

# 發明專利說明書 200401641

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92118582

※申請日期：92-07-08

※IPC 分類：

A61K31/443  
C07D401/02

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

當作 5-羥基色胺-6 配體之 1-雜環烷基-3-磺醯基吲哚或-吲哚衍生物  
1-HETEROCYCLYLALKYL-3-SULFONYLINDOLE OR-INDAZOLE  
DERIVATIVES AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

Wyeth

代表人：(中文/英文)

依岡 E.貝格/Egon E. Berg

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西洲 07940 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, USA

國籍：(中文/英文)

美國/USA

## 參、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1.白諾塔隆納德查爾斯/BERNOTAS, Ronald Charles

2.雷尼克史帝芬愛德華/LENICEK, Steven Edward

住居所地址：(中文/英文)

1.美國紐澤西洲 08807 橋水維克羅路 106 號

106 Wicklow Way, Bridgewater, New Jersey 08807, USA

2.美國紐澤西州 08536 普連波羅鵪鶉脊道 47-08 號

47-08 Quail Ridge Drive, Plainsboro, New Jersey 08536, USA

國 籍：(中文/英文)

1.~2.美國/USA

肆、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： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2002.07.18 60/396,958

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

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】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 一、【發明所屬之技術領域】

本發明係有關可用作為 5-羥基色胺-6 配體之 1-雜環基烷基-3-磺醯基吲哚或-吲唑衍生物、其製備方法、使用該等化合物之治療方法以及含有該等化合物之醫藥組成物。

### 二、【先前技術】

血清素(5-羥基色胺)(5-HT)受體於人類及動物之多種生理功能及行為功能上扮演關鍵角色。此等功能係透過分散遍佈身體之多種 5-HT 受體媒介。今日已經轉殖約 15 種不同人類 5-HT 受體亞型，多種人類 5-HT 受體亞型於人類扮演經過明確界定的角色。最近被識別出之 5-HT 受體亞型之一為 5-HT<sub>6</sub> 受體，首次係於 1993 年由大鼠組織轉殖 (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. 分子藥理學 1993, 43, 320-327)，以及隨後由人類組織轉殖 (Kohen, R., Metcalf, M. A., Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D.R. 神經化學期刊 1996, 66, 47-56)。受體為陽性偶合至腺苷酸環化酶之 G 蛋白偶合受體 (GPCR) (Ruat, M., Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. 生物化學生物物理研究通訊 1993, 193, 268-276)。受體幾乎絕對值出現於大鼠及人類之中樞神經系統 (CNS) 區。使用 mRNA 於大鼠腦進行 5-HT<sub>6</sub> 受體之原位雜交研究指示主要局限於 5-HT 投射區，包括紋狀體、前庭耳蝸神經核、嗅神經結節及海馬回形成區 (Ward, R. P., Hamblin, M. W., Lachowicz, J. E., Hoffman, B. J.,

Sibley, D. R.; Dorsa, D. M 神經科學 1995, 64, 1105-1111)。

基於 5-HT<sub>6</sub> 的直接效果以及由目前科學研究所得之適應症，5-HT<sub>6</sub> 配體用於人體可能有多項潛在治療用途。此等研究包括受體的局限性、具有已知活體活性配體親和力，以及至目前為止進行之多項動物研究。

5-HT<sub>6</sub> 受體調節劑之一項潛在治療用途係用於人類疾病如阿茲海默氏病增強認知及記憶功能。受體於前腦重要結構(包括尾核/硬核、海馬回、前庭耳蝸神經核及腦皮質)之出現濃度高，提示受體於記憶及認知上扮演某種角色，此等區域已知於記憶上扮演關鍵要角(Gerard, C.; Martres, M. P.; Lefevre, K.; Miquel, M. C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. 腦研究 1997, 746, 207-219)。已知 5-HT<sub>6</sub> 受體配體提升膽鹼激性傳遞能力也證實其可能用於認知用途(Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. 英國藥理期刊, 1999, 126(7), 1537-1542)。研究發現已知之 5-HT<sub>6</sub> 選擇性拮抗劑可顯著升高額葉皮質之麩胺酸濃度及天冬酸濃度，而未升高新腎上腺素、多巴胺或 5-HT 濃度。此種已知牽涉記憶及認知能力之神經化學物質之選擇性升高，強烈提示 5-HT<sub>6</sub> 配體於認知上扮演某種角色(Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. 英國藥理期刊, 2000, 130(1), 23-26)。使用已知之選擇性 5-HT<sub>6</sub> 拮抗劑進行記憶與學習之動物研究發現有若干正面效果(Rogers, D C; Hatcher, P. D, Hagan, 神經科學會期刊, 摘要 2000, 26,

680)。

5-HT<sub>6</sub> 配體之相關可能治療用途係用於兒童及成人之注意力缺乏病症 (ADD, 也稱作為注意力缺乏過動病症或 ADHD)。由於 5-HT<sub>6</sub> 拮抗劑顯然可提升黑紋狀體多巴胺路徑活性, 且因 ADHD 係與尾核異常有關 (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. 神經科學期刊 1998, 18(15), 5901-5907), 故 5-HT<sub>6</sub> 拮抗劑可緩和注意力缺乏病症。

早期研究檢驗多種具有已知治療用途或強力結構類似新藥之 CNS 配體親和力, 提示 5-HT<sub>6</sub> 配體於精神分裂及憂鬱症之治療上扮演某種角色。例如可洛查平 (clozapine) (有效臨床抗精神病劑) 對 5-HT<sub>6</sub> 受體亞型有高度親和力。此外, 若干臨床抗鬱劑對受體也有高度親和力, 可於該部位作為拮抗劑 (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. 藥理學及毒物學綜論年報 2000, 40, 319-334)。

此外, 晚近於活體內於大鼠進行研究指示 5-HT<sub>6</sub> 調節劑可用於治療包括癲癇等活動病症 (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. 英國藥理期刊 1999, 127 Proc. 補遺 131P 以及 Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. 英國藥理期刊 2000, 130(7), 1606-1612)。

綜上所述, 前述研究強烈提示 5-HT<sub>6</sub> 受體調節劑亦即配體化合物可用於下列適應症, 包括: 與記憶力、認知及學

習缺乏關聯之疾病如阿茲海默氏病及注意力缺乏之病症之治療；人格病症如精神分裂之治療；行為障礙如焦慮、憂鬱及強迫思考及強迫行為障礙之治療；情緒或運動病症例如帕金森氏病及癲癇之治療；神經退化相關病症如中風及頭部外傷之治療；或藥癮戒斷包括尼古丁、酒精以及其它濫用物質成癮之戒斷。

因此，本發明之目的係提供可用於治療多種 5-HT<sub>6</sub> 受體相關或 5-HT<sub>6</sub> 受體受影響之中樞神經系統病症之治療作為治療劑之化合物。

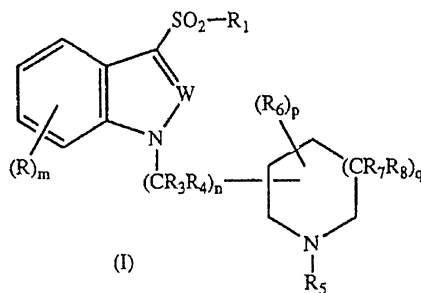
本發明之另一目的係提供可用於 5-HT<sub>6</sub> 受體相關或受影響之中樞神經系統治療之治療方法及醫藥組成物。

本發明之特色為提供之化合物也可用於進一步研究及明白解釋 5-HT<sub>6</sub> 受體。

此等及其它本發明之目的及特色由後文詳細說明將更為彰顯。

### 三【發明內容】

本發明提供一種式 I 1-雜環基烷基-3-磺醯基吲哚或-吲唑化合物



其中：

W 為 N 或 CR<sub>2</sub>；

R 爲 鹵 原 子、CN、 $\text{OCO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{CO}_2\text{R}_{10}$ 、 $\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $\text{SO}_x\text{R}_{13}$ 、 $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 、 $\text{OR}_{16}$ 、 $\text{COR}_{17}$  或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$  環烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

$\text{R}_1$  爲 選擇性經取代之  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$  環烷基、芳基、或雜芳基或含有一個氮原子於橋頭且選擇性含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之選擇性經取代之 8 員或 13 員雙環或三環環系；

$\text{R}_2$  爲 H、鹵原子、或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$  環烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

$\text{R}_3$  及  $\text{R}_4$  各自分別爲 H 或選擇性經取代之  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基；

$\text{R}_5$  爲 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$  環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

$\text{R}_6$  爲  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$  環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  烯基或  $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基其各自選擇性經取代；

$\text{R}_7$  及  $\text{R}_8$  各自分別爲 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$  環烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$  烯基或  $\text{C}_2\text{-C}_6$  炔基其各自選擇性經取代；

m、n 及 p 各自分別爲 0 或 1、2 或 3 之整數；

q 及 x 各自分別爲 0 或 1 或 2 之整數；

$\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{13}$  及  $\text{R}_{17}$  各自分別爲 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  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、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

$\text{R}_{11}$  及  $\text{R}_{12}$  各自分別爲 H 或選擇性  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基，或  $\text{R}_{11}$  及  $\text{R}_{12}$  與其附接之原子共同形成一個選擇性含有另一個選自 O、N 或 S 之雜原子之 5 至 7 員環；

$R_{14}$  及  $R_{15}$  各自分別為 H 或選擇性經取代之  $C_1-C_4$  烷基，或  $R_{14}$  及  $R_{15}$  與其附接之原子共同形成一個選擇性含有另一個選自 O、 $NR_{18}$  或  $SO_x$  之雜原子之 5 至 7 員環；

$R_{16}$  為  $C_1-C_6$  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、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；以及

$R_{18}$  為 H 或  $C_1-C_6$  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、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽。

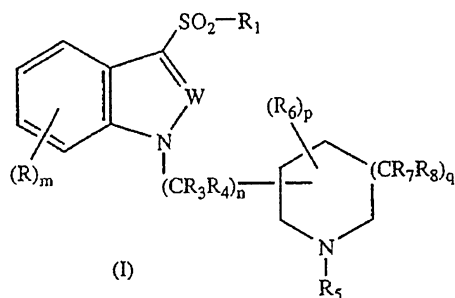
本發明也提供 5-HT6 受體相關或受影響之中樞神經系統病症治療用之方法及組成物。

#### 四【實施方式】

5-羥基色胺-6(5-HT6)受體屬於最新藉分子轉殖而識別之受體之一。5-HT6 受體可結合至精神科方面使用之寬廣多種治療性化合物，加上 5-HT6 受體於腦部之獨特分佈激起人們對發展新穎化合物，該化合物可與該受體交互作用或影響該受體產生高度興趣。從事大量努力意圖了解 5-HT6 受體於精神病、認知功能障礙、運動功能以及控制、記憶、情緒等方面可能扮演的角色。為了達到該項目的，迫切尋求對 5-HT6 受體顯示結合親和力之化合物，作為 5-HT6 受體研究之輔助，以及作為中樞神經系統治療之潛在治療劑，例如參考 C. Reavill 及 D. C. Rogers，研究藥物之流行觀點，2001，2(1)：104-109，藥物出版社。

出乎意外地，今日發現式 I 1-雜環基烷基-3-磺醯基吲哚及-吲啉衍生物具有 5-HT6 親和力。有利地，該等吲哚及吲

唑衍生物可用作為 5-HT<sub>6</sub> 受體關聯或受影響之中樞神經系統 (CNS) 病症治療之有效治療劑。如此本發明提供一種式 I 1-雜環基烷基-3-磺醯基吲哚或-吲唑衍生物



其中：

W 為 N 或 CR<sub>2</sub>；

R 為鹵原子、CN、OCO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、SO<sub>x</sub>R<sub>13</sub>、NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、OR<sub>16</sub>、COR<sub>17</sub> 或 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>7</sub> 環烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

R<sub>1</sub> 為選擇性經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、芳基、或雜芳基或含有一個氮原子於橋頭且選擇性含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之選擇性經取代之 8 員或 13 員雙環或三環環系；

R<sub>2</sub> 為 H、鹵原子、或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 各自分別為 H 或選擇性經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>5</sub> 為 H 或 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>7</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

R<sub>6</sub> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基其各自選擇性經取代；

R<sub>7</sub> 及 R<sub>8</sub> 各自分別為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基其各自選擇性經取代；

m、n 及 p 各自分別為 0 或 1、2 或 3 之整數；

q 及 x 各自分別為 0 或 1 或 2 之整數；

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>13</sub> 及 R<sub>17</sub> 各自分別為 H 或 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、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

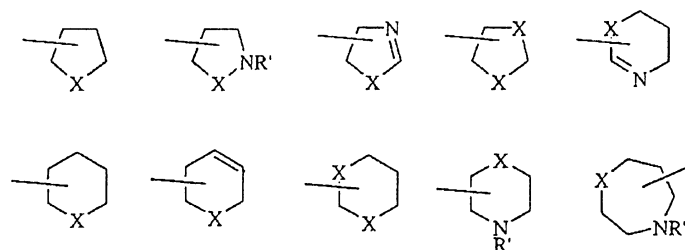
R<sub>11</sub> 及 R<sub>12</sub> 各自分別為 H 或選擇性 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，或 R<sub>11</sub> 及 R<sub>12</sub> 與其附接之原子共同形成一個選擇性含有另一個選自 O、N 或 S 之雜原子之 5 至 7 員環；

R<sub>14</sub> 及 R<sub>15</sub> 各自分別為 H 或選擇性經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基，或 R<sub>14</sub> 及 R<sub>15</sub> 與其附接之原子共同形成一個選擇性含有另一個選自 O、NR<sub>18</sub> 或 SO<sub>x</sub> 之雜原子之 5 至 7 員環；

R<sub>16</sub> 為 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>7</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；以及

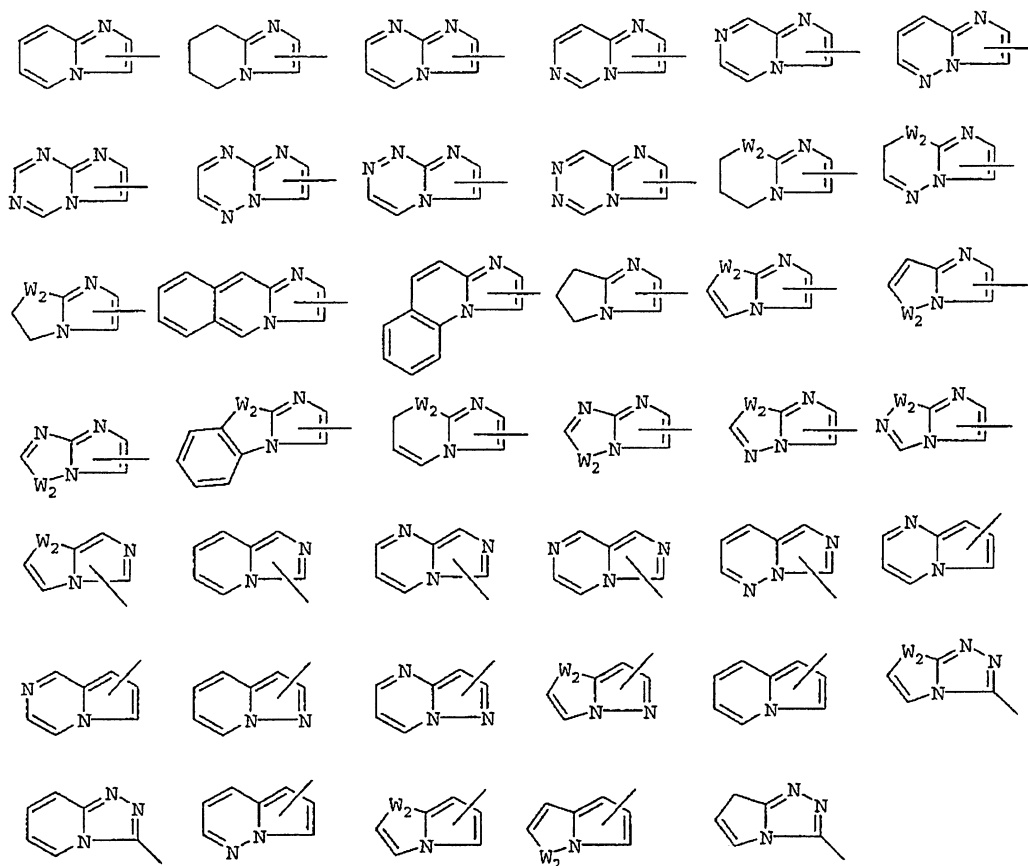
R<sub>18</sub> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽。

如本說明書及申請專利範圍使用，鹵原子一詞表示 F、Cl、Br 或 I；環雜烷基一詞表示含 1 或 2 個相同或相異之選自 N、O 或 S 之雜原子以及選擇性地含有一個雙鍵之 5 員至 7 員環烷基環系。含括於該術語之環雜烷基環系例如為下列各環，其中 X 為 NR'、O 或 S；以及 R' 為 H 或選擇性取代基，說明如後：



同理如說明書及申請專利範圍使用，雜芳基一詞表示含有 1、2 或 3 個相同或相異之選自 N、O 或 S 之雜原子之 5 員至 10 員芳香環系。此種雜芳基環系包括吡咯基、呔基、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。芳基一詞表示例如含 6-14 個碳原子之碳環芳香環系，如苯基、萘基、蔥基等。用於此處鹵烷基一詞表示含 1 至  $2n+1$  個相同或相異之鹵原子之  $C_nH_{2n+1}$  基團；用於此處鹵烷氧基一詞表示含  $2n+1$  個相同或相異之鹵原子之  $OC_nH_{2n+1}$  基團。

具有一個 N 原子於橋頭以及選擇性地含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子且包括於此處界定之術語之 8 至 13 員雙環或參環環系例如為下列環系，其中  $W_2$  為 NR'、O 或 S；以及 R' 為 H 或如後述之選擇性取代基：



於說明書及申請專利範圍當例如 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>7</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基、雜芳基或含有一個 N 原子於橋頭之 8 至 13 員雙環或參環環系等術語表示為選擇性經取代時，選擇性存在之取代基可為一或多個例如二或三個相同或相異之常用於發展醫藥化合物或修改醫藥化合物而影響其結構/活性、持久性、吸收性、安定性或其它有利性質之取代基。此等取代基特例包括鹵原子、硝基、氰基、硫氰酸基、氰酸基、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、烷醯基、烷基硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、胺基甲醯基、烷基醯胺基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、雜芳基、環雜烷基或環烷基，較佳

為鹵原子或低碳烷基或低碳烷氧基。典型地，可存在有 0-3 個相同或相異之取代基。當前述任一取代基表示或含有烷基取代基如烷氧基、烷醯基時，該烷基取代基可為直鏈或分支且含有至多 12 個、較佳至多 6 個，及更佳至多 4 個碳原子。

醫藥上可接受之鹽可為任一種經由式 I 化合物與醫藥上可接受之鹽生成之任一種酸加成鹽，醫藥上可接受之酸例如磷酸、硫酸、氫氨酸、氫溴酸、檸檬酸、順丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、丁二酸、反丁烯二酸、乙酸、乳酸、硝酸、磺酸、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸等。

本發明化合物包括酯類、脂基甲酸酯類或其它習知前驅藥形式，前驅藥形式通常為本發明化合物之官能衍生物，且方便於活體內轉成本發明之活性部分。對應地，本發明方法涵蓋使用式 I 化合物或未特別揭示但當投藥時可於活體內轉成式 I 化合物之化合物治療多種此處所述病症。本發明亦包括當將化合物導入生物系統時可產生定義為活性物種之本發明化合物之代謝物。

本發明化合物可呈一或多種立體異構物存在。多種立體異構物包括對映異構物、非對映異構物、阻轉異構物及幾何異構物。熟諳技藝人士了解一種立體異構物當相對於另一種立體異構物為豐富、或當由其它立體異構物分開時具有較高活性或具有有利效果。此外，熟諳技藝人士了解如何分離、豐富或選擇性製備立體異構物。如此，本發明包含式 I 化合物、其立體異構物及其醫藥上可接受之鹽。本

發明化合物可呈立體異構物混合物、個別立體異構物或呈旋光形式或對映異構純質形式存在。

本發明化合物中：

n 例如為 0。

R<sub>5</sub> 例如為 H。

R<sub>1</sub> 例如為選擇性經取代之苯基。

q 例如為 0 及 1，例如哌啶基或吡咯啶基附著於 3 位置。

p 例如為 0。

m 例如為 0。

W 例如為 N。

較佳本發明化合物為其中 n 為 0 之式 I 化合物。也較佳為其中 R<sub>5</sub> 為 H 之式 I 化合物。另一組較佳式 I 化合物為其中 R<sub>1</sub> 為選擇性經取代之苯基之化合物。

更佳本發明化合物為式 I 化合物其中 n 為 0 及 q 為 0 或 1。另一組更佳化合物為式 I 化合物其中 n、m 及 p 各自為 0。又更佳式 I 化合物為其中 n 為 0；q 為 0 或 1；以及哌啶基或吡咯啶基係附接於 3 位置之該等化合物。

較佳式 I 化合物例如包括：

6-氯-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；

6-氟-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；

5-氯-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；

6-氟-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；

6-甲氧基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；

6-甲基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；

3-(4-甲基苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-溴-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 4-氯-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 7-甲氧基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-羥基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-氯-3-(4-氟苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-氟-3-(3-氟苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 5-氯-3-(3-氯苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 3-(2-氯苯基磺醯基)-6-氟-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 3-(2-氟苯基磺醯基)-6-甲氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;

3-(4-甲基苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-溴-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 4-氯-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 7-甲氧基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-羥基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-氯-3-(4-氟苯基磺醯基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 6-氟-3-(3-氟苯基磺醯基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 5-氯-3-(3-氯苯基磺醯基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 3-(2-氯苯基磺醯基)-6-氟-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 3-(2-氟苯基磺醯基)-6-甲氧基-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶 ;

3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;  
 3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;

- 3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-甲基-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 3-(4-甲基苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-溴-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 4-氯-2-甲基-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 7-甲氧基-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-羥基-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 1-(哌啶-2-基甲基)-3-(2-吡啶基磺醯基)-1H-吡啶 ;
- 1-(哌啶-3-基甲基)-3-(2-吡啶基磺醯基)-1H-吡啶 ;
- 3-(2-吡啶基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 3-(2-吡啶基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 1-(哌啶-4-基甲基)-3-(2-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶 ;
- 1-(哌啶-3-基甲基)-3-(2-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶 ;
- 1-(哌啶-2-基甲基)-3-(2-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶 ;
- 1-(吡咯啉-3-基甲基)-3-(3-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶 ;
- 1-(吡咯啉-2-基甲基)-3-(3-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-哌啶-4-基-1H-吡啶 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-哌啶-3-基-1H-吡啶 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-吡咯啉-3-基-1H-吡啶 ;
- 1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶 ;

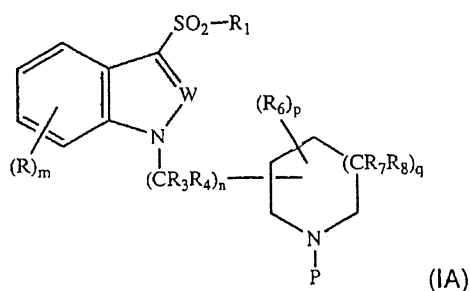
- 1-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 1-(1-苄基吡咯啶-3-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 3-(3-氯苯基磺酰基)-1-哌啶-4-基-1H-吡啶 ;
- 3-(4-氟苯基磺酰基)-1-哌啶-3-基-1H-吡啶 ;
- 3-(2-氟苯基磺酰基)-1-吡咯啶-3-基-1H-吡啶 ;
- 1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 1-(1-乙基哌啶-3-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 1-(1-苯乙基吡咯啶-3-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 1-哌啶-4-基-3-(2-吡啶基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 1-哌啶-3-基-3-(2-噁吩基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 1-吡咯啶-3-基-3-(3-噁吩基磺酰基)-1H-吡啶 ;
- 3-(苯基磺酰基)-1-[(2R)-吡咯啶-2-基甲基]-1H-吡啶 ;
- 3-(苯基磺酰基)-1-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]-1H-吡啶 ;
- 6-氯-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-氟-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 5-氯-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-氟-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-甲氧基-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-甲基-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 3-(4-甲基苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-溴-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 6-甲基-3-(苯基磺酰基)-1-(吡咯啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 3-(4-甲基苯基磺酰基)-1-(吡咯啶-3-基甲基)-1H-吡啶 ;
- 3-(2-吡啶基磺酰基)-1-(吡咯啶-2-基甲基)-1H-吡啶 ;

- 1-(哌啶-4-基甲基)-3-(2-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶；  
 1-(吡咯啉-3-基甲基)-3-(3-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶；  
 1-(吡咯啉-2-基甲基)-3-(3-噁吩基磺醯基)-1H-吡啶；  
 3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶；  
 3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基)-1H-吡啶；  
 1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶；  
 1-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶；  
 1-(1-苄基吡咯啉-3-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶；  
 3-(3-氯苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶；  
 3-(4-氟苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡啶；

其立體異構物；或其醫藥上可接受之鹽。

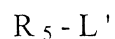
本發明也提供製備式(I)化合物之方法，該方法包括下列之任一步驟：

(a)將式(IA)之化合物脫去保護：



其中 W、R、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及 R<sub>8</sub> 以及 m、n、p 及 q 定義如前，以及 p 為保護基；而獲得式 I 自由態胺，其中 R<sub>5</sub> 為 H；或

(b)使用式



其中 L'為離去基以及 R<sub>5</sub> 定義如前，但非為 H；烷化如上定

義之式 I 化合物，其中  $R_5$  為 H；

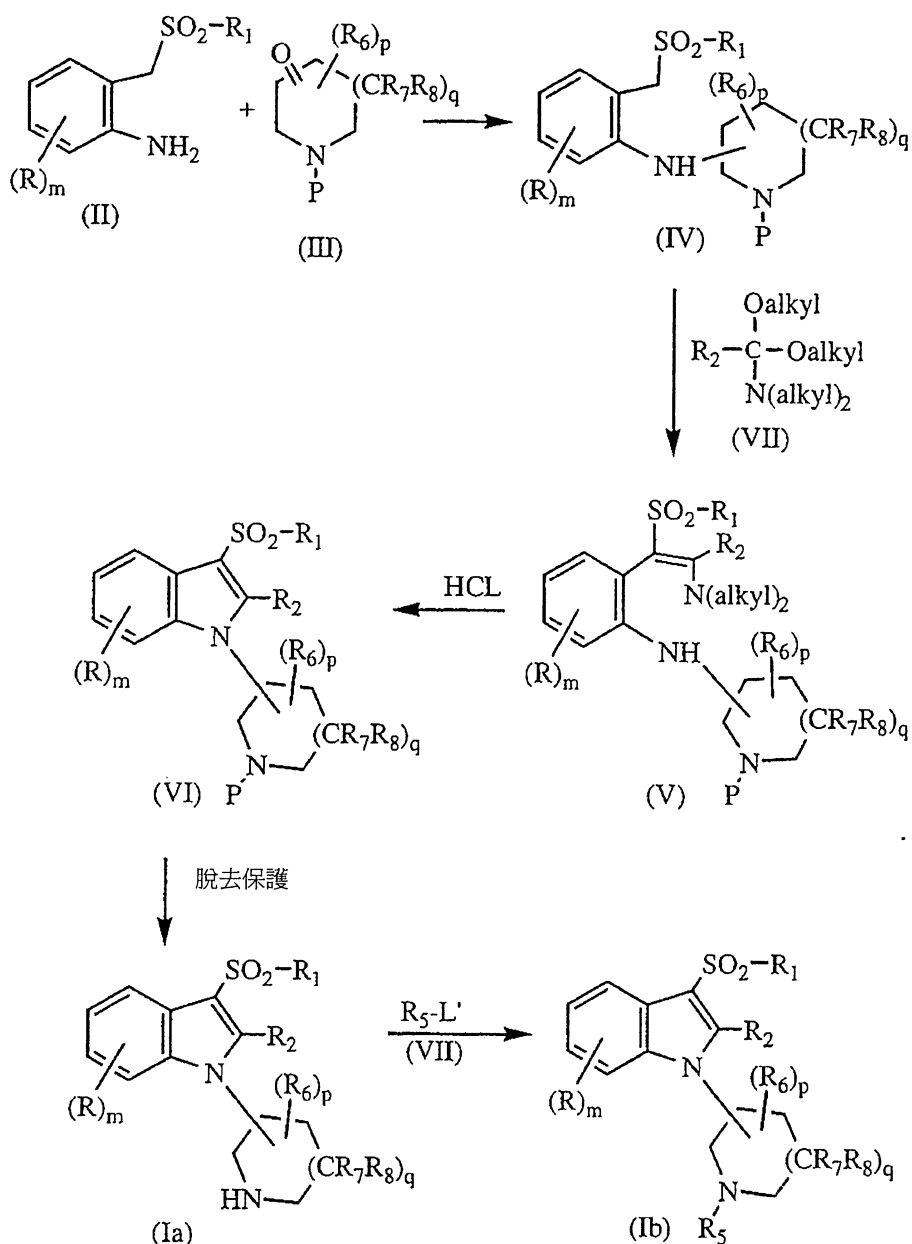
(c) 將鹼性式 (I) 化合物轉變成酸加成鹽，或反之亦然；或

(d) 由異構物混合物分離式 (I) 化合物異構物。

式 I 化合物也可方便地使用習知合成方法，以及若有所需使用標準分離或單離技術製備。

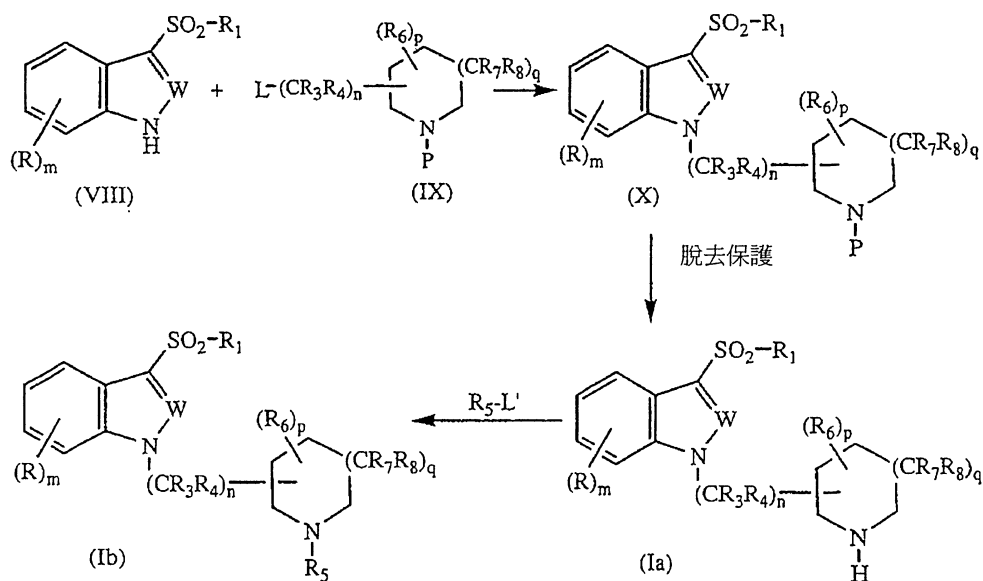
例如式 I 化合物其中  $n$  為 0； $W$  為  $CR_2$ ；以及  $R_5$  為 H (Ia) 之製備方法，可經由使用式 (III) 經保護之吡啶還原胺化式 II 化合物，獲得式 IV 中間物；式 IV 中間物與式 VI 醯胺縮酮，於酸如對-甲苯磺酸存在下反應獲得式 V 烯胺；於酸如水性鹽酸存在下環化該烯胺而獲得式 VI 化合物；以及將式 VI 化合物脫去保護獲得所需 Ia 產物。其中  $n$  為 0； $W$  為  $CR_2$  以及  $R_5$  非為 H 之式 I 化合物亦即式 (Ib) 化合物可經由使用式 VII 烷化劑烷化式 Ia 化合物而製備。反應顯示於流程圖 I，其中 P 表示保護基，以及 L' 表示離去基。

流程圖 I



式 I 化合物其中 R 為 H(Ia)之另一種製法係經由式 VIII 化合物與式 IX 經保護之氮雜環狀化合物，於鹼存在下反應獲得經保護之式 X 化合物；脫去保護獲得所需 Ia 化合物。如上流程圖 I 所示，烷化 Ia，獲得式 I 化合物其中  $\text{R}_5$  非為 H(Ib)。該反應顯示於流程圖 II，其中 P 表示保護基以及 L 及 L' 表示離去基。

## 流程圖 II



適合用於前文顯示反應之保護基包括已知可於標準合成程序保護鹼性氮之第三丁基羧酸基、苄基、乙醯基、苄氧羰基或任何習知鹼性氮保護基。

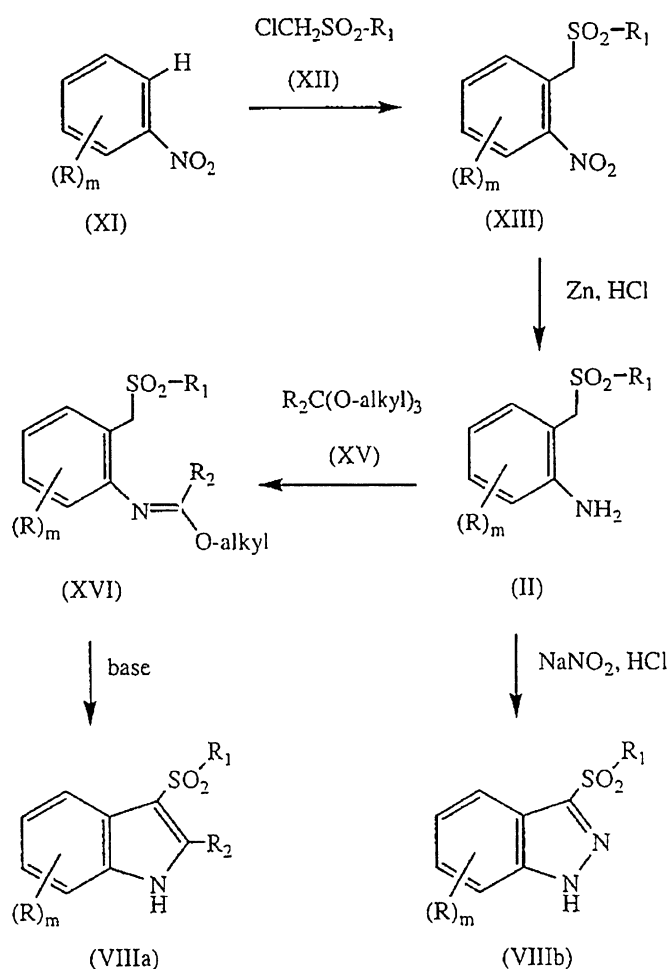
適合將式 VI 或式 X 化合物脫去保護之條件係依據保護基性質決定。例如於第三丁基羧酸保護基，脫去保護係於酸如三氟乙酸或鹽酸以及選擇性地於質子惰性溶劑如二噁烷存在下進行；用於苄基保護基，脫去保護可透過催化氫化進行。

適合用於此處所示反應之離去基包括 Cl、Br、I、OH、甲苯磺醯基、甲烷磺醯基等。

式 VIII 化合物可使用習知合成方法製備，若有所需可使用標準分離及單離技術製備。例如用於式 VIII 化合物其中 W 為 CR<sub>2</sub> (VIIIa)，式 XI 硝基苯化合物可與式 XII 氯甲基磺醯基化合物於強鹼存在下反應獲得式 XIII 中間物；式 XIII 中間物隨後使用還原劑如 Fe、Zn 或 Sn，於酸存在下處理

獲得式 II 胺；然後該胺與適當式 XV 原酸醋反應獲得式 XVI 化合物；以及式 XVI 化合物可於鹼存在下還原而獲得所需式 VIIIa 3-磺醯基吡啶。概略合成方法述於 W. Wojciechowski 及 M. Makosza, 合成 1986, 651-653。同理，式 II 可與  $\text{NaNO}_2$  於酸存在下反應，獲得式 VIII 化合物其中 W 為 N(VIIIb)。反應順序顯示於流程圖 III。

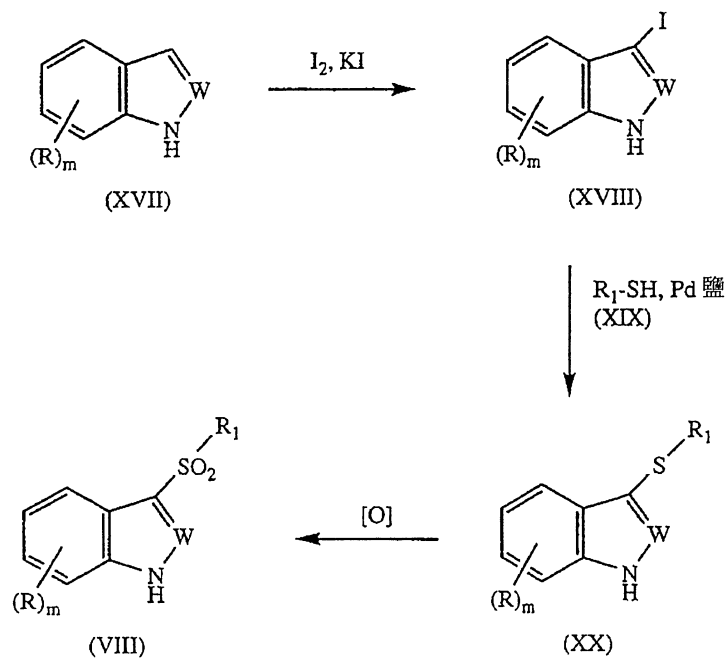
流程圖 III



式 VIII 化合物也可直接由式 XVII 吡啶或吡啶製備，其製法係經由式 XVII 酶基質與碘反應獲得式 XVIII 3-碘吡啶或 3-碘吡啶；偶合式 XVIII 化合物與適當式 XIX 硫醇，而獲得式 XX 3-硫基吡啶或 3-硫基吡啶；以及使用習知氧化

劑如過氧化氫、間-氯過苯甲酸等氧化化合物 XX，而獲得所需式 X 中間物。反應顯示於流程圖 IV。

流程圖 IV



另外，式 XX 3-硫基吡啶或 3-硫基吡啶化合物可於單一步驟由式 XVII 酶基質製備，其製法係經由式 XVII 化合物與式 XIX 硫醇於碘存在下，較佳於極性溶劑如水性醇反應。如此所得式 XX 化合物隨後如前文顯示氧化而獲得式 VIII 中間物。如此所得式 VIII 中間物隨後如前文流程圖 II 顯示，透過烷化鹼性吡啶或吡啶氮原子，而繼續進行處理至獲得預定式 I 化合物。

較佳本發明化合物提供另一種製備式 I 化合物之方法，包含式 IX 化合物與經保護之式 IX 吡啶環狀化合物於第一鹼存在下反應，獲得式 X 經保護之胺；將該胺脫去保護而獲得式 I 化合物，其中  $R_5$  為 H，選擇性使用烷化劑  $R_5-L'$  (其中  $L'$  為離去基) 於第二鹼存在下烷化該化合物，而獲得式 I

化合物其中  $R_5$  非為 H。本發明方法舉例說明於前述流程圖 II。

適合用於本發明方法之保護基包括第三丁基羧酸基、苄基、乙醯基、苄氧羰基、或任何習知可保護鹼性氮之保護基。

合用於本發明方法之離去基包括 Cl、Br、I、OH、甲苯磺醯基、甲烷磺醯基等。

適合用作為本發明方法之第一鹼包括強鹼如 NaH、KOt-Bu、NaOH、或任何可由吡啶或吡啶氮原子去除一個質子之任一種習知鹼。

適合用於本發明方法之第二鹼包括弱鹼例如  $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、第三級有機胺如三乙基胺等。

較佳本發明式 I 化合物可用於治療 5-HT<sub>6</sub> 受體相關或受影響之 CNS 病症，包括運動、情緒、人格、行為、精神、認知、神經退化等病症，例如阿茲海默氏病、帕金森氏病、注意力缺乏病症、焦慮、癲癇、憂鬱症、強迫思考與強迫行為障礙、睡眠障礙、神經退化病症(如頭部外傷或中風)、飲食障礙(如厭食症或貪食症)；精神分裂、記憶力喪失、藥物濫用戒斷或戒菸之相關障礙等或某些胃腸道病症如激躁性腸症候群。如此，本發明提供一種於有需要之病人治療 5-HT<sub>6</sub> 受體相關或受影響之中樞神經系統病症之方法，包含對該病人提供治療有效量之如前文所述式 I 化合物。化合物也可經口或經腸道外提供，或以任一種已知可將治療藥劑有效投予有需要之病人之常見方式提供。

「提供」一詞用於此處就提供本發明涵蓋之化合物或物質而言，表示直接投予此種化合物或物質，或投予前驅藥、衍生物或類似物，其於體內形成等量化合物或物質。

治療特定 CNS 病症提供之治療有效量可隨接受治療之特定病情、病人身材、年齡及反應、病症嚴重程度、臨床醫師之判斷等而改變。通常，每日口服之有效量約為 0.01 至 1,000 毫克/千克，且較佳約 0.5 至 500 毫克/千克；腸道外投藥之有效量為約 0.1 至 100 毫克/千克，且較佳約 0.5 至 50 毫克/千克。

於實務上，本發明化合物係經由以固體或液體形式，或為淨投予，或為組合一或多種習知醫藥載劑或賦形劑投予化合物或其前驅物。如此，本發明提供一種醫藥組成物，包含醫藥上可接受之載劑以及有效量之前述式 I 化合物。

適合用於本發明組成物之固體載劑包括一或多種物質，該種物質也可作為矯味劑、潤滑劑、增溶劑、懸浮劑、填充劑、滑動劑、壓縮助劑、黏結劑、錠劑-崩散劑或包囊劑材料。於散劑，載劑可為細分固體混合細分式 I 化合物。於錠劑，式 I 化合物可以適當比例混合具有所需壓縮性質之載劑，且壓縮成預定形狀及尺寸。散劑及錠劑含有至多 99% 重量比式 I 化合物。適合用於本發明組成物之固體載劑包括磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶、低熔點蠟及離子交換樹脂。

任一種適合用於製備溶液劑、懸浮液劑、乳液劑、糖漿

劑及醃劑之醫藥上可接受之液體載劑皆可用於本發明組成物。式 I 化合物可溶解或懸浮於醫藥上可接受之液體載劑，例如水、有機溶劑或醫藥上可接受之油或脂肪或其混合物。液體組成物含有其它適當醫藥添加劑如增溶劑、乳化劑、緩衝劑、保藏劑、甜味劑、矯味劑、懸浮劑、增稠劑、著色劑、黏度調節劑、安定劑、滲透壓調節劑等。適合經口或經腸道外投藥之液體載劑例如包括水(特別含有前述添加劑例如纖維素衍生物，較佳羧甲基纖維素鈉溶液)、醇類(包括一羥基醇類及多羥基醇類如二醇類)或其衍生物，或油類(如分餾椰子油及花生油)。供腸道外投藥用，載劑也可為油性酯如油酸乙酯或肉豆蔻酸異丙酯。

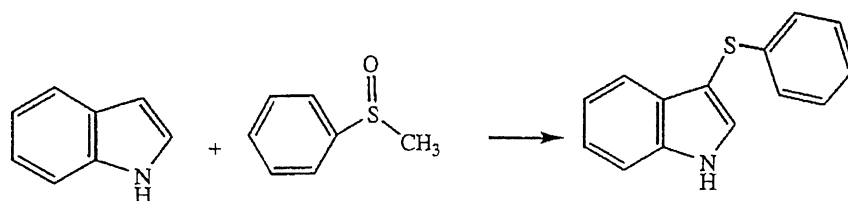
無菌溶液或懸浮液劑型之本發明組成物適合供肌肉、腹內或皮下注射。無菌溶液也可經靜脈投藥。適合經口投藥之本發明組成物可呈液體或固體組成物劑型。

為求更徹底了解，以及為了更清晰舉例說明本發明，後文列舉特定實施例。下列實施例僅供舉例說明之用而絕非視為囿限本發明之範圍及潛在原理。

HNMR 一詞表示質子核磁共振。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THF 及 DMF 等詞分別表示二氯甲烷、四氫呋喃及二甲基甲醯胺。全部層析術皆係使用二氧化矽作為撐體進行。

### 實施例 1

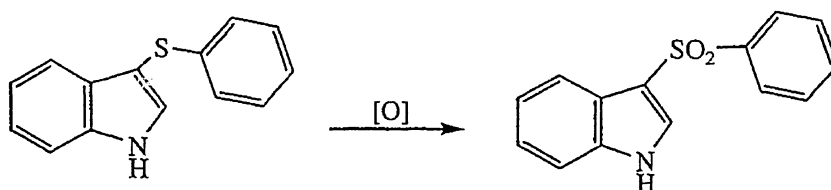
#### 3-(苯基硫基)-1H-吲哚之製備



甲基苯基亞砷 (4.0 克, 147 毫莫耳) 於二氯甲烷之溶液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 使用三氟乙酰 (4.0 毫升, 5.99 克, 28.5 毫莫耳) 逐滴處理, 於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 30 分鐘。使用吡啶 (1.82 克, 15.6 毫莫耳) 於二氯甲烷之溶液處理, 於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 30 分鐘, 使用三乙基胺 (20 毫升, 145 毫莫耳) 處理, 於周圍溫度攪拌 4 日及以水稀釋。分離各相。有機相以硫酸鎂脫水及真空濃縮。所得殘餘物經層析 (1:99 甲醇:二氯甲烷), 獲得標題產物, 呈白色固體, 3.08 克 (88% 產率), 熔點  $149-151^{\circ}\text{C}$ , 藉質譜分析及 HNMR 分析決定特徵。

### 實施例 2

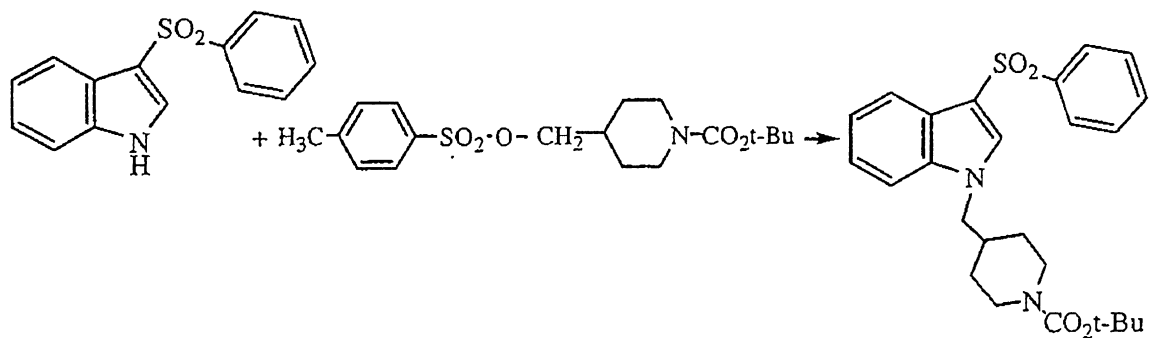
#### 3-(苯基硫基)-1H-吡啶之製備



3-(苯基硫基)-1H-吡啶 (12.0 克, 53.3 毫莫耳) 於二氯甲烷 (800 毫升) 之經攪拌之溶液急冷至  $0^{\circ}\text{C}$ , 使用 3-氯過苯甲酸 (20.2 克, 117 毫莫耳) 處理, 及於周圍溫度攪拌 4 小時。反應循序以水及飽和碳酸氫鈉洗滌, 以硫酸鎂脫水及真空濃縮。所得殘餘物經層析 (1:49 甲醇:二氯甲烷), 獲得標題化合物, 呈白色固體, 9.83 克 (72% 產率), 熔點  $149-151^{\circ}\text{C}$ , 以質譜分析及 HNMR 分析決定特徵。

### 實施例 3

#### 4-[3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶-1-基甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯之製備

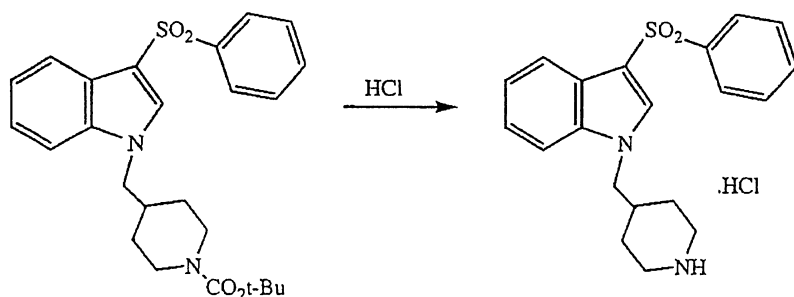


3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶 (700 毫克, 2.72 毫莫耳) 於無水 DMF 之經攪拌之溶液急冷至 0°C, 使用 60% 氫化鈉於礦油 (163 毫克, 5.08 毫莫耳) 處理, 於周圍溫度攪拌 2 小時, 使用 4-(4-甲基-4-磺醯氧基甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯<sup>1</sup> (1.26 克, 3.40 毫莫耳) 處理, 於 55°C 攪拌 16 小時, 冷卻至周圍溫度, 以水稀釋及以二氯甲烷萃取。合併有機萃取物經真空濃縮。所得殘餘物以己烷濕磨及由甲醇/水結晶獲得標題產物, 呈淺黃色固體, 0.97 克, 熔點 181-182°C, 藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

<sup>1</sup> 經標記化合物之放射性藥物期刊, 1992, 42, 1289-1300。

#### 實施例 4

#### 3-(苯基磺醯基)-1-(4-基甲基)-1H-吡啶鹽酸鹽之製備

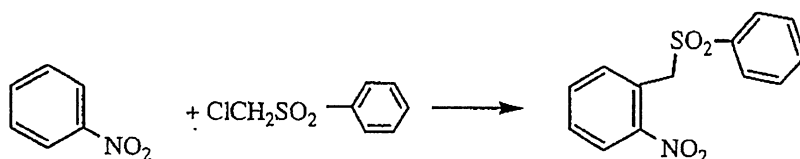


4-[3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶-1-基甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (500 毫克, 1.10 毫莫耳) 於二噁烷之經攪拌溶液使用

4N 鹽酸於二噶烷(4.5 毫升, 18 毫莫耳)處理, 於周圍溫度攪拌 5 小時, 經真空濃縮。所得固體殘餘物由乙醇: 醚結晶獲得標題化合物, 呈白色固體, 351 毫克(82%產率), 熔點大於 250°C, 藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

### 實施例 5

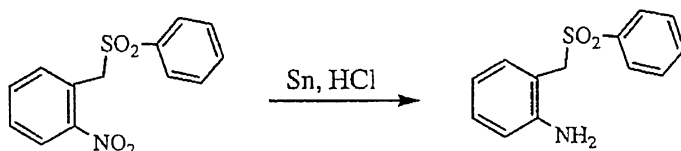
#### 2-(苯基磺醯基甲基)-1-硝基苯之製備



硝基苯(3.08 克, 15.0 毫莫耳)及氯甲苯苯基磺(4.76 克, 25.0 毫莫耳)於無水 THF 之溶液冷卻至 -50°C, 使用 1.0M KO<sup>t</sup>Bu/THF(55.0 毫升, 55.0 毫莫耳)處理。反應經 1 小時時間溫熱至 -30°C, 使用冰醋酸(3.6 毫升)處理, 溫熱至 20°C, 以水處理及以二氯甲烷萃取。合併萃取物以硫酸鎂脫水及真空濃縮。所得殘餘物經層析(1:1 乙酸乙酯: 己烷)獲得標題產物, 呈白色固體 5.62 克, (81%產率), 熔點 106-108°C, 藉質譜分析及 HNMR 分析識別。

### 實施例 6

#### 2-(苯基磺醯基甲基)苯胺之製備

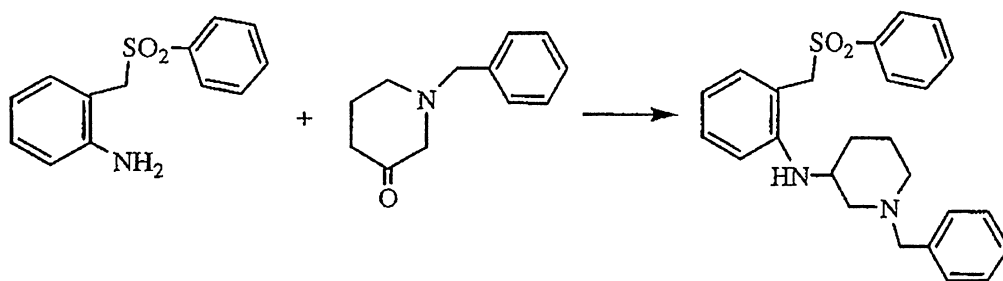


2-(苯基磺醯基甲基)-1-硝基苯(5.55 克, 20.0 毫莫耳)及粒狀錫(10.4 克, 88 毫莫耳)於甲醇及濃鹽酸(60 毫升)之經攪拌之混合物於 45°C 於氮下攪拌 5 小時, 以 18 小時時間

冷卻至周圍溫度，以攪拌倒至碳酸氫鈉(80克)上，以水處理及以乙酸乙酯萃取。合併萃取物以鹽水(2×100毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得標題產物呈灰白色固體，4.41克(89%產率)，熔點 175-176°C，藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

### 實施例 7

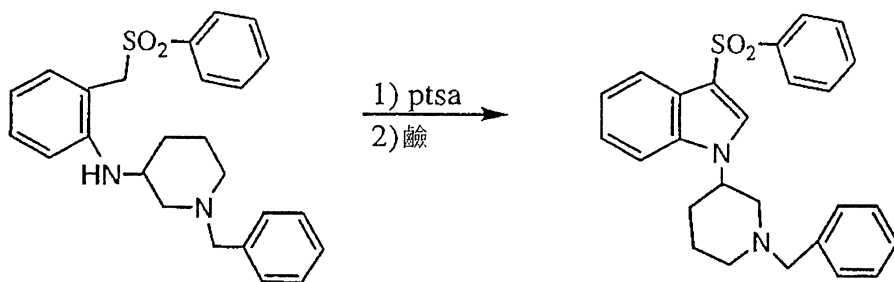
#### 1-苄基-3-[[2-苄基磺酰基]苯胺]哌啶之製備



2-[(苄基磺酰基)甲基]苯胺(1.24克，5.00毫莫耳)，硫酸鈉(7.1克，50毫莫耳)及1-苄基-3-哌啶酮(2.26克，10.0毫莫耳)於冰醋酸之混合物於周圍溫度於氮下攪拌45分鐘，以 $\text{NaBH}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)_3$ (3.16克，15.0毫莫耳)處理，攪拌2.5小時，緩慢倒入碳酸氫鈉與水之經攪拌混合物上，及以乙酸乙酯萃取。組合萃取物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮。所得殘餘物經層析(1:1乙酸乙酯:己烷)獲得標題產物，呈黏稠灰黃色油，1.94克(92%產率)，藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

### 實施例 8

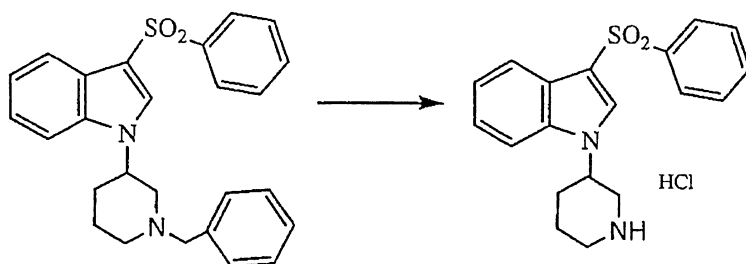
#### 1-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(苄基磺酰基)-1H-吡啶之製備



1-苄基-3-{[(2-苯基磺酰基)甲基]苯胺}哌啶 (1.85 克, 4.40 毫莫耳) 及對-甲苯磺酸 (pTSA) 一水合物 (0.20 克) 於 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛之溶液於回流溫度加熱 76 小時及真空濃縮。所得殘餘物使用飽和水性碳酸氫鈉處理及以二氯甲烷萃取。組合萃取物經真空濃縮成橙色油。此油再度經層析 (100% 乙酸乙酯) 獲得橙色油。油於周圍溫度於乙醇及 2.0M 水性鹽酸攪拌 2.5 小時, 使用飽和水性碳酸氫鈉處理及以二氯甲烷萃取。萃取物經合併, 以硫酸鎂脫水及真空濃縮。所得殘餘物經層析 (1:1 乙酸乙酯: 己烷) 獲得標題產物, 呈淺橙色固體, 0.56 克 (30% 產率), 熔點 219-221°C, 藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

### 實施例 9

#### 3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吲哚鹽酸鹽之製備

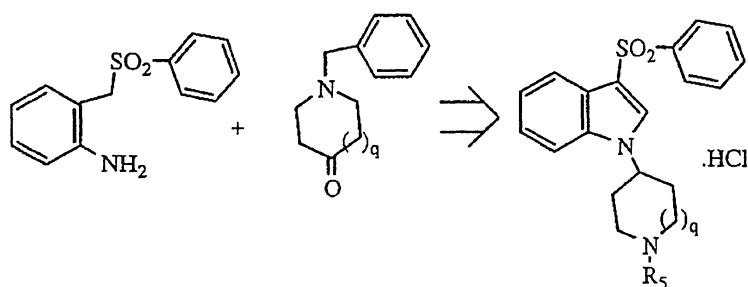


1-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吲哚 (431 毫克, 1.00 毫莫耳) 於無水 1,2-二氯乙烷之溶液使用氯甲酸 1-氯乙酯 (0.27 毫升, 2.50 毫莫耳) 處理, 於回流溫度加熱 2.5 小時, 冷卻至真空濃縮 (由二氯甲烷再濃縮兩次)。所得殘

餘物於甲醇於回流溫度加熱 3 小時，冷卻及真空濃縮獲得油。油由乙醇再濃縮，然後由醚再濃縮獲得黃褐色固體。固體使乙醇濕磨及過濾。濾餅經真空脫水獲得標題產物，呈灰白色固體，322 毫克 (85% 產率)，熔點 245-256 °C，藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

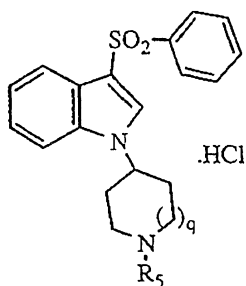
### 實施例 10-13

#### 1-雜環基-3-(苯基磺醯基)-1H-吲哚衍生物之製備



大致使用如前文實施例 7 及 8 所述之相同程序，以及採用適當經保護之哌啶酮或吡咯啶酮反應劑，獲得表 I 所述化合物，以及藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

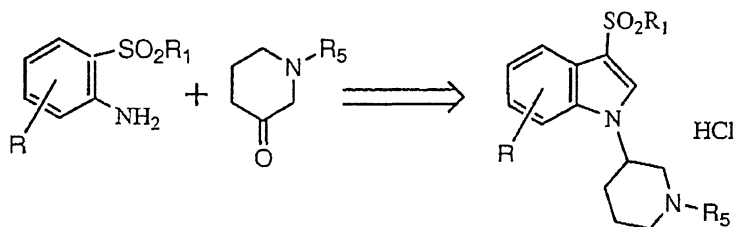
表 I



| 實施例<br>編號 | q | R5 | mp °C     |
|-----------|---|----|-----------|
| 10        | 0 | 苄基 | 140 (泡沫體) |
| 11        | 0 | H  | 209-211   |
| 12        | 1 | 苄基 | 288-291   |
| 13        | 1 | H  | 294-297   |

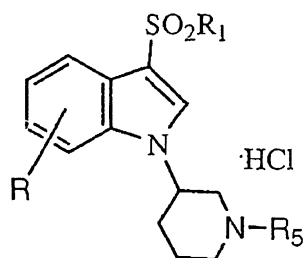
## 實施例 14-26

## 1-(3-哌啶基)-3-芳基磺醯基-1H-吡啶衍生物之製備



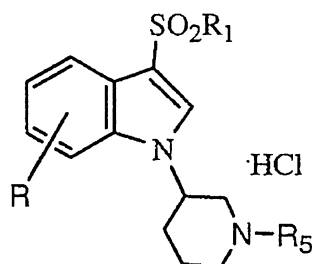
使用大致如前文實施例 5 及 9 所述相同程序，採用適當經取代之硝基苯、芳基磺醯氯及經保護之 3-哌啶酮，獲得表 II 所述化合物，且藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

表 II



| 實施例<br>編號 | R                  | R1                                 | R5              | mp °C     |
|-----------|--------------------|------------------------------------|-----------------|-----------|
| 14        | H                  | 1-萘基                               | H               | >180 (分解) |
| 15        | H                  | 8-喹啉基                              | H               | >195 (分解) |
| 16        | H                  | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | H               | >150 (分解) |
| 17        | H                  | 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H               | >150 (分解) |
| 18        | 5-OCH <sub>3</sub> | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | H               | 267-270   |
| 19        | 5-OCH <sub>3</sub> | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | CH <sub>3</sub> | 262-265   |
| 20        | 5-F                | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | H               | 275-278   |
| 21        | 5-F                | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | CH <sub>3</sub> | 255-257   |

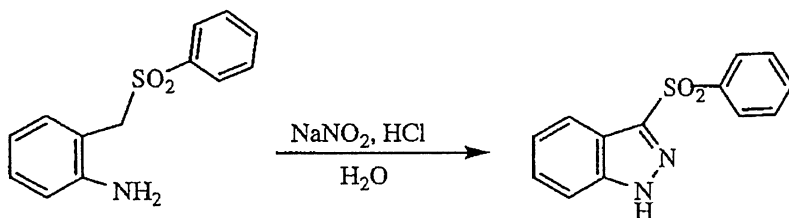
表 II 續



| 實施例<br>編號 | R                  | R1                                | R5                            | mp °C     |
|-----------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------|
| 22        | 5-Cl               | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H                             | --        |
| 23        | 5-Cl               | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | CH <sub>3</sub>               | 242-245   |
| 24        | 5-OCH <sub>3</sub> | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 227-228   |
| 25        | 5-Cl               | 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 225-226   |
| 26        | H                  | 8-喹啉基                             | CH <sub>3</sub>               | >250 (分解) |

## 實施例 27

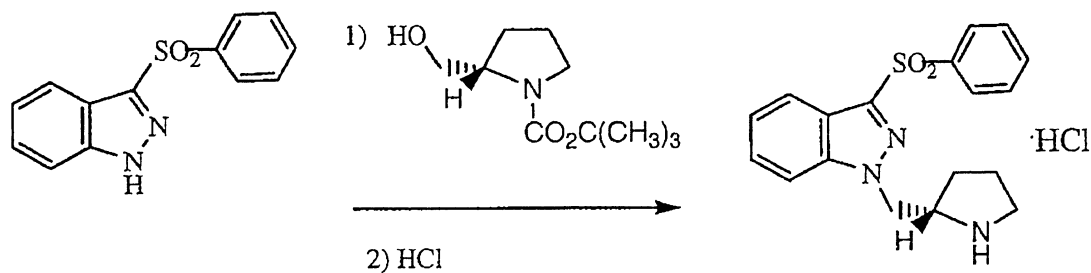
## 3-(苯基磺醯基)-1H-吡啶之製備



2-[(苯基磺醯基)甲基]苯胺(247 毫克, 1.00 毫莫耳)於 4N 鹽酸之經攪拌溶液於冰浴溫度, 使用亞硝酸鈉(100 毫克, 1.5 毫莫耳)於水溶液處理, 攪拌 30 分鐘, 使用 10% 氫氧化鈉中和及過濾。濾餅溶解於二氯甲烷, 以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得標題產物, 呈黃褐色固體, 240 毫克(93% 產率), 熔點 118°C, 藉質譜分析及 HNMR 分析識別。

## 實施例 28

## 3-苯基磺醯基-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡啶鹽酸鹽之製備



3-苯基磺醯基-1H-吡啶 (258 毫克, 1.00 毫莫耳)、N-t-BOC-D-脯胺醇 (402 毫克, 2.00 毫莫耳) 及三苯基膦 (524 毫克, 2.00 毫莫耳) 於 THF 之混合物於室溫使用偶氮二羧酸二異丙酯 (404 毫克, 2.00 毫莫耳) 處理, 攪拌隔夜及真空濃縮。所得殘餘物經層析 (30/70 乙酸乙酯/己烷) 獲得 Boc-經保護之產物且污染有偶氮二羧酸二異丙酯衍生物副產物。此種產物混合物使用 4.0M 鹽酸於二噁烷 (0.05 毫升) 於 5 毫升甲醇處理, 攪拌及真空濃縮。此種殘餘物分散於醚及經過濾。白色固體濾餅分溶於乙酸乙酯及飽和水性碳酸氫鈉。有機相以水洗滌, 以硫酸鎂脫水及真空濃縮。所得殘餘物經層析 (90/10 乙酸乙酯/2%乙醇系氨) 獲得標題產物自由態胺。胺溶解於甲醇及使用 4.0M 鹽酸於二噁烷處理及真空濃縮, 獲得標題化合物, 呈白色固體, 65 毫克 (19% 產率) 熔點 225-227°C, 藉 HNMR 分析及質譜分析識別。

#### 實施例 29

##### 試驗化合物之 5-HT6 結合親和力之比較評估

試驗化合物對血清素 5-HT6 受體之親和力係以下述方式評估。可表現人類經轉殖 5-HT6 受體之經培養之 Hela 細胞經收穫且以低速 (1,000×g) 離心 10.0 分鐘而去除培養基。收穫得之細胞懸浮於半量容積新製生理鹽酸鹽緩衝鹽水溶液

，以等速再離心。重複此項操作。然後收集得之細胞於 10 倍容積之 50mM Tris.HCl(pH7.4)及 0.5mM EDTA 均化。均化物於 40,000×g 離心 30.0 分鐘，收集沉澱。結果所得丸粒再懸浮於 10 倍容積 Tris.HCl 緩衝液，以等速再離心。最終丸粒懸浮於小量容積 Tris.HCl 緩衝液，組織蛋白質含量係以每份 10-25 微升容積測定。牛血清白蛋白用作為根據 Lowry 等人，生物化學期刊，193：265(1951)所述方法進行蛋白質測定之標準品。懸浮細胞膜容積經調整後組織蛋白質濃度為 1.0 毫克/毫升懸浮液。製備妥之細胞膜懸浮液(10 倍濃縮)分成每份 1.0 毫升容積，儲存於 -70℃ 直到用於隨後之結合實驗。

結合實驗係於 96 孔微力價孔板格式進行，總容積 200 微升。各孔內添加下述混合物：80.0 微升培養緩衝液，係於含 10.0mM 氯化鎂及 0.5mM EDTA 之 50mM Tris.HCl 緩衝液(pH7.4)以及 20 微升 [<sup>3</sup>H]-LSD(S.A.，86.0 Ci/毫莫耳，得自亞莫森(Amersham)生命科學公司)3.0nM 調製而成。於人血清素 5-HT<sub>6</sub> 受體之 [<sup>3</sup>H]-LSD 之解離常數 K<sub>D</sub> 為 2.9nM，係經由與遞增濃度之 [<sup>3</sup>H]-LSD 飽和結合測定。反應係經由最終添加 100.0 微升組織懸浮液而引發反應。於 10.0μM 梅沙西平(methiothepin)存在下測定非特異性結合。試驗化合物添加容積為 20.0 微升。

反應於室溫於暗處進行 120 分鐘，此時結合配體-受體複合物過濾出於 96 孔單一過濾器上，過濾器附有派克富特梅特(Packard Filtermate)196 收穫機。捕捉於過濾皿上之結合

複合物經風乾，於添加 40.0 微升麥克西特 (Microscint)-20 閃爍計之各淺孔後，於派克桌面計數器測定放射性，該計數器配備有 6 孔光倍增器偵測器。單一過濾板經加熱密封，於派克桌面計數器計數，氙效率為 31.0%。

於 5-HT<sub>6</sub> 受體之特異性結合定義為小於 10.0 μM 未經放射性標記之梅沙西平存在下結合量之總放射性結合量。於不同濃度試驗化合物存在下結合表示為於無試驗化合物存在下之特異性結合百分比。結果係以結合的 log% 相對於試驗化合物之濃度對數值作圖。使用電腦輔助程式 Prism 對各資料點作非線性回歸分析，獲得試驗化合物 IC<sub>50</sub> 值及 K<sub>i</sub> 值，具有 95% 可靠度限度。資料點之線性回歸線作圖，由該圖測定 IC<sub>50</sub> 值，基於下式測定 K<sub>i</sub> 值：

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_p)$$

此處 L 為使用之放射性配體濃度，K<sub>D</sub> 為受體配體之解離常數，二者皆以 nM 表示。

使用本檢定分析，測定下列 K<sub>i</sub> 值，且與已知可結合至 5-HT<sub>6</sub> 受體之代表性化合物所得值作比較。資料顯示於下表 III。

表 III

| <u>試驗化合物(實施例編號)</u> | <u>5-HT6 結合 <math>K_i</math>(nM)</u> |
|---------------------|--------------------------------------|
| 4                   | 27                                   |
| 8                   | 122                                  |
| 9                   | 13                                   |
| 10                  | 113                                  |
| 11                  | 5                                    |
| 12                  | 49                                   |
| 13                  | 91                                   |
| 14                  | 21                                   |
| 15                  | 6                                    |

表 III 續

| <u>試驗化合物(實施例編號)</u> | <u>5-HT6 結合 <math>K_i</math>(nM)</u> |
|---------------------|--------------------------------------|
| 17                  | 5                                    |
| 18                  | 11                                   |
| 19                  | 68                                   |
| 20                  | 4                                    |
| 22                  | 29                                   |
| 23                  | 62                                   |

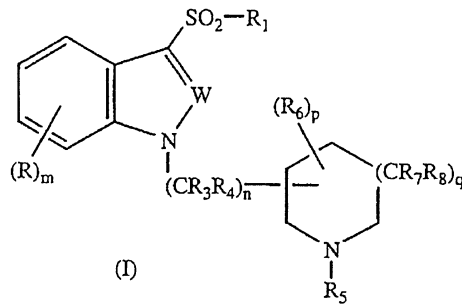
| <u>比較例</u>            | <u>5-HT6 結合 <math>K_j</math>(nM)</u> |
|-----------------------|--------------------------------------|
| 可洛查平 (Clozapine)      | 6.0                                  |
| 洛沙平 (Loxapine)        | 41.4                                 |
| 布洛莫利平 (Bromocriptine) | 23.0                                 |
| 梅沙西平                  | 8.3                                  |
| 米安沙林 (Mianserin)      | 44.2                                 |
| 歐蘭日平 (Olanzapine)     | 19.5                                 |

由上表 III 所示資料，證實本發明化合物對 5-HT6 受體有顯著親和力。

五【圖式簡單說明】無

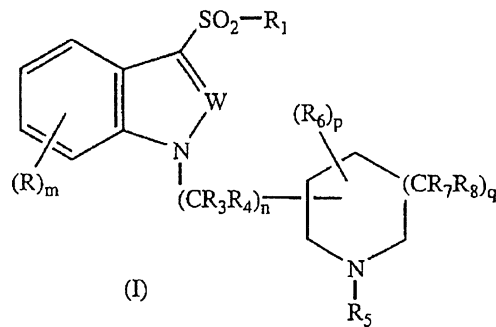
## 伍、中文發明摘要：

本發明提供一種式 I 化合物及其用於治療 5HT6 受體相關或 5HT6 受體受影響之中樞神經系統病症之用途。



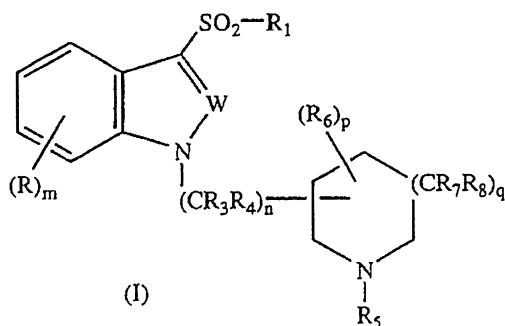
## 陸、英文發明摘要：

The present invention provides a compound of formula I and the use thereof for the treatment of a central nervous system disorder related to or affected by the 5-HT6 receptor.



## 拾、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，



其中：

W 為 N 或 CR<sub>2</sub>；

R 為 鹵原子、CN、OCO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>、CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、SO<sub>x</sub>R<sub>13</sub>、NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、OR<sub>16</sub>、COR<sub>17</sub> 或 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>7</sub> 環烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

R<sub>1</sub> 為選擇性經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、芳基、或雜芳基或含有一個氮原子於橋頭且選擇性含有 1、2 或 3 個選自 N、O 或 S 之額外雜原子之選擇性經取代之 8 員或 13 員雙環或三環環系；

R<sub>2</sub> 為 H、鹵原子、或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 各自分別為 H 或選擇性經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>5</sub> 為 H 或 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>7</sub> 環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

R<sub>6</sub> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基其各自選擇性經取代；

$R_7$  及  $R_8$  各自分別為 H 或  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_7$  環烷基、 $C_2-C_6$  烯基或  $C_2-C_6$  炔基其各自選擇性經取代；

$m$ 、 $n$  及  $p$  各自分別為 0 或 1、2 或 3 之整數；

$q$  及  $x$  各自分別為 0 或 1 或 2 之整數；

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{13}$  及  $R_{17}$  各自分別為 H 或  $C_1-C_6$  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、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；

$R_{11}$  及  $R_{12}$  各自分別為 H 或選擇性  $C_1-C_6$  烷基，或  $R_{11}$  及  $R_{12}$  與其附接之原子共同形成一個選擇性含有另一個選自 O、N 或 S 之雜原子之 5 至 7 員環；

$R_{14}$  及  $R_{15}$  各自分別為 H 或選擇性經取代之  $C_1-C_4$  烷基，或  $R_{14}$  及  $R_{15}$  與其附接之原子共同形成一個選擇性含有另一個選自 O、 $NR_{18}$  或  $SO_x$  之雜原子之 5 至 7 員環；

$R_{16}$  為  $C_1-C_6$  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、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；  
以及

$R_{18}$  為 H 或  $C_1-C_6$  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、芳基或雜芳基其各自選擇性經取代；  
或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $n$  為 0。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中  $R_5$  為 H。
4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中  $R_1$  為選擇性經取代之苯基。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中  $q$

為 0 及 1。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中哌啶基或吡咯啶基係附接於 3 位置。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之化合物，其中 p 為 0。
8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中 m 為 0。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中 W 為 N。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為下列化合物之一：
  - 6-氯-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 6-氟-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 5-氯-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 6-氟-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 6-甲氧基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 6-甲基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 3-(4-甲基苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 6-溴-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 4-氯-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 7-甲氧基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 6-羥基-3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
  - 6-氯-3-(4-氟苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；

- 6-氟-3-(3-氟苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 5-氯-3-(3-氯苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(2-氯苯基磺酰基)-6-氟-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(2-氟苯基磺酰基)-6-甲氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(4-甲基苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-溴-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 4-氯-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 7-甲氧基-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-羟基-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-氯-3-(4-氟苯基磺酰基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-氟-3-(3-氟苯基磺酰基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 5-氯-3-(3-氯苯基磺酰基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(2-氯苯基磺酰基)-6-氟-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(2-氟苯基磺酰基)-6-甲氧基-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(苯基磺酰基)-1-(吡咯啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(苯基磺酰基)-1-(吡咯啶-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-甲基-3-(苯基磺酰基)-1-(吡咯啶-3-基甲基)-1H-吡啶；

- 3-(4-甲基苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吲哚 ;
- 6-溴-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吲哚 ;
- 4-氯-2-甲基-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吲哚 ;
- 7-甲氧基-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吲哚 ;
- 6-羥基-3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吲哚 ;
- 1-(哌啶-2-基甲基)-3-(2-吡啶基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 1-(哌啶-3-基甲基)-3-(2-吡啶基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 3-(2-吡啶基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吲哚 ;
- 3-(2-吡啶基磺醯基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吲哚 ;
- 1-(哌啶-4-基甲基)-3-(2-噁吩基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 1-(哌啶-3-基甲基)-3-(2-噁吩基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 1-(哌啶-2-基甲基)-3-(2-噁吩基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 1-(吡咯啉-3-基甲基)-3-(3-噁吩基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 1-(吡咯啉-2-基甲基)-3-(3-噁吩基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-哌啶-4-基-1H-吲哚 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-哌啶-3-基-1H-吲哚 ;
- 3-(苯基磺醯基)-1-吡咯啉-3-基-1H-吲哚 ;
- 1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 1-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 1-(1-苄基吡咯啉-3-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吲哚 ;
- 3-(3-氯苯基磺醯基)-1-哌啶-4-基-1H-吲哚 ;

- 3-(4-氟苯基磺酰基)-1-哌啶-3-基-1H-吡啶；
- 3-(2-氟苯基磺酰基)-1-吡咯啉-3-基-1H-吡啶；
- 1-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶；
- 1-(1-乙基哌啶-3-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶；
- 1-(1-苯乙基吡咯啉-3-基)-3-(苯基磺酰基)-1H-吡啶；
- 1-哌啶-4-基-3-(2-吡啶基磺酰基)-1H-吡啶；
- 1-哌啶-3-基-3-(2-噁吩基磺酰基)-1H-吡啶；
- 1-吡咯啉-3-基-3-(3-噁吩基磺酰基)-1H-吡啶；
- 3-(苯基磺酰基)-1-[(2R)-吡咯啉-2-基甲基]-1H-吡啶；
- 3-(苯基磺酰基)-1-[(2S)-吡咯啉-2-基甲基]-1H-吡啶；
- 6-氯-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-氟-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 5-氯-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-氟-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-甲氧基-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-甲基-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(4-甲基苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-溴-3-(苯基磺酰基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 6-甲基-3-(苯基磺酰基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(4-甲基苯基磺酰基)-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1H-吡啶；
- 3-(2-吡啶基磺酰基)-1-(吡咯啉-2-基甲基)-1H-吡啶；
- 1-(哌啶-4-基甲基)-3-(2-噁吩基磺酰基)-1H-吡啶；

- 1-(吡咯啉-3-基甲基)-3-(3-噻吩基磺醯基)-1H-吲唑；  
 1-(吡咯啉-2-基甲基)-3-(3-噻吩基磺醯基)-1H-吲唑；  
 3-(苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吲唑；  
 3-(苯基磺醯基)-1-(吡咯啉-3-基)-1H-吲唑；  
 1-(1-苄基哌啶-4-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吲唑；  
 1-(1-苄基哌啶-3-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吲唑；  
 1-(1-苄基吡咯啉-3-基)-3-(苯基磺醯基)-1H-吲唑；  
 3-(3-氯苯基磺醯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-吲唑；  
 3-(4-氟苯基磺醯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吲唑；

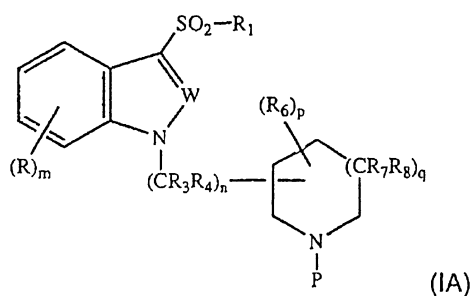
或其立體異構物；或其醫藥上可接受之鹽。

11. 一種於有需要之病人治療 5-HT<sub>6</sub> 受體相關或受 5-HT<sub>6</sub> 受體影響之中樞神經系統病症之方法，包含對該病人投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之式 I 化合物或其立體異構物或其醫藥上可接受之鹽。
12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該病症為運動病症、焦慮病症或認知障礙。
13. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該病症為神經退化病症。
14. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該病症為注意力缺乏症或強迫思考與強迫行為障礙。
15. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該病症為中風或頭部外傷。
16. 一種醫藥組成物，包含醫藥上可接受之載劑以及如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項定義之式 I 化合物或其立

體異構物或醫藥上可接受之鹽。

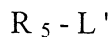
17. 一種製備如申請專利範圍第 1 項定義之式 I 化合物之方法，包含下列方法之一：

(a) 將式 (IA) 之化合物脫去保護：



其中 W、R、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 及 R<sub>8</sub> 以及 m、n、p 及 q 定義如申請專利範圍第 1 項，以及 p 為保護基；而獲得式 I 自由態胺，其中 R<sub>5</sub> 為 H；或

(b) 使用式

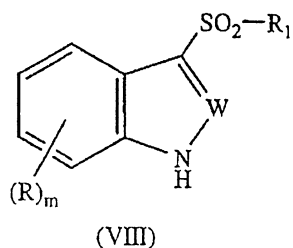


其中 L' 為離去基以及 R<sub>5</sub> 定義如申請專利範圍第 1 項，但非為 H；烷化如上定義之式 I 化合物，其中 R<sub>5</sub> 為 H；

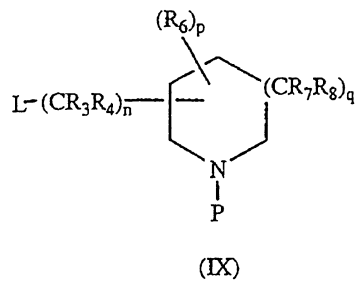
(c) 將鹼性式 (I) 化合物轉變成酸加成鹽，或反之亦然；或

(d) 由異構物混合物分離式 (I) 化合物異構物。

18. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，包含式 VIII 化合物



其中 W 為 R、R<sub>1</sub> 及 m 定義如申請專利範圍第 1 項，與式 IX 經保護之吡環狀化合物反應



其中 P 為保護基；L 為離去基；以及 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、n、p 及 q 說明如前，該反應係於第一鹼存在下進行而獲得經保護之式 I 化合物；以及將該化合物脫去保護而獲得式 I 自由態胺，其中 R<sub>5</sub> 為 H；使用烷化劑 R<sub>5</sub>-L' (其中 L' 為離去基) 於第二鹼存在下選擇性烷化該胺。

柒、指定代表圖：

(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：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

