

# 發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：91132764 ※IPC分類：C07C 69/62

※申請日期：91.11.7

## 壹、發明名稱

(中文) 新穎化合物

(英文) NOVEL COMPOUNDS

## 貳、發明人 (共 3 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 利利蓮 艾卡拉茲

(英文) LILIAN ALCARAZ

住居所地址：(中文) 英國萊伊斯省魯柏夫市貝克威爾路

(英文) BAKEWELL ROAD, LOUGHBOROUGH, LEICS. LE11  
5RH, ENGLAND

國籍：(中文) 法國 (英文) FRANCE

## 參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 瑞典商阿斯特捷利康公司

(英文) ASTRAZENECA AB

住居所或營業所地址：(中文) 瑞典賽得特來S-15185

(英文) S-151 85 SÖDERTÄLJE, SWEDEN

國籍：(中文) 瑞典 (英文) SWEDEN

代表人：(中文) 珍妮佛 班尼特

(英文) JENNIFER BENNETT

發明人 2

姓名：(中文) 帝摩西 強森

(英文) TIMOTHY JOHNSON

住居所地址：(中文) 英國萊伊斯省魯柏夫市貝克威爾路

(英文) BAKEWELL ROAD, LOUGHBOROUGH, LEICS. LE11  
5RH, ENGLAND

國籍：(中文) 英國

(英文) UNITED KINGDOM

發明人 3

姓名：(中文) 麥克 史塔克斯

(英文) MICHAEL STOCKS

住居所地址：(中文) 英國萊伊斯省魯柏夫市貝克威爾路

(英文) BAKEWELL ROAD, LOUGHBOROUGH, LEICS. LE11  
5RH, ENGLAND

國籍：(中文) 英國

(英文) UNITED KINGDOM

## 捌、聲明事項

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

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 瑞典 2001年11月16日 0103836-3

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 瑞典 2001年11月16日 0103836-3

2. 本案優先權之主張應不予受理

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

10. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

### 技術領域

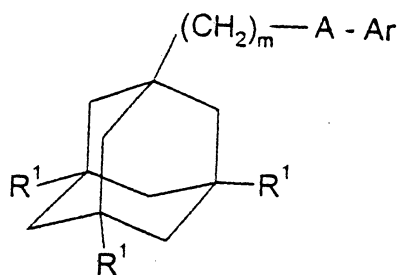
本發明係關於金剛烷衍生物，其製備方法，含有彼等之醫藥組合物，一種製備該醫藥組合物之方法，及其治療用途。

### 先前

P2X<sub>7</sub>受體(以前稱為P2Z受體)，為一種以配位體選通(gated)之離子通道，存在於各種細胞類型上，大部份已知涉及發炎/免疫過程，特別在巨噬細胞，肥胖細胞，及淋巴球(T及B上)。P2X<sub>7</sub>受體由細胞外核苷酸(特別是腺苷三磷酸)活化，導致間白素-1β(IL-1β)釋放及巨細胞(巨噬細胞/小神經膠質細胞)形成，去顆粒(肥胖細胞)及增生(T細胞)，程序性細胞死亡(apoptosis)及L-選擇素(selectin)流出(淋巴球)。P2X<sub>7</sub>受體亦位於抗原提供細胞(APC)，角質細胞，唾液腺胞細胞(腮腺細胞)，肝細胞，及間質(mesangial)細胞上。

期望製造可有效作為P2X<sub>7</sub>受體拮抗劑之化合物，用於治療發炎，免疫，或心血管疾病，用於P2X<sub>7</sub>受體居要角之病原學。

根據本發明，提供下式之化合物



(I)

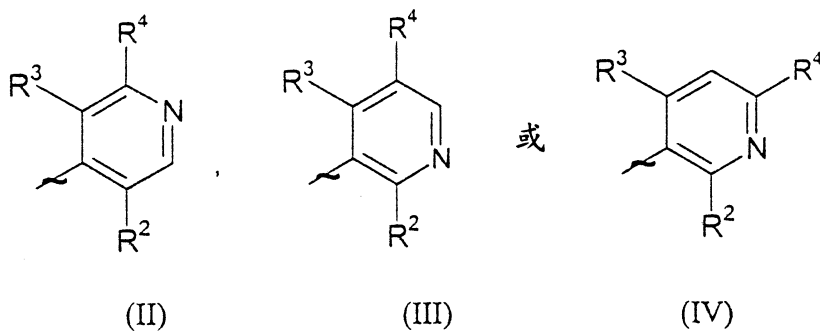
(2)

其中 m 表 1, 2 或 3, 較佳為 1 或 2;

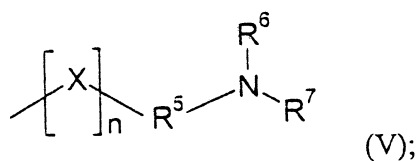
各  $R^1$  獨立表一個氫或鹵素(例如氟, 氯, 溴, 或碘)原子, 較佳為一個氫原子;

A 表  $C(O)NH$ , 或較佳為  $NHC(O)$ ;

Ar 表一個下列基



$R^2$  及  $R^3$  之一表鹵素, 硝基, 胺基, 羥基, 或一個基選自 (i)  $C_1-C_6$  烷基選擇性經至少一個鹵素原子取代, (ii)  $C_3-C_8$  環烷基, (iii)  $C_1-C_6$  烷氧基選擇性經至少一個鹵素原子取代, 及 (iv)  $C_3-C_8$  環烷基氧基,  $R^2$  及  $R^3$  之另一表一個氫或鹵素原子;  $R^4$  表一個下式之基



X 表一個氧或硫原子或一個  $>N-R^8$  基;

n 為 0 或 1;

$R^5$  表  $C_1-C_5$  烷基, 其可選擇性經至少一個選自羥基, 鹵素, 及  $C_1-C_6$  烷氧基之取代基取代;

$R^6$  及  $R^7$  各獨立表一個氫原子,  $C_1-C_6$  烷基(選擇性經至少一個選自羥基, 鹵素,  $C_1-C_6$  烷氧基及(二)- $C_1-C_4$  烷基胺基(本

(3)

身選擇性經至少一個羥基取代)之取代基取代), 或  $C_3-C_8$  環烷基(選擇性經至少一個選自羥基, 鹵素, 及  $C_1-C_6$  烷氧基之取代基取代);

$R^8$  表一個氫原子, 或  $C_1-C_5$  烷基, 其可選擇性經至少一個選自羥基, 鹵素, 及  $C_1-C_6$  烷氧基之取代基取代;

但是:

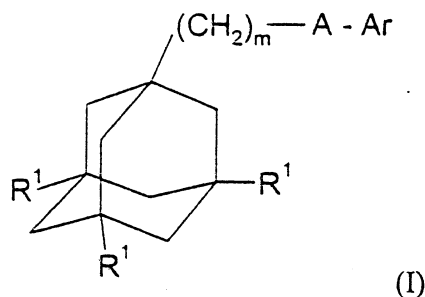
(a) 當  $n$  為 0 時,  $A$  為  $NHC(O)$ , 及

(b) 當  $n$  為 1,  $X$  表氧, 及  $A$  為  $C(O)NH$  時,  $R^6$  及  $R^7$  不同時表一個氫原子, 或不同時表一個未經取代之  $C_1-C_6$  烷基, 或當  $R^6$  及  $R^7$  之一表一個氫原子時,  $R^6$  及  $R^7$  之另一不表一個未經取代之  $C_1-C_6$  烷基; 及

(c) 當  $n$  為 1,  $X$  表氧, 硫, 或  $>NH$ , 及  $A$  為  $NHC(O)$  時,  $R^6$  及  $R^7$  不同時表一個氫原子, 或不同時表一個未經取代之  $C_1-C_6$  烷基, 或當  $R^6$  及  $R^7$  之一表一個氫原子時,  $R^6$  及  $R^7$  之一不表一個未經取代之  $C_1-C_6$  烷基或  $-CH_2CH_2OH$ ;

或其醫藥可接受鹽或溶劑化物。

在本發明之一具體實施例中, 提供一種下式之化合物



其中  $m$  表 1, 2 或 3, 較佳為 1 或 2;

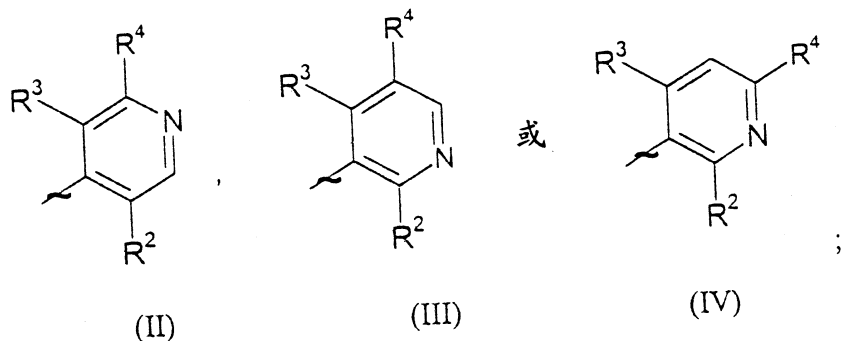
各  $R^1$  獨立表一個氫或鹵素(例如氟, 氯, 溴, 或碘)原子,

(4)

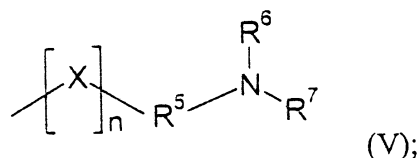
較佳為一個氫原子；

A表 C(O)NH，或較佳為 NHC(O)；

Ar表一個下列基



$R^2$ 及 $R^3$ 之一表鹵素，硝基，胺基，羥基，或一個基選自 (i)  $C_1$ - $C_6$ 烷基選擇性經至少一個鹵素原子取代，(ii)  $C_3$ - $C_8$ 環烷基，(iii)  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基選擇性經至少一個鹵素原子取代，及 (iv)  $C_3$ - $C_8$ 環烷基氧基， $R^2$ 及 $R^3$ 之另一表一個氫或鹵素原子；  
 $R^4$ 表一個下式之基



X表一個氧或硫原子或一個  $>N-R^8$  基；

n為0或1；

$R^5$ 表  $C_1$ - $C_5$ 烷基，其可選擇性經至少一個選自羥基，鹵素，及  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基之取代基取代；及

$R^6$ ， $R^7$ 及 $R^8$ 各獨立表一個氫原子，或  $C_1$ - $C_5$ 烷基，其可選擇性經至少一個選自羥基，鹵素，及  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基之取代基取代，

但是：

(5)

- (d) 當  $n$  為 0 時， $A$  為  $\text{NHC(O)}$ ，及
- (e) 當  $n$  為 1， $X$  表氧，及  $A$  為  $\text{C(O)NH}$  時， $R^6$  及  $R^7$  不同時表一個氫原子，或不同時表一個未經取代之  $\text{C}_1\text{-C}_5$  烷基，或當  $R^6$  及  $R^7$  之一表一個氫原子時， $R^6$  及  $R^7$  之另一不表一個未經取代之  $\text{C}_1\text{-C}_5$  烷基；及
- (f) 當  $n$  為 1， $X$  表氧，硫，或  $>\text{NH}$ ，及  $A$  為  $\text{NHC(O)}$  時， $R^6$  及  $R^7$  不同時表一個氫原子，或不同時表一個未經取代之  $\text{C}_1\text{-C}_5$  烷基，或當  $R^6$  及  $R^7$  之一表一個氫原子時， $R^6$  及  $R^7$  之另一不表一個未經取代之  $\text{C}_1\text{-C}_5$  烷基或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；或其醫藥可接受鹽或溶劑化物。

在本說明書中，除非另外說明，一個取代基中之烷基取代基或烷基可為直鏈或分支鏈。含有多達 6 個碳原子之烷基之實例包括甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三丁基，正戊基，正己基，及其任二個或多個之組合。在二- $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基胺基取代基中烷基可相同或不同。此外，應明瞭，在  $R^5$  定義中，若至少一個選擇性取代基為羥基或烷氧基，則其不接於一個鄰接  $-\text{X}-$  或  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  之碳原子。相似地，在  $R^6$ ， $R^7$  及  $R^8$  定義中，一個羥基或烷氧基不應接於一個鄰接一個氮原子之碳原子。

在本發明之一個具體實施例中， $\text{Ar}$  表式 (II) 或 (III) 之基。

在本發明之另一個具體實施例中， $\text{Ar}$  表式 (II) 之基。

$R^2$  及  $R^3$  之一表鹵素(例如氟，氯，溴，或碘)，硝基，胺基 ( $-\text{NH}_2$ )，羥基，或一個基選自 (i)  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基，較佳為  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基，選擇性經至少一個(例如一，二，三或四個)如上述

(6)

定義之鹵素原子取代，(ii)  $C_3-C_8$ 環烷基(例如環丙基，環丁基，環戊基，或環己基)，(iii)  $C_1-C_6$ 烷氧基，較佳為  $C_1-C_4$ 烷氧基，選擇性經至少一個(例如一，二，三或四個)如上述定義之鹵素原子取代，及(iv)  $C_3-C_8$ 環烷基氧基(例如環丙基氧基，環丁基氧基，環戊基氧基，或環己基氧基)， $R^2$ 及 $R^3$ 之另一表一個氫或如上述定義之鹵素原子。

在本發明之一個具體實施例中， $R^2$ 及 $R^3$ 之一表一個鹵素(如一個氯或溴)原子， $R^2$ 及 $R^3$ 之另一表一個氫原子。

在本發明之一具體實施例中， $n$ 為0，

$R^5$ 表  $C_1-C_5$ (例如  $C_1-C_3$ )烷基，其可選擇性經至少一個(例如一，二，三或四個獨立)選自羥基，鹵素(例如氟，氯，溴，或碘)，及  $C_1-C_6$ ，較佳為  $C_1-C_4$ ，烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，正丁氧基，正戊氧基，正己氧基，及其任二或多個組合)之取代基取代。

在本發明之一具體實施例中， $R^5$ 表  $-CH_2-$ ， $-(CH_2)_2-$ ， $-(CH_2)_3-$ ，或  $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 。

$R^6$ 及 $R^7$ 各獨立表：

- (i) 一個氫原子，
- (ii)  $C_1-C_6$ ，較佳為  $C_1-C_5$ ，烷基選擇性經至少(例如一，二，三或四個獨立)選自羥基，鹵素(例如氟，氯，溴，或碘)， $C_1-C_6$ ，較佳為  $C_1-C_4$ ，烷氧基(例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，正丁氧基，正戊氧基，正己氧基，及其任二或多個組合)，及(二)- $C_1-C_4$ ，較佳為  $C_1-C_2$ ，烷基胺基(本身選擇性經至少一個，例如一或二個，羥基取代)之取代基取代，或

(7)

(iii) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基選擇性經至少一個(例如一, 二, 三或四個獨立)選自羥基, 鹵素(例如氟, 氯, 溴, 或碘), 及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 較佳為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 烷氧基(例如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 正丁氧基, 正戊氧基, 正己氧基, 及其任二或多個組合)之取代基取代。

在本發明之一具體實施例中, R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>各獨立表:

(i) 一個氫原子,

(ii) C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基選擇性經至少(例如一, 二, 或三個獨立)選自羥基及(二)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 較佳為C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, 烷基胺基(本身選擇性經至少一個, 例如一或二個, 羥基取代)之取代基取代, 或

(iii) C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>環烷基選擇性經至少一個, 例如一或二個, 羥基取代。

R<sup>8</sup>表一個氫原子, 或C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, 較佳為C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, 烷基, 其可選擇性經至少一個(例如一, 二, 三或四個獨立)選自羥基, 鹵素(例如氟, 氯, 溴, 或碘), 及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 較佳為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, 烷氧基(例如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 正丁氧基, 正戊氧基, 正己氧基, 及其任二或多個組合)之取代基取代。

在本發明之一具體實施例中, R<sup>8</sup>表一個氫原子, 或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基, 其可選擇性經至少一個, 例如一或二個, 羥基取代。

在本發明之另一具體實施例中, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, 及R<sup>8</sup>各獨立表一個氫原子, 或C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>(例如C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基, 其可選擇性經至少一個(例如一, 二, 三或四個獨立)選自羥基, 鹵素(例如氟, 氯, 溴, 或碘), 及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基(例如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 正丁氧基, 正戊氧基, 正己氧基, 及其任

(8)

二或多個組合)之取代基取代。

在本發明之另一具體實施例中， $R^6$ ， $R^7$ ，及 $R^8$ 各獨立表一個氫原子，或 $C_1-C_5$  (例如 $C_1-C_3$ )烷基，其可選擇性經至少一個，例如一，二或三個，羥基取代，如 $-CH_3$ ， $-C_2H_5$ ， $-CH(CH_3)_2$ ， $-CH_2OH$ ， $-(CH_2)_2OH$ ， $-(CH_2)_3OH$ ， $-CH(CH_3)CH_2OH$ ， $-CH_2CH(CH_3)OH$ ， $-CH_2CH(OH)CH_3$ ， $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ ， $-CH_2C(CH_3)_2OH$ ， $-CH(\text{異丙基})CH_2OH$ ， $-CH(CH_2OH)_2$ ，或 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

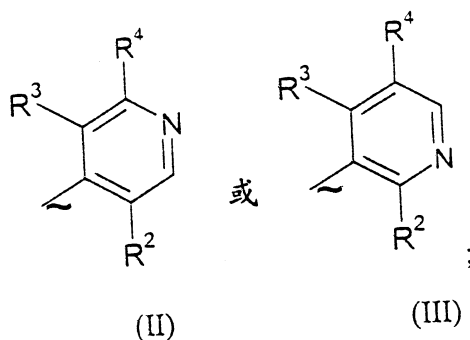
在本發明之一具體實施例中，提供一次組之式(I)化合物，及其醫藥可接受鹽及溶劑化物，其中：

m表1；

各 $R^1$ 表一個氫原子；

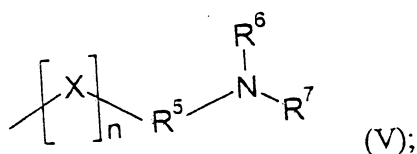
A表 $NHC(O)$ ；

Ar表一個下列基



$R^2$ 及 $R^3$ 之一表一個鹵素原子， $R^2$ 及 $R^3$ 之另一表一個氫原子；

$R^4$ 表一個下式之基



(9)

X表一個氧或硫原子或一個  $>N-R^8$  基；

n 為 0 或 1；

$R^5$  表  $C_1-C_3$  烷基選擇性經至少一個羥基取代；

$R^6$  及  $R^7$  各獨立表一個氫原子， $C_1-C_5$  烷基 (選擇性經一或二個選自羥基及 (二)- $C_1-C_2$  烷基胺基 (本身選擇性經至少一個羥基取代) 之取代基取代)，或  $C_6$  環烷基 (經至少一個羥基取代)；

$R^8$  表一個氫原子，或  $C_2$  烷基經至少一個選自羥基取代；及  
以上述 (a)，(b)，及 (c) 之但書為條件。

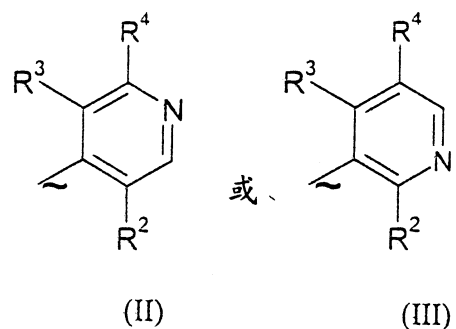
在本發明之一具體實施例中，提供另一次組之式 (I) 化合物，及其醫藥可接受鹽及溶劑化物，其中：

m 表 1；

各  $R^1$  表一個氫原子；

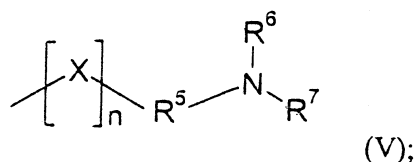
A 表  $NHC(O)$ ；

Ar 表一個下列基



$R^2$  及  $R^3$  之一表一個鹵素原子， $R^2$  及  $R^3$  之另一表一個氫原子；

$R^4$  表一個下式之基



X表一個氧或硫原子或一個 $>N-R^8$ 基；

n為0或1；

$R^5$ 表 $C_2-C_3$ 烷基選擇性經至少一個羥基取代；

$R^6$ 及 $R^7$ 各獨立表一個氫原子，或 $C_1-C_5$ 烷基選擇性經一或二個羥基取代)；

$R^8$ 表一個氫原子，或 $C_2$ 烷基經至少一個羥基取代；及

以上述(d)，(e)，及(f)之但書為條件。

本發明化合物之實例包括：

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-(3-胺基丙基)-5-氯異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(乙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(3-羥基丙基)胺基]乙基}硫基)異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

(11)

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{2-[(3-羥基乙基)胺基]乙氧基}異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(異丙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(4-甲基環己基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[3-(甲基胺基)丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺雙(三氟醋酸鹽)，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)丙基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-(二乙基胺基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[3-(甲基胺基)丙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[(2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)甲基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[2-(甲基胺基)乙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

(13)

發明說明續頁

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]乙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(甲基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

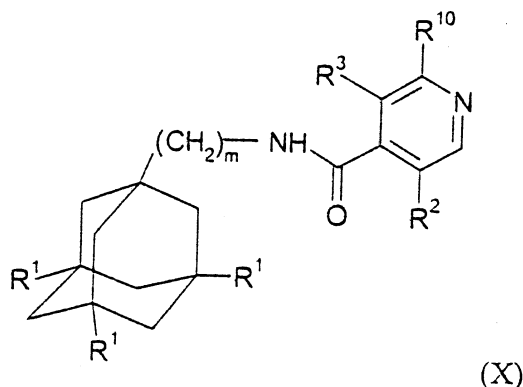
N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-[[[(2S)-2-羥基-3-(甲基胺基)丙基]氧基]異菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-({3-[雙(3-羥基丙基)胺基]丙基}胺基)-3-氯異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

及其任一之醫藥可接受鹽及溶劑化物。

本發明另提供一種製備如上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物之方法，其包含：

(i) 當 n 為 0 及  $R^5$  表  $CH_2$  時，下式之化合物

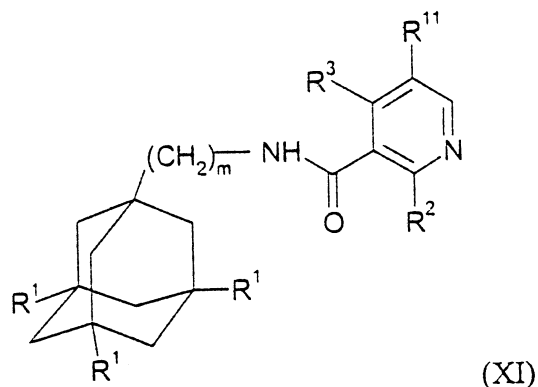


其中  $R^{10}$  表  $-C(O)H$  或  $-CH_2L^1$ ， $L^1$  表一個離去基(例如鹵素，對甲苯磺酸基，或甲磺酸基)，及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式(I)中定義，或

下式之化合物

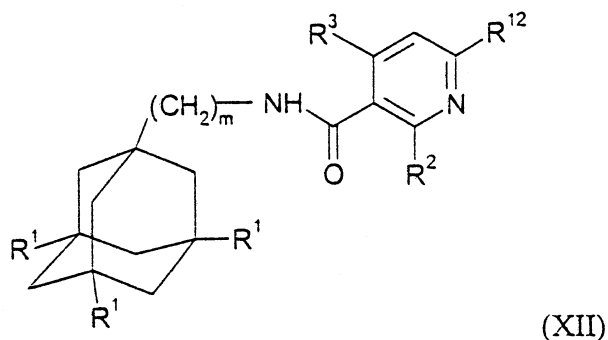
(14)

發明說明續頁



其中  $R^{11}$  表  $-C(O)H$  或  $-CH_2L^2$ ， $L^2$  表一個離去基（例如鹵素，對甲苯磺酸基，或甲磺酸基），及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或

下式之化合物



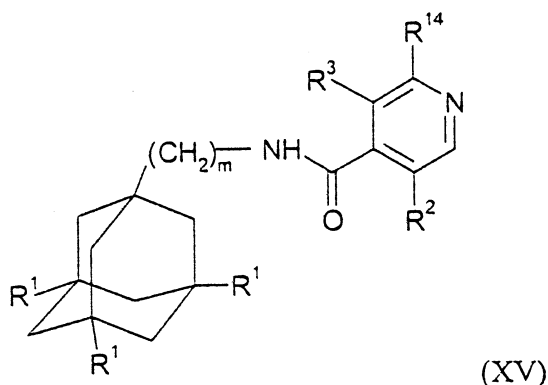
其中  $R^{12}$  表  $-C(O)H$  或  $-CH_2L^3$ ， $L^3$  表一個離去基（例如鹵素，對甲苯磺酸基，或甲磺酸基），及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，與式 (XIII)， $HNR^6R^7$ ，之化合物，其中  $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義，當  $R^{10}$ ， $R^{11}$  或  $R^{12}$  表  $-C(O)H$  時，在還原胺化條件下反應，或當  $R^{10}$ ， $R^{11}$  或  $R^{12}$  表  $-CH_2L^1$ ， $-CH_2L^2$  或  $-CH_2L^3$  時，在一種適合鹼存在下反應；或

(ii) 當  $n$  為 0， $R^5$  為  $(CH_2)_2$ ，及  $R^6$  及  $R^7$  均為氫時，如上述 (i) 中所定義之式 (X) 之化合物，其中  $R^{10}$  表  $-CH_2L^1$ ，或如上述

式 (i) 中所定義之式 (XI) 之化合物，其中  $R^{11}$  表  $-\text{CH}_2\text{L}^2$ ，或如上述 (i) 中所定義之式 (XII) 之化合物，其中  $R^{12}$  表  $-\text{CH}_2\text{L}^3$ ，與一種鹼金屬氰化物反應，然後進行氫化反應；或

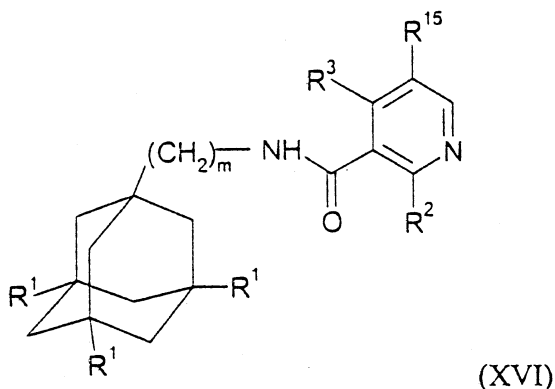
(iii) 當  $n$  為 0， $R^5$  為  $(\text{CH}_2)_2$ ，及  $R^6$  及  $R^7$  中至少一個不為氫時，一種如上述 (ii) 中所製備之化合物與至少一種式 (XIV)， $R^{13}\text{C}(\text{O})\text{H}$  之化合物，其中  $R^{13}$  表一個選擇性經取代之  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基或  $\text{C}_3\text{-C}_8$  環烷基，如式 (I) 中  $R^6$  及  $R^7$  定義，在還原胺化條件下反應；或

(iv) 當  $n$  為 0，及  $R^5$  表  $\text{C}_3\text{-C}_5$  烷基選擇性如式 (I) 中定義經取代時，下式之化合物

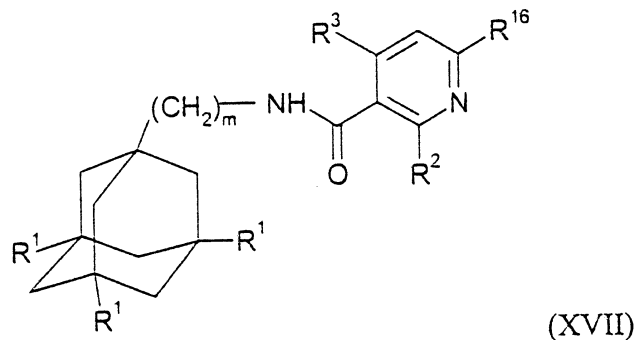


其中  $R^{14}$  表一個離去基 (例如鹵素或三氟甲磺酸基)，及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或

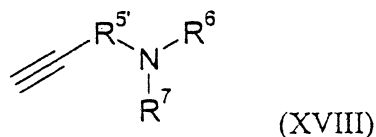
下式之化合物



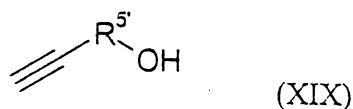
其中  $R^{15}$  表一個離去基 (例如鹵素或三氟甲磺酸基), 及  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義, 或  
下式之化合物



其中  $R^{16}$  表一個離去基 (例如鹵素或三氟甲磺酸基), 及  $m$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義,  
與下式之化合物反應



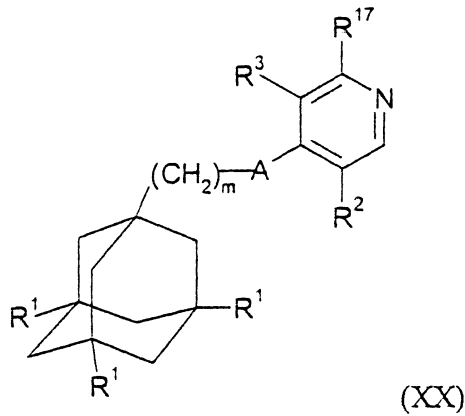
其中  $R^5$  表  $C_1$ - $C_3$  烷基選擇性經取代, 如式 (I) 中  $R^5$  定義, 及  $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義, 然後進行氫化反應; 或  
(v) 當  $n$  為 0, 及  $R^5$  表  $C_3$ - $C_5$  烷基選擇性如式 (I) 中定義經取代時, 式 (XV), (XVI) 或 (XVII) 之化合物, 如上述 (iv) 中定義, 與下式之化合物反應



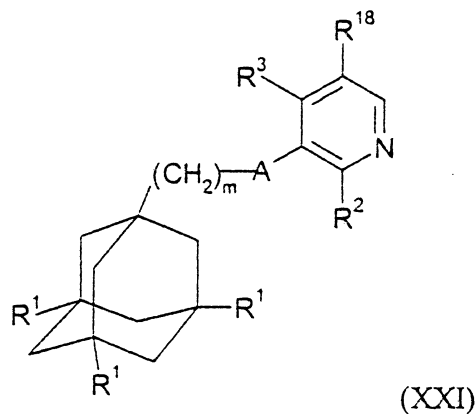
其中  $R^5$  如上述 (iv) 中式 (XVIII) 中定義, 然後進行氫化反應

(17)

，然後進行氧化反應，然後與式(XIII)之化合物，如上述  
(i)中定義，在還原胺化條件下反應；或  
(vi) 當  $n$  為 1 及  $X$  為氧或  $>N-R^8$  時，下式之化合物

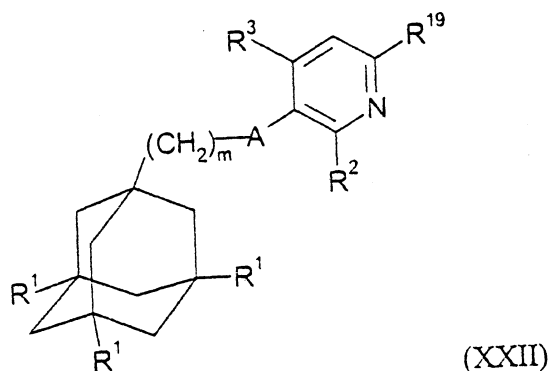


其中  $R^{17}$  表一個離去基 (例如鹵素或三氟甲磺酸基)，及  $m$ ，  
 $A$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或  
下式之化合物

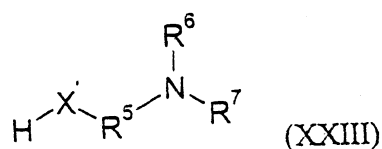


其中  $R^{18}$  表一個離去基 (例如鹵素或三氟甲磺酸基)，及  $m$ ，  
 $A$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或  
下式之化合物

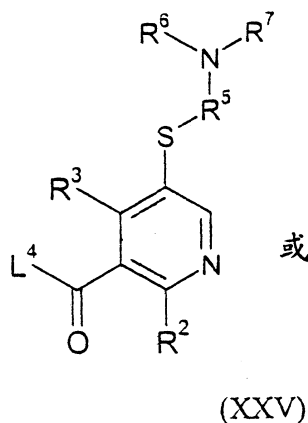
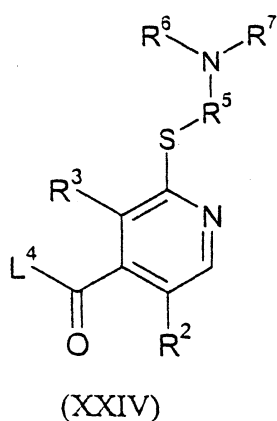
(18)



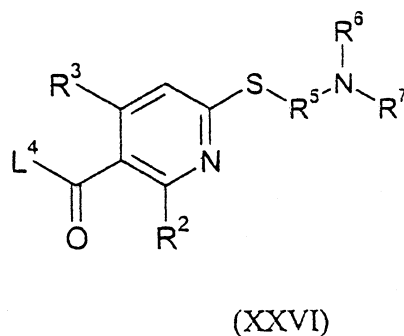
其中  $R^{19}$  表一個離去基 (例如鹵素或三氟甲磺酸基), 及  $m$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義, 與下式之化合物反應



其中  $X'$  表氧或  $>N-R^8$ , 及  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  及  $R^8$  如式 (I) 中定義; 或 (vii) 當  $A$  為  $NHC(O)$ ,  $n$  為 1, 及  $X$  為硫時, 下式之化合物

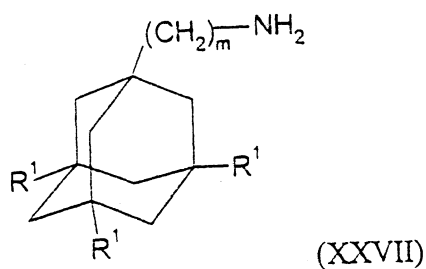


或



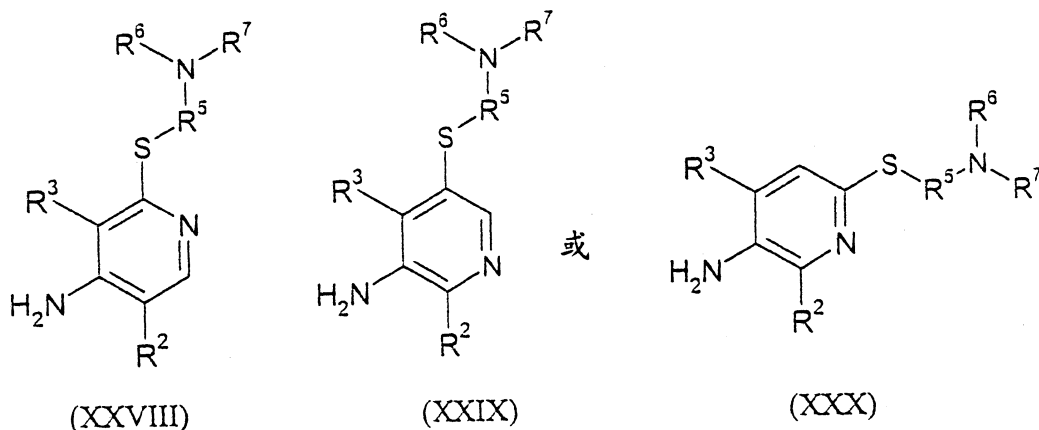
其中, 在各式 (XXIV), (XXV) 及 (XXVI) 中,  $L^4$  表一個離去基 (例如鹵素或羥基), 及  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義, 與下式之化合物反應

(19)

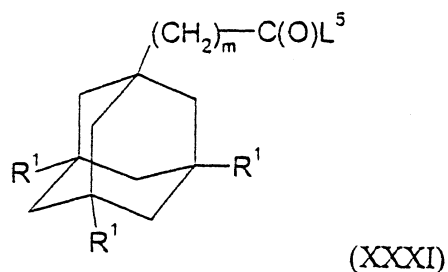


其中  $m$  及  $R^1$  如式 (I) 中定義；或

(viii) 當  $A$  為  $C(O)NH$ ， $n$  為 1，及  $X$  為硫時，下式之化合物



其中，在各式 (XXVIII)，(XXIX) 及 (XXX) 中， $R^2$ ， $R^3$ ， $R^5$ ， $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義，與下式之化合物反應

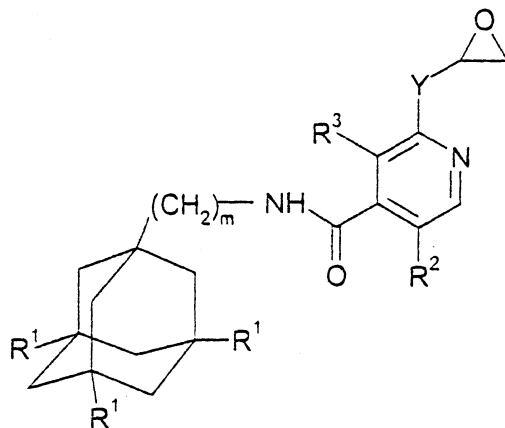


其中  $L^5$  表一個離去基 (例如鹵素或羥基)，及  $m$  及  $R^1$  如式 (I) 中定義；或

(ix) 當  $n$  為 0，及  $R^5$  表  $C_2-C_5$  烷基如式 (I) 中定義經取代時，下

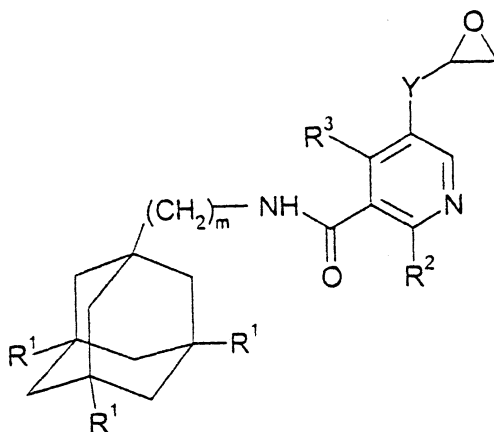
(20)

式之化合物



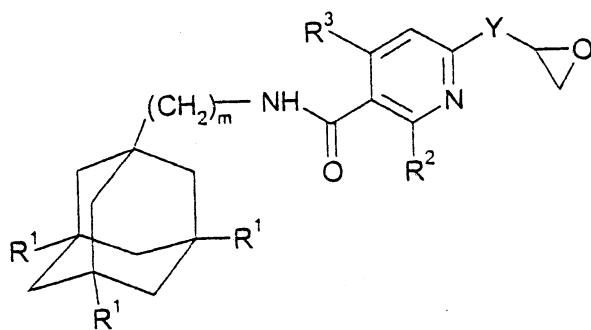
(XXXII)

或下式之化合物



(XXXIII)

或下式之化合物



(XXXIV)

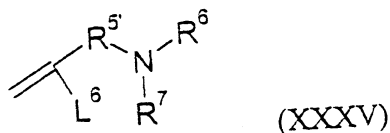
其中，在各式 (XXXII)，(XXXIII) 及 (XXXIV) 中， $Y$  表一鍵或

(21)

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，及 m，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>如式(I)中定義

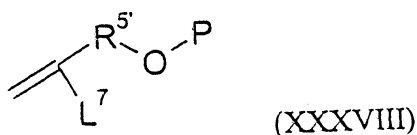
與如上述(i)中定義之式(XIII)之化合物反應，然後選擇性與一種C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基化劑或一種鹵化劑反應；或

(x) 當 n 為 0，及 R<sup>5</sup>表 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烷基選擇性如式(I)中定義經取代時，式(XV)，(XVI)或(XVII)之化合物，如上述(iv)中定義，與預先處理之下式化合物反應



其中 L<sup>6</sup>表一個氫原子，R<sup>5</sup>表 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基選擇性經取代，如式(I)中 R<sup>5</sup>定義，R<sup>6</sup>及 R<sup>7</sup>如式(I)中定義，其中式(XXXV)化合物係以一種氫硼化劑預先處理；或

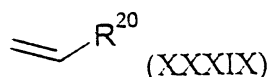
(xi) 當 n 為 0，及 R<sup>5</sup>表 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烷基選擇性如式(I)中定義經取代時，式(XV)，(XVI)或(XVII)之化合物，如上述(iv)中定義，在一種適合催化劑如四(三苯膦)鈦存在下，與預先處理之下式化合物反應



其中 L<sup>7</sup>表一個氫原子，R<sup>5</sup>表 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基選擇性經取代，如式(I)中 R<sup>5</sup>定義，P 為一種適合保護基，如第三丁基二甲基矽烷基，其中式(XXXVIII)化合物係以一種氫硼化劑預先處理，然後保護基 P 在一個去保護反應中移除，然後進行氧化反應，然後與如上述(i)中定義之式(XIII)化合物在還原胺

化條件下反應；或

(xii) 當  $n$  為 0 或  $R^5$  為  $(CH_2)_2$  時，式 (XV)，(XVI) 或 (XVII) 之化合物，如上述 (iv) 中定義，與下式之化合物



其中  $R^{20}$  表一個適合離去基，如三烷基錫，二烷基硼，或鋅，或在一種適合催化劑如二氯雙(三苯膦)鈀存在下反應，然後與上述 (i) 中定義之式 (XIII) 化合物反應；或

(xiii) 當  $n$  為 0 及  $R^5$  為  $CH_2$  時，式 (XV)，(XVI) 或 (XVII) 之化合物，如上述 (iv) 中定義，與如上述 (xii) 中定義之式 (XXXIX) 化合物反應，然後進行氧化反應，然後與上述 (i) 中定義之式 (XIII) 化合物在還原胺化條件下反應；

在 (i)，(ii)，(iii)，(iv)，(v)，(vi)，(vii)，(viii)，(ix)，(x)，(xi)，(xii) 或 (xiii) 後選擇性進行一或多個下列反應：

- 所獲得之化合物轉化為式 (I) 之另一化合物；
- 形成該化合物之醫藥可接受鹽或溶劑化物。

在上述 (i) 中，還原胺化合宜在一種還原劑如氰基硼氫化鈉，三乙醯氧基硼氫化鈉，或硼氫化鈉存在下，在一種極性溶劑，如甲醇，乙醇，或二氯甲烷，單獨或與醋酸組合中進行。

(i) 中所述及之鹼合宜為碳酸鉀，所用反應可在一種極性溶劑如乙醇或二甲基甲醯胺中進行。

在方法 (ii) 中，所用之鹼金屬氰化物可為氰化鈉或氰化鉀。氫化反應合宜使用氫氣及一種氫化催化劑如雷氏

(Raney)鎳進行。

在方法(iii)中，還原胺化條件可相同於上述(i)中所述者。

在方法(iv)中，與式(XVIII)之乙炔化合物之反應可在催化之二氯化雙三苯膦鈹(0)，碘化銅(I)，及一種鹼(例如三乙胺)存在下，於一種溶劑如乙腈中，在周圍溫度(20°C)進行。然後氫化反應可使用氫氣與催化劑如5%鎳/碳在一種溶劑(如醋酸乙酯或乙醇)中及3巴壓力。

在方法(v)中，與式(XIX)之乙炔化合物反應及然後氫化反應可以相似於上述方法(iv)中所述之程序進行。氧化反應可使用標準氧化劑(例如戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(periodinane)或二鉻酸吡錠)在一種溶劑(如二氯甲烷)中進行。與式(XIII)之化合物之反應係在還原胺化條件下，例如在一種還原劑如氰基硼氫化鈉，三乙醯氧基硼氫化鈉，或硼氫化鈉存在下，及在一種極性溶劑(如甲醇，乙醇，或二氯甲烷)單獨或與醋酸組合中進行。

方法(vi)可在一種溶劑(如二甲基甲醯胺或N-甲基-2-吡咯啉酮)中，使用一種鹼(如碳酸鈉，碳酸鉀，或氫化鈉)，在高溫例如 $\geq 30^{\circ}\text{C}$ ，特別在30至 $150^{\circ}\text{C}$ ，尤其在100至 $150^{\circ}\text{C}$ 範圍內之溫度進行。發現約 $120^{\circ}\text{C}$ 之溫度極有效。

方法(vii)及(viii)合宜在一種溶劑(如二氯甲烷或二甲基甲醯胺)中及在羰基二咪唑或一種偶合劑(如二環己基碳化二亞胺)存在下進行。

在方法(ix)中，與式(XIII)化合物之反應可合宜在一種溶劑(如N-甲基-2-吡咯啉酮)中使用一種鹼如碳酸鉀在例如

0°C 或 20°C 至 100°C 範圍內之溫度進行。其後所形成之醇與一種 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基化劑(例如 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基鹵)之反應可在相同溶劑中及在一種鹼(如氫化鈉)存在下進行。或者,其後所形成之醇與一種鹵化劑(例如 N-溴琥珀醯亞胺或 N-氯琥珀醯亞胺與三苯膦)之反應可在一種溶劑(如四氫呋喃)中進行。

在方法(x)中,式(XXXV)化合物係與一種氫硼化劑試(如 9-硼(bora)雙環[3.3.1]壬烷或兒茶酚硼烷)在一種溶劑(如乙醇或四氫呋喃)中於 0°C 至 80°C (特別是 60°C 至 70°C)範圍內之溫度反應約 2 至 3 小時,然後反應混合物冷卻至室溫,及加入一種鹼溶液(如氫氧化鈉於水中或正磷酸三鉀於水中),然後式(XV), (XVI)或(XVII)化合物於一種溶劑(如二甲基甲醯胺)中之溶液及一種鈰催化劑(如二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(ferrocene)]鈰(II)二氯甲烷加成物)在預先處理。生成之反應混合物在 25°C 至 90°C (特別是 60°C 至 70°C)範圍內之溫度攪拌約 2 至 24 小時以產生所欲之式(I)化合物。

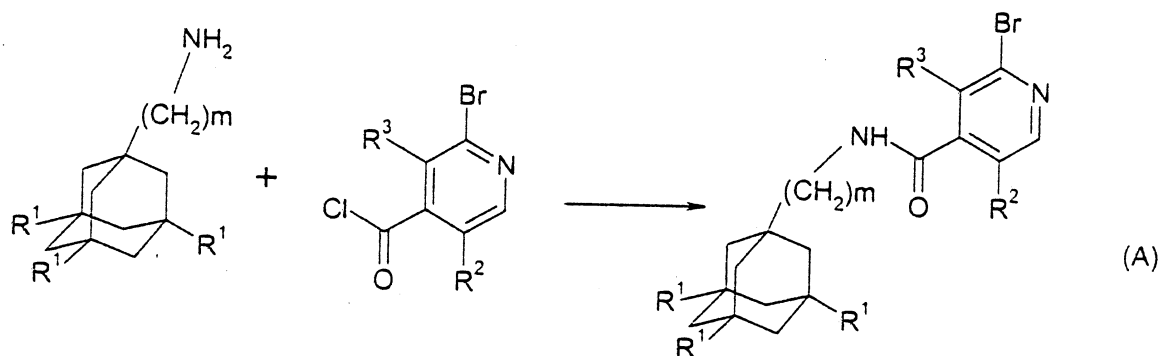
在方法(xi)中,與式(XXXVIII)之乙烯基化合物之反應可以相似於方法(x)中所述之程序進行。一種適合保護基如第三丁基二甲基矽烷基之去保護可使用標準條件(例如氟化四丁基銨, 氫氟酸)在一種溶劑(如四氫呋喃或水)中進行。其後氧化及還原胺化反應可以相似於方法(v)中所述之方法進行。

在方法(xii)中,與式(XXXIX)之乙烯基化合物之反應可在催化之二氯雙(三苯膦)鈰存在下於一種溶劑(如 N,N-二甲

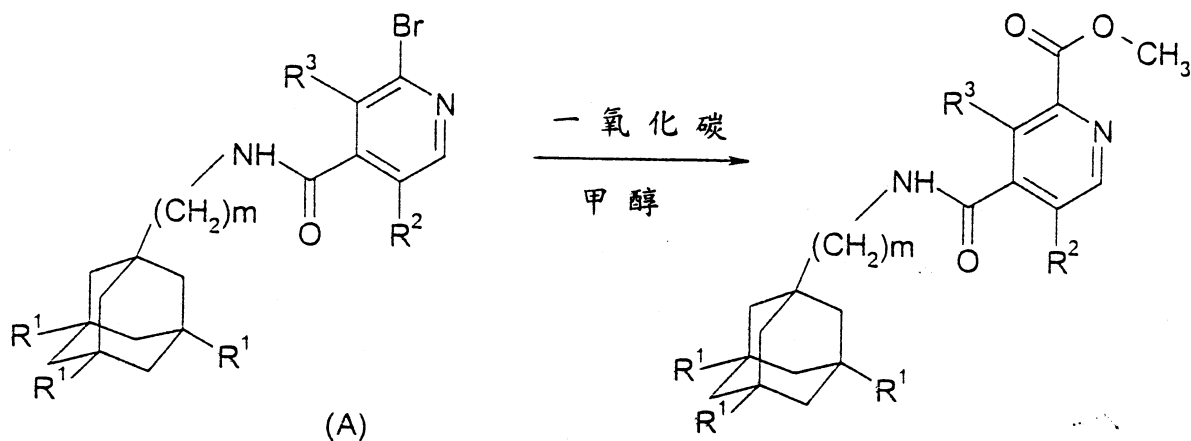
基甲醯胺)中在高溫如 70°C 進行。其後加成反應可在酸性或鹼性條件下，例如在醋酸中，於一種溶劑(如甲醇或異丙醇)中，在高溫如 100°C 進行。

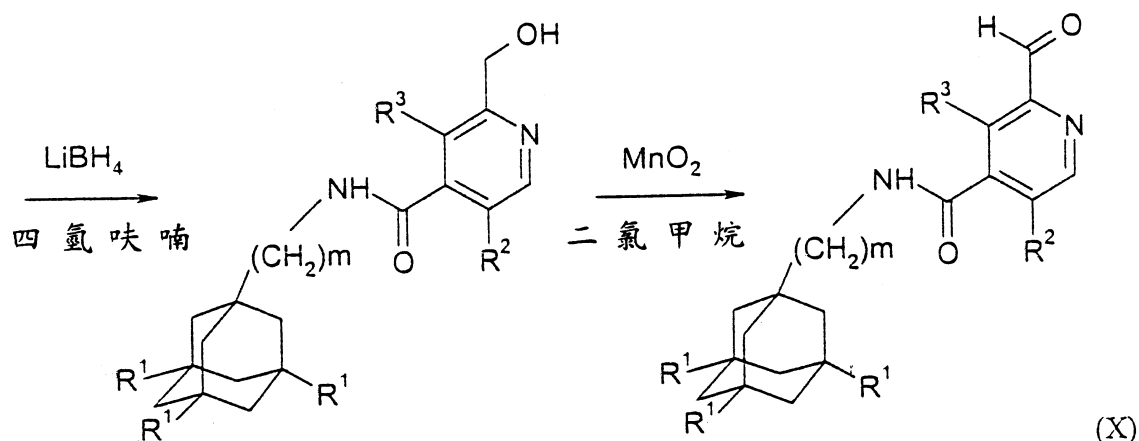
在方法 (xiii) 中，與式 (XXXIX) 之乙烯基化合物之反應可相似於方法 (xii) 中所述之程序進行。其後氧化反應可在標準條件下進行，如與臭氧反應，然後以二甲基硫或三苯膦在一種適合溶劑(如二氯甲烷)中處理，或以四氧化銨及過碘酸鈉在一種適合溶劑(如 1,4-二氧六環及水)中處理。生成之醛可以還原胺化反應衍化，其可以一種相似於方法 (v) 中所述之方法進行。

式 (X) 中  $R^{10}$  表  $-C(O)H$  之化合物可根據下列反應概圖製備。



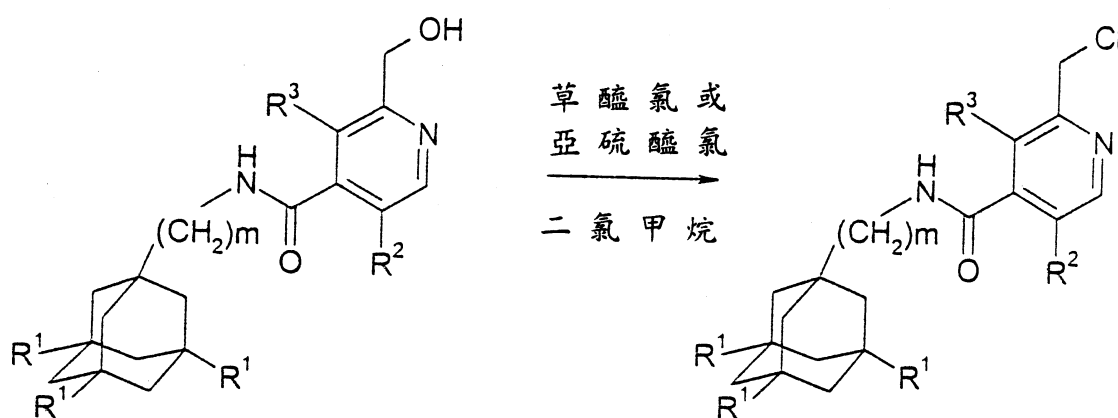
然後 (A) 再如下反應。





式 (XI) 及 (XII) 中  $R^{11}$  及  $R^{12}$  表  $-C(O)H$  之化合物可以相似於式 (X) 化合物之方式製備。

式 (X) 中  $R^{10}$  表  $-CH_2L^1$  及  $L^1$  表例如一個氯原子之化合物可如下製備

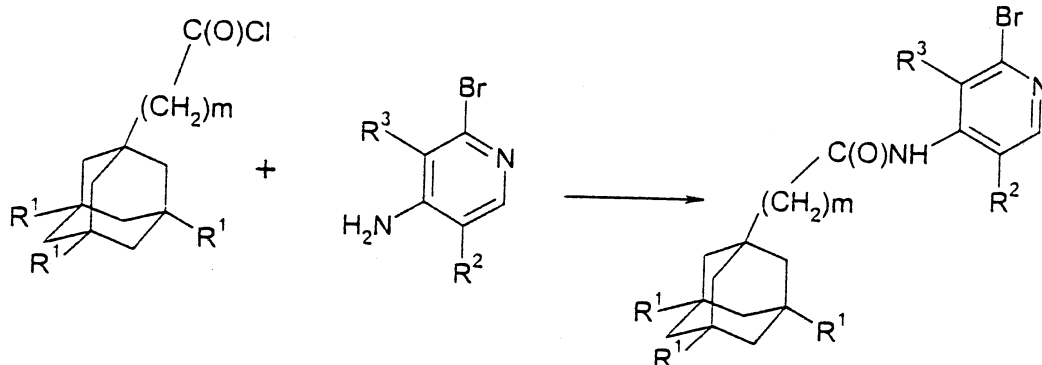


應明瞭，式 (XI) 及 (XII) 中  $R^{11}$  表  $-CH_2L^2$  及  $R^{12}$  表  $-CH_2L^3$  之化合物可以相似方式製備。

式 (XV)，(XVI) 及 (XVII) 之化合物可如上述化合物 (A) 所述製備。相似地，式 (XX)，(XXI) 及 (XXII) 中 A 為  $NHC(O)$  之化合物可如上述化合物 (A) 所述製備。式 (XX) 中 A 為  $C(O)NH$  之化合物可以下列方式製備：

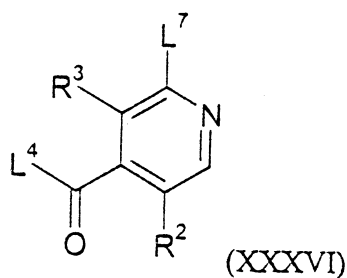
(27)

發明說明續頁

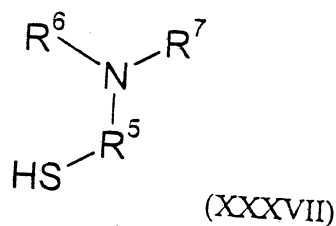


式 (XXI) 及 (XXII) 中 A 為  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  之化合物可以相似方法製備。

式 (XXIV) 之化合物可由下式化合物



其中  $\text{L}^7$  為一個適合離去基，如一個鹵素原子， $\text{R}^2$ ， $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  如式 (XXIV) 中定義，與下式之硫醇 (thiol)

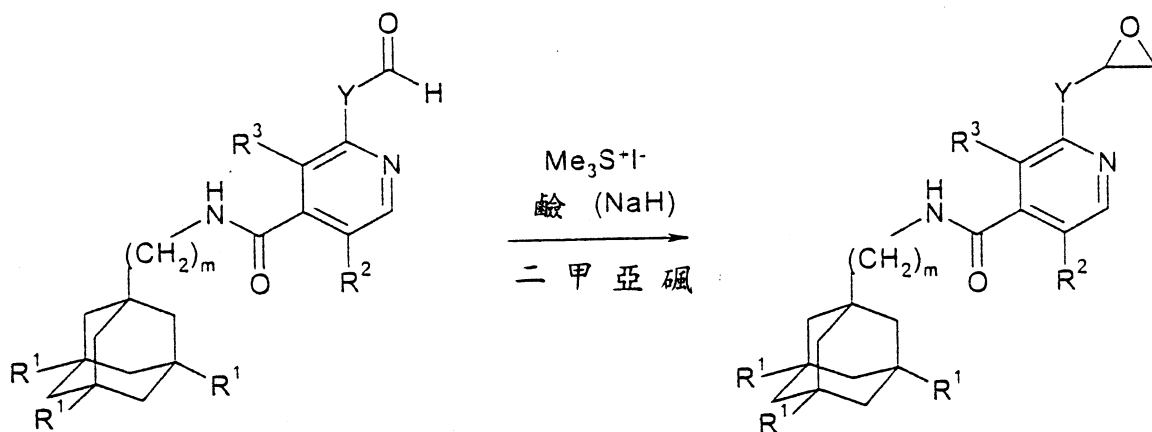


其中  $\text{R}^5$ ， $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  如式 (I) 中定義，在一種溶劑 (如二甲基甲醯胺，N-甲基-2-吡咯啉酮，或乙醇) 中，在一種鹼 (如碳酸鈉，碳酸鉀或氫化鈉) 存在下，在高溫 (例如  $120^\circ\text{C}$ ) 反應而製備。

式 (XXV)，(XXVI)，(XXVIII)，(XXIX) 及 (XXX) 之化合物可以

相似於式 (XXIV) 化合物之方式製備。

式 (XXXII) 化合物 (及式 (XXXIII) 及 (XXXIV) 化合物) 可以下列途徑製備：



式 (XIII), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXIII), (XXVII), (XXXI), (XXXV), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII) 及 (XXXIX) 之化合物為商業上可得，在文獻中眾所周知，或可輕易使用已知技術製備。

式 (I) 化合物可使用標準程序轉化為其他式 (I) 化合物。例如，式 (I) 中  $\text{R}^2$  及  $\text{R}^3$  之一表一個鹵素原子之化合物可由與一種烷基格利納 (Grignard) 試劑 (例如溴化甲基鎂) 在一種催化劑 (如 [1,3-雙 (二苯膦基) 丙烷] 二氯化鎳 (II) 存在下於一種溶劑 (如四氫呋喃) 中反應而轉化為式 (I) 中  $\text{R}^2$  及  $\text{R}^3$  之一表  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基之對應化合物。

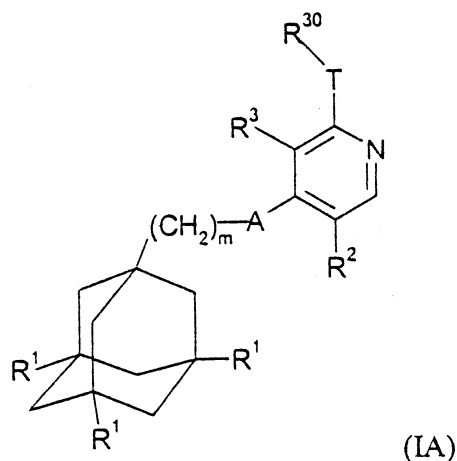
熟習技藝人士應明瞭，在本發明方法中，起始試劑或中間化合物中某些官能基如羥基或胺基可能需要以保護基保護。因此，式 (I) 化合物之製備在各階段可能涉及加入及移除一或多個保護基。

官能基之保護及去保護述於 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) 及 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991)。

上述式 (I) 化合物可轉化為其醫藥可接受鹽或溶劑化物，較佳為一種酸加成鹽，如鹽酸鹽，氫溴酸鹽，磷酸鹽，醋酸鹽，反丁烯二酸鹽，順丁烯二酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，草酸鹽，甲磺酸鹽，或對-甲苯磺酸鹽，或一種鹼金屬鹽，如鈉或鉀鹽。

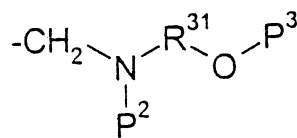
式 (I) 之某些化合物可以立體異構形式存在。應明瞭，本發明包含式 (I) 化合物之所有幾何及光學異構物及其混合物，包括消旋物。互變形式及其混合物亦形成本發明之一方面。

本發明亦提供新穎中間物，特別是下式中間物



其中 T 表  $-C\equiv C-$  或  $-CH_2CH_2-$ ；

$R^{30}$  表  $-CHO$ ， $-CH_2OP^1$ ，或下式之基



P<sup>1</sup>表一個氫原子或一個適合保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基)；

P<sup>2</sup>表一個適合保護基(例如第三丁基胺基甲酸基)；

P<sup>3</sup>表一個適合保護基(例如第三丁基二甲基矽烷基或四氫-2H-吡喃-2-基)；

R<sup>31</sup>表C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基；及

m, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>如式(I)中定義。

在本發明之一具體實施例中，在式(IA)中，

m表1；

A表NHC(O)；

各R<sup>1</sup>表一個氫原子；

R<sup>2</sup>表一個鹵素原子；及

R<sup>3</sup>表一個氫原子。

本發明化合物之有利點為具有藥理學活性。彼等顯示為可用於治療類風濕性關節炎，骨關節炎，牛皮癬，過敏性皮膚炎，氣喘，慢性阻塞性肺病(COPD)，呼吸道之過度反應性，敗血性休克，絲球體腎炎，發炎性腸疾病，克隆氏(Crohn's)症，潰瘍性結腸炎，動腦粥瘤硬化，惡性細胞之生長及轉移，肌胚細胞白血病，糖尿病，阿滋海默(Alzheimer's)症，腦膜炎，骨質疏鬆症，灼傷傷害，絕血性心臟病，中風，靜脈曲張，肉瘤病，鼻炎，急性及慢性疼

痛，多發性硬化，骨髓瘤及惡性骨骼喪失。

因此，本發明提供如上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物用於治療。

在另一方面，本發明提供如上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物用以製造一種藥物用於治療之用途。

在本說明書中，術語"治療"亦包括"預防"，除非特別說明。術語"治療"及"治療上"應相同解釋。

本發明另一提供一種免疫抑制(例如治療類風濕性關節炎，骨關節炎，發炎性腸疾病，動脈粥瘤硬化，或牛皮癬)之方法，其包含施用治療有效量之一種如上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物於病人。

本發明亦提供一種治療阻塞性呼吸道疾病(例如氣喘或COPD)之方法，其包含施用治療有效量之一種如上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物於病人。

對於上述治療用途，所施用之劑量將隨所用化合物，施用方式，所欲治療，及所示疾病而變化。式(I)化合物/鹽/溶劑化物(活性成份)之每日劑量可在0.001毫克/公斤至30毫克/公斤之範圍內。

式(I)化合物及其醫藥可接受鹽或溶劑化物可以本身使用，但是一般以一種式(I)化合物/鹽/溶劑化物(活性成份)與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑或載劑之醫藥組合物之形式施用。依施用方式，醫藥組合物較佳包含0.05至99%重量(重量百分率)，更佳0.10至70%重量，活性成份，及1

至 99.95% 重量，更佳 30 至 99.90% 重量，一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑，所有重量百分率係基於整個組合物。

因此，本發明亦提供一種醫藥組合物，包含一種如上述定義之式 (I) 化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑。

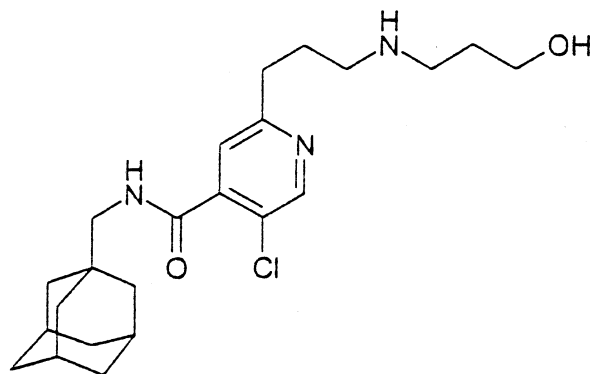
本發明另提供一種製備本發明醫藥組合物之方法，包含混合一種如上述定義之式 (I) 化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑。

本發明醫藥組合物可局部施用(例如於肺及/或呼吸道或皮膚)，以溶液，懸浮液，七氟烷氣溶膠及乾燥粉末調配物之形式；或全身施用，例如經口施用，以錠，膠囊，糖漿，粉末，或顆粒；或非經腸施用，以溶液或懸浮液之形式；或經皮下施用或經直腸施用，以栓劑之形式，或經皮。

本發明以下列例示實例進一步說明。在實例中，NMR 光譜係在一個 Varian Unity 光譜計上以 300 或 400 MHz 之質子頻率測量。MS 光譜係在一個 Agilent 1100 MSD G1946D 光譜計上或一個 Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A 光譜計上測量。製備性 HPLC 分離係使用一個 Waters Symmetry<sup>®</sup> 或 Xterra<sup>®</sup> 管柱使用 0.1% 三氟醋酸水溶液：乙腈或 0.1% 氨水：乙腈作為溶離劑進行。

#### 實例 1

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼鹽胺



## (i) 2-溴-5-氯異菸鹼酸

在二異丙基胺(16毫升)於無水四氫呋喃(300毫升)中在 $-5^{\circ}\text{C}$ 之攪拌溶液內逐滴加入正丁基鋰於己烷中之溶液(2.5M, 44毫升), 生成之溶液攪拌30分鐘, 然後冷卻至 $-70^{\circ}\text{C}$ 。在冷卻之溶液內加入2-溴-5-氯吡啶(19.2克)於無水四氫呋喃(50毫升)中之溶液, 反應混合物之內部溫度維持低於 $-65^{\circ}\text{C}$ 。反應混合物維持在 $-70^{\circ}\text{C}$ 歷15分鐘, 然後乾燥二氧化碳之安定流通入反應混合物30分鐘。反應混合物加熱至室溫, 倒入水(300毫升)及氫氧化鈉水溶液(2M, 30毫升)之混合物中。混合物以醚(2×100毫升)萃取, 合併之醚萃取物以氫氧化鈉水溶液(1M, 2×100毫升)回萃。合併之水性萃取物以濃鹽酸酸化至pH 1, 生成之固體過濾, 在真空下於 $50^{\circ}\text{C}$ 乾燥, 獲得次標題化合物, 呈白色固體(14.1克)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (1H, s); 7.98 (1H, s)

熔點:  $246-247^{\circ}\text{C}$  (分解)

## (ii) N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺

在2-溴-5-氯異菸鹼酸(5.0克)於無水二氯甲烷(30毫升)

中之攪拌懸浮液內加入二甲基甲醯胺(1滴)，然後加入草醯基氯(3.7毫升)。反應混合物在室溫攪拌2小時，然後蒸發至乾，與甲苯共沸。殘餘物懸浮於醋酸乙酯(100毫升)中，冷卻至5°C，1-金剛烷基甲基胺(3.47克)及三乙胺(7.0毫升)於醋酸乙酯(10毫升)中之溶液逐滴加入。混合物攪拌2小時，然後倒入水中，生成之固體過濾，在真空下於40°C乾燥，獲得標題化合物，呈白色固體(8.05克)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (1H, s); 7.77 (1H, s); 6.24 (1H, t); 3.16 (2H, dd), 2.05-2.02 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m), 1.57-1.55 (6H, m)。

熔點：153-155°C (分解)

MS: APCI (+ve) 383/385 (M+1)

(iii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-羥基-1-丙炔基)異菸鹼醯胺

N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺(實例1(ii)) (0.96克)，炔丙醇(0.16克)，碘化銅(I)，二氯化雙三苯膦鈹(0.035克)，及三乙胺(10毫升)之混合物在室溫一起攪拌20小時。混合物濃縮，殘餘物分配於醋酸乙酯及1M鹽酸水溶液(2×25毫升)之間，混合物萃取入醋酸乙酯(3×25毫升)中。合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以醋酸乙酯：異己烷(1:4至1:1)，然後以醋酸乙酯溶離，獲得次標題化合物(0.48克)，呈油狀。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (1H, s); 7.69 (1H, s); 6.30 (1H, t);

4.52 (2H, d); 3.18 (2H, d); 2.05-2.02 (3H, m), 1.87 (1H, t);  
1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 359/361 (M+1)

(iv) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-羥基丙基)異菸鹼鹽胺

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-羥基-1-丙炔基)異菸鹼鹽胺 (實例 1(iii)) (0.48克) 及 5% 銻 / 碳 (0.020克) 之攪拌懸浮液在氬之正壓 (3巴) 下攪拌，直到不再測得吸收為止。混合物過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以醋酸乙酯溶離，獲得次標題化合物 (0.305克)，呈油狀。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (1H, s); 7.50 (1H, s); 6.34 (1H, t); 3.69 (2H, dd); 3.18 (2H, d); 2.96 (2H, t), 2.62 (1H, t); 2.05-2.02 (5H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 363/365 (M+1)

(v) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼鹽胺

在 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-羥基丙基)異菸鹼鹽胺 (實例 1(iv)) (0.30克) 於無水二氯甲烷 (20毫升) 中之攪拌溶液內加入戴斯-馬丁 (Dess-Martin) 過碘烷 (0.42克)，生成之懸浮液在室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液含有硫代硫酸鈉 (10% 重量 / 體積，20 毫升) 之混合物中，混合物萃取入醋酸乙酯 (3×25 毫升) 中。合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。粗醛溶於甲醇 (2 毫升) 中，3-胺基丙-1-醇 (0.15 克) 與醋酸 (0.1 毫升) 加入。混合物在周圍溫度攪拌 2 小時，然後三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.424

克)加入，反應混合物攪拌20小時，濃縮，殘餘物分配於2M鹽酸水溶液(10毫升)及醋酸乙酯(10毫升)之間。各層分離，有機相再以2N鹽酸(2×10毫升)萃取。合併之萃取水溶液以5M氫氧化銨水溶液鹼化，萃取入醋酸乙酯(2×25毫升)中，合併之萃取液以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上以層析純化，以0.7N無水氯於甲醇中：二氯甲烷(1:4)溶離，獲得標題化合物(0.116克)，呈白色固體。

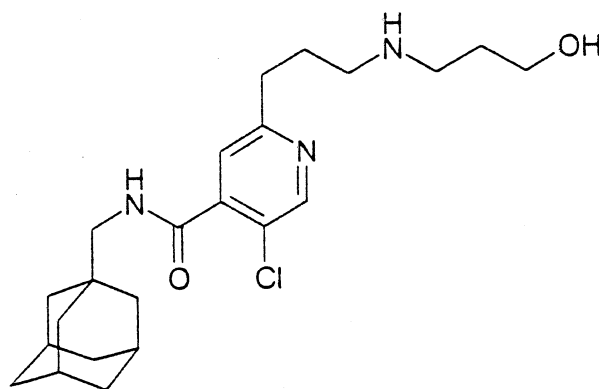
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (1H, s); 7.34 (1H, s); 6.97 (1H, t); 3.74 (2H, t); 3.15 (2H, d); 2.87-2.81 (4H, m); 2.66 (2H, t); 2.05-1.96 (5H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (5H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

熔點：84-85°C

## 實例 2

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



## 製備途徑 1

## (i) N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺

在二異丙基胺(2.1毫升)於無水四氫呋喃(15毫升)中在 $-5^{\circ}\text{C}$ 之攪拌溶液內逐滴加入正丁基鋰於己烷中之溶液(2.5M, 4.8毫升),生成之溶液攪拌30分鐘,然後冷卻至 $-70^{\circ}\text{C}$ 。在冷卻之溶液內加入2-溴-5-氯吡啶(2.39克)於無水四氫呋喃(10毫升)中之溶液,反應混合物之內部溫度維持低於 $-65^{\circ}\text{C}$ 。反應混合物維持在 $-70^{\circ}\text{C}$ 歷15分鐘,然後1-金剛烷基甲基異氰酸酯(1.91克)於無水四氫呋喃(5毫升)中之溶液逐滴加入(小心放熱)。混合物攪拌10分鐘,然後倒入1M鹽酸水溶液(50毫升)中,混合物萃取入醋酸乙酯(3×25毫升)中,合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥,過濾,濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化,以醋酸乙酯:異己烷(1:9至1:4至1:1)溶離,獲得次標題化合物(2.70克),呈白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (1H, s), 7.98 (1H, s); 6.21 (1H, t); 3.16 (2H, d); 2.05-2.02 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

熔點:  $193-194^{\circ}\text{C}$

## (ii) 丙-2-炔基[3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯

丙-2-炔基胺基甲酸第三丁酯(1.2克)於無水N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之溶液以60%氫化鈉(0.245克)一份處理。在氫之釋放停止後,2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-哌喃(1.36克)加入。反應混合物在氮下攪拌48小時,然後以水(50毫升)稀釋,萃取入醋酸乙酯(3×25毫升)中。合併之萃

取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，獲得次標題化合物(1.61克)，呈無色油。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.60 (2H, m); 4.05 (2H, 寬); 3.90-3.70 (4H, m); 3.60-3.41 (7H, m); 2.22-2.09 (3H, m); 1.91-1.82 (4H, m); 1.47 (9H, s)。

(iii) 3-(4-{\[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙-2-炔基 [3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯 N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺(實例2(i)) (0.43克)及丙-2-炔基 [3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯(實例2(ii)) (0.60克)於無水乙腈(6毫升)及三乙胺(6毫升)中之懸浮液以氮沖洗5分鐘，然後碘化銅(I) (0.004克)及二氯化雙三苯膦鈀(0.014克)加入。混合物在氮下攪拌2小時。混合物濃縮，殘餘物在矽膠上層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(19:1至7:3)溶離，獲得次標題化合物(0.39克)，呈黃色膠。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.25 (1H, 寬); 4.57 (1H, t); 4.33 (2H, 寬); 3.9-3.77 (2H, m); 3.5-3.41 (4H, m); 3.18 (2H, d); 2.02 (3H, 寬); 1.92-1.85 (2H, t); 1.80-1.60 (7H, m); 1.58 (12H, s); 1.48 (9H, s)。

MS: APCI (+ve) 516/518

(iv) 3-(4-{\[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙基 [3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯

3-(4-{\[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙-2-炔基 [3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]胺基甲酸第三丁

酯(實例2(iii)) (0.35克)及5%銻/碳(0.020克)之攪拌懸浮液在氫之正壓(2巴)下攪拌,直到不再測得吸收為止。混合物過濾,濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化,以二氯甲烷:丙酮(19:1至9:1)溶離,獲得次標題化合物(0.24克),呈無色膠。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (1H, s); 7.44 (1H, s); 6.42 (1H, 寬); 4.54 (1H, t); 3.83 (1H, d之t); 3.73 (1H, m); 3.50 (1H, m); 3.38 (1H, m); 3.25 (4H, t); 3.19 (2H, d); 2.78 (2H, t); 2.01-1.9 (5H, m); 1.80 (2H, t); 1.78-1.62 (4H, d之d); 1.60 (10H, d); 1.44 (9H, s)。

MS: APCI (+ve) 604/606 (M+1)

(v) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺, 二鹽酸鹽

3-(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基)-5-氯吡啶-2-基)丙基[3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯(實例2(iv)) (0.24克)溶於甲醇(10毫升)及2M鹽酸水溶液(10毫升)之混合物中; 溶液靜置0.5小時。混合物濃縮, 殘餘物以2M氫氧化鈉水溶液(25毫升)稀釋。混合物萃取入二氯甲烷(3×25毫升)中, 合併之萃取物濃縮。殘餘物溶於氯化氫於1,4-二氧六圓中之溶液(10毫升4M溶液)內, 靜置0.5小時。溶液濃縮, 殘餘物懸浮於2M氫氧化鈉水溶液(25毫升)中, 萃取入二氯甲烷(3×25毫升)中, 合併之萃取物濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 0.88氨水(89:10:1)溶離。分離之物質溶於氯化氫於1,4-二氧六圓中之溶液(10毫升4M溶液)內, 濃縮; 生成之固體由醋酸乙酯/甲醇中再結晶, 獲得標題化合物(0.115克), 呈

無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (2H, 寬); 8.60 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.36 (1H, s); 3.46 (2H, t); 2.95-2.83 (8H, m); 2.08-1.99 (2H, q); 1.95 (3H, s); 1.81-1.74 (2H, t); 1.69-1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

熔點：在 210°C 分解

### 製備途徑 2

(vi) [3-(4-{\[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙基](3-{\[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基甲酸第三丁酯

烯丙基(3-{\[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基甲酸第三丁酯(0.50克)於9-硼(borona)雙環[3.3.1]壬烷(6.0毫升於四氫呋喃中之0.5M溶液)中之溶液在回流於氮下加熱4小時。溶液冷卻至0°C，磷酸鉀(2毫升於水中之3M溶液)加入。混合物攪拌15分鐘，N-(1-金剛烷基甲基)-2,5-二氯異菸鹼醯胺(0.50克)(如WO 01/94338中所述製備)及四(三苯膦)鈹(0)(0.045克)於無水N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之溶液加入。混合物在70°C於氮下加熱4小時，以飽和鹽水(25毫升)稀釋，萃取入醋酸乙酯(3×25毫升)中。合併之萃取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(9:1至4:1)溶離，獲得次標題化合物(0.46克)。

MS: APCI (+ve) 636/634 (M+1)

(vii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙

基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽

[3-(4-[[[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基]-5-氯吡啶-2-基)丙基](3-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基甲酸第三丁酯(實例 2(vi))(0.46克)溶於氯化氫於 1,4-二氧六圓中之溶液(10毫升 4M 溶液)，濃縮；生成之固體由 1,4-二氧六圓/甲醇中再結晶，以過濾收集固體，獲得標題化合物(0.24克)，呈無色粉末。

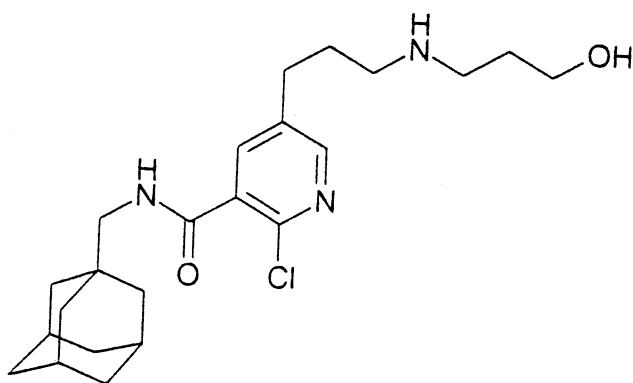
$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (2H, 寬); 8.60 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.36 (1H, s); 3.46 (2H, t); 2.95-2.83 (8H, m); 2.08-1.99 (2H, q); 1.95 (3H, s); 1.81-1.74 (2H, t); 1.69-1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

熔點：在 210°C 分解

實例 3

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}菸鹼醯胺



(i) N-(1-金剛烷基甲基)-5-碘-2-氯-菸鹼醯胺

2-羥基-5-碘-菸鹼酸(2.65克)加入亞硫酸氯(10毫升)中

，然後加入無水N,N-二甲基甲醯胺(1滴)，生成之懸浮液加熱至100°C歷3小時。混合物冷卻，濃縮，與甲苯共沸。殘餘物溶於無水二氯甲烷(70毫升)中，冷卻至0°C，1-金剛烷基甲基胺(1.65克)及三乙胺(2.81毫升)於無水二氯甲烷(30毫升)中之混合物逐滴加入。反應混合物攪拌1小時，以0.5 M鹽酸水溶液洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以醋酸乙酯：二氯甲烷(1:9)溶離，獲得次標題化合物，呈固體。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (1H, d); 8.42 (1H, d); 6.50 (1H, t); 3.19 (2H, dd); 2.05-2.02 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 430/432 (M+1)

熔點：163-164°C

(ii) N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-氧基丙基)菸鹼醯胺

N-(1-金剛烷基甲基)-5-碘-2-氯-菸鹼醯胺(實例3(i))(2.15克)，烯丙醇(0.58克)，醋酸鈣(II)(0.015克)，碳酸氫鈉(1.05克)及氯化四丁基銨(1.39克)之混合物在無水N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)中一起攪拌20小時。反應混合物倒入水(100毫升)中，萃取入醋酸乙酯(3×25毫升)中。合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以醋酸乙酯：異己烷(1:1)溶離，獲得次標題化合物(0.65克)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.82 (1H, s); 8.33 (1H, d); 8.01 (1H, d); 6.50 (1H, t); 3.19 (2H, d); 2.98 (2H, dd); 2.86 (2H, dd); 2.05-2.02

(3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 361, 363 (M+1)

(iii) N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}菸鹼鹽胺

在 N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-氧基丙基)菸鹼鹽胺 (實例 3(ii))(0.10 克) 於甲醇 (3 毫升) 及醋酸 (0.1 毫升) 中之攪拌溶液內加入 3-胺基丙醇 (0.042 克), 生成之溶液攪拌 2 小時, 然後氰基硼氫化鈉 (0.020 克) 加入, 反應混合物攪拌 20 小時。混合物濃縮, 殘餘物分配於 2M 鹽酸水溶液及醋酸乙酯 (2×10 毫升) 之間。各層分離, 有機相再以 2M 鹽酸水溶液 (2×10 毫升) 萃取。合併之水性萃取物以 5M 氫氧化銨水溶液鹼化, 萃取入醋酸乙酯 (2×25 毫升) 中, 合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮, 獲得標題化合物 (0.075 克), 呈白色固體。

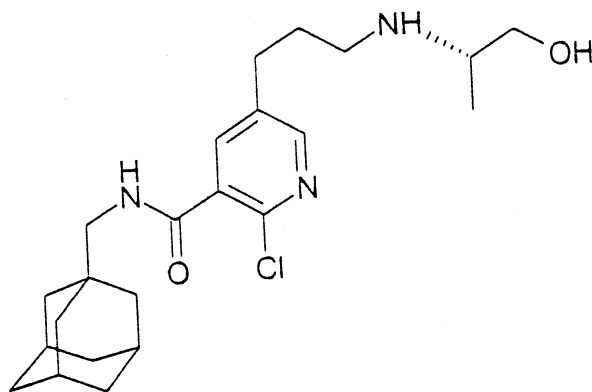
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (1H, s); 7.93 (1H, s); 6.79 (1H, t); 3.79 (2H, t); 3.17 (2H, d); 2.86 (2H, t); 2.71 (2H, t); 2.65 (2H, t); 2.66 (2H, t); 2.05-1.96 (5H, m); 1.87-1.80 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

熔點: 105-107°C

實例 4

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-([(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基)丙基)菸鹼鹽胺



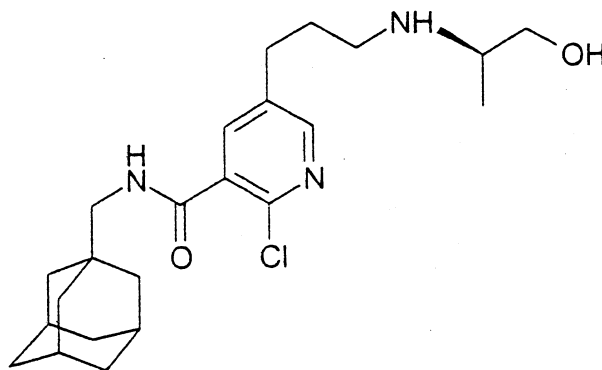
標題化合物係由 N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-氧基丙基)菸鹼醯胺(實例 3(ii))(0.10 克)，(S)-2-胺基丙醇(0.046 克)，及氰基硼氫化鈉(0.020 克)於甲醇(3 毫升)及醋酸(0.1 毫升)中以實例 3(iii)之方法製備。粗產物在矽膠上層析純化，以 0.7N 無水氨於甲醇中：醋酸乙酯(1:5)溶離，獲得標題化合物，呈油狀(0.082 克)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (1H, s); 7.99 (1H, s); 6.64 (1H, t); 3.56 (2H, dd), 3.23 (2H, dd); 3.19 (2H, d); 2.80-2.70 (3H, m); 2.58-2.50 (1H, m); 2.05-1.96 (3H, m); 1.87-1.80 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.04 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

#### 實例 5

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-{(1R)-2-羥基-1-甲基乙基}胺基)丙基)菸鹼醯胺



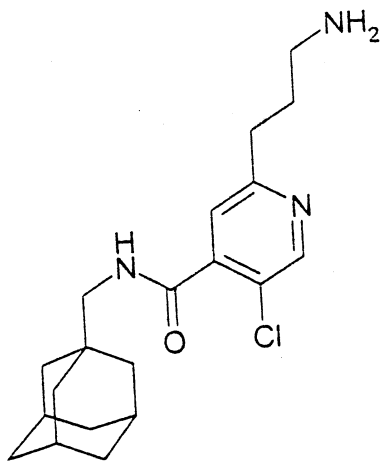
標題化合物係由 N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-氧基丙基)菸鹼醯胺(實例 3(ii)) (0.10克), (R)-2-胺基丙醇(0.046克), 及氰基硼氫化鈉(0.020克)於甲醇(3毫升)及醋酸(0.1毫升)中以實例 3(iii)之方法製備。產物在矽膠上層析純化, 以 0.7M 無水氨於甲醇中: 醋酸乙酯(1:5)溶離, 獲得標題化合物, 呈油狀(0.085克)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (1H, s); 7.99 (1H, s); 6.64 (1H, t); 3.56 (2H, dd); 3.23 (2H, dd); 3.19 (2H, d); 2.80-2.70 (3H, m); 2.58-2.50 (1H, m); 2.05-1.96 (3H, m); 1.87-1.80 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.04 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

#### 實例 6

N-(1-金剛烷基甲基)-2-(3-胺基丙基)-5-氯異菸鹼醯胺, 鹽酸鹽



(i) 3-(4-{[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙-2-炔基胺基甲酸第三丁酯

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-碘異菸鹼醯胺(實例 2(i))

(0.43克)及丙-2-炔基胺基甲酸第三丁酯(0.31克)於無水乙腈(5毫升)及三乙胺(5毫升)中之懸浮液以氮沖洗5分鐘，然後碘化銅(I)(0.004克)及二氯化雙三苯膦鉍(0.014克)加入。混合物在氮下攪拌0.75小時。混合物濃縮，殘餘物在矽膠上層析純化，以丙酮：二氯甲烷(1:19)溶離，獲得次標題化合物(0.34克)，呈黃色泡沫。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.25 (1H, t); 4.82 (1H, 寬); 4.18 (2H, d); 3.18 (2H, d); 2.02 (3H, s); 1.76-1.64 (4H, d之d); 1.60-1.57 (10H, d); 1.46 (9H, s)。

MS: APCI (+ve) 458/460 (M+1)

(ii) N-(1-金剛烷基甲基)-2-(3-胺基丙基)-5-氯異菸鹼醯胺，鹽酸鹽

3-(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基)-5-氯吡啶-2-基)丙-2-炔基胺基甲酸第三丁酯(實例6(i))(0.34克)及5%銻/碳之攪拌懸浮液在氮之正壓(2巴)下攪拌，直到不再測得吸收為止。混合物過濾，濃縮。殘餘物溶於氯化氫於1,4-二氧六環中之溶液(10毫升4M溶液)內，靜置0.5小時。溶液濃縮，殘餘物以醋酸乙酯碾製，獲得標題化合物(0.174克)，呈米黃色粉末。

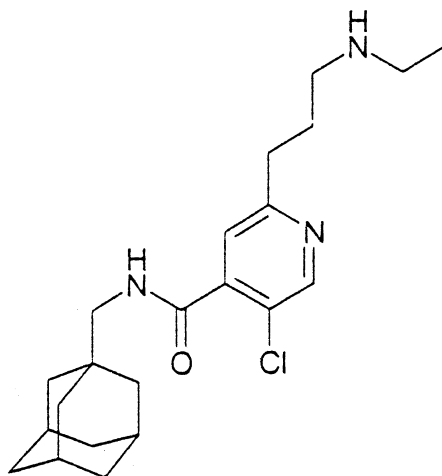
$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.60 (1H, s); 8.54 (1H, t); 8.02 (3H, 寬); 7.34 (1H, s); 2.94 (2H, d); 2.85 (4H, m); 1.97 (5H, m); 1.7-1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 362/364 (M+1)

熔點：150°C(分解)

## 實例 7

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(乙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，鹽酸鹽

製備途徑 1

## (i) 乙基(丙-2-炔基)胺基甲酸第三丁酯

次標題化合物係由丙-2-炔基胺基甲酸第三丁酯(0.6克)，60%氫化鈉(0.186克)，乙基碘(1.55毫升)及無水N-甲基-2-吡咯啉酮(4毫升)以實例2(ii)之方法製備。粗產物在矽膠上層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(19:1)溶離，獲得(0.34克)無色油。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.04 (2H, 寬); 3.36 (2H, q); 2.18 (1H, t); 1.14 (3H, t); 1.47 (9H, s)。

## (ii) 3-(4-{[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙-2-炔基(乙基)胺基甲酸第三丁酯

次標題化合物係由N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-碘異菸鹼醯胺(實例2(i))(0.40克)，乙基(丙-2-炔基)胺基甲酸第三丁酯(實例7(i))(0.34克)，碘化銅(I)(0.004克)，二氯化雙三

苯膦鈣 (0.014克), 三乙胺 (5毫升) 及無水乙腈 (5毫升) 以實例 2(iii) 之方法製備。粗產物在矽膠上層析純化, 以異己烷: 醋酸乙酯 (9:1 至 7:3) 溶離, 獲得次標題化合物 (0.30克)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.22 (1H, 寬); 4.31 (2H, 寬); 3.42 (2H, q); 3.18 (2H, d); 2.02 (3H, 寬); 1.80-1.60 (6H, d之d); 1.57 (6H, s); 1.48 (9H, s); 1.18 (3H, t)。

MS: APCI (+ve) 486/488 (M+1)

(iii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(乙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺, 鹽酸鹽

標題化合物係由 3-(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基)-5-氯吡啶-2-基)丙-2-炔基(乙基)胺基甲酸第三丁酯(實例 7(ii)) (0.30克) 以實例 6(ii) 之方法製備。粗鹽酸鹽懸浮於 2M 氫氧化鈉水溶液 (25毫升) 中, 萃取入醋酸乙酯 (3×25毫升) 中, 合併之萃取物濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化, 以二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水 (89:10:1) 溶離。分離之物質溶於氯化氫於 1,4-二氧陸園中之溶液 (10毫升 4M 溶液), 濃縮; 生成之固體以醋酸乙酯碾製, 固體以過濾收集。最後以製備性逆相 HPLC 純化, 獲得標題化合物 (0.025克), 呈無色粉末。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.84 (2H, 寬); 8.61 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.36 (1H, s); 3.0-2.80 (8H, m); 2.04 (2H, q); 1.95 (3H, s); 1.7-1.58 (6H, q); 1.52 (6H, s); 1.19 (3H, t)。

MS: APCI (+ve) 390/392 (M+1)

熔點: 206-208°C (分解)

製備途徑 2

## (iv) 烯丙基(乙基)胺基甲酸第三丁酯

次標題化合物係由烯丙基胺基甲酸第三丁酯(1.0克)，60%氫化鈉(0.254克)，乙基碘(1.55毫升)及無水N-甲基-2-吡咯啉酮(4毫升)以實例2(ii)之方法製備。粗產物在矽膠上層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(19:1)溶離，獲得(0.53克)無色油。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.78 (1H, m); 5.12 (2H, m); 3.80 (2H, s); 3.22 (2H, d); 1.46 (9H, s); 1.08 (3H, t)。

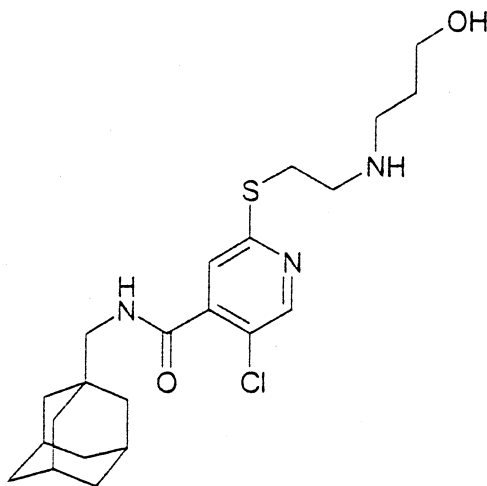
## (v) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(乙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，鹽酸鹽

烯丙基(乙基)胺基甲酸第三丁酯(實例7(iv)) (0.23克)於9-硼(borao)雙環[3.3.1]壬烷(5毫升於四氫呋喃中之0.5M溶液)中之溶液在回流於氮下加熱6小時。溶液冷卻至室溫，磷酸鉀(1毫升於水中之3M溶液)加入。混合物攪拌15分鐘，N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺(實例1(ii)) (0.383克)及二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二戊鐵(ferrocenyl)]鈦(II) (0.045克)於無水N,N-二甲基甲醯胺(8毫升)中之溶液加入。混合物攪拌6小時，以飽和鹽水(25毫升)稀釋，萃取入醋酸乙酯(3×25毫升)中。合併之萃取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以異己烷：醋酸乙酯(4:1至2:1)溶離。分離之物質(0.30克)溶於氯化氫於1,4-二氧陸園中之溶液(10毫升4M溶液)，濃縮；生成之固體以醋酸乙酯碾製，固體以過濾收集，獲得標

題化合物 (0.245 克)，呈無色粉末。

實例 8

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(3-羥基丙基)胺基]乙基}硫基)異菸鹼醯胺，鹽酸鹽



(i) 2-({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙基}硫基)-5-氯異菸鹼酸  
 在 2,5-二氯異菸鹼酸 (1.82 克) 於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之溶液內以小份加入 60% 氫化鈉 (0.455 克)。在氣體釋放停止後加入 2-巰基乙基胺基甲酸第三丁酯 (1.60 毫升)。然後反應混合物在 60°C 於氮下加熱 10 小時。然後 60% 氫化鈉 (0.225 克) 及 2-巰基乙基胺基甲酸第三丁酯 (1.60 毫升) 加入，繼續加熱 2 小時。反應混合物濃縮，殘餘物懸浮於 2M 鹽酸水溶液 (25 毫升) 中，萃取入醋酸乙酯 (3×25 毫升) 中。合併之萃取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以異己烷：醋酸乙酯：醋酸 (6:4:0.1) 溶離，獲得次標題化合物 (1.0 克)，呈無色粉末。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (1H, s); 7.60 (1H, s); 7.02 (1H, s); 3.20 (4H, s); 1.37 (9H, s)。

(ii) 2-[(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基)-5-氯吡啶-2-基]硫基]乙基[3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]胺基甲酸第三丁酯

在 2-({2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙基}硫基)-5-氯異菸鹼酸(實例 8(i)) (0.332 克) 於無水 N-甲基-2-吡咯啉酮 (5 毫升) 中之溶液內加入 60% 氫化鈉 (0.084 克)。在 0.5 小時後，2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-哌喃 (0.244 克) 加入，混合物在氮下攪拌 16 小時。反應混合物以水 (50 毫升) 然後以 2M 鹽酸水溶液 (50 毫升) 稀釋。混合物萃取入醋酸乙酯 (3×25 毫升) 中，合併之萃取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中，1,1'-羰基二咪唑 (0.162 克) 加入。在 3 小時後，混合物以 1-金剛烷基甲基胺 (0.163 克) 一份處理，全部攪拌 72 小時。反應混合物以水 (50 毫升) 稀釋，萃取入醋酸乙酯 (3×25 毫升) 中；合併之萃取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以二氯甲烷：醋酸乙酯 (9:1) 溶離，獲得次標題化合物 (0.15 克)，呈無色油。

MS: APCI (+ve) 622/624 (M+1)

(iii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(3-羥基丙基)胺基]乙基}硫基)異菸鹼醯胺，鹽酸鹽

標題化合物係由 2-[(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基)-5-氯吡啶-2-基]硫基]乙基[3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基]

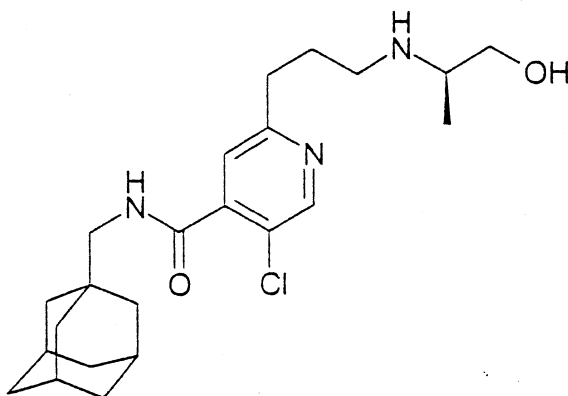
胺基甲酸第三丁酯(實例 8(ii)) (0.15 克)以實例 2(v)之方法製備。粗鹽酸鹽以醋酸乙酯碾製，獲得標題化合物(0.084 克)，呈無色泡沫。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.81 (1H, 寬); 8.57 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.44 (1H, s); 3.50-3.42 (4H, m); 3.19 (2H, t); 3.01 (2H, t); 2.93 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.76 (2H, 五重線); 1.69-1.57 (6H, q); 1.51 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 438/440 ( $\text{M}+1$ )。

#### 實例 9

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{\[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 1(v)所示之方法及使用(R)-2-胺基-1-丙醇，獲得N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{\[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (1H, s); 7.45 (1H, s); 6.47 (1H, t); 3.53 (1H, dd); 3.21-3.16 (3H, m); 2.88 (2H, t); 2.81-2.69 (2H, m); 2.56-2.48 (1H, m); 2.05-1.96 (3H, m); 1.96-1.88 (2H, m); 1.76-1.63 (6H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.03 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

上述化合物 (0.100 克) 溶於無水氯化氫於 1,4-二氧六環中 (4N, 2 毫升), 濃縮。殘餘物由甲醇: 醋酸乙酯中再結晶, 獲得標題化合物 (0.095 克), 呈固體。

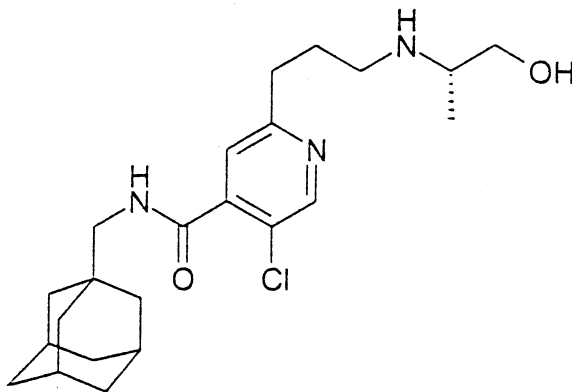
$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (2H, br); 8.60 (1H, s); 8.53 (1H, t); 7.35 (1H, s); 3.65 (1H, dd); 3.47 (1H, dd); 3.22 (1H, br); 2.94 (2H, d); 2.85 (2H, t); 2.04 (2H, p); 1.98-1.96 (3H, m); 1.76-1.63 (6H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.18 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

熔點: 205-208°C

#### 實例 10

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{(1S)-2-羥基-1-甲基乙基}胺基}丙基)異菸鹼醯胺, 二鹽酸鹽



以實例 1(v) 所示之方法及使用 (S)-2-胺基-1-丙醇, 獲得 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{(1S)-2-羥基-1-甲基乙基}胺基}丙基)異菸鹼醯胺, 呈油狀。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (1H, s); 7.45 (1H, s); 6.47 (1H, t); 3.53 (1H, dd); 3.21-3.16 (3H, m); 2.88 (2H, t); 2.81-2.69 (2H, m);

2.56-2.48 (1H, m), 2.05-1.96 (3H, m); 1.96-1.88 (2H, m); 1.76-1.63 (6H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.03 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

上述化合物(0.060克)溶於無水氯化氫於1,4-二氧六環中(4N, 2毫升), 濃縮。殘餘物由甲醇: 醋酸乙酯中再結晶, 獲得標題化合物(0.045克), 呈固體。

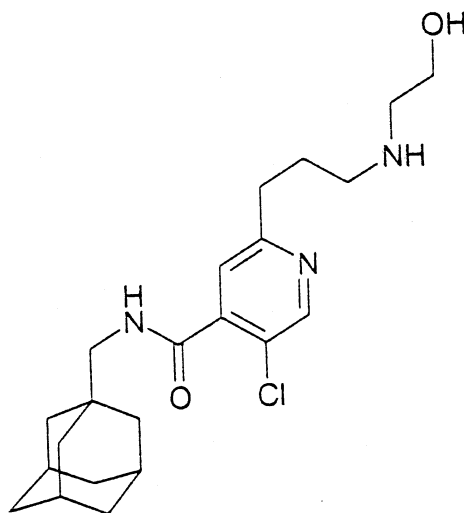
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (2H, br); 8.60 (1H, s); 8.53 (1H, t); 7.35 (1H, s); 3.65 (1H, dd); 3.47 (1H, dd); 3.22 (1H, br); 2.94 (2H, d); 2.85 (2H, t); 2.04 (2H, p); 1.98-1.96 (3H, m); 1.76-1.63 (6H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.18 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420/422 (M+1)

熔點: 205-208°C

#### 實例 11

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺, 鹽酸鹽



(i) (2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙基)丙-2-炔-1-

## 基胺基甲酸第三丁酯

次標題化合物係由丙-2-炔-1-基胺基甲酸第三丁酯(0.8克), 60%氫化鈉(0.227克), (2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷(1毫升), 及無水N-甲基-2-吡咯啉酮(4毫升)以實例2(ii)之方法製備。粗產物在矽膠上層析純化, 以異己烷: 醋酸乙酯(25:1)溶離, 獲得(0.8克)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13 (2H, 寬); 3.75 (2H, 寬); 3.42 (2H, t); 2.18 (1H, t); 1.47 (9H, s); 0.89 (9H, s); 0.04 (6H, s)。

(ii) 3-(4-{\[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙-2-炔基(2-{\[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)胺基甲酸第三丁酯

次標題化合物係由N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺(實例2(i)) (0.37克), 2-{\[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)丙-2-炔-1-基胺基甲酸第三丁酯(實例11(i)) (0.54克), 碘化酮(I)(0.004克), 二氯化雙三苯膦鈹(0.014克), 三乙胺(6毫升)及無水乙腈(6毫升)以實例2(iii)之方法製備。粗產物在矽膠上層析純化, 以異己烷: 醋酸乙酯(8:1至4:1)溶離, 獲得次標題化合物(0.28克), 呈黃色膠。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (1H, s); 7.67 (1H, s); 6.23 (1H, 寬); 4.40 (2H, m); 3.77 (2H, 寬); 3.47 (2H, t); 3.18 (2H, d); 2.03 (3H, 寬); 1.80-1.55 (12H, m); 1.48 (9H, s); 0.88 (9H, s); 0.05 (6H, s)。

(iii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{\[3-{\[(2-羥基乙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺, 鹽酸鹽

標題化合物係由3-(4-{\[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-

氣吡啶-2-基)丙-2-炔基(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)胺基甲酸第三丁酯(實例11(ii))(0.28克)以實例6(ii)之方法製備。粗鹽酸鹽以醋酸乙酯碾製，獲得標題化合物(0.176克)，呈米黃色粉末。

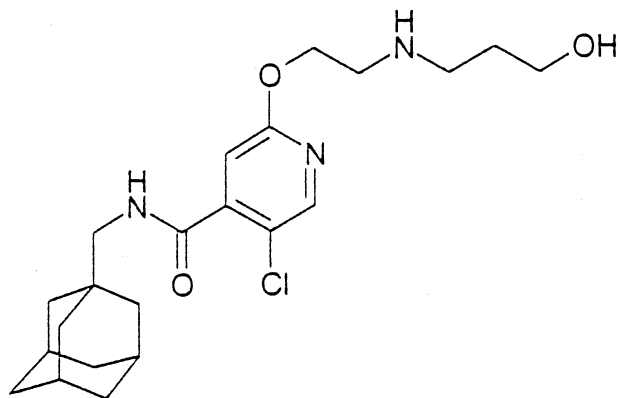
$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (2H, 寬); 8.60 (1H, s); 8.53 (1H, t); 7.35 (1H, s); 3.65 (2H, t); 3.05-2.90 (6H, m); 2.84 (2H, t); 2.04 (2H, 五重線); 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 406/408 (M+1)。

熔點：204-205°C (分解)

#### 實例 12

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{2-[(3-羥基丙基)胺基]乙氧基}異菸鹼醯胺，鹽酸鹽



(i) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(2-羥基乙氧基)異菸鹼醯胺  
氫化鈉(60%，0.080克)加入乙二醇(3毫升)中，生成之懸浮液在氮氣壓下攪拌30分鐘。在此混合物中加入N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺(實例1(ii))(0.192克)於無水N-甲基-2-吡咯啉酮(1毫升)中之溶液。攪拌棒移除，

生成之溶液在一個MARS微波爐中加熱15分鐘(300瓦,150°C)。混合物冷卻,倒入水(50毫升)中,萃取入醋酸乙酯(3×10毫升)中。合併之有機萃取物以鹽水(2×10毫升)洗,以無水硫酸鎂乾燥,過濾,濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化,以醋酸乙酯:異己烷(1:1)溶離,獲得次標題化合物(0.092克),呈白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (1H, s); 7.09 (1H, s); 6.20 (1H, br); 4.45 (2H, dd); 3.96 (2H, ddd); 3.17 (2H, d); 2.54 (1H, t); 2.05-1.96 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 364/366 (M+1)

熔點: 154-155°C

(ii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{2-[(3-羥基丙基)胺基]乙氧基}異菸鹼醯胺, 鹽酸鹽

在N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(2-羥基乙氧基)異菸鹼醯胺(實例12(i)) (0.10克)於無水二氯甲烷(5毫升)中之攪拌溶液內加入戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(0.212克),生成之懸浮液在室溫攪拌30分鐘)。反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液含有硫代硫酸鈉(10%重量/體積,20毫升)之混合物中,混合物萃取入醋酸酯(3×25毫升)中。合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥,過濾,濃縮。粗醛溶於甲醇(2毫升)中,3-胺基丙-1-醇(0.075克)與醋酸(0.1毫升)加入。混合物在周圍溫度攪拌2小時,然後三乙醯氧基硼氫化鈉(0.159克)加入,反應混合物攪拌20小時,濃縮,殘餘物分

配於 2M 鹽酸水溶液及醋酸乙酯 (2×10 毫升) 之間。各層分離，有機相再以 2N 鹽酸 (2×10 毫升) 萃取。合併之萃取物水溶液以 5M 氫氧化鈉水溶液鹼化，萃取入醋酸乙酯 (2×25 毫升) 中，合併之萃取液以無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，獲得化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{2-[(3-羥基丙基)胺基]乙氧基}異菸鹼醯胺 (0.05 克)，呈泡沫。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (1H, s); 7.01 (1H, s); 6.31 (1H, br); 4.41 (2H, t); 3.80 (2H, d); 3.16 (2H, d); 3.00 (2H, t); 2.94 (3H, t); 2.05-1.96 (3H, m); 1.76-1.73 (5H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 421/423 (M+1)

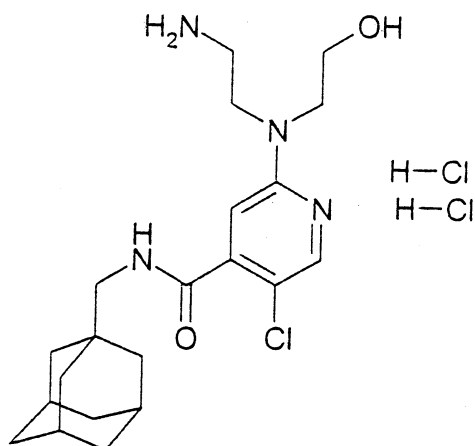
上述化合物 (0.050 克) 溶於氯化氫於 1,4-二氧六環中 (4N, 2 毫升)，濃縮。殘餘物以無水醚碾製，過濾，獲得 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{2-[(3-羥基丙基)胺基]乙氧基}異菸鹼醯胺，鹽酸鹽 (0.024 克)，呈白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.85 (2H, 寬); 8.57 (1H, s); 8.54 (1H, t); 8.34 (1H, s); 6.86 (1H, s); 4.53 (2H, t); 3.54 (2H, t); 3.38-3.32 (2H, m); 3.06-3.02 (2H, m); 2.94 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.88-1.82 (2H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 421/423 (M+1)

### 實例 13

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



- (i) 2-[(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)  
(2-羥基乙基)胺基]乙基胺基甲酸第三丁酯

N-(2-羥基乙基)乙二胺(0.208克)加入N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺(0.192克,實例1(ii))及碳酸鉀(0.14克)於無水N-甲基-2-吡咯啉酮(3毫升)中之混合物內。生成之溶液在一個MARS微波爐中加熱10分鐘(300瓦,150°C)。混合物冷卻,倒入水(50毫升)中,萃取入醋酸乙酯(3×10毫升)中。合併之有機萃取物以鹽水(2×10毫升)洗,以無水硫酸鎂乾燥,過濾,濃縮。殘餘物溶於醋酸乙酯(30毫升)中,碳酸二第三丁酯(0.218克)加入。生成之混合物在室溫靜置2小時,然後在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化,以醋酸乙酯溶離,獲得2-[(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)(2-羥基乙基)胺基]乙基胺基甲酸第三丁酯(0.013克)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (1H, s); 6.96 (1H, s); 6.43 (1H, br); 4.95 (1H, br); 3.83 (2H, t); 3.70-3.62 (4H, m); 3.67 (2H, q);

3.17 (2H, d); 2.05-1.96 (3H, m); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m); 1.37 (9H, s)。

MS: APCI (+ve) 507, 509 (M+1)

(ii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽

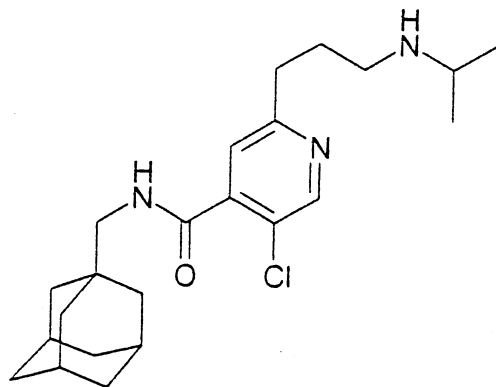
2-[(4-{{(1-金剛烷基甲基)胺基}羰基}-5-氯吡啶-2-基)(2-羥基乙基)胺基]乙基胺基甲酸第三丁酯(實例13(i)) (0.013克)溶於無水氯化氫於1,4-二氧六園中(4M, 2毫升)，生成之混合物在室溫靜置30分鐘。混合物在減壓下濃縮，獲得標題化合物(0.020克)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39 (1H, t); 8.11 (1H, s); 7.85 (2H, br); 6.69 (1H, s); 3.74 (2H, t); 3.07-3.96 (4H, br); 2.92 (2H, d); 1.94 (3H, s); 1.76-1.73 (3H, m); 1.66-1.63 (3H, m); 1.57-1.55 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 407, 409 (M+1)

實例14

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(異丙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



(i) N-(1-金剛烷基甲基)-2-(3-{{第三丁酯(二甲基)矽烷基}}

氧基 } 丙基 ) - 5 - 氯 異 菸 鹼 醯 胺

9-硼 (bora) 雙環 [3.3.1] 壬烷 於 四 氫 呋 喃 中 之 0.5 M 溶 液 (2.78 毫 升 , 1.39 毫 莫 耳 ) 加 入 純 ( 烯 丙 基 氧 基 ) ( 第 三 丁 基 ) 二 甲 基 矽 烷 (0.15 毫 升 , 0.69 毫 莫 耳 ) 中 。 混 合 物 在 氮 下 加 熱 至 60°C 歷 2 小 時 。 然 後 反 應 混 合 物 冷 卻 至 室 溫 , 磷 酸 鉀 (0.37 克 ) 於 水 (1 毫 升 ) 中 之 溶 液 緩 慢 加 入 。 N-(1-金 剛 烷 基 甲 基 ) - 2,5- 二 氯 異 菸 鹼 醯 胺 (0.20 克 , 0.59 毫 莫 耳 ; 如 WO 01/94338 中 所 述 製 備 ) 於 二 甲 基 甲 醯 胺 (3 毫 升 ) 中 之 溶 液 加 入 , 然 後 四 ( 三 苯 膦 ) 鈀 (0) (7 毫 克 ) 加 入 。 溶 液 加 熱 至 70°C 歷 2 小 時 , 冷 卻 至 室 溫 , 然 後 分 配 於 醋 酸 乙 酯 (20 毫 升 ) 及 鹽 水 (10 毫 升 ) 之 間 。 水 相 再 以 醋 酸 乙 酯 (2×20 毫 升 ) 萃 取 , 合 併 之 有 機 相 以 鹽 水 (20 毫 升 ) 洗 ; 以 硫 酸 鎂 乾 燥 ; 過 濾 , 在 真 空 下 蒸 發 , 獲 得 粗 產 物 (0.70 克 ) , 呈 黃 色 油 , 其 不 進 一 步 純 化 而 使 用 。

(ii) N-(1-金 剛 烷 基 甲 基 ) - 5 - 氯 - 2 - (3-羥 基 丙 基 ) 異 菸 鹼 醯 胺

上 述 殘 餘 物 溶 於 四 氫 呋 喃 (10 毫 升 ) 中 , 冷 卻 至 0°C 。 在 其 中 加 入 氟 化 四 正 丁 基 銨 之 溶 液 (0.75 毫 升 1M 溶 液 ) , 混 合 物 加 熱 至 室 溫 歷 2 小 時 。 然 後 溶 液 冷 卻 至 0°C , 以 0.6 毫 升 氟 化 四 正 丁 基 銨 處 理 , 在 室 溫 繼 續 攪 拌 1 小 時 。 然 後 反 應 混 合 物 以 乙 醚 (30 毫 升 ) 稀 釋 ; 以 水 (2×10 毫 升 ) , 鹽 水 (20 毫 升 ) 洗 , 以 硫 酸 鎂 乾 燥 ; 過 濾 , 在 真 空 下 蒸 發 。 殘 餘 物 在 矽 膠 上 層 析 純 化 , 以 二 氯 甲 烷 : 醋 酸 乙 酯 : 甲 醇 (15:4:1) 溶 離 , 獲 得 次 標 題 化 合 物 (0.21 克 ) , 呈 透 明 油 。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (1H, s); 7.51 (1H, s); 6.32 (1H,

bs); 3.69 (2H, t); 3.19 (2H, d); 2.96 (2H, t); 1.96-2.05 (5H, m); 1.70 (6H, q); 1.58 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 363, 365 (M+1)。

(iii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-氧基丙基)異菸鹼醯胺

在 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-羥基丙基)異菸鹼醯胺 (0.12克, 0.33毫莫耳) (實例 14(ii)) 於無水二氯甲烷 (10毫升) 中之攪拌溶液內加入戴斯-馬丁 (Dess-Martin) 過碘烷 (0.14克, 0.33毫莫耳)。生成之混合物在室溫攪拌 4 小時。反應混合物以乙醚 (20毫升) 及飽和碳酸氫鈉溶液含有硫代硫酸鈉 (0.37克, 於 4 毫升中) 處理。混合物攪拌 10 分鐘, 有機相分離; 以鹽水 (10毫升) 洗; 以無水硫酸鎂乾燥; 過濾; 以醋酸 (0.30毫升) 處理, 濃縮。

MS: APCI (+ve) 361, 363 (M+1)。

(iv) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(異丙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺, 二鹽酸鹽

上述粗醛溶於甲醇 (2毫升) 中, 以異丙基胺 (0.084毫升, 0.99毫莫耳) 與醋酸 (0.10毫升) 處理。混合物在周圍溫度攪拌 10 分鐘, 然後三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.14克, 0.66毫莫耳) 加入。反應混合物攪拌 20 小時, 濃縮, 殘餘物溶於醋酸乙酯 (20毫升) 中。有機相以碳酸氫鈉之飽和溶液 (10毫升), 鹽水 (10毫升) 洗; 以無水硫酸鎂乾燥; 過濾, 濃縮, 獲得油狀物 (0.118克)。粗化合物溶於二氯甲烷 (5毫升) 中; 以無水氯化氫於 1,4-二氧六環中 (4N, 0.4毫升) 處理, 在 10 分鐘後濃縮。殘餘物由二氯甲烷 (20毫升) 中過濾, 獲得標題化

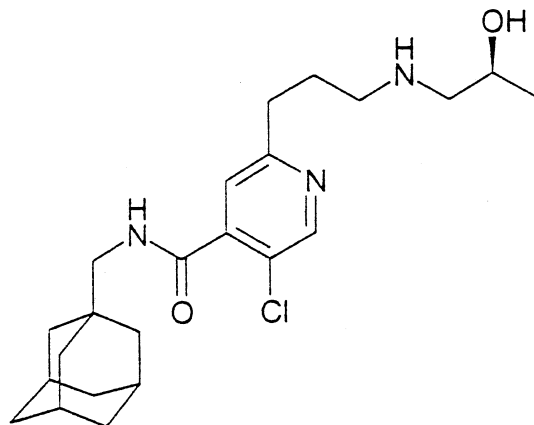
合物 (0.098克)，呈白色固體。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61-8.51 (3H, m); 3.32-3.26 (1H, m); 2.95-2.84 (6H, m); 2.05-2.00 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.68 (6H, q); 1.59 (6H, s); 1.22 (6H, d)。

MS: APCI (+ve) 404, 406 (M+1)。

#### 實例 15

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{\[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 (2S)-1-胺基丙-2-醇，獲得化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{\[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。以製備性逆相 HPLC 純化。分離之物質 (0.081克) 溶於氯化氫於 1,4-二氧六園中之溶液 (1 毫升 4M 溶液)，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末 (0.091克)。

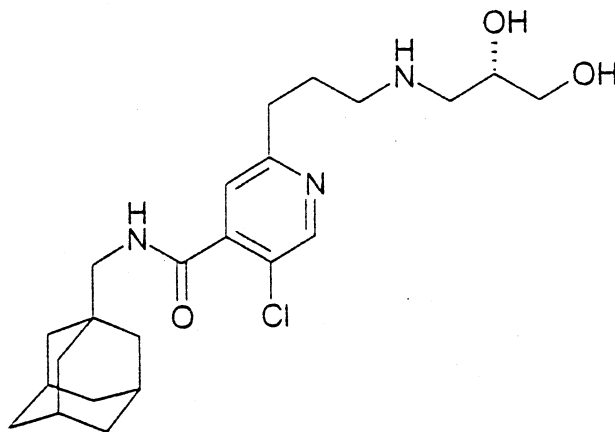
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (1H, bs); 8.71 (1H, bs); 8.60 (1H, s); 8.56 (1H, t); 3.99-3.94 (1H, m); 2.95-2.94 (5H, m); 2.85 (2H, t); 2.76-2.70 (1H, m); 2.10-2.02 (2H, m); 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, q);

1.52 (6H, s); 1.10 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420, 422 (M+1)。

實例 16

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 (2R)-3-胺基丙-1,2-二醇，獲得化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。殘餘物在矽膠上層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨 (10:1:1) 溶離。分離之物質溶於二氯甲烷中，以氯化氫於 1,4-二氧六環中之溶液 (1 毫升 4M 溶液) 處理，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末 (0.098 克)。

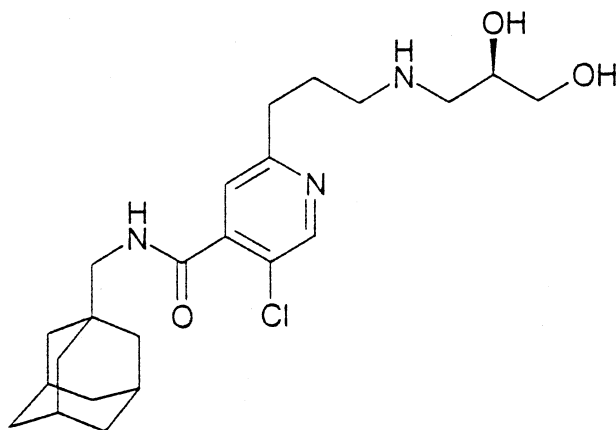
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.65-8.62 (2H, m); 7.44 (1H, s); 3.90-3.87 (1H, m), 3.55 (2H, dq); 3.20-2.97 (8H, m); 2.18-2.11 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.62 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 436, 438 (M+1)。

熔點：217-219°C。

## 實例 17

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-[[[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



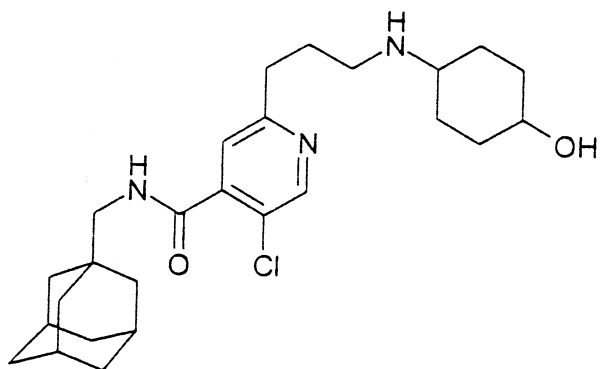
以實例 14(iv)所示之方法及使用 (2S)-3-胺基丙-1,2-二醇，獲得化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-[[[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。殘餘物在矽膠上層析純化，以二氯甲烷：甲醇：氨 (10:1:1) 溶離。分離之物質溶於二氯甲烷中，以氯化氫於 1,4-二氧六環中之溶液 (1 毫升 4M 溶液) 處理，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末 (0.057 克)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.64 (2H, s); 7.45 (1H, s); 3.92-3.89 (1H, m); 3.55 (2H, dq); 3.20-2.97 (8H, m); 2.18-2.11 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.62 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 436, 438 (M+1)。

## 實例 18

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(4-甲基環己基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 4-胺基環己醇，獲得標題化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(4-甲基環己基)胺基]丙基}異菸脲醯胺，呈油狀。以製備性逆相 HPLC 純化。分離之物質 (0.022 克) 溶於二氯甲烷中，以氯化氫於 1,4-二氧六環中之溶液 (1 毫升 4M 溶液) 處理，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末 (0.025 克)。

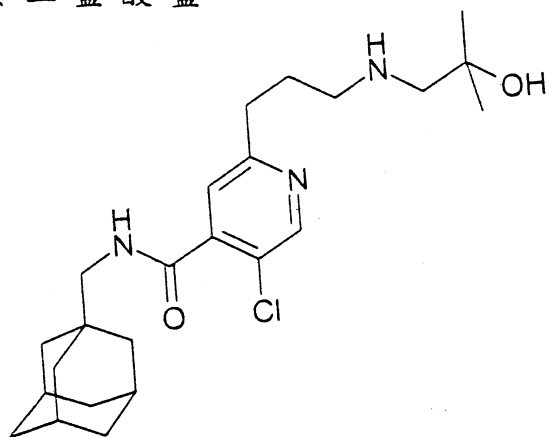
$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.63 (1H, s); 7.39 (1H, s); 3.61-3.58 (1H, m); 3.10-3.01 (5H, m); 2.96 (2H, t); 2.19-2.00 (5H, m); 1.70 (6H, q); 1.64 (6H, s); 1.47-1.30 (8H, m)。

MS: APCI (+ve) 460, 462 (M+1)。

熔點: 242-244°C。

#### 實例 19

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]丙基}異菸脲醯胺二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 1-胺基-2-甲基丙-2-醇，獲得題化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，呈油狀。以製備性逆相 HPLC 純化。分離之物質 (0.015 克) 溶於二氯甲烷中，以氯化氫於 1,4-二氧六環中之溶液 (1 毫升 4M 溶液) 處理，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末 (0.019 克)。

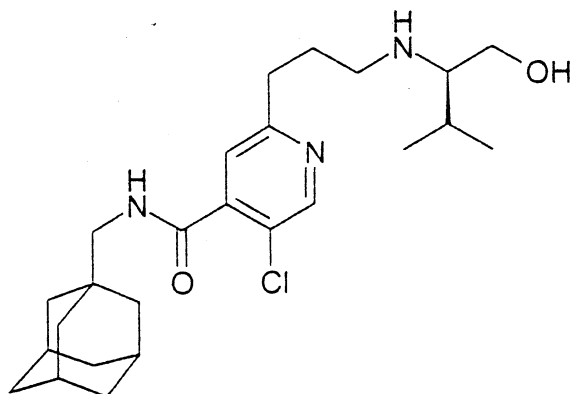
$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.65 (1H, s); 7.44 (1H, s); 3.16-3.09 (4H, m); 3.01 (4H, t); 2.21-2.16 (2H, m); 2.00 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, d); 1.33 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 434, 436 (M+1)。

熔點: 236-238°C。

#### 實例 20

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基)丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 (2R)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇，獲得化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基)丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。以製備性逆相 HPLC 純化。分離之物質 (0.065 克) 溶於二氯甲烷中

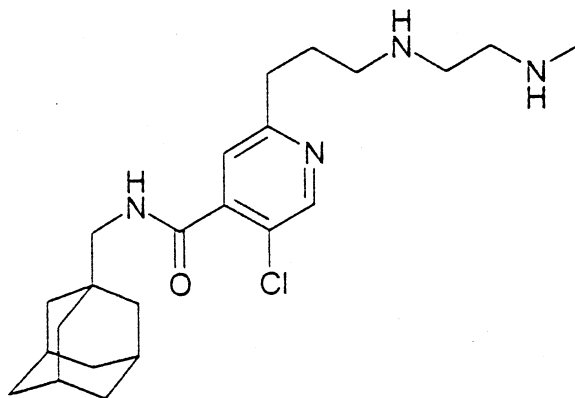
，以氯化氫於1,4-二氧六環中之溶液(1毫升4M溶液)處理，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末(0.071克)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (1H, s); 8.54 (1H, bt); 8.36 (1H, bs); 7.36 (1H, s); 3.72-3.68 (1H, m); 3.63-3.57 (2H, m); 3.16-3.04 (2H, bm); 2.94 (2H, d); 2.87 (2H, t); 2.11-2.02 (4H, m); 1.95 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s); 0.98 (3H, d); 0.94 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 448, 450 (M+1)。

#### 實例 21

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 2-胺基乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯，獲得 2-{{3-(4-{{[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基}丙基]胺基}乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯，呈油狀。該油(0.118克)溶於二氯甲烷中，以無水氯化氫於1,4-二氧六環中(4N, 1毫升)處理，在2小時後濃縮，獲得去保護之物質。殘餘物由二氯甲烷(3毫升)中再結晶，獲得標題化合物(0.035克)，呈白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.71 (1H, s); 7.54 (1H, s); 3.43 (4H, s);

(69)

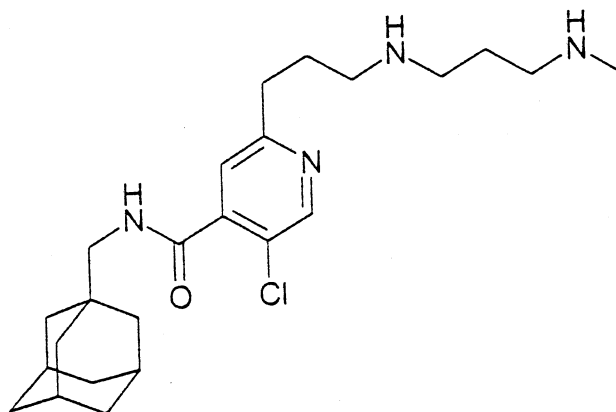
3.22-3.17 (4H, m); 3.09-3.02 (4H, m); 2.81 (3H, s); 2.24-2.19 (2H, m); 2.01 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 419, 421 (M+1)。

熔點: 216-219°C。

## 實例 22

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[3-(甲基胺基)丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺雙(三氟醋酸鹽)



以實例 14(iv)所示之方法及使用 3-胺基丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯,獲得 3-{[3-(4-{[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基)丙基]胺基}乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯,呈油狀。該油(0.121克)溶於二氯甲烷中,以無水氯化氫於 1,4-二氧六園中(4N, 1毫升)處理,在 2 小時後濃縮,獲得去保護之物質。殘餘物以製備性逆相 HPLC 純化,獲得標題化合物(0.028克),呈白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.57 (1H, s); 7.33 (1H, s); 3.13-3.06 (8H, m); 2.93 (2H, t); 2.72 (3H, s); 2.16-2.05 (4H, m); 1.98 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.62 (6H, s)。

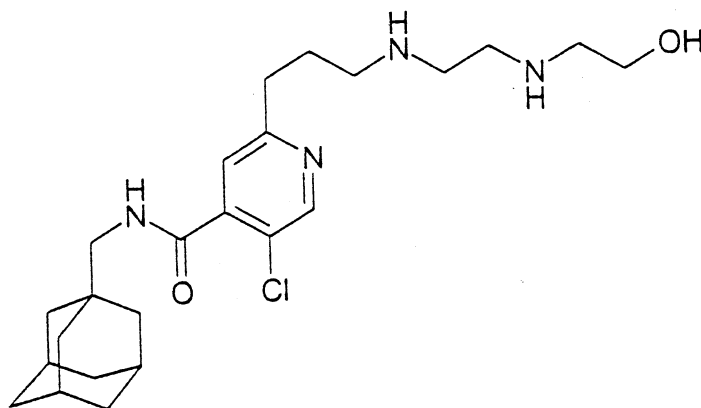
MS: APCI (+ve) 433, 435 (M+1)。

(70)

熔點：210-212°C。

## 實例 23

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)丙基]異菸鹼醯胺二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 2-胺基乙基 (2-羥基乙基) 胺基甲酸第三丁酯，獲得 2-{{3-(4-{{(1-金剛烷基甲基)胺基}羧基}-5-氯吡啶-2-基)丙基}胺基}乙基 (2-羥基乙基) 胺基甲酸第三丁酯，呈油狀。該油 (0.062 克) 溶於二氯甲烷中，以無水氯化氫於 1,4-二氧六環中 (4N, 1 毫升) 處理，在 2 小時後濃縮，獲得去保護之物質。殘餘物由二氯甲烷 (3 毫升) 中再結晶，獲得標題化合物 (0.006 克)，呈白色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.61 (1H, s); 7.39 (1H, s); 3.86 (2H, t); 3.47 (4H, t); 3.27-3.16 (4H, m); 3.10-3.08 (2H, m); 2.99 (2H, t); 2.22-2.17 (2H, m); 2.01 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, d)。

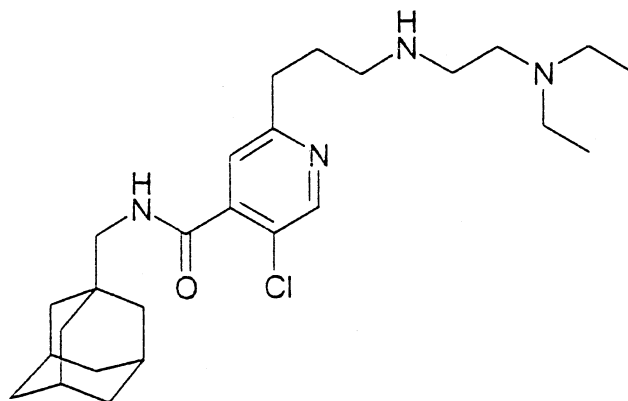
MS: APCI (+ve) 449, 451 (M+1)。

熔點：231-233°C。

## 實例 24

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{{2-(二乙基胺基)乙基}胺基})

丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



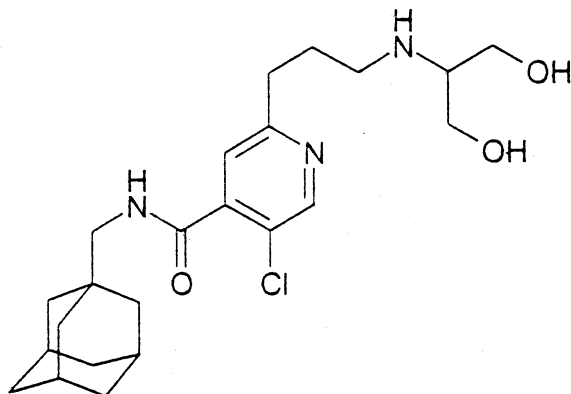
以實例 14(iv)所示之方法及使用 N,N-二乙基-1,2-二胺，獲得標題化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-(二乙基胺基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。以製備性逆相 HPLC 純化。分離之物質 (0.057 克) 溶於二氯甲烷中，以氯化氫於 1,4-二氧六圓中之溶液 (1 毫升 4M 溶液) 處理，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末 (0.062 克)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.62 (1H, s); 7.43 (1H, s); 3.51 (4H, s); 3.35-3.31 (2H, m); 3.18 (2H, t); 3.08 (2H, s); 2.99 (2H, t); 2.21-2.17 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.74 (6H, q); 1.63 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 461, 463 (M+1)。

#### 實例 25

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 2-胺基丙-1,3-二醇，獲得標題化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。以製備性逆相 HPLC 純化。分離之物質 (0.072 克) 溶於二氯甲烷中，以氯化氫於 1,4-二氧六環中之溶液 (1 毫升 4M 溶液) 處理，濃縮，獲得標題化合物，呈無色粉末 (0.080 克)。

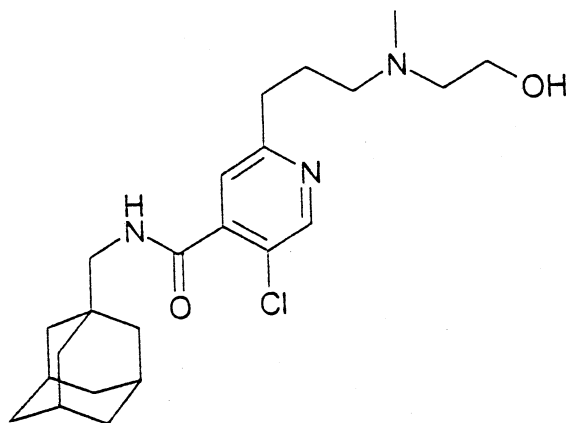
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.61 (1H, s); 7.40 (1H, s); 3.80 (2H, dd); 3.73 (2H, dd); 3.19 (2H, t); 3.07 (2H, s); 2.99 (2H, t); 2.19-2.11 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.61 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 436, 438 (M+1)。

熔點: 201-203°C。

#### 實例 26

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 2-(甲基胺基)乙醇，獲得標題化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，呈油狀。以製備性逆相 HPLC

純化。分離之物質(0.061克)溶於二氯甲烷中，以氯化氫於1,4-二氧六環中之溶液(1毫升4M溶液)處理，濃縮，獲得標題化合物，呈白色粉末(0.069克)。

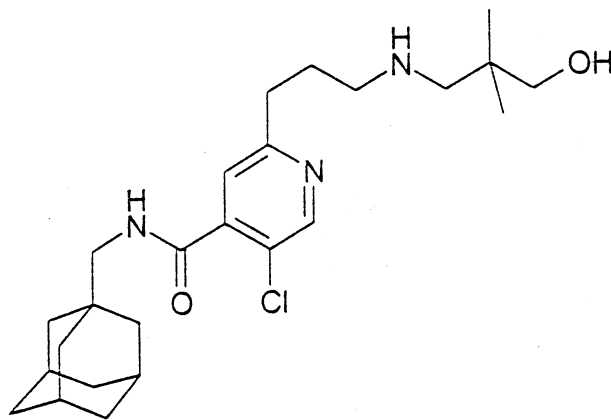
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.64 (2H, bs); 7.46 (1H, s); 3.87-3.84 (2H, m); 3.39-3.16 (4H, m); 3.07 (2H, s); 2.99 (2H, t); 2.91 (3H, s); 2.24-2.16 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.61 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 420, 422 (M+1)。

熔點: 206-208°C。

#### 實例 27

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



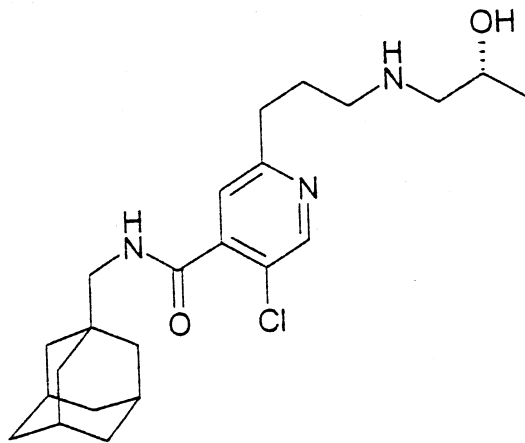
以實例 14(iv)所示之方法及使用 3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇，獲得標題化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，呈油狀。上述化合物(0.122克)溶於二氯甲烷中，以無水氯化氫於1,4-二氧六環中(4N, 0.4毫升)處理，在10分鐘後濃縮。殘餘物以二氯甲烷(20毫升)過濾，獲得標題化合物(0.091克)，呈固體。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.66 (1H, s); 7.44 (1H, s); 3.49 (2H, s); 3.13-3.08 (4H, m); 3.01-2.96 (4H, m); 2.23-2.12 (2H, m); 2.00 (3H, s); 1.75 (6H, q); 1.64 (6H, d); 1.05 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 448, 450 (M+1)。

### 實例 28

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{\[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 14(iv)所示之方法及使用 (2R)-1-胺基丙-2-醇，獲得化合物 N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{\[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，呈油狀。上述化合物 (0.062克) 溶於二氯甲烷中，以無水氯氫於 1,4-二氧六環中 (4N, 0.4毫升) 處理，在 10 分鐘後濃縮。殘餘物以二氯甲烷 (10 毫升) 過濾，獲得標題化合物 (0.033克)，呈固體。

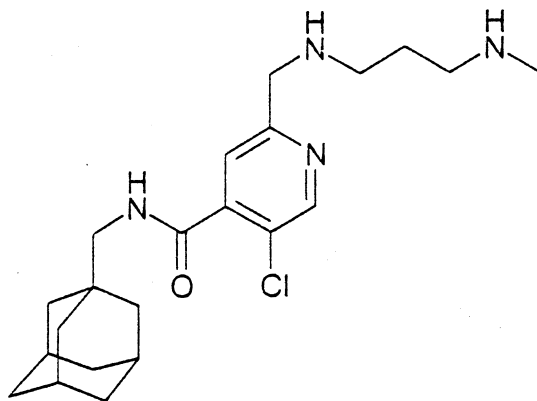
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.57 (2H bs); 7.35 (1H, s); 4.04-3.96 (1H, m); 3.10-3.06 (4H, m); 2.95 (2H, t); 2.85 (2H, t); 2.16-2.10 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.73 (6H, q); 1.62 (6H, s); 1.21 (3H, d)。

MS: APCI (+ve) 420, 422 (M+1)。

熔點：224-226°C。

實例 29

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[3-(甲基胺基)丙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



(i) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-乙炔基異菸鹼醯胺

N-(1-金剛烷基甲基)-2,5-二氯異菸鹼醯胺 (2.32克) 及三丁基(乙炔基)錫烷 (2.61克) 於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (50 毫升) 中在室溫於氮下一起攪拌。然後以 2,6-二第三丁基-4-甲基酚之幾個結晶及二氯[雙(三苯膦)]鈦(II) (0.24克) 處理。反應混合物加熱至 80°C 歷 4 小時，然後冷卻至室溫。混合物倒入醋酸乙酯 (50 毫升) 中，以水 (2×25 毫升)，然後鹽水 (30 毫升) 洗。有機相以無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以醋酸乙酯：二氯甲烷 (1:20) 溶離，獲得次標題化合物 (2.21克)。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (1H, s); 7.62 (1H, s); 6.79 (1H, dd); 6.36 (1H, bs); 6.25 (1H, dd); 5.56 (1H, dd); 3.19 (2H, d); 1.98 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.59 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 331, 333 (M+1)。

## (ii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-甲醯基異菸鹼醯胺

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-乙炔基異菸鹼醯胺(實例 29(i)) (1.70克)溶於二氯甲烷(50毫升)中，以醋酸(1毫升)處理，在氮下冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。臭氧冒泡通入生成之溶液2小時，並維持溫度。然後氮冒泡通入溶液10分鐘，二甲基硫(2毫升)加入。溶液加熱至室溫，以碳酸氫鈉( $2 \times 10$ 毫升)及鹽水(30毫升)洗；有機相以無水硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以醋酸乙酯：二氯甲烷(1:20)溶離，獲得次標題化合物(1.13克)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.06 (1H, s); 8.81 (1H, s); 8.15 (1H, s); 6.20 (1H, bs); 3.17 (2H, d); 2.02 (3H, s); 1.70 (6H, q); 1.58 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 333, 335 (M+1)。

## (iii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[3-(甲基胺基)丙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-甲醯基異菸鹼醯胺(實例 29(ii)) (0.2克)溶於甲醇(10毫升)中，3-胺基丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(0.39克)與醋酸(0.2毫升)一起加入。混合物在周圍溫度攪拌15分鐘，然後三乙醯氧基硼氫化鈉(0.25克)加入，反應混合物攪拌20小時，濃縮，殘餘物分配於2M鹽酸水溶液(10毫升)及醋酸乙酯(10毫升)之間。各層分離，有機相再以2N鹽酸( $2 \times 10$ 毫升)萃取。合併之水萃取物以5M氫氧化銨水溶液鹼化，萃取入醋酸乙酯( $2 \times 25$ 毫升)中，合併之萃取物以無水硫酸鎂乾燥，過濾，

濃縮。殘餘物溶於二氯甲烷中，以無水氯化氫於1,4-二氧六環中(4N, 1毫升)處理，在2小時後濃縮，獲得去保護之物質。殘餘物由二氯甲烷(10毫升)中再結晶，獲得標題化合物(0.110克)。

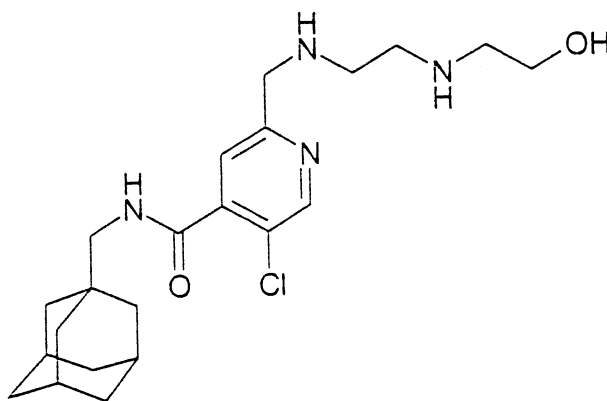
$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.75 (1H, s); 8.67 (1H, bt); 7.56 (1H, s); 4.48 (2H, s); 3.27 (2H, t); 3.18-3.09 (4H, m); 2.75 (3H, s); 2.25-2.15 (2H, m); 2.01 (3H, s); 1.76 (6H, q); 1.65 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 405, 407 (M+1)。

熔點: 285-287°C。

### 實例 30

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[[{2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)甲基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 29(iii)所示之方法及使用 2-胺基乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯，獲得 2-[[{4-[[{(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-5-氯吡啶-2-基]甲基]胺基}乙基(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯，呈油狀。該油溶於二氯甲烷中，以無水氯化氫於1,4-二氧六環中(4N, 1毫升)處理，在2小時後濃縮，獲得去保護之物質。殘餘物由二氯甲烷(5毫升)中再結

晶，獲得標題化合物(0.118克)，呈白色固體。

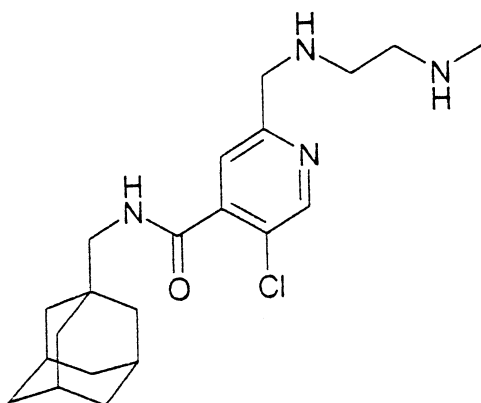
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.76 (1H, s); 8.64 (1H, t); 7.55 (1H, s); 4.51 (2H, s); 3.85-3.83 (2H, m); 3.57-3.32 (4H, m); 3.23-3.21 (2H, m); 3.08 (2H, d); 1.99 (3H, s); 1.74 (6H, q); 1.62 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 421, 423 (M+1)。

熔點: 289-292°C。

### 實例 31

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[2-(甲基胺基)乙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



以實例 29(iii)所示之方法及使用 2-胺基乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯，獲得 2-{{(4-{{(1-金剛烷基甲基)胺基}羰基}-5-氯吡啶-2-基)甲基]胺基}乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯，呈油狀。該油溶於二氯甲烷中，以無水氯化氫於 1,4-二氧六環中(4N, 1毫升)處理，在 3 小時後濃縮，獲得去保護之物質。以製備性逆相 HPLC 純化。然後化合物(0.058克)溶於二氯甲烷中，以無水氯化氫於 1,4-二氧六環中(4N, 0.4 毫升)處理，在 10 分鐘後濃縮，獲得所欲化合物，呈白色固體(0.062克)。

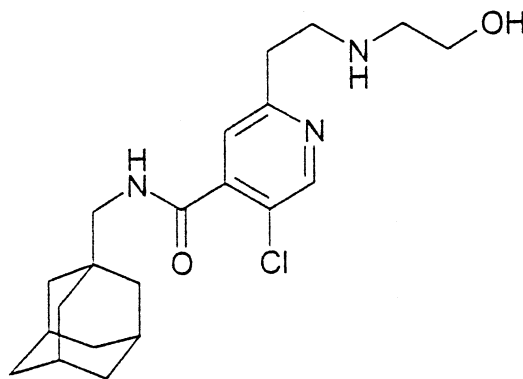
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.73 (1H, s); 8.66 (1H, t); 7.55 (1H, s); 4.54 (2H, s); 3.58-3.55 (2H, m); 3.50-3.47 (2H, m); 3.08 (2H, d); 2.81 (3H, s); 1.99 (3H, s); 1.74 (6H, q); 1.63 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 391, 393 (M+1)。

熔點: 259-262°C。

### 實例 32

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-乙炔基異菸鹼醯胺 (0.37毫莫耳, 125毫克) (實例 29(i)) 溶於甲醇 (1毫升), 異丙醇 (1毫升), 及醋酸 (1毫升) 之混合物中。生成之溶液以 2-胺基乙醇 (1毫升) 處理, 加熱至 100°C 歷 18 小時。溶液冷卻至室溫, 倒入飽和碳酸氫鈉溶液 (20 毫升) 中, 以二氯甲烷 (2×20 毫升) 萃取。合併之有機萃取物以無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化, 以甲醇: 二氯甲烷: 氨 (10:30:0.1) 溶離。分離之物質溶於氯化氫於 1,4-二氧陸園中之溶液 (1 毫升 4M 溶液) 內, 濃縮, 獲得標題化合物, 呈無色粉末 (0.027 克)。

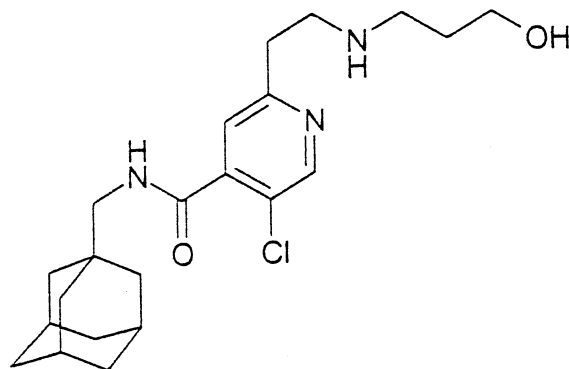
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95 (2H, m); 8.62 (1H, s); 8.55 (1H, t); 7.41 (1H, s); 3.68 (2H, t); 3.32 (2H, m); 3.20 (2H, m); 3.04 (2H, m); 2.95 (2H, d); 1.95 (3H, m); 1.71-1.57 (6H, m); 1.53 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 392, 394 (M+1)。

熔點: 242-244°C。

### 實例 33

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]乙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽



N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-乙炔基異菸鹼醯胺(0.37毫莫耳, 125毫克)(實例 29(i))溶於甲醇(1毫升), 異丙醇(1毫升), 及醋酸(1毫升)之混合物中。生成之溶液以 3-胺基丙醇(1毫升)處理, 加熱至 100°C 歷 18 小時。溶液冷卻至室溫, 倒入飽和碳酸氫鈉溶液(20 毫升)中, 以二氯甲烷(2×20 毫升)萃取。合併之有機萃取物以無水硫酸鎂乾燥, 過濾, 濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化, 以甲醇: 二氯甲烷: 氬(10:30:0.1)溶離。分離之物質溶於氯化氬於 1,4-二氧陸園中之溶液(1 毫升 4M 溶液)內, 濃縮, 獲得標題化合物, 呈無色粉末(0.025 克)。

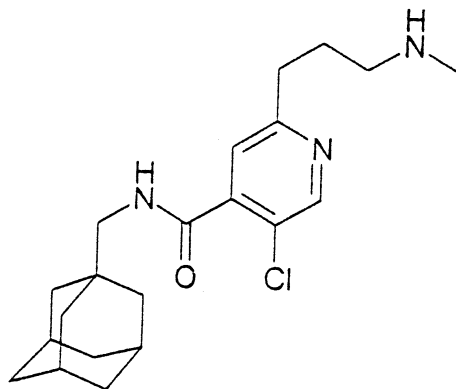
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (2H, m); 8.62 (1H, s); 8.54 (1H, t); 7.43 (1H, s); 3.50 (2H, t); 3.30 (2H, m); 3.17 (2H, m); 3.02 (2H, m); 2.95 (2H, d); 1.95 (3H, d); 1.78 (2H, 五重線); 1.71-1.57 (6H, m); 1.53 (6H, m)。

MS: APCI (+ve) 406, 408 (M+1)。

熔點: 240-242°C。

#### 實例 34

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(甲基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，鹽酸鹽



烯丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(0.27克)於9-硼(boroa)雙環[3.3.1]壬烷(6.24毫升於四氫呋喃中之0.5M溶液)中之溶液在回流於氮下加熱4小時。溶液冷卻至0°C，磷酸鉀(1.5毫升於水中之3M溶液)加入。混合物攪拌15分鐘，N-(1-金剛烷基甲基)-2-溴-5-氯異菸鹼醯胺(實例1(ii))(0.50克)及二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(ferrocenyl)]鈦(II)(0.045克)於無水N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)中之溶液加入。混合物在60°C於氮下加熱3小時，以飽和鹽水(25毫升)稀釋，萃取入醋酸乙酯(3×25毫升)中。合併之萃取物以無水硫



異氰酸酯(1克)於無水四氫呋喃(10毫升)中之溶液在 $-65^{\circ}\text{C}$ 以小份加入歷30分鐘。反應混合物加熱至 $0^{\circ}\text{C}$ ，以飽和鹽水(20毫升)稀釋，萃取入醋酸乙酯( $3\times 20$ 毫升)中。合併之萃取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以二氯甲烷：丙酮(19:1至2.5:1)溶離，獲得次標題化合物(1.1克)，呈無色粉末。

MS: APCI (+ve) 381/379 (M+1)

(ii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-羥基異菸鹼醯胺

碘化鈉(0.48克)加入三甲基矽烷基氣(0.41毫升)於乙腈(30毫升)中之溶液內，混合物攪拌1小時。然後N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-甲氧基異菸鹼醯胺(0.94克)(實例35(i))加入，反應混合物在 $60^{\circ}\text{C}$ 於氮下加熱3小時。反應混合物以水(150毫升)稀釋，生成之固體以過濾收集，以乙醇/甲苯共沸乾燥。固體以乙醚碾製，以過濾收集，獲得次標題化合物(0.70克)。

(iii) N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-[(2S)-環氧乙烷-2-基-甲氧基]異菸鹼醯胺

(S)-縮水硝基苯磺酸甘油酯(0.29克)，碳酸鈉(1.82克)，及N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-羥基異菸鹼醯胺(0.41克)(實例35(ii))於無水N,N-二甲基甲醯胺(6毫升)中之懸浮液在 $60^{\circ}\text{C}$ 於氮下加熱2小時。反應混合物冷卻至室溫，以水(50毫升)稀釋，萃取入醋酸乙酯( $3\times 20$ 毫升)中。合併之萃取物以無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物在矽膠上層析純化，以二氯甲烷：醋酸乙酯(4:1至0:1)溶離，獲得次

標題化合物 (0.12克)。

MS: APCI (+ve) 423/421 (M+1)

(iv) N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-[(2S)-2-羥基-3-(甲基胺基)丙基]氧基}異菸鹼鹽胺

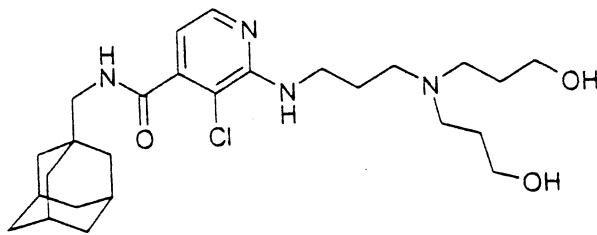
N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-[(2S)-環氧乙烷-2-基甲氧基]異菸鹼鹽胺 (0.12克) (實例 35(iii))，40% 甲胺水溶液 (4 毫升)，及 1,4-二氧六圓 (4 毫升) 之混合物攪拌 4 小時。反應混合物濃縮，殘餘物在矽膠上層析純化，以醋酸乙酯：乙醇：0.880 氯溶液 (4:1:0.1 至 1.5:1:0.1) 溶離。分離之物質溶於氯化氫於 1,4-二氧六圓中之溶液 (10 毫升 4M 溶液)，濃縮，獲得標題化合物 (0.039 克)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 (1H, 寬); 8.60 (1H, 寬); 8.49 (1H, t); 8.36 (1H, s); 6.83 (1H, s); 5.87 (1H, d); 4.3-4.1 (3H, m); 2.92 (2H, d); 2.57 (3H, 寬三重線); 1.94 (3H, s); 1.64 (6H, q); 1.52 (6H, s)。

MS: APCI (+ve) 454/452 (M+1)

實例 36

N-(1-金剛烷基甲基)-2-({3-[雙(3-羥基丙基)胺基]丙基}胺基)-3-氯異菸鹼鹽胺，二鹽酸鹽



(i) 3-[(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基)-3-氯吡啶-2-基]

胺基]丙基胺基甲酸第三丁酯

N-(1-金剛烷基甲基)-2,3-二氯異菸鹼醯胺(0.4克)及3-胺基丙基胺基甲酸第三丁酯(0.4克)於DMSO(4毫升)中在一個密管中於160°C加熱5小時。醋酸乙酯加入，溶液以NaHCO<sub>3</sub>溶液，水，KHSO<sub>4</sub>溶液，及水洗。溶液乾燥，溶劑蒸發。生成之油進行急驟層析，使用醋酸乙酯/己烷作為溶離劑，獲得標題化合物，呈無色油(0.41克)。

MS (ES+) 477, 479

(ii) N-(1-金剛烷基甲基)-2-[(3-胺基丙基)胺基]-3-氯異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽

3-[(4-[(1-金剛烷基甲基)胺基]羰基}-3-氯吡啶-2-基)胺基]丙基胺基甲酸第三丁酯(0.41克)(實例36(i))於甲醇(15毫升)中以HCl於1,4-二氧六環中之溶液(4毫升)處理，混合物在室溫攪拌18小時。溶液蒸發。甲醇加入，溶液蒸發，獲得標題化合物，呈淡黃色固體。

MS (ES+) 377, 379

(ii) N-(1-金剛烷基甲基)-2-[[3-[雙(3-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基]丙基}胺基]-3-氯異菸鹼醯胺

在N-(1-金剛烷基甲基)-2-[(3-胺基丙基)胺基]-3-氯異菸鹼醯胺(0.32克)(實例36(ii))及3-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙醛(0.16克)於二氯甲烷(15毫升)中加入三乙醯氧基硼氫化鈉(0.18克)。混合物在室溫攪拌18小時。NaHCO<sub>3</sub>溶液加入，產物萃取入二氯甲烷中。溶液乾燥，溶劑蒸發。急驟層析，使用NH<sub>3</sub>/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>作為溶離劑，獲得標題

化合物，呈無色油。

(iv) N-(1-金剛烷基甲基)-2-({3-[雙(3-羥基丙基)胺基]丙基}胺基)-3-氣異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽

N-(1-金剛烷基甲基)-2-[{3-[雙(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}丙基)胺基]丙基}胺基]-3-氣異菸鹼醯胺(實例36(iii))於甲醇(5毫升)中以HCl於1,4-二氧六園中(3毫升)處理。混合物在溫攪拌3小時。溶劑蒸發。產物以逆相HPLC純化，使用NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN作為溶離劑。生成之油於甲醇中以醚HCl處理，溶劑蒸發，獲得標題化合物，呈白色固體(0.14克)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (1H, t), 8.10 (1H, d), 6.86 (1H, d), 3.65-3.74 (6H, m), 3.30-3.36 (6H, m), 3.075 (2H, d), 2.12-2.22 (2H, m), 1.93-2.02 (7H, m), 1.77 (3H, d), 1.69 (3H, d), 1.62 (6H, s)。

MS (APCI+) 493, 495 [M+H]<sup>+</sup>

#### 藥理學分析

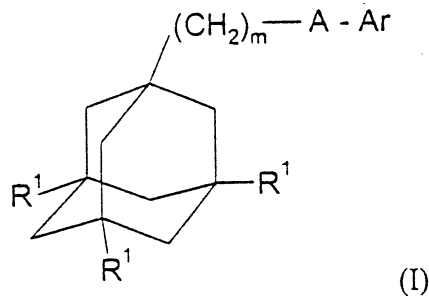
某些化合物如苯甲醯基苯甲醯基腺苷三磷酸(bbATP)已知為P2X<sub>7</sub>受體之激動劑，進行細胞膜中孔之形成(Drug Development Research (1996) 37(3), p.126)。因此，當該受體使用bbATP在溴化乙錠(ethidium)(一種螢光DNA探針)存在下活化時，測得細胞內DNA結合之溴化乙錠之螢光增加。該螢光增加可用作P2X<sub>7</sub>受體活化之測量，因此可定量一種化合物對於P2X<sub>7</sub>受體之作用。

以此方式，測試各實例之標題化合物對於P2X<sub>7</sub>受體之拮抗劑活性。因此，試驗係在96井平底微滴定板中進行，各

井裝入 250 微升測試溶液，包含 200 微升 THP-1 細胞 ( $2.5 \times 10^6$  個細胞/毫升) 含有  $10^{-4}$  M 溴化乙錠之懸浮液，25 微升高鉀緩衝溶液含有  $10^{-5}$  M bbATP，及 25 微升高鉀緩衝溶液含有  $3 \times 10^{-5}$  M 試驗化合物。該板覆蓋一塑膠片，在  $37^\circ\text{C}$  培育 1 小時。然後該板在一個 Perkin-Elmer 螢光板讀取器中，激發 520 nm，發射 595 nm，光柵 (slit) 寬度：Ex 15 nm，Em 20 nm 讀取。為比較目的，分別使用 bbATP (一種  $\text{P2X}_7$  受體激動劑) 及吡哆醛 5-磷酸 (一種  $\text{P2X}_7$  拮抗劑) 於試驗中作為對照。由所獲得之讀數，計算各試驗化合物之  $\text{pIC}_{50}$  值，此值為試驗化合物減少 bbATP 激動劑活性 50% 所需濃度之負對數值。各實例化合物顯示拮抗劑活性，具有  $\text{pIC}_{50}$  值  $>4.50$ 。例如，實例 12 及實例 26 之化合物分別具有  $\text{pIC}_{50}$  值 7.1 及 7.8。

## 肆、中文發明摘要

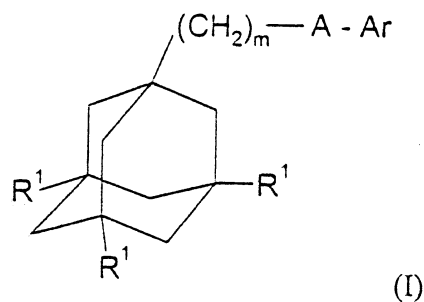
本發明提供如下通式之化合物



其中  $m$ ， $A$ ， $R^1$  及  $Ar$  具有說明書中定義之意義；其製備方法，及其製備中所用之中間物；含有彼等之醫藥組合物；一種製備該醫藥組合物之方法；及其治療用途。

## 伍、英文發明摘要

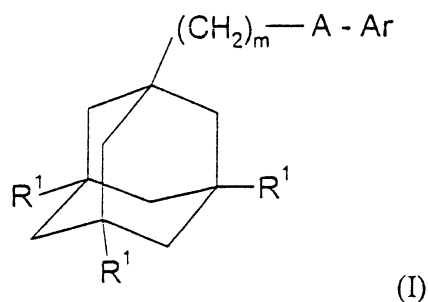
The invention provides compounds of general formula



in which  $m$ ， $A$ ， $R^1$  and  $Ar$  have the meanings defined in the specification; a process for, and intermediates used in, their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy.

## 拾、申請專利範圍

## 1. 一種下式之化合物

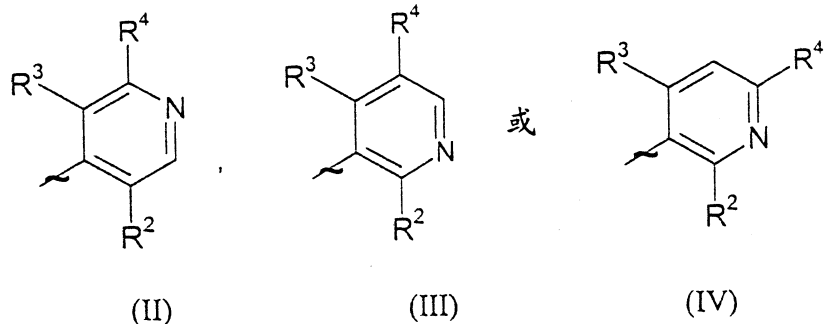


其中  $m$  表 1, 2 或 3;

各  $R^1$  獨立表一個氫或鹵素原子;

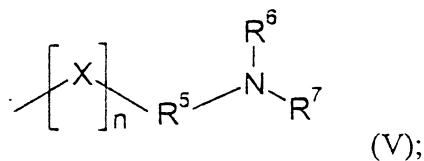
$A$  表  $C(O)NH$ , 或  $NHC(O)$ ;

$Ar$  表一個下列基



$R^2$  及  $R^3$  之一表鹵素, 硝基, 胺基, 羥基, 或一個基選自 (i)  $C_1-C_6$  烷基選擇性經至少一個鹵素原子取代, (ii)  $C_3-C_8$  環烷基, (iii)  $C_1-C_6$  烷氧基選擇性經至少一個鹵素原子取代, 及 (iv)  $C_3-C_8$  環烷基氧基,  $R^2$  及  $R^3$  之另一表一個氫或鹵素原子;

$R^4$  表一個下式之基



X表一個氧或硫原子或一個  $>\text{N}-\text{R}^8$  基；

n 為 0 或 1；

$\text{R}^5$  表  $\text{C}_1-\text{C}_5$  烷基，其可選擇性經至少一個選自羥基，鹵素，及  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基之取代基取代；

$\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  各獨立表一個氫原子， $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基（選擇性經至少一個選自羥基，鹵素， $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基及（二）- $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基胺基（本身選擇性經至少一個羥基取代）之取代基取代），或  $\text{C}_3-\text{C}_8$  環烷基（選擇性經至少一個選自羥基，鹵素及  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基之取代基取代）；

$\text{R}^8$  表一個氫原子，或  $\text{C}_1-\text{C}_5$  烷基，其可選擇性經至少一個選自羥基，鹵素，及  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基之取代基取代；

但是：

- (a) 當 n 為 0 時，A 為  $\text{NHC}(\text{O})$ ，及
- (b) 當 n 為 1，X 表氧，及 A 為  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  時， $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  不同時表一個氫原子，或不同時表一個未經取代之  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基，或當  $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  之一表一個氫原子時， $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  之另一不表一個未經取代之  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基；及
- (c) 當 n 為 1，X 表氧，硫，或  $>\text{NH}$ ，及 A 為  $\text{NHC}(\text{O})$  時， $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  不同時表一個氫原子，或不同時表一個未經取代之  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基，或當  $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  之一表一個氫原子時， $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  之一不表一個未經取代之  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；

或其醫藥可接受鹽或溶劑化物。

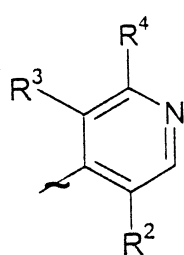
2. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中

m表1，2或3；

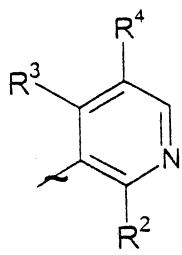
各R<sup>1</sup>獨立表一個氫或鹵素子；

A表C(O)NH，或NHC(O)；

Ar表一個下列基

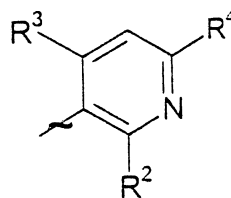


(II)



(III)

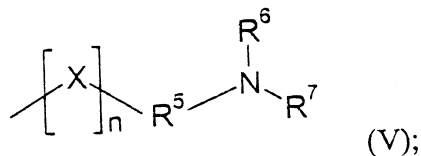
或



(IV)

R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之一表鹵素，硝基，胺基，羥基，或一個基選自 (i) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基選擇性經至少一個鹵素原子取代，(ii) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基，(iii) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基選擇性經至少一個鹵素原子取代，及(iv) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基氧基，R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之另一表一個氫或鹵素原子；

R<sup>4</sup>表一個下式之基



(V)

X表一個氧或硫原子或一個>N-R<sup>8</sup>基；

n為0或1；

R<sup>5</sup>表C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基，其可選擇性經至少一個選自羥基，鹵素，及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基之取代基取代；

$R^6$ ， $R^7$ 及 $R^8$ 各獨立表一個氫原子，或 $C_1$ - $C_5$ 烷基，其可選擇性經至少一個選自羥基，鹵素，及 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基之取代基取代，

但是：

(d) 當 $n$ 為0時， $A$ 為 $NHC(O)$ ，及

(e) 當 $n$ 為1， $X$ 表氧，及 $A$ 為 $C(O)NH$ 時， $R^6$ 及 $R^7$ 不同時表一個氫原子，或不同時表一個未經取代之 $C_1$ - $C_5$ 烷基，或當 $R^6$ 及 $R^7$ 之一表一個氫原子時， $R^6$ 及 $R^7$ 之另一不表一個未經取代之 $C_1$ - $C_5$ 烷基；及

(f) 當 $n$ 為1， $X$ 表氧，硫，或 $>NH$ ，及 $A$ 為 $NHC(O)$ 時， $R^6$ 及 $R^7$ 不同時表一個氫原子，或不同時表一個未經取代之 $C_1$ - $C_5$ 烷基，或當 $R^6$ 及 $R^7$ 之一表一個氫原子時， $R^6$ 及 $R^7$ 之另一不表一個未經取代之 $C_1$ - $C_5$ 烷基或 $-CH_2CH_2OH$ ；

或其醫藥可接受鹽或溶劑化物。

3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中 $m$ 為1。
4. 根據申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 $A$ 表 $NHC(O)$ 。
5. 根據申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物，其中 $Ar$ 表式(II)或(III)之基。
6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中 $Ar$ 表式(II)之基。
7. 根據申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中 $R^2$ 及 $R^3$ 之一表一個鹵素原子， $R^2$ 及 $R^3$ 之另一表一個氫原

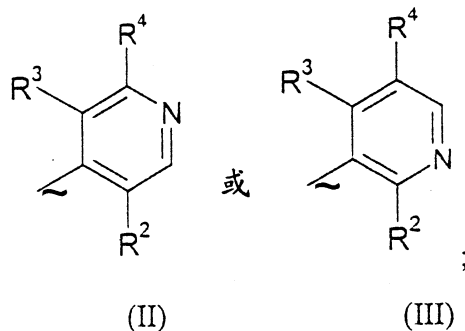
子。

8. 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物，其中n為0。
9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中m表1；

各R<sup>1</sup>表一個氫原子；

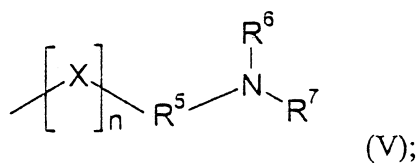
A表NHC(O)；

Ar表一個下列基



R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之一表一個鹵素原子，R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>之另一表一個氫原子；

R<sup>4</sup>表一個下式之基



X表一個氧或硫原子或一個>N-R<sup>8</sup>基；

n為0或1；

R<sup>5</sup>表C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基選擇性經至少一個羥基取代；

R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>各獨立表一個氫原子，C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基(選擇性經一或二個選自羥基及(二)-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基胺基(本身選擇性經至

少一個羥基取代)之取代基取代), 或  $C_6$ 環烷基(經至少一個羥基取代);

$R^8$ 表一個氫原子, 或  $C_2$ 烷基經至少一個選自羥基取代。

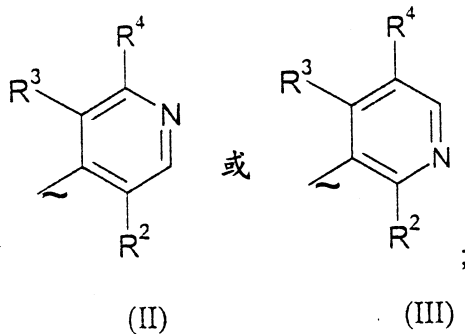
10. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物, 其中

$m$ 表1;

各  $R^1$ 表一個氫原子;

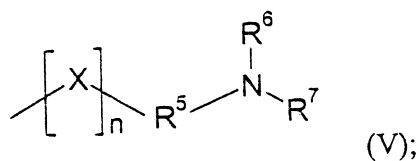
A表  $NHC(O)$ ;

Ar表一個下列基



$R^2$ 及  $R^3$ 之一表一個鹵素原子,  $R^2$ 及  $R^3$ 之另一表一個氫原子;

$R^4$ 表一個下式之基



X表一個氧或硫原子或一個  $>N-R^8$ 基;

$n$ 為0或1;

$R^5$ 表  $C_2-C_3$ 烷基選擇性經至少一個羥基取代;

$R^6$ 及  $R^7$ 各獨立表一個氫原子, 或  $C_1-C_5$ 烷基選擇性經一或二個選自羥基取代;

R<sup>8</sup>表一個氫原子，或C<sub>2</sub>烷基經至少一個羥基取代。

11. 一種化合物，係選自下列任一：

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-{3-[(3-羥基丙基)胺基]丙基}菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基)丙基)菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-氯-5-(3-[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基)丙基)菸鹼醯胺，

N-(1-金剛烷基甲基)-2-(3-胺基丙基)-5-氯異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(乙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(3-羥基丙基)胺基]乙基}硫基)異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基)丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基)丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{2-[(3-羥基丙基)胺基]乙氧基}異菸鹼醯胺，鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(異丙基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2S)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(4-甲基環己基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(1R)-1-(羥基甲基)-2-甲基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[3-(甲基胺基)丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺雙(三氟醋酸鹽)，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-({2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}胺基)丙基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-(二乙基胺基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]丙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-(3-{[(2R)-2-羥基丙基]胺基}丙基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[3-(甲基胺基)丙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[2-[(2-羥基乙基)胺基]乙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-({[2-(甲基胺基)乙基]胺基}甲基)異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(2-羥基乙基)胺基]乙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-{3-[(3-羥基丙基)胺基]乙基}異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

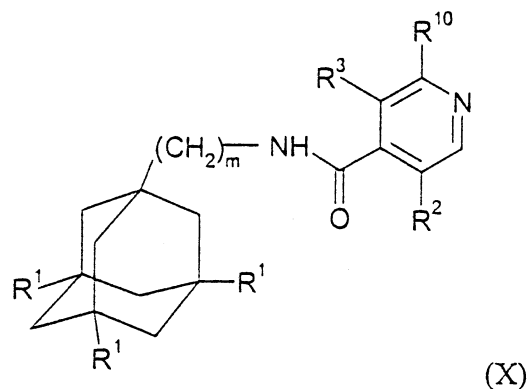
N-(1-金剛烷基甲基)-5-氯-2-[3-(甲基胺基)丙基]異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，

N-(1-金剛烷基甲基)-5-溴-2-({[(2S)-2-羥基-3-(甲基胺基)丙基]氧基}異菸鹼醯胺，

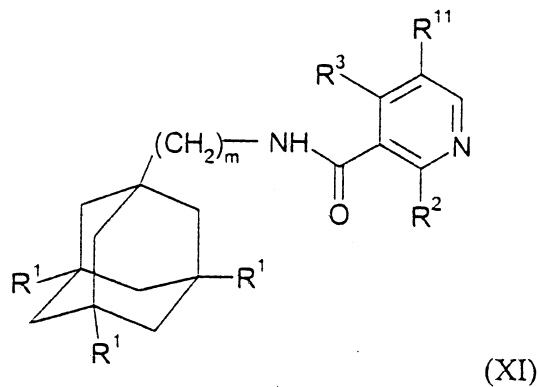
N-(1-金剛烷基甲基)-2-({3-[雙(3-羥基丙基)胺基]丙基}胺基)-3-氯異菸鹼醯胺，二鹽酸鹽，及其醫藥可接受鹽及溶劑化物。

12. 一種製備根據申請專利範圍第1項之化合物之方法，其包含：

(i) 當  $n$  為 0 及  $R^5$  表  $CH_2$  時，下式之化合物



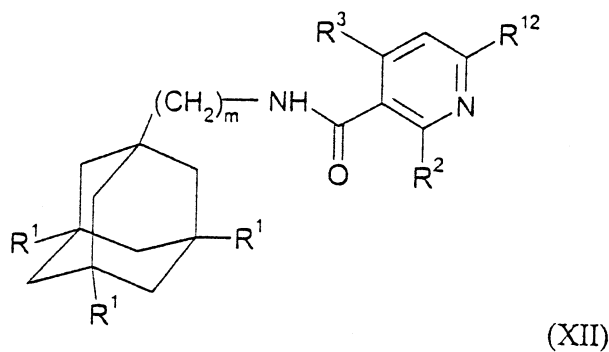
其中  $R^{10}$  表  $-C(O)H$  或  $-CH_2L^1$ ， $L^1$  表一個離去基，及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或下式之化合物



其中  $R^{11}$  表  $-C(O)H$  或  $-CH_2L^2$ ， $L^2$  表一個離去基，及  $m$ ， $R^1$ ，

$R^2$ 及 $R^3$ 如式(I)中定義，或

下式之化合物



其中 $R^{12}$ 表 $-C(O)H$ 或 $-CH_2L^3$ ， $L^3$ 表一個離去基，及 $m$ ， $R^1$ ， $R^2$ 及 $R^3$ 如式(I)中定義，

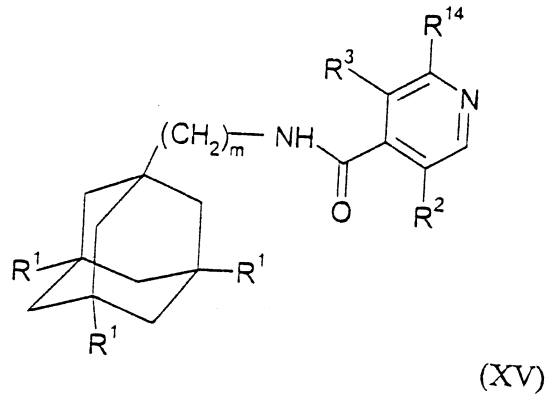
與式(XIII)， $HNR^6R^7$ ，之化合物，其中 $R^6$ 及 $R^7$ 如式(I)中定義，當 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 表 $-C(O)H$ 時，在還原胺化條件下反應，或當 $R^{10}$ ， $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 表 $-CH_2L^1$ ， $-CH_2L^2$ 或 $-CH_2L^3$ 時，在一種適合鹼存在下反應；或

(ii) 當 $n$ 為0， $R^5$ 為 $(CH_2)_2$ ，及 $R^6$ 及 $R^7$ 均為氫時，如上述(i)中所定義之式(X)之化合物，其中 $R^{10}$ 表 $-CH_2L^1$ ，或如上述式(i)中所定義之式(XI)之化合物，其中 $R^{11}$ 表 $-CH_2L^2$ ，或如上述(i)中所定義之式(XII)之化合物，其中 $R^{12}$ 表 $-CH_2L^3$ ，與一種鹼金屬氰化物反應，然後進行氫化反應；或

(iii) 當 $n$ 為0， $R^5$ 為 $(CH_2)_2$ ，及 $R^6$ 及 $R^7$ 中至少一個不為氫時，一種如上述(ii)中所製備之化合物與至少一種式(XIV)， $R^{13}C(O)H$ 之化合物，其中 $R^{13}$ 表一個選擇性經取代之 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_8$ 環烷基，如式(I)中 $R^6$ 及 $R^7$ 定義，在還原胺化

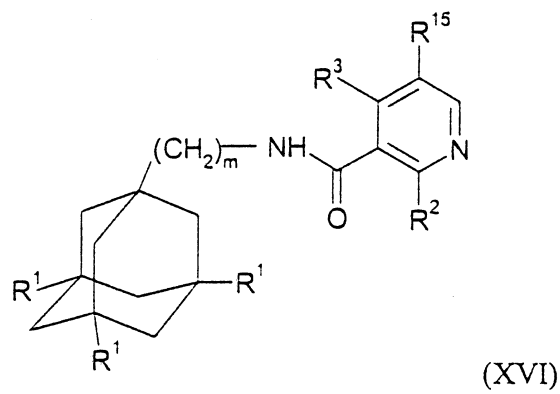
條件下反應；或

(iv) 當  $n$  為 0，及  $R^5$  表  $C_3$ - $C_5$  烷基選擇性如式 (I) 中定義經取代時，下式之化合物



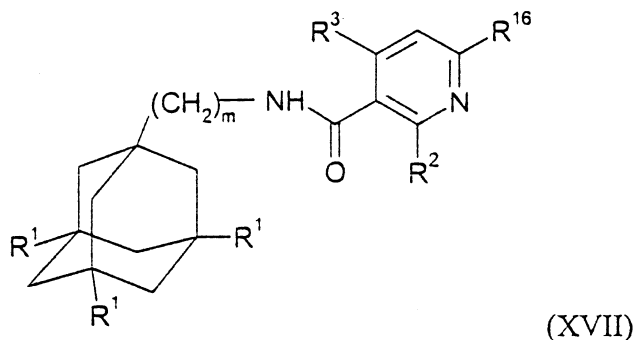
其中  $R^{14}$  表一個離去基，及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或

下式之化合物

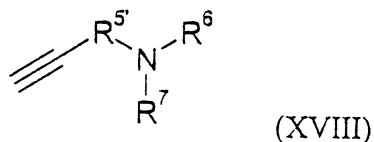


其中  $R^{15}$  表一個離去基，及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或

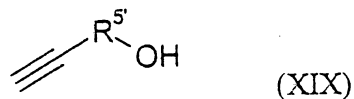
下式之化合物



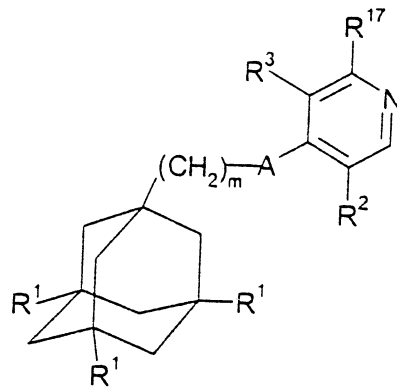
其中  $R^{16}$  表一個離去基，及  $m$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，與下式之化合物反應



其中  $R^{5'}$  表  $C_1$ - $C_3$  烷基選擇性經取代，如式 (I) 中  $R^5$  定義，及  $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義，然後進行氫化反應；或  
(v) 當  $n$  為 0，及  $R^5$  表  $C_3$ - $C_5$  烷基選擇性如式 (I) 中定義經取代時，式 (XV)，(XVI) 或 (XVII) 之化合物，如上述 (iv) 中定義，與下式之化合物反應



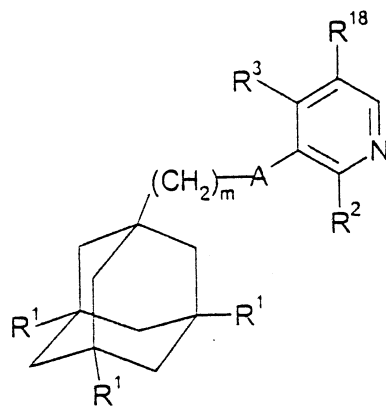
其中  $R^{5'}$  如上述 (iv) 中式 (XVIII) 中定義，然後進行氫化反應，然後進行氧化反應，然後與式 (XIII) 之化合物，如上述 (i) 中定義，在還原胺化條件下反應；或  
(vi) 當  $n$  為 1 及  $X$  為氧或  $>N-R^8$  時，下式之化合物



(XX)

其中  $R^{17}$  表一個離去基，及  $m$ ， $A$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或

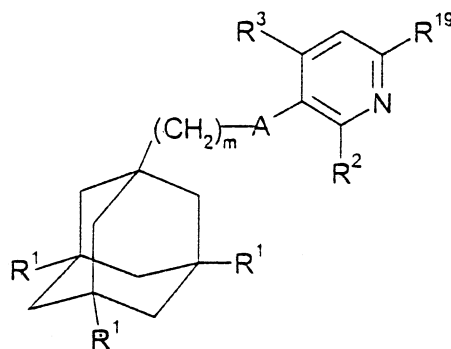
下式之化合物



(XXI)

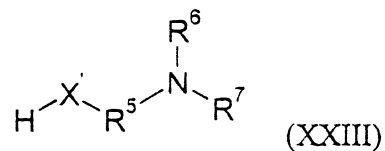
其中  $R^{18}$  表一個離去基，及  $m$ ， $A$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，或

下式之化合物

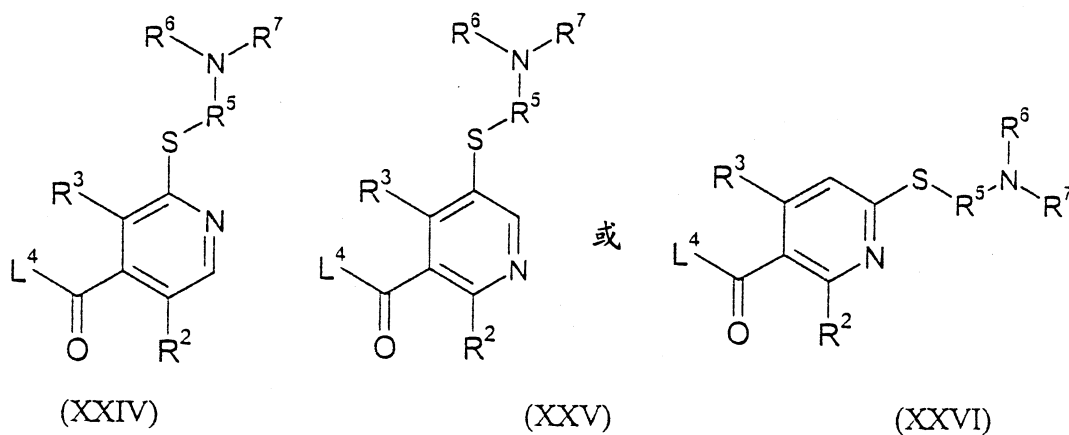


(XXII)

其中  $R^{19}$  表一個離去基，及  $m$ ， $A$ ， $R^1$ ， $R^2$  及  $R^3$  如式 (I) 中定義，與下式之化合物反應

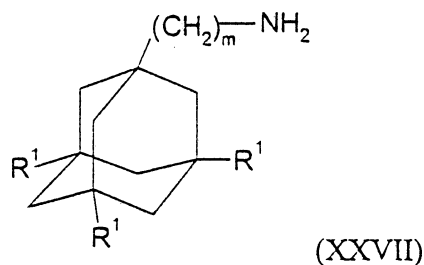


其中  $X'$  表氧或  $>\text{N}-\text{R}^8$ ，及  $R^5$ ， $R^6$ ， $R^7$  及  $R^8$  如式 (I) 中定義；或  
(vii) 當  $A$  為  $\text{NHC}(\text{O})$ ， $n$  為 1，及  $X$  為硫時，下式之化合物



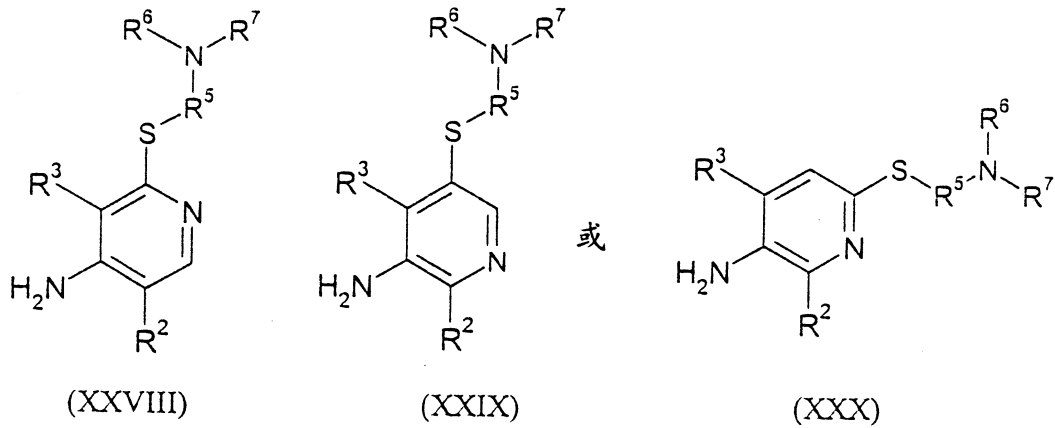
其中，在各式 (XXIV)，(XXV) 及 (XXVI) 中， $L^4$  表一個離去基，及  $R^2$ ， $R^3$ ， $R^5$ ， $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義，

與下式之化合物反應

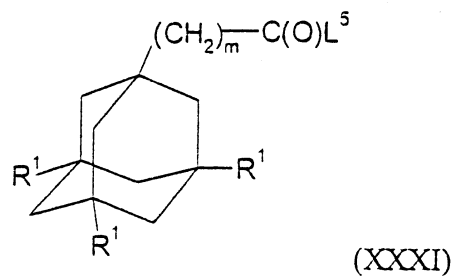


其中  $m$  及  $R^1$  如式 (I) 中定義；或

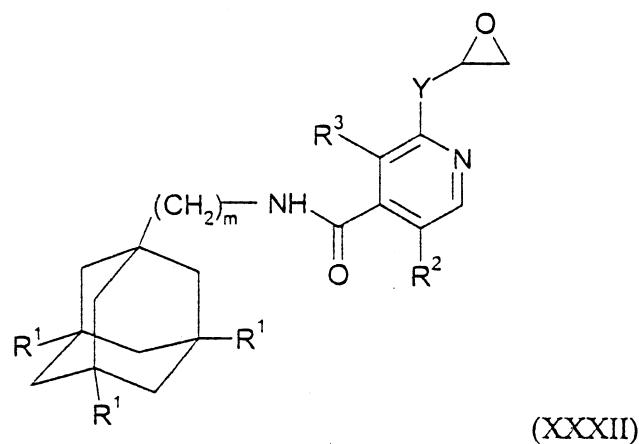
(viii) 當  $A$  為  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ， $n$  為 1，及  $X$  為硫時，下式之化合物



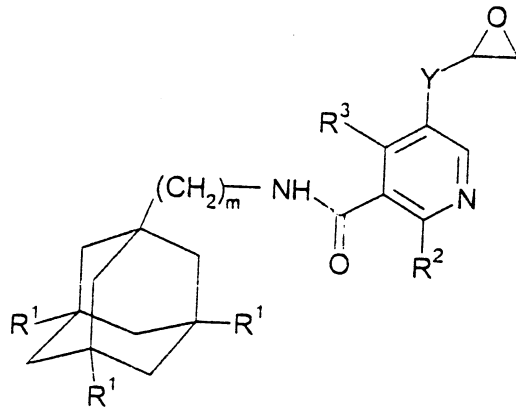
其中，在各式 (XXVIII)，(XXIX) 及 (XXX) 中，及  $R^2$ ， $R^3$ ， $R^5$ ， $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義，與下式之化合物反應



其中  $L^5$  表一個離去基，及  $m$  及  $R^1$  如式 (I) 中定義；或  
(ix) 當  $n$  為 0，及  $R^5$  表  $C_2$ - $C_5$  烷基如式 (I) 中定義經取代時，  
下式之化合物

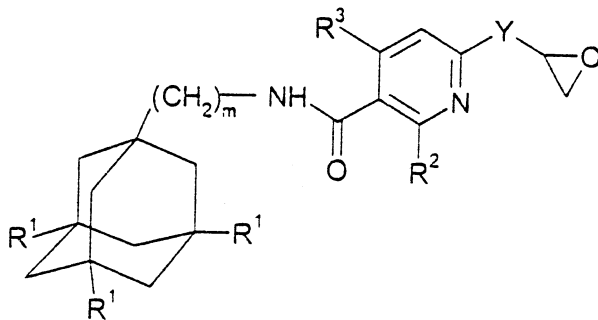


或下式之化合物



(XXXIII)

或下式之化合物

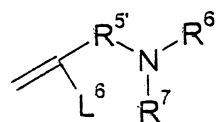


(XXXIV)

其中，在各式 (XXXII)，(XXXIII) 及 (XXXIV) 中，Y 表一鍵或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，及 m，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 如式 (I) 中定義

與如上述 (i) 中定義之式 (XIII) 之化合物反應，然後選擇性與一種 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基化劑或一種鹵化劑反應；或

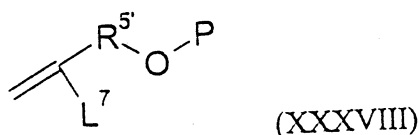
(x) 當 n 為 0，及 R<sup>5</sup> 表 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 烷基選擇性如式 (I) 中定義經取代時，式 (XV)，(XVI) 或 (XVII) 之化合物，如上述 (iv) 中定義，與預先處理之下式化合物反應



(XXXV)

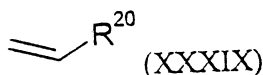
其中  $L^6$  表一個氫原子， $R^{5'}$  表  $C_1$ - $C_3$  烷基選擇性經取代，如式 (I) 中  $R^5$  定義， $R^6$  及  $R^7$  如式 (I) 中定義，其中式 (XXXV) 化合物係以一種氫硼化劑預先處理；或

(xi) 當  $n$  為 0，及  $R^5$  表  $C_3$ - $C_5$  烷基選擇性如式 (I) 中定義經取代時，式 (XV)，(XVI) 或 (XVII) 之化合物，如上述 (iv) 中定義，在一種適合催化劑存在下，與預先處理之下式化合物反應



其中  $L^7$  表一個氫原子， $R^5$  表  $C_1$ - $C_3$  烷基選擇性經取代，如式 (I) 中  $R^5$  定義， $P$  為一種適合保護基，其中式 (XXXVIII) 化合物係以一種氫硼化劑預先處理，然後保護基  $P$  在一個去保護反應中移除，然後進行氧化反應，然後與如上述 (i) 中定義之式 (XIII) 化合物在還原胺化條件下反應；或

(xii) 當  $n$  為 0 或  $R^5$  為  $(CH_2)_2$  時，式 (XV)，(XVI) 或 (XVII) 之化合物，如上述 (iv) 中定義，與下式之化合物



其中  $R^{20}$  表一個適合離去基，在一種適合催化劑存在下反應，然後與上述 (i) 中定義之式 (XIII) 化合物反應；或

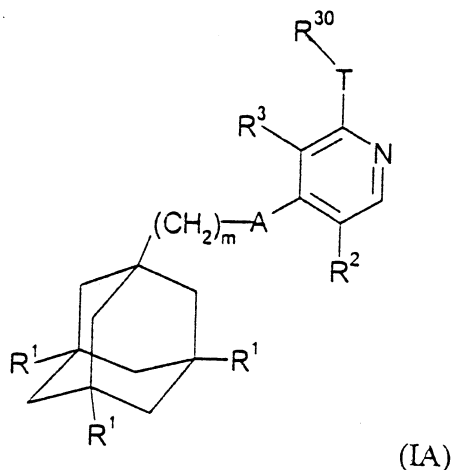
(xiii) 當  $n$  為 0 及  $R^5$  為  $CH_2$  時，式 (XV)，(XVI) 或 (XVII) 之化合物，如上述 (iv) 中定義，與如上述 (xii) 中定義之式 (XXXIX)

化合物反應，然後進行氧化反應，然後與上述(i)中定義之式(XIII)化合物在還原胺化條件下反應；

在(i)，(ii)，(iii)，(iv)，(v)，(vi)，(vii)，(viii)，(ix)，(x)，(xi)，(xii)或(xiii)後選擇性進行一或多個下列反應：

- 所獲得之化合物轉化為根據申請專利範圍第1項之另一化合物；
- 形成該化合物之醫藥可接受鹽或溶劑化物。

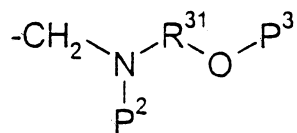
### 13. 一種下式中間物化合物



其中

T表  $-C\equiv C-$  或  $-CH_2CH_2-$ ；

$R^{30}$ 表  $-CHO$ ， $-CH_2OP^1$ ，或下式之基



$P^1$ 表一個氫原子或一個適合保護基；

$P^2$ 表一個適合保護基；

$P^3$ 表一個適合保護基；

$R^{31}$ 表  $C_1-C_5$  烷基；及

$m$ ， $A$ ， $R^1$ ， $R^2$ 及 $R^3$ 如申請專利範圍第1至10項中任一項之定義。

14. 根據申請專利範圍第13項之中間物化合物，其中

$m$ 表1；

$A$ 表  $NHC(O)$ ；

各 $R^1$ 表一個氫原子；

$R^2$ 表一個鹵素原子；及

$R^3$ 表一個氫原子。

15. 一種醫藥組合物，包含一種根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋劑，或載劑。

16. 一種製備根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物之方法，其包含混合一種根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物與一種醫藥可接受之佐劑，稀釋，或載劑。

17. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物，係用於治療。

18. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物之用途，係用於製造一種藥物以治療類風濕性關節炎。

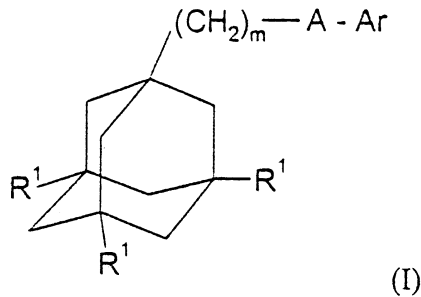
19. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物之用途，係用於製造一種藥物以治療阻塞性呼吸道疾病。

20. 根據申請專利範圍第19項之用途，其中阻塞性呼吸道疾病為氣喘或慢性阻塞性肺病。
21. 根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物之用途，係用於製造一種藥物以治療骨關節炎。
22. 一種用於治療類風濕性關節炎或骨關節炎之醫藥組合物，其包含治療有效量之一種根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物與一種醫藥可接受之載劑。
23. 一種用於治療阻塞性呼吸道疾病之醫藥組合物，其包含治療有效量之一種根據申請專利範圍第1至11項中任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受鹽或溶劑化物與一種醫藥可接受之載劑。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_\_圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)