



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I634117 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：106108638

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/03/17

歐洲專利局

16160790.8

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：葛立 古托 GALLEY, GUIDO (DE)；荷納 瑪瑞亞斯 HOENER, MARIUS (CH)；

諾可洛斯 羅傑 NORCROSS, ROGER (GB)；弗里傑 菲利浦 PFLIEGER,

PHILIPPE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2015/165835A1

WO 2016/016292A1

審查人員：陳瓚如

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 53 頁

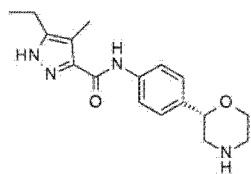
(54)名稱

嗎啉衍生物

MORPHOLINE DERIVATIVE

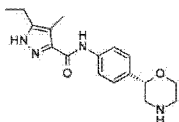
(57)摘要

本發明係關於下式化合物



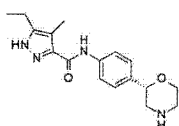
I，及其醫藥上適宜之酸加成鹽，其等對於示蹤胺相關受體(trace amine associated receptor；TAAR) (尤其是 TAAR1)具有良好親和力，其可用於治療某些 CNS 疾病。

The present invention relates to a compound of formula



I, and to a pharmaceutically suitable acid addition salt thereof with a good affinity to the trace amine associated receptors (TAARs), especially for TAAR1, for the treatment of certain CNS diseases.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

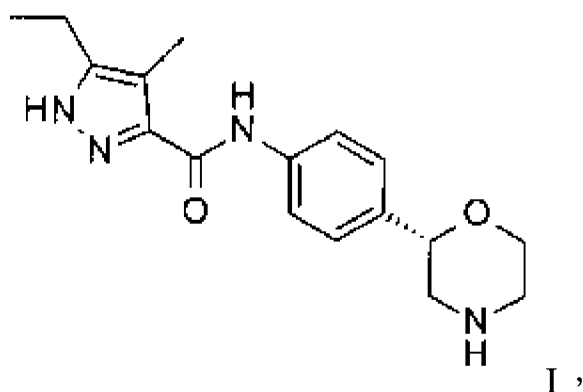
嗎啉衍生物

【英文發明名稱】

MORPHOLINE DERIVATIVE

【技術領域】

本發明係關於下式化合物



及其醫藥上適宜之酸加成鹽。

本文中所揭示且由上式I所涵蓋之化合物可展現互變異構。本發明意欲涵蓋此化合物之任何互變異構形式或此等形式之混合物，且不限於上式中所繪示之任一互變異構形式。

【先前技術】

現已發現，與先前技術之化合物相比，式I化合物(5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺)對於示蹤胺相關受體(TAAR)、尤其是對於TAAR1具有良好親和力及較少之副作用。

小鼠TAAR1及大鼠TAAR1之類似配體已揭示於WO2011/076678及WO2012/16826中。

式I化合物及其醫藥上可用之加成鹽具有有價值之藥理學性質。具體

而言，已發現，本發明之化合物係人類示蹤胺相關受體1 (hTAAR1)之部分激動劑。

本發明之化合物具有顯著優於先前技術化合物之優點，該等優點係

- 對人類TAAR1受體之強效激動活性，
- 針對多巴胺運輸蛋白(DAT)之選擇性，
- 針對hERG離子通道之選擇性，
- 低兩親性向量且藉此使得引起藥物誘發之磷脂質病(DIPL)之風險較低(參見下文)。

因此，式I化合物可作為安全藥物用於治療抑鬱症、焦慮症、雙極性病、注意力不足過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症(例如精神分裂症)、神經疾病(例如帕金森氏病(Parkinson's disease))、神經退化性病、(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease))、癲癇、偏頭痛、高血壓、成癮、藥物濫用及代謝病症(例如飲食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖症、異常血脂症、能量損耗及同化病症)、體溫穩態障礙及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

典型生物胺(血清素、去甲腎上腺素、腎上腺素、多巴胺、組胺)作為神經遞質在中樞及外周神經系統中發揮重要作用^[1]。其合成及儲存以及其在釋放後之降解及再吸收受到嚴密調控。已知生物胺含量失衡係許多病理條件下腦功能改變之原因^[2-5]。第二類內源性胺化合物(即，所謂的示蹤胺(TA))在結構、代謝及亞細胞定位方面與經典生物胺顯著重疊。TA包括p-酪胺、 β -苯乙胺、色胺及章魚胺(octopamine)，且其通常以低於經典生物胺之含量存在於哺乳動物神經系統中^[6]。

TA之失調與多種精神疾病(例如精神分裂症及抑鬱症^[7])以及其他病

狀有關，例如注意力不足過動症、偏頭痛、帕金森氏病、藥物濫用及飲食病症^[8,9]。

長期以來，僅基於人類及其他哺乳動物之CNS中解剖學上離散之高親和力TA結合位點來推測TA特異性受體^[10,11]。因此，據信TA之藥理學效應係藉助經典生物胺之熟知機制藉由觸發其釋放、抑制其再吸收或藉由與其受體系統「交叉反應」來介導^[9,12,13]。此觀點隨著新穎GPCR家族之若干成員示蹤胺相關受體(TAAR)之鑑別而顯著改變^[7,14]。在人類中有9個TAAR基因(包括3個假基因)且在小鼠中有16個基因(包括1個假基因)。TAAR基因不含內含子(一個例外，TAAR2含有1個內含子)且彼此相鄰位於同一染色體片段上。該等受體基因之系統發生關係與深入的GPCR藥效團相似性比較相一致，且藥理學數據表明該等受體形成3個不同亞家族^[7,14]。TAAR1處於在人類與齧齒類動物之間高度保守之4個基因(TAAR1-4)之第一亞類中。TA經由G_{αs}激活TAAR1。已顯示，TA之失調促成各種疾病之病因，例如抑鬱症、焦慮症、雙極性病症、注意力不足過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症(例如精神分裂症)、神經疾病(例如帕金森氏病)、神經退化性病症(例如阿茲海默氏病)、癲癇、偏頭痛、高血壓、成癮、藥物濫用及代謝病症(例如飲食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖症、異常血脂症、能量損耗及同化病症)、體溫穩態障礙及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

因此，增加關於示蹤胺相關受體之知識在業內受到廣泛關注。

參考文獻：

[1] Deutch, A.Y. 及 Roth, R.H. ; 「 Neurotransmitters. 」 ,
Fundamental Neuroscience (第2版) (Zigmond, M.J. 、 Bloom, F.E. 、

Landis, S.C.、Roberts, J.L及Squire, L.R.編輯), 第193-234頁, Academic Press (1999) ;

[2] Wong, M.L. 及 Licinio, J. ; 「 Research and treatment approaches to depression.」 Nat. Rev. Neurosci. **2001**, 2, 343-351 ;

[3] Carlsson, A. 等人 ; 「 Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence.」 Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. **2001**, 41, 237-260 ;

[4] Tuite, P. 及 Riss, J. ; 「 Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease.」 Expert Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 1335-1352 ;

[5] Castellanos, F.X. 及 Tannock, R. ; 「 Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes.」 Nat. Rev. Neurosci. **2002**, 3, 617-628 ;

[6] Usdin, Earl ; Sandler, Merton ; 編輯 ; Psychopharmacology Series, 第1卷: Trace Amines and the Brain. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976) ;

[7] Lindemann, L. 及 Hoener, M. ; 「 A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family.」 Trends in Pharmacol. Sci. **2005**, 26, 274-281 ;

[8] Branchek, T.A.及Blackburn, T.P. ; 「 Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact.」 Curr. Opin. Pharmacol. **2003**, 3, 90-97 ;

[9] Premont, R.T. 等人；「Following the trace of elusive amines.」 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 9474-9475；

[10] Mousseau, D.D.及Butterworth, R.F.；「A high-affinity [³H] tryptamine binding site in human brain.」 *Prog. Brain Res.* **1995**, 106, 285-291；

[11] McCormack, J.K. 等人；「Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system.」 *J. Neurosci.* **1986**, 6, 94-101；

[12] Dyck, L.E.；「Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor.」 *Life Sci.* **1989**, 44, 1149-1156；

[13] Parker, E.M. 及 Cubeddu, L.X.；「Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding.」 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, 245, 199-210；

[14] Lindemann, L.等人；「Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors.」 *Genomics* **2005**, 85, 372-385。

【發明內容】

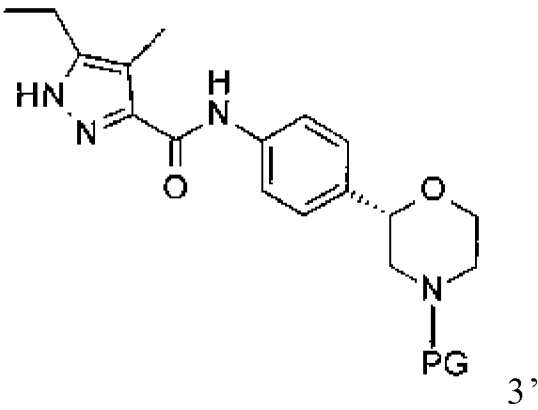
本發明之目標係式I之新化合物及其醫藥上可接受之鹽、其用於治療與示蹤胺相關受體之生物功能相關之疾病之用途、其製造及基於本發明化合物用於控制或預防諸如以下之疾病之藥劑：抑鬱症、焦慮症、雙極性病症、注意力不足過動症、壓力相關病症、精神病症(例如精神分裂症)、神

經疾病(例如帕金森氏病)、神經退化性病徵(例如阿茲海默氏病)、癲癇、偏頭痛、藥物濫用、成癮及代謝病徵(例如飲食病徵、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖症、異常血脂症、能量損耗及同化病徵)、體溫穩態障礙及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病徵。

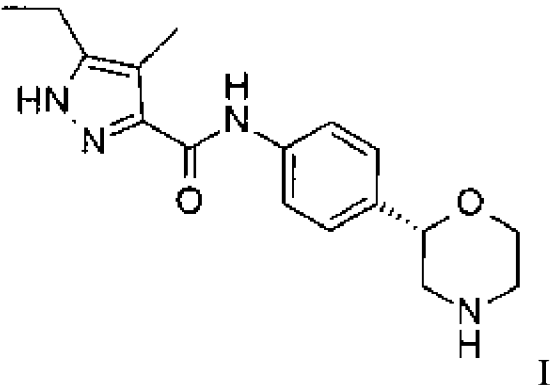
【實施方式】

本發明之式I化合物及其醫藥上可接受之鹽可藉由業內已知之方法、例如藉由下文所述之方法製備，該方法包含

a) 自下式化合物解離N-保護基團(PG)



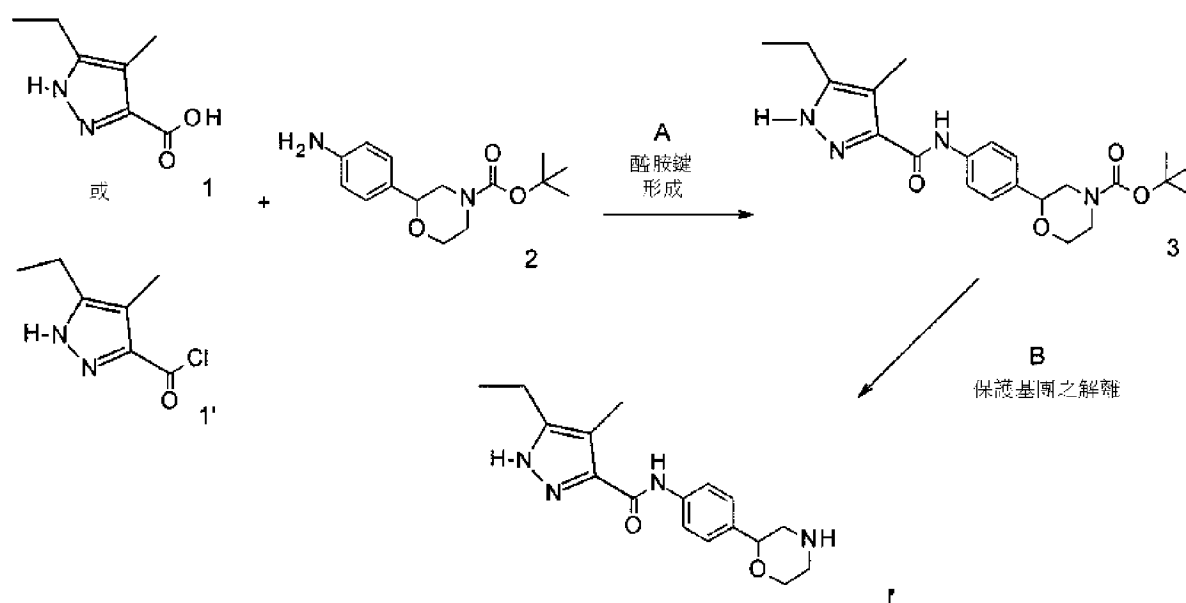
成為下式化合物



其中PG係選自-C(O)O-第三丁基(BOC)之N-保護基團，及
若有需要，將所獲得之化合物轉化為醫藥上可接受之酸加成鹽。

一般程序

方案1



起始材料**1**、**1'**及**2**可市售購得或可藉由業內熟知之方法來製備。外消旋2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(CAS RN: 1002726-96-6)可市售購得。(2R)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(CAS RN: 1260220-42-5)可市售購得。(2S)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(CAS RN: 1260220-43-6)可市售購得，或可如文獻中所闡述來製備，例如如Trussardi, R.及Iding, H, PCT Int. Appl. WO **2015/086495** A1中所闡述。

步驟A：醯胺鍵形成可藉由在鹵化溶劑(例如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)或醚性溶劑(例如二乙醚、二噁烷、THF、DME或TBME)中有機鹼(例如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或N-甲基嗎啉)之存在下在偶合試劑(例如DCC、EDC、TBTU或HATU)之存在下藉由胺**2**與羧酸化合物**1**之間之偶合反應來完成。

較佳條件係TBTU與N-甲基嗎啉於THF中在50-60°C下保持12-48小時。

或者，醯胺鍵形成可在鹵化溶劑(例如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)或醚性溶劑(例如二乙醚、二噁烷、THF、DME或TBME)中有機鹼(例如三

乙胺或N,N-二異丙基乙胺)之存在下藉由胺**2**與醯氯化合物**1'**之間之偶合反應來完成。

較佳條件係三乙胺於THF中在室溫下保持18小時。

若有需要，醯氯化合物**1'**可自相應羧酸**1**藉由在鹵化溶劑(例如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷)或醚性溶劑(例如二乙醚、二噁烷、THF、DME或TBME)中在觸媒(例如DMF)之存在下用草醯氯處理來原位製備。

較佳條件係二氯乙烷在室溫下保持1小時。

或者，根據Ghosez及同事之方法(J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1979**, 1180; Org. Synth. **1980**, 59, 26-34)，醯氯化合物**1'**可自相應羧酸**1**藉由在二氯甲烷中用1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺[CAS 26189-59-3]處理、隨後在真空中去除溶劑來原位製備。

步驟B：BOC N-保護基團之去除可在0℃至80℃下在溶劑(例如CH₂Cl₂、CHCl₃、THF、MeOH、EtOH或H₂O)中利用礦物酸(例如HCl、H₂SO₄或H₃PO₄)或有機酸(例如CF₃COOH、CHCl₂COOH、HOAc或對甲苯磺酸)來實現。

較佳條件係CF₃COOH於水性乙腈中在80℃下保持3小時或4 N HCl於二噁烷中在室溫下保持16小時。

倘若使用外消旋起始材料**2**，則所得嗎啉化合物**I'**之外消旋混合物可藉由使用手性HPLC分離為其構成鏡像異構物。或者，化合物**I**可藉由自鏡像異構純化合物**2**起始以鏡像異構純形式獲得。

化合物之離析及純化

若有需要，本文中所述化合物及中間體之離析及純化可藉由任何適宜分離或純化程序來實現，例如過濾、萃取、結晶、管柱層析、薄層層

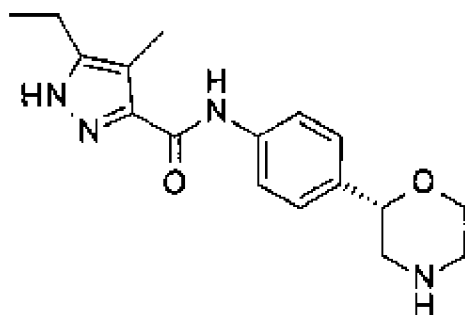
析、厚層層析、製備型低壓或高壓液相層析或該等程序之組合。參考下文之製備及實例可獲知關於適宜分離及離析程序之具體說明。然而，當然亦可使用其他等效分離或離析程序。可使用手性HPLC來分離式I之手性化合物之外消旋混合物。亦可使用手性HPLC來分離手性合成中間體之外消旋混合物。

式I化合物之鹽

式I化合物為鹼性且可轉化為相應酸加成鹽。該轉化係藉由用至少化學計量量之適當酸處理來完成，該酸係例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類；及有機酸，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、柳酸及諸如此類。通常，將游離鹼溶解於惰性有機溶劑中，例如乙醚、乙酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇及諸如此類，並將酸添加於類似溶劑中。溫度維持在0℃與50℃之間。所得鹽自發沈澱或可用極性較低之溶劑自溶液中析出。

實例1

5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺



a) (2S)-2-[4-[(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)胺基]苯基]嗎啉-4-甲酸第三丁基酯

向(2S)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(CAS RN: 1260220-

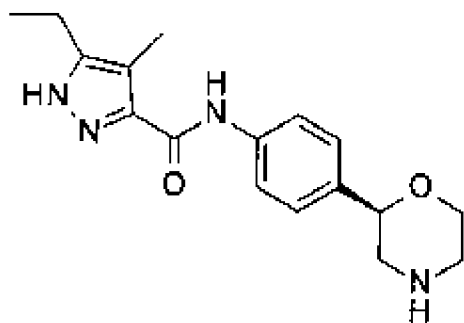
43-6, 350 mg, 1.26 mmol, 1.00 當量)及5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 (CAS RN: 957129-38-3, 245 mg, 1.51 mmol, 1.20 當量)於THF (8 ml)中之攪拌溶液中添加TBTU (807 mg, 2.51 mmol, 2.00 當量)及N-甲基嗎啉 (509 mg, 553 μ l, 5.03 mmol, 4.00 當量)。將反應混合物在50°C下攪拌15小時。T = 15 小時時之TLC顯示反應完成。在真空中濃縮反應混合物。粗製材料藉由急速層析(矽膠, 溶析液: 於庚烷中之0%至100% EtOAc)進行純化, 得到呈灰白色固體之(2S)-2-[4-[(5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-羰基)胺基]苯基]嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(501 mg, 96%)。MS (ISP): 413.7 ([M-H]⁻)。

b) 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺

向三氟乙酸(1.37 g, 918 μ l, 12.0 mmol, 10 當量)於水(8 ml)中之攪拌溶液中添加(2S)-2-[4-[(5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-羰基)胺基]苯基]嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(497 mg, 1.2 mmol, 1.00 當量)於乙腈(4 ml)中之懸浮液。將反應混合物在80°C下攪拌3小時。t = 3 小時時之MS顯示反應完成。將反應混合物傾倒至1 M NaOH水溶液中並用EtOAc萃取兩次。使有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。粗製材料藉由急速管柱層析(SiliaSep™胺柱, 溶析液: 於庚烷中之0%至100% EtOAc, 然後於EtOAc中之0%至10% MeOH)進行純化, 得到呈灰白色固體之5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺(327 mg, 87%)。MS (ISP): 315.7 ([M+H]⁺)。

實例2 (比較實例)

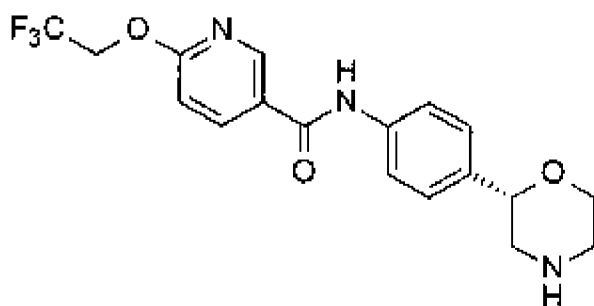
5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2R)-嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用(2R)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(CAS RN: 1260220-42-5)代替(2S)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯來獲得。白色固體。MS (ISP): 315.6 ($[M+H]^+$)。

實例3 (比較實例)

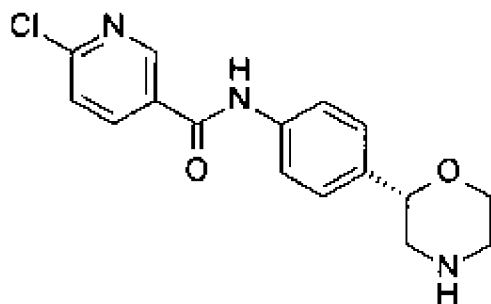
N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(CAS RN: 159783-29-6)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 382.1 ($[M+H]^+$)。

實例4 (比較實例)

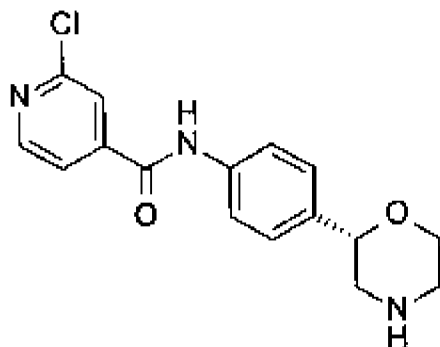
6-氯-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用6-氯-菸鹼酸(CAS RN: 5326-23-8)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 320.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 318.2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例5 (比較實例)

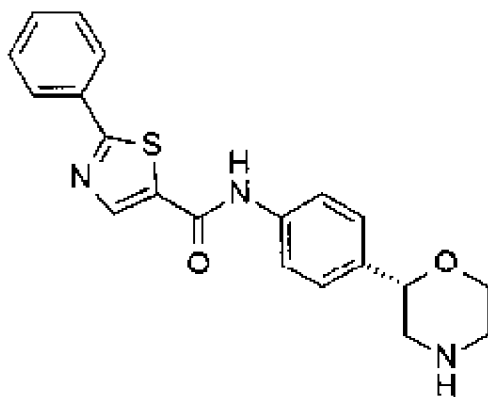
2-氯-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2-氯-異菸鹼酸(CAS RN: 6313-54-8)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 320.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 318.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例6 (比較實例)

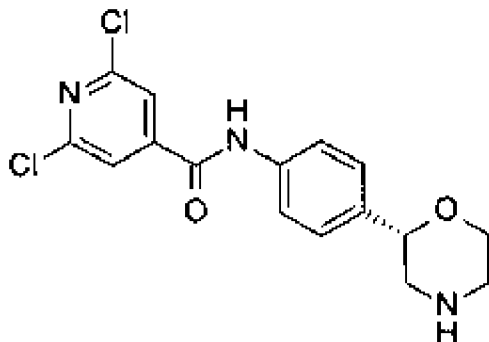
N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-2-苯基-1,3-噻唑-5-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2-苯基噻唑-5-甲酸(CAS RN: 10058-38-5)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 366.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例7 (比較實例)

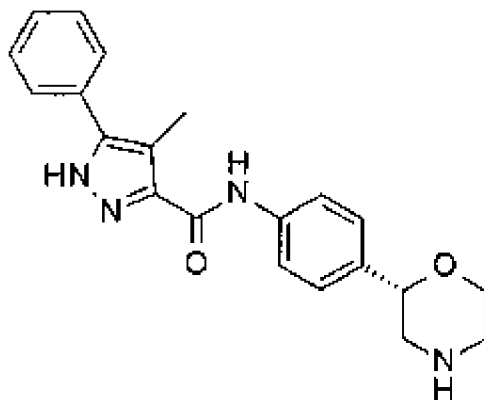
2,6-二氯-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2,6-二氯-異菸鹼酸(CAS RN: 5398-44-7)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 356.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 354.1 ($[\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 352.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例8 (比較實例)

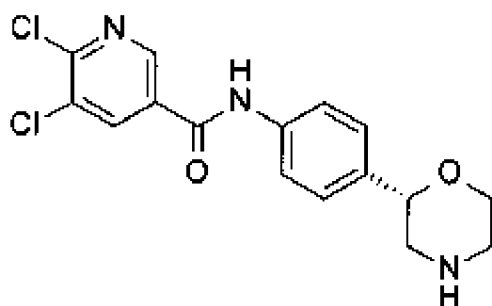
4-甲基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-5-苯基-1H-吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用4-甲基-5-苯基-1H-吡啶-3-甲酸(CAS RN: 879770-33-9)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 363.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例9 (比較實例)

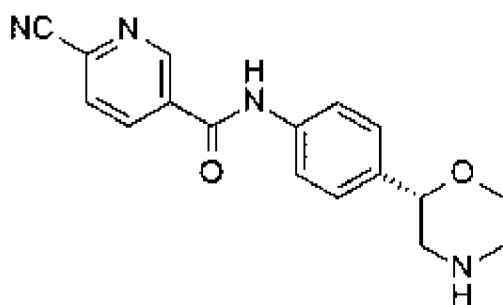
5,6-二氯-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用5,6-二氯-菸鹼酸(CAS RN: 41667-95-2)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 356.1 ($[\{^{37}\text{Cl}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 354.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 352.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例10 (比較實例)

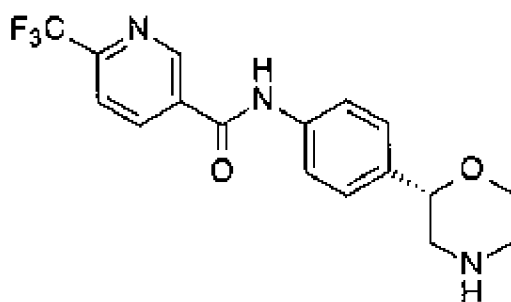
6-氰基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用6-氰基-菸鹼酸(CAS RN: 70165-31-0)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 309.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例11 (比較實例)

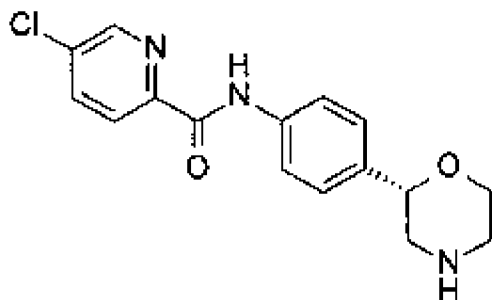
N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-6-(三氟甲基)吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用6-(三氟甲基)菸鹼酸(CAS RN: 158063-66-2)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 352.2 ($[M+H]^+$)。

實例12 (比較實例)

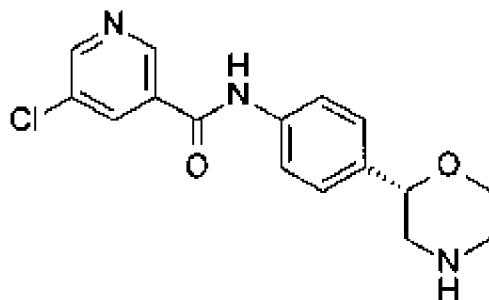
5-氯-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-2-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用5-氯-吡啶甲酸(CAS RN: 86873-60-1)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 320.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 318.2 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例13 (比較實例)

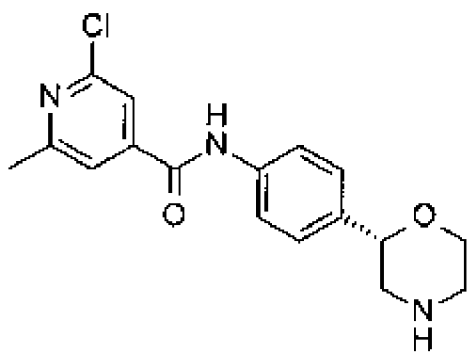
5-氯-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用5-氯-菸鹼酸(CAS RN: 22620-27-5)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 320.1 ($[^{37}\text{Cl}]M+H^+$), 318.1 ($[^{35}\text{Cl}]M+H^+$)。

實例14 (比較實例)

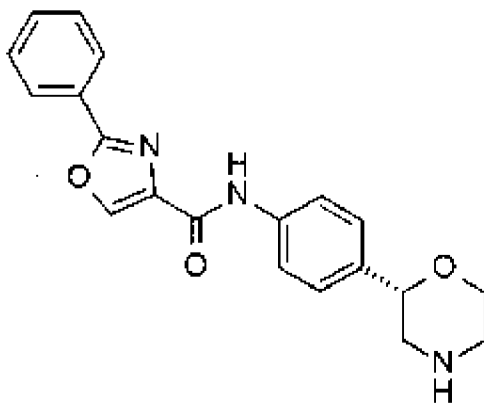
2-氯-6-甲基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2-氯-6-甲基吡啶-4-甲酸 (CAS RN: 25462-85-5)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 334.1 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 332.1 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例15 (比較實例)

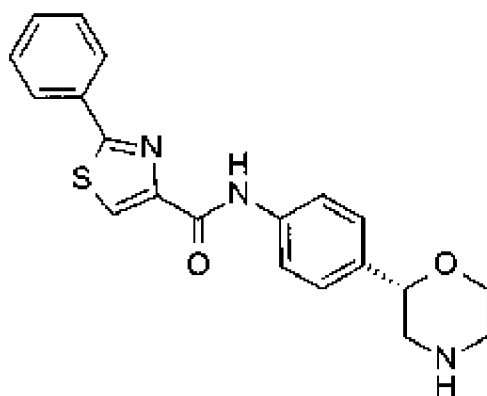
N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-2-苯基-1,3-噁唑-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2-苯基噁唑-4-甲酸 (CAS RN: 23012-16-0)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 350.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

實例16 (比較實例)

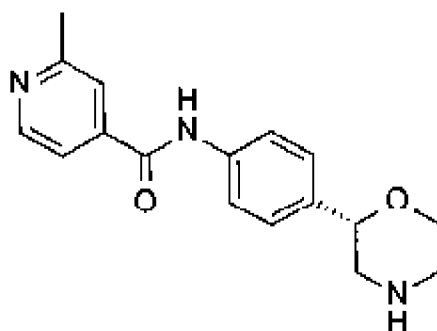
N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-2-苯基-1,3-噁唑-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2-苯基噻唑-4-甲酸(CAS RN: 7113-10-2)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸來獲得。白色固體。
MS (ISP): 366.1 ($[M+H]^+$)。

實例17 (比較實例)

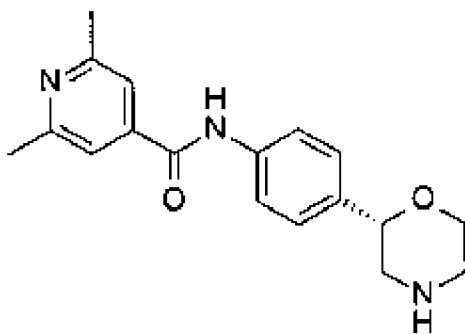
2-甲基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2-甲基-異菸鹼酸(CAS RN: 4021-11-8)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸來獲得。白色固體。
MS (ISP): 298.2 ($[M+H]^+$)。

實例18 (比較實例)

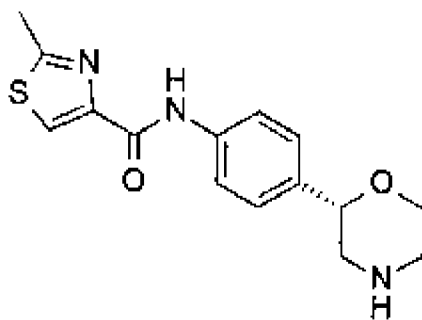
2,6-二甲基-N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]吡啶-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2,6-二甲基-異菸鹼酸 (CAS RN: 54221-93-1)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 312.2 ($[M+H]^+$)。

實例19 (比較實例)

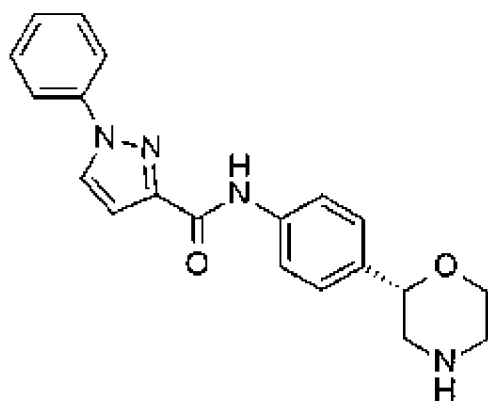
N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用2-甲基噻唑-4-甲酸 (CAS RN: 35272-15-2)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 304.1 ($[M+H]^+$)。

實例20 (比較實例)

N-[4-[(2S)-嗎啉-2-基]苯基]-1-苯基吡啶-3-甲醯胺



標題化合物係類似於實例1在步驟(a)中使用1-苯基-1H-吡唑-3-甲酸 (CAS RN: 4747-46-0)代替5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸來獲得。白色固體。MS (ISP): 349.2 ($[M+H]^+$)。

如上文所提及，本發明之化合物具有顯著優於先前技術化合物之優點，該等優點係對人類TAAR1受體之強效激動活性、針對多巴胺運輸蛋白(DAT)之選擇性、針對hERG離子通道之選擇性及低兩親性向量且藉此使得引起藥物誘發之磷脂質病(DIPL)之風險較低(參見下文)。

可提供以下比較數據及評論以顯示式I化合物與先前技術已知化合物相比之優越性優點。

1. 人類示蹤胺相關受體1 (hTAAR1)之部分激動劑之藥理學效應及治療潛力

有證據表明齧齒類動物與人類TAAR1之間之配體-受體相互作用存在顯著物種差異^[1]。因此，當選擇用作人類治療劑用於治療TAAR1相關疾病之化合物時，重要的是基於候選化合物對人類形式之TAAR1受體(hTAAR1)之功能活性的功效來決定其優先次序。hTAAR1係G蛋白偶聯之跨膜受體(GPCR)，藉此配體可用作受體之拮抗劑、激動劑、部分激動劑或反向激動劑。已在活體外測試式I化合物及比較實例對hTAAR1之功能活性，藉此發現式I化合物係hTAAR1之部分激動劑。式I化合物之實驗

測定hTAAR1 EC₅₀值及比較實例之選擇示於表1中(參見下文)。藉此發現實例1之化合物尤其為hTAAR1之活體外強效部分激動劑。

腹側蓋膜區及中縫背核中之離體電生理學實驗顯示，TAAR1部分激動劑在野生型小鼠中會增強DA及5-HT神經元放電速率^[2,3]，而完全激動劑(例如p-酪胺)會降低放電速率^[3,4]。然而，完全及部分激動劑兩者均已顯示對於精神刺激劑古柯鹼之有益及強化效應具防護性^[5]。儘管完全激動劑(例如安非他命(amphetamine))會誘發負回饋以鈍化其自身對DA及5-HT系統之效應^[6,7]，但部分激動劑可藉由經由TAAR1增加放電速率來增加其對神經元信號傳輸之效應。由於該等發現及TAAR1部分激動劑在齧齒類動物中具有較完全激動劑豐富之活體內藥理學之報導^[3,8]，浮現出強有力的臨床前證據表明TAAR1部分激動劑對於用作人類治療劑用於治療CNS疾病(包括但不限於精神分裂症、雙極性病症、抑鬱症、帕金森氏病)以及用於治療酒精及藥物成癮顯示巨大潛力。

舉例而言，已提出TAAR1部分激動劑因展示抗精神病藥效能與經改良之認知及情緒益處以及降低之副作用概況(例如不誘發當前抗精神病藥中所見之代謝症候群)而優於現有非典型抗精神病藥物^[3,8]。其他文獻表明可能之適應症，包括雙極性病症^[8]、藥物成癮^[5,9]及糖尿病^[10]。

參考文獻：

[1] Simmler, L. D. ; Buchy, D. ; Chaboz, S. ; Hoener, M.C. ; Liechti, M. E. ; 「In vitro characterization of psychoactive substances at rat, mouse and human trace amine-associated receptor 1」. J. Pharmacol. Exp. Ther. **2016** , Fast Forward 文章 DOI: 10.1124/jpet.115.229765 ;

[2] Bradaia, A.等人；「The selective antagonist EPPTB reveals TAAR1-mediated regulatory mechanisms in dopaminergic neurons of the mesolimbic system」. Proc. Nat. Acad. Sci. USA **2009**, 106, 20081-20086；

[3] Revel, F. G. 等人；「Trace amine-associated receptor 1 partial agonism reveals novel paradigm for neuropsychiatric therapeutics」. Biol. Psychiatry **2012**, 72, 934-942；

[4] Revel, F. G. 等人；「TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity」. Proc. Nat. Acad. Sci. USA **2011**, 108, 8485-8490；

[5] Pei, Y.；Mortas, P.；Hoener, M. C.；Canales, J. J.；
「Selective activation of the trace amine-associated receptor 1 decreases cocaine's reinforcing efficacy and prevents cocaine-induced changes in brain reward thresholds」. Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry **2015**, 63, 70-75；

[6] Lindemann, L. 等人；「Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity」. J. Pharmacol. Exp. Ther. **2008**, 324, 948-956；

[7] Di Cara, B. 等人；「Genetic deletion of trace amine 1 receptors reveals their role in auto-inhibiting the actions of ecstasy (MDMA)」. J. Neuroscience **2011**, 31, 16928-16940；

[8] Revel, F. G. 等人；「A new perspective for schizophrenia:

TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight」. *Mol. Psychiatry* **2013**, 18, 543-556；

[9] Pei, Y. ; Lee, J. ; Leo, D. ; Gainetdinov, R. R. ; Hoener, M. C. ; Canales, J. J. ; 「Activation of the trace amine-associated receptor 1 prevents relapse to cocaine seeking」. *Neuropsychopharmacology* **2014**, 39, 2299-2308；

[10] Raab, S.等人；「Incretin-like effects of small molecule trace amine-associated receptor 1 agonists」. *Mol. Metabolism* **2016**, 5, 47-56。

2. 多巴胺運輸蛋白(DAT)及相關藥物濫用傾向及/或成癮潛力

多巴胺運輸蛋白(DAT)之藥理學尤其涉及某些精神刺激劑藥物(例如古柯鹼及MDPV)之精神刺激效應及濫用傾向及成癮機制^[1-3]。因此，對於意欲供人類使用之新治療劑而言，期望避免抑制多巴胺運輸蛋白DAT或與其相互作用以使濫用傾向或成癮潛力之風險最小化。

舉例而言，有證據表明古柯鹼之強化效應依賴於其快速阻斷多巴胺運輸蛋白(DAT)之能力。在動物研究中，除古柯鹼以外之多巴胺再吸收抑制劑亦為自投與，其相對功效通常與其抑制DAT而非血清素或去甲腎上腺素運輸蛋白(SERT, NET)之功效正相關^[4-8]。經訓練以自投與古柯鹼之動物亦將自投與直接多巴胺激動劑^[9-11]。另外，多巴胺神經末梢之破壞可導致古柯鹼自投與行為消失^[12,13]，且甚至在維持由其他強化劑維持之反應時亦觀察到該等效應^[14,15]。在人類中，古柯鹼誘導之「興奮(high)」與腦中之DAT佔用率相關^[16]。

為進一步測試DAT對於古柯鹼之強化效應必不可少之假設，在小鼠中產生並表現具功能但「古柯鹼不敏感」之DAT^[17,18]。此突變DAT對古柯鹼展現之親和力相對於野生型DAT低89倍，且古柯鹼在表現此突變DAT之敲入(DATki)小鼠中不能增加依核中之細胞外多巴胺或誘導自發活動、刻板行為或條件性位置偏愛之增加^[18-20]。另外，古柯鹼在該等DATki小鼠中不能作為正向強化劑，而食品、d-安非他命及直接多巴胺激動劑在該等小鼠中可靠地維持與野生型小鼠相當程度之操作性行為^[21]。將古柯鹼敏感之野生型DAT再引入至尤其包括腹側蓋膜區(VTA)之腦區導致DATki小鼠中古柯鹼獎賞行為之恢復^[22]。總之，古柯鹼阻斷DAT之能力足以消除其在小鼠中之強化效應，此提供DAT阻斷對於古柯鹼之強化效應至關重要之強有力證據。

因此，綜上所述，該等發現表明，對於意欲供人類使用之新治療劑而言，高度期望避免抑制多巴胺運輸蛋白DAT或與其相互作用以使濫用傾向或成癮潛力之風險最小化。

一系列TAAR1化合物之所量測活體外DAT K_i示於表1中(參見下文)。已令人驚訝地發現，實例1係顯著較其他化合物弱之DAT配體，同時係hTAAR1之強效部分激動劑，且因此實例1之hTAAR1/DAT選擇性比率顯著高於其他化合物。

參考文獻：

[1] Meil, W. M.及Boja, J. W.；「The dopamine transporter and addiction.」 Neurochemistry of Abused Drugs (Karch, S. B.編輯), CRC Press (2008)之第1章，第1-21頁；

[2] Simmler, L. D.等人；「Pharmacological characterization of

designer cathinones in vitro」. Brit. J. Pharmacol. **2013**, 168, 458-470；

[3] Baumann, M. H.；Partilla, J. S.；Lehner, K. R.；
「Psychoactive ‘bath salts’: not so soothing」. Eur. J. Pharmacol. **2013**,
698, 1-5；

[4] Ritz., M. C.；Lamb, R. J.；Goldberg, S. R.；Kuhar, M. J.；
「Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-
administration of cocaine」. Science **1987**, 237, 1219-1223；

[5] Bergmann., J.；Madras, B. K.；Johnson, S. E.；Spealman, R.
D.；「Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates. III.
Self-administration by squirrel monkeys」. J. Pharmacol. Exp. Ther.
1989, 251, 150-155；

[6] Howell., L. L.及Byrd, L. D.；「Serotonergic modulation of
the behavioural effects of cocaine in the squirrel monkey」. J.
Pharmacol. Exp. Ther. **1995**, 275, 1551-1559；

[7] Roberts, D. C. S.等人；「Self-administration of cocaine
analogs by rats」. Psychopharmacology **1999**, 144, 389-397；

[8] Wee, S.等人；「Relationship between serotonergic activity
and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs」. J.
Pharmacol. Exp. Ther. **2005**, 313, 848-854；

[9] Woolverton, W. L.；Goldberg, L. I.；Ginos, J. Z.；
「Intravenous self-administration of dopamine receptor agonists by
Rhesus monkeys」. J. Pharmacol. Exp. Ther. **1984**, 230, 678-683；

[10] Wise, R. A.；Murray, A.；Bozarth, M. A.；「Bromocriptine

self-administration and bromocriptine-reinstatement of cocaine-trained and heroin-trained lever pressing in rats」. *Psychopharmacology* **1990**, 100, 355-360 ;

[11] Caine, S. B. 及 Koob, G. F. ; 「Modulation of cocaine self-administration in the rat through D-3 dopamine receptors」. *Science* **1993**, 260, 1814-1816 ;

[12] Roberts, D. C. S. ; Corcoran, M. E. ; Fibiger, H. C. ; 「On the role of ascending catecholaminergic systems in intravenous self-administration of cocaine」. *Pharmacol. Biochem. Behaviour* **1977**, 6, 615-620 ;

[13] Roberts, D. C. S. ; Koob, G. F. ; Klonoff, P. ; Fibiger, H. C. ; 「Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens」. *Pharmacol. Biochem. Behaviour* **1980**, 12, 781-787 ;

[14] Pettit, H. O. ; Ettenberg, A. ; Bloom, F. E. ; Koob, G. F. ; 「Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats」. *Psychopharmacology* **1984**, 84, 167-173 ;

[15] Caine, S. B. 及 Koob, G. F. ; 「Effects of mesolimbic dopamine depletion on responding maintained by cocaine and food」. *J. Exp. Anal. Behavior* **1994**, 61, 213-221 ;

[16] Volkow, N. D. 等人 ; 「Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy」. *Nature* **1997**,

386, 827-830 ;

[17] Chen, R. ; Han, D. D. ; Gu, H. H. ; 「 A triple mutation in the second transmembrane domain of mouse dopamine transporter markedly decreases sensitivity to cocaine and methylphenidate 」 . J. Neurochem. **2005**, 94, 352-359 ;

[18] Chen, R.等人 ; 「 Abolished cocaine reward in mice with a cocaine-insensitive dopamine transporter 」 . Proc. Nat. Acad. Sci. USA **2006**, 103, 9333-9338 ;

[19] Tilley, M. R.及Gu, H. H. ; 「 Dopamine transporter inhibition is required for cocaine-induced stereotypy 」 . Neuroreport **2008**, 19, 1137-1140 ;

[20] Tilley, M. R. ; O'Neill, B. ; Han, D.D. ; Gu, H. H. ; 「 Cocaine does not produce reward in absence of dopamine transporter inhibition 」 . Neuroreport **2009**, 20, 9-12 ;

[21] Thomsen, M. ; Han, D.D. ; Gu, H. H. ; Caine, S. B. ; 「 Lack of cocaine self-administration in mice expressing a cocaine-insensitive dopamine transporter 」 . J. Pharmacol. Exp. Ther. **2009**, 331, 204-211 ;

[22] Wu, H. 等人 ; 「 Restoration of cocaine stimulation and reward by reintroducing wild type dopamine transporter in adult knock-in mice with a cocaine-insensitive dopamine transporter 」 . Neuropharmacology **2014**, 86, 31-37 。

3.hERG阻斷及心臟QT間期延長之相關傾向

對於意欲安全用於人類之治療劑、尤其對於意欲用於慢性治療方案

之藥物而言，高度期望使引起藥物誘發之心臟副作用之可能性最小化。近年來，監管機構已延遲對延長心臟QT間期之治療劑之批准或對其使用加以限制，且甚至拒絕批准或退出市場。QT間期係自心電圖(ECG)之QRS複合波開始至T波結束之時間，且係心室去極化及再極化之持續時間之量度。延長QT間期之藥物與稱為尖端扭轉型室性心動過速(Torsades de Pointes, TdP)之多形性室性心動過速相關聯。此心律不整可引起嚴重之心血管結果且可進展為不可逆之心室性震顫及死亡。ICH S7B監管指南^[1]推薦了用於評估新分子實體(NME)之心血管風險之整體非臨床策略，其包括活體外IK_r分析[由人類ether-a-go-go相關基因(hERG)引導之鉀電流]。hERG之抑制經鑑別為QT延長之主要機制^[2]。因此，所推薦之最小非臨床QT間期去風險策略係在活體外hERG分析中測試來自既定化學品系列之代表性化合物^[3]。目標係選擇以低於治療活性之有效活體外(或若可用，活體內)濃度至少30倍之濃度引起至多20% hERG抑制之化合物。在TAAR1激動劑之情形中，hTAAR1 EC₅₀可視為預測治療活性之相關活體外濃度(參見上文)。因此，期望選擇其中比率hERG IC₂₀/hTAAR1 EC₅₀係至少30倍之TAAR1激動劑。

一系列TAAR1化合物之所量測活體外hERG IC₂₀及IC₅₀示於表1中(參見下文)。

已知尤其鹼性化合物特別易於引起hERG通道之強效抑制^[4]。所有TAAR1化合物具有相同嗎啉基頭基，因此預期所有化合物同樣係鹼性的。鹼性部分係hTAAR1之激動劑活性所需的。已令人驚訝地發現，實例1係顯著較比較化合物弱之hERG通道抑制劑，且因此實例1之hERG IC₂₀/hTAAR1 EC₅₀比率顯著高於所推薦之30倍最小值。

參考文獻：

[1] ICH Guideline. 「The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (S7B)」，作為CPMP/ICH/423/02發佈，於2005年5月由CHMP採用；<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/safety-single/article/the-non-clinical-evaluation-of-the-potential-for-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval-pro.html>；

[2] Redfern, W. S. ; Carlsson, L. ; Davis, A. S. ; Lynch, W. G. ; MacKenzie, I. ; Palethorpe, S. ; Siegl, P.K. ; Strang, I ; Sullivan, A. T. ; Wallis, R. ; Camm, A.J. ; Hammond, T. G. ; 「Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development」. Cardiovasc. Res. **2003**, 58, 32-45；

[3] Helliwell, R. M. : 「Potassium Channels」. Methods in Molecular Biology (Totowa, NJ, United States) **2008**, 491, 279-295；

[4] Zolotoy, A. B. ; Plouvier, B. P. ; Beatch, G. B. ; Hayes, E. S. ; Wall, R. A. ; Walker, M. J. A. ; 「Physicochemical determinants for drug-induced blockade of hERG potassium channels: Effect of charge and charge shielding」. Curr. Med. Chem. - Cardiovascular & Hematological Agents **2003**, 1, 225-241。

4.兩親性及藥物誘發之磷脂質病(DIPL)之相關傾向

磷脂質病(PLD)係溶酶體儲積病症，其特徵在於磷脂在組織中之過度

累積^{[1][2][3]}。據報導，包括抗抑鬱劑藥、抗心絞痛藥、抗瘧疾藥及降膽固醇藥劑在內之多種陽離子兩親性藥物在動物及人類中引起藥物誘發之磷脂質病(DIPL)。DIPL之機制涉及將DIPL藥物捕獲或選擇性吸收於受影響細胞之溶酶體及酸性囊泡內。藥物捕獲之後係藥物-磷脂複合物在內部溶酶體膜內之逐漸累積。未消化物質之增加導致組織中多層體(髓樣體)之異常累積。儘管認為磷脂質病主要係針對一些化合物之儲積病症，但已知儲積病症與發炎及壞死相關，此導致受影響之組織功能受損。因此，高度期望治療藥物不應造成引起DIPL之風險。此在意欲用於長期使用之藥品之情形中尤其如此，舉例而言，意欲用於治療慢性精神異常(例如精神分裂症、雙極性病症或抑鬱症)之藥物或意欲用於治療慢性代謝病症(例如糖尿病)之藥物。

DIPL係已知與陽離子兩親性藥物(CAD)尤其相關之不良效應^[4]。為避免DIPL，則必須降低化合物之鹼性 pK_a (鹼性 $pK_a < 6.3$)或兩親性($\Delta\Delta G_{am} > -6 \text{ kJ mol}^{-1}$) (即 $\Delta\Delta G_{am}$ 需要增加)^[5]。若鹼性 pK_a 值低於6.3或兩親性高於 $\Delta\Delta G_{am} = -6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ，則化合物分類為DIPL陰性。既定化合物之兩親性可直接自分子結構式在電腦中計算^[6]，且因此亦可在電腦中計算彼化合物之預測DIPL風險^[5]，藉此預測演算法使用根據以下準則定義之DIPL風險分類，該等準則係基於自包含大量化合物之實驗測定之磷脂質病結果之計算訓練集提取之參數：

兩親性向量 $> -5.0 \text{ kJ/mol}$ 及 $BPKA1 \leq 5.60$ 產生陰性DIPL預測；

$-7.0 \text{ kJ/mol} < \text{兩親性向量} < -5.0 \text{ kJ/mol}$ 及/或 $7.0 > BPKA1 > 5.60$ 產生臨界性DIPL預測；

兩親性向量 $< -7.0 \text{ kJ/mol}$ 及 $BPKA1 \geq 7.00$ 產生陽性DIPL預測。

一系列TAAR1化合物之所計算兩親性($\Delta\Delta G_{am}$ (kJ mol⁻¹))以及電腦模擬之DIPL風險預測(陰性/臨界性/陽性)示於表1中(參見下文)。

所有TAAR1化合物具有相同之嗎啉基頭基，因此所有化合物之鹼性pK_a極類似且明顯高於6.3。鹼性部分係hTAAR1之激動劑活性所需的。因此，避免DIPL之唯一方式係降低分子主鏈之親脂性。已令人驚訝地發現，對於實例1，基於類似化合物之結果，親脂性之降低顯著多於預期，且因此實例1之兩親性明顯降低且因此預測此化合物不引起DIPL。

參考文獻：

[1] Anderson, N. ; Borlak, J. ; 「 Drug-induced phospholipidosis 」 . FEBS Lett. **2006**, 580, 5533-540 ;

[2] Reasor, M. J. ; Hastings, K. L. ; Ulrich, R. G. ; 「 Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions 」 . Expert Opin. Drug Safety **2006**, 5, 567-83 ;

[3] Nonoyama, T. ; Fukuda, R. ; 「 Drug induced phospholipidosis pathological aspects and its prediction 」 . J. Toxicol. Pathol. **2008**, 21, 9-24 ;

[4] Lullmann, H. ; Lullmann-Rauch, R. ; Wassermann, O. ; 「 Lipidosis induced by amphiphilic cationic drugs. 」 Biochem. Pharmacol. **1978**, 27, 1103-8 ;

[5] Fischer, H. ; Atzpodien, E. A. ; Csato, M ; Doessegger, L. ; Lenz, B. ; Schmitt, G. ; Singer, T. ; 「 In silico assay for assessing phospholipidosis potential of small drug like molecules: training, validation and refinement using several datasets. 」 J. Med. Chem. **2012**,

55, 126–139 ;

[6] Fischer, H. ; Kansy, M. ; Bur, D. ; 「CAFCA: a novel tool for the calculation of amphiphilic properties of charged drug molecules」. *Chimia* **2000**, 54, 640-645。

根據下文中所給出之測試研究化合物。

材料及方法

人類TAAR1

對於表現質體之構築，基本上如Lindemann等人所述自基因體DNA擴增人類TAAR 1之編碼序列[14]。將擴增高保真度PCR系統(Expand High Fidelity PCR System) (Roche Diagnostics)與1.5 mM Mg²⁺一起使用，並按照製造商說明書將經純化之PCR產物選殖至pCR2.1-TOPO選殖載體(Invitrogen)中。將PCR產物亞選殖至pIRESneo2載體(BD Clontech, Palo Alto, California)中，並在併入細胞系中之前對表現載體進行序列驗證。

基本上如Lindemann等人所述(2005)培養HEK293細胞(ATCC編號CRL-1573)。為產生穩定性經轉染細胞系，根據製造商說明書用Lipofectamine2000 (Invitrogen)以含有TAAR編碼序列(上文所述)之pIRESneo2表現質體轉染HEK293細胞，並且該培養基在轉染後24小時補充1 mg/ml G418 (Sigma, Buchs, 瑞士)。約10天之培養時期後，分離純系，使其擴增並按照製造商提供之非乙醯化EIA程序利用cAMP Biotrak酶免疫分析(EIA)系統(Amersham)測試對示蹤胺(所有化合物均購自Sigma)之反應性。所有後續研究中均使用在15代培養期間展示穩定EC₅₀之單株細胞系。

如先前所述實施cAMP量測(Revel等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2011**, 108, 8485-8490)。簡言之, 將表現人類TAAR1之細胞平鋪於96孔板(BIOCOAT 6640; Becton Dickinson, Allschwil, 瑞士)上並在37°C下培育20小時。在利用寬濃度範圍之激動劑在37°C下刺激細胞30分鐘之前, 用PBS洗滌細胞, 並與含有1 mM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤之PBS在37°C及5% CO₂下一起預培育10分鐘。將0.2% DMSO刺激設定為基礎值, 且將30 μM β-PEA之效應設定為最大反應。隨後, 使細胞溶解, 並根據製造商之說明書實施cAMP分析(cAMP套組; Upstate/Millipore, Schaffhausen, 瑞士)。最後, 利用光度計(1420 Multilabel 計數器; PerkinElmer, Schwerzenbach, 瑞士)讀取板, 並計算cAMP之量。結果係自至少三個獨立實驗獲得。實驗係一式兩份或一式三份運行。EC₅₀值呈現為平均值±標準偏差(以mM計)。針對TAAR1之功能活性數據之E_{max}值描述與內源性配體及完全激動劑β-PEA之100%相比之功能活性度。

人類DAT

活體外結合至多巴胺運輸蛋白(DAT)。培養經人類DAT穩定性經轉染人類胚腎(HEK) 293細胞(Invitrogen, Zug, 瑞士)。收集細胞並用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌三次。將沈澱物在-80°C下冷凍。然後將沈澱物於4°C下重新懸浮於400 ml含有10 mM EDTA之20 mM HEPES-NaOH, pH 7.4中。利用Polytron (Kinematica, Lucerne, 瑞士)在10000轉/分鐘(rpm)下均質化15秒之後, 將勻漿在4°C下在48000 × g下離心30分鐘。將膜儲積液之等分試樣在-80°C下冷凍。所有分析實施至少三次。將測試化合物稀釋於20 ml結合緩衝液(252 mM NaCl、5.4 mM KCl、20 mM Na₂HPO₄、3.52 mM KH₂PO₄, pH 7.4)中且製得10點稀釋曲線, 並轉移至96孔白色

聚苯乙烯分析板(Sigma-Aldrich, Buchs,瑞士)。 $[^3\text{H}]$ -WIN35,428 (約86 Ci /mmol ; Perkin-Elmer)係用於DAT分析之放射性配體且 K_d 為12 nM。將50微升 $[^3\text{H}]$ -WIN35,428 (約40 nM濃度)添加至hDAT分析板之每一孔，目標為最終 $[^3\text{H}]$ -WIN35428濃度為10 nM。分析板中僅20微升結合緩衝液定義總結合，而在10 mM茚達曲林(indatraline)存在下之結合定義非特異性結合。將冷凍DAT膜儲積液解凍並使用polytron組織勻漿器重新懸浮至濃度為大約0.04 mg蛋白質/ml結合緩衝液(1:1稀釋於 H_2O 中)。然後將膜勻漿(40 $\mu\text{g}/\text{ml}$)與聚乙基甲苯(PCT)小麥胚芽凝集素塗覆之鄰近閃爍分析(WGASPA ; Amersham Biosciences)珠粒一起以7.7 mg珠粒/ml勻漿輕輕混合5-30分鐘。將130微升膜/珠粒混合物添加至含有放射性配體及測試化合物之分析板之每一孔(每一孔中之最終體積為200 μl)以起始分析，將該分析板在室溫下在攪動下培育大約2小時。然後在Packard Topcount之PVT SPA計數模式中對分析板進行計數。在Packard 1900CA液體閃爍計數器上於5 ml ReadySafe閃爍液(Beckman Industries)中對50微升 $[^3\text{H}]$ -WIN35428儲積液進行計數以測定添加至各別分析之總計數。使用非線性回歸將數據擬合至S形曲線並測定結合與吸收之 IC_{50} 值。使用以下Cheng-Prusoff方程式來計算結合與吸收之 K_i 值： $K_i = \text{IC}_{50}/(1 + [\text{S}]/K_m)$ 。

人類ERG (hERG)

使用全細胞膜片箝技術在接近生理溫度($36 \pm 1^\circ\text{C}$)下研究在經穩定性轉染之CHO細胞中測試物項對hERG (人類-ether-a-go-go相關基因)鉀通道之效應。在至少3個穩定表現hERG通道之CHO細胞中以4個濃度(0.3-30-300 μM)評估化合物對hERG K^+ -電流參數之效應。對於電生理量測，將細胞接種至含有2 ml無潮黴素B之培養基之35 mm無菌培養皿上。以使

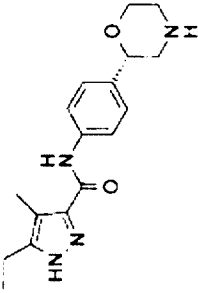
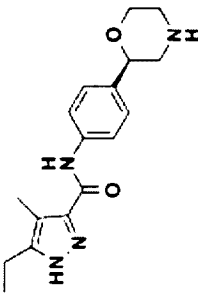
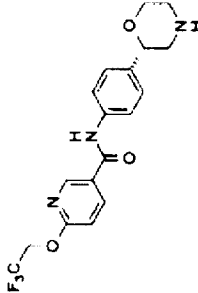
得能夠量測單一細胞(與鄰近細胞無可見連接)之密度培養細胞。將細胞在37°C下在含5% CO₂之濕潤氣氛(相對濕度約95%)中培育。將細胞連續維持在含有補充有10%胎牛血清及10%青黴素/鏈黴素溶液之營養混合物F-12 (含有L-麩醯胺酸之DMEM/F-12)之無菌培養瓶中並傳代。每天以選擇性IK_r阻斷劑(E-4031, 參考物)處理至少三個細胞以確保方法之準確性。將細胞以容許記錄單一細胞之密度接種於其上之35 mm培養皿置於顯微鏡之培養皿固定座上並在接近生理溫度(36 ± 1°C)下連續灌注(大約1 ml/min)電解液(bath solution)(氯化鈉150 mM、氯化鉀4 mM、氯化鈣1.2 mM、氯化鎂1 mM、HEPES 10 mM, pH (NaOH) 7.4)。在膜片電極與個別hERG穩定性經轉染CHO細胞之間形成吉歐姆阻抗封接(Gigaohm seal)(吸量管電阻範圍: 2.0 MΩ - 7.0 MΩ; 封接電阻範圍: > 1 GΩ)之後, 使跨越吸量管尖端之細胞膜破裂以確保電接入細胞內部(全細胞膜片構形)。在封接品質較差之情形下, 利用不同細胞及新的吸量管重複封接形成過程。一旦建立穩定封接, 即在將細胞膜自-80 mV之保持電位去極化至-40 mV持續50 ms、隨後在+20 mV下500 ms (激活通道)時及在隨後再極化至-40 mV持續500 ms時量測hERG外向尾電流。此電壓方案以10 s之間隔運行至少10次。若判定電流密度對於量測過低, 則記錄另一細胞。一旦已完成對照記錄, 即利用含有測試物項之電解液連續灌注細胞。在測試物項之洗入期間, 以10 s間隔再次連續運行上文所指示之電壓方案直至達到穩態程度之阻斷為止。將化合物之4個測試物項濃度以累積方式依序施加至3個細胞。隨著hERG尾電流受到測試物項抑制, 產生濃度-反應曲線並計算IC₅₀值。基於IC₅₀值估算IC₂₀。在三個實驗(n=3)中分析測試物項之每一濃度。

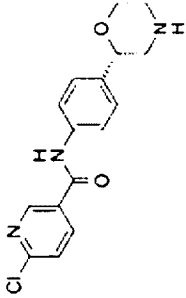
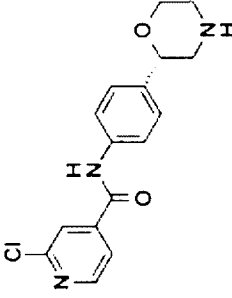
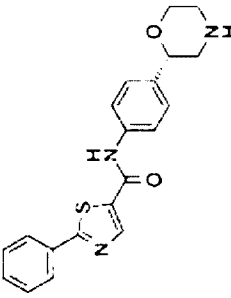
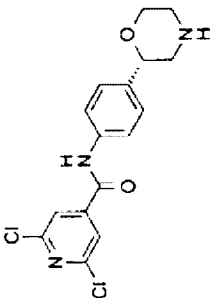
兩親性向量($\Delta\Delta G_{am}$)計算及電腦模擬之DIPL預測

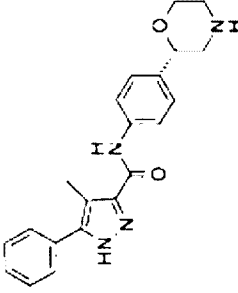
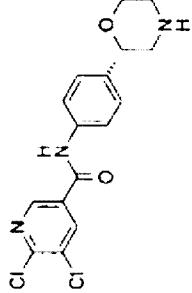
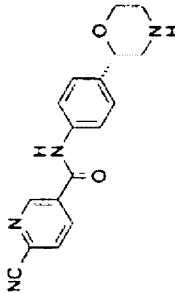
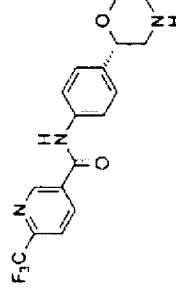
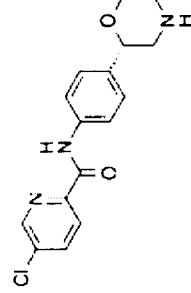
兩親性向量($\Delta\Delta G_{am}$)及電腦模擬之DIPL預測係自式I化合物及比較化合物之分子結構式根據公開之演算法來計算確定(Fischer, H.、Kansy, M.、Bur, D., 「CAFCA: a novel tool for the calculation of amphiphilic properties of charged drug molecules」. *Chimia* **2000**, 54, 640-645 ; Fischer, H.、Atzpodien, E. A.、Csato, M、Doesseger, L.、Lenz, B.、Schmitt, G.、Singer, T., 「In silico assay for assessing phospholipidosis potential of small drug like molecules: training, validation and refinement using several datasets.」 *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 126-139)。

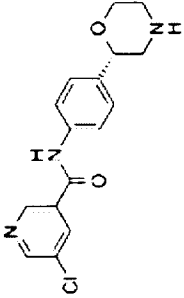
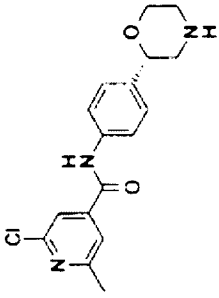
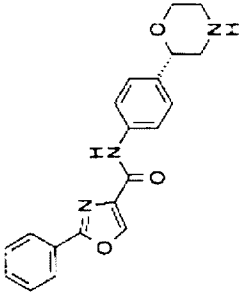
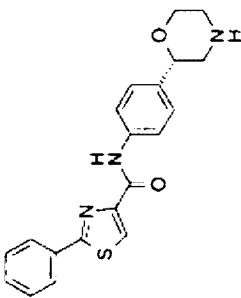
式I化合物具有針對hTAAR1之部分激動劑活性(EC_{50} , 以 μM 計)、針對hDAT之結合親和性(K_i , 以 μM 計)及針對hERG之通道阻斷活性(IC_{20} 及 IC_{50} , 以 μM 計), 如表1中所示。表1亦顯示式I化合物及比較化合物之經計算兩親性向量($\Delta\Delta G_{am}$ ($kJ\ mol^{-1}$))及電腦模擬之磷脂質病估計(活體外DIPL及活體內DIPL之陰性/陽性/臨界性預測), 如使用上文所述之程序所計算。

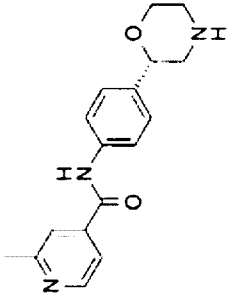
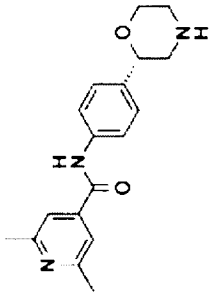
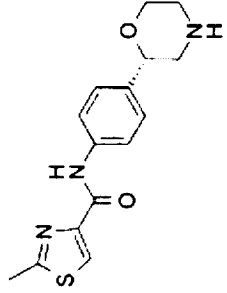
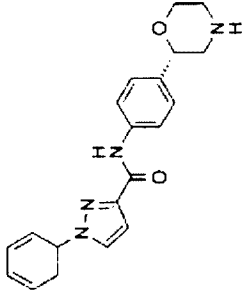
表1

實例編號	結構	hTAAR1 EC ₅₀ (μM)	hTAAR1 效能* (%)	hERG IC ₅₀ (μM)	hERG IC ₂₀ (μM)	比率 hERG IC ₂₀ / hTAAR1 EC ₅₀	磷脂質 病 ΔΔG _{am} (kJ mol ⁻¹)	電腦模 擬之磷 脂質病 (活體 外)	電腦模 擬之磷 脂質病 (活體 內)	DAT K _i (μM)	比率 DAT K _i / hTAAR1 EC ₅₀
1		0.0585	42	216.60	36.20	619	-3.47	陰性	陰性	27.53	471
2		0.2632	38	-	-	-	-	-	-	-	-
3		0.0377	45	9.84	1.97	52	-6.3	陽性	臨界性	17.43	462

4		0.0619	49	49.67	12.42	201	-5.31	陰性	臨界性	2.50	40
5		0.0656	40	81.71	22.16	338	-5.9	陰性	臨界性	1.52	23
6		0.08	30	1.31	0.38	5	-8.46	陽性	陽性	5.93	74
7		0.0849	57	11.39	3.67	43	-7.41	陽性	陽性	0.79	9

8		0.1086	33	10.78	3.01	28	-4.89	陰性	陰性	9.77	90
9		0.1437	32	4.46	1.14	8	-8.83	陽性	陽性	0.48	3
10		0.1837	38	31.72	5.78	31	-3.11	陰性	陰性	11.30	62
11		0.2027	46	17.42	2.59	13	-6.18	陽性	臨界性	2.33	12
12		0.2119	40	14.26	3.21	15	-6.59	陽性	臨界性	1.78	8

13		0.4045	37	66.04	9.14	23	-6.23	陽性	臨界性	1.31	3
14		0.4467	53	73.18	21.63	48	-6.96	陽性	臨界性	7.32	16
15		0.6632	35	9.65	2.40	4	-7.4	陽性	陽性	>26.1	>39
16		0.666	35	8.98	3.35	5	-8.48	陽性	陽性	16.22	24

17		0.6727	45	518.2	129.55	193	-4.53	陰性	陰性	10.32	15
18		0.8271	63	711.5	146.78	177	-5.82	陰性	陰性	>26.1	>32
19		1.025	32	60.47	8.32	8	-4.59	陰性	陰性	21.9	21
20		2.480	59	10.75	2.49	1	-5.37	陰性	陰性	>26.1	>11

*hTAAR1之%激動劑活性係以經校準使得內源性配體β-苯基乙胺之效應= 100%激動之標度報告

已令人驚訝地發現，與先前技術之其他TAAR1化合物相比，式I化合物(實例1)在以下方面展示整體優異之性質組合：對hTAAR1之強效激動劑活性、對hDAT之高選擇性、對hERG之高選擇性、低兩親性向量及由此低磷脂質病風險。表1之檢視揭示實例1對hTAAR1具有強效部分激動劑活性($EC_{50} = 0.059 \mu M$)，對hDAT具有高選擇性($K_i = 27.5 \mu M$ ；選擇性比率=471倍，相對於hTAAR1 EC_{50})，對hERG具有高選擇性($IC_{20} = 36.2 \mu M$ ；選擇性比率= 619倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且具有遠低於磷脂質病之關注臨限值之低兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = - 3.47 \text{ kJ mol}^{-1}$) (電腦模擬之DIPL風險預測=陰性)。

表1之檢視揭示實例1之緊密類似物與實例1相比在一或多個方面具有較差之性質。

舉例而言，為實例1之R鏡像異構物之比較實例2對hTAAR1較低效($EC_{50} = 0.2632 \mu M$)，此教示為獲得對hTAAR1之較高功效，如實例1中之絕對立體化學之S構形較佳。

比較實例3對hERG顯著更強效($IC_{20} = 1.97 \mu M$ ；選擇性比率=52倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = - 6.3 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例4對DAT顯著更強效($K_i = 2.5 \mu M$ ；選擇性比率=40倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = - 5.3 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為臨界性DIPL預測。

比較實例5對DAT顯著更強效($K_i = 1.5 \mu M$ ；選擇性比率=23倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = - 5.9 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為臨界性DIPL預測。

比較實例6對hERG顯著更強效($IC_{20} = 0.38 \mu M$ ；選擇性比率=5倍，相對於hTAAR1 EC_{50})，對DAT更強效($K_i = 5.9 \mu M$ ；選擇性比率=74倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -8.46 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例7對hERG顯著更強效($IC_{20} = 3.57 \mu M$ ；選擇性比率=43倍，相對於hTAAR1 EC_{50})，對DAT顯著更強效($K_i = 0.79 \mu M$ ；選擇性比率=9倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -7.41 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例8對hERG顯著更強效($IC_{20} = 3.01 \mu M$ ；選擇性比率=28倍，相對於hTAAR1 EC_{50})。

比較實例9對hTAAR1較低效($EC_{50} = 0.144 \mu M$)，對hERG顯著更強效($IC_{20} = 1.14 \mu M$ ；選擇性比率=8倍，相對於hTAAR1 EC_{50})，對DAT顯著更強效($K_i = 0.48 \mu M$ ；選擇性比率=3倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -8.83 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例10對hTAAR1較低效($EC_{50} = 0.184 \mu M$)且對hERG更強效($IC_{20} = 5.78 \mu M$ ；選擇性比率=31倍，相對於hTAAR1 EC_{50})。

比較實例11對hTAAR1較低效($EC_{50} = 0.203 \mu M$)，對hERG顯著更強效($IC_{20} = 2.59 \mu M$ ；選擇性比率=13倍，相對於hTAAR1 EC_{50})，對DAT顯著更強效($K_i = 2.33 \mu M$ ；選擇性比率=12倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -6.18 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例12對hTAAR1較低效($EC_{50} = 0.212 \mu M$)，對hERG顯著更強

效($IC_{20} = 3.21 \mu M$ ；選擇性比率=15倍，相對於hTAAR1 EC_{50})，對DAT顯著更強效($K_i = 1.78 \mu M$ ；選擇性比率=8倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -6.59 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例13對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 0.405 \mu M$)，對hERG更強效($IC_{20} = 9.14 \mu M$ ；選擇性比率=23倍，相對於hTAAR1 EC_{50})，對DAT顯著更強效($K_i = 1.31 \mu M$ ；選擇性比率=3倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -6.23 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例14對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 0.447 \mu M$)，對DAT顯著更強效($K_i = 7.32 \mu M$ ；選擇性比率=16倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -6.96 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例15對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 0.663 \mu M$)，對hERG顯著更強效($IC_{20} = 2.40 \mu M$ ；選擇性比率=4倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -7.4 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例16對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 0.666 \mu M$)，對hERG顯著更強效($IC_{20} = 3.35 \mu M$ ；選擇性比率=5倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有顯著更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -8.48 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為陽性DIPL預測。

比較實例17對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 0.673 \mu M$)且對DAT更強效($K_i = 10.32 \mu M$ ；選擇性比率=15倍，相對於hTAAR1 EC_{50})。

比較實例18對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 0.827 \text{ mM}$)且亦具有更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -5.82 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為臨界性DIPL預測。

比較實例19對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 1.025 \text{ }\mu\text{M}$)且對hERG更強效($IC_{20} = 8.32 \text{ }\mu\text{M}$ ；選擇性比率=8倍，相對於hTAAR1 EC_{50})。

最終，比較實例20對hTAAR1顯著較低效($EC_{50} = 2.48 \text{ }\mu\text{M}$)，對hERG顯著更強效($IC_{20} = 2.49 \text{ }\mu\text{M}$ ；選擇性比率=1倍，相對於hTAAR1 EC_{50})且亦具有更高之兩親性向量($\Delta\Delta G_{am} = -5.37 \text{ kJ mol}^{-1}$)且因此為臨界性DIPL預測。

因此，慮及表1中之所有數據，式I化合物(實例1)係用於意欲用作安全且有效治療劑之整體最佳之化合物以用於治療人類中TAAR1相關病症、尤其用於治療慢性CNS病症，該等慢性CNS病症係例如抑鬱症、焦慮症、雙極性病症、注意力不足過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神病症(例如精神分裂症)、神經疾病(例如帕金森氏病)、神經退化性病症(例如阿茲海默氏病)、癲癇、偏頭痛、高血壓、藥物濫用、成癮及代謝病症(例如飲食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖症、異常血脂症、能量損耗及同化病症)、體溫穩態障礙及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。最佳病症係精神分裂症、雙極性病症或抑鬱症。

式I化合物及式I化合物之醫藥上可接受之鹽可作為藥劑使用，例如呈醫藥製劑形式。醫藥製劑可以(例如)錠劑、包衣錠劑、糖衣丸、硬明膠及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與。然而，亦可經直腸(例如呈栓劑形式)或非經腸(例如呈注射溶液形式)實現投與。

式I化合物可利用醫藥上惰性之無機或有機載劑處理來產生醫藥製劑。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽及諸如此類均可

用作(例如)錠劑、包衣錠劑、糖衣丸及硬明膠膠囊之載劑。軟明膠膠囊之適宜載劑係(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及諸如此類。然而，端視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情形下，通常不需要載劑。用於產生溶液及糖漿之適宜載劑係(例如)水、多元醇、甘油、植物油及諸如此類。栓劑之適宜載劑係(例如)天然或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇及諸如此類。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝液、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他治療上有價值之物質。

含有式I化合物或其醫藥上可接受之鹽及治療惰性載劑之藥劑亦係本發明之目標，同樣地其產生方法係本發明之目標，該產生方法包含將式I化合物及/或醫藥上可接受之酸加成鹽及(若有需要)一或多種其他治療上有價值之物質與一或多種治療惰性載劑一起製成蓋倫製劑(galenical)投與形式。

根據本發明之最佳適應症係包括中樞神經系統病症之彼等，例如治療或預防抑鬱症、精神分裂症及雙極性病症。

劑量可在寬限值內變化，且當然，必須根據每一特定情況之個別需要進行調整。在經口投與情形下，成人用劑量可在每天約0.01 mg至約1000 mg通式I化合物或相應量之其醫藥上可接受之鹽內變化。每日劑量可作為單一劑量或以分開劑量投與，且另外，當對此予以指示時亦可超過上限。

錠劑調配物(濕法製粒)

物項	成份	mg/錠劑			
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纖維素	30	30	30	150
5.	硬脂酸鎂	1	1	1	1
	總計	167	167	167	831

製備程序

1. 將物項1、2、3及4混合並用純淨水製粒。
2. 將該等顆粒在50℃下乾燥。
3. 使該等顆粒經過適宜碾磨設備。
4. 添加物項5並混合3分鐘；於適宜壓機上擠壓。

膠囊調配物

物項	成份	mg/膠囊			
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米澱粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬脂酸鎂	1	2	2	5
	總計	200	200	300	600

製備程序

1. 將物項1、2及3在適宜混合器中混合30分鐘。

2. 添加物項4及5並混合3分鐘。
3. 裝入適宜膠囊中。



申請日：106/03/16

I634117

【發明摘要】

IPC分類：C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

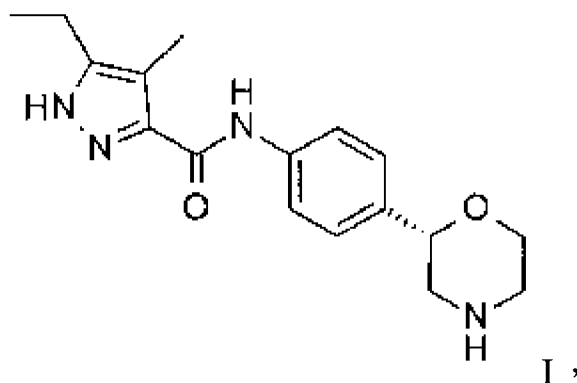
嗎啉衍生物

【英文發明名稱】

MORPHOLINE DERIVATIVE

【中文】

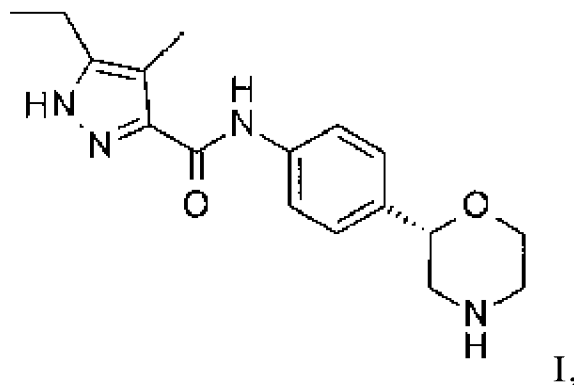
本發明係關於下式化合物



及其醫藥上適宜之酸加成鹽，其等對於示蹤胺相關受體(trace amine associated receptor；TAAR)(尤其是TAAR1)具有良好親和力，其可用於治療某些CNS疾病。

【英文】

The present invention relates to a compound of formula



and to a pharmaceutically suitable acid addition salt thereof with a

good affinity to the trace amine associated receptors (TAARs), especially for TAAR1, for the treatment of certain CNS diseases.

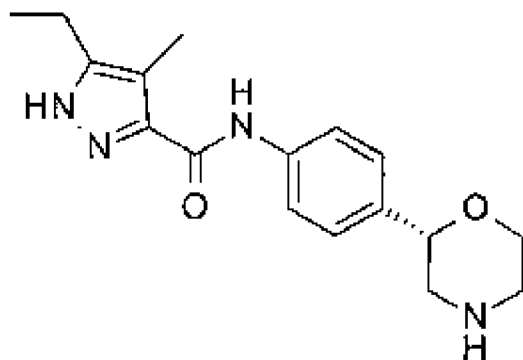
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

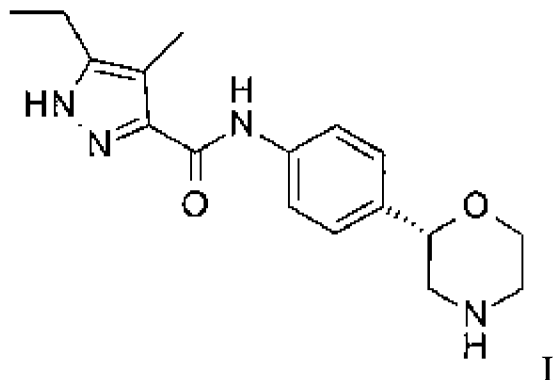
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種下式之嗎啉衍生物，



及其醫藥上適宜之酸加成鹽。

【第2項】

如請求項1之式I之嗎啉衍生物，其為5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺。

【第3項】

如請求項1或2之式I之嗎啉衍生物，其用作治療活性物質。

【第4項】

如請求項1或2之式I之嗎啉衍生物，其用於治療抑鬱症、焦慮症、雙極性病症、注意力不足過動症(attention deficit hyperactivity disorder ; ADHD)、壓力相關病症、精神分裂症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、癲癇、偏頭痛、高血壓、藥物濫用、成癮、飲食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖症、異常血脂症、能量損耗及同化病症、體溫穩態障礙及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

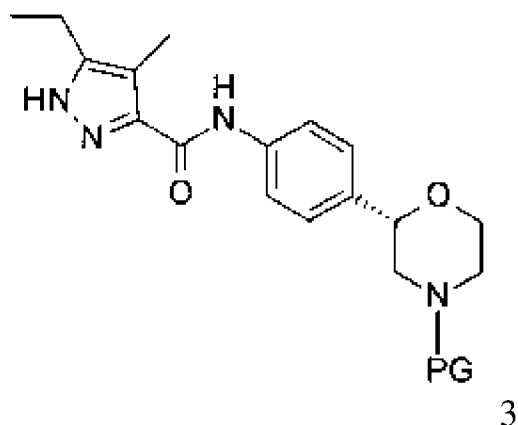
【第5項】

如請求項1或2之式I之嗎啉衍生物，其用於治療精神分裂症、雙極性病
病症或抑鬱症。

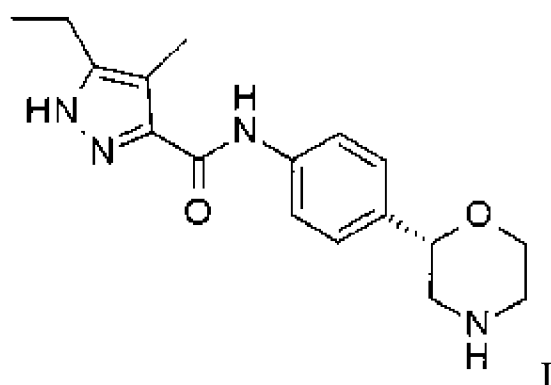
【第6項】

一種用於製造如請求項1或2之式I之嗎啉衍生物之方法，該方法包含

a) 自下式化合物解離N-保護基團(PG)



成為下式化合物



其中PG係選自-C(O)O-第三丁基(BOC)之N-保護基團，及
若有需要，將所獲得之該等化合物轉化為醫藥上可接受之酸加成
鹽。

【第7項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1或2之式I之嗎啉衍生物及醫藥上可接受之賦形劑。

【第8項】

一種如請求項1或2之式I之嗎啉衍生物之用途，其用於製備用於治療以下各項之藥劑：抑鬱症、焦慮症、雙極性病症、注意力不足過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神分裂症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、癲癇、偏頭痛、高血壓、藥物濫用、成癮、飲食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖症、異常血脂症、能量損耗及同化病症、體溫穩態障礙及功能失調、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症。

good affinity to the trace amine associated receptors (TAARs), especially for TAAR1, for the treatment of certain CNS diseases.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

