

# 發明專利說明書 200301252

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：9 1 1 3 6 4 9 0 ※IPC分類：C01D 209/08

※申請日期：91 12 18 AEIK 31/45, 25  
AGIP 25/00

## 壹、發明名稱

(中文) 當作 5-羥基色胺 -6-配體之吲哚基烷胺衍生物

(英文) INDOLYLALKYLAMINE DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6  
LIGANDS

## 貳、發明人 (共 4 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 德瑞克塞梭寇爾

(英文) Derek Cecil Cole

住居所地址：(中文) 美國紐約州10956新城蘭芙路14號

(英文) 14 Renfrew Road New City, New York 10956, USA

國籍：(中文) 愛爾蘭 (英文) Ireland

## 參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 惠氏公司

(英文) Wyeth

住居所或營業所地址：(中文) 美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉  
德農場

(英文) Five Giralda Farms Madison, New Jersey

07940-0874 U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

代表人：(中文) 依岡 E. 貝格

(英文) Egon E. Berg

續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

發明人   2  

姓名：(中文) 約瑟夫雷蒙史塔克

(英文) Joseph Raymond Stock

住居所地址：(中文) 美國約紐州 10950 門羅高街 439 號

(英文) 439 High Street Monroe, New York 10950, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人   3  

姓名：(中文) 威廉約瑟夫藍克斯

(英文) William Joseph Lennox

住居所地址：(中文) 美國紐澤西州 07080 南普蘭費爾得奇森道 1035 號

(英文) 1035 Kissam Court South Plainfield, New Jersey  
07080, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人   4  

姓名：(中文) 周萍

(英文) Ping Zhou

住居所地址：(中文) 美國約澤西州 08536 普蘭斯波洛瑪莉安道 28 號

(英文) 28 Marion Drive Plainsboro, New Jersey 08536, USA

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

### 捌、聲明事項

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：\_\_\_\_\_

本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

- 1. 美國(U.S.A.)      2001.12.20      60/342,907
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

- 1. 美國(U.S.A.)      2001.12.20      60/342,907
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_
- 4. \_\_\_\_\_
- 5. \_\_\_\_\_
- 6. \_\_\_\_\_
- 7. \_\_\_\_\_
- 8. \_\_\_\_\_
- 9. \_\_\_\_\_
- 10. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

- 1. \_\_\_\_\_
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. \_\_\_\_\_
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

- 1. \_\_\_\_\_
- 2. \_\_\_\_\_
- 3. \_\_\_\_\_

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

(一)發明所屬之技術領域

(二)先前技術

各種中樞神經系統失調如焦慮、抑鬱、運動失調等被認為係與神經傳統物 5-羥基色胺 (5-HT) 或血清素之擾亂有關，血清素位於中樞及周圍神經系統，並已知可影響許多症狀形式，包括精神障礙、運動活動、進食行為、性活動及其他之神經內分泌調節。經由各種 5-HT 受器亞型調節血清素之效果，已知的 5-HT 受器包括 5-HT1 家族 (例如 5-HT1A)、5-HT2 家族 (例如 5-HT2A)、5-HT3、5-HT4、5-HT5、5-HT6 及 5-HT7 亞型。

已選殖出最近被鑑別的人類 5-羥基色胺-6 (5-HT6) 受器亞型，且也已有報告 mRNA 之大範圍的分布，如在海馬之嗅覺小節、紋狀體 (striatum)、前庭耳蝸神經核 (nucleus accumbens)、齒狀回 (dentate gyrus)、CA1、CA2 及 CA3 區域中已觀察到高量之 5-HT6 受器 mRNA；在小腦之顆粒層、數個二頭核 (diencephalic nuclei)、杏仁核 (amygdala) 及皮質中可見低量之 5-HT6 受器 mRNA。

北方墨點顯示了 5-HT6 受器之 mRNA 在腦中是似乎廣範圍存在的，其存在於周圍組織中則只有一些證據可證明。數種對於 5-HT6 受器具高親和性之抗精神病劑，除了其 mRNA 位於紋狀體外、嗅覺小節及前庭耳蝸神經核，也暗示著透

過此受器，可調節此等化合物之一些臨床作用。因此，5-HT<sub>6</sub>受器配體在某些 CNS 失調如焦慮、抑鬱、癲癇、強迫症、注意力缺乏障礙、偏頭痛、認知記憶增強（例如用來治療阿茲海默氏症）、睡眠障礙、進食障礙（例如厭食症或貪食症）、神經退行性症（例如中風或頭部創傷）、恐慌症發作、藥物濫用（例如古柯鹼、乙醇、尼古丁或苯重氮基鹽）後之戒隱、精神分裂症等；或在某些腸胃道障礙之治療如刺激性腸症候上被相信是具有潛力的。

因此，本發明之一種目標係提供數種化合物，此等化合物在各種與 5-HT<sub>6</sub> 受器有關或受此受器影響之中樞神經系統失調之治療中為有用的治療劑。

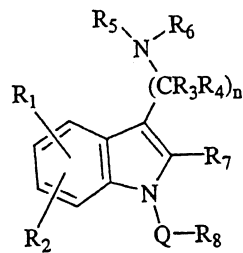
本發明之另一目標係提供在與 5-HT<sub>6</sub> 受器有關或受此受器影響之中樞神經系統失調之有用的治療方法及醫藥組成物。

本發明之一的特徵為其所提供之化合物亦可進一步用於研究並說明 5-HT<sub>6</sub> 受器。

經由下列所陳述之詳細說明書，本發明之此等及其他目標及特徵將成為更顯而易見的。

### (三)發明內容

本發明提供一種如式 I 之吲哚基烷基胺衍生物：



(I)

其中

Q 為  $\text{SO}_2$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{CONR}_9$  或  $\text{CSR}_{10}$ ；

n 為 2 或 3 之整數；

$R_1$  及  $R_2$  各自為 H、鹵素、 $\text{CN}$ 、 $\text{OCO}_2R_{12}$ 、 $\text{CO}_2R_{13}$ 、 $\text{CONR}_{14}R_{15}$ 、 $\text{CNR}_{16}\text{NR}_{17}R_{18}$ 、 $\text{SO}_mR_{19}$ 、 $\text{NR}_{20}R_{21}$ 、 $\text{OR}_{22}$ 、 $\text{COR}_{23}$  或選擇性被取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

$R_3$  及  $R_4$  各自為 H 或選擇性被取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

$R_5$  及  $R_6$  各自為 H 或選擇性被取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，或  $R_5$  及  $R_6$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之額外雜原子之選擇性經取代之 5-7 員環；

$R_7$  為 H、鹵素，或選擇性被取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基、芳基或雜芳基；

$R_8$  為選擇性被取代之 8-13 個雙環或三環系統，其在銜接處具有 N 原子且選擇性含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外的雜原子；

$m$  為 0 或 1 或 2 之整數；

$R_9$  及  $R_{10}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{19}$  及  $R_{23}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{22}$  各自獨立為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基；且

$R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{20}$  及  $R_{21}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_4$  烷基；或  $R_{20}$  及  $R_{21}$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之另一雜原子之 5-7 員環；

其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽類。

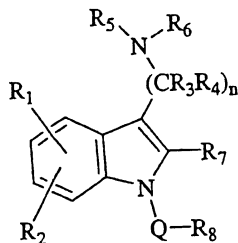
本發明亦提供與 5-HT6 受器有關或受 5-HT6 受器影響之中樞神經系統失調之治療上之方法及組成物。

#### 發明詳細說明

5-羥基色胺-6(5-HT6)受器為最近以分子選殖所鑑定出之受器之一，其能夠與在精神病學上使用之廣範圍治療性化合物結合，在新化合物中，與其在腦中有趣的分布已刺激顯著能夠與該受器作用或影響該受器之連結。經過顯著的努力已了解 5-HT6 受器在精神病學、認知失能、運動功能及控制、記憶、情緒等中可能的角色。最後，展示出對於 5-HT6 受器的結合親合性之化合物，為在 5-HT6 受器研究中之輔助並作為在中樞神經系統失調治療上有潛力的治療

劑為重要的嘗試，例如見於 C. Reavill, D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd。

令人驚訝地，已發現式 I 之吡啶基烷基胺衍生物展現出 5-HT<sub>6</sub> 親和性，該胺類衍生物可有助於用來作為有效之治療劑，該治療劑用來治療與 5-HT<sub>6</sub> 受器有關或受其影響之中樞神經系統 (CNS) 失調。因此，本發明提供式 I 之吡啶基烷基胺衍生物：



(I)

其中

Q 為 SO<sub>2</sub>、CO、CONR<sub>9</sub> 或 CSR<sub>10</sub>；

n 為 2 或 3 之整數；

R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 各自為 H、鹵素、CN、OCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CNR<sub>16</sub>NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、SO<sub>m</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、OR<sub>22</sub>、COR<sub>23</sub> 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜

芳基，或  $R_5$  及  $R_6$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之額外雜原子之選擇性經取代之 5-7 員環；

$R_7$  為 H、鹵素，或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳基或雜芳基；

$R_8$  為選擇性被取代之 8-13 個雙環或三環系統，其在銜接處具有 N 原子且選擇性地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外的雜原子；

$m$  為 0 或 1 或 2 之整數；

$R_9$  及  $R_{10}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{19}$  及  $R_{23}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

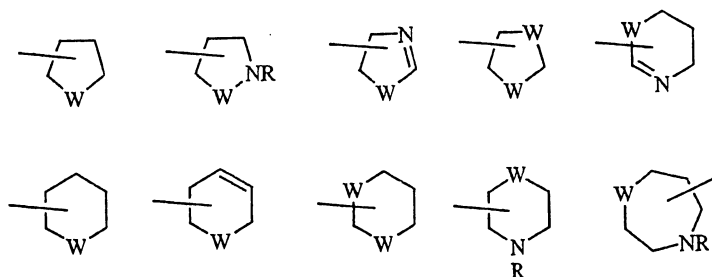
$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{22}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基；  
且

$R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_4$  烷基；或  $R_{20}$  及  $R_{21}$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之另一雜原子之 5-7 員環；或

其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽類。

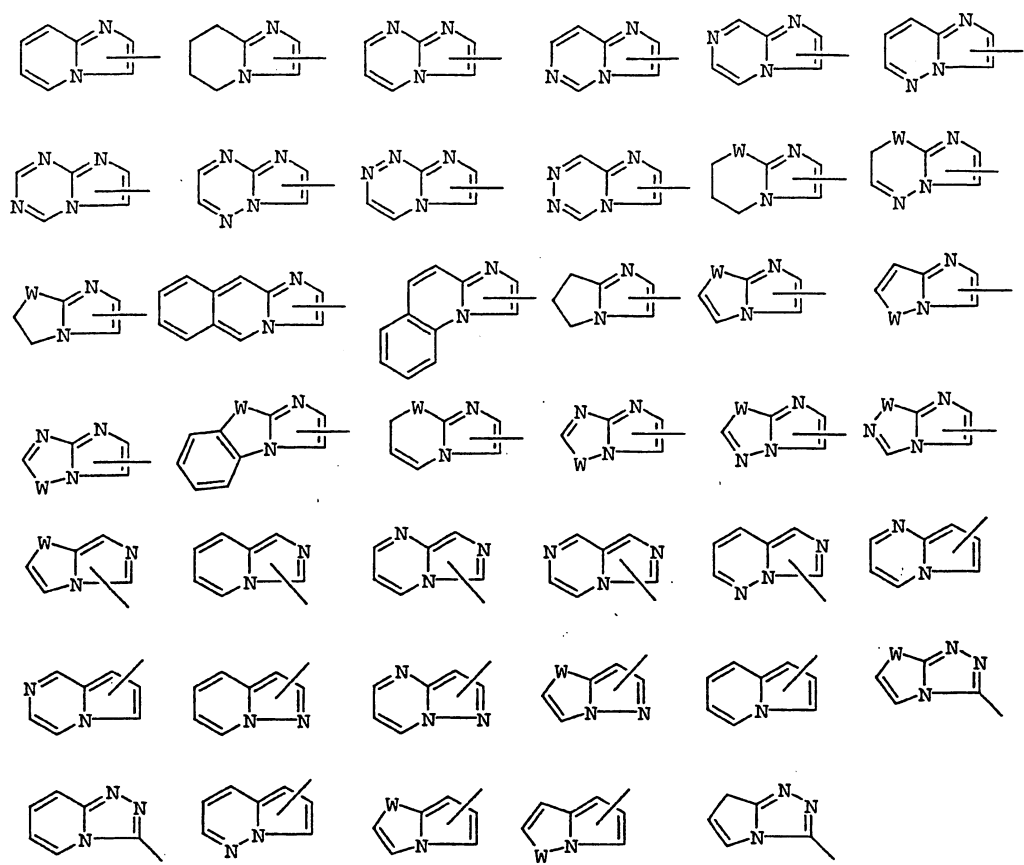
如在說明書及申請專利範圍中所使用者，鹵素指名為 Br、Cl、I 或 F，且環雜烷基指名為含有 1 或 2 個相同或不同之選自 N、O 或 S 之雜原子之  $C_5-C_7$  環烷基環系統，且選擇

性地含有一個雙鍵。環雜烷基環系統之示例包括在此所指之下列環，其中 W 為 NR、O 或 S；且 R 為 H 或如下所述之選擇性取代基：



相似地，在說明書及申請專利範圍中所使用之雜芳基指名為含有 1、2 或 3 個雜原子之  $C_5-C_{10}$  芳香族環系統，其可為相同或不同之選自 N、O 或 S 之雜原子，此等雜芳基環系統包括吡咯基、唑基、嘓唑基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異嘓唑基等。在此所使用之鹵烷基指名為具有 1 至  $2n+1$  個鹵素原子之  $C_nH_{2n+1}$  基，其可為相同或不同之鹵素原子，且在此所使用之鹵烷氧基指名為具有 1 至  $2n+1$  個鹵素原子之  $OC_nH_{2n+1}$  基，其可為相同或不同之鹵素原子。

在銜接頭具有 N 原子之 8 至 13 個雙環或三環環系統並選擇性地含有 1、2 或 3 個額外的選自 N、O 或 S 之雜原子之示例包括如在此所命名之下列環系統，其中 W 為 NR、O 或 S；且 R 為 H 或可選擇之如下所述之：



在說明書及申請專利範圍中，當  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_7$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基或在銜接處具有 N 原子之 8 至 13 個雙環或三環環系統被指名為可選擇之取代基時，此選擇性地存在之取代基可為醫藥化合物之發展中之一或多種彼等慣例上所使用者，或此等化合物之修飾以影響其結構/活性、持續性、吸收、穩定性或其他有益的性質。此取代基之特殊例包括鹵原子、硝基、氰基、氰硫基、氰氧基、羥基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、甲醯基、烷氧基羰基、羧基、烷醇基、烷基硫、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺甲醯基、烷基胺基、苯基、苯氧基、苄基苄氧

基、雜環基或環氧基，較佳為鹵素原子或低級烷基。一般可存有 0-3 個取代基。當前述取代基中任一個代表或含有烷基時，其可為線狀或分支的且可含有多至 12 個碳原子，較佳為至 6 個，更佳為多至 4 個碳原子。

醫藥上可接受的鹽類可為任何以式 I 之化合物作成之酸加成鹽，且醫藥上可接受的酸如磷酸、硫酸、氫氟酸、氫溴酸、檸檬酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯乙醇酸、丁二酸、反丁烯二酸、乳酸、硝酸、磺酸、p-甲苯磺酸、甲烷磺酸等。

本發明之化合物包括酯類、胺甲酸鹽或其他傳統的前藥形式，其一般而言為本發明化合物之功能性衍生物，且在活體中隨即可轉化成發明的活性部分。同樣地，本發明之方法包含以式 I 化合物或與未特別揭示之化合物一起，經由給藥方式在活體中轉化成式 I 化合物，以治療上述各種在此所述病況，亦包括本發明化合物之代謝物，其被定義為此等化合物進入生物系統後所誘導產生之活性類型。

本發明之化合物可以一或多種立體異構物存在，各種異構物包括鏡像異構物、非對映異構物、阿托匹異構物 (atropisomers) 及幾何異構物。當相對於其他立體異構物較濃縮，或當自其他立體異構物中分離時，此項技藝中熟習此藝者將察覺一種立體異構物可較具活性或可展現有利的效果，此外，熟習此藝者知道如何分離、濃縮或選擇性製備該立體異構物。因此，本發明包含式 I 化合物、其立體異構物及其醫藥上可接受的鹽類。本發明化合物可以立

體異構物之混合物、個別立體異構物或一種選擇的活性形式存在。

本發明之較佳化合物為彼等式 I 化合物中之 Q 為  $SO_2$ ，亦較佳者為彼等式 I 化合物之 n 為 2，較佳式 I 化合物之另一群為彼等化合物之  $R_8$  為 6-氨基咪唑并 [2,1-b][1,3]-噻唑 -5-基。

本發明之更較佳化合物為彼等式 I 化合物之 Q 為  $SO_2$  且  $R_7$  為 H，更較佳之另一群式 I 化合物為彼等化合物之 Q 為  $SO_2$ 、n 為 2 且  $R_7$  為 H。進一步之更較佳式 I 化合物為彼等化合物之 Q 為  $SO_2$ 、n 為 2、 $R_7$  為 H 且  $R_8$  為 6-氨基咪唑并 [2,1-b][1,3]-噻唑 -5-基。

在本發明之較佳化合物中為：

2-{1-[(6-氨基咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑 -5-基)磺醯基]-1H-吡啶 -3-基}乙基胺；

2-{1-[(咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑 -5-基)磺醯基]-1H-吡啶 -3-基}乙基胺；

{2-[1-(6-氨基-咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑 -5-磺醯基)-H-吡啶 -3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(6-氨基-咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑 -5-磺醯基)-1H-吡啶 -3-基]乙基}-二甲基胺；

苄基-{2-[1-(6-氨基-咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑 -5-磺醯基)-1H-吡啶 -3-基]乙基}胺；

1-(6-氨基-咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑 -5-磺醯基)-3-(2-吡咯啉 -1-基乙基)-1H-吡啶；

1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-3-[2-(4-甲基六氢吡啶-1-基)乙基]-1H-吡啶；

1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-3-(2-六氢吡啶-1-基乙基)-1H-吡啶；

苄基-{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}苯乙基胺；

1-{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}吡咯啉-2-羧酸；

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-1-甲基乙基胺；

(R)-2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-1-甲基乙基胺；

(S)-2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-1-甲基乙基胺；

2-[1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

{2-[1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}二甲基胺；

{2-[1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}二甲基胺；

{2-[1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}二甲基胺；

2-[5-氨基-1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[5-氨基-1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[5-氨基-1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[5-氨基-1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-乙基胺；

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-6-甲氧基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[5-溴基-1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[5-苄氧基-1-(6-氯基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(6-氯基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(6-氯基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-6-甲基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(6-氯基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

3-(2-胺基-乙基)-1-(6-氯基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-5-醇；

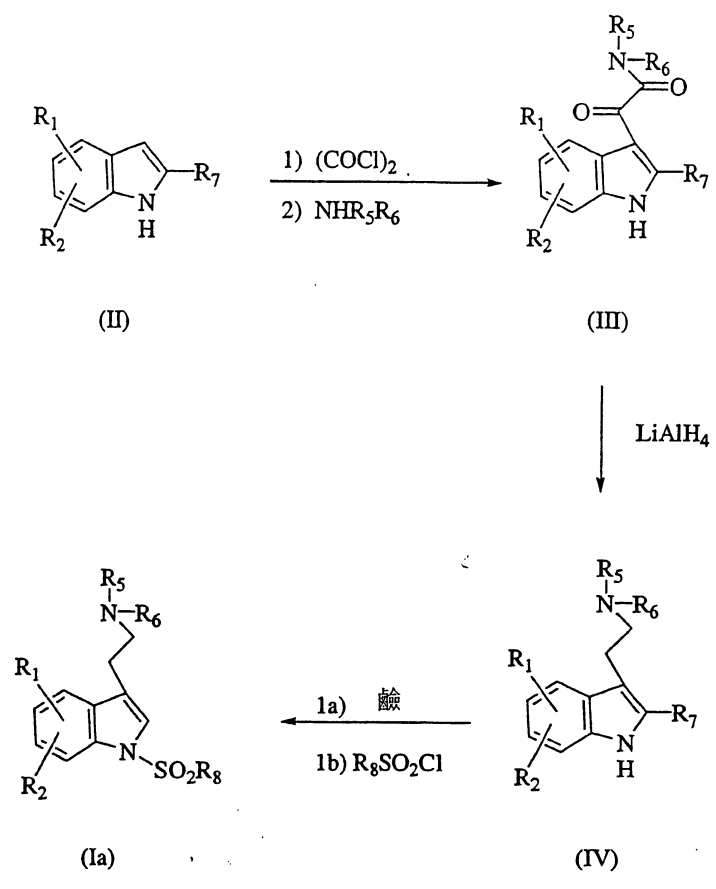
2-[1-(6-氯基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(6-氯基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-6-氟基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

及其立體異構物；或醫藥上可接受的鹽類。

本發明之化合物可使用傳統合成方法來製備，且需要時可使用標準分離及單離技術來製備，例如，其中 Q 為  $\text{SO}_2$ 、n 為 2 且  $\text{R}_3$  及  $\text{R}_4$  為 H (Ia) 之式 I 化合物可以將式 I 之吡啶衍生物連續與氯化草醯及胺反應，而得到式 III 之中間產物；式 III 之還原羰基與氫化鋰鋁反應得到對應之式 IV 之 3-乙基胺衍生物；且該式 IV 衍生物與鹼基如第三丁氧基鉀或氫化鈉反應之後以氯化磺醯 ( $\text{R}_8\text{SO}_2\text{Cl}$ ) 反應得到所欲之式 Ia 產物。反應順序顯示在第 I 流程圖中。

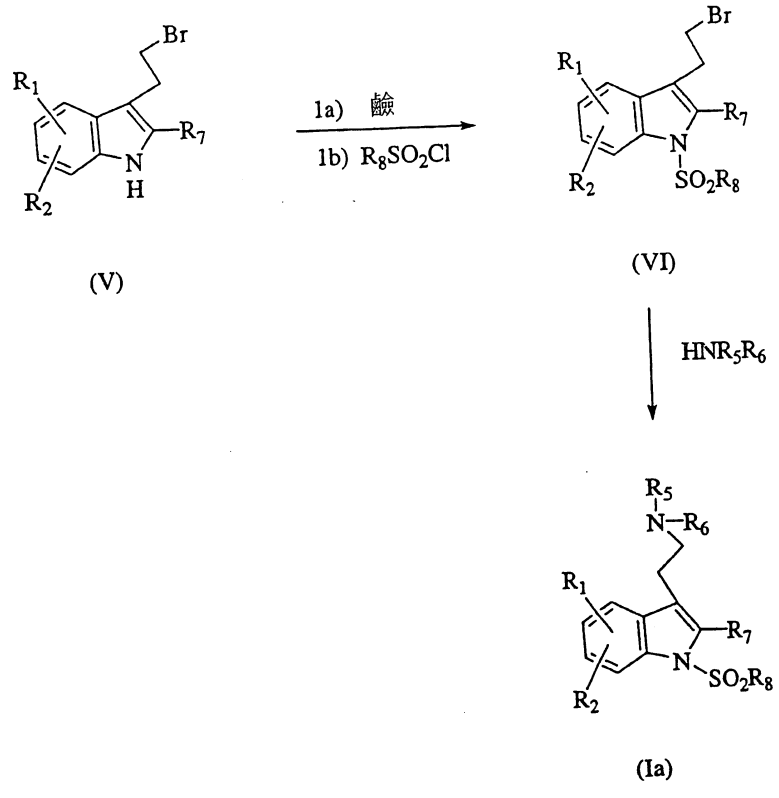
流程圖 I



於式 IV 之中間產物，其中  $R_5$  或  $R_6$  為 H，在最後磺醯化反應前，可以傳統保護試劑如碳酸二-t-丁酯來保護式 IV 胺，所得到之 N-經保護的式 I 化合物然後可在酸中除去保護。

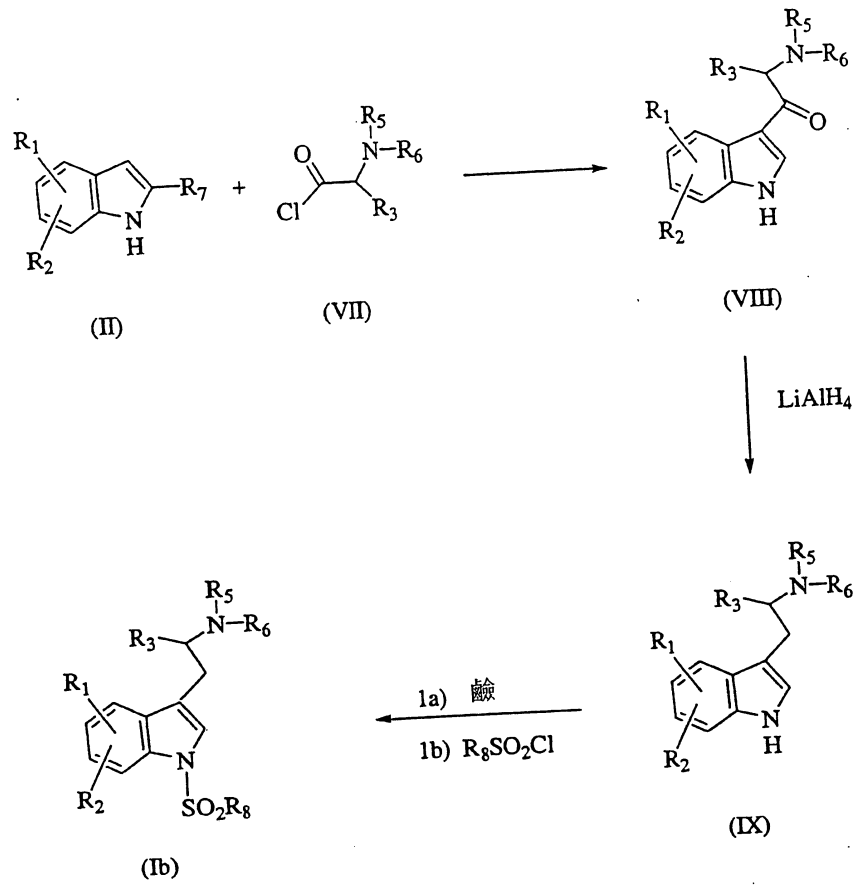
亦選擇性地，式 Ia 化合物可以式 V 之 3-(2-溴乙基)衍生物連續與鹼基及氯化磺醯 ( $R_8\text{SO}_2\text{Cl}$ ) 反應，得到式 VI 中間產物，且式 VI 中間產物與胺 ( $\text{HNR}_5\text{R}_6$  反應) 得到所欲之式 Ia 產物。反應步驟顯示在第 II 流程圖。

流程圖 II



其中  $R_3$  或  $R_4$  為其他非 H 之基且 Q 為  $SO_2$  (Ib) 之式 I 化合物可以式 II 中間物與格雷尼亞 (Grignard) 試劑 (如溴化乙鎂) 和式 VII 之氯化胺基酸連續反應，而獲得式 VIII 之 3-乙醯化化合物；以還原劑如氫化鋰鋁還原該式 VIII 化合物以獲得相對應之式 IX 之 3-烷基胺基化合物並磺酸化式 IX 化合物如以上面流程圖 I 及 II 中描述以生產所欲之式 Ib 產物。反應步驟顯示在第 III 流程圖。

流程圖 III

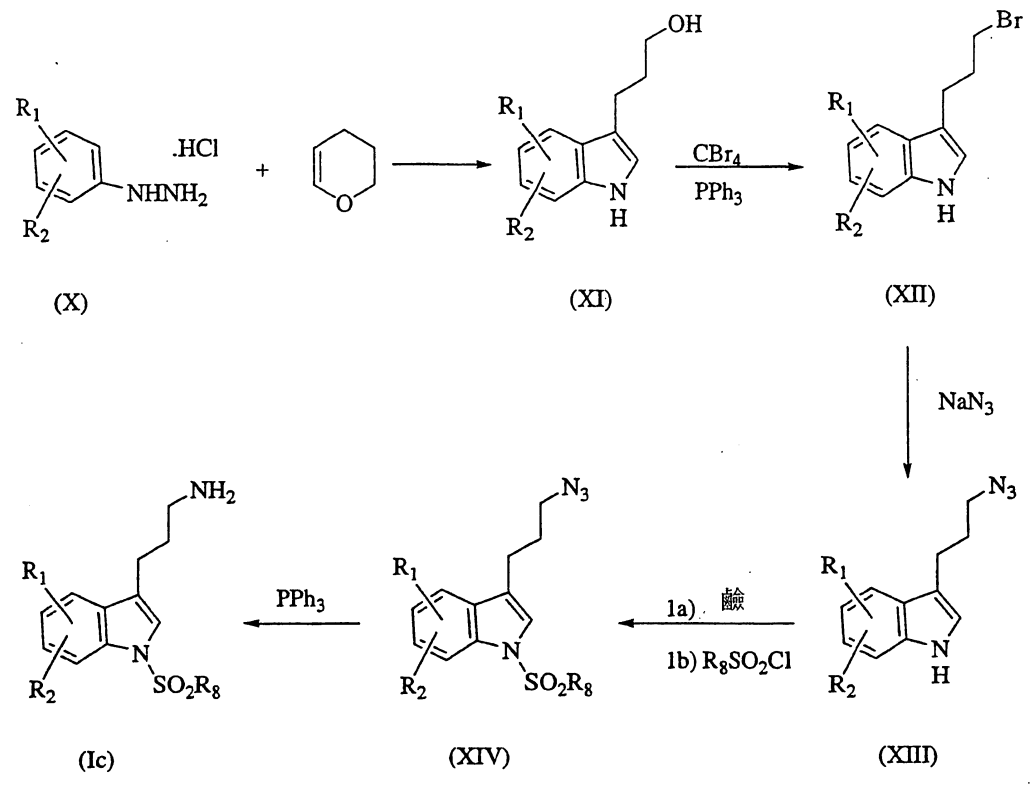


在  $R_5$  或  $R_6$  為 H 之情形，式 VII 之胺基酸氯化物之氮原子被保護且相應之結果產物可使用傳統方法來去除保護以得到所欲之其中  $R_5$  或  $R_6$  為 H 之式 Ib 化合物。

其中 Q 為  $SO_2$ ；n 為 3；且  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  為 H (Ic) 之式 I 化合物可以經由將式 X 之芳基 氯化氫與 3,4-二氫-2H-吡喃連續反應以獲得式 XI 之吡啶-3-基-丙醇-1-醇；以溴置換羥基以獲得相對應的式 XII 溴化物；將式 XII 化合物與鈉疊氮化合物反應以形成式 XIII 疊氮化合物；磺醯化式 XIII 疊氮化合物以得到式 XIV 化合物並經由三苯基磷轉化式 XIV 化合物成為所欲之式 Ic 胺。反應步驟顯示在

第 IV 流程圖。

流程圖 IV



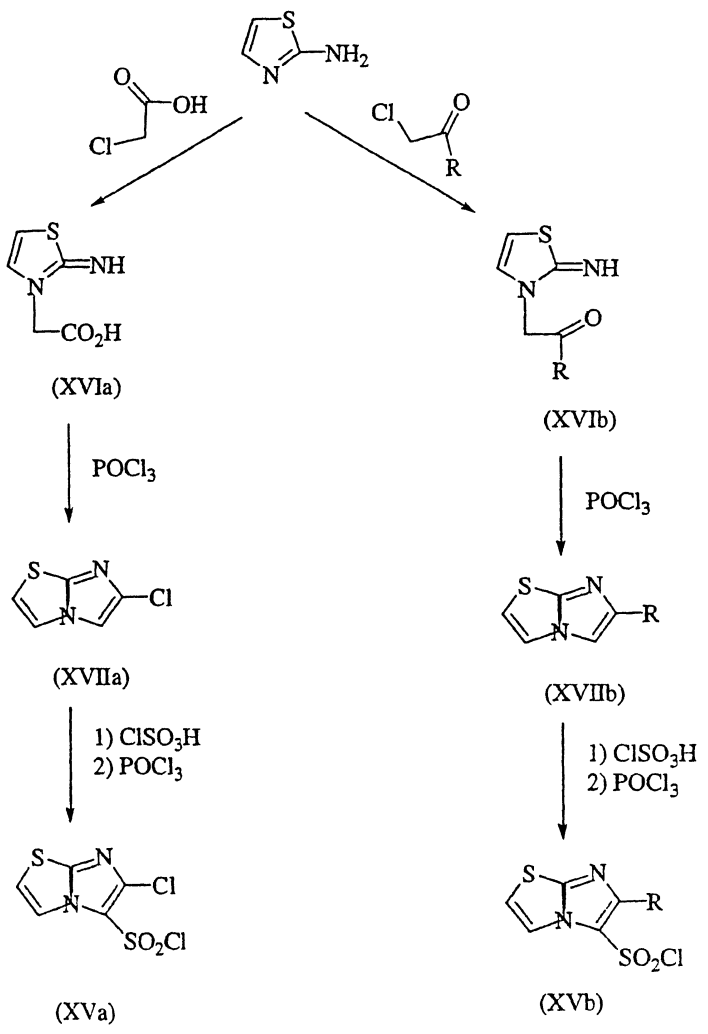
相似地，其中 Q 為  $CO$ 、 $CONR_9$  或  $CSR_{10}$  之式 I 化合物可使用上列在流程圖 I、II、III 及 IV 所說明之步驟來製備，並使用適切的取代酸氯化物、異氰酸鹽或異硫氰酸鹽以取代  $R_8SO_2Cl$ 。

在上述反應中 useful 之保護基包括羧酸 t-丁酯、乙醯基、苄氧羰基或在標準合成步驟中任一已知之可保護鹼基性氮之傳統基。

磺醯氯化物 ( $R_8SO_2Cl$ ) 可自商業上或以傳統技術獲得，例如，式 Xva 及 Xvb 之 6-取代之 -咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基氯化物，可由 2-胺基噻唑與氯醋酸或適當氯

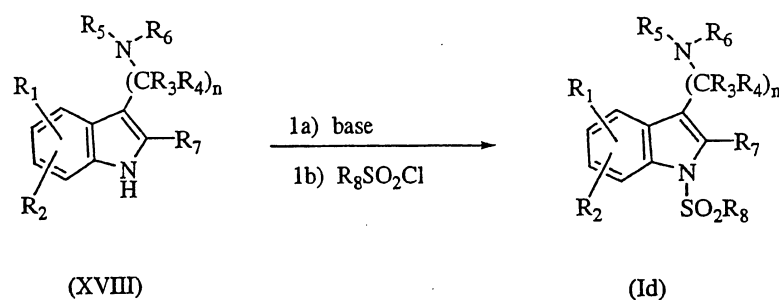
甲基酮之反應製備而分別得到 2-亞胺基-4-噻唑啉-3-基醋酸 (XVIa) 或 2-亞胺基-4-噻唑啉-3-基酮 (XVIb)；將 XVIa 或 XVIb 與  $\text{POCl}_3$  反應，在 XVIa 之情形，獲得 6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑 (XVIIa)，在 XVIb 之情形，獲得 6-經取代的-咪唑并[2,1-b]噻唑 XVIIb；並隨後分別將 XVIIa 及 XVIIb 化合物與氯磺酸及  $\text{POCl}_3$  反應，而得到所欲之式 Xva 及 Xvb 之磺醯基氯化物。此反應在流程圖 V 中說明，其中 R 代表可選擇的取代基如上面描述但排除鹵素。

流程圖 V



本發明具進步性的提供一種製備式 I 化合物之方法，其中  $\text{SO}_2$ 、 $n$  為 2 且  $\text{R}_5$  及  $\text{R}_6$  為非 H 之基 (Id)，其包含在鹼基存在下，選擇性地在溶劑中，將式 XVIII 化合物與磺醯氯化物 ( $\text{R}_8\text{SO}_2\text{Cl}$ ) 反應。此步驟顯示在流程圖 VI。

流程圖 VI



適合於本發明方法中使用之鹼基為強鹼基如  $\text{NaH}$ 、 $\text{KOt-Bu}$  或任一傳統能夠自鹼基性吡啶或苯并咪唑氮原子中移除質子之鹼基。

本發明式 I 化合物具進步性可被利用於治療與 5-HT<sub>6</sub> 受器有關或受此受器影響之中樞神經系統失調如運動、情緒、精神、認知、神經退化症等失調，例如阿茲海默氏症、帕金森氏症、注意力缺乏障礙、焦慮、癲癇、抑鬱、強迫症、偏頭痛抑鬱、睡眠失調、神經退化症（如頭部創傷或中風）、進食失調（如厭食症或貪食症）、精神分裂症、失憶症、與藥物或尼古丁濫用之戒除有關之失調等，或某些腸胃道失調如刺激性腸症候群。因此，本發明提供一種在需要治療與 5-HT<sub>6</sub> 受器有關或受此受器影響之中樞神經系統失調之病患之方法，其包含提供該病患治療上有效量之如上所述之式 I 化合物。此化合物可經由口服或腸胃外

給藥或以任何常見之已知可有效給與治療藥劑於需要治療的病患之方法。

在特定 CNS 失調之治療中所提供之治療上有效量可依據特定欲治療病況、體積、年齡及病患之反應型式、疾病嚴重性、主治醫師之判斷等而變化，一般而言，每日口服給藥之有效量可約為 0.01 至 1,000mg/kg，較佳約為 0.5 至 500mg/kg，而腸胃外給藥之有效量約為 0.1 至 100mg/kg，較佳約為 0.5 至 50mg/kg。

在實際操作時，經由以固體或液體形式給與此化合物或其先驅物提供本發明化合物，以純的化合物或與一或多種慣用之一藥載體或賦形劑合併給與。因此，本發明提供一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受的載體及如上所述之有效量式 I 化合物。

適合於組成物使用之固體載體包括一或多種物質，其亦可作為調味劑、潤滑劑、穩定劑、懸浮劑、填充劑、助流劑、壓製輔助物、結合劑、藥錠分解劑或封膠材料。在粉劑中，載體可為被細碎分開的固體，其與被細碎分開的 I 化合物混合。在錠劑中，I 化合物可與具有不可或缺之壓製特性之載體以適當比例混合，並壓緊成所欲之形狀及大小。該粉末及錠劑可含有多至 99 重量%之式 I 化合物。適合於本發明組成物使用之固體載體包括磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶、低熔點蠟及離子交換樹脂。

在本發明組成物中可使用適於製備溶液、懸浮液、乳劑、糖漿及香酒之任一醫藥上可接受的液體載體，式 I 化合物可被溶解或懸浮在醫藥上可接受的液體載體如水、有機溶劑或醫藥上可接受油或脂肪或其混合物中。該液體組成物可含有其他適當的醫藥添加劑，如溶解劑、乳化劑、緩衝劑、防腐劑、增甜劑、調味劑、懸浮劑、增稠劑、著色劑、年性調節劑、穩定劑、滲透壓調節劑等，適合於口服或腸胃外給藥之液體載體之例子包括水（特別是含有如上之添加劑，如纖維素衍生物，較佳為羧基甲基纖維素鈉溶液）、酒精（包括一元醇及多元醇，如乙二醇）或它們的衍生物，或油（例如分餾取得之椰子油及花生油）。於腸胃外給藥時載體亦可為油性酯如油酸乙酯或肉豆蔻酸異丙酯。

為無菌溶液或懸浮液之本發明組成物是適合於肌肉內、腹腔內或皮下注射的，無菌溶液亦可以靜脈內給藥。適合於口服之發明組成物可以液體或固體組成物形式。

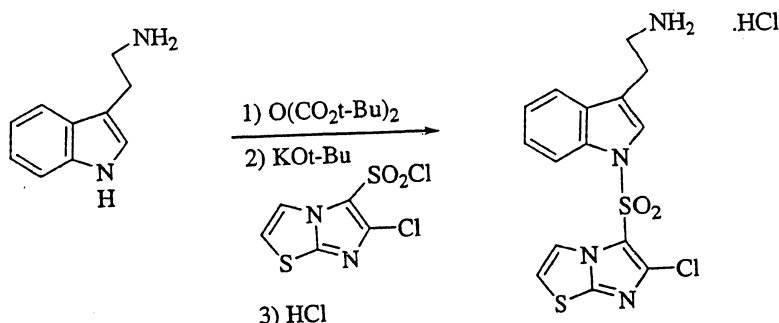
為了更清楚了解，並為了更清楚說明本發明，其具體實例陳述如下，下列實例僅具說明的，且應了解並未以任何方式限制本發明範圍及根本原則。

除非有其他陳述，否則所有部份為以重量計其部分，NMR 及 HPLC 分別係指核磁共振及高效率液體色層分析，THF 及 EtOAc 分別係指四氫呋喃及醋酸乙酯。

#### (四)實施方式

##### 實例 1

2 - { 1 - [ ( 6 - 氯基咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 基 ) 磺醯基 ] -  
1H-吲哚 - 3 - 基 } 乙基胺氯化氫之製備



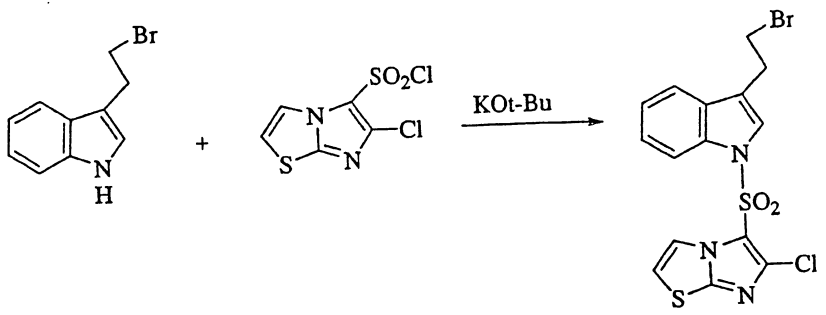
色胺溶液 (4.2g, 26.2mmol) 以 1:1 與丙酮混合；水以碳酸二 - t - 丁酯 (6.5g, 27.8mmol) 及  $K_2CO_3$  (7.5g, 54.4mmol) 處理，在室溫下攪拌 16 小時，在真空中濃縮成水性混合物並以 EtOAc 提取。將提取物合併，以  $MgSO_4$  乾燥並在真空中濃縮。結果之殘餘物 (5.6g, 21mmol) 與在 THF 中之 6-氯基咪唑并 [ 2, 1 - b ] 噻唑 - 5 - 磺醯基氯化物之混合物，在室溫下 (5.01g, 19.5mmol) 以第三丁氧基鉀 (4.3g, 9mmol (2eq.)) 分配方式處理，攪拌 16 小時，將其倒注入飽和  $NaHCO_3$  溶液中並以 EtOAc 提取。將提取物合併，以  $MgSO_4$  乾燥並在真空中濃縮。結果之殘餘物以色層分析 (矽膠，在己烷中之 10-60%EtOAc 作為溶析液) 獲得受保護之 5-磺醯基 - 色胺中間產物之黃褐色固體，5.6g (60%產量)。該中間產物 (6.8g, 4.2mmol) 在液丙醇之溶液以在二噁烷中之 4N HCl (40mL, 11equiv.) 處理，攪拌 4 小時並過濾。過濾器附著物以乙醚清洗並在空氣中乾燥以得到 3.2g (55%產量) 灰白色固體之標題產物，mp 239-241°C，以 NMR 及質譜分析

作鑑定。

實例 2

3-(2-溴乙基)-1-(6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰基)

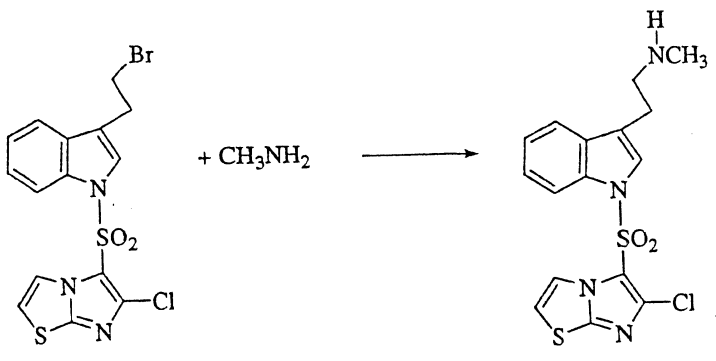
吡啶之製備



3-(2-溴乙基)吡啶 (1.0g, 4.46mmol) 及 6-氯基咪唑并 [2,1-b]噻唑-5-磺酰基氯化物 (0.96g, 1.1eq.) 在 THF 之混合物以第三丁氧基鉀 (0.48g, 1.1equiv.) 在室溫下處理，攪拌 16 小時，以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 驟止，並以 EtOAc 提取，將提取物合併，以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮而獲得 1.2g 棕色油 (58%產量) 之標題產物，以 HPLC 及質譜分析鑑定。

實例 3

{2-[1-(6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺之製備



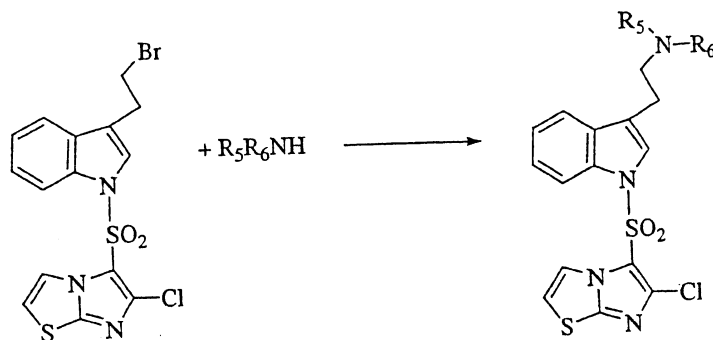
在 THF 中之 3-(2-溴乙基)-1-(6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰基)吲哚 (92mg, 0.20mmol) 溶液以甲基胺 (2M 在甲醇中, 0.4mL, 2eq.) 處理, 在 50°C 加熱 24 小時, 在真空中冷卻並濃縮。結果殘餘物以 HPLC<sup>1</sup> 純化而得到 18.5mg 白色固體之標題產物, 以 HPLC<sup>2</sup> 及質譜分析鑑定。

(<sup>1</sup>HPLC 條件 (預備的): Gilson Preparative HPLC system; YMC Pro C18, 20mm x 50mm ID, 5uM column; 2mL 注射; 溶劑 A: 0.02% TFA/水; 溶劑 B: 0.02% TFA/乙腈; 梯度: Time 0: 95% A; 2 min: 95% A; 14 min: 10% A, 15min: 10% A, 16min: 95% A; 流速: 22.5mL/min; 偵測: 254nm DAD。

<sup>2</sup>HPLC 條件 (分析的): Hewlett Packard 1100 HPLC system; Waters Xterra C18, 2mm x 30mm ID, 3uM column; 5uL 注射; 溶劑 A: 0.02% TFA/水; 溶劑 B: 0.02% TFA/乙腈; 梯度: Time 0: 95% A; 0.2min: 95% A; 3min: 5% A; 流速 1.2mL/min; 偵測: 254nm DAD。)

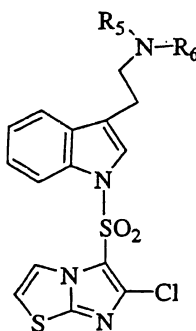
#### 實例 4-11

N-經取代的 -2-{1-[ (6-氨基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基) 磺酰基 ]-1H-吲哚-3-基} 乙基胺衍生物之製備



使用上述基本之相同步驟並使用適當胺，獲得顯示在表 1 之化合物，並以 HPLC 及質譜分析鑑定。

表 I



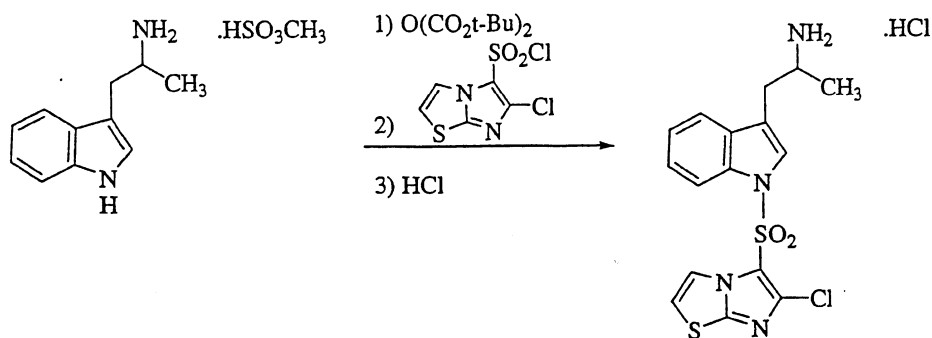
實例 號碼			HPLC <sup>1</sup>	
	R5	R6	Min.	M+H
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1.75	410
5	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.01	472
6	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		1.74	436
7	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		1.69	465
8	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		1.67	450
9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.88	486
10	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.90	486
11	-CH(CO <sub>2</sub> H)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		1.96	480

(<sup>1</sup>HPLC 條件 (分析的): Hewlett Packard 1100 HPLC system; Waters Xterra C18, 2 mm x 30 mm ID, 3uM column; 5u 注射; 溶劑 A: 0.02% TFA/水; 溶劑 B: 0.02% TFA/乙腈; 梯度: Time 0: 95% A; 0.2 min: 95% A; 3 min: 5% A; 流速 1.2 mL/min; 偵測: 254nm DAD)

## 實例 12

2 [1-(6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-

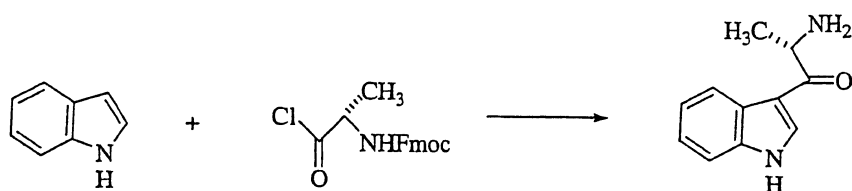
## 3-基]-1-甲基乙基胺氯化氫



在以 1:1 混合之丙酮:水之  $\alpha$ -甲基色胺甲磺酸鹽 (5.0g, 18.5mmol) 溶液以二碳酸二-t-丁酯 (7.7g, 55.5mmol, 3eq.) 處理, 在室溫下攪拌 16 小時, 濃縮成水溶性混合物並以 EtOAc 提取。將提取物合併, 以  $MgSO_4$  乾燥並在真空中濃縮。結果殘餘物 (2.0g, 7.3mmol, 1.1eq.) 部分與在 THF 中之 6-氯基咪唑 [2,1-b] 噻唑-5-磺醯基氯化物 (1.7g, 6.6mmol, 1.0eq.) 之混合物, 以第三丁氧基鉀 (820mg, 7.3mmol, 1.1equiv.) 分部方式處理, 在室溫下攪拌 1 小時, 倒注入飽和  $NaHCO_3$ , 並以 EtOAc 提取。將提取物合併, 以  $Na_2SO_4$  乾燥並在真空中濃縮。此結果殘餘物以色層分析 (矽膠, 在己烷中之 20-50% EtOAc 作為梯度溶析液) 獲得 1.7g 棕色油無鹼基之標題產物 (50%產量)。以在二噶烷中之 4N HCl 處理, 隨後過濾, 且來自乙醇之過濾器附著物再結晶產生 1.0g 輕棕色固體之標題產物 (40%產量), 以 NMR 及質譜分析作鑑定。

## 實例 13

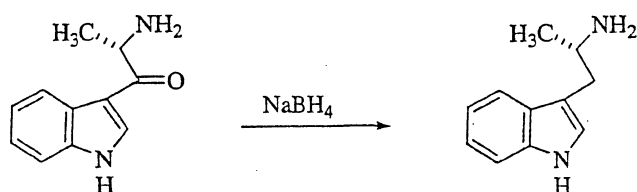
(S)-2-胺基-1-(1H-吲哚-3-基)-丙烷-1-酮



吲哚 (1.1g, 9.3mmol, 1.0eq.) 在二氯甲烷之溶液在  $N_2$  之  $0^\circ C$  下以溴化乙鎂 (9mL 3.0M 在乙醚中, 27mmol, 3equiv.) 滴定處理, 隨後回溫至室溫 1 小時, 冷卻至  $0^\circ C$ , 以在二氯甲烷中之 Fmoc-L-丙胺酸氯化物 (14.0mmol, 1.5eq.) 滴定處理, 使其回溫至室溫中 1 小時, 注入超過 50mL 之水溶性 1N HCl, 冷卻至  $0^\circ C$  並在  $0^\circ C$  攪拌 15 分鐘。不同相會被分離, 有機相在過量  $Na_2SO_4$  中乾燥, 並在真空中濃縮而到殘餘物, 殘餘物以飽和  $NaHCO_3$  稀釋並以 EtOAc 提取。將提取物合併, 並在真空中濃縮得到殘餘物, 將其溶解於在二甲基甲醯胺中之 10% 六氫吡啶, 並在室溫攪拌 1 小時。結果溶液以飽和  $NaHCO_3$  稀釋並以 EtOAc 提取。將提取物合併, 以過量  $MgSO_4$  乾燥並在真空中濃縮, 產生 0.8g 棕色油之標題產物 (47% 產量), 並以 HPLC 及質譜分析鑑定。

#### 實例 14

(S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-甲基乙基胺之製備

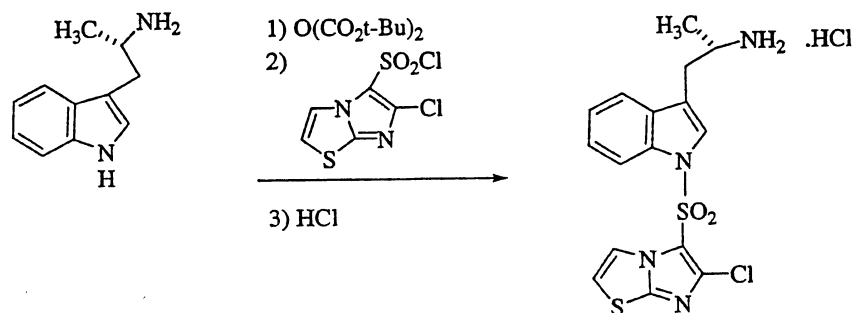


在乙腈及異丙醇中之 (S)-2-胺基-1-(1H-吲哚-3-基)-丙

烷 -1- 酮 (0.47g, 2.5mmol, 1.0eq.) 以  $\text{NaBH}_4$  (285mg, 7.49mmol, 3.0equiv.) 分部方式處理，在逆流溫度下加熱 24 小時，在  $\text{N}_2$  下之室溫中攪拌 36 小時，以甲醇驟止，濃縮並被分層在水及 EtOAc 之間。EtOAc 相以過量  $\text{MgSO}_4$  乾燥並在真空中濃縮，產生棕色油之標題產物，並以 HPLC 及質譜分析鑑定。

### 實例 15

(S)-2-[1-(6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰基)-1H-吲哚-3-基]-1-甲基乙基胺氯化氫之製備



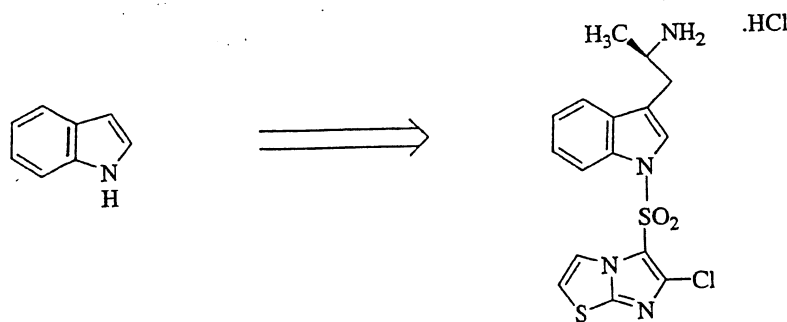
將 (S)-2-(1H-吲哚-3-基)-1-甲基乙基胺 (0.43g, 2.5mmol) 及二碳酸二-t-丁酯 (0.60g, 2.75mmol) 在丙酮之混合物，在  $0^\circ\text{C}$  下，以水溶性  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.5g, 25mmol) 之滴定方式處理，使其回溫至室溫中 16 小時，濃縮成水溶性殘餘物並以 EtOAc 提取。將提取物合併，以過量  $\text{MgSO}_4$  乾燥並在真空中濃縮，結果之殘餘物以色層分析 (矽膠，在己烷中之 10-50% EtOAc 作為梯度溶析液)，獲得受保護之 2-methyl 色胺。此保護之色胺 (0.17g, 0.62mmol) 及在 THF 之 6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰基氯化物 (0.16g.

0.62mmol)之混合物，以第三丁氧基鉀(77mg, 0.68mmol)在室溫中處理，攪拌1小時，倒注至飽和NaHCO<sub>3</sub>中，並以EtOAc提取。將提取物合併，以過量Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。將結果之殘餘物分散在THF及在二噁烷中之4N HCl，攪拌16小時，在真空中濃縮，並以HPLC<sup>1</sup>純化以得到0.62mg米色固體標題產物(35%產量)，以NMR及質譜分析作鑑定。

(<sup>1</sup>HPLC條件:Hewlett Packard 1100 HPLC system; Waters Xterra C18, 2mm x 30mm ID, 3uM column; 5uL 注射; 溶劑 A: 0.02% TFA/水; 溶劑 B: 0.02% TFA/乙腈; 梯度: Time 0: 95% A; 0.2min: 95% A; 3min: 5%A; 流速 1.2mL/min; 偵測: 254nm DAD。)

#### 實例 16

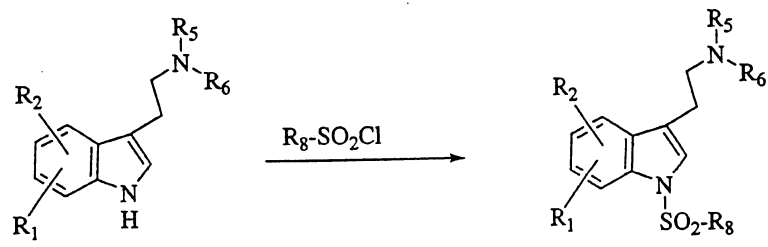
®-2-[1-(6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酰基)-1H-吲哚-3-基]-1-甲基乙基胺氯化氫



使用上述基本相同步驟並使用F-moc-D-丙胺酸作為起始材料，而獲得標題產物並以HPLC及質譜分析鑑定。

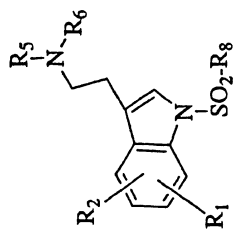
#### 實例 17-40

吲哚基烷基胺衍生物之製備



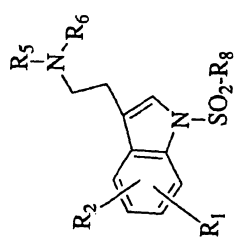
使用上述基本相同步驟並使用適當吲哚物質及磺醯基鹵化物，而獲得顯示在表 II 之化合物，並以 HPLC 及質譜分析鑑定。

表 II



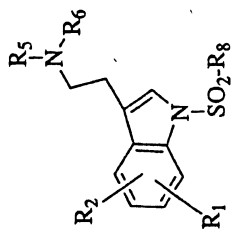
實例 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	HPLC <sup>1</sup>	M+H
17	H	H	H	H	2-氯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基	1.69	375.8
18	H	H	H	H	2,6-二氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.85	416.3
19	H	H	H	H	2-氯基苯并(d)咪唑并-[2,1-b]噻唑-5-基	1.88	431.9
20	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-氯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基	1.78	389.9
21	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2,6-二氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.84	430.3

表 II (續)



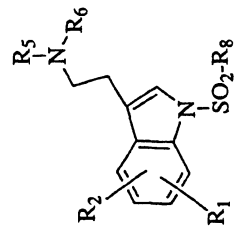
實例 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	HPLC <sup>1</sup>	M+H
22	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-氯基苯并(d)咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.88	445.9
23	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-氯基咪唑[1,2-a]吡啶-3-基	1.80	403.9
24	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,6-二氯基咪唑[2,1-b]噻唑-5-基	1.90	444.4
25	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-氯基苯并(d)咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.89	459.9
26	H	5-Cl	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.87	416.3

表 II (續)



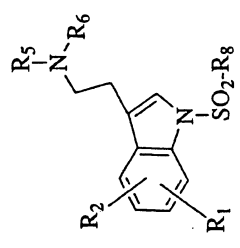
實例 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	HPLC <sup>1</sup>	M+H
27	H	5-Cl	H	H	2-氯基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基	1.82	410.3
28	H	5-Cl	H	H	2,6-二氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	2.02	450.7
29	H	5-Cl	H	H	2-氯基苯并(d)咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.98	466.4
30	H	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.67	411.9
31	H	6-OCH <sub>3</sub>	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.63	411.9

表 II(續)



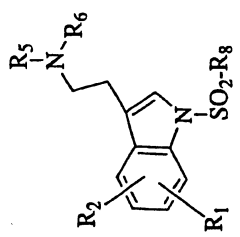
實例 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	HPLC <sup>1</sup>	M+H
32	H	5-Br	H	H	6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.85	460.8
33	H	5-OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	2.00	488.0
34	5-CH <sub>3</sub>	H	H	H	6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.74	395.9
35	H	6-CH <sub>3</sub>	H	H	6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.73	395.9

表 II (續)



實例 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	HPLC <sup>1</sup>	M+H
36	H	7-CH <sub>3</sub>	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	2.40	395.9
37	5-OH	H	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.46	397.9
38	5-F	H	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.65	399.9

表 II (續)

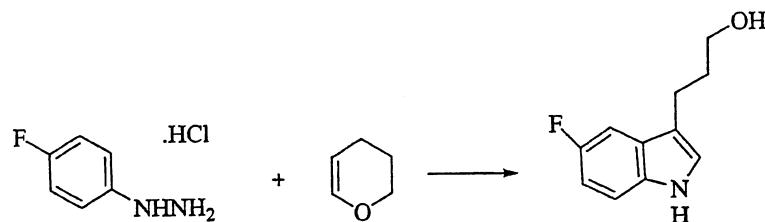


實例 No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	HPLC <sup>1</sup>	M+H
39	H	6-F	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	1.65	399.9
40	H	H	H	H	6-氯基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基	2.24	206

<sup>1</sup>HPLC 條件 : Hewlett Packard 1100 HPLC system; Waters Xterra C18, 2 mm x 30 mm ID, 3uM column; 5uL 注射 ; 溶劑 A: 0.02% TFA/water; 溶劑 B: 0.02% TFA/乙腈 ; 樣度 : 時間 0: 95% A; 0.2 min: 95% A; 3 min: 5% A; 流速 1.2 mL/min; 偵測 : 254 nm DAD.

## 實例 41

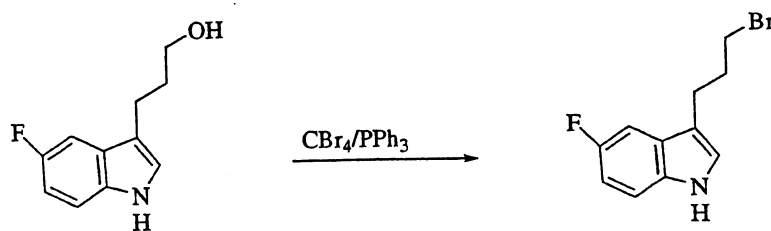
## 3-(4-氟苯基)-1H-吡咯-3-基丙烷-1-醇之製備



將 4-氟苯基肼氯化氫 (8.13 g, 50 mmol) 在水與二噁烷之混合物中之攪拌懸浮液，以 3,4-二氫-2H-吡喃 (4.6 ml, 50 mmol) 處理超過 5 分鐘之時間，在 100°C 加熱 18 小時，冷卻，以乙醚稀釋並過濾，以過量  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  使濾液乾燥並在真空中濃縮。結果之殘餘物以驟色層分析 (矽膠，1:1 EtOAc/己烷) 而得到 8.31 g 油狀之標題產物 (86% 產量)，並以 NMR 及質譜分析鑑定。

## 實例 42

## 3-(3-溴丙基)-5-氟基-1H-吡咯之製備

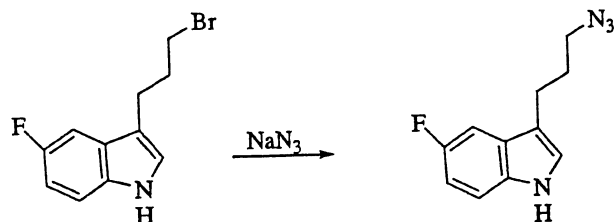


將 3-(5-氟基-1H-吡咯-3-基)-丙烷-1-醇 (2.15 g, 11.2 mmol)、四溴化碳 (4.80 g, 14.5 mmol) 及三苯基磷 (4.40 g, 16.7 mmol) 在二氯甲烷中之混合物攪拌 1 小時，並在真空中濃縮，結果之殘餘物以驟色層分析 (矽膠，EtOAc/己烷：3/7) 純化，以提供 1.97 g 油狀之標題產物 (69% 產量)，

並以 NMR 及質譜分析鑑定。

#### 實例 43

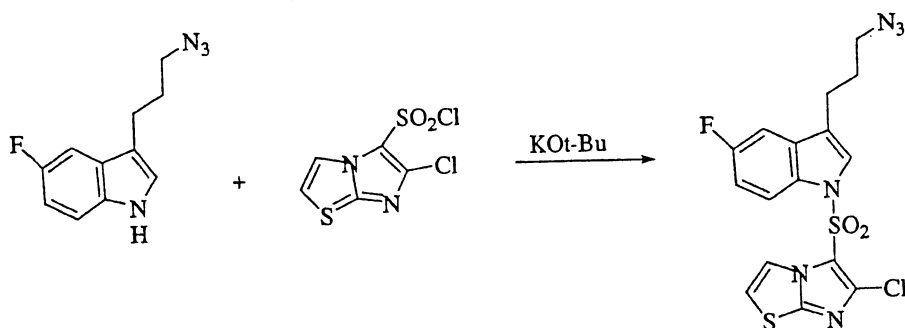
##### 3-(3-疊氮丙基)-5-氟基-1H-吡啶



在 60°C 下，3-(3-溴丙基)-5-氟基-1H-吡啶 (0.95g, 3mmol) 及疊氮化鈉 (0.59g, 9mmol) 在無水二甲基甲醯胺中被攪拌 18 小時，將其倒注水中，並以二氯甲烷提取。將提取物合併，以水清洗，以過量 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮。結果之殘餘物以驟色層分析 (flash chromatography) (矽膠，EtOAc/己烷：3/7) 純化，以提供 0.98g 清澈油狀之標題產物 (91% 產量)，並以 NMR 及質譜分析鑑定。

#### 實例 44

##### 3-(3-疊氮丙基)-1-[(6-氨基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)磺酰基]-5-氟基-1H-吡啶

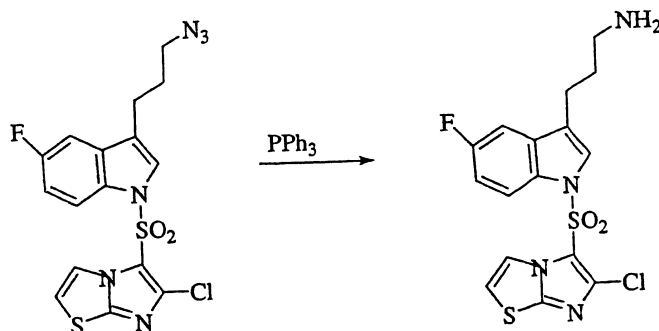


在氮氣下之室溫中，將 THF 中之 3-(3-疊氮丙基)-5-氟基-1H-吡啶 (150mg, 0.53mmol) 攪拌溶液以 KOt-Bu (0.55ml,

0.55mmol, 1M 在 THF 溶液中)處理, 攪拌 30 分鐘, 以 6-氨基咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺醯基氯化物(141mg, 0.55mmol)處理, 在室溫下攪拌 18 小時, 以 1N HCl 及水終止, 並以 EtOAc 稀釋。將兩相分離且以 EtOAc 提取水溶液相, 將提取物與有機相合併, 並以過量 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並在真空中濃縮。結果之殘餘物以驟色層分析純化(矽膠, EtOAc/己烷: 3/7), 以得到 203mg 黃色固體(88%產量), 並以 NMR 及質譜分析鑑定。

#### 實例 45

3-{1-[(6-氨基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)磺醯基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}丙烷-1-胺



在氮氣下之室溫中, 將 3-(3-疊氮丙基)-1-[(6-氨基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)磺醯基]-5-氟基-1H-吡啶(180mg, 0.41mmol)及三苯基膦(161mg, 0.62mmol)在 THF 及水中之混合物攪拌 24 小時, 並在真空中濃縮, 結果之殘餘物以驟色層分析純化(矽膠, EtOAc/2M NH<sub>3</sub> 在 MeOH:98/2), 以提供 132mg 灰白色固體之標體產物(78%產量), mp 139-141°C, 並以 NMR 及質譜分析鑑定。

#### 實例 46

試驗化合物之 5-HT<sub>6</sub> 結合親和性之比較性評估

試驗化合物對於血清素 5-HT<sub>6</sub> 受器之親和力以下列方法評估，增殖表現人類經選殖的 5-HT<sub>6</sub> 受器所培養之 Hela 細胞，並在低速下離心 (1,000xg) 10 分鐘以移除培養基。所增殖之細胞被懸浮在有一半的量是新鮮的生理磷酸緩衝食鹽溶液並在相同速度下再次離心，此操作被重複。然後將收集之細胞在十倍體積之 50mM Tris.HCl (pH 7.4) 及 0.5mM EDTA 中均質化。此均質液在 40,000xg 被離心 30 分鐘然後收集沉澱物。所獲得之塊狀物再次懸浮在 10 倍體積之 Tris.HCl 緩衝液並再次以相同速度離心，將最終塊狀物懸浮在小量之 Tris.HCl 緩衝液中，且此組織蛋白質內容物以 10-25  $\mu$ l 量被測定。依據在 Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265 (1951) 中所描述之方法，使用牛血清白蛋白作為蛋白質測定之標準，懸浮細胞膜之量被調整以提供 1.0mg/ml 之組織蛋白濃度之懸浮液，所製備之膜懸浮液 (10 倍濃縮) 被取 1.0ml 體積並儲存在 -70°C 直到在隨後之結合實驗中使用。

以總量 200  $\mu$ l 在 96 孔微量滴定盤格式中執行結合實驗，每一孔被加入下列混合物：80.0  $\mu$ l 之以 50mM Tris.HCl (pH 7.4) 配製之培養緩衝液，其含有 10.0mM MgCl<sub>2</sub> 及 0.5mM EDTA，及 20  $\mu$ l 之 [<sup>3</sup>H]-LSD (S.A., 86.0Ci/mmol，可取自 Amersham Life Science)，3.0nM。 [<sup>3</sup>H]-LSD 之解離常數，K<sub>D</sub>，在人類血清素 5-HT<sub>6</sub> 受器中之 K<sub>D</sub> 為 2.9nM，與增加之 [<sup>3</sup>H]-LSD 濃度以飽和結合決定。反應以最後添加 100.0  $\mu$ l

之組織懸浮液起始，非專一性結合以  $10.0 \mu\text{M}$  甲硫塞並 (methiothepin) 之存在下被起始，試驗化合物以  $20.0 \mu\text{l}$  被加入。

使反應在室溫之暗室中進行 120 分鐘，在此段時間中，經結合之配體-受器複合物在具有 Packard Filtermate® 196 Harvester 之無過濾器之 96 孔盤中被過濾出，結合的複合物在過濾盤中被捕捉，使其風乾並在裝置六個光倍增偵測器之 Packard TopCount® 中測量放射活性，在加入  $40.0 \mu\text{l}$  之 Microscint®-20 scintillant 至每一淺孔中後，將無過濾器盤加熱密封並在 Packard TopCount® 中計數出有 31.0% 之氬效率。

5-HT<sub>6</sub> 受器之專一性結合被定義為總放射活性結合在  $10.0 \mu\text{M}$  未標定甲硫塞並之存在下減少之量，在各種濃度之試驗化合物存在下之結合以在無試驗化合物存在下之專一性結合來表現，其結果以  $\log\%$  結合對於  $\log$  試驗化合物濃度來作圖。以電腦之輔助性 Prism® 程式計算資料點之非線性回歸分析， $\text{IC}_{50}$  及試驗化合物之  $K_i$  值具有 95% 之信心限度。資料點之線性回歸線被作圖，自  $\text{IC}_{50}$  之值被決定且  $K_i$  值基於下列方程式而被決定：

$$K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L/K_D)$$

其中  $L$  為所使用之放射活性配體之濃度， $K_D$  為配體對受器之解離常數，兩者皆以 nM 表現。

使用此試驗決定下列  $K_i$  值，並比較經由所展現之對 5-HT<sub>6</sub> 受器之結合所獲得已知代表性化合物之值，此資料顯示在

下表 III 中。

表 III

試驗化合物 (實例數)	5-HT 結合常數 $K_i$ (nM)
1	2
3	19
4	1
5	4
6	5
7	7
8	51
9	5
10	41
11	30
12	2
15	6
16	2
17	14
18	8
20	11
21	12
22	51
23	10
24	10
25	37
30	11
31	13
32	74

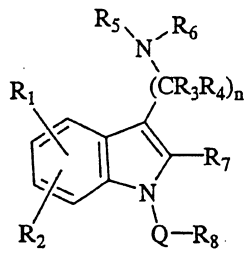
33	169
34	31
35	6
36	348
37	4
38	9
39	5
40	1.2
45	48

比較實例	5-HT 結合常數 $K_i$ (nM)
可拉平 (Clozapine)	6.0
羅拉平 (Loxapine)	41.4
溴麥角隱亭 (Bromocriptine)	23.0
甲硫塞並 (Methiothepin)	8.3
米安色林 (Mianserin)	44.2
歐藍拉平 (Olanzapine)	19.5

可由上述結果可知本發明化合物展現出對 5-HT<sub>6</sub> 受器之親和性。

## 肆、中文發明摘要

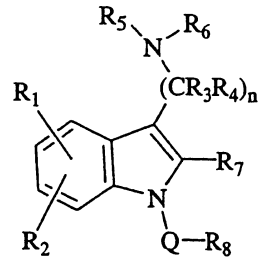
本發明提供一種式 I 化合物及其於治療與 5-HT<sub>6</sub> 受器有關或受其影響之失調之使用。



(I)

### 伍、英文發明摘要

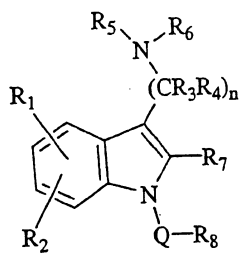
The present invention provides a compound of formula I and the use thereof for the therapeutic treatment of disorders relating to or affected by the 5-HT<sub>6</sub> receptor.



(I)

拾、申請專利範圍

1. 一種如式 I 之化合物：



(I)

其中

- Q 為 SO<sub>2</sub>、CO、CONR<sub>9</sub> 或 CSR<sub>10</sub>；
- n 為 2 或 3 之整數；
- R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 各自為 H、鹵素、CN、OCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CNR<sub>16</sub>NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、SO<sub>m</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、OR<sub>22</sub>、COR<sub>23</sub> 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；
- R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；
- R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，或 R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之額外雜原子的選擇性經取代之 5-7 員環；
- R<sub>7</sub> 為 H、鹵素，或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、芳基或雜芳基；
- R<sub>8</sub> 為選擇性被取代之 8-13 個雙環或三環系統，其在

銜接處具有 N 原子且選擇性地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外的雜原子；

m 為 0 或 1 或 2 之整數；

$R_9$  及  $R_{10}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{19}$  及  $R_{23}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{22}$  各自獨立為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基；且

$R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{20}$  及  $R_{21}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_4$  烷基；或  $R_{20}$  及  $R_{21}$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之另一雜原子之 5-7 員環；或

其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q 為  $SO_2$ 。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 n 為 2。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R_8$  為選擇性被取代之咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑基環系統。
5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中  $R_7$  為 H。
6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 n 為 2。
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中  $R_3$  及  $R_4$  為 H。
8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中  $R_8$  為 6-氨基-咪唑并 [2,1-b][1,3]噻唑-5-基。

9. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其自下列所組成之群中選出：

2 - { 1 - [ ( 6 - 氨基咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 基 ) 磺醯基 ] - 1H - 吡啶 - 3 - 基 } 乙基胺；

2 - { 1 - [ ( 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 基 ) 磺醯基 ] - 1H - 吡啶 - 3 - 基 } 乙基胺；

{ 2 - [ 1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 甲基胺；

{ 2 - [ 1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } - 二甲基胺；

苄基 - { 2 - [ 1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 胺；

1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 3 - ( 2 - 吡咯啉 - 1 - 基乙基 ) - 1H - 吡啶；

1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 3 - [ 2 - ( 4 - 甲基六氫吡啶 - 1 - 基 ) 乙基 ] - 1H - 吡啶；

1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 3 - ( 2 - 六氫吡啶 - 1 - 基乙基 ) - 1H - 吡啶；

苄基 - { 2 - [ 1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 甲基胺；

{ 2 - [ 1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 苄乙基胺；

1 - { 2 - [ 1 - ( 6 - 氨基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺醯基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 吡咯啉 - 2 - 羧酸；

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-1-甲基乙基胺；

(R)-2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-1-甲基乙基胺；

(S)-2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-1-甲基乙基胺；

2-[1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

{2-[1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}二甲基胺；

{2-[1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}二甲基胺；

{2-[1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基}二甲基胺；

2-[5-氨基-1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[5-氨基-1-(2-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[5-氨基-1-(2,6-二氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[5-氨基-1-(2-氨基-苯并[d]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-乙基胺;

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-6-甲氧基-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[5-溴基-1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[5-苄氧基-1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-6-甲基-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]乙基胺;

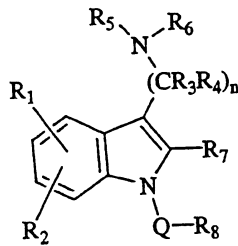
3-(2-氨基-乙基)-1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-5-醇;

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-6-氟基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

及其立體異構物；或醫藥上可接受的鹽類。

10. 一種用於在需要之病患上治療與 5-HT6 受器有關或受其影響之中樞神經系統失調之方法，其包含提供該病患一種治療上有效量之式 I 化合物：



(I)

其中

Q 為 SO<sub>2</sub>、CO、CONR<sub>9</sub> 或 CSR<sub>10</sub>；

n 為 2 或 3 之整數；

R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 各自為 H、鹵素、CN、OCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CNR<sub>16</sub>NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、SO<sub>m</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、OR<sub>22</sub>、COR<sub>23</sub> 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基

或雜芳基，或  $R_5$  及  $R_6$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之額外雜原子的選擇性經取代之 5-7 員環；

$R_7$  為 H、鹵素，或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳基或雜芳基；

$R_8$  為選擇性被取代之 8-13 個雙環或三環系統，其在銜接頭具有 N 原子且選擇性地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外的雜原子；

$m$  為 0 或 1 或 2 之整數；

$R_9$  及  $R_{10}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{19}$  及  $R_{23}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{22}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基；且

$R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{20}$  及  $R_{21}$  各自獨立為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_4$  烷基；或  $R_{20}$  及  $R_{21}$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之另一雜原子之 5-7 員環；或

其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽類。

11. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該失調為運動失調、焦慮症或認知障礙。

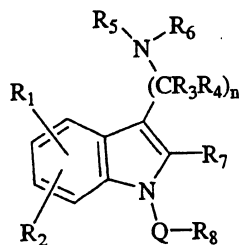
12. 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中該失調為精神分裂

或抑鬱。

13. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該失調為阿茲海默氏症或帕金森氏症。

14. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該失調為注意缺乏障礙或強迫症。

15. 一種醫藥組成物，其包含一種醫藥上可接受的載體及有效量之式 I 化合物：



(I)

其中

Q 為  $\text{SO}_2$ 、CO、 $\text{CONR}_9$  或  $\text{CSR}_{10}$ ；

n 為 2 或 3 之整數；

$\text{R}_1$  及  $\text{R}_2$  各自為 H、鹵素、CN、 $\text{OCO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}_{13}$ 、 $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 $\text{CNR}_{16}\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ 、 $\text{SO}_m\text{R}_{19}$ 、 $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ 、 $\text{OR}_{22}$ 、 $\text{COR}_{23}$  或選擇性被取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

$\text{R}_3$  及  $\text{R}_4$  各自為 H 或選擇性被取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基；

$\text{R}_5$  及  $\text{R}_6$  各自為 H 或選擇性被取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基，或  $\text{R}_5$  及  $\text{R}_6$  可與其連接之原子一起，以

形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之額外雜原子的選擇性經取代之 5-7 員環；

$R_7$  為 H、鹵素，或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳基或雜芳基；

$R_8$  為選擇性被取代之 8-13 個雙環或三環系統，其在銜接頭具有 N 原子且選擇性地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外的雜原子；

$m$  為 0 或 1 或 2 之整數；

$R_9$  及  $R_{10}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{19}$  及  $R_{23}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{22}$  各自獨立為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基；且

$R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{20}$  及  $R_{21}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_4$  烷基；或  $R_{20}$  及  $R_{21}$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之另一雜原子之 5-7 員環；或其立體異構物或其醫藥上可接受的鹽類。

16. 如申請專利範圍第 15 項之組成物，其所含式 I 化合物其中之 Q 為  $SO_2$ 。

17. 如申請專利範圍第 16 項之組成物，其所含式 I 化合物其中之  $n$  為 2 且  $R_7$  為 H。

18. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其所含式 I 化合物其

中之  $R_3$  及  $R_4$  爲 H 且  $R_8$  爲 6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基。

19. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其所含式 I 化合物自下列所組成之群中選出：

2-{1-[(6-氨基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)磺醯基]-1H-吡啶-3-基}乙基胺；

2-{1-[(咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-基)磺醯基]-1H-吡啶-3-基}乙基胺；

{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}-二甲基胺；

苄基-{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}胺；

1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-3-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-吡啶；

1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-3-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基]-1H-吡啶；

1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-3-(2-六氫吡啶-1-基乙基)-1H-吡啶；

苄基-{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}甲基胺；

{2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]乙基}苯乙基胺；

1 - { 2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 吡咯啉 - 2 - 羧酸 ;

2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] - 1 - 甲基乙基胺 ;

( R ) - 2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] - 1 - 甲基乙基胺 ;

( S ) - 2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] - 1 - 甲基乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 2 - 氯基 - 咪唑并 [ 1 , 2 - a ] 吡啶 - 3 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 2 , 6 - 二氯基 - 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 2 - 氯基 - 苯并 [ d ] 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 3 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

{ 2 - [ 1 - ( 2 - 氯基 - 咪唑并 [ 1 , 2 - a ] 吡啶 - 3 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 甲基胺 ;

{ 2 - [ 1 - ( 2 , 6 - 二氯基 - 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 甲基胺 ;

{ 2 - [ 1 - ( 2 - 氯基 - 苯并 [ d ] 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 3 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 甲基胺 ;

{ 2 - [ 1 - ( 2 - 氯基 - 咪唑并 [ 1 , 2 - a ] 吡啶 - 3 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 二甲基胺 ;

{ 2 - [ 1 - ( 2 , 6 - 二氯基 - 咪唑并 [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 二甲基胺 ;

{ 2 - [ 1 - ( 2 - 氯基 - 苯并 [ d ] 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 3 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基 } 二甲基胺 ;

2 - [ 5 - 氯基 - 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 5 - 氯基 - 1 - ( 2 - 氯基 - 咪唑并 [ 1, 2 - a ] 吡啶 - 3 - 磺酰基 ) 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 5 - 氯基 - 1 - ( 2, 6 - 二氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 5 - 氯基 - 1 - ( 2 - 氯基 - 苯并 [ d ] 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 3 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] - 乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 5 - 甲氧基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 6 - 甲氧基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 5 - 溴基 - 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 5 - 苄氧基 - 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 5 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 6 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

2 - [ 1 - ( 6 - 氯基 - 咪唑并 [ 2, 1 - b ] [ 1, 3 ] 噻唑 - 5 - 磺酰基 ) - 7 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 乙基胺 ;

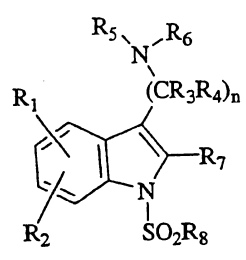
3-(2-氨基-乙基)-1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-1H-吡啶-5-醇；

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

2-[1-(6-氨基-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰基)-6-氟基-1H-吡啶-3-基]乙基胺；

及其立體異構物；或醫藥上可接受的鹽類。

20. 一種式 Id 化合物之製備方法



(Id)

其中

Q 為 SO<sub>2</sub>、CO、CONR<sub>9</sub> 或 CSR<sub>10</sub>；

N 為 2 或 3 之整數；

R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 各自為 H、鹵素、CN、OCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>、CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CNR<sub>16</sub>NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、SO<sub>m</sub>R<sub>19</sub>、NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>、OR<sub>22</sub>、COR<sub>23</sub> 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 各自為 H 或選擇性被取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基

或雜芳基，或  $R_5$  及  $R_6$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之額外雜原子的選擇性經取代之 5-7 員環；

$R_7$  為 H、鹵素，或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、芳基或雜芳基；

$R_8$  為選擇性被取代之 8-13 個雙環或三環系統，其在銜接頭具有 N 原子且選擇性地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外的雜原子；

$m$  為 0 或 1 或 2 之整數；

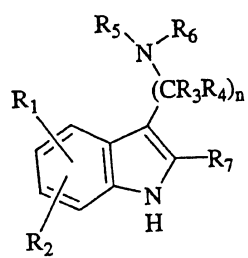
$R_9$  及  $R_{10}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、芳基或雜芳基；

$R_{12}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{19}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_6$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基；

$R_{14}$ 、 $R_{15}$  及  $R_{22}$  各自獨立為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_6$  烷基；且

$R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{20}$  及  $R_{21}$  各自為 H 或選擇性被取代之  $C_1-C_4$  烷基；或  $R_{20}$  及  $R_{21}$  可與其連接之原子一起，以形成選擇性地含選自 O、N 或 S 之另一雜原子之 5-7 員環；

其方法包含反應式 XVIII 化合物



(XVIII)

其中  $n$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  及  $R_7$  如上列之具磺醯基氯化物  $R_8SO_2Cl$  之式 Id 中所定義。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：