

# 公 告 本

申請日期	91.6.3.
案 號	91111843
類 別	

A4  
C4

591015

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	具5-HT6受體親和力之新穎吲哚衍生物
	英 文	"NEW INDOLE DERIVATIVES WITH 5-HT6 RECEPTOR AFFINITY"
二、發明 人	姓 名	1.柯林 查理斯 伯德 COLIN CHARLES BEARD 2.羅賓 道格拉斯 克拉克 ROBIN DOUGLAS CLARK 3.樓倫斯 艾瑪森 費雪 LAWRENCE EMERSON FISHER 4.羅夫 紐 哈里斯 三世 RALPH NEW HARRIS, III 5.大衛 布魯斯 瑞普克 DAVID BRUCE REPKE
	國 籍	1.2.3.4.5.均美國 U.S.A.
住、居所	1.美國加州帕洛奧圖市傑弗森大道578號 578 JEFFERSON DRIVE, PALO ALTO, CALIFORNIA 94303, U.S.A.	
	2.美國加州帕洛奧圖市哥倫比亞街2025號 2025 COLUMBIA STREET, PALO ALTO, CALIFORNIA 94306, U.S.A. 3.美國加州山景市瑪瑞琳大道1036號 1036 MARILYN DRIVE, MOUNTAIN VIEW, CALIFORNIA 94040, U.S.A. 4.美國加州紅木市柯林頓街65-D號 65-D CLINTON STREET, REDWOOD CITY, CALIFORNIA 94062, U.S.A. 5.美國加州米爾皮塔斯市南探普大道406號 406 SOUTH TEMPLE DRIVE, MILPITAS, CALIFORNIA 95035, U.S.A.	
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
	國 籍	瑞士 SWITZERLAND
	住、居所 (事務所)	瑞士貝士勞市格蘭山查街124號 124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070 BASLE (SWITZERLAND)
代 表 人 姓 名	1.菲杜林 克勞士納 FRIDOLIN KLAUSNER 2.丹尼斯 史崔柏 DENISE STREBEL	

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

- |      |             |            |   |
|------|-------------|------------|---|
| 1.美國 | 2001年06月07日 | 60/296,705 | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權 |
| 2.美國 | 2001年12月13日 | 60/340,212 | <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無主張優先權 |

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ， 寄存號碼：

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( 1 )

本發明係關於一種具有5-HT<sub>6</sub>受體親和力之新穎吲哚衍生物，及其結合之醫藥組合物，用作治療藥劑之方法以及其製法。

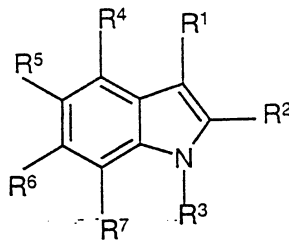
神經傳送素5-羥基色胺(5-HT)在腦部用作主要調節神經傳送素之作用係經由許多稱之為5-HT<sub>1</sub>，5-HT<sub>2</sub>，5-HT<sub>3</sub>，5-HT<sub>4</sub>，5-HT<sub>5</sub>，5-HT<sub>6</sub>及5-HT<sub>7</sub>之受體族調節。以腦部中高水準5-HT<sub>6</sub>受體mRNA為準，曾經提出5-HT<sub>6</sub>受體可在中樞神經系統失調之疾病及治療上扮演主要之角色。尤其，5-HT<sub>6</sub>選擇性配位體已經確認可能可用於治療某些CNS失調，如帕金森症、Huntington's症、焦慮症、沮喪、狂熱之沮喪、精神病、癲癇、強迫觀念之疾病、偏頭痛、阿茲海默症(認知記憶力提昇)、睡眠失調、飲食失調如缺乏食慾及暴飲暴食、恐慌性發作、注意力不集中之過動症(ADHD)、注意力不集中症(ADD)、停用毒物如古柯鹼、乙醇、尼古丁及苯并二吡啶庚因、精神分裂症，以及脊骨傷口產生及/或頭部傷害產生之症狀，如腦水腫。該化合物亦期望可用於治療某些腸胃(GI)疾病，如機能性腸部疾病(例如見B.L. Roth等人之J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 第1403-14120頁，D. R. Sibley等人之Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327，A.J. Sleight等人之Neurotransmission, 1995, 11, 1-5，及A. J. Sleight等人之Serotonin ID Research Alert, 1997, 2 (3), 115-8)。

另外，亦曾經提出5-HT<sub>6</sub>拮抗劑及5-HT<sub>6</sub> antisense oligonucleotides降低老鼠對食物吸收上之作用(Br J

## 五、發明說明( 2 )

Pharmac. 1999 · Suppl 126, 第 66 頁及 J Psychopharmacol Suppl A64 1997, 第 255 頁)。

本發明係關於一般式 I 之化合物：



式 I

其中

$R^1$  為  $-S(O)_{0.2}-A$ 、 $-C(O)-A$  或  $-(CH_2)_{0.1}-A$ ，其中之 A 為芳基或雜芳基，且可視情況以一或多個選自羥基、氰基、低級烷基、低級烷氧基、硫烷基、鹵素、鹵烷基、羥基烷基、硝基、烷氧基羰基、烷基羰基、烷基磺醯基、鹵烷基磺醯基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基、烷基胺基磺醯基及烷基磺醯基胺基之基取代；

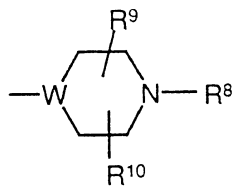
$R^2$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基及  $C_{1-6}$  烷基硫基；

$R^3$  係選自氫及  $C_{1-6}$  烷基；

$R^4$  係選自氫、鹵素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、鹵烷基、氰基及烷基羰基；及

$R^5$ 、 $R^6$  或  $R^7$  之一為一般式 B 之基，其中 W 為  $-CH-$  基或氮原子，且  $R^8$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  各獨立選自氫、 $C_{1-10}$  烷基及苄基，或  $R^8$  及  $R^9$  一起可形成  $C_{3-4}$  伸烷基；

## 五、發明說明 ( 3 )



式 B

其他各獨立選自氫、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基硫基、鹵烷基、氰基及烷基羰基；

或單獨之異構物，異構物之消旋或非消旋混合物，前藥或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

本發明另一目的係關於含治療有效量之式I化合物之至少一種，或單獨異構物、異構物之消旋或非消旋混合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物與至少一種適用載劑之預混合物之醫藥組合物。

本發明另一目的係關於一種式I化合物或其異構物、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作為醫藥之用途。

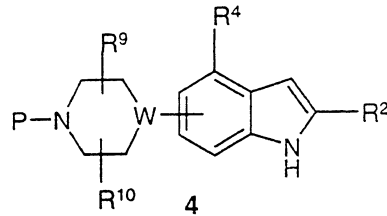
本發明又一目的係關於式I化合物在製造治療或預防5-HT<sub>6</sub>拮抗劑減緩之疾病，尤其是包括阿茲海默症、中樞神經疾病(如精神病、神經分裂症、急躁、沮喪、神經疾病、帕金森症、肌萎縮性脊髓側索硬化症及Huntington's症之藥劑上之應用。其他以5-HT<sub>6</sub>拮抗劑及因此以式I之化合物減輕之症狀為腸胃疾病，包括急性腸併發症(IBS)、及過胖。

本發明另一目的係關於一種方法，包括：

i) 使一般式4之化合物與一般式(A-S)<sub>2</sub>之化合物(其中之

## 五、發明說明 ( 4 )

A 為芳基或雜芳基) 反應：

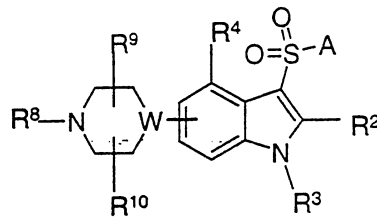


其中 P 為保護基，且  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  之定義如上，

ii) 使一般式 (A-S)<sub>2</sub> 化合物之硫原子氧化，

iii) 視情況使吡啶基之氮原子烷化，

iv) 使哌啶或哌啶環之氮去保護，獲得一般式 I 之化合物，



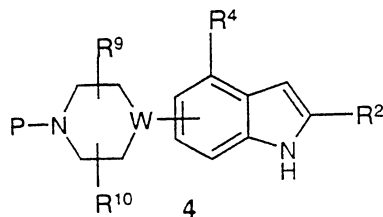
其中  $R^8$  為氫，且 A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  之定義均如上，及

v) 視情況使哌啶或哌啶環之氮原子烷化

獲得一般式 I 之化合物，其中  $R^8$  為 C<sub>1-10</sub> 烷基，且 A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$  及  $R^{10}$  之定義均如上。

本發明另一具體例尚關於一種方法，包括：

i) 使一般式 4 之化合物與一般式 (A-S)<sub>2</sub> 之化合物 (其中 A 為芳基或雜芳基) 反應：



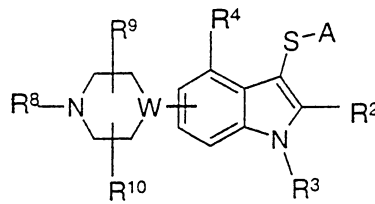
## 五、發明說明 ( 5 )

其中P為保護基，且 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 之定義如上，

ii) 視情況使吡啶基之氮原子烷化，

iii) 去保護，

獲得一般式I之化合物，



式 I

其中 $R^8$ 為氫，且A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 之定義均如上，

iv) 視情況使吡啶或吡啶基之氮原子烷化獲得一般式I之化合物，其中 $R^8$ 為 $C_{1-10}$ 烷基，且A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 之定義均如上。

本發明另一具體例係關於一種方法，包括：

i) 使1-鹵素-2-硝基苯與鹵甲烷磺醯基苯反應，

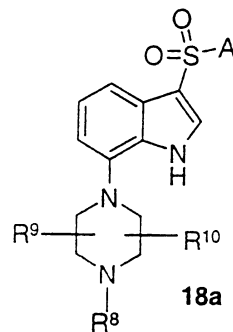
ii) 以1-烷基哌啶將步驟i)製備之產物胺化，

iii) 將步驟ii)製備之產物之硝基還原，

iv) 將原甲酸鹽添加於步驟iii)製備之產物中，及

v) 使步驟iv)製備之產物環化，

獲得式18a之化合物，



## 五、發明說明( 6 )

其中R<sup>8</sup>為C<sub>1-10</sub>烷基，且A、R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>之定義均如上。

除非另有說明，本申請案(包含說明書及申請專利範圍)中所用名詞之定義如下。且須了解說明書及附屬申請專利範圍中所用之單一態"一"及"該"包含多數只是對象，除非文中另有詳細說明。

"烷基"意指主要含碳及氫原子，且具有1至12個碳原子(包含，除非另有說明)之單價直鏈或支鏈飽和烴基。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、癸基、等。"烷基"意指環狀或直鏈或支鏈之結合，且環狀飽和烴基主要包含碳及氫原子，且具有一至12個碳原子(包含，除非另有說明)。該烷基之實例包含(但不限)環丙基、環丙基甲基、環己基、環戊基乙基、等。

"低級烷基"意指主要包含碳及氫原子，且具有一至六個碳原子(包含，除非另有說明)之單價直鏈或支鏈飽和烴基，低級烷基之實例包含(但不限)甲基、乙基、丙基、異丙基、第二丁基、第三丁基、正丁基、正戊基、正己基、等。

"伸烷基"意指主要包含碳及氫原子，且具有一至六個碳原子(包含，除非另有說明)之二價直鏈或支鏈飽和烴基。伸烷基之實例包含(但不限)伸甲基、伸乙基、伸丙基、2-甲基伸丙基、伸丁基、2-乙基伸丁基、等。

"烷氧基"意指-O-R基，其中R為本文中定義之低級烷基。烷氧基之實例包含(但不限)甲氧基、乙氧基、異丙氧

## 五、發明說明( 7 )

基、等。

"烷基硫基"意指-SR基，其中之R為本文中定義之低級烷基。烷基硫基之實例包含(但不限)甲硫基、丁硫基、等。

"烷基磺醯基"意指-SO<sub>2</sub>R，其中之R為本文中定義之低級烷基。烷基磺醯基之實例包含(但不限)甲基磺醯基、乙基磺醯基、等。

"芳基"意指包含一或多個稠合之環，且其中至少一環為芳族之單價環狀芳族烴基，其可視情況以羥基、氰基、低級烷基、低級烷氧基、硫烷基、鹵基、鹵烷基、羥基烷基、硝基、烷氧基羰基，胺基、烷基胺基、二烷基胺基、胺基羰基、羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、及/或三氟甲基，除非另有說明。芳基之實例包含(但不限)苯基、萘啉腈吡啶基、聯苯基、茚滿基、噁醯基、等。經取代芳基之實例包含(但不限)氟苯基、氯苯基、二氯苯基、三氟甲基苯基、甲苯基等。

"雜芳基"意指一或多個在環中加入一、二或三個雜原子(選自氮、氧或硫)之環之單價芳族碳環基，其可視情況以羥基、氰基、低級烷基、低級烷氧基、硫烷基、鹵基、鹵烷基、羥基烷基、硝基、烷氧基羰基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、胺基羰基、羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、及/或三氟甲基，除非另有說明。雜芳基之實例包含(但不限)咪唑基、呋唑基、噻唑基、吡嗪基、噻吩基、芴基、吡喃基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并硫吡喃基、苯并咪唑基、苯并呋唑

## 五、發明說明 ( 8 )

基、苯并噻唑基、苯并吡喃基、吡唑基、吡啶基、異吡啶基、茶啞基、等。

"離去基"意指一般與合成有機化學(亦即在烷化條件下可取代之原子或基)結合之基。離去基之實例包含(但不限)鹵素、烷基或芳基磺醯基氧基,如甲烷磺醯基氧基、乙烷磺醯基氧基、硫甲基、苯磺醯基氧基、甲磺醯基氧基、及噻吩基氧基、二鹵磷醯基氧基,視情況以苄基氧基、異丙基氧基、醯基氧基等取代。

"胺基保護基"意指保護氮原子使其在合成程序之過程中免於不必要反應之有機基之保護基,且包含(但不限)苄基(Bnz)、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)、三氟乙醯基、等。較好使用Boc或Cbz當作胺基保護基、因為其相對較容易移除,例如當使用Boc時可藉由酸例如在乙酸乙酯中之三氟乙酸或鹽酸;或若使用Cbz則藉由催化性氫化。

"視情況"意指隨後敘述之項目或情況可能但非必要發生,且敘述包含項目或情況發生之例,及未發生之例。例如,"視情況鍵結"意指鍵結可存在或不存在,且該敘述包含單鍵、雙鍵或三鍵。

"保護基"意指選擇性的保護多功能基化合物中之一反應位置,使化學反應可在一般與合成化學結合之另一未經保護之位置選擇性進行之基。本發明之特定製程係依靠保護基保護反應物中之反應性氧原子。醇系或酚系羥基之可接

## 五、發明說明( 9 )

受保護基(其可依序且選擇性移除)包含保護之基,如乙酸酯、碳酸鹵烷酯、苄基醚、烷基系烷基醚、雜環醚、及甲基或烷基醚、等。羧基之保護基與羥基所述者類似,且較好為第三丁基、苄基或甲基酯。

"惰性有機溶劑"或"惰性溶劑"意指在與其搭配之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、甲乙酮、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,本發明反應中所用溶劑為惰性溶劑。

"醫藥接受性"意指一般為安全、無毒且不但為生化而且非為其他非期望者,且包含獸醫以及人類醫藥應用可接受之製備醫藥組合物使用者。

化合物之"醫藥接受性鹽"意指其為如本文中定義之醫藥接受性,且帶有本化合物所需之醫藥活性。該鹽包含:

(1) 與無機酸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、等形成之酸加成鹽;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、葡庚糖酸、葡糖酸、葡胺酸、乙醇酸、羥基苯酸、2-羥基乙烷磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、己二烯二酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、丁二酸、酒石酸、對-甲苯磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸等;或

(2) 當本化合物中存在之酸性質子以金屬離子,例如鹼金屬離子、鹼土離子、或鋁離子取代形成鹽;或與有機或

## 五、發明說明 ( 10 )

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。

較佳之醫藥接受性鹽為由乙酸、三氟乙酸、鹽酸、磷酸、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。

應瞭解醫藥接受性鹽之所有參考均包含相同酸加成鹽之本文中定義之溶劑加成形式(溶劑化物)或結晶形式(polymorphs)。

"溶劑化物"意指含有化學計量量或非化學計量量溶劑之溶劑加成形式。部分化合物會有在其結晶固態中抓取一定莫耳比之溶劑分子之傾向，因此形成溶劑化物。若溶劑為水，則形成之溶劑化物為水合物，當溶劑為醇時，則形成之溶劑化物為醇酸鹽。水合物係藉由使一或多分子之水與物質之一合併形成，其中之水係以其分子態 $H_2O$ 留下，該結合可形成一種或多種水合物。

"前藥"意指化合物之醫藥不活化形式，其需於活體內新陳代謝，例如藉由生化流體或酶，藉由在投藥後形成化合物之醫藥活化形式，以產生所需之藥理作用。式I化合物之前藥係藉由使式I化合物中存在之一種或多種官能基依照可在活體內切斷改質以釋出本化合物之方式改質製備。前藥包含式I之化合物中之羰基、胺基、氫硫基、羧基或巰基與可在活體內切斷分別產生游離羰基、胺基、氫硫

## 五、發明說明 ( 11 )

基、羧基或羰基之任一基結合之式I化合物。前藥之實例包含(但不限)酯類(例如乙酸酯、二烷基胺基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯及苯甲酸酯衍生物)及羥基官能基之胺基甲酸酯(例如N,N-二甲基羰基)、羧基官能基之酯類(例如乙酯、嗎啉基乙醇酯)、N-醯基衍生物(例如N-乙醯基)、N-曼尼(Mannich)鹼、胺基官能基之薛福鹼(Schiffbases)及對映體、肝、乙醛、乙縮醛、及式I化合物中酮及醛官能基之烯醇酯，等。

前藥可在吸收前、吸收過程中、吸收後或在特定位置新陳代謝。雖然新陳代謝對許多化合物主要發生在肝臟，但幾乎所有其他組織及器官，尤其是肺部亦可進行不同程度之新陳代謝。化合物之前藥形式可用於例如改善生物活性、改善如藉由遮蔽進行之可接受性或降低不舒服之特性如苦味或腸胃之刺激，改變溶解度如靜脈內使用，以提供延長或維持釋出或輸送，改善調配之難易度獲提供化合物特殊之輸送。本文中化合物之參考例包含化合物之前藥形式。前藥係敘述於聖地牙哥，Silverman, Academic Press 出版之 Richard B. 之藥物設計及藥物作用之有機化學，1992，第8章；"前藥及藥物傳送系統"，第352-401頁；Amsterdam, Elsevier Science 之 H. Bundgaard 出版之前藥設計，1985；華盛頓，美國醫藥協會 E.B. Roche 出版之經過前藥及類似物之生藥性質之設計 1977；及牛津，牛津大學出版社之由 R.L. Juliano 出版之醫藥傳輸系統。

"標的"意指哺乳動物及非哺乳動物。哺乳動物意指哺乳

## 五、發明說明 ( 12 )

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；飼養之動物如牛、馬、羊、山羊及豬；家畜動物如兔子、狗、及貓；實驗室動物包含齧齒動物如鼠、老鼠及基尼豬；等。非哺乳動物之實例包含(但不限)鳥、等。"標的"並未註明特殊之年齡或性別。

"治療有效之量"意指化合物投藥於標的以治療疾病時，對於進行該疾病之治療有效之量。"治療有效之量"會隨著化合物、欲治療之疾病狀態、嚴重性或疾病之治療、年齡及標的之相對健康狀況、投藥之路徑及形式、主治醫師及獸醫之判斷及其他因素而變。

"病狀"意指任何疾病、狀況、症狀或徵兆。

所有申請案中，係使用具有下列意義之下列簡寫：

Alk	烷基
Boc	N-第三丁氧基羰基
m-CPBA	間-氯過苯甲酸
DTB	二碳酸二-第三丁酯
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMFDMA	N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙醛
DMSO	二甲基亞砜
L	離去基
Oxone™	過氧基單硫酸鉀
P	保護基
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

## 五、發明說明 ( 13 )

通常，本申請案中所用之命名係以 AUTONOM™ v.4.0 (產生 IUPAC 系統命名之 Beilstein Institute 電腦化系統) 為準。然而，因為嚴格堅持該建議將導致在僅改變單一取代基時使名稱實質的改變，化合物係以針對分子之基本結構命名維持一致之方式命名。

例如，式 I 之化合物 (其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫， $R^1$  為苯基磺醯基，且  $R^7$  為哌啶基) 稱之為 3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶。

雖然上面以列出本發明最廣泛之定義，但較好為式 I 之特定化合物，或單獨之異構物，異構物之消旋或非消旋混合物，或其醫藥接受性鹽或溶劑化物：

$R^1$  為  $-S(O)_{0.2}-A$ ，其中 A 為芳基或雜芳基。其他較佳之化合物為其中之  $R^1$  較好為  $-S(O)_{0.2}-A$ ，其中 A 為視情況以一或多個選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵素及鹵烷基之取代基取代之苯基。其他較佳之化合物為其中之  $R^1$  較好為  $-S(O)_2-A$ ，其中 A 為視情況以一或多個選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵素及鹵烷基之取代基取代之苯基。其他較佳之化合物為其中之  $R^1$  較好為  $-S-A$ ，其中 A 為視情況以一或多個選自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵素及鹵烷基之取代基取代之苯基。

依另一較佳具體例， $R^1$  較好為  $-S(O)_{0.2}-A$ ，其中 A 為雜芳基，更好  $R^1$  為  $-S(O)_2-A$ ，其中 A 為吡啶基或苯并噻唑基，

$R^2$  及  $R^3$  較好為氫或  $C_{1-6}$  烷基。

$R^4$  較好為氫。

## 五、發明說明 ( 14 )

$R^8$ 較好為氫或 $C_{1-10}$ 烷基，且 $R^9$ 及 $R^{10}$ 較好為氫。

依較佳具體例， $R^7$ 為一般式B之哌啶基，其中W為氮原子，且 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫。

依另一較佳具體例， $R^5$ 為一般式B之哌啶基，其中W為氮原子，且 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫。

列舉之較佳化合物，或單獨之異構物，異構物之消旋或非消旋混合物，或其醫藥接受性鹽或溶劑化物包括：

- 3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-苯磺醯基-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-苯磺醯基-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-(4-氯苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-苯磺醯基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 7-哌啶-1-基-3-(吡啶-4-磺醯基)-1H-吡啶；
- 7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶；
- 1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶；
- 3-苯磺醯基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；
- 3-苯磺醯基-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 2-(7-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-磺醯基)苯并噻唑；
- 3-(4-氯-苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-(4-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-苯磺醯基-7-哌啶-4-基-1H-吡啶；
- 7-哌啶-1-基-3-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶；

## 五、發明說明 ( 15 )

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(3-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；

7-哌啶-1-基-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；

1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；

3-(4-氯-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；

1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶；

1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；

3-(2-氯-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(3-氯-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-苯磺醯基-1-甲基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；

3-(2,3-二氯苯基硫基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2,3-二氯苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2,3-二氯苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

1-甲基-5-哌啶-1-基-3-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；

5-哌啶-1-基-3-(4-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；

3-(4-氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-苯基硫基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2-氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

## 五、發明說明 ( 16 )

3-(4-氟-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(4-氟-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2-氟-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(3,4-二氟-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；

3-(2-氟-苯磺醯基)-7-(4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡啶；

3-(3-氟-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；

3-(2,4-二氟-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；

3-(3,5-二氟-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；

7-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；及

3-苯基硫基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶。

曾經指出式I之化合物對5-HT<sub>6</sub>受體具有良好之親和力。較佳之化合物顯示之pK<sub>i</sub> > 8.0。

## 五、發明說明 ( 17 )

化合物	pKi
3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.28
3-苯磺醯基-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.47
3-(4-氯苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	8.49
3-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	7.77
7-哌啶-1-基-3-(吡啶-4-磺醯基)-1H-吡啶	7.16
3-苯磺醯基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶	10.0
3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.09
2-(7-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-磺醯基)-苯并噻唑	9.05
3-(4-氟-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.37
3-苯磺醯基-7-哌啶-4-基-1H-吡啶	9.47
7-哌啶-1-基-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶	9.45
3-(4-氟-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	7.65
3-(2,3-二氯苯基硫基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.42
3-苯磺醯基-1-異丙基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶	8.80
3-(2,6-二氯-苯基硫基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.31
3-苯基硫基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶	8.20
6-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶	8.09
3-(3-氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.36
1-甲基-5-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶	7.64
3-(3-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-4-基-1H-吡啶	9.11
3-(4-氟-苯磺醯基)-7-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡啶	7.80
3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶	9.40

本發明之化合物可經以下顯示及敘述之說明用合成反應圖中所述之方法製備。

## 五、發明說明 ( 18 )

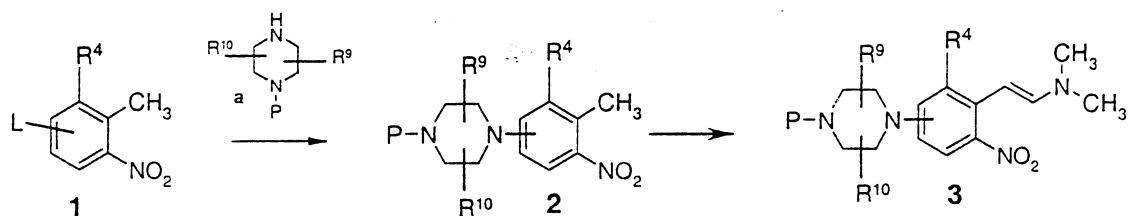
製備此等化合物所用之起始物質及試劑均購自市售之供應商，如 Aldrich 化學股份有限公司，或以熟習本技藝者已知之方法，遵循參考文獻中之程序製備，如有機合成用之 Fieser 及 Fieser's 試劑；Wiley & Sons：紐約，1991，第 1-15 冊；碳化合物之 Rodd's 化學，Elsevier Science Publishers，1989，第 1-5 冊及補充本；及有機反應，Wiley & Sons：紐約，1991，第 1-40 冊。下列合成反應圖僅說明可合成本發明化合物之部分方法，且可對此等合成反應圖進行各種改良，且參考本揭示之熟習本技藝者可對此作出建議，但均不離本申請案之範圍。

合成反應圖之起始物質及中間物若需要均可使用一般技術單離及純化，包含(但不限)過濾、蒸餾、結晶、層析等。該物質可使用一般方式特性化，包含物理常數及光學數據。

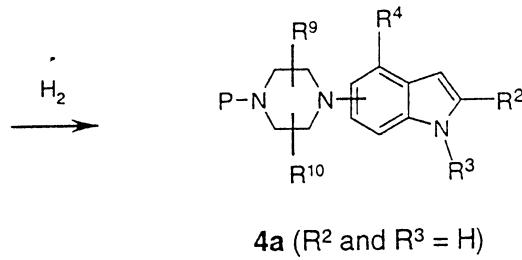
除非另有說明，本文中揭示之反應較好在大氣壓下，且溫度從約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，更好約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $125^{\circ}\text{C}$ ，且最好及一般約室溫(常溫)(例如約  $20^{\circ}\text{C}$ )下進行。

## 反應圖 A

反應圖 A 敘述製備哌啶基吡啶之方法。



## 五、發明說明 ( 19 )



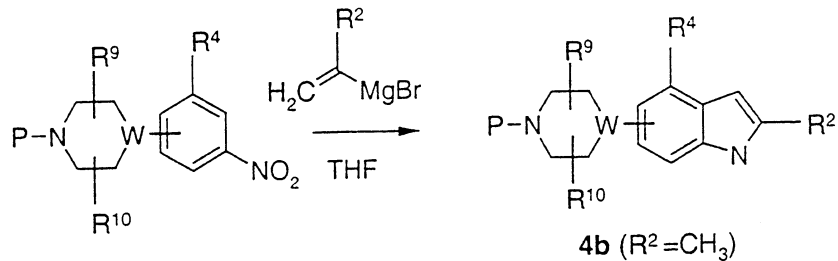
以苯基環上之經保護哌啶基取代之鄰-硝基甲苯可經由有機合成彙總，第7冊，第34頁及雜環，22，195(1984)中敘述之 Leimgruber-Batcho 合成轉化成2-未經取代之吲哚(4a，R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup> = H，P為保護基)。鄰-硝基甲苯(2)係與N,N-二甲基甲醯胺二甲基或二乙基乙醛、第三丁氧基雙(二甲基胺基)甲烷在適當溶劑如DMF中，且視情況在添加之胺如吡咯啉存在下縮合，獲得二烷基胺基烯基苯乙烯(3)。硝基苯乙烯還原成吲哚(4a，R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup> = H)可以以各種方法進行，如催化性氫化、轉移氫化或化學還原劑如三氯化鈦、鐵或鋅金屬。

Batcho-Leimgruber吲哚合成用之1-保護4-哌啶基硝基甲苯前驅物可藉由如合成1145(1990)中所述以1-苄基哌啶取代2-三氟甲烷磺烯基氧基硝基苯般，以離去基如鹵基親和取代硝基苯，或以適當一般式a(其中P為保護基)之1-保護哌啶親核取代三氟甲烷磺基氧基製備。其他適當之保護基包含N-第三丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基(Cbz)、碳乙氧基、乙醯基、苄醯基及甲醯基。

另外，可如J. Med. Chem., 42, 4794(1999)中所述般在取代中使用哌啶製備1-(2-硝基苄基)哌啶，且所得硝基苄基哌啶可以以一般方法保護，如以二碳酸二第三丁酯處

## 五、發明說明 ( 20 )

理，獲得 Roc 衍生物。



哌啶吲哚或哌啶吲哚亦可藉由 Tetrahedron Letters, 30, 2129 (1989) 中所述之 Bartoli 吲哚製備。在 THF 中以乙烯基 Grignard 試劑處理適用之經保護 2-哌啶基或 2-哌啶基硝基苯，依單一步驟獲得吲哚 (4b)。2-烷基取代之吲哚 (無法經 Leimgruber-Batcho 合成獲得) 可經該路徑製備。

哌啶吲哚亦可藉由使胺基與雙-氯乙基胺或其適當之經保護衍生物，如技藝中習知般自相對應之胺基吲哚製備。例如，WO 94/15919 中所述之以雙氯乙基胺處理 7-胺基吲哚製備 7-(1-哌啶基)吲哚。

哌啶基吲哚亦可如 UK 專利申請案 GB 2097790 中製備 7-(4-碳乙氧基哌啶-1-基)吲哚所述般，由鄰-硝基苯基乙腈製備。

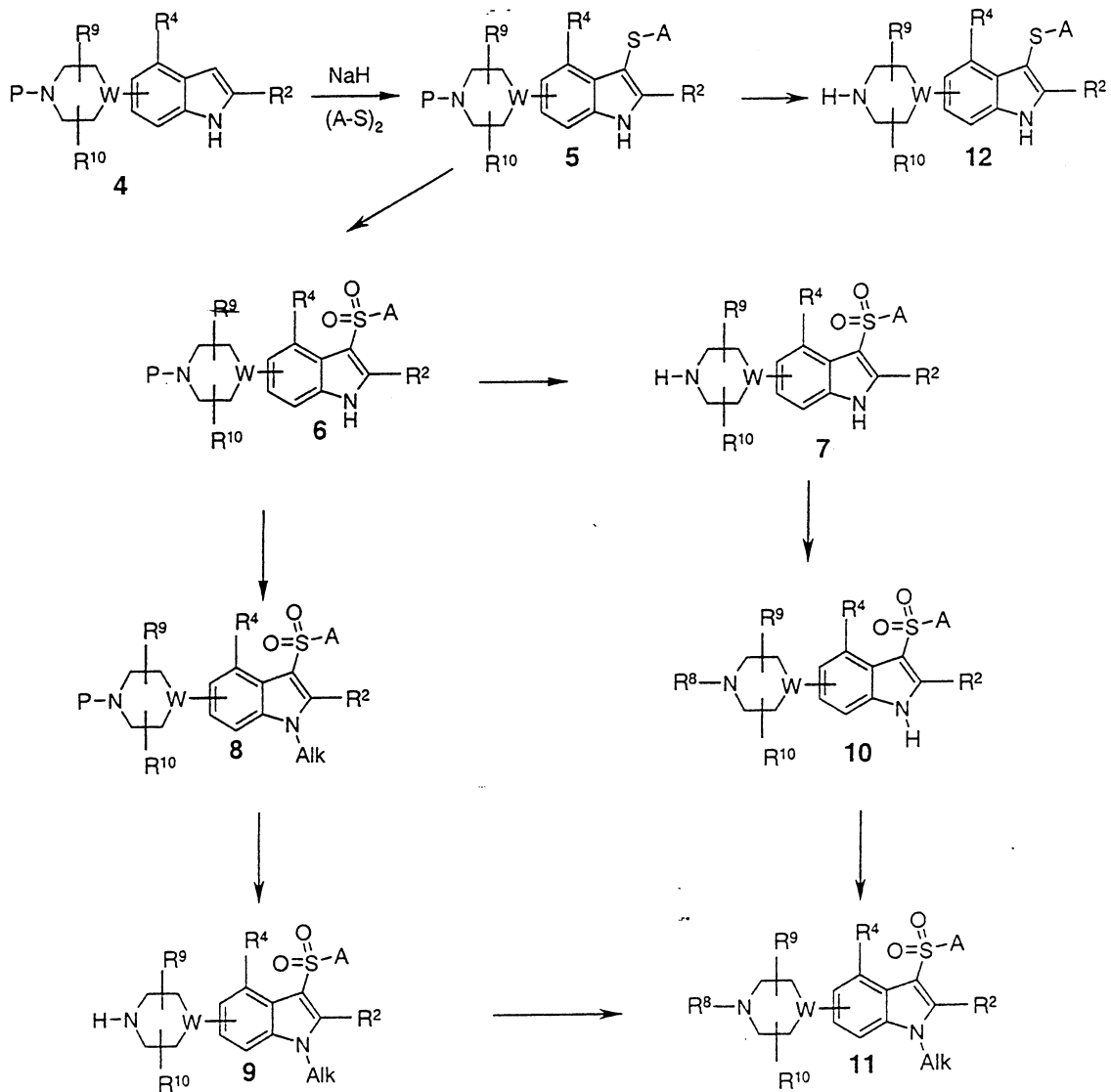
哌啶基吲哚亦可由相當之溴吲哚藉由與適用之經保護哌啶，如 Boc-哌啶鈰催化偶合 (Buchwald 反應) 製備。

哌啶基吲哚可藉由經適當之經保護鹵吲哚轉化成鋰衍生物，接著與適當之經保護 4-哌啶酮縮合，接著使烯烴脫水且還原製備。

## 反應圖 B

## 五、發明說明 ( 21 )

反應圖B敘述製備式I化合物之方法，其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及A之定義均如本發明之發明概要中之定義。



一般式(5)之3-芳基-或3-雜芳基硫基吲哚(其中P為保護基，且W為-CH-或N)係如Synthesis 480(1988)中所述一般，使吲哚鈉鹽與芳基或雜芳基二硫化物反應製備。芳基

## 五、發明說明 ( 22 )

或雜芳基二硫化物為市售，且可輕易的藉由熟習本技藝者習知之方式，藉由相對應之芳基或雜芳基硫醇之氧化製備。

在標準條件下自一般式(5)之哌啶或哌啶移除保護基(P)可獲得式(12)之化合物。

芳基或雜芳基硫基氧化成芳基或雜芳基磺醯基可藉由適當之氧化劑達成，如過氧基單硫酸鉀(Oxone<sup>TM</sup>)、3-氯過氧基苯甲酸、過氧化氫、臭氧等。需了解對於部分此等氧化劑亦可能造成哌啶基氮之氧化，獲得N-氧化物。在此等情況下，需以適當之還原劑使N-氧化物還原回到一般式(6)之本發明哌啶，如以氫(催化性氫化)、三苯基膦等。

自一般式(6)之哌啶或哌啶移除保護基(P)係在標準條件下達成，例如藉由強酸，如在適當溶劑如二氯甲烷中之三氯乙酸，或在適當溶劑如水、乙醇或乙酸乙酯中之鹽酸處理，使Boc斷鏈，獲得一般式(7)之化合物。

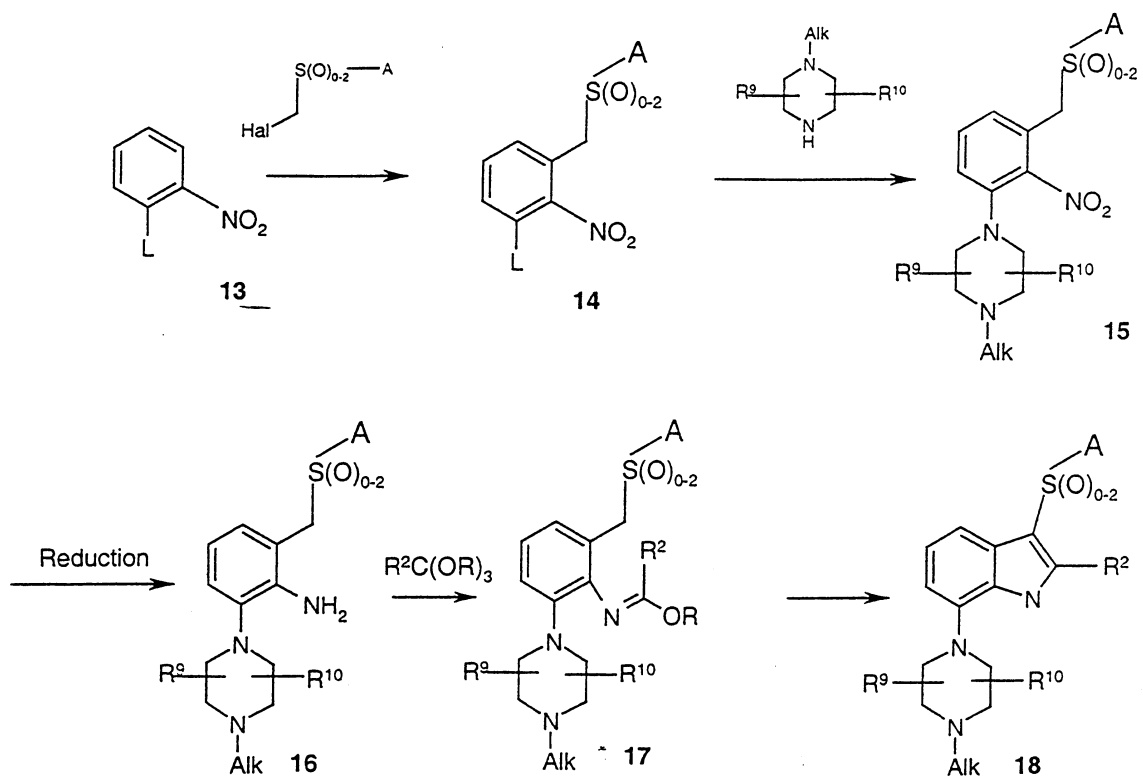
一般式(8)之1-取代衍生物(其中Alk為烷基)係藉由以適當之烷化劑如烷基鹵化物或磺酸鹽，在適當溶劑如四氫呋喃或DMF中使一般式(6)之吡啶鈉鹽烷化製備，或得一般式(9)之化合物。

在還原胺化條件下使一般式(7)或(9)之化合物與羰基醛偶合，分別獲得化合物(10)或(11)，其中R<sub>8</sub>為C<sub>1-10</sub>-烷基。

反應圖 C

## 五、發明說明 ( 23 )

反應圖C敘述製備式I化合物之另一種方法，其中R<sup>1</sup>為-SO<sub>2</sub>-A，且R<sup>8</sup>為C<sub>1-10</sub>烷基，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>為氫，且A之定義如本發明之發明概要中之定義。



式14之硝基苯可在適當溶劑如THF中，在強鹼如第三丁氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰或甲氧化鈉存在下，自式13之硝基苯與鹵甲烷衍生物如鹵甲烷磺醯基苯、鹵甲烷亞磺醯基苯製備。以1-烷基哌啶親核取代具有離去基如鹵基之式14之硝基苯可獲得式15之硝基苯化合物。以技藝中習知之各種方法，如催化性氫化，較好在Pearlman's觸媒(氫化鈀)存在下於適當溶劑如THF中使硝基還原可獲得式16之胺。在酸如對-甲苯磺酸存在下添加一般式

## 五、發明說明 ( 24 )

$R^2C(OR)_3$  (其中R為烷基，且 $R^2$ 為氫或烷基)之原酯，接著環化可獲得式18之吡啶，其中 $R^2$ 為氫或烷基。

本發明之化合物具有選擇性5-HT<sub>6</sub>受體親合力，且希望可用於治療特定之CNS失調，如帕金森症、Huntington's症、焦慮、沮喪、狂躁壓抑、精神病、癲癇、妄想症、偏頭痛、阿茲海默症(認知記憶提昇)、睡眠失調、飲食失調如食慾不振或不正常、焦慮症、注意力不集中之過動症(ADHD)、注意力不集中(ADD)、藥物如古柯鹼、酒精、尼古丁及苯基二吡庚因停用、精神分裂症以及因針刺及/或頭部傷害產生之失調，如腦水腫。亦期望該化合物可用於治療特定之GI(腸胃)疾病，如機能性腸疾病或刺激性腸併發症(IBS)，以及治療過胖。

本發明化合物之藥理係以技藝中瞭解之程序測定。依放射性配位子及機能性分析測定試驗化合物在5-HT<sub>6</sub>受體之親和力之活體技術敘述於實例15中。

本發明包含包括至少一種本發明化合物，或單獨異構物，異構物之消旋或消旋混合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物，以及至少一種醫藥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，本發明之化合物係以治療有效之量，以任一種供提供類似用途之藥劑之可接受投藥模式投藥。適當之劑量一般為每日1-500毫克，較好為每日1-100毫克，且最好為每日1-30毫克，依許多因子而定，如欲治療疾病之嚴重性，標的之年齡及相對健康狀況，所用化合物之影響，投

## 五、發明說明 ( 25 )

藥途徑及形式，投藥引導之方向，及醫師之偏好及經驗。熟習治療該疾病之技藝者並不需要過多經驗且依靠個人知識，及本申請案之揭示即可對既定之疾病確定本發明化合物之治療有效量。

通常，本發明之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、或非腸胃(包含肌肉內、動脈、腦脊髓膜內、皮下及靜脈內)投藥，或適用於吸入或吹入投藥之形式。投藥較佳之方式一般為使用傳統每日劑量攝取之口服，其可依據病痛之程度調整。

可將本發明之化合物以及一種或多種一般之佐藥、載劑或稀釋劑變成醫藥組合物及單位劑量之形式。醫藥組合物及單位劑量之形式可包括一般比例之一般成分，含或不含額外之活性化合物或成分，且單位劑量形式可含與所用之每日劑量範圍相當之任何適當有效量之活性成分。醫藥組合物可以以固體使用，如錠劑或充填膠囊、半固體、粉末、持續釋出之調配物，或液體如溶液、懸浮液、乳液、酞劑、或口服使用之充填膠囊；或直腸或陰道投藥用之栓劑；或非常未用之無菌注射溶液。每錠劑含約一毫克活性成分或更通常約為0.01至約100毫克之組合物因此為適當之代表性單位劑量形式。

本發明之化合物可經各種口服投藥劑量形式調配。醫藥組合物及劑量形式可包括本發明之化合物或其醫藥接受性鹽當作活性化合物。醫藥接受性載劑可為固體或液體。固

## 五、發明說明 ( 26 )

態形式製劑包含粉末、錠劑、藥丸、膠囊、軟膠囊、栓劑、及可分散顆粒。固體載劑可為一種或多種亦可用作稀釋劑、加味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、結合劑、防腐劑、錠劑崩解劑、或膠囊物質之物質。粉末中載劑一般為細微固體，其為與細微活性化合物之混合物。錠劑中之活性化合物一般係與適當比例之具有所需結合力之載劑混合物，且形成所需形狀及尺寸。粉末及錠劑較好含約1至約70%之活性化合物。適當之載劑包含(但不限)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、葡聚糖、澱粉、明膠、特拉加康斯膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、低熔點之蠟、可可奶油等。"製劑"包含具有包封材料當作載劑以獲得其中含或不含載體之活性成分被載體所包圍之活性化合物之調配物。同樣的，亦包含軟膠囊及藥錠。錠劑、粉末、膠囊、藥丸、軟膠囊、及藥錠可為適用於口服投藥之固體形式。

適用於口服投藥之其他形式包含液態製劑，包含乳液、糖漿、酏劑、水溶液、水性懸浮液、或可在使用前立即轉化成液態製劑之固態製劑。乳液可以溶液製備，例如丙二醇水溶液或可含乳化劑，例如卵磷脂、山梨糖醇單油酸酯或楊槐。水溶亦可藉由將活性化合物溶於水中，且添加適當之色料、加味劑、安定劑及增稠劑製備。水性懸浮亦可藉由使細微活性化合物分散於具有各種物質之水中，如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉，及其他習知之合成劑製備。液態製劑包含溶液、懸浮液及乳

## 五、發明說明( 27 )

液，且除活性化合物外可包含著色劑、加味劑、安定劑、緩衝劑、合成及天然增甜劑、分散劑、增稠劑、溶解劑、等。

本發明之化合物可針對非腸胃投藥(例如注射，如大藥丸注射或持續注入)調配，且可以單位劑量之形式含於安甌、欲充填之注射、小體積注射或添加防腐劑之多劑量容器。組合物可為懸浮液、溶液或油狀或水性載劑之乳液形式，例如水性聚乙二醇中之溶液。油狀或非水性載劑、稀釋劑、溶劑或載劑之形式包含丙二醇、聚乙二醇、蔬菜油(例如橄欖油)及可注射之有機酯(例如油酸乙酯)，且可含調配劑如防腐、濕潤、乳化或懸浮、安定及/或分散劑。另外，活性成分可為由無菌固體之無菌分離或在使用前以適當載劑(例如消毒未產生熱之水)自溶液親脂化獲得之粉末態。

本發明之化合物可調配成對表皮局部投藥，如軟膏、乳霜或塗劑，或經皮貼布。軟膏及乳霜可為例如以水性或油性基質添加適當之增稠及/或膠凝劑調配。塗劑可以以水性或油狀基質調配，且通常亦含一種或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。適用於口腔局部投藥之調配物包含包括在加味基質(一般為蔗糖及洋槐或特拉加康斯膠)中之活化劑之膠囊；包括在惰性基質(如明膠及甘油中或蔗糖或楊槐中之活性成分之錠劑；及包括在適當液體載劑中之漱口水。

本發明之化合物可調配成以栓劑投藥。先溶化低熔點

## 五、發明說明 ( 28 )

蠟，如脂肪酸甘油酯或可可奶油，接著以例如攪拌均勻分散活性成分。接著將溶溶均勻混合物倒入方便之設定尺寸之模具中，使其冷卻且固化。

本發明之化合物可針對陰道投藥調配。適用者為除活性成分以外亦含該載劑之技藝中已知之子宮帽陰道藥栓、月經棉塞、乳霜、凝膠、糊料、發泡或噴劑。

本發明之化合物可針對鼻部投藥。以一般方式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。調配物可以以單一或多劑量形式提供。後者之滴管或移液管之例中，可藉由對病患投藥適當、預定體積之溶液或栓劑達成。對於噴霧，可藉由例如計量之霧化噴霧泵浦達成。

本發明之化合物可針對氣溶膠投藥調配，尤其是呼吸道且包含鼻內投藥。該化合物一般具有小粒徑，如5微米或更低。該粒徑可藉由技藝中已知之方式獲得，例如微米化。活性成分置於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中。氣溶膠一般亦可含界面活性劑如卵磷脂。藥物之計量可經計量閥控制。另外活性成分可以以乾粉形式提供，例如化合物在適當粉末基質如乳糖、澱粉中之粉末混合物。澱粉衍生物如羥基丙基甲基纖維素及聚乙烯基吡咯啉(PVP)。粉末載劑會在鼻腔內形成凝膠。粉末組合物可在例如膠囊或藥包中以單位劑量形式存在，例如凝膠或單板包裝，粉末可以以吸入器經其投藥。

## 五、發明說明 ( 29 )

當需要時，調配物可以製備成適用於維持或控制活性成分釋出投藥之腸內包衣錠。例如，本發明之化合物可以經皮或皮下藥物輸送裝置調配。當需要維持化合物之釋出，且當病患對於治療之攝取相當重要時，此等輸送系統較有利。經皮輸送系統中之化合物經常附著在皮膚黏著劑固體支撐材上。期望之化合物亦可與滲透提昇劑合併，例如 Azone (1-十二烷基疊氮環庚-2-酮)。維持釋出輸送系統係藉由外科手術或注射實質的加於皮下層中。皮下植入將化合物包封在脂質可溶之薄膜中，例如矽橡膠或生物可降解之聚合物如聚乳酸中。

醫藥製劑較好為單位劑量形式。依該形式，係將製劑細分成含適量活性成分之單位劑量。單位劑量形式可為包裝製劑、含不連續量製劑之包裝，如包裝錠劑、膠囊及在藥瓶或安甌中之粉末。而且，單位劑量形式可為膠囊、錠劑、軟膠囊、或藥錠本身，或可為充填形式之適當數量之任一種。

其他適用之醫藥載劑及其調配物均敘述於濱州 Easton 之由 E. W. Martin, Mack 出版公司出版之 Remington: 醫藥科學及實務 1995。含本發明化合物之代表性醫藥調配物敘述於實例 8-14 中。

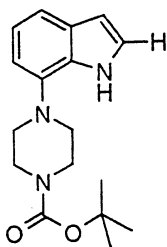
實例

下列製備例及實例可使熟習本技藝者更清楚的瞭解，且執行本發明。但應瞭解其並非用於限制本發明之範圍，僅為其說明及代表例。

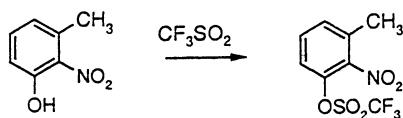
## 五、發明說明 ( 30 )

## 製備例 1

## 4-(1H-吡啶-7-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

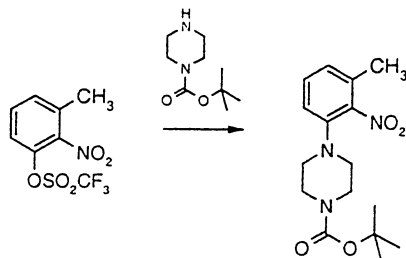


步驟 1：

三氟甲烷磺酸 3-甲基-2-硝基苯酯

將含 3-甲基-2-硝基酚 (15.3 克，100 毫莫耳) 之 200 毫升二氯甲烷溶液及 42 毫升三乙胺冷卻至  $-30^{\circ}\text{C}$ ，且緩慢添加三氟甲烷磺酸酐 (21 毫升，125 毫莫耳)。15 分鐘後，混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗滌，經乾燥及蒸發，獲得深色油。矽膠層析 (10% 乙酸乙酯-己烷) 獲得 26.7 克無色油狀三氟甲烷磺酸 3-甲基-2-硝基苯酯。

步驟 2：

4-(3-甲基-2-硝基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯

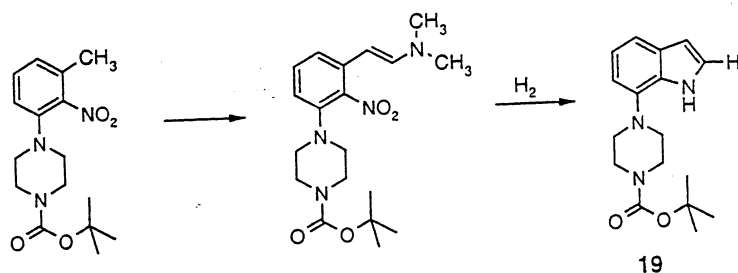
在回流下將含三氟甲烷磺酸 3-甲基-2-硝基苯酯 (26.7

## 五、發明說明 ( 31 )

克，93.6毫莫耳)、1-第三丁氧基羰基哌啶(17克，91.3毫莫耳)及三乙胺(14毫升，100毫莫耳)之250毫升乙腈加熱25小時。真空濃縮混合物，以水稀釋且以乙醚萃取。乙醚乙氫氧化銨水溶液及食鹽水洗滌，經乾燥且蒸發。以矽膠層析(10%乙酸乙酯-己烷)純化，獲得11克金色固體4-(3-甲基-2-硝基苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，m.p. 101-102°C。

步驟3：

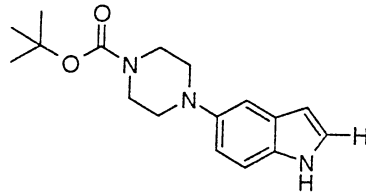
4-(1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



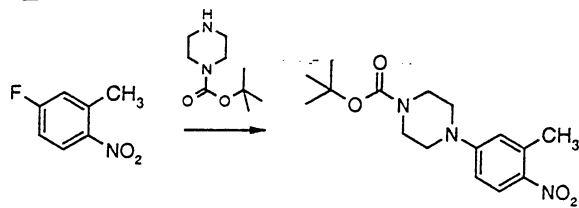
在回流下加熱含4-(3-甲基-2-硝基苯基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(10克，31毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙醛(13.2毫升，100毫莫耳)及吡咯啉(4毫升，50毫莫耳)之45毫升DMF。真空濃縮混合物，殘留物分配在乙酸乙酯及水中。乾燥且蒸發乙酸乙酯。殘留物在含2.5克10% Pd/C之200毫升THF中，於50 psi下氫化6小時。混合物經過濾，真空濃縮，且分配在乙酸乙酯及鹽酸水溶液中。乙酸乙酯以食鹽水洗滌、乾燥且蒸發。矽膠層析(10%乙酸乙酯-己烷)獲得2.5克白色固體之4-(1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，m.p. 150-151°C。

## 五、發明說明 ( 32 )

## 製備例 2

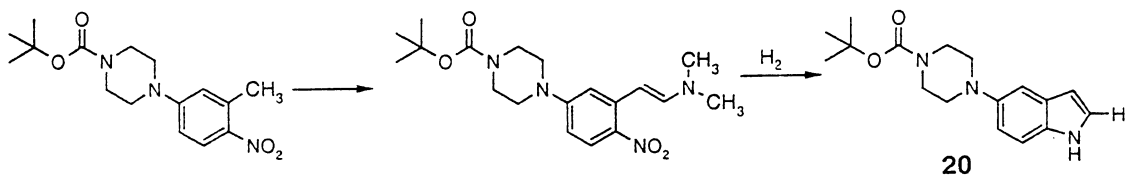
4-(1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

步驟 1：

4-(3-甲基-4-硝基苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

使含 5-氟-2-硝基甲苯(2 毫升, 16.4 毫莫耳)、1-第三丁氧基羰基哌啶(3.35 克, 18 毫莫耳)及碳酸鉀(2.76 克, 20 毫莫耳)之 7 毫升 DMSO 混合物攪拌且在 100°C 下加熱 2 小時。加水(40 毫升)及己烷(30 毫升), 且收集鮮黃色沉澱物, 以水及己烷洗滌, 且真空乾燥, 獲得 4.9 克 4-(3-甲基-4-硝基苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯, m.p. 145-146°C。

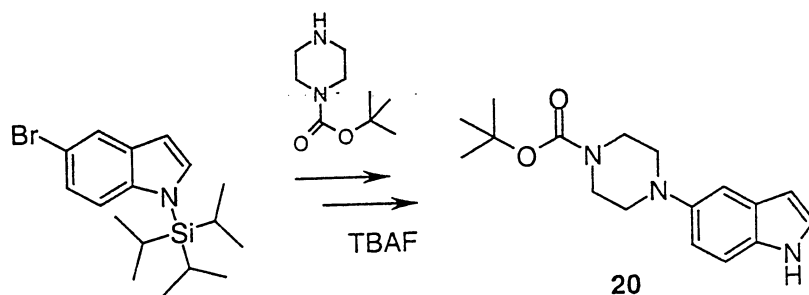
步驟 2：

4-(1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

## 五、發明說明 ( 33 )

在 110 °C 下加熱含 4-(3-甲基-4-硝基苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(4.3 克, 13.5 毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙醛(2.12 毫升, 16 毫莫耳)及吡咯啉(1.3 毫升, 16 毫莫耳)之 15 毫升 DMF 溶液 3 小時。添加額外之 N,N-二甲基甲醯胺二甲基乙醛(0.7 毫升, 5 毫莫耳)及吡咯啉(0.42 毫升, 5 毫莫耳), 且於 110 °C 下再加熱 15 小時。真空濃縮混合物, 置於 50 毫升乙醇中, 且緩慢添加含 2 毫升水及 1 克 10% Pd-C 及甲酸銨(4.4 克, 70 毫莫耳)之熱(剛好在沸點以下)溶液。添加完成後, 使混合物回流加熱 10 分鐘。混合物經過氫且真空濃縮, 且分配在乙醚及碳酸鈉水溶液中。乙醚以水及食鹽水洗滌, 經脫水(硫酸鎂)且蒸發。矽膠層析(20% 乙酸乙酯-己烷)獲得 3 克濃稠油狀 4-(1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(20)。

製備 4-(1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(20)之另一方法



在 110 °C 下加熱含 5-溴-1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶(9 克, 25.5 毫莫耳)、1-第三丁氧基羰基哌啶(5 克, 27 毫莫耳)、乙酸鈣(0.3 克, 1.3 毫莫耳)、三第三丁基磷(0.263 克, 1.3 毫莫耳)及第三丁氧化鈉(3.65 克, 38 毫莫耳)之 75 毫

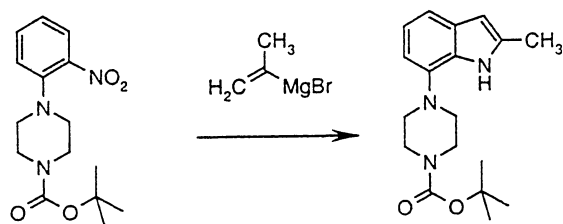
## 五、發明說明 ( 34 )

升二甲苯混合物2小時。反應混合物乙200毫升50%乙酸乙酯/己烷稀釋，且使混合物經矽膠墊過濾。使用足量之10%乙酸乙酯/己烷溶離4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(11.7克)，減壓濃縮溶離液獲得淡棕色重糖漿。

含4-(1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(11.7克，25毫莫耳)之150毫升THF溶液中添加26毫升含1.0 M四丁基銨氟化物之THF。室溫下2小時後，減壓濃縮溶液，且將殘留物分配在100毫升乙醚及20毫升飽和碳酸氫鈉中。有機相以20毫升水，10毫升飽和氯化鈉溶液洗滌，經脫水(硫酸鎂)且減壓濃縮。殘留物在矽膠上以20%乙酸乙酯/己烷進行管柱層析，獲得7克4-(1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(20)。

## 製備例3

## 4-(2-甲基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



21

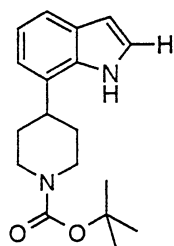
將異丙烯基鎂溴化物(234毫升之0.5 M THF溶液，117毫莫耳)緩慢添加於-40℃之含4-(4-硝基苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(12克，39毫莫耳)之200毫升THF溶液中，且使所得混合物在-40℃下攪拌20分鐘。添加飽和氯化銨

## 五、發明說明 ( 35 )

水溶液，且以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以水及食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。矽膠層析(20%乙酸乙酯-己烷)獲得4.8克油狀4-(2-甲基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(21)， $M^+$  315。

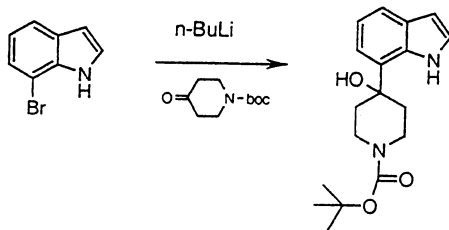
## 製備例4

## 4-(1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



步驟1：

## 4-羥基-4-(1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



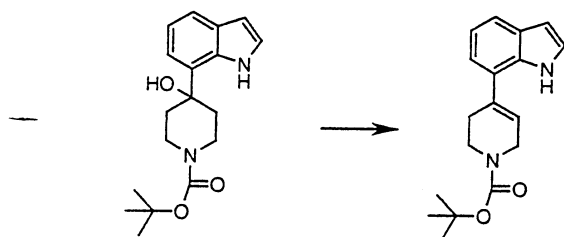
在氬氣及冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 下將正-丁基鋰(3.1毫升，2.0 M，6.1毫莫耳)滴加於含7-溴吡啶(400毫克，2.04毫莫耳)之THF(20毫升)溶液中。反應在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌15分鐘，接著升溫至 $5^{\circ}\text{C}$ ，且維持30分鐘。反應再冷卻回到 $-78^{\circ}\text{C}$ ，且滴加在THF(5毫升)中之4-氧代-哌啶-1-羧酸第三丁酯(813毫克，4.08毫莫耳)。使反應回到室溫且攪拌1小時。反應以水(15毫升)終止反應且以乙酸乙酯( $3 \times 20$ 毫升)萃

## 五、發明說明 ( 36 )

取。合併之乙酸乙酯層以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水且過濾。真空濃縮濾液且在矽膠上以20%丙酮/己烷溶離，獲得白色發泡(520毫克)4-羥基-4-(1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯。

步驟2：

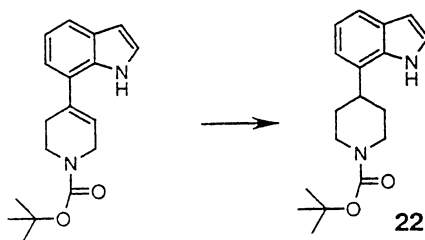
4-(1H-吲哚-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯



含4-羥基-4-(1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(117毫克, 0.37毫莫耳)之吡啶(5毫升)溶液中一次添加POCl<sub>3</sub>(70微升, 0.74毫莫耳)。使反應攪拌24小時，緩慢加水(10毫升)終止反應，且以乙酸乙酯(3×10毫升)萃取。合併之乙酯層以食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鎂)且濃縮，獲得淡黃色油狀4-(1H-吲哚-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(100毫克)。

步驟3：

4-(1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

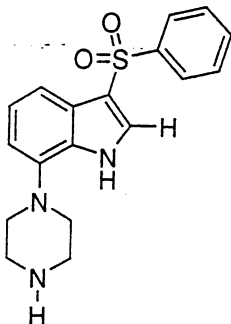


## 五、發明說明 ( 37 )

含 4-(1H-吡啶-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(100毫克)之乙醇(20毫升)溶液中添加 10% Pd/C(20毫克)。將反應於 55 psi 氫氣下置於 Parr 搖晃器 24 小時。反應經 Celite™ 過濾且濃縮，獲得透明油狀 4-(1H-吡啶-7-基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯(22)(78毫克)。

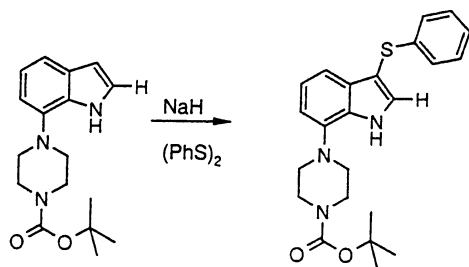
## 實例 1

## 3-苯磺醯基-7-吡啶-1-基-1H-吡啶



步驟 1：

## 4-(3-苯基磺基-1H-吡啶-7-基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯



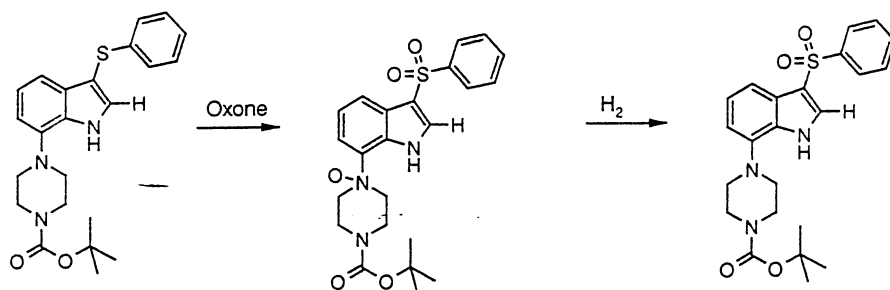
將氫化鈉(0.4克在礦物油中之60%分散液。10毫莫耳)添加於如製備例1中製備之4-(1H-吡啶-7-基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯(19)(2.3克，7.6毫莫耳)之20毫升DMF冰冷溶液中，且使所得混合物攪拌10分鐘。添加苯基二硫醚(1.85克，8.5毫莫耳)，且使溶液室溫攪拌16小時。加水

## 五、發明說明 ( 38 )

且以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以食鹽水洗滌，乾燥且蒸發獲得2.9克白色固體4-(3-苯基硫基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，m.p. 165-166°C。

步驟2：

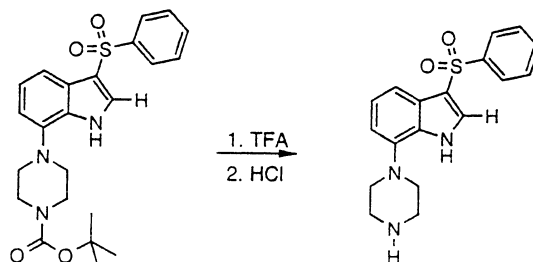
## 4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



將含 Oxone™ (9.2克，15毫莫耳) 之40毫升水添加於含4-(3-苯基硫基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.9克)之50毫升甲醇及10毫升THF攪拌溶液中。使混合物攪拌2小時，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯經脫水(硫酸鈉)且蒸發，獲得磺N-氧化物之固體殘留物。將其溶於50毫升甲醇中，且在大氣壓下於0.3克10% Pd/C上氫化12小時。添加二氯甲烷且使混合物過濾及蒸發。經殘留物加於乙醚中，獲得2.2克白色固體4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，m.p. 168-169°C。

步驟3：

## 3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶鹽酸鹽



## 五、發明說明 ( 39 )

將4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1克, 2.2毫莫耳)溶於5毫升二氯甲烷中, 且添加三氟乙酸(6毫升)。10分鐘後, 真空濃縮混合物, 加於水中且以乙醚洗滌。水層以氫氧化銨鹼化, 以二氯甲烷萃取, 萃取亦經脫水(硫酸鈉)且蒸發, 獲得粗游離鹼。使鹽酸鹽自乙醇結晶, 獲得550毫克3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶鹽酸鹽(101), m.p. 278-280°C。

如步驟1般, 以適當之經取代苯基二硫醚取代苯基二硫醚, 製備下列化合物:

7-哌啶-1-基-3-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶(102), m.p. 285-287°C;

3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(103), m.p. 290°C;

3-(4-氟-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(104), m.p. 247-249°C;

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(105), m.p. 290°C;

3-(2,4-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(106), m.p. 300°C;

3-(3-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(107), m.p. 295°C;

3-(2-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(108), m.p. 280-282°C;

7-哌啶-1-基-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶(109),

## 五、發明說明 ( 40 )

m.p. 186-187 °C ;

3-(3-氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶(110), m.p. 192-197 °C ; 及

3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶(111), m.p. > 300 °C ;

如步驟1般, 以適當之雜芳基二硫醚取代苯基二硫醚, 製備下列化合物:

7-哌啶-1-基-3-(吡啶-4-磺醯基)-1H-吡啶(112), m.p. 207-208 °C ;

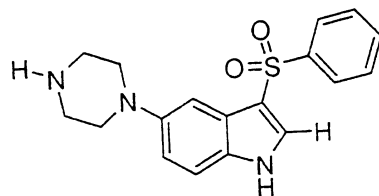
7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶(113), m.p. 198-199 °C ;

2-(7-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-磺醯基)苯并噻唑(114), m.p. 295 °C ; 及

6-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶(115), m.p. 246.7-247.2 °C 。

## 實例2

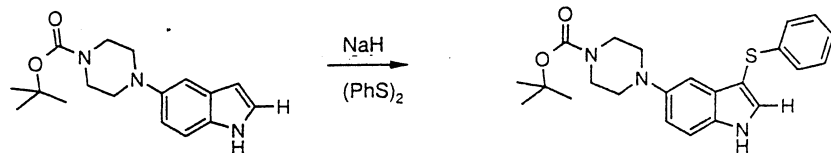
3-苯磺醯基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶



步驟1:

4-(3-苯基磺基-1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

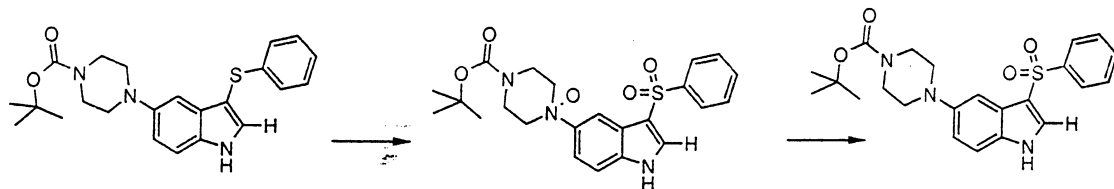
## 五、發明說明 ( 41 )



將氫化鈉(0.29克, 12毫莫耳)添加於含如製備例2中所述般製備之4-(1H-吲哚-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(20)(3克, 10毫莫耳)之30毫升DMF冰冷溶液中, 且使所得混合物攪拌10分鐘。添加苯基二硫醚(2.6克, 12毫莫耳), 且使溶液室溫攪拌16小時。加水且以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以食鹽水洗滌, 乾燥且蒸發獲得3.83克白色固體4-(3-苯基硫基-1H-吲哚-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯, m.p. 174°C。

步驟2:

4-(3-苯磺醯基-1H-吲哚-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



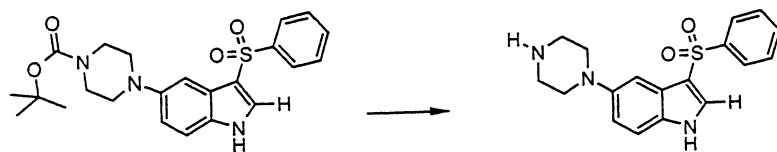
於冰中冷卻含4-(3-苯基硫基-1H-吲哚-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.57克, 6.28毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)溶液, 且以70%間-氯過苯甲酸(4.5克)處理。移開冷卻液且在室溫持續攪拌3小時。接著使混合物濃縮至乾, 殘留物以乙酸乙酯(50毫升)處理、充分攪拌10分鐘, 過濾, 濾餅以乙醚充分洗滌, 及空氣乾燥, 獲得米色固體磺N-氧化物間-氯苯甲酸鹽。將其溶於45毫升DMF中, 且以

## 五、發明說明 ( 42 )

0.24 克 Pearlmann's 觸媒處理，且在大氣壓下氫化 4 小時。混合物經過濾使不含觸媒，濾液濃縮至乾，將殘留物加於 450 毫升乙酸乙酯-氯仿 (4:1) 中，以 1.5 M 碳酸鈉洗滌，接著以水洗滌，經乾燥、過濾且部分濃縮至 ~50 毫升。混合物以 75 毫升乙醚稀釋後，過濾固體且以乙酸乙酯洗滌且乾燥，獲得 2.4 克粉紅-米黃色固態 4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，m.p. 238-41 °C (分解)。

步驟 3：

3-苯磺醯基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶鹽酸鹽



將 4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.5 克，1.13 毫莫耳) 溶於 5 毫升乙醇中，且添加 3 毫升濃鹽酸。使混合物加熱至溫和沸騰 2-3 分鐘，冷卻至室溫，以氫氧化銨鹼化，且以 20 毫升水稀釋。使混合物靜置隔夜後，過濾固體，以水洗滌且乾燥，獲得 0.37 克褐色結晶固態 3-苯磺醯基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶 (201)，m.p. 254-264 °C (分解)。

同樣的，重複上述步驟，但以適當之經取代苯基二硫醚取代苯基二硫醚，製備下列化合物：

3-(2,3-二氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶 (202)，m.p.

## 五、發明說明 ( 43 )

> 300 °C ;

5-哌啶-1-基-3-(4-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶(203),  
m.p. 274.9-280.9 °C ;

3-(4-氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶(204), m.p. 282-  
286.4 °C ;

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶(205), m.p.  
> 300 °C ;

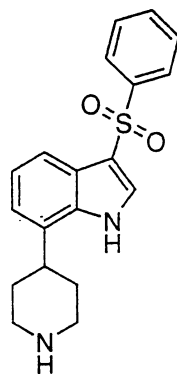
3-(2-氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶(206), m.p. > 300  
°C ;

3-(4-氟-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶(207), m.p. 289-  
291 °C ; 及

3-(3-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-4-基-1H-吡啶(208), m.p. 272.3  
-272.9 °C 。

實例 3

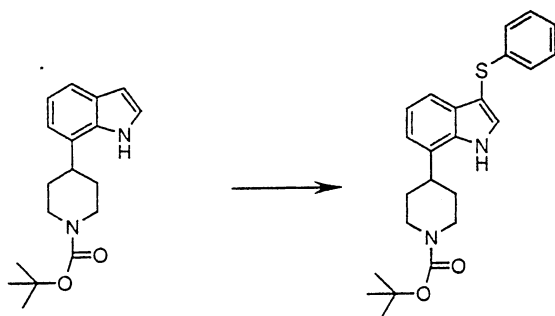
3-苯磺醯基-7-哌啶-4-基-1H-吡啶



步驟 1 :

4-(3-苯基磺基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

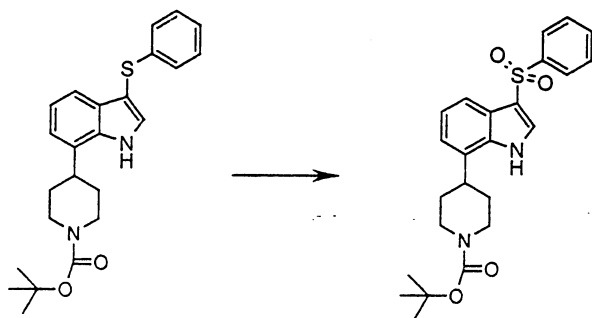
## 五、發明說明 ( 44 )



含如製備例4中所述般製備之4-(1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(22)(220毫克, 0.73毫莫耳)之DMF(15毫升)溶液中一次添加NaH(95%, 25毫克, 0.95毫莫耳)。反應在室溫攪拌30分鐘, 且添加苯基二硫醚(185毫克, 0.88毫莫耳)。反應在室溫攪拌24小時, 且倒入水(50毫升)中。水層以乙酸乙酯(3×20毫升)萃取, 且以食鹽水洗滌合併之有機層, 經脫水(硫酸鎂)且真空濃縮。以20%丙酮/己烷溶離快速層析, 獲得褐色固體4-(3-苯基硫基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-羧酸第三丁酯(200毫克)。

步驟2:

4-(3-苯基磺醯基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



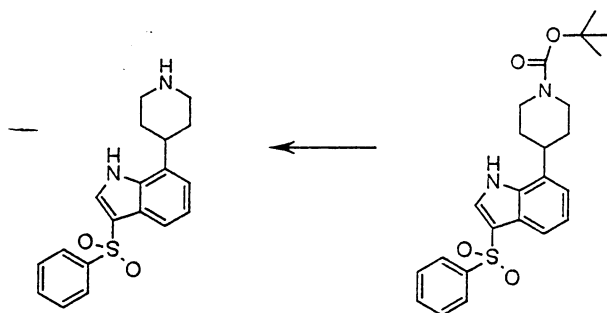
於氮氣下, 將間-氯過苯磺酸(166毫克, 0.96毫莫耳)逐步添加於含4-(3-苯基硫基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(190毫克, 0.48毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)冰

## 五、發明說明 ( 45 )

冷溶液中。在 0°C 下 2 小時後完全之反應以二氯甲烷 (30 毫升) 稀釋，且以水 (15 毫升) 洗滌。有機層以 5% KOH (15 毫升) 洗滌，且濃縮獲得 4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (156 毫克)。

步驟 3：

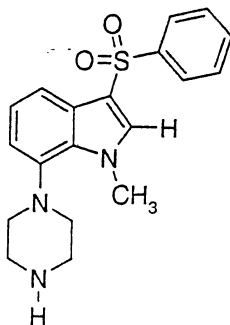
3-苯磺醯基-7-哌啶-4-基-1H-吡啶



在氮氣下將 TFA (5 毫升) 添加於含 4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (200 毫克, 0.45 毫莫耳) 之二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中。30 分鐘後，真空濃縮反應，且分配在 10% KOH (30 毫升) 及乙酸乙酯 (30 毫升) 中。乙酸酯層經脫水 (硫酸鎂) 且濃縮，獲得淡棕色油狀產物。加於乙醚中獲得褐色固體 3-苯磺醯基-7-哌啶-4-基-1H-吡啶 (301) (113 毫克)，m.p. 186-189.5°C。

## 實例 4

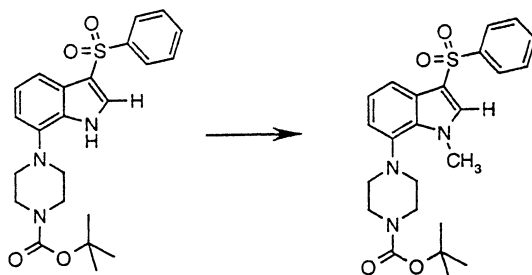
3-苯磺醯基-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶



## 五、發明說明 ( 46 )

步驟 1 :

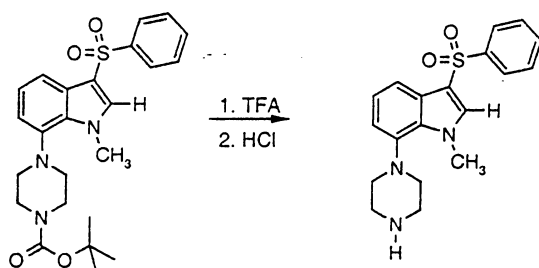
4-(3-苯磺醯基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



在冰冷卻下，將氫化鈉(0.12克在礦物油中60%之懸浮液，3毫莫耳)添加於含4-(3-苯磺醯基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1克，2.3毫莫耳)之20毫升DMF溶液中。在室溫下攪拌15分鐘後，以甲基碘(0.17毫升，3毫莫耳)處理混合物。加水且以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以水及食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。矽膠層析(20%乙酸乙酯-己烷)獲得0.9克發泡狀4-(3-苯磺醯基-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，質譜M<sup>+</sup> 455。

步驟 2 :

3-苯磺醯基-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶



如實例1步驟3中所述般使4-(3-苯磺醯基-1-甲基-1H-吡

## 五、發明說明 ( 47 )

咪-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯去保護，獲得白色固態  
3-苯磺醯基-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-咪唑鹽酸鹽之游離  
鹼(401)，m.p. 249-250°C。鹽酸鹽之m.p.為293-295°C。

重複上述程序，但以適用之咪唑衍生物取代步驟1中之  
4-(3-苯磺醯基-1H-咪唑-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，  
製備下列化合物：

1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-咪唑(402)，  
m.p. 297-298°C；

3-苯磺醯基-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-咪唑(403)，m.p.  
239-240°C(分解)；

1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-咪唑  
(404)，m.p. 295°C；

3-(4-氟-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-咪唑(405)，  
m.p. 300°C；

1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-咪唑  
(406)，m.p. 279-280°C；

3-(2-氯-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-咪唑(407)，  
m.p. 295-297°C；

3-(3-氯-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-咪唑(408)，  
m.p. 300°C；

3-(2,3-二氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-咪唑  
(409)，m.p. 198-203°C；

1-甲基-5-哌啶-1-基-3-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-咪唑  
(410)，m.p. 235-240°C；

## 五、發明說明 ( 48 )

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吲哚 (411), m.p. 282-284.5 °C ;

1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吲哚 (412), m.p. 297-298 °C ;

3-(4-氟-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吲哚 (413), m.p. 195-207 °C ;

3-(2-氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吲哚 (414), m.p. 249.6-253 °C ;

3-(3-氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吲哚 (415), m.p. 185.5-188.5 °C ; 及

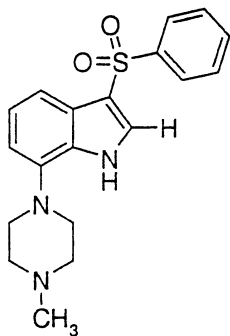
1-甲基-5-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吲哚 (416), m.p. 256.8-257.5 °C 。

重複上述步驟，但以異丙基碘取代步驟1中之甲基碘，製備下列化合物：

3-苯磺醯基-1-異丙基-5-哌啶-1-基-1H-吲哚 (417)  
M+H = 384 。

## 實例 5

3-苯磺醯基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吲哚



## 五、發明說明 ( 49 )

使含 3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(101)(500 毫克, 1.46 毫莫耳)及 1 毫升 37% 甲醛水溶液之 25 毫升乙醇溶液在大氣壓下, 於 250 毫克 Pd-C 存在下氫化 30 分鐘。混合物經過濾, 以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯以水及食鹽水洗滌, 乾燥及蒸發, 獲得 3-苯磺醯基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶之粗游離鹼。

鹽酸鹽自乙醇-乙醚再結晶, 獲得 290 毫克(501), m.p. 160-162°C。

重複上述程序, 但以適當之吡啶取代 3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶, 製備下列化合物:

3-苯磺醯基-1-甲基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(502), m.p. 260-262°C;

3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(503), m.p. 196-203°C;

3-(2-氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(504), m.p. 168.5-175.9°C;

3-(3-氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(505), m.p. 163-171°C;

3-(2,4-二氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(506), m.p. 199-203°C;

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(507), m.p. 237.1-241.5°C;

7-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶(508), m.p. 237.1-241.5°C;

## 五、發明說明 ( 50 )

3-苯磺醯基-5-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(509) M+H = 356; 及

3-(4-氟-苯磺醯基)-7-(1-甲基-哌啶-4-基)-1H-吡啶(510),  
m.p. 178-182 °C。

同樣的重複上述程序，但以適當之醛取代甲醛，製備下列化合物：

3-苯磺醯基-7-(4-環丙基甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(511),  
m.p. 280-282 °C ;

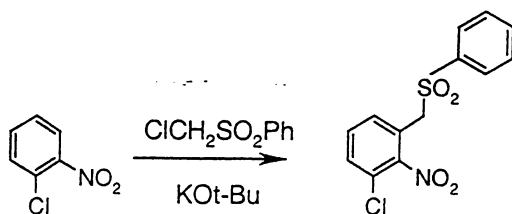
3-苯磺醯基-7-(4-丙基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(512), m.p.  
290-295 °C ; 及

3-苯磺醯基-7-(4-乙基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(513), m.p.  
274-275 °C ;

3-苯磺醯基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶(501)之  
另一種製法

步驟1：

1-苯磺醯基甲基-3-氯-2-硝基-苯



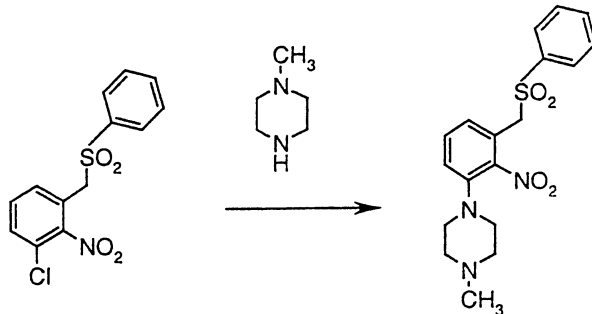
將100克1-氯-2-硝基-苯(0.52莫耳)溶於450毫升含86克  
氯甲烷磺醯基-苯(0.52莫耳)之THF中。將其倒入冷卻至  
-48 °C，且機械攪拌之含12% (1M) 第三丁氧化鉀(KotBu)  
之THF (1.1公斤，2.2當量)溶液中。控制添加速率使得

## 五、發明說明 ( 51 )

THF/KOtBu 溶液之內溫不超過  $-40^{\circ}\text{C}$ 。添加後，使混合物(深紫色)在  $-45^{\circ}\text{C}$  至  $40^{\circ}\text{C}$  下再攪拌3小時，直到TLC分析(4:1己烷:乙酸乙酯)顯示全部起始物質均已消耗為止。混合物以200毫升乙酸終止反應，且自該終止反應升溫至  $-15^{\circ}\text{C}$ 。接著以全部2.4升之水緩慢終止反應。再使混合物攪拌18小時，經過濾且在500毫升母液中以1.5升水洗滌。濾餅以己烷洗滌且在充氮氣之  $45-50^{\circ}\text{C}$  真空烘箱中乾燥，獲得136克1-苯磺醯基甲基-3-氯-2-硝基-苯，m.p.  $141-142^{\circ}\text{C}$ 。

步驟2：

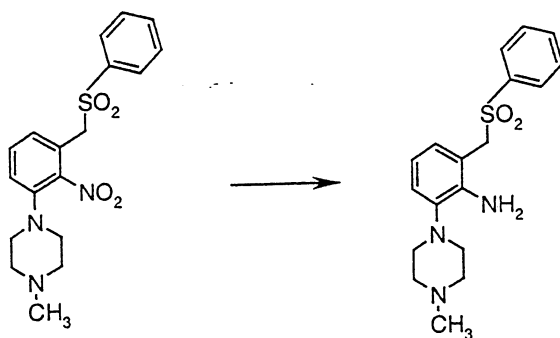
1-(3-苯磺醯基甲基-2-硝基-苯基)-4-甲基-哌啶



在氮氣及攪拌下，以25毫升N-甲基哌啶使10克1-苯磺醯基甲基-3-氯-2-硝基-苯漿料化。混合物加熱至  $80^{\circ}\text{C}$  (油浴溫度)4小時。反應在  $80^{\circ}\text{C}$  下以125毫升水終止反應，且過濾濃稠漿料，以100毫升水及100毫升己烷洗滌，且在  $45^{\circ}\text{C}$  氮氣下真空乾燥4小時，獲得11.7克1-(3-苯磺醯基甲基-2-硝基-苯基)-4-甲基-哌啶，m.p.  $180-182^{\circ}\text{C}$ 。

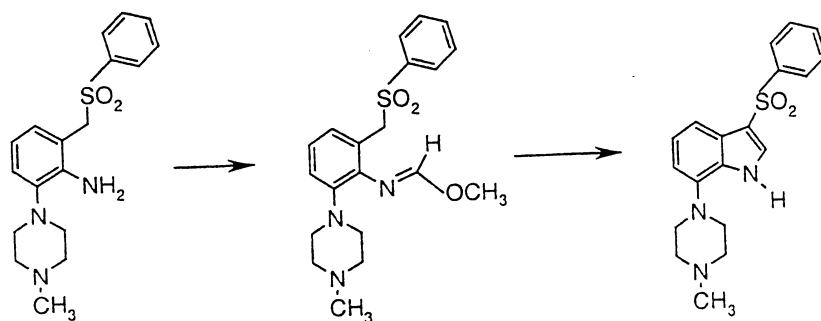
## 五、發明說明 ( 52 )

步驟 3 :

2-苯磺醯基甲基-6-(4-甲基-哌啶-1-基)苯基胺

加熱至 45 °C 製備之含 1-(3-苯磺醯基甲基-2-硝基-苯基)-4-甲基-哌啶 (25 克) 之四氫呋喃 (500 毫升) 溶液添加於含 Pearlman's 觸媒 (20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C ; 0.5 克) 之四氫呋喃 (20 毫升) 預氫化懸浮液中。在 45 °C 氫氣下持續攪拌，直到反應完全為止 (約 29 小時)。冷卻後，在 Solkafloc™ (10 克) 上濾掉觸媒，且以四氫呋喃 (50 毫升) 洗滌。真空濃縮濾液，獲得 24.9 克發泡狀 2-苯磺醯基甲基-6-(4-甲基-哌啶-1-基) 苯基胺。

步驟 4 :

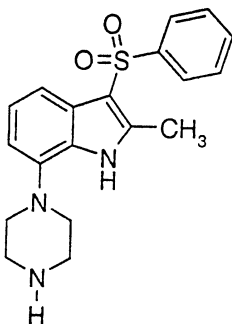
3-苯磺醯基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吲哚

## 五、發明說明 ( 53 )

含 2.3 克 2- 苯磺醯基 甲基 -6-(4- 甲基 - 哌 咩 - 1- 基) 苯基 胺 之 20 毫升 原 甲酸 三甲 酯 之 溶液 中 添 加 對 - 甲 苯 磺 酸 (120 毫 克)。混 合 物 於 氮 氣 中 回 流 加 熱 2 小 時。使 混 合 物 冷 卻 至 60°C，且 添 加 一 片 KOH。混 合 物 再 加 熱 至 回 流 1.5 小 時。關 掉 加 熱 之 油 浴，且 使 混 合 物 在 氮 氣 中 攪 拌 隔 夜。混 合 物 以 50 毫 升 飽 和 氯 化 銨 溶 液 及 100 毫 升 乙 酸 乙 酯 處 理。使 紫 色 有 機 層 與 透 明 水 層 分 離，且 以 水 (45 毫 升) 洗 滌，且 蒸 發 成 發 泡 體。將 發 泡 體 溶 於 80 毫 升 200 proof 乙 醇 中。溶 解 後，游 離 鹼 結 晶。混 合 物 在 回 流 下 加 熱 使 固 體 溶 解，移 除 加 熱 後，將 5 毫 升 含 HCl 之 乙 醇 飽 和 溶 液 添 加 於 混 合 物 中。混 合 物 以 攪 拌 冷 卻 至 室 溫，且 播 晶 以 確 保 立 即 結 晶。使 混 合 物 濃 縮 至 約 40 毫 升 且 過 濾。收 集 之 固 體 以 約 3 毫 升 乙 醇 洗 滌 且 在 50°C 真 空 烘 箱 乾 燥，獲 得 1.9 克 3- 苯 磺 醯 基 - 7-(4- 甲 基 - 哌 咩 - 1- 基) - 1H- 吡 啶 (501)，m.p. 160-162°C。

## 實例 6

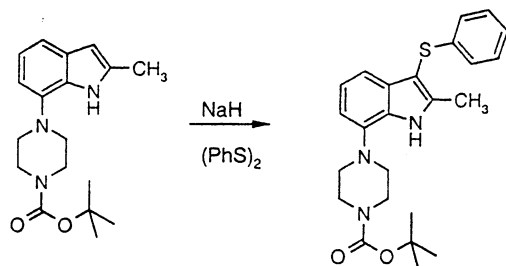
3- 苯 磺 醯 基 - 2- 甲 基 - 7- 哌 咩 - 1- 基 - 1H- 吡 啶



步 驟 1：

4-(2- 甲 基 - 3- 苯 基 硫 基 - 1H- 吡 啶 - 7- 基) - 哌 咩 - 1- 羧 酸 第 三 丁 酯

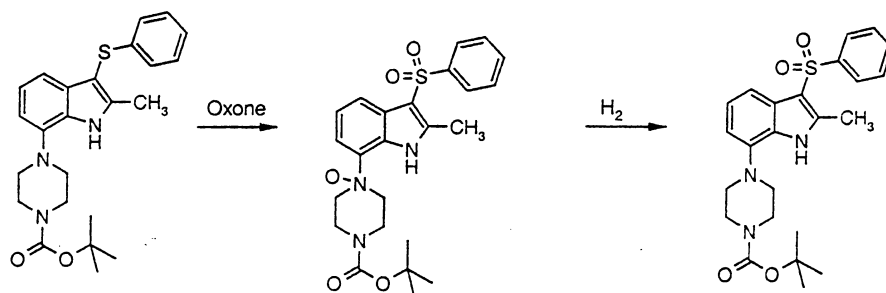
## 五、發明說明 ( 54 )



將氫化鈉(0.08克在礦物油中之60%分散液，1.9毫莫耳)添加於含如製備例3中所述製備之4-(2-甲基-1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(21)(0.4克，1.3毫莫耳)之5毫升DMF溶液中，且使所得混合物攪拌10分鐘。添加苯基二硫醚(0.3克，1.4毫莫耳)，且使溶液在室溫攪拌4小時。加水且以乙酸乙酯萃取混合物。萃取液以食鹽水洗滌且蒸發，獲得0.5克油狀4-(2-甲基-3-苯基硫基-1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯， $M^+ = 409$ 。

步驟2：

4-(3-苯基磺醯基-2-甲基-1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯



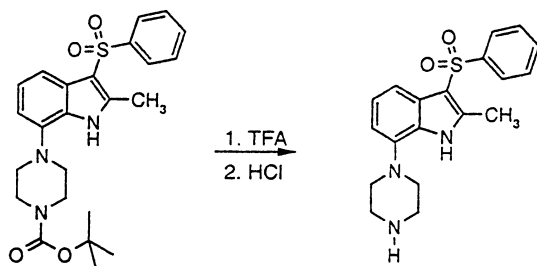
將含Oxone™(1.5克，2.4毫莫耳)之20毫升水添加於含4-(2-甲基-3-苯基硫基-1H-吲哚-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.5克，1.2毫莫耳)之25毫升甲醇攪拌溶液中。

## 五、發明說明 ( 55 )

使混合物攪拌2小時，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯經脫水(硫酸鈉)且蒸發，獲得磺N-氧化物之固體殘留物。將其溶於50毫升甲醇中，且在大氣壓下於0.3克10% Pd/C上氫化12小時。添加二氯甲烷且使混合物過濾及蒸發。將殘留物加於乙醚中，獲得0.25克白色固體4-(3-苯磺醯基-2-甲基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，m.p. 168-169°C。

步驟3：

3-苯磺醯基-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶鹽酸鹽



將4-(3-苯磺醯基-2-甲基-1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.25克)溶於2毫升二氯甲烷中，且添加2毫升三氟乙酸。10分鐘後，真空濃縮混合物，加於水中且以乙醚洗滌。水層以氫氧化銨鹼化，以二氯甲烷萃取，萃取液經脫水(硫酸鈉)且蒸發，獲得粗游離鹼，使其自二氯甲烷-乙醚結晶，獲得35毫克3-苯磺醯基-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(601)，m.p. 188-190°C。

重複上述實例，但以適當之經取代苯基二硫醚取代步驟1中之苯基二硫醚，製備下列化合物：

3-(4-氯苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(602)，

## 五、發明說明 ( 56 )

m.p. 118-120 °C ;

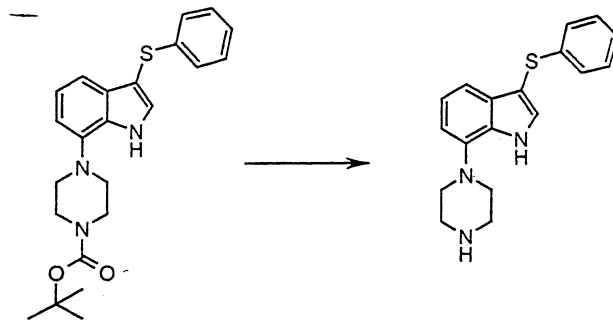
3-(4-氟苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(603),

m.p. 232-236 °C ;

3-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶  
(604), m.p. 182-184 °C ;

## 實例 7

3-苯基硫基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶



將三氟乙酸(5毫升)添加於含如實例1步驟1中所述般製備之4-(3-苯基硫基-1H-吡啶-7-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(700毫克, 1.7毫莫耳)之4毫升二氯甲烷溶液中。15分鐘後, 以水稀釋溶液, 以氫氧化銨鹼化, 且以二氯甲烷萃取。二氯甲烷以食鹽水洗滌且蒸發, 獲得固態3-苯基硫基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶(701)。鹽酸鹽自乙醇-HCl結晶, 獲得500毫克白色固體, m.p. 300 °C。同樣的如本文其他實例所述般, 以適當之硫基衍生物取代4-(3-苯基硫基-1H-吡啶-7-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯, 製備下列化合物:

## 五、發明說明 ( 57 )

3-(2,3-二氯-苯基硫基)-5-哌咩-1-基-1H-吡啶(702), m.p. 255.1-255.5 °C ; 3-苯基硫基-5-哌咩-1-基-1H-吡啶(703), m.p. 246-247 °C , 及3-(2,6-二氯-苯基硫基)-5-哌咩-1-基-1H-吡啶(704) M+H = 378 。

實例 8

供口服投藥之化合物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸鎂	0.5%

使成分混合且分布在各含約100毫克之膠囊中；其一膠囊大約為全部之每日劑量。

實例 9

口服投藥成分之組合物	% wt/wt
活性成分	20.0%
硬脂酸鎂	0.5%
交聯縮甲基纖維素鈉	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烯基吡咯啉)	1.0%

將成分合併且使用溶劑如甲醇研磨。接著使調配物乾燥，且以適當之打錠機形成錠劑(含約20毫克活性成分)。

實例 10

供口服投藥之化合物

## 五、發明說明 ( 58 )

成分	量
活性成分	1.0公克
富馬酸	0.5公克
氯化鈉	2.0公克
對-羥基苯甲酸甲酯	0.15公克
對-羥基苯甲酸丙酯	0.05公克
細粒糖	25.5公克
山梨糖醇(70%溶液)	12.85公克
Veegum K(Vanderbilt 公司)	1.0公克
加味劑	0.035毫升
色料	0.5毫克
蒸餾水	q.s.至100毫升

使成分混合形成口服投藥用之懸浮液。

實例 11

## 非腸胃調配物 (IV)

成分	% wt./wt.
活性成分	0.25公克
氯化鈉	適量至製成等張
注射用水	100毫升

將活性成分溶於注射用之部分水中。接著攪拌添加足量之氯化鈉，製備溶液等滲物。稱量其餘注射用水製備溶液，經0.2微米薄膜過濾器過濾，且在消毒條件下包裝。

實例 12

## 栓劑調配物

## 五、發明說明 ( 59 )

成分	%wt./wt.
活性成分	1.0%
聚乙二醇1000	74.5%
聚乙二醇4000	24.5%

將成分熔在一起，且於蒸汽浴中混合，倒入含2.5克總重之模具中。

實例 13

## 局部調配物

成分	克
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
礦物油	5
凡士林	10
對-羥基苯甲酸甲酯	0.15
對-羥基苯甲酸丙酯	0.05
BHA(丁基化羥基苯甲醚)	0.01
水	q.s. 100

合併除水以外之所有成分，且攪拌加熱至約60°C。接著劇烈攪拌，在約60°C下添加足量之水，使成分乳化，接著加水至約100克。

實例 14

## 鼻腔噴劑調配物

製備許多含約0.025-0.5%活性化合物之水性懸浮液作為鼻腔噴劑調配物。該調配物視情況含不活化成分如微結晶

## 五、發明說明 ( 60 )

纖維素、羧基甲基纖維素鈉、糊精、等。可添加氫氯酸調整 pH。鼻腔噴劑調配物可經由每一次傳送約 50-100 微升調配物之鼻腔噴劑計量泵浦傳輸。一般之計量時程為每 4-12 小時 2-4 噴霧。

實例 15

## 輻射配位體結合研究

本發明化合物在活體內之結合活性係如下列般決定。

配位體親和力之雙重測定係藉由由 HEK293 細胞安定呈現再結合人類 5-HT<sub>6</sub> 受體驅動之細胞膜中之 [3H]LSD 結合競爭進行。

所以測定均在含 50 mM 參-HCl、10 mM 硫酸鎂、0.5 mM EDTA、1 mM 抗壞血酸之分析緩衝液 (pH 7.4) 中，在 37°C 下於 250 微升反應體中進行。含 [3H] LSD (5 nM)、競爭配位體及薄膜之分析管於 37°C 之搖動水浴中培養 60 分鐘，使用 Packard 96 井細胞收取機，於充填之 GF-B 板上過濾 (預先浸泡 0.3% PEI)，且於冰冷 50 mM 參-HCl 中洗滌 3 次。結合之 [3H] LSD 係使用 Packard TopCount 以每分鐘之輻射活性計數測定。

由結合位置取代 [3H] LSD 係藉由將濃度-結合數據套入 4-參數邏輯方程式中量化：

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

其中 Hill 為 Hill 斜率，[配位體] 為競爭輻射配位體之濃度，IC<sub>50</sub> 為產生輻射配位體之半最大特定結合之輻射配位體濃度。特殊之結合視窗為 Bmax 及 basal 參數之差異。

## 五、發明說明 ( 61 )

如實例15般進行，試驗式I之化合物，且發現為選擇性5-HT6拮抗劑。

雖然本發明已參考其特定之具體例敘述，但熟習本技藝者應瞭解可進行各種改變，且其對等物均可取代，但均不離本發明之實際精神及範圍。另外，對於本發明目標精神及範圍可進行許多改良以配合特殊狀況、物質、物質之組成、製程、製程步驟。所有此等改良均在附屬申請專利範圍之範圍中。

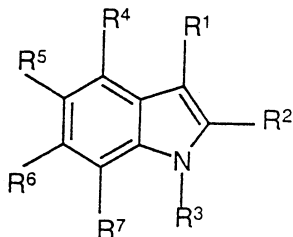
裝

訂

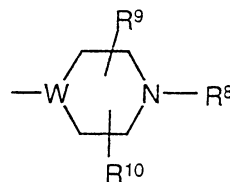
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 具5-HT6受體親和力之新穎吲哚衍生物 )

本發明係關於一種具有一般5-HT6受體親和力，且以式I表示之化合物：



式 I

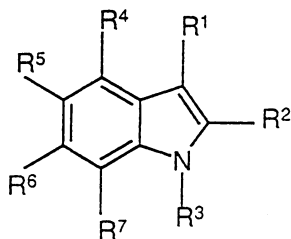


式 B

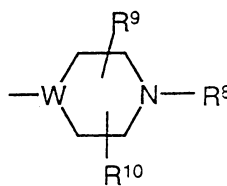
其中  $R^5$ 、 $R^6$  或  $R^7$  之一為一般式 B 之基，其中之 W 為 -CH- 基或氮原子，且其他取代基均如本文中之定義；或單獨之異構物、異構物之消旋體或非消旋體混合物，或醫藥接受性鹽或其溶劑化物。本發明尚關於含該化合物之醫藥組合物，其當作治療藥劑之應用，及其製法。

英文發明摘要 (發明之名稱： "NEW INDOLE DERIVATIVES WITH 5-HT6 RECEPTOR AFFINITY" )

This invention relates to compounds which have generally 5-HT6 receptor affinity and which are represented by Formula I:



Formula I



Formula B

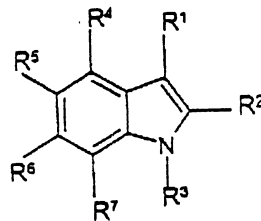
wherein one of  $R^5$ ,  $R^6$  or  $R^7$  is a group of general Formula B, wherein W is a -CH- group or a nitrogen atom, and the other substituents are as defined herein; or individual isomers, racemic or non-racemic mixtures of isomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing such compounds, their use as therapeutic agents, and methods of preparation thereof.

### 六、申請專利範圍

修正

本 年 月 日  
 補充 93.5.-5

1. 一種通式 I 之化合物，



其中

式 I

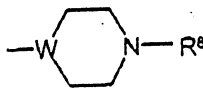
$R^1$  為  $-S-A$  或  $-SO_2-A$ ，其中之 A 係選自苯基、吡啶基及苯并噻唑基，其可視情況以一或多個選自  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基之基取代；

$R^2$  係選自氫、 $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  係選自氫及  $C_{1-6}$  烷基；

$R^4$  係氫硫；及

$R^5$ 、 $R^6$  或  $R^7$  之一為通式 B 之基，其中 W 為  $-CH-$  基或氮原子，且  $R^8$  係氫、 $C_{1-6}$  烷基或環丙基甲基；



式 B

或其單獨之異構物，異構物之消旋或非消旋混合物，或其醫藥接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中之  $R^1$  為  $-SO_2-A$ 。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中之 A 為可視情況以一或多個選自  $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、鹵素、三氟

## 六、申請專利範圍

甲基之基取代之苯基。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中之 $R^1$ 為-S-A。
5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中之A為可視情況以一或多個選自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基之基取代之苯基。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中之 $R^7$ 為通式B之基，且W為氮原子。
7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中之 $R^1$ 為-SO<sub>2</sub>-A。
8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中之A為可視情況以一或多個 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基之基取代之苯基。
9. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中之A為可視情況以一或多個選自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基之基取代之吡啶基或苯并噻唑基。
10. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中之 $R^1$ 為-S-A。
11. 如申請專利範圍第10項之化合物，其中之A為可視情況以一或多個選自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基之基取代之苯基。
12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中之 $R^5$ 為通式B之基，且W為氮原子。
13. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中之 $R^1$ 為-SO<sub>2</sub>-A。
14. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中之A為可視情況以一或多個選自 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基之基取代之苯基。

## 六、申請專利範圍

15. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中之R<sup>1</sup>為-S-A。
16. 如申請專利範圍第15項之化合物，其中之A為可視情況以一或多個選自C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、鹵素、三氟甲基之基取代之苯基。
17. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中之化合物為：
- 3-苯磺醯基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-苯磺醯基-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-苯磺醯基-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-(4-氯苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-(4-甲氧基苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 7-哌啶-1-基-3-(吡啶-4-磺醯基)-1H-吡啶；
  - 7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶；
  - 1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶；
  - 3-苯磺醯基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；
  - 3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 2-(7-哌啶-1-基-1H-吡啶-3-磺醯基)苯并噻唑；
  - 3-(4-氟-苯磺醯基)-2-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-(4-氟-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-苯磺醯基-7-哌啶-4-基-1H-吡啶；
  - 7-哌啶-1-基-3-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡啶；
  - 3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-(3-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
  - 3-(2-氯-苯磺醯基)-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；

## 六、申請專利範圍

- 7-哌啶-1-基-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；
- 1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；
- 3-(4-氟-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(吡啶-2-磺醯基)-1H-吡啶；
- 1-甲基-7-哌啶-1-基-3-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；
- 3-(2-氯-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-(3-氯-苯磺醯基)-1-甲基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶；
- 3-苯磺醯基-1-甲基-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；
- 3-(3,4-二氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡啶；
- 3-(2-氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；
- 3-(3-氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；
- 3-(2,4-二氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；
- 3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-7-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-吡啶；
- 7-(4-甲基-哌啶-1-基)-3-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；
- 3-苯基硫基-7-哌啶-1-基-1H-吡啶。
- 或其單獨異構物，或異構物之消旋或非消旋混合物，或其醫藥接受性鹽。

## 六、申請專利範圍

18. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中之化合物為：

3-苯磺醯基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-苯磺醯基-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2,3-二氯-苯基硫基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2,3-二氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2,3-二氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

1-甲基-5-哌啶-1-基-3-(3-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；

5-哌啶-1-基-3-(4-三氟甲基-苯磺醯基)-1H-吡啶；

3-(4-氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(3,5-二氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-苯基硫基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2-氯-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(4-氟-苯磺醯基)-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(4-氟-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

3-(2-氯-苯磺醯基)-1-甲基-5-哌啶-1-基-1H-吡啶；

或其單獨異構物，或異構物之消旋或非消旋混合物，或其醫藥接受性鹽。

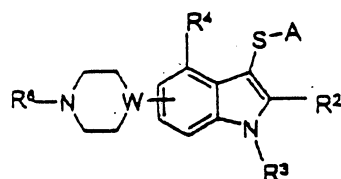
19. 如申請專利範圍第1至18項任一項之化合物，其係用於製造治療或預防因5-HT<sub>6</sub>激動劑而減輕之病症之藥劑。

20. 如申請專利範圍第19項之化合物，其中之病症包括 CNS

## 六、申請專利範圍

失調。

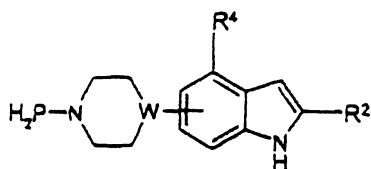
21. 如申請專利範圍第20項之化合物，其中之病症包括精神病、神經分裂症、燥狂抑鬱、神經疾病、記憶力失調、注意力不集中、帕金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、阿茲海默症及亨丁頓氏症 (Huntington's disease)。
22. 如申請專利範圍第19項之化合物，其中之病症包括腸胃道之疾病。
23. 如申請專利範圍第19項之化合物，其中之病症為過胖。
24. 一種製備通式Ia化合物之方法，



式 Ia

其中 A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>及W之定義如申請專利範圍第1項，包括：

- i) 使通式4之化合物



式 4

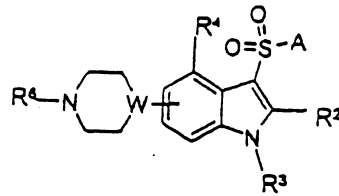
，其中 P 為保護基，且 R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及W之定義如申請專利範圍第1項，與通式(A-S)<sub>2</sub>之化合物(其中之A之定義

## 六、申請專利範圍

如申請專利範圍第1項)反應，

- ii) 視情況使吡啶基之氮原子烷化，
- iii) 去保護，及
- iv) 視情況使哌啶或哌啶環之氮原子烷化。

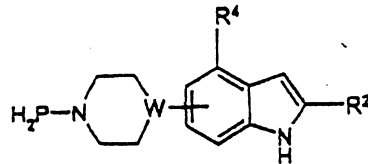
25. 一種製備通式Ib化合物之方法，



式Ib

其中A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>及W之定義如申請專利範圍第1項，包括：

- i) 使通式4之化合物，



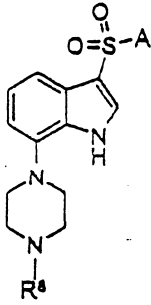
式4

其中P為保護基，且R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及W之定義如申請專利範圍第1項，與通式(A-S)<sub>2</sub>之化合物(其中之A之定義如申請專利範圍第1項)反應，

- ii) 使通式(A-S)<sub>2</sub>化合物之硫原子氧化，
- iii) 視情況使吡啶基之氮原子烷化，
- iv) 使哌啶或哌啶環之氮去保護，及
- v) 視情況使哌啶或哌啶環之氮原子烷化。

## 六、申請專利範圍

26. 一種製備通式18a化合物之方法，



式18a

其中A及R<sup>8</sup>之定義如申請專利範圍第1項，包括：

- i) 使1-鹵基-2-硝基苯與鹵甲烷磺醯基苯反應，
  - ii) 以1-烷基哌啶使步驟i)製備之產物胺化，
  - iii) 使步驟ii)製備之產物之硝基還原，
  - iv) 將原甲酸酯添加於步驟iii)中製備之產物中，
- 及
- v) 使步驟iv)中製備之產物環化，
- 以獲得式18a之化合物。