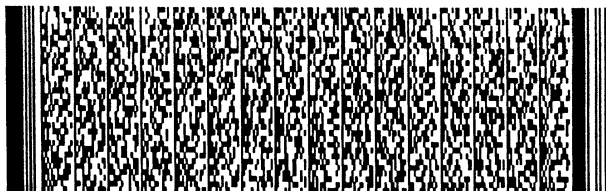


申請日期: 92.10.20	IPC分類 C07D 403/12, 401/12, 491/02, A61K 31/4035, 31/404, 31/47, 31/55, A61P 25/00
申請案號: 92128958	(((C07D 403/12, 209=04, 211=16, 207=02, 209=44, 265=36) (C07D 401/12, 215=16, 223=16, 217=22, 333=38))

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200418839

一、 發明名稱	中 文	新穎化合物
	英 文	NOVEL COMPOUNDS
二、 發明人 (共2人)	姓 名 (中文)	1. 貝戴斯
	姓 名 (英文)	1. BEST, DESMOND JOHN
	國 籍 (中英文)	1.
	住居所 (中 文)	1. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區南
	住居所 (英 文)	1. GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	1. 葛蘭素集團公司
	名稱或 姓 名 (英文)	1. GLAXO GROUP LIMITED
	國 籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中 文)	1. 英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英 文)	1. Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, U.K.
	代表人 (中文)	1. 羅大衛
	代表人 (英文)	1. ROBERTS, DAVID



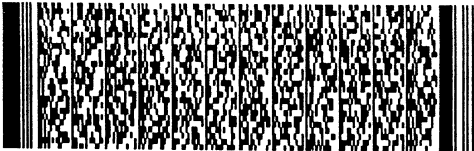
92526(9GLAGL).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共2人)	姓 名 (中文)	2. 甌巴里
	姓 名 (英文)	2. ORLEK, BARRY SIDNEY
	國 籍 (中英文)	2.
	住居所 (中 文)	2. 英國伊沙克區哈洛城第三街新福朗特科學園區南
	住居所 (英 文)	2. GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
英國 GB	2002/10/22	0224557.9	有
英國 GB	2003/03/19	0306328.6	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張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

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



五、發明說明（1）

本發明係關於具有藥理活性之新穎二環苄醯胺衍生物，其製法，含彼之組成物及其用於治療神經及精神性疾病之用途。

WO 02/76925 (Eli Lilly)、WO 00/06254 (Societe
5 Civile Bioprojet)、WO 01/66534 (Abbott Laboratories)及
WO 02/12190 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc)揭示一
系列化合物其宣稱是組織胺 H3 拮抗劑，WO 02/094788
(Eli Lilly and Company)揭示一系列經取代之四氫喹啉衍
生物其宣稱可用於治療與對內生性雌激素不規則的生理
10 回應相關之疾病，WO 01/23374 (SmithKline Beecham
plc)揭示一系列六氫吡啶衍生物作為 5-HT1B 拮抗劑，
其宣稱可用於治療 CNS 障礙，WO 98/40385 (Novo
Nordisk)揭示一系列四氫噻吩並吡啶衍生物其宣稱可用
在與葡萄糖代謝通道相關之疾病，WO 95/34540 及 JP
15 09221476 (兩個都是 Otsuka Pharm Co)揭示一系列苯並
雜環衍生物作為血管加壓素或催產素調節劑其宣稱可用
於多種病症，WO 01/66520 (Ono Pharm Co)揭示一系列
吲哚衍生物作為前列腺素 D 拮抗劑其宣稱可用於過敏
性疾病、瘙癢及腦血管疾病。

20 組織胺 H3 受體大部分表達在哺乳動物的中樞神經
系統(CNS)，小部份表達在末梢組織不包括部份交感神
經(Leurs *et al.*, (1998), Trends Pharmacol. Sci. **19**, 177-
183)，H3 受體經由選擇性刺激劑或組織胺活化後，導
致抑制從多種不同的神經包括組織胺能及膽鹼能神經元

五、發明說明(2)

釋出神經遞質(Schlicker *et al.*, (1994), Fundam. Clin.

Pharmacol. **8**, 128-137), 另外, 試管內及活體內的研究顯示 H3 拮抗劑可促進腦部例如大腦皮質及海馬與辨識
 5 相關之神經遞質釋放(Onodera *et al.*, (1998), In: The

Histamine H3 receptor, ed Leurs and Timmerman, pp255-267, Elsevier Science B.V.), 而且, 文獻中的多個報告

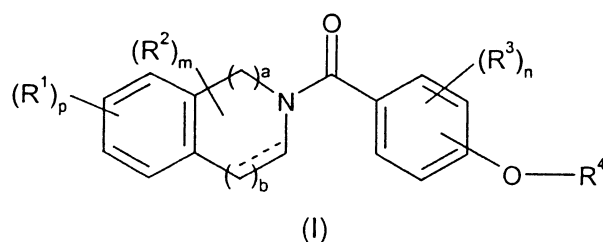
經證明 H3 拮抗劑(例如硫比鹽胺(thioperamide)、克本普(clobenpropit)、西普芬(ciproxifan)及 GT-2331)在啮齒類
 10 動物模式中的辨識增強性質, 包括五種選擇任務、目標

辨識、增加的正困惑、新任務的獲得及被動迴避

(Giovanni *et al.*, (1999), Behav. Brain Res. **104**, 147-

155), 這些數據建議新穎的 H3 拮抗劑及/或逆刺激劑例如目前的系列可用於在神經疾病例如阿爾茲海默氏症及相關的神經變性障礙中治療辨識傷害。

15 本發明在第一個方面是提供一種式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類:



其中:

R^1 及 R^2 獨立地代表鹵基、羥基、氰基、硝基、酮基、
 鹵基 C_{1-6} 烷基、多鹵基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、多

五、發明說明(3)

- 鹵基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷酯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基
- 5 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基 C_{1-6} 烷基、芳基磺醯基、芳基磺醯氧基、芳基磺醯基 C_{1-6} 烷基、芳氧基、-CO-芳基、-CO-雜環基、-CO-雜芳基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基醯胺基 C_{1-6} 烷基、芳基磺醯胺基、芳基
- 10 胺基磺醯基、芳基磺醯胺基 C_{1-6} 烷基、芳基羧醯胺基 C_{1-6} 烷基、芳醯基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷醯基、或 $NR^{15}R^{16}$ 、- $NR^{15}CO$ -芳基、- $NR^{15}CO$ -雜環基、- $NR^{15}CO$ -雜芳基、- $CONR^{15}R^{16}$ 、- $NR^{15}COR^{16}$ 、- $NR^{15}SO_2R^{16}$ 或 - $SO_2NR^{15}R^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 各獨立地代表氫或 C_{1-6} 烷基；其中 R^1 及 R^2 之該芳基、雜芳基及雜環基可視需要
- 15 經一或多個(例如 1、2 或 3 個)相同或不同且選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、酮基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷基醯胺基或 C_{1-6} 烷基磺醯胺基之取代基取代；
- 20 a 及 b 獨立地代表 0、1 或 2，使得 a 及 b 不能同時代表 0；
- 是單鍵或雙鍵；
- R^3 代表鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、胺基或三氟甲基；

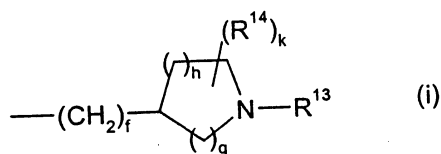
五、發明說明(4)

m 及 n 獨立地代表 0、1 或 2；

p 代表從 0 至 3 之整數，使得當 p 是大於 1 之整數時，
兩個 R^1 基可以連接而形成一個雜環基；

R^4 代表 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 或式(i)之基：

5



其中 q 是 2、3 或 4；

- 10 R^{11} 及 R^{12} 獨立地代表 C_{1-6} 烷基或與和其連接之氮原子一起代表視需要經一或兩個 R^{17} 基取代之 N-鍵結的雜環基；

R^{13} 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基或雜環基；

- 15 R^{14} 及 R^{17} 獨立地代表鹵基、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、OH、二 C_{1-6} 烷基胺基或 C_{1-6} 烷氧基；

f 及 k 獨立地代表 0、1 或 2；

g 是 0、1 或 2 且 h 是 0、1、2 或 3，使得 g 及 h 不能同時為 0；

- 20 或其溶劑化物。

在本發明之一個特定方面，當 a 代表 0，b 代表 2，
是單鍵且 m 代表 1， R^2 代表不是視需要經取代之苯基之基。

在本發明之另一個特定方面，當 R^4 代表式(i)之

五、發明說明 (5)

基，f 代表 0 且 p 代表 1， R^1 代表不是視需要經取代之六氫吡啶基之基。

在本發明之另一個特定方面，當 R^4 代表 4-嗎福啉基乙基或吡咯啉基甲基，m 代表 1 且—是單鍵， R^2 代表
5 不是 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之芳基之基。

在本發明之另一個特定方面，當 a 代表 0，b 代表 2 或 3 且 R^4 是異於吡咯啉基烷基之基。

在本發明之另一個特定方面，提供一種上述定義之式(I)化合物其中 a 代表 0，b 代表 1 且 p 代表 1， R^1 是
10 異於 C_{1-6} 烷酯基、 C_{1-6} 烷基醯胺基 C_{1-6} 烷基或 $CONR^{15}R^{16}$ 之基。

不論是單獨或作為另一個基的一部份之烷基，可以是直鏈或支鏈且烷氧基集烷醯基也是類似地推論，在本文中使用的名詞”鹵基”，除非另外說明，係指選自氟、
15 氯、溴或碘之基，且在本文中使用的名詞”多鹵基”係指含一個以上(例如 2-5 個)該鹵素原子之基。

名詞”芳基”包括單一或稠合的環其中至少一個環是芳族，例如苯基、萘基及四氫萘基。

名詞”雜環基”係指含 1 至 3 個選自氧或氮的雜原子
20 之 4-7 員單環飽和或部份不飽和的脂族環，此單環之合適實例包括吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎福啉基、1,3-二氧戊環基、二吡庚因基及吡庚因基。

名詞”雜芳基”係指含 1 至 3 個選自氧、氮及硫的雜原子之 5-7 員單環芳族或稠合的 8-11 員二環芳族環，

裝

訂

線

20 $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ (例如 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ (例如 $\text{SO}_2\text{N}(\text{Me})_2$) 或 $-\text{CO}$ -雜環基 (例如 $-\text{CO}$ -嗎福啉基或 $-\text{CO}$ -吡咯啉基)。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(7)

當存在時， R^1 更宜是鹵基(例如氟)或氰基，尤其是氟。

當存在時， R^2 較宜是 C_{1-6} 烷基(例如甲基)、芳基 C_{1-6} 烷基(例如苄基)、芳基(例如視需要經一或多個 OMe 或異丙基 SO_2 基取代之苯基)或雜芳基(例如噻吩基)。

當存在時， R^3 較宜是鹵基(例如氯)或多鹵基 C_{1-6} 烷基(例如 2- CF_3)，更宜是氯(例如 2-氯)。

當 b 是 0，a 較宜是 1，當 b 是 1，a 較宜是 0、1 或 2，且當 b 是 2，a 較宜是 0。

10 更佳的式(I)化合物是其中 a 是 1 且 b 是 0 或 1，或 a 是 0 且 b 是 1。

尤其較佳的式(I)化合物是其中 a 是 1 且 b 是 0。

較宜 $\equiv$ 是單鍵。

較宜 n 代表 0 或 1，更宜是 0。

15 較宜 $-O-R^4$ 是存在於苯基之 4-位置。

當 R^4 代表式(i)之基時，較宜 f 代表 0，h 代表 1，g 代表 2，k 代表 0 且 R^{13} 代表 C_{1-6} 烷基(例如異丙基)或 C_{3-8} 環烷基(例如環丁基)，更宜當 R^4 代表式(i)之基時，f 代表 0，h 代表 1，g 代表 2，k 代表 0 且 R^{13} 代表 C_{3-8}

20 環烷基(例如環丁基)。

較宜 R^4 代表 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 。

較宜 q 是 3。

較宜 $NR^{11}R^{12}$ 代表一個雜環基，更宜是未經取代之六氫吡啶基。

五、發明說明（8）

根據本發明之較佳化合物包括下列實例 E1-E65，或其藥學上可接受的鹽。

根據本發明之更佳化合物包括：

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚啉；

5 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-氟異吲哚啉；

N-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}異吲哚啉；及

10 N-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}-5-氟異吲哚啉；

或其藥學上可接受的鹽。

根據本發明之特別較佳化合物是 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚啉或其藥學上可接受的鹽。

15 式(I)化合物可與酸例如傳統藥學上可接受的酸形成酸加成鹽，例如馬來酸、氫氯酸、氫溴酸、磷酸、醋酸、富馬酸、水楊酸、硫酸、檸檬酸、乳酸、扁桃酸、酒石酸、甲磺酸，組織胺 H3 受體拮抗劑或其逆刺激劑之鹽類、溶劑化物及水合物形成本發明之另一方面。

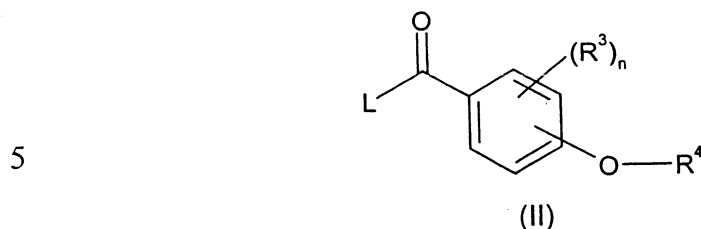
20 部份式(I)化合物可存在為立體異構物形式，當然本發明包括這些化合物之全部的幾何及光學異構物及其混合物包括外消旋異構物，互變異構物也形成本發明之另一方面。

本發明也提供一種方法用於製備式(I)化合物或其藥

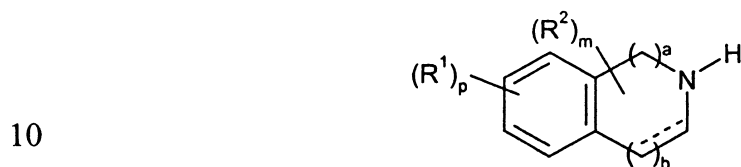
五、發明說明 (9)

學上可接受的鹽，該方法包括：

(a) 使式(II)化合物

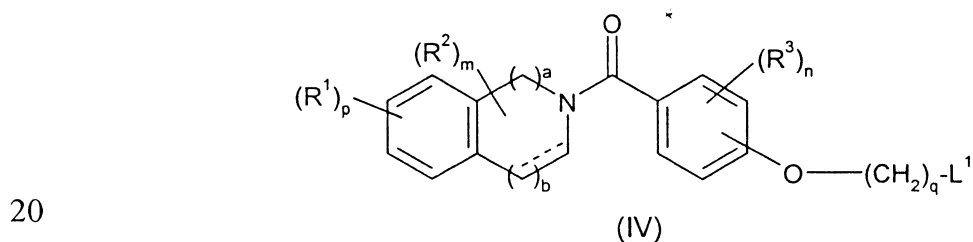


與式(III)化合物或其經保護之衍生物反應，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 a 、 b 、 m 、 n 及 p 相同於上述之定義且 L 是 OH 或合適的釋離基(例如鹵素原子例如氯)；或

15 (b) 製備式(I)化合物其中 R^4 代表 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ ，其包括使式(IV)化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 、 b 、 m 、 n 、 p 及 q 相同於上述之定義且 L^1 代表合適的釋離基例如鹵素原子(例如溴)；與式 $HNR^{11}R^{12}$ 化合物反應，其中 R^{11} 及 R^{12} 相同於上述之定義；且視需要隨後

五、發明說明 (10)

(c) 去除保護經保護之式(I)化合物；且視需要隨後

(d) 交互轉化成其他式(I)化合物。

方法(a)通常包括用合適的鹵化劑(例如亞硫醯氯)將式(II)化合物鹵化，隨後在合適的溶劑例如二氯甲烷中，在合適的鹼例如三乙胺或固體支撐的胺存在下，與式(III)化合物反應，方法(a)也通常包括在合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺中，用偶合劑例如二環己基碳化二亞胺或固體支撐的碳化二亞胺將式(II)化合物活化，隨後與式(III)化合物反應，或者是，方法(a)可包括在合適的溶劑例如異丙醇中，在聚(甲基氫矽氧烷)存在下，經由形成合適的酯例如五氯苯基酯將(II)活化，且隨後與 N-苄基保護之(III)同系物反應。

方法(b)通常是在合適的溶劑(例如 1-丁醇)中，在升溫下進行。

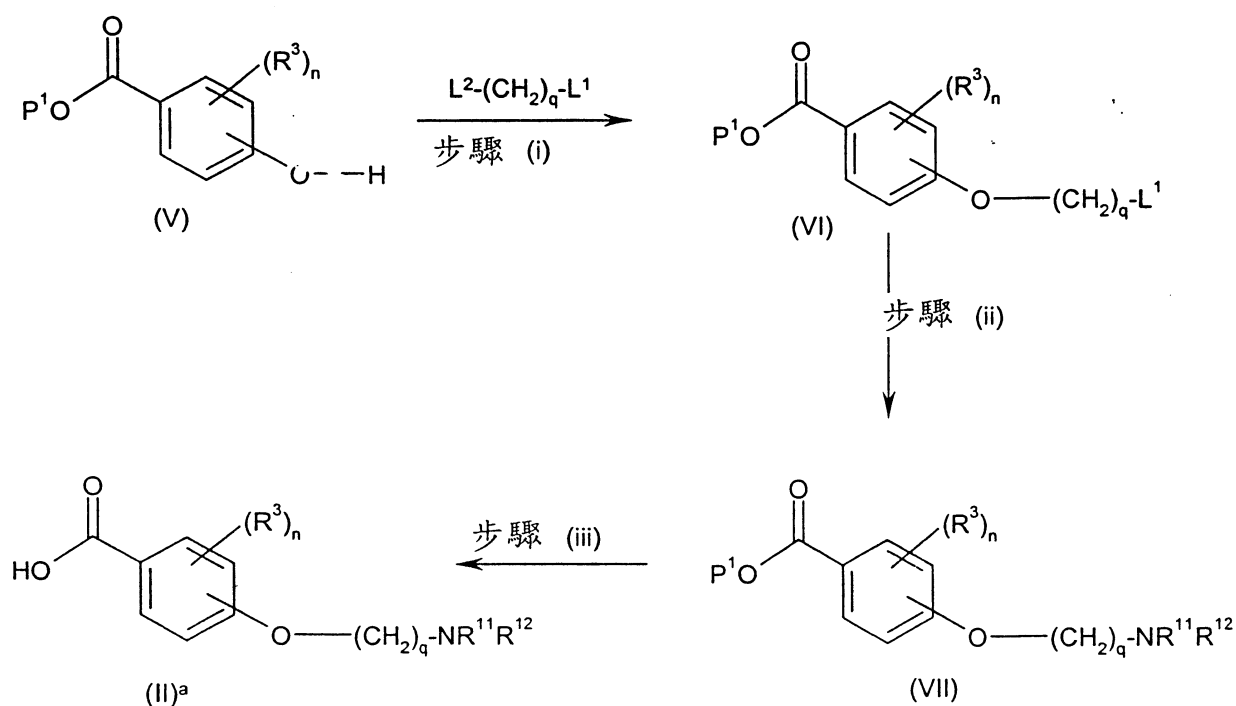
在方法(c)中，保護基之實例及其去除方法可見於 T.W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991)，合適的胺保護基包括磺醯基(例如甲苯磺醯基)、醯基(例如乙醯基、2',2',2'-三氯乙酯基、苄酯基或第三丁酯基)及芳烷基(例如苄基)，其可視需要經由水解(例如使用酸例如氫氯酸)或還原(例如苄基之氫解或使用醋酸中的鋅還原性去除 2',2',2'-三氯乙酯基)去除，其他合適的胺保護基包括三氯乙醯基(-COCF₃)，其可經由鹼催化的水解去除，或連接在固相樹脂上的苄基例如連接在 Merrifield 樹脂之 2,6-二甲氧

五、發明說明(11)

基苺基(Ellman 連接基), 其可經由酸催化的水解去除, 例如用三氟醋酸。

方法(d)可以使用傳統的交互轉化方法進行, 例如差向異構、氧化、還原、烷基化、親核或親電性芳族取代、酯解或醯胺鍵形成。

式(II)化合物其中 R^4 代表 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$, 可根據下列方法製備:



- 20 其中 R^3 、 n 、 q 、 R^{11} 及 R^{12} 相同於上述之定義, P^1 代表保護基例如甲基、乙基或第三丁基, L^1 及 L^2 獨立地代表釋離基例如鹵基(例如 L^1 代表氯且 L^2 代表溴), 式(II)^a 化合物之 $-CO_2H$ 基可例如使用亞硫醯氯經由鹵基化轉化成 $-COL$ 其中 L 代表釋離基。

五、發明說明 (12)

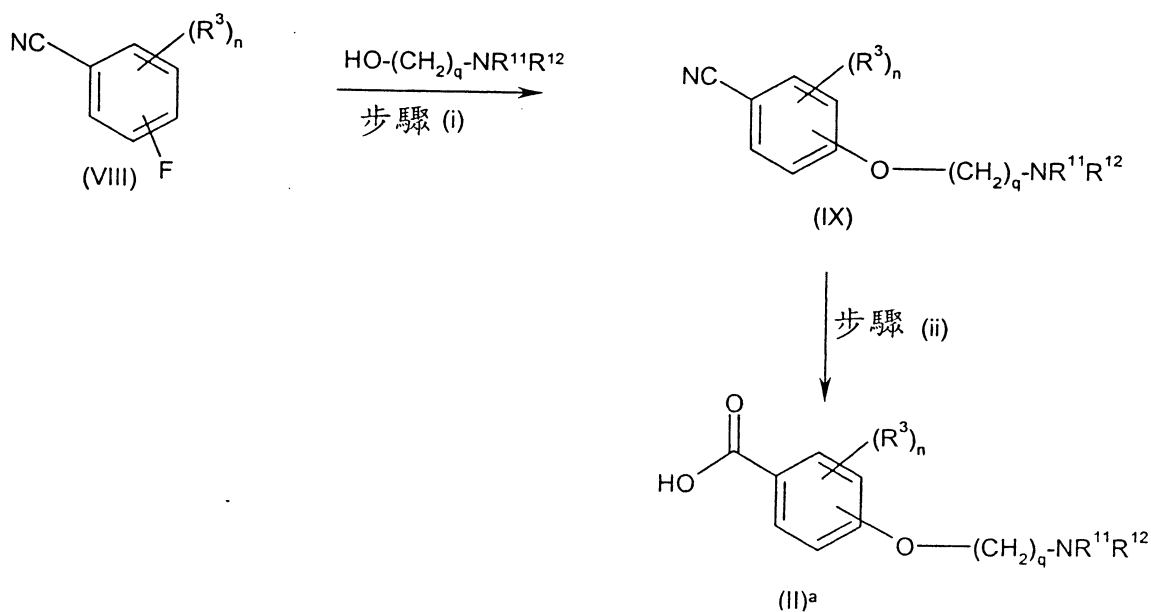
步驟(i)通常包括在碳酸鉀存在下，在合適的溶劑例如丙酮中，使式(V)化合物與合適的烷基化劑例如 1-溴-3-氯丙烷反應。

步驟(ii)通常包括用式 $\text{HNR}^{11}\text{R}^{12}$ 之胺處理式(VI)化合物。

步驟(iii)包括一個去除保護反應，其可例如在酸性情形下用氫氯酸進行。

製備式(IV)化合物可經由在合適的情形下(例如用 HCl 之酸性情形)將上述定義之式(VI)化合物水解，適當地活化(例如用亞硫醯氯轉化成醯基氯)，隨後用上述定義之式(III)化合物處理。

式(II)化合物其中 R^4 代表 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，也可根據下列方法製備：



五、發明說明 (13)

其中 R^3 、 n 、 q 、 R^{11} 及 R^{12} 相同於上述之定義。

步驟(i)通常包括式(VIII)化合物在合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺中，在合適的鹼例如氫化鈉存在下反應。

- 5 步驟(ii)通常包括一個水解反應，例如在酸性情形下用氫氯酸進行。

式(IV)化合物可使用 $HO-(CH_2)_q-L^3$ 經由類似的方法製備，其中 q 是根據上述之定義且 L^3 代表 OH 基或可轉化成釋離基之基。

- 10 式(III)、(V)及(VIII)化合物是文獻中已知或可經由類似的方法製備。

- 式(I)化合物及其藥學上可接受的鹽類具有親和力且是組織胺 H3 受體之拮抗劑及/或逆刺激劑，且咸信可用於治療神經性疾病包括阿爾茲海默氏症、癡呆症、與年齡相關的記憶力功能障礙、溫和的辨識受損、辨識缺陷、癲癇、神經痛、發炎痛、偏頭痛、巴金森氏症、多發性硬化症、中風及睡眠障礙包括嗜眠發作、精神病障礙包括精神分裂症(特別是精神分裂症之辨識缺陷)、注意力不集中過動性障礙、憂鬱症及上癮；及其他疾病包括肥胖、氣喘、過敏性鼻炎、鼻充血、慢性阻塞性肺病及胃腸障礙。
- 15 20

據此本發明也提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類作為醫療物質用於治療或預防上述病症之用途，尤其是例如阿爾茲海默氏症之辨識受損及相關的神經變性

五、發明說明（14）

障礙。

本發明也提供在包括人類之哺乳動物中治療或預防上述病症之方法，其包括將有效醫療量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類用藥至病患。

5 在另一個方面，本發明提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類製造藥劑用於治療上述病症之用途。

當在醫療中使用時，通常將式(I)化合物調製成標準醫藥組成物，此組成物可用標準方法製備。

據此，本發明還提供一種醫藥組成物用於治療上述
10 疾病，其含式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類及藥學上可接受的載劑。

本發明還提供一種醫藥組成物，其含式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類及藥學上可接受的載劑。

式(I)化合物可以結合其他藥劑使用，例如組織胺
15 H1拮抗劑或宣稱可用於阿爾茲海默氏症之病症改良或症狀治療之藥劑，其他藥劑之合適實例是已知用於改良膽鹼能穿透之藥劑例如 5-HT₆拮抗劑、M1₂刺激劑、M2₂拮抗劑或乙醯基膽鹼酯酶抑制劑，當本化合物結合其他藥劑使用時，化合物可依序或同時經由任何方便的
20 途徑用藥。

本發明據此在另一個方面提供一種組合物，其含式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽類及其他醫療藥劑或藥劑群。

上述組合物可方便地存在為醫藥調製物之形式供使

五、發明說明 (15)

用，且據此含上述定義之組合物及藥學上可接受的載劑或賦形劑之醫藥調製物構成本發明之另一個方面，此組成物之各成份可在分離或結合的醫藥調製物下依序或同時用藥。

- 5 當式(I)化合物或其藥學上可接受的衍生物是結合第二種醫療藥劑用於對抗相同的疾病狀態時，各化合物之劑量可不同於當化合物是單獨使用之劑量，從事此藝者可容易地了解適當的劑量。

- 10 本發明之醫藥組成物，其可經由混合而製備，較宜在環境溫度及大氣壓力下進行，通常調適供口服、不經腸道或直腸用藥，且其形式可為片劑、膠囊劑、口服液體製劑、粉劑、粒劑、錠劑、再重組的粉劑、注射或輸注的溶液或懸浮液或栓劑，口服用藥組成物通常較佳。

- 15 供口服用藥之片劑及膠囊劑可以是單元劑量形式，且可含傳統的賦形劑，例如黏著劑、填充劑、片劑潤滑劑、分解劑及可接受的溼化劑，可根據在一般製藥實務中熟知的方法將片劑包衣。

- 20 口服液體製劑之形式可以是例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、漿劑或酏劑，或可以是無水產品之形式並在使用前用水或其他合適的媒劑再組成，此液體製劑可含傳統的添加劑例如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(其可含食用油)、防腐劑及視需要選用的傳統調味劑或染劑。

對於不經腸道用藥，流體單元給藥形式是使用本發

五、發明說明 (16)

明化合物或其藥學上可接受的鹽及無菌媒劑製備，決定於使用的媒劑及濃度，化合物可懸浮或溶解在媒劑中，在製備溶液時，可將化合物溶解供注射並無菌過濾後填入合適的小瓶或甌內並密封，適宜將佐劑例如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑溶解在媒劑中，為了增強安定性，組成物填入小瓶後可以冷凍並在真空下將水去除，不經腸道的懸浮液是在實質上相同的方式下製備，除了化合物是懸浮在媒劑而不是被溶解，且無法經由過濾達成殺菌，化合物可經由暴露在環氧乙烷後懸浮在無菌媒劑中而殺菌，適宜在組成物中加入表面活性劑或溼化劑，使促進化合物之均勻分布。

決定於用藥方法，組成物可含從 0.1%至 99%重量，較宜從 10 至 60%重量之活性物質，在治療上述疾病中使用的化合物之劑量將隨著疾病之嚴重性、患者體重及其他類似的因素變化，但是，原則上合適的單元劑量是 0.05 至 1000 毫克，更合適是 1.0 至 200 毫克，且此單元劑量可以每天用藥一次以上，例如每天二或三次，此治療可延續數週或月。

下列敘述及實例說明本發明化合物之製備。

20 敘述 1 (方法 A)

4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸乙酯(D1)

將 4-(3-氯丙氧基)苯甲酸乙酯(4.73 克)(D.A.Walsh et al J. Med. Chem. 1989, 32(1), 105)、六氫吡啶(2.9 毫升)、碳酸鈉(3.1 克)及碘化鉀(162 毫克)在 1-丁醇(50 毫

五、發明說明 (17)

升)之攪拌混合物在 105°C 加熱 16 小時，使反應冷卻至室溫，用 EtOAc (100 毫升)稀釋，用水(3x50 毫升)、飽和的鹽水(50 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，得到標題化合物(D1)(6.88 克)，MS 電子噴霧(+離子) 292

- 5 (MH⁺), ¹H NMR δ (CDCl₃): 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.34 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.06 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.46 (4H, m), 2.00 (2H, m), 1.50 (6H, m), 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz)。

敘述 1 (方法 B)

- 10 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸乙酯(D1)

步驟 1：4-(3-氯丙氧基)苯甲酸乙酯

將 4-羥基苯甲酸乙酯(60.0 克)、1-溴-3-氯丙烷(71.37 毫升)及碳酸鉀(149.61 克)在丙酮(1445 毫升)中在迴流下加熱過夜，使反應混合物冷卻至室溫，過濾並蒸

- 15 發，將殘留物層析[矽膠，逐步梯度 0-5%醋酸乙酯/己烷]，將含純的產物之流洗份合併且蒸發後得到副標題化合物之透明油(70.0 克)，MS 電子噴霧(+離子) 243 (MH⁺), ¹H NMR δ (CDCl₃): 8.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.36 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.18 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.74 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.25 (2H, m), 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz)。
- 20

步驟 2：4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸乙酯

將 4-(3-氯丙氧基)苯甲酸乙酯(70.0 克)、六氫吡啶(43.35 毫升)、碳酸鈉(45.36 克)及碘化鉀(2.37 克)在 1-

五、發明說明 (18)

丁醇(650 毫升)之攪拌混合物在 105°C 加熱 16 小時，使反應冷卻至室溫，用 EtOAc (1600 毫升)稀釋，用水 (3x700 毫升)、飽和的鹽水(700 毫升)清洗，乾燥 (MgSO₄)並蒸發，得到標題化合物(D1)(82.57 克)，其顯示的 MS 及 ¹H NMR 光譜與經由 D1 (方法 A)得到的產物相同。

敘述 2 (方法 A)

4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)

將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸乙酯(D1)(1.4 克)在濃氫氯酸(15 毫升)之溶液在迴流下加熱 1 小時，冷卻並蒸發後得到標題化合物(D2)(1.02 克)，MS 電子噴霧(+離子) 264 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.59 (1H, s), 10.25 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=9 Hz), 7.02 (2H, d, J=9 Hz), 4.14 (2H, t, J=6 Hz), 3.05-3.52 (4H, m), 2.91 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.25-1.91 (6H, m)。

敘述 2 (方法 B)

4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)

將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸乙酯(D1) (82.57 克)在濃氫氯酸(750 毫升)之溶液在迴流下加熱 2 小時，使混合物冷卻至室溫，冷卻至 5°C 並過濾，將濾餅用丙酮清洗並乾燥後得到標題化合物(D2)之白色結晶固體(75.30 克)，其顯示的 MS 及 ¹H NMR 光譜與經由 D2 (方法 A)得到的產物相同。

敘述 3 (方法 A)

五、發明說明 (19)

4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲鹽氣鹽酸鹽(D3)

將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)
(0.23 克)在亞硫鹽氣(5 毫升)之溶液在迴流下加熱 1 小
時，將反應混合物蒸發至最少並從 DCM (3x10 毫升)共
5 同蒸發後得到標題化合物(D3)之白色粉末(0.24 克)。

敘述 4

4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苄腈(D4)

將 4-氟-2-三氟甲基-苄腈(1.20 克)溶解在 THF (20
毫升)並加入 3-六氫吡啶-1-基丙-1-醇(0.91 毫升)，將反
10 應冷卻至 0°C 並逐滴加入六甲基二矽氮鉀(在甲苯中的
0.5 莫耳濃度溶液；12.72 毫升)，將反應在室溫攪拌過
夜，然後用醋酸乙酯(50 毫升)稀釋並用 1 當量濃度 HCl
水溶液(50 毫升)分配，將水層用醋酸乙酯(50 毫升)清
洗，然後用碳酸氫鈉鹼化至 pH 8.0，用醋酸乙酯(3x75
15 毫升)萃取，將合併的有機萃取液乾燥(MgSO₄)並蒸發，
得到標題化合物(D4)之無色油，其放置後結晶(0.80
克)。

敘述 5

4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苯甲酸(D5)

20 將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苄腈(D4)
(0.80 克)溶解在濃 HCl (20 毫升)並在 135°C 加熱 24 小
時，加入濃硫酸(10 毫升)並將反應在 135°C 加熱 36 小
時，然後將反應混合物蒸發至最少量並加入 12.5 當量
濃度氫氧化鈉溶液直到得到 pH 12，將混合物過濾並將

五、發明說明 (20)

過濾液蒸發至最少量，然後加入濃 HCl 直到 pH 1，將混合物蒸發並將固體殘留物用甲醇萃取數次，將合併的萃取液蒸發後得到標題化合物(D5)之白色固體(0.90 克)。

5 敘述 6

4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苯甲醯氯(D6)

將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苯甲酸(D5) (0.9 克)在亞硫醯氯(20 毫升)中在迴流下加熱 2 小時，將反應混合物蒸發至最少量並用 DCM (x3)共同蒸發，得到標題化合物(D6)之白色固體(1.0 克)。

敘述 7

N-苄基-5-氟異吲哚啉(D7)

將苄基胺(64.3 毫升)及三乙胺(164 毫升)在甲苯(1 升)之溶液添加至 1,2-雙(溴甲基)-4-氟苯(164.1 克)(J. Org. Chem., 1988, 53, 1775-9)，將此混合物在氫氣壓下迴流加熱 4 小時，然後將反應混合物過濾並將固體用甲苯(3x150 毫升)清洗，將過濾液在真空蒸發並將殘留物溶解在二氯甲烷(1 升)，將此溶液依序用碳酸鉀的飽和溶液(1 升)及水(0.5 升)清洗，將有機萃取液乾燥

20 (MgSO₄)，濃縮至體積為 0.5 升並在冰中冷卻，將不要的沈澱物過濾並將過濾液蒸發成殘留物，將其經由層析法在矽膠上用二氯甲烷/醋酸乙酯梯度流洗純化，得到標題化合物(D7)之油(49.3 克)，MS 電子噴霧(+離子) 228 (MH⁺)，¹H NMR δ (CDCl₃): 7.24-7.42 (5H, m), 7.07-

五、發明說明 (21)

7.12 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 3.89 (6H, br, s)。

敘述 8

5-氟異吲哚啉鹽酸鹽(D8)

將在碳上的 20%氫氧化鈮(4.0 克)及 N-苄基-5-氟異
5 吲哚啉(D7)(44.6 克)在乙醇(475 毫升)及濃氫氯酸
(d=1.18, 25 毫升)之懸浮液與在 50 psi 之氫氣在 45°C 攪
拌 18 小時, 使混合物冷卻至環境溫度並過濾去除觸
媒, 將過濾液在真空蒸發後得到固體, 將其與丙酮(300
毫升)攪拌 0.5 小時, 過濾後得到標題化合物(D8)之固體
10 (29.3 克), ^1H NMR δ (D6-DMSO): 10.0 (2H, br, s), 7.41-
7.46 (1H, m), 7.15-7.29 (2H, m), 4.49 (2H, s), 4.46 (2H,
s)。

敘述 9

N-苄基-4-氟異吲哚啉(D9)

15 使用 D7 用於 N-苄基-5-氟異吲哚啉之方法, 將 3-
氟二甲苯(5.67 克)轉化成標題化合物(D9) (5 克), MS 電
子噴霧(+離子) 228 (MH^+), ^1H NMR δ (CDCl_3): 6.82-
7.42 (8H, m), 3.99 (2H, s), 3.95 (2H, s), 3.91 (2H, s)。

敘述 10

20 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸五氯苯酯(D10)

在 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2) (1
克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌懸浮液中加入草醯氯
(0.58 毫升)及在 DCM 之 10%DMF (3 滴), 經 1 小時
後, 將溶液蒸發並從 DCM (2x10 毫升)再度蒸發, 將醯

五、發明說明 (22)

基氯再度溶解在 DCM (20 毫升)並加入五氯酚(0.89 克)及三乙胺(1.02 毫升), 然後攪拌 4 小時並蒸發, 將殘留物再度溶解在 EtOAc (20 毫升), 用 5%碳酸鈉溶液(10 毫升)、水(2x10 毫升)、鹽水(10 毫升)清洗, 乾燥

- 5 (MgSO₄)並蒸發, 得到標題化合物(D10)(1.2 克), MS 電子噴霧(+離子) 228 (MH⁺), ¹H NMR δ (CDCl₃): 6.82-7.42 (8H, m), 3.99 (2H, s), 3.95 (2H, s), 3.91 (2H, s)。

敘述 11

N-苄基-5-甲酯基異吲哚啉(D11)

- 10 使用 D7 用於 N-苄基-5-氟異吲哚啉之方法, 將 4-甲酯基二甲苯(5.16 克)轉化成標題化合物(D11) (4.5 克), MS 電子噴霧(+離子) 268 (MH⁺), ¹H NMR δ (CDCl₃): 7.14-7.91 (8H, m), 3.96 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.89 (2H, s)。

- 15 敘述 12

N-第三丁酯基-5-甲酯基異吲哚啉(D12)

- 在二碳酸二第三丁酯(0.9 克)及 N-苄基-5-甲酯基異吲哚啉(D11) (200 毫克)於 EtOH (10 毫升)在室溫之混合物中加入聚(甲基氫矽氧烷) (0.67 毫升)及在碳上的氫氧化鈣(50 毫克, 20% Pd)並攪拌過夜, 將混合物過濾並蒸發, 將殘留物在矽膠快速管柱上層析[梯度 5-20% EtOAc 於輕石油醚 40-60], 得到標題化合物(D12) (0.64 克), MS 電子噴霧(+離子) 278 (MH⁺), ¹H NMR δ (CDCl₃): 7.94 (2H, m), 7.32 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.68
- 20

五、發明說明 (23)

(2H, s), 3.92 (3H, s), 1.52 (9H, s)。

敘述 13

N-第三丁酯基-5-羧基異吲哚啉(D13)

在 N-第三丁酯基-5-甲酯基異吲哚啉(D12) (2.11 克)
5 於 MeOH (10 毫升)之溶液中加入 1 莫耳濃度 NaOH 並在
60°C 加熱 1 小時，將混合物冷卻至室溫並將 MeOH 蒸
發，將水層用乙醚(2x20 毫升)清洗，然後用 5%濃蒙酸
溶液酸化並用乙醚(2x20 毫升)萃取，將合併的萃取液用
水(2x20 毫升)、鹽水(20 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸
10 發，得到標題化合物(D13)(1.47 克)，MS 電子噴霧(+離
子) 264 (MH⁺)，¹H NMR δ (CDCl₃): 8.02 (2H, m), 7.35
(1H, m), 4.75 (2H, s), 4.71 (2H, s), 1.53 (9H, s)。

敘述 14

N-第三丁酯基-5-胺基羧基異吲哚啉(D14)

15 將 N-第三丁酯基-5-羧基異吲哚啉(D13) (240 毫
克)、EDC (350 毫克)、HOBT (140 毫克)、三乙胺(0.32
毫升)及 0.880 氮溶液(1 毫升)於 DMF (10 毫升)之混合物
在室溫攪拌過夜後蒸發，將殘留物分配在 EtOAc (10 毫
升)及 5%檸檬酸(10 毫升)之間，收集有機層，用水(10
20 毫升)、飽和的 NaHCO₃ 溶液(10 毫升)、水(10 毫升)、
鹽水(10 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，得到標題化
合物(D14)(154 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 263
(MH⁺)，¹H NMR δ (CDCl₃): 7.73 (2H, m), 7.26 (1H, m),
6.88 (2H, m), 4.72 (2H, s), 4.69 (2H, s), 1.52 (9H, s)。

五、發明說明 (24)

敘述 15

N-第三丁酯基-5-氰基異吲哚啉(D15)

將 N-第三丁酯基-5-胺基羰基異吲哚啉(D14) (140 毫克)於吡啶(3 毫升)在室溫的溶液中加入 4-甲苯磺醯氯
5 (305 毫克)且隨後攪拌過夜，蒸發後將殘留物溶解在 EtOAc (10 毫升)，用飽和的 NaHCO₃ 溶液(10 毫升)、水 (10 毫升)、鹽水(10 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，
將殘留物在矽膠快速管柱層析[梯度 5-20% EtOAc 於輕
石油醚 40-60]，得到標題化合物(D15)(0.64 克)，MS 電
10 子噴霧(+離子) 189 (MH⁺-t-Bu)，¹H NMR δ (CDCl₃):
7.56 (2H, m), 7.38 (1H, m), 4.71 (4H, m), 1.52 (9H, s)。

敘述 16

5-氰基異吲哚啉三氟醋酸鹽(D16)

將 N-第三丁酯基-5-氰基異吲哚啉(D15) (130 毫克)
15 於 DCM (3 毫升)在室溫之溶液中加入 TFA (1 毫升)且經
1 小時後蒸發，將殘留物從 MeOH/甲苯再度蒸發，得到
標題化合物(D16)(140 毫克)，¹H NMR δ (CDCl₃): 7.70
(2H, m), 7.50 (1H, m), 4.75 (4H, m)。

敘述 17

20 N-第三丁酯基-5-[(吡咯啉-1-基)羰基]異吲哚啉(D17)

將 N-第三丁酯基-5-羧基異吲哚啉(D13) (300 毫
克)、EDC (440 毫克)、HOAT (10 毫克)、三乙胺(0.4 毫
升)及吡咯啉(0.11 毫升)於 DCM (10 毫升)之混合物攪拌
過夜後蒸發，將殘留物再度溶解在 EtOAc (10 毫升)，

五、發明說明 (25)

用飽和的 NaHCO_3 溶液(10 毫升)、水(10 毫升)、鹽水(10 毫升)清洗，乾燥(MgSO_4)並蒸發，將殘留物在矽膠快速管柱層析[梯度 70-90% EtOAc 於輕石油醚 40-60]，得到標題化合物(D17)(314 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 317 (MH^+)， ^1H NMR δ (CDCl_3): 7.42 (2H, m), 7.27 (1H, m), 4.70 (2H, m), 4.67 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.42 (2H, m), 1.92 (4H, m), 1.52 (9H, s)。

敘述 18

5-[(吡咯啉-1-基)羰基]異吲哚啉鹽酸鹽(D18)

10 將 N-第三丁酯基-5-[(吡咯啉-1-基)羰基]異吲哚啉(D17) (300 毫克)於 DCM (5 毫升)在室溫之溶液中加入在二噁烷之 4 莫耳濃度 HCl (1 毫升)經 1 小時且隨後蒸發，將殘留物用丙酮碾製，得到標題化合物(D18)(85 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 217 (MH^+)， ^1H NMR δ (DMSO- d_6): 9.95 (1H, m), 7.58 (3H, m), 4.52 (2H, m), 3.46 (2H, m), 1.84 (4H, m)。

敘述 19

N-第三丁酯基-5-[(嗎福啉-4-基)羰基]異吲哚啉(D19)

20 將 N-第三丁酯基-5-羰基異吲哚啉(D13) (300 毫克)、EDC (440 毫克)、HOAT (10 毫克)、三乙胺(0.4 毫升)及嗎福啉(0.12 毫升)於 DCM (10 毫升)之混合物攪拌過夜後蒸發，將殘留物再度溶解在 EtOAc (10 毫升)，用飽和的 NaHCO_3 溶液(10 毫升)、水(10 毫升)、鹽水(10 毫升)清洗，乾燥(MgSO_4)並蒸發，將殘留物在矽膠

五、發明說明 (26)

快速管柱層析[梯度 70-90% EtOAc 於輕石油醚 40-60], 得到標題化合物(D19)(314 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 333 (MH^+), ^1H NMR δ ($CDCl_3$): 7.30 (3H, m), 4.70 (2H, m), 4.67 (2H, m), 3.70 (8H, m), 1.52 (9H, s)。

5 敘述 20

5-[(嗎福啉-4-基)羰基]異吲哚啉三氟醋酸鹽(D20)

將 N-第三丁酯基-5-[(嗎福啉-4-基)羰基]異吲哚啉 (D19) (300 毫克)於 DCM (5 毫升)在室溫之溶液中加入 TFA (2 毫升)經 1 小時且隨後蒸發, 將殘留物從 DCM/ 10 甲苯再度蒸發, 得到標題化合物(D20)(305 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 233 (MH^+), ^1H NMR δ ($CDCl_3$): 10.10 (1H, m), 7.25 (3H, m), 4.64 (2H, m), 4.53 (2H, m), 3.54 (8H, m)。

敘述 21

15 4-[(1-第三丁酯基-4-六氫吡啶基)氧基]苺腈(D21)

將 4-氟苺腈(3.0 克)溶解在 THF (50 毫升)且隨後加入 N-第三丁酯基-4-六氫吡啶醇(4.98 克), 隨後逐滴加入六甲基二矽氮鉀(在 THF 之 20 重量%溶液)並將反應在室溫攪拌 2 小時, 然後將反應混合物蒸發至最少量, 20 再度溶解在 EtOAc (100 毫升)並用 1 當量濃度 HCl 水溶液(2x100 毫升)、飽和的碳酸氫鈉水溶液(2x100 毫升)及鹽水(100 毫升)清洗, 將有機層乾燥($MgSO_4$)且隨後經由層析法純化[矽膠, 梯度 0-60% EtOAc/己烷], 將含所要的產物之流洗液蒸發, 得到標題化合物(D21)之透明油

五、發明說明 (27)

其放置後結晶(6.83 克), $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3): 7.59 (2H, d, $J=7.50$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=7.50$ Hz), 4.44 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.38 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.47 (9H, s)。

5 敘述 22

4-(4-六氫吡啶基氧基)苜腓三氟醋酸鹽(D22)

將 4-[(1-第三丁酯基-4-六氫吡啶基)氧基]苜腓(D21) (6.83 克)溶解在 DCM (30 毫升)並加入 TFA (30 毫升), 將反應攪拌 1 小時後蒸發, 得到標題化合物(D22)之黃色油(7.15 克-TFA 鹽及 1.3 當量之 TFA)。

10 敘述 23

4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苜腓(D23)

將 4-(4-六氫吡啶基氧基)苜腓三氟醋酸鹽(D22) (2.2 克)溶解在 DCM (50 毫升)並加入三乙胺(1.92 毫升)及環丁酮(0.64 克), 將混合物攪拌 5 分鐘, 然後加入三乙醯氧基朋氫化鈉(1.94 克)並將反應在室溫及氬氣壓下攪拌過夜, 將反應混合物用飽和的碳酸鈉溶液(3x30 毫升)及鹽水(30 毫升)清洗, 將有機層乾燥(MgSO_4)並蒸發, 得到標題化合物(D23)之白色固體(1.91 克), $^1\text{H NMR } \delta$ (15 CDCl_3): 7.56 (2H, d, $J=6.84$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=6.80$ Hz), 4.41 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.06 (4H, m), 1.87 (4H, m), 1.66 (2H, m)。

20 敘述 24

4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲酸鹽酸鹽(D24)

五、發明說明 (28)

將 4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苜腈(D23)
(1.914 克)溶解在濃 HCl (30 毫升)並在 120°C 加熱 2 小
時，然後使反應混合物冷卻至室溫後再冷卻至 5°C，將
所得的白色沈澱物過濾並用少量的水清洗，將固體在
5 50°C 之真空下乾燥過夜，得到標題化合物(D24)之白色
粉末(0.95 克)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 12.60 (1H, s),
10.96 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.70 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.60
Hz), 4.09-4.64 (1H, m), 3.66-3.15 (3H, m), 2.99-2.77 (2H,
m), 2.48-1.60 (10H, m)。

10 敘述 25

4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯鹽酸鹽(D25)

將 4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲酸鹽酸鹽
(D24) (0.20 克)溶解在亞硫醯氯(10 毫升)並在迴流下加
熱 1.5 小時，經由蒸發將亞硫醯氯去除，並將殘留物從
15 DCM (3x10 毫升)蒸發，得到標題化合物(D25)(0.21
克)。

敘述 26

2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苜腈(D26)

將 2-氯-4-氟苜腈(5.0 克)及 3-(1-六氫吡啶基)-1-丙
20 醇(3.4 克)在 DMSO (70 毫升)在室溫及氬氣壓下攪拌，
然後加入氫化鈉(60 重量%在礦物油，1.976 克)並將反
應在室溫攪拌 5 小時，將反應混合物用醋酸乙酯(200 毫
升)稀釋，用飽和的碳酸氫鈉(100 毫升)、水(3x100 毫
升)、鹽水(100 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，然後

五、發明說明 (29)

將粗產物經由管柱層析法純化[矽膠，梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氨溶液)於 DCM]，將含純的產物之流洗液合併並蒸發，得到標題化合物(D26)之白色固體 (6.29 克)，MS 電子噴霧(+離子) 279/281 (MH⁺)。

5 敘述 27

2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D27)

- 將 2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苄腈(D26) (6.29 克)及 1 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液(45.2 毫升)在乙醇(60 毫升)中迴流加熱 72 小時，然後將反應混合物蒸發去除乙醇並在水溶液中加入過量的濃氫氯酸並在 120°C 加熱 2 小時，然後將反應混合物冷卻至 5°C 並過濾，將濾餅用少量的水及丙酮清洗，然後在 65°C 之高真空下乾燥過夜，得到標題化合物(D27)之淡棕色粉末(6.48 克)，MS 電子噴霧(+離子) 298/230 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 13.05 (1H, s), 10.85 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.10 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.16 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.40 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.23 (2H, m), 1.94-1.35 (6H, m)。

敘述 28

- 20 2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(D28)

將 2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽 (D27) (1.0 克)在亞硫醯氯(20 毫升)中迴流加熱 1.5 小時，經由蒸發將亞硫醯氯去除，並將殘留物從 DCM (3x30 毫升)蒸發，得到標題化合物(D28)(1.0 克)。

五、發明說明 (30)

敘述 29

2-氯-4-[(1-第三丁酯基-4-六氫吡啶基)氧基]苺腈(D29)

使用敘述在 D21 之方法，除了使用 2-氯-4-氟苺腈 (2.66 克)，得到標題化合物(D29)之白色固體(5.0 克)，

- 5 $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3): 7.57 (1H, d, $J=8.72$ Hz), 7.01 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.72$ Hz), 4.55 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.38 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.47 (9H, s)。

敘述 30

2-氯-4-(4-六氫吡啶基氧基)苺腈鹽酸鹽(D30)

- 10 將 2-氯-4-[(1-第三丁酯基-4-六氫吡啶基)氧基]苺腈 (D29) (5.0 克)溶解在甲醇(150 毫升)並加入在二噁烷之 4 當量濃度 HCl (100 毫升)，將反應在室溫攪拌過夜，然後將反應混合物蒸發，得到標題化合物(D30)之白色固體(4.0 克)。

15 敘述 31

2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苺腈(D31)

- 將 2-氯-4-(4-六氫吡啶基氧基)苺腈鹽酸鹽(D30) (1.5 克)溶解在 DCM (40 毫升)並加入三乙胺(2.29 毫升)及丙酮(0.64 克)，將混合物攪拌 5 分鐘後加入三乙醯氧基硼
20 氫化鈉(1.94 克)並將反應在室溫及氬氣壓下攪拌過夜，然後將反應混合物用飽和的碳酸鉀溶液(2x40 毫升)及鹽水(40 毫升)清洗，將有機層乾燥(MgSO_4)並蒸發，得到標題化合物(D31)之白色固體(1.51 克)，MS 電子噴霧(+離子) 279 (MH^+)。

五、發明說明 (31)

敘述 32

2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲酸鹽酸鹽
(D32)

- 將 2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苺腈(D31)
5 (1.51 克)溶解在濃 HCl 並在 125°C 加熱 72 小時，每天四次每隔 2 小時加入濃 HCl (10 毫升)，然後將反應混合物蒸發至最少量，與甲醇(3x30 毫升)及隨後與 MeOH/甲醇(1:1 體積，2x30 毫升)共同蒸發，將殘留物溶解在甲醇並加入丙酮直到沈澱物(氯化銨)形成，將其過濾，將
10 過濾液蒸發至最少體積，在 50°C 之高真空下乾燥過夜，得到標題化合物(D32)之白色粉末(1.66 克)，MS 電子噴霧(+離子) 298 (MH⁺)。

敘述 33

- 2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯鹽酸鹽
15 (D33)

- 將 2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲酸鹽酸鹽(D32)(0.20 克)溶解在亞硫醯氯(10 毫升)並迴流加熱 1.5 小時，經由蒸發將亞硫醯氯去除，並將殘留物從 DCM (3x10 毫升)蒸發，得到標題化合物(D33)(0.21
20 克)。

敘述 34

2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苺腈(D34)

使用敘述在 D23 之方法，除了使用 2-氯-4-(4-六氫吡啶基氧基)苺腈鹽酸鹽(D30) (1.5 克)，得到標題化合

五、發明說明 (32)

物(D34)之白色固體(1.56 克), ^1H NMR δ (CDCl_3): 7.57 (1H, d, $J=8.73$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.80$ Hz), 4.43 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.15-1.58 (1H, m)。

5 敘述 35

2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲酸鹽酸鹽
(D35)

將 2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苜腓(D34)
(1.56 克)溶解在濃 HCl 並在 125°C 加熱 72 小時, 每天四
10 次每隔 2 小時加入濃 HCl (10 毫升), 然後將反應混合物
蒸發至最少量, 與甲醇(3x30 毫升)及隨後與 MeOH/甲
醇(1:1 體積, 2x30 毫升)共同蒸發, 將殘留物溶解在甲
醇並加入丙酮直到沈澱物(氯化銨)形成, 將其過濾, 將
過濾液蒸發至最少體積, 在 50°C 之高真空下乾燥過
15 夜, 得到標題化合物(D35)之白色粉末(1.21 克), MS 電
子噴霧(+離子) 310 (MH^+)。

敘述 36

2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯鹽酸鹽
(D36)

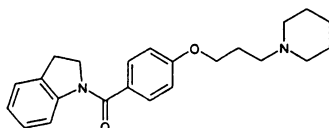
20 將 2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲酸鹽
酸鹽(D35) (0.20 克)溶解在亞硫醯氯(10 毫升)並迴流加
熱 1.5 小時, 經由蒸發將亞硫醯氯去除, 並將殘留物從
DCM (3x10 毫升)蒸發, 得到標題化合物(D36)(0.21
克)。

五、發明說明 (33)

實例 1

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]吲哚啉鹽酸鹽
(E1)

5

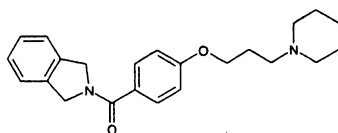


將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)
(150 毫克)在亞硫酰氯(4 毫升)之溶液迴流 1 小時，冷卻
10 至室溫並蒸發，將醯基氯從 DCM (2x3 毫升)再度蒸發，
將殘留物溶解在 DCM (5 毫升)及三乙胺(0.21 毫升)並添
加至吲哚啉(54 毫克)於 DCM (2 毫升)在室溫之攪拌溶液
中，將混合物攪拌 1 小時，用飽和的碳酸氫鈉溶液(5 毫
升)、水(3x5 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，將殘留
15 物層析(矽膠，梯度 4-8% MeOH 在 DCM)，在含所要產
物之流洗液中加入過量的氫氯酸(在二噁烷中的 4 莫耳
濃度溶液)，濃縮後得到標題化合物(E1)(126 毫克)，MS
電子噴霧(+離子) 365 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆):
10.21 (1H, s), 6.95-7.81 (8H, m), 4.14 (2H, t, J=6 Hz),
20 4.04 (2H, t, J=8 Hz), 2.80-3.00 (6H, m), 2.88 (2H, m),
2.20 (2H, m), 1.30-1.85 (6H, m)。

實例 2 (方法 A)

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚啉鹽酸
鹽(E2)

五、發明說明 (34)



使用實例 1 (E1)敘述之方法，經由與異吲哚啉(54
 5 毫克)反應，將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸
 鹽(D2) (150 毫克)轉化成標題化合物(E2)(產量=198 毫
 克)，MS 電子噴霧(+離子) 365 (MH⁺)，¹H NMR δ
 (DMSO-d₆): 10.33 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.02
 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (4H, m), 4.86 (2H, s), 4.82 (2H, s),
 10 4.13 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.80-3.52 (6H, m), 2.21 (2H, m),
 1.30-1.85 (6H, m)。

實例 2 (方法 B)

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚啉鹽酸
 鹽(E2)

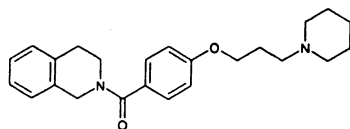
15 在 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2 (方
 法 B)；25 克)於 DCM (250 毫升)在室溫的攪拌懸浮液中
 加入草醯氯(10.92 毫升)及在 DCM 之 10% DMF (1 滴)，
 經 2 小時後，將溶液蒸發並從 DCM (100 毫升)及甲苯
 (100 毫升)再度蒸發，將醯基氯溶解在 DCM (400 毫升)
 20 並加入異吲哚啉鹽酸鹽(12.8 克)，將攪拌的混合物在冰
 中冷卻並加入三乙胺(46.4 毫升)歷經 20 分鐘，使混合
 物回到室溫並攪拌 1 小時，將溶液用飽和的碳酸氫鈉溶
 液(2x200 毫升)、水(2x200 毫升)、鹽水(200 毫升)清
 洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，將殘留物在矽膠快速管柱中

五、發明說明 (35)

層析[梯度 5-9% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM],
將含所要產物之流洗液蒸發並從 EtOH 再度蒸發, 得到
固體(27.5 克), 將其再度溶解在 DCM (300 毫升), 加入
在二噁烷中的 4 莫耳濃度 HCl (28.3 毫升)並蒸發, 使所
5 得的固體從 EtOH/乙醚結晶, 得到第二份產物(28.5
克), 使其從 MeOH/乙醚再結晶後得到標題化合物(E2)
(26.4 克)。

實例 3

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-3,4-二氫-1H-
10 異喹啉鹽酸鹽(E3)

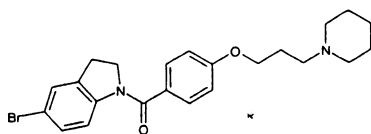


使用實例 1 (E1)敘述之方法, 經由與 1,2,3,4-四氫
15 異喹啉(133 毫克)反應, 將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)
苯甲酸鹽酸鹽(D2) (299 毫克)轉化成標題化合物(E3)(產
量=376 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 379 (MH⁺), ¹H
NMR δ (DMSO-d₆): 9.89 (1H, s), 7.00-7.45 (8H, m), 4.69
(2H, s), 4.11 (2H, t, J=6 Hz), 3.7 (2H, m), 3.46 (2H, m),
20 3.18 (2H, m), 2.89 (4H, m), 2.18 (2H, m), 1.30-1.87 (6H,
m)。

實例 4

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-溴吡啶鹽
酸鹽(E4)

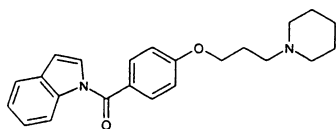
五、發明說明 (36)



使用實例 1 (E1)敘述之方法，經由與 5-溴吲哚啉
 5 (198 毫克)反應，將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸
 鹽酸鹽(D2) (299 毫克)轉化成標題化合物(E3)(產量=372
 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 443, 445 (MH⁺), ¹H NMR
 δ (DMSO-d₆): 10.05 (1H, s), 7.01-7.82 (7H, m), 4.11 (2H,
 t, J=6 Hz), 4.06 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.09
 10 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.30-1.87 (6H, m)。

實例 5

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]吲哚鹽酸鹽(E5)



15

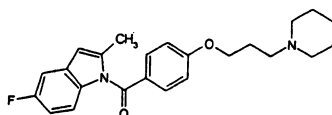
將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)
 (150 毫克)在亞硫酰氯(4 毫升)之溶液迴流 1 小時，冷卻
 至室溫並蒸發，將醯基氯從 DCM (2x3 毫升)再度蒸發，
 將殘留物溶解在 DCM (3 毫升)並添加至吲哚(59 毫克)及
 20 氫化鈉(40 毫克在油中的 60%懸浮液)於 DMF (2 毫升)在
 冰中冷卻之攪拌溶液中，將混合物攪拌 1 小時後在室溫
 2 小時，加入甲醇(2 毫升)並將混合物蒸發，將殘留物
 層析(矽膠，梯度 4-8% MeOH 在 DCM)，在含所要產物
 之流洗液中加入過量的氫氯酸(在二噁烷中的 4 莫耳濃

五、發明說明 (37)

度溶液), 濃縮後得到標題化合物(E5)(72 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 363 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.30 (1H, s), 6.75-8.22 (10H, m), 4.20 (2H, t, J=6 Hz), 2.80-3.55 (6H, m), 2.25 (2H, m), 1.25-1.91 (6H, m)。

5 實例 6

5-氟-2-甲基-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]吡啶鹽酸鹽(E6)

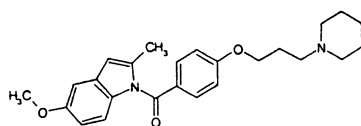


10

使用實例 5 (E5)敘述之方法, 從 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)及 5-氟-2-甲基-吡啶製備標題化合物(E6)。

實例 7

15 5-甲氧基-2-甲基-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]吡啶鹽酸鹽(E7)



20

使用實例 5 (E5)敘述之方法, 從 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)及 5-甲氧基-2-甲基-吡啶製備標題化合物(E7)。

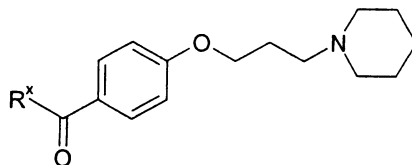
實例 8-10 (E8-10)

實例 8-10 是使用實例 1 (E1)敘述之方法, 從 4-(3-

五、發明說明 (38)

六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)及適當的胺製
備，並顯示與結構吻合之 ^1H NMR 及質譜數據。

5



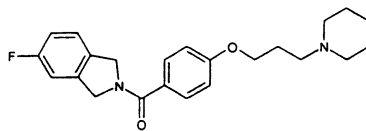
10

實例編號	R ^x	質譜 (ES ⁺)
E8		383 [M+H] ⁺
E9		379 [M+H] ⁺
E10		379 [M+H] ⁺

實例 11

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酰基]-5-氟異吲哚啉

15 鹽酸鹽(E11)



20 將 5-氟異吲哚啉鹽酸鹽(D8) (183 毫克)及二乙胺基
乙基聚苯乙烯(626 毫克, 3.2 毫莫耳/克)在 DCM (10 毫
升)在室溫之攪拌混合物中加入 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧
基)苯甲酰氯鹽酸鹽(223 毫克) (D3), 經 1 小時後, 將反
應混合物直接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含
10% .880 氨溶液)在 DCM], 將含所要產物之流洗液蒸

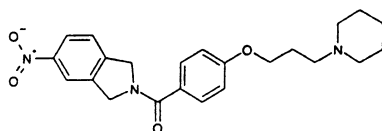
五、發明說明 (39)

發，再度溶解在 DCM，加入過量的氫氯酸(在二噁烷中的 4 莫耳濃度溶液)並蒸發，將殘留物用丙酮碾製，過濾，用丙酮清洗並乾燥後得到標題化合物(E11)(80 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 383 (MH⁺)，¹H NMR δ

- 5 (DMSO-d₆): 10.21 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05-7.50 (3H, m), 7.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.81 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.46 (2H, m), 3.15 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.28-1.92 (6H, m)。

實例 12

- 10 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-硝基異吲哚啉鹽酸鹽(E12)



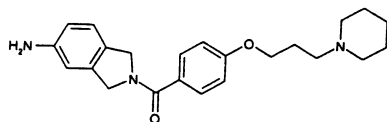
- 15 在 5-硝基異吲哚啉(2.27 克) (Fraenkel, Chem Ber 1900, 33, 2811)及 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(3.35 克) (D3)於 DCM (50 毫升)之冰冷卻攪拌混合物中逐滴加入三乙胺(5.56 毫升)，使反應混合物回到室溫，攪拌 1 小時後用飽和的碳酸氫鈉溶液(50 毫升)、
- 20 水(3x50 毫升)、鹽水(50 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，層析[矽膠，梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM]，得到自由態鹼(2.92 克)，將在 DCM (2 毫升)中的樣本(47 毫克)加入過量在二噁烷中的 4 莫耳濃度 HCl 並蒸發，得到標題化合物(E12)(51 毫克)，MS 電子

五、發明說明 (40)

噴霧(+離子) 410 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.20 (1H, s), 8.25 (2H, m), 7.62 (3H, m), 7.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.95 (4H, m), 4.14 (2H, t, J=6 Hz), 3.45 (2H, m), 3.20 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.28-1.92 (6H, m)。

5 實例 13

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-氨基異吲哚啉鹽酸鹽(E13)



10

在 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-硝基異吲哚啉鹽酸鹽(E12) (0.5 克)在 THF (50 毫升)之攪拌溶液中加入氯化鈦(III) (5.63 毫升在氫氯酸之 30%重量/體積溶液), 經 3 小時後, 加入 EDTA (2.85 克)及水(100

15 毫升)並將混合物攪拌 15 分鐘, 用碳酸鉀將混合物鹼化並用 DCM (2x75 毫升)萃取, 將合併的萃取液乾燥

(MgSO₄)並蒸發, 層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM], 得到自由態鹼(430 毫克),

20 將在 DCM (2 毫升)中的樣本(25 毫克)加入過量在二噁烷中的 4 莫耳濃度 HCl 並蒸發, 得到標題化合物(E13)(26

毫克), MS 電子噴霧(+離子) 380 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.41 (1H, s), 9.80 (2H, bs), 7.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.09-7.51 (3H, m), 7.03 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.85 (4H, m), 4.10 (2H, t, J=6 Hz), 3.45 (2H, m), 3.19 (2H, m),

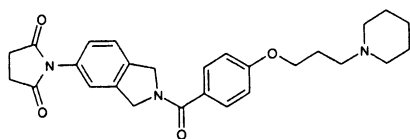
五、發明說明 (41)

2.91 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.28-1.95 (6H, m)。

實例 14

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(1-琥珀醯胺基)-異吲哚啉鹽酸鹽(E14)

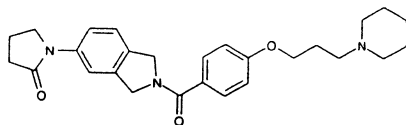
5



將琥珀酸酐(79 毫克)及 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-胺基異吲哚啉鹽酸鹽(E13)(150 毫克)之攪拌混合物在 150°C 稠合 2 小時，使混合物冷卻至室溫並分配在 EtOAc (10 毫升)及飽和的碳酸氫鈉溶液(10 毫升)之間，將有機層用水(2x10 毫升)、鹽水(10 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，將殘留物溶解在 DCM，加入過量在二噁烷中的 4 莫耳濃度 HCl 並蒸發，從 EtOH/乙醚結晶，得到標題化合物(E14)(90 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 462 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.15 (1H, s), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.08-7.54 (3H, m), 7.02 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.87 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.09-3.52 (8H, m), 2.91 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.30-1.88 (6H, m)。

20 實例 15

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(2-酮基-吡咯啶-1-基)-異吲哚啉鹽酸鹽(E15)



五、發明說明 (42)

在二乙胺基甲基聚苯乙烯(247 毫克, 3.2 毫莫耳/克)及 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-胺基異吲哚啉鹽酸鹽(E13)(150 毫克)在 DCM (5 毫升)在室溫之攪拌混合物中加入 4-溴丁醯氯(0.05 毫升)經 30 分鐘, 將

5 混合物過濾並蒸發, 將殘留物溶解在 DMF (5 毫升)並加入氫化鈉(18 毫克在礦物油中的 60%懸浮液)並攪拌 2 小時, 再度加入氫化鈉(18 毫克)並將混合物攪拌 1 小時, 將反應分配在 EtOAc (10 毫升)及飽和的碳酸氫鈉溶液 (10 毫升)之間, 將有機層用水(2x10 毫升)、鹽水(10 毫

10 升)清洗, 乾燥(MgSO₄)並蒸發, 層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氮溶液)在 DCM], 將含所要產物之流洗液蒸發, 再度溶解在 DCM, 加入過量的氫氯酸(在二噁烷中的 4 莫耳濃度溶液)並蒸發, 然後溶解在 DCM, 加入過量在二噁烷中的 4 莫耳濃度 HCl 並蒸

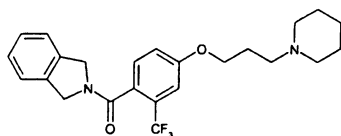
15 發, 從 EtOH/乙醚結晶, 得到標題化合物(E15)(77 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 448 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.15 (1H, s), 7.60 (4H, m), 7.34 (1H, m), 7.0 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.80 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.80 (2H, m), 3.05-3.58 (6H, m), 2.91 (2H, m), 2.21 (2H, m),

20 2.06 (2H, m), 1.28-1.90 (6H, m)。

實例 16

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苯甲醯基]異吲哚啉鹽酸鹽(E16)

五、發明說明 (43)

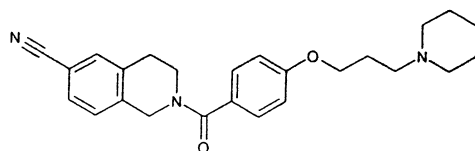


將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苯甲醯
 氯(D6) (150 毫克)於 DCM (10 毫升)之溶液添加至異吲
 5 哚啉(0.046 毫升)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(0.60 克, 3.2
 毫莫耳/克), 將混合物攪拌 16 小時, 然後直接填入矽膠
 管柱並用 0-10% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM 流
 洗, 將分離的自由態鹼溶解在 DCM (5 毫升)並加入 4 當
 10 量濃度 HCl/二噁烷溶液(1 毫升)並攪拌 10 分鐘, 將混合
 物濃縮, 使殘留物與甲苯(3x10 毫升)共同蒸發後在 50
 °C 之高真空下乾燥 16 小時, 得到標題化合物(E16)之米
 黃色固體(0.094 克), MS 電子噴霧(+離子) 433 (MH⁺),
¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.96 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.36
 Hz), 7.46-7.23 (6H, m), 4.82 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.20
 15 (2H, t, J=5.88 Hz), 3.47 (2H, m), 3.19 (2H, m), 2.87 (2H,
 m), 2.20 (2H, m), 1.80-1.38 (6H, m)。

實例 17

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-6-氰基-1,2,3,4-
 四氫異喹啉鹽酸鹽(E17)

20



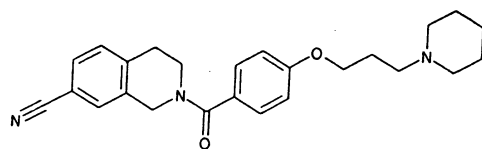
使用實例 1 敘述之方法, 從 4-(3-六氫吡啶-1-基丙

五、發明說明 (44)

氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(D3) (0.20 克)及 6-氟基-1,2,3,4-四
 氫異喹啉鹽酸鹽(WO 98/50363) (0.15 克)製備標題化合物且分離成白色固體(0.13 克), MS 電子噴霧(+離子)
 404 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.20 (1H, s), 7.69
 5 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.45 (3H, m), 7.02 (2H, d,
 J=8.6 Hz), 4.76 (1H, s), 4.11 (1H, t, J=5.9 Hz), 3.68 (2H,
 m), 3.44 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.90 (4H, m), 2.19 (2H, m),
 1.78-1.37 (6H, m)。

實例 18

- 10 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-氟基-1,2,3,4-
 四氫異喹啉鹽酸鹽(E17)



15

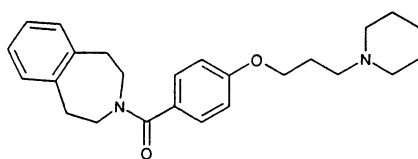
將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(D3)
 (0.14 克)於 DCM (10 毫升)之溶液添加至 7-氟基-1,2,3,4-
 四氫異喹啉鹽酸鹽(WO 98/50364) (0.08 克)及二乙胺基
 甲基聚苯乙烯(0.6 克, 3.2 毫莫耳/克), 將混合物攪拌
 20 16 小時, 然後直接填入矽膠管柱並用 0-10% MeOH (含
 10% .880 氟溶液)在 DCM 流洗, 將分離的自由態鹼溶解
 在 DCM (5 毫升)並加入 4 當量濃度 HCl/二噁烷溶液(1
 毫升)並攪拌 10 分鐘, 將混合物濃縮, 使殘留物與甲苯
 (3x10 毫升)共同蒸發後從乙醇/乙醚結晶, 並在 80°C 之

五、發明說明 (45)

高真空下乾燥 16 小時，得到標題化合物(E18)之米黃色固體(0.03 克)，MS 電子噴霧(+離子) 404 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.91 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.42 (3H, m), 7.02 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.73 (2H, s), 4.11 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.68 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.93 (4H, m), 2.20 (2H, m), 1.91-1.41 (6H, m)。

實例 19

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-1H-3-苕吡庚因鹽酸鹽(E19)



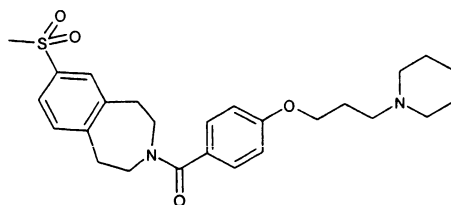
15 使用實例 1 敘述之方法，從 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(D3) (0.20 克)及 2,3,4,5-四氫-1H-3-苕吡庚因鹽酸鹽(WO 00/21851) (0.89 克)製備標題化合物且分離成白色固體(0.16 克)，MS 電子噴霧(+離子) 393 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.68 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.14 (4H, m), 7.00 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.10 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.81-3.45 (6H, m), 3.17 (2H, m), 2.90 (6H, m), 2.17 (2H, m), 1.83-1.37 (6H, m)。

實例 20

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-甲基磺醯基-

五、發明說明 (46)

2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡庚因鹽酸鹽(E20)



5

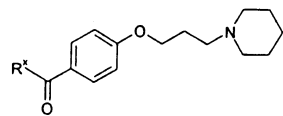
使用實例 1 敘述之方法，從 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(D3) (0.20 克)及 7-甲基磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡庚因鹽酸鹽(WO 00/21951) (0.17 克)製備標題化合物且分離成白色固體(0.24 克)，MS 電子噴霧(+離子) 471 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.83 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.11 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.71-3.45 (6H, m), 3.18 (6H, m), 3.05 (3H, s), 2.87 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.83-1.37 (6H, m)。

15 實例 21-49 (E21-E49)

實例 21-49 是使用實例 11 (E11)敘述之方法，從 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(D3)及適當的胺製備，並顯示與結構吻合之 ¹H NMR 及質譜數據。

20

五、發明說明 (47)

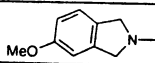
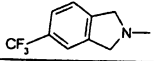
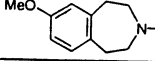
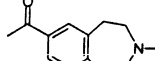
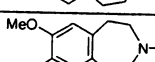
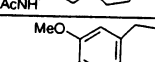
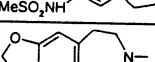
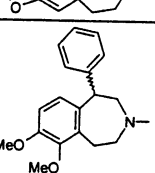
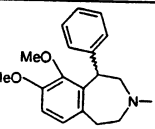
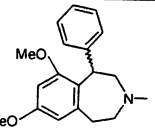
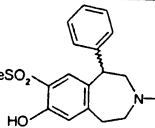
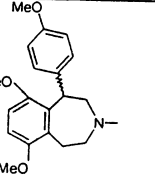
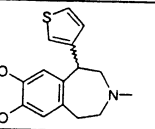
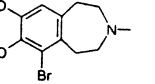
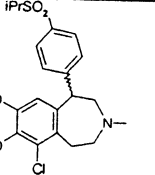


實例編號	R ^x	質譜 (ES ⁺)
E21		[M+H] ⁺ 393
E22		[M+H] ⁺ 463
E23		[M+H] ⁺ 472
E24		[M+H] ⁺ 427
E25		[M+H] ⁺ 443
E26		[M+H] ⁺ 407
E27		[M+H] ⁺ 393
E28		[M+H] ⁺ 393
E29		[M+H] ⁺ 469
E30		[M+H] ⁺ 515
E31		[M+H] ⁺ 439
E32		[M+H] ⁺ 534
E33		[M+H] ⁺ 534
E34		[M+H] ⁺ 455

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
計
線

五、發明說明 (48)

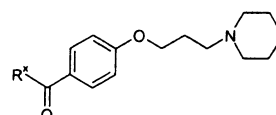
E35		$[M+H]^+$ 395
E36		$[M+H]^+$ 433
E37		$[M+H]^+$ 424
E38		$[M+H]^+$ 434
E39		$[M+H]^+$ 480
E40		$[M+H]^+$ 516
E41		$[M+H]^+$ 437
E42		$[M+H]^+$ 530
E43		$[M+H]^+$ 530
E44		$[M+H]^+$ 530
E45		$[M+H]^+$ 564
E46		$[M+H]^+$ 559
E47		$[M+H]^+$ 536
E48		$[M+H]^+$ 532
E49		$[M+H]^+$ 669

五、發明說明 (49)

實例 50-53 (E50-E53)

實例 50-53 是使用實例 11 (E11)敘述之方法，從 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽(D3)及適當的胺製備，並顯示與結構吻合之 ^1H NMR 及質譜數據。

5



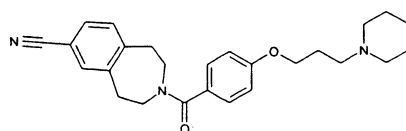
10

實例編號	R ^x	質譜 (ES ⁺)
E50		[M+H] ⁺ 397
E51		[M+H] ⁺ 413, 415
E52		[M+H] ⁺ 447, 449, 451
E53		[M+H] ⁺ 413, 415

15 實例 54

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-氟基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡庚因鹽酸鹽(E54)

20



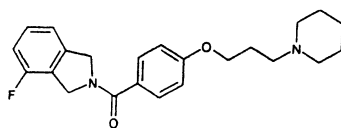
將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2) (150 毫克)於 DCM (5 毫升)在室溫之攪拌懸浮液中加入草醯氯(0.1 毫升)及在 DCM 之 10% DMF (1 滴)，經 1 小

五、發明說明 (50)

時後將溶液蒸發並從 DCM (2x5 毫升)再度蒸發，將醯基
 氯再度溶解在 DCM (10 毫升)並加入 7-氟基-2,3,4,5-四
 氫-1H-3-苄吡啶因(104 毫克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯
 (3.2 毫莫耳/克，626 毫克)，攪拌過夜後將混合物直接
 5 填入矽膠快速管柱[梯度 4-10% MeOH (含 10% .880 氮溶
 液)在 DCM]，將所要的流洗液蒸發，然後再度溶解在
 DCM 並加入過量在二噁烷之 4 當量濃度 HCl，從丙酮
 結晶後得到標題化合物(E54)(137 毫克)，MS 電子噴霧
 (+離子) 418 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.34 (1H,
 10 m), 7.65 (2H, m), 7.35 (3H, m), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz),
 4.11 (2H, t, J=6 Hz), 2.70-3.85 (14H, m), 2.19 (2H, m),
 1.79 (5H, m), 1.41 (1H, m)。

實例 55

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-4-氟異吲哚啉
 15 鹽酸鹽(E55)



將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸五氟苯酯(D10)
 20 (500 毫克)及 N-苄基-4-氟異吲哚啉(D9) (200 毫克)在
 IPA (10 毫升)在室溫之混合物中加入聚(甲基氫矽氧烷)
 (0.16 毫升)及在碳上的氫氧化鈦(30 毫克，20% Pd)並攪
 拌過夜，將混合物過濾並蒸發，將殘留物再度溶解在
 EtOAc (20 毫升)，用飽和的碳酸氫鈉溶液(10 毫升)、水

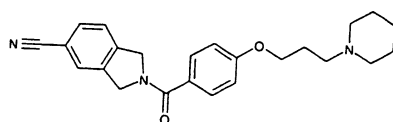
五、發明說明 (51)

(2x10 毫升)、鹽水(10 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，將殘留物在矽膠快速管柱上層析[梯度 2-8% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM]，將所要的流洗液蒸發，然後再度溶解在 DCM 並加入過量在二噁烷之 4 當量濃度 HCl，從丙酮結晶後得到標題化合物(E55)(65 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 383 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.15 (1H, m), 7.09-7.65 (7H, m), 4.89 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.46 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.79 (5H, m), 1.42 (1H, m)。

10 實例 56

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-氟基異吲哚啉鹽酸鹽(E56)

15



20

將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2) (150 毫克)於 DCM (5 毫升)在室溫之攪拌懸浮液中加入草醯氯(0.1 毫升)及在 DCM 之 10% DMF (1 滴)，經 1 小時後將溶液蒸發並從 DCM (2x5 毫升)再度蒸發，將醯基氯再度溶解在 DCM (10 毫升)並加入 5-氟基異吲哚啉三氟醋酸鹽(D16) (140 毫克)及三乙胺(0.3 毫升)，攪拌過夜後蒸發，將殘留物再度溶解在 EtOAc (20 毫升)，用飽和的碳酸氫鈉溶液(10 毫升)、水(2x10 毫升)、鹽水

五、發明說明 (52)

(10 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並蒸發，將殘留物在矽膠快速管柱上層析[梯度 2-8% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM]，將所要的流洗液蒸發，然後再度溶解在

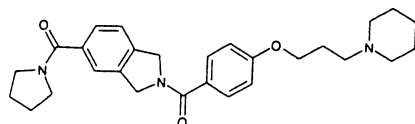
DCM 並加入過量在二噁烷之 4 當量濃度 HCl，從丙酮

- 5 結晶後得到標題化合物(E56)(60 毫克)，MS 電子噴霧(+離子) 390 (MH⁺)，¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.22 (1H, m), 7.48-7.90 (5H, m), 7.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.89 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.45 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.79 (5H, m), 1.40 (1H, m)。

10 實例 57

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-[(吡咯啉-1-基)羰基]異吲哚啉鹽酸鹽(E57)

15



將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2)

(101 毫克)於 DCM (5 毫升)在室溫之攪拌懸浮液中加入草醯氯(0.06 毫升)及在 DCM 之 10% DMF (1 滴)，經 1

- 20 小時後將溶液蒸發並從 DCM (2x5 毫升)再度蒸發，將醯基氯再度溶解在 DCM (10 毫升)並加入 5-[(吡咯啉-1-基)羰基]異吲哚啉鹽酸鹽(D18) (85 毫克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫莫耳/克，421 毫克)，攪拌過夜後，將混合物直接填入矽膠快速管柱[梯度 6-9% MeOH (含

五、發明說明 (53)

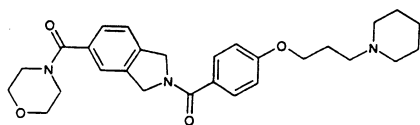
10% .880 氮溶液)在 DCM], 將所要的流洗液蒸發, 然後再度溶解在 DCM 並加入過量在二噁烷之 4 當量濃度 HCl, 從丙酮結晶後得到標題化合物(E57)(137 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 390 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆):

5 10.09 (1H, m), 7.00-7.64 (7H, m), 4.86 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.37 (4H, m), 3.17 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.82 (11H, m), 1.41 (1H, m)。

實例 58

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-[(嗎福啉-4-基)羰基]異吲哚啉鹽酸鹽(E58)

10



15 將 4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(D2) (262 毫克)於 DCM (5 毫升)在室溫之攪拌懸浮液中加入草醯氯(0.15 毫升)及在 DCM 之 10% DMF (1 滴), 經 1 小時後將溶液蒸發並從 DCM (2x5 毫升)再度蒸發, 將醯基氯再度溶解在 DCM (10 毫升)並加入 5-[(嗎福啉-4-基)羰基]異吲哚啉三氟醋酸鹽(D20) (305 毫克)及三乙胺

20 (0.61 毫升), 攪拌過夜後蒸發, 將殘留物再度溶解在 EtOAc (20 毫升), 用飽和的碳酸氫鈉溶液(10 毫升)、水 (2x10 毫升)、鹽水(10 毫升)清洗, 乾燥(MgSO₄)並蒸發, 將殘留物在矽膠快速管柱上層析[梯度 6-9% MeOH

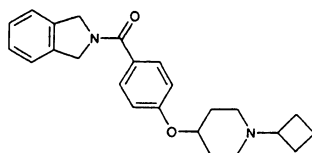
五、發明說明 (54)

(含 10% .880 氨溶液)在 DCM], 將所要的流洗液蒸發, 然後再度溶解在 DCM 並加入過量在二噁烷之 4 當量濃度 HCl, 從 EtOH/乙醚結晶後得到標題化合物(E58)(170 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 478 (MH⁺), ¹H NMR δ

- 5 (DMSO-d₆): 10.32 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.49 (5H, m), 7.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.86 (4H, m), 4.13 (2H, t, J=6 Hz), 3.45 (8H, m), 3.17 (2H, m), 2.92 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.80 (5H, m), 1.41 (1H, m)。

實例 59

- 10 N-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}異吲哚啉鹽酸鹽(E59)



15

- 將 4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯鹽酸鹽(D25) (0.25 克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫莫耳/克, 1.13 克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌混合物中加入異吲哚啉(0.098 克)並攪拌 16 小時, 將反應混合物直接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM], 將含所要的產物之流洗液蒸發, 再度溶解在 DCM, 加入過量的氫氯酸(在乙醚之 1 莫耳濃度溶液)後濃縮, 使殘留物從丙酮結晶後得到標題化合物(E59)之白色粉末(220 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 377 (MH⁺),
- 20

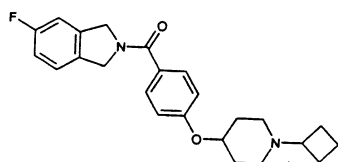
五、發明說明 (55)

^1H NMR δ (DMSO- d_6): 10.62 (1H, m), 7.62 (2H, m), 7.40-7.25 (4H, m), 7.08 (2H, m), 4.82 (4H, m), 4.64 (1H, m), 3.81-3.58 (1H, m), 3.45-3.20 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.38-1.62 (10H, m)。

5 實例 60

N-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}-5-氟-異
 吲哚啉鹽酸鹽(E60)

10



15

將 4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯鹽酸
 鹽(D25) (0.20 克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫莫耳/
 克, 0.80 克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌混合物中加
 入 5-氟異吲哚啉(0.101 克)並攪拌 16 小時, 將反應混合
 物直接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氫溶
 液)在 DCM], 將含所要的產物之流洗液蒸發, 再度溶解
 在 DCM, 加入過量的氫氯酸(在乙醚之 1 莫耳濃度溶液)
 後濃縮, 使殘留物從丙酮結晶後得到標題化合物(E60)

20

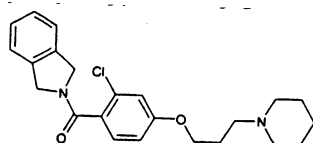
之白色粉末(150 毫克), MS 電子噴霧(+離子) 395
 (MH^+), ^1H NMR δ (DMSO- d_6): 10.60 (1H, m), 7.62 (2H,
 m), 7.42-7.06 (5H, m), 4.85 (4H, m), 4.66 (1H, m), 3.75-
 3.55 (1H, m), 3.45-3.20 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.41-1.62
 (10H, m)。

五、發明說明 (56)

實例 61

N-[2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚啉
鹽酸鹽(E61)

5

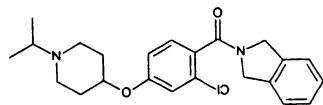


將 2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯氯鹽酸鹽
(D28) (0.10 克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫莫耳/
10 克, 0.8 克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌混合物中加
入異吲哚啉(0.031 克)並攪拌 16 小時, 將反應混合物直
接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氮溶液)
在 DCM], 將含所要的產物之流洗液蒸發, 再度溶解在
DCM, 加入過量的氫氯酸(在乙醚之 1 毫莫耳濃度溶液)後
15 濃縮, 使殘留物從丙酮結晶後得到標題化合物(E61)之
白色固體(0.083 克), MS 電子噴霧(+離子) 399/401
(MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.90 (1H, m), 7.41 (2H,
m), 7.28 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.02 (1H, m), 4.83 (2H, s),
4.50 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.45 (2H, m), 3.25
20 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.87-1.30 (6H, m)。

實例 62

N-{2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}異
吲哚啉鹽酸鹽(E62)

五、發明說明 (57)

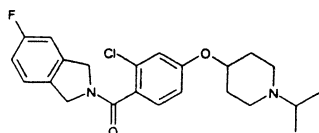


- 將 2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯
 5 鹽酸鹽(D33) (0.20 克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫
 莫耳/克, 1.0 克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌混合物
 中加入異吲哚啉(0.08 克)並攪拌 16 小時, 將反應混合
 物直接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氮溶
 液)在 DCM], 將含所要的產物之流洗液蒸發, 再度溶解
 10 在 DCM, 加入過量的氫氯酸(在乙醚之 1 莫耳濃度溶液)
 後濃縮, 使殘留物從丙酮結晶後得到標題化合物(E62)
 之白色固體(0.09 克), MS 電子噴霧(+離子) 399/401
 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.90 (1H, s), 7.33-7.10
 (6H, m), 6.96 (1H, m), 4.82-4.51 (3H, m), 4.39 (3H, m),
 15 3.35 (2H, m), 3.00 (2H, m), 2.11-1.80 (4H, m), 1.17 (6H,
 m)。

實例 63

N-{2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}-5-
 氟-異吲哚啉鹽酸鹽(E63)

20



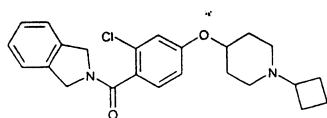
將 2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯

五、發明說明 (58)

鹽酸鹽(D33) (0.20 克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫
莫耳/克, 1.0 克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌混合物
中加入 5-氟異吲哚啉鹽酸鹽(D8) (0.10 克)並攪拌 16 小
時, 將反應混合物直接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH
5 (含 10% .880 氟溶液)在 DCM], 將含所要的產物之流洗
液蒸發, 再度溶解在 DCM, 加入過量的氫氯酸(在乙醚
之 1 莫耳濃度溶液)後濃縮, 使殘留物從丙酮結晶後得
到標題化合物(E63)之白色固體(0.09 克), MS 電子噴霧
(+離子) 417/419 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 9.80 (1H,
10 s), 7.22-6.81 (6H, m), 4.70-4.39 (3H, m), 4.25 (3H, m),
3.24 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.10-1.70 (4H, m), 1.06 (6H,
m)。

實例 64

N-{2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}異
15 吲哚啉鹽酸鹽(E64)



20 將 2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯
鹽酸鹽(D36) (0.20 克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫
莫耳/克, 1.0 克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌混合物
中加入異吲哚啉(0.08 克)並攪拌 16 小時, 將反應混合
物直接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氟溶

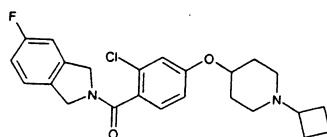
五、發明說明 (59)

液)在 DCM], 將含所要的產物之流洗液蒸發, 再度溶解在 DCM, 加入過量的氫氯酸(在乙醚之 1 莫耳濃度溶液)後濃縮, 使殘留物從丙酮結晶後得到標題化合物(E64)之白色固體(0.08 克), MS 電子噴霧(+離子) 411/413

- 5 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.55 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.27 (4H, m), 7.11 (1H, m), 4.89-4.68 (3H, m), 4.52 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.46-3.18 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.40-1.63 (10H, m)。

實例 65

- 10 N-{2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}-5-氟-異吲哚啉鹽酸鹽(E65)



15

- 將 2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯氯鹽酸鹽(D36) (0.20 克)及二乙胺基甲基聚苯乙烯(3.2 毫莫耳/克, 0.8 克)於 DCM (10 毫升)在室溫之攪拌混合物中加入 5-氟異吲哚啉鹽酸鹽(D8) (0.10 克)並攪拌 16 小時, 將反應混合物直接層析[矽膠, 梯度 0-10% MeOH (含 10% .880 氨溶液)在 DCM], 將含所要的產物之流洗液蒸發, 再度溶解在 DCM, 加入過量的氫氯酸(在乙醚之 1 莫耳濃度溶液)後濃縮, 使殘留物從丙酮結晶後得到標題化合物(E65)之白色固體(0.14 克), MS 電子噴霧
- 20

五、發明說明 (60)

(+離子) 430/432 (MH⁺), ¹H NMR δ (DMSO-d₆): 10.48 (1H, s), 7.46-7.06 (6H, m), 4.88-4.60 (3H, m), 4.51 (2H, m), 3.80-3.55 (1H, m), 3.46-3.18 (2H, m), 2.88 (2H, m), 2.38-1.64 (10H, m)。

5 前驅物之製備

關於製備上述實例之部份前驅物是從下列參考文獻製備：

經取代之異吡啶啉：5-氟異吡啶啉(W. Adcock et al., Aust J Chem 1976, 29, 2571), 5-甲氧基異吡啶啉及 5-三
10 氟甲氧基異吡啶啉(N E Austin et al., Bioorg Med Chem Lett., 2001, 11, 5, 685), 5-硝基異吡啶啉(Fraenkel, Chem Ber 1900, 33, 2811)。

經取代之 1,2,3,4-四氫異喹啉：6-氟基-1,2,3,4-四氫異喹啉(WO9850363, SmithKline Beecham), 7-氟基-
15 1,2,3,4-四氫異喹啉(WO9850364, SmithKline Beecham), 其他經取代之 1,2,3,4-四氫異喹啉之製備：G E Stocker, Tet. Lett., 1996, 37 (31), 5453。

經取代之苄吡啶庚因：7-氟基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶庚因、7-乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶庚因及 7-甲基
20 磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶庚因(WO0021951, SmithKline Beecham, N E Austin et al., Bioorg Med Chem Lett., 2000, 10, 22, 2553), 1-芳基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶庚因(J. Med. Chem., 1986, 29 (11), 2315)。

縮寫

五、發明說明 (61)

Boc	第三丁酯基
EtOAc	醋酸乙酯
h	小時
min	分鐘
DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇
rt	室溫
DCC	二環己基碳化二亞胺
DMF	二甲基甲醯胺
IPA	異丙醇
TFA	三氟醋酸
HOBT	1-羥基苯並三唑
EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

在本說明書中提到的全部出版品，包括但不限於專利及專利申請案，是併於本文供參考如同各出版品是特定且獨立地併於本文供參考作為充分說明。

生物數據

- 5 含組織胺 H3 受體之細胞膜製劑可根據下列方法製備：

(i) 產生組織胺 H3 細胞系

- 將 DNA 編碼的人類組織胺 H3 基因(Huvar, A. *et al.* (1999) Mol. Pharmacol. **55**(6), 1101-1107)複製成持久介
 10 體 pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen)並經由酵素 BamH1 及 Not-1 限制血漿 DNA 之消化將其 cDNA 從其介體分離並

五、發明說明 (62)

結紮至可誘發的表達介體 pGene (InVitrogen)用相同的
酵素消化，根據美國專利 5,364,791、5,874,534 及
5,935,934 號進行 GeneSwitch™系統(其中轉殖基因表達
在無誘發劑時是關閉且在無誘發劑時是開啟之系統)，
5 將結紮的 DNA 轉化成適當的 DH5 α E. Coli 宿主細菌細
胞且植入含 50 微克/毫升的 Zeocin™(使細胞之選擇表達
存在於 pGene 及 pSwitch 的 sh ble 基因之抗生素)之
Luria Broth (LB)瓊脂，經由限制分析鑑定含再結紮的質
體之菌落，用於轉染至哺乳動物細胞之 DNA 是從含
10 pGeneH3 質體的宿主細菌之 250 毫升培養液製備並根據
製造商之說明書(Qiagen)使用 DNA 製劑藥盒(Qiagen
Midi-Preo)分離。

在使用前 24 小時，將先前轉染 pSwitch 調節性質
體(InVitrogen)之 CHO K1 細胞在 2×10^6 細胞下植入每個
15 T75 燒瓶之含補充 10%體積/體積透析的牛犢血清、L-穀
鹽胺酸及濕黴素(100 微克/毫升)之 Hams F12
(GIBCOBRL, Life Technologies)介質之完全介質
(Complete Medium)內，使用 Lipofectamine 並根據製造
商之說明書(InVitrogen)將質體 DNA 轉染至細胞內，轉
20 染經 48 小時後，將細胞放入補充 500 微克/毫升
Zeocin™之完全介質內。

選擇後經 10-14 天，將 10 毫微莫耳濃度之
Mifepristone (InVitrogen)添加至培養介質內而誘發受體
之表達，誘發經 18 小時後，使用乙二胺四醋酸(EDTA;

五、發明說明 (63)

- 1:5000; InVitrogen)將細胞從燒瓶脫離，隨後用磷酸延緩衝化的鹽水 pH 7.4 清洗數次並再度懸浮在含無酚紅並補充 Earles 鹽及 3% Foetal Clone II (Hyclone)之最少必要介質 (Minimum Essential Medium, MEM)之分類介質 (Sorting Medium)中，在冰中培養 60 分鐘，隨後在分類介質中清洗兩次，將約 1×10^7 細胞經由使用兔子多克隆抗體對產生的組織胺 H3 受體之 N-末端部份染色而檢視受體表達，經由在冰中與和 Alexa 488 螢光指示劑 (Molecular Probes)共軛之山羊抗兔子抗體培養 60 分鐘，偵測結合抗體之受體，用分類介質清洗兩次後，將細胞經由 50 微米 Filcon™ (BD Biosciences)過濾且隨後在配備自動細胞沈積裝置之 FACS Vantage SE Flow Cytometer 上分析，對照組細胞是在類似方式下處理之無誘發的細胞，陽性染色的細胞以單一細胞分類至 96-槽平板，其中含有 500 微克/毫升 Zeocin™ 之完全介質且使其膨脹後經由抗體及配體結合研究再度分析受體表達，選擇 3H3 之複製體用於細胞膜製備。

(ii)從培養的細胞製備細胞膜

- 提案之全部步驟是在 4°C 並使用預先冷卻的試劑進行，將細胞丸粒再度懸浮在含 50 毫莫耳濃度 N-2-羥基乙基六氫吡啶-N'-2-乙磺酸 (HEPES) (pH 7.40) 補充 10^{-4} 莫耳濃度亮肽素 (乙醯基-亮胺酸醯基-亮胺酸醯基-精胺酸醛 Sigma L2884)、25 微克/毫升桿菌肽 (Sigma B0125)、1 毫莫耳濃度乙二胺四醋酸 (EDTA)、1 毫莫耳

五、發明說明 (64)

濃度苯基甲基磺醯基氟(PMSF)及 2×10^{-6} 莫耳濃度胃蛋白酶抑制素 A (Sigma)之 10 倍體積緩衝液 A2, 然後在 1 升的玻璃 Waring 混合器內將細胞經由 2x15 秒之爆裂而均勻化, 隨後在 500g 離心 20 分鐘, 將上清液在

- 5 48,000g 旋轉 30 分鐘, 然後經由漩渦經 5 秒將九粒再度懸浮在 4 倍體積緩衝液 A2, 然後在 Dounce 均勻器內均勻化(10-15 次衝擊), 此時將製劑等分至聚丙烯管內並在 -70°C 儲存。

本發明化合物可根據下列測試法測試試管內生物活
10 性：

(I)組織胺 H3 結合測試法

對於測試的各化合物, 在白壁透明底 96 槽平板中加入：

- (a) 10 微升測試化合物(或 10 微升碘酚普
15 (iodophenpropit)(一種已知的組織胺 H3 拮抗劑), 最終濃度是 10 毫莫耳濃度), 在 10% DMSO 中稀釋至所要的濃度；

- (b) 將 10 微升 ^{125}I 4-[3-(4-碘苯基甲氧基)丙基]-1H-
20 咪唑(碘丙芬(iodoproxyfan))(Amersham; 1.85 MBq/微升或 $50\mu\text{Ci}$ /毫升；比活性 $\sim 2000\text{Ci}$ /毫莫耳)在測試緩衝液(50 毫莫耳濃度參(羥甲基)胺基甲烷緩衝液(TRIS) pH 7.4、0.5 毫莫耳濃度乙二胺四醋酸(EDTA)而)中稀釋至 200pM, 得到最終濃度是 20pM；及

- (c) 製備 80 微升球珠/細胞膜混合物是經由將

五、發明說明 (65)

WGA-PVT 型之 Scintillation Proximity Assay (SPA)球珠在 100 毫克/毫升下懸浮在測試緩衝液內，隨後與細胞膜(根據上述方法製備)混合並稀釋在測試緩衝液內，得到最終體積是 80 微升，其每槽含 7.5 微克蛋白質及

- 5 0.25 毫克球珠，將混合物在室溫及滾軸上預先混合 60 分鐘，將平板搖動 5 分鐘，然後將其在室溫下放置 3-4 小時後，在 1 分鐘正常化的氚計數提案中在 Wallac Microbeta 計數器上讀取，使用 4-參數對數程式分析數據。

10 (II) 組織胺 H3 功能拮抗劑測試法

對於測試的各化合物，在白壁透明底 96 槽平板中加入：

- (a) 10 微升測試化合物(或 10 微升鳥苷 5'-三磷酸鹽 (GTP)(Sigma)作為非特異性結合對照)，在測試緩衝液
15 (20 毫莫耳濃度 N-2-羥基乙基六氫吡啶-N'-2-乙磺酸 (HEPES)+100 毫莫耳濃度 NaCl+10 毫莫耳濃度 $MgCl_2$, pH 7.4 NaOH)中稀釋至所要的濃度；

- (b)經由將小麥胚凝集素-聚乙烯基甲苯(WGA-PVT)閃爍接近測試法(SPA)珠在 100 毫克/毫升懸浮於測試緩衝液中，隨後與細胞膜(根據上述方法製備)混合並在測試緩衝液中稀釋而得到最終體積是 60 微升而製備之 60
20 微升珠/細胞膜/GDP 混合物，其中每槽含 10 微克蛋白質及 0.5 毫克珠，在添加至平板前在滾軸上將混合物在 4°C 預先混合 30 分鐘，加入最終濃度是 10 微莫耳濃度

五、發明說明 (66)

之鳥苷 5'-二磷酸鹽(GDP)(Sigma;在測試緩衝液中稀釋);

經由搖動 30 分鐘將平板在室溫培養使拮抗劑與受體/珠平衡，隨後加入：

- 5 (c)最終濃度是 0.3 微莫耳濃度之 10 微升組織胺(Tocris); 及

- (d) 20 微升鳥苷 5'[Y35-S]硫三磷酸鹽，三乙基胺鹽(Amersham; 放射性濃度=37kBq/微升或 1mCi/毫升；比活性 1160Ci/毫莫耳)在測試緩衝液中稀釋至 1.9 毫微莫耳濃度而得到最終濃度是 0.38 毫微莫耳濃度。
- 10

- 然後在室溫下將平板在搖動器上培養 30 分鐘，隨後在 1500 rpm 離心 5 分鐘，完成離心後的 3 及 6 小時之間，在 1 分鐘正常化的氚計數提案下，在 Wallac Microbeta 計數器上讀取平板，使用 4-參數對數方程式分析數據，基底活性以最小使用，也就是組織胺沒有添加至槽內。
- 15

結果

- 實例 E1-E49 之化合物在組織胺 H3 功能拮抗劑測試法中測試且顯示 pK_b 值 ≥ 7.5 ，特別是實例 E1-2、E4-12、E15-19、E21-31、E33、E35-36、E38-39、E41-42、E44-45、E47、E50-51、E54-55、E59-61 及 E64-65 顯示 pK_b 值 ≥ 8.5 。
- 20

四、中文發明摘要（發明之名稱：

新穎化合物

)

本發明係關於具有藥理活性之新穎二環苺醯胺衍生物，其製法，含彼之組成物及其用於治療神經及精神性疾病之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：

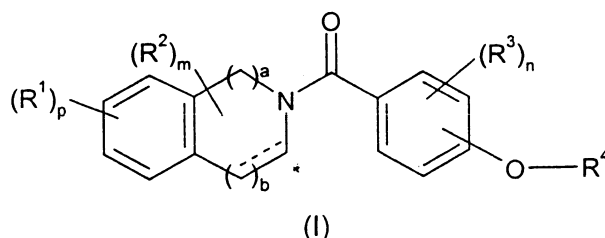
)

NOVEL COMPOUNDS

The present invention relates to novel bicyclic benzamide derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

六、申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中：

- R^1 及 R^2 獨立地代表鹵基、羥基、氰基、硝基、酮基、
鹵基 C_{1-6} 烷基、多鹵基 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、多
10 鹵基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷
氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷酯基、芳基、雜芳
基、雜環基、芳基 C_{1-6} 烷基、雜芳基 C_{1-6} 烷基、雜環基
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷
15 基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基 C_{1-6} 烷基、芳基磺醯基、
芳基磺醯氧基、芳基磺醯基 C_{1-6} 烷基、芳氧基、-CO-芳
基、-CO-雜環基、-CO-雜芳基、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基 C_{1-6}
烷基、 C_{1-6} 烷基醯胺基 C_{1-6} 烷基、芳基磺醯胺基、芳基
胺基磺醯基、芳基磺醯胺基 C_{1-6} 烷基、芳基羧醯胺基
20 C_{1-6} 烷基、芳醯基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷醯基、或
 $NR^{15}R^{16}$ 、- $NR^{15}CO$ -芳基、- $NR^{15}CO$ -雜環基、- $NR^{15}CO$ -
雜芳基、- $CONR^{15}R^{16}$ 、- $NR^{15}COR^{16}$ 、- $NR^{15}SO_2R^{16}$ 或 -
 $SO_2NR^{15}R^{16}$ ，其中 R^{15} 及 R^{16} 各獨立地代表氫或 C_{1-6} 烷
基；其中 R^1 及 R^2 之該芳基、雜芳基及雜環基可視需要

六、申請專利範圍

經一或多個(例如 1、2 或 3 個)相同或不同且選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、酮基、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、 C_{1-6} 烷基醯胺基或 C_{1-6} 烷基磺醯胺基之取代基取代；

- 5 a 及 b 獨立地代表 0、1 或 2，使得 a 及 b 不能同時代表 0；

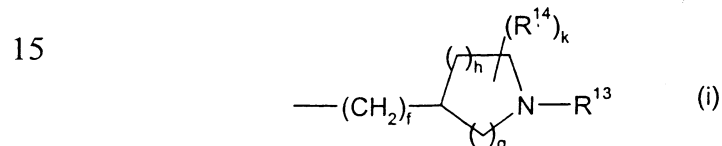
—是單鍵或雙鍵；

R^3 代表鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、胺基或三氟甲基；

- 10 m 及 n 獨立地代表 0、1 或 2；

p 代表從 0 至 3 之整數，使得當 p 是大於 1 之整數時，兩個 R^1 基可以連接而形成一個雜環基；

R^4 代表 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ 或式(i)之基：



其中 q 是 2、3 或 4；

- 20 R^{11} 及 R^{12} 獨立地代表 C_{1-6} 烷基或與和其連接之氮原子一起代表視需要經一或兩個 R^{17} 基取代之 N-鍵結的雜環基；

R^{13} 代表氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基或雜環基；

R^{14} 及 R^{17} 獨立地代表鹵基、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、

六、申請專利範圍

OH、二 C_{1-6} 烷基胺基或 C_{1-6} 烷氧基；

f 及 k 獨立地代表 0、1 或 2；

g 是 0、1 或 2 且 h 是 0、1、2 或 3，使得 g 及 h 不能同時為 0；

5 或其溶劑化物。

2.根據申請專利範圍第 1 項定義之化合物，其中 R^1 代表鹵基、羥基、氰基、硝基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{15}COR^{16}$ 、多鹵基 C_{1-6} 烷基、雜環基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷醯基、芳基磺醯胺基、芳基
10 胺基磺醯基、 $-NR^{15}SO_2R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-CO-$ 雜環基或兩個 R^1 基連結而形成一個雜環基。

3.根據申請專利範圍第 2 項定義之化合物，其中 p 代表 1 且 R^1 代表氟或氰基。

4.根據申請專利範圍第 1 項定義之化合物，其中 p 代表
15 0。

5.根據申請專利範圍第 1 至 4 項任一項定義之化合物，其中 m 代表 1 且 R^2 代表 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基。

6.根據申請專利範圍第 1 至 4 項任一項定義之化合物，
20 其中 m 代表 0。

7.根據申請專利範圍第 1 至 6 項任一項定義之化合物，其中 n 代表 1 且 R^3 代表鹵基或多鹵基 C_{1-6} 烷基。

8.根據申請專利範圍第 1 至 6 項任一項定義之化合物，其中 n 代表 0。

六、申請專利範圍

- 9.根據申請專利範圍第 1 至 8 項任一項定義之化合物，其中 a 是 1 且 b 是 0。
- 10.根據申請專利範圍第 1 至 9 項任一項定義之化合物，其中 --- 是單鍵。
- 5 11.根據申請專利範圍第 1 至 10 項任一項定義之化合物，其中 $-\text{O}-\text{R}^4$ 是存在於苯基之 4-位置。
- 12.根據申請專利範圍第 1 至 11 項任一項定義之化合物，其中 R^4 代表 $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，q 代表 3 且 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 代表未經取代之六氫吡啶基。
- 10 13.根據申請專利範圍第 1 至 11 項任一項定義之化合物，其中 R^4 代表式(i)之基，f 代表 0，h 代表 1，g 代表 2，k 代表 0 且 R^{13} 代表 C_{3-8} 環烷基。
- 14.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係
N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基] 吲哚啉；
- 15 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚啉；
N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉；
N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-溴吲哚啉；
N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]吲哚；
- 20 5-氟-2-甲基-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]吲哚；
5-甲氧基-2-甲基-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]吲哚；
N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-氟吲哚啉；

六、申請專利範圍

- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-2-甲基吡啶
啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1,2,3,4-四氫喹
啉；
- 5 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-硝基異吡啶
啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-胺基異吡啶
啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(1-琥珀醯胺
10 基)-異吡啶啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(2-酮基-吡咯
啶-1-基)-異吡啶啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)-2-三氟甲基-苯甲醯基]異
吡啶啉；
- 15 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-6-氟基-1,2,3,4-
四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-氟基-1,2,3,4-
四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-2,3,4,5-四氫-
20 1H-3-苄吡啶因；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-甲基磺醯基-
2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-3,3-二甲基吡
啶啉；

六、申請專利範圍

- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-甲氧基-6-三
氟甲基-吡啶；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(二甲胺基磺
醯基)-吡啶；
- 5 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(甲亞磺醯
基)-吡啶；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(甲磺醯基)-
吡啶；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-乙醯基-吡
10 啶；
- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-2-甲基-
1,2,3,4-四氫喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-6-甲基-1,2,3,4-
四氫喹啉；
- 15 (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-苄基-
1,2,3,4-四氫異喹啉；
- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-苄基-6,7-
二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-6,7-二甲氧基-
20 1,2,3,4-四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-(苯基磺醯胺
基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-(苯基胺基磺
醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

六、申請專利範圍

- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-苯基-1,2,3,4-四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-甲氧基異喹啉；
- 5 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-三氟甲基異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- 10 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-乙醯胺基-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-甲基磺醯胺基-8-甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因
- 15 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-6,7,8,9-四氫-5H-[1,3]二氧茂並[4,5-h][3]苄吡啶因；
- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-苯基-6,7-二甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-苯基-8,9-二甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- 20 (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-苯基-7,9-二甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-苯基-7-羥基-8-甲基磺醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；

六、申請專利範圍

- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-(4-甲氧基苯基)-6,9-二甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-噻吩基-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- 5 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-6-溴-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- (±)-N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-1-(4-異丙基磺醯基)-6-氯-7,8-二甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- 10 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-6-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7,8-二氯-1,2,3,4-四氫異喹啉；
- 15 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-8-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-7-氰基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苄吡啶因；
- 20 N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-4-氟異吲哚啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-氰基異吲哚啉；
- N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-[(吡咯啶-1-

六、申請專利範圍

基)羰基]異吲哚啉；

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-[(嗎福啉-4-基)羰基]異吲哚啉；

N-[2-氯-4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚
5 啉；

N-{2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}異
吲哚啉；

N-{2-氯-4-[(1-異丙基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}-5-
氟-異吲哚啉；

10 N-{2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}異
吲哚啉；或

N-{2-氯-4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}-5-
氟-異吲哚啉；

或其藥學上可接受的鹽。

15 15.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係

N-[4-(3-六氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]-5-氟異吲哚
啉；

N-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}異吲哚
啉；或

20 N-{4-[(1-環丁基-4-六氫吡啶基)氧基]苯甲醯基}-5-氟異
吲哚啉；

或其藥學上可接受的鹽。

16.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 N-[4-(3-六

六、申請專利範圍

氫吡啶-1-基丙氧基)苯甲醯基]異吲哚啉或其藥學上可接受的鹽。

17.一種醫藥組成物，其含根據申請專利範圍第 1 至 16 項任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的賦形劑或載劑。

18.根據申請專利範圍第 1 至 16 項任一項定義之式(I)化合物在醫療上的用途。

19.根據申請專利範圍第 1 至 16 項任一項定義之式(I)化合物，其用於治療神經性疾病。

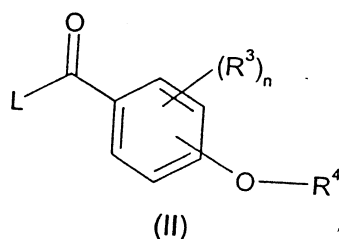
20.一種根據申請專利範圍第 1 至 16 項任一項定義之式(I)化合物製造藥劑用於治療神經性疾病之用途。

21.一種治療神經性疾病之方法，其包括將有效量根據申請專利範圍第 1 至 16 項任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽用藥至對其有需要之病人。

22.一種用於治療神經性疾病之醫藥組成物，其含根據申請專利範圍第 1 至 16 項任一項定義之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載劑。

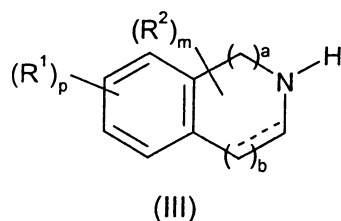
23.一種用於製備式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽之方法，此方法包括：

(a) 使式(II)化合物



六、申請專利範圍

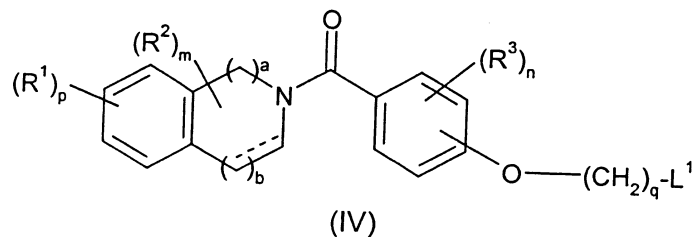
與式(III)化合物或其經保護之衍生物反應，



5

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 a 、 b 、 m 、 n 及 p 相同於申請專利範圍第 1 項之定義且 L 是 OH 或合適的釋離基；或
(b) 製備式(I)化合物其中 R^4 代表 $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ ，其包括使式(IV)化合物

10



15

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 、 b 、 m 、 n 、 p 及 q 相同於申請專利範圍第 1 項之定義且 L^1 代表合適的釋離基；與式 $HNR^{11}R^{12}$ 化合物反應，其中 R^{11} 及 R^{12} 相同於申請專利範圍第 1 項之定義；且視需要隨後
(c) 去除保護經保護之式(I)化合物；且視需要隨後
(d) 交互轉化成其他式(I)化合物。

20

(一)、本案指定代表圖為：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

