

# 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：97133636

C07D 401/02 (2006.01)

※ 申請日期：97.9.2

※IPC 分類：~~C07D~~:A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 401/12 (2006.01)

適用於治療對血清素5-HT<sub>6</sub>受體之調節有反應之疾病的喹啉化合物

QUINOLINE COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS  
THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5-HT<sub>6</sub>  
RECEPTOR

A61K 31/4709 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

A61P 25/00 (2006.01)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商亞培公司

ABBOTT GMBH & CO. KG

代表人：(中文/英文)

1. J 貝區曼

BACHMANN, J.

2. S 茲麥曼

ZIMMERMANN, S.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國威斯貝登市大佩蘭克環道2號

MAX-PLANCK-RING 2, 65205 WIESBADEN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

### 三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 錫恩 寇姆 特那  
TURNER, SEAN COLM
2. 安德亞斯 霍普特  
HAUPT, ANDREAS
3. 威爾菲得 布拉傑  
BRAJE, WILFRIED
4. 由朵 藍奇  
LANGE, UDO
5. 卡拉 椎斯克  
DRESCHER, KARLA
6. 卡斯通 維克  
WICKE, KARSTEN
7. 莉莉安 恩格  
UNGER, LILIANE
8. 馬力歐 梅茲樂  
MEZLER, MARIO
9. 沃夫根 華納特  
WERNET, WOLFGANG
10. 馬西亞司 梅爾  
MAYRER, MATTHIAS

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY
6. 德國 GERMANY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY
9. 德國 GERMANY
10. 德國 GERMANY

#### 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. 專利合作條約；2008年03月20日；PCT/EP2008/053387

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】

本發明係關於新穎的喹啉化合物。該等化合物具有寶貴的治療特性且尤其適用於治療對調節血清素5-HT<sub>6</sub>受體有反應的疾病。

### 【先前技術】

血清素(5-羥色胺；5-HT)(一種單胺神經傳遞素及局部激素)係由色胺酸羥基化並脫羧所形成。最大濃度可見於胃腸道之腸嗜鉻細胞中，其餘主要存在於血小板及中樞神經系統(CNS)中。5-HT涉及大量生理性及病理生理性途徑。在末梢區域，其使大量平滑肌收縮且誘導內皮依賴性血管擴張。在CNS中，據信其涉及各種各樣的功能，包括控制食慾、情緒、焦慮、幻覺、睡眠、嘔吐及痛知覺。

將分泌5-HT的神經元稱為血清素能神經元。5-HT經由其與特定(血清素能)神經元相互作用來發揮功能。迄今已鑑別出5-HT受體之七種類型：5-HT<sub>1</sub>(具有亞型5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>及5-HT<sub>1F</sub>)、5-HT<sub>2</sub>(具有亞型5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>及5-HT<sub>2C</sub>)、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>5</sub>(具有亞型5-HT<sub>5A</sub>及5-HT<sub>5B</sub>)、5-HT<sub>6</sub>及5-HT<sub>7</sub>。該等受體中大部分與影響腺苷酸環化酶或磷脂酶C $\gamma$ 之活性的G-蛋白偶聯。

人類5-HT<sub>6</sub>受體與腺苷酸環化酶正相關。其遍布於腦之邊緣區、紋狀體區及皮層區中且對抗精神病藥呈現高親和性。

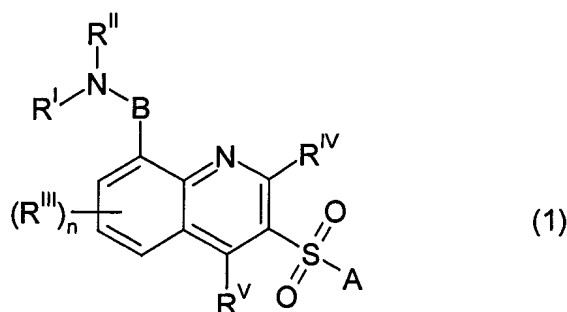
藉由適當物質調節5-HT<sub>6</sub>受體可望改善某些病症，包括

認知功能障礙，諸如記憶力、認知力及學習力之缺乏，尤其伴隨阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之認知功能障礙、年齡相關性認知力衰退及輕度認知障礙；注意力不足症/活動過度症候群；人格障礙，諸如精神分裂症，尤其與精神分裂症相關之認知力缺乏；情感障礙，諸如抑鬱症、焦慮症及強迫症；動作或運動障礙，諸如帕金森氏病(Parkinson's disease)及癲癇症；偏頭痛；睡眠障礙(包括晝夜節律紊亂)；餵食障礙，諸如厭食症及貪食症；某些胃腸病症，諸如腸急躁症候群；與神經退化相關之疾病，諸如中風、脊柱或頭顱外傷及頭顱損傷，諸如腦積水、藥癮及肥胖症。

對5-HT<sub>6</sub>受體具有親和性的喹啉化合物已描述於先前技術中，例如US 2007/0027161、WO 05/026125及WO 03/080580。其中所揭示的化合物在喹啉部分之8-位置具有哌嗪-1-基。該等化合物據稱可用於治療5-HT<sub>6</sub>受體相關病症。

WO 05/113539描述對5-HT<sub>6</sub>受體具有親和性且在8-位置中具有N-結合雜環基的喹啉化合物。

即將公開的WO 07/039219描述對5-HT<sub>6</sub>受體具有親和性的式(1)之喹啉化合物：



其中B為 $-(CH_2)_m-$ 或 $-(CR^{IIX}R^{IX})-$ ，其中m為2至4且 $R^{IIX}$ 及 $R^{IX}$ 為H或 $C_1-C_3$ 烷基。

然而，仍不斷需要提供對5-HT<sub>6</sub>受體具有高親和性且對該受體呈現高選擇性的化合物。特定而言，該等化合物對腎上腺素能受體(諸如 $\alpha_1$ -腎上腺素能受體)、組織胺受體(諸如H<sub>1</sub>-受體)及多巴胺能受體(諸如D<sub>2</sub>-受體)應具有低親和性，以便避免或減少與該等受體之調節相關的大量副作用，諸如：與 $\alpha_1$ -腎上腺素能受體阻斷相關的姿勢性低血壓、反射性心動過速、哌唑嗪(prazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)及拉貝洛爾(labetalol)之抗高血壓效應之增強，或眩暈；或與H<sub>1</sub>-受體阻斷相關的體重增加、鎮靜、嗜眠，或中樞抑制藥物之效力增強；或與D<sub>2</sub>-受體阻斷相關的錐體外系運動障礙，諸如肌張力障礙、帕金森氏症、靜坐不能、遲發性運動障礙或兔症候群，或內分泌效應，諸如促乳素升高(乳溢、男子女乳症、月經變化、雄性性功能障礙)。

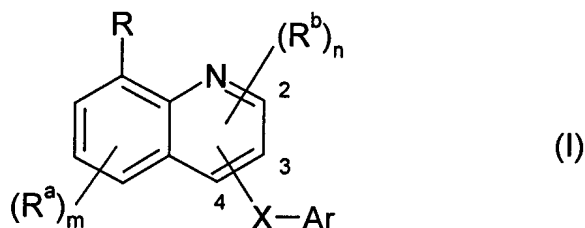
本發明之一目標為提供對5-HT<sub>6</sub>受體具有高親和性及高選擇性、從而可治療與5-HT<sub>6</sub>受體相關或受5-HT<sub>6</sub>受體影響之病症的化合物。

該等化合物亦應具有良好的藥理分布，例如良好的腦血漿比、良好的生物可用性、良好的代謝穩定性，或對粒線體呼吸之低抑制作用。

### 【發明內容】

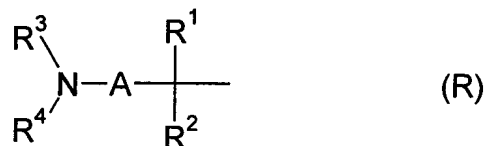
現已發現，如本文中所定義之式(I)之喹啉化合物、其生

理上耐受之酸加成鹽及其N-氧化物在令人吃驚且意外之程度上呈現選擇性結合5-HT<sub>6</sub>受體。因此，本發明係關於式(I)化合物



其中

R 為下式之部分



其中

A 為化學鍵、CHR<sup>5</sup>或CH<sub>2</sub>CHR<sup>5</sup>；

R<sup>1</sup> 為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基；

R<sup>2</sup> 為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基；

R<sup>3</sup> 為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>一起亦可為可具有1或2個基團R<sup>6</sup>的直鏈C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；

R<sup>4</sup> 為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、雜芳基-

$C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_6$ 烯基、 $C_3-C_6$ 鹵烯基、甲醯基、  
 $C_1-C_4$ 烷基羰基或 $C_1-C_4$ 烷氧基羰基；

$R^5$  為氫、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或  
 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基；

$R^1$ 與 $R^5$ 一起亦可為單鍵或可具有1或2個基團 $R^7$ 的直鏈  
 $C_1-C_4$ 伸烷基；或

$R^3$ 與 $R^5$ 一起亦可為可具有1或2個基團 $R^8$ 的直鏈 $C_1-C_4$   
伸烷基；

$R^6$  為 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$   
鹵烷氧基；或

$R^5$ 與 $R^6$ 一起亦可為可具有1或2個基團 $R^9$ 的直鏈 $C_1-C_4$   
伸烷基；

$R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地選自由 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、  
 $C_1-C_4$ 烷氧基及 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基組成之群；

$n$  為0、1或2；

$m$  為0、1、2或3；

$R^a$ 、 $R^b$ 獨立地選自由以下各基組成之群：鹵素、CN、 $C_1-C_4$   
烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 鹵烷氧  
基、 $C(O)R^{aa}$ 、 $C(O)NR^{cc}R^{bb}$ 及 $NR^{cc}R^{bb}$ ；

其中 $R^{aa}$ 為氫、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧  
基或 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基，且

$R^{cc}$ 、 $R^{bb}$ 獨立地選自由氫及 $C_1-C_4$ 烷基組成之群；

$X$  為 $CH_2$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；其位於喹啉環之3-  
位置或4-位置；

Ar 為基團  $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2\text{-Ar}^3$  或  $\text{Ar}^2\text{-O-Ar}^3$ ，其中  $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^2$  及  $\text{Ar}^3$  各自獨立地選自由芳基或雜芳基組成之群，其中芳基或雜芳基部分可未經取代或可具有 1、2、3 個取代基  $\text{R}^x$ ，其中

$\text{R}^x$  為鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  鹵烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  鹵環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  羥基烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基羰基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷基羰基胺基、羧基、 $\text{NH-C(O)-NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ 、 $\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ 、 $\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}\text{-C}_1\text{-C}_6$  伸烷基、 $\text{O-NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ ，其中最後 4 個所提及之基團中之  $\text{R}^{x1}$  及  $\text{R}^{x2}$  彼此獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  鹵烷基或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基，或最後 4 個所提及之基團中之  $\text{R}^{x1}$  及  $\text{R}^{x2}$  連同氮原子一起形成 N-結合之 5 員、6 員或 7 員飽和雜環，該雜環未經取代或具有 1、2、3 或 4 個選自  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  羥基烷基及  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基之基團，且其中 2 個與 Ar 之相鄰碳原子結合的  $\text{R}^x$  可形成本身可具有基團  $\text{R}^x$  的飽和或不飽和 5 員或 6 員碳環或雜環；

及其生理上耐受之酸加成鹽及 N-氧化物。

其中X為S(O)<sub>2</sub>的式(I)化合物較佳選自其中基團R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及(若存在)R<sup>5</sup>中至少一者不同於氫及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基的化合物。

本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含至少一種式(I)之喹啉化合物及/或至少一種之式(I)生理上耐受之酸加成鹽及/或至少一種式(I)之N-氧化物，適當時連同生理學上可接受之載劑及/或輔助物質。

本發明進一步係關於式(I)之喹啉化合物及/或其生理上耐受之酸加成鹽及/或至少一種(I)之N-氧化物視需要連同至少一種生理學上可接受之載劑或輔助物質一起製備醫藥組合物的用途。

該等化合物為選擇性5-HT<sub>6</sub>受體配位體。因此，該等化合物特別適用於治療中樞神經系統病症、成癮疾病或肥胖症，因為該等病症及疾病可能受5-HT<sub>6</sub>受體配位體之影響。因此，本發明亦提供一種治療哺乳動物之病症的方法，該方法包含將有效量之至少一種式(I)化合物及/或至少一種式(I)之生理上耐受之酸加成鹽及/或至少一種式(I)之N-氧化物投與有需要之受檢者。

### 【實施方式】

對經式I之喹啉化合物治療敏感的疾病包括：例如，中樞神經系統之病症及疾病，尤其認知功能障礙，諸如記憶力、認知力及學習力之缺乏，尤其伴隨阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之認知功能障礙、年齡相關性認知力衰退及輕度認知障礙；注意力不足症/活動過度症候群(ADHD)；人格障礙，諸如精神分裂症，尤其與精神分裂

症相關之認知力缺乏；情感障礙，諸如抑鬱症、焦慮症及強迫症；動作或運動障礙，諸如帕金森氏病(Parkinson's disease)及癲癇症；偏頭痛；睡眠障礙(包括晝夜節律紊亂)；餵食障礙，諸如厭食症及貪食症；某些胃腸病症，諸如腸急躁症候群；與神經退化相關之疾病，諸如中風、脊柱或頭顱外傷及頭顱損傷，諸如腦積水、藥癮及肥胖症。

根據本發明，至少一種具有起先所提及之含義之通式(I)之喹啉化合物可用於治療以上所提及之適應症。若具有給定結構之式(I)化合物可以不同空間排列形式存在(例如，若其具有一或多個不對稱中心，多取代環或雙鍵)或以不同互變異構體之形式存在，則亦可使用對映異構體混合物(尤其外消旋體)、非對映異構體混合物及互變異構體混合物，然而，較佳使用式(I)化合物及/或其鹽及/或其N-氧化物之相應的大體純對映異構體、非對映異構體及互變異構體。

亦可使用式(I)化合物之生理上耐受之鹽，尤其與生理上耐受之酸所形成的酸加成鹽。適當之生理上耐受之有機酸及無機酸之實例為氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酸(諸如甲烷磺酸)、芳族磺酸(諸如苯磺酸及甲苯磺酸)、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、乳酸、酒石酸、己二酸及苯甲酸。其他可用酸描述於Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research]，第10卷，第224頁及其後，Birkhäuser Verlag, Basel and

Stuttgart, 1966。

亦可使用式(I)化合物之N-氧化物(若彼等化合物含有鹼氮原子, 諸如喹啉部分之氮原子)。

以上變數之定義中所提及的有機部分(如術語鹵素)為個別群組成員之個別列舉項之統稱。字首 $C_n-C_m$ 指示在各種情況下基團中可能的碳原子數目。

術語"鹵素"在各種情況下表示氟、溴、氯或碘, 尤其氟、氯或溴。

如本文中及 $C_1-C_6$ 羥基烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基- $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷硫基、 $C_1-C_6$ 烷基亞磺醯基、 $C_1-C_6$ 烷基磺醯基、 $C_1-C_6$ 烷基羰基、 $C_1-C_6$ 烷基羰基胺基、 $C_3-C_6$ 環烷基- $C_1-C_4$ 烷基、芳基- $C_1-C_4$ 烷基或雜芳基- $C_1-C_4$ 烷基中之烷基部分中所使用的術語" $C_1-C_6$ 烷基"在各種情況下表示具有1至6個碳原子、較佳1至4個碳原子的直鏈或支鏈烷基。烷基實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基、第三丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。

如本文中及 $C_1-C_6$ 鹵烷硫基、 $C_1-C_6$ 鹵烷基亞磺醯基、 $C_1-$

C<sub>6</sub>鹵烷基磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基羰基胺基之鹵烷基部分中所使用的術語"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基"在各種情況下表示具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，其中該基團之氫原子部分地或完全地經鹵原子置換。較佳鹵烷基部分係選自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基，尤其較佳選自C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>鹵烷基，諸如氯甲基、溴甲基、二氯甲基、三氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-2-氟乙基、2-氯-2,2-二氟乙基、2,2-二氯-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、五氟乙基及其類似基團。

如本文中所使用的術語"C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基"表示具有1至4個碳原子的直鏈或支鏈二價烷二基，實例包括亞甲基、1,1-伸乙基(1,1-乙二基)、1,2-伸乙基(1,2-乙二基)、1,1-丙二基、1,2-丙二基、2,2-丙二基、1,3-丙二基、1,1-丁二基、1,2-丁二基、1,3-丁二基、1,4-丁二基、2,3-丁二基、2,2-丁二基。如本文中所使用的術語"直鏈C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基"表示具有1至4個碳原子的直鏈二價烷二基，實例包括亞甲基、1,2-伸乙基、1,3-丙二基及1,4-丁二基。

如本文中及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基之烷氧基部分中所使用的術語"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基"在各種情況下表示具有1至6個碳原子、較佳1至4個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基。烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧

基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基及1-乙基-2-甲基丙氧基。

如本文中及C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基之鹵烷氧基部分中所使用的術語"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基"在各種情況下表示具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基，其中該基團之氫原子部分地或全部地經鹵原子(尤其氟原子)置換。較佳鹵烷氧基部分包括C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基，尤其C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>氟烷氧基，諸如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-氯-2-氟乙氧基、2-氯-2,2-二氟乙氧基、2,2-二氯-2-氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、五氟乙氧基及其類似基團。

術語"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥基烷基"為具有1至6個、尤其1至4個碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羥基烷基)、尤其1至3個碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羥基烷基)的直鏈或支鏈烷基，其中氫原子之一經羥基置換，諸如2-羥基乙基或3-羥基丙基。

術語"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基"為具有1至4個碳原子的直鏈或支鏈烷基，其中氫原子之一經C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基置換，諸如甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、1-甲氧基乙

基、1-乙氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-甲氧基丙基、2-乙氧基丙基、3-甲氧基丙基或3-乙氧基丙基。

術語" $C_1-C_6$ 鹵烷氧基- $C_1-C_4$ 烷基"為具有1至4個碳原子的直鏈或支鏈烷基，其中氫原子之一經 $C_1-C_6$ 鹵烷氧基置換。

如本文中及 $C_3-C_6$ 環烷基- $C_1-C_4$ 烷基及 $C_3-C_6$ 鹵環烷基之環烷基部分中所使用的術語" $C_3-C_6$ 環烷基"在各種情況下表示具有3至6個C原子的環脂族基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基可未經取代或可具有1、2、3或4個 $C_1-C_4$ 烷基，較佳甲基。

如本文中及 $C_3-C_6$ 鹵環烷基- $C_1-C_4$ 烷基之鹵環烷基部分中所使用的術語" $C_3-C_6$ 鹵環烷基"在各種情況下表示具有3至6個C原子的環脂族基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基，其中至少一個氫基(例如1、2、3、4或5個氫基)經鹵素(尤其氟)置換。實例包括1-氟環丙基、2-氟環丙基、2,2-二氟環丙基、1-氟環丁基、2-氟環丁基、2,2-二氟環丁基、3-氟環丁基、3,3-二氟環丁基、1,3-二氟環丁基等。

如本文中及 $C_3-C_6$ 鹵烯基及芳基- $C_2-C_4$ 烯基之烯基部分中所使用的術語" $C_2-C_6$ 烯基"在各種情況下表示具有2、3、4、5或6個C原子的單不飽和烴基團，例如乙烯基、烯丙基(2-丙烯-1-基)、1-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、甲代烯丙基(2-甲基丙-2-烯-1-基)、2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-甲基丁-2-烯-1-

基、2-乙基丙-2-烯-1-基及其類似基團。

如本文中所使用的術語"芳基"在各種情況下表示選自由苯基及與飽和或不飽和5員或6碳環稠合之苯基組成之群的碳環基團，諸如萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茛基或茛滿基，其限制條件為在稠環中，芳基係經由稠環之苯基部分結合。

如本文中所使用的術語"雜芳基"在各種情況下表示雜環基，該雜環基選自以下各基組成之群：包含1、2或3個選自N、O及S之雜原子作為環成員的5員或6員單環雜芳族基團及與苯環稠合或與5員或6員雜芳族基團稠合的5員或6員雜芳族環，其中該雜環包含1、2或3個選自N、O及S之雜原子作為環成員。

5員或6員雜芳族基團之實例包括：吡啶基，亦即2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基；嘧啶基，亦即2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基；吡嗪基；噻嗪基，亦即3-噻嗪基或4-噻嗪基；噻吩基，亦即2-噻吩基或3-噻吩基；呋喃基，亦即2-呋喃基或3-呋喃基；吡咯基，亦即2-吡咯基或3-吡咯基；噁唑基，亦即2-噁唑基、3-噁唑基或5-噁唑基；異噁唑基，亦即3-異噁唑基、4-異噁唑基或5-異噁唑基；噻唑基，亦即2-噻唑基、3-噻唑基或5-噻唑基；異噻唑基，亦即3-異噻唑基、4-異噻唑基或5-異噻唑基；吡唑基，亦即1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基；咪唑基，亦即1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基；噁二唑基，例如2-[1,3,4]噁二唑基或5-[1,3,4]噁二唑基、4-(1,2,3-

噁二唑)基或5-(1,2,3-噁二唑)基、3-(1,2,4-噁二唑)基或5-(1,2,4-噁二唑)基；2-(1,3,4-噻二唑)基或5-(1,3,4-噻二唑)基、噻二唑基，例如2-(1,3,4-噻二唑)基或5-(1,3,4-噻二唑)基、4-(1,2,3-噻二唑)基或5-(1,2,3-噻二唑)基、3-(1,2,4-噻二唑)基或5-(1,2,4-噻二唑)基；三唑基，例如1H-1,2,3-三唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-4-基或3H-1,2,3-三唑-4-基、2H-三唑-3-基、1H-1,2,4-三唑基、2H-1,2,4-三唑基或4H-1,2,4-三唑基；及四唑基，亦即1H-四唑基或2H-四唑基。

與苯環稠合或與5員或6員雜芳族基團稠合的5員或6員雜芳族環之實例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并噁嗪基、喹啉基、異喹啉基、嘌呤基、1,8-萘啶基、喋啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基或吡啶并咪唑基及其類似基團。該等經稠合之雜芳基可經由5員或6員雜芳族環之任何環原子或經由經稠合之苯基部分之碳原子與分子之其餘部分(更確切而言，與X基團)鍵結。

環Ar之實例(其中2個與Ar之相鄰碳原子結合的基團R<sup>x</sup>形成飽和或不飽和5員或6員碳環或雜環)包括2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫吡啶基、二氫異吡啶基、二氫苯并噁嗪基、四氫異喹啉基、苯并嗎啉基、吡啶基、吡嗪基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茛基及茛滿基。

術語"飽和或不飽和雜環"在各種情況下表示含有至少一個選自由N、O及S組成之群之雜原子的3員至7員環基團。該等飽和或不飽和3員至7員雜環之實例包含飽和或不飽和

芳族雜環或非芳族雜環。因此，除以上所定義之5員或6員雜芳族基團外，實例包括氮丙啶基、二氮丙啶基、氧呋基、氮雜環丁烷基、氮雜環丁烯基、二氫呋喃基及四氫呋喃基、吡咯啉基、吡咯啶基、氧吡咯啶基、吡啶啉基、吡啶啶基、咪啶啉基、咪啶啶基、噁啶啉基、噁啶啶基、氧噁啶啶基、異噁啶啉基、異噁啶啶基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、氧硫嗎啉基、二氧硫嗎啉基及其類似基團。

"N-結合之5員至7員飽和雜環"之實例為吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、咪啶啶-1-基、噁啶啶-3-基、噁啶啶-3-基或六氫二氮吡-1-基，尤其哌啶-1-基及嗎啉-4-基。

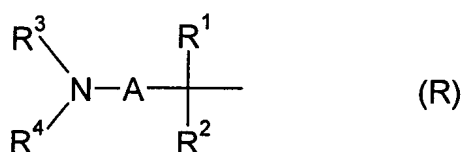
就其結合5-HT<sub>6</sub>受體之能力而言，其中變數Ar、A、X、n、m、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>a</sup>及R<sup>b</sup>具有以下所給定之含義的式(I)化合物較佳。

以下針對本發明之較佳態樣(例如化合物(I)之變數之較佳含義、較佳化合物(I)，及本發明之方法或用途之較佳實施例)所述之內容在各種情況下可單獨或組合應用。

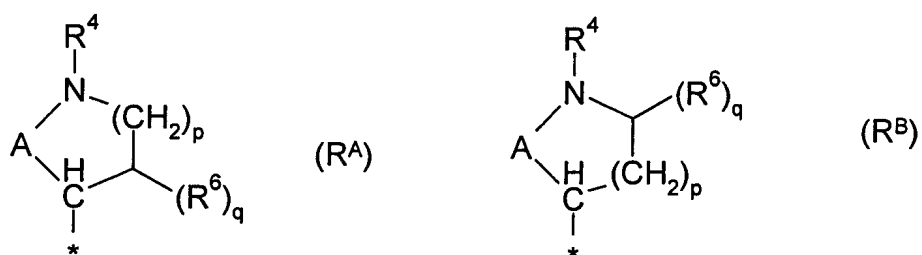
本發明之第一較佳實施例係關於式(I)化合物，其中R為環狀部分，亦即，R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>一起為可具有1或2個基團R<sup>6</sup>的直鏈C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；R<sup>1</sup>與R<sup>5</sup>一起為單鍵或可具有1或2個基團R<sup>7</sup>的直鏈C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；或R<sup>3</sup>與R<sup>5</sup>一起為可具有1或2個基團R<sup>8</sup>的直鏈C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基。

更佳為其中基團R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>一起形成可具有1或2個基團

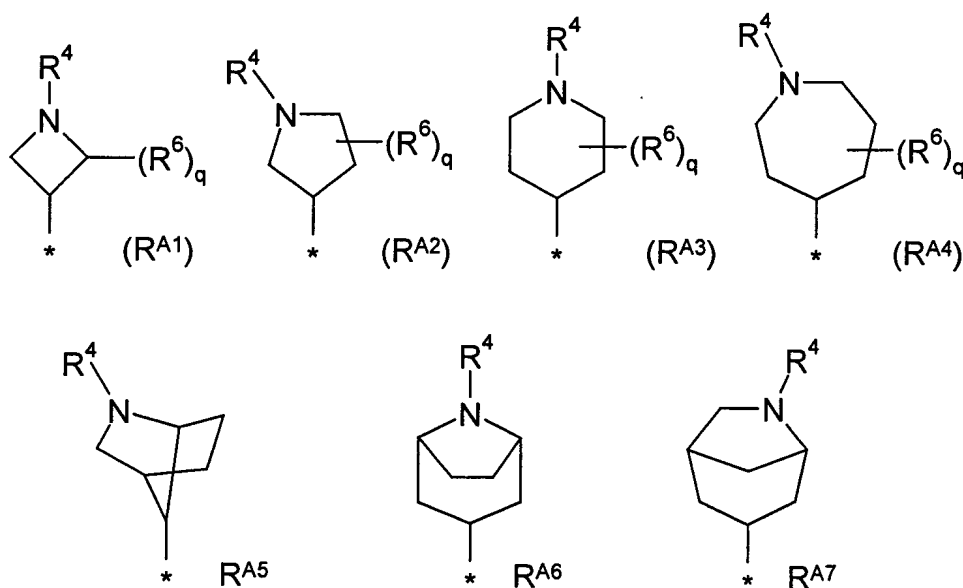
$R^6$  (尤其 0 或 1 個基團  $R^6$ ) 之直鏈  $C_1$ - $C_4$  伸烷基部分的式 (I) 化合物。該等化合物中，較佳為彼等式 I 化合物，其中部分 R



為式  $R^A$  或  $R^B$  之基團：



其中 A、 $R^4$  及  $R^6$  如以上所定義，\* 指示與喹啉基之結合位置，p 為 0、1、2 或 3 且 q 為 0 或 1。p 較佳為 1 或 2。在式  $R^A$  及  $R^B$  中，基團 A 尤其為亞甲基、1,2-伸乙基或  $CH_2-CHR^5$ 。 $R^5$  較佳為甲基。 $R^6$  較佳為甲基，或  $R^5$  與  $R^6$  一起為 1,2-乙二基。 $R^4$  較佳為氫。基團  $R^A$  及  $R^B$  之實例包括式  $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 、 $R^{A4}$ 、 $R^{A5}$ 、 $R^{A6}$  及  $R^{A7}$  之基團：

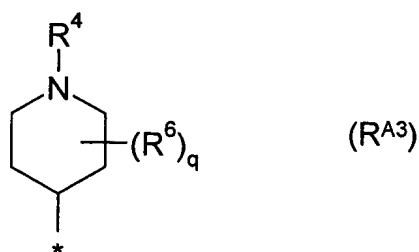


其中 $R^4$ 及 $R^6$ 如以上所定義，\*指示與喹啉基之結合位置且 $q$ 為0或1。 $R^6$ 較佳為甲基。 $R^4$ 較佳為氫。

其中部分 $R$ 為式 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 或 $R^{A4}$ 、其中 $R^4$ 及 $R^6$ 如以上所定義且 $q$ 為0或1的式I之喹啉化合物尤其較佳。式 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 及 $R^{A4}$ 中，基團 $R^6$ (若存在)較佳為甲基。式 $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$ 及 $R^{A4}$ 中，基團 $R^4$ 較佳為氫。

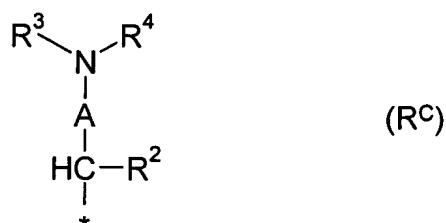
其中部分 $R$ 為式 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 或 $R^{A3}$ 、其中 $R^4$ 及 $R^6$ 如以上所定義且 $q$ 為0或1的式I之喹啉化合物尤其更佳。式 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 及 $R^{A3}$ 中，基團 $R^6$ (若存在)較佳為甲基。式 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 及 $R^{A3}$ 中，基團 $R^4$ 較佳為氫。

本發明之一尤其較佳實施例係關於式I化合物，其中部分 $R$ 為式 $R^{A3}$ 之基團：

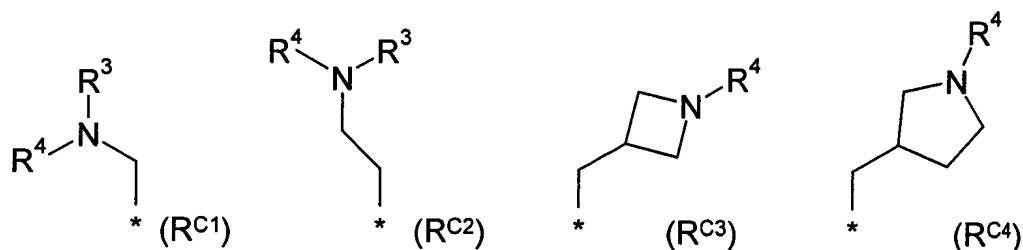


其中 $R^4$ 及 $R^6$ 如以上所定義，\*指示與喹啉基之結合位置且 $q$ 為0或1。 $R^6$ 較佳為甲基。 $R^4$ 較佳為氫。

本發明之第二實施例係關於其中基團 $R^1$ 為氫的式A之化合物。該等化合物當中，較佳為其中部分 $R$ 為式 $R^C$ 之基團的彼等式I化合物

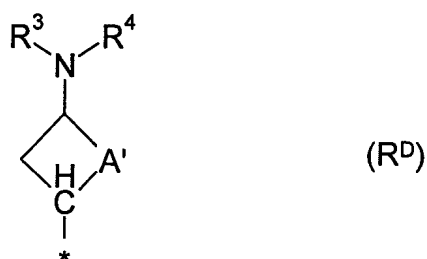


其中A、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 如以上所定義，\*指示與喹啉基之結合位置。在式 $R^C$ 中，基團 $R^2$ 較佳為氫。在式 $R^C$ 中，基團A尤其為單鍵、 $CH_2$ 或 $CH_2CHR^5$ ，其中 $R^5$ 如以上所定義或較佳為氫，或 $R^3$ 與 $R^5$ 一起為 $CH_2$ 、1,2-乙二基或1,3-丙二基。在式 $R^C$ 中， $R^3$ 較佳為氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在式 $R^C$ 中， $R^4$ 較佳為氫。基團 $R^C$ 之實例包括式 $R^{C1}$ 、 $R^{C2}$ 、 $R^{C3}$ 及 $R^{C4}$ 之基團：



其中 $R^3$ 及 $R^4$ 如以上所定義。在該等式中， $R^4$ 較佳為氫或 $C_1$ - $C_4$ 烷基，尤其氫。

本發明之第三實施例係關於式I化合物，其中基團 $R^2$ 為氫，A為二價基團 $CH_2CHR^5$ ，且其中 $R^1$ 與 $R^5$ 一起為可具有1或2個基團 $R^7$ 的直鏈 $C_1$ - $C_4$ 伸烷基。第三實施例之化合物當中，較佳為其中部分R為式 $R^D$ 之基團的彼等式I化合物：



其中 $A'$ 為單鍵、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CHR^7$ 或 $CH_2CHR^7$ ，其中 $R^7$

如以上所定義且其中 $R^7$ 尤其為氫。在式 $R^D$ 中，基團 $A'$ 尤其為單鍵、 $CH_2$ 或 $CH_2CH_2$ 。在式 $R^D$ 中， $R^3$ 較佳為氫或 $C_1-C_4$ 烷基，尤其氫。在式 $R^D$ 中， $R^4$ 較佳為氫。基團 $R^D$ 之實例包括式 $R^{D1}$ 及 $R^{D2}$ 之基團：



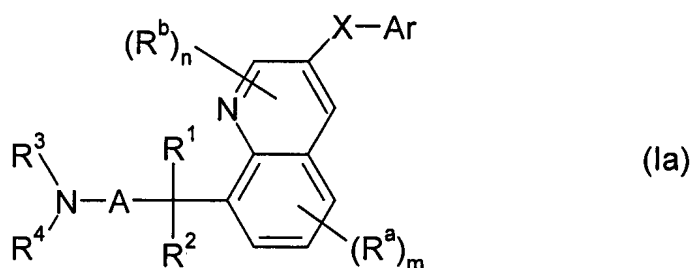
其中 $R^3$ 及 $R^4$ 如以上所定義且\*指示與喹啉基之結合位置。

本發明之一尤其較佳實施例係關於其中 $X$ 為 $SO_2$ 的式I化合物。

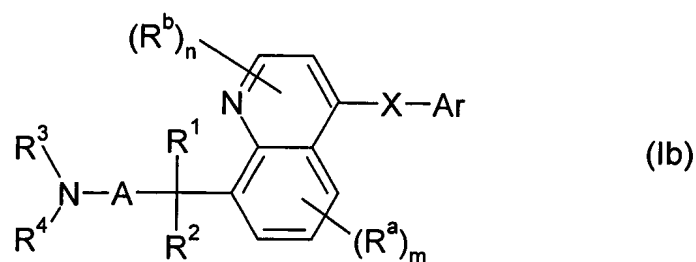
本發明之另一實施例係關於其中 $X$ 為 $CH_2$ 的式I化合物。

本發明之另一實施例係關於其中 $X$ 為羰基(亦即 $X$ 為 $C(=O)$ )的式I化合物。

在本發明之一較佳實施例中， $X$ 位於喹啉基部分之3-位置，亦即，此實施例係關於下式Ia之化合物：



在本發明之另一實施例中， $X$ 位於喹啉基部分之4-位置，亦即，此實施例係關於下式Ib之化合物：



化合物 Ia 及 Ib 當中，較佳為其中 X 為  $\text{SO}_2$  的彼等化合物。

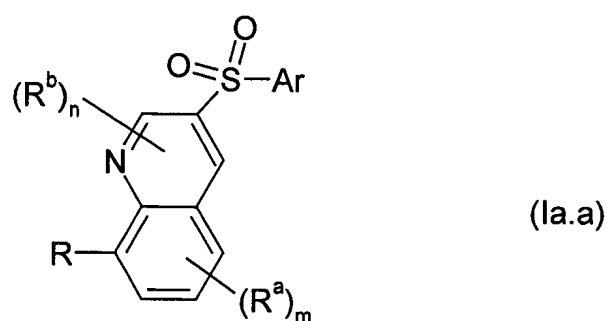
化合物 Ia 及 Ib 當中，其中部分 R 為式  $\text{R}^{\text{A}}$  或  $\text{R}^{\text{B}}$  之部分、尤其為部分  $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$  或  $\text{R}^{\text{A}4}$  且更佳為部分  $\text{R}^{\text{A}3}$ 、其中 q、 $\text{R}^4$  及  $\text{R}^6$  如以上所定義的彼等化合物較佳。

化合物 Ia 及 Ib 當中，其中部分 R 為式  $\text{R}^{\text{C}}$  之部分、尤其為部分  $\text{R}^{\text{C}1}$ 、 $\text{R}^{\text{C}2}$ 、 $\text{R}^{\text{C}3}$  或  $\text{R}^{\text{C}4}$ 、其中  $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  如以上所定義的彼等化合物較佳。

化合物 Ia 及 Ib 當中，其中部分 R 為式  $\text{R}^{\text{D}}$  之部分、尤其為部分  $\text{R}^{\text{D}1}$  或  $\text{R}^{\text{D}2}$ 、其中  $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  如以上所定義的彼等化合物亦較佳。

化合物 Ia 及 Ib 當中，尤其較佳為其中 X 為  $\text{SO}_2$  且其中 R 為式  $\text{R}^{\text{A}}$  或  $\text{R}^{\text{B}}$  之部分、尤其為部分  $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$  或  $\text{R}^{\text{A}4}$  且更佳為部分  $\text{R}^{\text{A}3}$ ，其中 q、 $\text{R}^4$  及  $\text{R}^6$  如以上所定義的彼等化合物 Ia 及 Ib。

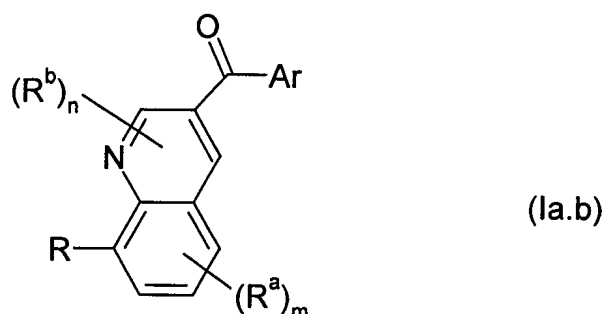
本發明之一極佳實施例係關於下式 Ia.a 之化合物：



其中 n、m、Ar、 $\text{R}^{\text{a}}$  及  $\text{R}^{\text{b}}$  如本文中所定義且其中 R 如以上所

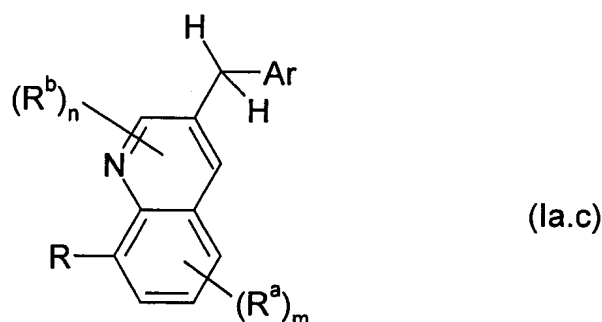
定義、例如為式  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  或  $R^D$  之部分、更佳為部分  $R^A$  或  $R^B$ 、尤其為部分  $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$  或  $R^{A4}$  且最佳為部分  $R^{A3}$ 。

本發明之另一較佳實施例係關於下式 Ia.b 之化合物：



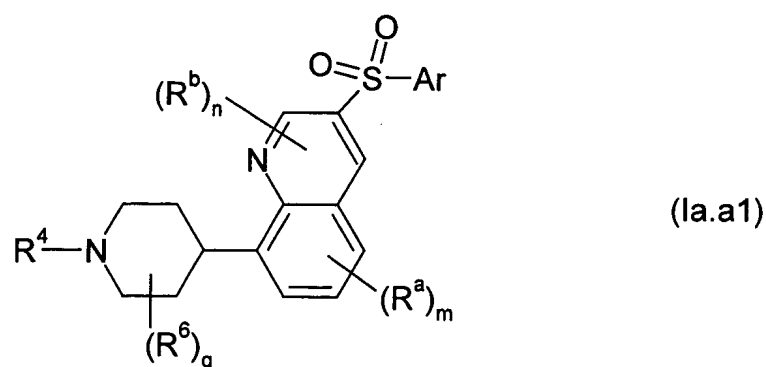
其中  $n$ 、 $m$ 、 $Ar$ 、 $R^a$  及  $R^b$  如本文中所定義且其中  $R$  如以上所定義、例如為式  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  或  $R^D$  之部分、更佳為部分  $R^A$  或  $R^B$ 、尤其為部分  $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$  或  $R^{A4}$  且最佳為部分  $R^{A3}$ 。

本發明之一更佳實施例係關於下式 Ia.c 之化合物：



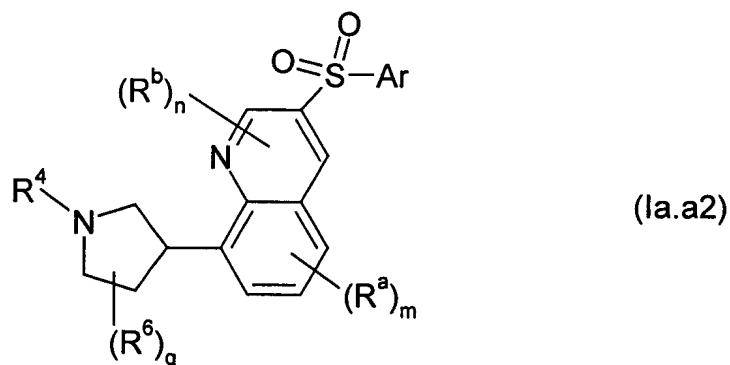
其中  $n$ 、 $m$ 、 $Ar$ 、 $R^a$  及  $R^b$  如本文中所定義且其中  $R$  如以上所定義、例如為式  $R^A$ 、 $R^B$ 、 $R^C$  或  $R^D$  之部分、更佳為部分  $R^A$  或  $R^B$ 、尤其為部分  $R^{A2}$ 、 $R^{A3}$  或  $R^{A4}$  且最佳為部分  $R^{A3}$ 。

本發明之一尤其較佳實施例係關於下式 Ia.a1 之化合物：



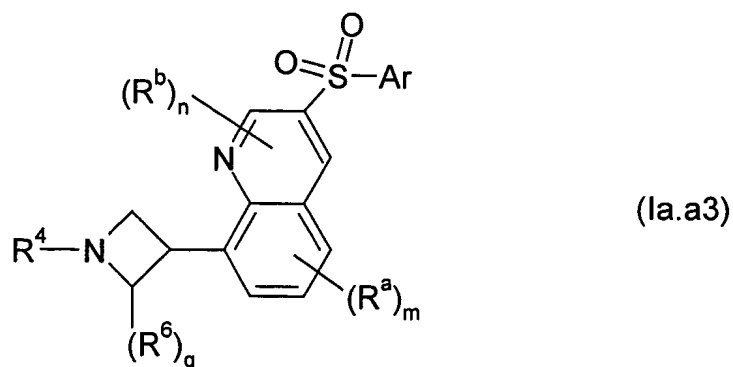
其中  $n$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $Ar$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^a$  及  $R^b$  如本文中所定義。 $R^4$  尤其為氫。變數  $q$  尤其為 0。

本發明之另一尤其較佳實施例係關於下式 Ia.a2 之化合物：



其中  $n$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $Ar$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^a$  及  $R^b$  如本文中所定義。 $R^4$  尤其為氫。變數  $q$  尤其為 0。

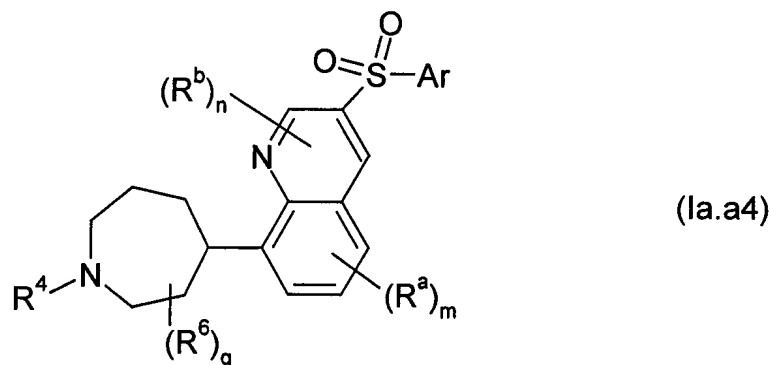
本發明之另一尤其較佳實施例係關於下式 Ia.a3 之化合物：



其中  $n$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $Ar$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^a$  及  $R^b$  如本文中所定義。 $R^4$

尤其為氫。變數 $q$ 尤其為0。

本發明之另一尤其較佳實施例係關於下式 Ia.a4 之化合物：



其中 $n$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $Ar$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^a$ 及 $R^b$ 如本文中所定義。 $R^4$ 尤其為氫。變數 $q$ 尤其為0。

在式 I 之化合物中，且同樣在式 Ia、Ib、Ia.a、Ia.b、Ia.c、Ia.a1、Ia.a2、Ia.a3 及 Ia.a4 之化合物中， $Ar$ 較佳為基團  $Ar^1$ 、尤其為選自以下各基之基團：苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁嗪基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并嗎啉基或茚滿基，其中環狀基團  $Ar^1$  未經取代或可具有 1、2 或 3 個如本文中所定義的取代基  $R^x$ 。其中  $Ar$  為基團  $Ar^2$ - $Ar^3$  的式 I 化合物亦較佳，其中  $Ar^2$  與  $Ar^3$  彼此獨立地選自由以下各基組成之群：苯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基，其中  $Ar^1$  及  $Ar^2$  未經取代或可具有 1、2 或 3 個如本文中所定義的取代基  $R^x$ 。在基團  $Ar^2$ - $Ar^3$  中，基團  $Ar^2$  較佳選自苯基、

吡啶基及噻吩基，且基團  $\text{Ar}^3$  較佳為苯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基或噻二唑基，其中  $\text{Ar}^2$  及  $\text{Ar}^3$  未經取代或可具有 1、2 或 3 個如本文中所定義的取代基  $\text{R}^x$ 。其中  $\text{Ar}$  為基團  $\text{Ar}^2\text{-O-Ar}^3$  的式 I 化合物亦較佳，其中  $\text{Ar}^2$  與  $\text{Ar}^3$  彼此獨立地選自由以下各基組成之群：苯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基或噻二唑基，其中  $\text{Ar}^2$  與  $\text{Ar}^3$  未經取代或可具有 1、2 或 3 個如本文中所定義的取代基  $\text{R}^x$ 。在基團  $\text{Ar}^2\text{-Ar}^3$  中，基團  $\text{Ar}^2$  較佳選自苯基、吡啶基及噻吩基，且基團  $\text{Ar}^3$  較佳為苯基，其中  $\text{Ar}^2$  及  $\text{Ar}^3$  未經取代或可具有 1、2 或 3 個如本文中所定義的取代基  $\text{R}^x$ 。

在式 I 之化合物中，且同樣在式 Ia、Ib、Ia.a、Ia.b、Ia.c、Ia.a1、Ia.a2、Ia.a3 及 Ia.a4 之化合物中， $\text{Ar}$  更佳為未經取代或可具有 1、2 或 3 個如本文中所定義之取代基  $\text{R}^x$  的苯基。

若  $\text{R}^x$  存在，則  $\text{R}^x$  較佳選自鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$  環烷基及基團  $\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ 。更佳地， $\text{R}^x$  係選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷氧基及基團  $\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ 。最佳地， $\text{R}^x$  係選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷基或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  鹵烷氧基。

在一實施例中， $\text{R}^x$  為苯基或苯氧基（亦即  $\text{Ar}$  為  $\text{Ar}^2\text{-Ar}^3$  或  $\text{Ar}^2\text{-O-Ar}^3$ ，其中  $\text{Ar}^3$  為苯基），其中最後所提及之 2 個基團中之苯基未經取代或可具有 1、2 或 3 個選自以下各基的取

代基：鹵素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基。

在式I化合物中，且同樣在式Ia、Ib、Ia.a、Ia.b、Ia.c、Ia.a1、Ia.a2、Ia.a3及Ia.a4之化合物中，m較佳為0。若m不同於0，則R<sup>a</sup>較佳選自鹵素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(尤其甲基)、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>及OCF<sub>3</sub>。

在式I化合物中，且同樣在式Ia、Ib、Ia.a、Ia.a1、Ia.a2及Ia.a3之化合物中，n較佳為0。若m不同於0，則R<sup>b</sup>較佳選自鹵素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基(尤其甲基)、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCHF<sub>2</sub>及OCF<sub>3</sub>。

式I之較佳化合物之實例列於下表1至6中。

表 1

式I.a.a之化合物(化合物Ia.a1-1至Ia.a1-110)，其中m及n為0且R為式R<sup>A3</sup>之部分(其中q為0)、其中變數Ar及R<sup>4</sup>具有表A之第1至110列中任一系列所給定之含義。

表 A

|   | Ar       | R <sup>4</sup> |
|---|----------|----------------|
| 1 | 苯基       | H              |
| 2 | 2-氟苯基    | H              |
| 3 | 3-氟苯基    | H              |
| 4 | 2,3-二氟苯基 | H              |
| 5 | 2,4-二氟苯基 | H              |
| 6 | 2,5-二氟苯基 | H              |
| 7 | 2,6-二氟苯基 | H              |
| 8 | 3,4-二氟苯基 | H              |
| 9 | 3,5-二氟苯基 | H              |

|    |                   |   |
|----|-------------------|---|
| 10 | 2-氯苯基             | H |
| 11 | 3-氯苯基             | H |
| 12 | 2-甲苯基             | H |
| 13 | 3-甲苯基             | H |
| 14 | 2-異丙基苯基           | H |
| 15 | 3-異丙基苯基           | H |
| 16 | 2-二氟甲基苯基          | H |
| 17 | 3-二氟甲基苯基          | H |
| 18 | 2-三氟甲基苯基          | H |
| 19 | 3-三氟甲基苯基          | H |
| 20 | 聯苯-2-基            | H |
| 21 | 聯苯-3-基            | H |
| 22 | 2-甲氧基苯基           | H |
| 23 | 3-甲氧基苯基           | H |
| 24 | 2-二氟甲氧基苯基         | H |
| 25 | 3-二氟甲氧基苯基         | H |
| 26 | 2-三氟甲氧基苯基         | H |
| 27 | 3-三氟甲氧基苯基         | H |
| 28 | 2-苯氧基苯基           | H |
| 29 | 3-苯氧基苯基           | H |
| 30 | 4-(噁唑-5-基)苯基      | H |
| 31 | 3-(吡咯啉-1-基)苯基     | H |
| 32 | 1-萘基              | H |
| 33 | 2-萘基              | H |
| 34 | 吡啶-2-基            | H |
| 35 | 吡啶-3-基            | H |
| 36 | 吡啶-4-基            | H |
| 37 | 2-(吡咯啉-1-基)吡啶-4-基 | H |
| 38 | 6-嗎啉基吡啶-3-基       | H |
| 39 | 6-苯氧基吡啶-3-基       | H |
| 40 | 噻吩-2-基            | H |

|    |                       |     |
|----|-----------------------|-----|
| 41 | 5-甲基噻吩-2-基            | H   |
| 42 | 5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基      | H   |
| 43 | 5-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-2-基 | H   |
| 44 | 5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基  | H   |
| 45 | 2-甲基噻唑-5-基            | H   |
| 46 | 2,4-二甲基-噻唑-5-基        | H   |
| 47 | 4-甲基噻唑-2-基            | H   |
| 48 | 5-甲基噻唑-2-基            | H   |
| 49 | 3,5-二甲基異噁唑-4-基        | H   |
| 50 | 1-甲基咪唑-4-基            | H   |
| 51 | 苯并噻唑-7-基              | H   |
| 52 | 4-甲基苯并-8-基            | H   |
| 53 | 喹啉-8-基                | H   |
| 54 | 異喹啉-4-基               | H   |
| 55 | 2,1,3-苯并噁二唑-4-基       | H   |
| 56 | 苯基                    | 正丙基 |
| 57 | 2-氟苯基                 | 正丙基 |
| 58 | 3-氟苯基                 | 正丙基 |
| 59 | 2,3-二氟苯基              | 正丙基 |
| 60 | 2,4-二氟苯基              | 正丙基 |
| 61 | 2,5-二氟苯基              | 正丙基 |
| 62 | 2,6-二氟苯基              | 正丙基 |
| 63 | 3,4-二氟苯基              | 正丙基 |
| 64 | 3,5-二氟苯基              | 正丙基 |
| 65 | 2-氯苯基                 | 正丙基 |
| 66 | 3-氯苯基                 | 正丙基 |
| 67 | 2-甲苯基                 | 正丙基 |
| 68 | 3-甲苯基                 | 正丙基 |
| 69 | 2-異丙基苯基               | 正丙基 |
| 70 | 3-異丙基苯基               | 正丙基 |
| 71 | 2-二氟甲基苯基              | 正丙基 |

|     |                       |     |
|-----|-----------------------|-----|
| 72  | 3-二氟甲基苯基              | 正丙基 |
| 73  | 2-三氟甲基苯基              | 正丙基 |
| 74  | 3-三氟甲基苯基              | 正丙基 |
| 75  | 聯苯-2-基                | 正丙基 |
| 76  | 聯苯-3-基                | 正丙基 |
| 77  | 2-甲氧基苯基               | 正丙基 |
| 78  | 3-甲氧基苯基               | 正丙基 |
| 79  | 2-二氟甲氧基苯基             | 正丙基 |
| 80  | 3-二氟甲氧基苯基             | 正丙基 |
| 81  | 2-三氟甲氧基苯基             | 正丙基 |
| 82  | 3-三氟甲氧基苯基             | 正丙基 |
| 83  | 2-苯氧基苯基               | 正丙基 |
| 84  | 3-苯氧基苯基               | 正丙基 |
| 85  | 4-(噁唑-5-基)苯基          | 正丙基 |
| 86  | 3-(吡咯啶-1-基)苯基         | 正丙基 |
| 87  | 1-萘基                  | 正丙基 |
| 88  | 2-萘基                  | 正丙基 |
| 89  | 吡啶-2-基                | 正丙基 |
| 90  | 吡啶-3-基                | 正丙基 |
| 91  | 吡啶-4-基                | 正丙基 |
| 92  | 2-(吡咯啶-1-基)吡啶-4-基     | 正丙基 |
| 93  | 6-嗎啉基吡啶-3-基           | 正丙基 |
| 94  | 6-苯氧基吡啶-3-基           | 正丙基 |
| 95  | 噻吩-2-基                | 正丙基 |
| 96  | 5-甲基噻吩-2-基            | 正丙基 |
| 97  | 5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基      | 正丙基 |
| 98  | 5-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-2-基 | 正丙基 |
| 99  | 5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基  | 正丙基 |
| 100 | 2-甲基噻唑-5-基            | 正丙基 |
| 101 | 2,4-二甲基-噻唑-5-基        | 正丙基 |
| 102 | 4-甲基噻唑-2-基            | 正丙基 |

|     |                 |     |
|-----|-----------------|-----|
| 103 | 5-甲基噻唑-2-基      | 正丙基 |
| 104 | 3,5-二甲基異噁唑-4-基  | 正丙基 |
| 105 | 1-甲基咪唑-4-基      | 正丙基 |
| 106 | 苯并噻唑-7-基        | 正丙基 |
| 107 | 4-甲基苯并嗎啉-8-基    | 正丙基 |
| 108 | 喹啉-8-基          | 正丙基 |
| 109 | 異喹啉-4-基         | 正丙基 |
| 110 | 2,1,3-苯并噁二唑-4-基 | 正丙基 |

表 2

式 I.a.a 之化合物(化合物 Ia.a1-111 至 Ia.a1-220)，其中  $m$  及  $n$  為 0 且  $R$  為式  $R^{A3}$  之部分(其中  $q$  為 1 且  $R^6$  為位於嘧啶環之 2-位置之甲基)且其中變數  $Ar$  及  $R^4$  具有表 A 之第 1 至 110 列中任一系列所給定之含義。

表 3

式 I.a.a 之化合物(化合物 Ia.a1-221 至 Ia.a1-330)，其中  $m$  及  $n$  為 0 且  $R$  為式  $R^{A3}$  之部分(其中  $q$  為 1 且  $R^6$  為位於嘧啶環之 3-位置之甲基)且其中變數  $Ar$  及  $R^4$  具有表 A 之第 1 至 110 列中任一系列所給定之含義。

表 4

式 I.a.a 之化合物(化合物 Ia.a2-1 至 Ia.a2-110)，其中  $m$  及  $n$  為 0 且  $R$  為式  $R^{A2}$  之部分(其中  $q$  為 0)，且其中變數  $Ar$  及  $R^4$  具有表 A 之第 1 至 110 列中任一系列所給定之含義。

表 5

式 I.a.a 之化合物(化合物 Ia.a3-1 至 Ia.a3-110)，其中  $m$  及  $n$  為 0 且  $R$  為式  $R^{A1}$  之部分(其中  $q$  為 0)，且其中變數  $Ar$  及  $R^4$  具有表 A 之第 1 至 110 列中任一系列所給定之含義。

表 6

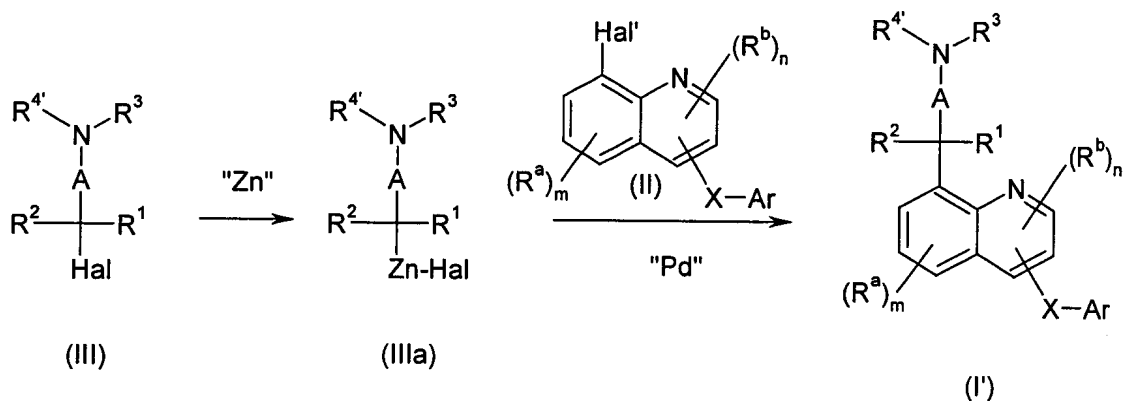
式 I.a.a 之化合物 (化合物 Ia.a4-1 至 Ia.a4-110)，其中  $m$  及  $n$  為 0 且  $R$  為式  $R^{A4}$  之部分 (其中  $q$  為 0)，且其中變數  $Ar$  及  $R^4$  具有表 A 之第 1 至 110 列中任一列所給定之含義。

本發明之式 I 化合物可如以下合成路線所概述獲得。

### 1. 一般合成途徑

式 I 化合物可如流程 1 所示，藉由過渡金屬催化交叉偶合反應、例如由式 II 之經 8-鹵基適當取代之喹啉化合物及胺 III 開始製備：

流程 1：



在流程 1 中，變數  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X$ 、 $Ar$ 、 $m$  及  $n$  如本文中所定義。 $R^{4'}$  具有針對  $R^4$  所給定、不同於氫之含義之一或具有適當 N-保護基，例如 Boc，且  $Hal$  及  $Hal'$  為 Br 或 I。根據流程 1，鹵素化合物 III 可根據標準方法、例如藉由以下文獻中所述之方法轉化為有機鋅化合物 IIIa：Tetrahedron 1987, 43, 2203-2212; J. Org. Chem. 1988, 53, 2390-2392。隨後藉由類似於以下文獻中所述之方法使該有機鋅化合物與適當的 8-鹵基喹啉化合物 II 以 Negishi 型 Pd(0) 介導之交叉偶合反應方式發生反應，以得到 8-取代化

合物 I' : Synlett 1998, 4, 379-380; J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12527-12530。或者，中間形成的有機鋅化合物 IIIa 可經例如  $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$  金屬轉移化，且隨後與式 II 之 8-鹵基喹啉化合物反應。

若  $\text{R}^{4'}$  為適當 N-保護基，則其中  $\text{R}^4$  為氫的式 I 化合物可藉由  $\text{N}-\text{R}^{4'}$ -鍵之斷裂、由式 I' 化合物獲得。在  $\text{R}^{4'}$  為 Boc 的情況下，可藉由用三氟乙酸處理來實現斷裂。

若在所得喹啉化合物 I' 中，基團  $\text{R}^{4'}$  不為所要基團  $\text{R}^4$ ，而為其前驅基團，則該化合物可如下所概述進行改質以獲得所要取代基  $\text{R}^4$ 。前驅基團為易移除且易經所要基團  $\text{R}^4$  置換或經改質可得到  $\text{R}^4$  的基團。前驅基團亦可為 N-保護基 (PG)，諸如丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、9-芴基甲氧羰基 (Fmoc)、三苯基甲基 (Trt)、硝基苯次磺醯基 (Nps)、烯丙基及苄基。

若  $\text{R}^{4'}$  為烯丙基，則烯丙基可經斷裂以獲得其中  $\text{R}^4$  為氫的式 I 化合物。烯丙基之斷裂可如下實現：例如，應用熟習此項技術者已知的方法，在催化量之鈀(0)化合物或能夠在反應條件下形成鈀(0)化合物的鈀化合物(例如二氯化鈀、肆(三苯膦)鈀(0)或參(二亞苄基丙酮)二鈀(0))(有利地與膦配位體組合，例如三芳基膦(諸如三苯膦)、三烷基膦(諸如三丁基膦)及環烷基膦(諸如三環己基膦)，且特別與膦螯合物配位體組合，諸如 2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘或 1,4-雙(二苯膦基)丁烷)存在下，使其中  $\text{R}^{4'}$ =烯丙基的化合物 I' 與烯丙基捕集劑(諸如巰基苯甲酸或 1,3-二甲基巴比妥酸(1,3-

dimethylbarbituric acid))反應(對於在巯基苯甲酸存在下排除N-烯丙基，請參見WO 94/24088；對於在1,3-二甲基巴比妥酸存在下排除N-烯丙基，請參見J. Am. Chem. Soc. 2001, 123 (28)，第6801-6808頁及J. Org. Chem. 2002, 67(11)第3718-3723頁)。或者，N-烯丙基之斷裂亦可如下實現：藉由類似於以下文獻中所述之方法、在銦化合物(諸如參(三苯膦)氯銦(I))存在下、使其中 $R^{4'}$ 為烯丙基的化合物I'化合物反應：J. Chem. Soc., Perkin Transaction I: Organic and Bio-Organic Chemistry 1999 (21)第3089-3104頁及Tetrahedron Asymmetry 1997, 8(20)，第3387-3391頁)。

若 $R^{4'}$ 為苄基，則此取代基亦可斷裂以獲得其中 $R^4$ 為H的化合物I。斷裂的反應條件已知於此項技術中。通常，在適當Pd催化劑(諸如碳載Pd或氫氧化鈹)存在下、藉由氫化反應移除苄基。

$R^{4'}$ 亦可為保護基。可移除保護基以產生其中 $R^{4'}$ 為氫的化合物I。適當保護基已知於此項技術中且選自例如第三丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)、三苯基甲基(Trt)及硝基苯次磺醯基(Nps)。較佳保護基為Boc。保護基可藉由已知方法移除，諸如用酸(例如氫鹵酸(諸如HCl或HBr)、甲酸或三氟乙酸)處理受保護之胺，或視需要在Pd催化劑存在下進行氫化反應。

接著可在烷基化反應的意義上，以已知方式使其中 $R^4$ 為H的所得化合物I與化合物 $R^4$ -X反應。在此化合物中， $R^4$ 為

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基且X為親核可置換的離去基團，例如鹵素、三氟甲磺酸酯、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、烷基硫酸酯及其類似基團。烷基化所需的反應條件已揭示於例如 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(7)，第2443-2446頁及2002, 12(5)，第1917-1919頁中。

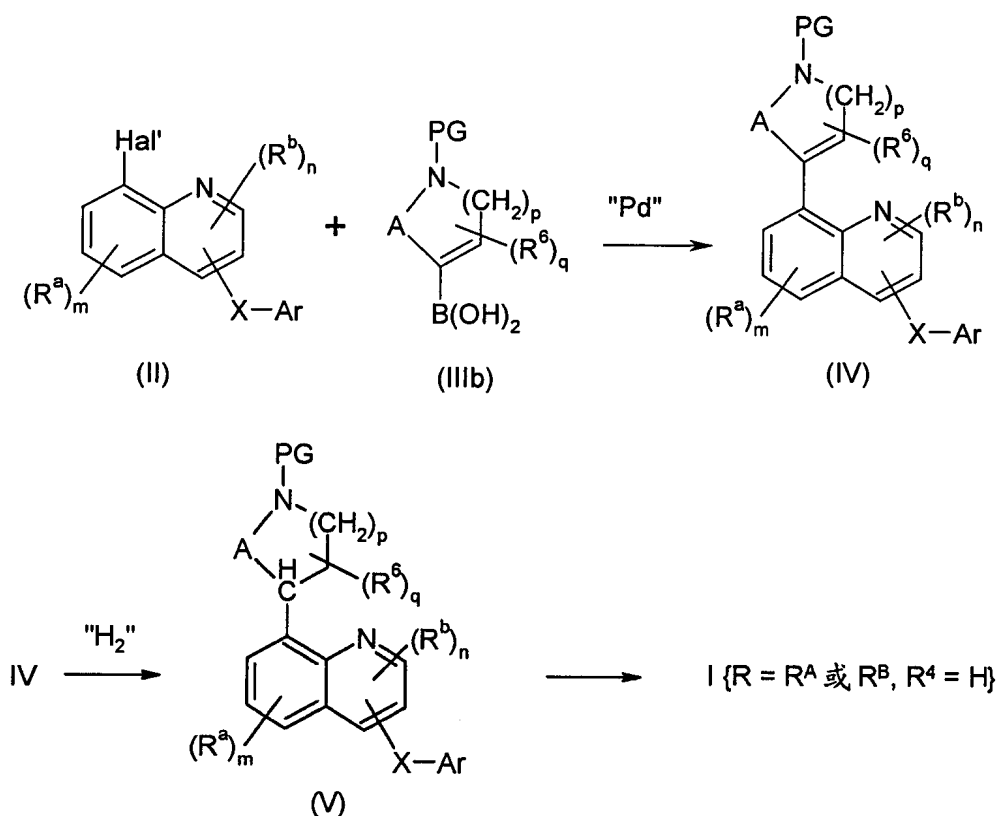
烷基化亦可在還原性胺化的意義上，藉由在還原劑存在下、例如在硼氫化物(諸如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下、使其中R<sup>4</sup>=H的化合物I與適當酮或醛反應來實現。熟習此項技術者經由例如以下文獻可熟悉還原性胺化所需的反應條件：*Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(5)，第795-798頁及12(7)，第1269-1273頁。

在R<sup>4</sup>為氫的情況下，亦可使化合物I與醯基鹵反應以獲得其中R<sup>4</sup>為甲醯基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基的式I化合物。該等化合物之羰基可經二硼烷還原以獲得其中R<sup>4</sup>為C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烷基的通式I之化合物。亦可使羰基與氟化劑反應以獲得其中R<sup>4</sup>為1,1-二氟烷基的化合物I。醯化及還原反應可藉由論述於以下文獻中的標準方法實現：Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*，第3版，J. Wiley & Sons, New York 1985，第370及373頁(醯化反應)及第1099頁及其後，以及本公開案所引用之文獻(對於醯化反應，亦參見 *Synth. Commun.* 1986, 16，第267頁，且對於還原反應，亦參見J.

Heterocycl. Chem. 1979, 16, 第 1525 頁)。

其中部分 R 為式  $R^A$  或  $R^B$  之基團 (其中  $R^4$  為氫) 的式 I 化合物可如流程 2 所述、藉由與硼酸化合物 IIIa 進行過渡金屬催化之交叉偶合反應且隨後進行氫化反應並去保護、例如由式 II 之 8-鹵基適當取代之喹啉化合物開始製備：

流程 2：

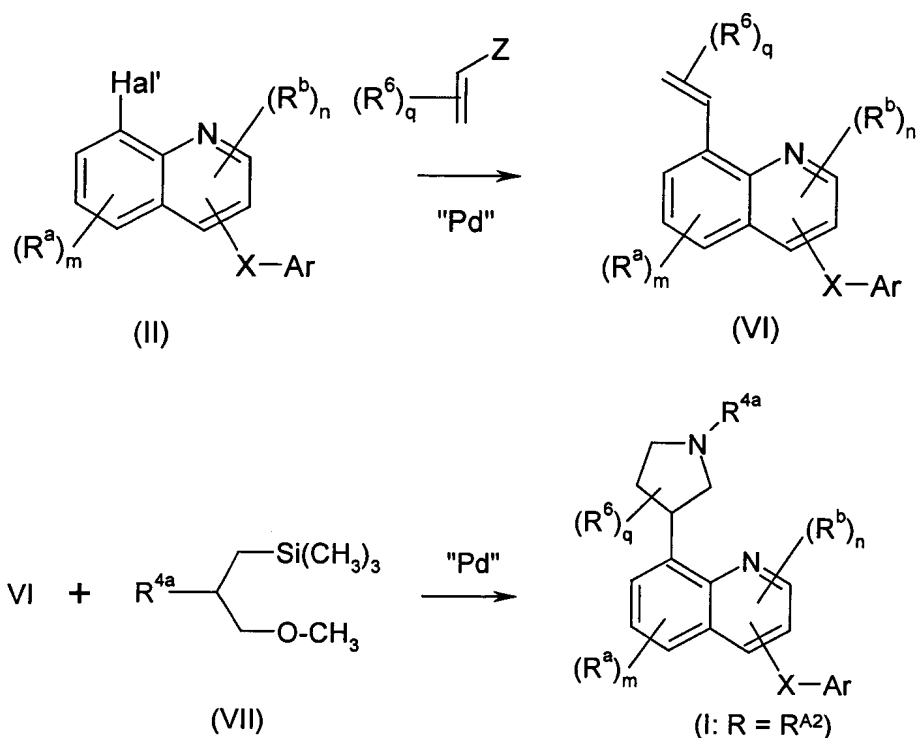


在流程 2 中，變數  $R^6$ 、A、p、q、 $R^a$ 、 $R^b$ 、X、Ar、m 及 n 如本文中所定義。PG 為適當的 N-保護基，例如 BOC，且 Hal 及 Hal' 為 Br 或 I。使 8-喹啉化合物 II 在鈴木偶合反應 (Suzuki coupling reaction) 條件下、在鈀催化劑存在下與硼酸 IIIb 反應以得到化合物 IV 中間物。接著可在催化氫化條件下將化合物 IV 還原以得到化合物 V。若在對掌性條件下 (例如使用對掌性催化劑) 進行氫化反應，則可獲得對映異

構性純苯基吡咯啉化合物。對掌性氫化催化劑熟知於此項技術中且描述於例如 Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley, 第3版中。視保護基PG之選擇而定, 可藉由隨後去保護(例如用於BOC之TFA)獲得游離胺基化合物I( $R^4=H$ )。

其中部分R為式 $R^{A2}$ 之基團的式I化合物可根據流程3所述之方法製備:

流程3:



在流程3中, 變數 $R^6$ 、 $q$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X$ 、 $Ar$ 、 $m$ 及 $n$ 如本文中所定義。 $Z$ 為基團 $SnR^3$ , 其中 $R$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基。 $R^{4a}$ 具有 $R^4$ 之不同於 $H$ 之含義之一或為可斷裂基團, 例如苄基, 且 $Hal'$ 為 $Br$ 或 $I$ 。關鍵步驟為不穩定性亞甲胺內鎗鹽 (azomethine ylid) 與8-烯基喹啉衍生物VI之[3+2]偶極環加成反應以產生化合物V。此程序一般描述於J. Org. Chem 1987, 52, 235中。內鎗鹽之前驅物胺VII可市購或可在甲醇

存在下、由  $\text{NH}_2(\text{PG})$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{Cl}$  及  $\text{HCHO}$  合成。

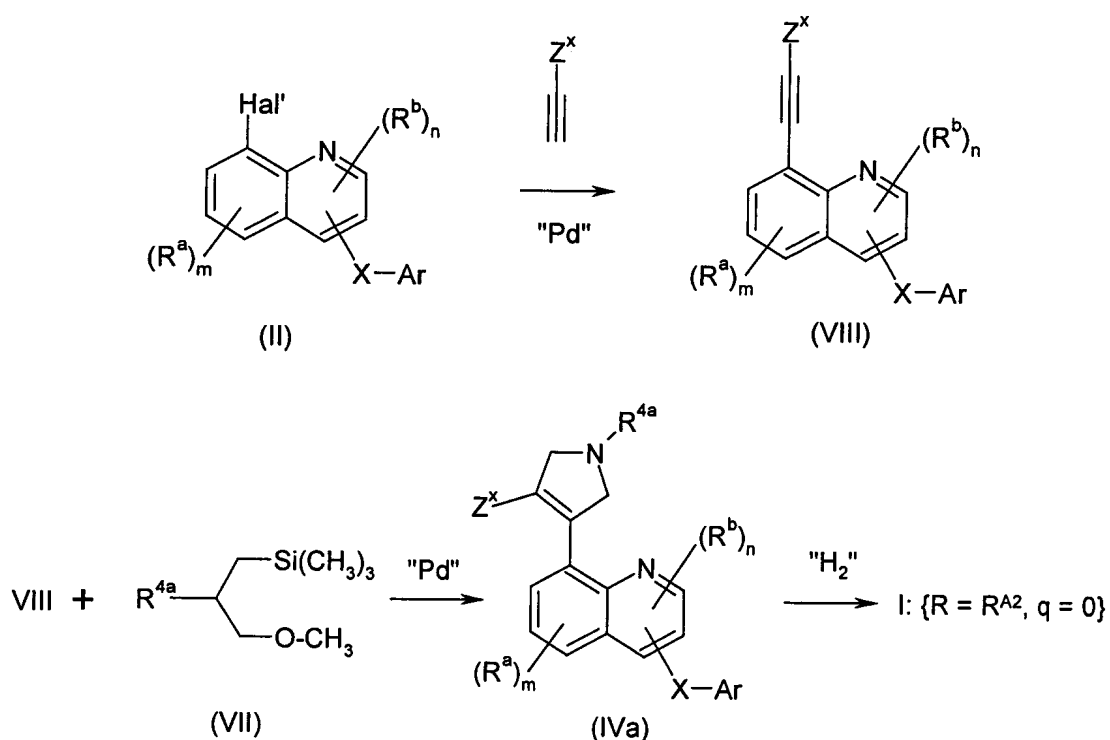
8-烯基-喹啉化合物(VI)例如可在適當Pd偶合催化劑(例如肆(三苯膦)鉀(0))存在下、藉由使8-鹵基(例如碘基)喹啉II與相應的烯基三丁基錫酸酯(諸如乙基三丁基錫酸酯或異丁烯基三丁基錫酸酯)進行Stille偶合反應來合成(參見例如 *Tetrahedron*, 2003, 59(34), 6545及 *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7(5), 665)。藉由選擇特定的Stille異構體(例如順-異丁烯基三丁基錫酸酯或反-異丁烯基三丁基錫酸酯)可選擇性地製備相應的順-烷基苯基吡咯啉或反-烷基苯基吡咯啉。

或者，該8-烯基-芳族化合物(VI)可藉由使相應8-甲醯基喹啉衍生物與Wittig試劑(諸如  $\text{PPh}_3=\text{CHR}$  (R為H或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基))進行Wittig反應來製備。Wittig反應條件熟知於此項技術中且例如論述於Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley, 第3版, 第845頁及其後。

前驅胺VII之基團 $\text{R}^{4a}$ 有利地對應於最後化合物I之所要基團 $\text{R}^4$ 或為可藉由催化氫化移除以得到其中 $\text{R}=\text{R}^{A2}$ 且 $\text{R}^4=\text{H}$ 之化合物I的可斷裂基團, 諸如苄基。

其中部分R為式 $\text{R}^{A2}$ 之基團的式I化合物亦可根據流程4所述之方法製備：

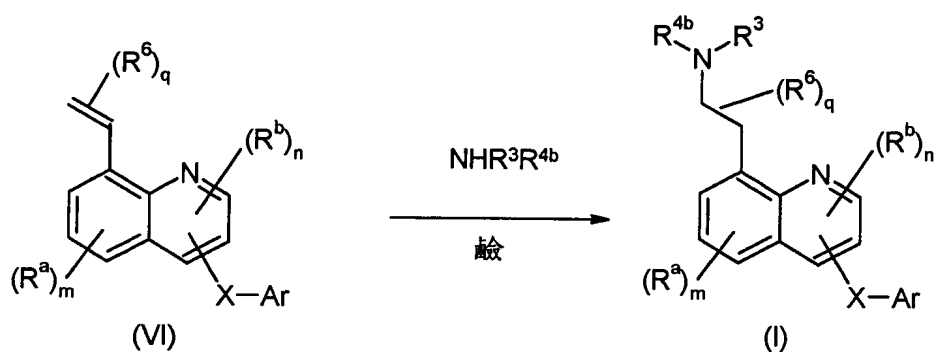
流程4：



在流程4中，變數 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X$ 、 $Ar$ 、 $m$ 及 $n$ 如本文中所定義。 $Z^X$ 為氫、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $SiR^3$ ，其中 $R$ 為 $C_1$ - $C_4$ 烷基。 $R^{4a}$ 具有 $R^4$ 之不同於 $H$ 之含義之一或為可斷裂基團，例如苄基，且 $Hal'$ 為 $Br$ 或 $I$ 。關鍵步驟為不穩定性亞甲胺內鎳鹽與8-炔基喹啉衍生物VIII之[3+2]偶極環加成反應以產生化合物IVa(參見例如Tetrahedron 1996, 52, 59)。接著使IVa氫化生成相應吡咯啉化合物I( $R=R^{A2}$ )。視需要移除部分 $Z^X$ 。若在對掌性條件下(例如使用對掌性催化劑)進行氫化反應，則可獲得對映異構性純苯基吡咯啉化合物。對掌性氫化催化劑熟知於此項技術中且描述於例如Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley, 第三版中。

其中部分 $R$ 為式 $R^{C2}$ 之基團的式I化合物可根據流程5所述之方法、由化合物VI開始製備：

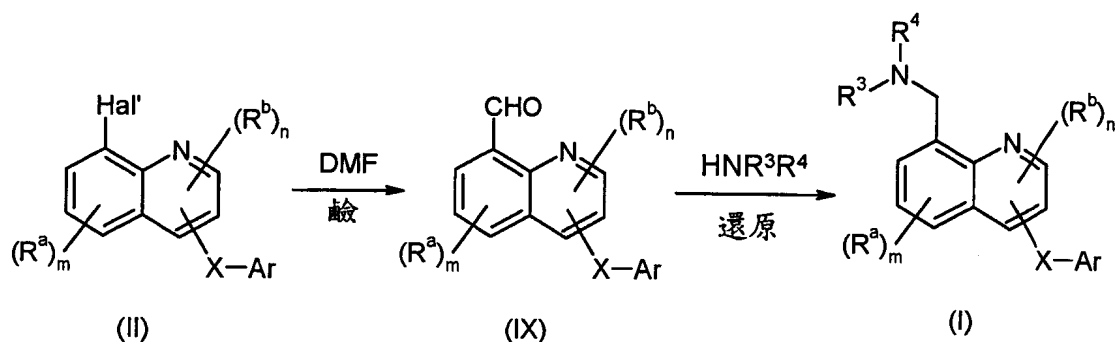
流程5：



在流程5中，變數 $R^6$ 、 $q$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X$ 、 $Ar$ 、 $m$ 及 $n$ 如本文中所定義。 $R^{4b}$ 具有 $R^4$ 之不同於 $H$ 之含義之一或為 $N$ -保護基，例如苄基或 $Boc$ 。根據流程5，在非質子性極性溶劑（諸如四氫呋喃(THF)或 $N,N$ -二甲基甲醯胺(DMF)）中、在強鹼（諸如正丁基鋰(BuLi)或氫化鈉）存在下、用適當胺 $HNR^3R^{4b}$ 處理8-烯基-喹啉化合物VI，以便在處理之後得到所要Michael加成物I。

其中部分 $R$ 為式 $R^{C1}$ 之基團的式I化合物可根據流程6所述之方法、由化合物II開始製備：

流程6：

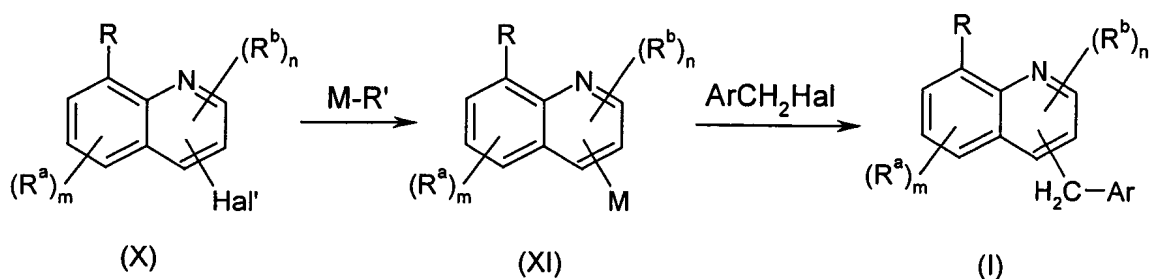


在流程6中，變數 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X$ 、 $Ar$ 、 $m$ 及 $n$ 如本文中所定義。 $Hal'$ 為溴或碘。根據流程6，使該8-鹵基-喹啉化合物II與DMF及適當鹼（諸如BuLi或NaH）於非質子性溶劑（諸如THF或DMF）中反應以得到甲醯基化合物IX。接

著使化合物IX經受胺 $\text{HNR}^3\text{R}^4$ 之還原性胺化作用以得到所要的胺基甲基喹啉化合物。還原性胺化反應一般在適當鹼(例如 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ )存在下執行且還原反應可藉由熟習此項技術者熟知的多種化學還原或催化氫化技術實現。

其中X為 $\text{CH}_2$ 的式I化合物亦可如流程7所述、由式X之3-鹵基喹啉化合物或4-鹵基喹啉化合物開始製備：

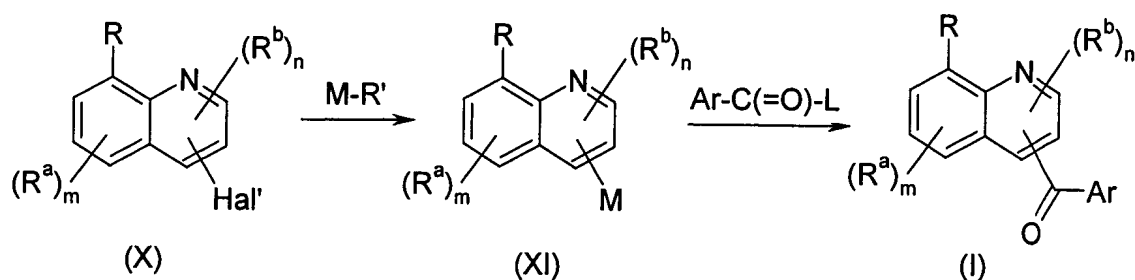
流程7：



在流程7中，變數 $\text{R}$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{Ar}$ 、 $m$ 及 $n$ 如本文中所定義。 $\text{Hal}$ 及 $\text{Hal}'$ 為溴或碘。 $\text{R}'$ 為烷基。 $\text{M}$ 為鋰或 $\text{Mg-Hal}$ 。根據流程7，在非質子性醚溶劑(諸如乙醚、甲基第三丁基醚、THF或二噁烷)中用烷基金屬化合物 $\text{M-R}$ (諸如 $\text{BuLi}$ 或 $\text{MeMgBr}$ )處理3-鹵基喹啉化合物X或4-鹵基喹啉化合物X以得到中間物金屬化合物XI。接著用適當芳基甲基鹵化物 $\text{ArCH}_2\text{Hal}$ 使化合物XI烷基化以得到所要3-取代喹啉或4-取代喹啉。此反應程序亦可在合成路線初期、在將8-烷基胺基取代基引入之前實現。化合物X可以熟習此項技術者為熟知之方式、藉由將流程1至6所概述之化學轉化重新排列來製備。

其中X為 $\text{C(=O)}$ 的式I化合物亦可如流程7所述、由式X之3-鹵基喹啉化合物或4-鹵基喹啉化合物開始製備：

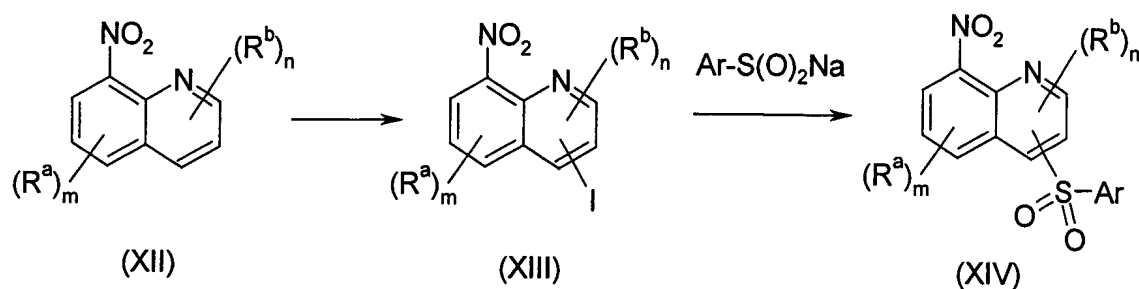
流程 8：

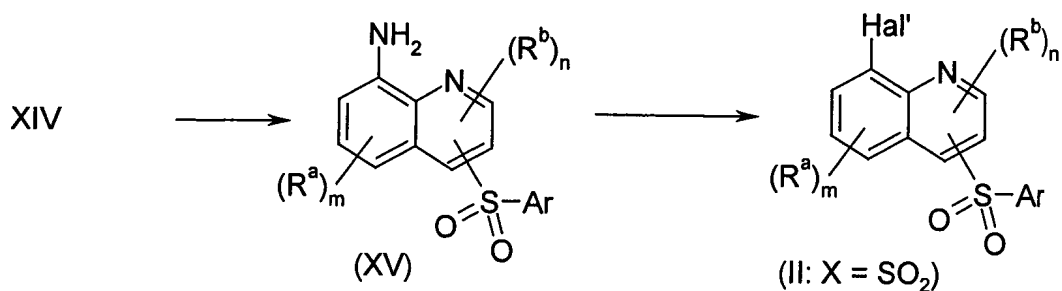


在流程 8 中，變數 R、 $R^a$ 、 $R^b$ 、Ar、m 及 n 如本文中所定義。Hal' 為溴或碘。R' 為烷基。M 為鋰或 Mg-Hal。L 為適當離去基團，例如鹵素(芳鹽基鹵化物)、O-烷基(芳鹽基酯)或 Weinreb 鹽胺殘基。根據流程 8，在非質子性醚溶劑(諸如乙醚、甲基第三丁基醚、THF 或二噁烷)中用烷基金屬化合物 M-R(諸如 BuLi 或 MeMgBr)處理 3-鹵基喹啉化合物 X 或 4-鹵基喹啉化合物 X 以得到中間物金屬化合物 XI。接著用適當芳鹽基化合物 Ar-C(=O)-L 使化合物 XI 鹽化以得到所要 3-取代喹啉或 4-取代喹啉。此反應程序亦可在合成路線初期、在將 8-烷基胺基取代基引入之前實現。

式 II 之 8-鹵基喹啉化合物可市購或其可根據熟習此項技術者熟知的常規有機合成技術製備。其中 X 為 S(O)<sub>2</sub> 的式 II 化合物例如可如流程 9 所示、由式 XII 之 8-硝基喹啉化合物開始製備。

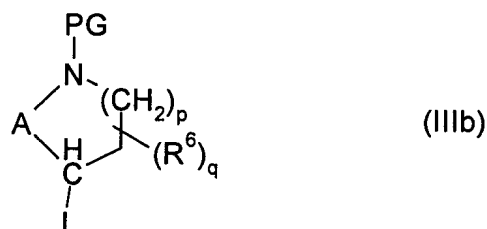
流程 9：





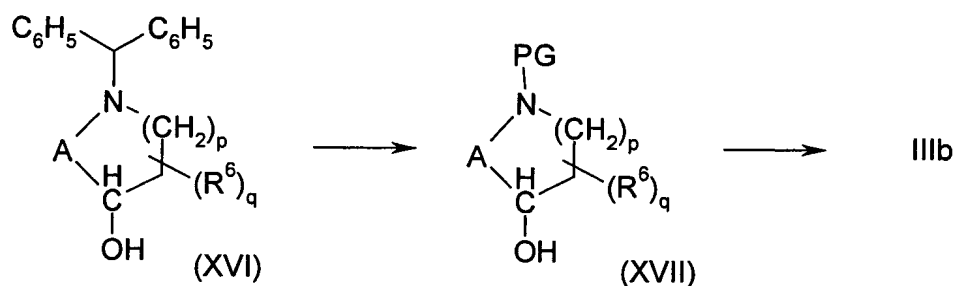
可市購的硝基喹啉(諸如 XII)可如下轉化為 3-碘基衍生物 XIII: 在諸如乙酸之溶劑中, 用碘化試劑(諸如 N-碘基丁二醯亞胺)處理, 以產生 3-碘基喹啉化合物 XIII 或 4-碘基喹啉化合物 XIII。可在此階段或以後階段將 3-異構體及 4-異構體分離。接著在極性溶劑(諸如 N,N-二甲基乙醯胺(DMA)或 DMF)中, 在銅(I)鹽(諸如三氟甲磺酸銅(I))存在下, 使化合物 XIII 與亞磺酸 Ar-S(O)OH 之鹼金屬鹽(例如鈉鹽 Ar-S(O)<sub>2</sub>Na)反應。將 XIV 之硝基還原, 得到胺基化合物 XV。還原反應可藉由多種方法(包括用"非氫"還原劑(諸如 SnCl<sub>2</sub>)還原)實現或藉由熟習此項技術者熟知的催化氫化技術實現。接著於適當溶劑(諸如水或 CH<sub>3</sub>CN)中、使用亞硝酸源(例如 NaNO<sub>2</sub>、n-BuNO<sub>2</sub>)及碘化物(例如 CuI 或 n-Bu<sub>4</sub>NI)、藉由 Sandmeyer 反應將 XV 之胺基轉化為碘基。

式 IIIb 之化合物



尤其式 IIIb 之化合物(其中 p 為 0 且 A 為 CH<sub>2</sub>)可藉由流程 10 所示之反應順序製備。

流程 10



由二苯甲基化合物 XVI(例如 1-二苯甲基-氮雜環丁-3-醇化合物)開始，執行 Pd-介導之去保護反應，以產生游離胺 (Tetrahedron 2002, 58, 9865-9870)。接著，將保護基 PG 引入(例如若 PG 為 BOC，則形成胺基甲酸酯)以產生化合物 XVII。隨後鹵化，形成易經歷 Zn 插入的碘化物 IIIb (Tetrahedron 1987, 43, 2203-2212; J. Org. Chem. 1988, 53, 2390-2392)。由此所得的有機鋅化合物可用於以上如流程 1 所概述的合成路線。氮雜環丁-3-醇化合物之合成例如已描述於 J. Med. Chem. 1994, 37, 4195-4210 或 Helvetica Chimica Acta 1995, 78, 1238-1246 中。

除非另有說明，否則上述反應一般在介於室溫與所用溶劑之沸點溫度之間的溫度下、在溶劑中進行。或者，反應所需的激活能量可使用微波引入反應混合物中，經證明此尤其在反應由過渡金屬催化的情況下較重要(對於使用微波之反應，參見 Tetrahedron 2001, 57, 第 9199 頁及其後、第 9225 頁及其後，且在一般意義上，亦可參見 "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy(編), Wiley-VCH 2002)。

化合物 I 之酸加成鹽係如下以常用方式製備：將游離鹼與相應酸混合，適當時溶於有機溶劑(例如乙腈；低碳

醇，諸如甲醇、乙醇或丙醇；醚，諸如乙醚、甲基第三丁基醚或二異丙醚；酮，諸如丙酮或甲基乙基酮；酯，諸如乙酸乙酯；其混合物；以及其與水之混合物)中。

本發明之化合物可為5-HT<sub>6</sub>受體促效劑(包括部分促效活性)或5-HT<sub>6</sub>受體拮抗劑(包括反向促效活性)。

本發明之式I化合物對於5-HT<sub>6</sub>受體具有令人吃驚之高親和性。本發明之化合物對於5-HT<sub>6</sub>受體之高親和性可反映在一般小於50 nM(nmol/l)、較佳小於10 nM且尤其小於5 nM之極低活體外受體結合常數( $K_i(5\text{-HT}_6)$ 值)上。<sup>3</sup>H-LSD之位移例如可用於受體結合研究以便測定針對5-HT<sub>6</sub>受體之結合親和性。

此外，式I化合物為具有高度選擇性的5-HT<sub>6</sub>受體配位體，由於其對於其他受體(諸如多巴胺受體、腎上腺素能受體、毒蕈鹼受體、組織胺受體、鴉片受體，尤其多巴胺D<sub>2</sub>受體、 $\alpha_1$ -腎上腺素能受體及組織胺H<sub>1</sub>受體)的親和性低，因此產生的副作用比其他選擇性更小的5-HT<sub>6</sub>配位體更少。

舉例而言，本發明之化合物之5-HT<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>選擇比、5-HT<sub>6</sub>/ $\alpha_1$ -腎上腺素能受體選擇比或5-HT<sub>6</sub>/H<sub>1</sub>選擇比，亦即受體結合常數之比率 $K_i(D_2)/K_i(5\text{-HT}_6)$ 、 $K_i(\alpha_1\text{-腎上腺素能受體})/K_i(5\text{-HT}_6)$ 或 $K_i(H_1)/K_i(5\text{-HT}_6)$ ，一般為至少25、較佳為至少50、更佳為至少100。

[<sup>3</sup>H]SCH23390或[<sup>125</sup>I]螺哌隆(spiperone)之位移例如可用於對D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>及D<sub>4</sub>受體進行受體結合研究。

此外，式I化合物因其結構特徵而易呈現比其他已知之5-HT<sub>6</sub>受體配位體更強的腦滲透性。

該等化合物因其結合概況而可用於治療對5-HT<sub>6</sub>受體配位體有反應(或對5-HT<sub>6</sub>受體配位體治療敏感)的疾病，亦即其可有效治療其中對5-HT<sub>6</sub>受體施加影響(調節5-HT<sub>6</sub>受體)引起臨床表現改善或疾病痊癒的彼等醫學病症或疾病。該等疾病之實例為中樞神經系統之病症或疾病。

中樞神經系統之病症或疾病應理解為意謂影響脊髓及尤其腦的病症。在本發明之含義範圍內，術語"病症"表示一般視為病理性病狀或功能且本身可以特定病徵、症狀及/或障礙之形式表現的擾亂及/或異常。雖然本發明之治療係針對個別病症，亦即異常或病理性病狀，但亦可針對彼此間因果關聯而組合成疾病模式(亦即症候群)、可依據本發明治療的若干種異常。

可根據本發明治療之病症尤其為對調節5-HT<sub>6</sub>受體有反應的病症。其包括認知功能障礙，諸如記憶力、認知力及學習力之缺乏，尤其伴隨阿茲海默氏症之認知功能障礙、年齡相關性認知力衰退及輕度認知障礙；注意力不足症/活動過度症候群；人格障礙，諸如精神分裂症，尤其與精神分裂症相關之認知力缺乏；情感障礙，諸如抑鬱症、焦慮症及強迫症；動作或運動障礙，諸如帕金森氏病及癲癇症；偏頭痛；睡眠障礙(包括晝夜節律紊亂)；餵食障礙，諸如厭食症及貪食症；某些胃腸病症，諸如腸急躁症候群；與神經退化相關之疾病，諸如中風、脊柱或頭顱外傷

及頭顱損傷，諸如腦積水、藥癮及肥胖症。

成癮疾病包括因濫用精神藥物(諸如醫藥或麻醉藥)所引起之精神病症及行為障礙，及其他成癮疾病，諸如賭博成癮(未另外分類的衝動控制病症)。成癮物質之實例為：類鴉片(例如嗎啡鹼(morphine)、海洛因(heroin)及可待因(codeine))、可卡因(cocaine)；菸鹼；酒精；與GABA氯離子通道複合物相互作用之物質；鎮靜劑；安眠劑及鎮定劑，例如苯并二氮呋；LSD；大麻鹼；心理運動興奮劑，諸如3,4-亞甲基二氧基-N-甲基苯丙胺(搖頭丸(ecstasy))；苯丙胺及苯丙胺樣物質，諸如哌醋甲酯(methylphenidate)及其他興奮劑，包括咖啡鹼。尤其值得考量之成癮物質為類鴉片、可卡因、苯丙胺或苯丙胺樣物質、菸鹼及酒精。

關於治療成癮疾病，尤其較佳為本身不具有任何精神藥物效應之本發明之彼等式I化合物。此亦可在使用大鼠之測試中觀測到，該等大鼠在投與可根據本發明使用之化合物後，減少其自投精神藥物(例如可卡因)。

根據本發明之另一態樣，本發明之化合物適用於治療其病因可至少部分地歸因於5-HT<sub>6</sub>受體之異常活性的病症。

根據本發明之另一態樣，尤其可治療在有利的醫學治療意義上可受外源所投之結合搭配物(配位體)與5-HT<sub>6</sub>受體之結合所影響的彼等病症。

可用本發明之化合物治療的疾病往往具有進行性發展(亦即上述病狀在一定時程內變化)的特徵；通常，嚴重程度會遞增且病狀可能會彼此合併，或除已存在之彼等病狀

外，可能出現其他病狀。

式I之化合物可用於治療與中樞神經系統之病症及尤其上述病狀關聯的多種病徵、症狀及/或障礙。該等病徵、症狀及/或障礙包括，例如，與真實性之關係失常、缺乏洞察力及滿足慣用社會規範或生命需求的能力、氣質變化、諸如饑餓、睡眠、口渴等之個人本能及情感變化、觀察能力及組合能力之障礙、個性變化、尤其情緒不穩、幻覺、自失調、心煩意亂、情緒矛盾、自閉、人格解體及錯覺、妄想觀念、頌揚語氣(chanting speech)、缺乏聯帶運動、短步步態、軀體及四肢彎曲姿勢、顫抖、面部表情缺乏、語言單調(monotonous speech)、抑鬱症、淡漠、自發性及決定性受阻、社交能力貧乏、焦慮症、神經性激動、口吃、社交恐懼症、恐慌性障礙、與依賴性相關之戒斷症狀、手形症候群(maniform syndromes)、興奮及精神混亂狀態、煩躁不安、運動障礙症候群及抽搐病症，例如亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)及妥瑞症候群(Gilles-de-la-Tourette's syndrome)、眩暈症候群，例如周邊位置、旋轉及振盪眩暈、憂鬱症、癔病、疑病症及其類似病徵、症狀及/或障礙。

在本發明之含義範圍內，治療亦包括預防性治療(預防)，尤其復發性預防或階段預防，以及急性或慢性病征、症狀及/或障礙之治療。治療在症狀學上可定位為例如抑制症狀。其可在短期內實現，可定位為中期治療，或可為長期治療，例如在維護治療之背景範圍內。

本發明之化合物較佳適用於治療中樞神經系統疾病、更佳適用於治療認知功能障礙，且尤其適用於治療伴隨精神分裂症或伴隨阿茲海默氏症的認知功能障礙。

根據本發明之另一態樣，式(I)化合物尤其適用於治療例如因濫用精神藥物(諸如醫藥、麻醉藥、菸鹼或酒精)所引起的成癮疾病，包括精神性病症及與其相關的行為障礙。

根據本發明之另一態樣，式(I)化合物尤其適用於治療營養失調，諸如肥胖症，以及其相關疾病，諸如心血管疾病、消化性疾病、呼吸性疾病、癌症或2型糖尿病。

在治療背景範圍內，所述化合物之本發明之用途包括一種方法。在此方法中，將有效量之一或多種化合物(通常根據醫藥學及獸醫學實務所調配)投與待治療的個體，較佳哺乳動物，尤其人類、生產性動物或馴養動物。是否指定此療法及其將採取之形式均視個體情況而定且經受對所存在之病徵、症狀及/或障礙、發展特定病徵、症狀及/或障礙之風險及其他因素進行考量的醫學評估(診斷)。

通常，藉由每日單次或重複投藥(適當時，連同其他活性化合物或含有活性化合物之製劑一起投與或與之交替投與)實現治療，以便將較佳每公斤體重約0.1毫克至1000毫克(在經口投藥之情況下)或每公斤體重約0.1毫克至100毫克(在非經腸投藥之情況下)之每日劑量供給待治療之個體。

本發明亦關於製備供治療個體、較佳哺乳動物、尤其人類、生產性動物或馴養動物之用的醫藥組合物。因此，式

I化合物通常可以醫藥組合物之形式投與，該醫藥組合物包含醫藥學上可接受之賦形劑以及至少一種本發明之化合物及適當時之其他活性化合物。該等組合物例如可經口、經直腸、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內或鼻內投與。

適當醫藥調配物之實例為固體藥物形式，諸如散劑、顆粒、錠劑(尤其膜衣錠)、口含劑、藥囊、藥包、糖衣錠、膠囊(諸如硬明膠膠囊及軟明膠膠囊)、栓劑或陰道藥物形式、半固體藥物形式(諸如軟膏、乳膏、水凝膠、糊狀物或硬膏劑)，以及液體藥物形式，諸如溶液、乳液(尤其水包油型乳液)、懸浮液(例如洗液)、注射製劑及輸注製劑，及滴眼劑及滴耳劑。植入型釋放裝置亦可用於投與本發明之抑制劑。此外，亦可使用微脂粒或微球體。

當製備組合物時，視需要將本發明之化合物與一或多種賦形劑混合或用一或多種賦形劑稀釋。賦形劑可為用作活性化合物之媒劑、載劑或介質的固體、半固體或液體物質。

適當賦形劑列於專家藥物專論中。此外，調配物可包含醫藥學上可接受之載劑或常用輔助物質，諸如助流劑；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑；抗氧化劑；抗刺激劑；螯合劑；包衣助劑；乳化穩定劑；成膜劑；成凝膠劑；蔽味劑；矯味藥；樹脂；水膠體；溶劑；增溶劑；中和劑；擴散加速劑；顏料；四級銨化合物；加脂劑(refatting agent)及多脂劑(overfatting agent)；軟膏、乳膏或油類之原料；聚矽氧衍生物；擴散助劑；穩定劑；殺菌劑；栓劑

基質；錠劑助劑，諸如黏合劑、填充劑、助流劑、崩解劑或包衣劑；推進劑；乾燥劑；遮光劑；增稠劑；蠟；增塑劑及白色礦物油。此方面之調配物係基於如以下文獻所述的專業知識：例如 Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields]，第4版，Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996。

以下實例用於說明本發明而非限定其範圍。

化合物係在 400 MHz 或 500 MHz NMR 儀器 (Bruker AVANCE) 上、經由  $d_6$ -二甲亞砜或  $d$ -氯仿中之  $^1\text{H}$ -NMR 表徵，或藉由質譜法(一般在 C18 材料(電噴霧-電離 (ESI) 模式)上、經由快速梯度之 HPLC-MS 記錄)或熔點來表徵。

核磁共振光譜性質 (NMR) 係指以百萬分率 (ppm) 表示之化學位移 ( $\delta$ )。在  $^1\text{H}$  NMR 光譜中，位移之相對面積對應於分子中特定官能基類型之氫原子數。關於多重性，位移之性質可表示為單峰 (s)、寬單峰 (s. br)、雙重峰 (d)、寬雙重峰 (d br.)、三重峰 (t)、寬三重峰 (t br.)、四重峰 (q)、五重峰 (quint.) 及多重峰 (m)。

製備實例：

## I. 製備化合物

### 實例 1

8-(吡啶-3-基)-3-(苯磺醯基)喹啉鹽酸鹽

#### 1.1 3-羥基-吡啶-1-甲酸第三丁酯

將甲酸銨(8.76 g, 138.91 mmol)、10% Pd/C(450 mg)及Boc<sub>2</sub>O(碳酸二-第三丁酯)(13 g, 59.56 mmol)添加至1-二苯甲基-吡啶-3-醇(4.75 g, 19.84 mmol)於甲醇(MeOH)(150 ml)中之經除氣溶液中。將所得懸浮液在N<sub>2</sub>下加熱至回流歷時1小時。接著將其冷卻至室溫，經由矽藻土短墊過濾並濃縮。將殘餘物溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中並用水洗滌。將有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並真空濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析法(庚烷：乙酸乙酯(EtOAc)，1:1)純化，得到白色晶體狀之標題化合物(3.30 g, 96%)。

MS (ESI<sup>+</sup>) : m/z=118.1 [M-tBu+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ=1.43 (s, 9H), 2.35 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=10.4, 4.4 Hz, 2H), 4.15 (dd, J=9.6, 6.7 Hz, 2H), 4.58 ppm (m, 1H)。

### 1.2 3-碘-吡啶-1-甲酸第三丁酯

將3-羥基-吡啶-1-甲酸第三丁酯(3.35 g, 19.34 mmol)於甲苯(200 ml)中之溶液用咪唑(3.95 g, 58.01 mmol)、三苯膦(10.14 g, 38.65 mmol)及I<sub>2</sub>(7.36 g, 28.99 mmol)處理。將混合物在100°C下加熱1小時，冷卻至室溫且隨後傾注於NaHCO<sub>3</sub>之飽和水溶液(30 ml)中。藉由添加碘直至I<sub>2</sub>顏色保持於有機層中來毀除過量的三苯膦。將有機層用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(5%濃度)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物藉由急驟管柱層析法(庚烷：EtOAc，2:1)純化，得到淺黃色油狀之標題化合物(5.19 g, 95%)。

MS (ESI<sup>+</sup>) : m/z=227.9 [M-tBu+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta=1.44$  (s, 9H), 4.29 (dd,  $J=10.4, 5.4$  Hz, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.64 ppm (dd,  $J=9.5, 8.0$  Hz, 2H)。

### 1.3 (1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基)碘化鋅(II)

在氮氣下將鋅粉(1.80 g, 27.5 mmol)於DMA(11 ml)中劇烈攪拌且將懸浮液在 $65^\circ\text{C}$ 下加熱。添加氯化三甲基矽烷(0.37 g, 3.39 mmol)及1,2-二溴乙烷(0.64 g, 3.39 mmol)且繼續攪拌40分鐘。歷經30分鐘將3-碘-吡啶-1-甲酸第三丁酯(6.00 g, 21.2 mmol)於二甲基乙醯胺(DMA, 10 ml)中之溶液逐滴添加至溶液中, 且接著歷經16小時將反應混合物冷卻至室溫。所得溶液不經任何純化使用於下一步驟。

### 1.4 3-(3-(苯磺醯基)喹啉-8-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

將 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8.3 mg, 0.10 mmol;  $\text{dppf}=1,1'$ -雙(二苯膦基)二茂鐵)及 $\text{CuI}$ (11.6 mg, 0.06 mmol)添加至8-碘-3-(苯磺醯基)喹啉(200 mg, 0.51 mmol, 根據WO2003080580製備)於DMA(1 ml)中之溶液中, 接著歷經10分鐘逐滴添加存於DMA(1 ml)中之(1-(第三丁氧羰基)吡啶-3-基)-碘化鋅(II)(317 mg, 0.91 mmol)。接著將混合物在 $80^\circ\text{C}$ 下加熱6小時, 接著在室溫下攪拌150小時且用 $\text{NaCl}$ 飽和水溶液中止。將反應混合物用第三丁基甲基醚(MTBE)萃取。將有機相經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥, 過濾並真空濃縮。將殘餘物藉由急驟層析法純化, 得到淺黃色油狀之標題化合物(54 mg, 25%)。

MS (ESI+):  $m/z=425.1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  $370.1$  ( $\text{M}-\text{tBu}+\text{H}^+$ )。

### 1.5 8-(吡啶-3-基)-3-(苯磺醯基)喹啉鹽酸鹽

在 0℃ 下，用氫氯酸 (1 M，於乙醚中，0.3 ml) 處理 3-(3-(苯磺醯基)喹啉-8-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯 (54 mg，0.13 mmol) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) 中之溶液，且接著在室溫下攪拌 16 小時。濃縮之後，用 EtOAc 洗滌產物且真空乾燥，得到白色固體狀之標題化合物 (45 mg，98%)。

MS (ESI+) :  $m/z=325.1$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta=3.32$  (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 8.73 (s, 3H), 9.92 (s, 1H), 10.38 ppm (s, 1H)。

## 實例 2

### 3-(苯磺醯基)-8-(吡啶-4-基)喹啉鹽酸鹽

標題化合物以類似於製備實例 1 所述的方式製備。

#### 2.1 4-(3-(苯磺醯基)喹啉-8-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

產率 : 45 %; MS (ESI+) :  $m/z=453.1$  (M+H)<sup>+</sup>, 397.1 (M-tBu+H)<sup>+</sup>。

#### 2.2 3-(苯磺醯基)-8-(吡啶-4-基)喹啉鹽酸鹽

產率 : 62 %; MS (ESI+) :  $m/z=353.1$  (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) :  $\delta=2.00$  (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.16 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 8.73 (s, 3H), 9.92 (s, 1H), 10.38 ppm (s, 1H)。

## 實例 3

### 8-(1-苄基吡咯啶-3-基)-3-(苯磺醯基)喹啉

在三氟乙酸存在下，在二氯甲烷(2 ml)中，使3-(苯磺醯基)-8-乙炔基喹啉(210 mg, 0.71 mmol, 根據WO2007039219製備)與苄基甲氧基甲基三甲基矽烷基甲基胺(253 mg, 1.07 mmol)反應20分鐘。將該溶液用NaHCO<sub>3</sub>溶液之飽和水溶液洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且真空濃縮。藉由層析法(100%二氯甲烷)純化殘餘物，得到無色油狀之標題化合物(100 mg, 33%)。

MS (ESI<sup>+</sup>) : m/z=429.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ=2.22 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.77 ppm (s, 1H)。

#### 實例4

8-(哌啶-4-基)-3-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)喹啉

標題化合物以類似於製備實例1所述的方式製備。

4.1 4-(3-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)喹啉-8-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

產率 : 26 %; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ=1.43 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 7.81 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.47 (m, 3H), 8.67 (br m, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.43 ppm (s, 1H)。

4.2 8-(哌啶-4-基)-3-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)喹啉

產率 : 98 %; MS (ESI<sup>+</sup>) : m/z=421.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR

(400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ =2.00 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.47 (m, 3H), 8.67 (br m, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.43 ppm (s, 1H)。

### 實例 5

#### 3-(4-氟苯磺醯基)-8-(哌啶-4-基)喹啉

標題化合物以類似於製備實例1所述的方式製備。

##### 5.1 4-(3-(4-氟苯磺醯基)喹啉-8-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

產率 : 41 %; MS (ESI+) :  $m/z$ =415.1 (M+H -tBu)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ =1.42 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.15 (m, 3H), 9.15 (s, 1H), 9.36 ppm (s, 1H)。

##### 5.2 3-(4-氟苯磺醯基)-8-(哌啶-4-基)喹啉

產率 : 96 %; MS (ESI+) :  $m/z$ =371.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ =2.02 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.16 (m, 3H), 9.15 (s, 1H), 9.34 ppm (s, 1H)。

### 實例 6

#### 3-(3-溴苯磺醯基)-8-(哌啶-4-基)喹啉

標題化合物以類似於製備實例1所述的方式製備。

##### 6.1 3-(3-溴苯磺醯基)-8-碘基喹啉

MS (ESI+) :  $m/z$ =473.8, 475.8 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$ =7.59 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.12 (d,

1H), 8.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.48 ppm (s, 1H)。

#### 6.2 4-(3-(3-溴苯磺醯基)喹啉-8-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

產率：54 %；MS (ESI+)：m/z=475.0, 477.0 (M+H - tBu)<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)：δ=1.48 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 7.62 (t, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.38 ppm (s, 1H)。

#### 6.3 3-(3-溴苯磺醯基)-8-(哌啶-4-基)喹啉

產率：91 %；MS (ESI+)：m/z=431.0, 433.0 (M+H)<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)：δ=2.02 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.39 ppm (s, 1H)。

### 實例 7

#### 8-(哌啶-4-基)-3-(3-(吡咯啶-1-基)苯磺醯基)喹啉

##### 7.1 4-(3-(3-(吡咯啶-1-基)苯磺醯基)喹啉-8-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將4-(3-(3-溴苯磺醯基)喹啉-8-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.19 mmol)、吡咯啶(40 mg, 0.564 mmol)、第三丁醇鈉(32 mg, 0.34 mmol)、參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)氯化仿加合物(19 mg, 0.019 mmol)及[1,1'-聯二萘]-2,2'-二基雙(二苯膦)(BINAP, 23 mg, 0.038 mmol)於10 mL四氫呋喃(THF)之溶液在回流下加熱2小時。將經冷卻之溶液經標準

水溶性處理且層析之後，產生60 mg(61%)黃色固體狀之經BOC保護之產物。

MS (ESI+) :  $m/z=422.3$  ( $M+H-tBu$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta=0.87$  (d, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.38 ppm (s, 1H)。

## 7.2 8-(哌啶-4-基)-3-(3-(吡咯啶-1-基)苯磺醯基)喹啉

標題化合物以類似於製備實例1所述的方式製備。

產率：88 %; MS (ESI+) :  $m/z=431.0$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) :  $\delta=2.02$  (m, 8H), 3.16 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.14 (m, 12H), 8.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.35 ppm (s, 1H)。

## II. 生物學研究

置換與以下經選殖之人類受體結合的放射性配位體

### 1.藉由超音波處理及差速離心法製備細胞膜

將表現相應受體(5-HT<sub>6</sub>、 $\alpha_1$ -腎上腺素能受體、多巴胺D<sub>2</sub>受體或組織胺H<sub>1</sub>受體)之穩定純系細胞株之細胞用PBS(w/o Ca<sup>++</sup>、Mg<sup>++</sup>)洗滌，且收穫於具有0.02% EDTA的PBS中。藉由在4°C下以500倍重力離心10分鐘來收集細胞，用PBS洗滌並離心(500倍重力，10分鐘，4°C)。使用前將細胞團在-80°C下儲存。製備細胞膜時，將融解的細胞團再懸浮

於冰冷的蔗糖緩衝劑(0.25 M蔗糖、10 mM Hepes(pH 0.74)、1 mM於DMSO中之苯基甲基磺醯氟(PMSF)、5 µg/ml抑胃肽-A(Pepstatin-A)、3 mM EDTA、0.025% 枯草菌素(Bacitracin))中且用Branson Sonifier W-250(設定：計時器4；輸出控制3；工作週期常數；2至3個週期)勻化。藉助於顯微鏡檢查細胞分裂。在4℃下、以1.000倍重力將殘餘未破裂細胞離心10分鐘而使其成團。接著在4℃下、以60.000倍重力將蔗糖緩衝劑上清液離心1小時(Beckman Ultracentrifuge XL 80)。經由10 ml血清吸移管吸移將細胞團再懸浮於30 ml冰冷的Tris緩衝劑(20 mM TRIS(pH 7.4)、5 µg/ml抑胃肽A、0.1 mM PMSF、3 mM EDTA)中且在4℃下、以60.000倍重力離心1小時。經由血清吸移管擠壓、接著用Branson Sonifier W-250(設定：計時器1；輸出控制3；工作週期常數；1個週期)進行超音波處理來最後再懸浮於少量冰冷Tris緩衝劑(參見上文)中。測定(BCA-套組；Pierce)蛋白質濃度，且將等分試樣儲存於-80℃下或液氮中以便長期儲存。

## 2. 受體結合實驗

所有受體結合實驗皆在不同濃度之測試化合物( $10^{-5}$  M至 $10^{-9}$  M，十倍連續稀釋，重複測定)存在下、以200 µl總體積、於相應檢定緩衝劑中執行。在經聚伸乙亞胺(PEI 0.1%或0.3%)預浸之Packard Unifilter孔板(GF/C或GF/B)(配有Tomtec MachIII U 96孔板收穫器)上，藉由過濾終止檢定。將孔板在乾燥室中、在55℃下乾燥2小時之後，添加

閃爍混合物(BetaPlate Scint; PerkinElmer)。添加閃爍混合物之後第2小時，於Microbeta Trilux中量測放射性。藉由迭代非線性回歸分析法、藉助於統計分析系統(SAS)(一種類似於如Munson及Rodbard(*Analytical Biochemistry* 107, 220-239 (1980))所述之"LIGAND"的程式)分析獲自液體閃爍計數的數據。

a) 5-HT<sub>6</sub>受體結合檢定

將穩定表現h-5-HT<sub>6</sub>受體(NCBI參考序列XM 001435)的HEK293細胞培養於補充有25 mM HEPES、10%胎牛血清及1-2 mM麩胺鹽胺的RPMI1640培養基中。如第1部分中所述製備細胞膜。對於該等細胞膜，藉由飽和結合實驗測定1.95 nM下針對[<sup>3</sup>H]-LSD(麥角酸二乙基鹽胺；Amersham, TRK1038)的K<sub>D</sub>。檢定當天，將細胞膜融解，稀釋於檢定緩衝劑(50 mM Tris-HCl、5 mM CaCl<sub>2</sub>、0.1%抗環血酸、10 μM帕吉林(pargyline)，pH 7.4)中直至8 μg蛋白質/檢定之濃度，且藉由輕緩旋轉加以勻化。對於抑制研究，將1 nM [<sup>3</sup>H]-麥角酸二乙基鹽胺在不同濃度之測試化合物存在下培養於檢定緩衝劑中。非特異性結合係經由1 μM梅塞平(methiothepin)定義。結合反應係在室溫下進行3.5小時。培養期間，將孔板在孔板搖動器上以100 rpm搖動且在Packard Unifilter GF/C(0.1% PEI)孔板上藉由過濾終止，接著用冰冷的50 mM Tris-HCl、5 mM CaCl<sub>2</sub>洗滌2輪。

a) 多巴胺D<sub>2</sub>受體結合檢定

將穩定表現多巴胺D<sub>2</sub>受體(NCBI參考序列NM\_000795)的

HEK293細胞培養於補充有25 mM HEPES、10%胎牛血清及1-2 mM麩胺醯胺的RPMI1640培養基中。如第1部分中所述製備細胞膜。對於該等細胞膜，藉由飽和結合實驗測定0.22 nM下針對 $[^{125}\text{I}]$ -碘基螺哌隆 (PerkinElmer Life Sciences, NEX284)之 $K_D$ 。在檢定當天，將細胞膜融解、稀釋於檢定緩衝劑(50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、5 mM  $\text{MgCl}_2$ 、5 mM KCl、1.5 mM  $\text{CaCl}_2$ ，pH 7.4)中直至15  $\mu\text{g}$ 蛋白質/檢定之濃度且藉由輕緩旋轉加以勻化。對於抑制研究，將0.01 nM  $[^{125}\text{I}]$ -碘基螺哌隆 (iodospiperone) (PerkinElmer Life Sciences, NEX284)在不同濃度之測試化合物存在下培養於檢定緩衝劑中。非特異性結合係經由1  $\mu\text{M}$ 氟哌啶醇(haloperidol)定義。使結合反應在室溫下進行1小時且在Packard Unifilter GF/B(0.1% PEI)孔板上藉由過濾終止，接著用冰冷的7%聚乙二醇溶液洗滌6輪。

b)  $\alpha_1$ -腎上腺素能受體結合檢定

將穩定表現 $\alpha_1$ -腎上腺素能受體 (NCBI參考序列NM\_033303)的CHO-K<sub>1</sub>細胞培養於補充有25 mM HEPES、10%胎牛血清及1-2 mM麩胺醯胺的RPMI1640培養基中。如第1部分中所述製備細胞膜。對於該等細胞膜，藉由飽和結合實驗測定0.12 nM下針對 $[^3\text{H}]$ -哌唑嗪(prazosine) (PerkinElmer Life Sciences, NET823)之 $K_D$ 。檢定當天，將細胞膜融解、稀釋於檢定緩衝劑(50 mM Tris-HC，pH 7.4)中直至4  $\mu\text{g}$ 蛋白質/檢定之濃度且藉由輕緩旋轉加以勻化。對於抑制研究，將0.1 nM  $[^3\text{H}]$ -哌唑嗪(PerkinElmer Life

Sciences, NET823)在不同濃度之測試化合物存在下培養於檢定緩衝劑中。非特異性結合係經由1  $\mu$ M 酚妥拉明 (phentolamine)定義。使結合反應在室溫下進行1小時且在 Packard Unifilter GF/C(0.1% PEI)孔板上藉由過濾終止，接著用冰冷的檢定緩衝劑洗滌3輪。

### c) H<sub>1</sub>受體結合檢定

將穩定表現組織胺H<sub>1</sub>受體(Euroscreen-ES-390-C，NCBI參考序列NM\_000861)的CHO-K<sub>1</sub>細胞培養於補充有25 mM HEPES、10%胎牛血清及1-2 mM麩胺鹽胺的RPMI1640培養基中。如第1部分中所述製備細胞膜。對於該等細胞膜，藉由飽和結合實驗測定0.83 nM下針對[<sup>3</sup>H]-吡拉明 (pyrilamine)(PerkinElmer Life Sciences, NET594)之K<sub>D</sub>。檢定當天，將細胞膜融解、稀釋於檢定緩衝劑(50 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>，pH 7.4)中直至6  $\mu$ g蛋白質/檢定之濃度且藉由輕緩旋轉加以勻化。對於抑制研究，將1 nM [<sup>3</sup>H]-吡拉明(PerkinElmer Life Sciences, NET594)在不同濃度之測試化合物存在下培養於檢定緩衝劑中。非特異性結合係經由1  $\mu$ M吡拉明定義。使結合反應在室溫下進行50分鐘且在 Packard Unifilter GF/C(0.3% PEI)孔板上藉由過濾終止，接著用冰冷的檢定緩衝劑洗滌2輪。

### 3.數據分析

藉由迭代非線性回歸分析法、藉助於統計分析系統(SAS)(一種類似於如Munson及Rodbard(Anal. Biochem. 1980, 107, 220-239)所述之"LIGAND"的程式)分析獲自液

體閃爍計數的數據。根據Feldman(Anal. Biochem. 1972, 48, 317-338)所述的公式進行擬合。 $IC_{50}$ 、 $nH$ 及 $K_i$ 以幾何平均值表示。對於測試化合物具有低親和性的受體而言，若其中最高測試化合物濃度抑制小於30%之特異性放射性配位體結合，則根據Cheng及Prusoff(Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108)之方程式測定 $K_i$ 值且以大於號(>)表示。

受體結合研究結果分別以本文中以上所述之受體結合常數 $K_i(5-HT_6)$ 、 $K_i(D_2)$ 、 $K_i(\alpha_1\text{-腎上腺素能受體})$ 及 $K_i(H_1)$ 表示，且列於表I中。

在該等測試中，本發明之化合物對於 $5-HT_6$ 受體呈現優良的親和性( $K_i < 250$  nM或 $< 50$  nM或 $< 20$  nM且經常 $< 1$  nM)。此外，與針對 $D_2$ 受體、 $\alpha_1$ -腎上腺素能受體或 $H_1$ 受體的親和性相比，彼等化合物選擇性地結合 $5-HT_6$ 受體。該等化合物對於 $D_2$ 受體、 $\alpha_1$ -腎上腺素能受體或 $H_1$ 受體呈現很小的親和性( $K_i > 250$  nM或 $> 1000$  nM且經常 $> 10000$  nM)。

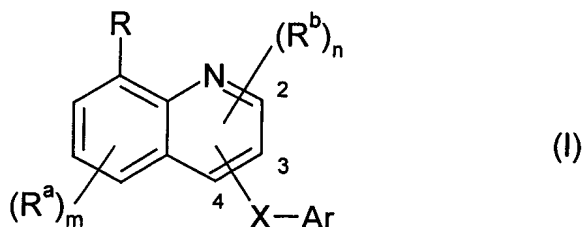
將關於人類 $5-HT_6$ 受體的受體結合研究結果彙集於表B中。在表B中，(+)在各種情況下指示 $> 1$   $\mu M$ 之 $K_i$ 值，(++)在各種情況下指示 $100$  nM- $1$   $\mu M$ 之 $K_i$ 值，且(+++)在各種情況下指示 $< 100$  nM之 $K_i$ 值。

表 B

| 實例 | K <sub>i</sub> (人類5-HT <sub>6</sub> ) |
|----|---------------------------------------|
| 1  | +++                                   |
| 2  | +++                                   |
| 3  | +                                     |
| 4  | +++                                   |
| 5  | +++                                   |
| 6  | +++                                   |
| 7  | +++                                   |

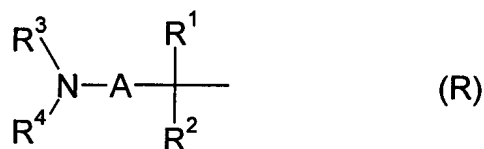
## 五、中文發明摘要：

本發明係關於新穎的喹啉化合物。該等化合物具有寶貴的治療特性且尤其適用於治療對調節血清素 5-HT<sub>6</sub> 受體有反應的疾病。



其中

R 為下式之部分



其中 A、R<sup>1</sup>至 R<sup>4</sup>如申請專利範圍及說明書中所定義；

n 為 0、1 或 2；

m 為 0、1、2 或 3；

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>獨立地選自由以下各基組成之群：鹵素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基、C(O)R<sup>aa</sup>、C(O)NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup>及 NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup>；

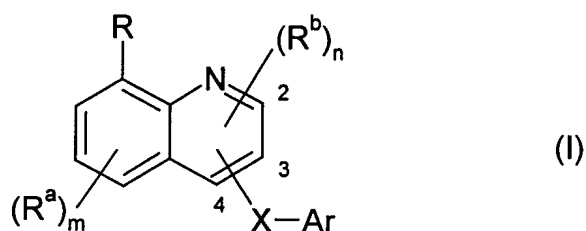
X 為 CH<sub>2</sub>、C(O)、S、S(O)或 S(O)<sub>2</sub>；其位於喹啉環之 3-位置或 4-位置；

Ar 為基團 Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup>或 Ar<sup>2</sup>-O-Ar<sup>3</sup>，其中 Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>及 Ar<sup>3</sup>各自獨立地選自由芳基或雜芳基組成之群，其中芳基或雜芳基部分可未經取代或可具有 1、2、3 個取代基 R<sup>x</sup>，其中

及其生理上耐受之酸加成鹽及 N-氧化物。

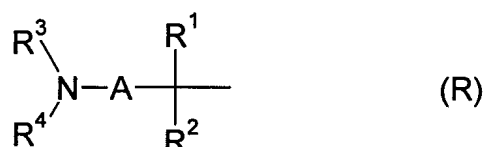
## 六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel quinoline compounds. The compounds possess valuable therapeutic properties and are particularly suitable, for treating diseases that respond to modulation of the serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor.



wherein

R is a moiety of the formula



wherein A, R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> are as defined in the claims and the specification,

n is 0, 1 or 2;

m is 0, 1, 2 or 3;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> are independently selected from the group consisting of halogen, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalkoxy, C(O)R<sup>aa</sup>, C(O)NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup> and NR<sup>cc</sup>R<sup>bb</sup>;

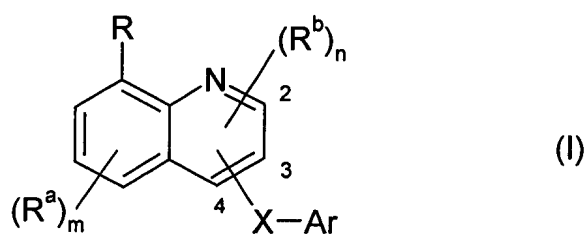
X is CH<sub>2</sub>, C(O), S, S(O) or S(O)<sub>2</sub>; which is located in the 3- or 4-position of the quinoline ring;

Ar is a radical Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>-Ar<sup>3</sup> or Ar<sup>2</sup>-O-Ar<sup>3</sup>, wherein Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> and Ar<sup>3</sup> are each independently selected from the group consisting of aryl or hetaryl wherein aryl or hetaryl moieties may be unsubstituted or may carry 1, 2, 3 substituents R<sup>x</sup>, wherein

and physiologically tolerated acid addition salts and the N-oxides thereof.

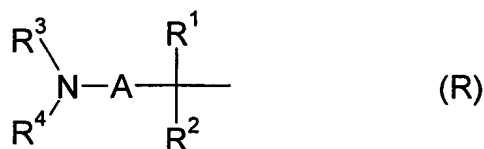
# 十、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)之喹啉化合物



其中

R 為下式之部分：



其中

A 為化學鍵、CHR<sup>5</sup>或CH<sub>2</sub>CHR<sup>5</sup>；

R<sup>1</sup> 為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基；

R<sup>2</sup> 為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵烷氧基；

R<sup>3</sup> 為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

R<sup>1</sup>與R<sup>3</sup>一起亦可為可具有1或2個基團R<sup>6</sup>的直鏈C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基；

R<sup>4</sup> 為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羥基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵環烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>鹵烯基、

甲醯基、 $C_1-C_4$ 烷基羰基或 $C_1-C_4$ 烷氧基羰基；

$R^5$  為氫、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基；

$R^1$ 與 $R^5$ 一起亦可為單鍵、可具有1或2個基團 $R^7$ 的直鏈 $C_1-C_4$ 伸烷基；或

$R^3$ 與 $R^5$ 一起亦可為可具有1或2個基團 $R^8$ 的直鏈 $C_1-C_4$ 伸烷基；

$R^6$  為 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基；或

$R^5$ 與 $R^6$ 一起亦可為可具有1或2個基團 $R^9$ 的直鏈 $C_1-C_4$ 伸烷基；

$R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^9$ 獨立地選自由 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基及 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基組成之群；

$n$  為0、1或2；

$m$  為0、1、2或3；

$R^a$ 、 $R^b$ 獨立地選自由以下各基組成之群：鹵素、CN、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基、 $C(O)R^{aa}$ 、 $C(O)NR^{cc}R^{bb}$ 及 $NR^{cc}R^{bb}$ ；

其中 $R^{aa}$ 為氫、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 鹵烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 鹵烷氧基，且

$R^{cc}$ 、 $R^{bb}$ 獨立地選自由氫及 $C_1-C_4$ 烷基組成之群；

$X$  為 $CH_2$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；其位於喹啉環之3-位置或4-位置；

$Ar$  為基團 $Ar^1$ 、 $Ar^2-Ar^3$ 或 $Ar^2-O-Ar^3$ ，其中 $Ar^1$ 、 $Ar^2$ 及

$\text{Ar}^3$ 各自獨立地選自由芳基或雜芳基組成之群，其中芳基或雜芳基部分可未經取代或可具有1、2、3個取代基 $\text{R}^x$ ，其中

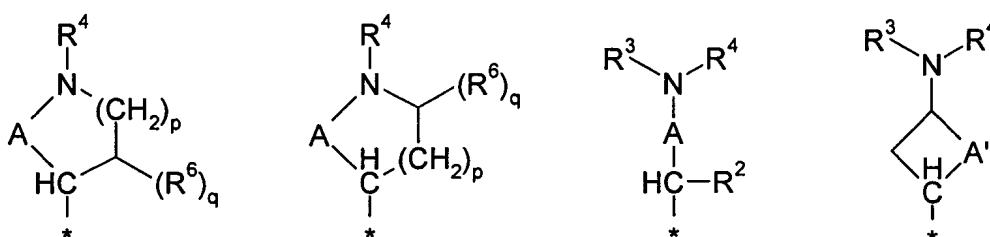
$\text{R}^x$ 為鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 鹵烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 鹵環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羥基烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基亞磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基胺基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基羰基胺基、羧基、 $\text{NH-C(O)-NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ 、 $\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ 、 $\text{NR}^{x1}\text{R}^{x2}\text{-C}_1\text{-C}_6$ 伸烷基、 $\text{O-NR}^{x1}\text{R}^{x2}$ ，其中最後4個所提及之基團中之 $\text{R}^{x1}$ 及 $\text{R}^{x2}$ 彼此獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基，或最後4個所提及之基團中之 $\text{R}^{x1}$ 及 $\text{R}^{x2}$ 連同氮原子一起形成N-結合之5員、6員或7員飽和雜環，該雜環未經取代或具有1、2、3或4個選自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 羥基烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基的基團，且其中2個與Ar之相鄰碳原子結合的基團 $\text{R}^x$ 可形成本身可具有基團 $\text{R}^x$ 的飽和或不飽和5員或6員碳環或雜環；

其限制條件為，若X為 $\text{S(O)}_2$ ，則基團 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及若存在之 $\text{R}^5$ 中至少一者不同於氫及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

及其生理上耐受之酸加成鹽及N-氧化物。

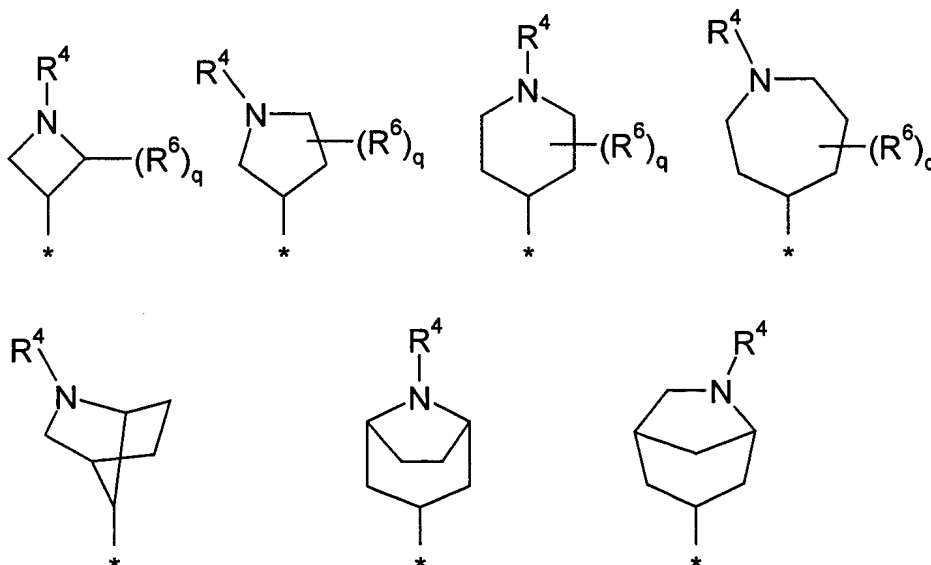
2. 如請求項1之化合物，其中該部分R為環狀部分，其中 $R^1$ 與 $R^3$ 一起為可具有1或2個基團 $R^6$ 的直鏈 $C_1$ - $C_4$ 伸烷基；或 $R^1$ 與 $R^5$ 一起為單鍵或可具有1或2個基團 $R^7$ 的直鏈 $C_1$ - $C_4$ 伸烷基；或 $R^3$ 與 $R^5$ 一起為可具有1或2個基團 $R^8$ 的直鏈 $C_1$ - $C_4$ 伸烷基。

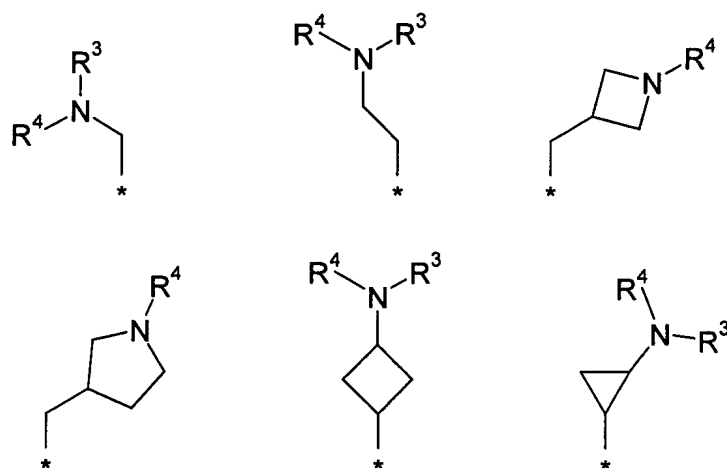
3. 如請求項1之化合物，其中該部分R為下式之基團：



其中A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^6$ 如請求項1中所定義，\*指示與該喹啉基之結合位置，p為0、1、2或3，q為0或1，且其中A'為單鍵、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $CHR^7$ 或 $CH_2CHR^7$ ，其中 $R^7$ 如請求項1中所定義。

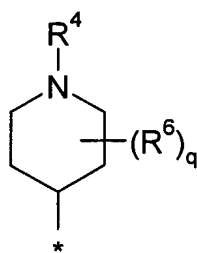
4. 如請求項1之化合物，其中該部分R為下式之基團：





其中  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^6$  如請求項 1 中所定義，\* 指示與該喹啉基之結合位置，且其中  $q$  為 0 或 1。

5. 如請求項 1 之化合物，其中該部分  $R$  為下式之基團：



其中  $R^4$  及  $R^6$  如請求項 1 中所定義，\* 指示與該喹啉基之結合位置，且其中  $q$  為 0 或 1。

6. 如上述請求項中任一項之化合物，其中  $R^4$  為氫。
7. 如上述請求項中任一項之化合物，其中  $X$  為  $SO_2$ 。
8. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中  $X$  為  $CH_2$ 。
9. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物，其中  $X$  為  $C(O)$ 。
10. 如上述請求項中任一項之化合物，其中  $X$  位於該喹啉基部分之 3-位置。
11. 如請求項 1 至 9 中任一項之化合物，其中  $X$  位於該喹啉基部分之 4-位置。
12. 如上述請求項中任一項之化合物，其中  $Ar$  為苯基、萘

基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁嗪基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并嗎啉基或茛滿基，其中該環狀基團Ar未經取代或可具有1、2或3個如請求項1中所定義的取代基 $R^x$ 。

13. 如請求項11之化合物，其中Ar為未經取代或可具有1、2或3個如請求項1中所定義之取代基 $R^x$ 的苯基。
14. 如上述請求項中任一項之化合物，其中 $R^x$ 係選自鹵素、CN、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 鹵烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基及基團 $NR^{x1}R^{x2}$ 。
15. 如上述請求項中任一項之化合物，其中m為0。
16. 如上述請求項中任一項之化合物，其中n為0。
17. 如上述請求項中任一項之化合物，其選自8-(吡啶-3-基)-3-(苯磺醯基)喹啉；3-(苯磺醯基)-8-(哌啶-4-基)喹啉；8-(1-苄基吡咯啶-3-基)-3-(苯磺醯基)喹啉；8-(哌啶-4-基)-3-(3-(三氟甲基)苯磺醯基)喹啉；3-(4-氟苯磺醯基)-8-(哌啶-4-基)喹啉；3-(3-溴苯磺醯基)-8-(哌啶-4-基)喹啉；8-(哌啶-4-基)-3-(3-(吡咯啶-1-基)苯磺醯基)喹啉，及其生理上耐受之酸加成鹽及N-氧化物。
18. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如上述請求項中任一項之化合物以及視需要之至少一種生理學上可接受之載劑或輔助物質。
19. 一種治療選自中樞神經系統疾病、成癮疾病或肥胖症之

醫學病症的方法，該方法包含將有效量之至少一種如請求項1至17中任一項之化合物投與有需要之受檢者。

20. 如請求項19之方法，其中該醫學病症為中樞神經系統疾病。

21. 如請求項19之方法，其可用於治療認知功能障礙。

22. 如請求項19之方法，其可用於治療伴隨阿茲海默氏疾病 (Alzheimer's disease) 的認知功能障礙。

23. 如請求項19之方法，其可用於治療伴隨精神分裂症的認知功能障礙。

24. 如請求項19之方法，其中該醫學病症為成癮疾病。

25. 如請求項19之方法，其中該醫學病症為肥胖症。

26. 一種如請求項1至17中任一項之化合物的用途，其係用於製備醫藥組合物。

27. 一種如請求項1至17中任一項之化合物的用途，其係用於製備供治療如請求項19至25中任一項所定義之醫學病症之用的醫藥組合物。

28. 如請求項1至17中任一項之化合物，其可用作藥物。

29. 如請求項1至17中任一項之化合物，其可用作供治療如請求項19至25中任一項所定義之醫學病症之用的藥物。

## 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：

