



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029989 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098137558

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D235/04 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/14 丹麥 PA 2008 01584

(71)申請人：神經研究公司 (丹麥) NEUROSEARCH A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：羅森 傑努斯 S LARSEN, JANUS S. (DK)；亞林 菲利普 K AHRING, PHILIP K. (DK)；尼爾森 艾爾莎貝特 約斯特賈德 (DK)；米撒 納希德 MIRZA, NAHEED (GB)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 40 頁

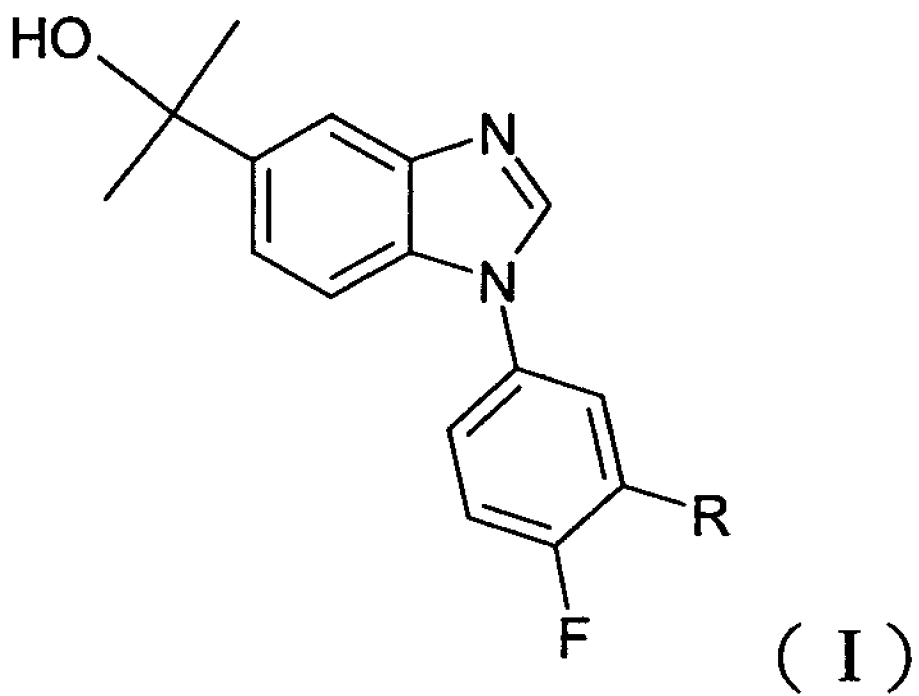
(54)名稱

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

(57)摘要

本申請案揭示一種新穎的苯并咪唑衍生物及其作為 GABA_A 受體複合物之調節劑的用途。在其他態樣中，本申請案揭示此等化合物在治療方法中之用途及包含此等化合物之醫藥組成物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201029989 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：098137558

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D403/10 (2006.01)

C07D235/04 (2006.01)

A61K31/4184(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/14 丹麥 PA 2008 01584

(71)申請人：神經研究公司 (丹麥) NEUROSEARCH A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：羅森 傑努斯 S LARSEN, JANUS S. (DK)；亞林 菲利普 K AHRING, PHILIP K. (DK)；尼爾森 艾爾莎貝特 約斯特賈德 (DK)；米撒 納希德 MIRZA, NAHEED (GB)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 40 頁

(54)名稱

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

(57)摘要

本申請案揭示一種新穎的苯并咪唑衍生物及其作為 GABA_A 受體複合物之調節劑的用途。在其他態樣中，本申請案揭示此等化合物在治療方法中之用途及包含此等化合物之醫藥組成物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的苯并咪唑衍生物、含有此等化合物之醫藥組成物及使用其治療之方法。

本發明化合物適用於治療對調節 GABA_A 受體複合物起反應之中樞神經系統疾病及病症，且尤其適用於對抗焦慮及相關疾病。

【先前技術】

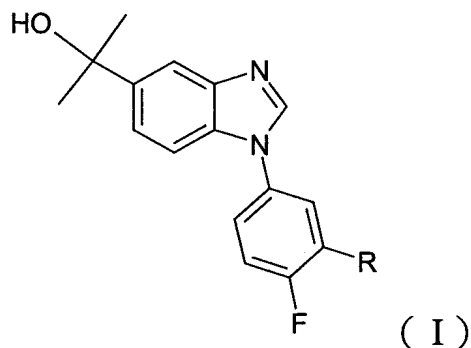
GABA_A 受體複合物上之調節位點（諸如苯并二氮呋結合位點）為抗焦慮藥（諸如經典的抗焦慮苯并二氮呋）之目標。然而，經典的抗焦慮苯并二氮呋與多種不良特徵有關。

存在 GABA_A 受體之多種同功異構物；各受體為包含來自 α_{1-6} 、 β_{1-3} 、 γ_{1-3} 、 δ 、 ϵ 及 θ 次單元同功異構物之次單元的五聚複合物。經典的抗焦慮苯并二氮呋不展示亞型選擇性。已表明經典的苯并二氮呋之缺點（諸如鎮靜作用、依賴性及認知障礙）中之一個關鍵要素與 GABA_A 受體之 $\alpha 1$ 次單元有關。因此，預期對 $\alpha 2$ 及/或 $\alpha 3$ 次單元之選擇性大於對 $\alpha 1$ 次單元之選擇性的化合物具有改良之副作用特徵。

因此，仍迫切需要具有最佳藥理學特徵之化合物。此外，迫切需要發現無與現有化合物（older compound）相關之非吾人所樂見之副作用的有效化合物。

【發明內容】

在本發明之第一態樣中，本發明提供一種式 I 化合物：



或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R 係如下所定義。

在本發明之第二態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含治療有效量之本發明化合物或其氮氧化物、其任何異構體或其異構體之任何混合物或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供本發明化合物或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療、預防或減緩哺乳動物（包括人類）之疾病或病症或病狀用的醫藥組成物，該疾病、病症或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應。

在另一態樣中，本發明係關於一種治療、預防或減緩活動物體（包括人類）之疾病或病症或病狀的方法，該病

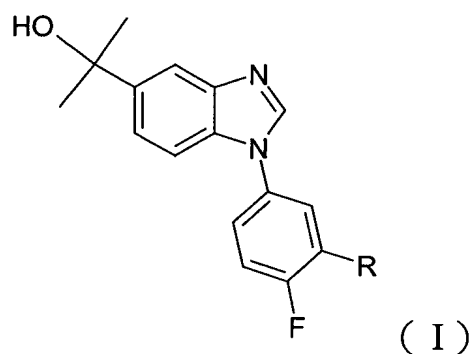
症、疾病或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應，該方法包含以下步驟：向該有需要之活動物體投予治療有效量之本發明化合物或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

由以下詳細描述及實施例，本發明之其他目標對熟習此項技術者而言將顯而易見。

【實施方式】

經取代之苯并咪唑衍生物

在本發明之第一態樣中，本發明提供一種通式 I 化合物：



或其氮氧化物、其任何異構體或其異構體之任何混合物，

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中 R 表示吡啶基或嘧啶基；

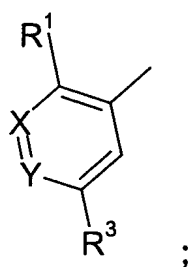
該吡啶基或嘧啶基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：

鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、

羥基、羥基烷基及烷氧基。

在通式 (I) 化合物之一具體實例中，R 表示吡啶基或嘧啶基，該吡啶基或嘧啶基視情況經一或多個獨立地選自由鹵基、氰基及烷氧基組成之群的取代基取代。

在通式 (I) 化合物之另一具體實例中，R 表示



其中 X 及 Y 中之一者表示 N，且 X 及 Y 中之另一者表示 CR^2 ；且 R^1 、 R^2 及 R^3 彼此獨立地表示氫、鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羥基、羥基烷基或烷氧基。

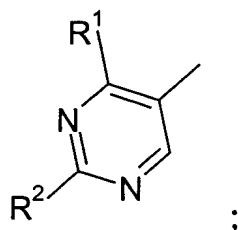
在另一具體實例中， R^1 表示氫。在另一具體實例中， R^1 表示鹵基，諸如氯或氟。在另一具體實例中， R^1 表示氰基。在另一具體實例中， R^1 表示烷氧基，諸如甲氧基。

在另一具體實例中，X 表示 N，且 Y 表示 CR^2 。在另一具體實例中， R^2 表示氫。

在另一具體實例中，X 表示 CR^2 ，且 Y 表示 N。在另一具體實例中， R^2 表示氫。在另一具體實例中， R^2 表示鹵基，諸如氯。

在另一具體實例中， R^3 表示氫。在另一具體實例中， R^3 表示氰基。

在通式 (I) 化合物之另一具體實例中，R 表示



其中 R^1 及 R^2 彼此獨立地表示鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟基、硝基、烷基、羥基、羥基烷基或烷氧基。

在另一具體實例中， R^1 表示烷氧基，諸如甲氧基。

在另一具體實例中， R^2 表示烷氧基，諸如甲氧基。

在通式 (I) 化合物之另一具體實例中，R 表示 2-氯-吡啶-3-基、2-氯-吡啶-4-基、2-氯-3-氟-吡啶-4-基、2-氟基-吡啶-4-基、3-氟基-吡啶-5-基、2-氟-吡啶-3-基、2-氟-吡啶-4-基或 2-甲氧基-吡啶-3-基。

在通式 (I) 化合物之另一具體實例中，R 表示 2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基。

在另一具體實例中，本發明化合物為

2-{1-[4-氟-3-(2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[3-(2-氯-吡啶-3-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[3-(3-氯-吡啶-4-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[4-氟-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[4-氟-3-(3-氯-吡啶-4-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-

基}-丙-2-醇；

2-{1-[3-(2-氯-3-氯-吡啶-4-基)-4-氯-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

5-{2-氯-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-菸鹼腈；

2-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-4-氯-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

4-{2-氯-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-菸鹼腈；

或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物，

或其醫藥學上可接受之鹽。

認為兩種或兩種以上上述具體實例之任何組合在本發明之範圍內。

術語之定義

如本說明書及隨附申請專利範圍通篇所用之以下術語具有指定意義：

如本文所用之術語「烷基 (alkyl)」意謂具有 1-6 個碳原子之飽和、分支鏈或直鏈烴基，例如 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烷基、C₃₋₆ 烷基及其類似基團。代表性實例為甲基、乙基、丙基（例如丙-1-基、丙-2-基（或異丙基））、丁基（例如 2-甲基丙-2-基（或第三丁基）、丁-1-基、丁-2-基）、戊基（例如戊-1-基、戊-2-基、戊-3-基）、2-甲基丁-1-基、3-甲基丁-1-基、己基（例如己-1-基）、庚基（例如庚-1-

基)、辛基(例如辛-1-基)、壬基(例如壬-1-基)及其類似基團。

術語「鹵基(halo)」或「鹵素(halogen)」意謂氟、氯、溴或碘。

術語「氰基」應意謂基團-CN。

術語「硝基」應意謂基團-NO₂。

術語「羥基」應意謂基團-OH。

如本文所用之術語「羥基烷基」係指在任何碳原子處經羥基取代一或多次之C₁₋₆烷基。代表性實例為羥基甲基、羥基乙基(例如1-羥基乙基、2-羥基乙基)及其類似基團。

如本文所用之術語「烷氧基」係指基團-O-C₁₋₆烷基。代表性實例為甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如1-丙氧基、2-丙氧基)、丁氧基(例如1-丁氧基、2-丁氧基、2-甲基-2-丙氧基)、戊氧基(1-戊氧基、2-戊氧基)、己氧基(1-己氧基、3-己氧基)及其類似基團。

如本文所用之術語「視情況經取代」意謂所討論基團未經取代或經一或多個指定取代基取代。當所討論基團經一個以上取代基取代時，該等取代基可相同或不同。

某些所定義之術語可能在結構式中出現一次以上，且當出現一次以上時，各術語應彼此獨立地定義。

如本文所用之術語「治療」意謂出於對抗疾病、病症或病狀之目的管理及護理患者。該術語意欲包括延緩疾病、病症或病狀的進展，減緩或緩解症狀及併發症及/或治癒或消除疾病、病症或病狀。欲治療之患者較佳為哺乳動

物，尤其為人類。

如本文所用之術語「疾病(disease)」、「病狀(condition)」及「病症(disorder)」可互換用於指患者之不為人類正常生理狀態之狀態。

如本文所用之術語「藥物」意謂適於向患者投予醫藥活性化合物的醫藥組成物。

如本文所用之術語「醫藥學上可接受」意謂適於正常醫藥應用，亦即不會在患者中產生不良事件等。

如本文所用之術語「有效量」意謂與不治療相比，足以使對患者之治療有效的劑量。

如本文所用之術語化合物之「治療有效量」意謂足以治癒、減緩或部分遏止既定疾病及其併發症之臨床表現的量。足以實現此目的之量既定為「治療有效量」。用於各目的之有效量將取決於疾病或損傷之嚴重性以及個體之體重及一般狀況。應瞭解，可使用常規實驗，藉由建構值之矩陣及測試矩陣中之不同點來確定適當劑量，所有此類均在受訓醫師或獸醫之一般技術範圍內。

醫藥學上可接受之鹽

本發明化合物可以適於所欲投藥之任何形式提供。適合形式包括本發明化合物之醫藥學上（亦即生理學上）可接受之鹽及前藥形式。

醫藥學上可接受之加成鹽之實例包括（但不限於）無毒無機酸及有機酸加成鹽，諸如衍生自鹽酸之鹽酸鹽、衍生自氫溴酸之氫溴酸鹽、衍生自硝酸之硝酸鹽、衍生自過

氯酸之過氯酸鹽、衍生自磷酸之磷酸鹽、衍生自硫酸之硫酸鹽、衍生自甲酸之甲酸鹽、衍生自乙酸之乙酸鹽、衍生自烏頭酸之烏頭酸鹽、衍生自抗壞血酸之抗壞血酸鹽、衍生自苯磺酸之苯磺酸鹽、衍生自苯甲酸之苯甲酸鹽、衍生自肉桂酸之肉桂酸鹽、衍生自檸檬酸之檸檬酸鹽、衍生自恩波酸之恩波酸鹽、衍生自庚酸之庚酸鹽、衍生自反丁烯二酸之反丁烯二酸鹽、衍生自麩胺酸之麩胺酸鹽、衍生自乙醇酸之乙醇酸鹽、衍生自乳酸之乳酸鹽、衍生自順丁烯二酸之順丁烯二酸鹽、衍生自丙二酸之丙二酸鹽、衍生自杏仁酸之杏仁酸鹽、衍生自甲烷磺酸之甲烷磺酸鹽、衍生自萘-2-磺酸之萘-2-磺酸鹽、衍生自鄰苯二甲酸之鄰苯二甲酸鹽、衍生自水楊酸之水楊酸鹽、衍生自山梨酸之山梨酸鹽、衍生自硬脂酸之硬脂酸鹽、衍生自丁二酸之丁二酸鹽、衍生自酒石酸之酒石酸鹽、衍生自對甲苯磺酸之對甲苯磺酸鹽及其類似鹽。此等鹽可由此項技術中熟知及描述之程序形成。

可能被認為不為醫藥學上可接受之其他酸（諸如草酸）可能亦適用於製備適用作獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽之中間物的鹽。

本發明化合物之醫藥學上可接受之陽離子鹽的實例包括（但不限於）含陰離子基團之本發明化合物之鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋅鹽、鋁鹽、鋰鹽、膽鹼鹽、離胺酸鎳鹽（lysinium salt）及銨鹽及其類似鹽。此等陽離子鹽可由此項技術中熟知及描述之程序形成。

在本發明之情況下，亦涵蓋含氮化合物之「鎔鹽」為醫藥學上可接受之鹽。較佳「鎔鹽」包括烷基鎔鹽、環烷基鎔鹽及環烷基烷基鎔鹽。

本發明化合物之前藥形式之實例包括本發明物質之適合前藥之實例，包括在母化合物之一或多個反應性或可衍生效基團處經修飾之化合物。羧基、羥基或胺基處經修飾之化合物備受關注。適合衍生物之實例為酯或鹽胺。

本發明化合物可與醫藥學上可接受之溶劑（諸如水、乙醇及其類似物）一起以可溶形式或不可溶形式提供。可溶形式亦可包括水合形式，諸如單水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物及其類似物。一般而言，出於本發明之目的，可溶形式被認為等效於不可溶形式。

立體異構體

熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物可呈不同立體異構形式，包括對映異構體、非對映異構體及順反異構體。

本發明包括所有該等立體異構體及其任何混合物（包括外消旋混合物）。

可使用熟習此項技術者已知之光學異構體拆分方法，且該等方法對一般熟習此項技術者而言將顯而易見。此等方法包括 J. Jaques, A. Collet 及 S. Wilen, 「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」, John Wiley and Sons, New York (1981) 中論述之方法。

亦可由光學活性起始物質製備光學活性化合物。

氮氧化物

在本發明之情況下，氮氧化物表示三級胺（包括芳族氮雜環化合物、非芳族氮雜環化合物、三烷基胺及三烯基胺之氮原子）之氧化衍生物。舉例而言，含吡啶基之化合物之氮氧化物可為 1-氧基-吡啶-2-基、3-基或 4-基衍生物。

本發明化合物之氮氧化物可藉由在酸（諸如乙酸）存在下在升高的溫度下使用習用氧化劑（諸如過氧化氫）氧化相應氮鹼（nitrogen base）製備，或藉由在適合溶劑（例如二氯甲烷、乙酸乙酯或乙酸甲酯）中與過酸（諸如過乙酸）反應或在氯仿或二氯甲烷中與 3-氯過氧苯甲酸反應製備。

標記之化合物

本發明化合物可以其經標記或未經標記形式使用。在本發明之情況下，標記之化合物之一或多個原子經原子質量或質量數不同於在自然界中通常發現之原子質量或質量數的原子置換。標記將使得該化合物可輕易定量偵測。

標記之本發明化合物可適用作各種診斷方法中之診斷工具、放射性示蹤劑或監測劑，且適用於活體內受體成像。

標記之本發明異構體較佳含有至少一種放射性核種作為標記。所有正電子發射放射性核種均為可用候選者。在本發明之情況下，放射性核種較佳選自 ^2H （氘）、 ^3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 及 ^{18}F 。

偵測標記之本發明異構體之物理方法可選自正電子發射斷層攝影法（PET）、單光子成像電腦斷層攝影法（SPECT）、磁共振光譜學（MRS）、磁共振成像（MRI）及

電腦軸向 X 射線斷層攝影法 (CAT) 或其組合。

製備方法

本發明化合物可由化學合成之習用方法 (例如實施例中所述之方法) 來製備。用於本申請案中所述之方法之起始物質為已知的或可利用習用方法由市售化學品輕易地製備。

亦可利用習用方法使一種本發明化合物轉化為另一種本發明化合物。

可利用習用技術 (例如萃取、結晶、蒸餾、層析等) 分離本文所述之反應之終產物。

本發明化合物可呈未溶劑化形式以及與醫藥學上可接受之溶劑 (諸如水、乙醇及其類似物) 形成之溶劑化形式。一般而言, 出於本發明之目的, 溶劑化形式被認為等效於未溶劑化形式。

生物活性

本發明化合物能夠調節 GABA_A 受體複合物。可測試該等化合物結合 GABA_A 受體複合物 (包括其特定次單元) 之能力。

因此, 本發明化合物 (GABA_A 受體上苯并二氮呋結合位點之配位體) 適用於治療及/或預防各種中樞神經系統病症及中樞神經系統外部之病症。因此, 在另一態樣中, 本發明化合物被認為適用於治療、預防或減緩對調節 GABA_A 受體複合物 (尤其中樞神經系統中之 GABA_A 受體複合物) 起反應的疾病、病症或病狀。在另一具體實例中, 本發明

化合物為中樞神經系統外部之 GABA_A 受體複合物的配位體。

在一具體實例中，本發明化合物被認為適用於治療、預防或減緩焦慮症；有或無畏曠症之恐慌症；無恐慌症病史之畏曠症；恐懼症；動物恐懼症；社交恐懼症；強迫症（OCD）；廣泛性焦慮症；物質誘發之焦慮症；壓力症；創傷後壓力症；離別焦慮症；急性壓力症；睡眠障礙；記憶障礙；神經病；痙攣性障礙；癲癇症；癲癇發作（seizure）；痙攣；兒童熱痙攣；情感障礙；抑鬱症；躁鬱症（bipolar disorder）；抑鬱；重度抑鬱症；單次發作重度抑鬱症；復發性重度抑鬱症；低落性情感疾患（dysthymic disorder）；躁鬱症；躁狂症；第 I 型躁鬱性躁狂症（bipolar I manic disorder）；第 II 型躁鬱性躁狂症；循環情感性精神障礙；精神病；精神分裂症；認知病症；學習力不足；記憶缺失及功能障礙；癡呆；注意力不足；注意力不足過動症（ADHD）；唐氏症候群（Down's syndrome）；妥瑞氏症候群（Tourette's syndrome）；阿茲海默氏症（Alzheimer's disease）；帕金森氏症（Parkinson's disease）；亨廷頓氏症（Huntington's disease）；匹克氏症（Pick's disease）；克雅二氏症（Creutzfeldt-Jakob disease）；認知障礙；精神分裂症之認知不足；拔毛癖；口吃；全身性抽動障礙；肌肉緊張障礙；大腦缺血；中風；頭部創傷；由大腦缺血引起之神經退化；由以下組成之疼痛：急性疼痛，慢性疼痛，輕度疼痛，中等疼痛或重度疼痛，術後疼痛，神經病變性

疼痛，中樞神經病變性疼痛，與糖尿病性神經病、疱疹後神經痛、外周神經損傷、假肢痛、肌肉纖維疼痛、慢性區域性疼痛症候群有關之疼痛，體細胞疼痛，內臟痛或皮膚痛，由發炎或感染所致之疼痛，與骨關節炎、類風濕性關節炎有關之疼痛，神經元過度興奮病症，外周神經過度興奮，慢性頭痛，偏頭痛，偏頭痛相關病症，緊張型頭痛；傷痛刺激性嘔吐；急性、延遲性及預期性嘔吐；由化學療法或輻射誘發之特定嘔吐；動暈症；術後噁心；嘔吐；飲食障礙；進食障礙；肥胖症；增重；神經性厭食症；神經性貪食症；健康食物強迫症（orthorexia nervosa）；暴食症（BED）；經前症候群；神經痛；三叉神經痛；肌肉痙攣；例如截癱患者之強直；藥品濫用或依賴性作用；酒精戒斷；耳鳴；晝夜節律紊亂；因時差或輪班作用所致之個體晝夜節律紊亂；糖尿病；第 1 型糖尿病；第 2 型糖尿病；高胰島素血症；血脂異常；高脂質血症；發炎疾病或自體免疫病症。

在另一具體實例中，化合物被認為適用於治療或減緩焦慮，例如焦慮症、有或無畏曠症之恐慌症、無恐慌症病史之畏曠症、恐懼症、動物恐懼症、社交恐懼症、強迫症、廣泛性焦慮症、物質誘發之焦慮症、壓力症、創傷後壓力症、離別焦慮症、急性壓力症或睡眠障礙。在另一具體實例中，化合物被認為適用於治療或減緩焦慮。在另一具體實例中，化合物被認為適用於治療或減緩疼痛，例如急性疼痛，慢性疼痛，輕度疼痛，中等疼痛或重度疼痛，神經

病變性疼痛，中樞性疼痛，與糖尿病性神經病、疱疹後神經痛、外周神經損傷有關之疼痛，體細胞疼痛，內臟痛或皮膚痛，由發炎或感染所致之疼痛，術後疼痛，假肢痛，神經元過度興奮病症，外周神經過度興奮，慢性頭痛，偏頭痛，偏頭痛相關病症或緊張型頭痛。在另一具體實例中，化合物被認為適用於治療或減緩疼痛。在另一具體實例中，化合物被認為適用於治療或減緩精神分裂症、認知病症、學習力不足、記憶缺失及功能障礙、癡呆、注意力不足、注意力不足過動症（ADHD）、唐氏症候群、妥瑞氏症候群、阿茲海默氏症、帕金森氏症、亨廷頓氏症、匹克氏症、克-雅二氏症、認知障礙、精神分裂症之認知不足、拔毛癖、口吃、全身性抽動障礙、肌肉緊張障礙、大腦缺血、中風、頭部創傷、由大腦缺血引起之神經退化。在另一具體實例中，化合物被認為適用於治療或減緩精神分裂症。

此外，本發明化合物可適用作偵測能夠結合人類 $GABA_A$ 受體之化合物之檢定中的放射性配位體。

現預期活性醫藥成分（API）之適合劑量在每天約 0.1 mg 至約 1000 mg API、更佳每天約 10 mg 至約 500 mg API、最佳每天約 30 mg 至約 100 mg API 範圍內，然而，該適合劑量取決於精確投藥模式、其投藥形式、所考慮之適應症、所涉及個體且尤其所涉及個體之體重以及主治醫師或獸醫之偏好及經驗。

醫藥組成物

在另一態樣中，本發明提供新穎的醫藥組成物，其包

含治療有效量之本發明化合物。

雖然用於療法中之本發明化合物可以原始化合物形式投予，但較佳與一或多種佐劑、賦形劑、載劑、緩衝劑、稀釋劑及/或其他慣用醫藥助劑一起以醫藥組成物形式引入視情況呈生理學上可接受之鹽形式的活性成分。

在一較佳具體實例中，本發明提供醫藥組成物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或衍生物，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之此項技術中已知及使用之其他治療及/或預防成分。載劑必須「可接受」，意思是與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

本發明之醫藥組成物可為適於經口、經直腸、經支氣管、經鼻、經肺、局部（包括經頰及舌下）、經皮（transdermal）、經陰道或非經腸（包括經皮（cutaneous）、皮下、肌肉內、腹膜內、靜脈內、動脈內、腦內、眼內注射或輸注）投予之醫藥組成物，或呈適於經由吸入或吹入投予（包括散劑及液體氣霧劑投藥）或由持續釋放系統投予之形式的醫藥組成物。持續釋放系統之適合的實例包括含本發明化合物之固體疏水性聚合物的半滲透性基質，該等基質可呈成形物件形式，例如膜或微囊。

因此，可將本發明化合物與習用佐劑、載劑或稀釋劑一起配製成醫藥組成物形式及其單位劑型。此等形式包括固體，且尤其為錠劑、填充式膠囊、散劑及顆粒形式；及液體，尤其為水性或非水性溶液、懸浮液、乳液、酏劑及其填充膠囊，所有以上者均經口使用；用於經直腸投予之

栓劑；及用於非經腸使用之無菌可注射溶液。此等醫藥組成物及其單位劑型可包含習用比例之習用成分（有或無其他活性化合物或成分），且此等單位劑型可含有與欲採用之預定日劑量範圍相稱的任何適合的有效量之活性成分。

本發明化合物可以多種口服及非經腸劑型投予。熟習此項技術者顯然可知，以下劑型可包含本發明化合物或本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽作為活性組分。

為由本發明化合物製備醫藥組成物，醫藥學上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁膠劑（cachet）、栓劑及可分散顆粒劑。固體載劑可為一或多種亦可充當稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑、防腐劑、錠劑崩解劑或囊封材料的物質。

對於散劑，載劑為與細粉狀活性組分混合之細粉狀固體。

對於錠劑，活性組分與具有必要之結合能力的載劑以適合的比例混合且壓製成所需形狀及尺寸。

散劑及錠劑較佳含有 5% 或 10% 至約 70% 之活性化合物。適合之載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、纖維素、澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及其類似物。術語「製劑（preparation）」意欲包括活性化合物與作為載劑之囊封物質的調配物，提供活性組分（有或無載劑）由載劑包圍的膠囊，因此該載劑與活性組分結合。類似地，包括扁膠

劑及口含錠。錠劑、散劑、膠囊、丸劑、扁膠劑及口含劑可呈適於經口投予之固體形式使用。

在製備栓劑時，首先使低熔點蠟（諸如脂肪酸甘油酯或可可脂之混合物）熔融，且如藉由攪拌將活性組分均勻分散於其中。隨後將熔融之均勻混合物倒入適宜尺寸之模具中，冷卻，從而凝固。

適於經陰道投予之組成物可呈以下形式：除活性成分以外亦含有此項技術中已知之適當載劑的子宮托（pessary）、棉塞、乳膏、凝膠劑、糊劑、發泡體或噴霧劑。

液體製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水-丙二醇溶液。舉例而言，非經腸注射液體製劑可調配成於聚乙二醇水溶液中之溶液。

因此，本發明化合物可經調配用於非經腸投藥（例如經由注射，例如快速注射或連續輸注），且可與所添加之防腐劑一起以單位劑型提供於安瓿、預填充注射器、小體積輸注中或多劑量容器中。組成物可採用如下形式，諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，活性成分可呈藉由無菌分離無菌固體獲得或藉由自溶液凍乾以在臨用前用適合之媒劑（例如無菌無熱原質水）復原獲得之散劑形式。

適於經口使用之水溶液可藉由將活性組分溶解於水中且視需要添加適合之著色劑、調味劑、穩定劑及增稠劑來製備。

適於經口使用之水性懸浮液可藉由將細粉狀活性組分與黏性物質（諸如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或其他熟知懸浮劑）一起分散於水中來製備。

亦包括欲用於在使用前不久轉化為液體形式製劑供經口投予的固體形式製劑。此等液體形式包括溶液、懸浮液及乳液。除活性組分以外，此等製劑亦可包含著色劑、調味劑、穩定劑、緩衝劑、人工及天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑及其類似物。

為向表皮局部投藥，本發明化合物可調配成軟膏、乳膏或洗劑或經皮貼片。舉例而言，軟膏及乳膏可在添加適合之增稠劑及/或膠凝劑下用水性或油性基質調配。洗劑可用水性或油性基質調配，且一般將亦含有一或多種乳化劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。

適於在口中局部投藥之組成物包括：口含錠，其包含於調味基質（通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠）中之活性劑；片劑，其包含於惰性基質（諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠）中之活性成分；及漱口劑，其包含於適合液體載劑中之活性成分。

溶液或懸浮液係由習用方式，例如用滴管、吸管或噴霧直接施用於鼻腔。組成物可以單次劑量形式或多次劑量形式提供。

向呼吸道投藥亦可藉助於氣霧劑調配物達成，其中活性成分與適合之推進劑（諸如氯氟碳化物（CFC），例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷；二氧化碳；或

其他適合氣體)一起提供於加壓包裝中。氣霧劑亦宜含有界面活性劑(諸如卵磷脂)。藥物劑量可藉由提供計量閥控制。

或者,活性成分可以乾粉形式提供,例如化合物於適合粉末基質(諸如乳糖、澱粉、澱粉衍生物(諸如羥丙基甲基纖維素)及聚乙烯吡咯啉酮(PVP))中之粉末混合物。粉末載劑宜在鼻腔中形成凝膠。粉末組成物可以單位劑型提供於例如可藉助於吸入器投予粉末之例如明膠之膠囊或藥筒或發泡包裝中。

對於欲用於向呼吸道投予之組成物,包括鼻內組成物,化合物一般將具有小粒徑,例如為約5微米或5微米以下。此粒徑可由此項技術中已知之方式,例如藉由微粉化獲得。

需要時,可採用適於提供活性成分之持續釋放的組成物。

醫藥製劑較佳呈單位劑型。在此形式中,製劑細分成含有適量活性組分之單位劑量。單位劑型可為包裝製劑,該包裝含有不連續量之製劑,諸如包裝錠劑、膠囊及小瓶或安瓿裝散劑。又,單位劑型可為膠囊、錠劑、扁膠劑或口含錠本身,或其可為適當數目之呈包裝形式之任何此等單位劑型。

在一具體實例中,本發明提供用於經口投予之錠劑或膠囊。

在另一具體實例中,本發明提供用於靜脈內投予及連

續輸注之液體。

關於調配及投藥技術之其他詳情可見於最新版 Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing 公司, Easton, PA)。

所投予劑量當然必須根據以下因素小心調整：所治療個體之年齡、體重及狀況以及投藥途徑、劑型及方案及所需結果，且精確劑量當然應由醫師確定。

實際劑量取決於所治療疾病之性質及嚴重性，且可由醫師判斷，且可藉由對本發明之特定情況進行劑量滴定而改變以產生所需治療作用。然而，現預期每個別劑量含有約 0.1 mg 至約 500 mg、較佳約 1 mg 至約 100 mg、最佳約 1 mg 至約 10 mg 活性成分的醫藥組成物適於治療性處理。

活性成分可以每天一或數次劑量投予。在某些情況下，可以低至 0.1 $\mu\text{g/kg}$ (靜脈內) 及 1 $\mu\text{g/kg}$ (經口) 之劑量獲得滿意的效果。目前認為劑量範圍之上限為約 10 mg/kg (靜脈內) 及 100 mg/kg (經口)。較佳範圍為每天約 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至約 10 mg/kg (靜脈內) 及每天約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至約 100 mg/kg (經口)。

治療方法

在另一態樣中，本發明提供一種治療、預防或減緩活動物體 (包括人類) 之疾病或病症或病狀的方法，該疾病、病症或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應，且該方法包含向該有需要之活動物體 (包括人類) 投予有效量之本發明化合物。

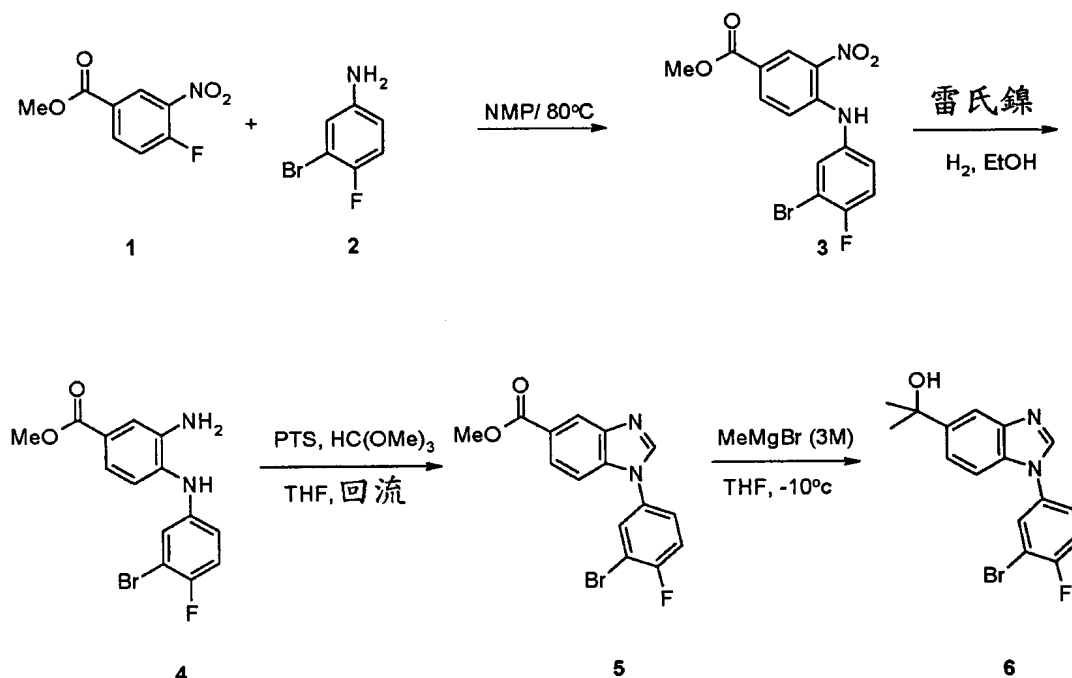
現預期適合的劑量範圍為每日 0.1 毫克至 1000 毫克，每日 10-500 毫克且尤其每日 30-100 毫克，此等劑量範圍照常取決於精確投藥模式、投藥形式、投藥所針對之適應症、所涉及個體及所涉及個體之體重以及主治醫師或獸醫之偏好及經驗。

實施例

本發明進一步參考以下實施例說明，該等實施例不意欲以任何方式限制所主張之本發明之範圍。

概述

所有涉及空氣敏感性試劑或中間物之反應均在氮氣下及無水溶劑中執行。在處理程序中使用硫酸鎂或硫酸鈉作為脫水劑 (drying agent)，且在減壓下蒸發溶劑。



合成 4-(3-溴-4-氟-苯基胺基)-3-硝基-苯甲酸甲酯 (3)

加熱 4-氟-3-硝基-苯甲酸甲酯 1 (60 g, 301 mmol)、3-溴-4-氟-苯胺 2 (57.25 g, 301 mmol) 及 N,N-二異丙基乙基胺 (38.94 g, 301 mmol) 於 NMP (300 ml) 中之溶液至 85°C 歷時 5 小時。TLC 展示完全轉化，且冷卻反應混合物至室溫且形成橙色沈澱。濾出此沈澱且用 H₂O 充分洗滌，且在減壓下乾燥，得到 100 g 化合物 3。產率 89%。由 NMR 及 HPLC 可知，化合物足夠純，可進行下一步驟。

合成 3-胺基-4-(3-溴-4-氟-苯基胺基)-苯甲酸甲酯 (4)

將 4-(3-溴-4-氟-苯基胺基)-3-硝基-苯甲酸甲酯 3 (100 g, 270 mmol) 溶解於 MeOH (500 ml) 中且添加雷氏鎳 (Raney-nickel) (10 g, 76 mmol)。向其中逐滴添加水合肼 (25 ml, 514 mmol)，且完全添加之後，攪拌反應混合物 1 小時。TLC 展示完全轉化，且經由矽藻土過濾非均勻混合物，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 CHCl₃ 中且用 H₂O 充分洗滌，隨後用硫酸鈉脫水且在減壓下濃縮，得到 75 g 呈白色固體狀之 4。產率 75%。由 NMR 及 HPLC 可知，化合物足夠純，可進行下一步驟。

合成 1-(3-溴-4-氟-苯基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯 (5)

將 3-胺基-4-(3-溴-4-氟-苯基胺基)-苯甲酸甲酯 4 (75 g, 221 mmol) 溶解於 500 ml 無水 THF 中，且添加原甲酸三甲酯 (37 ml, 331 mmol) 及對甲苯磺酸 (1 g)，加熱反應混合物至 60°C 歷時 3 小時。LCMS 展示幾乎完全轉化，且用碳酸氫鈉中止反應且用 EtOAc (500 ml×3) 萃取。用水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉脫水且在真空中濃縮，得到 75 g

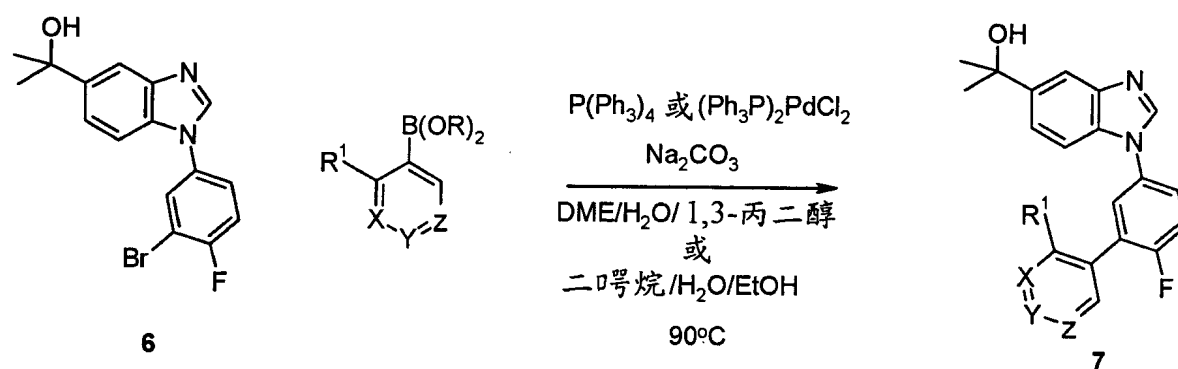
呈棕色固體狀之預期產物 5。產率 97%。由 NMR 及 HPLC 可知，化合物足夠純，可進行下一步驟。

合成 2-[1-(3-溴-4-氟-苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-丙-2-醇 (6)

將 1-(3-溴-4-氟-苯基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯 5 (70 g; 200 mmol) 溶解於 800 ml 無水 THF 中且冷卻至 -20°C 。向此溶液中逐滴添加 MeMgBr (3 M, 200 ml, 601 mmol)，添加結束之後，使反應混合物達到室溫且在環境溫度下攪拌隔夜。藉由添加 $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ 中止反應，且隨後用 EtOAc 萃取。用水及鹽水洗滌有機層且經硫酸鈉脫水，繼而在真空中濃縮，得到 75 g 不純油性產物。利用急驟層析 ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$) 純化，在濃縮產物洗提份之後得到純產物 6 (23 g)。產率 30%。由 NMR 及 HPLC 可知，化合物足夠純，可進行下一步驟。

方法 A：鈴木偶合 (Suzuki Coupling) 之通用程序

將化合物 6 (1 當量) 及雜芳基硼酸 (1.5 當量) 或相應硼酸酯之溶液溶解/懸浮於 DME/ H_2O /1,3-丙二醇或二噁烷/ H_2O /EtOH 中，且添加 Na_2CO_2 (約 3 當量)。添加催化劑 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (5 mol%) 或 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (5 mol%)，且在 90°C 下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取，經 Na_2SO_4 脫水且在減壓下濃縮。利用矽膠管柱層析使用乙酸乙酯之己烷溶液 (梯度) 或 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_{4\text{aq.}}$ (95:5:0.1%) 作為移動相純化粗產物，得到目標化合物 7a-7i。



使用上述用於鈴木偶合之方案製備以下化合物。

化合物	起始物質	R ¹	X	Y	Z
7a	6	F	N	C-H	C-H
7b	6	Cl	N	C-H	C-H
7c	6	Cl	C-H	N	C-H
7d	6	OMe	N	C-H	C-H
7e	6	F	C-H	N	C-H
7f	6	F	C-Cl	N	C-H
7g	6	H	C-CN	C-H	N
7h	6	OMe	N	C-OMe	N
7i	6	CN	C-H	N	C-H

2-{1-[4-氟-3-(2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇 **7a**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 366.1407 Da。計算值為 366.141793 Da，偏差為 -3 ppm

2-{1-[3-(2-氯-吡啶-3-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇 **7b**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 382.1129 Da。計算值為 382.112243 Da，偏差為 1.7 ppm

2-{1-[3-(3-氯-吡啶-4-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇 **7c**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 382.1122 Da。計算值為

382.112243 Da，偏差為 -0.1 ppm

2-{1-[4-氟-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇 **7d**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 378.1617 Da。計算值為 378.16178 Da，偏差為 -0.2 ppm

2-{1-[4-氟-3-(3-氟-吡啶-4-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇 **7e**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 366.1436 Da。計算值為 366.141793 Da，偏差為 4.9 ppm

2-{1-[3-(2-氯-3-氟-吡啶-4-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇 **7f**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 400.1016 Da。計算值為 400.102821 Da，偏差為 -3.1 ppm

5-{2-氟-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-菸鹼腈 **7g**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 373.1476 Da。計算值為 373.146464 Da，偏差為 3 ppm

2-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇 **7h**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 409.1688 Da。計算值為 409.167049 Da，偏差為 4.3 ppm

4-{2-氟-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-菸鹼腈 **7i**

[M+H]⁺之 LC-ESI-HRMS 展示 373.1468 Da。計算值為

373.145919 Da，偏差為 2.4 ppm

測試方法

可使用細胞培養或實驗動物之標準藥理學程序測試本發明化合物之試管內作用、藥物動力學特性及活體內作用，該等程序諸如 Mirza NR 等人，NS11394 ([3'-[5-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile]), a unique subtype-selective GABA_A receptor positive modulator: In vitro actions, pharmacokinetic properties and in-vivo anxiolytic efficacy; *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics Fast Forward*; 2008 年 9 月 12 日第一次出版；DOI: 10.1124/jpet.108.138859 中所述者。

測試方法 1

試管內抑制 ³H-氟硝西洋 (flunitrazepam) (³H-FNM) 之結合

可用 ³H-氟硝西洋選擇性標記 GABA 識別位點及苯并二氮呋調節單元。

組織製備

除非另外說明，否則在 0-4°C 下執行製備。使用 Ultra-Turrax 勻漿器，在 20 ml Tris-HCl (30 mM, pH 7.4) 中使雄性威斯達大鼠 (Wistar rat) (150-200 g) 之大腦皮質均質化 5-10 秒。將懸浮液在 27,000×g 下離心 15 分鐘，且用緩衝液洗滌離心塊三次 (在 27,000×g 下離心 10 分鐘)。在 20 ml 緩衝液中使經洗滌之離心塊均質化，且在水浴

(37°C)上培育 30 分鐘，移除內源 GABA 且隨後在 27,000×g 下離心 10 分鐘。隨後在緩衝液中使離心塊均質化且在 27,000×g 下離心 10 分鐘。將最後之離心塊再懸浮於 30 ml 緩衝液中，且冷凍該製劑並儲存在 -20°C 下。

檢定

將膜製劑解凍且在 2°C 下在 27,000×g 下離心 10 分鐘。使用 Ultra-Turrax 勻漿器，用 20 ml 50 mM Tris-檸檬酸鹽 (pH 7.1) 洗滌離心塊兩次，且在 27,000×g 下離心 10 分鐘。將最後之離心塊再懸浮於 50 mM Tris-檸檬酸鹽 (pH 7.1) (每公克初始組織 500 ml 緩衝液) 中，且隨後用於結合檢定。將 0.5 ml 組織等分試樣添加至 25 μ l 測試溶液及 25 μ l ^3H -FNM (1 nM，最終濃度) 中，混合且在 2°C 下培育 40 分鐘。使用氯硝西泮 (Clonazepam) (1 μ M，最終濃度) 測定非特異性結合。培育之後，向樣品中添加 5 ml 冰冷緩衝液，且在抽吸下直接倒於 Whatman GF/C 玻璃纖維濾紙上，且立即用 5 ml 冰冷緩衝液洗滌。藉由習用液體閃爍計數測定濾紙上之放射性之量。特異性結合為總結合減去非特異性結合。

結果

在計算 IC_{50} 值之前，必須實現特異性結合之 25-75% 抑制。

測試值將以 IC_{50} 值 (^3H -FNM 之特異性結合之抑制達 50% 時測試物質的濃度 (μM)) 表示。

$$IC_{50} = (\text{所施用測試物質之濃度, } \mu M) \times \frac{1}{\left(\frac{C_o}{C_x} - 1\right)}$$

其中

C_o為對照檢定中之特異性結合，且

C_x為測試檢定中之特異性結合。

(該等計算假定為標準質量作用動力學 (normal mass-action kinetics))。

多種本發明化合物之此等實驗的測試結果展示於下表

1 中。

表 1

測試化合物	試管內結合 IC ₅₀ 值 (μM)
7a	0.0016
7b	0.0019
7c	0.00064
7d	0.00029
7e	0.0011
7f	0.0025
7g	0.099
7h	0.00077
7i	0.0011

由上文應瞭解，儘管出於說明之目的本文已描述本發明之特定具體實例，但在不偏離本發明之精神及範圍的情況下可進行各種修改。因此，本發明僅受隨附申請專利範圍限制。

上述說明書、申請專利範圍及/或隨附圖式中所揭示之特徵單獨時與呈其任何組合形式時對實現不同形式之本發明而言可能均很重要。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98137558

※申請日：98.11.5

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
A61K 31/484 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

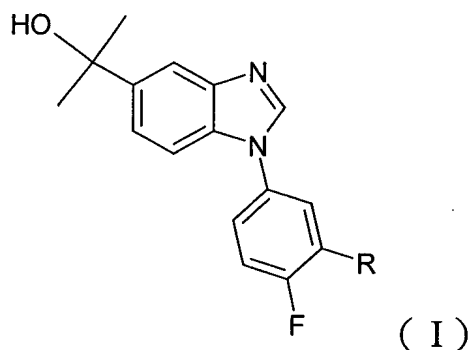
本申請案揭示一種新穎的苯并咪唑衍生物及其作為 GABA_A 受體複合物之調節劑的用途。在其他態樣中，本申請案揭示此等化合物在治療方法中之用途及包含此等化合物之醫藥組成物。

三、英文發明摘要：

The present application discloses novel benzimidazole derivatives and their use as modulators of the GABA_A receptor complex. In other aspects the application discloses the use of these compounds, in a method for therapy and to pharmaceutical compositions comprising these compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式 I 化合物，



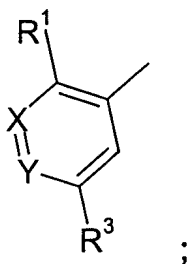
或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R 表示吡啶基或嘧啶基；

該吡啶基或嘧啶基視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：

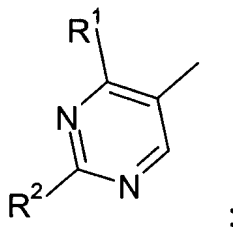
鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羥基、羥基烷基及烷氧基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R 表示



其中 X 及 Y 中之一者表示 N，且 X 及 Y 中之另一者表示 CR²；且 R¹、R² 及 R³ 彼此獨立地表示氫、鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羥基、羥基烷基或烷氧基。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R 表示



其中 R¹ 及 R² 彼此獨立地表示鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、烷基、羥基、羥基烷基或烷氧基。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為

2-{1-[4-氟-3-(2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[3-(2-氟-吡啶-3-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[3-(3-氟-吡啶-4-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[4-氟-3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[4-氟-3-(3-氟-吡啶-4-基)-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

2-{1-[3-(2-氟-3-氟-吡啶-4-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并咪唑-5-基}-丙-2-醇；

5-{2-氟-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-菸鹼腈；

2-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘓啶-5-基)-4-氟-苯基]-1H-苯并

咪唑-5-基}-丙-2-醇；

4-{2-氟-5-[5-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-菸鹼腈；

或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

5.一種醫藥組成物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物，或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物，或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

6.一種如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造藥物。

7.如申請專利範圍第6項之用途，其用於製造供治療、預防或減緩包括人類之哺乳動物之疾病或病症或病狀用的醫藥組成物，該疾病、病症或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應。

8.如申請專利範圍第7項之用途，其中該疾病、病症或病狀為焦慮症；有或無畏曠症之恐慌症；無恐慌症病史之畏曠症；恐懼症；動物恐懼症；社交恐懼症；強迫症(OCD)；廣泛性焦慮症；物質誘發之焦慮症；壓力症；創傷後壓力症；離別焦慮症；急性壓力症；睡眠障礙；記憶障礙；神經病；痙攣性障礙；癲癇症；癲癇發作(seizure)；痙攣；

兒童熱痙攣；情感障礙；抑鬱症；躁鬱症；抑鬱；重度抑鬱症；單次發作重度抑鬱症；復發性重度抑鬱症；低落性情感疾患；躁鬱症；躁狂症；第 I 型躁鬱性躁狂症 (bipolar I manic disorder)；第 II 型躁鬱性躁狂症；循環情感性精神障礙；精神病；精神分裂症；認知病症；學習力不足；記憶缺失及功能障礙；癡呆；注意力不足；注意力不足過動症 (ADHD)；唐氏症候群 (Down's syndrome)；妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)；阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)；帕金森氏症 (Parkinson's disease)；亨廷頓氏症 (Huntington's disease)；匹克氏症 (Pick's disease)；克雅二氏症 (Creutzfeldt-Jakob disease)；認知障礙；精神分裂症之認知不足；拔毛癖；口吃；全身性抽動障礙；肌肉緊張障礙；大腦缺血；中風；頭部創傷；由大腦缺血引起之神經退化；由以下組成之疼痛：急性疼痛，慢性疼痛，輕度疼痛，中等疼痛或重度疼痛，術後疼痛，神經病變性疼痛，中樞神經病變性疼痛，與糖尿病性神經病、疱疹後神經痛、外周神經損傷、假肢痛、肌肉纖維疼痛、慢性區域性疼痛症候群有關之疼痛，體細胞疼痛，內臟痛或皮膚痛，由發炎或感染所致之疼痛，與骨關節炎、類風濕性關節炎有關之疼痛，神經元過度興奮病症，外周神經過度興奮，慢性頭痛，偏頭痛，偏頭痛相關病症，緊張型頭痛；傷痛刺激性嘔吐；急性、延遲性及預期性嘔吐；由化學療法或輻射誘發之特定嘔吐；動暈症；術後噁心；嘔吐；飲食障礙；進食障礙；肥胖症；增重；神經性厭食症；神經

性貪食症；健康食物強迫症；暴食症（BED）；經前症候群；神經痛；三叉神經痛；肌肉痙攣；例如截癱患者之強直；藥品濫用或依賴性作用；酒精戒斷；耳鳴；晝夜節律紊亂；由時差或輪班作用所致之個體晝夜節律紊亂；糖尿病；第 1 型糖尿病；第 2 型糖尿病；高胰島素血症；血脂異常；高脂質血症；發炎疾病或自體免疫病症。

9.一種治療、預防或減緩包括人類之活動物體之疾病或病症或病狀的方法，該病症、疾病或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應，該方法包含以下步驟：向該有需要之活動物體投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

10.一種用作藥物之如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

11.一種用於治療、預防或減緩包括人類之哺乳動物之疾病或病症或病狀之如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，該疾病、病症或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應。

八、圖式：

（無）

性貪食症；健康食物強迫症；暴食症（BED）；經前症候群；神經痛；三叉神經痛；肌肉痙攣；例如截癱患者之強直；藥品濫用或依賴性作用；酒精戒斷；耳鳴；晝夜節律紊亂；由時差或輪班作用所致之個體晝夜節律紊亂；糖尿病；第 1 型糖尿病；第 2 型糖尿病；高胰島素血症；血脂異常；高脂質血症；發炎疾病或自體免疫病症。

9.一種治療、預防或減緩包括人類之活動物體之疾病或病症或病狀的方法，該病症、疾病或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應，該方法包含以下步驟：向該有需要之活動物體投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物或其氮氧化物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物或其醫藥學上可接受之鹽。

10.一種用作藥物之如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物、或其醫藥學上可接受之鹽。

11.一種用於治療、預防或減緩包括人類之哺乳動物之疾病或病症或病狀之如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物、其任何立體異構體或其立體異構體之任何混合物、或其醫藥學上可接受之鹽，該疾病、病症或病狀對調節 GABA_A 受體複合物起反應。

八、圖式：

（無）

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

