

修正

本 年 月 日

補充

公告

專利申請案第85101041號

ROC Patent Appln. No. 85101041

修正/補充之中文說明書第1、2、2-1

、16、17、18、18-1頁及圖1與圖2-附件二

Amended /Supplemented Pages 1,2,2-1,

16,17,18, and 18-1 and Fig1 & 2

of the Chinese Specification - Encl. II

(民國 86 年 7 月 31 日送呈)

(Submitted on July 31, 1997)

申請日期	85.1.29
案 號	85101041
類 別	C07D 49/056, A61K 31/44

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 446706

一、發明 名稱	中 文	血管收縮之經取代2,3-二氫-1,4-二噁烷並吡啶類， 包含其之醫藥組合物，其中間物及其製法
	英 文	Vasoconstrictive substituted 2,3-dihydro-1,4-Dioxinopyridines, a pharmaceutical composition containing them, their intermediates and a process for their preparation
二、發明 人 創作	姓 名	1. 婁吉若 Guy Rosalia Eugène VAN LOMMEN 2. 安荷拿 José Ignacio ANDRÉS-GIL 3. 弗方可 Francisco Javier FERNÁNDEZ-GADEA 4. 馬利安 Maria Encarnacion MATESANZ-BALLESTEROS
	國 籍	1. 為比利時籍，2-4. 皆為西班牙籍
三、申請人	住、居所	1. 比利時貝拉市克利路34號 Klets 34 B-2590-Berlaar Belgium 2. 西班牙馬德里市榮達3區為比路22號 Vesubiana No. 22 Getafe-Sector 3 28905 Madrid Spain 3. 西班牙托利多市西柏區沙卡路20號 Sagra No. 20 Cerro De Las Perdices (Bargas) 45593 Toledo Spain 4. 西班牙托利多市柏開8區若那達路24號 Ronda Buenavista No.24, Bloque 8, 1-A 45005 Toledo Spain
	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
三、申請人	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B一二三四0比爾斯市實河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
三、申請人	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝

訂

線

446706

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期：西元1995年 案號：95.200.290:5 ☐有 ☒無主張優先權
2月7日

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

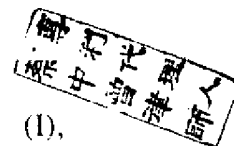
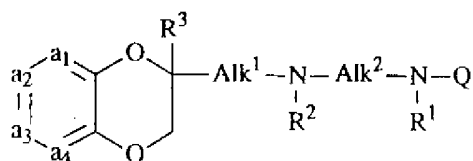
五、發明說明(1)

本發明關於新穎之2,3-二氫-1,4-二噁烷並吡啶類，其製備方法，包含彼等之醫藥組合物及其作為醫藥品之用途，尤其係用於預防或治療以過度血管擴張為特徵之失調症，特別係偏頭痛。

偏頭痛係一種非致命疾病，十名個體中便有一名受其苦。主要徵狀為頭痛；其他徵狀包括嘔吐及畏光。許多年來偏頭痛最廣泛之治療包括施用麥角類固醇，然而其顯示具有許多副作用。最近引用一種色胺衍生物(即sumatriptan)作為新穎之抗偏頭痛等。吾人現已意外發現本發明新穎之經取代2,3-二氫-1,4-二噁烷並吡啶類，顯示具5-HT_{1A}-類似促動劑活性，且可因而用於治療以過度血管擴張為特徵之失調症，特別係偏頭痛。

EP-A-0,559,285，公開於1993年9月8日，揭示作為對5-HT_{1A}受體為強血清素配位子之1,4-二噁烷并[2,3-b]吡啶衍生物，其有用作為抗憂鬱劑或作為抗焦慮劑。

本發明係關於具下式之化合物



(I),

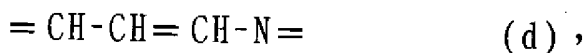
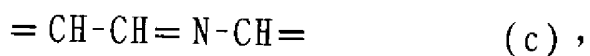
其N-氧化物形式，其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體化學上異構之形式，其中

$=a_1-a_2=a_3-a_4$ = 為具下式之雙價自由基：

$=N-CH=CH-CH=$ (a),

$=CH-N=CH-CH=$ (b),

五、發明說明(2)



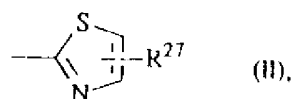
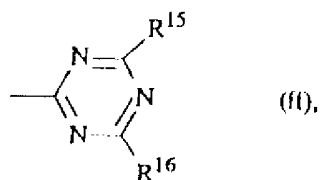
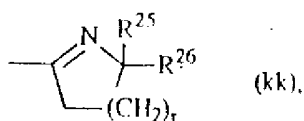
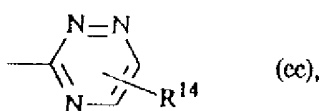
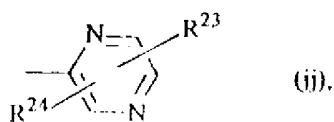
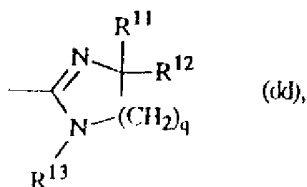
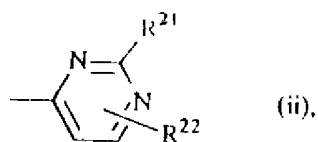
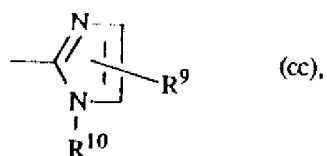
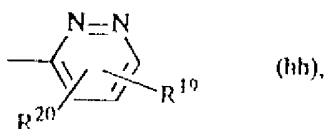
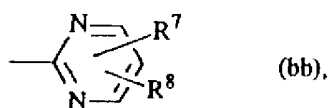
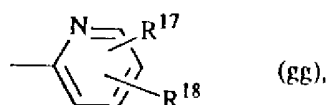
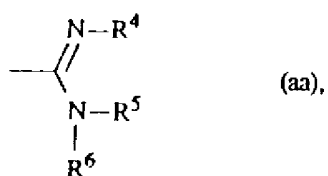
其中一或二個氫原子可經鹵基，羥基，C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代；

R¹, R² 及 R³ 各獨自地為氫或C₁₋₆烷基；

Alk¹ 為C₁₋₅烷二基；

Alk² 為C₂₋₁₅烷二基；

Q 為具下式之自由基



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

其中

R⁴ 為氫，氟基，胺基羰基或C₁₋₆烷基；R⁵ 為氫，C₁₋₆烷基，C₃₋₆烯基或C₃₋₆炔基；R⁶ 為氫或C₁₋₆烷基；或R⁵ 與R⁶ 可共同形成具分子式-(CH₂)₄-或-(CH₂)₅-之雙價自由基；R⁷ 與R⁸ 各自獨立地為氫，羥基，鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，芳氧基，C₁₋₆烷硫基，氟基，胺基，單-或二-(C₁₋₆烷基)胺基，單-或二-(C₃₋₆環烷)胺基，胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啶基；R⁹ 為氫，羥基，鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，芳氧基，C₁₋₆烷硫基，氟基，胺基，單-或二-(C₁₋₆)胺基，單-或二-(C₃₋₆環烷)胺基，胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啶基；R¹⁰ 為氫，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷羰基，或芳基C₁₋₆烷基；R¹¹ 及R¹² 為氫或與其所連結之碳原子共同形成C(0)；

q 為1 或2；

R¹³ 為氫，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷羰基，或芳基C₁₋₆烷基；R¹⁴ 為氫，羥基，鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，C₁₋₆烷硫基，氟基，胺基，單-或二-(C₁₋₆烷)胺基，單-或二-(C₃₋₆環烷)胺基，胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啶基；R¹⁵ 及R¹⁶ 各自獨立為氫，羥基，鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷

五、發明說明(4)

氧基，芳氧基，C₁₋₆烷硫基，氰基，胺基，單-或二-(C₁₋₆烷)胺基，單-或二(C₃₋₆環烷)胺基，胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啉基；

R¹⁷ 及 R¹⁸ 各自獨立地為氫，羥基，鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，芳氧基，C₁₋₆烷硫基，氰基，胺基，單-或二-(C₁₋₆烷)胺基，單-或二(C₃₋₆環烷)胺基，胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啉基；

R¹⁹ 及 R²⁰ 各自獨立地為氫，羥基，鹵素，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，芳氧基，C₁₋₆烷硫基，氰基，胺基，單-或二-(C₁₋₆烷)胺基，單-或二(C₃₋₆環烷)胺基，胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啉基；

R²¹ 及 R²² 各自獨立地為氫，羥基，鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，芳氧基，C₁₋₆烷硫基，氰基，胺基，單-或二-(C₁₋₆烷)胺基，單-或二(C₃₋₆環烷)胺基，胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啉基；

R²³ 及 R²⁴ 各自獨立地為氫，羥基，鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，芳氧基，C₁₋₆烷硫基，氰基，胺基，單-或二-(C₁₋₆烷)胺基，單-或二(C₃₋₆環烷)胺基；胺基羰基，C₁₋₆烷氧羰基胺基，C₁₋₆烷胺基羰基胺基，六氫吡啶基，吡咯啉基；

五、發明說明(5)

r 為1 或2；

R²⁵ 及 R²⁶ 為氫或共同與其所連結之碳原子形成C(0)；

R²⁷ 為氫，鹵基或C₁₋₆烷基，且

芳基為視需要經鹵基，羥基，C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代之苯基。

某些式(I)化合物亦可以其互變異構物形式存在。此類形式雖未於上述分子式中明確指出，然被認為包括於本發明之範圍中。

當用於先前定義中，鹵基指氟基，氯基，溴基及碘基；C₁₋₆烷基指具有1 至6 個碳原子之直與支鏈飽和烴自由基，如甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基及類似物；C₃₋₆烯基指含有一個雙鍵且具有3 至6 個碳原子之直與支鏈烴基，如2-丙烯基，3-丁烯基，2-丁烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基及類似物；而上述C₃₋₆烯基與氮原子相連結之碳原子較佳為飽和，C₃₋₆炔基指含有一個參鍵且具有3 至6 個碳原子之直與支鏈烴基，如2-丙炔基，3-丁炔基，2-丁炔基，2-戊炔基，2-戊炔基，3-己炔基，及類似物；而上述C₃₋₆炔基與氮原子連接之碳原子較佳為飽和；C₃₋₆環烷基一般為環丙基，環丁基，環戊基及環己基；C₁₋₅烷二基指具有1 至5 個碳原子之雙價直與支鏈飽和烴基，例如亞甲基，1,2-乙二基，1,3-丙二基，1,4-丁二基，1,5-一二基，1,6-己二基，1,7-庚二基，1,8-辛二基，1,9-壬二基，1,10-癸二基，1,11-十一二基，1,12-十二二基，1,13-十三二基，1,14-十四二基，1,15-

五、發明說明(6)

十五二基及其支鏈異構物。術語"C(0)"意指碳基。

如上所指之醫藥上可接受酸加成鹽，意指包含可方便藉由將式(I)化合物之鹼形式以適當酸如無機酸，例如氫鹵酸(如鹽酸或氫溴酸)，硫酸，硝酸，磷酸及類似酸；或有機酸，例如乙酸，羥乙酸，丙酸，乳酸，丙酮酸，草酸，丙二酸，琥珀酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對-叻磺酸，環己胺磺酸，柳酸，對-胺基柳酸，棕櫚酸及類似物，處理而形成之酸加成鹽。相反地，該酸加成鹽形式可藉以適當鹼處理而轉化成自由鹼形式。

術語酸加成鹽亦包含式(I)化合物可形成之水合物與溶劑合物。此類形式之實例為例如水合物，醇化物及類似物。

"立體化學上之異構物形式"指所有式(I)化合物可能擁有之異構物形式。除非另外提及或指示，化合物之化學命名指所有可能之立體化學異構形式之混合物，該等混合物含有所有基本分子結構之非鏡像異構物與鏡像異構物。更特別地，立體生成中心可具有R-或S-組態；且C3-6烯基可具有E-或Z-組態。式(I)化合物之立體化學異構形式被認為包含於本發明之範圍中。

基團" $a_1 - a_2 = a_3 - a_4$ "適宜地為(a)或(d)其中一自由基；

R^1 適宜地為甲基或氫，較佳為氫；

R^2 適宜地為甲基或氫，較佳地 R^2 為氫；

五、發明說明(7)

R^3 適宜地為甲基或氫，較佳地 R^3 為氫；

Alk^1 適宜地為 C_{1-3} 烷二基，較佳地 Alk^1 為亞甲基；

Alk^2 適宜地為 C_{2-6} 烷二基，較佳地 Alk^2 為 1,3-丙二基；

Q 較佳為具式 (bb) 或 (hh) 之自由基；

R^7 及 R^8 各自獨立適宜地為氫，羥基，鹵基或甲基，較佳地 R^7 與 R^8 均為氫；

R^{19} 及 R^{20} 各自獨立適宜地為氫，羥基，鹵基或甲基，較佳地 R^{19} 為氫而 R^{20} 為氧基。

令人注意之式 (I) 化合物為其中 R^1 及 R^2 均為氫者。

亦為令人注意之式 (I) 化合物為其中

$=a_1 - a_2 = a_3 - a_4 =$ 為具式 (a) 之雙價自由基者。

另一組令人注意之式 (I) 化合物為其中 Q 為具式 (bb) 或 (hh)，特別係 (bb) 之自由基者。

特別令人注意之式 (I) 化合物為其中 Q 為具式 (bb) 之自由基，且 R^7 與 R^8 均為氫者。

較佳之化合物為：

N-[(2,3-二氫-1,4-二噁烷并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-N'-2-噻啉-1,3-丙二胺；

N-[(2,3-二氫-1,4-二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-N'-2-噻啉-1,3-丙二胺；

N-(6-氧-3-噻吩基)-N'-[(2,3-二氫-1,4-二噁烷并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基]-1,3-丙二胺；其醫藥上可接受之酸加成鹽或其立體化學異構物形式。

式 (I) 化合物一般可藉將式 (II) 之胺與式 (III) 之中間物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

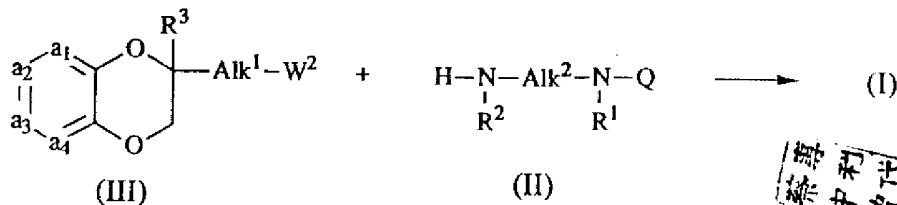
裝

訂

線

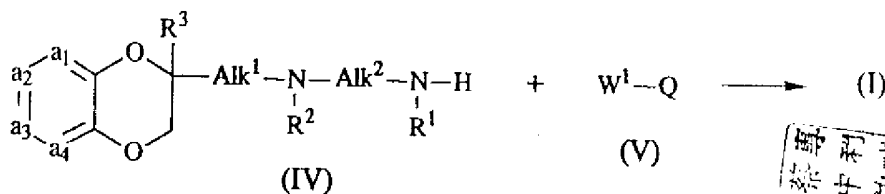
五、發明說明(8)

，其中 W^2 為具反應性之脫離基如鹵素，甲磺醯氧基或叻磺醯氧基，視需要地於適當溶劑中，如2-丁酮，四氫呋喃，甲苯或N,N-二甲基甲醯胺中進行N-烷化作用而製備得。



攪拌與加熱可增加反應速率。視需要地可將適宜鹼加至反應以吸收於反應期間形成之酸，例如碳酸鈉或鉀，碳酸氫鈉或鉀，N,N-二乙基乙胺或吡啶。

式(I)化合物亦可藉將式(IV)之二胺與式(V)之試劑反應而製備得。式(IV)，(V)及所有下列分子式中，雙價基" $=a_1-a_2=a_3-a_4=$ "， $R^1, R^2, R^3, Alk^1, Alk^2$ ，與Q係如式(I)中所定義。式(V)中， W^1 為具反應性之脫離基，如鹵素，甲氧基，乙氧基，苯氧基，甲硫基，乙硫基或苯硫基。

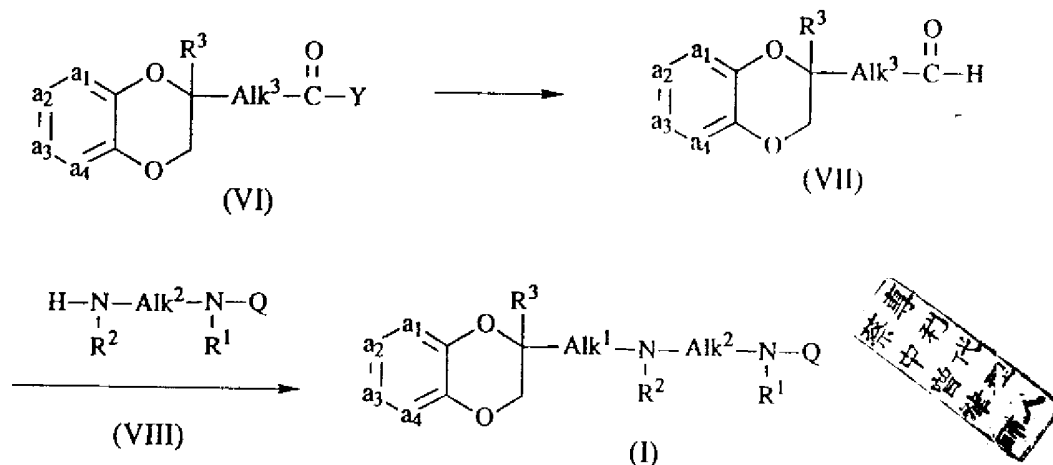


上述反應可藉將式(IV)之二胺與式(V)之試劑，視需要地於適當溶劑中，例如乙醇，二氯甲烷，四氫呋喃，甲苯或其混合物中攪拌而完成。視需要可添加鹼，例如碳酸鈉或鉀，碳酸氫鈉或鉀，N,N-二乙基乙胺或吡啶，以吸收可能於反應期間形成之酸。較佳地該反應係於反應混合物之

五、發明說明(9)

迴流溫度下完成。

式(I)化合物亦可藉將式(VIII)之胺基衍生物與適當之式(VII)醛類(其中 Alk^3 為直接鍵或C1-4烷二基)進行還原性N-烷化作用而製備得。



上述反應係藉將反應物於適當溶劑，如乙醇，四氫呋喃，甲苯或其混合物中攪拌而完成。視需要地可使用水分離器以去除於反應期間形成之水。然後可將所形成之亞胺以反應性氫化物試劑，如溴氫化鈉，或藉於適當觸媒上(如炭上鈀，炭上鉑，雷尼鎳及類似物)於適宜溶劑，如甲醇，四氫呋喃，乙酸乙酯或醋酸中之催化性氫化作用完成。視需要地該反應可於上升溫度及/或壓力下完成。

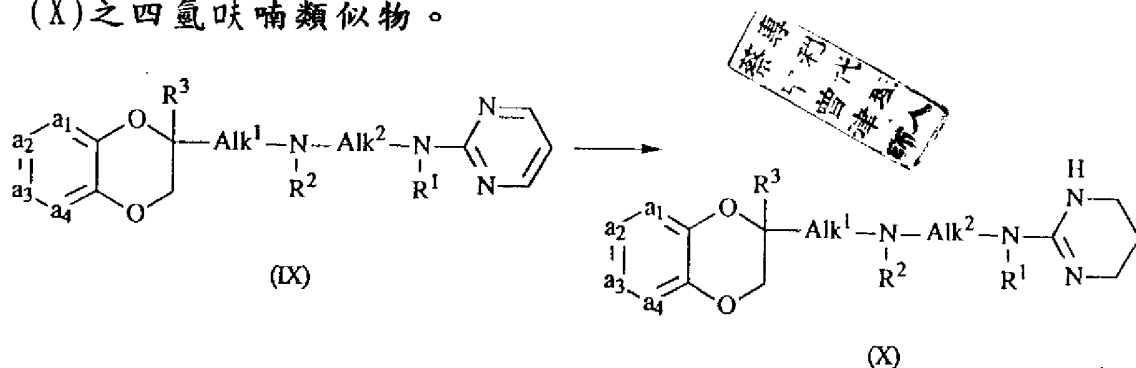
式(VI)之中間物醛類可藉將式(VI)之鹽基衍生物，其中 Alk^3 係如上述定義且Y為鹵基，還原而製備時。鹽基鹵化物可藉將式(VI)之酸，其中Y為OH，與鹵化劑如硫鹽氣，三氯化磷，三溴化磷，草鹽氣及類似物反應而製備得。後者之反應可於過量鹵化劑或適當溶劑，如二氯甲烷，甲

五、發明說明(10)

苯，四氫呋喃，1,4-二噁烷或N,N-二甲基甲醯胺中完成。攪拌與上升之溫度可適當地增加反應速率。上述具式(VI)之還原作用可例如藉與觸媒如炭上鈀，硫酸鋇上鈀，碳上鉑及類似物於適當溶劑，例如四氫呋喃中；較佳地於與二極性非質子性溶劑如N,N-二甲基甲醯胺之混合物中進行催化性氫化作用而完成。視需要地可加入觸媒毒劑，例如噻吩，喹啉／硫及類似物。

從式(VI)之中間物開始及產生式(I)化合物之反應順序可以一容器之方法完成。

式(I)化合物，亦可藉官能基轉換作用互相轉化成其他。例如式(I)化合物，其中Q表示嘧啶基部分(該等化合物以式(IX)表示)可依照技藝已知之觸媒氫化方法轉化成式(X)之四氫呋喃類似物。



此外，帶有C₃₋₆炔基或C₃₋₆烯基之式(I)化合物可依照技藝已知之氫化技術轉化成相對應之帶有C₁₋₆烷基化合物。

帶有氰基之式(I)化合物可依照已知之氫化技術轉化成相對應帶有胺基甲基取代基之化合物。

帶有烷氧基取代基之化合物可藉將該烷氧基化合物以適

五、發明說明(11)

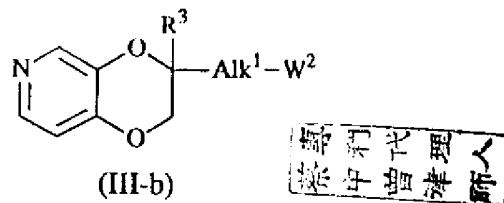
當試劑如氫鹵酸(如氫溴酸或三溴化硼及類似物)處理而轉化成帶有羥基之化合物。

帶有胺基取代基之化合物可以技藝已知之N-醯化或N-烷化方法進行N-醯化或N-烷化作用。

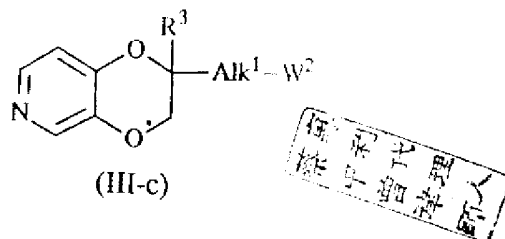
式(I)化合物之N-氧化形式，亦可依照技藝已知之方法製備得。

式(III)之中間物，其中" $=a_1-a_2=a_3-a_4=$ "為具分子式(a)之一雙價自由基，已揭示於EP-A-0,559,285。

式(III)之中間物，其中" $=a_1-a_2=a_3-a_4=$ "為具分子式(b)之雙價自由基，(其中一或二個吡啶部分之氮原子可經鹵基，羥基，C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代)，該中間物以式(III-b)表示，且被認為新穎。



式(III)之中間物，其中" $=a_1-a_2=a_3-a_4=$ "為具分子式(c)之雙價自由基(其中一或二個吡啶部分之氮原子可經鹵基，羥基，C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基取代)，該中間物以式(III-c)表示，且被認為新穎。



五、發明說明(12)

式(III)之中間物，其中" $=a_1-a_2=a_3-a_4=$ "為具分子式(d)之雙價自由基已揭示於雜環化合物(Heterocycles)，36(10)，2327(1993)中。

本發明化合物之純立體化學上異構形式可藉應用技藝已知之方法來獲得。非鏡像異構物可藉物理分離方法如選擇性結晶作用及層析技術(如液態層析術)而分離。鏡像異構物可藉其非鏡像異構鹽類與具光學活性酸類之選擇性結晶作用而互相分離。該等純立體化學上異構形式亦可從相對應之適當起始物質之純立體化學上異構形式衍生得，其條件為該反應係立體專一性地發生。較佳地若需要特定之立體異構物，則藉立體專一性之製備方法來合成該化合物。此等方法將有利地使用鏡像異構上純之起始物質。式(I)化合物之立體化學上異構形式明顯地被認為包括於本發明之範圍中。

式(I)化合物，其醫藥上可接受酸加成鹽及其立體化學上異構形式在其顯示5HT₁-類似促動劑活性方面具有令人注意之醫藥特性。本發明化合物具有顯著之血管收縮活性。其有用於預防與治療和血管擴張相關之病況。例如，其可用於治療以頭痛為特徵或與其相關之病況，例如集頭痛及與血管失調有關之頭痛，特別係偏頭痛。此等化合物亦可用於治療靜脈不足及治療與低血壓有關之病況。

式(I)化合物之血管收縮活性可藉使用活體外測試，如描述於"因溫和冷卻引起於犬類皮膚靜脈中阿爾伐-腎上腺受器親和性之瞬間變化"載於美國生理學期刊234(4)，

五、發明說明(13)

H330-H337, 1978; 或描述於藥學實例(其中本發明化合物之血清素-類似反應係於豬的基部動脈上測試得)而測定。

由於其有用之醫藥特性，標題化合物可調配成各種為施藥目的之醫藥形式。為製備本發明之醫藥組合物，將有效量作為活性成分之特定化合物(以其鹼形式或酸加成鹽形式)與醫藥上可接受載體(該載體可視所希望施藥之製備形式而採用各種形式之載體)組合成親密混合物。此等醫藥組合物可希望地以適合(較佳地)用於口服，直腸，穿皮或藉非經腸道注射施藥之單一劑量形式存在。例如，於製備口服劑型中，可使用任何習用之工業介質，例如水，甘油，油類，醇類及類似物於製備口服液體製劑，如懸浮液，糖漿，酏劑及溶液；或用於粉末，丸劑，膠囊與片劑之固體載體如澱粉，糖類，高嶺土，潤滑劑，黏著劑，崩解劑及類似物。因為其易於施藥，以片劑與膠囊代表最有利之口服劑量單位形式，其係使用固體醫藥載體。為用於非經腸道組合物，載體一般包含無菌水(至少佔大部分，而其他為例如幫助穩定性之成分亦可包括)。例如注射用溶液可以其中包含食鹽水溶液，葡萄糖溶液或食鹽與葡萄糖溶液混合物之載體製備得。可注射懸浮液亦可使用適當液態載體，懸浮劑及類似物而製備得，於適合穿皮施藥之組合物中，載體視需要地包含穿透增進劑及/或適宜濕化劑，視需要地與適宜之少量各類添加劑組合，而該等添加劑不會對皮膚造成明顯有害之作用。該等添加劑可幫助對皮膚之施藥且/或有助於製備所希望之組合物。此等組合物可以各

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

種方式施藥，例如作成穿皮貼布，點狀貼布，軟膏。特別有利地係將前述醫藥組合物調配成易於施藥之劑量單位形式及均一劑型。用於本說明書與申請專利範圍之劑量單位形式意指適於單一劑量之物理分開單位，各單位含有預定量活性成分以與所需要之醫藥載體組合產生所希望之治療效果。此類劑量單位形式之實例為片劑(包括刻痕或包被片劑)，膠囊，丸劑，粉末包裝，糯米紙包，可注射溶劑或懸浮液，小匙量，大匙量及類似物，與其分隔組套。

因此本發明化合物可作為用於與血管擴張(更特別地與低血壓，靜脈缺乏及特別指偏頭痛之頭部疼痛)有關之病況之醫藥品。本發明化合物亦提供治療溫血動物罹患與血管擴張，例如低血壓，靜脈缺乏及特別指偏頭痛之頭部疼痛有關之病況之方法，其係藉施予有效量式(I)化合物，醫藥上可接受酸加成鹽或其立體異構物形式。習於該項技藝者能夠從以下所表示之測試結果決定有效量。一般預期之每日有效量為1 微克/公斤至1 毫克/公斤體重，且特別地為2 微克/公斤至200微克/公斤體重。可適當地於適當間隔期以兩次，三次，四次或更多次劑量施予所需劑量。該次劑量可調配成單位劑量形式，例如每單位劑量形式含有0.05至20毫克，且特別地為0.1毫克至10毫克活性成份。

圖式之簡單說明：

圖 1：(±)-3-(羥甲基)-2,3-二氫-1,4-二噁英並-[2,3-b]-吡啶之H-NMR

圖 2：(±)-2-(羥甲基)-2,3-二氫-1,4-二噁英並-[2,3-b]-吡啶之H-NMR光譜

五、發明說明(15)

下列實施例意欲說明但非用以限定本發明之範圍。

實驗部分A) 中間物之製備實施例1

將2-氯-嘓啉(24.3克)逐份加至含1,3-丙二胺(85克)存於甲苯(240毫升)之混合物中，同時於迴流溫度下攪拌。將反應混合物攪拌並迴流3小時。將反應混合物冷卻，將沈澱濾除並將濾液蒸發。殘餘物於真空下蒸餾，產生53克(65.7%)N-2-嘓啉基-1,3-丙二胺(中間物1)。

實施例2

將含3,6-二氯嗒咩(25克)，1,3-丙二胺(62克)及碳酸鈉(18克)存於乙醇(500毫升)之混合物攪拌並迴流過夜。將反應混合物經矽藻土(dicalite)過濾，並將濾液蒸發。將殘餘物從乙腈結晶。將結晶濾出並乾燥，產生20.7克N-(6-氯-3-嗒咩基)-1,3-丙二胺；mp. 124.9°C(中間物2)。

實施例3

將存於二氯甲烷(10毫升)之甲磺醯氯(1.7毫升)逐滴加入經冷卻於冰浴中之含(士)-2-(羥甲基)-2,3-二氫-1,4-二嘓英並-[2,3-b]-吡啉(2.4克)，如Heterocycles, 36(10), 2327(1993)所述製備得，及N,N-二乙基乙胺(4毫升)存於二氯甲烷(45毫升)之混合物中，並將混合物於5°C下攪拌1小時。將沈澱濾除並將濾液以水萃取。將有機層通過Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發，產生3.54克(士)-2,3-二氫-1,4-二嘓英并[2,3-b]吡啉-2-甲醇甲磺酸酯(中間物3)。

五、發明說明 (16)

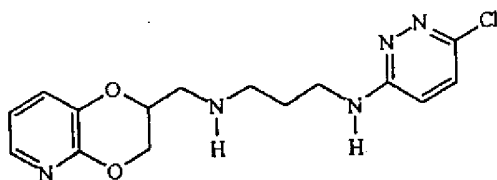
以相同方法製備得：

(±)-2,3-二氫-1,4-二噁英并〔2,3-b〕吡啶-2-甲醇甲磺酸酯(中間物4)。

B)最終化合物之製備

實施例4

將中間物3(3.68克)與中間物2(6.22克)，於100℃下攪拌1小時。將混合物首先以開放管柱層析術經矽石凝膠(溶析劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 96/4$)，然後以HPLC(溶析劑：己烷/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 10/9/1$)純化。將純的流份收集，蒸發並將殘餘物從 CH_3CN 再結晶，產生0.77克(12%)(±)-N-(6-氯-3-嗒吡基-N'-[(2,3-二氫-1,4-二噁英并〔2,3-b〕吡啶-2-基)甲基]-1,3-丙二胺(mp.100.8℃，化合物1)。

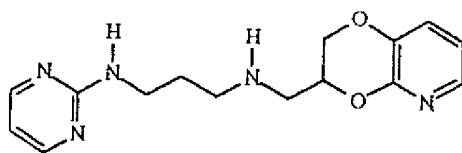


實施例5

將中間物4(1.98克)與中間物1(2.46克)於100℃下攪拌1小時。將混合物首先以急驟層析術(溶析劑 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} 96/4, 94/6$ 及90/10)然後以另一急驟層析術(溶析劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 96/4$)經矽石凝膠純化

五、發明說明 (16-1)

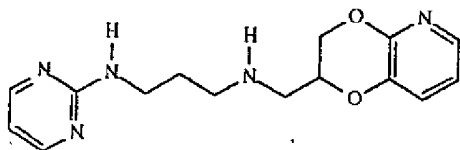
。收集純的流份，蒸發並將殘餘物於乙醇中轉化成乙二酸鹽(1:1)，產生1.26克(40%)(±)-N-[(2,3-二氫-1,4-二喹英并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺乙二酸鹽(1:1)(mp.193.6°C；化合物2)。



乙二酸鹽(1:1)

以相似方法製備得：

(±)-N-[(2,3-二氫-1,4-二喹英并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺乙二酸鹽(1:1)(mp.181.2°C；化合物3)。



乙二酸鹽(1:1)

五、發明說明(17)

藥學實施例實施例6

將得自豬(以戊巴比妥納麻醉)之基部動脈片段架起,以記錄於器官浴中之同量張力。將製備物浸於Krebs-Henselitt溶液中。將溶液保持於37℃下並通以95%O₂-5%O₂氣體混合物。將製備物拉長直到獲得穩定基本張力為2克為止。

以血清素(3×10⁻⁷M)使製備物收縮。測量對添加血清素之反應,接著將血清素洗掉。重覆此方法直到獲得穩定之反應。接著將測試化合物施予器官浴並測量製備物之收縮。此收縮反應係以先前測量對血清素之百分比表示。最低之活性收縮定義為於所得對血清素反應之50%時之濃度。

表1

Co.No.	最低活性濃度(M)
1	>1×10 ⁻⁶
2	1×10 ⁻⁷
3	3×10 ⁻⁶

E. 組合物實施例

用於此等實施例中之"活性成份"(A.I.)指式(I)化合物,其醫藥上可接受酸加成鹽或其立體化學異構形式。

實施例7: 口服滴劑

將500克A.I.於60-80℃下溶於0.5升2-羥丙酸及1.5升聚乙二醇中,待冷卻至30-40℃後將35升聚乙二醇加入並將混合物充分攪拌。然後將1750克糖精鈉溶於2.5升純水之

五、發明說明(18)

溶液加入。同時伴隨攪拌將2.5升可可香料加入並將聚乙二酸q.s.加至體積為50升，提供包含10毫克／毫升A.I.之口服滴劑溶液。將所形成溶液填充入通宜容器中。

實施例8：口服溶液

將9克4-羥苯甲酸甲酯及1克4-羥苯甲酸丙酯溶於4升煮沸之純水中。於3升此溶液中首先將10克2,3-二羥基丁二酸加入，接著將20克A.I.加入。將後形成之溶液與剩餘先前形成之溶液組合，並將12升1,2,3-丙三醇及3升葡萄糖醇70%溶液加入。將40克糖精鈉溶於0.5升水中，並將2毫升木莓與2毫升醋栗精加入。將後者溶液與前者組合，將水加至於體積為20升，提供一種包含5毫克活性成份每茶匙量(5毫升)之口服溶液，將所形成之溶液填充於適宜容器中。

實施例9：膠囊

將20克A.I.，6克月桂基硫酸鈉，56克乳糖，0.8克膠態二氧化矽，及1.2克硬脂酸鎂共同劇烈攪拌。將所形成之混合物填充入1000個適宜之硬化明膠膠囊中，各包含20毫克活性成份。

實施例10：薄膜包被之片劑

片劑核心之製備

將含100克A.I.，570克乳糖及200克澱粉充分混合，然後以5克十二基硫酸鈉及10克聚乙基吡咯啉酮溶於200毫升水之溶液濕化。將濕的粉末混合物過篩，乾燥並再過篩。然後將100克微結晶狀纖維素及15克氫化植物油加入。

五、發明說明(19)

將全部充分混合並壓縮成片劑，得10,000個片劑，各含有10毫克活性成分。

包被

於10克甲基纖維素溶於75毫升變性酒精之溶液中加入5克乙基纖維素溶於150毫升二氯甲烷之溶液。然後將75毫升二氯甲烷及2.5毫升1,2,3-丙三醇加入。將10克聚乙二醇溶解並溶於75毫升二氯甲烷中。將後者溶液加至前者然後將2.5克十八酸鎂，5克聚乙炔基吡咯啉酮及30毫升濃縮色素懸浮液加入並將全部均質化。將片劑核心以由此得到之混合物於包被裝置中包被。

實施例11：可注射溶液

將1.8克4-羥苯甲酸甲酯及0.2克4-羥苯甲酸丙酯溶於約0.5升煮沸之注射用水中。待冷卻至約50℃後將4克乳酸，0.05克丙二醇及4克A.I.伴隨攪拌加入。將溶液冷卻至室溫且補充注射用水至1升，得到包含4毫克/毫升之溶液。將溶液以過濾滅菌(U.S.P.XVII p.811)並充填入無菌容器中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

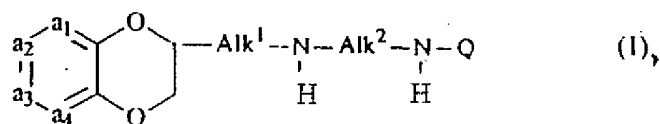
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

血管收縮之經取代2,3-二氫-1,4-二噁烷並吡啶類，包含其之醫藥組合物，其中間物及其製法

本發明係關於具下式之化合物



其N-氧化物形式，其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體化學上異構之形式，其中

= a1-a2 = a3-a4 = 為具下式之雙價自由基：

= N-CH=CH-CH= (a),

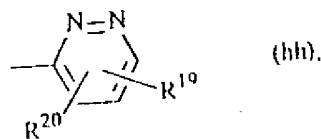
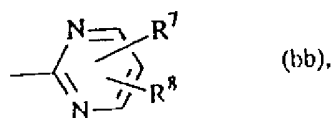
= CH-CH=CH-N= (d),

其中一或二個氫原子可經鹵基，羥基，C1-6烷基或C1-6烷氧基取代；

Alk¹為C1-5烷二基；

Alk²為C2-15烷二基；

Q 為具下式之自由基



其中

R⁷與R⁸各自獨立地為氫、羥基、鹵基或甲基；

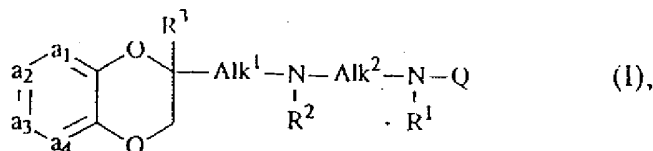
R¹⁹及R²⁰各自獨立地為氫、羥基、鹵素或甲基。

亦述及其醫藥組合物、製備方法及作為醫藥品之用途。

曹代理
律師

四、英文發明摘要 (發明之名稱: VASOCONSTRICTIVE SUBSTITUTED 2,3-DIHYDRO-1,4-DIOXINOPYRIDINES, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM, THEIR INTERMEDIATES AND A PROCESS FOR THEIR PREPARATION)

The present invention is concerned with compounds of formula



a *N*-oxide form, a pharmaceutically acceptable acid addition salt or a stereochemically isomeric form thereof, wherein

=a₁-a₂=a₃-a₄= is a bivalent radical of formula:

=N-CH=CH-CH= (a),

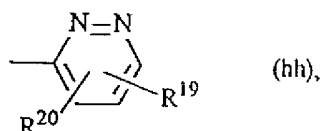
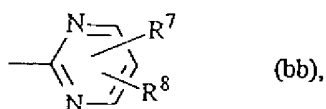
=CH-CH=CH-N= (d),

wherein one or two hydrogen atoms can be substituted by halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkyloxy;

Alk¹ is C₁₋₅alkanediyl;

Alk² is C₂₋₁₅alkanediyl;

Q is a radical of formula



wherein

R⁷ and R⁸ each independently are hydrogen, hydroxy, halo, or methyl;

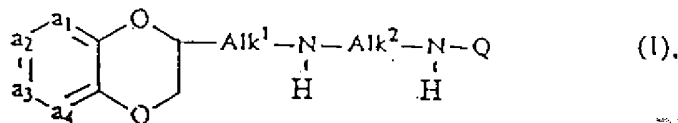
R¹⁹ and R²⁰ each independently are hydrogen, hydroxy, halo, or methyl.

Pharmaceutical compositions, preparations and use as a medicine are described.

六、申請專利範圍

專利申請案第 85101041 號
 ROC Patent Appln. No. 85101041
 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 10 月 4 日送呈)
 (Submitted on October 4, 2000)

1. 一種具下式之化合物



其 N-氧化物形式，其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體化學上異構之形式，其中

=a1-a2=a3-a4= 為具下式之雙價自由基：

=N-CH=CH-CH= (a),

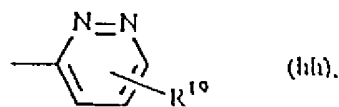
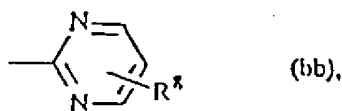
=CH-CH=CH-N= (d),

其中一或二個氫原子可經鹵基，羥基，C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代；

Alk¹ 為 C₁₋₅ 烷二基；

Alk² 為 C₂₋₁₅ 烷二基；

Q 為具下式之自由基



其中

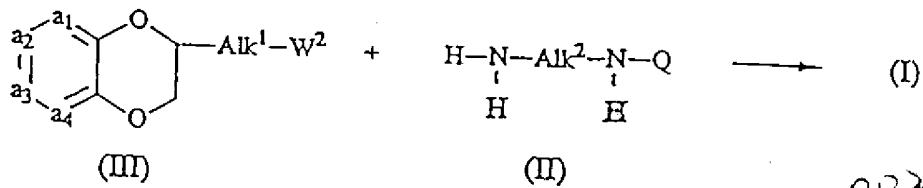
R⁸ 為氫或鹵素；

六、申請專利範圍

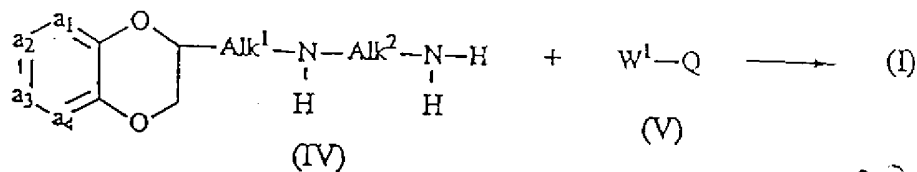
R^{19} 為氫或鹵素。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Alk^2 為 1,3-丙二基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為
 $N-[(2,3\text{-二氫-}1,4\text{-二噁英并}[2,3\text{-b}]\text{吡啶-}3\text{-基})\text{甲基}]-N'-2\text{-噻啶-}1,3\text{-丙二胺}$ ；
 $N-[(2,3\text{-二氫-}1,4\text{-二噁英并}[2,3\text{-b}]\text{吡啶-}2\text{-基})\text{甲基}]-N'-2\text{-噻啶-}1,3\text{-丙二胺}$ ；
 $N-(6\text{-氯-}3\text{-噻吡基})-N'-[(2,3\text{-二氫-}1,4\text{-二噁英并}[2,3\text{-b}]\text{吡啶-}2\text{-基})\text{甲基}]-1,3\text{-丙二胺}$ ；其醫藥上可接受酸加成鹽或立體化學異構形式。
4. 一種用於預防和治療與血管擴張相關之疾病及／或用於治療靜脈機能不全及與低血壓有關之疾病之醫藥組合物，其含有醫藥可接受載體及作為活性成份之治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係用於治療與血管擴張相關之疾病及／或靜脈機能不全及與低血壓有關之疾病。
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) 將式(III)之中間物，其中 " $=a_1-a_2=a_3-a_4=$ " 及 Alk^1 係如申請專利範圍第 1 項中所述且 W^2 為一反應性釋離基，與式(II)之中間物反應，其中 Alk^2 及 Q 係如申請專利範圍第 1 項所定義；

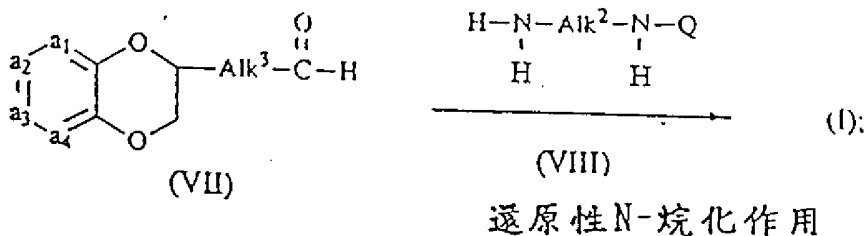
六、申請專利範圍



b) 將式(IV)之中間物，其中 $\text{a}_1\text{-a}_2 = \text{a}_3\text{-a}_4 = \text{Alk}^1$ 及 Alk^2 係如申請專利範圍第 1 項所定義，與式(V)之中間物反應，其中 Q 係如申請專利範圍第 1 項所定義且 W^1 為一反應性釋離基；



c) 將式(VIII)之中間物，其中 Alk^2 及 Q 係如申請專利範圍第 1 項所定義，以式(VII)之醛類其中 $\text{a}_1\text{-a}_2 = \text{a}_3\text{-a}_4 = \text{Alk}^3$ 為直接鍵或 C_{1-4} 烷二基，進行還原性 N-烷化作用



或視需要將式(I)化合物依照技藝已知之官能基轉變

六、申請專利範圍

反應而互相轉化，且若希望進一步將式(I)化合物藉以醫藥上可接受酸處理而轉化成鹽形式，或相反地，藉以鹼處理而將鹽形式轉化成自由鹼；及／或製備其立體化學異構形式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

446706

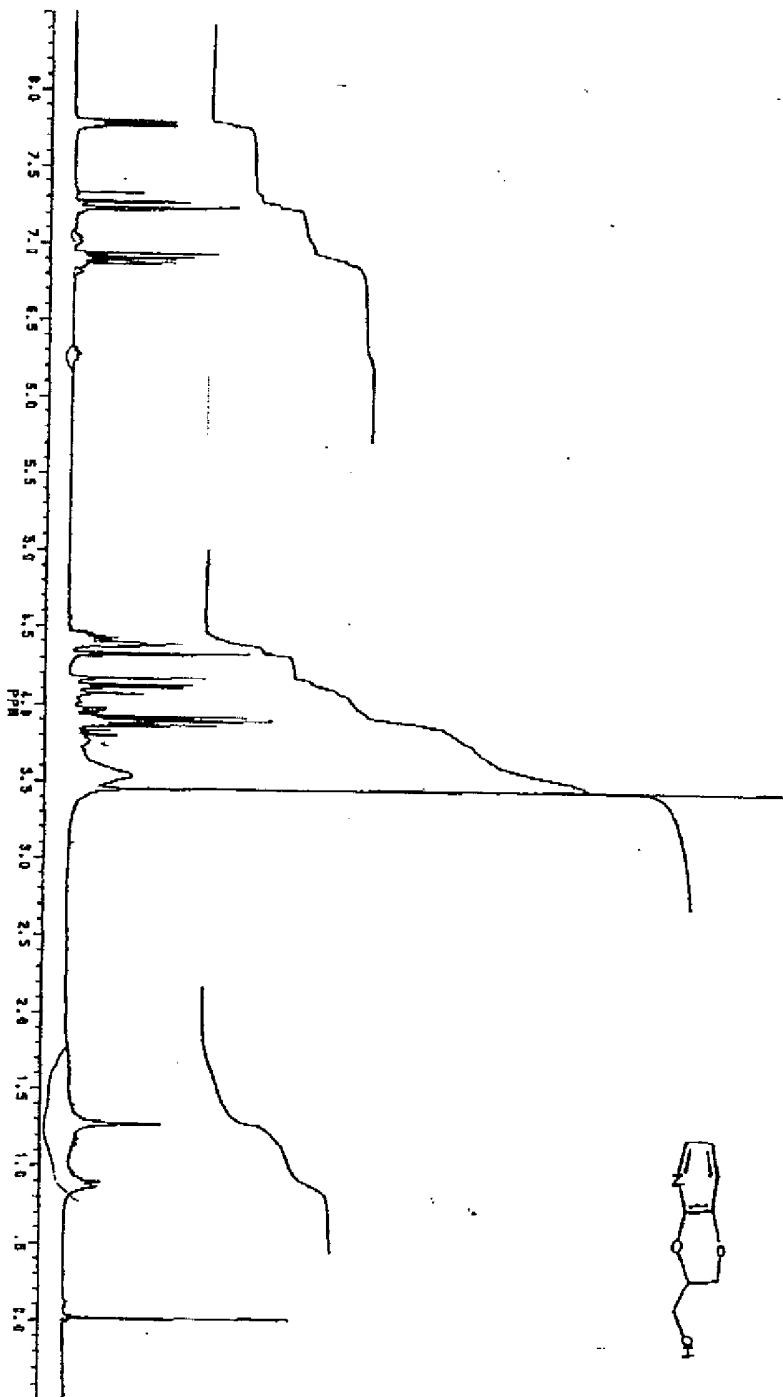
修正

本 年 月 日

補充

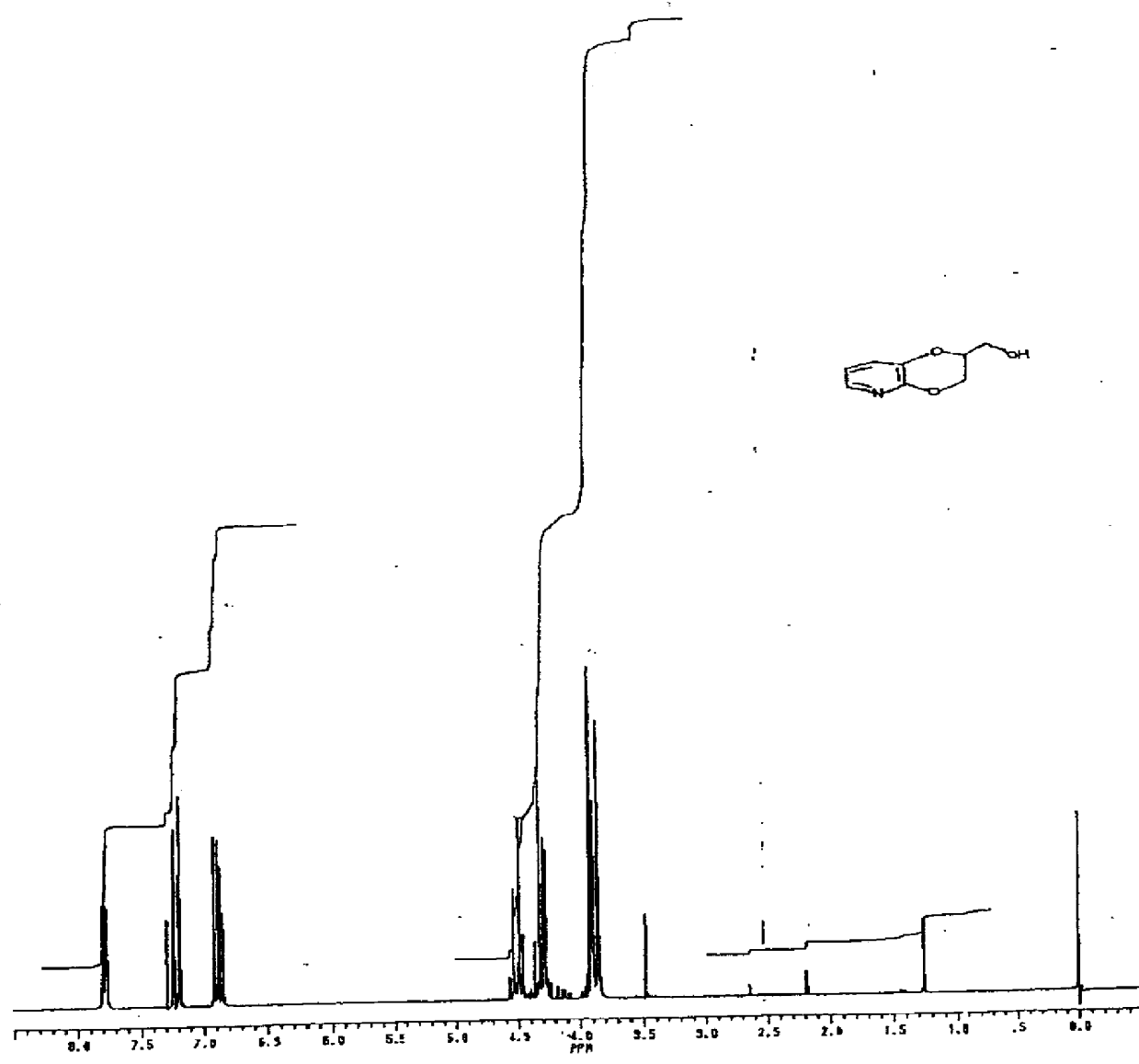
86.7.31

按在國服
法律正
檢



代
檢
驗

446706



中国科学院图书馆
植物所
标本正
校

修正
本 年 月 日
補充

公告

專利申請案第85101041號
ROC Patent Appln. No. 85101041
修正/補充之中文說明書第1、2、2-1
、16、17、18、18-1頁及圖1與圖2-附件二
Amended /Supplemented Pages 1,2,2-1,
16,17,18, and 18-1 and Fig1 & 2
of the Chinese Specification - Encl. II
(民國 86 年 7 月 31 日送呈)
(Submitted on July 31, 1997)

申請日期	85.1.29
案 號	85101041
類 別	C07D 49/056, A61K 31/44

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 446706

一、發明 名稱	中 文	血管收縮之經取代2,3-二氫-1,4-二吡啶並吡啶類, 包含其之醫藥組合物,其中間物及其製法
	英 文	Vasoconstrictive substituted 2,3-dihydro-1,4-Dioxinopyridines, a pharmaceutical composition containing them, their intermediates and a process for their preparation
二、發明 人 創作	姓 名	1. 婁吉若 Guy Rosalia Eugène VAN LOMMEN 2. 安荷拿 José Ignacio ANDRÉS-GIL 3. 弗方可 Francisco Javier FERNÁNDEZ-GADEA 4. 馬利安 Maria Encarnacion MATESANZ-BALLESTEROS 1. 為比利時籍, 2-4. 皆為西班牙籍
	國 籍	
三、申請人	住、居所	1. 比利時貝拉市克利路34號 Klets 34 B-2590-Berlaar Belgium 2. 西班牙馬德里市榮達3區為比路22號 Vesubiana No. 22 Getafe-Sector 3 28905 Madrid Spain 3. 西班牙托利多市西柏區沙卡路20號 Sagra No. 20 Cerro De Las Perdices (Bargas) 45593 Toledo Spain 4. 西班牙托利多市柏開8區若那達路24號 Ronda Buenavista No.24, Bloque 8, 1-A 45005 Toledo Spain
	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
三、申請人	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B一二三四0比爾斯市實河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
三、申請人	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝

訂

線

五、發明說明(14)

種方式施藥，例如作成穿皮貼布，點狀貼布，軟膏。特別有利地係將前述醫藥組合物調配成易於施藥之劑量單位形式及均一劑型。用於本說明書與申請專利範圍之劑量單位形式意指適於單一劑量之物理分開單位，各單位含有預定量活性成分以與所需要之醫藥載體組合產生所希望之治療效果。此類劑量單位形式之實例為片劑(包括刻痕或包被片劑)，膠囊，丸劑，粉末包裝，糯米紙包，可注射溶劑或懸浮液，小匙量，大匙量及類似物，與其分隔組套。

因此本發明化合物可作為用於與血管擴張(更特別地與低血壓，靜脈缺乏及特別指偏頭痛之頭部疼痛)有關之病況之醫藥品。本發明化合物亦提供治療溫血動物罹患與血管擴張，例如低血壓，靜脈缺乏及特別指偏頭痛之頭部疼痛有關之病況之方法，其係藉施予有效量式(I)化合物，醫藥上可接受酸加成鹽或其立體異構物形式。習於該項技藝者能夠從以下所表示之測試結果決定有效量。一般預期之每日有效量為1 微克/公斤至1 毫克/公斤體重，且特別地為2 微克/公斤至200微克/公斤體重。可適當地於適當間隔期以兩次，三次，四次或更多次劑量施予所需劑量。該次劑量可調配成單位劑量形式，例如每單位劑量形式含有0.05至20毫克，且特別地為0.1毫克至10毫克活性成份。

圖式之簡單說明：

圖 1：(±)-3-(羥甲基)-2,3-二氫-1,4-二噁英並-[2,3-b]-吡啶之H-NMR

圖 2：(±)-2-(羥甲基)-2,3-二氫-1,4-二噁英並-[2,3-b]-吡啶之H-NMR光譜

五、發明說明(15)

下列實施例意欲說明但非用以限定本發明之範圍。

實驗部分A) 中間物之製備實施例1

將2-氯-嘓啶(24.3克)逐份加至含1,3-丙二胺(85克)存於甲苯(240毫升)之混合物中，同時於迴流溫度下攪拌。將反應混合物攪拌並迴流3小時。將反應混合物冷卻，將沈澱濾除並將濾液蒸發。殘餘物於真空下蒸餾，產生53克(65.7%)N-2-嘓啶基-1,3-丙二胺(中間物1)。

實施例2

將含3,6-二氯嗒咩(25克)，1,3-丙二胺(62克)及碳酸鈉(18克)存於乙醇(500毫升)之混合物攪拌並迴流過夜。將反應混合物經矽藻土(dicalite)過濾，並將濾液蒸發。將殘餘物從乙腈結晶。將結晶濾出並乾燥，產生20.7克N-(6-氯-3-嗒咩基)-1,3-丙二胺；mp. 124.9°C(中間物2)。

實施例3

將存於二氯甲烷(10毫升)之甲磺醯氯(1.7毫升)逐滴加入經冷卻於冰浴中之含(士)-2-(羥甲基)-2,3-二氫-1,4-二嘓英並-[2,3-b]-吡啶(2.4克)，如Heterocycles, 36(10), 2327(1993)所述製備得，及N,N-二乙基乙胺(4毫升)存於二氯甲烷(45毫升)之混合物中，並將混合物於5°C下攪拌1小時。將沈澱濾除並將濾液以水萃取。將有機層通過Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發，產生3.54克(士)-2,3-二氫-1,4-二嘓英并[2,3-b]吡啶-2-甲醇甲磺酸酯(中間物3)。

五、發明說明 (16)

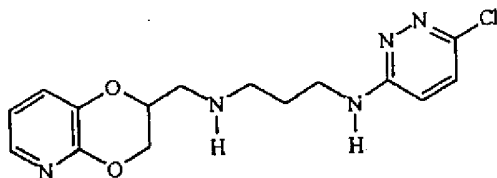
以相同方法製備得：

(±)-2,3-二氫-1,4-二噁英并〔2,3-b〕吡啶-2-甲醇甲磺酸酯(中間物4)。

B) 最終化合物之製備

實施例4

將中間物3(3.68克)與中間物2(6.22克)，於100℃下攪拌1小時。將混合物首先以開放管柱層析術經矽石凝膠(溶析劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 96/4$)，然後以HPLC(溶析劑：己烷/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 10/9/1$)純化。將純的流份收集，蒸發並將殘餘物從 CH_3CN 再結晶，產生0.77克(12%)(±)-N-(6-氯-3-嗒吡基-N'-[(2,3-二氫-1,4-二噁英并〔2,3-b〕吡啶-2-基)甲基]-1,3-丙二胺(mp.100.8℃，化合物1)。

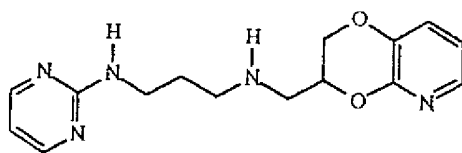


實施例5

將中間物4(1.98克)與中間物1(2.46克)於100℃下攪拌1小時。將混合物首先以急驟層析術(溶析劑 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} 96/4, 94/6$ 及90/10)然後以另一急驟層析術(溶析劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 96/4$)經矽石凝膠純化

五、發明說明 (16-1)

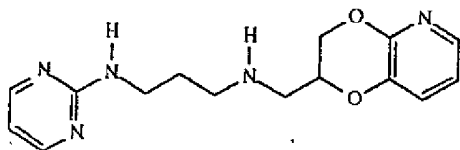
。收集純的流份，蒸發並將殘餘物於乙醇中轉化成乙二酸鹽(1:1)，產生1.26克(40%)(±)-N-[(2,3-二氫-1,4-二喹英并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺乙二酸鹽(1:1)(mp.193.6°C；化合物2)。



乙二酸鹽(1:1)

以相似方法製備得；

(±)-N-[(2,3-二氫-1,4-二喹英并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺乙二酸鹽(1:1)(mp.181.2°C；化合物3)。

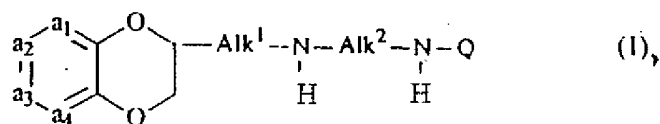


乙二酸鹽(1:1)

四、中文發明摘要(發明之名稱：

血管收縮之經取代2,3-二氫-1,4-二噁烷並吡啶類，包含其之醫藥組合物，其中間物及其製法

本發明係關於具下式之化合物



其N-氧化物形式，其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體化學上異構之形式，其中

= a1-a2 = a3-a4 = 為具下式之雙價自由基：

= N-CH=CH-CH= (a),

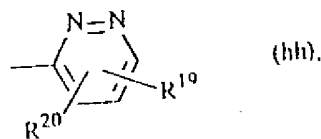
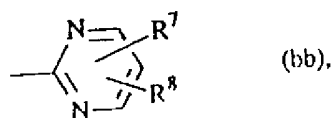
= CH-CH=CH-N= (d),

其中一或二個氫原子可經鹵基，羥基，C1-6烷基或C1-6烷氧基取代；

Alk¹為C1-5烷二基；

Alk²為C2-15烷二基；

Q 為具下式之自由基



其中

R⁷與R⁸各自獨立地為氫、羥基、鹵基或甲基；

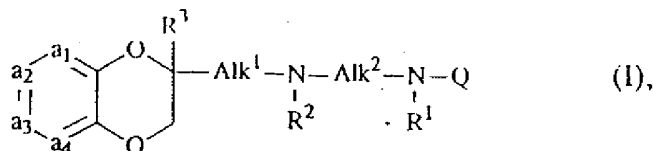
R¹⁹及R²⁰各自獨立地為氫、羥基、鹵素或甲基。

亦述及其醫藥組合物、製備方法及作為醫藥品之用途。

曹代理
律師

四、英文發明摘要 (發明之名稱: VASOCONSTRICTIVE SUBSTITUTED 2,3-DIHYDRO-1,4-DIOXINOPYRIDINES, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM, THEIR INTERMEDIATES AND A PROCESS FOR THEIR PREPARATION)

The present invention is concerned with compounds of formula



a *N*-oxide form, a pharmaceutically acceptable acid addition salt or a stereochemically isomeric form thereof, wherein

=a₁-a₂=a₃-a₄= is a bivalent radical of formula:

=N-CH=CH-CH= (a),

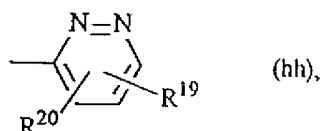
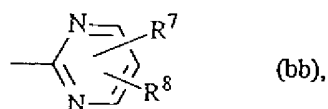
=CH-CH=CH-N= (d),

wherein one or two hydrogen atoms can be substituted by halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkyloxy;

Alk¹ is C₁₋₅alkanediyl;

Alk² is C₂₋₁₅alkanediyl;

Q is a radical of formula



wherein

R⁷ and R⁸ each independently are hydrogen, hydroxy, halo, or methyl;

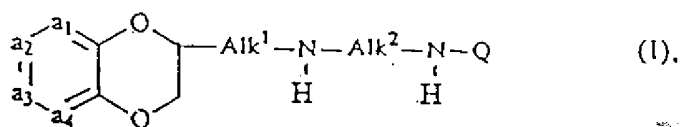
R¹⁹ and R²⁰ each independently are hydrogen, hydroxy, halo, or methyl.

Pharmaceutical compositions, preparations and use as a medicine are described.

六、申請專利範圍

專利申請案第 85101041 號
 ROC Patent Appln. No. 85101041
 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 10 月 4 日送呈)
 (Submitted on October 4, 2000)

1. 一種具下式之化合物



其 N-氧化物形式，其醫藥上可接受之酸加成鹽及其立體化學上異構之形式，其中

=a1-a2=a3-a4= 為具下式之雙價自由基：

=N-CH=CH-CH= (a),

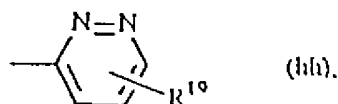
=CH-CH=CH-N= (d),

其中一或二個氫原子可經鹵基，羥基，C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代；

Alk¹ 為 C₁₋₅ 烷二基；

Alk² 為 C₂₋₁₅ 烷二基；

Q 為具下式之自由基



其中

R⁸ 為氫或鹵素；

446706

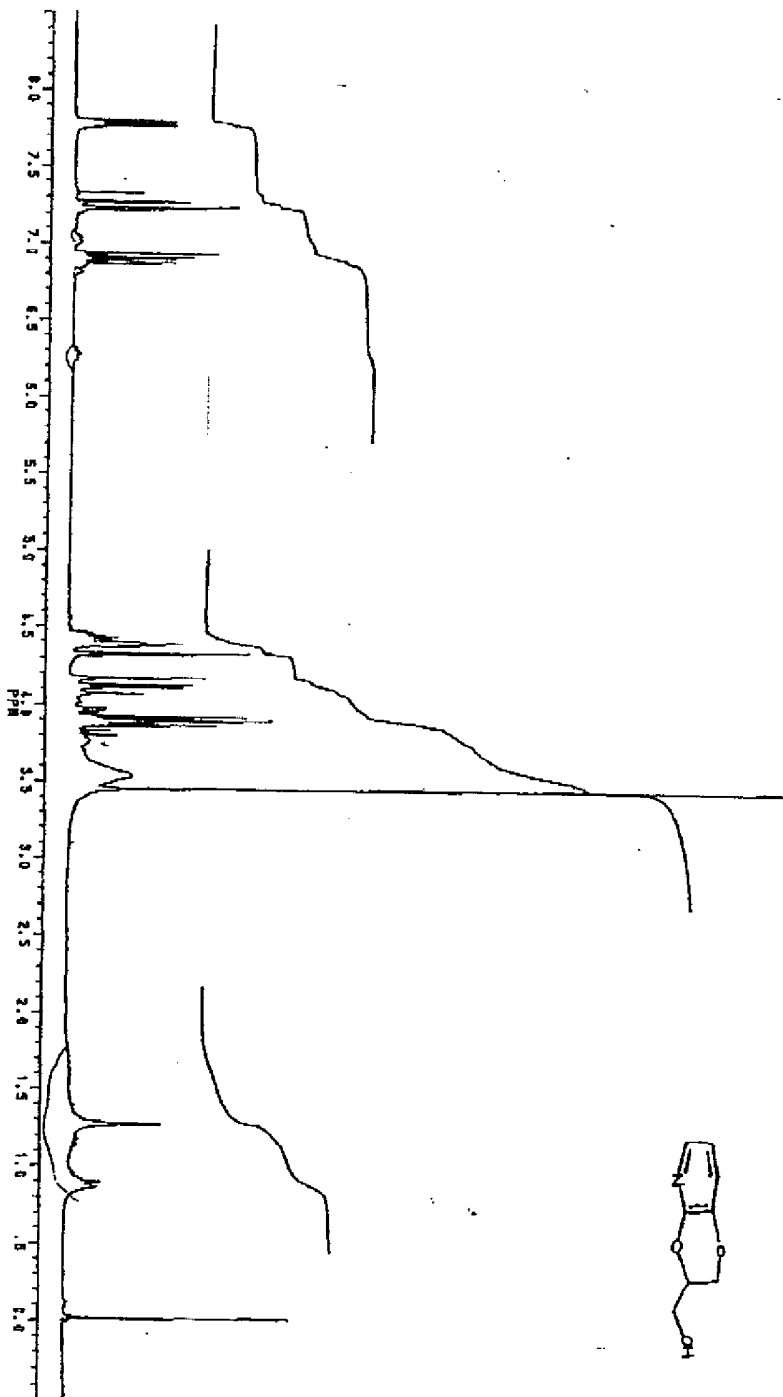
修正

本 年 月 日

補充

86.7.31

按在國服
法律正
檢



代
檢
驗