



申請日期	86.5.1
案號	86105765
類別	C09D403/10, A61K31/33

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

470745

發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	六氫-吡啶並[4,3-b]吲哚衍生物
	英文	Hexahydro-pyrido[4,3-b]indole derivatives
二、發明 人	姓名	1. 肯尼斯 (Ludo E.J. KENNIS) 2. 馬坦士 (Josephus C. MERTENS)
	國籍	1. - 2. 皆比利時
	住、居所	1. - 2. 皆 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
三、申請人	姓名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
	代表人 姓名	汪狄克 Dirk Wante

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期 西元1996年 案號 96.201.450.2，☐有 ☒無主張優先權
5月23日

歐洲

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



五、發明說明 (1)

本發明關於具有在精神疾病之醫療潛力之六氫-吡啶並[4,3-b]吡啶衍生物，及其製備方法；另尚關於含有此等衍生物之組成物，以及其在醫藥上之用途。

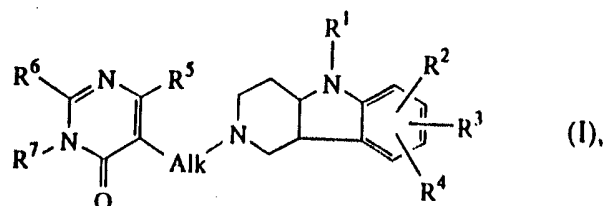
若干六氫-吡啶[4,3-b]吡啶化合物，在2位帶有被取代的苯基和-羥基和烷基者，經證明因具阻斷中樞神經系統多巴胺受體之能力而有抗拮性質，已見於J. Med. Chem. (醫藥化學誌) 22:677-683 (1979)及J. Med. Chem. 29:2093-2099 (1986)，而J. Med. Chem. 23:949-952 (1980)則敘述4a, 9b-反式-8-氟-5-(4-氟苯基)-2-[4-(4-氟苯基)-4-羥-丁基]-2,3,4,4a,5,9b-六氫-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶鹽酸鹽為一種能阻斷多巴胺受體之類神經病症狀用劑。

本發明所欲解決之問題除提在同一劑量具有中樞多巴胺抗拮活性外亦提供中樞血清素抗拮活性之化合物，其係被認為有利於作為具潛力之抗精神病藥物之結合。

本發明之化合物在結構上乃異於已列舉之化合物，其差異處在於其三環的六氫-吡啶[4,3-b]吡啶部分（亦稱作六氫- γ -吡啶部分）在位置2處不變地被帶有嘧啶基衍生物之烷基所取代；以及依其可觀之藥理性質，尤其是除了優異之中樞多巴胺拮抗活性之外，本發明化合物亦具有強力之中樞血清素抗拮活性。

本發明有關如下式之化合物

五、發明說明(2)



其N-氧化物、藥理上可接受之加成鹽以及立體化學異構物，其中

Alk 為C₁₋₆烷二基；

R¹ 為氫、C₁₋₆烷基、芳基、或芳基C₁₋₆烷基；

R²、R³及R⁴各自獨立而選自氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、氫硫基、胺基、單-及雙(C₁₋₆烷基)胺基、羧基、C₁₋₆烷氧基羰基及C₁₋₆烷基羰基；

R⁵ 為氫、C₁₋₆烷基、苯基或苯基C₁₋₆烷基；

R⁶ 為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、或式-NR⁸R⁹之基，其中R⁸及R⁹為各自獨立而選自氫、C₁₋₆烷基、苯基或苯基C₁₋₆烷基；

R⁷ 為氫或C₁₋₆烷基；或

R⁶與R⁷合併而可成如式-R⁶-R⁷-之二價基，

其中-R⁶-R⁷-代表

-CH₂-CH₂-CH₂- (a-1),

-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-2),

-CH=CH-CH₂- (a-3),

-CH₂-CH=CH- (a-4) 或

-CH=CH-CH=CH- (a-5);

其中該(a-1)至(a-5)等基之一或兩個氫原子各自獨立而可

五、發明說明 (3)

被鹵基、C₁₋₆烷基、芳基C₁₋₆烷基、三氟甲基、胺基、羥基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₁₀烷基羰氧基所置換；或於其間可能有兩個成對之氫原子被C₁₋₆仲烷基或芳基C₁₋₆仲烷基所置換；或

-R⁶ -R⁷ -也可以是

- | | |
|---|----------|
| -S-CH ₂ -CH ₂ - | (a-6), |
| -S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-7), |
| -S-CH=CH- | (a-8), |
| -NH-CH ₂ -CH ₂ - | (a-9), |
| -NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-10), |
| -NH-CH=CH- | (a-11), |
| -NH-CH=N- | (a-12), |
| -S-CH=N- | (a-13) 或 |
| -CH=CH-O- | (a-14); |

其中在(a-6)至(a-14)等基中之一個或其間可能之二或三個氫原子可以被C₁₋₆烷基或芳基所取代；以及芳基為苯基或被一、二或三個選自鹵基、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、氫硫基、胺基、單-及雙(C₁₋₆烷基)胺基、羧基、C₁₋₆烷氧基羰基和C₁₋₆烷基羥基所取代之取代基。

作為前述之定義以及在下文之中，鹵基是指氟、氯、溴、和碘等基；C₁₋₆烷基定義為直與支鏈之飽和烴基而具有1至6個碳原子，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基乙基、戊基、己基、3-甲基丁基、2-甲基戊基等；C₁₋₁₀烷基意為包含C₁₋₆烷基及更高而與之相似具有7至10個碳原子者，例如庚基、辛基

五、發明說明(4)

、壬基、癸基等；C₁₋₂烷二基定義為二價直鏈飽和烴基而具1或2個碳原子之如：伸甲基及1,2-乙烷二基；C₁₋₆烷二基意為含C₁₋₂烷二基及與之相似之更高之直及交鏈飽和而具3至6個碳原子之烴化物，例如1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基等；C₁₋₆伸烷基一詞定義為二價直式支鏈而有1至6個碳原子之伸烷基，如伸甲基、伸乙基、1-伸丙基、1-伸丁基、1-伸戊基、1-伸己基等。

如上所述在藥理上可接受之加成鹽意指在治療上有效之無毒性酸和無毒性鹼之加成鹽形式而可形成如式(I)者。式(I)化合物之呈現於其自由形式如一種鹼者，可以用適當之酸處理該自由鹼而被轉化成其酸加成鹽。適當之酸包含例如無機酸之如氫鹵酸，例如鹽酸或氫溴酸；硫酸；硝酸，磷酸等；或有機酸之如乙酸、丙酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己胺基磺酸(Cyclamic acid)、水楊酸、對-胺基水楊酸、4,4'-次甲基雙(3-羥-2-萘甲酸)(Pamoic acid)等。

式(I)化合物之呈現於其如酸之自由形式者，亦即具有至少一個酸質子，可以用適合之有機或無機鹼處理該自由酸形式而轉化成藥理上可接受之鹼性加成鹽。適當之鹼鹽形式包含例如銨鹽、鹼和鹼土金屬鹽、亦即鋰、鈉、鉀、鎂、鈣等之鹽，有機鹼之鹽則如N,N'-二苯甲乙烷二胺

五、發明說明(6)

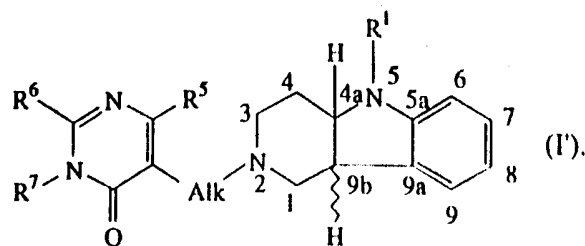
(Benzathine), N-甲基-(1-胺基-1-脫氧-D-山梨糖醇(N-methyl-D-glucamine), N,N'-雙(脫羥-松香基)-乙烯二胺(Hydrabamine)之鹽, 和例如精胺酸、賴胺酸等胺基酸之鹽。

反之, 該等鹽之形式可以用適當之鹼或酸處理而變成自由酸或鹼之形式。

用於上文之加成鹽一詞也包含式(I)化合物及其鹽之溶劑化物。此種溶劑化物為例如水合物, 醇化物等。

立體化學異構物形式一詞用於上述定義為可能由式(I)化合物具有之不同異構體及構形。除非另有指定, 化合物之化學名稱表示一種混合物, 尤其是所有可能的立體化學和構形上之異構物形式的消旋性混合物, 該等混合物包含所有基本分子結構的非對映異構物、對映異構體及/或異形異構物。式(I)化合物的所有立體化學異構物形狀, 其為單純形式或互相混合兩者均在本發明所包容範圍之內。

表示於式(I)化合物三環中的編號, 依化學摘要(Cheical Abstract)所訂命名原則見於式(I')之中:



式(I)化合物存在有「順」式或「反」式異構體。根據化學摘要命名原則, 此兩詞彙是指六氫-吡啶並[4,3-b]吡

五、發明說明(6)

咪部份在4a和9b碳原子上的氮原子之形態。當兩氮原子在六氫-吡啶並[4,3-b]咪咪部份所決定之中間平面之同一側，則該形態以「順」式表示，否則，該形態以「反」式表示。

式(I)化合物之N-氧化物形式意指所包含之式(I)化合物之中，一或若干個氮原子被氧化而成所謂N-氧化物。

一組特別之化合物為式(I)化合物中(a-1)至(a-5)各基中之一或兩個氮原子各自獨立而為C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羥基或C₁₋₁₀烷基羰氧基所置換；而且在(a-6)至(a-14)各基中之一或其間可能兩個氮原子各自獨立而為C₁₋₆烷基所置換者。

一組有意義之化合物為式(I)化合物，其中之R⁶和R⁷合併形成一個二價基如式-R⁶-R⁷，尤其是如式(a-1)、(a-5)、(a-6)或(a-8)之二價基，其中氮原子之一可被C₁₋₆烷基，特別是甲基，所置換；而R⁵為苯基或C₁₋₆烷基，而且較佳為甲基。

特別之一組化合物為如式(I)化合物，其中之Alk為C₁₋₆烷二基。

另一特別之一組化合物為如式(I)化合物，其中R¹為氮、C₁₋₆烷基或被鹵基取代之苯基。

再另一特別之一組化合物為如式(I)化合物，其中R²為鹵基或C₁₋₆烷氧基，尤其為甲氧基者；而R³與R⁴為氮。

較佳化合物為如式(I)之化合物，其中六氫-吡啶並[4,

五、發明說明(7)

3-b] 吡啶部份在4a碳原子上之氮原子與在9b碳原子上之氮原子之間的形態為反式。

更佳之式(I)化合物為其中之 R^1 為氫， R^2 為鹵基並位於六氫-吡啶並[4,3-b]吡啶部份的8位， R^3 與 R^4 兩者為氫；Alk為 C_{1-2} 烷二基， R^5 為苯基或甲基；而 R^6 與 R^7 合併形成雙價基如式 $-R^6-R^7-$ ，尤其是如式(a-1)、(a-5)、(a-6)或(a-8)之雙價值，其中氮原子之一可被甲基置換。

最佳之式(I)化合物為

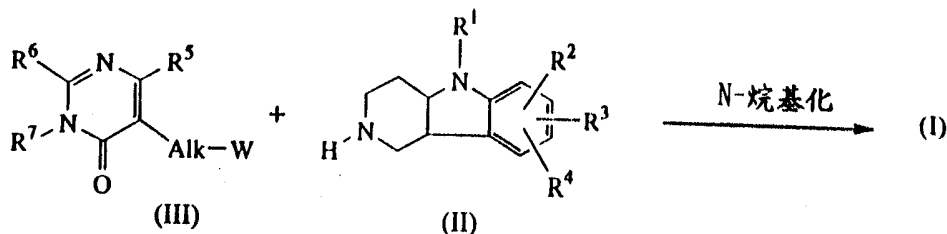
3-〔2-(8-氟-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)乙基〕-2-甲基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-4-酮；
6-〔2-(8-氟-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)乙基〕-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮；
和

6-〔2-(8-氟-1,3,4,4a,5,9b-四氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)乙基〕-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮；
其立體異構物形式和在藥理上可接受之加成鹽，以及其N-氧化物之形式。

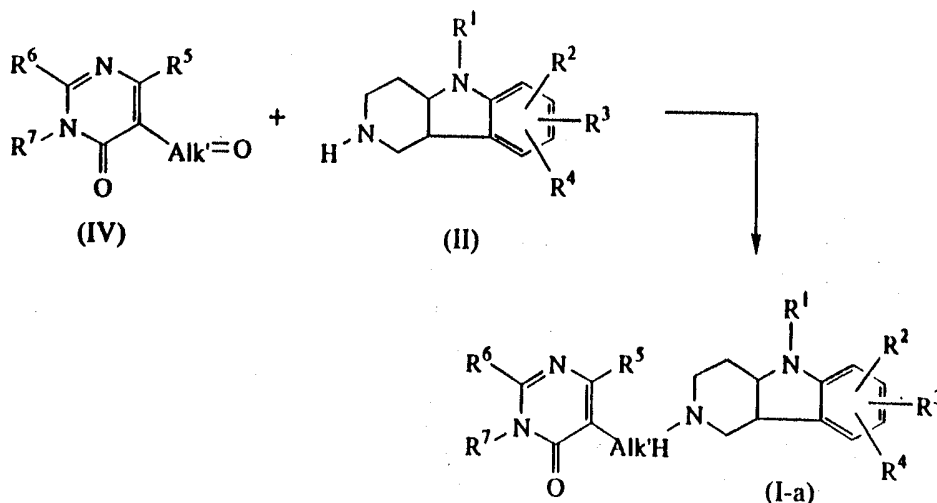
本發明之化合一般可以用式(III)中間物對式(II)中間物以N-烷基化而製備，其中W為一適當之釋離基，例如氯基、溴基、甲磺氧基或苯磺氧基。反應可以在無作用之惰性溶劑中進行，其如在甲苯、二氯甲烷、甲基異丁基酮或N,N-二甲基甲醯胺中，存在可適用之鹼，例如碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙基胺，並可選擇存有碘化鉀。攪拌可以提高反

五、發明說明(8)

應速率。反應可以在室溫和迴流溫度間之溫度範圍內輕易進行。



式(I)化合物中，Alk之碳原附接至六氫-吡啶並[4,3-b]吡啶部份之位置2處之氮原子者具有至少一個氫原子者，該化合物係以式[I-a]表示，且其Alk以Alk'H代表，此等化合物可以用式(IV)之醛或酮對式(II)中間物行還原性的N-烷基化而製成，其中之-Alk'=O部份係利用氧代基取代兩個成對之氫原子而衍自-Alk'H₂部份，其係依照業者已知之還原性N-烷基化程序進行。



該還原性N-烷基化作用可以在對反應呈惰性之溶劑中進行，例如在二氯甲烷、乙醇、甲苯或其間之混合物之中，並且存在有還原劑，例如硼氫化物，例如硼氫化鈉、氰硼氫

五、發明說明(9)

化鈉或三乙醯氧基氫化硼。也可以便利使用氫作還原劑，與適當之觸媒化合，例如在炭上之鈹或在炭上之鉑。如用氫作還原劑，可以加入脫水劑至反應混合物中而較有利，例如第三丁氧鋁。為防非所期望之其他氫化發生於反應物中之功能基和反應成物之中，也可以加入適當觸媒毒劑至反應混合物之中而較有利，其如噻吩或喹啉-硫。為提高反應速率，溫度可以提昇至在室溫與反應混合物迴流溫度之間的範圍並適當升高氫氣之壓力。

式(I)化合物另可依據業者習知對基轉變之反應予以轉化而製備。

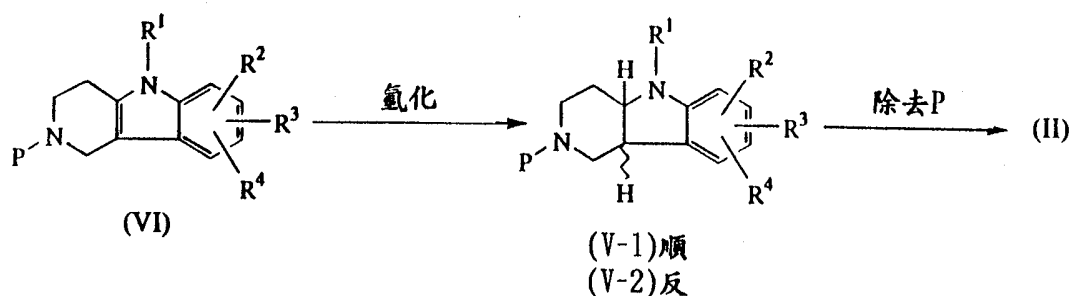
式(I)之化合物也可以依業者已知將三價氮轉化為其N-氧化物形式之程序使之轉化成對應之N-氧化物。該N-氧化反應一般可以使式(I)之起始原料與一適當之有機或無機過氧化物反應而進行。適當無機過氧化物包括例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬之過氧化物，如過氧化鈉、過氧化鉀；適當之有機過氧化物可包括過氧酸之如苯羧過氧酸(Benzenecarboperoxoic acid)或鹵代苯羧過氧酸，如3-氯苯羧過氧酸；過氧代烷酸，如過氧代乙酸；烷基過氧化氫，如第三丁基過氧化氫。適合之溶劑為例如水、低醇類如乙醇等；烴化物如甲苯；酮類如2-丁酮；鹵化烴化物如二氯甲烷，以及此等溶劑之混合物。

如式(II)之中間物一般可以製備如下節之所概述，若干式(II)之中間物業者可自J. Med. Chem. (醫藥化學誌) 22:677-683(1979)和J. Med. Chem. 29:2093-2099(1986)

五、發明說明(10)

查得。

例如，式(II)中間物可以將式(VI)中間物氫化而製得，其中 R^1 為氫而P為適當之保護基如苯甲基者，並於隨後除去保護基P。例如，當P為苯甲基，P可以用碳上鈀在無反應溶劑中，以氫行觸媒氫化而予除去。

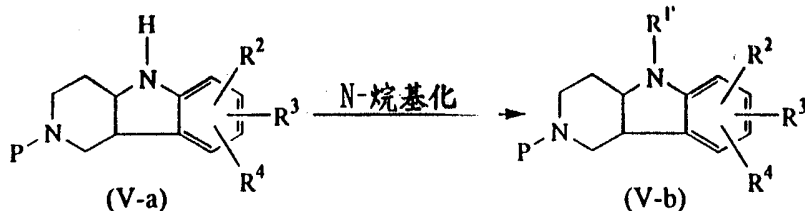


該氫化反應可以產生式(V-1)之中間物，其中六氫-吡啶並[4,3-b]吡啶部份在4a碳原子上之氫原子與在9b碳原子上之氫原子之間之形態定義為順式，當式(VI)中間物受公知觸媒氫化程序之如在對反應呈惰性之溶劑如甲醇或甲醇氫液中，在存有適當觸媒如Raney鎳或碳上鈀者，並有氫存在時予以攪拌。為提高反應速率，可在室溫與反應混合物迴流溫度間之範圍升高溫度、並升高氫氣壓力。式(V-2)之中間物，其中在六氫-吡啶並[4,3-b]吡啶部份之4a碳原子上氫原子與在9b碳原子上之氫原子之間之形態被定義為反式，可以用適當藥劑例如 BH_3 -四氫呋喃複合物在無反應惰性溶劑如四氫呋喃之中，處理式(VI)中間物而製成，見於J. Med. Chem. 23:949-952 (1980)；或用 $NaBH_4$ 在無反應惰性溶劑之如2-甲氧基乙基醚中而處理。

式(V-a)之中間物，是以式(V)之中間物而定義其 R^1 為

五、發明說明 (11)

氫者，可以被轉化成式(V-b)之中間物而其中之R^{1'}與R¹相同但不為氫，以式(V-a)之中間物承受如上述公知之N-烷基化方法。



若干中間物和起始材料為已知化合物，可以依習知方法製備。例如式(VI)中間物和其製法見於J. Med. Chem. 9: 436-438 (1966), J.C.S. (化學會誌)(C) 1235 (1967), J. Org. Chem. (有機化學會誌) 44:1063-1068 (1979)和J. Med. Chem. 23:635-643(1980)。而且，式(III)中間物及其製法見於歐洲專利EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,110,435, EP-A-0,196,132和EP-A-0,378,255。

在本發明中之式(I)化合物和若干中間物至少含有一個非對稱的碳原子。該等化合物和該等中間物之純為立體化學的異構物形式者可以利用已知程序而獲得。例如，非對映異構物可以用物理方法如選擇性結晶或色層分析技術，如逆流分佈、液態色層分析等方法而予分離。對映異構體可以獲自消旋性混合物，先用適當的解析劑轉化該消旋性混合物，例如用對掌性酸(Chiral acids)於非對映異構形鹽或化合物之混合物中；然後以例如選擇性結晶或色層分析技術，如液態色層分析等方法對該非對映立體異構鹽或化合物之混合物作物理性分離；最後將該已分離之非對映

五、發明說明(12)

異構形鹽或化合物轉化而對應之對映異構物。另種分離式(I)化合物和中間物對映異構體之方式涉及液態色層分析法，尤其是用對掌性駐相的液態色層分析法。

式(I)化合物之純立體化學的異構體也可以得自以適當的中間物和起始材料的純立體化學的異構體，以發生立體選擇之干擾反應為條件。式(I)化合物的純的和混合的，尤其是消旋性的立體化學異構體均被包容於本發明範圍之內。

式(I)化合物展現多巴胺抗拮功能並結合中樞血清素抗拮功能，可以見於藥物實施例C.1.所述之「阿朴嗎啡、色胺、正腎上腺素在鼠中之試驗」(ATN)。中樞作用之多巴胺抗拮劑為有潛力之抗精神病症之藥物，尤其在同時展現血清素抗拮作用。再者，大部份化合物在正腎上腺素試驗中缺乏適切的 α 腎上腺素激導性的抗拮作用功效，表示無高血壓作用。

本發明化合物在W0 96/14320專利所述「對鼠之mCPP試驗」中顯示有意義之藥理作用。

式(I)化合物，其在藥學上可接受的加成鹽，立體化學上的異構體，或其N-氧化物形式均為神經介質多巴胺和血清素的抗拮劑。對抗該神經介質將抑制或舒解各種由於此等神經介質之釋出與所引起之現象相關之症候，尤其是過份釋出者。使用本化合物之治療病理主要在於中樞神經系統，特別是精神病的病症，其如精神分裂症、精神痙攣、神經病、精神病、兩極性病症、攻擊性行為、焦慮、偏頭

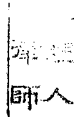
五、發明說明 (13)

痛等等。另外，血清素是有力的支氣管和血管收縮藥，因此本拮劑可以用於對抗高血壓和血管的失序。此外，血清素拮劑曾結合其若干其他性質，諸如食欲的抑制和減重的提昇，經證明可以有效對抗肥胖症；也可減輕試行停止酗酒和吸煙習慣之癮者之戒斷症候。本化合物呈現為對抗自閉症有效之治療藥劑。

因此本發明也關係於如上所定義之式(I)化合物用作一種醫藥。

關於標題之化合物在治療或預防由於釋出多巴胺及／或血清素所引起之病症，尤其對過度釋出者，本發明提供方法以治療患有此種病症之熱血動物，尤其是對精神病的病症，該方法包含以式(I)化合物以有效治療用量作系統性之給藥，用其N-氧化物或藥學上可接受之加成鹽，有效治療由於釋出或過度釋出多巴胺及／或血清素之病症，尤其是精神病的病症，諸如精神分裂症、精神沮喪、神經病、精神病、兩極性病症、攻擊性行為、焦慮、偏頭痛等等。

為了給藥之目的，標題化合物可以配製成各種藥劑。為配製本發明的藥用組成物，特定化合物之療效用量，以加成鹽或自由酸或自由鹼之形式，作為有效成份與藥學上可接受之載體結合成密切之混合物，隨給藥所需製劑形式而廣泛採取各種形式。這些藥用組成物是依所需成為適當的單一製劑，較佳為，以口服、透皮、或以肌肉或靜脈注射而給藥。例如，在製成口服製劑組成物時，可用任何習知藥用介質，例如水、二醇、油、醇等製成懸浮液、糖漿、



五、發明說明 (14)

香酒劑和溶液等口服液；或用固態載體如澱粉、蔗糖、高嶺土、潤滑劑、膠合劑、粉散劑等製成藥粉、藥丸、膠囊、和藥片。由於給藥方便，藥片和膠囊代表最有效之口服藥劑單位形狀，其中顯然利用固態藥用載體。用於注射之組成物，其載體通常包含無菌水，至少為大部份，雖然也可含有其他成份，例如有助於溶解度者。可注射之溶液，例如，可以用包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液混合物製備。含有式(I)化合物之可注射溶液可以配成一種油以延長作用。適合於此項目的之油，例如花生油、麻油、棉子油、玉米油、黃豆油、長鏈脂肪酸之合成甘油脂以及此等油類及其他油類之混合物。可注射之懸浮液也可以在適當液態載體中製成，可採用懸浮劑等。在適於透皮給藥之組成物中，載體可選用者包括穿透促進劑及／或適合之濕著劑、選優結合少量各種性質之適當添加劑，對皮膚應不致造成任何顯著有害效應者。該添加劑可以促進對皮膚之給藥及／或有助於製備所需之組成物。這些組成物可以用多種方式施用，例如作為透膚貼劑，以滴點劑或作成油膏。式(I)化合物之加成鹽因比對應之自由鹼或自由酸形式有更大之水溶解度，因此更適於製成水劑。

將上述藥用組成物配製成劑量單元形式，對藥劑之易於服用和均勻性均特別有利。在說明書和申請專利範圍中所用劑量單位作為適合於單一劑量之物理分隔單位，每一單位含有所需治療效果計算所得有效成份之預定用量，配合所需藥用載體。如此之劑量單位形狀之實例為藥片（包括



五、發明說明 (15)

沖打或塗包之藥片)、膠囊、藥丸、粉包、夾片、可注射溶液或懸浮液、茶匙份、湯匙份等等，以及其分開之多件包裝。

治療此種病症之技巧可從下列所述試驗之結果決定有效治療之每日劑量。有效治療每日劑量可自約0.001毫克／公斤至約1 毫克／公斤體重，較佳為自約0.01毫克／公斤至約0.2毫克／公斤體重。

下列各實施例專為表示舉例之用而非限制本發明之範圍。

實驗部份

下文中"THF"表示四氫呋喃，"DIPE"意為二異丙基醚，"DCM"意為二氯甲烷，"DMF"指N,N-二甲基甲醯胺，而"ACN"指丙烯腈。

A. 中間物之製備

實施例A.1

1,3,4,5-四氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯之混合物(49.2克)，依J. Med. Chem. 23:635-643 (1980)所述製備，在 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (400毫升)中，以Raney鎳(5克)作觸媒而氫化。冷卻後混合物，濾去觸媒。蒸發濾液。將蒸餘物溶於無水二乙基醚(600毫升)中，並用 HCl (氣)通過溶液品泡30分鐘。將所得沉澱物濾出，溶於水(200毫升)中，並用二乙基醚(100毫升)萃取。分出有機層，乾燥，過濾並蒸去溶劑。蒸餘物在DIPE (150毫升)中固化，冷卻至 0°C ，過濾並乾燥，產得34.3克(70%)之(±)-順-1,3,4,



五、發明說明 (16)

4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯 (中間物 1) 。

實施例 A.2

中間物 1 之混合物(22.46克)、苯甲酸(118克)和噻吩 (4%, 2毫升) 於甲醇 (440毫升) 中被用披鉍碳(10%, 3克)作為觸媒而氫化。在吸取氫(1 當量)之後,將觸媒濾去。將濾液蒸發,產得30克(99%)之(±)順-1,3,4,4a,5,9b-六氫-5-(苯基甲基) -2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯 (中間物 2) 。在相似之方法中,製成(±)順-1,3,4,4a,5,9b-六氫-5-(苯基甲基) -2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯 (中間物 3) 和(±)順-1,3,4,4a,5,9b-六氫-5-(苯基甲基) -2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-羧酸乙酯 (中間物 4) 。

實施例 A.3

中間物 4 之混合物(30.2克)和氫氧化鉀(50克)在2-丙醇 (300毫升)中被攪拌並迴流4 小時。蒸去溶劑。加入水 (250毫升) 至蒸餘物中,用共沸蒸餾除去有機溶劑。冷卻水性蒸餘物,並用DCM (2×200毫升) 萃取。分出有機層,乾燥,過濾,並蒸去溶劑。蒸餘物用石油醚(100毫升)洗滌,過濾並乾燥,產得15.5克(65%)之(±)順-2,3,4,4a,5,9b-六氫-5-(苯基甲基) -2H-吡啶並[4,3-b]吡啶 (中間物 5) 。

以相似之方法製得(±)順-2,3,4,4a,5,9b-六氫-5-(2-苯基乙基) -1H-吡啶並[4,3-b]吡啶 (中間物 6) 和(±)-



五、發明說明 (17)

順-2,3,4,4a,5,9b-六氫-5-甲基-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶
(中間物7)。

實施例A.4

2,3,4,5-四氫-8-甲氧基-2-(苯基甲基)-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶單氯化氫之混合物依J. Org. Chem. (有機化學會誌) 44:1063-1068 (1979)所述,是在2-甲氧基乙基醚(250毫升)中被攪拌,並於冰浴中冷卻,並在N₂氣流之下製備。該混合物在室溫被攪拌過夜,然後冷卻至5℃。逐滴加入冰水。得沉澱物。混合物被攪拌2小時。濾去沉澱物。加入二噁烷(350毫升)並攪拌混合物。緩慢加入HCl(200毫升,12N(當量)),加熱於混合物至迴流溫度。混合物被攪拌並迴流1小時,然後冷卻並將溶劑蒸發。蒸餘物在水(300毫升)中攪拌,並用NaOH水溶液鹼化混合物。攪拌混合物1小時。用DCM (2×200毫升)萃取混合物。合併萃取液並予乾燥,過濾並蒸發溶劑。溶解蒸餘物於DIPE (300毫升)中,然後過濾並蒸發濾液,產得11.3克(32%)之(±)-反-2,3,4,4a,5,9b-六氫-8-甲氧基-2-(苯基甲基)-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶(中間物8)。

以相似方法製得(±)-反-8-氯-2,3,4,4a,5,9b-六氫-2-(苯基甲基)-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶(中間物9)。

實施例A.5

中間物8之混合物(11.3克)在甲醇(250毫升)中用披鉍碳(10%,2克)作觸媒予以氫化。吸取氫(1當量)之後,濾去觸媒並蒸發濾液。濾餘物在DIPE (30毫升)中固化。濾

五、發明說明 (18)

出沉澱物並予乾燥，產得6.1克(78%)之(±)-反-2,3,4,4a,5,9b-六氫-8-甲氧基-[H-吡啶並[4,3-b]吡啶(中間物10)。

實施例A.6

加碳酸鈉(20.1克)至中間物9(45克)在DCM(500毫升)之溶液中。於5°C逐滴加入氯甲酸乙酯(20.6克)中。於5°C攪拌反應混合物1小時，然後於室溫攪拌24小時。再加入碳酸鈉(20.1克)。逐滴加入更多的氯甲酸乙酯(20.6克)並於室溫攪拌反應混合物過夜。濾去沉澱物並蒸發濾液。蒸餘物懸浮於石油醚(200毫升)中，傾除後將餘渣溶於ACN(100毫升)中。結晶出化合物。冷卻混合物至0°C。濾得沉澱物並予乾燥，產得26.5克(50%)之(±)-反-8-氯-3,4,4a,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2,5(1H)-二羧酸二乙酯(中間物11)。

實施例A.7

用與實施例A.3所述相同之反應程序，將中間物11水解而成(±)-反-8-氯-2,3,4,4a,5,9b-六氫-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶(中間物12)。

實施例A.8

將甲硼烷-THF複合物(1:1)(400毫升)用針筒移入一四頸燒瓶(在N₂氣流中進行)。將此溶液冷卻至0°C。在0-5°C於1小時期間將依J. Med. Chem. 9:436-438 (1966)所述而製備之2,3,4,5-四氫-2-(苯基甲基)-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶(52.5克)在THF(400毫升)中之溶液加入。

五、發明說明(19)

在室溫對反應混合物攪拌1小時。攪拌並迴流反應混合物4小時，然後冷卻至室溫。加入6N之HCl(300毫升)。以蒸發除去有機溶劑。二噁烷(400毫升)被加至蒸餘物中並攪拌混合物且迴流1小時。蒸去溶劑。加入水(300毫升)至蒸餘物，並用稀NaOH溶液鹼化該混合物。用DCM萃取該混合物。分出有機層，乾燥，過濾並蒸去溶劑。用柱析法經過矽凝膠純化蒸餘物(洗液： $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)。收集純化部份並將溶劑蒸去。蒸餘物(20克)從DIPE(100升)結晶。濾出結晶並予乾燥，產得7.5克(14%)之(±)-反-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2-(苯基甲基)-2H-吡啶並[4,3-b]喹啉(中間物13)。

實施例A.9

用與實施例A.5所述相同之反應程序，將中間物13轉化成(±)-反-2,3,4,4a,5,9b-六氫-1H-吡啶並[4,3-b]喹啉(中間物14)。

B.最終化合物之製備

實施例B.1

一混合物包含3-(2-氯乙基)-2-甲基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-4-酮(2.45克)，如EP-0,196,132所揭示者，中間物5(2.7克)碳酸鈉(3.3克)和碘化鉀(0.1克)攪拌入甲基異丁基酮(250毫升)中並迴流18小時。冷卻反應混合物，過濾並蒸發濾液。用柱析法經過矽凝膠純化蒸餘物(洗液： $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10)。純化部份被收集並蒸去溶劑。蒸餘物從ACN(25毫升)中結晶。濾出結晶並予乾

五、發明說明(20)

燥，產得2.3克(50%)之(±)-順-3-[2-[1,3,4,4a,5,9b-六氫-5-(苯基甲基)-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基]乙基]-2-甲基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-4-酮(化合物9，熔點145.1°C)。

實施例B.2

一混合物包含6-(2-氯乙基)-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮(3.4克)，依EP-A-0,070,053所述製備，中間物14(2.6克)，碳酸鈉(4.8克)和碘化鉀(0.1克)於90°C攪拌於甲基異丁基酮(70毫升)中18小時。分出有機層並予乾燥，過濾並蒸去溶劑。用柱析法經過矽凝膠純化蒸餘物(洗液：CHCl₃/CH₃OH 95/5)。收集純化部份並蒸去溶劑。用ACN(15毫升)處理蒸餘物。濾出固體並予乾燥，產得1.5克(28%)之(±)-反-6-[2-[1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基]乙基]-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮(化合物11，熔點152.5°C)。

實施例B.3

用與實施例B.1所述相同之反應程序，以依EP-A-0,070,053所述製備6-(2-氯乙基)-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮(3.4克)，與依J. Med. Chem. 22:677-(1979)所述製成之(±)-反-8-氟基-2,3,4,4a,5,9b-六氫-1H-吡啶並[4,3-b]吡啶反應使形成(±)-反-6-[2-(8-氟基-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)乙基]-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮(化合物15，熔點140.9°C)。

五、發明說明 (1)

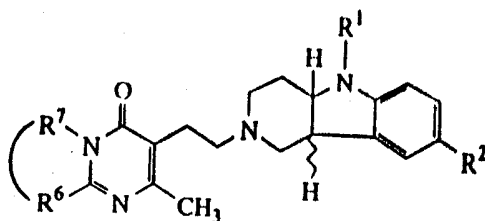
實施例 B.4

一混合物包含依 EP-0,110,435 所述製成之 6-(2-溴乙基)-2,3-二氫-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮單溴化氫(3.6克)，依 J. Med. Chem. 29:2093 (1986) 所述製成之(±)-反-8-氟基-5-(4-氟苯基)-2,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶(2.9克)，和碳酸鈉(3.2克)，於 90°C 在 DMF (70 毫升) 中攪拌 18 小時。將反應混合物傾入水中(400 毫升)，過濾所得混合物，溶解於 DCM (200 毫升) 中，用水(50 毫升)洗滌該有機溶液，乾燥，過濾並蒸去溶劑。在 DIPE (50 毫升) 中固化蒸餘物，濾出並溶解於甲醇(300 毫升)中。用活性炭處理該溶液 30 分鐘。該混合物經過 Dicalite 過濾。蒸發濾液。在甲醇(20 毫升)中洗滌蒸餘物。將沉澱濾出，乾燥，並以層析法經過矽凝膠純化(洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2)。收集純化部份並蒸去溶劑。用甲醇(5 毫升)洗滌蒸餘物並予乾燥，產得：1.5 克(31%)之(±)-反-6-[2-(8-氟基-5-(4-氟苯基)-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)乙基]2,3-二氫-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮(化合物 22，熔點 110°C)。

表 1 與 2 列出根據以上各實施例製得之各化合物。

五、發明說明 (22)

表 1



化合物編號	實施例編號	R ²	R ¹		-R ⁶ -R ⁷ -	物理數據 (熔點°C)
1	B.2	H	H	順	-S-CH=CH-	熔點 165.4°C
2	B.4	H	H	順	-S-CH=C(CH ₃)-	熔點 149.6°C
3	B.2	H	H	順	-CH=CH-CH=CH-	熔點 109.6°C
4	B.2	H	-CH ₃	順	-S-CH=CH-	.HCl.2(H ₂ O) / 熔點 167.4°C
5	B.1	H	-CH ₃	順	-CH=CH-CH=CH-	.3HCl.3/2H ₂ O 熔點 194°C
6	B.4	H	-CH ₃	順	-(CH ₂) ₄ -	.2HCl.1/2(H ₂ O) 熔點 210.4°C
7	B.1	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	順	-S-CH=CH-	熔點 132.8°C
8	B.1	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	順	-S-CH ₂ -CH ₂ -	.1/2(H ₂ O) 熔點 126.1°C
9	B.1	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	順	-CH=CH-CH=CH-	熔點 145.1°C
10	B.1	H	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	順	-CH=CH-CH=CH-	熔點 108°C
11	B.2	H	H	反	-S-CH=CH-	熔點 152.5°C
12	B.4	H	H	反	-S-CH=C(CH ₃)-	熔點 215.7°C
13	B.4	H	H	反	-S-CH ₂ -CH ₂ -	熔點 99.1°C
14	B.2	H	H	反	-CH=CH-CH=CH-	熔點 172.8°C
15	B.3	F	H	反	-S-CH=CH-	熔點 140.9°C
16	B.1	F	H	反	-S-CH=C(CH ₃)-	熔點 83.2°C
17	B.2	F	H	反	-CH=CH-CH=CH-	熔點 193.7°C
18	B.1	F	H	反	-(CH ₂) ₄ -	熔點 203.5°C
19	B.2	H	-CH ₃	反	-S-CH=CH-	(E)-丁烯二酸酯 熔點 205.0°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

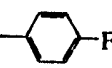
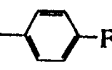
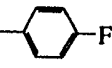
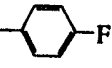
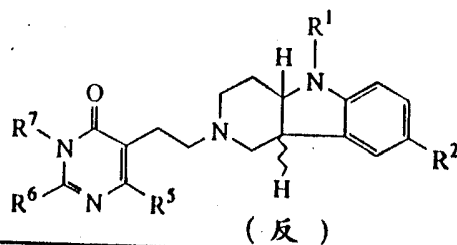
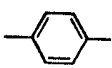
化合物編號	實施例編號	R ²	R ¹		-R ⁶ -R ⁷ -	物理數據 (熔點℃)
20	B.2	H	-CH ₃	反	-CH=CH-CH=CH-	.2HCl.H ₂ O 熔點 240℃
21	B.2	H	-CH ₃	反	-(CH ₂) ₄ -	.2HCl熔點>260℃
22	B.2	F		反	-S-CH=CH-	熔點 197.2℃
23	B.3	F		反	-S-CH ₂ -CH ₂ -	熔點 110℃
24	B.4	F		反	-S-CH=C(CH ₃)-	熔點 184.7℃
25	B.2	F		反	-(CH ₂) ₄ -	熔點 145.5℃
26	B.1	Cl	H	反	-S-CH=CH-	熔點 224.9℃
27	B.1	Cl	H	反	-S-CH=C(CH ₃)-	熔點 201.3℃
28	B.1	Cl	H	反	-CH=CH-CH=CH-	熔點 192.6℃
29	B.1	-OCH ₃	H	反	-S-CH=CH-	熔點 201.4℃
30	B.1	-OCH ₃	H	反	-CH=CH-CH=CH-	熔點 166.8℃

表 2



化合物編號	實施例編號	R ²	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	物理數據 (熔點℃)
31	B.1	F	H	-CH ₃	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	熔點 96.8℃
32	B.2	F		-CH ₃	-NHCH ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	熔點 217.2℃
33	B.2	H	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-CH=CH-CH=CH-*		.2HCl.H ₂ O 熔點 198.2℃

* : R⁶與R⁷合併形成一二價基如式-R⁶-R⁷-

五、發明說明(24)

C. 藥理實施例

實施例C.1:

「在鼠中之阿朴嗎啡、色胺、正腎上腺素(ATN)試驗」

標題化合物之中樞多巴胺拮抗和血清素拮抗功能從在鼠中之阿朴嗎啡(APO)、色胺(TRY)和正腎上腺素(NOR)之複合試驗中所得實驗數據獲得證明。該結合阿朴嗎啡、色胺和正腎上腺素之試驗見於Arch. Int. Pharmacodyn. (國際藥效文集), 227, 238-253 (1977), 並提供該項藥物對特定之中樞神經系統(CNS)以及末梢神經系統可能影響之相關特性之實驗評價。在此試驗中觀察鼠對指示末梢和中樞活動的效應和反應。中樞多巴胺拮抗機能是以激發之鼠評估, 用所試驗化合物之不同劑量作皮下前處理, 所使用者為多巴胺促效劑之阿朴嗎啡。其次, 血清素之拮抗機能以激發相同之鼠而評估, 用所試驗化合物之不同劑量作皮下前處理, 必用作促效劑之色胺施於血清素5HT₂-感器。中樞和末梢兩者的血清素拮抗機能均可從試驗中評定。作用於中樞之血清素拮抗劑為有潛力之抗精神病藥物, 尤其在本試驗第一部份中同時表現多巴胺拮抗機能之時。最後, 所試驗化合物之 α -腎上腺素激導之拮抗功能以激發相同之鼠而予評定, 用所試化合物之不同劑量作皮下預處理, 按用作 α -腎上腺素促進劑之正腎上腺素。

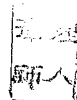
實驗數據綜合於表3之中, 以ED₅₀之值用毫克/公斤體重表示, 其定義為所試驗化合物之劑量保護50%被試驗動物免於受上述激發物質所引起之相關反應。APO欄列出阿

五、發明說明(25)

朴嗎啡所激發之結果，指出中樞巴多胺拮抗效能。TRY痙攣攔和TRY充血攔為色胺激發之結果，分別指出中樞和末梢的血清素拮抗功能。NOR攔列出正腎上腺素激發之結果，指出 α -腎上腺素激導之拮抗功能。式(I)化合物之優良藥在於其強力之中樞多巴胺(APO攔)和血清素(TRY痙攣攔)之拮抗功能。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (26)

表 3 :

化合物 編 號	鼠的複合試驗，ED ₅₀ (毫克/公斤)			
	AP0	TRY 痙攣	TRY 充血	NOR
11	0.31	0.31	≤ 0.04	>10
12	1.25	1.25	0.02	>10
13	2.5	5	≤ 0.04	>10
14	0.31	1.25	≤ 0.16	>10
15	0.31	0.31	≤ 0.0025	>10
16	0.25	0.45	0.015	>10
17	0.08	0.5	≤ 0.04	>10
18	0.31	2	0.02	>10
19	8	1.25	0.31	5
20	1.25	1.25	≤ 0.63	5
22	1.25	1.25	0.08	0.5
23	0.12	0.08	≤ 0.01	0.03
24	5	1.25	≤ 0.04	0.31
25	0.31	0.12	0.02	0.08
26	0.03	0.02	0.005	>10
27	0.31	0.31	0.005	>10
28	0.08	0.12	0.005	>10
29	5	5	0.02	≥ 10
30	≥ 10	2	≤ 0.16	>10
31	1.25	≥ 10	≤ 0.16	>10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

D. 組成物實施例

「有效成份」(Active ingredient-A.I.)用於各實施例用是指式(I)化合物之一種藥理可接受之加成鹽或一種立體化學異構物之形式。

實施例D.1：膠囊

以20克之A.I.，6克月桂硫酸鈉，56克澱粉，56克乳糖，0.8克膠狀二氧化矽，和1.2克硬脂酸鎂共同強烈攪拌。然後將所得混合物裝填於1000個適當之硬化明膠膠囊之中，每個含20毫克之A.I.。

實施例D.2：塗膜藥片藥片芯之製備

以100克之A.I.，570克乳糖和200克澱粉妥為混合成混合物，然後用以5克十二烷基硫酸鈉和10克聚乙烯吡咯烷酮於約200毫升水中之溶液濕潤。此濕粉混合物過篩後，經乾燥再過篩。然後加入100克微結晶之纖維素和15克氫化植物油。全部經妥為混合後壓片，得10,000片，各含10毫克之有效成份。

塗複

於以10克甲基纖維素溶於75毫升變性乙醇中之溶液，加入以5克乙基纖維素溶於150毫升二氯甲烷溶液。然後加入75毫升二氯甲烷和2.5毫升1,2,3-丙三醇。將10克聚乙二醇熔融並溶解於75毫升之二氯甲烷中。將後一溶液加於前者，然後加入2.5克之十八烷酸鎂，5克聚乙烯吡咯烷酮和30毫升濃縮著色懸浮液，全部使勻。藥片芯於是在一



五、發明說明 (28)

塗複裝置中被塗以所得混合物。

實施例D.3：口服液

以9克之4-羥基苯甲酸甲酯和1克之4-羥基苯甲酸丙酯溶於4公升煮沸純水中。在3公升此種溶液中溶入首份10克之2,3-二羥基丁二酸和隨後20克之A.I.。將後一溶液與前一溶液留下之部份合併，並加入12公升1,2,3-丙三醇和3公升山梨糖醇之70%溶液。以40克之鈉糖精溶於0.5公升水中，並加入2毫升覆盆子和2毫升醋栗香精。將後一溶液與前者合併，加水使成20公升之容積，成為每茶匙（5毫升）含有5毫克有效成份之口服液。將製成之溶液裝於適當容器之中。

實施例D.4：可注射溶液

以1.8克之4-羥基苯甲酸甲酯和0.2克4-羥基苯甲酸丙酯溶於約0.5公升供注射用之沸水之中。冷卻至約50℃，在攪拌中加入4克乳酸，0.05克丙二醇和4克之A.I.。冷卻此溶液至室溫並以注射用水補充，加入1公升溶液，其中含4毫克／毫升之A.I.。此溶液經過濾殺菌並裝入已消毒之容器中。

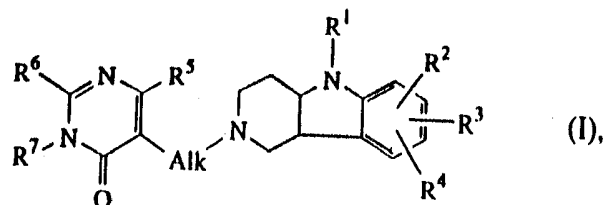
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）



四、中文發明摘要(發明之名稱：

六氫-吡啶並[4,3-b]吡嗪衍生物

本發明關於具有中央多巴胺和血清素拮抗活性之下式化合物



其藥學上可被接受之加成鹽和主體化學異構體，其中Alk為C₁-6烷二基；R¹為氫，C₁-6烷基、芳基或芳基C₁-6烷基；R²、R³和R⁴各自獨立而選自氫、鹵基、羥基、硝基、氰基、C₁-6烷基、C₁-6烷氧基、三氟甲基、C₁-6烷硫基、氫硫基、胺基、單-與雙(C₁-6烷基)胺基、羧基、C₁-6烷氧羰基或C₁-6烷基羰基；R⁵為氫、C₁-6烷基、苯基或苯基C₁-6烷基；R⁶為氫、C₁-6烷基、C₁-6烷氧基、C₁-6烷硫基、或具式-NR⁸R⁹之基，其中R⁸和R⁹各自獨立而選自氫、C₁-6烷基、苯基或苯基C₁-6烷基；R⁷為氫或C₁-6烷基；或R⁶與R⁷共同形成一二價基如式-R⁶-R⁷-；該化合物之製備，含該化合物之組成物，及其在醫藥上之用途。

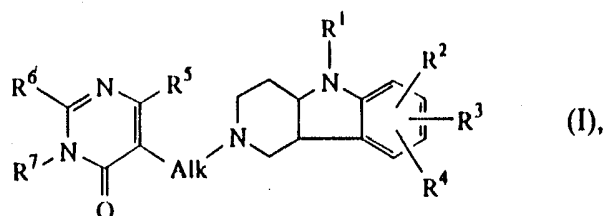
南
利
代
理
人
曾
中
師

理
理
師
人

四、英文發明摘要 (發明之名稱：

Hexahydro-pyrido [4,3-b] indole derivatives)

This invention concerns the compounds of formula



the pharmaceutically acceptable addition salts and the stereochemically isomeric forms thereof, wherein Alk is C₁₋₆alkanediyl; R¹ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, aryl or arylC₁₋₆alkyl; R², R³ and R⁴ are each independently selected from hydrogen, halo, hydroxy, nitro, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, trifluoromethyl, C₁₋₆alkylthio, mercapto, amino, mono- and di(C₁₋₆alkyl)amino, carboxyl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl or C₁₋₆alkylcarbonyl; R⁵ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₆alkyl; R⁶ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkylthio, or a radical of formula -NR⁸R⁹, wherein R⁸ and R⁹ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₆alkyl; R⁷ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; or R⁶ and R⁷ taken together may form a bivalent radical of formula -R⁶-R⁷-; having central dopamine and serotonin antagonistic activity; their preparation, compositions containing them and their use as a medicine.

專利
代理人
曹代
師人

裝

訂

線

律師
師人

公告申請專利範圍

專利申請案第 86105765 號

ROC Patent Appln. No. 86105765

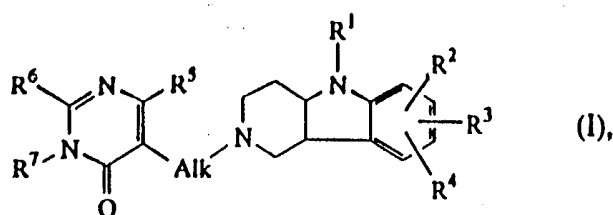
修正之申請專利範圍中文本 - 附件一

Amended Claims in Chinese - Encl. I

(民國 89 年 12 月 13 日送呈)

(Submitted on December 13, 2000)

1. 一種如式 (I) 之化合物



其 N-氧化物、藥學上可接受之加成鹽或一種立體化學異構體，其中

Alk 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

R^1 為氫、 C_{1-4} 烷基、鹵代苯基、或苯基 C_{1-4} 烷基；

R^2 為氫、鹵基或 C_{1-4} 烷氧基；

R^3 及 R^4 為氫；

R^5 為 C_{1-4} 烷基或苯基；

R^6 為 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基 } \text{C}_6\text{H}_5)$ ；

R^7 為 C_{1-4} 烷基；或

R^6 與 R^7 一起可形成 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{SH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{S}-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})-$ 。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中在六氫-吡啶並 [4,3-b] 吡啶部份之碳原子 4a 上之氫原子與在碳原子 9b 上之氫原子之間被定義為反式。

六、申請專利範圍

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中之化合物為

3-〔2-(8-氟-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)乙基)-2-甲基-4H-吡啶並[1,2-a]嘧啶-4-酮；或

6-〔2-(8-氟-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮；或

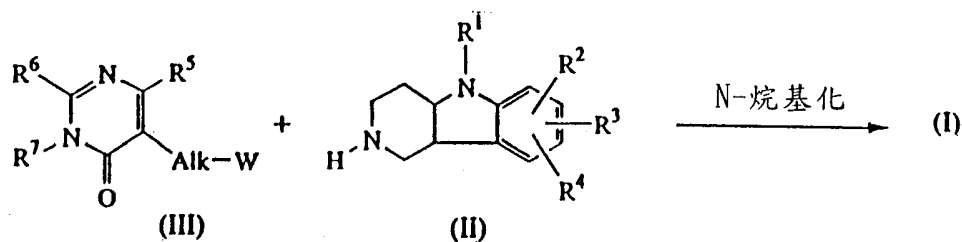
6-〔2-(8-氯基-1,3,4,4a,5,9b-六氫-2H-吡啶並[4,3-b]吡啶-2-基)-7-甲基-5H-噻唑並[3,2-a]嘧啶-5-酮；其立體異構體與藥學上可接受之加成鹽，或其N-氧化物。

4. 一種用於治療精神疾病之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成份。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係作為多巴胺及血清素之拮抗劑。

6. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其特徵為

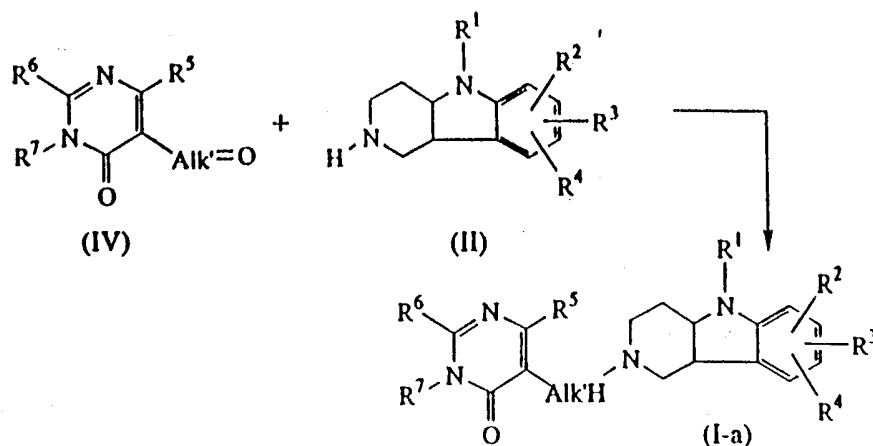
a) 利用式(III)之中間物(其中R⁵、R⁶、R⁷和Alk如申請專利範圍第 1 項中所定義者，而W 為一種適當之釋離基)將式(II)之中間物N-烷基化(其中R¹、R²、R³與R⁴定義如申請專利範圍第 1 項中所述者)；



在一反應一惰性溶劑中並在適當之鹼存在下進行；

六、申請專利範圍

- b) 以還原作用而用如式(IV)之醛或酮將式(II)之中間物 N-烷基化，其中 $\text{Alk}'=\text{O}$ 是衍自 Alk 以一氧代基置換兩個成對之氮原子，而 R^5 、 R^6 、 R^7 如申請專利範圍第 1 項中所定義者，



所製式(I-a)化合物，其中一 $\text{Alk}'\text{H}$ 與 Alk 相同，但其中 Alk 之碳原子中用來附接至六氫-吡啶並[4,3-b]吡啶部份之第 2 位置之氮原子者具有至少一個氫原子；或，如有需要，令式(I)化合物彼此相互轉換；另外，如有需要用酸處理轉化式(I)化合物成為一種酸加成鹽，或用鹼處理使成一種鹼加成鹽，或反之，用鹼處理，將酸加成鹽形式轉化成自由鹼，或用酸處理將鹼加成鹽轉化成自由酸；而且，如有需要，製成其 N-氧化物及/或立體化學的異構物形式。