

申請日期	86 5 1
案 號	86105766
類 別	C07D 401/24 A61K 31/65

A4
C4

504510

Int. Cl. (以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	2,4-二胺基嘧啶衍生物
	英 文	2,4-diaminopyrimidine derivatives
二、發明 人 創作	姓 名	1. 柏士曼 (Jean-Paul René Marie André Bosmans) 2. 克里斯 (Christopher John Love) 3. 范羅門 (Guy Rosalia Eugène Van Lommen)
	國 籍	1. — 3. 為比利時、2. 為英國
	住、居所	1. — 3. 皆為 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
三、申請人	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期西元1996年 案號 96.201.283.7，☐有 ☒無主張優先權
5月10日

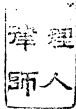
有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線



五、發明說明(1)

本發明係有關2,4-二胺基嘧啶衍生物；其尚有關其製法，含其之組合物，及其作為藥物之用途。本發明化合物具有專一性多巴胺D₄受體拮抗性，且可能特別適用為抗精神病劑，尤其用於治療及／或預防精神病，如：精神分裂症。此外，本發明係有關含放射性同位素之式(I)化合物；標記多巴胺D₄受體位置之方法；及使器官顯影之方法。

通常已知多巴胺受體對動物體之許多生物功能很重要。例如：改變此等受體之功能時，不僅參與造成精神病，而且涉及焦慮症、嘔吐、運動功能、上癮、睡眠、進食、學習、記憶、性行為、免疫反應之調節及血壓等。由於多巴胺受體控制許多醫藥過程，其中有些過程係迄今仍未知者，因此對D₄受體具有專一結合親和性之化合物即可能對人體具廣泛之醫療效果。

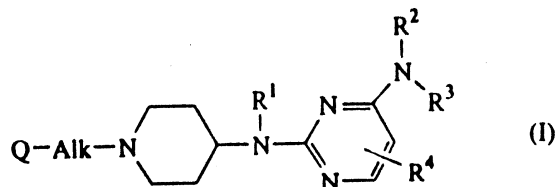
EP-A-0,379,806 (1990年8月1日公告)揭示N-[2-[(4-六氫吡啶基)胺基]-4-嘧啶基]苯醯胺及一般說明之2-[(4-六氫吡啶基)胺基]-4-(單或二(烷基)胺基)嘧啶衍生物，均對動物之周邊與中樞神經系統之神經性疾病具有醫療潛力。此外，W0 93/170 17 (1993年9月2日公告)一般說明N-[1-(2,3-二氫-(1,4-苯并二噁辛或苯并呋喃基)-2-基烷基)-4-六氫吡啶基]-2,4-二胺基嘧啶衍生物，其展現似5-HT₁拮抗活性。

本發明2,4-二胺基嘧啶衍生物驚人地展現高度多巴胺D₄受體結合親和性。此外，本化合物在人體內對多巴胺D₄受體具有優先其他多巴胺受體之選擇親和性。本化

五、發明說明(2)

物對其他受體，如，例如： σ -結合位置亦展現不同親和性。

本發明係有關下式化合物：



其N-氧化物型、醫藥上可接受之酸加成鹽，及立體化學異構型，其中

Alk為C₁₋₆烷二基或C₃₋₆烯二基；

R¹ 為氫或C₁₋₄烷基；

R² 與R³ 分別為氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基；或

R² 與R³ 亦可與其所附接之氮原子共同形成吡咯啉、六氫吡啶或全氫氮雜萘環；

R⁴ 為氫或鹵素；

Q 為芳基、芳氧基、二(芳基)甲基或雜芳基；

芳基為萘基或苯基，該萘基或苯基可視需要經一、二或三個選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷羰基、鹵C₁₋₄烷基、硝基、胺基、氰基與苯基；及

雜芳基為喹啉基、異喹啉基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁辛基、2,3-二氫-苯并呋喃基或苯并二氧戊環基；該雜芳基可視需要經一、二

五、發明說明 (3)

或三個選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷羰基、鹵C₁₋₄烷基及苯基。

上述定義及下文中所採用之鹵素一般係指氟、氯、溴與碘；C₁₋₄烷基係指含1至4個碳原子之直鏈及分支鏈之飽和烴基，如，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基乙基，等等；C₁₋₆烷基係包括C₁₋₄烷基及含5或6個碳原子之更高碳數同系物，如，例如：戊基、2-甲基丁基、己基、2-甲基戊基，等等；C₁₋₆烷二基係指含1至6個碳原子之雙鍵直鏈與分支鏈之飽和烴基，如，例如：1,1-甲烷二基、1,2-乙烷二基、1,3-丙烷二基、1,4-丁烷二基、1,5-戊烷二基、1,6-己烷二基、1,2-丙烷二基、2,3-丁烷二基，等等；C₃₋₆烯二基係指含一個雙鍵與3至6個碳原子之直鏈與分支鏈烴基，如，例如：2-丙烯-1,3-二基、3-丁烯-1,4-二基、2-丁烯-1,4-二基、2-戊烯-1,5-二基、3-甲基-2-丁烯-1,4-二基、3-己烯-1,6-二基，等等；且該C₃₋₆烯二基連接六氫吡啶環之氮原子之碳最好為飽和；鹵C₁₋₄烷基係指經多鹵素取代之C₁₋₄烷基，特定言之經1至6個鹵原子取代之C₁₋₄烷基，更特定言之二氟-或三氟甲基。

由Q代表之雜芳基可經由任何適當環碳或雜原子附接式(I)分子之其餘部份。因此，例如：當雜芳基為苯并二氧戊環基時，可為2-苯并二氧戊環基、4-苯并二氧戊環基、5-苯并二氧戊環基、6-苯并二氧戊環基與7-苯并二氧戊環基；當其為喹啉基時，可為2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉



五、發明說明(4)

基、5-噻啉基、6-噻啉基、7-噻啉基與8-噻啉基；當其為2,3-二氫-苯并呋喃基時，可為2,3-二氫-苯并呋喃-2-基、2,3-二氫-苯并呋喃-3-基、2,3-二氫-苯并呋喃-4-基、2,3-二氫-苯并呋喃-5-基、2,3-二氫-苯并呋喃-6-基與2,3-二氫-苯并呋喃-7-基。

上述醫藥上可接受之酸加成鹽係包括式(I)化合物可形成之醫藥活性非毒性酸加成鹽型。該鹽類可由式(I)化合物之鹼型經適當酸如：無機酸，例如：氫鹵酸，例如：鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等酸類；或有機酸如，例如：乙酸、羥乙酸、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、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸，等等酸類處理得到。

上文所採用加成鹽一詞亦包括式(I)化合物及其鹽可形成之溶劑化物。此等溶劑化物為例如：水合物、醇合物，等等。

式(I)化合物之N-氧化物型係包括彼等式(I)化合物中一個或數個氮原子氧化成所謂之N-氧化物者。

上文及下文所採用"立體化學異構型"一詞係指式(I)化合物可能出現之所有可能異構型。除非另有說明或指示，否則化合物之化學式係代表混合物，特定言之所有可能出現之立體化學異構型之消旋混合物，該混合物包含基本分子結構之所有非對映異構物及對映異構物。式(I)化合物



五、發明說明(5)

之立體化學異構型及此等型之混合物當然包括在式(I)內。

較佳者， R^1 為 C_{1-4} 烷基。

較佳者， R^2 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基且 R^3 為氫或 C_{1-6} 烷基，或 R^2 與 R^3 與其所附接之氮原子共同形成吡咯啉環。

較佳者，Alk 為直鏈 C_{1-6} 烷二基或直鏈 C_{3-6} 烯二基，更特定言之，Alk 為亞甲基、1,3-丙烷二基或 1,4-丁烷二基。適合者，芳基為 2-萘基、3-萘基、苯基或單或二取代之苯基。適合者，雜芳基為可視需要經取代之 2-噻啉基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻吩基、3-吡啶基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁辛-2-基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基或 5-苯并二氧戊環基。

第一組特定化合物為彼等式(I)中，Alk 為直鏈 C_{1-6} 烷二基且 Q 為可視需要經取代之苯基、2-萘基、2-噻啉基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基或 5-苯并二氧戊環基之化合物。

第二組特定化合物為彼等式(I)中， R^1 為 C_{1-4} 烷基； R^2 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基且 R^3 為氫、 C_{1-3} 烷基；或 R^2 與 R^3 及其所附接之氮原子共同形成吡咯啉環之化合物。

有利之化合物為彼等式(I)中 R^4 為氫之化合物。

較佳化合物為彼等特定化合物，其中 R^1 為甲基； R^2 為甲基、乙基、丙基或環丙基且 R^3 為氫、甲基或乙基；或 R^2 與 R^3 及其所附接之氮原子可共同形成吡咯啉環；Alk 為亞甲基，且 Q 為可視需要經取代之苯基、2-萘基、2-噻啉基、2,3-二氫苯并呋喃-5-基或 5-苯并二氧戊環基。

五、發明說明(6)

更佳化合物為彼等較佳化合物，其中 R^2 為甲基、乙基或環丙基且 R^3 為氫或甲基；或 R^2 與 R^3 及其所附接之氮原子可共同形成吡咯啉環。

最佳化合物為：

N^4 -環丙基- N^2 -甲基- N^2 -[1-(苯甲基)-4-六氫吡啶基]-2,4-嘧啶二胺；

N^2 -[1-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-六氫吡啶基]- N^4 -乙基- N^2 -甲基-2,4-嘧啶二胺；

N^2 -[1-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-六氫吡啶基]- N^4 -環丙基- N^2 -甲基-2,4-嘧啶二胺；

N^2 -[1-[(4-氟苯基)甲基]-4-六氫吡啶基]- N^2 , N^4 , N^4 -三甲基-2,4-嘧啶二胺；

N^2 -[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-六氫吡啶基]- N^2 , N^4 , N^4 -三甲基-2,4-嘧啶二胺；

N^2 , N^4 , N^4 -三甲基- N^2 -[1-[(4-三氟甲基)苯基]甲基]-4-六氫吡啶基]-2,4-嘧啶二胺；

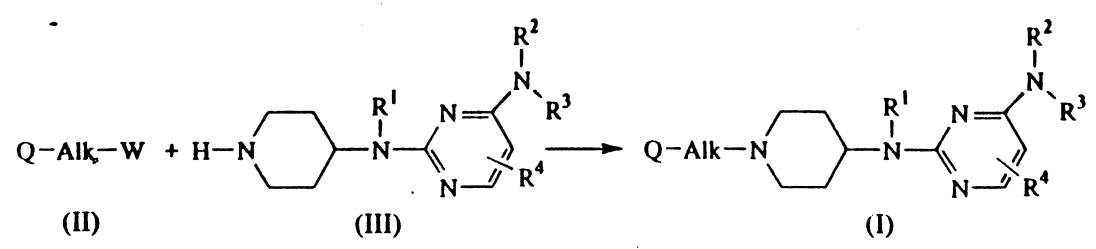
N^2 , N^4 , N^4 -三甲基- N^2 -[1-[(4-甲苯基)甲基]-4-六氫吡啶基]-2,4-嘧啶二胺；

N^2 , N^4 , N^4 -三甲基- N^2 -[1-[(3-甲苯基)甲基]-4-六氫吡啶基]-2,4-嘧啶二胺；其立體化學異構型及醫藥上可接受之鹽。

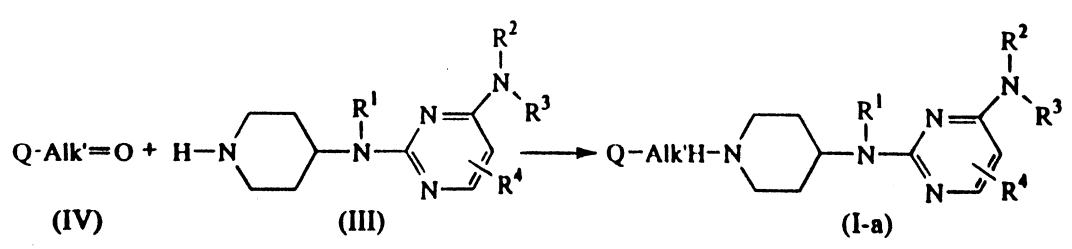
製備式(I)化合物時，通常可由式(III)中間物與式(II)中間物進行N-烷化作用，其中W代表適當之反應性脫離基，如，例如：鹵素。該反應可於反應惰性溶劑中，如，例

五、發明說明 (7)

如：甲基異丁基酮、N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺，於合適鹼如；例如：碳酸鈉或三乙胺之存在下，及視需要於碘化鉀之存在下進行。可加以攪拌，以加快反應速率。該反應宜在室溫至回流溫度之溫度範圍內進行。



式(I)化合物，其中Alk利用帶有至少一個氫原子之碳原子附接六氫吡啶環之氮，該化合物由式(I-a)代表，且Alk由Alk'H代表，其製法可由式(III)中間物經式Q-Alk'=O (IV)之醛或酮進行還原性N-烷化作用，該Q-Alk'=O係由Q-Alk'H₂之兩個接在同一碳上之氫原子被氧基置換而衍生成。



該還原性N-烷化作用可於反應惰性溶劑如，例如：二氯甲烷、乙醇、甲苯、或其混合物中，及於還原劑之存在下，如，例如：氫硼化物，例如：氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉、或三乙醯氧基氫硼化物之存在下進行。亦宜使用氫作為

代理人
曾律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

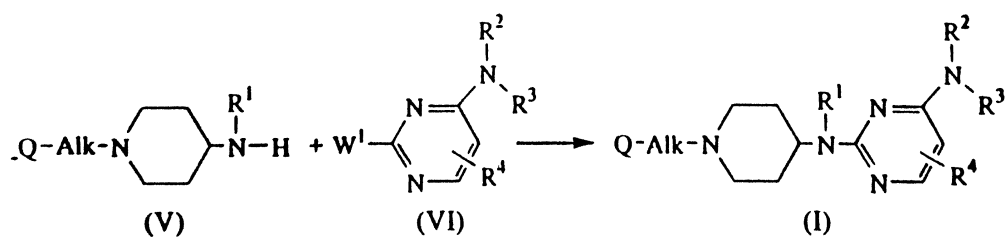
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (8)

還原劑，併用合適觸媒，如，例如：鈀／碳或鉑／碳。若使用氫作為還原劑時，宜添加脫水劑至反應混合物中，如，例如：第三丁醇鋁。為了防止反應物及反應產物中某些官能基再發生不必要之氫化作用，亦宜添加適當觸媒毒藥至反應混合物中，例如：噻吩或喹啉-硫。為了加快反應速率，溫度可提高至室溫與反應混合物之回流溫度間，且視需要可提高氫氣之壓力。

此外，製備式(I)化合物時，可由式(V)中間物與式(VI)中間物反應，其中W¹為合適之脫離基，如，例如：鹵素，其係依相關技藝上已知之N-烷化作用進行。



式(I)化合物亦可依相關技藝上已知之轉形反應，轉化成其他式(I)化合物。例如：式(I)化合物，其中R⁴為氫，該化合物由式(Ib-1)代表，可轉化成式(I)化合物，其中R⁴為鹵原子，該化合物由式(I-b-2)代表。例如：由式(I-b-1)化合物與苄基三甲胺化氯及碘氯化物，或其官能類似物之混合物反應，使碘原子引進式(I-b-1)化合物之嘧啶環之5-位置。或者，由式(I-b-1)化合物與過氧化物及I₂之混合物反應，即可將碘原子引進該化合物之嘧啶環之5-位置。

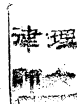
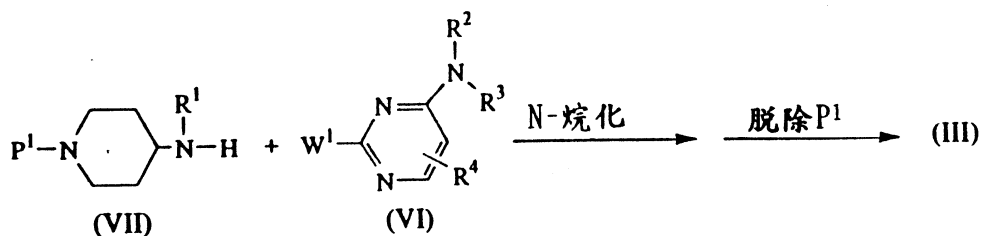
五、發明說明 (9)

式(I)化合物亦可依相關技藝上已知用於轉化三價氮成為其N-氧化物型之方法，轉化成相應之N-氧化物型。進行該N-氧化反應時，通常可由式(I)起始物與適當有機或無機過氧化物反應。適當之無機過氧化物包括例如：過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如：過氧化鈉、過氧化鉀；適當之有機過氧化物可包括過氧酸類如，例如：苯甲過氧酸或經鹵素取代之苯甲過氧酸，例如：3-氯苯甲過氧酸、氧烷酸，例如：過氧乙酸、烷基過氧化氫，例如：第三丁基過氧化氫。合適溶劑為例如：水、低碳數烷醇，例如：乙醇，等，烴類，例如：甲苯，酮類，例如：2-丁酮，鹵化烴類，例如：二氯甲烷，及此等溶劑之混合物。

起始物及有些中間物為已知化合物，且可自商品取得，或可根據相關技藝上已知之一般反應過程製備。例如：式(III)中間物可根據W0-93/17017所述方法製備。

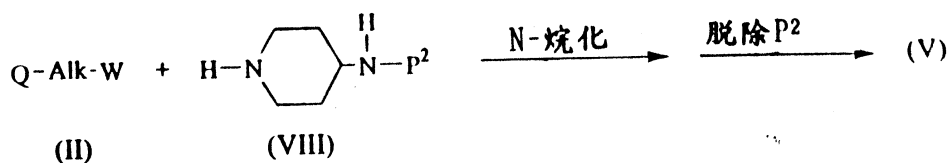
下文中說明數種製備接續之製法中所採用之中間物之方法。

製備式(III)中間物時，可由式(VII)中間物，其中P¹為保護基團，如，例如：烷氧羰基，與式(VI)中間物，依相關技藝上已知之N-烷化法反應，然後脫除P¹。



五、發明說明 (10)

製備式(V)化合物時，可由式(VIII)，其中P²為合適之保護基團，如，例如：烷氧羰基，與式(II)中間物，依相關技藝上已知之N-烷化法反應，隨後脫除P²。



本發明中有些式(I)化合物及有些中間物含有至少一個不對稱碳原子。該化合物與該中間物之純立體化學異構型可採用相關技藝已知之方法製得。例如：非對映異構物可利用物理方法分離，如：選擇性結晶法或層析技術，例如：逆流式分佈、液相層析法，等等類似方法。製備對映異構物時，可由消旋混合物先經合適解析劑如，例如：對掌性酸轉化成非對映異構物鹽或化合物之混合物；然後依物理方式分離該非對映異構物鹽或化合物之混合物，例如：利用選擇性結晶法或層析技術，例如：液相層析法，等等類似方法；最後由該分離之非對映異構物鹽或化合物轉化成相應之對映異構物。

另一種分離式(I)化合物與中間物之對映異構型之方法涉及液相層析法，特定言之採用對掌性固定相之液相層析法。

式(I)化合物之純立體化學異構型亦可由適當中間物與起始物之純立體化學異構型製得，但其限制條件為該中間反應依立體專一性方式進行。式(I)化合物之純及混合之立體化學異構型係包括在本發明範圍內。

五、發明說明 (11)

式(I)化合物、其N-氧化物、其醫藥上可接受之酸加成鹽、及其立體化學異構型為強效之多巴胺D₄受體拮抗劑，亦即其展現高度多巴胺D₄受體結合親和性，因此可抑制內因性配位體，特定言之多巴胺，與多巴胺D₄受體之結合，此點已於下文說明之醫藥實例中證明。本發明化合物與多巴胺D₄受體之結合之拮抗效果已於單轉導分析法中證實。

本化合物在所謂之"差示性強化試驗低速率72秒"試驗(DRL-72)中展現有利活性，其係一種活體內試驗，其中投與高劑量之大多數臨床活性抗抑鬱劑展現活性。該試驗中，僅當老鼠在二個槓桿端之間等候72秒整後，方可在其中一端得到食物。本D₄拮抗劑可更有效誘發老鼠此行為，未處理之老鼠則很難控制其壓住其中一端之衝動，並很難調適至儘可能取得食物之適當時間點。此DRL-72試驗作為專一性D₄拮抗劑(如：本化合物)之用處更可由下列幾點支持：(a)曼奇(Manki)等人(Journal of Affective Disorders 40 (1996), 7-13)發現D₄受體基因多形現象與情緒異常之間有顯著關係，及(b)已知D₄受體最集中於靈長類動物、人類及啮齒類之海馬回、鼻內及腦皮質。

拮抗多巴胺D₄受體之作用將會抑制或解除許多與該受體因活化，特定言之過度活化所誘發之現象有關之症狀。因此本化合物改變多巴胺D₄調節之神經傳導作用之能力使之得以應用於治療及／或預防許多與其相關之病變，如：睡眠異常、性異常、思想異常、訊息處理受損、精神

五、發明說明(12)

病、情感性精神病、非器質性精神病、人格異常、精神情緒異常、傳導與衝動異常、精神分裂症與情感分裂症、劇渴症、兩極異常、焦慮狂躁、憂鬱及相關疾病、胃腸疾病、肥胖、嘔吐、CNS之細菌感染如：腦膜炎、學習異常、記憶異常、巴金森氏症、抑鬱症、由鎮靜劑引起之錐體外副作用、鎮靜性惡性症候群、下視丘垂體病變、充血性心臟衰竭、化學藥物上癮如：藥癮及酒癮，血管與心血管病變、眼部病變、遲發性運動困難、杜萊德氏症候群(Gilles Dela Tourette's syndrome)、及其他痙攣、肌緊張不足、絕血、運動異常如：靜坐不能、高血壓及由免疫系統過度活化引起之疾病如：過敏及發炎。

本發明化合物對多巴胺D₄受體比對其他多巴胺受體如，例如：多巴胺D₂受體展現更顯著之親和性。此種在多巴胺D₄受體拮抗活性與其他多巴胺受體活性之間之關係尚可用於治療及／或預防上述疾病。例如：凡妥(Van Tol)等人(Nature 1991, 350, 610-614)建議該等可選擇性地與多巴胺D₄受體交互作用，同時對多巴胺D₂受體之影響較小之化合物可能對抗精神病具有與傳統抗精神病劑相同之活性，同時較不會出現傳統抗精神病劑之不期望之錐體外或神經內分泌副作用。因此本化合物特別適用為抗精神病劑，尤其用於治療及／或預防精神病如：精神分裂症。

本發明化合物除了拮抗多巴胺D₄受體之效力外，對其他受體如，例如： σ -結合位置亦展現不同親和性。

就本化合物於治療及／或預防與多巴胺D₄受體過度活

五、發明說明 (13)

化有關之病症，特定言之治療精神病如：精神分裂症之用處之觀點而言，本發明提供一種治療罹患此等疾病之溫血動物之方法，該方法包括全身性投與多巴胺D₄受體拮抗量之式(I)化合物、其N-氧化物或醫藥上可接受之酸加成鹽。

因此本發明亦有關如上述定義之式(I)化合物作為醫藥之用途。此外，本發明亦有關以式(I)化合物製造治療精神病之藥物之用途。

本文所採用"多巴胺D₄受體拮抗量"一詞係指足以抑制內因性配位體，特定言之多巴胺與多巴胺D₄受體結合之用量。治療上述疾病之專家們應可決定拮抗多巴胺D₄受體之每日有效量在約0.01毫克/公斤至約10毫克/公斤體重，約0.04毫克/公斤至約4毫克/公斤體重更佳。化合物可每日投藥1至4次。

為了減輕精神病如：精神分裂症之症狀，且不會引起不要之副作用，根據本發明化合物之劑量之理想選擇應使投藥劑量實質上可有效地完全阻斷多巴胺D₄受體，同時有利地佔據多巴胺D₂受體，不產生或產生極微之不要之錐體外或神經內分泌副作用。

若需要時，根據本發明化合物可與另一種抗精神病劑共同投藥，例如：可經由下列一個或多個機轉產生其效果之藥劑：阻斷多巴胺D₂受體、阻斷5-HT₂受體、激發5-HT_{1A}及拮抗5-HT₃。此等環境下，不需要相對提高副作用，如彼等由強烈多巴胺D₂受體阻斷作用引起者，即可加強抗



五、發明說明 (14)

精神病效果，或降低副作用來達到類似之抗精神病效果。若患者例如：已接受傳統之抗精神分裂症藥物治療抗精神分裂症時，則可能需要這種共同投藥方式。

爲了投藥，本化合物可調配成各種不同醫藥型式。爲了製備本發明之醫藥組合物，由作爲活成份之拮抗多巴胺D₄受體有效量之特定化合物（呈酸加成鹽或其游離鹼型）與醫藥上可接受之載體均勻混合，其可呈各種不同劑型，端賴投藥所需之製劑形式而定。此等醫藥組合物需呈單位劑型，最好適合經口、經皮式、或非經腸式注射之劑型。例如：製備口服劑型組合物時，任何常用之醫藥介質均可使用，如，例如：水、甘醇、油、醇類、等等，可用於口服液製劑如，懸浮液、糖漿、酏劑、及溶液；或固體載體如：澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、結合劑、崩解劑，等等，用於散劑、丸劑、膠囊與錠劑。由於錠劑與膠囊投藥方便，因此代表最方便之口服單位劑型，此時當然使用固體醫藥載體。用於非經腸式組合物之載體通常包括無菌水，其中除了其他成份外，至少應包含大部份例如：有助於溶解之物質。例如：可製成注射液，其中載體包括生理食鹽溶液、葡萄糖溶液或生理食鹽水與葡萄糖溶液之混合物。含式(I)化合物之注射液可於油中調配，供長期作用。適合此目的之油爲例如：花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油、大豆油、長鏈脂肪酸之合成甘油酯及此等油與其他油之混合物。亦可製備注射懸浮液，此時可使用適當液體載體、懸浮劑，等等。在適合皮下投藥之組合物中，載體可視需

五、發明說明 (15)

要包含滲透加強劑及／或適當濕化劑，可視需要與少量之任何性質之合適添加物組合，該等添加物不會對皮膚造成任何顯著不良效果。該等添加物可促進投藥給皮膚及／或有助於製備所需組合物。此等組合物可依各種不同方式投藥，例如：作為經皮式貼布，作為定點投藥或作為軟膏。式(I)化合物之酸加成鹽由於比相應之游離鹼型具有提高之水溶解度，因此更適合製備水性組合物。

尤其適合調配上述醫藥組合物形成單位劑型，以方便投藥及統一劑量，本說明書及申請專利範圍所採用之單位劑型係指適合呈單位劑量之物理性分離單位，各單位含有經計算可產生所需療效之預定量活性成份，與所需之醫藥載體組合。此等單位劑型實例為錠劑（包括有刻痕及包衣之錠劑）、膠囊、丸劑、粉末包、扁片、注射之溶液或懸浮液、茶匙量、湯匙量，等等，及其分開之多劑量包。

由於上述定義之式(I)化合物對多巴胺D₄受體具有高度專一性，因此亦適用於標記或鑑定受體，特定言之多巴胺D₄受體。為了此目的，本發明化合物需要標識，特定言之利用其放射性同位素部份或完全置換分子中一個或多個原子。有利之標識化合物實例為具有至少一個為碘、溴或氟之放射性同位素之鹵素之化合物；或彼等具有至少一個¹¹C-原子或氚原子之化合物。

一組特別化合物包括彼等式(I)中，Q為經放射性鹵原子取代之芳基或雜芳基之化合物，或彼等其中R⁴為放射性鹵原子之化合物。原則上，含有鹵原子之任何式(I)化

五、發明說明 (16)

合物均可經適當同位素置換鹵原子而進行放射性標識。適合此目的之合適鹵素放射性同位素為放射性碘例如： ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I ；放射性溴，例如： ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 與 ^{82}Br ，及放射性氟，例如： ^{18}F 。放射性鹵原子之引進可利用適當交換反應或採用上述製備式(I)鹵素衍生物之任何一種方法進行，特定言之，利用式(I-b-1)化合物轉化成式(I-b-2)化合物之反應。

較佳之標識化合物為彼等式(I)中，Q為經 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 或 ^{18}F 取代之芳基或雜芳基，或其中 R^4 為 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 或 ^{18}F 之化合物。更佳者為彼等式(I)中， R^4 為 ^{125}I 之化合物。

經放射性標識之式(I)化合物之另一種有利形式為以 ^{11}C -原子取代碳原子，或以氫原子取代氫原子。引進這種 ^{11}C -原子時，宜採用標識 ^{11}C 之烷化劑與式(I)中 R^1 、 R^2 及/或 R^3 為氫之化合物進行N-烷化作用。製備放射性標識氫之式(I-a)化合物時，可由式(III)中間物與式(IV)中間物，於 $^3\text{H}_2$ -氣體作為還原劑之存在下，併用合適觸媒進行還原性N-烷化作用。彼等含鹵原子之式(I)化合物亦可適當地轉化成放射性標識氫之式(I)化合物，其係於合適觸媒如，例如：鈀/活性炭之存在下，以 $^3\text{H}_2$ -氣體交換鹵原子。

因此該放射性標識之式(I)化合物可用於在生物材料中專一性標記多巴胺 D_4 受體位置之方法。該方法包括下列步驟：(a)放射性標記式(I)化合物，(b)對生物材料投與

五、發明說明(17)

放射性標識之化合物，及隨後(c)偵測放射性標識之化合物發散之放射性。生物材料係指每一種來自生物之材料。更特定言之，此名詞係指組織樣本、血漿或體液，亦指動物，明確言之溫血動物，或動物之一部份，如：器官。

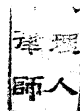
式(I)之放射性標識化合物亦適用為篩選劑，供篩選試驗化合物是否有能力佔據或結合多巴胺D₄受體位置。試驗化合物置換多巴胺D₄受體位置上之式(I)化合物之程度即表示試驗化合物作為多巴胺D₄受體之促效劑、拮抗劑或混合促效劑／拮抗劑之能力。當用於活體內分析時，由放射性標識之化合物含於適當組合物中投與動物，採用顯影技術，如，例如：單光子發散電腦斷層攝影術(SPECT)或正子發散斷層攝影術(PET)，等等偵測該放射性標識化合物之位置。依此方式即可偵測到體內多巴胺D₄受體位置之分佈，並可利用上述顯影技術看出含多巴胺D₄受體位置之器官，如，例如：腦部。這種器官顯影法係投與放射性標識之式(I)化合物，與多巴胺D₄受體位置結合，並偵測放射性化合物發散之放射性，此方法亦構成本發明之一部份。

下列實例係說明但不限制本發明之範圍。

A. 中間物之製法

實例A.1

a) 取含4-(甲胺基)-1-六氫吡啶羧酸乙酯(111.75克)與2-氯-N,N-二甲基-4-嘧啶胺(47.3克)之混合物於油浴中，於120℃下攪拌加熱22小時。反應混合物冷卻，產物



五、發明說明 (18)

溶於三氯甲烷(500毫升)中。加水(300毫升)，分層。有機相以水(200毫升)洗滌，脫水，過濾及蒸發。殘質於石油醚中研磨時即固化。濾出產物，自二異丙醚(390毫升)中結晶，冷卻至0°C後，濾出產物，乾燥，產生55.5克(59.7%) 4-[[4-二甲胺基-2-嘧啶基]甲胺基]-1-六氫吡啶羧酸乙酯(中間物1)。

b)取含中間物1(52.5克)、氫氧化鉀(95.4克)與2-丙醇(950毫升)之混合物攪拌及回流18小時。反應混合物蒸發及加水(900毫升)至殘質中。全部於沸水浴中攪拌30分鐘，連續蒸發至排除所有微量2-丙醇為止。冷卻後，以二氯甲烷(270毫升)萃取產物2次。合併之萃液以280份二異丙醚(390毫升)洗滌。冷卻至0°C後，濾出產物，及乾燥，產生29克(72.5%) N², N⁴, N⁴-三甲基-N²-(4-六氫吡啶基)-2,4-嘧啶二胺(中間物2)。

依類似方式製備：

N⁴-乙基-N²-甲基-N²-(4-六氫吡啶基)-2,4-嘧啶二胺(中間物3)；

N⁴-環丙基-N²-甲基-N²-(4-六氫吡啶基)-2,4-嘧啶二胺(中間物4)；

N-甲基-N-(4-六氫吡啶基)-4-(1-吡咯啶基)-2-嘧啶胺(中間物5)；

N², N⁴-二甲基-N²-(4-六氫吡啶基)-2,4-嘧啶二胺(中間物6)；

N²-丁基-N⁴, N⁴-二甲基-N²-(4-六氫吡啶基)-2,4-

五、發明說明 (19)

嘧啶二胺 (中間物 7)

N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - 甲基 - N^2 - (4-六氫吡啶基) - 2, 4-

嘧啶二胺 (中間物 8) ;

N^2 - 甲基 - N^2 - (4-六氫吡啶基) - N^4, N^4 - 二丙基 - 2, 4-

嘧啶二胺 (中間物 9) ;

N^2 - 乙基 - N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - (4-六氫吡啶基) - 2, 4-

嘧啶二胺 (中間物 10) ;

N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - (4-六氫吡啶基) - 2, 4-嘧啶二胺 (中間物 11) ;

N^2 - 甲基 - N^2 - (4-六氫吡啶基) - 2, 4-嘧啶二胺 (中間物 12) ;

N^4 - 丁基 - N^2 - 甲基 - N^2 - (4-六氫吡啶基) - 2, 4-嘧啶二胺 (中間物 13) ; 及

N^2 - 甲基 - N^4 - (1-甲基乙基) - N^2 - (4-六氫吡啶基) - 2, 4-嘧啶二胺 (中間物 14) 。

實例 A2

取含中間物 (7) (6.8 克) 之 2-丙醇 (32 毫升) 溶液經濃硝酸酸化。濾出結晶產物，乾燥，產生 7 克 (70.7%) N^2 - 丁基 - N^4, N^4 - 二甲基 - N^2 - (4-六氫吡啶基) - 2, 4-嘧啶二胺二硝酸鹽 (中間物 15 ; m.p. 168.6°C) 。

依類似方法，製備中間物 (8) 與 (9) 之二硝酸鹽。

B. 終化合物之製法

實例 B.1

取含溴甲基苯 (0.06 克)、中間物 3 (0.100 克) 及碳酸鈉

五、發明說明 (20)

(0.100克)之4-甲基-2-戊酮(2毫升)混合物於60°C下攪拌一夜。混合物過濾，以 CH_2Cl_2 稀釋，直到總體積達15毫升為止，然後經矽膠進行高效液相層析(溶離液：A= CH_2Cl_2 ，B= $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:1；以20分鐘，由100% A至100% B；125毫升/分鐘)。收集所需溶離份，蒸發溶劑，產生0.03克 N^4 -乙基- N^2 -甲基- N^2 -[1-(苯甲基)-4-六氫吡啶基]-2,4-嘓啶二胺(化合物6)。

實例B.2

採用實例B.1所述之相同製程，但4-甲基-2-戊酮改由N,N-二甲基-甲醯胺替代，由中間物2與1-(2-氯乙基)-3-甲氧苯反應，形成 N^2 -[1-[2-(3-甲氧苯氧基)乙基]-4-六氫吡啶基]- N^2 , N^4 , N^4 -三甲基-2,4-嘓啶二胺(化合物26, mp 104.8°C)。

實例B.3

採用實例B.1所述之相同製程，添加少量碘化鉀至反應混合物中，由中間物2與1,1'-(4-氯亞丁基)雙[4-氯苯]反應，形成 N^2 -[1-[4,4-雙(4-氯苯基)丁基]-4-六氫吡啶基]- N^2 , N^4 , N^4 -三甲基-2,4-嘓啶二胺(化合物44, mp 106.3°C)。

實例B.4

取含氯甲苯(1.9克)、中間物2(3克)與三乙胺(2.62克)之N,N-二甲基乙醯胺(55毫升)混合物於75°C下攪拌2小時。反應混合物倒至冰水中，以甲苯萃取。分離之有機層以水洗滌3次，脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質溶於沸石

五、發明說明 (21)

油醚中，以活性炭處理。混合物趁熱經白色矽藻土過濾，濾液濃縮。濃縮物於冰浴上冷卻，濾出所產生之沉澱物，乾燥，產生2.3克(54.4%) N^2, N^4, N^4 -三甲基- N^2 -[1-(苯甲基)-4-六氫吡啶基]-2,4-嘧啶二胺(化合物8)。

實例B.5

取含中間物4(4.9克)與1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-羧醛(3克)之甲醇(250毫升)混合物於50°C下，使用鉑/活性炭(2克)為觸媒，於噻吩(4%；1毫升)之存在下進行氫化。吸收 H_2 後，經白色矽藻土濾出觸媒，蒸發濾液。殘質經矽膠管柱層析(溶離液： CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質溶於甲醇中，轉化成乙二酸鹽(1:2)。濾出沉澱物，乾燥，產生7.43克(66.2%) N^2 -[1-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-六氫吡啶基]- N^4 -環丙基- N^2 -甲基-2,4-嘧啶二胺乙二酸鹽(1:2)(化合物67)。

實例B.6

取含1-(2-苯乙基)-4-六氫吡啶胺(8.17克)與2-氯-N,N-二甲基-4-嘧啶胺(6.3克)之混合物於120°C下攪拌20小時。反應混合物加水稀釋，以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以水洗滌，乾燥，過濾，及蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析純化(溶離液： $CH_2Cl_2/CH_3OH(NH_3)$ 96/4)。收集純溶離份，蒸發溶劑，殘質自 CH_3CN 中結晶。濾出沉澱，乾燥，產生3.69克(28.4%) N^4, N^4 -二甲基- N^2 -[1-(2-苯乙基)-4-六氫吡啶基]-2,4-嘧啶二胺(化合物11)。

五、發明說明 (22)

實例B.7

取含化合物67 (0.005莫耳) 與碳酸鈣(0.0065莫耳)之 CH_2Cl_2 (25毫升) 與甲醇 (10毫升) 混合物於室溫下攪拌。於室溫下滴加含苄基三甲銨二氯碘酸鹽(0.005莫耳) 之 CH_2Cl_2 (5毫升) 與甲醇(5毫升) 溶液。反應混合物於室溫下攪拌30分鐘後，以水洗滌。分離有機層，脫水，過濾，及蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質(1.6克) 溶於乙醇中，經(E)-2-丁烯二酸轉化成(E)-丁烯二酸鹽(3:2)。濾出沉澱，乾燥，產生1.28克(41.1%) N^2 - [1- (1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基甲基) -4-六氫吡啶基] - N^4 -環丙基- N^2 -甲基-5-碘-2,4-嘧啶二胺。(E)-2-丁烯二酸鹽(2:3) 水合物(1:1) (化合物88)。

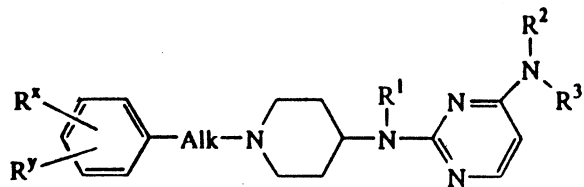
實例B.8

取含化合物67 (1.6毫克)、乙酸 (0.5毫升; 100%)、 I^{125} (100微居禮) 與 H_2O_2 (0.1毫升) 之混合物於室溫下攪拌。以亞硫酸鈉溶液 (1.8毫升; 1M) 中止反應，產生 N^2 - [1- (1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基甲基) -4-嘧啶基] - N^4 -環丙基- N^2 -甲基-5-碘- ^{125}I -2,4-嘧啶二胺 (化合物89)。

表 1 至 5 出示根據上述實例之一製備之式(I) 化合物。

五、發明說明 (23)

表 1



Co. No.	Ex No.	R ^x	R ^y	Alk	R ¹	R ²	R ³	物理數據
1	B.1	H	H	(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
2	B.1	H	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
3	B.1	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
4	B.1	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
5	B.1	H	H	CH ₂	CH ₃	環丙基	H	-
6	B.1	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	-
7	B.3	H	H	CH=CHCH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(E)-2-丁烯二酸鹽/H ₂ O
8	B.4	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
9	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-
10	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	-
11	B.6	H	H	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	CH ₃	-
12	B.5	H	3-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
13	B.1	H	4-苯基	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
14	B.1	H	2-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

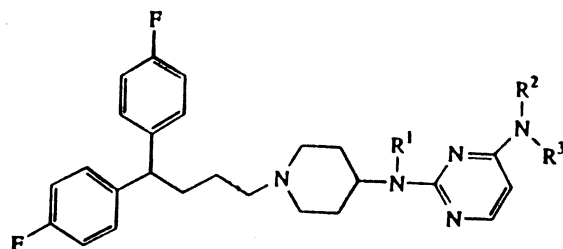


五、發明說明 (24)

Co. No.	Ex No.	R ^x	R ^y	Alk	R ¹	R ²	R ³	物理數據
16	B.1	H	2-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
17	B.1	H	3-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
18	B.1	H	3-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
19	B.1	H	4-NO ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
20	B.1	H	4-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
21	B.1	H	3-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
22	B.1	H	4-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
23	B.1	H	3-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
24	B.1	H	4-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
25	B.2	H	2-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 168.4°C/ .2(COOH) ₂ mp. 104.8°C
26	B.2	H	3-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
27	B.4	H	4-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
28	B.5	H	2-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
29	B.5	H	4-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
30	B.5	H	2-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
31	B.5	H	4-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
32	B.5	H	2-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
33	B.5	H	4-OH	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
34	B.5	H	4-CH(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
35	B.1	2-CH ₃	5-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
36	B.1	2-Cl	6-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
37	B.5	3-OCH ₃	4-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
38	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -*		

R^2 與 R^3 共同形成二價自由基

表 2

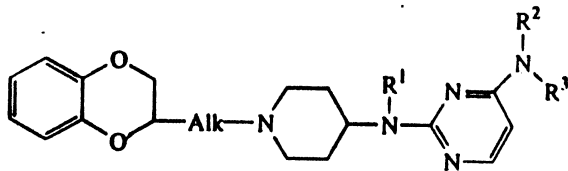


五、發明說明 (25)

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	物理數據
39	B.3	CH ₃	H	H	mp. 253.4°C/.2 (COOH) ₂
40	B.3	CH ₃	H	CH ₃	mp. 111.8°C
41	B.3	CH ₃	環丙基	H	mp. 168.9°C/.2 (COOH) ₂
42	B.3	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	mp. 168.9°C/.2 (COOH) ₂
43	B.3	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	mp. 186.7°C/.2 (COOH) ₂
44	B.3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 106.3°C
45	B.3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	mp. 177.1°C/.3/2 (COOH) ₂
46	B.3	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 102.1°C
47	B.3	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		mp. 173.2°C/.2 (COOH) ₂

*: R² 與 R³ 共同形成二價自由基

表 3



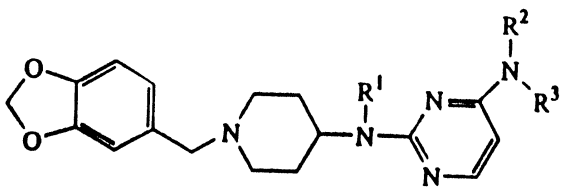
Co. No.	Ex. No.	Alk	R ¹	R ²	R ³	物理數據
48	B.1	CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	mp. 126.9°C
49	B.4	CH ₂	CH ₃	H	H	mp. 147.6°C
50	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	mp. 128.8°C
51	B.4	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 97.4°C
52	B.1	CH ₂	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	mp. 189.1°C/2(COOH) ₂
53	B.1	CH ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	mp. 194.2°C/2(COOH) ₂
54	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	mp. 170°C/3/2(COOH) ₂
55	B.1	CH ₂	CH ₃	環丙基	H	mp. 166°C/ .3/2 (COOH) ₂ .H ₂ O
56	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	mp. 153.9°C/ .2 (COOH) ₂ .H ₂ O
57	B.1	CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 141.7°C/ .2 (COOH) ₂ .H ₂ O
58	B.1	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 132.5°C/2(COOH) ₂
59	B.1	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	mp. 132.8°C/2(COOH) ₂
60	B.5	CH(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 211°C/ 2(E)-2-丁烯二酸鹽
61	B.1	CH ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		mp. 107°C

R² 與 R³ 共同形成二價自由基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

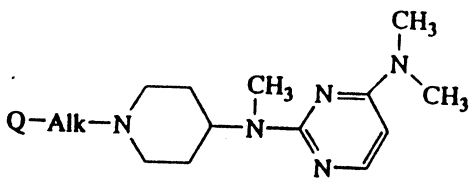
五、發明說明 (26)



Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ²	R ³	物理數據
62	B.5	CH ₃	CH ₃	H	-
63	B.4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 127.1°C
64	B.5	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	-
65	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-
66	B.5	CH ₃	環丙基	H	-
67	B.5	CH ₃	環丙基	H	乙二酸鹽(1:2)
68	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	-
69	B.5	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
70	B.5	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*	-	-

*: R² 與 R³ 共同形成二價自由基

表 5



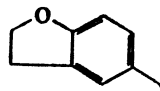
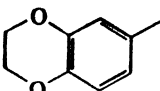
Co. No.	Ex. No.	Q	Alk	物理數據
71	B.3	苯氧基	CH(CH ₃)CH ₂ -	.2 (COOH) ₂ .H ₂ O ; mp. 142.5°C
72	B.4	苯氧基	(CH ₂) ₂	.2 (COOH) ₂ ; mp. 192.6°C
73	B.4	苯氧基	(CH ₂) ₄	.2 (COOH) ₂ ; mp. 162.8°C
74	B.4	4-氯苯氧基	(CH ₂) ₃	mp. 113.8°C
75	B.4	2-乙醯苯氧基	(CH ₂) ₂	mp. 133.2°C
76	B.4	2-氯-6-甲基 苯氧基	(CH ₂) ₂	.2 (COOH) ₂ ; mp. 171.9°C
77	B.1	2-吡啶基	CH ₂	-
78	B.5	3-吡啶基	CH ₂	-
79	B.5	4-吡啶基	CH ₂	-
80	B.5	2-噻吩基	CH ₂	-
81	B.1	1-萘基	CH ₂	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (27)

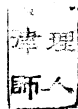
Co. No.	Ex. No.	Q	Alk	物理數據
83	B.5	2-萘基	CH ₂	-
84	B.1	2-噻吩基	CH ₂	-
85	B.4	3-呋喃基	(CH ₂) ₂	mp. 201.2°C
86	B.4		CH ₂	mp. 142.1°C
87	B.2		CH ₂	.3/2 (E)-2-丁烯二酸鹽 ; mp. 226.3°C

C. 醫藥實例

實例C.1.：對多巴胺D₄受體之試管內結合親和性

於試管內放射性配位體結合實驗中分析式(I)化合物與多巴胺D₄受體之交互作用。

取對多巴胺D₄受體具高度結合親和性之低濃度³H-斯比能(spiperone)與可在經緩衝之培養基中表現選殖之人類D₄受體之轉感染之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞之膜標本樣本(美國馬里蘭州受體生物公司, Receptor Biology, Maryland, USA)培養。當達到結合作用平衡點時,使結合受體之放射活性與未結合之放射活性分離,計算結合受體之放射活性。依薛特(Schotte)等人所述(Psychopharmacology, 1996),於競爭性結合實驗中分析加至培養混合物中之各種不同濃度之試驗化合物與多巴胺D₄受體之交互作用。編號1、2、5-10, 12-14, 16-14, 26-32, 34-45, 52, 53, 55, 59, 61-63, 66, 68, 70,



五、發明說明 (28)

73-76, 78, 80, 81與83-88之 pIC_{50} 大於或等於7 (pIC_{50} 之定義為 $-\log IC_{50}$, 其中 IC_{50} 為抑制50%多巴胺 D_4 受體時之試驗化合物濃度)。

D. 組合物實例

此等實例中所採用之"活性成份"(A.I.)係有關式(I)化合物、其醫藥上可接受之加成鹽或其立體化學異構型。

實例D.1: 膠囊

取20克A.I., 6克月桂基硫酸鈉, 56克澱粉, 56克乳糖, 0.8克膠體二氧化矽, 及1.2克硬脂酸鎂共同激烈攪拌。所得混合物填入1000個合適之硬明膠囊中, 各含20毫克A.I.。

實例D.2: 膜衣錠劑

錠劑核心之製法

取含100克A.I., 570克乳糖與200克澱粉之混合物混合均勻, 然後經5克十二烷基硫酸鈉與10克聚乙烯吡咯烷酮之約200毫升水溶液濕化。濕粉末混合物過篩, 乾燥, 再過篩一次。添加100克微晶纖維素與15克氫化植物油。全部混合均勻, 壓成錠劑, 產生10,000個各含10毫克活性成份之錠劑。

包衣

添加5克乙基纖維素之150毫升二氯甲烷溶液至含10克甲基纖維素之75毫升變性乙醇溶液中。然後添加75毫升二氯甲烷與2.5毫升1,2,3-丙三醇。取10克聚乙二醇溶化並溶於75毫升二氯甲烷中。後項溶液加至前項溶液中, 再添



五、發明說明 (29)

加2.5克十八烷酸鎂，5 克聚乙炔吡咯烷酮及30毫升濃縮著色懸浮液，全部均質化。於包覆設備中，以所得混合物包覆錠劑核心。

實例D.3：口服液

取9 克4-羥基苯甲酸甲酯與1 克4-羥基苯甲酸丙酯溶於4 升沸純水中。在3 升此溶液中先溶解10克2,3-二羥基丁二酸，然後再溶解20克A.I.。後項溶液與前項溶液其餘部份合併，添加12升1,2,3-丙三醇與3 升山梨糖醇70%溶液。取40克糖精鈉溶於0.5升水中，添加2 毫升覆盆子香精與2 毫升醋栗香精。後項溶液與前項溶液合併，加適量水至20升體積，形成每茶匙(5 毫升)含5 毫克活性成份之口服液。所得溶液填入適當容器中。

實例D.4：注射液

取1.8克4-羥基苯甲酸甲酯與0.2克4-羥基苯甲酸丙酯溶於約0.5升注射用之沸水中。冷卻至約50℃後，攪拌添加4 克乳酸，0.05克丙二醇與4 克A.I.。溶液冷卻至室溫，以適量注射用水補充至1 升，產生含4 毫克／毫升A.I.之溶液。溶液經過濾除菌，填入無菌容器內。

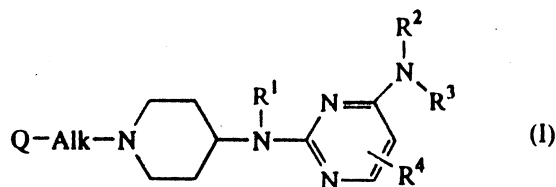
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 2,4-二胺基嘓啉衍生物)

本發明係有關如下式化合物



其氧化物型、醫藥上可接受之酸加成鹽及立體化學異構型，其中Alk為C₁₋₆烷二基或C₃₋₆烯二基；R¹為氫或C₁₋₄烷基；R²與R³分別為氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基；或R²與R³亦可與其所附接之氮原子共同形成吡咯啉、六氫吡啶或全氫氮雜萘環；R⁴為氫或鹵素；Q為芳基、芳氧基、二(芳基)甲基或雜芳基；芳基為萘基或苯基，該萘基與苯基可視需要經取代；且雜芳基為喹啉基、異喹啉基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、2,3-二氫-1,4-苯并二噁辛基、2,3-二氫-苯并呋喃基或苯并二氧戊環基；該雜芳基可視需要經取代；其尚有關其製法，含其之組合物，及其作為藥物之用途；含有放射性同位素之式(I)化合物；標記多巴胺D₄受體位置之方法；及使器官顯影之方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

專
人
代
理
律
師
蔡
中
曾

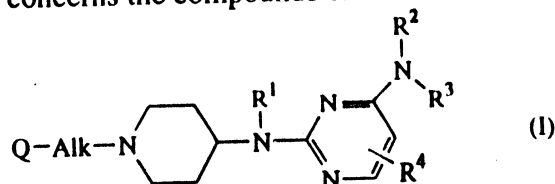
裝

訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱: **2,4-diaminopyrimidine derivatives**)

The present invention concerns the compounds of formula



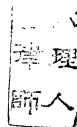
the *N*-oxide forms, the pharmaceutically acceptable acid addition salts and stereochemically isomeric forms thereof, wherein Alk is C₁₋₆alkanediyl or C₃₋₆alkanediyl; R¹ is hydrogen or C₁₋₄alkyl; R² and R³ each independently are hydrogen, C₁₋₆alkyl or C₃₋₇cycloalkyl; or R² and R³ may also be taken together with the nitrogen atom to which they are attached, thus forming a pyrrolidine, a piperidine or a perhydro azepine ring; R⁴ is hydrogen or halo; Q is aryl, aryloxy, di(aryl)methyl or heteroaryl; aryl is naphthyl or phenyl, said naphthyl and phenyl may optionally be substituted; and heteroaryl is quinoliny, isoquinoliny, pyridiny, thienyl, indolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxiny, 2,3-dihydro-benzofuranyl or benzodioxolanyl; said heteroaryls may optionally be substituted; it further relates to processes for their preparation, compositions comprising them as well as their use as a medicine; compounds of formula (I) containing a radioactive isotope; a process of marking dopamine D₄ receptor sites; and a process for imaging an organ are disclosed.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

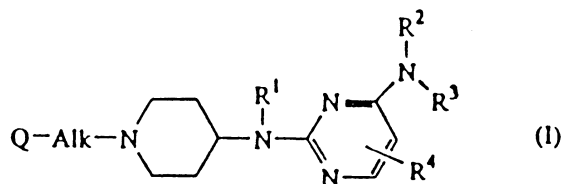
線



六、申請專利範圍

專利申請案第 86105766 號
 ROC Patent Appln. No. 86105766
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一
 Amended Claims in Chinese - Encl. I
 (民國 90 年 6 月 12 日送呈)
 (Submitted on June 12, 2001)

1. 一種如下式之化合物



及其醫藥上可接受之酸加成鹽，

其中

Alk 為 C₁₋₆ 烷二基；

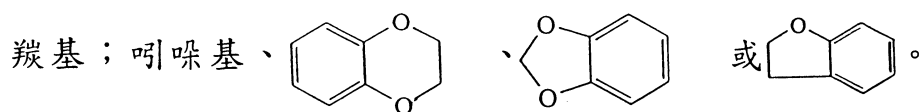
R¹ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；

R² 與 R³ 分別為氫、C₁₋₆ 烷基或環丙基；或

R² 與 R³ 亦可共同形成 -CH₂-CH₂-CH₂- 或 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-；

R⁴ 為氫；

Q 為苯基、苯氧基或二(苯基)甲基，其中苯基部分可經下列取代基單或雙取代：鹵素、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷



2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Alk 為直鏈

六、申請專利範圍

C₁₋₆ 烷二基，且 Q 為苯基，其可經鹵素、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷羰基取代，或為 2,3-二氫苯并呋喃-5-基或 5-苯并二氧戊環基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R¹ 為 C₁₋₄-烷基，R² 為 C₁₋₆ 烷基或環丙基且 R³ 為氫，C₁₋₆ 烷基；或 R² 與 R³ 與其所附接之氮原子共同形成吡咯啉環。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為：

N⁴-環丙基-N²-甲基-N²-[1-(苯甲基)-4-六氫吡啶基]-2,4-嘓啶二胺；

N²-[1-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-六氫吡啶基]-N⁴-乙基-N²-甲基-2,4-嘓啶二胺；

N²-[1-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)-4-六氫吡啶基]-N⁴-環丙基-N²-甲基-2,4-嘓啶二胺；

N²-[1-[(4-氯苯基)甲基]-4-六氫吡啶基]-N²，N⁴，N⁴-三甲基-2,4-嘓啶二胺；

N²-[1-[(3-氟苯基)甲基]-4-六氫吡啶基]-N²，N⁴，N⁴-三甲基-2,4-嘓啶二胺；

及其醫藥上可接受之鹽。

5. 一種用於治療精神疾病之醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物作為活性成份。

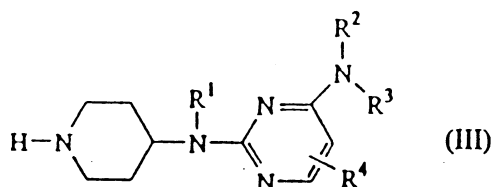
6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係作為供治療精神疾病之醫藥。

7. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其

六、申請專利範圍

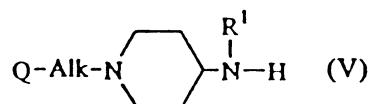
特徵為：

a)由下式中間物

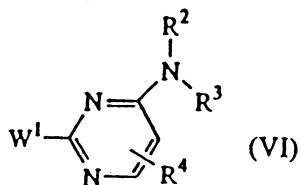


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 如申請專利範圍第 1 項之定義與式 Q-Alk-W (II) 中間物進行 N-烷化反應，其中 W 代表適當反應性脫離基且 Alk 如申請專利範圍第 1 項之定義，該反應係於反應惰性溶劑中，於適當鹼之存在下，且可視需要於碘化鉀之存在下進行；

b)由式(V)中間物



其中 Q、Alk 與 R^1 如申請專利範圍第 1 項之定義，與式(VI)中間物反應

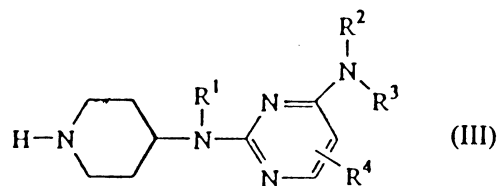


其中 R^2 、 R^3 與 R^4 如申請專利範圍第 1 項之定義，且

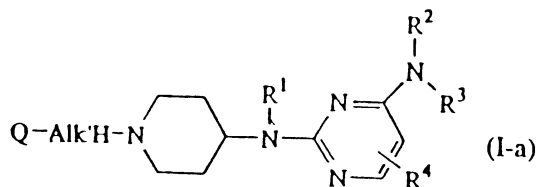
六、申請專利範圍

W^1 為合適脫離基；

c) 由式(III)中間物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 如申請專利範圍第 1 項之定義，與式 $Q-Alk'=O$ (IV) 之醛或酮進行還原性 N-烷化反應，該 $Q-Alk'=O$ 係由 $Q-Alk'H_2$ 之同一個碳上二個氫原子被氧基置換衍生成，該反應係於反應惰性溶劑中，於還原劑之存在下進行；形成式(I-a)化合物



其中 $Alk'H$ 與根據申請專利範圍第 1 項所定義之 Alk 相同，但 Alk 係利用帶有至少一個氫原子之碳原子附接六氫吡啶環之氮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線