

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380105387.7

[51] Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 1 月 18 日

[11] 公开号 CN 1723209A

[22] 申请日 2003.11.17

[21] 申请号 200380105387.7

[30] 优先权

[32] 2002.12.10 [33] EP [31] 02027483.3

[86] 国际申请 PCT/EP2003/012810 2003.11.17

[87] 国际公布 WO2004/052886 英 2004.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.8

[71] 申请人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 G·赫尔策曼 H·克拉希耶

H·伯特歇尔 T·海因里希

K·席曼 J·莱布罗克

C·范阿姆斯特丹 G·巴尔托斯基

C·塞弗里德

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

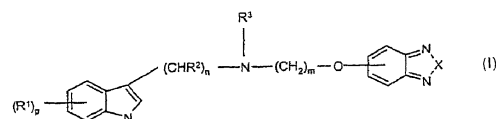
权利要求书 3 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

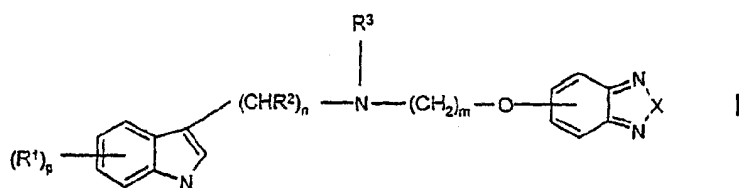
吲哚衍生物以及它们作为 5-HT 配体的应用

[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 的吲哚衍生物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、A、n、m 和 p 具有如上所述的定义。



1. 式 I 化合物



其中

R^1 是 H、OH、OA、CN、Hal、COR 或 CH_2R ,

R 是 OH、OA、 NH_2 、NHA 或 NA_2 ,

R^2 和 R^3 是 H 或 A,

A 是 1-10 个碳原子的烷基,

X 是 O 或 S,

Hal 是 F、Cl、Br 或 I,

n 是 2-6,

m 是 1-4,

p 是 0、1、2、3、4,

以及它们的盐、对映体、溶剂化物、外消旋体以及对映体的其它混合物。

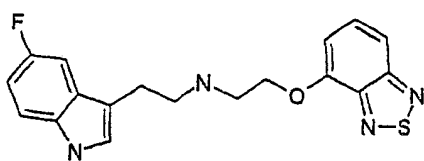
2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是 F 或 CN。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^3 是 H。

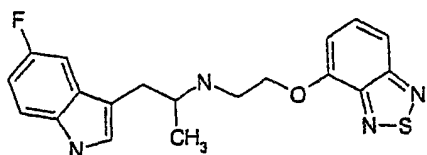
4. 根据权利要求 1-3 中一项或多项的化合物, 其中 X 是 S 或 O。

5. 根据权利要求 1-4 中一项或多项的化合物, 其中 p 是 0 或 1 或 2 或 3 或 4。

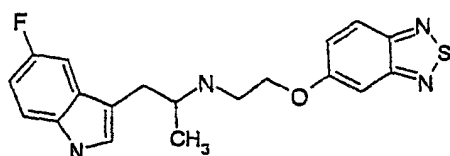
6. 根据以上一项或多项权利要求的咪唑衍生物, 其选自以下 I1-I5 化合物:



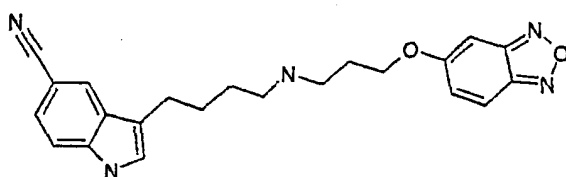
11



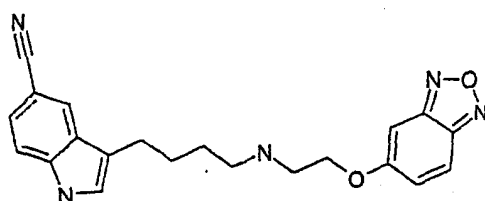
12



13



14



15

以及它们的盐、溶剂化物、对映体和外消旋体。

7. 作为药理学活性化合物的根据权利要求 1 的式 I 化合物以及它们生理上可接受的盐或溶剂化物。

8. 作为 5HT-受体的配体的根据权利要求 1 的式 I 化合物以及它们生理上可接受的盐或溶剂化物。

9. 作为血清素重摄取抑制剂的根据权利要求1的式I化合物以及它们生理上可接受的盐或溶剂化物。

10. 作为 5HT_{1A} 拮抗剂的根据权利要求1的式I化合物以及它们生理上可接受的盐或溶剂化物。

11. 用于控制疾病的根据权利要求1的式I化合物以及它们生理上可接受的盐或溶剂化物。

12. 药物制剂, 其特征在于包含至少一种根据权利要求1的式I化合物和/或一种其生理上可接受的盐或溶剂化物。

13. 根据权利要求1的化合物和/或它们生理上可接受的盐或溶剂化物用于制备药物的用途。

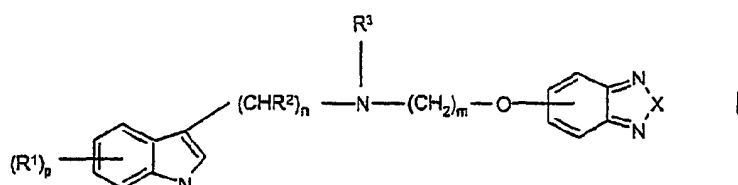
14. 根据权利要求1的化合物和/或它们生理上可接受的盐或溶剂化物、对映体或外消旋体用于制备治疗疾病的药物的用途, 所述疾病可通过式I化合物与 5-HT 受体的结合进行影响。

15. 根据权利要求1的化合物和/或它们生理上可接受的盐或溶剂化物、对映体或外消旋体在制备用于治疗中枢神经系统疾病, 尤其是精神分裂症型的精神障碍以及用于控制精神病性焦虑状态的药物中的用途。

吲哚衍生物以及它们作为 5-HT 配体的应用

本发明涉及吲哚衍生物及其制备, 以及它们作为药物的应用。

本发明的吲哚衍生物可由通式 I 表示



其中

R^1 是 H、OH、OA、CN、Hal、COR 或 CH_2R ,

R 是 OH、OA、 NH_2 、NHA 或 NA_2 ,

R^2 和 R^3 是 H 或 A,

A 是 1-10 个碳原子的烷基,

X 是 O 或 S,

Hal 是 F、Cl、Br 或 I,

n 是 2-6,

m 是 1-4,

p 是 0、1、2、3 或 4,

以及它们的盐或溶剂化物、对映体、外消旋体以及对映体的其它混合物。

本发明是一项选择发明, 因为其它的吲哚衍生物在 WO 94/24127, WO 90/05721 或 JP 05043544 中是已知的。

本发明的目的在于制备有效的药物, 尤其是精神病药物。本发明一个优选的目的是制备与单一类型的 5-HT 受体, 例如 5-HT_{1A/1D/2A/2C} 特异性结合的有效化合物。

本发明中的化合物还抑制了血清素的重摄取, 因此它们特别适合用作抗抑郁和抗焦虑的药物。它们还显示了血清素激动剂和拮抗剂特性。这些

化合物与血清素配体竞争结合海马受体(Cossery 等, *European J. Pharmacol.* 140(1987), 143-155)并且抑制突触体血清素的重摄取(Sherman 等, *Life Sci.* 23 (1978), 1863-1870)。体外试验系统利用了由于竞争或突触体重摄取引起的 5-羟色胺重摄取的抑制作用(Wong 等, *Neuropsychopharmacol.* 8 (1993))和对-氯苯丙胺拮抗作用(Fuller 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212 (1980), 115-119)。使用 Pauwels 和 Palmier 在 *Neuropharmacology*, 33, 67 (1994)中描述的方法可检测 5-HT_{1D} 亲和力。

通式 I 的化合物以及它们可耐受的盐和溶剂化合物(如上所述)实现了这个目标。

已经发现式 I 化合物和它们的盐具有非常有价值的药理性质和良好的耐受性。它们尤其可用作中枢神经系统中的 5-HT 受体的配体。特别地, 它们对 5-HT_{1A} 型受体具有高的亲和力。

式 I 化合物还特别优选作为 5-HT 受体的激动剂。与单一类型 5-HT 受体结合的化合物是优选的, 例如只和 5-HT_{1A} 结合而不和 5-HT_{1D/2A/2C} 结合的化合物, 或只和 5-HT_{1D} 结合而不和 5-HT_{1A/2A/2C} 结合的化合物, 或只和 5-HT_{2A} 结合而不和 5-HT_{1A/1D/2C} 结合的化合物, 或只和 5-HT_{2C} 结合而不和 5-HT_{1A/1D/2A} 结合的化合物。

可通过已知的 5-HT_{1A}(血清素)结合试验(5-HT_{1A}(血清素)结合试验: Matzen 等, *J. Med. Chem.*, 43, 1149-1157, (2000), 特别是第 1156 页, 参考 *Eur. J. Pharmacol.*: 140, 143-155 (1987))测定式 I 化合物的结合性质。

对 5-HT_{2A} 受体亲和力的体外检测而言, 可以使用例如下述的试验(实施例 A1)。将 5-HT_{2A} 受体置于 [³H] 酮舍林(一种已知其对该受体具有亲和力的物质)和试验化合物中。 [³H] 酮舍林与受体亲和力的降低表明了试验物质对 5-HT_{2A} 受体的亲和力。采用类似于 J.E. Leysen 等, *Molecular Pharmacology*, 1982, 21 : 301-314 中的描述或例如 EP 0320983 中的描述进行检测。

本发明化合物作为 5-HT_{2A} 受体拮抗剂的效力可通过类似于 W. Feniuk 等, 5-羟色胺诱导的血管收缩的作用机制: 5-羟色胺的外周作用, Fozard JR

编, Oxford University Press, New York, 1989, p.110 中的描述进行体外测定。因此由 5-羟色胺引起的大鼠尾动脉的收缩性是通过 5-HT_{2A} 受体介导的。对试验系统而言, 将从大鼠腹侧尾动脉制备的脉管环在器官浴中用氧饱和的溶液进行灌注。通过将渐增浓度的 5-羟色胺引入至溶液中, 从而得到对累积浓度 5-HT 的响应。然后将适当浓度的试验化合物加入至器官浴中, 测量对 5-HT 的第二浓度曲线。对于 5-HT 诱导的浓度曲线移向较高的 5-HT 浓度而言试验化合物的强度是 5-HT_{2A} 体外受体拮抗性质的一个量度。

可通过类似于 M.D.Serdar 等, Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205 中的描述体外测定 5-HT_{2A} 拮抗性质。

本发明化合物可用于控制和治疗与血清素神经递质系统有关并且涉及高亲和性血清素受体(5-HT_{1A} 受体)的疾病。对通式 I 化合物的给药而言, 最重要的适应症是任意类型的精神病, 尤其是精神分裂症型的精神障碍。此外, 这些化合物还能应用于减轻认知功能紊乱, 即用于改善学习能力和记忆。通式 I 化合物还适用于控制阿耳茨海默氏病的症状。此外, 本发明的通式 I 化合物还适用于预防和控制脑梗塞(大脑卒中), 例如脑卒中和大脑局部缺血。这些化合物还适用于以下病症的治疗, 例如病理性焦虑状态、过度兴奋、儿童和青少年的活动过度以及注意力障碍、深度发育障碍、伴有智力迟钝的社会行为障碍、抑郁症、狭义(OCD)和广义(OCSD)的强迫性精神障碍、某些性功能障碍、睡眠障碍和进食障碍, 以及老年性痴呆和阿耳茨海默氏型痴呆中的精神病症状, 即最广义上的中枢神经系统疾病。

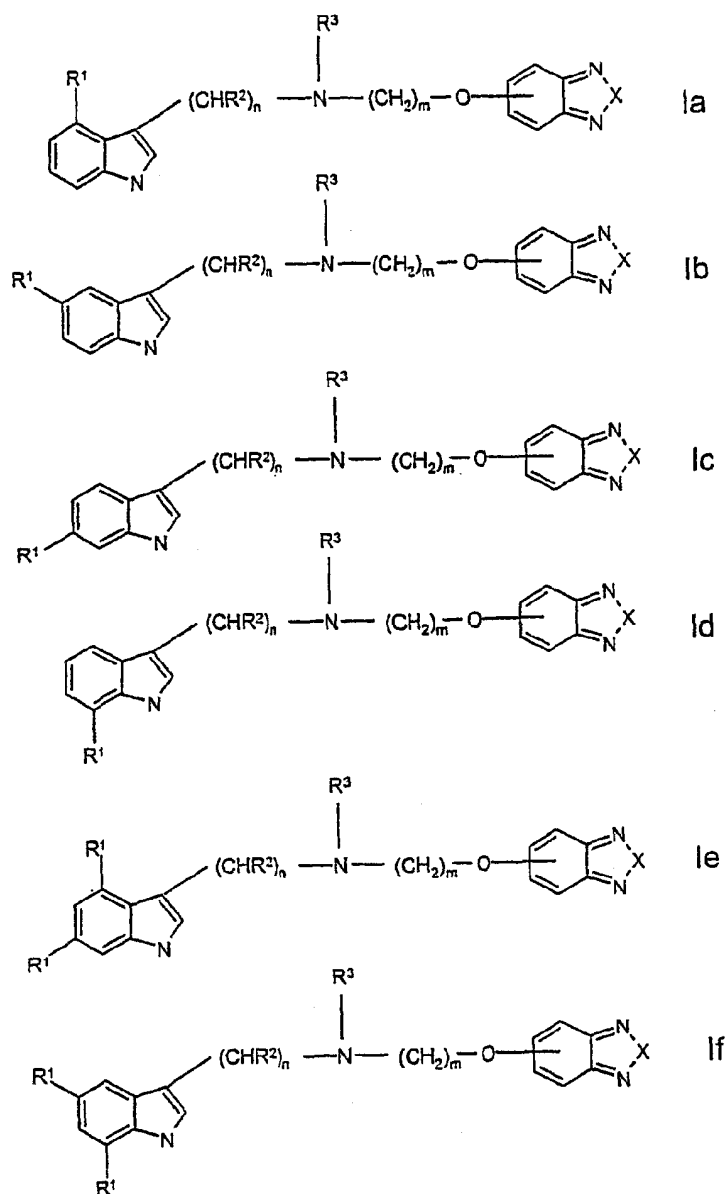
因此, 通式 I 化合物以及它们可耐受的盐和溶剂化物能用作药物的药理学活性成分, 这些药物例如抗焦虑药、抗抑郁药、安定药和/或抗高血压药。

A 优选 H 或 C₁₋₆ 烷基, 其中 1-7 个氢原子任选地被氟代替。A 可以是直链或支链的, 优选甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、此外还可以是戊基、1-、2-或 3-甲基丁基、1,1-、1,2-或 2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或 4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或 3,3-二甲基丁基、1-或 2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-

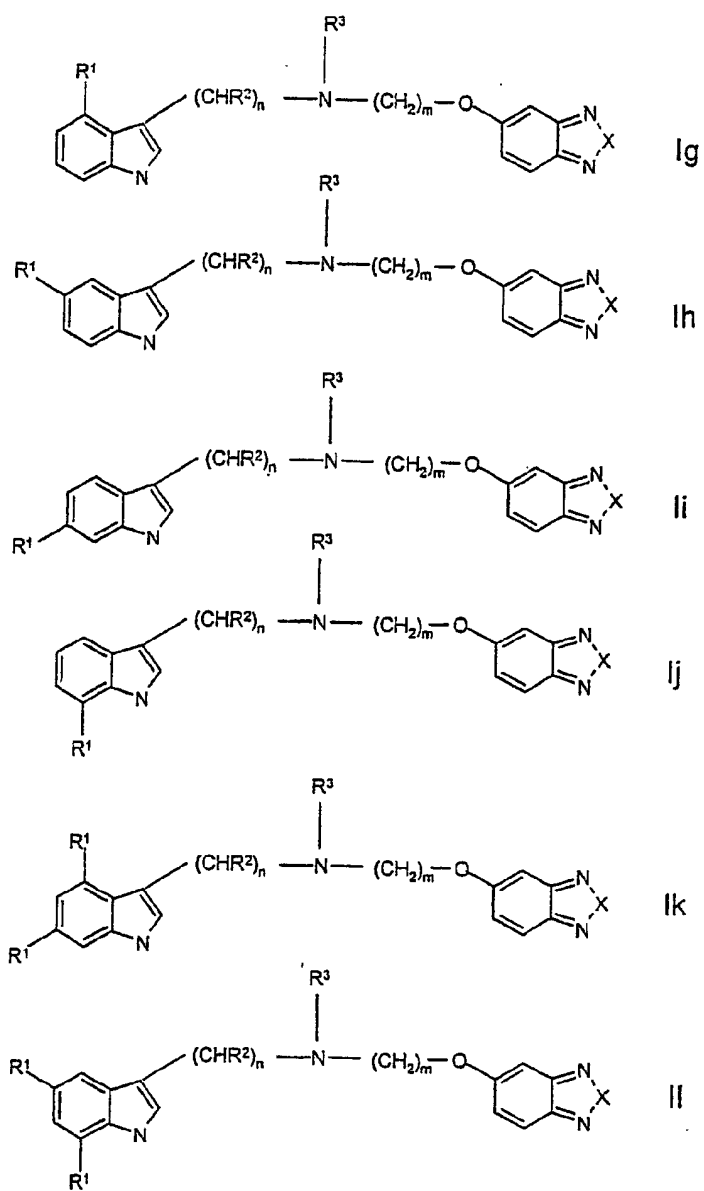
甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基。特别优选地, A 是甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基或叔丁基。

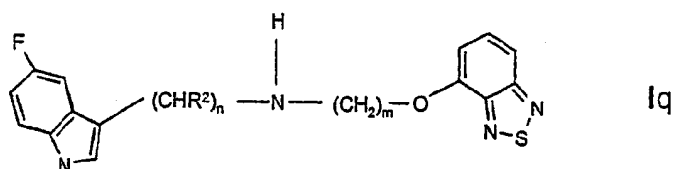
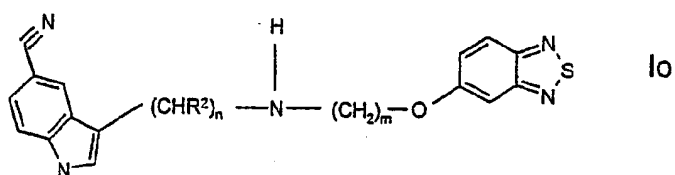
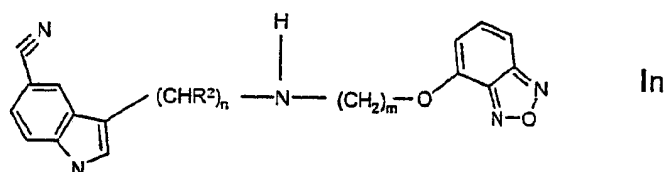
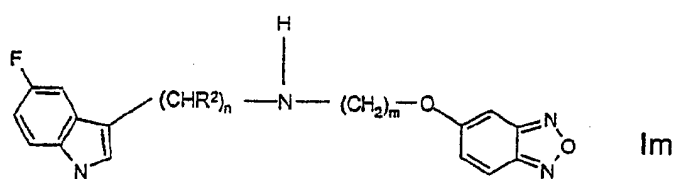
还特别优选的是 R^1 和 R^2 同时是氢的式 I 化合物, 以及 R^1 是烷基并且 R^2 是氢的式 I 化合物。

通式 I 优选为下式 Ia-I f 之一。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、X、n 和 m 具有如上所述的定义。





其中

R^1 、 R^2 、 R^3 具有如上所述的定义。

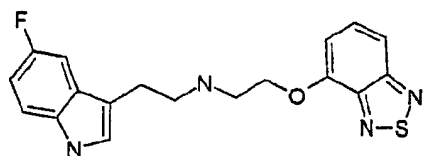
Hal 是 F、Cl、Br 或 I, 优选 F 和 Cl, 特别优选 F。

n 优选是 2、3、4、5、6, 特别优选 n 等于 3。

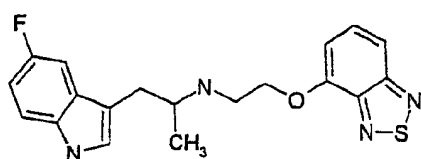
m 优选是 1、2、3 或 4, 特别优选 2。

取代基 R^1 、 R^2 和 A 可彼此独立地具有上述定义之一。因此, 当有更多的取代基具有更优选的定义时, 通式 I 化合物更是强烈优选的。

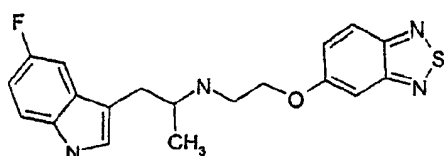
选自 Ia-Iq 和以下 I1-I5 的化合物以及它们的盐和溶剂化物是特别优选的。



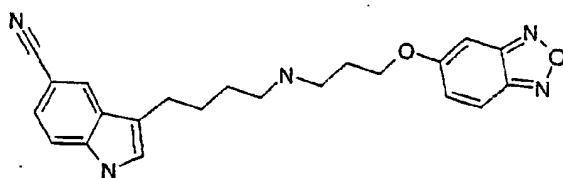
11



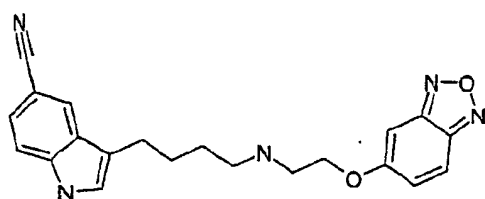
12



13



14



15

如果通式I化合物具有旋光活性,在任何可能的组合物中式I包括任何单独的旋光异构体和相应的外消旋或非外消旋混合物。

通式I化合物可用酸转化成相应的盐(即酸加成盐)。适合该反应的是那些能提供可耐受的(即生物相容性的和具有足够生物利用度的)盐的酸。因

此可使用如下的酸以产生相应的酸加成盐：无机酸，例如硫酸；氢卤酸，例如盐酸、氢溴酸；磷酸，例如正磷酸；硝酸；氨基磺酸；脂肪族、脂环族、芳脂族、芳香族或杂环一元或多元羧酸、磺酸或硫酸衍生物例如甲酸、乙酸、丙酸、三甲基乙酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、苯甲酸、水杨酸、2-苯基丙酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘单磺酸和萘二磺酸以及硫酸十二烷基酯。

如果需要，在分子中不存在其它的酸性基团的情况下，使用强碱，例如氢氧化钠、氢氧化钾或碳酸钠或碳酸钾处理，可将通式 I 相应的游离碱从其盐中释放出来。在最后提到的情况下，当通式 I 化合物具有游离的酸性基团时，还可使用强碱处理生成盐。适当的碱是碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物，或伯胺、仲胺或叔胺形式的有机碱。

通式 I 化合物的溶剂化物被理解为式 I 化合物与化学上“惰性”溶剂分子的加合物，这是由于它们之间的相互吸引力而形成的。溶剂化物的例子是单水合物和二水合物，或与醇(例如甲醇或乙醇)的加合物。

已知可将药物通过合成的方法转化成衍生物(例如转化成烷基或丙烯基衍生物，转化成糖或寡肽衍生物等)，衍生物进入体内后通过细胞外或细胞内的酶的代谢作用而重新转化成式 I 的活性化合物。本发明也涉及式 I 化合物的这种“前药衍生物”。

本发明的另一个目的是通式 I 化合物或其可耐受的盐或溶剂化物用于制备药物的用途，该药物适合于如下应用：治疗或控制人或动物中的病症特别是中枢神经系统疾病，例如病理性紧张状态、抑郁和/或精神病；减少高血压治疗期间(例如用 α -甲基多巴治疗期间)的副作用；治疗内分泌和/或妇科疾病，例如治疗肢端肥大症、性腺机能减退、继发性闭经、月经后综合症、青春期中不希望出现的泌乳；以与特定的麦角生物碱类似的方式预防和治疗大脑功能障碍(例如偏头痛)，特别是老年病学中的大脑功能障碍；以及控制和预防脑梗塞(大脑卒中)例如脑卒中和大脑局部缺血。此外，包含通式 I 化合物的药物制剂和药品还适合改善认知功能和治疗阿耳茨海

默氏病的症状。特别地,这种药物适合治疗精神分裂症型的精神障碍和控制精神病性焦虑。在本发明的上下文中术语治疗包括预防和治疗人类或动物中的疾病。

通式 I 化合物通常可类似于已知的商业上可获得的药物制剂(例如溴麦角环肽和二氢麦角柯宁碱)进行给药,优选剂量为每剂量单位 0.2mg-500mg,特别是 0.2mg-15mg。日剂量单位为每 kg 体重 0.001-10mg。低剂量(每剂量单位 0.2-1mg,每 kg 体重 0.001-0.005mg)特别适合于治疗偏头痛的药物制剂。对其它适应症而言,优选的剂量为每剂量单位 10-50mg。然而,给药剂量取决于大量的因素,例如相应组分的效力,患者的年龄、体重和一般状况。

本发明涉及作为药学活性化合物的权利要求 1 的式 I 化合物以及它们生理学上可接受的盐或溶剂化物和/或包含至少一种式 I 化合物的药物制剂。

本发明还涉及权利要求 1 的式 I 化合物和它们生理学上可接受的盐或溶剂化物用于制备药物。这些药物可用于疾病的治疗,所述疾病受权利要求 1 的式 I 化合物和它们生理学上可接受的盐或溶剂化物与 5-HT 受体结合的影响。

本发明进一步涉及作为 5-HT_{1A} 激动剂和血清素重摄取抑制剂的权利要求 1 的式 I 化合物和它们生理学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明还涉及用于控制疾病的权利要求 1 的式 I 化合物和它们生理学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明的另一个目的是制备药物制剂的方法,包含将通式 I 化合物或其可耐受的盐或溶剂化物与适当的载体一起转换成适当的剂型。可将通式 I 化合物与至少一种载体或赋形剂一起制成适当的剂型,如果适当的话,可与其它活性成分组合。

此外,本发明的目的是权利要求 1 的化合物和/或它们生理学上可接受的盐或溶剂化物、对映体或外消旋体用于制备药物的用途,该药物用于治疗中枢神经系统疾病,特别是精神分裂症型的精神障碍以及控制精神病性焦虑。

适当的载体是适合肠内给药(例如口服)或非肠道给药或局部给药并且不和本发明的通式 I 化合物反应的有机或无机物质。这种载体的实例是水、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、明胶、碳水化合物例如乳糖和淀粉、硬脂酸镁、滑石粉以及凡士林。片剂、包衣片、胶囊、糖浆剂、剂、滴剂或栓剂特别用于肠内给药。溶液、特别是油或水溶液,例如混悬液、乳剂或埋植剂用于非肠道给药。软膏剂、乳膏或粉剂用于外用的情况。通式 I 化合物还可以冷冻干燥,所获得的冻干物可生产注射制剂。

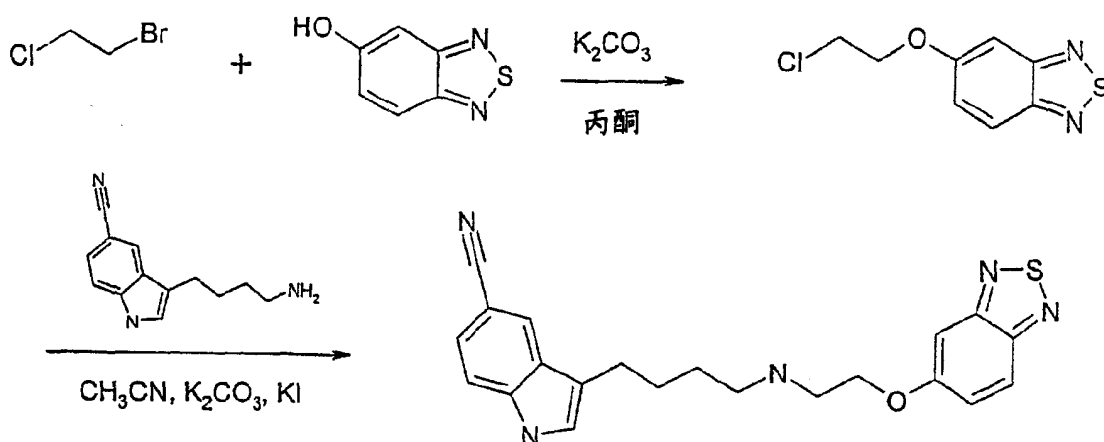
本发明进一步涉及包含至少一种通式 I 化合物或其可耐受的盐或溶剂化物的药物,如果适当的话,该药物还可包含其它的成分例如载体、赋形剂等。这些制剂可用作治疗人类或动物疾病的药物。

上述的药物可进行灭菌,并与赋形剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、调节渗透压的物质、缓冲剂、着色剂或香味增强剂一起加工得到其它的药物制剂。

此外,式 I 化合物和它们制备用的起始物可通过本身已知的方法制备,例如文献(例如在标准著作例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中所描述的方法,即在已知的适合上述反应的反应条件下制备。还可以使用本身已知但是此处没有描述更多细节的其它方法进行制备,。

如果需要,起始物也可以就地形成,因此它们不必从反应混合物中分离,而是立即进一步反应产生式 I 化合物。

优选根据以下反应路线制备式 I 的吲哚衍生物:

反应路线 1:

通过以下实施例描述本发明:

使用电喷雾离子化质谱分析测定分子量($M+H^+$)。质谱分析数据来自 HPLC/MS (HPLC 与电喷雾离子化质谱仪偶联)。作为该方法的惯例,数值不是未修饰化合物的分子量,而是质子化的化合物的分子量(以下: $[M+H]^+$)。在下列文献中描述了该方法: M. Yamashita, J.B.Fenn, J. Phys. Chem. 88, 1984, 4451-4459; C.K.Meng 等, Zeitschrift fur Physik D 10, 1988, 361-368; J. B.Fenn 等, Science 246, 1989, 64-71。

实施例 A

a) 将 2.5g K_2CO_3 和 10mg KI 加入至 2.7g 苯并[1.2.3]噻二唑-5-醇和 6.0ml 1-溴-2-氯乙烷的混合物的 30ml 丙酮溶液中。回流加热得到的混合物 4 天。除去溶剂,将残留物进行常规处理,得到 5-(2-氯-乙氧基)-苯并[1.2.3]噻二唑的黄色结晶($[M+H]^+$: 215)

b) 将 386mg K_2CO_3 和 166mg KI 加入至 200mg 5-(2-氯-乙氧基)-苯并[1.2.3]噻二唑和 233mg 3-(4-氨基-丁基)-1H-吲哚-5-腈的 10ml 乙腈溶液中。回流加热得到的混合物 3 天。

反应混合物倒入冰/水浴中,进行常规处理。

通过制备性 HPLC 完成产物的提纯:

柱: RP18(15 μ m) Lichrosorb 250x50

溶剂: A: 98 H₂O, 2 CH₃CN, 0.1% TFA

B: 10 H₂O, 90 CH₃CN, 0.1% TFA

UV: 225 nm;单一范围

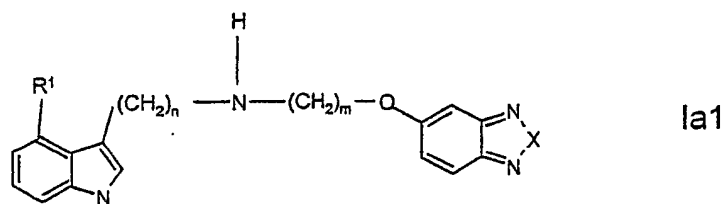
流速: 10 ml/min

提纯得到 TFA 盐形式的 3-{4-[2-(苯并[1,2,5]噻二唑-4-基氧基)-乙基氨基]-丁基}-1H-吡啶-5-腈的亮黄色结晶(H₂O/甲醇 1/1 中 $R_f=0.27$; $([M+H]^+ : 392)$).

实施例 B

a)将 3.9g K₂CO₃和 50mg KI加入至 1.0g 2.1.3-苯并噻二唑-5-醇和 2.5ml 1-溴-2-氯乙烷的混合物的 50ml 乙腈溶液中。在回流条件下煮沸所获得的混合物过夜。除去溶剂后,将残留物进行常规处理,得到 5-(2-氯-乙氧基)-苯并[1.2.3]噻二唑的黄色结晶($[M+H]^+ : 199$).

b) 将 760mg K₂CO₃和 30mg KI 的混合物加入至 430mg 5-(2-氯-乙氧基)-苯并[1.2.3]噻二唑和 400mg 的 5-氟色胺的 30ml 乙腈溶液中。在回流条件下煮沸得到的混合物 4 天。除去溶剂后,将残留物进行常规处理,得到 3-{2-[2-(苯并[1,2,5]噻二唑-5-基氧基)-乙基氨基]-乙基}-1H-吡啶-5-腈的明亮固体物质($[M+H]^+ : 341$).

实施例 1-144:

No.	R ¹	n	m	x
1.	OH	2	1	O
2.	OH	3	1	O
3.	OH	4	1	O
4.	OH	2	2	O
5.	OH	3	2	O
6.	OH	4	2	O
7.	OH	2	3	O
8.	OH	3	3	O
9.	OH	4	3	O
10.	OH	2	4	O
11.	OH	3	4	O
12.	OH	4	4	O
13.	OMe	2	1	O
14.	OMe	3	1	O
15.	OMe	4	1	O
16.	OMe	2	2	O
17.	OMe	3	2	O
18.	OMe	4	2	O
19.	OMe	2	3	O
20.	OMe	3	3	O
21.	OMe	4	3	O
22.	OMe	2	4	O
23.	OMe	3	4	O

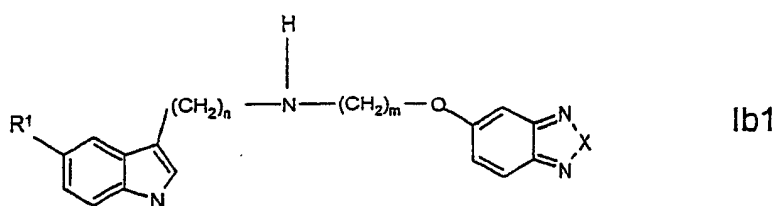
No.	R ¹	n	m	x
24.	OMe	4	4	O
25.	CN	2	1	O
26.	CN	3	1	O
27.	CN	4	1	O
28.	CN	2	2	O
29.	CN	3	2	O
30.	CN	4	2	O
31.	CN	2	3	O
32.	CN	3	3	O
33.	CN	4	3	O
34.	CN	2	4	O
35.	CN	3	4	O
36.	CN	4	4	O
37.	F	2	1	O
38.	F	3	1	O
39.	F	4	1	O
40.	F	2	2	O
41.	F	3	2	O
42.	F	4	2	O
43.	F	2	3	O
44.	F	3	3	O
45.	F	4	3	O
46.	F	2	4	O
47.	F	3	4	O
48.	F	4	4	O
49.	Cl	2	1	O
50.	Cl	3	1	O
51.	Cl	4	1	O
52.	Cl	2	2	O
53.	Cl	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
54.	Cl	4	2	O
55.	Cl	2	3	O
56.	Cl	3	3	O
57.	Cl	4	3	O
58.	Cl	2	4	O
59.	Cl	3	4	O
60.	Cl	4	4	O
61.	OC ₂ H ₅	2	1	O
62.	OC ₂ H ₅	3	1	O
63.	OC ₂ H ₅	4	1	O
64.	OC ₂ H ₅	2	2	O
65.	OC ₂ H ₅	3	2	O
66.	OC ₂ H ₅	4	2	O
67.	OC ₂ H ₅	2	3	O
68.	OC ₂ H ₅	3	3	O
69.	OC ₂ H ₅	4	3	O
70.	OC ₂ H ₅	2	4	O
71.	OC ₂ H ₅	3	4	O
72.	OC ₂ H ₅	4	4	O

No.	R ¹	n	m	x
73.	OH	2	1	O
74.	OH	3	1	O
75.	OH	4	1	O
76.	OH	2	2	O
77.	OH	3	2	O
78.	OH	4	2	O
79.	OH	2	3	O
80.	OH	3	3	O
81.	OH	4	3	O
82.	OH	2	4	O
83.	OH	3	4	O
84.	OH	4	4	O
85.	OMe	2	1	O
86.	OMe	3	1	O
87.	OMe	4	1	O
88.	OMe	2	2	O
89.	OMe	3	2	O
90.	OMe	4	2	O
91.	OMe	2	3	O
92.	OMe	3	3	O
93.	OMe	4	3	O
94.	OMe	2	4	O
95.	OMe	3	4	O
96.	OMe	4	4	O
97.	CN	2	1	O
98.	CN	3	1	O
99.	CN	4	1	O
100.	CN	2	2	O
101.	CN	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
102.	CN	4	2	S
103.	CN	2	3	S
104.	CN	3	3	S
105.	CN	4	3	S
106.	CN	2	4	S
107.	CN	3	4	S
108.	CN	4	4	S
109.	F	2	1	S
110.	F	3	1	S
111.	F	4	1	S
112.	F	2	2	S
113.	F	3	2	S
114.	F	4	2	S
115.	F	2	3	S
116.	F	3	3	S
117.	F	4	3	S
118.	F	2	4	S
119.	F	3	4	S
120.	F	4	4	S
121.	Cl	2	1	S
122.	Cl	3	1	S
123.	Cl	4	1	S
124.	Cl	2	2	S
125.	Cl	3	2	O
126.	Cl	4	2	S
127.	Cl	2	3	S
128.	Cl	3	3	S
129.	Cl	4	3	S
130.	Cl	2	4	S
131.	Cl	3	4	S

No.	R ¹	n	m	x
132.	Cl	4	4	S
133.	OC ₂ H ₅	2	1	S
134.	OC ₂ H ₅	3	1	S
135.	OC ₂ H ₅	4	1	S
136.	OC ₂ H ₅	2	2	S
137.	OC ₂ H ₅	3	2	S
138.	OC ₂ H ₅	4	2	S
139.	OC ₂ H ₅	2	3	S
140.	OC ₂ H ₅	3	3	S
141.	OC ₂ H ₅	4	3	S
142.	OC ₂ H ₅	2	4	S
143.	OC ₂ H ₅	3	4	S
144.	OC ₂ H ₅	4	4	S

实施例 145-288:

No.	R ¹	n	m	x
145.	OH	2	1	O
146.	OH	3	1	O
147.	OH	4	1	O
148.	OH	2	2	O
149.	OH	3	2	O
150.	OH	4	2	O
151.	OH	2	3	O
152.	OH	3	3	O
153.	OH	4	3	O
154.	OH	2	4	O
155.	OH	3	4	O
156.	OH	4	4	O
157.	OMe	2	1	O
158.	OMe	3	1	O
159.	OMe	4	1	O
160.	OMe	2	2	O
161.	OMe	3	2	O
162.	OMe	4	2	O
163.	OMe	2	3	O
164.	OMe	3	3	O
165.	OMe	4	3	O
166.	OMe	2	4	O
167.	OMe	3	4	O

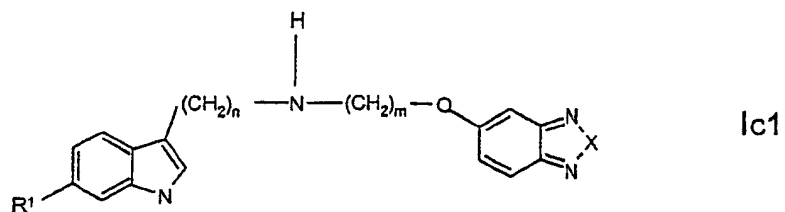
No.	R ¹	n	m	x
168.	OMe	4	4	O
169.	CN	2	1	O
170.	CN	3	1	O
171.	CN	4	1	O
172.	CN	2	2	O
173.	CN	3	2	O
174.	CN	4	2	O
175.	CN	2	3	O
176.	CN	3	3	O
177.	CN	4	3	O
178.	CN	2	4	O
179.	CN	3	4	O
180.	CN	4	4	O
181.	F	2	1	O
182.	F	3	1	O
183.	F	4	1	O
184.	F	2	2	O
185.	F	3	2	O
186.	F	4	2	O
187.	F	2	3	O
188.	F	3	3	O
189.	F	4	3	O
190.	F	2	4	O
191.	F	3	4	O
192.	F	4	4	O
193.	Cl	2	1	O
194.	Cl	3	1	O
195.	Cl	4	1	O
196.	Cl	2	2	O
197.	Cl	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
198.	Cl	4	2	O
199.	Cl	2	3	O
200.	Cl	3	3	O
201.	Cl	4	3	O
202.	Cl	2	4	O
203.	Cl	3	4	O
204.	Cl	4	4	O
205.	OC ₂ H ₅	2	1	O
206.	OC ₂ H ₅	3	1	O
207.	OC ₂ H ₅	4	1	O
208.	OC ₂ H ₅	2	2	O
209.	OC ₂ H ₅	3	2	O
210.	OC ₂ H ₅	4	2	O
211.	OC ₂ H ₅	2	3	O
212.	OC ₂ H ₅	3	3	O
213.	OC ₂ H ₅	4	3	O
214.	OC ₂ H ₅	2	4	O
215.	OC ₂ H ₅	3	4	O
216.	OC ₂ H ₅	4	4	O

No.	R ¹	n	m	x
217.	OH	2	1	O
218.	OH	3	1	O
219.	OH	4	1	O
220.	OH	2	2	O
221.	OH	3	2	O
222.	OH	4	2	O
223.	OH	2	3	O
224.	OH	3	3	O
225.	OH	4	3	O
226.	OH	2	4	O
227.	OH	3	4	O
228.	OH	4	4	O
229.	OMe	2	1	O
230.	OMe	3	1	O
231.	OMe	4	1	O
232.	OMe	2	2	O
233.	OMe	3	2	O
234.	OMe	4	2	O
235.	OMe	2	3	O
236.	OMe	3	3	O
237.	OMe	4	3	O
238.	OMe	2	4	O
239.	OMe	3	4	O
240.	OMe	4	4	O
241.	CN	2	1	O
242.	CN	3	1	O
243.	CN	4	1	O
244.	CN	2	2	O
245.	CN	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
246.	CN	4	2	S
247.	CN	2	3	S
248.	CN	3	3	S
249.	CN	4	3	S
250.	CN	2	4	S
251.	CN	3	4	S
252.	CN	4	4	S
253.	F	2	1	S
254.	F	3	1	S
255.	F	4	1	S
256.	F	2	2	S
257.	F	3	2	S
258.	F	4	2	S
259.	F	2	3	S
260.	F	3	3	S
261.	F	4	3	S
262.	F	2	4	S
263.	F	3	4	S
264.	F	4	4	S
265.	Cl	2	1	S
266.	Cl	3	1	S
267.	Cl	4	1	S
268.	Cl	2	2	S
269.	Cl	3	2	O
270.	Cl	4	2	S
271.	Cl	2	3	S
272.	Cl	3	3	S
273.	Cl	4	3	S
274.	Cl	2	4	S
275.	Cl	3	4	S

No.	R ¹	n	m	x
276.	Cl	4	4	S
277.	OC ₂ H ₅	2	1	S
278.	OC ₂ H ₅	3	1	S
279.	OC ₂ H ₅	4	1	S
280.	OC ₂ H ₅	2	2	S
281.	OC ₂ H ₅	3	2	S
282.	OC ₂ H ₅	4	2	S
283.	OC ₂ H ₅	2	3	S
284.	OC ₂ H ₅	3	3	S
285.	OC ₂ H ₅	4	3	S
286.	OC ₂ H ₅	2	4	S
287.	OC ₂ H ₅	3	4	S
288.	OC ₂ H ₅	4	4	S

实施例 289-432:

No.	R ¹	n	m	x
289.	OH	2	1	O
290.	OH	3	1	O
291.	OH	4	1	O
292.	OH	2	2	O
293.	OH	3	2	O
294.	OH	4	2	O
295.	OH	2	3	O
296.	OH	3	3	O
297.	OH	4	3	O
298.	OH	2	4	O
299.	OH	3	4	O
300.	OH	4	4	O
301.	OMe	2	1	O
302.	OMe	3	1	O
303.	OMe	4	1	O
304.	OMe	2	2	O
305.	OMe	3	2	O
306.	OMe	4	2	O
307.	OMe	2	3	O
308.	OMe	3	3	O
309.	OMe	4	3	O
310.	OMe	2	4	O
311.	OMe	3	4	O

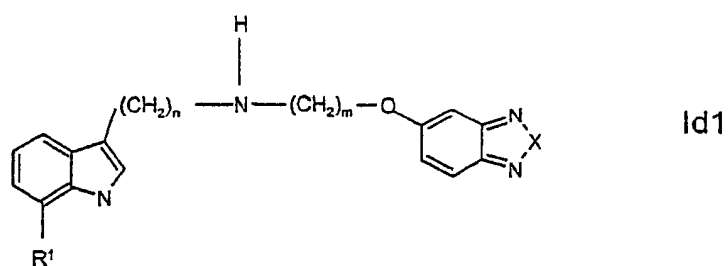
No.	R ¹	n	m	x
312.	OMe	4	4	O
313.	CN	2	1	O
314.	CN	3	1	O
315.	CN	4	1	O
316.	CN	2	2	O
317.	CN	3	2	O
318.	CN	4	2	O
319.	CN	2	3	O
320.	CN	3	3	O
321.	CN	4	3	O
322.	CN	2	4	O
323.	CN	3	4	O
324.	CN	4	4	O
325.	F	2	1	O
326.	F	3	1	O
327.	F	4	1	O
328.	F	2	2	O
329.	F	3	2	O
330.	F	4	2	O
331.	F	2	3	O
332.	F	3	3	O
333.	F	4	3	O
334.	F	2	4	O
335.	F	3	4	O
336.	F	4	4	O
337.	Cl	2	1	O
338.	Cl	3	1	O
339.	Cl	4	1	O
340.	Cl	2	2	O
341.	Cl	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
342.	Cl	4	2	O
343.	Cl	2	3	O
344.	Cl	3	3	O
345.	Cl	4	3	O
346.	Cl	2	4	O
347.	Cl	3	4	O
348.	Cl	4	4	O
349.	OC ₂ H ₅	2	1	O
350.	OC ₂ H ₅	3	1	O
351.	OC ₂ H ₅	4	1	O
352.	OC ₂ H ₅	2	2	O
353.	OC ₂ H ₅	3	2	O
354.	OC ₂ H ₅	4	2	O
355.	OC ₂ H ₅	2	3	O
356.	OC ₂ H ₅	3	3	O
357.	OC ₂ H ₅	4	3	O
358.	OC ₂ H ₅	2	4	O
359.	OC ₂ H ₅	3	4	O
360.	OC ₂ H ₅	4	4	O

No.	R ¹	n	m	x
361.	OH	2	1	O
362.	OH	3	1	O
363.	OH	4	1	O
364.	OH	2	2	O
365.	OH	3	2	O
366.	OH	4	2	O
367.	OH	2	3	O
368.	OH	3	3	O
369.	OH	4	3	O
370.	OH	2	4	O
371.	OH	3	4	O
372.	OH	4	4	O
373.	OMe	2	1	O
374.	OMe	3	1	O
375.	OMe	4	1	O
376.	OMe	2	2	O
377.	OMe	3	2	O
378.	OMe	4	2	O
379.	OMe	2	3	O
380.	OMe	3	3	O
381.	OMe	4	3	O
382.	OMe	2	4	O
383.	OMe	3	4	O
384.	OMe	4	4	O
385.	CN	2	1	O
386.	CN	3	1	O
387.	CN	4	1	O
388.	CN	2	2	O
389.	CN	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
390.	CN	4	2	S
391.	CN	2	3	S
392.	CN	3	3	S
393.	CN	4	3	S
394.	CN	2	4	S
395.	CN	3	4	S
396.	CN	4	4	S
397.	F	2	1	S
398.	F	3	1	S
399.	F	4	1	S
400.	F	2	2	S
401.	F	3	2	S
402.	F	4	2	S
403.	F	2	3	S
404.	F	3	3	S
405.	F	4	3	S
406.	F	2	4	S
407.	F	3	4	S
408.	F	4	4	S
409.	Cl	2	1	S
410.	Cl	3	1	S
411.	Cl	4	1	S
412.	Cl	2	2	S
413.	Cl	3	2	O
414.	Cl	4	2	S
415.	Cl	2	3	S
416.	Cl	3	3	S
417.	Cl	4	3	S
418.	Cl	2	4	S
419.	Cl	3	4	S

No.	R ¹	n	m	x
420.	Cl	4	4	S
421.	OC ₂ H ₅	2	1	S
422.	OC ₂ H ₅	3	1	S
423.	OC ₂ H ₅	4	1	S
424.	OC ₂ H ₅	2	2	S
425.	OC ₂ H ₅	3	2	S
426.	OC ₂ H ₅	4	2	S
427.	OC ₂ H ₅	2	3	S
428.	OC ₂ H ₅	3	3	S
429.	OC ₂ H ₅	4	3	S
430.	OC ₂ H ₅	2	4	S
431.	OC ₂ H ₅	3	4	S
432.	OC ₂ H ₅	4	4	S

实施例 433-576:

No.	R ¹	n	m	x
433.	OH	2	1	O
434.	OH	3	1	O
435.	OH	4	1	O
436.	OH	2	2	O
437.	OH	3	2	O
438.	OH	4	2	O
439.	OH	2	3	O
440.	OH	3	3	O
441.	OH	4	3	O
442.	OH	2	4	O
443.	OH	3	4	O
444.	OH	4	4	O
445.	OMe	2	1	O
446.	OMe	3	1	O
447.	OMe	4	1	O
448.	OMe	2	2	O
449.	OMe	3	2	O
450.	OMe	4	2	O
451.	OMe	2	3	O
452.	OMe	3	3	O
453.	OMe	4	3	O
454.	OMe	2	4	O
455.	OMe	3	4	O

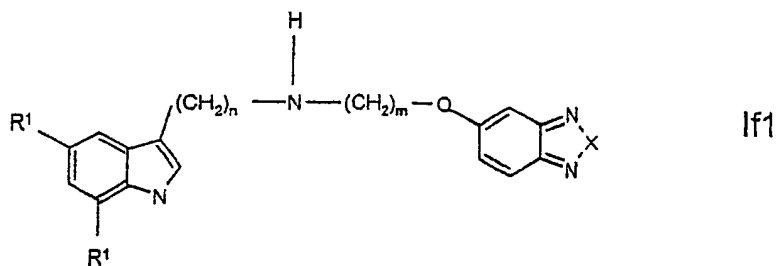
No.	R ¹	n	m	x
456.	OMe	4	4	O
457.	CN	2	1	O
458.	CN	3	1	O
459.	CN	4	1	O
460.	CN	2	2	O
461.	CN	3	2	O
462.	CN	4	2	O
463.	CN	2	3	O
464.	CN	3	3	O
465.	CN	4	3	O
466.	CN	2	4	O
467.	CN	3	4	O
468.	CN	4	4	O
469.	F	2	1	O
470.	F	3	1	O
471.	F	4	1	O
472.	F	2	2	O
473.	F	3	2	O
474.	F	4	2	O
475.	F	2	3	O
476.	F	3	3	O
477.	F	4	3	O
478.	F	2	4	O
479.	F	3	4	O
480.	F	4	4	O
481.	Cl	2	1	O
482.	Cl	3	1	O
483.	Cl	4	1	O
484.	Cl	2	2	O
485.	Cl	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
486.	Cl	4	2	O
487.	Cl	2	3	O
488.	Cl	3	3	O
489.	Cl	4	3	O
490.	Cl	2	4	O
491.	Cl	3	4	O
492.	Cl	4	4	O
493.	OC ₂ H ₅	2	1	O
494.	OC ₂ H ₅	3	1	O
495.	OC ₂ H ₅	4	1	O
496.	OC ₂ H ₅	2	2	O
497.	OC ₂ H ₅	3	2	O
498.	OC ₂ H ₅	4	2	O
499.	OC ₂ H ₅	2	3	O
500.	OC ₂ H ₅	3	3	O
501.	OC ₂ H ₅	4	3	O
502.	OC ₂ H ₅	2	4	O
503.	OC ₂ H ₅	3	4	O
504.	OC ₂ H ₅	4	4	O

No.	R ¹	n	m	x
505.	OH	2	1	O
506.	OH	3	1	O
507.	OH	4	1	O
508.	OH	2	2	O
509.	OH	3	2	O
510.	OH	4	2	O
511.	OH	2	3	O
512.	OH	3	3	O
513.	OH	4	3	O
514.	OH	2	4	O
515.	OH	3	4	O
516.	OH	4	4	O
517.	OMe	2	1	O
518.	OMe	3	1	O
519.	OMe	4	1	O
520.	OMe	2	2	O
521.	OMe	3	2	O
522.	OMe	4	2	O
523.	OMe	2	3	O
524.	OMe	3	3	O
525.	OMe	4	3	O
526.	OMe	2	4	O
527.	OMe	3	4	O
528.	OMe	4	4	O
529.	CN	2	1	O
530.	CN	3	1	O
531.	CN	4	1	O
532.	CN	2	2	O
533.	CN	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
534.	CN	4	2	S
535.	CN	2	3	S
536.	CN	3	3	S
537.	CN	4	3	S
538.	CN	2	4	S
539.	CN	3	4	S
540.	CN	4	4	S
541.	F	2	1	S
542.	F	3	1	S
543.	F	4	1	S
544.	F	2	2	S
545.	F	3	2	S
546.	F	4	2	S
547.	F	2	3	S
548.	F	3	3	S
549.	F	4	3	S
550.	F	2	4	S
551.	F	3	4	S
552.	F	4	4	S
553.	Cl	2	1	S
554.	Cl	3	1	S
555.	Cl	4	1	S
556.	Cl	2	2	S
557.	Cl	3	2	O
558.	Cl	4	2	S
559.	Cl	2	3	S
560.	Cl	3	3	S
561.	Cl	4	3	S
562.	Cl	2	4	S
563.	Cl	3	4	S

No.	R ¹	n	m	x
564.	Cl	4	4	S
565.	OC ₂ H ₅	2	1	S
566.	OC ₂ H ₅	3	1	S
567.	OC ₂ H ₅	4	1	S
568.	OC ₂ H ₅	2	2	S
569.	OC ₂ H ₅	3	2	S
570.	OC ₂ H ₅	4	2	S
571.	OC ₂ H ₅	2	3	S
572.	OC ₂ H ₅	3	3	S
573.	OC ₂ H ₅	4	3	S
574.	OC ₂ H ₅	2	4	S
575.	OC ₂ H ₅	3	4	S
576.	OC ₂ H ₅	4	4	S

实施例 577-720:

No.	R ¹	n	m	x
577.	OH	2	1	O
578.	OH	3	1	O
579.	OH	4	1	O
580.	OH	2	2	O
581.	OH	3	2	O
582.	OH	4	2	O
583.	OH	2	3	O
584.	OH	3	3	O
585.	OH	4	3	O
586.	OH	2	4	O
587.	OH	3	4	O
588.	OH	4	4	O
589.	OMe	2	1	O
590.	OMe	3	1	O
591.	OMe	4	1	O
592.	OMe	2	2	O
593.	OMe	3	2	O
594.	OMe	4	2	O
595.	OMe	2	3	O
596.	OMe	3	3	O
597.	OMe	4	3	O
598.	OMe	2	4	O
599.	OMe	3	4	O

No.	R ¹	n	m	x
600.	OMe	4	4	O
601.	CN	2	1	O
602.	CN	3	1	O
603.	CN	4	1	O
604.	CN	2	2	O
605.	CN	3	2	O
606.	CN	4	2	O
607.	CN	2	3	O
608.	CN	3	3	O
609.	CN	4	3	O
610.	CN	2	4	O
611.	CN	3	4	O
612.	CN	4	4	O
613.	F	2	1	O
614.	F	3	1	O
615.	F	4	1	O
616.	F	2	2	O
617.	F	3	2	O
618.	F	4	2	O
619.	F	2	3	O
620.	F	3	3	O
621.	F	4	3	O
622.	F	2	4	O
623.	F	3	4	O
624.	F	4	4	O
625.	Cl	2	1	O
626.	Cl	3	1	O
627.	Cl	4	1	O
628.	Cl	2	2	O
629.	Cl	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
630.	Cl	4	2	O
631.	Cl	2	3	O
632.	Cl	3	3	O
633.	Cl	4	3	O
634.	Cl	2	4	O
635.	Cl	3	4	O
636.	Cl	4	4	O
637.	OC ₂ H ₅	2	1	O
638.	OC ₂ H ₅	3	1	O
639.	OC ₂ H ₅	4	1	O
640.	OC ₂ H ₅	2	2	O
641.	OC ₂ H ₅	3	2	O
642.	OC ₂ H ₅	4	2	O
643.	OC ₂ H ₅	2	3	O
644.	OC ₂ H ₅	3	3	O
645.	OC ₂ H ₅	4	3	O
646.	OC ₂ H ₅	2	4	O
647.	OC ₂ H ₅	3	4	O
648.	OC ₂ H ₅	4	4	O

No.	R ¹	n	m	x
649.	OH	2	1	O
650.	OH	3	1	O
651.	OH	4	1	O
652.	OH	2	2	O
653.	OH	3	2	O
654.	OH	4	2	O
655.	OH	2	3	O
656.	OH	3	3	O
657.	OH	4	3	O
658.	OH	2	4	O
659.	OH	3	4	O
660.	OH	4	4	O
661.	OMe	2	1	O
662.	OMe	3	1	O
663.	OMe	4	1	O
664.	OMe	2	2	O
665.	OMe	3	2	O
666.	OMe	4	2	O
667.	OMe	2	3	O
668.	OMe	3	3	O
669.	OMe	4	3	O
670.	OMe	2	4	O
671.	OMe	3	4	O
672.	OMe	4	4	O
673.	CN	2	1	O
674.	CN	3	1	O
675.	CN	4	1	O
676.	CN	2	2	O
677.	CN	3	2	O

No.	R ¹	n	m	x
678.	CN	4	2	S
679.	CN	2	3	S
680.	CN	3	3	S
681.	CN	4	3	S
682.	CN	2	4	S
683.	CN	3	4	S
684.	CN	4	4	S
685.	F	2	1	S
686.	F	3	1	S
687.	F	4	1	S
688.	F	2	2	S
689.	F	3	2	S
690.	F	4	2	S
691.	F	2	3	S
692.	F	3	3	S
693.	F	4	3	S
694.	F	2	4	S
695.	F	3	4	S
696.	F	4	4	S
697.	Cl	2	1	S
698.	Cl	3	1	S
699.	Cl	4	1	S
700.	Cl	2	2	S
701.	Cl	3	2	S
702.	Cl	4	2	S
703.	Cl	2	3	S
704.	Cl	3	3	S
705.	Cl	4	3	S
706.	Cl	2	4	S
707.	Cl	3	4	S

No.	R ¹	n	m	x
708.	Cl	4	4	S
709.	OC ₂ H ₅	2	1	S
710.	OC ₂ H ₅	3	1	S
711.	OC ₂ H ₅	4	1	S
712.	OC ₂ H ₅	2	2	S
713.	OC ₂ H ₅	3	2	S
714.	OC ₂ H ₅	4	2	S
715.	OC ₂ H ₅	2	3	S
716.	OC ₂ H ₅	3	3	S
717.	OC ₂ H ₅	4	3	S
718.	OC ₂ H ₅	2	4	S
719.	OC ₂ H ₅	3	4	S
720.	OC ₂ H ₅	4	4	S

实施例 C:**注射安瓿**

将 100g 通式 I 化合物和 5g 磷酸氢二钠在 3L 双蒸水中的溶液用 2N 的盐酸调节至 pH 值 6.5, 无菌过滤, 填入注射安瓿中, 冷冻干燥。始终保持无菌条件。每瓶注射安瓿包含 5mg 通式 I 的活性成分。

实施例 D:

将 20g 通式 I 化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物加热熔融, 倒入模具孔中。每枚栓剂包含 20mg 活性成分。

实施例 E:

制备 1g 通式 I 化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵在 940ml 双蒸水中的溶液。将溶液的 pH 值调节至 6.8, 该溶液用双蒸水加至 1 升, 并经辐射灭菌。该溶液可用作滴眼剂。

实施例 F:**软膏剂**

在无菌条件下, 将 500mg 通式 I 化合物与 99.5g 凡士林混合。

实施例 G:**片剂**

将 100g 通式 I 化合物与 1kg 乳糖、600g 微晶纤维素、600g 玉米淀粉、100g 聚乙烯吡咯烷酮、80g 滑石粉和 10g 硬脂酸镁混合, 以常规方式压成片, 使每片包含 100mg 活性成分。

实施例 H:**包衣片剂**

类似于实施例 7 制备片剂, 随后使用已知的方法用蔗糖、玉米淀粉、滑石粉、黄蓍胶和着色剂包衣。

实施例 I:**胶囊**

使用已知的方法将通式 I 化合物装入硬明胶胶囊中，由此使每粒胶囊包含 5mg 活性成分。

实施例 J:**吸入喷雾剂**

将 14g 通式 I 化合物溶解于 10L 等渗盐水中。将该溶液填充至市售的带泵机械的喷雾容器中。该溶液可喷雾至口腔或鼻中。一次喷射液(约 0.1ml)相当于 0.14mg 剂量的通式 I 化合物。