

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

96117153

C07D 215/56 (2006.01)

※ 申請日期：

96.4.4

※IPC 分類：

A61K 31/47 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

喹諾酮 M1 受體之正異位調節劑

QUINOLONE M1 RECEPTOR POSITIVE ALLOSTERIC
MODULATORS

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美國默克大藥廠
MERCK & CO., INC.
2. 英商莫克夏普及朵米有限公司
MERCK SHARP & DOHME LIMITED

代表人：(中文/英文)

1. 唐娜 L 瑪吉歐圖
MARGIOTTO, DONNA L.
2. 唐娜 L 瑪吉歐圖
MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州雷維市東林肯大道 126 號
126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065 U.S.A.
2. 英國哈茲佛夏爾省哈迪斯登市赫佛路
HERTFORD ROAD, HODDESDON, HERTFORDSHIRE EN11 9BU,
UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 英國 U.K.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 威廉 D 沙普
SHIPE, WILLIAM D.
2. 桂格 林德斯利
LINDSLEY, CRAIG
3. 大衛 哈利特
HALLETT, DAVID

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 英國 U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年12月5日；60/742,234

2. 美國；2006年4月4日；60/789,272

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一類之喹諾酮化合物、其鹽、包括該等化合物之醫藥組合物及其在治療人體方面之用途。尤其，本發明係關於一類之喹諾酮化合物，其為蕁毒鹼M1受體正異位調節劑且因此可用於治療阿茲海默氏症及其他以蕁毒鹼M1受體介導之疾病。

【先前技術】

阿茲海默氏症為年長者罹患之常見神經退化性疾病，導致記憶力逐漸受損，喪失語言能力及視覺空間技能，且舉止障礙症。該疾病之特徵包含大腦皮層、大腦海馬體、基底前腦及腦部其他區域之膽鹼神經元退化、神經纖維糾結及澱粉樣 β 胜肽($A\beta$)累積。 $A\beta$ 為腦部藉 β -澱粉樣蛋白質斷裂酵素("β分泌酶"或"BACE")及 γ -分泌酶處理 β -澱粉樣前驅物蛋白質(APP)所產生之39-43胺基酸。該處理導致 $A\beta$ 累積於腦中。

膽鹼神經傳送包含乙醯基膽鹼與菸鹼酸乙醯基膽鹼受體(nAChR)結合或與蕁毒鹼乙醯基膽鹼受體(mAChR)結合。已有假設膽鹼功能不全造成罹患阿茲海默氏症之病患的認知缺乏。因此，可抑制乙醯基膽鹼水解之乙醯基膽鹼酯酶抑制劑已於美國被認可可用於治療阿茲海默氏症病患之認知受損。雖然乙醯基膽鹼酯酶抑制劑對阿茲海默氏症病患提供某種程度之認知提升，但並未顯示該療法可改變目前疾病之病理。

對於抵銷膽鹼功能不全論點之第二種潛在之醫藥治療標靶係使蕁毒鹼受體活化。蕁毒鹼受體遍及全身。哺乳動物中已經確認出五種不同蕁毒鹼受體(M1-M5)。於中樞神經系統中涉及認知、行為、知覺、能動及自發性功能。

在大腦皮層、大腦海馬體及紋狀體(striatum)中極為普遍之蕁毒鹼M1受體已被發現在認知過程中具有主要角色，且咸信在阿茲海默氏症之病理上扮演一定的角色。參見Eglen等人，醫藥科學趨勢(*TRENDS in Pharmacological Sciences*), 2001, 22:8, 409-414。另外，不同於已知僅可提供病徵性治療之乙醯基膽鹼酯酶抑制劑，M1激動劑亦具有治療阿茲海默氏症之基礎疾病機制之可能性。阿茲海默氏症之膽鹼性假設與 β -澱粉樣及過度磷醯化 τ 蛋白質有關。 β -澱粉樣之形成會減弱蕁毒鹼受體與G-蛋白質之偶合。M1蕁毒鹼受體之刺激已顯示可增加神經保護 α APPs片段之形成，因此可防止形成A β 胜肽。因此，M1激動劑可改變APP處理過程且提升 α APPs分泌。參見Fisher, *Jpn J Pharmacol*, 2000, 84:101-112。

然而，已經針對阿茲海默氏症發展及研究之M1配位體會產生其他蕁毒鹼受體配位體常見之副作用，如出汗、嘔吐及腹瀉。參見Spalding等人，*Mol Pharmacol*, 2002, 61:6, 1297-1302。

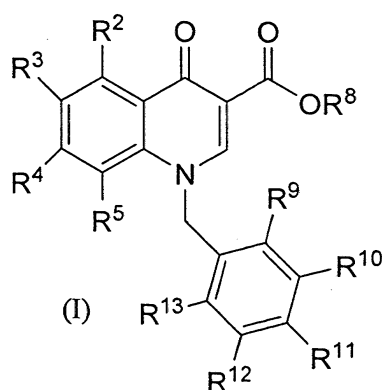
蕁毒鹼受體已知含有一或多個異位位置，其可改變與結合至主要結合或原位位置之蕁毒鹼配位體之親和性。例如參見S. Lazareno等人，*Mol Pharmacol*, 2002, 62:6, 1491-

1505 ; S. Lazareno 等人 , *Mol Pharmacol*, 2000, 58, 194-207。

因此為蕁毒鹼 M1 受體正異位調節劑之本發明化合物相信可用於治療阿茲海默氏症及其他受蕁毒鹼 M1 受體介導之疾病。

【發明內容】

本發明係關於一種製造供治療其中 M1 受體有關聯之疾病或障礙症，如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之醫藥或組合物之方法，該方法包括使下式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽與一或多種醫藥可接受性載劑組合。

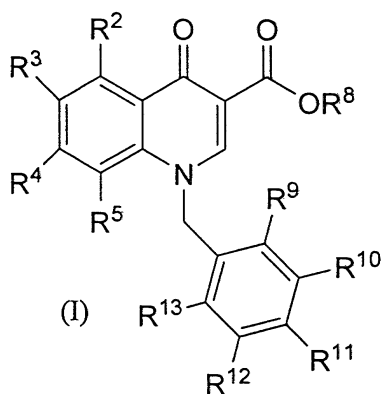


本發明又關於屬於式 (I) 類之通式 (II) 至 (IV) 之新穎化合物、或其醫藥可接受性鹽。本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含有效量之式 (II)-(V) 化合物或其醫藥可接受性鹽，及醫藥可接受性載劑，且亦有關本發明化合物及醫藥組合物在治療該等疾病方面之用途。

【實施方式】

一具體例中，本發明係關於一種製造供治療其中 M1 受

體有關聯之疾病或障礙症，如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之醫藥或組合物之方法，該方法包括使下式(I)之化合物與一或多種醫藥可接受性載劑組合。式(I)化合物如下述：



及其醫藥可接受性鹽，其中

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (3) $-C_{3-7}$ 環烷基，
- (4) 鹵素，
- (5) 氰基，
- (6) $-O-R^6$ ，及
- (7) $-S-(O)_n-R^7$ ，

其中該烷基或環烷基係視情況經一或多個下列基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，及
- (c) $-O-C_{1-6}$ 烷基；

R^6 及 R^7 係選自由下列組成之群組：

(1)-C₁₋₆烷基，及

(2)-(CH₂)_m-芳基，

其中該R⁶烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基取代：

(a)鹵素，

(b)氰基，及

(c)-C₁₋₆烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代；

R⁸係選自由下列組成之群組：

(1)氫，

(2)-C₁₋₆烷基，及

(3)-CH₂-芳基

其中該R⁸烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基取代：

(a)鹵素，

(b)氰基，及

(c)-O-C₁₋₆烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代；

R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³係獨立選自由下列組成之群組：

(1)氫，

(2)鹵素，

(3)-O-C₁₋₆烷基，

(4)-C₁₋₆烷基，

(5)羥基，及

(6) 氟基，

其中 R^9 至 R^{13} 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；

m 為 1、2 或 3；且

n 為 0、1 或 2。

特定具體例中， R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係選自氫及鹵素。

式(I)化合物之特定具體例中， R^2 及 R^5 各為鹵素，較好為氯或氟，且 R^3 及 R^4 各為氫。

特定具體例中， R^8 為氫。

特定具體例中， R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 及 R^{13} 為氫，且 R^{11} 係選自：

(1)- C_{1-6} 烷基，

(2)- OC_{1-6} 烷基，

(3) 鹵素，及

(4) 羥基，

其中該烷基基團視情況經一或多個鹵素取代。

其他具體例中， R^{11} 及 R^{12} 均為氫，且 R^9 及 R^{13} 係選自：

(1)- C_{1-6} 烷基，

(2)- OC_{1-6} 烷基，

(3) 鹵素，及

(4) 羥基，

其中該烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代。

其他具體例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 均為氫，且 R^9 及 R^{13} 之一為氫且另一者不為氫。

其他具體例中， R^9 、 R^{11} 及 R^{13} 均為氫，且 R^{10} 及 R^{12} 之一

為氫且另一者不為氫。

式(I)之特定具體例述於本文實例1-10。

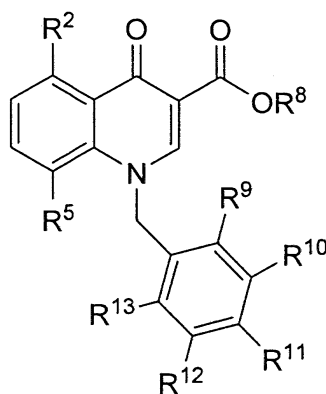
本發明亦關於一種治療其中M1受體有關聯之疾病如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之病患之方法，係藉由對病患投予治療有效量之通式(I)之化合物。

本發明亦關於一種用於治療其中M1受體有關聯之疾病或障礙症如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之藥物或醫藥組合物，其包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽以及醫藥可接受性載劑。

本發明亦關於式(I)化合物於治療其中M1受體有關聯之疾病或障礙症如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之用途。

本發明亦關於如下列進一步敘述之式(II)-(IV)化合物及其醫藥可接受性鹽，且關於包括式(II)-(IV)化合物或其鹽及一或多種醫藥可接受性載劑之醫藥組合物。

依其一類型，本發明係關於下式(II)之新穎化合物：



(II)

及其醫藥可接受性鹽，其中：

R^2 及 R^5 各為鹵素；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 各獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) -O- C_{1-6} 烷基，
- (4) - C_{1-6} 烷基，
- (5) 羥基，及
- (6) 氰基，

其中 R^9 至 R^{13} 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；

R^8 係選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) - C_{1-6} 烷基，及
- (3) -CH₂-芳基，

其中該 R^8 烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列之基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 氰基，及

(c) -O- C_{1-6} 烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代。

式(II)化合物類型之一具體例中， R^8 為氫。

另一具體例中， R^2 及 R^5 係適當地選自氯及氟。例如， R^2 及 R^5 可同時為氟。

另一具體例中， R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 之一個或多個為鹵素。

另一具體例中， R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 之二個或多個為鹵素。

依另一具體例， R^9 及 R^{13} 為鹵素。

依另一具體例， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 為氫。

式(II)化合物之類型中，列舉之化合物為：

1-(4-(三氟甲基)苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

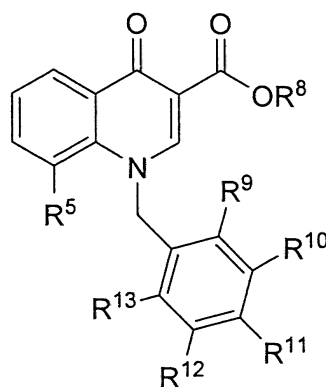
5,8-二氟-1-(3-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

5,8-二氟-4-側氧-1-[2-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；及

1-(2,6-二氟苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。此等列舉化合物適宜之鹽包含鋰、銨、鈉、鈣及鉀鹽。

依另一類型，本發明係關於式(III)之化合物：



(III)

及其醫藥可接受性鹽，其中：

R^5 為鹵素；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 係獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) -O-C₁₋₆烷基，
- (4) -C₁₋₆烷基，
- (5) 羥基，及
- (6) 氰基，

其中 R^9 至 R^{13} 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；且

R^8 係選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) -C₁₋₆烷基，及
- (3) -CH₂-芳基

其中該 R^8 烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 氰基，及

(c) -O-C₁₋₆烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代。

式(III)化合物類型之一具體例中， R^8 為氫。

另一具體例中， R^{11} 為鹵素或 -O-C₁₋₆烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代。

另一具體例中， R^{10} 或 R^{12} 之至少一個為鹵素或 -O-C₁₋₆烷

基，其中該烷基視情況經鹵素取代。

另一具體例中， R^9 或 R^{13} 之至少一個為鹵素或 $-O-C_{1-6}$ 烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代。

式(III)化合物之類型中，列舉之化合物為：

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

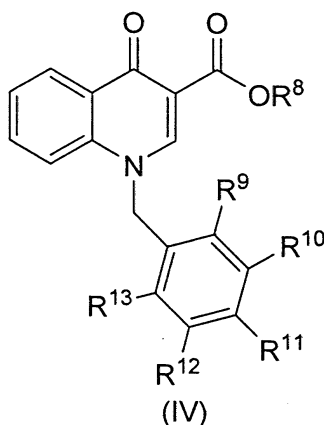
1-(2,4-二氟苄基)-8-氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

8-氟-1-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基]-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；及

8-氟-4-側氧-1-[4-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。此等列舉化合物適宜之鹽包含鋰、銨、鈉、鈣及鉀鹽。

依另一類型，本發明之化合物為式(IV)之化合物：



及其醫藥可接受性鹽，其中：

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 係獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) $-O-C_{1-6}$ 烷基，
- (4) $-C_{1-6}$ 烷基，

(5) 羥基，及

(6) 氰基，

其中 R^9 至 R^{13} 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；

R^8 係選自由下列組成之群組：

(1) 氫，

(2) $-C_{1-6}$ 烷基，及

(3) $-CH_2-$ 芳基

其中該 R^8 烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基取代：

(a) 鹵素，

(b) 氰基，及

(c) $-O-C_{1-6}$ 烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代；

但限制條件為 (i) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 之至少一個不為氫，及 (ii) 若 R^{11} 為甲氧基，則 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 及 R^{13} 不均為氫。

式 (IV) 化合物類型之一具體例中， R^8 為氫。

另一具體例中， R^{11} 為 OH 或 $-O-C_{1-6}$ 烷基，其中該烷基視情況經鹵素取代。

一具體例中， R^{10} 及 R^{12} 之至少一個為鹵素。

一具體例中， R^9 及 R^{13} 之至少一個為鹵素。

式 (IV) 化合物之類型中，列舉之化合物為：

1-(4-羥基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。該列舉化合物適宜之鹽包含鋰、

銨、鈉、鈣及鉀鹽。

本發明亦關於一種治療 M1 受體有關聯之疾病或障礙症，如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之病患(較好為人類)之方法，係藉由對病患投予治療有效量之式(II)至(IV)化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦關於一種式(II)至(IV)化合物用以治療其中 M1 受體有關聯之疾病或障礙症如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之用途，係藉由對病患投予治療有效量之式(II)至(IV)化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦關於一種用以對其中 M1 受體有關聯之病患(較好為人類)治療疾病或障礙症如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之藥物或醫藥組合物，其包括式(II)至(IV)化合物或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性載劑。

本發明亦關於一種製造供治療其中 M1 受體有關聯之疾病如阿茲海默氏症、認知受損、疼痛障礙症及睡眠障礙症之藥物或醫藥組合物之方法，該方法包括組合式(II)至(IV)化合物或其醫藥可接受性鹽與醫藥可接受性載劑。

若式(I)至(IV)或其取代基之任一個可變基出現超過一次以上，則各次出現之可變基彼此間無關，除非另有說明。

至於本文所用之名詞"烷基"本身或作為另一取代基之部分意指具有指定碳原子數之飽和直鏈或支鏈烴基(例如，C₁₋₁₀ 烷基意指具有一至十個碳原子之烷基)。本發明中所用較佳烷基為具有一至六個原子之 C₁₋₆ 烷基。列舉之烷基

包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基等。 C_0 烷基意指一鍵。

至於本文所用名詞"環烷基"本身或作為另一取代基之部分意指具有指定碳原子數之飽和環狀烴基(例如, C_{3-12} 環烷基意指具有三至十二個碳原子之環烷基)。本文所用名詞環烷基包含單-、雙-及三環飽和碳環, 以及橋接及稠合之環狀碳環, 如螺稠合之環系統。

本發明中所用較佳之環烷基為具有三至八個碳原子之單環 C_{3-8} 環烷基。列舉之單環環烷基包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。列舉之橋接環烷基包含金剛烷基及原冰片基。列舉之稠合環烷基包含十氫萘。

至於本文所用之名詞"芳基"本身或作為另一取代基之部分意指芳族環狀烴基。較佳之芳基具有六至十個碳原子。名詞"芳基"包含多環系統以及單環系統。本發明中所用較佳之芳基包含苯基及萘基。

名詞"芳基"亦包含為部份芳族之稠合環狀烴環(亦即稠合環之一為芳族且另一者為非芳族)。列舉之部份芳族之芳基為蒽基。

名詞"鹵基"或"鹵素"包含氟、氯、溴及碘。

本發明化合物可具有一或多個不對稱中心。具有不對稱中心之化合物產生對映體(光學異構物)、非對映體(構形異構物)或二者, 且預期所有可能之對映體及非對映體之混合物及純的或部分純化之化合物均包含於本發明範圍中。本發明將涵蓋式(I)至(IV)化合物之所有該異構物形式。

式(I)至(IV)在未定義特定位置之立體化學下顯示於上述。本發明包含式(I)至(IV)及其醫藥可接受性鹽之所有立體異構物。

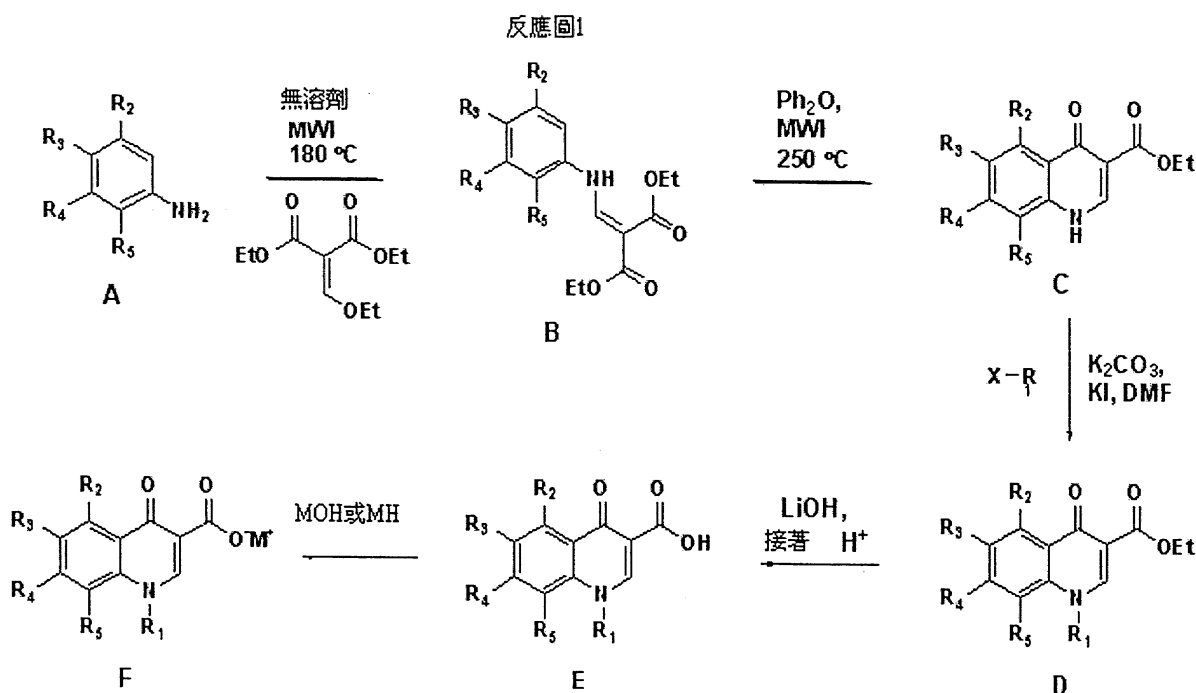
對映體或非對映體富含之化合物之個別合成或其層析分離法均可如技藝中已知般以本文中揭示之適宜改良方法達成。其絕對立體化學性可藉由結晶產物或結晶中間物之X-射線層析加以決定，該等產物或中間物若需要可藉含有已知絕對組態之不對稱中心之試劑予以衍生。

若需要，化合物之消旋混合物可經分離，以分離出個別對映體或非對映體。該分離可藉由本技藝中習知之方法進行，如使化合物之消旋混合物與對映體上純的化合物偶合，以形成非對映體混合物，接著以標準方法如分段結晶或層析分離個別之非對映體。該偶合反應經常會使用對映體上純的酸或鹼而形成鹽。該非對映體衍生物可再藉由使加入之對掌性殘基斷裂而轉化成純的對映體。化合物之消旋混合物亦可藉由層析方法，使用對掌性靜止相直接分離，該方法為本技藝所習知。

或者，可藉由立體選擇性合成，使用光學上純的物質或已知結構之試劑，以本技藝中習知之方法獲得化合物之任何對映體或非對映體。

本發明之化合物可依據下列反應圖製備，其中可變基如前述定義，或使用可輕易取得之起始物質，自試劑及適宜之合成程序衍生。亦可能使用本身為熟習有機合成技藝者已知，但並未更詳細提及之可變基。

本發明亦提供一種合成可於製備本發明化合物中作為中間物之化合物之方法。



使苯胺A與乙氧基亞甲基丙二酸二乙酯之無溶劑混合物在180°C下經微波照射，獲得烯胺B。該混合物以苯基醚稀釋且在250°C下經照射，獲得喹諾酮核心C。在烷化劑存在下以鹼處理，獲得N-取代之喹諾酮D，其以氫氧化鋰水解，且以酸終止反應後獲得本發明之化合物E。化合物E可以適宜金屬氫氧化物或氫化物轉化成對應之金屬鹽F。

任一上述合成順序期間，可能需要或期望保護任一相關分子之敏感性或反應性基。此可藉由習知保護基如有機合成之保護基 (*Protective Groups in Organic Chemistry*), J.F.W. McOmie編輯, Plenum Press, 1973, 及 T.W. Greene & P/G.M. Wuts, 有機合成之保護基 (*Protective Groups in Organic Synthesis*), John Wiley & Sons, 1991中所述者達

成。該保護基可在適宜順序階段，使用本技藝中已知之方法移除。

本發明化合物之特定具體例及其製法敘述於本文之實例中。

名詞"實質上純的"意指分離之物質以本技藝中已知分析技術分析之純度至少90%，且純度較好95%，甚至純度更好99%。

至於本文所用之名詞"蕁毒鹼M1受體"係指蕁毒鹼乙醯基膽鹼受體之五種亞型之一，其係來自G-蛋白質偶合受體之超族群。蕁毒鹼受體之族群敘述於例如 *Pharmacol Ther*, 1993, 58:319-379; *Eur J Pharmacol*, 1996, 295:93-102, and *Mol Pharmacol*, 2002, 61:1297-1302中。蕁毒鹼受體已知含有一或多個異位位置，其可改變其與主要結合或原位位置結合之蕁毒鹼配位體之親和性。例如參見S. Lazareno等人, *Mol Pharmacol*, 2002, 62:6, 1491-1505。

至於本文所用名詞"正異位調節劑"及"異位增效劑(potentiator)"係交替使用，且係指與受體之異位位置作用使主要結合位置活化之配位體。本發明之化合物為蕁毒鹼M1受體之正異位調節劑。例如，調節劑或增效劑可直接或間接提升動物尤其是人類之蕁毒鹼M1受體之原位位置處之內生配位體(如乙醯基膽鹼或珊諾梅啉(xanomelin))而產生之反應。

異位受體位置處之配位體作用亦可依據熟悉本技藝者已知之"異位三元錯合模型"加以了解。異位三元錯合模型係

關於蕈毒鹼受體族群所敘述者，見於Birdsall等人，*Life Sciences*, 2001, 68:2517-2524。就異位結合位置角色之一般描述，可參見Christopoulos, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2002, 1:198-210。

相信本發明之化合物可結合至與蕈毒鹼M1受體之原位乙醯基膽鹼位置不同之異位結合位置，因此增大在M1受體之原位位置處由內生配位體乙醯基膽鹼所產生之反應。亦相信本發明之化合物可結合至與蕈毒鹼M1受體之珊諾梅啉(xanomelin)位置不同之異位位置，因此增大在M1受體之原位位置處由內生配位體珊諾梅啉(xanomelin)所產生之反應。

名詞"醫藥可接受性鹽"係指由包含無機或有機鹼及無機或有機酸之醫藥可接受性無毒鹼或酸所製備之鹽。本發明之化合物可為單、二或叁鹽，取決於化合物之游離鹼形式中存在之酸官能基數目。由無機鹼衍生之游離鹼及鹽包含鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳鹽、亞錳、鉀、鈉、鋅等。本發明化合物(包含式(I)至(IV)之化合物)最佳之鹽為鋰鹽、銨鹽、鈉鹽、鈣鹽及鉀鹽。

固態鹽可以一種以上之結晶結構存在，且亦可為水合物形式。由醫藥可接受性有機無毒鹼衍生之鹽包含一級、二級及三級銨、經取代之胺包含天然經取代胺、環狀胺及鹼性離子交換樹脂如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苄基仲乙基-二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-嗎啉、N-乙基

哌啶、葡萄糖胺、葡糖胺、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙基胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲基胺、三丙基胺、胺基丁三醇等之鹽類。

當本發明化合物為鹼性，則鹽可由醫藥可接受性無毒酸製備，包含無機及有機酸。該酸包含乙酸、三氟乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏康酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對-甲苯磺酸等。

本發明係關於本文揭示之式(I)至(IV)之化合物於需要其活性之病患或個體如哺乳動物中作為M1異位調節劑之用途，包括投予有效量之化合物。除人類外，其他各種哺乳動物亦可依據本發明之方法治療。

本發明化合物具有治療或減輕阿茲海默氏症之利用性。該等化合物亦可用於治療或減輕受葦毒鹼M1受體介導之其他疾病，如睡眠障礙症、疼痛障礙症(包含急性疼痛、發炎性疼痛及神經性疼痛)及認知障礙症(包含中度認知受損)。可以本發明化合物治療之其他症狀包含帕金森氏症、肺病高血壓、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、氣喘、小便失禁、青光眼、精神分裂症、染色體三體(Trisomy) 21 (唐氏症候群(Down Syndrome))、腦部澱粉樣血管病、退化性癡呆、伴隨荷蘭型澱粉樣病變之遺傳性腦出血

(Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type)(HCHWA-D)、庫賈氏(Creutzfeld-Jakob)症、普恩蛋白質(prion)障礙症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、進行性上眼神經核癱瘓症、頭部外傷、中風、胰臟炎、包含體肌炎、其他末梢之澱粉樣病變、糖尿病、自閉症及動脈粥狀硬化。

較佳具體例中，本發明之化合物可用於治療阿茲海默氏症、認知障礙症、疼痛障礙症及睡眠障礙症。例如，該等化合物可用於預防阿茲海默氏症型癡呆，以及治療阿茲海默氏症型之早期、中期或後期之癡呆。

可使用本發明化合物之潛在睡眠症狀或障礙症包含提升睡眠品質、改善睡眠品質、增大睡眠之持續性、增加經由實際睡眠時間除以嘗試睡眠時間所計算之值；減低睡眠潛伏或開始(至入睡之時間)；降低熟睡難度；增加睡眠持續性；降低睡眠期間醒來之次數；降低夜間甦醒；減低醒著接著開始入睡之時間；增加睡眠之總時數；降低睡眠片段；改變REM睡眠發作之時序、頻率或期間；改變緩慢起伏(亦即階段3或4)睡眠發作之時序、頻率或期間；增加階段2睡眠之量及百分比；促進緩慢起伏之睡眠；提升睡眠期間之EEG- δ 活性；增加白晝靈活性；降低白晝睡意；處理或降低過度白晝睡意；不眠症；嗜睡；睡眠病；睡眠中斷；睡眠窒息；失眠；夜間肌陣攣；REM睡眠受阻；時差；換班作業員睡眠混亂；睡眠失調；夜間恐慌症、因憂鬱、情感/心情不適造成之失眠；以及夜遊症及尿床；及

老化伴隨之睡眠障礙症；阿茲海默氏症黃昏症；因全天規律性造成之症狀以及因旅行越過時區及因掉換班操作時程表造成之心情及身體障礙；導因於造成REM睡眠降低之藥物之副作用症狀；因睡眠期間之呼吸不順造成之肌肉疼痛或睡眠窒息；及因睡眠品質下降造成之症狀。

可使用本發明化合物之疼痛障礙症包含神經性疼痛(如末梢神經痛、神經受傷、"異痛(dynias)"例如外陰疼痛、幻肢痛、神經根撕脫、疼痛性糖尿病神經炎、疼痛性外傷單神經炎、疼痛性多神經炎)；中樞神經疼痛症候群(可能因任何程度之神經系統實際之任何受損造成)；手術後疼痛症候群(例如乳房割除症候群、胸廓切開術後之症候群、截肢後肢疼痛)；骨骼及關節痛(骨關節炎)、反覆動作之疼痛、牙齒痛、癌症疼痛、肌原纖維痛(肌肉受傷、纖維性肌炎)；麻醉性疼痛(一般性手術、婦科手術)、慢性疼痛、經痛、以及因咽喉炎造成之疼痛，及各器官之發炎性疼痛(例如骨關節炎、風濕症關節炎、風濕性疾病、腱-滑膜炎及痛風)、頭痛、偏頭痛及叢發性頭痛、原發性痛覺過敏、續發性痛覺過敏、原發性異痛感、續發性異痛痛、或因中樞神經敏感化造成之其他疼痛。

本發明化合物亦可用於治療或預防運動困難。再者，本發明之化合物可用於降低對鴉片治療疼痛，及治療例如酒精、鴉片及古柯鹼之戒除症候群之耐受性及/或依存性。

投予本發明化合物之個體或病患通常為需要M1異位介導之人類、男性或女性，但亦涵蓋需要治療上述障礙症之

其他哺乳動物如狗、貓、小鼠、大鼠、牛、馬、羊、兔子、猴子、黑猩猩或其他猿類或靈長類。

本發明化合物可與一或多種其他藥物併用以治療使用本發明化合物具有效益之疾病或症狀，其中藥物一起併用比藥物單獨使用更安全且更為有效。另外，本發明之化合物可與一或多種可治療、預防、控制、減輕或降低本發明化合物之副作用或毒性之其他藥物併用。該其他藥物可藉其一般使用之路徑及量，配合本發明之化合物同時或依序投藥。據此，本發明之醫藥組合物包含除了本發明化合物以外又含有一或多種其他活性成分之組合物。該組合可以單位劑型組合產物之一部分，或以套組或治療協定投藥，其中一或多種額外藥物係以作為治療療程之一部份之分離劑型投藥。

本發明化合物之組合實例包含與抗阿茲海默氏症藥劑併用，例如 β -分泌酶抑制劑； $\alpha 7$ 菸鹼酸激動劑，如 ABT089、SSR180711及 MEM63908； γ -分泌酶抑制劑如 LY450139及 TAK 070； τ 磷醯化抑制劑；甘胺酸傳輸抑制劑；ApoE4構形調節劑；NR2B拮抗劑；雄激素受體調節劑； $A\beta$ 寡聚物形成之阻斷劑；5-HT4激動劑如 PRX-03140；5-HT6拮抗劑如 GSK 742467、SGS-518、FK-962、SL-65.0155、SRA-333及札利羅登(xaliproden)；5-HT1a拮抗劑如雷克左登(lecozotan)；p25/CDK5抑制劑；NK1/NK3受體拮抗劑；COX-2抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；

NSAIDs包含艾普吩(ibuprofen)；維他命E；抗-澱粉樣抗體(包含抗澱粉樣人類化單株抗體)如班平顱脈(bapineuzumab)、ACC001、CAD106、AZD3102、H12A11V1；消炎化合物如(R)-氟吡普吩((R)-flurbiprofen)、硝基氟吡普吩(nitroflurbiprofen)、ND-1251、VP-025、HT-0712及EHT-202；PPAR γ 激動劑如皮葛嗒脞(pioglitazone)及羅希葛嗒脞(rosiglitazone)；CB-1受體拮抗劑或CB-1受體逆激動劑如AVE1625；抗生素如去氧四環素(doxycycline)及利伏平(rifampin)；N-甲基-D-天門冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑如美金胺(memantine)、納羅美杉(neramexane)及EVT101；膽鹼酯酶抑制劑如嘉藍他明(galantamine)、利瓦替明(rivastigmine)、朵尼皮辛(donepezil)、塔克寧(tacrine)、凡西寧(phenserine)、雷朵替(ladostigil)及ABT-089；成長荷爾蒙分泌物如艾吡塔寧(ibutamoren)、艾吡塔寧甲烷磺酸酯及卡波莫林(capromorelin)；組織胺H₃受體拮抗劑如ABT-834、ABT 829、GSK 189254及CEP16795；AMAP激動劑或AMAP調節劑如CX-717、LY 451395、LY 404187及S-18986；PDE IV抑制劑包含MEM1414、HT0712及AVE8112；GABA_A逆激動劑；GSK3 β 抑制劑包含AZD1080、SAR502250及CEP16805；神經元菸鹼酸激動劑；選擇性M1激動劑；及微型管親和力調節激酶(MARK)配位體；或可影響受體或酵素之其他藥物，該等受體或酵素可增加本發明化合物之效力、安全性、方便性或降低本發明化合物之不必要副作用。

用或毒性。

化合物組合實例包含與治療疼痛之藥劑併用，例如非類固醇消炎劑如阿斯匹靈、雙氯芬(diclofenac)、度芙辛(duflunisal)、菲諾普芬(fenoprofen)、夫吡普芬(flurbiprofen)、依普芬(ibuprofen)、消炎痛(indomethacin)、酮普芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘普森(naproxen)、噁普新(oxaprozin)、吡羅西肯(piroxicam)、舒第克(sulindac)及托美汀(tolmetin)；COX-2-抑制劑如希樂葆(celecoxib)、羅菲昔布(rofecoxib)、維多昔布(valdecoxib)、406381及644784；CB-2激動劑如842166及SAB378；VR-1拮抗劑如AMG517、705498、782443、PAC20030、V114380及A425619；緩激肽B1受體拮抗劑如SSR240612及NVPSAA164；鈉通道阻斷劑及拮抗劑如VX409及SPI860；氧化氮合成酶(NOS)抑制劑(包含iNOS及nNOS抑制劑)如SD6010及274150；甘胺酸位置拮抗劑包含乳醯胺(lacosamide)；神經元菸鹼酸激動劑如ABT894；NMDA拮抗劑如AZD4282；鉀通道開啟劑；AMPS/紅藻胺酸(kainite)受體拮抗劑；鈣通道阻斷劑如齊考諾肽(ziconotide)及NMED160；GABA-A受體IO調節劑(例如GABA-A受體激動劑)；基質金屬蛋白酶(NMP)抑制劑；血栓溶解劑；鴉片止痛劑如可待因(codeine)、吩坦尼(fentanyl)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左旋碼凡(levorphanol)、美普丁(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、氧克酮(oxycodone)、氧基嗎啡酮

(oxymorphone)、潘他唑新(pentazocine)、波普芬(propoxyphene)；親神經元抑制因子(NIF)；普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)；抗膽鹼劑(anticholinergics)；金剛胺(amantadine)；單胺氧化酶B15("MOA-B")抑制劑；5HT受體激動劑或拮抗劑；mGlu5激動劑如AZD9272； α 激動劑如AGNXX/YY；神經元菸鹼酸激動劑如ABT894；NMDA受體激動劑或拮抗劑AZD4282；NK1拮抗劑；選擇性血清素攝取抑制劑("SSRI")及/或選擇性血清素及正腎上腺素攝取抑制劑("SSNRI")如杜羅西汀(duloxetine)；三環素抗憂鬱症藥劑，正腎上腺素調節劑；鋰；丙戊酸鹽(valproate)；嘉巴潘汀(gabapentin)；普瑞巴林(pregabalin)；利查曲坦(rizatriptan)；左米曲坦(zolmitriptan)；諾拉曲坦(naratriptan)及舒馬曲坦(sumatriptan)。

本發明化合物可與用於提升睡眠品質及防止與治療睡眠障礙症及睡眠困擾之化合物併用，包含例如鎮靜劑、催眠藥、解焦慮劑、抗精神病藥、抗焦慮劑、抗組織胺、苯并二吡啶庚因、巴比妥酸鹽、環吡咯酮、食慾素拮抗劑、 α -1拮抗劑、GABA激動劑、5HT-2拮抗劑包含5HT-2A拮抗劑及5HT-2A/2C拮抗劑，組織胺拮抗劑包含組織胺H3拮抗劑、組織胺H3逆激動劑、咪唑并吡啶、次要精神安定劑、褪黑激素(melatonin)激動劑及拮抗劑、黑色素能(melatonergic)劑、其他食慾素拮抗劑、食慾素激動劑、激動素原激動劑及拮抗劑、吡唑并嘧啶、T-型鈣通道拮抗

劑、三唑并吡啶等，如：安納唑倫(adinazolam)、阿羅巴比妥(allobarbital)、阿羅脈(alonimid)、阿帕措倫(alprazolam)、阿米替林(amitriptyline)、安莫巴比妥(amobarbital)、安莫沙平(amoxapine)、安莫達菲尼(armodafinil)、APD-125、苯特西泮(bentazepam)、苯唑他明(benzoctamine)、柏替唑倫(brotizolam)、吡普明(bupropion)、吡皮酮(busprione)、丁巴比妥(butabarbital)、吡塔比妥(butalbital)、卡普莫啉(capromorelin)、卡畢萊(capuride)、卡伯羅(carbocloral)、氯醛甜茶鹼(chloral betaine)、氯醛水合物、利眠寧(chlordiazepoxide)、氯米帕明(clomipramine)、可納西泮(clonazepam)、可哌酮(cloperidone)、氯卓酸鹽(clorazepate)、氯乙雙酯(clorethate)、可樂平(clozapine)、康西泮(conazepam)、色普西泮(cyprazepam)、待希帕明(desipramine)、待雷莫(dexclamol)、待西泮(diazepam)、二氯拉菲酮(dichloralphenazone)、待瓦普(divalproex)、二苯胺明(diphenhydramine)、多塞平(doxepin)、EMD-281014、伊利色寧(eplivanserin)、阿普唑倫(estazolam)、艾司左匹克隆(eszopiclone)、乙氯諾醇(ethchlorynol)、依托米酯(etomidate)、非諾班(fenobam)、氟硝西泮(flunitrazepam)、氟西泮(flurazepam)、氟佛西明(fluvoxamine)、氟西汀(fluxoxetine)、法西泮(fosazepam)、佳貝醛醇(gaboxadol)、格特希脈(glutethimide)、海西泮(halazepam)、羥嗪(hydroxyzine)、依必塔雷

(ibutamoren)、伊米培明(imipramine)、因地隆(indiplon)、
鋰、羅雷西泮(lorazepam)、羅美嗒西泮(lormetazepam)、
LY-156735、馬普替林(maprotiline)、MDL-100907、美羅
喹酮(mecloqualone)、褪黑激素、美法巴比妥
(mephobarbital)、美普巴梅(meprobamate)、美塞喹隆
(methaqualone)、甲普龍(methyprylon)、咪達氟
(midaflur)、咪達唑侖(midazolam)、莫達菲尼(modafinil)、
萘法唑酮(nefazodone)、NGD-2-73、尼索胺酯
(nisobamate)、硝西泮(nitrazepam)、去甲替林
(nortriptyline)、噁西泮(oxazepam)、仲甲醛
(paraldehyde)、帕羅西汀(paroxetine)、戊巴比妥
(pentobarbital)、帕雷平(perlapine)、帕菲納嗪
(perphenazine)、菲納嗪(phenelzine)、苯巴比妥
(phenobarbital)、普拉西泮(prazepam)、異丙嗪
(promethazine)、雙異丙酚(propofol)、普替林
(protriptyline)、喹西泮(quazepam)、雷美替胺
(ramelteon)、瑞氯西泮(reclazepam)、咯來米特
(roletamide)、希克巴比妥(secobarbital)、舍曲林
(sertraline)、舒普隆(suproclone)、TAK-375、替馬西泮
(temazepam)、噻嗪嗪(thioridazine)、替加平(tiagabine)、
塔克雷(tracazolate)、川西普明(tranlycypromaine)、噻唑
酮(trazodone)、三唑藍(triazolam)、曲匹泮(trepipam)、三
甲氧苯醋醯胺(tricetamide)、三氯伏(triclofos)、三氟哌嗪
(trifluoperazine)、崔美拓嗪(trimetozine)、崔米派明

(trimipramine)、烏達西泮(uldazepam)、維拉菲辛(venlafaxine)、札來普隆(zaleplon)、唑拉西泮(zolazepam)、唑吡克隆(zopiclone)、唑吡丹(zolpidem)及其鹽，與其組合等，或本發明化合物可配合使用物理方法如配合光療法或電刺激投藥。

另一具體例中，本化合物可與下列組合使用：左旋多巴(levodopa)(配合或不配合選擇性大腦外之脫羧酸酶抑制劑如卡必多巴(carbidopa)或苺絲拉胼(benserazide))、抗膽鹼能劑如必普定(biperiden)(視情況為其鹽酸鹽或乳酸鹽)及苯海索(trihexyphenidyl)[顫立靜(benzhexol)]鹽酸鹽、COMT抑制劑如恩它卡朋(entacapone)、MOA-B抑制劑、抗氧化劑、A2a腺苷受體拮抗劑、膽鹼素激動劑及多巴胺受體激動劑如阿蘭特醇(alentemol)、溴咳汀(bromocriptine)、菲諾朵潘(fenoldopam)、理舒黎(lisuride)、納嘉黎(naxagolide)、哌加黎(pergolide)及帕米羅(pramipexole)。

本文所用名詞"組合物"將涵蓋包括特定量或比例之特定成分之產物，以及直接或間接源自特定成分以特定量組合之任何產物。與醫藥組合物有關之該名詞將涵蓋包括一或多種有效成分之產物以及包括惰性成分之選用載劑，以及直接或間接源自任二種或多種成分組合、錯合或凝聚，或源自一或多種成分分解，或源自一或多種成分之其他類型反應或作用之任何產物。

大體而言，醫藥組合物係使有效成分與液態載劑或細微

之固態載劑或二者均勻且緊密的結合，且若需要，使產物成型成所需調配物。醫藥組合物中包含足量之活性化合物（為式(I)至(IV)之化合物），以便在疾病過程或症狀時產生所需作用。據此，本發明之醫藥組合物涵蓋經由使本發明化合物及醫藥可接受性載劑預混合製備之任何組合物。

載劑可使用各種形式，取決於期望之投藥例如口服或非經腸胃（包含靜脈內）之製劑形式。因此，本發明之醫藥組合物可以適用於口服投藥之分離單位存在，如膠囊、軟膠囊或錠劑，各個均含有預定量之活性成分，另外，該組合物可以粉劑、細顆粒、溶液、於水性液體中之懸浮液、非水性液體、水包油乳液或油包水液態乳液存在。除上面所列之常見劑型外，本發明之化合物或其醫藥可接受性鹽亦可以控制釋出之方式及/或輸送裝置投藥。

欲口服使用之醫藥組合物可依據本技藝中製造醫藥組合物之已知方法製備，且該組合物可含有一或多種選自由增甜劑、調味劑、調色劑及保存劑組成之藥劑，以提供醫藥上細緻且美味之製劑。錠劑可含有與適用於錠劑製造之無毒醫藥可接受性賦型劑預混合。此等賦型劑可為例如惰性稀釋劑如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑例如玉米澱粉或藻膠酸；結合劑例如澱粉、明膠或阿拉伯膠，及潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。該等錠劑可未經包覆或可以已知之技術包覆，以延遲在腸胃道中之崩解以及吸收，且因此可在較長之時段內提供持續

之作用。

含本發明組合物之錠劑可藉壓製或模製製備，且視情況配合一或多種附加成分或佐劑。壓製錠劑可藉適宜之機器，藉由壓製視情況與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活化劑或分散劑預混合之自由流動態活性成分如粉劑或細顆粒而製備。模製錠劑可藉由於適宜之機器中將以惰性液態稀釋劑潤濕之粉劑化合物之混合物模製而製備。各錠劑較好含有約0.1毫克至約500毫克之活性成分，且各扁藥囊或膠囊較好含有約0.1毫克至約500毫克之活性成分。

口服用途之組合物亦可以硬質膠囊存在，其中活性成分係與惰性固態稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合，或以軟質膠囊存在，其中活性成分係與水或油狀介質例如花生油、液態鏈烷或橄欖油混合。

其他醫藥組合物包含水性懸浮液，其含有與適用於製造水性懸浮液之賦型劑預混合之活性物質。另外，油狀懸浮液可藉由使活性成分懸浮於植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰油中，或懸浮於礦物油如液態鏈烷中而調配。油狀懸浮液亦可含各種賦型劑。本發明之醫藥組合物亦可為水包油乳液之形式，其亦可含有賦型劑如增甜及調味劑。

該等醫藥組合物可為無菌可注射水性或油性懸浮液之形式，或為該殺菌可注射溶液或分散液之即用製劑之殺菌粉劑。所有情況中，最終可注射形式均必須為無菌且必須為可易於注射之有效流體。該等醫藥組合物在製造及儲存條

件下必須穩定，因此較好應在可對抗微生物如細菌及霉菌污染之條件下被保存。

本發明之醫藥組合物可為適於局部用途之形式，如氣溶膠、乳霜、軟膏、乳液、撒粉粉劑等。再者，該等組合物可為適用於經皮裝置之形式。此等調配物可經由習知加工方法製備。舉例而言，乳霜或軟膏係經由使親水性物質及水與約5 wt%至約10 wt%之化合物一起混合，以產生具有所需濃度之乳霜或軟膏。

本發明之醫藥組合物亦可為適用於直腸投藥用之形式，其中該載劑為固體。較好混合物形成單位劑量之栓劑。適宜之載劑包含可可奶油及本技藝中常用之其他物質。

"醫藥可接受性"意指載劑、稀釋劑或賦型劑必須與調配物之其他成分相容且不會損及其接受者。

名詞"投藥"或"投予"化合物應了解意指可以以治療有用之形式及治療上有用之量導入個體之體內之形式，而對需要治療之個體提供本發明化合物，其包含(但不限於)：口服劑型如錠劑、膠囊、糖漿、懸浮液等；注射劑型如IV、IM或IP等；經皮劑型包含乳霜、凍膠、粉劑或貼布；頰內劑型；吸入粉劑、噴霧劑、懸浮劑等；及直腸用栓劑。

名詞"有效量"或"治療有效量"意指可動物或人類之組織、系統引出由研究者、獸醫師、醫師或臨床醫師所探求之生物或醫學反應之標的化合物之量。

至於本文所用之名詞"治療法"或"治療"意指本發明化合物之任何投藥，且包含(1)對於正經歷或呈現出疾病之病徵

或徵候之動物抑制疾病(亦即阻止病徵及/或徵候之進一步發展)，或(2)使正經歷或呈現出疾病之病徵或徵候之動物疾病減輕(亦即使病徵及/或徵候逆轉)。

含本發明化合物之組合物可適宜的以單位劑型存在且可以醫藥技藝中習知之任一方法製備。名詞"單位劑型"意指其中所有有效及無效成分均組合於適宜系統中之單一劑量，使得病患或將藥物投予病患者可開啟單一容器或包裝在獲得其中所含之全部劑量，且不需與二或多個容器或包裝之任何成份混合在一起。單位劑型之典型實例為口服投藥用之錠劑或膠囊，注射用之單一劑量藥瓶，或直腸投藥用栓劑。單位劑型之該列示並非以任何方式限制，僅表示單位劑型之典型實例。

含本發明化合物之組合物可適宜的以套組存在，其中可能有效或無效成分之二或多種成分、載劑、稀釋劑等係提供有由病患或將藥物投予病患者之準備該實際劑型之指示說明。該套組可提供其中所含之所有必要物質及成分，或可含有使用或製造必須由病患或將藥物投予病患者獨立獲得之物質或成分之指示說明。

當治療或減輕本發明化合物之適應症的障礙症或疾病時，通常在本發明化合物以日劑量為每公斤動物體重約0.1毫克至約100毫克時可獲得令人滿意之結果，較好以單一日劑量或每日分成二至六次之劑量，或以持續釋出之形式投藥提供。總日劑量為每公斤體重約1.0毫克至約2000毫克，較好約0.1毫克至約20毫克。於70公斤之成年人之

例中，總日劑量通常約7毫克至約1,400毫克。可調整該劑量攝取以提供最佳之治療反應。該等化合物可以每天1至4次之攝取，較好每天一或兩次之攝取投藥。

可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分量將隨著欲治療之宿主及特定投藥模式而變。例如，欲對人類口服投藥之調配物可適宜的含有約0.005毫克至約2.5克之活性劑，而與適當且適宜量之載劑物質混合。單位劑型通常含有約0.005毫克至約1000毫克之活性成份，通常為0.005毫克、0.01毫克、0.05毫克、0.25毫克、1毫克、5毫克、25毫克、50毫克、100毫克、200毫克、300毫克、400毫克、500毫克、600毫克、800毫克或1000毫克，每天投藥一次、兩次或三次。

然而，須了解對任何特定病患之特定劑量及投藥次數可被改變，且將取決於各種因素包含所用特定化合物之活性、代謝安定性及化合物之作用時間、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥模式及時間、分泌速率、藥物組合、特定症狀之嚴重性及經歷治療之宿主。

化合物作為M1受體正異位調節劑之利用性可由本技藝中已知之方法證明，包含藉由以下所述之分析證明。該分析係設計用以選擇對於CHOnfat細胞中表現之乙醯基膽鹼蕁毒鹼M1受體或其他蕁毒鹼受體帶有調節劑活性之化合物，係以FLIPR384 螢光成像閱讀儀(Fluorometric Imaging Plate Reader System)測量細胞內之鈣。該分析使用FLIPR，以基底或乙醯基膽鹼-刺激之 Ca^{2+} 量為準研究一或

數種濃度之試驗化合物。

製備化合物且進行4分鐘之預培養期。隨後，將乙醯基膽鹼之單一EC₂₀濃度添加於各孔中(最後為3 nM)。測量各樣品之細胞內Ca²⁺量，且與乙醯基膽鹼對照組比較，以決定任何調節活性。

細胞：CHOnfat/hM1、hM2、hM3或hM4細胞在分析前24小時以18,000個細胞/孔(100 μL)之密度鋪在384孔盤中。CHOnfat/hM1及CHOnfat/hM3生長培養基：添加90% DMEM (高葡萄糖)；10% HI FBS；2 mM L-谷胺醯胺；0.1 mM NEAA；Pen-Strep；及1毫克/毫升慶大黴素(Geneticin)。對M2Gqi5CHOnfat及M4Gqi5CHOnfat細胞而言，額外添加600微克/毫升之潮黴素。

設備：使用384孔盤，120微升添加盤；96-孔Whatman 2毫升單盤培育箱，37°C，5% CO₂；Skatron EMBLA-384盤洗滌器；Multimek移液系統；Genesis Freedom 200系統；Mosquito系統；Temo Nanolitre移液系統；及FLIPR384螢光影像閱讀儀。

緩衝液：分析緩衝液：Hanks平衡鹽溶液，含有20 mM Hepes、先溶於1N NaOH之2.5 mM丙磺舒(Probenecid)(Sigma P-8761)、1%胎牛血清白蛋白(Sigma A-9647)。染料負載緩衝液：分析緩衝液加上1%胎牛血清及Fluo-4AM/普隆尼(Pluronic)酸混合物。在DMSO中之2 mM Fluo-4AM酯料液(Molecular Probes F-14202)。分析中最終濃度為1 μM而言，於緩衝液中之濃度為2 nM。20%普隆尼酸溶液

料液，在緩衝液中之濃度為0.04%，在分析中為0.02%。

使65微升之2 mM Fluo-4AM與130微升之20%普隆尼酸混合。將所得溶液及650微升之FBS添加於分析緩衝液中使總體積為65毫升。正對照組：4-Br-A23187：10 mM於DMSO中；最終濃度10 μ M。乙醯基膽鹼：10 mM於水中，操作料液為含20 μ M及30 μ M之分析緩衝液兩者，最終濃度為10 μ M。此係用於檢查CHOK1/hM1細胞之最大刺激。將20 μ M (2x)之乙醯基膽鹼添加於此分析之預培育部份中，且將30 μ M (3x)料液添加於第二部分中。(EC₂₀)乙醯基膽鹼：10 mM於水中，操作料液為9 nM (3x)，且此分析中之最終濃度為3 nM。此係在以試驗化合物預培育後使用。將EC₂₀乙醯基膽鹼加於含有試驗化合物之各孔中將可確定任何調節劑活性。24孔僅含有3 nM乙醯基膽鹼作為對照組。

測定推定化合物之活性：

篩選板：化合物在96-孔盤(第2-11列)、100% DMSO中滴定，以15 mM濃度(150x料液濃度)開始，且使用Genesis Freedom 200系統連續稀釋三倍。使用Mosquito Nanolitre移液系統，藉由將1微升連續稀釋之化合物移入各孔中將四個96-孔盤組合成384-孔盤，且添加1 mM乙醯基膽鹼(100x料液濃度)作為對照組。使用Temo，恰在分析前將49微升分析緩衝液添加於384-孔盤之各孔中。

在96-孔Whatman 2毫升單盤中，將9 nM乙醯基膽鹼(3x)移液入對應於篩選化合物之孔中，並移入對照組孔中。將30 μ M乙醯基膽鹼對照組(3x)添加於對照組孔中，且將3x

激動劑盤移入384孔盤中。

細胞以100微升緩衝液洗滌三次，於各孔中留下30微升緩衝液。使用Multimek，將30微升染料負載緩衝液添加於各孔中，且在37°C下、5% CO₂培養達一小時。

60分鐘後，以100微升緩衝液洗滌細胞三次，於各孔中留下30微升緩衝液。細胞盤、篩選盤及激動劑添加盤均置於FLIPR之平台上，且將門關閉。進行測試訊號以檢測背景螢光及基底螢光訊號。若需要則調整雷射強度。

以試驗化合物預培育4分鐘，藉由與1 mM乙醯基膽鹼對照組比較而決定任何激動劑對於M1受體之活性。預培育後，加入乙醯基膽鹼之EC₂₀值(最終為3 nM)以決定任何調節劑活性。

萆毒鹼FLIPR分析之進一步敘述可見於國際專利申請案WO 2004/073639中。

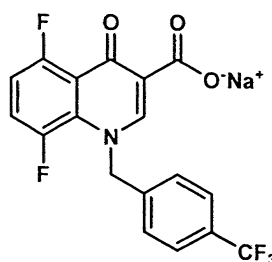
尤其，下列實例之化合物在前述分析中具有活性，通常其EC₅₀值為10 μM或更低。該結果顯示化合物作為M1異位調節劑時之固有活性。

本發明代表性列舉化合物之前述分析(如本文所述)之EC₅₀值列於下表1中：

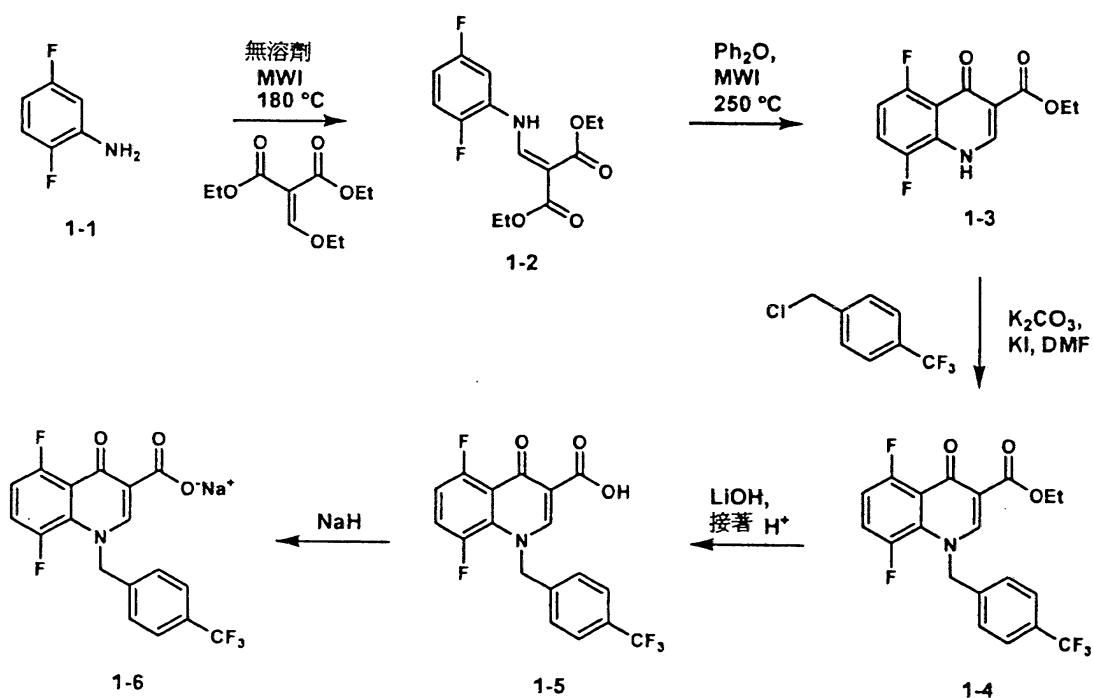
實例	EC ₅₀ 值 (nM)
2	4200
4	614
5	1146
8	793
9	975
10	389

製備本發明化合物之許多方法說明於本文之反應圖及實例中。起始物質係依據本技藝已知之程序或如本文所說明般製備。提供下列實例以使本發明可更為清楚了解。此等實例僅為說明用，不應視同以任何方式限制本發明。

實例 1



1-(4-(三氟甲基)苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸鈉



1-2：2-((2,5-二氟苯基胺基)亞甲基)丙二酸二乙酯

在 5 毫升藥瓶中組合苯胺 1-1 (1.07 克，0.835 毫升，8.3 毫莫耳) 及乙氧基甲基丙二酸二乙酯 (2.7 克，2.5 毫升，12.5 毫莫耳)。使混

合物在Biotage起始劑微波中於180℃下照射20分鐘。冷卻至周圍溫度後，自混合物沉澱出加成物1-2。以過濾收集固體且以己烷洗滌，獲得1.83克(73%)1-2之結晶白色固體。烯胺1-2略溶於己烷中，因此使用最少體積之溶劑(約10毫升)洗滌。該物質未經進一步純化用於下一步驟中。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 11.07 (br d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (t, 3H); MS (電噴霧): m/z 300.2 (MH^+)。

1-3: 5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

將烯胺1-2(0.46克，1.54毫莫耳)置於5毫升藥瓶中且溶於2.5毫升二苯基醚中。使混合物在Biotage起始劑微波中於250℃下照射6小時。冷卻至周圍溫度後，自混合物沉澱出環化產物1-3。以過濾收集該固體且以己烷洗滌，獲得115毫克(30%)1-3之結晶白色固體。喹諾酮1-3不溶於己烷中，因此使用大量溶劑(約100毫升)洗滌。高純度回收之烯胺1-2可再經加熱以產生更多的1-3。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9.14 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.53 (q, 2H), 1.49 (t, 3H); MS (電噴霧): m/z 254.1 (MH^+)。

1-4: 1-(4-(三氟甲基)苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

使喹諾酮1-3(3.0克，11.7毫莫耳)溶於125毫升無水DMF中且以碳酸鉀(3.0克，21.7毫莫耳)、碘化鉀(約20毫克)及4-(三氟甲基)苄基氯(3.46克，2.63毫升，17.8毫莫耳)處理。

在周圍溫度下60小時後，真空移除溶劑，獲得1-4之白色固體，其可未經純化用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.41 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.40 (q, 2H), 1.41 (t, 3H); MS (電噴霧): *m/z* 412.2 (MH⁺)。

1-5: 1-(4-(三氟甲基)苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

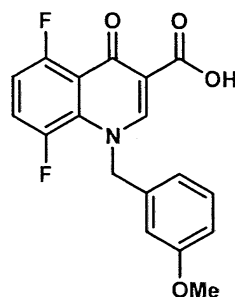
將乙酯1-4(4.8克，11.7毫莫耳)溶於100毫升1:1二噁烷/水混合物中且以過量LiOH (1.0克，42毫莫耳)處理。90分鐘後，將反應倒入分液漏斗中且以20毫升6N HCl水溶液酸化。混合物以EtOAc (3x100毫升)萃取。合併之有機層以MgSO₄脫水且濃縮。使粗製黃色固體經逆相HPLC純化，獲得2.80克(2步驟計62%)之羧酸1-5的白色固體。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 14.32 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H); MS (電噴霧): *m/z* 384.1 (MH⁺)。

1-6: 1-(4-(三氟甲基)苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸钠

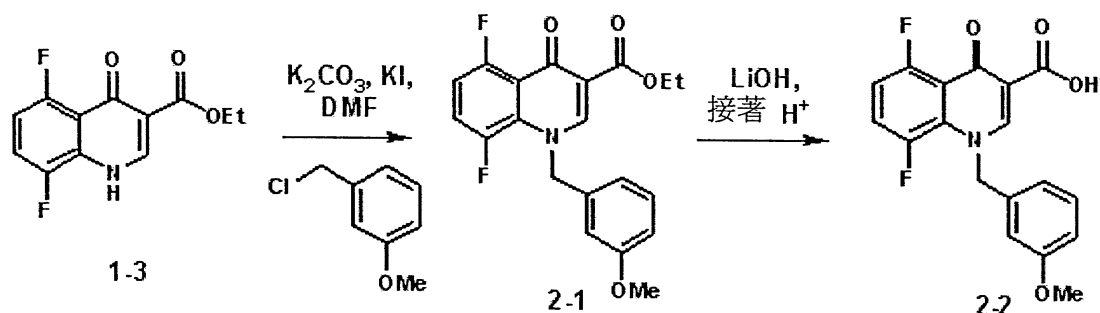
使95%氫化鈉(31.2毫克，1.24毫莫耳)懸浮於4毫升無水THF中且以針筒添加於含羧酸1-5(500毫克，1.3毫莫耳)之6毫升無水CH₂Cl₂懸浮液中。攪拌30分鐘後，真空移除溶劑，獲得鈉鹽1-6。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.40 (s,

1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H); MS (電噴霧): m/z 384.1 (MH^+)。

實例 2



5,8-二氟-1-(3-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



2-1 : 5,8-二氟-1-(3-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

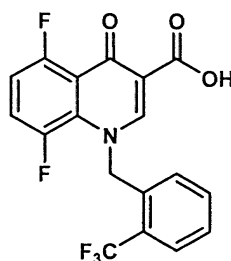
使喹諾酮 1-3 (136 毫克, 0.54 毫莫耳) 溶於 3 毫升無水 DMF 中且以碳酸鉀 (145 毫克, 1.05 毫莫耳)、碘化鉀 (12.7 毫克) 及 3-甲氧基苄基氯 (169 毫克, 0.84 毫莫耳) 處理。在周圍溫度下 16 小時後, 真空移除溶劑, 獲得淡黃色固體粗製產物。使粗製物質經矽膠快速管柱層析, 使用 0-10% 梯度之甲醇/二氯甲烷作為溶離液純化, 獲得 55 毫克 (27%) 2-1 之白色固體。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz): 8.72 (s, 1H), 7.46

(ddd, $J = 4.4, 9.1, 14.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.8, 8.2$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 3.4, 9.1, 11.0$ Hz, 1H), 6.86 (dd, 2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.32 (q, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 1.35 (t, 3 H); MS (電噴霧): m/z 374.5 (MH^+)。

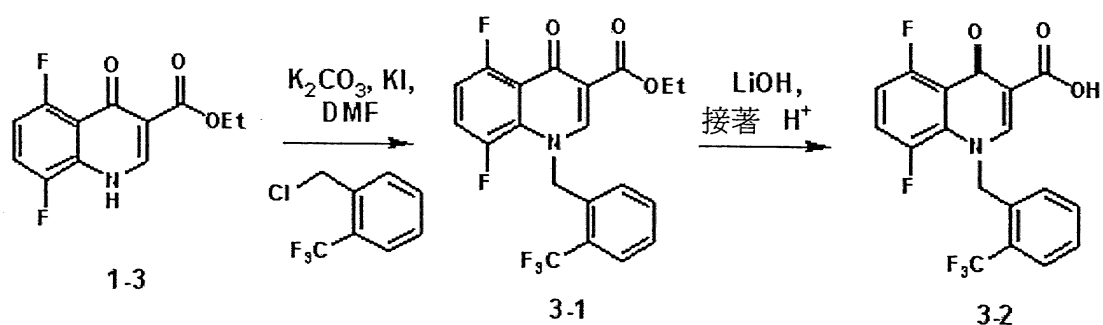
2-2 : 5,8-二氟-1-(3-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

使乙酯 2-1(55毫克, 0.15毫莫耳)溶於1毫升二噁烷中且以過量LiOH飽和水溶液(0.5毫升)處理。90分鐘後, 將反應倒入分液漏斗中且以3毫升1N HCl水溶液酸化。混合物以EtOAc (3x1毫升)萃取。合併之有機層以MgSO₄脫水且濃縮, 獲得羧酸 2-2之白色固體。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.98 (s, 1H), 7.60 (ddd, $J = 4.5, 9.0, 13.8$ Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (電噴霧): m/z 346.2 (MH^+)。

實例 3



5,8-二氟-4-側氧-1-[2-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



3-1：5,8-二氟-4-側氧-1-[2-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

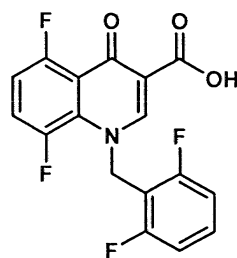
使喹諾酮1-3(190毫克，0.75毫莫耳)溶於3毫升無水DMF中且以碳酸鉀(196毫克，1.42毫莫耳)、碘化鉀(11毫克，0.07毫莫耳)及2-(三氟甲基)苄基氯(270毫克，1.13毫莫耳)處理。在周圍溫度下16小時後，真空移除溶劑，獲得淡黃色固體粗製產物。使粗製物質經矽膠快速管柱層析，使用0-10%梯度之甲醇/二氯甲烷作為溶離液純化，獲得145毫克(47%)3-1之淡黃色固體。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.71 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.13 (ddd, *J* = 3.3, 9.0, 12.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.31 (q, 2H), 1.34 (t, 3H); MS (電噴霧): *m/z* 412.1 (MH⁺)。

3-2：5,8-二氟-4-側氧-1-[2-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

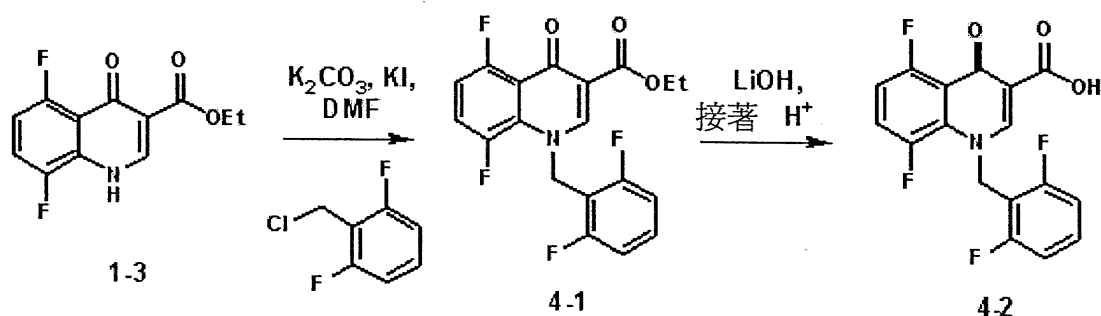
使乙酯3-1(145毫克，0.35毫莫耳)溶於5毫升二噁烷中且以過量LiOH飽和水溶液(0.5毫升，飽和)處理。90分鐘後，將反應倒入分液漏斗中且以3毫升1N HCl水溶液酸化。混合物以EtOAc (3x2毫升)萃取。合併之有機層以MgSO₄脫水

且濃縮，獲得羧酸3-2之白色固體。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): 8.98 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.28 (ddd, $J = 3.0, 9.0, 12.0$ Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 3.9$ Hz, 2 H); MS (電噴霧): m/z 384.1 (MH^+)。

實例 4



1-(2,6-二氟苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



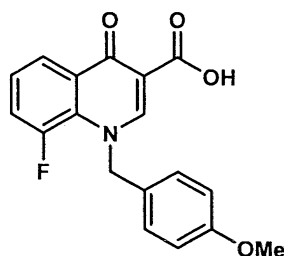
4-1: 1-(2,6-二氟苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

使喹諾酮1-3(5.19克，20.5毫莫耳)溶於50毫升無水DMF中且以碳酸鉀(8.2克，59.3毫莫耳)、碘化鉀(11毫克，0.07毫莫耳)及2,6-二氟苄基氯(5.0克，30.8毫莫耳)處理。在周圍溫度下16小時後，以矽藻土過濾反應，且濃縮濾液至乾。使乙酯4-1(10.27克之粗製物質)進行下一反應。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.40 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.37 (t, 3H); MS (電噴霧):

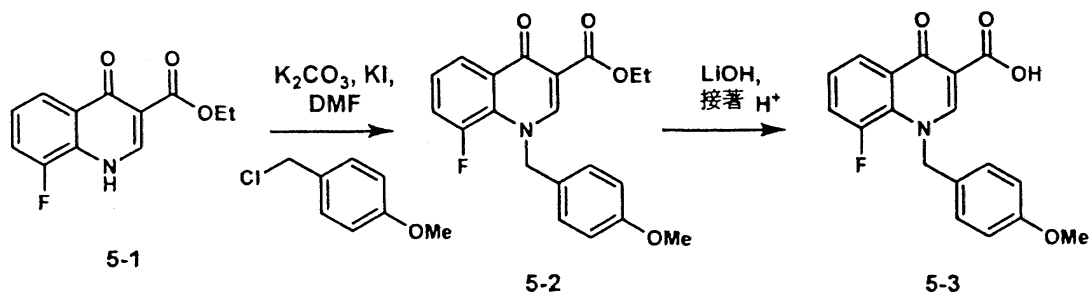
m/z 380.1 (MH^+)。

4-2：1-(2,6-二氟苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸
使乙酯 4-1 (≤ 20.5 毫莫耳) 溶於 100 毫升 1:1 二噁烷/水中且以
LiOH (1.4 克, 58 毫莫耳) 處理。1 小時後, 使反應濃縮至
乾, 獲得 5.37 克棕色固體。使粗製物質經質量引導之
HPLC, 使用含 TFA 改質劑之水/乙腈梯度純化, 獲得 4-2 之
淡黃色固體。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz): 14.60 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.81 (ddd, $J = 4.2, 9.0, 13.8$ Hz, 1H), 7.45 (tt, $J = 6.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 3.0, 9.0, 12.0$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.03 (s, 2H); MS (電噴霧): m/z 352.0 (MH^+)。

實例 5



8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

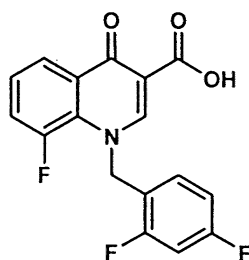


5-2：8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸
乙酯

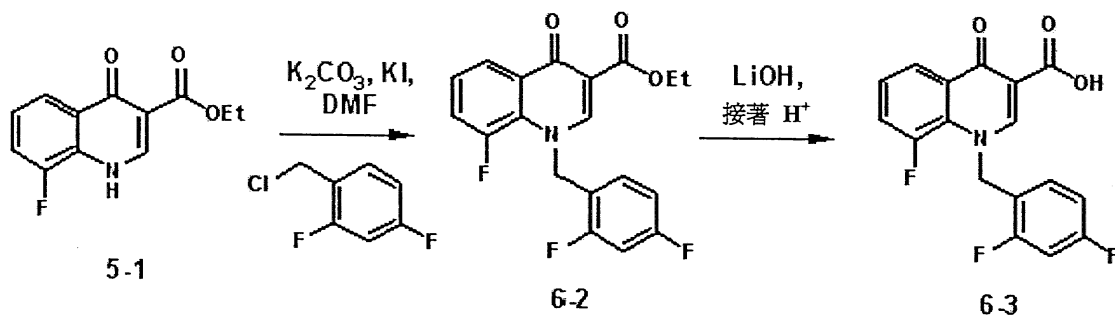
將市售喹諾酮**5-1**(200毫克, 0.85毫莫耳) (Acros Organics) 溶於2毫升無水DMF中且以碳酸鉀(353毫克, 2.55毫莫耳)、碘化鉀(約10毫克)及4-甲氧基苄基氯(136毫克, 0.867毫莫耳)處理。在周圍溫度下18小時後, 添加飽和氯化銨水溶液(約5毫升), 接著添加過量水。過濾沉澱物且以水洗滌。固體**5-2**未經進一步純化用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.52 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (t, 3H); MS (電噴霧): *m/z* 356.0 (MH⁺)。

5-3: 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸
使乙酯**5-2**(148毫克, 0.42毫莫耳)溶於3毫升二噁烷中且以過量LiOH飽和水溶液(0.42毫升, 2.2毫莫耳)處理。使混合物在50°C下攪拌30分鐘。將反應倒入分液漏斗中且以1毫升6N HCl水溶液酸化。混合物以CH₂Cl₂ (3x10毫升)萃取。合併之有機層以MgSO₄脫水且濃縮, 獲得羧酸**5-3**之白色固體。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 14.60 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.11 (d, 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); MS (電噴霧): *m/z* 328.0 (MH⁺)。

實例 6



1-(2,4-二氟苄基)-8-氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸



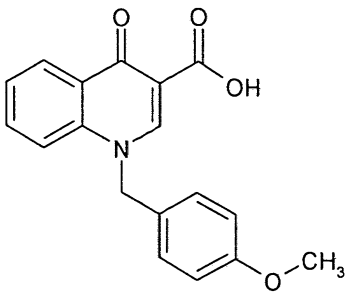
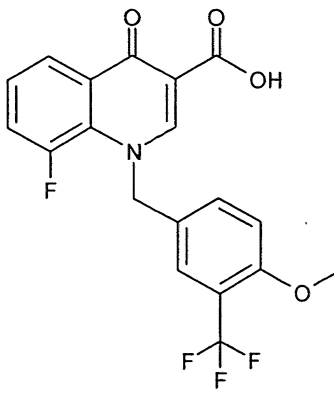
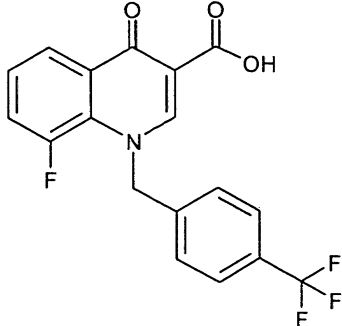
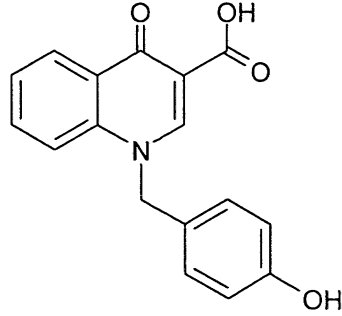
6-2 : 1-(2,4-二氟苄基)-8-氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯

將市售喹諾酮5-1(200毫克, 0.85毫莫耳) (Acros Organics) 溶於2毫升無水DMF中且以碳酸鉀(353毫克, 2.55毫莫耳)、碘化鉀(約10毫克)及2,4-二氟苄基氯(141毫克, 毫升, 0.87毫莫耳)處理。在周圍溫度下18小時後, 添加飽和氯化銨水溶液(約5毫升), 接著添加過量水。過濾沉澱物且以水洗滌。固體6-2未經進一步純化用於下一步驟。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.07-6.90 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 1.39 (t, 3H); MS (電噴霧): *m/z* 362.0 (MH⁺)。

6-3 : 1-(2,4-二氟苄基)-8-氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

使乙酯 6-2 (168 毫克, 0.47 毫莫耳) 溶於 3 毫升二噁烷中且以過量 LiOH 飽和水溶液 (0.47 毫升, 2.5 毫莫耳) 處理。使混合物在 50°C 下攪拌 30 分鐘。將反應倒入分液漏斗中且以 1 毫升 6N HCl 水溶液酸化。混合物以 CH₂Cl₂ (3x10 毫升) 萃取。合併之有機層以 MgSO₄ 脫水且濃縮, 獲得羧酸 6-3 之黃色固體。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 14.80 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H), 7.08-6.85 (m, 3H), 5.87 (s, 2H); MS (電噴霧): *m/z* 334.0 (MH⁺)。

表 2 中之下列化合物係以上述實例中所列相同程序, 依需要替代適宜之苯胺或烷化劑製備。反應起始物質為市售, 敘述於文獻中或由熟悉有機合成之技藝者輕易的合成。

實例	結構	PARENT ION (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 命名
7		310.0	1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸
8		396.1	8-氟-1-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基]-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸
9		366.1	8-氟-4-側氧-1-[4-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸
10		296.0	1-(4-羥基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

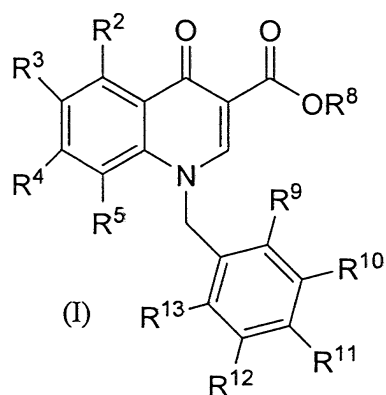
於全文中下列簡寫使用：

Me：	甲基
Et：	乙基
t-Bu：	第三丁基
Ar：	芳基
Ph：	苯基
Bn：	苄基
Ac：	乙醯基
aq：	水溶液
h：	小時
min：	分鐘
MOH：	金屬氫氧化物
MH：	金屬氫化物
MWI：	微波照射
rt：	室溫
HPLC：	高性能液體層析

雖然本發明已參考其某些特定具體例敘述並說明，但熟悉本技藝者應了解可在不脫離本發明之精神及範圍之下進行程序及方法之各種變化、改變、改良、取代、刪除或增加。因此，本發明將以下列申請專利範圍加以定義，且儘量廣泛範圍加以解釋係屬合理。

五、中文發明摘要：

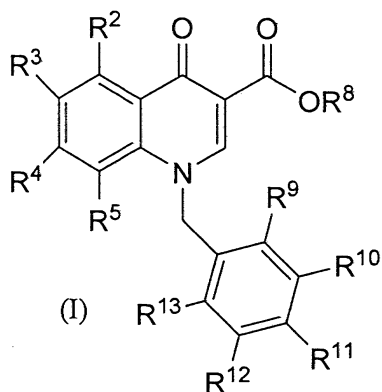
本發明係關於下列通式(I)之喹諾酮化合物：



該化合物為 M1 受體之正異位調節劑，且可用於治療與 M1 受體有關聯之疾病，如阿茲海默氏 (Alzheimer's) 症、疼痛或睡眠障礙症，且本發明有關於式 (II) 至 (IV) 之新穎 M1 受體正異位調節劑化合物。本發明亦關於包括該等化合物之醫藥組合物，及該等化合物及組合物在治療與 M1 受體有關聯之疾病方面之用途。

六、英文發明摘要：

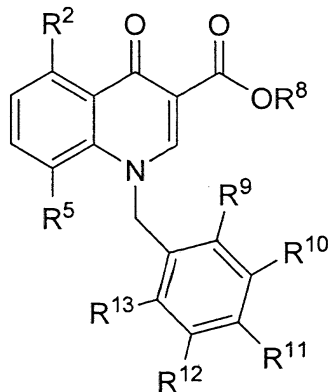
The present invention is directed to quinolone compounds of general formula (I)



which are M1 receptor positive allosteric modulators and that are useful in the treatment of diseases in which the M1 receptor is involved, such as Alzheimer's disease, pain or sleep disorders, and to novel M1 receptor positive allosteric modulator compounds of formulae (II) to (IV). The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising the compounds, and to the use of the compounds and compositions in the treatment of diseases in which the M1 receptor is involved.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(II)之化合物，



(II)

及其醫藥可接受性鹽，其中：

R^2 及 R^5 各為鹵素；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 各獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) -O-C₁₋₆烷基，
- (4) -C₁₋₆烷基，
- (5) 羥基，及
- (6) 氰基，

其中 R^9 至 R^{13} 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；

R^8 係選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) -C₁₋₆烷基，及
- (3) -CH₂-芳基，

其中該 R^8 烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列之

基取代：

(a) 鹵素，

(b) 氰基，及

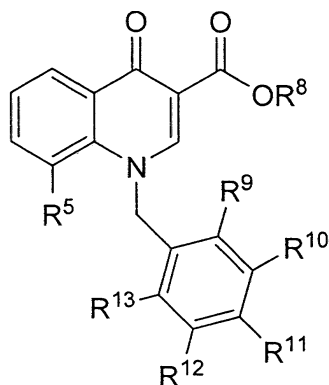
(c) -O-C₁₋₆ 烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代。

2. 如請求項1之化合物，其中R⁸為氫。
3. 如請求項1之化合物，其中R⁸為氫。
4. 如請求項3之化合物，其中R²及R⁵獨立選自氯及氟。
5. 如請求項4之化合物，其中R²及R⁵均為氟。
6. 如請求項5之化合物，其中R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³之一個或多個為鹵素。
7. 如請求項6之化合物，其中R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³之兩個或多個為鹵素。
8. 如請求項7之化合物，其中R⁹及R¹³為鹵素。
9. 如請求項8之化合物，其中R¹⁰、R¹¹及R¹²為氫。
10. 如請求項1之化合物，其係選自下列所組成之群組：
 - 1-(4-(三氟甲基)苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；
 - 5,8-二氟-1-(3-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；
 - 5,8-二氟-4-側氧-1-[2-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；
 - 1-(2,6-二氟苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。

11. 如請求項10之化合物，其係呈鹽形式，其中該鹽係選自由鋰鹽、銨鹽、鈉鹽、鈣鹽及鉀鹽所組成之群組。

12. 一種式(III)之化合物，



(III)

及其醫藥可接受性鹽，其中：

R^5 為鹵素；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 係獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) -O-C₁₋₆ 烷基，
- (4) -C₁₋₆ 烷基，
- (5) 羥基，及
- (6) 氰基，

其中 R^9 至 R^{13} 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；且

R^8 係選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) -C₁₋₆ 烷基，及

(3)-CH₂-芳基

其中該R⁸烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基取代：

(a)鹵素，

(b)氰基，及

(c)-O-C₁₋₆烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代。

13. 如請求項12之化合物，其係選自下列所組成之群組：

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

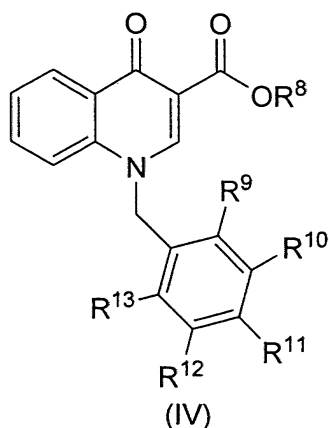
1-(2,4-二氟苄基)-8-氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

8-氟-1-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基]-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

8-氟-4-側氧-1-[4-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。

14. 一種式(IV)之化合物，



及其醫藥可接受性鹽，其中：

R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及R¹³係獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) 鹵素，
- (3) -O-C₁₋₆ 烷基，
- (4) -C₁₋₆ 烷基，
- (5) 羥基，及
- (6) 氰基，

其中 R⁹ 至 R¹³ 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；

R⁸ 係選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) -C₁₋₆ 烷基，及
- (3) -CH₂-芳基

其中該 R⁸ 烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 氰基，及

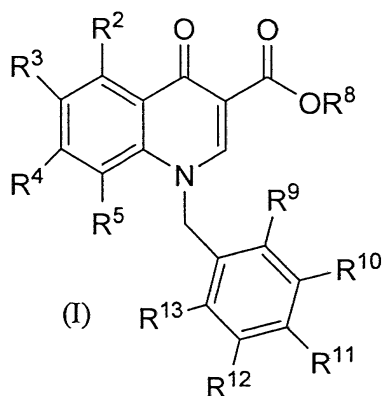
(c) -O-C₁₋₆ 烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代；

但限制條件為 (i) R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 之至少一個不為氫，及 (ii) 若 R¹¹ 為甲氧基，則 R⁹、R¹⁰、R¹² 及 R¹³ 不均為氫。

15. 如請求項 14 之化合物，其係

1-(4-羥基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；
及其醫藥可接受性鹽。

16. 一種式(I)化合物及其醫藥可接受性鹽之用途，



其中：

R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 各獨立選自由下列組成之群組：

- (1) 氫，
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (3) $-C_{3-7}$ 環烷基，
- (4) 鹵素，
- (5) 氰基，
- (6) $-O-R^6$ ，及
- (7) $-S-(O)_n-R^7$ ，

其中該烷基或環烷基係視情況經一或多個下列基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，及
- (c) $-O-C_{1-6}$ 烷基；

R^6 及 R^7 係選自由下列組成之群組：

- (1) $-C_{1-6}$ 烷基，及
- (2) $-(CH_2)_m$ -芳基，

其中該 R^6 烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基

取代：

(a) 鹵素，

(b) 氰基，及

(c) -C₁₋₆ 烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代；

R⁸ 係選自由下列組成之群組：

(1) 氫，

(2) -C₁₋₆ 烷基，及

(3) -CH₂-芳基

其中該 R⁸ 烷基或芳基基團係視情況經一或多個下列基取代：

(a) 鹵素，

(b) 氰基，及

(c) -O-C₁₋₆ 烷基，其中該烷基係視情況經一或多個鹵基取代；

R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及 R¹³ 係獨立選自由下列組成之群組：

(1) 氫，

(2) 鹵素，

(3) -O-C₁₋₆ 烷基，

(4) -C₁₋₆ 烷基，

(5) 羥基，及

(6) 氰基，

其中 R⁹ 至 R¹³ 烷基基團係視情況經一或多個鹵素取代；

m為1、2或3；且

n為0、1或2；

係用於製造供治療選自阿滋海默氏症、疼痛障礙症及睡眠障礙症所組成組群脂疾病或障礙症之藥物，其包括組合式(I)化合物以及醫藥可接受性載劑。

17. 如請求項16之用途，其中 R^2 及 R^5 各為鹵素且 R^3 及 R^4 各為氫。

18. 如請求項16之用途，其中 R^8 為氫。

19. 如請求項16之用途，其中該式(I)化合物係選自下列所組成之群組：

1-(4-(三氟甲基)苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

5,8-二氟-1-(3-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

5,8-二氟-4-側氧-1-[2-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

1-(2,6-二氟苄基)-5,8-二氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

1-(2,4-二氟苄基)-8-氟-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

8-氟-1-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苄基]-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

8-氟-4-側氧-1-[4-(三氟甲基)苄基]-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

1-(4-羥基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

1-(4-甲氧基苄基)-4-側氧-1,4-二氫喹啉-3-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。

20. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1-15中任一項之化合物及醫藥可接受性載劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

