

**發明專利說明書** 200520760

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：P3138738

※ 申請日期：P3, 12, 14

※IPC 分類：A61K<sup>3/53b</sup>,  
A61K<sup>3/40</sup>,  
A61P<sup>27/06</sup>

**一、發明名稱：**(中文/英文)

用於青光眼治療之經取代[1,4]噁嗪[2,3-g]吡唑

SUBSTITUTED [1,4]OXAZINO[2,3-g]INDAZOLES FOR THE TREATMENT OF GLAUCOMA

**二、申請人：**(共 1 人)

**姓名或名稱：**(中文/英文)

艾爾康股份有限公司/ALCON, INC.

**代表人：**(中文/英文)

1. 史高尼德爾 馬汀/SCHNEIDER, MARTIN

2. 巴斯勒 史帝芬/BASLER, STEFAN

**住居所或營業所地址：**(中文/英文)

瑞士胡南堡·保時69號·郵政信箱62號

P.O. Box 62, Bosch 69, CH-6331 Hunenberg, Switzerland

**國 籍：**(中文/英文)

瑞士/Switzerland

**三、發明人：**(共 2 人)

**姓 名：**(中文/英文)

1. 丹塔納拉耶納 亞努拉 P./DANTANARAYANA, ANURA P.

2. 梅伊 約瑟 A./MAY, JESSE ALBERT

**國 籍：**(中文/英文)

1. 斯里蘭卡/Sri Lanka

2. 美國/USA

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國; 2003,12,15; 60/529,507

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

#### 發明領域

本發明係有關於經取代[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶用於降低  
5 及控制正常或升高之眼內壓(IOP)以及用於治療青光眼的  
用途。

### 【先前技術】

#### 發明背景

被指稱為青光眼之疾病狀態其特徵在於由於不可回復  
10 性地傷害到視神經而造成視覺功能的永久喪失。許多青光  
眼之形態學上或功能學上區別的類型以升高的IOP為典型  
特徵，其被認為係原因性地相關於該疾病之病理學的過  
程。眼睛過高壓力係一種症狀，其中眼內壓上升但是未發  
生有明顯的視覺功能喪失，此類病人被認為係對於終將發  
15 展出與青光眼相關之視覺喪失具有高危險。如果青光眼或  
眼睛的過高壓力係被早期測知且即使以可有效降低升高之  
眼內壓的醫藥治療，視覺功能的喪失或其進階惡化一般可  
被改善。被證實可有效降低眼內壓之藥物治療包括可減少  
水性液體產生之藥劑及增進暢通流出之藥劑二者。此一治  
20 療一般被投藥以二種可能的路徑之一，即局部地(直接施用  
至眼睛)或口服地。

有些個體在以特定既存的青光眼治療時反應不佳。因  
此，需要有其它可控制IOP之局部治療劑。

血清調節性5-HT<sub>1A</sub> 促效劑據報導在動物模式中為神經

保護性的，且許多這類藥劑在其它指示中被評估用於急性中風的治療。此類化合物已被提及用於青光眼之治療(降低及控制IOP)，參見例如，WO 98/18458 (DeSantis等人)及EP 0771563A2 (Mano等人)。Osborne等人 (Ophthalmologica, 5 Vol. 210:308-314, 1996) 教示出 8-羥基二丙基胺茶滿 (8-OH-DPAT) ( $5\text{-HT}_{1A}$  促效劑) 可降兔子的IOP。Wang等人 (Current Eye Research, Vol. 16(8):769-775, 1997年8月，及IVOS, Vol. 39(4), S488, 1998年3月) 指出 5-甲基烏拉地爾 (methylurapidil)， $\alpha_{1A}$ 拮抗劑及  $5\text{-HT}_{1A}$  促效劑在猴子降低了IOP，但該IOP效應係因於其 $\alpha_{1A}$ 受體活性。並且， $5\text{-HT}_{1A}$ 拮抗劑被揭示為對於青光眼(提高的IOP)之治療係有用的(例如，WO 92/0338, McLees)。此外，DeSai等人(WO 97/35579)及Macor等人(U.S. 5,578,612)有關 $5\text{-HT}_1$ 及 $5\text{-HT}_1$ -類促效劑用於青光眼(提高的IOP)治療之用途。這些抗-偏頭痛化合物，例如，舒馬曲坦 (sumatriptan) 及那拉曲坦 (naratriptan) 及相關化合物，係為 $5\text{-HT}_{1B,D,E,F}$ 促效劑。

發現到在 $5\text{-HT}_2$ 受體具有促效劑活性之血清調節性化合物可有效降低及控制正常及提高的IOP，且可用於治療青光眼，參見美國專利第6,664,286號，其全之併入本文為參考。作為 $5\text{-HT}_2$ 受體促效劑之化合物已為熟知且顯示出各種利用性，主要用於有關中樞神經系統(CNS)之疾病或症狀。美國專利第5,494,928號係關於特定2-(吡啶-1-基)-乙胺衍生物，其係 $5\text{-HT}_{2C}$ 促效劑用於治療強制性強迫症及其它CNS衍生的性格疾病。美國專利第5,571,833號係關於色胺衍生

物，其係5-HT<sub>2</sub>促效劑用於治療門脈過高壓力及偏頭痛。美國專利第5,874,477號係關於一種使用5-HT<sub>2A/2C</sub>促效劑於治療瘧疾之方法。美國專利第5,902,815號係關於用5-HT<sub>2A</sub>促效劑以防止NMDA受體過低功能逆效應之用途。WO 98/31354係關於5-HT<sub>2B</sub>促效劑用於治療憂鬱及其它CNS症候。WO 00/12475係關於吲哚滿衍生物，且WO 00/12510及WO 00/44753係關於特定吲哚衍生物作為5-HT<sub>2B</sub>及5-HT<sub>2C</sub>受體促效劑用於治療各種中樞神經系統之疾病，特別是用於肥胖症之治療。WO 00/35922係關於特定的吡嗪並[1,2-a]喹噁啉衍生為5-HT<sub>2C</sub>促效劑用於治療強制性強迫症、憂鬱、飲食疾病及其它涉及CNS之疾病。WO 00/77002及WO 00/77010係關於特定的經取代四環吡啶[4,3-b]吲哚作為5-HT<sub>2C</sub>促效劑，可利用於治療中樞神經系統疾病，包括肥胖症、焦慮、憂鬱、睡眠失調、頭痛及社交恐懼等。在5-HT<sub>2A</sub>受體處之促效反應據報導係主要負責迷幻活動之主要活動，可能少部分涉及5-HT<sub>2C</sub>受體[Psychopharmacology, Vol. 121:357, 1995]。

美國專利第5,561,150及5,646,173號有關於特定三環吡啶衍生物化合物，其被鑑識為5-HT<sub>2C</sub>促效劑，用於治療CNS疾病，且主要針對具有一進入腦部之高度可能性的親脂性類似物。同樣地，美國專利第6,245,796號及WO 01/83487有關於三環5-HT<sub>2C</sub>促效劑，用治療CNS疾病。上述及全文所有的專利及發表在此全文被併入為參考。

少數包含融合吲哚之噁嗪已被報導。美國專利第

6,518,294有關於一經芳基及芳烷基取代之融合三環吡唑之廣泛識別系列，其包括特定的經芳基及芳烷基取代[1,4]噁嗪[2,3-g]吡唑。然而，這些在該‘294專利中並未被特定識出。在該‘294專利中所述之化合物據報導可增加cGMP之細胞內含量。

### 【發明內容】

#### 發明概要

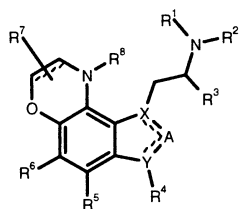
本發明之一個特徵係提供其為5-HT<sub>2</sub>促效劑之新穎化合物。

10 本發明之另一個特徵係提供其增進化學穩定性且其可用於降低及控制正常或提高的眼內壓及/或治療青光眼之化合物。

本發明之另一個特徵係提供其在降低及控制正常或提高的眼內壓及/或治療青光眼中可提供一所欲程度之治療活性的化合物。

15 本發明之其它特徵及優點部份將被敘述於以下說明中內容，部份係由說明內容而明顯，或者可由本發明之實施而瞭解到。本發明之目的及其它優點將藉由特別於發明說明及申請專利範圍指出之元素及組合而瞭解及獲得。

20 要達到這些及其它優點，且依據本發明之目的，如本文所例示及廣泛說明者，本發明係關於一具有化學式I之化合物：



本發明又有關於包含有至少一種具化學式I之化合物的藥學組成物。

5 本發明又關於降低及/或控制正常或提高的眼內壓之方法，其藉由投與一有效量之組成物，該組成物如上所述包含一具化學式I之化合物。

本發明亦有關於一種用於治療青光眼的方法，其涉及投藥一有效量的組成物，該組成物如上所述包含一具化學式I之化合物。

10 可以瞭解到的，前述概略說明及以下的詳細說明僅係例示性及解釋性，以及係依要求意圖提供本發明一進一步之說明。

圖式簡單說明

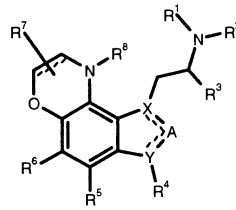
15 (無)

### 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明有關多種依據本發明為有用的化合物。這些化合物被下列化學式I所表示：

20



(I)

其中

$R^1$ 及 $R^2$ 係分別為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^3$ 係氫或 $C_{1-4}$ 烷基，或者 $R^2$ 及 $R^3$ 一起可構成一吡咯烷或哌啶

5 環，其可被 $C_{1-4}$ 烷基所取代；

$R^4$ 係氫、鹵素或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^5$ 及 $R^6$ 係分別為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫代基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基亞砷、腈或經鹵素所取代之 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^7$ 係氫、 $C=OR^9$ 、 $=O$  (羰基)、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，

10 其中該取代基係至少以下之其一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 及一飽和或未飽和5或6-員雜芳環，其可包含1-4個擇自N、O或S之雜原子且可為未經取代的或經 $C_{1-4}$ 烷基或苯基所取代；

15  $R^8$ 係氫、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，其中該取代基係至少以下之其一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基及 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ ；

$R^9$  is 羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少以下之其一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、

20  $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 、鹵素，及一擇自於以下之雜環：吡咯烷-2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-

基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、或四唑基，其可為未經取代或經C<sub>1-4</sub>烷基所取代；

R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>係分別為氫、C<sub>1-6</sub>烷基，或經取代C<sub>2-6</sub>烷基其中該取代基係為至少羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基及鹵素之一，或R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>

5 及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代：C<sub>1-4</sub>烷基或經羥基或C<sub>1-4</sub>烷氧基取代之C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>14</sup>及R<sup>15</sup>係分別為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基，或經  
10 取代C<sub>2-6</sub>烷基其中該取代基係至少下列之一羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵素及一擇自於以下之雜環：吡咯烷-2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、四唑基，其可為未經取代或經C<sub>1-4</sub>烷基所取代，或者R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫  
15 嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代：C<sub>1-4</sub>烷基或經羥基或C<sub>1-4</sub>烷氧基取代之C<sub>1-4</sub>烷基；

A為N或CH；

X及Y可為N或C，但是X及Y不可相同；

20 以及該劃長線鍵表示一適當指定的單鍵及雙鍵。

藥學上可接受之鹽及溶劑化物，及該具化學式I之化合物的前藥形式亦為本發明之一部份。特定的具化學式I之化合物可包含一或多個對掌不對稱中心。本發明深入研究所有的鏡像異構物、非鏡像異構物及其混合。

於上述定義中，取代基中的碳原子總數係以C<sub>i-j</sub>前加字所指示，其中i及j之數目定義出碳原子的數目。此一定義包括直鏈、支鏈及環狀烷基或(環烷基)烷基基團。當被併入至所指示的結構單元時，一取代基可被單一或多重地表示。

- 5 例如，經取代鹵素，其意謂氟化物、氯化物、溴化物或碘化物，係指被連接之單元可被一或多個可為相同或不同之鹵素原子所取代。

用語「烷氧基」表示一經由一氧連結所連接之烷基基團。

- 10 用語「烷基」包括直鏈或支鏈脂肪族碳氫基團，其係飽和且具有1至15個碳原子。該烷基基團可被其它基團所取代，諸如鹵素、羥基或烷氧基。較佳的直鏈或支鏈烷基基團包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基及*t*-丁基。

- 15 用語「芳基」係指以碳為主的芳香性環。該等環可為分離的，諸如苯基，或者為融合的，諸如萘基。該環的氫可被其它基團所取代，諸如低級烷基或鹵素。

用語「羰基」表示一具有碳原子以一雙鍵結合至一氧原子的基團。

- 20 用語「環烷基」包括直鏈或支鏈、飽和或未飽和連接形成一或多個環的脂肪碳氫基團，其可為融合的或分離的。該等環可被其它基團所取代，諸如鹵素、羥基或低級烷基。較佳的烷基基團包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

用語「鹵素」及「鹵」表示氟、氯、溴或碘。

用語「雜芳基」係指芳香族碳氫環，其包含至少一個諸如O、S或N之雜原子於環中。雜芳環可為分離的，具有5至6個環原子，或者為融合的，具有8至10個原子。該雜芳環的氫或具有開放價的雜原子可被其它基團所取代，諸如低級烷基或鹵素。雜芳基的範例包括咪唑、吡啶、吲哚、喹啉、呋喃、噻吩、吡咯、四氫喹啉、二氫苯並呋喃及二氫苯並吲哚。

具化學式I之化合物較佳者為：

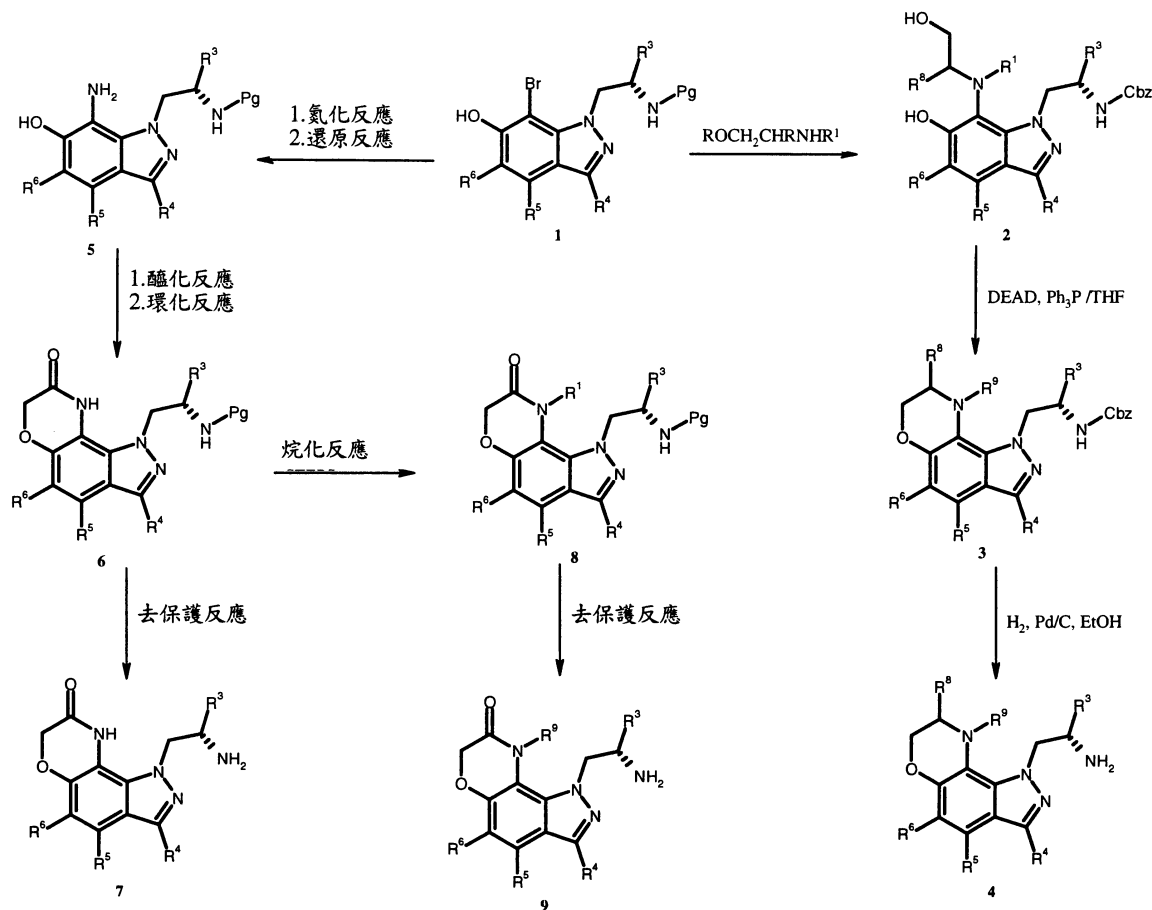
- 1) (S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吲唑-1-基)-1-甲基乙胺延胡索酸酯；
- 2) 1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吲唑-8-酮氫氯化物；
- 3) 1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吲唑-8-酮氫氯化物；以及
- 4) [1-((2S)-2-胺丙基)-9-甲基-1,7,8,9-四氫[1,4]噁嗪[2,3-g]吲唑-8-基]甲醇。

具化學式(I)之最佳化合物係 (S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吲唑-1-基)-1-甲基乙胺延胡索酸酯。

### 合成

具化學式I之化合物可由使用數種合成方法被製備。Pg係指一合適的保護基團以確保一特殊的原子在所示的化學反應期間不被改變。

合成流程圖 1



使用於合成流程圖1(上述)之方法、實施例1-3(以下)及  
5 已知方法，熟習此藝者可製備本文所述之化合物。

下列實施例係說明本發明標的化合物之製備，但不應  
解釋為對於申請專利範圍有隱含任何限制。實施例之每一  
化合物的質子磁共振光譜係與所示結構相符合。

### 實施例1

10 (S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-  
基)-1-甲基乙胺延胡索酸酯

步驟A: 苯甲基2-(7-溴-6-羥基-1*H*-吡啶-1-基)-1-甲基乙基甲胺酸酯

對一經攪拌之在二氯甲烷(10 mL)及四氫呋喃(5 mL)中的苯甲基2-(6-羥基-1*H*-吡啶-1-基)-1-甲基乙基甲胺酸酯溶液(0.90 g, 2.98 mmol)在室溫下加入*N*-溴化琥珀醯亞胺(0.59 g, 3.38 mmol)。16 h之後，加入一經飽和之氯化銨水溶液(25 mL)並以醋酸乙酯(3 x 60 mL)萃取此一混合物。結合的萃出物以鹽水(10 mL)清洗，乾燥(硫酸鎂)及蒸發。藉由層析法(矽膠，於己烷中之30%至50%醋酸乙酯)純化殘留物。該殘留物經層析法純化得到(1.1 g, 91%)：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (1H, d, J=8.8 z), 7.80 (1H, s), 7.37 (6H, m), 6.18 (1H, brs), 5.24 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 4.80 (2H, m), 4.34 (1H, m), 1.26 (3H, d, J=6.8 Hz)；MS (ES) *m/z* 404,406 (M<sup>+</sup>)。

15

步驟B: 苯甲基(S)-2-[6-羥基-7-[(2-羥基乙基)甲基氨基]-1*H*-吡啶-1-基]-1-甲基乙基甲胺酸酯

對一經攪拌的得自步驟A之產物的溶液(0.24 g, 0.59 mmol)加入2-(甲基胺)乙醇(2.0 mL)，且該溶液在80 °C被加熱18 h。一經飽和之氯化銨(20 mL)水溶液被加至該反應混合物中，以醋酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。結合的萃出物以鹽水(10 mL)清洗，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及蒸發以得到一殘留物，以層析法純化(矽膠。於己烷中之30%醋酸乙酯)得到一油狀物(0.16 g, 68%)：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (1H, brs), 8.01(1H, s),

7.30 (6H, m), 6.77 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 5.02 (2H, m), 4.59 (2H, m), 4.77 (1H, brs), 4.09 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.36 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.26 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz); MS (ES)  $m/z$  399 ( $M^+$ )。

5

步驟C：苯甲基(S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-基)-1-甲基乙基甲胺酸酯

對一經攪拌的得自步驟B之產物(0.36g, 0.82 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在0 °C加入三苯基膦(0.26 g, 10 0.98 mmol)然後二乙基偶氮二羧酸酯(0.23 mL, 1.23 mmol)。2 h之後，加入一經飽和之氯化銨水溶液(30 mL)並以醋酸乙酯(3 x 65 mL)萃取該混合物。結合的萃出物以鹽水(10 mL)清洗，乾燥( $MgSO_4$ )及蒸發為一殘留物，藉由層析法(矽膠，於己烷中之30% - 50%醋酸乙酯)純化得到一油  
15 狀物(0.28 g, 89%)： $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.88 (1H, s), 7.30 (6H, m), 6.73 (1H,d,  $J=8.4$  Hz), 4.91 (2H, s), 4.63 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.09 (1H,m), 3.26 (2H,m), 2.73 (3H,s), 1.06 (3H, d,  $J=6.4$  Hz); MS (ES)  $m/z$  381 ( $M^+$ )。

20 步驟D：(S)-1-甲基-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-基)乙胺延胡索酸酯

對一得自步驟C產物(0.11 g, 0.28 mmol)之乙醇中的溶液在一氬氛圍下於室溫加入碳上鈀(10%, 0.01 g)。所得懸浮液在一氬氛圍下攪拌20 h。該反應混合物以矽藻土過濾，

且濾液在真空中被濃縮以得到油狀物(0.06 g, 92%)，以延胡索酸處理，所得鹽在一甲醇及醋酸乙酯之混合物中結晶以得到一白色固體：m.p:185-187 °C；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.00 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.47 (1H, s), 4.65 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.55 (1H, m), 3.14 (2H, d, J = 1.6 Hz), 2.75 (3H, s), 0.90 (3H, d, J = 6.4 Hz)；MS (ES) m/z 247 (M<sup>+</sup>)。分析。計算 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.1 H<sub>2</sub>O：C, 56.07；H, 6.14；N, 15.38。測得：C, 55.89；H, 6.12；N, 15.28。

10

### 實施例2

1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶  
-8-酮氫氯化物

步驟A：特-丁基(S)-[2-(6-羥基吡啶-1-基)-1-甲基乙基甲胺  
15 酸酯

對一經攪拌於無水四氫呋喃(100 mL)中之1-((S)-2-(胺丙基)-1H-吡啶-6-醇(5.0 g, 26.2 mmol)及二-*tert*-丁基重碳酸酯(6.28 g, 28.8 mmol)在室溫下加入三乙胺(2.91 g, 4.01 mL, 28.8 mmol)。30分鐘後加入水(5 mL)再再攪拌該混合物另一30分鐘，蒸發至乾燥，與一經飽和碳酸氫鈉水溶液(80 mL)混合，並以醋酸乙酯(3 x 20 100 mL)萃取。結合之萃出物於硫酸鎂處乾燥，過濾及蒸發至乾燥以得到一黃色固體。該固體以一醋酸乙酯及己烷之混合物(1:3)研磨、過濾及及乾燥，得到一固體(5.96 g)。該濾液藉由層析法純化(矽膠，於己烷中20%至50 %梯度式醋酸乙酯)以得到一固體

(1.30 g) : mp 153 °C ; LC/MS (+APCI) 292 (M+H)。

**步驟B** : *tert*-丁基[2-(7-溴-6-羥基吡啶-1-基)-1-甲基乙基甲胺酸酯

- 5 對一於無水四氫呋喃(100 mL)中之得自步驟A之產物溶液(6.0 g, 20.6 mmol)在0 °C下加入*N*-溴化琥珀醯亞胺(3.67 g, 20.6 mmol)。攪拌30min後移除冰浴且在室溫下攪拌該反應混合物1 h。蒸發該反應混合物且將殘留物與一飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)混和，並以醋酸乙酯(3 x 100 mL)
- 10 萃取。結合的萃出物在硫酸鎂處乾燥，過濾及蒸發以得到一油狀物(8.12 g)，其被用於下一步驟中。

**步驟C** : *tert*-丁基[2-(6-羥基-7-硝基吡啶-1-基)-1-甲基-乙基甲胺酸酯

- 15 對一於四氫呋喃(20 mL)及醋酸(20 mL)之混合物中的經攪拌的步驟B(1.63 g, 4.41 mmol)產物之溶液在室溫下加入亞硝酸鈉(0.304 g, 4.41 mmol)。1 h後加入另一部分的亞硝酸鈉(0.304 g, 4.41 mmol)，且該反應持續進行另一30分鐘。該反應混合物被倒入至冰-水中，並以醋酸乙酯(3 x 80
- 20 mL)萃取。結合的萃出物以一飽和碳酸氫鈉水溶液清洗直到無泡沫形成，並於硫酸鎂處乾燥。蒸發得到一油狀物(1.74 g)，未經進一步純化下其被用於下一步驟。

**步驟D** : *tert*-丁基1-甲基-[2-(胺基-6-羥基吡啶-1-基)]-1-甲基

## 乙基甲胺酸酯

將一於甲醇(60 mL)中之步驟C產物(1.74 g, 4.41 mmol)與碳上鈀(10%, 0.17 g)結合，且此一混合物在大氣壓下被置於氫氣下過夜。該反應混合物被過濾及濃縮以得到一油狀物(1.60 g)：LC/MS (+APCI) m/z 307 (M+H)。

步驟E：*tert*-丁基[2-[7-(2-氯乙醯胺基)-6-羥基吡啶-1-基]-1-甲基乙基甲胺酸酯

得自步驟D之產物(1.60 g)被溶解於丙酮(50 mL)中並與一碳酸氫鈉水溶液(10 mL)混合。冷卻該混合物(冰浴)及在攪拌下加入氯乙醯基氯化物(0.351 mL, 4.41 mmol)。30 min後移除冰浴並攪拌該反應混合物1 h，並以醋酸乙酯(3 x 50 ml)萃取。結合的萃出物被乾燥及濃縮以得到一殘留物，其藉由層析法(矽膠，己烷中20%至50%醋酸乙酯)純化以得到一油狀物(0.42 g, 25%, 2步驟)：LC/MS (+APCI) m/z 383 (M+H)。

步驟F：*tert*-丁基2-(8,9-二氫-8-oxo-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-基)-1-甲基乙基甲胺酸酯

得自步驟E之產物(0.42 g, 1.10 mmol)被溶解於丙酮(50 mL)中並加入碳酸鉀(0.30 g, 2.17 mmol)；該懸浮液在50 °C加熱2 h，濃縮並與一飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)混合。此一混合物以醋酸乙酯(3 x 50 mL)萃取，且結合的萃出物被乾燥及蒸發以得到一油狀物，以層析法(矽膠，己烷中20%

至50%醋酸乙酯)純化之以得到一油狀物，其被固化(0.22 g)：mp 147-148 °C；LC/MS (+APCI) m/z 347 (M+H)。

步驟G：1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶  
5 -8-酮氫氯化物

得自步驟F之產物(0.14 g, 0.40 mmol)被溶解於三氟醋酸(5 mL)中，攪拌過夜及蒸發至乾燥。殘留物與一於乙醇中之氫氯酸(5 mL)混合並蒸發以得到一固體。自乙醇進行結晶化以得到一灰白色固體(0.081 g)：mp 293-295 °C；  
10 LC/MS (+APCI) m/z 247 (M+H)。分析。計算C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl：H, 5.35；C, 50.98；N, 19.82。測得：H, 5.41；C, 50.88；N, 19.63。

### 實施例3

1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪  
15 [2,3-g] 吡啶-8-酮氫氯化物

步驟A：*tert*-丁基(S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-8-氧代-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-基)-1-甲基乙基甲胺酸酯

對在無水四氫呋喃(30 mL)中得自實施例2步驟F產物之溶液(0.22 g, 0.64 mmol)加入氫化鈉(60%懸浮液，28 mg, 0.70 mmol)及在一氮氛圍下攪拌此一混合物10 min。加入碘代甲烷(99 mg, 44 uL, 0.70 mmol)及攪拌該混合物1 h，接著加入無水二甲基甲醯胺(20 mL)；攪拌此一混合物4 h，傾倒至冰水中，並以醋酸乙酯(3 x 50 mL)萃取該溶液。結合的萃出物蒸發為一殘留物，以層析法(梯度的，己烷中20%至

50%醋酸乙酯)純化之以得到一油狀物(0.14 g, 57%): LC/MS (+APCI) m/z 361 (M+H)。

步驟B: 1-((S)-2-胺丙基)-9-甲基-1,9-二氫-7H-[1,4]噁嗪  
5 [2,3-g]吡啶-8-酮氫氯化物

將得自步驟A(0.14 g, 0.39 mmol)之產物與三氟醋酸(5 mL)混合及在室溫下攪拌所得溶液過夜。該反應混合物被蒸發至一殘留物，以層析法(梯度的，水至50%的乙腈/水(0.1%三氟醋酸)。結合的餾份被蒸發，與一於乙醇中之  
10 氫氯酸溶液(3 mL)混合，蒸發，在78 °C下真空乾燥得到一固體(63 mg, 53%): LC/MS (+APCI) m/z 261 (M+H)。分析。計算 $C_{13}H_{16}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 0.55 H_2O$ : C, 50.90; H, 5.95; N, 18.26。測得: C, 51.13; H, 6.05; N, 17.88。

本發明之化合物可被用於在包括人類及其它哺乳動物  
15 之溫血動物內降低及控制IOP，包括與正常眼壓青光眼有關的IOP、眼睛的高眼壓，及青光眼。由於青光眼之治療較佳係以不進入CNS之化合物，為5-HT<sub>2</sub>促效劑之相對極性化合物係特別受到關注。該等化合物係較佳地被配製於藥學組成物中，該組成物較佳地適於局部投與至病人的眼睛。

20 本發明化合物，化學式I，可被併入至各類型的藥學組成物中，諸如用於投與至眼睛之眼科配方(例如，局部的、內視地或經由一植入物)。該等化合物較佳地被併入用於投與至眼睛之局部眼科配方。該等化合物可與眼科學上可接受的防腐劑、黏度促進劑、滲入促進劑、緩衝劑、氯化鈉及水

以形成一水性、無菌的眼科懸浮液或溶液。眼科溶液配方可藉由將一化合物溶解於一生理上可接受的等張水性緩衝液中來製備。並且，該眼科溶液可包括一眼科學上可接受的界面劑以助於溶解該化合物。並且，該眼科溶液可包含一增加黏度之藥劑，諸如羥基甲基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮或其等，以改善該配方之留滯於結膜囊中。膠性劑亦可被使用，包括但不限於凝膠(gellan)及黃原膠。為了製備無菌之眼科油膏配方，將活性成分與一防腐劑結合於一合適的載劑中，諸如礦物油、液體羊毛脂或白蠟膏。無菌的眼藥膏配方可依據類似的眼科製劑的公開配方，藉由將活性成分懸浮於一親水性基劑中來製備，該基劑由例如聚羧乙烯-974或其同類之組合所製得；防腐劑及張力劑可被併入。

該化合物較佳被配製為局部眼科懸浮液或溶液，具一大約5至8之pH值。該化合物一般係以一0.01wt%至5wt%之量被包含於這些配方中，但是較佳係以一0.25wt%至2wt%之量。因此，對於局部說明而言，1至2滴的這些配方將被投與至該眼睛表面每日1至4次，依據一專業醫生的判斷。

該等化合物亦可結合其它用於治療青光眼之藥劑被使用，諸如但不限於 $\beta$ -阻斷劑(例如，噻嗎心安(timolol)、貝它舒洛(betaxolol)、左貝它舒洛(levobetaxolol)、卡替洛(carateolol)、左布諾洛(levobunolol)、普萘洛(propranolol)、碳酸酐酶抑制劑(例如，布林佐胺(brinzolamide)及多佐胺(dorzolamide))、 $\alpha_1$ 激動劑(例如，耐普多洛(nipradolol))、 $\alpha_2$

促效劑(例如，碘比丁(iopidine)及溴莫尼丁(brimonidine))、  
縮瞳劑(例如，匹洛卡品(pilocarpine)及腎上腺素  
(epinephrine))、前列腺素類似體(例如，拉坦前列素  
(latanoprost)、曲沃前列素(travoprost)、巫諾前列素酮  
5 (unoprostone)以及於美國專利第5,889,052；5,296,504；  
5,422,368號及5,151,444中提及的化合物、「低血壓脂質」(例  
如，必嗎投前列素(bimatoprost)及於5,352,708中提及的化  
合物)以及神經保護劑(例如，美國專利第4,690,931號之化  
物，特別是依利普洛地(eliprodil)及R-依利普洛地，如審查中  
10 之申請案U.S.S.N. 60/203,350所提及者，及WO 94/13275中之  
合適化合物，包括二甲金剛胺。

本發明化合物較佳提供出增進的化學穩定性及較佳地  
達到所欲之治療活性程度，包括一降低的或控制的IOP。

本發明化合物可被用於在包括人類之溫血動物中控制  
15 或降低IOP。較佳地，一有效量的該化合物被投藥至病人使  
其IOP被控制或降低至可接受的程度。並且本發明之化合物  
可被用於在包括人類之溫血動物中治療青光眼，其藉由投  
藥一有效量的該化合物至一需要此類治療的病人以治療青  
光眼。本發明化合物之藥學上可接受之量係已為熟習此藝  
20 者所知，意謂足以對所欲之治療有效而對病人健康沒有毒  
性或其它有害作用之量。此類藥量之範例包括但不限於顯  
示於實施例中之量。

## 方法 1

### 5-HT<sub>2</sub> 受體結合分析

要測定血清調節性化合物在5-HT<sub>2</sub>受體上之親和性，其與促效性放射配位子 [<sup>125</sup>I]DOI 競爭結合至大腦5-HT<sub>2</sub>受體之能力的測定如下述略為修改的文獻方法 [Neuropharmacology, 26, 1803 (1987)]。死後大鼠或人類腦皮質勻化物均分(400 μL)懸浮於50 mM TrisHCl緩衝液(pH 7.4)中，與 [<sup>125</sup>I]DOI (80 pM)在甲硫噻庚嗪(10 μM終濃度)不存在或存在下共培育以分別界定出總結合及非專一性結合，總體積為0.5 mL。該分析混合物在23°C於聚丙烯試管中被培育1小時，且藉於先前使用冰冷緩衝液浸泡於0.3%聚乙烯亞胺中的Whatman GF/B玻璃纖維濾器上快速真空過濾來終止該等分析。受試化合物(在不同濃度下)被甲硫噻庚嗪所取代。濾器-結合的放射活性藉由閃爍光度法在β計量器上測定。使用一非線性反覆式曲線符合計電腦程式來分析該數據 [Trends Pharmacol. Sci., 16, 413 (1995)]，以測定該化合物親和性參數。抑制 [<sup>125</sup>I]DOI 結合最大值之50%所需的化合物濃度被稱為IC<sub>50</sub>或K<sub>i</sub>值。

## 方法 2

### 5-HT<sub>2</sub> 功能性分析：[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 移動化作用

細胞內鈣([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)之受體-媒介移動化作用的研究係使用螢光影像盤讀取器(Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR))設備。大鼠血管平滑肌細胞A7r5被培養於一DMEM / 10% FBS及10 μg/mL正泰黴素之一般培養基中。合生細胞單層被胰酶消化、丸化及再懸浮於一般培養基中。

細胞以一20,000細胞/槽之濃度以50  $\mu\text{L}$ 體積被植於一96-槽組織培養盤之黑色槽中，並且培養2日。

在實驗日，將一小管的FLIPR鈣分析套組(FLIPR Calcium Assay Kit)染劑再懸浮於50 mL的由漢克平衡鹽溶液(HBSS)、20 mM HEPES及2.5 mM丙磺舒(probenecid) pH 7.4所組成的FLIPR緩衝液中。細胞以鈣-敏性染劑受染係藉由加入一等體積(50  $\mu\text{L}$ )至96-槽盤之每一槽，並在23°C與該染劑培養1h。

典型地，受試化合物以25  $\mu\text{M}$ 被儲存於50% DMSO/50%乙醇溶液中。化合物被1:50稀釋於20% DMSO/20%乙醇中。以“hit”篩選而言，化合物進一步被1:10稀釋於FLIPR緩衝液中，並在一10  $\mu\text{M}$ 之終濃度測試。以劑量-反應實驗而言，化合物被1:50稀釋於FLIPR緩衝液中及1:10連續稀釋以得到一5-或8-點的劑量-反應曲線。

化合物盤及細胞盤被置於該FLIPR設備中。在一實驗進行的開始，進行一訊號試驗以檢驗來自該受染細胞之背景螢光訊號以及穿透該盤的訊號一致性。藉由改變曝光時間、攝影機F-光圈或雷射能量調整背景螢光為介於8000-12000計量之間。一典型分析的設備設定如下述：雷射能量0.3-0.6 W、攝影機F-光圈F/2及曝光時間0.4 sec。一份(25  $\mu\text{L}$ )的受試化合物以一50  $\mu\text{L}/\text{sec}$ 的分配速度被加入至100  $\mu\text{L}$ 受染細胞。第一個60 sec以1.0 sec間隔及其後的120 sec以6.0 sec間隔快速地收集螢光數據。反應的計算係以高峰螢光強度減掉背景，其中適當表示為一最大5-HT-引發反

應之百分比。當該等化合物受試為對抗10  $\mu\text{M}$  5-HT之拮抗劑時，在5-HT加入之前與細胞培養15分鐘。

使用前述方法，5-HT<sub>2</sub>結合親和力及促效劑能力可容易地被測定。

- 5 使用上述方法得到表 1 所示之數據。

表 1

5-HT<sub>2A</sub> 受體結合及功能性數據

實施例	5-HT <sub>2A</sub>		
	IC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> (%)
1	1	20	82
2	3.5	195	60
3	7.6	550	41

下列局部眼科配方依據本發明係為有用的，依照一專業醫生的判斷每日投藥1-4次。

10

實施例4

成分	量 (wt %)
實施例 1 之化合物	0.01 – 2%
羥基丙基甲基纖維素	0.5%
磷酸二鈉(無水的)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA (依地酸二鈉)	0.01%
聚山梨酸酯 80	0.05%
氯化苯甲煙銨	0.01%
氫氧化鈉/氫氯酸	供調整 pH 值為 7.3 – 7.4
純水	q.s.至 100%

實施例 5

成分	量 (wt %)
實施例 1 之化合物	0.01 - 2%
甲基纖維素	4.0%
磷酸二鈉(無水的)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA (依地酸二鈉)	0.01%
聚山梨酸酯 80	0.05%
氯化苯甲煙銨	0.01%
氫氧化鈉/氫氯酸	供調整 pH 值為 7.3 - 7.4
純水	q.s. 至 100%

實施例 6

成分	量 (wt %)
實施例 1 之化合物	0.01 - 2%
瓜爾豆膠	0.4- 6.0%
磷酸二鈉(無水的)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA (依地酸二鈉)	0.01%
聚山梨酸酯 80	0.05%
氯化苯甲煙銨	0.01%
氫氧化鈉/氫氯酸	供調整 pH 值為 7.3 - 7.4
純水	q.s. 至 100%

實施例 7

成分	量 (wt %)
實施例 1 之化合物	0.01 - 2%
白蠟膏及礦物油及羊毛脂	油膏狀黏度
磷酸二鈉(無水的)	0.2%
氯化鈉	0.5%
二鈉 EDTA (依地酸二鈉)	0.01%
聚山梨酸酯 80	0.05%
氯化苯甲煙銨	0.01%
氫氧化鈉/氫氯酸	供調整 pH 值為 7.3 - 7.4

對於熟習此藝者而言，由於考慮本發明說明書內容以及實施本文所揭示之本發明，本發明之其它實施例為明顯。本發明說明書及實施例，對於本發明以下申請專利範圍及其均等者所表示之實際範圍及精神而言僅作為例示之用。

**【圖式簡單說明】**

(無)

10 **【主要元件符號說明】**

(無)

五、中文發明摘要：

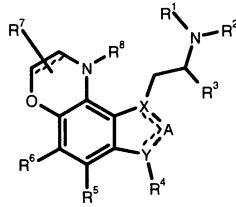
揭示出經取代[1,4]噁嗪[2,3-g]吲唑用於降低眼內壓及治療青光眼。

六、英文發明摘要：

Substituted [1,4]oxazino[2,3-g]indazols for lowering intraocular pressure and treating glaucoma are disclosed.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有化學式



其中

5  $R^1$ 及 $R^2$ 係分別為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^3$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基，或者 $R^2$ 及 $R^3$ 一起形成一吡咯烷或哌啶環，其可為 $C_{1-4}$ 烷基所取代；

$R^4$ 為氫、鹵素、或 $C_{1-4}$ 烷基；

10  $R^5$ 及 $R^6$ 係分別為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫代基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基亞砷、腈，或經鹵素取代之 $C_{1-6}$ 烷基；

15  $R^7$ 為氫、 $C=OR^9$ 、 $=O$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 及一飽和或未飽和5或6-員雜芳環，該雜芳環可包含1-4個擇自於N、O或S之雜原子及可為未經取代或經 $C_{1-4}$ 烷基或苯基所取代；

20  $R^8$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基及 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ ；

$R^9$ 為羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代

$C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 、鹵素及一擇自於以下之雜環：吡咯烷-2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、或四唑基，其可為未經取代或經 $C_{1-4}$ 烷基所取代；

$R^{12}$ 及 $R^{13}$ 係分別為氫、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基及鹵素，或者 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代： $C_{1-4}$ 烷基或經羥基或 $C_{1-4}$ 烷氧基取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

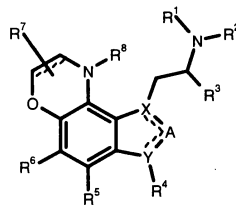
$R^{14}$ 及 $R^{15}$ 係分別為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或經取代 $C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素及一擇自於以下之雜環：吡咯烷-2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、四唑基，其可為未經取代或經 $C_{1-4}$ 烷基所取代，或者 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代： $C_{1-4}$ 烷基或經羥基或 $C_{1-4}$ 烷氧基取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

A為N或CH；

X及Y為N或C，但是X及Y不可為相同；

及劃長線鍵指示一適當指定的單鍵或雙鍵。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物係擇自於由下列組成之群中：(S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-基)-1-甲基乙胺延胡索酸酯；
- 5 1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-酮氫氯化物；1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-酮氫氯化物；及[1-[(2S)-2-胺丙基]-9-甲基-1,7,8,9-四氫[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-基]甲醇。
3. 一種化學式I化合物供製造一用於在一有其需要之病人的
- 10 的眼睛中降低及控制眼內壓的藥物或一其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥之用途，



(I)

其中

$R^1$ 及 $R^2$ 係分別為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；

- 15  $R^3$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基，或者 $R^2$ 及 $R^3$ 一起形成一吡咯烷或哌啶環，其可為 $C_{1-4}$ 烷基所取代；

$R^4$ 為氫、鹵素、或 $C_{1-4}$ 烷基；

- $R^5$ 及 $R^6$ 係分別為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫代基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基亞砷、腈，或經鹵素取代
- 20 之 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^7$ 為氫、 $C=OR^9$ 、 $=O$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，

其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 及一飽和或未飽和5或6-員雜芳環，該雜芳環可包含1-4個擇自於N、O或S之雜原子及可為未經取代或經 $C_{1-4}$ 烷基或苯基所取代；

5

$R^8$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基及 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ ；

10

$R^9$ 為羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 、鹵素及一擇自於以下之雜環：吡咯烷-2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、或四唑基，其可為未經取代或經 $C_{1-4}$ 烷基所取代；

15

$R^{12}$ 及 $R^{13}$ 係分別為氫、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基及鹵素，或者 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代： $C_{1-4}$ 烷基或經羥基或 $C_{1-4}$ 烷氧基取代之 $C_{1-4}$ 烷基；

20

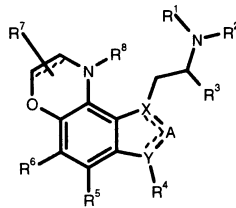
$R^{14}$ 及 $R^{15}$ 係分別為氫、 $C_{1-6}$ 烷基、羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或經取代 $C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、鹵素及一擇自於以下之雜環：吡咯烷

- 2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、四唑基，其可為未經取代或經C<sub>1-4</sub>烷基所取代，或者R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、  
 5 硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代：C<sub>1-4</sub>烷基或經羥基或C<sub>1-4</sub>烷氧基取代之C<sub>1-4</sub>烷基；

A為N或CH；

X及Y為N或C，但是X及Y不可為相同；

- 10 及劃長線鍵指示一適當指定的單鍵或雙鍵。
4. 如申請專利範圍第3項之用途，其中該化學式I化合物係擇自於由下列所組成之群中：(S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-基)-1-甲基乙胺延胡索酸酯；1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-酮氫氯化物；1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-酮氫氯化物；及  
 15 [1-[(2S)-2-胺丙基]-9-甲基-1,7,8,9-四氫[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-基]甲醇。
5. 如申請專利範圍第3項之用途，其中該化學式I化合物係  
 20 以一局部眼科組成物被投藥。
6. 一種化學式I化合物供製造一用於在一有其需要之病人的眼睛中治療青光眼的藥物或一其藥學上可接受的鹽、溶劑化物或前藥之用途，



(I)

其中

$R^1$ 及 $R^2$ 係分別為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；

5  $R^3$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基，或者 $R^2$ 及 $R^3$ 一起形成一吡咯烷或  
 哌啶環，其可為 $C_{1-4}$ 烷基所取代；

$R^4$ 為氫、鹵素、或 $C_{1-4}$ 烷基；

$R^5$ 及 $R^6$ 係分別為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫代  
 基、 $C_{1-6}$ 烷基磺醯基、 $C_{1-6}$ 烷基亞砷、腈，或經鹵素取代  
 之 $C_{1-6}$ 烷基；

10  $R^7$ 為氫、 $C=OR^9$ 、 $=O$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，  
 其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、  
 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ 、  
 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 及一飽和或未飽和5或6-員雜芳環，該雜芳  
 環可包含1-4個擇自於N、O或S之雜原子及可為未經取代  
 15 或經 $C_{1-4}$ 烷基或苯基所取代；

$R^8$ 為氫、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代 $C_{1-6}$ 烷基，其中該取代基  
 係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、  
 $CO_2C_{1-6}$ 烷基及 $C(=O)NR^{12}R^{13}$ ；

20  $R^9$ 為羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或經取代  
 $C_{2-6}$ 烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、 $C_{1-6}$   
 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $S(O)_mNR^{12}R^{13}$ 、

鹵素及一擇自於以下之雜環：吡咯烷-2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、或四唑基，其可為未經取代或經C<sub>1-4</sub>烷基所取代；

5 R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>係分別為氫、C<sub>1-6</sub>烷基或經取代C<sub>2-6</sub>烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基及鹵素，或者R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代：C<sub>1-4</sub>烷基或經羥基或C<sub>1-4</sub>烷氧基  
10 取代之C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sup>14</sup>及R<sup>15</sup>係分別為氫、C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或經取代C<sub>2-6</sub>烷基，其中該取代基係至少下列之一：羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、鹵素及一擇自於以下之雜環：吡咯烷-2-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、嗎啉-3-基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、四唑基，其可為未經取代或經C<sub>1-4</sub>烷基所取代，或者R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>及其間的氮原子可一起形成一擇自於以下之雜環：嗎啉、硫嗎啉、硫嗎啉1-氧化物、硫嗎啉1,1-二氧化物、氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪，未經取代或經下列所取代：C<sub>1-4</sub>烷基或經羥基或C<sub>1-4</sub>  
15 烷氧基取代之C<sub>1-4</sub>烷基；  
20

A為N或CH；

X及Y為N或C，但是X及Y不可為相同；

及劃長線鍵指示一適當指定的單鍵或雙鍵。

7. 如申請專利範圍第6項之用途，其中該化學式I化合物係

擇自於由下列所組成之群中：(S)-2-(8,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-1-基)-1-甲基乙胺延胡索酸酯；1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-酮氫化物；1-((S)-2-胺丙基)-1,9-二氫-9-甲基-7H-[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-酮氫化物；及  
5 [1-[(2S)-2-胺丙基]-9-甲基-1,7,8,9-四氫[1,4]噁嗪[2,3-g]吡啶-8-基]甲醇。

8. 如申請專利範圍第6項之用途，其中該化學式I化合物係以一局部眼科組成物被投藥。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

