

發明專利說明書

200539865

(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：94108067

※申請日期：94年03月16日

※IPC分類：

A61K 31/38, 31/55, 31/551
A61P 25/00

一、發明名稱：

(中) 具有非典型抗精神病活性的化合物

(英) Compounds with atypical antipsychotic activity

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 西格瑪 陶製藥廠

(英) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.

代表人：(中) 1. 史提法諾 馬瑞諾

(英) 1. MARINO, STEFANO

地址：(中) 義大利羅馬莎士比亞路四十七號

(英) 47, Viale Shakespeare, 00144 Rome, Italy

國籍：(中英) 義大利 ITALY

三、發明人：(共 4 人)

1. 姓名：(中) 柏翠亞 明納提

(英) MINETTI, PATRIZIA

國籍：(中) 義大利

(英) ITALY

2. 姓名：(中) 瑪利亞 迪西沙

(英) DI CESARE, MARIA ASSUNTA

國籍：(中) 義大利

(英) ITALY

3. 姓名：(中) 古沙柏 蓋比亞尼

(英) CAMPIANI, GIUSEPPE

國籍：(中) 義大利

(英) ITALY

4. 姓名：(中) 史蒂芬尼亞 巴尼

(英) BUTINI, STEFANIA

國籍：(中) 義大利

(英) ITALY

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. 義大利 ; 2004/04/07 ; RM2004A000178 ☒ 有主張優先權

(英) ITALY

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. 義大利 ; 2004/04/07 ; RM2004A000178 ☒ 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於具有非典型抗精神病活性的化合物。尤其是，本發明關於具有與血清素 5HT_{2a} 受體交互作用之能力，及對多巴胺 D₂ 受體之低親和力的普遍特徵的化合物，和用來製備用於治療精神病（如：精神分裂症）的藥劑。

本發明亦關於用來製備該化合物之方法、其於作為藥劑（尤其是作為典型之抗精神病藥劑）上之用途，及含彼之藥學組成物。

【先前技術】

臨床上係使用多種具有抗精神病活性的化合物來治療精神病（包括：精神分裂症、精神分裂樣疾病、精神錯亂、與其它藥物治療相關和不相關之急性和慢性的精神狀態）。這類作用劑之治療效果與其對多巴胺激導之 D₂ 受體的拮抗劑活性有關。

這些產物（其被分類為典型或古典之抗精神病劑）包括：吩噻吡（氯丙吡、非苯吡（pherphenazine）、硫達吡，等），丁醯苯（艾洛沛利多（aloperidol）），噻尿嘧啶（三氟噻噸），和經取代之苯醯胺類（舒必利、安美舒利（amisulpride））。然而，一方面，阻斷多巴胺 D₂ 受體為這些產品具有臨床效力的原因，但另一方面，其引起嚴重之運動（錐體外束症候群）和神經內分泌（高催乳激素血症）障礙，因而阻礙其用途。

(2)

由於這類不想要之作用的強度很大，長期接受古典抗精神病藥劑治療的患者通常會放棄治療。在過去幾十年中，開始使用定義為非典型之抗精神病劑的產品，其作用時較少出現上述副作用。

使用非典型抗精神病劑的好處不僅是提供較佳之耐受性。這類產品證明可有效治療對典型抗精神病劑具有抗性的患者，亦對精神分裂症之負向症狀有效，並可改良精神分裂症患者的認知功能。多種非典型抗精神病劑具有減低之對多巴胺 D_2 受體的親和力，和較佳之與血清素 $5HT_{2a}$ 受體交互作用的能力的共同特徵。對血清素激導系統之活性不僅可限制錐體外束-類型之副作用，亦可增進其於治療負向症狀的效果。

氯氮平（clazopine）為此類藥物之原型。然而，此種可有效治療精神分裂症之負向症狀，並可有效治療對其它治療具有抗性的精神分裂症患者的抗精神病劑已在許多對象中造成惡病質或顆粒白血球缺乏症，這表示以此種抗精神病藥劑治療之患者必須接受嚴格的血液測試。此種氯氮平治療之不利點促成研究新的抗精神病劑，這些新抗精神病劑可隨意地藉由與氯氮平相當之效力，但具有較安全之藥學略圖來說明其特徵；此部分可參見 WO 00/006579 及 WO 02/010175。

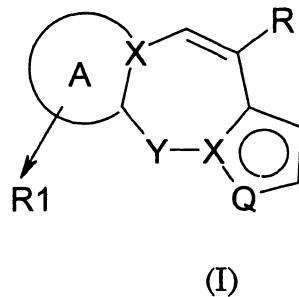
使用非典型抗精神病劑（其為常用於長期治療，如：精神分裂症之疾病的藥物）的另一重要觀點為降低取得治療反應時所需之劑量，因此可阻遏毒性和累積現象。

(3)

另一仍令人注意的問題為尋找一類不具副作用，或將這類作用大幅減少，而在減低之劑量下仍為有效的非典型抗精神病劑。

【發明內容】

現已發現本發明中所描述之化合物天生具有作為非典型抗精神病劑之有利的藥學活性。因此，本發明的目的之一在於式 (I) 所示之化合物，



其中

R 為 C₁₋₄ 二烷基，其中該烷基團可為相同或相異的，在 4 中隨意地被 C₁-C₄ 烷基（該烷基隨意地被羥基所取代）所取代的 1-六氫吡啶基，1-咪唑基，1-六氫吡啶基，其在 4 中隨意地被 C₁-C₄ 烷基所取代；

R₁ 為 H 或鹵素；

Y 為 CH₂、S；

該二個 X 可獨立地為 C 或 N；

A 為帶有 5 或 6 個碳原子的芳香環；

Q 為 S、CH=、CH-烷基（C₁-C₄）；

及其藥學上可接受的鹽類。

本發明的另一目的為用於製備式 (I) 所示之化合物

(4)

的方法。

本發明的另一目的係由含有至少一式 (I) 之化合物，與藥學上可接受的載劑及／或賦形劑之混合物的藥學組成物所組成。

本發明的另一目的為該化合物於作為藥劑之用途，尤其是於製備用來治療下列疾病之藥劑上的用途：精神病、精神和神經障礙，尤其是與中邊緣多巴胺激導之途徑的活性增加，及／或中皮層多巴胺激導之機能不良相關的病症，如：為其正向和負向症狀之精神分裂症、與精神病相關或導致精神病的狀況、類偏狂狀態、躁狂性-抑鬱狀態、情感障礙，或由藥物誘導之精神障礙（巴金森氏症中之精神病））。

該式 (I) 之化合物的特徵為非典型之抗精神病活性。

本發明將藉由實例來詳細說明。

發明之詳細說明

鹵素意指氟、氯，或溴。

藥學上可接受的鹽類為那些不會產生不想要之副作用，或對式 (I) 化合物之治療性應用不會有害的鹽類。

第一群較佳之化合物為其中 Y 為 CH₂ 之式 (I) 化合物。

第二群較佳之化合物為其中 Y 為 S 之式 (I) 化合物。

(5)

根據本發明之較佳化合物為：

11-（4-甲基六氫吡啶-1-基）-5H-吡咯並〔1,2-b〕〔2〕苯並吡啶因（ST2329）；

4-（4-甲基六氫吡啶-1-基）吡咯並〔2,1-b〕噻吩並〔3,2-f〕〔1,3〕噻嗪（thiazepine）（ST2549）；

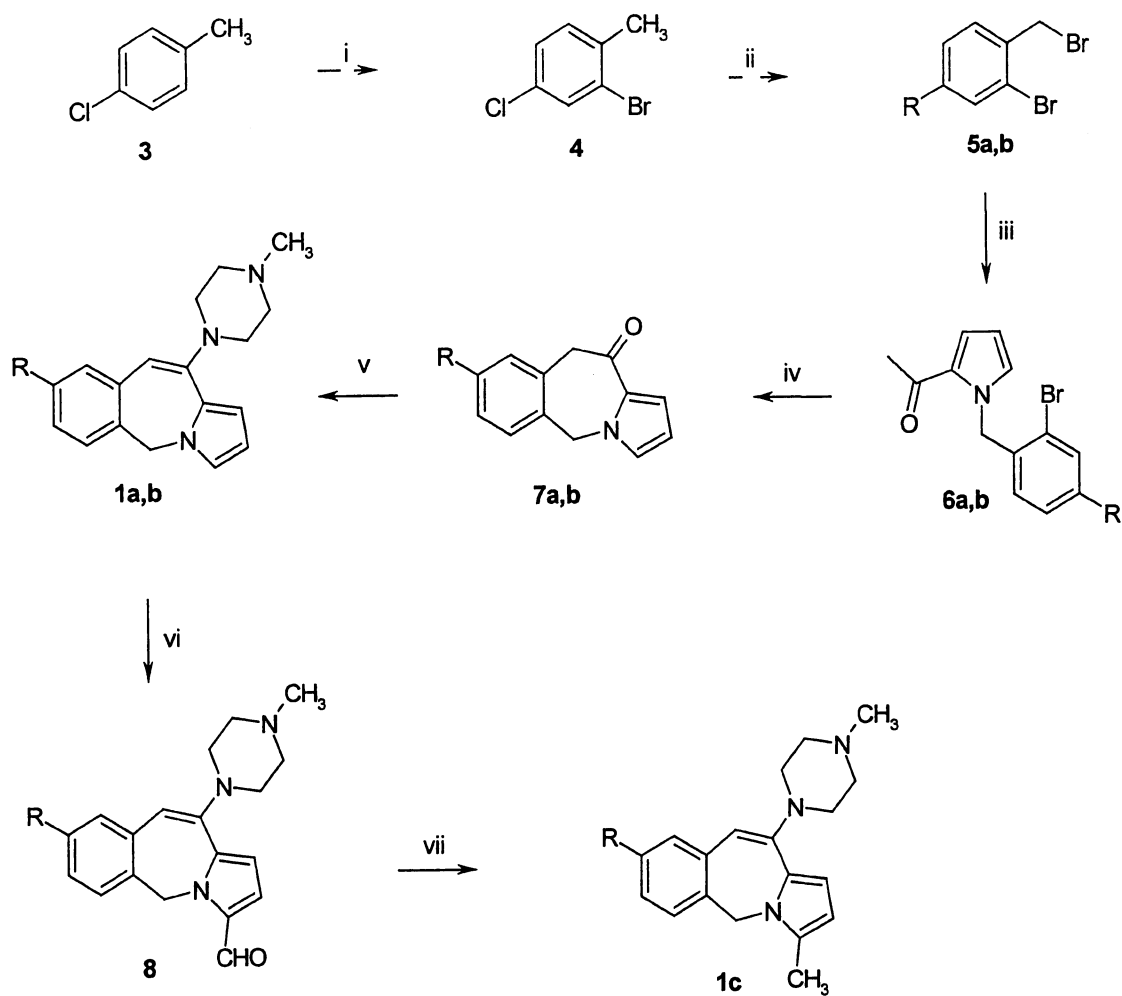
8-氯-11-（4-甲基六氫吡啶-1-基）-5H-吡咯並〔1,2-b〕〔2〕苯並吡啶因（ST2776）；

3-甲基-11-（4-甲基六氫吡啶-1-基）-5H-吡咯並〔1,2-b〕〔2〕苯並吡啶因（ST2810）。

這些化合物可分別根據下列反應流程圖 1 和 2 中所描述的合成方法製備。

(6)

反應流程圖 1



R = H, Cl

i : Br₂ , 鐵銼屑 , 3.5 小時 , 室溫 ;ii : NBS , AIBN , CCl₄ , 4 小時 , 回流 ;

iii : 2-乙酰基吡咯 , KOH , DMSO , 在室溫中 45 分鐘
 , 然後 , 2-溴苄基溴 , 在室溫中 30 分鐘 ;

iv : Pd₂(dba)₃ , DPPF , t-BuONa , 無水 THF , 在 100
 °C , 蓋住之管內 17 小時 ;

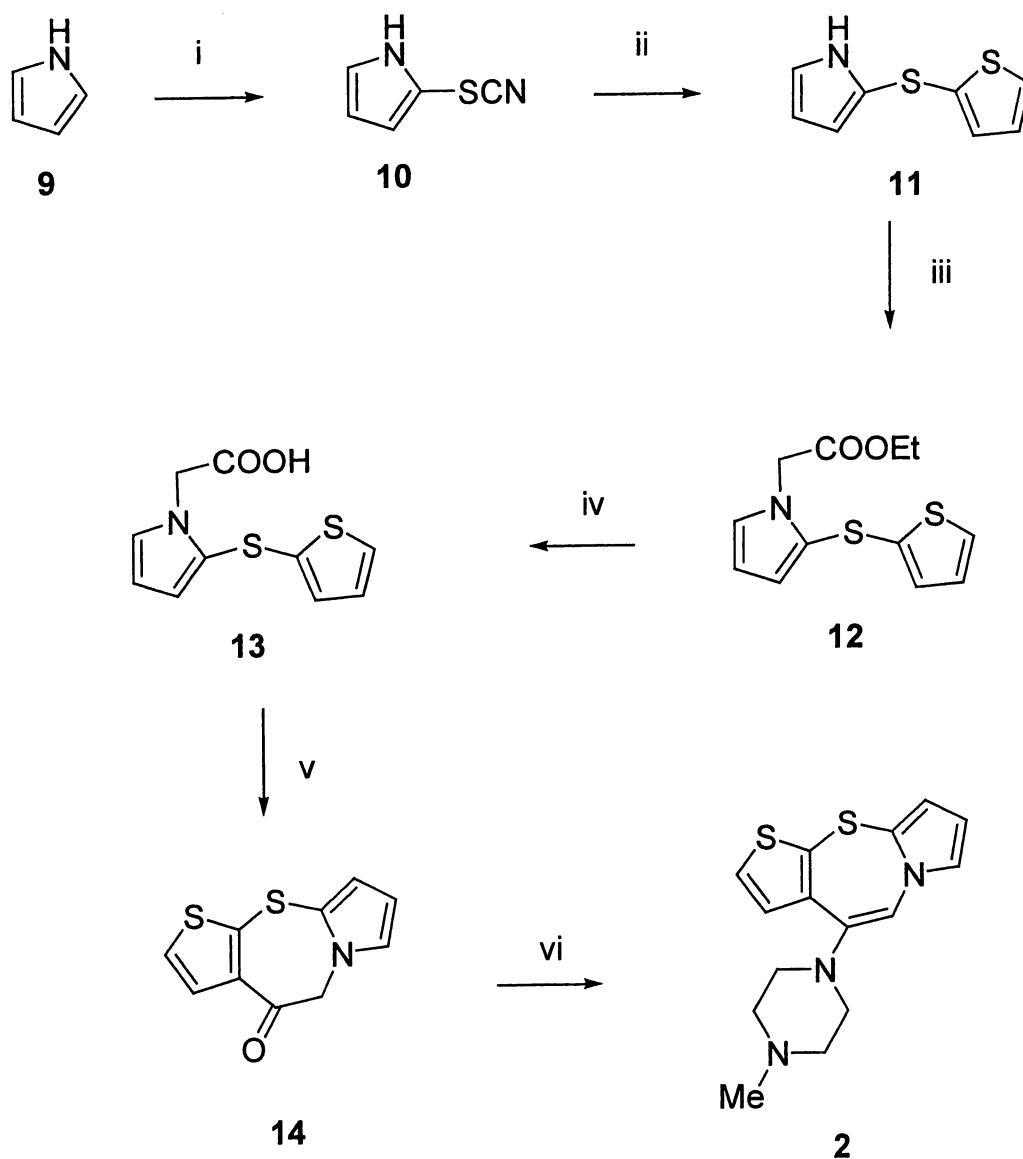
v : 1-甲基六氫吡啶 , TMSO Tf , 在 120°C 4 小時 ;

(7)

vi: N-甲基甲醯替苯胺, POCl_3 , 在室溫 12 小時;

vii: 胼, EtOH , 在回流 2 小時, 然後, $t\text{-BuOK}$, 甲苯, 回流 12 小時。

反應流程圖 2



i: $\text{Cu}(\text{SCN})_2$, 無水 MeOH , 0°C , 1.5 小時;

ii: 2-噁噻吩, MgI_2 催化劑, 無水 THF , 25°C , 2 小時;

(8)

iii: 18-C-6, t -BuOK, 無水 THF, 25°C , 2 小時, 然後, $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, 25°C , 1 小時;

iv: 5% 水溶性 NaOH, EtOH/THF 1:1, 1 小時;

v: P_2O_5 , 苯, 回流, 10 分鐘, 然後 SnCl_4 (在 0°C) , 回流, 40 分鐘;

vi: 1-甲基六氫吡啶, TMSOTf, 在 120°C 3 小時。

1a-c 衍生物之合成方法的描述 (反應流程圖 1)

將對-氯甲苯 3 進行芳香環的溴化反應, 以取得衍生物 4, 此衍生物 4 透過基之溴化反應轉形成相對應之苄基溴 5b。

將合適之苄基溴加入在木灰 (KOH) 和二甲亞砜 (DMSO) 中 2-乙醯基吡咯後可產生 6a,b。在第三-丁酸鈉 (t -BuONa) 之存在下, 利用鈀-催化反應, 以三 (二亞苄基-丙酮) 二鈀 (0) [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] 和 1,1'-雙 (二苯基-膦基) 二茂鐵 (DPPF) 將化合物 6a,b 環化, 以取得環形酮衍生物 7a,b。接著, 以三甲矽烷基三氟甲磺酸酯 (TMSOTf) 和 1-甲基六氫吡啶處理後者, 以產生烯胺 1a 和 1b。然後, 將 1a 衍生物在雜環系之位置 3 處甲醯基化, 以取得化合物 8, 將其還原, 以產生甲基衍生物 1c。

衍生物 2 之合成方法的描述 (反應流程圖 2)

將新鮮蒸餾之吡咯 9 與硫代氰酸銅 [$\text{Cu}(\text{SCN})_2$] (從硫酸銅和硫代氰酸鈉製備) 反應, 以取得衍生物 10, 當

(9)

將此衍生物 10 與格利雅鹽反應時，可產生硫醚 11。接著，將硫醚 11 在吡咯氮上烷基化，以產生酯 12，再將酯 12 藉由鹼性水解轉形成相對應之酸 13。根據佛利戴-克列佛 (Friedel-Craft) 條件，將酸 14 與五氧化磷 (P_2O_5)，或五氯化磷 (PCl_5) 和四氯化錫 ($SnCl_4$) 反應，以將噻吩之 β 位置環化。最後，先以 TMSOTf，再以 1-甲基六氫吡啶處理環形衍生物 14，以產生烯胺 2。

任何本領域中具普通經驗之技術員可清楚明白上述之合成反應流程圖可僅經由選擇合適之起始化合物，並依需要對上述反應做任何合適之改變來涵蓋所有通式 (I) 中可想像之變異體。

本發明之另一目的為含有至少一式 (I) 之化合物，與至少一種藥學上可接受的賦形劑及／或稀釋劑，和隨意的一種可用來治療精神病之其它活性成分的混合物的藥學組成物。這類其它活性成分的實例為酚噻吡、噻尿嘧啶、丁醯苯、二苯並嗎吡庚因、蛇根草屬生物鹼，及其它本領域之專家所已知者。

式 (I) 之化合物可配製成固體、液體或半固體藥學型式。液態調和物之實例為注射溶液，或用於口服之溶液、糖漿、酏劑、懸浮液和乳劑。固態型式之實例為錠劑、膠囊、微膠囊、粉末和顆粒。

式 (I) 之化合物賦有抗精神病活性。這使其可用於神經精神障礙 (包括，但不限於：精神分裂症與精神病相關或導致精神病的狀況、類偏狂狀態、躁狂性-抑鬱狀態

(10)

、情感障礙，或由藥物誘導之精神障礙（巴金森氏症中之精神病）之治療中。再者，其它適應症還可能有：痴呆症之行爲障礙、老年人之焦慮表現、由藥物誘導之運動障礙（巴金森氏症中之運動困難）、痛覺缺失，及／或感覺缺失。

如實驗部分中所證明者，式（I）化合物之"非典型"特徵使其可有效治療上述疾病，並使其可能同時將由傳統抗精神病劑所引起之副作用（錐體外束症候群和神經內分泌障礙）降至最少。這些產品在動物模型中作為抗精神病劑時所顯示之高效力表示使用它們來取得治療反應時所需之劑量將顯著降低，因此，可減低毒性和累積現象。降低投給患者之每日劑量為治療需長期暴露於藥物之慢性疾病（如：精神分裂症）時特別可為的觀點。

根據欲治療之疾病的嚴重性，及其急性或慢性成分可投服在 0.01 毫克／公斤至 10 毫克／公斤之劑量範圍內的式（I）化合物。然而，在特殊情況中，劑量範圍可在醫學監控下變化。

下列實例進一步說明本發明。

【實施方式】

實例 1（反應流程圖 1）

2-溴-4-氯甲苯（4）。將分子溴（5.06 毫升，98.73 毫莫耳）經由滴水漏斗加入含對-氯甲苯（10.00 克，79.00 毫莫耳）和鐵銼屑（4.41 克，79.00 毫莫耳）的燒

(11)

瓶中；將反應物攪拌 3.5 小時，再過濾混合物，並經由蒸餾（在 2 毫米 Hg 沸點為 80℃）將產物純化。結果可取得 6.71 克為透明油之溴衍生物（4），產量為 40%。

^1H NMR (CDCl_3) (讀計)；

MS m/z 206 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$)，169，125，99，89，73；

分析之 ($\text{C}_7\text{H}_6\text{BrCl}$) 與預期構造相符。

2-溴-4-氯苄基溴 (5b)。將 N-溴琥珀醯亞胺 (NBS) (5.82 克，32.68 毫莫耳)、 α, α' -偶氮異丁腈 (AIBN) (107.2 毫克，0.65 毫莫耳) 加入溶解在四氯化碳中之溴衍生物 (6.71 克，32.68 毫莫耳)，在回流加熱 4 小時後，將反應混合物冷卻，並在古氏濾器上過濾。以水溶性硫代硫酸鈉溶液清洗濾液，然後，將有機相在無水硫酸鈉上無水化，並將溶劑蒸發。經由閃蒸色層分析法，以正-己烷作為洗提液，將粗反應物純化。

取得 6.00 克為無色油之產物 (5b)，產量為 64%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.58 (d, 1H, $J=1.75\text{Hz}$)，7.38 (d, 1H, $J=8.51\text{Hz}$)，7.28 (m, 1H)，4.55 (s, 2H)；

MS m/z 284 (M^+)，205 (100)，169，124，89；

分析之 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{Cl}$) C、H、N 與預期構造相符。

1-(2-溴苄基)-2-乙醯基吡咯 (6a)。將在 20 毫升 DMSO 中之 2.5 克 KOH 的溶液在室溫中攪拌 30 分鐘。然後，將 2-乙醯基吡咯 (1.2 克，10.99 毫莫耳) 加入其中

(12)

，並將所產生的混合物在室溫中再攪拌 45 分鐘，然後，再將 2-溴苄基溴（5a）（3.7 克，14.8 毫莫耳）一次全部加入其中，並將溶液再在室溫中攪拌 30 分鐘。然後，加入飽和氯化鈉溶液，以醋酸乙酯萃取水相三次。將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化，過濾，並使其乾燥。經由閃蒸色層分析法（25%在正-己烷中之醋酸乙酯），將粗反應混合物純化，以產生為定量產量之白色固體型式的所需產物（6a）。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.55-7.51 (d, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$) , 7.14-7.02 (m, 3H) , 6.85 (m, 1H) , 6.53 (m, 1H) , 6.20 (m, 1H) , 5.63 (s, 2H) , 2.40 (s, 3H) ;

MS m/z 278 (M^+) , 262 , 236 , 198 (100) , 183 , 156 , 89 ;

分析之 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$) C、H、N 與預期構造相符。

M.P. 80-81 °C

1- (2-溴-4-氯苄基) -2-乙醯基吡咯 (6b) 。將在 6 毫升 DMSO 中之 608.2 毫克 KOH 的溶液在室溫中攪拌 30 分鐘。將 2-乙醯基吡咯 (295.7 毫克，2.71 毫莫耳) 加入其中，並將所產生的混合物在室溫中再攪拌 45 分鐘，然後，再加入 2-溴-4-氯苄基溴 (5b) (1.00 克，3.52 毫莫耳) ，並將溶液再在室溫中攪拌 30 分鐘。然後，加入飽和氯化鈉溶液，以醋酸乙酯萃取水相三次。將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化，過濾，並使其乾燥。經由

(13)

閃蒸色層分析法（25%在正-己烷中之醋酸乙酯），將粗反應混合物純化，以產生為定量產量之白色固體型式的所需產物（6b）。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H, $J=1.82\text{Hz}$) , 7.12 (dd, 1H, $J=8.65$, 1.75) , 7.03 (m, 1H) , 6.87 (m, 1H) , 6.43 (m, 1H) , 6.22 (m, 1H) , 5.57 (s, 2H) , 2.40 (s, 3H) ;

ES/MS m/z 313 (M^++H) , 270 , 232 (100) , 205 , 154 , 124 ;

分析之 ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClBrNO}$) C、H、N 與預期構造相符。

M.P. 76-77°C

11-酮基-10,11-二氫-5H-吡咯並[2,1-b][2]苯並呋庚因（7a）。將第三-丁酸鈉（152 毫克，1.582 毫莫耳）和 1-（2-溴苄基）-2-乙醯基吡咯（6a）（200 毫克，0.719 毫莫耳）加入在 10 毫升無水四氫呋喃中之 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （49.4 毫克，0.054 毫莫耳）和 DPPF（36.036 毫克，0.065 毫莫耳）的溶液中。將反應混合物置於加蓋的管中，於氬大氣中，在 100°C 下劇烈搖動一整夜。然後，以乙醚稀釋混合物，並以 0.5M 檸檬酸溶液處理之。以乙醚萃取水相三次。將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化，過濾，並使其乾燥。經由閃蒸色層分析法（25%在正-己烷中之醋酸乙酯），將粗反應混合物純化，以產生為棕色固體型式的所需產物（7a），產量為 65%。

(14)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31-7.17 (m , 4H) , 7.09 (m , 1H) , 6.89 (m , 1H) , 6.15 (m , 1H) , 5.22 (s , 2H) , 4.06 (s , 2H) ;

MS m/z 197 (100 , M^+) , 168 , 104 , 78 ;

分析之 ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$) C、H、N 與預期構造相符。

8-氯-11-酮基-10,11-二氫-5H-吡咯並〔2,1-b〕〔2〕
 苯並吡啶庚因 (7b) 。將第三-丁酸鈉 (203.19 毫克 , 2.11 毫莫耳) 和 1- (2-溴-4-氯苄基) -2-乙醯基吡咯 (6b) (300.0 毫克 , 0.961 毫莫耳) 加入在 20 毫升無水四氫呋喃中之 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65.99 毫克 , 0.072 毫莫耳) 和 DPPF (30.40 毫克 , 0.054 毫莫耳) 的溶液中。將反應混合物置於加蓋的管中，於氬大氣中，在 100°C 下劇烈搖動一整夜。然後，以乙醚稀釋混合物，並以 0.5M 檸檬酸溶液處理之。以乙醚萃取水相三次。將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化，過濾，並使其乾燥。經由閃蒸色層分析法 (25% 在正-己烷中之醋酸乙酯) ，將粗反應產物純化，以產生為白色固體型式的所需產物 (7b) ，產量為 30% 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.26 (m , 3H) , 7.10 (m , 1H) , 6.91 (m , 1H) , 6.14 (m , 1H) , 5.19 (s , 2H) , 4.02 (s , 2H) ;

ES /MS m/z 484 (100 , $2\text{M}^++\text{Na}$) , 462 ($2\text{M}^++\text{H}$) , 254 (M^++Na) , 232 (M^++H) , 198 ;

分析之 ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClNO}$) C、H、N 與預期構造相符。

(15)

M.P. 189-191°C

11- (4-甲 基 六 氫 吡 咩 -1-基) -5H-吡 咯 並 [2,1-b] [2]
 苯 並 吡 庚 因 (1a) ST2329

在 0°C , 將 1.263 毫 升 之 三 甲 矽 烷 基 三 氟 甲 磺 酸 酯 (1.551 克 , 6.979 毫 莫 耳) 慢 慢 加 入 在 1.266 毫 升 之 N-甲 基 六 氫 吡 咩 (1.144 克 , 11.421 毫 莫 耳) 中 的 7 (a) (0.50 克 , 2.538 毫 莫 耳) 的 溶 液 中 。 將 反 應 混 合 物 置 於 氬 氣 , 120°C 下 4 小 時 , 然 後 , 置 於 室 溫 中 一 整 夜 , 加 入 水 後 , 以 二 氯 甲 烷 萃 取 混 合 物 。 將 累 積 的 有 機 萃 取 物 在 無 水 硫 酸 鈉 上 無 水 化 , 過 濾 , 並 使 其 乾 燥 。 經 由 在 礬 土 上 進 行 色 層 分 析 (25% 在 正 -己 烷 中 之 四 氫 呋 喃) 來 將 粗 反 應 產 物 純 化 , 以 產 生 為 透 明 固 體 型 式 的 所 需 產 物 , 產 量 為 60% 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21-7.06 (m , 4H) , 6.68 (m , 1H) , 6.26 (m , 1H) , 6.14 (m , 1H) , 5.91 (s , 1H) , 4.83 (s , 2H) , 3.17-3.12 (m , 4H) , 2.59-2.47 (m , 4H) , 2.36 (s , 3H) ;

MS m/z 297 (M^+) , 256 , 209 (100) , 180 , 168 , 152 ;

分 析 之 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3$) C 、 H 、 N 與 預 期 構 造 相 符 。

M.P. 137-138°C

8-氯 -11- (4-甲 基 六 氫 吡 咩 -1-基) -5H-吡 咯 並 [2,1-b] [2]
 苯 並 吡 庚 因 (1a) ST2776

在 0°C , 將 96.54 微 升 之 三 甲 矽 烷 基 三 氟 甲 磺 酸 酯 (

(16)

118.55 毫克，0.533 毫莫耳）慢慢加入在 100 微升之 N-甲基六氫吡啶（87.45 毫克，0.873 毫莫耳）中的 7（b）（0.045 克，0.194 毫莫耳）的溶液中。將反應混合物置於氬氣，120℃ 下 4 小時，然後，置於室溫中一整夜。加入水，並以二氯甲烷萃取混合物。將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化，過濾，並使其乾燥。經由在礬土上進行色層分析（25%在正-己烷中之四氫呋喃），來將粗反應產物純化，以產生為透明固體型式的所需產物，產量 50%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.13 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.36 (s, 3H) ;

ES/MS m/z 314 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$), 280, 216 ;

分析之 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$) C、H、N 與預期構造相符。

M.P. 145-147℃

3-甲醯基-11-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5H-吡咯並〔2,1-b〕〔2〕苯並吡啶因 (8)

將衍生物 (1a) (200.0 毫克，0.717 毫莫耳) 溶解在 500.0 微升 N-甲基甲醯替苯胺中，並加入 194.1 微升甲醯基化之複合物（其係經由將 110.60 微升 N-甲基甲醯替苯胺 (121.11 毫克，0.896 毫莫耳) 與 83.52 微升磷醯氯 (POCl_3) (137.4 毫克，0.896 毫莫耳) 在室溫反應 30 分

(17)

鐘來製備)。將反應混合物在室溫中攪拌 12 小時。然後，加入水，並以二氯甲烷萃取之。將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化，並蒸發之。經由閃蒸色層分析法（20%在醋酸乙酯中之甲醇），將粗產物純化，以產生為黃色油之甲醯基化的衍生物（8），產量為 25%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.48 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.85 (d, 1H, $J=4.01\text{Hz}$), 6.34 (d, 1H, $J=4.50\text{Hz}$), 6.21 (s, 1H), 5.52 (br s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H);

ES/MS m/z 308 (100, M^++H), 280;

分析之 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$) C、H、N 與預期構造相符。

3-甲基-11-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5H-吡咯並[2,1-b][2]苯並呋庚因 (1c) ST 2810

將水化之胍 (390.60 微升, 12.54 毫莫耳) 加入在無水乙醇 (2.3 毫升) 中之甲醯基衍生物 (8) (110.0 毫克, 0.358 毫莫耳) 的溶液中，並將反應混合物在回流反應 2 小時。將乙醇蒸發，並將殘質與在甲苯 (2.5 毫升) 中之第三-丁酸鉀 ($t\text{-BuOK}$) (120.52 毫克, 1.074 毫莫耳) 在回流反應 12 小時。以水提取冷卻之反應混合物，並以二氯甲烷萃取之。將累積的有機相在無水硫酸鈉上無水化，過濾，並將溶劑蒸發。經由在礬土上進行色層分析（20%在正-己烷中之四氫呋喃），來將粗產物純化，以產生為黃色油之產物 (1c)，產量為 30%。

(18)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.16 (m , 4H) , 6.16 (d , 1H , $J=3.79\text{Hz}$) , 5.91 (m , 2H) , 4.75 (s , 2H) , 3.15 (m , 4H) , 2.55 (m , 4H) , 2.35 (s , 6H) ;

ES/MS m/z 294 (100 , M^++H) , 194 ;

分析之 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3$) C、H、N 與預期構造相符。

實例 2 (反應流程圖 2)

2-硫代氰基吡咯 (10)

將新鮮蒸餾之吡咯 (2.0 克 , 29.8 毫莫耳) 的溶液在氫氣下增溶溶解於 25 毫升無水甲醇中。將此溶液冷卻至 0°C , 加入 $\text{Cu}(\text{SCN})_2$ (10.7 克 , 59.7 毫莫耳) (從 CuSO_4 和 NaSCN 製得) , 並將混合物在磁石攪拌下反應 1.5 小時。將反應混合物在古氏濾器上過濾, 並將濾液倒入含冰和氯化鈉的燒杯中。以醋酸乙酯萃取水性混合物後, 將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化, 並將溶劑蒸發, 以取得 3.2 克之粗產物, 再將此粗產物經由閃蒸色層分析法 (30% 在醋酸乙酯中之己烷) 純化, 以產生 1.5 克為橘色油之 10, 產量 41%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.80 (br s , 1H) , 6.98 (m , 1H) , 6.64 (m , 1H) , 6.27 (m , 1H) ;

分析之 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{S}$) C、H、N 與預期構造相符。

2- (2-噻吩基硫烷基) -1H-吡咯 (11)

將無水金屬鎂 (1.4 克 , 57.6 毫莫耳) 引入無水三-頸

(19)

燒瓶中，蓋上一薄膜層之無水四氫呋喃，再加入 3-4 滴在無水四氫呋喃中之 2-溴噻吩，及一 I_2 結晶。一旦開始形成格利雅鹽後，將在無水四氫呋喃（40 毫升）中之 2-溴噻吩（7.1 克，43.5 毫莫耳）完全加入其中，並將所產生之混合物在回流加熱 0.5 小時，然後，在室溫中，經由滴水漏斗加入在無水四氫呋喃（100 毫升）中之 10（3.6 克，29.0 毫莫耳）的溶液，並在室溫中反應 2 小時。之後，加入氯化銨之飽和溶液，並以二乙醚萃取水相。將醚相在無水硫酸鈉上無水化，並將溶劑蒸發。將反應物在閃蒸色層分析管柱（50%在二氯甲烷中之正-己烷）上純化，以產生 3.8 克為棕色油之硫醚（11），產量為 72%。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.29 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=6.2$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 6.92 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.23 (m, 1H);

MS m/z 181 (100, M^+), 153, 115, 98, 84, 71;

分析之 ($C_8H_7NS_2$) C、H、N 與預期構造相符。

2-〔2-（2-噻吩基硫烷基）-1H-1-吡咯基〕醋酸乙酯（12）

將在無水四氫呋喃（10 毫升）中之（11）（570.0 毫克，3.13 毫莫耳）的溶液加入在無水四氫呋喃（10 毫升）中之 18-冠-6（54.0 毫克，0.203 毫莫耳）和 $t-BuOK$ （456.6 毫克，4.069 毫莫耳）的懸浮液中，並將混合物在室溫中，於氬氣下反應 2 小時。然後，將在無水四氫呋喃

(20)

(6 毫升) 中之溴醋酸乙酯 (1.04 克 , 6.26 毫莫耳) 的溶液加入反應混合物中 , 並讓混合物在室溫中反應 1 小時。加入 10 毫升水 , 並將四氫呋喃蒸發。以醋酸乙酯萃取水性殘質 , 將有機相無水化 , 並蒸發之 , 以取得 1.4 克之粗產物 , 再將此粗產物經由閃蒸色層分析法 ((50% 在二氯甲烷中之正 - 己烷) 純化 , 以產生 674.0 毫克為粉紅色油之產物 12 , 產量為 80% 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (d , 1H , $J=4.9\text{Hz}$) , 6.97 (d , 1H , $J=3.8\text{Hz}$) , 6.89-6.83 (m , 2H) , 6.60 (m , 1H) , 6.22 (m , 1H) , 4.79 (s , 2H) , 4.12 (q , 2H , $J=14.5$, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.22 (t , 3H , $J=7.3\text{Hz}$) ;

MS m/z 267 (100 , M^+) , 238 , 221 , 193 , 180 , 97 ;

分析之 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$) C 、 H 、 N 與預期構造相符。

2- [2- (2-噻吩基硫烷基) -1H-1-吡咯基] 醋酸 (13)

將乙酯 (12) (580.0 毫克 , 2.17 毫莫耳) 溶解在乙醇 / 四氫呋喃 (1 : 1 , 8 毫升) 之混合物中 , 加入 5% 蘇打水溶液 (6 毫升) , 並使其在室溫中 , 於攪拌的情況下反應 1 小時。以氫氯酸 1N 酸化溶液 , 將乙醇和四氫呋喃蒸發 , 並以醋酸乙酯萃取水性混合物。將累積的有機萃取物在無水硫酸鈉上無水化 , 並將溶劑在真空中去除 , 以取得 510 毫克為白色油之酸 (13) , 產量為 99.9% 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.34 (br s , 1H) , 7.0 (d , 1H , $J=4.6\text{Hz}$) , 6.98 (d , 1H , $J=4.2\text{Hz}$) , 6.85 (m , 1H) ,

(21)

6.76 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.77 (s, 2H);

分析之 ($C_{10}H_9NO_2S_2$) C、H、N 與預期構造相符。

4,5-二氫吡咯並〔2,1-b〕噻吩並〔3,2-f〕〔1,3〕噻呋-4-酮 (14)

方法 A。將無水 P_2O_5 (200.0 毫克, 1.255 毫莫耳) 加入在無水甲苯 (2 毫升) 中之酸 (13) (150.0 毫克, 0.627 毫莫耳) 的溶液中, 並將懸浮液在氬氣下, 於回流溫度攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻並過濾, 再以飽和氯化鈉溶液清洗濾液。將有機相分開, 在無水硫酸鈉上無水化, 並將甲苯蒸發。經由閃蒸色層分析法 (50% 在二氯甲烷中之正-己烷) 將粗反應產物純化, 以取得為黃色油之環形產物 (14), 產量為 10%。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.51 (d, 1H, $J=5.8$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 6.89 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.05 (s, 2H);

MS m/z 221 (100, M^+), 188, 160, 147, 121;

分析之 ($C_{10}H_7NOS_2$) C、H、N 與預期構造相符。

方法 B。將 PCl_5 (850.0 毫克, 4.067 毫莫耳) 加入在無水苯 (12 毫升) 中之酸 (13) (810.0 毫克, 3.389 毫莫耳) 的溶液中, 並將其於氬氣下, 於回流溫度加熱 10 分鐘, 將反應混合物冷卻至 $0^\circ C$, 再加入 500 微升

(22)

SnCl_4 (971.0 毫克 , 3.728 毫莫耳) , 置於回流溫度 40 分鐘。將乙醚 (50 毫升) 加入反應物中 , 以氫氯酸 1N 清洗有機相 , 再在無水硫酸鈉上無水化 , 並將溶劑蒸發。依方法 A 之描述進行純化。結果可得產量為 7% 之環形產物 (14) 。該物化數據與利用合成方法 A 所得之產物的數據相一致。

4- (4-甲基六氫吡啶基) 吡咯並 [2,1-b] 噻吩並 [3,2-f] [1,3] 噻吩 (2) ST2549

將 70 微升之三甲矽烷基三氟甲磺酸酯 (82.97 毫克 , 0.373 毫莫耳) 加入溶解在 N-甲基六氫吡啶 (500 微升) 中的環形產物 (14) (30.0 毫克 , 0.136 毫莫耳) 中 , 將混合物置於氬氣下 , 在 120℃ 反應 3 小時 , 然後 , 再在室溫中反應一整夜。將水加入反應混合物中 , 並以二氯甲烷萃取之。將累積的有機萃取物無水化 , 並蒸發之。將粗反應物在閃蒸色層分析管柱 (20% 在醋酸乙酯中之甲醇) 上純化 , 以產生 35 毫克為黃色油之最終產物 (2) , 產量 85% 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.16 (d , 1H , $J=5.8\text{Hz}$) , 7.03 (d , 1H , $J=5.7\text{Hz}$) , 6.71 (m , 1H) , 6.53 (s , 1H) , 6.20 (m , 1H) , 6.04 (m , 1H) , 2.94 (m , 4H) , 2.51 (m , 4H) , 2.35 (s , 3H) ;

ES/MS m/z 304 (100 , $\text{M}^+ + \text{H}$) ;

分析之 ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$) C、H、N 與預期構造相符。

玻管內藥學

與 D_1 、 D_2 、 D_3 和 $5HT_{2a}$ 受體交互作用之能力的評估

根據文獻 (Campiani, et al.; J. Med. Chem., pp. 3763-3772, 1998) 中所描述之步驟，利用不同的大腦區域 (紋狀體 D_1 和 D_2 ；額葉前部皮質 $5HT_{2a}$) 來研究與 D_1 、 D_2 和 $5HT_{2a}$ 受體之交互作用； D_3 受體 (選殖之多巴胺受體亞型 3，大鼠，Sf9 細胞，訊號篩選 (Signal Screen)) 係使用經轉染的細胞膜。與 D_1 受體之交互作用係利用 [^3H] -SCH 23390 ($0.4 \mu M$) 作為放射配體來進行評估，而非-特異性結合係在 (-)-順-三氟噻噸 ($10 \mu M$) 之存在下進行測定。在 D_2 受體部分係使用 ^3H -螺哌隆 (Spiperone) ($0.2 nM$)，而非-特異性結合係在 $100 \mu M$ (-)-舒必利之存在下進行測定。在 D_3 受體方面係使用濃度 $0.2 \mu M$ 之放射配體 ^3H -7-OH-DPAT，而非-特異性結合係在 $10 \mu M$ 多巴胺之存在下進行測定。最後，與 $5HT_{2a}$ 之交互作用係利用 ^3H -凱他舍林 (ketanserin) ($0.7 \mu M$) 進行評估，非-特異性結合係在 $1 \mu M$ 二甲麥角新鹼之存在下進行測定。

結果

表 1 記錄研究產品 ST2329 對多巴胺激導受體 D_1 、 D_2 和 D_3 ，以及血清素激導受體 $5HT_{2a}$ 的親和力值的平均值和標準差，其係以 K_i (nM) 表示。另外，表 1 中亦呈現

(24)

非典型之抗精神病劑氯氮平和歐氮平（olanzapine），和典型之抗精神病劑艾洛沛利多對上述受體類型的親和力值

。

表 1

化合物	5-HT _a (K _i :nM)	D ₂ (K _i :nM)	D ₁ (K _i :nM)	D ₃ (K _i :nM)
ST2329	7.2	578	125	224
歐氮平	4	69	85	39
氯氮平	10	250	353	319
艾洛沛利多	164	4.8	318	18

化合物 ST2329 顯示出對血清素 5HT_{2a} 受體具高親和力，但其與所檢查之多巴胺激導的受體交互作用的能力較差。此受體略圖與非典型抗精神病劑（氯氮平和歐氮平）所顯示者相似，而此略圖與典型之抗精神病劑（艾洛沛利多）所具者相較下，其特徵為具有較佳之與血清素激導之 5HT_{2a} 型受體交互作用的能力，但對 D₂-型多巴胺激導之受體的親和力較弱。

表 2 顯示出化合物 ST2329 及參考化合物對 D₁、D₂ 和 D₃，和 5HT_{2a} 受體的抑制常數（pK_i），以及 5HT_{2a}：D₂ 相關親和力比。

此後項參數若高於 1.12 則被視為一用來形容非典型抗精神病劑略圖之有效指標（Meltzer, et al.; J. Pharmacol.

(25)

Exp. Ther., 251(1) pp 238-245 1989)。再者，表 2 中亦指出 LogY 參數，其考量各產品對 5HT₂、D₂ 和 D₁ 受體之相關親和力值，以作為鑑定和區分典型之抗精神病劑（LogY > 6.48）和非典型之抗精神病劑（LogY < 6.48）的數值（Meltzer, et al.; J. Pharmacol. Exp. Ther., 251(1) pp 238-245 1989）。

表 2

	D ₁	D ₂	D ₃	5HT _{2A}	5HT _{2a} /D ₂	Log Y
化合物	pKi	pKi	pKi	pKi		
氯氮平	6.45	6.60	6.50	8.00	1.21	3.89
歐氮平	7.07	7.16	7.59	8.40	1.17	4.69
艾洛沛利多	6.50	8.32	7.74	6.78	0.82	9.14
ST2329	6.90	6.24	6.65	8.14	1.30	3.20

上述各參數確認產品 ST2329 屬於非典型之抗精神病劑藥學類型，並顯示出較參考化合物所具者為佳之非典型略圖。這些結果預測伴隨此產品之抗精神病活性而出現那些因長期投服傳統抗精神病劑（艾洛沛利多），或以多種非典型之抗精神病劑（利培酮（risperidone），歐氮平）治療初期時所發生之不想要的作用，如：運動（錐體外症候群）和神經內分泌（高催乳激素血症之誘導）障礙的可能性有限。

(26)

活體內藥學

A. ST2329 之抗精神病效力的評估方法。在主動逃避試驗中之治療效果。

在大鼠中投服增加劑量之抗精神病藥會抑制主動逃避反應，並增加逃跑反應之數目，而不會增加失敗。此種動物逃避行為的改變為投服具抗精神病活性之化合物的效果特徵。因此，評估這類行為使吾人可偵測並決定產物之抗精神病能力。

實驗程序

使用重 180 克之雄費雪（Fischer）344 大鼠（查爾利佛（Charles River））。在試驗前 60 分鐘，經口投給動物產品 ST2329。產品 ST2329 之投服劑量為 0.25 毫克／5 毫升／公斤、0.5 毫克／5 毫升／公斤、1.0 毫克／5 毫升／公斤、1.5 毫克／5 毫升／公斤、3 毫克／5 毫升／公斤，和 6 毫克／5 毫升／公斤。

使用一由塑膠籠子所組成的儀器（優夠貝舒（Ugo Basile））來進行評估大鼠之逃避行為的試驗，此籠子係藉由一具有一連通二部分之開口的隔板來分成二隔室。此二隔室各以置於蓋住籠子之樹脂玻璃蓋上的 10 瓦特燈照明。使用程式設定之裝置來調節非條件及鑑別刺激的期間和頻率，並使用電腦化系統來取得實驗數據。研究期間，鑑別刺激（光）係在非條件刺激（0.3mA 電擊 4 秒）前 3 秒出現。在各研究期中，每分鐘進行一次試驗，每日共 20

(27)

次。每日進行一次研究期。

實驗程序包括使動物熟悉試驗籠 1 分鐘，再進行一系列試驗，試驗開始之訊號為光刺激；鑑別刺激後幾秒再給予電擊。大鼠可逃至相鄰之隔室來避開電擊。在點亮燈後，於電擊中斷鑑別刺激前記錄反應，並將其視為"逃避"；記錄電擊期終止鑑別刺激和非條件刺激期間之反應，並將其視為"脫逃"；不能避免電擊則被視為"失敗"。

在以研究化合物處置前，以動物掌控此工作之能力來選擇動物。能夠在基線試驗中至少達成 75%之逃避的大鼠才可被允許接受評估療效之試驗。此結果以平均值和標準差表示。利用 GraphPad Prism 數據分析程序，藉由非線性回歸，使用條件反應（逃避）之數目來計算出與基線數值相較下，能夠將此可變量（逃避反應力）之數值減小 50%（ED₅₀）的研究產品劑量。

結果

產品 ST2329 以劑量-倚賴方式抑制動物之逃避反應力。

可將逃避反應力降低 50%（ED₅₀）的劑量值為 0.56 毫克／公斤。此產品 ST2329 之活性優於在相同實驗條件下測定之非典型抗精神病劑氯氮平。

如表 3 中所記錄者，ST2329 可在遠低於以氯氮平治療時所需之劑量下發揮抗精神病效力。

(28)

表 3

化合物對逃避反應之抑制

(ED₅₀)

ST2329	毫克／公斤	0.56
	微莫耳／公斤	2.00
氯氮平	毫克／公斤	4.90
	微莫耳／公斤	15.0

B. ST2329 之非典型效力的評估。強直性昏厥試驗之治療效果。

在強直性昏厥試驗中評估由產品所誘出之效果對於證明抗精神病劑之非典型性特徵而言特別重要，此種強直性昏厥試驗可顯示出在腦黑質多巴胺激導系統之 D₂ 多巴胺激導受體上的影響類型。強直性昏厥試驗被視為最適合用來描述發生運動障礙（EPS：錐體外束症候群）之可能性的動物模型。接受此評估之非典型抗精神病劑顯示出缺乏這類作用，或在其顯現抗精神病效力之劑量下僅出現可被忽略的作用。

實驗程序

此試驗係在雄威士塔（Wistar）種之大鼠上進行（n=7 隻動物）；藉由一直徑為 0.6 公分，置於離工作表面 10 公分處之金屬棒來進行強直性昏厥之評估。在評估試驗前 60 分鐘，將研究物質 ST2329 以 100 毫克／公斤之劑

(29)

量經由口服投給動物。在投服後之 60、90、120、180、240，和 300 分鐘記錄接下去之觀察結果。此試驗包含將動物前掌置於橫槓上，以精密時計方式測量動物維持從橫槓上懸掛的時間，以 120 秒作為終點（N.A. Moore, et al.; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 262 pp 545-551 (1992)）。

● 結果

口服相當於 100 毫克／公斤之 ST2329 來進行治療時，在動物（ $ED_{50} > 100$ 毫克／公斤）中未偵測到有強直性昏厥出現。這些結果確認在玻管內評估中所預測之 ST2329 與紋狀體 D_2 受體的交互作用能力差（對 D_2 受體之親和力：576nM）。活體內非典型性指數（強直性昏厥試驗中之 ED_{50} 對主動逃避試驗中之 ED_{50} 的比，見表 4）之評估法（此評估法被視為是抗精神病劑在顯現其療效之劑量下出現錐體外束效果之可能性的描述標準）間接提出研究產品 ST2329 為較抗精神病劑氯氮平為佳之非典型抗精神病劑。

(30)

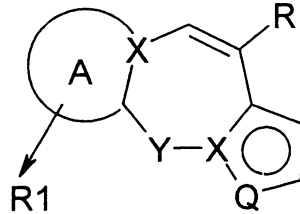
表 4

化合物	逃避反應之抑制 (ED ₅₀)		強直性昏厥之誘導 (ED ₅₀)		非典型指數
ST2329	毫克／公斤	0.56	毫克／公斤	100	179
	微莫耳／公斤	2.00	微莫耳／公斤	357.9	
氯氮平	毫克／公斤	4.90	毫克／公斤	100	18.4
	微莫耳／公斤	15.0	微莫耳／公斤	275.6	

總括而言，所得結果顯示出研究產品 ST2329 顯現出其中邊緣多巴胺激導系統上的效果優於在中紋狀體系統上的效果，因為抑制動體體內之逃避反應所需的劑量較誘導出強直性昏厥所需之劑量低得多。此證據提出使用此產品來治療精神狀態，或與多巴胺激導性中邊緣途徑傳導的機能亢進相關的精神分裂症症狀的可能性。因此，由此在檢查之多巴胺激導途徑上所證明的影響可知 ST2329 可被歸類為非典型之抗精神病劑，其在顯現抗精神病劑之效果的劑量下，誘導出急性和慢性錐體外束症狀的可能性低。再者，以上述試驗（其被視為用於鑑定新非典型之抗精神病劑的有效工具）偵測出之活性類型指出：用來治療精神狀態及／或精神分裂症之 ST2329 的需要劑量較以非典型抗精神病劑氯氮平治療時所需的劑量為低。

五、中文發明摘要

發明之名稱：具有非典型抗精神病活性的化合物
具有非典型抗精神病活性之式（1）所示的化合物



(I)

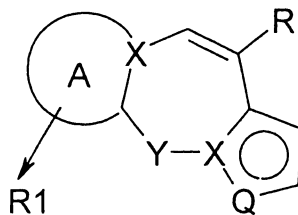
其中該多種不同基團之意義如下列之描述，

其具有非典型抗精神病劑特徵之活性，因此，可作為藥劑，尤其是可用來治療精神分裂症、類偏狂狀態、躁狂性-抑鬱狀態、情感障礙、社會退化、人格退化，和幻覺。

六、英文發明摘要

發明之名稱：Compounds with atypical antipsychotic activity

Formula (I) compounds with atypical antipsychotic activity



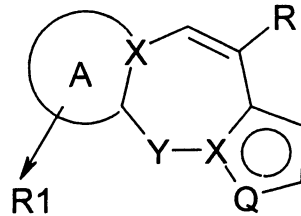
(I)

where the meanings of the various groups are as described here below, are endowed with activity characteristic of atypical antipsychotic agents, and therefore are useful as medicaments, particularly for the treatment of schizophrenia, paranoid states, manic-depressive states, affective disorders, social regression, personality regression and hallucinations.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 所示之化合物，



(I)

其中

R 為 C₁₋₄ 二烷基，其中該烷基團可為相同或相異的，在第 4 位置隨意地被 C₁-C₄ 烷基（該烷基團隨意地被一羥基所取代）所取代的 1-六氫吡啶基；1-咪唑基，1-六氫吡啶基，其在第 4 位置隨意地被一 C₁-C₄ 烷基團所取代；

R₁ 為 H 或鹵素；

Y 為 CH₂、S；

該二個 X 可獨立地為 C 或 N；

A 為一帶有 5 或 6 個碳原子的芳香環；

Q 為 S、CH=、CH-烷基（C₁-C₄）；

及其藥學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為 CH₂。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為 S。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自如下群體：

11-（4-甲基六氫吡啶-1-基）-5H-吡咯並〔1,2-b〕〔2〕苯並吡啶因；

4-（4-甲基六氫吡啶-1-基）吡咯並〔2,1-b〕噻吩並

(2)

[3,2-f] [1,3] 噻 呼 ；

8-氯 -11- (4-甲 基 六 氫 吡 咩 -1-基) -5H-吡 咯 並 [1,2-b] [2] 苯 並 吡 庚 因 ；

3-甲 基 -11- (4-甲 基 六 氫 吡 咩 -1-基) -5H-吡 咯 並 [1,2-b] [2] 苯 並 吡 庚 因 。

5.一 種 藥 學 組 成 物 ， 其 含 有 至 少 一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 1-4 項 中 之 任 一 項 的 化 合 物 ， 並 混 合 藥 學 上 可 接 受 之 載 劑 及 / 或 賦 形 劑 。

6.如 申 請 專 利 範 圍 第 5 項 之 組 成 物 ， 其 含 有 可 用 於 治 療 精 神 障 礙 之 額 外 的 活 性 成 分 。

7.如 申 請 專 利 範 圍 第 5 項 之 組 成 物 ， 其 中 該 額 外 之 活 性 成 分 係 選 自 酚 噻 咩 、 噻 尿 嘧 啶 、 丁 醯 苯 、 二 苯 並 吡 庚 因 ， 及 蛇 根 草 屬 生 物 鹼 類 。

8.一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 1-4 項 中 之 任 一 項 的 化 合 物 作 為 藥 劑 之 用 途 。

9.一 種 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 於 製 備 具 抗 精 神 病 活 性 之 藥 劑 之 用 途 。

10.如 申 請 專 利 範 圍 第 9 項 之 用 途 ， 其 中 該 藥 劑 係 用 於 治 療 精 神 病 、 精 神 和 神 經 障 礙 ， 尤 其 是 與 中 邊 緣 多 巴 胺 激 導 之 途 徑 的 活 性 增 加 ， 及 / 或 中 皮 層 多 巴 胺 激 導 之 機 能 不 良 相 關 的 病 症 。

11.如 申 請 專 利 範 圍 第 10 項 之 用 途 ， 其 中 該 疾 病 係 選 自 具 有 其 正 向 和 負 向 症 狀 之 精 神 分 裂 症 、 與 精 神 病 相 關 或 導 致 精 神 病 的 狀 況 、 類 偏 狂 狀 態 、 躁 狂 性 -抑 鬱 狀 態 、 情

(3)

感障礙，和由藥物誘導之精神障礙（巴金森氏症中之精神病）。

12.如申請專利範圍第 10 項之用途，其中該疾病係選自痴呆症之行爲障礙、老年人之焦慮表現、由藥物誘導之運動障礙（巴金森氏症中之運動困難）、痛覺缺失，及／或感覺缺失。

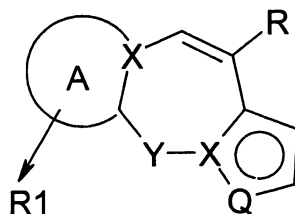
13.如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該藥劑普遍擁有與 $5HT_{2a}$ 受體交互作用之能力，且對 D_2 受體具低親和力。

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：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(I)



(I)