



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201031661 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：099104090

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/02 (2006.01)

C07D487/02 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4738(2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/17

美國

61/153,138

(71)申請人：塔格賽普特公司(美國) TARGACEPT, INC. (US)

美國

(72)發明人：海蒂 波溫德 欣夫 BHATTI, BALWINDER SINGH (US)；庫斯柏森 提姆斯 J CUTHBERTSON, TIMOTHY J. (US)；瑪茲洛夫 安納拓利 MAZUROV, ANATOLY (US)；小米雀納 喬瑟夫 派克 MITCHENER, JR., JOSEPH PIKE (US)；穆諾斯 茱莉歐 A MUNOZ, JULIO A. (GT)；墨西 V 史睿發莎 MURTHY, V. SRINIVASA (IN)；蕭雲德 XIAO, YUN-DE (US)；優漢尼斯 丹尼爾 YOHANNES, DANIEL (ER)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：2 共 86 頁

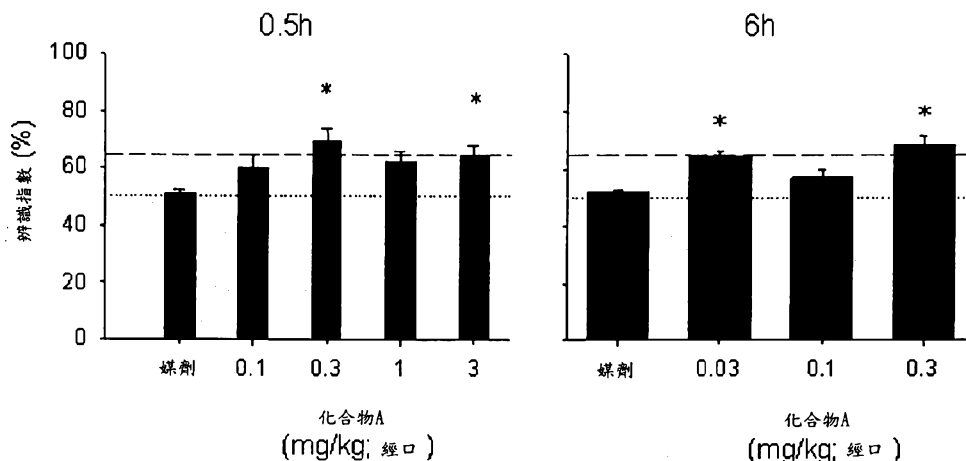
(54)名稱

作為神經元菸鹼性乙醯膽鹼受體配體的稠合苯并氮吡

FUSED BENZAZEPINES AS NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於與神經元菸鹼性乙醯膽鹼受體結合且調節其活性之化合物、製備此等化合物之方法、含有此等化合物之醫藥組成物、及使用此等化合物治療多種病狀及疾患（包括與中樞神經系統（CNS）功能障礙相關之病狀及疾患）的方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201031661 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：099104090

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/02 (2006.01)

C07D487/02 (2006.01)

C07D498/04 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4738(2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/17

美國

61/153,138

(71)申請人：塔格賽普特公司(美國) TARGACEPT, INC. (US)

美國

(72)發明人：海蒂 波溫德 欣夫 BHATTI, BALWINDER SINGH (US)；庫斯柏森 提姆斯 J CUTHBERTSON, TIMOTHY J.(US)；瑪茲洛夫 安納拓利 MAZUROV, ANATOLY (US)；小米雀納 喬瑟夫 派克 MITCHENER, JR., JOSEPH PIKE (US)；穆諾斯 茱莉歐 A MUNOZ, JULIO A. (GT)；墨西 V 史睿發莎 MURTHY, V. SRINIVASA (IN)；蕭雲德 XIAO, YUN-DE (US)；優漢尼斯 丹尼爾 YOHANNES, DANIEL (ER)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：2 共 86 頁

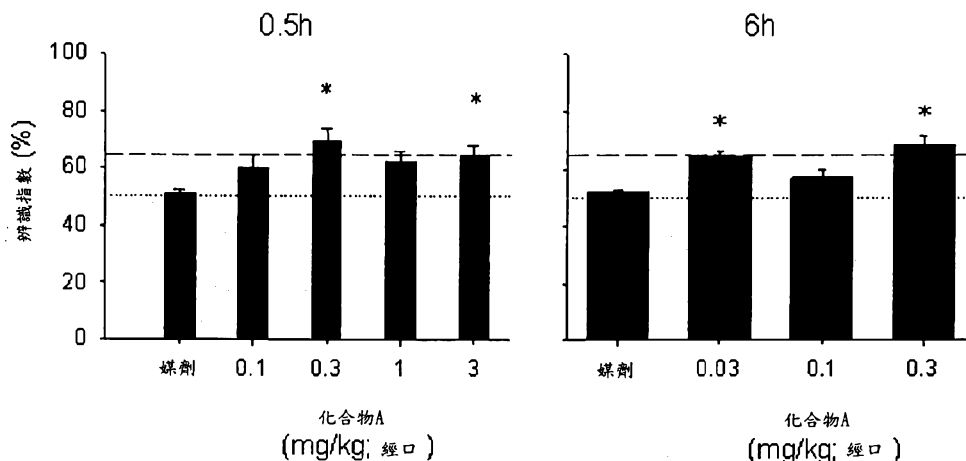
(54)名稱

作為神經元菸鹼性乙醯膽鹼受體配體的稠合苯并氮吡

FUSED BENZAZEPINES AS NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明係關於與神經元菸鹼性乙醯膽鹼受體結合且調節其活性之化合物、製備此等化合物之方法、含有此等化合物之醫藥組成物、及使用此等化合物治療多種病狀及疾患（包括與中樞神經系統（CNS）功能障礙相關之病狀及疾患）的方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與神經元菸鹼性乙醯膽鹼受體結合且調節其活性之化合物、製備此等化合物之方法、含有此等化合物之醫藥組成物，及使用此等化合物治療多種病狀及疾患（包括與中樞神經系統（central nervous system，CNS）功能障礙相關之病狀及疾患）的方法。

【先前技術】

靶向神經元菸鹼性受體（neuronal nicotinic receptor，NNR）、亦稱為菸鹼性乙醯膽鹼受體（nicotinic acetylcholine receptor，nAChR）之化合物的治療潛力已成為若干評論之主題。參看，例如 Breining 等人，*Ann. Rep. Med. Chem.* **40**: 3 (2005)；Hogg 及 Bertrand，*Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **3**: 123 (2004)；Suto 及 Zacharias，*Expert Opin. Ther. Targets* **8**: 61 (2004)；Dani 等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**: 1837 (2004)；Bencherif 及 Schmitt，*Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 349 (2002)。已提議以 NNR 配體為療法之適應症的種類之一為認知性疾患，包括阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）、注意力不足疾患及精神分裂症（Newhouse 等人，*Curr. Opin. Pharmacol.* **4**: 36 (2004)；Levin 及 Rezvani，*Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 423 (2002)；Graham 等人，*Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 387 (2002)；Ripoll 等人，*Curr. Med. Res. Opin.* **20**(7): 1057 (2004)；及 McEvoy 及 Allen，*Curr. Drug Targets:*

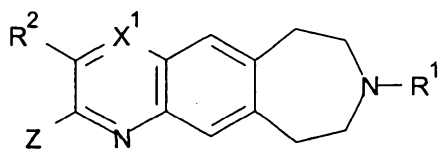
CNS Neurol. Disord. **1**: 433 (2002)); 疼痛及炎症 (Decker 等人, *Curr. Top. Med. Chem.* **4(3)**: 369 (2004); Vincler, *Expert Opin. Invest. Drugs* **14(10)**: 1191 (2005); Jain, *Curr. Opin. Inv. Drugs* **5**: 76 (2004); Miao 等人, *Neuroscience* **123**: 777 (2004)); 抑鬱症及焦慮症 (Shytle 等人, *Mol. Psychiatry* **7**: 525 (2002); Damaj 等人, *Mol. Pharmacol.* **66**: 675 (2004); Shytle 等人, *Depress. Anxiety* **16**: 89 (2002)); 神經退化症 (O'Neill 等人, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* **1**: 399 (2002); Takata 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **306**: 772 (2003); Marrero 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **309**: 16 (2004)); 帕金森氏症 (Jonnala 及 Buccafusco, *J. Neurosci. Res.* **66**: 565 (2001)); 成癮 (Hansen 及 Mark, *Psychopharmacol.* **194(1)**: 53-61 (2007); Steensland 等人, *PNAS* **104(30)**: 12518-12523 (2007); Coe 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15(22)**: 4889 (2005)); 肥胖症 (Li 等人, *Curr. Top. Med. Chem.* **3**: 899 (2003)); 及妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome) (Sacco 等人, *J. Psychopharmacol.* **18(4)**: 457 (2004); Young 等人, *Clin. Ther.* **23(4)**: 532 (2001))。

在中樞神經系統與周邊神經系統中存在 nAChR 亞型之異質分布。舉例而言，在脊椎動物腦中佔主導之 nAChR 亞型為 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 7$ 及 $\alpha 3\beta 2$ ，而在自主神經節處佔主導之 nAChR 亞型為 $\alpha 3\beta 4$ ，且在神經肌肉接合點處佔主導之 nAChR 亞型為 $\alpha 1\beta 1\delta\gamma$ 及 $\alpha 1\beta 1\delta\epsilon$ (參看 Dwoskin 等人, *Exp. Opin. Ther. Patents* **10**: 1561 (2000) 及 Holliday 等人 *J. Med. Chem.* **40(26)**, 4169 (1997))。

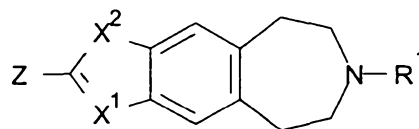
一些菸鹼性化合物之侷限性在於，其與可能因例如刺激肌肉及神經節受體而產生之各種不合需要的副作用相關。因此，需要獲得預防或治療各種病狀或疾患之化合物、組成物及方法，其中該等化合物展現足以引發有益作用之高度 nAChR 亞型特異性，而不會顯著影響可能誘導不合需要之副作用（包括例如在心血管及骨骼肌部位處之明顯活性）的彼等受體亞型。

【發明內容】

本發明之一個方面包括式 1 或式 2 化合物：



式 1

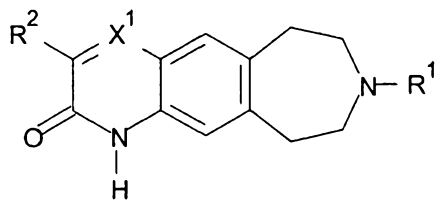


式 2

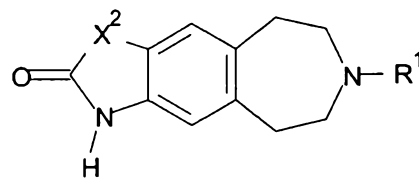
其中，各 X^1 獨立地為 N 或 CR^{10} ； X^2 為 NR^{10} 或 O；各 Z 獨立地為 H、 R^{10} 、 OR^{10} 、 NHR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、或鹵素；各 R^1 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；各 R^2 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基、或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、或 C_{1-6} 鹵烷基取代；且各 R^{10} 或 R^{11} 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、或 C_{1-6} 鹵烷基取代；或其醫學上可接受之鹽。

在某些具體實例中，本發明包括式 1 或式 2 化合物之

互變異構物，諸如式 3 化合物（當 Z 為 OH 時）或式 4 化合物（當 X^1 為 N 且 Z 為 OH 時），分別如下：

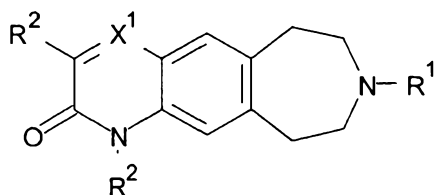


式 3

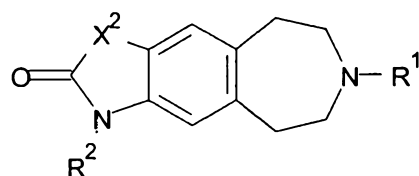


式 4

類似地，雖然由於 R^{10} 之可變性而未被稱為互變異構物，但本發明包括替代性結構異構物，諸如式 5 化合物（當 Z 為 OR^{10} 時）或式 6 化合物（當 X^1 為 N 且 Z 為 OR^{10} 時），分別如下：



式 5



式 6

本發明之另一個方面包括新穎中間體及合成方法。本發明包括化合物 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋，亦稱為 7,8-二胺基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋，或其 3-N 經保護的衍生物，諸如 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋或 7,8-二胺基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-甲酸第三丁酯。

本發明之另一個方面包括製造 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋之方法，其包含以下步驟：

- i) 硝化 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡以形成 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡；
- ii) 將 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡轉化成適合之 3-N 經保護的衍生物；
- iii) 還原 7-硝基以形成 7-胺基；
- iv) 將 7-胺基轉化成醯胺衍生物（亦即醯胺基）；
- v) 硝化 7-醯胺基化合物以形成 7-醯胺基-8-硝基化合物；
- vi) 還原 8-硝基以形成 8-胺基；及
- vii) 水解 7 位胺上之醯基。

在一具體實例中，該合成方法包括使 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡與一或多種其他試劑縮合。在另一具體實例中，該方法進一步包括自 3 位胺基移除保護基之步驟。

本發明化合物以高親和力與 CNS 中所見之 $\alpha 4\beta 2$ 亞型的 NNR 結合，而對 CNS 及周邊肌肉之 $\alpha 7$ 亞型以及神經節受體亞型展現低親和力。本發明亦係關於自此等化合物製備之醫藥學上可接受之鹽。

本發明包括包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物。本發明之醫藥組成物可用於治療或預防多種病狀或疾患，尤其是特徵為菸鹼性膽鹼激導性神經傳導功能障礙或菸鹼性膽鹼激導性神經元退化之病狀或疾患。

本發明包括治療或預防諸如以下者的疾患及功能障礙之方法：CNS 疾患及功能障礙、炎症、與細菌及/或病毒感

染相關之發炎反應、疼痛、新血管生成、或本文進一步詳述之其他疾患。另外，此等化合物亦可用作診斷劑及用於如本文所述之受體結合研究中。該等方法包括向個體投予治療有效量之本發明化合物（包括其鹽）或包括該等化合物之醫藥組成物。

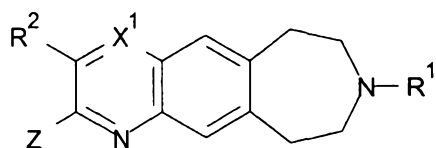
本發明亦包括如本文所述之方面、具體實例及優選項目之組合。

本發明之上述及其他方面在下文所闡述之實施方式及實施例中進一步詳細說明。

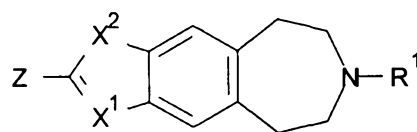
【實施方式】

I. 化合物

本發明之一個方面包括式 1 或式 2 化合物：



式 1



式 2

其中，各 X^1 獨立地為 N 或 CR^{10} ； X^2 為 NR^{10} 或 O；各 Z 獨立地為 H、 R^{10} 、 OR^{10} 、 NHR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 或鹵素；各 R^1 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；各 R^2 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基或 C_{1-6} 鹵烷基取代；且各 R^{10} 或 R^{11} 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥

基、C₁₋₆ 烷氧基、胺基或 C₁₋₆ 鹵烷基取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

在一具體實例中，該化合物為式 1 化合物；且在另一具體實施例中，該化合物為互變異構物或其他結構異構物。在另一具體實例中，該化合物為式 2 化合物；且在另一具體實例中，該化合物為互變異構物或其他結構異構物。

在一具體實例中，X¹ 為 N。

在一具體實例中，X¹ 為 CR¹⁰。

在一具體實例中，R¹ 為 H。

在一具體實例中，R¹ 為 C₁₋₆ 烷基。

在一具體實例中，本發明包括選自以下之化合物：

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2,3-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2-甲基-3-乙基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2,3-二乙基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2,8-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶-2(1H)-酮；

2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2-氯-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2-甲氧基-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶；

2-(N-甲基氨基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉
啉；

2-(N,N-二甲基氨基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]
喹啉啉；

2-(N-苯甲基氨基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹
啉啉；

2-(3-吡啶基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉啉；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2,3-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2,8-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮；

2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-氯-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-甲氧基-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹
啉；

2-(N-甲基氨基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-(N,N-二甲基氨基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]
喹啉；

2-苯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-(3-吡啶基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呷；

1-甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呷；

2-甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

1,7-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

2,7-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

1,2-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

2-甲基-1-苯基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

1-甲基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

1-苯基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

1,7-二甲基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；及

7-甲基-1-苯基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一個方面包括用作活性治療物質之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明之另一個方面包括包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物。本發明之另一個方面包括治療或預防神經元菸鹼性受體所介導之疾病或病狀的方法，其包含投予本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或本發明

之醫藥組成物。在一具體實例中，神經元菸鹼性受體為 $\alpha 4\beta 2$ 亞型。在一具體實例中，該疾病或病狀為 CNS 疾患。在另一具體實例中，該疾病或病狀為炎症或與一或多種細菌或病毒感染相關之發炎反應。在另一具體實例中，該疾病或病狀為疼痛。在另一具體實例中，該疾病或病狀為新血管生成。在另一具體實例中，該疾病或病狀為本文所述之另一疾患。在另一個方面，本發明化合物係投予哺乳動物以充當診斷劑。在另一具體實例中，該等化合物用於受體結合研究中。

本發明之範疇在本文中進一步詳述且包括各方面及具體實例之所有組合。

以下定義意欲闡明、而非限制所定義之術語。若未明確定義本文所用之特定術語，則該術語不應視為非確定性的。實際上，術語以其公認之含義使用。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受」係指載劑、稀釋劑、賦形劑或本發明化合物之鹽形式與調配物之其他成份相容且對醫藥組成物之接受者無害。

如本文所用之術語「醫藥組成物」係指本發明化合物視情況與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。醫藥組成物較佳對環境條件展現一定程度的穩定性，以使其適於製造及商業化目的。

如本文所用之術語「有效量」、「治療量」或「有效劑量」係指本發明化合物足以引發所要藥理作用或治療作用，由此有效預防或治療疾患之量。預防疾患可表現為延緩或防止疾患進展以及與該疾患相關之症狀發作。治療疾

患可表現為減輕或消除症狀、抑制或逆轉疾患進展以及有助於患者保持良好狀態之任何其他作用。

有效劑量可視以下因素而變化：諸如患者病狀、疾患之症狀的嚴重度及投予醫藥組成物之方式。典型地，為以有效劑量進行投藥，要求化合物以小於 5 毫克/公斤患者體重之量投予。化合物通常可以小於約 1 毫克/公斤患者體重至小於約 100 微克/公斤患者體重之量投予，且有時以約 10 微克/公斤患者體重至小於 100 微克/公斤患者體重之量投予。上述有效劑量典型地表示經 24 小時以單次劑量或以一或多次劑量投予之量。對於人類患者，化合物之有效劑量可能需要以至少約 1 毫克/24 小時/患者、但不超過約 1000 毫克/24 小時/患者且通常不超過約 500 毫克/24 小時/患者之量投予化合物。

如本說明書通篇所用，優選的原子（諸如碳原子）數目將以例如「C_{x-y} 烷基」一詞表示，其係指含有指定數目之碳原子的如本文所定義之烷基。類似術語同樣適用於其他首選術語及範圍。因此，舉例而言，C₁₋₆ 烷基表示含有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烴。

如本文所用之術語「烷基」係指直鏈或分支鏈烴，其可視情況以所允許之多個取代度經取代。如本文所用之「烷基」之實例包括（但不限於）甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、正丁基、第三丁基、異戊基及正戊基。

如本文所用之術語「芳基」係指單苯環或稠合苯環系統，其可視情況以所允許之多個取代度經取代。所用「芳基」之實例包括（但不限於）苯基、2-萘基、1-萘基、蒽基

及菲基。較佳芳基環具有 5 至 10 個成員。

如本文所用，術語「芳基」所涵蓋之稠合苯環系統包括稠合多環烴，亦即非累積性雙鍵 (noncumulative double bond) 小於最大數目之環烴，例如飽和烴環 (環烷基，諸如環戊基環) 與芳環 (芳基，諸如苯環) 稠合形成例如以下基團：諸如二氫茛基及茛烯基 (acenaphthalenyl)；且亦包括諸如二氫萘基及四氫萘基 (非限制性實例) 之基團。

如本文所用之術語「雜芳基」係指單環狀 5 至 7 員芳環或包含兩個此類芳環之稠合雙環狀芳環系統，其可視情況以所允許之多個取代度經取代。該等環較佳含有 5 至 10 個成員。此等雜芳基環含有一或多個氮、硫及/或氧原子，其中 N-氧化物、硫氧化物及二氧化物為可允許之雜原子取代。如本文所用之「雜芳基」之實例包括 (但不限於) 咪喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、噁唑、異噁唑、噁二唑、噻二唑、異噻唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、嘧啶、喹啉、異喹啉、苯并咪喃、苯并噁唑、苯并噻吩、吡啶、吡唑、苯并咪唑、咪唑并吡啶、吡唑并吡啶及吡唑并嘧啶。

如本文所用之術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

如本文所用之術語「鹵烷基」係指經至少一個鹵素取代的如本文所定義之烷基。如本文所用之分支鏈或直鏈「鹵烷基」之實例包括 (但不限於) 獨立地經一或多個鹵素 (例如氟基、氯基、溴基及碘基) 取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基及第三丁基。術語「鹵烷基」應理解為包括諸如全氟烷基之取代基，諸如 $-CF_3$ 。

如本文所用之術語「烷氧基」係指基團 $-OR^a$ ，其中 R^a 為如上文所定義之烷基。

如本文所用之「胺基」係指基團 $-NR^aR^b$ ，其中各 R^a 及 R^b 個別地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基。如本文所用，當 R^a 或 R^b 並非氫時，此類基團亦可稱為「經取代之胺基」；或例如，若 R^a 為 H 且 R^b 為烷基，則稱為「烷基胺基」；或若 R^a 為烷基且 R^b 為烷基，則稱為「二烷基胺基」。

如本文所用之術語「羥基」係指基團 $-OH$ 。

本發明化合物可由多種方法製得，包括所熟知之標準合成方法。下文闡述說明性一般合成方法，且接著在實施例中製備特定本發明化合物。

在下文所述之所有實施例中，根據合成化學之一般原理，必要時採用敏感性或反應性基團之保護基。保護基係根據標準有機合成方法來處理 (T. W. Green 及 P. G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, John Wiley & Sons)。在化合物合成之適宜階段，使用熟習此項技術者顯而易知的方法移除此等基團。方法以及反應條件之選擇及其執行順序應與本發明化合物之製備相一致。

本發明亦提供合成在本發明化合物之製備中適用作中間體之化合物的方法以及其製備方法。

該等化合物可根據下文所述之方法，使用易於獲得之起始物質及試劑來製備。在此等反應中，可採用本身為一般熟習此項技術者所知，但未更詳細提及之變型。

除非另有說明，否則本文所描繪之結構亦欲包括不同之處僅在於存在一或多個同位素增濃之原子的化合物。舉例而言，除以氘或氚置換氫原子或以 ^{13}C 增濃之碳或 ^{14}C 增濃之碳置換碳原子以外具有本發明結構之化合物處於本發明之範疇內。

本發明化合物可以一種以上之形式結晶（稱為多形性之特徵），且該等多形形式（「多形體」）處於本發明之範疇內。多形性一般可對溫度、壓力或兩者之變化起反應而產生。多形性亦可由結晶過程中之變化引起。多形體可由此項技術中已知之各種物理特徵來辨別，諸如 x 射線繞射圖案、溶解度及熔點。

本文所述之某些化合物含有一或多個手性中心，或可另外能夠以多種立體異構物形式存在。本發明之範疇包括立體異構物之混合物以及經純化之對映異構物或對映異構性/非對映異構性增濃之混合物。本發明之範疇亦包括本發明之式所表示之化合物的個別異構物，以及其任何完全平衡或部分平衡之混合物。本發明亦包括上述式所表示之化合物的個別異構物以及與其一或多個手性中心反向之異構物的混合物。

當要求化合物呈單一對映異構物形式時，此可藉由立體特異性合成、藉由對最終產物或任何適宜中間體進行離析或藉由如此項技術中已知之手性層析法來達成。最終產物、中間體或起始物質之離析可由此項技術已知之任何適合方法來實現。參看，例如 *Stereochemistry of Organic Compounds* (Wiley-Interscience, 1994)。

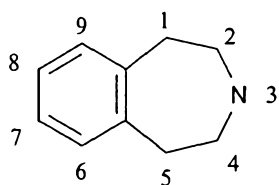
本發明包括本文所述之化合物的鹽或溶劑合物，包括其組合，諸如鹽之溶劑合物。本發明化合物可以溶劑化（例如水合）以及非溶劑化形式存在，且本發明涵蓋所有該等形式。

典型地（而非絕對地），本發明之鹽為醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」所涵蓋之鹽係指本發明化合物之無毒鹽。

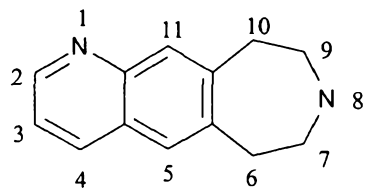
適合之醫藥學上可接受之鹽的實例包括無機酸加成鹽，諸如氯化物、溴化物、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽；有機酸加成鹽，諸如乙酸鹽、半乳糖二酸鹽（galactarate）、丙酸鹽、琥珀酸鹽、乳酸鹽、羥乙酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及抗壞血酸鹽；與酸性胺基酸之鹽，諸如天冬胺酸鹽及麩胺酸鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鎂鹽及鈣鹽；銨鹽；有機鹼性鹽，諸如三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、二環己胺鹽及N,N'-二苯甲基乙二胺鹽；及與鹼性胺基酸之鹽，諸如離胺酸鹽及精胺酸鹽。在一些情況下，該等鹽可為水合物或乙醇溶劑合物。

II. 一般合成方法

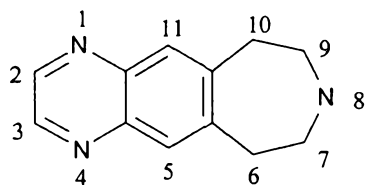
為便於參照，可使用以下編號系統指代本發明之特定架構或在其合成中用作中間體之架構，且咸信該編號與慣例相一致：



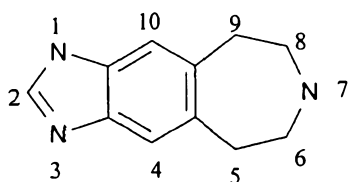
2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡或
2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡



7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹
啉



7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹
啉



1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]
苯并氮吡

在本發明化合物中，7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉、7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉及 1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮吡及其衍生物可由市售 2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡（亦稱為 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡）、使用美國專利 6,605,610 中所見之程序的改進程序來製備，該專利之第 14 欄第 43 行至第 16 欄第 35 行、第 17 欄第 36 至 65 行、流程 2 及流程 5 以及合成實施例中所述之合成程序以引用的方式併入本文中。

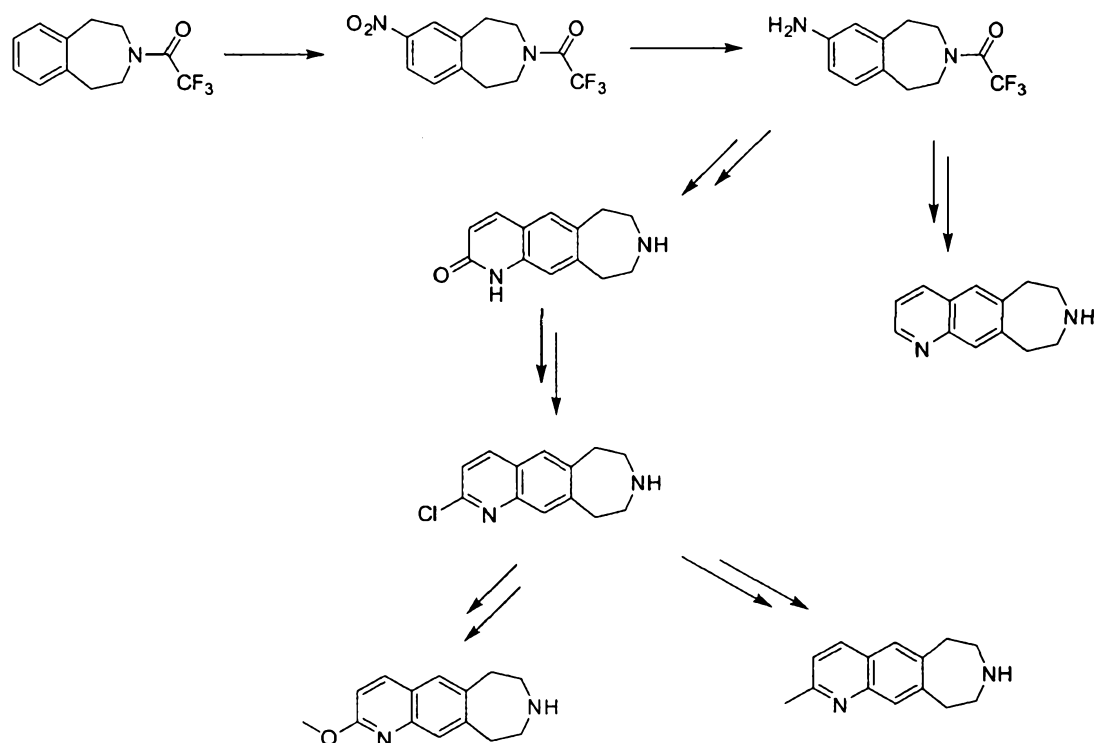
如實施例中所展示，可首先將 2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡（可購自 Ramidus AB）轉化成其三氟乙醯胺衍生物。可使用發煙硝酸與三氟甲磺酸之混合物來硝化所得物質 3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡（亦稱為 3-三氟乙

醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋)。可改變硝化反應條件以得到單硝基或二硝基產物，其中任一者均適用於製備本發明化合物。接著，將硝化產物 7-硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋及 7,8-二硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋還原（例如藉由鈀催化之氫化）成相應單胺及二胺，7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋及 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋。可經由化學轉型之組合將 7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋轉化成 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉及其衍生物，如流程 1 中所概述。可經由化學轉型之組合將 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋轉化成 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉及其衍生物，如流程 2 中所概述。亦可經由化學轉型之組合將 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋轉化成 1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋及其衍生物。

如實施例中所詳述及流程 1 中所概述，可藉由使 7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋與適當親電子試劑（例如甘油，在硫酸及催化性碘存在下）縮合來得到化合物 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉。可自 8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮（其為 7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋與 3,3-二乙氧基丙酸在二環己基碳化二亞胺存在下縮合之產物）製備各種 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉衍生物。此等用以製造 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉及其衍

生物之合成轉型中之許多方法為熟習合成化學技術者所熟知。

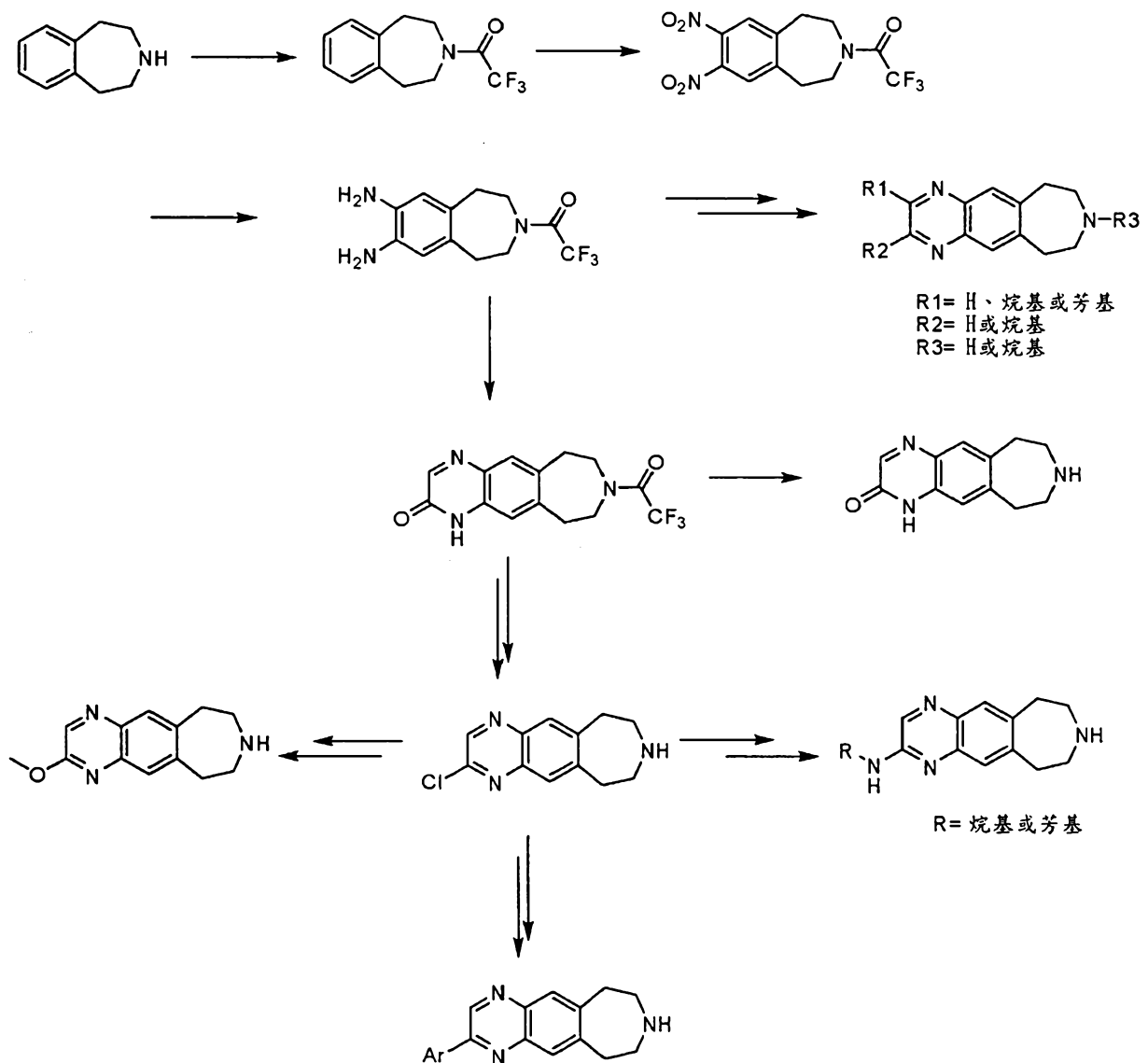
流程 1



如實施例中所詳述及流程 2 中所概述，可藉由使 7,8-二氨基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡與乙二醛縮合，接著移除三氟乙醯基保護基來得到化合物 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶。亦可使用諸如對二噁烷-2,3-二醇之其他試劑將經適當保護之 7,8-二氨基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡（亦稱為 7,8-二氨基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮吡）轉型成相應經保護之 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶。使用 2-氧丙醛進行類似縮合，接著移除保護基，得到 2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶。自 8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶

-2(1H)-酮(其為 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋與乙醛酸乙酯縮合之產物)製備各種 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉衍生物。此等用以製造 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉及其衍生物之合成轉型中之許多方法為熟習合成化學技術者所熟知。

流程 2



IV. 醫藥組成物

雖然有可能以本體活性化學物質之形式投予本發明化

合物，但較佳以醫藥組成物或調配物之形式投予該化合物。因此，本發明之一個方面包括包含本發明化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組成物。本發明之另一個方面提供製備醫藥組成物之方法，其包括將本發明化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑混合。

投予本發明化合物之方式可變化。較佳經口投予本發明化合物。供經口投予之較佳醫藥組成物包括錠劑、膠囊、囊片、糖漿、溶液及懸浮液。本發明之醫藥組成物可以經改進之釋放劑型提供，諸如長效釋放錠劑及膠囊調配物。

亦可經由注射，亦即靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、動脈內、鞘內及腦室內投予醫藥組成物。靜脈內投藥為較佳注射方法。適合之注射用載劑為熟習此項技術者所熟知，且包括 5%右旋糖溶液、鹽水及磷酸鹽緩衝鹽水。

亦可使用其他方式投予調配物，例如直腸投藥。適用於直腸投藥之調配物（諸如栓劑）為熟習此項技術者所熟知。亦可由以下方式投予化合物：吸入，例如以氣霧劑形式；局部，諸如以洗劑形式；經皮，諸如使用經皮貼片（例如，藉由使用可購自 Novartis 及 Alza 公司之技術）；粉末噴射；或經頰、舌下或鼻內吸收。

可將醫藥組成物調配成單位劑型或多個或次單位劑型。

可間歇地投予本文所述之醫藥組成物，或以漸進、連續、恆定或受控之速率投予。可將醫藥組成物投予溫血動物，例如哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、貓、兔、狗、豬、

牛或猴；但宜投予人類。此外，醫藥組成物之每日投藥時間及每日投藥次數可變化。

本發明化合物可用於治療多種疾患及病狀，且因而可與多種適用於治療或預防彼等疾患或病狀之其他適合治療劑合併使用。因此，本發明之一具體實例包括投予本發明化合物合併其他治療化合物。舉例而言，本發明化合物可與以下藥劑合併使用：其他 NNR 配體（諸如伐侖克林（varenicline））、抗氧化劑（諸如自由基清除劑）、抗細菌劑（諸如青黴素抗生素）、抗病毒劑（諸如核苷類似物，如疊氮胸苷（zidovudine）及阿昔洛韋（acyclovir））、抗凝血劑（諸如殺鼠靈（warfarin））、消炎劑（諸如 NSAID）、解熱劑、止痛劑、麻醉劑（諸如手術用麻醉劑）、乙醯膽鹼酯酶抑制劑（諸如多奈哌齊（donepezil）及加蘭他敏（galantamine））、抗精神病藥（諸如氟哌啶醇（haloperidol）、氯氮平（clozapine）、奧氮平（olanzapine）及喹硫平（quetiapine））、免疫抑制劑（諸如環孢素（cyclosporin）及甲胺喋呤（methotrexate））、神經保護劑、類固醇（諸如類固醇激素）、皮質類固醇（諸如地塞米松（dexamethasone）、潑尼松（predisone）及氫皮質酮（hydrocortisone））、維生素、礦物質、營養藥劑（nutraceutical）、抗抑鬱劑（諸如丙咪嗪（imipramine）、氟西汀（fluoxetine）、帕羅西汀（paroxetine）、依地普蘭（escitalopram）、舍曲林（sertraline）、文拉法辛（venlafaxine）及度洛西汀（duloxetine））、抗焦慮劑（諸如阿普唑倫（alprazolam）及丁螺環酮（buspirone））、抗驚厥劑（諸如苯妥英（phenytoin）及加巴噴丁（gabapentin））、

血管擴張劑（諸如哌唑嗪（prazosin）及西地那非（sildenafil））、情緒穩定劑（諸如丙戊酸鈉（valproate）及阿立哌唑（aripiprazole））、抗癌藥（諸如抗增殖劑）、抗高血壓劑（諸如阿替洛爾（atenolol）、氯壓定（clonidine）、胺氯地平（amlodipine）、維拉帕米（verapamil）及奧美沙坦（olmesartan））、輕瀉劑、大便軟化劑、利尿劑（諸如呋喃苯胺酸（furosemide））、抗痙攣劑（諸如雙環胺（dicyclomine））、抗運動障礙劑，及抗潰瘍藥（諸如埃索美拉唑（esomeprazole））。此類醫藥活性劑組合可一起或個別投予；且當個別投藥時，投藥可同時或以任何順序依序進行。選擇化合物或藥劑之量及相對投藥時序以達成所要治療作用。可藉由伴隨投予以下各物而以組合方式投予本發明化合物與其他治療劑之組合：（1）包括兩種化合物之單一醫藥組成物；或（2）各包括一種化合物之獨立醫藥組成物。或者，該組合可以依序方式個別地投予，其中首先投予一種治療劑且接著投予另一種治療劑。該依序投藥在時間上可相隔較近或較遠。

本發明之另一個方面包括組合療法，其包含向個體投予治療或預防有效量之本發明化合物及一或多種其他療法，包括化學療法、放射療法、基因療法或免疫療法。

IV. 使用醫藥組成物之方法

本發明化合物可用於預防或治療已提議用其他類型之菸鹼性化合物治療或顯示其他類型之菸鹼性化合物適用作其治療劑的各種病狀或疾患，諸如 CNS 疾患、炎症、與細菌及/或病毒感染相關之發炎反應、疼痛、代謝症候群、自

體免疫疾患、成癮、肥胖症或本文進一步詳述之其他疾患。此化合物亦可用作受體結合研究（試管內及活體內）中之診斷劑。該等治療劑及其他教示描述於例如本文先前所列之參考文獻中，包括 Williams 等人，*Drug News Perspec.* 7(4): 205 (1994)；Arneric 等人，*CNS Drug Rev.* 1(1): 1-26 (1995)；Arneric 等人，*Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996)；Bencherif 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1413 (1996)；Lippiello 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279: 1422 (1996)；Damaj 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291: 390 (1999)；Chiari 等人，*Anesthesiology* 91: 1447 (1999)；Lavand'homme 及 Eisenbach，*Anesthesiology* 91: 1455 (1999)；Holladay 等人，*J. Med. Chem.* 40(28): 4169-94 (1997)；Bannon 等人，*Science* 279: 77 (1998)；PCT WO 94/08992；PCT WO 96/31475；PCT WO 96/40682；及美國專利第 5,583,140 號（Bencherif 等人）、第 5,597,919 號（Dull 等人）、第 5,604,231 號（Smith 等人）及第 5,852,041 號（Cosford 等人）。

CNS 疾患

該等化合物及其醫藥組成物適用於治療或預防多種 CNS 疾患，包括神經退化性疾患、神經精神性疾患、神經性疾患及成癮。該等化合物及其醫藥組成物可用於治療或預防與年齡相關之及其他類型之認知力不足及功能障礙、注意力疾患及癡呆（包括感染物或代謝紊亂所致之彼等疾病）；提供神經保護；治療痙攣及多發性腦梗塞；治療情感性疾患、強迫症及成癮行為；提供止痛作用；控制炎症，諸如細胞激素及核因子 κ B 介導之炎症；治療發炎性疾患；

緩解疼痛；及治療感染，其係作為抗感染劑用於治療細菌、真菌及病毒感染。可使用本發明之化合物及醫藥組成物治療或預防之疾患、疾病及病狀為：與年齡相關之記憶損傷 (age-associated memory impairment, AAMI)、輕度認知損傷 (mild cognitive impairment, MCI)、與年齡相關之認知功能衰退 (age-related cognitive decline, ARCD)、初老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年性癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、非癡呆型認知損傷 (cognitive impairment no dementia, CIND)、路易體性癡呆 (Lewy body dementia)、HIV 癡呆、AIDS 癡呆複合症、血管性癡呆、唐氏症候群、頭部創傷、創傷性腦損傷 (traumatic brain injury, TBI)、拳擊手癡呆、克-亞二氏症 (Creutzfeld-Jacob Disease) 及普里昂蛋白疾病、中風、中樞局部缺血、周邊局部缺血、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、閱讀障礙、精神分裂症、類精神分裂性疾患、精神分裂情感性疾患、精神分裂症之認知功能障礙、精神分裂症之認知力不足、帕金森氏症候群 (parkinsonism, 包括帕金森氏症、腦炎後帕金森氏症候群、關島型帕金森氏症候群-癡呆、帕金森型額顳葉癡呆 (frontotemporal dementia Parkinson's Type, FTDP))、皮克氏症 (Pick's Disease)、尼-皮二氏症 (Niemann-Pick's Disease)、亨丁頓氏症、亨丁頓氏舞蹈症 (Huntington's chorea)、遲發性運動不能、痙攣性肌張力不足、運動機能亢進 (hyperkinesia)、進行性核上性麻痺、進行性核上性輕癱、腿不寧症候群、克-亞二氏症、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis,

ALS)、運動神經元疾病 (motor neuron disease, MND)、多發性系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA)、皮質基底核退化症、格-巴二氏症候群 (Guillain-Barré Syndrome, GBS) 及慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)、癲癇、體染色體顯性夜間額葉性癲癇、躁症、焦慮症、抑鬱症、經前煩躁、驚懼症、貪食症、厭食症、發作性睡病、白日過度睡意、雙極性疾患、廣泛性焦慮性疾患、強迫症、暴怒、品行疾患、對立性反抗疾患、妥瑞氏症候群、自閉症、藥物及酒精成癮、菸草成癮、強迫性暴食症及性功能障礙。

認知損傷或認知功能障礙可能與精神疾患或病狀相關，而精神疾患或病狀為諸如精神分裂症及其他精神疾患，包括 (但不限於) 精神疾患、類精神分裂性疾患、精神分裂情感性疾患、妄想型疾患、短期精神疾患、共有型精神疾患及一般醫學病狀所致之精神疾患；癡呆及其他認知性疾患，包括 (但不限於) 輕度認知損傷、初老年期癡呆、阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、與年齡相關之記憶損傷、路易體性癡呆、血管性癡呆、AIDS 癡呆複合症、閱讀障礙、帕金森氏症候群 (包括帕金森氏症、認知損傷及帕金森氏症癡呆)、多發性硬化之認知損傷、創傷性腦損傷所致之認知損傷、其他一般醫學病狀所致之癡呆；焦慮性疾患，包括 (但不限於) 未伴隨空曠恐懼症之驚懼症、伴隨空曠恐懼症之驚懼症、無驚懼症病史之空曠恐懼症、特定恐懼症、社交恐懼症、強迫症、創傷後壓力疾患、急性壓力疾患、廣泛性焦慮性疾患及一般醫學病狀

所致之廣泛性焦慮性疾患；情感性疾患，包括（但不限於）重度抑鬱症、心情低落性疾患、雙極性抑鬱症、雙極性躁症、I型雙極性疾患、與躁狂發作、抑鬱發作或混合發作相關之抑鬱症、II型雙極性疾患、循環情感性疾患及一般醫學病狀所致之情感性疾患；睡眠疾患，包括（但不限於）睡眠異常疾患、原發性失眠、原發性嗜眠、發作性睡病、類睡症疾患、夢魘疾患、夜驚疾患及夢遊疾患；智力遲鈍；學習障礙；運動技能障礙；溝通障礙；廣泛性發展障礙；注意力不足及分裂性行為異常；注意力不足疾患；注意力不足過動疾患；嬰兒、兒童或成人餵食及飲食障礙；抽動性疾患；排泄疾患；物質相關性疾患，包括（但不限於）物質依賴、物質濫用、物質中毒、物質戒斷；酒精相關性疾患；安非他命或類安非他命相關性疾患；咖啡因相關性疾患；大麻相關性疾患；古柯鹼相關性疾患；迷幻藥相關性疾患；吸入劑相關性疾患；菸鹼相關性疾患；類鴉片相關性疾患；苯環己哌啶（phencyclidine）或類苯環己哌啶相關性疾患；及鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮劑相關性疾患；人格疾患，包括（但不限於）強迫性人格疾患及衝動-控制疾患。

認知表現可用經驗證之認知量表來評估，諸如阿茲海默氏症評估量表之認知次量表（cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog）。本發明化合物在改善認知方面之有效性的一個量度可包括根據此類量表來量測患者之變化程度。

關於強迫症及成癮行為，本發明化合物可用作以下疾

病之療法：菸草成癮；及其他腦報償疾患（brain-reward disorder），諸如物質濫用，包括酒精成癮、違禁藥及處方藥成癮；飲食障礙，包括肥胖症；及行為成癮，諸如賭博，或其他類似成癮行為表現。

上述病狀及疾患進一步詳細論述於例如 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第 4 版, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 中。關於與物質使用、濫用及依賴相關之症狀及診斷特徵的更多細節，亦可參考此手冊。

較佳在無明顯不良副作用之情況下治療或預防疾病、疾患及病狀，該等不良副作用包括例如血壓及心率顯著增加、對胃腸道具有顯著不利作用及對骨骼肌具有顯著作用。

咸信，本發明化合物當以有效量使用時可調節 $\alpha 4\beta 2$ NNR 亞型之活性，而與人類神經節所特有之菸鹼性亞型無明顯相互作用，如在腎上腺嗜鉻組織或骨骼肌中缺乏引發菸鹼功能之能力所證實，進一步由在表現肌肉型菸鹼性受體之細胞製劑中缺乏引發菸鹼功能之能力來證實。因此，咸信此等化合物能夠治療或預防疾病、疾患及病狀，而不會在神經節及神經肌肉部位處引發與顯著副作用相關之活性。因此，咸信投予該等化合物將提供治療某些疾病、疾患及病狀且避免某些副作用之治療窗口（therapeutic window）。亦即，咸信化合物之有效劑量足以對疾病、疾患或病狀提供所要作用，但咸信其不足以（亦即以不夠高之量）提供不合需要之副作用。

因此，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於諸如上述療法之療法中。

在另一個方面中，本發明提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療 CNS 疾患（諸如上文所述之疾患、疾病或病狀）用的醫藥品。

炎症

據知神經系統（主要經由迷走神經）可藉由抑制巨噬細胞腫瘤壞死因子（tumor necrosis factor, TNF）之釋放來調控先天性免疫反應之量值。此生理機制稱為「膽鹼激導性消炎路徑」（參看，例如 Tracey, 「The Inflammatory Reflex」, *Nature* 420: 853-9 (2002)）。炎症過度及腫瘤壞死因子之合成過度導致多種疾病發病，甚至死亡。此等疾病包括（但不限於）內毒血症、類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬、哮喘、動脈粥樣硬化、特發性肺纖維化及發炎性腸病。

可藉由投予本文所述之化合物來治療或預防之發炎病狀包括（但不限於）慢性炎症及急性炎症、牛皮癬、內毒血症、痛風、急性假性痛風、急性痛風性關節炎、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、同種異體移植排斥反應、慢性移植排斥反應、哮喘、動脈粥樣硬化、單核吞噬細胞依賴性肺損傷、特發性肺纖維化、異位性皮炎、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫症候群、鐮狀細胞病之急性胸腔症候群、發炎性腸病、大腸急躁症候群、克羅恩氏症（Crohn's disease）、潰瘍、潰瘍性結腸炎、急性膽管炎、口瘡性口炎、惡病質、囊炎（pouchitis）、絲球體腎炎、狼瘡腎炎、血栓

症及移植抗宿主反應。

與細菌及/或病毒感染相關之發炎反應

許多細菌及/或病毒感染與毒素形成所引起之副作用及身體對細菌或病毒及/或毒素之自然反應相關。如上文所論述，身體對感染之反應通常包括產生大量 TNF 及/或其他細胞激素。此等細胞激素之過度表現可導致顯著損傷，諸如敗血性休克（當細菌為敗血症細菌時）、內毒素休克、尿性敗血症、病毒性肺炎及中毒性休克症候群。

細胞激素表現係由 NNR 介導，且可藉由投予此等受體之促效劑或部分促效劑來抑制。因此，作為此等受體之促效劑或部分促效劑的彼等本文所述之化合物可用於使細菌感染以及病毒及真菌感染相關之發炎反應降至最低。該等細菌感染之實例包括炭疽病、肉毒症及敗血症。此等化合物中之一些化合物亦可具有抗微生物性質。

此等化合物亦可用作輔助療法，與現有療法合併來控制細菌、病毒及真菌感染，諸如用作抗生素、抗病毒劑及抗真菌劑。亦可使用抗毒素來結合感染物所產生之毒素，且使經結合之毒素在不產生發炎反應之情況下通過身體。抗毒素之實例揭示於例如美國專利第 6,310,043 號（Bundle 等人）中。對細菌及其他毒素有效之其他藥劑可為有效的，且其治療作用可藉由與本文所述之化合物共同投藥來補充。

疼痛

可投予該等化合物來治療及/或預防疼痛，包括急性疼痛、神經性疼痛、發炎性疼痛、神經病性痛及慢性疼痛。

該等化合物可與鴉片劑聯合使用，以使鴉片劑成癮之可能性降至最低（例如嗎啡減量療法（morphine sparing therapy））。本文所述之化合物的止痛活性可在持續發炎性疼痛模型及神經痛模型中得到證實，此係按照美國公開專利申請案第 20010056084 A1 中（Allgeier 等人）所述來進行（例如，完全弗氏佐劑（complete Freund's adjuvant）大鼠發炎性疼痛模型中之機械痛覺過敏及小鼠神經痛之部分坐骨神經結紮模型中之機械痛覺過敏）。

止痛作用適於治療具有各種起源或病源之疼痛，詳言之，治療發炎性疼痛及相關痛覺過敏、神經痛及相關痛覺過敏、慢性疼痛（例如嚴重慢性疼痛、術後疼痛及與包括癌症、心絞痛、腎或膽絞痛、月經、偏頭痛及痛風之各種病狀相關的疼痛）。發炎性疼痛可具有不同起源，包括關節炎及類風濕疾病、腱鞘炎及血管炎。神經痛包括三叉神經痛或疱疹性神經痛、神經病變（諸如糖尿病性神經病變性疼痛）、灼痛、下背痛及傳入神經阻滯症候群（諸如臂叢撕裂）。

新血管生成

$\alpha 7$ NNR 與新血管生成相關。藉由例如投予 $\alpha 7$ NNR 之拮抗劑（或一定劑量之部分促效劑）抑制新血管生成可治療或預防特徵為不合需要之新血管生成或血管生成的病狀。該等病狀可包括特徵為發炎性血管生成及/或局部缺血誘導之血管生成的病狀。亦可藉由投予起到 $\alpha 7$ NNR 之拮抗劑或部分促效劑之功能的彼等本文所述之化合物來抑制與腫瘤生長相關之新血管生成。

對 $\alpha 7$ NNR 特異性活性之特定拮抗作用減少對炎症、局部缺血及贅瘤形成之血管生成反應。關於評估本文所述化合物之適當動物模型系統的導則可見於例如 Heeschen, C. 等人, 「A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors」, J. Clin. Invest. 110(4):527-36 (2002) 中。

可使用本文所述之化合物治療的代表性腫瘤類型包括 NSCLC、卵巢癌、胰腺癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、口咽癌、下嚥癌、食道癌、胃癌、胰臟癌、肝癌、膽囊癌、膽管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖道癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、絨毛膜癌、妊娠性滋養層細胞疾病、男性生殖道癌、前列腺癌、貯精囊癌、睪丸癌、生殖細胞腫瘤、內分泌腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、腦垂體癌、皮膚癌、血管瘤、黑素瘤、肉瘤、骨骼及軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤、腦腫瘤、神經腫瘤、眼腫瘤、腦膜腫瘤、星形細胞瘤、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、神經瘤、神經母細胞瘤、神經鞘瘤、腦脊髓膜瘤、造血性惡性病（諸如白血病、綠色瘤、漿細胞瘤及蕈樣真菌病斑塊與腫瘤及皮膚 T 細胞淋巴瘤/白血病）所致之實體腫瘤及淋巴瘤所致之實體腫瘤。

該等化合物亦可與其他形式之抗癌治療聯合投予，包括與抗贅生性抗腫瘤劑（諸如順鉑（cis-platin）、阿德里黴素（adriamycin）、道諾黴素（daunomycin）及其類似物）及/或抗 VEGF（血管內皮生長因子）藥劑共同投予，該等藥劑在此項技術中為已知的。

該等化合物可以靶向腫瘤部位之方式投予。舉例而言，化合物可在與各種抗體結合之微球體、微粒或脂質體中投予，該等抗體引導微粒至腫瘤。此外，化合物可存在於具有適當尺寸以便通過動脈及靜脈，但將駐留於腫瘤周圍之毛細血管床中且將該等化合物局部投予腫瘤的微球體、微粒或脂質體中。該等藥物遞送器件在此項技術中為已知的。

其他疾患

除治療 CNS 疾患、炎症及新血管生成以及疼痛以外，本發明化合物亦可用於預防或治療 NNR 起作用之某些其他病狀、疾病及疾患。實例包括自體免疫疾患（諸如狼瘡）、與細胞激素釋放相關之疾患、因感染繼發之惡病質（例如在 AIDS、AIDS 相關性複合症及贅瘤形成中所發生之惡病質）、肥胖症、天疱瘡、尿失禁、膀胱過動症、腹瀉、便秘、視網膜病、傳染病、肌無力、伊頓-蘭伯特症候群（Eaton-Lambert syndrome）、高血壓、子癇前症、骨質疏鬆症、血管收縮、血管舒張、心律不整、I 型糖尿病、II 型糖尿病、貪食症、厭食症及性功能障礙，以及公開 PCT 申請案 WO 98/25619 中所闡述之彼等適應症。亦可投予本發明化合物來治療痙攣，諸如為癲癇症狀之痙攣，且用於治療諸如梅毒及克-亞二氏症之病狀。

診斷性用途

該等化合物可用於診斷性組成物（諸如探針）中，尤其當該等組成物經改進而包括適當標記時。探針可用於例如測定特異性受體、尤其 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 7$ 受體亞型之相對數目

及/或功能。為此目的，本發明化合物最佳經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 或 ^{125}I 之放射性同位素部分作標記。

所投予之化合物可使用適於所用標記之已知偵測方法來偵測。偵測方法之實例包括正電子發射斷層攝影術 (position emission topography, PET) 及單光子發射電腦斷層攝影術 (single-photon emission computed tomography, SPECT)。上述放射性標記適用於 PET (例如 ^{11}C 、 ^{18}F 或 ^{76}Br) 及 SPECT (例如 ^{123}I) 成像，其中 ^{11}C 之半衰期為約 20.4 分鐘， ^{18}F 之半衰期為約 109 分鐘， ^{123}I 之半衰期為約 13 小時，且 ^{76}Br 之半衰期為約 16 小時。需要較高放射性比度以使所選受體亞型在非飽和濃度下顯像。所投予之劑量典型地低於毒性範圍且提供高對比度影像。預期化合物能夠以無毒之量投予。劑量係以熟習放射性標記成像技術者已知之方式來確定。參看，例如美國專利第 5,969,144 號 (London 等人)。

可使用已知技術來投予化合物。參看，例如美國專利第 5,969,144 號 (London 等人)，如所說明。化合物可以併有其他成份 (諸如適用於調配診斷性組成物之彼等類型成份) 的調配組成物之形式投予。適用於實施本發明之化合物最佳以高純度之形式使用。參看美國專利第 5,853,696 號 (Elmalch 等人)。

將化合物投予個體 (例如人類個體) 之後，彼化合物於個體內之存在情況可由適當技術進行成像及定量，以便指示所選 NNR 亞型之存在、量及功能。除人類以外，亦可將化合物投予動物，諸如小鼠、大鼠、狗及猴。可使用任

何適當技術及裝置進行 SPECT 及 PET 成像。參看 Villemagne 等人, Arneric 等人 (編) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) 及美國專利第 5,853,696 號 (Elmalch 等人)。

經放射性標記之化合物以較高親和力與選擇性 NNR 亞型 (例如 $\alpha4\beta2$ 、 $\alpha7$) 結合, 且較佳與其他菸鹼性膽鹼激導性受體亞型 (例如與肌肉及神經節相關之彼等受體亞型) 展現可忽略不計的非特異性結合。因而, 該等化合物可用作供個體體內 (尤其腦內) 菸鹼性膽鹼激導性受體亞型之非侵襲性成像用的試劑, 以用於與各種 CNS 疾病及疾患相關之診斷。

在一個方面中, 診斷性組成物可用於診斷個體 (諸如人類患者) 之疾病的方法中。該方法包括向彼患者投予本文所述之經可偵測標記之化合物, 且偵測彼化合物與所選 NNR 亞型 (例如 $\alpha4\beta2$ 及 $\alpha7$ 受體亞型) 之結合性。熟習使用診斷工具 (諸如 PET 及 SPECT) 之技術者可使用本文所述之經放射性標記化合物來診斷多種病狀及疾患, 包括與中樞神經系統及自主神經系統之功能障礙相關的病狀及疾患。該等疾患包括多種 CNS 疾病及疾患, 包括阿茲海默氏症、帕金森氏症及精神分裂症。可加以評估之此等及其他代表性疾病及疾患包括美國專利第 5,952,339 號 (Bencherif 等人) 中所闡述之疾病及疾患。

在另一個方面中, 診斷性組成物可用於監控個體 (諸如人類患者) 之選擇性菸鹼性受體亞型的方法中。該方法包括向彼患者投予本文所述之經可偵測標記之化合物, 且

偵測彼化合物與所選菸鹼性受體亞型（亦即 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 7$ 受體亞型）之結合性。

受體結合

本發明化合物可在與 NNR 亞型、尤其 $\alpha 4\beta 2$ 及 $\alpha 7$ 受體亞型結合之化合物的結合檢定中用作參考配體。為此目的，本發明化合物較佳經諸如 ^3H 或 ^{14}C 之放射性同位素部分作標記。該等結合檢定之實例在下文中詳述。

V. 合成實施例

實施例 1

實施例 1 詳述 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉之合成。

3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡

在氮氣氛圍下，將三氟乙酸酐（33.92 g，161.5 mmol）逐滴添加至 2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡（19.0 g，129 mmol）及吡啶（15.3 g，193 mmol）於無水二氯甲烷（650 mL）中之冷卻（0°C）溶液中。將反應混合物升溫至環境溫度，攪拌 16 小時，且傾入水（200 mL）中。充分震盪混合物，且分離有機層，用 0.5 M 鹽酸（200 mL）洗滌，且經無水硫酸鈉乾燥。藉由重力過濾移除硫酸鈉，且藉由旋轉蒸發濃縮濾液。藉由使用於己烷中之乙酸乙酯階式梯度（0 至 100% 乙酸乙酯）進行急驟層析來純化殘餘物。濃縮所選洗提份（fraction），得到 30.5 g（97% 產率）3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.22-7.10 (m, 4H), 3.8-3.65 (m, 4H), 3.0 (m, 4H)。

7,8-二硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮

呼

在 0°C 下，將發煙（90%）硝酸（2.68 g，37.8 mmol）逐滴添加至三氟甲烷磺酸（11.35 g，75.67 mmol）於二氯甲烷（80 mL）中之溶液中，且攪拌 10 分鐘。接著，逐滴添加 3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呼（4.00 g，16.5 mmol）於二氯甲烷（10 mL）中之溶液，且在 0°C 下攪拌混合物 1 小時。將反應混合物升溫至環境溫度，攪拌 16 小時，傾入水（50 mL）中，且用二氯甲烷（2×50 mL）萃取。用水洗滌經合併之有機萃取物，乾燥（無水硫酸鈉）且濃縮。藉由用於己烷中之乙酸乙酯梯度（0 至 100% 乙酸乙酯）洗提進行急驟層析來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到 7,8-二硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呼與異構雜質之混合物（4.32 g，78.9% 產率）。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.50 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.40-3.15 (m, 4H)。

7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呼

在氮氣氛圍下，將氫氧化鈮/碳（300 mg，20%，濕）添加至 7,8-二硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呼（1.2 g，3.6 mmol）於 1:1 乙酸乙酯/甲醇（30 mL）中之溶液中。在 50 psi 下對混合物進行氫化 16 小時。藉由抽吸過濾移除催化劑，且藉由旋轉蒸發濃縮濾液，接著進行高真空處理，留下 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呼（含異構雜質）（0.98 g，99% 產率）。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 6.65 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.05-2.90 (m, 4H)。MS (m/z): 274 (M+1)。

8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶

將乙二醛 (0.133 g, 40%水溶液) 添加至 7,8-二氨基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷 (0.570 g, 2.08 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中。加熱反應混合物至 60°C, 歷時 16 小時。藉由旋轉蒸發移除揮發性物質, 且藉由使用乙腈與 0.05%三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份, 得到 8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶 (0.199 g, 32.5%產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.80 (s, 2H), 7.88 (d, 2H), 3.88-3.78 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 4H)。MS (m/z): 296 (M+1)。

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶

將碳酸鉀 (1.20 g, 8.67 mmol) 添加至 8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶 (1.28 g, 4.34 mmol) 於甲醇 (40 mL) 中之溶液中, 且在環境溫度下攪拌混合物 16 小時。藉由抽吸過濾移除固體, 且藉由旋轉蒸發濃縮濾液。藉由使用乙腈與 0.05%三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份, 溶解於甲醇 (50 mL) 中, 且用經預洗之 Amberlyst® A-26 (OH) 樹脂 (Dow Chemical) 處理, 在澈底蒸發溶劑後獲得 0.62 g 7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶 (72%產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.80 (s, 2H), 7.83 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.0 (m, 4H)。MS (m/z): 200 (M+1)。

實施例 2

實施例 2 詳述 7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啶之

各種類似物的合成。

2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉

將 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡 (50 mg, 0.19 mmol) 及 2-氧丙醛 (15 mg, 0.21 mmol) 溶解於 1:1 THF/水 (1 mL) 中且在 80°C 加熱 4 小時。冷卻反應混合物至環境溫度，且藉由蒸發移除溶劑。將殘餘物溶解於甲醇 (1 mL) 中，且用碳酸鉀 (52 mg, 0.38 mmol) 處理，且在環境溫度下攪拌 3 小時。藉由抽吸過濾移除固體，且濃縮濾液。藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到 7.4 mg (12% 產率) 2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉三氟乙酸鹽。MS (m/z): 214 (M+H)。

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮

在攪拌下，向 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡 (510 mg, 1.86 mmol) 於絕對乙醇 (20 mL) 中之溶液中逐滴添加乙醛酸乙酯 (50%，於甲苯中) (0.57 mL, 2.8 mmol)。回流 2 小時後，冷卻溶液至環境溫度。藉由抽吸過濾收集固體，用絕對乙醇沖洗，且在真空下乾燥，得到經保護成三氟乙醯胺形式之 7,8,9,10-四氫-1H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(6H)-酮 (0.36 g, 62% 產率)。MS (m/z): 312 (M+H)。將此物質之樣品 (28 mg, 90 μ mol) 溶解於甲醇 (1 mL) 中，且用碳酸鉀 (5.0 mg, 36 μ mol) 處理。在環境溫度下攪拌混合物 3 小時。藉由抽吸過濾移除固體，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到呈白色固

體狀之 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸鹽 (5.6 mg, 29% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.16 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.4-3.18 (m, 8H)。MS m/z: 216 (M+H)。

2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉

將 8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮 (70 mg, 0.25 mmol) 溶解於磷醯氯 (0.2 mL) 中，且在 110°C 加熱 2 小時。冷卻反應混合物至環境溫度，且在真空下濃縮。將固體碳酸氫鈉 (100 mg, 0.94 mmol) 添加至殘餘物中，且使混合物分配於乙酸乙酯與水 (各 5 mL) 之間。合併有機層與水層之兩份乙酸乙酯萃取物 (各 3 mL)，且經無水硫酸鈉乾燥。蒸發揮發性物質，留下呈棕色固體狀之 2-氯-8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉。將此物質溶解於 1:1 THF/水 (1 mL) 中，且用 20 mg (0.14 mmol) 碳酸鉀處理。在環境溫度下攪拌 48 小時後，用乙醚 (5 mL) 稀釋反應物，且藉由抽吸過濾移除固體。濃縮濾液，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到 2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉三氟乙酸鹽 (5.8 mg, 10% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.4-3.1 (m, 8H)。MS (m/z): 234 (M+H)。

2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉

將 2-氯-8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉 (50 mg, 0.17 mmol) 溶解於甲醇 (1 mL) 中，且

用碳酸鉀 (20 mg, 0.14 mmol) 處理。在環境溫度下攪拌 16 小時後，對混合物進行抽吸過濾以移除固體，且濃縮濾液。藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到 14.8 mg (38% 產率) 2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶三氟乙酸鹽。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.3-3.2 (m, 8H)。MS (m/z): 230 (M+H)。

2-(吡啶-3-基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶

將 2-氯-8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶 (75 mg, 0.23 mmol)、吡啶-3-基硼酸 (80 mg, 0.65 mmol)、肆(三苯基膦)鈦(0) (15 mg, 13 μmol) 及碳酸鈉 (150 mg, 1.41 mmol) 於 95:5 乙醇/水 (2 mL) 中之混合物在回流下加熱 16 小時。冷卻反應混合物至環境溫度，且用乙醚 (10 mL) 稀釋。藉由過濾移除固體，且濃縮濾液。藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到呈漿狀之 2-(吡啶-3-基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶三氟乙酸鹽 (38 mg, 67% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.53 (d, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.17 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.00-7.87 (m, 3H), 3.3-3.12 (m, 8H)。MS (m/z): 277。

2-(N-甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶

將 2-氯-8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶 (75 mg, 0.23 mmol) 及甲胺於 THF (2 mL, 2.0 M)

中之混合物回流 10 小時。冷卻反應物至環境溫度，且藉由旋轉蒸發移除揮發性物質。將殘餘物溶解於甲醇 (1 mL) 中且用碳酸鉀 (10 mg, 72 μmol) 處理。藉由抽吸過濾移除固體，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到呈黃色固體狀之 2-(N-甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶三氟乙酸鹽 (32 mg, 62% 產率)。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.3-3.2 (m, 8H)。MS (m/z): 229 (M+H)。

8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶

在環境溫度下，向 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶 (10 mg, 50 μmol) 於甲醇 (1 mL) 中之溶液中依序添加甲醛 (37% 溶液, 20 μL , 250 μmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉 (31 mg, 150 μmol)。攪拌 4 小時後，濾除固體，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化濾液，得到呈暗棕色固體狀之 8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶三氟乙酸鹽 (5.6 mg, 34% 產率)。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.87 (s, 2H), 7.98 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 4H), 3.30-3.17 (m, 2H), 3.0 (s, 3H)。MS (m/z): 214 (M+H)。

實施例 3

實施例 3 詳述 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并 [4,5-g] 喹啶之合成。

7-硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并 [d] 氮吡

在 0°C 下，將發煙 (90%) 硝酸 (1.03 g, 16.5 mmol)

逐滴添加至三氟甲烷磺酸 (4.93 g, 32.9 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中，且攪拌 10 分鐘。接著，冷卻反應燒瓶至 -78°C ，且逐滴添加 3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷 (4.00 g, 16.5 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液。在 -78°C 攪拌混合物 30 分鐘，升溫至 0°C ，攪拌 30 分鐘，升溫至環境溫度且攪拌 16 小時。將反應混合物傾入水 (20 mL) 中且用二氯甲烷 (2×50 mL) 萃取。用水洗滌經合併之有機萃取物，乾燥 (無水硫酸鈉)，且藉由旋轉蒸發而濃縮。藉由用於己烷中之乙酸乙酯梯度 (0 至 100% 乙酸乙酯) 洗提進行急驟層析來純化殘餘物，得到 7-硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷 (2.90 g, 61.2%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.05 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 3.8 (m, 4H), 3.15 (m, 4H)。

7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷

將 7-硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷 (1.92 g, 6.66 mmol) 溶解於 1:1 乙酸乙酯/甲醇 (50 mL) 中，且在氮氣氛圍下添加 10% Pd/C (1.3 g)。在 50 psi 氮氣下震盪所得混合物 24 小時。對混合物進行抽吸過濾，且藉由旋轉蒸發濃縮濾液，得到 1.52 g (88.9% 產率) 7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷。MS (m/z): 259 (M+H)。

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉

將 7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呷 (70 mg, 0.27 mmol)、甘油 (149 mg, 1.62 mmol)、碘 (20 mg, 79 μmol) 及硫酸 (317 mg, 3.20 mmol) 之混合物加

熱至 170°C，歷時 1 小時。冷卻反應混合物至環境溫度，且用三氯甲烷 (5 mL) 稀釋。添加足量 10% 氫氧化鈉水溶液使混合物呈鹼性。震盪混合物且分離有機層。用三氯甲烷 (2×5 mL) 萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，得到 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉 (2.9 mg, 3.5% 產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.92 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.75 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 8H)。MS (m/z): 199 (M+H)。

實施例 4

實施例 4 詳述 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉之各種類似物的合成。

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮

將 7-胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡 (258 mg, 1.00 mmol)、3,3-二乙氧基丙酸 (162 mg, 1.00 mmol) 及二環己基碳化二亞胺 (206 mg, 1.00 mmol) 於二氯甲烷 (1.5 mL) 中之混合物在環境溫度下攪拌 12 小時，接著加熱至 40°C 歷時 1 小時。藉由過濾移除固體，且濃縮濾液。將殘餘物溶解於三氟乙酸 (2 mL) 中且在環境溫度下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發移除揮發性物質，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，且將殘餘物溶解於甲醇 (1 mL) 中，且在環境溫度下與碳酸鉀 (10 mg, 72 μmol) 一起攪拌 3 小時。藉由抽吸過濾移除固體，且濃縮濾液，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物

作為移動相進行 HPLC 來純化，得到呈白色固體狀之 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮三氟乙酸鹽 (9.9 mg, 5%產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.90 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.34-3.18 (m, 8H)。MS m/z: 215 (M+H)。

2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉

將 8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮 (458 mg, 1.56 mmol) 與磷醯氯 (359 mg, 2.34 mmol) 之混合物在 110°C 下加熱 2 小時。冷卻反應混合物至環境溫度，且在真空下濃縮。用固體碳酸氫鈉中和殘餘物，且使其分配於乙酸乙酯與水 (各 25 mL) 之間。分離有機層，且用乙酸乙酯 (25 mL) 萃取水層。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，且濃縮。此舉得到 2-氯-8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉 (297 mg)，將 30 mg (91 μmol) 其樣品溶解於 1:1 THF/水 (1 mL) 中，用碳酸鉀 (10 mg, 72 μmol) 處理，且在環境溫度下攪拌 48 小時。藉由旋轉蒸發移除揮發性物質，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到呈白色固體狀之 2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉三氟乙酸鹽 (8.3 mg, 39%產率)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.25 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 3.45-3.25 (m, 8H)。MS m/z: 233 (M+H)。

2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉

用甲醇鈉 (0.5 mL, 25%溶液, 約 2 mmol) 處理 2-氯-8-

三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉 (30 mg, 91 μmol) 於甲醇 (1 mL) 中之溶液。將反應混合物回流 6 小時，且冷卻至環境溫度。移除揮發性物質，且使殘餘物分配於乙酸乙酯 (5 mL) 與水 (1 mL) 之間。用乙酸乙酯 (2 \times 3 mL) 萃取水層，且經硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物且濃縮。藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物，得到呈漿狀之 2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉三氟乙酸鹽 (4.9 mg, 23% 產率)。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.05 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.4-3.2 (m, 8H)。MS (m/z): 229 (M+H)。

2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉

將 2-氯-8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉 (30 mg, 91 μmol)、肆(三苯基膦)鈰(0) (10 mg, 8.7 μmol)、四甲基錫 (25 μL , 180 μmol) 及碳酸鉀 (100 mg, 0.72 mmol) 於甲苯 (1 mL) 中之混合物回流 48 小時且冷卻至環境溫度。藉由旋轉蒸發移除揮發性物質，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，且將殘餘物溶解於甲醇 (1 mL) 中，且用碳酸鉀 (10 mg, 72 μmol) 處理。攪拌此混合物 3 小時。接著，藉由過濾移除固體，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化殘餘物。濃縮所選洗提份，得到 2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉三氟乙酸鹽 (3.5 mg, 18% 產率)。¹H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.05 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58

(s, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.2-2.85 (m, 8H), 2.62 (s, 3H)。MS (m/z): 213 (M+H)。

實施例 5

實施例 5 描述 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉之第二代合成及其某些鹽之合成。

7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡鎗硫酸氫鹽

使用加料漏斗，經 20 分鐘將 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡 (112 g, 0.762 mol) 逐滴添加至 2 L 反應器中之經攪拌及冷卻 (0-5°C) 三氟乙酸 (0.400 L, 5.42 mol) 中。經 10 分鐘向所得溶液中添加 98% 硫酸 (0.150 L, 2.78 mol) (使用加料漏斗)，同時保持溫度低於 10°C。類似地，經 40 分鐘逐滴添加發煙硝酸 (0.050 L, >90%，約 1.2 mol) (使用加料漏斗)，同時保持溫度低於 10°C (注意：添加硝酸會劇烈放熱)。在 0°C 下攪拌所得溶液，且每 30 分鐘進行取樣直至反應完全 (LCMS 證明起始物質消失)。攪拌總共 60 分鐘後，緩慢添加乙酸乙酯 (0.5 L) (經由加料漏斗)，產生沈澱物。接著，再添加一份 1.5 L 乙酸乙酯，且在 20-25°C 下攪拌混合物 30 分鐘。藉由抽吸過濾收集固體，用乙酸乙酯 (3×0.50 L) 洗滌，用己烷 (2×0.60 L) 洗滌，且經空氣乾燥 2 小時。所得灰白色固體重 190 g (86% 產率)。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 7.85-7.79 (2H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 3.22-3.14 (4H, m), 3.13-3.05 (4H, m)。MS m/z: 193 (M+H)。熔點：237-240°C，伴有分解。

7-硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡

將三氟甲烷 (1.10 L) 及 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯

并氮吡啶鎘硫酸氫鹽 (232 g, 0.801 mol) 置於 3 L 反應器中。攪拌並冷卻 (5-10°C) 此混合物，同時經由加料漏斗添加氫氧化鈉水溶液 (1.00 L, 10 wt%, 100 g, 2.50 mol)。強力攪拌此兩相混合物 30 分鐘，且靜置。收集底層，且經無水硫酸鈉 (130 g) 乾燥 1-2 小時。藉由抽吸過濾移除乾燥劑，且用三氯甲烷 (0.10 L) 沖洗濾餅。在 40-50°C 下減壓濃縮經合併之濾液，留下黏性油 (148 g)。將此黏性油溶解於四氫呋喃 (0.50 L) 中，轉移至 2 L 反應器中，攪拌並冷卻至 10-15°C。將三乙胺 (0.280 L, 2.02 mol) 添加至溶液中，接著經 20 分鐘逐滴添加三氟乙酸酐 (0.14 L, 0.99 mol) (經由加料漏斗)，同時保持反應溫度介於 15°C 至 30°C 之間。繼續攪拌直至 LCMS 分析指示反應完全 (起始物質消失)。接著，經由滴液漏斗，經 10 分鐘以細流形式添加鹽酸 (0.70 L, 1 N, 0.70 mol)。此添加使溫度自 25°C 升至 37°C。產物最初以油狀產出。添加晶種 (200 mg)，且繼續攪拌 30 分鐘，在此期間油變成自由流動之固體。冷卻懸浮液至 5°C，在彼溫度下攪拌 1 小時，且進行抽吸過濾以收集固體。用甲醇 (2×0.30 L) 洗滌濾餅，用己烷 (2×0.50 L) 洗滌，且經空氣乾燥 3 小時。所得灰白色固體重 227 g (97.7% 純度, 96% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.06-8.02 (2H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 3.84-3.80 (2H, m), 3.77-3.74 (2H, m), 3.13-3.09 (4H, m)。熔點: 129-132°C。

7-氨基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡

將 7-硝基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡 (103 g, 97.7%, 0.349 mol)、甲醇 (1.0 L) 及鋅 (110 g,

1.68 mol) 置於 2 L 反應器中。攪拌此懸浮液且冷卻至 0°C。經 10 分鐘，以細流形式添加飽和氯化銨水溶液 (112 g，於 0.30 L 去離子水中，2.11 mol) (經由加料漏斗)。在添加期間，溫度自 0°C 穩定攀升至 45°C。接著，在 62-65°C 下加熱懸浮液約 1 小時，直至 LCMS 分析指示起始物質消失。冷卻反應混合物至環境溫度，且經 1 μm 襯墊進行抽吸過濾。用甲醇 (2 \times 0.15 L) 洗滌濕濾餅，且在 50-55°C 下減壓濃縮經合併之濾液。將半固體濃縮物溶解於三氯甲烷 (0.50 L) 中，且轉移回反應器中，在該反應器中將其與碳酸氫鈉與去離子水 (0.20 L) 之 1:1 混合物一起攪拌。強力攪拌 5 分鐘後，分離各相，且抽出底層 (三氯甲烷層)。使水層返回反應器中，與三氯甲烷 (0.30 L) 合併，且強力攪拌。再抽出底層，且經無水硫酸鈉 (100 g) 乾燥經合併之三氯甲烷層 2 小時。抽吸過濾 (移除乾燥劑) 且在 55-60°C 下減壓濃縮濾液之後，剩餘淡黃色固體 (87.0 g, 97% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.93-6.83 (1H, m), 6.50-6.46 (2H, m), 3.75-3.70 (2H, m), 3.67-3.62 (4H, m), 2.94-2.83 (4H, m)。熔點：116-118°C。

N-(3-(三氯乙醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基)乙醯胺

在 3 L 反應器中，將 7-胺基-3-三氯乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋 (167 g, 0.647 mol)、2-甲基四氫呋喃 (2.0 L) 及三乙胺 (115 mL, 0.831 mol) 之混合物升溫至 50-55°C，得到溶液。接著，冷卻溶液至 0°C，且經由加料漏斗經 15 分鐘逐滴添加乙醯氯 (50 mL, 0.70 mol)。攪拌所得懸浮液

30 分鐘，屆時 LCMS 分析指示反應完全。接著添加鹽酸 (0.50 L, 1 N, 0.50 mol)，且攪拌兩相混合物 10 分鐘。分離各相，且移出頂層 (有機層)。使水層返回反應器中，且與乙酸乙酯 (0.70 L) 一起攪拌 10 分鐘。再分離各相，且移除水層 (底層)。接著，合併有機層，且與鹽酸 (0.20 L, 1 N) 一起攪拌 10 分鐘。移出頂層 (有機層)，且經無水硫酸鈉 (100 g) 乾燥 60 分鐘。進行抽吸過濾 (移除乾燥劑) 且在 50-55°C 下減壓濃縮濾液，產生固體。用己烷 (1.00 L) 濕磨固體 30 分鐘，且藉由抽吸過濾收集。用己烷 (2×0.30 L) 洗滌且經空氣乾燥 2-3 小時後，用研鉢及研杵將固體研磨成細粉。在 60-65°C 下、於減壓下加熱 1 小時後，留下灰白色固體，重 186 g，純度 94% (90% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.94-7.85 (1H bs), 7.45-7.37 (1H, dd), 7.30-7.21 (1H, dd), 7.07-7.05 (1H, m), 3.75-3.71 (2H, m), 3.68-3.65 (2H, m), 2.95-2.88 (4H, m), 2.16 (3H, s)。MS m/z: 301 (M+H)。熔點：174-176°C。

N-(8-硝基-3-(三氟乙醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基)乙醯胺

經 5 分鐘，向含有經攪拌並冷卻至 0°C 之濃硫酸 (0.80 L, 15.0 mol) 的 1 L 反應器中添加固體狀 N-(3-(三氟乙醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基)乙醯胺 (112 g, 94%, 0.35 mol)。在 0-5°C 繼續攪拌，直至獲得溶液為止 (約 40 分鐘)。經由加料漏斗，經 45 分鐘逐滴添加發煙硝酸 (19 mL, >90%, 0.44 mol)，同時保持溫度低於 2°C。在 0-5°C 下攪拌所得黃色/橙色溶液 60 分鐘，屆時 LCMS 分析指示反應

完全。將反應混合物緩慢傾入 4 L 燒瓶中之冰 (1.3 kg) 中。攪拌此混合物 20 分鐘，且接著添加二氯甲烷 (0.60 L)。強力攪拌 15 分鐘後，分離各相。收集二氯甲烷層，且使水層返回燒瓶中，且與第二份二氯甲烷 (0.60 L) 合併。充分混合 10 分鐘後，分離各相，且抽出二氯甲烷層。使經合併之二氯甲烷層返回燒瓶中，且與飽和碳酸氫鈉水溶液 (0.60 L) 一起攪拌 10 分鐘。抽出二氯甲烷層，且經無水硫酸鈉 (100 g) 乾燥 60 分鐘。藉由抽吸過濾移除乾燥劑，且在 50-55°C 下減壓濃縮濾液，留下黏性油。將油溶解於甲醇 (0.20 L) 中，且在 50-55°C 下減壓濃縮，產生固體。在 40-50°C 下用己烷 (0.50 L) 濕磨固體 30 分鐘，且藉由抽吸過濾收集。用己烷 (2×0.10 L) 洗滌，接著經空氣乾燥 2-3 小時，留下 113 g 黃色固體，其為所要 8-硝基區位異構物與副產物 6-硝基區位異構物之混合物 (比率 3:1，由 NMR 分析) (所要異構物之產率為 71%)。8-硝基區位異構物：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.30 (1H, bs), 8.65-8.63 (1H, d), 8.01-7.98 (1H, d), 3.81-3.78 (2H, m), 3.75-3.71 (2H, m), 3.08-3.02 (4H, m), 2.95 (3H, s)。6-硝基區位異構物：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.05-8.00 (1H, bs), 7.96-7.90 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 3.75-3.71 (2H, m), 3.08-3.02 (2H, m), 2.90-2.88 (2H, m), 2.20 (3H, s)。

7-胺基-8-硝基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-甲酸第三丁酯

在 3 L 反應器中，攪拌 N-(8-硝基-3-(三氟乙醯基)-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋-7-基)乙醯胺 (310 g, 75%，

0.674 mol) 與甲醇 (0.80 L) 之混合物，且加熱至 55-60°C。為使溶液升溫，經 5 分鐘逐份添加固體碳酸鉀 (251 g, 1.82 mol) (在添加期間反應溫度上升約 5°C)。將反應混合物保持於 55-60°C 下，歷時 1 小時 (屆時 LCMS 分析指示反應完全)，且接著冷卻至環境溫度。添加矽藻土 (100 g)，且攪拌混合物 10 分鐘且進行抽吸過濾。用甲醇 (0.20 L) 洗滌濾餅，且使濾液返回 3 L 反應器中且冷卻至 10°C。在攪拌下，逐份添加固體二碳酸二第三丁酯 (179 g, 0.820 mol) (釋出氣體且少量放熱)。在 15-20°C 下攪拌反應混合物 5 小時，在此期間形成沈澱物。LCMS 分析指示反應完全，故冷卻反應器至 0-5°C 歷時 2 小時，且進行抽吸過濾。用甲醇 (2×0.15 L) 洗滌濾餅，用己烷 (2×0.20 L) 洗滌，且經空氣乾燥 2 小時，留下 131 g 黃色固體。NMR 分析指示此物質僅為所要 8-硝基區位異構物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.86 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.06 (2H, bs), 3.54-3.51 (4H, m), 2.82-2.81 (4H, m), 1.49 (9H, s)。MS m/z: 208 (M+1 - 第三丁氧基羰基)。熔點：160-162°C。

如下獲得第二批產物：在 55-60°C 下減壓濃縮濾液，且使所得半固體分配於 5% 氫氧化鈉水溶液 (1.0 L) 與乙酸乙酯 (0.70 L) 之間 (充分混合 5 分鐘，接著分離各相)。經無水硫酸鈉 (100 g) 乾燥有機相 30 分鐘，過濾，且在 55-60°C 下減壓濃縮，獲得黏性油 (130 g)。將此黏性油溶解於甲醇 (0.20 L) 中，且再次濃縮以移除乙酸乙酯 (及大部分甲醇)。冷卻黏性溶液至環境溫度，且用甲醇 (0.080 L) 稀釋。刮擦燒瓶壁以誘導結晶，且接著攪拌混合物 5 小時。藉由抽

吸過濾收集固體，用甲醇 (2×20 mL) 洗滌，用己烷 (2×50 mL) 洗滌，且經空氣乾燥 2 小時，再得到 5 g 黃色固體 (8-硝基區位異構物)。總產量=136 g (66%)。

7,8-二氨基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-甲酸第三丁酯

在 3 L 反應器中，將 7-氨基-8-硝基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-甲酸第三丁酯 (158 g, 0.515 mol)、鋅 (158 g, 2.42 mol) 及甲醇 (1.58 L) 之經攪拌混合物冷卻至 10°C。經由加料漏斗，向此混合物中以細流形式添加飽和氯化銨水溶液 (153 g, 2.86 mol, 於 0.45 L 去離子水中)。添加用時 10 分鐘，且在添加過程中反應溫度自 9°C 攀升至 45°C。接著，將懸浮液升溫至 60-65°C，且保持於彼溫度下 1 小時，屆時 LCMS 分析指示反應完全 (注意：在加熱期間，懸浮液之顏色自深橙色變成淺黃色)。冷卻反應混合物至環境溫度，且進行抽吸過濾。用甲醇 (2×0.30 L) 洗滌濾餅，且在 55-60°C 下減壓濃縮濾液。在 3 L 反應器中，用二氯甲烷 (0.80 L) 稀釋半固體濃縮物，且與 5% 氫氧化鈉水溶液 (0.25 L) 混合 5 分鐘。分離各相之後，抽出底層 (有機層) 且經無水硫酸鈉 (100 g) 乾燥 1 小時。藉由抽吸過濾移除乾燥劑，且在 55-60°C 下減壓濃縮濾液，留下褐色固體 (138 g, 98% 純度；94% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.47 (2H, s), 3.49 (4H, m), 3.30 (4H, bs), 2.72 (4H, m), 1.48 (9H, s)。MS m/z: 178 (M+1 - 第三丁氧基羰基)。熔點：147-149°C。

6,7,9,10-四氫-8H-氮呋并 [4,5-g] 喹啉-8-甲酸第三丁酯

在 3 L 反應器中，攪拌 7,8-二氨基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-甲酸第三丁酯 (254 g, 98%, 0.90 mol) 與異丙醇 (1.80 L) 之混合物，且加熱至 65-70°C，直至形成紅色溶液為止 (需要約 30 分鐘)。冷卻溶液至 25-28°C，且添加水 (0.45 L) 及對二噁烷-2,3-二醇 (110 g, 0.915 mol)。溫度經 15 分鐘自 28°C 升至 32°C，於 32°C 下保持 15 分鐘，接著緩慢降至環境溫度。在環境溫度下攪拌 1 小時後，LCMS 分析指示反應完全。在 50-55°C 下減壓濃縮反應混合物。將所得黏性物質 (約 0.60 L) 與去離子水 (0.55 L) 一起攪拌 30 分鐘。對所得懸浮液進行抽吸過濾，且用去離子水 (3×0.55 L) 洗滌濾餅。使所收集之固體返回反應器中，且與二氯甲烷 (0.60 L) 混合 5 分鐘。分離各相，且經無水硫酸鈉 (100 g) 乾燥底層 (有機層) 1 小時。藉由抽吸過濾移除乾燥劑，且用二氯甲烷 (0.20 L) 洗滌。在 50-60°C 下減壓濃縮經合併之濾液，產生淡褐色固體 (250 g, 99% 純度; 92% 產率)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.77 (2H, s), 7.84 (2H, s), 3.67-3.65 (4H, m), 3.15-3.13 (4H, m), 1.50 (9H, s)。熔點: 107-109°C。

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啶

在經水浴冷卻之 3 L 反應器中，於攪拌下，經 5 分鐘將 6,7,9,10-四氫-8H-氮呋并[4,5-g]喹啶-8-甲酸第三丁酯 (250 g, 99%, 0.826 mol) 逐份添加至濃鹽酸 (0.60 L, 7.31 mol) 中。固體與鹽酸溶液接觸後即溶解，注意到有氣體釋出。在環境溫度下攪拌此溶液 30 分鐘，屆時 LCMS 分析指示反應完全。接著，冷卻反應物至 5°C 以下，且經由加料漏斗，

經 20 分鐘以細流形式添加氫氧化鈉水溶液 (550 g, 50 wt%, 6.9 mol)。所得溶液 pH>12。添加三氯甲烷 (1.00 L)，且強力攪拌兩相混合物 10 分鐘，且經矽藻土 (50 g) 襯墊進行抽吸過濾。少量殘餘物滯留於矽藻土上 (三氯甲烷及水不溶性物質)。收集暗紅色三氯甲烷層，且將水層與第二份三氯甲烷 (1.00 L) 一起攪拌 10 分鐘。再經矽藻土襯墊對兩相混合物進行抽吸過濾，且收集三氯甲烷層。經無水硫酸鈉 (100 g) 乾燥經合併之三氯甲烷層 60 分鐘，進行抽吸過濾以移除乾燥劑，且在 50-60°C 下減壓濃縮。在 60-65°C 下用庚烷 (0.30 L) 濕磨所得固體 30 分鐘，接著在 40-45°C 下、於減壓下移除庚烷。在乾燥過程中，將固體研磨成粉末。所得淡米色固體重 163 g，且呈自由鹼之水合形式，如 ^1H NMR 所證明 (水介於 0.5 當量與 1 當量之間)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.76 (2H, s), 7.80 (2H, s), 3.17-3.14 (4H, m), 3.07-3.05 (4H, m), 1.98 (>1H, bs)。MS m/z: 200 (M+1)。熔點：114-116°C。

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶-8-鎂琥珀酸鹽

在 5 L 燒瓶中，將琥珀酸 (141 g, 1.20 mol) 與絕對乙醇 (2.30 L) 之混合物加熱至 73-75°C。向此溶液中添加 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶 (239 g, 1.20 mol) 於絕對乙醇 (0.70 L) 中之溫熱 (45-50°C) 溶液 (經由加料漏斗，經 45 分鐘以細流形式添加)。鹽在添加早期即開始沈澱。用絕對乙醇 (0.40 L) 洗滌加料漏斗，接著將洗滌液添加至反應物中。添加去離子水 (30 mL)，且在 73-75°C 下攪拌混合物 30 分鐘，逐漸冷卻至環境溫度，且在彼溫度下

攪拌 1 小時。藉由抽吸過濾收集固體，用乙醇 (3×0.50 L) 洗滌，用己烷 (3×0.70 L) 洗滌，且經空氣乾燥 1.5 小時。在 75°C、20 吋 Hg 及氮氣吹掃下，於真空烘箱中乾燥隔夜，留下淡褐色粉末 (362 g; 95.3% 產率)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.87 (2H, s), 7.89 (2H, s), 3.24-3.21 (4H, m), 3.11-3.08 (4H, m), 2.33 (4H, s)。¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): δ 8.52 (2H, s), 7.39 (2H, s), 3.24-3.22 (4H, m), 3.13-3.10 (4H, m), 2.32 (4H, s)。¹H-NMR (DMSO 及 D₂O) 顯示不存在區位異構物或其他雜質。HPLC 純度為 99.8%。熔點：223-224°C。

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶-8-鎗 L-酒石酸鹽

將 L-酒石酸 (141 mg, 0.940 mmol) 於絕對乙醇 (2.5 mL) 中之經攪拌懸浮液加熱至接近沸騰，直至酸完全溶解為止。經 5 分鐘向熱酸溶液中逐滴添加 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶 (187 mg, 0.940 mmol) 於乙醇 (2.5 mL) 中之溶液，接著添加胺容器之 0.5 mL 乙醇沖洗液。產物立即沈澱。胺添加完成後，使反應混合物回流 1 分鐘，且接著經 3 小時緩慢冷卻至環境溫度 (22°C)。藉由真空過濾收集所得產物，用乙醇充分洗滌，且接著在氮錐 (nitrogen cone) 下乾燥 1 小時，得到 265 mg 灰白色粉末 (熔點 = 221-222°C，伴有分解)。¹H-NMR 與 1:1 化學計量一致。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.91 (2H, s), 7.94 (2H, s), 3.95 (2H, s), 3.35-3.30 (4H, m), 3.28-3.23 (4H, m)。

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶-8-鎗羥基苯甲酸鹽

將 4-羥基苯甲酸 (121 mg, 0.873 mmol) 於絕對乙醇 (2 mL) 中之經攪拌溶液加熱至接近沸騰。接著，經 5 分鐘逐滴添加 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶 (174 mg, 0.873 mmol) 於絕對乙醇 (1 mL) 中之溶液，同時維持溶液溫度接近沸騰。使溶液達到環境溫度且攪拌 1 小時。接著逐滴添加己烷 (1 mL) 直至達到恆定濁度為止。繼續攪拌，產生精細固體沈澱。將經攪拌之混合物升溫至約 55°C，且再用己烷 (1.5 mL) 稀釋。接著冷卻混合物至環境溫度 (22°C)，且在不攪拌下靜置隔夜 (16 小時)。藉由真空過濾收集所得固體，用己烷洗滌，且在氮錐下乾燥 1 小時，得到 262 mg 極微黃色粉末 (熔點=212-213°C)。¹H-NMR 與 1:1 化學計量一致。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.85 (2H, s), 7.84 (2H, s), 7.77 (2H, d), 6.80 (2H, d), 3.17-3.12 (4H, m), 2.96-2.91 (4H, m)。

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶-8-鎗倍半鹽酸鹽

將碳酸鉀 (186 mg, 1.35 mmol) 添加至 8-三氟乙醯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶 (199 mg, 0.670 mmol) 於無水甲醇 (5 mL) 中之溶液中，且在環境溫度下攪拌 16 小時。藉由真空過濾移除固體，且濃縮濾液，且藉由使用乙腈與 0.05% 三氟乙酸水溶液之混合物作為移動相進行製備型 HPLC 來純化。藉由分配於三氯甲烷 (10 mL) 與 20% 碳酸鉀水溶液 (5 mL) 之間而使所得三氟乙酸鹽轉化成自由鹼。用三氯甲烷 (2×10 mL) 萃取水層，且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物，過濾且濃縮。將殘餘物

溶解於甲醇 (3 mL) 中，且與 4 M 於二噁烷 (3 mL) 中之鹽酸合併。濃縮此混合物，再溶解於甲醇中，且再濃縮 (循環數次)，從而共沸移除過量鹽酸。所得 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉倍半鹽酸鹽 (70 mg, 41%) 為棕色固體。¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): δ 8.52 (2H, s), 7.27 (2H, s), 3.20-3.14 (4H, m), 3.07-3.00 (4H, m)。離子層析指示存在 1.5 當量鹽酸。

VIII. 生物檢定

實施例 6：針對 CNS nAChR 之放射性配體結合

α4β2 nAChR 亞型

由大鼠皮質製備膜：將重 150-250 g 之大鼠 (雌性，史道二氏大鼠 (Sprague-Dawley)) 維持於 12 小時光/暗循環下，且允許自由攝取水及 PMI Nutrition International 公司供應之食物。用 70% CO₂ 麻醉動物，且接著斬首。移出腦，且置於冰冷平台上。移出大腦皮質，且置於 20 體積 (重量: 體積) 冰冷製備緩衝液 (137 mM NaCl、10.7 mM KCl、5.8 mM KH₂PO₄、8 mM Na₂HPO₄、20 mM HEPES (自由酸)、5 mM 碘乙醯胺、1.6 mM EDTA, pH 7.4) 中；添加溶解於甲醇中至 100 μM 最終濃度之 PMSF；且由 Polytron 使懸浮液均質化。在 4°C 下將均質物以 18,000×g 離心 20 分鐘，且將所得小球再懸浮於 20 體積冰冷水中。在冰上培育 60 分鐘後，藉由在 4°C 下以 18,000×g 離心 20 分鐘來收集新的小球。將最終所得小球再懸浮於 10 體積緩衝液中，且儲存於 -20°C 下。

由 SH-EP1/人類 α4β2 純系細胞製備膜：彙集來自 40 個

150 mm 培養皿之細胞小球，且在 20 毫升冰冷製備緩衝液中由 Polytron (Kinematica GmbH, Switzerland) 均質化。在 4°C 下將均質物以 48,000 g 離心 20 分鐘。將所得小球再懸浮於 20 毫升冰冷製備緩衝液中，且儲存於 -20°C 下。

在檢定當日，將冷凍膜解凍，且以 48,000×g 旋轉 20 分鐘。傾析上清液且棄去。將小球再懸浮於 pH 7.4 杜爾貝科磷酸鹽緩衝鹽水 (Dulbecco's phosphate buffered saline, PBS; Life Technologies) 中，且用 Polytron 均質化 6 秒。使用 Pierce BCA 蛋白質檢定套組，以牛血清白蛋白作為標準物 (Pierce Chemical Company, Rockford, IL) 來測定蛋白質濃度。

檢定：在冰上，將膜製劑 (對於人類 $\alpha 4\beta 2$ ，約 50 μg 蛋白質；且對於大鼠 $\alpha 4\beta 2$ ，200-300 μg 蛋白質) 於 PBS (分別為 50 μL 及 100 μL) 中、在競爭化合物 (0.01 nM 至 100 μM) 及 5 nM [^3H] 菸鹼存在下培育 2-3 小時。藉由在多岐管組織收集器 (Brandel, Gaithersburg, MD) 上使用 GF/B 過濾器快速過濾來終止培育，該等 GF/B 過濾器預浸泡於 0.33% 聚乙亞胺 (w/v) 中以減少非特異性結合。用 PBS (pH 7.4) 沖洗組織 3 次。將閃爍流體添加至含有經洗滌組織之過濾器中，且使之平衡。接著，由液體閃爍計數器 (2200CA Tri-Carb LSC, Packard Instruments, 50% 效率；或 Wallac Trilux 1450 MicroBeta, 40% 效率, Perkin Elmer) 對過濾器進行計數以測定與膜結合之放射能。

將數據以每分鐘衰變量 (DPM) 表示。在各檢定中，對各點進行 2-3 次重複實驗。對各點之重複實驗結果取平均

值，且繪製相對於藥物濃度之對數的曲線。由非線性回歸之最小平方法確定 IC_{50} ，亦即使結合抑制 50% 之化合物濃度。使用鄭-普魯索夫方程式 (Cheng-Prussoff equation) (1973) 計算 K_i 值：

$$K_i = IC_{50} / (1 + N/K_d)$$

其中， N 為 [3H] 菸鹼之濃度，且 K_d 為菸鹼之親和力 (3 nM，在獨立實驗中測定)。

$\alpha 7$ nAChR 亞型

由大鼠海馬體製備膜：將重 150-250 g 之大鼠 (雌性，史-道二氏大鼠) 維持於 12 小時光/暗循環下，且允許自由攝取水及 PMI Nutrition International 公司供應之食物。用 70% CO_2 麻醉動物，接著斬首。移出腦，且置於冰冷平台上。移出海馬體，且置於 10 體積 (重量:體積) 冰冷製備緩衝液 (137 mM NaCl、10.7 mM KCl、5.8 mM KH_2PO_4 、8 mM Na_2HPO_4 、20 mM HEPES (自由酸)、5 mM 碘乙醯胺、1.6 mM EDTA, pH 7.4) 中；添加溶解於甲醇中至 100 μM 最終濃度之 PMSF；且由 Polytron 使組織懸浮液均質化。在 4°C 下將均質物以 18,000 $\times g$ 離心 20 分鐘，且將所得小球再懸浮於 10 體積冰冷水中。在冰上培育 60 分鐘後，藉由在 4°C 下以 18,000 $\times g$ 離心 20 分鐘來收集新的小球。將最終所得小球再懸浮於 10 體積緩衝液中，且儲存於 -20°C 下。

在檢定當日，將組織解凍，以 18,000 $\times g$ 離心 20 分鐘，且接著再懸浮於冰冷 PBS (杜爾貝科磷酸鹽緩衝鹽水，138

mM NaCl、2.67 mM KCl、1.47 mM KH_2PO_4 、8.1 mM Na_2HPO_4 、0.9 mM CaCl_2 、0.5 mM MgCl_2 ，Invitrogen/Gibco，pH 7.4)中至每毫升約 2 毫克蛋白質之最終濃度。藉由 Lowry 等人, *J. Biol. Chem.* 193: 265 (1951)之方法，使用牛血清白蛋白作為標準物來測定蛋白質。

檢定：使用 Davies 等人, *Neuropharmacol.* 38: 679 (1999)之方法的改進方法來量測 [^3H]MLA 之結合。自 Tocris 獲得 [^3H]MLA (比活性=25-35 Ci/mmol)。藉由在 21°C 下培育 2 小時來測定 [^3H]MLA 之結合。在 48 孔微量滴定盤中進行培育，且每孔含有約 200 μg 蛋白質，最終培育體積為 300 μL 。培育緩衝液為 PBS，且 [^3H]MLA 之最終濃度為 5 nM。在室溫下，藉由使用 Brandel 組織收集器將含有結合配體之蛋白質過濾至玻璃纖維過濾器 (GF/B, Brandel) 上來終止結合反應。將過濾器浸泡於含有 0.33% 聚乙亞胺之去離子水中以減少非特異性結合。在室溫下用 PBS (3 \times 1 mL) 洗滌各過濾器。藉由在所選孔中包括 50 μM 非放射性 MLA 來測定非特異性結合。

藉由在所選孔中包括 7 種不同濃度之測試化合物來測定測試化合物對 [^3H]MLA 結合之抑制。對各濃度一式三份進行重複實驗。IC₅₀ 值據估計為抑制 50% 特異性 [^3H]MLA 結合的化合物濃度。使用 Cheng 等人, *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099-3108 (1973)之方法，由 IC₅₀ 值計算抑制常數 (Ki 值)，以 nM 為單位報導。

實施例 7：針對人類肌肉 nAChR 亞型之相互作用

在人類純系 TE671/RD 上建立肌肉型 nAChR 之活化，

該純系來源於胚胎橫紋肌肉瘤 (Stratton 等人, *Carcinogen* 10: 899 (1989))。此等細胞表現具有類似於肌肉型 nAChR 之藥理學特徵 (Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 175 (1989))、電生理學特徵 (Oswald 等人, *Neurosci. Lett.* 96: 207 (1989)) 及分子生物學特徵 (Luther 等人, *J. Neurosci.* 9: 1082 (1989)) 的受體。

根據常規方案 (Bencherif 等人, *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52 (1991) 及 Bencherif 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991))，維持 TE671/RD 細胞處於增殖生長期。在含 10% 馬血清 (Gibco/BRL)、5% 胎牛血清 (HyClone, Logan UT)、1 mM 丙酮酸鈉、4 mM L-麩醯胺酸及 50,000 單位青黴素-鏈黴素 (Irvine Scientific) 之杜爾貝科改良伊格爾培養基 (Dulbecco's modified Eagle's medium, Gibco/BRL) 中培養細胞。當細胞達到 80% 匯合時，將其塗於 12 孔聚苯乙烯盤 (Costar) 上。當細胞達到 100% 匯合時，進行實驗。

根據 Lukas 等人, *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988) 所述之方法，使用 $^{86}\text{Rb}^+$ 流出物來檢定菸鹼性乙醯膽鹼受體 (nAChR) 之功能。在實驗當日，自孔緩緩移除生長培養基，且將含有 $^{86}\text{RbCl}$ ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 之生長培養基添加至各孔中。在 37°C 下將細胞培育最少 3 小時。負載期之後，移除過量 $^{86}\text{Rb}^+$ ，且用無標記杜爾貝科磷酸鹽緩衝鹽水 (138 mM NaCl、2.67 mM KCl、1.47 mM KH_2PO_4 、8.1 mM Na_2HPO_4 、0.9 mM CaCl_2 、0.5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH 7.4) 洗滌細胞兩次，注意不要擾動細胞。接著，使細胞與 $100 \mu\text{M}$ 測試化合物、 $100 \mu\text{M}$ L-菸鹼 (Acros Organics) 或單獨緩衝

液接觸 4 分鐘。接觸期之後，移出含有釋放之 $^{86}\text{Rb}^+$ 的上清液且轉移至閃爍小瓶中。添加閃爍流體，且由液體閃爍計數器量測釋放之放射能。

在各檢定中，對各點進行 2 次重複實驗，取其平均值。將 $^{86}\text{Rb}^+$ 釋放量與陽性對照 (100 μM L-菸鹼) 及陰性對照 (單獨緩衝液) 相比較以確定相對於 L-菸鹼之釋放百分比。

適當時，確定測試化合物之劑量反應曲線。L-菸鹼誘導之最大活化百分比即定為個別化合物之最大活化 (E_{max})。亦測定使特異性離子流活化最大值之一半的化合物濃度 (EC_{50})。

實施例 8：針對人類神經節 nAChR 亞型之相互作用

細胞系 SH-SY5Y 為藉由對最初獲自人類周邊神經母細胞瘤之母細胞系 SK-N-SH 進行依序次選殖而得之連續細胞系。SH-SY5Y 細胞表現類神經節 nAChR (Lukas 等人, *Mol. Cell. Neurosci.* 4: 1 (1993))。

根據常規方案 (Bencherif 等人, *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52 (1991) 及 Bencherif 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991))，維持人類 SH-SY5Y 細胞處於增殖生長期。在含 10% 馬血清 (Gibco/BRL)、5% 胎牛血清 (HyClone, Logan UT)、1 mM 丙酮酸鈉、4 mM L-麩醯胺酸及 50,000 單位青黴素-鏈黴素 (Irvine Scientific) 之杜爾貝科改良伊格爾培養基 (Gibco/BRL) 中培養細胞。當細胞達到 80% 匯合時，將其塗於 12 孔聚苯乙烯盤 (Costar) 中。當細胞達到 100% 匯合時，進行實驗。

根據 Lukas 等人, *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988) 所述之

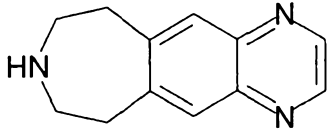
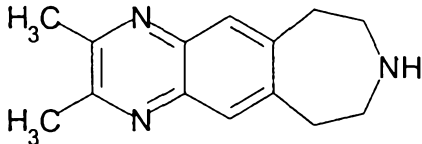
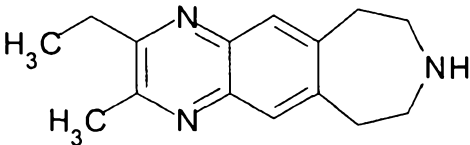
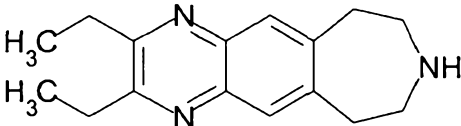
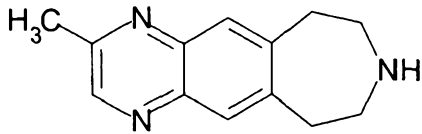
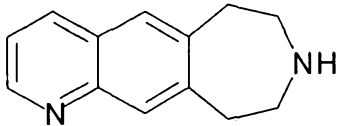
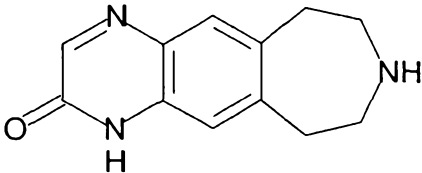
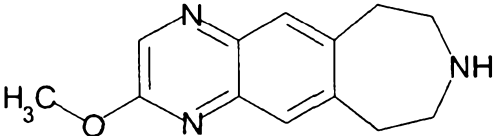
方法，使用 $^{86}\text{Rb}^+$ 流出物來檢定菸鹼性乙醯膽鹼受體 (nAChR) 之功能。在實驗當日，自孔緩緩移除生長培養基，且將含有 $^{86}\text{RbCl}$ ($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 之生長培養基添加至各孔中。在 37°C 下將細胞培育最少 3 小時。負載期之後，移除過量 $^{86}\text{Rb}^+$ ，且用無標記杜爾貝科磷酸鹽緩衝鹽水 (138 mM NaCl 、 2.67 mM KCl 、 $1.47 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$ 、 $8.1 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4$ 、 0.9 mM CaCl_2 、 0.5 mM MgCl_2 ，Invitrogen/Gibco，pH 7.4) 洗滌細胞兩次，注意不要擾動細胞。接著，使細胞與 $100 \mu\text{M}$ 測試化合物、 $100 \mu\text{M}$ 菸鹼或單獨緩衝液接觸 4 分鐘。接觸期之後，移出含有釋放之 $^{86}\text{Rb}^+$ 的上清液且轉移至閃爍小瓶中。添加閃爍流體，且由液體閃爍計數器量測釋放之放射能。

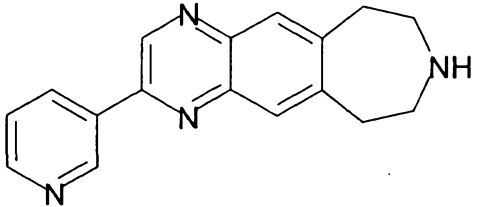
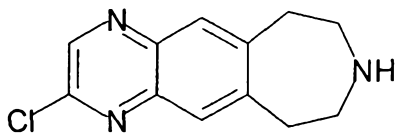
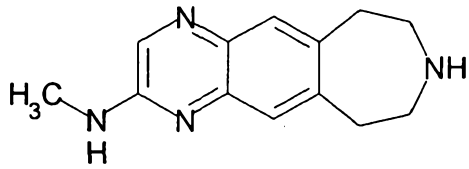
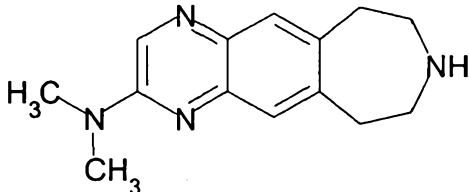
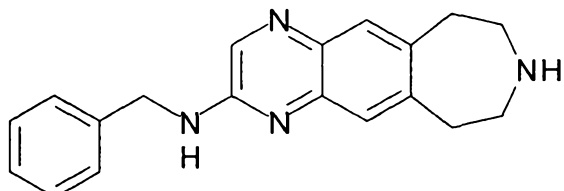
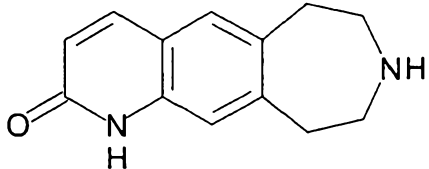
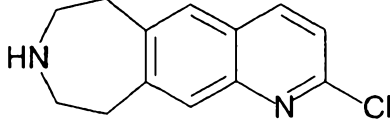
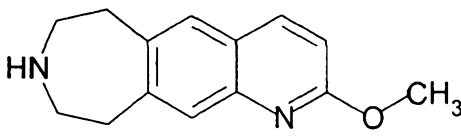
在各檢定中，對各點進行 2 次重複實驗，取其平均值。將 $^{86}\text{Rb}^+$ 釋放量與陽性對照 ($100 \mu\text{M}$ L-菸鹼) 及陰性對照 (單獨緩衝液) 相比較以確定相對於 L-菸鹼之釋放百分比。

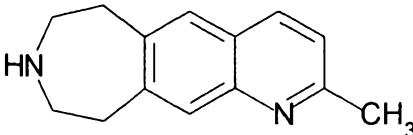
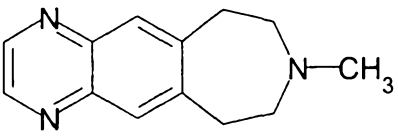
適當時，確定測試化合物之劑量反應曲線。L-菸鹼誘導之最大活化百分比既定為個別化合物之最大活化 (E_{max})。亦確定使特異性離子流活化最大值之一半的化合物濃度 (EC_{50})。

受體結合數據表

表 1

化合物	結構	人類 $\alpha 4\beta 2$ Ki (nM)	大鼠 $\alpha 4\beta 2$ Ki (nM)
A		10	17
B		98	590
C		310	HTS 失能
D		460	HTS 失能
E		37	63
F		0.93	3
G		63	120
H		25	77

I		7400	HTS 失能
J		45	12
K		HTS 失能	HTS 失能
L		740	HTS 失能
M		530	HTS 失能
N		HTS 失能	HTS 失能
O		0.48	3.1
P		1200	HTS 失能

Q		11	45
R		210	HTS 失能

試管內生物數據之總結

表 1 所列舉之本發明代表性化合物對大鼠及人類 $\alpha 4\beta 2$ 亞型之抑制常數 (K_i 值) 一般處於奈莫耳濃度至較低微莫耳濃度範圍內，表明對 $\alpha 4\beta 2$ 亞型具有高親和力。在一些情況下，化合物在高產量篩選 (high through-put screening, HTS) 中不能充分結合 $\alpha 4\beta 2$ 亞型以確保 K_i 的測定。此等化合物在表 1 中標記為「HTS 失能」。由於本發明化合物在 HTS 中對 $\alpha 7$ 亞型一貫失能，故未測定針對 $\alpha 7$ 亞型之 K_i 值。同樣地，初步結果指示本發明化合物與人類神經節及肌肉 nAChR 亞型無顯著相互作用，表明其所展現的不合需要之菸鹼副作用最小。因此，舉例而言，7,8,9,10-四氫-6H-氮吡啶并[4,5-g]喹啶對人類神經節亞型之 EC_{50} 為 4.4 微莫耳濃度且 E_{max} 為 21%；且對人類肌肉亞型之 EC_{50} 為 75 微莫耳濃度且 E_{max} 為 23%。

實施例 9：活體內藥理學：新穎物體辨識 (Novel Object Recognition)

情節記憶為據知在阿茲海默氏症中受損的認知領域；新穎物體辨識任務為用於評估自測試化合物而得之潛在認知效益的常用且快速、潔淨之模型。如對正常大鼠經口投

藥之後由新穎物體辨識 (Novel Object Recognition, NOR) 任務所評估, 化合物 A (7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉) 改善長期視覺情節記憶/陳述記憶。藉由使用物體辨識測試之三個試驗來評估記憶。在第一天 (探索性試驗), 允許大鼠探索開放場地 (44.5×44.5×30.5 cm) 6 分鐘。在第二天 (擷取試驗), 允許大鼠在兩個相同物體 (均為物體 A) 存在下探索同一場地 3 分鐘。在第三天 (保持或回憶試驗), 藉由允許同一動物在兩個不同物體 (熟悉物體 A 及新穎物體 B) 存在下再探索該場地 3 分鐘來評估表現。在 3 個 NOR 試驗之間具有 24 小時試驗間隔。藉由比較在回憶試驗期間探索新穎物體 (物體 B) 所耗費之時間與探索熟悉物體 (物體 A) 所耗費之時間來評估辨識記憶。評估各動物之辨識指數, 且以比率 (時間 B/(時間 A+時間 B)×100) 表示。

當在三個試驗 (亦即探索性試驗、擷取試驗及回憶試驗) 之前 30 分鐘經口投藥時, 經口投予之 0.3 及 3 mg/kg (1.5 及 15.1 $\mu\text{mol/kg}$) 化合物 A 有助於辨識記憶, 如與經媒劑處理之大鼠 (圖 1, 左圖) 相比辨識指數增強所評估。擷取試驗之後 24 小時, 媒劑處理組之辨識指數為 $50\pm 0.5\%$, 顯示此組在此延遲期之後不能辨識熟悉物體 (左圖)。

在 NOR 任務中評估化合物 A 在正常大鼠中之作用持續時間。使用早前所述之類似實驗程序, 在置於場地中進行探索性試驗及擷取試驗之前 30 分鐘, 向動物經口投予 0.03、0.1 及 0.3 mg/kg (0.15、0.5 及 1.51 $\mu\text{mol/kg}$) 化合物 A。對於回憶試驗 (亦即, 給藥第三天), 在投藥後 6 小時

將動物置於舞台上。在 0.15 及 1.51 $\mu\text{mol/kg}$ 之劑量下，化合物 A 在給藥後長達 6 小時仍促進辨識記憶指數（圖 1，右圖）。與左圖（媒劑處理組）成對比，經化合物 A 處理之動物的辨識指數在 0.3 mg/kg (1.5 $\mu\text{mol/kg}$) 之劑量下為 $69\pm 5\%$ ，且在 3 mg/kg (15.1 $\mu\text{mol/kg}$) 之劑量下為 $65\pm 3\%$ 。

追蹤 NOR 研究評估在回憶試驗前進行預處理 6 小時之後化合物 A 的作用持續時間。在回憶試驗期間給藥後 6 小時，媒劑處理組之辨識指數為 $52\pm 0.5\%$ ，顯示此組在此延遲期後不能辨識熟悉物體。相比之下，經 0.03 mg/kg (0.15 $\mu\text{mol/kg}$) 及 0.3 mg/kg (1.5 $\mu\text{mol/kg}$) 化合物 A 處理之動物分別展現 $64\pm 3\%$ 及 $68\pm 3\%$ 之辨識指數；表明經化合物 A 處理之大鼠在給藥之後長達 6 小時仍能夠辨識熟悉物體（右圖）。65% 處之虛線表示增強認知之生物活性的標準。* $P < 0.05$ 。

實施例 10：活體內藥理學：放射臂迷宮 (Radial Arm Maze, RAM)

工作記憶為據知在精神分裂症中受損的認知領域；放射臂迷宮任務常用於評估自測試化合物而得之潛在認知效益。使用此檢定，化合物 A (7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶) 在動物工作記憶模型中減輕莨菪鹼 (scopolamine) 誘導之認知力不足。在放射臂迷宮 (RAM) 任務之三個試驗中評估工作記憶。使用自動化八臂迷宮 (Med Associates 公司) 執行 RAM 任務。將迷宮安置於地板上方約 88 cm 的環形台上，專用測試室中採用頂部照明，且牆壁上具有大幅、高對比度之幾何形狀。此外，在進入各臂之樞紐入口處、各食物料斗上方及天花板上安置其他可視的提示信

號。中心平台直徑經量測為 30.5 cm，自該中心平台呈放射狀伸出 8 個臂（9 cm W×45.7 cm L×16.8 cm H）。在各通道入口處安置自動切斷門，在各臂之遠端具有小球容器。在所有訓練及測試程序期間可聽見白噪音。藉由在電腦介面及監視器螢幕上追蹤定量活動（紅外光束斷開而產生）來監控迷宮上之活動。

在第 1 天進行基線評估之後且再獲得測試階段標準之後，使用葷毒鹼拮抗劑莨菪鹼（0.2-0.4 mg/kg；皮下）評估動物對化合物誘導之認知損傷的敏感性。基於產生顯著且確實之認知損傷的最小劑量來確定用於各動物之莨菪鹼劑量。在方案之第 2 天擷取期試驗之前 0.5 小時，單獨投予莨菪鹼或投予莨菪鹼加上化合物 A（0.3、1 及 3 mg/kg）（1.5、5 及 15.1 $\mu\text{mol/kg}$ ；經口）。在擷取試驗中，用 Plexiglas 障壁封閉一個隨機選擇之臂，該障壁恰位於該臂內且在樞紐門後。將動物置於迷宮之中心樞紐中，放下各門。約 10 秒之後，升起通往 7 個可用臂之門。向各開放臂之第一入口補給蔗糖食物小球。在造訪所有 7 個可用臂或歷經 5 分鐘之後，該階段結束。記錄造訪臂之順序、所接收之補給物、錯誤數（再進入次數）、完成任務之時間、入口數目及進入 7 個可用臂所需之時間以及所消耗之食物補給物。在第 3 天，在回憶試驗期間，所有 8 個臂皆可用，然而，僅第一次造訪先前封閉之臂（亦即在擷取試驗期間封閉之臂）時方獲得補給。一旦造訪先前封閉之臂且消耗補給物或歷經 5 分鐘之後，該階段結束。對於回憶試驗，記錄再進入錯誤數、在選擇擷取試驗期間封閉之臂之前進入之（不正確）

臂的數目，及完成試驗所耗費之時間。擷取期試驗與測試期試驗之間的延遲期為 24 小時。在 RAM 任務中，在擷取試驗期間，允許大鼠進入 8 個臂中之 7 個臂；而在測試試驗中，所有 8 個臂皆可用，然而，僅第一次造訪先前封閉之臂（亦即在擷取試驗期間封閉之臂）時方獲得補給。在擷取試驗前 0.5 小時投予莨菪鹼（ 3 ± 0.1 mg/kg；皮下），而在測試試驗之前 0.5 小時投予化合物 A（ 15.1 μ mol/kg 或 3 mg/kg；經口）。化合物 A 能夠逆轉莨菪鹼誘導之認知力不足（左圖）。在 3 mg/kg（ 15.1 μ mol/kg）之劑量下，化合物 A 減輕莨菪鹼誘導之認知力不足（圖 2，左圖）。

實施例 11: 活體內藥理學: 莫里斯水迷宮 (Morris Water Maze, MWM)

在動物空間記憶模型中，評估化合物 A（7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶）減輕受莨菪鹼（0.75 mg/kg，皮下）損害之小鼠的水迷宮表現之效力。在兩天迷宮適應期之後，訓練小鼠 4 天，使之到達迷宮中之平台位置。在訓練階段中，對各動物進行 4 次試驗，各試驗之間間隔 5 分鐘。平台位置對各動物而言保持恆定。在 4 個訓練日之各次訓練之前 25 分鐘投予化合物 A（1、3 及 10 mg/kg 或 5、15.1 及 50 μ mol/kg，經口）。在 4 個訓練日之各次訓練之前 15 分鐘投予莨菪鹼。在第 5 天，在無藥物（亦即，用水替代化合物 A 且用鹽水替代莨菪鹼）之情況下，進行探針試驗（亦即不存在平台）。

在 MWM 模型中，在 4 個訓練日之各次訓練之前 25 分鐘經口投予化合物 A（1、3 及 10 mg/kg），而在 4 個訓練日之

各次訓練之前 15 分鐘皮下投予莨菪鹼。在訓練日期間，對各動物進行 4 次試驗，各試驗之間間隔 5 分鐘。在第 5 天，在無藥物（亦即，用水替代化合物 A 且用鹽水替代莨菪鹼）之情況下，進行探針試驗。化合物 A 在 1 mg/kg (5 μ mol/kg) 之劑量下能夠逆轉莨菪鹼誘導之認知力不足（右圖）。*P < 0.05。化合物 A 在 1 mg/kg (5 μ mol/kg) 之劑量下能夠逆轉莨菪鹼誘導之認知力不足（圖 2，右圖）。

用於本文所述實驗之測試化合物係以自由形式或鹽形式採用。

所觀測之特定藥理學反應可根據且視以下因素而變化：所選之特定活性化合物或是否存在醫藥載劑以及調配物之類型及所採用之投藥模式，且在本發明之實施中涵蓋該等預期之結果變化或差異。

雖然在本文中詳細說明且描述本發明之特定具體實例，但本發明並不限於此。提供上述詳細描述用於例示本發明，而不應視為對本發明構成任何限制。修改方案對熟習此項技術者將顯而易見，且不脫離本發明之精神的所有修改方案皆包括於隨附申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖 1 以圖形描繪 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉（本文亦稱為化合物 A）改善正常大鼠之認知表現的能力，其係使用新穎物體辨識（NOR）模型來評估。

圖 2 以圖形描繪化合物 A 改善在藥理學上以莨菪鹼損害之動物之認知表現的能力，其係使用放射臂迷宮（RAM）

任務（左圖）及莫里斯水迷宮（MWM）任務（右圖）來評估。

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99104090

C07D 471/02 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

※申請日： 99.2.10

※IPC 分類：C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4738 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

作為神經元菸鹼性乙醯膽鹼受體配體的稠合苯并氮吡

A61P 25/00 (2006.01)

FUSED BENZAZEPINES AS NEURONAL NICOTINIC

ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

二、中文發明摘要：

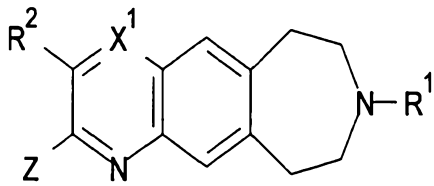
本發明係關於與神經元菸鹼性乙醯膽鹼受體結合且調節其活性之化合物、製備此等化合物之方法、含有此等化合物之醫藥組成物、及使用此等化合物治療多種病狀及疾患(包括與中樞神經系統(CNS)功能障礙相關之病狀及疾患)的方法。

三、英文發明摘要：

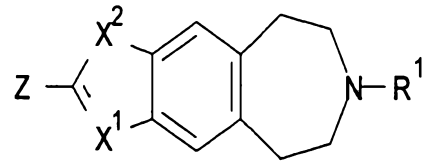
The present invention relates to compounds that bind to and modulate the activity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors, to processes for preparing these compounds, to pharmaceutical compositions containing these compounds, and to methods of using these compounds for treating a wide variety of conditions and disorders, including those associated with dysfunction of the central nervous system (CNS).

七、申請專利範圍：

1. 一種式 1 或式 2 化合物，



式 1



式 2

其中：

各 X^1 獨立地為 N 或 CR^{10} ；

X^2 為 NR^{10} 或 O；

各 Z 獨立地為 H、 R^{10} 、 OR^{10} 、 NHR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、或鹵素；

各 R^1 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

各 R^2 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基、或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、或 C_{1-6} 鹵烷基取代；且

各 R^{10} 或 R^{11} 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、或 C_{1-6} 鹵烷基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 1。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物為互變異構物。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 2。

5.如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中該化合物為互變異構物。

6.如申請專利範圍第 1 至 5 項之化合物，其中 X^1 為 N。

7.如申請專利範圍第 1 至 4 項之化合物，其中 X^1 為 CR^2 。

8.如申請專利範圍第 1 至 7 項之化合物，其中 R^1 為 H。

9.如申請專利範圍第 1 至 8 項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

10.一種化合物，其係選自：

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2,3-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2,8-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶-2(1H)-酮；

2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2-氯-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2-甲氧基-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2-(N-甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

2-(N,N-二甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啶；

- 2-苯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-(3-吡啶基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2,3-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2,8-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮；
- 2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-氯-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-甲氧基-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-(N-甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-(N,N-二甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-苯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 2-(3-吡啶基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；
- 1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮吡；
- 1-甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮吡；
- 2-甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮吡；
- 1,7-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮吡；
- 2,7-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮吡；

1,2-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮
呋；

2-甲基-1-苯基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并
氮呋；

3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

1-甲基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋
-2(1H)-酮；

1-苯基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋
-2(1H)-酮；

1,7-二甲基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋
-2(1H)-酮；及

7-甲基-1-苯基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并
氮呋-2(1H)-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽。

11.一種化合物，其為 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]
喹啉或其醫藥學上可接受之鹽。

12.一種化合物，其係選自：

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉鹽酸鹽；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉 L-酒石酸鹽；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉對羥基苯甲酸
鹽；

及

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啉琥珀酸鹽；

或其溶劑合物。

13.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 12

項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

14.一種治療或預防神經元菸鹼性受體介導之疾病或病狀的方法，其包含投予如申請專利範圍第 1 至 12 項之化合物。

15.如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該神經元菸鹼性受體為 $\alpha 4\beta 2$ 亞型。

16.如申請專利範圍第 14 或 15 項之方法，其中該疾病或病狀為 CNS 疾患。

17.一種如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備供治療或預防神經元菸鹼性受體介導之疾病或病狀用的醫藥品。

18.如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該神經元菸鹼性受體為 $\alpha 4\beta 2$ 亞型。

19.如申請專利範圍第 17 或 18 項之用途，其中該疾病或病狀為 CNS 疾患。

20.一種如申請專利範圍第 1 至 12 項之化合物，其係用作活性治療物質。

21.一種如申請專利範圍第 1 至 12 項之化合物，其係用於治療或預防神經元菸鹼性受體介導之疾病或病狀。

22.如申請專利範圍第 21 項之化合物，其中該神經元菸鹼性受體為 $\alpha 4\beta 2$ 亞型。

23.如申請專利範圍第 21 或 22 項之化合物，其中該疾病或病狀為 CNS 疾患。

24.如申請專利範圍第 14 至 23 項中任一項之方法、用途或供使用之化合物，其中該疾病或病狀係選自以下之

群：與年齡相關之記憶損傷、輕度認知損傷、與年齡相關之認知功能衰退、初老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、非癡呆型認知損傷 (cognitive impairment no dementia, CIND)、路易體性癡呆 (Lewy body dementia)、HIV 癡呆、AIDS 癡呆複合症、血管性癡呆、唐氏症候群、頭部創傷、創傷性腦損傷 (traumatic brain injury, TBI)、拳擊手癡呆、克-亞二氏症 (Creutzfeldt-Jacob Disease) 及普里昂蛋白疾病、中風、局部缺血、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、閱讀障礙、精神分裂症、類精神分裂性疾患、精神分裂情感性疾患、精神分裂症之認知功能障礙、精神分裂症之認知力不足、包括帕金森氏症、腦炎後帕金森氏症候群、關島型帕金森氏症候群 - 癡呆、帕金森型額顳葉癡呆 (frontotemporal dementia Parkinson's Type, FTDP) 之帕金森氏症候群、皮克氏症 (Pick's Disease)、尼-皮二氏症 (Niemann-Pick's Disease)、亨丁頓氏症、亨丁頓氏舞蹈症 (Huntington's chorea)、遲發性運動不能、運動機能亢進 (hyperkinesia)、進行性核上性麻痺、進行性核上性輕癱、腿不寧症候群、克-亞二氏症、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、運動神經元疾病 (motor neuron disease, MND)、多發性系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA)、皮質基底核退化症、格-巴二氏症候群 (Guillain-Barré Syndrome, GBS)、及慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)、癲癇、體染色體顯

性夜間額葉性癲癇、躁症、焦慮症、抑鬱症、經前煩躁、驚懼症、貪食症、厭食症、發作性睡病、白日過度睡意、雙極性疾患、廣泛性焦慮性疾患、強迫症、暴怒、對立性反抗疾患、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、自閉症、藥物及酒精成癮、菸草成癮、急性疼痛、慢性疼痛、或神經病變。

25.如申請專利範圍第 16 項、第 19 或 23 項之方法、用途或供使用之化合物，其中該中樞神經系統疾患係選自輕度認知損傷、與年齡相關之記憶損傷、初老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、路易體性癡呆、微梗塞性癡呆、AIDS 相關性癡呆、HIV 癡呆、多發性腦梗塞、帕金森氏症候群、帕金森氏症、皮克氏症、進行性核上性麻痺、亨丁頓氏舞蹈症、遲發性運動不能、運動機能亢進、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、抑鬱症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

26.如申請專利範圍第 16 項、第 19 或 23 項之方法、用途或供使用之化合物，其中該中樞神經系統疾患係選自阿茲海默氏症、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

27.一種化合物，其為 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋。

28.一種化合物，其為 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基

-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡或 7,8-二胺基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮吡-3-甲酸第三丁酯。

29.一種製造 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡之方法，其包含以下步驟：

i) 硝化 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡以形成 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡；

ii) 將該 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮吡轉化成適合之 3-N 經保護的衍生物；

iii) 還原該 7-硝基以形成 7-胺基；

iv) 將該 7-胺基轉化成醯胺衍生物；

v) 硝化該 7-醯胺基化合物以形成 7-醯胺基-8-硝基化合物；

vi) 還原該 8-硝基以形成 8-胺基；及

vii) 水解該 7 位胺上之該醯基。

30.一種製造如申請專利範圍第 1 至 12 項之化合物的方法，其包含使 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮吡與一或多種試劑縮合。

31.如申請專利範圍第 30 項之方法，其進一步包含自 3 位胺基移除保護基之步驟。

八、圖式：

(如次頁)

-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋或 7,8-二胺基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-甲酸第三丁酯。

29.一種製造 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋之方法，其包含以下步驟：

i) 硝化 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋以形成 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋；

ii) 將該 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋轉化成適合之 3-N 經保護的衍生物；

iii) 還原該 7-硝基以形成 7-胺基；

iv) 將該 7-胺基轉化成醯胺衍生物；

v) 硝化該 7-醯胺基化合物以形成 7-醯胺基-8-硝基化合物；

vi) 還原該 8-硝基以形成 8-胺基；及

vii) 水解該 7 位胺上之該醯基。

30.一種製造如申請專利範圍第 1 至 12 項之化合物的方法，其包含使 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋與一或多種試劑縮合。

31.如申請專利範圍第 30 項之方法，其進一步包含自 3 位胺基移除保護基之步驟。

八、圖式：

(如次頁)

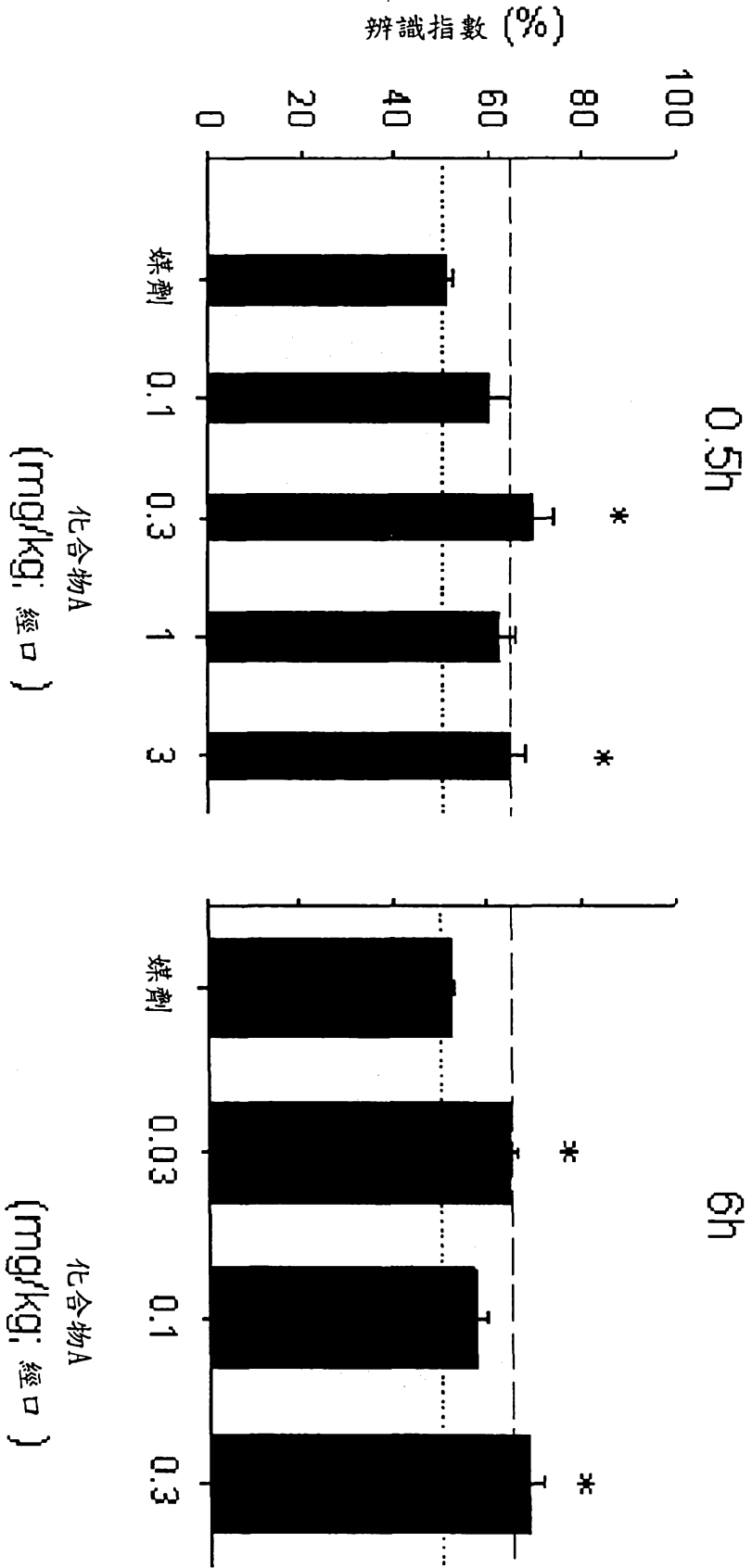


圖 I

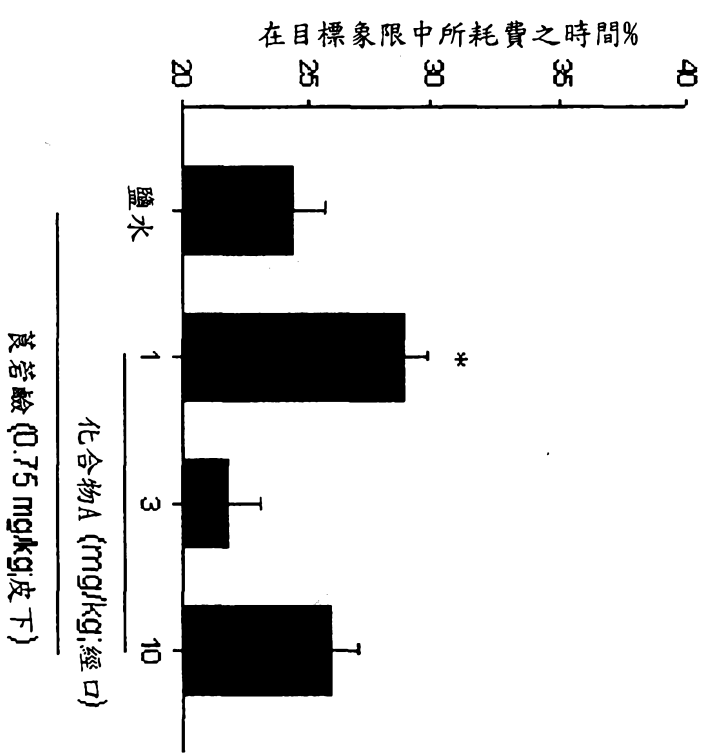
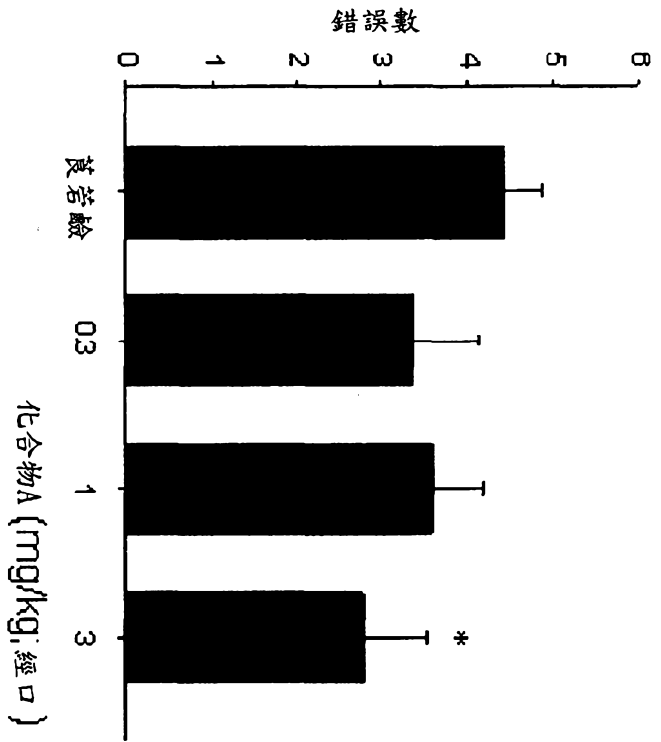


圖2

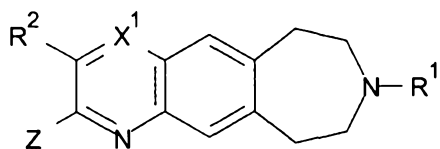
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

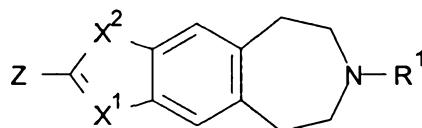
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



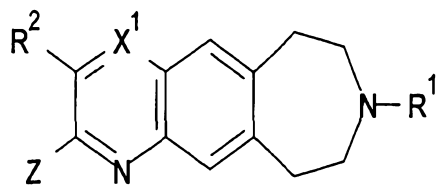
式 1



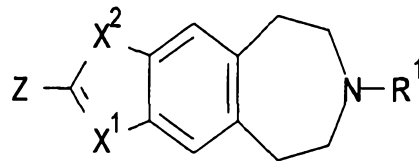
式 2

七、申請專利範圍：

1. 一種式 1 或式 2 化合物，



式 1



式 2

其中：

各 X^1 獨立地為 N 或 CR^{10} ；

X^2 為 NR^{10} 或 O；

各 Z 獨立地為 H、 R^{10} 、 OR^{10} 、 NHR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、或鹵素；

各 R^1 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

各 R^2 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基、或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、或 C_{1-6} 鹵烷基取代；且

各 R^{10} 或 R^{11} 獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或雜芳基，該等芳基及雜芳基可視情況經一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、或 C_{1-6} 鹵烷基取代；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 1。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物為互變異構物。

4.如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物具有式2。

5.如申請專利範圍第4項之化合物，其中該化合物為互變異構物。

6.如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中 X^1 為N。

7.如申請專利範圍第1至4項中任一項之化合物，其中 X^1 為 CR^2 。

8.如申請專利範圍第6項之化合物，其中 R^1 為H。

9.如申請專利範圍第7項之化合物，其中 R^1 為H。

10.如申請專利範圍第8項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

11.如申請專利範圍第9項之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

12.一種化合物，其係選自：

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

2,3-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

2,8-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮；

2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

2-氯-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉；

2-甲氧基-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮吡并[4,5-g]喹啉

啉；

2-(N-甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉

啉；

2-(N,N-二甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]

喹啉；

2-苯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-(3-吡啶基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2,3-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2,8-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉-2(1H)-酮；

2-氯-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-氯-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-甲氧基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-甲氧基-8-甲基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-(N-甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-(N,N-二甲基胺基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]

喹啉；

2-苯基-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

2-(3-吡啶基)-7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉；

1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呷；

1-甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呷；

2-甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

1,7-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

2,7-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

1,2-二甲基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

2-甲基-1-苯基-1,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋；

3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

1-甲基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

1-苯基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

1,7-二甲基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；及

7-甲基-1-苯基-3,5,6,7,8,9-六氫咪唑并[4,5-h][3]苯并氮呋-2(1H)-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽。

13.一種化合物，其為 7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啶或其醫藥學上可接受之鹽。

14.一種化合物，其係選自：

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啶鹽酸鹽；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啶 L-酒石酸鹽；

7,8,9,10-四氫-6H-氮呋并[4,5-g]喹啶對羥基苯甲酸

鹽；

及

7,8,9,10-四氫-6H-氮呷并[4,5-g]喹啉琥珀酸鹽；

或其溶劑合物。

15.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1至14項中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

16.如申請專利範圍第15項之醫藥組成物，其用於治療或預防神經元菸鹼性受體介導之疾病或病狀。

17.如申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其中該神經元菸鹼性受體為 $\alpha 4\beta 2$ 亞型。

18.如申請專利範圍第16或17項之醫藥組成物，其中該疾病或病狀為CNS疾患。

19.如申請專利範圍第16項之醫藥組成物，其中該疾病或病狀係選自以下之群：與年齡相關之記憶損傷、輕度認知損傷、與年齡相關之認知功能衰退、初老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、非癡呆型認知損傷 (cognitive impairment no dementia, CIND)、路易體性癡呆 (Lewy body dementia)、HIV癡呆、AIDS癡呆複合症、血管性癡呆、唐氏症候群、頭部創傷、創傷性腦損傷 (traumatic brain injury, TBI)、拳擊手癡呆、克-亞二氏症 (Creutzfeld-Jacob Disease) 及普里昂蛋白疾病、中風、局部缺血、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、閱讀障礙、精神分裂症、類精神分裂性疾患、精神分裂情感性疾患、精神分裂症之認知功能障礙、精神分裂症之認知力不足、包括帕金森氏症、腦炎後帕金森

森氏症候群、關島型帕金森氏症候群-癡呆、帕金森型額顳葉癡呆 (frontotemporal dementia Parkinson's Type, FTDP) 之帕金森氏症候群、皮克氏症 (Pick's Disease)、尼-皮二氏症 (Niemann-Pick's Disease)、亨丁頓氏症、亨丁頓氏舞蹈症 (Huntington's chorea)、遲發性運動不能、運動機能亢進 (hyperkinesia)、進行性核上性麻痺、進行性核上性輕癱、腿不寧症候群、克-亞二氏症、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、運動神經元疾病 (motor neuron disease, MND)、多發性系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA)、皮質基底核退化症、格-巴二氏症候群 (Guillain-Barré Syndrome, GBS)、及慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)、癲癇、體染色體顯性夜間額葉性癲癇、躁症、焦慮症、抑鬱症、經前煩躁、驚懼症、貪食症、厭食症、發作性睡病、白日過度睡意、雙極性疾患、廣泛性焦慮性疾患、強迫症、暴怒、對立性反抗疾患、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、自閉症、藥物及酒精成癮、菸草成癮、急性疼痛、慢性疼痛、或神經病變。

20.如申請專利範圍第18項之醫藥組成物，其中該中樞神經系統疾患係選自輕度認知損傷、與年齡相關之記憶損傷、初老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、路易體性癡呆、微梗塞性癡呆、AIDS相關性癡呆、HIV癡呆、多發性腦梗塞、帕金森氏症候群、帕金森氏症、皮克氏症、進行性核上性麻痺、

亨丁頓氏舞蹈症、遲發性運動不能、運動機能亢進、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、抑鬱症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

21.如申請專利範圍第18項之醫藥組成物，其中該中樞神經系統疾患係選自阿茲海默氏症、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

22.一種如申請專利範圍第1至14項中任一項之化合物的用途，其係用於製備供治療或預防神經元菸鹼性受體介導之疾病或病狀用的醫藥品。

23.如申請專利範圍第22項之用途，其中該神經元菸鹼性受體為 $\alpha 4\beta 2$ 亞型。

24.如申請專利範圍第22或23項之用途，其中該疾病或病狀為CNS疾患。

25.如申請專利範圍第22項之用途，其中該疾病或病狀係選自以下之群：與年齡相關之記憶損傷、輕度認知損傷、與年齡相關之認知功能衰退、初老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、非癡呆型認知損傷（cognitive impairment no dementia, CIND）、路易體性癡呆（Lewy body dementia）、HIV癡呆、AIDS癡呆複合症、血管性癡呆、唐氏症候群、頭部創傷、創傷性腦損傷（traumatic brain injury, TBI）、拳擊手癡呆、克-亞二氏症（Creutzfeld-Jacob Disease）及普里昂蛋白疾

病、中風、局部缺血、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、閱讀障礙、精神分裂症、類精神分裂性疾患、精神分裂情感性疾患、精神分裂症之認知功能障礙、精神分裂症之認知力不足、包括帕金森氏症、腦炎後帕金森氏症候群、關島型帕金森氏症候群-癡呆、帕金森型額顳葉癡呆 (frontotemporal dementia Parkinson's Type, FTDP) 之帕金森氏症候群、皮克氏症 (Pick's Disease)、尼-皮二氏症 (Niemann-Pick's Disease)、亨丁頓氏症、亨丁頓氏舞蹈症 (Huntington's chorea)、遲發性運動不能、運動機能亢進 (hyperkinesia)、進行性核上性麻痺、進行性核上性輕癱、腿不寧症候群、克-亞二氏症、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、運動神經元疾病 (motor neuron disease, MND)、多發性系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA)、皮質基底核退化症、格-巴二氏症候群 (Guillain-Barré Syndrome, GBS)、及慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)、癲癇、體染色體顯性夜間額葉性癲癇、躁症、焦慮症、抑鬱症、經前煩躁、驚懼症、貪食症、厭食症、發作性睡病、白日過度睡意、雙極性疾患、廣泛性焦慮性疾患、強迫症、暴怒、對立性反抗疾患、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、自閉症、藥物及酒精成癮、菸草成癮、急性疼痛、慢性疼痛、或神經病變。

26.如申請專利範圍第 24 項之用途，其中該中樞神經系統疾患係選自輕度認知損傷、與年齡相關之記憶損傷、初

老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、路易體性癡呆、微梗塞性癡呆、AIDS 相關性癡呆、HIV 癡呆、多發性腦梗塞、帕金森氏症候群、帕金森氏症、皮克氏症、進行性核上性麻痺、亨丁頓氏舞蹈症、遲發性運動不能、運動機能亢進、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、抑鬱症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

27.如申請專利範圍第 24 之用途，其中該中樞神經系統疾患係選自阿茲海默氏症、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

28.一種如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，其係用作活性治療物質。

29.一種如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，其係用於治療或預防神經元菸鹼性受體介導之疾病或病狀。

30.如申請專利範圍第 29 項之化合物，其中該神經元菸鹼性受體為 $\alpha 4\beta 2$ 亞型。

31.如申請專利範圍第 29 或 30 項之化合物，其中該疾病或病狀為 CNS 疾患。

32.如申請專利範圍第 28 項之化合物，其中該疾病或病狀係選自以下之群：與年齡相關之記憶損傷、輕度認知損傷、與年齡相關之認知功能衰退、初老年期癡呆、早發性

阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、非癡呆型認知損傷 (cognitive impairment no dementia, CIND)、路易體性癡呆 (Lewy body dementia)、HIV 癡呆、AIDS 癡呆複合症、血管性癡呆、唐氏症候群、頭部創傷、創傷性腦損傷 (traumatic brain injury, TBI)、拳擊手癡呆、克-亞二氏症 (Creutzfeld-Jacob Disease) 及普里昂蛋白疾病、中風、局部缺血、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、閱讀障礙、精神分裂症、類精神分裂性疾患、精神分裂情感性疾患、精神分裂症之認知功能障礙、精神分裂症之認知力不足、包括帕金森氏症、腦炎後帕金森氏症候群、關島型帕金森氏症候群-癡呆、帕金森型額顳葉癡呆 (frontotemporal dementia Parkinson's Type, FTDP) 之帕金森氏症候群、皮克氏症 (Pick's Disease)、尼-皮二氏症 (Niemann-Pick's Disease)、亨丁頓氏症、亨丁頓氏舞蹈症 (Huntington's chorea)、遲發性運動不能、運動機能亢進 (hyperkinesia)、進行性核上性麻痺、進行性核上性輕癱、腿不寧症候群、克-亞二氏症、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、運動神經元疾病 (motor neuron disease, MND)、多發性系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA)、皮質基底核退化症、格-巴二氏症候群 (Guillain-Barré Syndrome, GBS)、及慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)、癲癇、體染色體顯性夜間額葉性癲癇、躁症、焦慮症、抑鬱症、經前煩躁、驚懼症、貪食症、厭食症、發作性睡病、白日過度睡意、

雙極性疾患、廣泛性焦慮性疾患、強迫症、暴怒、對立性反抗疾患、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、自閉症、藥物及酒精成癮、菸草成癮、急性疼痛、慢性疼痛、或神經病變。

33.如申請專利範圍第31項之化合物，其中該中樞神經系統疾患係選自輕度認知損傷、與年齡相關之記憶損傷、初老年期癡呆、早發性阿茲海默氏症、老年癡呆、阿茲海默型癡呆、阿茲海默氏症、路易體性癡呆、微梗塞性癡呆、AIDS相關性癡呆、HIV癡呆、多發性腦梗塞、帕金森氏症候群、帕金森氏症、皮克氏症、進行性核上性麻痺、亨丁頓氏舞蹈症、遲發性運動不能、運動機能亢進、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、抑鬱症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

34.如申請專利範圍第31項之化合物，其中該中樞神經系統疾患係選自阿茲海默氏症、躁症、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、焦慮症、閱讀障礙、精神分裂症、精神分裂症之認知功能障礙、抑鬱症、強迫症、或妥瑞氏症候群。

35.一種化合物，其為 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋。

36.一種化合物，其為 7,8-二胺基-3-三氟乙醯基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋或 7,8-二胺基-1,2,4,5-四氫-3H-3-苯并氮呋-3-甲酸第三丁酯。

37.一種製造 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-

苯并[d]氮呋之方法，其包含以下步驟：

i) 硝化 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋以形成 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋；

ii) 將該 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋轉化成適合之 3-N 經保護的衍生物；

iii) 還原該 7-硝基以形成 7-胺基；

iv) 將該 7-胺基轉化成醃胺衍生物；

v) 硝化該 7-醃胺基化合物以形成 7-醃胺基-8-硝基化合物；

vi) 還原該 8-硝基以形成 8-胺基；及

vii) 水解該 7 位胺上之該醃基。

38. 一種製造如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物的方法，其包含使 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋與一或多種試劑縮合。

39. 如申請專利範圍第 38 項之方法，其進一步包含自 3 位胺基移除保護基之步驟。

八、圖式：

(如次頁)

苯并[d]氮呋之方法，其包含以下步驟：

i) 硝化 2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋以形成 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋；

ii) 將該 7-硝基-2,3,4,5-四氫-1H-3-苯并氮呋轉化成適合之 3-N 經保護的衍生物；

iii) 還原該 7-硝基以形成 7-胺基；

iv) 將該 7-胺基轉化成醃胺衍生物；

v) 硝化該 7-醃胺基化合物以形成 7-醃胺基-8-硝基化合物；

vi) 還原該 8-硝基以形成 8-胺基；及

vii) 水解該 7 位胺上之該醃基。

38. 一種製造如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物的方法，其包含使 3-N 經保護的 7,8-二胺基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[d]氮呋與一或多種試劑縮合。

39. 如申請專利範圍第 38 項之方法，其進一步包含自 3 位胺基移除保護基之步驟。

八、圖式：

(如次頁)