

發明專利說明書

(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： 95134992

C07D > 15/52 (2006.01)

※ 申請日期： 95. 9. 21

※IPC 分類：

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

烷基亞砜喹啉

ALKYL SULFOXIDE QUINOLINES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

R&D HEADQUARTERS GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文) ID：

1. 傑弗瑞 阿柏特
ALBERT, JEFFREY
2. 傑若 寇依瑟
KOETHER, GERARD
3. 克里司多堡 阿哈布拉
ALHAMBRA, CRISTOBAL
4. 詹姆斯 岡
KANG, JAMES
5. 湯馬士 辛普森
SIMPSON, THOMAS
6. 詹姆斯 伍茲
WOODS, JAMES
7. 李彥
LI, YAN

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 西班牙 SPAIN
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.

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；2005年09月21日；60/719,275
2. 美國；2005年09月21日；60/719,286
3. 專利合作條約；2006年09月19日；PCT/SE06/01068

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 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】

本發明係關於喹啉衍生物、包含其之醫藥組合物及該等化合物在治療中樞神經系統及周邊疾病或病症中之用途。本發明亦係關於該等化合物與一或多種其他CNS劑結合以增強該等其他CNS劑之作用的用途。本發明之化合物亦適用作用於定位細胞表面受體之探針。

【先前技術】

速激肽受體為結構上相關之肽之家族的目標，其包括物質P(SP)、神經激肽A(NKA)及神經激肽B(NKB)，共同為"速激肽"。速激肽合成於中樞神經系統(CNS)及周邊組織中，其中該等速激肽發揮多種生物活性。已知三種速激肽受體，其名為神經激肽-1(NK-1)、神經激肽-2(NK-2)及神經激肽-3(NK-3)受體。NK-1及NK-2受體表現於各種周邊組織中且NK-1受體亦表現於CNS中，而NK-3受體主要表現於CNS中。

神經激肽受體調節多種受速激肽刺激之生物效應，該等效應包括：傳導CNS及周邊組織中的興奮神經元信號(例如疼痛信號)，調節平滑肌收縮活動，調節免疫及發炎反應，經由周邊維管結構之擴張誘導降血壓作用及刺激內分泌及外分泌腺之分泌。

在CNS中，NK-3受體之活化顯示為調節多巴胺(dopamine)、乙醯膽鹼及血清素之釋放，此暗示NK-3配位體用於治療多種病症(包括焦慮症、抑鬱症、精神分裂症

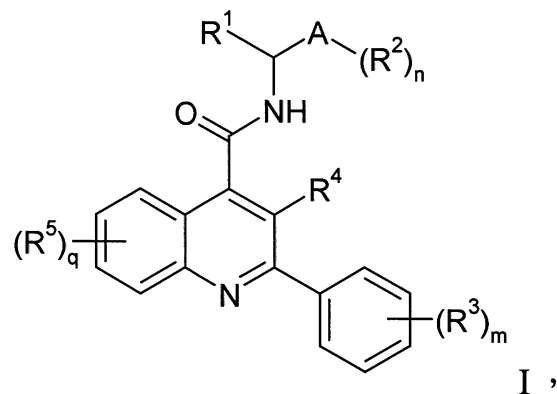
及肥胖症)之治療效用。對靈長類動物大腦之研究顯示在與此等病症相關之多個區域中存在NK-3 mRNA。對大鼠之研究顯示NK-3受體定位於側下視丘及未定帶中之含MCH神經元上，此再次暗示NK-3配位體治療肥胖症之效用。

關於各速激肽受體，已發展非肽配位體，然而，已知非肽NK-3受體拮抗劑經受大量問題，諸如種類選擇性，此限制在多種適合疾病模型中評估此等化合物之潛能。因此，需要將新穎非肽NK-3受體配位體用作治療劑及工具來研究NK-3受體調節之生物重要性。

【發明內容】

本發明揭示化合物，尤其對NK-3受體(NK-3r)具有親和力之喹啉衍生物。此等化合物具有治療大量疾病、病症及病狀之潛能，該等疾病、病症及病狀包括(但不限於)抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、認知病症、精神病、肥胖症、發炎疾病(包括大腸急躁症及腸道發炎病症)、嘔吐、先兆子癇、慢性阻塞性肺病、與過量促性腺素及/或雄激素相關的病症(包括痛經、良性前列腺增生、前列腺癌及睪丸癌)，在該等疾病、病症及病狀中NK-3受體活性之調節係有益的。

所揭示之NK-3受體的配位體及其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體及醫藥學上可接受之鹽為式I化合物：



其中：

R^1 係選自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基OC(O)-；

A為苯基或 C_{3-7} 環烷基-；

每次出現時， R^2 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基-；

n為1、2或3；

每次出現時， R^3 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基-；

m為1、2或3；

R^4 為E-S(O)_r-(CH₂)_p-，其中E係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p係選自0、1、2、3、4、5及6，且r係選自0、1及2；

每次出現時， R^5 係獨立選自H、-OH、-CN、鹵素、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶及-SO₂R⁶；

q為1、2或3；

其中：

每次出現時， R^6 及 R^7 係獨立選自H、 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基、 C_{2-6} 直鏈或支鏈烯基或炔基及具有零、一或兩個雙鍵

或參鍵之 C_{3-7} 碳環基，其中該等基團未經取代或經一或多個選自 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、鹵素、芳基及 C_{1-3} 烷氧基-的部分取代；

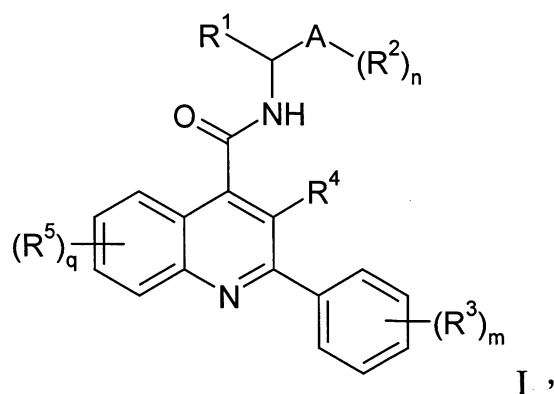
且

當 R^1 、 R^2 或 R^3 為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分未經取代或具有 1、2、3、4 或 5 個每次出現時獨立選自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、苯基及鹵素之取代基。

本發明亦揭示含有該等化合物之醫藥組合物及調配物、單獨使用其或與其他治療活性化合物或物質組合來治療疾病及病狀的方法、用以製備其之製程及中間物、其作為藥劑之用途、其在藥劑製造中之用途及其用於達成診斷及分析目的之用途。本發明尤其揭示化合物、含有其之組合物及使用其來治療或預防與各種疾病或病症(認為 NK-3 受體在其中起作用)相關的病狀及病症之方法。

【實施方式】

本發明之化合物為式 I 化合物：



其中：

R^1 係選自 H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基 $OC(O)$ -；

A 為苯基或 C₃₋₇環烷基 - ；

每次出現時，R²係獨立選自 H、-OH、-NH₂、-CN、鹵素、C₁₋₆烷基 -、C₃₋₇環烷基 -、C₁₋₆烷氧基 - 及 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基 - ；

n 為 1、2 或 3 ；

每次出現時，R³係獨立選自 H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、鹵素、C₁₋₆烷基 -、C₁₋₆烷氧基 - 及 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基 - ；

m 為 1、2 或 3 ；

R⁴為 E-S(O)_r-(CH₂)_p-，其中 E 係選自 C₁₋₆烷基 -、C₃₋₆環烷基 -、芳基 - 及雜芳基 -，p 係選自 0、1、2、3、4、5 及 6，且 r 係選自 0、1 及 2 ；

每次出現時，R⁵係獨立選自 H、-OH、-CN、鹵素、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶及 -SO₂R⁶ ；

q 為 1、2 或 3 ；

其中：

每次出現時，R⁶及 R⁷係獨立選自 H、C₁₋₆直鏈或支鏈烷基、C₂₋₆直鏈或支鏈烯基或炔基及具有零、一或兩個雙鍵或參鍵之 C₃₋₇碳環基，其中該等基團未經取代或經一或多個選自 -OH、=O、-NH₂、-CN、鹵素、芳基及 C₁₋₃烷氧基 - 之部分取代 ；

且

當 R¹、R²或 R³為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分未經取代或具有 1、2、3、4 或 5 個每次出現時獨立選自 -OH、-NH₂、-CN、苯基及鹵素之取代基 ；

其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體及醫藥學上可接受之鹽。

特定化合物為彼等化合物，其中：

A為苯基；

R^1 係選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基 $OC(O)-$ ；

R^2 係選自 H、鹵素及未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-；

R^3 為 H 或鹵素；

n及m均為1，且

當 R^1 為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分未經取代或具有1、2、3、4或5個每次出現時獨立選自 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 及鹵素之取代基；

其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體及醫藥學上可接受之鹽。

其他特定化合物為彼等化合物，其中：

A為苯基；

R^1 係選自 C_{1-4} 烷基-及 C_{3-6} 環烷基-；

R^2 係選自 H、鹵素及未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-；

R^3 為 H 或鹵素；

n及m均為1；

R^4 為 $E-S(O)_r-(CH_2)_p-$ ，其中 E 係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p 係選自 0、1、2 及 3，且 r 係選自 0、1 及 2；

R^5 為 H；

其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體及

醫藥學上可接受之鹽。

其他特定化合物為彼等化合物，其中：

A為苯基；

R^1 為乙基或環丙基；

R^2 係選自H、F及 $-OCH_3$ ；

R^3 為H或F；

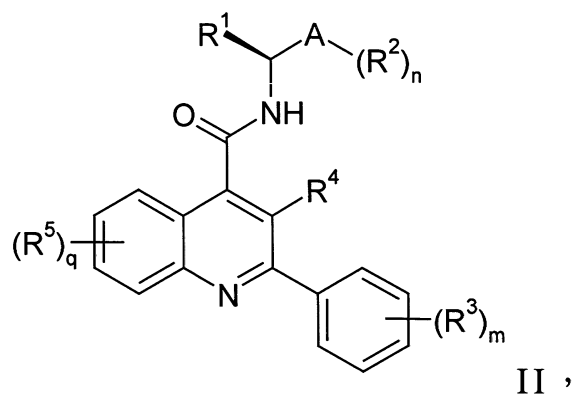
n、m及q各為1；

R^4 為 $E-S(O)_r-(CH_2)_p-$ ，其中E係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p係選自0、1、2及3，且r係選自0、1及2；

每次出現時， R^5 係獨立選自H、 $-OH$ 及鹵素；

其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體及醫藥學上可接受之鹽。

其他特定化合物為根據式II之對映異構體：



其中 R^1 、A、 R^2 、n、 R^3 、m、 R^4 、 R^5 及q如式I所定義；

其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體及醫藥學上可接受之鹽。

特定化合物係選自表1中所述之化合物、其立體異構

體、對映異構體、活體內可水解之前驅體及醫藥學上可接受之鹽。

本發明之化合物具有下列優點，即其更可溶、在活體內更易於吸收且更有效、產生更少副作用、毒性更小、更有效力、更有選擇性、起作用時間更長、更少代謝及/或比已知化合物具有更好藥物動力學概況或具有優於已知化合物之其他有用藥理學或物理化學性質。使用本文所述之關於功能活性的檢定，發現本發明化合物具有小於約 1 μM 之 NK-3 受體 IC_{50} 且發現許多化合物具有小於約 100 nM 之 NK-3 受體 IC_{50} 。

縮寫及定義

除非另外說明，否則如本文所用之 C_{1-6} 烷基包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丙基、異丁基、第三丁基、第二丁基部分(單獨或另一基團之部分)且烷基可為直鏈或支鏈。

除非另外說明，否則如本文所用之 C_{1-6} 烷氧基包括(但不限於)-O-甲基、-O-乙基、-O-正丙基、-O-正丁基、-O-異丙基、-O-異丁基、-O-第三丁基、-O-第二丁基部分(單獨或另一基團之部分)且烷氧基可為直鏈或支鏈。

如本文所用之 C_{3-6} 環烷基包括(但不限於)環烷基部分環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

除非另外說明，否則如本文所用之 C_{2-6} 烯基包括(但不限於)1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基。

除非另外說明，否則如本文所用之C₂₋₆炔基包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基。

除非另外說明，否則如本文所用之鹵基或鹵素係指氟、氯、溴或碘；

如本文所用之芳基包括苯基及萘基；

如本文所用之芳族或非芳族雜環包括(但不限於)N-或C-連接之呋喃基、咪唑基、噁唑基、吡咯啉基、噻唑基、噻吩基、吡咯基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、二氫茚基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、苯并[b]噻吩基、苯并噁唑基或苯并噻唑基；

DCM係指二氯甲烷；

EtOAc係指乙酸乙酯；

EDC係指1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺；

EDTA係指乙二胺四乙酸；

HEPES係指4-(2-羥乙基)-1-六氫吡嗪乙烷磺酸、一鈉鹽，且

TEA係指三乙胺。

在本文所述之製程中，(若需要)可如標準文本Greene及Wuts之"Protecting groups in Organic Synthesis"，第三版(1999)中所述使用保護基團保護羥基、胺基或其他反應基團。

除非另外提及，否則在惰性氣氛下、較佳在氮氣氛下進

行反應且通常在約一至約三個大氣壓之壓力下、較佳在周圍壓力(約一個大氣壓)下進行反應。

本發明之化合物及中間物可藉由標準技術自其反應混合物中分離。

可提及之式I化合物的酸加成鹽包括無機酸之鹽，例如氫氯酸鹽及氫溴酸鹽；及有機酸所形成之鹽，諸如甲酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、酒石酸鹽及反丁烯二酸鹽。

式I化合物之酸加成鹽可藉由將游離鹼或其鹽、對映異構體或受保護衍生物與一或多個當量之適合酸反應來形成。反應可在鹽不可溶之溶劑或介質中進行，或在鹽可溶之溶劑(例如水、二噁烷、乙醇、四氫呋喃或二乙醚)中進行，或在可真空移除或藉由冷凍乾燥移除之溶劑的混合物中進行。反應可為複分解過程，或其可在離子交換樹脂上進行。

某些式I化合物可以互變異構或對映異構形式存在，所有該等化合物均包括於本發明之範疇內。可藉由使用習知技術(例如分步結晶法或對掌性HPLC)分離化合物之外消旋混合物來分離各種光學異構體。或者，可藉由在不引起外消旋作用之反應條件下使適當光學活性起始物質反應來製成各對映異構體。

合成及流程

可藉由通用方法製成式I化合物。

方法1：

如流程A及B中所示，可在自由基引發劑(諸如紫外光)存在下使3-甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺與N-溴代丁二醯亞胺(NBS)反應以產生3-溴甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺。該烷基鹵化物可與諸如甲烷硫醇鈉之硫醇反應以產生對應硫醚，接著可用諸如高碘酸鈉之氧化劑氧化硫醚以產生對應3-甲烷亞磺醯基甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺。或者，可用諸如間氯過氧苯甲酸之氧化劑氧化該硫醚以產生對應3-甲烷磺醯基甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺。

方法2：

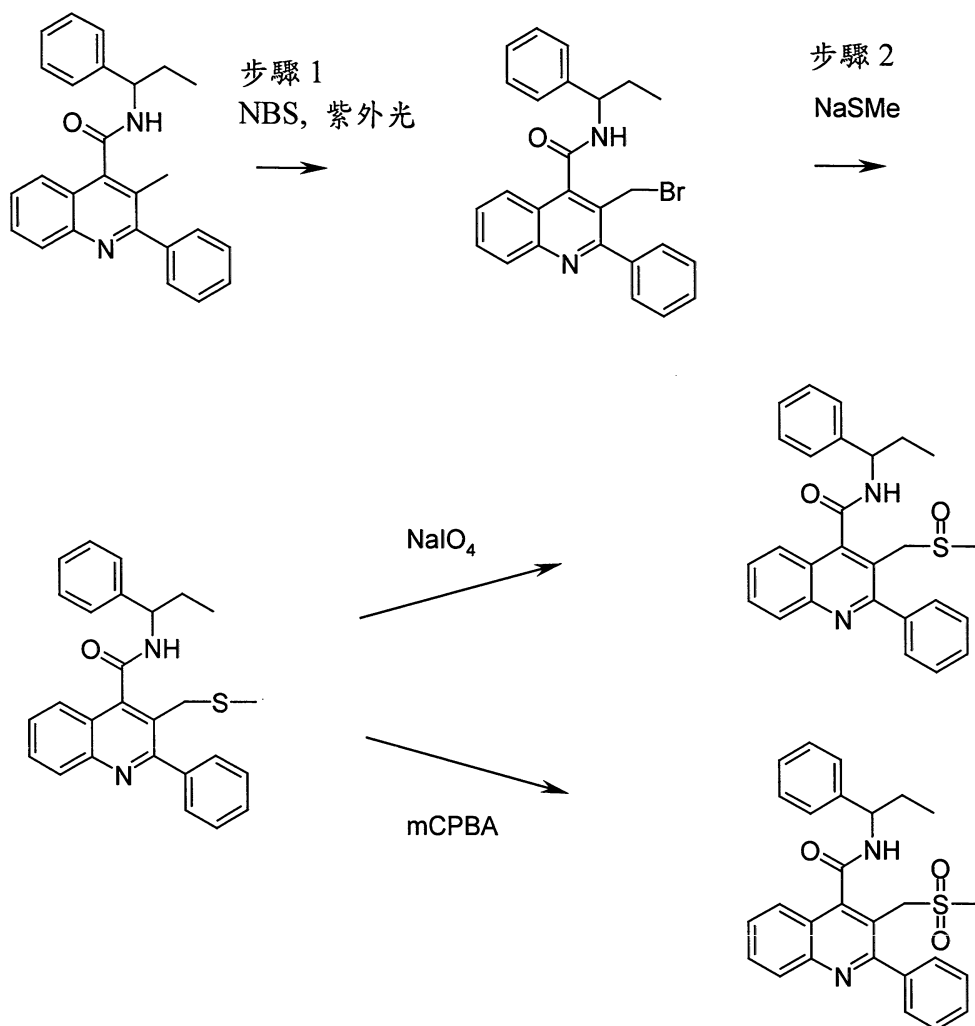
在喹啉與硫原子之間具有乙基或其他烷基所連接之鏈索之化合物可藉由使3-溴甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺與替代甲烷硫醇鈉之另一親核試劑(諸如二甲亞砷鉀)反應以產生對應3-(2-甲基硫基-乙基)-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺來製備。接著，可根據方法1中所述之製程氧化此物質以產生對應砷。

方法3：

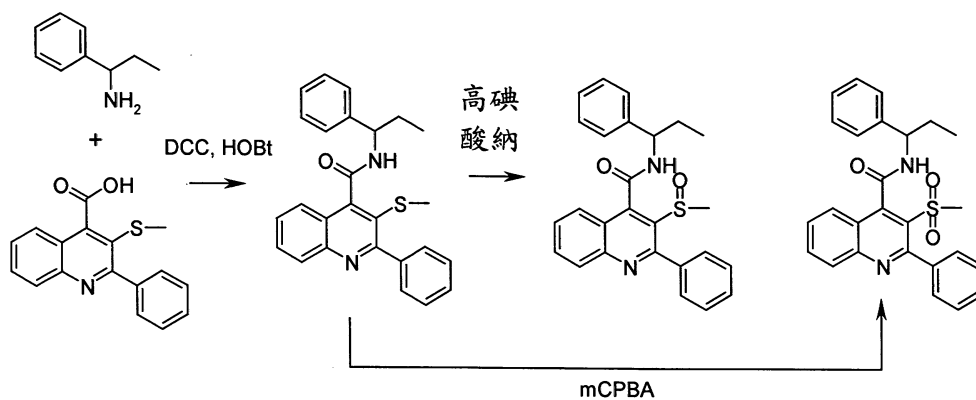
如流程B中所示，可藉由使3-烷基硫基-2-苯基-喹啉-4-羧酸與適合胺在適合偶合劑系統(諸如二環己基碳化二醯亞胺及羥基苯并三唑)存在下反應以產生3-烷基硫基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺來製備其中硫直接連接於喹啉之化合物，此化合物可用諸如高碘酸鈉之氧化劑氧化以產生對應亞砷或用諸如間氯過氧苯甲酸之氧化劑氧化以產生對應砷。

用以形成式I之特定化合物之例示性製程顯示於流程A及B中。

流程 A



流程 B



因此，如流程A中所說明，藉由與鹵素源(諸如N-溴代丁二醯亞胺)在自由基引發劑(諸如紫外光)存在下於高溫下(通常50°C -100°C)在適合溶劑(諸如四氯化碳)中反應可鹵化3-甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(1-苯基-丙基)-醯胺，以產生3-溴甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(1-苯基-丙基)-醯胺。此物質可與適合親核試劑(諸如甲硫醇鈉)反應以產生3-(甲硫基甲基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺。此物質可用諸如高碘酸鈉之氧化劑氧化以產生3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；或其可用諸如間氯過氧苯甲酸之氧化劑氧化以產生3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺。

在另一態樣中，本發明係關於本文所述之化合物，其中一或多個原子為同一元素之放射性同位素。在本發明之此態樣的特定形式中，該化合物用氙標記。藉由併入放射性標記之起始物質或在氙之狀況下藉由已知方法將氫換為氙來合成該等放射性標記之化合物。已知方法包括(1)親電鹵代，接著在氙源存在下還原鹵素(例如，藉由在鈀催化劑存在下用氙氣氫化)，或(2)在氙氣及適合有機金屬(例如鈀)催化劑存在下將氫換為氙。

用氙標記之本發明化合物適用於新穎醫學化合物之發現，該等醫學化合物藉由NK-3受體之促效作用、部分促效作用或拮抗作用結合且調節活性。該等氙標記之化合物可用於量測該等化合物之替換(displacement)的檢定中以評估結合NK-3受體之配位體的結合。

在另一態樣中，本發明係關於額外包含放射性同位素的一或多個原子之本文所述化合物。在本發明之此態樣的特定形式中，該化合物包含放射性鹵素。藉由已知方法併入放射性標記之起始物質，從而合成該等放射性標記之化合物。本發明之此態樣的特定實施例為其中放射性同位素選自 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 或 ^{82}Br 之化合物。本發明之此態樣的最特定實施例為其中放射性同位素為 ^{18}F 之化合物。該等包含放射性同位素的一或多個原子之化合物適用作正電子發射斷層攝影法(PET)配位體且用於其他用途及技術以確定NK-3受體之位置。

化合物之治療用途：

在另一態樣中，本發明係關於本文所述之根據式I之化合物及該等化合物在治療及適用於治療之組合物中的用途。

在另一態樣中，本發明包含本文所述之化合物用於治療經由NK-3受體之作用調節之疾病的用途。該態樣包含治療或預防其中NK-3受體之調節有益之疾病或病狀的方法，該等方法包含將治療有效劑量之本發明拮抗化合物投與至經受該疾病或病狀之受檢者。

本發明之此態樣的一實施例為治療或預防病症之方法，其中該病症為抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、認知病症、精神病、肥胖症、發炎疾病(包括大腸急躁症及腸道發炎病症)、嘔吐、先兆子癇、慢性阻塞性肺病、與過量促性腺素及/或雄激素相關的病症(包括痛經、良性前列腺增

生、前列腺癌或睪丸癌)，該方法包含將藥理學上有效劑量之式I化合物投與至需要其之患者。

本發明之另一態樣為根據本發明之化合物、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽在治療或預防其中NK-3受體的調節有益之疾病或病狀中的用途。可治療之特定疾病及病狀為抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、認知病症、精神病、肥胖症、發炎疾病(包括大腸急躁症及腸道發炎病症)、嘔吐、先兆子癇、慢性阻塞性肺病、與過量促性腺素及/或雄激素相關的病症(包括痛經、良性前列腺增生、前列腺癌及睪丸癌)。更特定實施例包含化合物在治療或預防焦慮症、抑鬱症、精神分裂症及肥胖症中之用途。

本發明之另一態樣為根據本發明之化合物、其對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽在製造用於治療或預防本文所提及的疾病或病狀之藥劑中的用途。本發明之此態樣的特定實施例為本發明之化合物在製造用於治療或預防抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、認知病症、精神病、肥胖症、發炎疾病(包括大腸急躁症及腸道發炎病症)、嘔吐、先兆子癇、慢性阻塞性肺病、與過量促性腺素及/或雄激素相關的病症(包括痛經、良性前列腺增生、前列腺癌及睪丸癌)之藥劑中的用途。

醫藥組合物

本發明之化合物、其對映異構體及其醫藥學上可接受之鹽可獨自使用或以適於經腸或非經腸投藥之藥物製劑的形式使用。根據本發明之另一態樣，提供包括與醫藥學上可

接受之惰性稀釋劑、潤滑劑或載劑混合的較佳少於80重量%且更佳少於50重量%之本發明化合物的醫藥組合物。

稀釋劑、潤滑劑及載劑之實例為：

- 對錠劑及糖衣藥丸而言：乳糖、澱粉、滑石粉、硬脂酸；
- 對膠囊而言：酒石酸或乳糖；
- 對可注射溶液而言：水、醇類、甘油、植物油；
- 對栓劑而言：天然或硬化油或蠟。

亦提供一種用於製備此種醫藥組合物之製程，該製程包含將成份混合或組合在一起及使該等經混合之成份形成錠劑或栓劑、將該等成份封入膠囊或溶解該等成份以形成可注射溶液。

醫藥學上可接受之衍生物包括溶劑合物及鹽。舉例而言，本發明之化合物可與酸形成酸加成鹽，諸如習知醫藥學上可接受之酸，包括順丁烯二酸、氫氯酸、氫溴酸、磷酸、乙酸、反丁烯二酸、水楊酸、檸檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸及甲磺酸。

可提及之式I化合物的酸加成鹽包括無機酸之鹽，例如氫氯酸鹽及氫溴酸鹽；及有機酸所形成之鹽，諸如甲酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽、酒石酸鹽及反丁烯二酸鹽。式I化合物之酸加成鹽可藉由使游離鹼或其鹽、對映異構體或受保護衍生物與一或多個當量之適合酸反應來形成。反應可在鹽不可溶之溶劑或介質中進行，或在鹽可溶之溶劑(例如水、二噁烷、乙醇、四氫呋喃或二

乙醚)中進行，或在可真空移除或藉由冷凍乾燥移除之溶劑的混合物中進行。反應可為複分解過程，或其可在離子交換樹脂上進行。

關於本文所提及之用途、方法、藥劑及組合物，所用化合物之量及所投與之劑量當然視所用化合物、投藥模式及所要治療而變。然而，一般而言，當本發明之化合物以約0.1 mg至約20 mg/kg動物體重之每日劑量投與時獲得令人滿意之結果。該等劑量可以一天1至4次之分次給藥或持續釋放形式給與。對人而言，每日總劑量在5 mg至1,400 mg、更佳10 mg至100 mg範圍內且適於經口投與之單位劑型包含2 mg至1,400 mg與固體或液體醫藥載劑、潤滑劑及稀釋劑混合之化合物。

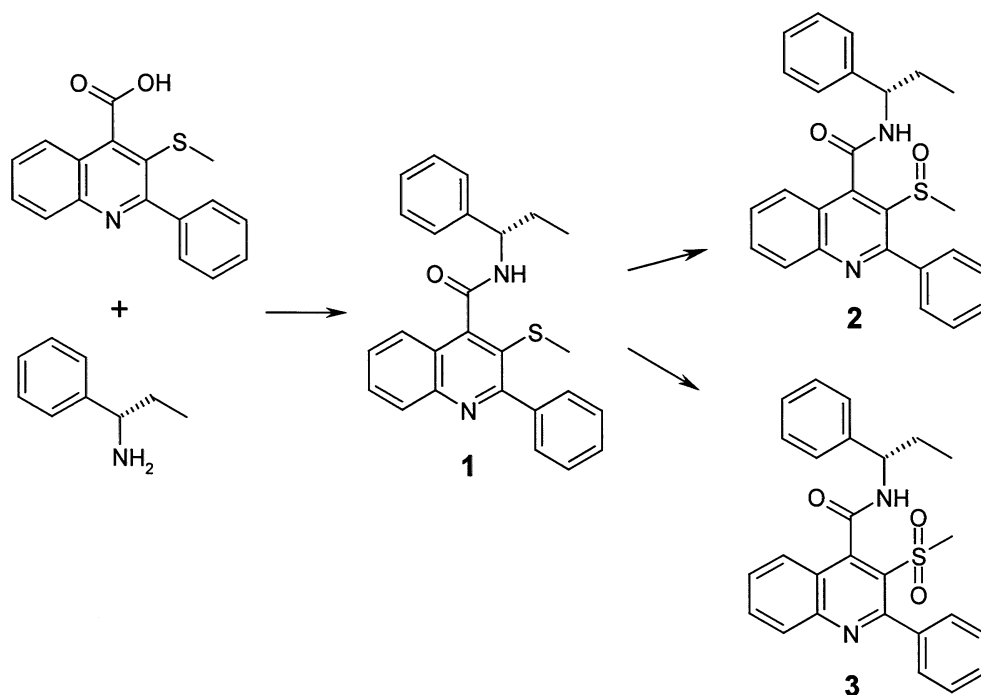
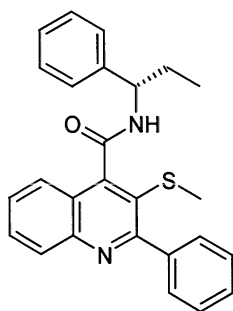
本發明之一些化合物可以互變異構、對映異構、立體異構或幾何異構之異構形式存在，所有該等化合物均包括於本發明之範疇中。可藉由使用習知技術(例如分步結晶法或對掌性HPLC)分離化合物之外消旋混合物來分離各種光學異構體。或者，可藉由在不引起外消旋作用之反應條件下使適當光學活性起始物質反應而製成個別對映異構體。

本發明之例示性化合物可藉由類似於流程A中所述製程之製程來製備。熟習此項技術者易於瞭解可使用多種適合胺及酸氯化物及羧酸來形成在本文所述主題之範疇內的式I化合物。

例示性化合物

根據流程1製備實例1、2及3。

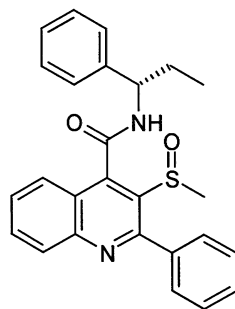
流程 1：

實例 1. 3-(甲硫基)-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (1)

在 5°C 下添加亞硫醯氯 (0.043 mL, 0.61 mmol) 至 3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧酸 (150 mg, 0.51 mmol) 及三乙胺 (0.17 mL, 1.22 mmol) 於 EtOAc (2.5 mL) 中之溶液中。移除冷卻浴且將懸浮液攪拌 0.5 h，接著添加 (*S*)-(-)-1-苯基丙胺 (76 mg, 0.56 mmol) 且將反應攪拌另一 0.5 h。接著添加水 (2 mL) 及 EtOAc (2 mL)，將各層震盪在一起，接著分離，經

Na₂SO₄乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(0-20% EtOAc/CH₂Cl₂)純化所得物質以產生呈固體狀之所要產物(150 mg, 70%產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 4H), 7.55-7.27 (m, 9H), 6.12 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.30 (q, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.16-1.91 (m, 5H), 1.06 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); HRMS *m/z* 413.1669, 計算值: 413.1688。

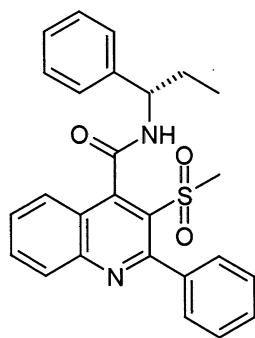
實例 2. 3-(甲基亞磺基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (2)



製備 3-(甲硫基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (1)(60 mg, 0.145 mmol)於EtOH(2 mL)中之溶液且在攪拌下添加NaIO₄(37 mg, 0.174 mmol)於H₂O(1 mL)中之溶液至其中。接著，添加額外H₂O(1 mL)及EtOH(2 mL)且在50℃下加熱反應2 h。接著，添加額外NaIO₄(10 mg)且在78℃下加熱反應14 h。此外，添加更多NaIO₄(50 mg)且在90℃(密封管)下加熱反應3 h，接著使其冷卻。在減壓下濃縮之，用EtOAc稀釋，用H₂O洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且再次在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法純化所得物質以產生呈固體狀之所要產物(50 mg, 80%產率)。(¹H NMR顯示存在兩種非對映體)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20-7.28 (m,

14H), 6.96-6.48 (m, 1H), 5.31-5.15 (m, 1H), 2.94-2.62 (m, 3H), 2.32-1.84 (m, 2H), 1.07-0.90 (m, 3H); HRMS m/z 429.1602, 計算值: 429.1637。

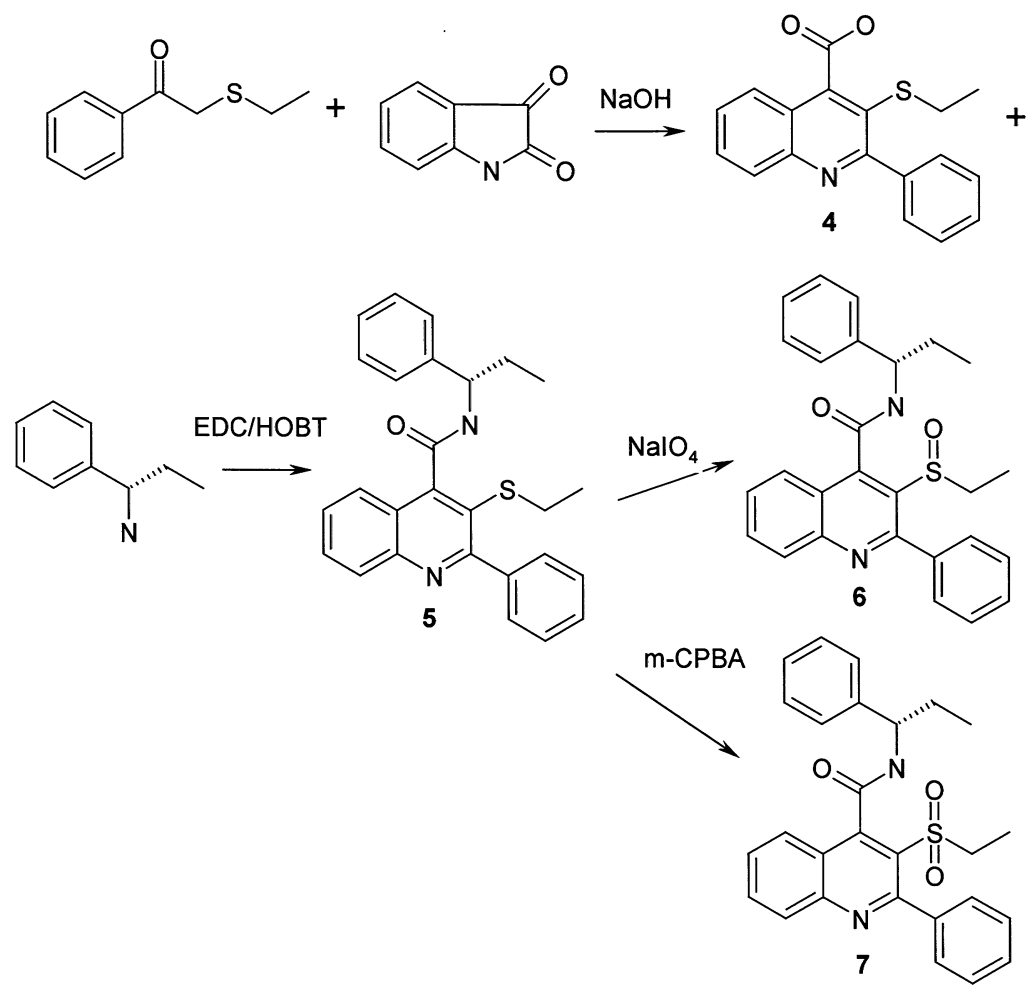
實例 3. 3-(甲基磺醯基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (3)



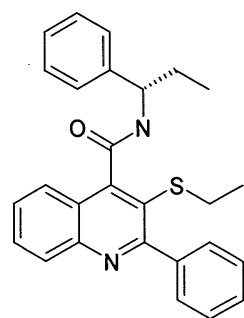
添加 MCPBA (70-75%, 54 mg, 0.23 mmol) 至 3-(甲硫基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (1) (40 mg, 0.097 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之攪拌溶液中且將溶液攪拌 1 h。添加額外 MCPBA (10 mg) 且在 40°C 下加熱反應 1 h, 接著使其冷卻。接著添加 H_2O (1 mL) 及一些硫代硫酸鈉晶體、 CH_2Cl_2 (3 mL) 及 1 N NaOH (2 mL 水溶液)。將各層震盪在一起, 分離, 經 Na_2SO_4 乾燥有機層, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (0-25% EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化殘餘物以產生呈白色固體狀之所要產物 (6 mg)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 65°C) δ 8.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.92-7.76 (m, 2H), 7.59-7.25 (m, 11H), 6.19-6.08 (m, 1H), 5.27-5.15 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.28-1.87 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); HRMS m/z 445.1573, 計算值: 445.1586。

根據流程2製備實例4、5、6及7。

流程2：

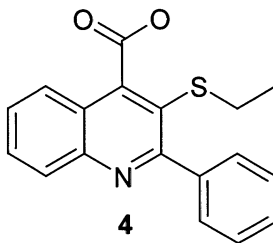


實例4. 3-(乙硫基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯
胺 (5)



在 N_2 下，於室溫下添加 EDC (289 mg, 1.5 mmol) 至 3-(乙硫基)-2-苯基喹啉-4-羧酸 (**4**) (269 mg, 0.87 mmol)、HOBT 水合物 (230 mg, 1.5 mmol)、4-甲基嗎啉 (164 μ L, 1.5 mmol) 於 DCM (30 ml) 中之溶液中。接著，添加 (*S*)-1-苯基丙胺 (202 mg, 1.5 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 12 h。在真空下移除所有溶劑且使殘餘物在乙酸乙酯與 0.5 N HCl 水溶液之間分溶。用 10% 碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌有機相且經硫酸鈉乾燥。接著，在真空下濃縮有機溶液。藉由用 15%-25% 乙酸乙酯/己烷溶離之層析法純化殘餘物以產生呈固體狀之標題化合物 (315 mg, 85% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 5.28 (q, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.15 (m, 2H)。MS APCI, m/z =427 ($M+1$)。LCMS: 2.82 min。

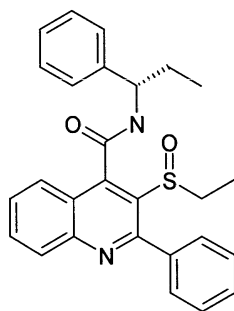
以下列方式製備起始酸 3-(乙硫基)-2-苯基喹啉-4-羧酸 (**4**)：



添加氫氧化鈉 (2.30 g, 57.5 mmol) 於水 (5.0 mL) 中之溶液至靛紅 (882 mg, 6 mmol) 中。在加熱至 85°C 之前，於室

溫下劇烈攪拌所得棕色沉澱物。接著，經30分鐘逐滴添加2-(乙硫基)-1-苯基乙酮(1080 mg, 6.0 mmol)於乙醇/THF/水(13 mL/2.5 mL/13 mL)中之溶液。在85°C下攪拌反應混合物另外4 h，隨後冷卻至室溫。在真空下移除所有有機溶劑且含水殘餘物減少至約12 mL之體積。用醚(3×10 mL)洗滌含水殘餘物且接著伴隨冷卻用濃乙酸酸化含水殘餘物至pH 4。收集所形成之沉澱物，用水洗滌且乾燥以產生呈固體狀之標題化合物(1580 mg, 85.2%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, 3H), 2.97 (q, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.29 (m, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.33 (b, 2H)。MS APCI, m/z=310 (M+1)。LCMS: 1.73 min。

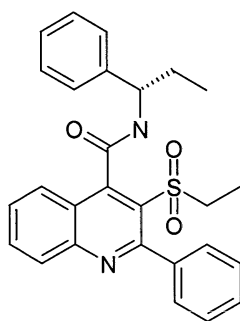
實例5. 3-(乙基亞磺基)-2-苯基-N-[(S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(6)



當3-(乙硫基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(5)(300 mg, 0.70 mmol)於MeOH(25 mL)中之溶液冷卻至0°C時，添加NaIO₄(300 mg, 1.4 mmol)於水(15 mL)中之溶液至其中。移除冷卻浴且將反應攪拌12 h。LCMS顯示無反應發生。添加另外2當量之NaIO₄且加熱反應混合物至回

流歷時 8 h。接著，用 EtOAc 稀釋之，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (10-35% EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化殘餘物以產生呈固體狀之所要產物 (兩種非對映體) (88 mg, 28.4%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 5.21 (q, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.16 (m, 1H)。MS APCI, $m/z=443$ ($M+1$)。LCMS: 2.15 min。

實例 6. 3-(乙基磺基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧基醯胺 (7)



在 0°C 下，用間 CPBA (112 mg, 70-75%, 0.45 mmol) 處理 3-(乙基磺基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧基醯胺 (5) (100 mg, 0.235 mmol) 於 CH_2Cl_2 (10 mL) 中之溶液。移除冷卻浴且將反應攪拌 12 h。LCMS 顯示反應僅進行 60%。添加另外 30 mg 間 CPBA 且繼續攪拌混合物 6 h。接著用 CH_2Cl_2 稀釋之，用 1 N NaOH 水溶液、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (10-15% EtOAc/己烷)

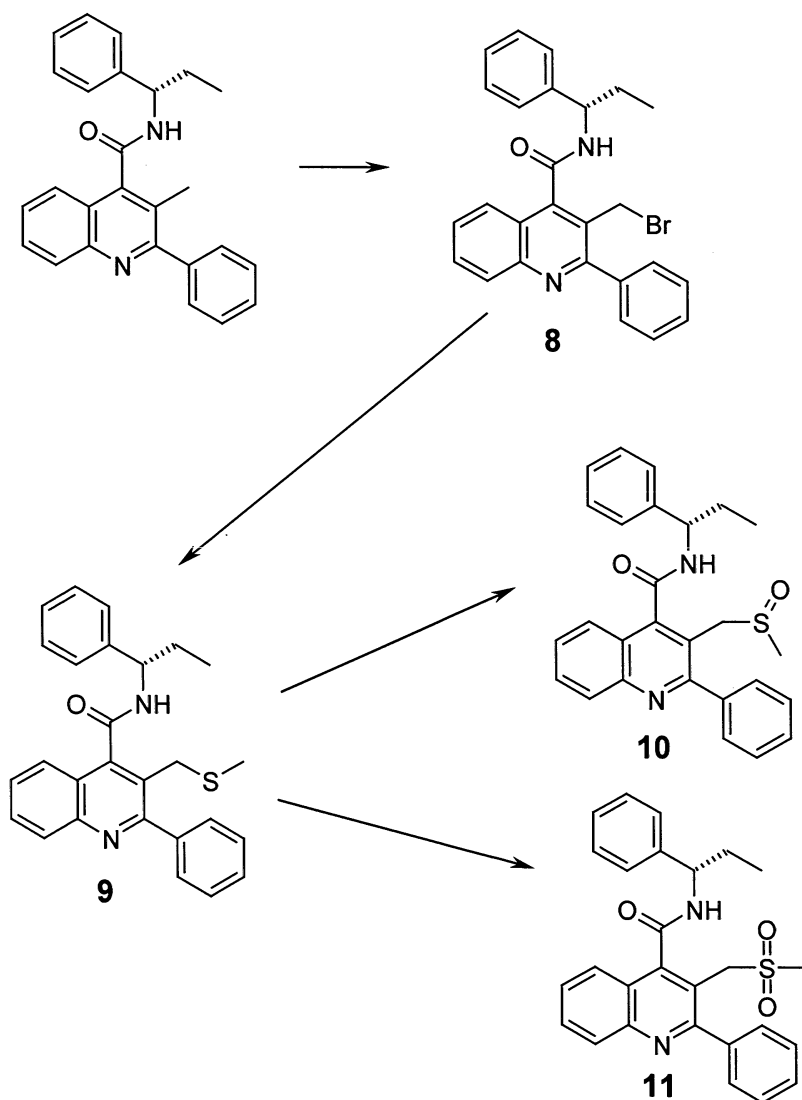
純化殘餘物以產生呈固體狀之所要產物 (40 mg, 38.4%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.17 (m, 1H)。

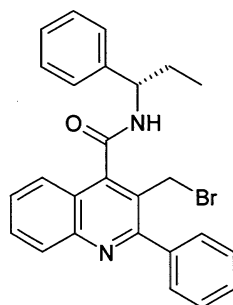
MS APCI, $m/z=459$ (M+1)。LCMS: 2.27 min。

根據流程3製備實例7、8、9及10。

流程3：

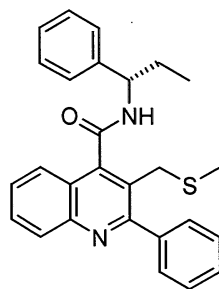


實例 7. 3-(溴甲基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (8)



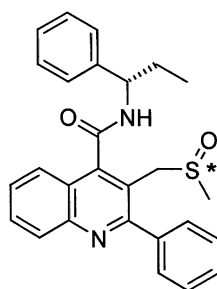
在 N_2 下將 3-甲基-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (9.8 g, 26 mmol) 溶於 200 mL 熱 CCl_4 中 (伴隨攪拌) 且在輕微回流下加熱。添加 NBS (6.9 g, 39 mmol) 且用長波紫外光照射溶液 0.5 h。添加額外 NBS (1.9 g, 11 mmol) 且照射溶液，並回流另一 0.5 h。接著使其冷卻且在減壓下濃縮以移除大部分 CCl_4 。接著，將殘餘物溶於 CH_2Cl_2 中且用含有一些硫代硫酸鈉晶體之 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。接著經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾且在減壓下濃縮。接著，使用矽膠層析法 (0-15% EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化所得物質以產生 2.9 g 呈黃白色固體狀之所要產物 (24%)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 52°C) δ 8.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.55-7.26 (m, 9H), 6.39 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.28 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.74-4.50 (m, 2H), 2.23-1.91 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); LCMS: m/z 459 (MH^+)。

實例 8. 3-[(甲硫基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (9)



在 N_2 下添加硫代甲氧化鈉 (NaSMe, 880 mg, 12.64 mmol) 至 3-(溴甲基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(8)(2.9 g, 6.32 mmol) 於無水 THF (35 mL) 中之攪拌溶液中且將反應攪拌 1.5 h。接著用 EtOAc 稀釋之，用 0.3 N NaOH 水溶液、接著用 H_2O 、接著用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (5-15% EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化殘餘物以產生呈固體狀之所要產物 (2.5 g, 90% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $52^\circ C$) δ 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.53-7.25 (m, 9H), 6.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.29 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.79 (q, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.19-1.90 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.03 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); LCMS: m/z 427 (MH^+)。

實例 9. 3-[(甲基亞磺醯基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (10)

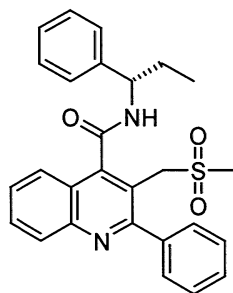


將 3-[(甲硫基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧
醯胺(9)(1.7 g, 3.98 mmol)於 EtOH(40 mL)中之溶液冷卻至
0°C, 且在攪拌下添加 NaIO₄(1.02 g, 4.78 mmol)於 H₂O(20
mL)中之溶液至其中。移除冷卻浴且將反應攪拌 3 h, 且接
著在減壓下濃縮以移除大部分 EtOH。接著用 EtOAc 稀釋
之, 用 H₂O(含有一些 NaCl 以減少乳液)洗滌, 經 Na₂SO₄ 乾
燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法(10-35%
EtOAc/CH₂Cl₂)純化殘餘物以產生各呈固體狀之所要產物
(兩種非對映體)。

異構體 A: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 52°C) δ 8.66 (d,
J=6.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.6 Hz,
1H), 7.73 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.50-7.25
(m, 8H), 5.31 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.10-1.90 (m,
5H), 1.04 (t, J=7.3 Hz, 3H); LCMS: *m/z* 443 (MH⁺)。

異構體 B: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 52°C) δ 8.43 (d,
J=7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H),
7.57-7.26 (m, 11H), 5.20 (q, J=7.6 Hz, 1H), 4.25 (q, J=16.7
Hz, 2H), 2.43 (b, 3H), 2.20-1.88 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4 Hz,
3H); LCMS: *m/z* 443 (MH⁺)。

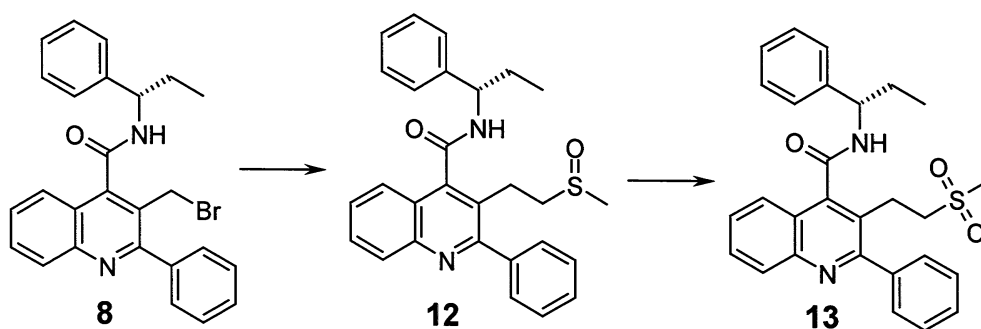
實例 10. 3-[(甲基磺醯基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]
喹啉-4-羧醯胺(11)



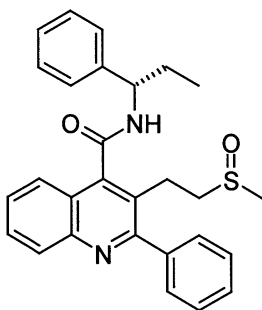
在 0℃ 下添加 MCPBA (900 mg, 70-75%, 4.31 mmol) 至 3-[(甲硫基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (9) (800 mg, 1.87 mmol) 之攪拌溶液中，移除冷卻浴，且將反應攪拌 1 h。添加額外 MCPBA (100 mg) 且暫時加熱反應至 40℃，接著使其冷卻。添加硫代硫酸鈉 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 1.5 g) 及 H_2O (10 mL) 且劇烈攪拌懸浮液 10 min，用 CH_2Cl_2 稀釋，用 0.3 N NaOH 水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (0-25% EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化殘餘物以產生呈固體狀之所要產物 (630 mg, 73% 產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 52℃) δ 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.56-7.26 (m, 10H), 5.22 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20-1.88 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); LCMS: m/z 459 (MH^+)。

根據流程 4 製備實例 11 及 12。

流程 4：



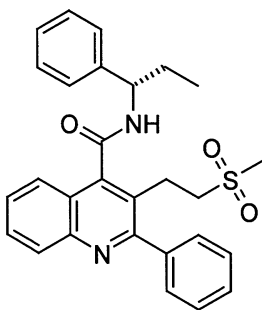
實例 11. 3-[2-(甲基亞磺基)乙基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (12)



在 N_2 下製備 DMSO (0.075 mL, 1.05 mmol) 及 HMPA (0.38 mL, 2.2 mmol) 於無水 THF (3 mL) 中之溶液且將其冷卻至 -78°C 。添加正丁基鋰 (0.71 mL, 1.6 M 於己烷中, 1.13 mmol) 之溶液至其中, 將反應攪拌 10 min, 接著添加 3-(溴甲基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (8) (200 mg, 0.44 mmol) 於無水 THF (1 mL) 中之溶液。將反應攪拌 10 min, 添加額外無水 THF (1 mL), 且將反應攪拌另外 10 min。接著移除冷卻浴, 添加 NH_4Cl 飽和水溶液 (1 mL)、 H_2O (1 mL) 及 Et_2O (1 mL), 將各層震盪在一起, 且接著分離。接著經 Na_2SO_4 乾燥有機層, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 ($\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 純化殘餘物以產生呈固體狀之所要產物 (170 mg, 85% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz,

CDCl₃, 52°C) δ 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.86-7.61 (m, 2H), 7.55-7.25 (m, 12H), 5.29-5.16 (m, 1H), 3.44-3.07 (m, 2H), 2.73-2.37 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 3H), 2.15-1.86 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); LCMS: m/z 457 (MH⁺). HRMS m/z 457.1927, 計算值: 457.1950。

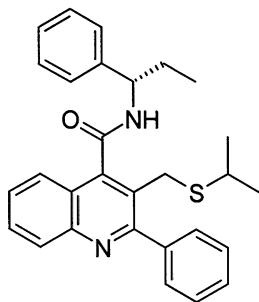
實例12. 3-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(13)



在 0°C 下添加 MCPBA (70-75%, 36 mg, 0.16 mol) 至 3-[2-(甲亞磺醯基)乙基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (12) (60 mg, 0.13 mmol) 於 CH₂Cl₂ 中之攪拌溶液中。移除冷卻浴且攪拌反應 2 h, 接著添加硫代硫酸鈉 (1.2 eq.) 及 H₂O (1 mL) 且攪拌懸浮液直至所有固體均已溶解。接著添加 1 N NaOH 水溶液 (1 mL) 及 CH₂Cl₂ (2 mL), 將各層震盪在一起, 分離, 經 Na₂SO₄ 乾燥有機層, 過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (5-20% EtOAc/CH₂Cl₂) 純化殘餘物以產生呈固體狀之所要產物 (40 mg, 65% 產率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 52°C) δ 8.12 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.56-7.26 (m, 11H), 6.31 (d, $J=7.7$ Hz, 1H),

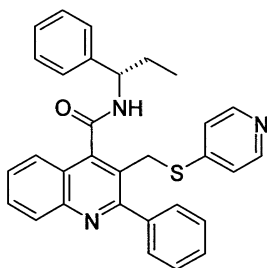
5.23 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.36-2.88 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 3H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.04 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); HRMS m/z 473.1878, 計算值: 473.1899。

實例 13. 3-[(異丙硫基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺



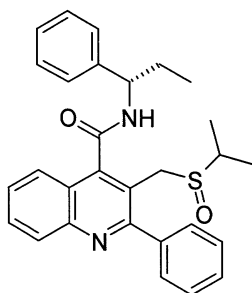
除使用 2-丙烷硫醇鈉替代硫代甲氧化鈉外，類似於 3-[(甲硫基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (9, 流程 3) 製備此化合物。(添加過量 2-丙烷硫醇鈉且在 65°C 下加熱反應 1 h 以實現轉化)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 52°C) δ 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 7.54-7.25 (m, 9H), 6.69 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.28 (q, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.91-3.72 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.08-0.91 (m, 9H); HRMS m/z 455.2127, 計算值: 455.2157。

實例 14. 2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]-3-[(吡啶-4-基硫基)甲基]喹啉-4-羧醯胺



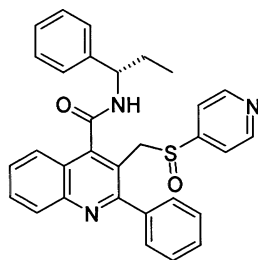
在 N_2 下將 3-(溴甲基)-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺 (**8**) (150 mg, 0.33 mmol) 溶於 CH_3CN (2 mL) 中，且在攪拌下添加 K_2CO_3 (140 mg, 0.99 mmol)、接著 4-巰基吡啶 (40 mg, 0.36 mmol) 至其中。將懸浮液攪拌隔夜；濃縮；用 EtOAc 稀釋；用 0.5 N NaOH、接著用 H_2O 洗滌；經 Na_2SO_4 乾燥；過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析法 (EtOAc/ CH_2Cl_2) 純化殘餘物以產生呈油狀之所要產物 (120 mg, 74% 產率)。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $52^\circ C$) δ 8.30 (s, 2H), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.80 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.21 (q, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); HRMS m/z 490.1931, 計算值: 490.1953。

實例 15. 3-[(異丙基亞磺醯基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺



除使用 3-[(異丙硫基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(實例 13)替代 3-[(甲硫基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(1)外，類似於 3-[(甲基亞磺醯基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(2，流程 1)製備此化合物(兩種非對映體)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90-8.68 (m, 1H), 8.16-8.03 (m, 2H), 7.80-7.27 (m, 12H), 5.35-5.12 (m, 1H), 4.30-3.67 (m, 2H), 2.86-1.83 (m, 3H), 1.19-0.55 (m, 9H); HRMS *m/z* 471.2077，計算值：471.2106。

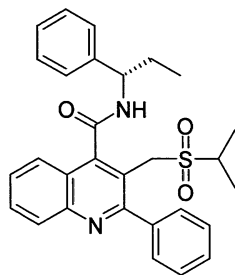
實例 16. 2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]-3-[(吡啶-4-基亞磺醯基)甲基]喹啉-4-羧醯胺



除使用 2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]-3-[(吡啶-4-基硫基)甲基]喹啉-4-羧醯胺(實例 14)替代 3-[(甲硫基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(1)外，類似於 3-[(甲基亞磺醯基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(2)製備此化合物(兩種非對映體，TFA 鹽)。(添加過量 NaIO₄ 且加熱反應以實現轉化。使用逆相 HPLC 純化產物。)¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 52°C) δ 8.81-8.43 (m, 2H), 8.23-8.12 (m, 2H), 8.08-7.90 (m, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.71-

7.26 (m, 12H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 5.32-5.15 (m, 1H), 4.50-4.11 (m, 2H), 2.21-1.94 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 3H); LCMS: m/z 506 (MH^+)。

實例 17. 3-[(異丙基磺醯基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺

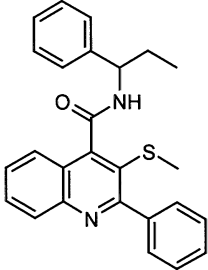
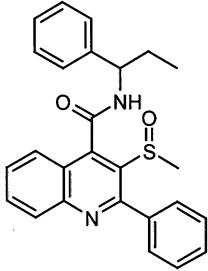
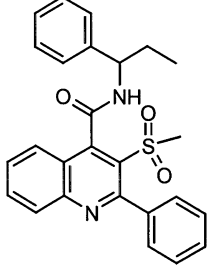
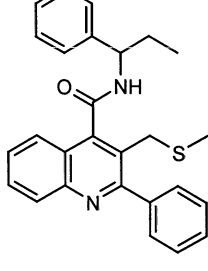
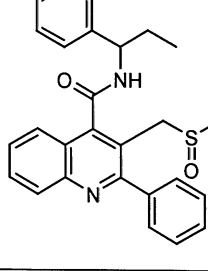


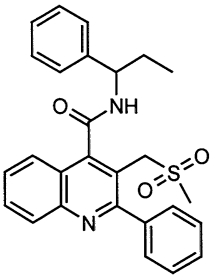
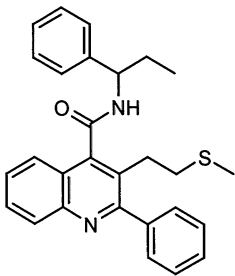
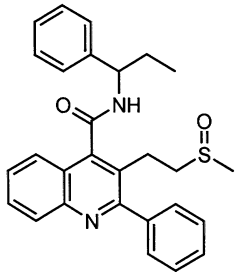
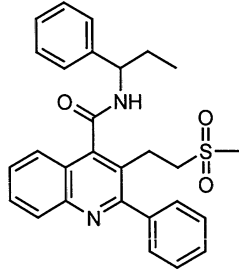
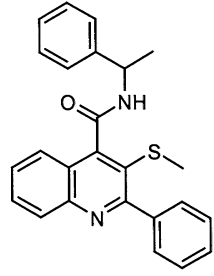
此化合物作為 3-[(異丙基磺基)甲基]-2-苯基-N-[(1S)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺(實例 13)之製備中的第二產物分離。

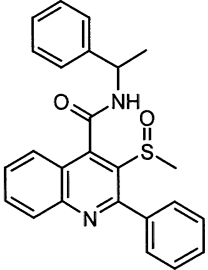
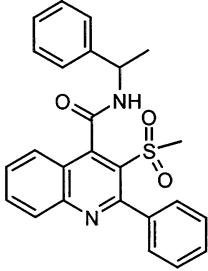
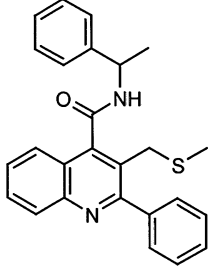
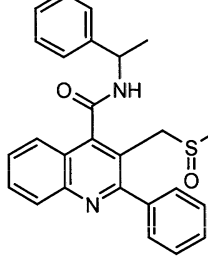
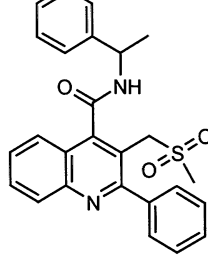
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $52^\circ C$) δ 8.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88-7.25 (m, 14H), 5.28-5.15 (m, 1H), 4.76-4.51 (m, 2H), 2.61-2.43 (m, 1H), 2.21-1.88 (m, 2H), 1.09-0.86 (m, 9H); HRMS m/z 487.2008, 計算值: 487.2055。

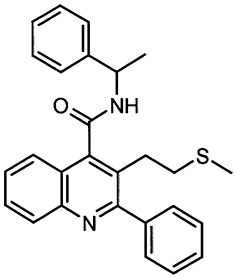
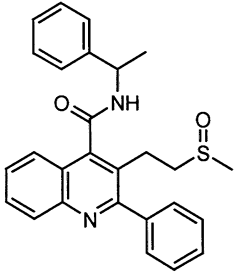
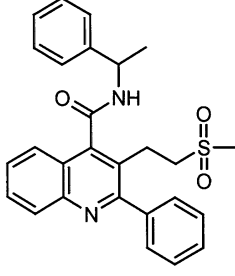
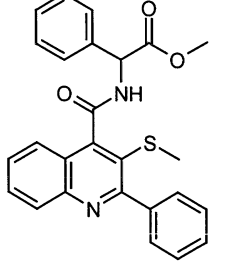
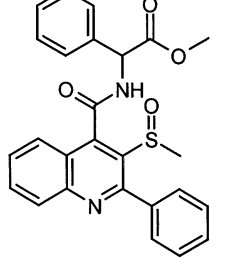
為清楚理解，表 1 中之例示性化合物及製程藉助於圖解及實例來描述本發明。然而，對熟習此項技術者而言，若涵蓋本發明之化合物、製程及方法之教示，則在不偏離本發明之精神或範疇下顯然可作出修改及改變。

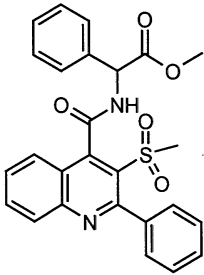
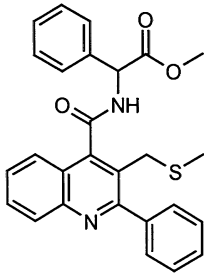
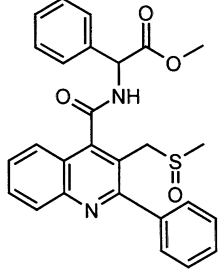
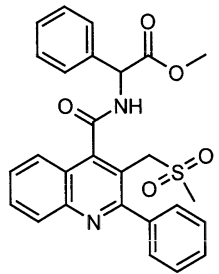
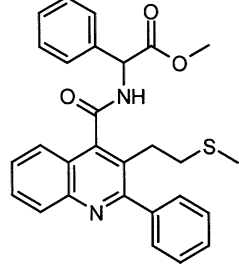
表 1

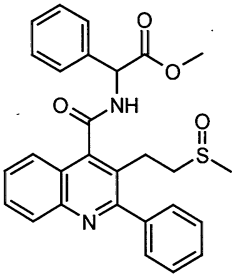
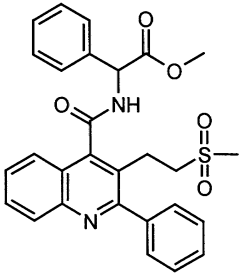
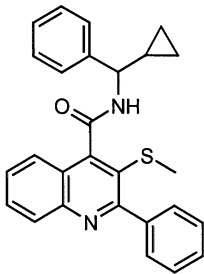
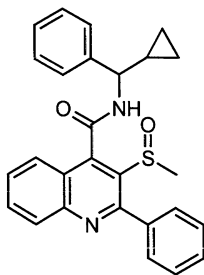
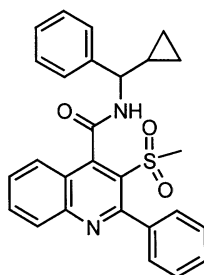
實例	結構	名稱
18		3-(甲硫基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺
19		3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺
20		3-(甲基磺醯基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺
21		3-(甲硫基甲基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺
22		3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺

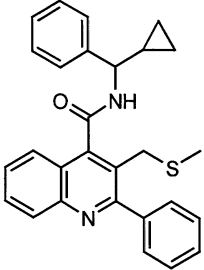
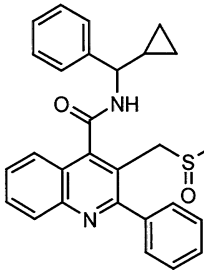
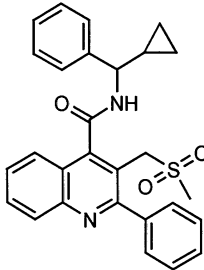
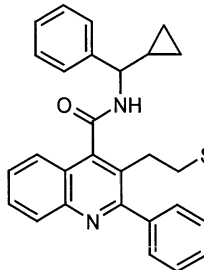
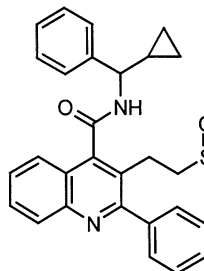
23		3-(2-(甲基磺酰基甲基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧酰胺
24		3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧酰胺
25		3-(2-(甲基亞磺酰基)乙基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧酰胺
26		3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-苯基-N-(1-苯丙基)喹啉-4-羧酰胺
27		3-(甲硫基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧酰胺

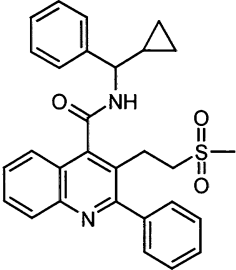
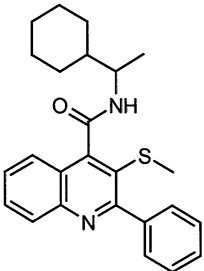
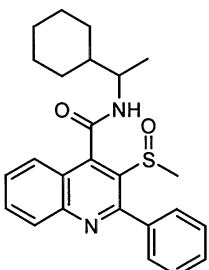
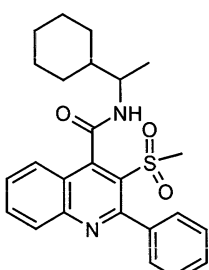
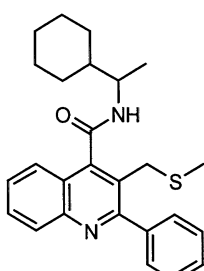
28		3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺
29		3-(甲基磺醯基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺
30		3-(甲硫基甲基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺
31		3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺
32		3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺

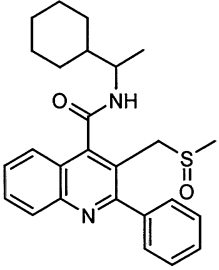
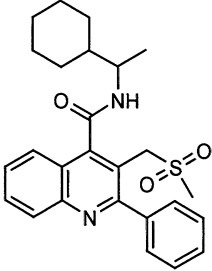
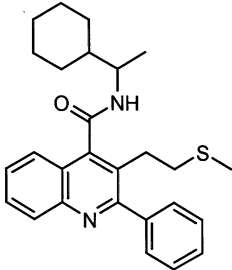
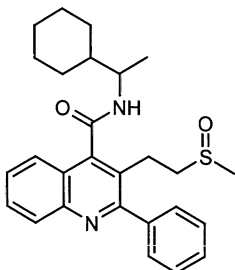
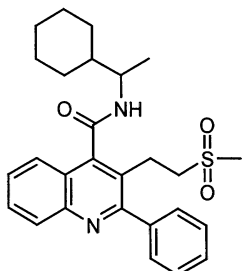
33		3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺
34		3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺
35		3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基-N-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺
36		2-(3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯
37		2-(3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯

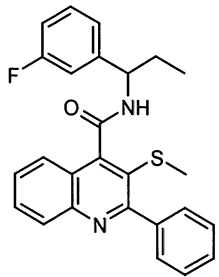
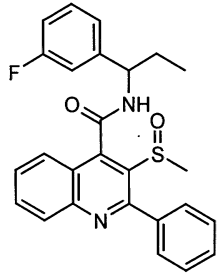
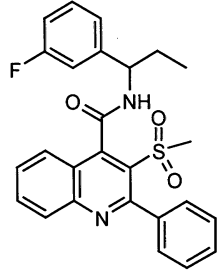
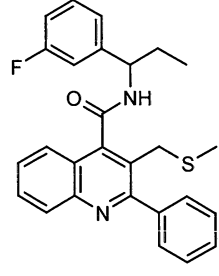
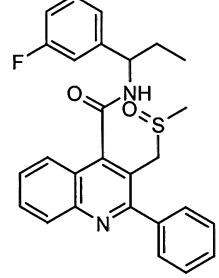
38		2-(3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯
39		2-(3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯
40		2-(3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯
41		2-(3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯
42		2-(3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯

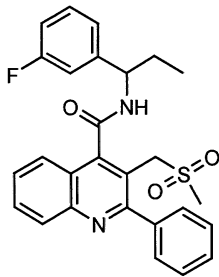
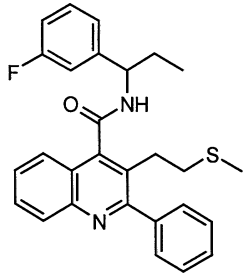
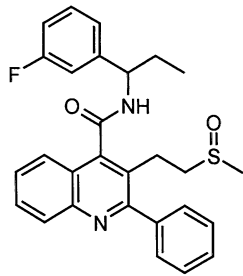
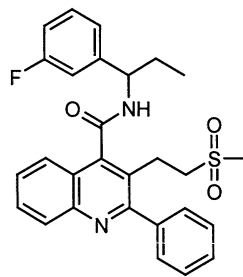
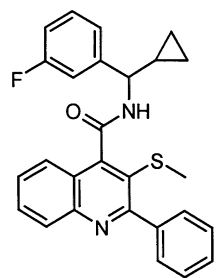
43		2-(3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯
44		2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯
45		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
46		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
47		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺

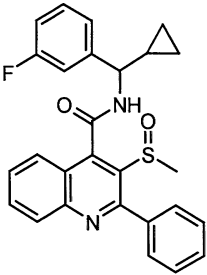
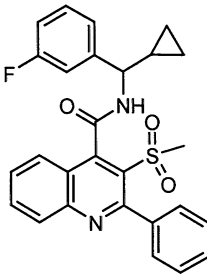
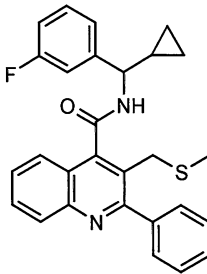
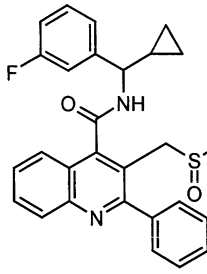
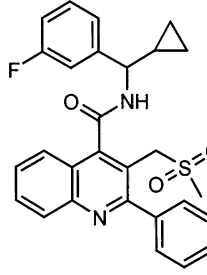
48		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
49		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
50		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
51		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
52		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺

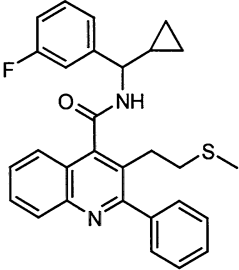
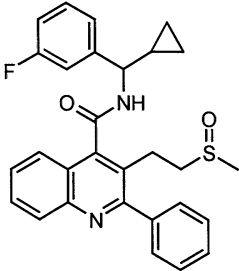
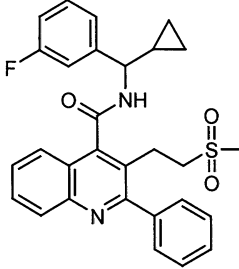
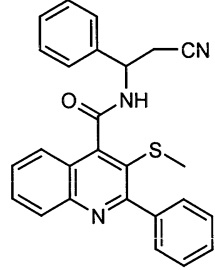
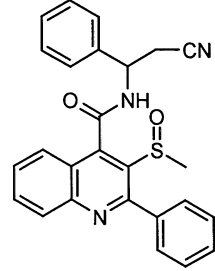
53		N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
54		N-(1-環己基乙基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
55		N-(1-環己基乙基)-3-(甲基亞磺基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
56		N-(1-環己基乙基)-3-(甲基磺基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
57		N-(1-環己基乙基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺

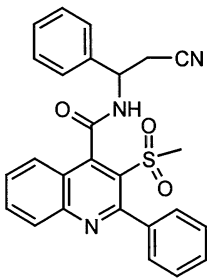
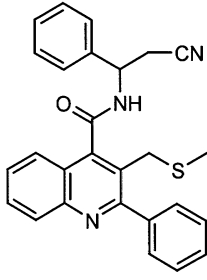
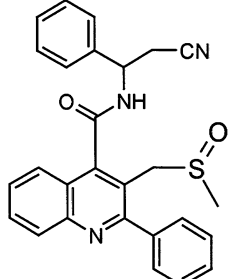
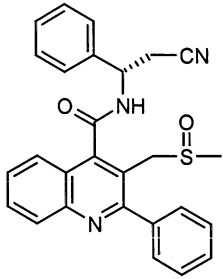
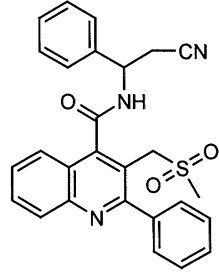
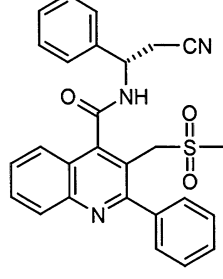
58		N-(1-環己基乙基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
59		N-(1-環己基乙基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
60		N-(1-環己基乙基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
61		N-(1-環己基乙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
62		N-(1-環己基乙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺

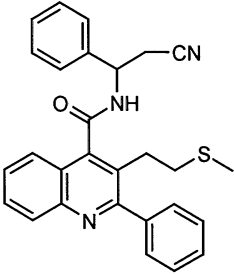
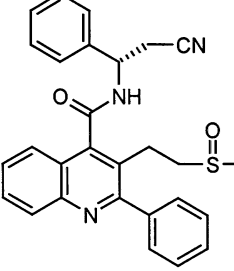
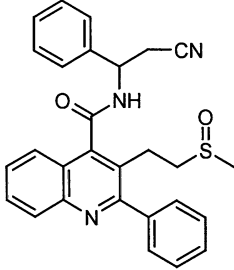
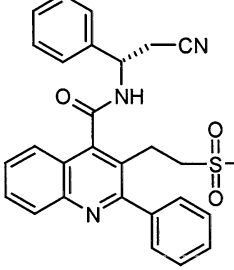
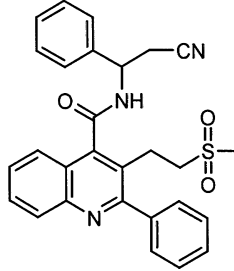
63		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
64		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
65		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
66		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
67		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺

68		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基磺酰基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
69		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(2-(甲磺基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
70		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(2-(甲基磺基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
71		N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(2-(甲基磺基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
72		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲磺基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺

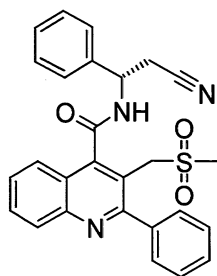
73		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
74		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
75		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
76		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
77		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺

78		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
79		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
80		N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
81		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
82		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺

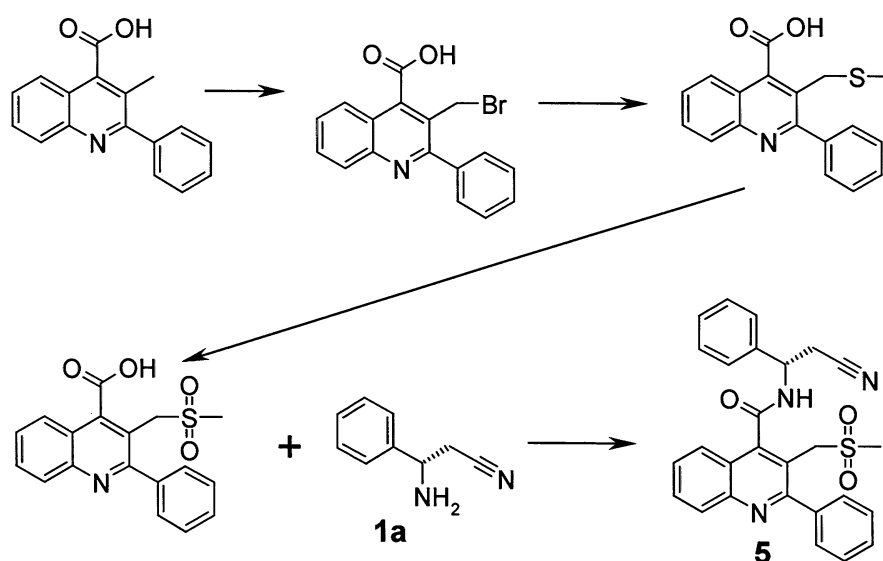
83		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基磺酰基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
84		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
85		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基亞磺酰基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
86		N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基亞磺酰基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
87		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基磺酰基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺
88		N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基磺酰基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酰胺

89		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
90		N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
91		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
92		N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺
93		N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺

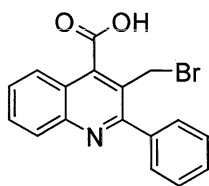
實例 88. N-[(1*S*)-2-氰基-1-苯乙基]-3-[(甲基磺醯基)甲基]-2-苯基喹啉-4-羧醯胺 (5)



根據以下流程製備實例88之化合物：



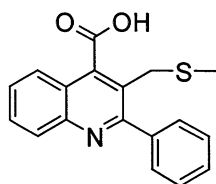
(a) 3-(溴甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酸



添加過氧化苯甲醯(約 10 mg)至 3-甲基-2-苯基喹啉-4-羧酸 (1.5 g, 5.7 mmol) 及 N-溴代丁二醯亞胺 (1.52 g, 8.5 mmol) 於四氯化碳 (25 mL) 中之溶液中且伴隨使用長波長紫外燈 (Blak-ray 模型 B100-AP, Upland, CA) 照射在回流下加熱。4 h 後，添加額外部分之 N-溴代丁二醯亞胺 (750 mg, 4.2 mmol) 及過氧化苯甲醯(約 10 mg)。另外 2 h 後，用水稀

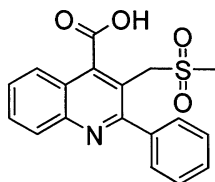
釋經冷卻之混合物。添加硫代硫酸鈉(1 g)，接著藉由添加稀HCl及NaOH調節pH值至約4.0。進一步用乙酸乙酯稀釋混合物，萃取且乾燥(MgSO₄)以產生呈淡棕色粉末狀之產物(1.62 g, 6.2 mmol)。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 3H), 4.75 (s, 2H)。LRMS m/z 342.0。

(b) 3-[(甲基硫基)甲基]-2-苯基喹啉-4-羧酸



添加甲烷硫醇鈉(400 mg, 5.7 mmol)至3-(溴甲基)-2-苯基喹啉-4-羧酸(650 mg, 1.9 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中。攪拌混合物隔夜，濃縮，用pH 4緩衝液(40 mL)及乙酸乙酯(40 mL)稀釋且萃取。乾燥(MgSO₄)有機相且濃縮以產生無需純化即可使用之呈棕色油狀之所要產物。

(c) 3-[(甲磺基)甲基]-2-苯基喹啉-4-羧酸



在0℃下添加3-[(甲基硫基)甲基]-2-苯基喹啉-4-羧酸(450 mg, 1.5 mmol)於THF(2 mL)中之溶液至NaIO₄溶液(400 mg, 1.9 mmol)。攪拌此混合物2 h，同時將其溫至室溫以

產生亞砒及砒之混合物。濃縮混合物且藉由製備性逆相 HPLC 純化，接著凍乾以產生呈白色粉末狀之所要產物 (135 mg, 0.40 mmol)。 ^1H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.12-8.09 (m, 2H), 7.90 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 5H), 4.89 (s, 2H), 2.73 (s, 3H); LRMS m/z 342.1。

(d) 為製備標題化合物，添加乙二醯氯 (28 μL , 0.32 mmol) 及二甲基甲醯胺 (約 1 μL) 至 3-甲烷磺醯基甲基-2-苯基喹啉-4-羧酸 (100 mg, 0.32 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之溶液中。攪拌 3 h 後，濃縮反應混合物且將其再溶於二氯甲烷 (5 mL) 中。添加三乙胺 (135 μL , 0.97 mmol) 及 (S)-3-胺基-3-苯基-丙腈 (1a)。攪拌 4 h 後，濃縮混合物且藉由製備性逆相層析法使用水及具 0.1% 三氟乙酸之乙腈的梯度分離來純化。凍乾後，獲得所要產物的三氟乙酸鹽 (8 mg, 0.017 mmol)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 11H), 5.60 (s, 1H), 4.96-4.60 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.19 (s, 3H)。HRMS m/z 470.1507, $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 之計算值：470.1538。

生物測試

NK-3 受體結合活性：

一般而言，使用如 Krause 等人 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 310-315, 1997) 所述而實施之檢定可評估 NK-3r 結合活性。使用標準程序自人類下視丘 RNA 選殖 NK-3r 互補

DNA。將受體 cDNA 插入經轉染至中國倉鼠 (Chinese hamster) 卵巢細胞株中之適合表現載體中，且穩定表現之純系細胞株可分離、特性化且用於實驗。

可藉由熟習此項技術者已知之技術使細胞在組織培養基中生長且可藉由低速離心回收。可勻化細胞小球，藉由高速離心分離全部細胞膜且將其懸浮於緩衝鹽水中。一般而言，可在測試化合物存在或不存在下，藉由用 ^{125}I -methylPhe7-神經激肽 B 培育適量經純化的膜製劑來實施受體結合檢定。藉由快速過濾可採集膜蛋白且可在 β 板閃爍計數器中定量放射性。藉由使用適合對照物可區別非特異性結合與特異性結合，且可藉由使用不同濃度化合物來測定化合物對所表現之受體的親和力。

自用經選殖之 NK-3 受體轉染之 CHO 細胞製備膜：

使用類似於關於其他人類 NK 受體所描述的方法 (Aharony 等人，Mol. Pharmacol. 45:9-19, 1994; Caccese 等人，Neuropeptides 33, 239-243, 1999)，選殖人類 NK-3 受體基因。經選殖之 NK-3 受體的 DNA 序列不同於所公開之序列 (Buell 等人，FEBS Letts. 299, 90-95, 1992; Huang 等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 184, 966-972, 1992)，其在編碼序列之核苷酸 1320 處具有靜止單 T>C 鹼基變換。因為變換為靜止的，所以經選殖之基因為經編碼之 NK-3 受體蛋白提供與所公開序列一致之主要胺基酸序列。使用標準方法將受體 cDNA 用於轉染 CHO-K1 細胞且使穩定表現受體之純系經分離且特性化。如所公開 (Aharony 等人，1994)，

自此等細胞製備質膜。

採集細胞且離心以移除培養基。在由 50 mM Tris-HCl(pH 7.4)、120 mM NaCl、5 mM KCl、10 mM EDTA及蛋白酶抑制劑(0.1 mg/ml大豆胰蛋白酶抑制劑及1 mM碘乙醯胺)組成之緩衝液中勻化(Brinkman Polytron, 三次15 sec冰上碎裂)球狀細胞。在4°C下, 以1000×g離心勻漿歷時10 min以移除細胞碎片。用勻化緩衝液洗滌小球一次。混合上清液且在4°C下以40,000×g離心20 min。如前, 用Polytron勻化含膜小球。在4°C下以40,000×g離心懸浮液歷時20 min, 將小球懸浮於緩衝液(20 mM HEPES, pH 7.4(含有3 mM MgCl₂、30 mM KCl及100 μM噻吩烷))中且測定蛋白濃度。接著, 用含0.02% BSA之緩衝液稀釋膜懸浮液至3 mg/ml且快速冷凍。將樣品儲存於-80°C下直至使用。

NK-3受體結合活性之檢定：

根據Aharony等人, J. Pharmacol. Exper. Ther., 274:1216-1221, 1995所述, 修改使用 [¹²⁵I]-MePhe7-NKB之受體結合檢定方法。

在含有膜(2 μg蛋白/反應)、所測試之競爭物及 [¹²⁵I]-MePhe7NKB(0.2 nM)之0.2 mL檢定緩衝液(50 mM Tris-HCl、4 mM MnCl₂、10 μM噻吩烷, pH 7.4)中進行競爭實驗。使用未標記同系物配位體(0.5 μM)來定義非特異性結合。在25°C下進行培育, 歷時90 min。藉由在Packard Harvester中真空過濾來分離結合受體之配位體至預浸於

0.5% BSA中的GF/C板上。用0.02 M Tris(pH 7.4)洗滌板。如先前所公開(Aharony等人, 1995), 使用GraphPad Prism或IDBS XLfit軟體進行平衡結合常數(K_D 及 K_i)、受體密度(B_{max})及統計分析的計算。

NK-3功能活性：

一般而言，可藉由對穩定表現NK-3r之細胞株使用鈣活動檢定來評估NK-3功能活性。由methylPhe7-神經激肽B促效劑引起之鈣活動可使用FLIPR(Molecular Devices)儀器以製造商所述之方式來監控。可添加促效劑至細胞且連續記錄螢光反應長達5 min。可藉由在投與methylPhe7-神經激肽B促效劑之前預培育細胞來評估拮抗劑之作用。可藉由觀測促效劑在該系統中之固有活性來評估促效劑之作用。

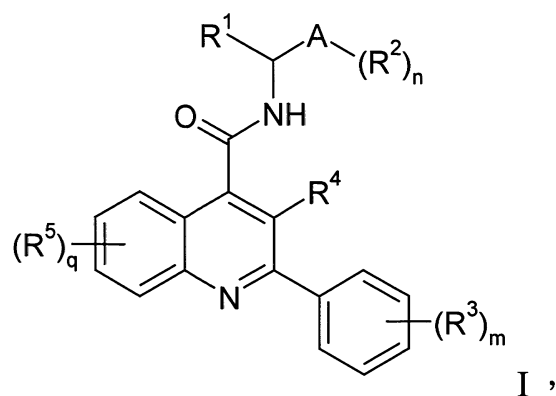
NK-3功能活性之檢定：

使表現NK-3受體之CHO細胞保持於生長培養基(Ham's F12培養基、10% FBS、2 mM L-麩醯胺酸及50 mg/mL濕黴素(Hygromycin)B)中。在檢定前一天，將細胞分散至具有2 mM L-麩醯胺酸之Ultraculture培養基(Cambrex Bio Science)中的384-孔培養盤中以獲得70%-90%融合。為定量NK-3受體誘導之鈣活動，首先用由Hanks平衡鹽溶液、15 mM HEPES及2.5 mM丙磺舒組成之檢定緩衝液(pH 7.4)洗滌細胞。接著在檢定緩衝液中用Fluo4/AM染料(4.4 μ M)負載細胞。培育細胞一小時且接著用檢定緩衝液洗滌，使其暴露於0.02-300 nM森泰德(senktide)且使用FLIPR儀器(Molecular Devices Corporation)記錄螢光反應。為定量促

效劑反應之拮抗作用，在變化測試化合物濃度之情況下歷時2 min-20 min預培育細胞，且接著使其暴露於2 nM森泰德(該濃度僅引起約70%最大鈣反應)。使用XLfit軟體(IDBS製造商)分析所得資料以測定EC50及IC50值。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物：

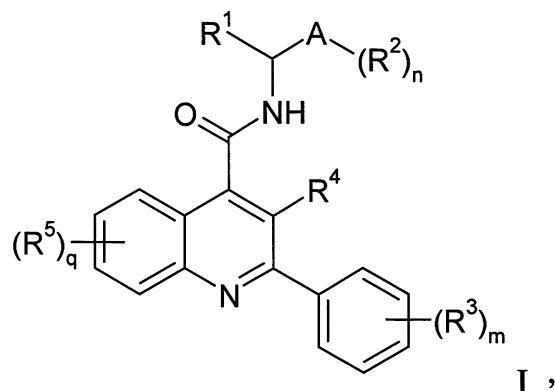


(其中 R^1 、 A 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 、 m 及 q 係如說明書中定義)、其醫藥學上可接受之鹽、其製造方法、含有其之醫藥組合物及其使用方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種根據式I之化合物：



其中：

R^1 係選自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基OC(O)-；

A為苯基或 C_{3-7} 環烷基-；

每次出現時， R^2 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基-；

n為1、2或3；

每次出現時， R^3 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基-；

m為1、2或3；

R^4 為E-S(O)_r-(CH₂)_p-，其中E係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p係選自0、1、2、3、4、5及6，且r係選自0、1及2；

每次出現時， R^5 係獨立選自H、-OH、-CN、鹵素、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶及-SO₂R⁶；

q 為 1、2 或 3；

其中：

每次出現時， R^6 及 R^7 係獨立選自 H、 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基、 C_{2-6} 直鏈或支鏈烯基或炔基及具有零、一或兩個雙鍵或參鍵之 C_{3-7} 碳環基，其中該等基團係未經取代或經一或多個選自 -OH、=O、 $-NH_2$ 、-CN、鹵素、芳基及 C_{1-3} 烷氧基-之部分取代；

且

當 R^1 、 R^2 或 R^3 為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分係未經取代或具有 1、2、3、4 或 5 個每次出現時獨立選自 -OH、 $-NH_2$ 、-CN、苯基及鹵素之取代基；

或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體或醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

A 為苯基；

R^1 係選自 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基OC(O)-；

R^2 係選自 H、鹵素及未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-；

R^3 為 H 或鹵素；

n 及 m 均為 1，且

當 R^1 為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分係未經取代或具有 1、2、3、4 或 5 個每次出現時獨立選自 -OH、 $-NH_2$ 、-CN 及鹵素之取代基；

或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅

體或醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中：

A為苯基；

R^1 係選自 C_{1-4} 烷基-及 C_{3-6} 環烷基-；

R^2 係選自 H、鹵素及未經取代之 C_{1-6} 烷氧基-；

R^3 為 H 或鹵素；

n及m均為1；

R^4 為 $E-S(O)_r-(CH_2)_p-$ ，其中 E 係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p 係選自 0、1、2 及 3，且 r 係選自 0、1 及 2；

R^5 為 H；

或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體或醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1之化合物，其中：

A為苯基；

R^1 為乙基或環丙基；

R^2 係選自 H、F 及 $-OCH_3$ ；

R^3 為 H 或 F；

n、m及q各為1；

R^4 係選自 $-(CH_2)_p-S(O)_r-C_{1-6}$ 烷基，其中 p 係選自 0、1、2 及 3，且 r 係選自 0、1 及 2；

每次出現時， R^5 係獨立選自 H、 $-OH$ 及鹵素；

或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體或醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其係選自：

3-(甲硫基)-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基磺醯基)-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-(乙硫基)-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-(乙基亞磺醯基)-2-苯基-*N*-[(*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-(乙基磺醯基)-2-苯基-*N*-[(*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-(溴甲基)-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[(甲硫基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[(甲基亞磺醯基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[(甲基磺醯基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[2-(甲基亞磺醯基)乙基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[(異丙硫基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]-3-[(吡啶-4-基硫基)甲基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[(異丙基亞磺醯基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]-3-[(吡啶-4-基亞磺醯基)甲基]喹啉-4-羧醯胺；

3-[(異丙基磺醯基)甲基]-2-苯基-*N*-[(1*S*)-1-苯丙基]喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲硫基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基磺醯基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲硫基甲基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基-*N*-(1-苯丙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲硫基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基磺醯基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲硫基甲基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基-*N*-(1-苯乙基)喹啉-4-羧醯胺；

2-(3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯；

2-(3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯；

2-(3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯；

2-(3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯；

2-(3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯；

2-(3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基乙酸甲酯；

2-(3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-苯基
乙酸甲酯；

2-(3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-
2-苯基乙酸甲酯；

2-(3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺基)-2-
苯基乙酸甲酯；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯
胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-
羧醯胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧
醯胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧
醯胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹
啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-
4-羧醯胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-
4-羧醯胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基
喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(苯基)甲基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹
啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-環己基乙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧

醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(1-(3-氟苯基)丙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹

啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(環丙基(3-氟苯基)甲基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲硫基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基亞磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基磺醯基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲硫基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基亞磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(甲基磺醯基甲基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲硫基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

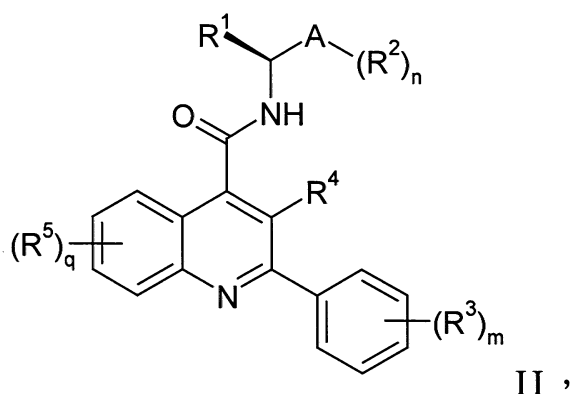
N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基亞磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

N-((S)-2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；及

N-(2-氰基-1-苯乙基)-3-(2-(甲基磺醯基)乙基)-2-苯基喹啉-4-羧醯胺；

或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體或醫藥學上可接受之鹽。

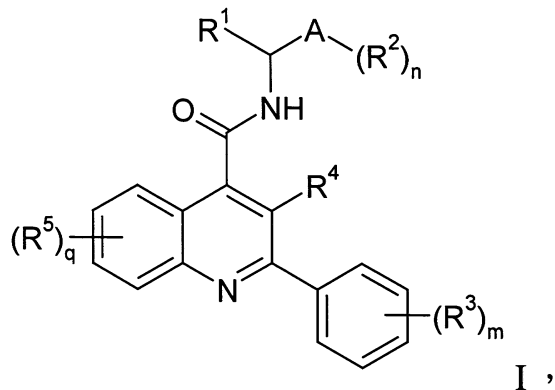
6. 如請求項1之化合物，其係根據式II：



其中 R^1 、 A 、 R^2 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 及 q 係如式I所定義；

或其立體異構體、活體內可水解之前驅體或醫藥學上可接受之鹽。

7. 一種製備式I化合物之方法：



其中：

R^1 係選自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基OC(O)-；

A為苯基或 C_{3-7} 環烷基-；

每次出現時， R^2 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基
 C_{1-6} 烷基-；

n為1、2或3；

每次出現時， R^3 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基
 C_{1-6} 烷基-；

m為1、2或3；

R^4 為E-S(O)_r-(CH₂)_p-，其中E係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p係選自0、1、2、3、4、5及6，且r係選自0、1及2；

每次出現時， R^5 係獨立選自H、-OH、-CN、鹵素、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶及-SO₂R⁶；

q為1、2或3；

其中：

每次出現時， R^6 及 R^7 係獨立選自H、 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基、 C_{2-6} 直鏈或支鏈烯基或炔基及具有零、一或兩個雙鍵或參鍵之 C_{3-7} 碳環基，其中該等基團係未經取代或經一或多個選自-OH、=O、-NH₂、-CN、鹵素、芳基及 C_{1-3} 烷氧基-之部分取代；

且

當 R^1 、 R^2 或 R^3 為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分係未經取代或具有 1、2、3、4 或 5 個每次出現時獨立選自 -OH、-NH₂、-CN、苯基及鹵素之取代基；

該方法包含：

在自由基引發劑存在下，使 3-甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺與 N-溴代丁二醯亞胺(NBS)反應以產生 3-溴甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺；

使該烷基鹵化物與硫醇反應以產生對應硫醚；

用氧化劑氧化該硫醚以產生對應 3-甲烷亞磺醯基甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺或對應 3-甲烷磺醯基甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺；

或

對於在喹啉與硫原子之間具有乙基或其他烷基所連接之鏈索之化合物而言：

使 3-溴甲基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺與替代硫醇之親核試劑反應以產生對應 3-(2-甲基硫基-乙基)-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺；

氧化該 3-(2-甲基硫基-乙基)-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺以產生對應亞砜或砜；

或

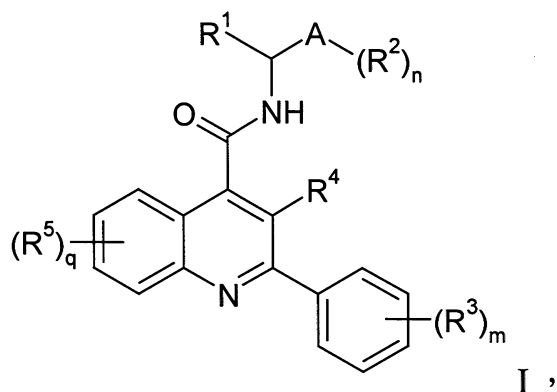
對於具有直接連接於喹啉之硫的化合物而言：

使 3-烷基硫基-2-苯基-喹啉-4-羧酸與適合胺在偶合劑存在下反應以產生 3-烷基硫基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷

基)-醯胺；及

氧化該3-烷基硫基-2-苯基-喹啉-4-羧酸(烷基)-醯胺以產生對應亞砷或對應砷。

8. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之稀釋劑、潤滑劑或載劑及根據式I之化合物：



其中：

R^1 係選自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基OC(O)-；

A為苯基或 C_{3-7} 環烷基-；

每次出現時， R^2 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基-；

n為1、2或3；

每次出現時， R^3 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基-；

m為1、2或3；

R^4 為E-S(O)_r-(CH₂)_p-，其中E係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p係選自0、1、2、3、4、5及

6，且 r 係選自0、1及2；

每次出現時， R^5 係獨立選自H、-OH、-CN、鹵素、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 及 $-SO_2R^6$ ；

q 為1、2或3；

其中：

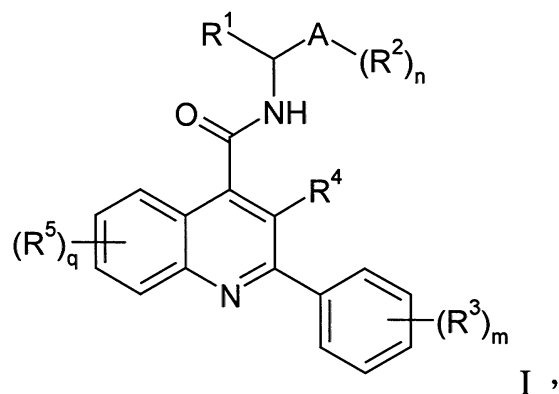
每次出現時， R^6 及 R^7 係獨立選自H、 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷基、 C_{2-6} 直鏈或支鏈烯基或炔基及具有零、一或兩個雙鍵或參鍵之 C_{3-7} 碳環基，其中該等基團係未經取代或經一或多個選自-OH、=O、 $-NH_2$ 、-CN、鹵素、芳基及 C_{1-3} 烷氧基-之部分取代；

且

當 R^1 、 R^2 或 R^3 為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分係未經取代或具有1、2、3、4或5個每次出現時獨立選自-OH、 $-NH_2$ 、-CN、苯基及鹵素之取代基，

或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體或醫藥學上可接受之鹽。

9. 一種根據式I之化合物或其立體異構體、對映異構體、活體內可水解之前驅體或醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療或預防其中NK-3受體之調節有益的疾病或病狀之藥劑：



其中：

R^1 係選自H、 C_{1-4} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-及 C_{1-4} 烷基OC(O)-；

A為苯基或 C_{3-7} 環烷基-；

每次出現時， R^2 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-7} 環烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基
 C_{1-6} 烷基-；

n為1、2或3；

每次出現時， R^3 係獨立選自H、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基-及 C_{1-6} 烷氧基
 C_{1-6} 烷基-；

m為1、2或3；

R^4 為E-S(O)_r-(CH₂)_p-，其中E係選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、芳基-及雜芳基-，p係選自0、1、2、3、4、5及6，且r係選自0、1及2；

每次出現時， R^5 係獨立選自H、-OH、-CN、鹵素、-R⁶、-OR⁶、-NR⁶R⁷、-SR⁶、-SOR⁶及-SO₂R⁶；

q為1、2或3；

其中：

每次出現時， R^6 及 R^7 係獨立選自H、 C_{1-6} 直鏈或支鏈烷

基、C₂₋₆直鏈或支鏈烯基或炔基及具有零、一或兩個雙鍵或參鍵的C₃₋₇碳環基，其中該等基團係未經取代或經一或多個選自-OH、=O、-NH₂、-CN、鹵素、芳基及C₁₋₃烷氧基-之部分取代；

且

當R¹、R²或R³為烷基、環烷基、烷氧基或烷氧基烷基部分時，該等部分係未經取代或具有1、2、3、4或5個每次出現時獨立選自-OH、-NH₂、-CN、苯基及鹵素之取代基。

10. 如請求項9之用途，其中該疾病或病狀係選自抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、認知病症、精神病、肥胖症、發炎疾病、大腸急躁症、腸道發炎病症、嘔吐、先兆子癇、慢性阻塞性肺病、與過量促性腺素及/或雄激素相關的病症，該等相關病症包括痛經、良性前列腺增生、前列腺癌及睪丸癌。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(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：

