

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95137560

※ 申請日期： 95.10.12

※IPC 分類：C07D; A61K 31/4709 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

1-胺基異喹啉衍生物，其製備及其治療應用

1-AMINOISOQUINOLINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF  
AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

伊莉莎白 紹瑞特-里麥崔

THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 米契 奧格 琴  
AUGEREAU, JEAN MICHEL
2. 吉爾斯 科特曼區  
COURTEMANCHE, GILLES
3. 米契 傑斯林  
GESLIN, MICHEL

國 籍：(中文/英文)

1. 法國       FRANCE
2. 法國       FRANCE
3. 法國       FRANCE

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2005年10月12日；0510410

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於1-胺基喹啉衍生物，關於其製備且關於其治療應用。

### 【先前技術】

關於MCH(褪黑素集中激素)受體1即MCH<sub>1</sub>受體之拮抗劑之研究已經引起了許多醫藥公司的興趣。一定數量的專利申請案已經提出申請，其中可提及者係WO 01/21577 (Takeda)、WO 02/06245 (Synaptic)及WO 03/106452 (Millennium)。一定數量的出版物已經出現，其中有Ma V.V.等人(Amgen)224th Nat. Meeting ACS Boston Poster MEDI 343(21.08.2002)。

在過去的十年中，已經證明許多神經肽與管控進食行為並亦管控能量平衡之中樞調節有關(Inui等人，TINS 1999；22(2)：第62至67頁)。MCH係該等神經肽中之一種。

近來已選殖出兩種MCH受體：MCH<sub>1</sub>受體，以前被稱為SLC-1或GPR24受體(Chambers等人，Nature 1999；400：第261頁至265頁)；及MCH<sub>2</sub>受體，以前被稱為SLT(Mori等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001；283：第1013頁至1018頁)。

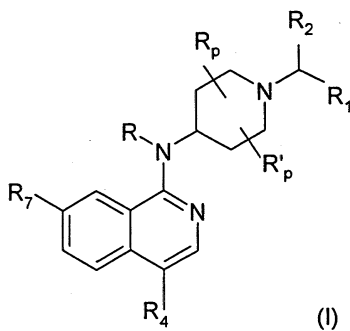
因而業內真正感興趣的是發現用於調節該MCH<sub>1</sub>受體活性之新穎化合物。

現在已發現基於1-胺基喹啉之化合物對該MCH<sub>1</sub>受體表

現出高親和性及選擇性。

### 【發明內容】

本發明之一標的物係對應於下文通式(I)之化合物：



其中，

- R表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、-C(O)C<sub>1-5</sub>-烷基、-CH<sub>2</sub>-C=CH、C<sub>2-4</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示O或SO<sub>2</sub>；
- R<sub>1</sub>表示芳基或雜芳基；該芳基及雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；
- R<sub>2</sub>表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基或C<sub>1-3</sub>-氟代烷基；
- R<sub>4</sub>表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>4-6</sub>-環烷基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基；該等基團芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸

烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基及C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代，

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示雜環基團；該雜環視情況可由基團C<sub>1-3</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-氟代烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基取代；該等基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基及C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

• R<sub>7</sub>表示氫原子或鹵素原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>1-5</sub>-烷氧基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷氧基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)、-CN、-COOH、-C(O)O-C<sub>1-3</sub>-烷基、-NO<sub>2</sub>或-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為R<sub>7</sub>表示基團-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基、芳基、-O-芳基或雜芳基；該等基團芳基、-O-芳基及雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

• R<sub>p</sub>及R'<sub>p</sub>相互獨立地表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基，

或者另一選擇為R<sub>p</sub>及R'<sub>p</sub>一起形成單鍵或基團C<sub>1-4</sub>-伸烷基；

• Z表示鹵素原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-5</sub>-烷氧基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷氧基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)、NO<sub>2</sub>、-CN、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-X-C<sub>1-3</sub>-烷基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為Z表示視情況可由鹵素原子或基團C<sub>1-5</sub>-

烷基、 $C_{1-5}$ -烷氧基或 $C_{1-3}$ -氟代烷基取代之苯基，

或者另一選擇為Z表示 $-C=C-R_c$ 型之炔基，其中 $R_c$ 表示氫原子或基團 $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-6}$ -伸烷基 $-O-R_d$ 或 $C_{1-6}$ -伸烷基 $-NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為Z表示基團 $-C_{4-6}$ -伸烷基 $-OR_d$ ，

或者另一選擇為Z表示由基團 $C_{1-3}$ -烷基取代之四唑基團，

或者另一選擇為Z表示基團 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-3}$ -伸烷基 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-C(O)-C_{1-3}$ -烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ -烷基或 $-C(O)-C_{3-6}$ -環烷基，

或者另一選擇為Z表示氧代基，

或者另一選擇為Z表示基團 $-O-C_{1-5}$ -伸烷基 $-NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為Z表示基團 $-C_{4-6}$ -伸烷基 $-NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為Z表示基團 $-O-C_{0-3}$ -伸烷基-雜環，其視情況可由一個或多個基團 $C_{1-3}$ -烷基、氧代基或 $-C(O)-C_{1-3}$ -烷基取代，

或者另一選擇為Z表示基團 $-O-C_{1-5}$ -伸烷基 $-O-R_d$ ，

或者另一選擇為Z表示視情況可由基團 $-O-R_d$ 取代之基團 $-O-C_{0-3}$ -伸烷基 $-C_{5-7}$ -環烷基，

或者另一選擇為Z表示視情況可由一個或多個基團 $C_{1-3}$ -烷基、氧代基或 $-C(O)-C_{1-3}$ -烷基取代之基團 $-NR_e-C_{0-3}$ -伸烷基-雜環，

或者另一選擇為Z表示基團 $-NR_e-C_{2-5}$ -伸烷基 $-O-R_d$ ，

或者另一選擇為Z表示視情況可由一個或多個基團 $C_{1-3}$ -

烷基取代之基團-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基，

或者另一選擇為Z表示基團-CONH-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示基團-CONH-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>，

或者另一選擇為Z表示基團-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示稠合或螺環烷雙環二胺基雜環，

或者另一選擇為兩個相鄰基團Z一起形成基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基二氧基；

• R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>相互獨立地表示氫原子或基團C<sub>1-3</sub>-烷基或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基，

或者另一選擇為R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>與帶有它們之氮原子一起形成視情況可由一個或多個C<sub>1-3</sub>-烷基、氧代基、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、羥基、C<sub>1-3</sub>-烷氧基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基取代之雜環；

• R<sub>d</sub>表示氫原子或基團C<sub>1-3</sub>-烷基；

• R<sub>e</sub>表示氫原子或基團C<sub>1-3</sub>-烷基；

式(I)之化合物可包含一或多個不對稱碳原子。因而其可以對映異構體或非對映異構體形式存在。該等對映異構體及非對映異構體及其混合物(包括外消旋混合物)構成本發明之一部分。

式(I)之化合物可含有一個或多個環。因而其可以軸向/平伏、內/外或順/反異構體之形式存在。該等異構體及其混合物構成本發明之一部分。

式(I)之化合物可以鹼或酸加成鹽之形式存在。該等加成



鹽構成本發明之一部分。

該等鹽較佳由醫藥上可接受之酸來製備，但用於(例如)純化或分離式(I)化合物之其它酸之鹽亦構成本發明之一部分。

式(I)之化合物亦可以水合物及/或溶合物之形式(即，以與水及/或與溶劑締合或結合之形式)存在。此等水合物及溶合物亦構成本發明之一部分。

在本發明之上下文中，使用下列定義：

- $C_{t-z}$ (其中t及z可取自0至6之值)，可能包含自t至z個碳原子之鏈或基於碳之環，舉例而言 $C_{0-3}$ 可表徵一單鍵或包含自1至3個碳原子之基於碳之鏈；
- 鹵素原子：氟、氯、溴或碘；
- 烷基：直鏈或支鏈、飽和單價脂肪族基團。可提及之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、戊基等基團；
- 伸烷基：直鏈或支鏈飽和二價脂肪族基團。舉例而言，基團 $C_{1-3}$ -伸烷基表示1至3個碳原子之直鏈或支鏈二價基於碳之鏈，例如亞甲基( $-CH_2-$ )、伸乙基( $-CH_2CH_2-$ )、1-甲基伸乙基( $-CH(CH_3)CH_2-$ )、伸丙基( $-CH_2CH_2CH_2-$ )等；
- 環烷基：飽和環狀脂肪族基團。可提及之實例包括環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基等基團；
- 烷氧基：基團烷基-O-，其中該烷基係如上所定義；
- 伸烷基二氧基：基團-O-伸烷基-O-，其中該伸烷基係如上所定義。可提及之實例包括亞甲基二氧基、伸乙基二氧

基及伸丙基二氧基；

- 氟代烷基：其中一個或多個氫原子已由氟原子取代之烷基。可提及之實例包括  $\text{CF}_3$ -、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ -等基團；

- 氟代烷氧基：其中一個或多個氫原子已由氟原子取代之烷氧基。可提及之實例包括  $\text{CF}_3\text{O}$ -、 $\text{CHF}_2\text{O}$ -等基團；

- 雜環基團：包含一個或多個雜原子(例如氮、氧或硫原子)之飽和5-至7-員環狀基團。可提及之實例包括吡咯啉基、六氫吡啶基、四氫吡喃基、六氫吡啶酮基、嗎啉基、六氫吡嗪基、N-甲基六氫吡嗪基等基團；

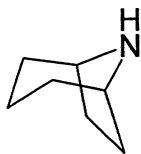
或者另一選擇為雜環基團可表示6-至10-員橋接雜環基團，其中該二環結構之至少兩個原子係經由單鍵或可係1-至4-員之鏈來連接。

可提及之實例包括：

1-氮雜二環[2.2.2]辛基：



或8-氮雜二環[3.2.1]辛基：



- 芳基：包含自6至14個碳原子且較佳自6至10個碳原子之單環或多環芳香族系統。當該系統為多環時，該等環中之至少一個係芳香族環。可提及之實例包括苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基等基團；

- 雜芳基：包含一個或多個雜原子(例如氮、氧或硫原子)之5-至14-員且較佳5-至10-員單環或多環芳香族系統。當該系統為多環時，該等環中之至少一個係芳香族環。該等氮原子可呈N-氧化物之形式。可提及之單環雜芳基之實例包括噻唑基、噻二唑基、噻吩基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基及嗒嗒基。可提及之二環雜芳基之實例包括吲哚基、苯并呋喃基、吡啶-2-酮基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、吲嗒基、喹啉基、酞吡啶基、喹噁啉基、茶啶基、2,3-二氫-1H-吲哚基、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基及四氫異喹啉基。

在作為本發明標的物之式(I)化合物中，可提及者係如下所定義之第一小組化合物：

- $R_p$  及  $R'_p$  相互獨立地表示氫原子；
- R 表示氫原子或基團  $C_{1-5}$ -烷基(例如甲基或乙基)，或基團  $-C(O)C_{1-3}$ -烷基，例如  $-C(O)$ -甲基；
- $R_1$  表示芳基，例如苯基或萘基，或者  $R_1$  表示雜芳基，例如苯并-1,3-間二氧環戊烯基或吡咯基；該芳基及雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同的基團 Z 取代；
- $R_2$  表示氫原子；
- $R_4$  表示：

氫原子或基團  $C_{1-5}$ -烷基(例如甲基或乙基)、 $C_{1-3}$ -氟代烷基(例如三氟甲基)、 $C_{1-3}$ -伸烷基  $-O-C_{1-3}$ -烷基，例如亞甲

基-O-甲基，

雜環基團，例如六氫吡啶基或吡喃基；該雜環基團視情況可由基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基(例如-亞甲基-苯基)取代，

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示芳基，例如苯基；該芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

- R<sub>7</sub>表示鹵素原子(例如氟或氯)或基團C<sub>1-5</sub>-烷氧基，例如甲氧基；

- Z表示鹵素原子(例如氟)、基團C<sub>1-5</sub>-烷氧基(例如甲氧基)或視情況可由基團C<sub>1-3</sub>-氟代烷基(例如三氟甲基)取代之苯基，

或者另一選擇為Z表示-C=C-R<sub>c</sub>型炔基，其中R<sub>c</sub>表示氫原子、C<sub>1-6</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>或C<sub>1-6</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中該C<sub>1-6</sub>-伸烷基為(例如)伸異丙基或亞甲基，

或者另一選擇為Z表示基團-C<sub>4-6</sub>-伸烷基-OR<sub>d</sub>，其中該C<sub>4-6</sub>-伸烷基為(例如)伸丁基，

或者另一選擇為Z表示由基團C<sub>1-3</sub>-烷基(例如甲基)取代之四唑基，

或者另一選擇為Z表示基團-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示基團-C<sub>4-6</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中該C<sub>4-6</sub>-伸烷基為(例如)伸丁基，

或者另一選擇為Z表示基團-O-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中該基團C<sub>1-5</sub>-伸烷基為(例如)伸乙基或伸丙基，

或者另一選擇為Z表示基團-O-C<sub>0-3</sub>-伸烷基-雜環，其中該伸烷基不存在或者另一選擇為(例如)亞甲基或伸乙基，

且該雜環為(例如)氮雜環庚烷基、吡咯啉基、六氮吡啶基或四氫呋喃基，1-氮雜二環[2.2.2]辛基或8-氮雜二環[3.2.1]辛基，該基團-O-C<sub>0-3</sub>-伸烷基-雜環視情況可由一個或多個基團C<sub>1-3</sub>-烷基(例如甲基)或氧代基取代，

或者另一選擇為Z表示基團-O-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>，其中該基團C<sub>1-5</sub>-伸烷基為(例如)伸乙基或伸丙基，

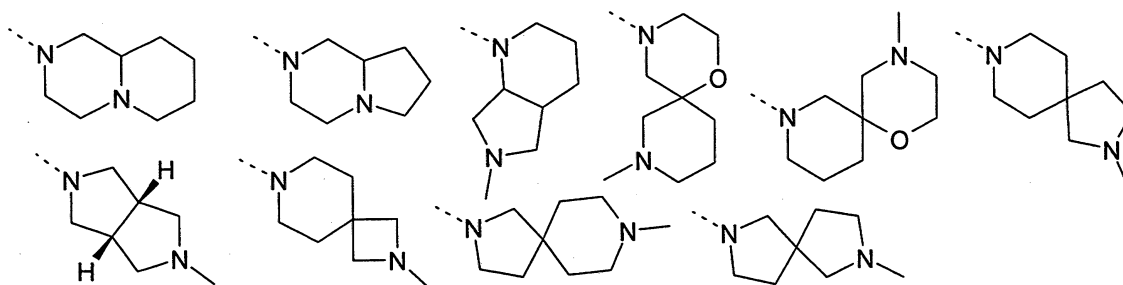
或者另一選擇為Z表示基團-NR<sub>e</sub>-C<sub>2-5</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>，其中該基團C<sub>2-5</sub>-伸烷基為(例如)伸乙基，

或者另一選擇為Z表示基團-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基，其中該基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基為(例如)亞甲基或伸乙基且雜芳基為(例如)咪唑基或吡啶基，

或者另一選擇為Z表示基團-CONH-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中該基團C<sub>1-5</sub>-伸烷基為(例如)伸乙基，

或者另一選擇為Z表示基團-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中C<sub>1-3</sub>-伸烷基為(例如)亞甲基，

或者另一選擇為Z表示稠合或螺環烷雙環二胺基雜環，例如：



其中虛線表示連接至式(I)之分子之其餘部分的點且實線表示甲基取代基；

- $R_a$ 及 $R_b$ 相互獨立地表示基團 $C_{1-3}$ -烷基，例如甲基，

或者另一選擇為 $R_a$ 及 $R_b$ 和它們與之連接之氮原子一起形成視情況可由一個或多個氧代基、 $-NR_aR_b$ 或羥基取代之雜環，例如嗎啉基、六氫吡啶基或吡咯啶基；

- $R_d$ 表示氫原子或基團 $C_{1-3}$ -烷基，例如甲基；

- $R_e$ 表示基團 $C_{1-3}$ -烷基，例如甲基；

在作為本發明標的物之式(I)化合物中，亦可提及者係如下所定義之一小組化合物：

- $R_p$ 及 $R'_p$ 相互獨立地表示氫原子；

- $R$ 表示氫原子；

- $R_1$ 表示苯基、萘基或苯并-1,3-間二氧環戊烯基；該苯基、萘基或苯并-1,3-間二氧環戊烯基視情況可由一個或多個相同或不同基團 $Z$ 取代；

- $R_2$ 表示氫原子；

- $R_4$ 表示：

氫原子，

苯基；該苯基視情況可由一個或多個相同或不同基團 $Z$ 取代；

- $R_7$ 表示氯原子或溴原子、或甲氧基；

- $Z$ 表示氟原子或氯原子，

或者另一選擇為 $Z$ 表示基團 $-NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為 $Z$ 表示基團 $-O$ -伸丙基 $-NR_aR_b$ ，

$Z$ 表示基團 $-O$ -氮雜環庚烷基，該基團 $-O$ -氮雜環庚烷基視情況可由一個或多個甲基取代，

或者另一選擇為Z表示基團-O-伸丙基-OR<sub>d</sub>；

- R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>相互獨立地表示甲基，

或者另一選擇為R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>和它們與之連接的氮原子一起形成吡咯啉基或六氫吡啶基；

- R<sub>d</sub>表示氫原子。

在作為本發明標的物之式(I)化合物中，亦可提及者係如下所定義之一小組化合物：

- R表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基；
- R<sub>1</sub>表示芳基或雜芳基；該芳基及雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；
- R<sub>2</sub>表示氫原子或基團C<sub>1-3</sub>-烷基；
- R<sub>4</sub>表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-烷基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)，

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基；該等基團芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基及C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示雜環基團；該雜環視情況可由基團C<sub>1-3</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-氟代烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基取代；該基團C<sub>1-3</sub>-

伸烷基-芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

- $R_7$ 表示鹵素原子或基團  $C_{1-5}$ -烷基且尤其甲基、 $C_{1-3}$ -氟代烷基且尤其三氟甲基、 $C_{1-5}$ -烷氧基且尤其甲氧基、-CN、-COOH或-NO<sub>2</sub>；

- $R_p$ 及 $R'_p$ 相互獨立地表示氫原子或基團  $C_{1-5}$ -烷基且尤其甲基，

或者另一選擇為 $R_p$ 及 $R'_p$ 一起形成基團  $C_{1-4}$ -伸烷基；

- Z表示鹵素原子或基團  $C_{1-5}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -氟代烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基- $C_{3-6}$ -環烷基、苯基、 $C_{1-5}$ -烷氧基、 $C_{1-3}$ -氟代烷氧基、 $C_{1-3}$ -伸烷基-O- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基-(OH)、NO<sub>2</sub>、-CN、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-X- $C_{1-3}$ -烷基或 $C_{1-3}$ -伸烷基-X- $C_{1-3}$ -烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為Z表示基團 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-3}$ -伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)- $C_{1-3}$ -烷基、-C(O)O- $C_{1-4}$ -烷基或-C(O)- $C_{3-6}$ -環烷基，

或者另一選擇為Z表示氧代基，

或者另一選擇為Z表示基團 -O- $C_{1-5}$ -伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為兩個相鄰基團Z一起形成基團  $C_{1-3}$ -伸烷基二氧基；

- $R_a$ 及 $R_b$ 相互獨立地表示氫原子或基團  $C_{1-3}$ -烷基或-C(O)- $C_{1-3}$ -烷基，

或者另一選擇為 $R_a$ 及 $R_b$ 與帶有它們之氮原子一起形成視情況可由一個或多個基團  $C_{1-3}$ -烷基或氧代基取代之雜環。



在作為本發明標的物之式(I)化合物中，進一步可提及者係如下所定義之一小組化合物：

- R表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基且尤其乙基、或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基；

- R<sub>1</sub>表示芳基或雜芳基；該芳基及雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

- R<sub>2</sub>表示氫原子或C<sub>1-5</sub>-烷基且尤其甲基；

- R<sub>4</sub>表示氫原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基且尤其三氟甲基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-烷基且尤其亞甲基-O-甲基，

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、芳基且尤其苯基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基且尤其C<sub>1-3</sub>-伸烷基-苯基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基且尤其C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-苯基、雜芳基且尤其吡啶基；該等基團芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基及雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示雜環基團；該雜環視情況可由基團C<sub>1-3</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-氟代烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基且尤其亞甲基-苯基取代；該基團C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

- R<sub>7</sub>表示鹵素原子、甲基、甲氧基、三氟甲基、-CN或-NO<sub>2</sub>；

- R<sub>p</sub>及R'<sub>p</sub>相互獨立地表示氫原子或甲基，

或者另一選擇為R<sub>p</sub>及R'<sub>p</sub>一起形成基團C<sub>1-4</sub>-伸烷基；

• Z表示鹵素原子或基團 C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基且尤其三氟甲基、苯基、C<sub>1-5</sub>-烷氧基且尤其甲氧基、-CN、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-X-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為Z表示基團 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基、-C(O)O-C<sub>1-4</sub>-烷基或-C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基，

或者另一選擇為Z表示氧代基，

或者另一選擇為Z表示基團 -O-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為兩個相鄰基團Z一起形成基團 C<sub>1-3</sub>-伸烷基二氧基，且尤其亞甲基二氧基；

• R<sub>a</sub>及 R<sub>b</sub>相互獨立地表示氫原子或基團 C<sub>1-3</sub>-烷基或 -C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基，

或者另一選擇為 R<sub>a</sub>及 R<sub>b</sub>與帶有它們之氮原子一起形成視情況可由一個或多個基團 C<sub>1-3</sub>-烷基或氧代基取代之雜環。

在作為本發明標的物之式(I)化合物中，最後可提及者係如下所定義之一小組化合物：

• R表示氫原子或乙基；

• R<sub>1</sub>表示芳基或雜芳基；該芳基及雜芳基視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

• R<sub>2</sub>表示氫原子或甲基；

• R<sub>4</sub>表示氫原子或基團 C<sub>1-5</sub>-烷基、三氟甲基或亞甲基-O-甲基，

或者另一選擇為 R<sub>4</sub>表示苯基或吡啶基；該苯基及吡啶基

視情況可由一個或多個相同或不同基團Z取代；

- $R_7$ 表示鹵素原子、甲基、甲氧基、-CN或-NO<sub>2</sub>；
- $R_p$ 及 $R'_p$ 相互獨立地表示氫原子或甲基；
- Z表示鹵素原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、三氟甲基、苯基、甲氧基、-CN、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示基團-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基，

或者另一選擇為Z表示氧代基，

或者另一選擇為Z表示基團-O-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為兩個相鄰基團Z一起形成亞甲基二氧基；

- $R_a$ 及 $R_b$ 相互獨立地表示氫原子或基團C<sub>1-3</sub>-烷基或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基，

或者另一選擇為 $R_a$ 及 $R_b$ 與帶有它們之氮原子一起形成視情況可由一個或多個基團C<sub>1-3</sub>-烷基或氧代基取代之雜環。

在作為本發明標的物之式(I)化合物中，尤其可提及者係：

- 二氫氣酸4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-N-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]異喹啉-1-胺(化合物1)，

- 二氫氣酸7-溴-N-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]異喹啉-1-胺(化合物2)，

- 二氫氣酸N-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-溴異喹啉-1-胺(化合物3)，

- 二氫氣酸N-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫

吡啶-4-基]-7-氯異喹啉-1-胺(化合物4)，

- 二氫氯酸 *N*-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-甲氧基異喹啉-1-胺(化合物5)，

- 二氫氯酸 *N*-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺(化合物6)，

- 三氫氯酸 *N*-(1-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺(化合物7)，

- 三氫氯酸 7-氯-*N*-(1-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(化合物8)，

- 三氫氯酸 7-氯-*N*-(1-{4-[(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)氧基]苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(化合物9)，

- 二氫氯酸 7-氯-*N*-{1-[4-(4-吡咯啶-1-基六氫吡啶-1-基)苄基]六氫吡啶-4-基}異喹啉-1-胺(化合物10)，

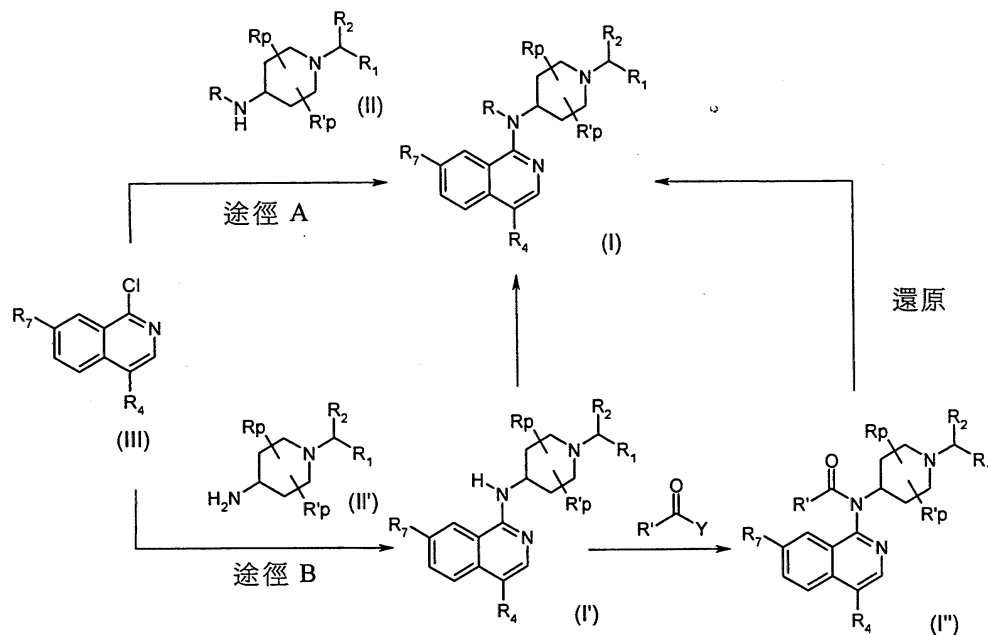
- 二氫氯酸 3-[4-({4-[(7-氯異喹啉-1-基)胺基]六氫吡啶-1-基}甲基)苯氧基]丙烷-1-醇(化合物11)。

起始材料及試劑當未闡述其製備模式時可購得或闡述於文獻中，或者另一選擇為其可根據其中所述或為彼等熟習此項技術者所習知之方法來製備。

### 【實施方式】

根據本發明，通式(I)之化合物可根據下文流程1中圖解說明之方法來製備。

### 流程1



根據流程 1，通式 (I) 之化合物係根據途徑 A 藉由用通式 (II) 之胺 (其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_p$ 、 $R_{p'}$  及  $R$  皆如通式 (I) 中所定義) 親核取代氯自通式 (III) 之化合物 (其中  $R_4$  及  $R_7$  皆如通式 (I) 中所定義) 而製備。該反應可藉由於醇 (例如正丁醇或正戊醇) 中加熱通式 (II) 及 (III) 之化合物來實施。或者另一選擇為可根據由 Wolfe 等人 (J.A.C.S., 1996, 118, 第 7215 至 7216 頁) 所述之方法，在配體 (例如 BINAP (2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘)) 及鹼 (例如第三-丁醇鈉) 存在下，用過渡金屬 (例如鈀，舉例而言，呈參(二亞苄基丙酮)二鈀之形式) 催化該反應。或者，其中  $R$  為非氫原子之通式 (I) 之化合物亦可根據途徑 B 藉由在鹼 (例如氫化鈉) 存在下於溶劑 (例如二甲基甲醯胺、四氫呋喃或 N-甲基吡咯啉酮) 中藉由用烷基鹵 ( $RX$ ) 烷基化自通式 (I') 之化合物 (其中  $R$  為氫原子) 而製備。亦可用  $R'C(O)Y$  型之醯氯醯化通式 (I') 之化合物以形成通式 (I'') 之醯胺。可用氫化鋰鋁 ( $LiAlH_4$ ) 或用硼烷-四氫呋喃複合物 ( $BH_3$ -THF) 還原該醯胺以得到通式 (I) 之化合物，其中  $R$  表

示烷基。其中R為氫原子之式(I')化合物係經由先前所述用於製備通式(I)化合物之方法自式(III)之化合物(其中R<sub>4</sub>及R<sub>7</sub>皆如通式(I)中所定義)，及自式(II')之胺化合物而製備。

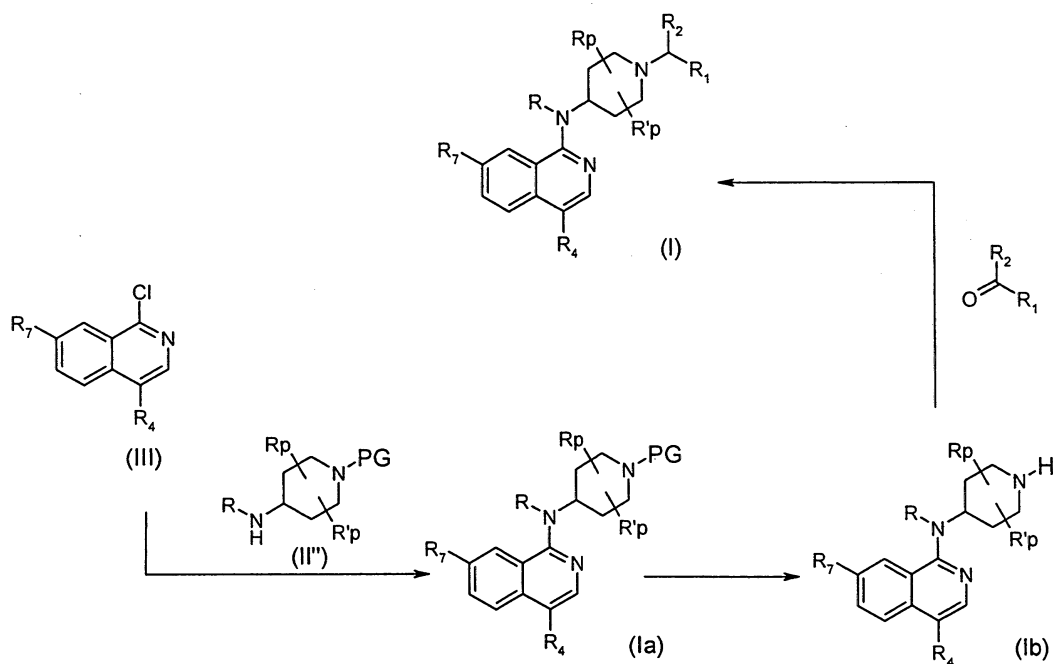
當其中R表示氫原子之式(II')或(II)之胺不能購得時，其可用類似於文獻(Mach等人，J. Med. Chem. 1993, 36, 第3707頁至3720頁，Dostert等人，Eur. J. Med. Chem. Ther. 1984, 19(2), 第105頁至110頁，Moragues等人，Farmaco. Ed. Sci. 1980, 35(11), 第951頁至964頁及Shum等人，Nucleosides Nucleotides 2001, 20(4至7), 第1067頁至1078頁)中所述之方法而製備。

其中R表示甲基之式(II)之胺可根據由Gibson等人(Tetrahedron Asymmetry 1995, 6, 第1553至1556頁)所使用之還原方法藉由用氫化鋰鋁(LiAlH<sub>4</sub>)還原預先引至該第一胺上之第三-丁氧羰基來製備。

其中R表示烷基而非甲基之式(II)之胺可藉由用氫化鋰鋁(LiAlH<sub>4</sub>)或用硼烷-四氫呋喃複合物(BH<sub>3</sub>-THF)還原醯胺(預先引至該第一胺上)來製備。舉例而言，當R表示乙基時，用乙醯氯對該第一胺實施醯化且然後用氫化鋰鋁還原所得乙醯胺。

通式(I)之化合物亦可根據下文流程2製得。

## 流程 2

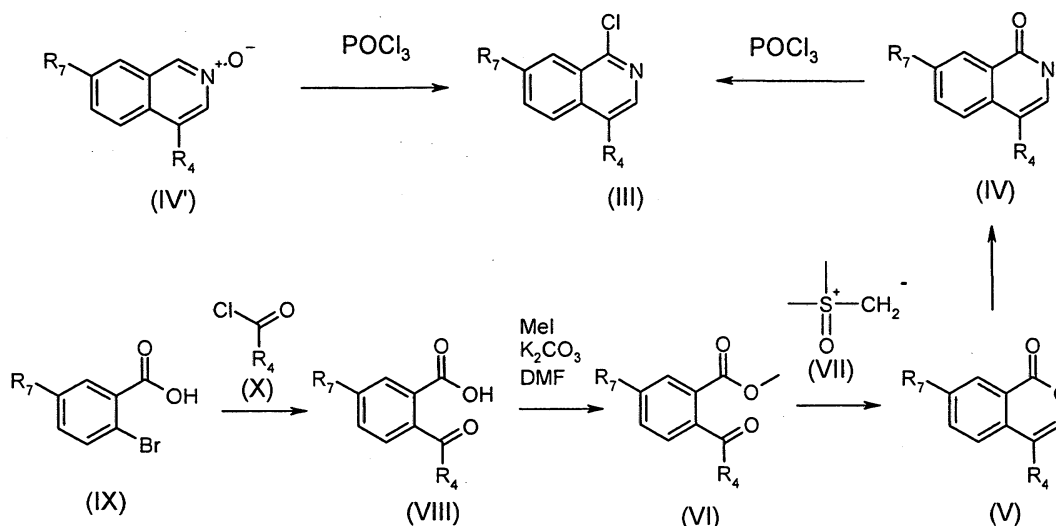


根據流程 2，通式 (I) 之化合物可經由與通式  $R_1-L-C(O)R_2$  之醛或酮 (其中  $R_1$  及  $R_2$  皆如通式 (I) 中所定義) 之還原胺化反應從通式 (Ib) 之化合物 (其中  $R_4$ 、 $R_7$ 、 $R_p$ 、 $R'_p$  及  $R$  皆如通式 (I) 中所定義，且其中含氮環上之氮未經取代) 來製備。可根據 Abdel-Magid 等人 (J. Org. Chem. 1996, 61, 第 3849 至 3862 頁) 中所述方法之一種，(例如) 在三乙醯氧基硼氫化鈉存在下，於溶劑 (例如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷) 中進行該反應。通式 (Ib) 之化合物係藉由對在含氮環之氮上包含保護基團 PG 之通式 (Ia) 化合物實施去保護來得到。該保護基團可係 (例如) 苄基、乙氧基羰基或第三-丁氧基羰基且該去保護可根據 *Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, John Wiley & Sons, New York 1999* 中所述之方法實施。通式 (Ia) 之化合物係根據先前已所述用於化合物 (I) 之方法藉由使通式 (III) 之化合物 (其中  $R_4$  及  $R_7$  皆如通式 (I) 中

所定義)與通式(II'')之化合物反應而合成。

通式(III)之化合物可根據下文流程3製得。

### 流程3

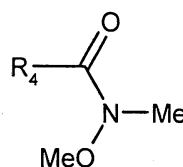


根據流程3，當通式(III)之化合物不能購得時，其可藉由在磷醯氯存在下於溶劑(例如氯仿)中加熱自異喹啉N-氧化物衍生物之式(IV')化合物(其中R<sub>4</sub>及R<sub>7</sub>皆如通式(I)中所定義)而製備。

根據流程3，通式(III)之化合物亦可藉由於(例如)磷醯氯中加熱自式(IV) 2H-異喹啉-1-酮衍生物(其中R<sub>4</sub>及R<sub>7</sub>皆如通式(I)中所定義)而製備。式(IV) 2H-異喹啉-1-酮衍生物可藉由用(例如)碳酸銨於乙酸中處理式(V) 1H-異吡啶-1-酮衍生物而得到。式(V) 1H-異吡啶-1-酮衍生物可根據Clough等人(Tetrahedron Lett. 1984, 25, 第3025頁至3028頁)所述之方法藉由用內鎊鹽(VII)於二甲基甲醯胺中環化自式(VI)酯而合成。式(VI)酯可在碳酸鉀存在下於二甲基甲醯胺中(例如)用碘甲烷經由酯化反應自式(VIII)型2-醯基苯甲酸而製



備。通式(VIII)型2-醯基苯甲酸可經由鹵素-金屬交換隨後與通式(X)之醯氯反應或與式(X')型N-甲氧基-N-甲基胺之Weinreb醯胺反應自通式(IX)型2-溴苯甲酸而合成：



(X')

其中R<sub>4</sub>如式(I)化合物中所定義。該鹵素-金屬交換可在-78°C下用正丁基鋰於四氫呋喃中實施。尤其根據由Weinreb(Tetrahedron Letters,(1981), 22(39): 第3815至3818頁)所述之方法，式(X')之化合物可自式(X)之化合物及N-甲氧基-N-甲基胺而得到。

式(I)之化合物對黑色素集中激素(MCH)受體1 MCH<sub>1</sub>呈現高親和性及選擇性。

活體外測試表明該等化合物對MCH受體且尤其MCH<sub>1</sub>具親和性。

由於MCH係食物攝取之重要調節劑，能拮抗其對該MCH<sub>1</sub>受體之刺激作用之小非肽分子成為治療由肥胖症以及貪食症造成的代謝問題的理想療法。具體而言，使用MCH<sub>1</sub>受體拮抗劑(例如SNAP-7941)(由Laboratoires Synaptic所述)證實了MCH在調節能量平衡及肥胖症之發展(Katsuura等人，Curr. Med. Chem. 2003; 3: 第217至227頁)中的重要作用。

因而，本發明之化合物代表一種用於治療呈現能量平衡

調節障礙之疾病且亦用於治療肥胖症之發展的理想療法。

MCH係黑皮質素系統之功能拮抗劑，其可抵消後者對食物攝取及對下丘腦-腦垂體-腎上腺軸之影響(Ludwig等人，*Am. J. Physiol.* 1998; 274: 第E627至E633頁)。其亦經由釋放下丘腦CRF參與調節下丘腦-腦垂體-腎上腺軸並參與對應激之響應(Kennedy等人，*J. Neuroendocrinol.* 2003; 15(3): 第268至272頁)。MCH<sub>1</sub>受體拮抗劑之使用近來已證實MCH之致焦慮效應。具體而言，SNAP-7941在各種動物模型(例如大鼠中的群居衝突及強迫游泳以及豚鼠母親分離)中具有抗焦慮及/或抗抑鬱特性(Katsuura等人，*Curr. Med. Chem.* 2003; 3: 第217至227頁)。因而，MCH<sub>1</sub>受體拮抗劑分子在抑鬱及/或焦慮方面具有治療價值。

MCH看來與其他調節系統有關。由於MCH位於睪丸(Hervieu等人，*Biology of Reproduction* 1996; 5: 第1161至1172頁)及丘腦下部(oestrogen-dependent, Viale等人，*Peptides* 1999; 20: 第553至559頁)中且由於其對雄性大鼠性行為有刺激效應(Gonzales等人，*Peptides* 1996; 17: 第171至177頁)及其對黃體生成素分泌具有影響(Chiocchio等人，*Biology of Reproduction* 2001; 64: 第1466至1472頁)，因而看來其在生殖功能中起著重要作用。

據觀察MCH藉由增強大鼠消極躲避之消失而參與與認知功能有關之行為，此表明MCH<sub>1</sub>受體拮抗劑可能用於記憶障礙之情形(MacBride等人，*Peptides* 1994; 15(4): 第757至759頁)。因而，本發明化合物可作為用於治療記憶障礙

之理想療法。

最後，亦已證明MCH在泌尿疾病且尤其尿失禁中起著重要作用(美國專利第2004/0038855A1號)。

因而，本發明之化合物可用於治療疾病，尤其是用於治療肥胖症、脂肪團、尿失禁、代謝病及其相關病狀例如糖尿病、心血管病、X症候群，用於治療與應激有關之病狀例如焦慮及抑鬱，以及亦用於治療與該MCH<sub>1</sub>受體有關之功能障礙的任何其他疾病，無論是在中樞及/或在外周水平。

因而，根據本發明另一態樣，本發明標的物係包含式(I)化合物或其與醫藥上可接受之酸所形成之加成鹽、或者水合物或溶合物之藥物。

根據本發明另一態樣，本發明係關於包含本發明化合物作為有效成份之醫藥組合物。該等醫藥組合物包含有效劑量的至少一本發明化合物，或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶合物，且亦包含至少一醫藥上可接受之賦形劑。

根據期望醫藥形式及投與方式自彼等熟習此項技術者所習知之常用賦形劑選擇該等賦形劑。

在經口服、舌下、皮下、肌內、靜脈內、外敷、局部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投與之本發明醫藥組合物中，上述式(I)有效成份或其可能的鹽、溶合物或水合物可作為與標準醫藥賦形劑之混合物以單位投與形式投與人類及動物，用於預防或治療上述病症或疾病。

適宜單位投與形式包含口服形式(例如錠劑、軟質或硬質凝膠膠囊、粉末、顆粒及口服溶液或懸浮液)、舌下、口含、氣管內、眼內及鼻內投與形式、經吸入投與之形式、外敷、經皮、皮下、肌內或靜脈內投與形式、直腸投與形式及植入體。對於外敷施用而言，本發明化合物可以霜劑、凝膠劑、軟膏劑或洗劑形式使用。

舉例而言，呈錠劑形式之本發明化合物之單位投與形式可包含下述組份：

本發明化合物	50.0毫克
甘露醇	223.75毫克
克斯卡美羅斯鈉鹽	6.0毫克
玉米澱粉	15.0毫克
羥丙基甲基纖維素	2.25毫克
硬脂酸鎂	3.0毫克

端視蓋倫氏形式，確定該等單位形式之劑量以使每個體每日施用自0.5毫克至800毫克且更尤其自0.5毫克至200毫克有效成份。

可存在其中更高或更低劑量亦適宜之情形：此等劑量未超出本發明之範圍。根據慣例，用於每個患者之適宜劑量由醫生根據投與模式、該患者之體重及反應來確定。

根據本發明另一態樣，本發明亦關於一種用於治療上述病狀之方法，其包括投與患者有效劑量的本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽、水合物或溶合物。

以下實例闡述本發明化合物之製備。該等實例並非限制

而僅用於闡述本發明。所闡述化合物之序號係指表1中所給出之彼等。

用於描述合成程序及用於描述該等化合物之縮寫及符號如下：

- DMF為二甲基甲醯胺，
- DMSO為二甲基亞砜，
- THF為四氫呋喃，
- HCl為氫氯酸，
- HBr為氫溴酸，
- NaOH為氫氧化鈉，
- Et為乙基，
- Me為甲基
- TFA為三氟乙酸。

熔點(m.p.)以攝氏度表示。用Köfler機器(下文由(K)表示)或用Mettler-Toledo FP62機器(下文由(M)表示)或用Büchi B540機器(下文由(B)表示)對其實施量測。

由液相層析法結合質譜法(LC/UV/MS)之分析條件係如下：

對於液相層析法部分，在不同pH下使用3種層析系統：

- 層析系統在pH 3.1( $\pm 0.1$ )下
  - 對稱C18(2.1 $\times$ 50毫米)3.5微米管柱，第WAT200650號
  - 洗脫液A=H<sub>2</sub>O+0.005% TFA
  - 洗脫液B=CH<sub>3</sub>CN+0.005% TFA.
  - 梯度為經10分鐘自100% A至90% B，然後用90% B洗

脫 5 分鐘。

- 流速 0.4 毫升/分鐘
  - 噴射 2 微升濃度為於甲醇中 0.5 毫克/毫升之溶液
  - 層析系統在 pH 2.2(±0.1) 下
    - *Xterra MS C18*(2.1×50 毫米)3.5 微米管柱，第 186000400 號
    - 洗脫液 A=H<sub>2</sub>O+0.1% HFBA(七氟丁酸)
    - 洗脫液 B=90% CH<sub>3</sub>CN+10% H<sub>2</sub>O TFA+0.1% HFBA。
    - 梯度：首先為 2 分鐘 100% A，然後為經 10 分鐘自 100% A 至 100% B，然後用 100% B 洗脫 5 分鐘。
    - 流速 0.4 毫升/分鐘
    - 噴射 2 微升濃度為於甲醇中 0.5 毫克/毫升之溶液
  - 層析系統在 pH 7(±0.1) 下
    - *Xterra MS C18*(2.1×50 毫米)3.5 微米管柱，第 186000400 號
    - 洗脫液 A=0.01 M 乙酸銨水溶液
    - 洗脫液 B=CH<sub>3</sub>CN
    - 梯度為經 10 分鐘自 100% A 至 90% B，然後用 90% B 洗脫 5 分鐘。
    - 流速 0.4 毫升/分鐘，溫度 30°C
    - 噴射 2 微升濃度為於甲醇中 0.5 毫克/毫升之溶液
- 在 220 奈米或在 210 奈米下由 UV 檢測產物。

對於質譜法部分：

- 離子化模式：正電噴霧(API-ES極性+)

- 自 120 至 1500 amu 掃描

該等產物之 LC/MS 分析特徵為離子  $MH^+$  之  $m/z$  比率或離子  $MNa^+$  之  $m/z$  比率及由 UV 觀察且以分鐘表示之相應峰的保留時間 (Rt)。某些多氫產物端視其成鹽程度在 HPLC 管柱上可以兩種形式洗脫，其中之一係呈顯著大的量：在該情形下，記錄兩個保留時間。

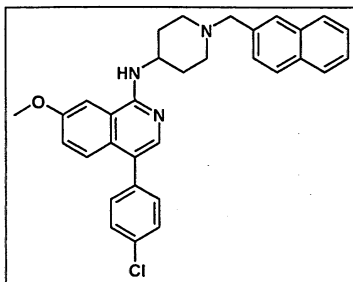
在 250 MHz、300 MHz、400 MHz 或 500 MHz 下於 Brüker 機器上得到質子核磁共振 ( $^1H$  NMR) 光譜。用來表徵該等符號之縮寫如下：s=單峰，m=多重峰，d=二重峰，t=三重峰，q=四重峰。

藉助元素分析、藉由 Karl-Fischer 技術對水之測定及藉由  $^1H$  NMR 對溶劑特徵信號之積分來確定鹽及溶合物之定量。

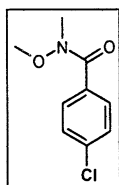
本發明化合物及其分析特徵 (m.p.、LC/MS、鹽及溶合物) 示於表 1 中。

#### 實例 1：

二氫氯酸 4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-N-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]異喹啉-1-胺 (化合物 1)



#### 1.1 4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺

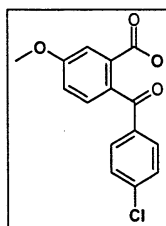


在 0 至 5°C 於氮氣下，向經攪拌溶於 450 毫升二氯甲烷中之 26.25 克 (150 毫莫耳) 4-氯苯甲醯氯溶液中逐份添加 14.07 克 (155 毫莫耳) 氫氯酸 *N,O*-二甲基羥胺。將 52.6 毫升 (375 毫莫耳) 三乙胺緩慢添加至該混合物中，在 0 至 5°C 下加以攪拌。在室溫下攪拌該反應基質 5 小時。用 100 毫升水水解該混合物且然後用二氯甲烷進行提取。用 100 毫升 1 N HCl、150 毫升 1 N NaOH 且然後用水及用鹽水對該有機相實施洗滌。用無水硫酸鈉對其實施乾燥、過濾並蒸發至乾燥狀態。得到 31.2 克油。

LC/MS:  $MH^+ = 200$  (Rt=6.23 分鐘，pH 3.1)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 3.27 (s, 3H); 3.54 (s, 3H); 7.52 (d, J=8.2 Hz, 2H); 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H)。

### 1.2 2-(4-氯苯甲醯基)-5-甲氧基苯甲酸



在 -78°C 於氮氣下攪拌溶於 150 毫升 THF 中之 18.5 克 (80 毫莫耳) 2-溴-5-甲氧基苯甲酸之溶液。經約 2 小時逐滴添加 100 毫升 (160 毫莫耳) 正丁基鋰溶於己烷中之 1.6 M 之溶液，同時小心確保溫度不超過 -70°C。於添加後，在 -78°C 下攪拌該混合物 1 小時，且逐滴添加溶於 20 毫升 THF 中之 16 克

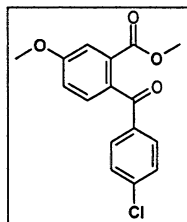


(80毫莫耳)4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺溶液。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌該反應基質1小時且然後在室溫下攪拌18小時。用50毫升水水解該混合物，用2 N NaOH溶液鹼化至pH $\neq$ 12並用第三-丁基甲基醚進行提取。用5 N HCl溶液對包含羧酸鹽之相實施酸化並用二氯甲烷進行提取。用鹽水對該二氯甲烷相實施洗滌，用無水硫酸鈉進行乾燥、過濾並濃縮。自異丙醚結晶產物；過濾並乾燥後得到12.7克產物。

LC/MS:  $\text{MH}^+=291$ ( $R_t=7.76$ 分鐘，pH 3.1)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 3.89 (s, 3H); 7.28 (dd,  $J_1=8.5$  Hz,  $J_2=2.5$  Hz, 1H); 7.41 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H); 7.43 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H); 7.54-7.65 (m, 4H); 13.2 (s, 1H, COOH)。

### 1.3 2-(4-氯苯甲醯基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯



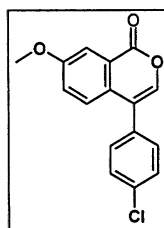
將1.52克(11毫莫耳)碳酸鉀及1.24毫升(20毫莫耳)碘甲烷添加至溶於20毫升DMF中之2.91克(10毫莫耳)2-(4-氯苯甲醯基)-5-甲氧基苯甲酸之溶液中。在室溫下攪拌該混合物3小時。用水水解該反應基質且然後用乙酸乙酯進行提取。用水及用飽和氯化鈉溶液對經合併有機相實施洗滌，且然後用無水硫酸鈉乾燥並在減壓下進行蒸發。自異丙醚結晶殘餘物。得到2.75克產物。

m.p.= $130^{\circ}\text{C}$  (M)

LC/MS:  $MH^+ = 305$  ( $R_t = 8.25$ 分鐘, pH 3.1)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 3.56 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.31 (dd,  $J_1 = 8.5$  Hz,  $J_2 = 2.5$  Hz, 1H); 7.43 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.56-7.67 (m, 4H)。

#### 1.4. 4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-1*H*-異吡啶-1-酮



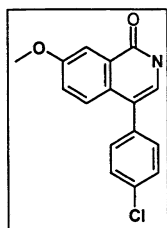
在氫氣下攪拌由4克(18.1毫莫耳)碘化三甲基氧鎂及0.59克(14.7毫莫耳)存於油中之氫化鈉60%之懸浮液組成之混合物，並逐滴添加44毫升無水二甲基亞碲。在室溫下攪拌該混合物2小時30分鐘。單獨地，將4.5克(14.7毫莫耳)2-(4-氯苯甲醯基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯溶於54毫升無水DMF中。向冷卻至0°C且在氫氣下攪拌之該溶液中逐滴添加先前所製備之內鎰鹽溶液。攪拌該所得混合物同時使溫度逐漸升高至室溫，且然後使其在50與60°C之間加熱2小時30分鐘。將經冷卻之反應基質倒入500毫升水中並用乙酸乙酯提取2次。用水及用飽和氯化鈉溶液對該等經合併有機相實施洗滌，且然後用無水硫酸鈉乾燥並在減壓下進行蒸發。將該殘餘物溶於二氯甲烷中且然後添加異丙醚。由於二氯甲烷之部分蒸發，形成沉澱，過濾之且然後使其自異丙醚再結晶。得到呈粉末形式之1.28克產物。

m.p. = 153°C (M)

LC/MS:  $MH^+ = 287$  ( $R_t = 10.16$ 分鐘, pH 3.1)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 3.91 (s, 3H); 7.31 (d,  $J = 9$  Hz, 1H); 7.45-7.50 (m, 4H); 7.53 (s, 1H); 7.60 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz, 1H); 7.69 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H)。

#### 1.5. 4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2H-異喹啉-1-酮

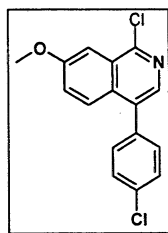


將7毫升乙酸引至含有640毫克(2.2毫莫耳)4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-1H-異喹啉-1-酮及1.21克(12.6毫莫耳)碳酸銨之圓底燒瓶中。在回流下攪拌該混合物。於3小時後，將1.21克(12.6毫莫耳)碳酸銨分兩份添加至該媒介中以使反應繼續進行。於加熱共7小時後，在室溫下攪拌該反應混合物12小時，且然後將其倒入水中。過濾掉所形成之沉澱，用水洗滌並於爐中(35°C)於減壓下進行乾燥。得到620毫克產物。

LC/MS:  $MH^+ = 286$  ( $R_t = 7.95$ 分鐘, pH 3.1)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 3.89 (s, 3H); 7.01 (d,  $J_1 = 5.2$  Hz, 1H); 7.34 (dd,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz, 1H); 7.4-7.6 (m, 5H); 7.73 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H); 11.48 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, NH)。

#### 1.6. 1-氯-4-(4-氯苯基)-7-甲氧基異喹啉



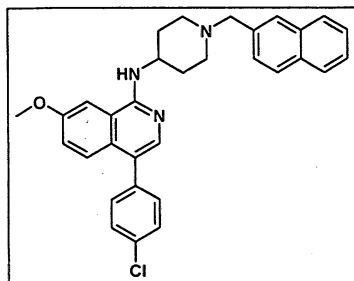
將 475 毫克 (1.66 毫莫耳) 4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2H-異喹啉-1-酮懸浮於 3 毫升磷醯氯中。於 130°C 下加熱該反應混合物 3 小時。於冷卻後，將其在攪拌下緩慢倒入 50 毫升水中，同時保持溫度在 15 與 20°C 之間。用 35% 氫氧化鈉溶液將該溶液中中和至 pH 7 並用二氯甲烷進行提取。用水及用飽和氯化鈉溶液對該等經合併有機相實施洗滌，且然後用無水硫酸鈉乾燥並在減壓下進行蒸發。自異丙醚再結晶該殘餘物。得到呈羊毛狀晶體形式之 415 毫克產物。

m.p.=195°C (M)

LC/MS:  $MH^+$ =304 (Rt=11.27 分鐘, pH 3.1)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  ppm: 4.00 (s, 3H); 7.5-7.7 (m, 6H); 7.79 (d, J=9 Hz, 1H); 8.14 (s, 1H)。

1.7.4-(4-氯苯基)-7-甲氧基-N-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]異喹啉-1-胺(化合物 1)



在氫氣下將下列各物依次引入管中：溶於 6 毫升甲苯中之 330 毫克 (1.08 毫莫耳) 1-氯-4-(4-氯苯基)-7-甲氧基異喹啉、313 毫克 (1.30 毫莫耳) N-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]

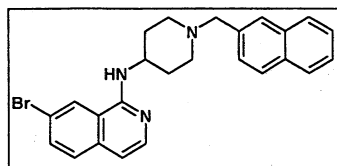
胺、148毫克(1.54毫莫耳)第三-丁醇鈉、6毫克(0.009毫莫耳)BINAP(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘)及5.5毫克(0.006毫莫耳)叁(二亞苄基丙酮)二鈹。在80°C下攪拌該混合物24小時。於冷卻至室溫後，用碳酸氫鈉溶液水解該反應基質且然後用乙酸乙酯進行提取。用無水硫酸鈉乾燥該有機相、過濾並在減壓下進行蒸發。藉由在矽膠管柱(洗脫液：二氯甲烷/甲醇係自100/0至80/20 (v/v))上層析對所得殘餘物實施純化。得到258毫克產物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 1.6-1.85 (m, 2H); 1.95-2.1 (m, 2H); 2.10-2.25 (m, 2H); 2.9-3.0 (m, 2H), 3.69 (s, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.2 (m, 1H); 7.07 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, NH); 7.25-7.35 (m, 1H); 7.4-7.6 (m, 8H); 7.65-7.75 (m, 2H); 7.8 (s, 1H); 7.85-7.95 (m, 3H)。

藉由用溶於乙醚中之2 M氯化氫溶液處理溶於二氯甲烷中之產物後得到二氫氯酸鹽。藉由研磨並添加乙醚後，得到懸浮液，過濾之。在40°C於減壓下且在五氧化二磷存在下對所得粉末實施乾燥。

#### 實例 2：

二氫氯酸 7-溴 -*N*-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]異喹啉-1-胺 (化合物 2)



將594毫克(2.47毫莫耳)*N*-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]

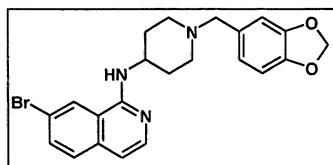
胺及 133 毫克 (2.49 毫莫耳) 氯化銨添加至 500 毫克 (2.06 毫莫耳) 7-溴-1-氯異喹啉溶於 15 毫升正丁醇中之溶液中。使該混合物回流 7 小時，添加 133 毫克 (2.49 毫莫耳) 氯化銨並使該反應基質回流 24 小時。使其冷卻至室溫，20 毫升 1 N 氫氧化鈉溶液水解且然後用二氯甲烷進行提取。用無水硫酸鎂乾燥該有機相。於過濾後，在減壓下對其進行蒸發。藉由在矽膠管柱 (洗脫液：二氯甲烷/甲醇係自 100/0 至 90/10 (v/v)) 上層析對所得殘餘物實施純化。得到 84 毫克產物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 1.48-1.68 (m, 2H); 1.90-2.0 (m, 2H); 2.08-2.20 (m, 2H); 2.85-2.98 (m, 2H); 3.67 (s, 2H); 4.5-4.20 (m, 1H); 6.88 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H); 7.19 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H); 7.45-7.58 (m, 3H); 7.65-7.78 (m, 2H); 7.80-7.95 (m, 5H); 8.62 (s, 1H)。

經由 1.7 中所述之處理得到二氫酸鹽。

實例 3：

二氫酸 *N*-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-溴異喹啉-1-胺 (化合物 3)



3.1. [1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基] 胺基甲酸第三-丁酯

向溶於 170 毫升 1,2-二氯乙烷中之 9.36 克 (46.8 毫莫耳) (六氫吡啶-4-基) 胺基甲酸第三-丁酯之溶液中添加 7.02 克 (46.8

毫莫耳)胡椒醛。將該反應混合物置於氮氣氛下且在室溫下攪拌30分鐘。然後逐份添加13.9克(63.5毫莫耳)三乙醯氧基硼氫化鈉。在室溫下攪拌過夜後，用水及2 N氫氧化鈉溶液水解該反應混合物且然後用二氯甲烷進行提取。用水及用鹽水對該等經合併有機相實施洗滌，且然後用無水硫酸鈉乾燥並在減壓下進行蒸發。得到12.9克白色固體。

m.p.=96°C (M)

MH<sup>+</sup>=335(Rt=5.16分鐘)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz) δ ppm : 1.35-1.45 (m, 2H); 1.38 (s, 9H); 1.65-1.75 (m, 2H); 1.85-2.0 (m, 2H); 2.65-2.8 (m, 2H); 3.1-3.3 (m, 1H); 3.33 (s, 2H); 5.99 (s, 2H); 6.7-6.8 (m, 1H); 6.8-6.9 (m, 2H)。

### 3.2. N-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基胺

向存於130毫升乙酸乙酯中之12.9克(38.8毫莫耳)[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]胺基甲酸第三-丁酯之懸浮液中添加130毫升溶於乙醚中之2 N HCl溶液。在室溫下攪拌該反應混合物12小時。過濾掉所形成之沉澱，用乙酸乙酯沖洗且然後在減壓下於爐(40°C)中進行乾燥。得到呈白色固體形式之12.7克二氫酸鹽。

將一份轉換為相應的鹼：將312毫克與溶於10毫升二氯甲烷中之1.17克(4當量)(聚苯乙烯基甲基)三甲基碳酸氫銨樹脂(Novabiochem)一起攪拌5小時。過濾掉該樹脂且用二氯甲烷沖洗後，蒸發該有機相。得到174毫克白色固體。

m.p.=69°C (M)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 1.10-1.30 (m, 2H); 1.60-1.75 (m, 2H); 1.85-2.0 (m, 2H); 2.45-2.55 (m, 1H); 2.65-2.75 (m, 2H); 2.7-3.4 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3.33 (s, 2H); 5.99 (s, 2H); 6.7-6.8 (m, 1H); 6.8-6.9 (m, 2H)。

### 3.3. 二氫氯酸 *N*-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-溴異喹啉-1-胺(化合物3)

將 579 毫克 (2.47 毫莫耳) *N*-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基胺及 140 毫克 (2.62 毫莫耳) 氯化銨添加至 500 毫克 (2.06 毫莫耳) 7-溴-1-氯-異喹啉溶於 15 毫升正丁醇之溶液中。使該混合物回流 18 小時，添加 140 毫克 (2.62 毫莫耳) 氯化銨並繼續加熱 24 小時。將該反應基質冷卻至室溫，用 20 毫升 1 N 氫氧化鈉溶液水解且然後用二氯甲烷進行提取。用飽和氯化鈉溶液洗滌該有機相。而後用無水硫酸鎂進行乾燥。於過濾後，在減壓下對其進行蒸發。所得殘餘物在矽膠管柱(洗脫液：二氯甲烷/甲醇係自 100/0 至 90/10 (v/v)) 藉由層析作用進行純化，可得到 138 毫克產物。

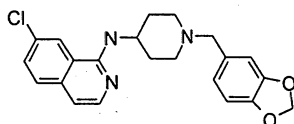
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 1.50-1.72 (m, 2H); 1.86-2.13 (m, 4H); 2.80-2.90 (m, 2H); 3.41 (s, 2H); 4.0-4.18 (m, 1H); 6.00 (s, 2H); 6.77 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H); 6.80-6.95 (m, 3H); 7.20 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H); 7.60-7.75 (m, 2H); 7.89 (d,  $J=6$  Hz, 1H); 8.61 (s, 1H)。

經由 1.7 中所述之處理得到二氫氯酸鹽。

實例 4 :



二氫氯酸 *N*-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-氯異喹啉-1-胺(化合物4)



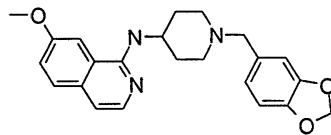
在氮氣氛下，將257毫克(0.57毫莫耳)*N*-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-溴異喹啉-1-胺(3.3中製備)、2毫升無水DMF及150毫克(1.13毫莫耳)氯化鎳引入管中。塞住該管，且在170°C下攪拌該混合物4小時。經冷卻反應基質以4毫升水及2毫升1 N氫氧化鈉稀釋，而後以乙酸乙酯進行提取。用水及後用飽和氯化鈉水溶液洗滌該有機相，經無水硫酸鈉乾燥，而後在減壓下進行蒸發。所得殘餘物在二氧化矽管柱(洗脫液：二氯甲烷/甲醇係自100/0至95/5 (v/v))進行純化，可得到183毫克黏性產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1.56-1.68 (m, 2H); 1.89-1.98 (m, 2H); 1.98-2.08 (m, 2H); 2.80-2.89 (m, 2H); 3.39 (s, 2H); 4.01-4.12 (m, 1H); 5.99 (s, 2H); 6.77 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H); 6.81-6.90 (m, 3H); 7.15 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H); 7.62 (dd,  $J_1=8.8$  Hz;  $J_2=2$  Hz, 1H); 7.73 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H); 7.87 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H); 8.46 (s, 1H)。

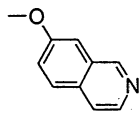
經由1.7中所述之處理得到二氫氯酸鹽。

實例5：

二氫氯酸 *N*-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-甲氧基異喹啉-1-胺(化合物5)



### 5.1. 7-甲氧基異喹啉

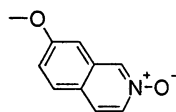


在 0°C 下，攪拌 2.95 克 (20.3 毫莫耳) 7-羥基異喹啉溶於 20 毫升 DMF 中之溶液，且向其中添加 0.81 克 (20.3 毫莫耳) 存於油中之氫化鈉之 60% 懸浮液。在 0°C 下，攪拌該混合物 15 分鐘，而後向其中添加 1.33 毫升 (21.4 毫莫耳) 碘甲烷。在 0°C 下攪拌該混合物 30 分鐘且然後在室溫下攪拌 1 小時。然後添加水並用 100 毫升第三丁基甲基醚提取該混合物。用 50 毫升 1 N 氫氧化鈉對該有機提取物洗滌 2 次，且然後用水及用飽和氯化鈉水溶液進行洗滌。用無水硫酸鈉對其實施乾燥且然後在減壓下進行蒸發。得到 2.38 克黏性產物。

$MH^+ = 160$  (Rt=3.86 分鐘，pH 3.1)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 3.92 (s, 3H); 7.43 (dd,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=2.5$  Hz, 1H); 7.52 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H); 7.75 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H); 7.90 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 8.38 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H); 8.98 (s, 1H)。

### 5.2. 7-甲氧基異喹啉 N-氧化物



在室溫下攪拌 2.3 克 (13.8 毫莫耳) 7-甲氧基異喹啉溶於 55 毫升二氯甲烷中之溶液，且向其中逐份添加 5.78 克 (23.4 毫

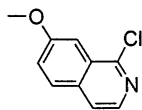
莫耳)間-氯過苯甲酸。在室溫下攪拌該混合物3小時，且然後用200毫升二氯甲烷及20毫升甲醇稀釋並用100毫升且然後用50毫升2 N氫氧化鈉進行洗滌。用二氯甲烷提取該等鹼性水相，並用飽和氯化鈉水溶液洗滌該等經合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥及隨後在減壓下進行蒸發。將白色殘餘物溶於二氯甲烷中且添加二異丙醚。由於該溶劑之部分蒸發，形成沉澱，對其實施過濾並乾燥。得到1.62克白色粉末。

m.p.=48°C (M)

MH<sup>+</sup>=176(Rt=5.24分鐘，pH 3.1)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz) δ ppm: 3.89 (s, 3H); 7.26 (dd, J<sub>1</sub>=9 Hz; J<sub>2</sub>=2.5 Hz, 1H); 7.33 (d, J=2.5 Hz, 1H); 7.84-7.90 (m, 2H); 8.02 (dd, J<sub>1</sub>=7 Hz; J<sub>2</sub>=1.7 Hz, 1H); 8.82 (d, J=1.7 Hz, 1H)。

### 5.3 1-氯-7-甲氧基異喹啉



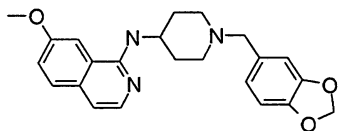
向1.62克(9.2毫莫耳)7-甲氧基異喹啉N-氧化物溶於4.2毫升氯仿之溶液中添加4.25毫升(46.2毫莫耳)磷醯氯。在回流下攪拌該混合物4小時，且於冷卻至室溫後繼而在約10°C下將其逐滴倒入200毫升水中並加以攪拌。藉由添加70毫升2 N氫氧化鈉及20毫升1 N氫氧化鈉將該混合物中和至pH 7，且然後用200毫升二氯甲烷提取2次。用飽和氯化鈉水溶液對該有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在

減壓下進行蒸發。在二氧化矽管柱(洗脫液：環己烷/乙酸乙酯為9/1 (v/v))上對所得殘餘物實施純化。所洗脫之第一產物為預期1-氯-7-甲氧基異喹啉(320毫克)。所洗脫之其他兩種產物分別為3-氯-7-甲氧基異喹啉(91毫克)及4-氯-7-甲氧基異喹啉(86毫克)。

m.p.=73°C (M)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 3.98 (s, 3H); 7.51 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H); 7.56 (dd,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=2.5$  Hz, 1H); 7.86 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H); 8.03 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 8.20 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H)。

#### 5.4. 二氫酸 *N*-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-甲氧基異喹啉-1-胺(化合物5)



5.5.

使由387毫克(2毫莫耳)1-氯-7-甲氧基異喹啉及562毫克(2.4毫莫耳)*N*-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基胺存於4毫升甲苯中組成之混合物在室溫下於氫氣氛中攪拌，且向其中添加269毫克(2.8毫莫耳)第三-丁醇鈉、12毫克叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0)及12毫克2,2'-雙(二苄基膦基)-1,1'-聯萘(外消旋)。在80°C下攪拌該混合物22小時，且於冷卻後添加水並用乙酸乙酯提取該所得混合物。用飽和氯化鈉水溶液對該有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。在二氧化矽管柱(洗脫液：二

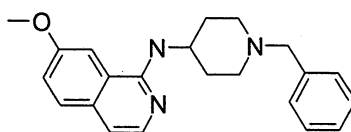
氯甲烷/甲醇係自100/0至95/5 (v/v))上對所得殘餘物實施純化。得到470毫克黏性產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 1.54-1.63 (m, 2H); 1.90-2.12 (m, 4H); 2.82-2.92 (m, 2H); 3.42 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.05-4.20 (m, 1H); 6.00 (s, 2H); 6.75-6.90 (m, 5H); 7.25 (dd,  $J_1=9$  Hz;  $J_2=2$  Hz, 1H); 7.60-7.65 (m, 2H); 7.73 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H)。

經由1.7中所述之處理得到二氫氯酸鹽。

實例6：

二氫氯酸N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺  
(化合物6)



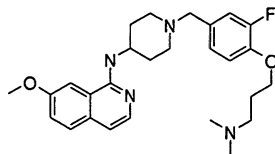
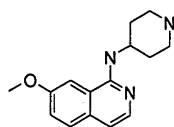
呈鹼形式之該化合物係根據5.4.中所述之程序藉由使1-氯-7-甲氧基異喹啉(5.3.中製備)與4-胺基-1-苄基六氫吡啶反應而得到。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1.60-1.72 (m, 2H); 1.90-2.0 (m, 2H); 2.02-2.12 (m, 2H); 2.85-2.92 (m, 2H); 3.50 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.08-4.20 (m, 1H); 6.81 (d,  $J=6$  Hz, 1H); 6.87 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H, NH); 7.23-7.30 (m, 2H); 7.30-7.38 (m, 4H); 7.60-7.65 (m, 2H); 7.73 (d,  $J=6$  Hz, 1H)。

經由1.7中所述之處理得到二氫氯酸鹽。

## 實例 7 :

三氫氟酸 *N*-(1-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺(化合物 7)

7.1. 7-甲氧基-*N*-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺

在惰性氣氛(氮氣)下實施該操作。將 0.2 克 10% 碳載鈀及 16 毫升水置於 100 毫升三頸燒瓶中。在 85°C 下向經攪拌之該混合物中逐滴添加預先所製備 1.35 克 *N*-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺溶於 8 毫升乙醇及 0.56 毫升(14.6 毫莫耳)甲酸中之溶液。於回流下攪拌該反應混合物 2 小時。在冷卻至室溫並過濾後，於減壓下蒸發掉該乙醇。然後用 2 N 氫氧化鈉鹼化該混合物並用二氯甲烷進行提取。用飽和氯化鈉水溶液對該有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。得到呈白色粉末形式之 0.98 克產物。

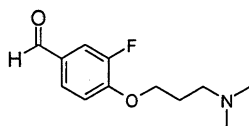
m.p.=145°C (M)

MH<sup>+</sup>=258(Rt=3.93 分鐘，pH 3.1)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz) δ ppm: 1.40-1.57 (m, 2H); 1.88-1.98 (m, 2H); 2.30-2.45 (m, 1H, NH); 2.55-2.64 (m, 2H); 2.97-3.07 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.10-4.25 (m, 1H);

6.81 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 6.88 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, NH); 7.26 (dd,  $J_1=9$  Hz;  $J_2=2.5$  Hz, 1H); 7.62 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 7.65 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H); 7.73 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H)。

### 7.2. 4-(3-二甲基氨基丙氧基)-3-氟苯甲醛

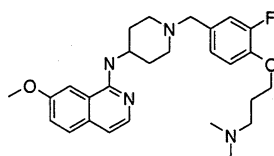


向 3.8 克 (27 毫莫耳) 3-氟-4-羥基苯甲醛及 4.28 克 (27 毫莫耳) 氫氯酸 *N,N*-二甲基-3-氯丙胺溶於 100 毫升 DMF 中之溶液中添加 7.46 克 (54 毫莫耳) 碳酸鉀。在 80°C 下攪拌該混合物 5 小時，且於冷卻後添加水並用乙酸乙酯提取該所得混合物。用水且然後用飽和氯化鈉水溶液對有機提取物實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。得到 4.67 克油狀產物。

$MH^+ = 226$  (Rt=5.16 分鐘, pH 7)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 1.85-1.98 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 2.34-2.40 (m, 2H); 4.19-4.24 (m, 2H); 7.36-7.43 (m, 1H); 7.70 (d,  $J=11$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 9.87 (s, 1H, CHO)。

### 7.3. 三氫氯酸 *N*-(1-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺 (化合物 7)



向 257 毫克 (1 毫莫耳) 7-甲氧基-*N*-(六氫吡啶-4-基)異喹

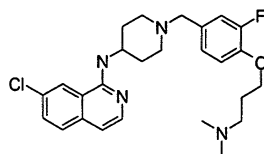
啉-1-胺溶於10毫升1,2-二氯乙烷中之溶液中添加270毫克(1.2毫莫耳)4-(3-二甲基氨基丙氧基)-3-氟苯甲醛。使該混合物在氮氣下攪拌4小時，且然後添加297毫克(1.4毫莫耳)三乙醯氧基硼氫化鈉。在室溫下攪拌該反應基質20小時且然後用水及用1 N氫氧化鈉進行水解。用飽和氯化鈉水溶液對該乙酸乙酯提取物實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。在中性氧化鋁管柱(洗脫液：二氯甲烷/甲醇係自100/0至98/2 (v/v))上對該殘餘物實施純化。得到294毫克黏性產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 1.58-1.73 (m, 2H); 1.80-2.10 (m, 6H); 2.14 (s, 6H), 2.30-2.38 (m, 2H); 2.82-2.90 (m, 2H); 3.44 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.03-4.20 (m, 3H); 6.82 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 6.88 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, NH); 7.05-7.18 (m, 3H); 7.25 (dd,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=2.5$  Hz, 1H); 7.60-7.65 (m, 2H); 7.73 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H)。

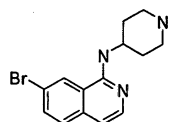
經由1.7中所述之處理得到三氫氯酸鹽。

#### 實例 8：

三氫氯酸 7-氯-N-(1-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(化合物 8)



#### 8.1. 7-溴-N-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺





使由 3.5 克 (14 毫莫耳) 7-溴-1-氯異喹啉及 7.53 克 (42 毫莫耳) 4-胺基六氫吡啶-1-基甲酸乙酯溶於 28 毫升正戊醇中組成之混合物在 155°C 下攪拌過夜。接著，於添加另外 2.5 克 (14 毫莫耳) 4-胺基-六氫吡啶-1-基甲酸乙酯後，在 162°C 下攪拌該反應基質 4 小時 30 分鐘。蒸發掉部分該溶劑，將水添加至冷卻至室溫之該反應基質中，且用最少量的 1 N 氫氧化鈉鹼化該所得混合物並用乙酸乙酯進行提取。用水及用鹽水對該有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後於減壓下進行蒸發。得到 8 克呈胺基甲酸乙酯形式之粗產物。

將溶於乙酸中之 56 毫升 33% 氫溴酸溶液添加至該化合物中，且在 115°C 下攪拌該混合物 3 小時。於冷卻後，將沉澱吸收於異丙醇中，且置於冰浴上 15 分鐘後，過濾該懸浮液。將對其實施部分乾燥之所得固體二氫溴酸鹽溶於 150 毫升水中並用 35 毫升 1 N 氫氧化鈉鹼化該所得溶液。形成懸浮液，用乙酸乙酯對其實施提取。用飽和氯化鈉水溶液對該有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。將所得殘餘物溶於數毫升二氯甲烷中且在添加二異丙醚後沉澱出產物。得到 3.8 克白色粉末。

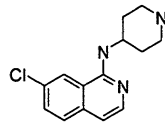
m.p.=177°C (M)

MH<sup>+</sup>=306 (Rt=1.27 分鐘，pH 3.1)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz) δ ppm: 1.38-1.57 (m, 2H); 1.84-1.94 (m, 2H); 2.20-2.40 (m, 1H, NH); 2.55-2.62 (m, 2H); 2.93-3.06 (m, 2H); 4.06-4.25 (m, 1H); 6.87 (d, J=5.7

Hz, 1H); 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1H, NH); 7.65 (d, J=9 Hz, 1H);  
7.73 (dd, J<sub>1</sub>=9 Hz; J<sub>2</sub>=2 Hz, 1H); 7.89 (d, J=5.7 Hz, 1H);  
8.62 (d, J=2 Hz, 1H)。

### 8.2. 7-氯-N-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺



在氮氣氛下將2克(6.5毫莫耳)7-溴-N-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺、2毫升無水DMF及1.72克(13毫莫耳)氯化鎳引入管中。塞住該管且在170°C下攪拌該混合物3小時。將數毫升水及13毫升1 N氫氧化鈉添加至該冷卻反應基質中，且然後用乙酸乙酯提取該所得混合物。用水且然後用飽和氯化鈉水溶液對該有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥並然後在減壓下進行蒸發。將該所得殘餘物溶於250毫升N氫氯酸中且用100毫升乙酸乙酯洗滌該溶液2次並繼而用30毫升35%氫氧化鈉進行鹼化。用二氯甲烷提取該鹼性水相且用水且然後用飽和氯化鈉水溶液對該所得有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。在氧化鋁管柱(洗脫液：二氯甲烷/甲醇係自100/0至90/10 (v/v))上對該殘餘物實施純化。所洗脫之第一產物為殘餘7-氯-N-(1-甲醯基六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺。得到1.05克呈白色粉末形式之預期產物。

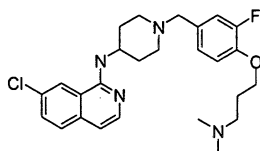
m.p.=175°C (B)

MH<sup>+</sup>=262(Rt=3.28分鐘，pH 3.1)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 250 MHz) δ ppm: 1.38-1.54 (m, 2H);

1.85-1.95 (m, 2H); 2.10-2.20 (m, 1H, NH); 2.55-2.63 (m, 2H); 2.93-3.06 (m, 2H); 4.06-4.22 (m, 1H); 6.88 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 7.16 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, NH); 7.62 (dd,  $J_1=9$  Hz;  $J_2=2$  Hz, 1H); 7.73 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 7.88 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 8.49 (d,  $J=2$  Hz, 1H)。

8.3. 三氫氯酸 7-氯-N-(1-{4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(化合物 8)



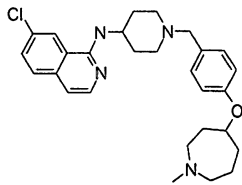
呈鹼形式之該化合物係根據 7.3. 中所述之程序經由還原胺化反應藉由使 7-氯-N-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺與 4-(3-二甲基氨基丙氧基)-3-氟苄甲醛(7.2 中製備)反應而得到。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm: 1.58-1.73 (m, 2H); 1.82-1.92 (m, 2H); 1.92-2.0 (m, 2H); 2.05-2.10 (m, 2H); 2.14 (s, 6H), 2.33-2.40 (m, 2H); 2.82-2.90 (m, 2H); 3.43 (s, 2H); 4.03-4.13 (m, 3H); 6.90 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 7.04-7.16 (m, 4H); 7.63 (dd,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=2.5$  Hz, 1H); 7.73 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 7.88 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 8.48 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H)。

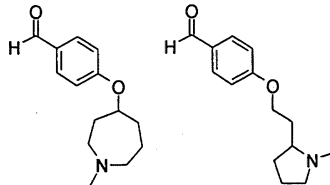
經由 1.7 中所述之處理得到三氫氯酸鹽。

實例 9：

三氫氯酸 7-氯-N-(1-{4-[(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)氧基]苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(化合物 9)



9.1. 4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基]苯甲醛及4-[(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)氧基]苯甲醛



向 4.97 克 (27 毫莫耳) 氫氯酸 2-(2-氯乙基)-*N*-甲基吡咯啉及 3.3 克 (27 毫莫耳) 4-羥基苯甲醛溶於 66 毫升 DMF 中之溶液中添加 7.84 克 (56 毫莫耳) 碳酸鉀。在 80°C 下攪拌該混合物 4 小時，且於冷卻後將其倒入水中並用乙酸乙酯進行提取。用水且然後用飽和氯化鈉水溶液對有機提取物實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。在矽膠管柱 (溶劑: 甲苯/甲醇為 50/50 (v/v)) 上對所得 3 克殘餘物實施純化。

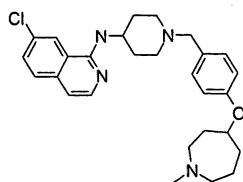
所洗脫之第一化合物為 4-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙氧基]苯甲醛：

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 1.15-1.25 (m, 1H); 1.40-1.75 (m, 4H); 1.85-2.20 (m, 4H); 2.23 (s, 3H); 2.92-3.0 (m, 1H); 4.10-4.18 (m, 1H); 7.13 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.85 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 9.88 (s, 1H, CHO)。

所洗脫之第二化合物為 4-[(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)氧基]苯甲醛：

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 1.50-1.92 (m, 4H); 2.0-2.18 (m, 2H); 2.22 (s, 3H); 2.45-2.68 (m, 4H); 4.72-4.80 (m, 1H); 7.14 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 9.86 (s, 1H, CHO)。

9.2. 三氫氯酸 7-氯-N-(1-{4-[(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)氧基]苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(化合物9)



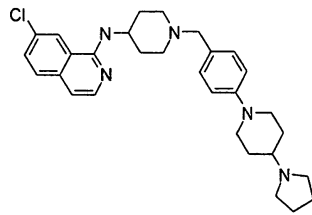
呈鹼形式之該化合物係根據 7.3. 中所述之程序經由還原胺化反應藉由使 7-氯-N-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(8.2. 中製備)與 4-[(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)氧基]苯甲醛反應而得到。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm: 1.50-2.12 (m, 12H); 2.26 (s, 3H), 2.40-2.68 (m, 4H); 2.80-2.90 (m, 2H); 3.42 (s, 2H); 4.0-4.18 (m, 1H); 4.50-4.60 (m, 1H); 6.84 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H); 6.89 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 7.15 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, NH); 7.20 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H); 7.62 (dd,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=2$  Hz, 1H); 7.73 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 7.88 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H); 8.46 (d,  $J=2$  Hz, 1H)。

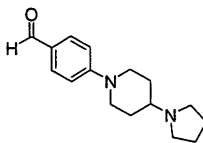
經由 1.7 中所述之處理得到三氫氯酸鹽。

實例 10：

二氫氯酸 7-氯-N-{1-[4-(4-吡咯啶-1-基六氫吡啶-1-基)苄基]六氫吡啶-4-基}異喹啉-1-胺(化合物 10)



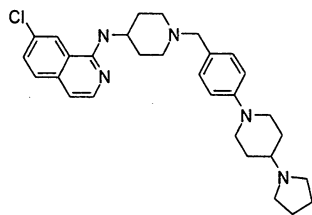
### 10.1. 4-(4-(吡咯啉-1-基六氫吡啶)苯甲醛)



使由1克(5.4毫莫耳)4-溴苯甲醛及1克(6.5毫莫耳)4-(1-吡咯啉基)六氫吡啶存於10毫升無水甲苯中組成之混合物在室溫下於氫氣氛中攪拌，且向其中添加2.46克(7.56毫莫耳)碳酸鈉、50毫克叁(二亞苄基丙酮)二鈹(0)及50毫克2,2'-雙(二苄基-膦基)-1,1'-聯萘(外消旋)。在80°C下攪拌該混合物40小時，且繼而於冷卻後經由矽藻土實施過濾。用乙酸乙酯沖洗該固體並蒸發濾液至乾燥狀態。在二氧化矽管柱(洗脫液：二氯甲烷/甲醇係自100/0至85/15 (v/v))上對所得殘餘物實施純化。得到0.94克橙色油，自其結晶出產物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 1.35-1.52 (m, 2H); 1.60-1.75 (m, 4H); 1.85-1.95 (m, 2H); 2.20-2.32 (m, 1H); 2.45-2.60 (m, 4H); 2.95-3.05 (m, 2H); 3.85-3.96 (m, 2H); 7.04 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 9.70 (s, 1H, CHO)。

### 10.2 二氫氯酸7-氯-N-{1-[4-(4-(吡咯啉-1-基六氫吡啶-1-基)苄基]六氫吡啶-4-基}異喹啉-1-胺(化合物10)



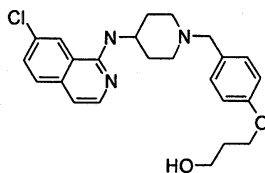
呈鹼形式之該化合物係根據7.3.中所述之程序經由還原胺化反應藉由使7-氯-N-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺(8.2.中製備)與4-(4-吡咯啶-1-基六氫吡啶-1-基)苯甲醛反應而得到。

$MH^+ = 504$  (Rt=4.03 et 4.20分鐘, pH 3.1)

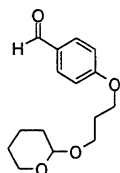
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1.58-1.78 (m, 4H); 1.80-1.88 (m, 4H); 1.98-2.20 (m, 5H); 2.20-2.30 (m, 2H); 2.60-2.68 (m, 4H); 2.70-2.80 (m, 2H); 2.86-2.94 (m, 2H); 3.49 (s, 2H); 3.66-3.73 (m, 2H); 4.14-4.26 (m, 1H); 5.04 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H, NH); 6.89 (d,  $J=6$  Hz, 1H); 6.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H); 7.21 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H); 7.52 (dd,  $J_1=8.4$  Hz,  $J_2=1.2$  Hz, 1H); 7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H); 7.71 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H); 7.98 (d,  $J=6$  Hz, 1H)。

實例 11:

二氫氯酸 3-[4-({4-[(7-氯異喹啉-1-基)胺基]六氫吡啶-1-基}甲基)苯氧基]丙烷-1-醇(化合物 11)



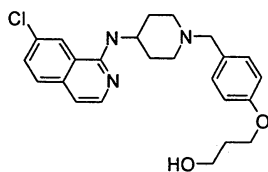
11.1. 4-[3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基]苯甲醛



向 1.31 克 (5.9 毫莫耳) 2-(3-溴丙氧基)四氫-2*H*-吡喃及 0.94 克 (7.7 毫莫耳) 4-羥基苯甲醛溶於 23 毫升 DMF 中之溶液中添加 1.63 克 (11.8 毫莫耳) 碳酸鉀。在室溫下攪拌該混合物 20 小時，然後添加水並用乙酸乙酯提取該所得混合物。用 1 N 氫氧化鈉、用水且然後用飽和氯化鈉水溶液對該有機提取物實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。得到 1.52 克油狀產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 250 MHz)  $\delta$  ppm : 1.45-1.80 (m, 6H); 1.92-2.08 (m, 2H); 3.38-3.58 (m, 2H); 3.70-3.83 (m, 2H); 4.15-4.22 (m, 2H); 4.55-4.60 (m, 1H); 7.13 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J=9$  Hz, 2H), 9.88 (s, 1H, CHO)。

11.2. 二氫氯酸 3-[4-({4-[(7-氯異喹啉-1-基)胺基]六氫吡啶-1-基}甲基)苯氧基]丙烷-1-醇(化合物 11)



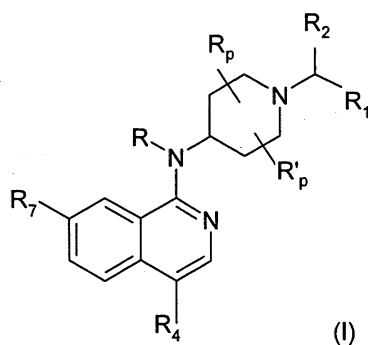
向溶於 6 毫升 1,2-二氯乙烷中之 300 毫克 (1.15 毫莫耳) 7-氯-*N*-(六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺之溶液中添加 302 毫克 (1.15 毫莫耳) 4-[3-(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)丙氧基]苯甲醛。使該混合物在氮氣下攪拌 45 分鐘，且然後添加 316 毫克 (1.3 毫莫耳) 三乙醯氧基硼氫化鈉。在室溫下攪拌該反應基質 18 小時且然後用 1 N 氫氧化鈉水解並用二氯甲烷進行



提取。將50毫升1 N氫氯酸添加至該有機相中且用力攪拌該混合物1小時。分離出酸性水相且然後用2 N氫氧化鈉溶液鹼化並用二氯甲烷進行提取。用飽和氯化鈉水溶液對該有機相實施洗滌，用無水硫酸鈉乾燥且然後在減壓下進行蒸發。得到350毫克白色固體。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  ppm: 1.53-1.63 (m, 2H); 1.80-1.98 (m, 4H); 1.98-2.08 (m, 2H); 2.80-2.88 (m, 2H); 3.40 (s, 2H); 3.52-3.58 (m, 2H); 3.98-4.12 (m, 3H); 4.53 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H, OH); 6.86-6.91 (m, 3H); 7.15 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H, NH); 7.21 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H); 7.62 (dd,  $J_1=8.8$  Hz,  $J_2=2$  Hz, 1H); 7.73 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H); 7.87 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H); 8.46 (d,  $J=2$  Hz, 1H)。

表 1



序號			R	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	鹽及/ 或溶合 物	m.p. (°C)	LC/MS (M+H) <sup>+</sup> ; Rt (分鐘) pH
1			H		OMe	HCl (2/1) H <sub>2</sub> O (2.9/1)	232 (B)	508; Rt=6.56 pH=3.1
2			H	H	Br	HCl (2/1) H <sub>2</sub> O (3.5/1)	293 (M)	446; Rt=5.42 pH=3.1
3			H	H	Br	HCl (2/1) H <sub>2</sub> O (2/1)	224 (M)	440; Rt=4.78 pH=3.1
4			H	H	Cl	HCl (2/1) H <sub>2</sub> O (1.4/1) Et <sub>2</sub> O (0.08/1)	240 (B)	396; Rt=4.90 pH=3.1
序號			R	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	鹽及/ 或溶合 物	m.p. (°C)	LC/MS (M+H) <sup>+</sup> ; Rt (分鐘) pH
5			H	H	OMe	HCl (2/1) H <sub>2</sub> O (1.5/1) Et <sub>2</sub> O (0.2/1)	240 (B)	392; Rt=4.70 pH=3.1
6			H	H	OMe	HCl (2/1) H <sub>2</sub> O (1.8/1) Et <sub>2</sub> O (0.15/1)	205 (B)	348; Rt=4.62 pH=3.1

7			H	H	OMe	HCl (3/1) H <sub>2</sub> O (1.5/1)	235 (B)	467; Rt=7.3 pH=7
8			H	H	Cl	HCl (3/1) H <sub>2</sub> O (2.3/1)	210 (M)	471; Rt=8.83 pH=7
9			H	H	Cl	HCl (3/1) H <sub>2</sub> O (3/1)	245 (B)	479; Rt=8.94 pH=2.2
序號			R	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	鹽及/ 或溶合 物	m.p. (°C)	LC/MS (M+H) <sup>+</sup> ; Rt (分鐘) pH
10			H	H	Cl		103 (B)	504; Rt=4.03 及4.20 pH=3.1
11			H	H	Cl	HCl (2/1) H <sub>2</sub> O (2.7/1)	171 (K)	426; Rt=4.67 pH=3.1

本發明之化合物已經受藥理測試。由此測定其對黑色素集中激素(MCH)受體1即MCH<sub>1</sub>的親和性。

該等測試係量測本發明化合物對MCH之MCH<sub>1</sub>受體之活體外活性。

## 結合研究

本發明化合物對於該等MCH受體之親和性之量測係藉由研究對MCH之放射性標記衍生物與MCH<sub>1</sub>受體結合之置換來實施。根據下文所述方法在大鼠及/或小鼠腦膜製備物上實施該研究。

預期著進行結合研究，在包含MgCl<sub>2</sub> 5 mM、CaCl<sub>2</sub> 1 mM之HEPES緩衝液25 mM(pH: 7.4)中稀釋該等腦，藉助Polytron混合器對其實施均質化3次20秒(速度25)，且然後在22,000 rpm下及在+4°C下進行超離心30分鐘。於同一緩衝液中吸收離心沉澱物且將該等膜分成數等份並在-80°C冷凍下貯存直至使用時。

使該等膜溫熱至室溫且然後在測試化合物及50 pM基於MCH之放射性標記分子 [<sup>125</sup>I]-Tyr-S36057(由Perkin-Elmer銷售之8-胺基-3,6-二氧基辛醯基MCH 6-17)存在下於包含MgCl<sub>2</sub> 5mM、CaCl<sub>2</sub> 1 mM、桿菌肽140毫克/公升、菲咯啉1 mM及0.2%牛血清白蛋白之HEPES緩衝液25 mM(pH: 7.4)中進行培育。在室溫下實施該培育30分鐘，且然後藉由快速添加補充有0.2%牛血清白蛋白之冰冷HEPES緩衝液25 mM(pH: 7.4)且藉由經由於0.1%聚伸乙基亞胺水溶液中預培育2小時之GF/B玻璃纖維過濾器實施過濾來停止該培育。藉助Gamma閃爍計數器量測保留在該等過濾器上之放射能。在1 μM非放射性標記S36057存在下測定非專一性結合。該專一性結合由總結合與非專一性結合之間之差來得到。本發明化合物之抑制活性藉助抑制50%該專一性結合

(IC<sub>50</sub>)之濃度來表示。

在本發明範圍中，該等化合物之IC<sub>50</sub>值通常小於10 $\mu$ M。

式(I)之化合物較佳具有小於1  $\mu$ M，更佳小於或等於100 nM且甚至更佳小於或等於10 nM之IC<sub>50</sub>值。

舉例而言，實例3之化合物在大鼠中具有9 nM之IC<sub>50</sub>且在小鼠中具有5 nM之IC<sub>50</sub>。

#### 藥理進食模型：

MCH受體1拮抗劑之活性可藉助在大鼠(幼鼠，重80至150克)上所實施之測試進行藥理學控制。

該測試包括：經由人工實施之MCH之i.c.v.(腦室內)注射來誘導進食行為。將肽溶解緩衝液(不含MCH)i.c.v.注射至第一對照組使得可量化由MCH所造成效應之大小。

在i.c.v.治療之前1或2小時經口投與本發明化合物。

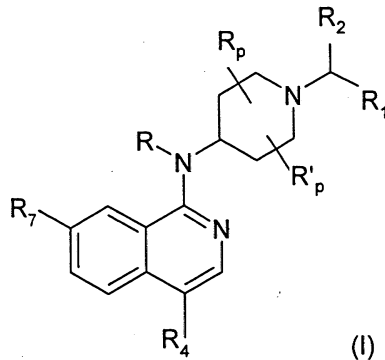
本發明化合物之效應藉助其可導致的預先由i.c.v.注射MCH所誘導之進食之減少來量測。

該產物之專一性作用可藉由使用另一促進食欲的肽(例如NPY)來評價，該肽亦經由i.c.v.途徑來注射。因而，對MCH<sub>1</sub>受體具專一性之產物對由另一促進食欲的肽(例如NPY)所誘導之進食將不產生作用。

本發明化合物可用於製備藥物，尤其製備MCH之MCH<sub>1</sub>受體拮抗劑之藥物。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於通式(I)之1-胺基異喹啉衍生物：



其中，R為H、C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-烷基、-CH<sub>2</sub>-C=CH、C<sub>2-4</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X為O或SO<sub>2</sub>；R<sub>1</sub>為視情況可經取代之芳基或雜芳基；R<sub>2</sub>為H或C<sub>1-5</sub>-烷基；R<sub>4</sub>為H、C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X為S、SO或SO<sub>2</sub>，或者另一選擇是R<sub>4</sub>為C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基，該等基團視情況可經取代，或者另一選擇是R<sub>4</sub>為視情況可經C<sub>1-3</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-氟代烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基(該等基團視情況可經取代)取代之雜環；R<sub>7</sub>為H、鹵素、C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>1-5</sub>-烷氧基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷氧基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)、-CN、-COOH、-C(O)O-C<sub>1-3</sub>-烷

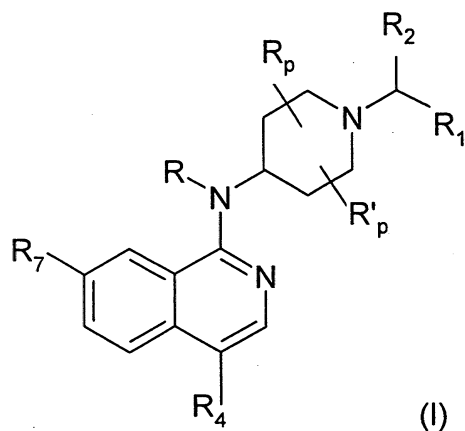
基、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{X}-\text{C}_{1-3}$ -烷基，其中X為S、SO或 $\text{SO}_2$ ，或者另一選擇是 $\text{R}_7$ 為 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{C}_{1-3}$ -伸烷基 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ -烷基、芳基、 $-\text{O}$ -芳基或雜芳基，該等基團視情況可經取代； $\text{R}_p$ 及 $\text{R}'_p$ 為H或 $\text{C}_{1-5}$ -烷基，或者另一選擇是 $\text{R}_p$ 及 $\text{R}'_p$ 一起形成單鍵或 $\text{C}_{1-4}$ -伸烷基；  
該等衍生物可為鹼或酸加成鹽之形式，且亦可為其水合物或溶合物之形式。

本發明亦關於該等衍生物之製備方法及其治療用途。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種對應下列通式(I)之化合物：



其中，

- R表示氫原子或C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-烷基、-CH<sub>2</sub>-C=CH、C<sub>2-4</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示O或SO<sub>2</sub>；
- R<sub>1</sub>表示芳基或雜芳基；該芳基及雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；
- R<sub>2</sub>表示氫原子或C<sub>1-5</sub>-烷基或C<sub>1-3</sub>-氟代烷基；
- R<sub>4</sub>表示氫原子或C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>4-6</sub>-環烷基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基；該等基團芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳



基、 $C_{1-3}$ -伸烷基-O- $C_{1-3}$ -伸烷基-芳基、雜芳基及 $C_{1-3}$ -伸烷基-雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

或者另一選擇為 $R_4$ 表示雜環基團；該雜環視情況可經 $C_{1-3}$ -烷基、-C(O)- $C_{1-5}$ -烷基、-C(O)- $C_{1-5}$ -氟代烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基- $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基-芳基或 $C_{1-3}$ -伸烷基-雜芳基取代；該等 $C_{1-3}$ -伸烷基-芳基及 $C_{1-3}$ -伸烷基-雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

- $R_7$ 表示氫原子或鹵素原子或 $C_{1-5}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -氟代烷基、 $C_{1-5}$ -烷氧基、 $C_{1-3}$ -氟代烷氧基、 $C_{1-3}$ -伸烷基-(OH)、-CN、-COOH、-C(O)O- $C_{1-3}$ -烷基、-NO<sub>2</sub>或-X- $C_{1-3}$ -烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為 $R_7$ 表示-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-3}$ -伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)- $C_{1-3}$ -烷基、芳基、-O-芳基或雜芳基；該等芳基、-O-芳基及雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

- $R_p$ 及 $R'_p$ 相互獨立地表示氫原子或 $C_{1-5}$ -烷基，

或者另一選擇為 $R_p$ 及 $R'_p$ 一起形成單鍵或基團 $C_{1-4}$ -伸烷基；

- Z表示鹵素原子或 $C_{1-5}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -氟代烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基- $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{1-5}$ -烷氧基、 $C_{1-3}$ -氟代烷氧基、 $C_{1-3}$ -伸烷基-O- $C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基-(OH)、NO<sub>2</sub>、-CN、-SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-X- $C_{1-3}$ -烷基或 $C_{1-3}$ -伸烷基-X- $C_{1-3}$ -烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為Z表示視情況可經鹵素原子或基團C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-5</sub>-烷氧基或C<sub>1-3</sub>-氟代烷基取代之苯基，

或者另一選擇為Z表示-C=C-R<sub>c</sub>型之炔基，其中R<sub>c</sub>表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-6</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>或C<sub>1-6</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示-C<sub>4-6</sub>-伸烷基-OR<sub>d</sub>，

或者另一選擇為Z表示經C<sub>1-3</sub>-烷基取代之四唑基團，

或者另一選擇為Z表示-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基、-C(O)O-C<sub>1-4</sub>-烷基或-C(O)-C<sub>3-6</sub>-環烷基，

或者另一選擇為Z表示氧代基，

或者另一選擇為Z表示-O-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示-C<sub>4-6</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示-O-C<sub>0-3</sub>-伸烷基-雜環，其視情況可經一或多個C<sub>1-3</sub>-烷基、氧代基或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基取代，

或者另一選擇為Z表示-O-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>，

或者另一選擇為Z表示視情況可經-O-R<sub>d</sub>取代之-O-C<sub>0-3</sub>-伸烷基-C<sub>5-7</sub>-環烷基，

或者另一選擇為Z表示視情況可經一或多個C<sub>1-3</sub>-烷基、氧代基或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基取代之-NR<sub>e</sub>-C<sub>0-3</sub>-伸烷基-雜環，

或者另一選擇為Z表示-NR<sub>e</sub>-C<sub>2-5</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>，

或者另一選擇為Z表示視情況可經一或多個C<sub>1-3</sub>-烷基

取代之-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基，

或者另一選擇為Z表示-CONH-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示-CONH-C<sub>1-5</sub>-伸烷基-O-R<sub>d</sub>，

或者另一選擇為Z表示-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C(O)-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，

或者另一選擇為Z表示稠合或螺環烷雙環二胺基雜環，

或者另一選擇為兩個相鄰基團Z一起形成C<sub>1-3</sub>-伸烷基二氧基；

- R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>相互獨立地表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基，

或者另一選擇為R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>與帶有它們之氮原子一起形成視情況可經一或多個C<sub>1-3</sub>-烷基、氧代基、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、羥基、C<sub>1-3</sub>-烷氧基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)或-C(O)-C<sub>1-3</sub>-烷基取代之雜環；

- R<sub>d</sub>表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基；

- R<sub>e</sub>表示氫原子或C<sub>1-3</sub>-烷基；

該化合物可為鹼或酸加成鹽之形式，且亦可為其水合物或溶合物，及亦可為其對映異構體及非對映異構體及其混合物之形式。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於：

- R<sub>p</sub>及R'<sub>p</sub>相互獨立地表示氫原子；

- R表示氫原子或C<sub>1-5</sub>-烷基或-C(O)C<sub>1-3</sub>-烷基；

- R<sub>1</sub>表示芳基或雜芳基；該芳基及雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

- $R_2$  表示氫原子；

- $R_4$  表示：

氫原子或  $C_{1-5}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -氟代烷基或  $C_{1-3}$ -伸烷基-O- $C_{1-3}$ -烷基，

雜環基團；該雜環基團視情況可經  $C_{1-3}$ -伸烷基-芳基取代，

或者另一選擇為  $R_4$  表示芳基；該芳基視情況可經一或多個相同或不同基團 Z 取代；

- $R_7$  表示鹵素原子或  $C_{1-5}$ -烷氧基；

- Z 表示鹵素原子、 $C_{1-5}$ -烷氧基或視情況可經  $C_{1-3}$ -氟代烷基取代之苯基，

或者另一選擇為 Z 表示  $-C=C-R_c$  型炔基，其中  $R_c$  表示氫原子、 $C_{1-6}$ -伸烷基-O- $R_d$  或  $C_{1-6}$ -伸烷基- $NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為 Z 表示  $-C_{4-6}$ -伸烷基- $OR_d$ ，

或者另一選擇為 Z 表示經  $C_{1-3}$ -烷基取代之四唑基，

或者另一選擇為 Z 表示  $-NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為 Z 表示  $-C_{4-6}$ -伸烷基- $NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為 Z 表示  $-O-C_{1-5}$ -伸烷基- $NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為 Z 表示  $-O-C_{0-3}$ -伸烷基-雜環，該  $-O-C_{0-3}$ -伸烷基-雜環基團視情況可經一或多個  $C_{1-3}$ -烷基或氧代基取代，

或者另一選擇為 Z 表示  $-O-C_{1-5}$ -伸烷基-O- $R_d$ ，

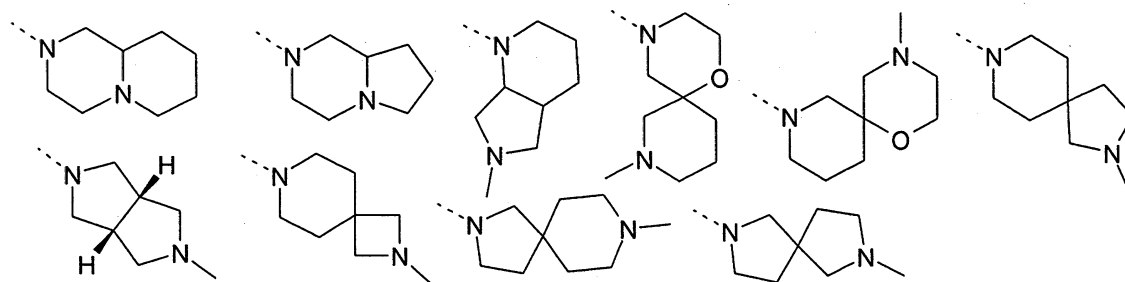
或者另一選擇為 Z 表示  $-NR_e-C_{2-5}$ -伸烷基-O- $R_d$ ，

或者另一選擇為 Z 表示  $-O-C_{1-3}$ -伸烷基-雜芳基，

或者另一選擇為Z表示 $-\text{CONH}-\text{C}_{1-5}$ -伸烷基 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ，

或者另一選擇為Z表示 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -伸烷基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_a\text{R}_b$ ，

或者另一選擇為Z表示選自下列之稠合或螺環烷雙環二胺基雜環：



其中虛線表示連接至式(I)之分子之其餘部分的位置點，而實線表示甲基取代基；

•  $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_b$ 相互獨立地表示 $\text{C}_{1-3}$ -烷基，

或者另一選擇為 $\text{R}_a$ 及 $\text{R}_b$ 和它們與之連接之氮原子一起形成視情況可經一或多個基團氧代基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 或羥基取代之雜環；

•  $\text{R}_d$ 表示氫原子或 $\text{C}_{1-3}$ -烷基；

•  $\text{R}_e$ 表示 $\text{C}_{1-3}$ -烷基；

該化合物可為鹼或酸加成鹽之形式，且亦可為其水合物或溶合物，及亦可為其對映異構體及非對映異構體及其混合物之形式。

3. 如請求項1及2中任一項之式(I)化合物，其特徵在於：

•  $\text{R}_p$ 及 $\text{R}'_p$ 相互獨立地表示氫原子；

•  $\text{R}$ 表示氫原子；

•  $\text{R}_1$ 表示苯基、萘基或苯并-1,3-間二氧環戊烯基；該苯

基、萘基或苯并-1,3-間二氧環戊烯基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

- $R_2$ 表示氫原子；

- $R_4$ 表示：

氫原子，

苯基；該苯基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

- $R_7$ 表示氯原子或溴原子，或甲氧基；

- Z表示氟原子或氯原子，

或者另一選擇為Z表示 $-NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為Z表示-O-伸丙基 $-NR_aR_b$ ，

Z表示-O-氮雜環庚烷基，該-O-氮雜環庚烷基視情況可經一或多個甲基取代，

或者另一選擇為Z表示-O-伸丙基 $-OR_d$ ；

- $R_a$ 及 $R_b$ 相互獨立地表示甲基，

或者另一選擇為 $R_a$ 及 $R_b$ 和它們與之連接的氮原子一起形成吡咯啉基或六氫吡啶基；

- $R_d$ 表示氫原子；

該化合物可為鹼或酸加成鹽之形式，且亦可為其水合物或溶合物，及亦可為其對映異構體及非對映異構體及其混合物之形式。

4. 如請求項1之式(I)化合物，其特徵在於：

- R表示氫原子或 $C_{1-5}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -氟代烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基- $C_{3-6}$ -環烷基、 $-C(O)-C_{1-5}$ -烷基- $CH_2-C\equiv$

CH、C<sub>2-4</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示O或SO<sub>2</sub>；

- R<sub>1</sub>表示芳基或雜芳基；該芳基及雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；
- R<sub>2</sub>表示氫原子或C<sub>1-5</sub>-烷基；
- R<sub>4</sub>表示氫原子或C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示C<sub>1-3</sub>-伸烷基-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基；該等芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-芳基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-O-C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基、雜芳基及C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

或者另一選擇為R<sub>4</sub>表示雜環基團；該雜環視情況可經C<sub>1-3</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-烷基、-C(O)-C<sub>1-5</sub>-氟代烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-C<sub>3-6</sub>-環烷基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基或C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基取代；該等C<sub>1-3</sub>-伸烷基-芳基及C<sub>1-3</sub>-伸烷基-雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團Z取代；

- R<sub>7</sub>表示氫原子或鹵素原子或C<sub>1-5</sub>-烷基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷基、C<sub>1-5</sub>-烷氧基、C<sub>1-3</sub>-氟代烷氧基、C<sub>1-3</sub>-伸烷基-(OH)、-CN、-COOH、-C(O)O-C<sub>1-3</sub>-烷基、-NO<sub>2</sub>或-X-C<sub>1-3</sub>-烷基，其中X表示S、SO或SO<sub>2</sub>，

或者另一選擇為  $R_7$  表示  $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-3}$ -伸烷基  $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-C(O)-C_{1-3}$ -烷基、芳基、 $-O$ -芳基或雜芳基；該等芳基、 $-O$ -芳基及雜芳基視情況可經一或多個相同或不同基團  $Z$  取代；

- $R_p$  及  $R'_p$  相互獨立地表示氫原子或  $C_{1-5}$ -烷基，

或者另一選擇為  $R_p$  及  $R'_p$  一起形成單鍵或  $C_{1-4}$ -伸烷基；

- $Z$  表示鹵素原子或  $C_{1-5}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -氟代烷基、 $C_{3-6}$ -環烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基  $-C_{3-6}$ -環烷基、苯基、 $C_{1-5}$ -烷氧基、 $C_{1-3}$ -氟代烷氧基、 $C_{1-3}$ -伸烷基  $-O-C_{1-3}$ -烷基、 $C_{1-3}$ -伸烷基  $-(OH)$ 、 $NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-X-C_{1-3}$ -烷基或  $C_{1-3}$ -伸烷基  $-X-C_{1-3}$ -烷基，其中  $X$  表示  $S$ 、 $SO$  或  $SO_2$ ，

或者另一選擇為  $Z$  表示  $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-3}$ -伸烷基  $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)-NR_aR_b$ 、 $-C(O)-C_{1-3}$ -烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ -烷基或  $-C(O)-C_{3-6}$ -環烷基，

或者另一選擇為  $Z$  表示氧代基，

或者另一選擇為  $Z$  表示  $-O-C_{1-5}$ -伸烷基  $-NR_aR_b$ ，

或者另一選擇為兩個相鄰基團  $Z$  一起形成  $C_{1-3}$ -伸烷基二氧基；

- $R_a$  及  $R_b$  相互獨立地表示氫原子或  $C_{1-3}$ -烷基或  $-C(O)-C_{1-3}$ -烷基，

或者另一選擇為  $R_a$  及  $R_b$  與帶有它們之氮原子一起形成視情況可經一或多個  $C_{1-3}$ -烷基或氧代基取代之雜環；

該化合物可為鹼或酸加成鹽之形式，且亦可為其水合物或溶合物，及亦可為其對映異構體及非對映異構體及其

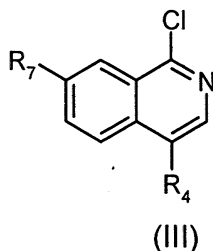


混合物之形式。

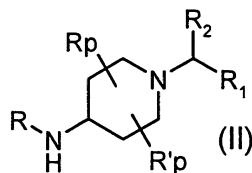
5. 如請求項1之化合物，其選自：

- 4-(4-氯苄基)-7-甲氧基-N-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]異喹啉-1-胺二氫氯酸，
- 7-溴-N-[1-(2-萘甲基)六氫吡啶-4-基]異喹啉-1-胺二氫氯酸，
- N-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-溴異喹啉-1-胺二氫氯酸，
- N-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-氯異喹啉-1-胺二氫氯酸，
- N-[1-(1,3-苯并間二氧環戊烯-5-基甲基)六氫吡啶-4-基]-7-甲氧基異喹啉-1-胺二氫氯酸，
- N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺二氫氯酸，
- N-(1-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)-7-甲氧基異喹啉-1-胺三氫氯酸，
- 7-氯-N-(1-{4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]-3-氟苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺三氫氯酸，
- 7-氯-N-(1-{4-[(1-甲基氮雜環庚烷-4-基)氧基]苄基}六氫吡啶-4-基)異喹啉-1-胺三氫氯酸，
- 7-氯-N-{1-[4-(4-吡咯啶-1-基六氫吡啶-1-基)苄基]六氫吡啶-4-基}異喹啉-1-胺，
- 3-[4-({4-[(7-氯異喹啉-1-基)胺基]六氫吡啶-1-基}甲基)苄氧基]丙烷-1-醇二氫氯酸。

6. 一種製備如請求項1至5中任一項之式(I)化合物之方法，其特徵在於使通式(III)化合物



其中  $R_4$  及  $R_7$  如請求項1之通式(I)中所定義，與通式(II)化合物反應：



其中  $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_p$  及  $R'_p$  如請求項1之通式(I)中所定義。

7. 一種藥物，其特徵在於其包含如請求項1至5中任一項之式(I)化合物、或該化合物與醫藥上可接受之酸之加成鹽，或該式(I)化合物之水合物或溶合物。
8. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含至少一種如請求項1至5中任一項之式(I)化合物、或該化合物之醫藥上可接受之鹽、水合物或溶合物，及亦包括至少一種醫藥上可接受之賦形劑。
9. 一種如請求項1至5中任一項之式(I)化合物之用途，其係用以製備用於治療任何與  $MCH_1$  受體有關之功能障礙疾病之藥物。
10. 一種如請求項1至5中任一項之式(I)化合物之用途，其係

用以製備用於治療肥胖症、脂肪團、尿失禁、代謝疾病及其相關病狀(諸如糖尿病、心血管病及X症候群)及用於治療與壓力有關之病狀(例如焦慮及抑鬱)之藥物。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

