

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96115482

C07D 405/14 (2006.01)

※ 申請日期：96.5.1

※IPC 分類：A61K 31/444 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 25/18 (2006.01)

吡啶基甲基哌啶和吡啶基甲基哌啶衍生物的N-氧化物

A61P 25/22 (2006.01)

N-OXIDES OF PYRIDYLMETHYLPIPERAZINE AND -PIPERIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

索維伊製藥股份有限公司 / SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.

代表人：(中文/英文)

維哈吉 瑪里努斯 / VERHAGE, MARINUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭威斯普·豪登拉安 36 號

C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands

國 籍：(中文/英文)

荷蘭 / The Netherlands

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凡艾爾 馬希爾 P. M. / VAN AAR, MARCEL P. M.

2. 凡阿姆斯特丹 彼得 H. / VAN AMSTERDAM, PETER H.

3. 霸夫 及瑞特 A. / BARF, GERRIT A.

4. 霸克 喬漢 A. / BAKKER, JOHAN ANTOINE

5. 丹比斯特 凱瑟琳 / DEN BESTEN, CATHALINE

6. 赫馬士 阿努德斯 H. J. / HERREMANS, ARNOLDUS H. J.

7. 羅拉格 珍 / ZORGDRAGER, JAN

國 籍：(中文/英文)

1.-7. 荷蘭 / The Netherlands

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. EPO、 2006/05/02、 06113393.0

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

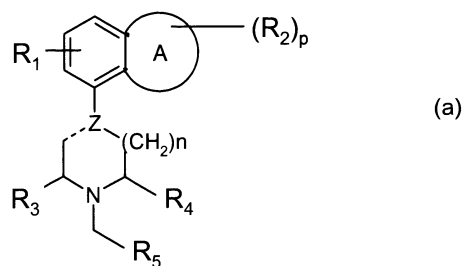
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明涉及某些吡啶基甲基哌啶和吡啶基甲基哌啶衍生物的N-氧化物(作為可替代物或作為它們各自母體化合物的“前體藥物”)、包含這些N-氧化物的藥物組合物、製備它們的方法和製備組合物的方法。本發明涉及具有式(a)的化合物的N-氧化物及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物：



10

其中的符號具有說明書中給出的含義，並且其中氧化的氮原子可以是R₅的吡啶環中的氮原子，或哌啶環(當Z是碳時)中的氮原子或哌啶環(當Z是氮時)中的任意一個氮原子，或經由亞甲基與R₅連接的氮原子和R₅的吡啶環中的氮原子二者。

15

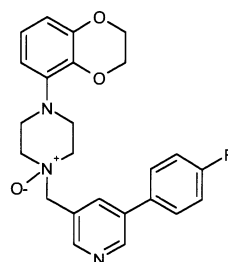
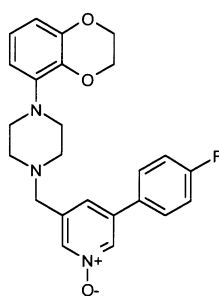
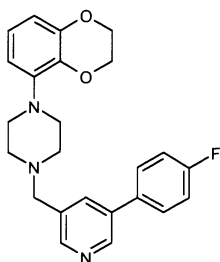
本發明也涉及這類N-氧化物和組合物的用途，尤其用於製備適用於治療由多巴胺能或者由5-羥色胺能系統的紊亂引起的中樞神經系統的病變或疾病，例如帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。

20

【先前技術】

發明背景

EP 0 908 458 中公開了精神藥物吡啶基甲基哌啶和吡啶基甲基哌啶衍生物。除了其他的化合物以外，該專利公開了 3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-基)-1-哌啶基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡啶，也被稱為 SLV313，其為多巴胺-D₂ 受體拮抗劑和 5-羥色胺 5-HT_{1A} 受體激動劑，作為非典型的抗精神病藥物處於臨床試驗中。在人類中的代謝研究顯示，SLV313 的主要代謝產物之一為其吡啶-N-氧化物。這是令人意外的，因為在毒理學研究中在給予該化合物的大鼠和狗的血漿中不能證明有這種 N-氧化物。在人或用於毒理學研究的任何動物物種中，沒有檢測到 SLV313 的哌啶-N-氧化物為該化合物的代謝產物。



3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌嗪基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡啶，
 1-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌嗪
 1-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]-甲基]-4-氧化-哌嗪
 (分別為 SLV313，其吡啶-N-氧化物 和其哌嗪-N-氧化物)

自 1894 年以來就已知有 N-氧化物。至今眾所周知 N-氧化物為許多叔胺類的代謝產物，並且在大多數情形下也是叔胺類和它們的 N-脫烷基化的類似物之間的中間體。大多數，但不是所有的叔胺類藥物產生 N-氧化物。例如嗎啡、丙咪嗪、丙咪、桂利嗪和煙鹼就是這種情形，在此提到的

僅僅是少數。發生N-氧化的程度是變化的，從痕量至近似定量轉化。一些N-氧化物比它們相應的叔胺類顯示出更有效。這些中最著名的例子是氯氮卓(chlordiazepoxide) (Librium[®])，它是精神病和普通內科中最經常使用的藥物之一。然而在更多數情形下，發現N-氧化物比它們相應的叔胺類作用更弱，並且最通常地將N-氧化視為代謝性失活。儘管通過化學方式容易地將N-氧化物還原為它們相應的叔胺類，但在人體內不同程度地發生這種情況。一些N-氧化物經歷近似定量的還原轉化為相應的叔胺類，在其他情形中該轉化為僅僅微量的反應或甚至完全不存在(Bickel, 1969)。因此，N-氧化物的形成和其相應的叔胺類是不可預測的。一旦形成，N-氧化物可以比它們相應的叔胺類更有活性、更少活性或甚至完全無活性。N-氧化物可以被還原為相應的叔胺類或不被還原。當它們被還原時，該反應可以為僅僅微量的或近似定量的。

自從 Paracelsus (‘劑量決定毒性 (Sola dosis facit venenum)’)) 以來，普遍承認藥物的治療以及毒性作用與它們在有關靶位的濃度相關。因為通常來講後者不容易得到，所以使用血漿水平作為有關藥物濃度的近似值。在藥物開發期間，確定適合的血漿濃度窗，提供功效的低限或範圍，和副作用開始變得明顯的較高範圍。在理想情形下，這兩種濃度分開得是如此之遠，以致於容易以使藥物是有效的但是不會引起副作用的方式施用該藥物。事實上，情況幾乎不可能永遠是理想的，大多數的藥物顯示出副作用。在

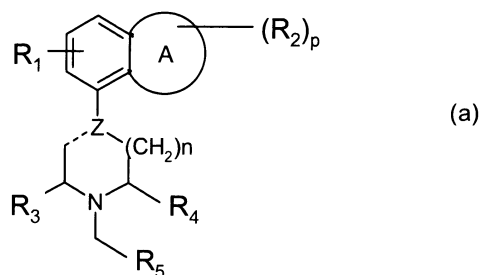
大多數的情況中，可以將出現副作用與超過與出現副作用相關的較低水平的峰血漿濃度聯繫起來。當在標準的製劑中口服給予時，SLV313產生峰血漿濃度，其引起一些不想要的副作用。這種現象(由於口服給藥之後所觀察到的峰血漿濃度所致)是非常預料不到的，因為它在用於毒理學研究的任何動物物種中都沒有出現過。通過SLV313的特定劑量方案或通過其複雜的緩釋製劑，能克服這個問題。另一種解決方案可以為不同的化合物。具有相同的藥理學特性，但具有更有利得多的藥物動力學特徵的化合物。

10 【發明內容】

發明概要

在體外，SLV313的吡啶-N-氧化物或其類似物與它們的母體化合物大約等效，並且根據給藥途徑，同樣在體內它們也提供同樣的治療可能性，如關於這些化合物所公開的(EP 0 908 458)。事實上，通過氧化吡啶或吡啶環的叔N原子形成的N-氧化物在體外是無活性的。但是口服給藥時，它們充當前體藥物：它們被迅速地轉化為其母體化合物。

本發明涉及通式(a)的化合物的N-氧化物，及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑
20 合物：



其中：

- A表示5-7個環原子的雜環基，其包含1~3個來自O、N和S的雜原子，
- R₁是氫或氟，
- 5 - R₂是C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基或氧代基團，並且p為0、1或2，
- Z表示碳或氮，並且當Z是氮時虛線為單鍵，當Z是碳時虛線為單或雙鍵，
- R₃和R₄獨立地為氫或C₁₋₄-烷基，
- 10 - n值為1或2，
- R₅是在相對於亞甲基橋的間位被基團Y取代的2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，並且其任選地被(R₆)_q取代，
- Y是苯基、呋喃基或噻吩基，該基團可以被基團羥基、鹵素、CF₃、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷基、氰基、氨基羰基、一
- 15 -或二-C₁₋₄-烷基氨基羰基中的1-3個取代基取代，
- R₆是鹵素、羥基、C₁₋₄-烷氧基或C₁₋₄-烷基，並且q為0、1、2或3，

其中氧化的氮原子可以是R₅的吡啶環中的氮原子，或哌啶環(當Z是碳時)中的氮原子或哌嗪環(當Z是氮時)中的任意一個氮原子，或經由亞甲基與R₅連接的氮原子和R₅的吡啶環中的氮原子二者。本發明的N-氧化物可以基本上不含3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌嗪基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡啶。

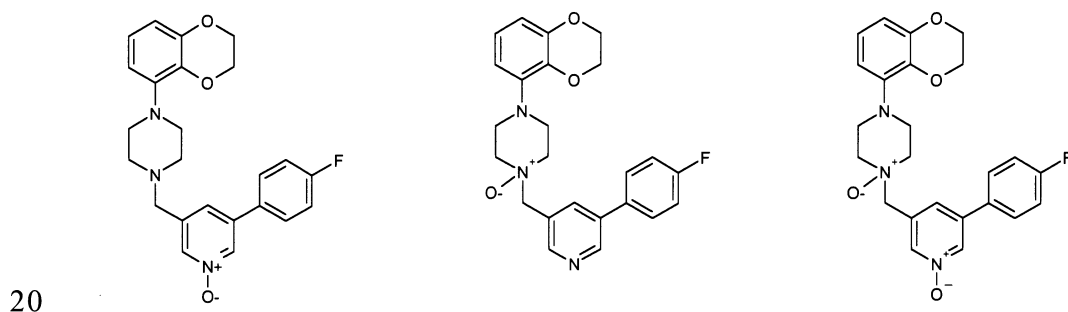
本發明涉及具有式(a)的化合物的外消旋物、非對映異

構體的混合物和單獨的立體異構體，以及其水合物和溶劑合物。藥學上可接受的鹽可以採用本領域眾所周知的標準程序得到，例如通過將本發明的化合物與適當的酸，例如無機酸或有機酸混合。

- 5 根據本發明的優選化合物為其中氧化的氮原子是R₅的吡啶環中氮原子的式(a)化合物的N-氧化物、式(a)化合物的N-氧化物的‘吡啶-N-氧化物’，及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物。

同樣優選的是其中氧化氮原子是經由亞甲基與R₅連接的氮原子的式(a)化合物的N-氧化物，及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物。

最優選為1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-
 15 氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌啶、1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]-甲基]-4-氧化-哌啶和4-(2,3-二氫-苯並[1,4]二噁英-5-基-1-[5-(4-氟苯基)-1-氧基-吡啶-3-基甲基]-哌啶-1-氧化物，分別為3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌啶基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡啶(SLV313)的‘吡啶N-氧化物’、‘哌啶N-氧化物’和‘雙-N-氧化物’，由下式表示：



本發明通式(a)化合物的N-氧化物及其藥理學上可接受的鹽具有多巴胺D₂受體拮抗和5-HT_{1A}受體激動活性。它們可用於治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。

本發明也包含：

藥物組合物，其用於治療例如通過拮抗多巴胺D₂受體和/或激活5-HT_{1A}受體可治療的病症或疾病，該組合物包括式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體；

治療通過拮抗多巴胺D₂受體和/或激活5-HT_{1A}受體可治療的病症或疾病的方法，該方法包括給需要此治療的哺乳動物施用式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽；

藥物組合物，其用於治療例如選自下組的病症或疾病：帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病；

治療選自由本文所列病症組成的組的病症或疾病的方法，該方法包括給需要此治療的哺乳動物施用式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽；

藥物組合物，其用於治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病，該組合物包括式(a)化合

物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體；

治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他
5 精神疾病的方法，該方法包括給需要此治療的患者施用式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽。

本發明也提供根據式(a)的化合物的N-氧化物或其鹽用於製備藥劑的用途。

本發明進一步涉及聯合治療，其中同時地或依次地施
10 用或以與其他治療劑組合的製劑形式施用本發明化合物、或其藥學上可接受的鹽、或包含本發明化合物的藥物組合物或製劑，用於治療所列疾病中的一種或多種。該其他治療劑可以在施用本發明化合物之前、同時或之後施用。

本發明也提供化合物、藥物組合物、藥盒和方法，其
15 用於治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病，該方法包括給需要此治療的患者施用式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽。

本發明化合物具有多巴胺D₂受體拮抗和5-HT_{1A}受體激動活性。本發明化合物(拮抗)激動的活性容易得到證實，例如使用一種或多種本文描述的或本領域已知的測定法。
20

本發明也提供製備本發明化合物的方法和那些方法中使用的中間體。

本發明化合物可含有一個或多個不對稱中心，因此可

存在外消旋物和外消旋混合物、單個對映異構體、非對映異構體混合物和單獨的非對映異構體。

根據不同取代基的性質，該分子可具有另外的不對稱中心。每個這樣的不對稱中心將獨立地產生兩個旋光異構體。所有可能的旋光異構體和非對映異構體(以混合物和純的或部分純化的化合物形式)均屬於本發明。本發明包括這些化合物的所有這樣的同分異構形式。式(a)顯示沒有優選立體化學的此類化合物的結構。如本領域已知的，通過適當修改本文所公開的方法，可以實現這些非對映異構體的獨立合成或其色譜拆分。可以通過結晶產物或結晶中間體的X線晶學，確定它們的絕對立體化學，如果需要，可將結晶產物或結晶中間體用含有已知絕對構型的不對稱中心的試劑衍生。這些化合物的外消旋混合物可通過本領域眾所周知的方法分離為單獨的對映異構體，例如將化合物的外消旋混合物與對映體純化合物偶合，形成非對映異構體混合物，隨後通過標準方法例如分級結晶法或色譜法分離單獨的非對映異構體。此偶合常常由使用對映體純酸或鹼，例如(-)-二-對-甲苯醯-D-酒石酸和/或(+)-二-對-甲苯醯-L-酒石酸形成鹽組成。然後通過裂解加入的手性殘基，可以將非對映異構體衍生物轉化為純的對映異構體。也可通過本領域眾所周知的方法：利用手性固定相的色譜方法直接分離這些化合物的外消旋混合物。可替代地，通過本領域眾所周知的方法，使用已知構型的光學純原料或試劑，經立體選擇性合成，可以獲得化合物的任何對映異構體。

式(a)化合物的N-氧化物的順和反式異構體，或其藥學上可接受的鹽，也屬於本發明，並且這也適用於式(a)化合物的N-氧化物的N-氧化物的互變異構體或其藥學上可接受的鹽。

- 5 這些化合物的一些晶型可存在多晶型：打算將這些歸入本發明。另外，一些化合物可以與水形成溶劑合物(即水合物)或與普通有機溶劑形成溶劑合物。這樣的溶劑合物也落在本發明的範圍內。

- 同位素標記的式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接
10 受的鹽，包括同位素標記的可用PET或SPECT檢測的式(a)化合物的N-氧化物的N-氧化物，也落在本發明的範圍內。這同樣適用於用 $[^{13}\text{C}]$ -、 $[^{14}\text{C}]$ -、 $[^3\text{H}]$ -、 $[^{18}\text{F}]$ -、 $[^{125}\text{I}]$ -或其他同位素富集的原子標記、適用於受體結合或代謝研究的式(a)化合物的N-氧化物的N-氧化物。

- 15 意外發現，某些吡啶基甲基哌啶和吡啶基甲基哌啶衍生物的N-氧化物代謝物可用作它們各自母體化合物的替代物或‘前體藥物’，提供了使用這些化合物作為替代物的可能性，具有延長作用持續時間和變鈍的峰血漿濃度的臨床益處，導致改善的副作用特性。因此，在本發明的一些實施
20 方案中，可以提供本發明的化合物，其基本上不含母體化合物3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌啶基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡啶(SLV-313)。基本上不含是指本發明的化合物包含作為雜質的3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌啶基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡啶(SLV-313)小於約

50%、40%、30%、20%、10%、1%、0.5%或在可檢測限內不含該雜質。依照本發明，構思了包含SLV-313的N-氧化物(其基本上不含SLV-313)的藥物組合物。

化學術語和其他術語的定義

- 5 術語‘烷基’是指直的或分枝的飽和烴基。‘C₁₋₃-烷基’表示甲基、乙基、正丙基或異丙基，和‘C₁₋₄-烷基’表示‘甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、異丁基或2-甲基-正丙基’。‘鹵’或‘鹵素’表示氯、氟、溴或碘；如‘雜烷基、雜芳族化合物’等中的‘雜’表示包含一個或多個N、O或S原子。
- 10 ‘雜烷基’包括在任何位置上具有雜原子的烷基，因此包括N結合O結合或S結合的烷基。本文中作為另一基團一部分使用的術語“氧基”、“硫代”和“羰基”是指氧原子、硫原子和羰基(C=O)，用作兩個基團之間的連接基，例如羥基、烷氧基、硫代烷基、羧基烷基等。本文單獨或作為另一基團
- 15 一部分使用的術語“氨基”是指可以為末端或者為兩個其他基團之間的連接基的氮原子，其中該基團可以為伯胺、仲胺或叔胺(分別地，兩個氫原子與氮原子鍵接、一個氫原子與氮原子鍵接和沒有氫原子與氮原子鍵接)。

- 關於取代基，術語“獨立地”表示當可能存在超過一個
- 20 該取代基時，它們彼此可以相同或不同。為了提供更簡明的描述，本文給出的一些定量表述沒有使用術語“大約”來限定。可以理解不論是否明確地使用術語“大約”，本文給出的每個量意思是指實際給出的值，並且也指基於本領域普通技術合理推斷的此給出值的近似值，包括此給出值由

於實驗和/或測量條件所致的近似值。遍及本申請的說明書和申請專利範圍中的詞“包含”和該詞的變體，例如“包含”和“包括”，無意排除其他添加劑、成分、整體或步驟。本文使用的術語“組合物”包括含有預定數量或比例的指定成分

5 分的產品，以及由組合指定數量指定成分而直接地或間接地產生的任何產品。關於藥物組合物，該術語包括含有一種或多種活性成分和任選載體(包括惰性成分)的產品，以及由組合、複合或集合任何兩種或更多種成分，或由分離一種或多種成分，或由一種或多種成分的其他類型相互作用

10 或反應，直接地或間接地產生的任何產品。一般而言，藥物組合物製備如下：通過均勻地和密切地使活性成分與液體載體或細粉碎的固體載體或兩者結合，然後，如果需要，將產品成型為期望的製劑。藥物組合物包括足夠的活性目標化合物，以對疾病的進展或狀況產生期望的效果。因此，

15 本發明的藥物組合物包括通過混合本發明化合物和藥學上可接受的載體而製成的任何組合物。

在本申請上下文中，術語‘組合製劑’包括真正的組合(指物理組合在一個製劑如片劑或注射液中的式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽，和其他藥劑)，以及‘套

20 件的藥盒(kit-of-parts)’，其包括在分開劑型中的式(a)化合物的N-氧化物或其藥學上可接受的鹽，和SLV313或其它藥物，以及使用的說明書，任選地具有促進與成分化合物施用的順應性的其他裝置，例如標籤或圖。對於真實的組合，定義的藥物療法是同時的。‘套件的藥盒’的內容，可同時或

以不同的時間間隔施用。同時或依次的療法將取決於所使用的其他藥物的特徵，如作用的開始和持續時間、血漿水平、清除率等特徵，以及取決於疾病、疾病階段、和個體患者的特徵。

- 5 至於“藥學上可接受的”，其是指載體、稀釋劑或賦形劑必須與該製劑的其他成分相容並對其接受者無害。劑量：如下所述測定本發明化合物對多巴胺D₂和5-HT_{1A}受體的親和力。由給出的式(a)化合物的所測量的結合親和力，可估計理論最低有效劑量。在等於所測量K_i-值兩倍的化合物
- 10 物濃度下，該化合物將可能佔據幾乎100%的受體。通過將濃度轉換為每千克患者的化合物mg數，獲得假定理想生物利用度時的理論最低有效劑量。藥物動力學、藥效學、和其它要考慮的因素可以改變劑量，實際地施用更高或更低值。所施用的化合物劑量將取決於有關的適應症、患者的
- 15 年齡、體重和性別，並可以由醫生確定。劑量將優選為0.01 mg/kg~10 mg/kg。活性成分的典型日劑量在寬範圍內變化，並將取決於多種因素例如有關的適應症、給藥途徑、患者的年齡、體重和性別，並可以由醫生確定。一般而言，口服和胃腸外劑量將為每天0.1~1,000 mg總活性成分。本
- 20 文使用的術語“治療有效量”是指治療劑治療或預防通過施用本發明組合物可治療的疾病的量。該量是在組織系統、動物或人類中足以表現出可檢測的治療、預防或改善反應的量。該效應可包括例如治療或預防本文列出的疾病。受治療者的精確有效量將取決於受治療者的大小和健康、被

治療的疾病的性質和程度、治療醫生(研究人員、獸醫師、醫治醫生或其他的臨床醫師)的建議、和給藥所選擇的治療劑或治療劑組合。因此，預先規定精確的有效量是無用的。術語“藥學上可接受的鹽”是指那些鹽，其在合理的醫學判斷範圍內，適合用於接觸人和低等動物的組織而沒有過分毒性、刺激、和過敏反應等，並具有合理的利益/風險比。藥學上可接受的鹽是本領域眾所周知的。可在最後分離和純化本發明化合物時原位製備藥學上可接受的鹽，或通過用藥學上可接受的無毒的鹼或酸(包括無機或有機鹼和無機或有機酸)與它們反應而分別製備藥學上可接受的鹽。本文使用的術語“治療”是指哺乳動物優選為人的病症或疾病的任何處理，包括：(1)在易患所述疾病但還未診斷患有該疾病的受治療者中預防疾病或病症發生，(2)抑制疾病或病症，即阻止其發展，(3)緩解疾病或病症，即使病症退化，或(4)停止疾病的症狀。本文使用的術語“醫學治療”有意包括對人或其他哺乳動物的體內或離體進行的預防、診斷和治療方案。本文使用的術語“受治療者”是指動物，優選哺乳動物，最優選人，其一直為治療、觀察或實驗的物件。

【實施方式】

20 實施例

實施例 1：分析方法

液相色譜法-質譜法 (LC-MS)

LC-MS系統由2個Perkin elmer系列200微量泵組成。該泵通過與Gilson 215自動進樣器連接的50 µl T形混合器彼

此連接。該方法如下：

	步驟	總時間	流速($\mu\text{l}/\text{min}$)	A(%)	B(%)
	0	0	2000	95	5
	1	1.8	2000	0	100
5	2	2.5	2000	0	100
	3	2.7	2000	95	5
	4	3.0	2000	95	5

A= 含有 0.025% HCOOH 和 10mmol NH_4HCOO pH= +/- 3 的 100% 水

10 B=含有 0.025% HCOOH 的 100% ACN

自動進樣器具有 2 μl 的注射環。將自動進樣器連接到具有 3 μm 顆粒的 Waters Atlantis C18 30*4.6 mm 柱。將該柱在 40°C Perkin Elmer 系列 200 柱加熱爐中熱固定。用 2.7 μl 的 flowcel 將該柱連接到 Perkin Elmer 系列 200 UV 計量器。將波
 15 長設定在 254 nm。將 UV 計量器連接到 Sciex API 150EX 質譜儀。質譜儀具有以下參數：掃描範圍：150-900 a.m.u.；極性：陽性；掃描方式：剖面；解析度 Q1：UNIT；步長 0.10 a.m.u.；每次掃描時間：0.500 sec；NEB: 10；CUR: 10；IS: 5200；TEM: 325；DF: 30；FP: 225 和 EP: 10。將光散射探測
 20 器連接到 Sciex API 150。光散射探測器為 Sedere Sedex 55，在 50°C 和 3 巴 N_2 下操作。整個系統通過 G3 powermac 控制。

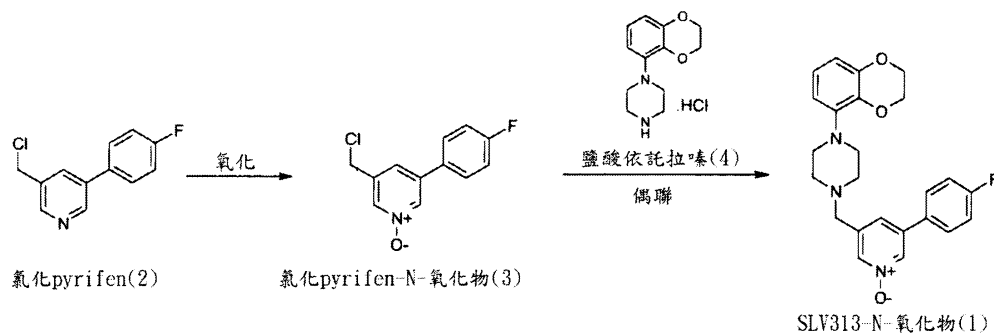
實施例 2：具體化合物的合成

打算將下面描述了其合成的具體化合物用來更詳細地進一步舉例說明本發明，因此不認為它們以任何方式限制

本發明的範圍。本領域技術人員根據本文公開的本發明的說明和實踐將會明白本發明其他的實施方案。因此，有意將本說明書和實施例考慮為僅僅是示例性的。

1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌啶，化合物1，SLV313的‘吡啶N-氧化物’。

方案1中概述了1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌啶(1)的合成。氯化pyrifen(2)N-氧化提供氯化pyrifen-N-氧化物(3)，用依託拉啖(4)與其偶聯，得到預期的N-氧化物：



方案 1

步驟1：用H₂O₂氧化氯化pyrifen：

將4.66 g (21.0 mmol)的3-(氯甲基)-5-(4-氟苯基)吡啶(氯化pyrifen，(2)，可如EP 0 908 458中描述的獲得)、70 ml的醋酸、和6 ml的35% H₂O₂的混合物加熱至70°C。反應95小時後，加入另外一部分的2 ml 的35% H₂O₂。70°C下攪動另外的23小時，隨後再加入額外量的2 ml 的35% H₂O₂。將反應混合物在70°C下再攪動過夜。使用旋轉式蒸發器濃縮

反應混合物至棕色油。將殘留物溶解在100ml的二氯甲烷中。加入50 ml的10%碳酸鈉水溶液，隨後分離層。用100ml的二氯甲烷和50 ml的二氯甲烷分別萃取有機層。使用旋轉式蒸發器在減壓下將合併後的有機層濃縮。使用PrepHPLC
5 (Inertsil ODS-3柱，洗脫劑梯度從10/90%乙腈/水至90/10%乙腈/水，包含0.1% HCOOH)純化該粗制產物，得到相應的N-氧化物1.48 g (29 mmol，30%產率)。

步驟1^a：用間氯過苯甲酸(mCPBA)氯化氯化pyrifen(2)
將1.11 g的mCPBA在20 ml的DCM中攪動。將1.0 g的氯
10 化pyrifen(2)溶解在20 ml的DCM中，室溫攪動下向m-CPBA溶液中加入此黃色溶液。將澄清的黃色溶液攪動90分鐘，此後加入另外的0.55 g的m-CPBA。再繼續攪動一小時，加入25 ml水和1 g NaHCO₃後，將反應混合物攪動10分鐘。分離層，加入10 ml水和2 ml 2N NaOH。攪動後，分離層，並
15 用EtOAc萃取水層。將合併後的有機層用水洗滌，濃縮至幹，提供橙色固體的相應N-氧化物0.98 g (91% c/c)。

以較大規模，合成如下進行：

將192 g (0.745 摩爾)的3-(氯甲基)-5-(4-氟苯基)吡啶(2)的單鹽酸鹽混懸於1 l 的DCM中。加入140 g的NaHCO₃，隨
20 後定量加入2升的水15分鐘。將239 g的mCPBA(1.25當量)在1350 ml的DCM中攪動，並將該溶液滴加到在DCM/水中的氯化pyrifen混懸液中20分鐘。將澄清的黃色溶液攪動90分鐘。分離層。用335 ml的DCM萃取水層。將合併後的有機層用1675 ml水和670 ml 2N NaOH的混合物萃取。分離

層，隨後用 670 ml 的 DCM 萃取水層。通過蒸餾除去大約 2.4l 的 DCM。加入 2.7l 的 MtBE (甲基叔丁醚)，導致該產物結晶。蒸餾出 2.5l 的 DCM/MtBE 混合物。30 分鐘期間將混合物冷卻至 5°C 並在此溫度攪動 30 分鐘。通過過濾分離出固體物質，

5 提供白色結晶的相應 N-氧化物 161 g (91 %)。

步驟 2: 氯化 pyrifen N-氧化物 (3) 與依託拉吡 (4) 的偶聯:

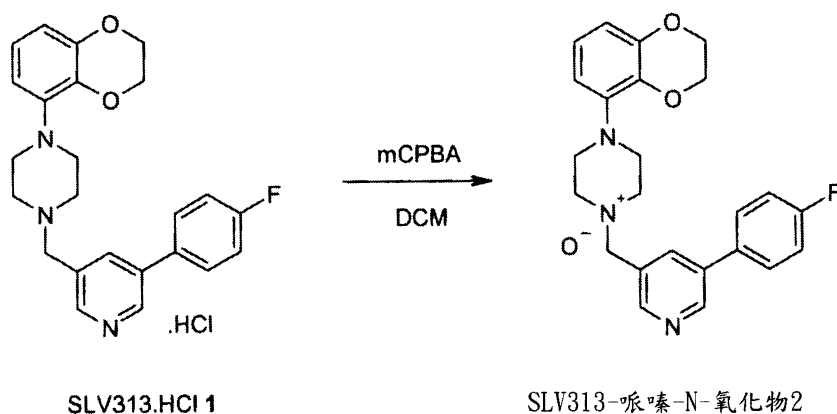
向 1.48 g (6.23 mmol) 氯化 pyrifen N-氧化物 (3)、1.63 g (1.0 當量) 的鹽酸依託拉吡 (4) (可如 EP 0 189 612 中描述的獲得)、1.04 g (1.2 當量) 的碳酸鉀和 27.5 ml 2-丁酮的混懸液中
10 加入 1.5 ml 水。將該混合物加熱至回流 (74°C) 20 小時。冷卻至室溫，隨後加入 27.5 ml 的水。所有物質溶解。分離層。水層用 45 ml 的 2-丁酮萃取兩次，隨後用 30 ml 水洗滌合併後的有機層。使用旋轉式蒸發器濃縮合併後的有機層。使用 PrepHPLC (Inertsil ODS-3 柱，洗脫劑梯度從 10/90% 乙腈/水
15 至 90/10% 乙腈/水，含有 0.1% HCOOH) 純化該粗制產物，得到 1.83 g (4.34 mmol, 70% 產率) 的相應 SLV313-N-氧化物：
1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌啶 M.p. (DSC): 171°C。

以較大規模，合成如下進行：

20 向攪動的 155 g (652 毫摩爾) N-氧化物 (3)、167.5 g (1 當量) 的鹽酸依託拉吡 (4)、108.2 g (781 毫摩爾) 粉末狀碳酸鉀和 2.5l 的 2-丁酮的混懸液中加入 155 ml 水。將該混合物回流 (76°C) 3 小時。將該混合物冷卻至約 50°C，在此溫度下用 500 ml 水萃取三次。將合併後的水層用 200 ml MEK 萃取。

合併有機層，並蒸溜出1.6 l的2-丁酮。將該混合物冷卻至0℃。該溶液在35℃播晶種。在0℃將得到的混懸液攪動30分鐘。通過過濾分離出固體物質，提供257.3 g (94%)的粗制SLV313-N-氧化物。480 g的粗制N-氧化物從3.5 l EtOAc中重結晶，生產出404 g (84 %)的1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌啶(化合物1)。M.p. (DSC) : 171℃。

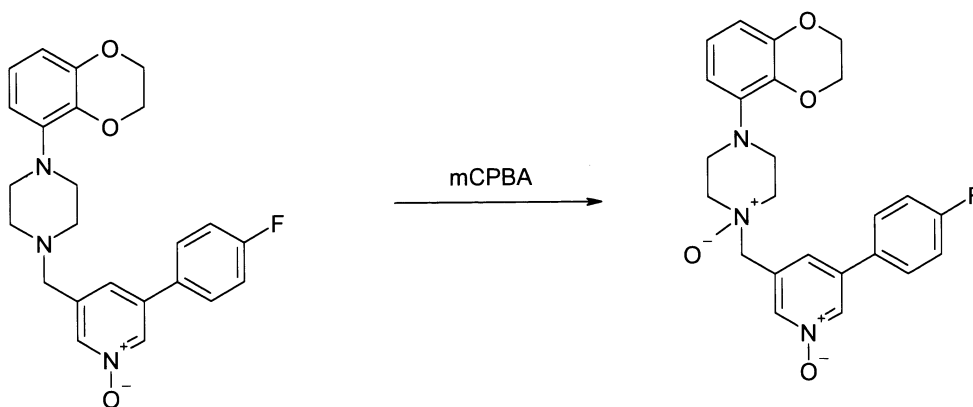
1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]-甲基]-4-氧化-哌啶，化合物2，SLV313的‘哌啶-N-氧化物’。



將4.4 g (10毫摩爾)的1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]甲基]-哌啶單鹽酸鹽(SLV313.HCl, 1)懸浮於25 ml DCM中。加入42 ml的5%碳酸氫鈉溶液。將3.08 g(1.25當量)的mCPBA溶解在20 ml DCM中。在1分鐘期間，向攪動的SLV313在DCM/水中的混懸液中加入此溶液。室溫下將該混合物攪動2.5小時。分離層。用10 ml的EtOAc萃取水層。將合併後的有機層用25 ml

水和 10 ml 2N NaOH 萃取。將有機層濃縮至乾。將粗制產品 (2.83 g) 從 40 ml 乙腈中結晶。通過過濾分離出固體物質。乾燥 (50°C, 真空) 後, 得到 1.63 g (39%) 白色的 1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]-甲基]-4-氧化-哌啶, 化合物 2, M.p. (DSC): 181°-182°C。

4-(2,3-二氫-苯並[1,4]二噁英-5-基-1-[5-(4-氟苯基)-1-氧基-吡啶-3-基甲基]-哌啶-1-氧化物, 化合物 3, SLV313 的‘雙-N-氧化物’。



10

將 0.5 g (1.19 mmol) 的 1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌啶, SLV313 的‘吡啶N-氧化物’, 懸浮於 40 ml 丙酮中。加入 0.32 g (1.85 mmol) mCPBA。室溫下將澄清的溶液攪動 30 分鐘。在真空中濃縮此混合物, 通過矽膠色譜法 (DMA 1) 將殘留物純化, 生產出 0.26 g (50%) 的 4-(2,3-二氫-苯並[1,4]二噁英-5-基-1-[5-(4-氟苯基)-1-氧基-吡啶-3-基甲基]-哌啶-1-氧化物, 化合物 3。M.p.: 170-173°C。

類似地, 可以合成具有式 (a) 的其他化合物的 N-氧化物。
特定合成過程的選擇取決於本領域技術人員已知的因

20

素，例如官能團與所使用試劑的相容性、使用保護基團的可能性、催化劑、活化和偶合試劑、和被製備的最終化合物中存在的最後結構的特徵。

實施例 3：動物研究中使用的製劑

- 5 供口服(p.o.)給藥：向玻璃管中期望量(0.5-5 mg)的固體測試化合物中，加入一些玻璃珠，將該固體通過渦旋2分鐘磨細。加入1 ml的溶於水中的1%甲基纖維素和2% (v/v)泊洛沙姆 188(Lutrol F68)的溶液後，通過渦旋10分鐘將化合物混懸。調節pH至7。通過使用超聲浴進一步將混懸液中餘下
- 10 的顆粒混懸。

供靜脈內(i.v.)給藥：將化合物溶解在生理鹽水(0.9% NaCl)並調節pH至7。

實施例 4：藥理學方法

- 體外對神經遞質受體的親和力：使用廣為引證的標準
- 15 程序，通過CEREP (128, rue Danton, 92500 Rueil-Malmaison, 法國) 或者以 Solvay Pharmaceuticals B.V. (C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, 荷蘭)，獲得下面所收集的結合數據。例如對多巴胺D₂和5-HT_{1A}受體的親和力，分別按照Creese (1997)和Gozlan (1983)所述測量。

- 20 體外(拮抗)激動的活性：分別根據Solomon (1974)和Weiss (1985)所述的方法，在表達這些克隆受體的CHO細胞系中通過腺苷酸環化酶的生成，測量了在人D₂受體和5-HT_{1A}受體上的體外(拮抗)激動的活性。

根據Berendsen (1989)所述的方法，測量了下唇退縮(一

種5-羥色胺5-HT_{1A}受體激動活性的體內動物模型)；根據Costall (1978)所述的方法，測定了阿撲嗎啡誘導的小鼠攀緣行為(一種多巴胺D₂受體拮抗活性的體內動物模型)。

本發明通式(a)化合物的N-氧化物及其藥理學上可接受的鹽為其母體化合物的替代物或前體藥物，具有多巴胺D₂受體拮抗活性和5-HT_{1A}受體劑激動活性。它們可用於治療由多巴胺能或者由5-羥色胺能系統的紊亂所引起的中樞神經系統的病變或疾病，例如：帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。

實施例 5：藥理學試驗結果

表 1: SLV313 和其吡啶 N-氧化物在體外和體內的藥理學					
體外受體親和力			SLV313	吡啶 N-氧化物	哌啶 N-氧化物
受體	物種	放射性配體	K _i (nM)	K _i (nM)	K _i (nM)
多巴胺-D ₁	人	[³ H]-SCH 23390	> 10,000	> 10,000	
多巴胺-D ₂	人	[³ H]- 螺哌隆	4	5	> 1,000
多巴胺-D ₃	人	[³ H]- 螺哌隆	4	8	
多巴胺-D ₄	人	[³ H]- 螺哌隆	10	20	
5-羥色胺-5-HT _{1A}	人	[³ H]-8-OH-DPAT	0.8	0.4	25
5-羥色胺-5-HT _{1D}	牛	[³ H]-5-羥色胺	13,000	4,000	
5-羥色胺-5-HT _{2A}	人	[³ H]- 酮色林	250	500	
5-羥色胺-5-HT _{2C}	人	[¹²⁵ I]-DOI	> 1,000	> 10,000	
5-羥色胺-5-HT ₃	大鼠	[³ H]-GR 38032F	> 1,000	> 10,000	
5-羥色胺-5-HT ₄	人	[³ H]-GR 113808	> 1,000	> 10,000	
5-羥色胺-5-HT ₆	人	[³ H]-LSD	> 1,000	> 10,000	
5-羥色胺-5-HT ₇	人	[³ H]-LSD	63	100	
5-HT 重攝取	人	[³ H]- 帕羅西汀	> 1,000	320	
α ₁ -腎上腺素能	大鼠	[³ H]- 哌唑啉	500	1,000	
α ₂ -腎上腺素能	大鼠	[³ H]-RX 821002	> 1,000	630	
組胺-H ₁	人	[³ H]- 美吡拉敏	> 1,000	> 10,000	
毒蕈碱-M ₁	人	[³ H]- 哌噻西平	> 10,000	> 10,000	
毒蕈碱-M ₄	人	[³ H]-4-DAMP	> 1,000	> 10,000	
毒蕈碱-M ₅	人	[³ H]-4-DAMP	> 1,000	> 10,000	
μ-鴉片製劑	大鼠	[³ H]-DAMGO	8,000	3,200	
體外的功能受體活性			SLV313	吡啶 N-氧化物	哌啶 N-氧化物
激動人 5-HT _{1A} 受體, pEC ₅₀ =			8.9	8.8	
拮抗人 D ₂ 受體, pA ₂ =			9.3	9.2	
體內的藥理學			SLV313	吡啶 N-氧化物	哌啶 N-氧化物
拮抗阿撲嗎啡誘導的攀緣：ED ₅₀ =			0.5 mg/kg p.o.	0.9 mg/kg p.o.	0.3 mg/kg p.o.
下唇退縮：ED ₅₀ =			2.3 mg/kg p.o.	3.0 mg/kg p.o.	10 mg/kg p.o.

顯而易見地，SLV313和其吡啶N-氧化物在體外以及體內的藥理學特性是相同的。相對於那些化合物，哌啶N-氧化物

在體外幾乎無活性，但在體內等效。一種原型前體藥物。

個別地給小鼠(每個時間點3只動物)施用(靜脈內(i.v.)或者口服(p.o.))SLV313和其吡啶N-氧化物，此後通過LC-MS(參見上述方法)分析其血樣的SLV313和其吡啶N-氧化物。數據取平均數(n=3)，並收集在表2中。

表 2: SLV313 和其吡啶 N-氧化物的血漿濃度			
給藥		血液中分析的	
	時間 (h)	SLV313 [ng/ml]	吡啶 N-氧化物[ng/ml]
SLV313 0.5 mg/kg i.v.	0.17	113	0.58
	0.5	92	0.91
	1	49	0.44
	3	11	0
	7	2	0
	24	0	0
吡啶 N-氧化物 0.5 mg/kg i.v.	0.17	1.9	264
	0.5	1.1	114
	1	0.6	31
	3	0	0.8
	7	0	0
	24	0	0
SLV313 5 mg/kg p.o.	0.17	182	3.1
	0.5	117	3.8
	1	157	3.3
	3	45	1.1
	7	14	0.6
	24	0	0
吡啶 N-氧化物 5 mg/kg p.o.	0.17	1.0	222
	0.5	1.5	316
	1	1.3	80
	3	2.8	45
	7	2.3	11
	24	0	0

當給小鼠(i.v或p.o.)施用時，SLV313最低程度(marginal

extend)被代謝為其吡啶N-氧化物：其濃度從不超過母體化合物濃度的1~2%。當施用N-氧化物本身時，它僅在非常小的程度(小於1%)上被還原為其母體化合物。

在小鼠中，吡啶N-氧化物為SLV313的替代物，而不是其前體藥物。

個別地給小鼠(每個時間點3只動物)施用(靜脈內(i.v.)或者口服(p.o.))SLV313和其哌啶N-氧化物，此後通過LC-MS(參見上述方法)分析其血樣的SLV313和其哌啶N-氧化物。數據取平均數(n=3)，並收集在表3中。

表3: SLV313和其哌啶N-氧化物的血漿濃度			
給藥		血液中分析的	
		時間 (h)	
		SLV313 [ng/ml]	哌啶-N-氧化物[ng/ml]
SLV313 0.5 mg/kg i.v.	0.17	113	0
	0.5	92	0
	1	49	0
	3	11	0
	7	2	0
	24	0	0
哌啶-N-氧化物 0.5 mg/kg i.v.	0.17	52	91
	0.5	29	10
	1	16	2
	3	4	0
	7	1	0
	24	0	0
SLV313 5 mg/kg p.o.	0.17	182	0
	0.5	117	0
	1	157	0
	3	45	0
	7	14	0
	24	0	0
哌啶-N-氧化物 5 mg/kg p.o.	0.17	10	28
	0.5	51	14
	1	79	6
	3	72	0
	7	23	0
	24	0	0

當給小鼠(i.v或p.o.)施用時，SLV313不被代謝為其哌啡-N-氧化物。當施用哌啡-N-氧化物本身時，半小時內其血漿中濃度超過母體分子的濃度。哌啡-N-氧化物顯然是SLV313的前體藥物。

- 5 個別地給小鼠(每個時間點3只動物)施用(靜脈內(i.v.)或者口服(p.o.))SLV313和其哌啡N-氧化物，此後通過LC-MS(參見上述方法)分析其腦中的SLV313和其哌啡N-氧化物。數據取平均數(n=3)，並收集在表4中。

表4: SLV313和其哌啡N-氧化物的腦濃度			
給藥		腦中分析的	
	時間(h)	SLV313 [ng/g]	哌啡-N-氧化物 [ng/g]
哌啡-N-氧化物0.5 mg/kg i.v.	0.17	77	3.1
	0.5	65	4.4
	1	49	0
	3	12	0
	7	4	0
	24	0	0
哌啡-N-氧化物 5 mg/kg p.o.	0.17	13	2.9
	0.5	138	2.6
	1	145	0
	3	145	0
	7	48	0
	24	0	0

- 10 當給小鼠(i.v或p.o.)施用時，腦中幾乎不能檢測到哌啡-N-氧化物，但母體化合物SLV313的存在是顯然的。

分佈容積

分佈容積(VD)，也被稱為‘表觀分佈容積’，為藥理學的術語，口服或胃腸外用藥後用於定量藥物在全身的分

佈。其被定義為所述量的藥物均勻分佈在其中以產生所觀測到的濃度時需要的容積(Widmark, 1919)。

使用本領域中眾所周知的標準程序，測量了小鼠中SLV313和其吡啶N-氧化物的分佈容積：

化合物	V _D (升/每千克)	V _D (70 kg人的平均值)
SLV313	5	350 L
SLV313-吡啶-N-氧化物	1	70 L

5

根據以上給出的數據，直接明顯的是，SLV313的分佈容積比其吡啶N-氧化物的分佈容積高五倍。

分佈容積不是生理學容積，而是體內藥物總量和其血漿中濃度的比。一般公認，物種間的分佈容積大致相同，
10 這使之成為一種當在實驗動物中測量時，對人具有高度預測性價值的參數。

數值350 L (體重70 kg人平均計算的)遠遠大於該人的身體容積，表明化合物必須廣泛地分佈到組織中，留下血漿中低濃度。SLV313的吡啶N-氧化物在體重70 kg人中所計
15 算的分佈容積為70 L，表明非常限制於總身體水的分佈。

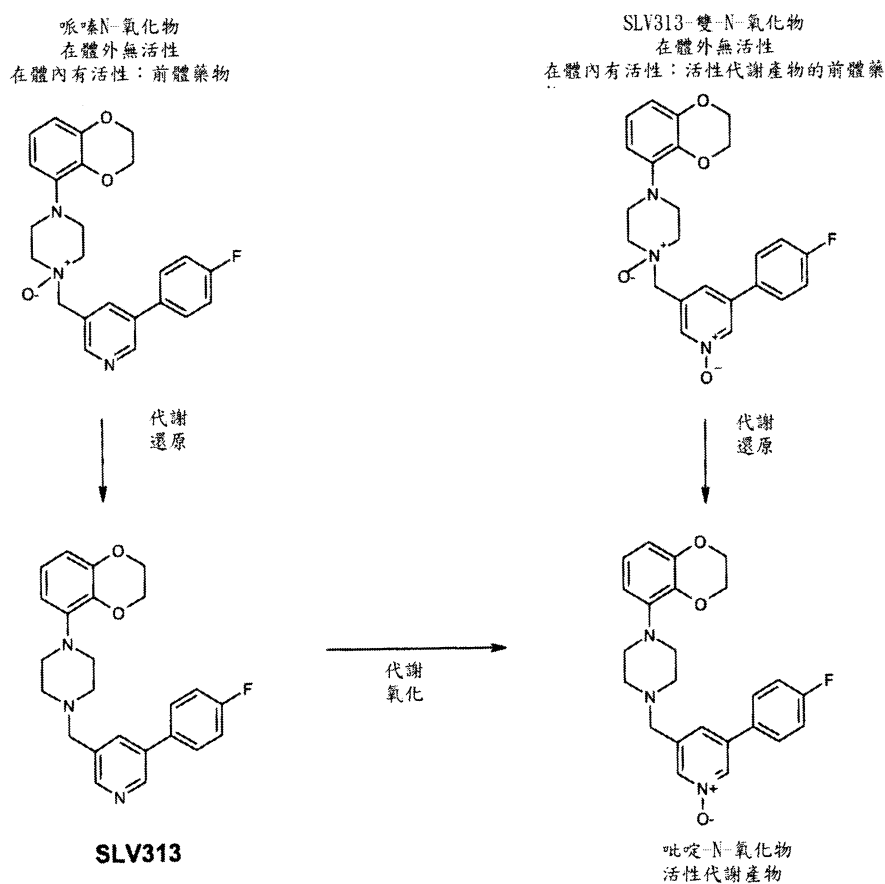
分配係數

通過本領域中眾所周知的方法，計算和測定(在pH 7.0時)SLV313和其N-氧化物的分配係數(log P)。

化合物	分子量	ALog P (計算值)	Log P (實驗值)
SLV313	405.5	3.9	3.6
SLV313-吡啶-N-氧化物	421.5	3.1	2.6
SLV313-哌啶-N-氧化物	421.5	3.1	1.7
SLV313-雙-N-氧化物	437.5	2.2	

顯然地，SLV313的N-氧化物比其母體化合物具有更低親脂性。當以相等劑量口服給予時，這些N-氧化物將比SLV313進入血流更慢，並且它們的峰濃度將比用SLV313後所觀測到的濃度更低。

- 5 以下方案顯示本發明：式(a)的化合物之一SLV313的不同N-氧化物。‘哌啶N-氧化物’(不是作為代謝產物被發現)事實上在體外無活性，但在口服給藥後迅速地還原為母體分子SLV313。‘吡啶N-氧化物’(人體內代謝產物)具有與母體化合物的藥理特性緊密相配的藥理學特性。它是活性代謝物。
- 10



類似地，可發現SLV313-雙-N-氧化物(吡啶N-氧化物的吡啶N-氧化物)在體外無活性，但等效於其對應的母體分子：吡啶N-氧化物。此‘雙-N-氧化物’為活性代謝物的前體藥物。

5 實施例 6：藥物製劑

為了臨床使用，將式(a)化合物的N-氧化物配製成藥物組合物，該藥物組合物是本發明重要的和新的實施方案，因為它們含有這些化合物，更特別地含有本文公開的具體化合物。可以使用的藥物組合物的類型包括但不限於為：

- 10 片劑、咀嚼片、膠囊(包括微囊)、溶液、腸胃外溶液、軟膏(乳劑和凝膠劑)、栓劑、混懸液、和本文公開的或本領域技術人員根據本說明書和本領域一般知識顯而易見的其他類型。此組合物經口、靜脈內、皮下、氣管、支氣管、鼻內、肺、經皮膚、頰、直腸、腸胃外或其他途徑給予而使用。
- 15 藥物製劑含有與藥學上可接受的輔劑、稀釋劑和/或載體混合的至少一種式(a)化合物。活性成分的總量適合為該製劑的約0.1% (w/w)至約95% (w/w)，合適地為0.5%~50% (w/w)和優選為1%~25% (w/w)。

- 借助於通常的方法，使用輔助物質例如液體或固體，
- 20 粉末狀成分，例如藥學常用的液體或固體填充劑和膨脹劑，溶劑，乳化劑，潤滑劑，調味劑，著色劑和/或緩衝物質，可使本發明化合物形成適合給藥的形式。經常使用的輔助物質包括碳酸鎂、二氧化鈦、乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇和其他的糖或糖醇、滑石粉、乳蛋白質、明膠、澱

粉、支鏈澱粉、纖維素和其衍生物、動物和植物油(例如魚肝油、向日葵油、花生油或芝麻油)、聚乙二醇和溶劑(例如無菌水和單-或多元醇例如甘油)、以及崩解劑和潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯富馬酸鈉和聚乙二醇蠟。然

5 後可以將此混合物加工成顆粒或壓成片。

在混合形成製劑前，活性成分可以分別地與其他非活性成分預混合。在與非活性成分混合形成製劑前，活性成分也可以相互混合。

可以用含有本發明的活性成分、植物油、脂肪、或其
10 他適合於軟明膠膠囊的載體的混合物的膠囊製備軟明膠膠囊。硬明膠膠囊可以含有活性成分的顆粒。硬明膠膠囊也可以含有活性成分以及固體粉末狀成分例如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、土豆澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠。可以製備用於直腸給藥的以下形式的劑
15 量單位：(i) 栓劑形式，其含有與中性脂肪基質混合的活性物質；(ii) 明膠直腸用膠囊的形式，其含有與植物油、石蠟油或其他適合於明膠直腸用膠囊的載體混合的活性物質；(iii) 預先製成的微灌腸劑形式；或(iv) 用於在即將施用前用適當溶劑重建的幹微灌腸製劑形式。

20 液體製劑可以製備成糖漿劑、酏劑、濃縮的滴劑或混懸液形式，例如包含活性成分和剩餘物(例如由糖或糖醇和乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物組成)的溶液或混懸液形式。如果想要，這樣的液體製劑可以包含著色劑、調味劑、防腐劑、糖精和羧甲基纖維素或其他的增稠

劑。液體製劑也可以製備成在使用前用適當溶劑重建的乾粉形式。供腸胃外施用的溶液可以製備成藥學上可接受的溶劑中的本發明製劑的溶液。這些溶液也可以含有穩定成分、防腐劑和/或緩衝成分。供腸胃外施用的溶液也可以製備成在使用前用適當溶劑重建的乾製劑。

根據本發明也提供用於醫學治療中的製劑和‘套件的藥盒’，其包含一個或多個裝有本發明藥物組合物的一種或多種成分的容器。與這些容器伴隨的可以是各種書面材料例如使用說明書，或管理藥物產品的製造、使用或銷售的政府機構規定形式的通知，此通知反映該機構批准製造、使用、或銷售，用於人或獸醫施用。還提供本發明的製劑在製備藥物中的用途，該藥物用於治療其中需要或期望拮抗多巴胺D₂受體和/或激活5-HT_{1A}受體劑的病況，和醫學治療的方法，其包含給患有或易患其中需要或期望拮抗多巴胺D₂受體和/或激活5-HT_{1A}受體劑的病況的患者，施用治療有效總量的至少一種式(a)化合物(或者原樣，或者為前體藥物時，給藥後)。

參考文獻

- Berendsen 等, Pharmacol. Biochem. Behav. 33, 821-827, 1989。
- Bickel, M.H.,: “The pharmacology and Biochemistry of N-oxides”, Pharmacol. Reviews, 21(4), 325 – 355, 1969。
- Costall, B., Naylor, R.J. 和 Nohria, V., ‘Differential actions of typical and atypical agents on two behavioural effects of apomorphine in the mouse’, Brit J Pharmacol, 63: 381-382, 1978。

Creese I, Schneider R 和 Snyder S.H., '[³H]-Spiroperidol labels dopamine receptors in rat pituitary and brain', Eur. J. Pharmacol, 46, 377-381, 1997

Gozlan H, El Mestikawy S., Pichat L., Glowinsky J. 和

- 5 Hamon, M., "Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand ³H-PAT", Nature, 305, 140-142, 1983。

Solomon, Y., Landos, C., Rodbell, M., "A highly selective adenylyl cyclase assay", Anal Biochem, 58, 541-548, 1974

- 10 Weiss, S., Sebben, M. 和 Bockaert, J.J., 'Corticotropin-peptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture', J Neurochem, 45, 869-874, 1985。
- 15 Widmark, E.P.M., 'Studies in the concentration of indifferent narcotics in blood and tissues', Acta Med. Scand., 52, 87-164, 1919。

引用的專利和專利申請:

EP 0 189 612。

EP 0 908 458。

20 【圖式簡單說明】

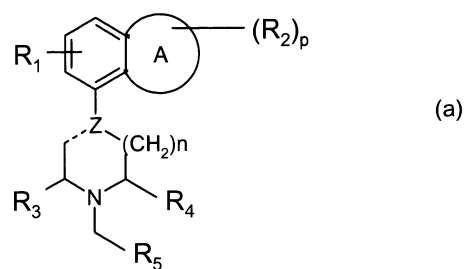
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明涉及某些吡啶基甲基哌啶和吡啶基甲基哌啶衍生物的N-氧化物(作為可替代物或作為它們各自母體化合物的“前體藥物”)、包含這些N-氧化物的藥物組合物、製備它們的方法和製備組合物的方法。本發明涉及具有式(a)的化合物的N-氧化物及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物：

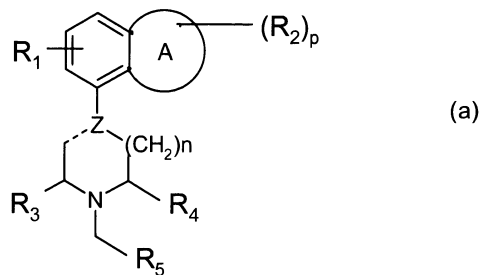


其中的符號具有說明書中給出的含義，並且其中氧化的氮原子可以是R₅的吡啶環中的氮原子，或哌啶環(當Z是碳時)中的氮原子或哌啶環(當Z是氮時)中的任意一個氮原子，或經由亞甲基與R₅連接的氮原子和R₅的吡啶環中的氮原子二者。

本發明也涉及這類N-氧化物和組合物的用途，尤其用於製備適用於治療由多巴胺能或者由5-羥色胺能系統的紊亂引起的中樞神經系統的病變或疾病，例如帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。

六、英文發明摘要：

The invention concerns N-oxides of certain pyridylmethylpiperazine and -piperidine derivatives as alternatives or as 'prodrugs' of their respective parent compounds, to pharmaceutical compositions containing these N-oxides, to methods for preparing them, and methods for preparing compositions. The invention relates to N-oxides of compounds having formula (a)

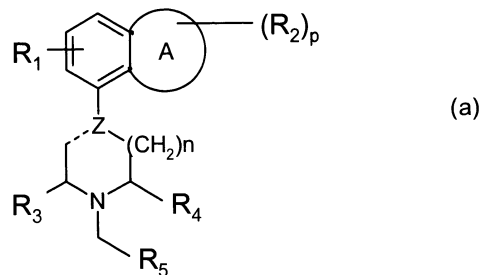


wherein the symbols have the meanings given in the description, and wherein the oxidized nitrogen atom may be the nitrogen atom in the pyridyl ring of R_5 , or the nitrogen atom in the piperidine ring (when Z is carbon) or either one of the nitrogen atoms in the piperazine ring (when Z is nitrogen), or both the nitrogen atom connected to R_5 via a methylene group, and the nitrogen atom in the pyridyl ring of R_5 , and tautomers, stereoisomers, pharmacologically acceptable salts, hydrates and solvates thereof.

The invention also relates to the uses of such N-oxides and compositions, particularly for the manufacture of a medicament useful in the treatment of affections or diseases of the central nervous system caused by disturbances in either the dopaminergic or serotonergic systems, for example Parkinson's disease, aggression, anxiety disorders, autism, vertigo, depression, disturbances of cognition or memory and in particular schizophrenia and other psychotic disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式(a)的吡啶基甲基哌啶和吡啶基甲基哌啶衍生物的N-氧化物，及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物：



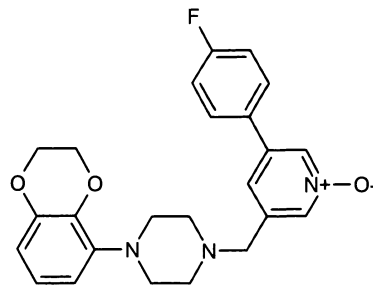
其中：

- A表示5-7個環原子的雜環基，其包含1~3個來自O、N和S的雜原子，
- R_1 是氫或氟，
- R_2 是 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基或氧代基團，並且p為0、1或2，
- Z表示碳或氮，當Z是氮時虛線為單鍵，並且當Z是碳時虛線為單或雙鍵，
- R_3 和 R_4 獨立地為氫或 C_{1-4} -烷基，
- n值為1或2，
- R_5 是在相對於亞甲基橋的間位被基團Y取代的2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，並且其任選地被 $(R_6)_q$ 取代，
- Y是苯基、呋喃基或噻吩基，該基團可以被羥基、鹵素、 CF_3 、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷基、氰基、氨基羰基、一-或二- C_{1-4} -烷基氨基羰基中的1-3個取代基取代，
- R_6 是鹵素、羥基、 C_{1-4} -烷氧基或 C_{1-4} -烷基，並且q為0、

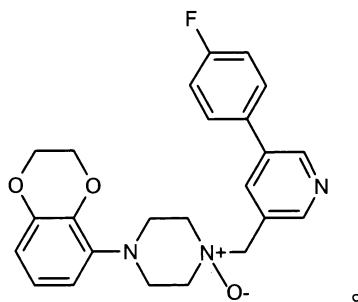
1、2或3，

其中氧化的氮原子可以是R₅的吡啶環中的氮原子，或哌啶環(當Z是碳時)中的氮原子或哌啶環(當Z是氮時)中的任意一個氮原子，或經由亞甲基與R₅連接的氮原子和R₅的吡啶環中的氮原子二者。

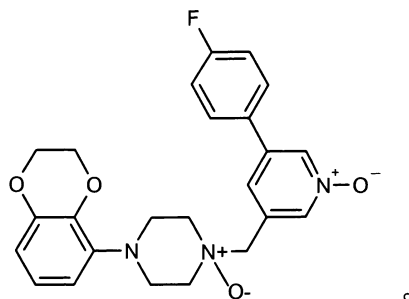
2. 如申請專利範圍第1項中要求保護的N-氧化物，其基本上不含3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌啶基]甲基]-5-(4-氟苯基)吡啶。
3. 如申請專利範圍第1項中要求保護的N-氧化物，及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物，其中氧化的氮原子是R₅的吡啶環中的氮原子。
4. 如申請專利範圍第1項中要求保護的N-氧化物，及其互變異構體、立體異構體、藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物，其中氧化的氮原子是經由亞甲基與R₅連接的氮。
5. 如申請專利範圍第1項的化合物，其為1-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-1-氧化-3-吡啶基]甲基]-哌啶，由下式表示：



6. 如申請專利範圍第5項的化合物，其基本上不含
3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌嗪基]甲
基]-5-(4-氟苯基)吡啶。
7. 如申請專利範圍第1項的化合物，其為1-(2,3-二氫-1,4-
苯並二噁英-5-基)-4-[[5-(4-氟苯基)-3-吡啶基]-甲基]-4-
氧化-哌啶，由下式表示：



8. 如申請專利範圍第7項的化合物，其基本上不含
3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌啶基]甲
基]-5-(4-氟苯基)吡啶。
9. 如申請專利範圍第1項的化合物，其為4-(2,3-二氫-苯並
[1,4]二噁英-5-基)-1-[5-(4-氟苯基)-1-氧基-吡啶-3-基甲
基]-哌啶-1-氧化物，由下式表示：

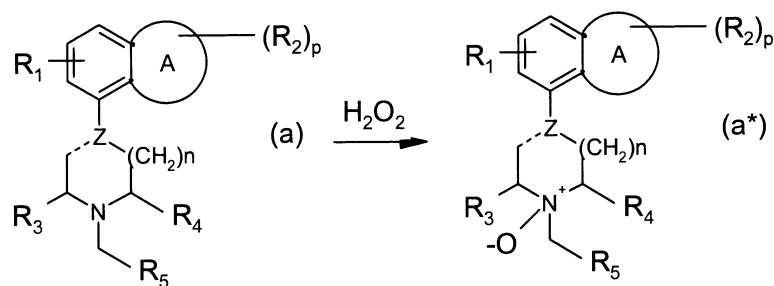


10. 如申請專利範圍第9項的化合物，其基本上不含
3-[[4-(2,3-二氫-1,4-苯並二噁英-5-基)-1-哌啶基]甲

基]-5-(4-氟苯基)吡啶。

11. 一種藥物，它包含如申請專利範圍第1-6項任何一項的化合物，或其藥理學上可接受的鹽、水合物和溶劑合物。
12. 一種藥物組合物，它除了包含藥學上可接受的載體和/或至少一種藥學上可接受的輔助物質之外，還包含藥理學活性量的申請專利範圍第1-10項任何一項的至少一種化合物，或其藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物，作為活性成分。
13. 一種組合藥物製劑，它包含(i)式(a)化合物的N-氧化物，或其藥理學上可接受的鹽、水合物或溶劑合物，和(ii)其他治療藥，同時、分開或按順序用於治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。
14. 如申請專利範圍第13項中要求保護的組合藥物製劑，其中所述的其他治療藥為SLV313。
15. 如申請專利範圍第1-10項任意一項中要求保護的化合物，其用於治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。
16. 一種如申請專利範圍第1-10項任意一項中要求保護的化合物用於製備藥物組合物的用途，該藥物組合物用於治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。

17. 一種治療需要該治療的人或動物患者中帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病的方法，其中該方法包括以治療有效量給予該患者申請專利範圍第1項中要求保護的式(a)化合物的N-氧化物。
18. 一種如申請專利範圍第13項中要求保護的組合製劑用於製備藥物組合物的用途，該藥物組合物用於治療帕金森氏病、攻擊行為、焦慮症、孤獨症、眩暈、抑鬱症、認知或記憶障礙，以及尤其是精神分裂症和其他精神疾病。
19. 一種製備申請專利範圍第1項中要求保護的化合物的方法，其特徵在於用過氧化氫氧化通式(a)的化合物，以生產出通式(a*)的化合物

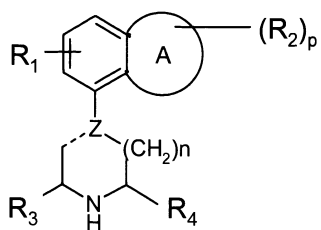


式中，所示符號具有申請專利範圍第1項中給出的含義。

20. 一種製備申請專利範圍第1項中要求保護的化合物的方法，其中將下列通式化合物氧化為其N-氧化物，優選使用過氧化氫或者間氯過苯甲酸：



其中‘Hal’表示鹵素並且R₅具有申請專利範圍第1項中給出的含義，然後與下列通式的化合物偶聯：



其中，所示符號具有申請專利範圍第1項中給出的含義，優選地在溫和鹼性條件下，例如在碳酸鉀存在下，在極性溶劑例如2-丁酮中，通過加熱混合物至回流溫度。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：