公告本

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：94116907

※ 申請日期：94.05.24　　※IPC 分類：C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

四氫異喹啉磺醯胺衍生物，其製備及其於治療之用途

TETRAHYDROISOQUINOLYLSULPHONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN THERAPEUTICS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：（中文/英文）

伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔

THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：（中文/英文）

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國　籍：（中文/英文）

法國　FRANCE

三、發明人：（共 2 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 喬安 安東尼歐 達茲 馬汀

DIAZ MARTIN, JUAN ANTONIO

2. 瑪莉亞 多洛里斯 吉曼茲 巴奎諾

JIMENEZ BARGUENO, MARIA DOLORES

國　籍：（中文/英文）

1.-2.均西班牙　SPAIN

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.法國；2004年05月25日；0405607

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。

本發明之一部分。

通式I之化合物可以游離鹼或其與酸形成之加成鹽的形式存在，其同樣構成本發明之一部分。根據本發明，此等鹽不但包括與醫藥學上可接受之酸形成的彼等鹽而且包括與允許適當分離或結晶式I之化合物之有機或無機酸形成的彼等鹽。此等鹽可根據熟習此項技術者已知之方法來製備，舉例而言，藉由在諸如醇溶液或有機溶劑之適當溶劑中使鹼形式之式I之化合物與酸反應，隨後藉由蒸發溶劑或藉由過濾自含有該等鹽之介質中將其分離。

式I化合物亦可以水合物或溶劑合物的形式存在：意即，以與一或多個水分子或與一溶劑相締合或組合的形式存在。該等水合物及溶劑合物亦構成本發明之一部分。

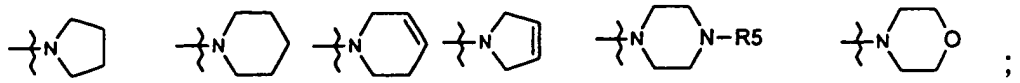
此外，在本發明之內容中，應瞭解保護基團Pg為一方面允許諸如羥基或胺基之反應性官能基在合成期間受保護，且另一方面允許該反應性官能基在合成結束時再生完整之基團。"Protective groups in Organic Synthesis"第3版，Greene與Wuts(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999)中給出保護基團以及保護與去保護之方法的實例。

本發明同樣提供選自下列亞群之化合物，其中：

- n為2、3或4；及/或
- R1代表氫原子或C_{1-2}烷基；及/或
- R2代表氫原子或C_{1-4}烷基或C_{5-6}環烷基，其中各基團視情況經1至4個選自下列之取代基取代：苯基或C_{3-6}環烷基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基或C_{1-3}烷氧基，該苯基

視情況經1至4個選自下列之取代基取代：鹵素原子或羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-3}烷基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}亞烷二氧基；及/或

- B代表
  - NR3R4，
    - 其中R3及R4彼此獨立代表C_{1-4}烷基；或
    - 當R3與R4共同代表C_{1-6}亞烷基、C_{2-8}亞烯基、C_{1-3}亞烷基-O-C_{1-3}亞烷基或C_{1-3}亞烷基-N(R5)-C_{1-3}亞烷基時，B代表一基團：



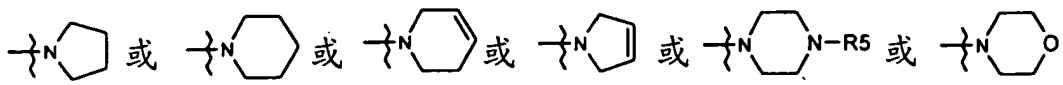
；

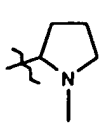
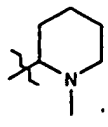
或

- 環胺基，其經由一碳原子鍵結至該-NR1-(C)n基團，該環胺基諸如伸乙亞胺、吖環丁烷、吡咯啶、哌啶或嗎啉；

該等R3、R4及R5基團及該環胺基視情況經取代；且更特定為該亞群中n、R1、R2及B同時如上文所定義。

更特定言之，當B代表NR3R4且R3與R4共同形成C_{1-6}亞烷基、C_{2-8}亞烯基、C_{1-3}亞烷基-O-C_{1-3}亞烷基或C_{1-3}亞烷基-N(R5)-C_{1-3}亞烷基時或當B代表環胺基時，B係選自下列之群：



或  或 。

本發明進一步提供下列化合物：

1. N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

2. (+/-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

3. N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

4. N-[3-(二乙胺基)丙基]-N-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

5. 2-苄基-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

6. 2-(環丙基甲基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

7. 2-(環己基甲基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

8. (+/-)-N-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

9. N-[3-(3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

10. N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-異丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

11. N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-(2-噻吩基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

12. N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-(3-噻吩基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

13. N-[3-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

14. 2-環己基-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

15. (+/-)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

16. N-[3-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

17. N-[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

18. N-(3-吡咯啶-1-基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

19. N-(3-嗎啉-4-基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

20. N-[3-(二甲胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

21. 2-(環己基甲基)-N-(3-吡咯啶-1-基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

22. (+/-)-2-(環丙基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

23. (+/-)-2-苄基-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

24. (+/-)-2-(4-異丙基苄基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

25. (+/-)-2-(1,3-苯幷間二氧雜戊烯-5-基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

26. (+)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

27. (-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

28. (+)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

29. (-)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

30. (+/-)-2-(4-溴苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

31. (+/-)-2-(2,5-二甲氧基苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

32. (+/-)-2-(2-甲基丁基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

33. (+/-)-2-(3-甲氧基苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

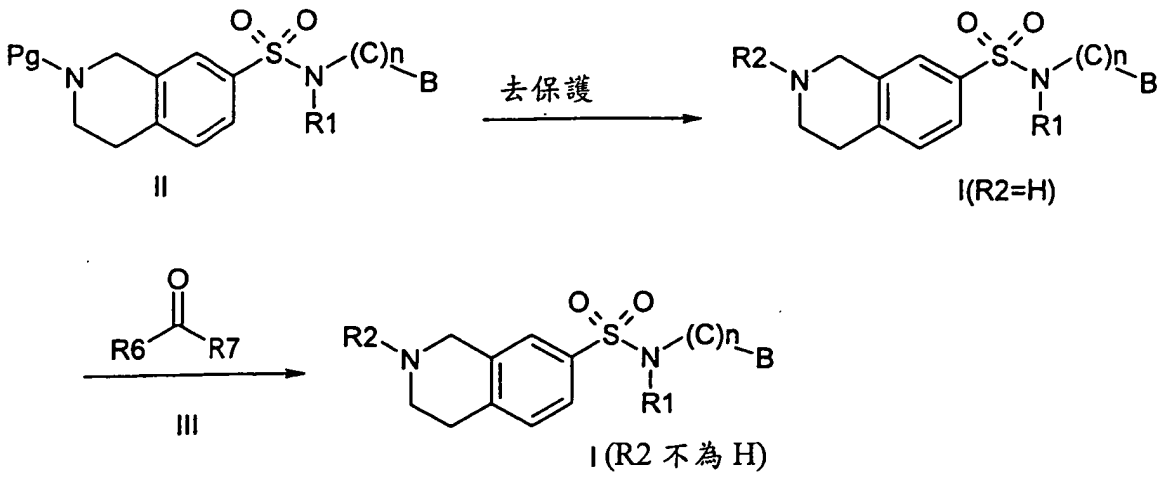
及

34. (+/-)-2-(3,5-二甲基苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺。

本發明其次提供用於製備根據本發明之式I化合物的方法。

因此，可根據流程1中所示之方法來製備式I化合物。

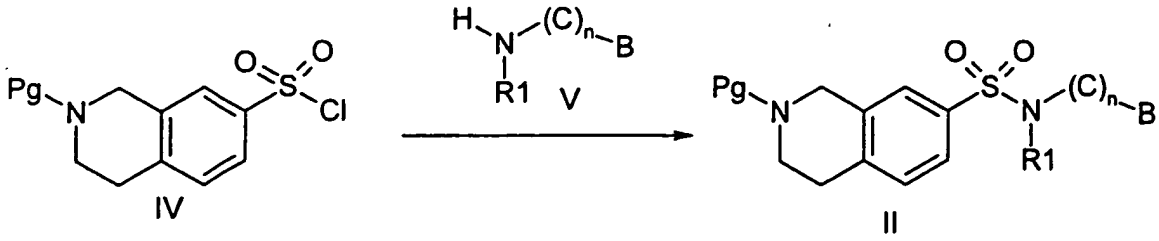
流程1



根據流程1之方法，藉由如下過程來製備R2不為氫原子的式I化合物，使R2代表H之式I之二級胺與式III之醛或酮進行胺還原反應，式III中之R6與R7在反應後共同形成式I中所定義之R2。可根據熟習此項技術者已知之習知方法，藉由將該等式II之化合物去保護來獲得R2代表氫原子之式I化合物。舉例而言，當Pg為三氟乙醯基時，可在0與100℃之間的溫度下在諸如碳酸鈉或碳酸鉀、氫氧化銨或氫氧鋇之鹼存在下，於諸如水、甲醇之質子性溶劑或此等溶劑之混合物中將該等式II之化合物去保護。或者，當Pg為三氟乙醯基時，可在0與100℃之間的溫度下在諸如鹽酸之酸存在下，於諸如水、甲醇、乙醇、乙酸乙酯之質子性或非質子性溶劑或此等溶劑之混合物中將該等式II之化合物去保護。實例中給出該方法之說明。

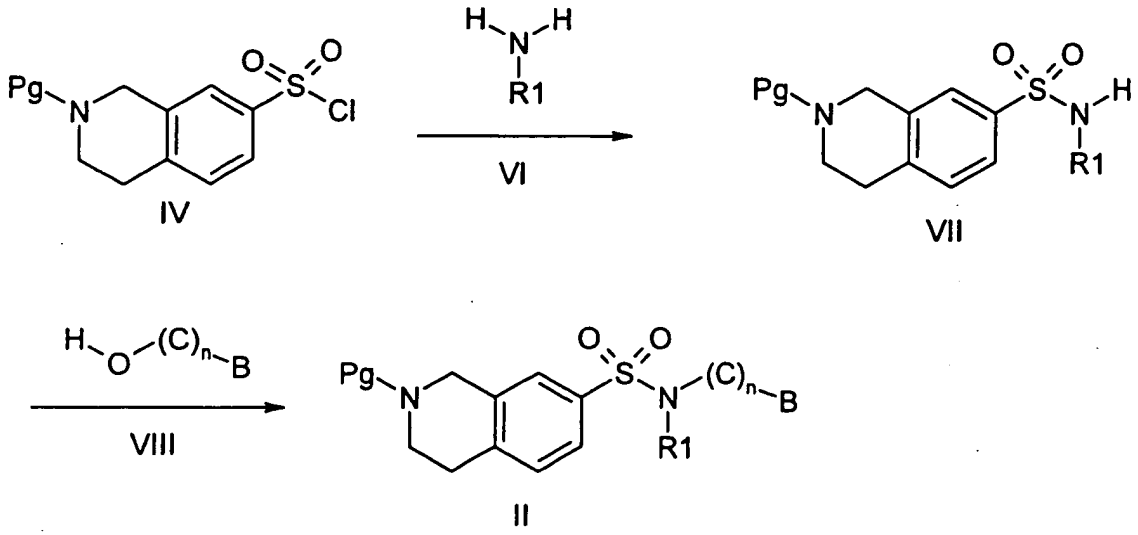
可根據流程2來製備或藉由熟習此項技術者已知之習知方法來合成式II之起始化合物。

流程2



根據此流程，可根據熟習此項技術者已知之習知方法藉由使式V之胺(其中R1及B如式I中所定義)與式IV之磺醯氯(其中Pg代表諸如三氟乙醯胺之適當保護基)反應而形成式II之磺醯胺類衍生物來製備該等式II之化合物(其中n、R1及B如式I中所定義)；舉例而言，該反應可0與100℃之間的溫度下在諸如碳酸鉀、碳酸鈉、二異丙基乙胺或三乙胺之鹼存在下，於諸如四氫呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈之質子性或非質子性溶劑或此等溶劑之混合物中進行。或者可根據流程3藉由Mitsunobu反應來製備該等式II化合物。

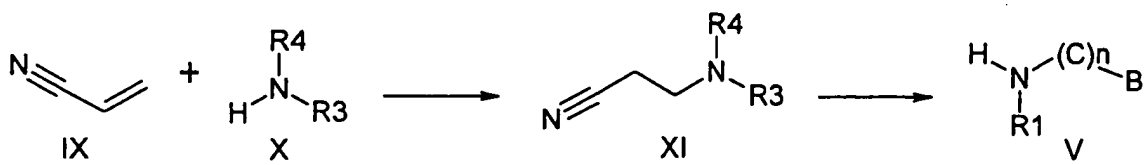
流程3



根據此替代方法，使式VII之磺醯胺(其中R1如式I中所定義)與式VIII之胺基醇(其中n及B如上定義)反應。該反應可按照慣例在諸如偶氮衍生物及膦的Mitsunobu試劑存在下進行，該偶氮衍生物例如為偶氮基二羧酸二乙酯、偶氮基二羧酸二異丙酯、偶氮基二羧酸二第三丁酯、1,1'-(偶氮基二羰基)二哌啶或N,N,N',N'-四甲基偶氮基二甲醯胺之，且該膦例如為三苯基膦或三丁基膦該反應可在0與100℃之間的溫度下於諸如四氫呋喃或二噁烷之非質子性溶劑或此等溶劑之混合物中進行以產生式II化合物。可根據熟習此項技術者已知之習知方法藉由使式VI之胺(其中R1如式I中所定義)與式IV之磺醯氯(其中Pg代表諸如三氟乙醯胺之適當保護基)反應來製備式VII之磺醯胺(其中R1如式I中所定義)；舉例而言，該反應可在0與100℃之間的溫度下在諸如碳酸鉀、碳酸鈉、二異丙基乙胺或三乙胺之鹼存在下，於諸如四氫呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈之質子性或非質子性溶劑或此等溶劑之混合物中進行。該等起始化合物IV及式V及VIII之胺可直接購得，可藉由熟習此項技術者已知或文獻中已知之習知方法來合成。

舉例而言，可根據流程4來製備式V之肼(其中n為3)。

流程4



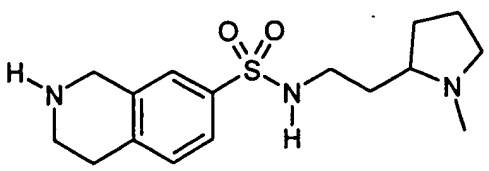
根據此製程，可根據熟習此項技術者已知之習知方法藉由使式X之胺(其中R3及R4如上定義)與式IX之丙烯腈進行加成反應而產生式XI之胺基腈衍生物，隨後還原該腈來製備式V化合物(其中n為3，R1代表氫原子且B代表胺基)。該還原反應可根據熟習此項技術者已知之方法來進行，例如在-70℃與40℃之間的溫度下在二異丁基氫化鋁存在下於諸如二氯甲烷、甲苯之非質子性溶劑或此等溶劑之混合物中進行；該還原反應亦可在諸如氫之還原劑存在下，在諸如鉑、鈀或雷尼鎳之催化劑存在下於諸如甲醇或乙酸乙酯之溶劑中進行以產生其中n為3，R1代表氫原子且B代表胺基的式V化合物。可根據熟習此項技術者已知之習知方法藉由將預先獲得之該式V化合物烷基化來製備其中R1代表C_{1-6}烷基之式V化合物。

本發明另外提供其中Pg代表一保護基或氫原子之式II化合物作為用於製備該式I化合物之中間體。

雖然下列實例說明適於本發明之製備的方法及技術，但其不限制本申請專利範圍之範疇。

【實施方式】

實例1- N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺鹽酸鹽



1.1- (+/-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺鹽酸鹽

於周圍溫度下隔夜攪拌5.00 g(0.015 mol)2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯氯及2.00 g(0.015 mol)(+/-)-2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙胺於50 ml二氯甲烷中之溶液。將該溶液濃縮至乾燥。藉由矽膠柱層析法，採用二氯甲烷/甲醇混合物(97:3)作為溶離劑來純化所形成之固體以生成4.30 g白色固體狀所要產物。

產率：62%

m.p.=非晶形

1.2- (+/-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺鹽酸鹽

於60℃下將4.30 g(0.0094 mol)2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-硫胺基-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]鹽酸鹽於50 ml氯化氫飽和之甲醇中的溶液加熱12小時。將該混合物冷卻且濾出已形成之固體，將其以甲醇進行洗滌且乾燥。此生成2.00 g呈白色固體狀所要產物。

產率：(65%)

m.p.=209-212℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 7.9 (1H, t), 7.7 (2H, d), 7.5 (1H, d), 4.3 (2H, s), 3.6 (5H, m), 3.1 (3H, m), 2.9 (2H, m), 2.7 (3H, m), 2.1 (1H, m), 1.9 (3H, m), 1.6 (2H, m), 2.7 (3H, s); 2.9 (2H, t)。

1.3- (+)或(-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫

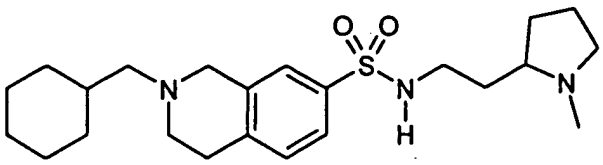
異喹啉-7-磺醯胺鹽酸鹽

藉由在對掌性相製備層析來分離上述於1.2中獲得之化合物以產生其對映異構物。具體言之使用CHIRALPCK AD固定相及由異己烷/乙醇/甲醇(80%:10%:10%)加0.2%二乙胺形成之流動相，以PROCHROM LC50製備HPLC系統來進行分離15.00 g該(+/-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺之鹽酸鹽以生成5.39 g對掌性相對映異構純度為99.67%的白色粉末狀右旋產物及4.89 g對掌性相對映異構純度為99.48%的白色粉末狀左旋產物。藉由以氯化氫飽和之異丙醇進行處理來將該等兩種產物轉化為其相應的鹽酸鹽。

右旋對映異構物：m.p.=114-117℃；$[\alpha]_D^{20}$=+16(c=0.5，甲醇)

左旋對映異構物：m.p.=115-117℃；$[\alpha]_D^{20}$=-16(c=0.5，甲醇)

實例2- (+/-)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺]草酸鹽(2:1)



將2.02 g(0.0063 mol)(+/-)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-硫胺基-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]及0.70 g(0.0063 mol)環己基羧醛於100 ml甲醇中之溶液與0.32 g(0.0003 mol)10%碳載

鈀摻合。於一Paar氫化器中在45 psi壓力下將該溶液氫化24小時。藉由過濾移除催化劑且將經過濾之溶液蒸發至乾燥。藉由矽膠柱層析法，採用二氯甲烷/甲醇混合物(95:5)作為溶離劑來純化所獲得之粗油(2.90 g)。獲得油狀所要產物(1.62 g；62%)。

將上述油溶解在20 ml乙醇中且接著添加0.77 g(0.0086 mol)草酸於15 ml乙醇中之溶液。此生成2.01 g呈白色固體狀所要產物。

產率：86%

m.p.=142-147℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 7.5 (2H, m), 7.29 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.35 (2H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, s), 2.7 (1H, m), 2.6 (3H, s), 2.5 (2H,m), 2.1-1.4 (13H, m), 1.15 (4H, m), 0.8 (2H, m)。

實例3- (+)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺草酸鹽(1.5:1)

根據類似於實例2之方法，以50 ml甲醇中之1.00 g(0.0031 mol)(+)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺及0.35 g(0.0031 mol)環己基羧醛作為起始產物獲得0.46 g鹼，且將其轉化為呈白色固體狀之相應的倍半草酸鹽水合物。

產率：20%

m.p.=134-140℃

$[\alpha]_D^{20}$=+12(c =0.5，甲醇)

實例4- (-)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺草酸鹽(2:1)

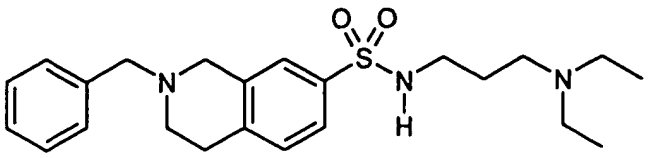
根據類似於實例2之方法，以50 ml甲醇中之1.00 g(0.0031 mol)(-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺及0.35 g(0.0031 mol)環己基羧醛作為起始產物獲得0.90 g鹼，且將其轉化為呈白色固體狀之相應的草酸氫鹽水合物。

產率：27%

m.p.=133-138℃

$[\alpha]_D^{20}$=-8(c=0.5，甲醇)

實例5- 2-苄基-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺草酸鹽(2:1)



5.1- N-[2-(3-二乙胺基丙基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺鹽酸鹽

於周圍溫度下隔夜攪拌1.00 g(0.0031 mol)2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯氯及0.61 g(0.0047 mol)N,N-二乙基-N-胺基丙胺於25 ml二氯甲烷中之溶液。將該溶液濃縮至乾燥且藉由矽膠柱層析法，採用二氯甲烷/甲醇混合物(97:3)作為溶離劑來純化所形成之油。此生成1.27 g之產物。

產率：27%

m.p.=油狀

5.2- N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺鹽酸鹽

於60℃下將5.39 g(0.013 mol)該N-[2-(3-二乙胺基丙基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺之鹽酸鹽於60 ml氯化氫飽和之甲醇中的溶液加熱12小時。將該混合物冷卻且濾出所形成之固體，將其以甲醇進行洗滌且乾燥。將殘餘物溶解在氫氧化鈉水溶液中。用乙醚對水相進行多次萃取。組合有機相且經無水硫酸鎂將其乾燥。無額外純化地使用所獲得之油(2.80 g)。

產率：67%

m.p.=油狀

5.3- 2-苄基-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺草酸鹽(2:1)

將0.45 g(0.0014 mol)N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺及0.149 g(0.0014 mol)苯甲醛於12 ml四氫呋喃中之懸浮液與1.5 ml乙酸摻合。於周圍溫度下將該懸浮液攪拌1小時且接著添加0.14 g(0.0021 mol)氰基硼氫化鈉。隔夜攪拌該混合物。將其濃縮至乾燥且用水處理殘餘物且用乙醚對其進行洗滌。將水相鹼化至pH值為10且用乙醚對其進行多次萃取。組合有機相且經無水硫酸鎂將其乾燥。藉由矽膠柱層析法，採用二氯甲烷/甲醇混合物(95:5)作為溶離劑來純化所獲得之油。獲得油狀所要產物(0.13

g；22%)。

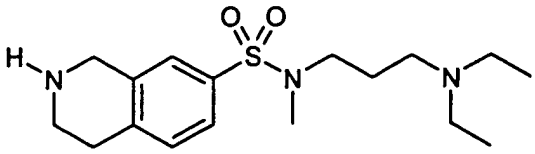
將上述油溶解在5 ml乙醇中且接著添加0.06 g(0.0007 mol)草酸於5 ml乙醇中之溶液。濾出沉澱物且以冷乙醇進行洗滌。此生成0.12 g呈白色固體狀所要產物。

產率：63%

m.p.=91-103℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 7.5-7.1 (8H, m), 3.52 (2H, d), 2.9-2.5 (14H, m), 1.5 (2H, m), 0.9 (6H, t)

實例6- N-[3-(二乙胺基)丙基]-N-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺



6.1- N-[2-(3-二乙胺基丙基)-N-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺

將於0℃下冷卻的0.91 g(0.0021 mol)N-[2-(3-二乙胺基丙基)-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺(根據實例5之步驟5.1中所述之方法獲得)於17 ml二甲基甲醯胺中之溶液與0.09 g(0.0022 mol)的氫化鈉(60%)於礦物油中之分散液摻合。將該混合物攪拌1小時且添加0.60 g(0.0042 mol)碘代甲烷。在周圍溫度下隔夜攪拌該混合物且將該溶液濃縮至乾燥。以水處理殘餘物。用乙酸乙酯對水相進行多次萃取。組合有機相且經無水硫酸鎂將其乾

燥。藉由矽膠柱層析法，採用二氯甲烷/甲醇混合物(95:5)作為溶離劑來純化在過濾及蒸發溶劑後獲得到之油以生成0.31 g油狀所要產物。

產率：34%

m.p.=油狀

6.2- N-[2-(3-二乙胺基丙基)-N-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺

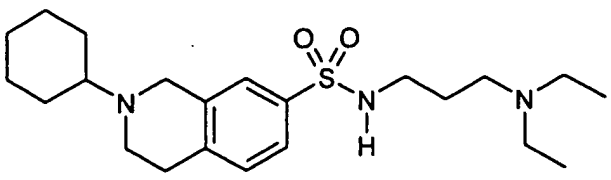
於60℃下將0.20 g(0.00046 mol)N-[2-(3-二乙胺基丙基)-N-甲基-2-(2,2,2-三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺於10 ml氯化氫飽和之甲醇中的溶液加熱12小時。將該溶液濃縮至乾燥且以水處理殘餘物。用乙醚對水相進行多次萃取。組合有機相且經無水硫酸鎂將其乾燥且將該溶液濃縮至乾燥以生成0.02 g油狀所要產物。

產率：12%

m.p.=油狀

^{1}H NMR (DMSO) δ(ppm): 9.67(1H, s, NH), 7.7 (1H, s), 7.68(1H, d), 7.5(1H, d), 4.4(2H, s), 3.5-2.9(12H, m), 2.7(3H, s), 1.9(2H, m), 1.15(6H, t)

實例7- 2-環己基-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺乙二酸鹽(1:1)



將1.70 g(0.0050 mol)N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺(根據實例3之步驟3.2中所述之方法獲得)及0.98 g(0.0014 mol)環己酮於50 ml四氫呋喃中之懸浮液與5 ml乙酸摻合。在周圍溫度下將該混合物攪拌3小時且添加0.47 g(0.0075 mol)氰基硼氫化鈉。隔夜攪拌該混合物。將其濃縮至乾燥。以水處理殘餘物及用乙醚進行洗滌。將水相鹼化至pH值為10及用乙醚對其進行多次萃取。組合有機相且經無水硫酸鎂將其乾燥。藉由矽膠柱層析法，採用二氯甲烷/甲醇混合物(95:5)作為溶離劑來純化所獲得之油。獲得油狀所要產物(0.22 g；11%)。

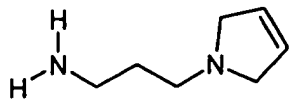
將上述油溶解在5 ml乙醇中且接著添加0.11 g(0.0012 mol)草酸於5 ml乙醇中之溶液。濾出沉澱物且用冷乙醇進行洗滌。此生成0.32 g呈白色固體狀所要產物。

產率：97%

m.p.=76-83℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ(ppm): 7.6(2H, m), 7.4(1H, m), 4.2(2H, s), 3.3(H, m), 3.0(H, m), 2.7(H, m), 2.4(H, m), 2.0(H, m), 1.7(H, m), 1.4(H, m), 1.1(H, m)

實例8- 1-胺基丙基吡咯啉



8.1- 1-(2-氰基乙基)吡咯啉

於0℃下將1.00 g(0.0014 mol)吡咯啉於甲醇中之溶液與

0.95 ml(0.0014 mol)丙烯腈摻合。在周圍溫度下隔夜攪拌該混合物且將其濃縮至乾燥以生成1.65 g油狀所要產物。

產率：93%

m.p.=油狀

8.2- 1-(3-胺基丙基)吡咯啉

將1.00 g(0.0089 mol)1-(2-氰基乙基)吡咯啉於20 ml二氯甲烷中之溶液與在甲苯中之0.024 g的1M二異丁基氫化鋁摻合。在周圍溫度下隔夜攪拌該混合物。以十水合硫酸鈉處理該溶液。將其攪拌半小時。過濾無機相且將濾液濃縮至乾燥以生成1.00 g無色油。

產率：97%

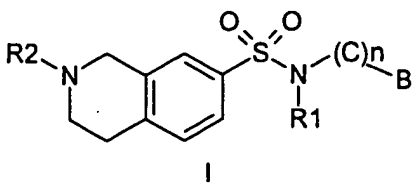
m.p.=油狀

^{1}H NMR (CD_3Cl) δ(ppm): 5.75(2H, s), 3.47(4H, s), 2.75(2H, t), 2.56(2H, t), 1.69(2H, q)

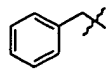
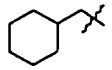
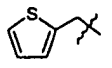
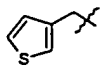
下表說明根據本發明之某些化合物的化學結構及物理性質。使用元素分析及NMR、IR或質譜確定該等所得化合物的結構。

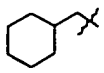
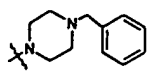
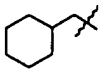
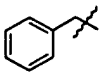
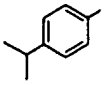
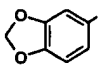
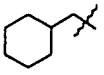
在此表中，對於該等式I 化合物而言之"m.p."對應於熔點。

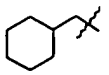
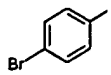
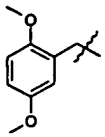
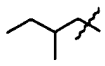
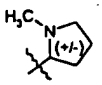
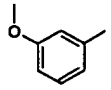
表1



I

編號	R2	-(C)n-	R1	B	m.p. (℃)	鹽
1.	H	$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	97-102	鹽酸鹽
2.	H	$-(CH_2)_2-$	H		209-212	鹽酸鹽
3.	CH_3	$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	58-62	草酸鹽
4.	H	$-(CH_2)_3-$	CH_3	$-N(C_2H_5)_2$	非晶形	鹽酸鹽
5.		$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	91-95	草酸鹽
6.		$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	98-103	草酸鹽
7.		$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	144-147	草酸鹽
8.	H	$-(CH_2)_3-$	H		65-70	鹽酸鹽
9.	H	$-(CH_2)_3-$	H		大於250	鹽酸鹽
10.		$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	54-59	草酸鹽
11.		$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	109-115	草酸鹽
12.		$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	89-95	草酸鹽
13.	H	$-(CH_2)_3-$	H		228-231	鹽酸鹽
14.		$-(CH_2)_3-$	H	$-N(C_2H_5)_2$	55-60	草酸鹽

編號	R2	-(C)n-	Rl	B	m.p. (℃)	鹽
15.		$-(CH_2)_2-$	H		142-148	草酸鹽
16.	$-CH_3$	$-(CH_2)_3-$	H		99-104	草酸鹽
17.	H	$-(CH_2)_3-$	H		244-249	鹽酸鹽
18.	H	$-(CH_2)_3-$	H		237-241	鹽酸鹽
19.	H	$-(CH_2)_3-$	H		238-245	鹽酸鹽
20.	H	$-(CH_2)_3-$	H	$-N(CH_3)_2$	230-234	鹽酸鹽
21.		$-(CH_2)_3-$	H		130-141	草酸鹽
22.		$-(CH_2)_2-$	H		50-60	草酸鹽
23.		$-(CH_2)_2-$	H		77-82	草酸鹽
24.		$-(CH_2)_2-$	H		103-110	草酸鹽
25.		$-(CH_2)_2-$	H		106-109	草酸鹽
26.	H	$-(CH_2)_2-$	H		114-117	鹽酸鹽
27.	H	$-(CH_2)_2-$	H		115-117	鹽酸鹽
28.		$-(CH_2)_2-$	H		134-140	草酸鹽

編號	R2	-(C)n-	Rl	B	m.p. (℃)	鹽
29.		$-(CH_2)_2-$	H		133-138	草酸鹽
30.		$-(CH_2)_2-$	H		86-110	草酸鹽
31.		$-(CH_2)_2-$	H		87-90	草酸鹽
32.		$-(CH_2)_2-$	H		66-77	草酸鹽
33.		$-(CH_2)_2-$	H		80-107	草酸鹽
34.		$-(CH_2)_2-$	H		121-125	草酸鹽

對式I之本發明化合物進行藥理學測試，該等測試顯示出其作為治療活性物質之優勢。

更特定言之，本發明之化合物係組織胺H_3受體的拮抗劑。H_3受體為熟習此項技術者所已知且其於治療中的重要性已描述於文獻("Histamine H_3 receptor antagonists" Exp. Opinion Ther. Patents (2000) **10** (7) : 1045-55)中。

因此，根據Korte, A.等人在Biochem. Biophys. Res. Commun. 168, 979-986 (1990)中及West, R.E. Jr.等人在Mol. Pharmacol. **38**, 610-3 (1990)中所述之方法，在成年大鼠腦膜製備物中之天然組織胺H_3受體上藉由[^{3}H]-N-α-甲基組織胺與此受體的特異性結合來對式I之本發明化合物進行活體外親和力測試。

本發明之化合物相對於H_3受體之K_i值在0.1 nM與5.0 μM之間，且更特定言之(+/-)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺(化合物15；表1)顯示0.3 nM之Ki值。

根據Lovenberg, T.W.等人在J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 771-8 (2000)中所述之方法，亦在轉染至CHO細胞中之人類組織胺H_3受體上藉由抑制由R-α-甲基組織胺與此受體之特異性結合所誘導之促效作用來對式I之本發明化合物進行cAMP形成測試。

本發明之化合物相對於H_3受體的IC_{50}值在0.1 nM與5.0 μM之間。

以實例說明，採用EIA套組(Amersham)在轉染至CHO細胞中之人類組織胺H_3受體上藉由抑制由R-α-甲基組織胺與此受體之特異性結合所誘導之促效作用來量測cAMP的形成，包括於表1中之化合物15顯示IC_{50}小於10 nM。

根據本發明之化合物對組織胺H_3受體具有選擇性活性。實際上，根據Liu Y.Q.等人在J. Pharmacol. Exp. Ther. 268, 959 (1994)中所述之方法，在成年大鼠腦膜製片中之天然組織胺H_1受體上藉由[^{3}H]-吡利胺(pirilamine)與此受體之特異性結合來進行的活體外親和力測試中該等化合物顯示出Ki大於7.0 uM。

此外，對式I之本發明化合物進行體內測試表明其具有降低禁食24小時之大鼠之食物攝取的能力。

以Wistar大鼠來執行該等實驗。將大鼠單獨置於量測為

48×26.5×21.5 cm之透明塑料籠內。將此等籠置於20至22℃之溫度下具有晨7時至晚7時之光照週期，且完全隔音的房間內，該等大鼠可自由進水和進食。

雖然可隨意進水，但是在進行實驗之前已使大鼠禁食24小時。在實驗當天，藉由腹膜內或經口途徑投予媒劑或根據本發明之化合物，15或30分鐘後使其獲得已知量的食物(30 g)。

在6小時內量測每個小時大鼠的食物攝取量。

顯示出關於食物攝取之本發明之化合物的AD_{50}值(mg/kg腹膜內或經口)可小於10。舉例而言，在藉由腹膜內途徑投予10 mg/kg產物後的第一小時期間(+/-)-2-(4-異丙基苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)-乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺(化合物24；表1)減少54%之食物攝取。

該等測試之結果顯示本發明之化合物允許減少動物的食物攝取。因此其允許在動物中控制體重增加得到，治療肥胖或促進體重減輕，而在人類中同樣如此。

因此，根據本發明之另一態樣，本發明提供醫藥產品，其包含式I化合物或其與醫藥上可接受之酸的加成鹽或者式I化合物的水合物或溶劑合物。

發現此等醫藥產品可用於治療學中，尤其用於組織胺H_3受體拮抗劑提供治療優勢之病狀的治療中。詳言之，該等病狀為肥胖及糖尿病。同樣，此等化合物可用於治療中樞神經系統疾病，諸如失眠及睡眠障礙、嗜睡症、阿滋海默症(Alzheimer's disease)及其它失智症、帕金森氏症

(Parkinson's disease)、過動症兒童之注意力障礙、記憶力及學習障礙、癲癇症、精神分裂症、中度認知障礙、抑鬱症及焦慮症。抑鬱及焦慮狀態包括(例如)預期焦慮(在手術介入之前、牙齒治療之前等)、由酒精或藥物依賴或戒斷引起的焦慮、躁症、季節性情感障礙症、偏頭痛及噁心。該等產品亦可用於治療性功能障礙、眩暈及動暈症。使用根據本發明之化合物來製備意欲治療上述病狀之醫藥產物構成本發明之一主要部分。

根據本發明之之另一態樣，本發明係關於包含至少一種根據本發明之化合物作為有效成份的醫藥組合物。此等醫藥組合物含有有效劑量的至少一種根據本發明之化合物，或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，以及至少一或多種醫藥上可接受之賦形劑。根據醫藥形式及所要投藥方法，自熟習此項技術者已知之常規賦形劑中選擇該等賦形劑。

在用於經口、舌下、皮下、肌肉內、靜脈內、局部、部位、氣管內、鼻內、經皮或經直腸投藥之本發明的醫藥組合物中，可將上式I之有效成份或(適當時)其鹽、溶劑合物或水合物在其與習知醫藥賦形劑之混合物中以適於投藥之單位劑型投予動物或人類以預防或治療以上病症或疾病。

適於投藥之適當單位劑型包括適於經口投藥之形式，諸如錠劑、軟或硬明膠膠囊、粉劑、顆粒及口服溶液或懸浮液，適於舌下、口腔、氣管內及鼻內投藥、及適於藉由吸入進行投藥之形式，適於經局部、經皮、皮下、肌肉內或

靜脈內投藥之形式，適於直腸投藥或植入之形式。對於局部應用而言，可以乳膏、凝膠、軟膏或洗劑來使用根據本發明之化合物。

為獲得所要的預防或治療效果，有效成份的劑量可在每天每公斤體重0.1 μg與50 mg之間變化。各單位劑量可含有0.1至1000 mg，較佳1至500 mg之有效成份皆同一醫藥賦形劑。可每天1至5次投予此單位劑量以提供0.5至5000 mg，較佳1至2500 mg之每日劑量。

可存在特定之狀況，其中更高或更低劑量為適當的。該等劑量同樣為本發明之部分。根據慣例，將由醫生根據投藥方法、該患者的體重及反應來決定適於各患者之劑量。

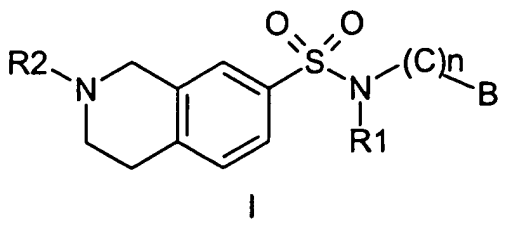
以實例說明，如下為根據本發明之化合物之投藥的一單位劑型：

根據本發明之化合物	50.0 mg
甘露糖醇	223.75 mg
交聯羧甲纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥基丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

根據本發明之另一態樣，本發明亦係關於一種治療以上所示之病狀之方法，其包含向患者投予有效劑量的根據本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或水合物或溶劑合物中之一者。

五、中文發明摘要：

本發明係關於對應於式I之化合物：



I

其中：

n可採用1至6的值；

-(C)n-代表-C_{1-6}亞烷基，其視情況經1至4個取代基取代；

R1代表

- 氫原子，
- C_{1-6}烷基；

R2代表

- 氫原子，
- C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，其中各基團視情況經1至4個取代基取代；

B代表

- NR3R4，
  - 其中R3及R4彼此獨立代表C_{1-6}烷基或氫原子；或
  - R3及R4共同代表C_{1-6}亞烷基、C_{2-8}亞烯基、C_{1-3}亞烷基-O-C_{1-3}亞烷基、或C_{1-3}亞烷基-N(R5)-C_{1-3}亞烷基，其中R5代表氫原子或C_{1-3}烷基或C_{1-6}烷基羰基，此等C_{1-3}烷基及C_{1-6}烷基羰基可經取

代；或

- 環胺基，其經由一碳原子鍵結至-NRl-(C)n-基團，該環胺基諸如伸乙亞胺、吖環丁烷、吡咯啶、哌啶或嗎啉；

該等R3及R4基團及該環胺基視情況經取代且該氮原子視情況經取代。

本發明係關於該化合物於治療之用途。

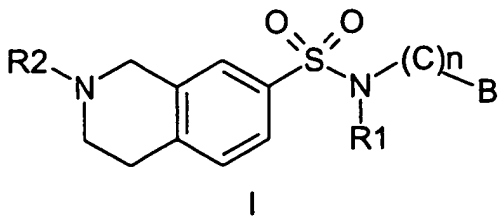
六、英文發明摘要：

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：



I

97 年 4 月 30 日 修正補充

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

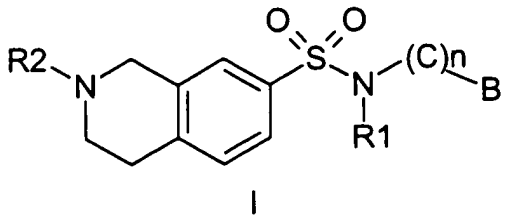
本發明係關於磺醯胺衍生物，其製備及其於治療之用途，詳言之係關於其於治療藉由調節組織胺H_3受體改良之病症的用途，該等病症諸如肥胖、糖尿病及諸如失眠及睡眠障礙之中樞神經系統疾病。

【先前技術】

WO 03/055848專利申請案描述尿素衍生物，其係VR1拮抗劑。WO 04/019935專利申請案描述3-(磺醯胺乙基)-吲哚衍生物。WO 02/076925專利申請案描述非咪唑芳烷胺衍生物，其係H3組織胺受體拮抗劑。

【發明內容】

因此，本發明首先提供該對應於式I之化合物



I

其中：

n可採用1至6的值；

-(C)n-代表-C_{1-6}亞烷基，其視情況經1至4個選自下列之取代基取代：鹵素原子或羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基或C_{1-3}烷氧基；

R1代表

- 氫原子，
- C_{1-6}烷基；

97年6月30日修(更)正替換頁

R2代表

- 氫原子，
- C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，其中各基團視情況經1至4個取代基取代，該等取代基係選自鹵素原子、羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{3-6}環烷基、諸如噻吩基、呋喃基或吡咯基之單環雜芳基或諸如苯基或萘基之芳基，該芳基視情況經1至4個選自下列之取代基取代：鹵素原子或羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-3}烷基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}亞烷二氧基；

B代表 •NR3R4，

- 其中R3及R4彼此獨立代表C_{1-6}烷基或氫原子；或
- R3與R4共同代表C_{1-6}亞烷基、C_{2-8}亞烯基、C_{1-3}亞烷基-O-C_{1-3}亞烷基，或一C_{1-3}亞烷基-N(R5)-C_{1-3}亞烷基基團，其中R5代表氫原子或C_{1-3}烷基或C_{1-6}烷基羰基，此等C_{1-3}烷基及C_{1-6}烷基羰基可能經鹵素原子或羥基、C_{1-3}烷氧基、硝基、氰基或胺基取代；或
- 環胺基，其經由一碳原子鍵結至該-NRl-(C)n-基團，該環胺基諸如伸乙亞胺、吖環丁烷、吡咯啶、哌啶或嗎啉；

該等R3及R4基團及該環胺基視情況經1至4個選自下列之取代基取代：苯基、苄基、鹵素原子或羥基、硝基、氰

100年7月13日修(更)正替換頁

基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基；且該氮原子視情況經C_{1-3}烷基取代。

在本發明之內容中：

- 應瞭解C_{x-z}為一可具有x至z個碳原子之碳鏈；舉例而言，C_{1-3}表示可具有1至3個碳原子之碳鏈；
- 應瞭解烷基為一直鏈或支鏈飽和脂族基團；舉例而言，C_{1-6}烷基代表1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和碳鏈，更特定言之為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基或第三丁基等；術語C_{x-y}亞烷基表示二價直鏈或支鏈C_{x-y}烷基；術語C_{2-8}亞烯基表示二價直鏈或支鏈不飽和C_{x-y}烷基；
- 應瞭解C_{x-y}烷氧基為具有一直鏈或支鏈飽和脂族鏈之烷氧基，該飽和脂族鏈含有x至y個碳原子；
- 應瞭解鹵素原子為氟、氯、溴或碘；
- 應瞭解C_{1-3}單烷基胺基為經C_{1-3}烷基單取代之胺基；
- 應瞭解C_{2-6}二烷基胺基為經兩個C_{1-3}烷基雙取代之胺基；
- 應瞭解C_{1-2}全鹵烷基為所有氫原子均已經鹵素原子取代之C_{1-2}烷基；
- 應瞭解C_{1-3}鹵代烷基為至少一個氫原子已經一個鹵素原子取代之C_{1-3}烷基。

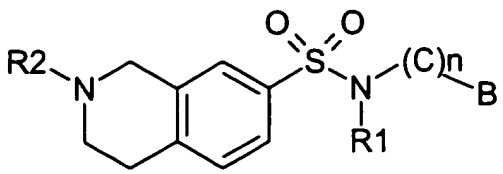
式I化合物可含有一或多個不對稱碳原子。因此其可以對映異構物或非對映異構物的形式存在。此等對映異構物及非對映異構物，以及其包括外消旋混合物之混合物構成

第 094116907 號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(100 年 7 月)

公告本

十、申請專利範圍：(100年7月13日修(更)正本)

1. 一種式I之化合物：



I

其中：

n可採用1至6的值；

-(C)n-代表-C_{1-6}亞烷基，其視情況經1至4個選自下列之取代基取代：鹵原子或羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基或C_{1-3}烷氧基；

R1代表

- 氫原子，
- C_{1-6}烷基；

R2代表

- 氫原子，
- C_{1-6}烷基或C_{3-6}環烷基，其中各基團視情況經1至4個取代基取代，該等取代基係選自鹵原子、羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{3-6}環烷基、選自噻吩基、呋喃基及吡咯基之單環雜芳基、或選自苯基及萘基之芳基，該芳基視情況經1至4個選自下列之取代基取代：鹵原子或羥基、硝

基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-3}烷基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}亞烷基二氧基；

B代表

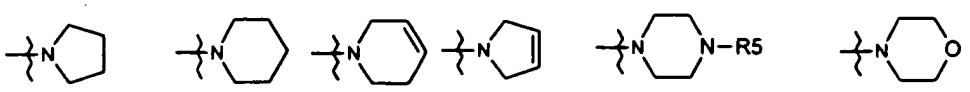
- NR3R4，
  - 其中R3及R4彼此獨立代表C_{1-6}烷基或氫原子；或
  - R3與R4共同代表C_{1-6}亞烷基、C_{2-8}亞烯基、C_{1-3}亞烷基-O-C_{1-3}亞烷基、或C_{1-3}亞烷基-N(R5)-C_{1-3}亞烷基，其中R5代表氫原子或C_{1-3}烷基或C_{1-6}烷基羰基，此等C_{1-3}烷基及C_{1-6}烷基羰基可經鹵原子或羥基、C_{1-3}烷氧基、硝基、氰基或胺基取代；或
- 環胺基，其經由一碳原子鍵結至-NR1-(C)n-基團，該環胺基係選自伸乙亞胺、吖環丁烷、吡咯啶、哌啶及嗎啉；

該等R3及R4基團及該環胺基視情況經1至4個選自下列之取代基取代：苯基、苄基、鹵原子或羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-3}烷基或C_{1-3}烷氧基；且該氮原子視情況經C_{1-3}烷基取代，該化合物為鹼或與酸形成之加成鹽之形式，或為水合物或溶劑合物之形式，其排除者為，R1及R2表示氫原子，B表示二甲基胺基及-(C)n表示亞乙基之化合物。

2. 如請求項1之化合物，其特徵在於：

- n為2、3或4；且
- R1代表氫原子或C_{1-2}烷基；且
- R2代表氫原子或C_{1-4}烷基或C_{5-6}環烷基，其中各基團視情況經1至4個選自下列之取代基取代：苯基或C_{3-6}環烷基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基或C_{1-3}烷氧基，該苯基視情況經1至4個選自下列之取代基取代：鹵原子或羥基、硝基、氰基、胺基、C_{1-3}單烷基胺基、C_{2-6}二烷基胺基、C_{1-3}烷基、C_{1-2}全鹵烷基、C_{1-3}鹵代烷基、C_{1-3}烷氧基或C_{1-3}亞烷基二氧基；且

- B代表
  - NR3R4，
    - 其中R3及R4彼此獨立代表C_{1-4}烷基；或
    - 當R3與R4共同代表C_{1-6}亞烷基、C_{2-8}亞烯基、C_{1-3}亞烷基-O-C_{1-3}亞烷基或C_{1-3}亞烷基-N(R5)-C_{1-3}亞烷基時，B代表一下列基團：



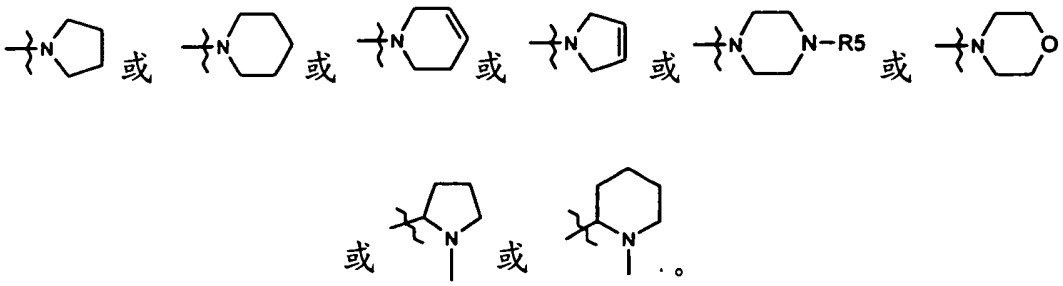
；

  - 或環胺基，其經由一碳原子鍵結至該-NR1-(C)n-基團，該環胺基係選自伸乙亞胺、吖環丁烷、吡咯啶、哌啶及嗎啉；

該等R3、R4及R5基團及該環胺基視情況可經取代；該化

合物為鹼或與酸形成之加成鹽之形式，或為水合物或溶劑合物之形式。

3. 如請求項2之化合物，其特徵在於：當B代表NR3R4且R3及R4共同形成C_{1-6}亞烷基、C_{2-8}亞烯基、C_{1-3}亞烷基-O-C_{1-3}亞烷基或C_{1-3}亞烷基-N(R5)-C_{1-3}亞烷基時或當B代表環胺基時，B係選自下列基團：



4. 如請求項1、2或3之化合物，其特徵在於其為：

- N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(二乙胺基)丙基]-N-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- 2-苄基-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- 2-(環丙基甲基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- 2-(環己基甲基)-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異

喹啉-7-磺醯胺；

- (+/-)-N-[3-(2-甲基哌啶-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-異丙基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-(2-噻吩基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(二乙胺基)丙基]-2-(3-噻吩基甲基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- 2-環己基-N-[3-(二乙胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-(3-吡咯啶-1-基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- N-(3-嗎啉-4-基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

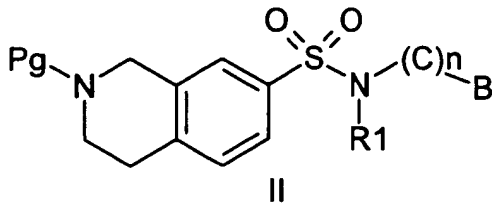
- N-[3-(二甲胺基)丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- 2-(環己基甲基)-N-(3-吡咯啶-1-基丙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(環丙基甲基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-苄基-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(4-異丙基苄基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(1,3-苯幷間二氧雜戊烯-5-基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (-)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (-)-2-(環己基甲基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(4-溴苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(2,5-二甲氧基苄基)-N-[2-(1-甲基-吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(2-甲基丁基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-

1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

- (+/-)-2-(3-甲氧基苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；
- (+/-)-2-(3,5-二甲基苄基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-磺醯胺；

該化合物為鹼或與酸形成之加成鹽之形式，或為水合物或溶劑合物之形式。

5. 一種式II之化合物：



II

其中Pg代表氫原子或一保護基，-(C)n-及R1係如請求項1中所定義，且B代表：

- NR3R4，其中R3及R4係如請求項1中所定義；
- 或經由一碳原子鍵結至該-NR1-(C)n-基團之環胺基，其係選自伸乙亞胺、吖環丁烷、吡咯啶、哌啶及嗎啉；

該等R3及R4基團及該環胺基如請求項1中所定義係視情況經取代。

6. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4中任一項之式I化合物或其鹽、溶劑合物或水合物及至少一種醫藥賦形劑。

7. 一種利用如請求項1至4中任一項之式I化合物或其鹽、溶劑合物或水合物於製備意欲治療肥胖及糖尿病之醫藥產品的用途。

8. 一種利用如請求項1至4任一項中之式I化合物或其鹽、溶劑合物或水合物於製備意欲治療中樞神經系統疾病之醫藥產品的用途，該等中樞神經系統疾病諸如失眠及睡眠障礙、嗜睡症、阿滋海默症及其它失智症、帕金森氏病、過動症兒童之注意力障礙、記憶力及學習力障礙、癲癇症、精神分裂症、中度認知障礙、抑鬱症、焦慮症、性功能障礙、眩暈及動暈症。