

# 發明專利說明書

200301123

(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：\_\_\_\_\_ ※IPC分類：A61K31/505

※申請日期：P1.12.13 CO1D247/02

## 壹、發明名稱

(中文) 新穎用途

(英文) NEW USE

## 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) 史帝芬 柏格

(英文) STEFAN BERG

住居所地址：(中文) 瑞典賽得特來 S-15185

(英文) S-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文) 瑞典

(英文) SWEDEN

## 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) 英商阿斯特捷利康英國股份有限公司

(英文) ASTRAZENECA UK LIMITED

住居所或營業所地址：(中文) 英國倫敦市史丹霍普路 15 號

(英文) 15 STANHOPE GATE, LONDON W1K 1LN,  
UNITED KINGDOM

國籍：(中文) 英國

(英文) UNITED KINGDOM

代表人：(中文) 凱文 比爾

(英文) KEVIN BILL

發明人 2

姓名：(中文) 拉頓 巴特

(英文) RATAN BHAT

住居所地址：(中文) 瑞典賽得特來 S-15185

(英文) S-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 3

姓名：(中文) 菲爾 艾德華斯

(英文) PHIL EDWARDS

住居所地址：(中文) 美國德拉威州威明頓市郵政信箱 15437 號

(英文) P.O. BOX 15437, WILMINGTON, DE 19850-5437, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 4

姓名：(中文) 史芬 海柏格

(英文) SVEN HELLBERG

住居所地址：(中文) 瑞典賽得特來-15185

(英文) S-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文) 瑞典

(英文) SWEDEN

## 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 2001/12/21 60/344,887

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 2001/12/21 60/344,887

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。

(1)

## 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)

### 技術領域

本發明係關於式 I 氧化吲哚衍生物以其自由態鹼或藥學上可接受鹽之新穎用途，以及新穎化合物，其製備方法，及使用於其製備之新穎中間物，含有該治療活性化合物之醫藥組合物，及該活性化合物於治療上之用途，尤其是在預防及 / 或治療與癡呆症相關之疾病、阿耳滋海默氏疾病及與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀上。

### 先前技術

糖原合成酶激酶 3 (GSK3) 為一種絲胺酸 / 蘇胺酸蛋白質激酶，由兩種異構重組物 ( $\alpha$  與  $\beta$ ) 組成，其係被不同基因編碼，但在催化功能部位內為高度同系性。GSK3 係高度地表現於中樞與末梢神經系統中。GSK3 會使數種受質磷醯基化，該受質包括  $\tau$ ,  $\beta$ -連環素，糖原合成酶，丙酮酸脫氫酶，及伸長引發因子 2b (eIF2b)。胰島素與生長因子會使蛋白質激酶 B 活化，其會使絲胺酸 9 殘基上之 GSK3 磷醯基化，並使其失活。

### 阿耳滋海默氏疾病 (AD) 癡呆症與 $\tau$ 病

AD 之特徵為認知力衰退，膽鹼能機能障礙與神經元死亡，神經原纖維纏結，及由澱粉狀蛋白- $\beta$  沉積物組成之老人斑。此等事件在 AD 中之順序並不明瞭，但咸認是有關聯的。糖原合成酶激酶 3  $\beta$  (GSK3  $\beta$ ) 或 Tau ( $\tau$ ) 磷醯基化激酶，會在神經元中選擇性地使微管有關聯之蛋白質  $\tau$  磷醯基化，於 AD 腦部中之過高磷醯基化位置處。過高磷醯基化之蛋

白質  $\tau$ ，對微管具有較低親和力，並以成對之螺旋纖維蓄積，其係為於 AD 腦中構成神經原纖維纏結與神經氈絲線之主要成份。這會造成微管之解聚作用，其會導致軸索與神經突營養障礙之垂死回復。神經原纖維纏結係一致地被發現於一些疾病中，譬如 AD、肌萎縮性側索硬化、Gaum 之巴金生氏徵候簇-癡呆症複徵、腎上腺基底變性、拳擊手癡呆症與頭部損傷、Down 氏徵候簇、腦炎後巴金生氏徵候簇、進行性核上麻痺、Niemann-Pick 氏病及 Pick 氏病。添加澱粉狀蛋白- $\beta$  至初生海馬培養物，會造成  $\tau$  之過高磷酸化，及經由 GSK3 $\beta$  活性誘發之似成對螺旋纖維狀態，接著為軸索輸送之瓦解及神經元死亡 (Imahori 與 Uchida., J. Biochem 121: 179-188, 1997)。GSK3 $\beta$  係優先標識神經原纖維纏結，且已被証實，於 AD 腦中，在預纏結神經元中係為活性的。GSK3 蛋白質含量亦在得自 AD 病患之腦部組織中增加達 50%。再者，GSK3 $\beta$  會使糖原酵解途徑中之一種重要酶丙酮酸脫氫酶磷酸化，並防止丙酮酸鹽轉化成乙醯基-Co-A (Hoshi 等人, PNAS 93: 2719-2723, 1996)。乙醯基-Co-A 對於乙醯膽鹼之合成係為重要的，該乙醯膽鹼為具有認知功能之神經遞質。因此，GSK3 $\beta$  抑制可在與阿耳滋海默氏疾病及其他上文指稱疾病有關聯之進展以及認知力不足上，具有有利作用。

#### 慢性與急性神經變性疾病

PI3K/Akt 途徑之生長因子媒介之活化作用，已被証實在神經元存活上，係扮演一項關鍵角色。此途徑之活化作用會造成 GSK3 $\beta$  抑制。最近之研究 (Bhat 等人, PNAS 97: 11074-11079

(2000))顯示 GSK3 $\beta$  活性係在神經變性之細胞與動物模式中增加，譬如大腦絕血或於生長因子剝奪之後。例如，活性位置磷醯化作用係在易受細胞凋零傷害之神經元中增加，該細胞凋零為一種常被認為發生在慢性與急性精神變質性疾病中之細胞死亡類型，該疾病譬如阿耳滋海默氏疾病、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化、亨丁頓氏疾病與 HIV 癡呆症、絕血性中風及頭部損傷。鋰在細胞中，及在腦部中，於會造成 GSK3 $\beta$  抑制之劑量下，在抑制細胞凋零上為神經保護性。因此，GSK3 $\beta$  抑制劑可用於減弱神經變性疾病之過程。

#### 兩極病症 (BD)

兩極病症之特徵為躁狂偶發事件與抑鬱偶發事件。鋰已被使用於治療 BD，以其心情安定化作用為基礎。鋰之缺點為狹窄治療限幅及劑量過度之危險，其可能會導致鋰中毒。鋰在治療濃度下會抑制 GSK3 之最近發現，已提高此酶代表鋰在腦部中作用之關鍵標的之可能性 (Stambolic 等人, Curr. Biol. 6: 1664-1668, 1996; Klein 與 Melton; PNAS 93: 8455-8459, 1996)。因此，GSK3 $\beta$  之抑制可在 BD 之治療上，以及在具有情感病症之 AD 病患上，具有治療關聯性。

#### 精神分裂症

GSK3 係涉及多重細胞過程之訊息轉導階式反應，特別是在神經發展期間。Kozlovsky 等人 (Am J Psychiatry 2000 年 5 月; 157 (5): 831-3) 已發現在精神分裂病患中之 GSK3 $\beta$  含量係低於比較對象 41%。此項研究顯示精神分裂症係涉及神經發展之病

理學疾病，且異常 GSK3 調節可在精神分裂中扮演一項角色。再者，降低之  $\beta$ -連環素含量，已被報告於顯示精神分裂症之病患中 (Cotter 等人, Neuroreport 9: 1379-1383 (1998))。

#### 糖尿病

胰島素係在骨骼肌肉中，經由脫磷醯基化作用，及因此是糖原合成酶之活化作用，刺激糖原合成。於靜止狀態下，GSK3 係經由脫磷醯基化作用，使糖原合成酶磷醯基化及失活。GSK3 亦過度表現於來自第 II 型糖尿病患者之肌肉中 (Nikoulina 等人, Diabetes 2000 年 2 月; 49 (2): 263-71)。GSK3 之抑制會增加糖原合成酶之活性，於是經由葡萄糖轉化成糖原，而降低葡萄糖含量。GSK3 抑制可因此在第 I 型與第 II 型糖尿病及糖尿病神經病之治療上，具有治療關聯性。

#### 毛髮掉落

GSK3 會使  $\beta$ -連環素磷醯基化與降解。 $\beta$ -連環素為角質素合成途徑之效應子。 $\beta$ -連環素安定化作用可導致增加毛髮發展。藉由被 GSK3 磷醯基化位置之突變以表現安定化  $\beta$ -連環素之老鼠，會進行一種類似重新毛髮形態發生之過程 (Gat 等人, Cell, 1998 年 11 月 25 日; 95 (5): 605-14)。此等新毛囊會形成皮脂腺與真皮乳頭，其在正常情況下只於胚胎發生中建立。因此，GSK3 抑制可提供光禿之治療。

#### 口服避孕藥

Vijayaraghavan 等人 (Biol Reprod 2000 年 1 月; 62 (6): 1647-54) 報告 GSK3 在能動相對於不能動精蟲中，係較高。免疫細胞化學發現 GSK3 係存在於鞭毛與精蟲頭部之前面部份。此等資料暗示

GSK3 可能是從屬於副睪中能動性引發及成熟精蟲功能調節之關鍵元素。GSK3 之抑制劑可作為男性避孕藥使用。

### 發明內容

### 發明詳述

下文通式 I 化合物係揭示於 WO 97/42187 中。根據 WO 97/42187，此等化合物在哺乳動物中對於減少抗血管原及 / 或血管滲透性之作用已被研究過。

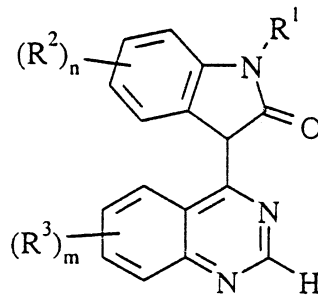
目前已令人驚訝地發現，如 WO 97/42187 中所述之氧化吡啶衍生物族群，係極適合抑制糖原合成酶激酶-3。該糖原合成酶激酶-3 抑制劑，在中樞與末梢神經系統中，於預防及 / 或治療與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀上，係為適當的。特定言之，預期本發明化合物適用於預防及 / 或治療尤其是癡呆症相關疾病與阿耳滋海默氏疾病。癡呆症相關之疾病係選自包括額骨與顳骨癡呆症巴金生氏病類型、Guam 之巴金生癡呆症複徵、HIV 癡呆症、具有相關聯神經原纖維纏結病理學病症之疾病、預癡呆狀態、血管癡呆症、具有 Lewy 氏體之癡呆症、額骨與顳骨癡呆症及拳擊手癡呆症。亦預期本發明化合物適用於預防及 / 或治療肌萎縮性側索硬化、腎上腺基底變性、Down 氏徵候簇、亨丁頓氏疾病、巴金生氏病、腦炎後巴金生氏徵候簇、進行性核上麻痺、Pick 氏病、Niemann-Pick 氏病、中風、頭部損傷及其他慢性神經變性疾病、兩極疾病、情感病症、抑鬱、精神分裂症、認知病症、毛髮掉落及避孕藥療法。進一步預期本發明化合物適用於預防及 / 或治療溫和認知力減弱、與年

(6)

發明說明續頁

齡有關聯之記憶力減弱、與年齡有關聯之認知力衰退、認知力減弱而無癡呆症、溫和認知力衰退、溫和神經認知力衰退、生命晚期失憶症、記憶力減弱與認知力減弱及雄激素發生之禿髮。

於本發明中，通式 I 化合物，可以其自由態鹼或鹽，用於製造藥劑，以預防及 / 或治療與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀：



(I)

其中：

$R^1$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基；

$R^2$  為羥基、鹵基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基、羧基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷醯氧基、 $C_{2-4}$  烷醯基、 $C_{1-4}$  烷醯胺基、 $C_{1-4}$  烷氧羰基、 $C_{1-4}$  烷基硫基、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、胺甲醯基、 $N-C_{1-4}$  烷基胺甲醯基、 $N,N$ -二( $C_{1-4}$  烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 $N-C_{1-4}$  烷基胺基磺醯基、 $N,N$ -二( $C_{1-4}$  烷基)胺基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基胺基或  $R^4 X^1$  基團，

其中  $X^1$  為直接鍵結、 $C_{2-4}$  烷醯基、 $CONR^5 R^6$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$  或  $SO_2 R^9$  (其中  $R^5$  與  $R^7$  各獨立為氫或  $C_{1-2}$  烷基，且  $R^6$ 、 $R^8$  及  $R^9$

(7)

各獨立為  $C_{1-4}$  烷基，而其中  $R^4$  係連接至  $R^6$ 、 $R^8$  或  $R^9$ )；且  $R^4$  為苯基或 5 或 6 員雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O、S 及 N，該雜環族基團可為飽和或不飽和，且該苯基或雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷醯氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基及  $C_{1-4}$  烷氧羰基；

$R^3$  為羥基、鹵基、硝基、三氟甲基、 $C_{1-3}$  烷基、氰基、胺基或  $R^{10}X^2$ ，其中  $X^2$  為 O、 $CH_2$ 、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{11}CO$ 、 $CONR^{12}$ 、 $SO_2NR^{13}$ 、 $NR^{14}SO_2$  或  $NR^{15}$  (其中  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  及  $R^{15}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，或  $X^2$  為直接鍵結；及

$R^{10}$  係選自下列基團之一：

- 1) 氫或  $C_{1-5}$  烷基，其可被一或多個基團取代，取代基獨立選自羥基、氰基及胺基；
- 2)  $C_{1-5}$  烷基  $X^3COR^{16}$  (其中  $X^3$  為 O 或  $NR^{17}$  (其中  $R^{17}$  為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{16}$  為  $C_{1-3}$  烷基、 $NR^{18}R^{19}$  或  $OR^{20}$  (其中  $R^{18}$ 、 $R^{19}$  及  $R^{20}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基))；
- 3)  $C_{1-5}$  烷基  $X^4R^{21}$  (其中  $X^4$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、OCO、 $NR^{22}CO$ 、 $CONR^{23}$ 、 $SO_2NR^{24}$ 、 $NR^{25}SO_2$  或  $NR^{26}$  (其中  $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  及  $R^{26}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{21}$  為氫、 $C_{1-3}$  烷基、環戊基、環己基，或 5 或 6 員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O、

(8)

S及N，該C<sub>1-3</sub>烷基可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基及C<sub>1-4</sub>烷氧基，且該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>羥烷基及C<sub>1-4</sub>烷氧基)；

4) C<sub>1-5</sub>烷基 X<sup>5</sup>C<sub>1-5</sub>烷基 X<sup>6</sup>R<sup>27</sup>(其中X<sup>5</sup>與X<sup>6</sup>各獨立為O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>28</sup>CO、CONR<sup>29</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>、NR<sup>31</sup>SO<sub>2</sub>或NR<sup>32</sup>(其中R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>及R<sup>32</sup>各獨立為氫、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基C<sub>2-3</sub>烷基)，且R<sup>27</sup>為氫或C<sub>1-3</sub>烷基)；

5) C<sub>1-5</sub>烷基 R<sup>33</sup>(其中R<sup>33</sup>為5或6員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自O、S及N，該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>羰基、C<sub>1-4</sub>羥烷基及C<sub>1-4</sub>烷氧基)；

6) C<sub>2-5</sub>烯基 R<sup>33</sup>(其中R<sup>33</sup>係如前文定義)；

7) C<sub>2-5</sub>炔基 R<sup>33</sup>(其中R<sup>33</sup>係如前文定義)；

8) R<sup>34</sup>(其中R<sup>34</sup>為吡啶酮基、苯基，或5或6員芳族雜環基團，具有1至3個雜原子，獨立選自O、N及S，該吡啶酮、苯基或雜環族基團可帶有至高5個取代基，獨立選自羥基、鹵基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羥烷基、C<sub>1-4</sub>胺基烷基、C<sub>1-4</sub>烷胺基、C<sub>1-4</sub>羥烷氧基、羰基、氰基、CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>及NR<sup>37</sup>COR<sup>38</sup>(其中R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>及R<sup>38</sup>各獨立為氫、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基C<sub>2-3</sub>烷基))；

9) C<sub>1-5</sub>烷基 R<sup>34</sup>(其中R<sup>34</sup>係如前文定義)；

10) C<sub>2-5</sub>烯基 R<sup>34</sup>(其中R<sup>34</sup>係如前文定義)；

11) C<sub>2-5</sub>炔基 R<sup>34</sup>(其中R<sup>34</sup>係如前文定義)；

(9)

12)  $C_{1-5}$  烷基  $X^7 R^{34}$  (其中  $X^7$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{39}CO$ 、 $CONR^{40}$ 、 $SO_2NR^{41}$ 、 $NR^{42}SO_2$  或  $NR^{43}$  (其中  $R^{39}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$  及  $R^{43}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);

13)  $C_{2-5}$  烯基  $X^8 R^{34}$  (其中  $X^8$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{44}CO$ 、 $CONR^{45}$ 、 $SO_2NR^{46}$ 、 $NR^{47}SO_2$  或  $NR^{48}$  (其中  $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$  及  $R^{48}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);

14)  $C_{2-5}$  炔基  $X^9 R^{34}$  (其中  $X^9$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{49}CO$ 、 $CONR^{50}$ 、 $SO_2NR^{51}$ 、 $NR^{52}SO_2$  或  $NR^{53}$  (其中  $R^{49}$ 、 $R^{50}$ 、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$  及  $R^{53}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);

15)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10} C_{1-3}$  烷基  $R^{34}$  (其中  $X^{10}$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{54}CO$ 、 $ONR^{55}$ 、 $SO_2NR^{56}$ 、 $NR^{57}SO_2$  或  $NR^{58}$  (其中  $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$  及  $R^{58}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);

16)  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義); 及

17)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10} C_{1-3}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $X^{10}$  與  $R^{33}$  均如前文定義);

18)  $C_{1-5}$  烷基  $COR^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義);

n 為 0、1、2、3 或 4;

m 為 0、1、2、3 或 4;

為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽。

本發明之一方面係關於式 I 化合物之用途, 其中  $R^3$  為  $R^{10}X^2$ , 其中  $X^2$  為 O、 $CH_2$ 、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{11}CO$ 、 $CONR^{12}$ 、 $SO_2NR^{13}$

(10)

、 $\text{NR}^{14}\text{SO}_2$  或  $\text{NR}^{15}$  (其中  $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$  及  $\text{R}^{15}$  各獨立為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基  $\text{C}_{2-3}$  烷基)，或  $\text{X}^2$  為直接鍵結；且

$\text{R}^{10}$  係選自下列基團之一：

1) 氫或  $\text{C}_{1-5}$  烷基，其可被一或多個基團取代，取代基獨立選自羥基、氟基及胺基；

2)  $\text{C}_{1-5}$  烷基  $\text{X}^3\text{COR}^{16}$  (其中  $\text{X}^3$  為  $\text{O}$  或  $\text{NR}^{17}$  (其中  $\text{R}^{17}$  為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基  $\text{C}_{2-3}$  烷基)，且  $\text{R}^{16}$  為  $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$  或  $\text{OR}^{21}$  (其中  $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$  及  $\text{R}^{20}$  各獨立為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基  $\text{C}_{2-3}$  烷基))；

3)  $\text{C}_{1-5}$  烷基  $\text{X}^4\text{R}^{21}$  (其中  $\text{X}^4$  為  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{OCO}$ 、 $\text{NR}^{22}\text{CO}$ 、 $\text{CONR}^{23}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{24}$ 、 $\text{NR}^{25}\text{SO}_2$  或  $\text{NR}^{26}$  (其中  $\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{25}$  及  $\text{R}^{26}$  各獨立為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基  $\text{C}_{2-3}$  烷基)，且  $\text{R}^{21}$  為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、環戊基、環己基，或 5 或 6 員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自  $\text{O}$ 、 $\text{S}$  及  $\text{N}$ ，該  $\text{C}_{1-3}$  烷基可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基及  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基，且該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  羥烷基及  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基)；

4)  $\text{C}_{1-5}$  烷基  $\text{X}^5\text{C}_{1-5}$  烷基  $\text{X}^6\text{R}^{27}$  (其中  $\text{X}^5$  與  $\text{X}^6$  各獨立為  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}^{28}\text{CO}$ 、 $\text{CONR}^{29}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{30}$ 、 $\text{NR}^{31}\text{SO}_2$  或  $\text{NR}^{32}$  (其中  $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$  及  $\text{R}^{32}$  各獨立為氫、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基  $\text{C}_{2-3}$  烷基)，且  $\text{R}^{27}$  為氫或  $\text{C}_{1-3}$  烷基)；

5)  $\text{C}_{1-5}$  烷基  $\text{R}^{33}$  (其中  $\text{R}^{33}$  為 5 或 6 員飽和雜環族基團，具有

(11)

一或兩個雜原子，獨立選自 O、S 及 N，該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>羥烷基及 C<sub>1-4</sub>烷氧基)；

6) C<sub>2-5</sub>烯基 R<sup>33</sup>(其中 R<sup>33</sup>係如前文定義)；

7) C<sub>2-5</sub>炔基 R<sup>33</sup>(其中 R<sup>33</sup>係如前文定義)；

8) R<sup>34</sup>(其中 R<sup>34</sup>為吡啶酮基、苯基，或 5 或 6 員芳族雜環基團，具有 1 至 3 個雜原子，獨立選自 O、N 及 S，該吡啶酮、苯基或雜環族基團可帶有至高 5 個取代基，獨立選自羥基、鹵基、胺基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>羥烷基、C<sub>1-4</sub>胺基烷基、C<sub>1-4</sub>烷胺基、C<sub>1-4</sub>羥烷氧基、羧基、氰基、CONR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>及 NR<sup>37</sup>COR<sup>38</sup>(其中 R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>及 R<sup>38</sup>各獨立為氫、C<sub>1-4</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>烷氧基 C<sub>2-3</sub>烷基))；

9) C<sub>1-5</sub>烷基 R<sup>34</sup>(其中 R<sup>34</sup>係如前文定義)；

10) C<sub>2-5</sub>烯基 R<sup>34</sup>(其中 R<sup>34</sup>係如前文定義)；

11) C<sub>2-5</sub>炔基 R<sup>34</sup>(其中 R<sup>34</sup>係如前文定義)；

12) C<sub>1-5</sub>烷基 X<sup>7</sup>R<sup>34</sup>(其中 X<sup>7</sup>為 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>39</sup>CO、CONR<sup>40</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>、NR<sup>42</sup>SO<sub>2</sub>或 NR<sup>43</sup>(其中 R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>及 R<sup>43</sup>各獨立為氫、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>烷氧基 C<sub>2-3</sub>烷基)，且 R<sup>34</sup>係如前文定義)；

13) C<sub>2-5</sub>烯基 X<sup>8</sup>R<sup>34</sup>(其中 X<sup>8</sup>為 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>44</sup>CO、CONR<sup>45</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>46</sup>、NR<sup>47</sup>SO<sub>2</sub>或 NR<sup>48</sup>(其中 R<sup>44</sup>、R<sup>45</sup>、R<sup>46</sup>、R<sup>47</sup>及 R<sup>48</sup>各獨立為氫、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>烷氧基 C<sub>2-3</sub>烷基)，且 R<sup>34</sup>係如前文定義)；

14) C<sub>2-5</sub>炔基 X<sup>9</sup>R<sup>34</sup>(其中 X<sup>9</sup>為 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>49</sup>CO、CONR<sup>50</sup>

(12)

發明說明續頁

、 $\text{SO}_2\text{NR}^{51}$ 、 $\text{NR}^{52}\text{SO}_2$ 或 $\text{NR}^{53}$ (其中 $\text{R}^{49}$ 、 $\text{R}^{50}$ 、 $\text{R}^{51}$ 、 $\text{R}^{52}$ 及 $\text{R}^{53}$ 各獨立為氫、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基 $\text{C}_{2-3}$ 烷基)，且 $\text{R}^{34}$ 係如前文定義)；

15)  $\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{X}^{10}\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{R}^{34}$ (其中 $\text{X}^{10}$ 為 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}^{54}\text{CO}$ 、 $\text{ONR}^{55}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{56}$ 、 $\text{NR}^{57}\text{SO}_2$ 或 $\text{NR}^{58}$ (其中 $\text{R}^{54}$ 、 $\text{R}^{55}$ 、 $\text{R}^{56}$ 、 $\text{R}^{57}$ 及 $\text{R}^{58}$ 各獨立為氫、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基 $\text{C}_{2-3}$ 烷基)，且 $\text{R}^{34}$ 係如前文定義)；

16)  $\text{R}^{33}$ (其中 $\text{R}^{33}$ 係如前文定義)；及

17)  $\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{X}^{10}\text{C}_{1-3}$ 烷基 $\text{R}^{33}$ (其中 $\text{X}^{10}$ 與 $\text{R}^{33}$ 均如前文定義)。

本發明之另一方面係關於式I化合物之用途，其中 $\text{R}^1$ 為氫。於本發明之另一方面，可使用式I化合物，其中 $\text{R}^2$ 為鹵基、氰基、硝基、羧基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧羰基、三氟甲基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $\text{N-C}_{1-4}$ 烷基胺甲醯基、 $\text{N,N-二}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基或 $\text{R}^4\text{X}^1$ 基團，

其中 $\text{X}^1$ 為 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ (其中 $\text{R}^5$ 為氫或 $\text{C}_{1-2}$ 烷基，且 $\text{R}^6$ 為 $\text{C}_{1-4}$ 烷基，而其中 $\text{R}^4$ 係連接至 $\text{R}^6$ )；且

$\text{R}^4$ 為苯基或5或6員雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 $\text{O}$ 與 $\text{N}$ ，該雜環族基團可為飽和或不飽和，且該苯基或雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷醯氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基及 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧羰基；

$n$ 為0、1或2。

於本發明之一方面，可使用式I化合物，其中 $\text{R}^3$ 為 $\text{R}^{10}\text{X}^2$ ，其中 $\text{X}^2$ 為 $\text{O}$ ；且

(13)

$R^{10}$ 係選自下列基團之一：

1) 氫或  $C_{1-5}$  烷基；

3)  $C_{1-5}$  烷基  $X^4 R^{21}$  (其中  $X^4$  為 O 或  $NR^{26}$  (其中  $R^{21}$  與  $R^{26}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基、環戊基或環己基));

4)  $C_{1-5}$  烷基  $X^5 C_{1-5}$  烷基  $X^6 R^{27}$  (其中  $X^5$  與  $X^6$  為 O，且  $R^{27}$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基);

5)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  為 5 或 6 員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O、S 及 N，該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-6}$  羰基、 $C_{1-4}$  羥烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基);

9)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  為 5 員芳族雜環基團，具有 1 至 3 個雜原子，獨立選自 O 與 N，該雜環族基團可帶有至高 5 個取代基，獨立選自鹵基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  胺基烷基、 $C_{1-4}$  烷胺基、 $C_{1-4}$  羥烷氧基、羧基、羥基、氰基、 $CONR^{35}R^{36}$  及  $NR^{37}COR^{38}$  (其中  $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及  $R^{38}$  各獨立為氫、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)); 及

17)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10} C_{1-3}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $X^{10}$  為 O，而  $R^{33}$  係如前文定義);

18)  $C_{1-5}$  烷基  $COR^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義);

m 為 0、1 或 2。

於本發明之另一方面，可使用式 I 化合物，

其中  $R^3$  為  $R^{10} X^2$ ，

其中  $X^2$  為 O；且  $R^{10}$  為

4)  $C_{1-5}$  烷基  $X^5$   $C_{1-5}$  烷基  $X^6$   $R^{27}$  (其中  $X^5$  與  $X^6$  為 O, 且  $R^{27}$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基)。

於本發明之又另一方面, 可使用式 I 化合物, 其中  $R^2$  係於位置 5 及 / 或 6 上經取代, 且  $R^3$  係於位置 6、7 及 / 或 8 上經取代。

本發明進一步關於新穎化合物, 其係為

4-(6-氟基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉,

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉,

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉,

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉,

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉,

4-(5-胺甲醯基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉,

4-(6-氟基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉,

4-(6-溴基氧化吡啶-3-基)-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉,

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(4-苯基丁基)醯胺,

6-氟基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮鹽酸鹽,

3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽,

6-氟基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮二鹽酸鹽，

7-氟基-3-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫吡啶-2-酮二鹽酸鹽，

3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸二甲基醯胺，

3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-6-丙基-1H-吡啶-2-醇鹽酸鹽，

6-乙基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-2-醇鹽酸鹽，

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸[2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]醯胺，

2-羥基-3-[7-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-甲脞二鹽酸鹽，

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(四氫呋喃-2-基甲基)醯胺，

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(3-嗎福啉-4-基丙基)醯胺，

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]醯胺，

2-羥基-3-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，

3-[7-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-磺醯胺醋酸鹽，

6-溴基-3-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫吡啶-2-酮二鹽酸鹽，

6-溴基-3-喹啉-4-基-1,3-二氫吡啶-2-酮，

6-溴基-3-{6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽，

3-{7-[2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，

6-氯基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽，

3-{7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，

5-氯基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽，

3-{7-[2-(4-丁醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，

3-{7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-酮乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，

3-{7-[4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-酮基丁氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，

6-溴基-3-[7-(2-咪唑-1-基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]-1,3-二氫吡啶-2-酮二鹽酸鹽，

3-[7-(2-咪唑-1-基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-甲脞二鹽酸鹽，

3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶

-5-羧酸甲基醯胺，

3-{7-[3-(4-甲基六氫吡咩-1-基)丙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲腈鹽酸鹽，

2-羥基-3-[8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-甲腈鹽酸鹽，

6-溴基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺，

6-甲基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-2-醇，

5-溴基-6-甲基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-2-醇二鹽酸鹽，

6-溴基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-5-硝基-1H-吡啶-2-醇二鹽酸鹽，

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸，

3-[7-(3-二甲胺基丙氧基)喹啉-4-基]-2-羥基-1H-吡啶-5-甲腈鹽酸鹽，

3-[7-(2-二甲胺基乙氧基)喹啉-4-基]-2-羥基-1H-吡啶-5-甲腈反丁烯二酸鹽，

3-{7-[2-(異丙基甲胺基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲腈反丁烯二酸鹽，及

3-[7-(2-二異丙基胺基)乙氧基]喹啉-4-基]-2-羥基-1H-吡啶-5-甲腈反丁烯二酸鹽，

為其自由態鹼或鹽。

於本發明之另一方面，可將列示於前文之化合物用於製造藥劑，以預防及 / 或治療與糖原合成酶激酶-3有關聯之

症狀。

為避免疑惑，應明瞭的是，於本專利說明書中，在將一種基團限定為"前文所定義"或"定義於前文"之情況中，該基團係涵蓋該基團之第一次出現且最寬廣之定義，以及每一個及所有較佳定義。

為避免疑惑，應明瞭的是，在本專利說明書中，" $C_{1-5}$ "係意謂具有1、2、3、4或5個碳原子之碳基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"烷基"一詞係包括直鏈與分枝鏈烷基兩者。 $C_{1-5}$ 烷基可為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異-戊基、第三-戊基、新-戊基。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，除非另有述及，否則係包括"烷基"O基團，其中"烷基"係如前文定義。 $C_{1-5}$ 烷氧基可為甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異-丙氧基、正-丁氧基、異-丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、正-戊氧基、異-戊氧基、第三-戊氧基、新-戊氧基。

於本文中使用的"烷醯基"一詞，除非另有述及，否則係包括甲醯基與烷基C=O基團，其中"烷基"係如前文定義，例如 $C_2$ 烷醯基為乙醯基且係指 $CH_3C=O$ ， $C_1$ 烷醯基為甲醯基且係指CHO。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"烯基"一詞係包括直鏈與分枝鏈烯基兩者，但對個別烯基之指稱，譬如2-丁烯基，係僅專指直鏈變型。除非另有述及，否則"烯基"一詞係有利地指具有2至5個碳原子，較佳為3至4個碳

原子之鏈。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"炔基"一詞係包括直鏈與分枝鏈炔基兩者，但對個別炔基之指稱，譬如2-丁炔基，係僅專指直鏈變型。除非另有述及，否則"炔基"一詞係有利地指具有2至5個碳原子，較佳為3至4個碳原子之鏈。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"5或6員雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自O、S及N，該雜環族基團可為飽和或不飽和"一詞，包括雜芳族環與雜環兩者，其係為飽和。此種雜環族基團之實例包括但不限於呋喃基、咪唑基、異呋唑基、異噻唑基、呋唑基、吡啶基、吡唑基、噻吡基、吡啶基、噻啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、四氫咪唑基、二氫咪唑基、嗎福啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮基、四氫吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡咯基、二氫吡咯基、四氫哌喃基或硫代嗎福啉基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"5或6員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自O、S及N"一詞，可為(但不限於)四氫吡咯基、四氫咪唑基、四氫吡唑基、嗎福啉基、六氫吡啶基、氧硫陸園基、硫代嗎福啉基、六氫吡啶基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則"5或6員芳族雜環基團，具有1至3個雜原子，獨立選自O、N及S"一詞，可為(但不限於)呋喃基、咪唑基、異呋唑基、異噻唑基、呋唑基、吡啶基、三吡基、吡唑基、噻吡基、吡啶基、噻

啉基、吡咯基、噻唑基或噻吩基。

在本專利說明書中，除非另有述及，否則鹵基一詞可為氟、氯、溴或碘。

為避免任何疑惑，應明瞭的是，當 $X^2$ 為例如式 $NR^{11}CO$ 基團時，其係為被 $R^{11}$ 基團取代之氮原子，連接至噻唑啉環，且羰基(CO)係連接至 $R^{10}$ ，然而當 $X^2$ 為例如式 $CONR^{12}$ 基團時，其係為羰基連接至噻唑啉環，而被 $R^{12}$ 基團取代之氮原子係連接至 $R^{10}$ 。類似之習用方式係適用於另兩種原子， $X^2$ 連結基團，譬如 $NR^{14}SO_2$ 與 $SO_2NR^{13}$ 。當 $X^2$ 為 $NR^{15}$ 時，被 $R^{15}$ 基團取代之氮原子係連接至噻唑啉環與 $R^{10}$ 。類似之習用方式係適用於其他基團。應進一步明瞭的是，當 $X^2$ 為 $NR^{15}$ ，且 $R^{15}$ 為 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{2-3}$ 烷基時， $C_{2-3}$ 烷基部份基團係連接至 $X^2$ 之氮原子，且類似之習用方式係適用於其他基團。

為避免任何疑惑，應明瞭的是，於式I化合物中，當 $R^{10}$ 為例如式 $C_{1-5}$ 烷基 $X^{10}C_{1-5}$ 烷基 $R^{34}$ 基團時，末端 $C_{1-5}$ 烷基部份基團係連接至 $X^2$ ，同樣地，當 $R^{10}$ 為例如式 $C_{2-5}$ 烯基 $R^{34}$ 基團時， $C_{2-5}$ 烯基部份基團係連接至 $X^2$ ，且類似之習用方式係適用於其他基團。

為避免任何疑惑，應明瞭的是，當 $R^{34}$ 帶有 $C_{1-4}$ 胺基烷基取代基時， $C_{1-4}$ 烷基部份基團係連接至 $R^{34}$ ，而當 $R^{34}$ 帶有 $C_{1-4}$ 烷胺基取代基時，胺基部份基團係連接至 $R^{34}$ ，且類似之習用方式係適用於其他基團。

為避免任何疑惑，當 $X^1$ 為 $C_{2-4}$ 烷醯基時，羰基部份基團係連接至氧化吡啶之苯環，而烷基部份基團係連接至 $R^4$ ，

且類似之習用方式係適用其他基團。

有些式 I 化合物可具有對掌中心及 / 或幾何異構中心 (E-與 Z-異構物)，且應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種光學非對映異構物與幾何異構物，其具有 GSK3 抑制活性。

應明瞭的是，本發明亦關於此等式 I 化合物之任何與所有互變異構形式。

本發明係關於式 I 化合物之用途，及如前文定義之新穎化合物，以及其鹽。供使用於醫藥組合物之鹽，係為藥學上可接受之鹽，但其他鹽可用於製造式 I 化合物及其藥學上可接受之鹽。可採用有機與無機酸兩者，以形成本發明化合物之無毒性藥學上可接受之酸加成鹽類。此外，本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽，係為鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或與有機鹼之鹽。

本發明進一步關於使用於製備式 I 化合物之中間物。

此等中間物為

- 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸，
- 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸甲酯，
- 7-(2-嗎福啉-4-基)乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮，
- 4-氯基-7-[(2-嗎福啉-4-基)乙氧基]喹唑啉，
- 7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮，
- 4-氯基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉，
- 4-(甲硫基)-7-[2-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)乙氧基]喹唑啉，
- 7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-甲基硫基喹唑啉，
- 7-(2-溴基乙氧基)-4-(甲硫基)喹唑啉，

7-[2-(4-丁醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉，  
7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-酮乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉，  
1-乙醯基-4-(4-氯基丁醯基)六氫吡啶，  
7-[4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-酮基丁氧基]-4-(甲硫基)喹啉，  
2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸二甲基醯胺，  
2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺，  
7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]-3H-喹啉-4-酮，  
4-氯基-7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉，  
4-氯基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹啉，  
6-溴基-5-(2-氯基乙醯基)1,3-二氫吡啶-2-酮，  
6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸，  
6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺，  
2-(4-乙基苯基)-N-甲氧基乙醯胺，  
6-乙基-1-甲氧基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
6-乙基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
N-甲氧基-2-(4-丙基苯基)乙醯胺，  
1-甲氧基-6-丙基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
6-丙基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
5-溴基-6-甲基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
6-溴基-5-硝基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
7-(3-二甲胺基丙氧基)-3H-喹啉-4-酮，  
7-(2-二甲胺基乙氧基)-3H-喹啉-4-酮，  
7-[2-(異丙基甲胺基)乙氧基]-3H-喹啉-4-酮，  
7-(2-二異丙基胺基乙氧基)-3H-喹啉-4-酮，

[3-(4-氯基喹啉-7-基氧基)丙基]二甲胺，  
 [2-(4-氯基喹啉-7-基氧基)乙基]二甲胺，  
 [2-(4-氯基喹啉-7-基氧基)乙基]異丙基甲胺，及  
 [2-(4-氯-喹啉-7-基氧基)乙基]二異丙基胺。

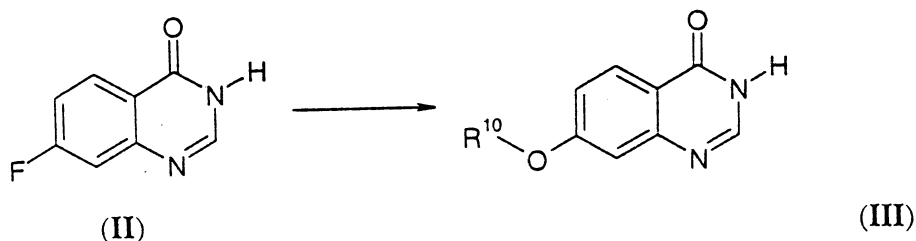
### 製備方法

式 I 化合物或其鹽，可藉由已知可應用於製備化學上相關化合物之任何方法製成。此種方法包括例如於歐洲專利申請案公報案號 0520722, 0566226, 0602851, 0635498 及 0636608，與 PCT 申請案 WO 97/42187 中所示者。

本發明亦關於製備式 I 化合物之方法。在整個此種方法之下文說明中，應明瞭的是，在適當情況下，適當保護基將被加入各種反應物與中間物中，且接著自其移除，以熟諳有機合成技藝者立即明瞭之方式進行。關於使用此種保護基之習用程序，以及適當保護基之實例，係描述於例如 "有機合成上之保護基" T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, 1999 中。

"室溫"與"環境溫度"之術語，係指在 16°C 與 25°C 間之溫度。

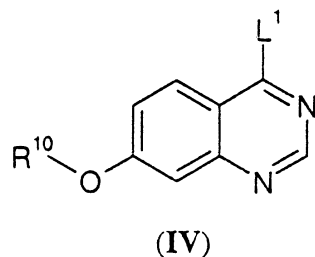
### 中間物之製備方法



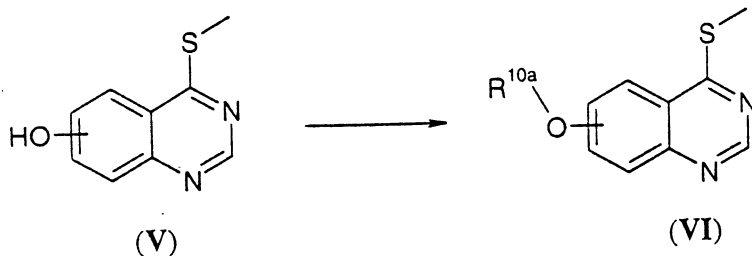
(i) 式 II 化合物轉化成式 III 化合物，其中  $R^{10}$  係如式 I 中之定義，可使用適當試劑  $R^{10}\text{-OH}$ ，在適當溶劑中，譬如二甲

(24)

亞砷、二氧陸園或 N,N-二甲基甲醯胺，於適當鹼存在下進行，譬如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或鹼金屬氫化物，譬如氫化鈉，或鹼金屬或鹼土金屬胺化物，譬如鈉胺、鈉雙(三甲基矽烷基)胺、鉀胺或鉀雙(三甲基矽烷基)胺，且反應可發生於 0°C 與 +150°C 間之溫度下。



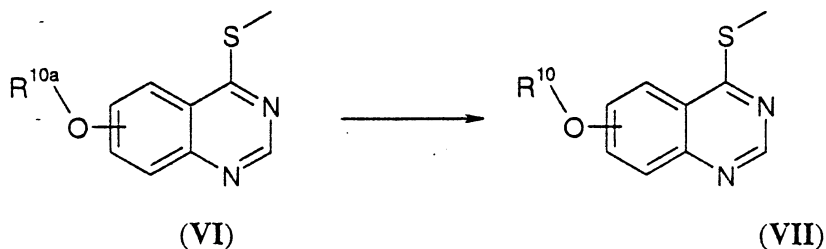
(ii) 式 III 化合物轉化成式 IV 化合物，其中  $L_1$  為適當脫離基，譬如鹵基，例如氯或溴，可使用適當鹵化試劑，譬如二氯化亞硫醯、氯化草醯、氯化磷醯、三氯化磷或三溴化鋁，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿、甲苯，或使用不含溶劑之鹵化試劑進行，且反應可發生於 +20°C 與 +130°C 間之溫度下。



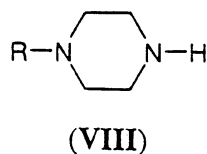
(iii) 式 V 化合物轉化成式 VI 化合物，其中  $R^{10a}$  為  $C_2$ - $C_5$  烷基- $L^2$ ，其中  $L^2$  為適當脫離基，譬如鹵基，例如氯或溴，或  $R^{10a}$

為  $R^{10}$ ，其中  $R^{10}$  係如式 I 中之定義，可使用適當試劑，譬如 a) 式 IX 烷基化試劑，或試劑  $L^2-C_2-C_5$  烷基  $-L^3$ ，其中  $L^2$  與  $L^3$  可為相同或不同，例如鹵基，例如氯或溴，在適當溶劑中，譬如 N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷或乙腈，於適當鹼存在下進行，譬如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或烷基胺鹼，譬如三乙胺，且反應可發生於  $+20^\circ\text{C}$  與  $+150^\circ\text{C}$  之間；或

b)  $R^{10}-\text{OH}$ ，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿、乙醚或四氫呋喃，於適當偶合試劑存在下，譬如二異丙基偶氮基碳化二亞胺或二乙基偶氮基碳化二亞胺及三苯膦，且反應可發生於  $+10$  與  $+150^\circ\text{C}$  間之溫度下。

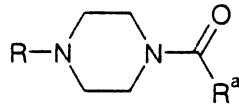


(iv) 式 VI 化合物，其中  $R^{10a}$  為  $C_2-C_5$  烷基  $-L^2$ ，其中  $L^2$  為適當脫離基，譬如鹵基，例如氯或溴，轉化成式 VII 化合物，其中  $R^{10}$  係如式 I 中之定義，可藉由



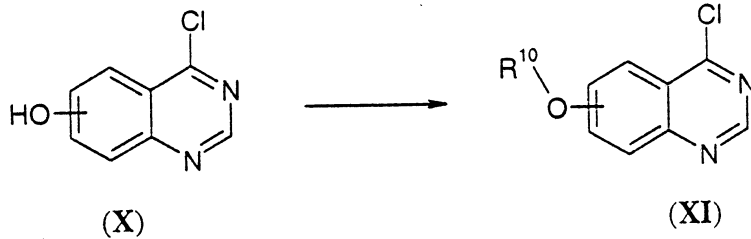
式 VIII 化合物，其中 R 為烷醯基，在適當溶劑中，譬如 N,N-

二甲基甲醯胺、二氯甲烷或乙腈，或使用不含溶劑之式 VIII 化合物之烷基化進行，且反應可發生於 +20 與 +150°C 間之溫度下。



(IX)

(v) 式 VIII 化合物，其中 R 為烷醯基，轉化成式 IX 化合物，其中 R<sup>a</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基 L<sup>3</sup>，且 L<sup>3</sup> 係如上文定義，可經由與試劑 L<sup>2</sup>(CO)C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基 L<sup>3</sup> 反應，其中 L<sup>2</sup> 與 L<sup>3</sup> 可為相同或不同，且均如上文定義，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿或乙腈，於適當鹼存在下進行，譬如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或烷基胺鹼，譬如三乙胺，且反應可發生於 -70°C 與 +80°C 間之溫度下。



(X)

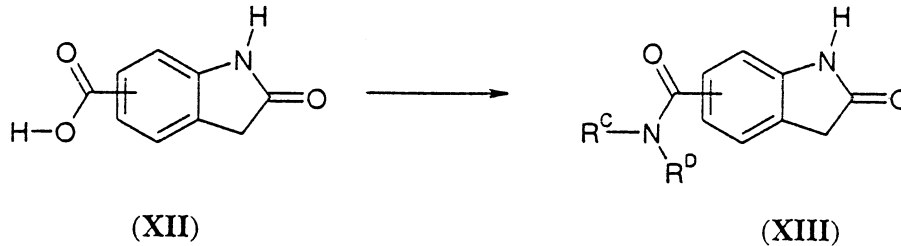
(XI)

(vi) 式 X 化合物轉化成式 XI 化合物，其中 R<sup>10</sup> 係如式 I 中之定義，可使用適當試劑，譬如 R<sup>10</sup>-OH，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿、乙醚或四氫呋喃，於適當偶合試劑存在下進行，譬如二異丙基偶氮基碳化二亞胺或二乙基偶氮基碳化二亞胺及三苯膦，且反應可發生於 +10 與 +150°C 間之

(27)

發明說明書

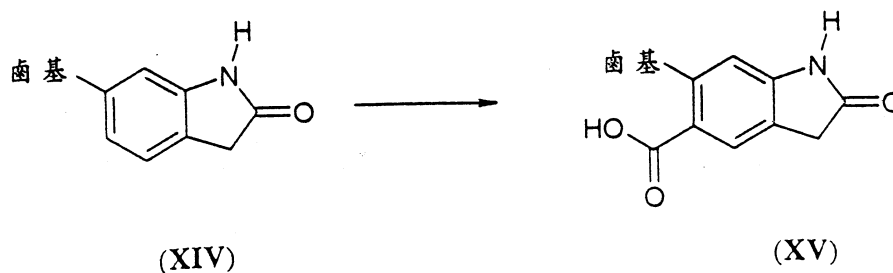
溫度下。



(vii) 式 XII 化合物轉化成式 XIII 化合物，其中  $R^C$  與  $R^D$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基，可經由式 XII 化合物中之酸官能基之活化作用進行

a) 使用鹵化試劑，譬如二氯化亞硫醯或氯化草醯，於適當溶劑中，譬如二氯甲烷或甲苯，或使用不含溶劑之試劑，接著與適當經取代之胺  $R^C R^D NH$ ，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿或乙腈，於適當鹼存在下反應，譬如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或烷基胺鹼，譬如三乙胺，且反應可發生於  $-70^\circ C$  與  $+80^\circ C$  間之溫度下，或

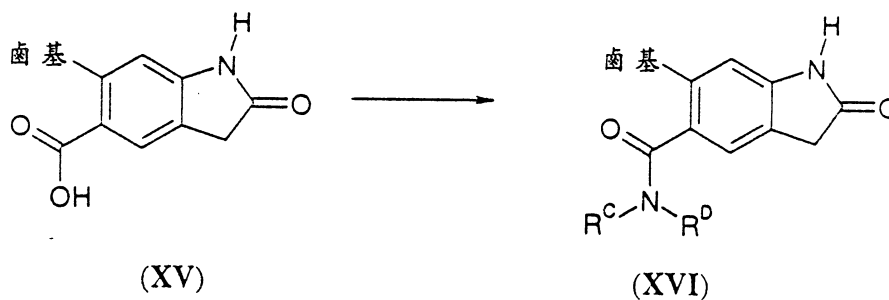
b) 使用適當偶合試劑，譬如 1,1'-羰基二咪唑或 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺，在適當溶劑中，譬如 N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃，接著添加適當經取代之胺  $R^C R^D NH$ ，並與其在  $+20^\circ C$  與  $+130^\circ C$  間之反應溫度下反應。



(viii) 式 XIV 化合物轉化成式 XV 化合物，其中鹵基為鹵素，且如式 I 中之定義，可藉由以下方式進行

a) Friedel-Craft 醃化作用，使用醃化試劑，譬如氯化氯乙醃與三氯化鋁，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿或硝基苯，且於  $\pm 0^{\circ}\text{C}$  與  $60^{\circ}\text{C}$  間之反應溫度下，接著為

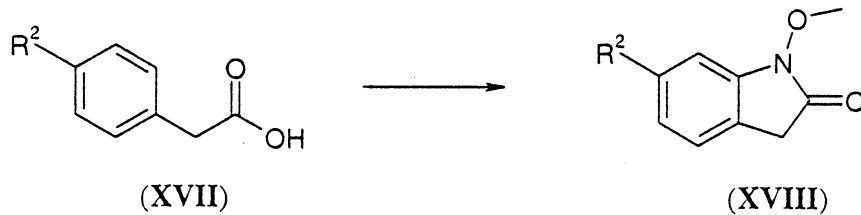
b) 所形成氯基酮與吡啶之反應，接著為在適當溶劑中之水解作用，譬如水或水與醇（譬如乙醇或甲醇）之混合物，於適當鹼存在下，譬如氫氧化鈉或氫氧化鉀，且於  $+20^{\circ}\text{C}$  與回流間之反應溫度下，造成式 XV 化合物。



(ix) 式 XV 化合物轉化成式 XVI 化合物，其中  $\text{R}^{\text{C}}$  與  $\text{R}^{\text{D}}$  均如前文定義，可經由式 XV 化合物中之酸官能基之活化作用進行

a) 使用鹵化試劑，譬如二氯化亞硫醃或氯化草醃，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷或甲苯，或使用不含溶劑之試劑，接著與適當經取代之胺  $\text{R}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}\text{NH}$ ，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿或乙腈，於適當鹼存在下反應，譬如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或烷基胺鹼，譬如三乙胺，且反應可發生於  $-70^{\circ}\text{C}$  與  $+80^{\circ}\text{C}$  間之溫度下，或

b) 使用適當偶合試劑，譬如 1,1'-羰基二咪唑或 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺，在適當溶劑中，譬如 N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃，接著添加適當經取代之胺  $R^C R^D NH$ ，並與其在  $+20^\circ C$  與  $+130^\circ C$  間之反應溫度下反應。



(x) 式 XVII 化合物轉化成式 XVIII 化合物，其中  $R^2$  為  $C_{1-3}$  烷基，可藉由以下方式进行

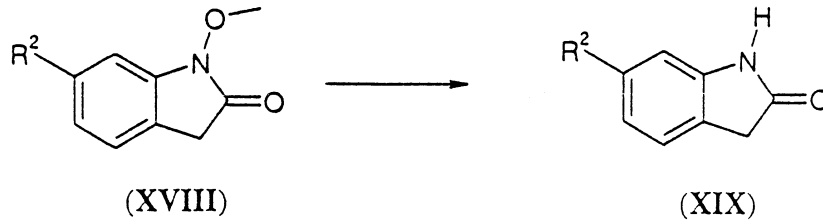
a) 以鹵化試劑，譬如二氯化亞硫醯或氯化草醯，使式 XVII 化合物中之酸官能基活化，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷或甲苯，或使用不含溶劑之試劑，且於  $+20^\circ C$  與回流間之反應溫度下進行，接著為

b) 該氯化醯轉化成其相應之 N-甲氧基羧醯胺，其方式是與甲氧基胺鹽酸鹽，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿或甲苯或與水之溶劑混合物，譬如甲苯與水，於適當鹼存在下反應，譬如鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀，或烷基胺鹼，譬如三乙胺，且反應可發生於  $+20^\circ C$  與  $+120^\circ C$  之間，接著為

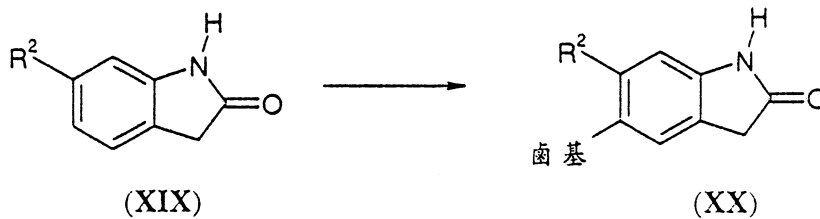
c) 環化作用，以形成式 XVIII 化合物，其中  $R^2$  為  $C_{1-3}$  烷基，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷或氯仿，使用適當試劑，譬如次氯酸第三-丁酯，且於  $\pm 0^\circ C$  與回流間之反應溫度下進

(30)

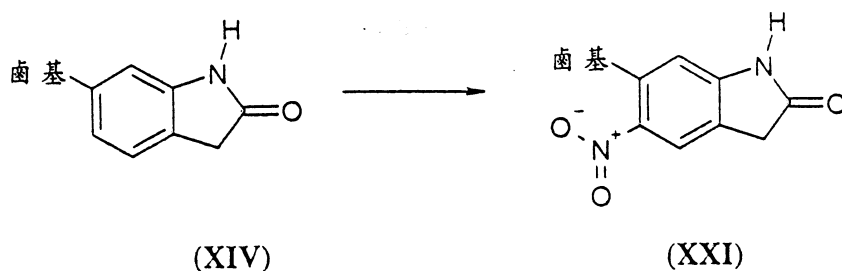
行。



(xi) 式 XVIII 化合物轉化成式 XIX 化合物，其中  $R^2$  為  $C_{1-3}$  烷基，可藉由氫化作用，使用含有鈮、鉑、銦或鎳之觸媒，在適當溶劑中，譬如醋酸或醇，例如乙醇或甲醇，在大氣壓或高壓下，且於  $+20^\circ\text{C}$  與  $+120^\circ\text{C}$  間之反應溫度下進行。



(xii) 式 XIX 化合物，其中  $R_2$  為  $C_{1-3}$  烷基，且鹵基為如前文定義之鹵素，其鹵化作用以獲得式 XX 化合物，可藉由芳族親電子性取代，使用適當鹵化劑，譬如  $\text{Br}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 、 $\text{I}_2$ 、 $\text{ICl}$  或  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ，或另一種適當鹵化劑，譬如 N-溴基琥珀醯亞胺，在適當溶劑中，例如乙腈、醋酸、 $\text{HCl}$ /乙醇或水，使用或未使用適當鹼，例如鹼金屬醋酸鹽，譬如醋酸鈉，且於  $-20^\circ\text{C}$  與室溫間之反應溫度下進行。



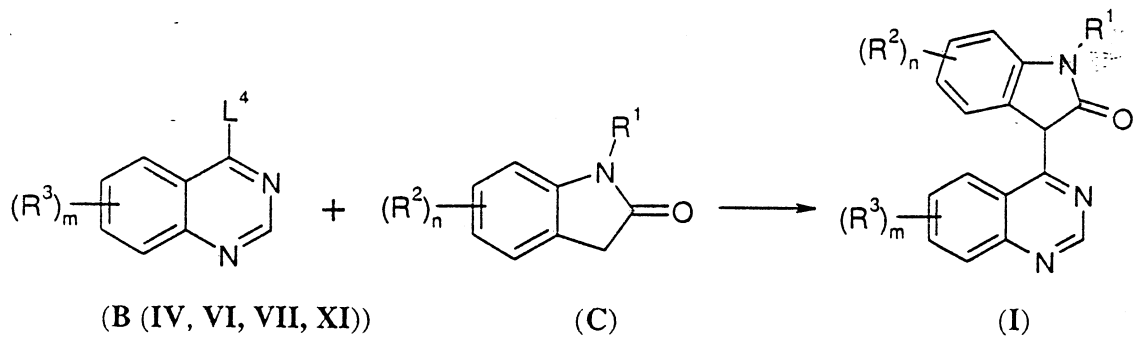
(xiii) 式 XIV 化合物，其中鹵基為如前文定義之鹵素，其硝化作用以獲得式 XXI 化合物，可藉由芳族親電子性取代，使用適當硝化試劑，譬如硝酸鉀、硝酸及硫酸，在適當溶劑中，譬如醋酸、醋酸酐、硫酸或水，於  $-20^{\circ}\text{C}$  與室溫間之反應溫度下進行。

### 最終產物之製備方法

本發明之另一項目的為以自由態鹼或藥學上可接受之鹽製備通式 I 化合物之方法，其方式是

i)

式 B (IV、VI、VII、XI) 化合物，其中  $L^4$  為脫離基  $L^1$  或  $\text{SCH}_3$ ，與式 C 化合物反應，以獲得式 I 化合物，且  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$  及  $n$  均如通式 I 中之定義。

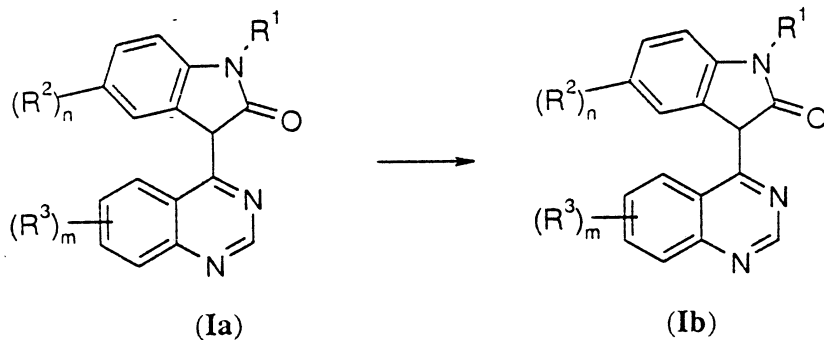


因此，此方法之反應可在適當溶劑中進行，譬如醚，例如四氫呋喃或 1,4-二氧陸園，芳族烴溶劑，譬如甲苯，或偶極性非質子性溶劑，譬如  $N,N$ -二甲基甲醯胺、 $N,N$ -二甲基乙醯胺、 $N$ -甲基四氫吡咯-2-酮或二甲亞砜，且反應可合宜地在  $+10$  至  $+150^{\circ}\text{C}$  範圍之溫度下，較佳係在  $+20$  至  $+90^{\circ}\text{C}$  之範圍內達成。此反應可有利地於鹼存在下達成。此種鹼可為

有機胺鹼，譬如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、三乙胺、嗎福啉、N-甲基嗎福啉或二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯、四甲基胍，鹼金屬或鹼土金屬碳酸鹽或氫氧化物，譬如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、氫氧化鈉或氫氧化鉀。或者，此種鹼為鹼金屬氫化物，譬如氫化鈉，或鹼金屬或鹼土金屬胺化物，譬如鈉胺、鈉雙(三甲基矽烷基)胺、鉀胺或鉀雙(三甲基矽烷基)胺。當期望獲得酸性鹽時，可將自由態鹼以酸處理，使用習用程序。

ii)

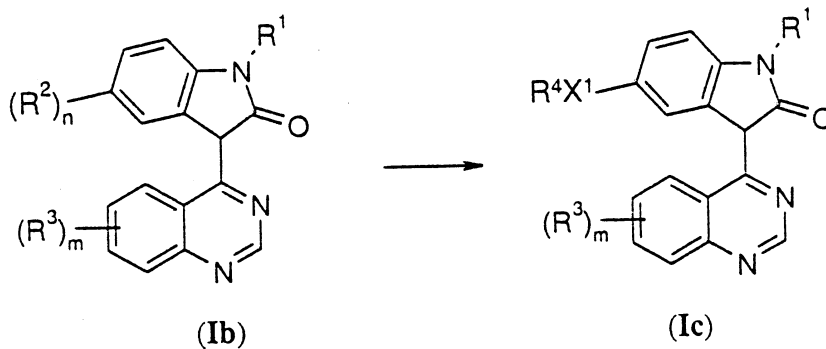
式 Ia 化合物，其中  $R^2$  為  $C_{1-4}$  烷氧羰基，其水解作用以獲得式 Ib 化合物，其中  $R^2$  為羧基，且  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $m$  及  $n$  均如通式 I 中之定義。



此反應可在酸性條件下，使用酸，譬如硫酸、氫氯酸或氫溴酸，在適當溶劑中進行，例如水、乙醇、甲醇或其混合物，且反應可發生於  $+20^{\circ}\text{C}$  與  $+100^{\circ}\text{C}$  之間，或在鹼性條件下，使用鹼，譬如氫氧化鈉或氫氧化鉀，在適當溶劑中進行，例如水、乙醇、甲醇或其混合物，且反應可發生於  $+20^{\circ}\text{C}$  與  $+100^{\circ}\text{C}$  之間。

iii)

式 **Ib** 化合物，其中  $R^2$  為羧基，其醯胺化作用以獲得式 **Ic** 化合物，其中  $R^2$  為  $R^4X^1$ ，且  $X^1$  為  $CONR^5R^6$ ，而  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $m$  及  $n$  均如通式 **I** 中之定義。



此反應可藉由式 **Ib** 化合物之活化作用，其中  $R^2$  為羧基，經由以偶合試劑，例如 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽與 1-羥基苯并三唑水合物或羥基苯并咪唑，1,3-二環己基碳化二亞胺與 1-羥基苯并三唑水合物，1,1'-羰基二咪唑或六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏷，或使用鹵化醯試劑，例如三聚氯化氮、氯化草醯、二氯化亞硫醯或六氟磷酸溴基參四氫吡咯基鏷，處理該化合物，接著於 N,N-二甲胺基吡啶存在或不存在下，以適當胺處理，在適當溶劑中，譬如 N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、N-甲基四氫吡咯酮、二氯甲烷或氯仿，於  $0^{\circ}\text{C}$  與  $+80^{\circ}\text{C}$  間之反應溫度下進行。

### 實例

現在藉由下述非限制性實例說明本發明。

#### 實例 1

7-(2-嗎福啉-4-基)乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮

將氫化鈉(12.7克, 0.317莫耳, 60%油分散液)與二甲亞砜(60毫升, 0.84莫耳)之混合物, 在75°C下加熱。30分鐘後, 已停止氫氣釋出, 並使反應物冷卻至室溫。將4-(2-羥乙基)嗎福啉(48毫升, 0.40毫耳)分次添加至反應混合物中。攪拌30分鐘後, 添加7-氟基-3H-喹唑啉-4-酮(13.0克, 79.2毫莫耳; 描述於Rewcastle G. 等人, J. Med. Chem. 1996, 39, 4, 918-928中), 並將反應溶液於150°C下加熱3小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並使所形成之漿液溶於醋酸乙酯(500毫升)中, 且以乙醚(2升)研製。將固體於氮大氣下過濾, 並以乙醚洗滌數次, 獲得粗產物, 為粉末。使粗產物藉急驟式層析(500克矽膠管柱, 於頂部具有一層矽藻土)純化, 使用甲醇/二氯甲烷系統(甲醇/二氯甲烷: 7: 93(4升); 10: 90(2升); 15: 85(2升); 25: 75(4升))作為階式梯度溶離劑。使含有產物之溶離份濃縮至乾涸, 以丙酮研製及過濾, 而得21.8克(65%產率)標題化合物, 為灰白色固體: MS (AP+) m/z 276.0 (M<sup>+</sup>+1).

**實例 2**4-氟基-7-[(2-嗎福啉-4-基)乙氧基]喹唑啉

將氯化草醯(4.55毫升, 52毫莫耳)逐滴添加至7-(2-嗎福啉-4-基)乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮(11.9克, 43.3毫莫耳)於二氯甲烷(175毫升)中之懸浮液內, 接著逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(1.5毫升)。將反應混合物於回流下加熱2小時。於真空中移除溶劑, 並將所形成之固體以乙醚研製。將淡黃色固體在氮大氣下濾出, 獲得17.2克(99%產率)標題化合物, 為淡

黃色粉末：MS (AP+) m/z 294.0 ( $M^+ + 1$ ).

### 實例 3

2-羥基-3-[7-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-甲脞二鹽酸鹽

將氫化鈉(490毫克，12.2毫莫耳，60%油分散液)以石油醚洗滌(2x10毫升)及在真空下乾燥，並使所獲得之物質懸浮於無水N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中，且添加N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之5-氟基氧化吡啶(323毫克，2.04毫莫耳)。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌30分鐘，並添加N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之4-氯基-7-[(2-嗎福啉-4-基)乙氧基]喹唑啉(200毫克，0.68毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌1小時。以鹽酸水溶液(5毫升，1M)使反應淬滅，並於真空中移除N,N-二甲基甲醯胺。於所形成之漿液中添加水(50毫升)，並將混合物激烈攪拌。將所形成之固體濾出，並於70°C及真空下乾燥過夜。使粗產物於甲醇中回流15分鐘，並將不溶性物質濾出，且在85°C及真空下乾燥過夜，而得225毫克(68%產率)標題化合物，為橘色粉末：MS (AP-) m/z 413.9 (M-1)；分析(C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> x 2HCl x 0.1H<sub>2</sub>O) C, H, N.

### 實例 4

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸甲酯

將氫化鈉(58毫克，1.45毫莫耳，60%，於油中)以石油醚洗滌(3x5毫升)，並在真空中乾燥。使固體懸浮於四氫呋喃(3毫升)中，並添加四氫呋喃(2毫升)與N-甲基四氫吡咯酮(2毫升)中之2-酮基-5-吡啶羧酸甲酯(140毫克，0.73毫莫耳)

。將反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 4-氯基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉 (183 毫克, 0.77 毫莫耳, 描述於 WO 97/42187 中) 於四氫呋喃 (2 毫升) 與 N-甲基四氫吡咯酮 (1 毫升) 中之溶液, 並將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。於真空中移除溶劑, 並添加 1M 鹽酸。將所形成之沉澱物濾出, 並於 40°C 下, 在真空中乾燥過夜, 獲得 150 毫克 (99% 產率) 標題化合物, 為橘色固體: MS (AP+) m/z 394.2 ( $M^+ + 1$ ).

### 實例 5

#### 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸

於 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (5.15 克, 13.1 毫莫耳)、甲醇 (100 毫升) 及水 (50 毫升) 之混合物中, 添加氫氧化鈉水溶液 (92 毫升, 1M), 並將反應混合物於 40°C 下攪拌過夜。於真空中移除甲醇, 並以 1M 鹽酸使鹼性水層酸化, 且攪拌 30 分鐘。將所形成之沉澱物濾出, 以鹽酸 (50 毫升, 1M) 及水洗滌 (2x50 毫升), 並於真空及 50°C 下乾燥過夜。於室溫下, 將粗產物在甲醇中攪拌過夜。將固體過濾, 而得 4.23 克 (85% 產率) 標題化合物, 為橘色固體: MS (AP+) m/z 380.3 ( $M^+ + 1$ ).

### 實例 6-11

#### 一般方法 A

儲備溶液 A 係經由使 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸 (2.0 克)、(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (2.2 克) 及羥基苯并咪唑 (1.54 克) 溶於 N-甲基四氫吡咯酮 (160 毫升) 中而製成。儲備溶液 B 係經由使 N,N-二甲胺

基吡啶(2.8克)溶於N-甲基四氫吡咯酮(40毫升)中而製成。此醃胺化反應係經由將溶液A(8毫升，相當於2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)-喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸：100毫克，0.26毫莫耳，1當量；(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽：110毫克，0.51毫莫耳，2.2當量；羥基苯并咪唑：77毫克，0.57毫莫耳，2.2當量)添加至含有所要胺(0.4毫莫耳，1.5當量)之反應容器中，以進行之。添加溶液B(2毫升，相當於N,N-二甲胺基吡啶：140毫克，1.14毫莫耳，4.4當量)，並將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，獲得粗產物。

#### 實例 6

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸 [2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]醃胺

此反應係按方法A中所述進行，使用2-(2-胺基乙基)-1-甲基四氫吡咯(0.06毫升，0.40毫莫耳)。將粗產物以乙腈研製。將固體傾析，並以甲醇/乙醚洗滌，而得36毫克(28%產率)標題化合物：MS (AP+) m/z 490.4 ( $M^+ + 1$ )。

#### 實例 7

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(四氫呋喃-2-基甲基)醃胺

此反應係按方法A中所述進行，使用四氫-2-呋喃基甲胺(0.06毫升，0.395毫莫耳)。將粗產物以丙酮研製，並將固體以熱甲醇洗滌，獲得19毫克(16%產率)標題化合物：MS (AP+) m/z 537.3 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 8**

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(3-嗎福啉-4-基-丙基)醯胺

此反應係按方法 A 中所述進行，使用 3-(嗎福啉-4-基)丙胺 (0.06 毫升，0.395 毫莫耳)。將粗產物以乙腈研製，並將固體以熱甲醇洗滌，而得 15 毫克 (12% 產率) 標題化合物：MS (AP+)  $m/z$  506.3 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 9**

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(4-苯基丁基)醯胺

此反應係按方法 A 中所述進行，使用 4-苯基丁胺 (0.06 毫升，0.395 毫莫耳)。將粗產物以丙酮研製，並將固體以熱甲醇洗滌，獲得 38 毫克 (29% 產率) 標題化合物：MS (AP+)  $m/z$  511.3 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 10**

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]醯胺

此反應係按方法 A 中所述進行，使用 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺二鹽酸鹽 (73 毫克，0.395 毫莫耳)。將粗產物以乙腈研製。將固體傾析，並以乙腈 / 甲醇 / 乙醚研製，且以熱甲醇洗滌，而得 26 毫克 (21% 產率) 標題化合物：MS (AP+)  $m/z$  473.3 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 11**

7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮

將二甲亞砷 (6.9 毫升，97 毫莫耳) 添加至氫化鈉 (1.46 克，36.6

(39)

毫莫耳)中，並將所形成之泡沫狀懸浮液於75°C下加熱30分鐘，直到氣體已停止釋出。使所形成之綠色混濁溶液冷卻至室溫，並慢慢添加2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇(5.44毫升，45.7毫莫耳)，且將混合物攪拌30分鐘。添加7-氟基-3H-喹唑啉-4-酮(1.5克，9.14毫莫耳；描述於Rewcastle G.等人，J. Med. Chem. 1996, 39, 4, 918-928中)，並於150°C下加熱4小時。使反應混合物冷卻，並以醋酸乙酯(60毫升)稀釋，接著添加乙醚(200毫升)。將所形成之沉澱物於氮大氣下過濾，並以乙醚洗滌。使此吸濕性粗產物於矽膠管柱上純化，使用氯仿/甲醇(20:1)作為溶離劑，獲得1.2克(50%產率)標題化合物，為稍微帶有顏色之固體：MS (TSP) m/z 265 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 12

##### 4-氟基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉

於7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮(0.86克，3.25毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)中之溶液內，添加氯化草醯(0.34毫升，3.9毫莫耳)與二甲亞碲(0.1毫升)，並將反應物於回流下加熱2小時。於真空中蒸發溶劑，並將殘留物以乙醚洗滌，及在真空中乾燥，而得0.9克標題化合物，為半固體：MS (TSP) m/s 283 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 13

##### 2-羥基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-1H-吡啶-5-甲腈鹽酸鹽

於氫化鈉(0.52克，12.8毫莫耳，以己烷預先洗滌)在四氫吡喃(6毫升)中之懸浮液內，添加5-氟基氧化吡啶(1克，6.4

毫莫耳)於四氫呋喃(11毫升)與1-甲基-2-四氫吡咯酮(11毫升)中之溶液。將混合物於氮大氣下攪拌30分鐘。逐滴添加已溶於1-甲基-2-四氫吡咯酮(10毫升)中之4-氯基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉(0.9克, 3.2毫莫耳), 並將此深紅色溶液於環境溫度下攪拌1.5小時。在真空中蒸發溶劑, 直到留下大約10毫升1-甲基-2-四氫吡咯酮為止, 此時添加鹽酸水溶液(1M, 25毫升)。將所形成之沉澱物過濾, 並以1M鹽酸洗滌。於真空中乾燥, 獲得1.1克(78%產率)標題化合物, 為橘色固體: MS (TSP) m/s 405 ( $M^+ + 1$ )

#### 實例 14

#### 3-[7-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-磺醯胺醋酸鹽

將氫化鈉(59毫克, 1.48毫莫耳, 以戊烷預先洗滌)添加至2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-磺醯胺(313毫克, 1.48毫莫耳; 描述於WO 9742187中)於N,N-二甲基甲醯胺(2.5毫升)中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌30分鐘後, 添加4-氯基-7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉(150毫克, 0.49毫莫耳; 描述於WO 97/42187中), 接著是二甲亞碸(0.5毫升)。於環境溫度下攪拌10分鐘後, 將混合物在60°C下攪拌2小時。將混合物傾倒在乙醚/水(1:1, 100毫升)上。分離有機層, 並將水層調整至pH 6.3(5M HCl(水溶液))。將沉澱物過濾, 以水, 接著以乙醚、二氯甲烷洗滌, 並在真空中乾燥。使固體溶於已被調整至pH 1.5(5M HCl(水溶液))之水中, 並使溶液藉預備之C18 HPLC純化, 以甲醇/水(1:9, 含有1%醋酸), 然後以15

(41)

: 85, 接著以 4: 6 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併, 濃縮, 並使產物凍乾, 及在真空中, 於 60°C 下乾燥 48 小時, 而得 133 毫克 (54% 產率) 標題化合物: EIMS  $m/z$  480 ( $M^+$ ).

### 實例 15

6-氯基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮鹽酸鹽

將 6-氯基氧化吡啶 (383 毫克, 2.28 毫莫耳) 添加至氫化鈉 (92 毫克, 2.28 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌 20 分鐘後, 添加 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之 4-氯基-7-(3-(嗎福啉-4-基)丙氧基)喹啉 (233 毫克, 0.76 毫莫耳; 描述於 WO 97/42187 中)。將混合物於 70°C 下攪拌 45 分鐘。於冷卻後, 在真空中移除揮發性物質, 並使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以 2M HCl 將水層之 pH 值調整至 8.4。分離有機層, 並以鹽水洗滌, 脫水乾燥 ( $MgSO_4$ ) 及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化, 以甲醇 / 二氯甲烷 5: 95, 接著以 10: 90 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併並蒸發。使殘留物溶於二氯甲烷 (10 毫升) 與甲醇 (3 毫升) 中, 並添加乙醚中之 HCl (3.8 M, 0.5 毫升)。將沉澱物過濾, 以乙醚洗滌, 並在真空中乾燥, 獲得 141 毫克 (34% 產率) 標題化合物: ESI-MS439 ( $M^+ + 1$ ).

### 實例 16

6-溴基-3-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮二鹽酸鹽

將氫化鈉 (71 毫克, 1.78 毫莫耳, 60%, 於油中) 添加至 6-

溴基氧化吡啶 (126 毫克, 0.59 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之溶液內。於環境溫度下攪拌 15 分鐘後, 添加 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 與四氫呋喃 (4 毫升) 中之 4-氯基-6-甲氧基-7-(3-(嗎福啉-4-基)丙氧基)喹啉 (200 毫克, 0.59 毫莫耳; 描述於 WO 97/42187 中)。於 60°C 下攪拌 2.5 小時後, 添加水, 並在真空中移除揮發性物質。添加水 (50 毫升), 並以鹽酸水溶液 (2 M) 將溶液之 pH 值調整至 8.5。添加醋酸乙酯。分離有機層, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 並蒸發。使殘留物藉管柱層析純化, 以甲醇 / 二氯甲烷 5: 95, 接著以 8: 92 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併並蒸發。使固體溶於二氯甲烷 (10 毫升) 與甲醇 (3 毫升) 中, 並添加乙醚中之 3.8 M HCl (1 毫升)。使溶液濃縮, 並將固體過濾, 而得 70 毫克 (23% 產率) 標題化合物: ESI-MS: 513-515 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 17

##### 6-溴基-3-喹啉-4-基-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽

於氫化鈉 (117 毫克, 2.9 毫莫耳, 以戊烷預先洗滌) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中之懸浮液內, 添加 6-溴基氧化吡啶 (618 毫克, 2.9 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中之溶液。於環境溫度下攪拌 15 分鐘後, 添加 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中之 4-氯基喹啉 (618 毫克, 2.9 毫莫耳), 並將混合物於 80°C 下攪拌 45 分鐘。於冷卻後, 在真空中移除揮發性物質, 並使殘留物懸浮於水中, 且以鹽酸水溶液 (2 M) 調整 pH 值至 7。將沉澱物過濾, 以水洗滌, 並以 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 脫水乾燥過夜。使固體溶於甲醇 / 二氯甲烷中, 並被吸附於矽膠上

，且藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 甲醇 99 : 1，接著以 98 : 2 及 95 : 5 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併並蒸發。使產物於矽膠上純化第二次，以二氯甲烷 / 甲醇 97 : 3，接著以 95 : 5 溶離。使固體懸浮於二氯甲烷 / 甲醇 1 : 1 中，並添加乙醚中之 HCl (3.6 M，1 毫升)。將沉澱物過濾，以乙醚洗滌，並在真空中乾燥，獲得 270 毫克 (74% 產率) 標題化合物：ESI-MS 340-342 ( $M^+ + 1$ )

#### 實例 18

6-溴基-3-{6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫吲哚-2-酮鹽酸鹽

於氫化鈉 (48 毫克，1.2 毫莫耳，以戊烷預先洗滌) 在二甲亞砜 (1 毫升) 中之懸浮液內，添加 6-溴基氧化吲哚 (255 毫克，1.2 毫莫耳) 於二甲亞砜 (2 毫升) 中之溶液。攪拌 15 分鐘後，添加 6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉 (130 毫克，0.4 毫莫耳；描述於 WO 97/42187 中)。將混合物於 100°C 下攪拌 3 小時。於冷卻後，使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以鹽酸水溶液 (2 M) 將水層之 pH 值調整至 7。分離有機層，以鹽水洗滌，脫水乾燥 ( $MgSO_4$ ) 並蒸發。將殘留物藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 甲醇 93 : 7 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併，並蒸發。使固體溶於二氯甲烷 / 甲醇中，並添加乙醚中之 HCl (3.8 M，2 毫升)。使溶液於真空下濃縮，並將固體過濾，以乙醚洗滌，及在真空中乾燥，而得 109 毫克 (52% 產率) 標題化合物：ESI-MS 488-490 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 19**

3-{7-[2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽

將 5-氟基氧化吡啶 (240 毫克, 1.5 毫莫耳) 之溶液分次添加至氫化鈉 (60 毫克, 1.5 毫莫耳, 以戊烷預先洗滌) 於二甲亞砜 (2 毫升) 中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌 30 分鐘後, 添加 4-(甲硫基)-7-[2-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)乙氧基]喹唑啉 (175 毫克, 0.5 毫莫耳)。將混合物於 100°C 下攪拌 2 小時。於冷卻後, 添加水, 並以鹽酸水溶液 (2.5 M) 調整 pH 值至 7。將沉澱物過濾, 以水洗滌, 並以 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 在真空中乾燥過夜。使固體藉管柱層析純化, 以甲醇 / 二氯甲烷 5: 95, 接著以 10: 90 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併, 並蒸發。使固體溶於甲醇 / 二氯甲烷 1: 1 中, 並添加乙醚中之 HCl (3.5 M, 0.5 毫升), 接著是乙醚。將沉澱物過濾, 以乙醚洗滌, 並在真空中乾燥, 獲得 155 毫克 (53% 產率) 標題化合物: ESI-MS 460 (M<sup>+</sup>+1)。

**實例 20**

4-(甲硫基)-7-[2-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)乙氧基]喹唑啉

將偶氮二羧酸二乙酯 (2.46 毫升, 15.6 毫莫耳) 逐滴添加至 4-(甲硫基)-7-羥基喹唑啉 (1.2 克, 6.25 毫莫耳; 描述於 WO 99/10349 中)、三苯膦 (4.09 克, 15.6 毫莫耳) 及 2-(2-嗎福啉-4-基乙氧基) 乙醇 (1.42 克, 8.12 毫莫耳; 描述於 J. Med. Chem. 1994, 37, 15, 2285-2291 中) 於二氯甲烷 (30 毫升) 中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌 1.5 小時後, 在真空中移除揮發性物質。使殘留物溶於醋酸

(45)

乙酯 / 二氯甲烷中，過濾及傾倒在矽膠管柱上。使產物以二氯甲烷 / 甲醇 97:3，接著以 95:5 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併，並蒸發。將殘留物以乙醚研製，並將固體過濾，及在真空中乾燥，而得 1.1 克 (49% 產率) 標題化合物：ESI-MS 350 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 21**

6-氯基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-1,3-二氮-吲哚-2-酮鹽酸鹽

將 6-氯基氧化吲哚 (285 毫克，1.7 毫莫耳) 添加至氫化鈉 (102 毫克，2.55 毫莫耳，以戊烷預先洗滌) 於二甲亞砜 (4 毫升) 中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌 30 分鐘後，添加 7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹唑啉 (250 毫克，0.85 毫莫耳；描述於 WO 99/10349 中) 於二甲亞砜 (2 毫升) 中之溶液，並將混合物在 90°C 下攪拌 1 小時。將混合物傾倒在水 (20 毫升) 與鹽酸水溶液 (2 M，5 毫升) 上。將沉澱物過濾，以水洗滌，並以  $P_2O_5$  脫水乾燥。將固體以乙醚研製，過濾，以乙醚洗滌，並在真空中乾燥過夜。使固體溶於二氯甲烷 / 甲醇中，並添加乙醚中之 HCl (3.8 M)。使溶液濃縮，並將固體過濾，及在真空中乾燥，獲得 231 毫克 (60% 產率) 標題化合物：ESI-MS 414-416 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 22**

3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-1,3-二氮吲哚-2-酮鹽酸鹽

此化合物係按實例 29 中所述製成，使用 7-[2-(2-甲氧基乙氧

基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹唑啉(257毫克, 1.93毫莫耳; 描述於WO 99/10349中)與氧化吡啶(190毫克, 0.64毫莫耳), 獲得191毫克(70%產率)標題化合物, 為其鹽酸鹽: ESI-MS 380 ( $M^+ + 1$ ).

### 實例 23

3-{7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽

將5-氟基氧化吡啶(260毫克, 1.64毫莫耳)於二甲亞砜(2毫升)中之溶液, 添加至氫化鈉(66毫克, 1.64毫莫耳, 以戊烷預先洗滌)在二甲亞砜(0.8毫升)中之懸浮液內。將混合物於環境溫度下攪拌20分鐘, 並添加7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-甲基硫基喹唑啉(190毫克, 0.55毫莫耳), 且在100°C下持續攪拌3小時。將混合物傾倒在氯化銨飽和水溶液上, 並添加醋酸乙酯。將所形成之沉澱物過濾, 並以醋酸乙酯萃取濾液。使醋酸乙酯層脫水乾燥( $Na_2SO_4$ )並蒸發, 而得固體。使固體與最初沉澱物溶於二氯甲烷/甲醇中, 並使其吸附於矽膠上。使產物藉管柱層析純化, 以二氯甲烷/甲醇9:1溶離。將含有所期望產物之溶離份合併, 並蒸發。使油狀殘留物溶於二氯甲烷/甲醇1:1中, 並添加乙醚中之3.8 M HCl(2毫升)。使此溶液濃縮, 並將沉澱物過濾, 以乙醚洗滌, 及在真空中乾燥, 而得189毫克(63%產率)標題化合物: ESI-MS 457 ( $M^+ + 1$ ).

### 實例 24

7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-甲基硫基喹唑啉

將7-(2-溴基乙氧基)-4-甲基硫基喹唑啉(250毫克, 0.83毫莫

(47)

發明說明書

耳)與乙醯基六氫吡啶(225毫克, 1.75毫莫耳)於120°C下攪拌10分鐘。使固體溶於醋酸乙酯與水中, 並以2 M NaOH(水溶液)將水層之pH值調整至9。分離有機層, 並將水層以醋酸乙酯萃取。將有機層合併, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發, 並將殘留物藉管柱層析純化, 以二氯甲烷/甲醇92:8溶離, 獲得226毫克(78%產率)標題化合物: ESI-MS 347 (M<sup>+</sup>+1).

**實例 25**

5-氯基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫-吲哚-2-酮鹽酸鹽

將5-氯基氧化吲哚(230毫克, 1.14毫莫耳)添加至氫化鈉(92毫克, 2.28毫莫耳; 60%, 於油中)於二甲亞砜(4毫升)中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌15分鐘後, 添加7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉(223毫克, 0.76毫莫耳, 描述於WO 99/10349中)。將混合物於110°C下攪拌1小時, 然後傾倒在水(75毫升)上。以鹽酸水溶液(2 M)調整pH值至8。將沉澱物過濾, 以水洗滌, 並在真空中乾燥。使固體溶於二氯甲烷/甲醇中, 並添加乙醚中之HCl(3.8 M, 2毫升)。在真空中移除揮發性物質, 而得233毫克(67%產率)標題化合物: ESI-MS 414 (M<sup>+</sup>+1).

**實例 26**

3-{7-[2-(4-丁醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-甲腈鹽酸鹽

將二甲亞砜(1.7毫升)中之5-氯基氧化吲哚(221毫克, 1.4毫

(48)

莫耳)添加至氫化鈉(56毫克, 1.4毫莫耳, 以戊烷預先洗滌)於二甲亞砷(0.8毫升)中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌10分鐘後, 添加7-[2-(4-丁醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉(175毫克, 0.47毫莫耳), 並將混合物在100°C下攪拌3小時。於冷卻後, 使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理, 並以鹽酸水溶液(2M)調整pH值至8.2。將沉澱物過濾, 以水, 接著以醋酸乙酯洗滌。以醋酸乙酯萃取水層, 並將醋酸乙酯層合併及蒸發, 而得固體。將固體與最初沉澱物合併, 溶於醋酸乙酯與甲醇中, 並使其被吸附矽膠上。使產物藉管柱層析純化, 以二氯甲烷/乙腈/甲醇60:42:8, 接著以70:20:10溶離。將含有所期望產物之溶離份合併並蒸發。使固體溶於二氯甲烷/甲醇中, 並添加乙醚中之3.8MHCl。在真空下移除揮發性物質, 並將固體過濾, 以乙醚洗滌, 及在真空中乾燥, 獲得195毫克(74%產率)標題化合物:  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , TFA- $d$ )  $\delta$  0.92 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.38 (dd, 2H), 2.9-3.7 (br m, 6H), 3.72 (br s, 2H), 4.05-4.2 (br s, 1H), 4.4-4.6 (br s, 1H), 4.65 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.7 (s, 1H); ESI-MS 485 ( $M^+ + 1$ ).

### 實例 27

#### 7-(2-溴基乙氧基)-4-(甲硫基)喹啉

將N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)中之7-羥基-4-(甲硫基)喹啉(1克, 5.2毫莫耳; 描述於WO 99/10349中)、1,2-二溴乙烷(673微升, 7.8毫莫耳)及碳酸鉀(2.1克, 15毫莫耳)於環境溫度下攪拌6小時。添加另外之1,2-二溴乙烷(224微升), 並持續

(49)

攪拌過夜。將固體過濾，並以醋酸乙酯洗滌。將濾液以水、鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，並蒸發。將殘留物藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 甲醇 98 : 2 溶離。將含有期望產物之溶離份合併並蒸發，而得 179 毫克 (11% 產率) 標題化合物：ESI-MS 299-301 (M<sup>+</sup>+1)。

**實例 28**7-[2-(4-丁醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉

將 7-(2-溴基乙氧基)-4-(甲硫基)喹啉 (0.55 克，1.8 毫莫耳) 與 1-丁醯基六氫吡啶 (0.6 克，3.86 毫莫耳) 於 120°C 下攪拌。然後，將混合物以水與二氯甲烷稀釋，並以 2 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液調整 pH 值至 9。分離有機層，並將水層進一步以二氯甲烷萃取。將有機層合併，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 並蒸發。將殘留物藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 甲醇 94 : 6 溶離。將含有期望產物之溶離份合併，並蒸發，而得 461 毫克 (68% 產率) 標題化合物：ESI-MS 375 (M<sup>+</sup>+1)。

**實例 29**3-{7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-酮乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽

將 5-氰基氧化吡啶 (329 毫克，2.1 毫莫耳) 於二甲亞砜 (3 毫升) 中之溶液，添加至氫化鈉 (83 毫克，2.1 毫莫耳，60%，於油中) 在二甲亞砜 (1 毫升) 中之懸浮液內。於環境溫度下攪拌 10 分鐘後，添加 7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-酮乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉 (250 毫克，0.69 毫莫耳)。於 100°C 下攪拌 2 小時後，將混合物傾倒在飽和氯化銨水溶液上。將沉澱物

過濾，以水，接著以醋酸乙酯洗滌，並在真空中乾燥。使固體溶於二氯甲烷 / 甲醇中，並以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥。在過濾後，使濾液濃縮，並使殘留物吸附於矽膠上。使產物藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 甲醇 93 : 7，接著以 90 : 10 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併，並蒸發。使固體溶於二氯甲烷 / 甲醇中，並添加乙醚中之 3.8 M HCl (2 毫升)。在真空中移除揮發性物質，並將固體過濾，以乙醚洗滌；及在真空中乾燥，獲得 189 毫克 (52% 產率) 標題化合物：ESI-MS 471 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

### 實例 30

#### 7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-酮乙氧基]-4-(甲硫基)喹唑啉

將 7-羥基-4-甲基硫基喹唑啉 (600 毫克，3.12 毫莫耳；描述於 WO 99/10349 中) 添加至氫化鈉 (131 毫克，3.28 毫莫耳，以戊烷預先洗滌) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (7 毫升) 中之懸浮液內。攪拌 15 分鐘後，添加 1-乙醯基-4-溴基乙醯基六氫吡啶 (855 毫克，3.43 毫莫耳；描述於 Chem. Europ. J., 2001, 7, 1, 288-296 中)，並將混合物於 50°C 下攪拌 1 小時。將混合物傾倒在含有一些醋酸乙酯之水上。將沉澱物過濾，以水，接著以乙醚洗滌，並在真空中以  $\text{P}_2\text{O}_5$  脫水乾燥過夜，而得 975 毫克 (99% 產率) 標題化合物：ESI-MS 361 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

### 實例 31

#### 3-{7-[4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-酮基丁氧基]喹唑啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽

此化合物係按實例 29 中所述製成，使用 5-氟基氧化吡啶

(221 毫克，1.4 毫莫耳) 與 7-[4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-酮基丁氧基]-4-(甲硫基)喹啉 (181 毫克，0.466 毫莫耳)。於萃取並藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 乙腈 / 甲醇 60 : 32 : 8，接著以 70 : 20 : 10 溶離，且以乙醚中之 HCl 研製後，獲得 165 毫克 (62% 產率) 標題化合物：ESI-MS 499 ( $M^+ + 1$ )。

### 實例 32

#### 1-乙醯基-4-(4-氯基丁醯基)六氫吡啶

在 30 分鐘內，將氯化 4-氯基丁醯 (1.54 毫升，13.7 毫莫耳) 於二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液，逐滴添加至乙醯基六氫吡啶 (1.6 克，12.5 毫莫耳) 在二氯甲烷 (25 毫升) 中，於  $-70^\circ\text{C}$  下冷卻之溶液內。於  $-70^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時及於環境溫度下 2.5 小時後，將混合物傾倒在飽和氯化銨溶液上，並以固體  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  將水層之 pH 值調整至 8。分離有機層，並將水層以二氯甲烷萃取。將有機層合併，脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 並蒸發。將殘留物藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 甲醇 98 : 2，接著以 96 : 2 溶離，獲得 2.51 克 (86% 產率) 標題化合物：ESI-MS 233-235 ( $M^+ + 1$ )。

### 實例 33

#### 7-[4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-酮基丁氧基]-4-(甲硫基)喹啉

將 7-羥基-4-(甲硫基)喹啉 (600 毫克，3.12 毫莫耳；描述於 WO 99/10349 中) 添加至氫化鈉 (131 毫克，3.28 毫莫耳，以戊烷預先洗滌) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (7 毫升) 中之懸浮液內。攪拌 15 分鐘後，添加 1-乙醯基-4-(4-氯基丁醯基)六氫吡啶 (1.1 克，3.43 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溶液。將混合物於  $50^\circ\text{C}$  下攪拌 4 小時，並於  $70^\circ\text{C}$  下 1 小時。將混合物傾

倒在氯化銨飽和水溶液上，並以醋酸乙酯萃取。使有機層脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾並蒸發。將殘留物藉管柱層析純化，以二氯甲烷 / 乙腈 / 甲醇 60 : 39 : 1 溶離，而得 400 毫克 (33 % 產率) 標題化合物：ESI-MS 389 (M<sup>+</sup>+1).

#### 實例 34

6-氟基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮二鹽酸鹽

於氫化鈉 (36 毫克，1.5 毫莫耳，以戊烷預先洗滌) 在二甲亞砜 (2 毫升) 中之懸浮液內，添加 6-氟基氧化吡啶 (226 毫克，1.5 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌 30 分鐘，並添加 4-甲硫基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉 (182 毫克，0.5 毫莫耳；描述於 WO 97/42187 中)。將混合物於 80°C 下攪拌 1.5 小時，並進一步添加 6-氟基氧化吡啶 (76 毫克，0.5 毫莫耳)。將混合物於 80°C 下攪拌 30 分鐘。於冷卻後，將混合物傾倒在矽膠管柱上，並以二氯甲烷 / 甲醇 (從 100->0 至 94->6 之梯度液) 溶離。將含有所期望產物之溶離份合併，及濃縮。添加乙醚中之 3.8 M HCl (2 毫升)，並在真空中移除揮發性物質。將固體過濾，以乙醚洗滌，及在真空中乾燥，獲得 52 毫克 (34% 產率) 標題化合物：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TFA-d) δ 2.2-2.35 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.75 (dd, 2H), 4.02 (d, 2H), 4.3 (dd, 2H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.8 (s, 1H).

#### 實例 35

7-氟基-3-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二

氫吡啶-2-酮二鹽酸鹽

使 7-氟基氧化吡啶 (570 毫克, 3.77 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中之經攪拌溶液脫氣, 其方式是使其接受真空與氫之數次循環, 並於氫大氣中攪拌, 同時以一份添加氫化鈉 (175 毫克, 4.38 毫莫耳, 60%, 於油中之分散液)。再攪拌 30 分鐘後, 添加 4-氟基-6-甲氧基-7-(3-(4-嗎福啉基)丙氧基)喹啶 (420 毫克, 1.24 毫莫耳; 描述於 WO 97/42187 中), 將反應混合物於 90°C 下攪拌 1 小時, 並使其冷卻至室溫。在真空中蒸發溶劑, 並使殘留物自二氯甲烷 / 甲醇 95:5 溶劑混合物中被吸收於矽膠上。使產物藉管柱層析純化, 首先以二氯甲烷 / 甲醇 95:5, 然後以二氯甲烷 / 甲醇 90:10 溶離。蒸發溶劑後, 將所形成之固體以丙酮研製, 過濾並乾燥, 而得 220 毫克 (39% 產率) 標題化合物: 熔點 211-214°C; ESI-MS 453 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 36**6-溴基-3-[7-(2-咪唑-1-基乙氧基)-6-甲氧基喹啶-4-基]-1,3-二氫吡啶-2-酮二鹽酸鹽

使 7-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-6-甲氧基-3H-喹啶-4-酮 (300 毫克, 1.05 毫莫耳, 描述於 WO 97/42187 中) 與含有 N,N-二甲基甲醯胺 (5 滴) 之二氯化亞硫醯 (10 毫升) 回流 1 小時。在真空中移除揮發性物質, 並使殘留物溶於醋酸乙酯中。將有機層以碳酸氫鈉水溶液洗滌, 及脫水乾燥 ( $MgSO_4$ )。將 4-氟基喹啶用於下一步驟, 無需進一步純化。將氫化鈉 (126 毫克, 3.15 毫莫耳, 60%, 於油中) 添加至 6-溴基氧化吡啶 (660 毫克, 3.15

毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(25毫升)中之懸浮液內，並逐滴添加先前製成之4-氯基喹啉，且將混合物在90°C下攪拌2小時。於冷卻後，將混合物按實例44中所述進行處理，並使殘留物藉管柱層析純化，以二氯甲烷溶離，接著以二氯甲烷/甲醇/飽和NH<sub>3</sub>(水溶液)，100:10:1溶離。將含有所期望產物之溶離份合併，並蒸發。使固體溶於二氯甲烷/甲醇1:1中，並添加乙醚中之1M氯化氫(5毫升)。將固體過濾，以乙醚洗滌，及在真空中乾燥，獲得225毫克(46%產率)標題化合物：EIS-MS 480 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 37

3-[7-(2-咪唑-1-基乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-甲腈二鹽酸鹽

此化合物係按實例44中所述製成，使用6-甲氧基-7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-4-氯基喹啉與6-氯基氧化吡啶，而得160毫克標題化合物：EIS-MS 427 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 38

2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸二甲基甲醯胺

於2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸(1.36克，7.68毫莫耳；描述於Sun, L. J. Med. Chem., 1999, 42, 5120中)在N,N-二甲基甲醯胺(25毫升)中之溶液內，添加1,1'-羰基二咪唑(1.24克，7.68毫莫耳)，並將混合物於70°C及氮氣下加熱15分鐘。使此溶液冷卻25分鐘，並添加二甲胺(40%，於水中，1.1毫升，8.44毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中移除溶劑，並使殘留油於氯仿與鹽酸水溶液(2M)之間作分液處理。將

水層以氯仿萃取數次。使合併之有機層脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，並於真空中移除溶劑。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用氯仿 / 乙醇 95 : 5 作為溶離劑，獲得 0.69 克 (44% 產率) 標題化合物，為淡粉紅色固體：熔點  $147.2-147.5^\circ\text{C}$ ；MS (ESP)  $m/z$  205 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

### 實例 39

#### 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺

於 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸 (293 毫克，1.65 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中之溶液內，添加甲胺 (於四氫吡喃中之 2M 溶液，0.91 毫升，1.82 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽 (698 毫克，3.64 毫莫耳) 及 4-二甲胺基吡啶 (882 毫克，7.28 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑，並使殘留物溶於 5 毫升氯仿 / 甲醇混合物 (85 : 15) 中。添加乙醚中之 HCl (3 M)，直到成為酸性 pH 值。將此溶液置於短矽膠管柱 (玻璃燒結漏斗  $d=70$  毫米，使用氯仿 / 乙醇 90 : 10 作為溶離劑) 上，提供 195 毫克 (62% 產率) 純產物，為淡粉紅色固體：熔點  $295^\circ\text{C}$  (分解)；MS (EI)  $m/z$  (相對強度) 190 (66,  $\text{M}^+$ ), 160 (100), 132 (35), 104 (15), 77 (14)。

### 實例 40

#### 7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]-3H-喹啉-4-酮

於 3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙-1-醇 (1.19 克，7.52 毫莫耳；描述於 Brundage, Steck. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 6511 中) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中之溶液內，添加氫化鈉 (300 毫克，7.52 毫莫耳，於油中之 60% 分散液)，並將混合物於室溫下攪拌 55

(56)

分鐘。分次添加 7-氟基-3H-喹唑啉-4-酮 (411 毫克, 2.51 毫莫耳; 描述於 Rewcastle G. 等人, J. Med. Chem., 1996, 39, 4, 918-928 中), 並將混合物於 140°C 下加熱 1.5 小時。使混合物冷卻, 並於真空中移除溶劑。在 pH 7 (藉由添加 2 M 鹽酸水溶液作調整) 下, 使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將水層以另一份醋酸乙酯萃取。於水層中添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液, 接著以四氫呋喃萃取。使合併之有機層脫水乾燥 (NaSO<sub>4</sub>), 並於真空中移除溶劑, 獲得 0.55 克帶黃色半固體, 將其使用於下一步驟中, 無需進一步純化。

#### 實例 41

##### 4-氟基-7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹唑啉

將得自實例 40 之粗製 7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]-3H-喹唑啉-4-酮與氯化磷醯 (3 毫升) 之混合物, 於回流下加熱 30 分鐘。添加 N,N-二甲苯胺 (0.3 毫升), 於是增加溶解度。將混合物再加熱 30 分鐘, 並於真空中移除過量氯化磷醯。使殘留物於醋酸乙酯與飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液之間作分液處理。使有機層脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 並在真空中移除溶劑。使粗產物於矽膠管柱上純化, 使用氯仿 / 甲醇 85: 15 作為溶離劑, 提供 69 毫克 (9% 產率) 標題化合物, 為白色固體: MS (ESP) m/z 321 (M<sup>+</sup>+1).

#### 實例 42

##### 4-氟基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹唑啉

於 4-氟基喹唑啉-8-醇 (203 毫克, 1.12 毫莫耳; 描述於 US 5270466 中)、三苯膦 (442 毫克, 1.69 毫莫耳) 及 N-(2-羥乙基)嗎福啉 (221

(57)

毫克，1.69毫莫耳)在無水四氫呋喃(5毫升)中之溶液內，逐滴添加偶氮二羧酸二乙酯(294毫克，1.69毫莫耳)於四氫呋喃(3毫升)中之溶液。將反應混合物在環境溫度下攪拌45分鐘。於真空中移除溶劑，並使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，使用氯仿/乙醇95:5作為溶離劑，而得280克(85%產率)標題化合物，為橘色油：MS (ESP)  $m/z$  294 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 43**

3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸二甲基醯胺

在氫大氣下，於氫化鈉(20毫克，0.495毫莫耳，於油中之60%分散液)在N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中之懸浮液內，添加2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸二甲基醯胺(81毫克，0.396毫莫耳)。將混合物攪拌20分鐘，然後於5分鐘內，逐滴添加4-氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉(61毫克，0.198毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(2.2毫升)中之溶液。將所獲得之紅色溶液於室溫下攪拌3小時。於真空中移除溶劑，並使混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。添加數滴鹽酸水溶液(2M)，並藉由添加飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液調整pH值至8。將產物於分離漏斗中分離，並過濾，且以水及乙醚洗滌。於真空中乾燥後，獲得55毫克(60%產率)標題化合物，為黃色粉末：熔點 $167.5-168.7^\circ\text{C}$ ；MS (ESP)  $m/z$  476 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 44**

3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺

(58)

於氫化鈉 (21 毫克, 0.526 毫莫耳, 於油中之 60% 分散液) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中之懸浮液內, 添加 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺 (80 毫克, 0.421 毫莫耳)。25 分鐘後, 分次添加 4-氯基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基) 喹啉 (65 毫克, 0.210 毫莫耳; 描述於 WO 97/42187 中)。將此深紅色溶液於室溫下攪拌過夜。於真空中移除溶劑, 並使殘留物溶於甲醇、醋酸乙酯及氯仿之混合物中。其 HCl-鹽係藉由添加乙醚中之 HCl (3 M), 接著蒸發約 75% 溶劑體積而製成。添加醋酸乙酯, 並將已沉澱之 HCl-鹽過濾, 以醋酸乙酯洗滌, 且乾燥。使 HCl-鹽溶於 2 M NaOH 水溶液中, 並以醋酸乙酯萃取兩次。調整 pH 值至 8, 接著以醋酸乙酯萃取三次。將液相合併, 並脫水乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。在過濾後, 於真空中移除溶劑, 提供 40 毫克 (41% 產率) 標題化合物, 為黃色固體; 熔點 195-198°C; MS (ESP) m/z 462 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 45

3-{7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞二鹽酸鹽

於氫化鈉 (22 毫克, 0.538 毫莫耳, 於油中之 60% 分散液) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中之懸浮液內, 添加 5-氯基氧化吡啶 (68 毫克, 0.430 毫莫耳)。15 分鐘後, 獲得深黃色溶液, 並逐滴添加 4-氯基-7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉 (69 毫克, 0.215 毫莫耳) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中之溶液。首先形成透明紅色溶液, 並於添加結束時, 形成沉澱物。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。於真空中移

(59)

除溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯與鹽酸水溶液(2 M)之間作分液處理。將水層以另一份醋酸乙酯洗滌。藉由添加2 M NaOH(水溶液)溶液，將水層之pH值調整至6。以醋酸乙酯洗滌後，藉由添加飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)使水層鹼化至pH 8，接著以氯仿萃取二次，並以四氫呋喃萃取一次。使氯仿與四氫呋喃層脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，合併，及在真空中移除溶劑。使殘留物溶於甲醇、氯仿及醋酸乙酯之混合物中。在0°C下添加HCl於乙醚中之溶液。於真空中移除一半體積，並添加醋酸乙酯。將已沉澱之HCl-鹽過濾，並以醋酸乙酯洗滌。於真空中及40°C下乾燥，獲得51毫克(43%產率)標題化合物，為橘色固體：熔點200°C(分解)；MS(ESP) m/z 443 (M<sup>+</sup>+1)。

**實例 46**

2-羥基-3-[8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-甲腈

鹽酸鹽

於5-氟基氧化吡啶(226毫克，1.43毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(76毫克，1.91毫莫耳，於油中之60%分散液)。10分鐘後，逐滴添加4-氟基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹啉(0.28克，0.95毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之溶液。顏色改變成紅色，並將混合物於室溫下攪拌30分鐘。於真空中移除溶劑，並使殘留物懸浮於鹽酸水溶液(2 M)與醋酸乙酯中。將此非均相水層以另一份醋酸乙酯洗滌。於含水混合物中添加NaHCO<sub>3</sub>(固體)，直到pH 8為止，接著以氯仿萃取五次。使合併之氯仿層

脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，並於真空中移除溶劑，提供 256 毫克橘色粗產物。使一部份此物質 (61 毫克) 溶於 1:1 甲醇與二氯甲烷之混合物中，並在  $0^\circ\text{C}$  下逐滴添加 HCl 於乙醚中之溶液 (3 M)，直到稍微酸性為止。於真空中移除約 60-75% 之溶劑體積，並添加醋酸乙酯。將已沉澱之 HCl-鹽過濾，並以醋酸乙酯洗滌，及在真空中乾燥，獲得 49 毫克標題化合物，為紅色固體：MS (ESP)  $m/z$  416 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

#### 實例 47

#### 3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基]-6-丙基-1H-吡啶-2-醇鹽酸鹽

於氫化鈉 (30 毫克，0.756 毫莫耳，於油中之 60% 分散液) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之懸浮液內，添加 6-丙基-1,3-二氫-吡啶-2-酮 (106 毫克，0.605 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 1 小時，並逐滴添加 4-氯基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉 (93 毫克，0.302 毫莫耳；描述於 WO 97/42187 中) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (1.2 毫升) 中之溶液。將所獲得之紅色溶液攪拌 2 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物於鹽酸水溶液 (2 M) 與醋酸乙酯之間作分液處理。留下一些固體物質。將水層與不溶性物質一起以另一份醋酸乙酯洗滌。藉由添加 45% NaOH 水溶液，使含水混合物鹼化至 pH 8，並以醋酸乙酯萃取。使有機相脫水乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，並於真空中移除溶劑。使粗產物溶於醋酸乙酯、異丙基醚及數滴乙醇中。在  $0^\circ\text{C}$  下，添加 HCl 於乙醚中之溶液 (3 M)。將已沉澱之 HCl-鹽過濾，並以醋酸乙酯洗滌，提供 98 毫克 (62% 產率) 標題化合物

(61)

，為橘色粉末：MS (ESP)  $m/z$  447 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 48**6-溴基-5-(2-氯基乙醯基)-1,3-二氫吡啶-2-酮

將 6-溴基氧化吡啶 (500 毫克，2.4 毫莫耳) 添加至二氯乙烷 (1.5 毫升) 中之三氯化鋁 (1.08 克，8.1 毫莫耳) 內。於氣體釋出下，慢慢添加氯化氯乙醯，並將混合物在 50°C 下加熱 18 小時。使反應物冷卻至室溫，並倒入冰水中。收集沉澱物，並藉急驟式矽膠層析純化，使用氯仿 / 甲醇 (50 : 1 → 20 : 1 → 10 : 1 → 5 : 1) 作為溶離劑，而得 429 毫克 (63% 產率) 標題化合物，為白色粉末：熔點 238-239°C；ESMS  $m/z$  289.92 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 49**6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸

將吡啶 (5 毫升) 中之 6-溴基-5-(2-氯基乙醯基)-1,3-二氫吡啶-2-酮 (422 毫克，1.46 毫莫耳) 於 70°C 下加熱 3.5 小時。使混合物冷卻，過濾沉澱物，並以乙醇洗滌。使固體溶於 2 M NaOH (水溶液) (8 毫升) 中，並加熱至 70°C，歷經 1 小時又 20 分鐘，在冰浴上冷卻，且以濃 HCl (水溶液) 酸化至 pH 2。藉過濾收集褐色沉澱物。使其及其他在母液中過夜形成之沉澱物，於真空中及 35°C 下乾燥，獲得 315 毫克 (84% 產率) 標題化合物，為褐色粉末：熔點 294°C (分解)；MS (TSP)  $m/z$  257 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 50**6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺

使 6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸 (510 毫克，2.0 毫莫耳) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中，並相繼添加四氫吡

(62)

喃中之甲胺(2 M, 1095 微升)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(840 毫克, 4.4 毫莫耳)及二甲胺基吡啶(1.062 克, 8.8 毫莫耳), 且將混合物於室溫下攪拌 19 小時。以鹽酸水溶液(1 M)使混合物酸化, 濃縮, 並與甲苯共蒸發三次。使殘留物溶於鹽酸水溶液(1 M)中, 添加 NaCl(固體), 並將溶液以四氫呋喃萃取數次。將有機相以鹽酸水溶液(1 M)洗滌, 並將合併之水相以四氫呋喃洗滌。使合併之四氫呋喃相脫水乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 及在真空中濃縮。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, 使用醋酸乙酯 / 甲醇 / 水(15: 1: 0->10: 1: 0->5: 1: 0->2: 1: 0->7: 2: 1)。使含有產物之溶離份濃縮, 溶於甲醇中, 並過濾以移除矽膠。蒸發溶劑後, 使殘留物自甲醇結晶, 而得 137 毫克(26% 產率)標題化合物, 為粉紅色固體: 熔點 279°C(分解); ESMS m/z 271.0 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 51

6-溴基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺

將 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)中之 6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺(73 毫克, 271 微莫耳)添加至氫化鈉(12.9 毫克, 323 微莫耳, 以己烷預先洗滌)中。攪拌 10 分鐘後, 添加 4-氯基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉(39.8 毫克, 123 微莫耳; 描述於 WO 97/42187 中)。將反應物於室溫下攪拌 2.5 小時, 濃縮, 並與甲苯共蒸發三次。使殘留物溶於 10% NaOH(水溶液)中, 並以醋酸乙酯萃取, 且將有機相以 10% NaOH(水溶液)洗滌。以 1 M HCl 使合併之水相酸化至 pH 2, 並以醋

(63)

酸乙酯萃取。使用 10% NaOH 水溶液與 NaHCO<sub>3</sub> (固體)，調整水相之 pH 值至 8.5，並以四氫呋喃萃取。使有機相脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾及在真空中濃縮。使殘留物溶於甲醇中，並添加乙醚中之 HCl (1 M，3 毫升)。藉由添加乙醚使其鹽酸鹽沉澱，過濾並以乙醚洗滌。於真空中及 35°C 下乾燥後，使粗產物藉預備之 HPLC (X-Terra C8 管柱，19x300 毫米) 純化，使用梯度液 A (水 95%，含有 NH<sub>4</sub>OAc (0.01 M)，與 5% 乙腈) 與 B (乙腈)，從 0% 前進至 100% B，歷經 22 分鐘期間。收集溶離份，並在真空中濃縮，獲得 21 毫克 (30% 產率) 標題化合物，為黃色半固體：ESMS m/z 542.3 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 52

##### 2-(4-乙基苯基)-N-甲氧基乙醯胺

將氯化(4-乙基苯基)乙醯(2.9 克，16 毫莫耳；描述於 Shah, S. 等人, J. Med. Chem., 1992, 35, 3745-3754 中) 添加至甲氧基胺鹽酸鹽 (1.5 克，17.6 毫莫耳) 與碳酸鈉 (3.4 克，32 毫莫耳) 於甲苯 (15 毫升) 與水 (15 毫升) 混合物中之經激烈攪拌溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 4 小時，然後以醋酸乙酯萃取 (3x30 毫升)。將合併之萃液以鹽水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，並於真空中移除溶劑，且於 25°C 下及真空中乾燥過夜，而得 2.7 克。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用醋酸乙酯作為溶離劑，而得 2.4 克 (77% 產率) 標題化合物，為無色油：MS (TSP) m/z 194 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 53

##### 6-乙基-1-甲氧基-1,3-二氫吲哚-2-酮

於 2-(4-乙基苯基)-N-甲氧基乙醯胺 (2.4 克, 12.4 毫莫耳) 在二氯甲烷 (35 毫升) 中, 在冰浴上冷卻之溶液內, 添加次氯酸第三-丁酯 (1.7 毫升, 14.9 毫莫耳)。移除冰浴, 並使溶液達到室溫。在 1.5 小時反應時間後, 於真空中移除溶劑。使殘留物溶於硝基甲烷 (3 毫升) 中, 並於 95°C 下, 添加至含有醋酸鋅 (11.4 克, 62 毫莫耳) 之硝基甲烷 (100 毫升) 中。30 分鐘後, 濾出不溶性物質, 以醋酸乙酯洗滌, 並在真空中移除合併之溶劑。使殘留物溶於醋酸乙酯 (200 毫升) 中, 並以 5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (150 毫升)、鹽水 (50 毫升) 洗滌, 脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 及濃縮, 而得 2.2 克粗製殘留物。使殘留物於矽膠管柱上純化, 使用乙醚作為溶離劑, 而得 1.8 克 (76% 產率) 標題化合物, 為褐色油: MS (TSP) m/z 192 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 54

##### 6-乙基-1,3-二氫吡啶-2-酮

使 6-乙基-1-甲氧基-1,3-二氫吡啶-2-酮 (0.5 克, 2.6 毫莫耳) 溶於甲醇 (15 毫升) 中, 添加炭 (0.3 克) 載鈀 (10%), 並在大氣壓力及室溫下, 使混合物氫化。3 小時後, 使混合物經過矽膠過濾, 以移除觸媒, 並在真空中蒸發溶劑。使殘留物於 25°C 下及真空中乾燥過夜, 而得 0.27 克 (64% 產率) 標題化合物, 為白色固體: MS (TSP) m/z 162 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 實例 55

##### 6-乙基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-2-醇鹽酸鹽

將氫化鈉 (31 毫克, 0.78 毫莫耳, 以己烷預先洗滌) 於 N,N-

二甲基甲醯胺(1毫升)中之混合物，添加至N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中之6-乙基-1,3-二氫吡啶-2-酮(100毫克，0.62毫莫耳)內。將所形成黃色混合物於室溫下攪拌5分鐘，並添加N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)中之4-氯基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉(95毫克，0.31毫莫耳；描述於WO 97/42187中)。將所獲得之紅色溶液攪拌1小時，並於真空中移除溶劑。使殘留物於鹽酸(2M)水溶液與醋酸乙酯之間作分液處理。留下一部份固體物質，並將水層與不溶性物質一起以另一份醋酸乙酯洗滌。藉由添加2M NaOH(水溶液)將含水混合物鹼化至pH 10，並以醋酸乙酯萃取(3x5毫升)。使合併之有機層脫水乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，並於真空中移除溶劑，且在25°C下及真空中乾燥過夜，而得80毫克。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用氯仿/甲醇23:2作為溶離劑。收集含有產物之溶離份，並在真空中蒸發，且於25°C下及真空中乾燥過夜。使殘留物溶於乙醚中，並以乙醚中之HCl(5M)處理。使其鹽酸鹽於25°C下及真空中乾燥過夜，而得30毫克(19%產率)標題化合物，為橘色粉末：MS (ESP) m/z 433 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

#### 實例 56

##### N-甲氧基-2-(4-丙基苯基)乙醯胺

此反應係按實例 52 中所述，使用(4-丙基苯基)醋酸(描述於 Kindler 等人, Chem. Ber., 1943, 76, 308 中)進行，使用二氯化亞硫醯，使其轉化成氯化醯，而得 5.8 克 (58% 產率) 標題化合物，為無色油：MS (TSP) m/z 208 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

#### 實例 57

1-甲氧基-6-丙基-1,3-二氫吡啶-2-酮

此反應係按實例 53 中所述，使用 N-甲氧基-2-(4-丙基-苯基)乙醯胺進行，而得 4.4 克 (76% 產率) 標題化合物，為褐色油：  
MS (TSP)  $m/z$  206 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 58**6-丙基-1,3-二氫吡啶-2-酮

使 1-甲氧基-6-丙基-1,3-二氫吡啶-2-酮 (1.54 克，7.5 毫莫耳) 溶於甲醇 (10 毫升) 中，添加炭 (0.7 克) 載鈀 (10%)，並在 3.5 公斤壓力及室溫下，使混合物氫化。20 小時後，使混合物經過矽膠過濾，以移除觸媒，並在真空中蒸發溶劑，而得 1.18 克 (90% 產率) 標題化合物：  
MS (TSP)  $m/z$  176 (100,  $M^+ + 1$ )。

**實例 59**6-甲基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基]-1H-吡啶-2-醇

此反應係按實例 55 中所述，使用 6-甲基-1,3-二氫吡啶-2-酮 (描述於 Kawase M. 等人, J. Org. Chem., 1989, 54, 3394-3403 中) 與 4-氯基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉 (描述於 WO 97/42187 中) 進行。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (X-Terra C8 管柱，19x300 毫米)，使用水 / 乙腈 70/30 至水 / 乙腈 30/70 之梯度液，而得 8 毫克 (6% 產率) 標題化合物，為橘色固體：  
MS (ESP)  $m/z$  419 ( $M^+ + 1$ )。

**實例 60**5-溴基-6-甲基-1,3-二氫吡啶-2-酮

使 6-甲基-1,3-二氫-2H-吡啶-2-酮 (0.107 克，0.73 毫莫耳) 溶於乙腈 (3 毫升) 中，並在 0°C 下攪拌 5 分鐘。添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (0.129 克，0.73 毫莫耳)，並將所形成之反應混合物於 0°C 下

攪拌 4 小時。將反應混合物傾倒在水上，並藉真空過濾，收集所形成之結晶，接著在真空乾燥器中，以  $\text{MgSO}_4/\text{CaSO}_4$  乾燥過夜，而得 0.091 克 (55% 產率) 標題化合物，為紅褐色固體： $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

### 實例 61

#### 6-溴基 -5-硝基 -1,3-二氫吡啶 -2-酮

使 6-溴基 -1,3-二氫 -2H-吡啶 -2-酮 (0.500 克，2.36 毫莫耳) 溶於濃硫酸 (6 毫升) 中，並於室溫下攪拌 10 分鐘，且以兩份添加固體硝酸鉀 (0.238 克，2.36 毫莫耳)。將所形成之反應混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒在冰水上，並藉真空過濾，收集紅褐色沉澱物，並於真空乾燥器中，以  $\text{MgSO}_4/\text{CaSO}_4$  乾燥過夜，而得 0.535 克 (88% 產率) 標題化合物： $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.62 (s, 2H).

### 實例 62

#### 5-溴基 -6-甲基 -3-[7-(3-嗎福啶 -4-基丙氧基)喹啉 -4-基] -1H-吡啶 -2-醇二鹽酸鹽

於氫化鈉 (0.011 毫克，0.44 毫莫耳，60%，於油中，以己烷預先洗滌) 之  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺 (1.3 毫升) 懸浮液中，添加 5-溴基 -6-甲基 -1,3-二氫吡啶 -2-酮 (0.079 克，0.35 毫莫耳)。將所形成之紅色混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，並添加 4-氯基 -7-(3-嗎福啶 -4-基丙氧基)喹啉 (0.055 克，0.18 毫莫耳；描述於 WO 97/42187 中)。將所形成之反應混合物攪拌 2 小時，然後在真空中移除溶劑。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用二

氯甲烷 / 甲醇 10: 1 作為溶離劑，於乾燥後，獲得 0.036 克 (40% 產率) 標題化合物，為自由態鹼 (黃色固體)。使此殘留物 (0.026 克，0.05 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 / 甲醇 1: 1 中，並於 0°C 下，以乙醚中之 1 M HCl 處理。藉真空過濾，收集所形成之橘色固體，並以乙醚洗滌，而得 0.016 克標題化合物：  
MS (CI) m/z 498 ( $M^+ + 1$ )

### 實例 63

6-溴基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]-5-硝基-1H-吡啶-2-醇二鹽酸鹽

使氫化鈉 (0.013 毫克，0.5 毫莫耳，60%，於油中，以己烷預先洗滌) 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 (2.0 毫升) 中，並於此經攪拌之混合物內，添加 6-溴基-5-硝基-1,3-二氫吡啶-2-酮 (0.103 克，0.4 毫莫耳)。將所形成之紅色混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，並添加 4-氯基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹啉 (0.062 克，0.2 毫莫耳；描述於 WO 97/42187 中)。將所形成之反應混合物攪拌 2 小時，並於真空中移除溶劑。使殘留物於矽膠管柱上純化，使用二氯甲烷 / 甲醇 15: 1 作為溶離劑，於乾燥後，獲得 0.039 克 (37% 產率) 標題化合物，為自由態鹼 (黃色固體)。使此殘留物 (0.03 克，0.057 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 / 甲醇 1: 1 中，並在 0°C 下，以乙醚中之 1 M HCl 處理。藉真空過濾，收集所形成之橘色結晶，並以乙醚洗滌，而得 0.028 克 (81% 產率) 標題化合物：MS (CI) m/z 529 ( $M^+ + 1$ )

### 實例 64

7-(3-二甲胺基丙氧基)-3H-喹啉-4-酮

使 3-二甲胺基丙-1-醇 (0.95 毫升, 8.0 毫莫耳) 在  $N_2$  大氣下, 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中, 並在  $0^\circ C$  下攪拌 10 分鐘。於此溶液中添加氫化鈉 (於油中之 60% 分散液, 0.35 克, 8.8 毫莫耳), 並使所形成之反應混合物溫熱至室溫, 且攪拌 1 小時。添加 7-氟基-3H-喹啉-4-酮 (328 毫克, 2 毫莫耳; 描述於 Rewcastle G. 等人, J. Med Chem., 1996, 39, 4, 918-928 中) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中之溶液, 並將混合物在  $140^\circ C$  下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並以飽和  $NaHCO_3$  水溶液稀釋, 接著以醋酸乙酯萃取 (3x50 毫升)。使合併之有機層以無水  $Na_2SO_4$  脫水乾燥, 及在真空中濃縮。以甲苯使殘留油再濃縮, 半固體產物係在以乙醚處理時結晶。藉真空過濾, 收集結晶, 並於乾燥器中乾燥, 獲得 0.41 克 (83% 產率) 標題化合物, 為固體:  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  12.00 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J=8$  與 2 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.13 (t,  $J=6$  Hz, 2H), 2.36 (t,  $J=7$  Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.88 (m, 2H).

#### 實例 65

##### 7-(2-二甲胺基乙氧基)-3H-喹啉-4-酮

此化合物係按實例 64 中所述製成, 使用 2-二甲胺基乙醇 (1.5 毫升, 15 毫莫耳) 與 7-氟基-3H-喹啉-4-酮 (0.492 克, 3 毫莫耳), 獲得 0.52 克 (75% 產率) 標題化合物, 為固體: MS (ES)  $m/z$  234 ( $M^+ + 1$ ).

#### 實例 66

##### 7-[2-(異丙基甲胺基)乙氧基]-3H-喹啉-4-酮

此化合物係按實例 64 中所述製成, 使用 2-(異丙基甲胺基)

乙醇 (1.168 克, 10.0 毫莫耳) 與 7-氟基-3H-喹啉-4-酮 (0.41 克, 2.5 毫莫耳), 獲得 0.512 克 (78% 產率) 標題化合物, 為固體。MS (ES)  $m/z$  262 ( $M^+ + 1$ )。

### 實例 67

#### 7-(2-二異丙基胺基乙氧基)-3H-喹啉-4-酮

此化合物係按實例 64 中所述製成, 使用 2-(二異丙基胺基) 乙醇 (1.59 毫升, 9.0 毫莫耳) 與 7-氟基-3H-喹啉-4-酮 (0.492 克, 3.0 毫莫耳), 獲得 0.66 克 (76% 產率) 標題化合物, 為白色絨毛狀結晶:  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12.07 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J = 6$  與 4 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.01 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 0.99 (d,  $J = 7$  Hz, 12H)。

### 實例 68

#### [3-(4-氯基喹啉-7-基氧基)丙基]二甲胺

將 7-(3-二甲胺基丙氧基)-3H-喹啉-4-酮 (0.2 克, 0.21 毫莫耳) 添加至經攪拌之氯化磷醯 (5 毫升) 中。封閉容器, 並將混合物加熱至  $110^\circ\text{C}$ , 且保持攪拌 2 小時。於真空中移除過量氯化磷醯, 並使殘留物溶於水 / 氯仿混合物中。以飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液使水層鹼化, 並分離有機層。將水層以氯仿萃取兩次, 並將合併之有機層以鹽水洗滌, 以無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 及在真空中濃縮。將此物質使用於下一步驟, 無需進一步純化。

### 實例 69

#### [2-(4-氯基喹啉-7-基氧基)乙基]二甲胺

此化合物係按實例 68 中所述製成, 使用 7-(3-二甲胺基乙氧基)

基)-3H-喹啉-4-酮(0.270克，1.16毫莫耳)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 實例 70

##### [2-(4-氯基喹啉-7-基氧基)乙基]異丙基甲胺

此化合物係按實例 68 中所述製成，使用 7-[2-(異丙基甲胺基)乙氧基]-3H-喹啉-4-酮(0.300克，1.15毫莫耳)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 實例 71

##### [2-(4-氯-喹啉-7-基氧基)乙基]二異丙基胺

此化合物係按實例 68 中所述製成，使用 7-(2-二異丙基胺基乙氧基)-3H-喹啉-4-酮(0.330克，1.14毫莫耳)。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

#### 實例 72

##### 3-[7-(3-二甲胺基丙氧基)喹啉-4-基]-2-羥基-1H-吡啶-5-甲腈鹽酸鹽

於 5-氯基-1,3-二氫吡啶-2-酮(0.255克，1.62毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中之經冰浴冷卻溶液內，添加氫化鈉(於油中之 60% 分散液，0.078克，1.94毫莫耳)，並移除冰浴。攪拌 15 分鐘後，恢復冰浴冷卻，並慢慢添加 [3-(4-氯基喹啉-7-基氧基)丙基]二甲胺(0.265克，0.81毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(6毫升)中之溶液。將反應混合物攪拌 12 小時，並以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液使反應淬滅，接著以醋酸乙酯萃取(3x100 毫升)。使合併之有機萃液以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得自由態鹼，為黃色固體。使殘留物

(72)

溶於氯仿 / 乙醇 1: 1 中，並於 0°C 下，以乙醚中之 1 M HCl 處理。藉真空過濾，收集所形成之固體，並以乙醚洗滌，而得 0.14 克 (41% 產率) 標題化合物，為固體：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11.02 (br s, 1H), 10.42 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.44 (dd, J=8 與 1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, J=8 Hz, 1H), 4.29 (t, J=6 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.24 (m, 2H).

**實例 73**

3-[7-(2-二甲胺基乙氧基)喹唑啉-4-基]-2-羥基-1H-吡啶-5-甲腈反丁烯二酸鹽

此化合物係按實例 72 中所述製成，使用 [2-(4-氯基喹唑啉-7-基氧基)-乙基]二甲胺 (1.15 毫莫耳) 與反丁烯二酸，獲得 0.22 克 (40% 產率) 標題化合物，為固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz,) δ 10.85 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J=8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.30 (t, J=5 Hz, 2H), 2.87 (t, J=5 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H).

**實例 74**

3-{7-[2-(異丙基甲胺基)乙氧基]喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲腈反丁烯二酸鹽

此化合物係按實例 72 中所述製成，使用 [2-(4-氯基喹唑啉-7-基氧基)乙基]-異丙基甲胺 (1.15 毫莫耳) 與反丁烯二酸，獲得 0.185 克 (32% 產率) 標題化合物，為固體：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz,) δ 10.84 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.37 (d, J=8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (d, J=8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.29 (t, J=5 Hz, 2H), 3.08 (t, J=7 Hz, 1H), 3.00 (t, J=6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.06 (d,

J=6 Hz, 6H).

### 實例 75

3-[7-(2-二異丙基氨基)乙氧基]喹唑啉-4-基]-2-羥基-1H-吡啶-5-甲腈反丁烯二酸鹽

此化合物係按實例 72 中所述製成，使用 [2-(4-氯基喹唑啉-7-基氧基)-乙基]二異丙胺 (1.14 毫莫耳) 與反丁烯二酸，獲得 0.20 克 (35% 產率) 標題化合物，為固體：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz),  $\delta$  11.00 (bs, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.29 (t, J=6 Hz, 2H), 3.10 (br s, 2H), 1.19 (d, J=6 Hz, 6H), 1.16 (d, J=7 Hz, 6H).

### 實施方式

#### 醫藥組合物

根據本發明之一方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之本發明化合物，供使用於預防及 / 或治療癡呆症相關之疾病、阿耳滋海默氏疾病及與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀，以及列示於下文之其他症狀。

此組合物可呈適於口服投藥之形式，例如作成片劑、丸劑、糖漿、粉末、顆粒或膠囊，適於非經腸注射之形式 (包括靜脈內、皮下、肌內、血管內或灌注)，作成無菌溶液、懸浮液或乳化液，適於局部投藥之形式，例如作成軟膏、貼藥或乳膏，或適於直腸投藥之形式，例如作成栓劑。

一般而言，上述組合物可以習用方式，使用藥學上可接受之載劑或稀釋劑製備。

式 I 化合物於哺乳動物 (包括人類) 治療上之適當口服劑量

，在經口投藥下係為大約 0.01 至 250 毫克 / 公斤體重，而在非經腸投藥下係為約 0.001 至 250 毫克 / 公斤體重。活性成份之典型日服劑量係在廣範圍內改變，且係依各種因素而定，譬如有關聯之適應徵、被治療疾病之嚴重性、所使用之特定化合物、投藥途徑，病患之年齡、體重及性別，並可由醫師決定。

說明代表性醫藥劑量形式，其含有式 I 化合物，為其自由態鹼或藥學上可接受之鹽，係描述於 WO 97/42187 中。

### 醫療用途

令人驚訝的是，已發現本發明中定義之化合物，如前文定義，可用於治療。本發明化合物極適於抑制糖原合成酶激酶-3 (GSK3)。因此，預期本發明化合物可用於預防及 / 或治療與糖原合成酶激酶-3 活性有關聯之症狀，意即此等化合物可在需要此種預防及 / 或治療之哺乳動物中，包括人類，用以產生 GSK3 之抑制作用。

GSK3 係高度地表現於中樞與末梢神經系統及其他組織中。因此，預期本發明化合物極適合在中樞與末梢神經系統中預防及 / 或治療與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀。特定言之，預期本發明化合物適於製造藥劑，以預防及 / 或治療癡呆症相關之疾病與阿耳滋海默氏疾病。癡呆症相關之疾病係選自包括額骨與顳骨癡呆症巴金生氏病類型、Guam 之巴金生癡呆症複徵、HIV 癡呆症、具有相關聯神經原纖維纏結病理學病症之疾病、預癡呆狀態、血管癡呆症、具有 Lewy 氏體之癡呆症、額骨與顳骨癡呆症及拳擊手癡

呆症。

亦預期本發明化合物適於製造藥劑，以預防及 / 或治療肌萎縮性側索硬化、腎上腺基底變性、Down氏徵候簇、亨丁頓氏疾病、巴金生氏病、腦炎後巴金生氏徵候簇、進行性核上麻痺、Pick氏病、Niemann-Pick氏病、中風、頭部損傷，及其他慢性神經變性疾病、兩極疾病、情感病症、抑鬱、精神分裂症、認知病症、毛髮掉落及避孕藥療法。

進一步預期本發明化合物適於製造藥劑，以預防及 / 或治療溫和認知力減弱、與年齡有關聯之記憶力減弱、與年齡有關聯之認知力衰退、認知力減弱而無癡呆症、溫和認知力衰退、溫和神經認知力衰退、生命晚期失憶症、記憶力減弱與認知力減弱及雄激素發生之禿髮。

本發明亦提供預防及 / 或治療癡呆症相關疾病、阿耳滋海默氏疾病及與糖原合成酶激酶-3有關聯之症狀以及上文所列示其他症狀之方法，其包括對需要此種預防及 / 或治療之哺乳動物，包括人類，投予治療上有效量之如前文定義之本發明化合物。

本發明亦關於如前文定義之本發明化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及 / 或治療與糖原合成酶激酶-3有關聯之症狀。

就本專利說明書而論，"治療"一詞係包括治療處理以及預防，除非有相反之特定指示。"治療的"與"治療上"之術語應據此作解釋。

#### 非醫療用途

本發明化合物以其自由態鹼或鹽，除了在治療醫藥上之用途以外，亦可於活體外與活體內試驗系統之發展與標準化上，作為藥理學工具，用於評估 GSK3 相關活性之抑制劑在實驗室動物譬如貓、狗、兔子、猴子、大白鼠及老鼠中之作用，作為搜尋新穎治療劑之一部份。

### 藥理學

#### *在閃爍親近 GSK3 $\beta$ 檢測中測定 ATP 競爭性*

##### *GSK3 $\beta$ 閃爍親近檢測*

此競爭實驗係重複使用 10 種不同濃度之抑制劑，在透明底部之微滴定板 (Wallac, Finland) 中進行。將一種生物素化之肽受質，生物素 -Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund)，以最後濃度為 1  $\mu$ M，添加在檢測緩衝劑中，其中含有 1 mU 重組人類 GSK3 $\beta$  (Dundee 大學, UK), 12 mM 嗎福啉丙烷磺酸 (MOPS), pH 7.0, 0.3 mM EDTA, 0.01%  $\beta$ -巰基乙醇, 0.004% Brij 35 (天然清潔劑), 0.5% 甘油及 0.5 微克 BSA/25 微升。藉由添加 0.04  $\mu$ Ci [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (Amersham, UK) 與未標識之 ATP，在最後濃度為 1  $\mu$ M 且檢測體積為 25 微升下，引發反應。在室溫下培養 20 分鐘後，藉由添加 25 微升終止溶液，使各反應終止，該終止溶液含有 5 mM EDTA, 50  $\mu$ M ATP, 0.1% Triton X-100 及 0.25 毫克鏈黴胺基酸塗覆之閃爍親近檢測 (SPA) 珠粒 (Amersham, UK)。6 小時後，在液體閃爍計數器 (1450 MicroBeta Trilux, Wallac) 中，測定放射活性。抑制作用曲線係使用 GraphPad Prism, USA，藉由非線性回歸進行分析。用以計算各種化合物抑制常數 (K<sub>i</sub>) 之 ATP 對 GSK3 $\beta$  之 K<sub>m</sub> 值，係為 20  $\mu$ M。

下列縮寫已被使用：

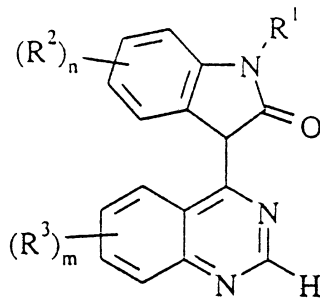
ATP	腺苷三磷酸酶
BSA	牛血清白蛋白
EDTA	乙二胺四醋酸
GSK3	糖原合成酶激酶 3
MOPS	嗎福啉丙烷磺酸
SPA	閃爍親近檢測

### 結果

本發明化合物之典型  $K_i$  值，係在約 0.001 至約 10,000 nM 之範圍內。  $K_i$  之其他數值係在約 0.001 至約 1000 nM 之範圍內。  $K_i$  之另外數值係在約 0.001 nM 至約 300 nM 之範圍內。

## 肆、中文發明摘要

本發明係關於式 I 氧化吲哚衍生物以其自由態鹼或藥學上可接受鹽之新穎用途

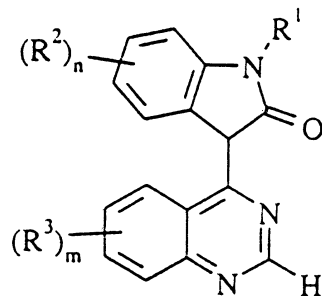


(I)

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$  及  $n$  均如申請專利範圍第 1 項中之定義，以及關於新穎化合物，其製備方法，及使用於其製備上

## 伍、英文發明摘要

The present invention relates to a new use of oxindole derivatives of formula I, as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



(I)

wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  and  $n$  are as defined as in claim 1, as well as to new compounds, a process for their preparation and new intermediates used in the preparation thereof,

#### 肆、中文發明摘要

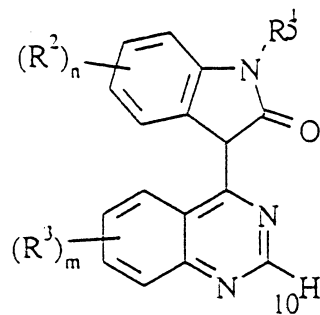
之新穎中間物，含有該治療活性化合物之醫藥組合物，及該活性化合物於治療上之用途，尤其是在預防及 / 或治療與癡呆症相關之疾病、阿耳滋海默氏疾病及與糖原合成酶激酶-3有關聯之症狀上。

#### 伍、英文發明摘要

pharmaceutical compositions containing said therapeutically active compounds and to the use of said active compounds in therapy, especially in the prevention and/or treatment of dementia related diseases, Alzheimer's Disease and conditions associated with glycogen synthase kinase-3.

## 拾、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物以其自由態鹼或藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及 / 或治療與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀，



(I)

其中：

$R^1$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基；

$R^2$  為羥基、鹵基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基、羧基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷醯氧基、 $C_{2-4}$  烷醯基、 $C_{1-4}$  烷醯胺基、 $C_{1-4}$  烷氧羰基、 $C_{1-4}$  烷硫基、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、胺甲醯基、 $N-C_{1-4}$  烷基胺甲醯基、 $N,N$ -二( $C_{1-4}$  烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基、 $N-C_{1-4}$  烷基胺基磺醯基、 $N,N$ -二( $C_{1-4}$  烷基)胺基磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基胺基或  $R^4 X^1$  基團，

其中  $X^1$  為直接鍵結、 $C_{2-4}$  烷醯基、 $CONR^5 R^6$ 、 $SO_2 NR^7 R^8$  或  $SO_2 R^9$  (其中  $R^5$  與  $R^7$  各獨立為氫或  $C_{1-2}$  烷基，且  $R^6$ 、 $R^8$  及  $R^9$  各獨立為  $C_{1-4}$  烷基，而其中  $R^4$  係連接至  $R^6$ 、 $R^8$  或  $R^9$ )

；且  $R^4$  為苯基或 5 或 6 員雜環族基團，具有一或兩個

雜原子，獨立選自 O、S 及 N，該雜環族基團可為飽和或不飽和，且該苯基或雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷醯氧基、三氟甲基、氟基、胺基、硝基及 C<sub>1-4</sub>烷氧羰基；

R<sup>3</sup> 為羥基、鹵基、硝基、三氟甲基、C<sub>1-3</sub>烷基、氟基、胺基或 R<sup>10</sup>X<sup>2</sup>，

其中 X<sub>2</sub> 為 O、CH<sub>2</sub>、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>11</sup>CO、CONR<sup>12</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>、NR<sup>14</sup>SO<sub>2</sub> 或 NR<sup>15</sup> (其中 R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup> 及 R<sup>15</sup> 各獨立為氫、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>烷氧基 C<sub>2-3</sub>烷基)，或 X<sup>2</sup> 為直接鍵結；及

R<sup>10</sup> 係選自下列基團之一：

1) 氫或 C<sub>1-5</sub>烷基，其可被一或多個基團取代，取代基獨立選自羥基、氟基及胺基；

2) C<sub>1-5</sub>烷基 X<sup>3</sup>COR<sup>16</sup> (其中 X<sup>3</sup> 為 O 或 NR<sup>17</sup> (其中 R<sup>17</sup> 為氫、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>烷氧基 C<sub>2-3</sub>烷基)，且 R<sup>16</sup> 為 C<sub>1-3</sub>烷基、NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup> 或 OR<sup>20</sup> (其中 R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup> 及 R<sup>20</sup> 各獨立為氫、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>烷氧基 C<sub>2-3</sub>烷基))；

3) C<sub>1-5</sub>烷基 X<sup>4</sup>R<sup>21</sup> (其中 X<sup>4</sup> 為 O、S、SO、SO<sub>2</sub>、OCO、NR<sup>22</sup>CO、CONR<sup>23</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>、NR<sup>25</sup>SO<sub>2</sub> 或 NR<sup>26</sup> (其中 R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup> 及 R<sup>26</sup> 各獨立為氫、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>烷氧基 C<sub>2-3</sub>烷基)，且 R<sup>21</sup> 為氫、C<sub>1-3</sub>烷基、環戊基、環己基，或 5 或 6 員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O、S 及 N，該 C<sub>1-3</sub>烷基可被一或兩個取代基取代

，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基及  $C_{1-4}$  烷氧基，且該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基)；

4)  $C_{1-5}$  烷基  $X^5 C_{1-5}$  烷基  $X^6 R^{27}$  (其中  $X^5$  與  $X^6$  各獨立為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{28}CO$ 、 $CONR^{29}$ 、 $SO_2NR^{30}$ 、 $NR^{31}SO_2$  或  $NR^{32}$  (其中  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及  $R^{32}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{27}$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基)；

5)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  為 5 或 6 員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O、S 及 N，該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-6}$  羰基、 $C_{1-4}$  羥烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基)；

6)  $C_{2-5}$  烯基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義)；

7)  $C_{2-5}$  炔基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義)；

8)  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  為吡啶酮基、苯基，或 5 或 6 員芳族雜環基團，具有 1 至 3 個雜原子，獨立選自 O、N 及 S，該吡啶酮、苯基或雜環族基團可帶有至高 5 個取代基，獨立選自羥基、鹵基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  胺基烷基、 $C_{1-4}$  烷胺基、 $C_{1-4}$  羥烷氧基、羧基、氰基、 $CONR^{35}R^{36}$  及  $NR^{37}COR^{38}$  (其中  $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及  $R^{38}$  各獨立為氫、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基))；

9)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  係如前文定義)；

- 10)  $C_{2-5}$  烯基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  係如前文定義);
- 11)  $C_{2-5}$  炔基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  係如前文定義);
- 12)  $C_{1-5}$  烷基  $X^7 R^{34}$  (其中  $X^7$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{39}CO$ 、 $CONR^{40}$ 、 $SO_2 NR^{41}$ 、 $NR^{42}SO_2$  或  $NR^{43}$  (其中  $R^{39}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$  及  $R^{43}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);
- 13)  $C_{2-5}$  烯基  $X^8 R^{34}$  (其中  $X^8$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{44}CO$ 、 $CONR^{45}$ 、 $SO_2 NR^{46}$ 、 $NR^{47}SO_2$  或  $NR^{48}$  (其中  $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$  及  $R^{48}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);
- 14)  $C_{2-5}$  炔基  $X^9 R^{34}$  (其中  $X^9$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{49}CO$ 、 $CONR^{50}$ 、 $SO_2 NR^{51}$ 、 $NR^{52}SO_2$  或  $NR^{53}$  (其中  $R^{49}$ 、 $R^{50}$ 、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$  及  $R^{53}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);
- 15)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10} C_{1-3}$  烷基  $R^{34}$  (其中  $X^{10}$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{54}CO$ 、 $ONR^{55}$ 、 $SO_2 NR^{56}$ 、 $NR^{57}SO_2$  或  $NR^{58}$  (其中  $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$  及  $R^{58}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基), 且  $R^{34}$  係如前文定義);
- 16)  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義); 及
- 17)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10} C_{1-3}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $X^{10}$  與  $R^{33}$  均如前文定義);
- 18)  $C_{1-5}$  烷基  $COR^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義);

n 為 0、1、2、3 或 4;

m 為 0、1、2、3 或 4。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物用途，其中 $R^3$ 為 $R^{10}X^2$ ，其中 $X^2$ 為O、 $CH_2$ 、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{11}CO$ 、 $CONR^{12}$ 、 $SO_2NR^{13}$ 、 $NR^{14}SO_2$ 或 $NR^{15}$ (其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 各獨立為氫、 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{2-3}$ 烷基)，或 $X^2$ 為直接鍵結；及

$R^{10}$ 係選自下列基團之一：

1) 氫或 $C_{1-5}$ 烷基，其可被一或多個基團取代，取代基獨立選自羥基、氟基及胺基；

2)  $C_{1-5}$ 烷基 $X^3COR^{16}$ (其中 $X^3$ 為O或 $NR^{17}$ (其中 $R^{17}$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{2-3}$ 烷基)，且 $R^{16}$ 為 $C_{1-3}$ 烷基、 $NR^{18}R^{19}$ 或 $OR^{20}$ (其中 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 及 $R^{20}$ 各獨立為氫、 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{2-3}$ 烷基))；

3)  $C_{1-5}$ 烷基 $X^4R^{21}$ (其中 $X^4$ 為O、S、SO、 $SO_2$ 、OCO、 $NR^{22}CO$ 、 $CONR^{23}$ 、 $SO_2NR^{24}$ 、 $NR^{25}SO_2$ 或 $NR^{26}$ (其中 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 及 $R^{26}$ 各獨立為氫、 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{2-3}$ 烷基)，且 $R^{21}$ 為氫、 $C_{1-3}$ 烷基、環戊基、環己基或5或6員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自O、S及N，該 $C_{1-3}$ 烷基可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基及 $C_{1-4}$ 烷氧基，且該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 羥烷基及 $C_{1-4}$ 烷氧基)；

4)  $C_{1-5}$ 烷基 $X^5C_{1-5}$ 烷基 $X^6R^{27}$ (其中 $X^5$ 與 $X^6$ 各獨立為O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{28}CO$ 、 $CONR^{29}$ 、 $SO_2NR^{30}$ 、 $NR^{31}SO_2$ 或 $NR^{32}$ (

其中  $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及  $R^{32}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基 ( $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{27}$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基)；

5)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  為 5 或 6 員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O、S 及 N，該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基)；

6)  $C_{2-5}$  烯基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義)；

7)  $C_{2-5}$  炔基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義)；

8)  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  為吡啶酮基、苯基或 5 或 6 員芳族雜環基團，具有 1 至 3 個雜原子，獨立選自 O、N 及 S，該吡啶酮、苯基或雜環族基團可帶有至高 5 個取代基，獨立選自羥基、鹵基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  胺基烷基、 $C_{1-4}$  烷胺基、 $C_{1-4}$  羥烷氧基、羧基、氰基、 $CONR^{35}R^{36}$  及  $NR^{37}COR^{38}$  (其中  $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及  $R^{38}$  各獨立為氫、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基))；

9)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  係如前文定義)；

10)  $C_{2-5}$  烯基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  係如前文定義)；

11)  $C_{2-5}$  炔基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  係如前文定義)；

12)  $C_{1-5}$  烷基  $X^7R^{34}$  (其中  $X^7$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{39}CO$ 、 $CONR^{40}$ 、 $SO_2NR^{41}$ 、 $NR^{42}SO_2$  或  $NR^{43}$  (其中  $R^{39}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$  及  $R^{43}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{34}$  係如前文定義)；

13)  $C_{2-5}$  烯基  $X^8R^{34}$  (其中  $X^8$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{44}CO$ 、 $CONR^{45}$ 、 $SO_2NR^{46}$ 、 $NR^{47}SO_2$  或  $NR^{48}$  (其中  $R^{44}$ 、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$ 、 $R^{47}$  及  $R^{48}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{34}$  係如前文定義)；

14)  $C_{2-5}$  炔基  $X^9R^{34}$  (其中  $X^9$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{49}CO$ 、 $CONR^{50}$ 、 $SO_2NR^{51}$ 、 $NR^{52}SO_2$  或  $NR^{53}$  (其中  $R^{49}$ 、 $R^{50}$ 、 $R^{51}$ 、 $R^{52}$  及  $R^{53}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{34}$  係如前文定義)；

15)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10}C_{1-3}$  烷基  $R^{34}$  (其中  $X^{10}$  為 O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{54}CO$ 、 $ONR^{55}$ 、 $SO_2NR^{56}$ 、 $NR^{57}SO_2$  或  $NR^{58}$  (其中  $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$  及  $R^{58}$  各獨立為氫、 $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基)，且  $R^{34}$  係如前文定義)；

16)  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義)；及

17)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10}C_{1-3}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $X^{10}$  與  $R^{33}$  均如前文定義)。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物用途，其中  $R^1$  為氫。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物用途，其中  $R^2$  為鹵基、氰基、硝基、羧基、 $C_{1-4}$  烷氧羰基、三氟甲基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $N-C_{1-4}$  烷基胺甲醯基、 $N,N$ -二( $C_{1-4}$  烷基)胺甲醯基、胺基磺醯基或  $R^4X^1$  基團，

其中  $X^1$  為  $CONR^5R^6$  (其中  $R^5$  為氫或  $C_{1-2}$  烷基，且  $R^6$  為  $C_{1-4}$  烷基，而其中  $R^4$  係連接至  $R^6$ )；且

$R^4$  為苯基，或 5 或 6 員雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O 與 N，該雜環族基團可為飽和或不

飽和，且該苯基或雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自羥基、鹵基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 烷醯氧基、三氟甲基、氰基、胺基、硝基及 $C_{1-4}$ 烷氧羰基；

n 為 0、1 或 2。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物用途，其中  $R^3$  為  $R^{10}X^2$ ，

其中  $X^2$  為 O；且

$R^{10}$  係選自下列基團之一：

3)  $C_{1-5}$  烷基  $X^4R^{21}$  (其中  $X^4$  為 O 或  $NR^{26}$  (其中  $R^{21}$  與  $R^{26}$  各獨立為氫、 $C_{1-4}$  烷基、環戊基或環己基))；

4)  $C_{1-5}$  烷基  $X^5C_{1-5}$  烷基  $X^6R^{27}$  (其中  $X^5$  與  $X^6$  為 O，且  $R^{27}$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基)；

5)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  為 6 員飽和雜環族基團，具有一或兩個雜原子，獨立選自 O 與 N，該雜環族基團可被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  羥烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基)；

9)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{34}$  (其中  $R^{34}$  為 5 員芳族雜環基團，具有 1 至 3 個雜原子，獨立選自 O 與 N，該雜環族基團可帶有至高 5 個取代基，獨立選自鹵基、胺基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  羥烷基、 $C_{1-4}$  胺基烷基、 $C_{1-4}$  烷胺基、 $C_{1-4}$  羥烷氧基、羧基、羥基、氰基、 $CONR^{35}R^{36}$  及  $NR^{37}COR^{38}$  (其中  $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及  $R^{38}$  各獨立為氫、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{2-3}$  烷基))；及

17)  $C_{1-3}$  烷基  $X^{10}C_{1-3}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $X^{10}$  為 O, 且  $R^{33}$  係如前文定義);

m 為 0、1 或 2。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物用途, 其中  $R^3$  為  $R^{10}X^2$ , 其中  $X^2$  為 O; 且  $R^{10}$  係選自下列基團之一:

1) 氫或  $C_{1-5}$  烷基;

5)  $C_{1-5}$  烷基  $R^{33}$  (其中  $R^{33}$  為 5 或 6 員飽和雜環族基團, 具有一或兩個雜原子, 獨立選自 O、S 及 N, 該雜環族基團可被一或兩個取代基取代, 取代基獨立選自酮基、羥基、鹵基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-6}$  羰基、 $C_{1-4}$  羥烷基及  $C_{1-4}$  烷氧基);

18)  $C_{1-5}$  烷基  $COR^{33}$  (其中  $R^{33}$  係如前文定義)。

7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物用途, 其中  $R^3$  為  $R^{10}X^2$ , 其中  $X^2$  為 O; 且  $R^{10}$  為

4)  $C_{1-5}$  烷基  $X^5C_{1-5}$  烷基  $X^6R^{27}$  (其中  $X^5$  與  $X^6$  為 O, 且  $R^{27}$  為氫或  $C_{1-3}$  烷基)。

8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物用途, 其中  $R^2$  係在位置 5 及 / 或 6 上經取代, 而  $R^3$  係在位置 6、7 及 / 或 8 上經取代。

9. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物於藥劑製造上之用途, 該藥劑係用於預防及 / 或治療癡呆症相關之疾病與阿耳滋海默氏疾病。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之用途, 其中癡呆症相關之疾病係選自包括額骨與顳骨癡呆症巴金生氏病類型、Guam

之巴金生癡呆症複徵、HIV癡呆症、具有相關聯神經原纖維纏結病理學病症之疾病、預癡呆狀態、血管癡呆症、具有Lewy氏體之癡呆症、額骨與顳骨癡呆症及拳擊手癡呆症。

11. 一種如申請專利範圍第1項之式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療肌萎縮性側索硬化、腎上腺基底變性、Down氏徵候簇、亨丁頓氏疾病、巴金生氏病、腦炎後巴金生氏徵候簇、進行性核上麻痺、Pick氏病、Niemann-Pick氏病、中風、頭部損傷，及其他慢性神經變性疾病、兩極疾病、情感病症、抑鬱、精神分裂症、認知病症、毛髮掉落及避孕藥療法。

12. 一種如申請專利範圍第1項之式I化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療溫和認知力減弱、與年齡有關聯之記憶力減弱、與年齡有關聯之認知力衰退、認知力減弱而無癡呆症、溫和認知力衰退、溫和神經認知力衰退、生命晚期失憶症、記憶力減弱與認知力減弱及雄激素發生之禿髮。

13. 一種化合物，其係為

4-(6-氟基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹啉，

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉，

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉，

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-7-(2-(咪唑-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹

唑啉，

4-(5-氟基氧化吡啶-3-基)-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(5-胺甲醯基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(6-氟基氧化吡啶-3-基)-6-甲氧基-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉，

4-(6-溴基氧化吡啶-3-基)-7-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉，

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(4-苯基丁基)醯胺，

6-氟基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹唑啉-4-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮鹽酸鹽，

3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽，

6-氟基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-1,3-二氫-吡啶-2-酮二鹽酸鹽，

7-氟基-3-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-1,3-二氫吡啶-2-酮二鹽酸鹽，

3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸二甲基醯胺，

3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-6-丙基-1H-吡啶-2-醇鹽酸鹽，

6-乙基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-2-醇鹽酸鹽，

2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸[2-

- (1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]醯胺，
- 2-羥基-3-[7-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-甲脞二鹽酸鹽，
- 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(四氫呋喃-2-基甲基)醯胺，
- 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸(3-嗎福啉-4-基丙基)醯胺，
- 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-吡啶-5-羧酸[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]醯胺，
- 2-羥基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，
- 3-[7-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-磺醯胺醋酸鹽，
- 6-溴基-3-[6-甲氧基-7-(3-嗎福啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基]-1,3-二氫吡啶-2-酮二鹽酸鹽，
- 6-溴基-3-喹啉-4-基-1,3-二氫吡啶-2-酮，
- 6-溴基-3-{6-甲氧基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽，
- 3-{7-[2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，
- 6-氯基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉-4-基}-1,3-二氫吡啶-2-酮鹽酸鹽，
- 3-{7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-甲脞鹽酸鹽，



- 5-氯基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-1,3-二  
 氫吲哚-2-酮鹽酸鹽，
- 3-{7-[2-(4-丁醯基六氫吡吡-1-基)乙氧基]喹唑啉-4-基}-2-酮基-  
 2,3-二氫-1H-吲哚-5-甲脞鹽酸鹽，
- 3-{7-[2-(4-乙醯基六氫吡吡-1-基)-2-酮乙氧基]喹唑啉-4-基}-2-  
 酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-甲脞鹽酸鹽，
- 3-{7-[4-(4-乙醯基六氫吡吡-1-基)-4-酮基丁氧基]喹唑啉-4-基}-  
 2-酮基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-甲脞鹽酸鹽，
- 6-溴基-3-[7-(2-咪唑-1-基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]-1,3-二  
 氫-吲哚-2-酮二鹽酸鹽，
- 3-[7-(2-咪唑-1-基乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二  
 氫-1H-吲哚-6-甲脞二鹽酸鹽，
- 3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二氫-1H-  
 吲哚-5-羧酸甲基醯胺，
- 3-{7-[3-(4-甲基六氫吡吡-1-基)丙氧基]喹唑啉-4-基}-2-酮基-2,3-  
 二氫-1H-吲哚-5-甲脞鹽酸鹽，
- 2-羥基-3-[8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吲哚-5-甲  
 脞鹽酸鹽，
- 6-溴基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-2-酮基-2,3-二  
 氫-1H-吲哚-5-羧酸甲基醯胺，
- 6-甲基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吲哚-2-醇，
- 5-溴基-6-甲基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-1H-吲  
 哚-2-醇二鹽酸鹽，
- 6-溴基-3-[7-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)喹唑啉-4-基]-5-硝基-1H-吲

- 咪-2-醇二鹽酸鹽，及
- 2-羥基-3-[7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]-1H-咪-5-羧酸，  
為其自由態鹼或鹽。
14. 一種化合物，其係為
- 3-[7-(3-二甲胺基丙氧基)喹啉-4-基]-2-羥基-1H-咪-5-甲脞  
鹽酸鹽，
- 3-[7-(2-二甲胺基乙氧基)喹啉-4-基]-2-羥基-1H-咪-5-甲脞  
反丁烯二酸鹽，
- 3-{7-[2-(異丙基甲胺基)乙氧基]喹啉-4-基}-2-酮基-2,3-二氫-  
1H-咪-5-甲脞反丁烯二酸鹽，及
- 3-[7-(2-二異丙基胺基)乙氧基]喹啉-4-基]-2-羥基-1H-咪-5-  
甲脞反丁烯二酸鹽，  
為其自由態鹼或鹽。
15. 根據申請專利範圍第13或14項之化合物，其係用於治療  
上。
16. 一種根據申請專利範圍第13或14項之化合物於藥劑製造  
上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療與糖原合成酶  
激酶-3有關聯之症狀。
17. 一種根據申請專利範圍第13或14項之化合物於藥劑製造  
上之用途，該藥劑係用於預防及/或治療癡呆症相關之  
疾病與阿耳滋海默氏疾病。
18. 根據申請專利範圍第17項之用途，其中癡呆症相關之疾  
病係選自包括額骨與顳骨癡呆症巴金生氏病類型、Guam  
之巴金生癡呆症複徵、HIV癡呆症、具有相關聯神經原

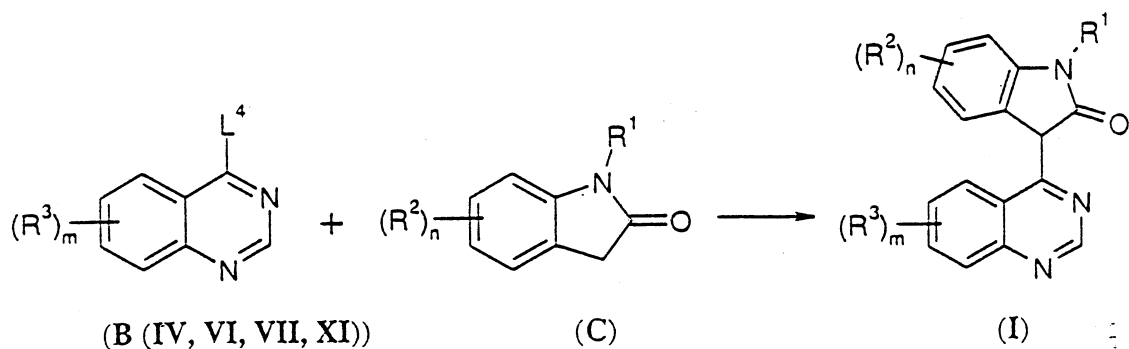
- 纖維纏結病理學病症之疾病、預癡呆狀態、血管癡呆症、具有 Lewy 氏體之癡呆症、額骨與顳骨癡呆症及拳擊手癡呆症。
19. 一種根據申請專利範圍第 13 或 14 項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及 / 或治療肌萎縮性側索硬化、腎上腺基底變性、Down 氏徵候簇、亨丁頓氏疾病、巴金生氏病、腦炎後巴金生氏徵候簇、進行性核上麻痺、Pick 氏病、Niemann-Pick 氏病、中風、頭部損傷，及其他慢性神經變性疾病、兩極疾病、情感病症、抑鬱、精神分裂症、認知病症、毛髮掉落及避孕藥療法。
20. 一種根據申請專利範圍第 13 或 14 項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於預防及 / 或治療溫和認知力減弱、與年齡有關聯之記憶力減弱、與年齡有關聯之認知力衰退、認知力減弱而無癡呆症、溫和認知力衰退、溫和神經認知力衰退、生命晚期失憶症、記憶力減弱與認知力減弱及雄激素發生之禿髮。
21. 一種醫藥組合物，其係用於預防及 / 或治療癡呆症相關之疾病、阿耳滋海默氏疾病及與糖原合成酶激酶-3 有關聯之症狀，該組合物包含治療上有效量之根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，與藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
22. 根據申請專利範圍第 21 項供使用之醫藥組合物，其中化合物係如申請專利範圍第 13 或 14 項中之定義。
23. 一種醫藥組合物，其係用於預防及 / 或治療癡呆症相關

之疾病、阿耳滋海默氏疾病及與糖原合成酶激酶-3有關聯之症狀，該組合物包含治療上有效量之根據申請專利範圍第1或2項之式I化合物。

24. 根據申請專利範圍第23項之方法，其中化合物係如申請專利範圍第13或14項中之定義。

25. 一種製備根據申請專利範圍第13或14項之式I化合物之方法，其包括：

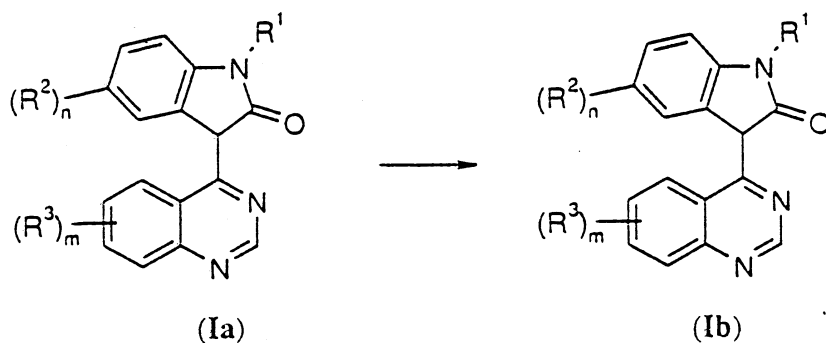
i)



使式B(IV、VI、VII、XI)化合物，其中 $L^4$ 為脫離基或 $SCH_3$ ，與式C化合物反應，以獲得式I化合物，且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $m$ 及 $n$ 均如通式I中之定義，

或

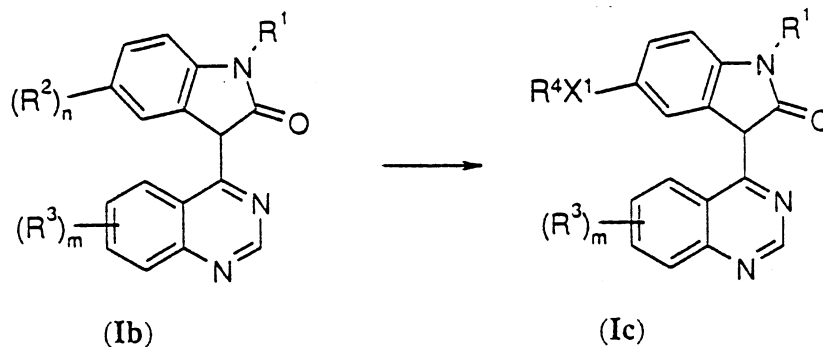
ii)



式 Ia 化合物，其中  $R^2$  為  $C_{1-6}$  烷氧羰基，其水解以獲得式 Ib 化合物，其中  $R^2$  為羧基，且  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $m$  及  $n$  均如通式 I 中之定義，

或

iii)



式 Ib 化合物，其中  $R^2$  為羧基，其醯胺化作用以獲得式 Ic 化合物，其中  $R^2$  為  $R^4X^1$ ，且  $X^1$  為  $CONR^5R^6$ ，而  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $m$  及  $n$  均如通式 I 中之定義。

26. 一種化合物，其係為

7-(2-嗎福啉-4-基)乙氧基)-3H-喹啉-4-酮，

4-氯基-7-[(2-嗎福啉-4-基)乙氧基]喹啉，

7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-3H-喹啉-4-酮，

4-氯基-7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]喹啉，

4-(甲硫基)-7-[2-(2-嗎福啉-4-基)乙氧基]喹啉，

7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-甲基硫基喹啉，

7-(2-溴基乙氧基)-4-(甲硫基)喹啉，

7-[2-(4-丁醯基六氫吡啶-1-基)乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉，

7-[2-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-2-酮乙氧基]-4-(甲硫基)喹啉，

1-乙醯基-4-(4-氯基丁醯基)六氫吡啶，  
 7-[4-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-4-酮基丁氧基]-4-(甲硫基)喹啉，  
 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸二甲基醯胺，  
 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺，  
 7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]-3H-喹啉-4-酮，  
 4-氯基-7-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙氧基]喹啉，  
 4-氯基-8-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)喹啉，  
 6-溴基-5-(2-氯基乙醯基)1,3-二氫吡啶-2-酮，  
 6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸，  
 6-溴基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-羧酸甲基醯胺，  
 2-(4-乙基苯基)-N-甲氧基乙醯胺，  
 6-乙基-1-甲氧基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
 6-乙基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
 N-甲氧基-2-(4-丙基苯基)乙醯胺，  
 1-甲氧基-6-丙基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
 6-丙基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
 5-溴基-6-甲基-1,3-二氫吡啶-2-酮，及  
 6-溴基-5-硝基-1,3-二氫吡啶-2-酮，  
 為其自由態鹼或鹽。

27. 一種化合物，其係為

7-(3-二甲胺基丙氧基)-3H-喹啉-4-酮，  
 7-(2-二甲胺基乙氧基)-3H-喹啉-4-酮，  
 7-[2-(異丙基甲胺基)乙氧基]-3H-喹啉-4-酮，



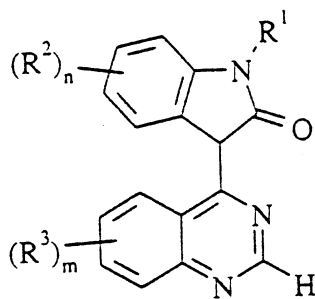
7-(2-二異丙基胺基乙氧基)-3H-喹唑啉-4-酮，  
[3-(4-氯基喹唑啉-7-基氧基)丙基]二甲胺，  
[2-(4-氯基喹唑啉-7-基氧基)乙基]二甲胺，  
[2-(4-氯基喹唑啉-7-基氧基)乙基]異丙基甲胺及  
[2-(4-氯-喹唑啉-7-基氧基)乙基]二異丙基胺，  
為其自由態鹼或鹽。

28. 一種根據申請專利範圍第26或27項之化合物於製備如申請專利範圍第13或14項中所定義化合物上之用途。

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：



(I)