

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；2005年08月25日；60/711,398

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】

本發明係關於適用作 α_2C 腎上腺素受體激動劑之吲哚啉化合物，製備該等化合物之方法，含有該等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物及組合物治療諸如充血(包括鼻充血)、偏頭痛、充血性心臟衰竭、心臟局部缺血、青光眼、疼痛及精神病症之疾病病況而無與 α_2A 受體激動劑治療有關之實質性不良副作用的治療及預防方法。

【先前技術】

最初將腎上腺素受體分為 α -家族及 β -家族係首先由Ahlquist於1948年(Ahlquist RP, "A Study of the Adrenergic Receptors, "Am. J. Physiol. 153:586-600(1948))描述。展示 α -腎上腺素受體在功能上與大部分激動性功能(血管收縮、子宮刺激及瞳孔擴張)有關。 β -腎上腺素受體影響血管舒張、支氣管擴張及心肌刺激(Lands等人, "Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic amines, "Nature 214:597-598 (1967))。自此項早期研究以後，將 α -腎上腺素受體再分為 α_1 -腎上腺素受體及 α_2 -腎上腺素受體。 α -腎上腺素受體之選殖及表現證明存在 α_1 -(α_1A 、 α_1B 、 α_1D)腎上腺素受體與 α_2 -(α_2A 、 α_2B 、 α_2C)腎上腺素受體之多個亞型(Michel等人, "Classification of α_1 -Adrenoceptor Subtypes, "Naunyn -Schmiedeberg's Arch. Pharmacol,352:1-10(1995); Macdonald等人, "Gene Targeting-Homing in on α_2 -Adrenoceptor-Subtype Function, "TIPS,

18:211-219(1997))。

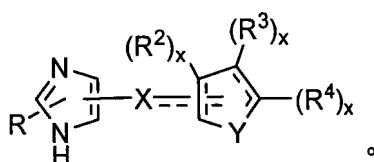
α -2腎上腺素受體藥物之當前治療用途涉及彼等藥物介導內源性兒茶酚胺之諸多生理作用的能力。有眾多藥物對該等受體起作用以控制高血壓、眼內壓、眼睛紅赤及鼻充血且誘發痛覺缺失及感覺缺失。

α 2腎上腺素受體可發現於延髓頭端腹外側(rostral ventrolateral medulla)，且已知可對神經傳遞素去甲腎上腺素及抗高血壓藥可樂寧(clonidine)作出反應以減少交感神經傳出且降低動脈血壓(Bousquet等人，"Role of the Ventral Surface of the Brain Stem in the Hypothesive Action of Clonidine, "Eur. J. Pharmacol., 34:151-156 (1975)；Bousquet等人，"Imidazoline Receptors :From Basic Concepts to Recent Developments, "26:S1-S6(1995))。可樂寧及其他咪唑啉亦結合至咪唑啉受體(原先稱為咪唑啉-胍接受位點或IGRS)(Bousquet等人，"Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments, "26:S1-S6(1995))。有些研究者推測，作為降血壓劑之咪唑啉之中心及周邊效應可能與咪唑啉受體有關(Bousquet等人，"Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments, "26:S1-S6(1995)；Reis等人，"The Imidazoline Receptor: Pharmacology, Functions, Ligands, and Relevance to Biology and Medicine, " Ann. N.Y. Acad. Sci., 763:1-703 (1995))。

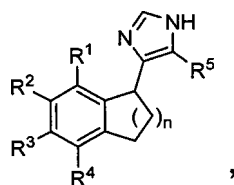
具有腎上腺素活性之化合物已熟知於此項技術中，且描

述於眾多專利及科學出版物中。普遍已知，腎上腺素活性適用於治療哺乳動物類之動物(包括人類)，治癒或減輕眾多疾病及病症之症狀及病狀。換言之，此項技術中已公認，具有腎上腺素性化合物作為活性成份之醫藥組合物適用於治療青光眼、慢性疼痛、偏頭痛、心臟衰竭及精神病。

舉例而言，已公開之PCT申請案WO 02/076950揭示具有 α_2 激動劑活性之以下通式之化合物：

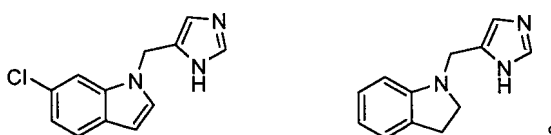


美國專利第5,658,938號中揭示另一類具有 α_2 -激動劑特性之化合物，且其具有以下通式：



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。

另一類經報導具有 α_2 受體親合力之化合物包括以下兩種化合物(Bagley等人，*Med. Chem. Res.* 1994, 4:346-364)：



亦已知，具有腎上腺素活性之化合物(諸如 α_2A 激動劑)可能與不良副作用有關。該等副作用之實例包括高血壓及低血壓、鎮靜作用、運動活性及體溫變化。

根據本發明已發現，選擇性且較佳甚至特異性地用作 α_2C 或 α_2B/α_2C (以下稱為 α_2C 或 $\alpha_2B/2C$)受體亞型(較佳)而非 α_2A 受體亞型之激動劑的腎上腺素性化合物，與為 α_2C 或 $\alpha_2B/2C$ 受體亞型(較佳)而非 α_2A 受體亞型之功能選擇性激動劑的腎上腺素性化合物，具有與腎上腺素受體有關之所需治療特性而無一或多種不良副作用，諸如血壓變化或鎮靜作用。出於本發明之目的，若化合物對 α_2C 受體之功效為 $\geq 30\% E_{max}$ (GTP γ S檢定)且其對 α_2A 受體之功效為 $\leq 30\% E_{max}$ (GTP γ S檢定)，則該化合物係定義為 α_2C 受體亞型而非 α_2A 受體亞型之特異性或至少功能選擇性激動劑。

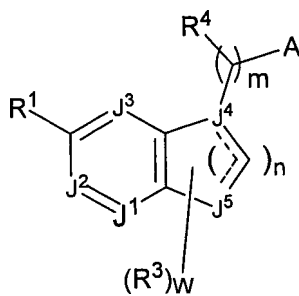
需要新穎化合物、調配物、治療及療法以治療與 α_2C 腎上腺素受體有關之疾病及病症而使不良副作用最小化。此外，需要開發相對於 α_2A 受體亞型來功能性選擇 α_2C 或 $\alpha_2B/2C$ 受體亞型之化合物。因此，本發明之一目的在於提供適用於治療或預防或改善該等疾病及病症之化合物。

【發明內容】

本發明在其諸多實施例中提供一種作為功能選擇性 α_2C 腎上腺素受體激動劑之新穎類型之雜環化合物或其代謝物、立體異構體、鹽、溶劑合物或多晶型物，製備該等化合物之方法，包含一或多種該等化合物之醫藥組合物，製備包含一或多種該等化合物之醫藥調配物的方法，及使用

該等化合物或醫藥組合物治療、預防、抑制或改善一或多種與 $\alpha 2C$ 受體有關之病狀的方法。

在一態樣中，本申請案揭示一種化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或代謝物、溶劑合物或多晶型物，該化合物具有式I所示之通用結構：



式 I

其中：

A為含有1-3個雜原子之5員雜環，且視情況經至少一個 R^5 取代；

J^1 、 J^2 及 J^3 獨立為-N-、-N(O)-或-C(R^2)-；

J^4 為C或N；

J^5 為-C(R^6)-或-N(R^6)-；

-----為單鍵或雙鍵；

R^1 選自由以下各基組成之群： $-(CH_2)_q YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 YR^7$ 、 $-(CH_2)_q NR^7 R^7$ 、 $-(CH_2)_q OYR^7$ 、 $-(CH_2)_q ON=CR^7 R^7$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ 、 $-P(=O)(NR^7 R^7)_2$ 及 $-P(=O)R^8_2$ ；

Y選自由以下各基組成之群：一鍵、-C(=O)-、-C(=O)NR⁷-、-C(=O)O-、-C(=NR⁷)-、-C(=NOR⁷)-、-C(=NR⁷)NR⁷-、-C(=NR⁷)NR⁷O-、-S(O)_p-、-SO₂NR⁷-及-C(=S)NR⁷-；

R^2 獨立地選自由以下各基組成之群：H、-OH、鹵基、-CN、-NO₂、-SR⁷、-NR⁷R^{7'}、-(CH₂)_qYR⁷、-(CH₂)_qNR⁷YR⁷、-(CH₂)_qOYR⁷、-(CH₂)_qON=CR⁷R^{7'}、-P(=O)(OR⁷)(OR^{7'})、-P(=O)NR⁷R^{7'}及-P(=O)R⁸₂，及視情況經至少一個R⁵取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

R^3 獨立地選自由以下各基組成之群：H及(=O)，及視情況經至少一個R⁵取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，其限制條件為當w為3時，R³基團中至多2個可為(=O)；

R^4 獨立地選自由以下各基組成之群：H及視情況經至少一個R⁵取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

R^5 獨立地選自由以下各基組成之群：H、鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}及-SR⁷，及視情況各經鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}及-S(O)_pR⁷取代基中至少一者取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

R^6 獨立地選自由以下各基組成之群：H及視情況各經鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}及-SR⁷取代基中至少一者

取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，及 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^{7'}$ 、 $-SO_2R^7$ 及 $-SO_2NR^7R^{7'}$ ；

R^7 獨立地選自由以下各基組成之群：H 及視情況各經鹵基、烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-SR^{11}$ 取代基中至少一者取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜芳基及雜芳基烷基；

$R^{7'}$ 獨立地選自由以下各基組成之群：H 及視情況各經鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-SR^{11}$ 取代基中至少一者取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基；或

R^7 及 $R^{7'}$ 連同其所連接之氮原子形成具有除 N 原子外之 1 或 2 個選自由 O、N、 $-N(R^9)$ - 及 S 組成之群之其他雜原子的 3 至 8 員雜環基、雜環烯基或雜芳基環，其中該等環視情況由 1 至 5 個經獨立選取之 R^5 部分取代；

R^8 獨立地選自由以下各基組成之群：視情況各經鹵基、烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-SR^{11}$ 取代基中至少一者取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜芳基及雜芳基烷基；

R^9 獨立地選自由以下各基組成之群：H、 $-C(O)-R^{10}$ 、 $-C(O)-OR^{10}$ 及 $-S(O)_p-OR^{10}$ ，及視情況各經鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-SR^{11}$ 取代基中至少一者取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜

芳基烷基；及

R^{10} 選自由以下各基組成之群：視情況各經鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-SR¹¹取代基中至少一者取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基；

R^{11} 為獨立地選自由以下各基組成之群的部分：H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、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

m 為 1-5；

n 為 1-3；

p 為 0-2；

q 為 0-6；且

w 為 1-3；

其限制條件如下：

(a) 若 J^1 - J^3 為 -C(H)-， R^1 為 $-(CH_2)_qOYR^7$ ，q 為 0 且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為一鍵；

(b) 若 J^1 - J^3 為 -C(H)-， R^1 為 $-(CH_2)_qYR^7$ ，q 為 0 且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為一鍵；

(c) 若 J^4 為 N，則 J^5 為 -C(R⁶)-；及

(d) 若 J^4 為 C，則 J^5 為 -N(R⁶)-。

式 I 化合物可適用作 α_2C 腎上腺素受體激動劑，且可適用於治療及預防過敏性鼻炎、充血(包括(但不限於)鼻充血)、偏頭痛、充血性心臟衰竭、心臟局部缺血、青光

眼、應力誘發尿失禁、局部缺血所致神經元損傷及精神病症。此外，式I化合物可適用於治療疼痛(慢性疼痛與急性疼痛)，諸如由炎症、神經病、關節炎(包括類風濕性關節炎)、糖尿病(例如糖尿症或尿崩症)或未知病源所引起之疼痛。在其他疾病或未知病源之疾病中可治療之其他疼痛為感覺傷害性疼痛及源起內臟之疼痛或炎症或神經損傷繼發性疼痛。

或者，本發明提供一種在需要治療之哺乳動物中治療充血的方法，該方法包含向哺乳動物投與有效劑量之具有腎上腺素活性之至少一種化合物，其中該化合物為 α_2c 受體之功能選擇性激動劑。

本發明之另一實施例為一種在需要治療之哺乳動物中治療充血的方法，該方法包含向哺乳動物投與有效劑量之具有腎上腺素活性之至少一種化合物，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檢定中檢定時， α_2C 受體之該選擇性激動劑具有大於或等於30% E_{max} 之功效，且其對於 α_2A 受體之功效為 $\leq 30\%E_{max}$ (GTP γ S檢定)。

本發明之另一實施例為一種在需要治療之哺乳動物中以治療劑量治療充血而不改變血壓的方法，該方法包含向哺乳動物投與有效劑量之具有腎上腺素活性之至少一種化合物，其中該化合物為 α_2C 受體之選擇性激動劑。

【實施方式】

在一實施例中，本發明揭示某些由結構式I表示之雜環

化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中各部分如上所述。

在一實施例中，若 J^1 - J^3 為 $-C(H)-$ ， R^1 為 $-(CH_2)_qOYR^7$ ， q 為 0 且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為一鍵。

在另一實施例中，若 J^1 - J^3 為 $-C(H)-$ ， R^1 為 $-(CH_2)_qYR^7$ ， q 為 0 且 A 為未經取代之咪唑基，則 Y 不為一鍵；且

在另一實施例中，若 J^4 為 N，則 J^5 為 $-C(R^6)-$ ；

在另一實施例中，若 J^4 為 C，則 J^5 為 $-N(R^6)-$ ；

在另一實施例中， J^1 - J^3 各為 $-C(R^2)-$ ；

在另一實施例中，A 為含有至少一個環氮之 5 員雜環。

在另一實施例中， R^1 選自由以下各基組成之群： $-(CH_2)_qYR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^7YR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_qOYR^7$ 、 $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ 、 $-P(=O)(NR^7R^7)$ 及 $-P(=O)R^8_2$ ；

在另一實施例中，Y 選自由以下各基組成之群：一鍵、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)-$ 、 $-C(=NOR^7)-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7O-$ 、 $-S(O)_p-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 及 $-C(=S)NR^7-$ ；

在另一實施例中， R^2 獨立地選自由以下各基組成之群：
H、 $-OH$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_qYR^7$ 、 $-(CH_2)_qNR^7YR^7$ 、 $-(CH_2)_qOYR^7$ 、 $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$ 、 $-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ 、 $-P(=O)NR^7R^7$ 及 $-P(=O)R^8_2$ ，及視情況經至少一個 R^5 取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

在另一實施例中， R^3 獨立地選自H及視情況經至少一個 R^5 取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

在另一實施例中， R^4 獨立地選自H及視情況經至少一個 R^5 取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

在另一實施例中， R^5 獨立地選自由以下各基組成之群：
H、鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}及-SR⁷，及視情況各經鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}及-S(O)_pR⁷取代基中至少一者取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基；

在另一實施例中， R^6 獨立地選自H及視情況各經鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-NR⁷R^{7'}及-SR⁷取代基中至少一者取代之烷基、烷氧基、烯基、烯氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基，及-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁷、-C(=O)NR⁷R^{7'}、-SO₂R⁷及-SO₂-NR⁷R^{7'}；

在另一實施例中， R^7 或 $R^{7'}$ 獨立地選自H及視情況各經鹵基、烷氧基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-SR¹¹取代基中至少一者取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜芳基及雜芳基烷基；

在另一實施例中， R^7 及 $R^{7'}$ 連同其所連接之N原子形成視情況各由 R^5 取代之氮丙啶、吡丁啶、吡咯、吡咯啶、哌啶、哌嗪或嗎啉環。

在另一實施例中， R^8 獨立地選自視情況各經鹵基、烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-SR^{11}$ 取代基中至少一者取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜芳基及雜芳基烷基；

在另一實施例中， m 為1。

在另一實施例中， n 為1。

在另一實施例中， p 為0-2。

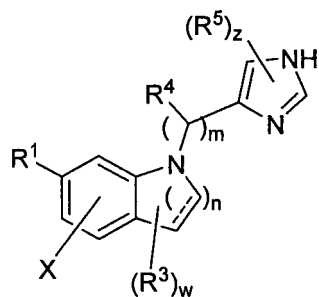
在另一實施例中， q 為0-3。

在另一實施例中， A 為咪唑基。

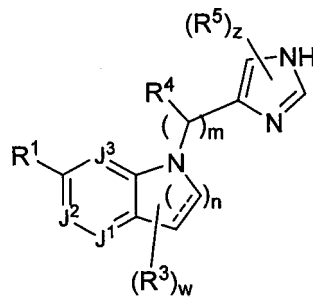
在另一實施例中， J^4 為N。

在另一實施例中， J^5 為 $-N(R^6)-$ 。

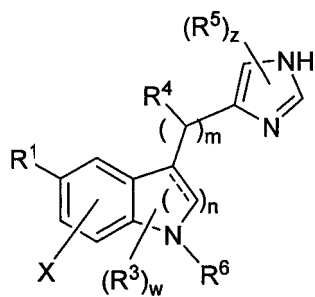
在另一實施例中，本發明揭示可由結構式II-V表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或酯，其中各部分如上所述：



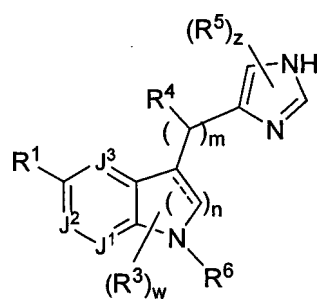
式II



式III



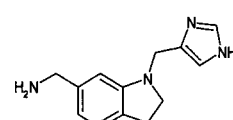
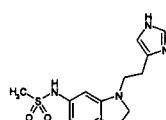
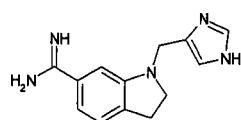
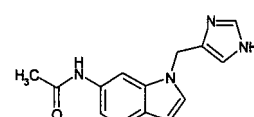
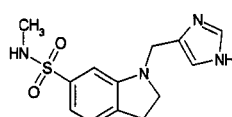
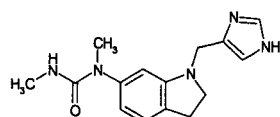
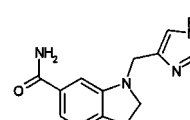
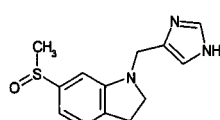
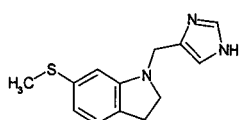
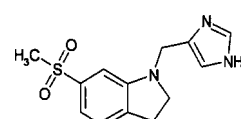
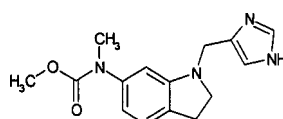
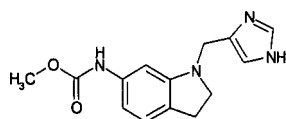
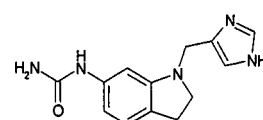
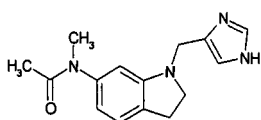
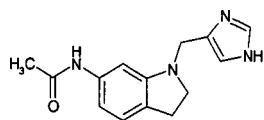
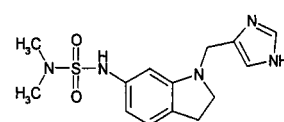
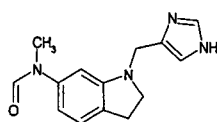
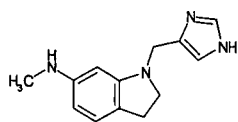
式IV

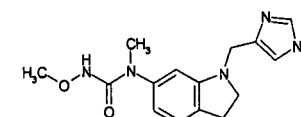
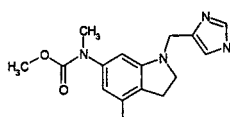
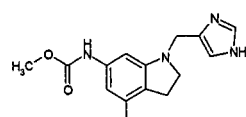
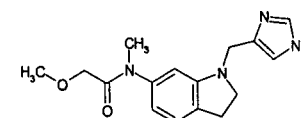
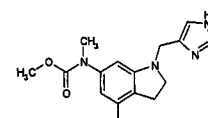
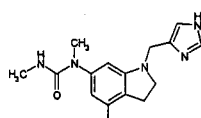
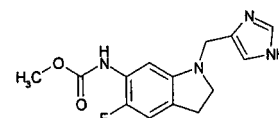
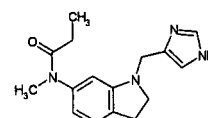
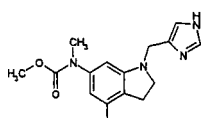
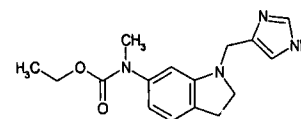
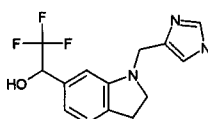
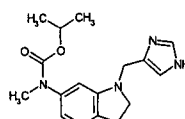
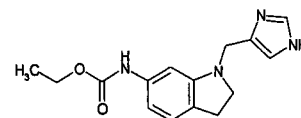
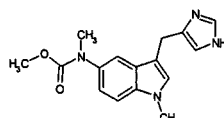
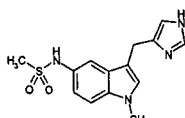
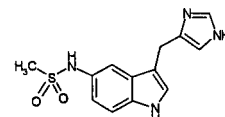
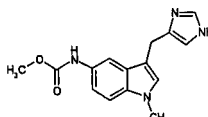
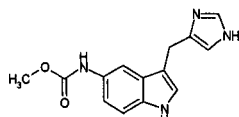
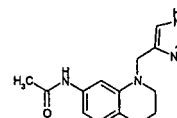
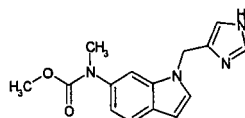
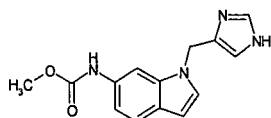
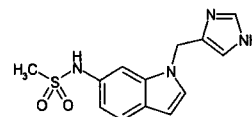
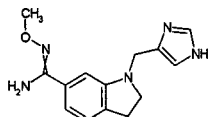
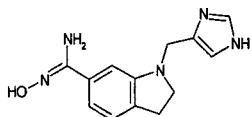


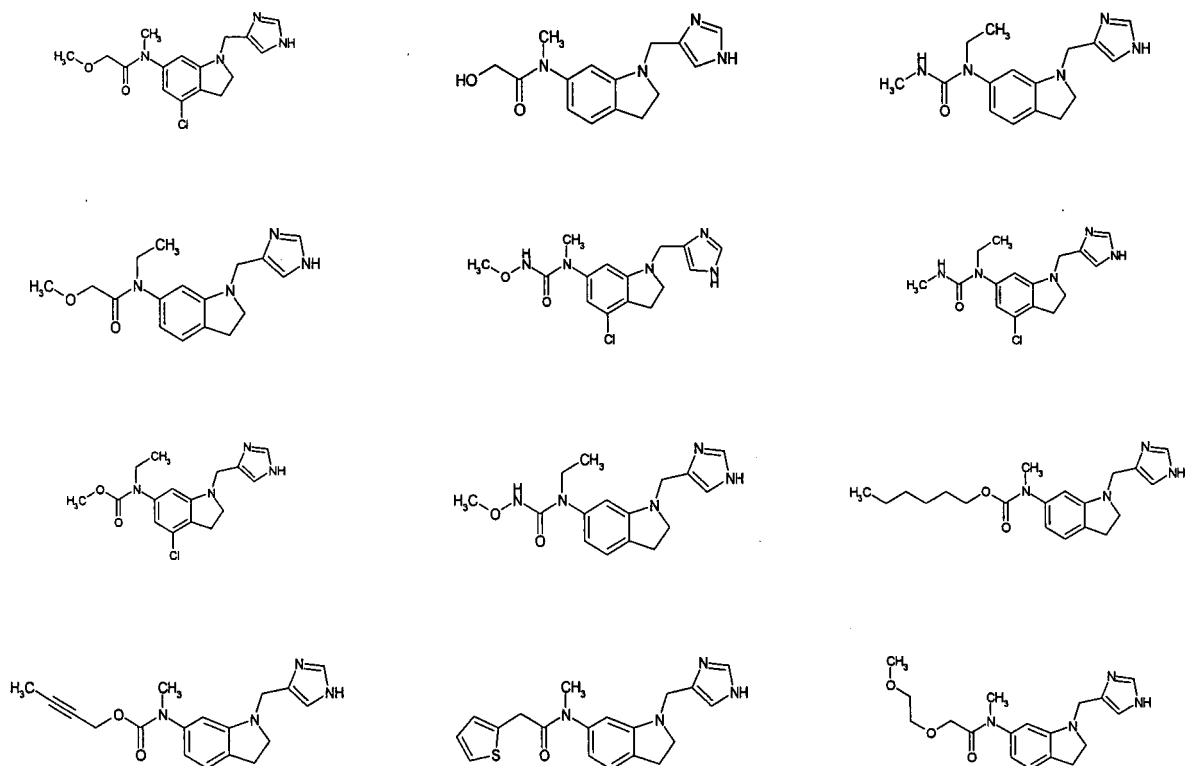
式V

其中X為鹵基或H及z為0-3。

本發明之化合物群展示如下：







應瞭解，如以上及整個本揭示案中所使用，除非另有說明，否則以下術語具有以下意義：

"患者"包括人類與動物。

"哺乳動物"意謂人類及其他哺乳動物。

"充血"係指所有類型之充血，其包括(但不限於)：與長年性過敏性鼻炎、季節性過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎、血管舒縮性鼻炎、藥物性鼻炎、竇炎、急性鼻竇炎或慢性鼻竇炎有關之充血，或當充血由息肉引起或與普通感冒相關時之充血。

"烷基"意謂可為直鏈或支鏈且在鏈中包含約1至約20個碳原子之脂族烴基團。較佳烷基在鏈中含有約1至約12個碳原子。更佳烷基在鏈中含有約1至約6個碳原子。支鏈意謂一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基連接至直鏈

烷基鏈。"低碳烷基"意謂在可為直鏈或支鏈之鏈中具有約1至約6個碳原子的基團。術語"經取代之烷基"意謂烷基可由一或多個相同或不同之取代基取代的烷基，各取代基獨立地選自由以下各基組成之群：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"意謂含有至少一個碳-碳三鍵且可為直鏈或支鏈且在鏈中包含約2至約15個碳原子之脂族烴基團。較佳炔基在鏈中具有約2至約12個碳原子；且更佳在鏈中具有約2至約4個碳原子。支鏈意謂一或多個諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基連接至直鏈炔基鏈。"低碳炔基"意謂在可為直鏈或支鏈之鏈中有約2至約6個碳原子。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。術語"經取代之炔基"意謂可由一或多個相同或不同之取代基取代的炔基，各取代基獨立選自由烷基、芳基及環烷基組成之群。

"芳基"意謂包含約6至約14個碳原子(較佳約6至約10個碳原子)之芳族單環或多環系統。芳基可視情況經一或多個可相同或不同之"環系統取代基"取代，且如本文中所定義。適當芳基之非限制性實例包括苯基及萘基。

"雜芳基"意謂包含約5至約14個環原子(較佳約5至約10個環原子)之芳族單環或多環系統，其中環原子中之一或多

者為單獨或組合之除碳以外的元素，例如氮、氧或硫。較佳雜芳基含有約5至約6個環原子。"雜芳基"可視情況由一或多個可相同或不同之"環系統取代基"取代，且如本文中所述所定義。雜芳基詞根名前之字首氮雜、氧雜或硫雜意謂分別存在至少一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜芳基之氮原子可視情況氧化為相應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、呋吡基、吡咯基、吡啶基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋吡基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻唑基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基及其類似基團。

"芳烷基"或"芳基烷基"意謂芳基-烷基-基團，其中芳基及烷基如先前所述。較佳芳烷基包含低碳烷基。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。至母基團之鍵係經由烷基。

"烷基芳基"意謂烷基-芳基-基團，其中烷基及芳基如先前所述。較佳烷基芳基包含低碳烷基。適當烷基芳基之非限制性實例為甲苯基。至母基團之鍵係經由芳基。

"環烷基"意謂包含約3至約10個碳原子(較佳約5至約10個碳原子)之非芳族單環或多環系統。較佳環烷基環含有約5

至約7個環原子。環烷基可視情況經一或多個可相同或不同之"環系統取代基"取代，且如以上所定義。適當單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。適當多環環烷基之非限制性實例包括1-十氫萘基、降萘基、金剛烷基及其類似基團。

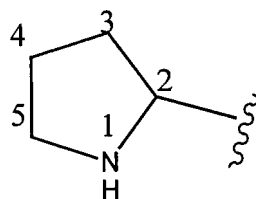
"鹵素"及"鹵基"意謂氟、氯、溴或碘。較佳為氟、氯或溴，且更佳為氟及氯。

"環系統取代基"意謂連接至芳族或非芳族環系統之取代基，其(例如)可置換環系統上之可用氫。環系統取代基可相同或不同，每一者獨立選自由以下各基組成之群：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、芳氧羰基、芳烷氧羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、烷硫基、芳硫基、雜芳硫基、芳烷硫基、雜芳烷硫基、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 及 Y_2 可相同或不同且獨立選自由氫、烷基、芳基及芳烷基組成之群。

"雜環基"意謂包含約3至約10個環原子(較佳約5至約10個環原子)之非芳族飽和單環或多環系統，其中環系統中之一或多個原子為單獨或組合之除碳以外的元素，例如氮、氧或硫。環系統中不存在鄰接之氧及/或硫原子。較佳雜環基含有約5至約6個環原子。雜環基詞根名前之字首氮雜、氧雜或硫雜意謂分別存在至少一個氮、氧或硫原子作

為環原子。雜環基環中之任何-NH可經保護而存在，諸如作為-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基團及其類似基團存在；該等受保護部分亦視為本發明之部分。"雜環基"可視情況由一或多個可相同或不同之"環系統取代基"取代，且如本文中所述所定義。雜環基之氮或硫原子可視情況氧化為相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環雜環基環之非限制性實例包括哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基及其類似基團。

應注意，在含有本發明之系統的雜環基中，在鄰接N、O或S之碳原子上不存在羥基，且在鄰接其他雜原子之碳上不存在N或S基團。因此，例如在以下環中：



不存在直接連接至標記為2及5之碳的-OH。

"炔基烷基"意謂炔基-烷基-基團，其中炔基及烷基如先前所述。較佳炔基烷基含有低碳炔基及低碳烷基。至母基團之鍵係經由烷基。適當炔基烷基之非限制性實例包括炔丙基甲基。

"雜芳烷基"意謂雜芳基-烷基-基團，其中雜芳基及烷基如先前所述。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及喹啉-3-基甲基。至母基團

之鍵係經由烷基。

"雜環基烷基"意謂雜環基-烷基-基團，其中雜環基及烷基如先前所述。較佳雜環基烷基含有低碳烷基。適當雜環基烷基之非限制性實例包括哌啶基甲基、哌啶基乙基、吡咯啶基甲基、嗎啉基丙基、哌嗪基乙基、azindylmethyl、吡丁啶基乙基、氧吡基丙基及其類似基團。至母基團之鍵係經由烷基。

"雜環烯基"(或"雜環烯基")意謂包含約3至約10個環原子(較佳約5至約10個環原子)且含有至少一個碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之非芳族單環或多環系統，其中環系統中之一或多個原子為單獨或組合之除碳以外的元素，例如氮、氧或硫原子。環系統中不存在鄰接之氧及/或硫原子。較佳雜環烯基環含有約5至約6個環原子。雜環烯基詞根名前之字首氮雜、氧雜或硫雜意謂分別存在至少一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜環烯基可視情況由一或多個環系統取代基取代，其中"環系統取代基"如以上所定義。雜環烯基之氮或硫原子可視情況氧化為相應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環氮雜環烯基之非限制性實例包括1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4-二氫吡啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基及其類似基團。適當氧雜環烯基之非限制性實例包括3,4-二氫-2H-吡喃、二氫呋喃基、氟二氫呋喃基及其類似基團。適當多環氧雜環烯基之非限制性實例為7-氧雜二環并[2.2.1]庚烯基。適當

單環硫雜環烯基環之非限制性實例包括二氫噻吩基、二氫噻喃基及其類似基團。

"羥烷基"意謂表示HO-烷基-基團，其中烷基如先前所定義。較佳羥烷基含有低碳烷基。適當羥烷基之非限制性實例包括羥甲基及2-羥乙基。

"醯基"意謂有機酸基團，其中羧基中之-OH由某些其他取代基置換。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，其中各基團如先前所述。至母基團之鍵係經由羰基。較佳醯基含有低碳烷基。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"意謂芳基-C(O)-基團，其中芳基如先前所述。至母基團之鍵係經由羰基。適當基團之非限制性實例包括苄醯基及1-萘甲醯基。

"烷氧基"意謂烷基-O-基團，其中烷基如先前所述。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。至母基團之鍵係經由醚氧。

"芳氧基"意謂芳基-O-基團，其中芳基如先前所述。適當芳氧基之非限制性實例包括苯氧基及萘氧基。至母基團之鍵係經由醚氧。

"芳烷氧基"意謂芳烷基-O-基團，其中芳烷基如先前所述。適當芳烷氧基之非限制性實例包括苄氧基及1-或2-萘甲氧基。至母基團之鍵係經由醚氧。

"烷硫基"意謂烷基-S-基團，其中烷基如先前所述。適當

烷硫基之非限制性實例包括甲硫基及乙硫基。至母基團之鍵係經由硫。

"芳硫基"意謂芳基-S-基團，其中芳基如先前所述。適當芳硫基之非限制性實例包括苯硫基及萘硫基。至母基團之鍵係經由硫。

"芳烷硫基"意謂芳烷基-S-基團，其中芳烷基如先前所述。適當芳烷硫基之非限制性實例為苜硫基。至母基團之鍵係經由硫。

"烷氧羰基"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及乙氧羰基。至母基團之鍵係經由羰基。

"芳氧羰基"意謂芳基-O-C(O)-基團。適當芳氧羰基之非限制性實例包括苯氧羰基及萘氧羰基。至母基團之鍵係經由羰基。

"芳烷氧羰基"意謂芳烷基-O-C(O)-基團。適當芳烷氧羰基之非限制性實例為苜氧羰基。至母基團之鍵係經由羰基。

"烷基磺醯基"意謂烷基-S(O₂)-基團。較佳基團為其中烷基為低碳烷基之彼等基團。至母基團之鍵係經由磺醯基。

"芳基磺醯基"意謂芳基-S(O₂)-基團。至母基團之鍵係經由磺醯基。

術語"經取代"意謂指定原子上之一或多個氫經所選指示基團置換，其限制條件為在現有狀況下不超過指定原子之正常原子價且取代反應產生穩定化合物。取代基及/或變

數之組合僅在該等組合產生穩定化合物時才可容許。"穩定化合物"或"穩定結構"意謂足夠穩固以經自反應混合物分離至適用純度且經調配成有效治療劑後繼續存在之化合物。

應瞭解，式I之碳可經1-3個矽原子置換，其限制條件為滿足所有原子價需求。

術語"視情況經取代"意謂視情況經規定基團或部分取代。

亦應瞭解，假定本文中之正文、流程、實例及表格中具有不飽和原子價之任何雜原子具有滿足原子價之氫原子。

當將化合物中之官能基稱為"受保護"時，此意謂該基團為經修飾之形式以防止在該化合物進行反應時在受保護位置處發生不需要之副反應。適當保護基藉由普通熟習此項技術者以及藉由參考標準教科書(諸如T. W. Greene等人，Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, New York)來認可。

當任何變數(例如芳基、雜環、 R^2 等)在任何組份或式中出現一次以上時，其每次出現時之定義與其在每次其他出現時之定義無關。

如本文中所使用，術語"組合物"意欲涵蓋包含規定量之規定成份的產物，以及由規定成份以規定量組合所直接或間接產生的任何產物。

本發明之化合物之前藥及溶劑合物亦涵蓋於本文中。如本文中所使用之術語"前藥"表示一種為藥物前驅體之化合

物，該藥物前驅體在向受檢者投與後藉由代謝或化學方法經歷化學轉化以產生式I化合物或其鹽及/或溶劑合物。前藥之論述係提供於T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*(1987), A.C.S. Symposium Series之第14卷以及*Bioreversible Carriers in Drug Design*(1987), Edward B. Roche編，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press中，兩者均以引用的方式併入本文中。

舉例而言，若式(I)化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、水合物或溶劑合物含有羧酸官能基，則前藥可包含藉由經諸如以下之基團置換酸基之氫原子所形成的酯：
(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個碳原子之烷氧基羧基甲基、具有4至7個碳原子之1-(烷氧基羧基)乙基、具有5至8個碳原子之1-甲基-1-(烷氧基羧基)乙基、具有3至9個碳原子之N-(烷氧羧基)胺基甲基、具有4至10個碳原子之1-(N-(烷氧羧基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(諸如 β -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基及哌啶基(C₂-C₃)烷基、吡咯啶基(C₂-C₃)烷基或嗎啶基(C₂-C₃)烷基及其類似基團。

類似地，若式I化合物含有醇官能基，則前藥可藉由經諸如以下之基團置換醇基之氫原子而形成：(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)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C₁-C₆)烷醯基、 α -胺基(C₁-C₄)烷醯基、芳基醯基及 α -胺基醯基或 α -胺基醯基- α -胺基醯基(其中各 α -胺基醯基獨立選自天然產生之L-胺基酸)、-P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(移除由碳水化合物之半縮醛式之羥基所產生的基團)及其類似基團。

若式I化合物併入諸如第一胺或第二胺之-NH-官能基，或併入諸如咪唑或哌嗪環之含氮雜環，則前藥可藉由經諸如下之基團置換胺基中之氫原子而形成：R-羰基；RO-羰基；NRR'-羰基，其中R及R'各獨立為(C₁-C₁₀)烷基、(C₃-C₇)環烷基、苄基，或R-羰基為天然 α -胺基醯基或天然 α -胺基醯基；-C(OH)C(O)OY¹，其中Y¹為H、(C₁-C₆)烷基或苄基；-C(OY²)Y³，其中Y²為(C₁-C₄)烷基且Y³為(C₁-C₆)烷基、羰基(C₁-C₆)烷基、胺基(C₁-C₄)烷基或單-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基烷基；-C(Y⁴)Y⁵，其中Y⁴為H或甲基且Y⁵為單-N-或二-N,N-(C₁-C₆)烷基胺基嗎啉基、哌啶-1-基或吡咯啶-1-基；及其類似基團。

"有效量"或"治療有效量"意欲描述本發明之化合物或組合物對產生所需治療、改善、抑制或預防功效有效之量。

"膠囊"意欲描述由甲基纖維素、聚乙烯醇或變性明膠或澱粉製成、用於保存或含有包含活性成份之組合物的特殊容器或外殼。硬殼膠囊通常由相對高凝膠強度骨與豬皮明

膠之摻合物製成。膠囊本身可含有少量染料、遮光劑、增塑劑及防腐劑。

"錠劑"意欲描述含有活性成份與適當稀釋劑之經壓縮或模製之固體劑型。錠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顆粒來製備。

"口服膠"意欲描述分散或溶解於親水性半固體基質中之活性成份。

"組成用粉末"係指含有活性成份及可懸於水或汁液中之適當稀釋劑的粉末摻合物。

"稀釋劑"係指通常構成組合物或劑型之主要部分的物質。適當之稀釋劑包括：糖，諸如乳糖、蔗糖、甘露醇及山梨糖醇；得自小麥、玉米、稻及馬鈴薯之澱粉；及纖維素，諸如微晶纖維素。稀釋劑在組合物中之量的範圍可為全部組合物之約10至約90重量%，較佳為約25至約75重量%，更佳為約30至約60重量%，甚至更佳為約12至約60重量%。

"崩解劑"係指添加至組合物中以促進其分裂(崩解)且釋放藥物之物質。適當之崩解劑包括澱粉；"冷水可溶性"改質澱粉，諸如羧甲基澱粉鈉；天然及合成膠，諸如刺槐豆膠、刺梧桐膠、瓜爾膠、黃耆膠及瓊脂；纖維素衍生物，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉；微晶纖維素及交聯微晶纖維素，諸如交聯羥甲纖維素鈉；海藻酸鹽，諸如海藻酸及海藻酸鈉；黏土，諸如膨潤土；及發泡混合物。崩解劑在組合物中之量的範圍可為組合物之約2至約15重量

%，更佳為約4至約10重量%。

"黏合劑"係指將粉末黏合或"膠合"在一起且藉由形成顆粒而使其內聚之物質。黏合劑增強稀釋劑或填充劑中已存在之黏聚力。適當之黏合劑包括：糖，諸如蔗糖；得自小麥、玉米、稻及馬鈴薯之澱粉；天然膠，諸如阿拉伯膠、明膠及黃蓍膠；海藻衍生物，諸如海藻酸、海藻酸鈉及海藻酸銨鈣；纖維素物質，諸如甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉及羥丙基甲基纖維素；聚乙烯吡咯啉酮；及無機物，諸如矽酸鎂鋁。黏合劑在組合物中之量的範圍可為組合物之約2至約20重量%，更佳為約3至約10重量%，甚至更佳為約3至約6重量%。

"潤滑劑"意欲描述一種添加至劑型中以藉由減少摩擦或磨損而使錠劑、顆粒等(在其經壓縮後)能夠自鑄模或沖模釋放之物質。適當之潤滑劑包括金屬硬脂酸鹽，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鉀；硬脂酸；高熔點蠟；及水溶性潤滑劑，諸如氯化鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、油酸鈉、聚乙二醇及d'l-白胺酸。潤滑劑通常在壓縮前最後一步添加，因為其必須存在於顆粒表面上及其與製錠機部件之間。潤滑劑在組合物中之量的範圍可為組合物之約0.2至5重量%，更佳為約0.5至約2重量%，更佳為約0.3至約1.5重量%。

"滑動劑"意謂防止結塊且改良顆粒之流動特性以便流動平滑及均勻的物質。適當之滑動劑包括二氧化矽及滑石粉。滑動劑在組合物中之量的範圍可為全部組合物之約

0.1重量%至約5重量%，更佳為約0.5至約2重量%。

"著色劑"係指向組合物或劑型提供著色之賦形劑。該等賦形劑可包括食品級染料及吸附在適當吸附劑(諸如黏土或氧化鋁)上之食品級染料。著色劑之量的範圍可為組合物之約0.1至約5重量%，較佳為約0.1至約1重量%。

"生物利用度"係指與標準或對照相比，活性藥物成份或治療部分自投藥劑型吸收至全身性循環中的比率及程度。製備錠劑之習知方法已為吾人所知。該等方法包括乾式方法，諸如直接壓縮及壓縮藉由壓實所產生之顆粒；或濕式方法或其他特殊程序。製備諸如膠囊、栓劑及其類似形式之其他投藥形式的習知方法亦為吾人所熟知。

式I化合物可形成鹽，該等鹽亦屬於本發明之範疇內。應瞭解，除非另有說明，否則本文中論及式I化合物包括論及其鹽。如本文中所使用之術語"鹽"表示與無機酸及/或有機酸所形成之酸式鹽，以及與無機鹼及/或有機鹼所形成之鹼式鹽。另外，當式III化合物含有鹼性部分(諸如(但不限於)吡啶或咪唑)與酸性部分(諸如(但不限於)羧酸)時，可形成兩性離子("內鹽")且其包括在如本文中所使用之術語"鹽"中。醫藥學上可接受之(意即無毒、生理學上可接受之)鹽為較佳，不過其他鹽亦適用。式I化合物之鹽可(例如)藉由在介質(諸如鹽可沉澱於其中之介質)中或在水性介質中使式I化合物與適量(諸如一當量)酸或鹼反應，繼之冷凍乾燥而形成。

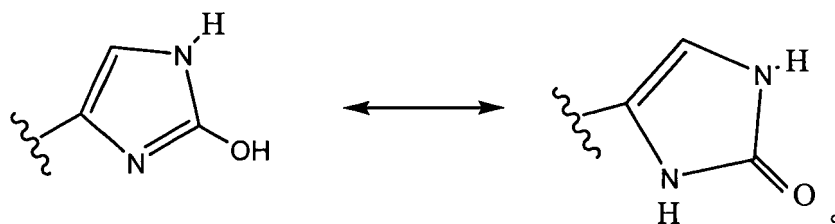
例示性酸加成鹽包括：乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸

鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、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、甲磺酸鹽、茶磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及其類似鹽。另外，例如由 S. Berge 等人，*Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66 (1) 1-19；P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217；Anderson 等人，*The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York；及在 *The Orange Book*(Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)中論述一般認為適於自鹼性醫藥化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸。該等揭示案以引用的方式併入本文中。

例示性鹼式鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽(諸如鈉、鋰及鉀鹽)，鹼土金屬鹽(諸如鈣及鎂鹽)，與諸如二環己胺、第三丁胺之有機鹼(例如有機胺)所形成之鹽，及與諸如精胺酸、離胺酸及其類似物之胺基酸所形成之鹽。鹼性含氮基團可經諸如以下之試劑加以四級化：低碳烷基鹵化物(例如甲基、乙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯及硫酸二丁酯)、長鏈鹵化物(例如癸基、月桂基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如苄基及苯乙基溴化物)及其他試劑。

希望所有該等酸式鹽及鹼式鹽為本發明之範疇內之醫藥學上可接受之鹽，且出於本發明之目的，所有酸式鹽及鹼式鹽視作等同於游離態之相應化合物。

式I化合物及其鹽、溶劑合物及前藥可以其互變異構形式(例如作為醯胺或亞胺醚)存在。所有該等互變異構形式作為本發明之部分涵蓋於本文中。舉例而言，



本發明化合物(包括該等化合物之鹽、溶劑合物及前藥以及該等前藥之鹽及溶劑合物之彼等者)之所有立體異構體(例如幾何異構體、光學異構體及其類似異構體)，諸如可因各種取代基上之不對稱碳或硫而存在的彼等者，包括對映異構形式(其可甚至在缺少不對稱碳之情況下存在)、旋轉異構形式、滯轉異構體及非對映異構形式，均涵蓋於本發明之範疇內。舉例而言，若式(I)化合物併入雙鍵或稠環，則順式與反式形式以及混合形式均包含於本發明之範疇內。本發明之化合物之個別立體異構體可(例如)大體上不含其他異構體，或可(例如)作為外消旋體或與所有其他立體異構體或其他選定立體異構體混合。本發明之對對掌性中心可具有如IUPAC 1974推薦所定義之S或R組態。術語"鹽"、"溶劑合物"、"前藥"及其類似術語之使用意欲同樣應用於本發明化合物之對映異構體、立體異構體、旋轉異

構體、互變異構體、外消旋體或前藥之鹽、溶劑合物及前藥。

非對映異構體混合物可基於其物理化學差異，藉由熟習此項技術者熟知之方法(諸如藉由層析法及/或分步結晶法)分離成其個別非對映異構體。可藉由使對映異構體混合物與適當光學活性化合物(例如對掌性助劑，諸如對掌性醇或 Mosher 酸氯化物)反應而將其轉化成非對映異構體混合物，分離非對映異構體且將個別非對映異構體轉化(例如水解)為相應純對映異構體來分離對映異構體。又，某些式(I)化合物可為滯轉異構體(例如經取代之聯芳基)且視為本發明之部分。對映異構體亦可使用對掌性 HPLC 管柱加以分離。

希望式 I 化合物之多晶型及式 I 化合物之鹽、溶劑合物及前藥的多晶型包括在本發明中。

本發明亦涵蓋本發明之同位素標記化合物，該等同位素標記化合物與本文中所述之彼等者相同，但事實上，一或多個原子由具有與通常天然存在之原子量或質量數不同之原子量或質量數的原子置換。可併入本發明之化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

某些式(I)之同位素標記化合物(例如標有 ^3H 及 ^{14}C 之彼等者)適用於化合物及/或基質組織分佈檢定。氚化(意即 ^3H)同位素及碳-14(意即 ^{14}C)同位素因其便於製備及偵測能力

而尤其較佳。此外，經諸如氘(意即 ^2H)之更重同位素的取代可因為代謝穩定性更強(例如活體內半衰期增加或劑量要求減少)而提供某些治療優點，且因此可在有些情況下為較佳。式(I)之同位素標記化合物一般可藉由按照與下文流程及/或實例中所揭示之彼等程序類似之程序，藉由用適當同位素標記試劑取代非同位素標記試劑而加以製備。

根據本發明之化合物具有藥理學性質；詳言之，式I化合物可適用作 $\alpha_2\text{C}$ 腎上腺素受體激動劑。

式I化合物之較佳劑量為約0.001至500毫克/公斤體重/日。式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之尤其較佳劑量為約0.01至25毫克/公斤體重/日。

本發明之化合物亦可適用於與一或多種諸如以下之治療劑組合(共同或連續投藥)：類固醇、PDE-4抑制劑、抗蕁毒鹼劑、色甘酸鈉、 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(包括長效與短效)、白三烯拮抗劑、利尿劑、醛固酮拮抗劑、離子移變劑、利尿鈉肽、疼痛控制/止痛劑、抗焦慮劑、抗偏頭痛劑及適於治療心臟病狀、精神病症及青光眼之治療劑。

適當之類固醇包括去氫皮質醇(prednisolone)、氟替卡松(fluticasone)(包括所有酯，諸如丙酸酯或糠酸酯)、曲安西龍(triamcinolone)、倍氯米松(beclomethasone)、莫米松(mometasone)(包括任何酯形式，諸如莫米松糠酸酯)、布達莎滿(budasamine)、環索奈德(ciclesonide)、倍他米松

(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、強的松(prednisone)、氟尼縮松(flunisolide)及皮質酮(cortisone)。

適當之PDE-4抑制劑包括羅氟司特(roflumilast)、茶鹼(theophylline)、洛利普南(rolipram)、吡拉米特(piclamilast)、西洛司特(cilomilast)及CDP-840。

適當之抗蕈毒鹼劑包括異丙托溴銨(ipratropium bromide)及噻托溴銨(tiotropium bromide)。

適當之H1拮抗劑包括阿司咪唑(astemizole)、阿紮他定(azatadine)、氮拉斯汀(azelastine)、阿伐斯汀(acrivastine)、溴非尼臘明(brompheniramine)、西替利嗪(cetirizine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、氯馬斯汀(clemastine)、賽克利嗪(cyclizine)、卡瑞斯汀(carebastine)、塞庚啉(cyproheptadine)、卡比諾沙明(carbinoxamine)、得卡博特啉(descarboethoxyloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)、多西拉敏(doxylamine)、二甲吡節(dimethindene)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、艾弗來特嗪(efletirizeine)、非索非那定(fexofenadine)、羥嗪(hydroxyzine)、酮替芬(ketotifen)、氯雷他啉(loratidine)、左卡巴司汀(levocabastine)、美克利嗪(meclizine)、非索非那定、羥嗪、甲哌噻庚酮、洛拉他定(loratadine)、左卡巴司汀、美克利嗪、咪唑斯汀(mizolastine)、甲喹吩嗪(mequitazine)、米安舍林(mianserin)、諾柏斯汀(noberastine)、去甲阿司咪唑(norastemizole)、哌香豆司特(picumast)、吡拉明

(pyrilamine)、普敏太定(promethazine)、特非那定(terfenadine)、曲吡那明(tripelennamine)、替美斯汀(temelastine)、異丁嗪(trimeprazine)或曲普利啶(triprolidine)。

適當之消炎劑包括阿斯匹林(aspirin)、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟苯水楊酸(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮絡酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、噁丙嗪(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、舒林酸(sulindac)及托美汀(tolmetin)。

適當之醛固酮拮抗劑包括螺內酯(spironolactone)。

適當之離子移變劑包括洋地黃製劑(digitalis)。

適當之血管收縮素 II 受體激動劑包括厄貝沙坦(irbesartan)及洛沙坦(losartan)。

適當之利尿劑包括螺內酯、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、布美他尼(bumetanide)、托西邁(torseamide)、氫氯噻嗪(hydroflumethiazide)、三氯甲噻嗪(trichlormethiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、胺苯喋啶(triamterene)、利尿酸(ethacrynic acid)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、雙氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、呋喃苯胺酸(furosemide)、吲達帕胺(indapamide)、氫氯噻嗪、胺苯喋啶、三氯甲噻嗪、雙氫氯噻嗪、鹽酸胺氯吡脒(amiloride HCl)、鹽酸胺氯吡脒、

美托拉宗 (metolazone)、三氯甲噻嗪、苄氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、雙氫氣噻嗪、多噻嗪 (polythiazide)、氫氣噻嗪、氯噻酮 (chlorthalidone) 及美托拉宗。

適當之疼痛控制/止痛劑包括賽利克西 (Celecoxib)、阿米曲替林 (amitriptyline)、布洛芬、萘普生、加巴噴丁 (gabapentin)、曲馬多 (tramadol)、羅非考昔 (rofecoxib)、羥基二氫可待因酮鹽酸鹽 (oxycodone HCl)、乙醯胺苯氧可待因酮鹽酸鹽 (acetaminophenoxycodone HCl)、痛癩寧 (carbamazepine)、雙氯芬酸、雙氯芬酸、依託度酸、非諾洛芬鈣 (fenopropfen calcium)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮絡酸緩血酸胺、甲滅酸 (mefenamic acid)、美洛昔康 (meloxicam)、萘丁美酮 (nabumetone)、萘普生、噁丙嗪、吡羅昔康 (piroxicam)、舒林酸 (sulindac)、托美汀鈉 (tolmetinsodium)、伐地考昔 (valdecoxib)、雙氯芬酸 / 迷索前列醇 (diclofenac/misoprostol)、奧施康定 (oxycontin)、維考啉 (vicodin)、達佛賽特 (darvocet)、硫酸嗎啡 (morphinesulfate)、二氫嗎啡酮 (dilaudid)、斯塔多 (stadol)、斯塔多 NS、具有可待因 (codeine) 之乙醯胺苯酚 (acetaminophen)、具有可待因 #4 之乙醯胺苯酚、Lidoderm® 貼片及帕考賽特 (percocet)。

適當之 β -阻斷劑包括醋丁洛爾 (acebutolol)、阿替洛爾 (atenolol)、阿替洛爾/氯噻酮、倍他索洛爾 (betaxolol)、比

索洛爾反丁烯二酸鹽 (bisoprolol fumarate)、比索洛爾/HCTZ、拉貝洛爾 (labetolol)、美托洛爾酒石酸鹽 (metoprolol tartrate)、納多洛爾 (nadolol)、品多洛爾 (pindolol)、普萘洛爾/HCTZ (propranolol/HCTZ)、索他洛爾 (sotalol) 及噻嗎洛爾 (timolol)。

適當之 β -激動劑包括多巴酚丁胺 (dobutamine)、利妥特靈 (ritodrine)、沙丁胺醇 (salbutamol)、左沙丁胺醇 (levalbuterol)、麥特普特羅 (metaproterenol)、福莫特羅 (formoterol)、非諾特羅 (fenoterol)、班布特羅 (bambuterol)、布洛卡特羅 (brocaterol)、克侖特羅 (clenbuterol)、特布他林 (terbutaline)、妥布特羅 (tulobuterol)、腎上腺素 (epinephrine)、異丙腎上腺素 (isoprenaline) 及己烷雙異丙腎上腺素 (hexoprenaline)。

適當之白三烯拮抗劑包括左旋咪唑 (levamisole)。

適當之抗偏頭痛劑包括琥珀酸洛伐曲坦 (rovatriptan succinate)、鹽酸那拉曲坦 (naratriptan HCl)、苯甲酸利紫曲普坦 (rizatriptan benzoate)、琥珀酸舒馬曲坦 (sumatriptan succinate)、佐米曲普坦 (zolmitriptan)、蘋果酸阿莫曲坦 (almotriptan malate)、順丁烯二酸二甲麥角新鹼 (methysergide maleate)、雙氫麥角胺甲磺酸鹽 (dihydroergotamine mesylate)、酒石酸麥角胺 (ergotamine tartrate)、酒石酸麥角胺 / 咖啡鹼、Fioricet®、Fiorninal®、Depakene® 及 Depakote®。

適當之抗焦慮劑及抗抑鬱劑包括鹽酸阿米曲替林

(amitriptyline HCl)、鹽酸丁胺苯丙酮(bupropion HCl)、氫溴酸西它普蘭(citalopram hydrobromide)、鹽酸氯米帕明(clomipramine HCl)、地昔帕明(desipramine)、費洛克汀(flouxetine)、順丁烯二酸氟伏沙明(flvoxamine maleate)、鹽酸馬普替林(maprotiline HCl)、米氮平(mirtazapine)、鹽酸奈法唑酮(nefazodone HCl)、去甲替林(nortriptyline)、鹽酸帕羅西汀(paroxetine HCl)、鹽酸普羅替林(protriptyline HCl)、鹽酸舍曲林(sertraline HCl)、多塞平(doxepin)及順丁烯二酸三甲丙咪嗪(trimipramine maleate)。

適當之血管收縮素轉化酶抑制劑包括卡托普利(Captopril)、依那普利(enalapril)、依那普利/HCTZ、賴諾普利(lisinopril)、賴諾普利/HCTZ及Aceon®。

本發明之化合物之藥理學性質可藉由諸多藥理學檢定來證明。隨後描述之例示性藥理學檢定使用本發明之化合物及其鹽來進行。

本發明亦係針對包含至少一種式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

對於自本發明所述之該等化合物製備醫藥組合物而言，惰性、醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括散劑、錠劑、可分散顆粒、膠囊、扁膠劑及栓劑。散劑及錠劑可包含約5至約95%活性成份。適當之固體載劑(例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、糖或乳糖)已獲

知於此項技術中。錠劑、散劑、扁膠劑及膠囊可用作適於經口投藥之固體劑型。醫藥學上可接受之載劑之實例及各種組合物之製備方法可在 A. Gennaro(編), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 中找到。

液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液。舉例而言, 可提及用於非經腸注射之水或水-丙二醇溶液或添加甜味劑及遮光劑之口服溶液、懸浮液及乳液。液體形式製劑亦可包括用於鼻內投藥之溶液或懸浮液。

適於吸入之氣溶膠製劑可包括溶液及散劑形式之固體, 氣溶膠製劑可與醫藥學上可接受之載劑(諸如惰性壓縮氣體, 例如氮)組合。

亦包括意欲在使用之前立刻轉化為用於經口或非經腸投藥之液體形式製劑的固體形式製劑。該等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。

本發明之化合物亦可經皮傳遞。經皮組合物可採取乳膏、洗劑、氣溶膠及/或乳液之形式, 且出於此目的, 其可包括在如此項技術中習知之基質型或貯器型之經皮貼片中。

本發明之化合物亦可經皮下傳遞。

較佳地, 該化合物經口投藥。

較佳地, 醫藥製劑為單位劑型。在該形式中, 將製劑再分成含有適量(例如達成所需目的之有效量)活性組份之適宜大小的單位劑量。

根據特定應用，活性化合物在單位劑量製劑中之量的變化或調節範圍可為約1 mg至約100 mg，較佳為約1 mg至約50 mg，更佳為約1 mg至約25 mg。

實際使用之劑量可視患者需要及所治療病狀之嚴重程度而變化。特定情況之正確給藥方案係由熟習此項技術者判定。為方便起見，每日總劑量可按照需要在日間分成若干部分且分若干部分投藥。

本發明之化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽的投藥量及投藥頻率將根據主治醫師考慮諸如患者之年齡、病狀及尺碼以及所治療症狀之嚴重程度等因素之判斷來調節。通常推薦用於經口投藥之每日給藥方案可分兩至四次給藥，範圍為約1毫克/日至約500毫克/日、較佳1毫克/日至200毫克/日。

本發明之另一態樣為一種套組，該套組包含治療有效量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑、媒劑或稀釋劑。

本發明之又一態樣為一種套組，該套組包含一定量之至少一種式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及一定量之至少一種上述治療劑，其中該等量之兩種或兩種以上成份產生所需治療功效。

如本文中所揭示，本發明藉由以下製備及實例加以例證，該等製備及實例不應視為限制本揭示案之範疇。替代性機械路徑及類似結構對於熟習此項技術者將係顯而易見。

在呈現NMR數據之處， ^1H 光譜係在 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，且以ppm及附加指示之質子數及峰裂數來報導。在呈現LC/MS數據之處，分析係使用 Applied Biosystems API-100質譜儀及C18管柱、10-95% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (具有0.05% TFA)梯度進行。給定所觀測之母離子。

以下溶劑及試劑可藉由其在括號中之縮略語指代：

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

μl =微升

AcOEt或EtOAc=乙酸乙酯

AcOH或HOAc=乙酸

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=4-二甲基胺基吡啶

DMF=二甲基甲醯胺

DMS=二甲基硫醚

DMSO=二甲亞砜

EDCI=1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺

Fmoc=9-芴基甲氧羰基

g=公克

h=小時

HATU=*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲錄六氟磷
酸鹽

HOBt=1-羥基苯并三唑

LAH=氫化鋰鋁

LCMS=液相層析質譜分析法

min=分鐘

mg=毫克

mL=毫升

mmol=毫莫耳

MCPBA=3-氯過氧苯甲酸

MeOH: 甲醇

MS=質譜分析法

NMR=核磁共振光譜法

RT或rt=室溫(周圍, 約25°C)

TEA或Et₃N=三乙胺

TFA=三氟乙酸

THF=四氫呋喃

TLC=薄層層析法

TMS=三甲基矽烷基

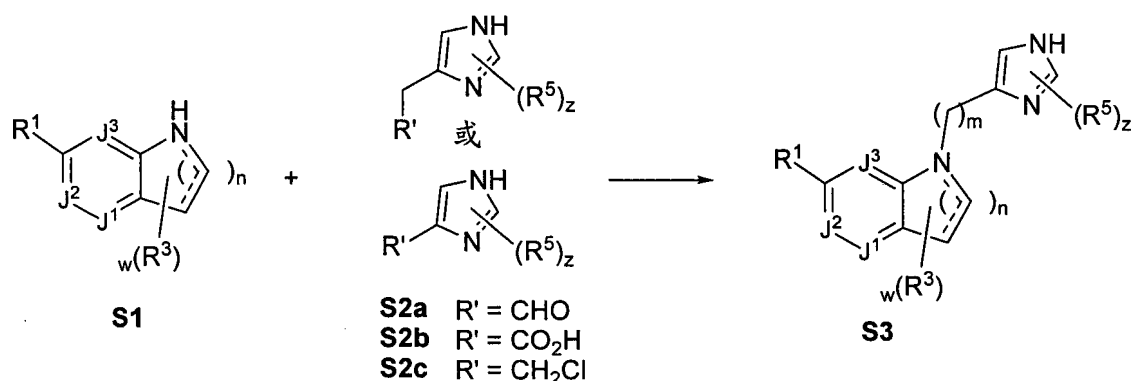
Tos或甲苯磺醯基=對甲苯磺醯基

Tr=三苯基甲基

實例

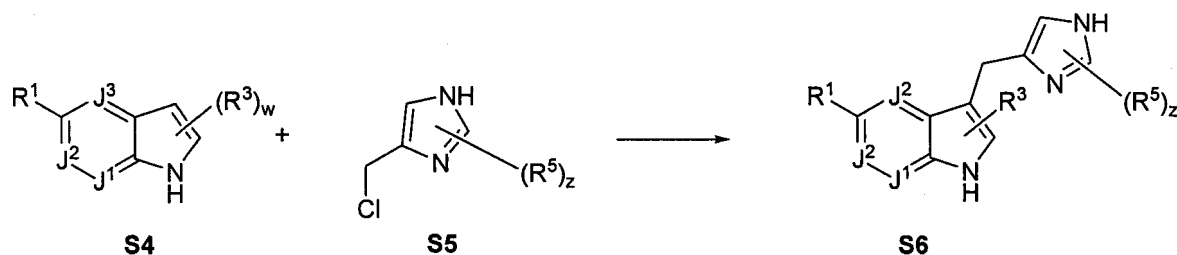
本發明之化合物可經由流程1及2中概述之通用方法來製備。流程1展示其中使S1與S2接合在一起之方法。該等方法之實例包括S1與親電子性S2化合物之反應。在各種實施例中，R'為羧醛(藉由還原性胺化作用形成偶合)、羧酸(形成醯胺偶合)或二氯甲烷(藉由烷基化作用形成偶合)。

流程1：



根據另一實施例，化合物S6藉由以S5使S4烷基化來製備。用於合成各種S1及S4片段之例示性程序描述於以下實例中。

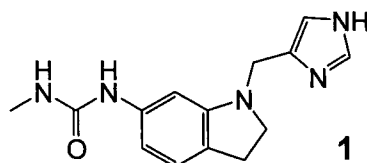
流程2：



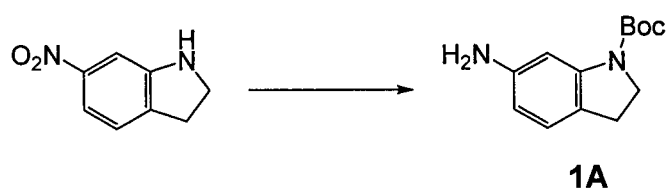
用於製備所述化合物之起始物質及試劑可購自商品供應商，諸如Aldrich Chemical Co.(Wisconsin, USA)及Acros Organics Co.(New Jersey, USA)，或藉由熟習此項技術者已知之文獻方法來製備。

式 S3 及 S6 之化合物可藉由以上所概述之通用方法製備。例示性化合物係如以下實例中所述或由此項技術中已知之起始物質來製備。提供該等實例以進一步說明本發明。其僅用於說明之目的；不應認為藉此以任何方式限制本發明之範疇。

製備性實例 1



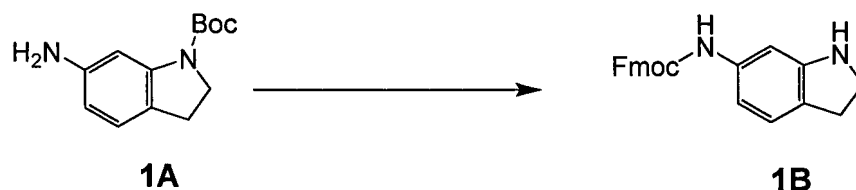
步驟 1-2



將吡啶 (9.9 mL, 122 mmol)、(Boc)₂O (10.6 g, 48.6 mmol) 及催化性 DMAP 添加至 6-硝基吲哚啉 (8.0 g, 48.8 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之經攪拌溶液中。將混合物物隔夜攪拌。將反應物以鹽水洗滌，且將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且濃縮。層析 (20% EtOAc/己烷) 形成 1-Boc-6-硝基吲哚啉 (10 g, 78%)。

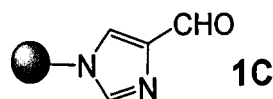
將 10% Pd/C (700 mg) 添加至 1-Boc-6-硝基吲哚啉 (3.5 g, 13.2 mmol) 於 MeOH/EtOAc (80 mL/40 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物在 H₂ (1 atm) 下隔夜攪拌。將混合物經由矽藻土過濾且濃縮以產生 1A (3.1 g, 100%)。

步驟 3-4



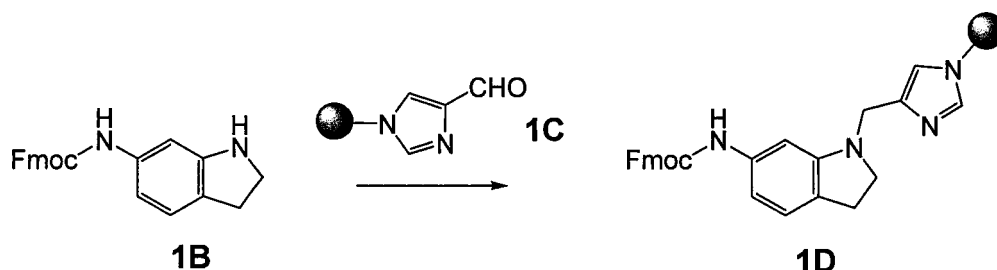
在 0°C 下將 Na_2CO_3 (66 g, 6.25 mmol) 及 Fmoc-Cl (1.61 g, 6.25 mmol) 添加至化合物 1A (1.33 g, 5.68 mmol) 於二噁烷 (36 mL) 與 H_2O (10 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物在 0°C 下攪拌 1.5 h 且接著在 RT 下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑且使殘餘物溶解於在 H_2O (50 mL) 與 DCM (50 mL) 之間分溶。以 DCM (50 mL) 萃取水相。將經組合之有機層乾燥 (Na_2SO_4)、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由層析 (10-30% EtOAc/己烷) 純化以產生 2.31 g (90%)。將該化合物在 30% TFA/DCM (50 mL) 中攪拌 0.5 h。在減壓下移除溶劑且添加飽和 NaHCO_3 溶液 (50 mL)。將混合物以 DCM (3×50 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且濃縮以產生 1B (1.6 g, 80%)。

步驟 5

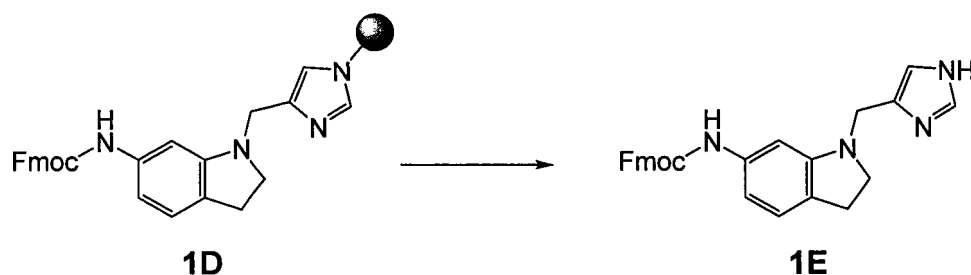


如下製備結合樹脂之咪唑-4-羧醛 (1C)：將 2-氯三苯甲基氯化物樹脂 (1 g, 1.1 至 1.6 毫莫耳/公克, Novabiochem, 100-200 目, 1% DVB) 懸浮於無水 DMF (5 mL) 及 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中，繼之添加 4-咪唑羧醛 (0.28 g, 3.3 mmol) 及

TEA(0.46 mL, 3.3毫莫耳)。將混合物隔夜震盪。將樹脂過濾且以DMF(3×10 mL)、MeOH(3×10 mL)及DCM(4×10 mL)洗滌，且在高真空下隔夜乾燥。

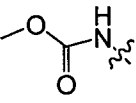
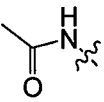
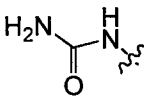
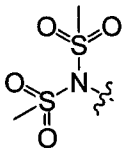


將NaBH(OAc)₃(0.71 g, 3.36 mmol)添加至樹脂1C(0.3 g, 0.42 mmol)與1B(0.6 g, 1.68 mmol)於1,2-二氯乙烷(8 mL)與N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)中之懸浮液中。將混合物隔夜震盪。將樹脂過濾且以DMF(3×10 mL)、MeOH(3×10 mL)及DCM(4×10 mL)洗滌以產生樹脂1D。

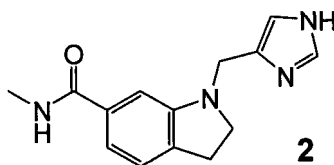


使少量樹脂1D(10 mg)在50% TFA/DCM中裂解1 h。將樹脂過濾且在減壓下濃縮濾液並將殘餘物在LC-MS中以單峰鑒別為所需裂解產物1E。MS m/z 437 (MH⁺)。

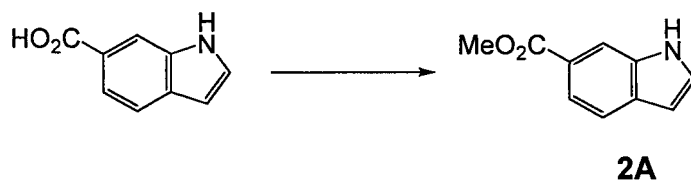
步驟6-8

Cpd	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

製備性實例 2



步驟 1



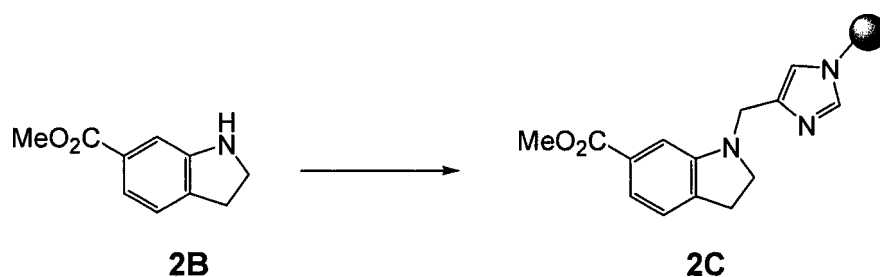
將濃 H₂SO₄ (3 mL) 添加至 1H-吲哚-6-羧酸 (1.5 g, 9.31 mmol) 於 MeOH (200 mL) 中之經攪拌溶液中。使反應物回流 15 h 且冷卻至 RT。將混合物以飽和 NaHCO₃ 中和且在減壓下將 MeOH 移除。將剩餘混合物以 EtOAc (50 mL × 3) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且在減壓下濃縮。層析 (20% EtOAc/己烷) 形成白色固體狀 2A (1.4 g, 88%)。

步驟 2



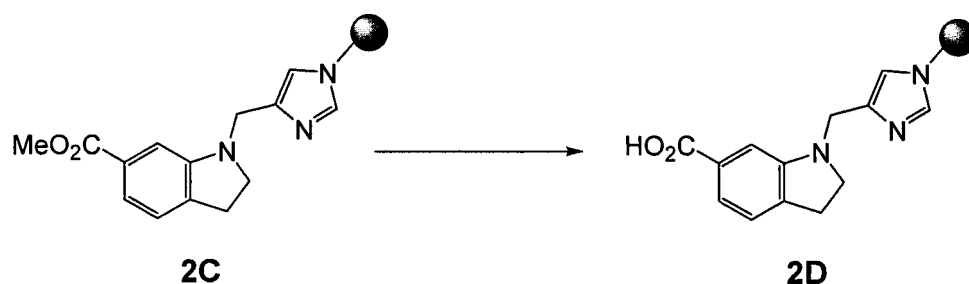
在 -20°C 下以 Et_3SiH (10 mL) 處理 2A (1 g, 5.7 mmol) 於 DCM (20 mL) 與 TFA (10 mL) 中之經攪拌溶液。將反應物緩慢溫至 RT 且之後攪拌 17 h。以 2 N NaOH 中止反應物直至 pH 8 為止。將混合物以 DCM (100 mL \times 3) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na_2SO_4)、過濾且在減壓下濃縮。層析 (20% EtOAc/己烷) 形成 2B (0.5 g, 49%)。

步驟 3



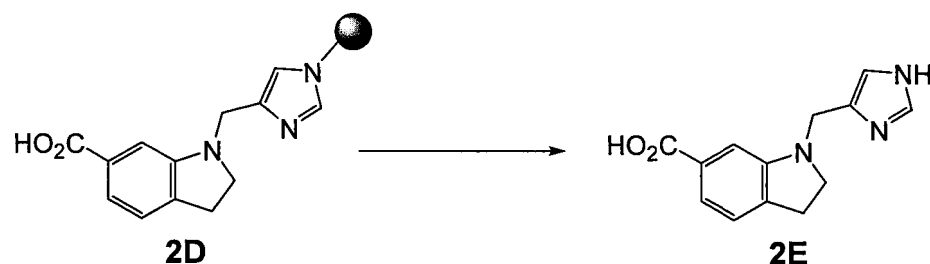
以類似於實例 1、步驟 5 中存在之方式，使 2B 及樹脂 1C 轉化為樹脂 2C。

步驟 4



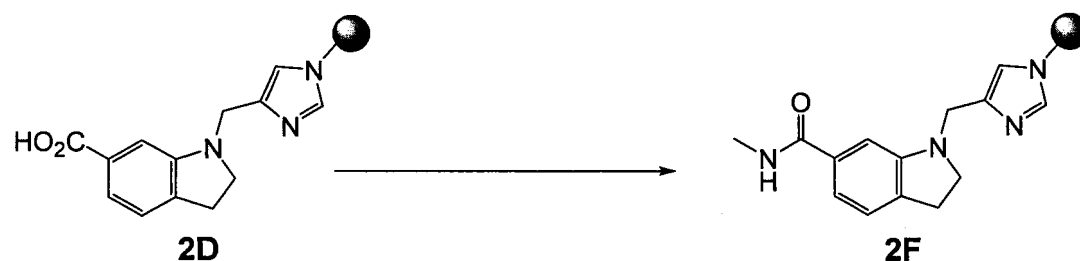
將樹脂 2C (0.16 g) 以 8 mL 藉由將 KOH (7.2 g) 溶解於 H_2O (2

mL)/MeOH(60 mL)/二噁烷(60 mL)中所製備之溶液進行處理。將混合物隔夜震盪。將樹脂過濾且以二噁烷(3×10 mL)、MeOH(3×10 mL)、DCM(4×10 mL)洗滌且經高真空抽汲以產生樹脂2D。



使少量樹脂2D(10 mg)在50% TFA/DCM中裂解1 h。將樹脂過濾且在減壓下濃縮濾液且以LC-MS中將殘餘物鑒別為所需裂解產物2E：MS m/z 271 (MH⁺)。

步驟5-6

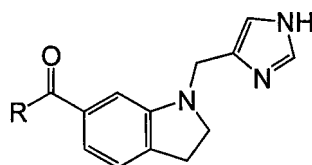


將樹脂2D(0.1 g, 0.16 mmol)懸浮於1:1 DCM:DMF(3 mL)中且以MeNH₂(2 M/THF, 0.5 mL)、EDCI(0.16 mL, 1 mmol)及HOBt(0.074 g, 0.48 mmol)處理。將混合物隔夜震盪。將樹脂過濾且以DMF(3×10 mL)、MeOH(3×10 mL)及DCM(4×10 mL)洗滌以產生樹脂2F。

以類似於實例1、步驟8中存在之方式，使2F轉化為標題化合物2。MS m/z 257 (MH⁺)。

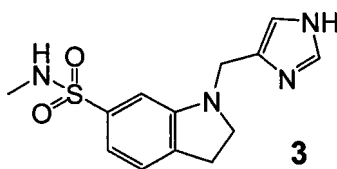
如上所述以樹脂2D為起始物質，藉由與表中所示之不同試劑偶合，類似地製備表2中之化合物。若需要，則最終化合物可如實例1中所述進一步純化。

表 2：

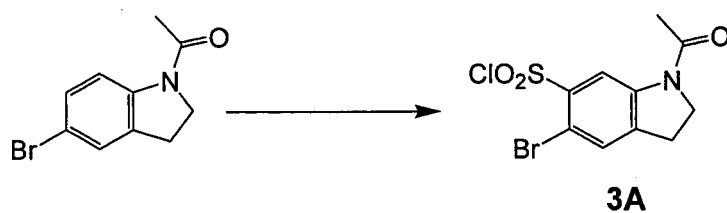


Cpd	試劑	R	MS (MH ⁺)
2G	NH ₄ Cl DIPEA	NH ₂	243
2H			314
2I			301
2J	Me ₂ NH		271
2K	嗎啉		313

製備性實例3

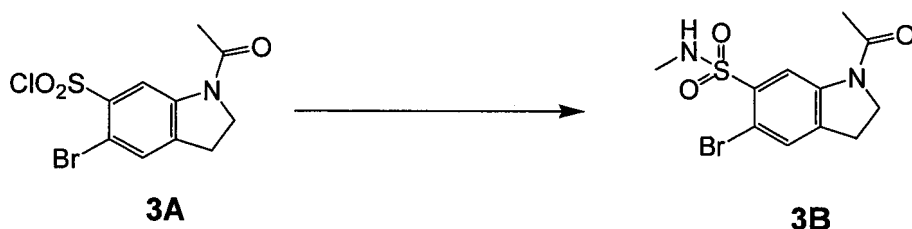


步驟 1



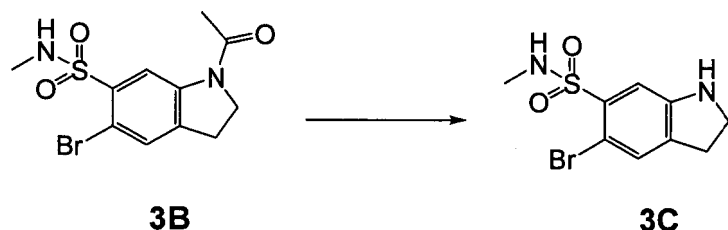
將氯磺酸 (5 g, 42.9 mmol) 在冰浴中冷卻且以 1-(5-溴吡啶-1-基)乙酮 (2.4 g, 10 mmol) 處理。將反應物在 0°C 下攪拌 20 min 且接著加熱至 70°C 歷時 7 h。冷卻後，將混合物緩慢傾注在冰上。將沉澱物過濾、以 H₂O 洗滌且經高真空隔夜抽汲以產生含有 2:3 比率 (如藉由 ¹H NMR 所測定) 之化合物 3A 與起始物質的粗混合物。

步驟 2



將三分之一上述混合物溶解於 DCM (10 mL) 中且以 MeNH₂ (2 M/THF, 5 mL) 處理。將反應物在 RT 下隔夜攪拌，濃縮，且溶解於在 EtOAc 與水之間分溶。以 EtOAc (2×100 mL) 萃取水層。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且濃縮。層析 (60-100% EtOAc/己烷) 形成 3B (0.39 g)。

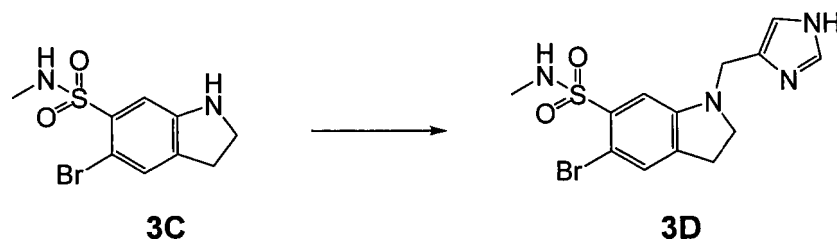
步驟 3



將 37% HCl (10 mL) 添加至化合物 3B (0.39 g, 1.17 mmol) 中且將混合物回流 1.5 h。將反應物冷卻且以 H₂O 稀釋，接

著以 2 N NaOH 鹼化。在以 EtOAc(2×50 mL) 萃取後，將有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且濃縮以產生 3C(0.26 g, 76%)。

步驟 4-5



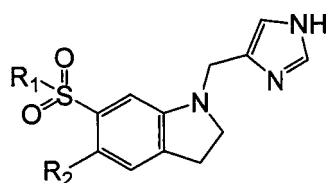
以類似於實例 1、步驟 5 及 8 中存在之方式，使 3C 轉化為化合物 3D。MS m/z 371 (MH⁺)。或者，如實例 4、步驟 1 中所述，可使 3C 與 4-咪唑羧醛反應且轉化為 3D。

步驟 6

在 50 psi H₂ 下，將 3D(0.14 g, 0.37 mmol) 與 10% Pd/C(20 mg) 於 MeOH(10 mL) 中之混合物隔夜氫化且經由矽藻土過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由 Gilson 215 HPLC(YMC COMBI PREP ODS-AQ 50×20 mm I.D., 具有 5 微米粒度, 20 mL/min, 10 min 梯度: 10-90 ACN/H₂O(含 0.1% TFA)) 純化以產生標題化合物 3。MS m/z 293 (MH⁺)。

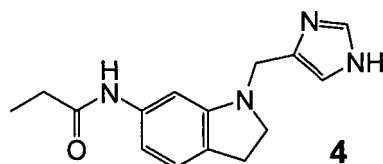
如上所述以化合物 3A 為起始物質，藉由與表中所示之不同胺偶合，類似地製備表 3 中之化合物。

表 3

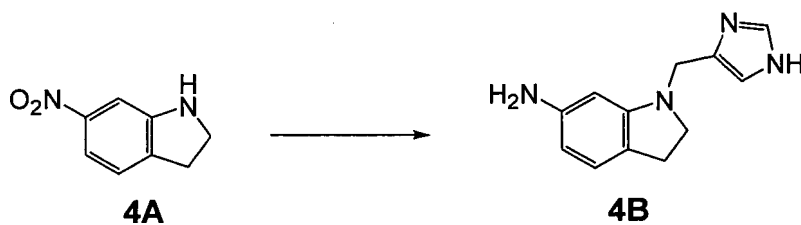


Cpd	試劑	R ₁	R ₂	MS(MH ⁺)
3E	NH ₃ /MeOH	NH ₂	H	279
3F	Me ₂ NH/THF	NMe ₂	Br	385
3G	Me ₂ NH/THF	NMe ₂	H	307

製備性實例 4



步驟 1-2



將 4-咪唑羧醛 (2.9 g, 30 mmol) 及 HOAc (3 mL) 添加至 4A (5 g, 30 mmol) 於 1,2-二氯乙烷 (100 mL) 中之經攪拌溶液中。將混合物攪拌 1 h, 且添加 NaBH(OAc)₃ (13 g, 61 mmol)。將反應物在 RT 下隔夜攪拌, 且以 NaHCO₃ 及鹽水洗滌。將有機層乾燥 (MgSO₄), 過濾且濃縮 (7 g, 94%)。

以類似於實例 1、步驟 2 中存在之方式, 將所得產物氫化, 以形成 4B。

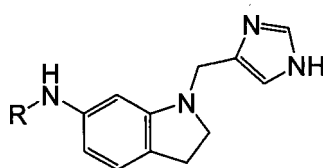
步驟 3

將 TEA (0.7 mL, 5 mmol) 及 EtCOCl (0.35 mL, 4 mmol) 添加至於 DCM (10 mL) 中之化合物 4B (0.43 g, 2 mmol) 中。將混合物在 RT 下攪拌 1.5 h。添加 2 N NaOH 後, 將混合物以

DCM(3×30 mL)萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾且濃縮。層析(2-5%之7 N NH₃-MeOH/DCM)形成標題化合物4(0.173 g)。MS m/z 271(MH⁺)。

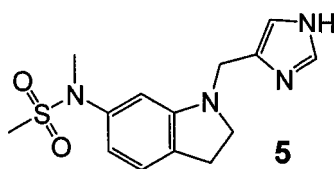
以化合物4B為起始物質，以類似方式製備表4中之化合物：

表 4

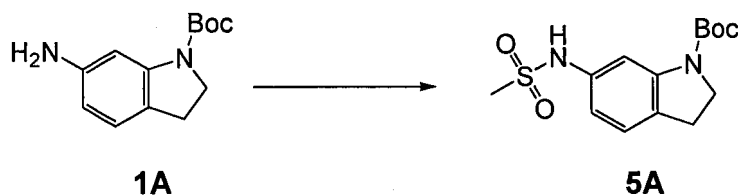


Cpd	R	光譜數據
4C		MS 285 (MH ⁺)
4D		MS 285 (MH ⁺)
4E		MS 309 (MH ⁺)
4F		MS 319 (MH ⁺)
4G		MS 300 (MH ⁺)
4H		¹ H NMR(CD ₃ OD): 7.61 (s, 1H), 6.96 (d, 3H), 6.80 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 2.85 (t, 2H)

製備性實例 5

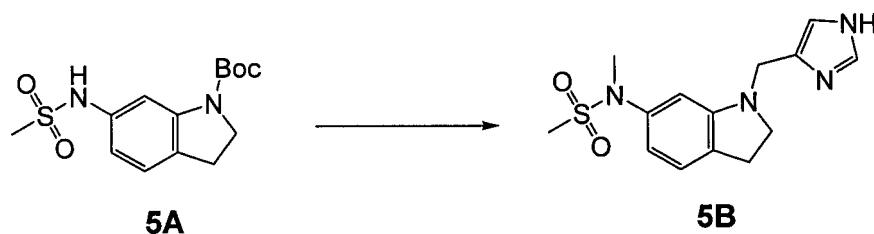


步驟 1



將吡啶 (0.33 mL, 4.1 mmol) 及甲磺酸酐 (0.71 g, 4.1 mmol) 添加至 1A (0.96 g, 4.1 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物在 RT 下攪拌 5 h。添加水且將混合物以 DCM 萃取 (3×50 mL)。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且在減壓下濃縮。層析 (30% EtOAc/己烷) 形成 5A (1.2 g, 94%)。

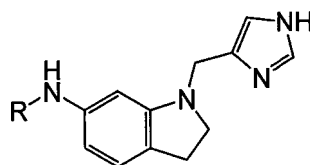
步驟 2-4



將 MeI (0.44 mL) 添加至 5A (0.73 g, 2.34 mmol) 於 1 M NaOH (10 mL) 中之經攪拌溶液中。將混合物隔夜攪拌，以水 (20 mL) 稀釋且以 DCM (3×30 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且在減壓下濃縮。接著以類似於實例 1、步驟 4 及實例 4、步驟 1 中存在之方式，使殘餘物去保護且轉化為 5B。MS m/z 307 (MH⁺)。

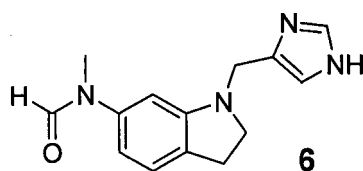
以下化合物可藉由使化合物1A分別與氯甲酸乙酯、N,N-二甲基胺磺醯氯或甲磺酸酐反應，繼之藉由Boc-去保護作用及還原性烷基化作用來製備。

表 5

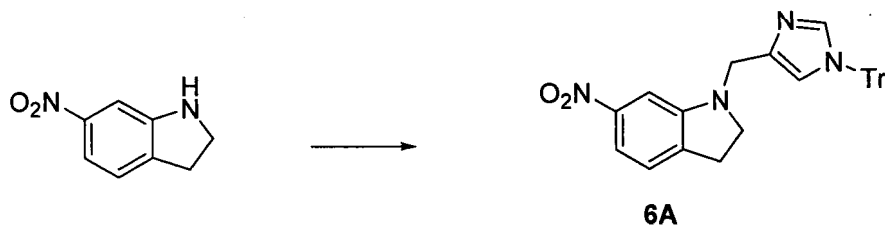


Cpd	R	MS (MH ⁺)
5C		287
5D		322
5E		293

製備性實例 6

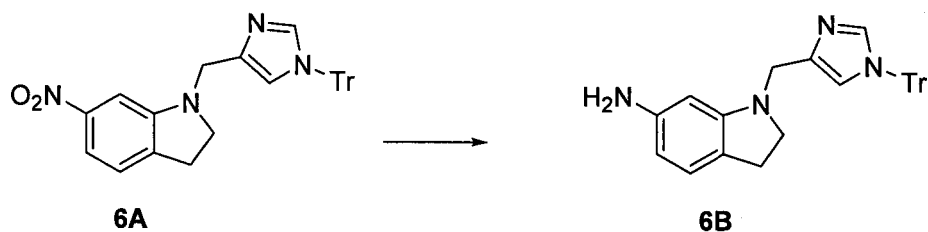


步驟 1



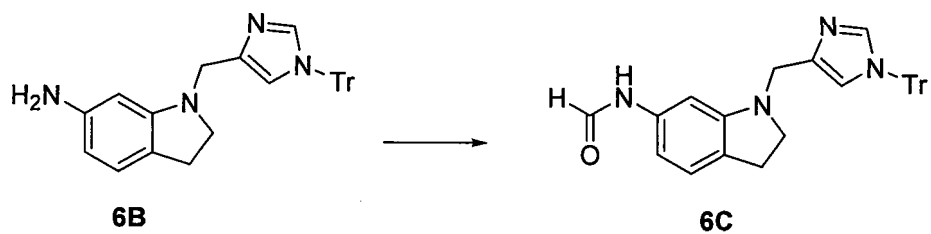
以類似於實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 6-硝基吲哚啉與 1-三苯甲基咪唑-4-羧醛反應且轉化為 6A。

步驟 2



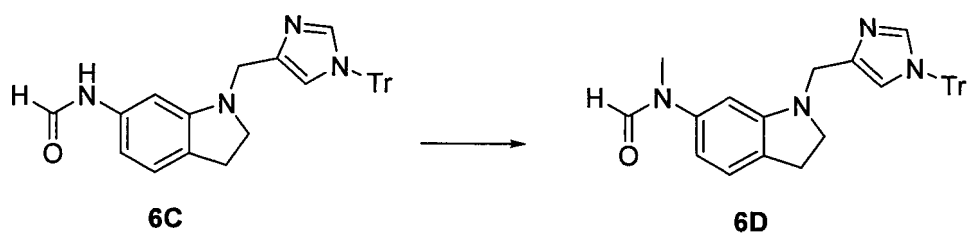
將 6A (3.0 g, 6.2 mmol) 於 EtOH 中之混合物以 10% Pd/C 處理且在 50 psi H₂ 下氫化 4 h。將反應物經由矽藻土過濾且濃縮以形成褐色發泡體狀 6B (2.75 g, 98%)。

步驟 3



將 6B (1.1 g, 2.4 mmol) 於甲酸乙酯中之溶液隔夜回流。將反應物濃縮至三分之一體積，以 CH₂Cl₂ 稀釋且以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。將有機層以鹽水洗滌且濃縮。層析 (30-100% EtOAc/己烷) 形成黃色發泡體狀 6C (0.41 g, 35%)。

步驟 4-5

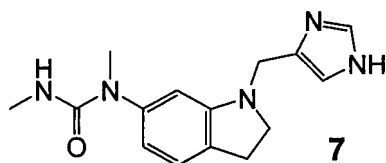


將 6C (0.17 g, 0.35 mmol) 於 THF (10 ml) 中之溶液緩慢添

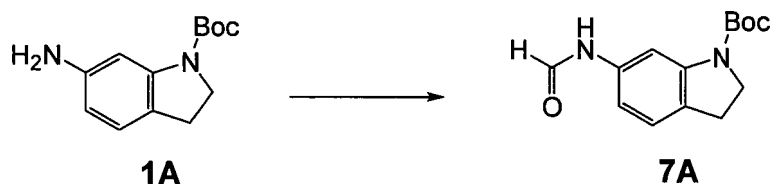
加至 LAH (0.13 g, 3.5 mmol) 於 THF (10 ml) 中之漿液中。將反應物回流 1 h, 以冰浴冷卻, 並以水且接著以 10% NaOH 水溶液緩慢中止。將混合物以 EtOAc 稀釋, 經由矽藻土過濾且濃縮以形成棕褐色膜。接著將此物質在甲酸丁酯中隔夜回流。層析 (0-5% 7 N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂) 形成黃色膜狀 6D (0.020 g, 11%)。

將 6D (0.014 g, 0.03 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之溶液以 Et₃SiH (9 μL, 0.03 mmol) 及 TFA (28 μL, 0.3 mmol) 處理且在 20°C 下攪拌 2 h。層析 (5% 7 N NH₃-MeOH/CH₂Cl₂) 形成黃色膜狀標題化合物 6 (0.006 g, 85%)。LMCS m/z 257 (MH⁺)。

製備性實例 7



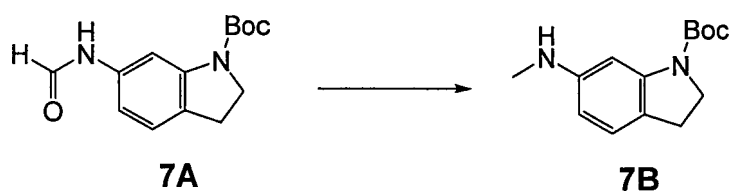
步驟 1



將 Ac₂O 試樣 (9.71 mL, 103 mmol) 在 0°C 下冷卻且以 HCO₂H (3.95 mL, 103 mmol) 逐滴處理。將混合物在 0°C 下攪拌 5 min, 且接著在 55°C 下加熱 2 h。將反應物冷卻至 0°C 且添加 1A (9 g, 38.4 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液。將混

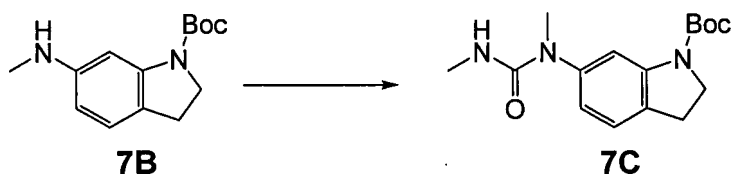
合物在 0°C 下攪拌 30 min 且在減壓下移除溶劑以產生 7A。

步驟 2



將化合物 7A 溶解於 THF (100 mL) 中，以 2 M 於 THF (77 mL, 142.8 mmol) 中之 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 處理且回流 2 h。接著將反應物以 MeOH 處理且回流 10 min。接著將混合物冷卻至 RT 且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中，且以 EtOAc (3×120 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且濃縮以產生 7B (8.85 g, 93%)。

步驟 3-5

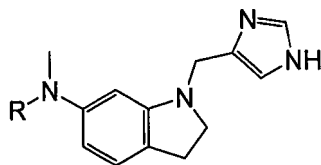


將 7B (0.26 g, 1.05 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液以 MeNCO (0.072 g, 1.26 mmol) 處理，隔夜攪拌且濃縮以產生 7C。

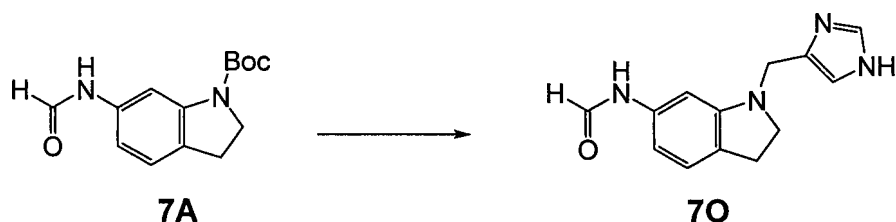
以類似於實例 1、步驟 4 及實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 7C 去保護且轉化為標題化合物 7。MS m/z 286 (MH^+)。

表 6 中之化合物 7D-7N 可以化合物 7B 為起始物質，藉由與異氰酸酯、酸氯化物或氯甲酸酯反應，繼之藉由如上所述之去保護作用及還原性烷基化作用來製備。

表 6

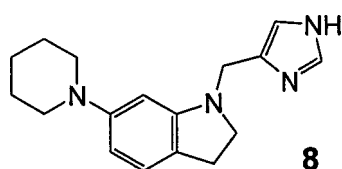


Cpd	R	MS (MH ⁺)
7D		287
7E		272
7F		271
7G		285
7H		301
7I		315
7J		348
7K		300
7L		300
7M		336
7N	H	229

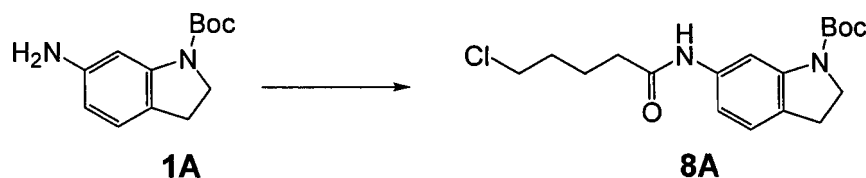


以類似於實例1、步驟4及實例4、步驟1中存在之方式，使7A去保護且轉化為7O。MS m/z 243 (MH^+)。接著如實例7、步驟2中所述藉由 BH_3-Me_2S 還原化合物7O，以產生化合物7N。

製備性實例8

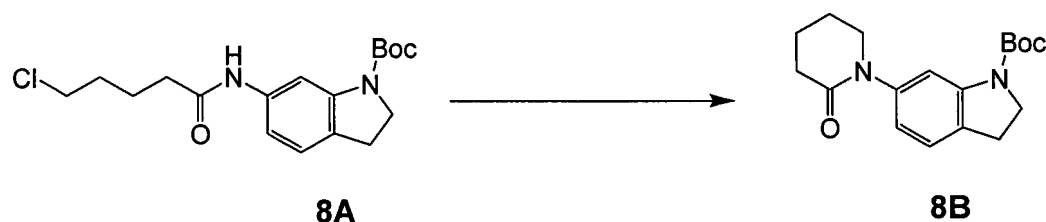


步驟1



以類似於實例4、步驟3中存在之方式，使1A與5-氯戊醯氯反應以產生8A。

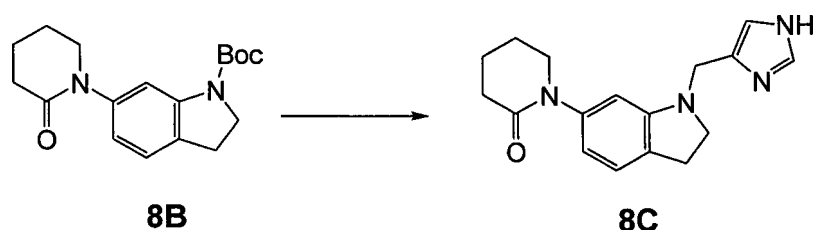
步驟2



將化合物8A(3.1 g, 8 mmol)於THF(10 mL)中之經攪拌溶液以5 N NaOH(100 mL)處理且隔夜攪拌。將混合物以

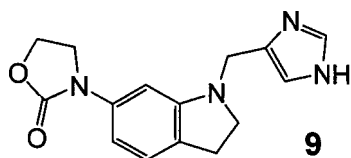
DCM(2×100 mL)萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)、過濾且在減壓下濃縮。層析(30% EtOAc/己烷)形成8B(1.73 g, 68%)且回收8A(1.2 g)。

步驟3-5

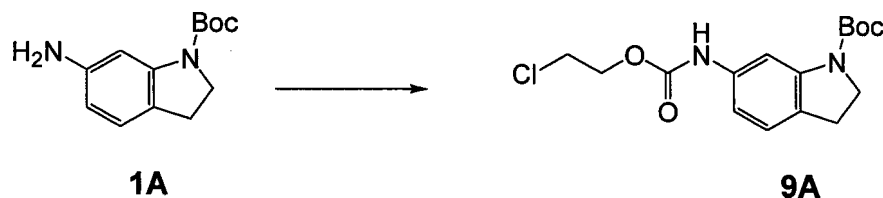


以類似於實例1、步驟4及實例4、步驟1中存在之方式，使8B去保護且轉化為8C(MS m/z 297 (MH^+))。接著以類似實例7、步驟2中存在之方式，使8C與 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 反應，以形成標題化合物8。MS m/z 283 (MH^+)。

製備性實例9

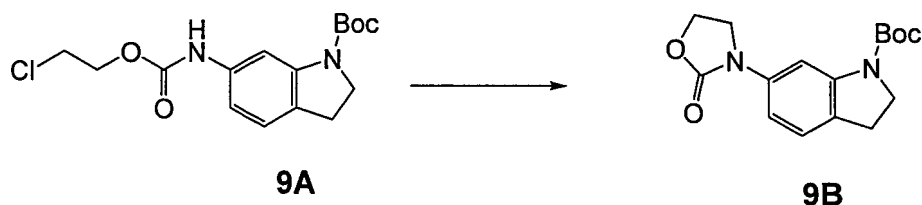


步驟1



以類似於實例4、步驟3中存在之方式，使1A與氯甲酸2-氯乙酯反應以形成9A。

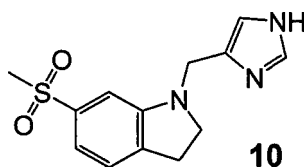
步驟2-4



將NaH(0.1 g, 60%於油中)添加至化合物9A(0.41 g, 1.2 mmol)於DMF(5 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物物隔夜攪拌。在高真空下移除溶劑且添加EtOAc(20 mL)。將混合物以1 M HCl快速洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(5% MeOH/DCM)純化以產生9B(0.23 g)。

以類似於實例1、步驟4及實例4、步驟1中存在之方式，使9B去保護且轉化為標題化合物9。MS m/z 285 (MH^+)。

製備性實例10



步驟1-2

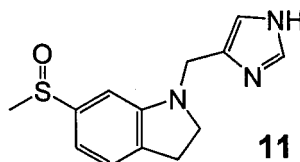


將1 M BH_3 -THF(20 mL)添加至1-羥基-6-甲基磺醯基吲哚10A(1.5 g, 7.1 mmol)於TFA(20 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物在RT下攪拌30 min。將反應物濃縮且以1 N NaOH處理。將混合物以DCM(3×50 mL)萃取。將經組合之

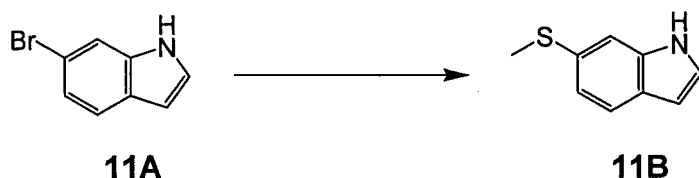
有機層乾燥 (Na_2SO_4)、過濾且在減壓下濃縮。急驟層析 (30-50% EtOAc/己烷) 形成 10B (1.05 g, 75%)。

以類似於實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 10B 與 4-咪唑羧醛反應以形成標題化合物 10。MS m/z 278 (MH^+)。

製備性實例 11

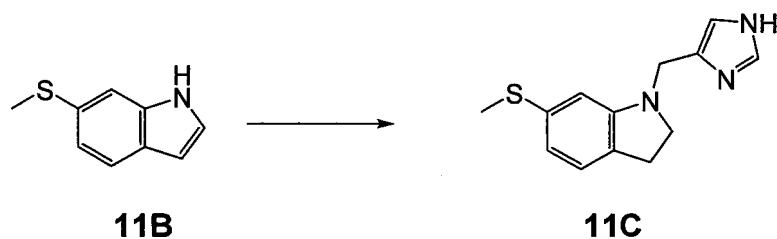


步驟 1



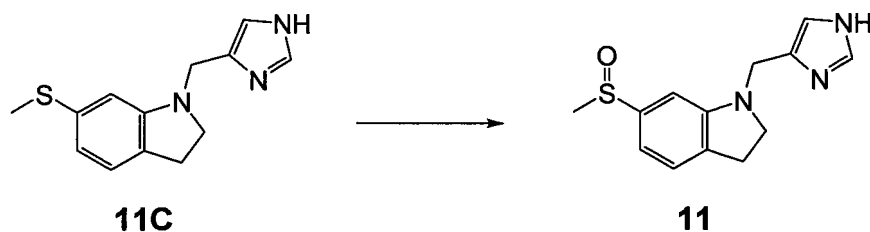
在 0°C 下，在氫氣下，將 11A (1 g, 5.1 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液添加至 KH (30% 於礦物油中，以己烷洗滌，0.68 g, 5.1 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之懸浮液中。15 min 後，將溶液冷卻至 -78°C 且以 t-BuLi (1.7 M 於戊烷中，6 mL, 10 mmol) 逐滴處理。15 min (-78°C) 後，逐滴添加 DMS (0.92 mL, 10.2 mmol)。將溶液逐漸溫至 RT 且隔夜攪拌。接著將反應物以飽和 NH_4Cl (15 mL) 小心地中止且過濾。將濾液以水稀釋且以 EtOAc (3×50 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾且在真空下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析 (5-25% EtOAc/己烷) 純化以產生化合物 11B (1.2 g)。

步驟 2-3



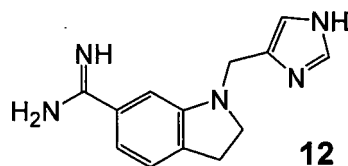
以類似於實例 10、步驟 1 及實例 4、步驟 1 中存在之方式，將 11B 以 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 還原且接著轉化為 11C。MS m/z 246 (MH^+)。

步驟 4

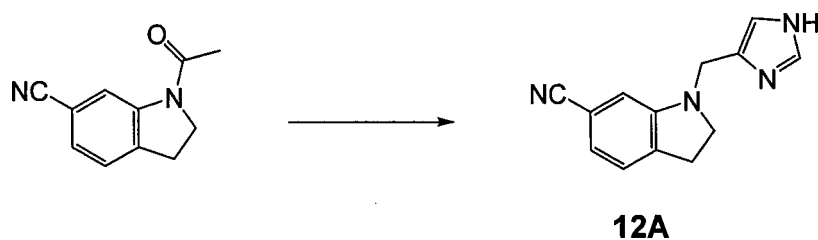


將 MCPBA (0.63 g, 2.8 mmol) 添加至在 0°C 下經冷卻之化合物 11C (0.69 g, 2.82 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物攪拌 5 min 且添加 1 N NaOH (10 mL)/ H_2O (20 mL)。將混合物以 DCM (3×50 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na_2SO_4)、過濾且在減壓下濃縮。層析 (2-5% 7 N $\text{NH}_3\text{-MeOH/DCM}$) 形成 11 (0.183 g, 25%)。MS m/z 262 (MH^+)。

製備性實例 12

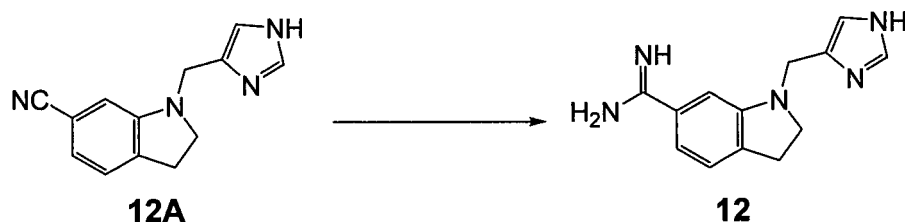


步驟 1-2

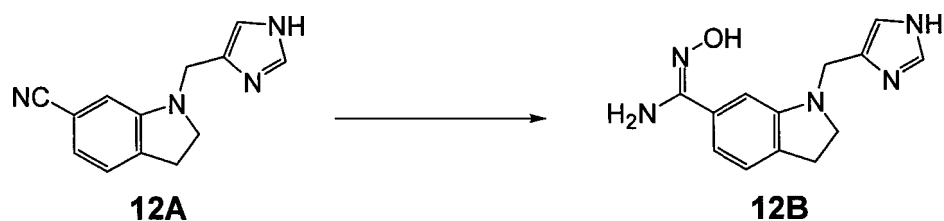


將 1-乙醯基-6-氰基吲哚啉 (2.4 g, 12.9 mmol, Tetrahedron, 1967, 23, 3823) 在含有 5 N NaOH (20 mL)、MeOH (60 mL) 及 二噁烷 (60 mL) 之溶液中攪拌。將混合物在 RT 下攪拌隔週。在減壓下移除溶劑且使殘餘物溶解於在水 (100 mL) 與 DCM (100 mL) 之間分溶。將水層以 DCM (2×75 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且在減壓下濃縮。層析 (10-30% EtOAc/己烷) 形成 6-氰基吲哚啉 (0.95 g, 51%)，接著以類似於實例 4、步驟 1 中存在之方式將其轉化為 12A。

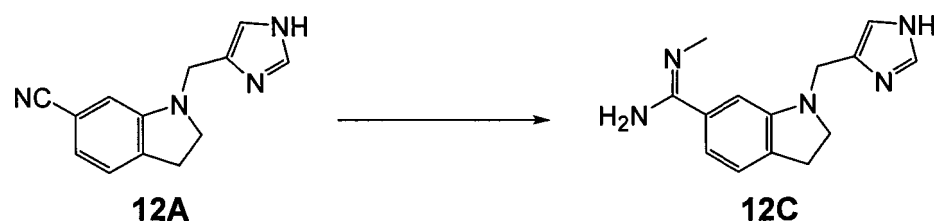
步驟 3



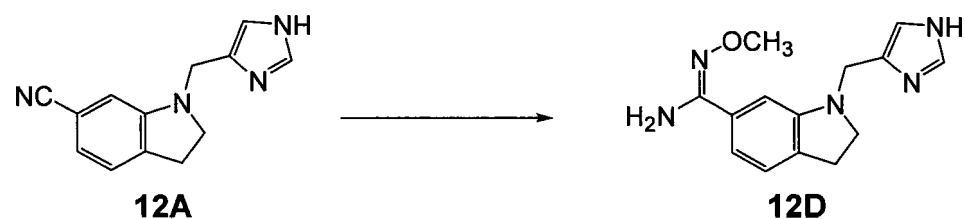
在 0°C 下以 HCl 氣體使化合物 12A (0.1 g, 0.45 mmol) 於 MeOH (60 mL) 中之經攪拌溶液鼓泡 15 min。將混合物隔夜攪拌且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於 2 N NH₃/MeOH (50 mL) 中且攪拌 4 h。將混合物濃縮且進行層析 (含有 5-15% 之 7 N NH₃/MeOH 之 DCM) 以產生標題化合物 12 (0.062 g, 57%)。MS m/z 242 (MH⁺)。



如下由化合物 12A 製備化合物 12B：將 NH_2OH (50% 於 H_2O 中，0.5 mL，15 mmol) 添加到 12A (0.197 g，0.88 mmol) 於 EtOH (100 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物回流 24 h。將混合物濃縮且進行層析 (含有 10-15% 之 7 N NH_3/MeOH 之 DCM) 以產生 12B (0.22 g，98% 產率)。MS m/z 258 (MH^+)。



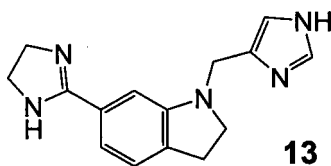
如下由化合物 12A 製備化合物 12C：將化合物 12A (0.1 g，0.44 mmol) 溶解於 EtOH (2 mL) 中且添加甲胺 (40% 於 H_2O 中，1 mL)。將混合物隔夜回流。在減壓下移除溶劑且將殘餘物藉由 HPLC (使用 Waters SunFire™ Prep C18 5 μM ，19-100 mm 管柱，梯度：5-90% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) 純化以產生 12C (0.028 g，25%)。MS m/z 256 (MH^+)。



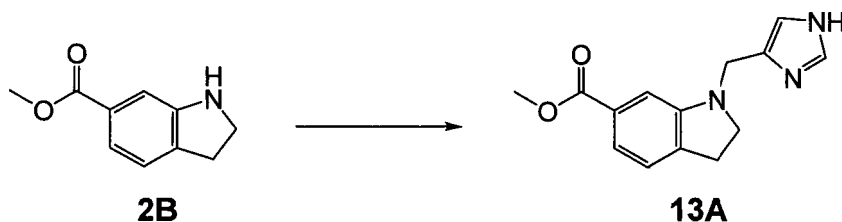
可如下由化合物 12A 製備化合物 12D：在 0°C 下，以 HCl

氣體使化合物 12A(0.3 g, 1.34 mmol)於 MeOH(30 mL)中之經攪拌溶液鼓泡 15 min。將混合物隔夜攪拌且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於甲醇(30 mL)中，以 TEA(3.4 mL, 24 mmol)及鄰甲基脛胺鹽酸鹽(2 g, 24 mmol)處理，且攪拌 24 h。在減壓下移除溶劑且將殘餘物純化(逆相 HPLC)以產生 12D(0.16 g, 44%)。MS m/z 272 (MH⁺)。

製備性實例 13：

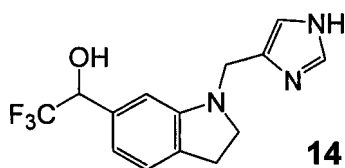


步驟 1-2

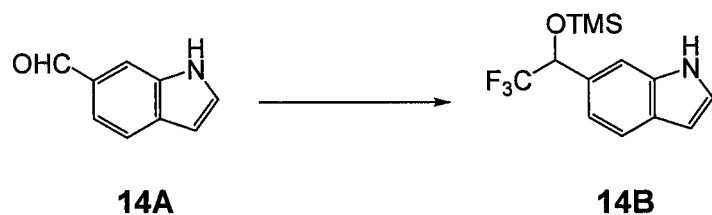


以類似於實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 2B 與 4-咪唑羧醛反應以形成 13A。將化合物 13A(0.075 g, 0.3 mmol)、1,2-氨基乙烷(0.067 mL)及 AlMe₃(2 M 於甲苯中, 0.5 mL)隔夜回流。將反應物濃縮且藉由製備性 HPLC(如先前所述)純化以產生標題化合物 13。MS m/z 268 (MH⁺)。

製備性實例 14

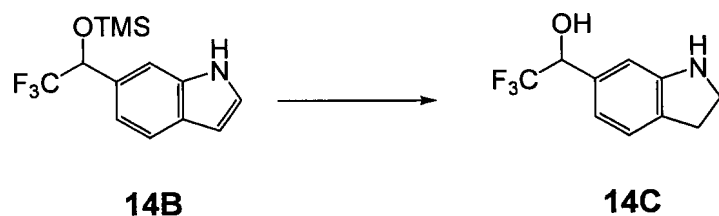


步驟 1



將 TMS-CF₃(0.5 M 於 THF 中，3.8 mL，1.9 mmol) 及 CsF(0.61 g，4 mmol) 添加至化合物 14A(0.28 g，1.93 mmol) 於 THF(10 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物在 RT 下攪拌 4 h。在減壓下移除溶劑且添加 H₂O(10 mL)。將水性混合物以 EtOAc(3×15 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且濃縮以產生粗 14B。¹⁹F NMR (CDCl₃): 78.78 (d)。

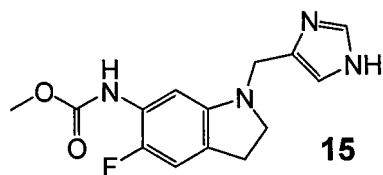
步驟 2-3



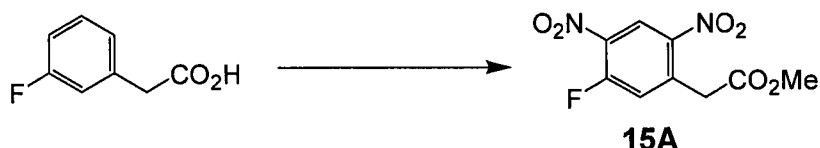
將 NaCNBH₃(0.3 g，4.76 mmol) 及 AcOH(0.1 mL) 添加至化合物 14B(0.2 g，0.7 mmol) 於 DCM(25 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物隔夜攪拌且以飽和 NaHCO₃ 中止。將水層以 EtOAc(20 mL×3) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且濃縮以產生 14C。

以類似於實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 14C 與 4-咪唑羧醛反應以形成標題化合物 14。MS m/z 298 (MH⁺)。

製備性實例 15

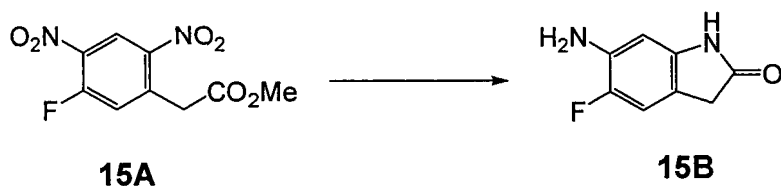


步驟 1



經由加料漏斗以 HNO_3 (90%, 12 mL) 及濃 H_2SO_4 (15 mL) 逐滴處理 3-氟苯乙酸 (10.1 g, 65.5 mmol) 於濃 H_2SO_4 (20 mL) 中之經攪拌溶液，同時藉由水浴將溫度維持在 20-35°C 之間。在 35°C 下將反應物隔夜攪拌且接著傾注在冰上。將沉澱物過濾，以水洗滌，且接著在真空下、在 80°C 下乾燥 5 h。將固體溶解於 MeOH 中且添加 0.5 mL 濃 H_2SO_4 。使反應物回流 5 h 且隔夜冷卻至 RT。將混合物在冰浴中冷卻且添加 3 N NaOH 直至達到 pH = 5。將混合物在減壓下濃縮，以水稀釋且以 EtOAc 萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾且濃縮。層析 (5-20% EtOAc/己烷) 形成 15A (40%)。

步驟 2



將 10% Pd/C(0.68 g) 添加至化合物 15A(6.83 g, 26.5 mmol) 於 MeOH(80 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物在 H₂(1 atm) 下隔夜攪拌。使混合物經由矽藻土過濾且在減壓下移除溶劑以產生 5.05 g 氫化產物(96%)。將此物質溶解於 10% HCl(50 mL) 中且將混合物回流 0.5 h。將反應物冷卻至 RT, 以 50% NaOH 鹼化至 pH=8, 且以 EtOAc(3×100 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥(MgSO₄), 過濾且濃縮以產生 15B(3.92 g, 93%)。

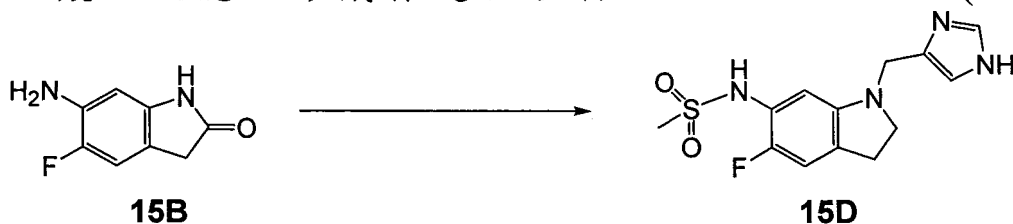
步驟 3-4



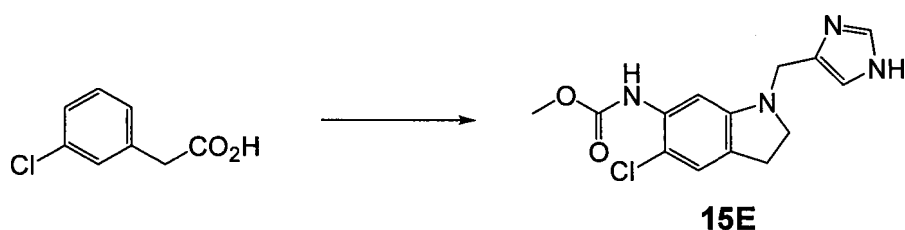
將吡啶(0.3 mL, 3.68 mmol)及 ClCO₂Me(0.24 mL, 3.11 mmol) 添加至化合物 15B(0.305 g, 1.84 mmol) 之懸浮液中。將反應物在 RT 下攪拌 2 h 且過濾沉澱物。將沉澱物以 DCM、飽和 NH₄Cl、H₂O 及 3 N HCl 洗滌。將 DCM 層乾燥(MgSO₄), 過濾且濃縮, 並與沉澱物(經高真空乾燥)組合以產生 0.455 g 相應胺基甲酸甲酯。將固體溶解於 THF(10 mL) 中且添加 BH₃-SMe₂(2 M/THF, 1.84 mL, 3.68 mmol)。接著將反應物回流 3 h, 以 MeOH 中止, 且回流另外 10 min。在減壓下移除溶劑且將殘餘物藉由急驟管柱層析(10-25% EtOAc/己烷)純化以產生 15C(0.24 g, 63%)。

以類似於實例 4、步驟 1 中所述之方式使化合物 15C 與 4-

咪唑羧醛反應以形成標題化合物 15。MS m/z 291 (MH⁺)。

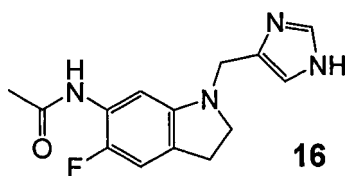


化合物 15D 可如先前所述藉由使用甲磺酸酐/吡啶，繼之藉由 BH₃ 還原作用及 4-咪唑羧醛之還原性烷基化作用，以化合物 15B 為起始物質來製備。MS m/z 311, (MH⁺)。

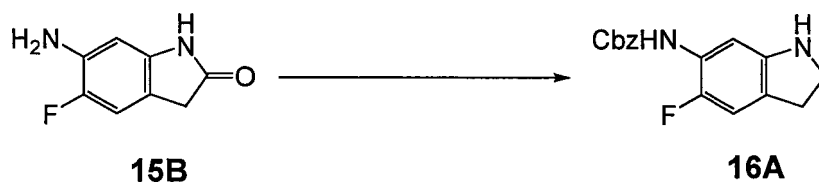


可以 3-氯苯乙酸為起始物質，使用與實例 15 中所述類似之方法來製備化合物 15E (MS m/z 307, MH⁺)，除如下所述使用阮尼 (Raney) Ni 完成步驟 2 (硝基還原作用) 外：將阮尼 Ni 添加到 3-氯-4,6-二硝基苯乙酸於 EtOH 中之經攪拌溶液中。將反應物在 H₂ (1 atm) 下攪拌 4 h。使混合物經由矽藻土過濾且在減壓下移除溶劑。將此物質溶解於 10% HCl (10 mL) 中且將混合物回流 0.5 h。將反應物冷卻至 RT，以 50% NaOH 鹼化至 pH = 8，且以 EtOAc (30 mL × 5) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析 (60-80% EtOAc/己烷) 純化。

製備性實例 16

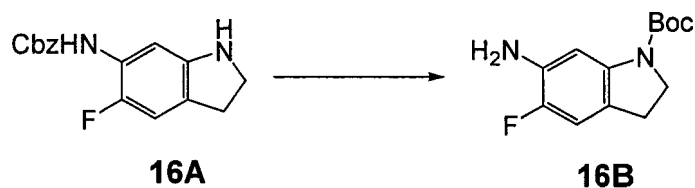


步驟 1-2



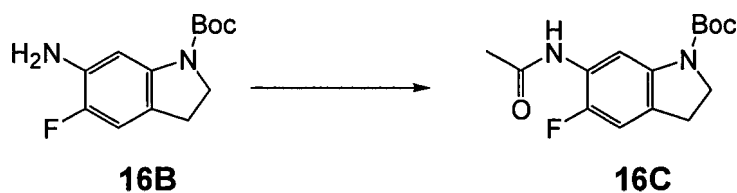
以類似於實例 15、步驟 3-4 中存在之方式，使 15B 與氯甲酸苄酯反應且接著以 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 還原以形成 16A。

步驟 3-4



以類似於實例 1、步驟 1-2 中存在之方式，將 16A 保護且接著氫化以形成 16B。

步驟 5-7

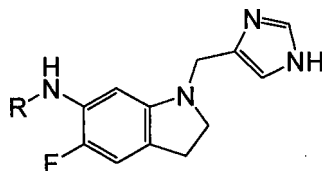


將吡啶 (0.11 mL, 1.34 mmol) 及 Ac_2O (0.076 mL, 0.8 mmol) 添加至化合物 16B (170 mg, 0.67 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物攪拌 1 h，接著添加另外之 Ac_2O (0.02 mL)。將反應物隔夜攪拌且濃縮。將殘餘物

以水稀釋且以 EtOAc (3×30 mL) 萃取。將經組合之有機層以 NH₄Cl 及水洗滌。將有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且濃縮以產生化合物 16C (200 mg, 100%)。以類似於實例 1、步驟 4 及實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 16C 去保護且轉化為標題化合物 16。MS m/z 275 (MH⁺)。

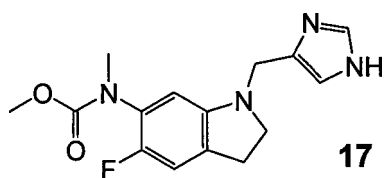
使用異氰酸甲酯或 N,N-二甲基胺磺醯氯 / 2,6-二甲基吡啶，繼之藉由如上所述之 Boc-去保護作用及還原性烷基化作用，以化合物 16B 為起始物質，可製備化合物 16D 及 16E (表 7)。如上所述，藉由執行 4-咪唑羧醛之還原性烷基化作用及氫化作用以移除 Cbz 基團，可由化合物 16A 製備化合物 16F (表 7)。

表 7

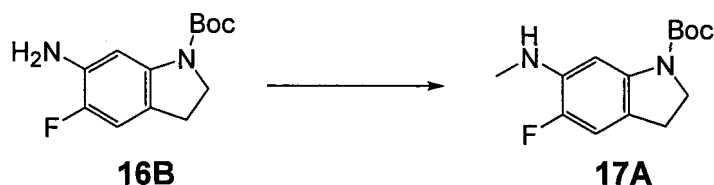


Cpd	R	MS (MH ⁺)
16D		290
16E		340
16F	H	233

製備性實例 17



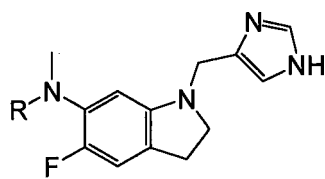
步驟 1-5



以類似於實例 7(步驟 1-2)中存在之方式將 16B 轉化為 17A。接著以類似於實例 15(步驟 3)、實例 1(步驟 4)及實例 4(步驟 1)中存在之方式，使 17A 與 ClCO_2Me 反應，去保護且轉化為標題化合物 17。MS m/z 305 (MH^+)。

下列化合物(表 8)可藉由分別以 Ac_2O 、甲磺酸酐、 N,N -二甲基胺磺醯氯或 MeNCO 處理化合物 17A，繼之藉由如先前所述之 Boc-去保護作用及還原性烷基化作用來製備。

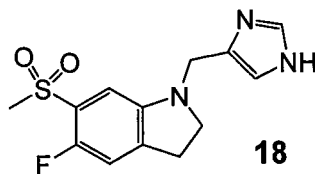
表 8



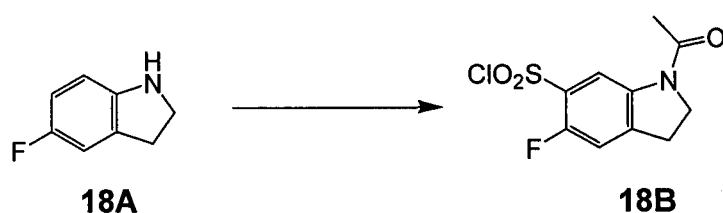
Cpd	R	MS (MH^+)
17B		289
17C		325
17D		354

17E		304
-----	--	-----

製備性實例 18

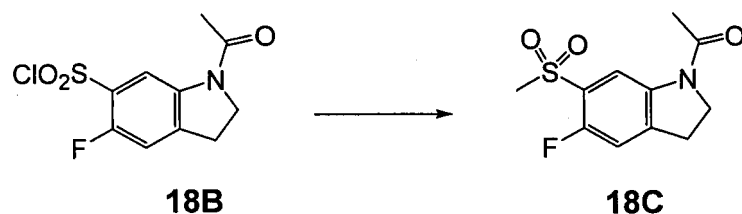


步驟 1-2



以類似於實例 16、步驟 5 及實例 3、步驟 1 中存在之方式，以 Ac_2O 及氯磺酸連續處理 18A 以形成 18B。

步驟 3-5

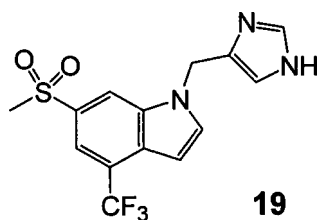


在 80°C 下將 Na_2SO_3 (1.15 g, 9.15 mmol) 及 Na_2HCO_3 (0.81 g, 9.63 mmol) 於 H_2O (16 mL) 中之經攪拌溶液中以 18B (1.33 g, 4.82 mmol) 處理。將混合物在 80°C 下攪拌 1 h，且接著讓其冷卻至 RT 且隔夜靜置。將反應物濃縮且接著在高真空下乾燥殘餘物。將 NaHCO_3 (0.77 g, 9.15 mmol) 及硫酸二甲酯 (0.69 mL, 7.33 mmol) 小心添加至此殘餘物中，同時經由加料漏斗添加水以持續攪拌反應混合物。將反應物在回

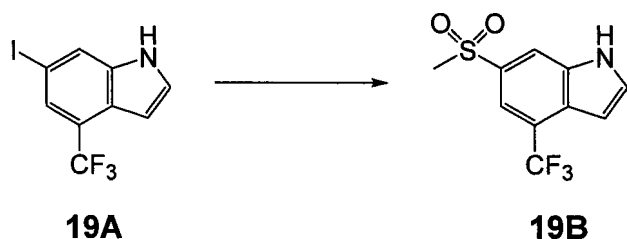
流溫度下加熱隔週。將混合物冷卻至75°C後，添加苯(5 mL)。將混合物短暫攪拌，冷卻至RT，且添加氨。在減壓下移除溶劑後，使殘餘物與2 N NaOH混合且以EtOAc(3×50 mL)萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)、過濾且在減壓下濃縮。層析(0-5% MeOH/DCM)形成18C(0.399 g, 32%)。

以類似於實例3、步驟3及實例4、步驟1中存在之方式，使18C去保護且接著轉化為標題化合物18。MS m/z 296 (MH⁺)。

製備性實例 19



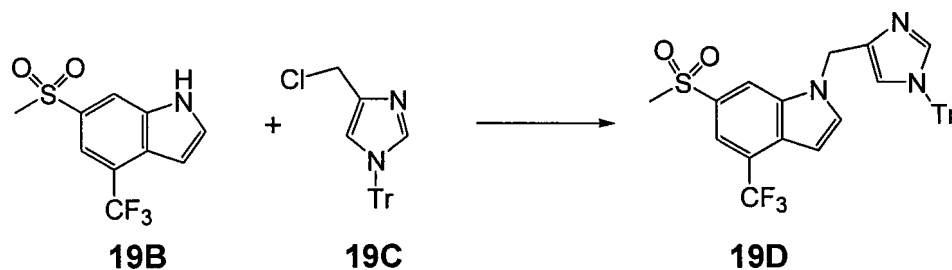
步驟 1



將亞磺酸鈉(0.37 g, 3.64 mmol)及三氟甲磺酸苯銅錯合物(42 mg, 0.083 mmol)添加至化合物19A(0.86 g, 2.76 mmol, Tetrahedron, 2002, 58, 3605)於DMSO(10 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物攪拌5 min且添加N,N'-二甲基伸乙基-二胺(0.32 mL, 3 mmol)於DMSO(3 mL)中之溶液。將反應物在110°C下加熱12 h且接著濃縮。將殘餘物藉由急

驟管柱層析(10% MeOH/DCM)純化以產生化合物 19B(0.6 g, 81%產率)。

步驟 2

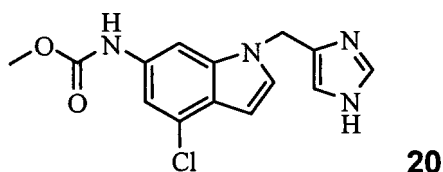


將 NaH(0.08 g) 添加至化合物 19B(0.1 g, 0.38 mmol) 於 DMF(15 mL) 中之經攪拌溶液中。將混合物攪拌 5 min, 且添加化合物 19C(0.1 g, J. Med. Chem. 2002, 45, 533)。將反應物攪拌 24 h。在高真空下移除溶劑且將殘餘物藉由急驟管柱層析(20% EtOAc/DCM)純化以產生 19D(0.08 g, 36%產率)。

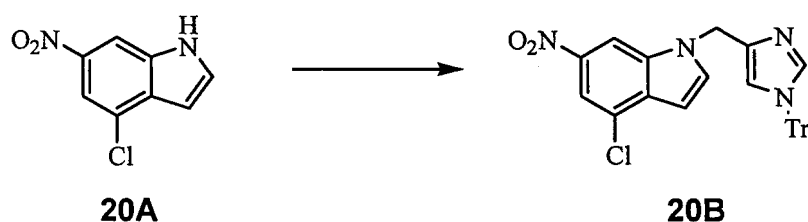
步驟 3

將化合物 19D 溶解於 EtOH(10 mL) 中且以 10% Pd/C(10 mg) 處理。將反應物在 H₂(1 atm) 下、在 45°C 下攪拌 16 h。使混合物經由矽藻土過濾且濃縮濾液。將殘餘物藉由急驟管柱層析(10% MeOH/DCM)純化以產生標題化合物 19(30 mg, 63%)。MS m/z 344 (MH⁺)。

製備性實例 20



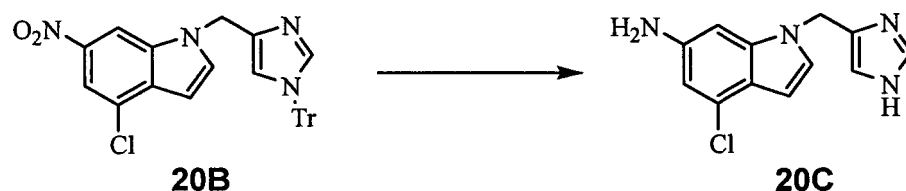
步驟 1



如美國專利第5,969,155號中所述，由2-氯-4,6-二硝基甲苯(J. Org. Chem., 1985, 50, 1041-1045)製備化合物20A。

將於丙酮(40 mL)中之化合物20A(0.8 g, 4 mmol)以19C(1.74 g, 4.8 mmol)及 K_2CO_3 (0.67 g, 4.8 mmol)處理且接著回流48 h。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於DCM(600 mL)中且以水及鹽水洗滌。將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將殘餘物藉由層析(0.5% MeOH/DCM)純化以產生黃色固體狀20B(1.9 g, 91%)。 1H NMR ($CDCl_3$): 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, 1 H), 5.26 (s, 2 H)。

步驟 2-3

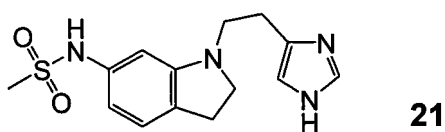


將 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.27 g, 14.48 mmol)添加至化合物20B(1.88 g, 3.62 mmol)於EtOH(70 mL)中之經攪拌溶液中。將反應物回流3 h且在減壓下移除溶劑。將殘餘物以飽和 $NaHCO_3$ (120 mL)稀釋且以EtOAc(3×200 mL)萃取。將

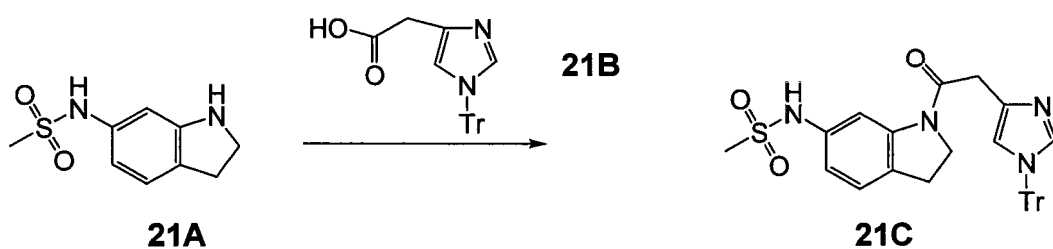
經組合之有機層以飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌；接著乾燥 (Na_2SO_4)，過濾且濃縮以產生 1.8 g 粗化合物 20C。粗物質不經進一步純化便可進入下一反應。將一小份粗物質藉由急驟管柱層析(含有 2-4% 7 N NH_3/MeOH 之 DCM) 純化以產生純化合物 20C。MS m/z 247 (MH^+)。

將 TEA (0.34 mL, 2.46 mmol) 及 ClCO_2Me (0.19 mL, 2.43 mmol) 添加至粗化合物 20C (0.6 g, 2.43 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之經攪拌溶液中。將反應物在 RT 下隔夜攪拌且以 2 N NaOH (10 mL) 中止。在減壓下移除溶劑且使殘餘物在 H_2O 與 EtOAc 之間分溶。將水層以 EtOAc (3×30 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na_2SO_4)、過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(含有 2% 7 N NH_3/MeOH 之 DCM) 純化。將含有所需產物之溶離份藉由製備性 TLC (1000 微米) 進一步純化以產生純標題化合物 20。MS m/z 305 (MH^+)。

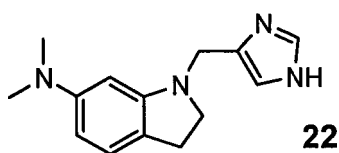
備性實例 21



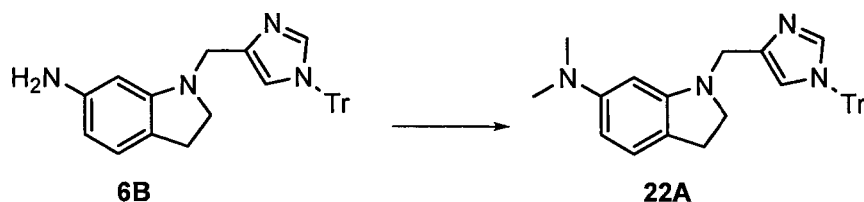
步驟 1



如先前實例 1、步驟 4 所述，藉由以 TFA 處理化合物 5A 來



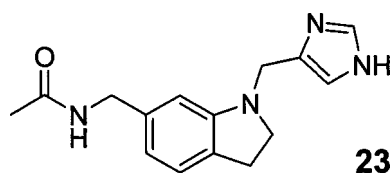
步驟 1-2



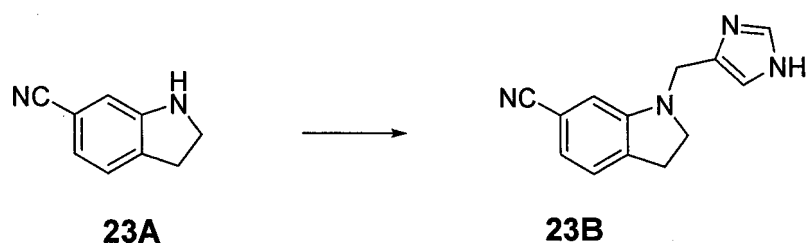
在 0°C 下、在 Ar 下，將 n-BuLi(2.5 M 於己烷中，1.01 mL，2.53 mmol) 添加至於 THF 中之化合物 6B(0.38 g，0.84 mmol) 中。將混合物在 0°C 下攪拌 1 h，且接著以 MeI(0.052 mL，0.84 mmol) 處理。將反應物在 0°C 下攪拌 1 h，且接著以飽和 NH₄Cl 水溶液處理。在減壓下移除 THF，且將水層以 EtOAc(3×50 mL) 萃取。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下濃縮。層析(2-2.5%之 7 N NH₃-MeOH/DCM) 形成 22A(0.179 g，44%)。

以類似於實例 6、步驟 5 中存在之方式，使 22A 去保護以形成為標題化合物 22。MS m/z 243 (MH⁺)。

製備性實例 23

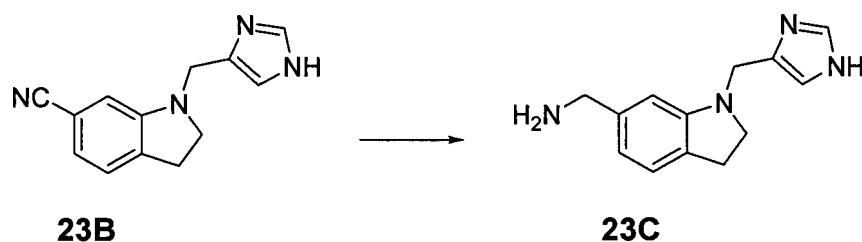


步驟 1



以類似於實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 23A(Tetrahedron 1967, 23, 3823)與 4-咪唑羧醛反應以形成 23B。

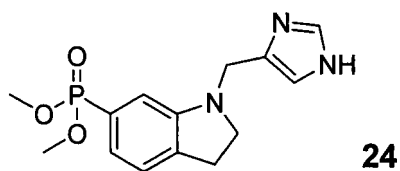
步驟 2-3



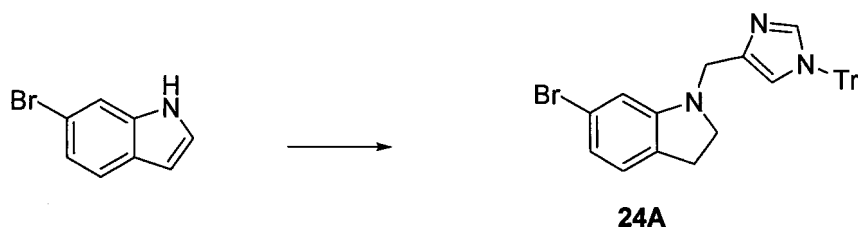
將 23B(0.050 g, 0.15 mmol)於 1 M $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (30 mL)中之溶液以阮尼鎳處理，氫化(35 psi H_2)2 h，且經由矽藻土過濾。層析(3-15% 7 N $\text{NH}_3\text{-MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)形成黃色膜狀 23C(0.029 g, 85%)。LMCS m/z 271 (MH^+)。

以類似於實例 4、步驟 3 中存在之方式，使 23C與 AcCl 反應以形成標題化合物 23。LMCS m/z 229 (MH^+)。

製備性實例 24

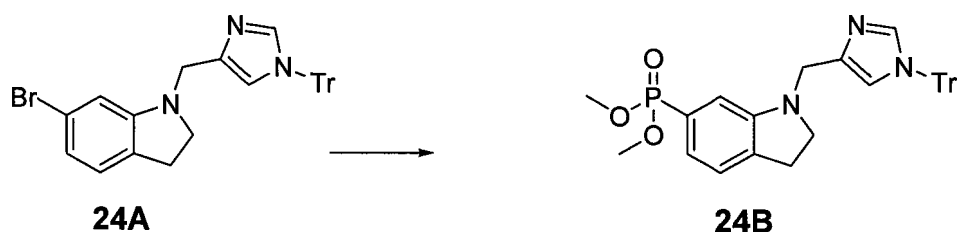


步驟 1-2



以類似於實例 14(步驟 2)及實例 4(步驟 1)中存在之方式，將 6-溴吲哚以 NaCNBH_3 還原，且使其與 1-三苯甲基咪唑-4-羧醛反應以形成 24A。

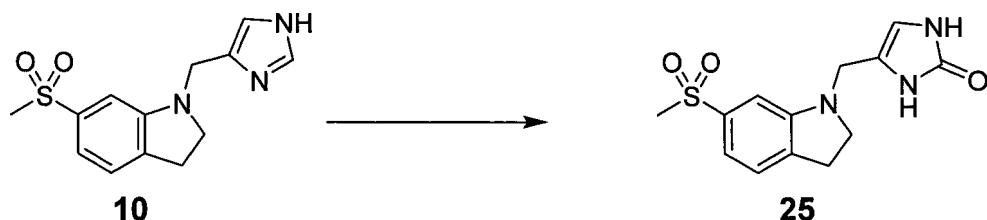
步驟 3-4



將 24A(0.5 g, 0.96 mmol)於 DMSO(5 mL)中之漿液以亞磷酸二甲酯(0.2 mL, 2.2 mmol)、DIPEA(0.7 mL, 3.8 mmol)、1,4-雙(二苯磷基)丁烷(0.041 g, 0.1 mmol)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.022 g, 0.1 mmol)處理，且在 100°C 下隔夜攪拌。將反應物傾注在水上且以 EtOAc(3 \times)萃取。將經組合之有機層以鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且濃縮。層析(0-100% EtOAc/己烷)形成淡黃色固體狀 24B(0.081 g, 15%)。

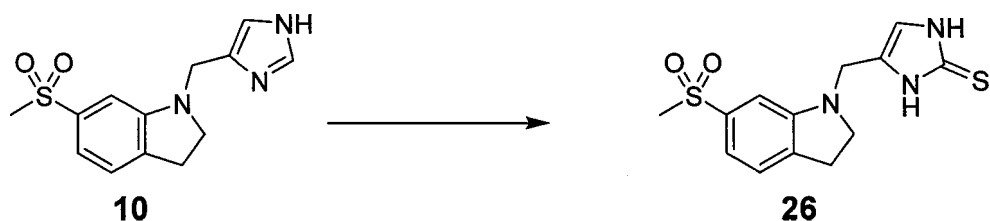
以類似於實例 6、步驟 5 中存在之方式，使 24B 去保護以形成標題化合物 24。LMCS m/z 308 (MH^+)。

製備性實例 25



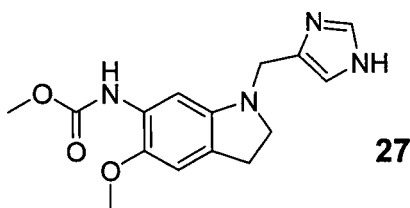
將氯甲酸苯酯(0.29 mL, 2.3 mmol)逐滴添加至化合物 10(0.24 g, 0.87 mmol)於1:1 THF-H₂O(10 mL)中之經充分攪拌的混合物中。將反應物在20°C下攪拌4 h且接著以EtOAc稀釋。將有機層分離，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮。將所得殘餘物溶解於MeOH中，以Et₃N(0.6 mL, 4.3 mmol)處理，且隔夜攪拌。將溶液濃縮且進行層析(0-20% 1 N NH₃-MeOH/EtOAc)以形成淺黃色固體狀標題化合物 25(0.079 g, 87%)。LMCS m/z 294 (MH⁺)。

製備性實例 26

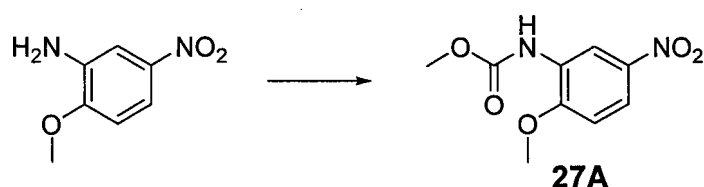


以類似於實例 25 中存在之方式，以氯硫代甲酸苯酯處理 10 以產生化合物 26。LMCS m/z 310 (MH⁺)。

製備性實例 27

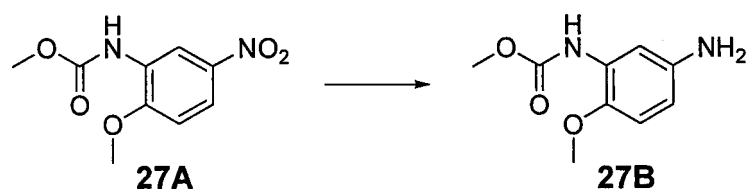


步驟 1



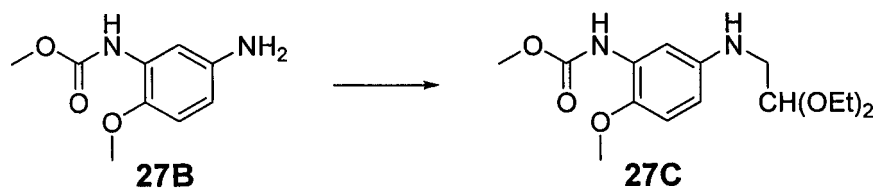
將2-甲氧基-5-硝基苯胺(14.4 g, 85 mmol)於 CH_2Cl_2 (100 mL)中之溶液以 ClCO_2Me (8.0 mL, 103 mmol)及 Et_3N (17.9 mL, 128 mmol)處理，在 20°C 下隔夜攪拌，且濃縮。層析(20-40% EtOAc /己烷)形成黃色固體狀27A(9.21 g, 48%)。

步驟2



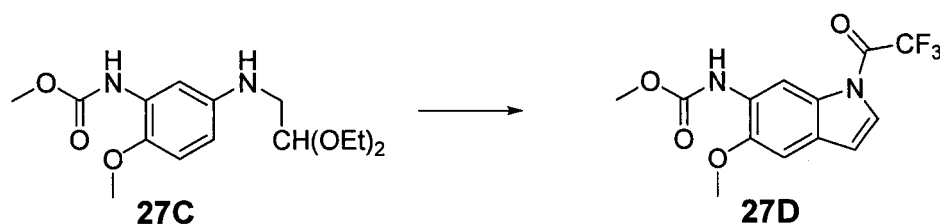
以類似於實例6、步驟2中存在之方式，將27A氫化以形成27B。

步驟3



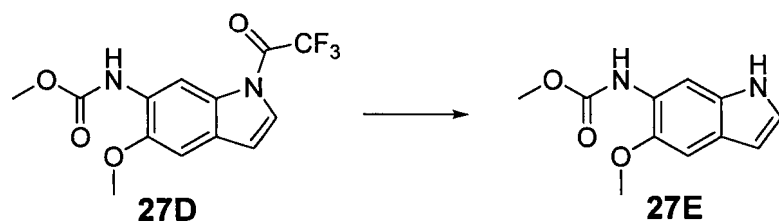
將27B(7.8 g, 40 mmol)於 EtOH (100 mL)中之溶液以二乙醇縮溴乙醛(6.7 mL, 44 mmol)及 NaHCO_3 (3.4 g, 40 mmol)處理且加熱至回流，歷時3 d。將反應物濃縮，溶解於 Et_2O 中，且以水洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。層析(0-40% EtOAc /己烷)形成27C(6.4 g, 51%)。

步驟 4



將 27C (5.3 g, 17 mmol) 於 TFA (70 mL) 中之溶液以三氟乙酸酐 (90 mL) 處理且隔夜加熱至回流。將反應物濃縮且進行層析 (0-40% EtOAc/己烷) 以形成淺黃色固體狀 27D (2.9 g, 55%)。

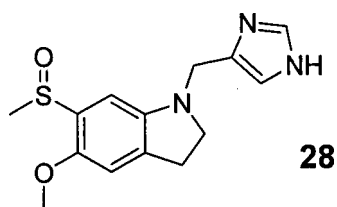
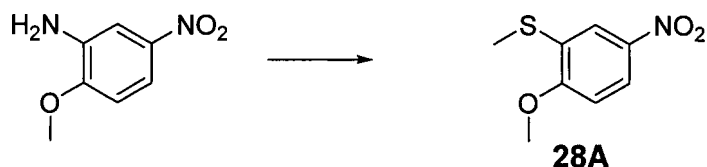
步驟 5-7



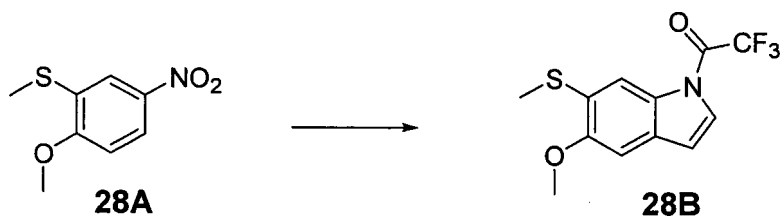
將 27D (2.9 g, 9.2 mmol) 於 MeOH (20 mL) 中之混合物以飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) 處理且在 55°C 下加熱 1 d。將反應物濃縮，以 CH_2Cl_2 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。層析 (20-40% EtOAc/己烷) 形成 27E (1.6 g, 78%)。

以類似於實例 14、步驟 2 及實例 4、步驟 1 中存在之方式，將 27E 以 NaCNBH_3 還原且接著轉化為標題化合物 27。LMCS m/z 303 (MH^+)。

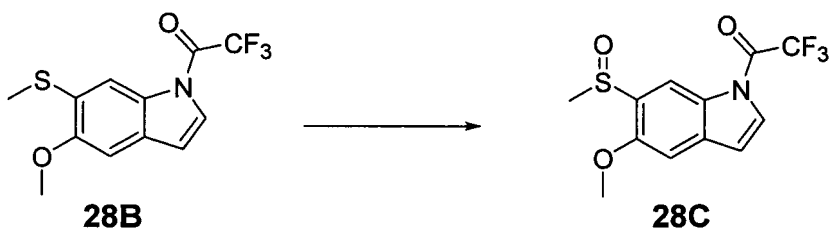
製備性實例 28

**步驟 1**

將 2-甲氧基-5-硝基苯胺 (10.8 g, 64 mmol) 與 DMS (10.6 mL, 96 mmol) 於 CH₃CN (100 mL) 中之溶液緩慢地以亞硝酸異戊酯 (10.3 mL, 77 mmol) 處理，且接著在 45°C 下加熱 1 h。將反應物濃縮且進行層析 (10% EtOAc/己烷) 以形成 28A (9.1 g, 71%)。

步驟 2-4

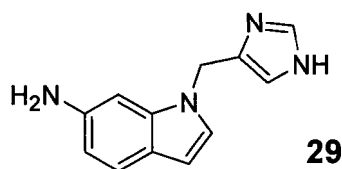
以類似於實例 27、步驟 2-4 中存在之方式，將 28A 氫化、烷基化且環化以形成 28B。

步驟 5-8

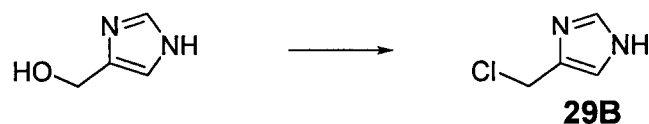
將 28B(3.16 g, 11 mmol)於 CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液以脲-過氧化氫(10.3 g, 109 mmol)及 K_2HPO_4 (17.1 g, 98 mmol)處理，且攪拌 0.5 h。接著緩慢添加三氟乙酸酐(3.8 mL, 28 mmol)。將反應混合物在 20°C 下隔夜攪拌且經由矽藻土墊過濾。層析(0-40% EtOAc/己烷)形成 28C(1.5 g, 43%)。

以類似於實例 27、步驟 5-7 中存在之方式，使 28C 去保護、還原且接著轉化為標題化合物 28。LMCS m/z 292 (MH^+)。

製備性實例 29

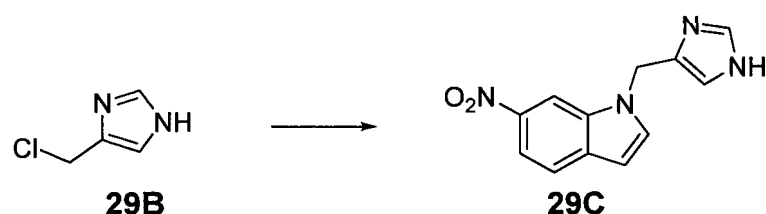


步驟 1



經由加料漏斗以 SOCl_2 (8 mL, 144 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液緩慢處理 4-羥基甲基咪唑(15 g, 111 mmol)於甲苯(100 mL)中之懸浮液。接著將混合物回流 1.5 h，冷卻，且濃縮以形成灰色固體狀 29B(15.8 g, 93%)。

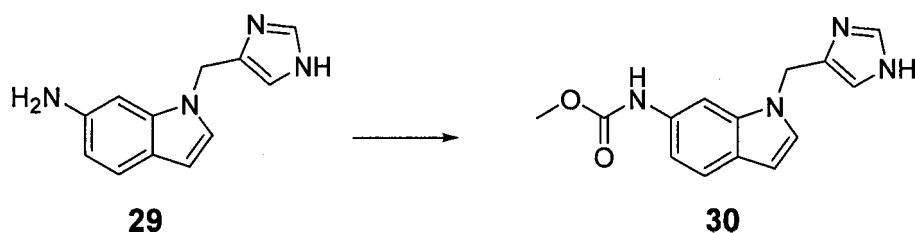
步驟 2-3



將6-硝基吡啶(3.5 g, 21.8 mmol)於DMF中之混合物以60% NaH(1.3 g, 32.7 mmol)處理，在20°C下攪拌30 min，且以29B(4.0 g, 26.2 mmol)處理。將混合物在70°C下隔夜加熱，經由矽藻土過濾且濃縮。層析(0-7% 1 N NH₃-MeOH/ EtOAc)形成黃色固體狀29C(1.7 g, 32%)。

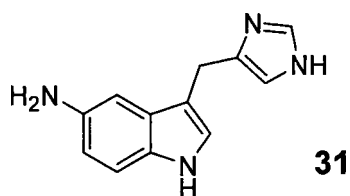
將29C(0.46 g, 1.9 mmol)於EtOH中之溶液以阮尼鎳處理且隔夜氫化(1 atm H₂)。將混合物經由矽藻土過濾，且濃縮以形成灰色固體狀化合物29(0.39 g, 98%)。LMCS m/z 213 (MH⁺)。

製備性實例30

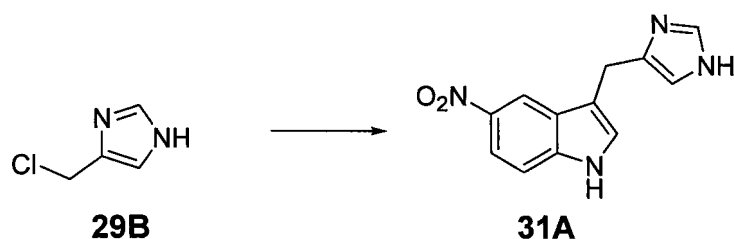


以類似於實例27、步驟1中存在之方式，使29與ClCO₂Me反應以形成30。LMCS m/z 271 (MH⁺)。

製備性實例31



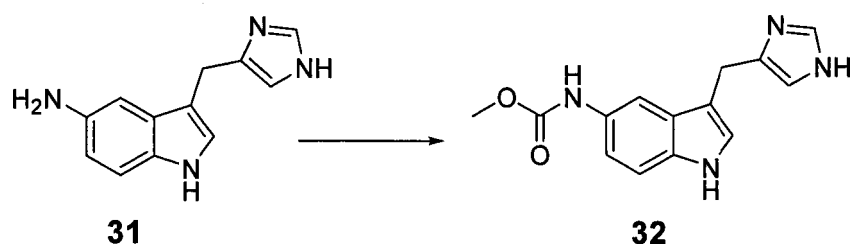
步驟1-2



將 29B(6.9 g, 45.4 mmol)於 DMF(100 mL)中之溶液以 5-硝基吡啶(14.7 g, 90.8 mmol)及 KF(50 wt%於矽藻土上, 15.8 g, 136 mmol)處理, 且在 90°C 下隔夜加熱。使混合物經由矽藻土過濾且濃縮。層析(0-10% 1 N NH₃-MeOH/EtOAc)形成黃色固體狀 31A(3.72 g, 34%)。

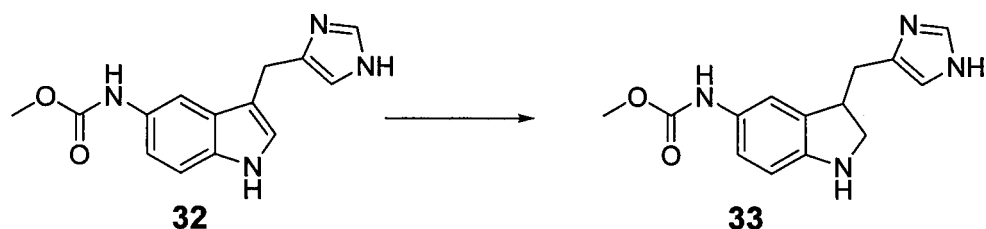
以類似於實例 29、步驟 3 中存在之方式, 將 31A 氫化為化合物 31。LMCS m/z 213 (MH⁺)。

製備性實例 32



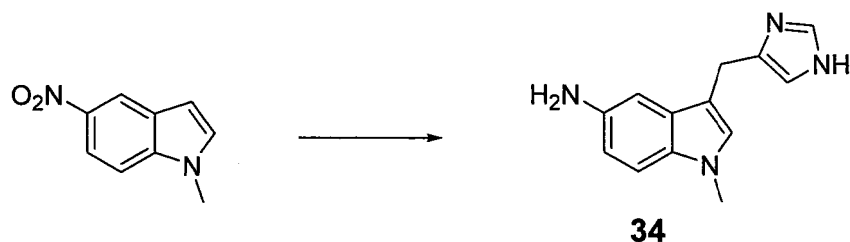
以類似於實例 27、步驟 1 中存在之方式, 使 31 與 ClCO₂Me 反應以形成 32。LMCS m/z 271 (MH⁺)。

製備性實例 33



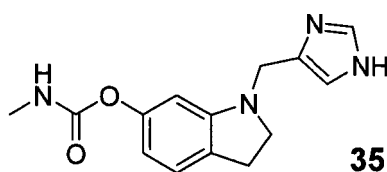
以類似於實例 14、步驟 2 中存在之方式, 以 NaCNBH₃ 還原 32 以產生 33。LMCS m/z 273 (MH⁺)。

製備性實例 34

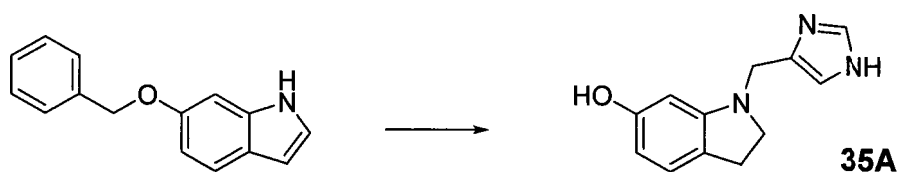


以類似於實例 31、步驟 1 及實例 29、步驟 3 中存在之方式，以 29B 使 N-甲基-5-硝基吲哚 (Organic Process Research & Development 2001, 5, 604) 烷基化且氫化以形成化合物 34。LMCS m/z 227 (MH^+)。

製備性實例 35



步驟 1-3



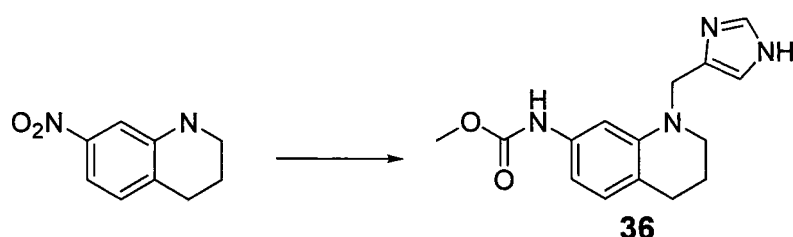
以類似於實例 14(步驟 2)、實例 4(步驟 1)及實例 6(步驟 2)中存在之方式，將 6-苄基氧基吲哚以 $NaCNBH_3$ 還原，與 4-咪唑羧醛反應且氫化以形成 35A。

步驟 4

以 MeNCO(0.035 g, 0.61 mmol) 逐滴處理 35A(0.12 g, 0.46 mmol) 與 Et_3N (0.20 mL, 1.12 mmol) 於二氯乙烷(10 mL)中之溶液，且回流 2 h。接著在 $20^\circ C$ 下將反應物隔夜攪

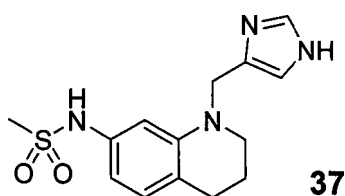
拌且濃縮。將該物質以水處理且以 CH_2Cl_2 (3 \times)萃取。接著將經組合之有機層濃縮。將殘餘物溶解於 Et_2NH (1.5 mL)中且隔夜攪拌。將反應物以水處理且以 CH_2Cl_2 (3 \times)萃取。接著將經組合之有機層濃縮且進行層析(2-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)以形成白色發泡體狀35(0.015 g, 10%)。LMCS m/z 273 (MH^+)。

製備性實例36

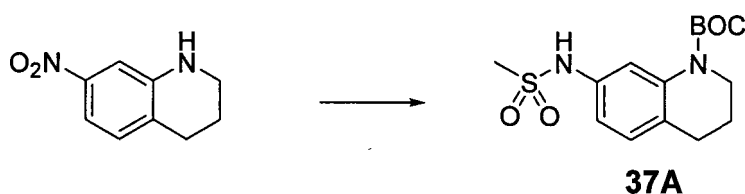


以類似於實例4(步驟1)、實例29(步驟3)及實例27(步驟1)中存在之方式，使7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(美國專利第5283336號，1994)與4-咪唑羧醛反應，氫化且接著以 ClCO_2Me 處理以形成36。LMCS m/z 287 (MH^+)。

製備性實例37

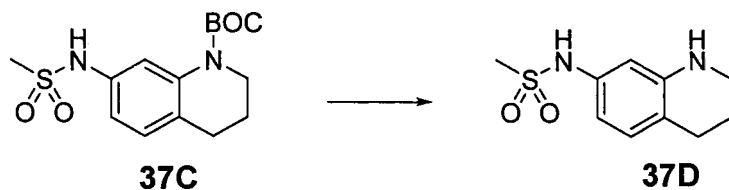


步驟1-3



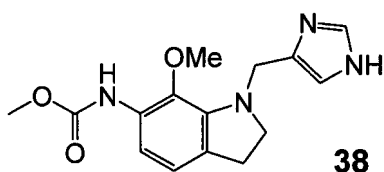
以類似於實例 1(步驟 1)、實例 29(步驟 3)及實例 5(步驟 1)中存在之方式，將 7-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉(美國專利第 5283336 號，1994)以 $(\text{BOC})_2\text{O}/\text{DMAP}$ 處理，氫化，且接著與甲磺酸酐/ Et_3N 反應以形成 37A。

步驟 4-5

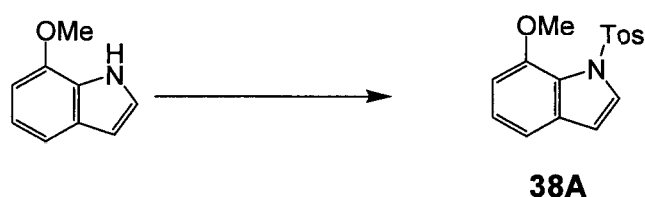


將 37C(0.49 g, 1.5 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL)中之溶液以 4 M HCl-二噁烷(10 mL)處理，在 20°C 下攪拌 1 h，且濃縮。將混合物溶解於 MeOH(10 mL)中，以二甲基胺基甲基-聚苯乙烯樹脂處理，且在 20°C 下攪拌 1 h。將混合物過濾且濃縮以形成黃色膠狀 37D(0.33 g, 97%)。以類似於實例 4、步驟 1 中存在之方式，使 37D 與 4-咪唑羧醛反應以形成標題化合物 37。LMCS m/z 307 (MH^+)。

製備性實例 38

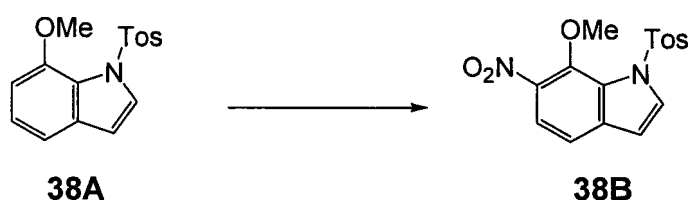


步驟 1



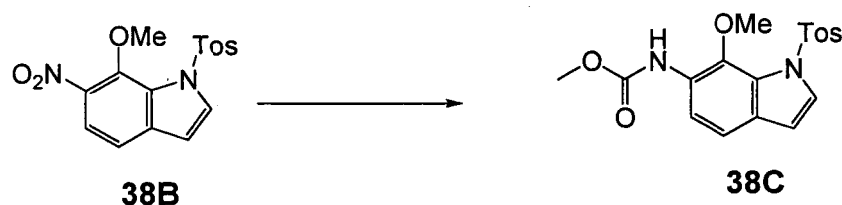
將甲苯磺醯氯(4 g, 21 mmol)及NaH(60%, 1.22 g)添加至7-甲氧基吲哚(3 g, 20.4 mmol)於THF(80 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物在RT下隔夜攪拌，以水中止，且在減壓下濃縮。使殘餘物在水(100 mL)與EtOAc(100 mL)之間分溶。接著將有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮以形成38A(1.5 g, 24%)。

步驟 2



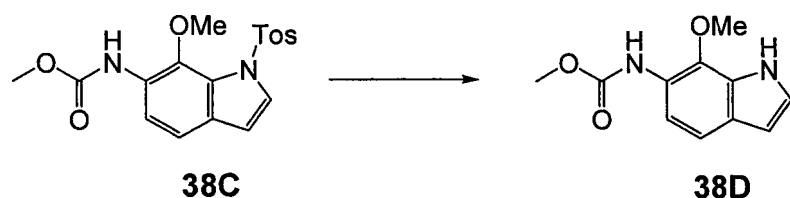
將 $\text{HNO}_3/\text{SiO}_2$ (17 g, J. Org. Chem. 1993, 58, 1666)添加至38A於DCM(35 mL)中之經攪拌溶液中。將混合物超音波降解處理10分鐘，且在室溫下攪拌1.5 h。將反應物過濾且濃縮。管柱層析(10-40% EtOAc/己烷)形成38B(0.49 g, 29%)。

步驟 3-4



以類似於實例1(步驟2)及實例15(步驟3)中存在之方式，將38B氫化且接著與 ClCO_2Me 反應以形成38C。

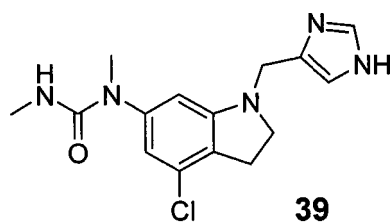
步驟 5-7



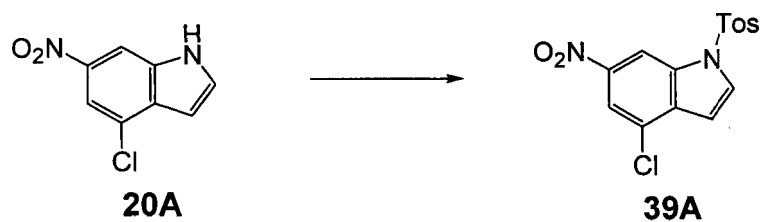
將 Mg 粉 (0.14 g, 5.7 mmol) 添加至 38C (0.42 g, 1.14 mmol) 於 MeOH (14 mL) 中之經攪拌溶液中。將所得懸浮液超音波降解處理 20 分鐘，且藉由 TLC 監視反應物。起始物質消失後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物在 DCM (50 mL) 與 0.5 N HCl (40 mL) 之間分溶。將有機相藉由 NaHCO₃ (40 mL) 及鹽水 (40 mL) 洗滌，乾燥 (MgSO₄)，過濾且濃縮以形成 38D (0.23 g, 92%)。

以類似於實例 14 (步驟 2) 及實例 4 (步驟 1) 中存在之方式，將 38D 以 NaCNBH₃/AcOH 還原，且以咪唑-4-羧醛處理以形成標題化合物 38。MS m/z 303 (MH⁺)。

製備性實例 39



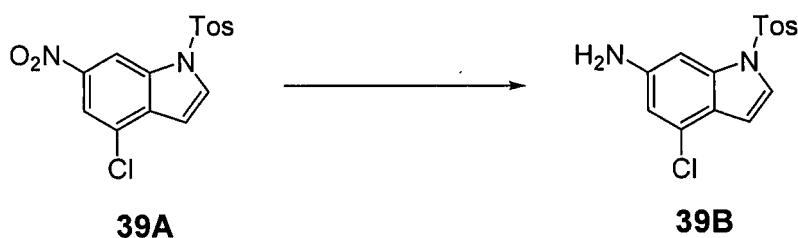
步驟 1



以類似於實例 38 (步驟 1) 中存在之方式，將 20A 以甲苯磺

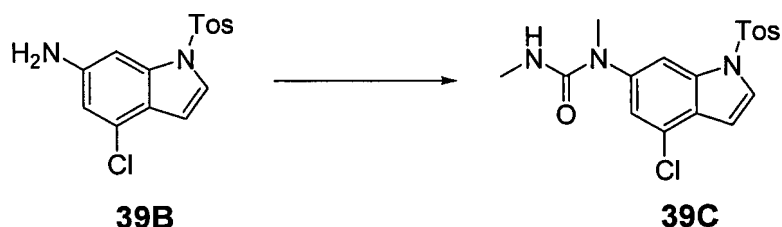
鹼氯及NaH處理，以形成化合物39A。

步驟 2



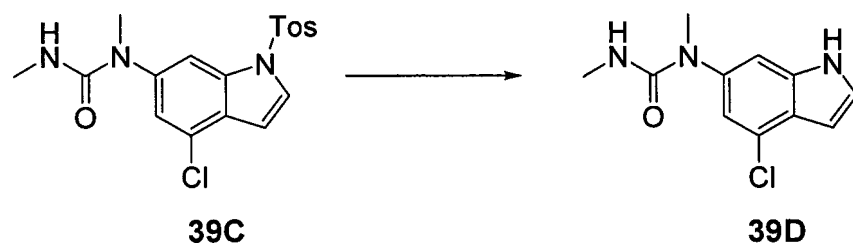
將化合物39A(4.56 g, 13 mmol)於EtOH(260 mL)中之溶液以 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (11.7 g, 52 mmol)處理。將反應物在 90°C 下回流3 h且接著濃縮。將殘餘物以飽和 NaHCO_3 水溶液(100 mL)稀釋且以EtOAc(2×150 mL)萃取。將經組合之有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾且蒸發以產生棕色固體39B。

步驟 3-5



以類似於實例7(步驟1-3)中存在之方式，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，且以 MeNCO 處理以產生化合物39C。

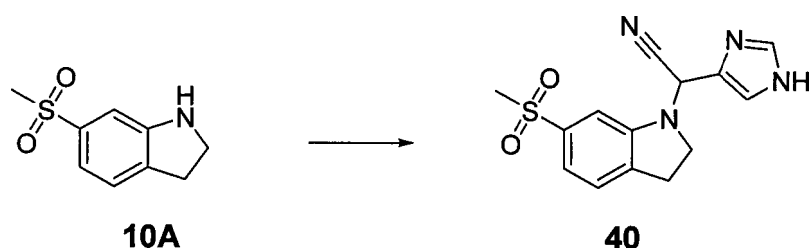
步驟 6-8



將 39C(2.7 g, 7.0 mmol)於 MeOH(100 mL)中之溶液以 KOH(5 g)處理，在 RT下攪拌 1 h，且濃縮。接著將混合物以水處理且以 EtOAc(3×50 mL)萃取。將經組合之有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且蒸發以形成 39D。

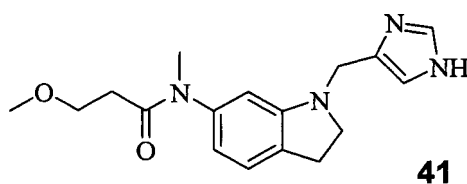
以類似於先前所述之方式，將 39D以 NaBH₃CN還原(實例 14，步驟 2，AcOH用作溶劑)，且接著以 4-咪唑羧醛處理(實例 4，步驟 1)，以產生標題化合物 39。MS m/z 320 (MH⁺)。

製備性實例 40

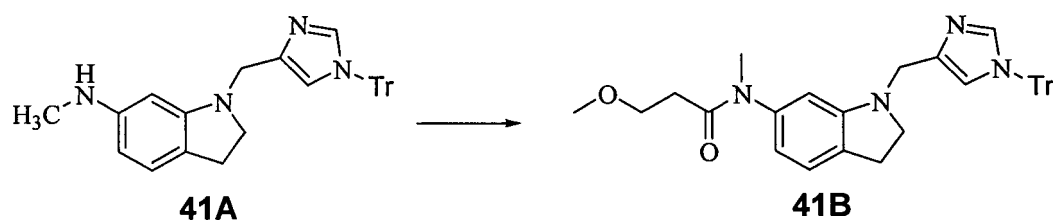


將 10A(0.25 g, 1.3 mmol)與咪唑-4-羧醛(1B, 0.16 g, 1.7 mmol)於 CH₂Cl₂(5 mL)中之混合物以 Ti(OiPr)₄(0.75 mL, 2.6 mmol)處理，在 20°C下隔夜攪拌，且接著以 Et₂AlCN(2.6 mL, 1 M/甲苯)處理。18 h後，添加 EtOAc、H₂O及矽藻土。過濾及隨後層析(於 CH₂Cl₂中之 0-10% 7 N NH₃-MeOH)形成黃色固體狀 40(0.07 g, 18%)。LCMS m/z 303 (MH⁺)。

製備性實例 41



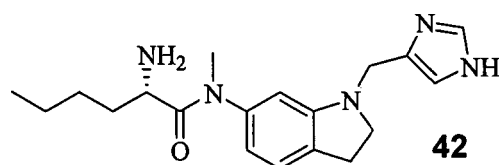
步驟 1-2



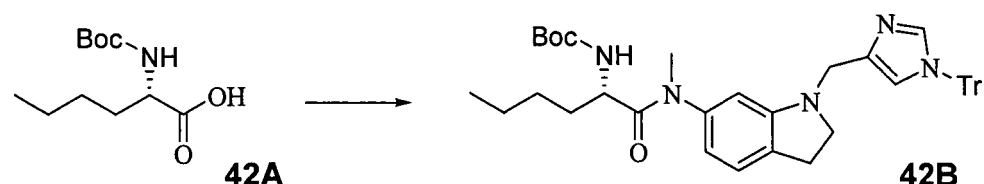
將 3-甲氧基丙酸(0.03 mL, 0.32 mmol)於 DMF(4 mL)中之混合物以 EDCI(61 mg, 0.32 mmol)及 HOBt(43 mg, 0.32 mmol)處理。攪拌 10 min 後，添加化合物 41A(100 mg, 0.21 mmol, 參見實例 6、步驟 4)。將反應物在 RT 下隔夜攪拌，以 NaHCO_3 (50 mL)稀釋且以 CH_2Cl_2 (3×50 mL)萃取。將經組合之有機層以 H_2O (2×60 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮以形成 41B。

以類似於實例 6(步驟 5)中存在之方式，將 41B 以 TFA 及 Et_3SiH 處理以形成標題化合物 41。LCMS m/z 315 (MH^+)。

製備性實例 42



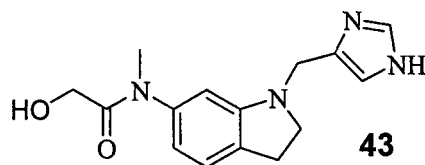
步驟 1-2



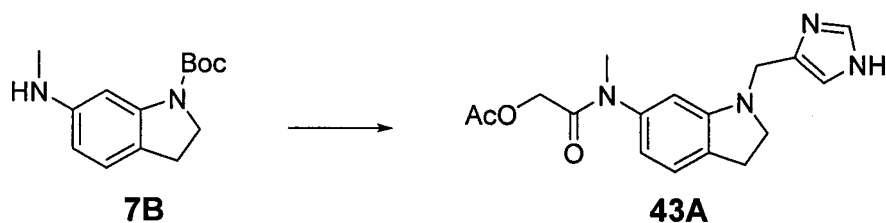
以類似於實例 41 中存在之方式，將 42A(Boc-Nle-OH)與 41A 偶合以得到 42B。全面去保護(TFA/ Et_3SiH)及層析(逆

相 HPLC，0-15% 梯度之 0.25% NH_3 -MeOH/ H_2O 及 0.25% NH_3 -MeOH/ 乙腈) 形成標題化合物 42。LCMS m/z 342 (MH^+)。

製備性實例 43



步驟 1-3

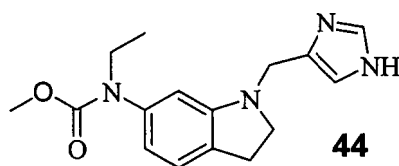


以類似於實例 7 中存在之方式，將 7B 連續以乙醯氧基乙醯氯、TFA 且接著以 4-咪唑羧醛處理，以形成 43A。MS m/z 329 (MH^+)。

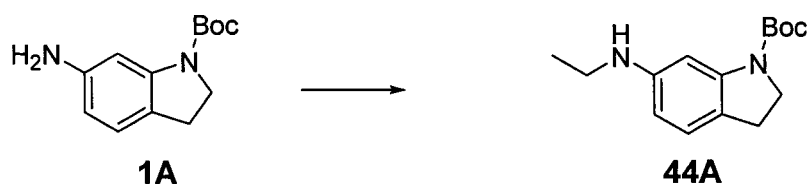
步驟 4

將酯 43A (180 mg, 0.55 mmol) 於甲醇 (20 mL) 中之混合物以 LiOH (200 mg) 處理，在 25°C 下攪拌 1 h，且接著濃縮。層析 (含有 5% 7 N NH_3 /MeOH 之 DCM) 形成標題化合物 43 (80 mg, 51%)。MS m/z 287 (MH^+)。

製備性實例 44



步驟 1-2

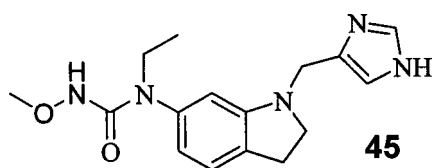


以類似於實例 7 中存在之方式，將 1A 以乙酸酐/吡啶進行醯化且接著以 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 還原以形成 44A。

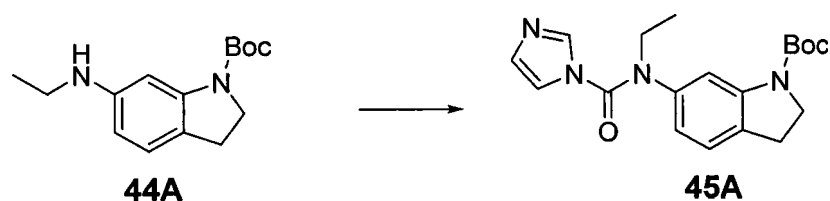
步驟 3-5

以類似於實例 7 中存在之方式，將 44A 以 ClCO_2Me /吡啶處理且接著轉化為標題化合物 44。MS m/z 301 (MH^+)。

製備性實例 45

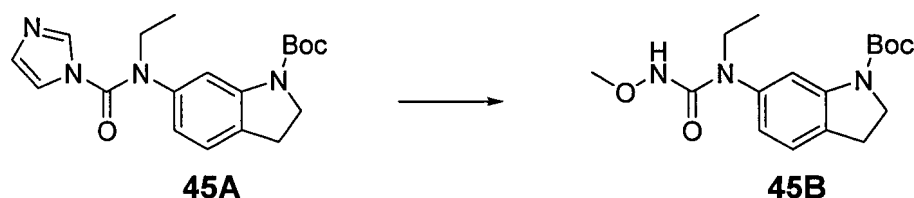


步驟 1



將 44A (100 mg, 0.38 mmol)、 Et_3N (0.11 mL, 0.76 mmol) 及羧基咪唑 (92 mg, 0.38 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之混合物隔夜攪拌。接著添加另外之 Et_3N (0.2 mL, 1.43 mmol) 及羧基咪唑 (0.2 g, 1.2 mmol)。18 h 後，將反應物濃縮且層析 (50-80% EtOAc / 己烷) 以產生 45A (155 mg)。

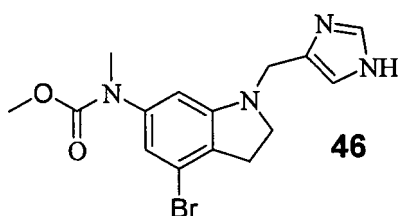
步驟 2-4



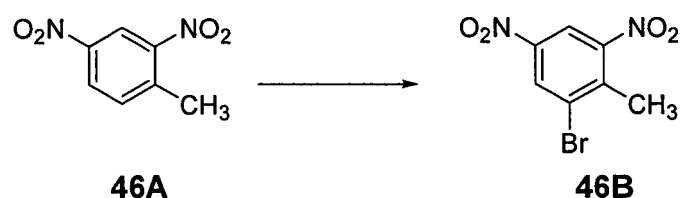
在密封管中將化合物45A與CH₃CN(5 mL)及MeI(3 mL, 48 mmol)混合，且在55°C下加熱3 h。移除溶劑且將殘餘物在高真空下乾燥0.5 h。連續添加THF(5 mL)、MeONH₂·HCl(95 mg, 1.14 mmol)及DIPEA(0.2 mL, 1.14 mmol)。將反應物攪拌2 d，濃縮，且接著在水與DCM之間分溶。將有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾且蒸發。層析(50-60% EtOAc/己烷)產生45B(100 mg)。

以類似於實例1(步驟4)及實例4(步驟1)中存在之方式，使化合物45B去保護且轉化為標題化合物45。MS m/z 316 (MH⁺)。

製備性實例46



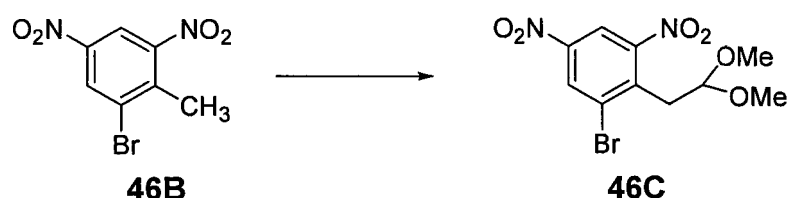
步驟1



將2,4-二硝基甲苯(46A, 20 g, 0.11 mol)、濃硫酸(50 mL)、水(50 mL)及預製K₂SO₄(KOH + 濃H₂SO₄, 相當於100

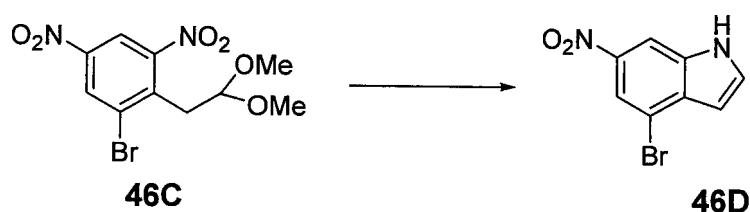
mg之 K_2SO_4)饋入裝配有冷凝器及溫度計之1 L三頸圓底燒瓶中。將混合物加熱至 $80^\circ C$ 至 $90^\circ C$ 且逐份以 $NaBrO_3$ (17.24 g, 0.114 mol)處理，同時維持 $80^\circ C$ 至 $90^\circ C$ 之溫度。接著將混合物在 $85^\circ C$ 下隔夜攪拌，冷卻至RT且以EtOAc(3×200 mL)萃取。將經組合之有機層以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及鹽水溶液洗滌。將有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(2-5% EtOAc/己烷)純化以產生46B(8.02 g, 28%)。

步驟2



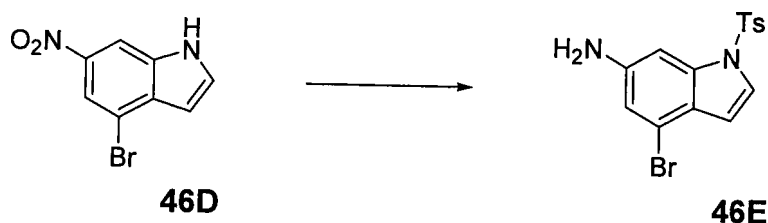
將N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(79.5 mL, 533 mmol)添加至化合物46B(13.86 g, 53.3 mmol)。將反應物加熱至 $115^\circ C$ 之回流溫度。接著將混合物冷卻且濃縮。將粗產物溶解於MeOH(250 mL)中，以HCl(10.5 mL)處理，且回流4 h。將反應物冷卻至RT，以水稀釋且以EtOAc(3×100 mL)萃取。將經組合之有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析(2.5-8% EtOAc/己烷)純化以產生化合物46C(14.67 g, 82%)。

步驟3



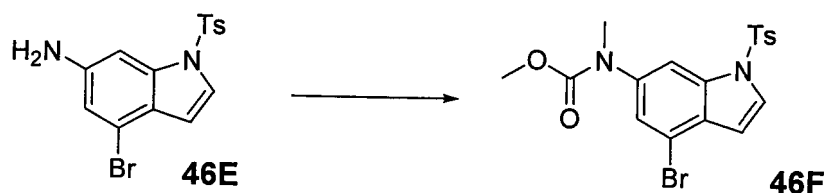
在 60°C 下，將鐵粉 (2.03 g, 36.3 mmol) 添加至 46C (4.04 g, 12.1 mmol) 於冰乙酸 (40 mL) 中之溶液中。將反應物加熱至 110°C 且攪拌 40 min。接著將混合物冷卻且傾入冷水中且過濾沉澱物。將濾液以 EtOAc (3×50 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO₄)，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析 (5-15% EtOAc/己烷) 純化以產生 46D (0.93 g, 32%)。

步驟 4-5



以類似於先前實例中所述之方式，以 TsCl 保護 46D (實例 38、步驟 1) 且以 SnCl₂·2H₂O 還原 (實例 39、步驟 2) 以形成 46E。

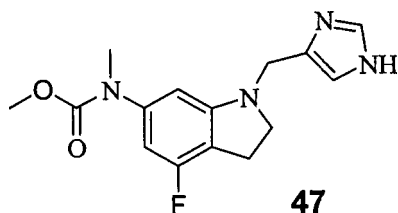
步驟 6-11



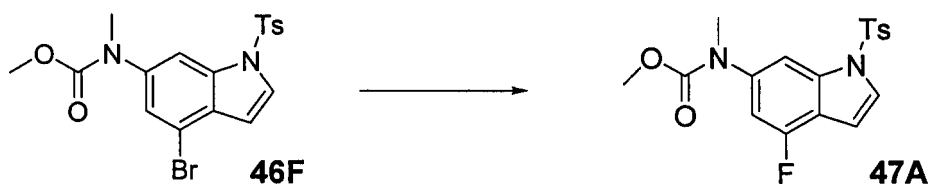
以類似於實例 7 中所述之方式，將 46E 以 Ac₂O/HCO₂H 處理，以 BH₃ 還原，且以 ClCO₂Me/吡啶處理以形成 46F。

接著以 Mg 使化合物 46F 去保護 (實例 38、步驟 5)，以 NaBH_3CN 還原 (實例 14、步驟 2，AcOH 用作溶劑)，且以 4-咪唑羧醛處理 (實例 4、步驟 1) 以形成 46。MS m/z 365 (MH^+)。

製備性實例 47



步驟 1-4

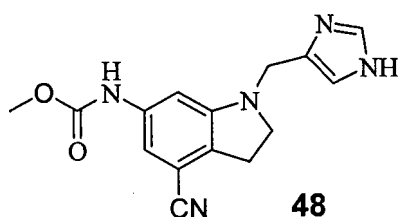


在 -78°C 下、在氫氣下以 $n\text{-BuLi}$ (1.6 M 於己烷中，0.17 mL，0.28 mmol) 逐滴處理 46F (121 mg，0.28 mmol) 於無水 THF 中之混合物，將其在 -78°C 下攪拌 8 min，且接著以 N -氟苯磺醯亞胺 (87 mg，0.28 mmol，溶解於 THF 中，經由插管添加) 處理。使混合物經 2 h 溫至 0°C ，以水中止，且以 EtOAc (3×10 mL) 萃取。將經組合之有機層乾燥 (MgSO_4)、過濾且濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析 (0-25% EtOAc/己烷) 純化以產生化合物 47A (62 mg，59%)。

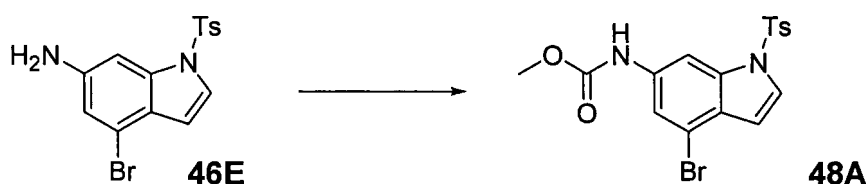
以類似於先前實例中存在之方式，以 KOH 使 47A 去保護 (實例 39，步驟 6)，以 NaBH_3CN 還原 (實例 14，步驟 2，AcOH 用作溶劑)，且以 4-咪唑羧醛處理 (實例 4、步驟 1) 以

產生標題化合物 47。MS m/z 305 (MH^+)。

製備性實例 48

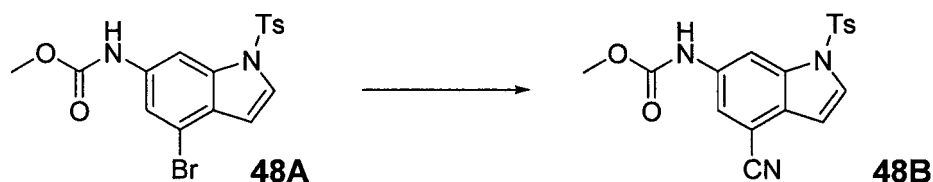


步驟 1



以類似於實例 7 中存在之方式，以 $ClCO_2Me$ /DIPEA 處理化合物 46E 以形成 48A。

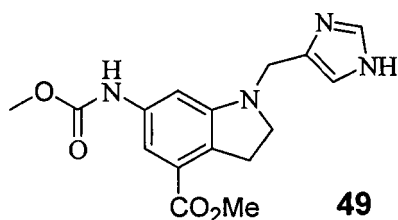
步驟 2-5



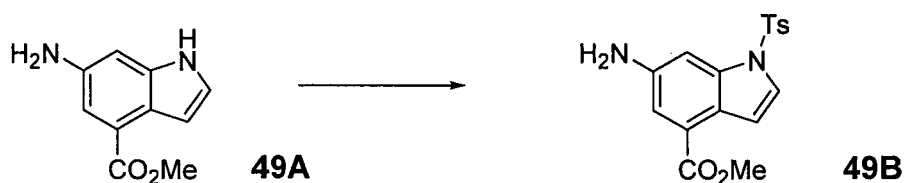
在 $25^\circ C$ 下、在 N_2 氣氛下，將中間物 48A (500 mg, 1.2 mmol)、 $Zn(CN)_2$ (160 mg, 1.3 mmol)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵 (275 mg, 0.3 mmol) 及 Pd_2dba_3 (55 mg, 0.1 mmol) 之混合物在 DMF (100 mL) 中攪拌，且接著在 $120^\circ C$ 下加熱 12 h。將懸浮液冷卻至 RT 且濃縮。使殘餘物在 EtOAc (3×100 mL) 與飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) 之間分溶。將經組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。管柱層析 (DCM) 形成 48B (415 mg, 94%)。

以類似於先前所述之方式，以 KOH 使 48B 去保護 (實例 39，步驟 6)，以 NaBH_3CN 還原 (實例 14，步驟 2，AcOH 用作溶劑)，且以 4-咪唑羧醛處理 (實例 4，步驟 1) 以產生標題化合物 48。MS m/z 298.4 (MH^+)。

製備性實例 49

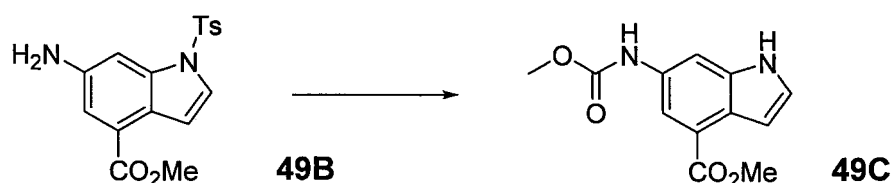


步驟 1



在 0°C 下、在 Ar 下，連續以 NaH (0.095 g，3.95 mmol，逐份添加) 與 TsCl (0.551 g，3.16 mmol，逐份添加) 處理 6-氨基吲哚-4-羧酸甲酯 (49A，0.5 g，2.63 mmol) 於 THF (10 mL) 中之經攪拌溶液中，且接著使其溫至 RT。2 h 後，在 0°C 下將反應物以 MeOH (3.95 mmol) 中止，傾注在冰冷水 (10 mL) 上，且以 EtOAc 萃取。將有機層以鹽水洗滌，經 (Na_2SO_4) 乾燥，過濾且濃縮。層析 (40% EtOAc/己烷) 得到 49B (0.51 g，57%)。

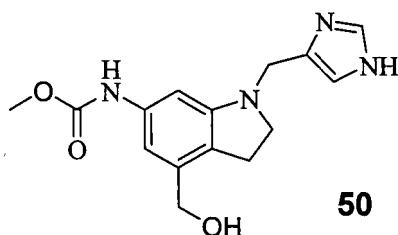
步驟 2-5



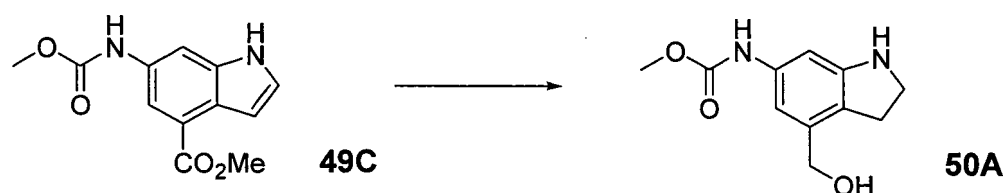
以類似於實例7中存在之方式，以ClCO₂Me/吡啶處理化合物49B。將產物(0.45 g, 1.12 mmol)溶解於DMF(5 mL)中且以LiOH(0.110 g, 4.48 mmol)處理。10 min後，添加硫代乙醇酸(0.124 g, 1.34 mmol)。將所得溶液在RT下攪拌48 h，以EtOAc稀釋且以水洗滌。以EtOAc萃取水層後，將經組合之有機層以飽和Na₂CO₃水溶液(2×)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發。層析(50% EtOAc/己烷)得到49C(0.15 g, 54%)。

以類似於先前所述之方式，將49C以NaBH₃CN還原(實例14，步驟2，AcOH用作溶劑)，且以4-咪唑羧醛處理(實例4，步驟1)以產生化合物49。MS m/z 331 (MH⁺)。

製備性實例50



步驟1

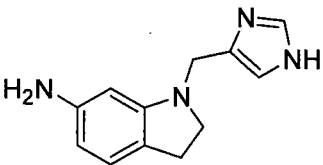
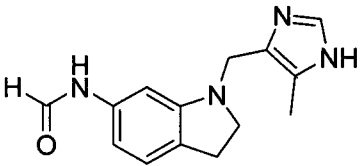
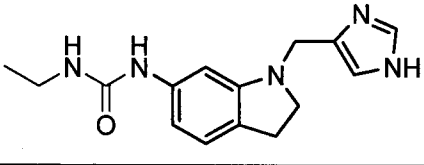
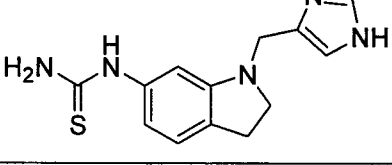
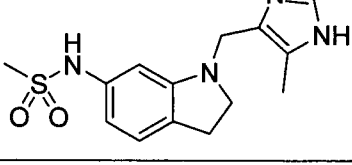


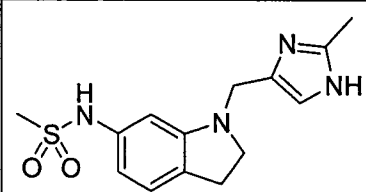
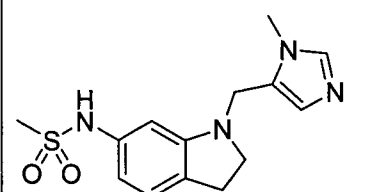
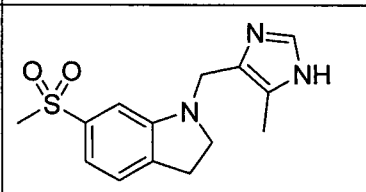
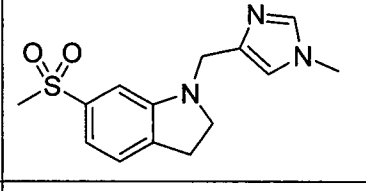
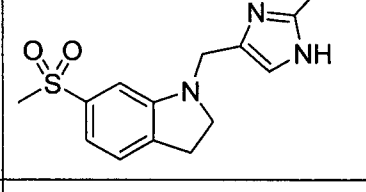
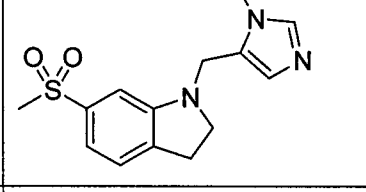
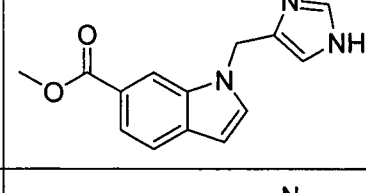
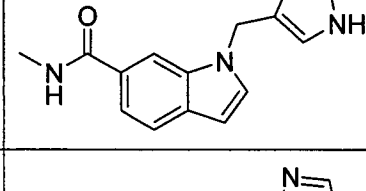
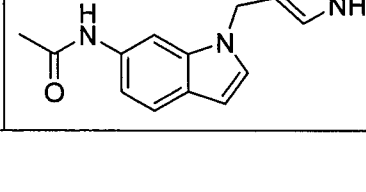
以類似於實例14(步驟2)中存在之方式，以NaBH₃CN還

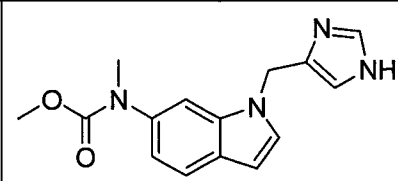
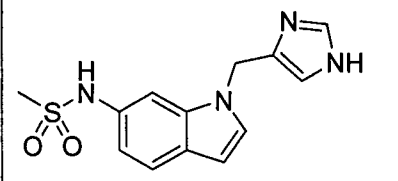
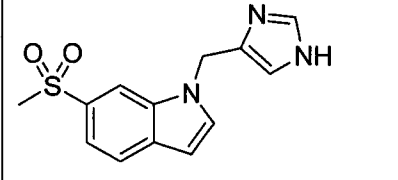
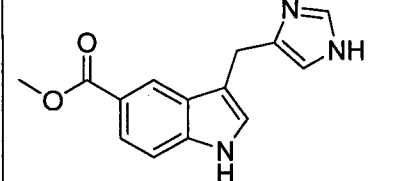
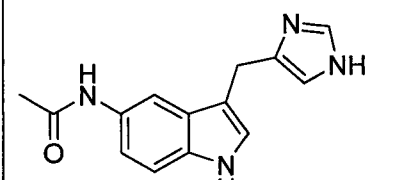
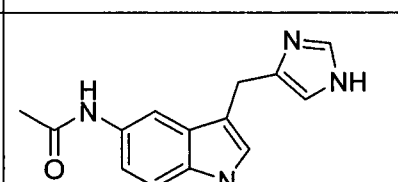
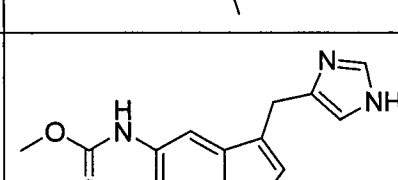
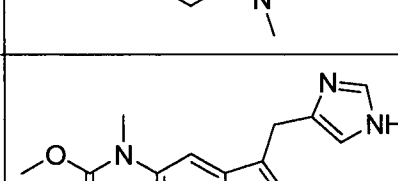
原化合物 49C。在 0°C 下、在 Ar 氣下，將產物 (0.060 g，0.24 mmol) 於 THF 中之溶液以 LAH (0.027 g，0.72 mmol) 處理。在 RT 下 2 h 後，將反應物以飽和 Na₂SO₄ 中止且過濾。將沉澱物以乙酸乙酯 (50 mL) 洗滌。將有機層以鹽水洗滌且濃縮。層析 (於 DCM 中之 2% 7 N NH₃-MeOH) 產生 50A (0.030 g，57%)。

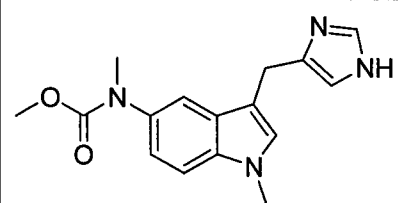
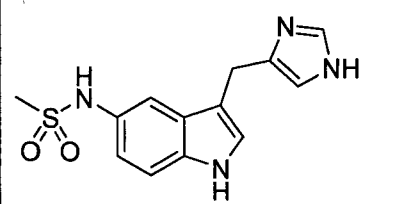
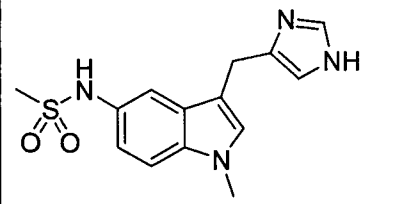
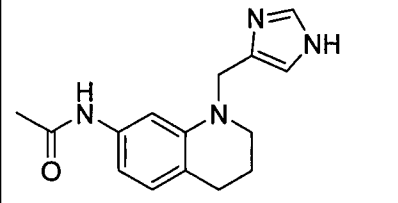
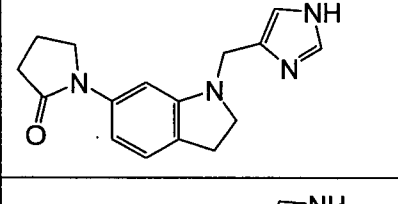
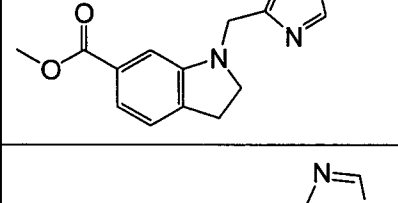
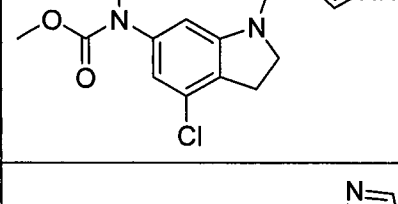
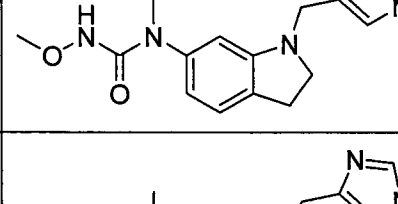
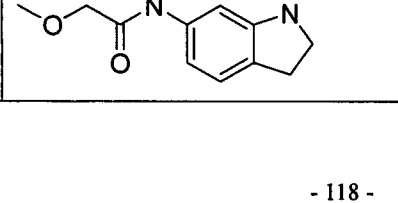
以如實例 4 (步驟 1) 中所述之方式，將 50A 轉化為標題化合物 50。MS m/z 303 (MH⁺)。

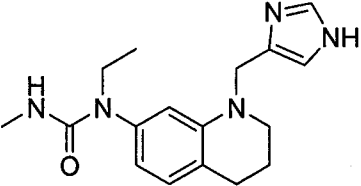
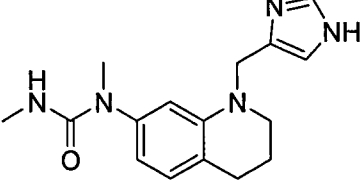
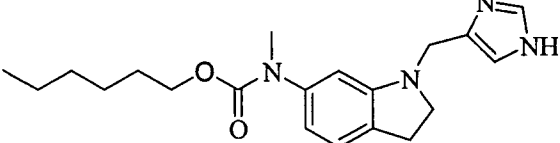
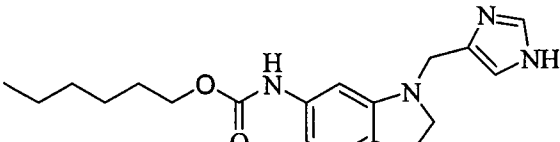
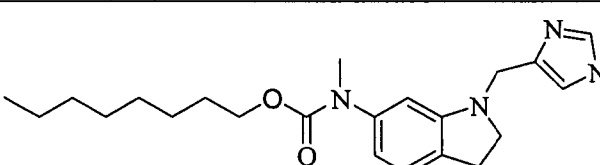
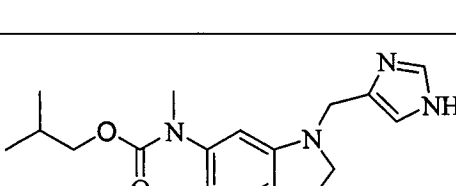
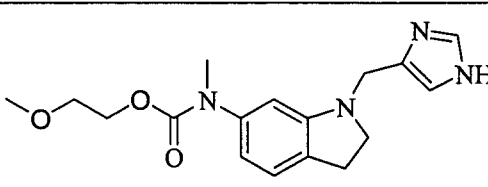
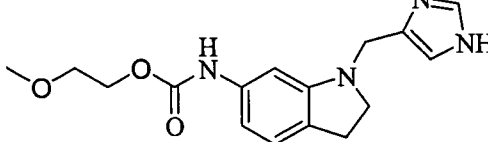
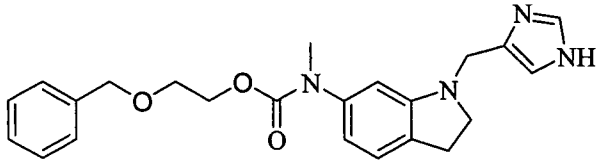
大體上按照與以上實例中相同之程序來製備下列化合物。

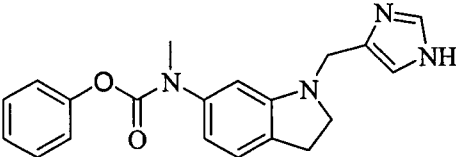
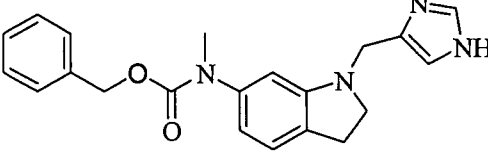
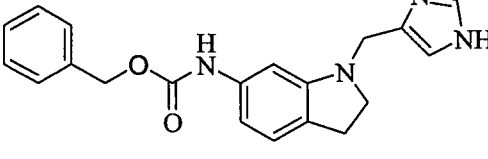
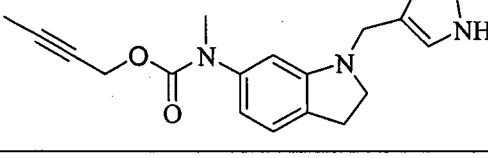
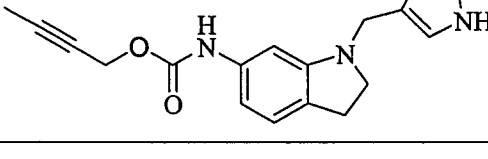
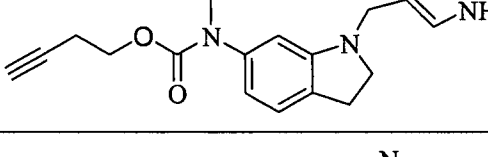
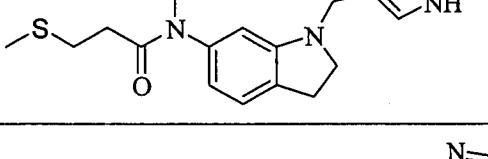
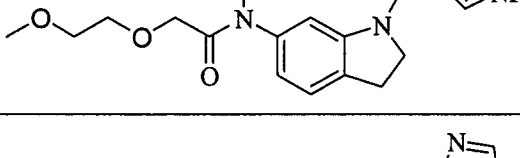
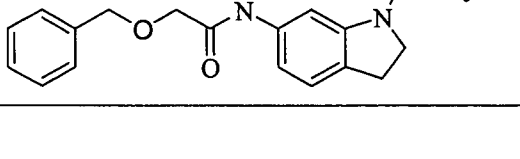
Cpd	結構	MS (MH ⁺)
100		215
101		257
102		286
103		274
104		307

105		307
106		307
107		292
108		292
109		292
110		292
111		256
112		255
113		255

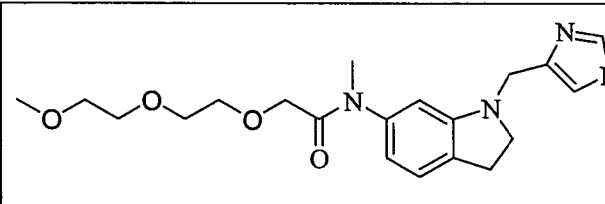
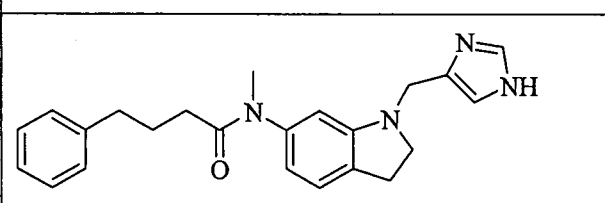
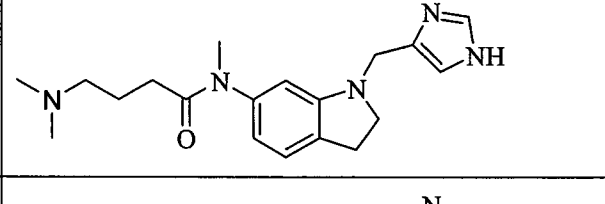
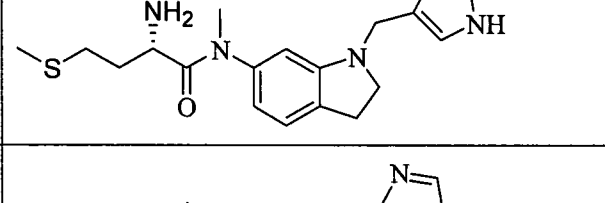
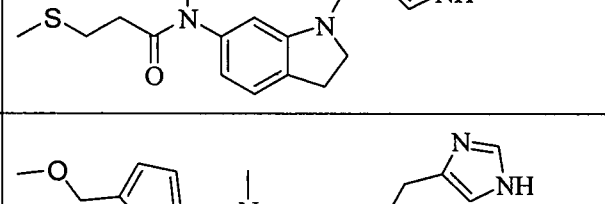
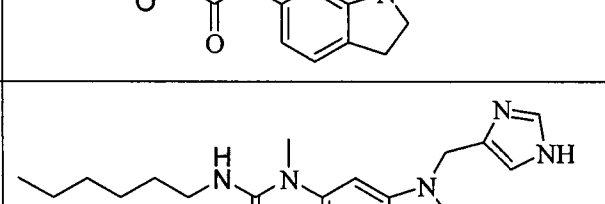
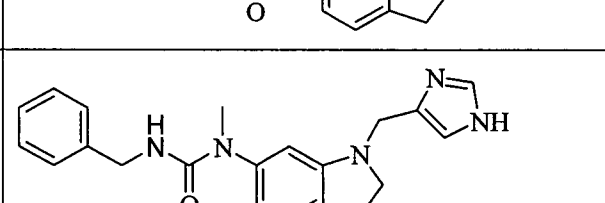
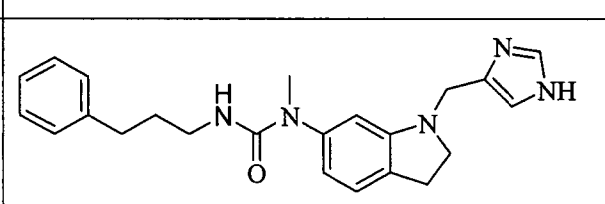
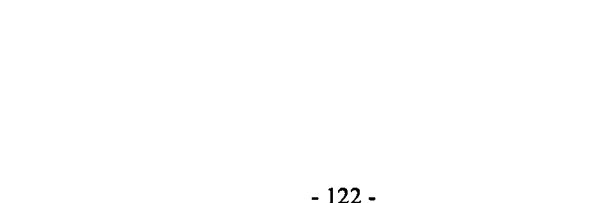
114		285
115		291
116		276
117		256
118		255
119		269
120		285
121		285

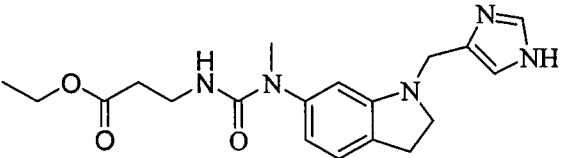
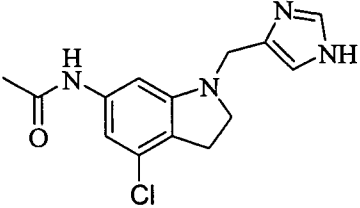
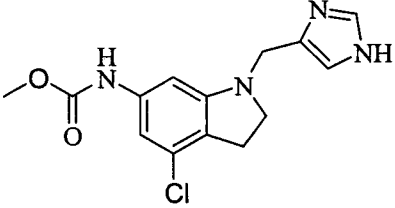
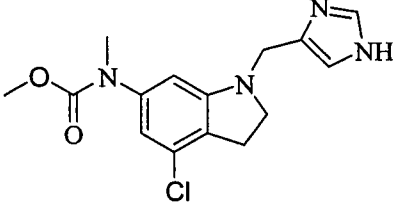
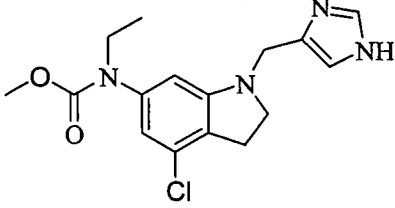
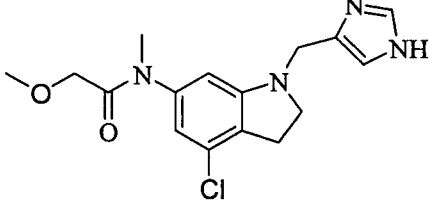
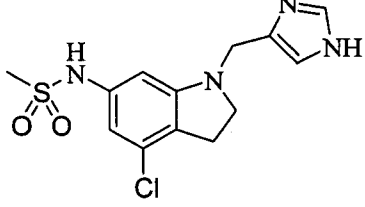
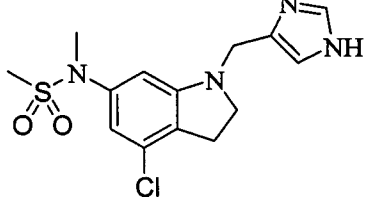
122		299
123		291
124		305
125		271
126		283
127		258
127		321
128		302
129		301

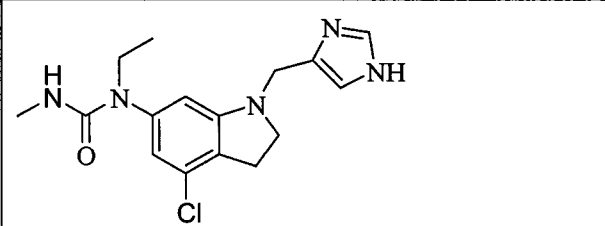
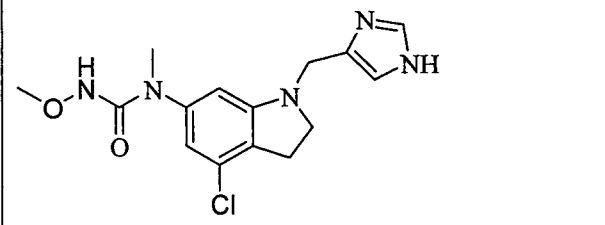
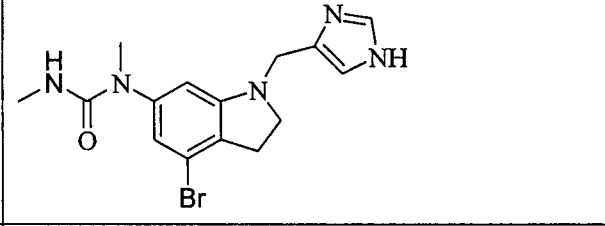
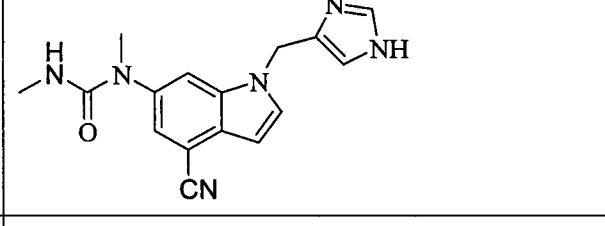
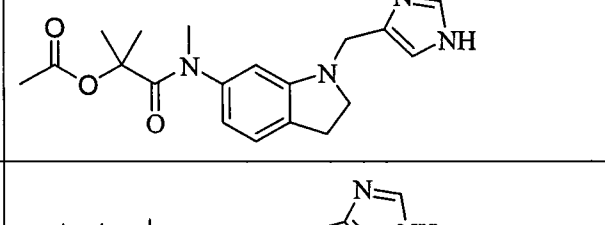
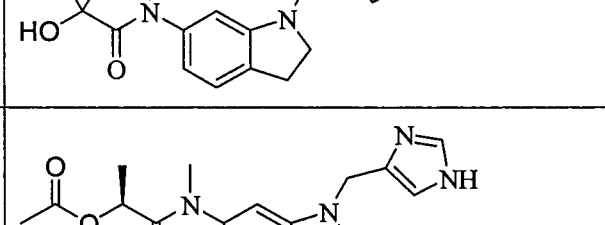
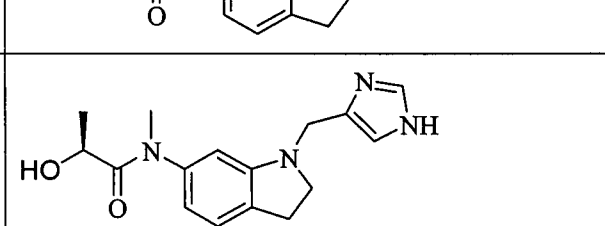

130		314
131		300
132		357
133		343
134		385
135		329
136		331
137		317
138		407

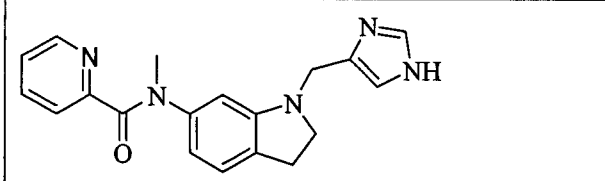
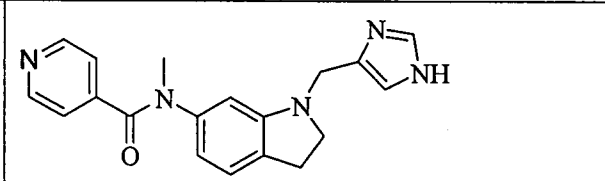
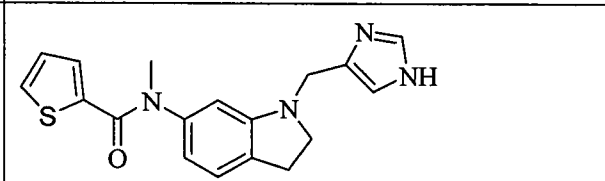
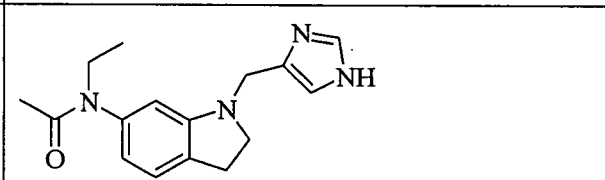
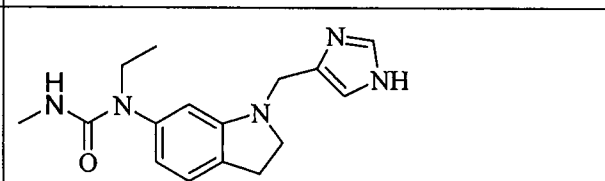
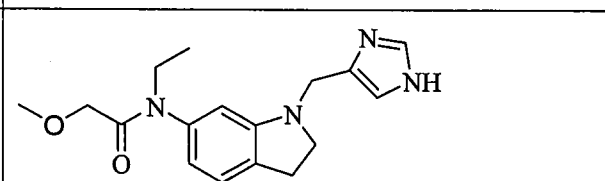
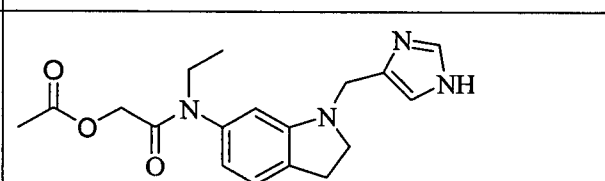
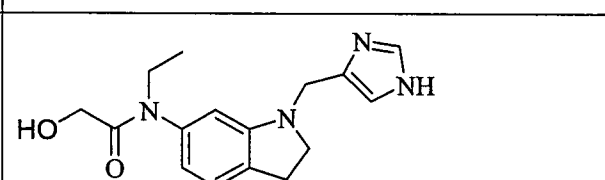
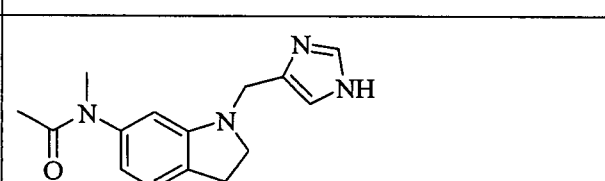
139		349
140		363
141		349
142		325
143		311
144		325
145		331
146		345
147		363

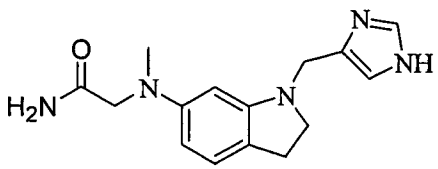
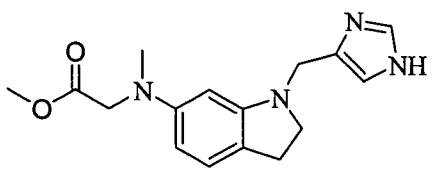
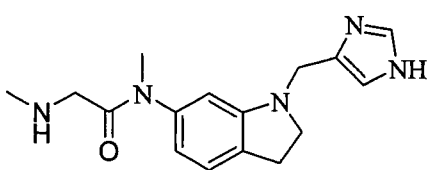
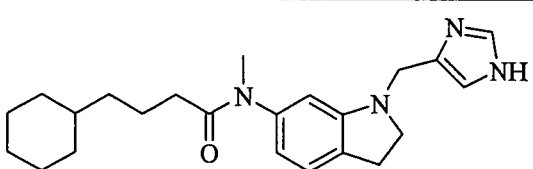
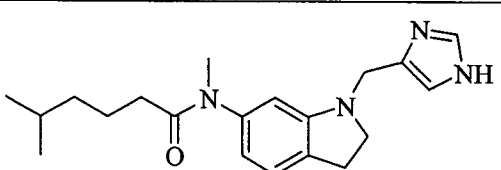
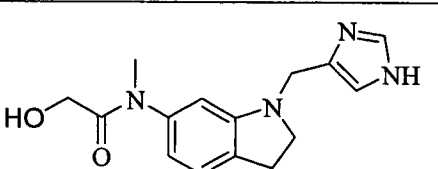
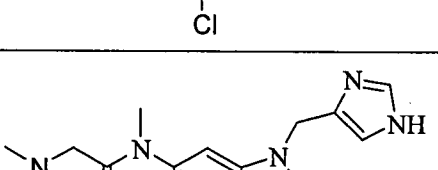
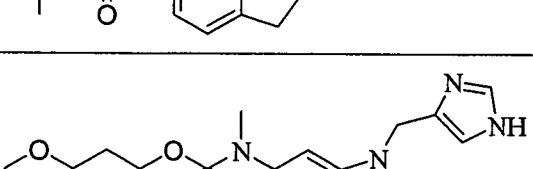
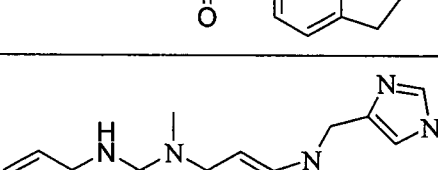
148		399
149		391
150		369
151		353
152		373
153		361
154		363
155		379
156		377

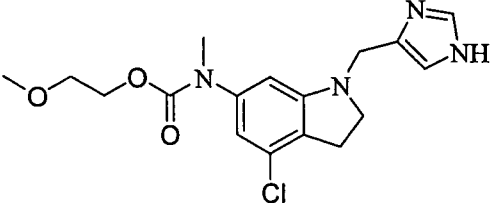
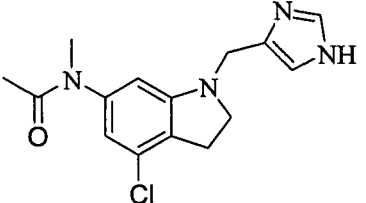
157		389
158		375
159		342
160		360
161		317
162		367
163		356
164		362
165		390

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

檢定：

按照 Umland 等人 ("Receptor reserve analysis of the human α_{2c} -adrenoceptor using [35 S] GTP γ S and cAMP functional assays" European Journal of Pharmacology 2001, 411, 211-221) 所詳述之通用程序來測定 α_{2A} 及 α_{2C} 之激動劑活性功效值 (E_{max} , GTP γ S 檢定)。出於本發明之目的，若化合物對 α_{2C} 受體之功效為 $\geq 30\% E_{max}$ (GTP γ S 檢定)，且其對 α_{2A} 受體之功效為 $\leq 30\% E_{max}$ (GTP γ S 檢定)，則該化合物可定義為 α_{2C} 受體亞型之特異性或至少選擇性激動劑。

基於先前所限定之定義，將下列化合物評定為 α_{2C} 受體亞型之特異性或至少選擇性激動劑：1G、1H、1I、2G、3、5C、5D、6、7、7D、7F、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、128、129、132、142、146、151、168、169、170、171、174、175、186 及 187。

儘管本發明已結合上述特定實施例來描述，但其眾多替代、修改及其他變化對於一般熟習此項技術者將顯而易

見。希望所有該等替代、修改及變化屬於本發明之精神及
範疇。

五、中文發明摘要：

本發明在其諸多實施例中提供一種新穎類型之吲哚啉作為 α_2C 腎上腺素受體激動劑之抑制劑，製備該等化合物之方法，含有一或多種該等化合物之醫藥組合物，製備包含一或多種該等化合物之醫藥調配物的方法，及使用該等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 腎上腺素受體有關之病狀的方法。

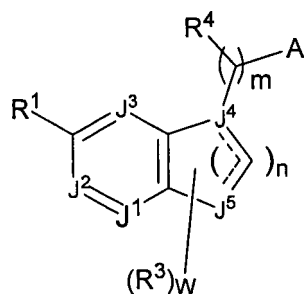
六、英文發明摘要：

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：



發明專利說明書

P6-727

中文說明書替換頁(96年7月)

(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：095131072

Co7D 403/02 (2006.01)

※ 申請日期：95.08.24

※ IPC 分類：A61K 31/4178 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

功能選擇性 α 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
PHARMACOPEIA, 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. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凱文 D 麥克康米克
MCCORMICK, KEVIN D.
2. 克里斯多夫 W 伯希
BOYCE, CHRISTOPHER W.
3. 羅伯 G 艾斯蘭安
ASLANIAN, ROBERT G.
4. 石南陽
SHIH, NENG-YANG
5. 莎里 菲瑞爾
FEVRIER, SALEM
6. 皮托 曼吉奇納
MANGIARACINA, PIETRO
7. 黃奇育
HUANG, CHIA-YU
8. 梁柏
LIANG, BO
9. 劉榮強
LIU, RONG-QIANG
10. 呂華岡
LU, HUAGANG

國 籍：(中文/英文)

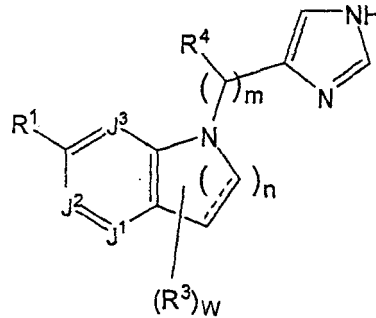
1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 中國大陸 P.R.C.
9. 美國 U.S.A.
10. 中國大陸 P.R.C.

十、申請專利範圍：

1. 一種由以下結構式表示之化合物，

98年7月10日修正本



或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

J^3 獨立為 $-N-$ 或 $-C(R^2)-$ ；

J^1 及 J^2 為 $C(R^2)$ ；

----- 為單鍵或雙鍵；

R^1 為 $-(CH_2)_qNR^7YR^7$ ；

Y 為選自由 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^7-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=NR^7)NR^7-$ 、 $-S(O)_p-$ 及 $-SO_2NR^7$ 所組成之群；

R^2 為獨立地選自由 H 、 $-OH$ 、鹵基及 $-CN$ ，及視情況經至少一個 R^5 取代之烷基及烷氧基所組成之群；

R^3 為獨立地選自由 H 及視情況經至少一個 R^5 取代之烷基及烷氧基所組成之群；

R^4 為獨立地選自由 H 及烷基所組成之群；

R^5 為獨立地選自由 H 、鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^7$ 及 $-SR^7$ ，及視情況各經鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^7$ 及 $-S(O)_pR^7$ 取代基中至少一者取代之烷基、烷氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基所組成之群；

R^7 為獨立地選自由H及視情況各經鹵基、烷氧基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-S(O)_pR¹¹取代基中至少一者取代之烷基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之群；

$R^{7'}$ 為獨立地選自由H及視情況各經鹵基、-OH、-CN、-NO₂、-N(R¹¹)₂及-SR¹¹取代基中至少一者取代之烷基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之群；

R^{11} 為獨立地選自由H及烷基、烷氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基所組成之群之部分；

m 為 1-5；

n 為 1；

p 為 0-2；

q 為 0；及

w 為 1-3；

其中：

"烷基"為可為直鏈或支鏈且在鏈中包含約1至約20個碳原子之脂族烴基團；

"烷氧基"為烷基-O-基團，其中烷基係如上所述；

"環烷基"為包含約3至約10個碳原子之非芳族單環或多環系統；

"環烷氧基"為環烷基-O-基團，其中環烷基係如上所述；

"炔基"為含有至少一個碳-碳三鍵且可為直鏈或支鏈且在鏈中包含約2至約15個碳原子之脂族烴基團；

"芳基"為包含約6至約14個碳原子之芳族單環或多環系統；

"芳氧基"為芳基-O-基團，其中芳基係如上所述；

"芳基烷基"為芳基-烷基-基團，其中芳基及烷基係如上所述；

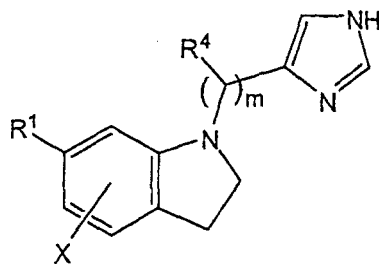
"雜芳基"為選自由以下各基組成之群的環：吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋呔基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋呔基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜吡啶基及1,2,4-三嗪基；

"雜芳烷基"為雜芳基-烷基-基團，其中雜芳基及烷基係如上所述；

"雜環基"為選自由以下各基組成之群的環：哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基及四氫噻吩基；及

"雜環基烷基"為雜環基-烷基-基團，其中雜環基及烷基係如上所述。

2. 如請求項1之化合物，其由以下結構式表示：



或該化合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

X為H或鹵基；

R^1 為 $-(CH_2)_qNR^7YR^7$ ；

Y為選自由 $-C(=O)NR^7-$ 及 $-C(=O)O-$ 所組成之群；

R^4 為獨立地選自由H及烷基所組成之群；

R^7 為獨立地選自由H及視情況各經鹵基、烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-S(O)_pR^{11}$ 取代基中至少一者取代之烷基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之群；

R^7 為獨立地選自由H及視情況各經鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-SR^{11}$ 取代基中至少一者取代之烷基、炔基、環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基所組成之群；

R^{11} 為獨立地選自由H及烷基、烷氧基、炔基、環烷基、環烷氧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基及雜環基烷基所組成之群之部分；

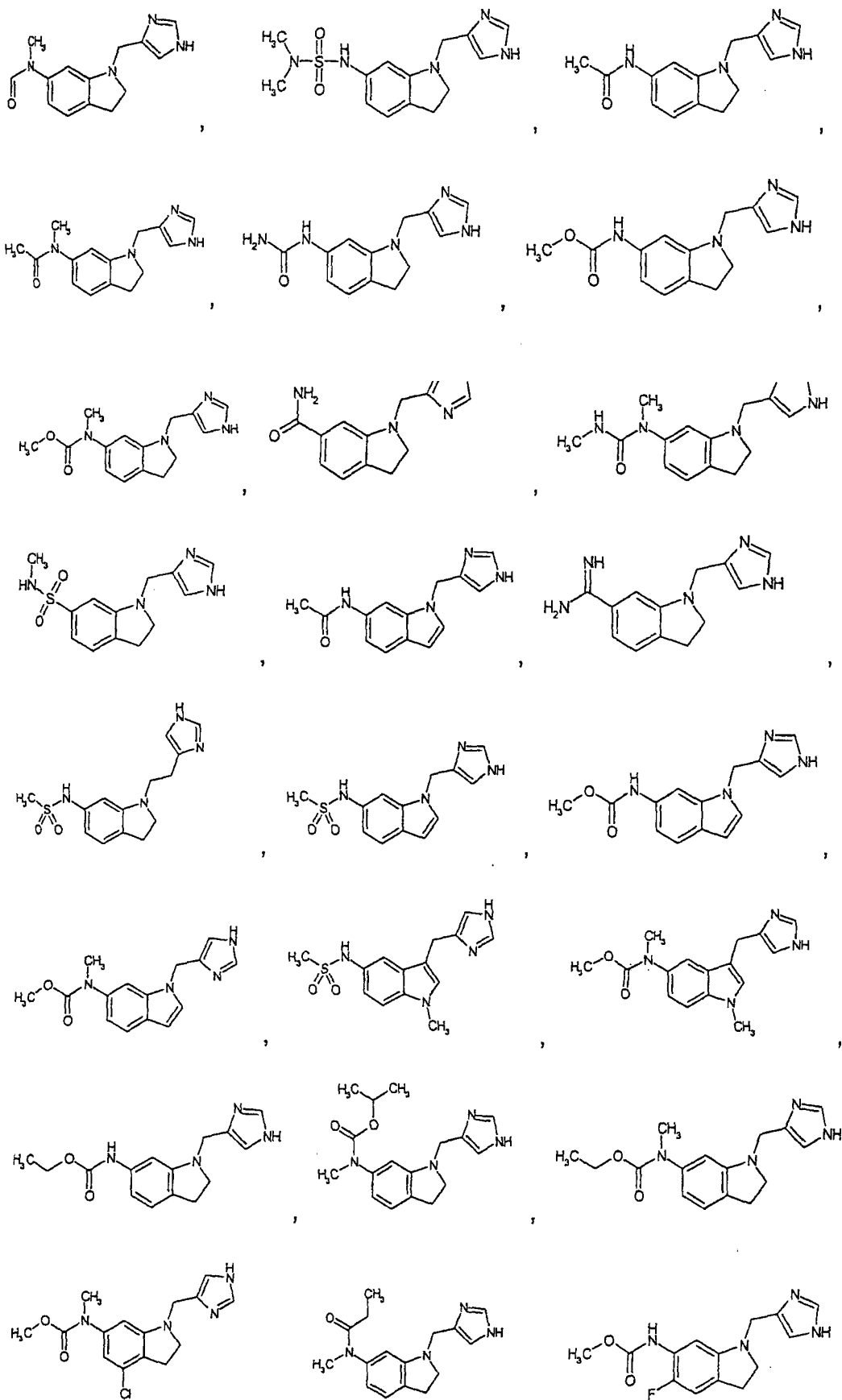
m為1-5；

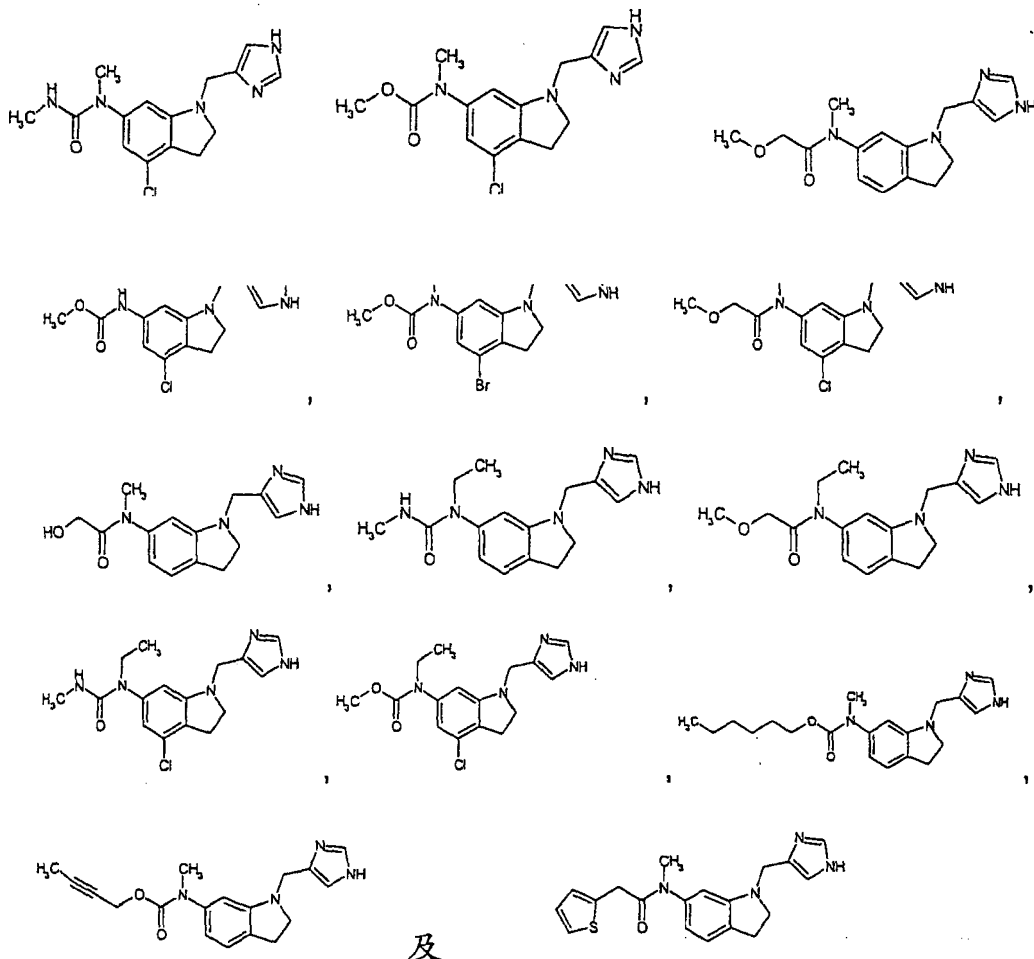
p為0-2；及

q為0。

3. 如請求項2之化合物，其中m為1，且 R^4 為H。

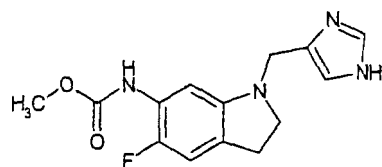
4. 如請求項1之化合物，其為選自由以下各物組成之群：



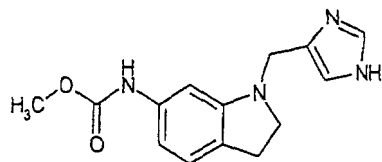


或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

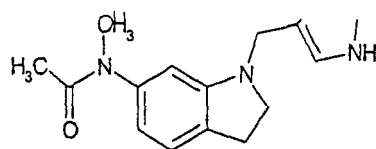
5. 如請求項2之化合物，其具有下式：



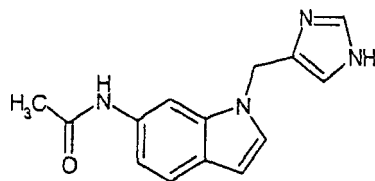
6. 如請求項2之化合物，其具有下式：



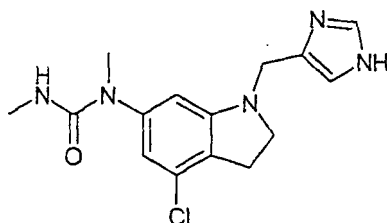
7. 如請求項1之化合物，其具有下式：



8. 如請求項1之化合物，其具有下式：



9. 如請求項2之化合物，其具有下式：



10. 一種固體醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。
11. 如請求項10之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。
12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該等其他治療劑是選自由類固醇、PDE-4抑制劑、抗蕈毒鹼劑、色甘酸鈉、H₁受體拮抗劑、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、白三烯拮抗劑、利尿劑、醛固酮拮抗劑、離子移變劑、疼痛控制劑、抗焦慮劑及抗偏頭痛劑所組成之群。
13. 如請求項11之醫藥組合物，其中該等其他治療劑是選自由5-HT₁激動劑、利尿鈉肽及適於治療心臟病狀、精神病症及青光眼之治療劑所組成之群。
14. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其係用於製備治療一或多種與α_{2C}腎上

腺素受體有關之病狀之藥物，其中該病狀是選自由以下所組成之群：過敏性鼻炎、充血、疼痛、腹瀉、青光眼、充血性心臟衰竭、心臟局部缺血、躁狂症、抑鬱症、焦慮、偏頭痛、應力誘發性尿失禁、局部缺血所致神經元損傷及精神分裂症。

15. 如請求項14之用途，其中該病狀為充血。

16. 如請求項15之用途，其中該充血係與長年性過敏性鼻炎、季節性過敏性鼻炎、非過敏性鼻炎、血管舒縮性鼻炎、藥物性鼻炎、竇炎、急性鼻竇炎或慢性鼻竇炎有關。

17. 如請求項16之用途，其中該充血係由息肉引起或與普通感冒有關。

18. 如請求項14之用途，其中該病狀為疼痛。

19. 如請求項18之用途，其中該疼痛係與神經病、炎症、關節炎、糖尿病有關。