

發明專利說明書 200413355

(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：92124683

※申請日期：92.12.9

※IPC 分類：C07D 403/02
A61K 31/551

壹、發明名稱：(中文/英文)

生物活性之血管加壓素激動劑代謝產物

BIOLOGICALLY ACTIVE VASOPRESSIN AGONIST METABOLITES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID：

惠氏公司

WYETH

代表人：(中文/英文)(簽章)

威廉 H. 卡南

CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國

USA

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文) ID：

1. 艾伯特 J. 莫利納里/MOLINARI, ALBERT J.
2. 尤金 J. 崔巴斯基/TRYBULSKI, EUGENE J.

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國賓州 19464 波特斯鎮奧佛魯道 1053 號
1053 Overlook Drive, Pottstown, Pennsylvania 19464, USA
2. 美國賓州 19006 亨頓谷莊園路 3432 號
3432 Manor Road, Huntington Valley, Pennsylvania 19006, USA

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 2. 美國/USA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：
【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2002.12.16 10/320,761
- 2.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：
【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文) ID：

1. 艾伯特 J. 莫利納里/MOLINARI, ALBERT J.
2. 尤金 J. 崔巴斯基/TRYBULSKI, EUGENE J.

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國賓州 19464 波特斯鎮奧佛魯道 1053 號
1053 Overlook Drive, Pottstown, Pennsylvania 19464, USA
2. 美國賓州 19006 亨頓谷莊園路 3432 號
3432 Manor Road, Huntington Valley, Pennsylvania 19006, USA

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 2. 美國/USA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：
【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2002.12.16 10/320,761
- 2.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：
【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本案為 1998 年 7 月 24 日 USSN09/122,020 申請案的部分連續申請案，其中包含原申請案的完整揭露。

一、【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有血管加壓素激動劑作用之新穎化合物以及利用該化合物之治療方法與藥學組合物。

二、【先前技術】

血管加壓素 (vasopressin, 即抗利尿激素, 簡稱 ADH) 是一種含 9 個胺基酸的肽類荷爾蒙與神經傳遞物質, 在腦部下視丘合成後經視上垂體束 (supraopticohypophyseal tract) 運至腦下垂體後葉儲存。當腦部滲透壓接受器感應到血漿滲透壓上升、或壓覺受器及容積受器偵測到血壓或血量降低, 血管加壓素被釋入血液循環以活化血管上的血管加壓素 V_{1a} 接受器造成血管收縮、血壓上升, 腎臟腎元中的血管加壓素 V_2 接受器也會被活化, 以留住水分及少量的電解質使血液容積擴張 (Cervoni P. and Chan P.S., Diuretic Agents, In Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, 4th Ed., Wiley, Volume 8, 398-432, 1993.)。早在 1895 年即發現腦下垂體含有血管加壓素 (Oliver, H. and Schaefer, J. Physiol. (London) 18:277-279, 1895), 杜文格南 (duVigneaud) 等人於 1954 年找出了血管加壓素的結構與完整合成反應 (duVigneaud, V., Gish, D. T., and Katsoyannis, J. Am. Chem. Soc. 76:4751-4752. 1954)。

血管加壓素 V_{1a} 接受器經磷脂醯肌醇

(phosphatidylinositol)途徑調節。血管加壓素 V_{1a} 接受器被活化後造成血管平滑肌收縮，導致血壓上升。血管加壓素 V_2 接受器的作用是經由腺苷酸環化酶(adenylate cyclase)系統的活化與細胞內環狀單磷酸腺苷(cAMP)含量增加達成的。血管加壓素或類血管加壓素（肽類或非肽類）化合物活化血管加壓素 V_2 接受器，使腎元集尿管的水分通透性增加，並使大量的游離水得以再吸收。最終結果為濃縮尿液的形成與排泄，其尿量減少、尿液滲透壓上升。

血管加壓素在腎臟集尿管的尿液濃縮作用在水分的保留上扮演重要角色。沒有血管加壓素的作用，腎臟集尿管對水分的通透性相對降低；因此絲球體過濾後流經近端彎曲腎小管、亨利氏管、與遠端彎曲小管的低張液體便以稀釋尿液的形式排泄。然而在脫水、容積不足或血液流失的情形下，腦部會釋放血管加壓素來活化腎臟集尿管上的血管加壓素 V_2 接受器，以增加集尿管水分通透性，使水分重吸收，排泄出濃縮尿液。中樞或神經性尿崩症的病患或動物腦部血管加壓素合成有缺陷；因此無法產生血管加壓素或合成量非常少，但是他們的腎臟血管加壓素接受器正常。由於無法濃縮尿液，這類病患的尿量可高達健康對照組的 10 倍，同時他們對血管加壓素及血管加壓素 V_2 激動劑非常敏感。血管加壓素及去氨加壓素(desmopressin)被用來治療中樞性尿崩症病患，去氨加壓素為天然血管加壓素的肽類似物。血管加壓素 V_2 激動劑也可用於治療夜間漏尿、夜尿、尿失禁，並有助於病患在需要時暫時忍尿的能

力。

血管加壓素經由活化 V_{1a} 接受器發揮升高血壓的血管收縮作用，血管加壓素 V_{1a} 接受器拮抗劑會抵消這個作用。血管加壓素與血管加壓素激動劑會釋出第八因子與封魏氏因子(von Willebrand factor)，因此可用於凝血障礙的治療例如血友病。血管加壓素與類血管加壓素激動劑也會釋放組織型胞漿素原活化劑(tissue-type plasminogen activator, t-PA)至血液循環來溶解血栓，因此可用於心肌梗塞及其他血栓性栓塞疾病的患者(Jackson, E.K., Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Goodman's and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., Eds. Hardman, Limbird, Molinoff, Ruddon and Gilman, McGraw-Hill, New York, pp. 715-731, 1996, Lethagen, S., Ann. Hematol., 69; 173-180 (1994), Cash, J.D. et al., Brit. J. Haematol. 27; 363-364, 1974., David, J.-L., Regulatory Peptides, 45; 311-317, 1993, and Burggraaf, J., et al., Clin. Sci. 86; 497-503 (1994))。

下列文獻述及肽類血管加壓素拮抗劑：M. Manning et al., J. Med. Chem., 35, 382(1992); M. Manning et al., J. Med. Chem., 35, 3895(1992); H. Gavras and B. Lammek, U.S. Patent 5,070,187 (1991); M. Manning and W.H. Sawyer, U.S. Patent 5,055,448(1991) F.E. Ali, U.S. Patent 4,766,108(1988); R.R. Ruffolo et al., Drug News and Perspective, 4(4), 217, (May 1991). 威廉斯等人(P.D. Williams et al.)曾提出有效的六肽催產素拮抗劑，這些拮

抗劑也會與 V_1 及 V_2 接受器結合，具有微弱的血管加壓素拮抗作用 [J. Med. Chem., 35, 3905(1992)]。肽類血管加壓素拮抗劑不具口服活性，這些拮抗劑當中，有很多因具有部分激動劑活性，因此並非選擇性拮抗劑。

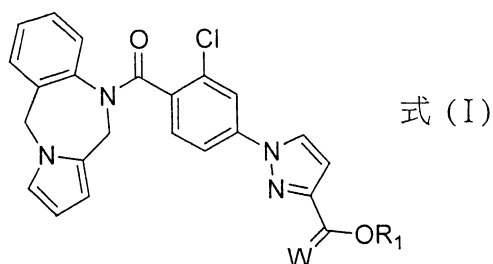
最近發現非肽類的血管加壓素拮抗劑。Albright 等人於 US 5,516,774 (1996 年 5 月 14 日) 描述三環吡啶庚因具有血管加壓素及催產素拮抗劑的作用；並於 JP 08081460-A (1996 年 3 月 26 日) 中描述四氫苯并吡啶庚因衍生物為血管加壓素拮抗劑；Ogawa 等人於 WO 9534540-A 描述苯并異環類衍生物具有血管加壓素及催產素拮抗劑、以及血管加壓素激動劑的作用；Albright 等人於 US 5,512,563 (1996 年 4 月 30 日) 描述三環吡啶庚因衍生物具有血管加壓素拮抗劑的作用；以及 Venkatesan 等人於 US 5,521,173 (1996 年 5 月 28 日) 描述三環吡啶庚因衍生物具有血管加壓素及催產素拮抗劑的作用。

如上所述 desmopressin (1-desamino-8-D-arginine, 血管加壓素) 為血管加壓素激動劑 (Huguenin, Boissonnas, Helv. Chem. Acta, 49, 695 (1966))，這種合成的肽類化合物有不同的生物利用率，鼻內投藥耐受性不佳，而治療夜間遺尿的口服配方劑量比鼻內投藥高出 10-20 倍。

三、【發明內容】

發明簡述：

本發明提供式(I)之新穎化合物，



式 (I)

式中

W 代表 1 個雙鍵的氧原子或 2 個單鍵的氫原子；

R₁ 選自由下列官能基所構成之族群：R, R₃-X-R₂-, R₃-S(O)-, R₃-S(O)₂-, -SO₃R₄, -S(O)₂N(R)₂ 及 D-葡萄糖醛酸鹽，此時 W 為氫原子；或 R₁ 選自由下列官能基所構成之族群：氫原子、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，此時 W 為氧原子；

R₂ 選自由下列官能基所構成之族群：伸烷基、環伸烷基、伸烷基-X-伸烷基、伸烷基-X-環伸烷基、環伸烷基-X-伸烷基及環伸烷基-X-環伸烷基；

R₃ 選自由下列官能基所構成之族群：烷基、芳基、雜芳基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、烯基-X-伸烷基、環烯基-X-伸烷基及全氟烷基；

R₄ 選自由下列官能基所構成之族群：氫原子及 R₃；

R 獨立選自由下列官能基所構成之族群：氫原子、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、單氟烷基、全氟烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥-(C₁-C₆)烷基、烷氧烷基、烷硫烷基、醯基、烷氧羰基、-C(O)NH₂、烷胺羰基、二烷胺羰基、烷胺烷基及二烷胺烷基，當 2 個 R 基與同一個原子連接時，這 2 個 R 基可能會形成伸烷基；

X 選自由下列官能基所構成之族群：氧原子、 $-NR-$ 、
 $-S(O)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NRC(O)-$ 及 $-C(O)NR-$ ；
 且

m 為選自 0、1 或 2 的整數，

和其消旋鹽類、鏡像對映異構物，及其醫藥上可接受之鹽類。

本發明也提供一種醫藥組合物，其中包含治療或診斷有效量之本發明化合物，並與醫藥上可接受之載體或賦形劑混合或結合。這種組合物最好製成口服劑型包括舌下片，然而熟習該項技術者很快就會知道這種組合物也可能製成其他投藥劑型，這些劑型包括但不限於：非經口用劑、支氣管內吸入劑或吹入劑、直腸用劑、陰道內用劑、局部用劑、鼻內用劑、眼球內用劑或經皮用劑。為了維持投藥方式的一致性，本發明的組合物最好以單位劑量的形式呈現。

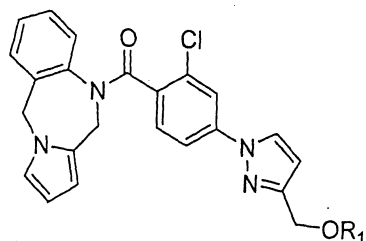
又，根據本發明，在此提供一種治療人類或其他哺乳類夜間遺尿及/或夜間急尿的方法，這種方法包括對人類或其他哺乳類投以一抗利水有效量之本發明化合物，或其醫藥組合物。

本發明提供之可取代的新穎 10,11-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因胺及相關化合物如上式(I)。這些化合物、組合物及方法可用於哺乳類尤其是人類(homo sapiens)，在一具抗利水功能成分發揮效能、且需要控制並平衡水分及電解質的生理狀況下(例如夜間遺尿及夜間急尿)，其為具有分析、診斷或治療性質的藥理活性物質。本

發明之化合物也可作為藥學中間體，來合成如上述之新穎有用的化合物。

詳細描述

本發明之較佳化合物如下式所示



式 (II)

其中 R_1 定義如上。式 (II) 之較佳化合物為 R_1 選自下列官能基所構成之族群：氫原子、烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基、芳烷基、 $R_3-S(O)-$ 、 $R_3-S(O)_2-$ 、 $-SO_3R_4$ 、 $S(O)_2N(R)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、烷氧烷基、烷硫烷基、醯基、烷氧羰基、 $-C(O)NH_2$ 、烷胺羰基、二烷胺羰基、烷胺烷基及二烷胺烷基，其中 R 、 R_3 、 R_4 定義如上。

單獨使用的“烷基”除非另有說明，否則在此定義為 (C_1-C_{20}) 直鏈或 (C_3-C_{20}) 支鏈的單價飽和碳氫基團，其範例包括但不限於：甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基等化學基；以及高級同系物例如正-戊基、正-己基、正-庚基、正-辛基等。較佳的直鏈烷基基團含有 1-6 個碳原子，支鏈烷基基團含 3-8 個碳原子。

單獨使用的“烯基”除非另有說明，否則在此定義為至少含一雙鍵的 (C_2-C_{20}) 直鏈或 (C_3-C_{20}) 支鏈單價碳氫基團。這類碳氫烯基團可能為單元或多元不飽和物，且可能為 E 或

Z 組態，本發明的化合物包含所有可能的 E 及 Z 組態。單元或多元不飽和碳氫烯基團的範例包括但不限於：乙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、丁二烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)等化學基，及其高級同系物、異構物等。較佳的直鏈烯基團含有 2-7 個碳原子，支鏈烯基團含 3-8 個碳原子。

單獨使用的“炔基”除非另有說明，否則在此定義為至少含一參鍵的(C₂-C₂₀)直鏈或(C₃-C₂₀)支鏈單價碳氫基團，其範例包括但不限於：乙炔基、1-丙炔基、1-(2-丙炔基)、3-丁炔基等化學基，及其高級同系物、異構物等。較佳的直鏈炔基團含有 2-7 個碳原子，支鏈炔基團含 3-8 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的“伸烷基”除非另有說明，否則在此定義為衍生自烷類的(C₁-C₂₀)直鏈或(C₂-C₂₀)支鏈雙價碳氫基團；或衍生自烯類的(C₂-C₂₀)直鏈或支鏈雙價碳氫基團。這類碳氫伸烷基團可能完全飽和、或單元或多元不飽和，且可能為 E 或 Z 組態，本發明的化合物包含所有可能的 E 及 Z 組態。飽和或不飽和碳氫伸烷基團的範例包括但不限於：-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-CH=CHCH=CH-、亞乙烯基等雙鍵化學基，及其高級同系物、異構物等。較佳的伸烷基鏈含 2-7 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的“環烷基”除非另有說明，否則在此定義為含有 3-10 個碳原子的單環、雙環、三環、稠合、架橋或螺形單價飽和碳氫基團，其中碳原子位於環系統內或環系統外。任一環烷基團適當的環位置可能共價

連接於定義之化學結構。環烷基團的範例包括但不限於：環丙基、環丙基甲基、環丁基、環戊基、環己基、環己基甲基、環己基乙基、環庚基、降冰片基(norbornyl)、金剛烷基、螺[4,5]癸基之化學基，及其同系物、異構物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“環烯基”除非另有說明，否則在此定義為由 3-10 個碳原子組成、至少含一雙鍵之單環、雙環、三環、稠合、架橋或螺形單價不飽和碳氫基團，其中碳原子位於環系統內或環系統外。任一環烯基團適當的環位置可能共價連接於定義之化學結構。環烯基團的範例包括但不限於：環丙烯基、環丙烯基甲基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環己烯基甲基、環己烯基乙基、環庚烯基、降冰片烯基之化學基，及其同系物、異構物等。

單獨使用的“環伸烷基”除非另有說明，否則在此定義為衍生自單環、雙環、三環、稠合、架橋或螺形碳氫化合物、含 3-10 個碳原子的雙價基團，這類碳氫環伸烷基團可能完全飽和、或單元或多元不飽和，且可能為 E 或 Z 組態，本發明的化合物包含所有可能的 E 及 Z 組態。任一環伸烷基團適當的環位置可能共價連接於定義之化學結構。飽和及不飽和碳氫環伸烷基團的範例包括但不限於：環伸丙基、環伸戊基、環伸己基、環伸己烯基、反-伸十氫萘基、螺[3,3]伸庚烯基之雙價化學基，及其同系物、異構物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“鹵”或“鹵素”除非另有說明，否則在此定義為氟、氯、溴或碘原子。

單獨使用的“單氟烷基”除非另有說明，否則在此定義為僅含 1 個氟原子的(C₁-C₁₀)直鏈或(C₃-C₁₀)支鏈之單價飽和

碳氫基團，單氟烷基團的範例包括但不限於： $-\text{CH}_2\text{F}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}-$ 等化學基，及其同系物、異構物等。較佳的碳鏈長度為直鏈 1-6 個碳原子及支鏈 3-8 個碳原子。

單獨使用的“單氟烯基”除非另有說明，否則在此定義為僅含 1 個氟原子與至少 1 個雙鍵的 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 直鏈或 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 支鏈單價不飽和碳氫基團，單氟烯基團的範例包括但不限於： $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{F}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{F}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{F}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHF}$ 等化學基，及其同系物、異構物等。較佳的碳鏈長度為直鏈 2-7 個碳原子及支鏈 3-8 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的“全氟烷基”除非另有說明，否則在此定義為含有 2 個或 2 個以上氟原子的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 直鏈或 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 支鏈單價飽和碳氫基團，全氟烷基團的範例包括但不限於：三氟甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 化學基，及其同系物、異構物等。較佳的碳鏈長度為直鏈 1-7 個碳原子及支鏈 3-8 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的“芳基”除非另有說明，否則在此定義為最多由 20 個碳原子組成的芳族環碳基團，其可能為單環或多環（雙環，最多三環）互相稠合或共價連接。任一芳基團適當的環位置可能共價連接於定義之化學結構。芳基團的範例包括但不限於：苯基、1-萘基、2-萘基、二氫萘基、四氫萘基、二苯基、蒽基、菲基、芴基、二氫茚基、聯苯撐基、茚萘基、茚烯萘基之化學基，及其同系物、異構物等。較佳的芳基團含有 6-14 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的“芳烷基”除非另有說

明，否則在此定義為任一開放環位置為烷基團適當取代的芳基(芳基定義如前述)，其中烷基團的碳鏈為(C_1-C_6)直鏈或(C_2-C_7)支鏈飽和碳氫基團。芳烷基團的範例包括但不限於：苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、二苯甲基、3-苯丙基、2-苯丙基、萸甲基之化學基，及其同系物、異構物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“雜芳基”除非另有說明，否則在此定義為一種芳族雜環型環系統，其可能為單環或多環(雙環，最多三環)互相稠合或共價連接。這些環可能含有1至4個選自氮(N)、氧(O)或硫(S)的雜原子，其中氮或硫原子可視情況被氧化，或氮原子可視情況被取代或四分化。任一雜芳基團適當的環位置可能共價連接於定義之化學結構。雜芳基團的範例包括但不限於：呋喃、噻吩、吡咯、正-甲基吡咯、吡唑、正-甲基吡唑、咪唑、正-甲基咪唑、嘧啶、異嘧啶、噻唑、異噻唑、1H-四唑、1-甲基四唑、1,3,4-嘧二唑、1H-1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、1-甲基-1,3,4-三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、嗒嗪、苯并嘧啶、苯并異嘧啶、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、噻吩、二苯并[b,d]呋喃、二苯并[b,d]噻吩、苯并咪唑、正-甲基苯并咪唑、吡啶、吡唑、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、嘧啶、嘧啶、嘧啶、9H-吡啶、 β -吡啶等雜環。

單獨或與其他名詞一起使用的“雜芳烷基”除非另有說明，否則在此定義為任一開放環位置為烷基團適當取代的雜芳基(雜芳基定義如前述)，其中烷基團的碳鏈為(C_1-C_6)直鏈或(C_2-C_7)支鏈飽和碳氫基團。雜芳烷基團的範例包括但不限於：呋喃甲基、噻吩乙基、吡啶甲基等化學基。

如前定義，雜芳基化學基也包含飽和或部分飽和之雜環型環。飽和或部分飽和之雜芳基團的範例包括但不限於：三亞甲五胺基、1,4-二噁烷基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡咯啉基、嗎啉基、硫嗎啉基、二氫苯并咪唑基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噁唑基、二氫呋喃基、二氫咪唑基、二氫吡嗪基、二氫異噁唑基、二氫異噻唑基、二氫噁二唑基、二氫噁唑基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫吡咯基、二氫喹啉基、二氫四唑基、二氫噻二唑基、二氫噻唑基、二氫噻吩基、二氫三唑基、二氫三亞甲五胺基、二氫-1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基等化學基。

單獨或與其他名詞一起使用的“醯基”除非另有說明，否則在此定義為烷基、芳烷基或雜芳烷基，是(C₂-C₁₀)直鏈或(C₄-C₁₁)支鏈的單價碳氫基團；其中共價連接於定義之化學結構的碳原子被氧化為羰基氧化狀態。這類碳氫基團可能為單元或多元不飽和狀態，且可能為E或Z組態，本發明的化合物包含所有可能的E及Z組態。醯基團的範例包括但不限於：乙醯基、丙醯基、丁醯基、3,3-二甲基丁醯基、三氟乙醯基、三甲基乙醯基、己醯基、己烯醯基、癸醯基、苯甲醯基、菸鹼醯基、異菸鹼醯基之化學基，及其同系物、異構物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“羥烷基”除非另有說明，否則在此定義為一種末端由羥基取代的(C₁-C₁₀)直鏈羥。羥烷基團的範例包括像是-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、

-CH₂CH₂CH₂OH 之化學基，及其高級同系物。

單獨或與其他名詞一起使用的“烷氧基”除非另有說明，否則在此定義為與一個氧原子共價鍵結的(C₁-C₁₀)直鏈或(C₃-C₁₀)支鏈烴。烷氧基團的範例包括但不限於：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、癸氧基之化學基，及其同系物、異構物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“芳氧基”或“雜芳氧基”除非另有說明，否則在此定義為進一步與一個氧原子共價鍵結的芳基或雜芳基(芳基及雜芳基定義如前述)。芳氧基或雜芳氧基團的範例包括但不限於：C₆H₅O-、4-吡啶-O-之化學基，及其同系物、異構物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“羰基”除非另有說明，否則在此定義為進一步以雙鍵連接一個氧原子的雙價單一碳原子基團，例如 $\left(\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right)$ 。

單獨或與其他名詞一起使用的“烷氧羰基”除非另有說明，否則在此定義為進一步與羰基連接以形成酯基團的烷氧基(烷氧基定義如前述)。烷氧羰基的範例包括但不限於：甲氧羰基、乙氧羰基、異丙氧羰基、第二-丁氧羰基、第三-丁氧羰基、癸氧羰基之化學基，及其同系物、異構物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“烷硫基”除非另有說明，否則在此定義為與一個硫原子共價鍵結的(C₁-C₁₀)直鏈或(C₃-C₁₀)支鏈烴基團。烷硫基團的範例包括但不限於：甲硫基、乙硫基、異丙硫基、第二-丁硫基、第三-丁硫基、癸硫基之化學基，及其同系物、異構物等。較佳的直鏈烷硫

基團為 1-6 個碳原子，支鏈烷硫基團為 3-8 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的“芳硫基”或“雜芳硫基”除非另有說明，否則在此定義為進一步與一個硫原子共價鍵結的芳基或雜芳基(芳基及雜芳基定義如前述)。芳硫基或雜芳硫基團的範例包括但不限於： C_6H_5S- 、4-吡啶-S-之化學基，及其同系物、異構物等。

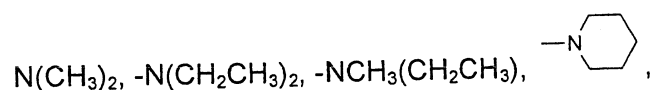
單獨或與其他名詞一起使用的“烷氧烷基”或“烷硫烷基”除非另有說明，否則在此定義為進一步與未經取代的(C_1-C_{10})直鏈烴或未經取代的(C_2-C_{10})支鏈烴共價鍵結的烷氧基或烷硫基(烷氧基或烷硫基定義如前述)。烷氧烷基團或烷硫烷基團的範例包括但不限於：甲氧甲基、甲基硫乙基、乙基硫乙基、異丙基硫甲基、第二-丁基硫乙基、 $-CH_2CH(CH_3)OCH_2CH_3$ 之化學基，及其同系物、異構物等。較佳之直鏈烷氧烷基團或烷硫烷基團含 1-6 個碳原子，較佳的支鏈烷氧烷基團或烷硫烷基團則含 3-8 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的芳氧烷基、雜芳氧烷基、芳硫烷基或雜芳硫烷基除非另有說明，否則在此定義為進一步與未經取代的(C_1-C_{10})直鏈烴或未經取代的(C_2-C_{10})支鏈烴共價鍵結的雜芳氧基、雜芳氧基、芳硫基或雜芳硫基(雜芳氧基、雜芳氧基、芳硫基或雜芳硫基定義如前述)。芳氧烷基團、雜芳氧烷基團、芳硫烷基團及雜芳硫烷基團的範例包括但不限於： $C_6H_5OCH_2-$ 、 $C_6H_5OCH(CH_3)-$ 、4-吡啶-O- CH_2CH_2- 、 $C_6H_5SCH_2-$ 、 $C_6H_5SCH(CH_3)-$ 、4-吡啶-S- CH_2CH_2- 之化學基，及其同系物、異構物等。較佳之直鏈芳氧烷基團、雜芳氧烷基團、芳硫烷基團或雜芳硫烷基團含

1-6 個碳原子，較佳的支鏈芳氧烷基團、雜芳氧烷基團、芳硫烷基團或雜芳硫烷基團則含 3-8 個碳原子。

單獨或與其他名詞一起使用的“烷基”除非另有說明，否則為含有一個烷基的基團，其中烷基為未經取代的(C_1-C_6)直鏈烷基(如前述定義的烷基)或未經取代的(C_3-C_8)烷基(如前述定義的環烷基)。烷基基團的範例包括但不限於： $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-NH$ -環戊基之化學基，及其同系物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“二烷基”除非另有說明，否則為含有二個獨立烷基的基團，其中烷基為未經取代的(C_1-C_6)直鏈烷基(如前述定義的烷基)或未經取代的(C_3-C_8)烷基(如前述定義的環烷基)。這二個烷基可能連接形成一個未經取代的(C_1-C_6)-伸烷基。二烷基基團的範例包括但不限於：



之化學基，及其同系物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“烷基烷基”除非另有說明，否則為一種進一步與含有 1-6 個碳原子的直鏈烷基共價鍵結的烷基基團(烷基基團定義如前述)。烷基烷基基團的範例包括但不限於： $-CH_2NH(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 之化學基，及其同系物等。

單獨或與其他名詞一起使用的“二烷基烷基”除非另有說明，否則為一種進一步與含有 1-6 個碳原子的直鏈烷基共價鍵結的二烷基基團(二烷基基團定義如前述)。二烷基烷

基團的範例包括但不限於： $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 之化學基，及其同系物等。

單獨使用的“烷胺羰基”或“二烷胺羰基”除非另有說明，否則為進一步與一個羰基鍵結的烷胺基團或二烷胺基團（烷胺基團或二烷胺基團定義如前述）。烷胺羰基團或二烷胺羰基團的範例包括但不限於： $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 之化學基，及其同系物等。

上述各詞（例如烷基、芳基、雜芳基）包括所示原子團或基團之未經取代、單元取代及多元取代形式。各種基團的取代基如下列規定。

單獨或與其他名詞一起使用的烷基團、烯基團、炔基團、環烷基團、環烯基團、伸烷基團、環伸烷基團、芳烷基團與雜芳烷基團之烷基部分、飽和或部分飽和之雜環、及醯基團或羰基團的取代基選自由下列取代基構成的群體：

$-\text{R}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}'$ 、 $=\text{N}-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、氰基及硝基；其中 R' 或 R'' 各自獨立代表氫原子、未經取代的 (C_1-C_6) 烷基、未經取代的 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、芳基- (C_1-C_3) 烷基、芳氧基- (C_1-C_3) 烷基、芳硫基- (C_1-C_3) 烷基、雜芳基、雜芳基- (C_1-C_3) 烷基、雜芳氧基- (C_1-C_3) 烷基或雜芳硫基- (C_1-C_3) 烷基；或如果有

同時存在的情形，可能會連接為一個伸烷基來形成一個環。

單獨或與其他名詞一起使用的芳基團或雜芳基團視情形可能有單元、雙元或三元之取代情形，其取代基選自由下列取代基構成的群體： $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、烷氧烷基、烷氧烷氧基、氰基、鹵素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $-NR'R''$ 、烷胺烷基、二烷胺烷基、羥烷基、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-SO_3R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'C(O)NR'R''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 及 $-S(O)_2R'$ ；其中 R' 或 R'' 各自獨立代表氫原子、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基、芳基、芳基- (C_1-C_3) 烷基、芳氧基- (C_1-C_3) 烷基、芳硫基- (C_1-C_3) 烷基、雜芳基、雜芳基- (C_1-C_3) 烷基、雜芳氧基- (C_1-C_3) 烷基或雜芳硫基- (C_1-C_3) 烷基；或如果有同時存在的情形，可能連接為一個伸烷基來形成一個環。

前藥的定義為一種化合物，其可經活體內酵素代謝或非酵素代謝（例如水解）轉化為式(I)或式(II)之化合物；其中 R_1 為氫原子。

本發明之化合物可能含有一個不對稱原子，其中有些化合物可能含有一個以上的不對稱原子或不對稱中心，可能因此形成光學異構物（鏡像對映異構物）及非對映異構物。雖然式(I)或式(II)中並未顯示立體化學的部分，但本發明包括這類光學異構物（鏡像對映異構物）和非對映異構物（幾何異構物）；消旋物和經分離、具鏡像對映異構純度的 R

及 S 立體異構物，同時還包括其他 R 及 S 立體異構物的混合物，及其在醫藥上可接受之鹽類。光學異構物可經熟習該技藝者所知的標準步驟加以純化，這些標準步驟包括但不限於：非對映異構鹽的形成、動力分離及不對稱合成。本發明同時也包含所有可能的區位異構物及其混合物，其可經熟習該技藝者所知的標準分離步驟加以純化，這些標準步驟包括但不限於：管柱層析、薄層層析及高性能液相層析。

本發明之化合物可能含有做為診斷、治療或代謝用途之同位素原子，這類同位素可能具有或可能不具有放射活性。

含一個酸基團式(I)或式(II)化合物之醫藥上可接受之鹽類可自有機或無機鹼來形成。合適的無機鹼鹽如鹼金屬鹽，包括但不限於：鈉鹽、鋰鹽或鉀鹽；其他無機鹼鹽如鹼土金屬鹽，包括但不限於：鈣鹽或鎂鹽。含氮或一個有機胺的合適有機鹼鹽包括但不限於：嗎啉；硫嗎啉；六氫吡啶；吡咯啶；單、二或三-低級烷基胺（例如乙基第三丁胺、二乙胺、二異丙胺、三乙胺、三丁胺或二甲基丙胺）；或單、二或三羥低級烷基胺（例如乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺）。而且可能形成內部鹽類。同樣的，當本發明的化合物含一個鹼基團時，亦可自有機酸及無機酸來形成鹽類；例如可自乙酸、丙酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、琥珀酸、延胡索酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯乙醇酸、蘋果酸、酞酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟腦磺酸及類似之已知醫藥上可

接受的酸來形成鹽類。

藥學配方與製備

本發明之活性化合物的有效劑量會隨著治療情形中特定化合物的使用、給藥方式、疾病狀況、其嚴重程度以及接受治療的個體身體上各種不同的因子而有所不同。作為治療夜間遺尿及夜間急尿的抗利尿劑時，對有需要的個體投以本發明化合物，每日劑量從大約 0.01 毫克至大約 30 毫克每公斤體重，則通常可得到滿意的結果，最好每天分成 2 至 6 次給藥或採用持續釋放形式。對大部分大型哺乳類而言，每日總劑量從大約 1 毫克至大約 2100 毫克，較佳範圍從大約 1 至大約 10 毫克。以 70 公斤的成人為例，每日總劑量通常從大約 1 毫克至大約 10 毫克，並可調整以達到最佳治療結果。

本發明之化合物可單獨或與製藥載體一起製成藥劑，其比例將視化合物的溶解度與化學性質、所選擇的投藥方式及標準藥理學規範而定。藥學載體可能為固態或液態。

固態載體可以包括一種以上的物質，其可作為矯味矯臭劑、甜味劑、潤滑劑、助溶劑、懸浮劑、填充劑、滑動劑、助壓縮劑、黏合劑或錠劑崩散劑；也可以是膠囊包覆物質。粉劑的載體為微細分碎固體，與微細分碎的活性成份混合。

固態藥劑單位形式或組合物例如錠劑、片劑、藥丸、膠囊、粉劑等可能含有固態載體黏合劑例如黃蓍膠、阿拉伯樹膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑例如磷酸氫鈣；崩散劑例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、藻酸；潤滑劑例如硬脂酸鎂；

及甜味劑例如蔗糖、乳糖或糖精。當藥劑單位型式為膠囊時，除上述種類之物質外，可能尚含有液態載體例如脂肪油。其他不同物質可能作為包衣或用來調整藥劑單位的物理形式，例如藥片可能以虫膠、糖或二者共同包覆。

液態載體是用來製備液態藥劑形式例如溶液、懸浮液、分散液、乳化液、糖漿、酏劑及加壓組合物。活性成分可以溶解或懸浮於醫藥上可接受之液態載體例如水、有機溶劑、水與有機溶劑二者之混合物、或醫藥上可接受之油或脂肪。液態載體可含其他合適的藥添加劑例如助溶劑、乳化劑、緩衝劑、保存劑、甜味劑、矯味矯臭劑、懸浮劑、稠化劑、著色劑、黏性調節劑、穩定劑或滲透調節劑。適用於口服藥及非經口藥劑的液態載體包括水（部分含上述之添加劑例如纖維素衍生物，較佳的是羧甲基纖維素鈉溶液）；醇類，包括一元醇（例如乙醇）與多元醇（例如乙二醇）及其衍生物；卵磷脂及油（例如分餾之椰子油及花生油）。非經口藥劑的液態載體也可以是油酯類，例如油酸乙酯及肉荳蔻酸異丙酯。無菌之液體載體可用於非經口用藥之無菌液體形式組成物。加壓組成物之液態載體可以是鹵化之碳氫化合物或其他醫藥上可接受之推進劑。

液態藥學組成物例如糖漿或酏劑除了一種以上的液態載體及活性成份外，可能還含有甜味劑例如蔗糖；保存劑例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯；醫藥上可接受之染劑或著色劑、或矯味矯臭劑例如櫻桃或柳橙口味。

液態藥學組成物之無菌溶液或懸浮液可自眼球內或非經口方式給藥，例如肌肉、腹膜腔或皮下注射。無菌溶液

也可用於靜脈注射。適合注射用途之藥學形式包括無菌液態溶液或分散劑，以及可供使用前製備成無菌注射溶液或分散劑的無菌散劑。在所有情況下，所有形式皆必須為無菌，且必須為容易注射程度的液體。在製造與儲存條件下必須穩定，且必須能夠保存，不受微生物例如細菌及真菌的污染。載體可以為溶劑或分散劑介質，內含有液態載體例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇）、與其適合的混合物，以及蔬菜油。液態載體可能與介面活性劑適當混合，例如羥丙基纖維素。

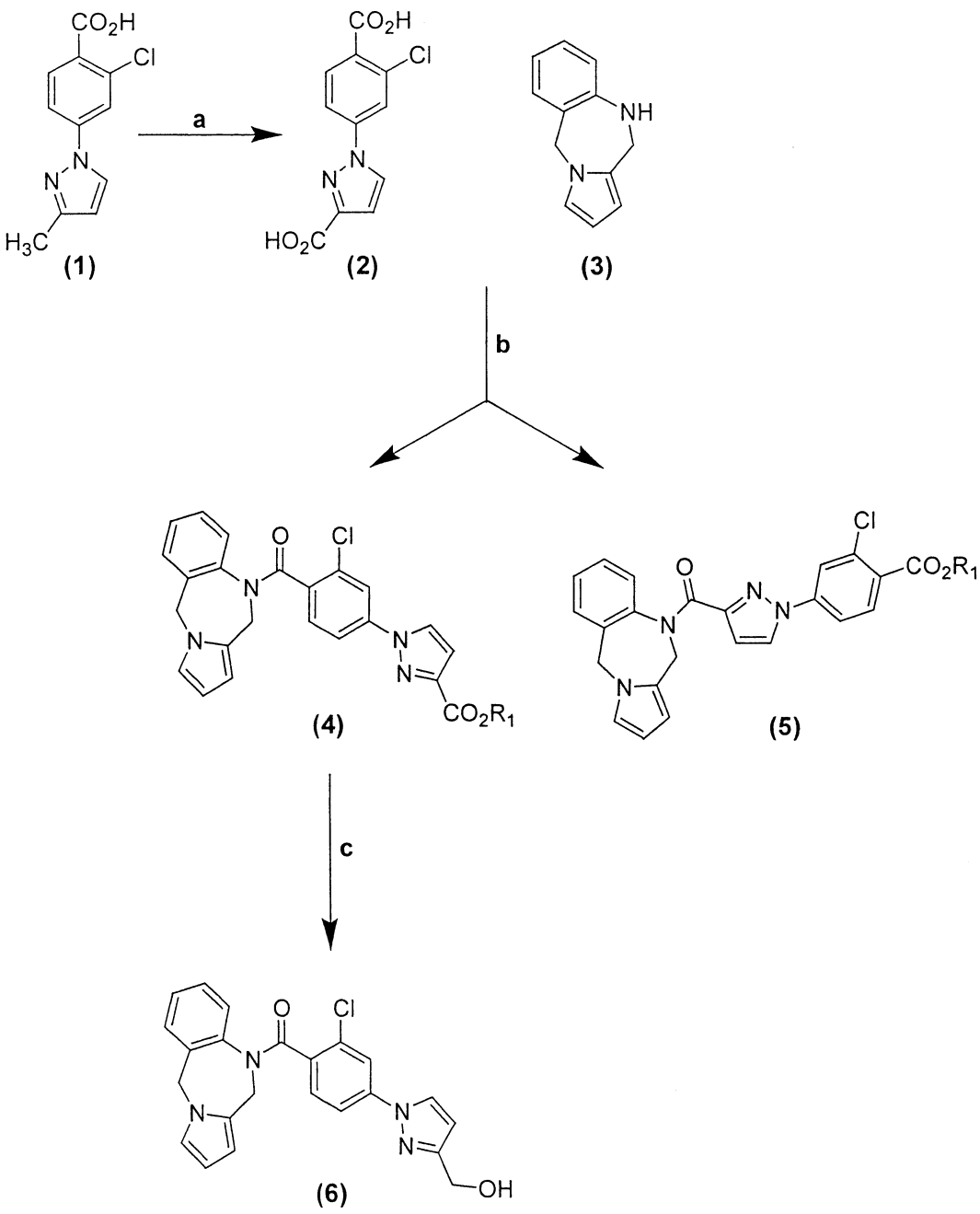
本發明之化合物也可製成傳統栓劑形式，經直腸或陰道來給藥。用於鼻內或支氣管內吸入劑或吹入劑之給藥方式，可將本發明之化合物製成水狀或部分水狀溶液，之後以氣化噴霧劑的形式來使用。本發明之化合物可局部給藥，或利用含有活性化合物及一種不會對該活性化合物起作用之惰性載體的皮膚貼劑來經皮給藥，其對皮膚不具毒性，並讓藥物運送到全身吸收，經皮膚進入血流循環。載體有數種形式例如乳膏、軟膏、糊劑、凝膠，以及隔絕裝置。乳膏及軟膏可能為水包油或油包水的黏稠液體或半固態乳化劑。由吸收性粉末分散於內含活性成分之石油或親水性石油的糊劑可能也適合。許多隔絕裝置可用於將活性成分釋入血流，例如覆蓋在貯器上的半透膜，貯器內有含載體或不含載體的活性成份、或含活性成份之基質。其他隔絕裝置如文獻所述。

四、【實施方式】

本發明之化合物可由商品化之起始原料、文獻已知之化

合物或容易製備之中間體，經熟習該技藝者所知的標準合成方法及程序來製備。有機分子製備與官能基的轉換、操作的標準合成方法及程序，均可輕易的自該領域之相關科學文獻或標準教科書取得。雖然不限任何特定來源，標準參考書例如 Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; 及 Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999 都很有用，為熟習知該技藝者公認的有機合成參考書。下面合成圖示用以說明但不限制圖中化合物製備的一般程序。這種吡啶吡咯并苯并二吡庚因便捷製備的一般程序如下列圖示：

圖 I

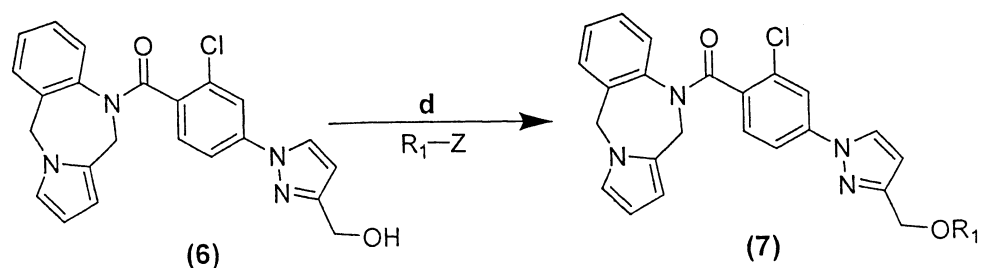


- a. 高錳酸鉀 (5.25 當量) , 1N 氫氧化鉀 , 水 , 60-65°C , 4 小時 , 2N 氯化氫 ;
- b. 草醯氯 , 二甲基甲醯胺 (cat.) , 二氯甲烷 , 0.5 小時 , ROH ;
- c. (4) A 化合物 , 2.0M 硼氫化鋰 (20 當量) , 四氫呋喃 , 1.5 小時

圖 I 步驟 a 中 , 前述之中間體 (1) 在鹼性環境溫度 60-65°C 之水性溶劑混合液中與氧化劑例如高錳酸鉀反應以產生二元酸 (2) 。 步驟 b , 將草醯氯、亞硫醯氯或其他商品化或者已知之適當氯化劑與 (2) 反應 , 以產生未分離的氯化二元酸 , 其進一步與上述 (3) 於適當溶劑 (例如氯仿、1,2-二氯乙烷或二氯甲烷等) 反應後 , 經醇類驟冷產生多種產物之混合物。

生成之化合物經層析分離得到酯 (4) 。 步驟 c 中以過量硼氫化還原劑例如硼氫化鋰溶於適當溶劑例如四氫呋喃中反應 , 生成對應甲醇 (6) 。

圖 II



d. R_1-Z , 鹼 , 溶劑

前藥為一種可促進藥學活性物質之吸收、抑制或促進其代謝、影響其分布或改變其排泄之式 (I) 或 (II) 化合物 , 前藥可能經水解、酵素或代謝轉化作用轉換成活性藥學物質。

圖 II 中所需的醇(6)可能經由醇(6)烷化或醯化的保護作用來製備(7)，這可能是爲了進一步的合成計劃，或爲了製備(6)的前藥、代謝物或結合物。因此 R_1-Z 在烷化或醯化條件下與(6)反應，其中 R_1 如前定義； Z 爲離去基，其範例包括但不限於：氯原子、溴原子、碘原子、三氟甲烷磺酸酯類($-OSO_2CF_3$)或酰基團、或是羥基團（例如在 Mitsunobu 化學）；該反應視需要有鹼存在，其範例包括但不限於：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、三苯磷或碳酸鉀等；另外視需要在有已知促進劑或催化劑例如 4-(N,N-二甲基胺)吡啶的存在下，於 $-78^{\circ}C$ 至 $80^{\circ}C$ 反應數小時以生成受到保護的醇(7)。

生物資料

活體內方法

表現性試驗方法：

大鼠：

這個試驗的所有動物來自查理士河實驗室 (Charles River Laboratories, Crl: CD (SD) IGS BR) 6-7 週齡之公大鼠，體重 180-250 克經 16-18 小時禁食。所有大鼠抵達後由獸醫師或其他有權限的人員評估其整體健康狀況。在收到動物到開始投藥之間至少有 3 天的適應及檢疫期，在這段時間中使動物適應環境並觀察是否出現任何感染性疾病。任何判定不適用於本試驗的動物由相同來源、年齡與體重類似的動物取代。所有動物依照國家研究委員會的「實驗動物照顧及使用指南」群飼於已註冊及 AAALAC 完全認證機構中，環境溫度控制於 $18-26^{\circ}C$ ，相對溼度控制於 30-

70%，有 12 小時的人工光照及暗室循環週期。除非另有說明，所有動物均可任意攝取合格鼠類飼料 (TEKLAD) 或等質產品；除非另有說明，水也供給動物任意取用。檢驗顯示飼料與飲水中沒有任何可檢測到的已知污染物會影響試驗的目的、進行或結果。在動物福利方面，試驗計畫書經研究動物照顧及使用委員會的審核，並符合動物福利及人道照顧可接受的標準。所有大鼠在投藥前均以顏色標示編碼。

賦形藥配方：

本試驗使用的賦形藥為 20% 的二甲亞砒 (DMSO) 於 0.25% 的甲基纖維素。賦形藥的製備包括將 1 毫升的 DMSO 清澈溶液與 4 毫升 0.25% 甲基纖維素溶於蒸餾水中的溶液混合。製備完成後賦形藥存放於冰箱直到需要時才取出，在調配劑量及給藥前應使其回復至室溫。

試驗化合物配方：

測試化合物的製備是根據試驗計畫書將試驗化合物溶於 1.0 毫升的二甲亞砒，並加入 4.0 毫升 0.25% 甲基纖維素溶於蒸餾水中的溶液，在動物給藥之前儲存於室溫中。

試驗計畫書：

活體內試驗計畫書的進行是根據 R.M. Taylor 及 J.G. Topliss, J. Med. Pharm. Chem. (4) 312, 1962 的方法。試驗開始之前所有大鼠禁食約 16-18 個小時，期間可任意飲水直到開始試驗之前 1 小時。試驗時測量大鼠體重，將之分配成每個試驗化合物的每個劑量有 2 隻動物，同時賦形藥對照組也有 2 隻，之後根據用法用量給予試驗化合物。所

對照組也有 2 隻，之後根據用法用量給予試驗化合物。所有動物以配方濃度 2.0 毫克/毫升的試驗藥物給藥 10 毫克/公斤的劑量，口服給藥後立刻經口投與 25 毫升/公斤的蒸餾水（Roaring Springs Water Company，批次號碼：

01120109371，使用期限 2003 年 1 月 12 日）。利用按摩強迫大鼠排尿，每隻大鼠置於個別代謝籠。收集 4 小時（ ± 5 分鐘）的尿液。4 小時（ ± 5 分鐘）後，記錄排尿量及尿液的酸鹼值。利用 Hitachi 型號 704 自動化學分析儀測量尿中電解質鈉、鉀及氯離子的濃度。尿液滲透壓則利用 Advanced Instruments 滲透壓儀測量。

資料收集完成後，試驗動物以二氧化碳窒息法進行非放血安樂死。

統計分析方法：

鈉、鉀及氯離子的電解質濃度以每 100 克動物體重排出的電解質表示，單位為 μEq 。試驗化合物對尿液排出體積、酸鹼值、電解質及滲透壓方面的利尿作用以平均表列形式表示。統計上顯著的作用以變異數分析評估，並配合相關多重比較檢驗。

活體內結果

表 1 及表 2 為本發明之一種化合物與賦形藥（陰性對照組）及另一種活性化合物（陽性對照組）比較的活性資料。

表 1

口服 10 毫克/公斤之參考及試驗化合物對正常清醒灌水大鼠尿液排出量及酸鹼值的影響。

	劑量	尿量	變化%	酸鹼值
	(毫克/公斤)	(毫升)	增加或減少%	
參考化合物 A*(陰性對照組)	0	5.5	0%	6.77
參考化合物 B**(陰性對照組)	10	1.0	減少 82%	6.50
範例 1 化合物***	10	1.0	減少 82%	6.42

*無活性化合物（賦形藥）

**[2-氯-4-(3-甲基-吡啶-1-基)-苯基]-(5H,11H)-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因-10-基)-甲酮

*** (1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因-10(11H)-基羰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基)甲醇

表 2

口服 10 毫克/公斤之參考及試驗化合物對正常清醒灌大 鼠尿液電解質平衡及滲透壓的影響。

	電解質濃度			每 100 克體重排出的電解質			每 4 小時排泄 mEq			滲透壓
	mEq/L	mEq/L	mEq/L	μEq	μEq	μEq	mEq	mEq	mEq	mOsm/kg
	鈉離子	鉀離子	氯離子	鈉離子	鉀離子	氯離子	鈉離子	鉀離子	氯離子	
參考化合物 A	10.0	7.5	10.0	25.5	19.0	25.5	0.055	0.041	0.055	198.0
參考化合物 B	25.5	75.8	62.0	12.0	35.7	29.5	0.026	0.076	0.062	1564.5
範例 1 化合物	35.0	67.5	52.5	16.0	30.4	23.5	0.035	0.068	0.053	832.5

下列製備例用以描述，並不對本發明的範圍有所侷限。描述為均質的化合物是指以 254 nM 紫外線偵測的分析性逆向層析時測定為 98%或 98%以上的單一高峰（不含鏡像對映異構物）。熔點以未校正的攝氏溫度表示。紅外線資料在最大吸收波數 ν_{max} 時報告，單位為公分倒數 cm^{-1} 。質

譜資料以質荷比 m/z 表示；而高解析度質譜資料，則以中性式 M 的計算與檢測質量 $[M+H]^+$ 表示。核磁共振資料包括從標準物四甲基矽烷向低磁場位移的 δ 值（單位為百萬分之一 (ppm)），以及溶劑、核及磁場強度參數。自旋-自旋同核耦合常數以 J 值（單位為赫茲）表示。多重峰以下列記號表示： s 為單峰、 d 為雙峰、 t 為三峰、 q 為四峰或五峰、 br 為寬峰。造成化學位移的元素或官能基以斜體表示。 ^{13}C 核磁共振化學位移判定以二維實驗作合理的判定。下列產率僅供參考，實際可能依實驗條件或個別技術而有不同。

製備例 1

步驟 a

1-(4-羰基-3-氯苯基)-1H-吡啶-3-羧酸

將劇烈攪拌之含 2-氯-4-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)苯甲酸（7.08 克，30.0 毫莫耳）及 1N 氫氧化鉀（30 毫升，30.0 毫莫耳）的水（200 毫升）溶液加熱至 60-65℃，並逐次加入數份固體高錳酸鉀（共 49.78 克，315 毫莫耳，5.25 當量）加入高錳酸鉀的時間前後須超過 90 分鐘。繼續加熱此混合液 2.5 個小時（總共 4 小時）。冷卻至室溫後，將混合液過濾、揮發以留下殘留物。將殘留物溶解於 2N 鹽酸中，並以醋酸乙酯 (3x) 萃取。用水洗結合有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，在真空狀態下去除溶劑，得出產物。於醋酸乙酯-乙醚-己烷混合液中結晶後，產生如題之均質固體化合物（1.27 克，4.8 毫莫耳，16%），熔點為 260-263℃；
MS[(+APCI), m/z]: 267/269 $[M+H]^+$ ，含 1 個氯原子；
IR（固體）， ν_{max} : 3000, 1695, 1600, 1280, 775 cm^{-1} ；

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.31-13.29 (br s, 2H, -CO₂H), 8.75 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, ArH-5-吡啶), 8.10 (dd, $J=1.3, 0.7$ Hz, 1H, ArH'-2'), 7.98 (s, 2H, ArH'-5',6'), 6.99 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, ArH-4-吡啶);

^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.8(s, 1C, C=O), 162.6 (s, 1C, C=O), 146.2 (s, 1C), 141.5(s, 1C), 133.4 (s, 1C), 132.7 (s, 1C), 130.4 (s, 1C), 129.0 (s, 1C), 120.4 (s, 1C), 117.3 (s, 1C), 110.8 (s, 1C)。

步驟 b

1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡啶庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡啶-3-羧酸甲酯
及

2-氯-4-[3-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡啶庚因-10(11H)-基羰基)-1H-吡啶-1-基]苯甲酯

將經攪拌的含 1-(4-羰基-3-氯苯基)-1H-吡啶-3-羧酸 (0.81 克, 3.0 毫莫耳) 及二甲基甲醯胺 (0.02 克, 0.30 毫莫耳) 的二氯甲烷(10 毫升)懸浮液在室溫氮氣環境下逐漸滴入含草醯氯 (0.76 克, 6.0 毫莫耳) 的二氯甲烷 (10 毫升) 溶液。室溫攪拌 0.25 小時後產生氯化二元酸, 快速加入含 10,11-二氫-5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡啶庚因 (0.55 克, 3.0 毫莫耳) 及 N,N-二異丙基乙胺 (0.78 克, 6.0 毫莫耳) 的二氯甲烷溶液。於室溫攪拌 0.5 小時後以無水甲醇 (3.0 毫升) 驟冷反應, 並在真空下揮發至殘留物。將殘留物溶解於醋酸乙酯, 並以 1N 鹽酸及水依序沖洗。經無水硫酸鈉乾燥後, 以矽凝膠短管柱過濾有機相, 產生 2 個部分:

A 部分 (0.54 克) 及 B 部分 (0.72 克) , A 及 B 部分再以 Primesphere® 矽凝膠管柱 (50 毫米 x 250 毫米) 進行製備正常相高性能液相層析來加以純化 , 由流速 85 毫升 / 分的甲基第三丁基醚 - 己烷 (40:60) 混合液洗提 , 產生分離的化合物 A (0.2 克 , 0.44 毫莫耳 , 15%) 及 B (0.16 克 , 0.36 毫莫耳 , 12%) ;

化合物 A : 1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二𠵼庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡啶-3-羧酸甲酯

熔點 油 ;

MS[(+APCI), m/z]: 447/449 [M+H]⁺ , 含 1 個氯原子 ;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.97(d, J=6.6Hz, 1H, ArH-6), 7.85(d, J=2.6 Hz, 1H, ArH''-5''-吡啶), 7.70(d, J=2.0 Hz, 1H, ArH''-5''-吡啶), 7.70(d, J= 2.0 Hz, 1H, ArH'-3'), 7.46(dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H, ArH'-5'), 7.24(m, 2H, ArH-9, ArH'-6'), 7.08 (td, J=7.0, 2.2 Hz, 1H, ArH-8), 7.04-7.00(t, J=7.9 Hz, 1H, ArH-7), 6.97 (d, J=2.4 Hz, 1H, ArH''-4''), 6.68(t, J=2.2 Hz, 1H, ArH-3), 6.09(br s, 1H, ArH-1), 6.06(dd, J=3.3, 2.9 Hz, 1H, ArH-2), 5.70-4.72(broad, 4H, ArH-5, 11), 3.95(s, 3H, -OCH₃-3'') ;

¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 166.8(s, 1C, -C(O)N-), 162.2 (s, 1C, -CO₂CH₃), 145.5 (s, 1C), 140.1(s, 1C), 140.0 (s, 1C), 135.2(s, 1C), 134.6 (s, 1C), 129.2 (s, 1C), 129.1 (s, 1C), 128.6(s, 1C), 128.5(s, 1C), 128.4(s, 1C), 128.1(s, 1C), 125.5(s, 1C), 121.8(s, 1C), 121.0(s, 1C), 117.5(s, 1C), 111.0(s, 1C, ArC-3), 109.1(s, 1C, ArC-1), 107.7(s, 1C,

ArC-2), 107.0(s, 1C, ArC-11a), 52.3(s, 1C, -OCH₃-3”),
51.0(s, 1C, ArC-5), 45.7(s, 1C, ArC-11) ;

其他 NMR 實驗 (NOE, COSY, HMBC) 確認結構判定及化學位移。

化合物 B : 2-氯-4-[3-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二呋庚因-10(11H)-基羰基)-1H-吡啶-1-基]苯甲酸甲酯

熔點 153-155 ;

MS[(+APCI), m/z]: 447/449 [M+H]⁺, 含 1 個氯原子 ;

IR(固體), $\nu_{\max}$: 1720, 1645, 1600, 1495, 1270, 1195, 775, 750, 725 cm⁻¹; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86(d, J=8.3 Hz, 1H, ArH”-6”), 7.78(br s, 1H, ArH’-5’-吡啶), 7.46(dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H, ArH-6), 7.34-7.23(m, 4H, ArH-7,8, ArH”-3”,5”), 7.08(d, J=6.8 Hz, 1H, ArH-9), 6.75(br s, 1H, ArH’-4’-吡啶), 6.65(t, J=2.2 Hz, 1H, ArH-3), 6.09(dd, J=3.3, 2.9 Hz, 1H, ArH-2), 6.05(br s, 1H, ArH-1), 3.93(s, 3H, -OCH₃-1”) ;

¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ : 165.1(s, 1C, -C(O)N-), 161.7(s, 1C, -CO₂CH₃), 148.5(s, 1C), 143.4(s, 1C), 142.0(s, 1C), 135.4(s, 1C), 132.8(s, 1C), 129.3(s, 1C), 128.5(s, 1C), 128.2(s, 1C), 128.1(s, 1C), 127.4(s, 1C), 126.9(s, 1C), 126.3(s, 1C), 121.5(s, 1C), 121.2(s, 1C), 115.8(s, 1C, ArC-1), 111.2(s, 1C, ArC-3), 107.7(s, 1C, ArC-2), 107.3(s, 1C, ArC-11a), 52.5(s, 1C, -OCH₃-3”), 51.4(s, 1C, ArC-5), 45.6(s, 1C, ArC-11) ;

其他 NMR 實驗 (NOE, COSY, HMBC) 確認結構判定及化學位移 ;

$C_{24}H_{19}ClN_4O_3$ 分析理論值 C 64.50, H 4.29, N 12.54 ; 實測值 C 64.16, H 3.95, N 12.40 。

步驟 c

{1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡啶-3-基}甲醇

將經攪拌含 1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (0.14 克, 0.31 毫莫耳) 的四氫呋喃 (5 毫升) 溶液回流加熱, 加入含有 2.0M 硼氫化鋰的四氫呋喃溶液 (3 毫升, 6.0 毫莫耳), 分三次加入, 分 3 次加入, 加入的時間前後須超過 1.5 小時。冷卻至室溫後, 加入 2N 鹽酸驟冷, 並利用醋酸乙酯 (3x) 萃取。以水沖洗結合有機相, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 在真空揮發至剩下殘留物。加入甲基第三丁基醚與己烷混合物來研磨殘留物, 產生白色無定形粉末, 再以 Primesphere® 矽膠管柱 (50 毫米 x 250 毫米) 進行製備性正常相高性能液相層析來加以純化, 以流速 70 毫升/分的 100% 甲基第三丁基醚洗提, 得出產物。溶劑揮發後產生如題化合物 (0.05 克, 0.11 毫莫耳, 37%), 為無色無定形、熔點 85°C 的固體;

MS[(+APCI), m/z]: 419/421 $[M+H]^+$, 含 1 個氯原子;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.79(d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH''-5''-吡啶), 7.62(d, $J=1.5$ Hz, 1H, ArH'-3'), 7.60-7.30(m, 1H, ArH-6), 7.39(dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1H, ArH'-5'), 7.24(d, $J=8.3$ Hz, 1H, ArH'-6'), 7.19(br d, 1H, ArH-9), 7.08(td, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H, ArH-8), 7.00(m, 1H, ArH-7), 6.68(t, $J=2.2$ Hz, 1H,

ArH-3), 6.44(d, $J=2.4$ Hz, 1H, ArH"-4"-吡啶), 6.09(br s, 1H, ArH-1), 6.07(dd, $J=3.5, 2.6$ Hz, 1H, ArH-2), 4.80-5.50(broad m, 4H, 5&11H), 4.74(d, $J=5.9$ Hz, 2H, $-CH_2OH$), 1.96(t, $J=5.9$ Hz, 1H, $-OH$);

^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.1(s, 1C, $-C(O)N-$), 154.7(s, 1C), 140.6(s, 1C), 140.3(s, 1C), 134.6(s, 1C), 133.7(s, 1C), 132.4(s, 1C), 129.8(s, 1C), 129.2(s, 1C), 129.1(s, 1C), 128.6(s, 1C), 127.9(s, 1C), 127.8(s, 1C), 125.6(s, 1C), 121.7(s, 1C), 119.7(s, 1C), 116.2(s, 1C), 109.1(s, 1C, ArC-1), 107.7(s, 1C, ArC-2), 107.0(s, 1C, ArC-11a), 59.1(s, 1C, $-CH_2OH$), 51.1(s, 1C, ArC-5), 45.7(s, 1C, ArC-11);

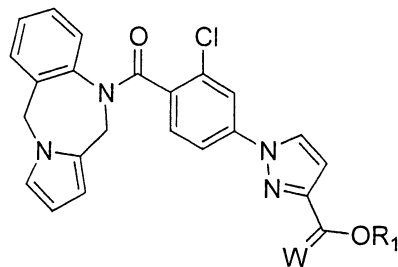
$C_{23}H_{19}ClN_4O_2$ 分析理論值 C 65.95, H 4.57, N 13.38; 實測值 C 65.69, H 4.97, N 12.58。

五、【圖式簡單說明】

無

伍、中文發明摘要：

新穎的式(I)化合物

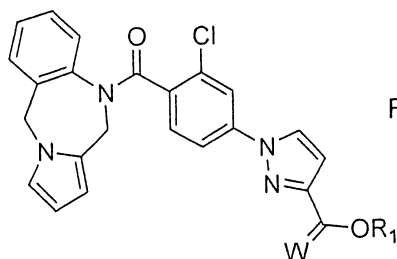


式 (I)

及其醫藥上可接受之鹽類和含有該化合物之藥學配方，其為有效之抗利尿劑，可治療夜間遺尿、夜間急尿及/或類似的情況。

陸、英文發明摘要：

Novel compounds of Formula (I)

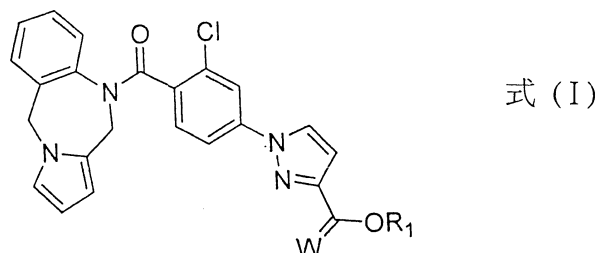


Formula (I)

and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical formulations containing such compounds which are useful as anti-aquaretic agents in the treatment of nocturnal urinary enuresis, nocturnal urinary urgency, and/or similar conditions.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 之化合物，



式中

W 代表 1 個雙鍵的氧原子或 2 個單鍵的氫原子；

R_1 選自由下列官能基所構成之族群： R ， R_3-X-R_2- ， $R_3-S(O)-$ ， $R_3-S(O)_2-$ ， $-SO_3R_4$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ 及 D-葡萄糖醛酸鹽，此時 W 為氫原子；或 R_1 選自由下列官能基所構成之族群：氫原子、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，此時 W 為氧原子；

R_2 選自由下列官能基所構成之族群：伸烷基、環伸烷基、伸烷基-X-伸烷基、伸烷基-X-環伸烷基、環伸烷基-X-伸烷基及環伸烷基-X-環伸烷基；

R_3 選自由下列官能基所構成之族群：烷基、芳基、雜芳基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、烯基-X-伸烷基、環烯基-X-伸烷基及全氟烷基；

R_4 選自由下列官能基所構成之族群：氫原子及 R_3 ；

R 獨立選自由下列官能基所構成之族群：氫原子、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、單氟烷基、全氟烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、羥- (C_1-C_6) 烷基、烷氧烷基、烷硫烷基、醯基、烷氧羰基、 $-C(O)NH_2$ 、烷

胺羰基、二烷胺羰基、烷胺烷基及二烷胺烷基，當 2 個 R 基與同一個原子連接時，這 2 個 R 基可能會形成伸烷基；

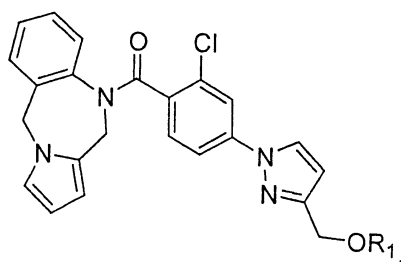
X 選自由下列官能基所構成之族群：氧原子、-NR-、
-S(O)_m-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NRC(O)-及
-C(O)NR-；且

m 為選自 0、1 或 2 的整數，

和其消旋鹽類、鏡像對映異構物，及其醫藥上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 W 為氧原子。

3. 如申請專利範圍第 1 項之下式化合物



4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡啶-3-基)甲醇。

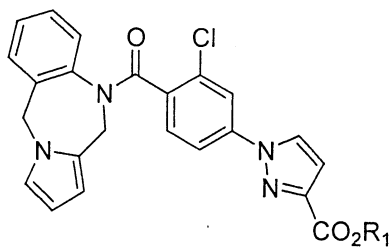
5. 一種醫藥組成物，其包括一醫藥有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物及一醫藥可接受之載體。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其中化合物為 (1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡啶-3-基)甲醇。

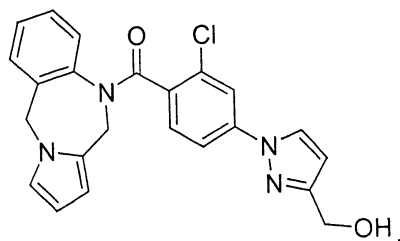
7. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該載體為一固

體。

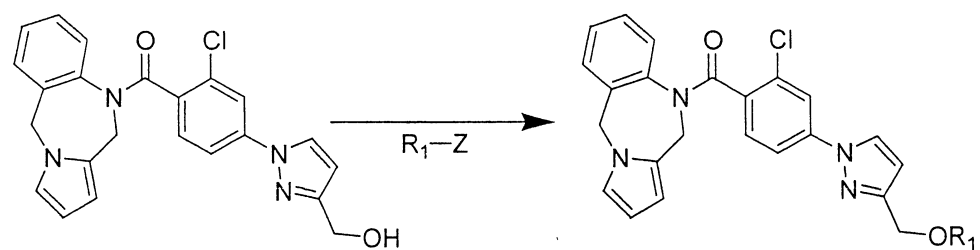
8. 如申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該載體為一液體。
9. 一種治療夜間遺尿、夜尿症或尿失禁之方法，包括投與需要病患一有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中如申請專利範圍第 1 項之化合物為 (1-[3-氯-4-(5H-吡咯并[2,1-c][1,4]苯并二吡庚因-10(11H)-基羰基)苯基]-1H-吡唑-3-基)甲醇。
11. 一種製造如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，包括使一下式之酯化合物



(其中 R_1 如申請專利範圍第 1 項之定義)與一過量之硼氫化還原劑於適當溶劑中反應，以製造一下式之醇化合物



12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中包括使醇化合物與一式 R_1-Z 之化合物及一適當鹼於一適當溶劑中反應，以產生一烷化或醯化化合物



其中 R_1 如申請專利範圍第 1 項之定義； Z 為一離去基，
選自下列官能基所構成之族群：氯、溴、碘、 $-OSO_2CF_3$
及羥基。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無。

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

