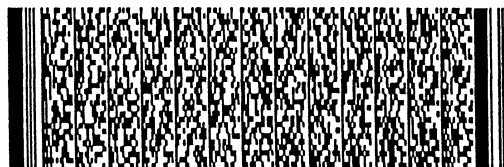
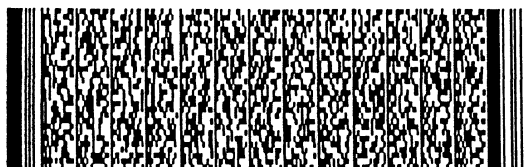


申請日期： 92-08-05	IPC分類
申請案號： 92/21314	A61K ^{1/4} , A61P ^{1/0} , C07D ^{1/04}

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200412949

一、 發明名稱	中文	醃化、雜芳基縮合之環烯胺，及其醫藥品之用途
	英文	Acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenylamines and their use as pharmaceuticals
二、 發明人 (共2人)	姓名 (中文)	1. 史脫伯 2. 巫費特
	姓名 (英文)	1. Hartmut Strobel 2. Paulus Wohlfart
	國籍 (中英文)	1. 2.
	住居所 (中文)	1. 德國林得伯市鄂林衛街22號 2. 德國班斯城伯特柏林路16c號
	住居所 (英文)	1. Erlenweg 22, 65835 Liederbach, Germany 2. Bertolt-Brecht-Ring 16c, 64625 Bensheim, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 德國阿凡提斯藥品德意志有限公司
	名稱或姓名 (英文)	1. Aventis Pharma Deutschland GmbH
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國法蘭克福城伯洛格街50號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Bruningstraße 50, D-65926 Frankfurt am Main, Germany
	代表人 (中文)	1. 吉瑪斯 2. 費漢根
	代表人 (英文)	1. Markus Jacobi 2. Hans-Jurgen Fischer



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
歐洲專利公約(EPC)	E02002/08/07	02017586.5	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

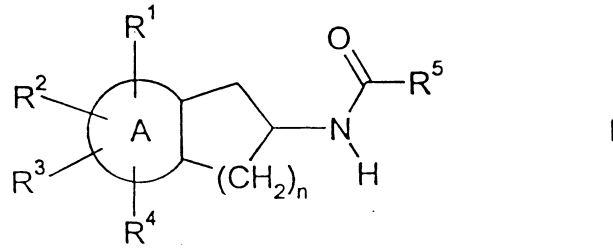
寄存號碼：

無

熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

五、發明說明 (1)

本發明係有關式 I 之醯化、雜芳基縮合之環烯胺，



其中 A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 n 具有下述之意義。式 I 之化合物為有價值之醫藥活性化合物，其可用於治療包括心血管障礙之各種疾病症狀，如動脈粥樣硬化症、血栓症、冠狀動脈疾病、高血壓及心臟機能不全。彼等向上調節酵素-內皮一氧化氮(NO)合成酶之表現，且可被應用在一些期望該酵素增進表現或有增加之 NO 濃度或使減低之 NO 濃度正常化之情況中。本發明進一步係有關製備式 I 化合物之方法、彼等之用途（特別是作為醫藥品中活性成分）、及包含彼等之醫藥配製物。

內皮 NO 合成酶 (eNOS、NOS-III) 屬於藉氧化精胺酸產生一氧化氮(NO)之三種同功酶之一群。內皮所釋放之 NO 在許多關鍵性心血管機制中相當重要。其具有血管擴張的效果且抑制血小板的凝聚、白血球至內皮的黏附及內皮平滑肌細胞之增生。

內皮 NO 合成酶在轉錄及後-轉錄階段易受生理及病理生理的調節。已存在於內皮中之酵素可透過特定胺基酸之磷酸化，但亦可藉與特定蛋白質之直接交互作用來進行鈣-依存性及鈣-非依存性之活化。此種（通常是短暫的）NO 釋放之刺激物為細胞外精胺酸、17β-雌激素及藉血流

五、發明說明 (2)

(剪切應力) 施加在內皮之管腔表面上之機械性刺激物。後者另外導致在轉錄階段之 eNOS 之調節。因此，例如 Sessa 等人 (Circ. Research 74 (1994) 349) 能夠藉由運動訓練及增加與其有關之剪切應力來獲得 eNOS 之顯著增加。

在後-轉錄階段之調節是否為活體內相關的尚未被明白證實。因此，例如，在冠狀心臟疾病之病患中，投與高精胺酸劑量之後隨之而來的只是內皮依存性之血管鬆弛的短暫改善而已。

另一方面，eNOS 蛋白質之向上調節的顯著性被科學上所接受。因此，已有發現證實 HMG-CoA 還原酶抑制劑西馬他丁(simvastatin)之保護特性，除了可歸因於脂肪降低效果外，部分亦可歸因於活體內 eNOS 表現之增加 (Endres 等人之 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880)。另外已知在 eNOS 基因 (“eNOS 啟動子”) 之 5'-側翼區之單點突變及在與其有關之 eNOS 基因轉錄速率上的減緩，就日本人來說，與冠狀動脈痙攣之危險性增加有關 (Nakayama 等人，Circulation 99 (1999) 2864)。

因此當前之假設為 eNOS 調節之轉錄及後-轉錄機制在大多數之疾病中 (別是在心血管疾病中) 被嚴重擾亂了。甚至在各種心血管疾病之極早期階段中，就此種機能障礙而言，可能會導致在內視血管之內皮中生物活性 NO 之不足，其所顯現的是疾病以可測量之病理生理學上及形態學上之變化的形式來發展。因此，早期動脈粥樣硬化之關鍵

五、發明說明 (3)

步驟，諸如低密度脂蛋白質之氧化、血管內膜之單核細胞的補充及堆積、及內膜細胞之增生，會因內皮 NO 釋放之減少而被加速。動脈粥樣硬化之結果為在血管內側形成粥狀斑塊，其之後經由剪切應力之降低而導致內皮 NO 釋放進一步減少，使病變更加惡化。由於內皮 NO 亦為一種血管擴張劑，其之減少經常亦導致高血壓，其可能會引起其他的器官損害（為一種獨立的危險因素）。

因此，治療此等疾病之治療方法的目標必須是藉增加內皮 NO 表現來干擾此連續事件。導致活體外 NO 合成酶在已事先受損之血管中過度表現之基因轉移試驗事實上可抵消所述過程，因而為此方法之正確性之證明（Varenne 等人，Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329）。

一些在細胞培養中可導致對 eNOS 轉錄與表現有直接影響之低分子量化合物被揭示於文獻中。然而，已被述及之史坦丁(statin)為至目前為止有可能證實此種活體內 eNOS 之增加為一種副作用之唯一物質。但鑑於此類物質之副作用之已知範圍，尚不清楚在毒理學上不成問題之劑量上，此作用存在之程度。

Liao 等人於 WO 99/47153 及 WO 00/03746 請求 pGTPase 抑制劑及影響肌動蛋白細胞支架之組織化的藥劑，供增加內皮細胞中 eNOS 及供治療各種疾病，如中風或肺動脈高血壓症，然而未指示達成此目的之特定方法。

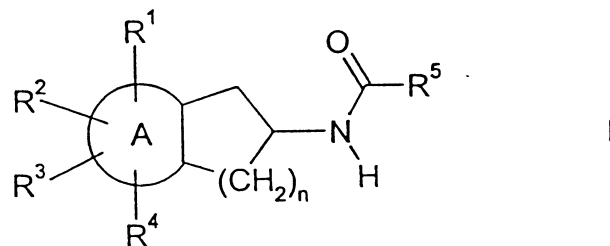
WO 02/064146、WO 02/064545、WO 02/064565 及 WO 02/064546 揭示醃化、苯并-縮合之環烯胺，其在內皮細

五、發明說明 (4)

胞中向上調節 eNOS 表現且為治療各種疾病之有用的醫藥活性成分，但仍不斷地需求其他具理想特性型態之 eNOS 表現促進劑。本發明藉提供式 I 化合物及使用彼等之方法來滿足此需求。

某些結合至組織胺 H3 受體且可用於治療例如過重及肥胖症之被縮合至咪唑環之醯化環烯胺被揭示於 WO 01/68652 中。JP 08/325234 揭示被縮合至咪唑環之環烯胺，其在胺基上攜帶一 2-烷氧基-4-胺基-5-苄醯基取代基，且為可用於治療例如精神分裂症之 5-HT-4 受體促動劑。EP 1072263 揭示可用作止痛劑之諾西噻普丁(nociceptin)，其包括某些醯基胺基-取代之 5,6,7,8-四氫喹啉衍生物。N-(2-胺基-5,6,7,8-四氫-4-羥基喹啉-6-基-3,4-二氯苯甲醯胺)已為 Koehler 等人描述於 J. Am. Chem. Soc. 80, 5779 (1958)中。

本發明之一標的為式 I 之醯化、雜芳基縮合之環烯胺，



(呈彼之任意立體異構型式及其任意比例之混合物) 及其醫藥上可接受之鹽類，其中於式 I 中：

環 A (其包含兩個為式 I 之環 A 與環烯基環所共用之碳原子) 為一種包含 1 或 2 個氮原子作為環雜原子之芳香族 5-員或 6-員環，或為一種包含 1 個為氧原子或硫原子

五、發明說明 (5)

之環雜原子或包含 2 個其一為氮原子而另一為氧原子或硫原子之環雜原子之芳香族 5-員環；

R^1 及 R^4 互相獨立地選自：H；未取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基和 C_2 - C_{10} -炔基，彼等之取代基係選自 F、OH、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷基巰基、-CN、 $COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ 及未取代和至少單取代之苯基和雜芳基（其中苯基和雜芳基之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中）；未取代和至少單取代之苯基和雜芳基，彼之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中； COR^9 ； $CONR^{10}R^{11}$ ； $COOR^{12}$ ； CF_3 ；鹵素；-CN； $NR^{13}R^{14}$ ； OR^{15} ； $S(O)_mR^{16}$ ； $SO_2NR^{17}R^{18}$ ；及 NO_2 ；但若 R^1 或 R^4 被結合至一環氮原子者，則其不能為鹵素、-CN 或 NO_2 ；

R^2 及 R^3 互相獨立地選自：H；鹵素；-CN；未取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基（彼之取代基係選自 OH、苯基和雜芳基）；OH； C_1 - C_{10} -烷氧基；苯氧基； $S(O)_mR^{19}$ ； CF_3 ；-CN； NO_2 ； C_1 - C_{10} -烷胺基；二(C_1 - C_{10} -烷基)胺基；(C_1 - C_6 -烷基)-CONH-；未取代和至少單取代之苯基-CONH-和苯基 SO_2 -O-，彼等之取代基係選自鹵素、-CN、甲基和甲氧基； C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -O-；未取代和至少單取代之(C_1 - C_6 -烷基)-CO-，彼等之取代基係選自 F、二(C_1 - C_3 -烷基)胺基、吡咯啉基及六氫吡啶基；及苯基-CO-，其之苯基部分為未取代或至少經選自 C_1 - C_3 -烷基、鹵素

五、發明說明(6)

和甲氧基之取代基予以單取代；但若 R^2 或 R^3 被結合至一環氮原子者，則其不能為鹵素、-CN 或 NO_2 ；

其中，若 A 為一 6-員芳香族環，則基團 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之 2 或 3 個存在且被結合至環 A 上未與環烯基環共用之碳原子上，及若 A 為一 5-員芳香族環，則基團 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之 1、2 或 3 個存在且被結合至環 A 上未與環烯基環共用之碳原子上，而在吡咯、吡唑或咪唑環的情況中，則結合至一環氮原子上；

R^5 為一基團 Ar 或一基團 Hetar，兩者係未取代或攜帶一或多個相同或不同之取代基，選自：鹵素；-CN； NH_2 ；未取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基、 C_2 - C_{10} -炔基、 C_1 - C_{10} -烷氧基、 C_1 - C_{10} -烷胺基和二(C_1 - C_{10} -烷基)胺基，彼等之取代基係選自由 F、OH、 C_1 - C_8 -烷氧基、芳氧基、 C_1 - C_8 -烷基巰基、 NH_2 、 C_1 - C_8 -烷胺基和二(C_1 - C_8 -烷基)胺基所成組群中； C_3 - C_5 -烷二基；苯基；雜芳基；芳基取代或雜芳基取代的 C_1 - C_4 -烷基； CF_3 、 NO_2 ；OH；苯氧基；苄氧基；(C_1 - C_{10} -烷基)- COO -； $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{20}$ ；SH；苯胺基；苄胺基；(C_1 - C_{10} -烷基)- CONH -；(C_1 - C_{10} -烷基)- $\text{CO-N}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)-；苯基- CONH -；苯基- $\text{CO-N}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)-；雜芳基- CONH -；雜芳基- $\text{CO-N}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)-；(C_1 - C_{10} -烷基)- CO -；苯基- CO -；雜芳基- CO -； CF_3 - CO -；- OCH_2O -；- OCF_2O -；- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -；- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -； COOR^{21} ； $\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$ ； $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ； $\text{SO}_2\text{NR}^{24}$ ； R^{25} ； $\text{R}^{26}\text{SO}_2\text{NH}$ -； $\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 -烷基)-；及一飽和或至

五、發明說明(7)

少單飽和脂族殘基、包含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之單環 5-員至 7-員雜環，該雜環可經一或多個選自鹵素、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、OH、氧及 CF_3 之取代基所取代，其中該雜環可選擇地被縮合至該基團 Ar 或該基團 Hetar；其中所有之芳基、雜芳基、苯基、含芳基、含雜芳基及含苯基之基團（其選擇性地存在於該基團 Ar 或該基團 Hetar 之該取代基中）可被一或多個選自鹵素、-CN-、 C_1-C_3 -烷基、OH、 C_1-C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基所取代；

R^6 為選自：H、 C_1-C_{10} -烷基，彼可經一或多個選自由 F、 C_1-C_8 -烷氧基和二(C_1-C_8 -烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；芳基-(C_1-C_4 -烷基)-及雜芳基-(C_1-C_4 -烷基)-，兩者可經一或多個選自鹵素、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基和二(C_1-C_6 -烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；

R^7 為選自：H、 C_1-C_{10} -烷基，彼可經一或多個選自由 F、 C_1-C_8 -烷氧基和二(C_1-C_8 -烷基)胺基及苯基所成組群中之取代基所取代；苯基；氫茛基；及雜芳基；其中各芳香族基團可為未取代或攜帶一或多個選自由鹵素、-CN、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中之取代基所取代；

R^8 為 H 或 C_1-C_{10} -烷基；

R^9 為選自： C_1-C_{10} -烷基，彼可經一或多個選自 F、 C_1-C_4 -烷氧基和二(C_1-C_3 -烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；及未取代或至少單取代之苯基和雜芳基，彼等之取代

五、發明說明 (8)

基係選自由 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、鹵素、-CN 和 CF_3 所成組群中之取代基所取代；

R^{10} 被定義如 R^7 (與 R^7 無關)；

R^{11} 被定義如 R^8 (與 R^8 無關)；

R^{12} 被定義如 R^6 (與 R^6 無關)；

R^{13} 為選自：H、 C_1-C_6 -烷基；未取代或經取代苯基、苜基、雜芳基、(C_1-C_6 -烷基)-CO-、苯基-CO-及雜芳基-CO-，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在；

R^{14} 被定義如 R^{13} (與 R^{13} 為無關)；

R^{15} 為選自：H、 C_1-C_{10} -烷基；(C_1-C_3 -烷氧基)- C_1-C_3 -烷基和取代或未取代之苜基、苯基和雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在；

R^{16} 為選自： C_1-C_{10} -烷基，其可被一或多個選自由 F、OH、 C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基、 C_1-C_8 -烷基巰基、 C_1-C_8 -烷基胺基和二(C_1-C_8 -烷基)胺基所成組群中之取代基所取代； CF_3 ；和取代及未取代之苯基和雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在；

R^{17} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ；

R^{18} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ；

R^{19} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ；

五、發明說明 (9)

R^{20} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ;

R^{21} (與 R^6 為無關) 被定義如 R^6 ;

R^{22} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ;

R^{23} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ;

R^{24} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ;

R^{25} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ;

R^{26} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ;

R^{27} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ;

雜芳基為一包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基；

基團 Hetar 為一包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基；

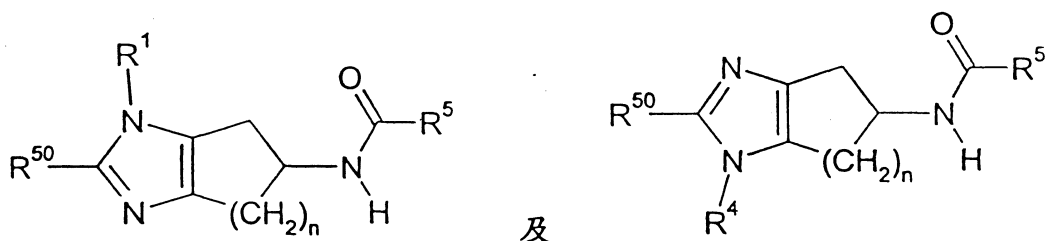
芳基為苯基、萘 1-基或萘 2-基；

基團 Ar 為苯基、萘-1-基或萘-2-基；

m 為 0、1 或 2；

n 為 1、2 或 3；

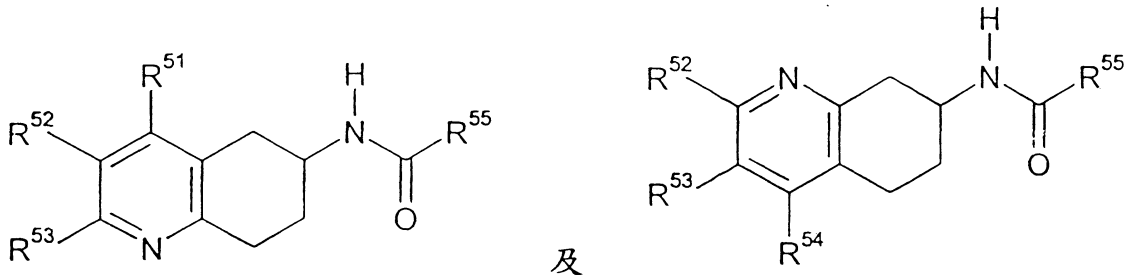
前提是下式之化合物



被排除在外，其中 R^{50} 係選自氫、未取代 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、未取代 C_1 - C_6 -烷硫基、鹵素、-CN、 CF_3 、OH、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基及二(C_1 - C_6 -烷基)胺基；

五、發明說明 (10)

以及下式之化合物



被排除在外，其中 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 及 R^{54} 係選自氫、未取代或經基-取代之 C_1 - C_6 -烷基、鹵素、胺基、 C_1 - C_6 -烷胺基及二(C_1 - C_6 -烷基)胺基，且 R^{55} 為未取代或經取代之苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或嘔唑基；

及排除化合物 N-(2-胺基-5,6,7,8-四氫-4-羥基喹啉-6-基)-3,4-二氯苯甲醯胺。

若式 I 化合物中之基團或取代基，例如芳基、雜芳基、烷基等，可存在數次，則彼等全部都互相獨立地具有所述之定義且因此在各獨立情況中，可為相同或互不同。舉例來說，二(C_1 - C_6 -烷基)胺基基團可被敘述為其中烷基取代基可為相同或不同。當式 I 化合物中之基團可為至少單取代時，或當其攜帶一或多個取代基時，其可經例如一個、二個、三個、四個或五個取代基予以取代。當基團係經兩或多個取代基取代時，取代基可為相同或互不同。

烷基、烯基及炔基殘基可為直鏈或支鏈，非環狀或環狀的。當彼等為其他基團之部分時（例如烷氧基、烷氧羰基或經取代胺基），或當彼等被取代時，亦適用。

烷基之實例為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、此等殘基之正-異構物、

五、發明說明 (11)

異丙基、異丁基、異戊基、第二-丁基、第三-丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基。此處之術語烷基亦特別包括環烷基及環烷基-烷基-基團，亦即，經環烷基取代之烷基，該基團包含至少三個碳原子。此等環烷基殘基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。所有之環烷基可被一或多個相同或不同之 C_1 - C_4 -烷基殘基，特別是甲基所取代。經取代之環烷基殘基的實例為 4-甲基環己基、4-第三-丁基環己基或 2,3-二甲基環戊基。再者，除非另有指明，此處之術語烷基意表包括未經取代之烷基殘基以及可被一或多個（例如 1,2,3 或 4 個）相同或不同之殘基（例如芳基）所取代。於經取代之烷基殘基中，例如芳烷基-、羥基烷基-（如羥基- (C_1-C_3) -烷基-）或烷氧烷基-（如 C_1 - C_4 -烷基-O- (C_1-C_3) -烷基-），取代基可以任何所欲位置存在。

烯基和炔基的實例為乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基（即烯丙基）、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基（即炔丙基）、2-丁炔基或 3-丁炔基。此處之術語烯基亦特別包括環烯基及環烯基-烷基-基團，亦即，經環烯基取代之烷基，該基團包含至少三個碳原子。環烯基殘基之實例為環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。所有之環烯基可被一或多個相同或不同之 C_1 - C_4 -烷基殘基，特別是甲基所取代。再者，除非另有指明，此處之術語烯基及炔基殘基亦包括未經取代之烯基及炔基殘基以及可被一或多個（例如 1,2,3 或 4 個）相同或

五、發明說明 (12)

不同之殘基 (例如芳基) 所取代。於經取代之烯基及炔基殘基中, 例如芳烯基-、羥基烯基- (如羥基-(C₂-C₃)-烯基-) 或烷氧基烯基- (如 C₁-C₄-烷基-O-(C₂-C₄)-烯基-), 取代基可以任何所欲位置存在。

C₃-C₅-烷二基之實例為 -CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-及 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-基團。

若非另有指明, 則上述之苯基殘基、萘基及氫茛基殘基及雜環基殘基 (包括雜芳基殘基) 可為未取代或可攜帶一或多個 (例如 1,2,3 或 4 個) 於上述定義中所指之取代基, 該取代基可以任何所欲位置存在。若於式 I 之化合物中, 硝基存在作為取代基, 則於本發明之一較佳具體例中, 總共至多達兩硝基存在於分子中。於單取代之苯基殘基中, 取代基可在第 2-位置、第 3-位置或第 4-位置。於雙取代之苯基殘基中, 取代基可在 2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置、2,6-位置、3,4-位置或 3,5-位置。於三取代之苯基殘基中, 取代基可在 2,3,4-位置、2,3,5-位置、2,3,6-位置、2,4,5-位置、2,4,6-位置或 3,4,5-位置。於四重取代之苯基殘基中, 取代基可在 2,3,4,5-位置、2,3,4,6-位置或 2,3,5,6-位置。甲苯基 (= 甲基苯基) 可為 2-甲苯基、3-甲苯基或 4-甲苯基。萘基可為 1-萘基或 2-萘基。於單取代之 1-萘基殘基中, 取代基可在第 2-位置、第 3-位置、第 4-位置、第 5-位置、第 6-位置、第 7-位置或第 8-位置, 而於單取代之 2-萘基殘基中, 可在第 1-位置、第 3-位置、第 4-位置、第 5-位置、第 6-位置、第 7-位置或第 8-位

五、發明說明 (13)

置。於較高度取代之萘基殘基（例如攜帶兩至三個取代基之 1-萘基殘基或 2-萘基殘基）中，取代基可以任何所欲位置存在。氫節基殘基包括氫節-1-基殘基及氫節-2-基殘基，其可為未取代或攜帶一或多個所述取代基。如果氫節基殘基被取代，則取代基可以任何所欲位置存在。

除非另有指明，否則雜芳基殘基及雜環基殘基較佳係衍生自包含 1、2、3 或 4 個可為相同或不同之雜原子之雜環；尤佳彼等係衍生自包含 1、2 或 3（特別是 1 或 2）個可為相同或不同之雜原子之雜環。除非另有指明，否則雜環可為單環或多環的，例如單環、雙環或三環。較佳地，彼等為單環或雙環。環員數較佳為 5、6、8、9 或 10。獨立的環為 5-員環、6-員環或 7-員環。可衍生式 I 化合物中所發生殘基之單環和雙環雜環系統的實例為吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3-二氧唑、1,3-噁唑(=噁唑)、1,2-噁唑(=異噁唑)、1,3-噻唑(=噻唑)、1,2-噻唑(=異噻唑)、四唑、吡啶、嗒嗒、嘧啶、吡嘰、哌喃、硫哌喃、1,4-二噁嘰、1,2-噁嘰、1,3-噁嘰、1,4-噁嘰、1,2-噻嘰、1,3-噻嘰、1,4-噻嘰、1,2,3-三嘰、1,2,4-三嘰、1,3,5-三嘰、1,2,4,5-四嘰、氮呷、1,2-二氮呷、1,3-二氮呷、1,4-二氮呷、1,3-氧氮呷、1,3-噻氮呷、吡啶、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并咪唑、苯并二氧唑、喹啉、異喹啉、辛喹啉、喹啉、喹啶、吡啶并噻吩、1,8-噻啶及其他噻啶、喋啶或苯并噻嘰，彼等各自為飽和形式(=全氫形式)或為部分未飽和型

五、發明說明 (14)

式，例如以二氫形式或四氫形式，或為最大不飽和形式或芳香族形式，前提是各別形式為已知且穩定者。術語“芳基”及術語“雜芳基”，當於本文中使用时係包含其中兩環為芳香族之雙環殘基以及僅有一環為芳香族之雙環殘基。同樣定義亦適用於術語“基團 Ar”及術語“基團 Hetar”。適合之雜環包括例如飽和之雜環吡咯啉、六氫吡啉、六氫吡啉、嗎啉及硫嗎啉。雜環基團之飽和度被表示於彼等個別之定義中。不飽和之雜環可包含例如 1、2 或 3 個雙鍵系統於環系中。5-員環及 6-員環尤其可為芳香族的。

衍生自所述雜環之殘基可藉由任何適當之碳原子被鏈接。可攜帶氫原子或一於環氮原子上之取代基之衍生自氮雜環之殘基，諸如吡咯、咪唑、吡咯啉、嗎啉或六氫吡啉殘基，可藉由一環氮原子被鏈接，尤其是若各別之雜環殘基被鏈接至碳原子者。例如，噻吩殘基可為 2-噻吩殘基或 3-噻吩殘基形式，呋喃殘基可以 2-呋喃殘基或 3-呋喃殘基存在，吡啉殘基可為 2-吡啉殘基、3-吡啉殘基或 4-吡啉殘基形式，六氫吡啉可為 1-六氫吡啉殘基(=六氫吡啉殘基)、2-六氫吡啉殘基、3-六氫吡啉殘基或 4-六氫吡啉殘基形式，(硫)嗎啉殘基可為 2-(硫)嗎啉殘基、3-(硫)嗎啉殘基或 4-(硫)嗎啉(=硫嗎啉殘基)形式。可藉由碳原子被鏈接之衍生自 1,3-噻唑或咪唑之殘基可藉由第 2 位置、第 4-位置或第 5-位置被鏈接。

在雜環基被取代的情況中，其可攜帶一或多個（例如 1,2, 3 或 4 個）相同或不同之取代基。於雜環中之取代基

五、發明說明 (15)

可以任何所欲位置存在，例如於 2-噻吩殘基或 2-呋喃殘基中為在 3-位置及／或 4-位置及／或 5-位置，於 3-噻吩殘基或 3-呋喃殘基中為在 2-位置及／或 4-位置及／或 5-位置，於 2-吡啶殘基中為在 3-位置及／或 4-位置及／或 5-位置及／或 6-位置，於 3-吡啶殘基中為在 2-位置及／或 4-位置及／或 5-位置及／或 6-位置，於 4-吡啶殘基中為在 2-位置及／或 3-位置及／或 5-位置及／或 6-位置。適合之氮雜環亦可以 N-氧化物或以包含抗衡離子之四級鹽（其係衍生自一醫藥上可接受酸）存在。因此吡啶部分例如可以吡啶-N-氧化物存在。

鹵素為氟、氯、溴或碘，較佳為氟或氯。

本發明包括式 I 化合物之所有立體異構物。存在於式 I 化合物中互為獨立之非對稱中心可具有 S 組態或 R 組態。本發明包括所有可能之鏡像異構物及非鏡像構物及兩個或多個立體異構物之所有比例之混合物，例如鏡像異構物及／或非鏡像構物之混合物。因此，本發明可以鏡像異構物存在之化合物可以鏡像異構物純形式（左旋及右旋鏡像異構物）、以消旋異構物之形式及以兩種鏡像異構物之所有比例之混合物之形式存在。在順式／反式異構物的情況中，本發明包括順式形及反式形以及此等形式之所有比例之混合物。若需要，可藉習知方法分離混合物來進行單獨立體異構物之製備，例如藉層析或結晶、藉使用供合成用之立體化學均勻之原料或藉立體選擇性合成來進行。立體異構物之混合物之分離可在式 I 化合物之階段或在合成

五、發明說明 (16)

期間之中間體階段或在起始化合物之階段實施。本發明亦包括所有式 I 化合物之互變異構物形式。

若式 I 化合物包含一或多個酸性或鹼性基團，則本發明亦包含彼等對應之醫藥上或毒理上可接受之鹽，特別是彼等醫藥上可利用之鹽。因此，包含酸性基團之式 I 化合物可存在於此等基團中且可根據本發明以鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽被使用。此等鹽之實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽帶氮或有機胺之鹽，如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸。包含一或多個鹼性基團（即可被質子化之基團）之式 I 化合物可根據本發明以彼等帶有無機或有機酸之加成鹽被使用。適合之酸的實例包括氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水楊酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、三甲基乙酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、反丁烯二、順丁烯二酸、蘋果酸、磺胺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸鹼酸、檸檬酸、己二酸及其他熟悉該項技藝者所熟知的酸。若式 I 化合物於分子中同時包含酸性和鹼性基團，則本發明除了所述之鹽形式外，亦包括內鹽或甜菜鹼（兩性離子）。式 I 化合物之鹽可藉熟悉該項技藝者所熟知的傳統方法，例如藉將式 I 化合物與溶劑或稀釋劑中之有機或無機酸或鹼接觸，或藉由另一種鹽之陰離子交換或陽離子交換，予以獲得。本發明亦包式 I 化合物之所有鹽類，彼等由於低生理相容性並非直接適合供醫藥品使用，但可被用作例如供化學反應或供

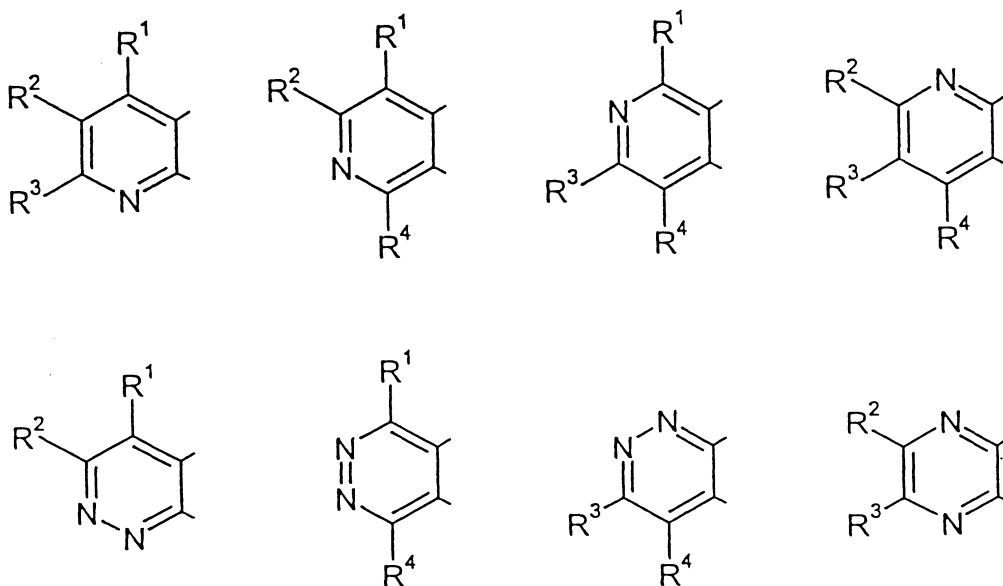
五、發明說明 (17)

製備醫藥上可接受鹽之中間體。

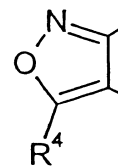
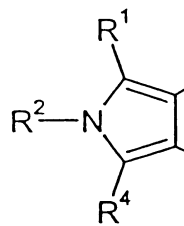
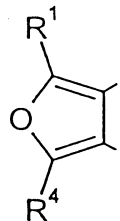
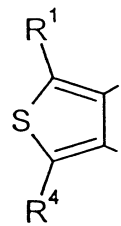
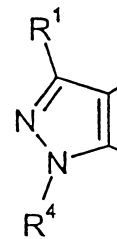
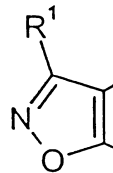
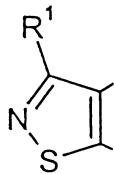
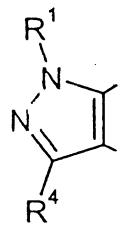
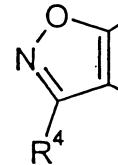
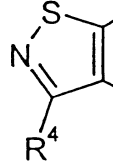
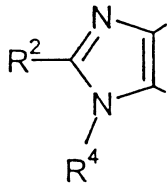
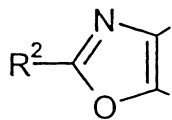
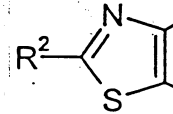
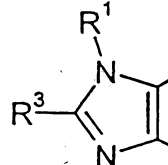
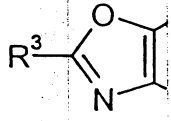
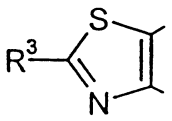
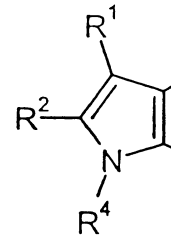
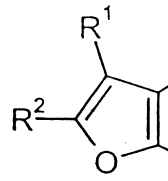
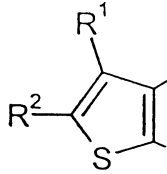
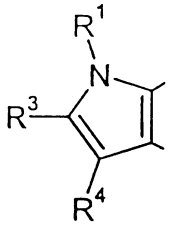
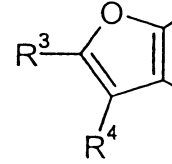
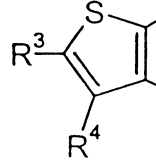
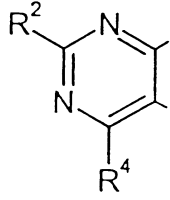
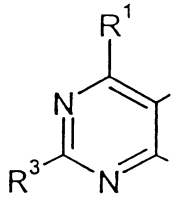
本發明進一步包括式 I 化合物之所有溶劑化物 (例如與醇類之水合物及加合物)、式 I 化合物之活性代謝物、以及式 I 化合物之衍生物及前藥 (包含生理上可忍受及可斷裂之基團), 例如酯類、醯胺類及其中於式 I 化合物中所述之 N-H 基團為經 N-烷基 (如 N-甲基), 或經 N-醯基 (如 N-乙醯或 N-精胺醯基) 置換之化合物, 包括在存在於 N-醯基中之官能基上所形成之醫藥上可接受鹽類。

於本發明之較佳具體例中, 式 I 化合物中之一或多個結構部分, 包括數字 n、環 A、取代基 R^1 至 R^5 及其存於式 I 化合物中之基團, 互相獨立地具有下列之較佳定義、尤佳定義、更佳定義或最佳定義。

於本發明之較佳具體例中, 具有兩個與式 I 之環烯環共用之碳原子之 5-員或 6-員單環 A, 較係選自下列諸環:



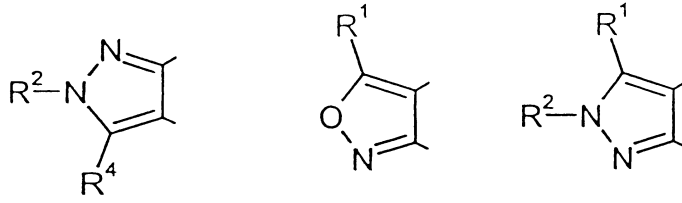
五、發明說明 (18)



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝訂線

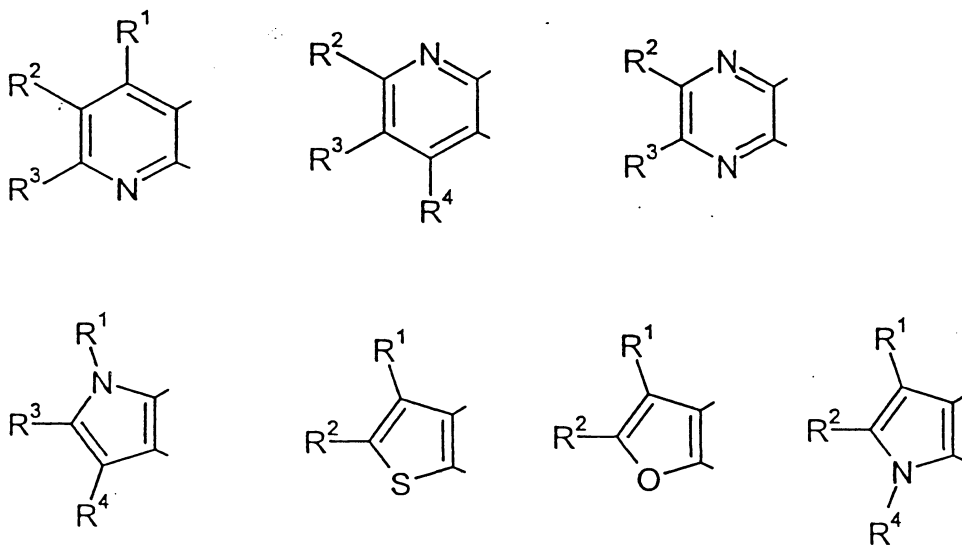
五、發明說明 (19)



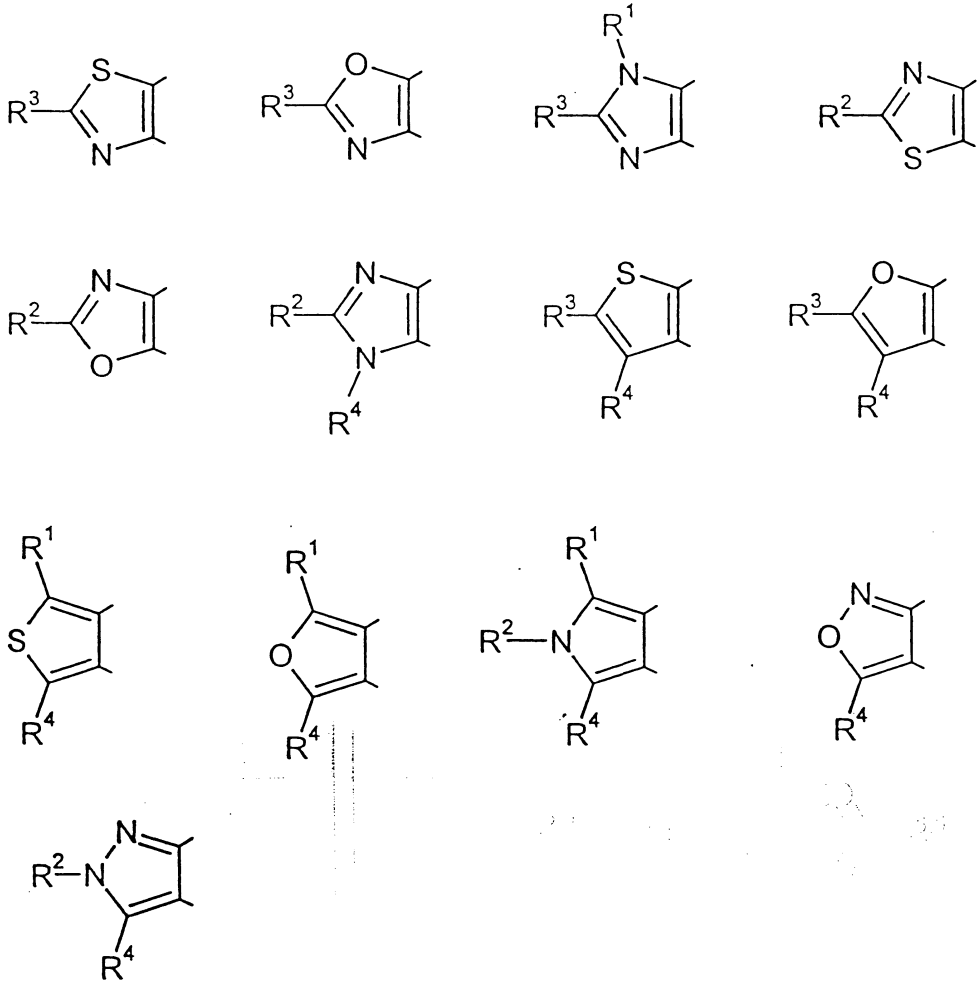
在上下文之特定環 A 之諸式中，兩個游離鍵之較上者係指向式 I 中之縮合環烯環中 CH_2 基團，且兩個游離鍵之較下者係指向式 I 中之 $(\text{CH}_2)_n$ 基團。

於本發明之另一較佳具體例中，環 A 為一包含 1 或 2 個氮原子特別是 1 個氮原子作為環雜原子之芳香族 6-員環。於本發明之又一較佳具體例中，環 A 為一包含硫原子作為環雜原子，或一硫原子和一氮原子作為環雜原子之芳香族 5-員環，特別是一包含硫原子作為環雜原子之環。

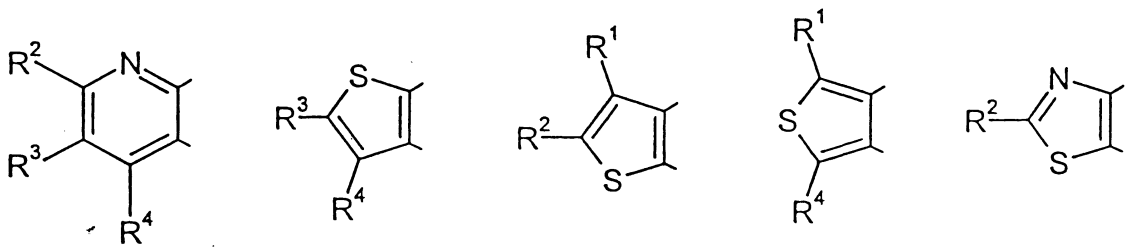
尤佳地，A 係選自下列諸環：



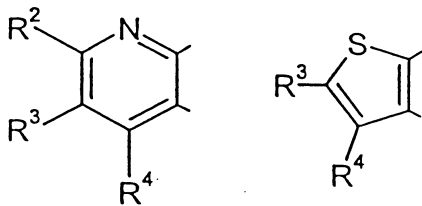
五、發明說明 (20)



甚佳地，A 係選自下列諸環：

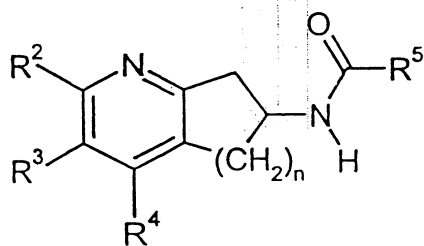


最佳地，A 係選自下列諸環：

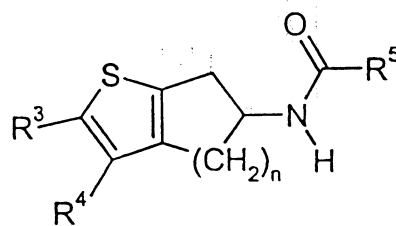


五、發明說明 (21)

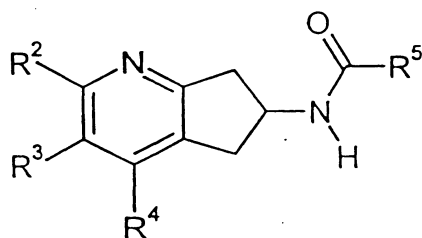
因此，若兩個最佳環 A 之一存在於式 I 化合物中，則式 I 化合物為式 Ia 或 Ib 之化合物，尤特別地，分別為式 Ic 之 6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶（亦稱為吡啶啉 pyridine）、式 Id 之 5,6,7,8-四氫喹啉（其亦可被稱為 5,6,7,8-四氫苯并[b]吡啶）、式 Ie 之 6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶、式 If 之 5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩、式 Ig 之 4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩或式 Ih 之 5,6,7,8-四氫-4H-環庚[b]噻吩。於式 Ia 至 Ih 之化合物中，數字 n 及殘基 R² 至 R⁵ 可具有任何上下文所述之一般或較佳或特定之定義。



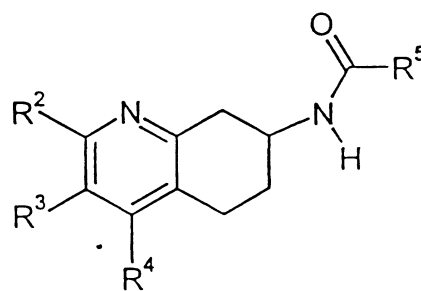
Ia



Ib

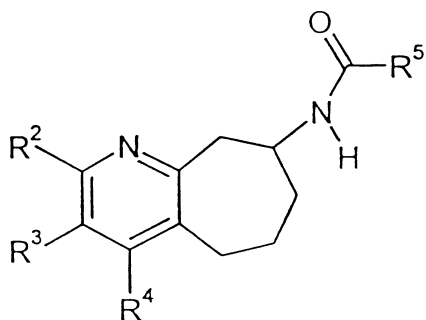


Ic

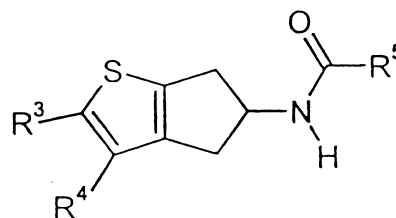


Id

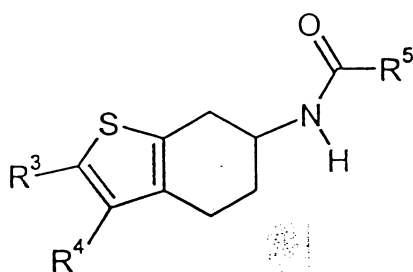
五、發明說明 (22)



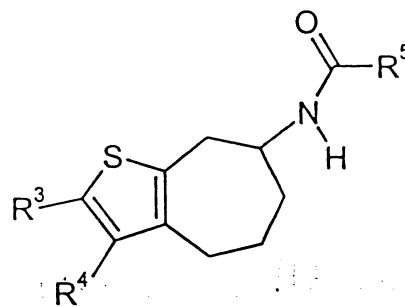
1e



1f



1g



1h

R^1 較佳係選自下列所成組群中：H； C_1 - C_4 -烷基； C_1 - C_4 -烷氧基； CF_3 ；鹵素；-CN； C_1 - C_4 -烷基- $S(O)_m$ -；及未經取代和至少單取代之苯基及雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中雜芳基係選自由包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員和 6-員雜環所成組群中。尤佳地， R^1 為 H、鹵素或 C_1 - C_4 -烷基。

R^2 較佳係選自由 H、鹵素、-CN 及 C_1 - C_4 -烷基所成組群中；尤佳係選自由 H、鹵素及 C_1 - C_4 -烷基所成組群中。更佳地， R^2 為 H。

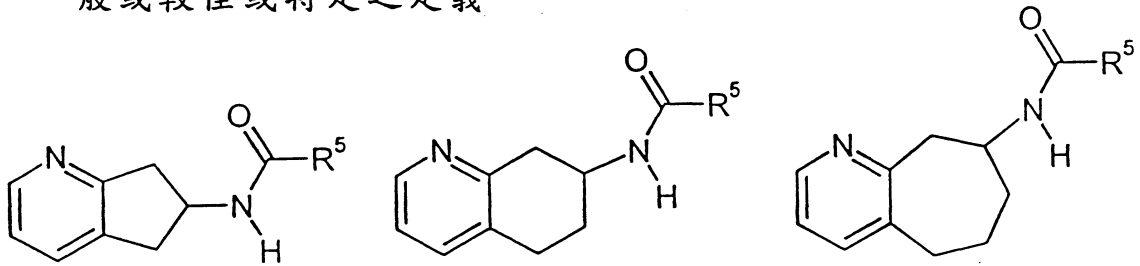
R^3 較佳係選自由 H、鹵素、-CN 及 C_1 - C_4 -烷基所成組群

五、發明說明 (23)

中；尤佳係選自由 H、鹵素及 C₁-C₄-烷基所成組群中。更佳地，R³ 為 H。

R⁴ 較佳係選自下列所成組群中：H；C₁-C₄-烷基；C₁-C₄-烷氧基；CF₃；鹵素；-CN；C₁-C₄-烷基-S(O)_m-；及未經取代和至少單取代之苯基及雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基和 CF₃ 所成組群中，其中雜芳基係選自由包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員和 6-員雜環所成組群中。尤佳地，R⁴ 為 H、鹵素或 C₁-C₄-烷基。

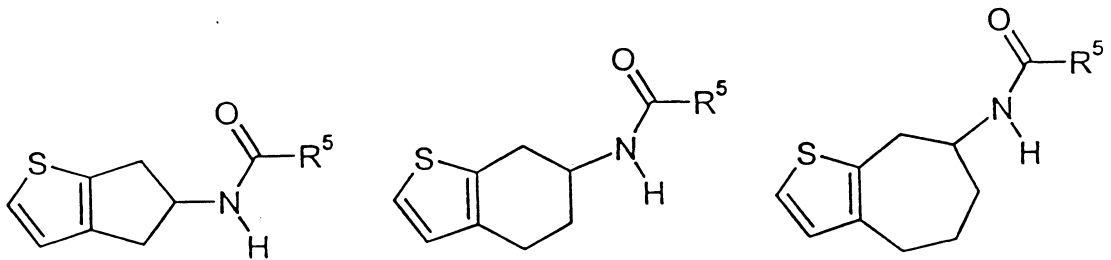
特別地，各 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 為 H。舉其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 為 H 之化合物為例，可提及下列式 Ii、Ik、Im、In、Io 及 Ip 之化合物，其中 R⁵ 可具有任何上下文所述之一般或較佳或特定之定義。



Ii

Ik

Im



In

Io

Ip

五、發明說明 (24)

R^5 較佳為基團 Ar 或基團 Hetar，兩者係未取代或攜帶一或多個相同或不同之取代基，選自：鹵素；-CN； NH_2 ；未取代及至少單取代之 C_1-C_8 -烷基、 C_2-C_8 -烯基、 C_2-C_8 -炔基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷胺基和二(C_1-C_8 -烷基)胺基，彼等之取代基係選自由 F、OH、 C_1-C_6 -烷氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷基巰基、 NH_2 、 C_1-C_6 -烷胺基和二(C_1-C_6 -烷基)胺基所成組群中； C_3-C_5 -烷二基；苯基；雜芳基；苯基-取代或雜芳基-取代之 C_1-C_2 -烷基； CF_3 ；OH；苯氧基；苄氧基；(C_1-C_6 -烷基)-COO； $S(O)_m$ -(C_1-C_6 -烷基)，其選擇性被 OH 或 C_1-C_6 -烷氧基所取代； $S(O)_m$ -苯基； $S(O)_m$ -雜芳基；SH；苯基胺基；苄基胺基；(C_1-C_6 -烷基)-CONH-；(C_1-C_6 -烷基)-CO-N(C_1-C_4 -烷基)-；苯基-CONH-；苯基-CON(C_1-C_4 -烷基)-；雜芳基-CONH-；雜芳基-CON(C_1-C_4 -烷基)-；(C_1-C_6 -烷基)-CO-；苯基-CO-；雜芳基-CO-； CF_3 -CO-；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C_1-C_6 -烷基)；CONH₂；-CONH(C_1-C_6 -烷基)；-CON(二(C_1-C_6 -烷基))；C(NH)-NH₂；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C_1-C_6 -烷基)；-SO₂NH(苯基)；-SO₂N(二(C_1-C_6 -烷基))； C_1-C_6 -烷基-SO₂NH；(C_1-C_6 -烷基)-SO₂NH(C_1-C_6 -烷基)；苯基-SO₂NH；苯基-SO₂N(C_1-C_6 -烷基)；雜芳基-SO₂NH；雜芳基-SO₂N(C_1-C_6 -烷基)及一飽和或至少單飽和脂族殘基、包含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之單核 5-員至 7-員雜環，該雜環可經一或多個選自鹵素、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、OH、氧

五、發明說明 (25)

及 CF_3 之取代基所取代，其中該雜環可選擇地被縮合至該基團 Ar 或該基團 Hetar；其中所有之雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基團（其選擇性地存在於該基團 Ar 或該基團 Hetar 之該取代基中）可被一或多個選自鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、OH、 C_1 - C_3 -烷氧基及 CF_3 之取代基所取代。

R^5 尤佳為苯基或基團 Hetar，兩者係未取代或攜帶一或多個相同或不同之取代基，選自：鹵素；-CN； NH_2 ；未取代及至少單取代之 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、 C_1 - C_3 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷胺基和二(C_1 - C_4 -烷基)胺基，彼等之取代基係選自由 F、 C_1 - C_3 -烷氧基、 C_1 - C_3 -烷基巰基和 NH_2 所成組群中； C_3 - C_5 -烷二基；苯基；雜芳基；苯基-取代或雜芳基-取代之 C_1 - C_2 -烷基； CF_3 ；OH；(C_1 - C_4 -烷基)-COO； $\text{S}(\text{O})_m$ -(C_1 - C_4 -烷基)；(C_1 - C_4 -烷基)-CONH-；(C_1 - C_4 -烷基)-CON(C_1 - C_4 -烷基)-；(C_1 - C_4 -烷基)-CO-；苯基-CO-；雜芳基-CO-； CF_3 -CO-；- OCH_2O -；- OCF_2O -；- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -；- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -； $\text{COO}(\text{C}_1$ - C_6 -烷基)；- CONH_2 ；- $\text{CONH}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)；- $\text{CON}(\text{二}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基))； $\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ ；- SO_2NH_2 ；- $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)；- $\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ ；- $\text{SO}_2\text{N}(\text{二}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基))；(C_1 - C_4 -烷基)- SO_2NH -；(C_1 - C_4 -烷基)- $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 -烷基)及一飽和或至少單飽和脂族殘基、包含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之單核 5-員至 7-員雜環，該雜環可經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基、OH、氧及 CF_3 之取代基所取代，其

五、發明說明 (26)

中該雜環可選擇地被縮合至該苯基或該基團 Hetar；其中所有之雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基團（其選擇性地存在於該苯基或該基團 Hetar 之該取代基中）可被一或多個選自鹵素、-CN-、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基所取代。

R⁵ 更佳為苯基或基團 Hetar，兩者係未取代或攜帶一或多個相同或不同之取代基，選自：F；Cl；Br；C₁-C₃-烷基；C₁-C₃-烷氧基；2-胺基-3,3,3-三氟丙基-；CF₃；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基；苄基；苯基-甲基-；OH；C₁-C₃-烷氧基；苯氧基；三氟甲氧基；2,2,2-三氟乙氧基；(C₁-C₄-烷基)-COO；C₁-C₃-烷基巰基；苯基巰基；C₁-C₃-烷基磺醯基；苯基磺醯基；NH₂；C₁-C₄-烷胺基；二(C₁-C₄-烷基)胺基；(C₁-C₃-烷基)-CONH-；(C₁-C₃-烷基)-SO₂NH-；(C₁-C₃-烷基)-CO-；苯基-CO-；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-CH₂CH₂O-；COO(C₁-C₄-烷基)；-CONH₂；-CONH(C₁-C₄-烷基)；-CON(二(C₁-C₄-烷基))；-CN；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁-C₄-烷基)；-SO₂N(二(C₁-C₄烷基))；吡咯啉基；六氫吡啶基；嗎啉基及硫嗎啉基；其中所有之雜芳基、苯基、含雜芳基及含苯基之基團（其選擇性地存在於該苯基或該基團 Hetar 之該取代基中）可被一或多個選自鹵素、-CN-、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基所取代。

R⁵ 最佳係選自：4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-(C₁-C₃-烷氧基)-苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-溴-4-氟苯

五、發明說明 (27)

基、2-氯-4-氟苯基、3,4-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、2-羥基-4-甲基苯基、2-羥基-4-乙氧基苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、4-苯氧基、3-氟-4-甲基苯基、苯并[1,3]-二氧唑-5-基、2,2-二氟-苯并[1,3]-二氧唑-5-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基、1-(4-氯苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基、1-(4-氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、1H-苯并三唑-5-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-6-基、1-異丙基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基、1-甲基-3-氧-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基、2-(2-羥基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-基、2-(4-氟基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基、2,4-二甲基噁唑-5-基、2,4-二甲基嘧啶-5-基、2,4-二甲基噻唑-5-基、2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基、2,5-二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-基、2,5-二甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-3-基、2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基、2,6-二氟吡啶-3-基、2,6-二甲氧基吡啶-3-基、2,6-二甲基吡啶-3-基、2-胺基-4,6-二甲基吡啶-3-基、2-胺基-6-氯吡啶-3-基、2-胺基吡啶-3-基、2-氯-6-甲基吡啶-3-基、2-氯吡啶-4-基、2-環丙基-4-甲基噻唑-5-基、2-二甲基胺基-4-甲基噻唑-5-基、2-二甲基胺基吡啶-4-基、2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基、2-羥基-6-甲基吡啶-3-基、2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基、2-甲基-3H-苯并咪唑-5-基、2-甲基吡啶-3-基、2-甲基-6-三氟甲基吡啶-3-基、2-甲基噻唑-5-基、2-(嗎啉-4-基)-吡啶-4-基、2-(嗎啉-4-基)-嘧啶-5-基、2-(吡咯啶-1-基)-吡啶-4-基、3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-胺基-

五、發明說明 (28)

5,6-二甲基吡啶-2-基、3-胺基-5-甲基吡啶-2-基、3-胺基吡啶-2-基、3-二甲基胺基-4-甲基苯基、3-二甲基胺基苯基、3H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并咪唑-5-基、3-甲基磺醯胺基-2-甲基苯基、3-甲基磺醯胺基苯基、3-甲基異噁唑基-4-基、3-(嗎啉-4-基)-苯基、3-(六氫吡啶-1-基)-苯基、3-(吡咯啶-1-基)-苯基、4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基、4,6-二甲基吡啶-3-基、4-胺基-2-乙基硫烷基嘧啶-5-基、4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基、4-氯-3-甲基磺醯胺基苯基、4-氯-3-胺磺醯基苯基、4-甲基-3-甲基胺基苯基、4-甲基噻唑-5-基、吡啶-2-基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、5-胺基-1-苯基-1H-吡咯-4-基、5-甲基磺醯基-2-甲基苯基、5-甲基-1-苯基-1H-吡咯-4-基、5-甲基異噻唑-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-2-基、6-氯吡啶-3-基、6-氯基吡啶-3-基、6-二甲基胺基吡啶-3-基、6-乙炔基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-甲基-2-甲基胺基吡啶-3-基、6-甲基胺基吡啶-2-基、6-甲基吡啶-3-基、6-(嗎啉-4-基)-吡啶-3-基、6-(吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基、咪唑[1,2-a]吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、嘧啶-4-基、4-甲基硫烷基苯基、4-乙基硫烷基苯基、3-甲氧基羰基苯基、4-甲氧基羰基苯基、3-乙氧基羰基苯基、4-乙氧基羰基苯基、2-溴-4-氯苯基、2,3-二氯苯基、3-氯-4-(異丙磺醯基)噻吩-2-基、4-溴-2-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、2-甲基-噻吩-3-基、3-氯-4-甲基-噻吩-2-基、5-溴-噻吩-2-基、5-氯-噻吩-2-基、

五、發明說明 (29)

5-甲基-噻吩-2-基、4-甲基-噻吩-2-基、3-甲基-噻吩-2-基、5-乙醯基-噻吩-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、4-三氟甲基苯基、4-乙基胺基苯基、4-甲基胺基苯基、2-胺基苯基、4-溴-2-氟苯基、2-氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-甲基苯基、2-乙醯氧基-4-甲基苯基、2-乙醯氧基-4-乙氧基苯基、2-乙醯氧基-4-甲氧基苯基、4-三氟甲基硫烷基苯基、萘-2-基、1,1-二甲基氫節-4-基、3-異丁醯胺基苯基、3-(2,2-二甲基丙醯胺基)苯基、2-溴苯基、2-氟苯基、3-溴-5-甲基噻吩-2-基、3-氟-6-氟苯并[b]噻吩-2-基及3,4-二氟苯並[b]噻吩-2-基。

雜環基較佳為一包含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基。尤佳地，雜芳基係選自由呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、噁吡基、吡吡基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并二氧唑基、苯并硫苯基及吲唑基所成組群中。

基團 Hetar 較佳為一包含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基。尤佳地，基團 Hetar 係選自由呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑、咪唑基、噁吡基、吡吡基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、

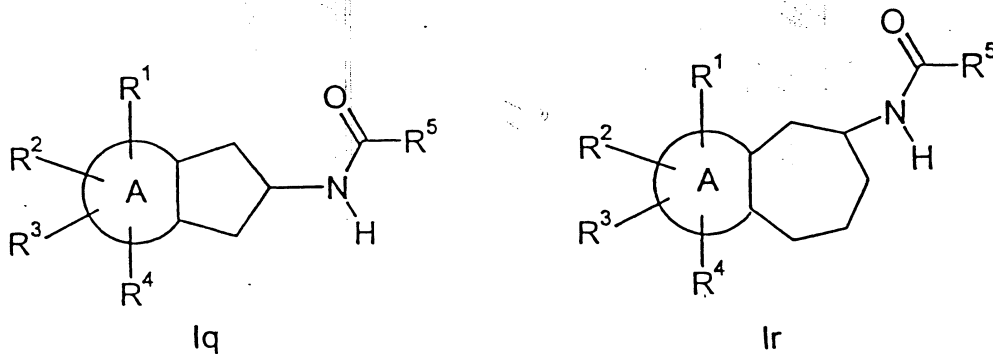
五、發明說明 (30)

噻唑啉基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并二氧唑基、苯并硫
苯基及吡唑基所成組群中。

芳基較佳為苯基。

m 較佳為 0 或 2。

n 較佳為 1 或 3。亦即，於本發明之一較佳具體例中，
式 I 之化合物為式 Iq 之醯化、雜芳基-縮合之環戊烯胺
(亦稱為環戊-縮合雜芳烯衍生物)，或為式 Ir 之醯化、
雜芳基-縮合之環庚烯胺 (亦稱為環庚-縮合雜芳烯衍生
物)。於式 Iq 和 Ir 之化合物中，環 A 及 R¹ 至 R⁵ 之殘基
可具有任何上下文所述之一般或較佳或特定之定義。



較佳之式 I 化合物為那些其中被包含於其中之一種或部
分或全部結構部分和基團具有上述較佳定義、尤佳定義、
更佳定義或最佳定義，此等較佳定義等及/或基團之特殊
定義之所有組合為本發明之標的。關於式 I 之所有較佳化
合物，本發明亦包括所有立體異構物形式及其所有比例之
混合物，及彼等之醫藥上可接受鹽。

作為特定化合物之範例 (其為本發明之標的，為所有
立體異構物形式、其所有比例之混合物形式、及彼等之醫
藥上可接受鹽形式)，可提及下列化合物：

五、發明說明 (31)

- 4-氟-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)苯甲醯胺，
- 4-氯-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)苯甲醯胺，
- 2,4-二甲基-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)苯甲醯胺，
- 2,4-二氯-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)苯甲醯胺，
- 2,2-二氟苯并[1,3]二氧唑-5-羧酸(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)醯胺，
- 2,6-二甲基-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)菸鹼醯胺，
- 6-甲氧甲基-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)菸鹼醯胺，
- 6-甲氧基-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)菸鹼醯胺，
- 2,5-二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-羧酸(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)醯胺，
- 2-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)醯胺，
- 2,5-二甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧酸(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)醯胺，
- 2,4-二氯-N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-6-基)苯甲醯胺，
- 2,5-二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-羧酸(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-6-基)醯胺，
- 2,5-二甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧酸(6,7-二氫-

五、發明說明 (32)

5H-[1]吡啶-6-基)醯胺，

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-4-氟苯甲醯胺，

4-氯-N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)苯甲醯胺，

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-2,4-二甲基苯甲醯胺，

2,4-二氯-N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)苯甲醯胺，

2,2-二氟苯并[1,3]二氧唑-5-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺，

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-2,6-二甲基菸鹼醯胺，

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-6-甲氧基甲基菸鹼醯胺，

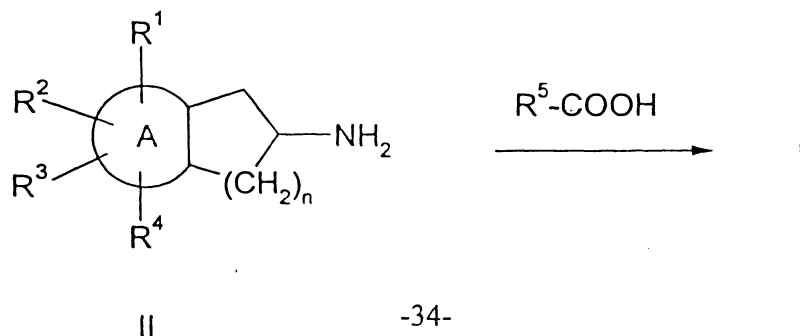
N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-6-甲氧基菸鹼醯胺，

2,5-二甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺，

2-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺，

2,5-二甲基-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺。

一式 I 化合物或其鹽例如可藉包含以式 $R^5\text{-COOH}$ 之羧酸或其衍生物醯化式 II 之雜芳基-縮合之環烯胺之方法予以製備，該方法亦為本發明之標的。



五、發明說明 (33)

式 R^5 -COOH 之羧酸之適合衍生物例如為羧酸氯化物、包括 C_1 - C_4 -烷基酯 (如甲基酯或乙基酯)、選擇性經取代之芳基酯 (如苯基酯或硝基苯基酯) 或活化酯之酯類、或酸酐或混合酸酐。於式 II 及式 R^5 -COOH 之羧酸及彼等衍生物之化合物中, 環 A、數字 n 及基團 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 具有上述關於式 I 化合物之定義, 或者官能基可以受保護形式或以先質形式存在。例如, 當式 I 化合物欲被製備成包含羧酸基或胺基, 適當地此等基團在醃化反應中為以受保護形式存在, 例如成為一種酯 (如第三丁酯或苄酯) 以取代游離羧酸基, 或成為一種醃化胺基 (如第三丁氧羰基胺基或苄氧羰基胺基) 以取代游離之胺基, 且僅在醃化之後, 藉去保護產生所欲之最終基團。可被用於式 I 化合物之合成中之適合的保護基策略為熟悉該項技術者所熟知者。一官能基之先質基團之一實例為硝基, 其可藉還原 (例如藉催化性氫化反應) 於醃化反應後被轉變成胺基。

醃化反應可在熟悉該項技術者所熟知的標準條件下進行。於許多情況中, 反應有利地為在惰性溶劑或稀釋劑中進行, 例如碳氫化物或氯化碳氫化物 (如甲苯、1,2-二氯乙烷或二氯甲烷)、一種醚 (如四氫呋喃、二噁烷或 1,2-二甲氧乙烷)、一種醇 (如甲醇、乙醇或異丙醇)、一種醃胺 (如 N,N-二甲基甲醃胺或 N-甲基吡咯啉酮)、乙腈、水或兩或多種溶劑或稀釋劑之混合物。視個別情況而定, 有利地可在一種鹼之存在下, 例如一種無機鹼 (如氫氧化

五、發明說明 (34)

鈉、碳酸鈉或碳酸氫鈉) 或一種有機鹼 (如三乙胺、乙基二異丙胺、N-乙基嗎啉或吡啶), 及/或在一種醃化催化劑之存在下 (如 4-二甲基胺基吡啶) 來進行反應。

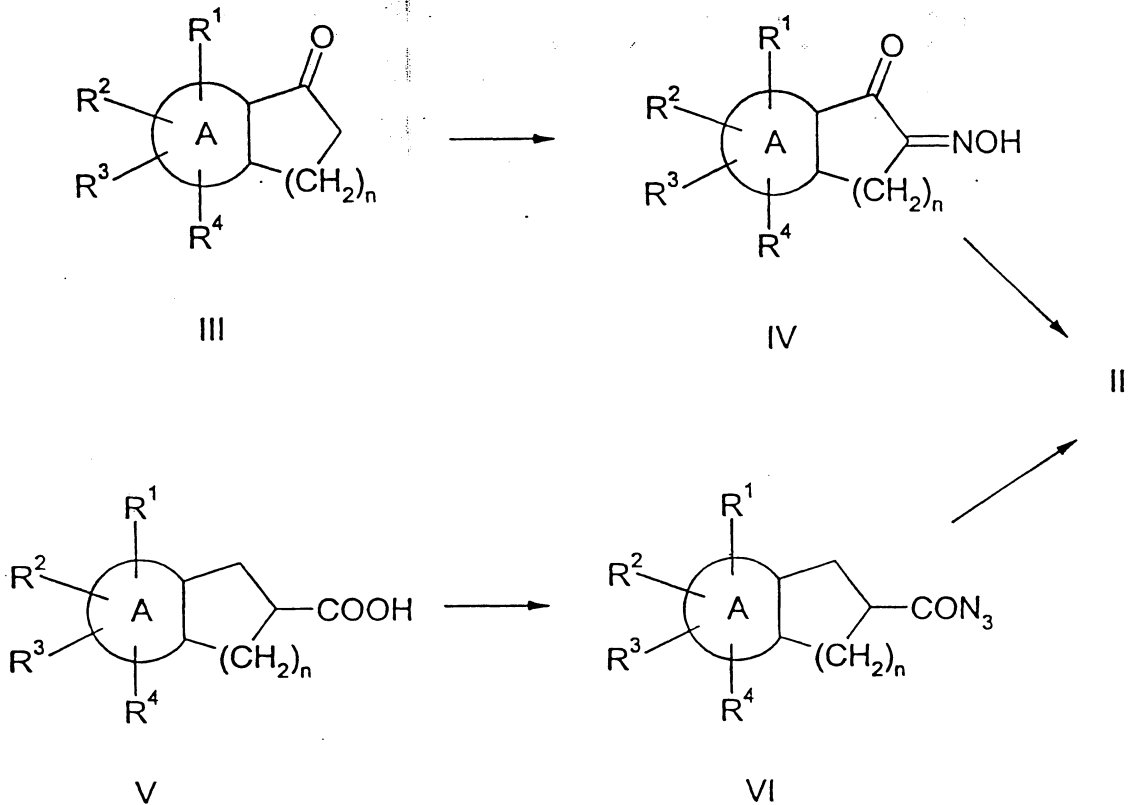
若式 R^5 -COOH 之羧酸欲被用於式 I 化合物之醃化中者, 則通常有利的是以一種縮合劑或偶合劑 (例如像那些於胜肽化學中用以形成醃胺鍵之一般所使用之藥劑) 來活化酸或其鹽。適合之偶合劑之實例為羧化二亞胺, 如二環己基羧化二亞胺或二異丙基羧化二亞胺、TOTU (即 O-((氯基(乙氧羰基)亞甲基)胺基)-N,N,N',N'-四甲基錄四氟硼酸鹽)、HATU (即 O-(7-氮苯并三唑-1-基)1,1,3,3-四甲基錄六氟磷酸鹽)、氯甲酸酯類 (像乙基氯甲醃胺或異丁基氯甲醃胺)、甲苯磺醃基氯化物、丙基磷酸酐或羧基二咪唑。視個別情況而定, 適當之反應溫度可落在一寬廣範圍。例如, 當在一偶合劑或一羧酸氯化物之存在下使用一種羧酸於醃化反應中時, 反應通常可在室溫下進行。

醃化反應之後, 除了上述之保護基之去保護或先質基團轉變成所欲最終基團之外, 選擇性可實施其他所獲得化合物之官能化或修飾, 且適當之官能基可例如予以酯化、醃胺化、轉酯化、水解、烷基化、磺醃基化、醃化、還原、氧化、轉變成鹽或進行其他反應。

供製備式 I 化合物之起始化合物為商業上可取得或可根據類似於文獻之方法予以製備。供製備式 II 化合物之路徑包括例如將式 III 之酮轉變成式 IV 之肟, 再將後者轉變成一種式 II 化合物, 及將式 V 之羧酸轉變成式 VI 之羧

五、發明說明 (35)

酸疊氮化物，再將後者轉變成一種式 II 化合物。所述之轉變可在熟悉該項技藝者所熟知的標準條件下實施。例如，式 III 之酮可在氫氯酸的存在下，藉以有機亞硝酸鹽（諸如異戊基亞硝酸鹽）之處理而被轉變成式 IV 之肟，提供胺基之肟基的還原及提供 CH_2 基之於苺基位置上之 $\text{C}=\text{O}$ 基的還原，可在例如鈹的存在下藉催化性氫化反應同時完成。式 V 之羧酸可藉例如與二苺基磷酸疊氮化物之反應而被轉變成式 VI 之羧酸疊氮化物，再使後者進行柯帝爾斯(Curtius)重排。



五、發明說明 (36)

式 III 及 V 之起始化合物可依例如 JP 2-255664 ; EP 853083 ; US 6258829 ; US 6278027 ; CA 2151443 ; GB 2280438 ; Schenone 等人, J. Heterocycl. Chem. 19 (1982) 1355 ; Bianchi 等人, J.Chem. Res., Synop., (1981) 6 ; Muraro 等人, Bull. Soc. Chim. Fr., Pt. 2, (1973) 335 ; Muraro 等人, C. R. Acad. Sci., Ser. C, 273 (1971) 1362 ; MacDowell 等人, J. Org. Chem.32 (1967) 1226 ; Ravina 等人, J. Med. Chem. 42 (1999) 2774 ; Nayyar 等人, Org. Chem. 62 (1997) 982 ; Binder 等人, Monatch. Chem. 129 (1998) 887 ; Westerwellw 等人, Chem. Ber. 124 (1991) 571 ; Huang 等人, Synth. Commun. 28 (1998) 1197 ; Reimann 等人, Pharmazie 50 (1995) 589 ; Caprathe 等人, J. Med. Chem. 34 (1991) 2736 ; Hoffman 等人, J. Org. Chem. 49 (1984) 193 ; Schroeder 等人, Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 14 (1979) 309 ; Ruangsiyanand 等人, Chem. Ber. 103 (1970) 2403 ; Dammertz 等人, Arch. Pharm. 310 (1977) 172 ; Hicks 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1984) 2297 ; Jones 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (1973) 968 ; US 5753662 或 WO 94/04531 中所述或藉利用類於此等參考文獻中所述之方法予以獲得。

所有合成式 I 化合物之反應本身為此技藝中已知者，且可在根據或類似例如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (有機化學方法), Twieme-Verlag, Stuttgart 或有機反應, John Wiley & Sons, 紐約, 之文獻所述之程序，在標準條件下實施。如上所述，視各別情況之環境而定，為避免式 I 化合物之合成期間之副作用，在任何反應步驟中，必

五、發明說明 (37)

須或宜藉導入保護基暫時阻斷官能基，並於合成之後續階段中將彼等去保護，或以先質基團形式導入官能基，其在後者之反應步驟中被轉變成所欲之官能基。此等於各個別情況中適合之合成策略及保護基及先質基團為熟悉該項技藝者所熟知者。若需要，式 I 化合物可藉傳統純化程序予以純化，例如藉再結晶或層析。

式 I 化合物為有用的醫藥活性化合物，其向上調節內皮 NO 合成酶之表現，且可被應用作為醫藥品供治療各種疾病。在本文之內容中，治療應瞭解係包含疾病徵候之治療（包括減輕及治癒）及疾病徵候之防止或預防，例如，氣喘病症狀之表徵之預防或心肌梗塞之預防或在相關病患中，心肌再梗塞之預防。疾病或疾病徵候可為急性或慢性的。可用式 I 化合物治療之疾病例如為心血管疾病，像是安定型或不安定型心絞痛、冠狀心臟疾病、普林茲曼陀 (Prinzmetal) 氏心絞痛（痙攣）、急性冠狀動脈併發症、心臟衰竭、心肌梗塞、中風、血栓、周邊動脈閉鎖疾病 (PAOD)、內皮功能障礙、動脈硬化、動脈再阻塞、於 PTCA 後之內皮損傷；高血壓，包括原發性高血壓、肺動脈高血壓及繼發性高血壓（腎血管性高血壓、慢性血管球性腎炎、勃起功能障礙及心室心律不整。又，式 I 化合物降低後更年期婦女及服用避孕藥之婦女之心血管危險。式 I 化合物可另外被用於處理（即治療及預防）例如糖尿病及糖尿病併發症（腎病及視網膜病變）、血管新生、氣喘、慢性腎臟衰竭、肝硬化、骨質疏鬆、限制記憶能力及

五、發明說明 (38)

限制學習能力。較佳之指標為安定型心絞痛、冠狀心臟病、高血壓、內皮功能障礙、動脈硬化及糖尿病併發症。

式 I 化合物可與其他醫藥上活性化合物合併使用，較佳與能促進式 I 化合物之效果之化合物併用。此等其他化合物之實例包括史坦丁；ACE 抑制劑；AT1 拮抗劑；精胺酸酶抑制劑；PDE V 抑制劑；鈣拮抗劑； α 阻斷劑； β 阻斷劑；甲巯咪唑(methimazole)及類似之化合物；精胺酸；四氫生喋呤；維生素，特別是維生素 C 及維生素 B₆；菸鹼酸。

式 I 化合物及彼等之醫藥上可接受鹽（選擇性與其他醫藥上活性化合物併用）可以醫藥品本身、相互之混合物或以醫藥配製物之形式被投與至動物，較佳至哺乳動物，特別是至人類。因此，本發明之另一標的亦為一種如上所定義之式 I 化合物及／或其供作為醫藥品之醫藥上可接受鹽。本發明之另一標的為一種式 I 化合物及／或其醫藥上可接受鹽在一些期望該酵素增進表現或有增加之 NO 濃度或使減低之 NO 濃度正常化之情況中作為轉錄刺激劑或內皮 NO 合成酶之向上調整劑之用途，特別是彼於處理（亦即治療及預防上述症候群之用途，及彼於製備供此等目的之醫藥品之用途，其中本發明之後者標的特別亦包括由以上定義之化合物（其為本發明作為化合物本身之標的）之但書所排除之式 I 化合物及／或其醫藥上可接受鹽之用途。

再者，本發明之一標的為醫藥配製物（或醫藥組成物），其包含一種有效劑量之至少一種如上所定義之式 I

五、發明說明 (39)

化合物及／或其之醫藥上可接受鹽，及一種醫藥上可接受載體，亦即一或多種醫藥上可接受載體物質或媒液及／或添加劑或賦形劑。

根據本發明之醫藥品可被口服，例如以藥丸、錠劑、塗覆錠劑、糖衣錠劑、粒劑、硬質及軟質明膠膠囊、水性、醇性或油性溶液、糖漿、乳液或懸浮液形式，或經腸投與，例如以栓劑形式。投與可由周邊（例如皮下、肌肉內或靜脈內）以供注射或灌入之溶液形式實施。其他適合之給藥形式例如為以乳膏、酏劑、噴霧劑或經皮治療系統形式之經皮或局部給藥，或以鼻噴劑或氣霧劑形式之吸入性給藥，或例如微膠囊、植入物或桿狀物。其中，較佳之給藥形式端視待治療之疾病及其嚴重性而定。

式 I 化合物及／或其之醫藥上可接受鹽於醫藥品配製物中之用量一般範圍在每劑量約 0.2 至約 800 毫克，較佳約 0.5 至約 500 毫克，特別是 1 至約 200 毫克，惟視醫藥品配製物之種類而定，其亦可為更高。醫藥品配製物通常包含約 0.5 至約 90 重量%之式 I 化合物及／或其之醫藥上可接受鹽。醫藥品配製物之製備可以本身為人所熟知的方式來實施。為此目的，可將式 I 化合物及／或其之醫藥上可接受鹽，併同一或多種固體或液體醫藥載體物質及／或添加劑（或輔助物質），及若需要合併其他具有治療或預防作用之醫藥活性化合物，形成一種適合之給藥形式或劑型，其可被用作人體或動物醫學上之醫藥品。

就藥丸、錠劑、糖衣錠劑及硬質明膠膠囊之製造而

五、發明說明 (40)

言，可使用例如乳糖、澱粉（例如玉米澱粉）、或澱粉衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等。軟質明膠膠囊及栓劑可包含例如脂肪、蠟、半固體及液體多元醇、天然或硬化油等。供製備溶液，例如注射用溶液、乳液或糖漿，之適合的載體物質或媒液為例如水、生理氯化鈉溶液、諸如乙醇之醇類、甘油、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、甘露糖、蔬菜油等。亦可凍乾式 I 化合物及其之醫藥上可接受鹽並使用所得之凍乾物供製備注射或灌入用之配製物。微膠囊、植入物或桿狀物之適合載體為例如乙醇酸及乳酸之共聚物。

除了本發明之化合物及載體物質外，醫藥品配製物亦可包含添加劑，諸如填料、崩解劑、黏著劑、潤滑劑、濕潤劑、安定劑、乳化劑、分散劑、保存劑、甜味劑、著色劑、香味劑、霧化劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、溶劑、溶解劑、供達成儲存效果之藥劑、改變滲透壓之鹽類、塗覆劑或抗氧化劑。

待給藥之式 I 化合物及／或其之醫藥上可接受鹽之劑量視個別情況而定，且照慣例係適應個別環境以達成最佳效果。因此，其係視所欲治療之疾病之本質及嚴重性，以及視性別、年齡、重量及欲治療之人或動物之個別反應、視所使用之化合物之作用效力及期間、視使用係用於急性或慢性疾病之治療或預防、或視除了式 I 化合物外之其他被投與之活性化合物而定。通常，每日劑量約 0.01 至約 100 毫克／公斤，較約 0.1 至約 10 毫克／公斤，特別是

五、發明說明 (41)

約 0.3 至約 5 毫克／公斤（於各情況中為每公斤體重之毫克數）為適合投與至一重約 75 公斤之成人，以獲得所期望之結果。每日劑量可以單一劑量被投與，或尤其是當較大量被投與時可分成數個（例如兩、三或四個）個別劑量。於某些情況中，視個別反應而定，可能必須向上或向下偏離給定之每日劑量。

式 I 化合物亦可被用於除了前述目的外之其他目的。非限制性之實例包括診斷目的，諸如於檢驗細胞或組織樣本中之用途，作為生物醫學工具之用途及作為製備進一步之化合物（例如醫藥活性化合物）之中間體之用途。

實施例

HPLC 條件

HPLC 方法 a

管柱：Daicel Chiralpak AD，250 x 4.6 毫米，10 微米；溶離液：乙腈／異丙醇(120／5)+0.1% 二乙胺；流速：1.0 毫升／分鐘。

HPLC 方法 b

管柱：Merck Purospher，55 x 2 毫米，5 微米；溶離液 A：水+0.05% 三氟乙酸，溶離液 B：乙腈；梯度：於 4 分鐘內由 95% 之溶離液 A／5% 溶離液 B 至 5% 溶離液 A／95% 溶離液 B、5% 溶離液 A／95% 溶離液 B 達 1.5 分鐘；流速：0.5 毫升／分鐘。

五、發明說明 (42)

HPLC 方法 c

管柱：YMC J'Sphere ODS H80，33 x 2 毫米，3 微米；溶離液 A：水+0.05%三氟乙酸，溶離液 B：乙腈；梯度：於 2.5 分鐘內由 90%之溶離液 A/10%溶離液 B 至 5%溶離液 A/95%溶離液 B、5%溶離液 A/95%溶離液 B 達 0.8 分鐘；流速：1.0 毫升/分鐘。

HPLC 方法 d

管柱：Daicel Chiralpak AD，250 x 4.6 毫米，10 微米；溶離液：正-庚烷/異丙醇(10/1)；流速：1.0 毫升/分鐘。

HPLC 方法 e

管柱：Merck Purospher，55 x 2 毫米，3 微米；溶離液 A：水+0.1%甲酸，溶離液 B：乙腈+0.08%甲酸；梯度：於 5 分鐘內由 95%之溶離液 A/5%溶離液 B 至 5%溶離液 A/95%溶離液 B、5%溶離液 A/95%溶離液 B 達 2 分鐘；流速：0.45 毫升/分鐘。

HPLC 滯留時間(RT)以分鐘計。

雜芳基-縮合之環烯胺之醃化的一般方法

五、發明說明 (43)

一般醯化方法 A：將 2.5 毫莫耳之各別胺與 550 毫克之三乙胺和 5 毫升之二噁烷或四氫呋喃混合，並添加 2.5 毫莫耳之各別羧酸氯化物。在室溫下攪拌混合物 2 小時，然後將其倒入飽和碳酸氫鈉溶液中。以乙酸乙酯萃取混合物並將有機溶液乾燥及濃縮。藉製備性 HPLC (RP18；乙腈／水+三氟乙酸) 或藉矽膠閃爍層析 (二氯甲烷或二氯甲烷／甲醇) 純化殘餘物。

一般醯化方法 B：於溶解於 5 毫升四氫呋喃中之 0.4 毫莫耳之各別羧酸中添加 144 毫克 (0.44 毫莫耳) 之 O-((氟基(乙氧基羰基)亞甲基)胺基)-N,N,N',N'-四甲基錄四氟硼酸鹽(TOTU) (於 1 毫升二甲基甲醯胺中) 和 114 毫克 (0.88 毫莫耳) 之乙基二異丙胺。於室溫下攪拌 30 分鐘後，添加 0.37 毫莫耳之各別胺並將混合物攪拌 12 小時。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液中，以乙酸乙酯萃取並將有機溶液乾燥及濃縮。藉製備性 HPLC (RP18；乙腈／水+三氟乙酸) 或藉矽膠閃爍層析 (二氯甲烷或二氯甲烷／甲醇) 純化殘餘物。

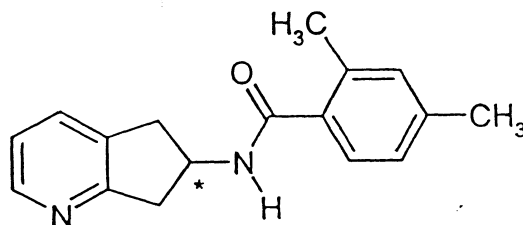
一般醯化方法 C：將 0.4 毫莫耳之各別胺和 75 微升 (0.44 毫莫耳) 之乙基二異丙胺溶解於 1 毫升之二甲基甲醯胺中並將溶液冷卻至 0°C。隨後，添加 54 毫克 (0.44 毫莫耳) 之 4-二甲基胺基吡啶於 0.5 毫升之二甲基甲醯胺中之溶液、0.44 毫莫耳之各別羧酸和 59 毫克 (0.44 毫莫耳) 之 1-羥基苯并三唑於 0.5 毫升之二甲基甲醯胺中之溶液並

五、發明說明 (44)

於 0°C 下攪拌混合物 20 分鐘。然後添加 68 毫克 (0.44 毫莫耳) 之 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基羰化二亞醯胺於 0.5 毫升二甲基甲醯胺中之溶液，並將混合物於室溫下攪拌 12 小時。將反應混合物過濾並將濾物以 10 毫升乙酸乙酯清洗二次。以 20 毫升 5% 碳酸氫鈉溶液和 20 毫升 5% 氯化鈉溶液清洗溶液，並將有機相分離、通過 Chromabond XTR 乾燥，並蒸發至乾。若需要，藉製備性 HPLC (RP18；乙腈/水+0.01% 三氟乙酸) 純化產物。

實施例 1

N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-2,4-二甲基苯甲醯胺 (鏡像異構物 1)



a) 7-亞苳基-6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉

將 15 克 (0.125 毫莫耳) 之 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉、20.1 克 (0.19 毫莫耳) 新鮮蒸餾之苯甲醛和 24.5 克 (0.24 毫莫耳) 之乙酸酐於迴流下加熱 24 小時。蒸發反應混合物並將殘餘之油溶解於二氯甲烷中，以 1N NaOH 溶液萃取溶液，乾燥及蒸發有機相。於減壓下蒸餾殘餘物以獲得 19.3 克 (75%) 之標題化合物。

沸點 (0.013 毫巴): 150°C。熔點: 72°C。

五、發明說明 (45)

b) 5,6-二氫-[1]吡啶-7 酮

將 19.3 克 (0.09 莫耳) 之步驟 a 之化合物溶解於 250 毫升乾燥甲醇中，予以冷卻至 -35°C 並以臭氧處理 3 小時。添加 10.56 克 (0.17 莫耳) 之二甲亞碲，並使反應混合物回溫至室溫下過夜。蒸發及隨後於減壓下蒸餾殘餘油，獲得 6.6 克標題化合物。

沸點 (0.003 毫巴) : 150°C 。

c) 5H-[1]吡啶-6,7-二酮 6-肟

將 6.6 克 (49.6 毫莫耳) 之步驟 b 之化合物及 6.97 克 (59.5 毫莫耳) 異戊基亞硝酸鹽溶解於加熱至 45°C 之 150 毫升甲醇中，以 8 毫升之濃縮氫氯酸逐滴處理。於 45°C 下攪拌 3 小時後，冷卻混合物至 0°C ，並藉抽吸收集沉澱之產物。產率：7.3 克 (91%)。

DC : Rf = 0.2 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇(95/5))。

d) N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶-6-基)乙醯胺

將 18 克 (0.11 莫耳) 之步驟 c 之化合物溶解於 500 毫升乙酸和 500 毫升乙酸酐中，並在 2 巴之壓力下通過 5 克之鈹覆硫酸鋇予以氫化。過濾並蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於 1000 毫升之乙醇中，以 10.8 毫升之過氯酸處理，並在 50°C 及 3.5 巴之壓力下通過 5 克之鈹覆碳 (10%) 氫化 10 小時。蒸發形成之混合物，取殘餘物置入稀釋之 NaOH 溶液中並以乙酸乙酯萃取。蒸發合併之有機

五、發明說明 (46)

相，隨後層析殘餘物，產生消旋之 N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)乙醯胺。

DC: Rf = 0.28 (矽膠，二氯甲烷/甲醇(9/1))。

將消旋之乙醯胺藉於對掌相上之層析 (Chiralpak AD; 溶離液: 乙腈/異丙醇 (120/5) + 0.1% 二乙胺) 分離成鏡像異構物。N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)乙醯胺之鏡像異構物 1 之產量為 1.89 克，N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)乙醯胺之鏡像異構物 2 之產量為 1.53 克。

鏡像異構物 1

HPLC: RT = 6.40 分鐘 (方法 a)。

鏡像異構物 2

HPLC: RT = 8.16 分鐘 (方法 a)。

e) 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺 (鏡像異構物 1 及鏡像異構物 2)

藉於密封容器中與 20 毫升之 6N HCl 一起加熱至 150°C 達 4 小時予以水解 N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)乙醯胺之經分離之鏡像異構物。蒸發、以過量之 1N NaOH 溶液處理、以乙酸乙酯萃取及乾燥和蒸發萃取出，產生兩種 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺之鏡像異構物，產量分別為 0.7 克及 0.8 克。

五、發明說明 (47)

鏡像異構物 1

MS : $m/e = 135 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 0.13 (方法 c)。

鏡像異構物 2

MS : $m/e = 135 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 0.13 (方法 c)。

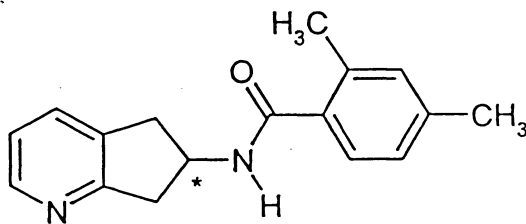
f) N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-2,4-二甲基苯甲醯胺
(鏡像異構物 1)

標題化合物係根據一般醯化方法 A，由步驟 e)之對掌性
二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS : $m/e = 267 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 1.12 分鐘 (方法
c)。

實施例 2

N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-2,4-二甲基苯甲醯胺 (鏡
像異構物 2)



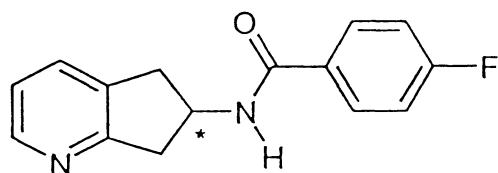
標題化合物係根據一般醯化方法 A，由實施例 1，步驟
e)之對掌性 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS : $m/e = 267 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 1.12 分鐘 (方法
c)。

五、發明說明 (48)

實施例 3

N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-4-氟苯甲醯胺 (鏡像異構物 1)

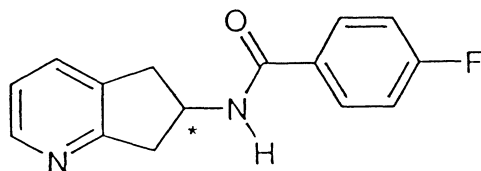


標題化合物係根據一般醯化方法 A，由 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺為始 (其已由實施例 1 之步驟 d) 之消旋 N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)乙醯胺所製得)，藉類似於實施例 1 步驟 e 所述之水解及藉於對掌相上之製備性層析 (Chiral-pak AD；溶離液：庚烷/異丙醇(10/1)) 分離消旋之 N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-4-氟苯甲醯胺。

MS：m/e = 257 (M+H)⁺。HPLC：RT = 15.66 分鐘 (方法 d)。

實施例 4

N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-4-氟苯甲醯胺 (鏡像異構物 2)



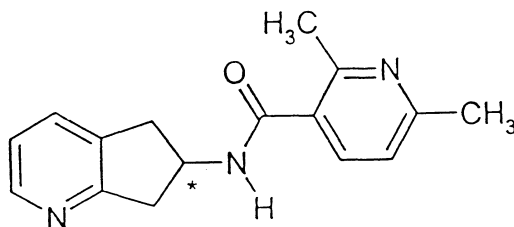
標題化合物係如實施例 3 所述，藉分離 N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-4-氟苯甲醯胺所製備。

五、發明說明 (49)

MS : $m/e = 257 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 14.96 分鐘 (方法 d)。

實施例 5

N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-2,6-二甲基菸鹼醯胺 (鏡像異構物 1)

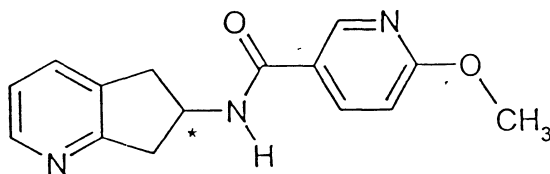


標題化合物係根據一般醯化方法 A，由實施例 1 步驟 e 之對掌性 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS : $m/e = 268 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 0.15 分鐘 (方法 c)。

實施例 6

N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-6-甲氧基菸鹼醯胺 (鏡像異構物 1)



標題化合物係根據一般醯化方法 A，由實施例 1 步驟 e 之對掌性 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS : $m/e = 270 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 0.43 分鐘 (方法

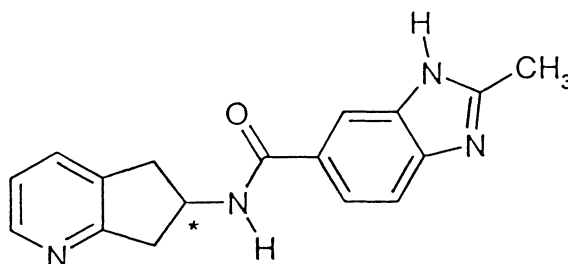
五、發明說明 (50)

c)。

實施例 7

2-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)

醯胺 (鏡像異構物 1)



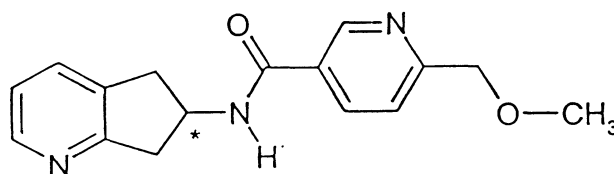
標題化合物係根據一般醯化方法 A，由實施例 1 步驟 e 之對掌性 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS : $m/e = 293 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 0.17 分鐘 (方法 c)。

實施例 8

N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)-6-甲氧基甲基菸鹼醯胺

(鏡像異構物 1)



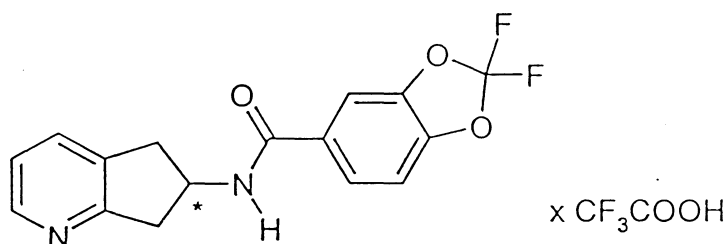
標題化合物係根據一般醯化方法 B，由實施例 1 步驟 e 之對掌性 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS : $m/e = 284 (M+H)^+$ 。HPLC : RT = 1.77 分鐘 (方法 b)。

五、發明說明 (51)

實施例 9

2,2-二氟苯并[1,3]二氧唑-5-羧酸(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)醯胺 (鏡像異構物 1), 三氟乙酸鹽

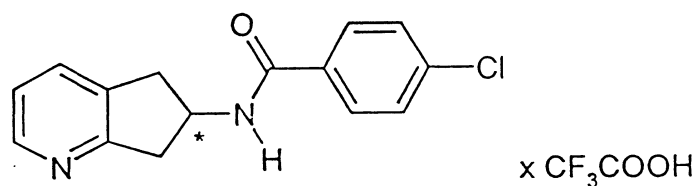


標題化合物係根據一般醯化方法 B, 由實施例 1 步驟 e 之對掌性 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS: $m/e = 319 (M+H)^+$ 。HPLC: RT = 1.60 分鐘 (方法 c)。

實施例 10

4-氯-N-(6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基)苯甲醯胺 (鏡像異構物 1), 三氟乙酸鹽



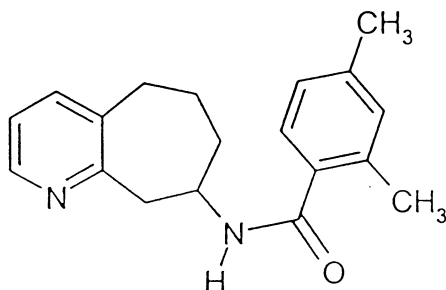
標題化合物係根據一般醯化方法 A, 由實施例 1 步驟 e 之對掌性 6,7-二氫-5H-[1]吡啶啉-6-基胺所製備。

MS: $m/e = 273 (M+H)^+$ 。DC:Rf = 0.29 (矽膠, 二氯甲烷 / 甲醇(95/5))。

實施例 11

五、發明說明 (52)

2,4-二甲基-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)苯甲醯胺



a) 9-亞苳基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶

標題化合物係類似於實施例 1 步驟 a 所述，由 6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶予以製備。藉利用二氯甲烷作為溶離液之矽膠層析純化粗原料。

MS: $m/e = 236 (M+H)^+$ 。DC:Rf = 0.47 (矽膠，正-庚烷/乙酸乙酯(3/2))。

b) 5,6,7,8-四氫環庚[b]吡啶-9-酮

標題化合物係類似於實施例 1 步驟 b 所述，由步驟 a 之化合物予以製備。藉利用二氯甲烷/甲醇(98/2)作為溶離液之矽膠層析純化粗原料。

MS: $m/e = 162 (M+H)^+$ 。DC:Rf = 0.72 (矽膠，二氯甲烷/甲醇(98/2))。

c) 6,7-二氫-5H-環庚[b]吡啶-8,9-二酮 8-肟

將 6.7 克 (41.6 毫莫耳) 之步驟 b 之化合物溶解於 300 毫升二乙醚中，並以 10 毫升之飽和氯化氫於二乙醚中之溶液處理。於所得之料漿中添加 5.38 克 (45.8 毫莫耳)

五、發明說明 (53)

之異戊基亞硝酸鹽（於 500 毫升之四氫呋喃中）及再次添加 10 毫升之飽和氯化氫於二乙醚中之溶液。將所得混合物迴流 3 小時，於冰浴中冷卻並藉抽吸分離沉澱之產物。產率：7.9 克（100%）。

MS：m/e = 191 (M+H)⁺。Rf = 0.20（矽膠，二氯甲烷／甲醇(98/2)）。

d) 6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基胺

標題化合物係類似於實施例 1 步驟 d 及 e 所述，由步驟 c 之化合物予以製備。藉利用二氯甲烷／甲醇(98/2)作為溶離液之矽膠層析純化粗原料。

MS：m/e = 163 (M+H)⁺。Rf = 0.09（矽膠，二氯甲烷／甲醇(7/3)）。

e) 2,4-二甲基-N-(6,7,8,9-四氫-5H-環庚[b]吡啶-8-基)苯甲醯胺

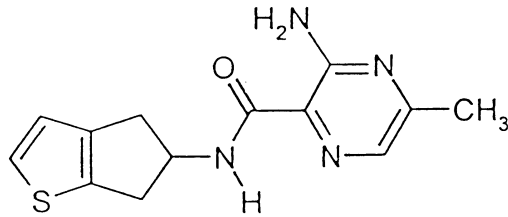
標題化合物係根據一般醯化方法 A，由步驟 d 之化合物所製備。

MS：m/e = 295 (M+H)⁺。HPLC:RT = 3.68 分鐘（方法 b）。

實施例 12

3-胺基-5-甲基吡啶-2-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺

五、發明說明 (54)



a) 5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基胺氯化氫

將 2.289 克 (13.61 毫莫耳) 之 5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-羧酸 (US-A-5753662) 溶解於 25 毫升之乙腈中，添加 4.120 克 (14.97 毫莫耳) 二苯基磷酸基疊氮化物及 1.515 克 (14.97 毫莫耳) 之三乙胺，在室溫下攪拌混合物 2.5 小時。然後添加 11.51 毫升 (168.4 毫莫耳) 之烯丙醇，並將反應混合物於 50°C 下加熱過夜。蒸發溶劑並取殘餘物置入乙酸乙酯中，以 10% 碳酸氫鈉溶液萃取。有機相經分離、乾燥及蒸發至乾。取殘餘物於 200 毫升二氯甲烷中並予以添加至含 2.60 毫升 (16.32 毫莫耳) 三乙基矽烷、320 微升 (2.312 毫莫耳) 三乙胺和 153 毫克乙酸鈣之混合物中。於室溫下攪拌 3 小時，蒸發溶劑，取殘餘物置入乙酸乙酯中並以 10% 碳酸氫鈉溶液萃取。分離有機相並以稀釋氫氯酸萃取。將合併之氫氯酸相冷乾燥，產生 1.44 克之標題化合物，其被用於醃化步驟而無需進一步純化。

b) 3-氨基-5-甲基吡啶-2-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醃胺

標題化合物係根據一般醃化方法 C，由步驟 a 之 5,6-二

五、發明說明 (55)

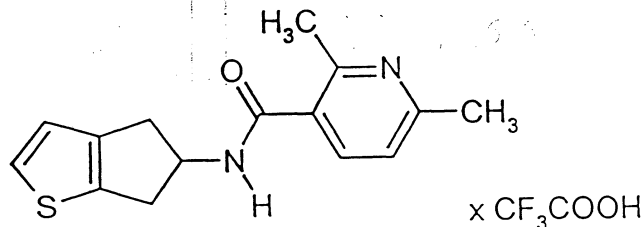
氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基胺氯化氫所製備。

MS : $m/e = 275 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.62 分鐘 (方法 e)。

以下實施例 13 至 31 係根據一般醃化方法 C，由實施例 12 步驟 a) 之 5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基胺氯化氫所製備。

實施例 13

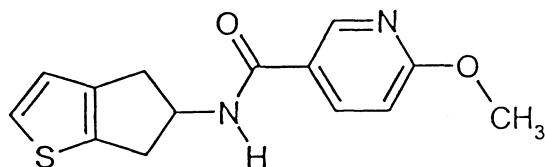
N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-2,6-二甲基菸鹼醃胺，
三氟乙酸鹽



MS : $m/e = 273 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 1.80 分鐘 (方法 e)。

實施例 14

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-6-甲氧基菸鹼醃胺



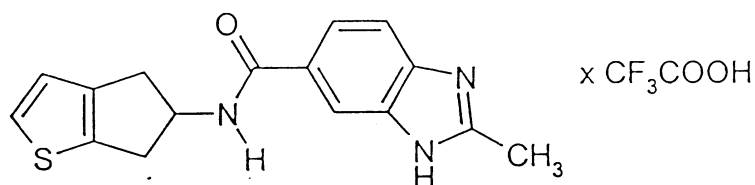
MS : $m/e = 275 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.30 分鐘 (方法

五、發明說明 (56)

e)。

實施例 15

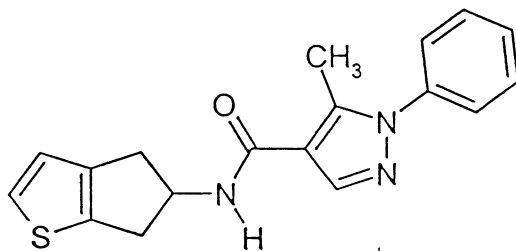
2-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺，三氟乙酸鹽



MS : $m/e = 298 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 1.93 分鐘 (方法 e)。

實施例 16

5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺

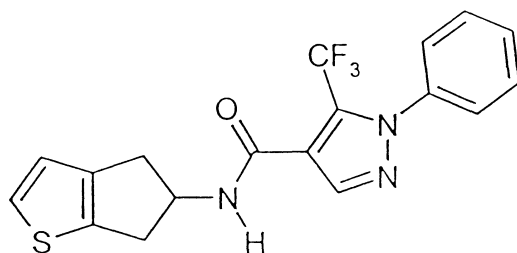


MS : $m/e = 324 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.67 分鐘 (方法 e)。

實施例 17

1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺

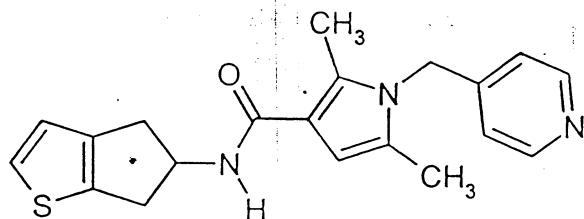
五、發明說明 (57)



MS : $m/e = 378 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 4.02 分鐘 (方法 e)。

實施例 18

2,5-二甲基-1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺，三氟乙酸鹽

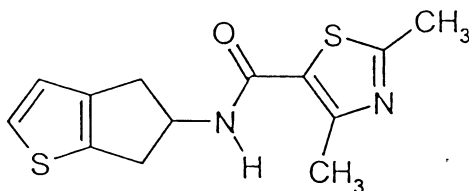


x CF_3COOH

MS : $m/e = 352 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 2.37 分鐘 (方法 e)。

實施例 19

2,4-二甲基噻唑-5-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺

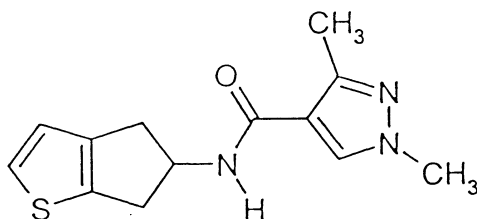


MS : $m/e = 279 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.12 分鐘 (方法 e)。

五、發明說明 (58)

實施例 20

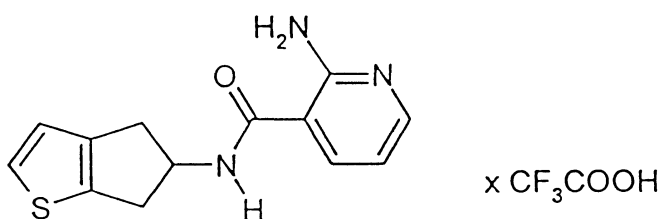
1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺



MS : $m/e = 262 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 2.79 分鐘 (方法 e)。

實施例 21

2-氨基-N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)菸鹼醯胺，三氟乙酸鹽

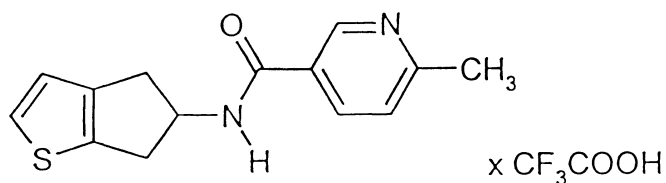


MS : $m/e = 260 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 1.85 分鐘 (方法 e)。

實施例 22

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-6-甲基菸鹼醯胺，三氟乙酸鹽

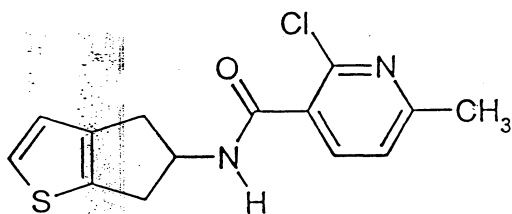
五、發明說明 (59)



MS : m/e = 259 (M+H)⁺。HPLC:RT = 2.17 分鐘 (方法 e)。

實施例 23

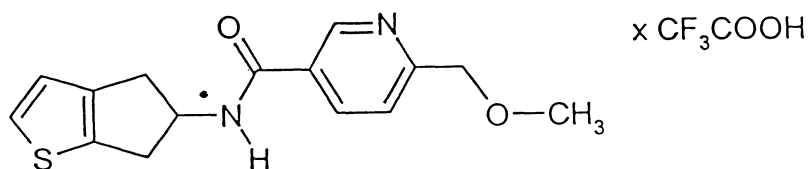
2-氯-N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-6-甲基菸鹼醯胺



MS : m/e = 293 (M+H)⁺。HPLC:RT = 3.20 分鐘 (方法 e)。

實施例 24

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-6-甲氧基甲基菸鹼醯胺，三氟乙酸鹽

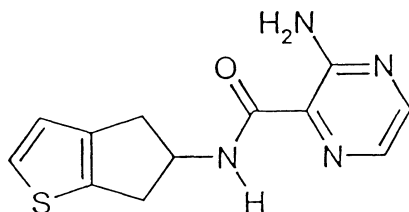


MS : m/e = 289 (M+H)⁺。HPLC:RT = 2.84 分鐘 (方法 e)。

五、發明說明 (60)

實施例 25

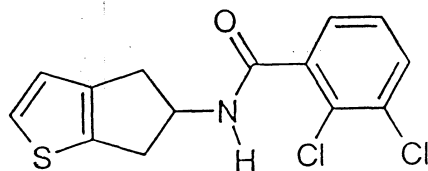
3-氨基吡啶-2-羧酸(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)醯胺



MS : $m/e = 261 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.42 分鐘 (方法 e)。

實施例 26

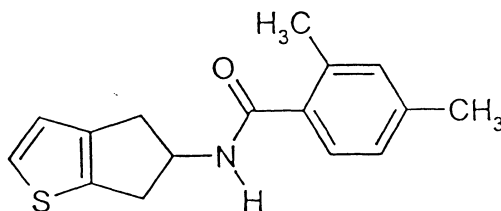
2,3-二氯-N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)苯甲醯胺



MS : $m/e = 312 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.90 分鐘 (方法 e)。

實施例 27

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-2,4-二甲基苯甲醯胺



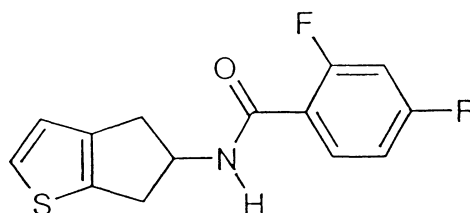
MS : $m/e = 272 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.87 分鐘 (方法

五、發明說明 (61)

e)。

實施例 28

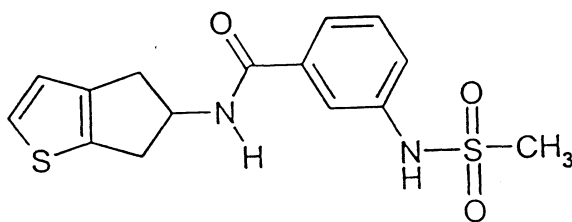
N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-2,4-二氟苯甲醯胺



MS : $m/e = 280 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.79 分鐘 (方法 e)。

實施例 29

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-3-甲基磺醯基胺基苯甲醯胺

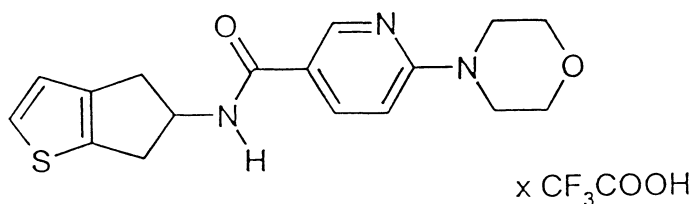


MS : $m/e = 337 (M+H)^+$ 。HPLC:RT = 3.12 分鐘 (方法 e)。

實施例 30

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-6-(嗎啉-4-基)菸鹼醯胺，三氟乙酸鹽

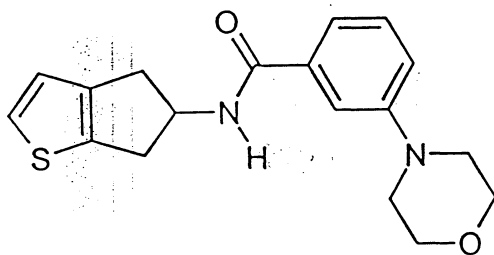
五、發明說明 (62)



MS : $m/e = 330 \text{ (M+H)}^+$ 。HPLC:RT = 2.73 分鐘 (方法 e)。

實施例 31

N-(5,6-二氫-4H-環戊[b]噻吩-5-基)-3-(嗎啉-4-基)苯甲醯胺



MS : $m/e = 329 \text{ (M+H)}^+$ 。HPLC:RT = 3.43 分鐘 (方法 e)。

eNOS 轉錄之活化測定

eNOS 轉錄之活化係根據 Li 等人“蛋白質激酶 Ca 及 / 或 ϵ 之活化促進人體內皮一氧化氮合成酶基因之轉錄”, Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630 所詳述者予以測定。

簡言之，將 eNOS 基因之起始密碼子之 3.5kB 長片段 5' 選殖、定序及於螢火蟲螢光素酶表現質體中選殖，藉報導基因活性監測 eNOS 啟動子之活化。穩定轉染及表現此啟動子-報導基因所建構之人類內皮細胞株被用作化合物試

五、發明說明 (63)

驗。以化合物培養細胞 18 小時。

將所有的化合物溶解於經殺菌之二甲基亞砜(DMSO)中。使於完全培養基中有 0.5%DMSO 之最終濃度。於此等細胞中報導基因表現之誘導係利用標準螢光素酶檢定系統(Promega, Cat. No E150), 根據製造商之說明書予以測定。將以化合物培養之細胞中之螢光素酶誘導與以單獨溶劑培養者作比較。將兩者活性之比例(轉錄誘導比例, TIR)作為化合物濃度之函數予以作圖。典型地, TIR 值係在比例為 1 之低濃度下開始, 顯示無化合物作用, 並向上延伸至最大 TIR 值($TIR_{(最大)}$), 其顯示 eNOS 轉錄增加。轉錄誘導比例之 EC_{50} 值作為化合物濃度之函數以圖形決定。

化合物對 eNOS-轉錄之作用在基於 eNOS 蛋白質偵測之第二次檢定中予以確認。根據標準程序來分離及培養初生人類臍帶靜脈內皮細胞(HUVEC)。將群集細胞以化合物培養 18 小時, 並藉定量西方墨點法程序測定對 eNOS 蛋白質表現之作用。於化合物培養之後, 以包含 10 mM Tris-HCl, pH 8.0, 1% SDS 及蛋白質抑制劑之冰-冷溶解緩衝液溶解 HUVEC。使溶解物進行標準變性聚丙烯胺凝膠電泳並點墨於硝基纖維素膜上。利用一種專一性之初級單株抗體(轉導實驗室, 英國)及標幟有鹼性磷酸酶之次級抗體(傑克森實驗室), 可看到特殊之 eNOS 蛋白質帶, 並基於化學螢光偵測法予以定量。

結果示於下表。

五、發明說明 (64)

實施例編號之化合物	EC ₅₀ (μ M)
1	0.079
2	1.1
3	14
4	3.4
5	3.3
6	12
7	23
8	30
9	0.93
10	0.80
11	0.064
12	11
13	0.62
14	2.4
15	3.1
16	0.20
17	0.35
18	3.3
19	20
20	9.8
21	4.8
22	1.6
23	0.80

五、發明說明 (65)

實施例編號之化合物	EC ₅₀ (μ M)
24	125
25	18
26	1.5
27	<0.1
28	0.76
29	2.3
30	11
31	3.3

本發明化合物之功效亦可於下列動物模型中進行研究 (動物試驗係根據德國動物保護法及根據依美國國家衛生院之試驗動物照護與使用指引所定之試驗動物使用指南來進行)。

動物及處理 (試驗 A-C)

使用 ApoE 和 eNOS 缺陷鼠 (C57BL/6J 背景, 傑克森實驗室, Me)。所有的動物為 10 至 12 週大且重 22 至 28 克。在手術前三天將老鼠分成 4 組 (apoE 控制組, n=10 至 12; 有試驗化合物之 apoE, n=10 至 12; eNOS 控制組, n=10 至 12; 有試驗化合物之 eNOS, n=10 至 12) 並接受標準齧齒動物食料 (包含 4% 脂及 0.001% 膽固醇; 以下稱為安慰組) 或標準齧齒動物食料+試驗化合物 (10 或 30 毫克/公斤/天口服)。

五、發明說明 (66)

A. 於 ApoE 基因替別除老鼠中之抗高血壓效果

血壓係利用電腦化尾壓脈帶系統 (Visitech 系統, Apex, Nc) 於清醒狀態下之老鼠中所測定。於 ApoE 缺陷鼠和 eNOS 缺陷鼠以試驗化合物處理之後, 將血壓與經安慰組處理所獲得之結果比較。

B. 新生血管內膜形成及動脈粥樣化形成 (股動脈袖口狀邊緣形成) 之抑制

於三天之以各別化合物 (10 毫克/公斤/天被壓製成食料) 處理 ApoE 缺陷鼠之後, 如 Moroi 等人 (臨床研究期刊, 101 (1998) 1225) 所述以腹腔內注射戊基巴比妥 (60 毫克/公斤), 接著肌肉內注射 xylazin (2 毫克/公斤) 將動物麻醉, 並將壓脈帶圍繞股動脈。簡言之, 將股動脈解剖。將由 PE-50 管子 (內徑 0.56 毫米, 外徑 0.965 毫米, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) 所製成之非封閉性 2.0 毫米聚乙烯壓脈帶圍繞動脈並以兩條 7-0 縫線綁緊固定。將右股動脈自周圍組織中分離但不放置壓脈帶。於手術後持續以各別化合物處理 14 天。隨後將動物犧牲。取主動脈藉定量西方墨點法作血管 eNOS 表現之測定。取得兩側股動脈、固定在福馬林中並包埋於石蠟中。由左股動脈之覆以壓脈帶之部分及由右動脈對應部分切出 20 個橫截面 (10 微米)。使截面進行標準蘇木精及曙紅染色。利用影像分析電腦程式 (LeicaQWin, 萊卡影像系統, Cambridge GB) 進行形態測量分析。就各橫截面而

五、發明說明 (67)

言，測量內腔、新生內膜及中間層之面積。為此目的，新生內膜被定義為介於內腔和內部彈性層之間的面積，而中間層被定義為在內部及外部彈性層之間的面積。新生內膜之面積及中間層之面積之間的比值被表示為新生內膜／中間層比例。將於各化合物群組中所獲得之結果與安慰組所獲得者比較。

B. 於慢性治療中動脈粥樣硬化症之粥狀斑塊形成之預防

以壓製成食料之各別化合物治療 ApoE 缺陷鼠達 16 週，

最後予以犧牲。由各鼠中去除主動脈，固定在福馬林中並包埋於石蠟中。粥狀斑塊形成係經由主動脈（由主動脈弓至隔膜）中脂肪損傷形成予以測定並藉油紅 O 染色來分析。為定量各別化合物對血管 eNOS 表現之影響，於此試驗中使用股動脈。將於各化合物群組中所獲得之結果與安慰組所獲得者比較。

D. 於染疾之 ApoE 缺陷鼠中之冠狀功能之改善

老雄性野生種之 C57BL/6J 鼠(Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld)及 6 個月大重 28 至 36 克之 ApoE 缺陷鼠 (C57BL/6J 背景，傑克森實驗室，Me) 被用於實驗中。將老鼠分成 3 組 (C57BL/6, n = 8; apoE 控制組, n=8; 有試驗化合物之 apoE, n=8) 並接受標準齧齒動物食料 (包含 4% 脂及 0.001% 膽固醇) 或標準齧齒動物食料+各

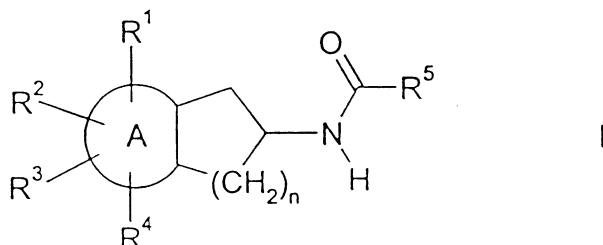
五、發明說明 (68)

別化合物 (30 毫克/公斤/天口服) 達 8 週。以戊基巴比酮 (100 毫克/公斤腹腔注射) 麻醉老鼠, 使心臟快速活動並放入冰冷之灌注緩衝液中。將主動脈插管並連接至一灌注裝置 (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Germany) 中, 裝置立即在 60 mmHg 之穩定灌注壓力下起動。心臟以逆向方式被灌注以改良之 Krebs 重碳酸鹽緩衝液, 以 95% O₂ 及 5% CO₂ 予以平衡, 並維持在 37.5°C。將一斜面小管 (PE50) 通過肺靜脈進入左心室並通到心室壁, 在尖端藉凹槽端予以固定, 並予以連接至尖端-微氣壓計 (Millar 1.4 French) 上。將左心房插管通過相同之肺靜脈並將心臟切換至具 10 毫米汞柱之穩定預載壓力及 60 毫米汞柱之後載壓力之動作模式。利用超音波流量探針 (HES/Transonic Systems Inc.) 持續測量大主動脈之流出量及心房之流入量。冠狀動脈流量係依據心房流入量及大主動脈流出量之間的差予以計算而得。在 1000 Hz 之取樣速率下將所有之血液動力學數據予以數位化, 並以利用特定軟體 (HEM, Notocord) 之 PC 予以記錄。

使心臟安定 30 分鐘。所有功能性的血液動力學數據均係於穩態期間及於體積-及壓力負荷期間被測量。藉改變預載壓力建構左心室功能曲線。為取得預載曲線, 後負載被設定 60 毫米汞柱且預載於 5 至 25 毫米汞柱的範圍內以 5 毫米汞柱之梯度被調整。使心臟穩定在介於壓力-和體積-負荷之間基線狀態。

四、中文發明摘要(發明之名稱: 醯化、雜芳基縮合之環烯胺, 及其醫藥品之用途)

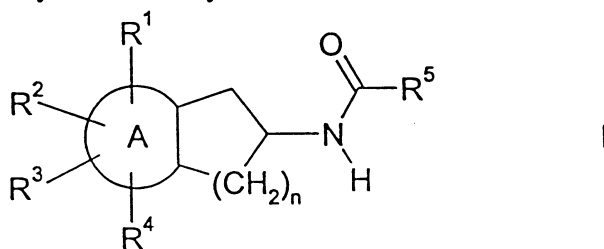
本發明係有關式 I 之醯化、雜芳基縮合之環烯胺,



其中 A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 n 具有下述之意義。式 I 之化合物為有價值之醫藥活性化合物, 其可用於治療包括心血管障礙之各種疾病症狀, 如動脈粥樣硬化症、血栓症、冠狀動脈疾病、高血壓及心臟機能不全。彼等向上調節酵素-內皮一氧化氮(NO)合成酶之表現, 且可被應用在一些期望該酵素增進表現或有增加之 NO 濃度或使減低之 NO 濃度正常化之情況中。

英文發明摘要(發明之名稱: Acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenyl-amine and their use as pharmaceuticals)

The present invention relates to acylated, heteroaryl-condensed cycloalkenylamines of the formula I,



in which A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and n have the meanings indicated in the claims. The compounds of formula I are valuable pharmacologically active compounds which are useful in the treatment of various disease states including cardiovascular disorders such as atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease, hypertension and cardiac insufficiency. They upregulate the expression of the enzyme endothelial nitric oxide (NO) synthase and can be applied in conditions in which an increased expression of said enzyme or an increased NO level or the normalization of a decreased NO level is desired.

四、中文發明摘要（發明之名稱：)

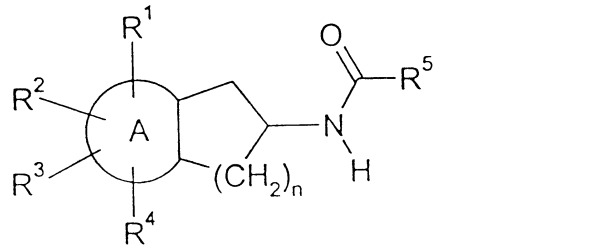
本發明進一步係有關製備式 I 化合物之方法、彼等之用途（特別是作為醫藥品中之活性成分）、及包含彼等之醫藥配製物。

英文發明摘要（發明之名稱：)

The invention furthermore relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, their use, in particular as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical preparations comprising them.

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 之化合物，



(呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物)

或其醫藥上可接受之鹽類，其中於式 I 中：

環 A (其包含兩個為式 I 之環 A 與環烯基環所共用之碳原子) 為一種包含 1 或 2 個氮原子作為環雜原子之芳香族 5-員或 6-員環，或為一種包含 1 個為氧原子或硫原子之環雜原子或包含 2 個其一為氮原子而另一為氧原子或硫原子之環雜原子之芳香族 5-員環；

R^1 及 R^4 互相獨立地選自：H；未取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基和 C_2 - C_{10} -炔基，彼等之取代基係選自 F、OH、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷基巰基、-CN、 $COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ 及未取代和至少單取代之苯基和雜芳基 (其中苯基和雜芳基之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中)；未取代和至少單取代之苯基和雜芳基，彼之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中； COR^9 ； $CONR^{10}R^{11}$ ； $COOR^{12}$ ； CF_3 ；鹵素；-CN； $NR^{13}R^{14}$ ； OR^{15} ； $S(O)_mR^{16}$ ； $SO_2NR^{17}R^{18}$ ；及 NO_2 ；但若 R^1 或 R^4 被結合至一環氮原子者，則其不能為鹵素、-CN 或 NO_2 ；

六、申請專利範圍

R^2 及 R^3 互相獨立地選自：H；鹵素；-CN；未取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基（彼之取代基係選自 OH、苯基和雜芳基）；OH； C_1 - C_{10} -烷氧基；苯氧基； $S(O)_mR^{19}$ ； CF_3 ；-CN； NO_2 ； C_1 - C_{10} -烷胺基；二(C_1 - C_{10} -烷基)胺基；(C_1 - C_6 -烷基)-CONH-；未取代和至少單取代之苯基-CONH-和苯基 SO_2 -O-，彼等之取代基係選自鹵素、-CN、甲基和甲氧基； C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -O-；未取代和至少單取代之(C_1 - C_6 -烷基)-CO-，彼等之取代基係選自 F、二(C_1 - C_3 -烷基)胺基、吡咯啉基及六氫吡啉基；及苯基-CO-，其之苯基部分為未取代或至少經選自 C_1 - C_3 -烷基、鹵素和甲氧基之取代基予以單取代；但若 R^2 或 R^3 被結合至一環氮原子者，則其不能為鹵素、-CN 或 NO_2 ；

其中，若 A 為一 6-員芳香族環，則基團 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之 2 或 3 個存在且被結合至環 A 上未與環烯基環共用之碳原子上，及若 A 為一 5-員芳香族環，則基團 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之 1、2 或 3 個存在且被結合至環 A 上未與環烯基環共用之碳原子上，而在吡咯、吡啶或咪唑環的情況中，則結合至一環氮原子上；

R^5 為一基團 Ar 或一基團 Hetar，兩者係未取代或攜帶一或多個相同或不同之取代基，選自：鹵素；-CN； NH_2 ；未取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基、 C_2 - C_{10} -炔基、 C_1 - C_{10} -烷氧基、 C_1 - C_{10} -烷胺基和二(C_1 - C_{10} -烷基)胺基，彼等之取代基係選自由 F、OH、

六、申請專利範圍

C₁-C₈-烷氧基、芳氧基、C₁-C₈-烷基巰基、NH₂、C₁-C₈-烷胺基和二(C₁-C₈-烷基)胺基所成組群中；C₃-C₅-烷二基；苯基；雜芳基；芳基取代或雜芳基取代的 C₁-C₄-烷基；CF₃、NO₂；OH；苯氧基；苄氧基；(C₁-C₁₀-烷基)-COO-；S(O)_mR²⁰；SH；苯胺基；苄胺基；(C₁-C₁₀-烷基)-CONH-；(C₁-C₁₀-烷基)-CO- N(C₁-C₄-烷基)-；苯基-CONH-；苯基-CO-N(C₁-C₄-烷基)-；雜芳基-CONH-；雜芳基-CO-N(C₁-C₄-烷基)-；(C₁-C₁₀-烷基)-CO-；苯基-CO-；雜芳基-CO-；CF₃-CO-；-OCH₂O-；-OCF₂O-；-OCH₂CH₂O-；-CH₂CH₂O-；COOR²¹；CONR²²R²³；C(NH)-NH₂；SO₂NR²⁴ R²⁵；R²⁶SO₂NH-；R²⁷SO₂N(C₁-C₆-烷基)-；及一飽和或至少單飽和脂族殘基、包含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之單環 5-員至 7-員雜環，該雜環可經一或多個選自鹵素、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、OH、氧及 CF₃ 之取代基所取代，其中該雜環可選擇地被縮合至該基團 Ar 或該基團 Hetar；其中所有之芳基、雜芳基、苯基、含芳基、含雜芳基及含苯基之基團（其選擇性地存在於該基團 Ar 或該基團 Hetar 之該取代基中）可被一或多個選自鹵素、-CN-、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基所取代；

R⁶ 為選自：H、C₁-C₁₀-烷基，彼可經一或多個選自由 F、C₁-C₈-烷氧基和二(C₁-C₈-烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；芳基-(C₁-C₄-烷基)-及雜芳基-(C₁-C₄-烷

六、申請專利範圍

基)-，兩者可經一或多個選自鹵素；C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和二(C₁-C₆-烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；

R⁷ 為選自：H、C₁-C₁₀-烷基，彼可經一或多個選自由 F、C₁-C₈-烷氧基和二(C₁-C₈-烷基)胺基及苯基所成組群中之取代基所取代；苯基；氫茛基；及雜芳基；其中各芳香族基團可為未取代或攜帶一或多個選自由鹵素、-CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基和 CF₃ 所成組群中之取代基所取代；

R⁸ 為 H 或 C₁-C₁₀-烷基；

R⁹ 為選自：C₁-C₁₀-烷基，彼可經一或多個選自 F、C₁-C₄-烷氧基和二(C₁-C₃-烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；及未取代或至少單取代之苯基和雜芳基，彼等之取代基係選自由 C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、鹵素、-CN 和 CF₃ 所成組群中之取代基所取代；

R¹⁰ 被定義如 R⁷ (與 R⁷ 無關)；

R¹¹ 被定義如 R⁸ (與 R⁸ 無關)；

R¹² 被定義如 R⁶ (與 R⁶ 無關)；

R¹³ 為選自：H、C₁-C₆-烷基；未取代或經取代苯基、苄基、雜芳基、(C₁-C₆-烷基)-CO-、苯基-CO-及雜芳基-CO-，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基和 CF₃ 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在；

R¹⁴ 被定義如 R¹³ (與 R¹³ 為無關)；

六、申請專利範圍

R^{15} 為選自：H、 C_1 - C_{10} -烷基；(C_1 - C_3 -烷氧基)- C_1 - C_3 -烷基和取代或未取代之苺基、苯基和雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在；

R^{16} 為選自： C_1 - C_{10} -烷基，其可被一或多個選自由 F、OH、 C_1 - C_8 -烷氧基、芳氧基、 C_1 - C_8 -烷基巰基、 C_1 - C_8 -烷胺基和二(C_1 - C_8 -烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；和取代及未取代之苺基和雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在；

R^{17} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ；

R^{18} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ；

R^{19} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ；

R^{20} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ；

R^{21} (與 R^6 為無關) 被定義如 R^6 ；

R^{22} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ；

R^{23} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ；

R^{24} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ；

R^{25} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ；

R^{26} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ；

R^{27} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ；

雜芳基為一包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基；

基團 Hetar 為一包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子

六、申請專利範圍

之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基；

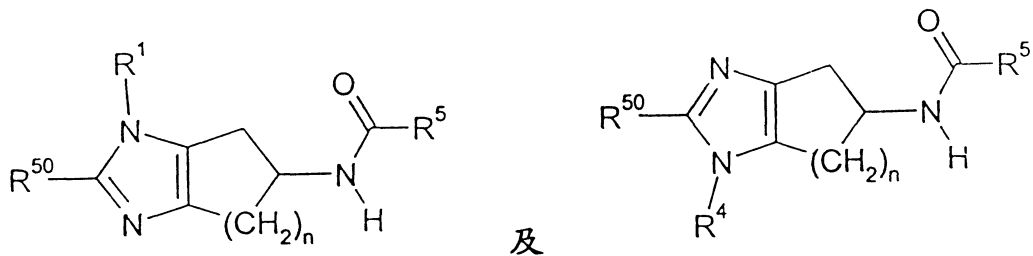
芳基為苯基、萘 1-基或萘 2-基；

基團 Ar 為苯基、萘-1-基或萘-2-基；

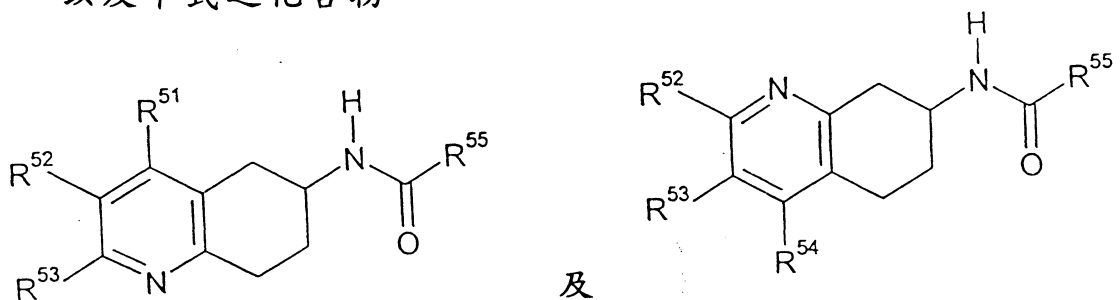
m 為 0、1 或 2；

n 為 1、2 或 3；

前提是下式之化合物



被排除在外，其中 R^{50} 係選自氫、未取代 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、未取代 C_1-C_6 -烷硫基、鹵素、-CN、 CF_3 、OH、胺基、 C_1-C_6 -烷胺基及二(C_1-C_6 -烷基)胺基；
以及下式之化合物



被排除在外，其中 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 及 R^{54} 係選自氫、未取代或經基-取代之 C_1-C_6 -烷基、鹵素、胺基、 C_1-C_6 -烷胺基及二(C_1-C_6 -烷基)胺基，且 R^{55} 為未取代或經取代之苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基或呋唑基；

及排除化合物 N-(2-胺基-5,6,7,8-四氫-4-羥基喹啉-6-基)-3,4-二氯苯甲醯胺。

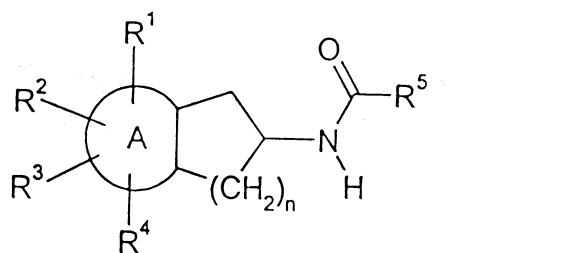
六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），或其醫藥上可接受之鹽類，其中於式 I 中，環 A 為含有 1 或 2 個氮原子作為環雜原子之芳香族 6-員環。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），或其醫藥上可接受之鹽類，其中於式 I 中，環 A 為含有硫原子作為環雜原子或一硫原子及一氮原子作為環雜原子之芳香族 5-員環。
4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中之任一項或多項之式 I 化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），或其醫藥上可接受之鹽類，其中於式 I 中，數字 n 為 1。
5. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中之任一項或多項之式 I 化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），或其醫藥上可接受之鹽類，其中於式 I 中，數字 n 為 3。
6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中之任一項或多項之式 I 化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），或其醫藥上可接受之鹽類，其中於式 I 中， R^1 及 R^4 互相獨立地選自由 H、 C_1 - C_4 -烷基及鹵素所成組群中，且殘基 R^2 及 R^3 互相獨立地選自由 H、 C_1 - C_4 -烷基及鹵素所成組群中。
7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中之任一項或多項之式 I

六、申請專利範圍

化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），或其醫藥上可接受之鹽類，係作為醫藥品。

8. 一種醫藥品配製物，包含有效劑量之至少一種根據申請專利範圍第 1 至 6 項中之任一項或多項之式 I 化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），及／或其醫藥上可接受之鹽類及一種醫藥上可接受載體。
9. 一種式 I 化合物（呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物），或其醫藥上可接受之鹽類之用途，



其中於式 I 中：

環 A（其包含兩個為式 I 之環 A 與環烯基環所共用之碳原子）為一種包含 1 或 2 個氮原子作為環雜原子之芳香族 5-員或 6-員環，或為一種包含 1 個為氧原子或硫原子之環雜原子或包含 2 個其一為氮原子而另一為氧原子或硫原子之環雜原子之芳香族 5-員環；

R^1 及 R^4 互相獨立地選自：H；未取代及至少單取代之 C_1 - C_{10} -烷基、 C_2 - C_{10} -烯基和 C_2 - C_{10} -炔基，彼等之取代基係選自 F、OH、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷基巰基、-CN、 $COOR^6$ 、 $CONR^7R^8$ 及未取代和至少單取代之苯基和雜芳基（其中苯基和雜芳基之取代基係選自由鹵

六、申請專利範圍

素、-CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基和 CF₃ 所成組群中)；未取代和至少單取代之苯基和雜芳基，彼之取代基係選自由鹵素、-CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基和 CF₃ 所成組群中；COR⁹；CONR¹⁰R¹¹；COOR¹²；CF₃；鹵素；-CN；NR¹³R¹⁴；OR¹⁵；S(O)_mR¹⁶；SO₂NR¹⁷R¹⁸；及 NO₂；但若 R¹ 或 R⁴ 被結合至一環氮原子者，則其不能為鹵素、-CN 或 NO₂；

R² 及 R³ 互相獨立地選自：H；鹵素；-CN；未取代及至少單取代之 C₁-C₁₀-烷基（彼之取代基係選自 OH、苯基和雜芳基）；OH；C₁-C₁₀-烷氧基；苯氧基；S(O)_mR¹⁹；CF₃；-CN；NO₂；C₁-C₁₀-烷胺基；二(C₁-C₁₀-烷基)胺基；(C₁-C₆-烷基)-CONH-；未取代和至少單取代之苯基-CONH-和苯基 SO₂-O-，彼等之取代基係選自鹵素、-CN、甲基和甲氧基；C₁-C₆-烷基-SO₂-O-；未取代和至少單取代之(C₁-C₆-烷基)-CO-，彼等之取代基係選自 F、二(C₁-C₃-烷基)胺基、吡咯啉基及六氫吡啶基；及苯基-CO-，其之苯基部分為未取代或至少經選自 C₁-C₃-烷基、鹵素和甲氧基之取代基予以單取代；但若 R² 或 R³ 被結合至一環氮原子者，則其不能為鹵素、-CN 或 NO₂；

其中，若 A 為一 6-員芳香族環，則基團 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 之 2 或 3 個存在且被結合至環 A 上未與環烯基環共用之碳原子上，及若 A 為一 5-員芳香族環，則基團 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 之 1、2 或 3 個存在且被結合至環 A

六、申請專利範圍

上未與環烯基環共用之碳原子上，而在吡咯、吡唑或咪唑環的情況中，則結合至一環氮原子上；

R^5 為一基團 Ar 或一基團 Hetar，兩者係未取代或攜帶一或多個相同或不同之取代基，選自：鹵素；-CN； NH_2 ；未取代及至少單取代之 C_1-C_{10} -烷基、 C_2-C_{10} -烯基、 C_2-C_{10} -炔基、 C_1-C_{10} -烷氧基、 C_1-C_{10} -烷胺基和二(C_1-C_{10} -烷基)胺基，彼等之取代基係選自由 F、OH、 C_1-C_8 -烷氧基、芳氧基、 C_1-C_8 -烷基巰基、 NH_2 、 C_1-C_8 -烷胺基和二(C_1-C_8 -烷基)胺基所成組群中； C_3-C_5 -烷二基；苯基；雜芳基；芳基取代或雜芳基取代的 C_1-C_4 -烷基； CF_3 、 NO_2 ；OH；苯氧基；苄氧基；(C_1-C_{10} -烷基)- $COO-$ ； $S(O)_mR^{20}$ ；SH；苯胺基；苄胺基；(C_1-C_{10} -烷基)- $CONH-$ ；(C_1-C_{10} -烷基)- $CO-N(C_1-C_4$ -烷基)-；苯基- $CONH-$ ；苯基- $CO-N(C_1-C_4$ -烷基)-；雜芳基- $CONH-$ ；雜芳基- $CO-N(C_1-C_4$ -烷基)-；(C_1-C_{10} -烷基)- $CO-$ ；苯基- $CO-$ ；雜芳基- $CO-$ ； CF_3-CO- ； $-OCH_2O-$ ； $-OCF_2O-$ ； OCH_2CH_2O- ； $-CH_2CH_2O-$ ； $COOR^{21}$ ； $CONR^{22}R^{23}$ ； $C(NH)-NH_2$ ； $SO_2NR^{24}R^{25}$ ； $R^{26}SO_2NH-$ ； $R^{27}SO_2N(C_1-C_6$ -烷基)-；及一飽和或至少單飽和脂族殘基、包含 1、2 或 3 個選自 N、O 和 S 之雜原子之單環 5-員至 7-員雜環，該雜環可經一或多個選自鹵素、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、OH、氧及 CF_3 之取代基所取代，其中該雜環可選擇地被縮合至該基團 Ar 或該基團 Hetar；其中所有之芳基、雜芳基、苯基、含芳基、含雜芳基及含

六、申請專利範圍

苯基之基團（其選擇性地存在於該基團 Ar 或該基團 Heter 之該取代基中）可被一或多個選自鹵素、-CN-、C₁-C₃-烷基、OH、C₁-C₃-烷氧基及 CF₃ 之取代基所取代；

R⁶ 為選自：H、C₁-C₁₀-烷基，彼可經一或多個選自由 F、C₁-C₈-烷氧基和二(C₁-C₈-烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；芳基-(C₁-C₄-烷基)-及雜芳基-(C₁-C₄-烷基)-，兩者可經一或多個選自鹵素；C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基和二(C₁-C₆-烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；

R⁷ 為選自：H、C₁-C₁₀-烷基，彼可經一或多個選自由 F、C₁-C₈-烷氧基和二(C₁-C₈-烷基)胺基及苯基所成組群中之取代基所取代；苯基；氫茛基；及雜芳基；其中各芳香族基團可為未取代或攜帶一或多個選自由鹵素、-CN、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基和 CF₃ 所成組群中之取代基所取代；

R⁸ 為 H 或 C₁-C₁₀-烷基；

R⁹ 為選自：C₁-C₁₀-烷基，彼可經一或多個選自 F、C₁-C₄-烷氧基和二(C₁-C₃-烷基)胺基所成組群中之取代基所取代；及未取代或至少單取代之苯基和雜芳基，彼等之取代基係選自由 C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、鹵素、-CN 和 CF₃ 所成組群中之取代基所取代；

R¹⁰ 被定義如 R⁷（與 R⁷ 無關）；

R¹¹ 被定義如 R⁸（與 R⁸ 無關）；

六、申請專利範圍

R^{12} 被定義如 R^6 (與 R^6 無關) ;

R^{13} 為選自 : H、 C_1 - C_6 -烷基 ; 未取代或經取代苯基、苜基、雜芳基、(C_1 - C_6 -烷基)-CO-、苯基-CO-及雜芳基-CO-，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在 ;

R^{14} 被定義如 R^{13} (與 R^{13} 為無關) ;

R^{15} 為選自 : H、 C_1 - C_{10} -烷基 ; (C_1 - C_3 -烷氧基)- C_1 - C_3 -烷基和取代或未取代之苜基、苯基和雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在 ;

R^{16} 為選自 : C_1 - C_{10} -烷基，其可被一或多個選自由 F、OH、 C_1 - C_8 -烷氧基、芳氧基、 C_1 - C_8 -烷基巰基、 C_1 - C_8 -烷胺基和二(C_1 - C_8 -烷基)胺基所成組群中之取代基所取代 ; 和取代及未取代之苯基和雜芳基，彼等之取代基係選自由鹵素、-CN、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -烷氧基和 CF_3 所成組群中，其中一或多個此等取代基可存在 ;

R^{17} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ;

R^{18} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ;

R^{19} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ;

R^{20} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ;

R^{21} (與 R^6 為無關) 被定義如 R^6 ;

R^{22} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ;

R^{23} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ;

六、申請專利範圍

R^{24} (與 R^7 為無關) 被定義如 R^7 ;

R^{25} (與 R^8 為無關) 被定義如 R^8 ;

R^{26} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ;

R^{27} (與 R^{16} 為無關) 被定義如 R^{16} ;

雜芳基為一包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基 ;

基團 Hetar 為一包含一或多個選自 N、O 和 S 之雜原子之 5-員至 10-員芳香族、單環或雙環雜環之殘基 ;

芳基為苯基、萘 1-基或萘 2-基 ;

基團 Ar 為苯基、萘-1-基或萘-2-基 ;

m 為 0、1 或 2 ;

n 為 1、2 或 3 ;

供製造刺激內皮 NO 合成酶表現之醫藥品。

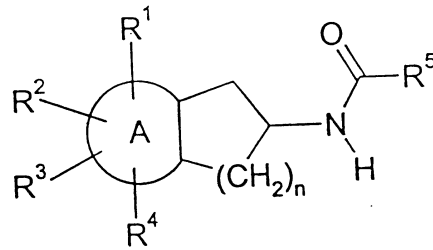
10. 根據申請專利範圍第 9 項之式 I 化合物 (呈彼之任意立體異構型式或其任意比例之混合物), 或其醫藥上可接受之鹽類之用途, 係用以製造供治療心血管疾病, 安定型或不安定型心絞痛、冠狀心臟疾病、普林茲曼陀 (Prinzmetal) 氏心絞痛、急性冠狀動脈併發症、心臟衰竭、心肌梗塞、中風、血栓、周邊動脈閉鎖疾病、內皮功能障礙、動脈硬化、動脈再阻塞、於 PTCA 後之內皮損傷、高血壓, 原發性高血壓、肺動脈高血壓、繼發性高血壓、腎血管性高血壓、慢性血管球性腎炎、勃起功能障礙、心室心律不整、糖尿病、糖尿病併發症、腎病、視網膜病變、血管新生、氣喘、慢性腎臟衰竭、肝

六、申請專利範圍

硬化、骨質疏鬆、限制記憶能力或限制學習能力或供降低後更年期婦女及服用避孕藥之婦女之心血管危險之醫藥品。

(一)、本案指定代表圖為：第____圖 無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：



本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無