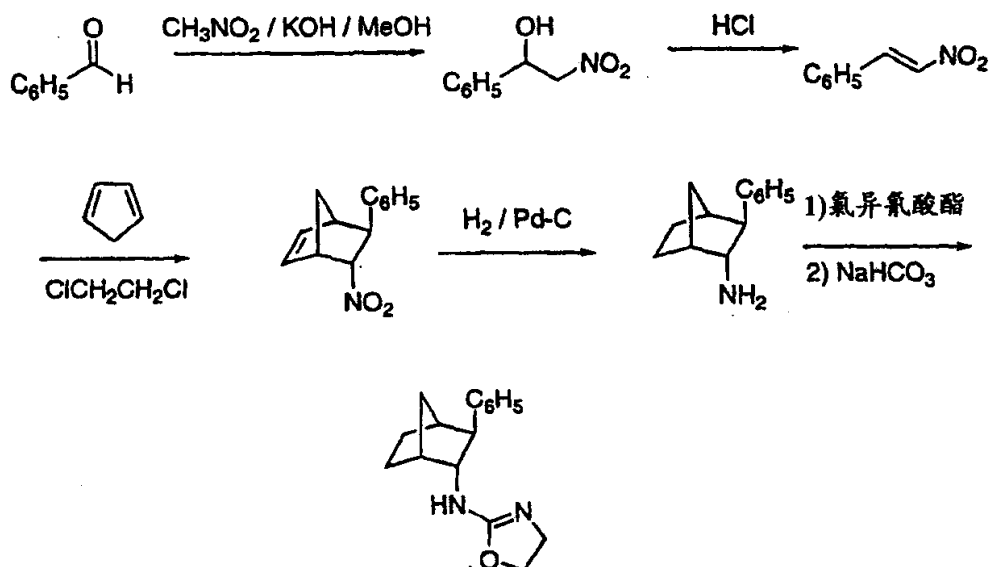
实施例 C-14

4-甲基-2-噻吩甲醛被替代到实施例 C-1 的方法中, 得到 4(5)-(4-甲基

噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐

实施例 D-1

制备噻唑烷-2-亚基-(3-苯基双环[2.2.1]庚-2-基)胺的方法:



5 操作步骤-

通过制备如上显示的 β -硝基苯乙烯来制备所述内外相对立体化学的化合物。在氢氧化钠(3 N 在甲醇中至 $\text{pH}=8$)存在下, 用硝基甲烷(51 ml, 943 mmol)处理苯甲醛(10 g, 94.3 mmol)的甲醇溶液, 得到收率为 60% 的硝基醇。通过以甲磺酰氯(3.56 g, 31.1 mmole)和在二氯甲烷(35 ml)中的三乙胺(6.3 g, 62.2 mmol)先后处理以进行该醇的脱水作用, 得到收率为 97% 的产物。进行 Kugelrohr 蒸馏来纯化化合物。以一步反应实施双环[2.2.1]庚烷骨架的构造。通过在 1,2-二氯乙烷(10 ml)中使所述硝基苯乙烯(4.5 g, 30.2 mmol)与环戊二烯(3.98 g, 60.4 mmol)温热来进行 Diels-Alder 反应。以大约 3:1 的内:外硝基比例来进行所述 Diels-Alder 反应。通过 X-射线分析证实所述比例和相对立体化学。在氢气氛下, 于 10%(重量)披钼炭存在下进行硝基基团和所述烯烃两者的还原。使用在二氯甲烷中以 5% 氨水饱和的甲醇洗脱, 快速层析法在该步骤便利地进行异构体的分离。首先以氯乙基异氰酸酯(0.38 ml,

4.49 mmol)处理所述胺(0.7 g, 3.74 mmol), 得到氯乙基脒, 然后在 NaHCO₃ 水溶液存在下温热, 得到收率为 51%的噁唑烷-2-亚基-(3-苯基双环[2.2.1]庚-2-基)胺(D-1).

5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.80 (m, 6H), 2.14 (d, 1H, J=4.40 Hz), 2.37 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 4.19-4.25 (t, 2H, J=17.15 Hz, J=8.36 Hz), 7.17-7.29 (m, 5H).

实施例 D-2

通过将邻甲基 β -硝基苯乙烯代入 D-1 的方法, 制备噁唑烷-2-亚基-(3-邻甲苯基双环[2.2.1]庚-2-基)胺

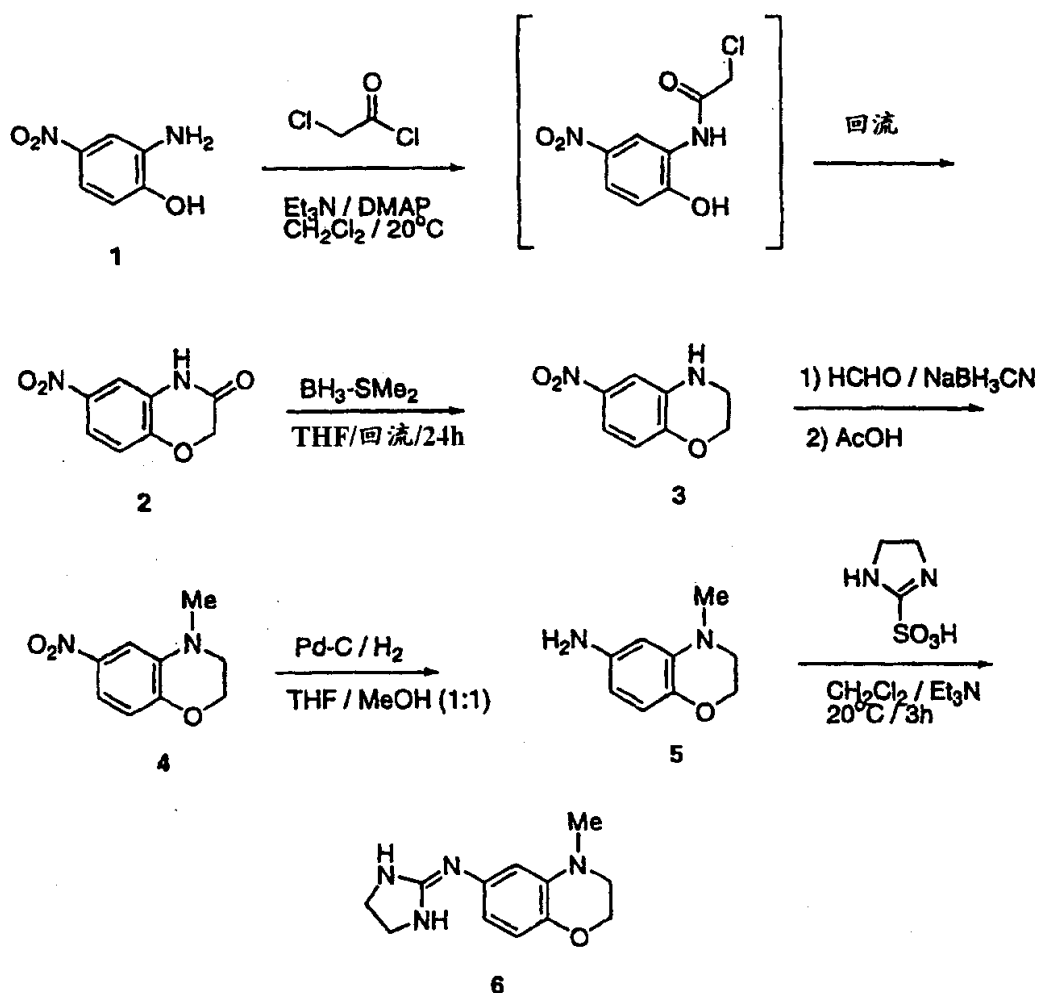
10

实施例 D-3

通过将硝基乙烯代入 D-1 的方法, 制备双环[2.2.1]庚-2-基噁唑烷-2-亚基胺

实施例 E-1

制备咪唑烷-2-亚基-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)胺的方法:



5 操作步骤-

在 0°C 下, 于氩气氛中借助注射器向在无水 CH_2Cl_2 (250 mL) 中浆化的 2-氨基-4-硝基苯酚(1)(4.00 g, 25.95 mmol)、三乙胺(15.20 mL, 109.0 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(0.063 g, 0.52 mmol)中加入氯乙酰氯(2.27 mL, 28.55 mmol)。在回流 72 小时后, 滤出纯的产物并用水洗涤。其母液连续用磷酸(0.5 M)、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤并随后经 MgSO_4 干燥。把所述溶液吸附于硅胶上并以己烷/乙酸乙酯(4:6)洗脱, 通过快速层析法纯化, 得到另外的产物。真空干燥合并的固体, 得

10

到收率为 82% 的纯 6-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2)(4.12 g)。向在氩气氛下，在配备回流冷凝器的两颈圆底烧瓶中的(2)(1.49 g, 7.65 mmol) 在无水 THF(40 mL) 的浆化物中加入硼烷二甲硫复合物(15.3 mL, 30.62 mmol)。加热回流该混合物，直到借助薄层层析法不再观察到原料存在(2 小时)。将该反应混合物冷却至室温，通过滴加甲醇小心猝灭。

5 然后，将生成的混合物再回流另外 10 分钟。真空浓缩该粗品反应混合物并通过在硅胶上的快速层析法纯化，以己烷/乙酸乙酯(8:2)洗脱，得到收率为 99% 的橙色固体的纯的 6-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪(3)(1.36 g)。在环境温度下，向在无水乙腈(1.5 ml)中的(3)(0.032 g, 0.178 mmol)和福尔马林(37% 在 H_2O 中, 0.20 mL, 2.67 mmol)中加入氰基硼

10 氢化钠(0.034 g, 0.534 mmol)。搅拌该溶液 30 分钟后，加入冰乙酸(0.032 mL, 0.534 mmol)。将生成的混合物搅拌另外 16 小时。以乙醚溶解该有机物并连续以 NaOH(2 N)和盐水洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。生成的固体经在硅胶上的快速层析法纯化，以己烷/乙酸乙酯(7:3)洗

15 脱，得到收率为 93% 的纯的 4-甲基-6-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪(4)(0.031 g)。在氩气氛下，向(4)(2.16 g, 11.12 mmol)和 10% 披钨炭(0.216 g, 10 wt.%)中加入甲醇(MeOH)(30 mL)，随后加入 THF(30 mL)。将氢气鼓泡通入到生成的浆化物中，直到借助薄层层析法不再观察到(4)的存在(2 小时)。加入硅藻土并通过硅藻土床过滤该混合物，

20 随后以 MeOH 洗涤。真空浓缩生成的溶液，得到收率为 100% 的浅红紫色油的纯的 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基胺(5)(1.86 g)，其无须进一步纯化。在 $0^\circ C$ 下，于氩气氛下，向在无水乙腈(50 mL)中的(5)(1.86 g, 11.34 mmol)和咪唑啉-2-磺酸(1.84 g, 12.24 mmol)中加入三乙胺(3.26 mL, 23.36 mmol)。把该溶液逐渐温热到环境温度并搅拌 16 小时。其间加入另外量的咪唑啉-2-磺酸(0.86 g, 5.55 mmol)并将

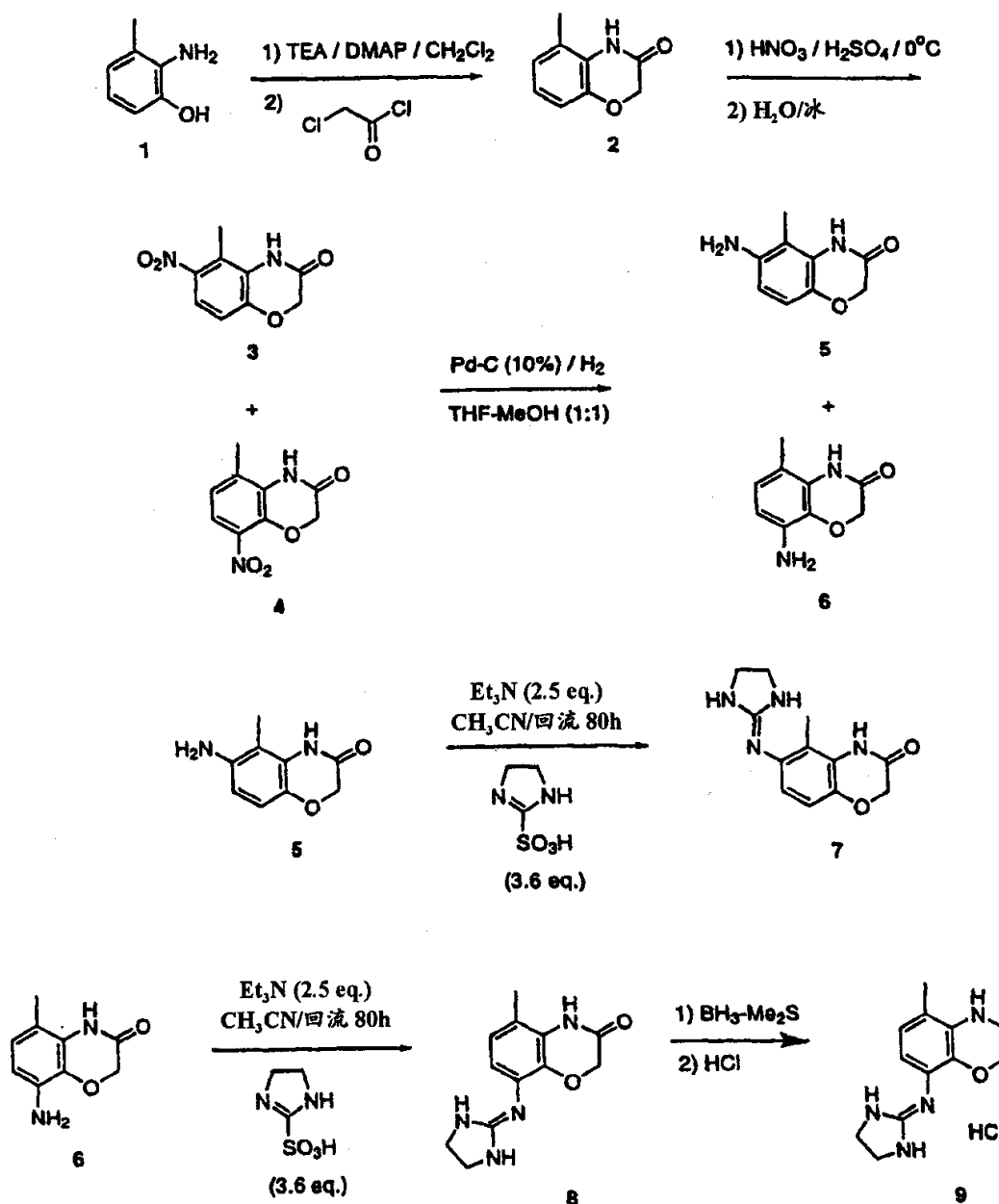
25 生成的该混合物另外搅拌 5 小时。真空浓缩该溶液并以 H_2O 溶解所述残余物。把有机物提取到 CH_2Cl_2 中并以 NaOH 和盐水先后洗涤两次，经 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。生成的泡沫物通过在硅胶上的快速

层析法纯化, 以 20%在氯仿中的甲醇(以氨饱和)洗脱, 得到收率为 34% 的纯的咪唑烷-2-亚基-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)胺(6) (E-1)(0.905 g).

5 ^1H NMR (CDCl_3): 2.81 (s, 3H), 3.26 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 4.26 (m, 2H), 4.60 (vbrs, 2H), 6.34 (dd, $J=8.2$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H).

实施例 F 和 G

制备 6-(咪唑烷-2-亚基氨基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(F)和咪唑烷-2-亚基-(5-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)胺(G)的方法:



5 操作步骤-

在 0°C、于氩气氛下, 借助注射器向在无水 CH₂Cl₂(100 mL)中的 2-氨基-3-甲基苯酚(1)(14.72 g, 0.120 mol)、三乙胺(35.0 mL, 0.251 mol)和 4-二甲基氨基吡啶(0.29 g, 2.39 mmol)中滴加氯乙酰氯(10.0 mL,

0.126 mol)。加入完全后，将所生成的溶液回流 24 小时。先后以磷酸 (0.5 M)、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤该有机物，并然后经 MgSO_4 干燥。浓缩生成的溶液并将其溶于加入乙醚的 THF 中。过滤出生成的结晶，得到收率为 63% 的纯 5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2)(12.30 g)。在 -10°C 下，伴随其速率应使内温保持低于 -5°C 的快速机械搅拌，向溶解在浓 H_2SO_4 (65 mL) 中的 (2) (14.64 g, 89.72 mmol) 中加入 70% 在浓 H_2SO_4 (25 mL) 中的 HNO_3 (8.08 g, 89.72 mmol)。一旦加入完全，将混合物倾入到碎冰 (500 mL) 上，过滤出生成的固体，并在冷水 (300 mL) 中浆化，其间加入足够的 NaOH 使 pH 调节至 7。把所回收的黄色粉末溶于 THF 中并吸附于硅胶上以 60% 己烷和乙酸乙酯洗脱，通过快速层析法纯化，得到含有两种区域异构体混合物的硝化产物，即要求的包括 6-硝基-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(3) (55%) 的 6-取代芳香化合物和包括 8-硝基-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(4) (22%) 的 8-取代副产物。在这一点上，分离这些异构体是困难的并作为混合物进行下一步。在氩气氛下向溶于 MeOH (300 mL) 和 THF (300 mL) 溶液中的 (3) (1.93 g, 9.27 mmol) 和 (4) (0.48 g, 2.32 mmol) 的混合物中加入 10% 披钨炭 (1.20 g)。在一个大气压下使生成的溶液受到 H_2 的作用。在 16 小时后，滤除该催化剂并减压下浓缩生成的溶液，通过在硅胶上的快速层析法纯化，以 50% 己烷和乙酸乙酯洗脱，得到收率 46% 的 6-氨基-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(5) (0.96 g) 和收率 8% 的 8-氨基-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(6) (0.17 g)。于氩气氛下，在无水乙腈 (50 mL) 中使 (5) (1.20 g, 6.74 mmol)、咪唑啉-2-磺酸 (2.02 g, 13.48 mmol) 和三乙胺 (2.35 mL, 16.85 mmol) 加热回流 48 小时。其间加入另外量的咪唑啉-2-磺酸 (1.01 g, 6.74 mmol) 和三乙胺 (1.41 mL, 10.12 mmol)，并将生成的混合物搅拌另外 24 小时。真空浓缩该溶液并以 CHCl_3 /异丙醇 (3:1) 的溶液溶解该残余物，以 NaOH (1 N) 和盐水先后洗涤，经 MgSO_4 干燥，真空浓缩。通过在硅胶上的快速层析法纯化生成的泡沫物，以在氯仿中用氨饱和的 20% 甲醇洗脱，得到收率为 27% 的泡沫状的

6-(咪唑烷-2-亚基氨基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(7)(0.42 g), 其含有 55%回收的原料。从乙醇和乙醚(EtOH/Et₂O)混合物中重结晶其 HCl 盐, 得到细的白色针晶。

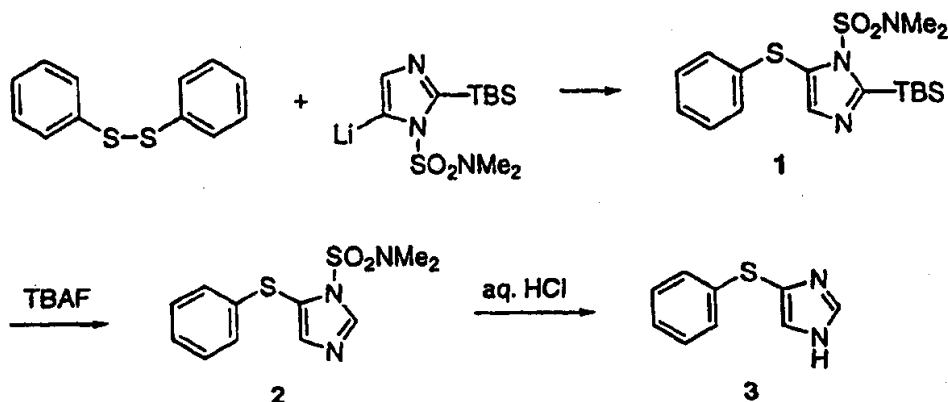
¹H NMR (DMSO): 2.10 (s, 3H), 3.59 (s, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.07 (brs, 2H), 10.15 (vbrs, 1H), 10.42(s, 1H).

在 95℃ 下, 在封管内于无水乙腈(10 mL)中将(6)(0.222 g, 1.35 mmol)、咪唑啉-2-磺酸(0.223 g, 1.49 mmol)和三乙胺(0.415 mL, 2.98 mmol)加热 2 小时。其间加入另外量的咪唑啉-2-磺酸(0.112 g, 0.75 mmol), 并将该反应物继续搅拌另外 16 小时。真空浓缩该溶液并以 CHCl₃/异丙醇(3:1)的溶液溶解该残余物, 以 NaOH(2 N)和盐水先后洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。以 CHCl₃ 重结晶生成的油, 得到收率为 15%白色粉末状的纯的 6-(咪唑烷-2-亚基氨基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(8)(F)(0.048 g), 其含有 35%回收的原料。在氩气氛下, 在配备回流冷凝器的三颈圆底烧瓶中, 向在无水 THF(50 mL)中的 (8)(0.08 g, 0.321 mmol)的浆状物中加入硼烷-二甲硫的复合物(0.48 mL, 0.936 mmol)。加热回流该混合物, 直到借助薄层层析法不再观察到原料存在(3 小时)。将该反应混合物冷却至室温, 通过滴加甲醇小心猝灭。真空浓缩该粗品反应混合物, 并通过在硅胶上的快速层析法纯化, 用氨饱和的 20%甲醇/氯仿洗脱, 得到作为盐酸盐的收率为 37%的咪唑烷-2-亚基-(5-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)胺 (9)(G)(0.03 g)。

¹H NMR (CDCl₃): 2.07 (s, 3H), 3.46 (t, J=4.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 4.24 (t, J=4.3 Hz, 2H), 5.60-5.95 (vbrs, 2H), 6.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.0 Hz, 1H).

实施例 H

制备 4(5)-苯基硫烷基-1H-咪唑的方法



操作步骤-

- 5 以 28 mL 的 THF 溶解 1-(N,N-二甲基磺酰)咪唑(1.5 g, 8.6 mmol)。将该溶液冷却至 -78℃，并借助注射器滴加 n-BuLi(5.4 mL, 8.6 mmol)。在 -78℃ 下搅拌 1 小时后，加入在 10 mL 的 THF 中的 TBSCl(1.3 g, 8.56 mmol)。撤除该冷却浴并使该反应物温热至室温。将该反应混合物搅拌过夜。使该反应混合物冷却至 -20℃ 并加入 n-BuLi(5.4 mL, 8.6 mmol)。45 分钟后，加入在 8 mL 的 THF 中的苯基二硫化物(1.9 g, 8.6 mmol)。室温下把该反应混合物搅拌 48 小时。以饱和的氯化铵猝灭该反应混合物并以乙酸乙酯提取。收集有机层并以水和盐水洗涤。该溶液经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。快速层析法(2.5% EtOAc/己烷)得到 2.8 g(7.0 mmol)黄色油状的 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-苯基硫烷基咪唑-1-二甲基磺酰胺(1)。把化合物(1)(2.8 g, 7.0 mmol)溶于 THF 中并使该溶液冷却至 0℃。将 TBAF(7.0 mL, 7.0 mmol)滴加到所述溶液中。室温下把该反应混合物搅拌过夜。第二天，以水猝灭该反应物并以乙酸乙酯提取。先后以水和盐水洗涤该有机层。经硫酸钠干燥该溶液并减压下除去溶剂。快速层析法(50% EtOAc/己烷)得到 474 mg 的 5-苯基硫烷基咪唑-1-二甲基磺酰胺(2)和 290 mg 的 5-苯基硫烷基-1H-咪唑(3)(H)。把 478 mg 的(2)加入到 2 N 的 HCl 中，并将
- 10
- 15
- 20

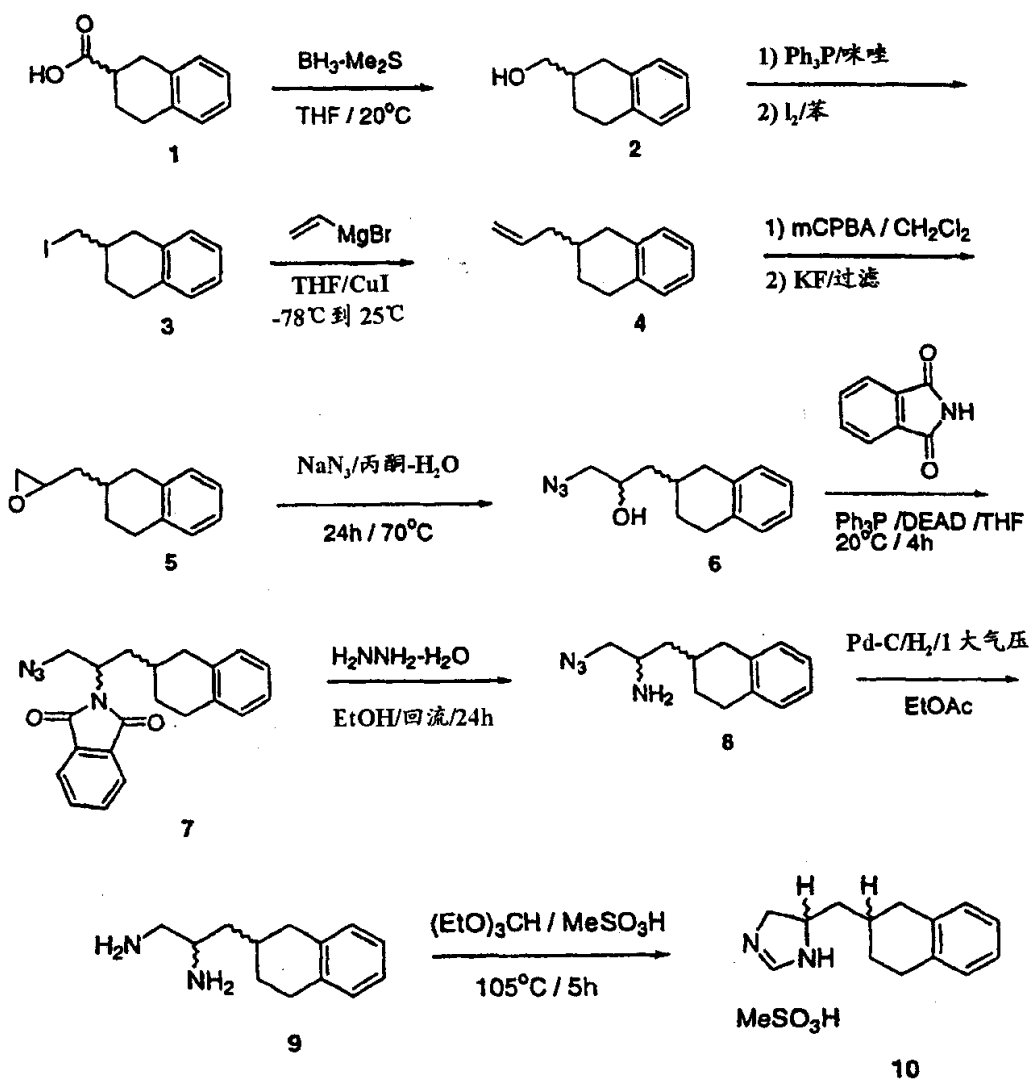
该溶液加热回流 2 小时。以 2 N 的 NaOH 碱化该反应混合物并以乙酸乙酯提取。先后以水和盐水洗涤该有机层。经硫酸钠干燥该溶液并减压下除去溶剂。快速层析法(EtOAc)得到白色结晶固体(3)。回收合并总量为 360 mg(2.0 mmol)的(3)。

5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.91 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 3H).

实施例 I

制备 4(5)-(1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-4,5-二氢-1H-咪唑甲磺酸盐的方法:

10



操作步骤-

在 20℃ 下, 于氩气氛下借助注射器向在无水 THF(250 mL) 中的 1,2,3,4-四氢萘-2-甲酸(1)(4.93 g, 27.42 mmol) 中加入 3.26 mL(32.90 mmol) 的硼烷-二甲硫($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$)。在搅拌 16 小时后, 加入 MeOH (4 mL) 并将该混合物温热至 55℃, 直到无气体逸出。将该混合浓缩至油;

5 以 Et_2O 溶解, 并先后以 2 M 磷酸、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 然后经 MgSO_4 干燥并再次浓缩。在 150℃ 下, 经高真空 Kugelrohr 蒸馏纯化所生成的油, 得到收率为 93% 的纯的醇(1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲

10 醇(2)(4.09 g)。伴随快速搅拌, 向在无水苯(175 mL) 中的三苯基膦 (10.179 g, 38.809 mmol) 和咪唑(2.64 g, 38.809 mmol) 中加入在苯(75 mL) 中的碘(8.60 g, 33.865 mmol), 随后加入在苯(50 mL) 中的(2)。3 小时后, 过滤出固体, 并且减压下把滤液减少至 50 mL, 向其内加入己烷(200 mL)。过滤出生成的固体并且先后以水和盐水洗涤滤液, 经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过在硅胶上的快速层析法纯化生成的油,

15 以己烷洗脱, 得到收率为 90% 的纯的 2-碘代甲基-1,2,3,4-四氢萘 (3)(6.239 g)。在 -78℃ 下, 于氩气氛下向在无水 THF(50 mL) 中的 (3)(10.02 g, 36.85 mmol) 和 CuI (1.41 g, 7.37 mmol) 中缓慢加入乙烯基溴化镁(在 THF 中 1M, 73.70 mL, 73.70 mmol), 其滴加速度控制在显色下。使该溶液温热至 0℃ 并搅拌 6 小时。把生成的混合物重新冷却

20 至 -40℃, 并小心加入 2 M 磷酸(35 mL) 猝灭。以 100 mL 水稀释该溶液并用己烷提取。先后以水和盐水洗涤有机部分, 经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过在硅胶上的快速层析法纯化生成的油, 以己烷洗脱, 得到收率为 88% 的 2-烯丙基-1,2,3,4-四氢萘(4)(5.618 g)。把在无水二氯甲烷(50 mL) 中的(4) (5.615 g, 32.645 mmol) 和间氯过苯甲酸(m-

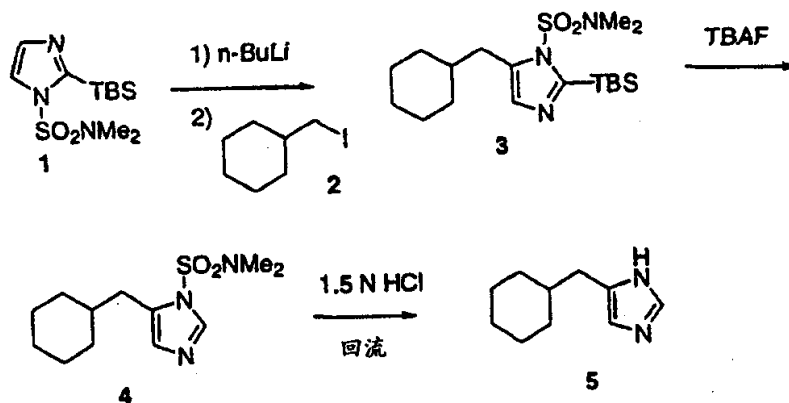
25 CPBA)(14.08 g, 81.613 mmol) 搅拌 16 小时。滤除固体并加入氯化钾 KF (5.11 g, 88.142 mmol), 再将该混合物搅拌一小时。过滤除去该固体并真空浓缩该反应物。通过在硅胶上的快速层析法纯化生成的油, 以在己烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱, 得到收率为 88% 的 2-(1,2,3,4-四氢

萘-2-基甲基)环氧乙烷(5) (5.41 g)。向在丙酮(20 mL)和水(5 mL)溶液
 中的(5)(1.626 g, 8.649 mmol)中加入叠氮化钠(1.97 g, 30.271 mmol)。
 把该溶液温热至 85℃ 并搅拌 48 小时。真空浓缩该溶液并且其残余物
 以 CHCl_3 溶解, 并先后以水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。
 5 通过在硅胶上的快速层析法纯化生成的油, 以在己烷中的 30% 乙酸
 乙酯洗脱, 得到收率为 88% 的纯的 1-叠氮基-3-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)
 丙-2-醇(6)(1.762 g)。在无水 THF(50 mL)中, 将(6)(1.88 g, 8.140
 mmol)、三苯基膦(2.67 g, 10.173 mmol)、苯邻二甲酰亚胺(1.50 g, 10.173
 mmol)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)(1.77 g, 10.173 mmol)的混合物搅
 拌 4 小时。真空浓缩该溶液, 以己烷(25 mL)和乙醚(25 mL)溶液溶解
 10 并搅拌 16 小时。过滤除去固体并且真空浓缩滤液。通过在硅胶上的
 快速层析法纯化生成的油, 以在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 得到
 含有少量杂质(其无须进一步纯化)的 2-[1-叠氮基甲基-2-(1,2,3,4-四氢
 萘-2-基)乙基]异吲哚-1,3-二酮(7)(2.487 g)。在乙醇(60 mL)中把(7)(3.93
 15 g, 10.917 mmol)和肼(0.680 mL, 21.833 mmol)的混合物加热回流 16 小
 时。过滤除去固体并且真空浓缩滤液。通过在硅胶上的快速层析法
 纯化该残余物, 以在 CH_2Cl_2 中 5% 的 MeOH 洗脱, 得到收率为 88%
 的 1-叠氮基甲基-2-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)乙胺(8)(2.057 g)。在 1 个氢
 大气压下, 于 MeOH(30 mL)中把(8)(2.056 g, 8.940 mmol)和 10% 披钨
 20 炭(0.260 g)的混合物搅拌 16 小时。过滤除去固体并且真空浓缩滤液。
 通过在硅胶上的快速层析法纯化该残余物, 以在 CH_2Cl_2 中 10% 的
 MeOH(氨水饱和)洗脱, 得到收率为 85% 的 3-(1,2,3,4-四氢萘-2-基)丙-
 1,2-二酮(9)(1.557 g)。在 105℃ 下, 在原甲酸三乙酯(10 mL)中将
 (9)(0.590 g, 2.892 mmol)和甲磺酸(0.980 mL, 14.460 mmol)的混合物加
 25 热 3 小时。真空下浓缩该反应物并过滤除去固体。随后以 MeOH 和
 乙醚的混合物对这些固体重结晶, 得到收率为 48% 的纯的 4(5)-
 (1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-4,5-二氢-1H-咪唑甲磺酸盐(I)(0.435 g)。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.37-1.56 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.80-2.02 (m, 2

H), 2.32-2.55 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.75-2.95 (m, 3H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.93-4.08 (m, 1H), 4.31-4.47 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 8.46 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 10.35 (brs, 1H).

实施例 J-1

5 制备 4(5)-环己基甲基-1H-咪唑的方法:



操作步骤-

在 47 mL 无水 THF 中溶解 2-叔丁基二甲基甲硅烷基-1-二甲基氨磺酰咪唑(1)(4.1 g, 14.2 mmol)并冷却至-20℃。把 n-BuLi(8.9 mL, 14.2 mmol)滴加到(1)的溶液中。在-20℃下, 将生成的溶液搅拌 45 分钟。把环己基甲基碘(2)(3.14 g, 14 mmol)滴加到该反应混合物中。然后, 使该反应物温热至室温并搅拌过夜。第二天, 以饱和的氯化铵猝灭该反应物并以水稀释, 以乙酸乙酯(3 × 100 mL)提取该混合物。合并有机层并以水和盐水先后洗涤。经硫酸钠干燥该有机相并减压下除去溶剂。快速层析法(4:1 乙酸乙酯/己烷)得到 2.26 g (5.6 mmol)的 5-环己基甲基-2-叔丁基二甲基甲硅烷基-1-二甲基氨磺酰咪唑(3)。在 56 mL 的 THF 中溶解(3)(2.26 g, 5.6 mmol)并冷却至 0℃。把在 THF 中的 1 M 的 TBAF 溶液(5.6 mL, 5.6 mmol)滴加入到(3)的溶液中。使该反应物温热至室温并搅拌过夜。第二天, 以水猝灭该反应物并然后以乙酸乙酯提取。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。快速层析法(1:1 乙酸乙酯/己烷)得到 1.2 g

(4.42 mmol)的 5-环己基甲基-1-二甲基氨磺酰咪唑(4)。以 25 mL 的 1.5 N HCl 溶液溶解(4)(1.2 g, 4.42 mmol)并加热回流 2 小时。把该反应物冷却至室温并以乙酸乙酯稀释。以 2 N 的 NaOH 调节该混合物至 pH 13, 并然后用氯仿(4 × 100 mL)提取。合并有机层, 并以水和盐水先后洗涤。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。快速层析法(9:1 氯仿/甲醇)得到 700 mg (4.27 mmol)的 4(5)-环己基甲基-1H-咪唑(5)(J-1)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.92-1.0 (m, 2H), 1.16-1.26 (m, 3H), 1.57-1.73 (m, 6H), 2.48 (d, J=6.9 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)。

实施例 J-2

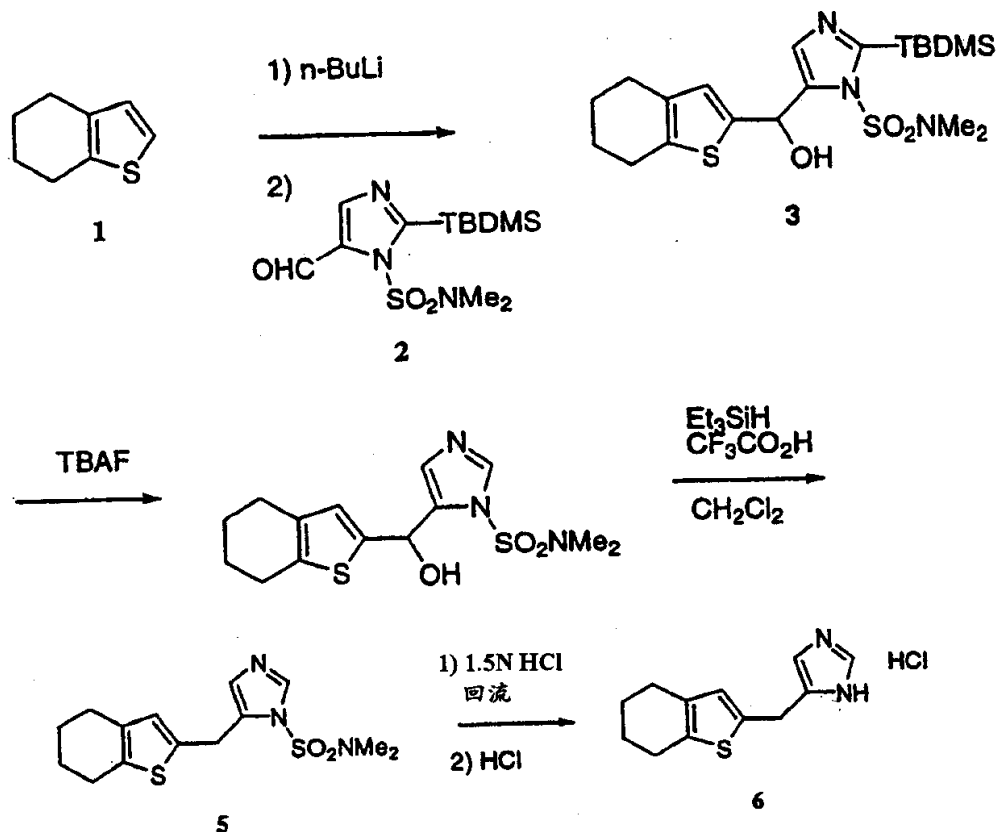
把(S)-2-碘代甲基-1,2,3,4-四氢萘替换到实施例 J-1 的方法中, 得到 (S)-4(5)-(1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑。从(S)-1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸制备(S)-2-碘代甲基-1,2,3,4-四氢萘。从拆分 1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸制备(S)-1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸(*J. Med. Chem.* **1983**, 26, 328-334)

实施例 J-3

把(R)-2-碘代甲基-1,2,3,4-四氢萘替换到实施例 J-1 的方法中, 得到 (R)-4(5)-(1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑。从(R)-1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸制备(R)-2-碘代甲基-1,2,3,4-四氢萘。从拆分 1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸制备(R)-1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸(*J. Med. Chem.* **1983**, 26, 328-334)

实施例 K-1

制备 4(5)-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑的方法:



操作步骤-

- 5 在 75 mL 无水 THF 中溶解 4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩(1)(2.1 g, 15 mmol)并冷却至-78℃。把 n-BuLi(6.0 mL, 15 mmol)滴加到(1)的溶液中。在-78℃下, 将生成的溶液搅拌 60 分钟。把在 25 mL THF 中的 1-二甲基氨磺酰-2-叔丁基二甲基甲硅烷基-5-咪唑甲醛(2)(4.8 g, 15 mmol)加到该反应物中。使该反应物温热至室温并搅拌 2 小时后, 以水猝灭并以乙酸乙酯稀释。以水和盐水先后洗涤有机层。该有机相经硫酸钠干燥, 并减压下除去溶剂。快速层析法(1:3 乙酸乙酯/己烷)得到 5.2 g (11 mmol)的 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-[羟基-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基)甲基]咪唑-1-二甲基磺酰胺(3)。在 57 mL THF 中溶解 (3)(5.2 g, 11.3 mmol)。把在 THF 中的 1 M 的四正丁基氟化铵(TBAF)
- 10

溶液(11.3 mL, 11.3 mmol)滴加到(3)的溶液中。将该反应物搅拌 15 分钟后, 以水猝灭该反应物并用乙酸乙酯提取。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。以己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到 5-[羟基-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基)甲基]咪唑-1-二甲基磺酰胺(4) (2.1 g, 6.2 mmol)。另外的 2 g 粗品也被回收。以 78 mL 二氯甲烷溶解(4)(2.0 g, 5.9 mmol), 向该溶液中加入 7.5 mL(46.9 mmol)三乙基硅烷和 14.4 mL(0.19 mol)三氟乙酸。在室温下, 将该反应物搅拌过夜, 并然后以水猝灭, 并用 2 N 的 NaOH 中和。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。使用 1:1 乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 快速层析法得到 0.75 g (2.3 mmol)的 5-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基甲基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(5)。以 15 mL 的 1.5 N HCl 溶液溶解(5)(0.42 g, 1.55 mmol)并加热回流 2 小时, 然后在室温下搅拌过夜。该反应物以乙酸乙酯稀释, 用 2 N 的 NaOH 中和。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。将粗品溶于甲醇并加入过量的在乙醚中的 HCl。减压下除去溶剂, 得到 0.6 g(2.3 mmol)的 4(5)-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑(6)(K-1)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): 8.80 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 4H)。

实施例 K-2

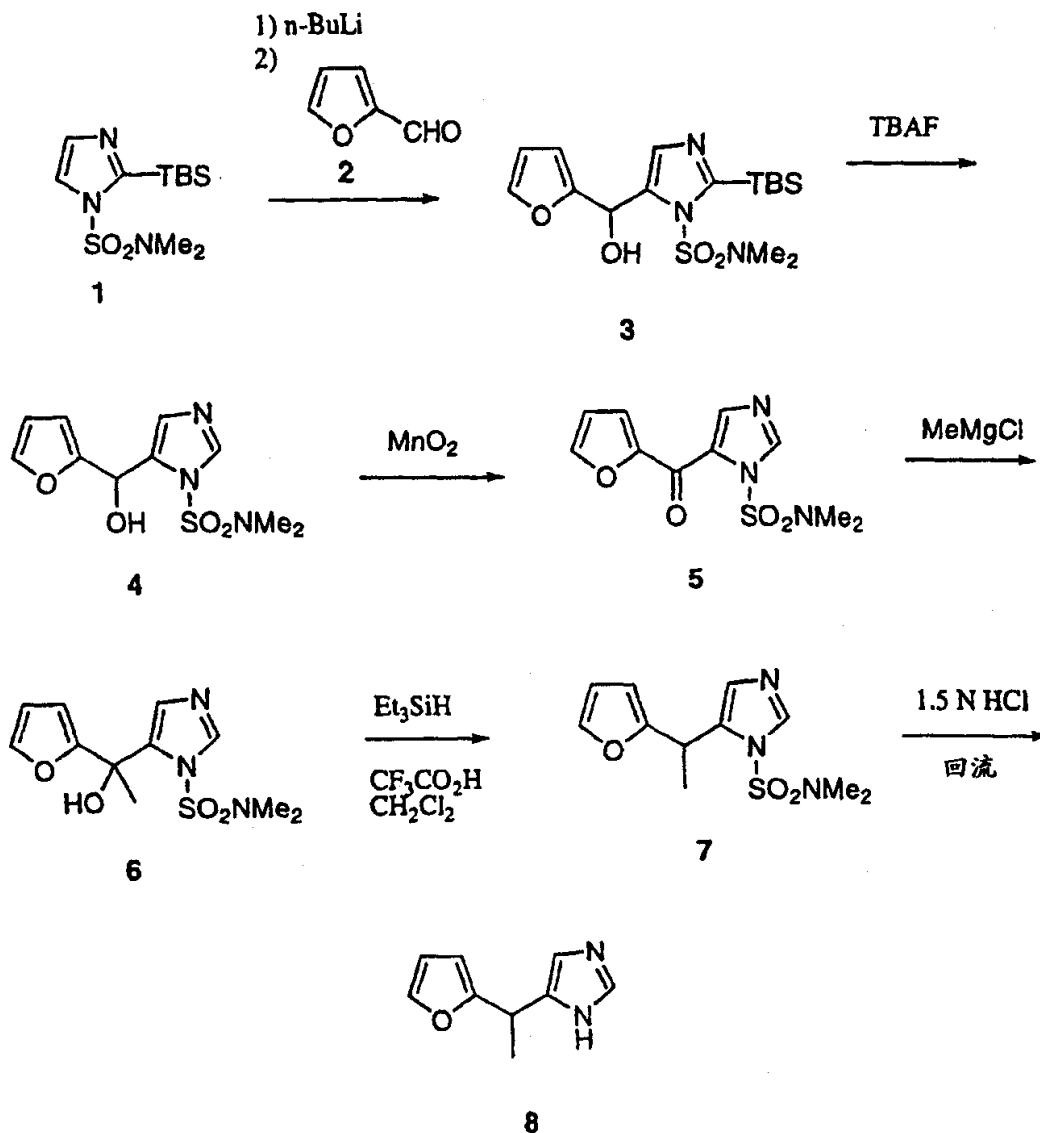
把 2-(叔丁基)咪喃替换到实施例 K-1 的方法中, 得到 4(5)-(5-叔丁基咪喃-2-基甲基)-1H-咪唑

实施例 K-3

把 5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]噻喃替换到实施例 K-1 的方法中, 得到 4(5)-(5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]噻喃-2-基甲基)-1H-咪唑

实施例 L

制备 4(5)-(1-呋喃-2-基乙基)-1H-咪唑的方法



操作步骤-

- 5 在 38 mL 无水 THF 中溶解 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1-(二甲基磺酰基)咪唑(1)(3.3 g, 11.4 mmol)并冷却至 -78°C 。把 $n\text{-BuLi}$ (7.2 mL, 11.4 mmol)滴加到(1)的溶液中。在 -78°C 下, 将生成的溶液搅拌 30 分钟。把 2-呋喃甲醛(2)(0.94 mL, 11.4 mmol)加入到该反应物中。使该反应物温热至室温并搅拌过夜。第二天, 以饱和的氯化铵猝灭并以乙酸乙酯稀释。以水和盐水先后洗涤有机层。该有机相经硫酸钠干

燥,并减压下除去溶剂。快速层析法(4:1 乙酸乙酯/己烷)得到 4.4 g (11.4 mmol)的 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-(呋喃-2-基羟基-甲基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(3)。在 110 mL THF 中溶解(3)(4.4 g, 11.4 mmol)并冷却至 0℃。把在 THF(11.4 mL, 11.4 mmol)中的 1 M 的四正丁基氟化铵(TBAF)溶液滴加入到(3)的溶液中。室温下将该反应物搅拌过夜。第二天,以水猝灭该反应物并用乙酸乙酯提取。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。回收 3.9 g 粗的 5-(呋喃-2-基羟基甲基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(4)。在 37 mL 二氯甲烷中溶解(4)(1.0 g, 3.7 mmol), 向该溶液中加入 1.6 g (18.5 mmol)二氧化锰。室温下把该反应物搅拌过夜并然后通过硅藻土过滤。收集洗脱液并减压下除去溶剂。使用 1:1 乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 快速层析法得到 0.69 g(2.6 mmol)的 5-(呋喃-2-基羰基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(5)。在 26 mL THF 中溶解(5)(0.69 g, 2.6 mmol)。将该溶液冷却至-78℃。加入 1.7 mL(5.1 mmol)的 3 M 甲基氯化镁溶液。在-78℃下搅拌 1.5 小时后, 使该反应物温热至室温并再搅拌一小时。将该反应物以水猝灭, 并然后用乙酸乙酯提取。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。由乙醚/己烷结晶, 得到 0.39 g(1.4 mmol)的 5-(1-呋喃-2-基-1-羟基乙基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(6)。回收另外的 0.19 g(6)。在 27 mL 二氯甲烷中溶解(6)(0.58 g, 2.0 mmol), 向该溶液中加入 2.6 mL (16.3 mmol)三乙基硅烷和 5.5 mL(71.4 mmol)三氟乙酸。在室温下将该反应物搅拌过夜并然后以水猝灭, 以固体碳酸氢钠中和。以水和盐水先后洗涤该有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。

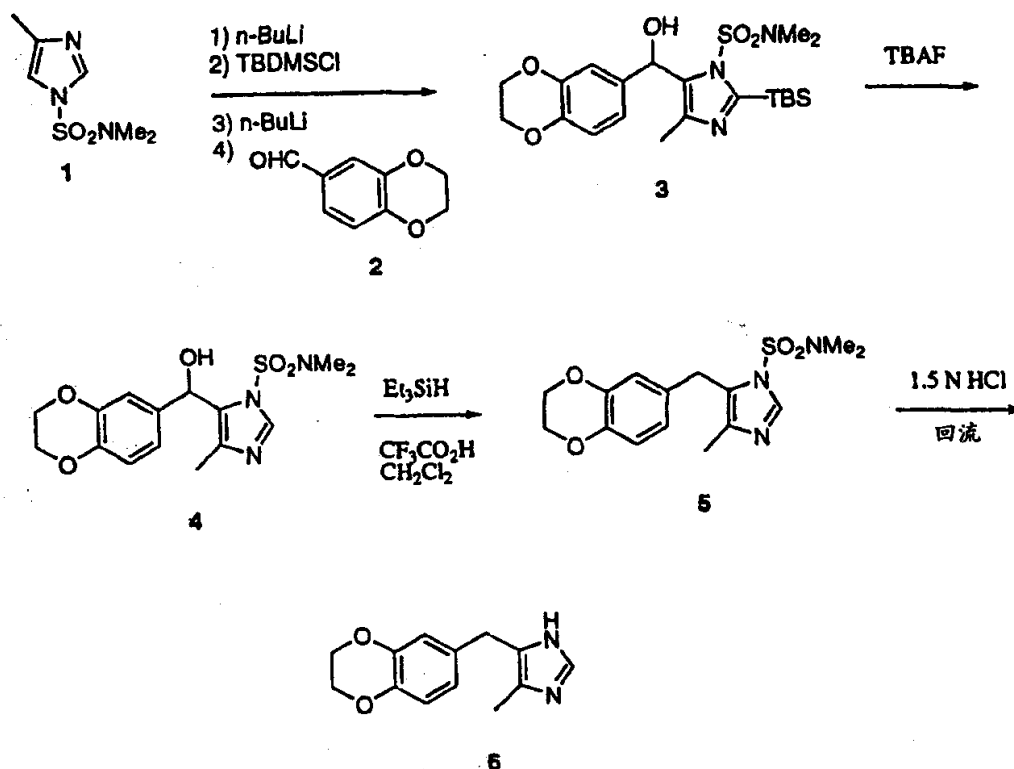
使用 2:1 乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 快速层析法得到 0.53 g (2.0 mmol)的 5-(1-呋喃-2-基乙基)咪唑-1-二甲基磺酰胺(7)。以 10 mL 的 1.5 N HCl 溶液溶解(7)(0.34 g, 1.3 mmol)并加热回流 30 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。该反应物以乙酸乙酯稀释, 然后用 2 N 的 NaOH 碱化。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减

压下除去溶剂。快速层析法(10:1 氯仿/甲醇)得到 0.1 g(0.62 mmol)4(5)-(1-呋喃-2-基乙基)-1H-咪唑(8)(L)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.56 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 6.06-6.07 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 M

制备 4(5)-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑-6-基甲基)-4-甲基-1H-咪唑的方法:



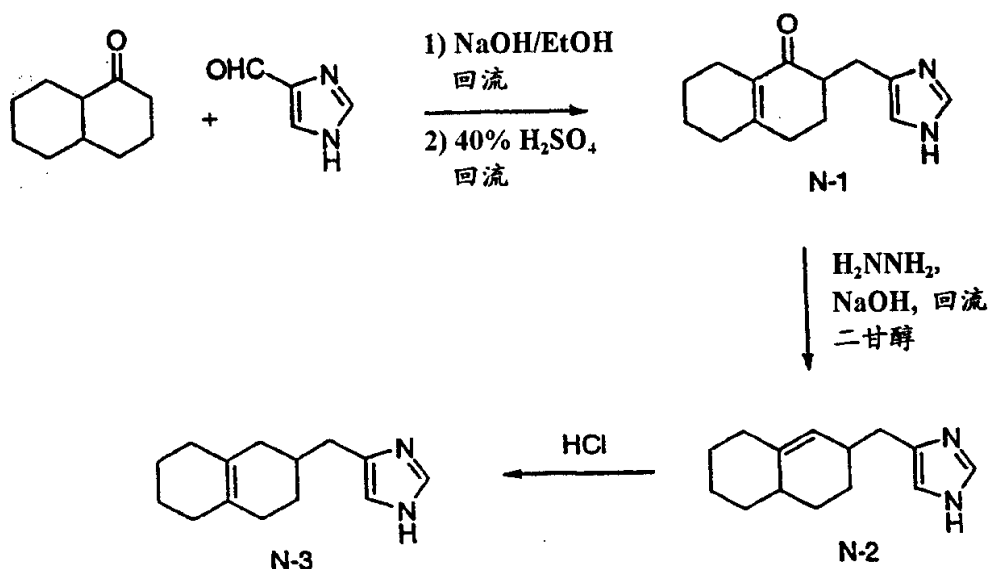
在 42 mL 无水 THF 中溶解 4-甲基-1-(二甲基氨基磺酰)咪唑(1)(2.0 g, 10.6 mmol)并冷却至 -78°C 。把 $n\text{-BuLi}$ (6.6 mL, 10.6 mmol)滴加到(1)的溶液中。在 -78°C 下, 将生成的溶液搅拌 30 分钟。将在 10 mL THF 中的叔丁基二甲基甲硅烷基氯(TBSCl)(1.6 g, 10.6 mmol)加入到该反应物中。使该反应物温热至室温并搅拌过夜。第二天, 使该反应物冷却至 -20°C , 并加入 7.3 mL(11.6 mmol)的 $n\text{-BuLi}$ 。在 -20°C 下搅拌 30

分钟后, 把在 10 mL THF 中的 1,4-苯并二噁烷-6-甲醛(2)(1.92 g, 11.7 mmol)加入到所述反应混合物中。然后将反应物温热至室温并搅拌 3 小时。该反应物以水猝灭并以乙酸乙酯稀释。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥, 并减压下除去溶剂。快速层析法(1:2 乙酸乙酯/己烷)得到 3.9 g(8.4 mmol)的 2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5-[(2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑-6-基)羟基甲基]-4-甲基咪唑-1-二甲基磺酰胺(3)。在 21 mL THF 中溶解(3)(1.0 g, 2.14 mmol)。把在 THF(2.35 mL, 2.35 mmol)中的 1 M 的四正丁基氟化铵(TBAF)溶液滴加入到(3)的溶液中。室温下将该反应物搅拌 30 分钟。以水猝灭该反应物并然后用乙酸乙酯提取。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。使用乙酸乙酯作为洗脱剂, 快速层析法得到 0.75 g(2.12 mmol)5-[(2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑-6-基)羟基甲基]-4-甲基咪唑-1-二甲基磺酰胺(4)。以 28 mL 二氯甲烷溶解(4)(0.75 g, 2.12 mmol), 向该溶液中加入 2.7 mL (17.0 mmol)三乙基硅烷和 5.2 mL(67.8 mmol)三氟乙酸。室温下把该反应物搅拌过夜, 并然后以水猝灭并用固体碳酸氢钠中和。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。使用 3:1 乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 快速层析法得到 0.63 g (1.87 mmol)的 5-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑-6-基甲基)-4-甲基咪唑-1-二甲基磺酰胺(5)。以 10 mL 的 1.5 N HCl 溶液溶解(5)(0.63 g, 1.87 mmol)并加热回流。该反应物以乙酸乙酯稀释并用固体碳酸氢钠中和。以水和盐水先后洗涤有机层。所述有机相经硫酸钠干燥并减压下除去溶剂。用乙醚/己烷结晶, 得到 0.33 g (1.43 mmol)的 4(5)-(2,3-二氢苯并[b]二氧芑-6-基甲基)-4-甲基-1H-咪唑(6)(M)。

¹H NMR (300 MHz, 丙酮-d₆) 7.37 (s, 1H), 6.66-6.67 (m, 3H), 4.18 (s, 4H), 3.73 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)。

实施例 N

制备 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2H-萘-1-酮(N-1)、4(5)-(2,3,4,4a,5,6,7,8-八氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑(N-2)和 4(5)-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑(N-3)的方法:



5

操作步骤:

将 1-萘烷酮(10.0 g, 66 mmol)和 4(5)-咪唑甲醛(6.3 g, 66 mmol)加入到 100 mL 乙醇中。向该溶液中加入在 20 mL 水中的 NaOH(5.2 g, 130 mmol)。把该反应物加热回流 5 天。将该反应物冷却至室温, 并以 HCl

10

水溶液使之碱化。以 THF/乙酸乙酯提取该溶液。合并有机层并以盐水洗涤。所述有机相经硫酸镁干燥并减压下除去溶剂, 得到粗品。该粗品在 40% H_2SO_4 中加热回流一天。将该反应物冷却至室温并用饱和 K_2CO_3 碱化。用 THF/乙酸乙酯提取该溶液。合并有机层并用盐水洗涤。所述有机相经硫酸镁干燥并减压下除去溶剂。通过快速层析法(15:1 $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$)纯化, 得到 N-1(4.9 g, 32%收率)。

15

$^1\text{H NMR}$: 7.55 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.08-3.14 (m, 2H), 1.52-2.46 (m, 13H)。

以 NaOH 产生 N-1 盐酸盐(3.0 g, 11 mmol)的游离碱, 并然后加入到二甘醇(100 mL)中。向该溶液中加入水合肼(3.2 mL, 100 mmol)并

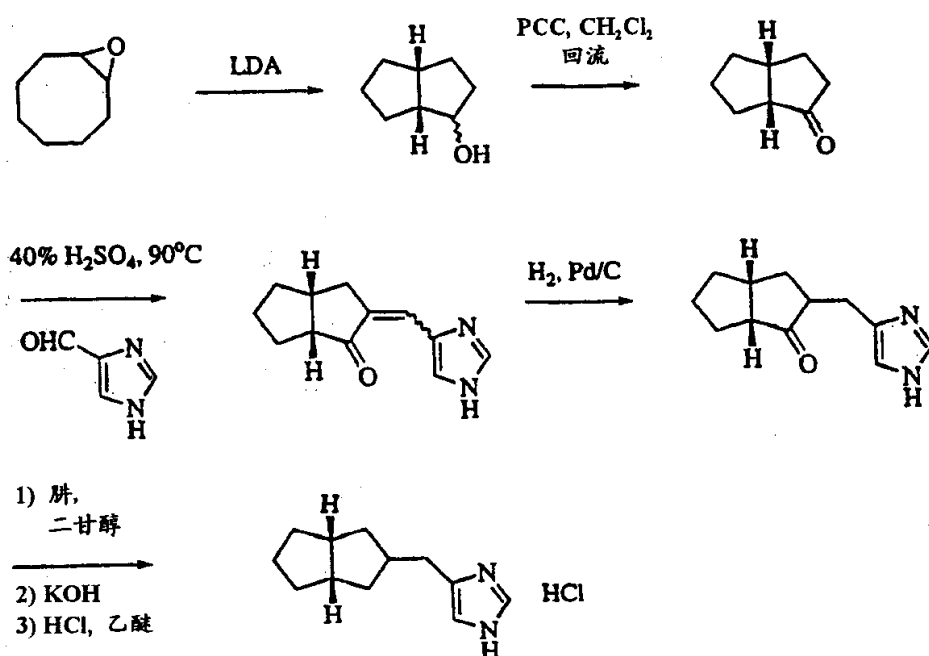
在室温下将该反应物搅拌过夜。加入 NaOH(3.1 g, 77 mmol)并使该溶液加热回流 5 天。把该反应物冷却至室温并以水稀释。以 THF/乙酸乙酯提取该溶液。合并有机层并以盐水洗涤。所述有机相经硫酸镁干燥并减压下除去溶剂。通过快速层析法(8:1 CH₃Cl/MeOH)纯化, 得到 N-2(0.64 g, 27%收率)。

¹H NMR: 7.58 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.24 (d, J=4.3 Hz, 1H), 0.91-2.58 (m, 16H)。

将 N-2(1.0 g, 4.6 mmol)加入到 10 mL 浓 HCl 中。在室温下, 将该溶液搅拌 30 分钟并随后以 K₂CO₃ 中和。以 THF/乙酸乙酯提取该溶液。合并有机层并以盐水洗涤。所述有机相经硫酸镁干燥并减压下除去溶剂。通过快速层析法(15:1 CH₃Cl/MeOH)纯化, 得到 N-3。
¹H NMR: 7.54 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.45-2.52 (m, 3H), 1.46-1.97 (m, 14H)。

实施例 O

制备 4(5)-八氢并环戊二烯-2-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐的方法:



操作步骤:

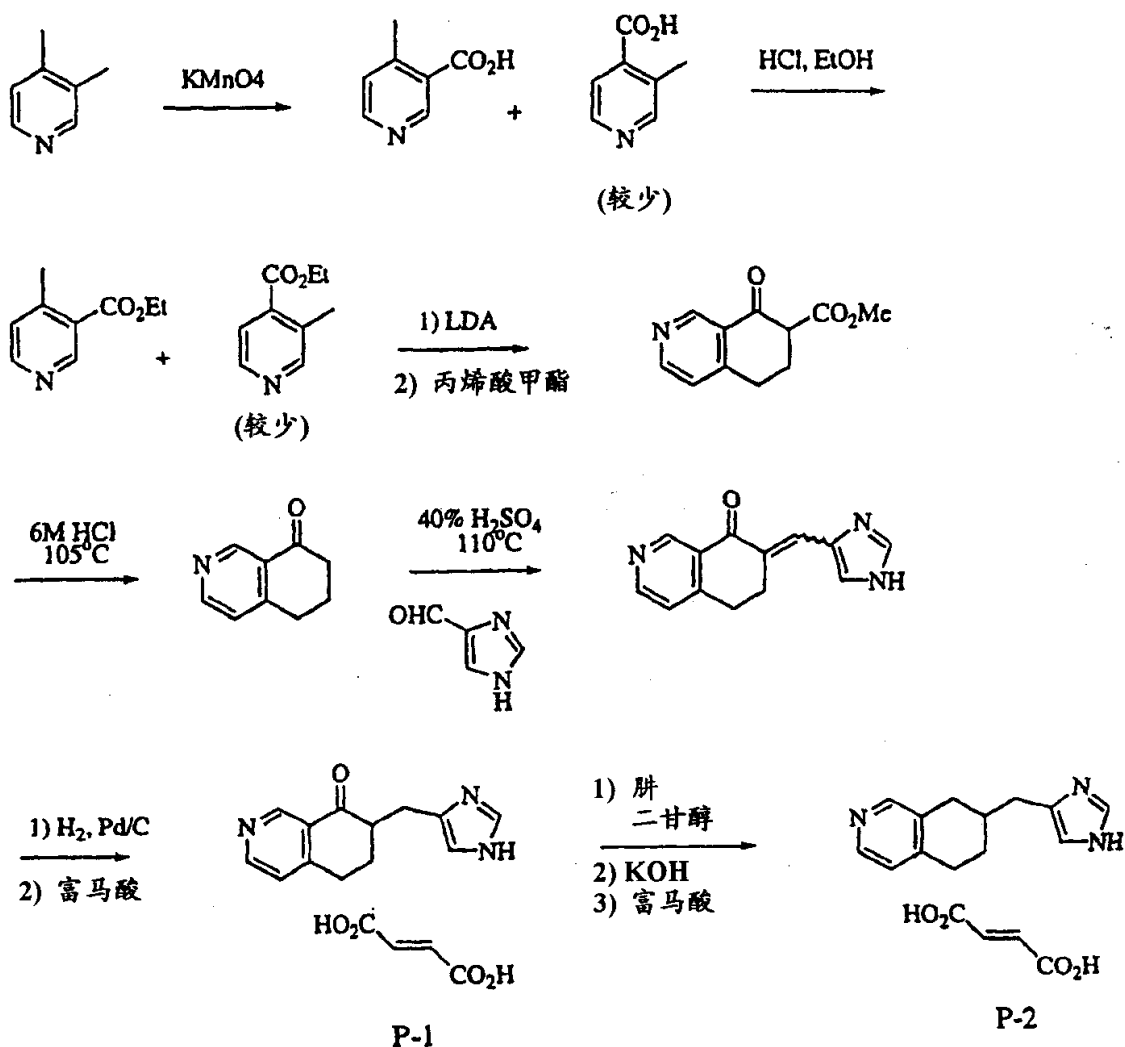
- 5 A. 按照 White 和 Whitesell, *Synthesis* 第 602-3 页(1975)的合成方法, 将乙醚(10 mL)加入到冷却至 0℃ 的火焰干燥的烧瓶中, 并然后保持在氩气氛下。然后加入正丁基锂(2.5 M 在己烷中的溶液 35 mL, 2.2 当量), 随后缓慢加入二异丙胺(14 mL, 2.5 当量)并在 0℃ 下将该混合物搅拌 30 分钟。向所生成的二异丙基氯化锂溶液中加入氧化环辛烯(5.0 g, 1.0 当量)。在室温下将所述混合物搅拌一天并然后在氩气氛下加热回流两天。通过加入 NH_4Cl 猝灭该反应物。用 THF/EtOAc 提取该溶液。合并有机提取物, 以盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩,
- 10 得到其为 1-羟基-八氢并环戊二烯的黄棕色的油。该化合物无须进一步纯化即可用于下一步反应。
- B. 将由此得到的醇(5.0 g, 1.0 当量)溶于二氯甲烷(200 mL)中并向该溶液中加入氯铬酸吡啶鎓(13 g, 1.5 当量), 并在室温下将该混合物搅拌一天。然后使用乙醚作为洗脱剂, 通过 SiO_2 短柱过滤该溶液。
- 15 真空浓缩得到的溶液, 得到浅绿黄色油, 其无须进一步纯化即可用于下一步反应。
- C. 将以上步骤的八氢-并环戊二烯-1-酮(5.0 g, 1.0 当量)加入到 4(5)-咪唑甲醛(3.8 g, 1.0 当量)和 40% 的 H_2SO_4 (20 mL) 中并把该混合物在 90℃ 下维持 3 天。然后通过加入氢氧化铵猝灭该反应并以四氢呋喃/乙酸乙酯提取。合并有机提取物, 以盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。以
- 20 $\text{HCl}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 中和所述生成的水层。如上再次提取该水层并真空浓缩合并的有机部分, 得到橙色固体。
- D. 将所述橙色固体溶于乙醇中, 向其中加入披钨炭(0.5 g)。把该反应瓶置于 40 psi 氢下一天。通过硅藻土过滤所述反应溶液并用更多的乙醇作为洗脱剂。真空浓缩该溶液, 得到黄棕色的油。使用 17:1 氯仿/甲醇作为洗脱剂, 通过柱层析法纯化, 得到处于稍微不纯状态的酮产物。
- 25 E. 通过把上述步骤的产物(8.2 g, 1.0 当量)加入到二甘醇(80 mL)和

5

水合肼(13.0 g, 1.0 当量)中以除去酮官能团。将该混合物搅拌过夜并然后加入氢氧化钾(11.0 g, 5.0 当量)并将该溶液加热回流一天。把该反应溶液冷却至室温并用水洗涤。以 THF/EtOAc 提取该溶液并以盐水洗涤合并的部分, 经硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到黄色的油。通过使该油溶于以 HCl 饱和的无水乙醇中并加热来制备单盐酸盐。

实施例 P

制备 7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-6,7-二氢-5H-异喹啉-8-酮(P-1)和 7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氢异喹啉(P-2)的方法



10

操作步骤:

A. 在 20°C 下, 把 3,4-二甲基吡啶(21.4 g, 1 当量)溶于 200 mL 水中

并每天两次，每次加入 6.32 g 高锰酸钾，一共 5 天(总共 63.2 g, 2 当量)。5 天后，把该溶液贮存在冰箱内，然后解冻并经过硅藻土过滤。在 90℃ 下，于旋转蒸发器上浓缩该生成的无色溶液直到得到白色固体。以 5 N HCl 对该固体重结晶，得到 9.56 g 白色结晶。NMR 表明其为两种区域异构体的混合物，所需要的异构体为主要产物。

5 B. 于氩气氛下，在饱和有 HCl 气体的无水乙醇中加热这些结晶并回流 6 小时。然后借助旋转蒸发器从溶液中除去乙醇，并且以 100 mL 水溶解残余物，以固体碳酸氢钠调节 pH 至 7-8。以乙醚(3X)提取水相并以盐水洗涤合并的有机部分，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩得到无色的油(3.56 g, 10.8% 收率)。

10 C. 在 -78℃ 下，于氩气氛中借助注射器把二异丙基胺(2.84 g, 1.3 当量)加入到在 100 mL 无水 THF 中的 n-BuLi(11.21 mL, 1.3 当量)中以就地产生二异丙基氯化锂。借助注射器向该溶液中加入在 20 mL 四氢呋喃中的如上产物 B(3.56 g, 1 当量)，并在 -78℃ 下将该混合物搅拌 20 分钟。此时，通过加料管滴加在 20 mL 四氢呋喃中的丙烯酸甲酯(4.85 mL, 2.5 当量)。将所述溶液再搅拌 2 小时之后，通过加入 40 mL 的 10% 乙酸钾以猝灭。使该溶液温热至 20℃ 并然后在旋转蒸发器上浓缩。以氯仿将所述残余物水溶液提取三次。将合并的部分以盐水洗涤并经硫酸镁干燥，过滤，并浓缩至黑色固体，将其在高真空下贮存。以己烷/乙酸乙酯(7/3 → 6/4)洗脱，在硅胶上的层析法得到 2.41 g(58.2%)的所要求的产物，其无须进一步纯化即可用于下一步反应。

20 D. 把来自步骤 C 的物料(0.48 g, 1 当量)溶于 1 mL 的 6 M HCl 中，并在 105℃ 下加热 16 小时，反应之后，在 80℃ 下通过旋转蒸发把该溶液浓缩至固体，以 2 mL 水溶解该残余物，并用固体碳酸氢钠中和。将中和后的溶液以氯仿(3X)提取并以盐水洗涤合并的部分，经硫酸镁干燥并浓缩为无色的油。(0.456 g, 93.4%)。

25 E. 在 110℃ 下，在 15 mL 的 40% 硫酸中把由以上步骤 D 得到的异喹诺酮(1.91 g, 1 当量)与 4(5)-咪唑甲醛(1.25 g, 1 当量)一起加热 30 小

时。在 0℃ 下，于氩气氛中把所述反应混合物贮存几天。然后以 20 mL 水稀释该溶液并以 NH_4OH 碱化至 pH 8.9。过滤收集固体，并高真空干燥。该产物为包含两种外向双键的位置异构体的混合物的黄色固体(2.81 g, 96.1%)。

- 5 F. 将上述产物 E 溶于 150 mL 甲醇中，并向该溶液中加入 Pd/C(.412 g, 0.15 wt 当量)。然后通过重复抽空和 H_2 重复回充以 H_2 饱和该甲醇溶液。在 1 大气压的 H_2 下，搅拌该溶液 20 小时。直到 TLC 揭示无不饱和的原料存在。通过硅藻土过滤该溶液并浓缩为油。使用二氯甲烷和甲醇(9/1)洗脱，在硅胶上的层析法回收白色泡沫状的纯的产物
- 10 (1.853 g, 65.04%)。以向其中加入富马酸(0.4817 g, 1.5 当量)的甲醇来溶解，温热使固体溶解。缓慢冷却该溶液并得到灰白色结晶(0.826 g, 74%)，其表示为化合物 P-1。以在以上实施例 O 的步骤 E 中描述的不同方法，通过肼还原得到 P-2。

5



操作步骤:

- 5 A. 在-10℃和氩气氛下, 通过加料漏斗将在 50 mL 乙腈中的一氯化碘(67.6 g, 1.15 当量)滴加到搅拌着的在 350 mL 无水乙腈中的叠氮化钠(58.84 g, 2.5 当量)的浆化物中, 就地产生第一步反应性的叠氮基试剂。在 30 分钟内完成加料, 把该混合物另外搅拌 30 分钟, 并借助注射器加入环己酮(34.81 g, 1.0 当量), 然后在 20℃下搅拌另外 20 小时。之后把该混合物倾入到 1 升水中并以每份 200 mL 乙醚提取 3 次。合并的部分以 5% 硫代硫酸钠洗涤随后以盐水洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 过滤并在 20℃下真空浓缩。在 0℃下, 以 1 L 的 DMSO 溶解
- 10 该残余物并加入第二份 NaN_3 , 搅拌该混合物, 其间温热至环境温度。然后, 以 2.5 L 冰水稀释该混合物并用二氯甲烷(10×250 mL)提取十次。在旋转蒸发器上浓缩合并的有机部分至~1 L 的体积, 以 250 mL 水提取该浓缩液三次, 然后以盐水提取, 经硫酸镁干燥, 并浓缩至暗色的油(39.5 g), 在-40℃下贮存。
- 15 使用 9/1 或 8/2 己烷:乙酸乙酯洗脱, 通过在硅胶上的层析法纯化所述油。回收两个异构体, 得到 13.22 g, 26.6%收率的具有对该酮基为 α 位的所述叠氮基团的第一个异构体。得到 15.825 g, 32.0%收率的 β -异构体。
- 20 B. 将三苯基膦溶于 20 mL 二氯甲烷中, 并在 20℃下于氩气氛中放置。借助加料管把如上所述得到的 β -异构体加入到搅拌着的所述溶液中, 并在 20℃下保持 2 小时。当该反应进行时从该溶液中释放出氮, 2 小时后 TLC 证实无原料存在。浓缩该溶液并由从二氯甲烷变化到 95/5 二氯甲烷:甲醇作为洗脱剂通过硅胶柱。得到 2.139 g, 65.1%收率的酰氨基膦酸酯中间体。
- 25 C. 将所述酰氨基膦酸酯溶于 100 mL 无水邻二甲苯中, 并然后伴随搅拌下加入 10% Pd/C。然后借助注射器将新蒸的丙烯醛加入到该混合物中, 并加热回流 4 小时, 之后, 加入剩余的丙烯醛, 并在氩气氛下, 于球形冷凝器下继续加热回流 44 小时。此时, TLC 表明存在

部分中间体。于是加入 0.5 g Pd/C 并再把该混合物加热回流另外 8 小时。把该混合物冷却至室温，过滤并在旋转蒸发器上浓缩以除去过量的丙烯醛，直到剩余大约 100 mL 的邻二甲苯溶液。加冰冷却该溶液并以 1 N HCl 提取三次。合并的水溶液部分以 Et₂O 提取三次。把水相冷却至 0°C 并使用浓 NaOH 调节 pH~10。然后所述水溶液以每次 100 mL 氯仿提取 5X。以水和盐水先后洗涤合并的氯仿部分并经硫酸镁干燥，过滤，最后浓缩得到 3.51 g, 84.4% 收率的油状的 7,8-二氢-6H-喹啉-5-酮。

D. 如同实施例 P 步骤 E 描述的方法，使 4(5)-咪唑甲醛与喹啉酮缩合，并得到 Q-1 和 Q-2。

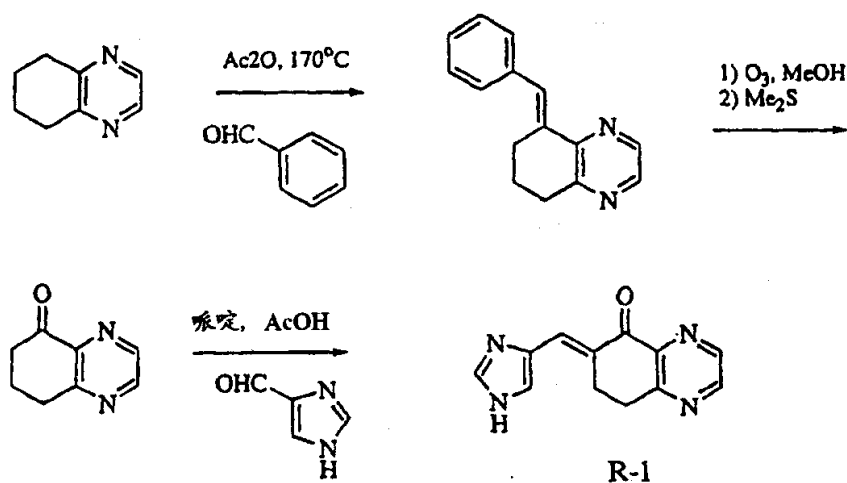
E. 然后如同以上实施例 P 步骤 F 描述的那样，以披钨炭还原所述外向双键，得到两个产物，通过层析法分离得到 Q-3 和 A。

F. 通过如同以上实施例 O 步骤 E 描述的相同的肼还原方法，除去酮基得到 Q4。

G. 通过用锂/氨标准还原 A(在 -78°C 下，在 NH₃ 中以 NH₄OH 猝灭 10 当量的锂 10 分钟，随 NH₃ 蒸发逐步温热)，得到充分还原的喹啉环产物 Q-5。

实施例 R-1

制备(E)-6-(3H-咪唑-4(5)-基亚甲基)-7,8-二氢-6H-喹啉-5-酮的方法



操作步骤:

A. 在 150℃ 下, 在氩气氛中将 5,6,7,8-四氢喹喔啉(23.75 g, 1 当量)、苯甲醛(19.81 mL, 1.1 当量)和乙酸酐(33.4 mL, 2.0 当量)的混合物搅拌 15 小时, 其后, TLC 表明除存在少许原料大多是所要求的产物。在 170℃ 下, 使用维格罗柱通过真空蒸馏除去原料。然后将瓶内的残留物在 170-220℃ 通过 Kugelrohr 蒸馏。第一批馏分稍微含有原料(4.71 g)。第二批馏分为纯的(18.93 g)。向第一批馏分施加高真空之后使其结晶。合并馏分, 得到 20.11 g, 51%。

B. 把以上 A 的产物溶于 100 mL 甲醇中并稍微温热, 然后冷却至 -35 至 -40℃ 并把臭氧鼓泡通入该溶液。几分钟后原料开始从溶液中结晶出来, 温热该溶液并加入另外 200 mL 甲醇, 然后重新开始反应。大约 30 分钟后, 该溶液转变为淡蓝色。然后在 30 分钟内通过鼓泡将氮气通入到该溶液中, 然后把甲基硫(3.5 mL)注射进入该溶液, 其后在 -35℃ 下, 将该溶液搅拌另外 30 分钟。然后使其搅拌下温热至环境温度。大约 48 小时后, 在 20℃ 下, 将所述混合物经水蒸汽蒸馏除去溶剂以提供 8.4 g 黄棕色油的残余物。以乙醚溶解该残余物并用 3 × 25 mL 的 1 N HCl 提取。合并水溶液部分并以乙醚洗涤 3 次。以浓 NaOH 逐渐碱化该水溶液至 pH 8。然后以氯仿(3 次)从水相中提取游离的胺。以盐水把合并的氯仿提取液洗涤两次, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩至黄色的油(3.01 g)。保持高真空下 1 小时, 剩余 2.97 g 残余物。乙醚重结晶。得到 2.35 g 淡黄色固体。收率 67.5%。

C. 在 20℃ 下、于氩气氛中, 将 7,8-二氢喹喔啉-5-酮和 4(5)-咪唑甲醛(Aldrich Chemicals)悬浮在 75 mL 无水四氢呋喃中, 随后加入吡啶, 再加入乙酸。将该混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时。20 小时后, 如同 TLC 表明的那样, 无痕量的喹喔酮残留。通过过滤收集固体, 并以小量四氢呋喃洗涤, 随后以氯仿洗涤, 高真空下干燥该固体, 得到 6.85 g 的 R-1。收率 90.3%。

实施例 R-2 和 R-3

5 以与 R-1 相似的方法, 将 5,6,7,8-四氢异喹啉(5.42 g, 1 当量, Aldrich)与苯甲醛(5.182 g, 1.2 当量)和乙酸酐(6.309 g, 2.0 g)一起搅拌, 真空蒸馏, 其无须进一步纯化即可用于下一步。收率(不纯): 8.28 g。

使上述步骤的粗品(7.96 g)经受如上述步骤 B 中描述的臭氧解。在后处理和层析法之后, 得到 5.18 g 淡色的油。按照纯的原料假定的收率: 97.8%。

10 如同上述步骤 C 中描述的那样, 将生成的 7,8-二氢-6H-异喹啉-5-酮(1.692 g, 1 当量)与 4(5)-咪唑甲醛缩合, 得到 2.23 g 且收率为 92.8% 的与以上流程中的 R-1 类似的不饱和化合物。如同在实施例 P 步骤 F 中描述的那样, 用披钼炭处理该产物以还原所述外向双键, 生成收率为 52% 的 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氢-6H-异喹啉-5-酮(R-2)。

15 如同在实施例 P 步骤 F 中详细描述的那样, 使用肼还原上述的酮并使其转化为富马酸盐。还原收率: 62%。重结晶后的富马酸盐收率: 30.4% 的 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氢异喹啉(R-3)。

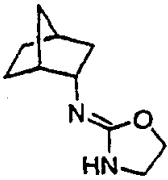
实施例 S

20 测定 α -激动剂选择性的方法包括如同在 Messier 等(1995)“用于在活的哺乳动物细胞中的克隆后的肾上腺素能、毒覃碱、神经激肽和神经营养蛋白受体的高通量测试方法” Pharmacol. Toxicol. 76:308-11 中所报道的 RSAT(受体选择性和扩增技术)测试并适合用于 $\alpha 2$ 受体。所述试验测量受体介导的接触抑制损失, 其在汇合细胞的混合种群中导致含有受体的细胞选择性增生。用适当的转染标记基因例如 b-半乳糖苷酶评定细胞数目的增加, 其活性能够易于以 96 孔格式测量。活化所述 G 蛋白的受体 G_q 引发这个应答。当与具有 G_i 受体识别域称作 G_{qis}^2 的杂合 G_q 蛋白共表达时, 通常偶合于 G_i 的 $\alpha 2$ 受体活化所述 RSAT 应答。参见 Conklin 等(1995)“三个氨基酸的取代转换 G_{qa} 的受体特异性至 G_{ia} 的受体特异性” Nature. 363:274-6。

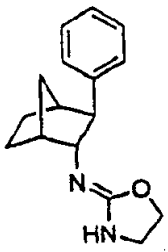
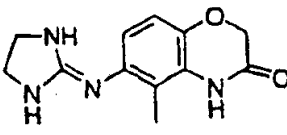
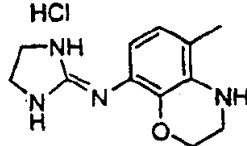
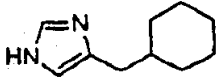
在 15 cm 培养皿中, 接种密度为 2×10^6 细胞的 NIH-3T3 细胞并维持在以 10% 小牛血清补充的 Dulbecco 氏改进的 Eagle 氏培养基中。一天后, 通过磷酸钙与哺乳动物编码 p-SV-b-半乳糖苷酶表达质粒(5-10 mg)、编码受体表达质粒(1-2 mg)和编码 G 蛋白表达质粒(1-2 mg)的沉淀使细胞共转染。在所述转染混合物中, 也可包含 40 mg 的鲑精 DNA。在第二天, 加入新鲜的培养基, 并且 1-2 天后, 收获细胞并以 50 个试验等分试样冷冻。使细胞解冻并把 100 mL 加入到在 96 孔皿上一式三份的多种浓度的药物的 100 mL 等分试样中。在 37° 下持续孵育 72-96 小时。以磷酸盐缓冲的盐水洗涤后, 通过加入 200 mL 的生色底物(包括 3.5 mM 邻硝基苯基-b-D-半乳吡喃糖苷和在 0.5% 磷酸盐(缓冲的盐水)中的乙基苯基聚乙二醇), 在 30° 下孵育过夜并在 420 nm 下测量光学密度来测定 b-半乳糖苷酶活性。所述吸收即为酶活性的测量值, 其依细胞数目而定, 并反映受体介导的细胞增殖。每一种药物在每一个 α_2 受体上的 EC_{50} 和最大效应得到测量。以所述药物的最大效应与每一个受体亚型标准完全激动剂最大效应的比值计算效价或内在活性。溴莫尼定(也称作 UK14304-18)作为用于 α_{2A} 和 α_{2C} 受体的标准激动剂。羟甲唑啉为用于所述 α_{2B} 受体的标准激动剂。

以下表 1 提供如同在用于上述实施例 B 至 R 化合物的所述 RSAT 试验中测定的对 α_2 肾上腺素能受体亚型内在活性值, 并且某些肾上腺素能化合物对所述 α_{2B} 或 α_{2B}/α_{2C} 亚型不具有选择性激动剂活性。在 α_{2A} 亚型上, 所述实施例的化合物为无活性的或呈现低的效力(≤ 0.4)。它们在所述 α_{2B} 和 α_{2C} 亚型上比在 α_{2A} 亚型上有更高效力。因此, 不像眼的 α_2 肾上腺素能受体化合物如可乐定和溴莫尼定那样, 实施例 B 至 R 化合物能选择性活化 α_2 肾上腺素能受体亚型而不活化 α_{2A} 亚型。

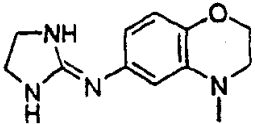
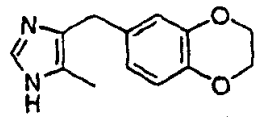
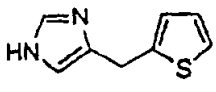
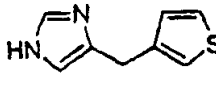
表 1: 相对于溴莫尼定/羟甲唑啉的内在活性

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
	羟甲唑啉	0.63	1.0	0.58
	可乐定	0.78	0.75	0.55
	溴莫尼定	1.0	0.93	1.0
	4(5)-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0.43	1.4	0.5
<u>D-3</u>	 双环[2.2.1]庚-2-基噻唑烷-2-亚基胺	0	0.4	0

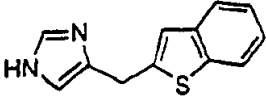
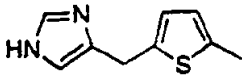
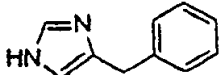
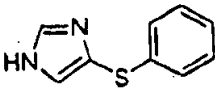
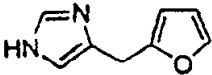
实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

D-1	 噁唑烷-2-亚基-(3-苯基双环[2.2.1]庚-2-基)胺	0	0.47	0
E	 6-(咪唑烷-2-亚基氨基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮	0.3	0.9	0.2
G	 咪唑烷-2-亚基-(5-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)胺盐酸盐	0.1	0.87	0.33
I-1	 4(5)-环己基甲基-1H-咪唑	0.1	0.83	0

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

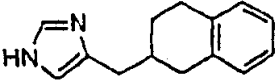
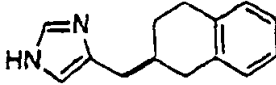
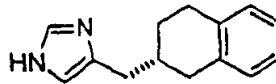
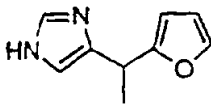
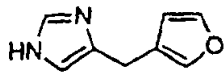
E-1	 咪唑烷-2-亚基-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)胺	0.33	0.83	0.35
M	 4(5)-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧芑-6-基甲基)-4-甲基-1H-咪唑	0.2	0.97	0.27
C-2	 4(5)-噻吩-2-基甲基-1H-咪唑	0.23	1.3	0.5
C-1	 4(5)-噻吩-3-基甲基-1H-咪唑	0	0.83	0

00.07.28

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
<u>C-9</u>	 4(5)-苯并[b]噻吩 -2-基甲基-1H-咪唑	0.06	0.88	0.43
<u>C-3</u>	 4(5)-(5-甲基噻吩 -2-基甲基)-1H-咪唑	0.1	0.88	0.43
<u>C-8</u>	 4(5)-苄基-1H-咪唑	0.3	0.9	0.4
<u>H</u>	 4(5)-苄基硫烷基-1H-咪唑	0.2	0.93	0.15
<u>C-5</u>	 4(5)-呋喃-2-基甲基-1H-咪唑	0	1.1	0.4

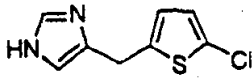
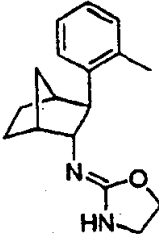
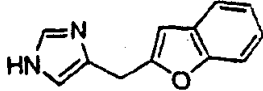
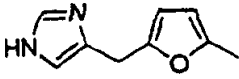
00.07.28

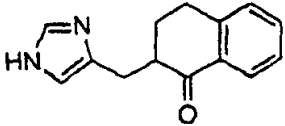
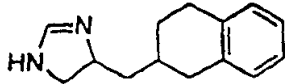
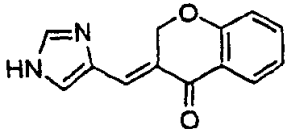
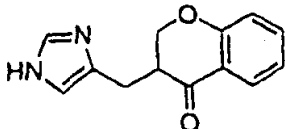
实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

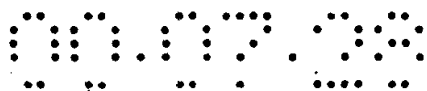
<u>B-3b</u>	 4(5)-(1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.7	0
<u>J-2</u>	 (S)-4(5)-(1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.8	0
<u>J-3</u>	 (R)-4(5)-(1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑	0.1	1	0.15
<u>L</u>	 4(5)-(1-呋喃-2-基乙基)-1H-咪唑	0.23	0.9	0.57
<u>C-6</u>	 4(5)-呋喃-3-基甲基-1H-咪唑	0.2	0.67	0.1



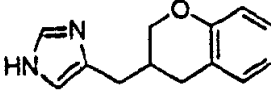
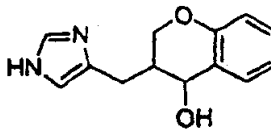
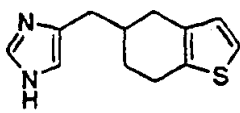
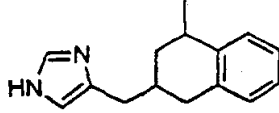
实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

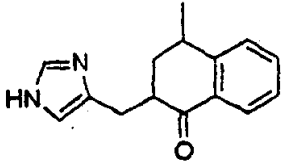
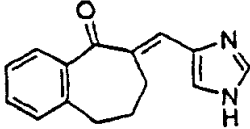
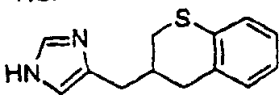
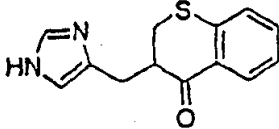
<u>C-4</u>	 4(5)-(5-氯噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0.05	0.82	0.5
<u>D-2</u>	 噁唑烷-2-亚基-(3-0-甲基双环[2.2.1]庚-2-基)胺	0.25	0.75	0
<u>C-10</u>	 4(5)-苯并呋喃-2-基甲基-1H-咪唑	0.05	0.48	0.1
<u>C-7</u>	 4(5)-(5-甲基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑	0.08	0.73	0.2

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
<u>B-3a</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 3,4-二氢-2H-萘-1-酮	0.1	0.8	0.07
<u>I</u>	CH₃SO₃H  4(5)-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲 基)-4,5-二氢-1H-咪唑甲磺 酸盐	0	0.5	0.2
<u>B-2a</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基亚甲基) 苯并二氢吡喃-4-酮	0	0.63	0.15
<u>B-2b</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)苯 并二氢吡喃-4-酮	0	0.77	0

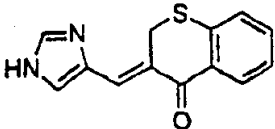
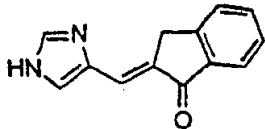
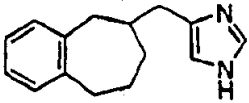
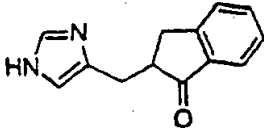


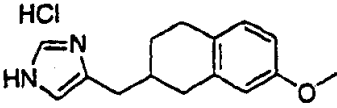
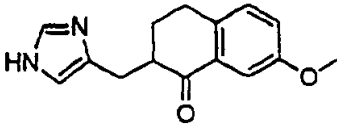
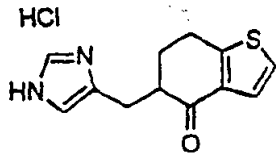
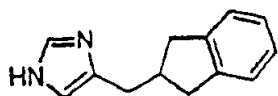
实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

<u>B-2d</u>	 4(5)-苯并二氢吡喃-3-基 甲基-1H-咪唑	0	0.6	0
<u>B-2c</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基) 苯并二氢吡喃-4-醇	0	0.65	0
<u>B-9a</u>	 4(5)-(4,5,6,7-四氢苯并[b] 噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑	0.08	0.46	0
<u>B-4a</u>	 4(5)-(4-甲基-1,2,3,4-四氢 萘-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.75	0.1

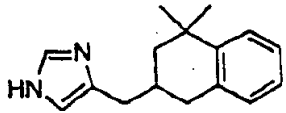
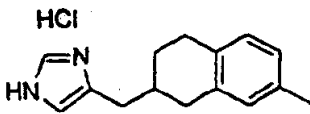
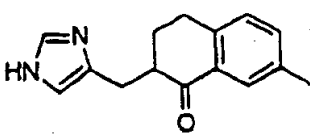
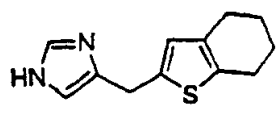
实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
<u>B-4b</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 4-甲基-3,4-二氢-2H-萘-1- 酮	0.3	0.7	0.6
<u>B-11b</u>	 6-(1H-咪唑-4(5)-基亚甲 基)-6,7,8,9-四氢苯并环庚 烯-5-酮	0	0.3	0
<u>B-6</u>	HCl  4(5)-二氢苯并噻喃-3-基甲 基-1H-咪唑盐酸盐	0	0.35	0
<u>B-5b</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基) 二氢苯并噻喃-4-酮	0	0.5	0.2

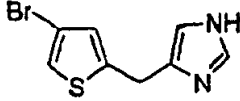
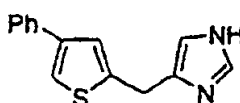
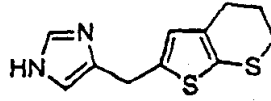
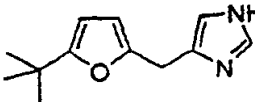
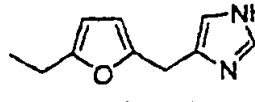
实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

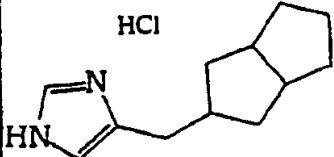
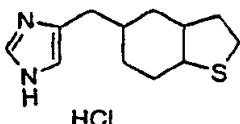
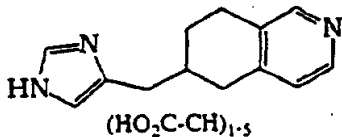
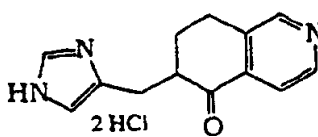
<u>B-5a</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基亚甲基)二氢苯并噻喃-4-酮	0	0.5	0.37
<u>B-7a</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基亚甲基)茚满-1-酮	0	0.3	0
<u>B-11a</u>	 4(5)-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯-6-基甲基)-1H-咪唑	0.4	0.9	0
<u>B-7b</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)茚满-1-酮	0	0.3	0

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
B-1	 4(5)-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑 盐酸盐	0.15	0.45	0.3
B-1a	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 7-甲氧基-3,4-二氢-2H-萘 1-酮	0.15	0.6	0
B-9b	 5-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 6,7-二氢-5H-苯并[b]噻吩- 4-酮盐酸盐	0	0.68	0.15
B-7c	 4(5)-茚满-2-基甲基-1H-咪唑	0	0.9	0

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

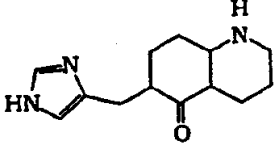
B-10	 4(5)-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.3	0
B-8b	 HCl 4(5)-(7-甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐	0	0.6	0.2
B-8a	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7-甲基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮	0	0.4	0
K-1	 4(5)-(4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.53	0

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
<u>C-12</u>	 4(5)-(4-溴苯基-2-基甲基)- 1H-咪唑	0.2	1.3	0.3
<u>C-13</u>	 4(5)-(4-苯基苯基-2-基甲 基)-1H-咪唑	0	0.5	0
<u>K-3</u>	 4(5)-(5,6-二氢-4H-噻吩并 [2,3-b]噻喃-2-基甲基)-1H- 咪唑	0	0.37	0
<u>K-2</u>	 4(5)-(5-叔-丁基呋喃-2-基 甲基)-1H-咪唑	0	0.7	0
<u>C-11</u>	 4(5)-(5-乙基呋喃-2-基甲 基)-1H-咪唑	0.2	0.5	0

实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
<u>Q</u>	 4(5)-八氢并环戊二烯-2-基甲基-1H-咪唑盐酸盐	0	0.67	0.1
<u>B-9c</u>	 5-(八氢苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑盐酸盐	0	0.3	0
<u>R-3</u>	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氢异喹啉富马酸盐	0	0.6	0.4
<u>R-2</u>	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氢-6H-异喹啉-5-酮二盐酸盐	0	0.6	0.4



实施例	结构/化合物	溴莫尼定 α 2A	羟甲唑啉 α 2B	溴莫尼定 α 2C
-----	--------	---------------------	---------------------	---------------------

	4(5)-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氢 萘-2-基甲基)-1H-咪唑富 马酸盐			
Q-5	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 八氢喹啉-5-酮	0	1.0	0

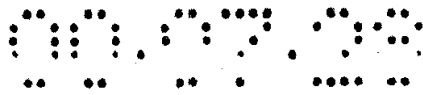
实施例 T

IOP 低下和镇静副作用

5 在体重 3-4 kg 的具有充分意识的雌性 cynomolgus 猴子上用持续提高 IOP 进行 IOP 的测量，通过小梁网的氩激光光致凝结在动物右眼上产生 IOP。术后大约 2 个月的动物可用于实验。在实验期间，猴子坐在特别设计的椅子(Primate Products, 旧金山)上并且需要的话喂饲橙汁和水果。一台 30R 型 Digilab 呼吸计量测定器(Alcon, 得克萨斯)被用于测量 IOP。

10 在 IOP 测量前，局部给予每只猴子 25 μ l 麻醉药(丙美卡因)以减少由于张力测定法产生的眼睛不适。在滴注所述药物之前，进行两条基线的测量，随后通过定期测量直到滴注后 6 小时。作为一种 50 μ l 滴眼液单侧给予受试化合物；相对应另外一侧的眼睛接受等体积的盐水。

15 这些实施例中许多 α 2B 或 α 2B/2C 选择性化合物在这些猴子上进行试验。令人惊奇地是如同表 2 显示的那样，这些结构多样的化合物在所治疗的眼睛上全都降低了 IOP。



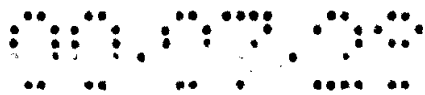
同时，测量镇静作用并根据以下分数评定：0=警觉、一般发声、运动等；1=平静、较少运动；2=轻微镇静、稍有发声、对刺激有应答；3=镇静、无发声、对刺激稍有应答；4=睡眠。

本发明化合物也不引起镇静作用。这与引起镇静作用的可乐定和溴莫尼定的作用形成对比。

表 2. 对通过氩激光光致凝结造成的眼单侧高血压的眼睛给药后， α_2 -肾上腺素能受体激动剂对 IOP 作用和在具有意识的 cynomolgus 猴上的镇静作用。定期进行测量直到 6 小时。使用以下计分，在所述 IOP 实验期间主观评定镇静作用：0=警觉、一般发声、运动等；1=平静、较少运动；2=轻微镇静、稍有发声、对刺激应答；3=镇静、无发声、对刺激稍有应答；4=睡眠。每组动物数=(6-9)只。

表 2	从预先治疗水平 降低最大值%		
	化合物	剂量(%)	镇静作用(0-4)
	盐水	-	7 ± 2
	可乐定	0.1	25 ± 4
		0.3	41 ± 5
	溴莫尼定	0.1	25 ± 3
		0.3	40 ± 4
	J-1	1	26 ± 5
		3	33 ± 3
	E-1	0.3	25 ± 4
		1	27 ± 3
	C-1	1	25 ± 4
		3	29 ± 4
	D-1	1	25.6 ± 3.9
	M	1	22.5 ± 5.4
	C-2	1	29.6 ± 5.5

C-9	0.3	13.7 ± 4.5	0
	1	25.1 ± 4.9	0
C-3	0.3	20.6 ± 4.8	0
	1	25.0 ± 6.4	0
C-8	1	31.2 ± 3.3	0
B-3b	0.1	25.9 ± 3.5	0
	0.3	31.2 ± 4.3	0
C-4	0.3	17.7 ± 4.0	0
	1	29.3 ± 4.9	0
C-7	1	32.3 ± 5.7	0
J-2	0.03	12.4 ± 3.7	0
	0.3	27.3 ± 3.1	0
J-3	0.03	16.4 ± 4.7	0
	0.3	26.5 ± 3.8	0
B-2d	0.1	22.0 ± 4.6	0
	0.3	17.0 ± 4.2	0
	1	18.1 ± 5.2	0
B-9a	0.03	17.6 ± 1.7	0
	0.1	26.7 ± 6.1	0
	0.3	24.8 ± 3.3	0
	1	26.8 ± 5.4	0
B-6	0.3	13.8 ± 2.4	0
	1	22.1 ± 6.3	0
B-9b	0.1	18.7 ± 5.5	0
	0.3	26.9 ± 6.1	0



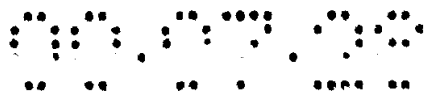
实施例 U

心血管副作用的测量

5 在不同组的猴子上使用 BP 100S 自动血压计(Nippon Colin, 日本)进行心血管测量。静脉(IV)给予一定剂量的本发明化合物, 该量比可乐定和溴莫尼定的不降低心率或降低血压的剂量高十至三十倍。令人感兴趣的是, 其对所述 α_2A -亚型具有内在活性 0.43 的化合物 4(5)-3-甲基噻吩-2-基甲基-1H-咪唑对心率呈现弱的作用。可乐定和溴莫尼定对心率具有更大的作用。参见以下表 3。

10 表 3. 静脉给药后 α_2 -肾上腺素能受体激动剂在具有意识的 cynomolgus 猴上对心血管变量的作用。定期进行测量直到 6 小时。每组动物数=(6-10)只。

表 3	化合物	剂量(μ g/kg)	从预先治疗水平降低最大值%	
			平均动脉血压	心率
	盐水	-	7 ± 4	8 ± 3
	可乐定	17	29 ± 7	32 ± 4
		50	35 ± 5	50 ± 5
	溴莫尼定	17	36 ± 3	52 ± 3
		50	37 ± 5	54 ± 3
	J-1	17	7 ± 5.3	13 ± 4
		50	4 ± 2	6 ± 2
		167	7 ± 5	3 ± 3
		500	13 ± 3	7 ± 4
	E-1	17	7 ± 4	11 ± 4
		50	7 ± 2	14 ± 5
		167	9 ± 4	11 ± 5
	C-1	50	12.8 ± 12	12 ± 4
		500	$+5 \pm 8^*$	$+11 \pm 9^*$
	M	500	0.8 ± 2.3	5.5 ± 1.9

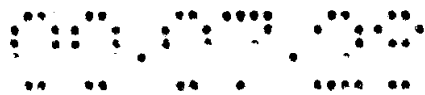


C-2	500	6.6 ± 1.7	6.5 ± 2.9
C-9	3.0	5.0 ± 2.3	9.4 ± 3.0
	17	1.0 ± 4.1	+9.4 ± 1.8*
	50	0.1 ± 3.8	16 ± 3.2
	500	6.0 ± 2.2	5.9 ± 3.3
C-3	500	2.3 ± 2.7	10.6 ± 3.4
C-8	500	5.5 ± 2.7	16.6 ± 1.9
C-5	500	3.9 ± 2.8	7.1 ± 3.9
B-3b	50	2.4 ± 4.3	10.0 ± 2.8
C-4	500	5.3 ± 2.9	10.9 ± 3.6
C-7	500	3.0 ± 3.9	6.1 ± 3.7
J-2	500	+0.6 ± 3.1*	6.4 ± 3.3
J-3	500	+1.0 ± 2.1*	+10.6 ± 6.0*
B-2b	500	5.7 ± 1.4	6.4 ± 3.6
B-2d	500	+8.9 ± 3.4*	+15.5 ± 3.4*
B-9a	500	+10.8 ± 3.2*	+23.8 ± 4.4*
B-9b	500	2.8 ± 1.8	+20.2 ± 3.4*
4(5)-(3-甲基噻吩-	50	9 ± 3	23 ± 4
2-基甲基)-1H-咪唑	167	8 ± 6	32 ± 8
*显示自基准的增加			

实施例 V

以上实施例 T 和 U 的研究证实 $\alpha 2$ 激动剂的治疗作用能够与镇静和心血管副作用分离。通过相对于 $\alpha 2A$ 亚型而对 $\alpha 2B$ 和 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 亚型具有优先活性的这样性质的化合物来实现这种分离。

现有技术的活化所有三个 $\alpha 2$ 受体的 $\alpha 2$ 肾上腺素能激动剂引起镇静作用、低血压和心动过缓，这妨碍或严重限制了用于治疗已知通过它们改善的疾病和障碍。这样的疾病和障碍包括：肌肉痉挛包



括排尿亢进、腹泻、尿频、戒断综合征、疼痛包括神经性疼痛、神经退化性疾病包括视神经性疾病、脊柱局部缺血和休克、记忆和识别缺损、注意力缺乏、精神病包括躁狂症、焦虑症、抑郁症、高血压、充血性心力衰竭、心脏局部缺血和鼻充血。参见例如 Hieble 等

5 “与 α 肾上腺素能受体相互作用的药物在 α 肾上腺素能受体上的治疗应用：分子生物学、生物化学和药理学” *Prog. Basic Clin. Pharmacol.* (Basel, Karger) 8, 第 180-220 页(1991)。例如，可乐定在用于术后、与癌症相关的和神经性疼痛提供缓解疼痛方面已经显示临床有效性。

10 但是，如同 Maze 和 Tranquilli 在 Maze MB 和 Tranquilli, W. 的 “ α -2 肾上腺素能受体激动剂：定义在临床麻醉中的作用” *Anesthesiology* 74, 581-605(1991)中所述，这个和其它的 α 2 激动剂的“临床希望”要求开发不引起镇静作用、低血压和心动过缓的化合物。

通过活化 α 2B 或 α 2B/2C 受体亚型可治疗以上的疾病和障碍。因此，以上已显示不产生镇静作用和心血管作用的 α 2 化合物在治疗
15 这些疾病中是有用的和有利的。

改善在青光神经病中的神经元退化作用是本发明化合物的新用途的另一个实例。最新研究已经证实可乐定和其它的 α 2 激动剂在几个大鼠神经元退化模型上为视网膜细胞神经保护剂。这些模型包括在白化病大鼠上的光诱导的光感器退化，如同 Wen 等的描述 “ α
20 2-肾上腺素能激动剂体内诱导碱性成纤维细胞生长因子在光感器上表达和改善光损伤” *J. Neurosci.* 16, 5986-5992 和修正导致视网膜神经节细胞继发丧失的大鼠视神经损伤，如同 Yoles 等的描述 “诱导大鼠视神经继发退化的损伤能够被 α 2-肾上腺素能受体激动剂

AGN191103 和溴莫尼定减弱” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37, 540, S114。然而，不像本发明的化合物那样，用于这些研究的剂量即
25 0.1 至 >1 mg/kg (腹膜内或肌肉注射)也引起镇静作用和心血管作用。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达的诱导被认为是在视网膜上 α 2-受体活化的敏感性的指示(Wen 等，上述)，并且把 α 2 激动剂局

部给予大鼠眼睛后测量 bFGF 诱导, 表明对于 bFGF 水平诱导增加 2-3 倍需要大约 1% 剂量, 这个 bFGF 水平相应于 $\alpha 2$ 激动剂介导神经保护作用(参见以上 Wen 等和 Lai 等, “眼高血压药物溴莫尼定的神经保护作用”, 第十一届欧洲眼科学协会会议录(Bologna, Monduzzi Editore), 439-444)。已知所述剂量的目前的 $\alpha 2$ 激动剂如可乐定导致全身性副作用如镇静作用和低血压, 这将妨碍它们用作眼科神经保护药物。另外, 其在 1995 年 6 月 28 日呈交的共同转让的同时待审的申请 08/496,292 中公开和要求保护某些非选择性 $\alpha 2$ -肾上腺素能药物在治疗神经损伤的用途, 其内容作为整体通过引用结合到本文中。

局部给予猴子至少 3% 的剂量后, 本发明化合物不引起镇静作用和心血管作用。因此, 这些化合物的神经保护浓度能够在人体中达到而不引起副作用。事实上, 如以下所报告的那样, 在上述 Yoles 等的修正大鼠视神经损伤模型上, 实施例 B-9(b) 化合物已显示出具有神经保护作用。参见以下表 4。

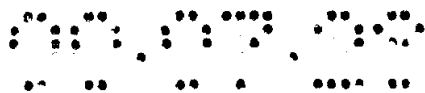
表 4: 在损伤后 2 周的视网膜神经节细胞数目(细胞/显微镜视野)

对照 (溶媒 i.p.)	实施例 B-9(b) (0.5 mg/kg i.p.)
33 ± 8	73 ± 12
n=8	n=5

该水平的神经保护作用可与在先前用标准 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体激动剂溴莫尼定和神经保护药物 MK801 的研究中所观察到的作用相比。

实施例 W

疼痛包括神经疼痛的缓解是其中本发明化合物是有用的和有利的疾病的另一个实施例, 因为疼痛被缓解而不伴随不合乎需要的副作用。活化所有三个 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体的激动剂可乐定已被用于临床上治疗慢性疼痛, 但是该适应症的用途受到限制, 因为其引起镇静作用和心血管副作用。在啮齿动物神经疼痛模型上本发明化合物



可与可乐定和溴莫尼定相比, 该模型可预期临床活性(参见例如 Kim, S. 和 Chung, J. "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat" *Pain* 50 第 355-363(1992)). 在两根脊神经结扎后, 这些动物产生对正常非疼痛性刺激如触摸的敏感性。在通过鞘内或腹膜内给药之后 30 分钟, 检测称为异常性疼痛的 $\alpha 2$ 化合物逆转该敏感性的能力。使用活性室也测量了每个化合物的镇静活性。

以 N-1 为例的本发明化合物能够缓解所述异常性疼痛而不引起镇静作用, 甚至在很高的剂量下。这与可乐定和溴莫尼定形成对照, 可乐定和溴莫尼定仅在比它们抗异常性疼痛的剂量稍高的剂量下即引起镇静作用。参见以下表 5 和 6。

表 5. 鞘内给药后 30 分钟 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体激动剂在大鼠上的抗异常性疼痛和镇静作用(N=6)

化合物	剂量(μ g)	触觉异常性疼痛的逆转(%)	镇静作用(%)
可乐定	0.1	20*	ND
	1	96*	15
	10	ND	60*
N-1	3	13	ND
	30	64*	0
	300	ND	0

* 与盐水对照组相比较 $p < 0.05$

· ND 表示无数据

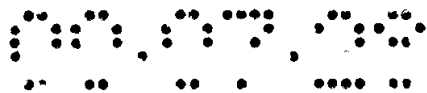


表 6. 腹膜内给药后 30 分钟 $\alpha 2$ -肾上腺素受体激动剂在大鼠上抗异常性疼痛和镇静作用(N=6)

化合物	剂量(mg/kg)	触觉异常性疼痛的逆转(%)	镇静作用(%)
溴莫尼定	3	0	ND
	30	37*	24
	300	ND	67*
N-1	3	3	ND
	30	41*	ND
	10,000	ND	0

* 与盐水对照组相比较 $p < 0.05$

• ND 表示无数据

5

这些实施例的结果证实 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体药物的一般副作用通过所述 $\alpha 2A$ -亚型介导, 并且它们的眼抗高血压和其它治疗作用能够通过非 $\alpha 2A$ -亚型的亚型介导。因此, 在所述 $\alpha 2A$ -亚型上一般具有低的功能活性的结构类型不相关的 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体化合物降低 IOP 和产生其它治疗作用而无限剂量的付作用。

10

尽管本发明的具体实施方案已被描述, 然而, 人们将理解本发明不局限于此, 因为能够进行许多明显的改进, 本发明将包括任何这样的在所附的权利要求书范围内的改进。