

發明專利說明書 200522953

(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： 93/37995

※ 申請日期： 93/12/08

※IPC 分類：A61K 31/4361

A61K 31/495

A61K 31/435

一、發明名稱：(中文/英文)

苯并嘔啉衍生物及其用途

BENZOXAZINE DERIVATIVES AND USES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 雅各 伯傑

BERGER, JACOB

2. 羅賓 道格拉斯 克拉克

CLARK, ROBIN DOUGLAS

3. 蕭舒海

ZHAO, SHU-HAI

國 籍：(中文/英文)

1.2.3.均美國 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；2003年12月09日；60/528,378

2.

☐ 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】

本發明係關於苯并呋啉衍生物及其組合物，其在製備醫藥上之用途，及其製法。

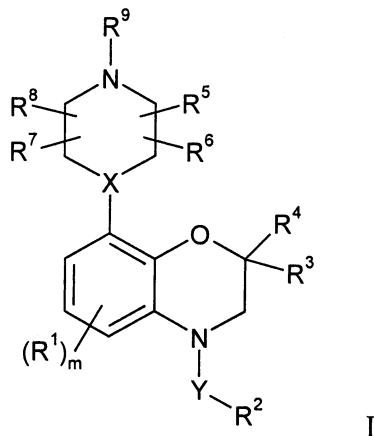
【先前技術】

神經傳送素5-羥色胺(5-HT)作為腦部主要調節用神經傳送素之作用係經由許多稱之為5-HT1、5-HT2、5-HT3、5-HT4、5-HT5、5-HT6及5-HT7之受體族控制。依腦部中高的5-HT6受體mRNA量為準，已經提出5-HT6受體可能在中樞神經系統疾病之病變及治療上扮演主要角色。尤其，5-HT2及5-HT6選擇性配位子已經被確認可用於治療某些CNS疾病，如帕金森症、亨丁頓症、焦慮、沮喪、狂躁抑鬱症、精神病、癲癇、妄想破壞症、心情不適、偏頭痛、阿茲海默症(認知記憶之提升)、睡眠失調、飲食失調如厭食、暴飲暴食及肥胖症、疼痛衝擊、靜坐不能、注意力不足之過動疾病(ADHD)、注意力不集中障礙(ADD)、戒除藥物濫用如古柯鹼、酒精、尼古丁及苯并二呋庚因、精神分裂症，以及因脊髓外傷及/或頭部受傷產生之疾病如腦水腫。亦希望該化合物可用於治療某些腸胃道(GI)疾病，如功能性腸疾病。例如見B.L. Roth等人，J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 第1403-14120頁，D. R. Sibley等人，Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327, A. J. Sleight等人，Neurotransmission, 1995, 11, 1-5及A. J. Sleight等人，Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-8。

雖然已經揭示 5-HT₆調節劑，但仍持續需要可用於調節上述 5-HT₆受體及/或其他 5-羥色胺受體之化合物。

【發明內容】

本發明提供式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或前藥：



其中

m 為 0 至 3；

X 為 N 或 CH；

Y 為 -SO₂- 或 -CH₂-；

各 R¹ 獨立為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、氰基、羥基、烷基、烷氧基、-SO₂R^a、-C(=O)-NR^bR^c、-SO₂-NR^bR^c、-SR^b、-N(R^b)-C(=O)-R^c、-C(=O)-R^b 或 -N(R^b)-SO₂-R^a，

其中

各 R^a 獨立為烷基或鹵烷基，且各 R^b 及 R^c 獨立為氫、烷基或鹵烷基，

R² 為視情況以烷基、鹵基、鹵烷基、烷氧基或氰基取代之芳基或雜芳基；

各 R^3 及 R^4 獨立為烷基、羥基烷基或烷氧基烷基，或 R^3 及 R^4 與其所附接之碳一起形成具有3至6個環原子，且視情況包含選自N、O及S雜原子之環狀基；且

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立為氫或烷基，或 R^9 與 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 之一與其所附接之原子一起形成具有5至7個環原子之雜環胺基環。

本發明亦提供製備包括式(I)化合物之組合物，以及式(I)化合物之用法。

【實施方式】

目標化合物包含苯并𩚑𩚑環系統2-位置處之2,2-二烷基取代基或其他二取代，其意外的比僅在苯并𩚑𩚑環系統之2-位置處存在氫之化合物獲得較大之5-羥色胺受體親合力，尤其是5-HT₆。

除非另有說明，本申請案(包含說明書及請求項)中所用之以下名詞定義如下。需了解如說明書及附屬請求項中所用，單一形式包含複數對象，除非文中另有清楚標示。

"促效劑"係指可提升另一化合物或受體位置活性之化合物。

"烷基"意指主要包含碳及氫原子，且具有一至十二個碳原子之單價直鏈或支鏈飽和烴基團。"低級烷基"係指一至六個碳原子之烷基。烷基之實例包含(但不限)甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基等。

"伸烷基"意指一至六個碳原子之直鏈飽和二價烴基，或

三至六個碳原子之支鏈飽和二價烴基，例如亞甲基、伸乙基、2,2-二甲基伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、伸戊基等。

"烷氧基"意指式-OR之基團，其中R為本文定義之烷基基團。烷氧基基團之實例包含(但不限)甲氧基、乙氧基、異丙氧基等。

"烷氧基烷基"意指式 R^aR^b -之基團，其中 R^a 為本文定義之烷氧基，且 R^b 為本文定義之伸烷基。列舉之烷氧基烷基基團包含甲氧基乙基、乙氧基乙基、2,3-二甲氧基丙基等。

"拮抗劑"係指可降低或預防另一化合物或受體位置作用之化合物。

"芳基"意指由單-、雙-或三環芳系環組成之單價環狀芳系烴基團。芳基可視情況如本文定義般取代。芳基基團之實例包含(但不限)視情況取代之苯基、萘基、菲基、芴基、蒽滿基、戊搭烯基、萘基、氧基二苯基、聯苯、亞甲基二苯基、胺基二苯基、二苯基硫醚基、二苯基磺醯基、二苯基異亞丙基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并二氧基、苯并吡喃基、苯并噁吡基、苯并噁吡酮基、苯并哌啶基、苯并哌吡基、苯并吡咯啶基、苯并嗎啉基、亞甲基二氧基苯基、伸乙基二氧基苯基等，且包含其部份氫化之衍生物。

"芳基烷基"及"芳烷基"(可交互使用)意指- R^aR^b 基，其中 R^a 為伸烷基，且 R^b 為本文定義之芳基；例如苄基、苯乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基等均為芳基烷基之實例。

"環烷基"意指由單-或雙環狀環組成之單價飽和碳環基

團。環烷基可視情況以一或多個取代基取代，其中各取代基係獨立為羥基、烷基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基，除非另有說明。環烷基基團之實例包含(但不限)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等，且包含其部分不飽和之衍生物。

"環烷基烷基"意指式 $-R'-R''$ 之基團，其中 R' 為伸烷基，且 R'' 為本文定義之環烷基。

"雜烷基"意指本文定義之烷基，且其中之一、二或三個氫原子已經以獨立選自由 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 及 $-S(O)_nR^d$ (其中 n 為 0 至 2 之整數) 組成之群組之取代基置換，且須了解雜烷基之附接點係經由碳原子，其中 R^a 為氫、鹼基、烷基、環烷基或環烷基烷基； R^b 及 R^c 彼此獨立為氫、鹼基、烷基、環烷基或環烷基烷基；且當 n 為 0 時， R^d 為氫、烷基、環烷基或環烷基烷基，且當 n 為 1 或 2 時， R^d 為烷基、環烷基、環烷基烷基、胺基、鹼基胺基、單烷基胺基或二烷基胺基。代表性實例包含(但不限)2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基-1-羥基甲基乙基、2,3-二羥基丙基、1-羥基甲基乙基、3-羥基丁基、2,3-二羥基丁基、2-羥基-1-甲基丙基、2-胺基乙基、3-胺基丙基、2-甲基磺鹼基乙基、胺基磺鹼基甲基、胺基磺鹼基乙基、胺基磺鹼基丙基、甲基胺基磺鹼基甲基、甲基胺基磺鹼基乙基、甲基胺基磺鹼基丙基等。

"羥基烷基"意指式 $HO-R^c$ 之基團，其中 R^c 為本文定義之伸烷基。列舉之羥基烷基基團包含羥基乙基、羥基丙基、2,3-二羥基丙基等。

"雜芳基"意指具有至少一個含有一、二或三個選自N、O或S環雜原子，其於環原子為C之芳系環之5至12個環原子之單環或雙環基，且須了解雜芳基之附接點係在芳系環上。雜芳基環可視情況如本文定義般取代。雜芳基基團之實例包含(但不限)視情況取代之咪唑基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、呋二唑基、噻二唑基、吡咭基、噻吩基、苯并噻吩基、硫苯基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并硫吡喃基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并呋二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、異吲哚基、三唑基、三咭基、喹呋琳基、嘌呤基、喹啉基、喹啉咭基、茶啶基、蝶啶基、吡啶基、吡庚因基、二吡庚因基、吡啶基等，且包含其部分氫化之衍生物。

"鹵基"及"鹵素"一詞(可交互使用)係指取代基氟、氯、溴或碘基。

"鹵烷基"意指如本文定義之烷基，且其中之一或多個氫原子已經以相同或不同之鹵素置換。列舉之鹵烷基包含-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、全氟烷基(例如-CF₃)等。

"雜環胺基"意指其中至少一環原子為N、NH或N-烷基，且其於環原子形成伸烷基之飽和環。

"雜環基"意指由一至三個環原子組成，且加入一、二或三或四個雜原子(選自氮、氧或硫)之單價飽和基團。雜環基環可視情況如本文之定義般取代。雜環基基團之實例包含(但不限)視情況取代之哌啶基、哌咭基、均哌咭基、吡庚因

基、吡咯啉基、吡啶啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、噻吩基、噻啉基、呋啶基、異呋啶基、嗎啉基、噻啶基、異噻啶基、奎寧環基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、噻二啶基、苯并噻啶基、苯并亞偶氮基(benzoazolyldinyl)、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫吡喃基、四氫吡喃基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砜、噻嗎啉砜、二氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基等。

"視情況取代"與"芳基"、"苯基"、"雜芳基"或"雜環基"併用時意指視情況以一至四個，較好以一或二個選自烷基、環烷基、環烷基烷基、雜烷基、羥基烷基、鹵基、硝基、氰基、羥基、烷氧基、胺基、鹽基胺基、單-烷基胺基、二-烷基胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、-COR(其中R為氫、烷基、苯基或苯基烷基)、-(CR'R'')_n-COOR(其中n為0至5之整數，R'及R''獨立為氫或烷基，且R為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基或苯基烷基)或-(CR'R'')_n-CONR^aR^b(其中n為0至5之整數，R'及R''獨立為氫或烷基，且R^a及R^b彼此獨立為氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、苯基或苯基烷基)取代基獨立取代之芳基、苯基、雜芳基或雜環基。

"離去基"意指其意一般與合成有機化學結合之基，亦即可在取代之反應條件下置換之原子或基。離去基之實例包含(但不限)鹵素、伸烷基-或伸芳基磺鹽基氧基，如甲烷磺鹽基氧基、乙烷磺鹽基氧基、硫代甲基、苯磺鹽基氧基、甲苯磺鹽基氧基、及噻吩基氧基、二鹵磷鹽基氧基、視情

況取代之苄基氧基、異丙基氧基、鹽基氧基等。

"調節劑"意指與標地作用之分子。該作用包含(但不限)促效劑、拮抗劑等，如本文之定義。

"視情況"意指後續所述之狀況或環境可能並不會發生，且該敘述包含狀況或環境發生之例及不會發生之例。

"病症"意指認一種疾病、症狀、徵候群或徵兆。

"惰性有機溶劑"或"惰性溶劑"意指在與之結合之所述反應條件下為惰性之溶劑，包含例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、第三丁醇、二噁烷、吡啶等。除非另有說明，否則本發明反應中所用之溶劑均為惰性溶劑。

"醫藥可接受性"意指用於製備醫藥組合物，且通常安全、無毒、且不會有生物或其他不必要作用，且包含獸醫以及人類醫藥用途。

化合物之"醫藥可接受性鹽"意指如本文所定義之醫藥可接受性，且帶有母體化合物所需醫藥活性之之鹽。該等鹽包含：與無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成；或與有機酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡糖庚酸、葡糖酸、穀胺酸、乙醇酸、羥基萘酸、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、馬來酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、琥珀酸、酒石酸、對-甲苯磺酸、三甲基乙酸等形成之酸加成鹽，或當母體化合物中含有酸性質子時，或以金屬離子置換例如鹼金屬離子、鹼土離子、或鋁離子；

或與有機或無機鹼配位形成之鹽。可接受之有機鹼包含二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、胺基丁三醇(tromethamine)等。可接受之無機鹼包含氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉及氫氧化鈉。

較佳之醫藥可接受性鹽為由乙酸、鹽酸、硫酸、甲烷磺酸、馬來酸、磷酸、酒石酸、檸檬酸、鈉、鉀、鈣、鋅及鎂形成之鹽。

應了解醫藥可接受性鹽之所有參考包含該酸性加成鹽之本文定義之溶劑加成形式(溶劑化物)或結晶形式(多態體)。

在本文中可交互使用之"前藥"一詞係指當該前藥投藥於哺乳動物標的時，可在活體中釋出式I之活性母體藥物之任何化合物。式I化合物之前藥係依該改質可在活體中斷裂以釋出母體化合物之方式，將式I化合物中存在之一或多個官能基改質製備。前藥包含其中式I化合物中之羥基、胺基或氫硫基係與可在活體中斷裂分別再生游離羥基、胺基或氫硫基之式I化合物。前藥之實例包含(但不限)式I化合物中之羥基官能基之酯(例如，乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物)、胺基甲酸酯(例如，N,N-二甲基胺基羧基)，胺基官能基之N-鹽基衍生物(例如，N-乙鹽基)N-Mannich鹼，Schiff鹼及對映體，式I化合物中之酮及醛官能基之肟、乙縮醛、縮醛及烯醇酯等，見Bundegaard, H. "(前藥之設計)Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)等。

"保護基"意指可選擇性遮蔽多官能基化合物之一反應位置，使化學反應可依其所用合成化學之慣用方法，選擇性

的在另一未經保護之反應位置進行。本發明之某些方法需依賴保護基以遮蔽反應物中存在之反應氮及/或氧原子。"胺基保護基"及"氮保護基"一詞在本文中可交互使用，且係指可在合成程序過程中保護氮原子免於不必要反應之有機基。氮保護基之實例包含(但不限)三氟乙醯基、乙醯醯胺基、苄基(Bn)、苄基氧基羰基(碳苄基氧基，CBZ)、對-甲氧基苄基氧基羰基、對-硝基苄基氧基羰基、第三丁氧基羰基(BOC)等。熟習本技藝者會了解如何選擇容易移除及可承受以下反應之基。

"溶劑化物"意指含有化學計量或非化學計量溶劑之溶劑加成形式。某些化合物會在其結晶固態中抓取固定莫耳比之溶劑分子，因而形成溶劑化物。若溶劑為水，則所形成之溶劑化物為水合物，若溶劑為醇，則所形成之溶劑化物為醇化物。水合物係藉由使一或多個水分子與水可以其H₂O分子態保留之物質之一結合形成，且該結合可形成一或多個水合物。

"標的"意指哺乳動物或非哺乳動物。哺乳動物意指哺乳動物類之任一成員，包含(但不限)人類、非人類靈長類如黑猩猩及其他猿猴類；放牧動物如牛、馬、羊、山羊及豬；家畜如兔、狗及貓；實驗用動物包含嚙齒動物如小鼠、老鼠及天竺鼠；等。非哺乳動物實例包含(但不限)鳥類等。"標的"一詞並未表示特定之年齡或性別。

"治療有效量"意指當投藥於標的以治療病症時，對該病症足以使該治療起作用之化合物量。"治療有效量"會隨著

化合物、欲治療之病症、病症之嚴重性及標的之年齡以及相對健康狀況、投藥路徑及方式，臨床醫師或獸醫之判斷及其他因子而變。

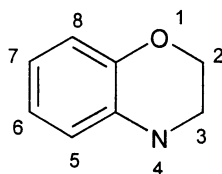
當關於變數之名詞"以上定義者"及"本文定義者"是以變數之最廣定義以及若存在之較佳、更佳以及最佳定義供參考。

病症之"治療"包含：

- (i)預防病症，亦即使病症之臨床徵候不會在可能暴露在病症中或有病症傾向，但並未罹患或呈現病症之標的中發展，
- (ii)抑制病症，亦即牽制病症或其臨床徵候之發展，或
- (iii)減輕病症，亦即使病症或其臨床徵候臨時或永久復原。

"處理"、"接觸"及"作用"一詞用於化學反應時意指在適當條件下添加或混合二或多種試劑，以產生所示及/或所需產物。應了解產生所示及/或所需產物之反應可能並不需為起初添加之二試劑結合之直接結果，亦即，可能為一或多種在混合物中產生，最後會形成所示及/或所需產物之中間物。

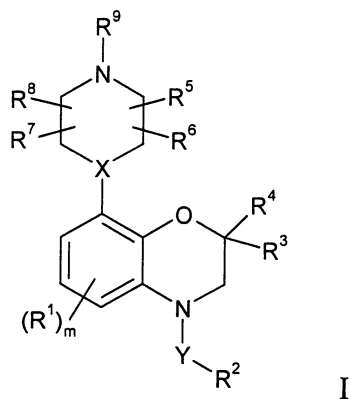
通常，本申請案中所用之命名係以IUPAC系統命名之Beilstein Institute電腦系統AUTONOMTM v.4.0為準。為方便起見，本文中所述代表性苯并喹啉化合物位置之IUPAC編號係如下式所示：



本文中所示化學結構係使用ISIS[®] v. 2.2製備。本文中化

學結構上之碳、氮或氧原子上之任何開放價應了解係顯示存在氫。

本發明提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或前藥：



其中：

m 為 0 至 3；較好 m 為 0 或 1；

X 為 N 或 CH；較好 X 為 N；

Y 為 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-$ ；較好 Y 為 $-\text{SO}_2-$ ；

各 R^1 獨立為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、氰基、羥基烷基、烷氧基烷基、 $-\text{SO}_2R^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^bR^c$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^bR^c$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{N}(R^b)-\text{C}(=\text{O})-R^c$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-R^b$ 或 $-\text{N}(R^b)-\text{SO}_2-R^a$ ，

其中

各 R^a 獨立為烷基或鹵烷基，且各 R^b 及 R^c 獨立為氫、烷基或鹵烷基，

R^2 為視情況以烷基、鹵基、鹵烷基、烷氧基或氰基取代之芳基或雜芳基；

各 R^3 及 R^4 獨立為烷基、羥基烷基或烷氧基烷基，或 R^3 及 R^4 與其所附接之碳一起形成具有 3 至 6 個環原子，且視

情況包含選自N、O及S雜原子之環狀基；較好 R^3 及 R^4 為烷基；且

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立為氫或烷基，或 R^9 與 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 之一與其所附接之原子一起形成具有5至7個環原子之雜環胺基環。

應了解本發明之範圍不僅包含可能存在之各種異構物，亦包含可能形成之異構物之各種混合物。另外，本發明範圍亦包含式I化合物之溶劑化物及鹽。若 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 之任一為烷基，則其較好為低級烷基，亦即 C_1 - C_6 烷基，且更好為 C_1 - C_4 烷基。

依某些具體例，Y為 $-SO_2$ 。

依某些具體例，m為0或1。

依某些具體例，X為N。

依某些具體例， R^1 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、氰基、羥基烷基或烷氧基烷基。

依某些具體例， R^2 為鹵苯基。

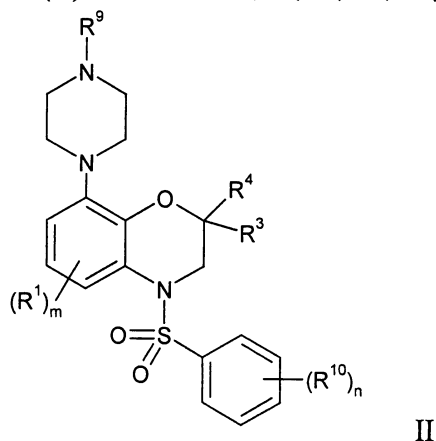
依某些具體例，Y為 $-SO_2$ ，m為0或1，X為N、 R^1 為鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、氰基、羥基烷基或烷氧基烷基，且 R^2 為鹵苯基。

依某些具體例， R^2 為芳基，較好為視情況取代之苯基或視情況取代之萘基。更好， R^2 為苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、3,4-二氯之苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、4-甲氧基苯基、3,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3-甲基磺醯基胺基苯基、2-甲基磺醯基苯基、2-胺基甲醯基苯基、3-甲烷磺

鹽基苯基、4-甲烷磺鹽基苯基、3-氟苯基、萘基、2,4-二氟苯基、2-氟基苯基、2-氯-4-氟苯基、2-甲基-5-氟苯基或5-氯萘基。依特定具體例， R^2 為苯基或鹵基取代之苯基。更好， R^2 為苯基或鹵苯基，如2-鹵苯基、3-鹵苯基或4-鹵苯基。依特定具體例， R^2 可為2-氯-取代之苯基或2-氟-取代之苯基。

依某些具體例， R^3 及 R^4 為烷基。依又其他具體例， R^3 及 R^4 與其所附接之碳一起可形成具有3至6個視情況包含選自N、O及S雜原子之環原子之環狀基。依特定具體例， R^3 及 R^4 為甲基，或 R^3 及 R^4 與其所附接之碳一起形成環丁基環或基。

依特定具體例，式(I)化合物更特殊者為式(II)：



其中：

n 為0至5；較好 n 為0至2；

各 R^{10} 獨立為烷基、鹵基、鹵烷基、烷氧基或氰基；且

m 、 R^1 、 R^3 、 R^4 及 R^9 均如本文定義。

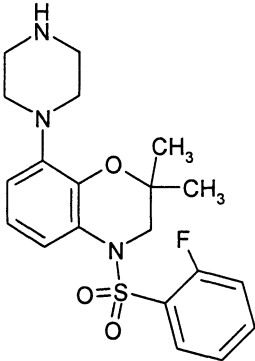
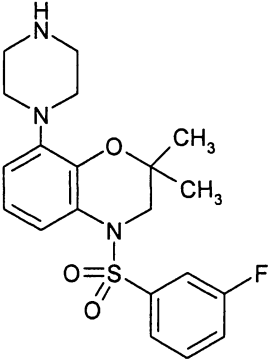
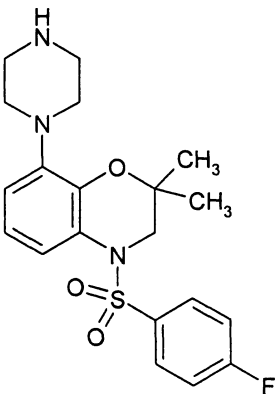
依式II化合物之某些具體例， n 為0或1。

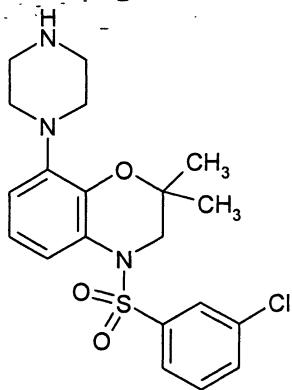
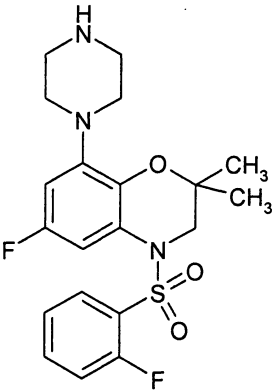
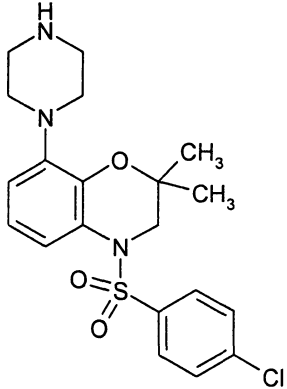
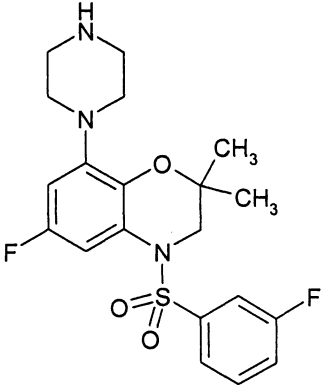
依式II化合物之某些具體例， R^{10} 為鹵基。

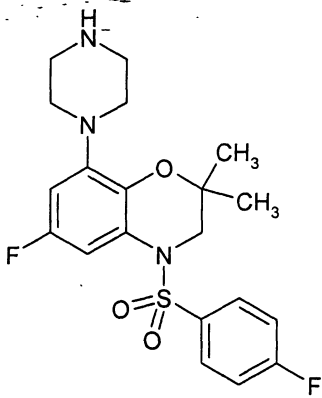
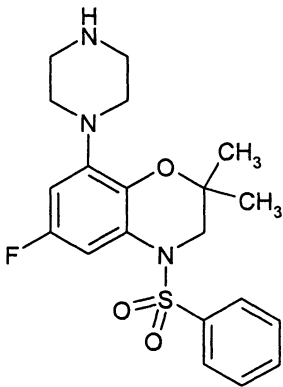
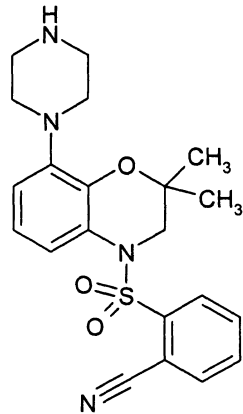
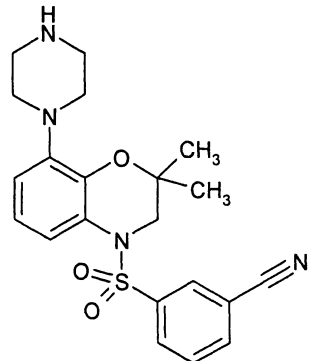
依式II化合物之某些具體例， n 為0或1且 R^{10} 為鹵基。

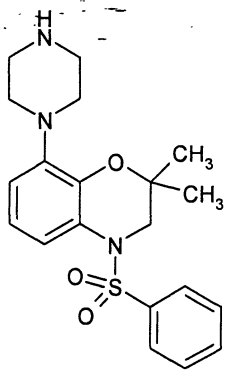
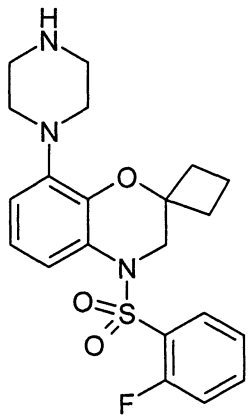
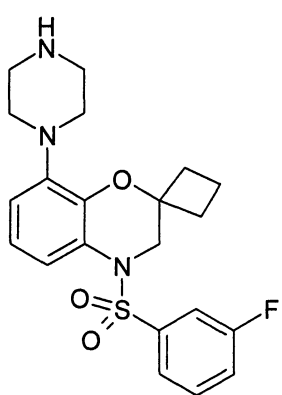
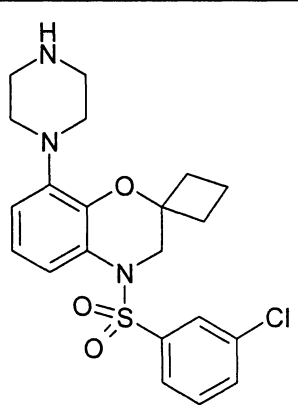
式I之某些代表性化合物與其熔點或質譜分子離子數據列於下表1中。熔點為相對應鹽酸鹽之熔點，除非另有說明。

表 1

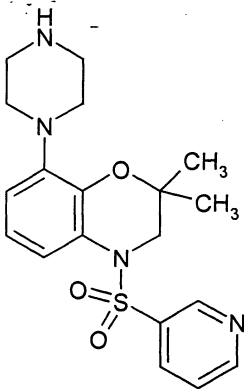
編號	結構	名稱	Mp°C 或 M+H
1		4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪	222.9-227.1°C
2		4-(3-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪	>300 °C (dec.)
3		4-(4-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪	184-193 °C

編號	結構	名稱	Mp°C 或 M+H
4		4-(3-氯-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8- 哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4] 噁嗪	233.2- 235 °C
5		6-氟-4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲 基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并 [1,4]噁嗪	262.3- 265.8°C
6		4-(4-氯-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8- 哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4] 噁嗪	273.0- 277.1°C
7		6-氟-4-(3-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲 基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并 [1,4]噁嗪	197- 198.2°C

編號	結構	名稱	Mp°C 或 M+H
8		6-氟-4-(4-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃	204.7- 210.3 °C
9		4-苯磺醯基-6-氟-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃	259.6- 264.2 °C
10		2-(2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-2,3-二氫-苯并[1,4]呋喃-4-磺醯基)-苄腈	190.6- 192.2 °C
11		3-(2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-2,3-二氫-苯并[1,4]呋喃-4-磺醯基)-苄腈	189.0- 194.9 °C

編號	結構	名稱	Mp °C 或 M+H
12		4-苯磺醯基-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃	213.6- 215.0 °C
13		4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-螺-環丁烷-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃	194.8- 207.6 °C
14		4-(3-氟-苯磺醯基)-2,2-螺-環丁烷-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃	200.1- 206.1 °C
15		4-(2-氯-苯磺醯基)-2,2-螺-環丁烷-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃	191.7- 194.3 °C

編號	結構	名稱	Mp°C 或 M+H
16		4-苯磺醯基-2,2,6-三甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘑啶	262.9- 264.6°C
17		4-(3-氟-苯磺醯基)-2,2,6-三甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘑啶	253.3- 255.8°C
18		4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2,6-三甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘑啶	274.6- 276.2°C
19		(4-苯磺醯基-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘑啶-6-基)-甲醇	419 (M+H)

編號	結構	名稱	Mp°C 或 M+H
20		2,2-二甲基-8-哌咩-1-基-4-(吡啶-3-磺醯基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘑咩	389 (M+H)

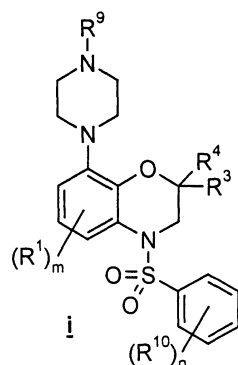
本發明另一目的係提供一種包括治療有效量之式(I)化合物及醫藥可接受性載劑之組合物。

本發明又另一目的係提供一種治療標的之CNS病症之方法，該方法包括對標的投予治療有效量之式(I)化合物。較好，該病症包括精神病、精神分裂症、狂躁性沮喪、神經性疾病、記憶障礙、注意力不集中障礙、帕金森症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、阿茲海默症及亨丁頓症。

本發明又另一目的係提供一種治療標的腸胃道疾病之方法，包括對標的投予治療有效量之式(I)化合物。

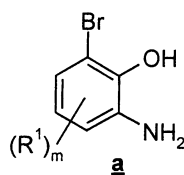
本發明另一目的係提供一種製造式(I)化合物之方法。

具體例中之特定式I化合物，此後稱之為式i之化合物：

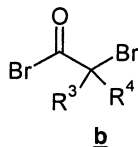


可依據包括以下步驟之方法製備：

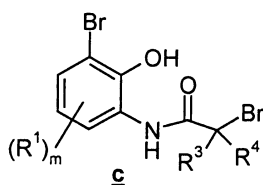
a)使式a之化合物



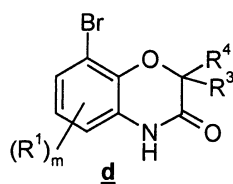
與式b之化合物反應



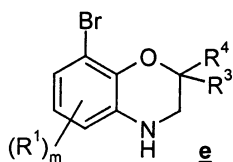
獲得式c之化合物



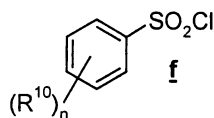
b)使式c之化合物進行結晶，獲得式d之化合物]



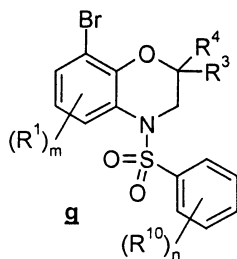
c)使式d之化合物與式e之化合物反應



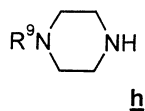
d)使式e之化合物與式f之化合物反應



獲得式g之化合物



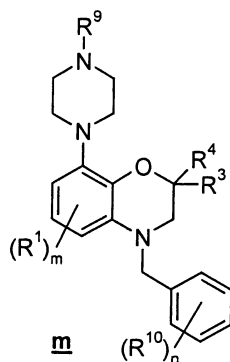
e)使式g之化合物與式h之化合物反應



獲得式i之化合物

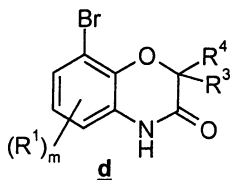
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 m 及 n 均如以上定義。

依另一具體例，特定之式I化合物，此後稱之為式m之化合物：

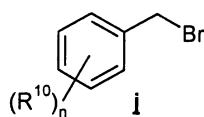


可依據包括以下步驟之方法製備：

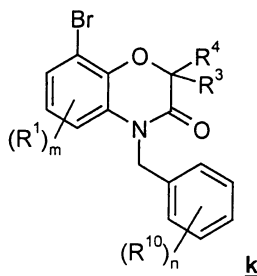
a)使式d之化合物



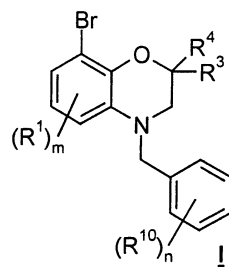
與式j之化合物反應



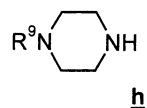
獲得式k之化合物



b)將式k之化合物還原成式I之化合物



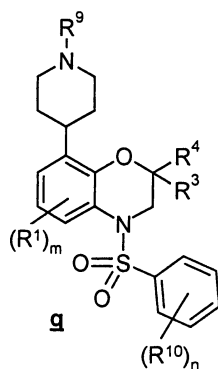
c)使式I之化合物與式h之化合物反應



獲得式m之化合物，

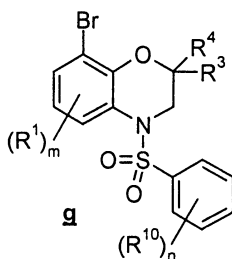
其中R¹、R³、R⁴、R⁹、R¹⁰、m及n均如以上定義。

依又另一具體例，特定之式I化合物，此後稱之為式q之化合物：

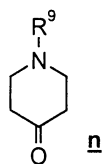


可依據包括以下步驟之方法製備：

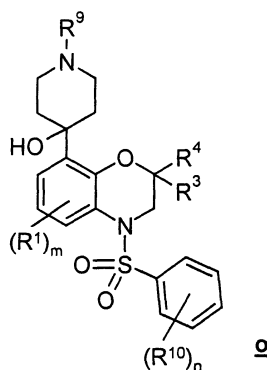
a)使式g之化合物



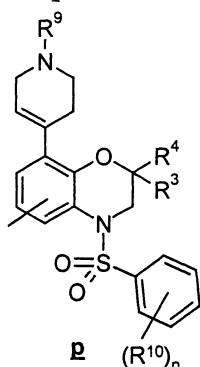
與式n之化合物反應



獲得式o之化合物



b)使式o之化合物脫水成式p之化合物



c)使式p之化合物脫氫，獲得式q之化合物，

其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 m 及 n 均如以上定義。

以下所示及敘述之說明用合成反應圖進一步說明此等方法。

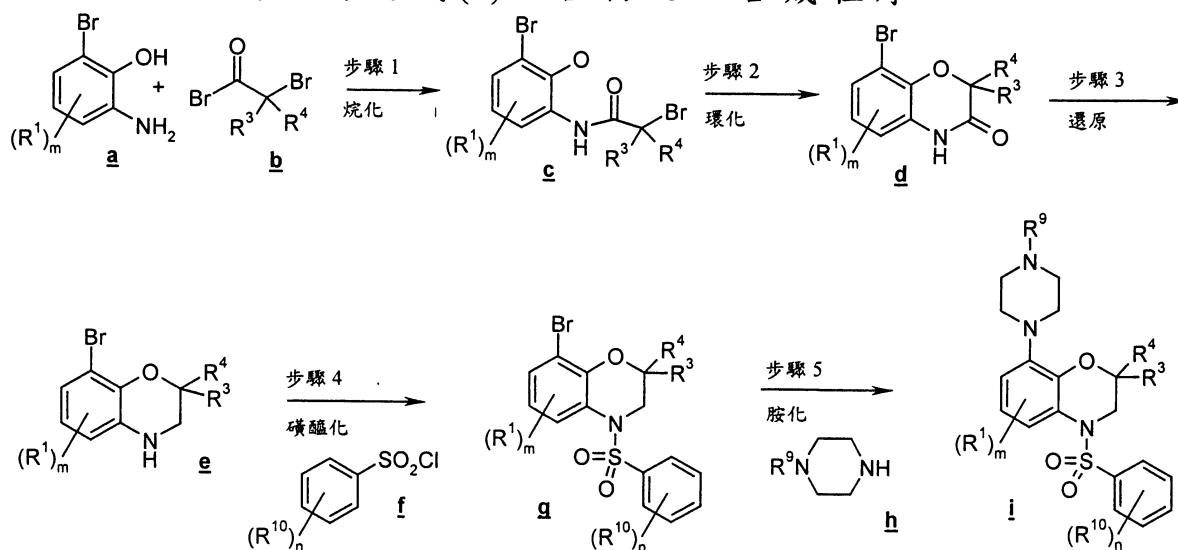
製備此等化合物所用之起始物質及試劑通常或者購自市售供應商如 Aldrich Chemical Co.，或者以熟習本技藝者已知之方法，依據下列參考文獻所列之程序製備：有機合成之 Fieser 及 Fieser 's 試劑；Wiley & Sons: New York, 1991, 第 1-15 冊；Rodd 's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, 第 1-5 冊及補充；及有機反應 (Organic Reactions), Wiley & Sons: New York, 1991, 第 1-40 冊。以下合成反應圖僅說明可由其合成本發明化合物之某些方法，且熟習本技藝者參考本申請案中之揭示後

可對此等合成反應圖之各種改良提出建議。

起始物質及合成反應圖之中間物若需要可使用慣用之技術分離及純化，包含(但不限)過濾、蒸餾、結晶、層析等。該等物質可使用慣用之方法特徵化，包含物理常數及光譜數據。

除非另有說明，本文中所述之反應較好在大氣壓之惰性氣體中，反應溫度約 -78°C 至約 150°C ，較好自約 0°C 至約 125°C ，且最好及一般在約室溫(或周圍溫度)例如約 20°C 下進行。

以下反應圖A說明可用於製備其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 m 及 n 均如本文定義之特定式(I)化合物之一合成程序。



反應圖A

依反應圖A之步驟1，藉由使對胺基酚a與酸鹵化物b反應N-烷基化，獲得苯并噁胺化合物c。該反應可在無水及性非質子溶劑中，於低溫及胺鹼存在下進行。雖酸鹵化物可包括例如2-溴-2-甲基丙噁溴(條件為 R^3 及 R^4 各為甲基)、2-溴-2-(2-羥基乙基)-丁噁溴(條件為 R^3 及 R^4 各為2-羥基乙基)、2-

溴-2-(2-甲氧基乙基)-丙醯溴(條件為 R^3 為2-甲氧基乙基且 R^4 為甲基)、1-溴-環丁烷羰基溴(條件為 R^3 及 R^4 與其所共有之碳一起形成環丁基環)等。酸鹵化物b上之溴基在許多實例中可以氯或其他離去基置換。

依步驟2，苯并醯胺化合物c經過環化，形成苯并喹啉酮化合物d。該環化可藉由在溫和鹼如碳酸鉀存在下，於極性非質子溶劑條件下將苯并醯胺化合物c加熱達成。

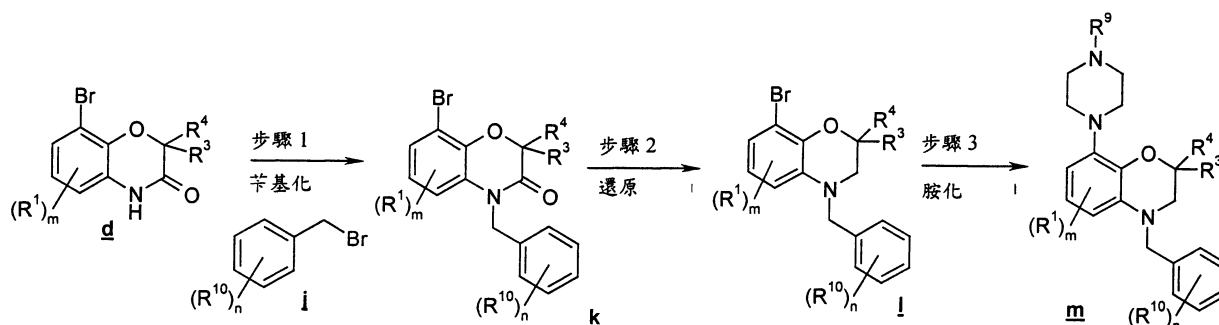
步驟2之苯并喹啉化合物d係於步驟3中還原，獲得苯并喹啉e。步驟4之還原可利用例如還原劑如硼烷或硼烷錯合物，氟基硼氫化鈉、Raney鎳/聯胺等。

依步驟4，藉由以芳基磺醯基鹵化物f處理使苯并喹啉經過磺醯基化反應，獲得芳基磺醯基苯并喹啉g。步驟4之磺醯基化反應可在極性非質子溶劑條件下及在胺鹼存在下輕易的進行。應了解芳基磺醯基鹵化物f可以雜芳基磺醯基鹵化物如吡啶磺醯氯、噻吩(thiene)磺醯氯、呋喃磺醯氯等置換。

依步驟5，胺化反應可在非極性溶劑條件下，於鈀觸媒存在下以哌啶化合物h處理芳基磺醯基苯并喹啉g進行，獲得哌啉芳基磺醯基苯并喹啉i。化合物i為其中X為N，Y為 $-SO_2-$ ， R^2 為視情況取代之苯基，且 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 均為氫之本發明式(I)化合物。化合物i尤其為上述式(II)化合物。

例如當 R^9 為氫時，可使用BOC保護或其他適用之保護方法，以保護哌啉i之相對應環氮，且去保護以移除該BOC或其他保護基可依循胺化反應於步驟5中進行。

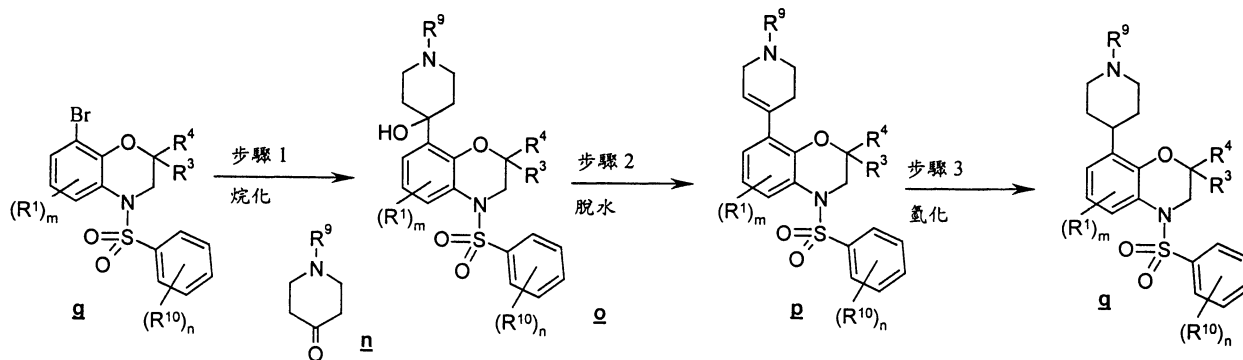
以上述程序為準之許多變化為可能，且熟習本技藝者可在參考該揭示後提出建議。可使用反應圖B中所示之其一變化獲得其中Y為 $-\text{CH}_2-$ 而非 $-\text{SO}_2-$ 之式(I)化合物。



反應圖B

依反應圖B之步驟1，藉由與苄基溴j反應使苯并喹啉酮d(如上述反應圖A所述般製備)經過N-苄基化，獲得N-苄基苯并喹啉酮化合物k。接著於步驟2中使苯并喹啉酮化合物k還原，獲得N-苄基苯并喹啉I。N-苄基苯并喹啉I可再藉由與哌啶h反應(反應圖A中所示)胺化，獲得哌啶基苯并喹啉m，其為其中X為N，Y為 $-\text{CH}_2-$ ， R^2 為視情況取代之苯基，且 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 均為氫之式(I)化合物。當 R^9 為氫時，可如上述般在胺化反應過程中利用適當之保護/去保護方法。

以反應圖A之程序為準之另一變化(示於反應圖C中)可用於製備其中X為CH而非N之式(I)化合物。



反應圖C

依反應圖C之步驟1，芳基磺醯基苯并呋啶g(如上述反應圖A之步驟4中所述般製備)在無水極性非質子條件及乾冰/丙酮溫度下，以烷基鋰試劑如正丁基鋰處理，產生其中化合物g之溴基以鋰置換之經鋰化中間物(未顯示)。該經鋰化之中間物再就地與雜環酮n直接反應進行烷化，且獲得雜環基取代之芳基磺醯基苯并呋啶o。該雜環系酮n可包括例如如上之哌啶酮或者吡咯啶酮或吡庚因酮，所有均可外購。當R⁹為氫時，可使用Boc保護或其他可移除之保護方法以保護雜環系酮n之暴露氮及雜環基取代之芳基磺醯基苯并呋啶o上之相對應氮。

依步驟2，係以溫和之酸處理使雜環基取代之芳基磺醯基苯并呋啶o脫水，獲得其中雜環基基團為部份不飽和之化合物p。依某些具體例，脫水會自動進行，使步驟2並非必要。

依步驟3，步驟3之化合物p經氫化，獲得經取代之苯并呋啶化合物q。該反應可在溫和乙醇之條件下使用鉑或鈀觸媒，經由氫化達成。苯并呋啶化合物q為其中X為CH，Y為-SO₂-且R²為視情況取代之苯基之式(I)化合物。

反應圖C之程序亦可配合以N-苄基苯并呋啶酮化合物k取代芳基磺醯基苯并呋啶g進行，獲得其中X為CH，Y為-CH₂-且R²為視情況取代之苯基之式(I)化合物。

製造式I化合物之更特殊細節敘述於以下實例段中。

本發明化合物具有對一或多個5-羥基色胺酸受體之親和性，包含5-HT1、5-HT2、5-HT3、5-HT4、5-HT5、5-HT6及/或5-HT7。該化合物一般具有選擇性5-HT6受體親和性，

且因此希望可用於治療某些CNS障礙，如帕金森症、亨丁頓症、焦慮、沮喪、狂躁抑鬱症、精神病、癲癇、妄想破壞症、心情失調、偏頭痛、阿茲海默症(認知記憶之提升)、睡眠失調、飲食失調如厭食、暴飲暴食及肥胖症、疼痛衝擊、靜坐不能、注意力不足之過動疾病(ADHD)、注意力不集中障礙(ADD)、戒除藥物濫用如古柯鹼、酒精、尼古丁及苯并二吡啶庚因、精神分裂症，以及因脊髓外傷及/或頭部受傷產生之疾病如腦水腫。亦希望該化合物可用於治療某些腸胃道(GI)疾病，如功能性腸疾病。

本發明化合物之醫藥性可藉由技藝已知之程序測定。依輻射配位子結合及功能分析在5-HT₆受體處測定試驗化合物親和性之活體外技術敘述於實例4中。

本發明包含包括至少一種本發明化合物或個別異構物、異構物之消旋或非消旋混合物或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，以及至少一種醫藥可接受性載劑及選用之其他治療及/或預防成分之醫藥組合物。

通常，本發明化合物會藉由提供類似用途之醫藥之任一可接受投藥模式，依治療有效量投藥。適用之劑量範圍通常為每天1-500毫克，較好為每天1-100毫克，且最好為每天1-30毫克，依許多因素而定如欲治療疾病之嚴重性、標的之年齡及相對健康狀況，所用化合物之效力，投藥路徑及形式，投藥引導之指示方向及參與之開業醫師之偏好及經驗而定。熟習該疾病治療之技藝者並不需過多經驗，且依個人知識及本申請案之揭示及可確定本發明化合物對給定

疾病之治療有效量。

通常，本發明化合物將以醫藥調配物投藥，包含適用於口服(包含頰內及舌下)、直腸、鼻內、局部、肺部、陰道或非經腸胃(包含肌肉內、動脈內、囊內、皮下及靜脈內)投藥者，或適用於吸入或吹氣投藥者。投藥之較佳方式一般為可依據痛楚程度使用方便之每日攝取劑量口服。

本發明化合物可與一或多種慣用之佐藥、載劑或稀釋劑合在一起形成醫藥組合物及單位劑型。醫藥組合物及單位劑型可依慣用之比例，在含有或不含額外活性化合物或成分下包括慣用之成分，且單位劑型可含與欲使用之每日劑量範圍等量之任何適用有效量之活性成分。該醫藥組合物可以固體如錠劑或填充膠囊、半固態、粉末、持續釋出之調配物，或口服用液體如溶液、懸浮液、乳液、甘草劑或填充膠囊，或直腸或陰道投藥用栓劑形式，或以非經腸胃使用之無菌注射溶液形式使用。每錠含約一(1)毫克活性成分，或更廣泛而言含約0.01至約一百(100)毫克之調配物因此為適用之代表性單位劑型。

本發明化合物可依各種口服投藥劑型調配。醫藥組合物及劑型可包括本發明化合物或其醫藥可接受性鹽作為活性成分。醫藥可適用載劑可為固體或液體。固態製劑包含粉末、錠劑、藥丸、膠囊、喉片、栓劑及可分散細顆粒。固態載劑可為亦可作為稀釋劑、調味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、結合劑、保存劑、錠劑崩解劑或包封物質之物質。粉末中之載劑一般為與細微活性成分混合之細微固體。錠

劑中之活性成分一般係依適當之比例與具有所需結合力之載劑混合，且沖壓成所需形狀及大小。粉末及錠計較好含有約一(1)至約七十(70)%之活性化合物。適用之載劑包含(但不限)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、蔗糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、特加康斯膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可亞奶油等。"製劑"一詞將包含活性化合物與作為載劑之包封物質之調配物，以獲得以與其結合之載劑包封含或不含載劑之活性成分之膠囊。同樣的，包含藥袋或喉片。錠劑、粉末、膠囊、藥丸、藥袋及喉片可為適用作口服投藥用之固態形式。

其他適用作口服投藥之形式包含液態製劑，包含乳液、糖漿、甘草劑、水溶液、水性懸浮液、或可在使用前立刻轉化成液態製劑之固態製劑。乳液於例如丙二醇水溶液之溶液中製備，或可含有乳化劑例如卵磷脂、山梨糖醇酐單油酸酯或阿拉伯膠。水溶液可藉由將活性成分溶於水中，且添加適用之著色劑、加味劑、安定劑及增稠劑製備。水性懸浮液可藉由將細微活性成分分散於具有黏稠物質如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉及其他習知之懸浮劑之水中製備。固態製劑包含溶液、懸浮液及乳液，且除活性成分外可含著色劑、調味劑、安定劑、緩衝劑、合成及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、溶解劑等。

本發明化合物可針對非經腸胃投藥(例如注射，如點滴注射或持續注射)調配，且可以安瓿、預充填注射、小體積注射或添加保存劑之多劑量容器之單位劑型存在。該組合物

可以油性或水性載劑之懸浮液、溶液或乳液之形式服用，例如水性聚乙二醇之溶液。油性或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或載劑之實例包含丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)，且可含調配劑如保存劑、潤濕劑、乳化劑或懸浮劑、安定劑及/或分散劑。或者，活性成分可為在與適用載劑如消毒無熱源水使用前，藉由消毒固體之無菌分離或構成溶液凍乾製備之粉末狀形式。

本發明化合物可針對局部投藥於表皮調配成軟膏、乳霜或乳液，或調配成經皮貼片。軟膏及乳霜可與例如添加適用增稠及/或膠凝劑之水性或油性基質調配。乳液可與水性或油性基質調配，且一般亦含有一或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適用於口腔中局部投藥之調配物包含在調味基質(通常為蔗糖及阿拉伯膠或特加康斯膠)中包括活性劑之喉片；錠劑包括在惰性基質如明膠或甘油或蔗糖及阿拉伯膠中之活性成分；且漱口水包括在適用液態載劑中之活性成分。

本發明化合物可針對栓劑投藥調配。先使低熔點蠟如脂肪酸甘油醚或可可奶油之混合物熔化，且藉由例如攪拌均勻分散活性成分。再將融熔之均勻混合物倒入一般尺寸之模具中，使之冷卻且固化。

本發明化合物可針對陰道投藥調配。除活性成分外之含有載劑之陰道藥栓、棉球、乳霜、凝膠、糊劑、發泡體或噴劑均為適用之技藝中已知。

本發明化合物可針對鼻內投藥調配。可以慣用設備將溶液或懸浮液直接加於鼻腔中，例如以滴管、移液管或噴霧器。調配物可以單或多劑型提供。對於後面之滴管或移液管，可藉由對病患投予適當、預定體積之溶液或懸浮液達成。對於噴霧器，可藉由例如劑量霧化之噴霧泵浦達成。

本發明化合物可針對氣溶膠調配投藥，尤其是呼吸道且包含鼻內投藥。化合物一般之粒徑小，例如五(5)微米或更小。該粒徑可藉由技藝中已知之方法獲得，例如微米化。活性成分係以具有適當推進劑如氯氟碳(CFC)例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，或二氧化碳或其他適用之氣體之加壓包提供。氣溶膠一般亦可含有界面活性劑如卵磷酯。藥物之劑量可以計量閥控制。或者活性成分可以乾粉形式提供，例如在適用粉末基質如乳糖、澱粉、澱粉衍生霧如羥基丙基甲基纖維素及聚乙炔基吡咯啉酮(PVP)中之化合物之粉末混合物提供。粉末載劑會在鼻腔內形成凝膠。粉末組合物可以單位劑型例如可藉由吸氣裝置自其投予粉末之明膠或氣泡包之膠囊或藥匣存在。

若需要則可製備具有適用於使活性成分持續或控制釋出投藥之腸衣包衣調配物。例如，本發明化合物可依經皮或皮下藥物輸送裝置調配。此等輸送系統在需要持續釋出化合物時有利，且在病患同意治療攝取時相當重要。經皮輸送系統之化合物經常附接於皮膚黏著劑之固體支撐物上。受矚目之化合物亦可與滲透提升劑併用，例如 Azone(1-十二烷基氮雜環庚烷-2-酮)。適用之釋出輸送系統係藉由外科

手術或注射經皮下插入下皮層中。下皮植入物會將化合物包封在脂質可溶之薄膜中，例如矽酮橡膠，或生物可降解之聚合物例如聚乳酸中。

醫藥製劑較好為單位劑型。依該形式，可將製劑再分成含有適量活性成分之單位劑型。該單位劑型可為包裝製劑、含單獨製劑量如包裝錠劑、膠囊及粉末之包裝，如藥瓶或安瓶。而且，單位劑型可為膠囊、錠劑、藥錠或喉片本身，或者可為適當數目之任何此等包裝形式。

其他適用之醫藥載劑及其調配物敘述於由賓州Easton之Mack出版公司之E. W. Martin編輯之Remington: 醫藥科學及實務(The Science and Practice of Pharmacy)1995，第19版。含本發明化合物之代表性醫藥調配物敘述於實例6-12中。

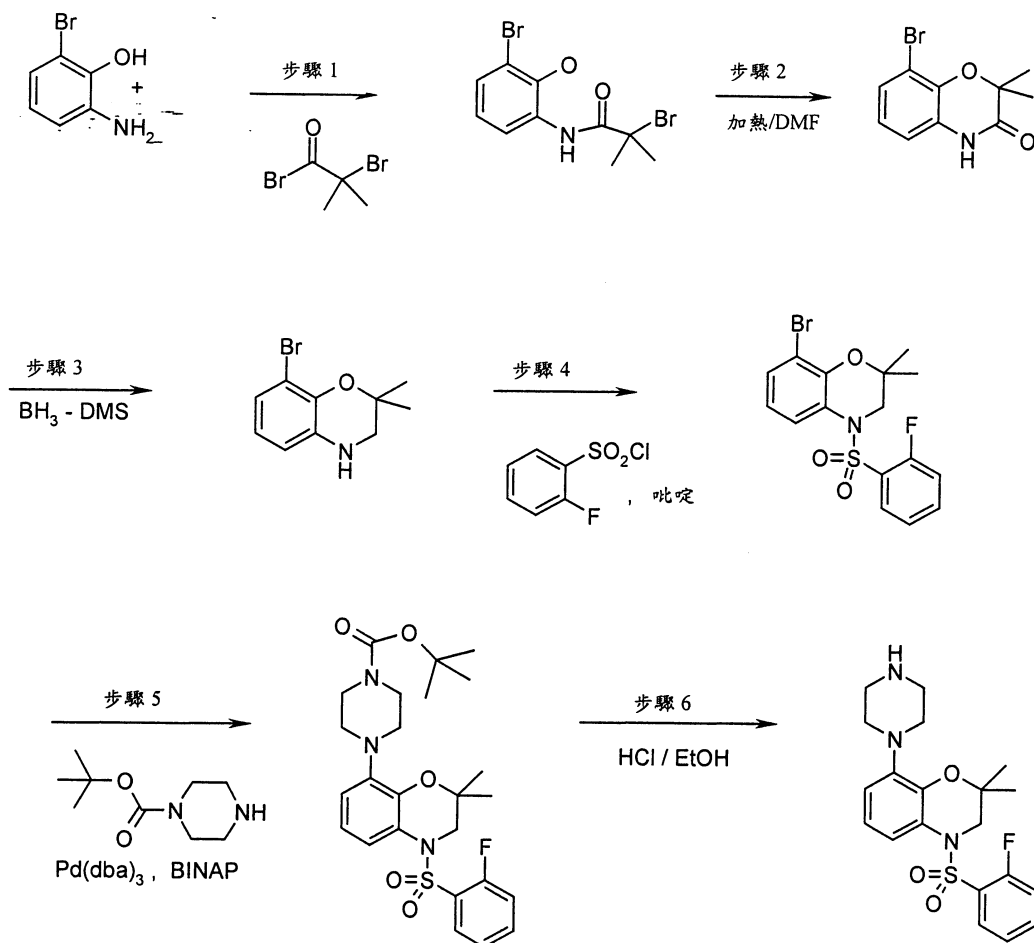
實例

以下製備例及實例可使熟習本技藝者更清楚了解且執行本發明。此等實例不應視同限制本發明範圍，僅作為其說明及代表。

實例 1

4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

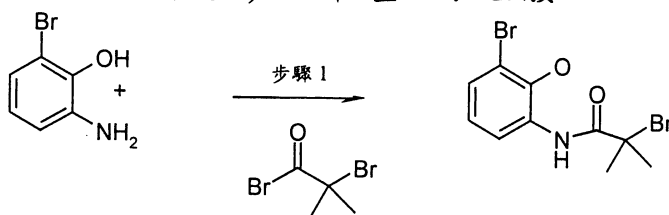
本實例說明使用以下反應圖D之合成程序製備式(I)化合物之方法。



反應圖 D

步驟 1

2-溴-N-(3-溴-2-羥基-苯基)-2-甲基-丙醯胺

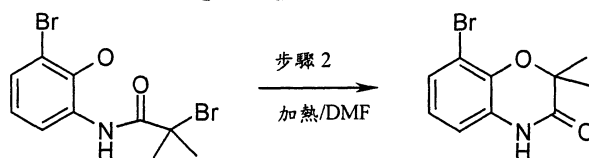


將吡啶(1.8毫升，22.3毫莫耳)添加於含2-氨基-6-溴-酚(4.198克，22.3毫莫耳)之無水 CH_2Cl_2 (200毫升)溶液中。於冰中使混合物冷卻，接著緩慢添加2-溴-2-甲基-丙醯基溴之溶液(2.8毫升，22.6毫莫耳)。使混合物在室溫下攪拌1小時，且倒入 CH_2Cl_2 及水中。有機層以水洗滌，真空乾燥及濃縮，獲得可不需進一步純化直接用於步驟2中之粗2-溴-

N-(3-溴-2-羥基-苯基)-2-甲基-丙醯胺。

步驟 2

8-溴-2,2-二甲基-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮



將步驟 1 之 2-溴-N-(3-溴-2-羥基-苯基)-2-甲基-丙醯胺溶於 DMF (200 毫升) 中，且於 DMF 溶液中添加 K_2CO_3 (6.3 克，45.58 毫莫耳)。使混合物在 $150^\circ C$ 下加熱隔夜，再冷卻且倒入水/乙酸乙酯混合物中。有機份以食鹽水洗滌。以 $MgSO_4$ 脫水後，真空濃縮有機份，所得棕色殘留物以快速層析純化，獲得白色固態 8-溴-2,2-二甲基-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮 (84.6%)。MS: (M-H)⁻ 256。

步驟 3

8-溴-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡

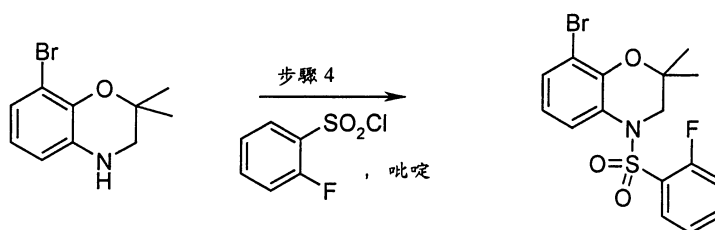


將步驟 2 之 8-溴-2,2-二甲基-4H-苯并[1,4]噁吡-3-酮 (768.30 毫克，3.0 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (THF) 中，且使溶液加熱至回流。將 0.3 毫升含 10 M 硼烷二甲基亞碸 ($BH_3.DMS$) 之 THF 滴加於反應混合物中，且使反應混合物維持在回流下加熱 1 小時。接著將 10% HCl 之乙醇溶液滴加於反應混合物中，直到呈現白色沉澱物為止，隨後持續回流 10 分鐘。使反應混合物冷卻，且以過濾移除沉澱物，以乙

醚洗滌且以空氣乾燥，獲得770毫克白色固態8-溴-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃鹽酸鹽(92%)。MS: (M+H) 280。

步驟4

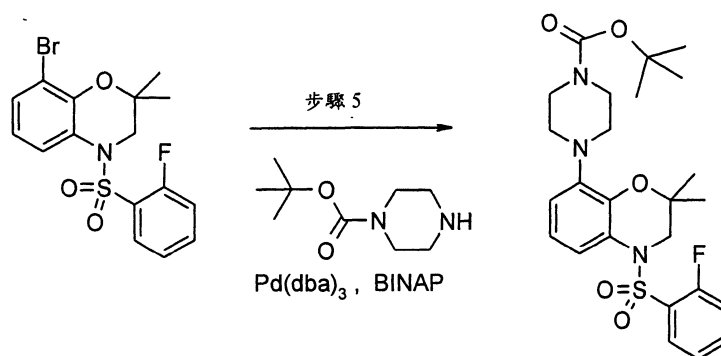
8-溴-4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃



將8-溴-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃鹽酸鹽(518毫克，2.14毫莫耳)溶於5毫升二氯甲烷中，接著於其中添加吡啶(253.85克，3.21毫莫耳)。使反應混合物在室溫下攪拌，且於反應混合物中滴加2-氟苯磺醯氯(416.37毫克，2.14毫莫耳)，隨後在室溫下持續攪拌2小時。反應混合物再加熱至回流1小時，且冷卻至室溫。反應混合物以5毫升二氯甲烷稀釋，且添加10% HCl水溶液。分離有機層，以水洗滌，再以飽和NaHCO₃洗滌且脫水(Na₂SO₄)。減壓移除溶劑，殘留物以快速層析(EtOAc/己烷，5%至20%)純化，獲得610克(71.3%)靜置後固化之油狀8-溴-4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃，MP: 108.0-110.1°C。MS: (M+H)401。

步驟5

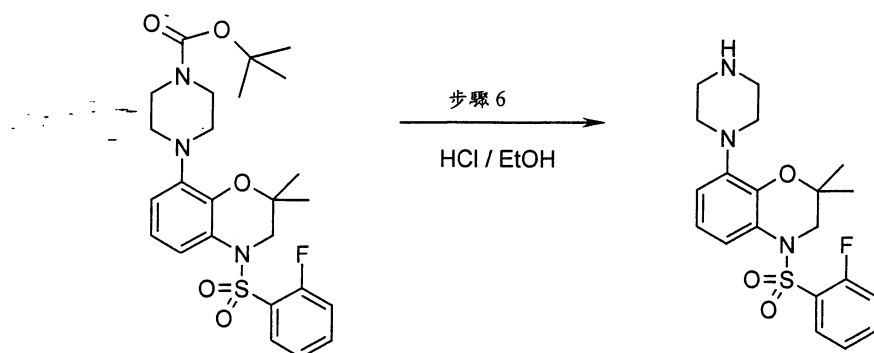
4-[4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃-8-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯



將含 8-溴-4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃(450 毫克, 1.124 毫莫耳)及 1-Boc-哌啶(209.4 毫克, 1.124 毫莫耳)之 5 毫升甲苯溶液添加於含 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (參(二苄叉丙酮)二鈀(0), 20.59 毫克, 0.022 毫莫耳)、BINAP(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯苯, 35.0 毫克, 0.056 毫莫耳)及 NaOt-Bu(151.26 毫克, 1.57 毫莫耳)之 5 毫升甲苯之溫熱除氣混合物中。在攪拌下使溶液在 90°C 下加熱 2 小時, 接著使之冷卻至室溫。於反應中添加乙酸乙酯, 接著經矽藻土過濾。濾液以水(2x15 毫升)、食鹽水(1x15 毫升)洗滌, 以 MgSO_4 脫水, 隨後真空濃縮有機份。所得殘留物以快速層析(15%-30% 乙酸乙酯/己烷)純化, 獲得 470 毫克(0.93 毫莫耳)4-[4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃-8-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯。MS: (M+H)506。

步驟 6

4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃



將 4-[4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃-8-基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(470毫克, 0.93毫莫耳)溶於3毫升乙醇中。於該溶液中添加1毫升鹽酸之乙醇溶液。使混合物在100°C(蒸汽浴)下加熱15分鐘, 接著冷卻至室溫, 此時會形成白色結晶。以過濾收及該固體且在真空及70°C下乾燥, 獲得160毫克4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋喃之鹽酸鹽。MP: 222.9-227.1°C。MS: (M+H)479。

使該溶液冷卻至室溫, 經過濾且真空乾燥後獲得0.115克淡黃色粉末狀4-苄基-8-哌啶-1-基-4H-苯并[1,4]呋喃-3-酮鹽酸鹽。MS: 324 (M+H)⁺, mp = 235.9-236.2°C。

使用上述程序, 以適當之經取代苯磺醯氯或吡啶磺醯氯置換步驟4中之2-氟苯磺醯氯, 及/或以1-溴-環丁烷羰基溴置換步驟2中之2-溴-2-甲基-丙醯溴製備許多額外之化合物。此等化合物列於上表1中。

實例 5

本實例說明式(I)化合物之活體外輻射配位子結合研究。

本發明化合物之體外結合研究測定如下。藉由對衍生自HEK293細胞穩定表現重組體人類5-HT₆受體之細胞膜中對

[³H]LSD之結合競爭而測定配位子親和性各重複兩次測定。該細胞株係以 Monsma 等人之分子藥理學 (Molecular Pharmacology), Vol. 43 pp. 320-327(1993)所述之方法製備。

所有測定均在含 50 mM Tris-HCl、10 mM MgSO₄、0.5 mM EDTA、1 mM 抗壞血酸，pH 7.4 之分析緩衝液中，於 37°C 下於 250 微升反應體積中進行。含 [³H] LSD (5 nM)、競爭配位子及薄膜之分析管在 37°C 下於搖晃之水浴中培養 60 分鐘，於使用 96 洞收取器之 Packard GF-B(預浸泡 0.3% PEI)板上過濾，且於冰冷 50 mM Tris-HCl 中洗滌 3 次。結合 [³H]LSD 係使用 Packard TopCount 測定每分鐘之輻射活化數。

結合位置之 [³H]LSD 置換係藉由將濃度-結合數據導入以下 4-參數對數方程式中量化：

$$\text{結合} = \text{basal} + \left(\frac{\text{Bmax} - \text{basal}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{配位子}] - \log \text{IC}_{50})}} \right)$$

其中 Hill 為 Hill 斜率，[配位子] 為競爭輻射配位子之濃度，IC₅₀ 為產生輻射配位子之最大特定結合之半之輻射配位子濃度。特定結合窗為 Bmax 及 basal 參數間之差。

使用實例 5 之程序試驗式 (I) 化合物且發現 5-HT₆ 拮抗。意外的，式 (I) 化合物 (其中 R³ 及 R⁴ 為甲基，或 R³ 及 R⁴ 一起形成環丁基) 呈現之 5-HT₆ 親和性約為 1/2 對數，或比其中 R³ 及 R⁴ 為氫之相對應化合物更好。意外之結果可以表 2 中所示之 pK_i 值更充分的說明。

化合物	R^3, R^4	pKi
4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 甲基	9.68
4-(2-氟-苯磺醯基)-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 氫	8.90
4-(3-氟-苯磺醯基)-2,2,6-三甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 甲基	9.39
4-(3-氟-苯磺醯基)-6-甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 氫	8.70
6-氟-4-(2-氟-苯磺醯基)-2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 甲基	9.68
6-氟-4-(2-氟-苯磺醯基)-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 氫	9.14
4-(3-氟-苯磺醯基)-2,2-螺-環丁烷-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	R^3, R^4 形成 環丁基	8.93
4-(3-氟-苯磺醯基)-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 氫	7.95
4-(3-氯-苯磺醯基)-2,2-螺-環丁烷-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	R^3, R^4 形成 環丁基	9.30
4-(2-氯-苯磺醯基)-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔啉	$R^3, R^4 =$ 氫	8.67

實例 6

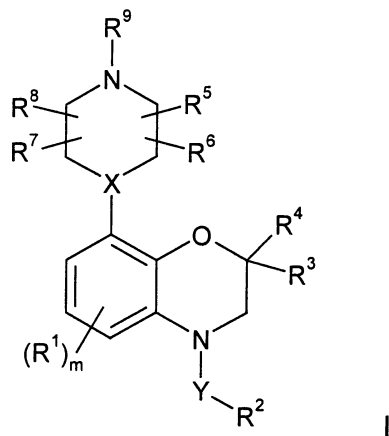
本發明化合物之提升認知性質可為動物認知之模型：標的之再認知操作模型。使用4個月大雄性Wistar鼠(紐西蘭Charles河)。每日製備化合物且溶於生理食鹽水中，且以三劑量試驗。投要通常為T1前60分鐘給予i.p.(注射體積1毫升/公斤)。注射化合物後30分鐘注射氫溴酸東良宕鹼。二相等試驗群組以24隻老鼠進行，且以二實驗試驗。劑量之試驗順序無規的決定。實驗使用雙盲方法進行。所有老鼠均以各劑量條件治療一次。標的之認知試驗係如Ennaceur, A.,

Delacour, J., 1988 (針對老鼠記憶之神經生物研究之新的試用試驗)所述般進行。1:行為數據。Behav. Brain Res. 31, 47-59。

雖然本發明已經參考其特定具體例敘述，但熟習本技藝者應了解可進行各種改變且可取代對等物，但均不離本發明精神及範圍。另外，可對本發明之目標精神及範圍進行許多改良以適用特殊情況、物質、物質之組合物、製程、製程步驟。所有該等改良均屬附屬請求項之範圍。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或前藥：

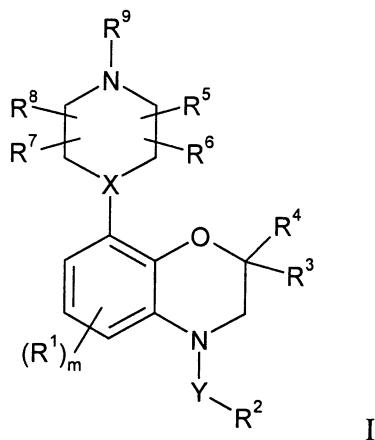


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、X、Y及m均如本文定義。本發明亦提供含此等化合物之組合物，此等化合物在製造醫藥上之用途以及製備式(I)化合物之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或前藥：



其中

m 為 0 至 3；

X 為 N 或 CH ；

Y 為 $-SO_2-$ 或 $-CH_2-$ ；

各 R^1 獨立為鹵基、 C_1-C_{12} 烷基、鹵- C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、氰基、羥基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基、 $-SO_2R^a$ 、 $-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-SO_2-NR^bR^c$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)-C(=O)-R^c$ 、 $-C(=O)-R^b$ 或 $-N(R^b)-SO_2-R^a$ ，

其中

各 R^a 獨立為 C_1-C_{12} 烷基或鹵- C_1-C_{12} 烷基，且

各 R^b 及 R^c 獨立為氫、 $-C_1-C_{12}$ 烷基或鹵- C_1-C_{12} 烷基，

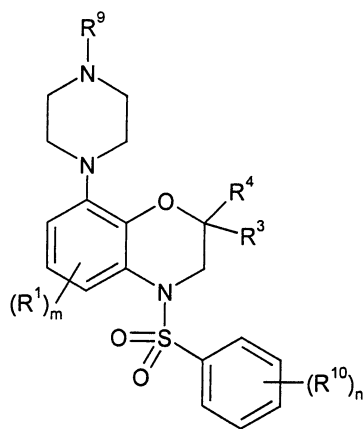
R^2 為視情況以 C_1-C_{12} 烷基、鹵基、鹵- C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基或氰基取代之芳基或雜芳基；

各 R^3 及 R^4 獨立為 C_1-C_{12} 烷基、羥基- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_{12} 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基，或 R^3 及 R^4 與其所附接之碳一起形成具有 3 至 6 個環原子，且視情況包含選自 N 、 O 及 S

雜原子之環狀基；且

各 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 獨立為氫或 C_1 - C_{12} 烷基，或 R^9 與 R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 之一與其所附接之原子一起形成具有5至7個環原子之雜環胺基環。

2. 如請求項1之化合物，其中Y為 $-SO_2$ 。
3. 如請求項2之化合物，其中X為N。
4. 如請求項3之化合物，其中 R^2 為芳基。
5. 如請求項3之化合物，其中 R^2 為視情況取代之苯基。
6. 如請求項5之化合物，其中 R^3 及 R^4 為 C_1 - C_{12} 烷基。
7. 如請求項6之化合物，其中m為0或1。
8. 如請求項7之化合物，其中 R^1 為鹵基、 C_1 - C_{12} 烷基、鹵 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、氰基、羥基- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_{12} 烷基。
9. 如請求項8之化合物，其中 R^2 為鹵苯基。
10. 如請求項9之化合物，其中 R^2 為2-鹵苯基、3-鹵苯基或4-鹵苯基。
11. 如請求項10之化合物，其中 R^2 為2-氟苯基或2-氯苯基。
12. 如請求項6之化合物，其中 R^3 及 R^4 為甲基。
13. 如請求項6之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其所附接之碳一起可形成具有3至6個視情況包含選自N、O及S雜原子之環原子之環狀基。
14. 如請求項6之化合物，其中 R^3 及 R^4 可與其所附接之碳一起形成環丁基。
15. 如請求項1之化合物，其中該化合物為式(II)之化合物：



II

其中：

n 為 0 至 5；

各 R^{10} 獨立為 C_{1-12} 烷基、鹵基、鹵- C_{1-12} 烷基、 C_{1-12}

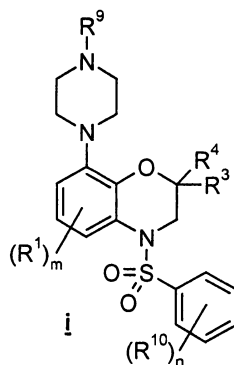
烷氧基或氰基；且

m 、 R^1 、 R^3 、 R^4 及 R^9 均如請求項 1 之定義。

16. 如請求項 15 之化合物，其中 n 為 0 或 1。

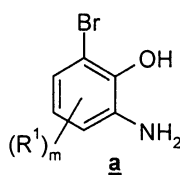
17. 如請求項 16 之化合物，其中 R^{10} 為鹵基。

18. 一種製備式 i 化合物之方法：

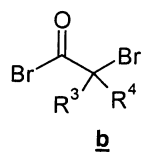


包括之步驟為：

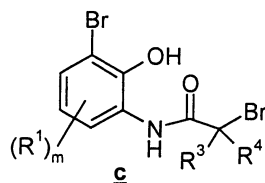
a) 使式 a 之化合物



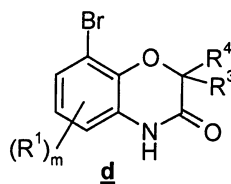
與式 b 之化合物反應



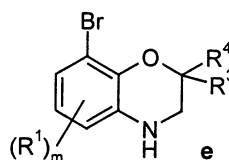
獲得式c之化合物



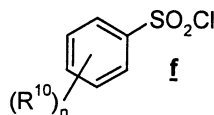
b)使式c之化合物進行結晶，獲得式d之化合物



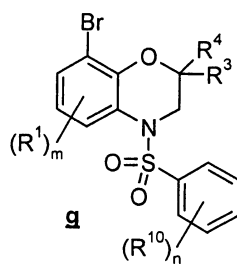
c)使式d之化合物與式e之化合物反應



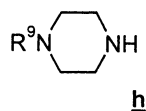
d)使式e之化合物與式f之化合物反應



獲得式g之化合物



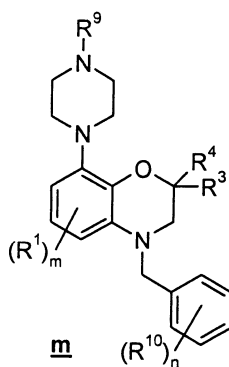
e)使式g之化合物與式h之化合物反應



獲得式i之化合物

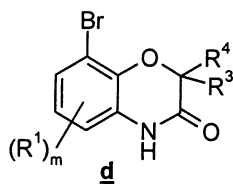
其中R¹、R³、R⁴、R⁹、R¹⁰、m及n均如請求項15之定義。

19. 一種製備式m化合物之方法，

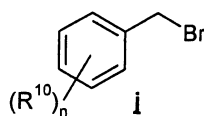


包括之步驟為：

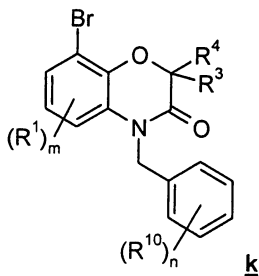
a)使式d之化合物



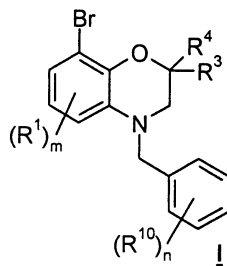
與式j之化合物反應



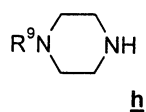
獲得式k之化合物



b)將式k之化合物還原成式I之化合物



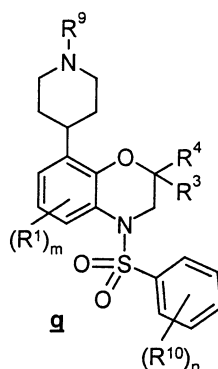
c)使式I之化合物與式h之化合物反應



獲得式m之化合物，

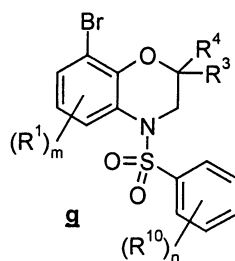
其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 m 及 n 均如請求項15之定義。

20. 一種製備式q化合物之方法，

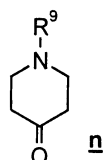


包括之步驟為：

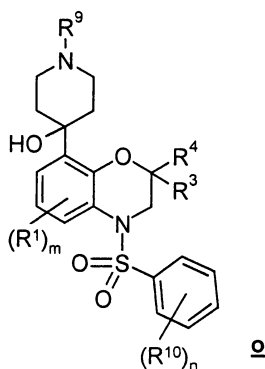
a)使式g之化合物



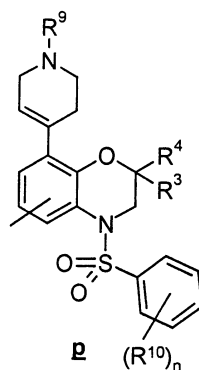
與式n之化合物反應



獲得式o之化合物



b)使式o之化合物脫水成式p之化合物



c)使式p之化合物脫氫，獲得式q之化合物，

其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、m及n均如請求項15之定義。

21. 一種藉由請求項18-20中任一項之方法製備之化合物。
22. 一種醫藥組合物，其包括有效量之與醫藥可接受性載劑預混合之如請求項1之化合物。
23. 一種如請求項1至17中任一項之式I化合物之用途，該用途係用於製造用於治療對象之中樞神經系統病症之醫藥。
24. 如請求項23之用途，其中之病症係選自精神病、精神分裂症、狂躁性沮喪、神經性疾病、記憶障礙、注意力不集中障礙、帕金森症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、阿茲海默症、食物攝取障礙及亨丁頓症。
25. 一種如請求項1至17中任一項之式I化合物之用途，該用途係用於製造用於治療對象之腸胃道疾病之醫藥。

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：