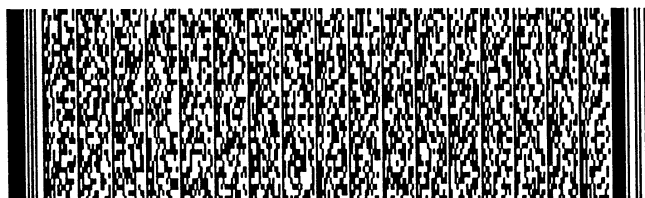


申請日期：	92-08-14	IPC分類 C07D 478/12 A61K 31/42 A61P 25/00
申請案號：	92122311	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200413393

一、 發明名稱	中 文	稠合之雜環異噁唑啉衍生物及其作為抗抑鬱劑之用途
	英 文	Fused heterocyclic isoxazoline derivatives and their use as anti-depressants
二、 發明人 (共6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. Edificio Johnson & Johnson, 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



92376(9 JANSSEN).ptd

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6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. Edificio Johnson & Johnson, 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)	

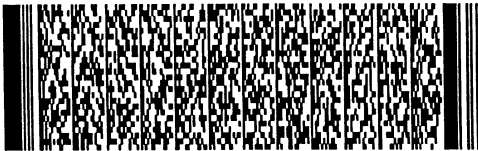


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(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6人)	姓 名 (中 文)	3. 巴喬斯
	姓 名 (英 文)	3. Jose Manuel Bartolome-Nebreda
	國 籍 (中 英 文)	3.
	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
	住 居 所 (英 文)	3. Edificio Johnson & Johnson, 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)	

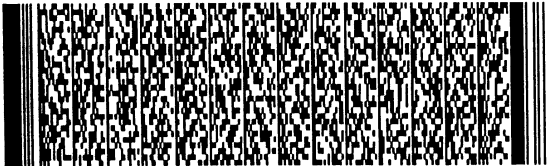


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(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6人)	姓 名 (中 文)	4. 符西歐 5. 巴瑪格
	姓 名 (英 文)	4. Francisco Javier Fernandez-Gadea 5. Margaretha Henrica Maria Bakker
	國 籍 (中 英 文)	4. 5.
	住居所 (中 文)	4. 西班牙馬德里市納西歐廣場艾斯翠大道5-7號 5. 德國艾爾斯市漢奈恩街16A號
	住居所 (英 文)	4. Edificio Johnson & Johnson, Paseo de las Doce Estrellas, 5-7, Campo de las Naciones, 28042 Madrid, Spain 5. 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)	

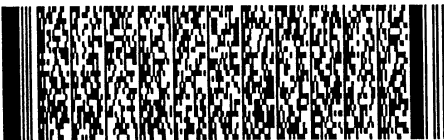


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(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6人)	姓 名 (中 文)	6. 梅安東
	姓 名 (英 文)	6. Antonius Adrianus Hendrikus Petrus Megens
	國 籍 (中 英 文)	6.
	住居所 (中 文)	6. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號
	住居所 (英 文)	6. 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) E02002/08/15 02078373.4

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：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐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：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (1)

本發明乃有關稠合之雜環異喹啉衍生物，詳言之，係經由雜環系雙環基團之 6 員環與該雜環系稠合之四氫吡喃異喹啉、六氫異喹啉吡啶、四氫硫代吡喃異喹啉及六氫苯并異喹啉衍生物以及其製法、包含彼等之醫藥組成物及其作為醫藥劑，特別是用於治療抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、帕金森氏症及體重失調症(包括神經性厭食症與暴食症)之用途。

本發明亦有關該等稠合雜環異喹啉衍生物與抗抑鬱劑、抗焦慮劑活性、抗精神病劑及抗帕金森氏症藥物之新穎組合。

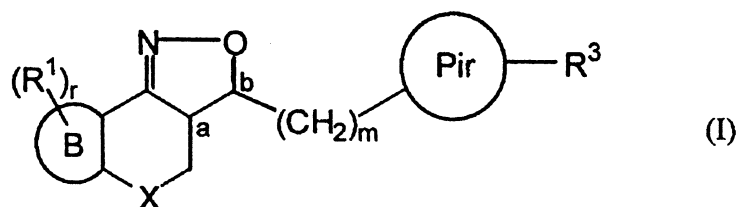
顯示抗抑鬱劑活性之四氫茶與莖滿衍生物係自 EP-361 577 B1 得知。彼等化合物為典型之具額外的 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性之單胺再攝取封阻劑，並顯示強抗抑鬱劑活性而無鎮靜劑之作用。

根據該項技藝之陳述，彼等化合物的問題為化合物會引致相當大的副作用，例如噁心嘔吐、興奮、心跳加速及性功能降低。再者，需要長時間，特別是 3-4 週，才開始反應。

本發明之目的在於提供新穎化合物以治療抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、精神分裂症及體重失調症，特別是不展現前述缺點之化合物。

本發明乃有關根據下式(I)之新穎之異喹啉衍生物

五、發明說明 (2)

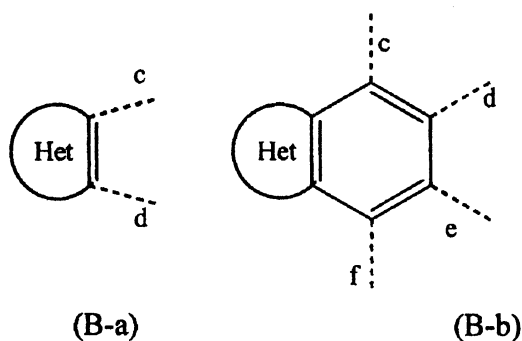


其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其 *N*-氧化物型，式中：

X 為 CH₂、N-R⁷、S 或 O；

5 R⁷ 係選自下述組群：氫、烷基、Ar、Ar-烷基、烷羰基、烷基氧羰基及單-與二-烷基胺羰基；

B 為根據式(B-a)或(B-b)之任一基團，視需要被 *r* 個 R¹ 基團取代，其利用(c,d)、(d,e)或(e,f)等結合鍵對之任一者與異噁唑啉基團稠合



式中

Het 為視需要經取代之 5 或 6 員雜環，係選自下述組群：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基與三唑基；

15 各 R¹ 係，各自獨立地，選自下述組群：氫、羥基、胺

五、發明說明 (3)

基、硝基、氰基、鹵基與烷基及，只有在 R^1 連接於 N -原子時，係進一步地選自下述組群：烷基氧烷基、烷基氧烷基氧烷基、烷基氧羰基烷基、甲醯基、烷羰基、烷基氧羰基、烷基氧烷基羰基及單-與二-烷基胺羰基；

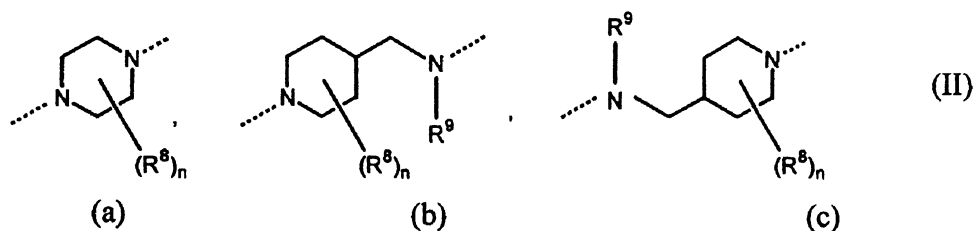
5

r 為 0 至 6 之整數；

a 與 b 為不對稱中心；

$(CH_2)_m$ 為具 m 個碳原子之直鏈烴鏈， m 為 1 至 4 之整數；

10 Pir 為根據式(II-a)、(II-b)或(II-c)之任一基團



視需要被 n 個 R^8 基團取代，其中：

各 R^8 係各自獨立地選自下述組群：羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基與烷基；

15 n 為 0 至 5 之整數；

R^9 係選自下述組群：氫、烷基與甲醯基；

R^3 代表視需要經取代之芳族同素環或雜環系連同具有 1 至 6 個原子長之視需要經取代及部分或完全氫化之烴鏈，該環系與該 Pir 基團連接及可含有一或多個選自

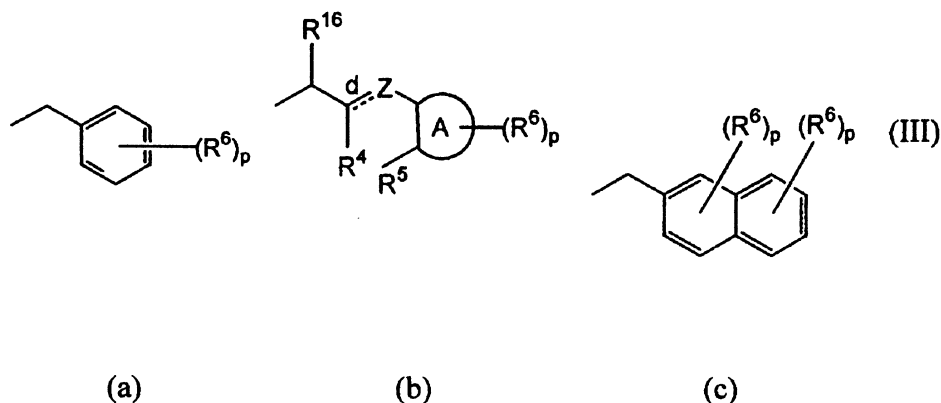
20 O、N 與 S 之雜原子；及

Ar 為苯基或萘基，視需要被一或多個鹵基、氰基、酮

五、發明說明(4)

基、羥基、烷基、甲醯基、烷氧基或胺基等基團取代。

更特別地，本發明係有關根據式(I)之化合物，其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其
5 N-氧化物型，其中 R^3 係根據式(III-a)、(III-b)或(III-c)之任一基團



式中：

d 在 Z 為選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-$
10 $\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 與 $-\text{SH}-$ 之組群之二價基團時係單鍵；在 Z 為具式 $=\text{CH}-$ 或 $=(\text{烷基})-$ 之三價基團時係雙鍵；

A 為 5 或 6 員芳族同素環或雜環，係選自下述組群：
15 苯基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噁二唑基與異噁二唑基；

p 為 0 至 6 之整數；

R^4 與 R^5 係，各自獨立地，選自下述組群：氫、烷基、
Ar、聯苯基、鹵基與氰基；或

五、發明說明(5)

R^4 與 R^5 可一起形成選自下述組群之二價基團 $-R^4-R^5-$ ：-
 CH_2 、 $=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、
 $=N-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2N(-烷基)-$ 、 $-N(-烷基)CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、
 $-NHCH_2-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH_2O-$ 與 $-OCH_2-$ ；

- 5 各 R^6 係，各自獨立地，選自下述組群：羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基、羧基、烷基、Ar、烷氧基、Ar-氧基、烷基羰氧基、烷基氧羰基、烷硫基、單-與二-
 (烷基)胺基、烷基羰胺基、單-與二-(烷基)胺羰基、
 單-與二-(烷基)胺基羰氧基、單-與二-(烷基)胺基烷氧
 10 基；或

兩個相鄰 R^6 基團可一起形成選自下述組群之二價基團-
 R^6-R^6- ： $-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$
 $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$
 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-$
 15 $CH=N-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、 $-CH=N-CH=CH-$ 、 $-$
 $N=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C(=O)-$
 $-C(=O)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(=O)-CH_2-$ 與 $-CH_2-CH_2-$
 CH_2-CH_2- 及

R^{16} 係選自下述組群：氫、烷基、Ar、Ar-烷基。

- 20 較佳為，本發明係有關根據式(I)之彼等化合物，其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其N-氧化物型，其中 $X = O$ ； $m = 1$ ；B係根據式(B-a)或(B-b)之基團；Pir係根據式(IIa)之基團，式中 $n = 0$ ； R^3 係根據式(III-a)、(III-b)或(III-c)之任一基團，式中 d 為雙鍵而

五、發明說明 (6)

Z 為具式=CH-或=C(烷基)-之三價基團；A 為苯環；R⁴ 為
 氫或烷基；R⁵ 與 R¹⁶ 各為氫；R⁶ 為氫或鹵基及 p = 1。

較佳為，本發明係有關根據式(I)之彼等化合物，其
 醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其
 5 N-氧化物型，其中 Het 係選自下述組群：吡啶基、噻吩基
 與吡咯基，各基團視需要於 N 原子上被選自下述組群之
 基團取代：氫、烷基、烷基氧烷基氧烷基、烷基氧羰基烷
 基、烷羰基、烷基氧羰基及烷基氧烷基羰基。

於本申請案之架構中，烷基係界定具有 1 至 6 個碳原
 10 子之直鏈或分支鏈飽和烴基團，例如甲基、乙基、丙基、
 丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、己基；或界
 定具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基團，例如環丙基、
 甲基環丙基、環丁基、環戊基與環己基。烷基之界定亦包
 含被一或多個鹵基、氰基、酮基、羥基、甲醯基或胺基等
 15 基團取代之烷基，例如羥烷基，特別是羥甲基與羥乙基，
 及多鹵基烷基，特別是二氟甲基與三氟甲基。

於本申請案之架構中，Ar 係視需要被一或多個鹵
 基、氰基、酮基、羥基、烷基、甲醯基、烷氧基或胺基等
 基團取代之苯基或萘基，例如 3-氟-苯基或 3-氟-萘基。

20 於本申請案之架構中，鹵基係通稱氟、氯、溴與碘。

醫藥上可接受之酸加成鹽係界定為包含根據式(I)化
 合物可形成之具治療活性之無毒酸加成鹽型。該鹽可利用
 以適當酸，例如，無機酸如氫鹵酸，特別是鹽酸、氫溴
 酸、硫酸、硝酸與磷酸；或有機酸例如乙酸、羥基乙酸、

五、發明說明(7)

丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺磺酸、柳酸、對胺基柳酸、帕馬酸(pamoic acid)等處理根據式(I)化合物之鹼型而獲得。

5 得。

含有酸性質子之根據式(I)之化合物亦可利用以適當有機與無機鹼處理而轉化成其具治療活性之無毒金屬或胺加成鹽型。適當鹼鹽型包含，例如，銨鹽、鹼金屬鹽與鹼土金屬鹽，特別是鋰、鈉、鉀、鎂與鈣鹽；與有機鹼形成之鹽，例如苺星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海布拉胺(hybramine)等鹽；及與胺基酸例如精胺酸與離胺酸形成之鹽。

相反地，該等鹽型可利用以適當鹼或酸處理而轉化成游離型。

15 本申請案架構中所用加成鹽一詞亦包括根據式(I)化合物以及其鹽可形成之溶劑化物，例如，水合物與醇合物。

根據式(I)之化合物之 N-氧化物型意欲包括其中一或數個氮原子被氧化成為所謂 N-氧化物之彼等式(I)化合物，特別是哌啶基團之一或多個氮被 N-氧化之 N-氧化物。

前文所用之「立體化學異構型」一詞界定式(I)化合物可具有的所有可能異構型。除非另行提及或指出，化合物之化學名稱表示所有可能立體化學異構型之混合物，該

五、發明說明(8)

混合物含有基礎分子結構的所有非鏡像異構物與鏡像異構物。詳言之，立體發生中心可具有 R-或 S-組態；二價環狀(部分)飽和基團上之取代基可具有順式或反式組態。含有雙鍵的化合物可於該雙鍵處具有 E 或 Z 立體化學性。

- 5 式(I)化合物之立體化學異構型顯然意欲涵蓋於本發明範圍之內。

根據 CAS 命名慣例，當分子內出現已知絕對組態的兩個立體發生中心時，指定編號最小之對掌中心(基準中心)使用 R 或 S 敘述符號(根據 Cahn-Ingold-Prelog 順序規則)。第二個立體發生中心之組態以相對敘述符號[R*,R*]或[R*,S*]表示，其中一直係以 R*具體指明基準中心，[R*,R*]表示具有相同對掌性之中心，[R*,S*]則表示對掌性不同之中心。例如，若分子中編號最小之對掌中心具有 S 組態而第二個中心為 R，則其立體敘述符號標明為 S-[R*,S*]。若係使用" α "與" β "：於編號最小的環系之不對稱碳原子上最優先取代基的位置總是任意地在由該環系決定的平均平面之" α "位置。該環系中其他不對稱碳原子上最優先取代基(根據式(I)化合物中之氫原子)的位置相對於該基準原子上最優先取代基的位置，若係在由該環系決定的平均平面之同側，則命名為" α "，若係在由該環系決定的平均平面之另一側，則命名為" β "。

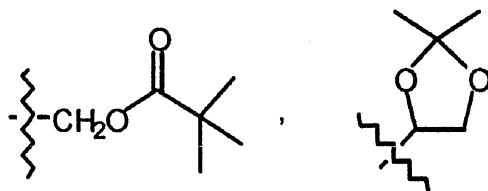
根據式(I)之化合物及一些中間化合物於其結構中具有至少兩個立體發生中心，於式(I)中分別以 a 與 b 表示。由於隨後合成三環系之合成途徑中，此二不對稱中心之組

五、發明說明 (9)

態 a 與 b 已預先決定，因此中心 a 之相對組態為 S*，中心 b 之相對組態為 R*。

本發明亦涵蓋根據本發明具藥理活性的化合物之衍生物(通常稱為「前驅藥物」)，其於活體內降解獲得根據本發明之化合物。前驅藥物相較於其降解獲得之化合物，通常(惟並非總是如此)對標的受體之效力較低。在所需化合物具有使其投與困難或不適合投與之化學或物理性質時，前驅藥物特別有用。例如，所需化合物可能僅微溶，難以通過黏膜上皮遞送，或可能具有不為所欲之短的血漿半衰期。有關前驅藥物之進一步討論見述於 Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176 及 *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473。

根據本發明之具藥理活性的化合物之前驅藥物型通常為其酸基被酯化或醯胺化之根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其 N-氧化物型。涵蓋於該等酯化酸基者為具式 $-\text{COOR}^X$ 之基團，其中 R^X 為 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或下列基團之一：



醯胺化之基團包括具式 $-\text{CONR}^Y\text{R}^Z$ 之基團，其中 R^Y 為 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基及 R^Z 為 $-\text{OH}$ 、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。

具有胺基之根據本發明之化合物可以酮或醛例如甲醛

五、發明說明 (10)

衍生化，形成曼尼希鹼(Mannich base)。此鹼於水性溶液中依一級動力學原理水解。

如下文所述程序製備之式(I)化合物可呈鏡像異構物之消旋混合物型予以合成，再依據技藝已知之解析程序彼此分離。式(I)之消旋化合物可與適當對掌酸反應，轉化成對應之非鏡像異構物鹽型。接著，將該非鏡像異構物鹽型，例如，藉由選擇或分級結晶法分離，利用鹼使其釋出鏡像異構物。分離鏡像異構物型式(I)化合物之替代方法包括使用對掌靜止相之液相層析法。該等純立體異構物型亦可衍生自適當起始物質之對應純立體異構物型，只要反應之進行具立體特異性。較佳為，如果需要特異性立體異構物，則應利用立體特異性製法合成該化合物。這些方法以使用純鏡像異構物型起始物質為有利。

根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其 N-氧化物型，令人驚奇地被證實具有選擇性血清素(5-HT)再攝取抑制劑活性結合額外之 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性，並顯示強抗抑鬱劑及/或抗焦慮劑活性及/或抗精神病劑及/或體重控制活性，而無鎮靜劑之作用。又，鑑於其選擇性血清素(5-HT)再攝取抑制劑以及 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性，根據本發明之化合物亦適用於治療及/或預防上述單獨一種活性或多種活性組合可具治療用途之病症。特別是根據本發明之化合物適用於治療及/或預防下述疾病：

五、發明說明 (11)

- 中樞神經系失調症，包括：
 - 情緒失調症，包括特別是重度憂鬱症、有或無精神病特徵之抑鬱、緊張性精神分裂症特徵、憂鬱症特徵、產後發作之非典型特徵及，於週期性發作之情形下，有或無季節模式、輕度憂鬱症、躁鬱症 I、躁鬱症 II、循環性情感失調症、再發性短期抑鬱症、混合型情感性疾病、其他未註明之躁鬱症、一般醫學狀況造成之情緒失調症、藥物引發之情緒失調症、其他未具體明示之情緒失調症、季節性情感失調症及經前焦躁症。
 - 焦慮症，包括驚恐症、懼曠症、未伴懼曠症之恐慌症、無恐慌症史之懼曠症、特定畏懼症、社會畏懼症、強迫症、創傷後壓力症、急性壓力症、廣泛性焦慮症、一般醫學狀況造成之焦慮症、藥物引發之焦慮症及其他未具體明示之焦慮症。
 - 結合抑鬱及/或焦慮之壓力相關性疾病，包括急性壓力反應、適應失調症(短期抑鬱反應、長期抑鬱反應、混合之焦慮與抑鬱反應、具有明顯的其他情緒障礙之適應失調症、具有明顯的行為障礙之適應失調症、具有情緒與行為混合型障礙之適應失調症、具有其他具體明示的明顯症狀之適應失調症)及對重度壓力之其他反應。
 - 癡呆症、失憶症及其他未具體明示之認知失調症，特別是由退化性疾病、機能障礙、創傷、感染、血

五、發明說明 (12)

管性疾病、毒素、缺氧症、維生素缺乏或內分泌失調引起的癡呆症、或由酒精或硫胺素缺乏等其他原因引起的失憶症、由於單純皰疹腦炎及其他邊緣性腦炎之兩側腦葉傷害、由缺氧症/血糖過低/嚴重抽搐及手術繼發之神經元喪失、退化性疾病、血管性疾病或第三腦室周圍的病理學。

5 ● 由於其他醫學狀況造成的認知受損之認知失調症。

● 人格失調症，包括妄想性人格失調症、精神分裂性人格失調症、精神分裂型人格失調症、反社會性人格失調症、邊緣性人格失調症、戲劇性人格失調症、自戀性人格失調症、逃避性人格失調症、依賴性人格失調症、強迫觀念性人格失調症及其他未具體明示之人格失調症。

10

● 由多種原因造成之精神分裂情感性病症，包括狂躁型、抑鬱型、混合型精神分裂情感性病症、妄想狂、脫序、緊張、無明顯特徵及殘餘型精神分裂症、類精神分裂性病症、精神分裂情感性病症、妄想症、短期精神病、共有型精神病、藥物引發之精神病及其他未具體明示之精神病。

15

20 ● 運動不能症、失動-僵直症候群、運動困難及藥物引發之巴金森氏症、妥瑞症(Gilles de la Tourette syndrome)及其症狀、顫抖、舞蹈症、肌陣攣、抽筋及肌張力不全症。

● 注意力無法集中/過動症(ADHD)。

五、發明說明 (13)

- 巴金森氏症、藥物引發之巴金森氏症、腦炎後巴金森氏症、進行性上眼神經核麻痺症、多發性系統萎縮症、皮質基部退化、巴金森氏症-ALS 癡呆症綜合體及基底核鈣化病變。
- 5 ● 早發或晚發型、伴隨憂鬱情緒之阿爾茲海默氏型癡呆症。
- 癡呆症之行為障礙與行為異常及智能不足，包括心神不定與精神激昂。
- 錐體外運動失調症。
- 10 ● 唐氏症候群(Down's syndrome)。
- 靜坐不能症。
- 進食失調症，包括神經性厭食症、非典型神經性厭食症、神經性暴食症、非典型神經性暴食症、與其他心理障礙相關之過度進食、與其他心理障礙相關之嘔吐及未具體明示之進食失調症。
- 15 ● 與 AIDS 相關之癡呆症。
- 慢性疼痛症，包括神經性疼痛、炎症痛、癌症疼痛及手術(包括牙科手術)後之疼痛。彼等指徵亦可能包含急性疼痛、骨骼肌疼痛、腰背痛、上肢痛、纖維肌痛與肌筋膜痛症候群、口顏疼痛、腹痛、幻覺痛、三叉神經痛與非典型顏面痛、神經根受損與蜘蛛膜炎、老年病痛、中樞性疼痛與炎症痛。
- 20 ● 神經退化性疾病包括阿爾茲海默氏症、漢丁頓舞蹈症(Huntington's chorea)、庫賈氏症(Creutzfeld-Jacob

五、發明說明 (14)

disease)、皮克氏症(Pick's disease)、脫髓鞘症例如多發性硬化症及 ALS、其他神經病變與三叉神經痛、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化症、中風及頭部外傷。

5 ● 成癮病症，包括：

- 具或不具生理依賴性之物質依賴或濫用，特別是其中之物質為酒精、安非他命、似安非他命物質、咖啡鹼、大麻、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、菸鹼、類鴉片劑、天使塵(phencyclidine)、似天使塵化合物、鎮靜-安眠劑、苯并二氮革類及/或其他物質，特別是用於治療戒斷上述物質及酒精戒斷譫妄。

- 特別是由酒精、安非他命、咖啡鹼、大麻、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、菸鹼、類鴉片劑、天使塵、鎮靜劑、安眠劑、抗焦慮劑及其他物質誘發之情緒失調症。

- 特別是由酒精、安非他命、咖啡鹼、大麻、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、菸鹼、類鴉片劑、天使塵、鎮靜劑、安眠劑、抗焦慮劑及其他物質引發之焦慮症及伴隨焦慮之適應失調症。

20 ● 戒煙。

- 控制體重，包括肥胖症。
- 睡眠失調及障礙，包括：
 - 為原發性睡眠失調症之睡眠異常及/或類睡症、與其他心理障礙相關之睡眠失調症、由於一般醫學狀況

五、發明說明 (15)

之睡眠失調症及藥物引發之睡眠失調症。

- 生物週期節律失調症。
- 改善睡眠品質。
- 性功能障礙，包括性需求失調、性慾望失調、性高潮障礙、性交疼痛症、由於一般醫學狀況之性功能障礙、藥物引發之性功能障礙及其他未具體明示之性功能障礙。

本發明因此亦有關根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型、其 *N*-氧化物型以及其前驅藥物供作為醫藥劑之用途，特別是用於治療及/或預防抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、帕金森氏症及體重失調症。

本發明亦有關治療及/或預防單獨一種活性或結合該等活性(選擇性血清素(5-HT)再攝取抑制劑及 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性)可具治療用途之病症之方法，特別是用於治療及/或預防抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、帕金森氏症及體重失調症，該方法包括投與有需要的人類有效量之根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型、其 *N*-氧化物型以及其前驅藥物。

本發明亦有關一種醫藥組成物，其含有醫藥上可接受之載劑及作為活性成分之治療有效量之根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型、其 *N*-氧化物型或如上

五、發明說明 (16)

文界定之前驅藥物。

根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型與其 N-氧化物型及前驅藥物，或其任何子組群均可配製成
5 供投與目的之各種醫藥型。可引用之適當組成物為通常用於全身投與用之所有醫藥組成物。欲製備本發明之醫藥組成物時，需將作為活性成分之有效量之特定化合物(視需要呈加成鹽型)與醫藥上可接受之載劑結合成為密切混合物，該載劑視投與所需之製劑型而定，可有各種形式。該
10 等醫藥組成物較好呈適用於經口、經直腸、經皮、非經腸注射或吸入投與之單一劑量型。例如，於製備口服劑量型之組成物時，任何有用之醫藥介質均可使用，例如，於口服液體製劑例如懸浮液、糖漿、酏劑、乳液及溶液情形下之水、二醇類、油類、醇類等；及於粉劑、丸劑、膠囊及
15 錠劑情形下之固體載劑例如澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等。錠劑及膠囊由於容易投與而為最有利之口服劑量型，此時，明顯地係使用固體醫藥載劑。非經腸組成物之載劑通常包括至少大部分的無菌水，惟亦可包含其他組成以，例如，幫助溶解。注射用溶
20 液，例如，可使用包括食鹽溶液、葡萄糖溶液或食鹽與葡萄糖溶液混合物之載劑而製備。也可製備注射用懸浮液，此時，可使用適當的液體載劑、懸浮劑等。擬於使用前才轉化成液體型製劑之固體型製劑亦包括在內。至於適用於經皮投與之組成物，其載劑可視需要包含滲透增進劑及/

五、發明說明 (17)

或適當濕潤劑，視需要以微小比例與任何性質之適當添加劑組合，此添加劑不會引發皮膚明顯的有害效果。該等添加劑可幫助對皮膚之投與及/或有助於所需組成物之製備。彼等組成物可以多種方式投與，例如，呈皮膚貼片、

5 點劑、或軟膏。

為了容易投與及劑量之均一性，前述醫藥組成物以配製成劑量單位型特別有利。本文所用之劑量單位型係指呈單位劑量之物理分立單位，各單位含有經計算與所需醫藥載劑結合下，可產生所需治療效果的預定量活性成分。此
10 等劑量單位型之實例為錠劑(包含截痕或包衣錠劑)、膠囊、丸劑、粉包、雙層扁片、栓劑、注射溶液或懸浮液等，及其分離倍數。

根據本發明之化合物亦適於與目前市售可得或開發中或未來將上市之選自包括抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及/或抗帕金森氏症藥物之化合物之任何組合併用作為
15 上述疾病之治療及/或預防劑，以增進效力及/或開始作用。於啮齒類模式之評估中，已證實抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及/或抗帕金森氏症藥物具有活性。例如，對化合物與抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及/或
20 抗帕金森氏症藥物之組合進行減少壓力引發的過高熱之評估。

本發明因此亦有關一種醫藥組成物，其含有根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型、其 *N*-氧化物

五、發明說明 (18)

型與前驅藥物及選自下述組群之一或多個其他化合物：抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗帕金森氏症藥物。

本發明亦有關使用根據本發明之醫藥組成物製造藥劑以增進治療及/或預防抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、帕金森氏症與體重失調症的效力及/或開始作用之用途。

再者，本發明乃有關使用根據本發明之醫藥組成物製造藥劑以治療及/或預防抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、帕金森氏症與體重失調症的效力及/或開始作用之用途，該治療包括同時或相繼投與根據本發明之化合物與選自下述組群之一或多個其他化合物：抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗帕金森氏症藥物。本發明進一步有關用於製造醫藥組成物之方法，該方法包括使根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型與其 *N*-氧化物型、前驅藥物，或其任何子組群與選自下述組群之化合物：抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗帕金森氏症藥物，及醫藥上可接受之載劑混合。

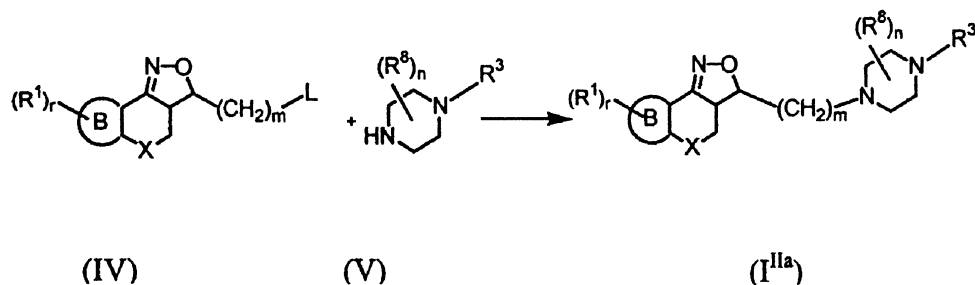
本發明化合物之 α_2 -腎上腺素能受體拮抗活性及血清素(5-HT)再攝取抑制劑活性可使用試管內受體與神經遞質轉運子結合及訊息轉導研究予以評估。至於中心滲透及封阻 α_2 -腎上腺素能受體與血清素轉運子效力之指標可分別使用活體外 α_2 -腎上腺素能受體與血清素轉運子佔有性。活體內 α_2 -腎上腺素能受體拮抗之指標，可使用對大鼠進

五、發明說明 (19)

行化合物之皮下注射或經口用藥後，靜脈內投與美地托啉 (medetomidine) 之前所觀察之喪失正位反射之逆轉 (美地托啉試驗)。血清素 (5-HT) 再攝取抑制活性之指標，可使用對大鼠進行化合物之皮下注射或經口用藥後，皮下投與對 5 氣安非他命之前所觀察之大鼠之頭抽搐與興奮之抑制作用 (pCA-試驗)。

根據本發明之化合物通常可利用一連串步驟予以製備，各步驟均為熟習此項技藝人士所已知。

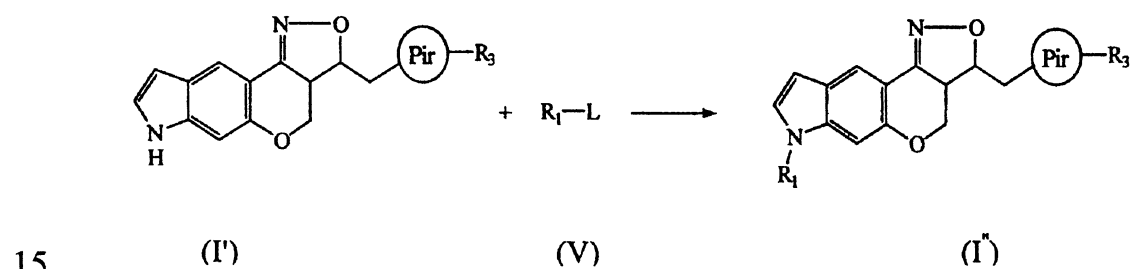
詳言之，具有根據式 (IIa)、(IIb) 或 (IIc) 之 Pir-基團之式 (I) 化合物可利用對式 (IV) 中間化合物進行式 (V) 經取代哌啶之親核性取代反應而製備。彼等反應可於反應惰性溶劑例如 1,4-二噁烷、甲基異丁基酮 (MIBK)、乙腈或 *N,N'*-二甲基甲醯胺中，適當鹼例如 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、哌啶或三乙胺存在下，或甚至不用鹼而於此情形下使用過量式 (V) 試劑予以進行。方便的反應溫度範圍介於 100°C 與 150°C 之間。



於化合物 (IV) 中， L 代表任何適當之反應釋離基，特別是鹵基例如氯、溴或碘或磺醯氧基例如 4-甲基磺醯氧基或 4-甲基苯磺醯氧基。

五、發明說明 (20)

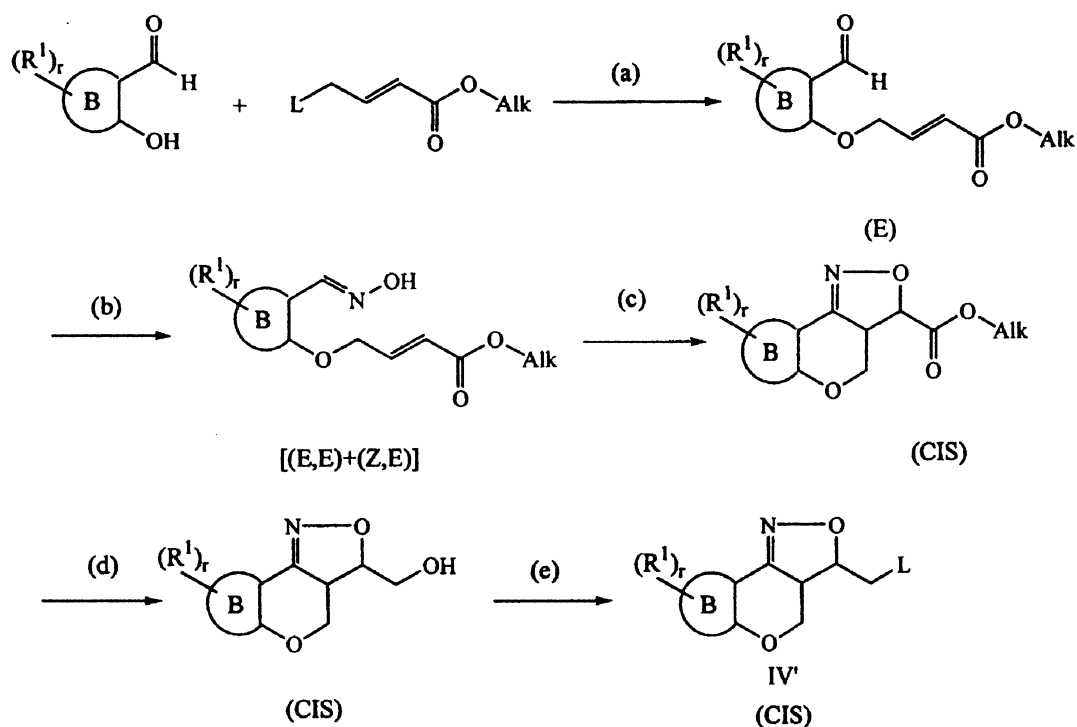
根據本發明之化合物可容易地互相轉化。於 B 基團為含 N 之雜環基團例如吲哚之情形下，該等根據式(I')最終化合物的氮原子可根據技藝已知之程序予以烷基化或鹼基化，得到式(I'')最終化合物。烷基化反應可於對應烷化劑(例如任何鹵烷基化合物)存在下，於鹼(例如 NaOH、KOH、Na₂CO₃、K₂CO₃ 或其混合物)及惰性溶劑(例如乙腈、四氫呋喃或其混合物)存在下進行。鹼基化反應可於鹼化劑例如鹼基鹵化物、異氰酸酯類或酸酐類；強鹼例如 NaOH、KOH 或 BEMP (2-第三丁基亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二吡-磷烷)，支撐或未支撐於惰性聚合物例如聚苯乙烯中；及惰性溶劑例如二氯甲烷或四氫呋喃存在下進行。L 為釋離基，特別是鹵基例如氯、溴、碘；或磺基或 4-甲基磺基；及 R¹ 為烷基或鹼基。



起始物質和一些中間化合物為市售可得化合物或可根據此項技藝中一般習知反應程序予以製備。例如，X=O 之式(IV')中間化合物可根據下文反應圖式 1 予以製備。

反應圖式 1

五、發明說明 (21)



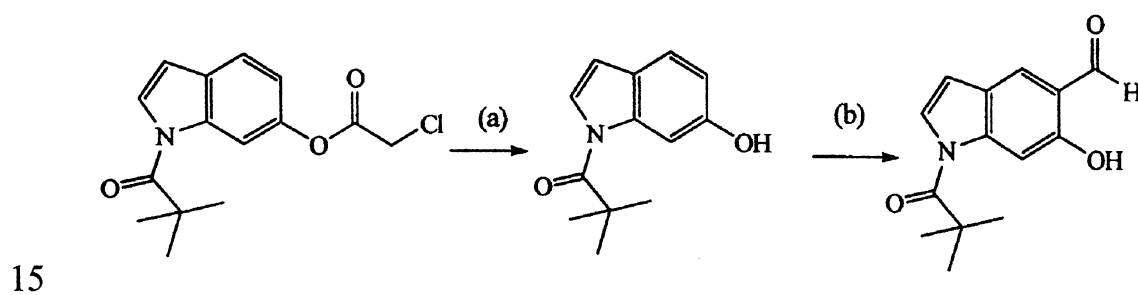
- (IV') 中間化合物之製備可於鹼例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或 NaH 存在下，於惰性溶劑例如 2-丙酮或二甲基甲醯胺中，使羥基醛類與市售可得之巴豆酸酯反應(步驟 a)。然後在 $-10^\circ C$ 至 $0^\circ C$ 之溫度範圍下，使用技藝已知技術，例如羥胺鹽酸鹽於適當鹼例如 $AcONa$ 、 $NaHCO_3$ 或吡啶存在下，在反應惰性溶劑例如乙醇中，將所得中間化合物轉化成肟(步驟 b)。進一步使所得肟-中間化合物氧化成為其腈氧化物，接著於原位進行分子內成環加成反應，得到異噁唑啉化合物(步驟 c)。該氧化反應可使用次氯酸鈉溶液，於三乙胺存在下，在惰性溶劑例如二氯甲烷中，於室溫進行。氧化反應亦可使用氯亞明(chloramine)-T 水合物(N-氯-4-甲基苯磺醯胺，鈉鹽)，於溶劑例如回流加熱之乙醇中，攪拌與加熱下予以進行。此階段形成兩個立體異構

五、發明說明 (22)

物。於適當還原劑例如硼氫化鈉存在下，在適當溶劑例如水、乙醇、四氫呋喃或其混合物中，通常於室溫，將羰基還原，得到羥基-中間化合物(步驟 d)，使用標準技術將其進一步轉化成中間化合物(IV')(步驟 e)。例如，於鹼例如三乙胺存在下，在反應惰性溶劑例如二氯甲烷中，於介於 0°C 與室溫之反應溫度下，與甲磺醯氯或 4-甲基苯磺醯氯反應，得到對應之磺醯氧基衍生物中間化合物(IV')。亦可利用以三苯基膦處理該羥基-中間化合物製備對應之鹵基衍生物，例如，於四氯甲烷存在下，在反應惰性溶劑例如四氫呋喃中，攪拌及回流加熱該混合物。某些情形下，於步驟(d)可去除保護基(例如第三丁氧羰基)。

具體言之，亦可根據下文反應圖式 2 製備稠合吲哚之異喹啉啞衍生物

反應圖式 2



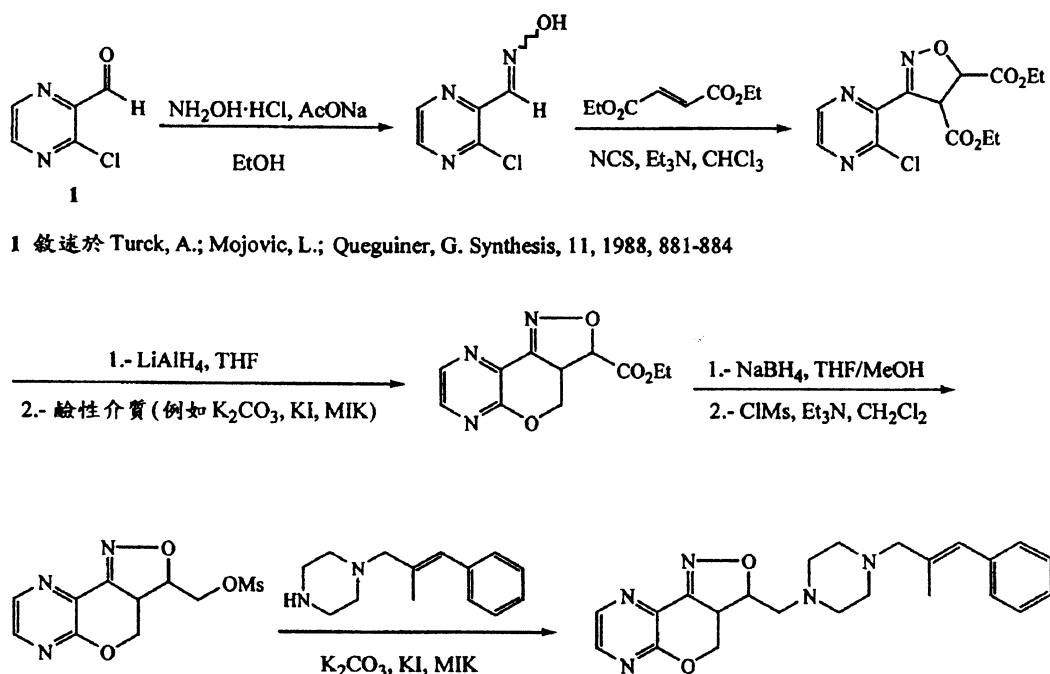
其中該羥基醛中間化合物之製備係如 Katsunori Teranishi et al.於 *Synthesis*, 1994, (10), 1018-1020 中所述，於強鹼例如 LiOH 或 NaOH 存在下，水及惰性溶劑例如 1,4-二噁烷或四氫呋喃中，使該酯水解。接著使用技藝已知程序，例如於適當鹽(例如 $MgCl_2$)、鹼(例如三乙胺或二異丙基乙

五、發明說明(23)

胺)、及惰性溶劑(例如乙腈或四氫呋喃)存在下,與多聚
 甲醛反應,將所得羥基中間化合物甲醯基化,得到羥基醛
 中間化合物。

具體言之,可根據下文反應圖式3製備稠合吡啶之異
 5 嘧啶啉衍生物。

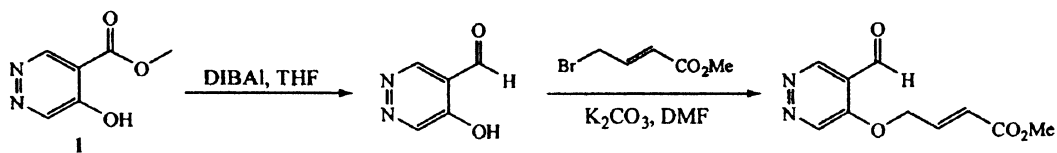
反應圖式3



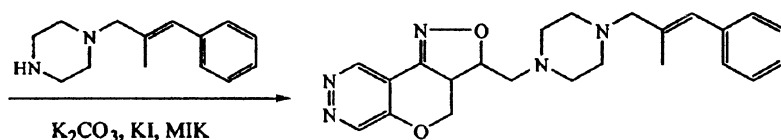
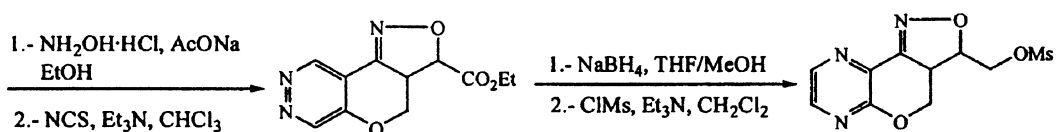
具體言之,可根據下文反應圖式4與5任一者製備稠
 合嗒吡之異嘧啶啉衍生物。

五、發明說明 (24)

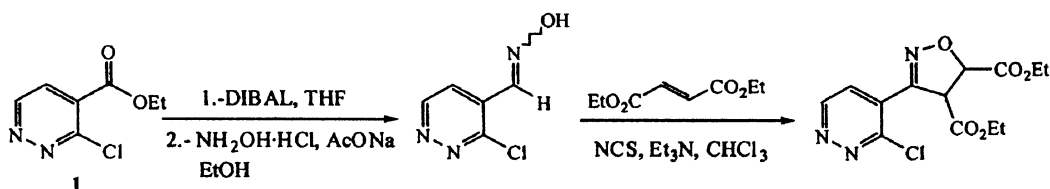
反應圖式 4



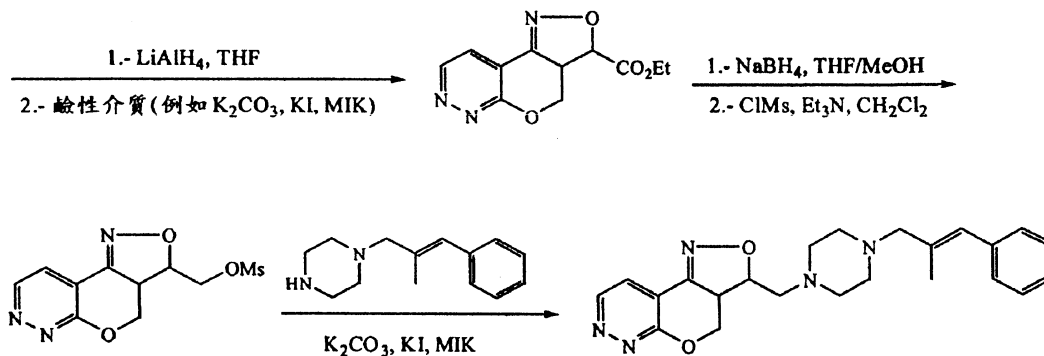
1 敘述於 Kinoshita, T.; Castle, R. N. J. Heterocycl. Chem., 5, 1968, 845-848



反應圖式 5



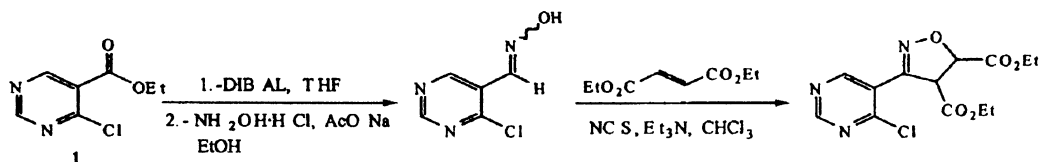
1 敘述於 Czech, K.; Norbert, H. G., Monatsh. Chem., 1991, 5, 413-418.
Boamah, P. Y.; Haider, N.; Heinisch, G. Arch. Pharm., 1990, 323-324.
Giani, R. P.; Malandrino, S.; Tonon, G., EP 230402 A2



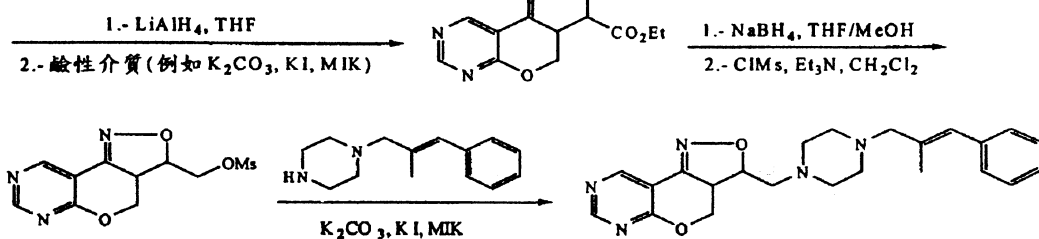
五、發明說明 (25)

具體言之，可根據下文反應圖式 6 與 7 任一者製備稠合嘧啶之異噁唑啉衍生物。

反應圖式 6

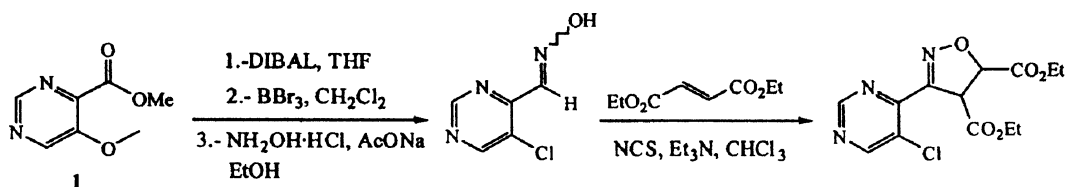


1 敘述於 Kubo, K.; Inada, Y.; Naka, T., CA 2106135 AA
Kubo, K.; Inada, Y.; Naka, T., EP 588299 A2
Aspisi, C.; Chiodoni, U.; Demosthene, C.; Spinelli, S., FR 2468594 A1
Pesson, M.; Antoine, M.; Chabassier, S.; Geiger, S.; Girard, P.; Richer, D.; De Lajudie, P.;
Horvath, E.; Leriche, B.; Patte, S., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 1974, 6, 585-590.

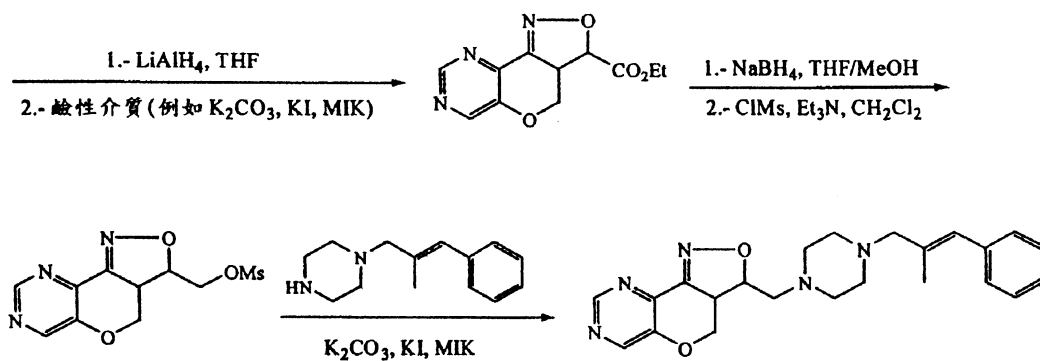


5

反應圖式 7



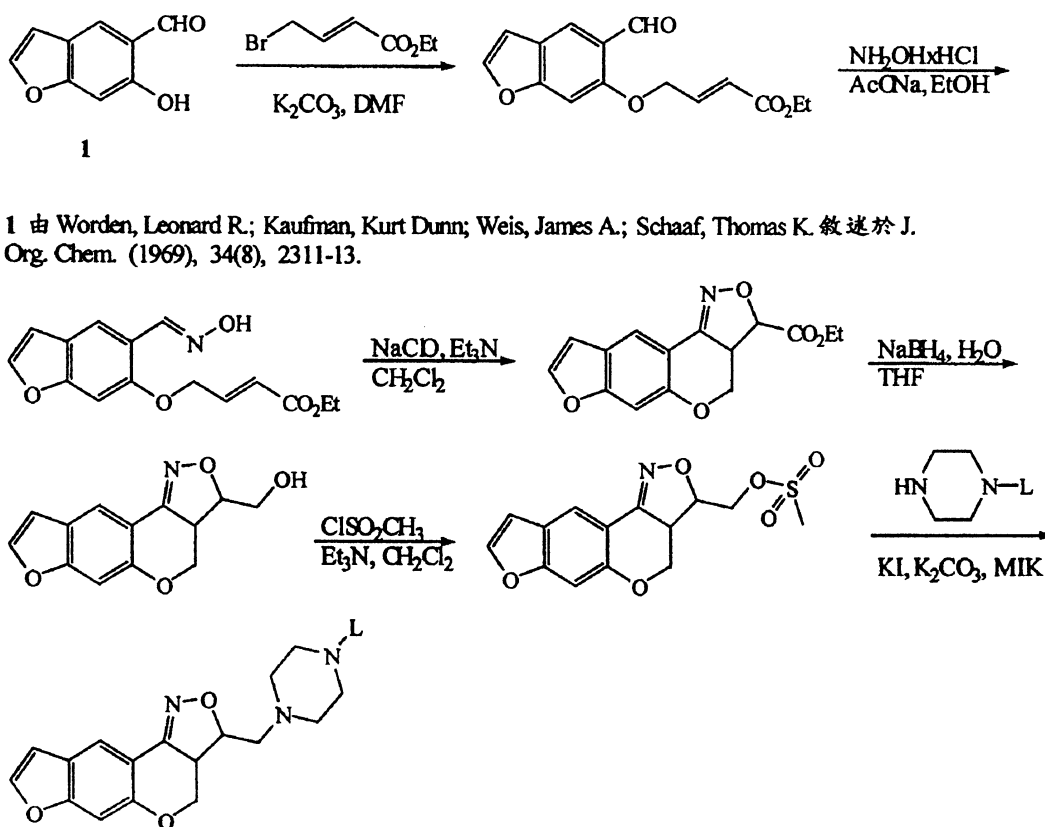
1 敘述於 Barreau, M.; Cotrel, C.; Jeanmart, C., US 4110450.
Barreau, M.; Cotrel, C.; Jeanmart, C., GE 2705641.



五、發明說明 (26)

具體言之，可根據下文反應圖式 8 製備稠合苯并呋喃之異喹啉啞衍生物。

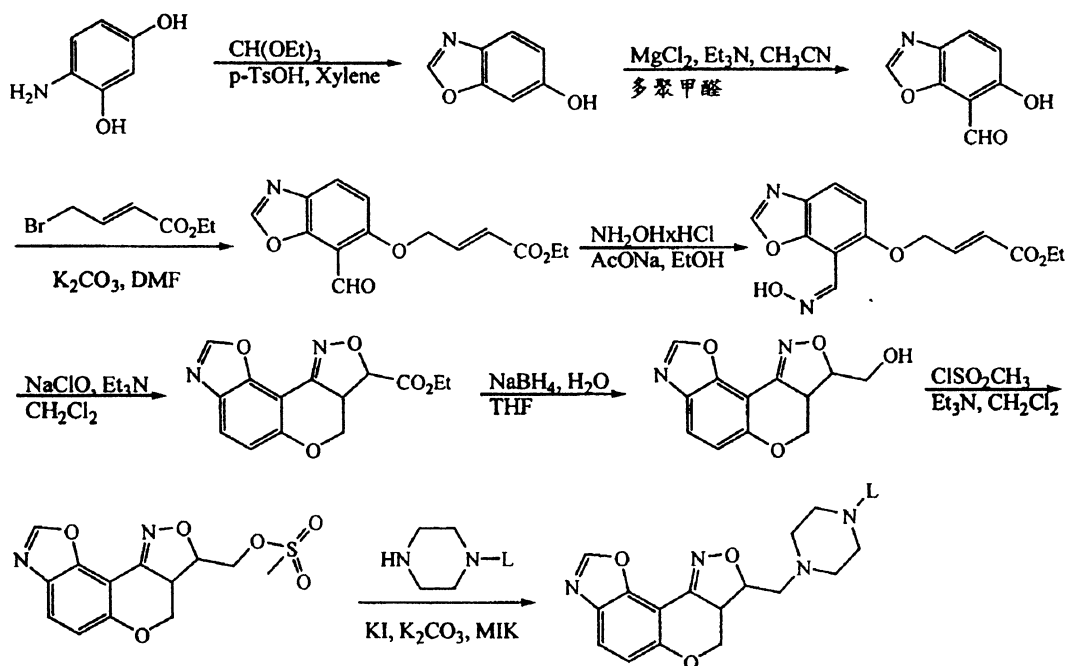
反應圖式 8



5 具體言之，可根據下文反應圖式 9 製備稠合苯并呋喃之異喹啉啞衍生物。

五、發明說明 (27)

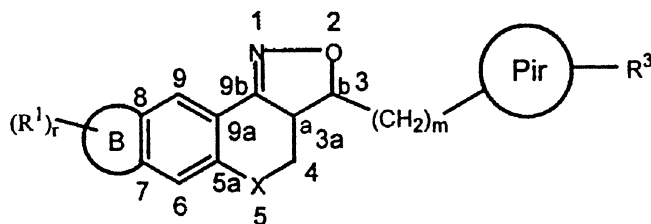
反應圖式 9



茲以下文實例說明本發明，惟不擬對其構成侷限。

實驗部分

- 5 本申請案所用根據式(I-B-b)化合物之碳環編號系統如下：



- 於一些化合物中，其立體發生碳原子之絕對立體化學組態未經實驗測定。於此情形下，首先分離之立體化學異構型稱為「A」，第二者為「B」，而未進一步參照實際的立體化學組態。然而，該「A」與「B」異構型可由熟
- 10

五、發明說明 (28)

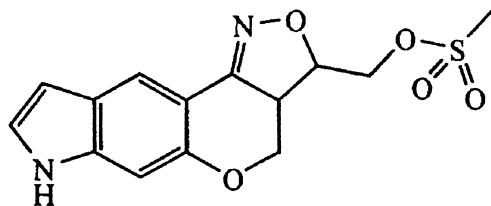
習此項技藝人士使用技藝已知方法(例如 X 射線繞射法)不含糊地予以確認。式(I)中之立體發生中心 a 與 b 分別具有 3a 與 3 之環數。

下文中，"DMF"界定為 *N,N*-二甲基甲醯胺，"DIPE"界定為異丙醚，"ACN" 界定為乙腈，"DCM"界定為二氯甲烷及"THF"界定為四氫呋喃。

A. 中間化合物之製備

實例 A.1

中間化合物 7 之製備



10

a) 於室溫，在含 57.1 克(0.176 莫耳) 氯-乙酸 1-(2,2-二甲基-丙醯基)-1H-吲哚-6-基酯之 500 毫升 1,4-二噁烷溶液中，分數次添加含 5.05 克(0.211 莫耳) LiOH 之 100 毫升水溶液。於室溫攪拌此反應 1 小時，然後添加 DCM 與 2N HCl 水溶液。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾分離並蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM 與 DCM/乙酸乙酯 95/5)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 28.3 克(74%) 1-(6-羥基-吲哚-1-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮(中間化合物 1)。

b) 於含中間化合物 1 (24.13 克，0.111 莫耳)、氯化鎂(15.9 克，0.167 莫耳)與二異丙基乙胺(72.5 毫升，0.416

20

五、發明說明 (29)

莫耳)之 600 毫升乙腈混合物中，添加 13.4 克(0.443 莫耳)多聚甲醛。回流加熱此反應 60 分鐘，然後添加另外 13.3 克(0.443 莫耳)多聚甲醛。回流加熱此反應 60 分鐘，再添加 13.3 克(0.443 莫耳)多聚甲醛。回流加熱此反應 2 小時，令其達到室溫，然後添加 1N HCl 水溶液與 DCM。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾分離並蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 12.83 克(47%) 1-(2,2-二甲基-丙醯基)-6-羥基-1H-吡啶-5-甲醛(中間化合物 2)。

c) 分數次添加 4-溴-2-丁烯酸乙酯 14.2 毫升(0.082 莫耳)至含中間化合物 2 (13.6 克，0.055 莫耳)與 K_2CO_3 (13.68 克，0.099 莫耳)之 DMF (60 毫升)混合物中。於室溫攪拌此反應混合物 6 小時，過濾並蒸發濾液至乾。其殘留物以水洗滌，然後以 DCM 萃取。將分離之有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM 與 DCM/乙酸乙酯 9/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 21.05 克(100%，粗產量) 4-[1-(2,2-二甲基-丙醯基)-5-甲醯基-1H-吡啶-6-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中間化合物 3)。

d) 添加羥基胺鹽酸鹽(4.59 克，0.066 莫耳)至含中間化合物 3 (21.05 克，0.055 莫耳)與乙酸鈉(6.8 克，0.066 莫耳)之乙醇(250 毫升)混合物中。於 0°C 攪拌此反應混合物 1 小時，接著添加水，並以 DCM 予以萃取。將分離之

五、發明說明 (30)

有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。得到 21.0 克 (100%，粗產量) 4-[1-(2,2-二甲基-丙醯基)-5-(羥亞胺基-甲基)-1H-吡啶-6-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中間化合物 4)。

e) 於 0°C ，分數次添加 4% NaClO (176.4 毫升，0.140 莫耳)至含中間化合物 4 (19.4 克，0.052 莫耳)之 DCM (200 毫升)溶液中。於室溫攪拌此反應 1 小時。接著，於 0°C ，逐滴添加 Et_3N (10.9 毫升，0.078 莫耳)。於室溫攪拌此反應混合物 3 小時，然後分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發濾液。殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液： DCM 與 DCM /乙酸乙酯 95/5)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。其殘留物以異丙醚洗滌，並予以收集。得到 4.25 克(22%) 7-(2,2-二甲基-丙醯基)-3a,4-二氫-3H,7H-2,5-二呋-1,7-二吡-二環戊[a,g]萘-3-羧酸乙酯(中間化合物 5)。

f) 分數次添加 NaBH_4 (1.23 克，0.0325 莫耳)至含中間化合物 5 (4.25 克，0.013 莫耳)之 THF (100 毫升)與 H_2O (10 毫升)溶液中，攪拌並於冰浴上冷卻。於室溫攪拌所得反應混合物 4 小時。然後以 10%氯化銨水溶液予以處理，並以 DCM 萃取。將分離之有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。得到 3.03 克(3a,4-二氫-3H,7H-2,5-二呋-1,7-二吡-二環戊[a,g]萘-3-基)-甲醇(中間化合物 6)。

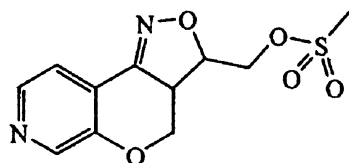
g) 添加 Et_3N (1.4 毫升，0.0101 莫耳)至含中間化合物 6 (1.65 克，0.00675 莫耳)之 DMF (15 毫升)溶液中，於冰浴上冷卻此混合物。添加甲磺醯氯(0.58 毫升，0.0075

五、發明說明 (31)

莫耳)，於室溫攪拌所得反應混合物 1 小時。然後，添加 NaHCO₃ 飽和水溶液，以 DCM 萃取此混合物，脫水 (Na₂SO₄)，過濾，蒸發溶劑。其殘留物以異丙醚洗滌，收集固體。得到 1.99 克 (91%) 甲磺酸 3a,4-二氫-3H,7H-2,5-二呋-1,7-二吡-二環戊[a,g]萘-3-基甲酯(中間化合物 7)。

實例 A.2

中間化合物 15 之製備



a) 於 0°C，氮氣氛圍下，在含 NaH (22.5 克，0.6 莫耳)之 50 毫升 THF 混合物中，逐滴添加含 3-羥基吡啶之 500 毫升 THF 溶液。於 0°C 攪拌此反應 15 分鐘，接著於 0°C 分數次添加甲氧甲基氯(45 毫升，0.55 莫耳)之 200 毫升 THF 溶液。於室溫攪拌此反應隔夜，然後以 10% 氯化銨水溶液終止反應，並以乙酸乙酯萃取，脫水 (Na₂SO₄)，過濾，蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：庚烷/乙酸乙酯 3/1 與 2/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 38.15 克 (55%) 3-甲氧甲氧基-吡啶(中間化合物 8)。

b) 於 -78°C，氮氣氛圍下，在含中間化合物 8 (19 克，0.14 莫耳)與四甲基伸乙基二胺(23.2 毫升，0.15 莫耳)之 500 毫升乙醚溶液中，逐滴添加 60 毫升 2.5M 丁基鋰之 THF 溶液。於 -78°C 攪拌此反應 2 小時，接著，於 -78

五、發明說明 (32)

℃，逐滴添加甲酸甲酯(10.9 毫升，0.18 莫耳)。令此混合物達到室溫，於此溫度攪拌隔夜。然後添加 10%檸檬酸水溶液，分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾並蒸發溶劑。

其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：庚烷/乙酸乙酯 2/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 18.5 克(80%) 3-甲氧甲氧基吡啶-4-羧醛(中間化合物 9)。

c) 於 0℃，添加羥基胺鹽酸鹽(17.22 克，0.248 莫耳)至含中間化合物 9 (34.08 克，0.208 莫耳)與乙酸鈉(25.59 克，0.312 莫耳)之乙醇(250 毫升)混合物中。於室溫攪拌此反應混合物隔夜，接著添加水，並以 DCM 予以萃取。將分離之有機層脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。其殘留物以含數滴 DCM 之異丙醚洗滌，收集固體。得到 26.24 克(69%) 3-甲氧甲氧基-吡啶-4-甲醛肟(中間化合物 10)。

d) 於 0℃，逐滴添加 NaClO (4%) (485 毫升，0.286 莫耳)至含中間化合物 10 (26.24 克，0.143 莫耳)之 400 毫升 DCM 混合物中。於 0℃攪拌此反應 1 小時並於室溫攪拌 2 小時。接著，於 0℃，添加富馬酸二甲酯(31.0 克，0.215 莫耳)，並於 0℃，逐滴添加三乙胺(29.6 毫升，0.215 莫耳)。於室溫攪拌此反應隔夜。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：庚烷/乙酸乙酯 1/1，1/3 及純乙酸乙酯)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 13.45 克(29%) 3-(3-甲氧甲氧基-吡啶-4-基)-4,5-二氫-異喹啉-

五、發明說明 (33)

4,5-二羧酸二甲酯(中間化合物 11)。

e) 於 0°C，氮氣氛圍下，逐滴添加 52.1 毫升 1M 氫化鋰鋁溶液至含 13.45 克(0.041 莫耳)中間化合物 11 之溶液中。於 0°C 攪拌此反應 2 小時。以氯化銨飽和水溶液終止過量氫化物之反應。通過 CELITE 墊過濾分離固體，其濾液以乙酸乙酯萃取。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：乙酸乙酯，乙酸乙酯/以氨水飽和之 MeOH 97.5/2.5，95/5 及 9/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 3.8 克(34%) [4-羥甲基-3-(3-甲氧甲氧基-吡啶-4-基)-4,5-二氫-異喹啉-5-基]-甲醇(中間化合物 12)。

f) 於室溫，在含中間化合物 12 (3.8 克，0.0142 莫耳)之 100 毫升 DCM 溶液中，分數次添加 25 毫升三氟乙酸。此反應於室溫攪拌隔夜。蒸發溶劑，使殘留物與乙醇一起蒸發。得到 4.79 克(100%，粗產物) 4-(4,5-雙-羥甲基-4,5-二氫-異喹啉-3-基)-吡啶-3-醇(中間化合物 13)。

g) 於室溫，在含中間化合物 13 (4.8 克，0.0142 莫耳)之 50 毫升 THF 溶液中，添加三乙胺(19.9 毫升，0.0142 莫耳)。此混合物於室溫攪拌 15 分鐘，然後，於室溫，添加結合(裝載 1.6 毫莫耳/克)之三苯基膦聚合物(17.75 克，0.0284 莫耳)，並於室溫，逐滴添加二乙基吡二羧酸酯(27.8 毫升，0.0178 莫耳)。回流加熱此反應 2 小時。通過 CELITE 墊過濾分離固體，蒸發濾液。使殘留物溶於 DCM 中，並以水處理。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過

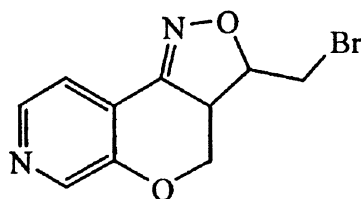
五、發明說明 (34)

濾，蒸發溶劑。其殘留物以乙腈/異丙醚洗滌，收集固體。得到 3.07 克(100%，粗產物) (3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,7-二吡-環戊[a]萘-3-基)-甲醇(中間化合物 14)。

h) 以實例 A.1 敘述之反應條件處理中間化合物 14
5 (1.72 克，0.0083 莫耳)，以 DCM 為溶劑。得到 0.66 克甲磺酸 3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,7-二吡-環戊[a]萘-3-基甲酯(中間化合物 15)。

實例 A.3

中間化合物 16 之製備



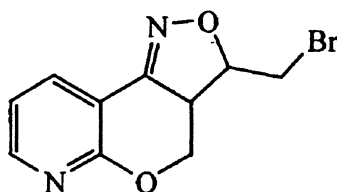
10

於含中間化合物 14 (1 克，0.0048 莫耳)與 CBr₄ (2.41 克，0.0073 莫耳)之 100 毫升 DCM 溶液中，添加結合(裝載 1.6 毫莫耳/克)之三苯基膦聚合物(4.56 克，0.0073 莫耳)。於室溫攪拌此反應隔夜，然後通過 CELITE 墊過濾
15 分離固體，蒸發濾液。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM/乙酸乙酯 1/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 0.62 克(48%) 3-溴甲基-3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,7-二吡-環戊[a]萘(中間化合物 16)。

實例 A.4

20 中間化合物 21 之製備

五、發明說明 (35)



a) 以實例 A.2c 敘述之反應條件處理 2-溴吡啶-3-羧醛(9.6 克, 0.052 莫耳)。得到 5.91 克(56%) 2-溴-吡啶-3-甲酫(中間化合物 17)。

- 5 b) 於室溫，在含中間化合物 17 (5.91 克, 0.0294 莫耳)與吡啶(催化用量)之 100 毫升 CHCl_3 溶液中，分數次添加 *N*-氯琥珀醯亞胺(4.32 克, 0.032 莫耳)。加熱此反應至回流溫度 30 分鐘。冷卻至 0°C 後，添加富馬酸二甲酯(4.24 克, 0.0294 莫耳)與三乙胺(4.91 毫升, 0.035 莫耳)。
- 10 此反應於室溫攪拌 48 小時。然後添加 NaCO_3 飽和水溶液，分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾並蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液： DCM /乙酸乙酯 95/5)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 9.14 克(90%) 3-(2-溴-吡啶-3-基)-4,5-二氫-異喹啉-4,5-二羧酸二甲酯(中間化合物 18)。
- 15

- c) 於 0°C ，分數次添加硼氫化鈉(2.51 克, 0.066 莫耳)至含中間化合物 18 (9.14 克, 0.027 莫耳)之 130 毫升四氫呋喃與 16 毫升乙醇溶液中。此反應於此溫度攪拌 90 分鐘。接著，添加氯化銨飽和溶液。此混合物以乙酸乙酯及正丁醇予以萃取。將合併之有機溶液脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：乙酸乙酯，乙酸乙酯/以氨水飽和之 MeOH)
- 20

五、發明說明 (36)

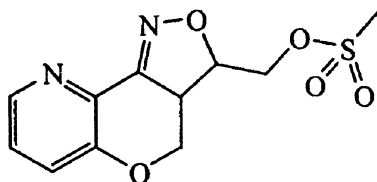
85/15)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 6.8 克(88%) [3-(2-溴-吡啶-3-基)-5-羥甲基-4,5-二氫-異喹啉-4-基]-甲醇(中間化合物 19)。

d) 加熱含中間化合物 19 (6.8 克，0.0236 莫耳)、
5 K_2CO_3 (7.2 克，0.052 莫耳)與 18-冠-6 (1,4,7,10,13,16-六
嗎-環辛烷)(催化用量)之甲基異丁基酮混合物至回流溫度
隔夜。然後加水，分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸
發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗
液：乙酸乙酯，乙酸乙酯/以氨水飽和之 MeOH 97.5/2.5，
10 95/5 及 9/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到
0.48 克(10%) (3a,4-二氫-3H-2,5-二嗎-1,6-二吡-環戊[a]萘-
3-基)-甲醇(中間化合物 20)。

e) 以實例 A.3 敘述之反應條件處理中間化合物 20
(0.46 克，0.00223 莫耳)。得到 0.120 克(37%) 3-溴甲基-
15 3a,4-二氫-3H-2,5-二嗎-1,6-二吡-環戊[a]萘(中間化合物
21)。

實例 A.5

中間化合物 29 之製備



20 a) 於室溫，在含 2-羥甲基-3-羥基吡啶鹽酸鹽(10
克，0.062 莫耳)之 100 毫升 DMF 溶液中，添加咪唑(8.44
克，0.124 莫耳)。此溶液於室溫攪拌 30 分鐘。接著，於

五、發明說明 (37)

室溫，逐滴添加第三丁基二苯基矽烷基氯(32 毫升，0.124 莫耳)。於室溫攪拌此反應隔夜，然後蒸發溶劑，使殘留物混於 DCM 中，以水洗滌。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：庚烷/乙酸乙酯 1/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 12.3 克(54%) 2-(第三丁基-二苯基-矽烷氧甲基)-吡啶-3-醇(中間化合物 22)。

b) 於 0°C ，在含中間化合物 22 (12.3 克，0.034 莫耳)與 K_2CO_3 (9.4 克，0.068 莫耳)之 DMF 混合物中，逐滴添加 4-溴-2-丁烯酸乙酯(9.36 毫升，0.068 莫耳)，然後於室溫攪拌此反應隔夜。蒸發溶劑，使殘留物混於 DCM 中，並以水洗滌。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾並蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：庚烷/乙酸乙酯 1/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 8.72 克(54%) 4-[2-(第三丁基-二苯基-矽烷氧甲基)-吡啶-3-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中間化合物 23)。

c) 於 0°C ，氮氣氛圍下，逐滴添加氟化吡啶(2.5 毫升)至含吡啶(5 毫升)之 6 毫升四氫呋喃溶液中，此混合物於室溫攪拌 15 分鐘。接著，於 0°C ，添加含中間化合物 23 (8.72 克，0.018 莫耳)之 16 毫升四氫呋喃溶液。此反應於該溫度攪拌 2 小時，然後藉添加 NaHCO_3 飽和水溶液($\text{pH}=6$)予以中和。所得混合物以 DCM 萃取，分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾，蒸發溶劑。得到 7.54 克(100%，粗產物) 4-(2-羥甲基-吡啶-3-基氧基)-丁-2-烯酸乙

五、發明說明 (38)

酯(中間化合物 24)。

d) 於室溫，在含中間化合物 24 (7.5 克，0.032 莫耳) 之 150 毫升 DCM 溶液中，添加 MnO_2 (27.8 克，0.32 莫耳)。此反應於室溫攪拌隔夜。接著，通過 CELITE 墊過 5 濾分離固體。蒸發濾液溶劑，其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：庚烷/乙酸乙酯 1/1 及 1/4)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 1.066 克(39%) 4-(2-甲醯基-吡啶-3-基氧基)-丁-2-烯酸乙酯(中間化合物 25)。

10 e) 以實例 A.1d 敘述之反應條件處理中間化合物 25 (1.066 克，0.0045 莫耳)。得到 0.99 克(88%) 4-[2-(羥基亞胺甲基)-吡啶-3-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中間化合物 26)。

f) 於室溫，在含中間化合物 26 (0.99 克，0.00395 莫耳)與吡啶(催化用量)之溶液中，分數次添加 *N*-氯琥珀醯亞胺(0.581 克，0.00435 莫耳)，加熱此反應至回流溫度 30 分鐘。然後使反應冷卻至室溫，添加三乙胺(0.66 毫升，0.00474 莫耳)。此反應於室溫攪拌 2 小時，然後以 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌。分離有機層，脫水(Na_2SO_4)，過濾並蒸發溶劑。得到 0.98 克(100%，粗產物) 3a,4-二氫- 15 3*H*-2,5-二呋-1,9-二吡-環戊[a]萘-3-羧酸乙酯(中間化合物 27)。

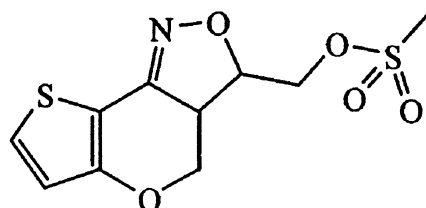
20 g) 以實例 A.1f 敘述之反應條件處理中間化合物 27 (0.98 克，0.0041 莫耳)。得到 0.64 克(76%) (3a,4-二氫-3*H*-2,5-二呋-1,9-二吡-環戊[a]萘-3-羧酸乙酯(中間化合物 28)。

五、發明說明 (39)

h) 以實例 A.2h 敘述之反應條件處理中間化合物 28 (0.64 克, 0.0031 莫耳)。得到 0.702 毫克(80%)甲磺酸 3a,4-二氫-3H-2,5-二呋-1,9-二吡-環戊[a]萘-3-基甲酯(中間化合物 29)。

5 實例 A.6

中間化合物 36 之製備



a) 於室溫，氮氣氛圍下，在含 3-甲氧基噻吩(4.46 毫升, 0.043 莫耳)之 60 毫升 THF 溶液中，逐滴添加 18.92 毫升(0.047 莫耳) 2.5M 丁基鋰之四氫呋喃溶液。加熱此反應至回流溫度 2 小時，然後冷卻至 -10°C，逐滴添加 DMF (4.31 毫升, 0.056 莫耳)。於室溫攪拌所得反應混合物隔夜。然後添加 10% 氯化銨水溶液，以乙醚萃取此混合物。分離有機層，脫水(Na₂SO₄)，過濾並蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 4.51 克(73%) 3-甲氧基-噻吩-2-甲醛(中間化合物 30)。

b) 於 0°C，氮氣氛圍下，添加 3.3 毫升(0.0345 莫耳) BBr₃ 至含中間化合物 30 (4.51 克, 0.0316 莫耳)之 215 毫升 DCM 溶液中。於室溫攪拌此反應隔夜。冷卻反應至 0 °C，添加另外 0.52 毫升(0.0055 莫耳)BBr₃。於室溫攪拌此

五、發明說明 (40)

反應隔夜，接著以數滴 MeOH 及氯化銨飽和水溶液處理。通過 CELITE 過濾此混合物，分離濾液有機層，脫水 (Na₂SO₄)，過濾，蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM/乙酸乙酯 96/4)予以純化。

- 5 收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到 2.91 克(71%) 3-羥基-噻吩-2-甲醛(中間化合物 31)。

c) 以實例 A.1c 敘述之反應條件處理中間化合物 31 (2.92 克，0.0219 莫耳)。得到 5.74 克(95%) 4-(2-甲醯基-噻吩-3-基氧基)-丁-2-烯酸乙酯(中間化合物 32)。

- 10 d) 以實例 A.1d 敘述之反應條件處理中間化合物 32 (4.87 克，0.0197 莫耳)。得到 5.78 克(100%，粗產物) 4-[2-(羥基亞胺-甲基)-噻吩-3-基氧基]-丁-2-烯酸乙酯(中間化合物 33)。

- 15 e) 以實例 A.1e 敘述之反應條件處理中間化合物 33 (5.03 克，0.0194 莫耳)。得到 1.61 克(27%) 3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-8-噻-1-吡-不對稱-苯并二節-3-羧酸乙酯(中間化合物 34)。

- 20 f) 以實例 A.1f 敘述之反應條件處理中間化合物 34 (1.4 克，0.0055 莫耳)。得到 1.02 克(87%) (3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-8-噻-1-吡-不對稱-苯并二節-3-基)-甲醇(中間化合物 35)。

g) 以實例 A.2h 敘述之反應條件處理中間化合物 35 (1.17 克，0.0055 莫耳)。得到 1.56 克(97%)甲磺酸 3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-8-噻-1-吡-不對稱-苯并二節-3-基甲酯(中

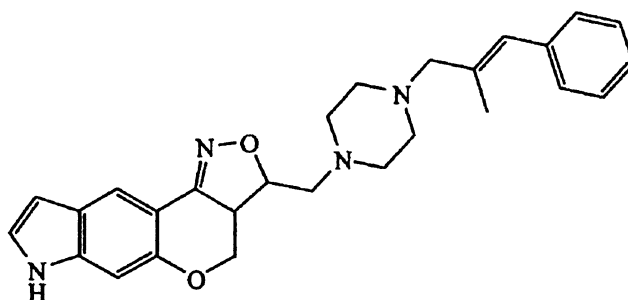
五、發明說明 (41)

間化合物 36)。

B.最終化合物之製備

實例 B.1

最終化合物 1 之製備



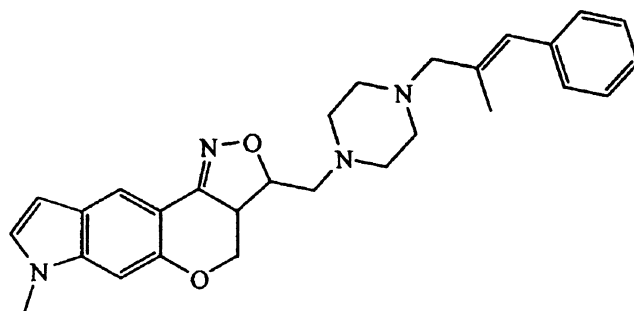
5

攪拌及回流加熱含中間化合物 7 (根據實例 A.1 製備)
(2.12 克, 0.0066 莫耳)、(E) 1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)-
吡啶(2.16 克, 0.010 莫耳)、KI (1.1 克, 0.0066 莫耳)與
K₂CO₃ (0.91 克, 0.0066 莫耳)之甲基異丁基酮(50 毫升)混
10 合物隔夜。然後加水, 以 DCM 萃取此混合物。分離有機
溶液, 脫水(MgSO₄), 過濾並蒸發溶劑。其殘留物利用開
口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液: DCM/2-丙酮 4/1 及
1/1)予以純化。收集所需溶離份, 蒸發溶劑。殘留物以異
15 丙醚洗滌, 收集固體。得到 2.3 克(79%) 3-[4-(2-甲基-3-苯
基-烯丙基)-吡啶-1-基甲基]-3a,4-二氫-3H,7H-2,5-二噁-1,7-
二吡-二環戊[a,g]茶(最終化合物 1)。

實例 B.2

最終化合物 7 之製備

五、發明說明 (42)

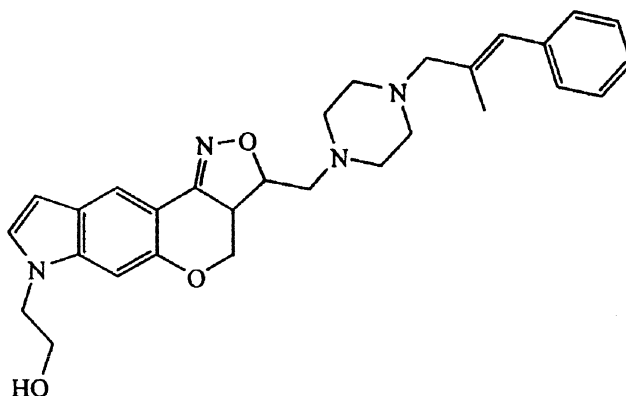


於 0°C，在含化合物 1 (100 毫克，0.23 毫莫耳)、
 Na_2CO_3 (30 毫克，0.28 毫莫耳)、KOH 粉末(16 毫克，
 0.28 毫莫耳)之 2 毫升乙腈與 2 毫升 THF 混合物中，分數
 5 次添加甲基碘(17.4 微升，0.28 毫莫耳)。此反應於室溫攪
 拌隔夜。然後添加 10%氯化銨水溶液，以 DCM 萃取此混
 合物。分離有機溶液，脫水(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。
 其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：
 DCM/MeOH 98/2)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶
 10 劑。殘留物以異丙醚洗滌，收集固體。得到 51.2 毫克
 (49%) 7-甲基-3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌啶-1-基甲
 基]-3a,4-二氫-3H,7H-2,5-二噁-1,7-二吡-二環戊[a,g]茶(最
 終化合物 7)。

實例 B.315 最終化合物 10 之製備

CC(=C(C)CN1CCN(CC1)CC2C(=O)N3C(=O)C(=C4C=C5C(=C(C=C5)N(C=CC4)C(=O)OC)C=C3O2)C=C6C=CC=CC=C6)C=C7C=CC=CC=C7

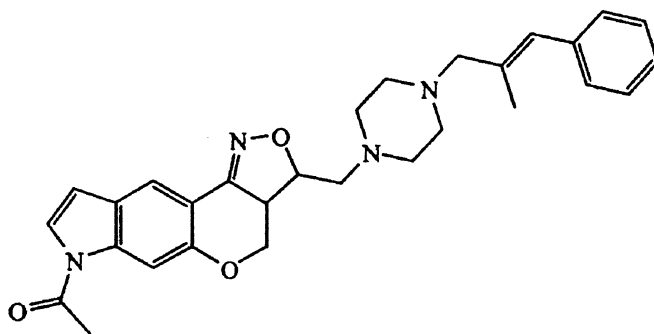
最終化合物 8 之製備



-45-

五、發明說明 (44)

離有機溶液，脫水(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM/MeOH 98/2 及 95/5)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。殘留物以異丙醚洗滌，收集固體。得到 87 毫克(40%) 2-{3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-吡啶-1-基甲基]-3a,4-二氫-3H-2,5-二呋-1,7-二吡-二環戊[a,g]萘-7-基}-乙醇(最終化合物 8)。

實例 B.5最終化合物 11 之製備

10

於含最終化合物 1 (100 毫克，0.23 毫莫耳)與聚合物支撐之 BEMP (2-第三丁基亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二吡-磷烷，裝填 2.2 毫莫耳/克) (0.26 克，0.58 毫莫耳)之 2 毫升 DCM 混合物中，添加乙醯氯(40 微升，0.56 毫莫耳)。此反應於室溫攪拌 1 小時。接著通過 CELITE 墊過濾分離固體，蒸發濾液溶劑。其殘留物利用開口短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM/2-丙酮 4/1)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。殘留物以異丙醚洗滌，收集固體。得到 58.4 毫克(52%) 1-{3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-吡啶-1-基甲基]-3a,4-二氫-3H-2,5-二呋-1,7-二

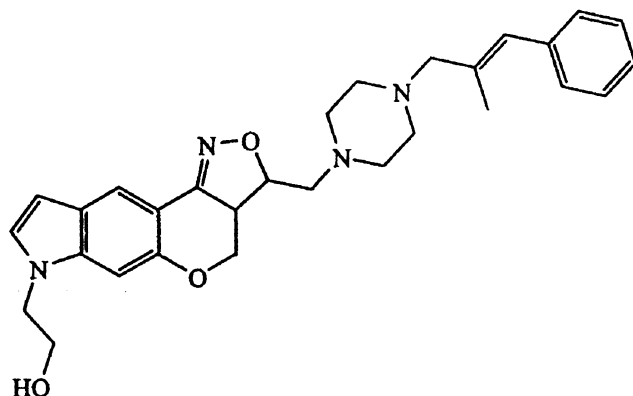
20

五、發明說明 (45)

吡-二環戊[a,g]萘-7-基}-乙酮(最終化合物 11)。

實例 B.6

最終化合物 16 與 17 之製備



- 5 於 Chiralcel OJ 上，利用高效能液相層析法(溶洗液：己烷/MeOH/EtOH 20/24/56)進行最終化合物 8 (根據 B.4 製備) (0.8 克，0.00164 莫耳)之純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。得到溶離份 A 與 B。

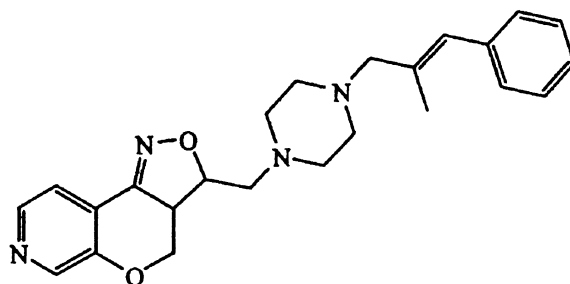
- 溶離份 A：256 毫克(32%) A-2-{3-[4-(2-甲基-3-苯基-
10 烯丙基)-吡啶-1-基甲基]-3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,7-二吡-二環戊[a,g]萘-7-基}-乙酮(最終化合物 16)。

溶離份 B：276 毫克(35%) B-2-{3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-吡啶-1-基甲基]-3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,7-二吡-二環戊[a,g]萘-7-基}-乙酮(最終化合物 17)。

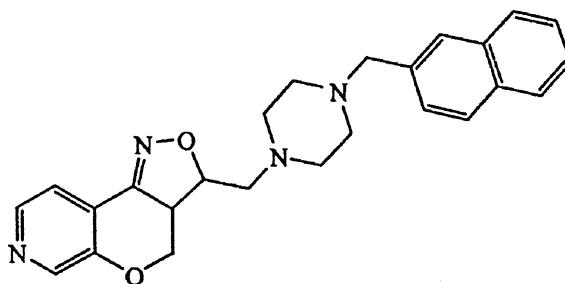
- 15 實例 B.7

最終化合物 18 之製備

五、發明說明 (46)



加熱含中間化合物 16 (根據實例 A.3 製備) (0.15 克，
0.56 毫莫耳)、(E) 1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)-哌啶(0.242
克，1.12 毫莫耳)之 1 毫升 1,4-二噁烷混合物至 100°C 1
5 小時。使混合物混於 DCM 中，以水洗滌。分離有機溶
液，脫水(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。其殘留物利用開口
短管柱層析法於矽膠上(溶洗液：DCM/乙酸乙酯 1/1，1/2
及純乙酸乙酯)予以純化。收集所需溶離份，蒸發溶劑。
於 EtOH 中將殘留物轉化成其乙二酸鹽，收集固體。得到
10 76 毫克(27%) 3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌啶-1-基甲
基]-3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,7-二吡-環戊[a]萘草酸鹽
(1/1)(最終化合物 18)。

實例 B.8最終化合物 19 之製備

15

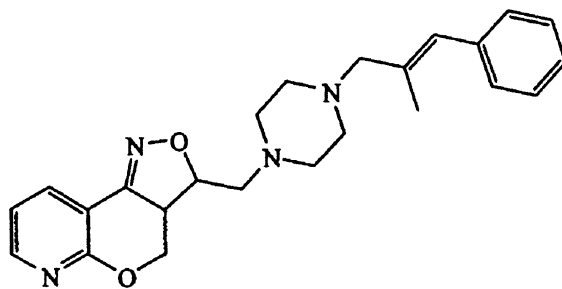
於實例 B.1 敘述之條件下，以 1-萘-2-基甲基-哌啶(63

五、發明說明 (47)

毫克，0.278 毫莫耳)處理中間化合物 15 (根據實例 A.2 製備) (72 毫克，0.253 毫莫耳)。於 EtOH 中將產物轉化成其乙二酸鹽。蒸發溶劑，其殘留物以乙腈/異丙醚洗滌，收集固體。得到 11 毫克(8%) 3-(4-萘-2-基甲基-哌啶-1-基甲基)-3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,7-二吡-環戊[a]萘草酸鹽 (1/1)(最終化合物 19)。

實例 B.9

最終化合物 22 之製備

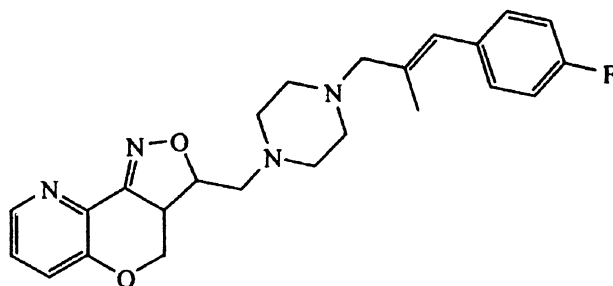


10 於實例 B.7 敘述之條件下，處理含中間化合物 21 (根據實例 A.3 製備) (120 毫克，0.446 毫莫耳)與(E) 1-(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)-哌啶(192 毫克，0.892 毫莫耳)之 1 毫升 1,4-二噁烷混合物。得到 34 毫克(15%) 3-[4-(2-甲基-3-苯基-烯丙基)-哌啶-1-基甲基]-3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-1,6-二吡-環戊[a]萘草酸鹽(最終化合物 22)。

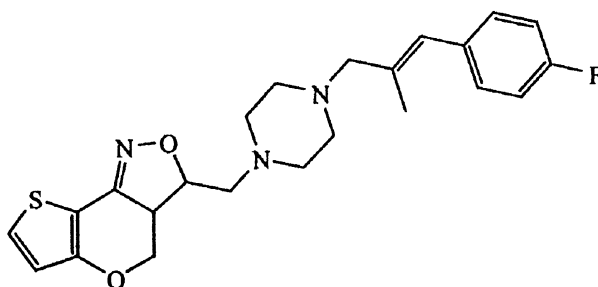
實例 B.10

最終化合物 24 之製備

五、發明說明 (48)



攪拌及回流加熱含中間化合物 29 (根據實例 A.5 製備)
 (200 毫克, 0.703 毫莫耳)、1-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙
 基]-哌啶(198 毫克, 0.844 毫莫耳)與 K_2CO_3 (117 毫克,
 5 0.844 毫莫耳)之甲基異丁基酮(5 毫升)混合物隔夜。然後
 加水, 以 DCM 萃取此混合物。分離有機溶液, 脫水
 ($MgSO_4$), 過濾並蒸發溶劑。其殘留物利用開口短管柱層
 析法於矽膠上(溶洗液: 庚烷/乙酸乙酯 3/7, 2/8 及乙酸
 乙酯)予以純化。收集所需溶離份, 蒸發溶劑。殘留物以
 10 乙腈/異丙醚洗滌, 收集固體。得到 89 毫克(30%) 3-{4-[3-
 (4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌啶-1-基甲基}-3a,4-二氫-
 3H-2,5-二呋-1,9-二吡-環戊[a]萘(最終化合物 24)。

實例 B.11最終化合物 27 之製備

15

於實例 B.1 敘述之條件下, 處理含中間化合物 36 (根

五、發明說明 (49)

據實例 A.6 製備) (0.5 克, 0.0017 莫耳)與 1-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌啶(0.81 克, 0.0034 莫耳)。得到 0.15 克(20%) 3-{4-[3-(4-氟-苯基)-2-甲基-烯丙基]-哌啶-1-基甲基}-3a,4-二氫-3H-2,5-二噁-8-噻-1-吡-不對稱-苯并二

5 節(最終化合物 27)。

相應地，製得下述最終化合物：

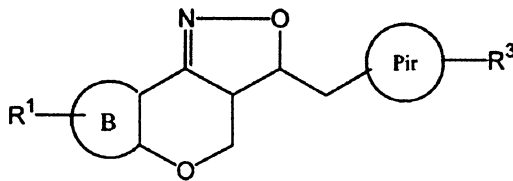
裝

訂

線

五、發明說明 (50)

表 1

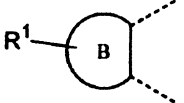
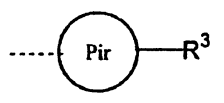
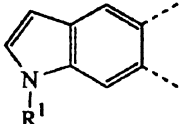
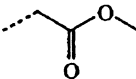
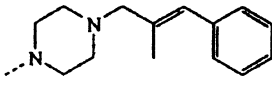
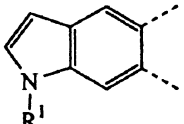
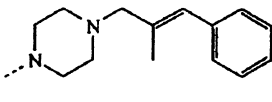
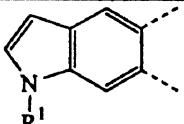
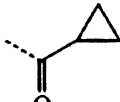
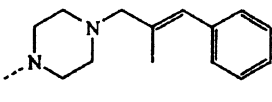
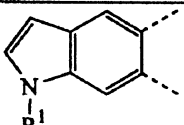
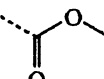
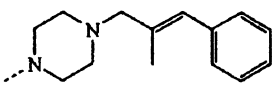
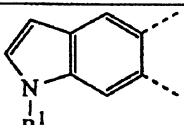
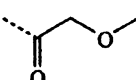
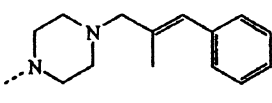
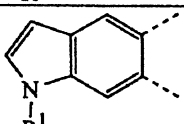
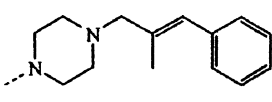
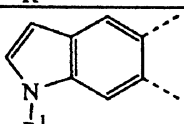
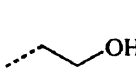
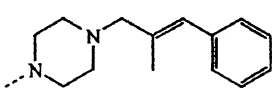
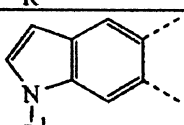
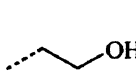
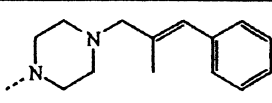
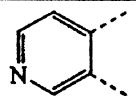
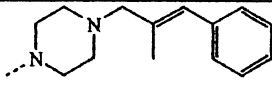
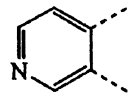
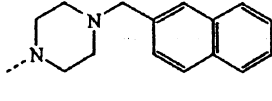
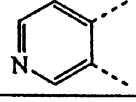
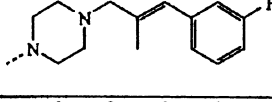
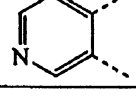
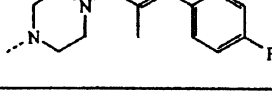


化合物編號	實例編號	R ¹ -B	-R ¹	Pir-R ³	物理數據
1	B.1		-H		[3α(E),3αα]
2	B.1		-H		[3α(E),3αα]
3	B.1		-H		[3α(E),3αα]
4	B.1		-H		[3α,3αα]
5	B.1		-H		[3α,3αα]
6	B.1		-H		[3α(E),3αα]
7	B.2		-CH ₃		[3α(E),3αα]
8	B.4				[3α(E),3αα]
9	B.2				[3α(E),3αα]

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
訂
線

五、發明說明 (51)

化合物編號	實例編號		-R ¹		物理數據
10	B.3				[3α(E),3αα]
11	B.5				[3α(E),3αα]
12	B.5				[3α(E),3αα]
13	B.5				[3α(E),3αα]
14	B.5				[3α(E),3αα]
15	B.2				[3α(E),3αα]
16	B.6				A- [3α(E),3αα]
17	B.6				B- [3α(E),3αα]
18	B.7		---		[3α(E),3αα] C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
19	B.8		---		[3α,3αα] C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
20	B.8		---		[3α(E),3αα]
21	B.7		---		[3α(E),3αα] C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
計
線

五、發明說明 (52)

化合物編號	實例編號	R^1 -B	$-R^1$	Pir- R^3	物理數據
22	B.9		---		[3 α (E),3 $\alpha\alpha$] $C_2H_2O_4$ (1:1)
23	B.10		---		[3 α (E),3 $\alpha\alpha$] $C_2H_2O_4$ (1:2)
24	B.10		---		[3 α (E),3 $\alpha\alpha$]
25	B.10		---		[3 α (E),3 $\alpha\alpha$]
26	B.10		---		[3 α ,3 $\alpha\alpha$]
27	B.11		---		[3 α (E),3 $\alpha\alpha$]

針對一些選定之化合物，以 Büchi 熔點裝置 B-545 獲得熔點，其加熱介質為金屬塊。利用放大鏡及大的光對比，目視觀察試樣之熔點。以每分鐘 3°C 之溫度梯度進行

5 熔點測定。其結果概述於表 1b。

表 1b：熔點

化合物編號	熔點 (°C)	目視觀察
1	173.2-179.1	於 173.2°C 融縮，177.1°C 時為紅色發泡晶體，179.1°C 時為紅色液體
2	169.8-184.3	於 169.8°C 融縮，181.5°C 時為紅色發泡晶體，184.3°C 時為紅色液體
3	158.9-170.1	於 158.9°C 融縮，170.1°C 時為紅褐色液體
4	176.6-207.3	於 176.6°C 融縮，207.3°C 時為紅色黏稠產物
5	131.1-154.6	於 131.1°C 融縮，154.6°C 時為褐色液體
6	91.6-99.2	於 91.6°C 融縮，99.2°C 時為無色液體及橘色黏稠物

五、發明說明 (53)

化合物編號	熔點(°C)	目視觀察
12	107.5-114.2	於107.5°C 融縮, 114.2°C 時為黃色液體
16	167.9-170.2	於167.9°C 融縮, 170.2°C 時為淡黃色液體
17	167.5-170.5	於167.5°C 融縮, 170.5°C 時為黃色液體
18	216.8-220.5	於216.8°C 融縮, 218.4°C 時為黑色發泡晶體, 220.5°C 時為黑色液體
20	128.1-136.8	於128.1°C 融縮, 136.8°C 時為淡黃色液體
24	145.6-152.3	於145.6°C 融縮, 152.3°C 時為黑色液體
25	128.1-131.1	於128.1°C 融縮, 131.1°C 時為淡黃色液體
26	152.4-158.1	於152.4°C 融縮, 158.4°C 時為淡黃色液體
27	142.3-146.0	於142.3°C 融縮, 146.0°C 時為無色液體

C. 藥理實例

實例 C1：α₂-腎上腺素能受體亞型及 5-HT 轉運子之結合實驗

5 概述

以試管內放射性配位體結合實驗評估式(I)化合物與 h α₂-受體及 h5-HT-轉運子之相互作用。通常，將低濃度之對特定受體或轉運子具高度結合親和力之放射性配位體，與富含特定受體或轉運子之組織製劑試樣或與表現選殖人類受體之細胞製劑於緩衝培養基中一起培養。培養期間，該放射性配位體即與該受體或轉運子結合。於該項結合達平衡時，將結合受體之放射性與未結合之放射性分離，計算該結合受體或結合轉運子之放射性。於競爭結合實驗中，評估測試化合物與受體之相互作用，添加各種濃度的測試化合物至含受體或轉運子製劑及放射性配位體之培養混合物中。其結合親和力與其濃度成正比之測試化合物抑

五、發明說明 (54)

制放射性配位體之結合。供 $h\alpha_{2A}$ 、 $h\alpha_{2B}$ 與 $h\alpha_{2C}$ 受體結合用之放射性配位體為 [3H]-勞渥辛(raulwolscine)；供 h5-HT 轉運子結合用之放射性配位體為 [3H]-帕羅西汀(paroxetine)。

5 細胞培養與膜製劑

將以人類腎上腺素能- α_{2A} 、- α_{2B} 或- α_{2C} 受體 cDNA 穩定轉染之 CHO 細胞培養於補充 10%加熱使失活之胎牛血清(Life Technologies, Merelbeke-Belgium)與抗生素(100 IU/毫升青黴素、100 微克/毫升鏈黴素硫酸鹽、110 微克/10 毫升丙酮酸及 100 微克/毫升 L-麩胺鹽胺)之杜貝可氏改良式伊果氏培養基(DMEM)/Ham's F12 營養素混合物(Gibco, Gent-Belgium)(比率 1:1)中。於收集細胞前一天，以 5 mM 丁酸鈉誘導細胞。於 80-90%全面培養後，在不含 Ca^{2+} 與 Mg^{2+} 之磷酸鹽緩衝鹽液中刮除細胞，於 1500 x g 15 離心 10 分鐘予以收集。以 Ultraturrax 均質機使細胞於 50 mM Tris-HCl 中均質化，並於 23,500 x g 離心 10 分鐘。利用再懸浮及再均質化洗滌沉澱物一次，使最終沉澱物再懸浮於 Tris-HCl 中，分成數份，每份 1 毫升，將其貯存於-70°C。

20 α_2 -腎上腺素能受體亞型之結合實驗

將膜解凍，使其於培養緩衝液(25 mM 甘胺鹽基甘胺酸，pH 8.0)中再均質化。於總容積 500 微升下，取 2 至 10 微克蛋白質，以含或不含競爭劑之 [3H]-勞渥辛(NET-722) (New England Nuclear, USA) (最終濃度 1 nM)於 25°C

五、發明說明 (55)

培養 60 分鐘，隨後使用 Filtermate 196 收集器(Packard, Meriden, CT)迅速通過 GF/B 濾器予以過濾。以冰冷的清洗緩衝液(Tris-HCl 50 mM pH 7.4)廣泛清洗濾器。於 Topcount (Packard, Meriden, CT)中，利用閃爍計數法測定

5 結合於濾器之放射性，其結果以每分鐘之計數(cpm)表示。於 $1\mu\text{M}$ 羥間唑啉(oxymetazoline)存在下，測定 $h\alpha_{2A}$ 與 $h\alpha_{2B}$ 受體之非特異性結合；於 $1\mu\text{M}$ 螺旋嘮吹因(spiroxatrine)存在下，測定 $h\alpha_{2C}$ 受體之非特異性結合。

5-HT 轉運子之結合實驗

10 將人類血小板膜(Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, USA)解凍，以緩衝液(Tris-HCl 50 mM, 120 mM NaCl 與 5 mM KCl)稀釋，迅速(max 3 s)使用 Ultraturrax 均質機予以均質化。於總容積 250 微升下，取

15 50 至 100 微克蛋白質，以含或不含競爭劑之 $[^3\text{H}]$ -帕羅西汀(NET-869) (New England Nuclear, USA) (最終濃度 0.5 nM)於 25°C 培養 60 分鐘。使用 Filtermate 196 收集器(Packard, Meriden, CT)，使培養混合物通過以 0.1%聚伸乙胺預先潤濕之 GF/B 濾器迅速過濾使停止培養。以冰冷的清洗緩衝液廣泛清洗濾器，於 Topcount 液體閃爍計數

20 器(Packard, Meriden, CT)中，測定濾器上之放射性，其結果以 cpm 表示。使用丙咪吡啉(imipramine)(最終濃度 $1\mu\text{M}$)測定非特異性結合。

五、發明說明 (56)

數據分析及結果

將化合物存在下的試驗之數據計算成為測試化合物不存在下所測定的總結合作用之百分比，即自動產生以總結合百分比對測試化合物濃度對數值作圖之抑制曲線，並使用非線性迴歸法繪製 S 形抑制曲線。從各個曲線獲得測試化合物之 pIC_{50} 值。

根據(I)之所有化合物至少於 $h\alpha_{2A}$ 部位(惟常亦於 $h\alpha_{2B}$ 與 $h\alpha_{2C}$ 部位)及同時於 5-HT 轉運子部位以依賴濃度之方式於濃度介於 10^{-6} M 與 10^{-9} M 間產生 50%以上 (pIC_{50})之抑制作用。

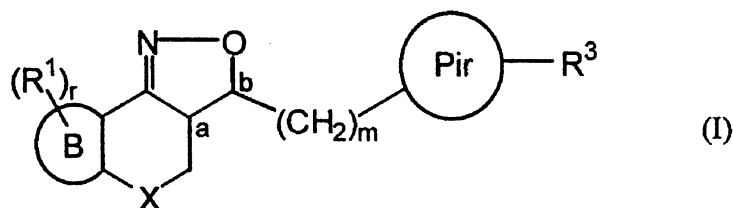
五、發明說明 (57)

表 2：藥理數據

化合物編號	hα ₂ A	hα ₂ B	hα ₂ C	5-HTT
20	9.2	-	8.8	7.6
18	8.9	-	8.8	6.7
23	8.9	-	8.4	6.7
18	8.8	8.8	8.8	7.5
27	8.7	-	8.1	7.1
25	8.7	-	7.8	6.2
11	8.6	-	9.0	8.2
14	8.5	-	8.9	8.4
7	8.5	-	9.1	8.3
13	8.4	-	8.4	7.9
1	8.3	8.4	9.0	8.4
24	8.2	-	7.5	6.7
21	8.2	-	7.8	7.1
12	8.2	-	8.5	7.7
26	8.1	-	7.3	7.4
6	8.1	-	8.6	8.3
2	8.1	8.3	9.0	8.3
9	8.1	8.1	9.1	8.7
19	8.0	-	7.4	7.0
17	8.0	8.3	8.7	6.3
10	7.9	8.3	9.1	8.7
15	7.9	8.4	8.6	8.3
3	7.8	7.6	8.7	8.2
8	7.8	8.3	8.7	8.4
4	7.6	7.3	8.4	8.8
5	6.7	-	7.4	7.8
16	6.5	7.7	7.3	6.3
22	6.2	-	7.1	5.2

四、中文發明摘要(發明之名稱： 稠合之雜環異喹啉衍生物及其作為)
抗抑鬱劑之用途

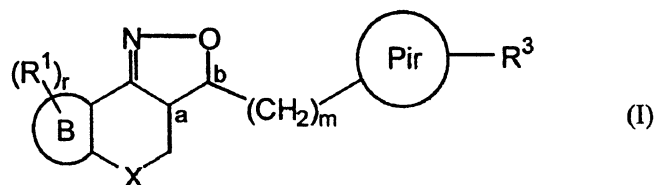
本發明乃有關具下式(I)之稠合之雜環異喹啉衍生物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其 *N*-氧化物型，詳言之，係經由雜環系雙環基團之 6 員環與該雜環系稠合之四氫吡喃異喹啉、六氫異喹啉吡啶、四氫硫代吡喃異喹啉及六氫苯并異喹啉衍生物以及其製法、包含彼等之醫藥組成物及其作為醫藥劑，特別是用於治療抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、帕金森氏症及體重失調症(包括神經性厭食症與暴食症)之用途，其中諸變數如申請專利範圍第 1 項中所界定。



彼等化合物令人驚奇地被證實具有選擇性血清素(5-HT)再攝取抑制劑活性結合額外之 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性，並顯示強抗抑鬱劑及/或抗焦慮劑活性及/或抗精神病劑及/或體重控制活性，而無鎮靜劑之作用。又，鑑於其選擇性血清素(5-HT)再攝取抑制劑以及 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性，根據本發明之化合物亦適用於治療及/或預防上述單獨一種活性或結合多種活性可具治療用途之病症。

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

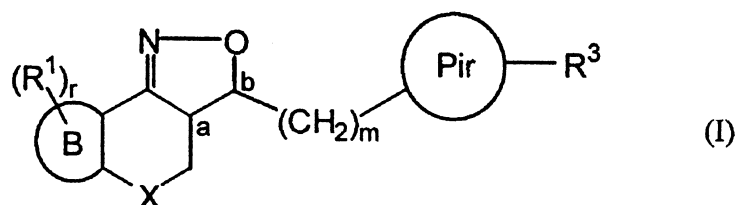
The invention concerns fused heterocyclic isoxazoline derivatives of Formula (I), the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof and the *N*-oxide form thereof, more in particular, tetrahydropyranoisoxazole, hexahydroisoxazolopyridine, tetrahydrothiopyranoisoxazole and hexahydrobenzoisoxazole derivatives fused to a heterocyclic ring system via the 6-membered ring of the bicyclic moiety as well as processes for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use as a medicine, in particular for treating depression, anxiety, movement disorders, psychosis, Parkinson's disease and body weight disorders including anorexia nervosa and bulimia, wherein the variables are defined as in Claim 1.



The compounds have surprisingly been shown to have selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitor activity in combination with additional α_2 -adrenoceptor antagonist activity and show a strong anti-depressant and/or anxiolytic activity and/or antipsychotic and/or a body weight control activity without being sedative. Also, in view of their selective serotonin (5-HT) reuptake inhibitor as well as α_2 -adrenoceptor antagonist activity, compounds according to the invention are also suitable for treatment and/or prophylaxis in diseases where either one of the activities alone or the combination of said activities may be of therapeutic use.

六、申請專利範圍

1. 一種根據下式(I)之化合物

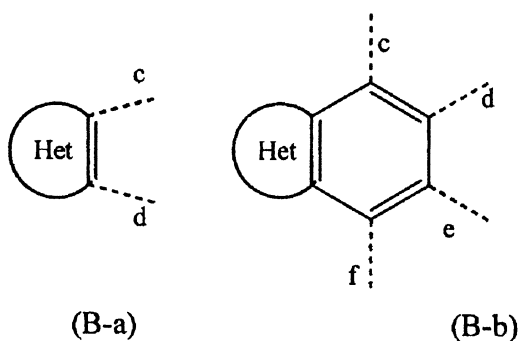


其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構物型及其 *N*-氧化物型，式中：

5 X 為 CH₂、N-R⁷、S 或 O；

R⁷ 係選自下述組群：氫、烷基、Ar、Ar-烷基、烷羰基、烷基氧羰基及單-與二-烷基胺羰基；

B 為根據式(B-a)或(B-b)之任一基團，視需要被 *r* 個 R¹ 基團取代，其利用(c,d)、(d,e)或(e,f)等結合鍵對之任一者與異噁唑啉基團稠合



式中

Het 為視需要經取代之 5 或 6 員雜環，係選自下述組群：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基與三唑基；

六、申請專利範圍

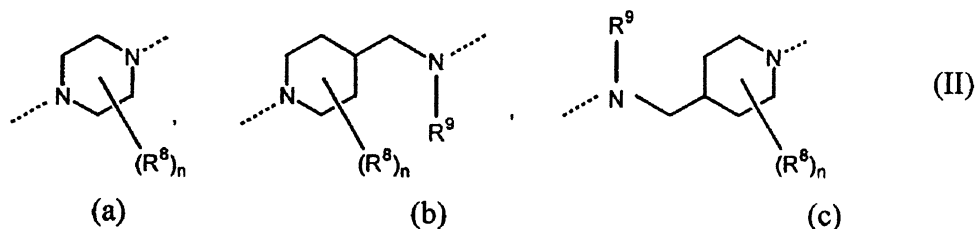
各 R^1 係，各自獨立地，選自下述組群：氫、羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基與烷基及，只有在 R^1 連接於 N -原子時，係進一步地選自下述組群：烷基氧烷基、烷基氧烷基氧烷基、烷基氧羰基烷基、甲醯基、烷羰基、烷基氧羰基、烷基氧烷基羰基及單-與二-烷基胺羰基；

r 為 0 至 6 之整數；

a 與 b 為不對稱中心；

$(CH_2)_m$ 為具 m 個碳原子之直鏈烴鏈， m 為 1 至 4 之整數；

Pir 為根據式(II-a)、(II-b)或(II-c)之任一基團



視需要被 n 個 R^8 基團取代，其中：

各 R^8 係各自獨立地選自下述組群：羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基與烷基；

n 為 0 至 5 之整數；

R^9 係選自下述組群：氫、烷基與甲醯基；

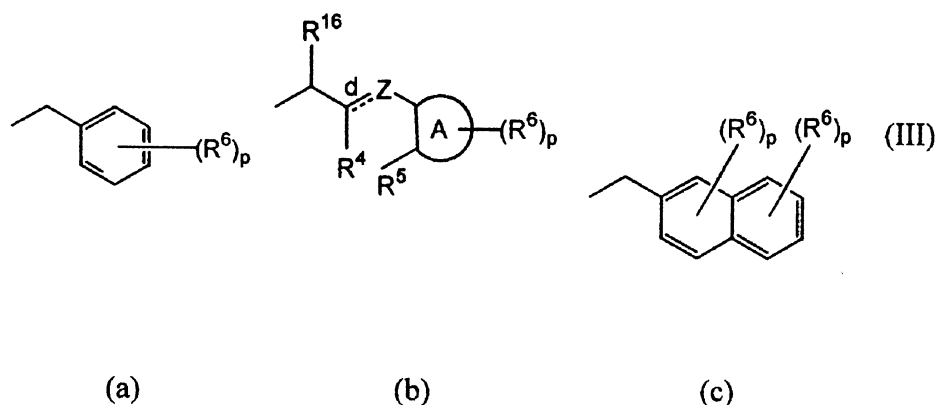
R^3 代表視需要經取代之芳族同素環或雜環系連同具有 1 至 6 個原子長之視需要經取代及部分或完全氫化之烴鏈，該環系與該 Pir 基團連接及可含有一或多個選自 O、N 與 S 之雜原子；

六、申請專利範圍

Ar 為苯基或萘基，視需要被一或多個鹵基、氰基、
酮基、羥基、烷基、甲醯基、烷氧基或胺基等基
團取代；及

5 烷基代表具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴
基團或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基團，
視需要被一或多個鹵基、氰基、酮基、羥基、甲
醯基或胺基等基團取代。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵為 R^3 係根
據式(III-a)、(III-b)或(III-c)之任一基團



式 中：

d 在 Z 為選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-$
 $\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 與
15 $-\text{SH}-$ 之組群之二價基團時係單鍵；在 Z 為具式
 $=\text{CH}-$ 或 $=(\text{烷基})-$ 之三價基團時係雙鍵；

A 為 5 或 6 員芳族同素環或雜環，係選自下述組
群：苯基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、
噻吩基、噻吩基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、
吡唑基、呋喃基、噁二唑基與異噁唑基；

六、申請專利範圍

p 為 0 至 6 之整數；

R^4 與 R^5 係，各自獨立地，選自下述組群：氫、烷基、Ar、聯苯基、鹵基與氰基；或

R^4 與 R^5 可一起形成選自下述組群之二價基團- R^4 - R^5 -

5 : -CH₂、=CH-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-O-、-NH-、=N-、-S-、-CH₂N(-烷基)-、-N(-烷基)CH₂-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH=N-、-N=CH-、-CH₂O-與-OCH₂-；

10 各 R^6 係，各自獨立地，選自下述組群：羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基、羧基、烷基、Ar、烷氧基、Ar-氧基、烷基羰氧基、烷基氧羰基、烷硫基、單-與二-(烷基)胺基、烷基羰胺基、單-與二-(烷基)胺羰基、單-與二-(烷基)胺基羰氧基、單-與二-(烷基)胺基烷氧基；或

15 兩個相鄰 R^6 基團可一起形成選自下述組群之二價基團- R^6 - R^6 -：-CH₂-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-C(=O)-、-C(=O)-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=N-、-CH=CH-N=CH-、-CH=N-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-C(=O)-、-C(=O)-CH₂-CH₂-、-CH₂-C(=O)-CH₂-與-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-及

20

R^{16} 係選自下述組群：氫、烷基、Ar、Ar-烷基。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其特徵為 X =

六、申請專利範圍

- O ; m = 1 ; B 係根據式(B-a)或(B-b)之基團 ; Pir 係根據式(IIa)之基團 , 式中 n = 0 ; R³ 係根據式(III-a)、(III-b)或(III-c)之任一基團 , 式中 d 為雙鍵而 Z 為具式=CH-或=C(烷基)-之三價基團 ; A 為苯環 ; R⁴ 為氫或烷基 ; R⁵ 與 R¹⁶ 各為氫 ; R⁶ 為氫或鹵基及 p = 1 。
- 5 4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項之任一項之化合物 , 其特徵為 Het 係選自下述組群 : 吡啶基、噻吩基與吡咯基 , 各基團視需要於 N 原子上被選自下述組群之基團取代 : 氫、烷基、羥烷基、烷基氧烷基氧烷基、烷基氧羰基烷基、烷羰基、烷基氧羰基及烷基氧烷基羰基。
- 10 5. 一種化合物 , 其於活體內降解獲得根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物。
6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物 , 係作為藥劑之用。
- 15 7. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物製造藥劑以治療抑鬱、焦慮、運動失調症、精神病、帕金森氏症與體重失調症之用途。
8. 一種醫藥組成物 , 其含有醫藥上可接受之載劑及作為活性成分之治療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物。
- 20 9. 一種用於製造根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物之方法 , 該方法包括使根據申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物與醫藥上可接受之載劑混合。

六、申請專利範圍

10. 一種醫藥組成物，其含有醫藥上可接受之載劑及作為
活性成分之治療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 5
項之任一項之化合物與選自下述組群之一或多個其他
化合物：抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗帕金
森氏症藥物。
- 5
11. 一種使用根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組成物製
造藥劑以增進治療抑鬱、焦慮、運動失調症、精神
病、帕金森氏症與體重失調症的效力及/或開始作用之
用途。
- 10
12. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化
合物製造藥劑以治療及/或預防抑鬱、焦慮、運動失調
症、精神病、帕金森氏症與體重失調症之用途，該治
療包括同時或相繼投與根據申請專利範圍第 1 至 5 項
之任一項之化合物與選自下述組群之一或多個其他化
合物：抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗帕金森
氏症藥物。
- 15
13. 一種用於製造根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組成
物之方法，該方法包括使根據申請專利範圍第 1 至 5
項之任一項之化合物、與選自下述組群之一或多個其
他化合物：抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗帕
金森氏症藥物，及醫藥上可接受之載劑混合。
- 20

(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

