

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96117906

※申請日期：96年05月18日

※IPC分類：

C07D471/14

A61K 31/4985

A61P 25/18

一、發明名稱：

(中) 吡啶並〔3，2-e〕吡嗪類、彼作為磷酸二酯酶10抑制劑上之用途及製備彼之方法

(英) Pyrido[3,2-e]pyrazines, their use as inhibitors of phosphodiesterase 10, and processes for preparing them

二、申請人：(共1人)

1. 姓名：(中) 艾爾比恩股份有限公司

(英) ELBION AG

代表人：(中) 1. 邦德 凱斯勒

(英) 1. KASTLER, BERND

地址：(中) 德國瑞德布曼斯諾街一九一號

(英) Meissner Str. 191, 01445 Radebeul, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共7人)

1. 姓名：(中) 諾伯特 霍夫根

(英) HOEFGEN, NORBERT

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

2. 姓名：(中) 漢斯 史丹巨

(英) STANGE, HANS

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

3. 姓名：(中) 芭芭拉 藍恩

(英) LANGEN, BARBARA

國籍：(中) 德國

(英) GERMANY

4.姓 名：(中) 憂特 伊格蘭
(英) EGERLAND, UTE
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

5.姓 名：(中) 魯道夫 辛得勒
(英) SCHINDLER, RUDOLF
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

6.姓 名：(中) 湯瑪斯 菲佛
(英) PFEIFER, THOMAS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

7.姓 名：(中) 克里斯 羅得費特
(英) RUNDFELDT, CHRIS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/05/30 ; 60/809,242 ☒ 有主張優先權

4.姓 名：(中) 憂特 伊格蘭
(英) EGERLAND, UTE
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

5.姓 名：(中) 魯道夫 辛得勒
(英) SCHINDLER, RUDOLF
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

6.姓 名：(中) 湯瑪斯 菲佛
(英) PFEIFER, THOMAS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

7.姓 名：(中) 克里斯 羅得費特
(英) RUNDFELDT, CHRIS
國 籍：(中) 德國
(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2006/05/30 ; 60/809,242 ☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於吡啶並[3,2-e]吡嗪類、製備彼之方法、包含彼之藥學製劑及彼為磷酸二酯酶10抑制劑於作為治療哺乳動物（包括人）之疾病的活性化合物上之醫藥用途，其中藉由使用本發明之化合物以抑制中樞神經系統中之磷酸二酯酶10的活性可影響／改變該疾病。更特定地，本發明關於神經病症和精神病症（例如精神病和包含識別缺損為徵候之病症）之治療。

【先前技術】

精神疾病（特別是精神分裂症）係嚴重之精神障礙，其能極度地損害日常生活。精神病之徵候可分為兩部分。於急性期中，主要症狀係稱為陽性徵候之幻覺和妄想。當激昂期減緩時，陰性徵候轉為明顯。該陰性徵候包括識別缺損、社會恐怖症、失眠症減輕、及對言語學習和記憶、言語流利及運動機能之淡漠和缺損。

雖然已有數種抗精神病藥物，但是現有之精神病治療方式並不令人滿意。對多巴胺D2受體具有高親和性之傳統抗精神病藥物（諸如氟哌啶醇（haloperidol））顯現極大之副作用（諸如錐體外徵候（EPS））且並未改善精神分裂症之負面徵候，使得該傳統抗精神病藥物並未使病患回復至平日生活。

已作為改善精神分裂症之陽性、陰性及識別徵候且缺

(2)

少EPS的標記基準治療藥物之氯氮平（Clozapine）係顯現作為主要潛在致命副作用之非顆粒性白血球增多的現象（Capuano et al., 2002）。此外，仍存有許多抗拒治療之案例（Lindenmayer et al., 2002）。

總結，仍需要開發出新穎之抗精神病藥物，其能改善精神病之陽性、陰性及識別徵候並具有較佳之副作用輪廓。

精神病之真正致病機轉係為未知。已顯示數種神經遞質系統之機能障礙。所涉及之兩種主要神經遞質系統係多巴胺能和麩胺酸能性系統。因此，急性精神病徵候可經多巴胺能性藥物（Capuano et al., 2002）刺激且傳統抗精神病藥物（如氟哌啶醇）對多巴胺D2受體具有高親和性（Nyberg et al., 2002）。使用基於多巴胺能性神經遞質系統之機能亢進（苯丙胺活性過度、去水嗎啡攀登（climbing））的動物模式以模擬精神分裂症之陽性徵候。

此外，增加中之證據顯示麩胺酸能性神經遞質系統於精神分裂症之發展上扮演重要角色（Millan, 2005）。因此，NMDA拮抗劑（如苯環己哌啶和氯胺酮）係能刺激人和齧齒類動物以產生精神分裂症徵候（Abi-Saab et al., 1998；Lahti et al., 2001）。急性投服苯環己哌啶和MK-801係於模擬精神病徵候之大鼠體內誘發機能亢進、刻板動作及共濟失調。再者，對比於該多巴胺能性模式，基於NMDA拮抗劑之精神病的動物模式不僅係模擬精神病之陽性徵候，亦模擬精神病之陰性和識別徵候（Abi-Saab et

(3)

al., 1998; Jentsch and Roth, 1999)。因此，NMDA拮抗劑係額外地誘生識別缺損和社會交互作用缺損。

迄今已於哺乳動物體內鑑定出11個磷酸二酯酶（PDE）族系（Essayan, 2001）。PDE於細胞訊號級聯中扮演之角色係使環核苷酸cAMP及／或cGMP失去活性（Soderling and Beavo, 2000）。因cAMP和cGMP於與G蛋白質偶合之受體的訊號級聯上係重要之二級信使，PDE係涉及廣泛之於有機體之穩態（homeostasis）中扮演某種角色之生理機轉。

該等PDE族系因彼等之受質對環核苷酸之專一性、彼等之調節機構及彼等對抑制劑之敏感性而有所不同。再者，該等PDE族系係差別地局限存在於有機體內、器官之細胞中及甚至於該細胞中。該等差異係導致於各種不同之生理功能中該等PDE族系涉入程度之不同。

PDE10A主要係表現於腦部且於本文中主要係表現於細胞核緣（nucleus accumbens）和尾殼核（caudate putamen）中。中度表現之區域係丘腦、大腦海馬、額葉皮質及嗅結節（Menniti et al., 2001）。所有該等腦區域係參與精神分裂症之致病機轉（Lapiz et al. 2003），致使該酶之位置顯示於精神病之致病機轉上扮演主導角色。

於紋狀體中，PDE10A主要係發現於中度棘神經元中且主要係關連該等神經元之突觸後細胞膜（Xie et al., 2006）。經由此位置，PDE10A可對由多巴胺能性和麩胺酸能性輸入至該中度棘神經元兩種神經遞質系統所誘發之

(4)

訊號級聯具有重要之影響，該中度棘神經元兩種神經遞質系統係於精神病之致病機轉上扮演主導角色。

特別地，PDE10A水解cAMP和cGMP且對cAMP ($K_m = 0.05 \mu M$) 比對cGMP ($K_M = 3 \mu M$) 具有較高之親和性 (Sonderling et al., 1999)。

精神病病患已顯示患有cGMP和cAMP量及彼等之下端受質的功能異常 (Kaiya, 1992; Muly, 2002; Garver et al., 1982)。此外，氟哌啶醇治療已分別與大鼠和病患體內增加之cAMP和cGMP量有關 (Leveque et al., 2000; Gattaz et al., 1984)。因PDE10水解cAMP和cGMP (Kotera et al., 1999)，抑制PDE10A亦將誘發增加cAMP和cGMP量並因而顯現如氟哌啶醇般對環核苷酸量相似之效果。

PDE10A抑制劑之抗精神病潛力係進一步藉由Kostowski et al. (1976)之研究所支持，該文獻顯示罌粟鹼 (papaverine，即一種中度選擇性PDE10A抑制劑) 減輕大鼠由去水嗎啡所誘發之刻板動作 (即一種精神病之動物模式) 並增加大鼠由氟哌啶醇所誘發之強直性昏厥 (catalepsy) 且同時降低大鼠腦中之多巴胺濃度。使用傳統之抗精神病藥物亦可觀察到此等活性。此結果進一步係由建立罌粟鹼作為PDE10A抑制劑以治療精神病之專利申請案 (即美國專利申請案號2003/0032579) 所支持。

除了主要係改善精神病之陽性徵候的傳統抗精神病藥物之外，PDE10A亦具有改善精神病之陰性和識別徵候之

(5)

潛力。

專注於多巴胺能性輸入至中度棘神經元，PDE10A抑制劑係藉由向上調節cAMP和cGMP量以作為D1激動劑和D2拮抗劑，因為活化與Gs蛋白質偶合之多巴胺D1受體係增加細胞內cAMP量，反之經由抑制腺苷環化酶活性而活化與Gi蛋白質偶合之多巴胺D2受體係降低細胞內cAMP量（Mutschler et al., 2001）。

經D1受體訊號傳導中介所升高之細胞內cAMP量似乎係調節存在於前額葉皮質中負責作業（working）記憶之一系列神經元突起（Sawaguchi, 2000），且已報告D1受體之活化可改善精神分裂症病患之作業記憶缺損（Castner et al., 2000）。因此，似乎可能是進一步增強此一途徑亦可改善精神分裂症之識別徵候。

PDE10A抑制作用對精神病之陰性徵候的作用之進一步說明係描述於文獻Rodefer et al.（2005）中，該文獻可顯示罌粟鹼係逆轉大鼠由亞慢性（subchronic）投服苯環己哌啶（即一種NMDA拮抗劑）所誘發之注意力心向移轉缺損（attentional set-shifting deficits）。包括轉移注意力至新穎刺激的損傷之注意力缺損係屬於精神分裂症之陰性徵候。於該研究中，係藉由投服苯環己哌啶達7天並經由隨後之灌洗期以誘發注意力缺損。該PDE10A抑制劑罌粟鹼能逆轉由亞慢性治療所誘發之持久性缺損。

咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪酮類、彼等之合成及某些醫藥用途係描述於專利和文獻中。

(6)

Berlex Laboratories, Inc.之專利申請案EP 0 400 583和US 5,055,465係揭示一群咪唑並喹噁啉酮類、彼等之氮雜類似物及製備該等化合物之方法。已發現該等化合物具有纖維擴張 (inodilatory)、血管擴張及靜脈擴張之功效。該治療活性係基於抑制磷酸二酯酶3 (PDE3)。

EP 0 736 532揭示吡啶並[3,2-e]吡嗪酮類及彼等之製備方法。所描述之化合物具有抗氣喘和抗過敏功效。本發明之實例係PDE4和PDE5之抑制劑。

WO 00/43392揭示作為PDE3和PDE5的抑制劑之咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪酮類於治療勃起功能障礙、心力衰竭、肺動脈血管張力過高及伴隨不足之血液供應的血管疾病上之用途。

WO 01/68097揭示之另一群吡啶並[3,2-e]吡嗪酮類係PDE5抑制劑且可用於治療勃起功能障礙。

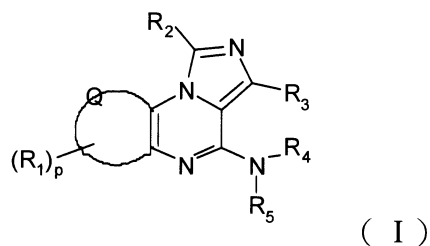
再者，製備咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪酮類之方法亦描述於D. Norris et al.之文獻 (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299) 中。

WO 92/22552描述大抵於第3位置上經羧基取代之咪唑並[1,5-a]喹噁啉類及其衍生物。所描述之化合物係作為抗焦慮劑及鎮靜劑／催眠劑。

相對地，已公開僅為有限數量之咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪類及其醫藥用途。

WO 99/45009描述一群下式 (I) 之咪唑並吡嗪類：

(7)



Q之定義的一部係形成包括吡啶之6員雜環。當 R_1 、 R_2 及 R_3 代表許多不同之取代基時， $-NR_4R_5$ 基之定義係特別重要。

R_4 和 R_5 係各別為氫、 R_6 或 $-C(O)R_6$ ，或 NR_4R_5 整個基團係形成3至8員飽和或未飽和環。

R_6 係烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、環烯基、環烯基烷基、芳基、芳烷基、雜環或雜環烷基，每個該基團係未經取代或經取代。

所描述之化合物係蛋白質酪胺酸激酶之抑制劑，其係用於治療與蛋白質酪胺酸激酶有關之疾病，諸如免疫疾病。

令人感到有趣的是，其申請專利範圍第9項所列示之所有實例中， NR_4R_5 基之結構係限於其中 R_4 和 R_5 之一係氫且另一 R_6 係苯基（未經取代或經取代）。

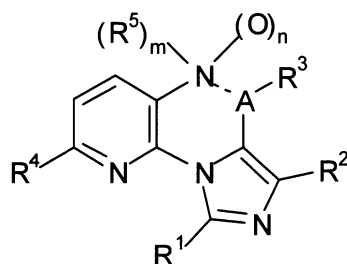
該 NR_4R_5 基之結構選擇係與相同公司所公開之SAR數據相符合（參閱文獻P. Chen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 1361-1364和P. Chen et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 (2002), 3153-3156）。

【發明內容】

(8)

本發明關於式 (II) 化合物及其藥學上可接受之鹽、溶劑化物及前藥。

式 (II) 化合物



其中 A 與 N 之間的鍵結係單鍵或雙鍵，

當該鍵結係雙鍵時，A 係 C，且當該鍵結係單鍵時，A 係 CH，

m 係 0 或 1，

n 係 0 或 1，

其中 R¹ 和 R² 係各別選自

H、

環基、

C₁₋₈ 烷基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃ 烷基及／或環基單或多取代、

C₂₋₈ 烯基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃ 烷基及／或環基單或多取代、

C₂₋₈ 炔基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃ 烷基及／或環基單或多取代、

具有 3 至 8 個原子之飽和、單未飽和或多未飽和之碳環系統（例如苯基）或具有 5 至 15 個環原子且其中含有至少 1 個雜

(9)

原子之雜環系統，該雜原子選自 N（包括 N-氧化物）、O 或 S，每個該環系統可選擇地經鹵、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-C₁₋₃烷基胺基、硝基、C₁₋₃烷基、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代，且

R³係選自

H、

環基、

N₃、

CN、

R⁶、OR⁶、SR⁶、SOR⁶、SO₂R⁶、

NH(CO)OR⁶、N((CO)OR⁶)₂、NR⁶((CO)OR⁶)、

NH-(C=O)-NH₂、NR⁶-(C=O)-NH₂、

NH-(C=O)-NHR⁶、NR⁶-(C=O)-NHR⁶、

NH-SO₂R⁶、N(SO₂R⁶)₂或 NR⁶(SO₂R⁶)，

其中 R⁶係各別為

環基、

C₁₋₈烷基、C₃₋₈環（雜）烷基、

C₂₋₈烯基、C₃₋₈環（雜）烯基、

或 C₂₋₈炔基，每個該等基團可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代，

R⁷、OR⁷、SR⁷、NH₂SO₂R⁷、N(SO₂R⁷)₂或 N(R⁸)SO₂R⁷

，

其中 R⁷係芳基、雜芳基、芳基-C₁₋₅烷基或雜芳基-C₁₋₅烷基，

(10)

其中芳基係苯基或萘基，雜芳基係5至15個環原子且其中含有至少1個雜原子之芳香族雜環系統，該雜原子選自N（包括N-氧化物）、O或S，且其中芳基和雜芳基可選擇地經鹵、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-C₁₋₃烷基胺基、硝基、C₁₋₃烷基、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代，

R⁸係C₁₋₅烷基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代，

R⁴係選自

H、

鹵、

環基、

R⁹、

OH或OR⁹、

NH(C=O)-C₁₋₃烷基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代，或

NH₂、NHR⁹或NR⁹R¹⁰，

其中R⁹和R¹⁰係各別選自

- 環基、

- C₁₋₆烷基或C₃₋₆環（雜）烷基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代、

- 芳基-C₁₋₅烷基（其中芳基係苯基），其可選擇地經鹵、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-C₁₋₃烷基胺基、硝基、C₁₋₃烷基、OH、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代、或

- NR⁹R¹⁰一起形成飽和或未飽和5、6或7員環，該等環可

(11)

含有達至3個雜原子（較佳地係N（包括N-氧化物）、S及／或O）且可選擇地經鹵、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-C₁₋₃烷基胺基、C₁₋₃烷基、O-C₁₋₃烷基及／或芳基-C₁₋₅烷基單或多取代，其中芳基係苯基，其可選擇地經鹵、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-C₁₋₃烷基胺基、硝基、C₁₋₃烷基、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代，

且R⁵係選自

H、

C₁₋₅烷基、C₃₋₆環烷基或(CO)-C₁₋₅烷基，該等基團可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代，或其藥學上可接受之鹽和衍生物。

“鹵”係指氟、氯、溴或碘。

“烷基”、“烯基”及“炔基”係指具有達至8個碳原子（較佳地達至6個碳原子且更較佳地達至5個碳原子）之直鏈或支鏈基團，諸如甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、烯丙基、丙炔基、丁基、丁烯基、丁炔基等，該等基團可選擇地如上述般經取代。

“環（雜）烷基”和“環（雜）烯基”係指環基，其可選擇地含有1或多個選自N（包括N-氧化物）、S及／或O之雜原子且其可選擇地如上述般經取代。

“環基”係指飽和、未飽和或芳香族碳環或碳雜環，該等環可選擇地經鹵、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-C₁₋₃烷基胺基、硝基、C₁₋₃烷基、OH、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代。該環基較佳地含有3至20個（特別地係4至10個）碳

(12)

原子。碳雜環可含有1至6個（特別地係1至3個）雜原子，該雜原子較佳地係選自O、N、S及／或P。該環基可經由碳原子或可選擇地經由N、O、S、SO或SO₂基鍵結。環基之一個實例係苯基。

本發明之一較佳體系關於式（II）化合物，其中A與N之間的鍵結係雙鍵。

本發明之另一較佳體系關於式（II）化合物，其中m和n皆為0。

本發明之另一較佳體系關於式（II）化合物，其中R¹係選自

H、

C₁₋₄烷基（特別係C₂₋₄烷基），其可選擇地經鹵、OH、

O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代、或

苯基，其可選擇地經鹵、胺基、C₁₋₃烷基胺基、二-C₁₋₃烷基胺基、硝基、C₁₋₃烷基、O-C₁₋₃烷基及／或環基單或多取代。

特佳的是C₂₋₄烷基（例如丙基（諸如正丙基或異丙基））或苯基，該等基團可選擇地經取代。

本發明之另一較佳體系關於式（II）化合物，其中R²係

H或

C₁₋₄烷基（特別係甲基），其可選擇地經例如鹵取代。

特佳的是氫、甲基或三氟甲基。

本發明之另一較佳體系關於式（II）化合物，其中R³

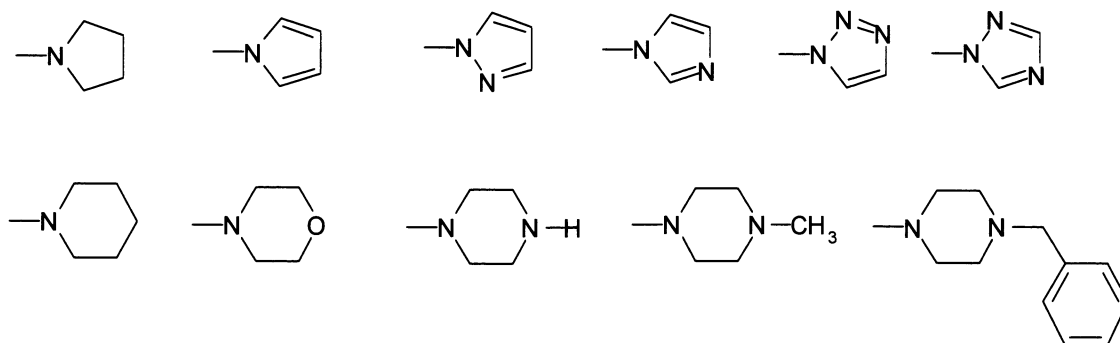
(13)

係 H、CN 或 C_{1-3} 烷基（例如甲基）。

本發明之另一較佳體系關於式 (II) 化合物，其中 R^3 係 $NH-(C=O)OR^6$ （特別係 $NH-(C=O)-OC_{1-5}$ 烷基），其可選擇地如上述般經單或多取代。

本發明之另一較佳體系關於式 (II) 化合物，其中 R^3 係 $NH-SO_2R^6$ （特別係 $NH-SO_2-C_{1-5}$ 烷基），其可選擇地如上述般經單或多取代。

本發明之另一較佳體系關於式 (II) 化合物，其中 R^4 係選自 H、 C_{1-3} 烷基、 $O-C_{1-3}$ 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-3} 烷基，其中烷基可選擇地經鹵、OH、 $O-C_{1-3}$ 烷基及／或環基單或多取代、或 $NH(C=O)-C_{1-3}$ 烷基，其可選擇地經鹵、OH、 $O-C_{1-3}$ 烷基及／或環基單或多取代、或環丙基、環丁基、四氫吡咯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基，該等基團可選擇地經鹵、OH、 C_{1-5} 烷基及／或 $O-C_{1-3}$ 烷基單或多取代、或芳基- C_{1-5} 烷基，其中芳基係苯基，該苯基可選擇地經鹵、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二- C_{1-3} 烷基胺基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 $O-C_{1-3}$ 烷基及／或環基單或多取代，例如



(14)

本發明之另一特佳體系關於式 (II) 化合物，其中 R^4 係 H、 C_{1-3} 烷基或 $O-C_{1-3}$ 烷基，特別係 H 或 OCH_3 。

特定式 (II) 化合物之實例係如下述：

4,8-二甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

4,8-二甲氧基-1-丙基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

4,8-二甲氧基-1-乙基-3-甲基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

4,8-二甲氧基-1,3-二甲基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

4,8-二甲氧基-3-甲基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

1-乙基-4-異丙氧基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4-丙氧基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

4-環戊氧基-1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

4-異丙氧基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

8-甲氧基-1,3-二甲基-4-(2,3,6-三氟苄氧基)-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

4-(2,4-二氯苄氧基)-1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑

(15)

並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

4- (2-氯-6-氟苄氧基) -1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4- (2,3,6-三氟苄氧基) -咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4- (2,4,6-三甲基苄氧基) -咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

4- (2-氯-6-氟苄氧基) -8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

4- (2,6-二氟苄氧基) -8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4- (2-苯基乙氧基) -咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4- (2-苯基乙氧基) -1-丙基-咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

8-甲氧基-1,3-二甲基-4- (2-苯基乙氧基) -咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4- (2-苯基乙氧基) -咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4- (3-苯基丙氧基) -1-丙基-咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4- (3-苯基丙氧基) -咪唑 並 [1,5-a] 吡啶 並 [3,2-e] 吡嗪

1,3-二甲基-8-甲氧基-4- (3-苯基丙氧基) -咪唑 並

(16)

[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基) 甲氧基]-1-乙基-8-甲
氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4-甲硫基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-甲硫基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

1,3-二甲基-8-甲氧基-4-甲硫基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-甲硫基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-
e]吡嗪

4-氰基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪

4-氰基-8-甲氧基-3-甲基-1-乙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪

4-疊氮基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-甲基亞磺醯基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]
吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基亞磺醯基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]

(17)

吡 嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]

吡 嗪

4-乙基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪3,4-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪3,4-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪 氫 氯 化 物1-乙基-3,4-二甲基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪1,3,4-三甲基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡
嗪3,4-二甲基-8-甲氧基-1-(3,3,3-三氟丙基)-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡 嗪3,4-二甲基-8-甲氧基-1-戊基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪1-環己基-3,4-二甲基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪3,4-二甲基-1-己基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪3,4-二甲基-8-甲氧基-1-苯乙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡 嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-苯基-咪唑並[1,5-a]吡啶並

(18)

[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-苯基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪二氫氮化物

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-(2-氯苯基)-咪唑並[1,5-a]
吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-(4-氟苯基)-咪唑並[1,5-a]
吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-丙基-3,4,8-三甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-丙基-3,4-二甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-丙基-4,8-二甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-二氟甲氧基-3,4-二甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(哌啶-1-基)-甲氧基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲氧基-1-丙基-
咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(2-乙基-4-甲基-咪唑-1-基)-甲氧基-
1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(2-丙基-4-甲基-咪唑-1-基)-甲氧基-
1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-二氟甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪-8-醇

8-甲氧基-3-甲基-5-側氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

(19)

3,4-二甲基-8-甲氧基-5-側氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]
吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-4-甲氧羰基胺基-3-甲基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-乙氧羰基胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-(N,N-雙-甲氧羰基)-胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙
基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-4-(甲氧羰基-甲基-胺基)-3-甲基-1-丙基-
咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-(3-甲基-脲基)-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4-脲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-(3-異丙基-脲基)-1-丙基-咪唑
並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-(N,N-雙-甲基磺醯基)-胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-
丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-乙基磺醯胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

(20)

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4-三氟甲基磺醯胺基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4-丙基磺醯胺基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-異丙基磺醯胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-(4-甲基苯基磺醯胺基)-1-丙基-
咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-[N,N-雙-(4-甲基苯基磺醯基)-胺基]-8-甲氧基-3-
甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-4-甲基磺醯
基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-己基-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-苯乙基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-苯基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-(2-氯苯基)-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-
咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-(4-氟苯基)-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-
咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3-甲基-8-(4-甲基-2-丙基-咪唑-1-基)-1-丙基-4-甲
基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

(21)

3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪-8-醇氫溴化物

3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪-8-醇

8-二氟甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑
並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-環丙基甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪
唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]
吡嗪

8-甲氧基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-
e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪氫氯化物

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4,5-二氫-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

3,5-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並[1,5-a]
吡啶並[3,2-e]吡嗪

5-乙醯基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

及彼等之藥學上可接受之鹽和衍生物。

特佳之式 (II) 化合物係選自 3,4-二甲基-8-甲氧基-1-

(22)

丙基-咪唑並[1,5-a]-吡啶並[3,2-e]-吡嗪及其藥學上可接受之鹽和衍生物。

本發明進一步係關於式(II)化合物之生理上可接受之鹽、溶劑化物及衍生物。式(II)化合物之衍生物係例如鹽胺、酯及醚。進一步，“衍生物”亦包含式(II)化合物之前藥和代謝物。

藉由令該鹼與無機或有機酸中和或令該酸與無機或有機鹼中和，可得到生理上可接受之鹽。適當之無機酸的實例係氫氯酸、硫酸、磷酸或氫溴酸，而適當之有機酸的實例係羧酸或磺酸，諸如乙酸、酒石酸、乳酸、丙酸、乙醇酸、丙二酸、順式丁烯二酸、反式丁烯二酸、丹寧酸、琥珀酸、藻朊酸、苯甲酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、檸檬酸、蘋果酸、水楊酸、3-胺基水楊酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、菸酸、異菸酸、草酸、葡萄糖酸、胺基酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸或萘-2-磺酸。適當之無機鹼的實例係氫氧化鈉、氫氧化鉀及氨，而適當之有機鹼的實例係胺，較佳地係叔胺，諸如三甲胺、三乙胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、喹啉、異喹啉、 α -皮考啉、 β -皮考啉、 γ -皮考啉、喹哪啶及嘧啶。

此外，藉由使用季銨化劑之已知方法，將含有叔胺基之衍生物轉化為對應之季銨鹽，可得到式(II)化合物之生理上可接受之鹽。適當之季銨化劑的實例係烷基鹵（諸

(23)

如甲基碘、乙基溴及正丙基氯)及芳烷基鹵(諸如苄基氯或2-苯乙基溴)。

再者,對於含有不對稱性碳原子之式(II)化合物,本發明關於D型、L型及D,L混合物以及存在超過一個不對稱性碳原子時之非對映異構型式。藉由習知之方法(例如使用光學活性酸),可將含有不對稱性碳原子且通常為消旋混合物之式(II)化合物分離為光學活性異構物。然而,起初亦可使用光學活性起始物,隨後得到對應之光學活性或非對映異構化合物的終產物。

已發現本發明之化合物具有藥理上重要之特性,其可用於治療。式(II)化合物可為單獨使用、彼此混合或與其他活性化合物併用。本發明之化合物係磷酸二酯酶10之抑制劑。因此,本發明之標的的一部係式(II)化合物及其鹽以及包含該式(II)化合物或其鹽之藥學製劑可用於治療或預防與磷酸二酯酶過度活化有關之疾病、伴隨磷酸二酯酶過度活化之疾病及/或由磷酸二酯酶過度活化所隱藏之疾病及/或抑制磷酸二酯酶10係為有益之疾病。

令人驚訝地,式(II)化合物係有效之PDE10抑制劑。

本發明之較佳體系係式(II)化合物(包括彼之鹽、溶劑化物及前藥)以及包含抑制PDE10有效量之式(II)化合物或其鹽、溶劑化物或前藥之醫藥組成物可用於治療哺乳動物(包括人)之中樞神經系統疾病。

更特定地,本發明關於神經和精神疾病之治療,該神

(24)

經和精神疾病包括但不限於（1）精神分裂症和其他精神疾病；（2）心境[情感]障礙；（3）神經官能性疾病、應激相關疾病及軀體病樣精神障礙（其包括焦慮症）；（4）進食障礙；性功能障礙（其包含過度之性本能）；（5）成人人格和行為障礙；（6）通常首先於嬰兒期、兒童期及青春期中診斷出之疾病；（7）智力發育遲緩；（8）心理發展疾病；（9）包含哺乳動物（包括人）的識別缺損徵候之疾病；及（10）人為性精神障礙。

（1）依據本發明可治療之精神分裂症和其他精神疾病的實例包括但不限於不同類型（例如妄想狂樣型、青春期中癡呆型、緊張型、未分型、殘留型及精神分裂症樣型）之持續性或發作性精神分裂症；精神分裂型疾病（諸如邊緣型、潛隱型、精神病發作前型、前驅型、假神經官能性型、假病態人格型精神分裂症及精神分裂型人格障礙）；持續性妄想性精神障礙；急性、暫時性及持續性精神疾病；誘發之妄想性精神障礙；不同類型（例如躁狂型、抑鬱型或混合型）之分裂情感性精神障礙；產後精神病及其他和未特定之非器官性精神病。

（2）依據本發明可治療之心境[情感]障礙的實例包括但不限於與雙相性情感障礙有關之躁狂發作及單獨性躁狂發作、輕躁狂、具精神病徵候之躁狂；雙相性情感障礙（其包括例如具現時輕躁狂之雙相性情感障礙及具有或不具有精神病徵候之躁狂發作）；抑鬱症，諸如單獨發作或復發性重度抑鬱症、產後發生之抑鬱症、具精神病徵候之

(25)

抑鬱症；持續性心境[情感]障礙，諸如循環精神病、心情惡劣；月經前不安症。

(3) 依據本發明可治療之屬於神經官能性疾病、應激相關疾病及軀體病樣精神障礙之疾病的實例包括但不限於恐怖性焦慮症，例如主要但非限於與精神病有關之廣場恐怖症和社會恐怖症；其他焦慮症，諸如恐懼症和一般性焦慮症；強迫型人格障礙；對嚴重應激之反應和適應失調，諸如創傷後應激性精神障礙；分離性精神障礙及其他神經官能性疾病，諸如自我感喪失-現實感喪失徵候群。

(5) 依據本發明可治療之成人人格和行為障礙的實例包括但不限於妄想狂樣型、精神分裂型、精神分裂人格障礙型、反社會型、邊緣型、戲迷症型、自愛慾型、迴避型、孤僻型、情感不穩定型、強迫性型、焦慮型及依賴型之特殊人格障礙；混合型人格障礙；習慣性和衝動性疾病（諸如拔毛髮狂、縱火狂、適應障礙性攻擊行為）；性偏好疾病。

(6) 依據本發明可治療之通常首先於嬰兒期、兒童期及青春期中診斷出之疾病的實例包括但不限於運動機能亢進症、注意力不集中之過度反應症（AD/HD）、行為紊亂；行為紊亂與情緒性障礙之混合疾病；非器官性遺尿、非器官性大便失禁；刻板型運動疾病；及其他特定行為情緒性障礙，諸如無過度反應之注意力不集中症、過度手淫、咬指甲、戳鼻及吸吮拇指；心理發展疾病，特別是兒童精神分裂型疾病和全面性精神發育障礙，諸如與Asperger氏

(26)

徵候群有關之精神病發作。

(8) 心理發展疾病的實例包括但不限於說話和語言發展障礙、學校學習技能發展障礙，諸如算術技能之特殊障礙、閱讀障礙和拼寫障礙及其他學習障礙。該等疾病主要係於嬰兒期、兒童期及青春期的被診斷出。

(9) 本文所使用之“包含識別缺損為徵候之疾病”中之“識別缺損”係指與相同一般年齡之群體的其他個體相比較，某一特定個體之一或多種識別方面（諸如記憶、智能、學習及邏輯能力）或注意力之低常功能或亞適度功能。

(10) 依據本發明可治療之包含識別缺損為徵候之疾病的實例包括但不限於主要但非限於與精神病有關之識別缺損；與年齡有關之記憶損傷、Parkinson氏疾病、Alzheimer氏疾病、多梗塞性癡呆、Lewis氏體癡呆、中風、額顳性癡呆、進行性核上性麻痺、Huntington氏疾病和HIV疾病、大腦損傷、藥物濫用及輕微識別障礙。

(11) 此外，本發明關於底神經節機能不良之運動疾病。依據本發明可治療之底神經節機能不良之運動疾病的實例包括但不限於組織張力障礙之不同亞型（諸如病竈性組織張力障礙、多重病竈性或節段性組織張力障礙及扭轉性組織張力障礙）、半球性、全身性及遲發性運動障礙（由精神病藥物所誘發）、靜坐不能及運動障礙（諸如Huntington氏疾病、Parkinson氏疾病、Lewis氏體疾病、腿不寧徵候群及PLMS）。

(12) 進一步，本發明關於與器官有關之精神障礙（

(27)

包括症狀性精神障礙)，特別是與器官有關之妄想（似精神分裂症）疾病、與癡呆、癲癇精神病及 Parkinson 氏疾病有關之早老性或老年精神病及其他與器官有關之精神病和症狀性精神病；妄想；感染性精神病；因腦部疾病、損傷及功能不良所引起之人格和行為障礙的治療。

(13) 本發明關於因精神活性化合物所引起之精神和行為障礙之治療，特別係精神疾病及因酒精、類鴉片、大麻素、古柯鹼、致幻覺劑及其他興奮劑（包括咖啡因、揮發性溶劑及其他精神活性化合物）誘發之殘留性和晚發性精神疾病之治療。

(14) 本發明進一步關於哺乳動物（包括人）之學習和記憶能力的普遍性改善。

使用有效劑量之本發明之化合物或其鹽及生理上可接受之載體、稀釋劑及／或佐劑以製造醫藥組成物。依據投藥途徑、病患之年齡和體重、欲治療之疾病的本性和嚴重程度以及類似因素，可改變活性化合物之劑量。給予之每日劑量可為一次投藥之單一劑量或次分為兩次或多次投藥之每日劑量，且一般為 0.001-2000mg。特佳之每日投藥劑量係 0.1-500mg，例如 0.1-100 mg。

適當之投藥型式係口服、非經腸、靜脈內、經皮、局部、吸入、鼻內及舌下製劑。特別適宜的是本發明之化合物的口服、非經腸（例如靜脈內或肌內）及鼻內製劑（例如乾燥粉末）或舌下製劑。使用慣用之蓋倫氏製劑型式（諸如藥片、糖衣錠、膠囊、可分散之粉末、顆粒、水溶液

(28)

、含酒精之水溶液、水性或油性懸浮液、糖漿、汁液或滴液)。

固態藥物型式可包含惰性成分和載體材料，諸如碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸鈉、乳糖、澱粉、甘露糖醇、藻朊酸鹽、明膠、瓊脂膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鋁、甲基纖維素、滑石、高分散性矽酸、矽酮油、高分子量脂肪酸（諸如硬脂酸）、明膠、瓊脂或植物或動物脂或油、或固態高分子量聚合物（諸如聚乙二醇）；若有需要，適宜口服投藥之製劑可包含額外之芳香劑及／或甜味劑。

液態藥物型式可經滅菌及／或若適當地可包含輔助劑，諸如防腐劑、安定劑、潤濕劑、滲透劑、乳化劑、敷劑、溶解劑、鹽、供調節滲透壓或緩衝用之糖或糖醇、及／或黏度調節劑。

該等添加劑之實例係酒石酸鹽和檸檬酸鹽緩衝液、乙醇及多價螯合劑（諸如乙二胺四乙酸及其非毒性鹽）。高分子量聚合物（諸如液態聚氧化乙烯、微結晶纖維素、羧基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、葡聚糖或明膠）係適用於調節黏度。固態載體材料之實例係澱粉、乳糖、甘露糖醇、甲基纖維素、滑石、高分散性矽酸、高分子量脂肪酸（諸如硬脂酸）、明膠、瓊脂、磷酸鈣、硬脂酸鎂、植物和動物脂、及固態高分子量聚合物（諸如聚乙二醇）。

用於非經腸或局部投藥之油性懸浮液可為植物性合成或半合成油，諸如於脂肪酸鏈含有8至22個碳原子之各別液態脂肪酸酯，例如十六烷酸、十二烷酸、十三烷酸、十

(29)

七 烷 酸 、 十 八 烷 酸 、 二 十 烷 酸 、 十 四 烷 酸 、 二 十 二 烷 酸 、 十 五 烷 酸 、 亞 油 酸 、 反 油 酸 、 巴 西 烯 酸 、 芥 酸 或 油 酸 係 經 具 有 1 至 6 個 碳 原 子 之 一 元 至 三 元 醇 (諸 如 甲 醇 、 乙 醇 、 丙 醇 、 丁 醇 、 戊 醇 或 彼 等 之 異 構 物 、 乙 二 醇 或 丙 三 醇) 酯 化 。 該 等 脂 肪 酸 酯 之 實 例 特 別 係 可 購 得 之 Miglyols (即 中 度 鏈 甘 油 三 酸 酯) 、 十 四 烷 酸 異 丙 酯 、 十 六 烷 酸 異 丙 酯 、 十 八 烷 酸 異 丙 酯 、 6- 癸 酸 聚 乙 二 醇 酯 、 飽 和 脂 肪 醇 之 辛 酸 / 癸 酸 酯 、 聚 氧 化 乙 二 醇 三 油 酸 酯 、 油 酸 乙 酯 、 含 蠟 脂 肪 酸 酯 (諸 如 合 成 之 鴨 尾 腺 脂) 、 椰 子 脂 肪 酸 異 丙 酯 、 油 酸 油 酯 、 油 酸 癸 酯 、 乳 酸 乙 酯 、 酞 酸 二 丁 酯 、 己 二 酸 二 異 丙 酯 及 多 元 脂 肪 酸 酯 。 不 同 黏 度 之 矽 酮 油 、 或 脂 肪 醇 (諸 如 異 十 三 烷 醇 、 2- 辛 基 十 二 烷 醇 、 十 六 烷 基 十 八 烷 醯 醇 或 油 醇) 、 或 脂 肪 酸 (諸 如 油 酸) 亦 係 適 當 的 。 進 一 步 , 可 使 用 植 物 油 (諸 如 蓖 麻 油 、 杏 仁 油 、 橄 欖 油 、 芝 麻 油 、 棉 子 油 、 花 生 油 或 大 豆 油) 。

適 當 之 溶 劑 、 膠 凝 劑 及 溶 解 劑 係 水 或 與 水 互 溶 之 溶 劑 。 適 當 材 料 之 實 例 係 醇 (諸 如 乙 醇 或 異 丙 醇 、 苄 醇 、 2- 辛 基 十 二 烷 醇 及 聚 乙 二 醇) 、 酞 酸 酯 、 己 二 酸 酯 、 丙 二 醇 、 丙 三 醇 、 二 或 三 丙 二 醇 、 蠟 、 甲 基 溶 纖 劑 、 溶 纖 劑 、 酯 、 嗎 啉 、 二 噁 烷 、 二 甲 亞 砷 、 二 甲 基 甲 醯 胺 、 四 氫 呋 喃 、 環 己 酮 等 。

可 溶 解 於 水 或 有 機 溶 劑 中 或 可 於 水 或 有 機 溶 劑 中 膨 脹 之 纖 維 素 醚 (諸 如 羥 基 丙 基 甲 基 纖 維 素 、 甲 基 纖 維 素 或 乙 基 纖 維 素 、 或 可 溶 解 之 澱 粉) 可 作 為 膜 形 成 劑 。

(30)

膠凝劑和膜形成劑之混合物亦係完全可能的。對此，特別係使用離子性大分子，諸如羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸及彼等之鹽、支鏈澱粉半乙醇酸鈉、藻朊酸或丙二醇藻朊酸鈉、阿拉伯樹膠、黃原膠、瓊脂膠或鹿角膠。可使用下述之材料以作為額外之調製助劑：丙三醇、不同黏度之石蠟、三乙醇胺、膠原、尿囊素及苯基苯並咪唑磺酸（*novantisolic acid*）。為進行調製，亦可能需要使用界面活性劑、乳化劑或濕潤劑，例如十二烷基硫酸鈉、脂肪醇醚硫酸酯、N-十二烷基- β -亞胺基二丙酸二鈉、聚乙氧化蓖麻油或山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單十八烷酸酯、聚山梨酸酯（例如 *Tween*）、十六烷醇、卵磷脂、丙三醇單十八烷酸酯、聚氧化乙烯十八烷酸酯、烷基酚聚乙二醇醚、十六烷基三甲基氯化銨或單/二烷基聚乙二醇醚正磷酸單乙醇胺鹽。同樣地為製備所欲之調製劑，可使用安定劑（諸如蒙脫土或膠態矽酸）以安定乳液或防止活性物質裂解、或諸如抗氧化劑（例如生育酚或丁基羥基苯甲醚）或防腐劑（諸如對羥基苯甲酸酯）。

非經腸投藥之製劑可為各別分開之劑量單位型式，諸如安瓿或小瓶。適宜的係使用活性化合物之溶液（較佳地係水溶液且特別地係等張溶液）及懸浮液。該等注射型式可製備成可立即使用之製劑，或僅於使用前製備該等注射型式（即藉由混合活性化合物（例如冷凍乾燥體，其中適當地含有其他固體載體材料）與所欲之溶劑或懸浮劑）。

鼻內製劑可為水或油溶液或水性或油性懸浮液。鼻內

(31)

製劑亦可呈冷凍乾燥體，且於使用前利用適當之溶劑或懸浮劑以製備該鼻內製劑。

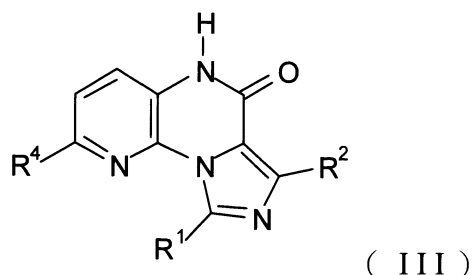
吸入製劑可呈粉末、溶液或懸浮液。適宜地，吸入製劑係呈粉末之型式，例如活性成分與適當之調製助劑（諸如乳糖）的混合物。

該等製劑係於慣用之抗菌和無菌條件下進行製備、分裝及密封。

如前所述，可一併投服本發明之化合物與其他活性劑（例如可用於治療中樞神經系統疾病之治療活性化合物）以進行組合治療。該等其他化合物可為PDE10抑制劑或所具活性係非基於抑制PDE10之化合物（諸如多巴胺D2受體調節劑或NMDA調節劑）。

對組合治療，該等活性成分可調製成於單一劑型中含有數種活性成分之組成物及／或於個別劑型中含有各別活性成分之套組。組合治療所使用之活性成分可經共同投服或各別投服。

合成式（II）化合物係較佳地起始自式（III）之咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪酮：

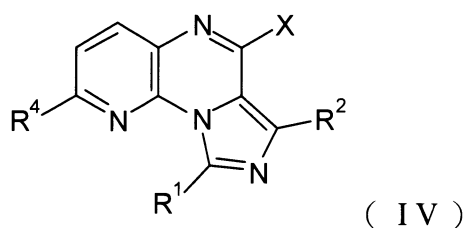


(32)

其中 R^1 、 R^2 及 R^4 係如上述者。

式 (III) 化合物之製備係已描述於例如 WO 00/43392、WO 01/68097 及 D. Norris et al. 之文獻 (Tetrahedron Letters 42 (2001), 4297-4299) 中。

依據自該文獻所習知且 WO 99/45009 業已使用之標準方法，利用鹵化反應劑 (如 $POCl_3$ 、 PCl_3 、 PCl_5 、 $SOCl_2$ 、 $POBr_3$ 、 PBr_3 或 PBr_5) 鹵化式 (III) 化合物以生成例如式 (IV) 之 4-氯或 4-溴-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪：



其中 X 係 Cl 或 Br 且 R^1 、 R^2 及 R^4 係如上述所定義者。

較佳地係令式 (IV) 之中間產物與醇或硫醇 (HOR^6 、 HOR^7 、 HSR^6 或 HSR^7) 反應以製備對應之式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係選自上述之 OR^6 、 SR^6 、 OR^7 或 SR^7)。

【實施方式】

中間產物 A1：4-氯-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

混合 8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪-4-酮 (16 g) 和 $POCl_3$ (120 ml) 並

(33)

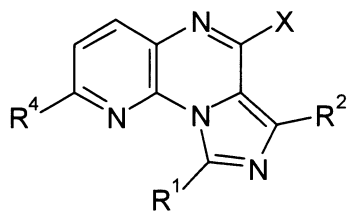
加熱至迴流狀態達8小時。經冷卻至室溫後，令反應混合物經碎冰/水（1200 ml）處理並攪拌1小時。利用二氯甲烷（2×300 ml）萃取產物。利用水（2×300 ml）沖洗結合之有機層並經乾燥（ Na_2SO_4 ）。減壓下除去溶劑。

產率：14.5 g

m.p.：121-123 °C

依據此方法可製備許多其他之式（IV）中間產物A。
某些實例係如下所示：

(34)



(IV)

中間產物	X	R ¹	R ²	R ⁴	m.p.[°C]
A1	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	121-123
A2	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	148-150
A3	-Cl	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	176-178
A4	-Cl	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	211-213
A5	-Cl	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-OCH ₃	115-117
A6	-Cl	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-OCH ₃	110.5-113
A7	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-153
A8	-Cl	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	130
A9	-Cl	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	240-242
A10	-Cl	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-OCH ₃	256-258
A11	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-H	117-120
A12	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	138-140
A13	-Cl	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	153-155
A14	-Cl	-CH(CH ₃) ₂	-H	-OCH ₃	162-164
A15	-Cl	-CH ₃	-H	-OCH ₃	225-228
A16	-Cl	-H	-H	-H	222-225
A17	-Cl	-H	-C ₆ H ₅	-OCH ₃	168-171
A18	-Cl	-H	-CH ₃	-OCH ₃	185-187
A19	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	99-101
A20	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	145-150
A21	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		
A22	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		283-285
A23	-Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃		138-141
A24	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃		134-136

(35)

中間產物 A25：4-氯-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪-8-醇

令 4-氯-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪（中間產物 A1，2 g）懸浮於二氯甲烷（50 ml）中。於 0 至 5℃ 下，逐滴加入三溴化硼（3 ml），隨後於 0 至 5℃ 下攪拌 1 小時，再於室溫下攪拌 4 小時，並隔夜靜置。將反應混合物緩慢加入至碳酸鉀（10 g）之水（100 ml）溶液中。經攪拌及一定 pH>7（加入 10% 碳酸鉀溶液）下，過濾沉澱物並經水沖洗。

產率：1.87 g

m.p.: 227-234℃（乙醇）

依據此方法可製備其他之式（IV）中間產物 A。經 6 小時加熱至迴流狀態，得到 X=Br 之實例。某些實例係如下所示：

中間產物	X	R ¹	R ²	R ⁴	m.p. [°C]
A25	-Cl	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OH	227-234
A26	-Br	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OH	> 360℃ (x HBr)
A27	-Br	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-OH	212-216

中間產物 A28：4-氯-8-二氟甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令 4-氯-3-甲基-1-丙基-9H-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪-8-醇（中間產物 A25，5.51 g，0.02 莫耳）和氫氧化鈉（2 g，0.05 莫耳）溶解於二甲基甲醯胺

(36)

(20 ml) 中。經攪拌 10 分鐘後，逐滴加入氯二氟乙酸 (2.53 ml ; 0.03 莫耳)。於浴溫 150℃ 及攪拌下，加熱該混合物 5 小時。經冷卻後，利用乙酸乙酯 (200ml , 300ml) 萃取產物，利用水 (2×100ml) 沖洗結合之有機相，將該有機相置於硫酸鈉上乾燥，經過濾並蒸發至乾燥狀態。

藉由製備性層析 (矽膠，二氯甲烷 / 甲醇 = 9/1, v/v) 分離所得之 3 個烷基化產物之殘餘物。

產率 : 1.21 g

m.p. : 95-98℃

實施例 1 : 4,8-二甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

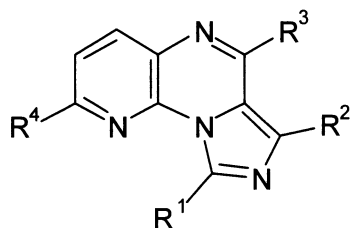
令中間產物 A1 (1.5 g) 溶解於甲醇 (15 ml) 和二氯甲烷 (15 ml) 之混合液中。加入 KOH 固體 (1 g)。加熱該混合物至迴流狀態達 7 小時。室溫下加入水 (30 ml)。分離有機層。利用二氯甲烷 (20 ml) 萃取水層。利用水 (2×20 ml) 沖洗合一之有機層。完全除去溶劑。藉由 LC 純化殘餘物。

產率 : 1.2 g

m.p. : 112-115℃

利用如上述實施例 1 所述之相同合成途徑和反應條件，製備下述之實施例：

(37)



實施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. [°C]
1	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	112-115
2	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	113-116
3	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	155-157
4	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	184-186
5	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	152-154
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	80-81
7	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OC ₃ H ₇	-OCH ₃	78-81
8	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	76-78
9	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	78-80
10	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	227-229
11	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	193-195
12	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	149-151
13	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	158-160
14	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	157-160
15	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	163-165
16	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	147-149
17	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	133-135
18	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	129-132
19	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	115-118
20	-H	-CH ₃		-OCH ₃	111-114

(38)

21	-C ₃ H ₇	-CH ₃		-OCH ₃	87-89
22	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	75-78
23	-CH ₃	-CH ₃		-OCH ₃	83-85
24	-C ₂ H ₅	-CH ₃		-OCH ₃	173-175
25	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	156-159
26	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	112-115
27	-CH ₃	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	140-144
28	-H	-CH ₃	-SCH ₃	-OCH ₃	185-187

適宜地藉由令式 (IV) 之中間產物與 Grignard 反應試劑乙氧羰基-二氟甲基氯化鎂反應，隨後經氰化物鹽（例如 KCN）取代，製備式 (II) 化合物（其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R³ 係 -CN）。

實施例 29：4-氰基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

將中間產物 A1（3 g）加入至乙氧羰基-二氟甲基氯化鎂（32 g）之四氫呋喃（THF，100 ml）溶液中。攪拌該混合物並加熱至迴流狀態達 10 小時。隨後除去溶劑並加入 N,N-二甲基甲醯胺（15 ml）和 KCN（2 g）。加熱該反應混合物至迴流狀態達 5 小時。隨後加入甲苯（100 ml）。利用水（3×50 ml）沖洗有機層。除去溶劑並藉由製備性 HPLC 進行純化。

產率：0.2 g

(39)

m.p. : 178-180 °C

利用如上述實施例 29 所述之相同方法和反應條件，亦合成實施例 30。

實施例 30：4-氰基-8-甲氧基-3-甲基-1-乙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

產率：0.14 g

m.p. : 171-178 °C

藉由令式 (IV) 之中間產物與疊氮化物鹽（例如 NaN_3 ）反應，製備式 (II) 化合物（其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係 $-\text{N}_3$ ）。

實施例 31：4-疊氮基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

將中間產物 A1 (1.5 g) 攪入 N,N-二甲基甲醯胺 (10 ml) 中。室溫下加入 NaN_3 (1 g)。加熱混合物至 60 °C 並攪拌 5 小時。加入甲苯 (100 ml)。分離有機層並經水 (3 × 30 ml) 沖洗。除去溶劑 (90 ml)。沉澱反應產物。自甲苯中結晶析出以純化粗產物。

產率：1.2 g

m.p. : > 205 °C (分解)

(40)

藉由氧化式 (II) 化合物 (其中 R^3 係 $-SR^6$)，製備對應之式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係 $(SO)R^6$ 或 $(SO_2)R^6$ ，其中 R^6 係如上述所定義者)。

實施例 32：8-甲氧基-3-甲基-4-甲基亞磺醯基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

和

實施例 33：8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令 8-甲氧基-3-甲基-4-甲硫基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪 (實施例 26, 0.7 g) 溶解於二氯甲烷 (40 ml) 中。於 0 至 5℃ 下小部分地加入 3-氯過氧苯甲酸 (0.8 g)。室溫下攪拌該混合物 2 小時。先後利用飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (2×30 ml) 和水 (2×30 ml) 沖洗該混合物。自分離之有機層中除去溶劑。藉由製備性 HPLC 分離實施例 32 和實施例 33 之粗混合物。

實施例 32：

產率：0.2 g

m.p.：144-147℃

實施例 33：

(41)

產率：0.25 g

m.p.：42-46 °C

利用如上述實施例31所述之相同合成途徑和反應條件，製備實施例34。

實施例34：1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基亞磺醯基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

產率：0.23 g

m.p.：189-192 °C

適宜地藉由氫化（例如於觸媒（諸如鈀）之存在下藉由氫進行氫化）式（IV）之中間產物，製備式（II）化合物（其中m和n係0，A與N之間的鍵結係雙鍵且R³係氫）。

實施例35：8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令中間產物A1（2 g）懸浮於乙醇（50 ml）中。加入三乙胺（1 ml）和鈀觸媒（1 g）。使用壓熱器作為反應容器。壓入氫至壓力達到20巴（bar）。於30 °C下攪拌該混合物4小時。經過濾後除去溶劑。令粗產物溶解於二氯甲烷（100 ml）中。令該溶液經水（50 ml）沖洗。除去溶劑以分離純產物。

產率：1.3 g

(42)

m.p. : 134-135 °C

利用如上述實施例 35 所述之相同方法和反應條件，亦合成實施例 36。

實施例 36：1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

產率：1.0 g

m.p. : 159-162 °C

適宜地藉由令式 (IV) 之中間產物與烷基-、烯基-或炔基有機金屬反應試劑（例如乙基溴化鎂）反應，製備對應之式 (II) 化合物（其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R³ 係上述之 R⁶）。

實施例 37：4-乙基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

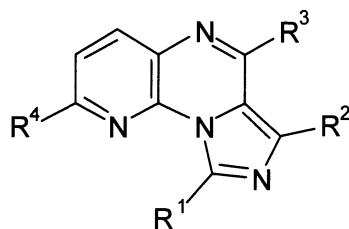
令中間產物 A1 (7 g) 懸浮於四氫呋喃 (150 ml) 中。加入乙基溴化鎂之四氫呋喃溶液 (3 M, 30 ml)。室溫下攪拌該混合物 4 小時。經過濾後除去溶劑。藉由製備性 HPLC 純化粗產物。

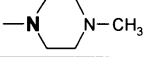
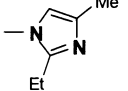
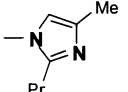
產率：5.1 g

m.p. : 78-81 °C

(43)

利用如上述實施例 37 所述之相同合成途徑和反應條件，製備下述之化合物。



實施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p. [°C]
37	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-OCH ₃	78-81
38	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	91-93
39	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	171-175 (x HCl)
40	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	106-109
41	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	157-161
42	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	145-147
43	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	70-71
44	-C ₆ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	149-152
45	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	73-75
46	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	121.5-123
47	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	189-192
48	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	210-218 (x 2 HCl)
49	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	220-222
50	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	235-238
51	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	104-107
52	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-H	92-95
53	-C ₃ H ₇	H	-CH ₃	-OCH ₃	124-126
54	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃	-OCHF ₂	126-130
55	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		98-101
56	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		146-149
57	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		73-75
58	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-CH ₃		105-107

(44)

於合成上述之中間產物 A28 期間，得到含有 $R^3=CH_3$ 之類似化合物。藉由製備性層析以分離所得之 3 個烷基化產物，產生實施例 59 之化合物。

實施例 59：4-二氟甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪-8-醇

產率：0.81 g

m.p.：292-297°C

藉由例如與 3-氯過氧苯甲酸之氧化反應，自式 (II) 化合物（其中 m 和 n 係 0 且 A 與 N 之間的鍵結係雙鍵）合成式 (II) 化合物（其中 m 係 0，n 係 1 且 A 與 N 之間的鍵結係雙鍵）。

實施例 60：8-甲氧基-3-甲基-5-側氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令 8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪（實施例 35，6 g）溶解於二氯甲烷（300 ml）中。於 30 分鐘小部分地加入 3-氯過氧苯甲酸（12 g）之乙酸（40 ml）溶液。室溫下攪拌該反應混合物 16 小時。隨後令該溶液經飽和 $NaHCO_3$ 溶液（2×50 ml）和水（50 ml）沖洗。除去溶劑。藉由製備性 HPLC 純化粗產物。

產率：1.5 g

m.p.：228-232°C

(45)

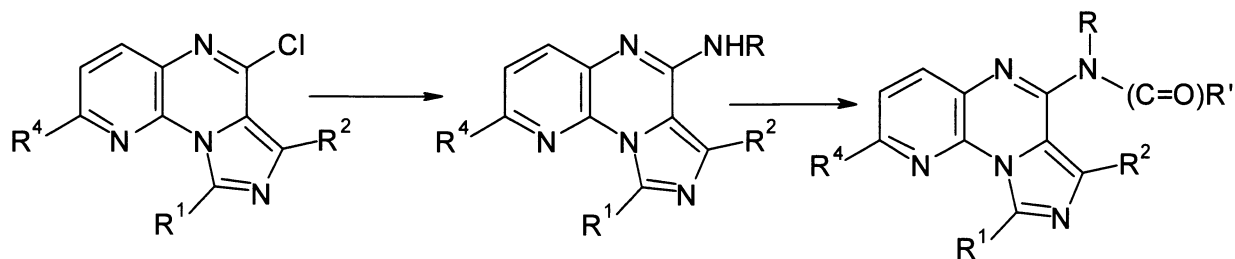
利用如上述實施例 37 所述之相同合成途徑和反應條件，合成實施例 42。

實施例 61：3,4-二甲基-8-甲氧基-5-側氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

產率：1.4 g

m.p.：154-157°C

適宜地藉由令式 (IV) 之中間產物與 NH_3 或烷基胺（例如 C_{1-5} 烷基胺）反應以生成對應之 4-胺基衍生物（依據 WO 99/45009 所描述之方法），製備式 (II) 化合物（其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係 $\text{NH}(\text{CO})\text{OR}^6$ 、 $\text{N}((\text{CO})\text{OR}^6)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)((\text{CO})\text{OR}^6)$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^6$ 、 $\text{NR}^6(\text{CO})\text{NH}_2$ 或 $\text{NR}^6(\text{CO})\text{NHR}^6$ ）。令該等 4-胺基衍生物（中間產物 B）與適當之反應試劑（諸如氯甲酸酯或醯胺）反應以製備終產物。



中間產物 B

中間產物 B1：4-胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

(46)

於壓熱器中混合中間產物 A1 (10 g) 和 NH_3 水溶液 (32 % , 200 ml) 並加熱至 130°C 達 8 小時。令反應混合物經水 (200 ml) 稀釋。分離經沉澱之反應產物，經水和二氯甲烷沖洗並經減壓下乾燥。

產率：8.5 g

m.p. : $219-221^\circ\text{C}$

實施例 62：8-甲氧基-4-甲氧羰基胺基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

攪拌該中間產物 B1 (1.4 g) 及二氯甲烷 (20 ml) 、甲醇 (5 ml) 及三乙胺 (1 ml) 。於 0°C 下緩慢加入氯甲酸甲酯 (0.6 g) 之二氯甲烷 (10 ml) 溶液。於 0°C 下攪拌該混合物 2 小時。隨後加熱該溶液至迴流狀態達 10 小時。令該溶液經飽和 NaHCO_3 溶液 (30 ml) 和水 (30 ml) 沖洗。除去溶劑。藉由製備性 HPLC 純化粗產物。

產率：0.22 g

m.p. : $137-138^\circ\text{C}$

利用如上述實施例 62 所述之相同合成途徑和反應條件，製備下述之實施例。

實施例 63：4-乙氧羰基胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

產率：0.3 g

(47)

m.p. : 122-124 °C

實施例 64 : 4- (N,N-雙 - 甲 氧 羰 基) 胺 基 -8- 甲 氧 基 -3- 甲
基 -1- 丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-e] 吡 嗪

產 率 : 0.45 g

m.p. : 137-138 °C

實施例 65 : 8- 甲 氧 基 -4- (甲 氧 羰 基 -甲 基 -胺 基) -3- 甲 基 -
1- 丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-e] 吡 嗪

產 率 : 0.04 g

m.p. : 105-109 °C

實施例 66 : 8- 甲 氧 基 -3- 甲 基 -4- (3- 甲 基 -脲 基) -1- 丙 基 -
咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-e] 吡 嗪

於迴流下令中間產物 B1 (543 mg) 和 N,N'- 碳 醯 二
咪 唑 (960 mg) 與 四 氫 呋 喃 (20 ml) 攪 拌 3 小 時 。 室 溫 下
緩 慢 加 入 40 % 甲 胺 溶 液 (3 ml) 。 加 熱 該 溶 液 至 迴 流 狀 態
達 30 分 鐘 。 經 減 壓 下 除 去 溶 劑 後 , 利 用 二 氯 甲 烷 (50 ml
) 和 水 (2×25 ml) 萃 取 殘 餘 物 。 移 除 有 機 層 。 藉 由 製 備
性 HPLC 純 化 粗 產 物 。

產 率 : 0.4 g

m.p. : 178-181 °C

利用如上述實施例 66 所述之相同合成途徑和反應條件

(48)

，製備下述之實施例。

實施例 67：8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4-脲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

產率：0.5 g

m.p.：185-187°C

實施例 68：8-甲氧基-3-甲基-4-(3-異丙基-脲基)-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

產率：0.3 g

m.p.：165-166°C

依據 WO 99/45009 所描述之方法，適宜地藉由令式 (IV) 之中間產物與 NH_3 或烷基胺（例如 C_{1-5} 烷基胺）反應以生成對應之 4-胺基衍生物，製備式 (II) 化合物（其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係 $\text{NH-SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^6)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)(\text{SO}_2\text{R}^6)$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^7)_2$ 或 $\text{N}(\text{R}^8)\text{SO}_2\text{R}^7$ ，其中 R^6 、 R^7 及 R^8 係如上述所定義者）。令該等 4-胺基衍生物（中間產物 B）與磺醯氯或酞反應以生成最終之磺醯胺。

實施例 69：8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令該中間產物 B1 (10 g) 與甲苯 (350 ml) 和甲磺酸

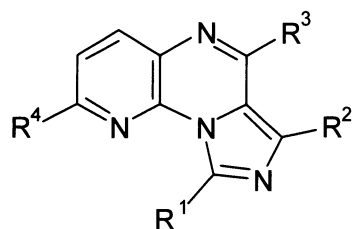
(49)

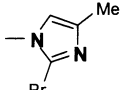
酐 (14 g) 混合。加熱該混合物至迴流狀態達 1 小時。隨後於 70°C 下加入三乙胺 (16 ml)。攪拌該混合物 1 小時。加入水 (100 ml)。令產物沉澱。經過濾後，令該產物經水 (3×80 ml) 和甲苯 (3×80 ml) 沖洗。令產物自甲苯中結晶析出。

產率： 9 g

m.p.： 243-246 °C

利用如上述實施例 46 所述之相同合成途徑和反應條件，製備下述之實施例。



實施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m.p.[°C]
69	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	243-246
70	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N(SO ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	198-200
71	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ C ₂ H ₅	-OCH ₃	189-190
72	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	270-271
73	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CF ₃	-OCH ₃	213-216
74	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ C ₃ H ₇	-OCH ₃	203-206
75	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH(CH ₃) ₂	-OCH ₃	235-238
76	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)	-OCH ₃	229-232
77	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-N[SO ₂ (C ₆ H ₄ -4-CH ₃)] ₂	-OCH ₃	206-209
78	-(CH ₂) ₂ CF ₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-253
79	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	134-136
80	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	199-202
81	-C ₆ H ₅	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	217-220
82	-C ₆ H ₄ (2-Cl)	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	246-251
83	-C ₆ H ₄ (4-F)	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃	-OCH ₃	250-256
84	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-NHSO ₂ CH ₃		224-225

(50)

實施例 85：3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪-8-醇氫溴化物

令 8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪（實施例 69, 3 g）懸浮於二氯甲烷（150 ml）中。於 0 至 5℃ 下逐滴加入三溴化硼（3.3 g），隨後於 0 至 5℃ 下攪拌 30 分鐘，於室溫下攪拌 30 分鐘且再於 30℃ 下攪拌 2 小時。將該反應混合物緩慢加入至碳酸鈉（10 g）之水（100 ml）溶液中。經攪拌及於一定 pH>7（加入 10% 碳酸鉀溶液）下，過濾沉澱物，經水沖洗、乾燥及自乙醇中再結晶析出。

產率：0.5 g

m.p.：302-306℃

實施例 86：3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪-8-醇

依據實施例 85 之方法但無需於 30℃ 下攪拌 2 小時，可製備實施例 86。

產率：0.5 g

m.p.：295-297℃

實施例 87：8-二氟甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令 3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並

(51)

[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪-8-醇（實施例86，4.98 g）和氫氧化鈉（1.6 g）溶解於二甲基甲醯胺（20 ml）中。經攪拌10分鐘後，逐滴加入氯二氟乙酸（1.85 ml）。於150℃浴溫且於攪拌下加熱該混合物5小時。經冷卻後，利用乙酸乙酯（200 ml，300 ml）萃取該產物，利用水（2×100 ml）沖洗結合之有機相，將該有機相置於硫酸鈉上乾燥，經過濾並經蒸發至乾燥狀態。

藉由製備性層析（矽膠，二氯甲烷/甲醇=9/1，v/v）以分離所得之殘餘物。

產率：0.66 g

m.p.：210-214℃

實施例88：8-環丙基甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪-8-醇（實施例86，0.83 g）溶解於二甲基甲醯胺（20 ml）中。先加入碳酸鉍（1.14 g），隨後再逐滴加入環丙基溴（0.44 ml）。令該混合物於60℃下加熱1小時，隨後於130℃浴溫且於攪拌下加熱3小時。經冷卻後，先後利用乙酸乙酯（2×50 ml）和水（2×50 ml）萃取該產物，將有機相置於硫酸鈉上乾燥，經過濾並經蒸發至乾燥狀態。

藉由製備性層析（矽膠，二氯甲烷/甲醇=95/5，v/v）以分離所得之殘餘物。

(52)

產率：0.26 g

m.p.：212-216°C

藉由利用氫且例如於觸媒（諸如鈀）之存在下，還原式（IV）之中間產物以製備式（II）化合物（其中 m 係 1， n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係單鍵且 R^5 係氫）。

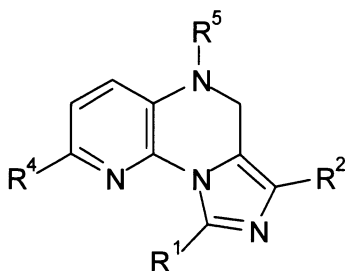
實施例 89：3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令該中間產物 A12（6 g）懸浮於乙醇（200 ml）中。加入三乙胺（3 ml）和鈀觸媒（3 g）。使用壓熱器作為反應容器。壓入氫達至壓力為 20 巴（bar）。於 70°C 下攪拌該混合物 4 小時。經過濾後除去溶劑。令粗產物溶解於二氯甲烷（100 ml）中。令該溶液經水（50 ml）沖洗。除去溶劑以分離純產物。

產率：4.5 g

m.p.：169-172°C

利用如上述實施例 89 所述之相同合成途徑和反應條件，製備下述之實施例。



(53)

實施例	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	m.p.[°C]
89	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-H	-H	169-172
90	-C ₃ H ₇	-H	-OCH ₃	-H	45-49
91	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H	157-160
92	-C ₃ H ₇	-CH ₃	-OCH ₃	-H x HCl	228-231
93	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-OCH ₃	-H	139-142

於例如 Raney 鎳和氫存在下，藉由令式 (II) 化合物
(其中 m 係 1，n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係單鍵且 R⁵ 係 氫)

與 C₁₋₅ 烷基醛反應，製備式 (II) 化合物 (其中 m 係 1，n
係 0，A 與 N 之間的鍵結係單鍵且 R⁵ 係 -C₁₋₅ 烷基) 。

實施例 94：3,5-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

令 8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑
並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪 (實施例 91，1 g) 懸浮於甲
醇 (70 ml) 中。加入甲醇 (1 ml) 和 Raney 鎳 (0.5 g) 。
使用壓熱器作為反應容器。壓入氫達至壓力為 20 巴 (bar
)。於 45℃ 下攪拌該混合物 8 小時。經過濾後，蒸發除去
溶劑。

產率：0.97 g

m.p.：113-116℃

藉由令式 (II) 化合物 (其中 m 係 1，n 係 0，A 與 N 之

(54)

間的鍵結係單鍵且 R^5 係氫) 與烷基醯基氯或醛反應, 製備式 (II) 化合物 (其中 m 係 1, n 係 0, A 與 N 之間的鍵結係單鍵且 R^5 係 $-(C=O)-C_{1-5}$ 烷基)。

實施例 95: 5-乙醯基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪

令 8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4,5-二氫-咪唑並 [1,5-a] 吡啶並 [3,2-e] 吡嗪 (實施例 91, 1 g) 懸浮於二氯甲烷 (25 ml) 中。加入三乙胺 (0.8 g)。於 0°C 下加入乙醯氯 (0.4 g) 之二氯甲烷 (5 ml) 溶液。室溫下攪拌該混合物 2 小時。加入水 (25 ml)。分離有機層。蒸發除去溶劑。

產率: 1 g

m.p.: 114-116°C

較佳化合物 (實施例 38/39) 之合成係描述於包括所有步驟之下述反應流程中:

步驟 1: 6-甲氧基-2-(4-甲基-2-丙基-咪唑-1-基)-3-硝基-吡啶

於 5°C 之反應溫度下, 將 2-氯-6-甲氧基-3-硝基-吡啶 (38.0 g) 少量地加入至 KOH (固體, 20.0 g)、4-甲基-2-丙基咪唑 (25.8 g) 及二甲基甲醯胺 (130 ml) 所製備之懸浮液中。室溫下攪拌該反應混合物 75 分鐘。

(55)

隨後將該反應混合物倒入至水（600 ml）中。進一步攪拌該混合物1小時。期間沉澱所欲之產物。藉由過濾以收集所生成之固體，經水（100 ml）沖洗3次並於真空乾燥箱（40℃）中加以乾燥。

產率：40 g

m.p.：96-103℃

步驟2：3-胺基-6-甲氧基-2-（4-甲基-2-丙基-咪唑-1-基）-吡啶

將鈀/木炭（4 g）加入至6-甲氧基-2-（4-甲基-2-丙基-咪唑-1-基）-3-硝基-吡啶（138.2 g）和乙醇（900 ml）所製備之溶液中。加熱該反應混合物至40℃並隨後於壓力（10至15巴）下經氫化。室溫下過濾除去觸媒並蒸發濾液。將甲基特丁醚（MTBE，150 ml）加入至該固體殘餘物中。經攪拌30分鐘後，藉由過濾以收集產物，經MTBE（50 ml）沖洗2次並於真空乾燥箱（40℃）中加以乾燥。

產率：100 g

m.p.：124-128℃

步驟3：8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]-吡啶並[3,2-e]-吡嗪酮

加熱3-胺基-6-甲氧基-2-（4-甲基-2-丙基-咪唑-1-基）-吡啶（20 g）和脲（60 g）之混合物

(56)

達至 160℃。攪拌該反應混合物 2 小時。隨後加入冰醋酸 (10 ml)。持續攪拌 6 小時。令該反應混合物冷卻。於 70℃ 之溫度下加入水 (300 ml) 並於 50℃ 下攪拌該混合物 1 小時。過濾該溫熱混合物，經水 (50 ml) 沖洗 2 次並於乾燥箱中加以乾燥。

產率：20.5 g

m.p.：297-300℃

步驟 4：4-氯-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]-吡啶並[3,2-e]-吡嗪

加熱 8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]-吡啶並[3,2-e]-吡嗪酮 (27 g) 和磷醯氯 (225 ml) 之混合物至迴流狀態達 8 小時。對經冷卻之混合物，加入甲苯 (250 ml)，隨後蒸餾除去液體 (350 ml)。隨後利用甲苯 (150 ml) 進行相同之步驟，但蒸餾除去液體 (250 ml)。室溫下令該反應混合物冷卻並隨後倒入至冰 (500 g) / 水 (500 ml) 混合物中。經 30 分鐘後，利用二氯甲烷 (250 ml) 萃取該混合物 2 次。令該二氯甲烷層先經水 (500 ml) 沖洗、再經 3% 碳酸鈉水溶液沖洗且最後經水 (500 ml) 沖洗。令該有機層經硫酸鈉乾燥。經除去該硫酸鈉並蒸發二氯甲烷後，令粗產物於真空乾燥箱 (40℃) 中乾燥。

產率：26.5 g

m.p.：119-123℃

(57)

步驟 5：3,4-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]-吡啶並[3,2-e]-吡嗪（實施例 38）

將甲基溴化鎂（3M 二乙醚溶液，80 ml）逐滴（經 2 小時）加入至 4-氯-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]-吡啶並[3,2-e]-吡嗪（中間產物 3，20 g）和四氫呋喃（400 ml）所製備之溶液中。室溫下攪拌該反應混合物 6 小時。隨後將該混合物倒入至含有冰（100 g）和氯化銨（10 g）之水（300 g）的混合物中。利用二氯甲烷（300 ml）萃取該混合物 4 次。分離有機層並經硫酸鈉乾燥。經除去該硫酸鈉並蒸發二氯甲烷後，殘留微黃色-橙色粗產物。於二乙醚（150 ml）中攪拌該殘餘物。經 1 小時後，過濾產物並於乾燥箱中乾燥。

產率係 11.9 g 之粗產物（內容物 > 95 %）。

將溶解於水（100 ml）中之氫氯酸（2.5 當量）加入至該粗產物（0.05 莫耳）和二氯甲烷（100 ml）之溶液中。劇烈攪拌該混合物。分離該二氯甲烷層並隨後利用二氯甲烷（100 ml）萃取水層 6 次。將碳酸鈉（15 g）加入至該有機層中。經過濾固體沉澱物並蒸發二氯甲烷後，殘留微黃色結晶。

產率：18.6 g

m.p.：91-92.5 °C

步驟 6：3,4-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]-吡啶

(58)

並 [3,2-e]-吡嗪氫化物（實施例 39）

將溶解於水（100 ml）中之氫氯酸（2.5當量）加入至純 3,4-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-咪唑並-[1,5-a]-吡啶並 [3,2-e]-吡嗪（13.52 g）和二氯甲烷（100 ml）之溶液中。劇烈攪拌該混合物。分離該二氯甲烷層並隨後利用二氯甲烷（100 ml）萃取水層 6 次。經蒸發二氯甲烷後，殘留微黃色結晶。（產率 85%；微黃色結晶；m.p.：171-175℃）。

產率：13.05 g

m.p.：171-175℃

令人驚訝地，式（II）化合物係有效之 PDE10 抑制劑。若某物顯現低於 10 μM （較佳地低於 1 μM ）之 IC_{50} 值，則該物被視為能有效地抑制 PDE10。

PDE10 之製備及特性界定

分別於大鼠、豬及天竺鼠之紋狀體的製備物中測定磷酸二酯酶同功酶 10（PDE10）之活性。收集分別得自於雄性 Wistar 大鼠（180-200 g）、雄性雜交豬（150 kg）及雄性天竺鼠（CRL（HA），500 g）之紋狀體並冷凍於 -70℃ 下。

於所製備之腦區中，放大含有 PDE10 酶催化功能部位之基因片段並加以定序。依據 Rneasy 套組（Qiagen；Hilden；德國）之指示說明，分離不同動物之冷凍紋狀體

(59)

的 RNA 並利用寡引子 (Oligo-Primer ; 供有為 RT-PCR 之第 1 股 cDNA 合成酶套組) (Roche ; Mannheim ; 德國) 將該 RNA 轉錄為 cDNA 。利用該等 cDNA 為 PCR 反應之模板以放大 PDE10 酶催化功能部位。使用 Taq 聚合酶 (Promega ; Mannheim ; 德國) 進行 PCR 反應。因此，藉由 TA 選殖可直接將放大產物選殖至載體 pCR2.1 (Invitrogen ; Karlsruhe ; 德國) 中。令大腸桿菌 (XL-2) 細胞經該選殖載體轉形，該選殖載體於該細胞內複製並經製備，隨後測定所包括之豬和天竺鼠之基因序列。

PCR 反應係使用下述之引子：

P1: tgcattctacaggggttaccatggagaa (SEQ ID NO:1)

P2: tatccctgcaggccttcagcagaggctct (SEQ ID NO:2)

P3: ttcacatggatatgcgacggtaccttct (SEQ ID NO:3)

P4: Ctgtgaagaagaactatcggcgggttcctta (SEQ ID NO:4).

對豬，使用 P1 和 P2 之引導 (priming) 係成功的。鑑定下述之序列 (SEQ ID NO:5)：

(60)

tgcattacaggggtacatggagaagctgtcctaccacagcattgtaccgcggaagagtggcaaggcc
 tcatgcgctcaaccttcccgtccgtctttgcaaggagattgaattgttccacttcgacattggctctttgaaa
 catgtggcctggaatctttgtctatatggttcacgcttctgtgggacggcctgcttgagctgaaaagctgtgt
 cgtttatcatgtctgtgaagaagaactatcgctgggttcttaccacaactggaagcacgcggtcacgggtg
 gcacactgcatgtacgccatcctccagaacagccacgggcttccaccgacctcgagcgcaaaggact
 gctaatacgctgtctgtgccacgacctggaccacaggggcttcagcaacagctacctgcagaaattcgac
 cacccttgccgctcttactccacgcccaccatggagcagcaccacttctccagacctgtccatcct
 ccagttggaagggcacaacatcttctccaccctgagctccagtgagtacgagcaggtgcttgagatcatc
 cgcaaagccatcattgccacagacctcgctttgtactttgaaacaggaaacagttggaggagatgtacc
 agaccggatcgctaaaccttaataaccagtcacatagagaccgctcattggttgatgatgactgcctgt
 gatctctgttccgtgacaaaactgtggccagtaacaaaactgacggcaaatagatataatgcggaattctg
 ggccgagggcgatgaggtgaagaagctgggaatacagcctattccatgatggacagagacaagaa
 ggacgaagtccacaaggccagctcggattctacaacgcggtagctatcccctgctacaccaccctcac
 ccagatcttccgcccacagagcctcttctgaaggcctgcagggata

對天竺鼠，使用 P4 和 P2 及 P2 和 P3 之引導（priming）
 係成功的。使用 P4 和 P2 鑑定下述之序列（SEQ ID NO:6）

:

ctgtgaagaagaactatcggcggttcttaccacaactggaagcatgcagtcacgggtggcgactgcat
 gtacgccatacttcaaaacaacaatggcctcttcacagaccttgagcgcaaaggcctgctaattgcctgtct
 gtgccatgacctggaccacaggggcttcagtaacagctacctgcagaaattcgaccacccctggctgc
 gttgtactccacctccaccatggagcaacaccacttctccagacgggtgttcacctccagctggaaggac
 acaacatcttctccaccctgagctccagcgagtacgagcaggtgctggagatcatccgcaaagccatcat
 cgccactgacctcgactgtactttgggaacaggaagcagttggaggagatgtaccagacagggctcgt
 gaacctcaataaccagtcctatcgagaccgctcatcggttgatgatgactgcctgcgatctttgctctgtg
 acgaaactatggccagttacaaaattgacagcaaatagatataatgcagagttctgggctgagggggatg
 agatgaagaagttggggatacagccatccctatgatggacagagacaagaaggatgaagtccctcaa
 ggacagcttgattctacaatgctgtggccatcccctgctataccaccctgacgcagatcctccaccac
 agagcctctgctgaaggcctgcagggata

使用 P2 和 P3 鑑定下述之序列（SEQ ID NO:7）：

(61)

```

tagagcctctgctgaaggcctgcagggataacctcaatcagtgaggagaaggtaattcgaggggaagag
acagcaatgtggatttcaggcccagcaactagcaaaagcacatcagggaagccgaccaggaaggtc
gatgactgatcctgaggtgatgtctgcctagcaactgactcaacctgcttctgtgacttcgttcttttattttattt
tttaacgggggtgaaaacctctctcagaagggtaccgtcgcatatccatgtgaa

```

該等序列之並列（alignment）顯示大鼠（公開之基因號碼 NM_022236 3437 bp；編碼序列 281-2665；酶催化功能部位 1634-2665）與天竺鼠係幾乎完全一致。大鼠與豬之比對檢查出多處差異。僅使用編碼區進行該並列。該基因並列係示於圖 3。

此造成下述之蛋白質序列中酶催化功能部位之差異（如圖 4 所示之蛋白質並列）。

對 PDE10 活性之酶催化測試，於 4℃ 下令經分離並經冷凍之紋狀體（0.5 g）於 50 mM Tris/Mg 緩衝液（10 ml）中經均質化並於 100,000 g 下經離心 1 小時。移除上清液（稱為細胞溶質部分）並儲存於冰上。令沉降物再懸浮於相同之緩衝液（但含有 1% Triton）中並於 4℃ 下培育 45 分鐘。將該兩部分各別載入至 5 ml Hi Trap™ QHP 管柱（Äkta-FPLC）上。經沖洗該等管柱後，對該細胞溶質部分係於 4℃ 下利用增加之氯化鈉梯度（0 至 500 mM 氯化鈉）的 50 mM Tris/Mg 緩衝液流洗出結合之 PDE 蛋白質，且對該細胞膜部分係於 1% Triton 存在下流洗出結合之 PDE 蛋白質。在存有及不存有某一濃度之特定 PDE 抑制劑的條件下，利用 100 nM [³H]-cAMP 測試經流洗並經收集之部分的 PDE10 活性（其中預期該特定 PDE 抑制劑於該濃度下之抑

(62)

制作用係100%)。集中具有PDE10活性之部分並經分裝冷凍於-20℃下直至使用時方取出。

使用蛋白質印跡法(Western blot)進一步界定FPLC之集中部分的特性。顯示含有PDE10A之集中部分包括多種其他細胞蛋白質。雖然如此,藉由蛋白質印跡法並使用特定之抗體係清楚地檢測出PDE10(圖1)。

於該大鼠、豬及天竺鼠之紋狀體的製備物中存有該蛋白質。該蛋白質之主要部分係存在於細胞膜部分中(圖2)。

PDE10之抑制作用

於微滴量盤中藉由一步驟之方法測定PDE10活性。反應混合物(100μl)含有50 mM Tris-HCl/5 mM MgCl₂緩衝液(pH 7.4)(Sigma, Deisenhofen, 德國; Merck, Darmstadt, 德國)、0.1μM[³H]-cAMP(Amersham, Buckinghamshire, UK)及該酶。測試不含有該酶之情況下的非專一性活性。藉由加入受質溶液起始該反應且該反應係於37℃下進行30分鐘。藉由加入YSi-SPA-珠(25 μl, Amersham-Pharmacia)中止該酶催化活性。經1小時後,利用於供微滴量盤使用之液體閃爍計數器(Microbeta Trilux)以偵測該混合物。使用自動機械儀Biomek(Fa. Beckman)以量取該培育之混合物。對源自大鼠之紋狀體的PDE10,所測定之受質cAMP的K_m值係78 Nm;對源自豬之紋狀體的PDE10,所測定之受質cAMP的K_m值係88

(63)

nM；且，對源自天竺鼠之紋狀體的PDE10，所測定之受質cAMP的Km值係66.7 nM。cGMP係PDE10之第二個受質，且對源自大鼠、豬及天竺鼠之紋狀體的PDE10，所測定之Km值係分別為1800 Nm、2200 nM及1700nM。對使用cGMP之測試，使用量為500nM。於使用該酶進行化合物測試前，對每個酶製劑和受質，已分別決定及最適化分析中該酶之最適量。使用兩個參數模式之Hill圖以測定IC₅₀值。其他PDE亞型之特定抑制劑並未顯著地抑制該PDE10製劑。罌粟鹼係作為最為慣用之PDE10抑制劑且抑制源自大鼠、豬及天竺鼠之紋狀體的PDE10之IC₅₀值係分別為142 Nm、110 nM及77 nM。

實施例	對源自大鼠之PDE10的抑制作用IC ₅₀ [μM]
35	0.061
38	0.012
62	0.035
63	0.563
69	0.011
70	0.072
91	0.159
95	0.335

實施例	對源自豬之PDE10的抑制作用IC ₅₀ [μM]
1	0.010
29	0.013
30	0.020
31	0.171
35	0.040
38	0.006
39	0.005
40	0.024
41	0.118
42	0.059
43	0.035
44	0.003
45	0.053
46	0.049
47	0.006
48	0.007
49	0.001
52	0.053
53	0.043
54	0.018
55	0.014
57	0.011
58	0.002
59	0.011
60	0.023
62	0.006
63	0.189
65	0.559
66	0.752
67	0.083
68	0.141
69	0.005

(65)

71	0.126
72	0.088
73	0.019
75	0.078
79	0.011
80	0.037
84	0.025
85	0.013
86	0.023
87	0.015
91	0.108
95	0.222

實施例	對源自天竺鼠之PDE10的抑制作用IC ₅₀ [μM]
29	0.018
30	0.051
38	0.019
47	0.015
58	0.004
62	0.026
69	0.011

對 MK-801 誘發之機能亢進和刻板鼻吸氣（即一種精神病之動物模式），式（II）化合物顯示顯著之抗精神病功效。

測試方法

於 MK-801 誘發之精神病模式中，使用重 150 至 180 g 之雌性 Wistar 大鼠（CrI: (WI) BR, Charles River, Sulzfeld, 德國）。於標準條件下圈養動物：5 隻/群、12

(66)

小時光照／黑暗循環（光照起始於早上6點）且自由無限制地攝取食物（Pellets, ssniff M/R 15, Spezialdiät GmbH, Soest/Westfalen）及水。

MK-801（地佐環平(dizocilpine), MW 337.37）係得自於Tocris且經Biotrend Chemikalien GmbH, Köln, 德國分銷。

藥物投遞時間表/劑量：

藥物	劑量 [mg/kg]	前處理[分鐘]	施與次數[n]	給藥途徑
MK-801	0.1	10	1	腹膜內注射
實施例91	15, 30	30	1	腹膜內注射
實施例35	10, 30	30	1	口服
實施例95	10, 30	30	1	口服
實施例62	2.5, 5.0	30	1	口服
實施例38	1.0, 2.5, 5.0	30	1	口服
實施例69	1.0, 2.5, 5.0	30	1	口服
實施例29	2.5, 5.0, 7.5, 10	30	1	口服
實施例47	5.0, 7.5, 10	30	1	口服
實施例30	5.0, 10, 15, 20	60	1	口服
實施例55	10, 30	30	1	口服

化合物之製劑：

化合物係新近懸浮於0.5%羥乙基纖維素中，使得每個藥物和劑量達到0.5 ml/100 g之投藥體積。羥乙基纖維素係溶解於蒸餾水中。

MK-801溶解於鹽水中，使得達到0.5 ml/100 g之投藥體積。於配藥前及配藥期間，將該懸浮液和溶液置於磁石

(67)

攪拌器上。

一般接受由 NMDA 拮抗劑 MK-801 所誘發之行爲視為大鼠之精神病模式。經腹膜內投藥後，MK-801 誘發大鼠之刻板鼻吸氣、機能亢進及運動失調。

藉由 MotiTest 裝置（TSE, Bad Homburg, 德國）記錄大鼠之運動活性。測試區係由具有保護性塑膠玻璃板（20 cm 高）之方形面（45×45 cm）所構成，其中大鼠可自由活動。藉由沿該面之每個板的底部排列 32 個紅外線光電管，記錄水平移動。使用電腦程式“ActiMot”（TSE, Bad Homburg, 德國）測量活性[秒]。

依據 Andiné et al. (1999) 所描述之方法，實驗人員於 1 小時內每隔 5 分鐘（即 12 個間隔）記錄刻板鼻吸氣分數。於記錄時間終了時，加總該 12 個間隔所得之分數。

分數	刻板鼻吸氣
0	無刻板鼻吸氣
1	不連續鼻吸氣（釋放間隔 > 5 秒）
2	連續鼻吸氣

實驗當天，該等雌性大鼠係置於實驗室內且於試驗前之適當時間接受測試化合物或載體。於試驗前 10 分鐘腹膜內注射 MK-801（0.1 mg/kg）。

於試驗開始時，將該等大鼠置於該 MotiTest 裝置之方形面的中心。記錄該等大鼠之行爲達 1 小時。每次實驗後，移除動物並充分地清洗該裝置且加以乾燥。

統計：

藉由單向變異性分析 (ANOVA)，分析結果。使用 Tukey 試驗作個別比較。P < 0.05 係視為具有顯著水準。

結果：

結果係示於圖 5、6、7 及 8。

圖 5 顯示實施例 91、35、95 及 55 之化合物對由 MK-801 所誘發之精神病的功效。於試驗前 10 分鐘經腹膜內注射 MK-801 (0.1 mg/kg)。於試驗前 30 分鐘投遞具有所述劑量之化合物。記錄活性和刻板鼻吸氣達 1 小時。Cs = 經 MK-801 刺激之對照組。對經 MK-801 刺激之對照組 (= Cs) 具有顯著水準：*p<0.05，*** p<0.001。

圖 6 顯示實施例 38 和 47 之化合物對由 MK-801 所誘發之精神病的功效。於試驗前 10 分鐘經腹膜內注射 MK-801 (0.1 mg/kg)。於試驗前 30 分鐘投遞具有所述劑量之化合物。記錄活性和刻板鼻吸氣達 1 小時。Co = 未經 MK-801 刺激之對照組。Cs = 經 MK-801 刺激之對照組。對未經刺激之對照組 (= Co) 具有顯著水準：## p<0.01，### p<0.001。對經 MK-801 刺激之對照組 (= Cs) 具有顯著水準：* p<0.05，** p<0.01，*** p<0.001。

圖 7 顯示實施例 62 和 69 之化合物對由 MK-801 所誘發之精神病的功效。於試驗前 10 分鐘經腹膜內注射 MK-801 (0.1 mg/kg)。於試驗前 30 分鐘投遞具有所述劑量之化合

(69)

物。記錄活性和刻板鼻吸氣達1小時。Co=未經MK-801刺激之對照組。Cs = 經MK-801刺激之對照組。對未經刺激之對照組 (= Co) 具有顯著水準：## $p<0.01$ ，### $p<0.001$ 。對經MK-801刺激之對照組 (= Cs) 具有顯著水準：* $p<0.05$ ，** $p<0.01$ ，*** $p<0.001$ 。

圖8顯示實施例29和30之化合物對由MK-801所誘發之精神病的功效。於試驗前10分鐘經腹膜內注射MK-801 (0.1 mg/kg)。於試驗前30分鐘投遞具有所述劑量之化合物。記錄活性和刻板鼻吸氣達1小時。Co = 未經MK-801刺激之對照組。Cs = 經MK-801刺激之對照組。對未經刺激之對照組 (= Co) 具有顯著水準：## $p<0.01$ ，### $p<0.001$ 。對經MK-801刺激之對照組 (= Cs) 具有顯著水準：* $p<0.05$ ，*** $p<0.001$ 。

實施例91之化合物 (起始於腹膜內注射15 mg/kg) 係顯著減輕由MK-801所誘發之機能亢進和刻板鼻吸氣。實施例95和55之化合物 (起始於口服30 mg/kg) 係顯著逆轉由MK-801所誘發之機能亢進和刻板鼻吸氣。實施例35之化合物 (口服30 mg/kg) 係顯著逆轉由MK-801所誘發之機能亢進且 (起始於口服30 mg/kg) 係顯著逆轉由MK-801所誘發之刻板鼻吸氣。實施例30之化合物 (起始於口服10 mg/kg) 係顯著逆轉由MK-801所誘發之機能亢進和刻板鼻吸氣。實施例47之化合物 (起始於口服7.5 mg/kg) 係顯著逆轉由MK-801所誘發之機能亢進和刻板鼻吸氣。實施例29之化合物 (口服7.5 mg/kg) 係顯著逆轉由MK-

(70)

801所誘發之機能亢進且（起始於口服5 mg/kg）係顯著逆轉由MK-801所誘發之刻板鼻吸氣。實施例62之化合物（口服5 mg/kg）係顯著逆轉由MK-801所誘發之機能亢進和刻板鼻吸氣。實施例38和69之化合物（口服5.0 mg/kg）係顯著逆轉由MK-801所誘發之機能亢進且（起始於口服2.5 mg/kg）係顯著逆轉由MK-801所誘發之刻板鼻吸氣。該等結果證實此等化合物之抗精神病功效。

【圖式簡單說明】

圖1說明藉由蛋白質印跡法（Western blot）並使用特定之抗體以檢測PDE10。

圖2顯示大鼠、豬及天竺鼠之紋狀體的製備物且蛋白質之主要部分係存在於細胞膜部分中。

圖3顯示大鼠PDE10酶催化功能部位、天竺鼠PDE10之P4-P3及豬PDE10之P1-P2的基因並列。

圖4顯示大鼠、天竺鼠及豬之酶催化功能部位中的蛋白質序列上之差異。

圖5顯示實施例91、35、95及55之化合物對由MK-801所誘發之精神病的功效。

圖6顯示實施例38和47之化合物對由MK-801所誘發之精神病的功效。

圖7顯示實施例62和69之化合物對由MK-801所誘發之精神病的功效。

圖8顯示實施例29和30之化合物對由MK-801所誘發之

精神病的功效。

.

.

.

.

.

.

.

.

.

.

.

參考文獻

Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, and Krystal JH (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2: 104-109.

Capuano B, Crosby IT, Lloyd EJ (2002). Schizophrenia: genesis, receptorology and current therapeutics. *Curr Med Chem* 9: 521-548.

Castner SA, Williams GV and Goldman-Rakic PS (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 287: 2020-2022.

Essayan DM (2001). Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol* 108: 671-680.

Garver DL, Johnson C, Kanter DR (1982). Schizophrenia and reduced cyclic AMP production: evidence for the role of receptor-linked events. *Life Sci* 31: 1987-1992.

Gattaz WF, Cramer H, Beckmann H (1984). Haloperidol increases the cerebrospinal fluid concentrations of cyclic GMP in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 19: 1229-1235.

Jentsch JD, Roth RH (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20: 201-225.

Kaiya H (1992). Second messenger imbalance hypothesis of schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 46: 33-38.

Kostowski W, Gajewska S, Bidzinski A, Hauptman M (1976). Papaverine, drug-induced stereotypy and catalepsy and biogenic amines in the brain of

(73)

the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 5: 15-17.

Kotera J, Fujishige K, Yuasa K, Omori K (1999). Characterization and phosphorylation of PDE10A2, a novel alternative splice variant of human phosphodiesterase that hydrolyzes cAMP and cGMP. *Biochem Biophys Res Commun* 261: 551-557.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 25: 455-467.

Lapiz MD, Fulford A, Muchimapura S, Mason R, Parker T, Marsden CA (2003). Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 33: 13-29.

Leveque JC, Macias W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li XM, Coyle JT, Haganir RL, Heckers S, Konradi C (2000). Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs. *J Neurosci* 20: 4011-4020.

Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, Chakos, M, McEvoy JP (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry* 63: 931-935.

Menniti FS, Strick CA, Seger TF, Ryan AM (2001). Immunohistochemical localisation of PDE10A in the rat brain. William Harvey Research Conference, Porto, December 6th – 8th.

Millan MJ (2003). The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* 70: 83-244.

(74)

Muly C (2002). Signal transduction abnormalities in schizophrenia: the cAMP system. *Psychopharmacol Bull* 36: 92-105.

Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L (2002). Low striatal and extra-striatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole. *Psychopharmacology* 162: 37-41.

Rodefer JS, Murphy ER, Baxter MG (2005). PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur.J Neurosci* 21: 1070-1076.

Sawaguchi, T (2000). The role of D1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat Disord* 7: 9-19.

Soderling SH, Bayuga SJ, Beavo JA (1999). Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A., *Proc Natl Acad USA* 96(12):7071-7076.

Soderling,S.H. and Beavo,J.A. (2000). Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions. *Curr. Opin. Cell Biol* 12: 174-179.

Xie Z, Adamowicz WO, Eldred WD, Jakowski AB, Kleiman RJ, Morton DG, Stephenson DT, Strick CA, Williams RD, Menniti FS (2006). Cellular and subcellular localization of PDE10A, a striatum-enriched phosphodiesterase. *Neuroscience* 139: 597-607.

五、中文發明摘要

發明名稱：吡啶並[3,2-e]吡嗪類、彼作為磷酸二酯酶 10 抑制劑上之用途及製備彼之方法

本發明關於吡啶並[3,2-e]吡嗪類、製備彼之方法、包含彼之藥學製劑及彼為磷酸二酯酶 10 抑制劑於作為治療哺乳動物（包括人）之疾病的活性化合物上之醫藥用途，其中藉由使用本發明之化合物以抑制中樞神經系統中之磷酸二酯酶 10 的活性可影響／改變該疾病。更特定地，本發明關於神經病症和精神病症（例如精神病和包含識別缺損為徵候之病症）之治療。

六、英文發明摘要

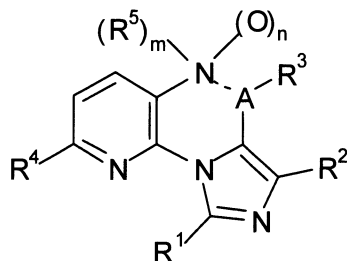
發明名稱：**Pyrido[3,2-e]pyrazines, their use as inhibitors of phosphodiesterase 10, and processes for preparing them**

The invention relates to pyrido[3,2-e]pyrazines, to processes for preparing them, to pharmaceutical preparations which comprise these compounds and to the pharmaceutical use of these compounds, which are inhibitors of phosphodiesterase 10, as active compounds for treating diseases of mammals including a human which can be influenced by using the compounds according to the invention to inhibit phosphodiesterase 10 activity in the central nervous system. More particularly, the invention relates to the treatment of neurologic and psychiatric disorders, for example psychosis and disorders comprising cognitive deficits as symptoms.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種式 (II) 化合物



其中 A 與 N 之間的鍵結係單鍵或雙鍵，

當該鍵結係雙鍵時，A 係 C，且當該鍵結係單鍵時，A 係 CH

，

m 係 0 或 1，

n 係 0 或 1，

其中 R¹ 和 R² 係各別選自

H、

環基、

C₁₋₈ 烷基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃ 烷基及／或環基單或多取代、

C₂₋₈ 烯基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃ 烷基及／或環基單或多取代、

C₂₋₈ 炔基，其可選擇地經鹵、OH、O-C₁₋₃ 烷基及／或環基單或多取代、

具有 3 至 8 個原子之飽和、單未飽和或多未飽和之碳環系統

或具有 5 至 15 個環原子之雜環系統，每個該環系統可選擇

地經鹵、胺基、C₁₋₃ 烷基胺基、二-C₁₋₃ 烷基胺基、硝基、

C₁₋₃ 烷基、O-C₁₋₃ 烷基及／或環基單或多取代，且

R³ 係選自

(2)

H、

環基、

 N_3 、

CN、

 R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 SOR^6 、 SO_2R^6 、 $NH(CO)OR^6$ 、 $N((CO)OR^6)_2$ 、 $NR^6((CO)OR^6)$ 、 $NH-(C=O)-NH_2$ 、 $NR^6-(C=O)-NH_2$ 、 $NH-(C=O)-NHR^6$ 、 $NR^6-(C=O)-NHR^6$ 、 $NH-SO_2R^6$ 、 $N(SO_2R^6)_2$ 或 $NR^6(SO_2R^6)$ ，其中 R^6 係各別為

環基、

 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環（雜）烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-8} 環（雜）烯基、或 C_{2-8} 炔基，每個該等基團可選擇地經鹵、OH、O- C_{1-3} 烷基及／或環基單或多取代， R^7 、 OR^7 、 SR^7 、 $NHSO_2R^7$ 、 $N(SO_2R^7)_2$ 或 $N(R^8)SO_2R^7$

，

其中 R^7 係芳基、雜芳基、芳基- C_{1-5} 烷基或雜芳基- C_{1-5} 烷基

，

其中芳基係苯基或萘基，雜芳基係5至15個環原子且其中含有至少1個雜原子之芳香族雜環系統，該雜原子選自N（包括N-氧化物）、O或S，且其中芳基和雜芳基可選擇地經鹵、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二- C_{1-3} 烷基胺基、硝基、 C_{1-3} 烷基、O- C_{1-3} 烷基及／或環基單或多取代，

(3)

R^8 係 C_{1-5} 烷基，其可選擇地經鹵、OH、O- C_{1-3} 烷基及／或環基單或多取代，

R^4 係選自

H、

鹵、

環基、

R^9 、

OH 或 OR^9 、

$NH(C=O)-C_{1-3}$ 烷基，其可選擇地經鹵、OH、O- C_{1-3} 烷基及／或環基單或多取代，或

NH_2 、 NHR^9 或 NR^9R^{10} ，

其中 R^9 和 R^{10} 係各別選自

- 環基、
- C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環（雜）烷基，其可選擇地經鹵、OH、O- C_{1-3} 烷基及／或環基單或多取代、
- 芳基- C_{1-5} 烷基（其中芳基係苯基），其可選擇地經鹵、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二- C_{1-3} 烷基胺基、硝基、 C_{1-3} 烷基、O- C_{1-3} 烷基及／或環基單或多取代、或
- NR^9R^{10} 一起形成飽和或未飽和 5、6 或 7 員環，該等環可含有至多達 3 個雜原子（較佳地係 N（包括 N-氧化物）、S 及／或 O）且可選擇地經鹵、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二- C_{1-3} 烷基胺基、硝基、 C_{1-3} 烷基、O- C_{1-3} 烷基及／或芳基- C_{1-5} 烷基單或多取代，其中芳基係苯基，其可選擇地經鹵、胺基、 C_{1-3} 烷基胺基、二- C_{1-3} 烷基

(4)

胺基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 $O-C_{1-3}$ 烷基及／或環基單或多取代，

且 R^5 係選自

H、

C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $(CO)-C_{1-5}$ 烷基，該等基團可選擇地經鹵、OH、 $O-C_{1-3}$ 烷基及／或環基單或多取代，或其藥學上可接受之鹽和衍生物。

2. 如申請專利範圍第1項之式(II)化合物，其中A與N之間的鍵結係雙鍵。

3. 如申請專利範圍第1或2項之式(II)化合物，其中m和n皆為0。

4. 如申請專利範圍第1或2項之式(II)化合物，其中 R^1 係各別可選擇經取代之 C_{2-4} 烷基或苯基。

5. 如申請專利範圍第1或2項之式(II)化合物，其中 R^2 係H、甲基或三氟甲基。

6. 如申請專利範圍第1或2項之式(II)化合物，其中 R^3 係H、-CN或 C_{1-3} 烷基。

7. 如申請專利範圍第1或2項之式(II)化合物，其中 R^3 係-NH- $(C=O)-OR^6$ ，其中 R^6 係如申請專利範圍第1項中所定義者。

8. 如申請專利範圍第1或2項之式(II)化合物，其中 R^3 係-NH-SO₂ R^6 ，其中 R^6 係如申請專利範圍第1項中所定義者。

9. 如申請專利範圍第1或2項之式(II)化合物，其中

(5)

R^4 係 H、 C_{1-3} 烷基或 $O-C_{1-3}$ 烷基，該 C_{1-3} 烷基和 $O-C_{1-3}$ 烷基係各別可選擇地經取代。

10. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (II) 化合物，其選自

4,8-二甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4,8-二甲氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4,8-二甲氧基-1-乙基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4,8-二甲氧基-1,3-二甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4,8-二甲氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-乙基-4-異丙氧基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4-丙氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-環戊氧基-1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-異丙氧基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-1,3-二甲基-4-(2,3,6-三氟苄氧基)-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-(2,4-二氯苄氧基)-1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

(6)

4- (2-氯 -6-氟 苄 氧 基) -1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -咪 唑
並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4- (2,3,6-三 氟 苄 氧 基) -咪
唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4- (2,4,6-三 甲 基 苄 氧 基) -
咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

4- (2-氯 -6-氟 苄 氧 基) -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -咪 唑
並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

4- (2,6-二 氟 苄 氧 基) -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -咪 唑
並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4- (2-苯 基 乙 氧 基) -咪 唑 並
[1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4- (2-苯 基 乙 氧 基) -1-丙 基 -咪 唑 並
[1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -1,3-二 甲 基 -4- (2-苯 基 乙 氧 基) -咪 唑 並
[1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4- (2-苯 基 乙 氧 基) -咪 唑 並 [1,5-a]
吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4- (3-苯 基 丙 氧 基) -1-丙 基 -咪 唑 並
[1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4- (3-苯 基 丙 氧 基) -咪 唑 並
[1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1,3-二 甲 基 -8-甲 氧 基 -4- (3-苯 基 丙 氧 基) -咪 唑 並
[1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

(7)

4-[(3,5-二 甲 基 異 噁 唑 -4-基) 甲 氧 基]-1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 硫 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 硫 基 -1-丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1,3-二 甲 基 -8-甲 氧 基 -4-甲 硫 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 硫 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

4-氟 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

4-氟 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-乙 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

4-疊 氮 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 基 亞 磺 醯 基 -1-丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 基 磺 醯 基 -1-丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 基 亞 磺 醯 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a]吡 啶 並 [3,2-e]吡 嗪

(8)

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-乙基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪氫氧化物

1-乙基-3,4-二甲基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1,3,4-三甲基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-(3,3,3-三氟丙基)-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-戊基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-環己基-3,4-二甲基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-1-己基-8-甲氧基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-苯乙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-苯基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

(9)

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-苯基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪二氫氧化物

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-(2-氯苯基)-咪唑並[1,5-a]
吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-1-(4-氟苯基)-咪唑並[1,5-a]
吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-丙基-3,4,8-三甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-丙基-3,4-二甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-丙基-4,8-二甲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-二氟甲氧基-3,4-二甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(哌啶-1-基)-甲氧基-1-丙基-咪唑並
[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲氧基-1-丙基-
咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(2-乙基-4-甲基-咪唑-1-基)-甲氧基-
1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-(2-丙基-4-甲基-咪唑-1-基)-甲氧基-
1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-二氟甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並
[3,2-e]吡嗪-8-醇

8-甲氧基-3-甲基-5-側氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶
並[3,2-e]吡嗪

3,4-二甲基-8-甲氧基-5-側氧基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]

(10)

吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-4-甲氧羰基胺基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-乙氧羰基胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-(N,N-二-甲氧羰基)-胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-4-(甲氧羰基-甲基-胺基)-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-(3-甲基-脲基)-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4-脲基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-(3-異丙基-脲基)-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-(N,N-二-甲基磺醯基)-胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-乙基磺醯胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-乙基-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4-三氟甲基磺醯胺基-咪唑並

(11)

[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-4-丙基磺醯胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-異丙基磺醯胺基-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-4-(4-甲基苯基磺醯胺基)-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

4-[N,N-雙-(4-甲基苯基磺醯基)-胺基]-8-甲氧基-3-甲基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-(3,3,3-三氟丙基)-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-己基-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-苯乙基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

8-甲氧基-3-甲基-1-苯基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-(2-氯苯基)-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

1-(4-氟苯基)-8-甲氧基-3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3-甲基-8-(4-甲基-2-丙基-咪唑-1-基)-1-丙基-4-甲基磺醯基胺基-咪唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]吡嗪

3-甲基-4-甲基磺醯基胺基-1-丙基-咪唑並[1,5-a]吡啶

(12)

並 [3,2-e] 吡嗪 -8-醇 氫 溴 化 物

3-甲 基 -4-甲 基 磺 醯 基 胺 基 -1-丙 基 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶
並 [3,2-e] 吡 嗪 -8-醇

8-二 氟 甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 基 磺 醯 基 胺 基 -1-丙 基 -咪 唑
並 [1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-e] 吡 嗪

8-環 丙 基 甲 氧 基 -3-甲 基 -4-甲 基 磺 醯 基 胺 基 -1-丙 基 -咪
唑 並 [1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-e] 吡 嗪

3-甲 基 -1-丙 基 -4,5-二 氫 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-e]
吡 嗪

8-甲 氧 基 -1-丙 基 -4,5-二 氫 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-
e] 吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -4,5-二 氫 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶
並 [3,2-e] 吡 嗪

8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -4,5-二 氫 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶
並 [3,2-e] 吡 嗪 氫 氯 化 物

1-乙 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -4,5-二 氫 -咪 唑 並 [1,5-a] 吡 啶
並 [3,2-e] 吡 嗪

3,5-二 甲 基 -8-甲 氧 基 -1-丙 基 -4,5-二 氫 -咪 唑 並 [1,5-a]
吡 啶 並 [3,2-e] 吡 嗪

5-乙 醯 基 -8-甲 氧 基 -3-甲 基 -1-丙 基 -4,5-二 氫 -咪 唑 並
[1,5-a] 吡 啶 並 [3,2-e] 吡 嗪

或 彼 等 之 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 或 衍 生 物 。

11. 一 種 製 備 式 (II) 化 合 物 (其 中 m 和 n 係 0 , A 與 N
之 間 的 鍵 結 係 雙 鍵 且 R^3 係 選 自 OR^6 、 SR^6 、 OR^7 或 SR^7 , 其

(13)

中 R^6 和 R^7 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者) 之方法，其中令式 (IV) 之中間產物與對應之醇或硫醇 HOR^6 、 HOR^7 、 HSR^6 或 HSR^7 反應。

12. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0， A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係 $-CN$) 之方法，其中令式 (IV) 之中間產物與 Grignard 反應試劑乙氧羰基-二氟甲基氯化鎂反應，隨後經氰化物鹽 (例如 KCN) 取代。

13. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0， A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係 $-N_3$) 之方法，其中令式 (IV) 之中間產物與疊氮化物鹽 (例如 NaN_3) 反應。

14. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0， A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係選自 $-(SO)R^6$ 或 $-(SO_2)R^6$ ，其中 R^6 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者) 之方法，其中氧化對應之式 (II) 化合物 (其中 R^3 係 $-S-R^6$)。

15. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0， A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係氫) 之方法，其中例如於鈀之存在下與氫反應以氫化式 (IV) 之中間產物。

16. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0， A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係如申請專利範圍第 1 項中所定義之 R^6) 之方法，其中令式 (IV) 之中間產物與對應之烷基-、烯基-或炔基有機金屬反應試劑 (例如乙基溴化鎂) 反應。

17. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 係 0， n 係 1 且 A 與 N 之間的鍵結係雙鍵) 之方法，其中令式 (II) 化合物

(14)

(其中 m 和 n 係 0，且 A 與 N 之間的鍵結係雙鍵) 與氧化劑 (例如 3-氯過氧苯甲酸) 反應。

18. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係選自 $NH(CO)OR^6$ 、 $N((CO)OR^6)_2$ 、 $N(R^6)((CO)OR^6)$ 、 $NH(CO)NH_2$ 、 $NH(CO)NHR^6$ 、 $NR^6(CO)NH_2$ 或 $NR^6(CO)NHR^6$ ，其中 R^6 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者) 之方法，其中令式 (IV) 之中間產物首先與 NH_3 或烷基胺反應以生成對應之 4-胺基衍生物，隨後再與氯甲酸酯或醯胺反應。

19. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 和 n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^3 係選自 $NHSO_2R^6$ 、 $N(SO_2R^6)_2$ 、 $N(R^6)SO_2R^6$ 、 $NHSO_2R^7$ 或 $N(R^8)SO_2R^7$ ，其中 R^6 、 R^7 及 R^8 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者) 之方法，其中令式 (IV) 之中間產物首先與 NH_3 或烷基胺反應以生成對應之 4-胺基衍生物，隨後再與磺醯氯或酐反應以生成最終之磺醯胺。

20. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 係 1， n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係單鍵且 R^5 係氫) 之方法，其中例如於鈀之存在下與氫反應以氫化式 (IV) 之中間產物。

21. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 係 1， n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係單鍵且 R^5 係 $-C_{1-5}$ 烷基) 之方法，其中令式 (II) 化合物 (其中 m 係 1， n 係 0，A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^5 係氫) 於例如 Raney-鎳和氫之存在下與 C_{1-5} 烷基醛反應。

(15)

22. 一種製備式 (II) 化合物 (其中 m 係 1, n 係 0, A 與 N 之間的鍵結係單鍵且 R^5 係 - (C=O) -C₁₋₅ 烷基) 之方法, 其中令式 (II) 化合物 (其中 m 係 1, n 係 0, A 與 N 之間的鍵結係雙鍵且 R^5 係氫) 與烷基醯基氯或酐反應。

23. 一種醫藥組成物, 其包含作為活性劑之申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物及可選擇之藥學上可接受之載體、稀釋劑及 / 或佐劑。

24. 一種申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物於製造藥物上之用途, 該藥物係用於治療或預防與磷酸二酯酶 10 過度活化有關之疾病、伴隨磷酸二酯酶 10 過度活化之疾病及 / 或因磷酸二酯酶 10 過度活化所引起之疾病、及 / 或抑制磷酸二酯酶 10 係有益之疾病。

25. 一種申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物於製造藥物上之用途, 該藥物係用於治療或預防中樞神經系統疾病。

26. 如申請專利範圍第 24 或 25 項之用途, 其中該疾病係神經和精神疾病, 其包括精神分裂症和其他精神疾病; 心境 [情感] 障礙; 神經官能性疾病、應激相關疾病及軀體病樣精神障礙 (其包括焦慮症); 進食障礙; 性功能障礙 (其包含過度之性本能); 成人人格和行為障礙; 通常首先於嬰兒期、兒童期及青春期中診斷出之疾病; 智力發育遲緩; 心理發展疾病; 包含哺乳動物 (包括人) 的識別缺損徵候之疾病; 及人為性精神障礙。

27. 如申請專利範圍第 26 項之用途, 其中該精神分裂

(16)

症和其他精神疾病係不同類型（例如妄想狂樣型、青春期癡呆型、緊張型、未分型、殘留型及精神分裂症樣型）之持續性或發作性精神分裂症；精神分裂型疾病（諸如邊緣型、潛隱型、精神病發作前型、前驅型、假神經官能性型、假病態人格型精神分裂症及精神分裂型人格障礙）；持續性妄想性精神障礙；急性、暫時性及持續性精神疾病；誘發之妄想性精神障礙；不同類型（例如躁狂型、抑鬱型或混合型）之分裂情感性精神障礙；產後精神病及其他和未特定之非器官性精神病。

28. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該心境[情感]障礙係與雙相性情感障礙有關之躁狂發作及單獨性躁狂發作、輕躁狂、具精神病徵候之躁狂；雙相性情感障礙（其包括例如具現時輕躁狂之雙相性情感障礙及具有或不具有精神病徵候之躁狂發作）；抑鬱症，諸如單獨發作或復發性重度抑鬱症、產後發生之抑鬱症、具精神病徵候之抑鬱症；持續性心境[情感]障礙，諸如循環精神病、心情惡劣；月經前不安症。

29. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該屬於神經官能性疾病、應激相關疾病及軀體病樣精神障礙之疾病係恐怖性焦慮症，例如主要但非限於與精神病有關之廣場恐怖症和社會恐怖症；其他焦慮症，諸如恐懼症和一般性焦慮症；強迫型人格障礙；對嚴重應激之反應和適應失調，諸如創傷後應激性精神障礙；分離性精神障礙及其他神經官能性疾病，諸如自我感喪失-現實感喪失徵候群。

(17)

30. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該成人人格和行為障礙係妄想狂樣型、精神分裂型、精神分裂人格障礙型、反社會型、邊緣型、戲迷症型、自愛慾型、迴避型、孤僻型、情感不穩定型、強迫性型、焦慮型及依賴型之特殊人格障礙；混合型人格障礙；習慣性和衝動性疾病（諸如拔毛髮狂、縱火狂、適應障礙性攻擊行為）；性偏好疾病。

31. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該通常首先於嬰兒期、兒童期及青春期中診斷出之疾病係運動機能亢進症、注意力不集中之過度反應症（AD/HD）、行為紊亂；行為紊亂與情緒性障礙之混合疾病；非器官性遺尿、非器官性大便失禁；刻板型運動疾病；及其他特定行為情緒性障礙，諸如無過度反應之注意力不集中症、過度手淫、咬指甲、戳鼻及吸吮拇指；心理發展疾病，特別是兒童精神分裂型疾病和全面性精神發育障礙，諸如與Asperger氏徵候群有關之精神病發作。

32. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該心理發展疾病係說話和語言發展障礙、學校學習技能發展障礙，諸如算術技能之特殊障礙、閱讀障礙和拼寫障礙及其他學習障礙，該等疾病主要係於嬰兒期、兒童期及青春期中被診斷出。

33. 如申請專利範圍第26項之用途，其中該包含識別缺損為徵候之疾病係主要但非限於與精神病有關之識別缺損；與年齡有關之記憶損傷、Parkinson氏疾病、

(18)

Alzheimer氏疾病、多梗塞性癡呆、Lewis氏體癡呆、中風、額顳性癡呆、進行性核上性麻痺、Huntington氏疾病和HIV疾病、大腦損傷、藥物濫用及輕微識別障礙。

34. 如申請專利範圍第24或25項之用途，其中該疾病係底神經節機能不良之運動疾病，該運動疾病係組織張力障礙之不同亞型（諸如病竈性組織張力障礙、多重病竈性或節段性組織張力障礙及扭轉性組織張力障礙）、半球性、全身性及遲發性運動障礙（由精神病藥物所誘發）、靜坐不能及運動障礙（諸如Huntington氏疾病、Parkinson氏疾病、Lewis氏體疾病、腿不寧徵候群及PLMS）。

35. 如申請專利範圍第24或25項之用途，其中該疾病係與器官有關之精神障礙（包括症狀性精神障礙），特別是與器官有關之妄想（似精神分裂症）疾病、與癡呆、癲癇精神病及Parkinson氏疾病有關之早老性或老年精神病及其他與器官有關之精神病和症狀性精神病；妄想；感染性精神病；因腦部疾病、損傷及功能不良所引起之人格和行為障礙。

36. 如申請專利範圍第24或25項之用途，其中該疾病係因精神活性化合物所引起之精神和行為障礙，特別係因精神疾病及因酒精、類鴉片、大麻素、古柯鹼、致幻覺劑及其他興奮劑（包括咖啡因、揮發性溶劑及其他精神活性化合物）誘發之殘留性和晚發性精神疾病的治療所引起之精神和行為障礙。

37. 如申請專利範圍第24或25項之用途，其係用於改

(19)

善哺乳動物（包括人）之學習和記憶能力。

38. 如申請專利範圍第24或25項之用途，其係用於人體藥物或獸醫藥物。

39. 一種醫藥組成物或套組，其包含至少一種申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物及至少一種其他醫藥活性化合物。

40. 如申請專利範圍第39項之醫藥組成物或套組，其中該其他活性化合物係用於治療中樞神經系統疾病且非基於抑制PDE10之治療上活性化合物。

序列表

<110>	elbion AG	
<120>	吡啶並[3,2-e]吡嗪類,彼作為磷酸二酯酶10抑制劑上之用途及製備彼之方法	
<130>	38035P US	
<160>	7	
<170>	PatentIn version 3.3	
<210>	1	
<211>	26	
<212>	DNA	
<213>	人造	
<220>		
<223>	引子 P1	
<220>		
<221>	引子鍵結	
<222>	(1) .. (26)	
<400>	1	
	tgcattctaca ggggttaccat ggagaa	26
<210>	2	
<211>	29	
<212>	DNA	
<213>	人造	
<220>		
<223>	引子 P2	
<220>		
<221>	引子鍵結	
<222>	(1) .. (29)	
<400>	2	
	tatccctgca ggccttcagc agaggctct	29
<210>	3	
<211>	28	
<212>	DNA	
<213>	人造	
<220>		
<223>	引子 P3	
<220>		
<221>	引子鍵結	
<222>	(1) .. (28)	
<400>	3	
	ttcacatgga tatgcgacgg taccttct	28
<210>	4	
<211>	31	

<212>	DNA	
<213>	人造	
<220>		
<223>	引子 P4	
<220>		
<221>	引子鍵結	
<222>	(1) .. (31)	
<400>	4	
	ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt a	31
<210>	5	
<211>	967	
<212>	DNA	
<213>	豬	
<220>		
<221>	misc_feature	
<222>	(1) .. (967)	
<223>	豬:經P1和P2引子引導	
<400>	5	
	tgcattctaca gggttaccat ggagaagctg tcctaccaca gcatttgtac cgcggaagag	60
	tggcaaggcc tcatgcgctt caaccttccc gtccgtcttt gcaaggagat tgaattgttc	120
	cacttcgaca ttggtccttt tgaaaacatg tggcctggaa tctttgtcta tatggttcat	180
	cgcttctgtg ggacggcctg ctttgagctt gaaaagctgt gtcgttttat catgtctgtg	240
	aagaagaact atcgtcgggt tccttaccac aactggaagc acgcggtcac ggtggcacac	300
	tgcattgtacg ccattcctcca gaacagccac gggctcttca ccgacctcga gcgcaaagga	360
	ctgctaatacg cgtgtctgtg ccacgacctg gaccacaggg gcttcagcaa cagctacctg	420
	cagaaattcg accaccccct ggccgctctc tactccacgc ccacctgga gcagcaccac	480
	ttctcccaga ccgtgtccat cctccagttg gaagggcaca acatcttctc caccctgagc	540
	tccagtgagt acgagcaggt gcttgagatc atccgcaaag ccatcattgc cacagacctc	600
	gctttgtact ttggaaacag gaaacagttg gaggagatgt accagaccgg atcgctaaac	660
	cttaataacc agtcacatag agaccgcgtc attggtttga tgatgactgc ctgtgatctc	720
	tgttccgtga caaaactgtg gccagtaaca aaactgacgg caaatgatat atatgcggaa	780
	ttctgggccg agggcgatga ggtgaagaag ctgggaatac agcctattcc catgatggac	840
	agagacaaga aggacgaagt cccacaaggc cagctcggat tctacaacgc ggtagctatc	900
	ccctgctaca ccacctcac ccagatcttc ccgccacag agcctcttct gaaggcctgc	960
	agggata	967
<210>	6	
<211>	732	
<212>	DNA	
<213>	天竺鼠	

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(732)
 <223> 天竺鼠:經P4和P2引子引導

<400> 6
 ctgtgaagaa gaactatcgg cgggttcctt accacaactg gaagcatgca gtcacggtgg 60
 cgactgcat gtacgccata cttcaaaaca acaatggcct cttcacagac cttgagcgca 120
 aaggcctgct aattgcctgt ctgtgccatg acctggacca caggggcttc agtaacagct 180
 acctgcagaa attcgaccac cccctggctg cgttgtactc cacctccacc atggagcaac 240
 accacttctc ccagacggtg ttcacctctc agctggaagg acacaacatc ttctccaccc 300
 tgagctccag cgagtacgag caggtgctgg agatcatccg caaagccatc atcgccactg 360
 acctcgact gtactttggg aacaggaagc agttggagga gatgtaccag acagggtcgc 420
 tgaacctcaa taaccagtcc catcgagacc gcgtcatcgg cttgatgatg actgcctgcg 480
 atctttgctc tgtgacgaaa ctatggccag ttacaaaatt gacagcaa at gatatatatg 540
 cagagttctg ggctgagggg gatgagatga agaagttggg gatacagccc atccctatga 600
 tggacagaga caagaaggat gaagtcctc aaggacagct tggattctac aatgctgtgg 660
 ccatcccctg ctataccacc ctgacgcaga tcctcccacc cacagagcct ctgctgaagg 720
 cctgcaggga ta 732

<210> 7
 <211> 266
 <212> DNA
 <213> 天竺鼠

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(266)
 <223> 天竺鼠:經P2和P3引子引導

<400> 7
 tagagcctct gctgaaggcc tgcaggata acctcaatca gtgggagaag gtaattcgag 60
 gggaagagac agcaatgtgg atttcaggcc cagcaactag caaaagcaca tcagggaagc 120
 cgaccaggaa ggtcgatgac tgatcctgag gtgatgtctg cctagcaact gactcaacct 180
 gcttctgtga cttcgttctt tttattttta tttttttaac ggggtgaaaa cctctctcag 240
 aaggtagcgt cgcatatcca tgtgaa 266

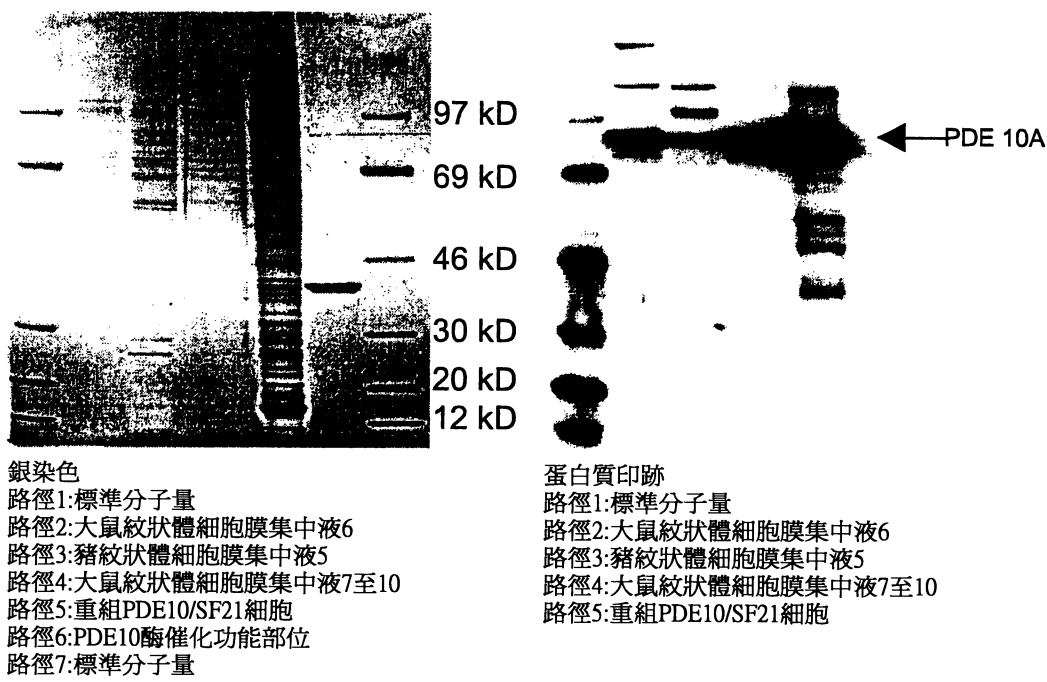


圖 1

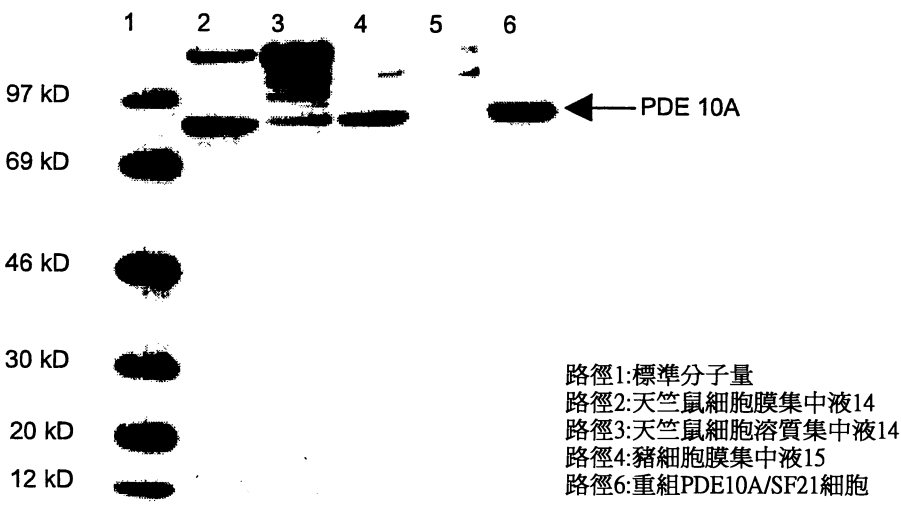


圖2

Page1

		Section 1					
	(1)	1	10	20	30	40	56
大鼠PDE10酶催化功能部位	(1)	-----					ACCTCTGA
天竺鼠PDE10 P4-P3	(1)	-----					
猪PDE10 P1-P2	(1)	TGCATCTACAGGGTTACCATGGAGAAGCTGTCCTACCACAGCATTTGTACCGCGGA					
一致部分	(1)	ACC C GA					
		Section 2					
	(57)	57	70	80	90	100	112
大鼠PDE10酶催化功能部位	(9)	GGAATGGCAAGGCCTCATGCACTTCAACTTGCCAGCACGCATCTGCCGGGACATCG					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(1)	-----					
猪PDE10 P1-P2	(57)	AGAGTGGCAAGGCCTCATGCGCTTCAACCTTCCCGTCCGTCCTTGCAAGGAGATTG					
一致部分	(57)	GA TGGCAAGGCCTCATGC CTTCAAC T CC G CG T TGC GGA AT G					
		Section 3					
	(113)	113	120	130	140	150	168
大鼠PDE10酶催化功能部位	(65)	AGCTATTCCACTTTGACATTGGTCCTTTTCGAGAACATGTGGCCTGGGATCTTTGTCT					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(1)	-----					
猪PDE10 P1-P2	(113)	AATTGTTCCACTTCGACATTGGTCCTTTTGAAGAACATGTGGCCTGGAATCTTTGTCT					
一致部分	(113)	A T TTCCACTT GACATTGGTCCTTT GA AACATGTGGCCTGG ATCTTTGTCT					
		Section 4					
	(169)	169	180	190	200	210	224
大鼠PDE10酶催化功能部位	(121)	TACATGATCCATCGGTCCTTGTGGGACATCCTGTTTTGAACCTTGAAAAATTGTGCCG					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(1)	-----					
猪PDE10 P1-P2	(169)	TATATGGTTCATCGCTTCTGTGGGACGGCCTGCTTTGAGCTTGAAAAGCTGTGTCTG					
一致部分	(169)	TA ATG T CATCG T TGTGGGAC CCTG TTTGA CTTGAAA TGTG CG					
		Section 5					
	(225)	225	230	240	250	260	280
大鼠PDE10酶催化功能部位	(177)	TTTTATCATGTCTGTGAAGAAGAAGTATAGGCGGGTTCCTTACCACAAGTGAAGC					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(1)	-----CTGTGAAGAAGAAGTATCGGCGGGTTCCTTACCACAAGTGAAGC					
猪PDE10 P1-P2	(225)	TTTTATCATGTCTGTGAAGAAGAAGTATCGTGGGGTTCCTTACCACAAGTGAAGC					
一致部分	(225)	TTTTATCATGTCTGTGAAGAAGAAGTATCGGCGGGTTCCTTACCACAAGTGAAGC					
		Section 6					
	(281)	281	290	300	310	320	336
大鼠PDE10酶催化功能部位	(233)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCTC					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(46)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCTC					
猪PDE10 P1-P2	(281)	ACGCGGTACGGTGGCACACTGCATGTACGCCATCCTCCAGAACAGCCACGGGCTC					
一致部分	(281)	ATGCAGTCACGGTGGCGCACTGCATGTACGCCATACTTCAAAACAACAATGGCCTC					
		Section 7					
	(337)	337	350	360	370	380	392
大鼠PDE10酶催化功能部位	(289)	TTCACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(102)	TTCACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA					
猪PDE10 P1-P2	(337)	TTCACCGACCTCGAGCGCAAAGGACTGCTAATCGCGTGTCTGTGCCACGACCTGGA					
一致部分	(337)	TTCACAGACCTTGAGCGCAAAGGCCTGCTAATTGCCTGTCTGTGCCATGACCTGGA					
		Section 8					
	(393)	393	400	410	420	430	448
大鼠PDE10酶催化功能部位	(345)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTGACACACCCCTGGCTGCGT					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(158)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTGACACACCCCTGGCTGCGT					
猪PDE10 P1-P2	(393)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTGACACACCCCTGGCCGCTC					
一致部分	(393)	CCACAGGGGCTTCAGTAACAGCTACCTGCAGAAATTGACACACCCCTGGCTGCGT					

圖 3/1

Section 9

	(449)	449	460	470	480	490	504
大鼠PDE10酶催化功能部位	(401)	TGTACTCCACCTCCACCATGGAGCAACACCACCTTCTCCCAGACGGTGTCCATCCTC					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(214)	TGTACTCCACCTCCACCATGGAGCAACACCACCTTCTCCCAGACGGTGTTCATCCTC					
猪PDE10 P1-P2	(449)	TCTACTCCACGCCCACCATGGAGCAGCACCACCTTCTCCCAGACCGTGTCCATCCTC					
一致部分	(449)	TGTACTCCACCTCCACCATGGAGCAACACCACCTTCTCCCAGACGGTGTCCATCCTC					

Section 10

	(505)	505	510	520	530	540	550	560
大鼠PDE10酶催化功能部位	(457)	CAGCTGGAAGGACACAACATCTTCTCCACCCTGAGCTCCAGCGAGTACGAGCAGGT						
天竺鼠PDE10 P4-P3	(270)	CAGCTGGAAGGACACAACATCTTCTCCACCCTGAGCTCCAGCGAGTACGAGCAGGT						
猪PDE10 P1-P2	(505)	CAGTTGGAAGGGCACAACATCTTCTCCACCCTGAGCTCCAGTGAGTACGAGCAGGT						
一致部分	(505)	CAGCTGGAAGGACACAACATCTTCTCCACCCTGAGCTCCAGCGAGTACGAGCAGGT						

Section 11

	(561)	561	570	580	590	600	616
大鼠PDE10酶催化功能部位	(513)	GCTGGAGATCATCCGCAAAGCCATCATCGCCACTGACCTCGCACTGTACTTTGGGA					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(326)	GCTGGAGATCATCCGCAAAGCCATCATCGCCACTGACCTCGCACTGTACTTTGGGA					
猪PDE10 P1-P2	(561)	GCTTGAGATCATCCGCAAAGCCATCATTGCCACAGACCTCGCTTTGTACTTTGGAA					
一致部分	(561)	GCTGGAGATCATCCGCAAAGCCATCATCGCCACTGACCTCGCACTGTACTTTGGGA					

Section 12

	(617)	617	630	640	650	660	672
大鼠PDE10酶催化功能部位	(569)	ACAGGAAGCAGTTGGAGGAGATGTACCAGACAGGGTCGCTGAACCTCCACAACCAG					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(382)	ACAGGAAGCAGTTGGAGGAGATGTACCAGACAGGGTCGCTGAACCTCAATAACCAG					
猪PDE10 P1-P2	(617)	ACAGGAAACAGTTGGAGGAGATGTACCAGACCGGATCGCTAAACCTTAATAACCAG					
一致部分	(617)	ACAGGAAGCAGTTGGAGGAGATGTACCAGACAGGGTCGCTGAACCTCAATAACCAG					

Section 13

	(673)	673	680	690	700	710	728
大鼠PDE10酶催化功能部位	(625)	TCCCATCGAGACCGCGTCATCGGCTTGATGATGACTGCCTGCGATCTTTGCTCTGT					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(438)	TCCCATCGAGACCGCGTCATCGGCTTGATGATGACTGCCTGCGATCTTTGCTCTGT					
猪PDE10 P1-P2	(673)	TCACATAGAGACCGCGTCATTGGTTTGATGATGACTGCCTGTGATCTCTGTTCCGT					
一致部分	(673)	TCCCATCGAGACCGCGTCATCGGCTTGATGATGACTGCCTGCGATCTTTGCTCTGT					

Section 14

	(729)	729	740	750	760	770	784
大鼠PDE10酶催化功能部位	(681)	GACGAAACTATGGCCAGTTACAAAATTGACAGCAAATGATATATATGCAGAGTTCT					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(494)	GACGAAACTATGGCCAGTTACAAAATTGACAGCAAATGATATATATGCAGAGTTCT					
猪PDE10 P1-P2	(729)	GACAAAACCTGTGGCCAGTAAACAAAACCTGACGGCAAATGATATATATGCGGAATTCT					
一致部分	(729)	GACGAAACTATGGCCAGTTACAAAATTGACAGCAAATGATATATATGCAGAGTTCT					

Section 15

	(785)	785	790	800	810	820	830	840
大鼠PDE10酶催化功能部位	(737)	GGGCTGAGGGGGATGAGATGAAGAAGTTGGGGATACAGCCCATCCCTATGATGGAC						
天竺鼠PDE10 P4-P3	(550)	GGGCTGAGGGGGATGAGATGAAGAAGTTGGGGATACAGCCCATCCCTATGATGGAC						
猪PDE10 P1-P2	(785)	GGGCCGAGGGCGATGAGGTGAAGAAGCTGGGAATACAGCCTATCCCATGATGGAC						
一致部分	(785)	GGGCTGAGGGGGATGAGATGAAGAAGTTGGGGATACAGCCCATCCCTATGATGGAC						

Section 16

	(841)	841	850	860	870	880	896
大鼠PDE10酶催化功能部位	(793)	AGAGACAAGCGAGATGAAGTCCCTCAAGGACAGCTTGGATTCTACAATGCTGTGGC					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(806)	AGAGACAAGAAGGATGAAGTCCCTCAAGGACAGCTTGGATTCTACAATGCTGTGGC					
猪PDE10 P1-P2	(841)	AGAGACAAGAAGGACGAAGTCCCACAAGGCCAGCTCGGATTCTACAACGCGGTAGC					
一致部分	(841)	AGAGACAAGAAGGATGAAGTCCCTCAAGGACAGCTTGGATTCTACAATGCTGTGGC					

圖3/2

						Section 17	
	(897)	897	910	920	930	940	952
大鼠PDE10酶催化功能部位	(849)	CATCCCCTGCTATACCACCCTGACGCAGATCCTCCCACCCACAGAGCCTCTGCTGA					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(682)	CATCCCCTGCTATACCACCCTGACGCAGATCCTCCCACCCACAGAGCCTCTGCTGA					
猪PDE10 P1-P2	(897)	TATCCCCTGCTACACCACCCTCACCCAGATCTTCCCGCCACAGAGCCTCTTCTGA					
一致部分	(897)	CATCCCCTGCTATACCACCCTGACGCAGATCCTCCCACCCACAGAGCCTCTGCTGA					
						Section 18	
	(953)	953	960	970	980	990	1008
大鼠PDE10酶催化功能部位	(905)	AGGCCTGCAGGGATAACCTCAATCAGTGGGAGAAGGTAATTCGAGGGGAAGAGACA					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(718)	AGGCCTGCAGGGATAACCTCAATCAGTGGGAGAAGGTAATTCGAGGGGAAGAGACA					
猪PDE10 P1-P2	(953)	AGGCCTGCAGGGATA-----					
一致部分	(953)	AGGCCTGCAGGGATAACCTCAATCAGTGGGAGAAGGTAATTCGAGGGGAAGAGACA					
						Section 19	
	(1009)	1009	1020	1030	1040	1050	1064
大鼠PDE10酶催化功能部位	(961)	GCAATGTGGATTTTCAGGCCCAGCAACTAGCAAAAGCACATCTGAGAAGCCGACCAG					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(774)	GCAATGTGGATTTTCAGGCCCAGCAACTAGCAAAAGCACATCAGGGAAGCCGACCAG					
猪PDE10 P1-P2	(968)	-----					
一致部分	(1009)	GCAATGTGGATTTTCAGGCCCAGCAACTAGCAAAAGCACATC G GAAGCCGACCAG					
						Section 20	
	(1065)	1065	1070	1080			
大鼠PDE10酶催化功能部位	(1017)	GAAGGTCGATGACTGA					
天竺鼠PDE10 P4-P3	(830)	GAAGGTCGATGACTGA					
猪PDE10 P1-P2	(968)	-----					
一致部分	(1065)	GAAGGTCGATGACTGA					

圖 3/3

						Section 1						
	(1)	1	10	20	30	40	58					
大鼠PDE10酶催化功能部位	(1)	-----TSEEWQGLMHFNLPARICRDIELFHF					DIGPFENMWPGIF					
天竺鼠PDE10A	(1)	-----					-----					
猪PDE10A	(1)	IRLCIYRV					TMEKLSYHSICTSEEWQGLMRFNLPVRICRDIELFHF	DIGPFENMWPGIF				
一致部分	(1)	TAEWQGLM FNLP RICKD					IELFHF	DIGPFENMWPGIF				
						Section 2						
	(59)	59	70	80	90	100	116					
大鼠PDE10酶催化功能部位	(40)	VYMTVHRSCGTSCFELEKLCRFIMS					VKKNYRRVPYHNWKH	AVTVAH	CMYAILQNNNGLF			
天竺鼠PDE10A	(1)	-----					VKKNYRRVPYHNWKH	AVTVAH	CMYAILQNNNGLF			
猪PDE10A	(59)	VYMTVHRFCGTSCFELEKLCRFIMS					VKKNYRRVPYHNWKH	AVTVAH	CMYAILQNSHGLF			
一致部分	(59)	VYMIHR CGTACFELEKLCRFIMS					VKKNYRRVPYHNWKH	AVTVAH	CMYAILQNNNGLF			
						Section 3						
	(117)	117	130	140	150	160	174					
大鼠PDE10酶催化功能部位	(98)	TDLERKGLLIAC					LCHDL	DHRGFS	NSYLQKFDHPLAALYST	STMEQHHFSQTVSILQLE		
天竺鼠PDE10A	(35)	TDLERKGLLIAC					LCHDL	DHRGFS	NSYLQKFDHPLAALYST	STMEQHHFSQTVFILQLE		
猪PDE10A	(117)	TDLERKGLLIAC					LCHDL	DHRGFS	NSYLQKFDHPLAALYST	PTMEQHHFSQTVSILQLE		
一致部分	(117)	TDLERKGLLIAC					LCHDL	DHRGFS	NSYLQKFDHPLAALYST	STMEQHHFSQTVSILQLE		
						Section 4						
	(175)	175	180	190	200	210	220	232				
大鼠PDE10酶催化功能部位	(156)	GHNIFSTLS					SSEYEQVLEI	IRKAI	IATDLALYFGNRKQLE	EMYQTGSLN	LHNQSHRDR	
天竺鼠PDE10A	(93)	GHNIFSTLS					SSEYEQVLEI	IRKAI	IATDLALYFGNRKQLE	EMYQTGSLN	LNNQSHRDR	
猪PDE10A	(175)	GHNIFSTLS					SSEYEQVLEI	IRKAI	IATDLALYFGNRKQLE	EMYQTGSLN	LNNQSHRDR	
一致部分	(175)	GHNIFSTLS					SSEYEQVLEI	IRKAI	IATDLALYFGNRKQLE	EMYQTGSLN	LNNQSHRDR	
						Section 5						
	(233)	233	240	250	260	270	280	290				
大鼠PDE10酶催化功能部位	(214)	VIGLMMTACD					LCSVT	KLWPVTKLTANDI	YAEFWAEGDEM	KKLG	IQPI	PMMDRDKKDEV
天竺鼠PDE10A	(151)	VIGLMMTACD					LCSVT	KLWPVTKLTANDI	YAEFWAEGDEM	KKLG	IQPI	PMMDRDKKDEV
猪PDE10A	(233)	VIGLMMTACD					LCSVT	KLWPVTKLTANDI	YAEFWAEGDEM	KKLG	IQPI	PMMDRDKKDEV
一致部分	(233)	VIGLMMTACD					LCSVT	KLWPVTKLTANDI	YAEFWAEGDEM	KKLG	IQPI	PMMDRDKKDEV
						Section 6						
	(291)	291	300	310	320	330	348					
大鼠PDE10酶催化功能部位	(272)	PQGQLGFYNAVAI					PCYTTLTQIL	PPTEPL	LKACRDNLNQWEK	VIRGEETAMWISGPAT		
天竺鼠PDE10A	(209)	PQGQLGFYNAVAI					PCYTTLTQIL	PPTEPL	LKACRDNLNQWEK	VIRGEETAMWISGPAT		
猪PDE10A	(291)	PQGQLGFYNAVAI					PCYTTLTQIF	PPTEPL	LKACRDKA	EF-----		
一致部分	(291)	PQGQLGFYNAVAI					PCYTTLTQIL	PPTEPL	LKACRDNLNQWEK	VIRGEETAMWISGPAT		
						Section 7						
	(349)	349	362									
大鼠PDE10酶催化功能部位	(330)	SKSTSEK					PTRKVDD					
天竺鼠PDE10A	(267)	SKSTSGK					PTRKVDD					
猪PDE10A	(330)	-----					-----					
一致部分	(349)	SKSTS					KPTRKVDD					

圖4

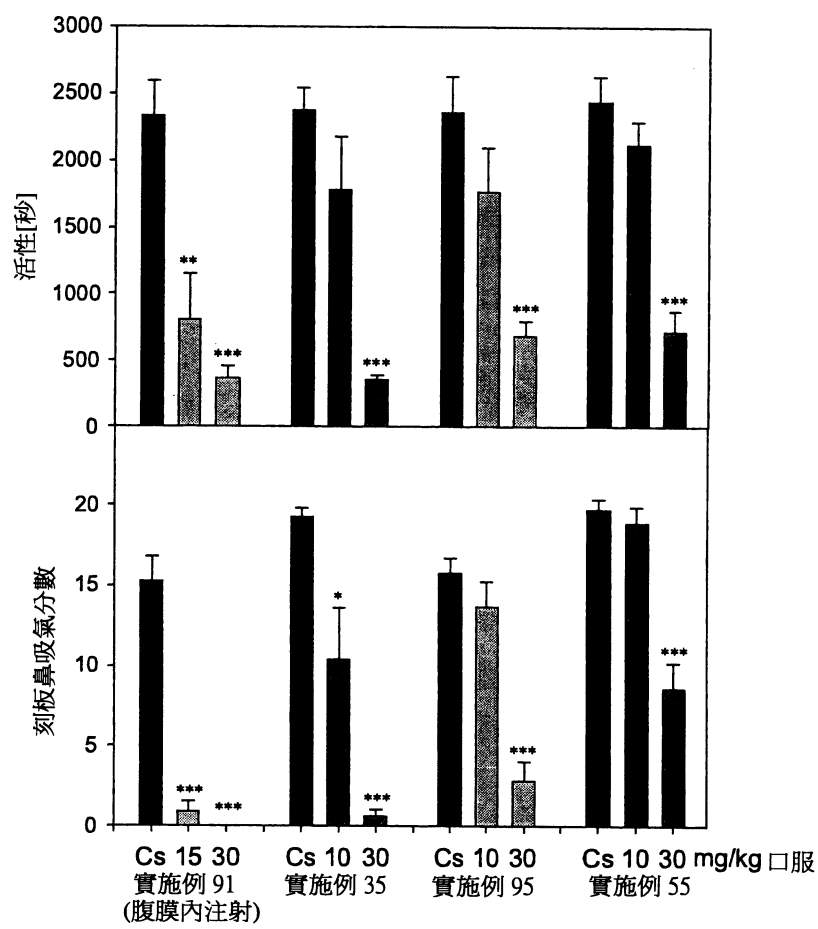


圖5

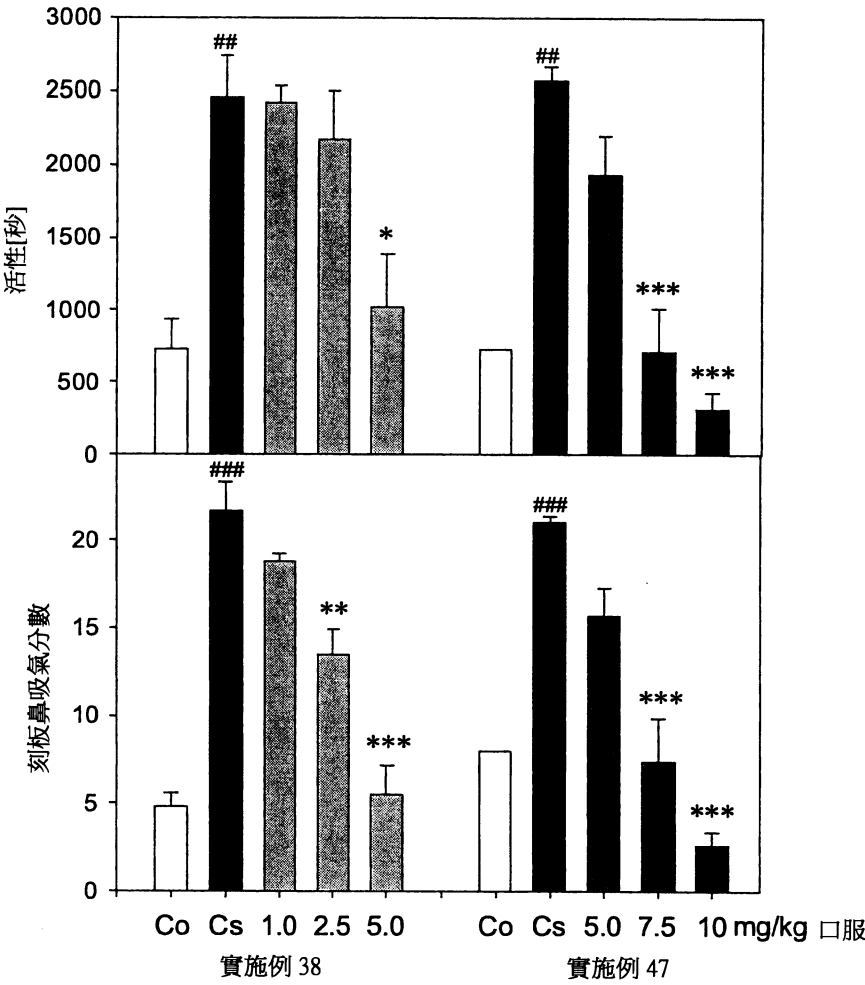


圖6

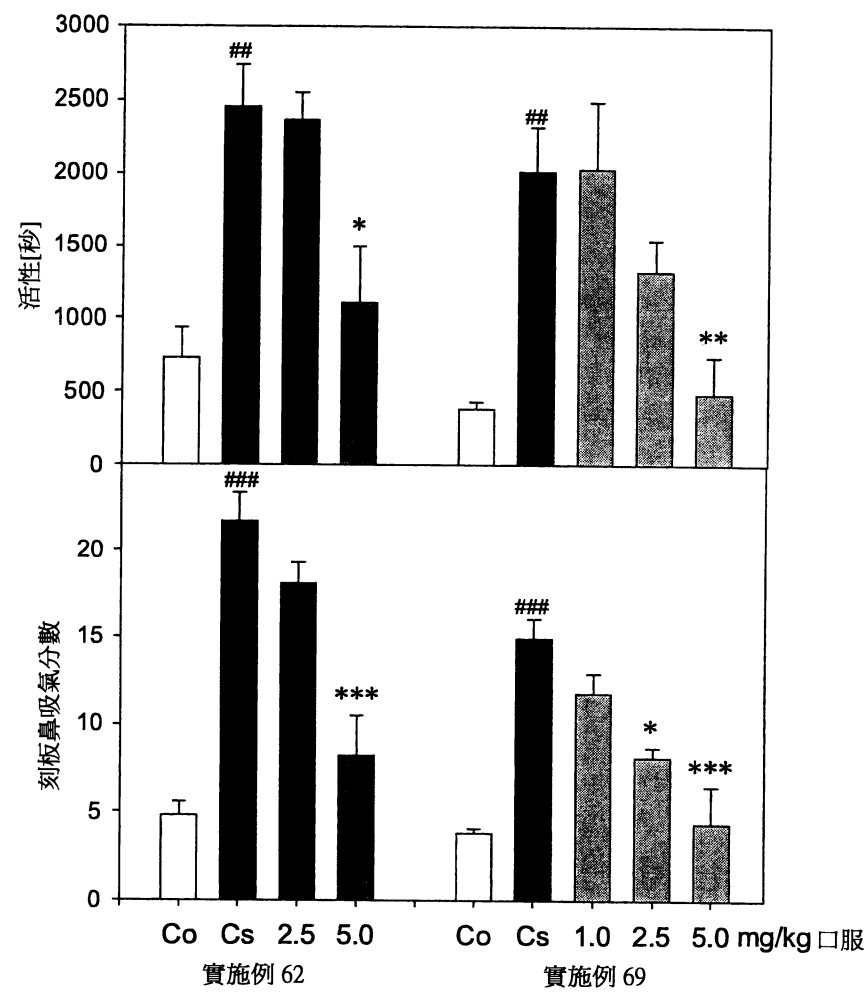


圖7

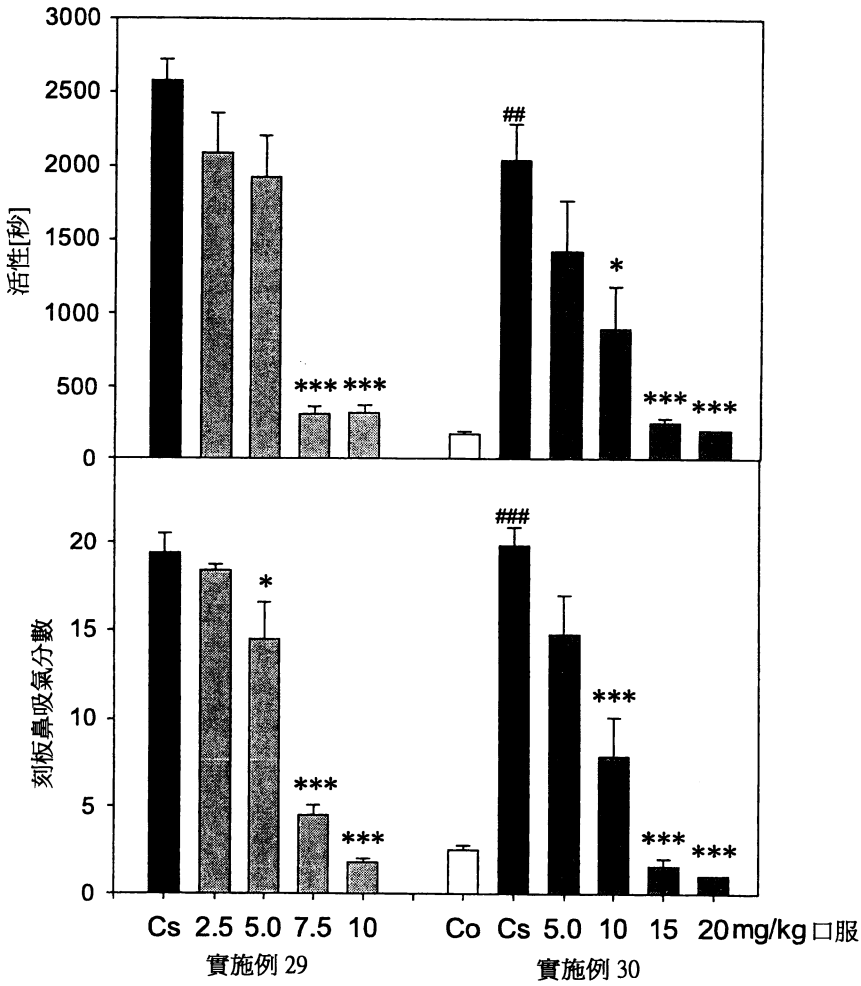


圖8

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (5) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 II

