

# 發明專利說明書

200404067

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92119594

※申請日期：92年07月17日

※IPC分類：(07)403/045  
A61K31/496

## 壹、發明名稱：

(中) 新穎化合物

(外) New compounds

## 貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 生物玻璃股份有限公司

(外) BIOVITRUM AB

代表人：(中) 1. 弗雷德瑞克 柏格 2. 優福 林古斯特

(外) 1. BERG, FREDRIK 2. LINDGUIST, ULF

地址：(中) 瑞典斯德哥爾摩

(外) SE-112 76 Stockholm, Sweden

國籍：(中英) 瑞典

SWEDEN

## 參、發明人：(共 4 人)

1. 姓名：(中) 邦恩 尼爾森

(外) NILSSON, BJORN

地址：(中) 瑞典斯德哥爾摩伊格丹姆斯格坦二十號

(外) Igeldammsgatan 20, SE-112 49 Stockholm, Sweden

2. 姓名：(中) 馬克斯 索爾

(外) THOR, MARKUS

地址：(中) 瑞典尼維斯塔史巴克路

(外) Spakvagen, 741 94 Knivsta, Sweden

3. 姓名：(中) 麥格諾斯 賽納魯德

(外) CERNERUD, MAGNUS

地址：(中) 瑞典斯德哥爾摩奈伯羅格坦六十八號

(外) Nybrogatan 68, 114 41 Stockholm, Sweden

4. 姓名：(中) 賀蓮娜 藍斯壯

(外) LUNDSTROM, HELENA

地址：(中) 瑞典巽比柏摩納貝肯十五號

(外) Mjolnerbacken 15, 174 48 Sundbyberg, Sweden

### 肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權:

【格式請依: 受理國家(地區); 申請日; 申請案號數 順序註記】

1. 瑞典 ; 2002/07/19 ; 0202287-9  有主張優先權

2. 美國 ; 2002/11/14 ; 60/426,240  有主張優先權

(外) Mjolnerbacken 15, 174 48 Sundbyberg, Sweden

### 肆、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權:

【格式請依: 受理國家(地區); 申請日; 申請案號數 順序註記】

1. 瑞典 ; 2002/07/19 ; 0202287-9  有主張優先權

2. 美國 ; 2002/11/14 ; 60/426,240  有主張優先權

(1)

**玖、發明說明**

相關申請案

本發明主張 2002 年 7 月 19 日申請之瑞典申請案編號 0202287-9 及 2002 年 11 月 14 日申請之美國臨時申請案 60/426,240 的優先權。

**【發明所屬之技術領域】**

本發明有關一種新穎之化合物、包含該化合物之醫藥組成物、其製備方法、及該化合物用於製備醫藥的應用。

**【先前技術】**

中樞神經系統之許多疾病及病症係受到血清素神經遞質系統的影響。例如，血清素(5-羥基色胺；5-HT)與數種在中樞神經系統中產生之疾病及病症有關。該血清素受體分成七種主要類別 5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub>。此外，5-HT<sub>2</sub> 族血清素受體再細分為 5-HT<sub>2A</sub>、5HT<sub>2B</sub> 及 5-HT<sub>2C</sub> 受體亞型。有關血清素受體之分類及功能特性的總評參照例如 Hoyer, D. 等人, Pharmacol. Rev. 1994, 46, 157-203; Saxena, P.R. Pharmacol. Ther. 1995, 66, 339-368; Barnes, N.M. 等, Neuropharmacol. 1999, 38, 1083-1152; Roth, B.L. 等, Pharmacol. Ther. 1998, 79, 231-257。

該 5-HT<sub>2A</sub> 受體亞型係於人類腦(包括許多皮質、邊緣、及前腦區)中表現，被假設涉及較高級之認知及情感功能的調節。該 5-HT<sub>2A</sub> 受體亞型亦表現於成熟血小板

(2)

上，部分地調節血小板之凝集—此係血管血栓形成過程中之起始步驟之一。有數項證據強烈顯示 5-HT<sub>2A</sub> 受體亞型與諸如高血壓、血栓形成、偏頭痛、血管痙攣、局部缺血、抑鬱、焦慮、精神分裂症、強迫觀念-強迫行為疾病、性功能障礙、睡眠障礙、及進食障礙(諸如神經性厭食)之病況有關。其另可用於降低眼內壓力，且可因此有助於治療青光眼(個別參照 T. Mano 等人及 H. Takaneke 等人, Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 1995, 36, 719 及 734)。化合物(+)- $\alpha$ -(2,3-二甲氧苯基)-1-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4-哌啶甲醇(亦稱為 M-100907)顯然係為人類 5-HT<sub>2A</sub> 受體之強效拮抗劑，且係描述於 WO 91/18602 中。

該 5-HT<sub>2A</sub> 受體亞型顯然亦涉及泌尿障礙，諸如糖尿病性腎疾及尿失禁(糖尿病性腎疾參照 Ishimura, E.等人, Nephron 1997, 76, 227-229；尿失禁，包括共存之糖尿病，參照 Kodama, M.等人之 Int. J. Urol 2000, 7, 231-235 及 Ichiyangi, N.等人之 J. Urol. 2002, 168, 303-307)。

對於 5-HT<sub>2A</sub> 受體具有效果之化合物因此對於如前述之疾病的治療具有治療潛力。

#### 資料揭示

已揭示各種作為 5-HT<sub>2A</sub> 受體之拮抗劑的化合物。例如，4-芳基-或 4-雜芳基哌啶，諸如 J. Med. Chem. 1991, 34, 2477, Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 1919-, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 1635-1638, 及 Arch. Pharm.

(3)

1995, 328, 659-666 所描述。據載可作為 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑之其他類型化合物係揭示於 WO 0114332、WO 0004017、WO 0043362、WO 0107434、WO 0107435、及 WO0151469。其他類型之 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑係以美國專利第 5,169,096 號所揭示之 N-芳烷基-哌啶-甲醇衍生物為代表，涵蓋前述 M-100907。美國專利第 5,169,096 號所揭示之 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑類型被聲稱可用於治療各種病症，諸如神經性厭食、變異性心絞痛、雷氏現象 (Raynaud's phenomenon)、冠狀血管痙攣、高血壓、偏頭痛之預防性治療、心血管疾病(諸如高血壓)、末梢血管疾病、血栓發作、心肺意外及心律不整，且具有麻醉性質。亦參照美國專利第 4,877,798 號(纖維肌疼痛)、美國專利第 4,908,369 號(失眠)、美國專利第 5,106,855 號(青光眼)、美國專利第 6,004,980 號(焦慮、雷氏現象 (Raynaud's phenomenon)、心律不整、錐體外束徵候群、藥物濫用、厭食症、纖維肌疼痛)；EP 337136(治療精神安定治療所併發之錐體外束副作用)。在其他疾病中，精神病(諸如精神分裂及躁狂症)在美國專利第 5,134,149 號中特別揭示使用 M-100907。使用 M-100907 治療各種發展中之神經疾病(諸如孤獨癖及注意力不集中之過動症)的應用係揭示於 WO 99/56750 中。使用 M-100907 及其前驅藥物治療癡呆徵候群(諸如阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease))之應用係揭示於 WO 01/89498 中。而使用 M-100907 治療強迫觀念-強迫行為疾病(OCD)之應用係揭示於美國專利第

(4)

5,618,824 號中。

可瀆絲啉 (Ketanserin) (3-[2-[4-(4-氟苄醯基)-1-哌啶基]乙基]-2,4(1H,3H)-喹啉二酮)係為 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑，已於特定區域銷售使用於高血壓，且由 Janssen 於 EP 13612 B 中取得專利。使用可瀆絲啉治療青光眼則揭示於 EP 522226 中(參照 Ophthalmologica 2001, 215, 419-423)。

Mitsubishi, Japan 之沙普葛列 (Sarpogrelate) (丁二酸，單[2-(二甲胺基)-1-[[2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基]甲基]乙基]酯，MCI-9042；Anplag<sup>TM</sup>)係為在日本用以治療血栓性栓塞之 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑，且係揭示於 EP 72942 B 中。使用沙普葛列治療青光眼係由 Mitsubishi 揭示於 EP 695545 中，且由 Senju Pharmaceutical 揭示於 CA 2144810 中。沙普葛列亦被記載對於治療糖尿病併發症具有治療潛力(參照 Hotta, N.等人，Clin. Drug Invest. 1999, 18, 199-207; Kobori, S.等人，Int. Congr. Ser. 2000, 1209, 283-286)。

5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑安波若吉 (amperozide) (4-(4,4-雙(4-氟苯基)丁基)-N-乙基-1-哌啶羧醯胺)已被揭示具有抗精神病性質，首先由 Pharmacia's 子公司 Ferrosan 於專利 DE 02941880 提出申請。其用於治療藥物濫用之應用係揭示於聯合專利 WO 09216211 中。

阿吉諾莫托 (ajinomoto)係發展中之 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑及血小板凝集抑制劑，AT-1015 (N-[2-{4-(5H-二苯並[a,d]亞環庚烯-5-基)哌啶基}-乙基]-1-甲醯基-4-哌啶羧醯胺單鹽

(5)

酸鹽單水合物)潛在用於血栓形成病症之治療(參照歐醫學期刊(European Journal of Pharmacology) 2001, 433(2-3), 157-162)。

Senju Pharmaceuticals 已於 US 5538974 中揭示一系列系 1,5-苯並氧雜-噻吡(1,5-benzoxa-thiepine)衍生物(例如, 7-甲氧-3-酮基-3,4-二氫-2H-1,5-苯並氧雜噻吡-4-羧酸甲酯), 其被陳述為血清素 S<sub>2</sub> 受體拮抗劑, 而可用以治療青光眼。

WO 00/64441 特別揭示一系列已知之 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑(例如 M-100907), 用以治療或預防涉及支氣管縮窄之疾病。

部分與本發明通式(I)結構相關之化合物係揭示於 J. Med. Chem. 1981, 24, 93-101 及 GB 1,440,722 中。特別之化合物有 3-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮、1-甲基-3-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮、3-(4-甲基-3-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮及 3-(1-哌啶基)-1-[2-(二甲氨基)乙基]-2(1H)-喹啉酮。1-苄基-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮係揭示於 Chem. Pharm. Bull. 1993, 41, 1832-1841 中。

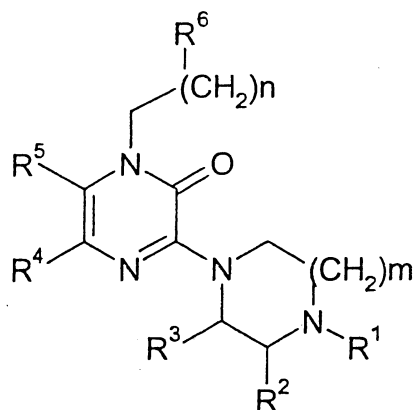
WO 00/76984 揭示一種鍵結於 5-HT<sub>2C</sub> 受體上之吡啶醚化合物。

### 【發明內容】

本發明提供一種具有通式(I)之新穎人類 5-HT<sub>2A</sub> 受體拮抗劑：



(6)



(I)

其中

$m$  係表示 1 或 2；

$n$  係表示 0、1、2、3 或 4；

$R^1$  係為 H 或  $C_{1-6}$ -烷基、芳基- $C_{1-3}$ -烷基、雜芳基- $C_{1-3}$ -烷基、2-羥乙基、甲氧- $C_{2-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧羰基、芳氧- $C_{2-3}$ -烷基、或雜芳氧- $C_{2-3}$ -烷基；其中

任何芳基或雜芳基殘基皆可經  $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

$R^2$  及  $R^3$  個別表示 H 或  $CH_3$ ；

$R^4$  及  $R^5$  個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；且

$R^6$  係表示芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳羰基、雜芳基或雜芳基羰基；其中

任何芳基或雜芳基--單獨或為其他基團之一部分--皆

(7)

可未經取代或經取代。當經取代時，可含有一、二、三、四或五個取代基，以一或兩個非鹵素取代基為佳，且個別選自芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、雜芳基羰基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷氧基、C<sub>3-6</sub>-環烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烷醯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>烯基、或氟-C<sub>2-4</sub>-烷氧基、鹵素、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷硫基、C<sub>1-6</sub>-烷基胺基、C<sub>1-4</sub>-二烷基胺基、羥基或酮基；其中

作為芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘基--單獨或作為另一基團之一部分--皆可依序於一、二、三、四或五個位置(以一為佳)上個別經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

及其醫藥上可接受之鹽、水合物、幾何異構物、互變體、光學異構物、N-氧化物及前驅藥物，其先決條件為：

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 並非同時為 CH<sub>3</sub>；

當 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 係為 H 且 R<sup>3</sup> 係為 H 或 CH<sub>3</sub> 時，R<sup>6</sup> 非 3-吡啶氧基、6-甲基-2-硝基-3-吡啶氧基、或 2-氯-3-吡啶氧基；

當 n=0 時，R<sup>6</sup> 非芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH 或雜芳基-NH；且

通式(I)化合物非 1-苄基-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹

(8)

啞 啞 -2- 酮。

本發明化合物可視為 WO 00/76984 所揭示之通式 (1b) 所示之化合物的結構異構物，其中  $X_1$  係為 O。

當通式 (I) 化合物可為光學異構物形式時，本發明包括消旋混合物及個別鏡像異構物本身。

當通式 (I) 化合物含有可具有互變異構形式之基團時，本發明包括該化合物之互變體形式及其混合物。

當通式 (I) 化合物可為幾何異構物形式時，本發明包括幾何異構物及其混合物。

根據另一態樣，本發明提出一種用於治療數種病症之前述通式 (I) 化合物。

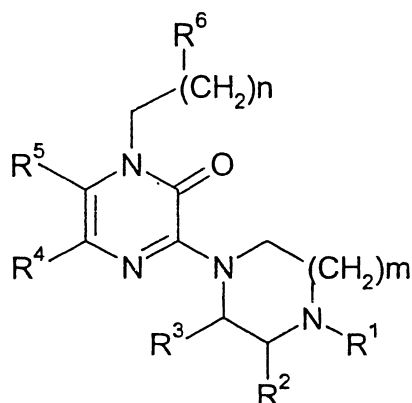
本發明另一態樣提出一種飽含前述通式 (I) 化合物以作為活性成份之醫藥組成物，以同時含有醫藥上可接受之載體及視需要使用之其他醫藥活性劑為佳。

另一態樣中，本發明提出一種治療患有與血清素有關之疾病或醫學狀況之人類或動物的方法，尤其是與 5-HT<sub>2A</sub> 受體有關之疾病，諸如心絞痛、雷氏現象 (Raynaud's phenomenon)、間歇性跛行、冠狀或末梢血管痙攣、高血壓、纖維肌疼痛、血栓形成病 (包括中風)、記憶障礙，諸如阿茲海默氏症；精神分裂；強迫觀念-強迫行為疾病；情緒障礙；孤獨癖；焦慮障礙；抑鬱障礙 (包括同時存有糖尿病之抑鬱)、性功能障礙、睡眠障礙諸如失眠及睡眠呼吸暫停、疼痛；藥物濫用；錐體外束徵候群 (例如使用藥物諸如氟哌丁苯 (haloperidol) 及氯丙吡 (chlorpromazine))

(9)

進行精神安定治療時所併發)；帕金森氏症；青光眼，包括正常壓力型青光眼；尿失禁，包括同時存在糖尿病之尿失禁；停經期及停經後熱潮紅；支氣管縮窄疾病，諸如氣喘及慢性阻性肺疾；飲食障礙，諸如狂鬧型進食障礙、神經性厭食及貪食症；糖尿病併發症，諸如腎病、神經病及視網膜病。

該方法係包括於需要(例如認定需要)之受試者(例如哺乳類、人類、馬、狗或貓)體內投予有效量之一或多種通式(I)化合物，



(I)

其中

$m$  係表示 1 或 2；

$n$  係表示 0、1、2、3 或 4；

$\text{R}^1$  係為 H 或  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、芳基- $\text{C}_{1-3}$ -烷基、雜芳基- $\text{C}_{1-3}$ -烷基、2-羥乙基、甲氧- $\text{C}_{2-4}$ -烷基、 $\text{C}_{1-4}$ -烷氧羰基、芳氧- $\text{C}_{2-3}$ -烷基、或雜芳氧- $\text{C}_{2-3}$ -烷基；其中

(10)

任何芳基或雜芳基殘基皆可經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 個別表示 H 或 CH<sub>3</sub>；

R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；且

R<sup>6</sup> 係表示芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳羰基、雜芳基或雜芳基羰基；其中

任何芳基或雜芳基--單獨或為其他基團之一部分--皆可未經取代或經取代。當經取代時，可含有一、二、三、四或五個取代基，以一或兩個非鹵素取代基為佳，且個別選自芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、雜芳基羰基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷氧基、C<sub>3-6</sub>-環烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烷醯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>烯基、或氟-C<sub>2-4</sub>-烷氧基、鹵素、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷硫基、C<sub>1-6</sub>-烷基胺基、C<sub>1-4</sub>-二烷基胺基、羥基或酮基；其中

作為芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘基--單獨或作為另一基團之一部分--皆可依序於一、二、三、四或五個位置(以一為佳)上個別經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰

(11)

基所取代；

及其醫藥上可接受之鹽、水合物、幾何異構物、互變體、光學異構物、N-氧化物及前驅藥物，其先決條件為：

$R^2$  及  $R^3$  並非同時為  $CH_3$ ；

當  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及  $R^5$  係為 H 且  $R^3$  係為 H 或  $CH_3$  時， $R^6$  非 3-吡啶氧基、6-甲基-2-硝基-3-吡啶氧基、或 2-氯-3-吡啶氧基；

當  $n=0$  時， $R^6$  非芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH 或雜芳基-NH。

本發明另一態樣係有關通式(I)化合物用於製造醫藥之應用，用以治療與血清素有關之疾病或醫學狀況，尤其是與  $5-HT_{2A}$  受體有關者，諸如心絞痛、雷氏現象 (Raynaud's phenomenon)、間歇性跛行、冠狀或末稍血管痙攣、高血壓、纖維肌疼痛、血栓形成病(包括中風)、記憶障礙，諸如阿茲海默氏症；精神分裂；強迫觀念-強迫行為疾病；情緒障礙；孤獨癖；焦慮障礙；抑鬱障礙(包括同時存有糖尿病之抑鬱)、性功能障礙、睡眠障礙諸如失眠及睡眠呼吸暫停、疼痛；藥物濫用；錐體外束徵候群(例如使用藥物諸如氟哌丁苯(haloperidol)及氯丙吡(chlorpromazine)治進行精神安定治療時所併發)；帕金森氏症；青光眼，包括正常壓力型青光眼；尿失禁，包括同時存在糖尿病之尿失禁；停經期及停經後熱潮紅；支氣管縮窄疾病，諸如氣喘及慢性阻性肺疾；飲食障礙，諸如狂鬧型進食障礙、神經性厭食及貪食症；糖尿病併發症，諸

(12)

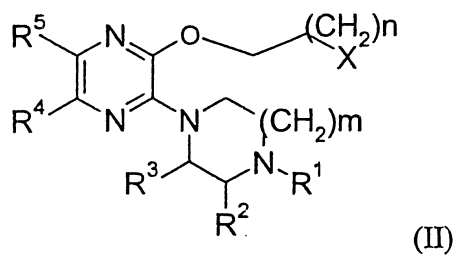
如腎病、神經病及視網膜病。

本發明所描述之方法亦可包括確認受試者需要前述疾病之治療的步驟。

最後，調節 5-HT<sub>2A</sub> 受體功能之方法係為本發明之一態樣。

本發明特別描述一種製造通式 (I) 化合物之方法，其中 R<sup>6</sup> 係選自芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、或雜芳基-NH，

其係使具有下式 (II) 之化合物：



其中

m 係為 1 或 2；

n 係為 1 或 2；

X 係為 OH；

R<sup>1</sup> 係為 H 或 C<sub>1-6</sub>-烷基、芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基、雜芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基、2-羥乙基、甲氧-C<sub>2-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基、芳氧基-C<sub>2-3</sub>-烷基、或雜芳氧基-C<sub>2-3</sub>-烷基；其中

任何芳基或雜芳基殘基皆可經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

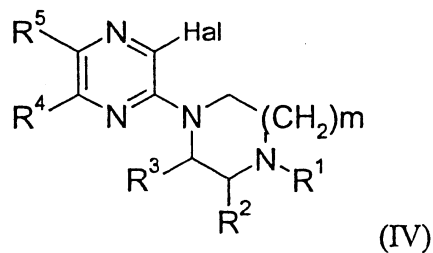
(13)

$R^2$  及  $R^3$  個別表示 H 或  $CH_3$ ；

$R^4$  及  $R^5$  個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；

與視情況經取代之酚或苯硫酚於溶劑中進行反應。

本發明另外描述一種製備通式 (I) 化合物之方法，其中  $R^6$  係選自芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳基羰基、雜芳基、或雜芳基羰基，其係使具有下列通式 (IV) 之化合物



其中

$m$  係為 1 或 2 ；

Hal 係為鹵素；

$R^1$  係為 H 或  $C_{1-6}$ -烷基、芳基- $C_{1-3}$ -烷基、雜芳基- $C_{1-3}$ -烷基、2-羥乙基、甲氧- $C_{2-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧羰基、芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基、或雜芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基；其中

任何芳基或雜芳基殘基皆可經  $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

$R^2$  及  $R^3$  個別表示 H 或  $CH_3$ ；

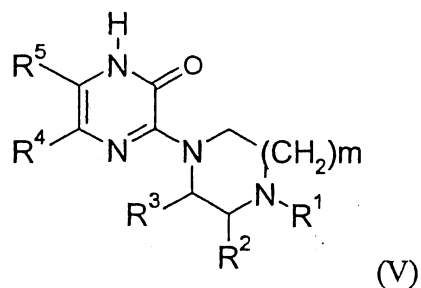
$R^4$  及  $R^5$  個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原



(14)

子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；

與鹼金屬或鹼土金屬鹼式鹽進行反應，產生通式 (V) 之化合物，



其中

$m$  係為 1 或 2 ；

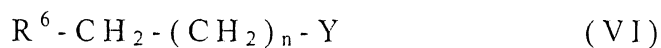
$R^1$  係為 H 或  $C_{1-6}$ -烷基、芳基- $C_{1-3}$ -烷基、雜芳基- $C_{1-3}$ -烷基、2-羥乙基、甲氧基- $C_{2-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧羰基、芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基、或雜芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基；其中

任何芳基或雜芳基殘基皆可經  $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

$R^2$  及  $R^3$  個別表示 H 或  $CH_3$ ；且

$R^4$  及  $R^5$  個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；

之後藉著於鹼存在下，於適當之溶劑，在高溫下與通式 (VI) 之化合物反應而使通式 (V) 化合物進行 N-烷基化，



(15)

其中

n 係為 0、1、2、3 或 4；

Y 係為脫離基；且

R<sup>6</sup> 係表示芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳基羰基、雜芳基、或雜芳基羰基；且

其中任何芳基或雜芳基--單獨或為其他基團之一部分--皆可未經取代或經取代。當經取代時，可含有一、二、三、四或五個取代基，以一或兩個非鹵素取代基為佳，且個別選自芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、雜芳基羰基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷氧基、C<sub>3-6</sub>-環烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烷醯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>烯基、或氟-C<sub>2-4</sub>-烷氧基、鹵素、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷硫基、C<sub>1-6</sub>-烷基胺基、C<sub>1-4</sub>-二烷基胺基、羥基或酮基；

其中作為芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘基--單獨或作為另一基團之一部分--皆可依序於一、二、三、四或五個位置(以一為佳)上個別經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代。

根據本發明，已發展一種鍵結於人類 5-HT<sub>2A</sub> 受體上

(16)

之新穎化合物。該化合物係於人類 5-HT<sub>2A</sub> 受體上作為受體拮抗劑，且因此可用於治療與血清素有關之疾病或醫學狀況，尤其是與 5-HT<sub>2A</sub> 受體相關者。

首先，說明各種使用(個別及組合)於前述通式(I)化合物定義中之辭彙。

「C<sub>1-6</sub> 烷基」一詞係表示含有 1 至 6 個碳原子之直鏈及分支鏈烷基。特別之 C<sub>1-6</sub> 烷基有甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、及正戊基。

相應地構成衍生之用法諸如「C<sub>1-6</sub> 烷氧基」及「C<sub>1-6</sub> 烷硫基」。例示之 C<sub>1-4</sub> 烷氧羰基有第三丁氧羰基。

本發明所使用之「C<sub>2-6</sub> 烯基」係表示含有 2 至 6 個碳原子之直鏈及分支鏈烯基。典型實例係包括乙烯基、烯丙基(2-丙烯基)、二甲基烯丙基及丁烯基。

本發明所使用之「C<sub>2-6</sub> 炔基」一詞係表示含有 2 至 6 個碳原子之直鏈及分支鏈炔基。典型實例係包括乙炔基及炔丙基。

本發明所使用之「C<sub>2-6</sub> 烷醯基」一詞係表示含有 2 至 6 個碳原子之直鏈及分支鏈烷醯基。典型實例係包括乙醯基、丙醯基、正丁醯基。

「C<sub>3-6</sub>-環烷基」一詞係表示含有 3 至 6 個碳原子之環烷基。特別之 C<sub>3-6</sub> 環烷基有環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

「雜原子」一詞係意指氮、氧、硫，而於雜環(包括雜芳族及部分飽和之雜環)中亦指硒。

(17)

「酮基」意指經酮基取代之基團(尤其是芳基或雜芳基殘基)經由雙鍵連接於環外氧原子。

「MPLC」表示中壓液體層析。

本發明所使用之「鹼」係表示可於反應期間接受質子之試劑。鹼之實例係包括碳酸鹽，諸如碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、及碳酸鈹；鹵化物，諸如氟化鈹；磷酸鹽，諸如磷酸鉀、磷酸二氫鉀、及磷酸氫鉀；氫氧化物，諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉、及氫氧化鉀；醇鹽，諸如第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、及第三丁醇鋰；烷基胺，諸如三乙胺、二異丙胺、及二異丙基乙胺；雜環胺，諸如4-二甲基胺基吡啶、2,6-二甲基吡啶、1-甲基咪唑、吡啶；二環胺，諸如1,8-二氮雜二環(4.3.0)十一碳-7-烯；及氫化物，諸如氫化鋰、氫化鈉、及氫化鉀。針對特定轉化所選擇之鹼係視起始物質之性質、進行反應所使用之溶劑或溶劑等、及進行反應之溫度而定。

「芳基」一辭係包括具有6至10個環碳原子之芳族環(單環或二環)，諸如苯基、1-萘基、2-萘基、1,2,3,4-四氫萘基、及蒽滿基。芳基可經由任何環中之碳原子連接於分子之其餘部分。

「雜芳基」一辭意指單環或二環芳族環系統，其中僅有一環必需為芳族性，且該雜芳基部分可經由位於任何環中之碳或氮原子而鍵結於分子之其餘部分，且具有5至10個環原子(單環或二環)，其中一或多個環原子並非碳，諸如氮、硫、氧及硒。該雜芳基環之實例有吡咯、咪唑、

(18)

噻吩、呋喃、噻唑、異噻唑、噻二唑、噁唑、異噁唑、噁二唑、吡啶、吡啶、嘧啶、噻吡、吡唑、三唑、四唑、色滿、異色滿、香豆素、喹啉、喹噁啉、異喹啉、酞吡、噁啉、噻啉、吡啶、異吡啶、吡啶啉、異吡啶啉、苯並噻吩、苯並呋喃、2,3-二氫苯並呋喃、異苯並呋喃、苯並噁唑、2H-色烯、苯並異噁唑、1,3-苯並噁噻啉、2,1,3-苯並噁二唑、苯並噻唑、2,1,3-苯並噻二唑、苯並咪唑、吡啶、2,3-二氫-1,4-苯並二氧己環、1,3-苯並間二氧雜戊烯、1,2,3,4-四氫喹啉、3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁吡、1,5-萘啶、1,8-萘啶、3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b]-1,4-噁吡、2,3-二氫-1,4-苯並氧硫雜芑、及 1,2,4-三唑並[1,5-a]嘧啶。若二環芳基或雜芳基環係經取代，則其可於任何環上經取代。

鹵素係包括氟、氯、溴或碘，以氟、氯或溴為佳。當其係以取代基形式成為  $R^6$  之一部分時，以氟為較佳鹵素。

雖然前述陳述芳基及雜芳基殘基可經取代(於一或多個位置)，但此係適用於芳基及雜芳基本身且適用於含有芳基或雜芳基殘基之組合基團，諸如雜芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基及芳基羰基等。

「N-氧化物」一辭係意指一或多個氮原子(當存在於化合物中時)係為 N-氧化物形式(N→O)。

「前驅藥物形式」一辭意指醫藥上可接受之衍生物，諸如胺基甲酸酯或醯胺，該衍生物於體內生物轉變形成活

(19)

性藥物。參考 Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs, p.13-15, 及 Richard B. Silverman.之 "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action"第 8 章第 352 頁 (Academic Press, Inc. 1992. ISBN 0-12-643730-0)。

「醫藥上可接受之」意指可用於製備藥學組成物，通常係安全、無毒且非生物或其他方面不期望者，包括可使用於獸醫及人類醫學應用。

「醫藥上可接受之鹽」意指如前定義之醫藥上可接受的鹽類，具有所需之藥理活性。該鹽類包括與有機及無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磷酸、乙酸、乙醇酸、順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、草酸、甲苯磺酸、甲磺酸、反丁烯二酸、琥珀酸、酒石酸、檸檬酸、苯酸、抗壞血酸、三氟乙酸、羥乙磺酸(即 2-羥乙基磺酸)、及其類者)形成之酸加成鹽。

「包含」一辭意指「包括但不限於」。因此，可含有其他未提及之物質、添加劑或載體。

「錐體外束徵候群」係為在投予精神安定藥物時可能出現之徵候群。該徵候群係包括類帕金森氏症徵候群，其中患者具有肌肉僵硬及震顫。部分具有靜坐不能及張力障礙反應。

實施例部分中所使用之「N-t-BOC 衍生物」或「N-t-BOC 中間體」表示法係意指其中 R<sup>1</sup> 係為第三丁氧羰基(t-

(20)

BOC)之通式(I)化合物。

本發明較佳實施例係為通式(I)化合物，其中

$n=1$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各為H；且

$R^6$ 係為苯氧基，其中該苯氧基之苯環可未經取代或經取代。當經取代時，可含有一、二、三、四或五個可相同或相異之取代基，就非鹵素取代基而言，以一或兩個為佳。該 $R^6$ 苯氧基上之較佳取代基實例係個別選自鹵素、2-丙烯基、 $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、三氟甲基、苯基、苯氧基、苄醯基、及 $C_3$ - $C_6$ -環烷基；其中該苯基、苯氧基或苄醯基中任一者可於一、二或三個位置上經取代，以經鹵素取代為佳。 $R^6$ 亦可經2,4,5-三氟苯氧基、3-氟苯氧基、4-氟苯氧基、2,4-二氟苯氧基、2,3,4-三氟苯氧基、2-氟-4-氯苯氧基、4-溴苯氧基、及2,3-二氯苯氧基所取代。

本發明另一較佳實施例係為通式(I)化合物，其中

$n=1$ ；

$R^1$ 係為甲氧- $C_2$ - $C_4$ -烷基或直鏈 $C_1$ - $C_4$ -烷基；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各為H；且

$R^6$ 係為2,4,5-三氟苯氧基。

本發明另一較佳實施例係為通式(I)化合物，其中

$n=1$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各為H；且

$R^6$ 係為2-酮基-1,3-苯並噁嗪-5-基氧基。

(21)

本發明另一較佳實施例係為通式(I)化合物，其中

$n=0$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 各為H；且

$R^6$ 係為苯基，其中該苯基可於一、二、三、四或五個位置上經鹵素取代，以氟為佳。 $R^6$ 以表示2,4,5-三氟苯基更佳。

較佳之前述通式(I)化合物有：

· 1-[2-(2-氟-4-硝基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-{2-[(2-酮基-2H-色烯-7-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,3,5,6-四氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-環戊基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(1,2-苯並異噁唑-3-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶



(22)

基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-甲氧苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-正丁氧苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-([1,1'-聯苯基]-3-基氧)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,3,4-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(1,3-苯並二噁茂-5-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,4-二氯苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-{2-[(2-酮基-1,3-苯並噁嗪-5-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-羥基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(6-喹啉氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 1-{2-[3-(N,N-二甲基胺基)苯氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-吡啶-2(1H)-酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-

(23)

2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(3-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(3-硝基苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(3-苄醯基苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(2-氟基苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-三氟甲基苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-{4-苯氧基-(苯氧基)}乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-異丙基苯氧基)乙基]-3-(1-哌咩基)-2(1H)-吡 咩 酮 ，

(24)

· 1-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2-甲硫基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-甲氧基苯硫基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-{(4-烯丙基-2-甲氧基)苯氧基}乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(5,6,7,8-四氢-萘-2-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-三氟甲基苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(1,4-二氮杂-1-基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-3-(1,4-二氮杂-1-基)-2(1H)-吡啶酮，

(25)

· 1-[2-(4-異丙基苯氧基)乙基]-3-(1,4-二氮吡-1-基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2-甲硫基苯氧基)乙基]-3-(1,4-二氮吡-1-基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[3-(2,4,5-三氟苯基)丙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-(2,3-二氫-苯並[1,4]二氧己環-2-基甲基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 3-哌啶-1-基-1-[2-(2,4,5-三氟-苯氧基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮，

· 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-正丁基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-異丙基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-{2-[(5-甲基[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)丁基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-

(26)

吡 咩 酮 ，

· 1-[3-(2,4,5-三 氟 苯 氧 基)丙 基]-3-(1-哌 咩 基)-2(1H)-

吡 咩 酮 ，

· 3-[4-(1-苯 基 乙 基)哌 咩 -1-基]-1-[2-(2,4,5-三 氟 苯 氧 基)乙 基]-吡 咩 -2(1H)-酮 ，

· 3-[4-(2-苯 氧 乙 基)哌 咩 -1-基]-1-[2-(2,4,5-三 氟 苯 氧 基)乙 基]-吡 咩 -2(1H)-酮 ，

· 3-[4-(2-苯 基 乙 基)哌 咩 -1-基]-1-[2-(2,4,5-三 氟 苯 氧 基)乙 基]-吡 咩 -2(1H)-酮 ， 鹽 酸 鹽 ，

· 3-(4-苄 基 哌 咩 -1-基)-1-[2-(2,4,5-三 氟 苯 氧 基)乙 基]-哌 咩 -2(1H)-酮 鹽 酸 鹽 ，

· 3-[(2R)-2-甲 基 哌 咩 -1-基]-1-[2,4,5-三 氟 苯 氧 基]乙 基)-吡 咩 -2(1H)-酮 ，

· 3-哌 咩 -1-基-1-[2-(3-噻 吩 基)乙 基]吡 咩 -2(1H)-酮 ，

· 3-哌 咩 -1-基-1-[2-(2-噻 吩 基)乙 基]吡 咩 -2(1H)-酮 ，

· 1-[2-(1H-吡 咯 -3-基)乙 基]-3-哌 咩 -1-基吡 咩 -2(1H)-  
酮 ，· 1-[2-(2,3-二 氫 -1,4-苯 並 二 氧 己 環 -5-基 氧 基)乙 基]-  
3-哌 咩 -1-基吡 咩 -2(1H)-酮 ，

· 1-[2-(苯 硫 基)乙 基]-3-哌 咩 -1-基吡 咩 -2(1H)-酮 ，

· 1-(3-酮 基 -3-苯 基 丙 基)-3-哌 咩 -1-基吡 咩 -2(1H)-  
酮 ， 及· 1-[3-(4-氟 苯 基)-3-酮 基 丙 基]-3-哌 咩 -1-基吡 咩 -  
2(1H)-酮 ，

(27)

及其醫藥上可接受之鹽及溶合物。

如前文所述，本發明化合物可於人類或動物(包括例如寵物)體內用以治療(包括預防性治療)與血清素有關係(尤其是與 5-HT<sub>2A</sub> 受體有關係)之疾病及病症，諸如心絞痛、雷氏現象(Raynaud's phenomenon)、間歇性跛行、冠狀或末梢血管痙攣、高血壓、纖維肌疼痛、血栓形成病(包括中風)、記憶障礙，諸如阿茲海默氏症；精神分裂；強迫觀念-強迫行為疾病；情緒障礙；孤獨癖；焦慮障礙；抑鬱障礙(包括同時存有糖尿病之抑鬱)、性功能障礙、睡眠障礙諸如失眠及睡眠呼吸暫停、疼痛；藥物濫用；錐體外束徵候群(例如使用藥物諸如氟哌丁苯(haloperidol)及氯丙咪(chlorpromazine)治進行精神安定治療時所併發)；帕金森氏症；青光眼，包括正常壓力型青光眼；尿失禁，包括同時存在糖尿病之尿失禁；停經期及停經後熱潮紅；支氣管縮窄疾病，諸如氣喘及慢性阻性肺疾；飲食障礙，諸如狂鬧型進食障礙、神經性厭食及貪食症；糖尿病併發症，諸如腎病、神經病及視網膜病。

本發明化合物可於經放射線標示形式下作為診斷劑。

#### 製備方法

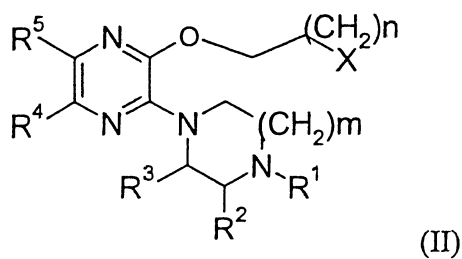
本發明亦有關係製造具有本發明所述之任何通式的化合物之方法，其包括使任何一或多種本發明所述之化合物或通式進行反應，包括本發明所述之任何方法。

於一態樣中，本發明係為一種製造本發明所述之通式

(28)

(I)化合物的方法。具有前述通式(I)之化合物可藉習用(或類似)方法製備，尤其是下列(或類似)方法：

通式(I)化合物係藉著使通式(II)之化合物：



其中

m 表示 1 或 2；

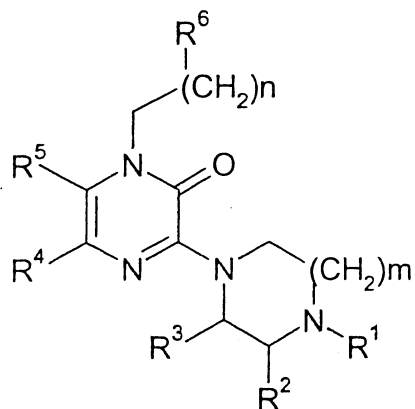
n 表示 1 或 2；

X 係為 OH；且

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 係如通式(I)所定義；

與 1 至 10 莫耳當量之視情況經取代苯酚或苯硫酚於 Mitsunobu 條件下(參照 Org. Reactions 1992, 42, 335-656 及 Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3789-3792)進行反應產生通式(I)化合物而製備：

(29)



(I)

其中

m 係表示 1 或 2；

n 係表示 1 或 2；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 係如通式 (I) 所定義；

R<sup>6</sup> 係表示芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳羰基、雜芳基或雜芳基羰基；其中

任何芳基或雜芳基 -- 單獨或為其他基團之一部分 -- 皆可未經取代或經取代。當經取代時，可含有一、二、三、四或五個取代基，以一或兩個非鹵素取代基為佳，且個別選自芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、雜芳基羰基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷氧基、C<sub>3-6</sub>-環烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烷醯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>烯基、或氟-C<sub>2-4</sub>-烷氧基、鹵素、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷硫基、C<sub>1-6</sub>-烷基胺基、C<sub>1-4</sub>-二烷基胺基、羥基或



(30)

酮基；其中

作為芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘基 -- 單獨或作為另一基團之一部分 -- 皆可依序於一、二、三、四或五個位置(以一為佳)上個別經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代。

一般，該 Mitsunobu 反應係於偶氮基二羧酸二乙酯(DEAD)或 1,1'-偶氮基雙(N,N-二甲基甲醯胺(TMAD))(以 TMAD 為佳)、及三苯膦或三-正丁基膦(以三苯膦為佳)存在下，於溶劑(諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二氧甲烷或四氫呋喃(THF)，尤其是 DMF)中，或於適當之溶劑混合物(諸如 THF:DMF)中，於 -25 至 50°C (一般為室溫)進行 1 至 48 小時。

就其中 R<sup>1</sup> 係為 H 之通式(I)化合物而言，對應之通式(II)中間體中的 R<sup>1</sup> 以適當之保護基為佳，以第三丁氧羰基(t-BOC)或三苯甲基為佳。

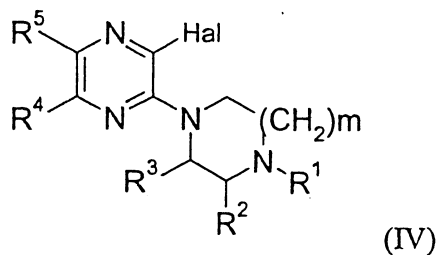
通式(II)之中間體可根據 WO 00/76984 所述且如同實施例 73 至 75 所述般之方法製備。

前述自通式(II)化合物製造通式(I)化合物的方法可產生含有所期望之本發明通式(I)化合物及 WO 00/76984 所揭示之對應通式(Ib)結構異構物的結構異構物混合物。兩結構異構物之比例可視所使用之實驗條件而變動。此等化合物可簡便地個別藉習用技術(包括層析，諸如於矽膠上管柱層析或製備 HPLC)分離。個別結構異構物之確認可藉

(31)

光譜技術確認，諸如核磁共振光譜(NMR)，包括質子及碳 NMR ( $^1\text{H}$  NMR 及  $^{13}\text{C}$  NMR)光譜，及紅外線光譜。

或通式(I)化合物亦可藉著通式(IV)化合物



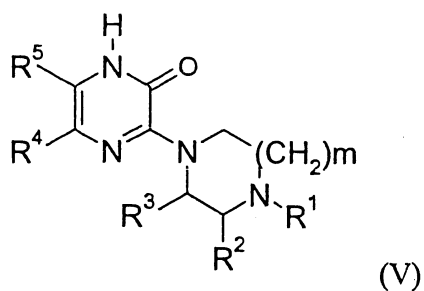
其中

$m$  係為 1 或 2；

Hal 係為鹵素，一般係為氯；且

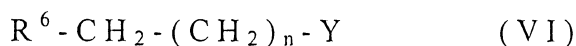
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及  $R^5$  係如通式(I)所定義；

與鹼金屬或鹼土金屬鹼式鹽(例如氫氧化物或碳酸鹽，諸如 NaOH 或  $\text{K}_2\text{CO}_3$ )於水性介質(諸如水:二甲基亞砷)中於 25 至 150°C 下進行反應，產生通式(V)化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及  $R^5$  係如通式(I)所定義，之後藉著與通式(VI)化合物

(32)



其中

n 係為 0、1、2、3 或 4；

Y 係為適當之脫離基，諸如甲磺酸根、甲苯磺酸根、  
 氯、溴或碘；且

R<sup>6</sup> 係表示芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、  
 芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳羰基、雜芳基或雜芳基  
 羰基；其中

任何芳基或雜芳基--單獨或為其他基團之一部分--皆  
 可未經取代或經取代。當經取代時，可含有一、二、三、  
 四或五個取代基，以一或兩個非鹵素取代基為佳，且個別  
 選自芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基-  
 C<sub>1-2</sub>-烷基、雜芳基羰基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜  
 芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>3-6</sub>-環  
 烷氧基、C<sub>3-6</sub>-環烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烷醯基、C<sub>2-6</sub>  
 炔基、C<sub>2-6</sub> 烯基、或氟-C<sub>2-4</sub>-烷氧基、鹵素、三氟甲基、  
 硝基、氰基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、  
 C<sub>1-6</sub>-烷硫基、C<sub>1-6</sub>-烷基胺基、C<sub>1-4</sub>-二烷基胺基、羥基或  
 酮基；其中

作為芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘  
 基--單獨或作為另一基團之一部分--皆可依序於一、二、  
 三、四或五個位置(以一為佳)上個別經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-  
 烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰

(33)

基所取代；

一般係於鹼(諸如鹼金屬氫化物，諸如氫化鈉或第三丁醇鈉或鉀(t-BuONa 或 t-BuOK)或碳酸鉀或碳酸鈉或其類者)存在下，於適當之溶劑(諸如 THF、二噁烷、雙(2-甲氧乙基)醚、1,2-二甲氧乙烷、DMF、DMSO、或乙腈)中，適當地於高溫(一般為所用溶劑之回流溫度)下進行反應，以將通式(V)化合物 N-烷基化，而製備。當通式(VI)中之 Y 並非碘時，該 N-烷基化反應可於碘化鈉或碘化鉀存在下進行。

就其中  $R^1$  係為 H 之通式(I)化合物而言，通式(V)中間體中之  $R^1$  係為適當之保護基，以第三丁氧羰基(t-BOC)或三苯甲基為佳。

通式(IV)之中間體可根據 WO 00/76984 所述之方法且如實施例 54 步驟 1 及實施例 55 步驟 1 所述般地製備。

當  $R^1$  係為氮保護基(諸如第三丁氧羰基(t-BOC)或三苯甲基)時，後續 N-脫保護係藉習用方法(諸如 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991)進行。

前述所得之通式(I)化合物可藉技術所熟知之方法轉化成另一種通式(I)化合物。可導入不同基團，諸如通式(I)中  $R^1$  使用  $C_{1-6}$ -烷基。條件可為實施例 52 步驟 2、實施例 53 步驟 2 及實施例 60 至 63 所述者。

前述合成路徑所使用之化學物質可包括(例如)溶劑、試劑、觸媒、保護基及脫保護基劑。前述方法亦可另外包

(34)

括(在其中所詳述之步驟之前或之後)添加或移除適當之保護基，最後合成具有任何前述通式之化合物、其鹽形式、或包含該化合物或其鹽形式之組成物。此外，各種合成步驟皆可交替或依序進行，以產生所需之化合物。可用於合成可應用之通式(I)化合物的合成化學轉變及保護基方法(保護及脫保護)係技術界已知，且包括例如 R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 及 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)及其後續版本所述。

可進行前述方法以產生游離鹼或酸加成鹽形式之本發明化合物。醫藥上可接受之酸加成鹽可藉著將游離鹼溶解於適當之有機溶劑中，根據習用製備酸加成鹽之方法以酸處理該溶液，以自鹼化合物製備酸加成鹽而製得。加成鹽形成性酸之實例有順丁烯二酸、蘋果入、苯酸、鹽酸、硫酸、磷酸、及其類者。

通式(I)化合物可具有一或多個對掌性碳原子，且可因此得到其光學異構物形式，例如純鏡像異構物形式，或鏡像異構物之混合物形式(消旋物)或含有非鏡像異構物之混合物形式。光學異構物之混合物進行分離以得到純鏡像異構物之方法係技術界已知，且可例如藉由含有旋光性

(35)

(對掌性)酸之鹽類的分步結晶或藉著於對掌性管柱上層析分離而達成。

製備通式(I)化合物所需之起始物質或係已知，或可如同製備已知化合物般地製備。

根據本發明，通式(I)化合物(游離鹼形式或與生理上可接受之酸的鹽形式)可根據公認藥學方法製成適當之蓋倫製劑形式，諸如經口使用、注射用、鼻噴霧投藥或其類組成物。本發明藥學組成物包含有效量之通式(I)化合物及相容性醫藥上可接受之載體材料或稀釋劑，如技術所熟知。該載體可為任何適於經腸、經皮、皮下或非經腸投藥之有機或無機惰性材料，諸如水、明膠、阿拉伯膠、乳糖、微晶纖維素、澱粉、澱粉乙醇酸鈉、磷酸氫鈉、硬脂酸鎂、滑石、膠態二氧化矽、及其類者。該組成物亦可含有其他藥學活性劑，及習用添加劑，諸如安定劑、潤濕劑、乳化劑、調味劑、緩衝劑、及其類者。

本發明組成物可製成經由投藥用之固體或液體形式，諸如錠劑、丸劑、膠囊、粉末、糖漿、酏劑、可分散之顆粒、扁形膠囊劑、栓劑及其類者，為非經腸投藥用之無菌溶液、懸浮液或乳液形式，噴劑例如經鼻噴劑、經皮製劑例如敷劑及其類者。

如前所述，本發明化合物可於人類或動物體內用以治療與血清素有關係(尤其是與 5-HT<sub>2A</sub> 受體有關係)之疾病及病症，諸如心絞痛、雷氏現象(Raynaud's phenomenon)、間歇性跛行、冠狀或末梢血管痙攣、高血壓、纖維肌疼痛、

(36)

血栓形成病(包括中風)、記憶障礙, 諸如阿茲海默氏症; 精神分裂; 強迫觀念-強迫行為疾病; 情緒障礙; 孤獨癖; 焦慮障礙; 抑鬱障礙(包括同時存有糖尿病之抑鬱)、性功能障礙、睡眠障礙諸如失眠及睡眠呼吸暫停、疼痛; 藥物濫用; 錐體外束徵候群(例如使用藥物諸如氟哌丁苯(haloperidol)及氯丙吡(chlorpromazine)治進行精神安定治療時所併發); 帕金森氏症; 青光眼, 包括正常壓力型青光眼; 尿失禁, 包括同時存在糖尿病之尿失禁; 停經期及停經後熱潮紅; 支氣管縮窄疾病, 諸如氣喘及慢性阻性肺疾; 飲食障礙, 諸如狂鬧型進食障礙、神經性厭食及貪食症; 糖尿病併發症, 諸如腎病、神經病及視網膜病。

本發明有關一種治療或預防與 5-HT<sub>2A</sub> 受體有關之疾病或病況的方法。該方法係包括於有需要之受試者(例如哺乳類、人類、馬、狗或貓)體內投予有效量之一或多種具有任何前述通式的化合物、其鹽形式、或包含該化合物或其鹽的組成物。

本發明範圍內亦包括一種調節(例如抑制)5-HT<sub>2A</sub> 受體活性之方法。前述疾病及病況可使用 5-HT<sub>2A</sub> 拮抗劑治療。該方法係包括於需要之受試者體內投予有效量之一或多種具有任何前述通式的化合物、其鹽形式、或包括該化合物或其鹽形式的組成物。

本發明所述之方法亦包括確認受試者係處於需要前述疾病或病況之治療的狀況之步驟。該確認可為受試者或維護健康之專家的判斷, 且可為主觀(例如鑑定)或客觀(例

(37)

如可由試驗或診斷方法測量)。

「有效量」意指化合物於所治療之受試者身上產生療效的量。該治療有效可為客觀(即可藉部分試驗或標記測得)或主觀(受試者指示或感覺效果)。就臨床使用而言，本發明化合物係調配成經口、直腸、非經腸或其他投藥模式之藥學調配物。活性化合物之量通常係介於該製劑之 0.1 至 95 重量%之間，非經腸使用時以介於該製劑之 0.2 至 20 重量%之間為佳，而經口投藥時以介於製劑之 1 及 50 重量%之間較佳。

該活性物質之典型劑量係大幅變化，且係視各種因素而定，諸如例如各患者之個別需求及投藥路徑。通常，經由及非經腸劑量係每日 5 至 1000 毫克活性物質，以每日 50 至 150 毫克為佳。

特定化合物之劑量水平、投藥頻率、投藥模式係視各種因素而定，包括所使用之特定化合物的藥效、該化合物之代謝安定性及作用持久性、患者年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥模式及時間、排出率、藥物組合物、欲治療之病況的嚴重性、及患者進行之治療。

本發明所列出之所有參考資料(不論是出版品、電子、電腦可讀之儲存媒體或其他形式)皆以提及方式完全併入，包括(但不限於)摘要、文章、期刊、刊物、教科書、論文、網站、資料庫、專利及專利刊物。

現在使用下列實施例說明本發明，然而，其係供作說明，而不限制本發明範圍。



(38)

## 【實施方式】

一般 NMR 光譜係於 Bruker DPX 400, Bruker DRX 500, Jeol 270 或 Varian Unity Inova 400 光譜儀上記錄。管柱層析係於矽膠 60 (230-400 目, E. Merck) 上進行。製備 HPLC 純化係於 YMC OPS-AQ CombiPrep 等人 (50x20 毫米內徑, 5 微米粒徑, 120 埃) 上使用含有 0.1% TFA 之乙腈-水的各種梯度於 30 毫升/分鐘流速下進行, 使用裝置有 Gilson 泵、Dynamax UV-1 偵測器及 Finnigan Mass 偵測器的 LC/MS Gilson-Finnigan。分析用逆相 HPLC 分析係於 ACE C8 管柱 (50x4.6 毫米) 上使用含有 0.005 M 乙酸銨之乙腈-水的各種梯度於 1 毫升/分鐘流速下進行, 使用 Waters ZQ LC-MS 裝置。「Speed-vac」表示 Speed-vac Plus SC250DDA 或 Gene-vac DD-4。準確之質量分析係於 Micromass LCT 設備上使用電噴霧離子化測定。元素分析係藉 MikroKemi AB, Uppsala, Sweden 或於 Elementar Vario EL 設備上於 Biovitrum AB, Stockholm, Sweden 下進行, 且記錄結果係為理論值之  $\pm 0.4\%$  內。於 Büchi Meltingpoint B-545, Electrothermal IA 9000 上或 Gallenkamp MPD350 裝置上得到且未經校正。中間體 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌咻基)-吡咻基氧基]乙醇係如 WO 00/76984 實施例 52 步驟 2 所述般地製備。

實施例 1

(39)

1-[2-(2-氟-4-硝基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，鹽酸鹽

2-氟-4-硝基酚 (732 毫克，4.66 毫莫耳)、2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (1.375 克，4.240 毫莫耳) 及三苯膦 (1.22 克，4.66 毫莫耳) 係溶解於 THF (8 毫升) 中，分三次添加 1,1'-偶氮基雙 (N,N-二甲基甲醯胺 (TMAD; 802 毫克，4.66 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，之後離心。上清液於真空中濃縮。殘留物溶解於 EtOAc 中，以 5% NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌。有機層於真空中濃縮，殘留物使用 EtOAc/甲苯 (4:6) 作為溶離物藉快速層析純化，產生 451 毫克 (23%) 標的化合物之 N-t-BOC 衍生物。該 N-t-BOC 中間體 (440 毫克，0.949 毫莫耳) 使用三氟乙酸 (TFA)/二氯甲烷/H<sub>2</sub>O (36:60:4，3.6 毫升) 處理 45 分鐘。溶液於真空中濃縮，殘留物以乙醚沉澱。此物質溶解於 50% MeOH 水溶液 (15 毫升) 中，通經陰離子交換樹脂 (Dowex-1 X8, Cl<sup>-</sup>, 4 克)，以 50% MeOH 水溶液溶離。於真空中蒸發溶劑，產生標的化合物。產量：364 毫克 (96%)；mp 105-108 °C；MS-EI m/z 363 (M)<sup>+</sup>。分析 (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>F · 1.1HCl · 0.2H<sub>2</sub>O) C, H, N。

## 實施例 2

3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，鹽酸鹽

2,4,5-三氟苯酚 (533 毫克，3.60 毫莫耳)、2-[3-(4-第

(40)

三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(972 毫克, 3.00 毫莫耳)、TMAD (619 毫克, 3.60 毫莫耳)、及與聚合物鍵結之三苯膦(Fluka) (1.2 克, 3.6 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)中於氮下搖動約 21 小時。濾出該聚合物, 且以二氯甲烷洗滌。蒸發溶劑, 且殘留物溶於  $\text{CHCl}_3$  中, 且以 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  及鹽水洗滌。於真空中移除溶劑, 殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 使用  $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (98:2)作為溶離物, 產生 791 毫克(58%)標的化合物之 N-t-BOC 衍生物。該 N-t-BOC 中間體(700 毫克, 1.54 毫莫耳)以 TFA/二氯甲烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (42:53:5; 4 毫升)處理, 於攪拌保持於室溫下歷經 50 分鐘。將溶液濃縮, 殘留物以 MeOH/乙醚沉澱。此物質溶解於 50% MeOH 水溶液中, 通經陰離子交換樹脂(Dowex-1 X8,  $\text{Cl}^-$ , 4 克), 以 50% MeOH 水溶液溶離。溶劑於真空中蒸發, 產生標的化合物。產量: 513mg (85%); mp 193-195 °C; MS-EI m/z 354 (M)<sup>+</sup>; HRMS m/z 計算值  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  (M)<sup>+</sup> 354.1304, 實驗值 354.1301, 分析值 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ ) C, H, N。

此化合物(以乙酸鹽形式單離)亦根據實施例 65 之方法製備, 以甲磺酸 2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙酯取代甲磺酸 2-(4-烯丙基-2-甲氧基-苯氧基)-乙酯。

#### 實施例 4

3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,3,5,6-四氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮, 鹽酸鹽

(41)

2,3,5,6-四氟苯酚 (556 毫克, 3.35 毫莫耳)、2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌吡基)-吡吡基氧基]乙醇 (1.01 克, 3.10 毫莫耳)、及三苯膦 (813 毫克, 3.10 毫莫耳) 溶解於 THF (10 毫升) 中, 使用 50 分鐘分三批添加 TMAD (533 毫克, 3.10 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。濾出少量白色沉澱物。蒸發濾液, 再溶解於乙醚中, 再次過濾。濾液以 5% NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌, 於真空中濃縮, 殘留物使用 EtOAc/甲苯 (3:7 之後 1:4) 作為溶離物藉快速層析進行純化。產生 584 毫克 (40%) 標的化合物之 N-t-BOC 衍生物。該 N-t-BOC 中間體 (568 毫克, 1.20 毫莫耳) 於室溫下於攪拌下使用 TFA/二氯甲烷/H<sub>2</sub>O (42:53:5; 3.1 毫升) 處理 50 分鐘。將溶液蒸發, 殘留物以 MeOH-乙醚沉澱。產物溶解於 50% MeOH 水溶液中, 通經陰離子交換樹脂 (Dowex-1 X8, Cl<sup>-</sup>, 4 克), 以 50% MeOH 水溶液溶離。於真空中蒸發溶劑產生標的化合物。產量: 453 mg (92%); mp 196-198°C (dec.); MS-EI m/z 372 (M)<sup>+</sup>; HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 372.1209, 實驗值 372.1196, 分析值 (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl) C, H, N。

#### 實施例 5

1-[2-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌吡基)-2-(1H)-吡吡酮, 鹽酸鹽

五氟苯酚 (608 毫克, 3.30 毫莫耳)、2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌吡基)-吡吡基氧基]乙醇 (1.01 克, 3.10 毫莫

(42)

耳)、及三苯膦(813 毫克, 3.10 毫莫耳)溶解於 THF (5 毫升)中, 分三批添加 TMAD (533 毫克, 3.1 毫莫耳)。反應混合物於室溫下攪拌隔夜。濾出少量白色沉澱物。於真空中濃縮濾液, 殘留物溶解於乙醚中, 以 5% NaHCO<sub>3</sub> 及鹽水洗滌。於真空中移除溶劑, 殘留物使用甲苯/EtOAc (3:7 之後 1:4)作為溶離物藉快速層析進行純化, 產生 332 毫克 (22%)標的化合物之 N-t-BOC 衍生物。該物質(0.677 毫莫耳)使用 TFA/二氯甲烷/H<sub>2</sub>O (42:53:5; 1.74 毫升)處理 1 小時。將溶液蒸發, 殘留物以 MeOH-乙醚沉澱。產物溶解於 50% MeOH 水溶液中, 通經陰離子交換樹脂(Dowex-1 X8, Cl<sup>-</sup>, 4 克), 以 50% MeOH 水溶液溶離。於真空中蒸發溶劑產生標的化合物。產量: 275 mg (92%)。MS-EI m/z 390 (M)<sup>+</sup>。HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 390.1115, 實驗值 390.1106, 分析值 (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl) C, H, N。

#### 實施例 6

1-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

1,1'-偶氮基雙(N,N-二甲基甲醯胺(TMAD; 0.217 克, 1.26 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(0.324 克, 1.00 毫莫耳)、三苯膦(0.324 克, 1.23 毫莫耳)及 4-氯-氟苯酚(0.217 克, 1.48 毫莫耳)於 THF(1 毫升)中之攪動混合物中。2 小時之後, 將反應混合物濃縮, 標的化合物之粗製 N-t-BOC 衍生物使

(43)

用 TFA/二氯甲烷/H<sub>2</sub>O(45:50:5)進行 N-脫保護。使用 EtOAc/甲苯(4:6)作為溶離物於矽膠上進行層析純化，產生 0.123 克(35%)標的化合物之黃色油。HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>352.1102，實驗值 352.1098。

## 實施例 7

1-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2-(1H)-吡啶酮

根據實施例 6 所述之方法自 3-氰基苯酚(0.149 克，1.25 毫莫耳)開始製備標的化合物。產生 115 毫克(35%)標的化合物之黃色固體：mp 49-52 °C。HRMS m/z 計算值 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>325.1539，實驗值 325.1549。

## 實施例 8

1-[2-(4-氰基戊基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

根據實施例 6 所述之方法自 4-氰基苯酚(0.203 克，1.25 毫莫耳)開始製備標的化合物。產生 30 毫克(8%)標的化合物之黃色油。HRMS m/z 計算值 C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>368.2212，實驗值 368.2193。

## 實施例 9

1-[2-(1,2-苯並異喹啉-3-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，二鹽酸鹽

標的物係藉著將 3-羥基苯並喹啉(0.324 克，1.0 毫莫

(44)

耳)、三-正-丁基膦( $\text{PBu}_3$ ; 0.360 毫升, 1.46 毫莫耳)、2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(0.324 克, 1.00 毫莫耳)於 DMF(1 毫升)中且添加 1,1'-偶氮基雙(N,N-二甲基甲醯胺(TMAD; 0.215 克, 1.25 毫莫耳)而製備。反應係於 75 瓦下於 Labwell 微波反應器中加熱 1 分鐘。標的化合物之 N-t-BOC 衍生物係於矽膠上使用 MeOH/ $\text{CHCl}_3$  (5:95)作為溶離物而藉層析進行純化。後續 N-脫保護係使用 TFA/二氯甲烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (45:50:5)進行。單離標的產物之黃色固體。產量: 0.085g (20%); mp 174-176 °C。HRMS m/z 計算值  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup>341.1488, 實驗值 341.1496。

## 實施例 10

## 1-[2-(3-甲氧基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

TMAD (0.060 克, 0.35 毫莫耳)溶解於 THF (1 毫升)及 DMF (0.5 毫升)中, 溶液逐滴添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(0.100 克, 0.310 毫莫耳)、三苯膦(0.092 克, 0.35 毫莫耳)及 3-甲氧基苯酚(0.124 克, 1.00 毫莫耳)於 THF (0.5 毫升)中之混合物中。反應混合物於室溫下攪拌隔夜, 濃縮, 使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物通經二氧化矽管柱。於真空中移除溶劑, 標的化合物之 N-t-BOC 衍生物以二氯甲烷/TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  (50:45:5; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮, 殘留物於矽膠上層析純化, 使用

(45)

EtOAc/HOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O (20:3:3:2)作為溶離物。將含有產物之提份濃縮，於二氯甲烷/5% NaOH 水溶液間洗滌，使用二氯甲烷/MeOH (8:2)作為溶離物以通經二氧化矽管柱，產生 40 毫克(34%)標的化合物之油。HRMS m/z 計算值 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup>330.1692，實驗值 330.1677。

## 實施例 11

1-[2-(3-正丁氧基苯氧基)乙基]-3-(1-哌吡基)-2(1H)-吡吡酮

TMAD (0.060 克，0.35 毫莫耳)溶解於 THF (1 毫升)及 DMF (0.5 毫升)中，溶液逐滴添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌吡基)-吡吡基氧基]乙醇(0.100 克，0.310 毫莫耳)、三苯膦(0.092 克，0.35 毫莫耳)及 3-甲氧基苯酚(0.166 克，1.00 毫莫耳)於 THF (0.5 毫升)中之混合物中。反應混合物於室溫下攪拌隔夜，濃縮，使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物通經二氧化矽管柱。於真空中移除溶劑，標的化合物之 N-t-BOC 衍生物於攪拌下以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮，殘留物於矽膠上層析純化，使用 EtOAc/HOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O (20:3:3:2)作為溶離物。將含有產物之提份濃縮，於二氯甲烷/5% NaOH 水溶液間洗滌，使用二氯甲烷/MeOH (8:2)作為溶離物以通經二氧化矽管柱，產生 97 毫克(7%)標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup>372.2161，實驗值 372.2149。



(46)

## 實施例 12

1-[2-([1,1'-聯苯基]-3-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

TMAD (0.060 克, 0.35 毫莫耳)溶解於 THF (1 毫升)及 DMF (0.5 毫升)中, 形成之溶液逐滴添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (0.100 克, 0.31 毫莫耳)、三苯膦 (0.092 克, 0.35 毫莫耳)及 3-苯基苯酚 (0.170 克, 1.00 毫莫耳)於 THF (0.5 毫升)中之混合物中。反應混合物於室溫下攪拌隔夜, 濃縮, 使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物通經二氧化矽管柱。於真空中移除溶劑, 形成之 N-t-BOC 衍生物於攪拌下以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮, 殘留物於矽膠上層析純化, 使用 EtOAc/HOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O (20:3:3:2)作為溶離物。將含有產物之提份濃縮, 於二氯甲烷/5% NaOH 水溶液間洗滌, 使用二氯甲烷/MeOH (8:2)作為溶離物以通經二氧化矽管柱, 產生 16 毫克 (16%)標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>376.1899, 實驗值 376.1888。

## 實施例 13

3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,3,4-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮

TMAD (0.207 克, 1.20 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (0.324 克,

(47)

1.00 毫莫耳)、三苯膦(0.315 克, 1.20 毫莫耳)及 2,3,4-三氟苯酚(0.296 克, 2.00 毫莫耳)於 THF (1 毫升)中之溶液中。攪拌 2 小時之後, 於真空中濃縮該混合物, 使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物, 使之通經二氧化矽管柱。於真空中移除溶劑, 形成之 N-t-BOC 衍生物於攪拌下以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮, 殘留物於矽膠上層析純化, 使用 EtOAc/HOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O (20:3:3:2)作為溶離物。將含有產物之提份濃縮, 於二氯甲烷/5%NaOH 水溶液之間洗滌, 使用二氯甲烷/MeOH (8:2)作為溶離物通經二氧化矽管柱, 產生 62 毫克(17%)標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>354.1304, 實驗值 354.1321。

## 實施例 14

1-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

TMAD (0.207 克, 1.20 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(0.324 克, 1.00 毫莫耳)、三苯膦(0.315 克, 1.20 毫莫耳)及 2,3-二氯苯酚(0.326 克, 2.00 毫莫耳)於 THF (1 毫升)中之溶液中。攪拌 2 小時之後, 於真空中濃縮該混合物, 使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物, 使之通經二氧化矽管柱。於真空中移除溶劑, 形成之 N-t-BOC 衍生物於攪拌下以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮, 殘留物於矽膠上層析純化, 使用

(48)

EtOAc/HOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O (20:3:3:2)作為溶離物。將含有產物之提份濃縮，於二氯甲烷/5%NaOH 水溶液之間洗滌，使用二氯甲烷/MeOH (8:2)作為溶離物通經二氧化矽管柱，產生 60 毫克(16%)標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>368.0807，實驗值 368.0818。

## 實施例 15

1-[2-(1,3-苯並間二氧雜戊烯-5-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

TMAD (0.207 克，1.20 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(0.324 克，1.00 毫莫耳)、三苯膦(0.315 克，1.20 毫莫耳)及芝麻酚(0.173 克，1.25 毫莫耳)於 THF (1 毫升)中之溶液中。攪拌 2 小時之後，濃縮該反應混合物，使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物，使之通經二氧化矽管柱。於真空中移除溶劑，形成之 N-t-BOC 衍生物於攪拌下以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮，殘留物於矽膠上層析純化，使用 EtOAc/HOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O (20:3:3:2)作為溶離物。將含有產物之提份濃縮，於二氯甲烷/5%NaOH 水溶液之間洗滌，使用二氯甲烷/MeOH (8:2)作為溶離物通經二氧化矽管柱，產生 78 毫克(23%)標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup>344.1485，實驗值 344.1474。

(49)

## 實施例 16

1-[2-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

TMAD (0.129 克, 0.750 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (0.200 克, 0.620 毫莫耳)、三苯膦 (0.196 克, 1.23 毫莫耳)及 2,4-二氟苯酚 (0.160 克, 1.23 毫莫耳)於 THF (1 毫升)中之溶液中。攪拌 2 小時之後,濃縮該反應混合物,使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物,使之通經二氧化矽管柱。於真空中移除溶劑,形成之 N-t-BOC 衍生物於攪拌下以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮,殘留物於矽膠上層析純化,使用 EtOAc/HOAc/MeOH/H<sub>2</sub>O (20:3:3:2)作為溶離物。將含有產物之提份濃縮,於二氯甲烷/5%NaOH 水溶液之間洗滌,使用二氯甲烷/MeOH (8:2)作為溶離物通經二氧化矽管柱,產生 30 毫克 (14%)標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>336.1398, 實驗值 336.1392。

實施例 17 及 18: 一般方法:

TMAD (0.207 克, 1.20 毫莫耳)添加於含有 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (0.325 克, 1.00 毫莫耳)、三苯膦 (0.328 克, 1.25 毫莫耳)及適當之苯酚 (1.25 毫莫耳)之混合物中。反應混合物攪拌至起始物質耗盡(藉 HPLC, 2 至 6 小時),之後濃縮且使用甲苯/EtOAc (9:1 至 1:1)作為溶離物於矽膠上層析純化。該標的化合物

(50)

之 N-BOC 衍生物於攪拌下使用二氯甲烷 /TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5 ; 5 毫升)處理 15 分鐘。將該混合物濃縮，殘留物於矽膠上使用二氯甲烷 → 二氯甲烷 /MeOH (8:2)梯度作為溶離物進行層析純化，產生標的化合物。

## 實施例 17

1-{2-[(2-酮基-1,3-苯並噁嗪-5-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

根據前述方法自 5-羥基-1,3-苯並噁嗪-2-酮 (0.210 克，1.25 毫莫耳)製備標的化合物。產量：0.147g (30%)。HRMS m/z 計算值 C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M)<sup>+</sup>374.1049，實驗值 374.1044，分析值 (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>HO<sub>2</sub>) C, H, N。

## 實施例 18

1-[2-(3-羥基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

標的化合物係根據前述方法自間苯二酚 (0.276 克，0.250 毫莫耳)製備。產量：0.159g (37%)，HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup>316.1535，實驗值 316.1546。

## 實施例 19

3-(1-哌啶基)-1-[2-(6-喹啉基氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，鹽酸鹽

(51)

TMAD (0.55 克, 3.20 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(1.00 克, 3.08 毫莫耳)、6-羥基喹啉\*(0.45 克, 3.08 毫莫耳)及三苯膦(0.85 克, 3.24 毫莫耳)於 THF (10 毫升)中之攪動混合物中。20 小時之後, 將反應混合物濃縮, 使用甲苯/EtOAc (1:1)作為溶離物通經二氧化矽管柱。層析方法再重複一次。於真空中移除溶劑, 形成之 N-t-BOC 衍生物於攪拌下使用二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 20 毫升)處理 30 分鐘。將反應混合物濃縮, 溶解於 0.1 M HCl 水溶液中, 以甲苯洗滌。將水相結凍且冷凍乾燥, 溶解於 EtOH 中, 濃縮產生 0.843 克(70%)標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>352.1648, 實驗值 352.1642。\*如 J. Org. Chem. 1951, 16, 438-442 所述般製備。

#### 實施例 20

1-{2-[3-(N,N-二甲基胺基)苯氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-吡啶-2(1H)-酮反丁烯二酸鹽

3-二甲基胺基苯酚(0.97 克, 3.70 毫莫耳)、三苯膦(0.97 克, 3.7 毫莫耳)及 TMAD (0.64 克, 3.70 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(1.2 克, 3.7 毫莫耳)在無水 THF (10 毫升)中之攪動溶液中。24 小時之後, 過濾反應混合物, 且於真空中濃縮。殘留物於矽膠上進行管柱層析, 使用含有 5%三乙胺之甲苯/EtOAc (3:1)作為溶離物, 產生 1.30 克(81%)標

(52)

的化合物之 N-t-BOC 衍生物的油。此物質 (1.28 克, 2.89 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷 (5 毫升) 中且添加 THF (5 毫升)。於室溫下攪拌 4 小時之後, 反應混合物於真空中濃縮。殘留物溶解於二氯甲烷中, 溶液依序以 2M NaOH 水溶液、 $H_2O$  及鹽水洗滌。有機以  $MgSO_4$  乾燥且於真空中濃縮。殘留物於矽膠上層析純化, 使用含有 5% 三乙胺之 EtOAc/MeOH (3.5:0.5) 作為溶離物, 得到 0.35 克標的化合物之游離鹼。此物質 (1.03 毫莫耳) 溶解於無水 MeOH (3 毫升) 中, 逐滴添加於無水 MeOH (3 毫升) 中之反丁烯二酸 (0.12 克, 1.03 毫莫耳)。逐滴添加二乙醚。過濾收集形成之沉澱物, 以二乙醚洗滌, 乾燥, 產生 0.37 克 (22%) 標的化合物; mp. 180-191 °C。分析值 ( $C_{18}H_{25}N_5O_2 \cdot C_4H_4O_4$ ) C, H, N。

#### 實施例 21

3-(1-哌啶基)-1-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基}-2(1H)-吡啶酮

TMAD (129 毫克, 0.75 毫莫耳) 添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (200 毫克, 0.62 毫莫耳)、三苯膦 (323 毫克, 1.23 毫莫耳)、3-羥基苯並三氟化物 (199 毫克, 1.23 毫莫耳) 於 THF (1.5 毫升) 中之混合物中。於室溫下攪拌 1 小時之後, 於真空中濃縮該反應混合物, 殘留物藉於矽膠上層析純化, 使用甲苯/EtOAc (7:3) 作為溶離物。將含有產物之提份濃縮, 形成之 N-t-BOC

(53)

衍生物於攪拌下以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5)處理 30 分鐘。該混合物於 speed vac 中濃縮隔夜，殘留物於矽膠上層析純化，使用 CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1)作為溶離物，產生 109 毫克 (49%) 之標的化合物。HRMS m/z 計算值 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>368.1460，實驗值 368.1465。

實施例 22 至 25：一般方法：

TMAD(256 毫克，1.5 毫莫耳)於室溫下添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(400 毫克，1.24 毫莫耳)、三苯膦(646 毫克，2.46 毫莫耳)、及適當之苯酚(1.23 毫莫耳)於無水 THF (3 毫升)中之混合物中。攪拌 4 小時之後，於真空中濃縮該反應混合物，殘留物藉於矽膠上層析純化，使用甲苯/EtOAc (8:2)作為溶離物。於真空中移除溶劑，形成之標的化合物的 N-t-BOC 衍生物以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5)處理 30 分鐘。該混合物於 speed vac 中濃縮隔夜，殘留物分佈於 5M NaOH 水溶液/二氯甲烷之間，有機層以 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥。於真空中移除溶劑，於矽膠上層析純化，使用 CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1)作為溶離物，產生標的化合物。

實施例 22

1-[2-(3-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

該標的化合物係根據前述方法自 3-氟苯酚(276 毫克，1.23 毫莫耳)製備。產量：228mg (58%)。HRMS m



(54)

$m/z$  計算值  $C_{16}H_{19}FN_4O_2$  (M)  $^+318.1492$  , 實驗值 318.1487。

## 實施例 23

1-[2-(3-硝基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

該標的化合物係根據前述一般方法自 3-硝基苯酚 (342 毫克, 1.23 毫莫耳) 製備。產量: 195 mg (46%); mp 171 °C, HRMS  $m/z$  計算值  $C_{16}H_{19}N_5O_4$  (M)  $^+345.1437$ , 實驗值 345.1420。

## 實施例 24

1-[2-(3-苄醯基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

該標的化合物係根據前述一般方法自 3-苄醯基苯酚 (488 毫克, 1.23 毫莫耳) 製備。產量: 120 mg (24%); mp 69-70 °C, HRMS  $m/z$  計算值  $C_{23}H_{24}N_4O_3$  (M)  $^+404.1848$ , 實驗值 404.1835。

## 實施例 25

1-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

該標的化合物係根據前述一般方法自 TMAD (384 毫克, 2.25 毫莫耳)、2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (600 毫克, 1.86 毫莫耳)、三苯膦 (969 毫克, 3.69 毫莫耳)、3,5-二氟苯酚 (239 毫克, 1.84 毫莫耳) 製備。產量: 123 mg (20%); mp 119-121 °C, HRMS  $m/z$

(55)

計算值  $C_{16}H_{17}F_3N_4O_2 (M)^+ 336.1398$ ，實驗值 336.1409。

實施例 26-47：一般方法：

TMAD (103 毫克，0.60 毫莫耳)添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇 (97 毫克，0.30 毫莫耳；實施例 26-38)；或 2-[3-(4-第三丁氧羰基-3-甲基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇\* (102 毫克，0.30 毫莫耳；實施例 39-43)；或 4-[3(2-羥基乙氧基)吡啶-2-基]-1,4-二氮吡-1-羧酸第三丁酯\*\*(102 毫克，0.30 毫莫耳；實施例 44-47)、三苯膦 (157 毫克，0.60 毫莫耳)、及適當之苯酚 (0.60 毫莫耳)於 DMF (3.2 毫升)中之混合物中。該混合物於室溫下於氮下攪拌約 18 小時。反應混合物經含有鈣礦石之注射筒過濾，於 speed-vac 中濃縮。該標的化合物之 N-t-BOC 衍生物溶解於乙腈 (1 毫升)中，藉製備用 HPLC 純化。收集含有產物之提份，於 speed-vac 中濃縮。N-脫保護：該 N-t-BOC 中間體溶解於二氯甲烷 (2 毫升)中，且於 0°C 下添加 TFA (1 毫升)。使溫度升高至室溫，混合物攪拌 1 小時。反應混合物於 speed-vac 中濃縮，產生標的化合物。\*如實施例 73 般製備。\*\*如實施例 75 般製備。

實施例 26

1-[2-(苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自苯酚 (56 毫克，0.60

(56)

毫莫耳)製備。產量：22 毫克(18%)。HPLC 純度：100%，MS  $m/z$  301 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>300.1586，實驗值 300.1575。

## 實施例 27

1-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 2,6-二氟苯酚(78 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：55 毫克(41%)。HPLC 純度：99%，MS  $m/z$  337 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>336.1398，實驗值 336.1400。

## 實施例 28

1-[2-(2-氟基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 2-氟基苯酚(71 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：47 毫克(36%)。HPLC 純度：96%，MS  $m/z$  326 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>325.1539，實驗值 325.1536。

## 實施例 29

1-[2-(4-三氟甲基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-三氟甲基苯酚(97

(57)

毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：20 毫克(14%)。HPLC 純度：100%，MS  $m/z$  369 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{19}F_3N_4O_2$  (M)<sup>+</sup>368.1460，實驗值 368.1465。

## 實施例 30

1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-溴苯酚(104 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：29 毫克(20%)。HPLC 純度：99%，MS  $m/z$  380 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{16}H_{19}BrN_4O_2$  (M)<sup>+</sup>378.0691，實驗值 378.0680。

## 實施例 31

1-[2-{4-苯氧基-(苯氧基)}乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-苯氧基苯酚(112 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：20 毫克(13%)。HPLC 純度：96%，MS  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{22}H_{24}N_4O_3$  (M)<sup>+</sup>392.1848，實驗值 392.1856。

## 實施例 32

1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-氟苯酚(67 毫克，

(58)

0.60 毫莫耳)製備。產量：36 毫克(28%)。HPLC 純度：100%，MS  $m/z$  319 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{16}H_{19}FN_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>318.1492，實驗值 318.1505。

### 實施例 33

1-[2-(4-異丙基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-異丙基苯酚(82 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：59 毫克(43%)。HPLC 純度：99%，MS  $m/z$  343 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{19}H_{26}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>342.2056，實驗值 342.2062。

### 實施例 34

1-[2-(2,4,5-三氯苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 2,4,5-三氯苯酚(118 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：2.4 毫克(2%)。HPLC 純度：97%，MS  $m/z$  403 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

### 實施例 35

1-[2-(2-甲硫基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 2-甲基硫基苯酚(84 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：38 毫克(36%)。HPLC 純

(59)

度：97%，MS  $m/z$  347 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{22}N_4O_2S$  ( $M$ )<sup>+</sup>346.1463，實驗值 346.1471。

## 實施例 36

1-[2-(3-甲氧苯硫基)乙基]-3-(1-哌吡基)-2(1H)-吡吡酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 3-甲氧-苯硫酚 (84 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：23 毫克 (22%)。HPLC 純度：85%。MS  $m/z$  347 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{22}N_4O_2S$  ( $M$ )<sup>+</sup>346.1463，實驗值 346.1468。

## 實施例 37

1-[2-{(4-烯丙基-2-甲氧)苯氧基}乙基]-3-(1-哌吡基)-2(1H)-吡吡酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-烯丙基-2-甲氧苯酚 (99 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：69 毫克 (47%)。HPLC 純度：98%。MS  $m/z$  371 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{20}H_{26}N_4O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup>370.2005，實驗值 370.2013。

## 實施例 38

1-[2-(5,6,7,8-四氫-萘-2-基氧基)乙基]-3-(1-哌吡基)-2(1H)-吡吡酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 5,6,7,8-四氫-萘-2-酚 (89 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：26 毫克 (19%)。

(60)

HPLC 純度：96%。MS  $m/z$  355 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{20}H_{26}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>354.2056，實驗值 354.2070。

## 實施例 39

1-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 2,6-二氟苯酚(78 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：71 毫克(51%)。HPLC 純度：99%。MS  $m/z$  351 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{20}F_2N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>350.1554，實驗值 350.1539。

## 實施例 40

1-[2-(4-三氟甲基苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-三氟甲基苯酚(97 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：82 毫克(55%)。HPLC 純度：99%。MS  $m/z$  383 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{18}H_{21}F_3N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>382.1617，實驗值 382.1617。

## 實施例 41

1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-溴苯酚(104 毫克，0.60 毫莫耳)製備。產量：79 毫克(52%)。HPLC 純

(61)

度：98%。MS  $m/z$  394 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{21}BrN_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>392.0848，實驗值 392.0857。

## 實施例 42

1-[2-(苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自苯酚(56毫克，0.60毫莫耳)製備。產量：30毫克(32%)。HPLC純度：100%。MS  $m/z$  315 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{22}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>314.1743，實驗值 314.1746。

## 實施例 43

1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(3-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自2,4,5-三氟苯酚(89毫克，0.60毫莫耳)製備。產量：25毫克(22%)。HPLC純度：100%。MS  $m/z$  369 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{19}F_3N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup>368.1460，實驗值 368.1473。

## 實施例 44

1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(1,4-二氮吡啶-1-基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自2,4,5-三氟苯酚(89毫克，0.60毫莫耳)製備。產量：56毫克(51%)。HPLC純



(62)

度：98%。MS  $m/z$  369 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{19}F_3N_4O_2$  (M)<sup>+</sup>368.1460，實驗值 368.1454。

## 實施例 45

1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-3-(1,4-二氮吡-1-基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-氟苯酚 (67 毫克，0.60 毫莫耳) 製備。產量：65 毫克 (65%)。HPLC 純度：99%。MS  $m/z$  333 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{21}FN_4O_2$  (M)<sup>+</sup>332.1649，實驗值 332.1651。

## 實施例 46

1-[2-(4-異丙基苯氧基)乙基]-3-(1,4-二氮吡-1-基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 4-異丙基苯酚 (82 毫克，0.60 毫莫耳) 製備。產量：49 毫克 (46%)。HPLC 純度：99%。MS  $m/z$  357 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{20}H_{28}N_4O_2$  (M)<sup>+</sup>356.2212，實驗值 356.2203。

## 實施例 47

1-[2-{(2-甲硫基)苯氧基}乙基]-3-(1,4-二氮吡-1-基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

該標的化合物係根據前述方法自 2-甲基硫基-苯酚 (84 毫克，0.60 毫莫耳) 製備。產量：51 毫克 (47%)。HPLC 純

(63)

度：98%。MS  $m/z$  361 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{18}H_{24}N_4O_2S$  ( $M$ )<sup>+</sup>360.1620，實驗值 360.1611。

實施例 48

1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

步驟 1：3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

2-氯-3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)吡啶\*(60 克，0.20 莫耳)於 100°C 下添加於 NaOH (100 克，2.50 莫耳)、水 (100 毫升)及 DMSO (100 克)之混合物中。攪拌 3 小時之後，將混合物冷卻且分配於甲苯 (100 克)與水 (20 毫升)之間。將水 (300 毫升)、碎冰 (200 克)、EtOAc (600 克)及氯化鈉 (100 克)添加於水層。分層，且水層以附加之 EtOAc (600 克)萃取。結合之有機層於真空中濃縮產生 38 克 (68%)標的化合物。<sup>1</sup>H 及 <sup>13</sup>C NMR 數據支持所述之結構。HPLC 純度：100%。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{13}H_{20}N_4O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup>280.1535，實驗值 280.1530。\*依據 WO 00/76984 中實施例 52 之步驟 1 所述之方法製備。

步驟 2：1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(前述步驟 1 中所得；1.30 克，4.66 毫莫耳)於 THF (20 毫升)中之溶液中添加 t-BuOK (0.53 克，4.66 毫莫耳)，混合物於室

(64)

溫下攪拌 10 分鐘。形成之溶液於室溫下逐滴添加於 2,4,5-三氟苄基溴 (1.20 克, 5.33 毫莫耳) 於 THF (20 毫升) 中之攪動溶液中。2 小時之後, 將反應混合物冷卻至 0 °C, 分配於水 (20 毫升) 與 EtOAc (50 毫升) 之間。有機層以鹽水 (10 毫升) 洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。蒸發溶劑產生 1.82 克 (96%) 標的化合物之油, 其於放置時結晶。該產物自第三丁基甲基醚再結晶。HPLC 純度: 94%。<sup>1</sup>NMR 及 MS 分析支持所述之結構。

步驟 3 · 1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮, 三氟乙酸鹽

1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (前述步驟 2 所得; 0.50 克, 1.18 毫莫耳) 於二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液於 0 °C 下逐滴添加 TFA (2 毫升)。於室溫下攪拌 1 小時之後, 於真空中移除溶劑及 TFA, 產生無色之油。以乙醚濕磨產生白色結晶, 其於混合物冷卻至 0 °C 之後濾出。結晶以冷乙醚洗滌, 於真空中於 50 °C 下乾燥, 產生 0.50 克 (98%) 標的化合物。HPLC 純度: 95%。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述結構。HRMS m/z 計算值 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M)<sup>+</sup> 324.1198, 實驗值 324.1195。

實施例 49

1-[3-(2,4,5-三氟苄基)丙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮, 三氟乙酸鹽

(65)

## 步驟 1 · 3-(2,4,5-三氟苯基)丙酸

將 3-(2,4,5-三氟苯基)丙烯酸 (3.50 克, 17.3 毫莫耳) 溶解於冰醋酸 (40 毫升) 中, 以活性碳 (~ 0.5 克) 處理。混合物攪拌 20 分鐘, 濾出碳且以冰醋酸 (20 毫升) 洗滌。於形成之溶液中添加碳上 Pd 觸媒 (0.45 克, 10%), 混合物於大氣壓下於氫下攪拌隔夜。過濾懸浮液, 且於真空中濃縮。藉著添加少量體積之甲苯, 之後於真空中濃縮, 而移除殘留之乙酸。形成之油於放置時結晶, 此物質於 50°C 下於真空中乾燥, 產生 3.34 克 (95%) 標的化合物。

## 步驟 2 · 3-(2,4,5-三氟苯基)丙-1-醇\*

3-(2,4,5-三氟苯基)丙酸 (3.25 克, 16.0 毫莫耳; 來自步驟 1) 溶解於 THF (15 毫升) 中且冷卻至 0°C。此溶液於 30 分鐘下逐滴添加  $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$  (3.2 毫升, ~ 32 毫莫耳), 形成之混合物於 70°C 下加熱 30 分鐘。冷卻至 0°C 之後, 逐滴添加 6M HCl 水溶液 (20 毫升)。混合物於 70°C 加熱 1 小時。冷卻至室溫之後, 混合物以乙醚 (2x20 毫升) 萃取, 結合之有機層以鹽水洗滌, 且以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。蒸發且於真空中乾燥, 產生標的化合物之無色液體 (3.17 克, 藉 HPLC 測得 97% 純度), 其直接使用於後續步驟中。\* 先前記載於 EP 369812 中。

## 步驟 3 · 甲磺酸 3-(2,4,5-三氟苯基)丙酯

甲磺醯氯 (0.45 克, 3.88 毫莫耳) 於 0°C 下逐滴添加於

(66)

3-(2,4,5-三氟苯基)丙-1-醇(0.46克, 2.41毫莫耳; 來自步驟2)及三乙胺(0.71克, 7.0毫莫耳)於二氯甲烷(5毫升)中之溶液中。該混合物於室溫下攪拌2小時。該醇完全消失(以HPLC偵測)之後, 添加二氯甲烷(10毫升)及水(10毫升)。水相以NaCl飽和且進行萃取。有機層以鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥, 且於真空中濃縮, 產生0.66克(100%)標的化合物之黃色油。HPLC純度: 87%。此物質直接使用於後續步驟。

步驟4 · 1-[3-(2,4,5-三氟苯基)丙基]-3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(實施例48步驟1所得; 0.53克, 1.91毫莫耳)於THF(10毫升)中之溶液中添加t-BuOK(0.21克, 1.91毫莫耳), 混合物於室溫下攪拌10分鐘。形成之混合物逐滴添加於甲磺酸3-(2,4,5-三氟苯基)丙酯(0.66克, ~2.1毫莫耳; 得自步驟3)於THF(10毫升)中之溶液中。該混合物於35°C下攪拌3日。之後, 將該溶液冷卻至0°C, 添加水(20毫升)及EtOAc(25毫升)。水相以NaCl(2克)飽和, 進行萃取。分離且重複以EtOAc(15毫升)萃取之後, 結合之有機層以鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。於真空中濃縮產生0.75克偏黃色之油, 其藉著於矽膠上管柱層析而純化, 使用EtOAc/正己烷(4:1)作為溶離物。此產生0.50克(57%)標的化合物之無色油。HPLC純度: 91%。<sup>1</sup>H NMR及MS分析

(67)

支持所述之結構。

步驟 5：1-[3-(2,4,5-三氟苯基)丙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

TFA (2 毫升)於 0°C 下逐滴添加於 1-[3-(2,4,5-三氟苯基)丙基]-3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (0.46 克, 1.02 毫莫耳; 來自步驟 4)於二氯甲烷 (10 毫升)中之溶液中。於室溫下攪拌 1 小時之後, 於真空中移除溶劑及 TFA, 產生無色之油。以乙醚濕磨, 產生蒼白色結晶, 將該混合物冷卻至 0°C 時濾出。該結晶以冷乙醚洗滌, 於 50°C 下於真空中乾燥, 產生 0.38 克 (79%)之標的化合物。HPLC 純度: 96%。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述之結構。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{19}F_3N_4O (M)^+$  352.1511, 實驗值 352.1524。

#### 實施例 50

1-(2,3-二氫-苯並[1,4]-二氧己環-2-基甲基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮, 三氟乙酸鹽

步驟 1: 1-(2,3-二氫-苯並[1,4]二氧己環-2-基甲基)-3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (4.00 克, 14.3 毫莫耳, 來自實施例 48 步驟 1)、2-氨基-2,3-二氫-苯並[1,4]二氧己環 (2.60 克, 14.3 毫莫耳)、MDF (10 克)及碳酸鉀 (4.00 克, 28.9 毫莫耳)之混合物於 120°C 下加

(68)

熱 3 小時。於該反應混合物中添加水 (100 克) 及 EtOAc (200 克)，且分層。將有機層濃縮，殘留物於 MPLC 上使用連續梯度 (於庚烷中 0 至 100% EtOAc) 作為溶離物進行層析純化。此產生 0.60 克 (15%) 標的化合物之油。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述結構。

步驟 2：1-(2,3-二氫-苯並 [1,4] 二氧己環-2-基甲基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

三氟乙酸 (5 克) 添加於 1-(2,3-二氫-苯並 [1,4] 二氧己環-2-基甲基)-3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (0.6 克，1.4 毫莫耳；來自步驟 1) 及二氯甲烷 (20 克) 之混合物中。該混合物攪拌隔夜，之後於真空中濃縮。添加甲基第三丁基醚 (40 克) 於該殘留物中，收集即時形成之結晶。產生 0.30 克 (40%) 標的化合物之白色結晶。HPLC 純度：97%。MS 及 NMR 分析支持所述結構。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{20}N_4O_3$  (M)<sup>+</sup> 328.1535，實驗值 328.1538。

實施例 51

3-哌啶-1-基-1-[2-(2,4,5-三氟-苯氧基)-乙基]-1H-喹啶-2-酮，三氟乙酸鹽

步驟 1：4-(3-氟-喹啶-2-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

重碳酸二第三丁酯 (5.8 克，0.027 莫耳) 於 0°C 下添加於 2-氟-3-哌啶-1-基-喹啶\* (6.6 克，0.027 莫耳)、三乙胺 (5.5 克，0.054 莫耳) 及二氯甲烷 (100 克) 之混合物中。

(69)

該混合物於室溫下攪拌隔夜。將甲苯(300克)及水(100克)添加於該反應混合物中，且分層。有機層於真空中濃縮，產生9.4克(100%)標的化合物。<sup>1</sup>H NMR分析支持所述結構。\*記載於WO 00/76984實施例162步驟1中。

步驟2：4-(3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯

4-(3-氨基-喹啉-2-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(10.0克，28.7毫莫耳；來自步驟1)於100°C下添加於氫氧化鈉(40克)、水(40克)及DMSO(40克)之混合物中。於此溫度下攪拌1小時之後，添加水(200克)及甲基第三丁基醚(1000克)與氯化鈉(50克)。過濾收集自有機層形成之結晶且乾燥。產生4.0克(42%)標的化合物之白色結晶。<sup>1</sup>H NMR分析支持所述結構。

步驟3：4-{3-酮基-4-[2-(2,4,5-三氟-苯氧基)-乙基]-3,4-二氫-喹啉-2-基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯

t-BuOK(1.0克，8.9毫莫耳)於室溫下添加於4-(3-酮基-3,4-二氫-喹啉-2-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1克，9毫莫耳；來自步驟2)、THF(20克)及DMSO(5克)之混合物中。此混合物添加於甲磺酸2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙酯(2.45克，9.00毫莫耳；來自實施例54步驟4)於THF(20克)中之溶液中。於室溫下攪拌隔夜之後，將水(100克)及EtOAc(200克)添加於反應混合物中。分層，且有機層於



(70)

真空中濃縮。殘留物於 MPLC-管柱上使用連續梯度(於庚烷中 0 至 100% EtOAc)作為溶離物進行層析純化。蒸發溶劑產生 0.5 克標的化合物之脂狀結晶(不純)。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述結構。此物質直接使用於後續步驟中。

步驟 4：3-哌啶-1-基-1-[2-(2,4,5-三氟-苯氧基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮，三氟乙酸鹽

三氟乙酸(5 克)添加於 4-{3-酮基-4-[2-(2,4,5-三氟-苯氧基)-乙基]-3,4-二氫-喹啉-2-基}-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.5 克, 1 毫莫耳; 來自步驟 3)及二氯甲烷(20 克)之混合物中。於室溫下攪拌 2 小時之後, 反應混合物於真空中濃縮。殘留物藉層析(製備-HPLC)純化產生 0.12 克(23%)標的化合物。<sup>1</sup>H NMR 及 MS 分析支持所述之結構。HPLC 純度: 94%。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$  (M)<sup>+</sup>404.1460, 實驗值 404.1475。

實施例 52

1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-正丁基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

步驟 1：甲磺酸正丁酯\*

甲磺醯氯(25.45 克, 0.13 莫耳)於 10°C 下添加於正丁醇(10 克, 0.13 莫耳)、三乙胺(26.3 克, 0.26 莫耳)及二氯甲烷(150 克)之混合物中。於室溫下攪拌隔夜之後, 添加水(100 克)於該反應混合物中, 且分層。有機層於室溫下

(71)

在真空中濃縮。產生 18 克 (90%) 標的甲磺酸酯之油。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述結構。\* 先前描述於 J. Amer. Chem. Soc. 1933, 55, 345-349 中。

步驟 2: 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-正丁基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

甲磺酸丁酯 (0.30 克, 1.97 毫莫耳; 來自步驟 1)) 添加於 3-(1-哌啶基-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮 (0.50 克, 1.4 毫莫耳; 來自實施例 3 之游離鹼) 及碳酸鉀 (0.10 克, 2.89 毫莫耳) 於 DMSO (3 克) 中之混合物中。於 60°C 下攪拌 3 小時之後, 於反應混合物中添加水 (50 克) 及 EtOAc (100 克)。分層且該有機層於真空中濃縮。殘留物於 MPLC 管柱上層析純化, 使用連續梯度 (於庚烷中 0 至 100% EtOAc) 作為溶離物。產生 33 毫克 (8%) 標的化合物之油。<sup>1</sup>H NMR 分析支等所述結構。HPLC 純度: 100%。HRMS m/z 計算值 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 410.1930, 實驗值 410.1920。

### 實施例 53

1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]-2(1H)-吡啶酮, 三氟乙酸鹽

步驟 1: 甲磺酸 2-甲氧基-乙酯\*

甲磺醯氯 (15 克, 0.13 莫耳) 於 0°C 下添加於 2-甲氧基乙醇 (10 克, 0.13 莫耳)、三乙胺 (26.5 克, 0.26 莫耳) 及二

(72)

氯甲烷 (150 克) 之混合物中。於室溫下攪拌隔夜之後，將水 (100 克) 添加於該反應混合物中。分層，有機層於真空中於室溫下濃縮。產生 13.1 克 (65%) 標的甲磺酸酯之油。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述之結構。\* 先前記載於 Tetrahedron 1995, 51, 4867-4890 中。

步驟 2: 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

甲磺酸 2-甲氧基-乙酯 (0.15 克, 0.97 毫莫耳; 來自步驟 1) 添加於 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮 (0.30 克, 0.85 毫莫耳; 來自實施例 3 之游離鹼) 及碳酸鉀 (0.30 克, 2.17 毫莫耳) 於 DMSO (6 克) 中之混合物中。於 60 °C 下攪拌 3 小時之後，將水 (5 克) 及 EtOAc (30 克) 添加於該反應混合物中。分層且有機層於真空中濃縮。殘留物 (0.2 克) 藉層析 (製備-HPLC) 純化產生 60 毫克 (13%) 之標的化合物。<sup>1</sup>H NMR 及 MS 分析支持所述之結構。HPLC 純度: 95%。

實施例 54

1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

步驟 1: 1-(3-氯-2-哌啶基)-4-甲基哌啶\*

2,3-二氯吡啶 (5.0 克, 34 毫莫耳)、N-甲基哌啶 (5.1

(73)

克，51 毫莫耳)及碳酸鉀(7.0 克，51 毫莫耳)於乙腈(100 毫升)中之混合物於環境溫度下攪拌 2 小時。添加己烷，之後過濾且濃縮濾液之後，產生 7.3 克粗產物之橙色液體。使用庚烷/EtOAc (3:1)及後續 EtOAc/丙酮(1:1)經二氧化矽過濾純化，產生 4.1 克(57%)標的化合物之黃色油，其於冷卻至固化。HPLC 純度：100%，MS  $m/z$  213 (M+H)<sup>+</sup>。記載於 WO 00/76984 實施例 169 步驟 1 中。

步驟 2 · 3-(4-甲基-1-哌咭基)-2(1H)-吡咭酮

NaOH (5.4 克，125 毫莫耳)於水/DMSO (1:1；15 毫升)中之溶液於 80°C 下添加 1-(3-氯-2-吡咭基)-4-甲基哌咭(得自前述步驟 1)；2.5 克，12 毫莫耳)。攪拌 2 小時之後，暗紅色溶液冷卻至室溫，以 EtOAc 萃取隔夜，乾燥且於真空中移除溶劑之後產生 0.96 克(43%)標的化合物之稍摻黃色之白色固體。HPLC 純度：88%。MS  $m/z$  195 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O (M)<sup>+</sup> 194.1168，實驗值 194.1159。

步驟 3 · 2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙醇

t-BuOK (3.0 克，27 毫莫耳)添加於 1,2,4,5-四氟苯(2.0 克，13.3 毫莫耳)及乙二醇(7.5 毫升，133 毫莫耳)於 DMSO (50 毫升)中之混合物中，於 80°C 下加熱 1 小時，之後於 60°C 下加熱隔夜。添加 EtOAc，形成之溶液以水洗滌數次。將有機層乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，謹慎地於 30°C 下於真

(74)

空中濃縮，產生 1.5 克(含有 ~ 14% EtOAc)標的化合物之白色半固體。NMR 分析支持所述結構。此物質直接使用於後續步驟。

#### 步驟 4 · 甲磺酸 2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙酯

三乙胺 (1.8 毫升，13.2 毫莫耳)添加於 2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙醇 (1.3 克，6.6 毫莫耳；來自步驟 3)及甲磺醯氨 (0.61 毫升，7.9 毫莫耳)於二氯甲烷 (40 毫升)中之溶液中。攪拌 1.5 小時之後，添加水，將混合物濃縮。殘留物溶解於 EtOAc 中，該溶液以 1 M KHSO<sub>4</sub> 洗滌，之後以鹽水洗滌，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且濃縮，產生 1.78 克(定量產量)標的化合物之橙色油。NMR 分析支持所述之結構。此物質直接使用於後續步驟。

#### 步驟 5 · 1-[2-(2,3,4-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

3-(4-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(前述步驟 2 所得；0.5 克，2.6 毫莫耳)及 t-BuOK (440 毫克，3.90 毫莫耳)於 THF (40 毫升)中之混合物攪拌至混合物變稠(約 10 分鐘)，之後添加甲磺酸 2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙酯 (0.90 克，2.2 毫莫耳；來自步驟 4)於 THF (10 毫升)中之溶液。於環境溫度下攪拌 5 日之後，HPLC 顯示僅有 50%轉化率。反應溶液隨之加熱至 60 °C 隔夜，產生幾乎完全轉化。反應根據下文處理：添加水，蒸除 THF，水性混合物

(75)

以 EtOAc 萃取兩次，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且濃縮產生 1.08 克粗產物之黃色油。於矽膠上層析純化 [溶離物：於 CHCl<sub>3</sub> 中之 2% MeOH+NH<sub>3</sub>(g)] 產生標的化合物之黃色油，其於冷卻時固化。產量：304 毫克 (32%)。HPLC 純度：100%。MS m/z 369 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS m/z 計算值 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 368.1460，實驗值 368.1462。

## 實施例 55

1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-異丙基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

步驟 1：2-氯-3-(4-異丙基哌啶-1-基)吡啶

2,3-二氯-吡啶 (5.0 克，34 毫莫耳)、1-異丙基哌啶 (6.5 克，51 毫莫耳) 及碳酸鉀 (7.0 克，51 毫莫耳) 於乙腈 (100 毫升) 中之混合物於環境溫度下攪拌 2 小時。添加己烷，之後過濾且濃縮濾液，產生 9.5 克粗製物質之橙色液體。使用庚烷/EtOAc (3:1) 及後續 EtOAc/丙酮 (1:1) 經二氧化矽過濾純化，產生 6.5 克 (79%) 標的化合物之黃色油，其於冷卻時固化。HPLC 純度：98%。MS m/z 241 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS m/z 計算值 C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup> 240.1142，實驗值 240.1138。

步驟 2：3-(4-異丙基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

NaOH (5.4 克，125 毫莫耳) 於水/DMSO (1:15 毫升) 中之溶液添加 2-氯-3-(4-異丙基哌啶-1-基)吡啶 (2.66 克，

(76)

12 毫莫耳；來自步驟 1)。於 80°C 下攪拌 2 小時之後，暗紅色溶液冷卻至室溫，以 EtOAc 萃取隔夜，於乾燥且於真空中移除溶劑之後產生 2.6 克 (70%) 標的化合物之白色固體。HPLC 純度：87%。MS  $m/z$  223 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O (M)<sup>+</sup> 222.1481，實驗值 222.1489。

步驟 3：1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(4-異丙基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮

3-(4-異丙基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (0.58 克，2.6 毫莫耳；前述步驟 2 所得) 及 t-BuOK (440 毫克，3.90 毫莫耳) 於 THF (40 毫升) 中之混合物攪拌至混合物變稠 (約 10 分鐘)，之後添加甲磺酸 2-(2,4,5-三氟苯氧基) 乙酯 (0.90 克，2.2 毫莫耳；來自步驟 4) 於 THF (10 毫升) 中之溶液。於環境溫度下攪拌 5 日之後，HPLC 顯示僅有 25% 轉化率。反應溶液隨之加熱至 60°C 隔夜，產生幾乎完全轉化。反應根據下文處理：添加水，蒸除 THF，水性混合物以 EtOAc 萃取兩次，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且濃縮產生 1.18 克粗產物之黃色油。於矽膠上層析純化 [溶離物：於 CHCl<sub>3</sub> 中之 2.5% MeOH+NH<sub>3</sub>(g)] 產生標的化合物之黃色油，其於冷卻時固化。產量：120 毫克 (14%)。HPLC 純度：99%。MS  $m/z$  397 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 396.1773，實驗值 396.1171。

(77)

## 實施例 56

1-{2-[(5-甲基[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，鹽酸鹽

DEAD (0.485 毫升，3.08 毫莫耳)添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(1.00 克，3.08 毫莫耳)、5-甲基-s-三唑並[1,5-a]嘧啶-7-醇(0.465 克，3.08 毫莫耳)及三苯膦(0.85 克，3.24 毫莫耳)於 THF (10 毫升)中之攪動溶液中。攪拌 2 小時之後，濃縮反應混合物，使用甲苯/EtOAc (1:1)作溶離物而通經二氧化矽管柱。所得之標的化合物的 N-t-BOC 衍生物以二氯甲烷/TFA/H<sub>2</sub>O (50:45:5; 10 毫升)處理 45 分鐘，濃縮，溶解於 1.0 M HCl 水溶液中且以甲苯洗滌。濃縮水相產生 0.21 克(17%)標的化合物。Pos-EI-MS 顯示 M<sup>+</sup>+11 離子化支持所述之結構。HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>356.1709，實驗值 356.1719。

## 實施例 57

1-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，順丁烯二酸鹽

步驟 1: 4-{4-[2-(4-氰基苯氧基)乙基]-3-酮基-3,4-二氫-2-吡啶基}-1-哌啶羧酸第三丁酯

DEAD (0.520 毫升，3.3 毫莫耳)添加於 2-[3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇(1.00 克，3.08 毫莫耳)、4-氰基苯酚(0.381 克，3.2 毫莫耳)及鍵結於樹脂之



(78)

三苯膦 (1.1 克, 3.3 毫莫耳) 於二氯甲烷 (10 毫升) 中之漿液中, 且搖動隔夜。將反應混合物過濾, 濃縮, 於矽膠上使用甲苯 / EtOAc (1:1) 作為溶離物進行層析純化, 產生 0.168 克 (13%) 之標的化合物。<sup>1</sup>H NMR 及 MS 分析支持所述之結構。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{22}H_{27}N_5O_4 (M)^+ 425.2063$ , 實驗值 425.2075。

步驟 2: 1-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮, 順丁烯二酸鹽

4-{4-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-3-酮基-3,4-二氫-2-吡啶基}-1-哌啶羧酸第三丁酯 (0.145 克, 0.34 毫莫耳; 來自步驟 1) 以二氯甲烷 / TFA / H<sub>2</sub>O (50:45:5; 5 毫升) 處理 30 分鐘, 倒入 5% NaOH 水溶液中, 以二乙醚萃取。乙醚相經乾燥, 濃縮產生 0.104 克標的化合物之游離鹼。此物質與順丁烯二酸 (0.037 克, 0.32 毫莫耳) 溶解於 MeOH 中, 濃縮產生 0.133 克 (88%) 標的化合物。Pos-EI-MS 顯示  $M^{+}+11$  離子化支持所述之結構。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{19}N_5O_2 (M)^+ 325.1539$ , 實驗值 325.1531。

#### 實施例 58

1-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)丁基]-3-(1-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮, 三氟乙酸鹽

步驟 1: 4-(2,4,5-三氟-苯氧基)丁-1-醇

1,4-丁二醇 (15 克, 0.17 莫耳) 及 t-BuOK (8.0 克,

(79)

0.071 莫耳)之混合物於 60°C 下添加 1,2,4,5-四氟苯(5.0 克, 33 毫莫耳)及 DMSO (50 克)。於此溫度下攪拌 18 小時之後, 將甲苯(200 毫升)、水(50 毫升)及氯化鈉(10 克)添加於該反應混合物中。分層, 且有機層於真空中濃縮, 產生標的化合物。此物質直接使用於後續步驟。

步驟 2: 甲磺酸 4-(2,4,5-三氟-苯氧基)丁酯

三乙胺(2.5 毫升, 18.2 毫莫耳)添加於 4-(2,4,5-三氟苯氧基)丁-1-醇(2.0 克, 9.1 毫莫耳; 來自步驟 1)及甲磺醯氯(0.77 毫升, 10 毫莫耳)之混合物於二氯甲烷(40 毫升)中之冷(0°C)溶液中。攪拌 1 小時之後, 添加水, 單離有機相, 乾燥且濃縮, 產生 2.45 克(90%)標的甲磺酸酯之無色油。其結構藉  $^1\text{H}$  NMR 分析確認。

步驟 3: 4-{4-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)丁基]-3-酮基-3,4-二氫-2-吡啶基}-1-哌啶羧酸第三丁酯

3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(1.20 克, 4.30 毫莫耳; 來自實施例 48 步驟 1)及 t-BuOK (730 毫克, 6.50 毫莫耳)於 THF (10 毫升)中之混合物攪拌 10 分鐘, 之後添加於甲磺酸 4-(2,4,5-三氟-苯氧基)丁酯(1.23 克, 4.3 毫莫耳; 來自步驟 2)於 THF (50 毫升)中之溶液中。於室溫下攪拌 1 日之後, HPLC 顯示約 30%轉化率。3 日後, 處理該反應: 添加水、蒸除 THF, 水性混合物以 EtOAc 萃取兩次, 乾燥且濃縮產生 2.21 克粗產物之黃色

(80)

油。HPLC 分析顯示標的化合物與異構 O-烷基化產物間有 5/1 比例。\*於矽膠上層析純化，使用 EtOAc/己烷 (1/2 至 1/1) 作為溶離物，產生 870 毫克 (42%) 標的產物之無色油。HPLC 純度：95%。MS  $m/z$  483 (M+H)<sup>+</sup>。\*基於 NMR 分析分配。

步驟 4：1-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)丁基]-3-(1-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

4-{4-[4-(2,4,5-三氟苯氧基)丁基]-3-酮基-3,4-二氫-2-吡啶基}-1-哌啶羧酸第三丁酯 (830 毫克，1.80 毫莫耳；來自步驟 3) 藉著於室溫下使用 1.5 小時於二氯甲烷 (15 毫升) 與 TFA (4 毫升) 反應而 N-脫保護。蒸發過量之 TFA 及溶劑，之後添加二乙醚，於過濾且以乙醚洗滌之後產生標的化合物之淡粉色固體。產量：800 毫克 (91%)，mp 113.4-116.6 (dec)。HPLC 純度：100% MS  $m/z$  383 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 382.1617，實驗值 382.1622。

實施例 59

1-[3-(2,4,5-三氟苯氧基)丙基]-3-(1-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

步驟 1：3-(2,4,5-三氟-苯氧基)丙-1-醇

1,3-丙二醇 (15 克，0.20 莫耳) 及 t-BuOK (8.0 克，0.071 莫耳) 之混合物於 60°C 下添加 1,2,4,5-四氟苯 (5.0

(81)

克，33 毫莫耳)及 DMSO (50 克)。於此溫度下攪拌 18 小時之後，將甲苯(200 毫升)、水(50 毫升)及氯化鈉(10 克)添加於該反應混合物中。分層，且有機層於真空中濃縮，產生標的化合物。此物質直接使用於後續步驟。

步驟 2：甲磺酸 3-(2,4,5-三氟-苯氧基)丙酯

三乙胺(1.36 毫升，9.80 毫莫耳)添加於 3-(2,4,5-三氟-苯氧基)丙-1-醇(1.0 克，4.9 毫莫耳；來自步驟 1)及甲磺醯氯(0.418 毫升，5.40 毫莫耳)之混合物於二氯甲烷(20 毫升)中之冷(0°C)溶液中。攪拌 1 小時之後，添加水，單離有機相，乾燥且濃縮，產生 1.35 克(97%)標的甲磺酸酯之無色油。

步驟 3：4-{4-[3-(2,4,5-三氟-苯氧基)丙基]-3-酮基-3,4-二氫-2-吡啶基}-1-哌啶羧酸第三丁酯

3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(0.83 克，3.0 毫莫耳；來自實施例 48 步驟 1)及 t-BuOK (497 毫克，4.4 毫莫耳)於 THF (5 毫升)中之混合物攪拌 10 分鐘，之後添加於甲磺酸 3-(2,4,5-三氟-苯氧基)丙酯(0.80 克，3.0 毫莫耳；來自步驟 2)於 THF (50 毫升)中之溶液中。於室溫下攪拌 1 日之後，HPLC 顯示約 20%轉化率。6 日後，處理該反應：添加水、蒸除 THF，水性混合物以 EtOAc 萃取兩次，乾燥且濃縮產生 1.33 克粗產物之黃色油。HPLC 分析顯示標的化合物與異構 O-烷基化產物間有

(82)

5/1 比例。\*於矽膠上層析純化，使用 EtOAc/己烷(1/3 至 1/1.7)作為溶離物，產生 427 毫克(30 %)標的產物之無色油。HPLC 純度：96%。MS m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>。\*基於 NMR 分析分配。

步驟 4：1-[3-(2,4,5-三氟苯氧基)丙基]-3-(1-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮，三氟乙酸鹽

4-{4-[3-(2,4,5-三氟苯氧基)丙基]-3-酮基-3,4-二氫-2-吡啶基}-1-哌啶羧酸第三丁酯(395 毫克，0.84 毫莫耳；來自步驟 3)藉著於室溫下使用 1.5 小時於二氯甲烷(10 毫升)與 TFA (2 毫升)反應而 N-脫保護。蒸發過量之 TFA 及溶劑，之後添加二乙醚，於過濾且以乙醚洗滌之後產生標的化合物之淡粉色固體。產量：350 毫克(73%)；mp.100.3-100.9 (dec)；HPLC 純度：100%；MS m/z 369 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS m/z 計算值 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup>368.1460，實驗值 368.1466。

實施例 60

3-[4-(1-苯基乙基)哌啶-1-基]-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，鹽酸鹽(消旋)

3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮(354 毫克，1.00 毫莫耳；來自實施例 3 之游離鹼)、1-溴-1-苯基乙烷(204 毫克，1.10 毫莫耳)及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 毫克，2.00 毫莫耳)於乙腈(10 毫升)中之混合物於 30°C 下

(83)

攪拌隔夜。過濾反應混合物，濾液於真空中濃縮。殘留物於  $\text{SiO}_2$  管柱上使用二氯甲烷 / MeOH (95:5) 作為溶離物而純化。單離 HCl 鹽形式之產物。產量：0.26 克 (50%)；HPLC 純度：>99%；.mp 137-139 °C。HRMS 計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  (M)<sup>+</sup> 458.1930，實驗值 458.1933。

## 實施例 61

3-[4-(2-苯氧乙基)哌啶-1-基]-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，鹽酸鹽

標的化合物係根據實施例 60 方法自 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮 (0.35 克，1.0 毫莫耳；來自實施例 3 游離鹼) 及 2-溴乙基苯基醚 (0.22 克，1.1 毫莫耳)。產量 0.14 克 (27%)。HPLC 純度：99%。HRMS 計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup> 474.1879，實驗值 474.1887。

## 實施例 62

3-[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，鹽酸鹽

標的化合物係根據實施例 60 方法自 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮 (0.71 克，2.0 毫莫耳；來自實施例 3 游離鹼) 及 (2-溴乙基) 苯 (0.41 克，2.2 毫莫耳)。產量 0.20 克 (20%)。HPLC 純度：96%。HRMS 計算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  (M)<sup>+</sup> 458.1930，實驗值

(84)

458.1928。

## 實施例 63

3-(4-苄基哌啶-1-基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，鹽酸鹽

標的化合物係根據實施例 60 方法自 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮 (0.35 克，1.0 毫莫耳；來自實施例 3 游離鹼)及苄基溴 (0.19 克，1.1 毫莫耳)。產量 0.17 克 (35%)。HPLC 純度：99%；mp 214-214.5 °C。HRMS 計算值  $C_{23}H_{23}F_3N_4O_2$  (M)<sup>+</sup>444.1773，實驗值 444.1789。

## 實施例 64

3-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-1-[2,4,5-三氟苯氧基]乙基)吡啶-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽

(3R)-4-[3-(2-羥基乙氧基)吡啶-2-基]-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (來自實施例 74；338 毫克，1.00 毫莫耳)、2,4,5-三氟苯酚 (178 毫克，1.2 毫莫耳)及三苯膦 (315 毫克，1.20 毫莫耳)於 THF (5 毫升)中之溶液中添加 DEAD (210 毫克，1.2 毫莫耳)，形成之混合物於室溫下攪拌 4 小時。將混合物濃縮，殘留物使用二氯甲烷 → 二氯甲烷/MeOH(95:5)作為溶離物通經二氧化矽管柱。經純化之物質一標的化合物之 N-t-BOC 衍生物溶解於二氯甲烷 (5 毫升)中且添加 TFA(1 毫升)。該混合物於室溫下攪拌 60 小

(85)

時，於真空中濃縮，殘留物藉製備 HPLC 純化產生 125 毫克 (25%) 標的產物。HPLC 純度：95%。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{19}F_3N_4O_2$  (M)<sup>+</sup> 368.1460，實驗值 368.1448。

## 實施例 65

1-[2-(4-烯丙基-2-甲氧苯氧基)乙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，順丁烯二酸鹽\*

3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(來自實施例 48 步驟 1；3.08 克，11.0 毫莫耳)溶解於 THF (20 毫升)中。添加 t-BuOK (1.23 克，11 毫莫耳)，混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，之後添加甲磺酸 2-(4-烯丙基-2-甲氧基-苯氧基)乙酯\*\* (3.15 克，11 毫莫耳)於 THF (15 毫升)中之溶液。形成之混合物攪拌歷經一個週末。添加 EtOAc (150 毫升)及鹽水(30 毫升)，混合物攪拌數分鐘。有機層以  $Na_2SO_4$  乾燥，且濃縮產生油狀殘留物，其於  $SiO_2$  管柱上純化，以二氯甲烷 → 二氯甲烷/MeOH (97.5:2.5)溶離。結合含有標的化合物之 N-t-BOC 衍生物的提份，且濃縮。產生 1.46 克油，其再溶解於二氯甲烷(60 毫升)中且添加 TFA(8 克)。攪拌 2 小時之後，將混合物濃縮，殘留物溶解於水中，添加劑  $Na_2CO_3(s)$ 及二氯甲烷；攪拌 5 分鐘；分離二氯甲烷相；乾燥( $Na_2SO_4$ )且濃縮產生偏黃色之油(900 毫克)。此物質於  $SiO_2$  管柱上使用二氯甲烷/MeOH(97.5:2.5 → 90:10)作為溶離物進行純化。單離所得之產物的順丁烯二酸鹽。產量：0.46 克(9%)；HPLC 純



(86)

度：93%；mp 158-160 °C；MS m/z 371 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS m/z 計算值 C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 370.2005，實驗值 370.2005。\*此化合物之三氟乙酸鹽形式係藉實施例 37 備擇方法製備。\*\*根據實施例 76 所述之一般方法製備。

#### 實施例 66

3-哌啶-1-基-1-[2-(3-噻吩基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，順丁烯二酸鹽

標的化合物係根據實施例 65 之方法，自 3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (2.24 克，8.0 毫莫耳；來自實施例 48 步驟 1)、甲磺酸 2-(3-噻吩基)乙酯\* (1.65 克，8.00 毫莫耳) 及 t-BuOK (1.35 克，12.0 毫莫耳) 製備。產量：0.48 克 (20%)。HPLC 純度：96%。MS m/z 291 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS m/z 計算值 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS (M)<sup>+</sup> 290.1201，實驗值 290.1208。\*根據實施例 76 之方法製備，且先前記載於 J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 1858-1859。

#### 實施例 67

3-哌啶-1-基-1-[2-(2-噻吩基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽

標的化合物係根據實施例 65 之方法，自 3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (2.24 克，8.0 毫莫耳；來自實施例 48 步驟 1)、甲磺酸 2-(2-噻吩基)乙酯\* (1.65

(87)

克，8.00 毫莫耳)及 t-BuOK (1.35 克，12.0 毫莫耳)製備。產量：0.62 克 (19%)。HPLC 純度：96%。MS m/z 291 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS m/z 計算值 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS (M)<sup>+</sup>290.1201，實驗值 290.1203。\*根據實施例 76 之方法製備，且先前記載於 J. Med. Chem. 1989, 32, 1108-1118。

## 實施例 68

1-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-3-哌啶-1-基-吡啶-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽

標的化合物係根據實施例 65 之方法，自 3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (0.93 克，3.4 毫莫耳；來自實施例 48 步驟 1)、甲磺酸 2-(吡啶-3-基)乙酯\* (1.1 克，3.4 毫莫耳)及 t-BuOK (0.38 克，3.4 毫莫耳)製備。產量：22 毫克 (2%)。HPLC 純度：95%。HRMS m/z 計算值 C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O (M)<sup>+</sup>323.1746，實驗值 323.1754。\*根據實施例 76 之方法製備。

## 實施例 69

1-[2-(2,3-二氫-1,4-苯並二氧己環-5-基氧基)乙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽

標的化合物係根據實施例 65 之方法，自 3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (0.72 克，2.6 毫莫耳；來自實施例 48 步驟 1)、甲磺酸 2-(2,3-二氫-1,4-二氧己環-5-基氧基)乙酯\* (0.86 克，2.6 毫莫耳)及 t-BuOK (0.29

(88)

克，2.6 毫莫耳)製備。產量：185 毫克(15%)。HPLC 純度：99%。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{18}H_{22}N_4O_4$  (M)<sup>+</sup>358.1641，實驗值 358.1650。\*根據實施例 76 之方法製備。對應之醇 2-(2,3-二氫-1,4-苯並二氧己環-5-基氧基)乙醇係根據 WO 00/76984 實施例 91 步驟 1 所述之方法製備。

#### 實施例 70

1-[2-(苯硫基)乙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽

標的化合物係根據實施例 65 之方法，自 3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(2.41 克，8.62 毫莫耳；來自實施例 48 步驟 1)、甲磺酸 2-苯基硫基乙酯\*(2.00 克，8.62 毫莫耳)及 t-BuOK (0.97 克，8.62 毫莫耳)製備。產量：80 毫克(2%)。HPLC 純度：99%。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{16}H_{20}N_4OS$  (M)<sup>+</sup>316.1358，實驗值 316.1357。\*根據實施例 76 之方法製備

#### 實施例 71

1-(3-酮基-3-苯基丙基)-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，三氟乙酸鹽

標的化合物係根據實施例 65 之方法自 3-(4-第三丁氧羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮(0.56 克，2.00 毫莫耳；來自實施例 48 步驟 1)、市售 3-氫-1-苯基-丙-1-酮(0.34

(89)

克，2.0 毫莫耳)及 t-BuOK (0.22 克，2.0 毫莫耳)製備。  
 產量：0.45 克 (52%)。HPLC 純度：97%。MS  $m/z$  313  
 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{20}N_4O_2$  ( $M$ )  
<sup>+</sup>312.1586，實驗值 312.1587。

### 實施例 72

1-[3-(4-氟苯基)-3-合氧丙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-  
 酮，三氟乙酸鹽

標的化合物係根據實施例 65 之方法自 3-(4-第三丁氧  
 羰基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮 (0.56 克，2.00 毫莫耳；來  
 自實施例 48 步驟 1)、市售 3-氯-1-(4-氟-苯基)-丙-1-酮  
 (0.37 克，2.0 毫莫耳)及 t-BuOK (0.22 克，2.0 毫莫耳)製  
 備。產量：0.14 克 (15%)。HPLC 純度：98%。MS  $m/z$   
 331 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值  $C_{17}H_{19}FN_4O_2$  ( $M$ )  
<sup>+</sup>330.1492，實驗值 330.1498。

### 實施例 73(中間體)

2-[3-(4-第三丁氧羰基-3-甲基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙  
 醇

步驟 1. 2-氯-3-(3-甲基哌啶-1-基)吡啶

2,3-二氯吡啶 (2.80 克，18.8 毫莫耳)、消旋 2-甲基哌  
 啶 (1.88 克，18.8 毫莫耳)及  $K_2CO_3$  (3.90 克，28.2 毫莫耳)  
 於乙腈 (25 毫升)中之混合物於 65°C 下於攪拌下加熱 15 小  
 時。將反應混合物過濾且濃縮。粗產物於矽膠上使用

(90)

CHCl<sub>3</sub>/MeOH (15:1) 作為溶離物藉快速層析純化，產生 3.2 克 (79%) 標的化合物。MS  $m/z$  213 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 2 · 4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯

三乙胺 (1.82 克，17.9 毫莫耳) 於 0°C 下添加 2-氯-3-(3-甲基哌啶-1-基)吡啶 (3.18 克，15.0 毫莫耳；來自步驟 1) 於二氯甲烷 (20 毫升) 中之溶液中。逐滴添加於二氯甲烷 (20 毫升) 中之重碳酸二-第三丁酯 (3.92 克，17.9 毫莫耳)，形成之混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘。混合物溫至室溫，另外持續攪拌 15 小時。反應混合物以水洗滌，有機層以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，於真空中濃縮，產生 3.12 克 (67%) 標的化合物。MS  $m/z$  313 (M+H)<sup>+</sup>。

步驟 3 · 2-[3-(4-第三丁氧羰基-3-甲基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]-乙醇

4-(3-氯吡啶-2-基)-2-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯 (3.0 克，9.6 毫莫耳；來自步驟 2) 於乙二醇 (10 毫升) 及二噁烷 (30 毫升) 中之混合物中添加 *t*-BuOK (1.18 克，10.6 毫莫耳)。形成之混合物於 90°C 下於氮下攪拌隔夜。添加水 (10 毫升) 於淡棕色反應混合物，以二氯甲烷 (3x20 毫升) 萃取。有機層以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且於真空中濃縮。殘留物使用甲苯/EtOAc (2:3) 作為溶離物進行管柱層析純化，產生 3.19 克 (98%) 標的化合物。HPLC 純度：99%。MS  $m/z$  339 (M+H)<sup>+</sup>。HRMS  $m/z$  計算值 C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

(91)

(M) <sup>+</sup>338.1954, 實驗值 338.1953。

實施例 74(中間體)

(3R)-4-[3-(2-羥基乙氧基)吡啞-2-基]-3-甲基哞啞-1-基羧酸第三丁酯

(3R)-4-(3-氯吡啞-2-基)-3-甲基哞啞-1-羧酸第三丁酯  
 \*(35 克, 0.11 莫耳)、乙二醇(100 克, 1.61 莫耳)及 t-BuOK (25 克, 0.22 莫耳)於 DMSO (150 克)中之混合物於 50°C 下攪拌 3 小時。之後, 反應混合物分佈於 EtOAc (500 克)與水(500 克)之間, 且添加氯化鈉(20 克)。有機層於真空中濃縮, 產生 32.5 克(87%)標的產物。HPLC 純度: 75%。HRMS m/z 計算值 C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M) <sup>+</sup>338.1954, 實驗值 338.1959。\*描述於 WO 00/76984 中實例 172 之步驟 2。

實施例 75(中間體)

4-[3-(2-羥基乙氧基)吡啞-2-基]-1,4-二氮哞啞-1-羧酸第三丁酯

步驟 1: 4-(3-氯吡啞-2-基)-1,4-二氮哞啞-1-羧酸第三丁酯

2,3-二氯吡啞(1.91 克, 12.8 毫莫耳)及 N-t-BOC-高哞啞(2.57 克, 12.8 毫莫耳)於乙腈(25 毫升)中之攪動混合物中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.65 克, 19.2 毫莫耳)。混合物於油浴(65°C)中加熱隔夜。過濾溶液, 且蒸發溶劑。該油含有白色

(92)

沉澱物，故此溶解於乙腈中且再次過濾。粗製混合物使用甲苯/EtOAc (7:3)作為溶離物藉快速層析純化。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述之結構。產量：2.13 克 (53%)。HPLC 純度 97%。

步驟 2：4-[3-(2-羥基乙氧基)吡啶-2-基]-1,4-二氮吡啶-1-羧酸第三丁酯

4-(3-羥吡啶-2-基)-1,4-二氮吡啶-1-羧酸第三丁酯 (2.5 克，8.0 毫莫耳；來自步驟 1)於乙二醇 (8 毫升)及二噁烷 (25 毫升)中之攪動混合物中添加 t-BuOK (0.99 克，8.8 毫莫耳)。混合物於 90°C 下使用冷凝器於 N<sub>2</sub> 下加熱隔夜。添加水 (10 毫升)於淡棕色混合物中，以二氯甲烷 (3x20 毫升)萃取。有機相以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。過濾該溶液，且蒸發溶劑。殘留物於矽膠上藉層析純化，使用甲苯/EtOAc (2:3)作為溶離物。<sup>1</sup>H NMR 分析支持所述之結構。產量：1.66 克 (61%)。HPLC 純度：100%。MS m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>。

實施例 76

製備實施例 65 至 70 所使用之甲磺酸酯的一般方法：

起始醇 (1 當量)及三乙胺 (2 當量)溶解於二氯甲烷中；該溶液於冰/水上冷卻；於攪拌下逐滴添加甲磺醯氯 (1.5 當量)；混合物於室溫下攪拌 1 小時；使用二氯甲烷稀釋該混合物；以水洗滌；以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，且濃縮產生該甲磺酸酯。粗製甲磺酸酯含有殘留之三乙胺 (最高達 0.6 莫

(93)

耳當量)。

藥學組成物之製備

實施例：錠劑之製備

| 成份               | 毫克 / 錠劑 |
|------------------|---------|
| 1 · 通式 (I) 活性化合物 | 10.0    |
| 2 · 微晶纖維素        | 57.0    |
| 3 · 磷酸氫鈣         | 15.0    |
| 4 · 澱粉乙醇酸鈉       | 5.0     |
| 5 · 膠態二氧化矽       | 0.25    |
| 6 · 硬脂酸鎂         | 0.75    |

活性成份 1 與成份 2、3、4 及 5 混合約 10 分鐘。添加硬脂酸鎂，形成之混合物係混合約 5 分鐘，且壓製成爲具有或不具有膜塗層之錠劑。

藥理方法

本發明化合物鍵結或作用於特定 5-HT 受體亞型上之能力可使用技術已知之體外及體內檢定決定。實施例所製備之化合物的生物活性係使用不同試驗測試。

親和性檢定

實施例中化合物之 5-HT<sub>2A</sub> 受體親和性係於競爭實驗中測定，其中各化合物於連續稀釋下置換經 <sup>3</sup>H-標記之麥



(94)

角酸二乙醯胺 (LSD)、鍵結於自穩定地表現人類 5-HT<sub>2A</sub> 受體蛋白質之經轉移感染 CHO 細胞系所製備之膜的能力係於迅速經玻璃纖維濾器過濾之後測量。非專一性鍵結係使用邁恩絲林 (mianserin) (5 μM) 界定。該 5-HT<sub>2A</sub> 受體親和性值係以 K<sub>i</sub> 值表示。本發明例示化合物所得之結果係說明於下表 1 中。該化合物對人類 5-HT<sub>2A</sub> 受體之 K<sub>i</sub> 值係介於 0.1 至 1500 nM 範圍內。

表 1 · 人類 5-HT<sub>2A</sub> 受體親和性

| 化合物    | K <sub>i</sub> (nM) |
|--------|---------------------|
| 實施例 2  | 152                 |
| 實施例 3  | 2.2                 |
| 實施例 11 | 2.5                 |
| 實施例 13 | 29                  |
| 實施例 23 | 13                  |
| 實施例 24 | 3.6                 |
| 實施例 29 | 8                   |
| 實施例 31 | 4.4                 |
| 實施例 62 | 0.15                |
| 實施例 63 | 1.4                 |

#### 體外功能檢定

本發明實施例化合物之 5-HT<sub>2A</sub> 受體拮抗活性係自其於穩定表現人類 5HT<sub>2A</sub> 受體蛋白質而經轉移感染之 CHO

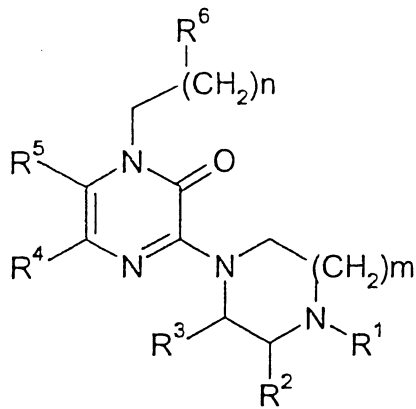
(95)

細胞中無法移動胞內鈣的能力評斷，使用鈣-鉍合螢光染料 FLUO-3 (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.)，受質濃度為  $1 \mu\text{M}$ 。此外，該化合物之  $5\text{-HT}_{2A}$  受體拮抗活性可使用累積劑量-反應技術，藉其於穩定表現人類  $5\text{HT}_{2A}$  受體蛋白質而經轉移感染之 CHO 細胞中抑制  $5\text{-HT}$  所誘發之鈣釋放的能力證實。此等實驗中，可估計親代功能抑制常數  $K_b$ 。

## 伍、中文發明摘要

發明之名稱：新穎化合物

一種具有通式 (I) 之化合物：



(I)

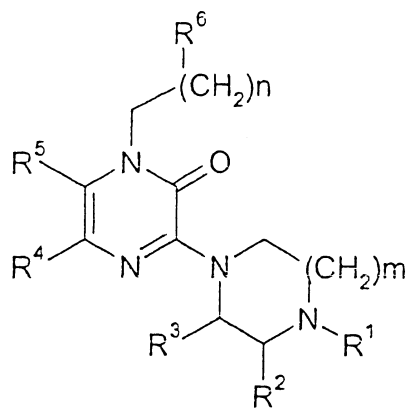
其中  $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  係描述於說明書中。

另外包括包含該化合物之醫藥組成物、其製備方法、及該化合物用於製備供治療與  $5-HT_{2A}$  受體有關之疾病或醫療狀況使用的醫藥之應用。

## 陸、英文發明摘要

發明之名稱：New compounds

Compounds of the general formula (I):



(I)

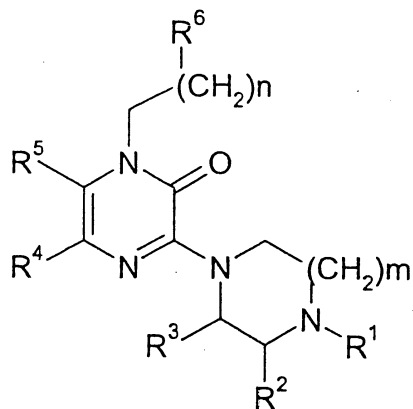
wherein  $m$ ,  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are as described in the specification.

Further included are pharmaceutical compositions comprising the compounds, processes for their preparation, as well as the use of the compounds for the preparation of a medicament for the treatment of  $5-HT_{2A}$  receptor-related disorders or medical conditions.

(1)

## 拾、申請專利範圍

1. 一種具有通式 (I) 之化合物：



(I)

其中

m 係為 1 或 2；

n 係為 0、1、2、3 或 4；

R<sup>1</sup> 係為 H 或 C<sub>1-6</sub>-烷基、芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基、雜芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基、2-羥乙基、甲氧-C<sub>2-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基、芳氧-C<sub>2-3</sub>-烷基、或雜芳氧-C<sub>2-3</sub>-烷基；其中

任何芳基或雜芳基殘基皆可經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 個別表示 H 或 CH<sub>3</sub>；

R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；且

R<sup>6</sup> 係表示芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳羰基、雜芳基或雜芳基羰基；其中

(2)

任何芳基或雜芳基 -- 單獨或為其他基團之一部分 -- 皆可未經取代或經取代，當經取代時，可含有一、二、三、四或五個取代基，且個別選自芳基、芳基- $C_{1-2}$ -烷基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基- $C_{1-2}$ -烷基、雜芳基羰基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{3-6}$ -環烷氧基、 $C_{3-6}$ -環烷基羰基、 $C_{1-6}$ -烷基、 $C_{2-6}$ -烷醯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{2-6}$ 烯基、或氟- $C_{2-4}$ -烷氧基、鹵素、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、 $C_{1-6}$ -烷氧基、 $C_{1-6}$ -烷硫基、 $C_{1-6}$ -烷基胺基、 $C_{1-4}$ -二烷基胺基、羥基或酮基；其中

作為芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘基 -- 單獨或作為另一基團之一部分 -- 皆可依序於一或多個位置上個別經  $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

及其醫藥上可接受之鹽、水合物、幾何異構物、互變體、光學異構物、N-氧化物及前驅藥物，其先決條件為：

$R^2$  及  $R^3$  並非同時為  $CH_3$ ；

當  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及  $R^5$  係為 H 且  $R^3$  係為 H 或  $CH_3$  時， $R^6$  非 3-吡啶氧基、6-甲基-2-硝基-3-吡啶氧基、或 2-氯-3-吡啶氧基；

當  $n=0$  時， $R^6$  非芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH 或雜芳基-NH；且

通式 (I) 化合物非 1-苄基-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮。

(3)

2、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中任何芳基或雜芳基殘基一單獨或作為另一基團之一部分一係經一或兩個非鹵素取代基所取代。

3、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中任何芳基或雜芳基殘基一單獨或作為另一基團之一部分一係經至少一鹵素取代基所取代。

4、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中作為位於另一芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘基一單獨或作為另一基團之一部分一係依序於一位置上經取代。

5、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

$n=1$ ；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  各為 H；且

$R^6$  係為苯氧基，其中該苯氧基之苯環可未經取代或經一、二、三、四或五個取代基所取代。

6、如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中該  $R^6$  之苯環係經一、二、三、四或五個個別選自下列者之取代基所取代：

鹵素，

2-丙烯基，

$C_1$ - $C_6$ -烷基，

$C_1$ - $C_6$ -烷氧基，

三氟甲基，

苯基，

(4)

苯氧基，

苄醯基，及

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-環烷基；

其中該苯基、苯氧基或苄醯基依次可於一或多個位置上個別經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代。

7、如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R<sup>6</sup> 之苯環係經一或兩個非鹵素取代基所取代。

8、如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該鹵素取代基係為氟。

9、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

n=1；

R<sup>1</sup> 係為甲氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基或直鏈 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 各為 H；且

R<sup>6</sup> 係為 2,4,5-三氟苯氧基。

10、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

n=1；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 各為 H；且

R<sup>6</sup> 係為 2-酮基-1,3-苯並噁嗪呢-5-基氧基。

11、如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

n=0；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 各為 H；且

R<sup>6</sup> 係為苯基，其中該苯基可於一、二、三、四或五個位置上經鹵素取代。

(5)

12、如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中該鹵素係為氟。

13、如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，其係選自下列化合物：

· 1-[2-(2-氟-4-硝基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-{2-[(2-酮基-2H-色烯-7-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,3,5,6-四氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-氰基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(4-環戊基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(1,2-苯並異噁唑-3-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-甲氧基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，



(6)

· 1-[2-(3-正丁氧苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-([1,1'-聯苯基]-3-基氧)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(2,3,4-三氟苯氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,3-二氯苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(1,3-苯並二噁茂-5-基氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-{2-[(2-酮基-1,3-苯並噁嗪-5-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-羥基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-[2-(6-喹啉氧基)乙基]-2(1H)-吡啶酮，

· 1-{2-[3-(N,N-二甲基胺基)苯氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-吡啶-2(1H)-酮，

· 3-(1-哌啶基)-1-{2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基}2(1H)-吡啶酮，

· 1-[2-(3-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

(7)

- 1-[2-(3-硝基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(3-苯醌基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(3,5-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(2,6-二氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(2-氟基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(4-三氟甲基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-{4-苯氧基-(苯氧基)}乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(4-異丙基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(2-甲硫基苯氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-

(8)

吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(3-甲 氧 基 苯 硫 基 )乙 基 ]-3-(1-哌 咩 基 )-2(1H)-

吡 咩 酮 ，

· 1-[2-{(4-烯 丙 基 -2-甲 氧 基 )苯 氧 基 }乙 基 ]-3-(1-哌 咩

基 )-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(5,6,7,8-四 氫 -萘 -2-基 氧 基 )乙 基 ]-3-(1-哌 咩

基 )-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(2,6-二 氟 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(3-甲 基 -1-哌 咩 基 )-

2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-三 氟 甲 基 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(3-甲 基 -1-哌 咩

基 )-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-溴 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(3-甲 基 -1-哌 咩 基 )-

2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(3-甲 基 -1-哌 咩 基 )-2(1H)-吡

咩 酮 ，

· 1-[2-(2,4,5-三 氟 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(3-甲 基 -1-哌 咩

基 )-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(2,4,5-三 氟 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(1,4-二 氮 吡 啶 -1-

基 )-2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-氟 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(1,4-二 氮 吡 啶 -1-基 )-

2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(4-異 丙 基 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(1,4-二 氮 吡 啶 -1-基 )-

2(1H)-吡 咩 酮 ，

· 1-[2-(2-甲 硫 基 苯 氧 基 )乙 基 ]-3-(1,4-二 氮 吡 啶 -1-基 )-

(9)

2(1H)-吡啶酮，

- 1-(2,4,5-三氟苄基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[3-(2,4,5-三氟苄基)丙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-(2,3-二氫-苯並[1,4]二氧己環-2-基甲基)-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 3-哌啶-1-基-1-[2-(2,4,5-三氟-苯氧基)-乙基]-1H-喹啉-2-酮，
- 1-[2-(2,4,5-三氟苄氧基)乙基]-3-(4-正丁基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(2,4,5-三氟苄氧基)乙基]-3-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌啶基]-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(2,4,5-三氟苄氧基)乙基]-3-(4-甲基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(2,4,5-三氟苄氧基)乙基]-3-(4-異丙基-1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-{2-[(5-甲基[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶-7-基)氧基]乙基}-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[2-(4-氟基苄氧基)乙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[4-(2,4,5-三氟苄氧基)丁基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，
- 1-[3-(2,4,5-三氟苄氧基)丙基]-3-(1-哌啶基)-2(1H)-吡啶酮，

(10)

· 3-[4-(1-苯基乙基)哌啶-1-基]-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-吡啶-2(1H)-酮，

· 3-[4-(2-苯氧乙基)哌啶-1-基]-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-吡啶-2(1H)-酮，

· 3-[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-吡啶-2(1H)-酮，鹽酸鹽，

· 3-(4-苄基哌啶-1-基)-1-[2-(2,4,5-三氟苯氧基)乙基]-哌啶-2(1H)-酮鹽酸鹽，

· 3-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-1-[2,4,5-三氟苯氧基]乙基)-吡啶-2(1H)-酮，

· 3-哌啶-1-基-1-[2-(3-噻吩基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，

· 3-哌啶-1-基-1-[2-(2-噻吩基)乙基]吡啶-2(1H)-酮，

· 1-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，

· 1-[2-(2,3-二氫-1,4-苯並二氧己環-5-基氧基)乙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，

· 1-[2-(苯硫基)乙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，

· 1-(3-酮基-3-苯基丙基)-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，及

· 1-[3-(4-氟苯基)-3-酮基丙基]-3-哌啶-1-基吡啶-2(1H)-酮，

及其醫藥上可接受之鹽及溶合物。

14、一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物以作為活性成份，同時包含醫藥上可接受之載

(11)

體。

15、一種用於預防或治療與 5-HT<sub>2A</sub> 受體有關之疾病或病況的醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

16、如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中該疾病或病症係選自心絞痛；雷氏現象 (Raynaud's phenomenon)；間歇性跛行；冠狀或末稍血管痙攣；高血壓；纖維肌疼痛；血栓形成病，包括中風；記憶障礙，諸如阿茲海默氏症；精神分裂；強迫觀念-強迫行為疾病；情緒障礙；孤獨癖；焦慮障礙；抑鬱障礙，包括同時存有糖尿病之抑鬱、性功能障礙、睡眠障礙諸如失眠及睡眠呼吸暫停、疼痛；藥物濫用；錐體外束徵候群，例如使用藥物諸如氟哌丁苯 (haloperidol) 及氯丙吡 (chlorpromazine) 進行精神安定治療時所併發；帕金森氏症；青光眼，包括正常壓力型青光眼；尿失禁，包括同時存在糖尿病之尿失禁；停經期及停經後熱潮紅；支氣管縮窄疾病，諸如氣喘及慢性阻性肺疾；飲食障礙，諸如狂鬧型進食障礙、神經性厭食及貪食症；糖尿病併發症，諸如腎病、神經病及視網膜病。

17、一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製造藥物的用途，該藥物係用以預防或治療與 5-HT<sub>2A</sub> 受體有關之疾病或病症。

18、如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該疾病或病症係選自心絞痛；雷氏現象 (Raynaud's phenomenon)；

(12)

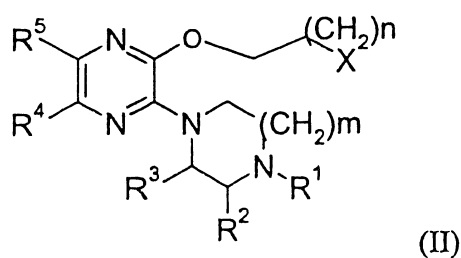
間歇性跛行；冠狀或末稍血管痙攣；高血壓；纖維肌疼痛；血栓形成病，包括中風；記憶障礙，諸如阿茲海默氏症；精神分裂；強迫觀念-強迫行為疾病；情緒障礙；孤獨癖；焦慮障礙；抑鬱障礙，包括同時存有糖尿病之抑鬱、性功能障礙、睡眠障礙諸如失眠及睡眠呼吸暫停、疼痛；藥物濫用；錐體外束徵候群，例如使用藥物諸如氟哌丁苯(haloperidol)及氯丙吡(chlorpromazine)進行精神安定治療時所併發；帕金森氏症；青光眼，包括正常壓力型青光眼；尿失禁，包括同時存在糖尿病之尿失禁；停經期及停經後熱潮紅；支氣管縮窄疾病，諸如氣喘及慢性阻性肺疾；飲食障礙，諸如狂鬧型進食障礙、神經性厭食及貪食症；糖尿病併發症，諸如腎病、神經病及視網膜病。

19、一種如申請專利範圍第 1 項之化合物作為診斷劑之用途。

20、一種用以診斷與 5-HT<sub>2A</sub> 受體有關之疾病或病症的醫藥組成物，其包含經輻射標記之通式(I)化合物。

21、一種製造如申請專利範圍第 1 項之通式(I)化合物的方法，其中 R<sub>6</sub> 係選自芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、或雜芳基-NH，

其係使具有下式(II)之化合物：



(13)

其中

m 係為 1 或 2；

n 係為 1 或 2；

X 係為 OH；

R<sup>1</sup> 係為 H 或 C<sub>1-6</sub>-烷基、芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基、雜芳基-C<sub>1-3</sub>-烷基、2-羥乙基、甲氧-C<sub>2-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧羰基、芳氧基-C<sub>2-3</sub>-烷基、或雜芳氧基-C<sub>2-3</sub>-烷基；其中

任何芳基或雜芳基殘基皆可經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 個別表示 H 或 CH<sub>3</sub>；且

R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；

與視情況經取代之酚或苯硫酚於溶劑中進行反應。

22、如申請專利範圍第 21 項之製備通式(I)化合物的方法，其中 R<sup>1</sup> 係為 H，其中位於對應之通式(II)中間體中的 R<sup>1</sup> 係為選自第三丁氧羰基(t-BOC)或三苯甲基之保護基。

23、如申請專利範圍第 21 及 22 項中任一項之方法，其中通式(II)之中間體係選自下列化合物：

2-[3-(4-第三丁氧羰基-3-甲基-1-哌啶基)-吡啶基氧基]乙醇；

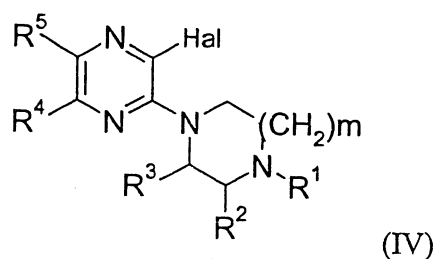
(3R)-4-[3-(2-羥基乙氧基)吡啶-2-基]-3-甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯；及



(14)

4-[3-(2-羥基乙氧基)吡啶-2-基]-1,4-二氮吡-1-羧酸第三丁酯。

24、一種製備如申請專利範圍第 1 項之通式 (I) 化合物的方法，其中  $R^6$  係選自芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳基羰基、雜芳基、或雜芳基羰基，其係使具有下列通式 (IV) 之化合物



其中

$m$  係為 1 或 2 ；

Hal 係為鹵素 ；

$R^1$  係為 H 或  $C_{1-6}$ -烷基、芳基- $C_{1-3}$ -烷基、雜芳基- $C_{1-3}$ -烷基、2-羥乙基、甲氧基- $C_{2-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧羰基、芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基、或雜芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基 ； 其中

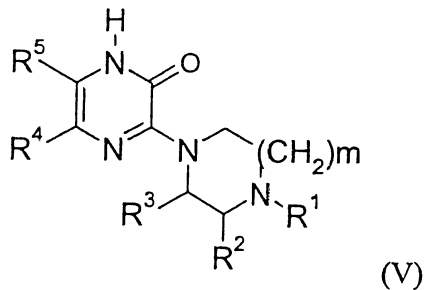
任何芳基或雜芳基殘基皆可經  $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代 ；

$R^2$  及  $R^3$  個別表示 H 或  $CH_3$  ；

$R^4$  及  $R^5$  個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環 ；

(15)

於 25 至 150°C 下，於水性介質中，與鹼金屬或鹼土金屬鹼式鹽進行反應，產生通式 (V) 之化合物，



其中

$m$  係為 1 或 2 ；

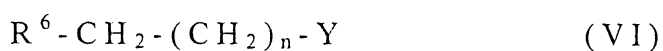
$R^1$  係為 H 或  $C_{1-6}$ -烷基、芳基- $C_{1-3}$ -烷基、雜芳基- $C_{1-3}$ -烷基、2-羥乙基、甲氧基- $C_{2-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧羰基、芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基、或雜芳氧基- $C_{2-3}$ -烷基；其中

任何芳基或雜芳基殘基皆可經  $C_{1-4}$ -烷基、 $C_{1-4}$ -烷氧基、 $C_{1-4}$ -烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代；

$R^2$  及  $R^3$  個別表示 H 或  $CH_3$ ；且

$R^4$  及  $R^5$  個別表示 H、鹵素、甲基、或與其鍵結碳原子之環一起形成 1H-喹啉-2-酮環；

之後藉著於鹼存在下，於適當之溶劑，在高溫下與通式 (VI) 之化合物反應而使通式 (V) 化合物進行 N-烷基化，



(16)

其中

n 係為 0、1、2、3 或 4；

Y 係為脫離基；且

R<sup>6</sup> 係表示芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基-NH、雜芳基-NH、芳基、芳基羰基、雜芳基、或雜芳基羰基；且

其中任何芳基或雜芳基殘基--單獨或為其他基團之一部分--皆可未經取代或經取代，當經取代時，可含有一、二、三、四或五個取代基，以一或兩個非鹵素取代基為佳，且個別選自芳基、芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-2</sub>-烷基、雜芳基羰基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、雜芳硫基、芳基胺基、雜芳基胺基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷氧基、C<sub>3-6</sub>-環烷基羰基、C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>2-6</sub>-烷醯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>2-6</sub>烯基、或氟-C<sub>2-4</sub>-烷氧基、鹵素、三氟甲基、硝基、氰基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、C<sub>1-6</sub>-烷氧基、C<sub>1-6</sub>-烷硫基、C<sub>1-6</sub>-烷基胺基、C<sub>1-4</sub>-二烷基胺基、羥基或酮基；

其中作為芳基或雜芳基上之取代基的任何芳基或雜芳基殘基--單獨或作為另一基團之一部分--皆可依序於一、二、三、四或五個位置(以一為佳)上個別經 C<sub>1-4</sub>-烷基、C<sub>1-4</sub>-烷氧基、C<sub>1-4</sub>-烷硫基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基所取代。

25、如申請專利範圍第 24 項之製備通式 (I) 化合物的方法，其中 R<sup>1</sup> 係為 H，而位於對應之通式 (V) 中間體中之 R<sup>1</sup>

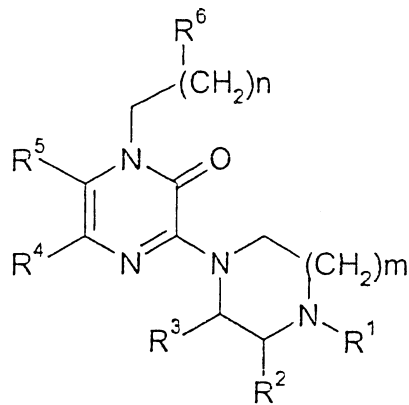
(17)

係為選自第三丁氧羰基 (t-BOC) 或三苯甲基之保護基。

- 柒、(一)、本案指定代表圖為：第 \_\_\_ 圖  
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)