

公告本

申請日期	85.1.9
案 號	85100473
類 別	C07D 487/04, 491/04, 48, 495/04, A61K 31/38, 31/365, 31/495

421649

A4

C4

31/38,

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	4-(1H-吲哚-1-基)-1-哌啶基衍生物
	英 文	4-(1H-INDOL-1-YL)-1-PIPERIDINYL DERIVATIVES
二、發明人	姓 名	1. 范丹真 Jan VANDENBERK 2. 甘路德 Ludo Edmond Josephine KENNIS 3. 米喬卡 Josephus Carolus MERTENS
	國 籍	1-3. 皆比利時
三、申請人	住、居所	1. 比利時B-2340比爾斯市坎皮南路15號 Kempenlaan 15 B-2340-Beerse Belgium 2. 比利時B-2300滕侯市吉結利路50號 Guido Gezellestraat 50 B-2300-Turnhout Belgium 3. 比利時B-2360歐滕侯市史塔班路35/1號 Staatsbaan 35/1 B-2360-Oud-Turnhout Belgium
	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
三、申請人	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國B-2340比爾斯市寶河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
三、申請人	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝

訂

線

五、發明說明(/)

本發明係關於具有治療精神方面疾病效用之4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基衍生物，並進一步關於彼等之製備、含彼等之組成物及其作為藥物之用途。

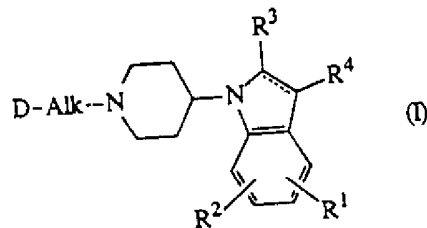
在公告於1981年10月7日之EP-A-0,037,265、公告於1983年1月19日之EP-A-0,070,053及公告於1990年7月18日之EP-A-0,378,255中，揭示數種5-[[4-(1H-吡啶-3-基)-1-哌啶基]烷基]-4(3H)-嘧啶酮衍生物，彼等具有抑制精神病、抗組胺及抗血清的活性，本發明化合物在結構上與其不同處是在哌啶基團部份之4-位置固定用1H-吡啶-1-基衍生物取代。

公告於1992年2月5日之EP-A-0,470,039揭示用4-(3-芳基-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基衍生物作為血清素5-HT₂受體之選擇性對抗劑且在活體內及活體外都沒有實質上的多巴胺D-2對抗活性，所稱的選擇性對抗性質係測量多巴胺D-2受體及血清素5-HT₂受體之對抗活性，本發明化合物意外地與其不同，在活體內顯示的中樞多巴胺及中樞血清素對抗活性有相同的劑量範圍，即中樞多巴胺及中樞血清素對抗活性之比例約相等。

本發明化合物顯示具有抑制精神方面疾病的活性且意外地可增加心與血管的安全，即彼等可增進末梢 α -腎上腺素的對抗活性與中樞多巴胺及血清素對抗活性間的不相關性。

本發明係關於下式之化合物

五、發明說明(2)



其藥學上可接受的加成鹽類及立體化學異構形式，其中：

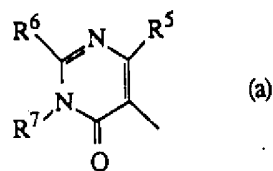
虛線代表視需要選用的鍵；

R^1 及 R^2 彼此獨立地為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 及 R^4 彼此獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、苯基或含一、二或三個取代基之苯基，該取代基係選自鹵素、羥基、硝基、氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氫硫基、胺基、單-及二(C_{1-6} 烷基)胺基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基及 C_{1-6} 烷羰基；

Alk為 C_{1-4} 烷二基；

D為下式的基團



其中 R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基或單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基；及

五、發明說明(3)

R^7 為氫或 C_{1-6} 烷基；或

R^6 與 R^7 一起形成 $-R^6R^7-$ 之二價基團，具體地說

$-R^6R^7-$ 可為

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-1)；

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-2)；

$-CH=CH-CH_2-$ (a-3)；

$-CH_2-CH=CH-$ (a-4) 或

$-CH=CH-CH=CH-$ (a-5)；

其中該(a-1)至(a-5)基團之一或二個氫原子可獨立地用 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-10} 烷羰氧基取代；或

$-R^6R^7-$ 也可為

$-S-CH_2-CH_2-$ (a-6)；

$-S-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-7)；

$-S-CH=CH-$ (a-8)；

$-NH-CH_2-CH_2-$ (a-9)；

$-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-10)；

$-NH-CH=CH-$ (a-11)；

$-NH-CH=N-$ (a-12)；

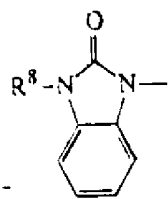
$-S-CH=N-$ (a-13)；或

$-CH=CH-O-$ (a-14)；

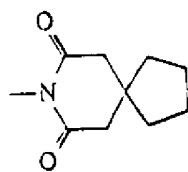
其中該(a-6)至(a-14)基團之一個或可能二或三個氫原子可獨立地用 C_{1-6} 烷基取代；

或D為下式的基團

五、發明說明(4)



(b) 或



(c)

其中 R^8 為氫或 C_{1-6} 烷基。

所稱的鹵素相同於先前之定義係指氟、氯、溴、及碘， C_{1-4} 烷基定義為含1至4個碳原子之直鏈或分枝鏈飽和烴類，舉例而言例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲乙基、1,1-二甲乙基、2-甲丙基， C_{1-6} 烷基係指包括 C_{1-4} 烷基以及含5或6個碳原子之更高碳數類似基團例如戊基及己基等， C_{1-10} 烷基係指包括 C_{1-6} 烷基以及含7或10個碳原子之更高碳數類似基團例如庚基、辛基、壬基、癸基等， C_{2-4} 烷二基定義為含2至4個碳原子之二價直鏈或分枝鏈烷二基例如1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基等， C_{1-4} 烷二基係指包括 C_{2-4} 烷二基以及較低碳數的類似物即1,1-甲二基。

此處所提及之加成鹽類係指式(I)化合物與適當酸類可形成的含治療活性之加成鹽類形式，該適當酸類舉例而言例如無機酸類例如氫鹵酸如氫氯酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等酸類；或有機酸類舉例而言例如醋酸、丙酸、羥基醋酸、乳酸、丙酮酸、乙二酸、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、環己胺基磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、帕莫酸(pamoic)等酸類。

五、發明說明(5)

上文所提及藥學上可接受的加成鹽類也指含治療活性之非毒性鹼，具體地說為式(I)化合物可形成之金屬或胺加成鹽類形式，該鹽類可得自習知的方法將含酸性氫原子之式(I)化合物用適當的有機及無機鹼類處理，例如銨鹽類、鹼金屬及鹼土金屬鹽類例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等、與有機鹼之鹽類例如苺星、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明鹽類、以及與胺基酸之鹽類例如精胺酸、賴胺酸等。

相反地，該形成的鹽類可經由使用適當的鹼或酸處理而轉化成自由態酸或鹼形式。

上文所使用之加成鹽類也包括式(I)化合物可形成之溶劑化物，該溶劑化物也包含在本發明之範圍內，此溶劑化物之實例為例如水合物類、醇化物類等。

本文中所使用之立體化學異構物形式係定義式(I)化合物可形成之全部可能的異構物形式，除非特別說明或指出，化合物之化學名稱係指全部可能的立體化學異構物形式，該混合物包括基本分子結構之全部的非對掌異構物及對掌異構物。

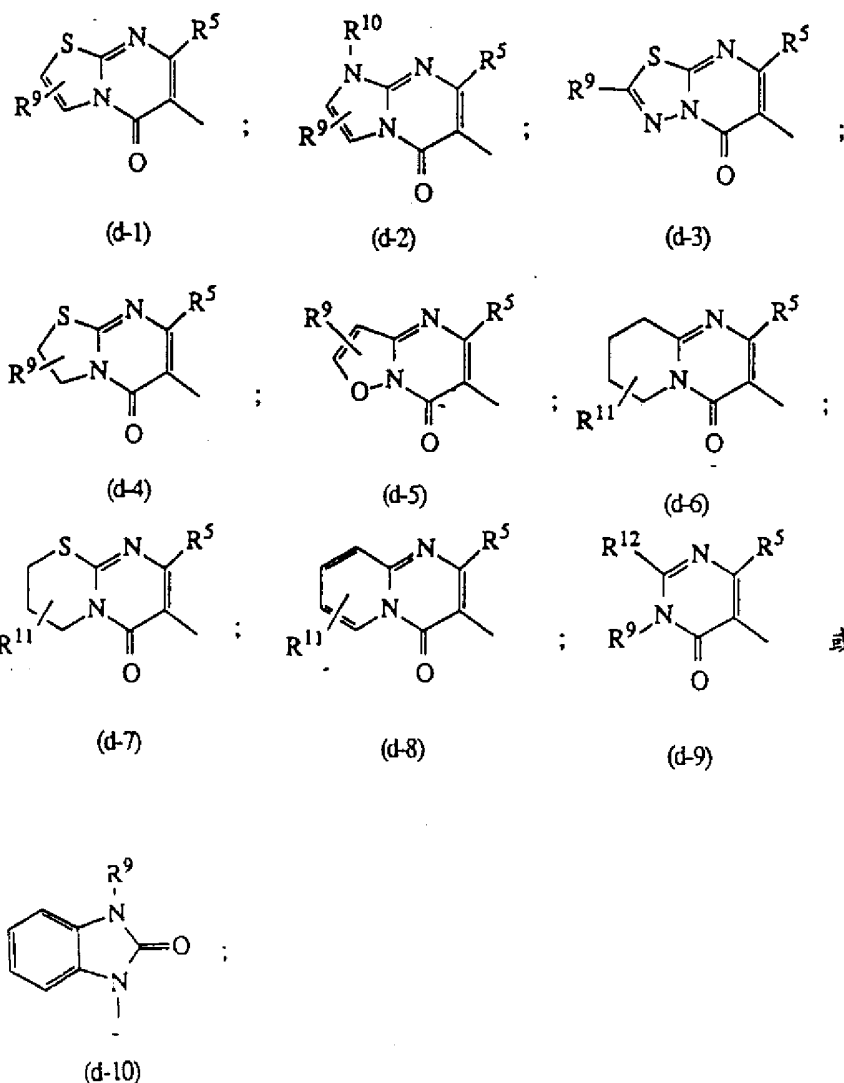
部份式(I)化合物也可用其互變形式存在，此種形式雖然沒有在上式中明確指出，但必須包含在本發明之範圍內。

本文中不論在何時使用式(I)化合物之名詞，係指也包括其藥學上可接受之加成鹽類以及全部的立體異構物形式。

具有用處的化合物為彼等式(I)化合物其中D為下式之

五、發明說明(6)

基團：



其中 R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基且較宜為甲基； R^9 及 R^{10} 彼此獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-10} 烷羧氧基，且以羥基較佳； R^{12} 為氫、 C_{1-6} 烷

五、發明說明(7)

基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、胺基或單-及二(C₁₋₆烷基)胺基。

其他有用的化合物為彼等式(I)化合物其中R³及R⁴都為氫。

在第一組式(I)化合物中，Alk為C₂₋₄烷二基。

在第二組式(I)化合物中，R¹為氫或鹵素且R²為氫。

在第三組式(I)化合物中，在哌啶基第4位置上的取代基為1H-吡啶，即虛線代表一個額外的鍵。

在第四組式(I)化合物中，在哌啶基第4位置上的取代基為2,3-二氫-1H-吡啶。

較佳的化合物為彼等式(I)化合物其中R¹為氫或氟；R²、R³及R⁴為氫；Alk為1,2-乙二基；D為式(a)之基團其中R⁵為甲基；R⁶為C₁₋₆烷胺基且R⁷為C₁₋₆烷基；或R⁶及R⁷一起形成式(a-2)或(a-5)之二價基其中該(a-2)及(a-5)基團之一個氫原子可用C₁₋₆烷基、羥基或C₁₋₆烷氧基取代；或R⁶及R⁷一起形成式(a-6)、(a-7)、(a-8)、(a-13)或(a-14)之二價基其中一個或可能有兩個氫原子可用C₁₋₆烷基取代。

更佳的化合物為彼等式(I)化合物其中在哌啶基第4位置上的取代基為1H-吡啶，其中R¹取代第5位置並代表氫或氟。

最佳的化合物係選自

3-[2-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-6,7,8,9-四氫-2-甲基-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮；

五、發明說明(8)

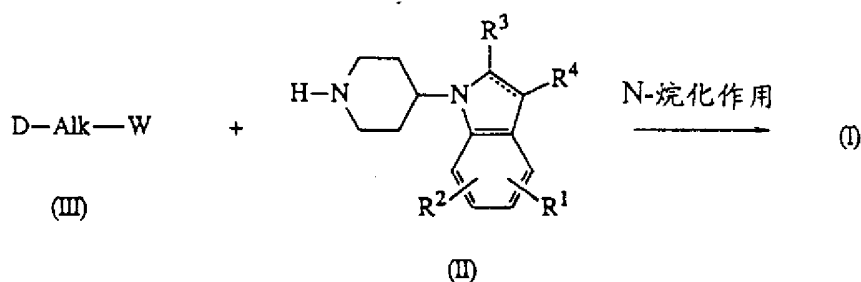
6-[2-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-7-甲基-5H-噻唑[3,2-a]嘧啶-5-酮;

5-[2-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-3,6-二甲基-2-(甲胺基)-4(3H)-嘧啶酮; 及

2,3-二氫-6-[2-[4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-7-甲基-5H-噻唑[3,2-a]嘧啶-5-酮;

其藥學上可接受的加成鹽類及立體化學異構物形式。

製備式(I)化合物通常可根據揭示於EP-A-0,037,265、EP-A-0,070,053、EP-A-0,196,132及EP-A-0,378,255之步驟，將式(II)之1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶衍生物與式(III)之烷化劑進行N-烷化作用。



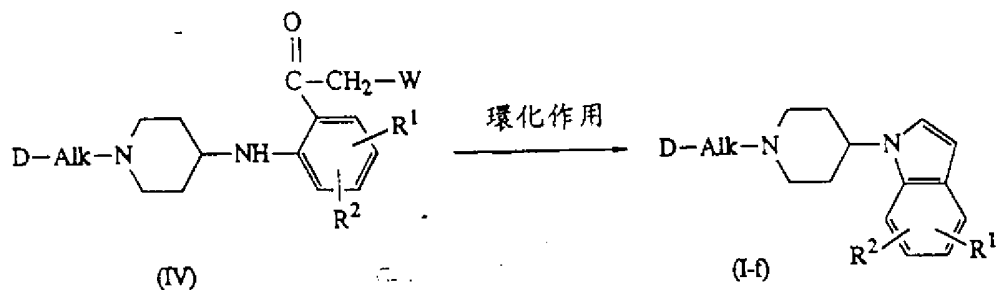
在下列中間物中，除非特別說明，虛線及D、Alk、與R¹至R⁴基團係相同於式(I)之定義，在中間物(III)中，W代表一個適當的反應性離基舉例而言例如鹵素如氯、溴或碘；磺醯氧基如甲磺醯氧基、4-甲基苯磺醯氧基。

在此以及下列製備中，可將反應產物從反應介質中分離，且必要時可根據此項技藝中一般熟悉的方法進一步純

五、發明說明(9)

化，舉例而言例如萃取法、結晶法、碾製法及層析法。

由式(I-f)表示之式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 為氫且在吡啶環第4位置之雜環部份為1H-吲哚，可替代性地將式(IV)中間物其中W為反應性離基舉例而言例如鹵素如氯、溴或碘；磺醯氧基如甲磺醯氧基、4-甲基苯磺醯氧基，在還原劑舉例而言例如錯合金屬氫化物如氫硼化鈉之存在下環化而製得，該步驟揭示於Synthetic Communications, 18(3), 265-273 (1988)。



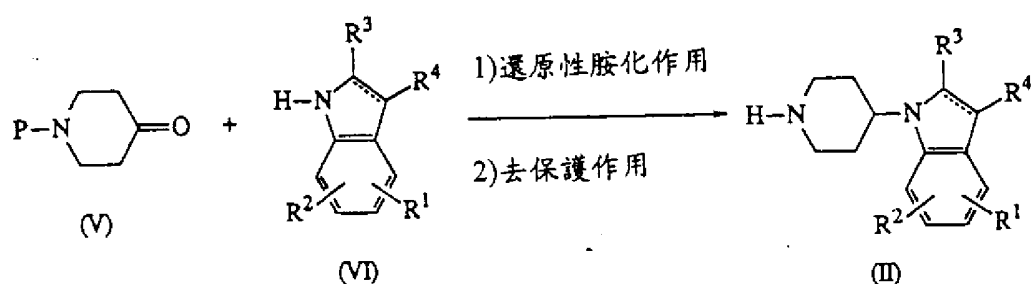
EP-A-0,037,265、EP-A-0,070,053、EP-A-0,196,132及EP-A-0,378,255揭示另一種替代性方法供製備式(I)化合物，而且式(I)化合物可根據技藝中已知的官能基轉化作用而彼此轉化。

數種中間物及起始物質為已知的化合物，並可根據此項技藝中已知的方法製備，例如式(III)中間物及其製備方法揭示於EP-A-0,037,265、EP-A-0,070,053、EP-A-0,196,132及EP-A-0,378,255。

式(II)中間物可根據此項技藝中已知的方法製備，例

五、發明說明(10)

如將式(V)之酮其中P為保護基舉例而言例如烷氧羰基，與式(VI)之吲哚衍生物進行還原性胺化作用，隨後用此項技藝中已知的去除保護技術將保護基P移除。



該還原性胺化作用可在適當的反應惰性溶劑舉例而言例如甲醇或甲苯中將反應物與適當的還原劑混合而輕易地進行，先將式(V)之酮與式(VI)之吲哚衍生物反應並形成烯胺，隨後再將其還原較佳，存在適當觸媒舉例而言例如鈀或鉑承載於例如碳上時，氫氣可作為適當的還原劑使用。

增加壓力及/或溫度可促進反應速率，為了防止不需要地將反應物或反應產物上之部份官能基過度氫化，較宜在反應混合物中加入適當的觸媒毒素舉例而言例如噻吩。

其中虛線代表額外的鍵且R³及R⁴都為氫之式(VI)中間物，可根據揭示於Journal of Heterocyclic Chemistry, 2, 298-299 (1965)之方法製備。

部份式(I)化合物及部份在本發明中的中間物含至少一個不對稱碳原子，可用此項技藝中已知的步驟得到純的

五、發明說明(//)

該化合物及該中間物，例如非對掌異構物可用物理方法分離例如選擇性結晶法或層析技術，如逆流分佈及液體層析法等方法；對掌異構物可得自消旋混合物，首先用適當的解離劑例如對掌酸類將該消旋混合物轉化成非對掌異構鹽類或化合物之混合物，然後再用物理方法例如選擇性結晶法或層析技術如逆流分佈及液體層析法等方法，分離該非對掌異構鹽類或化合物之混合物，最後再將該分離的非對掌異構鹽類或化合物轉化成相對應的對掌異構物。

只要相關的反應係以立體特定形式進行，式(I)化合物之純立體化學異構物形式也可得自純立體化學異構物形式之適當中間物及起始物質，純的及混合的立體化學異構物形式之式(I)化合物都包含在本發明之範圍內。

式(I)化合物、及其藥學上可接受的加成鹽類與立體化學異構物形式，可作為神經遞質之對抗劑，且尤其是血清素及多巴胺介質之對抗劑，對抗該介質可抑制或減輕多種相關於這些介質之釋放，尤其是過量釋放，所引發現象之症狀，使用本化合物之治療效應主要顯示在CNS方面，尤其是精神方面之疾病，而且血清素為潛在的支氣管及血管收縮劑，因此本對抗劑可用於對抗高血壓及血管的疾病，此外，頃知血清素對抗劑相關連於其他多種性質，例如抑制食慾及促進體重減輕，並證實可有效地對抗肥胖症；以及可減輕嘗試戒除飲酒及抽菸習慣時之脫癮症狀，本發明化合物還可有效地作為對抗孤獨癖之治療藥劑。

鑑於本發明化合物可有效地治療與神經遞質的釋放相

五、發明說明(12)

關之疾病，尤其是治療精神方面之疾病，本發明提供一種方法供治療患有此類疾病尤其是精神方面的疾病之溫血動物，該方法包括全面用藥抑制精神劑量之式(I)化合物或其藥學上可接受之加成鹽類，有效地治療與神經遞質的釋放相關之疾病，尤其是精神方面之疾病，熟悉治療此類疾病者從本文揭示之測試結果可容易地決定有效劑量，一般而言預期的有效抑制精神之每日劑量為約0.01毫克/公斤至約4毫克/公斤體重，以約0.04毫克/公斤至約2毫克/公斤體重較佳。

因此本發明也關於將上文定義之式(I)化合物作為藥物使用，而且本發明也關於使用式(I)化合物供製造治療精神方面疾病之藥劑。

“老鼠的阿樸嗎啡、色胺、去甲腎上腺素(ATN)試驗”係用於評估式(I)化合物之多巴胺對抗作用、血清素對抗作用及 α -類腎上腺素功能的對抗性質，在下文中所敘述之該試驗中，係觀察老鼠對試驗化合物之末梢及中樞活性之效應，中樞作用的血清素對抗劑可作為抑制精神的藥物，尤其是當可同時顯示多巴胺對抗作用時，末梢作用的血清素對抗劑可用於胃腸及心與血管方面，尤其是當可同時顯示 α -類腎上腺素功能的對抗活性時。本發明之化合物顯示強烈的中樞多巴胺及血清素對抗作用以及少量的末梢 α -類腎上腺素功能的對抗活性，鑑於式(I)化合物之中樞多巴胺及血清素對抗活性，彼等特別適合用於抑制精神方面的疾病、攻擊行為、焦慮、抑鬱及偏頭痛，而且式(I)

五、發明說明(13)

化合物比先前已知的精神抑制劑更可改進末梢 α -類腎上腺素功能的對抗活性與中樞多巴胺及血清素對抗活性間的不相關性，導致可增進心與血管的安全，即減少低血壓之可能性。

基於用藥之目的，本發明化合物可調配成不同的藥劑形式，為了製備本發明之藥學組成物，係用加成鹽或自由態酸或鹼形式之有效劑量特定化合物作為活性成份並與藥學上可接受之載劑緊密地混合，且取決於用藥所需之製備形式而有多種不同的形式，這些藥劑組成物需為單位劑量形式，以適於供口服、經由皮膚、或用非經腸的用藥方式較佳，例如在製備口服劑量形式之組成物時，在口服液體製劑例如懸浮液、糖漿、酏劑及溶液之情形下可使用任何常用的藥劑介質，舉例而言例如水、二醇類、油類、醇類等；在粉劑、丸劑、膠囊或片劑之情形下可使用固體載劑例如澱粉類、糖類、高嶺土、潤滑劑、接合劑、分解劑等。由於具有用藥之方便性，所以片劑及膠囊為最有利的口服劑量單位形式，在此情形下，明顯地係使用固體藥劑載劑。對於非經腸道之組成物，該載劑通常含至少為大部分的無菌水，雖然也可包括其他例如促進溶解之成份，例如製備注射用的溶液時，其中的載劑可包含鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物，含式(I)化合物之注射用溶液可調配成油性使延長作用效應，供此目的之適當油類為例如花生油、芝麻油、棉花籽油、玉米油、大豆油、長鏈脂肪酸類之合成甘油酯類、及彼等與其他油類

五、發明說明(14)

之混合物。也可製備成注射用的懸浮液，在此情形下可使用適當的液體載劑、懸浮劑等。適於供皮膚用藥的組成物，載劑中視需要可含促進穿透劑及/或適當的潤濕劑，視需要結合少量任何天然的適當添加劑，此類添加劑在皮膚上不會造成任何明顯的效應降低作用，該添加劑可促進皮膚之用藥及/或有助於製備所需的組成物，這些組成物可用不同的方式用藥，例如作成皮膚的貼布、貼點(spot-on)或作為軟膏，由於式(I)加成鹽類之水溶性優於相對應之自由態鹼或自由態酸，因此明顯地較適於製備水性組成物。

特別適於將上述的藥劑組成物調配成單位劑量形式供方便用藥及均一劑量，在本文之發明說明及申請專利範圍中所使用之劑量單位形式係指適於作為單位劑量之物體上分開的單位，每個單位含經過計算使產生所需治療效應之預先決定量的活性成份，以及所需的製藥載劑，此劑量單位形式之實例為片劑(包括刻痕或包衣片劑)、膠囊、丸劑、粉劑包裝、糯米紙囊劑、注射用溶液或懸浮液、茶匙量、湯匙量等、以及彼等之分離重複量。

下列實例係用於說明而不是限制本發明之範圍。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

實驗部份

下文中"RT"係指室溫，且"DIPE"係指二異丙醚。

A. 製備中間物實例1

- a) 將甲醇鈉(1260.5克)逐滴添加至硫脲(373克)於乙醇(1750毫升)之懸浮液中，並用乙醇(175毫升)清洗滴液漏斗，將混合物加熱至40°C並逐滴加入3-乙醯二氫-2(3H)-呋喃酮(448.5克)，用乙醇(475毫升)清洗滴液漏斗並將反應混合物攪拌並迴流歷時6.25小時，持續攪拌歷時2小時並冷卻，蒸發溶劑並將殘留物溶解在水(2800毫升)中，將此混合物在冰中冷卻並用氫氯酸(490毫升)中和，將沈澱物過濾、用水(350毫升)清洗並乾燥，產生268克(41.1%)之5-(2-羥乙基)-2-氫硫基-6-甲基-4(3H)-嘧啶酮(中間物1)。
- b) 將中間物1(37.2克)及甲醇鈉(36克)在甲醇(250毫升)中之混合物攪拌歷時30分鐘，逐滴加入乙基碘(31.2克)，將反應混合物攪拌並迴流歷時3小時，蒸發溶劑並在水中攪拌殘留物，過濾並從CH₃CN再結晶，將沈澱物過濾並乾燥，產生26克(60%)之2-(乙硫基)-5-(2-羥乙基)-6-甲基-4(3H)-嘧啶酮(中間物2)。
- c) 將氫氧化鉀(8.4克)添加至中間物2(33克)於二甲亞

五、發明說明(16)

碘(150毫升)之溶液，在60-70°C下攪拌混合物歷時1小時，將混合物冷卻至20°C並逐滴加入甲基碘(21.3克)，反應混合物在RT下攪拌過夜，將混合物倒入水中並用甲苯萃取，分離的有機層經乾燥、過濾並將溶劑蒸發，使殘留物從4-甲基-2-戊酮中結晶並將沈澱過濾及乾燥，產生16克(46%)之2-(乙硫基)-5-(2-羥乙基)-3,6-二甲基-4(3H)-嘓啉酮(中間物3)。

實例2

a)將3-乙醯二氫-2(3H)-呋喃酮(25.6克)添加至乙脒化鹽酸鹽(20克)與甲醇鈉(110克)於甲醇(150毫升)中之攪拌混合物中，將反應混合物攪拌並迴流過夜，使反應混合物冷卻並逐滴加入醋酸(36克)，過濾沈澱物並將過濾液蒸發，用管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液:CHCl₃/(CH₃OH/NH₃) 90/10)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物從2-丙醇中結晶，將晶體過濾並乾燥，產生7.6克(22%)之5-(2-羥乙基)-2,6-二甲基-4(3H)-嘓啉酮(中間物4)。

b)在RT及攪拌下，將甲醇鈉(1.9克)添加至中間物4(6克)於甲醇(50毫升)之混合物中，持續攪拌歷時30分鐘並逐滴加入甲基碘(5克)，將反應混合物攪拌並迴流歷時4小時，將溶劑蒸發並加水至殘留

五、發明說明(17)

物中，用 CH_2Cl_2 萃取此混合物，將有機層分離、經由 MgSO_4 乾燥、過濾並將溶劑蒸發後，產生6.0克(94%)之5-(2-羥乙基)-2,3,6-三甲基-4(3H)-嘧啶酮(中間物5)。

實例3

- a) 在 50°C 下，將4-酮基-1-哌啶羧酸乙酯(85克)及2,3-二氫-1H-吡啶(60克)、 Pd/C (10%)(4克)及含噻吩之異丙醚(4%)(2毫升)溶液於甲醇(700毫升)之混合物在Parr Pressure Vessel中反應過夜，完成後，將混合物過濾並蒸發過濾液，產生80克(58%)之4-(2,3-二氫-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶羧酸乙酯(中間物6)。
- b) 將中間物6(95克)及氫氧化鉀(194克)在2-丙醇(1300毫升)中之混合物攪拌並迴流歷時24小時，將溶劑蒸發並將殘留物溶解在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，將有機層分離、經由 MgSO_4 乾燥、過濾並將溶劑蒸發後，產生64克(90.4%)之2,3-二氫-1-(4-哌啶基)-1H-吡啶，使試料(4.5克)從 CH_3OH 中結晶，在2-丙醇中轉化成鹽酸鹽(1:1)並過濾，產生3.0克之2,3-二氫-1-(4-哌啶基)-1H-吡啶單鹽酸鹽(中間物7)。

五、發明說明(18)

實例4

將2-溴乙醇(3.75克)、1-(4-哌啶基)-1H-吲哚(5克)及碳酸氫鈉(4.2克)在乙醇(100毫升)之混合物攪拌並迴流過夜，蒸發溶劑，在水中攪拌殘留物並用 CH_2Cl_2 萃取此混合物，分離的有機層經由 MgSO_4 乾燥、過濾並將溶劑蒸發，用管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，將殘留物在DIPE中攪拌並將溶劑蒸發，產生4克(64%)之4-(1H-吲哚-1-基)-1-哌啶乙醇(中間物8)。

實例5

- a)使用水分離器將2-胺基-3-吡啶醇(100克)、3-乙醯二氫-2(3H)-呋喃酮(100克)、4-甲基苯磺酸(1克)及二甲苯(700毫升)之混合物攪拌並迴流過夜，使混合物冷卻，將產物過濾並乾燥，在2-丙醇中將產物轉化成鹽酸鹽，將鹽過濾並乾燥，產生120克(58.4%)之9-羥基-3-(2-羥乙基)-2-甲基-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮單鹽酸鹽(中間物9)。
- b)在冰水冷卻下，將硫酸甲酯(2.52克)逐滴添加至中間物9(4.4克)及氫氧化鈉(0.8克)在水(10毫升)中的混合物，在RT下將反應混合物攪拌歷時15分鐘，然後用溫水浴加熱歷時1小時，使反應混合物冷卻並用 CH_2Cl_2 萃取，將分離水層中的沈澱物過濾並用管柱層析法在矽膠上純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

CH₃OH 97/3), 收集純的溶離份並將溶劑蒸發, 將殘留物從CH₃CN結晶, 將晶體過濾並乾燥, 產生2克(42%)之3-(2-羥乙基)-9-甲氧基-2-甲基-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮單鹽酸鹽(中間物10)。

c) 在50℃下, 用Pd/C(10%)(2克)作為觸媒將中間物10(14克)在甲醇(250毫升)之混合物氫化, 吸收氫氣(2當量)後, 將觸媒過濾移除, 將過濾液蒸發並用管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5), 收集純的溶離份並將溶劑蒸發, 產生10克(71%)之(±)-6,7,8,9-四氫-3-(2-羥乙基)-9-甲氧基-2-甲基-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮(中間物11)。

實例6

將甲磺醯氯(3.43克)逐滴添加至中間物13(7克)及N,N-二乙基乙胺(3克)在二氯甲烷(50毫升)之攪拌並冷卻(冰水浴)的混合物中, 將反應混合物在RT下攪拌歷時2小時, 用水清洗反應混合物並將有機層分離, 經由MgSO₄乾燥、過濾並將溶劑蒸發後, 產生8克(84%)之(±)-6,7,8,9-四氫-9-甲氧基-2-甲基-3-[2-[(甲磺醯基)氧基]乙基]-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮(中間物12)。

在相同方法下, 從中間物3製備2-(乙硫基)-3,6-二甲基-5-[2-(甲磺醯基)氧基]乙基]-4(3H)-嘧啶酮半水合物(中間物13)及從中間物5製備2,3,6-三甲基-5-[2-(甲磺醯

五、發明說明(20)

基)氧基]乙基]-4(3H)-嘧啶酮(中間物14)。

實例7

- a)將中間物9(170毫克)及氫溴酸(48%)(1000毫升)之混合物攪拌並迴流過夜，使混合物冷卻並過濾沈澱物，產生100克之第一部份，將過濾液蒸發並產生30克之第二部份，使兩部分都從水中結晶，產生75克(34%)之3-(2-溴乙基)-9-羥基-2-甲基-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮單溴酸鹽(中間物15)。
- b)用Pd/C(10%)(5克)作為觸媒將中間物15(55克)及氫溴酸(48%)(55克)在甲醇(700毫升)之混合物氫化，完成後，將沈澱物過濾移除並將過濾液蒸發，將氫氧化銨添加至殘留物中並隨後用CHCl₃萃取，分離之有機層經乾燥及蒸發，用管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液：CHCl₃/CH₃OH 90/10)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物從4-甲基-2-戊酮中再結晶，產生17克(44%)之(±)-6,7,8,9-四氫-3-(2-溴乙基)-9-羥基-2-甲基-4H-吡啶[1,2-a]嘧啶-4-酮(中間物16)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2/)

B. 式(I)化合物之製備

實例8

將1-(4-哌啶基)-1H-吡啶(4.1克)、根據EP-A-0,196,132所述製備之6-(2-氯乙基)-7-甲基-5H-噻唑[3,2-a]嘧啶-5-酮(3.4克)及碘化鉀(0.1克)在4-甲基-2-戊酮(250毫升)中之混合物攪拌並迴流過夜，過濾溫熱的反應混合物並蒸發過濾液，在玻璃濾紙上經由矽膠純化殘留物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物從含少量 CH_3CN 之DIPE中再結晶，過濾沈澱物並乾燥，產生3克(51%)之6-[2-[4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-7-甲基-5H-噻唑[3,2-a]嘧啶-5-酮(化合物3; 熔點134.4°C)。

實例9

在沒有碘化鉀存在下，根據實例7所述的方法製備6-[2-[4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-3,7-二甲基-5H-噻唑[3,2-a]嘧啶-5-酮(化合物6; 熔點189.8°C)。

實例10

將根據EP-A-0,353,821所述製備之6-(2-氯乙基)-2,7-二甲基-5H-1,3,4-噻二唑[3,2-a]嘧啶-5-酮(3.6克)、根據Synthetic Communications, 18(3), 265-273 (1988)所述製備之5-氟-1-(4-哌啶基)-1H-吡啶(3.3克)、碳酸鈉(1克)、碘化鉀(觸媒劑量)及碳酸氫鈉(2克)在4-甲基-2-戊

五、發明說明(22)

酮(150毫升)及2-乙氧基乙醇(50毫升)之混合物攪拌並迴流過夜，將混合物過濾並用水清洗過濾液，將有機層分離、乾燥、過濾並蒸發溶劑，用管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物從 $\text{DIPE}/\text{CH}_3\text{CN}$ 中再結晶，過濾沈澱物並乾燥，用高效能液體層析法在RP-18上純化(溶離液： $(0.5\%\text{NH}_4\text{OAc}$ 於 $\text{H}_2\text{O})/\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ 50/40/10)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，產生1.37克(20%)之6-[2-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-2,7-二甲基-5H-1,3,4-噁二唑[3,2-a]嘧啶-5-酮(化合物8；熔點 194.1°C)。

實例11

將根據EP-0,378,255製備之6-(2-溴乙基)-1,2,7-三甲基-1H,5H-咪唑[1,2-a]嘧啶-5-酮(8.85克)、1-(4-哌啶基)-1H-吡啶(2克)及N-(1-甲乙基)-2-丙胺(1.2克)在乙醇(100毫升)之混合物攪拌並迴流歷時6小時，蒸發溶劑並在水中攪拌殘留物，隨後用 CH_2Cl_2 萃取，分離之有機層經乾燥、過濾及蒸發，用管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，使殘留物從 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$ 中再結晶，過濾沈澱物並乾燥，產生2.5克(62%)之6-[2-[4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-1,2,7-三甲基咪唑[1,2-a]嘧啶-5(1H)-酮(化合物9；熔點 165.7°C)。

五、發明說明(3)

實例12

將1-(2-溴乙基)-2H-苯並咪唑-2-酮(4.8克)添加至1-(4-哌啶基)-1H-吡啶(5.6克)、甲醇鈉(1克)及碳酸鈉(5克)於4-甲基-2-戊酮(250毫升)中，將反應混合物攪拌並迴流過夜，在混合物仍溫熱時過濾，蒸發過濾液，在玻璃濾紙上經由矽膠純化殘留物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 90/10)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，將殘留物溶解在溫熱的乙醇中並轉化成(E)-2-丁烯二酸鹽(1:1)，使混合物冷卻，將沈澱物過濾並乾燥，產生8.7克(91%)之1,3-二氫-1-[2-[4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-2H-苯並咪唑-2-酮(E)-2-丁烯二酸鹽(1:1)(化合物26；熔點205.3°C)。

實例13

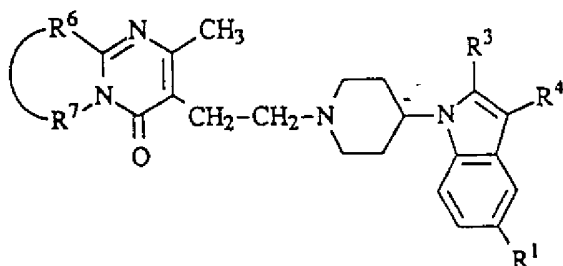
將5-氟-1-(4-哌啶基)-1H-吡啶(3.2克)、1-(3-氯丙基)-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮(3克)、N,N-二乙基乙胺(3毫升)及碘化鉀(0.1克)在甲苯(200毫升)中的混合物攪拌並迴流過夜，使反應混合物冷卻、用水清洗並將有機層分離、乾燥、過濾並蒸發溶劑，用管柱層析法在矽膠上純化殘留物(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5)，收集純的溶離份並將溶劑蒸發，將殘留物溶解在乙醇中並轉化成(E)-2-丁烯二酸鹽(1:1)，使混合物冷卻並攪拌，將沈澱物過濾並乾燥，產生3克(42%)之1-[3-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]丙基]-1,3-二氫-2H-苯並咪唑-2-酮(E)-2-

五、發明說明(24)

丁烯二酸鹽(1:1)(化合物28; 熔點192.5°C)。

表1至4列出根據上述其中一個實例製備的類似化合物。

表 1



Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ³	R ⁴	-R ⁶ -R ⁷ -	物理數據 (熔點°C)
1	9	H	H	H	-S-CH ₂ -CH ₂ -	190.2
2	9	F	H	H	-S-CH ₂ -CH ₂ -	200.0
3	8	H	H	H	-S-CH=CH-	134.4
4	8	F	H	H	-S-CH=CH-	126.6
5	9	H	H	H	-S-CH=C(CH ₃)-	189.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ³	R ⁴	-R ⁶ -R ⁷ -	物理數據 (熔點°C)
8	10	F	H	H	-S-C(CH ₃)=N-	194.1
9	11	H	H	H	-N(CH ₃)-C(CH ₃)=CH-	165.7
10	8	F	H	H	-CH=C(CH ₃)-O-	208.4
11	8	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -	142.3
12	8	F	H	H	-(CH ₂) ₄ -	173.8
13	11	H	H	H	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -	(±) / 154.4
14	11	F	H	H	-CH(OH)-(CH ₂) ₃ -	(±) / 192.0
15	11	F	H	H	-CH(OCH ₃)-(CH ₂) ₃ -	(±) / 159.6
16	9	H	H	H	-S-(CH ₂) ₃ -	153.0
17	9	F	H	H	-S-(CH ₂) ₃ -	173.1
18	13	F	H	H	-CH=CH-CH=CH-	144.4
19	8	H	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH=CH-	127.6
20	8	F	H	H	-C(CH ₃)=CH-CH=CH-	165.7
29	11	F	H	H	-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃)-	165.9
30	11	F	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	147.7
32	11	H	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	140.2
33	11	-OCH ₃	H	H	-(CH ₂) ₄ -	154.7
36	11	H	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	149.2
37	11	-CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₄ -	161.2
38	11	Cl	H	H	-(CH ₂) ₄ -	184.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

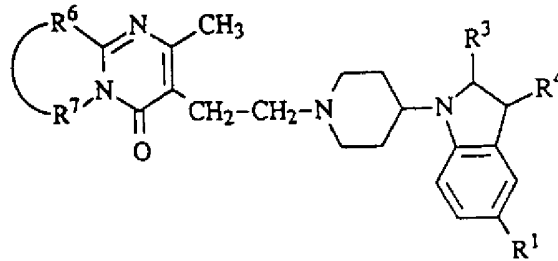
裝

訂

線

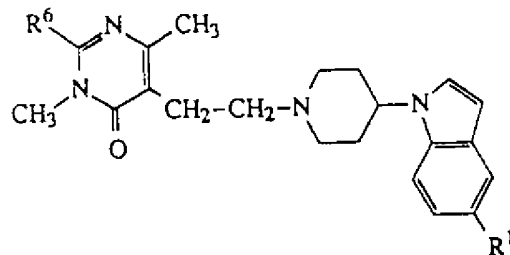
五、發明說明(26)

表 2



Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ³	R ⁴	-R ⁶ -R ⁷ -	物理數據(熔點℃)
5	11	H	H	H	-S-CH=CH-	143.4
31	11	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -	119.2
34	11	H	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₄ -	99.4
35	11	H	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -	123.7

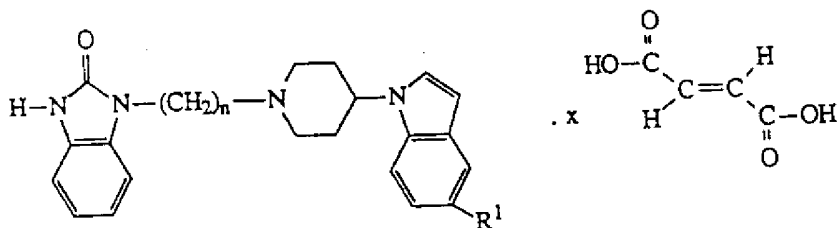
表 3



Co. No.	Ex. No.	R ¹	R ⁶	物理數據(熔點℃)
21	11	H	-CH ₃	119.5
22	11	H	-NH ₂	210.7
23	8	H	-NH-CH ₃	171.9
24	8	F	-NH-CH ₃	179.8
25	11	H	-S-CH ₂ -CH ₃	129.5

五、發明說明(27)

表 4



Co. No.	Ex. No.	R ¹	n	x	物理數據(熔點℃)
26	12	H	2	1	205.3
27	9	F	2	1/2	179.8
28	13	F	3	1	192.5

C. 藥學實例

實例 14: “老鼠的阿樸嗎啡、色胺、去甲腎上腺素(ATN)

試驗”

本發明化合物之精神抑制活性係經由在老鼠上阿樸嗎啡(APO)、色胺(TRY)及去甲腎上腺素(NOR)試驗之實驗數據而證實，該合併的阿樸嗎啡、色胺及去甲腎上腺素試驗揭示在 Arch. Int. Pharmacodyn., 227, 238-253 (1977) 並提供一個實驗方法供評估藥物在特定中樞神經遞質系統(CNS)及末梢神經遞質系統之相對特異性，具體地說，該測試說明式(I)之測試化合物在多巴胺(預防多巴胺興奮劑阿樸嗎啡所引發之症狀)、血清素(預防血清素或色胺所引發之中樞症狀(全身痙攣)及末梢症狀(充血))及去甲腎上腺素(在服用 α -興奮劑去甲腎上腺素時，預防或延遲死亡)之對抗活性，式(I)化合物之有利的藥學性質係在於沒有強烈之 α -類腎上腺素功能之對抗活性(NOR 欄)，導

五、發明說明(28)

致可改進末梢 α -類腎上腺素功能之對抗活性及中樞血清素(TRY全身痙攣欄)及中樞多巴胺(APO欄)對抗活性之不相關性。

測試係根據EP-A-0,196,132所述之步驟進行，且實驗數據概述於表5中。

表5

化合物 編號	老鼠之合併試驗，ED ₅₀ 毫克/公斤			
	APO	TRY 全身痙攣	TRY 充血	NOR
1	0.63	0.63	0.04	> 10
2	0.16	0.63	0.01	10
3	0.16	0.16	0.01	> 10
4	0.04	0.04	0.01	2.5
5	0.08	0.31	0.02	> 10
6	0.16	0.16	0.01	10
7	0.63	2.5	0.04	> 10
8	0.63	0.63	0.04	10
10	0.63	0.16	0.0025	10
12	0.31	0.31	0.02	> 10
15	0.16	0.63	0.01	10
16	0.16	0.63	0.02	10
17	0.08	0.16	0.02	5
18	0.08	0.08	0.01	5
19	0.63	2.5	0.63	> 10
20	0.63	0.63	0.16	> 10
24	0.63	0.16	0.01	10
25	0.63	2.5	0.16	> 10
28	0.16	0.16	0.01	> 10
29	0.08	0.31	0.005	5
31	1.25	1.25	0.31	> 10
34	5	> 10	≤ 0.63	≥ 10

五、發明說明(29)

D. 組成物實例

“活性成份”(A.I.)用於全部的實例中，並係指式(I)化合物、其藥學上可接受的加成鹽類或立體化學異構物形式。

實例15: 膠囊

將20克A.I.、6克月桂基硫酸鈉、56克澱粉、56克乳糖、0.8克矽膠質二氧化矽及1.2克硬脂酸鎂激烈地攪拌在一起，隨後將所得的混合物填入1000個合適的硬化明膠膠囊中，每個含20毫克之A.I.。

實例16: 包衣片劑製備片劑核心

將100克A.I.、570克乳糖及200克澱粉充分混合，隨後用5克十二烷基硫酸鈉及10克聚乙烯吡咯酮在約200毫升水之溶液濕化，將濕的粉末混合物篩濾、乾燥並再度篩濾，然後加入100克微結晶纖維素及15克氫化的植物油，將整體充分混合並壓成片劑，得到10,000個片劑，每個含10毫克的活性成份。

包衣

在10克甲基纖維素於75毫升變性乙醇之溶液中加入5克乙基纖維素於150毫升二氯甲烷之溶液，然後加入75毫升二氯甲烷及2.5毫升1,2,3-丙三醇，將10克聚乙二醇溶

五、發明說明(30)

化並溶解在75毫升二氯甲烷中，將後者溶液添加至前者，然後再加入2.5克十八烷酸鎂、5克聚乙烯吡咯啉酮及30毫升濃縮的顏色懸浮液並將整體均勻化，在包衣設備中用如此所得的混合物塗覆片劑核心。

實例17:口服液

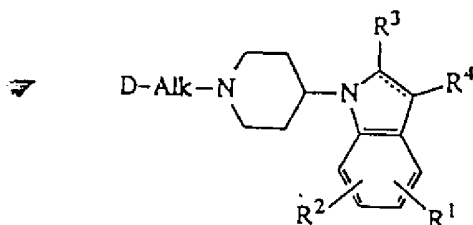
將9克4-羥基苯甲酸甲酯及1克4-羥基苯甲酸丙酯溶解在4升沸騰的純水中，首先用其中3升的溶液溶解10克2,3-二羥基丁二酸以及20克的A.I.，將後者溶液與先前溶液的剩餘部份合併，然後加入12升1,2,3-丙三醇及3升山梨醇之70%溶液，將40克糖酸鈉溶解在0.5升水並加入2毫升紅複盆子精及2毫升醋栗精，將後者溶液與前者合併，將水添加至使體積為20升，提供每茶匙(5毫升)中含5毫克活性成份之口服液，將所得的溶液填入適當的容器。

實例18:注射液

將1.8克4-羥基苯甲酸甲酯及0.2克4-羥基苯甲酸丙酯溶解在約0.5升供注射用之沸騰純水中，冷卻至約50℃時，在攪拌下加入4克乳酸、0.05克丙二醇及4克A.I.，將溶液冷卻至室溫並用供注射的水將體積補足成1升，得到含4毫克/毫升A.I.之溶液，將溶液過濾殺菌並填入無菌的容器中。

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基衍生物)

本發明係關於下式具有抑制精神方面活性之化合物、



(I)

修正
補充

其藥學上可接受的加成鹽類，其中：

虛線代表視需要選用的鍵；

R^1 為氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

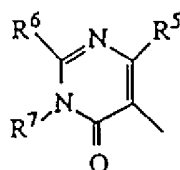
R^2 為氫；

R^3 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 為氫，苯基或 C_{1-4} 烷基；

Alk 為 C_{1-4} 烷二基；

D 為下式的基團



(a)

其中 R^5 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^6 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基或單(C_{1-4} 烷基)胺基；及

R^7 為氫或 C_{1-4} 烷基；或

R^6 與 R^7 一起形成 $-R^6R^7-$ 之二價基團，具體地說

四、中文發明摘要(發明之名稱：

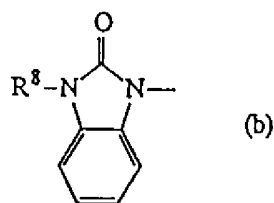
)

 $-R^6R^7-$ 可為

- $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (a-2);
- $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5);
- $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-6);
- $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (a-7);
- $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-8);
- $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-11);
- $-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-13); 或
- $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ (a-14);

其中基團(a-2)中的一個氫原子可為 C_{1-4} 烷基、羥基或 C_{1-4} 烷氧基所取代;基團(a-5)、(a-8)、(a-13)或(a-14)中的一個氫原子可為 C_{1-4} 烷基所取代;以及基團(a-11)中的至多兩個氫原子可為 C_{1-4} 烷基所取代;

或 D 為下式的基團



其中 R^8 為氫;以及彼等之製備、含彼等之組成物及其作為藥物之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

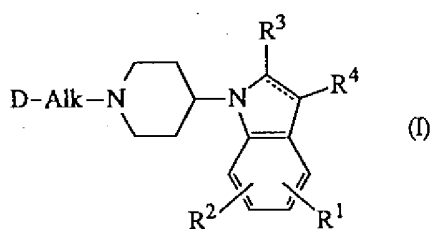
訂

線

四、~~英~~文發明摘要(發明之名稱:)

4-(1H-INDOL-1-YL)-1-PIPERIDINYL DERIVATIVES

The present invention concerns the compounds of formula



the pharmaceutically acceptable addition salts thereof, wherein

the dashed line designates an optional bond;

R^1 is hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyloxy;

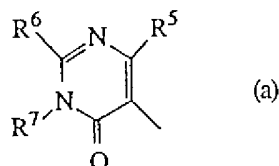
R^2 is hydrogen;

R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is hydrogen, phenyl or C_{1-4} alkyl;

Alk is C_{1-4} alkanediyl;

D is a radical of formula



wherein R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^6 is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkylthio, amino or mono
(C_{1-4} alkyl)amino; and

R^7 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; or

R^6 and R^7 taken together may form a bivalent radical $-R^6-R^7-$, in particular, $-R^6-R^7-$ may be

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-2);

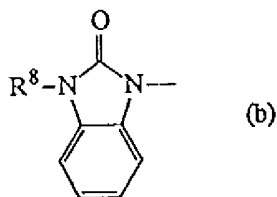
$-CH=CH-CH=CH-$ (a-5);

四、英文發明摘要 (發明之名稱:)

- S-CH₂-CH₂- (a-6);
- S-CH₂-CH₂-CH₂- (a-7);
- S-CH=CH- (a-8);
- NH-CH=CH- (a-11);
- S-CH=N- (a-13) or
- CH=CH-O- (a-14);

wherein one hydrogen atom of said radical (a-2) may be replaced by C₁₋₄alkyl, hydroxy or C₁₋₄alkyloxy;
one hydrogen of said radical (a-5), (a-8), (a-13) or (a-14) may be replaced by C₁₋₄alkyl; and up to two hydrogen atoms of said radical (a-11) may be replaced by C₁₋₄alkyl;

or D is a radical of formula



wherein R⁸ is hydrogen; having antipsychotic activity; their preparation, compositions containing them and their use as a medicine.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

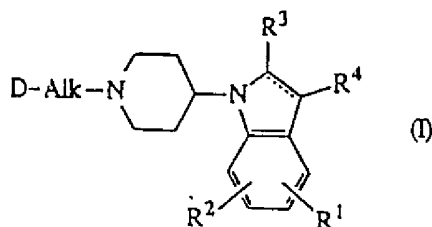
六、申請專利範圍

公 告 本

修正
補充 88年12月9日

專利申請案第 85100173 號
 ROC Patent Appln. No. 85100173
 修正之申請專利範圍中文本-附件(一)
 Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (民國 88 年 12 月 9 日 送呈)
 (Submitted on December 9, 1999)

1. 一種下式之化合物



其藥學上可接受的加成鹽類，其中：

虛線代表視需要選用的鍵；

R^1 為氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

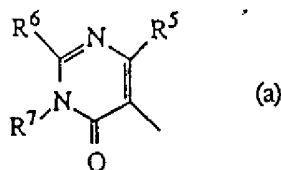
R^2 為氫；

R^3 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 為氫，苯基或 C_{1-4} 烷基；

Alk 為 C_{1-4} 烷二基；

D 為下式的基團



六、申請專利範圍

其中 R^5 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^6 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基或單(C_{1-4} 烷基)胺基；及

R^7 為氫或 C_{1-4} 烷基；或

R^6 與 R^7 一起形成 $-R^6R^7-$ 之二價基團，具體地說

$-R^6R^7-$ 可為

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (a-2)；

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-5)；

$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-6)；

$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (a-7)；

$-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-8)；

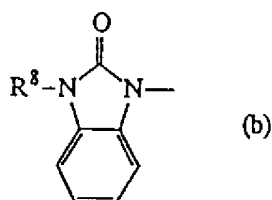
$-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-11)；

$-\text{S}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-13)；或

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ (a-14)；

其中基團(a-2)中的一個氮原子可為 C_{1-4} 烷基、
 羥基或 C_{1-4} 烷氧基所取代；基團(a-5)、(a-
 8)、(a-13)或(a-14)中的一個氮原子可為 C_{1-4}
 烷基所取代；以及基團(a-11)中的至多兩個氮
 原子可為 C_{1-4} 烷基所取代；

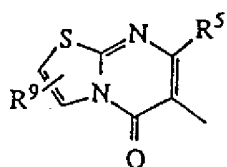
或 D 為下式的基團



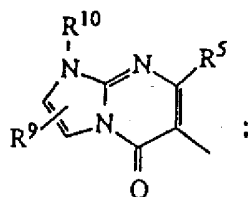
六、申請專利範圍

其中 R^8 為氫。

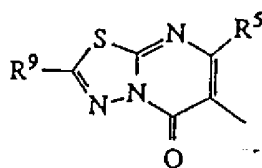
2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 D 為下式之基團



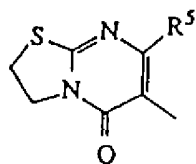
(d-1)



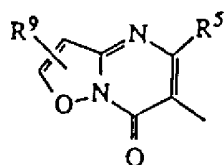
(d-2)



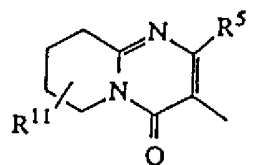
(d-3)



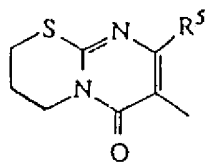
(d-4)



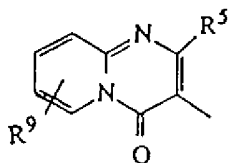
(d-5)



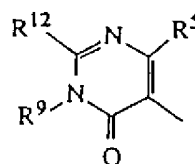
(d-6)



(d-7)

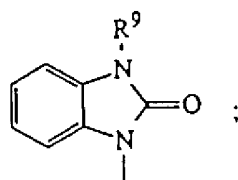


(d-8)



(d-9)

或



(d-10)

其中 R^5 相同於申請專利範圍第 1 項之定義； R^9 及 R^{10}

六、申請專利範圍

彼此獨立地為氫或 C₁₋₄ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₄ 烷基、羥基或 C₁₋₄ 烷氧基；且 R¹² 為氫、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、胺基或單(C₁₋₄ 烷基)胺基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Alk 為 C₂₋₄ 烷二基。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹ 為氫或鹵素。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自

3-[2-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-

6, 7, 8, 9-四氫-2-甲基-4H-吡啶[1, 2-a]嘧啶-4-酮；

6-[2-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-7-甲基-5H-噻唑[3, 2-a]嘧啶-5-酮；

5-[2-[4-(5-氟-1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-3, 6-二甲基-2-(甲胺基)-4(3H)-嘧啶酮；及

2, 3-二氫-6-[2-[4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基]乙基]-7-甲基-5H-噻唑[3, 2-a]嘧啶-5-酮；

其藥學上可接受的加成鹽類及立體化學異構物形式。

6. 一種供治療精神疾病之藥學組成物，其中含藥學上可接受之載劑並用有效治療劑量之根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物作為活性成份。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其係做為供治療精神疾病之藥物使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

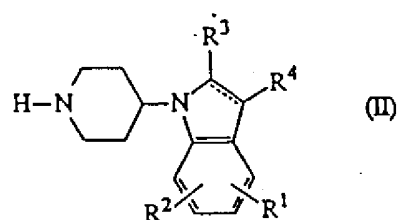
訂

六、申請專利範圍

8. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項的化合物之方法，

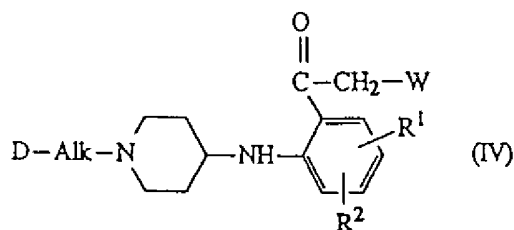
其特徵是

a) 將下式中間物



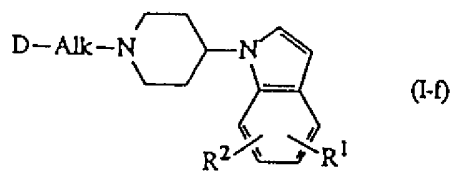
其中虛線、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 相同於申請專利範圍第 1 項之定義，與式 D-Alk-W(III) 之中間物，其中 D 相同於申請專利範圍第 1 項之定義且 W 代表適當的反應性離基，進行 N-烷化作用；

b) 在反應惰性溶劑及還原劑存在下，將下式中間物環化



其中 D、Alk、 R^1 及 R^2 相同於申請專利範圍第 1 項之定義且 W 為適當的反應性離基，因此得到下式之化合物

六、申請專利範圍



其中 D、Alk、 R^1 及 R^2 相同於申請專利範圍第 1 項之定義；

- c) 根據技藝中已知的轉化作用將式 (I) 化合物彼此轉化，若必要時，可進一步將式 (I) 化合物用酸處理轉化成具治療活性之無毒性酸式加成鹽類，或用鹼處理轉化成具治療活性之無毒性鹼式加成鹽類，或相反地用鹼處理將酸式加成鹽類形式轉化成游離鹼，或用酸處理將鹼式加成鹽類形式轉化成游離酸，且必要時，製備其立體化學異構物形式。

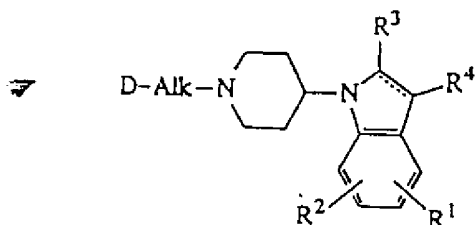
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 4-(1H-吡啶-1-基)-1-哌啶基衍生物)

本發明係關於下式具有抑制精神方面活性之化合物、



(I)

修正
補充

其藥學上可接受的加成鹽類，其中：

虛線代表視需要選用的鍵；

R^1 為氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

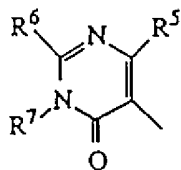
R^2 為氫；

R^3 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 為氫，苯基或 C_{1-4} 烷基；

Alk 為 C_{1-4} 烷二基；

D 為下式的基團



(a)

其中 R^5 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^6 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、胺基或單(C_{1-4} 烷基)胺基；及

R^7 為氫或 C_{1-4} 烷基；或

R^6 與 R^7 一起形成 $-R^6R^7-$ 之二價基團，具體地說

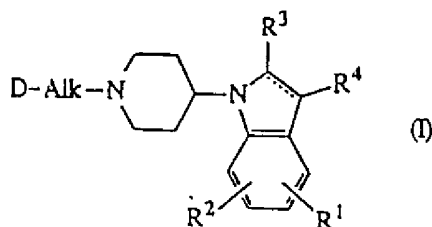
六、申請專利範圍

公 告 本

修正
補充 88年12月9日

專利申請案第 85100173 號
 ROC Patent Appln. No. 85100173
 修正之申請專利範圍中文本-附件(一)
 Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (民國 88 年 12 月 9 日 送呈)
 (Submitted on December 9, 1999)

1. 一種下式之化合物



其藥學上可接受的加成鹽類，其中：

虛線代表視需要選用的鍵；

R^1 為氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

R^2 為氫；

R^3 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 為氫，苯基或 C_{1-4} 烷基；

Alk 為 C_{1-4} 烷二基；

D 為下式的基團

