

申請日期： 92-08-20	IPC分類 C07D498/04 A61K31/054 A61P25/00
申請案號： 92122802	

(以上各欄由本局填註)

# 發明專利說明書

200413392

一、 發明名稱	中文	C6-及C9-經取代之異噁唑啉衍生物及其作為抗抑鬱劑之用途
	英文	C6- and C9-substituted isoxazoline derivatives and their use as anti-depressants
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	1. 安瓊斯
	姓名 (英文)	1. Jose Ignacio Andres-Gil
	國籍 (中英文)	1.
	住居所 (中文)	1. 西班牙馬德里市納西歐廣場艾斯翠大道5-7號
	住居所 (英文)	1. Paseo de las Doce Estrellas, 5-7 Campo de las Naciones, 28042 Madrid, Spain
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 比商健生藥品公司
	名稱或姓名 (英文)	1. Janssen Pharmaceutica N. V.
	國籍 (中英文)	1. 比利時 BE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Turnhoutseweg 30, Beerse, Belgium B-2340
	代表人 (中文)	1. 寇菲立
	代表人 (英文)	1. Filip De Corte



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	2. 亞麥爾
	姓名 (英文)	2. Manuel Jesus Alcazar-Vaca
	國籍 (中英文)	2.
	住居所 (中文)	2. 西班牙馬德里市納西歐廣場艾斯翠大道5-7號
	住居所 (英文)	2. Paseo de las Doce Estrellas, 5-7 Campo de las Naciones, 28042 Madrid, Spain
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	3. 馬麗亞 4. 巴瑪格
	姓名 (英文)	3. Maria Encarnacion Matesanz-Ballesteros 4. Margaretha Henrica Maria Bakker
	國籍 (中英文)	3. 4.
	住居所 (中文)	3. 西班牙馬德里市納西歐廣場艾斯翠大道5-7號 4. 德國亞爾市漢恩街16A號
	住居所 (英文)	3. Paseo de las Doce Estrellas, 5-7 Campo de las Naciones, 28042 Madrid, Spain 4. Haehnleinerstrasse 16A, D-64665 Alsbach-Haehnlein, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	5. 麥東尼
	姓名 (英文)	5. Antonius Adrianus Hendrikus Petrus Megens
	國籍 (中英文)	5.
	住居所 (中文)	5. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號
	住居所 (英文)	5. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



## 一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
歐洲專利公約(EPC)	E02002/08/21	02078844.4	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

## 三、主

日期：

四、有

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

## 五、發明說明 (1)

本發明係關於經取代之三環異喹啉衍生物，更特別為三環二氫苯並吡喃基異喹啉、二氫喹啉基異喹啉、二氫萘基異喹啉及二氫苯並硫基吡喃基異喹啉衍生物，在三環分子團之苯基部份的 C6-及 C9-位置上至少一個以經選擇之基團取代；及其製備的方法、含彼之醫藥組成物及其做為醫藥品的用途，特別是用來治療抑鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏(Parkinson's)症及體重失調，包括神經性厭食及貪食症。

本發明也係關於該經多重取代之三環異喹啉衍生物與抗抑鬱劑、安眠藥(anxiolytics)、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物的新穎組合。

顯示抗抑鬱活性之四氫萘及茛衍生物從歐洲專利 EP-361 577 B1 為已知。這些化合物是一般的單胺再吸收阻斷劑，具額外的  $\alpha_2$ -腎上腺受體拮抗活性，並且其顯示無鎮靜的抗抑鬱活性。

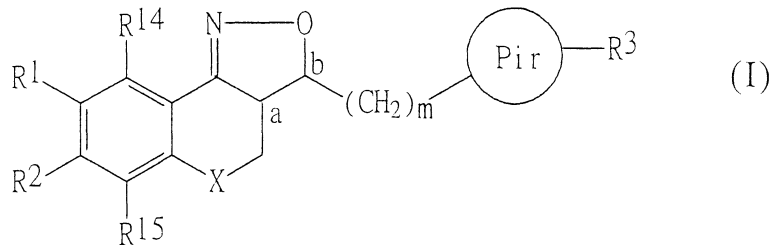
與根據此藝情況之化合物相關的問題是：該化合物導致相當大的副作用，如：噁心、興奮、增加心跳速率及減少性功能。再者，在反應開始之前，其需要長時間，特別是 3-4 週。

本發明的目的是提供一種新穎化合物，用來治療抑鬱、焦慮、行動障礙、精神病、精神分裂症及體重失調，特別是不顯示前述缺點的化合物。

本發明係關於根據通式(I)之新穎經取代三環異喹啉衍生物：

25

## 五、發明說明(2)



5 其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其  
N-氧化物形式，其中：

X 為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{N-R}^7$ 、S 或 O；

$\text{R}^7$  是選自氫、烷基、Ar、Ar-烷基、烷羰基、烷氧  
羰基、及單-和二(烷基)胺羰基的族群；

10  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$  各互相獨立，各選自下列族群：

- 氫；

- 鹵基；

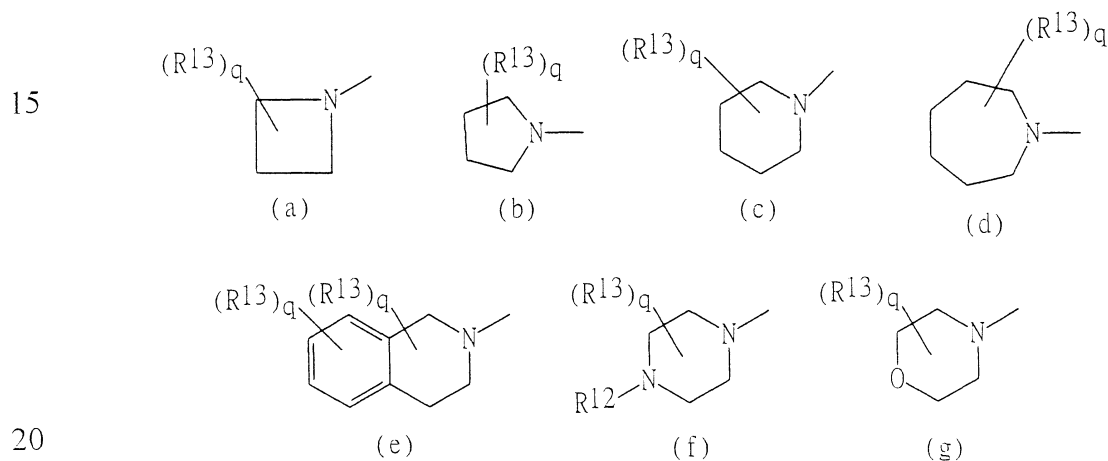
- 選自羥基、 $-\text{OSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、烷氧基、烷氧  
基烷氧基、烷氧基烷氧基烷氧基、四氫呋喃基氧  
15 基、烷基羰氧基、烷氧基烷羰氧基、吡啶基羰氧  
基、烷羰氧基烷氧基、烷氧基烷羰氧基烷氧基、  
烷氧基羰氧基、烯氧基、烯氧基羰氧基、單-或二  
(烷基)胺基烷氧基、單-或二(烷基)胺羰氧基烷氧  
基之族群的基團；

20 - 選自氰基、 $\text{CN-OH}$ 、 $\text{CN-氧烷基}$ 、烷基、烷氧基  
烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷氧基  
烷基、烷羰基烷基、烷羰基氧基烷基、烷氧基羰  
烷基、Ar-烷基、Ar-羰烷基、Ar-氧基烷基、單-或  
二(烷基)胺烷基、單-或二(烷羰基)胺烷基、單-或  
25 二(烷基)胺羰烷基、Het-烷基、甲醯基、烷羰基、

## 五、發明說明(3)

烷氧羰基、烷氧基烷羰基、單-或二(烷基)胺羰基、Ar-羰基及Ar-氧羰基之族群的基團；

-N-R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>，其中 R<sup>10</sup> 及 R<sup>11</sup> 各互相獨立，各選自  
 5 氫、烷基、Ar、吡啶基、Ar-烷基、吡咯基烷基、  
 哌啶基烷基、高六氫吡啶(homopiperidiny)烷基、  
 哌嗪烷基、嗎啉基烷基、單-或二(烷基)胺烷基、  
 烷羰基、烯羰基、Ar-羰基、吡啶基羰基、烷氧羰  
 基、單-或二(烷基)胺羰基、單-或二(Ar)胺羰基、  
 單-或二(烷氧羰基)烷基胺羰基、吡咯基羰基、胺  
 10 基亞胺基甲基、烷胺基亞胺基甲基、N-苄基哌嗪  
 亞胺基甲基、烷磺基及Ar-磺基之族群的基團；或  
 R<sup>10</sup> 及 R<sup>11</sup> 可一起與 N 形成選自下列族群的單價基  
 團：



其中：

R<sup>12</sup> 是選自氫、烷基、Ar、Ar-烷基、Ar-烯  
 基、烷羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷羰基  
 及單-或二(烷基)胺羰基的族群；

25 各 R<sup>13</sup> 各互相獨立，是選自烷氧基、氧代基、

## 五、發明說明(4)

Ar、Ar-烷基、Ar-烯基及烷氧羰基的族群；

q 為範圍從 0 至 6 的整數；

-烷硫基；

5 -Ar 及 Het；

限制條件為： R<sup>14</sup> 及 R<sup>15</sup> 的至少一個不為氫；

Ar 為苯基或萘基，視情況地以一或多個鹵基、氰基、氧代基、羥基、烷基、甲醯基、烷氧基或胺基團取代；

10 Het 為選自 Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup> 及 Het<sup>3</sup> 族群的雜環基團；

Het<sup>1</sup> 為脂族單環雜環基團，選自吡咯基、二氧代基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、二氧基、嗎啉基、二噻基、硫基嗎啉基、哌嗪基及四氫呋喃基的族群；

15 Het<sup>2</sup> 為半芳香族單環雜環基團，選自 2H-吡唑基、咪唑烷基及吡唑啉基；

Het<sup>3</sup> 為芳香族單環雜環基團，選自吡啶基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、嘔唑基、異嘔唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、

20 1,2-二氮三烯陸園基及三唑基的族群；或芳香族雙環雜環基團，選自喹啉基、苯并哌嗪基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並嘔唑基、苯並異嘔唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋喃基及苯並噻吩基的族群；

25 其中各 Het-基團視情況地在碳或雜原子上以鹵

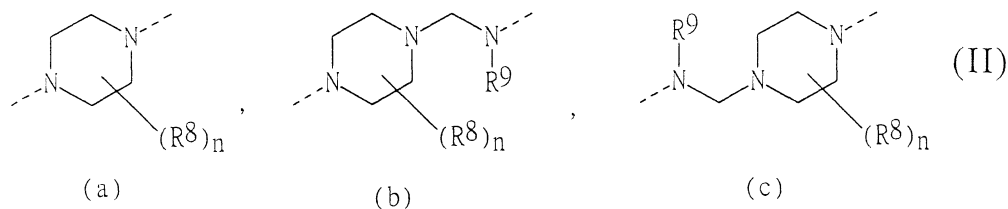
## 五、發明說明 (5)

基、羥基、烷氧基、烷基、Ar、Ar-烷基、甲醯基、烷羰基或吡啶基取代；

a 及 b 是不對稱中心；

$(CH_2)_m$  為 m 個碳原子的直烴鏈，m 為範圍從 1 至 4 的整數；

Pir 為根據式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 任何一個的基團



10

(a)

(b)

(c)

視情況以 n 個基團  $R^8$  取代，其中：

各  $R^8$  各互相獨立，是選自羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基及烷基的族群；

n 為範圍從 0 至 5 的整數；

15

$R^9$  為選自氫、烷基及甲醯基的族群；

 $R^3$ 

代表視情況經取代之芳香碳環或雜環系統，與視情況經取代且部份或完全氫化之 1 至 6 個原子的烴鏈，該環系統是附於 Pir 基團，並且其可包含一或多個選自 O、N 及 S 族群的雜原子；

20

烷基

代表直鏈或有分支、具有從 1 至 6 個碳原子的飽和烴基團，或具有從 3 至 6 個碳原子的環狀飽和烴基團，視情況地以一或多個鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基或胺基團取代；並且

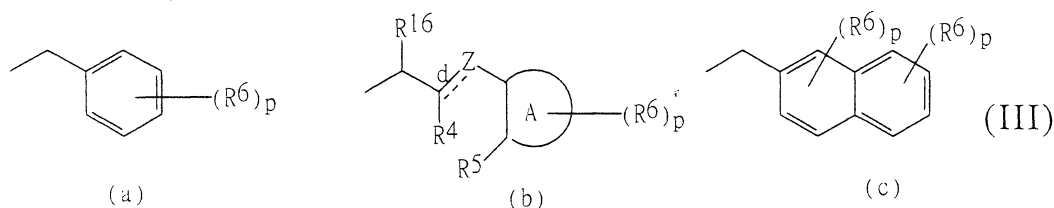
25

## 五、發明說明(6)

烯基 代表直鏈或有分支、具有一或多個雙鍵的不飽和烴基團，視情況地以一或多個鹵基、氰基、氧代基、羰基、甲醯基或胺基團取代。

根據所用之環編號系統， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 基團分別佔住根據本發明之異喹啉衍生物三環分子團之苯基部份的C8-、C7-、C9-及C6-位置。

更特別地，本發明係關於根據式(I)、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形成及其N-氧化物形式的化合物，其中 $R^3$ 是根據式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之任何一個的基團



其中：

15 d 為單鍵，而 Z 為雙價基團，選自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{N}=\text{OH})$ 、 $-\text{CH}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{SH}-$ 的族群；或 d 為一個雙鍵，而 Z 為式 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{C}(\text{烷基})-$ 的三價基團；

20 A 是 5-或 6-員芳香碳環或雜環，選自苯基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、1,2-二氮三烯陸園、噁吩基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、喹二唑基及異喹唑基的族群；

p 為範圍從 0 至 6 的整數；

25  $R^4$ 及 $R^5$  各互相獨立，各選自氫、烷基、Ar、聯苯

## 五、發明說明(7)

基、鹵基及氰基的族群；或

5  $R^4$  及  $R^5$  可一起形成雙價基團  $-R^4-R^5-$ ，是選自  $-\text{CH}_2-$ 、  
 $=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、  
 $=\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(-\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(-\text{烷基})\text{CH}_2-$ 、  
 $\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、  
 $\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $-\text{OCH}_2-$ 的族群；

10 各  $R^6$  互相獨立，選自羥基、胺基、硝基、氰基、  
 鹵基、羧基、烷基、Ar、烷氧基、Ar-氧基、  
 烷羧氧基、烷氧碳基、烷硫基、單-和二(烷基)  
 胺基、烷羧胺基、單-和二(烷基)胺羧基、單-  
 和二(烷基)胺羧氧基、單-和二(烷基)胺烷氧基  
 的族群；或

15 兩鄰近基團  $R^6$  可一起形成雙價基團  $-R^6-R^6-$ ，是選自  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、  
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$   
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$   
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、  
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$   
 $\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$   
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、  
 $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2$  及  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  的族  
 20 群；且

$R^{16}$  是選自氫、烷基、Ar、Ar-烷基的族群。

較佳地，本發明係關於根據式(I)、其醫藥可接受酸  
 或鹼加成鹽、其立體化學異構形成及其 N-氧化物形式的  
 25 那些化合物，其中  $X=\text{O}$ ； $m=1$ ；Pir 為根據式(IIa)的基

## 五、發明說明(8)

團，其中  $n=0$ ； $R^3$  為根據式(IIIb)的基團，其中  $d$  是雙鍵，而  $Z$  為式  $=CH-$  的三價基團， $A$  是苯環， $R^4$  為氫或烷基，且  $R^5$  及  $R^{16}$  各為氫。

更佳地，本發明係關於根據式(I)、其醫藥可接受酸  
5 或鹼加成鹽、其立體化學異構形成及其  $N$ -氧化物形式的化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  各互相獨立，各選自氫、鹵基、氰基、羥基、烷氧基、烷羰氧基烷氧基、烷氧基烷基羰氧基烷氧基、單烷胺基羰氧基烷氧基、嗎啉基烷基、 $-NR^{10}R^{11}$ ，其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各互相獨立，各選自  
10 氫、吡咯基烷基、單-或二(烷基)胺烷基、吡啶基、烷羰基及苯烷基的族群；或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  一起形成基團(a)，其中  $R^{13}$  為氧代基或基團(f)，其中  $R^{12}$  為氫且  $q=0$ ；限制條件為： $R^{14}$  及  $R^{15}$  至少一個不為氫。

更佳地，本發明係關於根據式(I)、其醫藥可接受酸  
15 或鹼加成鹽、其立體化學異構形成及其  $N$ -氧化物形式的化合物，其中  $R^1$  及  $R^2$  皆為氫或甲氧基，且  $R^{14}$  及  $R^{15}$  各互相獨立，各選自氫、鹵基、氰基、羥基、烷氧基、烷羰氧基烷氧基、烷氧基烷基羰氧基烷氧基、單烷胺基羰氧基烷氧基、嗎啉基烷基、 $-NR^{10}R^{11}$ ，其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各互相獨立，各選自氫、吡咯基烷基、單-或二(烷基)胺烷基、吡啶基、烷羰基及苯烷基的族群；或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  一起  
20 形成基團(a)，其中  $R^{13}$  為氧代基或基團(f)，其中  $R^{12}$  為氫且  $q=0$ ；限制條件為： $R^{14}$  及  $R^{15}$  至少一個不為氫。

在本申請書的架構中，烷基定義為直鏈或有分支、  
25 具有從 1 至 6 個碳原子的飽和烴基團，例如：甲基、乙

## 五、發明說明(9)

基、丙基、丁基、1-甲基丙基、1,1,-二甲基乙基、戊基、己基；或烷基定義為具有從3至6個碳原子的環狀飽和烴基團，例如：環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基及環己基。烷基的定義也包含以一或多個鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基或胺基團取代的烷基團，例如：羥烷基，特別是羥甲基及羥乙基；和多鹵基烷基，特別是二氟甲基及三氟甲基。

在本申請書的架構中，烯基代表直鏈或有分支、具有一或多個雙鍵的不飽和烴基團，例如：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基及1,3-丁二烯基。烯基的定義也包含以一或多個鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基或胺基團取代的烯基團，例如：羥基乙烯基。

在本申請書的架構中，Ar為苯基或萘基，視情況地以一或多個鹵基、氰基、氧代基、羥基、烷基、甲醯基、烷氧基或胺基團取代，例如：3-氟基-苯基及3-氟基-萘基。

在本申請書的架構中，鹵基對氟基、氯基、溴基及碘基通用。

醫藥可接受鹽類被定義成包含治療活性、無毒性、根據式(I)之化合物能形成的酸加成鹽形式。該鹽類可以將根據式(I)之化合物的鹼形式以適當的酸處理而獲得，該酸例如是無機酸，例如：氫鹵酸，特別是氫氟酸、氫溴酸；硫酸、硝酸及磷酸；有機酸，例如：醋酸、羥基醋酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲

## 五、發明說明 (10)

烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸及雙羥萘酸。

包含酸性質子的根據式(I)化合物也可轉化成其具治療活性、無毒性金屬或胺加成鹽形式，是藉著適當有機或無機鹼處理。適當的鹼鹽類形式包含例如：銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，特別是鋰、鈉、鉀、鎂及鈣鹽；與有機鹼的鹽類，例如：二苳乙二胺苳、*N*-甲基-*D*-葡基胺；海巴明(hybramine)鹽；及與氨基酸的鹽類，例如：精氨酸及離氨酸。

10 相反地，該鹽類形式可轉化成游離形式，是藉著適當的鹼或酸處理。

如在本申請書架構中所用之術語加成鹽，也包含根據式(I)之化合物及其鹽類能夠形成的溶劑化物。此類溶劑化物例如是水合物及醇化物。

15 根據式(I)之化合物的 *N*-氧化物形式意為包含根據式(I)的那些化合物，其一或幾個氮原子被氧化成所謂的 *N*-氧化物，特別是其中哌嗪基團之一或多個氮被 *N*-氧化的 *N*-氧化物。

20 在前所用之術語“立體化學異構形式”，定義式(I)之化合物可擁有的所有可能異構形式。除非另外提及或指出，化合物的化學命名代表所有可能立體化學異構形式的混合物，該混合物包含基本分子結構之所有非對映異構物及對映異構物。更特別地，手性(stereogenic)中心可具有 *R*-或 *S*-型態；在雙價環狀(部份)飽和基團上的取代  
25 可具有順-或反-型態。包含雙鍵的化合物在該雙鍵上可

## 五、發明說明 (11)

具有 E-或 Z-立體化學。式(I)化合物之立體化學異構形式明顯地意於被包含在本發明範疇中。

5 遵循 ACS 命名公約，當已知絕對型態之兩個手性中心存在於一個分子中時，R 或 S 描述符號被指定(以 Cahn-Ingold-Prelog 順序規則)到最低編號的對掌中心-為參考中心。第二個手性中心的型態使用相對描述符號 [R\*,R\*] 或 [R\*,S\*] 被指出，其中 R\* 總是特定為參考中心，並且 [R\*,R\*] 指出有相同對掌性的中心，並且 [R\*,S\*] 指出不同對掌性的中心。例如若在分子中之最低編號的  
10 對掌中心具有 S 型態，並且第二中心為 R，立體符號被特定為 S-[R\*,S\*]。若使用 "α" 及 "β"，在具有最低環數目之環系統中不對稱碳原子上的最高優先取代基位置，總是隨意地在環系統決定之平均面為 "α" 位置。在環系統中另一個不對稱碳原子上的最高優先取代基位置  
15 (根據式(I)之化合物的氫原子)，相對於參考原子上最高優先取代基的位置，若是其在以環系統決定之平均面的相同側，被命名為 "α"，或若是其在以環系統決定之平均面的另一側，被命名為 "β"。

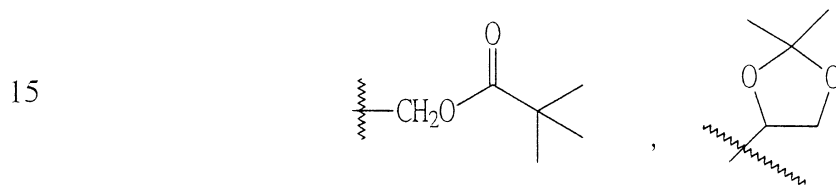
根據式(I)之化合物及一些中間體化合物，在其結構  
20 中具有至少兩個手性中心，在式(I)中分別被稱為 a 及 b。由於合成路徑遵循三環系統的合成，那兩個不對稱中心 a 及 b 的型態是預先決定的，使得中心 a 的相對型態為 S\* 及中心 b 的為 R\*。

本發明也包含根據本發明之藥理活性化合物的衍生  
25 化合物(通常被稱為 "前藥")，其在活體中分解，產生根

## 五、發明說明 (12)

據本發明之化合物。前藥通常(但不總是)比其所分解成之化合物，在目標受體上為較低效力的。當所要之化合物具有化學或物理性質使其施用困難或無效時，前藥是特別有用的。例如：所要的化合物可能只是溶解不良，其運送通過黏膜上皮是不良的，或其會具有不理想的短血漿半生期。在前藥上的進一步討論可在 Stella, V. J. 等人的 "前藥(Prodrugs)", *Drug Delivery Systems*, 1985, 112-176 頁及 *Drugs*, 1985, 29, 455-473 頁中被發現。

根據本發明之藥理活性化合物的前藥形式通常是根據式(I)、醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其 *N*-氧化物形式的化合物，具有被酯化或醯胺化的酸基團。包括在此經酯化酸基團的為式  $-COOR^x$  基團，其中  $R^x$  是  $C_{1-6}$  烷基、苯基、苄基或下列基團之一：



醯胺化基團包括式  $-CONR^yR^z$  基團，其中  $R^y$  是 H、 $C_{1-6}$  烷基、苯基或苄基，並且  $R^z$  是  $-OH$ 、H、 $C_{1-6}$  烷基、苯基或苄基。

20 根據本發明、具有胺基團之化合物可以如：甲醛之酮或醛來衍生，形成曼尼虛(Mannich)鹼。此鹼以一次方動力學在水溶液中水解。

在前述之製程中所製備的式(I)化合物，可以對映異構物之消旋混合物的形式被合成，該對映異構物可遵循此藝已知解析步驟而被互相分離。式(I)之消旋化合物可

## 五、發明說明 (13)

藉著與適當對掌酸反應，而被轉化成相對應的非對映異構物鹽形式。該非對映異構物鹽形式接著被分離，例如：藉著選擇性或分餾結晶，並且對映異構物藉著鹼從中被釋出。分離式(I)化合物之對映異構物形式的另一個方式

5 牽涉到使用對掌固定相之液態色層分析。該純立體化學異構物形式也可從適當起始物質之相對應純立體化學異構物形式衍生，其限制條件是反應是立體特定地發生。較佳地，若想要特定立體異構物，該化合物是藉著製備之立體特定方法而被合成。這些方法優越地使用純的對

10 映異構起始物質。

根據本發明之化合物，特別是根據式(I)、醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其 *N*-氧化物形式的化合物，令人驚訝地顯示具有選擇性血清素(5-HT)再吸收抑制劑活性，組合了另外的  $\alpha_2$ -腎上腺受體拮抗

15 活性，並且顯示強烈的抗抑鬱及/或安眠活性、及/或抗精神病、及/或體重控制活性，而不是有鎮靜性的。以其選擇性血清素(5-HT)再吸收抑制劑及  $\alpha_2$ -腎上腺受體拮抗活性的觀點而言，根據本發明之化合物也適於治療及/或預防該活性之一單獨或該活性之組合可為治療用途的疾病。

20 特別地，根據本發明之化合物可適於治療及/或預防下列的疾病：

- 中央神經系統失調，包括：
  - 心境失調，包含特別為主要的抑鬱症狀；有或無精神病特色、緊張性精神分裂症特色、憂鬱
  - 25 症特色、產後開始之非典型特色的抑鬱；及在

## 五、發明說明 (14)

5 復發事件的情況下，有或無季節性型態輕度憂鬱(dysthymic)症、躁鬱(bipolar) I 症、躁鬱 II 症、循環性精神症、復發型短暫抑鬱症、混合情緒症狀、不特定另述之躁鬱症、由於一般醫學狀況之心境失調、物質引發之心境失調、不特定另述之心境失調、季節情緒症狀及月經前煩躁症狀。

10 • 焦慮症狀，包括驚慌性攻擊、廣場恐懼症、非廣場恐懼症的驚慌性攻擊、無驚慌性攻擊歷史的廣場恐懼症、特定的恐懼症、社交恐懼症、妄想強迫症、傷後壓力症、急性壓力症、廣義焦慮症、由於一般醫學狀況的焦慮症狀、物質引發之焦慮症及不特定另述之焦慮症。

15 • 與抑鬱及/或焦慮相關之有關壓力症狀，包括：急性壓力反應、調適失調(短暫壓力性反應、延長性抑鬱反應、混合焦慮及抑鬱反應、有主要干擾其他情緒的調適失調、有主要干擾表現的調適失調、有混合干擾情緒及表現的調適失調、有其他特定主要症狀的調適失調)及對嚴重壓力的其他反應。

20

25 • 癡呆症、不特定另述之健忘症及認知症狀，特別是由退化症狀、損傷、外傷、感染、血管症、毒素症、缺氧症、維他命缺乏症或內分泌症狀引起的癡呆症；或由酒精或維他命 B1 缺乏之其他原因所引起的健忘症、由於皰疹單腦炎

## 五、發明說明 (15)

及其他邊損傷之兩葉暫時損傷、次於缺氧症/血糖過低/嚴重抽搐及手術之神經元損傷、退化性症狀、血管症狀、或心室 III 週圍的病變。

5 • 由於其他醫學狀況造成之認知損傷的認知失調。

• 性格失調，包括偏執性格症、精神分裂性格症、一般精神分裂性格症、抗社交性格症、邊緣性格症、演員性格症、自戀性格症、迴避性格症、依賴性格症、妄想強迫性格症及不特定另述之性格症。

10

• 由不同原因引起的精神分裂症，包含噪狂類、抑鬱類、混合類的精神分裂症；偏執性、混亂性、緊張性、無差別性及後遺性精神分裂症、精神分裂形式的症狀、感情性精神分裂症、妄想性症狀、短暫性精神症、分散性精神症狀、物質引發之精神症狀及不特定另述之精神症狀。

15

• 運動不能、運動僵直症、運動困難及藥物引發之巴金森氏症、妥瑞(Gilles de la Tourette)症、及其症候群、顫抖、舞蹈症、肌肉陣攣、痙攣、肌張力不全症(dystonia)。

20

• 缺乏注意/過度活躍的症狀(ADHD)。

• 巴金森氏症、藥物引發的巴金森氏症、腦炎後的巴金森氏症、眼神經核麻痺症、多重系統萎縮、皮質基底核變性症、巴金森氏症-ALS 癡呆

25

## 五、發明說明 (16)

併發症及基底神經節鈣化。

- 有早期或晚期開始、抑鬱心境之巴金森氏症類癡呆症。
- 癡呆症及精神阻滯之行為干擾及表現失調，包括心神不定及激動。
- 錐體束外行動症候群。
- 蒙古症。
- 靜坐困難(akathisia)。飲食失調，包括神經性厭食症、非典型厭食症、貪食症、非典型貪食症、與其他心理干擾相關的過飽、與其他心理干擾相關的嘔吐、不特定另述之飲食失調。
- AIDS-相關的癡呆症。
- 慢性疼痛狀況，包括：神經性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛及手術後的術後疼痛，包括牙科手術。這些症狀也可包括急性疼痛、骨骼肌肉疼痛、下背疼痛、上肢疼痛、纖維性肌痛及肌筋膜炎疼痛症候群、口顏疼痛、腹痛、無名的疼痛、三叉神經痛及非典型臉部疼痛、神經根(nerve root)損傷及蜘蛛膜炎、老年疼痛、中央性疼痛及發炎疼痛。
- 退化性神經疾病，包括巴金森氏症、舞蹈症、可幸狂牛(Creutzfeld-Jacob)症、匹克氏(Pick's)症、髓鞘脫失失調，如：多重硬化症及 ALS、其他神經性病變及神經痛、多重硬化症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、中風及頭部外傷。
- 上癮的失調，包括：

## 五、發明說明 (17)

- 5
  - 有或無生理依賴性的物質依賴或濫用，特別是其中的物質為酒精、安非它命、似安非它命的物質、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸食劑、尼古丁、嗎啡類、苯環利啉 (phencyclidine)、似苯環利啉的化合物、鎮靜-安眠藥、苯并二氮雜草 (benzodiazepines) 及/或其他物質，特別用來治療戒除上述物質及戒酒癮。
- 10
  - 心境失調，特別是由酒精、安非它命、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸食劑、尼古丁、嗎啡類、苯環利啉 (phencyclidine)、鎮靜劑、安眠藥 (hypnotics、anxiolytics) 及其他物質所引發的。
- 15
  - 焦慮症，特別是由酒精、安非它命、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸食劑、尼古丁、嗎啡類、苯環利啉、鎮靜劑、安眠藥 (hypnotics、anxiolytics) 及其他物質所引發的，和有焦慮的調適失序。
- 20
  - 戒菸。
  - 體重控制，包括肥胖。
  - 睡眠失調及紊亂，包括：
    - 睡眠障礙及/或類睡症為主要睡眠失調，與其他精神失調相關的睡眠失調、由於一般醫學狀況的睡眠失調及物質引發的睡眠失調。
    - 全天節奏的失調。
- 25
  - 改進睡眠品質。

## 五、發明說明 (18)

- 性功能障礙，包括性慾失調、性勃起失調、性高潮失調、性疼痛症狀、由於一般醫學狀況的性功能障礙、物質引發的性功能障礙及不特定另述之性功能障礙。

5 因此本發明也係關於根據式(I)、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式、其 *N*-氧化物形式及其前藥的化合物，做為醫藥品的用途，特別是用來治療及/或預防憂鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏症及體重失調。

10 本發明也係關於一種用來治療及/或預防疾病的方法，其中活性(選擇性血清素(5-HT)再吸收抑制劑及  $\alpha_2$ -腎上腺受體拮抗活性)之一單獨或該活性的組合，可為治療用途，特別是用來治療及/或預防憂鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏症及體重失調，包含對需要此施用之人類，施用有效份量之根據本發明的化合物，特別是根據式(I)、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式、其 *N*-氧化物形式及其前藥。

20 本發明也係關於一種醫藥組成物，包含醫藥可接受的載體及做為活性原料的有效治療份量之根據本發明的化合物，特別是根據式(I)、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其 *N*-氧化物形式或上面定義之前藥的化合物。

25 根據本發明的化合物，特別是根據式(I)、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其 *N*-氧化物形式和前藥、或其任何次族群的化合物，可被調配成用

## 五、發明說明 (19)

於施用目的的不同醫藥形式。做為適當的組成物，可引用常用於系統性施用藥物的所有組成物。為了製備本發明的醫藥組成物，有效份量之特別化合物-視情況為加成鹽形式，做為活性原料，與醫藥可接受的載體組合成熟

5 悉的混合物，該載體可採用廣泛種類的形式，取決於所要施用的製劑形式。這些醫藥組成物理想的是單一劑量形式，特別適於口服、直腸、經皮、腸胃外注射或吸入施用。例如：在製備組成物為口服劑量形式當中，可使用任何通常的醫藥介質，在如：懸浮液、糖漿、湯藥、乳化物及溶液之口服液態製劑的情況下，該介質例如：水、二

10 醇類、油類、醇類及類似物；或在粉末、藥丸、膠囊及藥片的情況下，或如：澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似物的固體載體。因為其容易施用，藥片及膠囊代表最優勢的口服單一劑量形式，

15 在該情況下，明顯地使用固體醫藥載體。對非腸胃組成物，該載體通常包含至少大部份為經消毒的水，雖然包括其他的原料，例如用來輔助溶解度。例如：可製備可注射的溶液，其中該載體包含食鹽水、葡萄糖溶液、或食鹽水與葡萄糖溶液的混合物。也可製備可注射的懸浮液，在該情況下可使用適當的液態載體、懸浮劑及類似物。也包括就在使用前意欲被轉化成液體形式製劑的固體形式製劑。在適於經皮施用的組成物中，該載體視情況地包含滲透增進劑及/或適當的濕潤劑，視情況地與少數比例之任何適當天然添加物組合，該添加物不對皮膚

20 導入重大有害的影響。該添加物可加速對皮膚的施用及/

25

## 五、發明說明 (20)

或幫助製備所要的組成物。這些組成物可以不同的方式施用，例如：做為經皮貼片、做為噴劑、做為軟膏。

特別優越的是調配上述醫藥組成物成為單一劑量形式，易於施用並且劑量統一。在此所用之單一劑量形式  
5 意指適於單一劑量之物理上分明的單元，各單元包含經計算之預先測量份量的活性原料，與所需之醫藥載體相關地產生所要治療效果。此單一劑量形式的實例為藥片（包括有刻痕或經塗覆的藥片）、膠囊、藥丸、粉末包、糯米紙包、栓劑、可注射溶液或懸浮液及類似物、和其  
10 經分隔的多重包裝。

根據本發明之化合物與選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及/或抗巴金森氏症藥物族群之化合物的任何組合做組合，也適於做為附加(add-on)治療及/或預防上述表列的疾病，該藥物為目前可獲得的或在發展中，或其  
15 可在未來變成可獲得，以改進效力及/或作用的開始。此在齧齒動物模式中被評估，其中抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及/或抗巴金森氏症藥物被顯示為活性的。例如：化合物被評估與抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及/或巴金森氏症藥物組合，用來減輕壓力引發的過熱。

20 因此本發明也係關於一種醫藥組成物，包含根據本發明之化合物，特別是根據式(I)、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其 *N*-氧化物形式、和前藥的化合物、及一或多個選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物族群的其他化合物。

25 本發明也係關於根據本發明之醫藥組成物的用途，

## 五、發明說明 (21)

用來製造醫藥品，以改進治療及/或預防憂鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏症及體重失調之效力及/或作用的開始。

再者，本發明係關於根據本發明之化合物的用途，  
5 用來製造醫藥品，用於治療及/或預防憂鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏症及體重失調，該治療包含同時或連續施用根據本發明之化合物、及一或多個選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物之族群的其他化合物。本發明進一步係關於製造醫藥組成物  
10 的製程，包含混合根據本發明之化合物，特別是根據式(I)、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其 *N*-氧化物形式、和前藥或其任何次族群的化合物、及選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物族群和醫藥可接受載體的化合物。

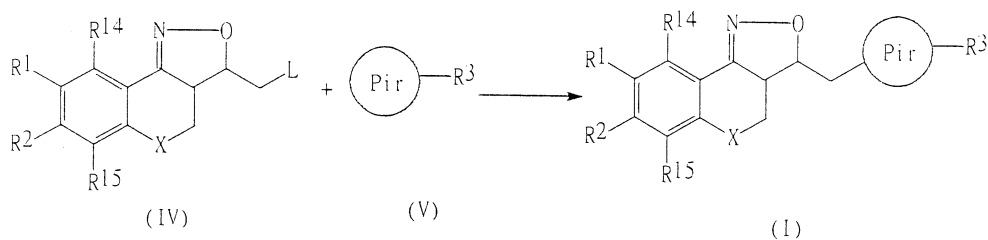
15 試管中受體及神經傳導運輸器鍵結和訊號轉導研究可被用來評估本化合物的  $\alpha_2$ -腎上腺受體拮抗活性及血清素(5-HT)再吸收抑制劑活性。做為阻斷  $\alpha_2$ -腎上腺受體及血清素運輸器之中央滲透及效力指數，可分別使用活體外  $\alpha_2$ -腎上腺及血清素運輸器的佔據率。該化合物在  
20 老鼠上皮下注射或口服後、在老鼠上靜脈美地托米定(medetomidine)施用前所觀察到的，可使用修正反射損失的倒數做為活體中  $\alpha_2$ -腎上腺受體拮抗的指數，(美地托米定試驗)。在皮下注射或口服化合物劑量後、在老鼠上皮下施用對-氯基安非它命前所觀察的，可使用在老鼠上  
25 之頭部痙攣及刺激的抑制做為血清素(5-HT)再吸收抑制

## 五、發明說明 (22)

劑活性的指數(pCA-試驗)。

根據本發明之化合物可一般性地以一連串的步驟製備，其各為習知此藝者已知的。

特別地，根據式(I)之化合物可以與閉環胺的親核取代反應製備，該胺如：經取代之哌嗪或哌啶，根據下列反應：



10

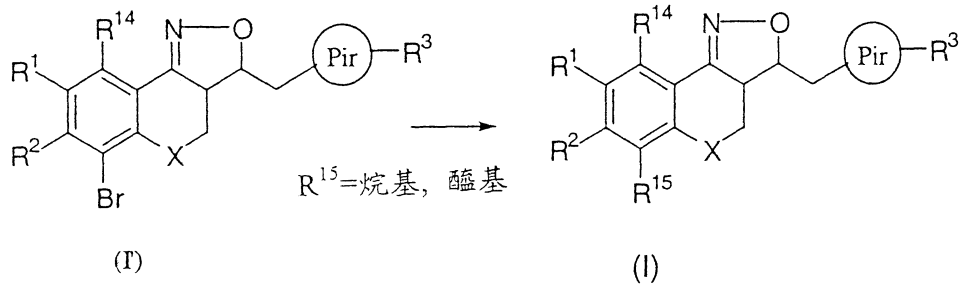
其中所有的變化具有如式(I)中的相同意義，並且L為任何適當的離去基團，例如：鹵基，特別是氯基、溴基及碘基、磺基氧基及4-甲基磺基氧基。

根據式(I)之化合物中的取代基 $R^{14}$ 及 $R^{15}$ 可以此藝已熟識的方法被改變或互相轉換，如：脫甲基化、醯基化、酯化、金屬化續以親電子取代、胺化、醯胺化等。

例如：根據式(I)、有 $R^{14}$ 及/或 $R^{15}$ 為烷基或醯基團的化合物，也可從根據式(I')、其中 $R^{14}$ 及/或 $R^{15}$ 為鹵原子-特別是溴原子-的化合物製備，使用金屬化試劑，如：鋰、丁基鋰等，在惰性氣壓、例如：四氫呋喃之惰性溶劑的存在下，並且轉化成烷基或醯基衍生物，如：甲基、乙氧基羰基等，是使用相對應的親電子基，例如：甲基碘或碳酸乙酯，以下列反應流程示範，其中 $R^{15}$ 基團被導入該分子的C6-位置。

25

## 五、發明說明 (23)

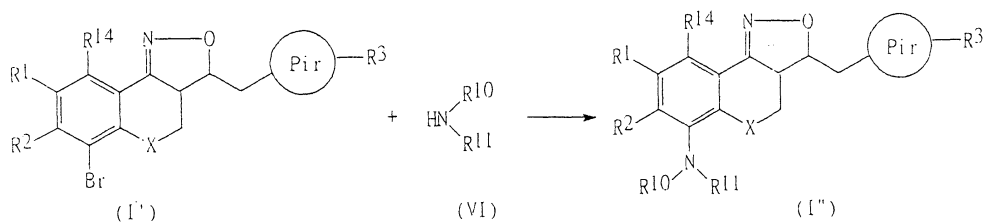


5

不證自明的是:相同的反應及反應條件用來導入該基團到  $R^{14}$  的 C9-位置, 或在相同反應中的 C6-及 C9-兩個位置。在式(I')中, 所有的變化被定義於式(I)中。

例如:根據式(I)、有  $R^{14}$  或  $R^{15}$  為胺基團的化合物, 包括例如:嗎啉、經取代之吡啶或經取代之哌嗪, 也可從根據式(I')、其中至少一個  $R^{14}$  及  $R^{15}$  為鹵原子-特別是溴基或碘基-的化合物製備, 是藉著鈀偶合反應。此藝已知反應是在式(I')化合物與式(VI)之經氮化化合物上進行, 在如:醋酸之  $Pd(2+)$  鹽、 $Pd(PPh_3)_4$  或  $Pd_2(dba)_3$  的鈀觸媒、例如: $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $CsCO_3$  或第三丁氧基鉀之鹼、如: $PPh_3$ 、 $PBu_3$  或 2,2'-雙-二苯基膦-[1,1']聯萘基之膦的存在下, 在惰性氣壓下, 並且在適當去氧溶劑中, 如:甲苯、二氧陸園、水、醇、四氫呋喃、或其混合物, 通常溫度範圍在  $50^\circ C$  及  $100^\circ C$  之間, 例如根據下列反應:

20



不證自明的是:相同的反應及反應條件用來導入該基團到  $R^{14}$  的 C9-位置, 或在相同反應中的 C6-及 C9-兩個

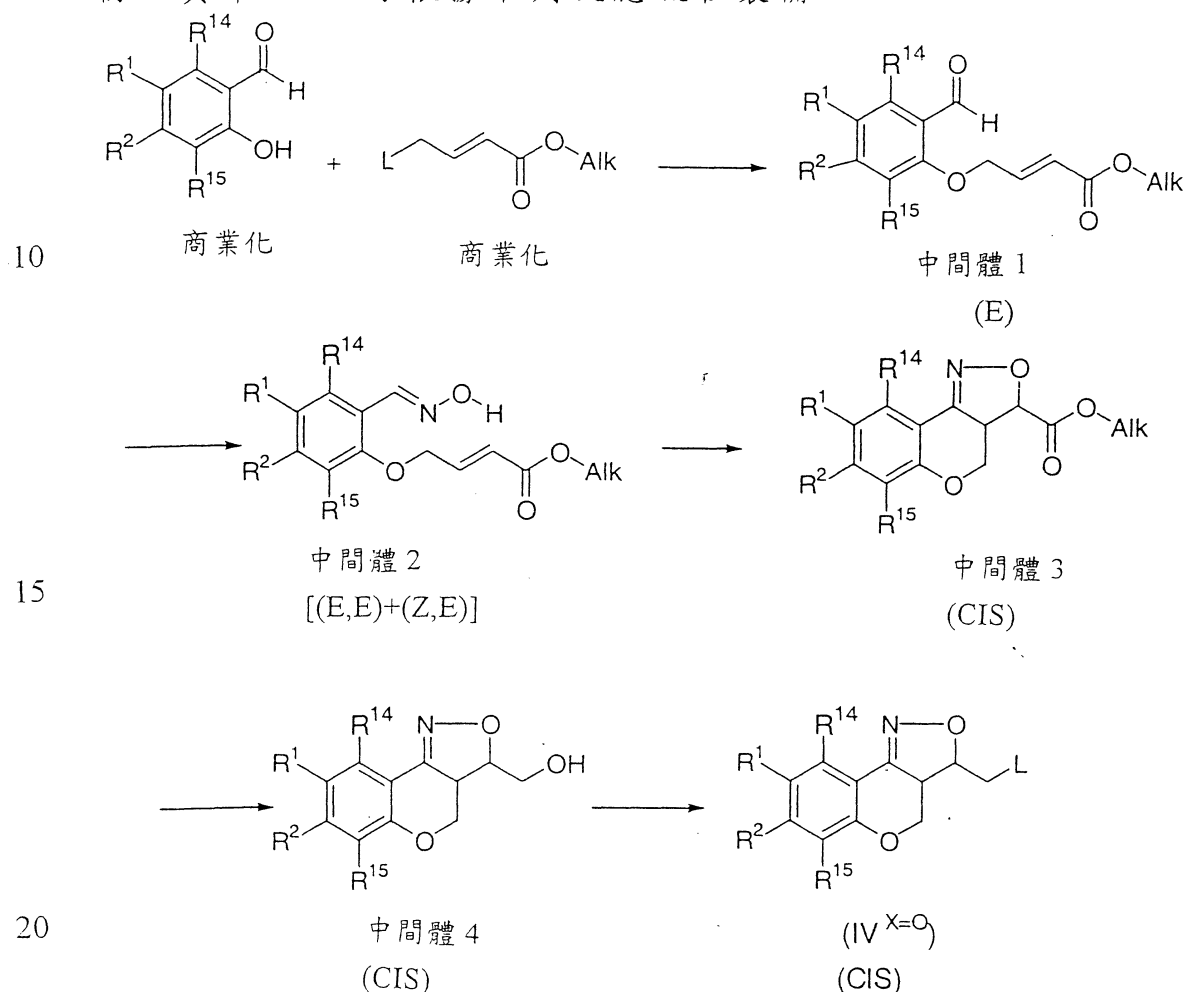
25

## 五、發明說明 (24)

位置。在式(I')、(I'')及(VI)中，所有的變化被定義於式(I)中。

起始物質及中間體化合物是商業上可獲得的化合物，或可根據通常此藝中已知的習用反應步驟製備。

5 中間體化合物，特別是根據式(IV)之中間體化合物，其中 X=O 可根據下列反應流程製備：

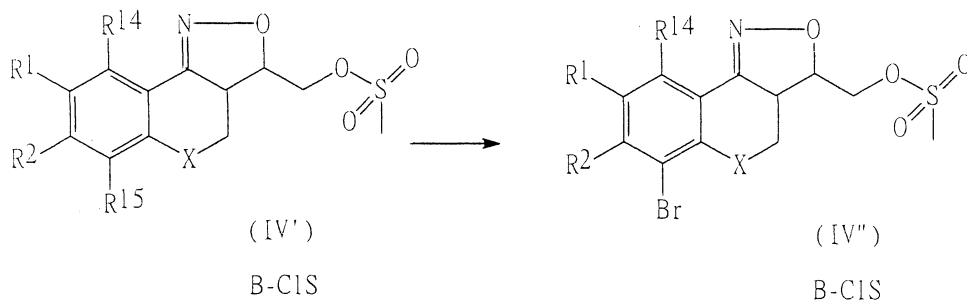


中間體 1 在溫度範圍 $-10^{\circ}\text{C}$ 及 $0^{\circ}\text{C}$ 下、使用此藝中已知的技術被轉化成肟，如：經基胺鹽酸鹽，在如 AcONa、 $\text{NaHCO}_3$  或吡啶之適當鹼的存在下，在例如：乙醇的反應  
25 惰性溶劑中。中間體 2 氧化成其肟氧化物，並且就地分

## 五、發明說明 (25)

子內環化加成產生中間體 3。此氧化可使用次氯酸鈉溶液、在三乙基胺存在下、於如:二氯甲烷之惰性溶劑中、室溫下進行。氧化也可使用氯基胺-T 水合物(N-氯基-4-甲基苯磺醯胺鈉鹽)、在如回流之乙醇的溶劑中攪拌並加熱進行。在此階段形成兩個立體異構物。羰基中間體化合物 3 的還原,在例如:硼氫化鈉之適當還原試劑存在下,如:水、醇、四氫呋喃或其混合物的適當溶劑中,通常在室溫下,產生中間體化合物 4,其可使用標準技術被轉化成根據式(IV<sup>X=O</sup>)的中間體化合物。因此,以甲烷磺醯氯或 4-甲基苯磺醯氯的反應,在如:三乙基胺之鹼的存在下,在如:二氯甲烷之反應惰性溶劑中,在 0°C 及室溫之間的溫度範圍下,根據產生式(IV<sup>X=O</sup>)之相對應磺醯氧基衍生中間體,其中 L=SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> 或 SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>。相對應之鹵基-衍生物也可被製備,例如:以三苯基膦處理根據式(IV<sup>X=O</sup>)的中間體,在四氯甲烷的存在下,在如:四氫呋喃之反應惰性溶劑中,攪拌並回流該混合物。

在根據前述反應流程製備之根據式(IV)的中間體化合物中, R<sup>14</sup> 及 R<sup>15</sup> 的至少一個可為鹵基原子。然而,鹵基原子也可使用芳香溴化反應導入,如對 R<sup>15</sup> 之下列反應流程所示範:



25

B-CIS

(IV'')

B-CIS

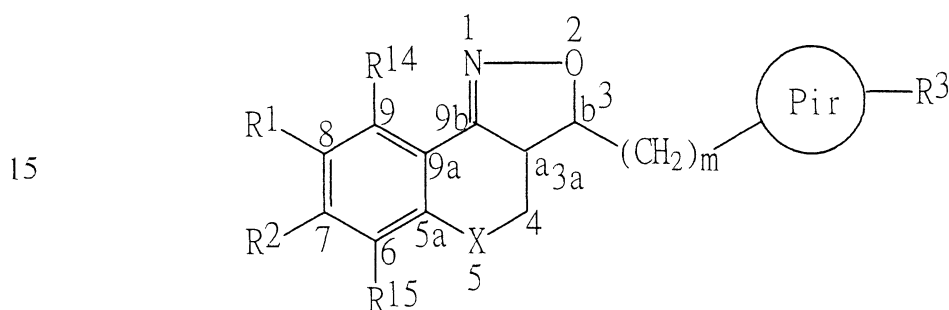
## 五、發明說明 (26)

此溴化可以如:溴、*N*-溴基丁二亞醯胺等之任何溴化試劑進行,在如:二氯甲烷、二氧陸園、丙腈等的適當溶劑中,視情況地在  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、三乙基胺、吡啶等鹼的存在下。不證自明的是:相同的反應及反應條件用來溴化  $\text{R}^{14}$  的 C9-位置上、或在相同反應中的 C6-及 C9-兩個位置。在式(IV')及(IV'')中,所有的變化被定義於式(I)中。

下列實例說明本發明,而不限制之。

實驗部份

10 用於本申請書中、根據式(I)之化合物的碳環編號系統如下:



一些化合物中,其中手性碳原子之絕對立體化學型態不是實驗所測定的。在該情況下,首先分離的立體化學異構形式被命名為”A”,且第二個為”B”,而不進一步參考真實的立體化學型態。然而,該”A”及”B”異構形式可明確地由習知此藝者使用此藝已知的方法,例如:X-光繞射所鑑別。在式(I)中的手性中心 a 及 b 分別具有環編號 3a 及 3。

25 此後, ”DMF”被定義為 *N,N'*-二甲基甲醯胺, ”DIPE”

## 五、發明說明 (27)

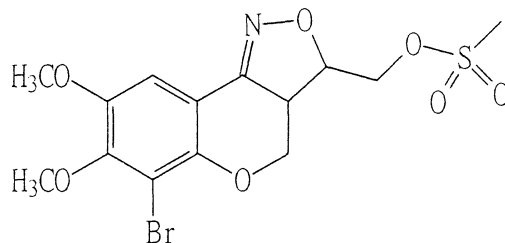
被定義為二異丙基醚，”CAN”被定義為丙腈，”DCM”被定義為二氯甲烷，”MIK”被定義為 4-甲基-2-戊酮及”THF”被定義為四氫呋喃。

## 5 A. 中間體化合物的製備

## 實例 A.1

## 中間體化合物 7 的製備

10



15

a) 在 DMF (50 毫升) 中之 4-溴基-2-丁烯酸甲酯 (0.1647 莫耳) 溶液，被逐滴添加到在 DMF (200 毫升) 中之 2-羥基-4,5-二甲氧基-苯醛 (0.0823 莫耳) 及  $K_2CO_3$  (0.1647 莫耳) 混合物裡。反應混合物在室溫下被攪拌 2 小時、過濾並且濾液被蒸發至乾。殘餘物以 10% NaOH 水溶液洗滌，然後以  $CH_2Cl_2$  萃取。經分離之有機層被乾燥 ( $Na_2SO_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以二乙醚洗滌、然後乾燥。產生 20 克的中間體化合物 1 (87%)。

20

b) 羥基胺 (0.045 莫耳) 被添加到在乙醇 (150 毫升) 中的中間體化合物 1 (0.041 莫耳) 溶液裡。添加吡啶 (57 毫升)。反應混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後倒入水中並且以濃 HCl 酸化。此混合物以  $CH_2Cl_2$  萃取。經分離之有機層被乾燥 ( $Na_2SO_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。產生 11.7 克 (96%，粗產率)。樣本 (2 克) 在氧化矽膠上以高效液態

25

## 五、發明說明 (28)

色層分析(沖提液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5)純化。純的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。殘餘物以二乙醚洗滌、然後乾燥。產生 0.9 克的中間體化合物 2。

c) 5%  $\text{NaOCl}$ (130 毫升)被逐滴添加到在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (220 5 毫升)中之中間體化合物 2 (0.037 莫耳)及  $\text{Et}_3\text{N}$ (1 毫升)混合物裡。反應混合物在室溫下攪拌 4 小時、然後以水洗滌、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且濾液被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上以開放短管柱色層分析(沖提液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -丙酮 100/0 及 95/5)純化。所要的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。產生 5.8 克(54%, 未再純化而用於下個反應步驟)。10 樣本(2 克)從  $\text{EtOAc}$  中再結晶。沉澱物被過濾並且乾燥。產生 1.7 克的中間體化合物 3。

d)  $\text{NaBH}_4$ (0.043 莫耳)被逐滴添加到在  $\text{THF}$ (50 毫升)及  $\text{H}_2\text{O}$ (5 毫升)中的中間體化合物 3(0.017 莫耳)溶液裡、15 攪拌並且在冰浴中冷卻。所得之反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加 2-丙酮, 同時攪拌 30 分鐘。反應混合物以水洗滌並且以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。經分離之有機層以鹽水洗滌、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上以開放短管柱色層分析(沖提液: 20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5)及在氧化矽膠上以高效液態色層分析(沖提液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2)純化。純的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。樣本(1.8 克)以二乙醚處理、然後乾燥。產生 1.2 克的中間體化合物 4(59%)。

e)  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.016 莫耳)被添加到在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60 毫升)中的 25 中間體化合物 4(根據 A3 製備)(0.0109 莫耳)溶液裡。該

## 五、發明說明 (29)

混合物在冰浴中冷卻。添加甲烷磺醯氯(0.012 莫耳)，並且所得反應混合物被攪拌 30 分鐘。然後，該混合物以水洗滌、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。產生 3.5 克的中間體化合物 5(82%)。

5 f) 中間體化合物 5(200 克, 0.58 莫耳)以對掌管柱色層分析在管柱 LC110-2 上、以固定相 CHIRALPAK-AD(2000 克, 裝填壓力:45 巴(bar), 偵測器範圍:2.56, 波長:240 毫微米, 溫度:30°C; 注射溶液:200 克, 在 8.4 升  $\text{CH}_3\text{CN}$  中; 然後添加 19.6 升甲醇(+2%乙醇), 然後過  
10 濾; 注射體積:700 毫升; 沖提液:  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$  70/30 體積/體積)分離成其對映異構物。兩個產物部份族群經收集, 並且其溶劑被蒸發。產生 95 克的中間體化合物 6。

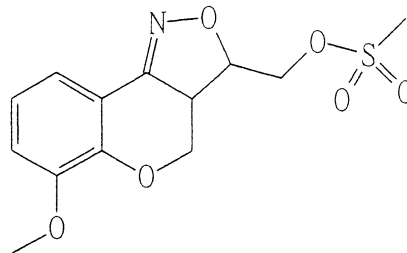
g)對在 Parr 壓力容器中、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 毫升)裡的中間  
15 體化合物 6(甲烷磺酸 7,8-二甲氧基-3a,4-二羥基-3H-色烯基(chromeno)[4,3-c]異喹啉-3-基甲酯之 B-對映異構物)(5 克, 0.01456 莫耳)及  $\text{NaHCO}_3$ (1.22 克, 0.0146 莫耳)混合物, 逐滴添加  $\text{Br}_2$  (2.24 毫升, 0.043 莫耳)。所得反應混合物在 50°C 下被攪拌 2 小時、在室溫下隔夜。粗反應以  
20 水(帶有硫基硫酸鈉)及飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗滌, 並且其以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。經分離之有機層被乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發至乾。殘餘物以開放管柱色層分析(沖提液:己烷:AcOEt 3/2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :2-丙酮 95/5、90/10)純化。純的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。產生  
25 4.32 克(70%)之甲烷磺酸 6-溴基-7,8-二甲氧基-3a,4-二羥

## 五、發明說明 (30)

基-3H-色烯基[4,3-c]異噁唑-3-基甲酯的 B 對映異構物(中間體化合物 7)。

## 實例 A.2

## 5 中間體化合物 12 的製備



- a) 對 DMF(167 毫升)之 2-羥基-3-甲氧基-苯醛(20  
10 克, 0.1314 莫耳)溶液, 添加  $K_2CO_3$ (36.33 克, 0.2628 莫耳)及 4-溴基-2-丁烯酸甲酯(33.94 毫升, 0.1972 莫耳)。反應混合物在室溫下被攪拌 4 小時、過濾並且濾液被蒸發至乾。殘餘物以水洗滌, 並且以 AcOEt 萃取。經分離之有機層被乾燥( $Na_2SO_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發至乾。  
15 殘餘物以開放短管柱色層分析(沖提液:  $CH_2Cl_2/MeOH$  96/4)純化。純的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。殘餘物從二異丙醚結晶、然後乾燥。產生 30.36 克(87%)的(4-(2-甲醯基-6-甲氧基-苯氧基)-丁-2-烯酸乙酯(中間體化合物 8)。
- 20 b) AcONa(4.85 克, 0.059 莫耳)及羥基胺(3.32 克, 0.047 莫耳)被添加到在乙醇(520 毫升)中的中間體化合物 8(10.41 克, 0.039 莫耳)溶液, 冷卻到  $-20^\circ C$ 。所得之反應混合物在  $-10$  及  $0^\circ C$  之間的溫度下攪拌 3 小時。該混合物以 10%檸檬酸溶液處理, 然後以 AcOEt 萃取。經分離  
25 之有機層被蒸發, 並且殘餘物以鹽水洗滌, 且再以

## 五、發明說明 (31)

AcOEt 萃取。經分離之有機層被乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。產生 16.98 克(全量, 未再純化而用於下個反應步驟)的 4-[2-(羥基亞胺基-甲基)-6-甲氧基-苯氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中間體化合物 9)。

- 5 c)5% NaOCl(134.26 毫升, 0.07878 莫耳)被逐滴添加到在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (593 毫升)中之中間體化合物 9 (0.039 莫耳)溶液裡, 在冰浴中攪拌並冷卻。混合物在室溫下被攪拌 2 小時, 然後再以冰浴冷卻。Et<sub>3</sub>N(8.23 毫升, 0.059 莫耳)被逐滴添加, 並且所得之反應混合物在室溫下再被攪拌 2 小時。粗反應以水及鹽水洗滌, 並且其被萃取。經
- 10 分離之有機層被乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且濾液被蒸發。殘餘物在氧化矽膠上以開放管柱色層分析(沖提液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2-丙酮 100/0、96/4 及 90/10)純化。所要的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。產生 7.91 克(73%, 未再純化
- 15 而用於下個反應步驟)的 6-甲氧基-3a,4-二氫-3H-色烯基[4,3-c]異喹啉-3-羧酸乙酯(中間體化合物 10)。

- d)NaBH<sub>4</sub>(1.86 克, 0.048 莫耳)被逐步添加到在 THF(140 毫升)及 H<sub>2</sub>O(14 毫升)中的中間體化合物 10(5.36 克, 0.019 莫耳)溶液裡、攪拌並且在冰浴中冷
- 20 卻。所得之反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。經冷卻之粗反應小心地以 10%NH<sub>4</sub>Cl 溶液處理, 並且其在真空下被濃縮。混合物以 AcOEt 萃取。經分離之有機層被乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。產生 4.36 克(95%, 未再純化而用於下個反應步驟)的(6-甲氧基-3a,4-二氫-3H-色烯基[4,3-c]異喹啉-3-基)-甲醇(中間體化合物 11)。
- 25

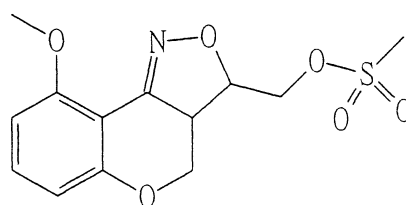
## 五、發明說明 (32)

e)  $\text{Et}_3\text{N}$ (5.2 毫升, 0.037 莫耳)被添加到在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (130 毫升)中的中間體化合物 11(4.36 克, 0.018 莫耳)溶液裡。該混合物在冰浴中冷卻。添加甲烷磺醯氯(0.012 莫耳), 並且所得反應混合物被攪拌 2 小時。然後, 該混合物以水洗滌、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。反應以殘餘物重覆, 以消耗起始物(1 當量甲烷磺醯氯及 1.5 當量  $\text{Et}_3\text{N}$ )。再 2 小時反應之後, 該混合物以水洗滌、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。產生 6.39 克(全量, 未再純化而用於下個反應步驟)的甲烷磺酸 6-甲氧基-3a,4-二氫-3H-色烯基[4,3-c]異喹啉-3-基甲酯(中間體化合物 12)。

### 實例 A.3

#### 中間體化合物 13 的製備

15



20

中間體化合物 13 在如實例 A.2 中所示範的相同反應條件下產生, 使用 2-羥基-6-甲氧基-苯醛做為起始化合物。

### B.最終化合物的製備

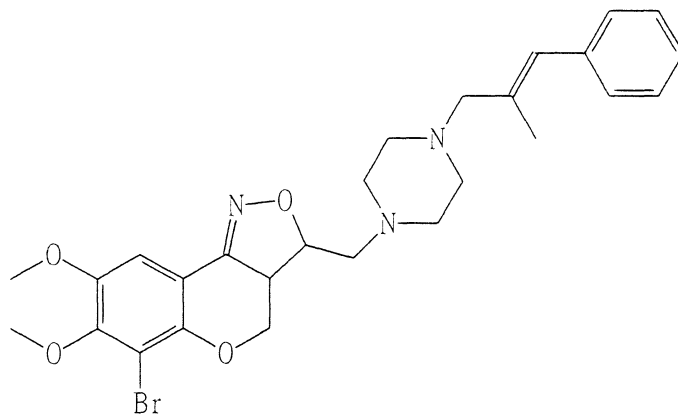
#### 實例 B.1

#### 最終化合物 1 的製備

25

## 五、發明說明 (33)

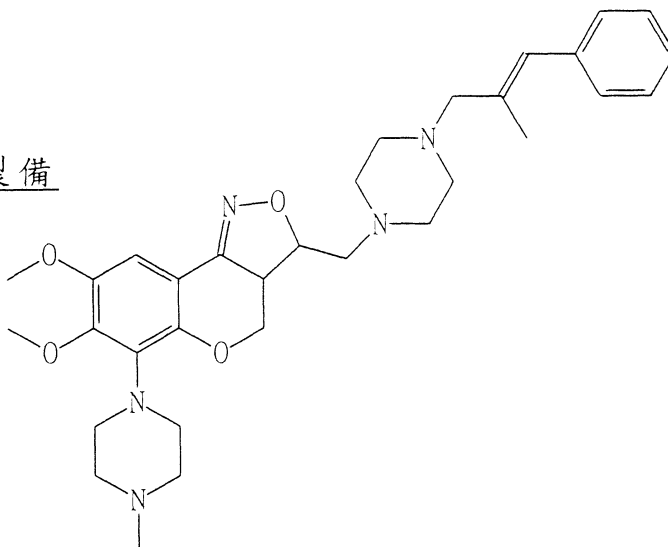
5



在 MIK(35 毫升)中之中間體化合物 7(根據實例 A.1 製備)(4.32 克, 0.01 莫耳)、(E)1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯)哌嗪(3.32 克, 0.015 莫耳)、KI(1.7 克, 0.01 莫耳)及

10  $K_2CO_3$ (1.41 克, 0.01 莫耳)混合物在回流下攪拌±24 小時。粗製反應混合物以水洗滌、然後以 AcOEt 萃取。經分離之有機層被乾燥( $Na_2SO_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以開放管柱色層分析(沖提液:  $CH_2Cl_2$ /丙酮 90/0、85/15)純化。純的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。產生

15 4.64 克(83%)的 6-溴基-7,8-二甲氧基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a,4-二羥基-3H-色烯基[4,3-c]異呔啉(最終化合物 1)。

實例 B.220 最終化合物 2 的製備

25

## 五、發明說明 (34)

最終化合物 1(0.2 克, 0.368 毫莫耳)、*N*-甲基哌嗪(0.49 毫升, 4.4 毫莫耳)、Et<sub>3</sub>N(0.103 毫升, 0.73 毫莫耳)及 DMSO(2.5 毫升)的混合物, 在 100°C 下被攪拌 3 天。粗製反應以水洗滌, 並且以 AcOEt 萃取。有機層被

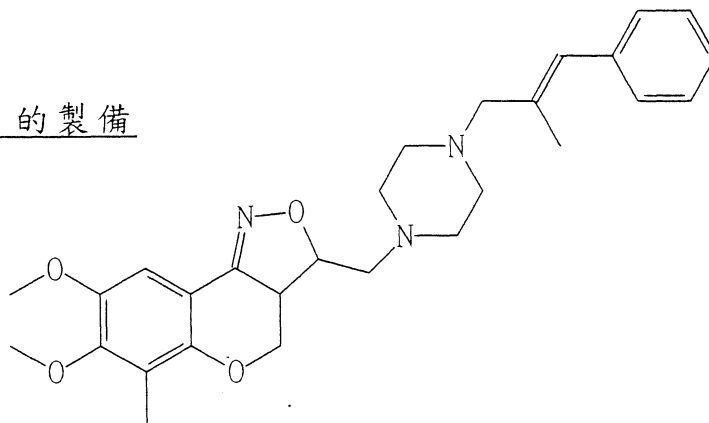
5 乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物在歧管中、真空下, 以 Sep-Pak 氧化矽匣(5 克)純化, 沖提液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 99/1、96/4)。純的部份經收集, 並且溶劑被蒸發。產生 22 毫克(10%)的 7,8-二甲氧基-3-

10 [4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3a,4-二羥基-3*H*-色烯基[4,3-*c*]異喹啉(最終化合物 2)。

## 實例 B.3

## 最終化合物 3 的製備

15



對在 -78°C 下冷卻、THF(25 毫升)中且在 N<sub>2</sub> 氣壓下之

20 最終化合物 1(0.5 克, 0.92 毫莫耳)溶液, 逐滴添加在己烷中 2.5 莫耳濃度正-丁基鋰(0.66 毫升, 1.6 毫莫耳)溶液, 並且混合物在 -78°C 下被攪拌 1 小時。然後, 添加甲基碘(0.3 毫升, 4.6 毫莫耳), 並且所得之反應混合物被攪拌, 且容許加溫到室溫 1.5 小時。粗製反應以 10%

25 NH<sub>4</sub>Cl 溶液洗滌, 並且其以 AcOEt 萃取。有機層被乾燥

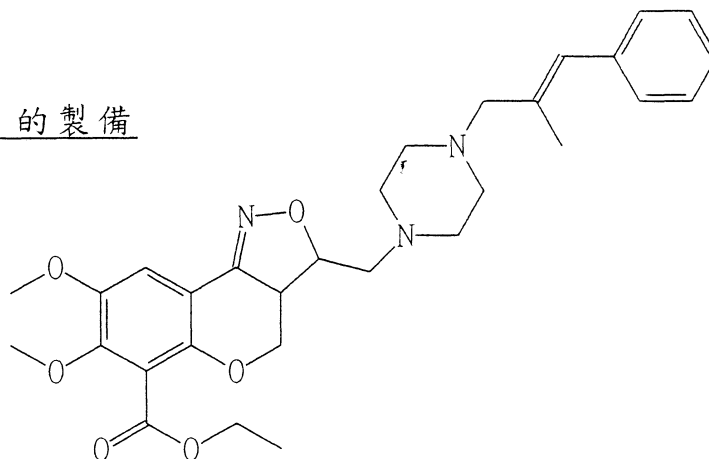
## 五、發明說明 (35)

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物首先以開放管柱色層分析(沖提液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1、98/2、96/4)、然後在歧管中、真空下,以 Sep-Pak 氧化矽匣(10 克)純化(沖提液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/丙酮 100/0、90/10、100/0 及 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1、98/2、96/4)。純的部份經收集,並且溶劑被蒸發。產生 0.24 克(58%)的 7,8-二甲氧基-6-甲基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a,4-二羥基-3H-色烯基[4,3-c]異喹啉(最終化合物 3)。

## 10 實例 B.4

## 最終化合物 4 的製備

15



20

25

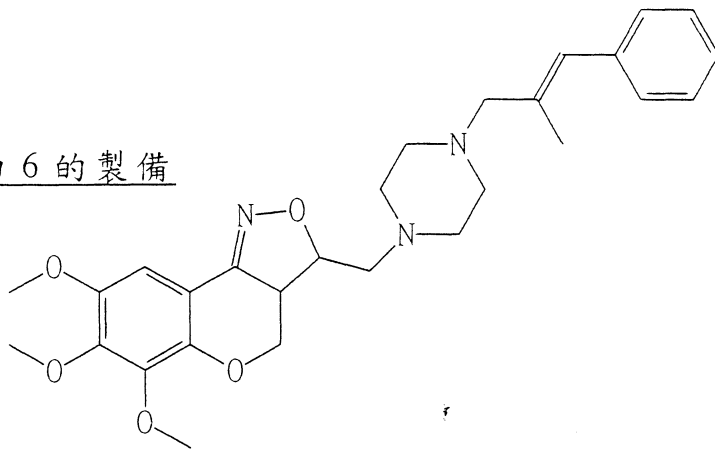
對在 -78°C 冷卻、THF(25 毫升)中且在 N<sub>2</sub> 氣壓下之最終化合物 1(0.6 克, 1.1 毫莫耳)溶液, 逐滴添加在己烷中 2.5 毫莫耳濃度正-丁基鋰(0.66 毫升, 1.6 毫莫耳)溶液, 並且混合物在 -78°C 下被攪拌 1 小時。然後, 添加碳酸二乙酯(0.68 毫升, 5.5 毫莫耳), 並且所得之反應混合物被攪拌, 且容許加溫到室溫 2 小時。粗製反應以 10% NH<sub>4</sub>Cl 溶液洗滌, 並且其以 AcOEt 萃取。有機層被乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物首先以開放管柱色層分析(沖提液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:丙酮 90/10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH

## 五、發明說明 (36)

98/2、96/4)，然後以 HPLC(沖提液:AcOEt)純化。純的部份經收集，並且溶劑被蒸發。產生 52 毫克(8%)的 7,8-二甲氧基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a,4-二羥基-3H-色烯基[4,3-c]異喹啉-6-羧酸乙酯(最終化合物 4)。

實例 B.5最終化合物 6 的製備

10



15

在 MIK(35 毫升)中之中間體化合物 12(根據實例 A.2 製備)(0.018 莫耳)、(E)1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯)哌嗪(6.02 克，0.027 莫耳)、KI(3 克，0.018 莫耳)及  $K_2CO_3$ (2.49 克，0.018 莫耳)混合物，在回流下攪拌±24 小時。粗製反應混合物以水洗滌、然後以 AcOEt 萃取。經分離之有機層被乾燥( $Na_2SO_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以快速管柱色層分析(沖提液:  $CH_2Cl_2$ :MeOH

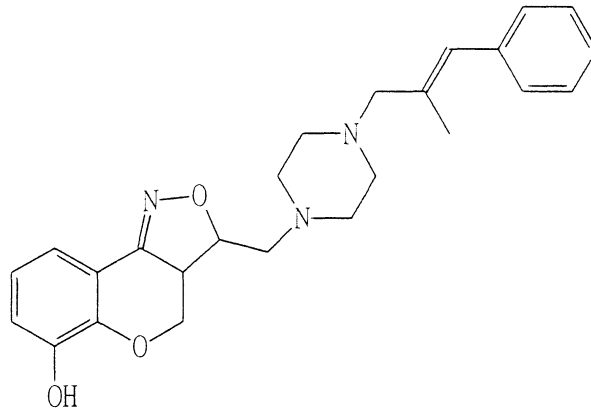
20 99/1、98/2、97/3、96/4)純化。純的部份經收集，並且溶劑被蒸發。產生 6.5 克(83%)的 6-甲氧基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a,4-二羥基-3H-色烯基[4,3-c]異喹啉(最終化合物 6)。

25 實例 B.6

## 五、發明說明 (37)

最終化合物 7 的製備

5



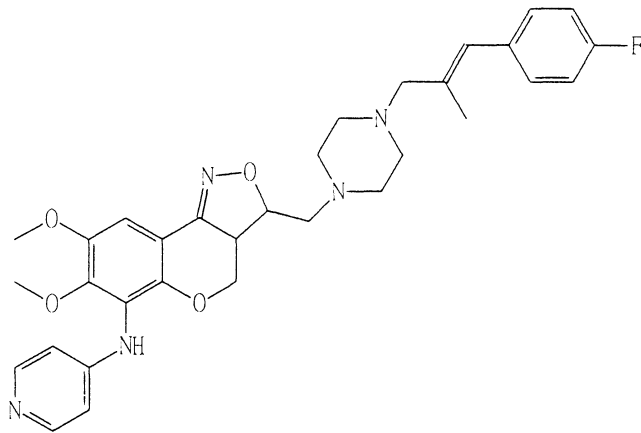
$\text{BBr}_3$  (6.5 毫升, 0.068 毫莫耳) 被逐滴添加在  
 10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (195 毫升) 中之最終化合物 6 (5.93 毫升, 0.0136  
 莫耳) 溶液裡, 在  $\text{N}_2$  氣壓下攪拌, 並且以冰浴冷卻。所  
 得之反應混合物在室溫下被攪拌隔夜。粗製反應以冰浴  
 冷卻, 並且其小心地以 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液及鹽水處理。混  
 合物在寅氏鹽上過濾, 並且濾液以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。經分離  
 15 之有機層被乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘  
 物以開放管柱色層分析、在氧化矽膠上 (沖提液:  
 $\text{AcOEt}:\text{MeOH}$  100/0、96/4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  96/4 及  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}/\text{NH}_3$  96/4) 純化。純的部份經收集, 並且溶  
 劑被蒸發。產生 2.58 克 (45%) 的 3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯  
 20 丙基)-哌嗪-1-基甲基]-3a,4-二羥基-3H-色烯基 [4,3-c] 異喹  
 啶-6-醇 (最終化合物 7)。

實例 B.7最終化合物 21 的製備

25

## 五、發明說明 (38)

5



在甲苯(2 毫升)中之醋酸鈣(2+)鹽及 2,2'-雙-二苯基  
 10 磷基[1,1']聯萘基(0.0000148 莫耳)溶液，被添加到在 N<sub>2</sub>  
 下、封管中的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.00046 莫耳)溶液裡，然後添加  
 在甲苯(2 毫升)中之最終化合物 18(根據實例 B1 製  
 備)(0.00016 莫耳)及最後的 4-吡啶胺(0.00039 莫耳)溶  
 15 液。反應混合物在 100°C 下被攪拌隔夜，在室溫、N<sub>2</sub> 下  
 添加額外的醋酸鈣(2+)鹽(0.0026 克)、2,2'-雙-二苯基磷  
 基[1,1']聯萘基(0.0092 克)及 4-吡啶胺(0.0037 克)。混合  
 物在 100°C 下被攪拌過週末，並且再添加在 DMA(2 毫升)  
 中之額外鈣(2+)醋酸鹽(0.0026 克)及 2,2'-雙-二苯基磷基-  
 [1,1']聯萘基(0.0092 克)，然後反應混合物在 120°C、N<sub>2</sub>  
 20 下被攪拌隔夜。混合物被冷卻、在寅氏鹽上過濾，並且  
 濾液被蒸發。殘餘物使用 Sep-Pak 氧化矽匣(5 克)在岐  
 管中被純化(沖提液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2、96/4)，然後以  
 25 高效液態色層分析(沖提液:(在 H<sub>2</sub>O 中之 0.05%  
 NH<sub>4</sub>OAc)/CH<sub>3</sub>CN)純化。產物部份經收集，並且溶劑被  
 蒸發。產生 0.0032 克(3%)的最終化合物 21(3-{4-[3-(4-氟  
 基-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌嗪-1-基甲基}-7.8-二甲基-

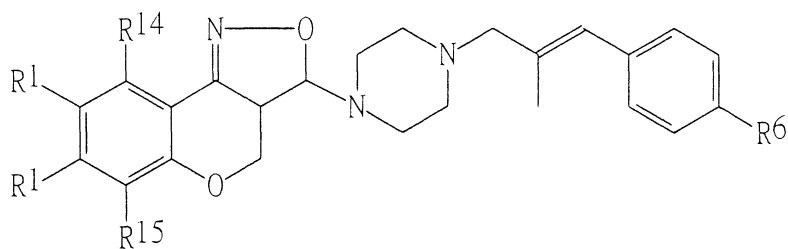
## 五、發明說明 (39)

3a,4-二羥基-3H-色烯基[4,3-c]異噁唑-6-基)-吡啶-4-基-胺。

因此在表 1 中之最終化合物被製成。

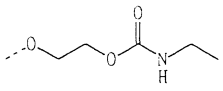
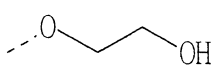
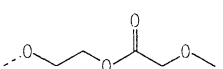
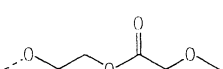
表 1

5

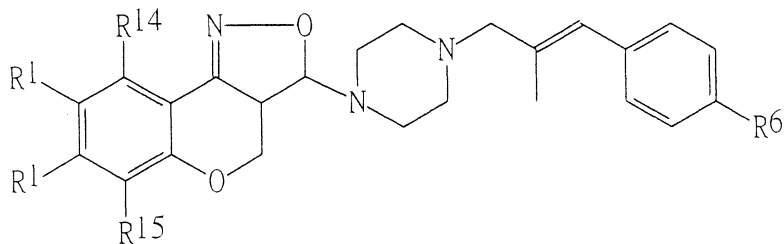


化合物編號	實例編號	-R <sup>1</sup>	---R <sup>14</sup>	---R <sup>15</sup>	---R <sup>6</sup>	物理資料
1	B1	-OCH <sub>3</sub>	-H	-Br	-H	B-[3 α (E),3a α ]
18	B1	-OCH <sub>3</sub>	-H	-I	-F	[3 α (E),3a α ]
19	B3	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CN	-F	[3 α (E),3a α ]
3	B3	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	B-[3 α (E),3a α ]
4	B4	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CO <sub>2</sub> Et	-H	B-[3 α (E),3a α ];熔點 60.2-84.3°C
5	B4	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CO <sub>2</sub> Me	-H	B-[3 α (E),3a α ]
6	B5	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	[3 α (E),3a α ];熔點 54.0-62.7°C

## 五、發明說明 (40)

7	B6	-H	-H	-OH	-H	[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]; 熔點 119.0- 141.9°C
8	B5	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]
9	B6	-H	-OH	-H	-H	[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]; 熔點 92.4- 117.1°C
10	B5	-H	-H		-H	[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]
11	B5	-H	-H		-H	[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]; 熔點 92.4- 117.1°C
12	B5	-H	-H		-H	[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]
24	B5	-H	-H		-H	A-[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]; 熔點 76.5°C [ $\alpha$ ] <sup>20</sup> <sub>D</sub> = -71.6°

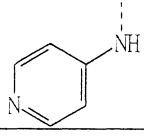
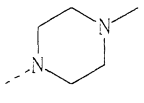
5



## 五、發明說明 (41)

化合物 編號	實例 編號	-R <sup>1</sup>	---R <sup>14</sup>	---R <sup>15</sup>	--- R <sup>6</sup>	物理資料
25	B5	-H	-H		-H	B-[3 α (E),3a α]; 熔點 82.4°C [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> =+72.0°
13	B5	-H	-H		-H	[3 α (E),3a α]
14	B5	-H		-H	-H	[3 α (E),3a α]
15	B7	-H		-H	-H	[3 α (E),3a α]; 熔點 66.5- 78.3°C
16	B7	-H	-H		-H	[3 α (E),3a α]
22	B7	-H	-H		-H	[3 α (E),3a α]
17	B7	-H	-H		-H	[3 α (E),3a α]
20	B7	-OCH <sub>3</sub>	-H		-F	[3 α (E),3a α]
23	B7	-H	-H		-H	[3 α (E),3a α]

## 五、發明說明 (42)

21	B7	-OCH <sub>3</sub>	-H		-F	[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]
2	B2	-OCH <sub>3</sub>	-H		-H	B-[3 $\alpha$ (E), 3a $\alpha$ ]

對許多化合物而言，熔點是以 Büchi 熔點裝置 B-345 獲得。加熱介質為金屬塊。樣本的熔點是以放大鏡及大光線對照而可肉眼觀察的。熔點是以溫度梯度攝氏 3 或 5 10 度/分鐘測量。

## C. 藥理實例

實例 C.1: 對  $\alpha_2$ -腎上腺受體次種及 5-HT 運輸器的鍵結實驗

## 10 一般

式(I)之化合物與 h $\alpha_2$ -受體及 h5-HT-運輸器的交互作用是以試管中輻射性配體鍵結實驗評估。一般，對特別受體或運輸器有高鍵結親和性的低濃度輻射性配體，與富含特別受體或運輸器之組織製劑、或表現複製人類受體之細胞製劑的樣本在緩衝介質中被培養。在培養期間，輻射性配體鍵結到受體或運輸器上。當鍵結達到平衡時，鍵結受體的輻射活性與非鍵結的輻射活性分開，並且計算鍵結受體或運輸器的活性。測試化合物與受體的交互作用是以競爭鍵結實驗評估。不同濃度的測試化合物被添加到含有受體-或運輸器-製劑及輻射性配體的

## 五、發明說明 (43)

培養混合物中。與其鍵結親和性及其濃度成比例的測試化合物抑制放射性配體的鍵結。用於  $h\alpha_{2A}$ 、 $h\alpha_{2B}$  及  $h\alpha_{2C}$  受體鍵結的放射性配體為 [ $^3H$ ]-拉瓦辛(rauwolscine)，用於 h5-HT-運輸器的為 [ $^3H$ ]-帕羅西汀(paroxetine)。

5

### 細胞培養及薄膜製備

經人類腎上腺素- $\alpha_{2A}$ -、- $\alpha_{2B}$  及  $\alpha_{2C}$  受體 cDNA 穩定轉染的 CHO 細胞，在 Dullbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM)/Nutrient 混合物 Ham's F12(比率 10 1:1)(Gibco, Gent-Belgium)補充物中，與 10%加熱未活化的胎牛血清(Life Technologies, Merelbeke-Belgium)及抗生素(100 IU/毫升盤尼西林 G、100 微克/毫升鏈黴素硫酸鹽、110 微克/毫升丙酮酸及 100 微克/毫升 L-穀胺酸)培養。在收集前一天，細胞以 5 毫莫耳濃度丁酸鈉引發。 15 在 80-90%匯流(confluence)時，細胞在無  $Ca^{+2}$  及  $Mg^{+2}$  的磷酸鹽緩衝食鹽水中刮破，並且以 1500 x g 離心 10 分鐘收集。細胞在 Tris-HCl 50 毫莫耳濃度中、使用 Ultraturrax 均質器被均質化，並且以 23,500 x g 離心 10 分鐘。錠劑藉著再懸浮及再均質化被洗滌一次，並最終 20 錠劑被再懸浮於分割成 1 毫升部份的 Tris-HCl 中，並且儲存在  $-70^{\circ}C$  下。

### $\alpha_{2}$ -腎上腺素受體次種之鍵結實驗

薄膜被解凍，並且在培養緩衝液(雙甘氨酸 25 毫莫耳濃度，pH 8.0)中再均質化。在總體積 500 微升中，2-

## 五、發明說明 (44)

10 微克蛋白質有或無競爭者地以 [<sup>3</sup>H]拉瓦辛 (NET-722)(New England Nuclear, USA)(1 毫微莫耳濃度為最終濃度)在 25°C 下培養 60 分鐘，續以在 GF/B 濾器上、使用 Filtermate 196 收穫器(Packard, Meriden, CT)快速過  
5 濾。濾器以冰冷的洗滌緩衝液(Tris-HCl 50 毫莫耳濃度，pH 7.4)廣泛地洗滌。鍵結濾器的輻射活性以在 Topcount 閃爍計數器(Packard, Meriden, CT)測量，並且結果以每分鐘總數(cpm)表示。非特定鍵結在用於 h $\alpha_{2A}$ -及 h $\alpha_{2B}$  受體之 1 微莫耳濃度氧偏肖林(oxymentaxoline)、及用於 h  
10  $\alpha_{2C}$  受體之 1 微莫耳濃度螺氧雜三因(spiroxatrine)的存在下測量。

### 5-HT 運輸器鍵結實驗

人類血小板薄膜(Oceanix Boisciences Corporation,  
15 Hanover, MD, USA)被解凍，在緩衝液(Tris-HCl 50 毫莫耳濃度、120 毫莫耳濃度 NaCl 及 5 毫莫耳濃度 KCl)中被稀釋，並且快速地(最多 3 秒)以 Ultraturax 均質器均質化。在總體積 250 微升中，50-100 微克蛋白質有或無競爭者地以 [<sup>3</sup>H]帕羅西汀(NET-869)(New England Nuclear,  
20 USA)(0.5 毫微莫耳濃度為最終濃度)在 25°C 下培養 60 分鐘。培養是藉著培養混合物在 GF/B 濾器上、以 0.1% 聚乙烯胺預先濕潤、使用 Filtermate196 收穫器(Packard, Meriden, CT)的快速過濾而停止。濾器以冰冷的緩衝液廣泛地洗滌，並且濾器上的輻射活性以在 Topcount 液態  
25 閃爍計數器(Packard, Meriden, CT)測量，並且資料以

## 五、發明說明 (45)

cpm 表示。使用因皮拉胺(Impipramine)(1 微莫耳濃度為最終濃度)來測試非特定鍵結。

### 資料分析及結果

- 5 來自化合物存在下之分析方法的資料，以在缺乏測試化合物下所測量之總鍵結的百分比計算。總鍵結百分比對測試化合物濃度之對數值作圖的抑制曲線被自動產生，並且 S 形抑制曲線使用非線性回歸配適。測試化合物的  $pIC_{50}$  值由各別曲線衍生出來。根據式(I)的所有化合物至少在  $h\alpha_{2A}$  位置上(但通常也在  $h\alpha_{2B}$  及  $h\alpha_{2C}$  位置上)產生抑制，並且同時在測試濃度範圍在  $10^{-6}$  及  $10^{-9}$  莫耳濃度之間、以取決於濃度的方式<sup>f</sup>，在 5-HT 運輸器位置為多於 50%( $pIC_{50}$ )。

表 2: 藥理資料

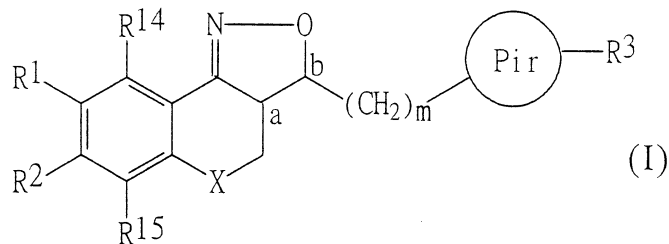
化合物編號	$h\alpha_{2A}$	$h\alpha_{2B}$	$h\alpha_{2C}$	5-HTT
1	8.7	-	9.0	7.9
2	8.2	8.8	9.1	7.4
3	8.8	-	9.4	7.5
4	8.2	8.4	8.9	7.2
5	8.7	8.3	8.9	6.8
6	8.1	8.7	8.8	7.3
7	8.1	8.9	8.7	7.3
8	8.7	9.0	8.6	6.6
9	7.6	8.7	8.9	7.2

## 五、發明說明 (46)

10	7.1	8.3	8.2	7.4
11	8.5	8.6	8.5	7.3
12	6.9	8.2	8.4	6.9
14	8.6	8.5	8.9	6.0
15	8.4	8.4	8.6	6.7
16	7.4	8.4	8.1	7.6
17	7.2	8.2	7.8	8.0
18	7.6	7.5	7.6	7.3
19	8.0	7.7	7.8	6.9
20	7.1	7.6	7.5	6.9
21	7.2	7.8	8.2	6.4
22	7.5	8.7	8.4	7.6
23	7.2	7.3	7.7	6.9
24	7.0	7.6	7.4	7.5
25	7.4	8.8	8.7	6.5

四、中文發明摘要 (發明之名稱: C6-及 C9-經取代之異喹啉衍生物及其作為抗抑鬱劑之用途)

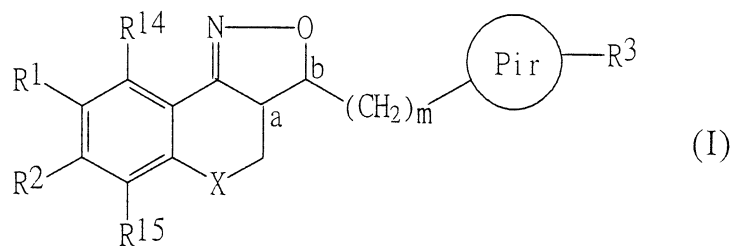
本發明係關於經取代之三環異喹啉衍生物，更特別為三環二氫苯並吡喃基異喹啉、二氫喹啉基異喹啉、二氫萘基異喹啉及二氫苯並硫基吡喃基異喹啉衍生物，在三環分子團之苯基部份的 C6-及 C9-位置上至少一個以經選擇之基團取代，根據式(I):



- 10 其中 X 為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{N-R}^7$ 、S 或 O； $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$  為某些特定取代基，限制條件為： $\text{R}^{14}$  及  $\text{R}^{15}$  的至少一個不為氫。Pir 較佳地是視情況經取代之吡啶基或吡嗪基團， $\text{R}^3$  代表視情況經取代之芳香碳環或雜環系統，包括部份或完全氫化之最多 6 個原子長的烴鏈，該環系統是附於
- 15 Pir 基團，並且其可包含一或多個選自 O、N 及 S 族群的雜原子；及其製備的方法、含彼之醫藥組成物及其做為醫藥品的用途，特別是用來治療抑鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏症及體重失調。根據本發明之化合物令人驚訝地顯示具有血清素(5-HT)再吸收抑制劑活性，組合了另外的  $\alpha_2$ -腎上腺受體拮抗活性，並且顯示強烈的抗抑鬱活性，而不是有鎮靜性的。本發明也係關於根據本發明之異喹啉衍生物與一或多種選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物族群之其他化合物的新穎組合，以改進效力及/或作用的開始。
- 20

四、英文發明摘要 (發明之名稱: C6- and C9-substituted isoxazoline derivatives and their use as anti-depressants )

The invention concerns substituted tricycle isoxazoline derivatives, more in particular tricyclic dihydrobenzopyranoisoxazoline, dihydroquinolinoisoxazoline, dihydronaphthalenoisoxazoline and dihydrobenzothiopyranoisoxazoline derivatives substituted on at least one of the C6- and C9-positions of phenylpart of the tricyclic moiety with a selected radical, according to Formula (I):



wherein  $X=CH_2$ ,  $N-R^7$ , S or O,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$  are certain specific substituents, with the proviso that at least one of  $R^{14}$  and  $R^{15}$  is not hydrogen, Pir is preferably an optionally substituted piperidinyl or piperazinyl radical and  $R^3$  represents an optionally substituted aromatic homocyclic or heterocyclic ring system including a partially or completely hydrogenated hydrocarbon chain of maximum 6 atoms long with which the ring system is attached to the Pir radical and which may contain one or more heteroatoms selected from the group of O, N and S; a process for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use

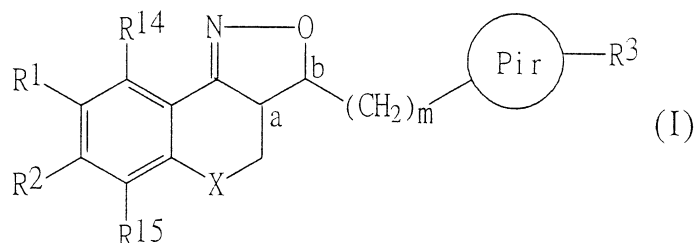
## 四、英文發明摘要（發明之名稱：

as a medicine, in particular for the treatment of depression, anxiety, movement, disorders, psychosis, Parkinson's disease and body weight disorders. The compounds according to the invention have surprisingly been shown to have a serotonin (5-HT) reuptake inhibitor activity in combination with additional is  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist activity and show a strong anti-depressant activity without being sedative. The invention also related to novel combination of isoxazoline derivatives according to the invention with one or more other compounds selected from the group of antidepressants, anxiolytics, anti-psychotics and anti-Parkinson's disease drugs to improve efficacy and/or onset of action.

裝  
訂  
線

## 六、申請專利範圍

1. 根據通式(I)之化合物:



其醫藥可接受酸或鹼加成鹽、其立體化學異構形式及其 N-氧化物形式，其中：

X 為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{N-R}^7$ 、S 或 O；

$\text{R}^7$  是選自氫、烷基、Ar、Ar-烷基、烷羰基、烷氧羰基、及單-和二(烷基)胺羰基的族群；

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$  各互相獨立，各選自下列族群：

- 氫；

- 鹵基；

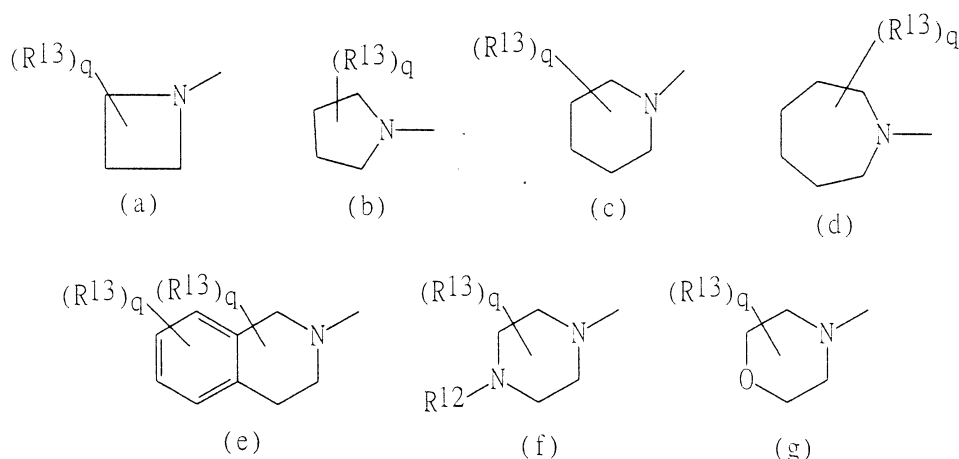
- 選自羥基、 $-\text{OSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷氧基、四氫吡喃基氧基、烷基羰氧基、烷氧基烷羰氧基、吡啶基羰氧基、烷羰氧基烷氧基、烷氧基烷羰氧基烷氧基、烷氧基羰氧基、烯氧基、烯氧基羰氧基、單-或二(烷基)胺基烷氧基、單-或二(烷基)胺羰氧基烷氧基之族群的基團；

- 選自氰基、 $\text{CN-OH}$ 、 $\text{CN-氧烷基}$ 、烷基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷基、烷氧基烷氧基烷氧基烷基、烷羰基烷基、烷羰基氧基烷基、烷氧基羰基、Ar-烷基、Ar-羰基、Ar-氧基烷基、單-或

## 六、申請專利範圍

二(烷基)胺烷基、單-或二(烷羰基)胺烷基、單-或二(烷基)胺羰基、Het-烷基、甲醯基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧基烷羰基、單-或二(烷基)胺羰基、Ar-羰基及 Ar-氧羰基之族群的基團；

-N-R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>，其中 R<sup>10</sup> 及 R<sup>11</sup> 各互相獨立，各選自氫、烷基、Ar、吡啶基、Ar-烷基、吡咯基烷基、哌啶基烷基、高六氫吡啶(homopiperidinyl)烷基、哌嗪烷基、嗎啉基烷基、單-或二(烷基)胺烷基、烷羰基、烯羰基、Ar-羰基、吡啶基羰基、烷氧羰基、單-或二(烷基)胺羰基、單-或二(Ar)胺羰基、單-或二(烷氧羰基)烷基胺羰基、吡咯基羰基、胺基亞胺基甲基、烷胺基亞胺基甲基、N-苄基哌嗪亞胺基甲基、烷磺基及 Ar-磺基之族群的基團；或 R<sup>10</sup> 及 R<sup>11</sup> 可一起與 N 形成選自下列族群的單價基團：



其中：

R<sup>12</sup> 是選自氫、烷基、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基、烷羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷羰基

## 六、申請專利範圍

及單-或二(烷基)胺羰基的族群；

各  $R^{13}$  各互相獨立，是選自烷氧基、氧代基、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基及烷氧羰基的族群；

q 為範圍從 0 至 6 的整數；

-烷硫基；

-Ar 及 Het；

其限制條件為：  $R^{14}$  及  $R^{15}$  的至少一個不為氫；

Ar 為苯基或萘基，視情況地以一或多個鹵基、氟基、氧代基、羥基、烷基、甲醯基、烷氧基或胺基團取代；

Het 為選自 Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup> 及 Het<sup>3</sup> 族群的雜環基團；

Het<sup>1</sup> 為脂族單環雜環基團，選自吡咯基、二氧代基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、二氧基、嗎啉基、二噁基、硫基嗎啉基、哌嗪基及四氫呋喃基的族群；

Het<sup>2</sup> 為半芳香族單環雜環基團，選自 2H-吡唑基、咪唑烷基及吡唑啉基；

Het<sup>3</sup> 為芳香族單環雜環基團，選自吡唑基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噁吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、1,2-二氮三烯陸圍基及三唑基的族群；或芳香族雙環雜環基團，選自喹啉基、苯并哌嗪基、吲哚基、苯並咪唑基、苯並呋唑基、苯並異呋唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋喃基及苯並

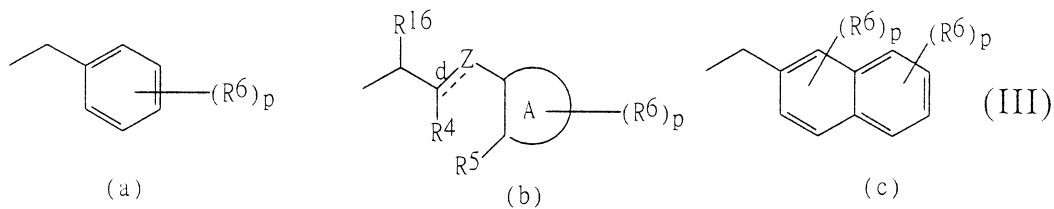


## 六、申請專利範圍

基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基或胺基團  
取代；並且

烯基 代表直鏈或有分支、具有一或多個雙鍵的不飽和  
烴基團，視情況地以一或多個鹵基、氰基、氧代基、羥  
基、甲醯基或胺基屯取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其特徵在於： $R^3$  是  
根據式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之任何一個的基團



其中：

d 為單鍵，而 Z 為雙價基團，選自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{N}=\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{SH}-$ 的族群；或 d 為一個雙鍵，而 Z 為式 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{C}(\text{烷基})-$ 的三價基團；

A 是 5-或 6-員芳香碳環或雜環，選自苯基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、1,2-二氮三烯陸園、噻吩基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、嘔二唑基及異嘔唑基的族群；

p 為範圍從 0 至 6 的整數；

$R^4$  及  $R^5$  各互相獨立，各選自氫、烷基、Ar、聯苯基、鹵基及氰基的族群；或

$R^4$  及  $R^5$  可一起形成雙價基團 $-\text{R}^4-\text{R}^5-$ ，是選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、

## 六、申請專利範圍

=N-、-S-、-CH<sub>2</sub>N(-烷基)、-N(-烷基)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH=N-、-N=CH-、-CH<sub>2</sub>O-及-OCH<sub>2</sub>-的族群；

各 R<sup>6</sup> 互相獨立，選自羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基、羧基、烷基、Ar、烷氧基、Ar-氧基、烷羰氧基、烷氧碳基、烷硫基、單-和二(烷基)胺基、烷羰胺基、單-和二(烷基)胺羰基、單-和二(烷基)胺羰氧基、單-和二(烷基)胺烷氧基的族群；或

兩鄰近基團 R<sup>6</sup> 可一起形成雙價基團 -R<sup>6</sup>-R<sup>6</sup>-，是選自 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-、-C(=O)-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=N-、-CH=CH-N=CH-、-CH=N-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-、-C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(=O)-CH<sub>2</sub> 及 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 的族群；且

R<sup>16</sup> 是選自氫、烷基、Ar、Ar-烷基的族群。

3. 根據申請專利範圍第 2 項的化合物，其特徵在於：X=O；m=1；Pir 為根據式(IIa)的基團，其中 n=0；R<sup>3</sup> 為根據式(IIIb)的基團，其中 d 是雙鍵，而 Z 為式=CH-的三價基團，A 是苯環，R<sup>4</sup> 為氫或烷基，且 R<sup>5</sup> 及 R<sup>16</sup> 各為氫。

4. 根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項的化合物，其特徵

## 六、申請專利範圍

在於： $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  各互相獨立，各選自氫、鹵基、氰基、羥基、烷氧基、烷羰氧基烷氧基、烷氧基烷基羰氧基烷氧基、單烷胺基羰氧基烷氧基、嗎啉基烷基、 $-NR^{10}R^{11}$ ，其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各互相獨立，各選自氫、吡咯基烷基、單-或二(烷基)胺烷基、吡啶基、烷羰基及苯烷基的族群；或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  一起形成基團(a)，其中  $R^{13}$  為氧代基或基團(f)，其中  $R^{12}$  為氫且  $q=0$ ；限制條件為： $R^{14}$  及  $R^{15}$  至少一個不為氫。

5.根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項的化合物，其特徵在於： $R^1$  及  $R^2$  皆為氫或甲氧基，且  $R^{14}$  及  $R^{15}$  各互相獨立，各選自氫、鹵基、氰基、羥基、烷氧基、烷羰氧基烷氧基、烷氧基烷基羰氧基烷氧基、單烷胺基羰氧基烷氧基、嗎啉基烷基、 $-NR^{10}R^{11}$ ，其中  $R^{10}$  及  $R^{11}$  各互相獨立，各選自氫、吡咯基烷基、單-或二(烷基)胺烷基、吡啶基、烷羰基及苯烷基的族群；或  $R^{10}$  及  $R^{11}$  一起形成基團(a)，其中  $R^{13}$  為氧代基或基團(f)，其中  $R^{12}$  為氫且  $q=0$ ；限制條件為： $R^{14}$  及  $R^{15}$  至少一個不為氫。

6.在活體中分解而產生根據申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物的化合物。

7.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物做為醫藥品用途。8

8.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項之化合物的用途，用來製造用於治療抑鬱、焦慮、行動障礙、精神病、帕金森氏症及體重失調的醫藥品。

9.一種醫藥組成物，包含醫藥可接受的載體及做為活性

## 六、申請專利範圍

原料的有效治療份量之根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物。

10. 一種製造根據申請專利範圍第 9 項之醫藥組成物的方法，包含將根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物與醫藥可接受的載體混合。

11. 一種醫藥組成物，包含醫藥可接受的載體、及做為活性原料的有效治療份量之根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物、和一或多個選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物族群的其他化合物。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物的用途，用來製造用於改進治療抑鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏症及體重失調的效力及/或作用的開始。

13. 根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項之化合物的用途，用來製造用於治療及/或預防抑鬱、焦慮、行動障礙、精神病、巴金森氏症及體重失調，該治療包含同時或連續施用根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項之化合物、及一或多個選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物之族群的其他化合物。

14. 一種製造根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物的方法，包含將根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物與選自抗抑鬱劑、安眠藥、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥物之族群的化合物、和醫藥可接受的載體混合。

(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_\_圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

