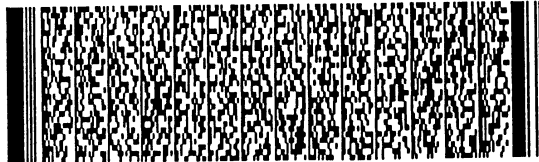


申請日期: 092-04-01	IPC分類
申請案號: 92/07328	C07D498/64; A61K31/424; A61P25/00

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	經取代之胺基異噁唑啉衍生物及其等作為抗憂鬱藥之用途
	英文	Substituted amino isoxazoline derivatives and their use as anti-depressants
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	1. 貝馬格 2. 紀何西
	姓名 (英文)	1. Margaretha Henrica Maria Bakker 2. Jose Ignacio Andres-Gil
	國籍 (中英文)	1. 2.
	住居所 (中文)	1. 德國阿爾巴海勒堡海勒街16A號D-64665 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)	1. Haehnleinerstrasse 16A, D-64665 Alsbach-Haihnlein, Germany 2. 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, 2340 Beerse, Belgium
	代表人 (中文)	1. 寇菲立
	代表人 (英文)	1. Filip De Corte



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4人)	姓 名 (中文)	3. 艾曼爾
	姓 名 (英文)	3. Manuel Jesus Alcazar-Vaca
	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. 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)	



I286138

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4人)	姓 名 (中 文)	4. 歐安娜
	姓 名 (英 文)	4. Ana Isabel De Lucas Olivares
	國 籍 (中 英 文)	4.
	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
	住居所 (英 文)	4. 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)	



92129(91ANSEN) .ptd

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) E02002/04/02 02076239.9

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、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

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)

本發明係關於經取代之胺基異喹啉衍生物，更確定地說，是在含一級、二級及/或三級胺基的三環部份之苯基部份經取代之三環二氫苯並吡喃基異喹啉、二氫喹啉基異喹啉、二氫萘基異喹啉及二氫苯並硫吡喃基異喹啉衍生物，其製法、含其之醫藥組成物及其作為藥劑之用途，尤其是用於治療憂鬱症、焦慮症、運動障礙、精神病、精神分裂症及體重障礙包括神經性厭食症及貪食症。

本發明也關於該經取代之胺基異喹啉衍生物與抗憂鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗巴金森氏症藥劑之新穎組合。

從 EP-361 577 B1 已知四氫萘及氫茛衍生物顯現抗憂鬱劑活性，這些化合物是典型的單胺再攝取阻滯劑且另外具有 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性且其顯現無鎮靜作用之抗憂鬱劑活性。

WO 97/25317 揭示三環 4,5-二氫萘[1,2-c]異喹啉衍生物，其具有血清素 5-HT₃ 拮抗劑活性且可用於治療焦慮症、精神病、噁心、嘔吐及藥物依賴，其化學結構不同於本發明化合物是在異喹啉部份之飽和性及其取代模式。

EP 885 883 A1 揭示二環稠合的雜環化合物，其具有多巴胺 D₄ 活性及血清素 5-HT₂ 拮抗劑活性且可作為中樞神經劑使用，尤其是作為抗精神病劑，其化學結構不同於本發明化合物是在稠合的雜環之本質及其取代模

五、發明說明 (2)

式。

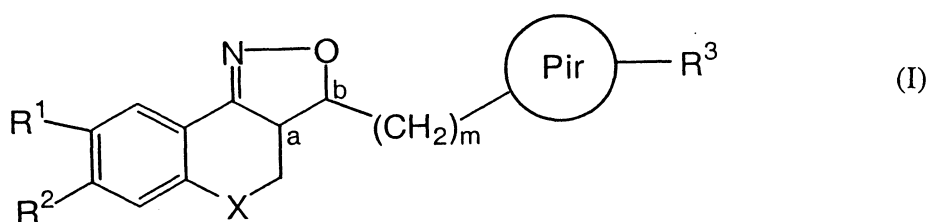
與根據先前技藝的化合物相關的問題是這些化合物造成相當大的副作用，例如噁心、興奮、心跳增加及性功能下降，而且，其需要長期特別是3-4週後才開始有

5 回應。

本發明之目的是提供新穎的化合物衍生物用於治療憂鬱症、焦慮症、運動障礙、精神病、精神分裂症及體重障礙，尤其是不會顯現上述缺點之化合物。

本發明係關於根據通式(I)新穎經取代之胺基異喹啉

10 衍生物



15

及其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，其中：

X 是 CH_2 、 N-R^7 、S 或 O；

R^7 是選自包括氫、烷基、Ar、Ar-烷基、烷醯基、烷酯基

20 及單-與二(烷基)胺基羰基；

R^1 及 R^2 是各選自包括氫、羥基、氰基、鹵基、 OSO_2H 、 OSO_2CH_3 、 $\text{N-R}^{10}\text{R}^{11}$ 、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷氧基、四氫呋喃氧基、烷硫基、烷基羰氧基、烷氧基烷基羰氧基、吡啶基羰氧基、烷基羰氧基

裝訂線

R^{10} 及 R^{11} 可一起與 N 形成選自下列之單價基



R¹² 是選自包括氫、烷基、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基、烷羰基、烷酯基、烷氧基烷羰基及單-或二(烷基)胺基羰基；

五、發明說明(4)

各環視需要含 1、2 或 3 個雙鍵且各環視需要經 q 個 R^{13} 基取代，各 R^{13} 基獨立地是選自包括烷基、酮基、Ar、Ar-烷基、Ar-烯基及烷酯基且 q 是從 0 至 6 之整數；

5 或

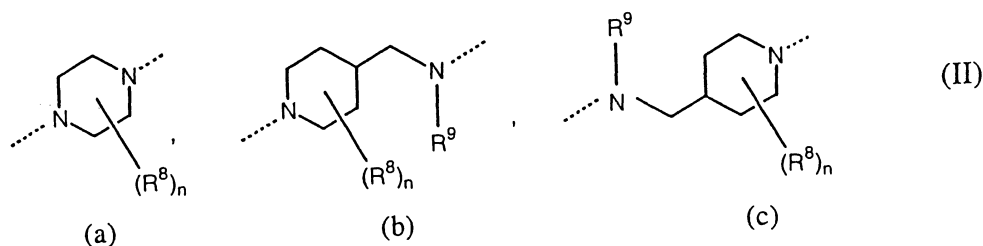
R^1 及 R^2 可一起形成二價基- R^1-R^2 -選自包括 $-O-CH_2-NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}-CH_2-O-$ 、 $-NR^{15}-CH_2-NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-NR^{14}-$ 、 $-NR^{15}-CH_2-CH_2-NR^{14}-$ ，其中 R^{14} 及 R^{15} 彼此各獨立地是選自包括氫、烷基、Ar、Ar-烷基、烷羰基、烷酯基、烷氧基烷羰基及單-或二(烷基)胺基羰基；

10

a 及 b 是不對稱中心；

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

15 Pir 是根據其中一個式(IIa)、(IIb)或(IIc)之基



20

視需要經 n 個 R^8 基取代，其中：

R^8 彼此各獨立地是選自包括羥基、胺基、硝基、氰基、鹵基及烷基；

n 是從 0 至 5 之整數；

五、發明說明(5)

R^9 是選自包括氫、烷基及甲醯基；

R^3 代表視需要經取代之芳族碳環或雜環系統並含視需要經取代且部份或全部氫化的含 1 至 6 個原子鏈長之烴鏈連接該環系統至 Pir 基且其可含一或多個選自 O、N

5 及 S 之雜原子；

烷基代表含 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基或含 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基，視需要經一或多個甲基、鹵基、氰基、酮基、羥基、烷氧基或胺基取代；

10 烯基代表含一或多個雙鍵之直鏈或支鏈不飽和烴基，視需要經一或多個甲基、鹵基、氰基、酮基、羥基、烷氧基或胺基取代；

Ar 代表苯基或萘基，視需要經一或多個選自包括烷基、鹵基、氰基、酮基、羥基、烷氧基及胺基之基取代；

Het 是單環雜環基且選自包括吡啶基、吡咯基、二
15 噁茂基、咪唑基、吡唑基、六氫吡啶基、高六
氫吡啶基、二氧基、嗎福啉基、二噻烷基、硫嗎福
啉基、六氫吡嗪基、咪唑基、四氫呋喃基、2H-
吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡咯
基、咪唑基、吡唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、
20 噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑
基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基及三嗪基；
各基視需要經一或多個選自包括烷基、Ar、Ar-烷
基、鹵基、氰基、酮基、羥基、烷氧基及胺基之基取
代。

五、發明說明(6)

較宜本發明係關於根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，其中

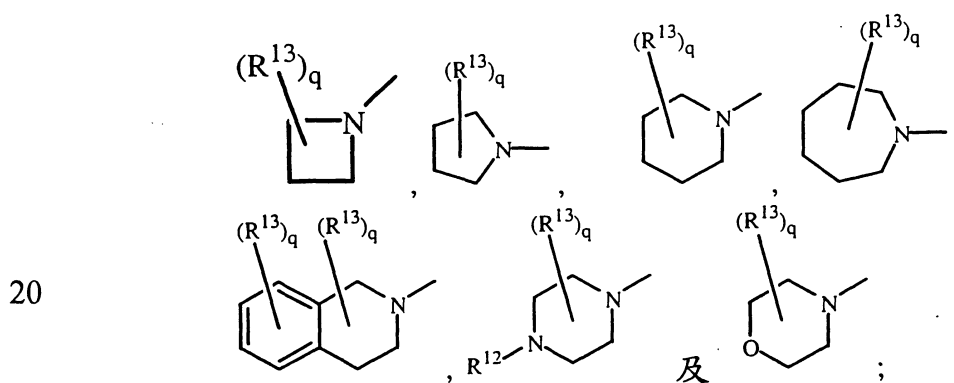
X 是 O；

5 R^1 及 R^2 是各選自包括氫、N- $R^{10}R^{11}$ 及烷基；

條件是至少其中一個 R^1 及 R^2 是 N- $R^{10}R^{11}$ ，其中：

R^{10} 及 R^{11} 彼此各獨立地是選自包括氫、烷基、Het、Ar、Ar-烷基、Het-烷基、單-或二(烷基)胺基烷基、單-或二(烯基)胺基烷基、烷羰基、烯羰基、Ar-羰基、Het-羰基、烷酯基、胺基羰基、單-或二(烷基)胺基羰基、單-或二(Ar)胺基羰基、單-或二(烷酯基烷基)胺基羰基、烷羰氧基烷基、烯羰氧基烷基、單-或二(烷基)胺基羰氧基烷基、N-苄基六氫吡啶基亞胺基甲基、烷基磺醯基及 Ar-磺醯基；或

15 R^{10} 及 R^{11} 可一起與 N 形成選自下列之單價基



其中：

R^{12} 是選自包括氫、烷基、Ar、Ar-烷基及 Ar-烯基；

五、發明說明(7)

各環視需要含一個雙鍵且各環視需要經 q 個 R^{13} 基取代，各 R^{13} 基獨立地是選自包括烷基、酮基及烷酯基且 q 是從 0 至 2 之整數；或

- 5 R^1 及 R^2 可一起形成二價基 $-O-CH_2-CH_2-NR^{14}-$ ，其中 R^{14} 是選自包括氫、烷基、烷羰基、烷氧基烷羰基及單-或二(烷基)胺基羰基；

a 及 b 是不對稱中心；

$(CH_2)_m$ 是含 m 個碳原子之直鏈烴鏈， m 是等於 1 之整數；

Pir 是根據式(IIa)之基

- 10 R^3 代表視需要經取代之芳族碳環或雜環系統並含視需要經取代且部份或全部氫化的含 1 至 6 個原子鏈長之烴鏈連接該環系統至 Pir 基且其可含一或多個選自 O、N 及 S 之雜原子；

- 15 烷基代表含 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基或含 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基，視需要經一或多個甲基或胺基取代；

烯基代表含一或多個雙鍵之直鏈或支鏈不飽和烴基，視需要經一或多個甲基取代；

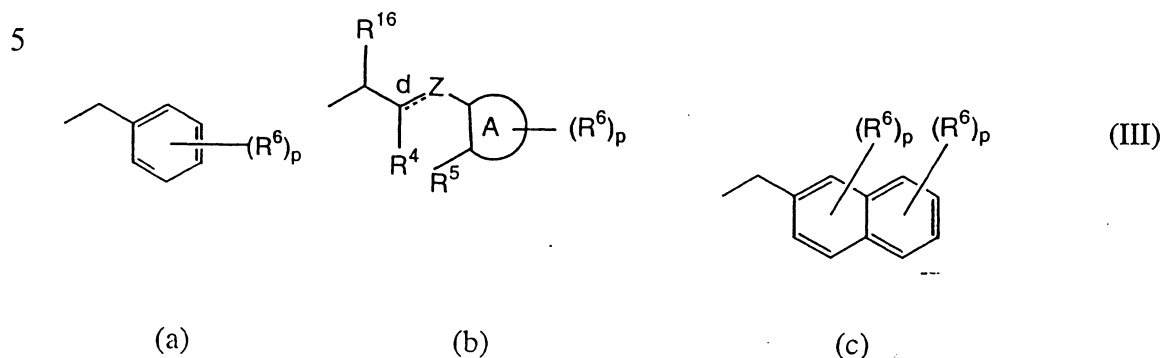
- 20 Ar 代表苯基，視需要經一或多個選自包括烷基、鹵基、氰基、羥基及烷氧基之基取代；

Het 是單環雜環基且選自包括吡啶基、吡咯啉基、六氫吡啶基、高六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基、N-苄基六氫吡啶基、四氫呋喃基及吡啶基。

更具體地說，本發明係關於根據式(I)之化合物，其

五、發明說明 (8)

藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，其中 R^3 是根據任何其中一個式 (IIIa)、(IIIb) 或 (IIIc) 之基



10

其中：

d 是單鍵而 Z 是二價基且選自包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 及 $-\text{SH}-$ ；或 Z 是三價 CH-部份其與等於烷基之 R^4 形成一個共價鍵，因而形成環烷基部份；或 d 是雙鍵而 Z 是式 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{C}(\text{烷基})-$ 之三價基；或 Z 是三價 CH-部份其與等於烷基之 R^4 形成一個共價鍵，因而形成環烯基部份；

15 A 是 5-或 6-員芳族碳環或雜環，其係選自包括苯基、吡喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、噻吩基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、呋二唑基及異呋二唑基；

20 p 是從 0 至 6 之整數；

R^4 及 R^5 彼此獨立地是選自包括氫、烷基、Ar、聯苯

五、發明說明(9)

基、鹵基及氰基；或

R^4 及 R^5 可一起形成二價基 $-R^4-R^5-$ 且選自包括 $-\text{CH}_2-$ 、
 $=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $=\text{N}-$ 、 $-$
 $\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-$

5 NHCH_2- 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $-\text{OCH}_2-$ ；

各 R^6 是彼此獨立地選自包括羥基、胺基、硝基、氰
 基、鹵基、羧基、烷基、Ar、烷氧基、芳氧基、烷
 羰氧基、烷酯基、烷硫基、單-及二(烷基)胺基、烷
 羰基胺基、單-及二(烷基)胺基羰基、單-及二(烷基)胺
 10 基羰氧基、單-及二(烷基)胺基烷氧基；或

兩個相鄰的 R^6 基可一起形成二價基 $-R^6-R^6-$ 且選自包括
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-$
 $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$
 $\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-$
 15 $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$
 CH_2- 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；且

R^{16} 是選自包括氫、烷基、Ar 及芳烷基。

較宜本發明係關於根據式(I)之彼等化合物，其藥學
 20 上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其
 N-氧化物形式，其中 R^3 是根據任何其中一個式(IIIa)、
 (IIIb)或(IIIc)之基，其中

d 是雙鍵而 Z 是式 $=\text{CH}-$ 或 $=\text{C}(\text{烷基})-$ 之三價基；

A 是苯基；

五、發明說明 (10)

p 是等於 0 或 1 之整數；

R^4 及 R^5 彼此獨立地是選自包括氫及烷基；且

各 R^6 是鹵基；且

R^{16} 是氫。

- 5 更宜本發明係關於根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，其中 $X=O$ ，其中一個 R^1 及 R^2 是氫、甲氧基或乙氧基； $m=1$ ；Pir 是根據式(IIa)之基其中 $n=0$ ； R^3 是根據式(IIIb)之基其中 Z 是 $=CH-$ ， d 是一個雙鍵， A
- 10 是苯基環， R^4 是甲基且 R^5 及 R^6 各是氫。

特別有價值的化合物是根據式(I)之彼等化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，其中 R^1 是氫或甲氧基且 R^2 是胺基 $NR^{10}R^{11}$ ， $X=O$ ， $m=1$ ；Pir 是根據式(IIa)之基其中 $n=0$ ；

- 15 R^3 是根據式(IIIb)之基其中 Z 是 $=CH-$ ， d 是一個雙鍵， A 是苯基環， R^4 是甲基且 R^5 及 R^6 各是氫。

特別有價值的化合物是彼等化合物其中 A 是未經取代之苯基環或經鹵素原子取代之苯基環，特別是經 F、Cl 或 Br 取代。

- 20 在此申請案之架構中，烷基定義含從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，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；或烷基定義含從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基，例如環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基及環己基，烷基可視

五、發明說明 (11)

需要經一或多個鹵基、氰基、酮基、羥基、烷氧基或胺基取代，例如多鹵烷基，特別是二氟甲基及三氟甲基。

在此申請案之架構中，鹵基是通指氟、氯、溴及碘。

5 在此申請案之架構中，烯基代表含一或多個雙鍵之直鏈或支鏈不飽和烴基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基及1,3-丁二烯基，烯基可視需要經一或多個鹵基、氰基、酮基、羥基、烷氧基或胺基取代，例如羥基乙烯基。

10 藥學上可接受之鹽類是定義包括式(I)化合物可以形成之醫療活性無毒酸加成鹽形式，該鹽類可得自將根據式(I)化合物之鹼形式用適當的酸處理，例如無機酸例如氫鹵酸，特別是氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸，有機酸例如醋酸、羥基醋酸、丙酸、乳酸、特戊酸、草
15 酸、扁桃酸、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、對胺基水楊酸及巴莫酸。

含酸性質子之根據式(I)之化合物用適當的有機及無機鹼處理後，也可以轉化成其醫療活性無毒金屬或胺加
20 成鹽類形式，適當的鹼鹽形式包括例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，特別是鋰、鈉、鉀、鎂及鈣鹽，與有機鹼之鹽類，例如乙二苺胺、N-甲基-D-還原葡糖胺、海巴胺(hybramine)鹽及胺基酸例如精胺酸及賴胺酸之鹽類。

相反地，該鹽類形式可經由用適當的鹼或酸處理而

五、發明說明 (12)

轉化成自由態形式。

在此申請案之架構中使用的名詞加成鹽也包括根據式(I)之化合物以及其鹽類可形成之溶劑化物，此溶劑化物例如是水合物及醇鹽。

- 5 根據式(I)之化合物之 N-氧化物形式係指包括彼等式(I)化合物其中一或多個氮原子氧化成所謂的 N-氧化物，特別是彼等 N-氧化物其中六氫吡咩基之一或多個氮經 N-氧化。

- 10 在本文中使用的名詞“立體化學異構物形式”是定義式(I)化合物可具有之全部可能的異構物形式，除非另外提到或指出，化合物之化學命名代表全部可能的立體化學異構物形式之混合物，該混合物含基本分子結構之全部非對掌異構物及對掌異構物，更確定地說，立體中心可有 R-或 S-組態，在二價環狀(部份)飽和基上的取代基
15 可以是順-或反-組態，含雙鍵的化合物在該雙鍵可有 E 或 Z-立體化學性，式(I)化合物之立體化學異構物形式明顯地係包含在本發明之範圍內。

- 根據 CAS 命名協定，當已知絕對組態之兩個立體中心存在於一個分子中時，R 或 S 記述指定(根據 Cahn-
20 iNgold-Prelog 順序原則)至最低編號的對掌中心即參考中心，第二個立體中心之組態是使用相對記述[R*,R*]或[R*,S*]描述，其中 R*永遠是特指參考中心且[R*,R*]是表示相同對掌性之中心且[R*,S*]是表示不同對掌性之中心，例如，如果分子中最低編號之對掌中心具有 S

五、發明說明 (13)

組態且第二個中心是 R，立體記述是指定為 S-

[R*,S*]，如果使用" α "及" β "：在最低環編號之環系統中的不對稱碳原子上的最高優先取代基之位置，隨意地永遠是在環系統決定的平均平面之" α "位置，相對於在
5 參考原子上的最高優先取代基之位置，在環系統中的其他不對稱碳原子上的最高優先取代基(式(I)化合物中的氫原子)之位置，如果其是在環系統決定的平均平面之相同側則是指定為" α "，如果其是在環系統決定的平均平面之另一側則是指定為" β "。

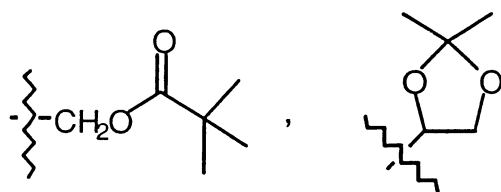
10 式(I)化合物及部份中間物在其結構中含至少兩個立體中心，在式(I)中分別稱為 a 及 b，因為根據用於合成三環系統之合成途徑，預先決定這些兩個不對稱中心 a 及 b 之組態，使得中心 a 之相對組態是 S* 且中心 b 是 R*。

15 本發明也包括根據本發明的藥理活性化合物之衍生化合物(通常稱為"前驅藥")，其可在活體內分解而產生根據本發明之化合物，前驅藥在標的受體之功效通常(但不是永遠)不如其分解的化合物，當所要的化合物之物理或化學性質使其用藥困難或無效時，前驅藥特別有
20 用，例如，所要的化合物可能只有不良的溶解性，其可能不良地輸送通過黏膜上皮，或其可能有不欲的短血漿半衰期，前驅藥之其他討論可見於 Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176 及 *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473。

五、發明說明 (14)

根據本發明的藥理活性化合物之前驅藥形式通常是含酸性基之根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式經酯化或醯胺化，包括在此酯化酸基的是式-COOR^x

- 5 基，其中 R^x 是 C₁₋₆ 烷基、苯基、苄基或其中一個下列基：



10

醯胺化的基包括式-CONR^yR^z基，其中 R^y 是 H、C₁₋₆ 烷基、苯基或苄基且 R^z 是 -OH、H、C₁₋₆ 烷基、苯基或苄基。

- 15 含胺基之根據本發明之化合物可用酮或醛例如甲醛衍生化而形成 Mannich 鹼，此鹼在水溶液中可用一級動力學水解。

- 20 在下述方法中製備的式(I)化合物可以在對掌異構物之外消旋混合物形式下合成，可根據此項技藝中已知的解離方法將其彼此分離，式(I)之外消旋化合物可經由與合適的對掌酸反應而轉化成對應的非對掌異構物鹽形式，隨後將該非對掌異構物鹽形式分離，例如經由選擇性或逐步結晶並經由鹼釋出對掌異構物，分離式(I)化合物對掌異構物形式之替代方法牽涉使用對掌性固相之液體層析法，該純的立體化學異構物形式也可衍生自適當

五、發明說明 (15)

起始物質之對應純立體化學異構物形式，條件是反應是在立體專一性進行，較宜如果需要特定立體異構物時，該化合物可經由立體特異性之製備方法合成，這些方法適宜使用對掌異構性純的起始物質。

- 5 根據本發明之化合物，尤其是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，訝異地顯現具有選擇性血清素(5-HT)再攝取抑制劑活性並結合額外的 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性且顯現無鎮靜作用之強烈的抗憂鬱劑及/或
- 10 抗焦慮劑活性及/或抗精神病劑及/或體重控制活性，而且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也合適用於治療及/或預防其中單獨一種活性或該活性的組合具有醫療用途之疾病，具體地說，根據本發明之化合物合
- 15 適用於治療及/或預防下列疾病：

- 中樞神經系統疾病，包括：
- 情緒障礙，包括特別主要的憂鬱性障礙、有或無精神病特徵、緊張型精神分裂症特徵、憂鬱質特徵、產後開始的非典型特徵及在復發性發作情形有或無季節模式的憂
- 20 鬱症、心情沮喪障礙、雙相性 I 情感障礙、雙相性 II 情感障礙、循環情感性精神障礙、復發性短暫憂鬱障礙、混合的情感障礙、無特別指定之雙相性情感障礙、由於一般健康情形之情緒障礙、物質引發的情緒障礙、無特別指定之情緒障礙、季節性情感障礙及經前煩躁不安的障礙。

五、發明說明（16）

- 焦慮症障礙，包括恐慌發作、廣場恐怖症、無廣場恐怖症之恐慌障礙、無恐慌障礙歷史之廣場恐怖症、特定的恐懼症、社交恐懼症、強迫觀念與強迫行為的障礙、創傷後的應激障礙、急性應激障礙、一般化的焦慮症、由於
- 5 一般健康情形之焦慮症、物質引發的焦慮症及無特別指定之焦慮症。

- 與憂鬱及/或焦慮症有關的應激相關障礙，包括急性應激反應、調整障礙(短暫憂鬱性反應、長期憂鬱性反應、混合的焦慮及憂鬱性反應、顯著干擾其他情緒之適應
- 10 失調、顯著干擾行為之適應失調、混合干擾情緒及行為之適應失調、有其他特定顯著症狀之適應失調)及使應激嚴重之其他反應。

- 癡呆症、健忘症及無特別指定之辨識障礙，尤其是退化性障礙、損傷、創傷、感染、血管障礙、毒素、缺
- 15 氧、維他命缺乏或內分泌障礙引起之癡呆症、或酒精或硫胺缺乏、單純性疱疹腦炎及其他邊緣腦炎造成的兩側顳葉傷害、缺氧/低血糖/嚴重驚厥及手術後之神經元損失、退化障礙、血管障礙或室 III 周圍的病理之其他原因造成之癡呆症。

- 20 • 因為其他健康情形引起的辨識受損之辨識障礙。

- 人格障礙，包括偏執妄想的人格障礙、精神分裂的人格障礙、精神分裂型人格障礙、孤僻的人格障礙、邊緣型人格障礙、表演型人格障礙、自戀型人格障礙、迴避性人格障礙、依賴性人格障礙、強迫觀念與強迫行為的人格

五、發明說明（17）

障礙及無特別指定之人格障礙。

- 從不同原因引起的分裂情感性精神障礙，包括狂躁型、憂鬱型、混合型、偏執妄想、錯亂、緊張、未分化及殘留型精神分裂症之分裂情感性精神障礙，精神分裂症樣的障礙、分裂情感性精神障礙、妄想性精神障礙、短暫的精神病障礙、感應性精神病障礙、物質引發的精神病障礙及無特別指定之精神病障礙。

- 不能運動、不能運動-僵硬徵候群、運動困難及藥物引發的巴金森氏症、Gilles de la Tourette 徵候群及其症狀、震顫、舞蹈病、肌陣攣、抽搐及組織張力障礙。

- 注意力缺乏/活動過度障礙(ADHD)。

- 巴金森氏症、藥物引發的巴金森氏症、腦炎後的巴金森氏症、進行性核上癱瘓、多重系統萎縮、皮質基底變性、巴金森氏症-ALS 癡呆併發症及基底神經節鈣化。

- 早期或末期開始且有憂鬱情緒之阿爾茲海默氏症型癡呆。

- 在癡呆及心智遲滯之行為干擾及行為障礙，包括不寧及精神活動。

- 錐體外運動障礙。

- 唐氏徵候群。

- 不能靜坐。

- 飲食障礙，包括神經性厭食、非典型的神經性厭食、神經性暴食症、非典型的神經性暴食症、與其他心裡

五、發明說明 (18)

干擾相關的過度飲食、與其他心裡干擾相關的嘔吐及沒有指定的飲食障礙。

- AIDS-相關的癡呆症。

5 • 慢性痛情形，包括神經病性痛、發炎性痛、癌症痛及手術包括牙齒手術後之手術後痛，這些適應症也包括急性痛、骨骼肌肉痛、下背痛、上肢體痛、纖維肌痛急面肌痛徵候群、口面痛、腹痛、假性痛、抽搐痛及非典型面痛、神經根受傷及蛛網膜炎、老人病痛、中樞神經痛及發炎痛。

10 • 神經變性疾病，包括阿爾茲海默氏症、漢丁頓氏舞蹈病、Creutzfeld-Jacob 症、Pick 氏症、脫髓鞘障礙例如多發性硬化及 ALS、其他神經變性病及神經痛、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化、中風及頭創傷。

- 上癮障礙，包括：

15 • 有或無生理依賴之物質依賴或濫用，特別是其中物質是酒精、安非他命、類似安非他命的物質、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、尼古丁、鴉片、苯環己哌啶、類似苯環己哌啶的化合物、鎮靜劑-催眠藥、苯並二氮雜革類及/或其他物質，特別是用於處理戒除上述
20 物質及酒精戒除妄想。

- 特別是經由酒精、安非他命、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、尼古丁、鴉片、苯環己哌啶、鎮靜劑、催眠藥、抗焦慮劑及其他物質引起的情緒障礙。

- 特別是經由酒精、安非他命、咖啡因、大麻、古柯

五、發明說明（19）

鹼、迷幻藥、吸入劑、尼古丁、鴉片、苯環己哌啶、鎮靜劑、催眠藥、抗焦慮劑及其他物質引起的焦慮症及有焦慮症之適應障礙。

- 戒煙。

5 • 體重控制，包括肥胖症。

- 睡眠障礙及干擾，包括

- 睡眠異常及/或異常睡眠行為之主要睡眠障礙、與其他心智障礙相關的睡眠障礙、因為一般健康情形之睡眠障礙及物質引發的睡眠障礙。

10 • 晝夜節律障礙。

- 改進睡眠品質。

- 性功能障礙，包括性慾障礙、性勃起障礙、性高潮障礙、性疼痛障礙、因為一般健康情形之性功能障礙、物質引發的性功能障礙及無特別指定之性功能障礙。

15 本發明因此也關於式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式以及其前驅藥作為藥劑使用，尤其是用於治療憂鬱症、焦慮症、運動障礙、精神病、巴金森氏症及體重障礙。

20 本發明也關於一種醫藥組成物，其含藥學上可接受之載劑及作為活性成份之有效醫療量根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式或上述定義之前驅藥。

五、發明說明 (20)

本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式及前驅藥，或其任何亞群，可調製成多種醫藥形式供用藥目的，可以列舉的合適組成物通常是全身性用藥之藥劑，製備本發明之醫藥組成物時，是將作為活性成份之有效量特定化合物，視需要使用加成鹽形式，與藥學上可接受之載劑密切混合，決定於所要

5 用藥的製劑之形式，該載劑可有多種不同的形式，這些醫藥組成物適宜是單元給藥之形式，特別是合適供口服、直腸、經皮、不經腸道注射或經由吸入用藥，例如在製備口服給藥形式之組成物時，在口服液體製劑例如懸浮液、漿劑、酏劑、乳液及溶液之情形下，可以使用任何常用的醫藥介質例如水、甘醇類、油類、醇類等，在粉劑、丸劑、膠囊劑及片劑之情形下可以使用固體載劑例如澱粉類、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏著劑、分解劑等，因為其用藥方便，片劑及膠囊劑代表最有利的口服給藥單元形式，在此情形下明顯是使用固體醫藥載劑，對於不經腸道的組成物，載劑通常包括無菌水，至少是大部分，雖然可使用其他成份例如幫助溶

15 解，例如製備注射的溶液，其中載劑可包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物，也可製備注射的懸浮液，在此情形下可以使用合適的液體載劑、懸浮劑等，也包括固體形式的製劑，其是在使用前將其轉化成液體形式的製劑，在合適供經皮用藥之組成物中，

20

五、發明說明 (21)

載劑視需要含強化穿透劑及/或合適的溼化劑，視需要混合少量任何本質之適當添加劑，此添加劑在皮膚上不會引起明顯的惡化效應，該添加劑可促進用藥至皮膚及/或有助於製備所要的組成物，這些組成物可在多種方

5 式下用藥，例如經皮貼布、點劑、軟膏。

特別有利於將上述醫藥組成物調製成單元給藥形式供用藥容易及劑量之一致性，在本文使用之單元給藥形式係指單元劑量之形體上分離的單元，各單元含預先決定量之活性成份，其經計算使得與所需的醫藥載劑結合
10 後產生所要的醫療效應，此單元給藥形式之實例是片劑(包括刻痕或包衣片劑)、膠囊劑、丸劑、粉劑包、糯米紙囊劑、栓劑、注射溶液或懸浮液等，及其分離的多重物。

根據本發明之化合物也合適結合目前已供應或研發
15 中或近期將可供應的選自包括抗憂鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及/或抗巴金森氏症藥劑之任何組合的化合物作為添加治療及/或預防上列疾病，以改進功效及/或作用之開始，此點在啮齒動物模式中評估其中抗憂鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及/或抗巴金森氏症藥劑顯現有
20 活性，例如經評估化合物結合抗憂鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及/或抗巴金森氏症藥劑用於減輕高熱引發的應激。

本發明因此也關於一種醫藥組成物，其含根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接

五、發明說明 (22)

受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，及前驅藥與一或多種選自包括抗憂鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及/或抗巴金森氏症藥劑之其他化合物。

- 5 本發明還關於一種用於製造醫藥組成物之方法，其包括混合根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，及前驅藥，或其任何子群，與選自包括抗憂鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病劑及抗
- 10 巴金森氏症藥劑之化合物及藥學上可接受之載劑。

- 本發明還關於根據本發明化合物之用途，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受之酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，及前驅藥，用於製造藥劑供治療憂鬱症、焦慮症、運動障礙、精神
- 15 病、精神分裂症及體重障礙。

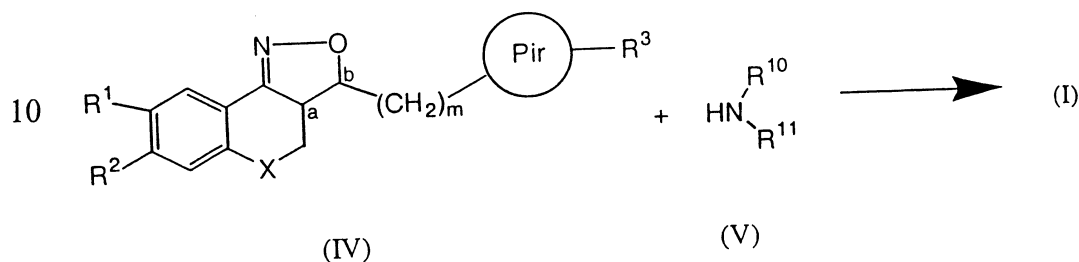
- 試管內受體及神經遞質輸送體結合及訊號轉導研究可用於評估本發明化合物之 α_2 -腎上腺素能受體拮抗活性及血清素(5-HT)再攝取抑制劑活性，至於分別用於抑制 α_2 -腎上腺素能受體及血清素輸送體之中樞穿透及功效之
- 20 指標，可以使用活體外的 α_2 -腎上腺素能受體及血清素輸送體之存留時間。至於活體內的 α_2 -腎上腺素能受體拮抗作用之指標，在大鼠觀察到的正位反射喪失之逆轉，可以使用在皮下注射或口服給藥化合物後在靜脈用藥美地蜜丁(medetomidine)前的大鼠(美地蜜丁測試)。至於血清素(5-

五、發明說明 (23)

HT)再攝取抑制活性之指標，在大鼠觀察到的抑制頭扭轉及興奮，可以使用在皮下注射或口服給藥化合物後皮下對-氯安非他命用藥前的大鼠(pCA-測試)。

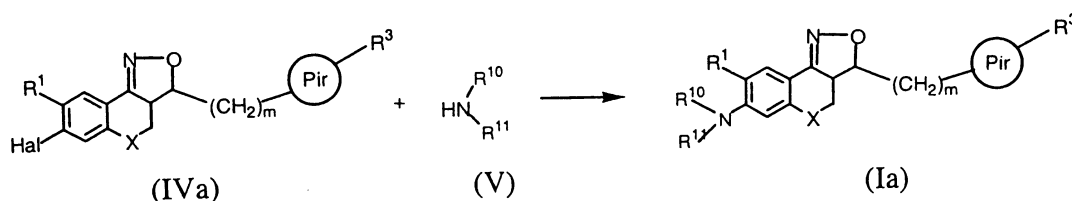
根據本發明之化合物通常可經由一系列的步驟製備，其各步驟為從事此藝者已知。

具體地說，根據式(I)之化合物可經由式(V)之胺與根據式(IV)之中間化合物之反應(通常稱為親核性芳族取代反應)製備，



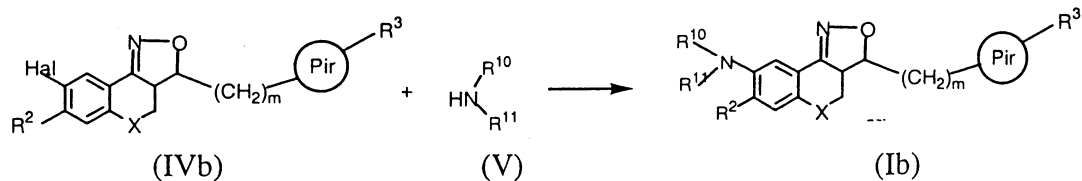
其中除了 R^1 及 R^2 以外的全部變數具有相同於在式(I)中的定義，至少其中一個 R^1 及 R^2 是鹵素且至多其中一個 R^1 及 R^2 是選自包括氫、羥基、氟基、鹵基、 OSO_2H 、 OSO_2CH_3 、 $N-R^{10}R^{11}$ 、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷氧基、四氫呋喃氧基、烷基羰氧基、烷硫基、烷氧基烷基羰氧基、吡啶基羰氧基、烷基羰氧基烷氧基、烷酯氧基、烯氧基、烯基羰氧基及單-或二(烷基)胺基烷氧基。

20 此反應也可表示為



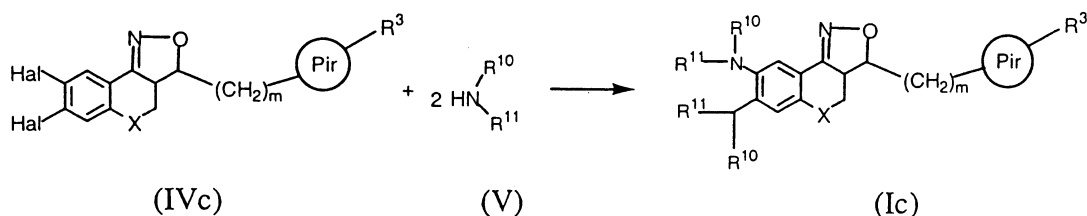
五、發明說明 (24)

或



5

或



10

該反應可以在反應惰性溶劑例如吡啶中，在合適的鹼例如 KF 存在下，在溫度介於室溫及迴流溫度間進行。

取代基 R^1 及 R^2 可以經由此項技藝中已知的方法改變或彼此轉化，例如去甲基化、醯基化、酯化、胺化及醯胺化，具體地說，可以施加已知用於還原二級胺類之部份反應，例如使用例如 HBr 及醋酸將苄基胺基還原成為對應的胺基或經由與異氰酸鹽或醯基鹵化物在適當的反應惰性溶劑例如三氯甲烷中，在合適的鹼例如三乙胺存在下反應，從一級胺合成二級胺。

起始物質及部份中間化合物是商業化供應或可根據一般已知於此向技藝中的慣用反應方法製備之化合物。

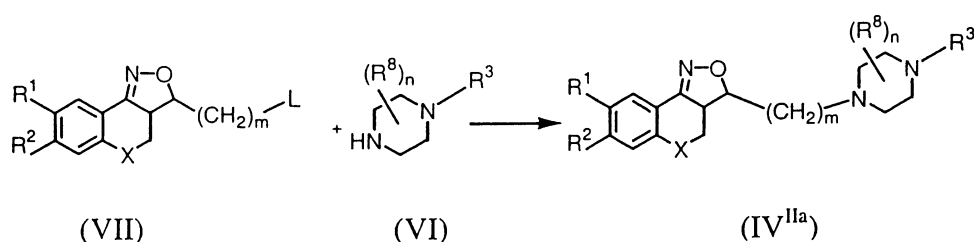
中間化合物，尤其是根據式(IV)之化合物，更尤其是根據式(IVa)、(IVb)及(Ivc)之化合物，可根據不同的

五、發明說明 (25)

方法製備。

具體地說，根據式(IV^{IIa})之化合物，也就是含根據式(IIa)的 Pir 基之式(IV)化合物，可經由根據式(VI)經取代之六氫吡啉與式(VII)之中間化合物之親核性取代反應製備，這些反應可以在反應惰性溶劑例如二噁烷、甲基異丁基酮或 N,N'-二甲基甲醯胺中，在合適的鹼例如碳酸鉀、碳酸鈉或三乙胺存在下進行，或甚至沒有使用鹼，在後者情形下式使用過量式(VI)之試劑，方便的反

10



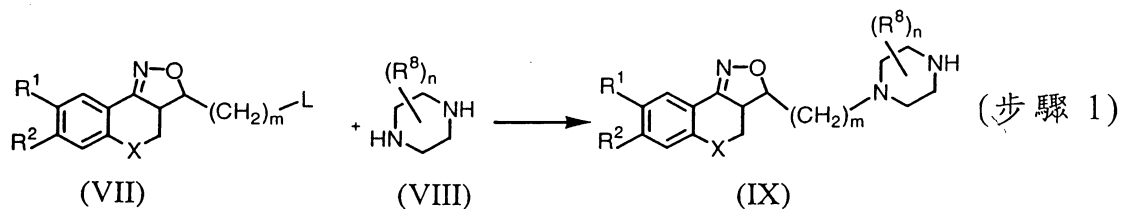
15

在式(VII)之中間化合物中，L 代表任何合適的反應性釋離基，特別是鹵基例如氯、溴或碘或磺醯氧基例如甲磺醯氧基或 4-甲基苯磺醯氧基。

20

根據式(IV^{IIa})之化合物也可經由 2-段反應圖式製備，其中式(VII)之中間化合物先與根據式(VIII)經取代之六氫吡啉反應(步驟 1)，然後將 R³-基引入所得的式(IX)之中間化合物(步驟 2)，反應情形類似上述用於式(IV^{IIa})之中間化合物。

五、發明說明 (26)

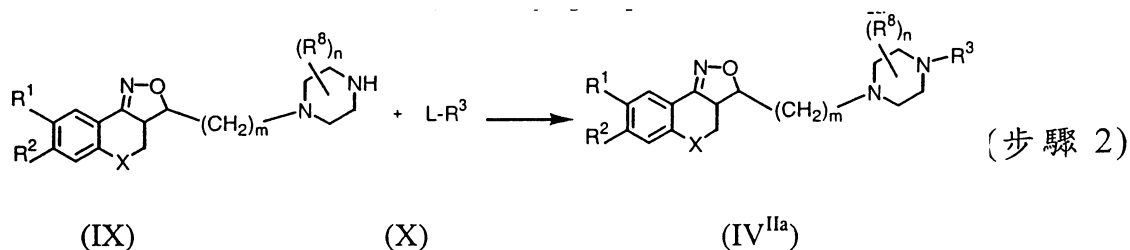


5

在式(VII)之中間化合物中，L 代表任何合適的反應性釋離基，特別是鹵基例如氯、溴或碘或磺醯氧基例如甲磺醯氧基或 4-甲基苯磺醯氧基。

式(VIII)經取代之六氫吡啶之其中一個氮官能基也

10 可經由例如第三丁酯基保護。



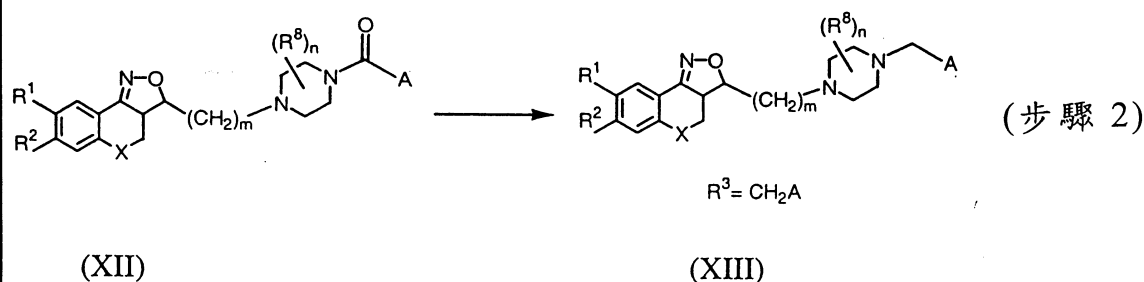
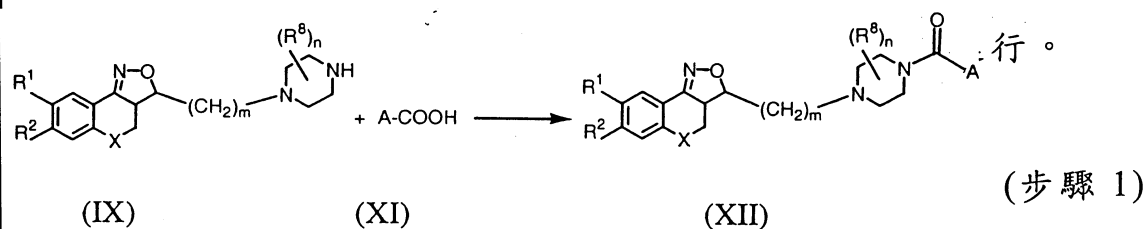
15

在式(X)之化合物中，L 代表任何合適的反應性釋離基，特別是鹵基例如氯、溴或碘或磺醯氧基例如甲磺醯氧基或 4-甲基苯磺醯氧基，而且可使用 R³CHO 代替式(X)之化合物，其中 R³ 具有相同於在式(I)之定義。

20 根據式(IV^{IIa})之化合物也可經由 2-段反應圖式製備，其中式(IX)之中間化合物與根據式(XI)之酸反應(步驟 1)，然後使式(XII)之中間化合物之羰基官能基反應(步驟 2)，步驟 1 之反應可以在反應惰性溶劑例如氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或其混合物

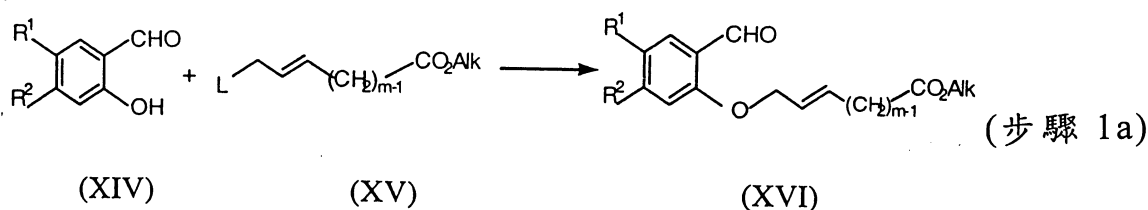
五、發明說明 (27)

中，使用從事此藝者已知的任何方法，使用縮合試劑例如 1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基羰基二咪唑或經由先前轉化式(XI)之羧酸成為其對應的醯基氯之方法進行，步驟 2 顯示之反應可以使用合適的還原劑例如氫化鋁鋰或氫化鋁，在合適的溶劑例如四氫呋喃中進行，通



在式(XI)、(XII)及(XIII)之中間化合物中，A 基代表視需要經取代之芳族碳環或雜環系統，包括部份或完全氫化的最多 5 個原子鏈長之烴鏈，其中一或多個碳原子可經一或多個選自包括氧、氮及硫之原子取代，環系統用此連接至上述定義之 Pir 基。

其中 X=O 之式(VII)之中間化合物可以根據下列反應圖式製備：



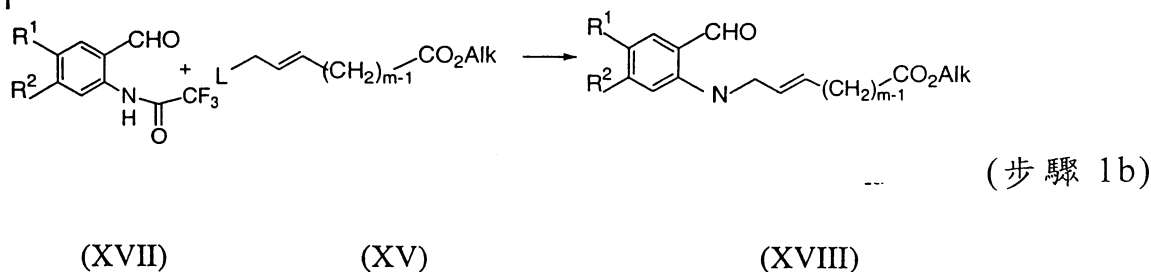
五、發明說明 (28)

在式(XV)之中間化合物中，L 代表任何合適的反應性釋離基，特別是鹵基例如氯、溴或碘或磺醯氧基例如甲磺醯氧基或 4-甲基苯磺醯氧基，而且在式(XV)之中間化合物之 Alk 代表任何 C₁₋₆ 烷基，特別是乙基且 m

5 相同於在式(I)之定義。

其中 X=NH 之式(VII)之中間物也可在相當於根據上述步驟 1a 之方法製備，條件是式(XIV)之中間化合物用其式(XVII)之胺同系物代替，較宜用例如 COCF₃-基保護胺基，烷基化步驟可在反應惰性溶劑例如四氫呋喃或

10 二甲基甲醯胺中，在強鹼例如氫化鈉或鉀存在下，加入冠醚例如 18-冠-6 或 15-冠-5 進行，合適的反應溫度範圍是介於室溫及 60°C。



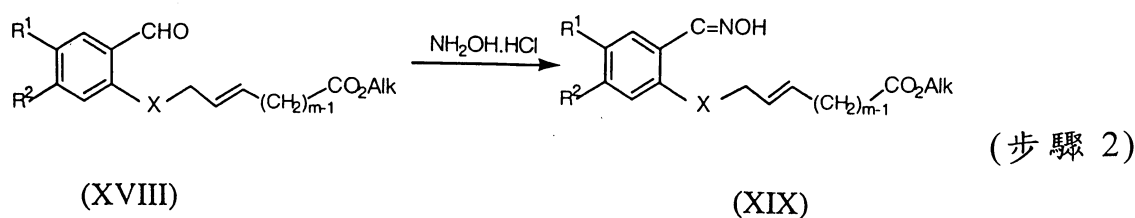
(XVII)

(XV)

(XVIII)

使用此項技藝中已知的技術將式(XVIII)之中間物轉化成式(XIX)之肟類，例如在反應惰性溶劑例如乙醇中，在 NaHCO₃ 或吡啶存在下，使用羥基胺鹽酸鹽(步

20 驟 2)。

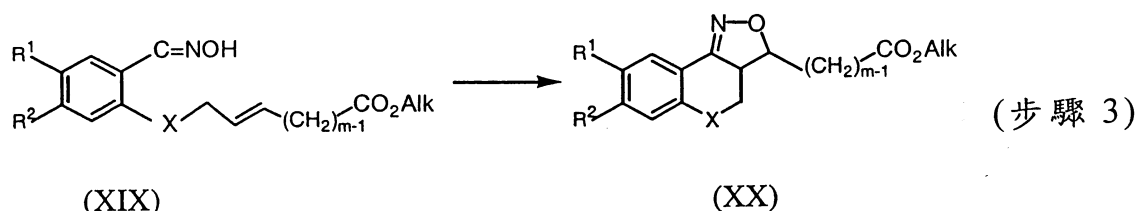


(XVIII)

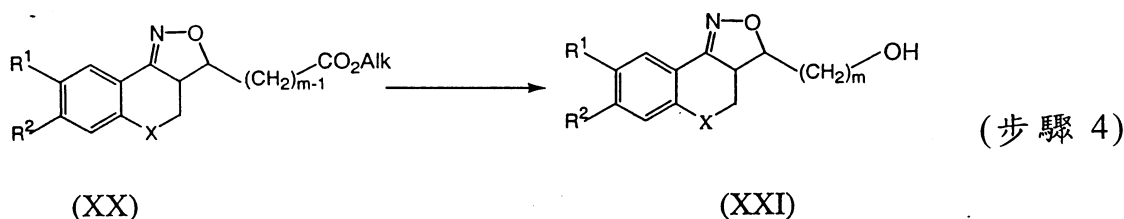
(XIX)

五、發明說明 (29)

式(XIX)之中間化合物氧化成其腈氧化物並當場進行分子內環加成，得到式(XX)之中間化合物，此氧化作用可以在室溫及惰性溶劑例如二氯甲烷中，在三乙胺存在下，使用次氯酸鈉溶液進行，氧化作用也可以在溶劑例如迴流的乙醇中，使用 Chloramine-T (N-氯-4-甲基-苯磺醯胺鈉鹽)攪拌並加熱進行，在此階段形成式(IV)之兩個立體中心 a 及 b。



製備式(XXI)之中間化合物可經由使用此項技藝中已知的方法達成，例如通常在室溫下，在合適的溶劑例如水、醇、四氫呋喃或其混合物中，在合適的還原劑例如氫硼化鈉存在下，還原式(XX)之羰基化合物。

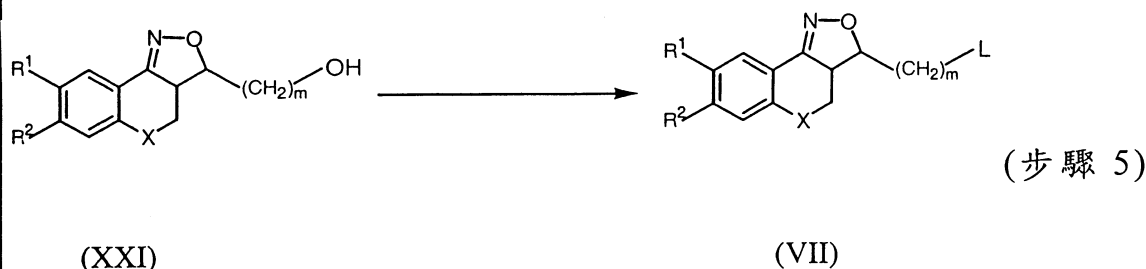


式(VII)之中間化合物可使用標準技術從式(XXI)之中間化合物製備，據此，在反應溫度範圍介於 0°C 及室溫下，在反應惰性溶劑例如二氯甲烷中，在鹼例如三乙

五、發明說明 (30)

胺存在下與甲磺醯氯或 4-甲基苯磺醯氯反應，得到對應的式(VII)之磺醯氧基衍生性中間化合物，也可製備對應的鹵基衍生物，例如在反應惰性溶劑例如四氫呋喃中，在四氯甲烷存在下，將式(XXI)之中間化合物用三苯基

5 膦處理，攪拌並迴流混合物。



10

明顯地，在上述及下列反應中，反應產物可從反應介質中分離，且如果需要時，可根據普遍熟知於此項技藝之方法進一步純化，例如萃取法、結晶法及層析法，另外明顯地，存在一個以上的對掌異構物形式之反應產物可經由已知技術從其混合物分離，特別是製備性層析法例如製備性 HPLC，通常，中間化合物(VII)及(IV)及根據式(I)之最終化合物可分離成其對掌異構物形式。

其中 $X=CH_2$ 之根據本發明之化合物可根據下列反應圖式(圖式 1)製備，其中在有或無鹼存在下且在惰性反應溶劑例如氯仿、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中，並在反應溫度範圍介於室溫及 $80^{\circ}C$ 下，使用標準技術將根據式(VI)之中間化合物先用式(XXII)之二鹵基衍生物進行 N-烷基化，得到式(XXIII)之中間化合物，使式(XXIV)之醛與第三丁胺(XXV)在非質子溶劑例如甲苯中

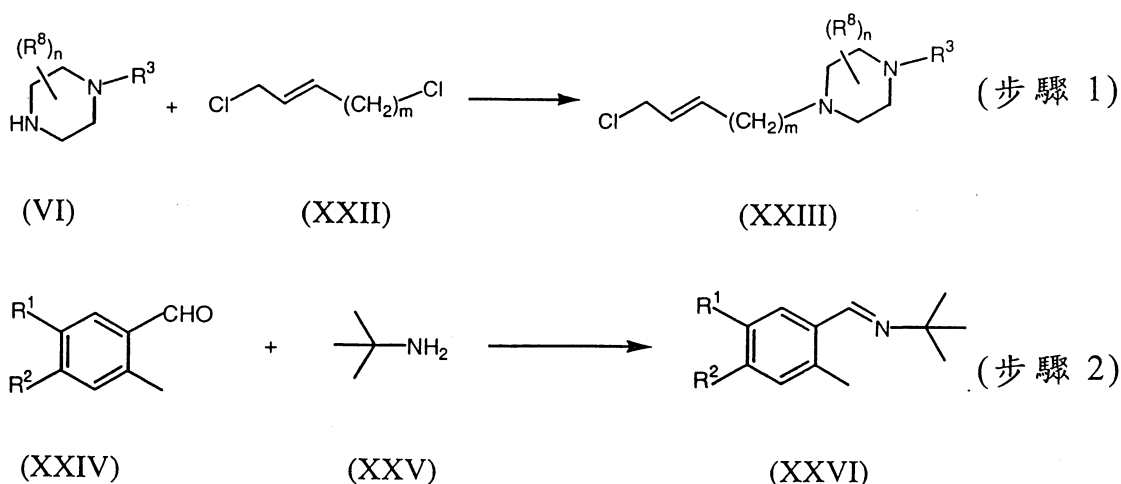
五、發明說明 (31)

反應，攪拌並在迴流加熱且使用標準裝置例如 Dean-Stark 水分離器將水去除，得到式 (XXVI) 之亞胺，式 (XXVI) 之中間化合物與式 (XXIII) 之中間化合物之 C-烷基化可在烷基-鋰衍生物例如正丁基鋰存在下，在惰性

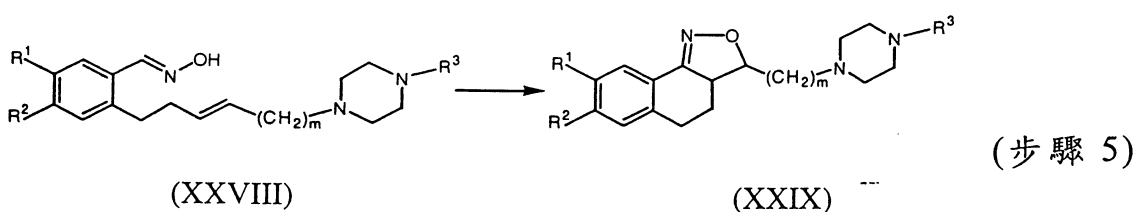
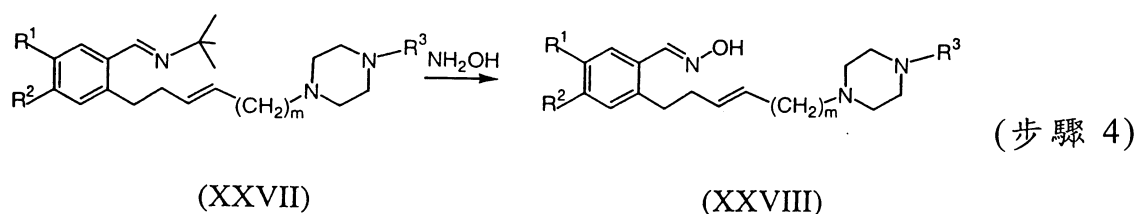
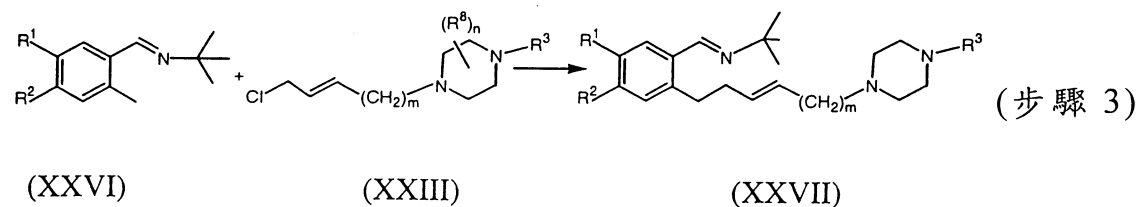
5 氣壓及無水惰性溶劑例如四氫呋喃中，在 -78°C 及 0°C 之低溫範圍達成，得到式 (XXVII) 之中間化合物，製備式 (XXVIII) 之中間化合物可經由使式 (XXVII) 之中間化合物與羥基胺在鹼例如碳酸氫鈉存在下，在溶劑例如低碳

10 烷基-醇例如乙醇中，通常在室溫下反應，最後，式 (XXVIII) 之肟衍生物氧化成其腈氧化物且隨後當場環加成而得到式 (XXIX) 之中間化合物，可經由上述用於式 (XIX) 之中間化合物之類似標準技術達成，得到式 (XX) 之中間化合物。

圖式 1



五、發明說明 (32)



上述反應步驟明顯地可以適用於特定的反應情形，

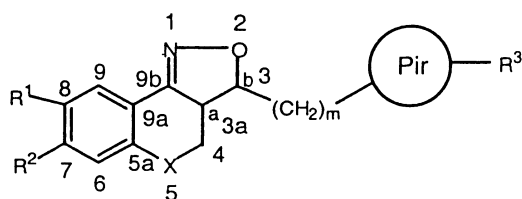
- 15 揭示的反應步驟可以在從事此藝者已知的任何方式下進行，包括在溶液中或是固相反應，後者之反應產物是連結至樹脂物質且在最終分離步驟中從此樹脂物質釋出，此具體實施例及調適之實例在此申請案中以實例進一步說明。

- 20 下列實例是說明本發明但不對其作限制。

實驗部份

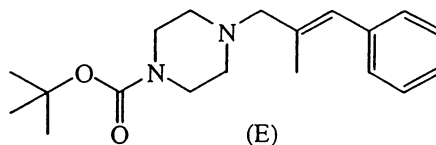
在此申請案中使用的根據式(I)化合物之碳原子標號系統如下：

五、發明說明 (33)



- 5 部份化合物立體中心碳原子之絕對立體化學組態未經實驗測定，在這些情形中，先分離的立體化學異構物形式稱為“A”且後者稱為“B”，沒有進一步指出實際的立體化學組態，但是從事此藝者使用熟知於此項技藝中的方法，可以不會混淆地鑑定該“A”及“B”異構物形式，例如用 X-光繞射法，在式(I)化合物中的立體中心 a 及 b 分別是環編號 3a 及 3。

隨後，“DMF”是定義為 N,N-二甲基甲醯胺，“DIPE”是定義為二異丙醚，且“THF”是定義為四氫呋喃。

15 A. 中間化合物之製備實例 A.1a. 中間化合物 1 之製備

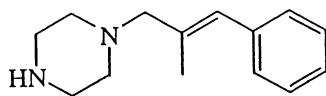
- 20 將(3-氯-2-甲基-1-丙烯基)苯(0.0506 莫耳)、1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.076 莫耳)及 NaHCO_3 (0.0506 莫耳)於 CHCl_3 (150 毫升)之混合物攪拌並迴流經 9 小時，將反應混合物用水處理並將此混合物用 CH_2Cl_2 萃取，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析法

五、發明說明 (34)

純化(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1)，收集純的流洗份並將溶劑蒸發，產量：16.7 克中間化合物 1 (98%)。

b. 中間化合物 2 之製備

5



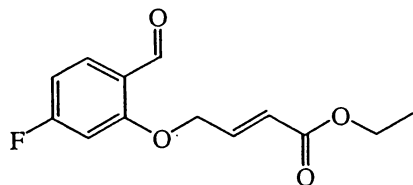
(E)

將三氟醋酸(81 毫升)逐滴添加至中間化合物 1 (0.0496 莫耳)於 CH_2Cl_2 (350 毫升)之溶液並將所得的反應混合物在室溫攪拌 4 小時，使反應混合物冷卻並用 10 50% NaOH 鹼化，將此混合物萃取並將有機溶劑蒸發，產量：9.6 克中間化合物 2。

實例 A.2

a. 中間化合物 3 之製備

15

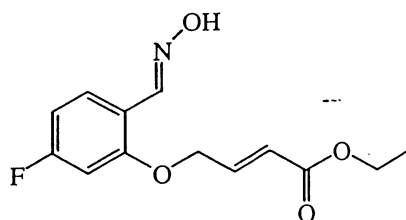


(E)

將 K_2CO_3 (0.0265 莫耳)及(E)-4-溴-2-丁烯酸乙酯 (0.02145 莫耳)添加至 4-氟-2-羥基苯甲醛(0.0143 莫耳)於 DMF (16 毫升)在 0°C 攪拌之溶液，將反應混合物在室溫攪拌 5 小時，加入水並將此混合物用 CH_2Cl_2 萃 20 取，將分離的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析法純化(流洗液： CH_2Cl_2 /己烷 1/1 及 2/1)，收集所要的流洗份並將

五、發明說明 (35)

溶劑蒸發，產量：3.47 克中間化合物 3。

b. 中間化合物 4 之製備

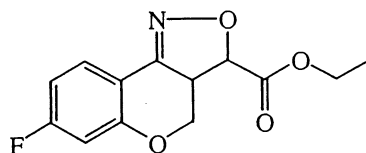
5

[(E,E)+(Z,E)]

將 NaOAc (0.0207 莫耳)及羥基胺(0.0165 莫耳)添加至中間化合物 3 (0.0138 莫耳)於乙醇(35 毫升)在 0°C 攪拌之溶液，將反應混合物在 0°C 攪拌 2 小時，然後加入

10 CH₂Cl₂ 及水，將混合物用飽和的 NaHCO₃ 水溶液中

中和，將有機層分離，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並將溶劑蒸發，產量：4.65 克中間化合物 4。

c. 中間化合物 5 之製備

15

(CIS)

將 4% 之 NaClO (0.0348 莫耳)逐滴添加至中間化合物 4 (0.0174 莫耳)於 CH₂Cl₂(70 毫升)在 0°C 之溶液，將

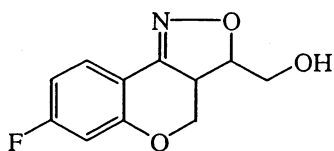
20 反應混合物在室溫攪拌 2 小時，在 0°C 逐滴加入 Et₃N (0.0261 莫耳)並將所得的反應混合物在室溫攪拌 24 小時，將有機層分離，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析法純化(流洗液：CH₂Cl₂/EtOAc 100/0，隨後 90/10)，收集產物流

五、發明說明 (36)

洗份並將溶劑蒸發，產量：1.2 克中間化合物 5 (26%)。

d. 中間化合物 6 之製備

5

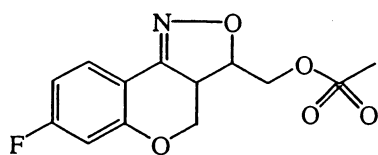


(CIS)

將 NaBH_4 (0.0105 莫耳) 逐份添加至中間化合物 5 (0.0042 莫耳) 於 THF (32 毫升) 及 H_2O (3 毫升) 在 0°C 之
 10 溶液，將反應混合物在室溫攪拌 24 小時，加入飽和的 NH_4Cl 水溶液並將此混合物用 CH_2Cl_2 萃取，將分離的有機層乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析法純化 (流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9/1 及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -丙酮 4/1)，收集所要的流洗份並
 15 將溶劑蒸發，產量：0.76 克中間化合物 6 (81%)。

e. 中間化合物 7 之製備

20



(CIS)

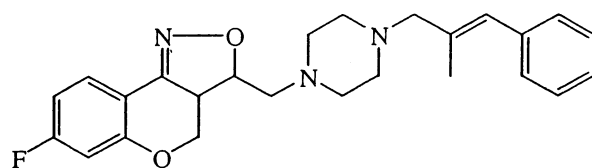
在 0°C 將甲磺醯氯 (0.003696 莫耳) 添加至中間化合物 6 (0.00336 莫耳) 及 Et_3N (0.00504 莫耳) 於 CH_2Cl_2 (15 毫升) 之溶液，將反應混合物在 0°C 攪拌 60 分鐘，加入 CH_2Cl_2 ，加入飽和的 NaHCO_3 水溶液，將有機層分離，

五、發明說明 (37)

乾燥(Na_2SO_4), 過濾並將溶劑蒸發, 產量: 0.890 克中間化合物 7 (88%)。

實例 A.3中間化合物 8 之製備

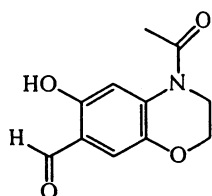
5

[3 α (E), 3A α]

- 10 將中間化合物 7 (0.0029 莫耳)、中間化合物 2 (0.0035 莫耳)及 NaHCO_3 (0.0043 莫耳)於 1,4-二噁烷(15 毫升)之混合物攪拌並迴流 24 小時, 加入水, 將此混合物用 CH_2Cl_2 萃取, 將分離的有機層乾燥(Na_2SO_4), 過濾並將溶劑蒸發, 將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析
- 15 法純化(流洗液: CH_2Cl_2 / EtOAc 9/1, 隨後純的 EtOAc), 收集所要的流洗份並將溶劑蒸發, 將此殘留物用 DIPE 清洗後乾燥, 產量: 0.170 克中間化合物 8 (14%)。

實例 A.4

- 20 中間化合物 13 之製備

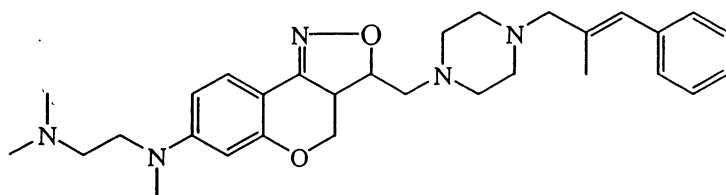


五、發明說明 (38)

- 將 4-乙醯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並嘓啉-6-醇(0.085 莫耳)、 $MgCl_2$ (0.1278 莫耳)、 Et_3N (0.3197 莫耳)及 CH_2O (1.023 莫耳)於 CH_3CN (320 毫升)之混合物在迴流攪拌過夜，將粗反應用 HCl (5%)清洗並用 $AcOEt$ 萃
- 5 取，將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸乾，將殘留物經由短開口管柱層析法用 CH_2Cl_2 及 $CH_2Cl_2:MeOH$ (1, 2, 4, 10%)作為流洗液純化，得到 1.13 克中間化合物 13 及 14.99 克起始物質與預期產物之混合物，用此混合物 (0.077 莫耳)、 $MgCl_2$ (0.1164 莫耳)、 Et_3N (0.2909 莫耳)
- 10 及 CH_2O (0.5237 莫耳)於 CH_3CN (320 毫升)重複反應，經由短開口管柱層析法用 $CH_2Cl_2:MeOH$ (1, 2, 4, 10%)作為流洗液純化，產量：9.34 克中間化合物 13，總產量：10.47 克中間化合物 13 (55%)。

B. 最終化合物之製備

15 實例 B.1

最終化合物 1 之製備[3 α (E), 3A α]

20

將 N,N,N'-三甲基-1,2-乙二胺(0.0028469 莫耳)添加至中間化合物 8 (根據 A.3 製備)(0.0002372 莫耳)於吡啶 (2 毫升)在 N_2 氣壓下攪拌之溶液，將反應混合物在密封試管內攪拌並迴流 24 小時，再度加入 N,N,N'-三甲基-

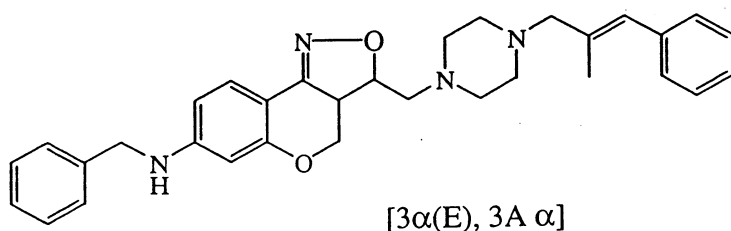
五、發明說明 (39)

1,2-乙二胺(0.0028469 莫耳)並將反應混合物在 120°C 攪拌 3 天，將溶劑蒸發，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析法純化(流洗液：CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2 及 95/5)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，產量：0.090 克(76%，

- 5 自由態鹼)，將殘留物溶解在 2-丙醇並用 HCl/2-丙醇將其轉化成鹽酸鹽(1:2)，將沈澱物過濾並乾燥，產量：0.045 克最終化合物 1 (33%)。

實例 B.2最終化合物 2 之製備

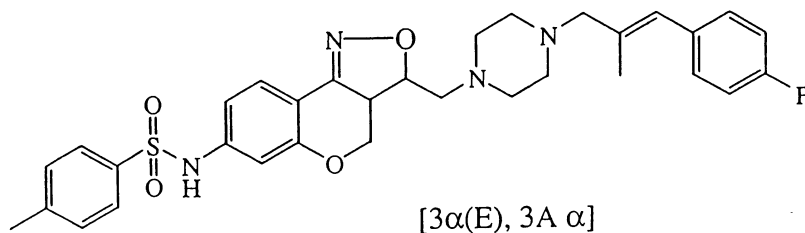
10



- 將中間化合物 8 (根據 A.3 製備)(0.0024 莫耳)、苯
- 15 甲胺(0.0288 莫耳)及 KF (0.0024 莫耳)之混合物在密封試管內在 150°C 加熱 5 天，再度加入苯甲胺(0.0288 莫耳)並將反應混合物在 150°C 加熱 18 小時，加入水，將混合物用 CH₂Cl₂ 萃取，將分離的有機層乾燥(Na₂SO₄)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層
- 20 析法純化(流洗液：CH₂Cl₂/EtOAc 2/1)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，將殘留物用 DIPE 清洗後乾燥，產量：0.890 克最終化合物 2 (73%)。

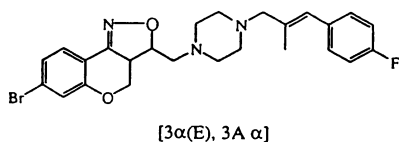
實例 B.3最終化合物 3 之製備

五、發明說明 (40)



5

在 N₂ 氣壓下反應，在密封試管內裝填中間化合物 9



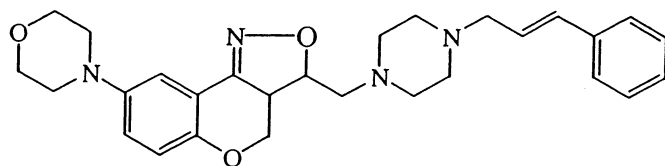
(根據 A.3 製備)(0.0003997 莫

- 10 耳)、4-甲基苯磺醯胺(0.0004796 莫耳)、Pd(OAc)₂
(0.000004 莫耳)、Xantphos (0.000006 莫耳)及 Cs₂CO₃
(0.0005996 莫耳)於 1,4-二噁烷(2 毫升)並預先除氧，將
反應混合物在 100℃ 加熱 24 小時，再度加入 Pd(OAc)₂
(0.000012 莫耳)及 Xantphos (0.000018 莫耳)並將反應混
15 合物在 100℃ 加熱 24 小時，使反應混合物冷卻至室
溫，用 CH₂Cl₂ 稀釋，經由 Celite 過濾並將過濾液蒸
發，將殘留物經由 Sep-Pak Silica Cartridge 層析法純化
(流洗液：CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 100/0 及 99/1)，收集產
物流洗份並將溶劑蒸發，將殘留物用 DIPE 清洗後乾
20 燥，產量：0.100 克最終化合物 3 (42%)(Xantphos=9,9-
二甲基-9H-咕啉-4,5-二基)雙[二苯基膦]=CAS 161265-
03-8)。

實例 B.4

最終化合物 4 之製備

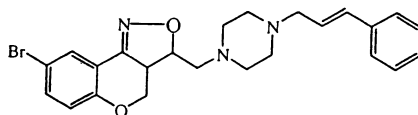
五、發明說明 (41)



[3α(E), 3A α]

5

將中間化合物 10



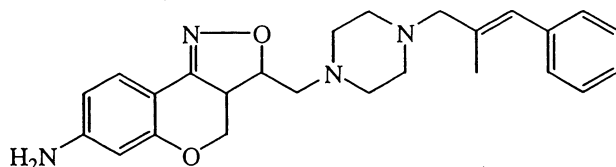
(根據 A.3

[3α(E), 3A α]

- 製備)(0.0003626 莫耳)、Pd(dba)₂ (0.00001 莫耳)、三丁基膦(0.000008 莫耳)、t-BuONa (0.0004945 莫耳)及嗎福啉(0.0003296 莫耳)於甲苯(q.s.)之混合物在 N₂ 氣壓下的
- 10 密封試管內攪拌 24 小時，再度加入嗎福啉(0.0003296 莫耳)並將反應混合物在 100°C 攪拌 24 小時，然後加入水並將此混合物用 CH₂Cl₂ 萃取，將分離的有機層乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物經由 Sep-Pak Silica Cartridge 層析法純化(流洗液：CH₂Cl₂/(CH₃OH/
- 15 NH₃) 100/0 及 99/1)，用 DIPE 清洗，產量：0.040 克最終化合物 4 (23%)。

實例 B.5最終化合物 5 之製備

20



[3α(E), 3A α]

將最終化合物 2 (根據 B.2 製備)(0.002949 莫耳)於 HBr (25 毫升)及 AcOH (50 毫升)之混合物在 80°C 溫熱

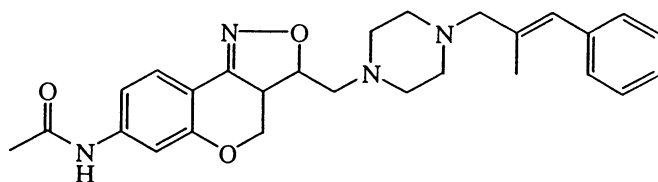
五、發明說明 (42)

15 天，使反應混合物冷卻並加入 Na_2CO_3 直到 pH 7-8，用 CH_2Cl_2 萃取並將溶劑蒸乾，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析法純化(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1, 98/2)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，將殘留物用

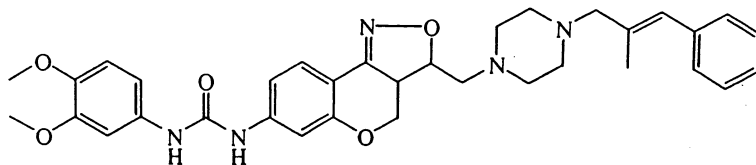
5 DIPE 清洗，產量：0.5 克最終化合物 5 (41%)。

實例 B.6最終化合物 6 之製備

10

[3 α (E), 3A α]

將甲醯氯(0.0006451 莫耳)加入最終化合物 5 (根據 B.5 製備)(0.0004301 莫耳)及 Et_3N (0.0012903 莫耳)於 CHCl_3 (7 毫升)在 0°C 攪拌之混合物，將反應混合物在室溫攪拌 2 小時，加入飽和的 NaHCO_3 水溶液，將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物在矽膠上經由短開口管柱層析法純化(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3, 96/4)，收集所要的流洗份並將溶劑蒸發，產量：0.100 克最終化合物 6 (51%)。

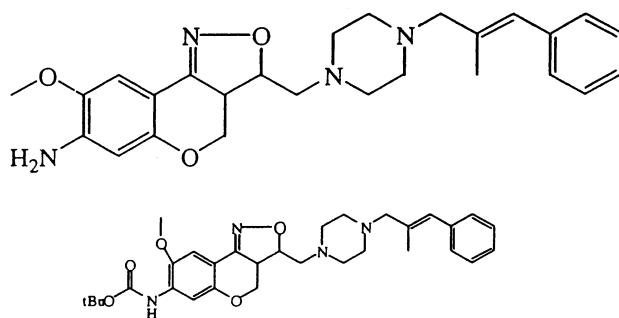
20 實例 B.7最終化合物 7 之製備[3 α (E), 3A α]

五、發明說明 (43)

將 4-異氰基-1,2-二甲氧基苯(0.0007646 莫耳)加入最終化合物 5 (根據 B.5 製備)(0.0004779 莫耳)於 THF (3 毫升)之溶液，將反應混合物在室溫攪拌 24 小時，將溶劑蒸發，將殘留物經由 Sep-Pak Silica Cartridge 層析法純化(流洗液：CH₂Cl₂/(CH₃OH/ NH₃) 99/1 及 98/2)，收集所要的流洗份並將溶劑蒸發，將殘留物用 DIPE 清洗後乾燥，產量：0.210 克最終化合物 7 (73%)。

實例 B.8最終化合物 8 之製備

10



15

在中間化合物 11

[3α(E), 3A α]

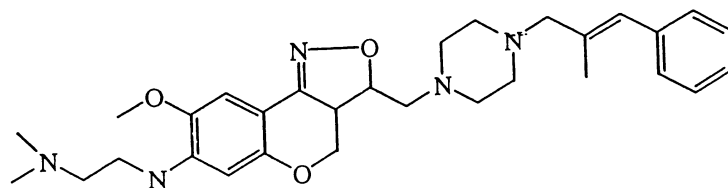
(根據

A.3 製備)(0.014981 莫耳)於 CH₂Cl₂ (20 毫升)之溶液中逐滴加入 TFA (4 毫升)，將反應混合物在室溫攪拌 5 小時，將混合物用 Na₂CO₃(飽和溶液)鹼化，用 CH₂Cl₂ 萃取並蒸乾，將固體用 DIPE 清洗，產量：500 毫克最終化合物 8 (76%)。

20

實例 B.9最終化合物 9 之製備

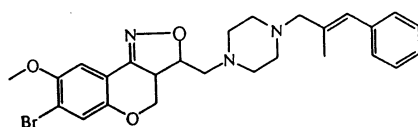
五、發明說明 (44)



[3RS(E), 3aRS]

- 5 在 N_2 氣壓下反應，在密封試管內裝填粉碎並在乾燥器中乾燥的 Cs_2CO_3 (0.0008196 莫耳)，然後在試管內填入預先在去氧甲苯(3 毫升)中混合的 $Pd(OAc)_2$ (0.0391 毫莫耳)及 R-BINAP (0.0000527 莫耳)，然後加入中間化合物 12

10

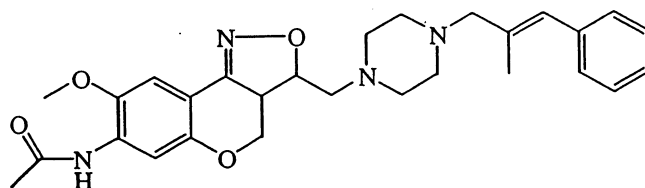


[3RS(E), 3aRS]

(根據 A.3 製備)

- (0.0005854 莫耳)及 N,N-二甲基-1,4-乙二胺(0.0007025 莫耳)並將混合物在 $100^\circ C$ 加熱 24 小時，再度加入 N,N-二甲基-1,4-乙二胺(0.0007025 莫耳)並將混合物在 $100^\circ C$ 加熱 24 小時，使混合物冷卻至室溫，用 CH_2Cl_2 稀釋，經由 Celite 過濾並濃縮，將殘留物經由 Sep-Pak Silica Cartridge 層析法純化(流洗液： CH_2Cl_2 及 $CH_2Cl_2/$ (15 CH_3OH/NH_3) 1% 及 2%)並用 DIPE 清洗，產量：107 毫克最終化合物 9 (35%)。

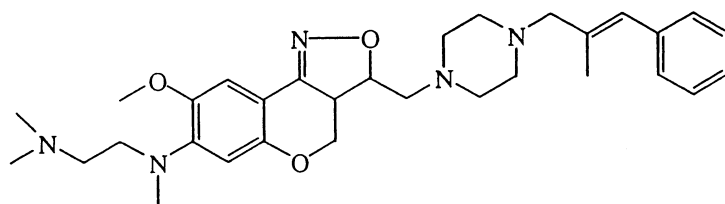
20 實例 B.10

最終化合物 10 之製備[3 α (E), 3a α]

-46-

五、發明說明 (45)

將連結在聚合物上的 DIEA 用 CHCl_3 (4 毫升)清洗，然後在試管內填入最終化合物 8 (根據 B.8 製備)(0.0002229 莫耳)、在 CHCl_3 (4 毫升)中的 DIEA (0.0004458 莫耳)且隨後在 0°C 加入乙醯氯(0.0002675 莫耳)，將混合物在室溫攪拌 3 小時，然後加入連結在聚合物上的參(2-胺基乙基)胺(0.0002229 莫耳)並將混合物在室溫攪拌過夜，將混合物過濾，濃縮並將殘留物用 DIPE 清洗，產量：75 毫克最終化合物 10 (69%)。

實例 B.1110 最終化合物 11 之製備

[3α(E), 3αα]

- 15 在最終化合物 9 (根據 B.9 製備)(0.0002886 莫耳)及 CH_2O (0.0008658 莫耳)於 MeOH (4 毫升)之混合物中加入 ZnBr_2 (0.0001443 莫耳)，將其在室溫攪拌 15 分鐘後加入 NaCNBH_3 (0.0004329 莫耳)，將所得的反應混合物在迴流攪拌 24 小時，然後再加入 CH_2O (0.0002886 莫耳)、 ZnBr_2 (0.0001443 莫耳)及 NaCNBH_3 (0.0004329 莫耳)，在混合物中加入 NH_4Cl (%)並用 CH_2Cl_2 萃取，將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4)並將溶劑蒸發，將殘留物經由 Sep-Pak Silica Cartridge 層析法純化(流洗液： CH_2Cl_2 及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 1%)並冷凍乾燥，產量：28 毫

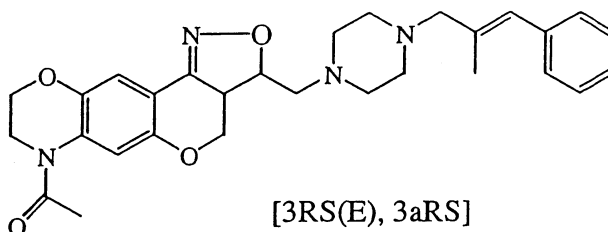
五、發明說明 (46)

克最終化合物 11 (18%)。

實例 B.12

最終化合物 12 之製備

5



將中間化合物 14

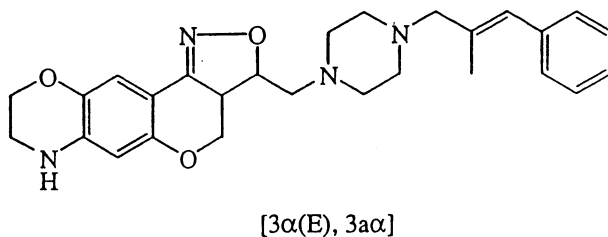
(根據

- 10 A2.e 製備)(0.0099 莫耳)、中間化合物 2 (根據 A1.b 製
備)(0.0149 莫耳)、KI (0.0099 莫耳)及 K_2CO_3 (0.0099 莫
耳)於 MIK (35 毫升)之混合物在迴流下攪拌，將粗反應
蒸乾並將殘留物用水清洗，然後用 AcOEt 萃取，經由
15 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸乾，將殘留物在矽膠上經由短
開口管柱層析法純化(流洗液： $CH_2Cl_2/MeOH$, 4%)，產
量：3.1 克最終化合物 12 (62%)。

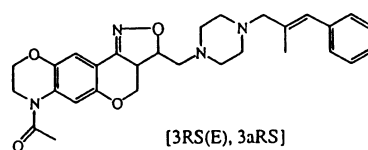
實例 B.13

最終化合物 13 之製備

20



將最終化合物 12



(根據

五、發明說明 (47)

B.12 製備)用起始物質中間化合物 13 (根據 A2.e 製備)代替 4-氟-2-羥基苯甲醛(A2.a)(0.0046 莫耳)、15%

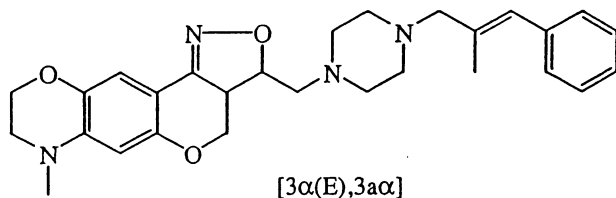
NaSMe/H₂O (4.41 毫升)及 MeOH (42 毫升)之混合物在迴流下攪拌 2 小時並在室溫下攪拌過夜，將粗反應在真

- 5 空濃縮並將殘留物用水清洗並用 AcOEt 萃取，將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸乾，將殘留物在矽膠上用 CH₂Cl₂:MeOH (1, 2, 4%)作為流洗液經由短開口管柱層析法純化，最後使產物從 DIPE 結晶，產量：0.85 克最終化合物 13 (39%)。

10 實例 B.14

最終化合物 14 之製備

15



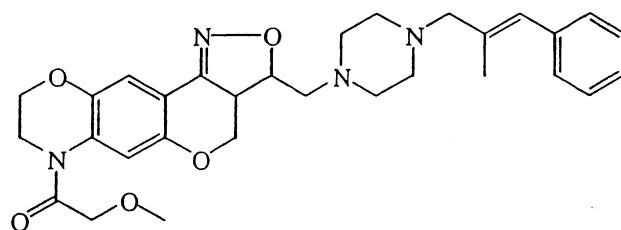
- 在最終化合物 13 (根據 B.13 製備) (0.000217 莫耳)及 CH₂O (0.000217 莫耳)在 95% 氰基硼氫化鈉(0.00032 莫耳)於密封試管內的混合物中加入 ZnBr₂ (0.0001 莫耳)，將其在室溫攪拌 15 分鐘後加入 MeOH (3 毫升)，
- 20 將所得的反應混合物在迴流下攪拌 2 天，將粗反應用 10% NH₄Cl 溶液清洗並用 AcOEt 萃取，將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸乾，將殘留物在真空下先經由 sep-pak 矽膠筒 (5 克)純化(流洗液 = CH₂Cl₂ 及 CH₂Cl₂: MeOH (1, 2%))，隨後用 CH₂Cl₂: MeOH (2%)作為流洗

五、發明說明 (48)

液經由 HPLC 純化，產量：0.03 克最終化合物 14 (29%)。

實例 B.15最終化合物 15 之製備

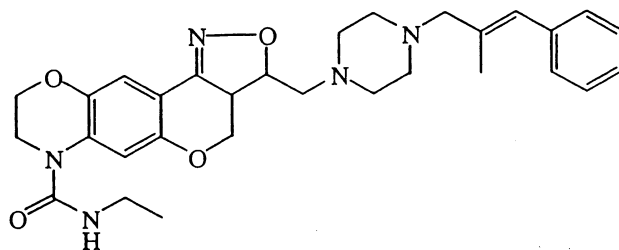
5



- 在最終化合物 13 (根據 B.13 製備) (0.00043 莫耳) 及
 10 Et₃N (0.00065 莫耳) 在 CHCl₃ (4 毫升) 用冰水浴冷卻之混合物中加入甲氧基乙醯氯 (0.00043 莫耳) 並將所得的反應混合物在室溫攪拌過夜，將粗反應用飽和的 NaHCO₃ 溶液清洗並用 CH₂Cl₂ 萃取，將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並蒸乾，將殘留物在真空下先經由 sep-pak 矽
 15 膠筒 (5 克) 純化 (流洗液 = CH₂Cl₂: 丙酮 (10%) 及 CH₂Cl₂: MeOH (2%)，最後使產物從 DIPE 結晶，產量：0.6782 克最終化合物 15 (34%)。

實例 B.16最終化合物 16 之製備

20



五、發明說明 (49)

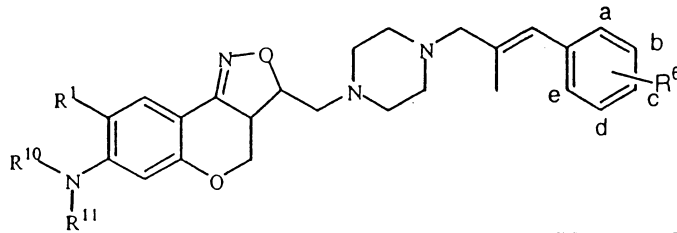
在最終化合物 13 (根據 B.13 製備) (0.00026 莫耳)、EtNCO (0.00041 莫耳)及甲苯(3 毫升)之混合物在密封試管內在 75°C 攪拌過夜，將溶劑蒸發並將殘留物在真空下先經由 sep-pak 矽膠筒(5 克)純化(流洗液 = CH₂Cl₂、5 CH₂Cl₂:丙酮 10% 及 CH₂Cl₂: MeOH 2%，最後使稠漿之產物從 DIPE 結晶，產量：0.0595 克最終化合物 16 (43 %)。

在下表(表 1-4)中列出多種化合物其係根據任何一個上述實例製備，全部化合物都經測試其藥理活性。

10

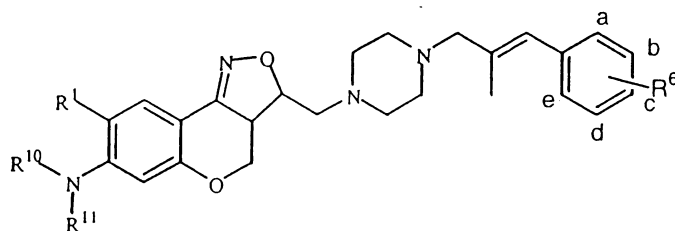
五、發明說明 (50)

表 1：



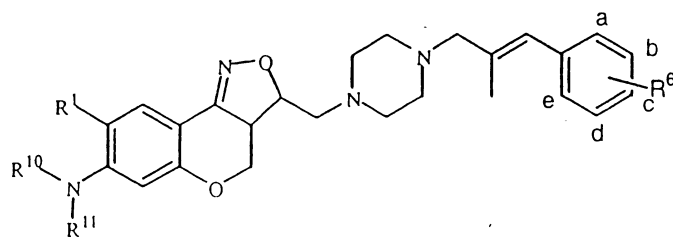
Comp nr.	Ex. nr.	R¹	---R¹⁰	R¹¹	R⁶	Phys.data
5	B5	H	H	H	-	[3α(E), 3aα]
8	B8	OCH₃	H	H	-	[3α(E), 3aα]
86	B8	OCH₃	H	H	b-F	[3α(E), 3aα]
87	B5	H	--CH₃	H	-	[3α(E), 3aα] HCl (1:2)
88	B11	OCH₃	--CH₃	H	-	[3α(E), 3aα]
17	B11	OCH₃	--CH₃	H	b-F	[3α(E), 3aα]
18	B1	H	--CH₂CH₃	H	-	[3α(E), 3aα]
105	B9	OCH₃	--CH₂CH₃	H	c-F	[3α(E), 3aα]
133	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3aα]
116	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3aα]
104	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3aα]
129	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3aα]
131	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3aα]
99	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3aα]
98	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3aα]
130	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3aα]
128	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3aα]
126	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3aα]

五、發明說明 (51)



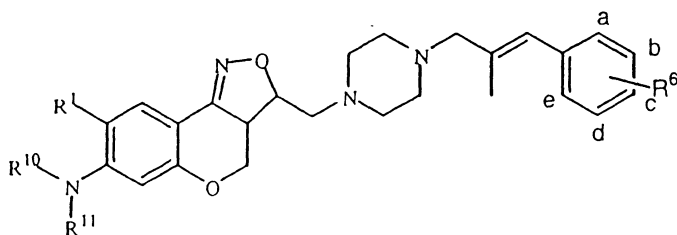
Comp nr.	Ex. nr.	R¹	---R¹⁰	R¹¹	R⁶	Phys.data
19	B1	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α] HCl (1:1)
97	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3α]
20	B1	H		H	c-F	[3α(E), 3α] HCl (1:1)
21	B1	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α]
120	B3	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α]
110	B3	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α]
1	B1	H		CH₃	-	[3α(E), 3α] HCl (1:2)
22	B1	H		CH₃	b-F	[3α(E), 3α] HCl (1:2)
23	B1	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α] HCl (1:1)
9	B9	OCH₃		H	-	[3α(E), 3α]
24	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3α]
11	B11	OCH₃		CH₃	-	[3α(E), 3α]
25	B1	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α] HCl (1:1)
122	B3	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α]
118	B3	H		CH₃	c-F	[3α(E), 3α]

五、發明說明 (52)



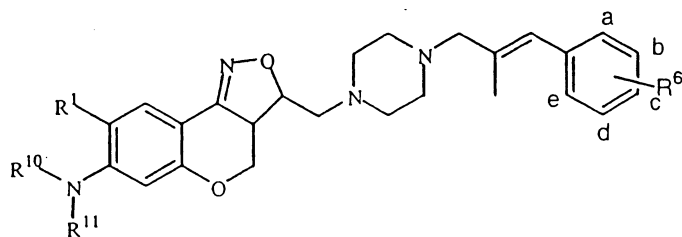
Comp nr.	Ex. nr.	R ¹	---R ¹⁰	R ¹¹	R ⁶	Phys.data
111	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
119	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
121	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
123	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
96	B9	OCH ₃		H	c-F	[3α(E), 3αα]
26	B9	OCH ₃		H	-	[3α(E), 3αα]
27	B9	OCH ₃		H	b-F	[3α(E), 3αα]
28	B1	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
29	B9	OCH ₃		H	c-F	[3α(E), 3αα]
30	B1	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
31	B1	H		CH ₃	-	[3α(E), 3αα]
32	B9	OCH ₃		CH ₃	-	[3α(E), 3αα]
33	B1	H		CH ₃	-	A-[3α(E), 3αα]
34	B1	H		CH ₃	-	B-[3α(E), 3αα]
35	B1	H		CH ₃	b-F	[3α(E), 3αα]
36	B9	OCH ₃		CH ₃	b-F	[3α(E), 3αα]
37	B1	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
38	B1	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
39	B9	OCH ₃		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]

五、發明說明 (53)



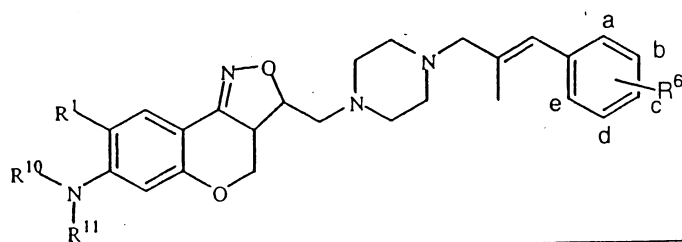
Comp nr.	Ex. nr.	R ¹	---R ¹⁰	R ¹¹	R ⁶	Phys.data
132	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
134	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
117	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
95	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
109	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
108	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
127	B3	H		CH ₃	c-F	[3α(E), 3αα]
40	B2	H		H	-	[3α(E), 3αα]
41	B2	H		CH ₃	-	[3α(E), 3αα]
42	B2	H		H	-	[3α(E), 3αα]
43	B2	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
44	B2	H		H	-	[3α(E), 3αα]

五、發明說明 (54)



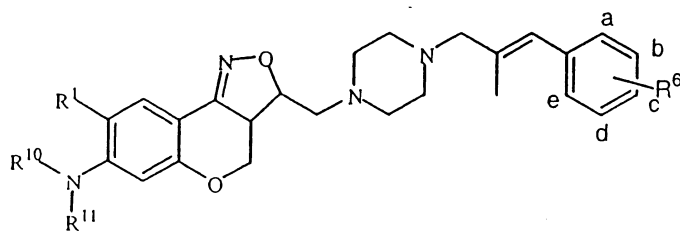
Comp nr.	Ex. nr.	R¹	---R¹⁰	R¹¹	R⁶	Phys.data
45	B2	H		H	-	[3α(E), 3α]
46	B2	H		H	-	[3α(E), 3α]
47	B1	H		CH₃	-	[3α(E), 3α]
48	B1	H		CH₃	-	[3α(E), 3α] HCl(1:2)
2	B1	H		H	-	[3α(E), 3α]
100	B9	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3α]
6	B6	H		H	-	[3α(E), 3α]
10	B10	OCH₃		H	-	[3α(E), 3α]
49	B10	OCH₃		H	b-F	[3α(E), 3α]
113	B10	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3α]
114	B10	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3α]
50	B6	H		H	-	[3α(E), 3α]

五、發明說明 (55)



Comp nr.	Ex. nr.	R¹	---R¹⁰	R¹¹	R⁶	Phys.data
51	B6	H		H	-	[3α(E), 3αα]
138	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
52	B10	OCH₃		H	-	[3α(E), 3αα]
53	B10	OCH₃		H	b-F	[3α(E), 3αα]
115	B10	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3αα]
54	B6	H		H	-	[3α(E), 3αα]
106	B10	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3αα]
112	B10	OCH₃		H	c-F	[3α(E), 3αα]
55	B6	H		H	-	[3α(E), 3αα]
56	B6	H		H	-	[3α(E), 3αα, 7(R)]
57	B6	H		H	-	[3α(E), 3αα, 7(S)]
58	B6	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
137	B7	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]

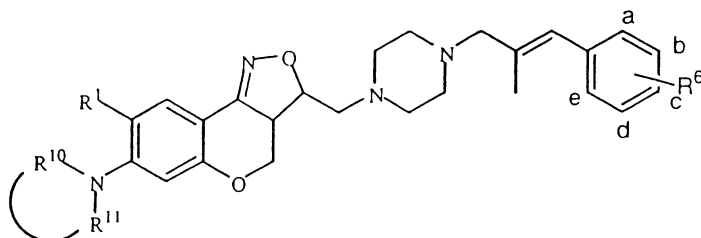
五、發明說明 (56)



Comp nr.	Ex. nr.	R ¹	---R ¹⁰	R ¹¹	R ⁶	Phys.data
59	B7	H		H	-	[3α(E), 3αα]
60	B7	H			c-F	[3α(E), 3αα]
61	B7	H		H	-	[3α(E), 3αα]
62	B7	H		H	-	[3α(E), 3αα]
63	B7	H		H	-	[3α(E), 3αα]
64	B7	H		H	-	[3α(E), 3αα]
124	B10	OCH ₃		H	c-F	[3α(E), 3αα]
65	B7	H		H	-	[3α(E), 3αα]
7	B7	H		H	-	[3α(E), 3αα]
66	B6	H	--SO ₂ CH ₃	--SO ₂ CH ₃	-	[3α(E), 3αα]
3	B3	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]
67	B6	H		H	-	[3α(E), 3αα]
68	B7	H		H	c-F	[3α(E), 3αα]

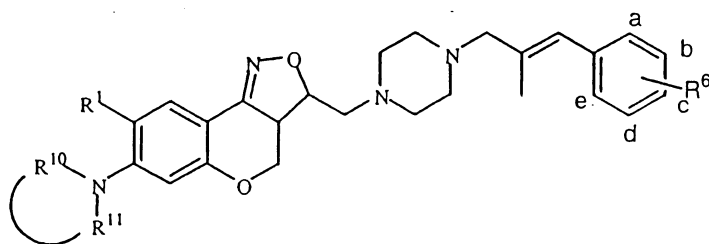
五、發明說明 (57)

表 2：



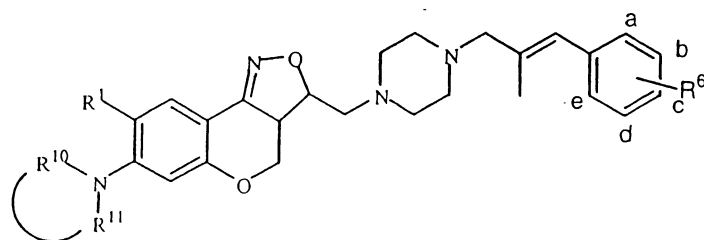
Comp nr.	Ex. nr.	R¹		R⁶	Phys.data
102	B9	OCH₃		c-F	[3α(E), 3aα]
107	B9	OCH₃		c-F	[3α(E), 3aα]
69	B1	H		c-F	[3α(E), 3aα]
70	B1	H		c-F	[3α(E), 3aα]
101	B9	OCH₃		c-F	[3α(E), 3aα]
139	B3	H		c-F	[3α(E), 3aα]
71	B1	H		c-F	[3α(E), 3aα]
135	B3	H		c-F	[3α(E), 3aα]
103	B9	OCH₃		c-F	[3α(E), 3aα]
72	B1	H		c-F	[3α(E), 3aα]
73	B1	H		c-F	[3α(E), 3aα]

五、發明說明 (58)



Comp nr.	Ex. nr.	R ¹		R ⁶	Phys.data
125	B1	H		c-F	[3α(E), 3αα]
136	B3	H		c-F	[3α(E), 3αα]
75	B9	OCH ₃		-	[3α(E), 3αα]
76	B9	OCH ₃		b-F	[3α(E), 3αα]
77	B1	H		c-F	[3α(E), 3αα]
78	B9	OCH ₃		c-F	[3α(E), 3αα]
79	B1	H		c-F	[3α(E), 3αα]
80	B1	H		c-F	[3α(E), 3αα]
81	B3	H		c-F	[3α(E), 3αα, 7(E)]
82	B9	OCH ₃		-	[3α(E), 3αα]
83	B9	OCH ₃		b-F	[3α(E), 3αα]
84	B1	H		c-F	[3α(E), 3αα]

五、發明說明 (59)

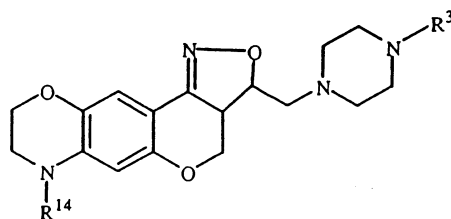


5

Comp nr.	Ex. nr.	R ¹		R ⁶	Phys.data
85	B9	OCH ₃		c-F	[3α(E), 3α]

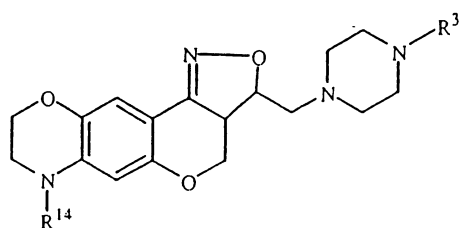
表 3 :

10



Comp nr.	Ex. nr.	R ¹⁴	R ³	Phys.data
13	B12	H		[3α(E), 3α]
89	B12	H		[3α(E), 3α]
90	B12	H		[3α(E), 3α]
91	B12	H		[3α(E), 3α]
92	B12	H		[3α(E), 3α]
14	B14	CH ₃		[3α(E), 3α]

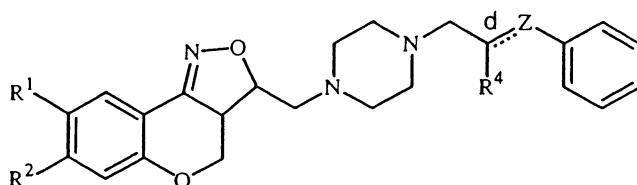
五、發明說明 (60)



Comp nr.	Ex. nr.	R ¹⁴	R ³	Phys.data
12	A3			[3α(E), 3αα]
15	B15			[3α(E), 3αα]
16	B16			[3α(E), 3αα]
94	B12	H		[3α(E), 3αα]

表 4 :

15



Comp nr.	Ex. nr.	--R ¹	R ²	R ⁴	d	Z	Phys.data - configuration
4	B4		H	H	double bond	=CH-	[3α(E), 3αα]
93	B4		H	H	double bond	=CH-	[3α(E), 3αα]
140	B4	OCH ₃					[3α(E), 3αα]

五、發明說明 (61)

對於選擇的 50 種化合物，用 Büchi 熔點裝置 B-545 得到熔點，加熱介質是金屬塊，樣本之熔化是經由放大鏡及大光對比目視觀察，用 3 度 Celsius/分鐘之溫度梯度測量熔點，結果總結在表 5。

5 表 5：熔點

化合物 編號	熔點(°C)	目視觀察
2	108.9-114.7	淡黃色液體
3	177.0-194.1	在 177°C 黃色黏稠產物，在 194.1°C 棕色液體
4	121.8-125.9	在 123°C 淡黃色黏稠產物，在 125.9°C 淡棕色液體
5	134.1-136.2	在 130°C 改變至淡棕色晶體，在 136°C 棕色液體
6	112.1-126.7	在 117°C 黏稠產物，在 126.7°C 黏稠淡棕色液體
7	202.2-207.1	在 202.2°C 收縮，在 207.1°C 棕色液體
9	154.5-157.9	在 157.9°C 棕色液體
13	120.0-145.4	在 120°C 收縮成淡棕色晶體，在 140°C 黏稠晶體，在 145.4°C 棕色黏稠液體
15	118.9-127.6	在 119°C 收縮，在 123°C 淡棕色黏稠產物，在 127°C 黏稠淡棕色液體

五、發明說明 (62)

19	218-約 226	在 218°C 變成深棕色晶體，在 226°C 收縮成黑色黏稠，沒有觀察到確實的終點
20	199.0-約 235.5	在 199°C 晶體變成深灰色，在 218°C 黑色黏稠晶體，在 235.5°C 黑色黏稠液體泡沫，很難觀察到確實的終點
21	98.4-105.3	在 98.4°C 收縮，在 105.3°C 淡棕色黏稠液體
24	157.7-159.9	在 157.7°C 收縮，在 159.9°C 深棕色液體
26	120.4-123.0	在 120°C 收縮，在 123°C 黏稠淡黃色液體
28	108.3-121.8	在 108.3°C 收縮，在 121.8°C 淡黃色液體
30	123.0-約 229	在 123°C 收縮，改變顏色至淡棕色，在 129°C 完全黏稠，很難觀察到確實的終點
33	114.3-117.2	淡黃色液體
34	190.0-約 200	在 190°C 於毛細管中收縮成黏稠晶體，在 200°C 分解
37	129.0-135.4	在 129°C 黏稠產物，在 135.4°C 淡棕色液體
38	167.5-172.6	在 167.5°C 收縮，在 172.6°C 棕色

五、發明說明 (63)

		黏稠液體
40	127.1-131.4	在 127°C 收縮，在 131.4°C 淡黃色液體
41	125.9-139.7	在 126°C 黏稠棕色產物，在 139.7°C 棕色液體
42	130.8-134.1	在 130.8°C 收縮，在 132°C 黏稠液體，在 134°C 淡棕色產物
43	131.7-134.5	深棕色液體
44	152.7-162.6	在 156°C 黏稠產物，在 162.6°C 棕色液體
45	133.3-148.9	在 136°C 黏稠產物，在 148.9°C 淡黃色液體
46	138.9-151.3	改變成淡棕色液體，在 138.9°C 黏稠晶體，在 151.3°C 棕色液體
50	183.4-190.2	在 188.1°C 黏稠產物，在 190.2°C 黏稠棕色液體
54	136.1-172.9	在 136.1°C 收縮並緩慢變成淡棕色晶體，在 155°C 黏稠產物
61	98.4-113.5	在 98.4°C 黏稠淡棕色晶體，在 113.5°C 黏稠棕色液體
62	121.1-約 136.5	在 118°C 變成淡棕色產物，在 121.1°C 黏稠產物，在 136.5°C 晶體在液體中冒泡，很難觀察到確實的終點

五、發明說明（64）

63	175.3-約 177	在 160℃ 晶體變成棕色，在 175℃ 收縮晶體，在 177℃ 冒泡之黏稠液體或在壁上的晶體，很難觀察到確實的終點
64	180.3-181.6	在 177℃ 變成淡棕色晶體，在 181.6℃ 黏稠液體產物
65	186.8-188.5	在 188.5℃ 淡棕色液體
66	201.8-202.9	在 198℃ 淡棕色產物，在 201.8℃ 黏稠產物，在 202.9℃ 棕色液體
70	194.7-204.9	在 194.7℃ 收縮，在 200℃ 黏稠棕色產物，在 204.9℃ 棕色液體
71	168.2-169.4	在 163℃ 變成淡棕色，在 169.4℃ 黏稠液體
72	156.4-161.0	在 156.5℃ 黏稠產物，在 161℃ 黏稠棕色液體
75	142.8-144.4	在 142.8℃ 收縮並變成淡棕色，在 144.4℃ 淡棕色液體
77	147.3-150.6	在 150.6℃ 淡棕色液體
79	203.5-206.2	在 206.2℃ 深棕色液體
80	166.4-178.2	在 168℃ 收縮，在 173℃ 黏稠產物，在 174.3℃ 棕色液體
81	154.9-160.4	在 154.9℃ 收縮，在 160.0℃ 棕色黏稠液體
82	143.5-145.9	在 145.9℃ 棕色液體

五、發明說明 (65)

84	179.2-188.8	在 179°C 收縮，在 185°C 黏稠產物，在 188.8°C 棕色液體
89	145.4-153.1	145°C 前變色成淡棕色，在 145.4°C 黏稠產物並收縮，在 153.1°C 黏稠棕色液體
90	160.6-172.2	在 160.6°C 收縮棕色黏稠產物，在 172.1°C 棕色液體
91	130.4-約 146.4	在 130.4°C 收縮，在 146.4°C 黏稠棕色液體產物，很難觀察到確實的終點
92	85.3-103.9	在 85.3°C 收縮，在 103.7°C 黏稠液體淡棕色產物
94	186.5-約 198	在 186.5°C 緩慢收縮並變色成棕色，在 196°C 棕黑色黏稠液體，在 198°C 黑深棕色液體

C. 藥理實例

實例 C1：對於 α_2 -腎上腺素能受體副型及對於 5-HT 輸送體之結合實驗

通則

- 5 式(I)化合物與 h α_2 -受體及 h5-HT-輸送體 相互作用是在試管內用放射性配體結合實驗評估，通常，將對於特定受體或輸送體有高結合親和力之低濃度放射性配體與富含特定受體或輸送體之組織製劑樣本或與在緩衝化的介質中表達複製的人類受體之細胞製劑培養，在培

五、發明說明 (66)

養過程中，放射性配體結合至受體或輸送體，當結合到達平衡後，將結合放射活性的受體與沒有結合放射活性的受體分離，並計數結合活性之受體或輸送體，測試化合物與受體之相互作用是在競爭結合實驗中評估，將不同濃度之測試化合物添加至含受體或輸送體製劑及放射性配體之培養混合物中，測試化合物與其結合親和性及其抑制放射性配體結合之濃度成比例，用於 $h\alpha_{2A}$ 、 $h\alpha_{2B}$ 及 $h\alpha_{2C}$ 受體結合之放射性配體是 $[^3H]$ -rauwolscine 且用於 h5-HT 輸送體是 $[^3H]$ paroxetine。

10 細胞培養物及膜製劑

將穩定轉染人類腎上腺素能- α_{2A} -、- α_{2B} 或 α_{2C} 受體 cDNA 之 CHO 細胞在補充 10% 熱滅活化的牛犢血清(Life Technologies, Merelbeke-Belgium)及抗生素(100 IU/毫升青黴素 G、100 微克/毫升鏈黴素硫酸鹽、110 微克/毫升丙酮酸及 100 微克/毫升 L-穀胺醯胺)之 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM)/Nutrient 混合物 Ham's F12 (比例 1:1)(Gibco, Gent-Belgium)中培養，細胞收集的前一天用 5 毫莫耳濃度丁酸鈉誘發，在 80-90% 融合後，將細胞刮在無 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 的磷酸鹽緩衝化之鹽水中並經由在 1500 x g 離心 10 分鐘收集，使用 Ultraturrax 均勻器並在 23,500 x g 離心 10 分鐘將細胞在 50 毫莫耳濃度之 Tris-HCl 中均勻化，經由再度懸浮及再度均勻化將九粒清洗一次並將最終的九粒再度懸浮在 Tris-HCl，分成 1 毫升等分試樣並儲存在 $-70^{\circ}C$ 。

五、發明說明 (67)

對於 α_2 -腎上腺素能受體副型之結合實驗

將膜解凍並再度均勻化在培養緩衝液(雙甘胺肽 25 毫莫耳濃度, pH 8.0), 在 500 微升之總體積中, 將 2-10 微克蛋白質用 [^3H]rauwolscine (NET-722)(New England Nuclear, USA)(最終濃度是 1 毫微莫耳濃度)在有或無競爭劑下在 25°C 培養 60 分鐘後使用 Filtermate 196 收集器(Packard, Meriden, CT)經由 GF/B 濾紙快速過濾, 將濾紙用冰冷的清洗緩衝液(Tris-HCl 50 毫莫耳濃度, pH 7.4)充分清洗, 在 Topcount (Packard, Meriden, CT)上經由閃爍計數測定濾紙結合之放射活性並將結果以每分鐘的計數量(cpm)表示, 在 1 微莫耳濃度羥間唑啉存在下測定對於 $h\alpha_{2A}$ -及 $h\alpha_{2B}$ 受體之非專一性結合及在 1 微莫耳濃度 spiroxatrine 存在下測定對於 $h\alpha_{2C}$ 受體之非專一性結合。

15 對於 5-HT 輸送體之結合實驗

將人類血小板(Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, USA)解凍, 在緩衝液(50 毫莫耳濃度 Tris-HCl、120 毫莫耳濃度 NaCl 及 5 毫莫耳濃度 KCl)中稀釋並用 Ultraturrax 均勻器快速(最多 3 秒)均勻化, 在 20 250 微升之總體積中, 將 50-100 微克蛋白質用 [^3H]paroxetine (NET-869)(New England Nuclear, USA)(最終濃度是 0.5 毫微莫耳濃度)在有或無競爭劑下在 25°C 培養 60 分鐘, 使用 Filtermate 196 收集器(Packard, Meriden, CT)經由預先用 0.1% 聚乙酰胺之 GF/B 濾紙將

五、發明說明 (68)

培養混合物快速過濾而停止培養，將濾紙用冰冷的緩衝液充分清洗並在 Topcount 液體閃爍計數器(Packard, Meriden, CT)計數濾紙上之放射活性，將結果以 cpm 表示，使用丙咪嗪(最終濃度是 1 微莫耳濃度)測定非專一性結合。

數據分析及結果

在化合物存在下從測試所得之數據以在無測試化合物下測量的總結合之百分比計算，自動產生抑制曲線也就是總結合對測試化合物濃度對數值之百分比圖，並使用非線性回歸產生 S 形抑制曲線，從各曲線衍生測試化合物之 pIC_{50} 值，根據式(I)之全部化合物在濃度相關的方式下在測試濃度是 10^{-6} 莫耳濃度及 10^{-9} 莫耳濃度之間至少在 $h\alpha_{2A}$ 位置(但是通常也在 $h\alpha_{2B}$ 及 $h\alpha_{2C}$ 位置)且同時在 5-HT 輸送體位置有大於 50% 之抑制作用 (pIC_{50})，結果列在表 6。

表 6：對於 $h\alpha_{2A}$ 、 $h\alpha_{2C}$ 及 5-HT 輸送體受體位置之 pIC_{50} 值

五、發明說明 (69)

Co nr.	pIC ₅₀		
	α_{2A}	α_{2C}	HTT
49	8.9	9.6	8.1
1	8.9	9	8.2
31	8.9	8.9	7.6
54	8.8	9.1	7.6
75	8.8	> 9	8.1
51	8.8	9.0	7.8
22	8.8	8.9	8.8
82	8.8	8.9	7.4
34	8.7	9.4	7.2
12	8.7	9.0	7.5
67	8.7	8.9	7.9
11	8.7	8.8	8.5
47	8.6	8.5	7.3
87	8.6	8.5	7.3
5	8.6	8.4	7.0
56	8.5	9.3	7.9
15	8.5	9.1	8.0
50	8.5	9.0	7.8
35	8.5	8.9	8.1
69	8.5	8.9	7.7
6	8.5	8.6	7.3
37	8.5	8.3	7.2
53	8.4	9.2	8.0
13	8.4	9.2	7.9

Co nr.	pIC ₅₀		
	α_{2A}	α_{2C}	HTT
52	8.4	9.2	7.7
76	8.4	9.1	8.5
32	8.4	9.1	7.7
89	8.4	9.0	8.4
10	8.4	8.9	7.2
66	8.3	9.3	7.4
57	8.3	9.2	7.6
26	8.3	> 9	8.5
88	8.3	8.9	7.7
8	8.3	8.8	7.6
55	8.3	8.5	7.6
9	8.3	6.0	8.3
25	8.2	9.4	8.1
84	8.2	8.9	7.6
18	8.2	8.9	7.3
86	8.2	8.8	8.3
137	8.2	8.0	7.7
91	8.2	8.8	7.5
106	8.2	7.9	7.5
16	8.1	9.1	8.1
59	8.1	8.9	8.0
63	8.1	8.8	7.5
21	8.1	8.7	8.4
17	8.1	8.7	7.9

五、發明說明 (70)

Co nr.	pIC ₅₀		
	α_{2A}	α_{2C}	HTT
61	8.1	8.7	7.7
83	8.1	8.6	7.8
107	8.1	8.0	7.3
23	8.0	8.7	8.3
78	8.0	8.7	8.1
123	8.0	8.5	8.1
119	8.0	8.5	8.5
85	8.0	8.5	7.2
100	8.0	8.3	8.0
19	7.9	8.6	8.0
4	7.9	8.6	<6
118	7.9	8.5	8.5
70	7.9	8.1	7.0
29	7.8	8.8	8.5
90	7.8	8.8	7.8
27	7.8	8.5	8.3
7	7.8	8.3	7.5
14	7.8	8.3	7.5
139	7.8	8.1	6.9
40	7.8	8.0	7.3
44	7.8	7.7	7.8
2	7.8	.1	7.5
92	7.7	8.6	8.3
36	7.7	8.6	7.6
45	7.7	7.7	7.1
102	7.7	7.8	7.3
93	7.7	7.2	6.4
24	7.6	8.8	8.3
111	7.6	8.2	7.9
62	7.6	8.2	7.4
132	7.6	7.5	7.2
64	7.6	7.8	6.6
41	7.6	7.6	6.8
114	7.6	7.7	7.5

Co nr.	pIC ₅₀		
	α_{2A}	α_{2C}	HTT
20	7.5	8.5	8.1
138	7.5	7.5	7.3
42	7.5	7.8	6.9
97	7.5	8.2	7.8
112	7.5	7.5	7.5
136	7.4	8.3	8.1
77	7.4	8.6	8.5
110	7.4	8.3	8.3
122	7.4	8.1	8.2
120	7.4	8.2	8.6
135	7.4	7.6	7.1
68	7.4	7.7	7.8
48	7.4	7.5	6.8
101	7.4	7.5	6.8
115	7.4	7.4	7.6
30	7.3	8.4	8.0
73	7.3	8.3	7.2
39	7.3	8.0	7.1
105	7.3	7.5	7.7
99	7.3	7.3	6.8
28	7.2	8.4	8.5
134	7.2	6.9	6.9
71	7.2	8.2	7.0
129	7.2	7.5	6.8
58	7.2	7.5	7.5
46	7.2	7.4	6.5
126	7.2	6.9	6.9
38	7.1	8.8	7.9
3	7.1	7.5	7.4
65	7.1	7.5	5.8
103	7.1	7.2	6.9
113	7.1	7.4	7.2
72	7.0	7.7	6.2
80	6.9	8.4	6.9

五、發明說明 (71)

Co nr.	pIC ₅₀		
	α_{2A}	α_{2C}	HTT
81	6.9	7.7	7.2
130	6.9	7.6	6.9
133	6.9	6.9	6.9
96	6.9	6.9	6.7
98	6.9	7.0	6.6
104	6.9	6.9	6.5
109	6.8	7.5	7.4
131	6.8	7.3	7.2
108	6.7	7.3	7.1
125	6.7	6.8	6.8
116	6.7	6.8	7.1
128	6.7	6.7	6.8
79	6.6	8.1	6.7
117	6.6	6.9	7.0
94	6.5	7.5	6.9
127	6.5	6.8	6.7
124	6.5	6.8	7.3
43	6.4	6.9	6.2
121	6.3	7.0	6.8
33	6.2	7.4	7.9
60	5.5	6.4	5.2

裝

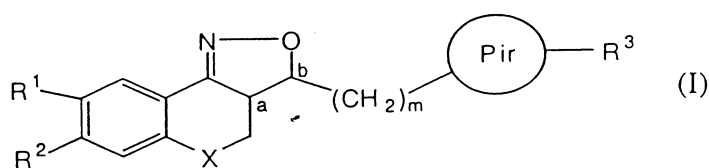
訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：經取代之胺基異喹啉衍生物及其等
作為抗憂鬱藥之用途）

本發明係關於經取代之胺基異喹啉衍生物，更確定地說，是根據式(I)在含一級、二級及/或三級胺基的三環部份之苯基部份經取代之三環二氫苯並吡喃基異喹啉、二氫喹啉基異喹啉、二氫萘基異喹啉及二氫

5 苯並硫吡喃基異喹啉衍生物，



10

其中 $X=CH_2$ 、 $N-R^7$ 、S 或 O， R^1 、 R^2 及 R^3 是某些特定的取代基，條件是至少其中一個 R^1 及 R^2 是式 $N-R^{10}R^{11}$ 之胺基，其中 R^{10} 及 R^{11} 各是多種基，Pir 是視需要經取代之六

15 氫吡啶基或六氫吡喃基且 R^3 代表視需要經取代之芳族碳環或雜環系統含部份或全部氫化的最多含 6 個原子鏈長之

20 烴鏈其中環系統由此連接至 Pir 基且其可含一或多個選自 O、N 及 S 之雜原子；其製法、含其之醫藥組成物及其作為藥劑之用途，尤其是用於治療憂鬱症及/或焦慮症以及體重障礙，根據本發明之化合物訝異地顯現具有血清素(5-HT)再攝取抑制劑活性並結合額外的 α_2 -腎上腺素能受體拮抗劑活性且顯現無鎮靜作用之強烈的抗憂鬱劑活性，根據本發明之化合物也合適用於治療憂鬱症、焦慮症以及體重障礙，本發明也關於根據本發明經取代之胺基異喹啉衍生物與抗憂鬱劑、抗焦慮劑及/或抗精神病劑之新

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

穎組合以改進功效及/或藥效之開始。

5

裝

訂

線

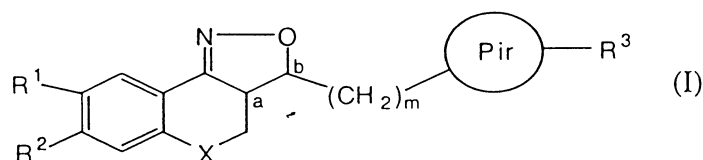
四、英文發明摘要（發明之名稱：

SUBSTITUTED AMINO ISOXAZOLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS
ANTI-DEPRESSANTS

5

The invention concerns substituted amino isoxazoline derivatives, more in particular tricyclic dihydrobenzopyranoisoxazoline, dihydroquinolinoisoxazoline, dihydronaphthalenoisoxazoline and dihydrobenzothiopyranoisoxazoline derivatives substituted on the phenylpart of the tricyclic moiety with primary, secondary and/or

10 tertiary amino groups, according to Formula (I)



wherein $X = CH_2, N-R^7, S$ or O , R^1, R^2 and R^3 are certain specific substituents, with the proviso that at least one of R^1 and R^2 is an amino radical of formula $N-R^{10}R^{11}$

15 wherein R^{10} and R^{11} are each a variety of radicals, Pir is an optionally substituted piperidyl or piperazyl radical and R^3 represents an optionally substituted aromatic homocyclic or heterocyclic ring system including a partially or completely hydrogenated hydrocarbon chain of maximum 6 atoms long with which the ring system is attached to the Pir radical and which may contain one or more heteroatoms

20 selected from the group of O, N and S ; a process for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use as a medicine, in particular for the treatment of depression and/of anxiety and disorders of body weight. The compounds according to the invention have surprisingly been shown to have a serotonin (5-HT) reuptake inhibitor activity in combination with additional α_2 -adrenoceptor antagonist

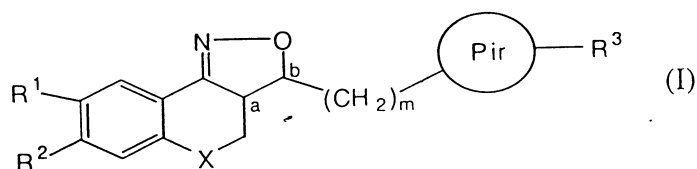
25 activity and show a strong anti-depressant activity without being sedative. Compounds according to the invention are also suitable for treating depression, anxiety and body weight disorders. The invention also relates to novel combination of substituted amino isoxazoline derivatives according to the invention with antidepressants, anxiolytics and/or antipsychotics to improve efficacy and/or onset of action.

(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：

無

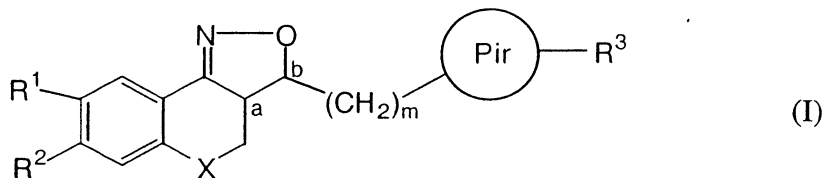
本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、申請專利範圍

年 95. 8. 10 日修(更)正本

1. 一種根據通式(I)之化合物



5

其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽類，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，其中：

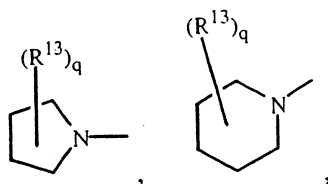
X 是 S 或 O；

- 10 R^1 及 R^2 是各選自包括氫、N- R^{10} R^{11} 、 C_{1-6} 烷氧基及嗎福啉基；

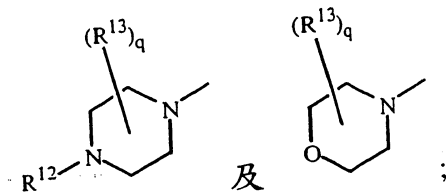
條件是至少其中一個 R^1 及 R^2 是式 N- R^{10} R^{11} ，其中：

- 15 R^{10} 及 R^{11} 彼此各獨立地是選自包括氫、胺基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、Ar、Ar- C_{1-6} 烷基、Het- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{2-6} 烯羰基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基、單-或二(C_{3-6} 環烷基)胺基羰基、單-或二(C_{1-6} 烷酯基 C_{1-6} 烷基)胺基羰基、單-或二(Ar)胺基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及 Ar-磺醯基；或

- 20 R^{10} 及 R^{11} 可一起與 N 形成選自下列之單價基



六、申請專利範圍



5 其中：

R^{12} 是選自包括 C_{1-6} 烷基、Ar、Ar- C_{1-6} 烷基及 Ar- C_{2-6} 烯基；

R^{13} 是 C_{1-6} 烷酯基；

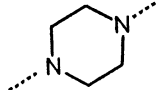
q 是從 0 至 1 之整數；

10 或

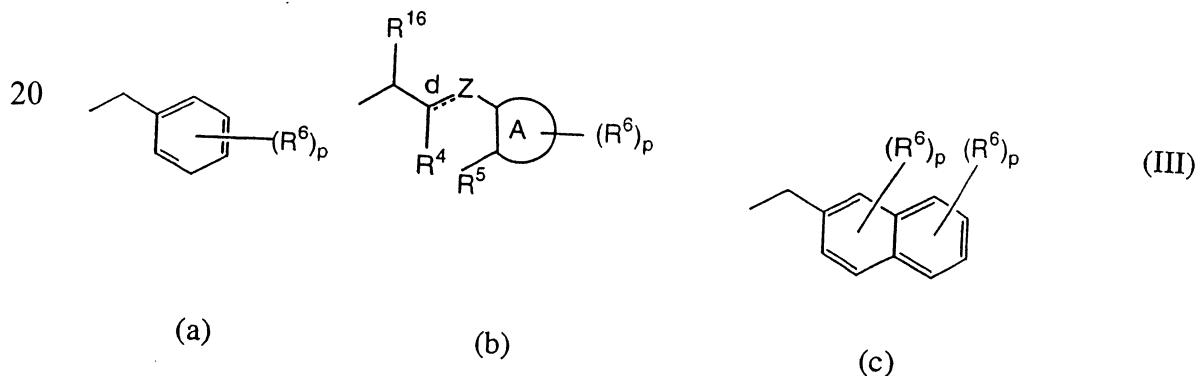
R^1 及 R^2 可一起形成二價基- R^1-R^2 ，其選自包括- $NR^{14}-CH_2-CH_2-O$ -及- $O-CH_2-CH_2-NR^{14}$ ，其中 R^{14} 是氫或 C_{1-6} 烷基 C_{1-6} 烷羰基；

a 及 b 是不對稱中心；

15 $(CH_2)_m$ 是含 m 個碳原子之直鏈烴鏈，m 是 1 之整數；

Pir 是  之基

R^3 是根據任何其中一個式(IIIa)、(IIIb)或(IIIc)之基



六、申請專利範圍

其中：

d 是雙鍵而 Z 是式=CH-或=C(C₁₋₆ 烷基)-之三價基；

A 是苯基；

p 是從 0 至 1 之整數；

5 R⁴ 及 R⁵ 彼此獨立地是選自包括氫及 C₁₋₆ 烷基；或

R⁴ 及 R⁵ 可一起形成二價基-CH=CH-；

各 R⁶ 是鹵基；

R¹⁶ 是氫；

Ar 代表苯基，視需要經一或多個選自包括 C₁₋₆ 烷基、鹵

10 基、氰基及 C₁₋₆ 烷氧基之基取代；

Het 是吡咯啶基或嗎福啉基。

2.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵是其中 X=O，其中一個 R¹ 及 R² 是氫、甲氧基或乙氧基；R³ 是根據式(IIIb)之基，其中 R⁴ 是甲基且 R⁵ 是氫。

15 3.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵是其中 R¹ 是氫或甲氧基且 R² 是 NR¹⁰R¹¹ 基；X=O；R³ 是根據式(IIIb)之基，其中 R⁴ 是甲基且 R⁵ 是氫。

4.根據申請專利範圍第 1-3 項任一項之化合物，其係作為藥劑使用。

20 5.一種醫藥組成物，其包含藥學上可接受之載劑及作為活性成份之有效醫療量根據申請專利範圍第 1-3 項任一項之化合物。

6.一種根據申請專利範圍第 1-3 項任一項之化合物之用途，其用於製造藥劑供治療憂鬱症、焦慮症及體重障

六、申請專利範圍

礙。

7.一種醫藥組成物，其包含藥學上可接受之載劑及作為活性成份之有效醫療量根據申請專利範圍第 1-3 項任一項之化合物及一或多種選自包括抗憂鬱劑、抗焦慮劑及

5 抗精神病劑之其他化合物。

8.一種根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物之用途，其用於製造藥劑在憂鬱症、焦慮症及體重障礙之治療中改善功效及/或作用開始。

9.一種根據申請專利範圍第 1-3 項任一項之化合物之用

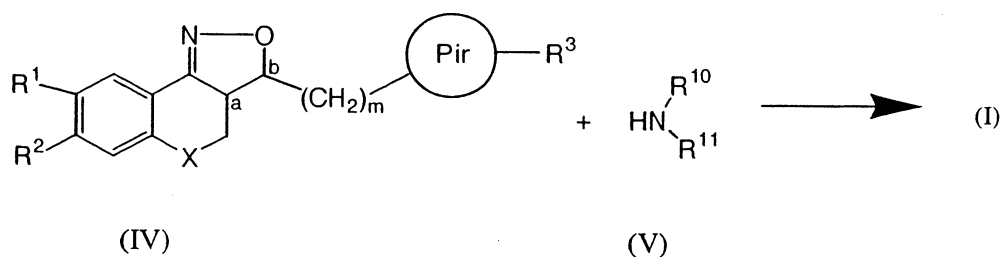
10 途，其用於製造藥劑供治療憂鬱症、焦慮症及體重障礙，該治療包括同時或依序用藥根據申請專利範圍第 1-3 項任一項之化合物及一或多種選自抗憂鬱劑、抗焦慮劑及抗精神病劑之其他化合物。

10.一或多種選自包括抗憂鬱劑、抗焦慮劑及抗精神病

15 劑之化合物用於製造藥劑供治療憂鬱症、焦慮症及體重障礙之用途，該治療包括同時或依序用藥一或多種選自抗憂鬱劑、抗焦慮劑及抗精神病劑之化合物及根據申請專利範圍第 1-3 項任一項之化合物。

11.一種用於製備根據式(I)化合物之方法，其特徵是使

20 根據式(IV)之化合物與式(V)之胺根據下式反應，



六、申請專利範圍

- 其中除了 R^1 及 R^2 以外的全部變數具有相同於在式(I)中的定義，至少其中一個 R^1 及 R^2 是鹵素且至多其中一個 R^1 及 R^2 是選自包括氫、羥基、氰基、鹵基、 OSO_2H 、 OSO_2CH_3 、 $N-R^{10}R^{11}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、四氫呋喃氧基、 C_{1-6} 烷基羰氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰氧基、吡啶基羰氧基、烷基羰氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酯氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 烯基羰氧基及單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷氧基。

10

裝

訂

線