

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美國	1997年12月4日	08/985,347	☒ 有 ☐ 無主張優先權

有關微生物已寄存於：	，寄存日期：	，寄存號碼：
------------	--------	--------

請先閱讀之注意事項再填寫本頁各欄

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

1. 發明之領域

本發明係關於一種治療青光眼或眼內壓升高及其他疾病之方法，實質上減少心血管或鎮靜副作用，由對於哺乳類，包括人類，施用對於 $\alpha 2B$ 單獨或 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2C$ 腎上腺素功能受體亞型為選擇性激動劑而對於 $\alpha 2A$ 受體亞型無實質活性之化合物。本發明亦關於新穎化合物及適合施用該化合物於哺乳類(包括人類)之醫藥組合物。

2. 先前技藝之簡單說明

具有腎上腺素功能活性之化合物為此技藝中眾所周知，述於許多美國專利及外國專利及科學刊物中。一般在此技藝中已知並接受腎上腺素功能活性可用於治療哺乳類，包括人類，治療或減輕許多疾病之徵候及症狀。換言之，一般在此技藝中已接受具有腎上腺素功能化合物作為活性成份之醫藥組合物可用於治療青光眼，慢性疼痛，鼻充血，高血壓，充血性心臟衰竭，及引發麻醉。

二種主要腎上腺素功能受體在此技藝中稱為 α 腎上腺素功能受體及 β 腎上腺素功能受體，已知各具有亞型，以字母命名，如 $\alpha 2A$ ， $\alpha 2B$ 。參見 Bylund et al, Pharmacol Rev. 46, pp. 121-136 (1994)。

發明之摘要

依據本發明已發現，選擇性用作，較佳特異性用作 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2C$ (下文稱為 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$)受體亞型激動劑優先於 $\alpha 2A$ 受體亞型激動劑之腎上腺素功能化合物具有與腎上腺素功能藥物有關之所欲治療性質，但無一或多種不欲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(2)

副作用，如血壓改變或鎮靜作用。為本發明目的，若化合物作為 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2C$ 或二種受體亞型激動劑較作為 $\alpha 2A$ 受體亞型激動劑有效至少約10倍，或若化合物對於 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 受體較對於 $\alpha 2A$ 受體之功效差異大於0.3且對於 $\alpha 2A$ 受體之功效 ≤ 0.4 ，該化合物定義為 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 受體亞型之特異性或選擇性激動劑。

因此，本發明係關於以一種包含一或多種特異性或選擇性 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 腎上腺素功能激動劑化合物作為活性成份之醫藥組合物治療哺乳類(包括人類)之方法，用於治療 α 腎上腺素功能化合物有用之許多疾病或症狀，即青光眼，降低升高之眼內壓，慢性疼痛，腹瀉，及鼻充血。此外，本發明化合物可用於治療肌肉痙攣包括過度排尿，腹瀉，斷除徵候群，疼痛包括神經病疼痛，神經變性疾病包括視神經病，脊柱絕血及中風，記憶及認識力缺乏，注意力缺乏症，精神病包括躁狂，焦慮，抑鬱，高血壓及充血性心臟衰竭，及鼻充血。

本發明亦關於用於上述治療方法之醫藥組合物。

本發明特別包括用以治療腎上腺素功能化合物可有效治療之疾病及症狀之方法，該等化合物之用途因一般已知之副作用而有限制。

發明之詳細說明

可用於本發明之醫藥組合物及治療方法之化合物為對於 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 腎上腺素功能受體亞型優先於 $\alpha 2A$ 受體亞型之選擇性或特異性激動劑。依據本發明，若化合物作為 $\alpha 2B$

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(3)

及 $\alpha 2B/2C$ 受體亞型激動劑較作為 $\alpha 2A$ 受體亞型激動劑之功效差異大於0.3且對於 $\alpha 2A$ 受體亞型之功效 ≤ 0.4 ，及/或有效至少約10倍，該化合物視為選擇性 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 激動劑。依據本發明所用之化合物較佳為 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 受體亞型之特異性激動劑。在此方面，特定言之，特異性激動劑定義為特異性 α 腎上腺素功能激動劑不能用作 $\alpha 2A$ 受體亞型激動劑至任何可測量或生物學上之顯著程度。

已發現一組藥劑在功能上對於 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 腎上腺素功能受體亞型具有選擇性。此優先活性可以各種功能分析測定，如環狀AMP產生，Shimizu et al, J. Neurochem. 16, pp. 1609-1619 (1969)；R-SAT (受體選擇性及放大技術)，Messier et al, Pharmacol. Toxicol. 76, pp. 308-311 (1995)，及細胞感應器微生理測量計(microphysiometer)，Neve et al, J. Biol. Chem. 267, pp. 25748-25753 (1992)，使用天然表現各亞型或具有所述亞型之一之細胞。所用之細胞或重組受體應為人類或來自顯示具有相似藥理學之種類者。在下列研究中，使用RSAT分析於短暫轉感染人類 $\alpha 2A$ (c10基因)，鼠 $\alpha 2B$ (RNG基因)，及人類 $\alpha 2C$ (c4基因)受體之細胞。鼠 $\alpha 2B$ 受體已顯示具有相當於人類 $\alpha 2B$ 受體之藥理學(參見例如 Bylund et al., Pharmacol, Rev. 46, pp. 127-129 (1994))。

在治療青光眼中，特別可使用局部施用。可使用任何普通局部調配物，如溶液，懸浮液，凝膠，軟膏，或膏藥(salve)等。該等局部調配物之製備述於醫藥調配物技藝中，例如

五、發明說明(4)

Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 中所例示者。

若藥物全身施用，可製成粉末，藥丸，錠等，或糖漿，或酏劑，口服施用。供靜脈內或腹膜內施用，化合物製成可注射施用之溶液或懸浮液。在某些情況，這些化合物可用於調配成栓劑形成，或延遲釋放之調配物而貯存於皮膚下或經肌肉內注射。

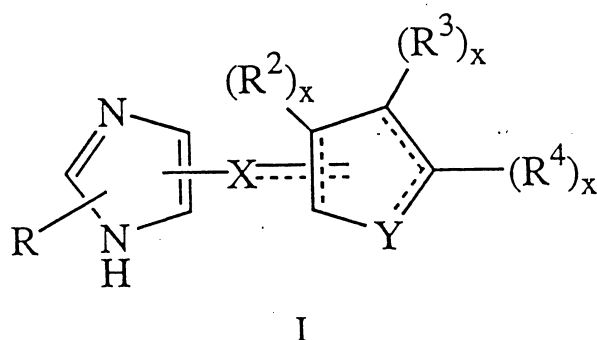
青光眼或任何其他已知或發現可以腎上腺素功能化合物治療之適應症可由施用治療有效劑量之一或多種根據本發明之化合物治療。治療濃度為可減輕特定症狀或阻止其擴散之濃度。治療濃度可隨症狀而變化，在某些情況，可隨所得治療症狀之嚴重性及病人對於治療之易感性而定。因此，治療濃度最佳由例行實驗之時間及地點決定。然而，例如在治療青光眼中，預期含有 0.001 至 5 重量%，較佳約 0.01 至 3 重量%之配方一般為治療有效濃度。若全身施用，在大多數情況，0.001 至 50 毫克/公斤，較佳 0.001 至 10 毫克/公斤體重/天，最佳約 0.01 至 1.0 毫克/公斤之量有治療效果。

因為 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 特異性激動劑化合物實質上無 $\alpha 2A$ 副作用，依據本發明以該等化合物治療疾病或症狀有利，特別是在治療具有心血管問題之人類時。

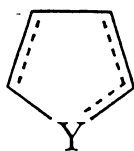
可用於本發明之醫藥組合物及治療方法中之特異性 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 激動劑或選擇性 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 激動劑腎上腺素功能化合物之一般結構由下通式提供。

五、發明說明(5)

在本發明之一方面，對於 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2B/2C$ 腎上腺素功能受體亞型較 $\alpha 2A$ 腎上腺素功能受體亞型具有選擇活性之化合物係以下通式表示



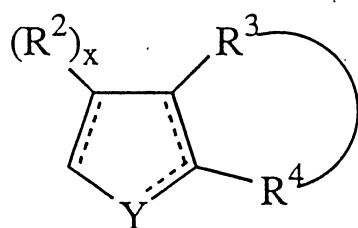
其中虛線表選擇性鍵結，但二個雙鍵不可共用一個共同碳原子；R為H或低烷基；X為S或C(H)R¹，其中R¹為H或低烷基，但當X及下式所表環間之鍵為一雙鍵時，R¹不存在



Y為O，N，S，(CR¹₂)_y，其中y為1至3之整數，-CH=CH-或-Y¹CH₂-，其中Y¹為O，N或S；x為1或2之整數，當R²，R³或R⁴結合於一個未飽和碳原子時，x為1，當R²，R³或R⁴結合於一個飽和碳原子時，x為2；R²為H，低烷基，鹵素，羥基，或低烷氧基，或當R²接於一個飽和碳原子時，R²可為氧基；R³及R⁴各為H，低烷基，羥基，低烷氧基，或苯基，或一起為-(C(R²)_x)_z-；-Y¹(C(R²)_x)_z-

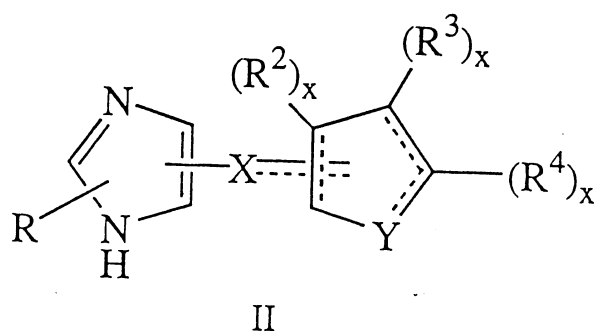
五、發明說明(6)

: $-Y^1(C(R^2)_x)_yY^1-$; $-C(R^2)_x-Y^1-(C(R^2)_x)-$; $-(C(R^2)_x-Y^1-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ 及 $-Y^1-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$, 其中 z 為 3 至 5 之整數, z' 為 2 至 4 之整數, x 及 y 如上述定義, 這些二價基之各端可接於 R^3 或 R^4 , 形成一個縮合環結構, 一般顯示為



所形成之環可完全未飽和, 部份未飽和, 或完全飽和, 但環碳不多於 4 價, 氮不多於 3 個, 及 O 及 S 不多於 2 個。

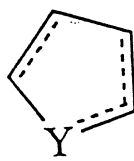
在本發明之另一方面, 上述化合物係以下式表示



其中 X 可為 $C(H)R^1$, R^1 為 H 。

在該式 II 化合物中, R^2 可為 H , 及

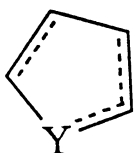
五、發明說明(7)



可表呋喃基。

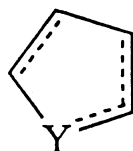
在式 II 之呋喃基衍生物中， R^3 及 R^4 一起可為 $(CH)_4$ ，或 R^3 可為 H， R^4 可為第三丁基，或 R^3 及 R^4 可為 H，或 R^3 可為 H， R^4 可為甲基或乙基。

或者，在式 I 之化合物中， R^1 可為甲基，及



可表呋喃基。

或者，在式 II 之化合物中， R^2 可為 H，及

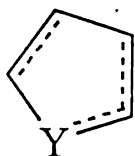


可表噻吩基。

在式 II 之噻吩基衍生物中， R^3 及 R^4 一起可表 $(CH_2)_4$ ，或 R^3 可為苯基， R^4 可為 H，或 R^3 及 R^4 一起可表 $(CH_2)_3S$ ，或 R^3 及 R^4 可為 H，或 R^3 及 R^4 一起可表 $(CH)_4$ ，或 R^3 可為 H， R^4 可為甲基，或 R^3 可為溴， R^4 可為 H，或 R^3 可為氫， R^4 可為氯，或 R^3 可為甲基， R^4 可為氫。

五、發明說明(8)

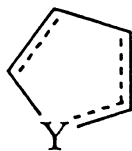
或者，在式 II 之化合物中



可表環己基。

在式 II 之環己基衍生物中， R^2 可為氫， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH)_4$ ，或 R^2 可為氧基， R^3 及 R^4 可一起為 $(CH)_4$ ，或 R^2 可為氫或氧基， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH)_2S$ ，或 R^2 可為氫， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH_2)_4$ ，形成八氫萘，或 R^2 可為氧基， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH_2)_4$ ，或 R^2 可為氧基， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH)_2C(CH_3)(CH)$ ，或 R^2 可為氫， R^3 及 R^4 可一起表 $S(CH_2)_2$ ，或 R^2 ， R^3 及 R^4 可為 H， R^2 可為氧基， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH)_2C(OCH_3)CH$ ，或 R^3 及 R^4 可一起表 $-Y^1-C(R^2)_x-C(R^2)_x-Y^1-$ ，其中 Y^1 為 N，形成四氫喹啉，其中 R^2 可為氫或氧基。

或者，在式 II 之化合物中

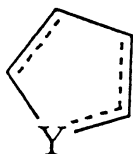


可表四氫喹啉基， R^3 及 R^4 一起為 $-Y^1-C(R^2)_x-C(R^2)_x-C(R^2)_x-$ ，其中 Y^1 為 N。在該四氫喹啉衍生物中， $(R^2)_x$ 可為氫或氧基；或可表四氫異喹啉基，其中 R^3 及 R^4 一起為

五、發明說明(9)

$-C(R^2)_x-Y^1-C(R^2)_x-C(R^2)_x-$ ，其中 Y^1 為 N， $(R^2)_x$ 可為氫或氧基。

或者，在式 II 之化合物中

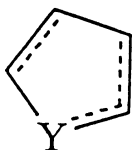


可表環戊基。

在式 II 之環戊基衍生物中， R^2 可為 H， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH)_4$ ，或 R^2 可為氧基， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH)_4$ ，或 R^2 可為氫， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH_2)_3$ 。

在本發明之另一方面，Y 為 $(CH_2)_3$ ，X 可為 CH， R^2 可為氧基，或 X 可為 CH_2 ， R^2 可為 H。或者， R^3 及 R^4 可一起表 $(CH)_4$ ，Y 可為 $CH_2C(CR^1_2)_2$ ，其中 R^1 為氫，或 Y 可為 $-CH_2C(Me)-$ ， R^2 可為氫或氧基。

最後，在式 II 之化合物中



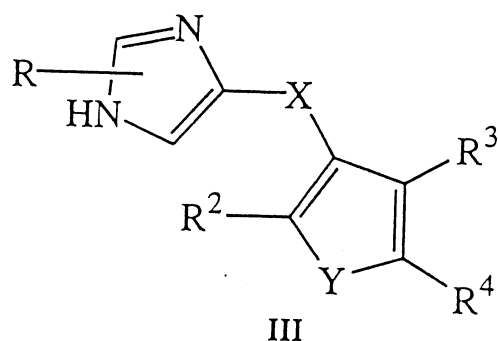
可表苯基。

在式 I 之苯基衍生物中，X 可為 CH_2 ， R^2 ， R^3 及 R^4 可為 H，或 R^3 及 R^4 一起表 $O(CR^2)_2O$ ，提供 1,4-苯并二氧陸園 (benzodioxan) 衍生物，或者，X 可為 S， R^2 ， R^3 及 R^4

五、發明說明(10)

可為 H。

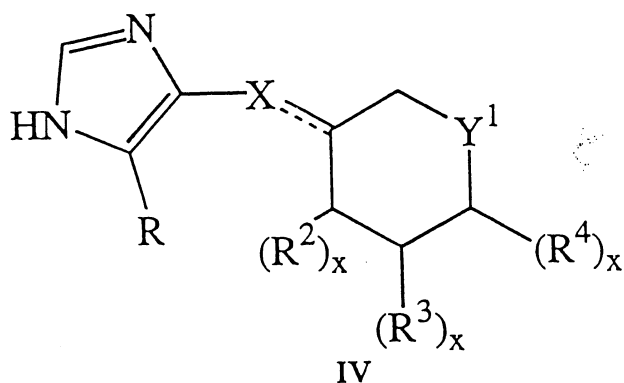
在本發明之另一方面，該化合物具有下式



其中 Y 為 S 或 O。

在式 III 之化合物中，X 可為 C(H)R¹，R，R¹，R²，R³ 及 R⁴ 可為 H，Y 可為 O 或 S。

在本發明之另一方面，該化合物具有下式



R³ 及 R⁴ 為一起表 (CH)₄。

在式 IV 之化合物，Y¹ 可為 O，R² 可為氧基，X 為 CH 或 CH₂，或 R² 之一為羥基，另一可為 H，或 R² 可為 H。

在式 IV 之化合物中，Y¹ 可為 S，X 可為 CH₂，R² 可為

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

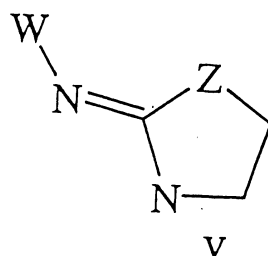
訂

線

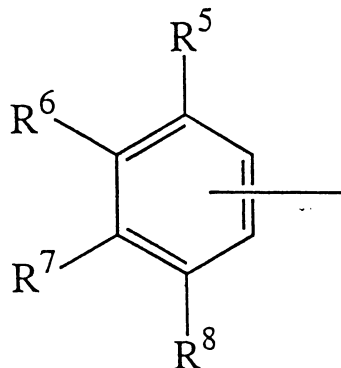
五、發明說明 (11)

氧基，或 R^2 可為 H，X 可為 CH， R^2 可為氧基。

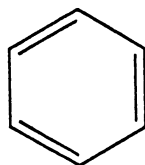
在本發明之另一方面，對於 2B 或 2B 及 2C 腎上腺素功能受體亞型較 2A 腎上腺素功能受體亞型具有選擇活性之化合物係以下式表示



其中 W 為二環基，係選自

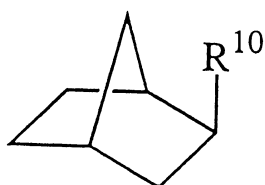


其中 R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 係選自 H 及低烷基，但 R^5 及 R^6 或 R^6 及 R^7 中至少一個為 $OC(R^9)C(R^9)N(R)$ ，與下式形成一縮合環



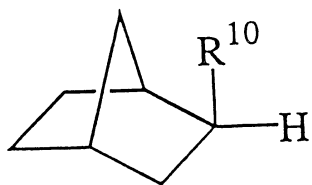
五、發明說明 (12)

其中 R^9 為 H，低烷基，或氧基；
及



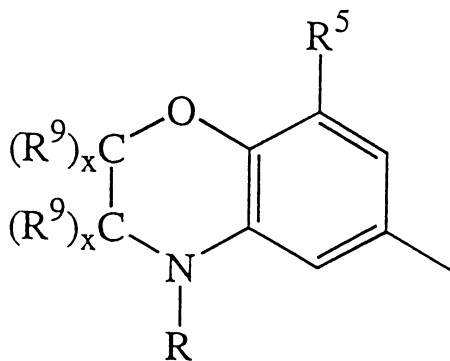
其中 R^{10} 為 H，低烷基，苯基，或低烷基取代之苯基，Z 為 O 或 NH。W 為去甲莨菪基之化合物揭示及請求於 1998 年 1 月 7 日申請，一般讓與，在審查中之申請案 09/003902，全部併入本文供參考。

在本發明之一方面，Z 可為 O，W 可為



R^{10} 可選自 H，苯基，及鄰-甲基苯基，例如 R^{10} 可為鄰-甲基苯基。

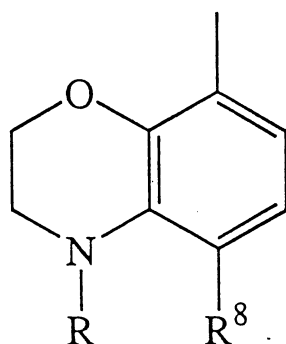
在本發明之另一方面，W 可為



五、發明說明 (13)

其中 Z 可為 NR，R 可為甲基或氫， $(R^9)_x$ 之一可為 H， R^5 可為 H。

或者，W 可為

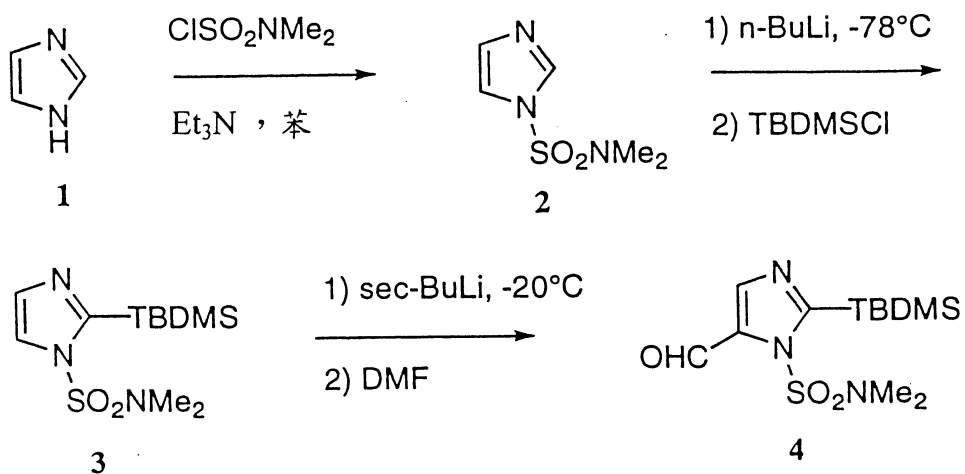


其中 R 可為 H， R^8 可為甲基。

本發明進一步以下列實例(包括其一般合成方案)例示，其係例示本發明之各方面，並非用以限制本發明之範圍，其如申請專利範圍所定義。

實例 A

1-二甲基胺磺醯基-2-第三丁基二甲基矽烷基-5-咪唑羧醛之合成



五、發明說明 (14)

程序 -

咪唑(1)(20.0 克, 0.29 莫耳), 三乙胺(41.0 毫升, 0.29 莫耳), 及 N,N-二甲基胺磺鹽基氯(31.6 毫升, 0.29 莫耳)加入 320 毫升苯中。反應混合物在室溫(rt)攪拌 48 小時, 然後過濾。濾液收集, 在減壓下濃縮。粗產物真空蒸餾(約 0.5 mmHg, 1158-1188 °C), 獲得 38.7 克(76%)透明及無色油。在冷卻時, 產生固化, 獲得白色結晶(2)。1-(二甲基胺磺鹽基)咪唑(2)(18.8 克, 0.11 莫耳)加入 430 毫升四氫呋(THF)中。溶液冷卻至 -78 °C。正丁基鋰(n-BuLi)於己烷中之溶液(1.6 M, 70.9 毫升, 0.11 莫耳)逐滴加入反應燒瓶中。在完全時, 反應混合物在 -78 °C 攪拌 1 小時。第三丁基二甲基矽烷基氯(17.8 克, 0.12 莫耳)於 50 毫升 THF 中經套管加入反應混合物中。在加入完全後, 反應混合物緩慢加熱至室溫, 然後攪拌 24 小時。反應混合物以水稀釋, 有機層分離。有機相以鹽水洗, 然後以硫酸鈉乾燥。混合物過濾, 濾液在減壓下濃縮。管柱層析(20%醋酸己酯/己烷作為溶離劑), 獲得淡黃色固體。由戊烷中再結晶, 獲得 30 克(94%)白色結晶(3)。

1-二甲基胺磺鹽基-2-第三丁基二甲基矽烷基咪唑(3)(5.0 克, 17.3 毫莫耳)加入 100 毫升 THF 中。溶液冷卻至 -20 °C。第二丁基鋰(s-BuLi)於己烷中之溶液(1.3M, 14.6 毫升, 19 毫莫耳)逐滴加入反應燒瓶中。在完全時, 反應混合物在 -20 °C 攪拌 1 小時。8 毫升二甲基甲酰胺(DMF)加入反應混合物中, 然後在室溫攪拌 3.5 小時。反應混合物以水稀釋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

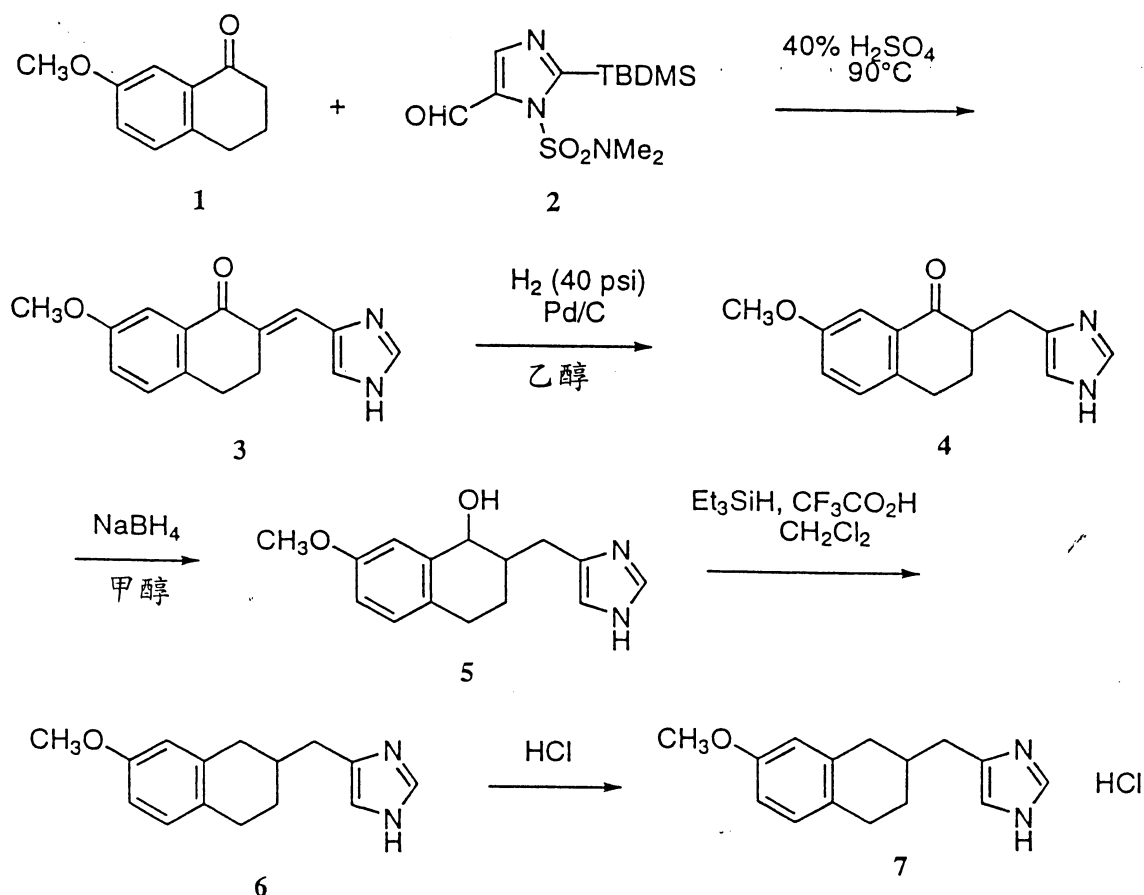
線

五、發明說明 (15)

，有機層分離。有機相以鹽水洗，然後以硫酸鈉乾燥。混合物過濾，濾液在減壓下濃縮。管柱層析(20%醋酸乙酯/己烷)，獲得淡黃色油。在冷卻時，產物固化，獲得1-二甲基胺磺醯基-2-第三丁基二甲基矽烷基-5-咪唑羧醛(4)之黃色結晶。

實例 B-1

4(5)-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑氯化氫鹽之製備程序：



五、發明說明 (16)

程序 -

7-甲氧基-1-四氫萘酮(1)(1.5克, 8.5毫莫耳)及1-二甲基胺磺鹽基-2-第三丁基二甲基矽烷基-5-咪唑羧醛(2)(2.7克, 8.5毫莫耳)加入 8.5 毫升硫酸之 40% 溶液中。反應混合物在 90 °C 加熱 24 小時。在冷卻至室溫後, 反應混合物以過量濃氫氧化銨作成鹼性。混合物以 THF 萃取二次。有機層合併, 以鹽水洗。有機層分離, 以硫酸鈉乾燥。混合物過濾, 濾液在減壓下濃縮, 獲得 2.7 克黃色固體(3), 包含 3-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-7-甲氧基色烷(chroman)-4-酮。粗產物懸浮於 100 毫升乙醇中, 鈀/炭催化劑(10%, 0.27 克)加入。混合物在 Parr 氫化器裝置中於 40 psi 氫下搖動。在 19 小時後, 反應混合物經 Celite 過濾, 濾液在減壓下濃縮。以 7% 甲醇於氯仿中管柱層析, 獲得 1.05 克(46%)黃褐色固體, 包含 2-[3H-咪唑-4(5)-基甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮(4)(B-1a)。(4)(0.5 克, 1.95 毫莫耳)加入 20 毫升甲醇中。硼氫化鈉(74 毫克, 1.95 毫莫耳)加入溶液中。在室溫攪拌 2.5 小時後, 反應混合物以水淬火。然後反應混合物以醋酸乙酯萃取二次。有機層合併, 以鹽水洗。有機層分離, 以硫酸鈉乾燥。混合物過濾, 濾液在減壓下濃縮, 獲得 0.5 克白色固體(5), 包含 2-[3H-咪唑-4(5)-基甲基]-7-甲氧基-3,4-二氫-2H-萘-1-醇。粗產物溶於 26 毫升二氯甲烷中。三乙基矽烷(2.5 毫升, 15.6 毫莫耳)及三氟醋酸(4.8 毫升, 62.3 毫莫耳)加入, 反應混合物在室溫攪拌 22 小時。反應混合物以 2N NaOH 作成鹼性, 有機層分離, 以

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明(17)

鹽水洗。溶液以硫酸鈉乾燥。混合物過濾，濾液在減壓下濃縮。以 7% 甲醇於氯仿中管柱層析，獲得 0.39 克 (83%) 黃褐色油 (6)。產物溶於甲醇中，過量氯化氫 (HCl) 於乙醚中加入。溶液在減壓下濃縮，獲得 0.3 克黃褐色固體。以 7% 甲醇於氯仿中管柱層析，在由丙酮及甲醇之混合物中再結晶後，獲得 0.25 克 (46%) 4(5)-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑氯化氫鹽 (B-1)，呈白色結晶 (7)。

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

依據實例 B-1 之程序，各種稠合環化合物反應，產生下列咪唑衍生物。

實例 B-2 (a-d)

4-色烷酮

(2a) 3-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)色烷-4-酮

(2b) 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)色烷-4-酮

(2c) 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)色烷-4-醇

(2d) 4(5)色烷-3-基甲基-1H-咪唑

實例 B-3 (a-b)

1-四氫萘酮

(3a) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-3,4-二氫-2H-萘-1-酮

(3b) 4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑

五、發明說明 (18)

實例 B-4 (a-b)

- 4-甲基-1-四氫萘酮 (4a) 4(5)-(4-甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑
- (4b) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮

實例 B-5 (a-b)

- 硫色烷 (5a) 3-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)硫色烷-4-酮
- (5b) 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)硫色烷-4-酮

實例 B-6

上述化合物之氯化氫鹽係以上述實例 B-1 方法之步驟 5 製備。

硫色烷 4(5)-硫色烷-3-基甲基-1H-咪唑

實例 B-7 (a-c)

- 1-二氫茛酮 (7a) 2-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)二氫茛-1-酮
- (7b) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)二氫茛-1-酮
- (7c) 4(5)-二氫茛-2-基甲基-1H-咪唑

實例 B-8 (a-b)

- 7-甲基-1-四氫萘酮 (8a) 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7-甲基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮
- (8b) 4(5)-(7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑

此化合物之氯化氫鹽係以實例 B-6 之方法製備。

五、發明說明 (19)

實例 B-9 (a-c)

4-酮基-4,5,6,7-四氫噻萆 (9a) 4(5)-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑

此化合物之氯化氫鹽係以實例 B-6 之方法製備。

(9b) 5-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-6,7-二氫-5H-苯并[b]噻吩-4-酮

此化合物之氯化氫鹽係以實例 B-6 之方法製備。

(9c) 5-(八氫苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑

實例 B-10

4,4-二甲基-1-四氫萆酮 4(5)-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫萆-2-基甲基)-1H-咪唑

實例 B-11 (a-b)

1-苯并環庚酮 (11a) 4(5)-(6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-6-基甲基)-1H-咪唑

(11b) 6-(1H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-6,7,8,9-四氫苯并環庚烯-5-酮

實例 C-1

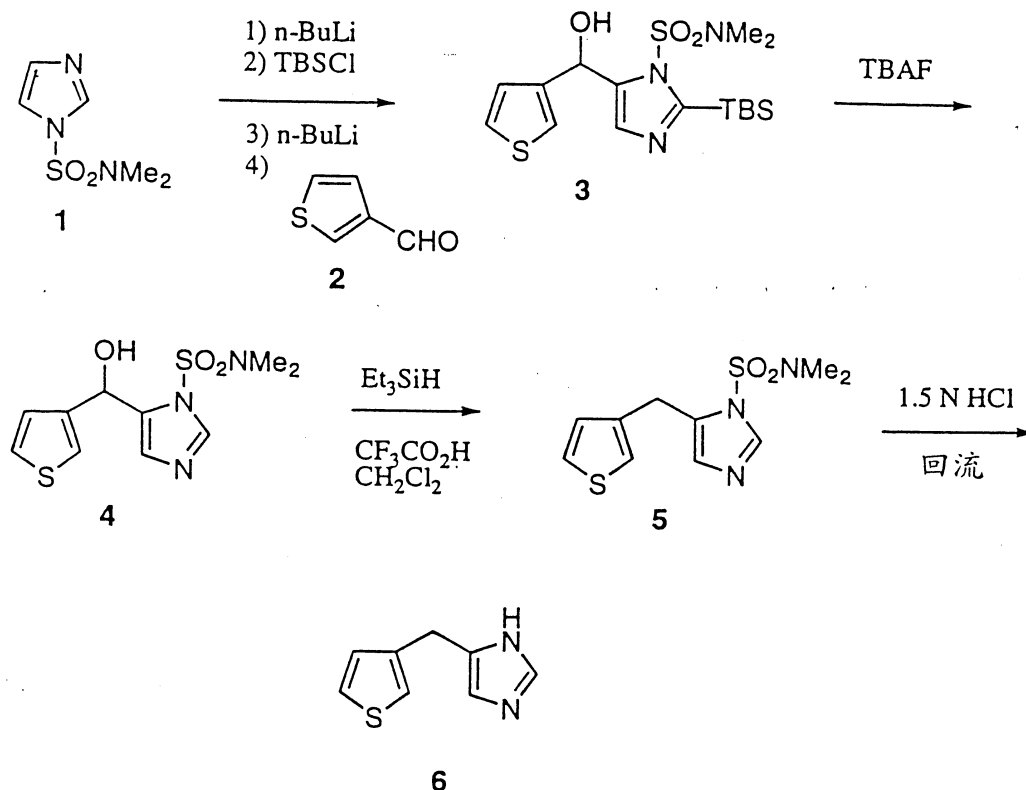
4(5)-噻吩-3-基甲基-1H-咪唑之製備程序：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (20)



程序 -

1-(二甲基胺磺基)咪唑(1)(2.0克, 11.4毫莫耳)吸收入42毫升無水THF中,冷卻至-78℃。n-BuLi(6.6毫升, 10.6毫莫耳)逐滴加入(1)之溶液中。生成溶液在-78℃攪拌30分鐘。第三丁基二甲基矽烷基氯(TBSCl)(1.6克, 10.6毫莫耳)於8毫升THF中加入反應混合物中。反應混合物加熱至室溫,攪拌過夜。第二天,反應混合物冷卻至-20℃, 7.3毫升(11.6毫莫耳)n-BuLi加入。在-20℃攪拌45分鐘, 3-噻吩羧醛(2)(1.0毫升, 11.6毫莫耳)加入反應混合物中。然後反應混合物加熱至室溫,攪拌過夜。第二天,反應混合物以水淬火,以醋酸乙酯稀釋。有機層以水洗,然後以

五、發明說明 (21)

鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。急驟層析(2 : 5 醋酸乙酯/乙烷)獲得 3.0 克(7.5 毫莫耳)2-(第三丁基二甲基矽烷基)-5-(羥基噻吩-2-基甲基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(3)。(3)(1.5 克， 3.74 毫莫耳)吸收入 37 毫升 THF 中。氟化四正丁基銨(TBAF)於 THF 中之 A 1M 溶液(4.1 毫升， 4.1 毫莫耳)逐滴加入(3)之溶液中。反應混合物在室溫攪拌過夜。第二天，反應混合物以水淬火，以醋酸乙酯萃取。有機層以水洗，然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。獲得 0.94 克(3.3 毫莫耳)5-(羥基噻吩-2-基甲基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(4)。(4)(0.5 克， 1.74 毫莫耳)吸收入 23 毫升二氯甲烷中，在溶液中加入 2.2 毫升(13.9 毫莫耳)三乙基矽烷及 4.3 毫升(55.7 毫莫耳)三氟醋酸。反應混合物在室溫攪拌過夜，然後以水淬火，以固體碳酸氫鈉中和。有機層以水洗，然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。使用醋酸乙酯及己烷之 1 : 1 混合物急驟層析，獲得 0.42 克(1.55 毫莫耳)5-(噻吩-2-基甲基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(5)。(5)(0.42 克， 1.55 毫莫耳)吸收入 10 毫升 1.5N HCl 溶液中，在回流加熱 3 小時，然後在室溫攪拌過夜。反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以固體碳酸氫鈉中和，然後以 2N NaOH 作成鹼性。有機層以水洗，然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。使用氯仿及甲醇之 10 : 1 混合物急驟層析，獲得 0.17 克(1.0 毫莫耳)4(5)-噻吩-3-基甲基-1H-咪唑(6)(C-1)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 7.52 (s, 1H), 7.25-7.27 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(22)

1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.98 (s, 2H)。

實例 C-2

實例 C-1 方法之 3-噻吩羧醛以 2-羧醛異構物取代，獲得 4(5)-噻吩-2-基甲基-1H-咪唑。

實例 C-3

實例 C-1 方法之 3-噻吩羧醛以 5-甲基-2-噻吩羧醛取代，獲得 4(5)-(5-甲基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 C-4

實例 C-1 方法之 3-噻吩羧醛以 5-氯-2-噻吩羧醛取代，獲得 4(5)-(5-氯噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 C-5

實例 C-1 之方法以 2-呋喃羧醛取代，獲得 4(5)-呋喃-2-基甲基-1H-咪唑。

實例 C-6

實例 C-1 之方法以 3-呋喃羧醛取代，獲得 4(5)-呋喃-3-基甲基-1H-咪唑。

實例 C-7

實例 C-1 之方法以 5-甲基-2-呋喃羧醛取代，獲得 4(5)-(5-甲基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 C-8

實例 C-1 之方法以 苯甲醛 取代，獲得 4(5)-苯甲基-1H-咪唑。

實例 C-9

實例 C-1 之方法以 2-噻萆羧醛 取代，獲得 4(5)-苯并[b]

五、發明說明 (23)

噻吩-2-基甲基-1H-咪唑。

實例 C-10

實例 C-1 之方法以 2-苯并呋喃羧醛取代，獲得 4(5)-苯并呋喃-2-基甲基-1H-咪唑。

實例 C-11

實例 C-1 之方法以 5-乙基-2-呋喃羧醛取代，獲得 4(5)-(5-乙基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 C-12

實例 C-1 之方法以 4-溴-2-噻吩羧醛取代，獲得 4(5)-(4-溴噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 C-13

實例 C-1 之方法以 4-苯基-2-噻吩羧醛取代，獲得 4(5)-(4-苯基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 C-14

實例 C-1 之方法以 4-甲基-2-噻吩羧醛取代，獲得 4(5)-(4-甲基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑鹽酸鹽。

實例 D-1

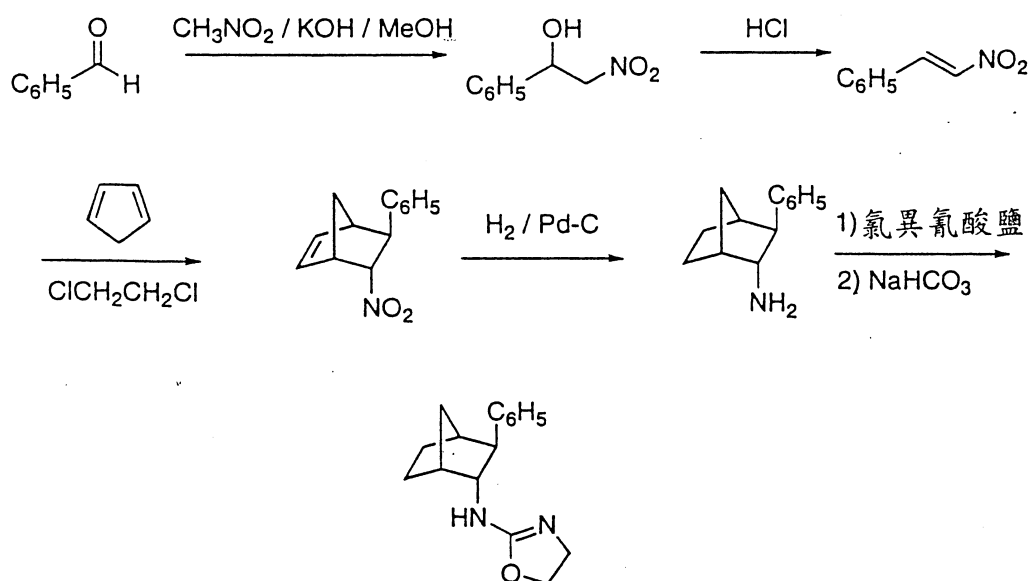
亞呋唑啉-2-基-(3-苯基雙環[2.2.1]庚-2-基)胺之製備程序；

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明 (24)



程序 -

由製造 β -硝基苯乙烯製備化合物之內外相對立體化學，如上述。苯甲醛(10克，94.3毫莫耳)之甲醇溶液以硝基甲烷(51毫升，943毫莫耳)在氫氧化鈉(3N於甲醇中至 $\text{pH}=8$)存在下處理，獲得硝基醇，產率60%。進行醇脫水，由以甲磺醯基氯(3.56克，31.1毫莫耳)處理，然後以三乙胺(6.3克，62.2毫莫耳)於二氯甲烷(35毫升)中處理，獲得97%產率之產物。進行Kugelrohr蒸餾以純化化合物。雙環[2.2.1]庚烷主幹之形成於一步驟中進行。進行Diels-Alder反應，由硝基苯乙烯(4.5克，30.2毫莫耳)與環戊二烯(3.98克，60.4毫莫耳)於1,2-二氯乙烷(10毫升)中加熱。Diels-Alder反應以約3:1內:外硝基比例進行。該比例及相對立體化學以x射線分析證明。硝基及烯之還原在氫氣壓下於10重量%鈀/炭存在下進行。異構物之分離方便此階段使用急驟層析以5%氯-飽和甲醇於二氯甲烷中進行。胺(0.7克，

五、發明說明 (25)

3.74 毫莫耳)先以氯乙基異氰酸鹽(0.38 毫升, 4.49 毫莫耳)處理, 獲得氯乙基脲, 然後在 NaHCO_3 水溶液存在下加熱, 獲得亞嘮唑啉-2-基-(3-苯基雙環[2.2.1]庚-2-基)胺(D-1), 產率 51%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.80 (m, 6H), 2.14 (d, 1H, $J=4.40$ Hz), 2.37 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 4.19-4.25 (t, 2H, $J=17.15$ Hz, $J=8.36$ Hz), 7.17-7.29 (m, 5H)。

實例 D-2

亞嘮唑啉-2-基-(3-鄰-甲基苯基雙環[2.2.1]庚-2-基)胺係由 D-1 方法中以鄰-甲基 β -硝基苯乙烯取代而製備。

實例 D-3

雙環[2.2.1]庚-2-基亞嘮唑啉-2-基胺係由 D-1 方法中以硝基乙烯取代而製備。

實例 E-1

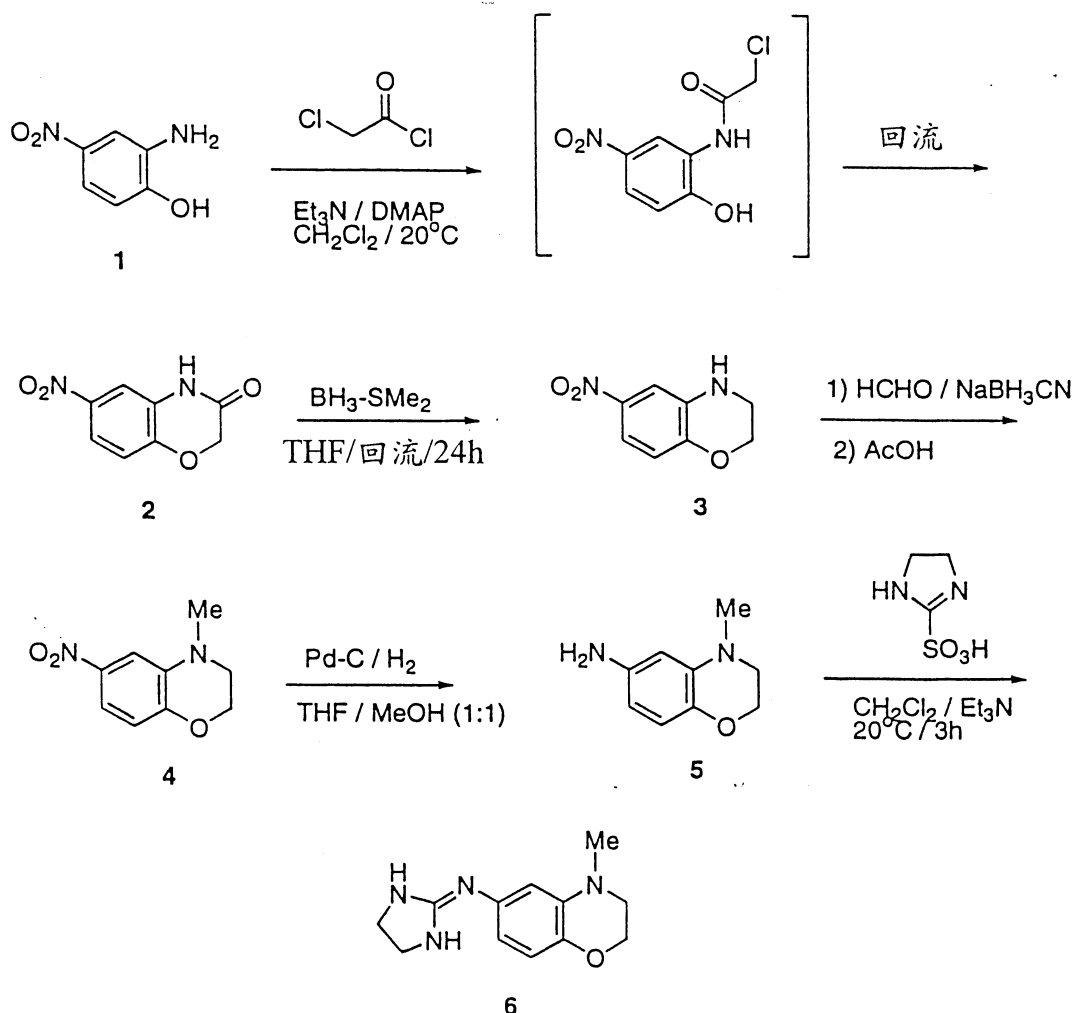
亞咪唑啉-2-基-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘮咩-6-基)胺之製備程序：

(請先閱讀背面之注意事項再填
裝
本頁)

訂

線

五、發明說明 (26)



程序 -

在 2-氨基-4-硝基酚(1)(4.00 克， 25.95 毫莫耳)，三乙胺 (15.20 毫升， 109.0 毫莫耳)及 4-二甲基氨基吡啶(0.063 克， 0.52 毫莫耳)於無水 CH_2Cl_2 (250 毫升)中之漿液內在 0°C 於氫下經注射筒加入氯乙醯基氯(2.27 毫升， 28.55 毫莫耳)。在回流 72 小時後，純產物濾出，以水洗。母液依序以磷酸(0.5M)，飽和碳酸氫鈉，水，及鹽水洗，以 MgSO_4 乾燥

五、發明說明 (27)

。此溶液附著於矽石上，在矽石上以己烷/醋酸乙酯(4 : 6)急驟層析純化，獲得另一份產物。合併之固體在真空中乾燥，獲得純 6-硝基-4H-苯并[1,4]嘔咩-3-酮(2)(4.12 克)，產率 82%。在(2)(1.49 克， 7.65 毫莫耳)於無水 THF(40 毫升)中之漿液於氫下在裝有一回流冷凝器之二頸圓底燒瓶中加入硼烷-二甲基硫複合物(15.3 毫升， 30.62 毫莫耳)。混合物在回流加熱，直到經薄層層析不再測得起始物質為止(2 小時)。反應混合物冷卻至室溫，小心由逐滴加入甲醇淬火。然後生成之混合物再回流 10 分鐘。粗反應混合物在真空中濃縮，在矽石上以己烷/醋酸乙酯(8 : 2)急驟層析純化，獲得純 6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩(3)(1.36 克)，呈橙色固體，產率 99%。在(3)(0.032 克， 0.178 毫莫耳)及福馬林(37%於 H₂O 中， 0.20 毫升， 2.67 毫莫耳)於無水乙腈(1.5 毫升)中在周圍溫度加入氫硼氫化鈉(0.034 克， 0.534 毫莫耳)。此溶液攪拌 30 分鐘，然後加入冰醋酸(0.032 毫升， 0.534 毫莫耳)。生成之混合物再攪拌 16 小時。有機相吸收入乙醚中，依序以 NaOH (2N)及鹽水洗，以 MgSO₄ 乾燥，在真空中濃縮。生成之固體在矽石上以己烷/醋酸乙酯(7 : 3)急驟層析純化，獲得純 4-甲基-6-硝基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩(4)(0.031 克)，產率 93%。在(4)(2.16 克， 11.12 毫莫耳)及 10%鈾/炭(0.216 克， 10 重量%)中在氫下加入甲醇(MeOH)(30 毫升)，然後加入 THF(30 毫升)。氫冒泡通過生成之漿液，直到以薄層層析測量無(4)殘餘為止(2 小時)。Celite 加入，混合物經 celite 床過濾，然後以 MeOH 洗。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

五、發明說明 (28)

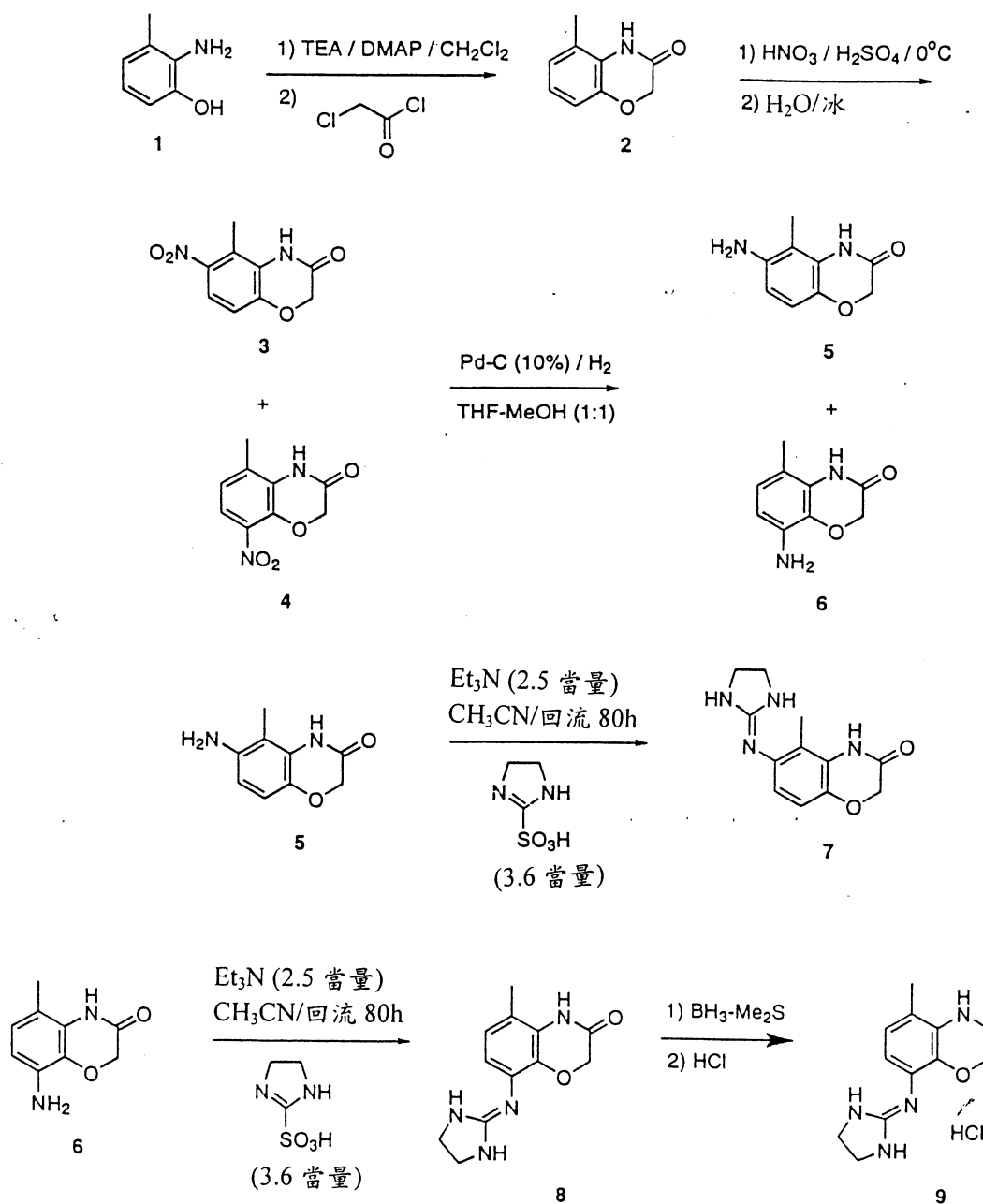
生成之溶液在真空中濃縮，獲得純 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩-6-基胺(5)(1.86 克)，呈淡紫色油，產率 100%，不進一步純化而進行。在(5)(1.86 克， 11.34 毫莫耳)及咪唑啉-2-磺酸(1.84 克， 12.24 毫莫耳)於無水乙腈(50 毫升)中在氬下於 0 °C 加入三乙胺(3.26 毫升， 23.36 毫莫耳)。此溶液逐漸加熱至周圍溫度，攪拌 16 小時。此時，咪唑啉-2-磺酸(0.86 克， 5.55 毫莫耳)再加入，生成之混合物再攪拌 5 小時。此溶液在真空中濃縮，殘餘物吸收入 H₂O 中。有機相以 CH₂Cl₂ 萃取，以 NaOH 及然後以鹽水洗二次，以 MgSO₄ 乾燥，在真空中濃縮。生成之泡沫在矽石上以 20% 甲醇(以氬飽和)於氯仿中急驟層析，獲得純亞咪唑啉-2-基-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩-6-基)胺(6)(E-1)(0.905 克)，產率 34%。

¹H NMR (CDCl₃) : 2.81 (s, 3H) ; 3.26 (t, J=8.9 Hz, 2H) ; 3.60 (s, 4H) ; 4.26 (m, 2H) ; 4.60 (vbrs, 2H) ; 6.34 (dd, J=8.2 Hz, J=2.4 Hz, 1H) ; 6.39 (d, J=2.4 Hz, 1H) ; 6.68 (d, J=8.2 Hz, 1H) 。

實例 F&G

6-(亞咪唑啉-2-基胺基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]嘔咩-3-酮(F)及亞咪唑啉-2-基-(5-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔咩-8-基)胺(G)之製備程序：

五、發明說明 (29)



程序 -

在 2-氨基-3-甲基酚(1)(14.72 克, 0.120 莫耳), 三乙胺 (35.0 毫升, 0.251 莫耳)及 4-二甲基氨基吡啶(0.29 克,

五、發明說明 (30)

2.39 毫莫耳)於無水 CH_2Cl_2 (100 毫升)中於 0°C 在氫下經注射筒逐滴加入氯乙醯基氯(10.0 毫升, 0.126 毫莫耳)。在加入完成後,生成之溶液回流 24 小時。有機相依序以磷酸(0.5M), 飽和碳酸氫鈉, 水, 及鹽水洗, 以 MgSO_4 乾燥。生成之溶液濃縮, 吸收入 THF 中, 乙醚加入。生成之結晶濾出, 獲得純 5-甲基-4H-苯并[1,4]嘓咩-3-酮(2)(12.30 克), 產率 63%。在(2)(14.64 克, 89.72 毫莫耳)溶於濃 H_2SO_4 (65 毫升)中在 -10°C 加入 70%濃 HNO_3 (8.08 克, 89.72 毫莫耳)於濃 H_2SO_4 (25 毫升)中, 以機械迅速攪拌, 以內溫維持低於 -5°C 之速率。在加入完成時, 混合物倒入碎冰(500 毫升)中, 生成之固體濾出, 於冷水(300 毫升)中成漿液, 充分 NaOH 加入以調節 pH 至 7。回收之黃色粉末溶於 THF 中, 附著於矽石上, 以 60%己烷及醋酸乙酯急驟層析純化, 獲得硝酸化產物, 呈二種區域異構物(regioisomers)之混合物, 即所欲之 6-經取代之芳族產物, 包含 6-硝基-5-甲基-4H-苯并[1,4]嘓咩-3-酮(3)(55%), 及 8-經取代之副產物, 包含 8-硝基-5-甲基-4H-苯并[1,4]嘓咩-3-酮(4)(22%)。這些異構物此時難以分離, 以混合物進行下一步驟。在(3)(1.93 克, 9.27 毫莫耳)及(4)(0.48 克, 2.32 毫莫耳)之混合物溶於 MeOH (300 毫升)及 THF (300 毫升)之溶液中在氫下加入 10% 鈀/炭(1.20 克)。生成之溶液接受 H_2 於一氣壓下。在 16 小時後, 催化劑濾出, 生成之溶液在真空中濃縮, 在矽石上以 50%己烷及醋酸乙酯急驟層析純化, 獲得 6-胺基-5-甲基-4H-苯并[1,4]嘓咩-3-酮(5)(0.96 克), 產率 46%, 及 8-胺基-5-甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明 (31)

-4H-苯并[1,4]嘔咩-3-酮(6)(0.17 克)，產率 8%。(5)(1.20 克，6.74 毫莫耳)，咪唑啉-2-磺酸(2.02 克，13.48 毫莫耳)及三乙胺(2.35 毫升，16.85 毫莫耳)在回流於無水乙腈(50 毫升)中在氬下加熱 48 小時。此時，咪唑啉-2-磺酸(1.01 克，6.74 毫莫耳)及三乙胺(1.41 毫升，10.12 毫莫耳)再加入，生成之混合物再攪拌 24 小時。此溶液在真空中濃縮，殘餘物吸收入 CHCl_3 /異丙醇(3 : 1)之溶液中，依序以 NaOH (1N)及鹽水洗，以 MgSO_4 乾燥，在真空中濃縮。生成之泡沫在矽石上以氮飽和之 20% 甲醇於氮仿中急驟層析，獲得 6-(亞咪唑啉-2-基胺基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]嘔咩-3-酮(7)(0.42 克)，呈泡沫，產率 27%，及 55% 回收之起始物質。 HCl 鹽由乙醇及乙醚($\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$)之混合物中再結晶，獲得細白色針狀。

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

(6)(0.222 克，1.35 毫莫耳)，咪唑啉-2-磺酸(0.223 克，1.49 毫莫耳)及三乙胺(0.415 毫升，2.98 毫莫耳)在 95°C 於無水乙腈(10 毫升)中在密封管中加熱 2 小時。此時，咪唑啉-2-磺酸(0.112 克，0.75 毫莫耳)再加入，反應混合物再攪拌 16 小時。此溶液在真空中濃縮，殘餘物吸收入 CHCl_3 /異丙醇(3 : 1)之溶液中，依序以 NaOH (2N)及鹽水洗，以 MgSO_4 乾燥，在真空中濃縮。生成之油由 CHCl_3 中再結晶，獲得純 6-(亞咪唑啉-2-基胺基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]嘔

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

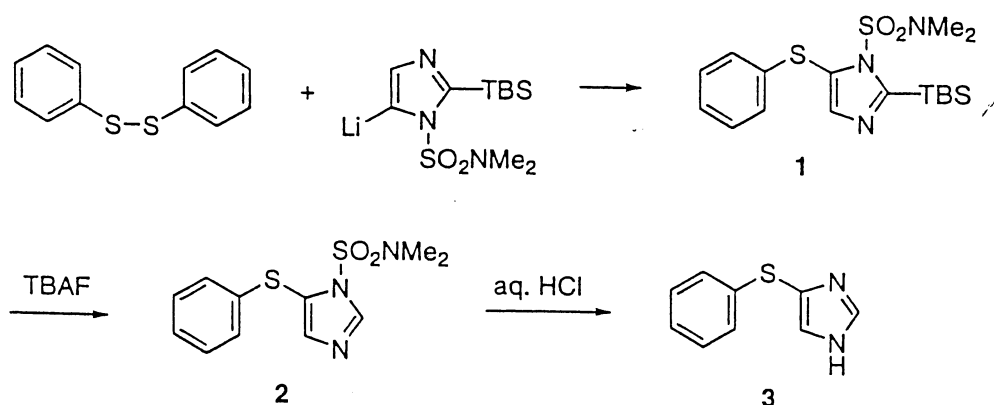
五、發明說明 (32)

吡-3-酮(8)(F)(0.048 克)，呈白色粉末，產率 15%，及 35% 回收之起始物質。在(8)(0.08 克， 0.321 毫莫耳)於無水 THF(50 毫升)中之漿液於氬下在裝有一回流冷凝器之三頸圓底燒瓶中加入硼烷-二甲基硫複合物(0.48 毫升， 0.936 毫莫耳)。混合物在回流加熱，直到經薄層層析不再測得起始物質為止(3 小時)。反應混合物冷卻至室溫，小心由逐滴加入甲醇淬火。粗反應混合物在真空中濃縮，在矽石上使用氮飽和之 20% 甲醇/氯仿急驟層析純化，獲得亞咪唑啉-2-基-(5-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-8-基)胺(9)(G)(0.03 克)，呈 HCl 鹽，產率 37%。

^1H NMR (CDCl_3): 2.07 (s, 3H); 3.46 (t, $J=4.3$ Hz, 2H); 3.55 (s, 4H); 4.24 (t, $J=4.3$ Hz, 2H); 5.60 至 5.95 (vbrs, 2H); 6.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

實例 H

4(5)-苯基硫烷基(sulfanyl)-1H-咪唑之製備程序：



程序 -

五、發明說明(33)

1-(N,N-二甲基胺磺基)咪唑(1.5 克, 8.6 毫莫耳)吸收入 28 毫升 THF 中。溶液冷卻至 -78°C , n-BuLi (5.4 毫升, 8.6 毫莫耳)經注射筒逐滴加入。在 -78°C 攪拌 1 小時後, TBSCl (1.3 克, 8.56 毫莫耳)於 10 毫升 THF 中加入。溶移除, 反應混合物加熱至室溫。反應混合物攪拌過夜。反應混合物攪拌過夜。反應混合物冷卻至 -20°C , n-BuLi (5.4 毫升, 8.6 毫莫耳)加入。在 45 分鐘後, 苯基二硫(1.9 克, 8.6 毫莫耳)於 8 毫升 THF 中加入。反應混合物在室溫攪拌 48 小時。反應混合物以飽和氯化銨淬火, 以醋酸乙酯萃取。收集有機層, 以水及然後以鹽水洗。溶液以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。急驟層析(2.5% EtOAc/己烷), 獲得 2.8 克(7.0 毫莫耳)2-(第三丁基二甲基矽烷基)-5-苯基硫烷基咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(1), 呈黃色油。化合物(1)(2.8 克, 7.0 毫莫耳)溶於 THF 中, 溶液冷卻至 0°C 。TBAF (7.0 毫升, 7.0 毫莫耳)逐滴加入溶液中。反應混合物在室溫攪拌過夜。第二天, 反應混合物以水淬火, 以醋酸乙酯萃取。有機層以水及然後以鹽水洗。溶液以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。急驟層析(50% EtOAc/己烷), 獲得 474 毫克 5-苯基硫烷基咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(2)及 290 毫克 5-苯基硫烷基-1H-咪唑(3)(H)。478 毫克(2)加入 2N HCl 中, 溶液在回流加熱 2 小時。反應混合物以 2N NaOH 作成鹼性, 以醋酸乙酯萃取。有機層以水及然後以鹽水洗。溶液以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。急驟層析(EtOAc), 獲得(3), 呈白色結晶固體。獲得總共 360 毫克(2.0 毫莫耳)(3)。

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

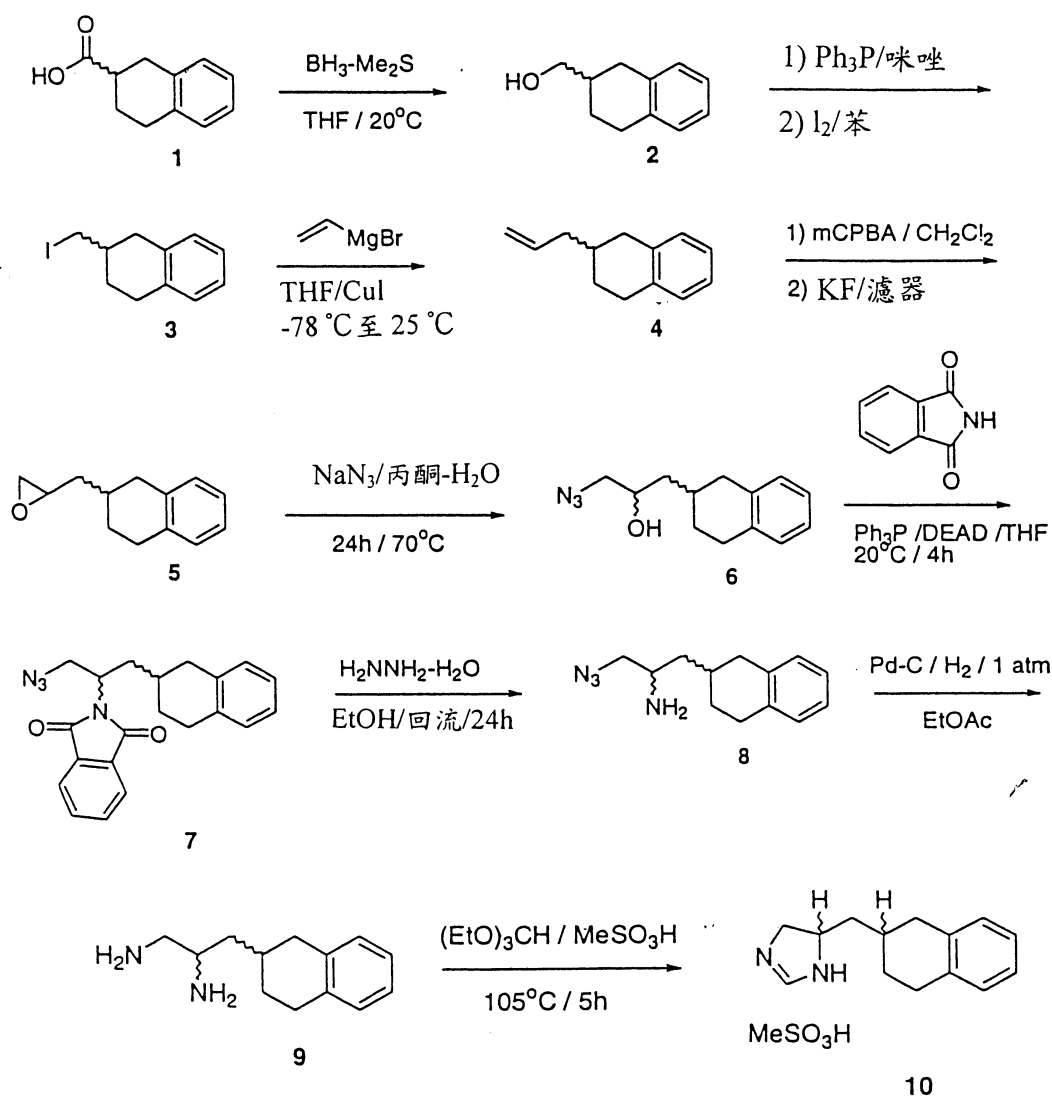
線

五、發明說明 (34)

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

實例 I

4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑甲磺酸鹽之製備程序：



程序 -

五、發明說明 (35)

在 1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸(1)(4.93 克, 27.42 毫莫耳)於無水 THF (250 毫升)中在 20 °C 於氬下經注射筒加入 3.26 毫升 (32.90 毫莫耳)硼烷-二甲基硫($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$)。在攪拌 16 小時後, MeOH (4 毫升)加入, 混合物加熱至 55 °C。直到無氣體釋放為止。混合物濃縮成油, 吸收入 Et_2O 中, 依序以 2M 磷酸, 飽和碳酸氫鈉, 水, 及鹽水洗, 然後以 MgSO_4 乾燥, 再濃縮。生成之油以高真空 Kugelrohr 在 150 °C 純化, 獲得純醇(1,2,3,4-四氫萘-2-基)甲醇(2)(4.09 克), 產率 93%。在三苯膦(10.179 克, 38.809 毫莫耳)及咪唑(2.64 克, 38.809 毫莫耳)於無水苯(175 毫升)中加入碘(8.60 克, 33.865 毫莫耳)於苯(75 毫升)中, 並迅速攪拌, 然後加入(2)於苯(50 毫升)中。在 3 小時後, 固體濾出, 濾液在真空中減少至 50 毫升體積, 其中加入己烷(200 毫升)。生成之固體濾出, 濾液依序以水及鹽水洗, 以 MgSO_4 乾燥, 在真空中濃縮。生成之油在矽石上以己烷急驟層析純化, 獲得純 2-碘甲基-1,2,3,4-四氫萘(3)(6.239 克), 產率 90%。在(3)(10.02 克, 36.85 毫莫耳)及 CuI (1.41 克, 7.37 毫莫耳)於無水 THF (50 毫升)中在 -78 °C 於氬下緩慢加入溴化乙烯基鎂(1M 於 THF 中, 73.70 毫升, 73.70 毫莫耳), 以不產生顏色之速度。此溶液加熱至 0 °C, 攪拌 6 小時。生成之混合物再冷卻至 -40 °C, 由小心加入 2M 磷酸(35 毫升)淬火。此溶液以 100 毫升水稀釋, 以己烷萃取。有機部份依序以水及鹽水洗, 以 MgSO_4 乾燥, 在真空中濃縮。生成之油在矽石上以己烷急驟層析純化, 獲得 2-烯丙基-1,2,3,4-四氫

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明 (36)

萘(4)(5.618 克)，產率 88%。(4)(5.615 克，32.645 毫莫耳)及間-氯過苯甲酸(m-CPBA)(14.08 克，81.613 毫莫耳)在無水二氯甲烷(50 毫升)中攪拌 16 小時。固體濾出，氟化鉀 KF(5.11 克，88.142 毫莫耳)加入，混合物再攪拌 1 小時。固體濾出，反應混合物在真空中濃縮。生成之油在矽石上以 5%醋酸乙酯於己烷中急驟層析純化，獲得 2-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)環氧乙烷(5)(5.41 克)，產率 88%。在(5)(1.626 克，8.649 毫莫耳)於丙酮(20 毫升)及水(5 毫升)之溶液中加入疊氮化鈉(1.97 克，30.271 毫莫耳)。此溶液加熱至 85 °C，攪拌 48 小時。溶液在真空中濃縮，殘餘物吸收入 CHCl_3 中，依序以水及鹽水洗，以 MgSO_4 乾燥，在真空中濃縮。生成之油在矽石上以 30%醋酸乙酯於己烷中急驟層析純化，獲得純 1-疊氮基-3-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)丙-2-醇(6)(1.762 克)，產率 88%。(6)(1.88 克，8.140 毫莫耳)，三苯膦(2.67 克，10.173 毫莫耳)，酞鹽亞胺(1.50 克，10.173 毫莫耳)，偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)(1.77 克，10.173 毫莫耳)之混合物於無水 THF(50 毫升)中攪拌 4 小時。此溶液在真空中濃縮，吸收入己烷(25 毫升)及乙醚(25 毫升)之溶液中，攪拌 16 小時。固體濾出，濾液在真空中濃縮。生成之油在矽石上以 20%醋酸乙酯於己烷中急驟層析純化，獲得 2-[1-疊氮基甲基-2-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙基]異吲哚-1,3-二酮(7)(2.487 克)，含有少量不純物，不進一步純化而進行。(7)(3.93 克，10.917 毫莫耳)及肼(0.680 毫升，21.833 毫莫耳)之混合物於乙醇(60 毫升)中在回流加熱 16 小時。固

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

訂

五、發明說明 (37)

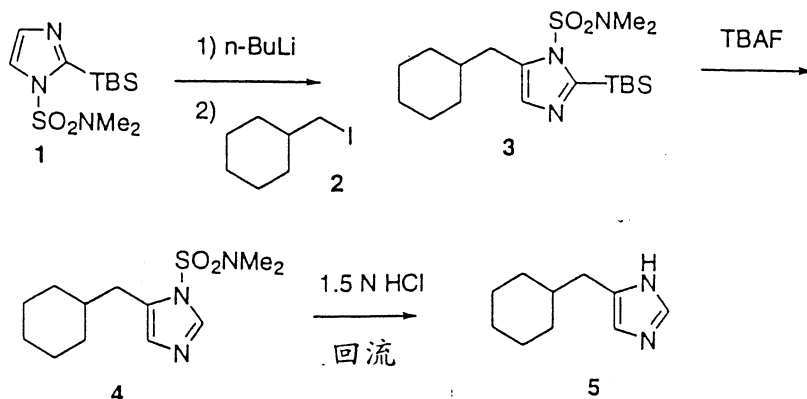
體濾出，濾液在真空中濃縮。殘餘物在矽石上以 5% MeOH 於 CH_2Cl_2 中急驟層析純化，獲得 1-疊氮基甲基-2-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)乙基胺(8)(2.057 克)，產率 88%。(8)(2.056 克，8.940 毫莫耳)及 10%鈦/炭(0.260 克)之混合物於 MeOH (30 毫升)中在 1 氣壓氫下攪拌 16 小時。固體濾出，濾液在真空中濃縮。殘餘物在矽石上以 10%氫飽和之 MeOH 於 CH_2Cl_2 中急驟層析純化，獲得 3-(1,2,3,4-四氫萘-2-基)丙-1,2-二酮(9)(1.557 克)，產率 85%。(9)(0.590 克，2.892 毫莫耳)及甲磺酸(0.980 毫升，14.460 毫莫耳)之混合物在原甲酸三乙酯(10 毫升)中於 105 °C 加熱 3 小時。反應混合物在真空中濃縮，固體濾出。然後這些固體由 MeOH 及乙醚之混合物中再結晶，獲得純 4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑甲磺酸鹽(I)(0.435 克)，產率 48%。

^1H NMR (CDCl_3): 1.37 至 1.56 (m, 1H); 1.56 至 1.70 (m, 1H); 1.80 至 2.02 (m, 2H); 2.32 至 2.55 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 2.75 至 2.95 (m, 3H); 3.48 至 3.59 (m, 1H); 3.93 至 4.08 (m, 1H); 4.31 至 4.47 (m, 1H); 7.00 至 7.20 (m, 4H); 8.46 (s, 1H); 10.04 (s, 1H); 10.35 (brs, 1H)。

實例 J-1

4(5)-環己基甲基-1H-咪唑之製備程序：

五、發明說明 (38)



程序 -

2-第三丁基二甲基矽烷基-1-二甲基胺磺醯基咪唑(1)(4.1克, 14.2毫莫耳)吸收入47毫升無水THF中, 冷卻至 -20°C 。n-BuLi (8.9毫升, 14.2毫莫耳)逐滴加入(1)之溶液中。生成之溶液在 -20°C 攪拌45分鐘。雖然環己基甲基碘(2)(3.14克, 14毫莫耳)逐滴加入反應混合物中。然後反應混合物加熱至室溫, 攪拌過夜。第二天, 反應混合物以飽和氯化銨淬火, 以水稀釋。混合物以醋酸乙酯(3×100 毫升)萃取。有機層合併, 以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。急驟層析(4:1醋酸乙酯/己烷), 獲得2.26克(5.6毫莫耳)5-環己基甲基-2-第三丁基二甲基矽烷基-1-二甲基胺磺醯基咪唑(3)。(3)(2.26克, 5.6毫莫耳)吸收入56毫升THF中, 冷卻至 0°C 。TBAF於THF中之1M溶液(5.6毫升, 5.6毫莫耳)逐滴加入(3)之溶液中。然後反應混合物加熱至室溫, 攪拌過夜。第二天, 反應混合物以水淬火, 然後以醋酸乙酯萃取。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。

五、發明說明(39)

急驟層析(1 : 1 醋酸乙酯/己烷), 獲得 1.2 克(4.42 毫莫耳)5-環己基甲基-1-二甲基胺磺鹽基咪唑(4)。(4)(1.2 克, 4.42 毫莫耳)吸收入 25 毫升 1.5N HCl 溶液中, 在回流加熱 2 小時。反應混合物冷卻至室溫, 以醋酸乙酯稀釋。混合物以 2N NaOH 至 pH 13, 然後以氯仿(4 × 100 毫升)萃取。有機層合併, 以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。急驟層析(9 : 1 氯仿/甲醇), 獲得 700 毫克(4.27 毫莫耳)4(5)-環己基甲基-1H-咪唑(5)(J-1)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.92 至 1.0 (m, 2H); 1.16 至 1.26 (m, 3H); 1.57 至 1.73 (m, 6H); 2.48 (d, $J=6.9$ Hz, 2H); 6.77 (s, 1H); 7.56 (s, 1H)

實例 J-2

實例 J-1 之方法經(S)-2-碘甲基-1,2,3,4-四氫萘取代, 獲得(S)-4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑。(S)-2-碘甲基-1,2,3,4-四氫萘係由(S)-1,2,3,4-四氫-2-萘甲酸製備。(S)-1,2,3,4-四氫-2-萘甲酸係由 1,2,3,4-四氫-2-萘甲酸解析而製備(J. Med. Chem. 1983, 26, 328-334)

實例 J-3

實例 J-1 之方法經(R)-2-碘甲基-1,2,3,4-四氫萘取代, 獲得(R)-4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑。(R)-2-碘甲基-1,2,3,4-四氫萘係由(R)-1,2,3,4-四氫-2-萘甲酸製備。(R)-1,2,3,4-四氫-2-萘甲酸係由 1,2,3,4-四氫-2-萘甲酸解析而製備(J. Med. Chem. 1983, 26, 328-334)

實例 k-1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明(41)

程序 -

4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩(2.1 克, 15 毫莫耳)吸收入 75 毫升無水 THF 中, 冷卻至 -78°C 。n-BuLi(6.0 毫升, 15 毫莫耳)逐滴加入(1)之溶液中。生成之溶液在 -78°C 攪拌 60 分鐘。1-二甲基胺磺基-2-第三丁基二甲基矽烷基-5-咪唑羧醛(2)(4.8 克, 15 毫莫耳)於 25 毫升 THF 中加入反應混合物中。反應混合物加熱至室溫, 攪拌 2 小時, 然後以水淬火, 以醋酸乙酯稀釋。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。急驟層析(1 : 3 醋酸乙酯/己烷), 獲得 5.2 克(11 毫莫耳)2-(第三丁基二甲基矽烷基)-5-[羥基-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基)甲基]咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(3)。(3)(5.2 克, 11.3 毫莫耳)吸收入 57 毫升 THF 中。氟化四正丁基銨(TBAF)於 THF 中之 1M 溶液(11.3 毫升, 11.3 毫莫耳)逐滴加入(3)之溶液中。反應混合物攪拌 1 小時 15 分鐘, 然後以水淬火, 然後以醋酸乙酯萃取。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。由己烷/醋酸乙酯中再結晶, 獲得 5-[羥基-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基)甲基]咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(4)(2.1 克, 6.2 毫莫耳)。亦回收 2 克粗產物。(4)(2.0 克, 5.9 毫莫耳)吸收入 78 毫升二氯甲烷中, 在溶液中加入 7.5 毫升(46.9 毫莫耳)三乙基矽烷及 14.4 毫升(0.19 毫莫耳)三氟醋酸。反應混合物在室溫攪拌過夜, 然後以水淬火, 以 2N NaOH 中和。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥, 溶劑在減壓下移除。使用醋酸乙酯及己

(請先閱讀背面之注意事項再裝本頁)

訂

五、發明說明 (42)

烷之 1 : 1 混合物急驟層析，獲得 0.75 克 (2.3 毫莫耳) 5-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基甲基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(5)。(5)(0.42 克，1.55 毫莫耳)吸收入 15 毫升 1.5N HCl 溶液中，在回流加熱 2 小時，然後在室溫攪拌過夜。反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以 2N NaOH 中和。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。粗產物溶於甲醇中，過量 HCl 於乙醚中加入。溶劑在減壓下移除，獲得 0.6 克 (2.3 毫莫耳) 4(5)-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑(6)(K-1)。

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

實例 K-2

實例 K-1 之方法以 2-(第三丁基)呋喃取代，獲得 4(5)-(5-第三丁基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 K-3

實例 K-1 之方法以 5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-b]噻哌喃取代，獲得 4(5)-(5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-b]噻哌喃-2-基甲基)-1H-咪唑。

實例 L

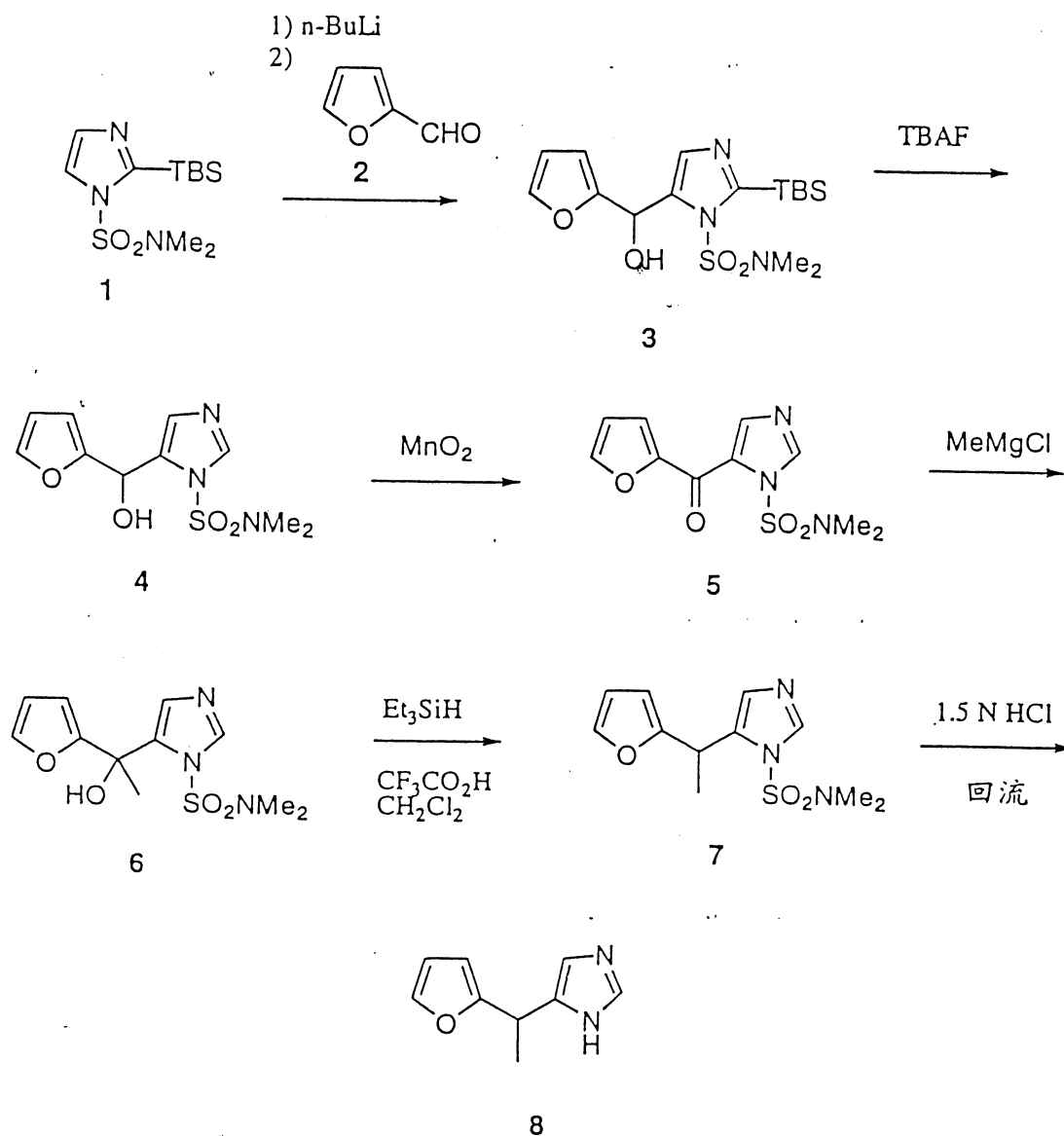
4(5)-(1-呋喃-2-基乙基)-1H-咪唑之製備程序：

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

訂

象

五、發明說明 (43)



程序 -

2-(第三丁基二甲基矽烷基)-1-(二甲基胺磺基)咪唑
(1)(3.3 克, 11.4 毫莫耳)吸收入 38 毫升無水 THF 中, 冷卻
至 -78 °C。n-BuLi (7.2 毫升, 11.4 毫莫耳)逐滴加入(1)之溶
液中。生成之溶液在 -78 °C 攪拌 30 分鐘。2-呋喃甲醛(2)
(0.94 毫升, 11.4 毫莫耳)加入反應混合物中。反應混合物
加熱至室溫, 攪拌過夜。第二天, 反應混合物以飽和氯化

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

五、發明說明(44)

鉅淬火，以醋酸乙酯稀釋。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。急驟層析(4 : 1 醋酸乙酯/己烷)，獲得 4.4 克(11.4 毫莫耳)2-(第三丁基二甲基矽烷基)-5-(呋喃-2-基羥基-甲基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(3)。(3)(4.4 克，11.4 毫莫耳)吸收入 110 毫升 THF 中，冷卻至 0 °C。氟化四正丁基鉅(TBAF)於 THF 中之 A 1M 溶液(11.4 毫升，11.4 毫莫耳)逐滴加入(3)之溶液中。反應混合物在室溫攪拌過夜。第二天，反應混合物以水淬火，然後以醋酸乙酯萃取。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。回收 3.9 克粗 5-(呋喃-2-基羥基甲基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(4)。(4)(1.0 克，3.7 毫莫耳)吸收入 37 毫升二氯甲烷中，在溶液中加入 1.6 克(18.5 毫莫耳)二氧化錳。反應混合物在室溫攪拌過夜，然後經 celite 過濾。收集溶離液，溶劑在減壓下移除。使用醋酸乙酯及己烷之 1 : 1 混合物急驟層析，獲得 0.69 克(2.6 毫莫耳)5-(呋喃-2-基羥基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(5)。(5)(0.69 克，2.6 毫莫耳)吸收入 26 毫升 THF 中。溶液冷卻至 -78 °C。1.7 毫升(5.1 毫莫耳)氯化甲基鎂之 3M 溶液加入。在 -78 °C 攪拌 1.5 小時後，反應混合物加熱至室溫，再攪拌 1 小時。反應混合物以水淬火，以醋酸乙酯萃取。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。由乙醚/己烷中再結晶，獲得 0.39 克(1.4 毫莫耳)5-(1-呋喃-2-基-1-羥基乙基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(6)。再回收 0.19 克(6)。(6)(0.58 克，2.0 毫莫耳)吸收入 27 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再裝本頁)

訂

五、發明說明(45)

二氯甲烷中，在溶液中加入 2.6 毫升(16.3 毫莫耳)三乙基矽烷及 5.5 毫升(71.4 毫莫耳)三氟醋酸。反應混合物在室溫攪拌過夜，然後以水淬火，以固體碳酸氫鈉中和。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。使用醋酸乙酯及己烷之 2 : 1 混合急驟層析，獲得 0.53 克(2.0 毫莫耳)5-(1-呋喃-2-基乙基)咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(7)。(7)(0.34 克，1.3 毫莫耳)吸收入 10 毫升 1.5N HCl 溶液中，在回流加熱 30 分鐘，然後在室溫攪拌過夜。反應混合物以醋酸乙酯稀釋，然後以 2N NaOH 作成鹼性。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。急驟層析(10 : 1 氯仿/甲醇)，獲得 0.1 克(0.62 毫莫耳)4(5)-(1-呋喃-2-基乙基)-1H-咪唑(8)(L)。

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

實例 M

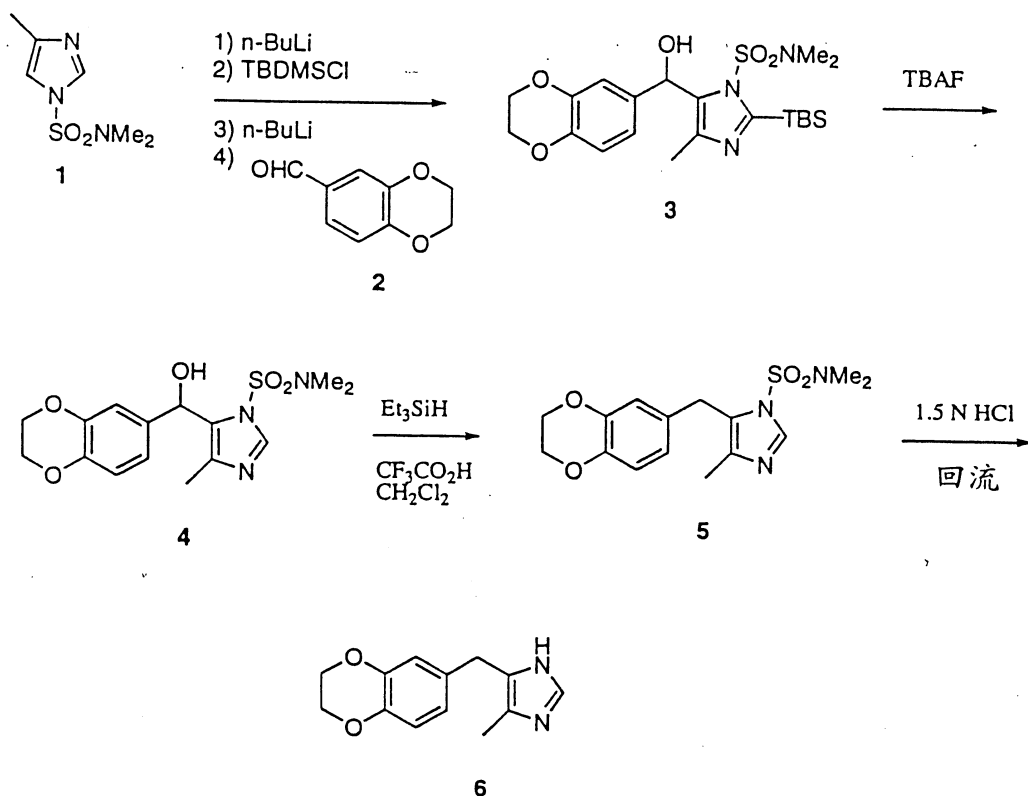
4(5)-(2,3-二氫苯并[1,4]二噁辛(dioxin)-6-基甲基)-4-甲基-1H-咪唑之製備程序：

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

象

五、發明說明 (46)



程序 -

4-甲基-1-(二甲基胺磺基)咪唑(1)(2.0克，10.6毫莫耳)吸收入42毫升無水THF中，冷卻至 -78°C 。n-BuLi(6.6毫升，10.6毫莫耳)逐滴加入(1)之溶液中。生成之溶液在 -78°C 攪拌30分鐘。第三丁基二甲基矽烷基氯(TBSCl)(1.6克，10.6毫莫耳)於10毫升THF中加入反應混合物中。反應混合物加熱至室溫，攪拌過夜。第二天，反應混合物冷卻至 -20°C ，7.3毫升(11.6毫莫耳)n-BuLi加入。在 -20°C 攪拌30分鐘後，1,4-苯并二噁辛-6-羧醛(2)(1.92克，11.7毫莫耳)於10毫升THF中加入反應混合物中。然後反應混合物加熱至室溫，攪拌3小時。反應混合物以水淬火，以醋酸乙酯稀釋。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫

五、發明說明 (47)

酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。急驟層析(1 : 2 醋酸乙酯/己烷)，獲得 3.9 克(8.4 毫莫耳)2-(第三丁基二甲基矽烷基)-5-[(2,3-二氫苯并[1,4]二噁辛-6-基)羥基甲基]-4-甲基咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(3)。(3)(1.0 克， 2.14 毫莫耳)吸收入 21 毫升 THF 中。氟化四正丁基銨(TBAF)於 THF 中之 1M 溶液(2.35 毫升， 2.35 毫莫耳)逐滴加入(3)之溶液中。反應混合物在室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物以水淬水，然後以醋酸乙酯萃取。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。使用醋酸乙酯作為溶離劑急驟層析，獲得 0.75 克(2.12 毫莫耳)5-[(2,3-二氫苯并[1,4]二噁辛-6-基)羥基甲基]-4-甲基咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(4)。(4)(0.75 克， 2.12 毫莫耳)吸收入 28 毫升二氯甲烷中，在溶液中加入 2.7 毫升(17.0 毫莫耳)三乙基矽烷及 5.2 毫升(67.8 毫莫耳)三氟醋酸。反應混合物在室溫攪拌過夜，然後以水淬火，以固體碳酸氫鈉中和。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。使用醋酸乙酯及己烷之 3 : 1 混合物急驟層析，獲得 0.63 克(1.87 毫莫耳)5-(2,3-二氫苯并[1,4]二噁辛-6-基甲基)-4-甲基咪唑-1-磺酸二甲基鹽胺(5)。(5)(0.63 克， 1.87 毫莫耳)吸收入 10 毫升 1.5N HCl 溶液中，在回流加熱。反應混合物以醋酸乙酯稀釋，以固體碳酸氫鈉中和。有機層以水及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鈉乾燥，溶劑在減壓下移除。由乙醚/己烷中結晶，獲得 0.33 克(1.43 毫莫耳)4(5)-(2,3-二氫苯并[1,4]二噁辛-6-基甲基)-4-甲基-1H-咪唑(6)(M)。

(請先閱讀背面之注意事項再填)

訂

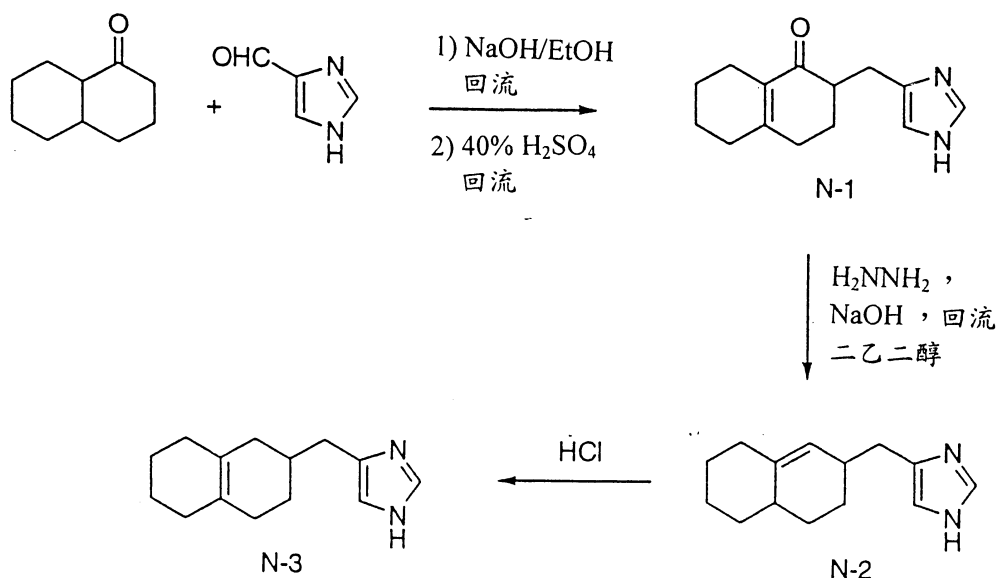
線

五、發明說明 (48)

^1H NMR (300 MHz, 丙酮- d_6) 7.37 (s, 1H), 6.66-6.67 (m, 3H), 4.18 (s, 4H), 3.73 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)。

實例 N

2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-3,4,5,6,7,8-六氫-2H-萘-1-酮 (N-1), 4(5)-(2,3,4,4a,5,6,7,8-八氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑 (N-2), 及 4(5)-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑 (N-3) 之製備程序：



程序 -

1-十氫萘酮(10.0 克, 66 毫莫耳)及 4(5)-咪唑羧醛(6.3 克, 66 毫莫耳)加入 100 毫升乙醇中。在溶液中加入 NaOH (5.2 克, 130 毫莫耳)於 20 毫升水中。反應混合物在回流加熱 5 天。反應混合物冷卻至室溫, 以 HCl 水溶液作成鹼性。溶液以 THF/醋酸乙酯萃取。有機層合併, 以鹽水洗。有機相以硫酸鎂乾燥, 溶劑在減壓下移除, 獲得粗產物。粗產物

五、發明說明 (49)

在回流於 40% H_2SO_4 中加熱 1 天。反應混合物冷卻至室溫，以飽和 K_2CO_3 作成鹼性。溶液以 THF/醋酸乙酯萃取。有機層合併，以鹽水洗。有機相以硫酸鎂乾燥，溶劑在減壓下移除。以急驟層析 (15 : 1 $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$) 純化，獲得 N-1 (4.9 克，產率 32%)。

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

N-1 之鹽酸鹽之自由鹼 (3.0 克，11 毫莫耳) 係以 NaOH 產生，然後加入二乙二醇 (100 毫升) 中。在溶液中加入胍水合物 (3.2 毫升，100 毫莫耳)，反應混合物在室溫攪拌過夜。NaOH (3.1 克，77 毫莫耳) 加入，溶液在回流加熱 5 天。反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋。溶液以 THF/醋酸乙酯萃取。有機層合併，以鹽水洗。有機相以硫酸鎂乾燥，溶劑在減壓下移除。以急驟層析 (8 : 1 $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$) 純化，獲得 N-2 (0.64 克，產率 27%)。

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

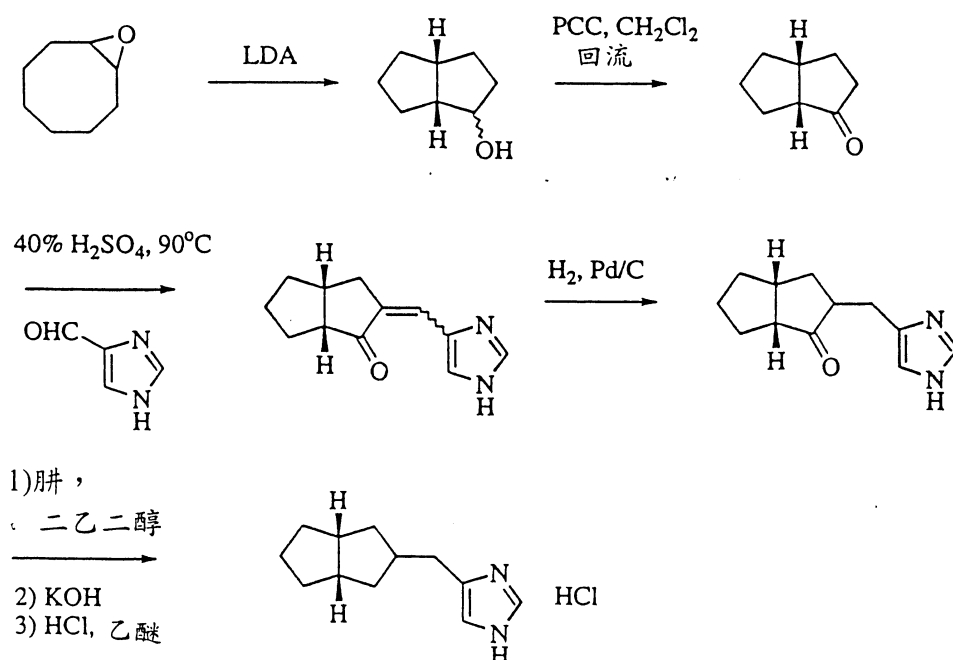
N-2 (1.0 克，4.6 毫莫耳) 加入 10 毫升濃 HCl 中。溶液在室溫攪拌 30 分鐘，然後以 K_2CO_3 中和。溶液以 THF/醋酸乙酯萃取。有機層合併，以鹽水洗。有機相以硫酸鎂乾燥，溶劑在減壓下移除。以急驟層析 (15 : 1 $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$) 純化，獲得 N-3。

^1H NMR : 7.54 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.45-2.52 (m, 3H), 1.46-1.97 (m, 14H)。

五、發明說明 (50)

實例 O

4(5)-(八氫戊搭烯(pentalen)-2-基甲基)-1H-咪唑鹽酸鹽之
製備程序：



程序 -

A. 依據 White and Whitesell, Synthesis pp. 602-3 (1975)之
合成方法，乙醚(10 毫升)加入經火燄乾燥，冷卻至 0 °C 之
燒瓶中，然後保持在氫氣壓下。然後正丁基鋰(35 毫升於己
烷中之 2.5M 溶液， 2.2 當量)加入，然後二異丙基胺(14 毫
升， 2.5 當量)緩慢加入，混合物在 0 °C 攪拌 30 分鐘。在生
成之二異丙基鹽胺鋰溶液中加入環辛烯氧化物(5.0 克，
1.0 當量)。混合物在室溫攪拌 1 天，然後在氫氣壓下加熱
至回流 2 天。反應混合物由加入 NH₄Cl 淬火。溶液以

五、發明說明 (51)

THF/EtOAc 萃取。有機萃取物合併，以鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮，獲得黃褐色油，其為 1-羥基八氫戊搭烯。化合物不進一步純化而用於下一步驟。

B. 所獲得之醇(5.0 克，1 當量)溶於二氯甲烷(200 毫升)中，在溶液中加入氯鉻酸吡錠(13 克，1.5 當量)，混合物在室溫攪拌 1 天。然後溶液經 SiO₂ 之短管柱過濾，使用乙醚作為溶離劑。所獲得之溶液在真空中濃縮，獲得淡綠色-黃色油，不進一步純化而用於下一步驟。

C. 上述步驟之八氫戊搭烯-1-酮(5.0 克，1.0 當量)加入 4(5)-咪唑羧醛(3.8 克，1.0 當量)及 40% H₂SO₄ (20 毫升)中，混合物在 90 °C 維持 3 天。然後反應混合物由加入氫氧化銨淬火，以四氫呋喃/醋酸乙酯萃取。有機萃取物合併，以鹽水洗，以硫酸鎂乾燥。生成之水層以 HCl/NH₄Cl 中和。水層再如上述萃取，合併之有機部份在真空中濃縮，獲得橙色固體。

D. 此橙色固體溶於乙醇中，其中加入鈹/炭(0.5 克)。反應燒瓶放於 40 psi 氫下 1 天。反應溶液經 celite 過濾，使用更多乙醇作為溶離劑。溶液在真空中濃縮，獲得黃色褐色油。以管柱層析使用 17 : 1 氯仿/甲醇純化，獲得酮產物，呈稍不純狀態。

E. 然後酮官能基由上述步驟之產物(8.2 克，1.0 當量)加入二乙二醇(80 毫升)及胼水合物(13.0 克，1.0 當量)中而移除。此混合物攪拌過夜，然後氫氧化鉀(11.0 克，5.0 當量)加入，溶液在回流下加熱 1 天。反應溶液冷卻至室溫，以

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

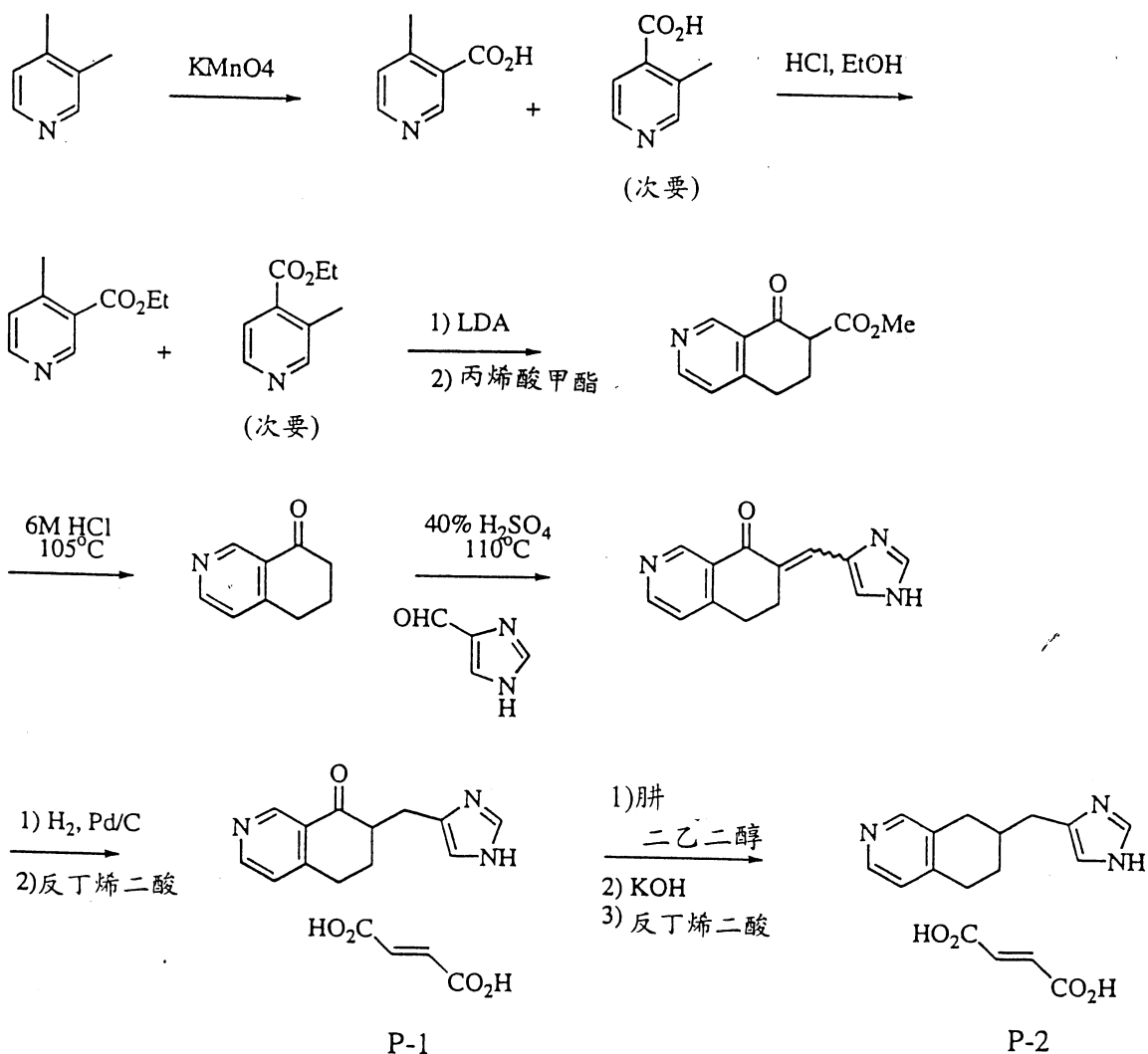
象

五、發明說明 (52)

水洗。溶液以 THF/EtOAc 萃取，合併部份以鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，在真空中濃縮，獲得黃色油。一鹽酸鹽係由此油溶於 HCl 飽和之無水乙醇中及加熱而製造。

實例 P

7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-6,7-二氫-5H-異喹啉-8-酮(P-1)及 7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氫異喹啉(P-2)之製備程序



五、發明說明 (53)

程序：

A. 3,4-二甲吡啶(21.4 克，1 當量)溶於 200 毫升水中在 20℃，過錳酸鉀以 6.32 克份加入每天二次歷 5 天(總共 63.2 克，2 當量)。在 5 天後，溶液貯存於冷凍器中，然後解凍，經 celite 過濾。生成之無色溶液在 90℃ 於旋轉蒸發器上濃縮，直到獲得白色固體為止。此固體由 5N HCl 中再結晶，獲得 9.56 克白色結晶。NMR 顯示二種區域異構物與所欲異構物之混合物為主要產物。

B. 這些結晶於 HCl 氣飽和無水乙醇中在氫下及在回流加熱 6 小時。然後乙醇以旋轉蒸發由溶液移除，殘餘物收入 100 毫升水中，pH 以固體碳酸氫鈉調節至 7 至 8 之間。水相以乙醚(3X)萃取，合併之有機部份以鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，然後過濾，濃縮，獲得無色油(3.56 克，10.8%產率)。

C. 二異丙基胺(2.84 克，1.3 當量)在氫下於 -78℃ 經注射筒加入 n-BuLi(11.21 毫升，1.3 當量)於 100 毫升無水 THF 中，當場產生二異丙基醯胺鋰。在此溶液中經注射筒加入上述 B 之產物(3.56 克，1 當量)於 20 毫升四氫呋喃中，混合物在 -78℃ 攪拌 20 分鐘。此時，丙烯酸甲酯(4.85 毫升，2.5 當量)於 20 毫升四氫呋喃中經套管逐滴加入。溶液攪拌 2 小時，然後加入 40 毫升 10%醋酸鉀淬火。溶液加熱至 20℃，然後在旋轉蒸發器上濃縮。水液殘餘物以氯仿萃取三次。合併部份以鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮成黑色固體，貯存在高真空下。在矽膠上以己烷/醋酸乙酯(7/3→6/4)層析，獲得 2.41 克(58.2%)所欲產物，不進一步

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

線

五、發明說明 (54)

純化而用於下一步驟。

D. 步驟 C 之物質 (0.48 克, 1 當量) 溶於 1 毫升 6M HCl 中, 在 105 °C 加熱 16 小時, 然後溶液在 80 °C 旋轉蒸發而濃縮成固體。殘餘物吸收入 2 毫升水中, 以固體碳酸氫鈉中和。中和之溶液以氫仿 (3X) 萃取, 合併之部份以鹽水洗, 以硫酸鎂乾燥, 濃縮成無色油 (0.456 克, 93.4%)。

E. 上述步驟 D 中獲得之異喹啉酮 (1.91 克, 1 當量) 與 4(5)-咪唑羧醛 (1.25 克, 1 當量) 在 110 °C 於 15 毫升 40% 硫酸中加熱 30 小時。反應混合物在 0 °C 於氫下貯存幾天。然後溶液以 20 毫升水稀釋, 以 NH₄OH 鹼化成 pH 8.9。固體以過濾收集, 以高真空乾燥。產物為黃色固體 (2.81 克, 96.1%), 包含二種位置異構物均於外雙鍵之混合物。

F. 上述 E 之產物溶於 150 毫升甲醇中, 在此溶液中加入 Pd/C (0.412 克, 0.15 重量當量)。然後甲醇溶液以 H₂ 飽和, 由重複抽空及 H₂ 重複回填。溶液在 1 氣壓 H₂ 下攪拌 20 小時, 直到 TLC 顯示無未飽和之起始物質殘餘為止。溶液經 celite 過濾, 濃縮成油。在矽石上使用二氯甲烷及甲醇 (9/1) 層析, 獲得純產物 (1.853 克, 65.04%), 呈白色泡沫。其吸收入甲醇中, 其中加入反丁烯二酸 (0.4817 克, 1.5 當量), 並加熱以溶解固體。溶液緩慢冷卻, 獲得灰白色結晶 (0.826 克, 74%), 其表示為化合物 P-1。P-2 係以上述實例 O 步驟 E 中所述之相同方式由肼還原而獲得。

實例 Q

(Z)-6-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮(Q-

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

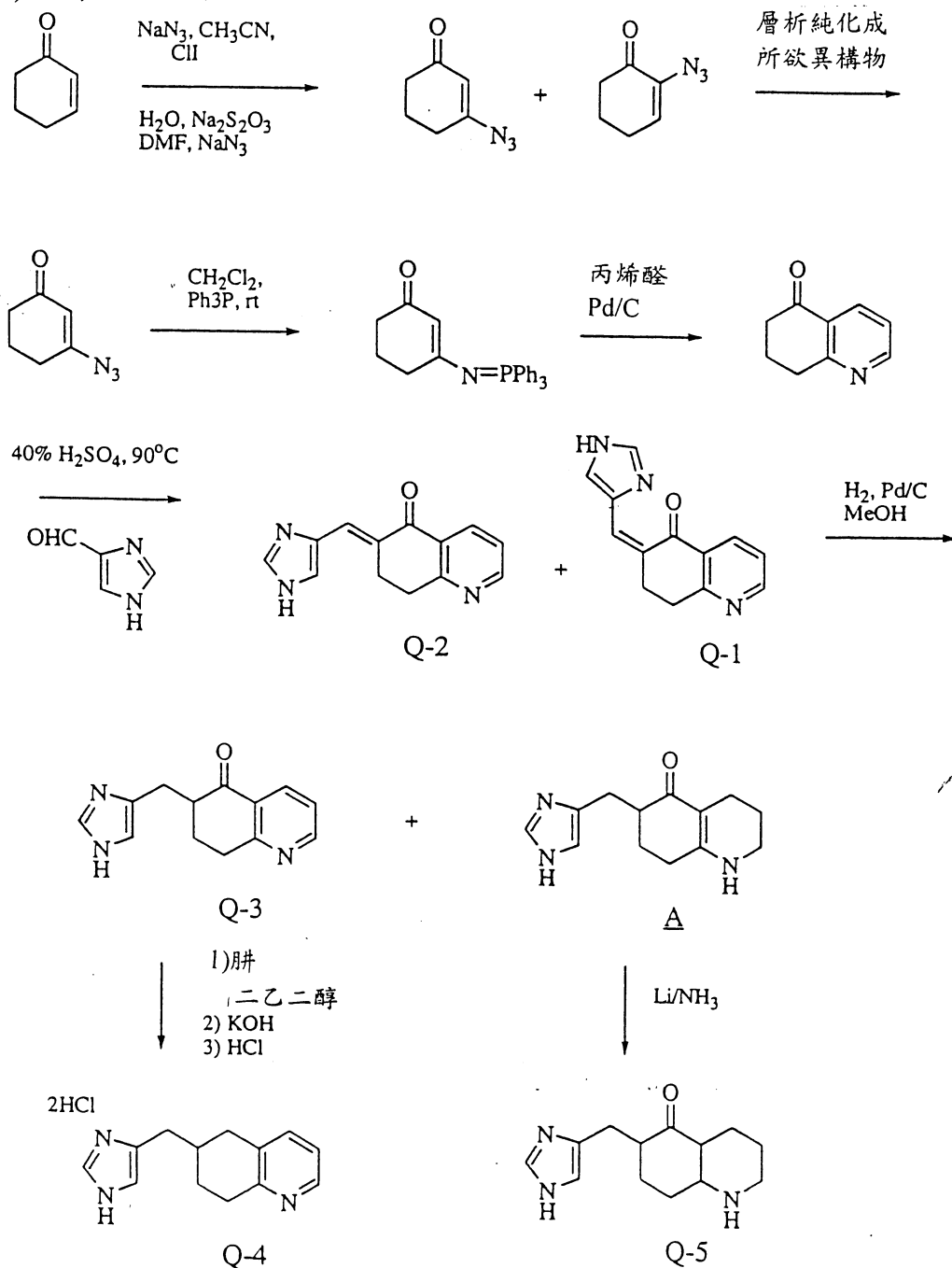
裝

訂

線

五、發明說明 (55)

1), (E)-6-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮(Q-2), 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮(Q-3), 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉二鹽酸鹽(Q-4), 及 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)八氫喹啉-5-酮(Q-5)之製備程序



五、發明說明 (56)

程序：

A. 第一步驟之反應性疊氮基試劑係由一氯化碘(67.6 克，1.15 當量)於 50 毫升乙腈中經滴液漏斗逐滴加入疊氮化鈉(58.84 克，2.5 當量)於 350 毫升無水乙腈中在 -10°C 及在氬下之攪拌漿液中而當場產生。加入於 30 分鐘內完成，混合物再攪拌 30 分鐘，環己烯酮(34.81 克，1.0 當量)經注射筒加入，然後在 20°C 攪拌 20 小時。然後混合物倒入 1 升水中，以三份 200 毫升乙醚萃取。合併之部份以 5% 硫代硫酸鈉溶液及然後以鹽水洗。有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中於 20°C 濃縮。殘餘物吸收入 1 升 DMSO 中於 0°C ，第二份 NaN_3 加入，混合物攪拌，並加熱至周圍溫度。然後此混合物以 2.5 升冰水稀釋，以二氯甲烷萃取十次(10×250 毫升)。合併之有機部份在旋轉蒸發器(rotovap)上濃縮成約 1 升體積，此濃縮物以 250 毫升水及然後以鹽水萃取三次，然後以硫酸鎂乾燥，濃縮成深色油(39.5 克)，貯存在 -40°C 。此油在矽石上使用 9/1 至 8/2 己烷：醋酸乙酯層析純化。回收二種異構物，獲得第一種異構物具有疊氮基 α 相對於酮官能基，13.22 克，產率 26.6%。獲得 β 異構物 15.825 克，產率 32.0%。

B. 三苯膦溶於 20 毫升二氯甲烷中，放在氬氣壓下於 20°C 。上述所獲得之 β 異構物經套管加入攪拌溶液中，維持在 20°C 歷 2 小時。在反應進行時，氮由溶液中釋出，在 2 小時後，TLC 顯示無起始物質殘餘。溶液濃縮，通過矽膠管柱，以二氯甲烷至 95/5 二氯甲烷：甲醇作為溶離劑。獲得

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (57)

醯胺基膦酸鹽中間物 2.139 克，產率 65.1%。

C. 醯胺基膦酸鹽溶於 100 毫升無水鄰-二甲苯中，然後 10% Pd/C 加入，並攪拌。然後新鮮蒸餾之丙烯醛經注射筒加入混合物中，加熱至回流 4 小時，然後其餘丙烯醛加入，在回流下於手指冷凝器下及在氫下加熱繼續 44 小時。此時，TLC 顯示殘餘一些中間物，0.5 克 Pd/C 加入，混合物再加熱至回流歷 8 小時。混合物冷卻至室溫，過濾，在旋轉蒸發器上濃縮以移除過量丙烯醛，直到殘餘約 100 毫升鄰-二甲苯溶液為止。此溶液由加入冰冷卻，以 1N HCl 萃取三次。合併之水液部份以 Et₂O 萃取 3X。然後水相冷卻至 0 °C，使用濃 NaOH 調節 pH 至約 10。然後水相以 100 毫升份氯仿萃取 5X。合併之氯仿部份以水洗，然後以鹽水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，最後濃縮，獲得 3.51 克油，產率 84.4%，7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮。

D. 4(5)-咪唑羧醛與喹啉酮如上述實例 P 步驟 E 中所述縮合，獲得 Q-1 及 Q-2。

E. 然後外雙鍵以鈹/炭還原，如上述實例 P 步驟 F 中所述，獲得二種產物，以層析分離，獲得 Q-3 及 A。

F. 酮基以實例 O 步驟 E 中所述之相同肼還原程序移除，獲得 Q4。

G. 完全還原之喹啉環產物 Q-5 係由 A 以鋰/氫標準還原 (Li，10 當量，於 NH₃ 中，在 -78 °C 歷 10 分鐘，以 NH₄OH 淬火，逐漸加熱蒸發 NH₃) 而獲得。

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

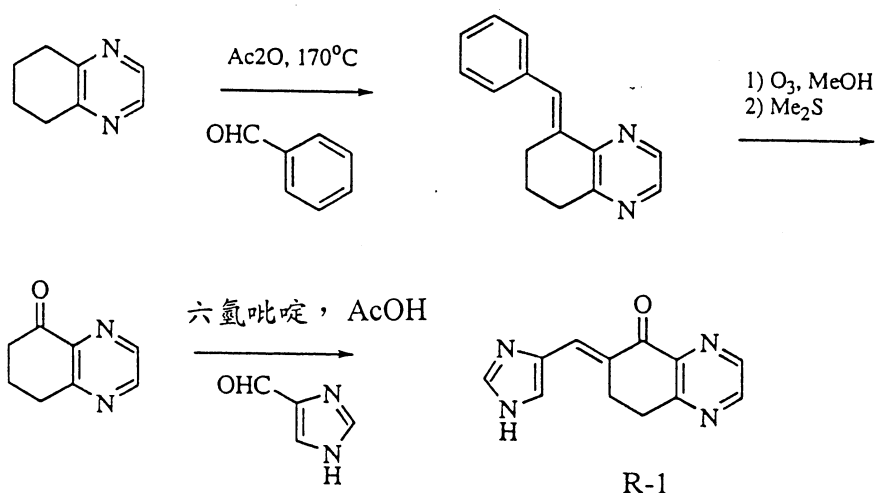
訂

象

五、發明說明 (58)

實例 R-1

(E)-6-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮
之製備程序



程序：

A. 5,6,7,8-四氫喹啉(23.75 克， 1 當量)，苯甲醛(19.81 毫升， 1.1 當量)，及醋酸酐(33.4 毫升， 2.0 當量)之混合物在 150 °C 於氫下攪拌 15 小時，然後 TLC 顯示大部份所欲產物含有一些起始物質殘餘。起始物質由使用 Vigreux 管柱在 170 °C 真空蒸餾而移除。然後罐殘餘物於 170-220 °C 進行 Kugelrohr 蒸餾。第一餾份含少量起始物質(4.71 克)。第二餾份純(18.93 克)。在第一餾份使用高真空後，其結晶。合併餾份為 20.11 克，產率 51%。

B. 上述 A 之產物溶於 100 毫升甲醇中，稍加熱，然後冷卻至 -35 至 -40 °C，臭氧冒泡通過溶液。在幾分鐘後，起始物質開始由溶液中結晶出來，溶液加熱， 200 毫升甲醇再加

五、發明說明 (59)

入，然後反應再開始。在約 30 分鐘後，溶液轉變為淡藍色。然後氮由冒泡通過而溶液 30 分鐘加入，然後甲基硫(3.5 毫升)注射入溶液中，然後溶液在 -35°C 攪拌 30 分鐘，然後加熱至周圍溫度，並攪拌。在 20°C 約 48 小時後，混合物經蒸氣蒸餾以移除溶劑，獲得 8.4 克黃-褐色油殘餘物。此殘餘物吸收入乙醚中，以 25 毫升份 1N HCl 萃取 3x。合併之水相部份以乙醚洗 3x。水溶液以濃 NaOH 逐漸鹼化至 pH 8。然後由水相以氯仿萃取(3x)自由胺。合併之氯仿萃取物以鹽水洗二次，乾燥(MgSO_4)，濃縮成黃色油(3.01 克)。在高真空下保持 1 小時後，殘餘 2.97 克。其由乙醚中再結晶，獲得 2.35 克淡黃色固體。產率 67.5%。

C. 7,8-二氫喹啉-5-酮及 4(5)-咪唑羧醛(Aldrich Chemicals)懸浮於 75 毫升無水四氫呋喃中在 20°C 於氮下，然後加入六氫吡啶，然後加入醋酸。混合物在 20°C 攪拌 16 小時。在 20 小時後，TLC 顯示無喹啉酮殘餘。固體以過濾收集，以小量四氫呋喃洗，然後以氯仿洗。固體在高真空下乾燥，獲得 6.85 克 R-1。產率 90.3%。

實例 R-2 及 R-3

以相似於 R-1 之方式，5,6,7,8-四氫異喹啉(5.42 克，1 當量，Aldrich)與苯甲醛(5.182 克，1.2 當量)及醋酸酐(6.309 克，2.0 當量)攪拌，經真空蒸餾，不進一步純化而用於下一步驟。產量(不純)：8.28 克。

上述步驟之粗產物(7.96 克)進行臭氧分解，如上述步驟 B 中所述。在處理及層析後，獲得 5.18 克淡色油。產率：97.8%

五、發明說明 (60)

，假定無起始物質。

生成之 7,8-二氫-6H-異喹啉-5-酮(1.692 克，1 當量)與 4(5)-咪唑羧醛縮合，如上述步驟 C 中所述，獲得 2.23 克未飽和之化合物相似於上圖中 R-1，產率 92.8%。此產物以鈹/炭處理，如實例 P 步驟 F 中所述，以還原外雙鍵，獲得 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氫-6H-異喹啉-5-酮(R-2)，52%。

上述酮使用胼還原，轉化為反丁烯二酸鹽，如實例 P 步驟 F 中所述。還原之產率：62%。在再結晶後，反丁烯二酸鹽之產率：30.4%，6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氫異喹啉(R-3)。

實例 S

一種測量 α 激動劑選擇性之方法包含 RSAT(受體選擇性及放大技術)分析，如 Messier et al. (1995) "High throughput assays of cloned adrenergic, muscarinic, neurokinin and neurotrophin receptors in living mammalian cells", Pharmacol. Toxicol. 76 : 308-11 中報告，並經調整以適用於 α_2 受體。此分析測量受體所涉之接觸抑制之喪失，其造成融合(confluent)細胞之混合群體中含受體細胞選擇性增生。細胞數目之增加係以一種適合之轉感染標誌基因如 β -半乳糖酶基因評估，該酶之活性可輕易於 96 井格式中測量。活化 G 蛋白質(G_q)之受體引發此反應。 α_2 受體一般偶合於 G_i ，當與具有 G_i 受體辨認區域之雜體 G_q 蛋白質(稱為 $G_q/i5^2$)共表現時，活化 RSAT 反應。參見 Conklin et al. (1993) "Substitution of three amino acids switches receptor

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

裝

五、發明說明 (61)

specificity of $G_{\alpha a}$ to that of $G_{\alpha a}$." Nature 363 : 274-6。

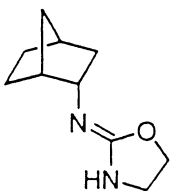
NIH-3T3 細胞於 15 公分碟中以 2×10^6 個細胞之密度平碟培養，維持於補充 10% 小牛血清之 Dulbecco's 修飾之 Eagle's 培養基中。一天後，細胞與編碼對 -SV-b-半乳糖酶 (5-10 毫克)，受體 (1-2 毫克) 及 G 蛋白質之哺乳類表現質體以磷酸鈣沉澱而共轉感染。40 毫克鮭魚精子 DNA 亦可包括於轉感染混合物中。第二天新鮮培養基加入，1-2 天後，收集細胞，分成 50 分析份冷凍。細胞解凍，100 毫升加入 100 毫升份各種濃度藥物 (三組) 於 96 井碟中。繼續在 37 °C 培育 72-96 小時。在以磷酸鹽緩衝之鹽水洗後，b-半乳糖酶活性係由加入 200 毫升顯色基質 (包含 3.5 mM 鄰-硝基苯基-b-D-半乳糖吡喃糖苷及 0.5% nonidet P-40 於磷酸鹽緩衝鹽水中)，在 30 °C 培育過夜，及在 420 nm 測量光學密度而測定。吸光度為酶活性之測量方法，依細胞數目而定，可顯示受體所涉之細胞增生。測定各種藥物對各 α_2 受體之 EC_{50} 及最大作用。其功效或內活性係以對於各受體亞型藥物之最大作用相對於標準完全激動劑之最大作用之比例而計算。布利蒙尼丁 (Brimonidine)，亦稱為 UK14,304-18，用作 α_{2A} 及 α_{2C} 受體之標準激動劑。羥間唑啉 (Oxymetazoline) 用作 α_{2B} 受體之標準激動劑。

下表 1 提供對於 α_2 -腎上腺素功能受體亞型之內活性值，由上述實例 B 至 R 之化合物及某些對於 α_{2B} 及 / 或 α_{2C} 亞型不具選擇活性之腎上腺素功能化合物以 RSAT 分析測定。對於 α_{2A} 亞型，該等實例之化合物不具活性，或顯示低

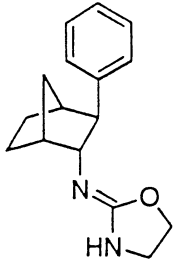
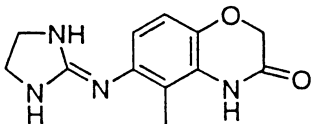
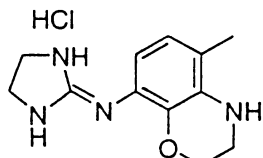
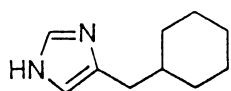
五、發明說明 (62)

功效(≤ 0.4)。彼等對於 $\alpha 2B$ 及 $\alpha 2C$ 亞型較對於 $\alpha 2A$ 亞型具有較大功效。因此，不像眼之 $\alpha 2$ -腎上腺素受體化合物，如可樂寧(clonidine)及布利蒙尼丁(brimonidine)，實例B至R之化合物可選擇性活化 $\alpha 2$ -腎上腺素受體亞型，而非 $\alpha 2A$ -亞型。

表 1：相對於布利蒙尼丁(Brimonidine)/羥基唑啉(Oxymetazoline)之內活性

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
	羥間唑啉	0.63	1.0	0.58
	可樂寧	0.78	0.75	0.55
	布利蒙尼丁	1.0	0.93	1.0
	4(5)-(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0.43	1.4	0.5
✓ D-3	 雙環[2.2.1]庚-2-基亞喹唑啉-2-基胺	0	0.4	0

五、發明說明 (63)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	經間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>D-1</u>	 亞呋唑啉-2-基-(3-苯基 雙環[2.2.1]庚-2-基)胺	0	0.47	0
<u>F</u>	 6-(亞咪唑啉-2-基胺基) -5-甲基-4H-苯并[1,4]呋喃 -3-酮	0.3	0.9	0.2
<u>G</u>	 亞咪唑啉-2-基-(5-甲基-3,4 -二氫-2H-苯并[1,4]呋喃 -8-基)胺，氯化氫鹽	0.1	0.87	0.33
<u>J-1</u>	 4(5)-環己基甲基-1H-	0.1	0.83	0

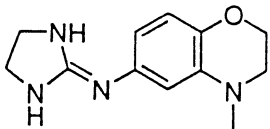
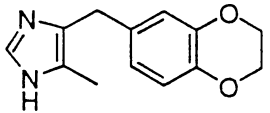
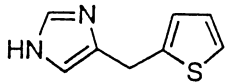
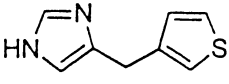
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (64)

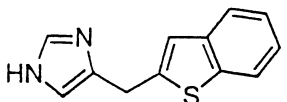
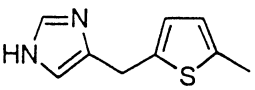
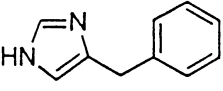
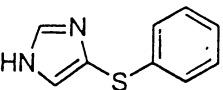
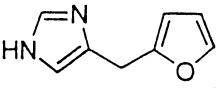
實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
	咪唑			
<u>E-1</u>	 亞咪唑啉-2-基-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-6-基)胺	0.33	0.83	0.35
<u>M</u>	 4(5)-(2,3-二氫苯并[1,4]二噁辛-6-基甲基)-4-甲基-1H-咪唑	0.2	0.97	0.27
<u>C-2</u>	 4(5)-噻吩-2-基甲基-1H-咪唑	0.23	1.3	0.5
<u>C-1</u>	 4(5)-噻吩-3-基甲基-1H-咪唑	0	0.83	0

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

訂

象

五、發明說明 (65)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>C-9</u>	 4(5)-苯并[b]噻吩-2-基甲基-1H-咪唑	0.06	0.88	0.43
<u>C-3</u>	 4(5)-(5-甲基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0.1	0.88	0.43
<u>C-8</u>	 4(5)-苯甲基-1H-咪唑	0.3	0.9	0.4
<u>H</u>	 4(5)-苯基硫烷基-1H-咪唑	0.2	0.93	0.15
<u>C-5</u>	 4(5)-呋喃-2-基甲基-1H-咪唑	0	1.1	0.4

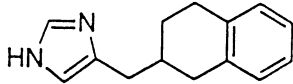
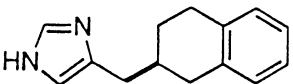
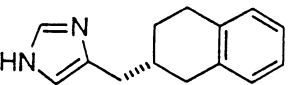
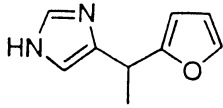
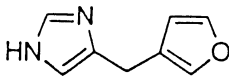
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (66)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>B-3b</u>	 4(5)-(1,2,3,4-四氫萘 -2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.7	0
<u>J-2</u>	 (S)-4(5)-(1,2,3,4-四氫萘 -2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.8	0
<u>J-3</u>	 (R)-4(5)-(1,2,3,4-四氫萘 -2-基甲基)-1H-咪唑	0.1	1	0.15
<u>L</u>	 4(5)-(1-呋喃-2- 基乙基)-1H-咪唑	0.23	0.9	0.57
<u>C-6</u>	 4(5)-呋喃-3-基甲基 -1H-咪唑	0.2	0.67	0.1

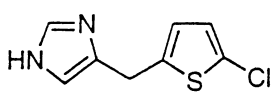
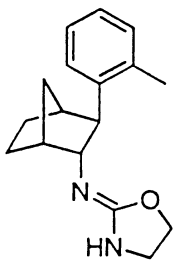
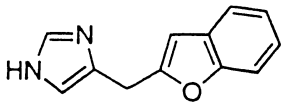
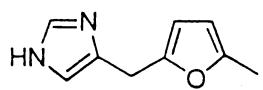
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (67)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	經間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>C-4</u>	 4(5)-(5-氯噻吩-2-基甲基)- 1H-咪唑	0.05	0.82	0.5
<u>D-2</u>	 亞呋啞啞-2-基-(3-鄰-甲苯 基雙環[2.2.1]庚-2-基)胺	0.25	0.75	0
<u>C-10</u>	 4(5)-苯并呋喃-2- 基甲基-1H-咪唑	0.05	0.48	0.1
<u>C-7</u>	 4(5)-(5-甲基呋喃 -2-基甲基)-1H-咪唑	0.08	0.73	0.2

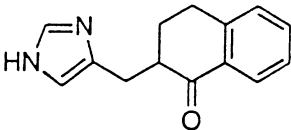
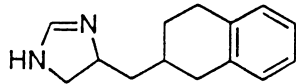
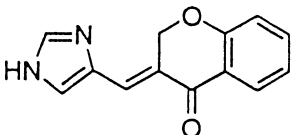
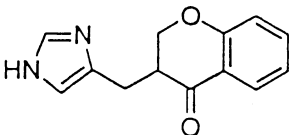
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (68)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 α2A	羥間唑啉 α2B	布利蒙尼丁 α2C
B-3a	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- -3,4-二氫-2H-萘-1-酮	0.1	0.8	0.07
I	 4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2- 基甲基)-4,5-二氫-1H- 咪唑甲磺酸鹽	0	0.5	0.2
B-2a	 3-(3H-咪唑-4(5)- 基亞甲基)色烷-4-酮	0	0.63	0.15
B-2b	 3-(3H-咪唑-4(5)- 基甲基)色烷-4-酮	0	0.77	0

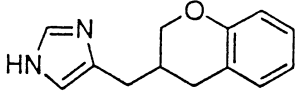
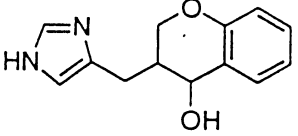
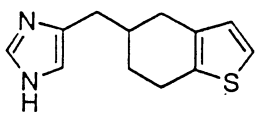
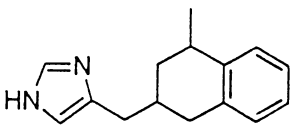
(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (69)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>B-2d</u>	 4(5)-色烷-3-基甲基 -1H-咪唑	0	0.6	0
<u>B-2c</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基) 色烷-4-醇	0	0.65	0
<u>B-9a</u>	 4(5)-(4,5,6,7-四氫苯并[b] 噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑	0.08	0.46	0
<u>B-4a</u>	 4(5)-(4-甲基-1,2,3,4-四氫 茶-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.75	0.1

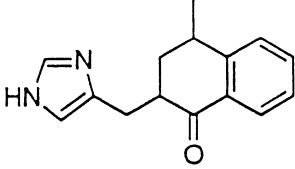
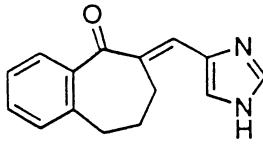
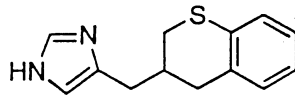
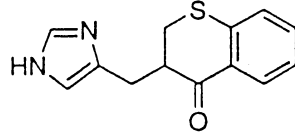
(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (70)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>B-4b</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-4- 甲基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮	0.3	0.7	0.6
<u>B-11b</u>	 6-(1H-咪唑-4(5)- 基亞甲基)-6,7,8,9-四 氫苯并環庚烯-5-酮	0	0.3	0
<u>B-6</u>	HCl  4(5)-硫色烷-3-基甲基 -1H-咪唑，氯化氫鹽	0	0.35	0
<u>B-5b</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基 甲基)硫色烷-4-酮	0	0.5	0.2

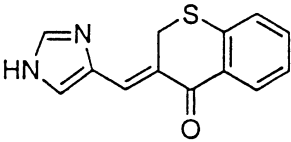
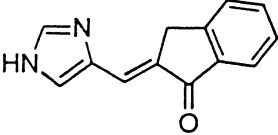
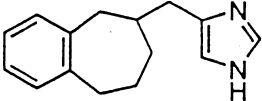
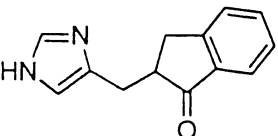
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (71)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	經間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>B-5a</u>	 3-(3H-咪唑-4(5)-基 亞甲基)硫色烷-4-酮	0	0.5	0.37
<u>B-7a</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基 亞甲基)二氫茚-1-酮	0	0.3	0
<u>B-11a</u>	 4(5)-(6,7,8,9-四氫-5H-苯并 環庚烯-6-基甲基)-1H-咪唑	0.4	0.9	0
<u>B-7b</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基 甲基)二氫茚-1-酮	0	0.3	0

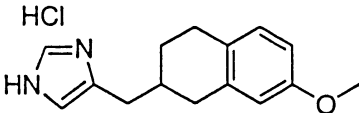
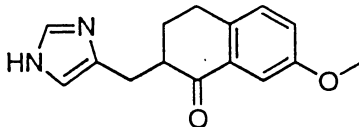
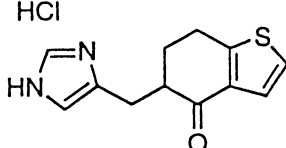
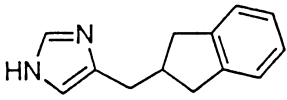
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (72)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>B-1</u>	 4(5)-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑氯化氫鹽	0.15	0.45	0.3
<u>B-1a</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7-甲氧基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮	0.15	0.6	0
<u>B-9b</u>	 5-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-6,7-二氫-5H-苯并[b]噻吩-4-酮氯化氫鹽	0	0.68	0.15
<u>B-7c</u>	 4(5)-二氫茛-2-基甲基-1H-咪唑	0	0.9	0

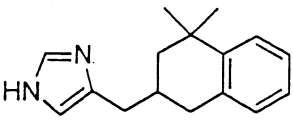
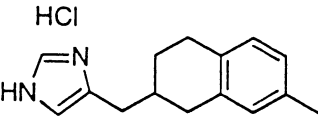
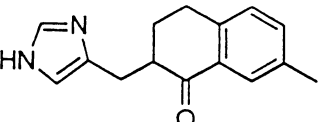
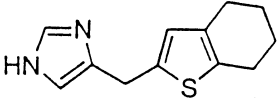
(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>B-10</u>	 4(5)-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四 氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.3	0
<u>B-8b</u>	 4(5)-(7-甲基-1,2,3,4-四 氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑 氯化氫鹽	0	0.6	0.2
<u>B-8a</u>	 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7- 甲基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮	0	0.4	0
<u>K-1</u>	 4(5)-(4,5,6,7-四氫苯并[b] 噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.53	0

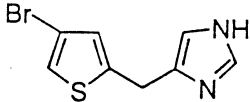
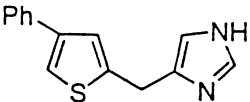
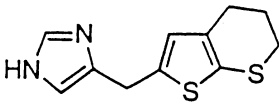
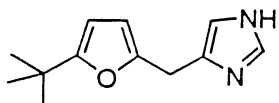
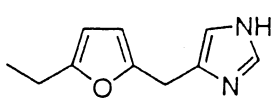
(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (74)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>C-12</u>	 4(5)-(4-溴噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0.2	1.3	0.3
<u>C-13</u>	 4(5)-(4-苯基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.5	0
<u>K-3</u>	 4(5)-(5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-b]噻哌喃-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.37	0
<u>K-2</u>	 4(5)-(5-第三丁基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.7	0
<u>C-11</u>	 4(5)-(5-乙基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑	0.2	0.5	0

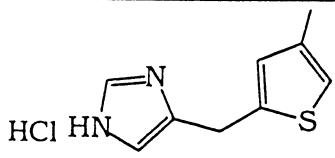
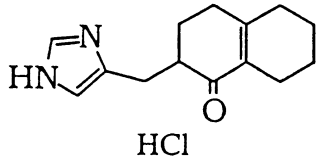
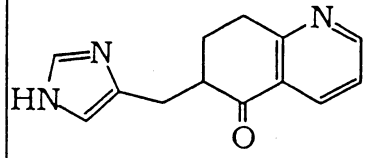
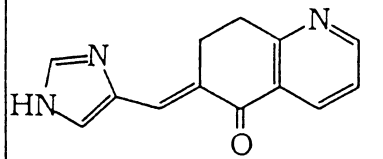
(請先閱讀背面之注意事項再

裝

訂

原

五、發明說明 (75)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	癩間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>C-14</u>	 4(5)-(4-甲基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑鹽酸鹽	0.27	0.7	0.3
<u>N-1</u>	 HCl 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-3,4,5,6,7,8-六氫-2H-茶-1-酮鹽酸鹽	0.24	0.75	0.26
<u>Q-3</u>	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮	0.1	0.9	0.23
<u>Q-2</u>		0.1	0.87	0.13

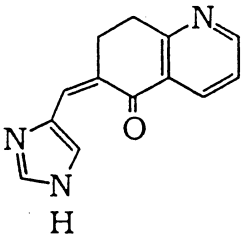
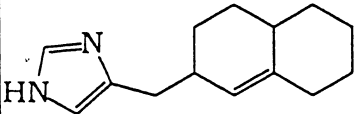
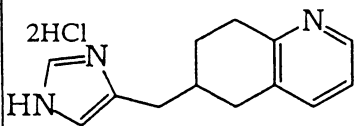
(請先閱讀背面之注意事項再

裝

訂

泉

五、發明說明 (76)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 α2A	羥間唑啉 α2B	布利蒙尼丁 α2C
	(E)-6-(3H-咪唑-4(5)- 基亞甲基)-7,8-二氫-6H- 喹啉-5-酮			
<u>Q-1</u> ✓	 (Z)-6-(3H-咪唑-4(5)- 基亞甲基)-7,8-二氫-6H- -喹啉-5-酮	0	0.75	0.2
<u>N-2</u> ✓	 4(5)-(2,3,4,4a,5,6,7,8-八氫 茶-2-基甲基)-1H-咪唑	0	0.5	0.05
<u>Q-4</u>	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 5,6,7,8-四氫喹啉二鹽酸鹽	0.1	0.8	0.1

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

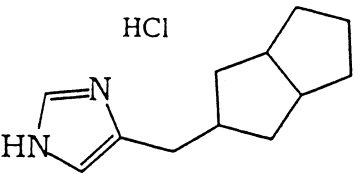
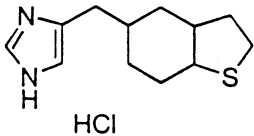
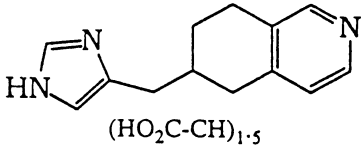
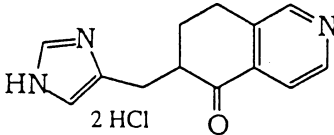
裝

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (77)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
<u>Q</u>	 4(5)-(八氫戊搭烯-2-基甲基)-1H-咪唑鹽酸鹽	0	0.67	0.1
<u>B-9c</u>	 5-(八氫苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑鹽酸鹽	0	0.3	0
<u>R-3</u>	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氫-異喹啉反丁烯二酸鹽	0	0.6	0.4
<u>R-2</u>	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氫-6H-異喹啉-5-酮二鹽酸鹽	0	0.6	0.4

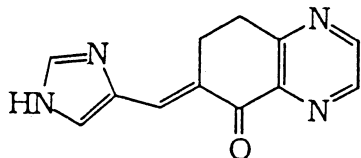
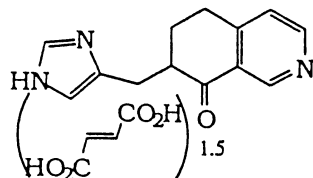
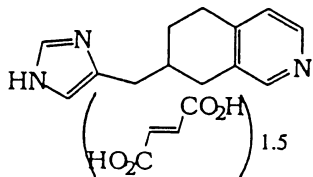
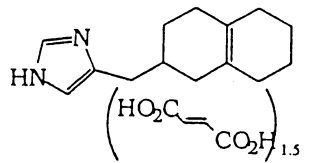
(請先閱讀背面之注意事項再

裝

訂

泉

五、發明說明 (78)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 α2A	羥間唑啉 α2B	布利蒙尼丁 α2C
<u>R-1</u>	 (E)-6-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-7,8-二氫-6H- -喹啉-5-酮 <td>0.3</td> <td>0.8</td> <td>0.4</td>	0.3	0.8	0.4
<u>P-1</u>	 7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 6,7-二氫-5H-異喹啉-8-酮 反丁烯二酸鹽 <td>0</td> <td>0.4</td> <td>0</td>	0	0.4	0
<u>P-2</u>	 7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)- 5,6,7,8-四氫異喹啉反丁烯 二酸鹽 <td>0</td> <td>0.4</td> <td>0</td>	0	0.4	0
<u>N-3</u>	 <td>0</td> <td>0.75</td> <td>0</td>	0	0.75	0

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

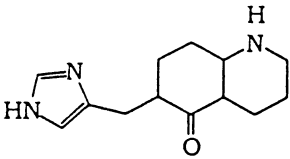
裝

訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (79)

實例	結構/化合物	布利蒙尼丁 $\alpha 2A$	羥間唑啉 $\alpha 2B$	布利蒙尼丁 $\alpha 2C$
	4(5)-(1,2,3,4,5,6,7,8- 八氫萘-2-基甲基)-1H- 咪唑反丁烯二酸鹽			
Q-5 ✓	 6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基) 八氫喹啉-5-酮	0	1.0	0

實例 T

IOP 降低及鎮靜副作用

IOP 之測量係以完全有意識，重量 3-4 公斤，具有持續升高之 IOP 雌性 cynomolgus 猴進行，持續升高之 IOP 係於右眼中小梁網結構以氬雷射光凝聚所產生。在外科手術後約 2 個月，動物可用於實驗。在實驗期間，猴子坐在特別設計之椅子 (Primate Products, San Francisco) 上，餵以橘子汁及水果，如需要。使用 30R 型 Digilab pneumatonometer (Alcon, Texas) 測量 IOP。

在測量 IOP 前 25 微升麻醉劑丙對卡因 (proparacaine) 局部施用於各猴，以使眼睛因張力測定之不舒服達最少。在滴藥前進行二個基線之測量，在滴藥後進行周期性測量達 6 小時。單側眼施用試驗化合物一滴 50 微升；對側眼施用等

五、發明說明 (80)

體積鹽水。

許多實例之 α_2B 及 $\alpha_2B/2C$ 選擇性化合物於猴體測試。令人驚奇地，表2顯示，這些結構上不同之化合物均使所處理眼之IOP降低。

同時測量鎮靜作用，並根據下列分數評估：0=機警，典型發聲，移動，等；1=冷靜，較少移動；2=略微鎮靜，一些發聲，對刺激有反應；3=鎮靜，不發聲，對刺激有一些反應；4=睡著。

本發明化合物亦不造成鎮靜。其與可樂寧(clonidine)及布利蒙尼丁(brimonidine)之作用相反，彼等造成鎮靜。

表2. α_2 -腎上腺素受體激動劑於有意識之 cynomolgus 猴之 IOP 及鎮靜作用，在經眼施用於由氬雷射光凝聚造成高血壓之單眼後。周期性測量達6小時。在IOP實驗期間使用下列分數評估鎮靜作用：0=機警，典型發聲，移動，等；1=冷靜，較少移動；2=略微鎮靜，一些發聲，對刺激有反應；3=鎮靜，不發聲，對刺激有一些反應；4=睡著。每組動物數目=(6-9)。

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (81)

化合物	劑量(%)	由預處理程度 減少之最大%	
		高血壓眼	鎮靜作用
鹽水	-	7 ± 2	0-1
可樂寧	0.1	25 ± 4	1
	0.3	41 ± 5	2
布利蒙尼丁	0.1	25 ± 3	1
	0.3	40 ± 4	2
J-1	1	26 ± 5	0
	3	33 ± 3	0
E-1	0.3	25 ± 4	0
	1	27 ± 3	0
C-1	1	25 ± 4	0
	3	29 ± 4	0
D-1	1	25.6 ± 3.9	0
M	1	22.5 ± 5.4	0
C-2	1	29.6 ± 5.5	0
C-9	0.3	13.7 ± 4.5	0
	1	25.1 ± 4.9	0
C-3	0.3	20.6 ± 4.8	0
	1	25.0 ± 6.4	0
C-8	1	31.2 ± 3.3	0
B-3b	0.1	25.9 ± 3.5	0
	0.3	31.2 ± 4.3	0

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (82)

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

實例 U

心血管副作用之測量

心血管測量係於不同組之猴使用 BP 100S 自動血壓計 (Nippon Colin, Japan) 進行。本發明之某些化合物經靜脈內 (IV) 施用，以高於可樂寧 (clonidine) 及布利蒙尼丁 (brimonidine) 劑量之 10 至 30 倍劑量，不減少心跳速率或降低血壓。令人感興趣地，化合物 4(5)-(3-甲基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑對於 α2A-亞型具有內活性 0.43，對於心跳速率

五、發明說明 (83)

顯示微弱作用。可樂寧及布利蒙尼丁對於心跳速率具有較大作用。參見下表 3。

表 3. α_2 -腎上腺素受體激動劑經靜脈內施用於有意識之 cynomolgus 猴後對於心血管變數之作用。周期性測量達 6 小時。每組動物數目=(6-10)。

化合物	劑量(微克/公斤)	由預處理程度減少之最大%	
		平均動脈血壓	心跳率
鹽水	-	7 ± 4	8 ± 3
可樂寧	17	29 ± 7	32 ± 4
	50	35 ± 5	50 ± 5
布利蒙尼丁	17	36 ± 3	52 ± 3
	50	37 ± 5	54 ± 3
J-1	17	7 ± 5.3	13 ± 4
	50	4 ± 2	6 ± 2
	167	7 ± 5	3 ± 3
	500	13 ± 3	7 ± 4
E-1	17	7 ± 4	11 ± 4
	50	7 ± 2	14 ± 5
	167	9 ± 4	11 ± 5
C-1	50	12.8 ± 12	12 ± 4
	500	$+5 \pm 8^*$	$+11 \pm 9^*$
M	500	0.8 ± 2.3	5.5 ± 1.9
C-2	500	6.6 ± 1.7	6.5 ± 2.9

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (84)

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

*顯示由基本程度增加

實例 V

上述實例 T 及 U 之研究證明 α_2 激動劑之治療作用可與鎮靜及心血管副作用脫離。此脫離係以對於 α_2B 及 α_2B/α_2C

五、發明說明 (85)

亞型之活性優先於 α_2A 亞型之活性性質之化合物達成。

先前技藝之 α_2 腎上腺素功能激動劑活化三種 α_2 受體，可引起鎮靜，低血壓及心動徐緩，而防礙或嚴重限制彼等用於治療已知可改善之疾病及違常。該等疾病及違常包括肌肉痙攣包括過度排尿，腹瀉，斷除徵候群，疼痛包括神經病疼痛，神經變性疾病包括視神經病，脊柱絕血及中風，記憶及認識力缺乏，注意力缺乏症，精神病包括躁狂，焦慮，抑鬱，高血壓及充血性心臟衰竭，及鼻充血。參見例如 Hieble et al., "Therapeutic applications of agents interacting with alpha-adrenoceptors, in Alpha-adrenoceptors : molecular biology, biochemistry and pharmacology". Prog. Basic Clin. Pharmacol. (Basel, Karger) 8, pp. 180-220 (1991)。例如，可樂寧(clonidine)已顯示在臨床上對提供手術後疼痛，癌症有關之疼痛及神經性疼痛之緩解有效。但是，如 Maze and Tranquilli, Maze MB and Tranquilli, W. "Alpha-2 adrenoceptor agonists : defining the role in clinical anesthesia". Anesthesiology 74, 581-605 (1991)中所述，此種及其他 α_2 激動劑之"完全臨床功效"仍需要發展不會引起鎮靜，低血壓及心動徐緩之化合物。

上述疾病及違常可由 α_2B 及 $\alpha_2B/2C$ 受體之活化而治療。因此，上述已顯示不引發鎮靜及心血管作用之 α_2 化合物在治療這些症狀中 useful 及有利。

青光眼神經病中神經元變性之改善為本發明化合物之新穎用途之另一實例。最近之研究已證明可樂寧及其他 α_2 激

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (86)

動劑在幾個神經元變性之鼠模型中對於視網膜細胞具有神經保護作用。這些模型包括白子鼠經光引發之光受體變性，如 Wen et al, "Alpha2-adrenergic agonists induce basic fibroblast growth factor expression in photoreceptors in vivo and ameliorate light damage." J. Neurosci. 16, 5986-5992 中所述，及校正鼠之視神經受傷造成視網膜神經節細胞之繼發喪失，如 Yoles et al, "Injury-induced secondary degeneration of rat optic nerve can be attenuated by alpha2-adrenoceptor agonists AGN 191103 and brimonidine". Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 37, 540, S114 中所述。然而，不像本發明化合物，這些研究中所用之劑量，0.1 至 > 1 毫克/公斤經腹膜內或經肌肉內注射，亦引起鎮靜及心血管作用。引發基本纖維母細胞生長因子(bFGF)之表現被視為視網膜中 $\alpha 2$ 受體活化之敏感指示(上述 Wen et al)，及在局部施用 $\alpha 2$ 激動劑於鼠眼後引發 bFGF 之測量顯示需要約 1%劑量以引發相當於 $\alpha 2$ 激動劑所涉神經保護之 bFGF 量增加 2-3 倍(參見上述 Wen et al，及 Lai et al, "Neuroprotective effect of ocular hypotensive agent brimonidine", Proceedings of XIth Congress of the European Society of Ophthalmology (Bologna, Monduzzi Editore), 439-444)。目前 $\alpha 2$ 激動劑(如可樂寧)之這些局部施用劑量已知可造成全身性副作用，如鎮靜及低血壓，會使得彼等不能用作眼神經保護劑。此外，一般讓與及在審察中之 1995 年 6 月 28 日申請之申請案 08/496,292 揭示及申請某些非選擇性 $\alpha 2$ 腎上腺素功能

(請先閱讀背面之注意事項再
訂本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (87)

劑在治療神經受傷之用途，其全部內容併入本文供參考。

本發明化合物在局部施用至少 3%劑量於猴體後不引起鎮靜及心血管作用。因此，這些化合物之神經保護濃度可於人體內達到，而不引起副作用。事實上，如下報告，實例 B-9 (b)之化合物已顯示在上述 Yoles et al 之校正鼠視神經受傷模型中具有神經保護作用。參見下表 4。

表 4：在受傷後二星期視網膜神經節細胞數目
(細胞/顯微鏡視野)

對照 (媒液經腹膜內)	實例 B-9(b) (0.5 毫克/公斤經腹膜內)
33 ± 8	73 ± 12
n = 8	n = 5

此神經保護程度相當於上述研究以標準α2腎上腺素受體激動劑布利蒙尼丁(brimonidine)及神經保護劑 MK801 所見之作用。

實例 W

疼痛(包括神經病疼痛)之減輕為本發明化合物有用及有利之病症之另一實例，因為疼痛減輕而無不欲之副作用。可樂寧(Clonidine)為活化三種α2受體之激動劑，在臨床上已用於治療慢性疼痛，但此用途有限，因其可引起鎮靜及心血管副作用。本發明化合物於齧齒類神經病疼痛模型(已知可預測臨床活性)中與可樂寧及布利蒙尼丁比較。(參見例如 Kim, S. and Chung, J. "An experimental model for

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (88)

peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat." Pain 50 pp. 355-363 (1992).)。在二條脊神經結紮後，動物對於一般非疼痛刺激如觸摸具有敏感性。 α_2 化合物逆轉此敏感性(稱為 allodynia)之能力在經椎管內或經腹膜內施用後 30 分鐘測試。各化合物之鎮靜活性亦使用一活性室測量。

本發明化合物，實例 N-1，可減輕 allodynia 而不引起鎮靜，甚至在極高劑量。其與可樂寧(clonidine)及布利蒙尼丁(brimonidine)相反，彼等在僅稍微高於抗 allodynic 之劑量可引起鎮靜作用。參見下表 5 及 6。

表 5. α_2 腎上腺素受體激動劑經椎管內施用於鼠後 30 分鐘之抗 allodynic 及鎮靜作用(N=6)。

化合物	劑量(微克)	觸覺之逆轉 (Allodynia)(%)	鎮靜作用(%)
可樂寧	0.1	20*	ND
	1	96*	15
	10	ND	60*
N-1	3	13	ND
	30	64*	0
	300	ND	0

*相對於鹽水對照 $p < 0.05$

• ND 表無數據

五、發明說明 (89)

表 6. $\alpha 2$ 腎上腺素受體激動劑經腹膜內施用於鼠後 30 分鐘之抗 allodynic 及鎮靜作用 (N=6)。

化合物	劑量(微克)	觸覺之逆轉 (Allodynia)(%)	鎮靜作用(%)
布利蒙尼丁	3	0	ND
	30	37*	24
	300	ND	67*
N-1	3	3	ND
	30	41*	ND
	10,000	ND	0

*相對於鹽水對照 $p < 0.05$

• ND 表無數據

這些實例之結果證明 $\alpha 2$ -腎上腺素受體藥物之一般副作用係由 $\alpha 2A$ -亞型涉入，彼等之抗眼高血壓及其他治療作用可由非 $\alpha 2A$ -亞型之亞型所造成。因此，對於 $\alpha 2A$ -亞型一般具有低功能活性之無關結構種類之 $\alpha 2$ -腎上腺素受體化合物可降低 IOP 及引發其他治療作用，而無劑量限制之副作用。

雖然本發明之特定具體實施例已說明，但是可明瞭本發明當然不限於此，因為其可作許多顯而易知之修飾，本發明包括任何該等修飾，其在下述申請專利範圍內。

本發明已說明，吾等請求下列：

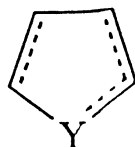
(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

原子；R 為 H 或低烷基；X 為 S 或 $C(H)R^1$ ，其中 R^1 為 H 或低烷基，但當 X 及下式所表環間之鍵為一雙鍵時， R^1 不存在



Y 為 O, N, S, $(CR^1_2)_y$ ，其中 y 為 1 至 3 之整數， $-CH=CH-$ 或 $-Y^1CH_2-$ ，其中 Y^1 為 O, N 或 S；x 為 1 或 2 之整數，當 R^2 , R^3 或 R^4 結合於一個未飽和碳原子時，x 為 1，當 R^2 , R^3 或 R^4 結合於一個飽和碳原子時，x 為 2； R^2 為 H, 低烷基，鹵素，羥基，或低烷氧基，或當 R^2 接於一個飽和

英文發明摘要(發明之名稱:)

X is S or $C(H)R^1$, wherein R^1 is H or lower alkyl, but R^1 is absent when the bond between X and the ring represented by



is a double bond; Y is O, N, S, $(CR^1_2)_y$, wherein y is an integer of from 1 to 3, $-CH=CH-$ or $-Y^1CH_2-$, wherein Y^1 is O, N or S; x is an integer of 1 or 2, wherein x is 1 when R^2 , R^3 or R^4 is bound to an unsaturated carbon atom and x is 2 when R^2 , R^3 or R^4 is bonded to a saturated carbon atom; R^2 is H, lower alkyl, halogen, hydroxy or lower alkoxy, or, when attached to a saturated carbon atom, R_2 may be oxo; R_3 and R_4 are, each, H, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, or phenyl or, together, are $-(C(R^2)_x)_z-$; $-Y^1(C(R^2)_x)_z-$; $-Y^1(C(R^2)_x)_y Y^1-$; $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$; $-(C(R^2)_x)-Y^1-$

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

碳原子時， R^2 可為氧基； R^3 及 R^4 各為H，低烷基，羥基，低烷氧基，或苯基，或一起為 $-(C(R^2)_x)_z-$ ； $-Y^1(C(R^2)_x)_z-$ ； $-Y^1(C(R^2)_x)_yY^1-$ ； $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$ ； $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ 及 $-Y^1-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$ ，其中 z 為3至5之整數， z' 為2至4之整數， x 及 y 如上述定義，這些二價基之各端可接於 R^3 或 R^4 ，形成一個縮合環結構，所形成之環可完全未飽和，部份未飽和，或完全飽和；可用於治療肌肉痙攣包括過度排尿，腹瀉，斷除徵候群，疼痛包括神經病疼痛，神經變性疾病，記憶及認識力缺乏，精神病包括躁狂及焦慮，高血壓及充血性心臟衰竭，及鼻充血，無鎮靜或心血管副作用。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

$(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ and $-Y^1-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$ wherein z is an integer of from 3 to 5, z' is an integer of from 2 to 4 and x and y are as defined above, and further either end of each of these divalent moieties may attach at either R^3 or R^4 to form a condensed ring structure and the rings formed may be totally unsaturated, partially unsaturated, or totally saturated; and being useful for treating muscle spasticity including hyperactive micturition, diarrhea, withdrawal syndromes, pain including neuropathic pain, neurodegenerative diseases, memory and cognition deficits, psychoses including manic disorders and anxiety, hypertension and congestive heart failure, and nasal congestion without sedating or cardiovascular side effects.

92.10.08

公告本

申請日期	87.12.15,
案 號	087120287
類 別	C07D ²³³ /C6, A61K ^{31/415}

A4
C4

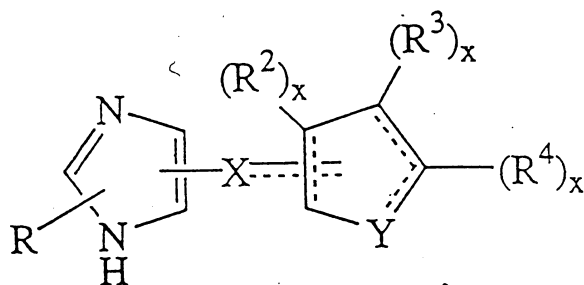
(以上各欄由本局填註)

中文說明書替換頁(92年10月)

發 明 專 利 說 明 書		577878
一、發明名稱	中 文	具有對阿法2B及2B/2C腎上腺素功能受體有選擇性之激動劑似活性的醫藥組合物
	英 文	A PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING AGONIST-LIKE ACTIVITY SELECTIVE AT ALPHA 2B AND 2B/2C ADRENERGIC RECEPTORS
二、發明人	姓 名	1.肯周 3.詹姆士 A. 伯克 5.麥克 E. 葛斯特 7.史帝芬 A. 芒克 2.丹尼爾 W. 吉爾 4.達爾 A. 賀克 6.賴瑞 A. 惠勒
	國 籍	均美國
住、居所	住、居所	1.美國加州新港海濱市泰道路20號 2.美國加州科羅那鎮重點路2541號 3.美國加州途絲汀市西三路670號 4.美國加州聖克里門特市東艾凡尼達路320號 5.美國加州新港灘市里夸塔路2627號 6.美國加州艾芬市谷景路18號 7.美國密西根州北村市溫其斯道15976號
	三、申請人	姓 名 (名 稱)
代 表 人 姓 名	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國加州歐文鎮杜邦道2525號
代 表 人 姓 名	代 表 人 姓 名	馬丁 阿 福耶特

四、中文發明摘要 (發明之名稱：具有對阿法 2B 及 2B/2C 腎上腺素功能受體有選擇性之激動劑似活性的醫藥組合物)

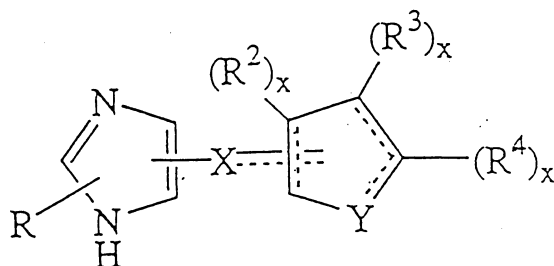
一種可治療 α 腎上腺素功能有用之疾病或症狀之醫藥組合物，其包括具有腎上腺素功能活性之化合物，其為對於 α_{2B} 及 α_{2C} 腎上腺素功能受體亞型之一或二者優先於 α_{2A} 腎上腺素功能受體亞型之選擇性激動劑；該活性化合物係選自具有下式之化合物



其中虛線表選擇性鍵結，但二個雙鍵不可共用一個共同碳

英文發明摘要 (發明之名稱：A PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING AGONIST-LIKE ACTIVITY SELECTIVE AT ALPHA 2B AND 2B/2C ADRENERGIC RECEPTORS)

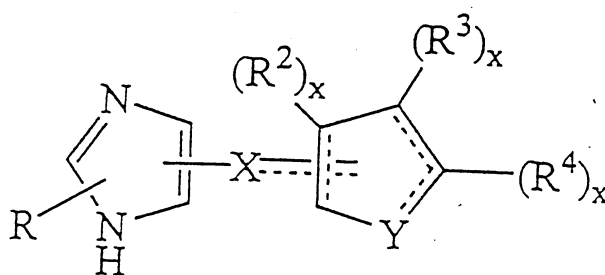
A pharmaceutical composition for treating diseases and conditions where α adrenergic compounds are effective for treatment is provided, which comprises the compounds having adrenergic activity which are a selective agonists for one or both of the α_{2B} and α_{2C} adrenoceptor receptor subtypes in preference to the α_{2A} adrenoceptor receptor subtype; the active compound being selected from the group consisting of compounds having the formula



wherein the dotted lines represent optional bonds provided that two double bonds may not share a common carbon atom; R is H or lower alkyl.

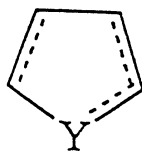
六、申請專利範圍

1. 一種可治療 α 腎上腺素功能化合物有用之疾病或症狀之醫藥組合物，其包括下式所表之化合物，該化合物對於 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 腎上腺素功能受體亞型較對於 $2A$ 腎上腺素功能受體亞型具有選擇活性



I

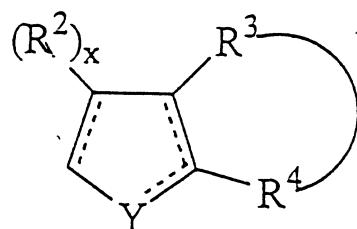
其中虛線表選擇性雙鍵；R為H或 C_{1-8} 烷基；X為S或 $C(H)R^1$ ，其中 R^1 為H或 C_{1-8} 低烷基，或當X為S或當X及下式所表環間之鍵為一雙鍵時， R^1 不存在



Y為O, N, S, $(CR^1_x)_y$ ，其中y為1至3之整數， $-CH=CH-$ 或 $-Y^1CH_2-$ ，其中 Y^1 為O, N或S；x為1或2之整數，其中當 R^2 , R^3 或 R^4 結合於一個未飽和碳原子時，x為1，當 R^2 , R^3 或 R^4 結合於一個飽和碳原子時，x為2； R^2 為H, C_{1-8} 烷基，鹵素，羥基，或 C_{1-8} 烷氧基，或當 R^2 接於一個飽和碳原子時， R^2 可為氧基； R^3 及 R^4 各為

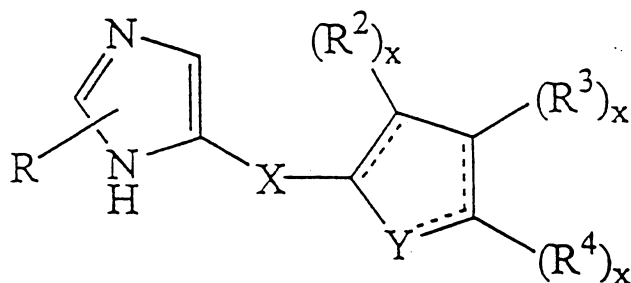
六、申請專利範圍

H, C_{1-8} 烷基, 羥基, C_{1-8} 烷氧基, 或苯基, 或一起為 $-(C(R^2)_x)_z-$; $-Y^1(C(R^2)_x)_z-$; $-Y^1(C(R^2)_x)_yY^1-$; $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$; $-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ 及 $-Y^1-(C(R^2)_x)-Y^1-(C(R^2)_x)-$, 其中 z 為 3 至 5 之整數, z' 為 2 至 4 之整數, x 及 y 如上述定義, 這些二價基之各端可接於 R^3 或 R^4 , 形成一個縮合環結構



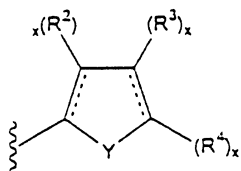
所形成之環可完全未飽和, 部份未飽和, 或完全飽和, 但環碳不多於 4 價, 氮不多於 3 個, 及 O 及 S 不多於 2 個, 包括其醫藥可接受鹽。

- 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物, 其中該化合物係以下式表示



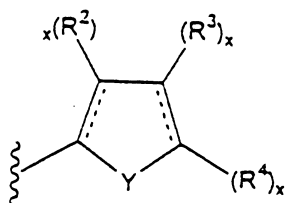
六、申請專利範圍

3. 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中 X 為 S 及



苯基。

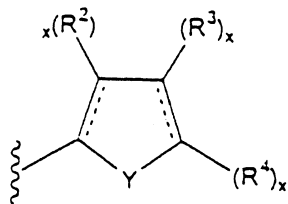
4. 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中 X 為 $C(H)R^1$ 。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中 R^1 是甲基及



呋喃基。

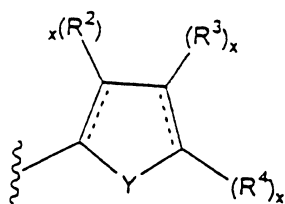
6. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中 Y 為 $(CH_2)_3$ 。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其中 X 為 CH 及 R^2 為氧基。
8. 根據申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其中 X 為 CH_2 及 R^2 為 H。
9. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中 R^1 為 H。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其中

六、申請專利範圍



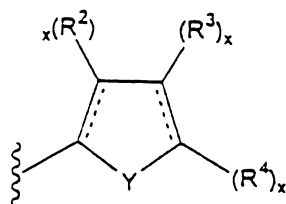
代表一呋喃基，其中 R^2 為 H，噻吩基其中 R^2 為 H，環戊基，環戊烯基，環己基，環己烯基或苯基。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中



代表一呋喃基或一噻吩基且 R^3 及 R^4 一起為 $(CH)_4$ 或 $(CH_2)_4$ 。

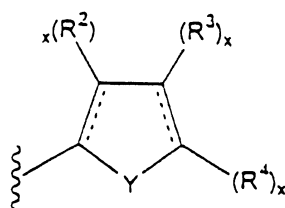
12. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中



代表一噻吩基， R^3 為苯基且 R^4 為 H。

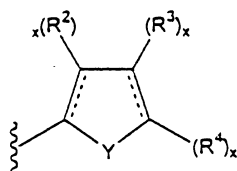
13. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中

六、申請專利範圍



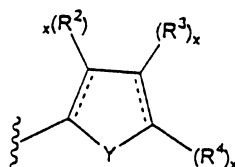
代表一噻吩基， R^3 及 R^4 一起為 $(CH_2)_3S$ 。

14. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中



代表一環戊基， R^2 為 H 且 R^3 及 R^4 一起為 $(CH_2)_3$ 。

15. 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中



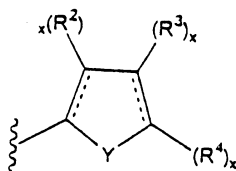
代表一環戊基及 R^2 為氧基。

16. 根據申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其中 Y 為 $CH_2(CH^1_2)_2$ 其中 R^1 為 H 或甲基。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中 R^2 為 H 或氧基。

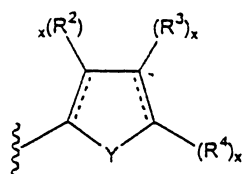
18. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中

六、申請專利範圍



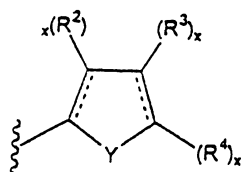
代表一環己基， R^2 為 H 且 R^3 及 R^4 一起表 $(CH)_2S$ 或 $(CH_2)_4$ 。

19. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中



代表一環己基， R^2 為 H 或氧基且 R^3 及 R^4 一起表 $S(CH)_2$ 或 $S(CH_2)_2$ 。

20. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其中

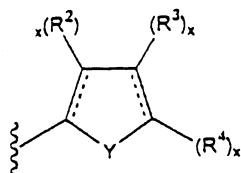


代表一環己基， R^2 為二甲基且 R^3 及 R^4 一起表 $(CH)_4$ 。

21. 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中 Y 為 $-CH_2CH(CH_3)-$ 或 $-CH_2C(CH_3)_2-$ ， R^2 為 H 或氧基且 R^3 及 R^4 一起表 $(CH)_4$ 。

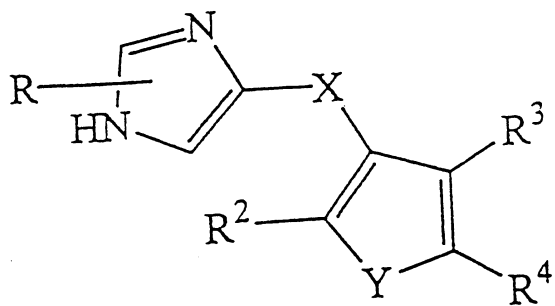
六、申請專利範圍

22. 根據申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其中



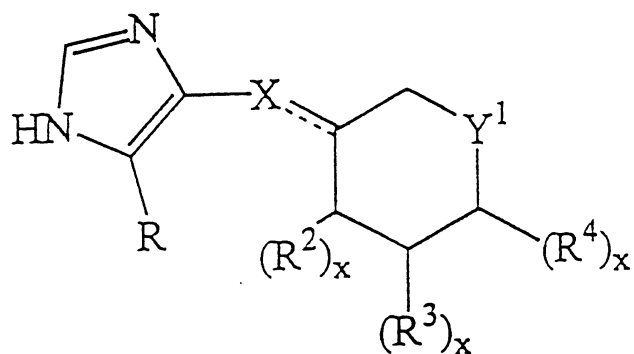
代表一苯基且 R^3 及 R^4 一起表 $O(CR_2)_2O$ 。

23. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該化合物係以下式表之



其中 Y 為 S 或 O。

24. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該化合物具有下式

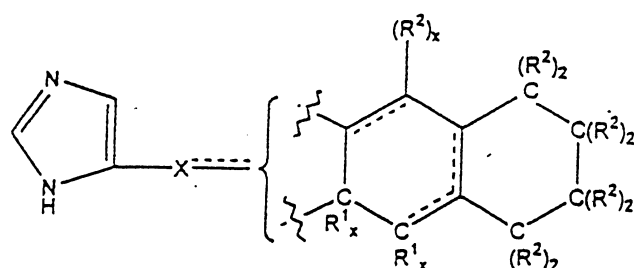


25. 根據申請專利範圍第 24 項之醫藥組合物，其中 R^3 及 R^4

六、申請專利範圍

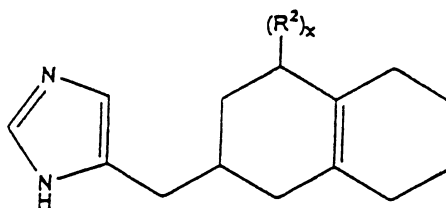
共同表示 $(CH)_4$ 。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其中 Y^1 為 O 或 S。
27. 根據申請專利範圍第 26 項之醫藥組合物，其中 R^2 為氧基或 H。
28. 根據申請專利範圍第 27 項之醫藥組合物，其中 X 為 CH 或 CH_2 。
29. 根據申請專利範圍第 25 項之醫藥組合物，其中 Y^1 為 O 及 R^2 之一為羥基而另一為 H。
30. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中化合物係以下式表之



其中 Y 為 $(R^1_x)_2$ ， R^3+R^4 為 $(C(R^2)_x)_4$ 及 X 接於波浪線所示環之二個位置之一，其餘位置為 H 所佔有，但二個雙鍵不佔有相同環原子。

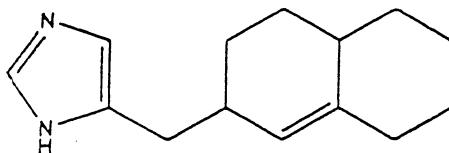
31. 根據申請專利範圍第 30 項之醫藥組合物，其中該化合物具有下式



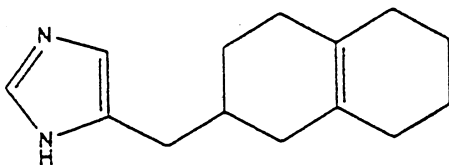
六、申請專利範圍

其中 $(R^2)_x$ 為 H 或氧基。

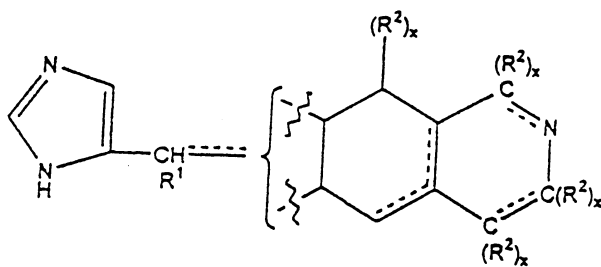
32. 根據申請專利範圍第 30 項之醫藥組合物，其中該化合物結構係為



或



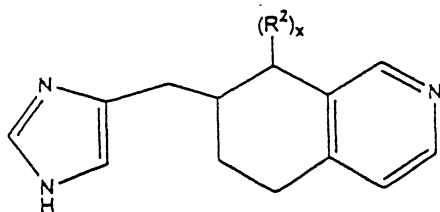
33. 根據申請專利範圍第 2 項之醫藥組合物，其中 R 為氫， R^3 及 R^4 為 $(C(R^2)_x)-N-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ ，且 X 為 CHR^1 係以下式表之



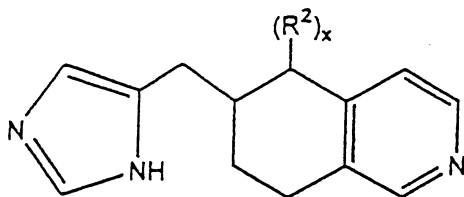
CHR^1 基團接於波浪線所示環之二個位置之一，其餘位置為 H 所佔有，但二個雙鍵不佔有相同環原子。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之醫藥組合物，其中化合物具下式

六、申請專利範圍

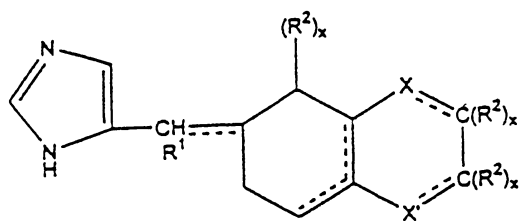


或



及 $(R^2)_x$ 為氫或氧基。

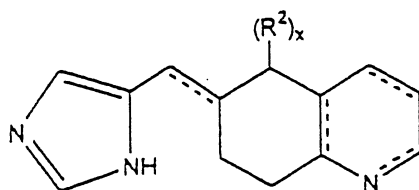
35. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中 R^3 及 R^4 係選自 $-Y^1-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-Y^1-$ 及 $-Y^1(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-(C(R^2)_x)-$ ，所組成之群，且 Y^1 為 N 或 O 或 S 係以下式表之



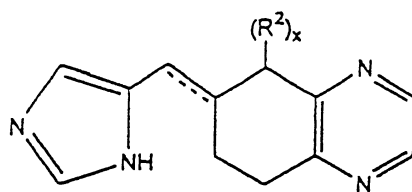
其中 X 及 X' 係選 N, O, 及 C 及至少 X 及 X' 之一為 N 所組成之群。

36. 根據申請專利範圍第 35 項之醫藥組合物，其中該化合物係以下式表之

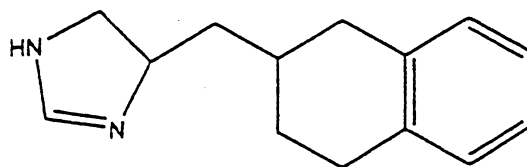
六、申請專利範圍



或

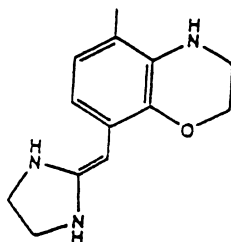
其中 $(R_2)_x$ 為氫或氧基。

37. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該化合物係以下式表之



及其藥學上可接受之鹽類。

38. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該化合物係以下式表之



六、申請專利範圍

39. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中化合物係選自一群，其包括

- 3-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)色烷-4-酮；
- 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)色烷-4-酮；
- 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)色烷-4-醇；
- 4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
- 4(5)-(4-甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
- 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲甲基)硫色烷-4-酮；
- 3-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)硫色烷-4-酮；
- 4(5)-硫色烷-3-基甲基-1H-咪唑；
- 2-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)二氫茛-1-酮；
- 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)二氫茛-1-酮；
- 4(5)-二氫茛-2-基甲基-1H-咪唑；
- 2-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7-甲基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮；
- 4(5)-(7-甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
- 4(5)-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑；
- 5-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-6,7-二氫-5H-苯并[b]噻吩-4-酮；
- 5-(八氫苯并[b]噻吩-5-基甲基)-1H-咪唑；
- 4(5)-(4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
- 6-(1H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-6,7,8,9-四氫苯并環庚烯-5-酮；

六、申請專利範圍

- 4(5)-噻吩-3-基甲基-1H-咪唑；
 4(5)-(5-甲基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-(5-氯噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-呋喃-2-基甲基-1H-咪唑；
 4(5)-苯并[b]噻吩-2-基甲基-1H-咪唑；
 4(5)-(4-苯基噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑；
 亞嗎啉-2-基-(3-苯基雙環[2.2.1]庚-2-基)胺；
 雙環[2.2.1]庚-2-基亞嗎啉-2-基胺；
 亞咪啉-2-基-(5-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嗎啉-8-基)胺；
 4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-咪唑；
 4(5)-環己基甲基-1H-咪唑；
 (S)-4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
 (R)-4(5)-(1,2,3,4-四氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-(4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-(5-第三丁基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-(5,6-二氫-4H-噻吩并[2,3-b]噻吩-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-(2,3,4,4a,5,6,7,8-八氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-(1,2,3,4,5,6,7,8-八氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；
 4(5)-(八氫戊搭烯(pentalen)-2-基甲基)-1H-咪唑；
 7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-6,7-二氫-5H-異喹啉-8-酮；
 7-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氫異喹啉；

六、申請專利範圍

(Z)-6-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮；

(E)-6-(3H-咪唑-4(5)-基亞甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮；

6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氫-6H-喹啉-5-酮；

6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氫喹啉二鹽酸鹽；

6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)八氫喹啉-5-酮；

6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-7,8-二氫-6H-異喹啉-5-酮；

6-(3H-咪唑-4(5)-基甲基)-5,6,7,8-四氫異喹啉；

4(5)-(4a-甲基-2,3,4,4a,5,6,7,8-八氫萘-2-基甲基)-1H-咪唑；

4(5)-(3,5,5-三甲基-環己-2-烯基亞甲基)-1H-咪唑；

4(5)-(3-甲基-環戊-2-烯基亞甲基)-1H-咪唑；

2-(1H-咪唑-4(5)-基甲基)-環己酮；

4(5)-(3,4-二甲基-環己-3-烯基亞甲基)-1H-咪唑；

4(5)-環己-3-烯基亞甲基-1H-咪唑；及

4(5)-(4-乙基-環己-3-烯基亞甲基)-1H-咪唑。

40. 根據申請專利範圍第 1 至 39 項中任一項之醫藥組合物，其係用於治療或預防青光眼、眼內壓升高、慢性疼痛包括神經病疼痛、肌肉痙攣包括過度排尿及/或神經變性疾病。

41. 根據申請專利範圍第 1 至 39 項中任一項之醫藥組合

六、申請專利範圍

物，其中 α 腎上腺素激動劑係選擇性活化 $\alpha 2B$ 或 $\alpha 2B/\alpha 2C$ 受體亞型優先於 $\alpha 2A$ 受體亞型以製造治療或預防青光眼、眼內壓升高、慢性疼痛包括神經病疼痛、肌肉痙攣包括過度排尿及/或神經變性疾病之藥物。