(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201215607 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100122538 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 28 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *A61K31/4709 (2006.01)*
A61K31/4427 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01) *A61P25/18 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)
(30)優先權：2010/07/02 丹麥 PA 2010 00584
(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥
(72)發明人：凱爾勒 洋 KEHLER, JAN (DK)；拉森 摩根斯 LARSEN, MOGENS (DK)；艾瑞奇森 米特 諾曼 ERICHSEN, METTE NORMAN (DK)；雷斯 彼得森 賽巴斯汀 LETH-PETERSEN, SEBASTIAN (DK)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 48 頁

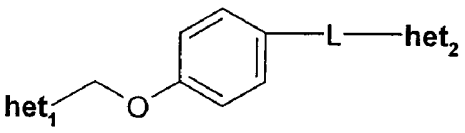
(54)名稱

作為ＰＤＥ １０Ａ酵素抑制劑的芳基－與雜芳基醯胺衍生物

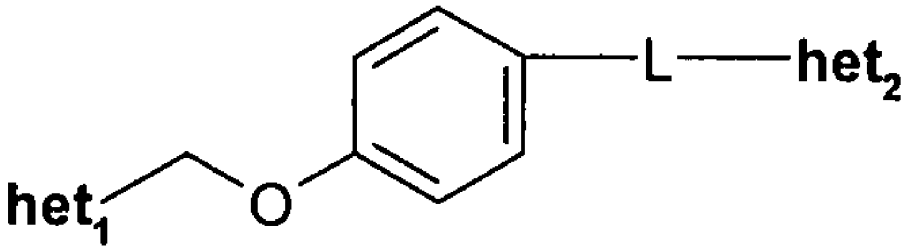
ARYL-AND HETEROARYLAMID DERIVATIVES AS PDE10A ENZYME INHIBITOR

(57)摘要

本發明係關於下式之化合物



及其作為醫藥成分，詳言之用於治療 CNS 相關疾病之用途。



(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201215607 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100122538 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 28 日
(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01) *A61K31/4709 (2006.01)*
A61K31/4427 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01) *A61P25/18 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)
(30)優先權：2010/07/02 丹麥 PA 2010 00584
(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)
丹麥
(72)發明人：凱爾勒 洋 KEHLER, JAN (DK)；拉森 摩根斯 LARSEN, MOGENS (DK)；艾瑞奇森 米特 諾曼 ERICHSEN, METTE NORMAN (DK)；雷斯 彼得森 賽巴斯汀 LETH-PETERSEN, SEBASTIAN (DK)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 48 頁

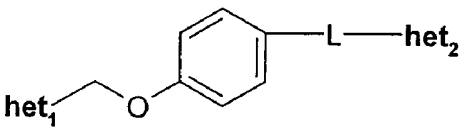
(54)名稱

作為ＰＤＥ １０Ａ酵素抑制劑的芳基－與雜芳基醯胺衍生物

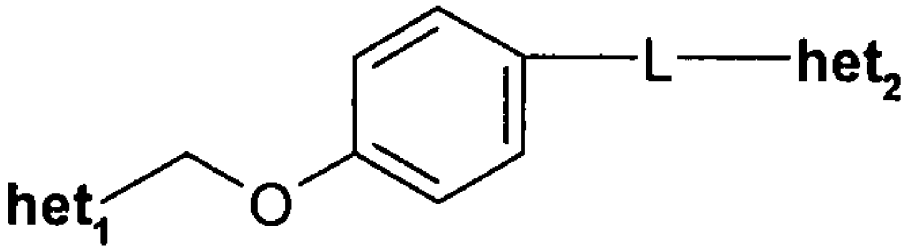
ARYL-AND HETEROARYLAMID DERIVATIVES AS PDE10A ENZYME INHIBITOR

(57)摘要

本發明係關於下式之化合物



及其作為醫藥成分，詳言之用於治療 CNS 相關疾病之用途。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供作為 PDE10A 酵素抑制劑且因而適用於治療神經退化性病症及精神病症之化合物。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組成物及使用本發明化合物治療病症之方法。

【先前技術】

本申請案通篇參考多個公開案全文。此等公開案之揭示內容以引用的方式併入本申請案中以更充分地描述本發明所屬之技術現狀。

環狀核苷酸環單磷酸腺苷（cAMP）及環單磷酸鳥苷（cGMP）充當調節神經元中眾多過程之細胞內第二信使。細胞內 cAMP 及 cGMP 由腺苷及鳥苷環化酶產生，且由環狀核苷酸磷酸二酯酶（PDE）降解。cAMP 及 cGMP 之細胞內含量藉由細胞內信號傳導來控制，且響應於 GPCR 活化刺激/抑制腺苷及鳥苷環化酶為控制環狀核苷酸濃度之充分特性化之方式（Antoni, F.A. *Front. Neuroendocrinol.* **2000**, *21*, 103-132）。cAMP 及 cGMP 含量又控制 cAMP 及 cGMP 依賴性激酶以及具有環狀核苷酸反應元件之其他蛋白質的活性，其經由後續蛋白質磷酸化及其他過程調節關鍵神經元功能，諸如突觸傳遞、神經元分化及存活。

磷酸二酯酶 10A（PDE10A）為可使 cAMP 轉化為 AMP 且使 cGMP 轉化為 GMP 之雙重特異性磷酸二酯酶

（Loughney, K.等人, *Gene* **1999**, *234*, 109-117；Fujishige, K.等人, *Eur. J. Biochem.* **1999**, *266*, 1118-1127及Soderling, S.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 7071-7076）。

PDE10A主要表現於紋狀體、伏隔核（n. accumbens）及嗅結節中之神經元中。

PDE10A藉由尾狀核、伏隔核之棘神經元介質（medium spiny neurons，MSN）及嗅結節之相應神經元以高含量神經元表現於紋狀體中（Kotera, J.等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1999**, *261*, 551-557及Seeger, T.F.等人, *Brain Research*, **2003**, *985*, 113-126）。此等部分構成基底神經節系統之核心。MSN在皮層-基底神經節-丘腦皮層循環中起關鍵作用，整合收斂性皮層/丘腦輸入且將此整合資訊發送回皮層。MSN表現兩個功能類別之神經元：表現D_1多巴胺受體之D_1類及表現D_2多巴胺受體之D_2類。D_1類神經元為『直接』紋狀體輸出路徑之一部分，其廣泛用以促進行為反應。D_2類神經元為『間接』紋狀體輸出路徑之一部分，其用以抑止與藉由『直接』路徑促進之彼等行為反應競爭的行為反應。此等競爭路徑作用類似汽車中之制動器及加速器。就最簡單之觀點而言，帕金森氏病（Parkinson's disease）中之運動缺乏由『間接』路徑過度活躍所致，而諸如亨丁頓氏病（Huntington's disease）之病症中的過量運動表示直接路徑過度活躍。在此等神經元之樹突狀區中cAMP及/或cGMP信號傳導之PDE10A調節可能與將皮層/丘腦輸入過濾至MSN中有關。此外，PDE10A可與調節黑質及蒼白球

中之 GABA 釋放有關（Seeger, T.F.等人, *Brain Research*, **2003**, *985*, 113-126）。

在精神分裂症之治療中充分確定多巴胺 D_2 受體拮抗作用。自 1950 年代開始，多巴胺 D_2 受體拮抗作用為精神病治療之主要依靠且所有有效抗精神病藥均拮抗 D_2 受體。D_2 之效應可能主要經由紋狀體、伏隔核及嗅結節中之神經元介導，此係由於此等區域接受緻密多巴胺激導性投射且強烈表現 D_2 受體（Konradi, C.及 Heckers, S. *Society of Biological Psychiatry*, **2001**, *50*, 729-742）。多巴胺 D_2 受體促效作用會引起細胞中之 cAMP 含量降低，其經由腺苷酸環化酶抑制表現，且此情況為 D_2 信號傳導之組分（Stoof, J. C.; Kebabian J. W. *Nature* **1981**, *294*, 366-368 及 Neve, K. A.等人, *Journal of Receptors and Signal Transduction* **2004**, *24*, 165-205）。相反，D_2 受體拮抗作用有效增加 cAMP 含量且此效應可藉由 cAMP 降解磷酸二酯酶之抑制作用模擬。

21 個磷酸二酯酶基因中之大多數已廣泛表現；因此抑制作用可能具有副作用。因為 PDE10A 就此而言在紋狀體、伏隔核及嗅結節之神經元中具有較高且相對特異性表現之所要表現特徵，所以 PDE10A 抑制作用可能具有與 D_2 受體拮抗作用類似之效應且因此具有抗精神病作用。

儘管 PDE10A 抑制作用預期會部分模擬 D_2 受體拮抗作用，但預期可能具有不同特徵。D_2 受體具有除 cAMP 外之信號傳導組分（Neve, K. A.等人, *Journal of Receptors and Signal Transduction* **2004**, *24*, 165-205），由於此原因，經由

PDE10A 抑制作用干擾 cAMP 可經由 D_2 受體消極地調節而非直接拮抗多巴胺信號傳導。此舉可降低在強 D_2 拮抗作用下觀察到之錐體外副作用之風險。相反，PDE10A 抑制作用可具有一些未在 D_2 受體拮抗作用下觀察到之效應。PDE10A 亦表現於表現 D_1 受體之紋狀體神經元中（Seeger, T. F. 等人, *Brain Research*, **2003**, *985*, 113-126）。因為 D_1 受體促效作用導致刺激腺苷酸環化酶且使 cAMP 含量增加，所以 PDE10A 抑制作用亦可能具有模擬 D_1 受體促效作用之效應。最終，PDE10A 抑制作用不僅使細胞中之 cAMP 增加，且預期亦可使 cGMP 含量增加，此係因為 PDE10A 為雙重特異性磷酸二酯酶。cGMP 活化如 cAMP 之細胞中許多目標蛋白質且亦與 cAMP 信號傳導路徑相互作用。總之，PDE10A 抑制作用可能部分模擬 D_2 受體拮抗作用且因此具有抗精神病作用，但該特徵與在經典 D_2 受體拮抗劑下所觀測到之特徵可能不同。

PDE10A 抑制劑罌粟鹼顯示在若干抗精神病模型中具有活性。罌粟鹼增強大鼠中 D_2 受體拮抗劑氟哌啶醇之強直症效應，但不會使其自身患強直症（WO 03/093499）。罌粟鹼減輕藉由 PCP 誘導之大鼠之過動症，而安非他命（amphetamine）誘導之過動症的減輕不明顯（WO 03/093499）。此等模型表明 PDE10A 抑制作用具有理論研究所預期之典型抗精神病潛能。WO 03/093499 進一步揭示選擇性 PDE10 抑制劑之用途，其係用於治療相關神經及精神病症。此外，在大鼠中 PDE10A 抑制作用逆轉注意力定勢

轉換中之亞慢性 PCP 誘發之缺乏（Rodefer 等人，*Eur. J. Neurosci.* **2005**, *4*, 1070-1076）。此模型表明 PDE10A 抑制作用可能緩解與精神分裂症相關之認知能力缺乏。

PDE10A 之組織分佈顯示 PDE10A 抑制劑可用以提高表現 PDE10 酵素之細胞，尤其包含基底神經節之神經元內的 cAMP 及/或 cGMP 之含量，且因此，本發明之 PDE10A 抑制劑適用於治療多種牽涉基底神經節之相關神經精神病狀，諸如神經及精神病症、精神分裂症、躁鬱症、強迫症及其類似病狀，且益處可為不具有與當前市售療法相關之有害副作用。

此外，近期公開案（WO 2005/120514；WO 2005012485；Cantin 等人，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873）提出 PDE10A 抑制劑可適用於治療肥胖症及非胰島素依賴型糖尿病。

關於 PDE10A 抑制劑，EP 1250923 一般揭示選擇性 PDE10 抑制劑，且詳言之罌粟鹼之用途，其係用於治療某些神經及精神病症。

WO09/152825 揭示作為 PDE10A 酵素抑制劑之苯基咪唑衍生物，其適用於治療各種疾病，包括 CNS 相關疾病，諸如精神分裂症。

吡咯并二氫異喹啉及其變異體作為 PDE10 抑制劑揭示於 WO 05/03129 及 WO 05/02579 中。充當 PDE10 抑制劑之經哌啶基取代之喹唑啉及異喹啉揭示於 WO 05/82883 中。WO 06/11040 揭示充當 PDE10 抑制劑之經取代之喹唑啉及

異喹啉化合物。US 20050182079 揭示充當有效磷酸二酯酶（PDE）抑制劑之喹唑啉及異喹啉之經取代之四氫異喹啉基衍生物。詳言之，US 20050182079 係關於作為 PDE10 之選擇性抑制劑的該等化合物。類似地，US 20060019975 揭示充當有效磷酸二酯酶（PDE）抑制劑之喹唑啉及異喹啉之哌啶衍生物。US 20060019975 亦係關於作為 PDE10 之選擇性抑制劑之化合物。WO 06/028957 揭示作為 10 型磷酸二酯酶之抑制劑之啶啉衍生物，其係用於治療精神及神經症候群。然而，此等揭示案均與本發明化合物無關，其與任何已知 PDE10 抑制劑在結構上不相關（Kehler, J.等人, *Expert Opin. Ther. Patents* **2007**, *17*, 147-158）。

本發明化合物經證實為有效 PDE10A 酵素抑制劑及活體內活性化合物，其逆轉 PCP 誘發之過動症且因此可為神經退化性病症及/或精神病症之當前市售治療提供替代治療，其並非在所有患者中均有效。因此，仍存在對替代治療方法之需要。

【發明內容】

本發明之目的為提供作為選擇性 PDE10A 酵素抑制劑之化合物。

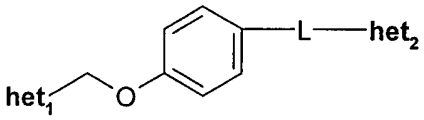
本發明之另一目的為提供與先前技術化合物相比具有該活性且具有良好、較佳改良之溶解性、代謝穩定性及/或生物可用性之化合物。

本發明之另一目的為提供人類患者之有效治療，詳言

之長期治療，而不產生典型地與神經及精神病症之當前療法相關之副作用。

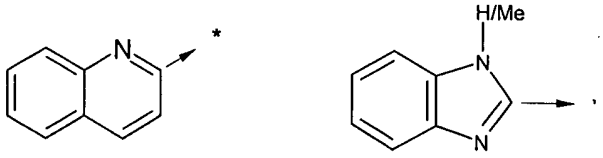
在閱讀本說明書後，本發明之其他目的將變得顯而易知。

因此，在一態樣中，本發明係關於式 I 化合物：



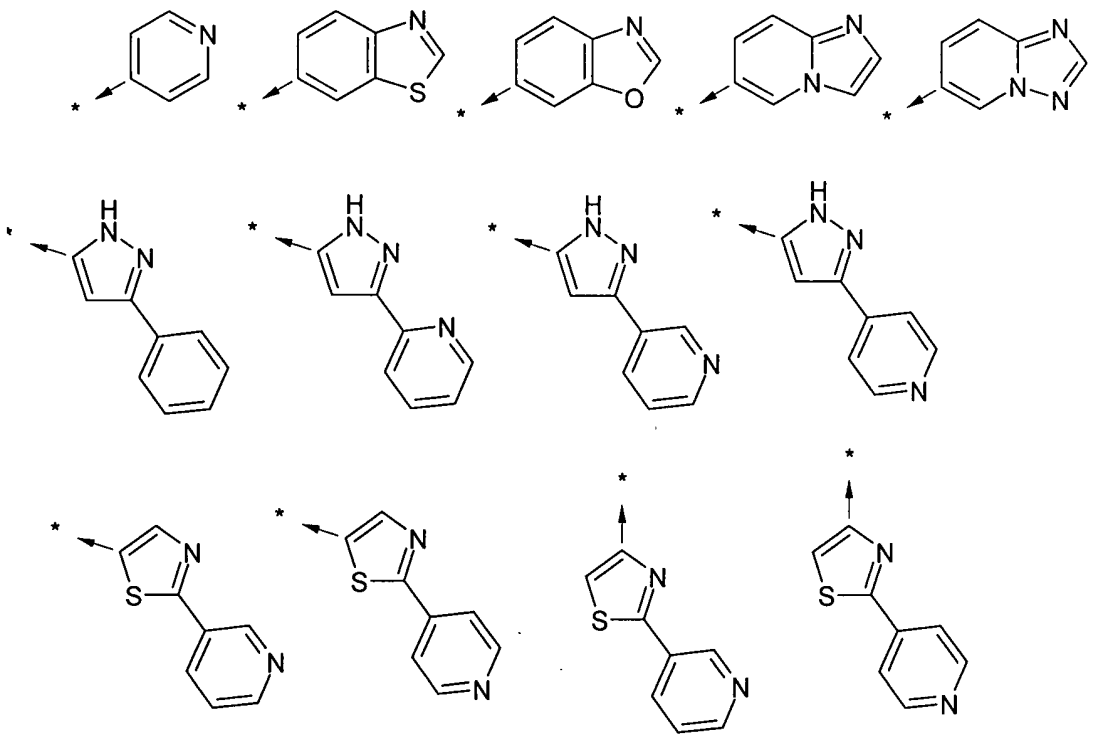
式 I-本發明化合物

其中 het_1（亦表示為 het-1）係選自由以下者所組成之群組：



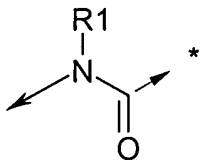
且其中*表示連接點，

且 het_2（亦表示為 het-2）係選自由以下者所組成之群組：

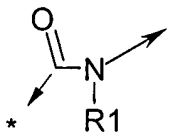


且其中*表示連接點，

且其中L進一步為選自由以下者所組成之群組的連接基團：



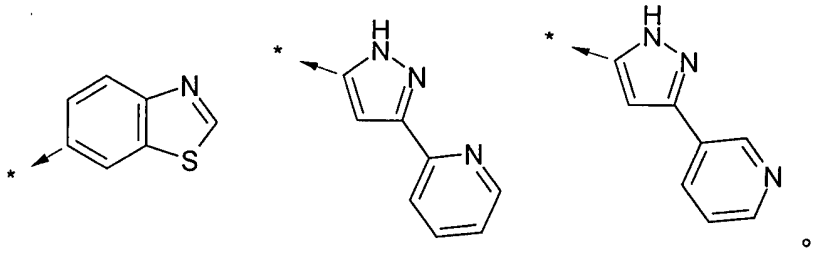
La



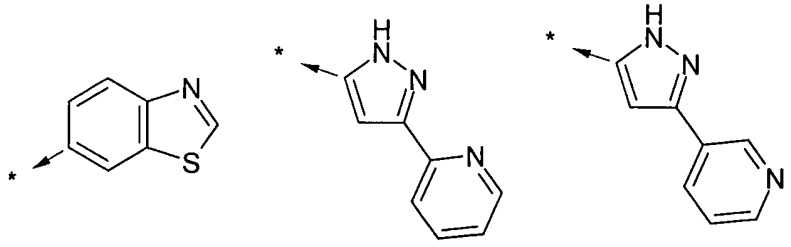
Lb ，

且其中R1係選自由以下者所組成之群組：H；C1-C6烷基，諸如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、異丁基、正丁基、第二丁基或第三丁基；C1-C6烷基(C3-C8)環烷基，諸如環丙基甲基，且其中*表示連接點，以及本發明化合物之互變異構體及醫藥學上可接受之酸加成鹽。

在一具體實例中，本發明化合物中之HET-2係選自由以下者所組成之群組：



在另一具體實例中，R1 為 CH_3，詳言之若 HET-2 係選自由以下者所組成之群組，則 R1 為 CH_3：

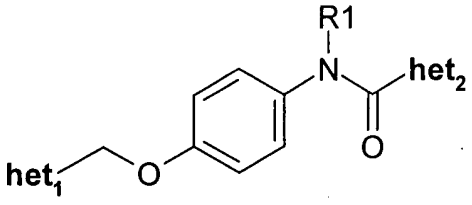


在另一具體實例中，本發明化合物係選自由以下者所組成之群組：N-甲基-N-吡啶-4-基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺、N-(苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、N-(苯并[d]噁唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-N-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基-苯甲醯胺、N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、2-吡啶-4-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉

-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺及 N-甲基-N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-異菸鹼醯胺。

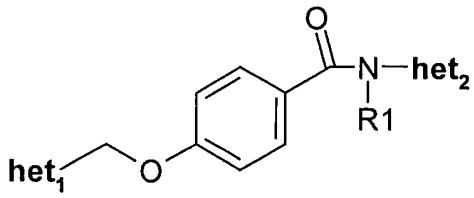
在又一具體實例中，本發明化合物係選自由以下者所組成之群組：N-(苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺及苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺。

在連接基團為 La 之情況下，為便於參考，本發明化合物稱為化合物 1a



1a ，

而當連接基團為 Lb 時，為便於參考，本發明化合物稱為化合物 1b



1b 。

本發明進一步提供本發明化合物或其醫藥學上可接受之酸加成鹽，其係用作醫藥品。

在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明進一步提供本發明化合物之用途，其係用於製備用以治療神經退化性病症或精神病症之醫藥品。

本發明進一步提供本發明化合物，其係用作醫藥品。

本發明進一步提供本發明化合物，其係用於治療選自由以下者所組成之群組的精神病症：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻（cannabis）、可卡因（cocaine）、迷幻藥（hallucinogen）、吸入劑、類鴉片（opioids）或苯環利定（phencyclidine）誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

此外，本發明提供一種治療患有神經退化性病症之患

者的方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。在另一態樣中，本發明提供一種治療患精神病症之患者的方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。在另一具體實例中，本發明提供一種治療患藥物成癮（諸如酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮症）之患者的方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。

【實施方式】

除非另作說明，否則「本發明化合物（compound of the invention）」係指本發明化合物，亦即式 I 化合物所涵蓋之一或多種化合物。

本發明化合物當如 PDE10A 酵素抑制作用檢定部分中所述測試時，其 IC_{50} 值介於約 15 與 400 nM 之間，該值使其成為適用於抑制 PDE 10A 酵素活性之化合物。

此外，已測試化合物逆轉苯環利定（PCP）誘發之過動症的能力。如「苯環利定（PCP）誘發之過動症」部分中所述量測 PCP 效應之逆轉。實驗顯示本發明化合物為逆轉 PCP 誘發之過動症的活體內活性化合物。

醫藥學上可接受之鹽

本發明亦包含本發明化合物之鹽，典型地包含醫藥學上可接受之鹽。該等鹽包括醫藥學上可接受之酸加成鹽。酸加成鹽包括無機酸以及有機酸之鹽。

適合無機酸之代表性實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、

磷酸、硫酸、胺磺酸、硝酸及其類似酸。適合有機酸之代表性實例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、檸檬酸、反丁烯二酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲烷磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、柳酸、丁二酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、酒石酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、雙亞甲基柳酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、甲順丁烯二酸、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、EDTA、乙醇酸、對胺基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、茶鹼乙酸以及 8-鹵茶鹼，例如 8-溴茶鹼及其類似物。醫藥學上可接受之無機或有機酸加成鹽之其他實例包括 Berge, S.M.等人, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2 中所列舉之醫藥學上可接受之鹽，該文獻之內容以引用的方式併入本文中。

此外，本發明化合物可以非溶劑合物形式以及與醫藥學上可接受之溶劑（諸如水、乙醇及其類似物）形成之溶劑合物形式存在。一般而言，出於本發明之目的，認為溶劑合物形式等效於非溶劑合物形式。

醫藥組成物

本發明進一步提供一種醫藥組成物，其包含單獨本發明化合物或與另一活性成分之組合及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

本發明化合物可單獨或與醫藥學上可接受之載劑、稀

釋劑或賦形劑組合以單次或多次劑量投予。本發明之醫藥組成物可根據諸如以下文獻中揭示之習知技術與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑，以及任何其他已知佐劑及賦形劑一起調配：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Gennaro 編, Mack Publishing 公司, Easton, PA, 2005。

醫藥組成物可經特定調配用於藉由諸如口服、直腸、經鼻、肺部、局部（包括頰內及舌下）、經皮、腦池內、腹膜內、陰道及非經腸（包括皮下、肌肉內、鞘內、靜脈內及皮內）途徑之任何適合途徑投予。應瞭解，途徑將視待治療患者之一般狀況及年齡、待治療病狀之性質及活性成分而定。

用於口服投予之醫藥組成物包括諸如膠囊、錠劑、糖衣藥丸、丸劑、口含錠、散劑及顆粒之固體劑型。適當時，可製備具有包衣（諸如腸溶包衣）之組成物，或其可根據此項技術中熟知之方法經調配以便提供活性成分之控制釋放，諸如持續或延長釋放。用於口服投予之液體劑型包括溶液、乳液、懸浮液、糖漿及酏劑。

用於非經腸投予之醫藥組成物包括滅菌水性及非水性可注射溶液、分散液、懸浮液及乳液以及在使用之前方可復原成滅菌可注射溶液或分散液之滅菌粉末。其他適合投予形式包括（但不限於）栓劑、噴霧劑、軟膏、乳霜、凝膠、吸入劑、皮膚貼片及植入物。

本發明化合物之每天典型口服劑量在每公斤體重約

0.001 至約 100 毫克之範圍內。每天典型口服劑量亦在每公斤體重約 0.01 至約 50 毫克之範圍內。本發明化合物之每天典型口服劑量進一步在每公斤體重約 0.05 至約 10 毫克之範圍內。每天通常投予一或多個劑量，典型地 1 至 3 個劑量之口服劑量。精確劑量將視投予頻率及模式；所治療患者之性別、年齡、體重及一般狀況；所治療病狀之性質及嚴重程度及待治療之任何併發疾病及熟習此項技術者知曉之其他因素而定。

藉由熟習此項技術者已知之方法，組成物亦可呈單位劑型。出於說明性目的，口服投予之典型單位劑型可含有約 0.01 至約 1000 mg、約 0.05 至約 500 mg、或約 0.5 mg 至約 200 mg 本發明化合物。

對於諸如靜脈內、鞘內、肌肉內及類似投予之非經腸途徑而言，典型劑量為口服投予所用劑量之大約一半。

本發明亦提供一種製造醫藥組成物之方法，其包含使本發明化合物單獨或與另一活性成分組合與至少一種醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑混合。

本發明化合物一般以自由物質或其醫藥學上可接受之鹽形式使用。

對於非經腸投藥而言，可利用本發明化合物於滅菌水溶液、丙二醇水溶液、維生素 E 水溶液或芝麻油或花生油中之溶液。必要時應適當緩衝該等水溶液，且液體稀釋劑首先使得與足夠生理食鹽水或葡萄糖等張。水溶液尤其適用於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內投予。可使用熟習此

項技術者已知之標準技術將本發明化合物輕易併入已知滅菌水介質中。

合適醫藥載劑包括惰性固體稀釋劑或填充劑、滅菌水溶液及各種有機溶劑。固體載劑之實例包括乳糖、白土、蔗糖、環糊精、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸及纖維素之低碳烷基醚。液體載劑之實例包括（但不限於）糖漿、花生油、橄欖油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧乙烯及水。類似地，載劑或稀釋劑可包括單獨或與蠟混合的此項技術中已知之任何持續釋放物質，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。接著容易投予呈適用於所揭示投藥途徑之多種劑型的藉由組合本發明化合物與醫藥學上可接受之載劑形成的醫藥組成物。藉由藥劑學技術已知之方法，組成物宜呈單位劑型。

適用於口服投予之本發明組成物可呈諸如膠囊或錠劑之個別單位，各含有預定量之活性成分及視情況選用之適合賦形劑。此外，可經口使用之組成物可呈散劑或顆粒、於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液或水包油或油包水液體乳液形式。

若使用固體載劑進行口服投予，則製劑可經壓片、以粉末或小球形式置於硬明膠膠囊中或可呈口含錠或口含劑形式。固體載劑之量將廣泛變化，但每劑量單位在約 25 mg 至約 1 g 之範圍內。若使用液體載劑，則製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊或滅菌可注射液體（諸如水性或非水性液體懸浮液或溶液）形式。

本發明之醫藥組成物可藉由此項技術中習知之方法來製備。舉例而言，錠劑可藉由以下操作來製備：使活性成分與普通佐劑及/或稀釋劑混合且隨後用習知壓片機將混合物壓在一起來製備錠劑。佐劑或稀釋劑之實例包含：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、樹膠及其類似物。亦可使用諸如著色劑、調味劑、防腐劑等之通常用於該等目的之任何其他佐劑或添加劑，其限制條件為該等佐劑或添加劑與活性成分相容。

治療病症

如上文所提及，本發明化合物為 PDE10A 酵素抑制劑且因而適用於治療相關神經及精神病症。

因此，本發明提供本發明化合物以及含有該化合物之醫藥組成物，其係用於治療患者之神經退化性病症、精神病症或藥物成癮；其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關性癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降；且其中精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神

障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙；且其中藥物成癮為酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮。

本發明化合物可與一或多種其他藥物組合使用，用於治療本發明化合物適用之疾病或病狀，其中與任一單獨藥物相比藥物組合在一起更安全或更有效。另外，本發明化合物可與一或多種治療、預防、控制、改善或降低本發明化合物之副作用風險或毒性之其他藥物組合使用。因此，該等其他藥物可藉由一種途徑且以常用之量與本發明化合物同時或相繼投予。因此，本發明之醫藥組成物包括除本發明化合物外亦含有一或多種其他活性成分之彼等組成物。該等組合可作為單位劑型組合產品之一部分或作為套組或治療方法投予，其中一或多種其他藥物以各別劑型作為治療方案之一部分投予。

本發明提供一種治療患選自認知障礙或運動障礙之神經退化性病症之患者的方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。

本發明亦提供一種治療患精神病症之患者的方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。可根據本發明治療之精神病症之實例包括（但不限於）精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想

型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執型之人格障礙；及精神分裂症型人格障礙；焦慮症係選自恐慌症；畏曠症；特定恐懼症；社交恐懼症；強迫症；創傷後壓力症；急性壓力症；及廣泛性焦慮症。

本發明化合物可與至少一種精神安定劑（可為典型或非典型抗精神病藥劑）組合投予以改良諸如精神分裂症之精神病症的治療。本發明之組合、用途及治療方法亦可在治療對其他已知治療未能充分反應或對其他已知治療抵抗之患者中提供優勢。

因此，本發明提供一種治療患諸如精神分裂症之精神病症之患者的方法，該方法包含向患者單獨投予本發明化合物或以連同至少一種精神安定劑一起之組合療法投予。

如本文所用，術語「精神安定劑（neuroleptic agent）」係指具有抗精神病藥之認知及行為作用的藥物，其能減輕患精神病患者之精神混亂、妄想、幻覺及心理動作激動。亦稱為強安神劑及抗精神病藥之精神安定劑包括（但不限於）：典型抗精神病藥，包括啡噻吨，進一步分成脂肪族化合物、哌啶及哌吨、噻吨（例如氯噻噸（cisordinol）、苯丁酮（例如氟哌啶醇）、二苯氧氮呯（例如洛沙平（loxapine））、二氫吲哚酮（例如嗎茚酮）、二苯基丁基哌啶（例如哌迷清（pimozide））；及非典型抗精神病藥，包括苯并異噁唑（例如利培酮（risperidone））、舍吲哚（sertindole）、奧氮平

（olanzapine）、喹硫平（quetiapine）、奧沙奈坦（osanetant）及齊拉西酮（ziprasidone）。

用於本發明之尤佳精神安定劑為舍吲哚、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑（aripiprazole）、氟哌啶醇、氯氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦。

本發明進一步提供一種治療患認知障礙之患者的方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。可根據本發明治療之認知障礙之實例包括（但不限於）阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關性癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或AIDS相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降。

本發明亦提供一種治療患者之運動障礙的方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。可根據本發明治療之運動障礙之實例包括（但不限於）亨丁頓氏病及與多巴胺促效劑療法相關之運動困難。本發明進一步提供一種治療選自帕金森氏病及腿不寧症候群之運動障礙之方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。

本發明亦提供一種治療情緒障礙之方法，該方法包含向患者投予本發明化合物。可根據本發明治療之情緒障礙及情緒發作（mood episode）之實例包括（但不限於）輕型、中型或重型主要抑鬱發作（major depressive episode）、躁

狂或混合型情緒發作、輕度躁狂情緒發作；具有典型特性之抑鬱發作；具有憂鬱特徵之抑鬱發作；具有緊張症特徵之抑鬱發作；產後發病之抑鬱發作；中風後抑鬱症；嚴重抑鬱症；精神抑鬱症；輕型抑鬱症；經前不悅症；精神分裂症之精神病後抑鬱症；嚴重抑鬱症疊加諸如妄想症或精神分裂症之精神病症；躁鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環情感性精神障礙。應瞭解情緒障礙為精神病症。

本發明進一步提供一種治療患者之藥物成癮，例如酒精、安非他命、可卡因或鴉片劑成癮的方法，該方法包含向該患者投予有效治療藥物成癮之量的本發明化合物。

如本文所用，術語「藥物成癮（drug addiction）」意謂對藥物之異常需求且一般特性在於動機干擾，諸如獲取所需藥物之強迫性衝動及強烈藥物渴望之發作。

藥物成癮被廣泛視為病理狀態。成癮病症涉及產生覓藥行為之短期藥物使用過程、易復發及對天然報償性刺激反應之能力降低、減緩。舉例而言，精神疾病診斷與統計手冊（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）第四版（DSM-IV）已將成癮症分為三個階段：全神貫注/期望、狂歡/興奮及戒斷/負性情緒。此等階段之特性分別為隨處持續渴望及全神貫注於獲得物質；使用比經歷酒精效應（intoxicating effect）所需更多之物質；及經歷耐受、戒斷症狀及對正常生命活動之動機降低。

本發明進一步提供一種治療患者中包含注意力及/或認知能力缺乏作為症狀之病症的方法，該方法包含向該患者

投予有效治療該病症之量的本發明化合物。

可根據本發明治療之其他病症為強迫症、妥瑞氏症候群（Tourette's syndrome）及其他抽動障礙。

如本文所用，且除非另外指出，否則「神經退化性病症或病狀（neurodegenerative disorder or condition）」係指由中樞神經系統中神經元之功能障礙及/或死亡所引起之病症或病狀。此等病症及病狀之治療可藉由投予如下藥劑來促進，該藥劑預防處於此等病症或病狀之風險中的神經元之功能障礙或死亡及/或增強損傷或健康神經元之功能，以便補償由風險中之神經元之功能障礙或死亡所引起之功能損失。如本文所用，術語「神經營養藥劑（neurotrophic agent）」係指具有一些或所有此等性質之物質或藥劑。

可根據本發明治療之神經退化性病症及病狀之實例包括（但不限於）帕金森氏病；亨丁頓氏病；癡呆，例如阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、AIDS相關之癡呆及額顳癡呆；與腦創傷相關之神經退化；與中風相關之神經退化、與腦梗塞相關之神經退化；低血糖症誘發之神經退化；與癲癇發作相關之神經退化；與神經毒素中毒相關之神經退化；及多系統萎縮。

在本發明之一具體實例中，神經退化性病症或病狀涉及患者之紋狀體棘神經元介質之神經退化。

在本發明之另一具體實例中，神經退化性病症或病狀為亨丁頓氏病。

在另一具體實例中，本發明提供一種治療患者以減少

體脂肪或體重或治療非需胰島素性糖尿病（NIDDM）、代謝症候群或葡萄糖不耐之方法，該方法包含向有需要之患者投予本發明化合物。在一些具體實例中，患者超重或肥胖，且經口投予本發明化合物。在另一較佳具體實例中，該方法進一步包含向患者投予第二治療劑，較佳抗肥胖藥，例如利莫納班（rimonabant）、羅氏鮮（orlistat）、諾美婷（sibutramine）、溴麥角環肽（bromocriptine）、麻黃素（ephedrine）、瘦素（leptin）、假麻黃素（pseudoephedrine）或肽 YY3-36 或其類似物。

如本文所用，術語「代謝症候群（metabolic syndrome）」係指使人處於冠狀動脈病之高風險下的病狀群。此等病狀包括 2 型糖尿病、肥胖症、高血壓及具有升高之 LDL（「不良」）膽固醇、低 HDL（「良好」）膽固醇及升高之三酸甘油酯的不良脂質特徵。所有此等病狀均與高血液胰島素含量相關。代謝症候群中之基本缺陷為脂肪組織與肌肉中之胰島素抗性。

本文所引用之所有參考文獻（包括公開案、專利申請案及專利）均以全文引用的方式併入本文中且，該引用的程度就如同各參考文獻已個別且特定地以全文引用的方式併入一般（以達法律所允許之最大程度）。

為方便起見本文僅使用標題及子標題，且不應視為以任何方式限制本發明。

除非另外指出，否則在本說明書中使用任何及所有實施例或例示性語言（包括「例如（for instance/for

example/e.g)」及「因而（as such)」）僅意欲更好地說明本發明，且不會對本發明之範疇造成限制。

為方便起見僅將專利文獻引用及併入本文中，且不反映該等專利文獻之有效性、專利性及/或執行性之任何觀點。

本發明包括如適用法律所允許之隨附申請專利範圍中所述之容許物質（patient-matter）的所有修改及等效物。

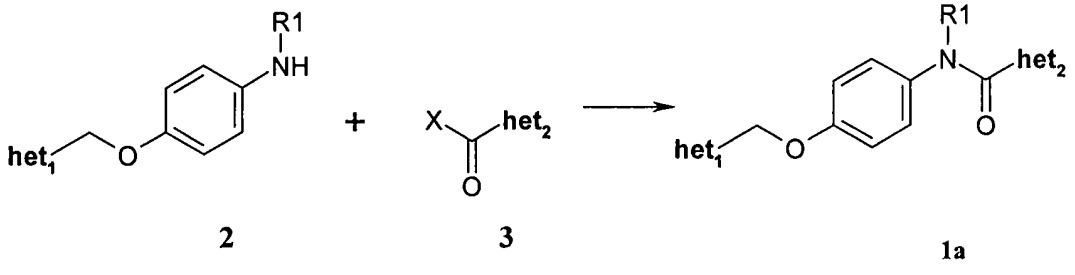
實驗部分

製備本發明化合物

本發明之通式Ia及Ib之化合物可如以下反應流程中所述製備。除非另外指出，否則在以下反應流程及討論中，R_1至R_5如上文所定義。

以下流程1描述式**2**之烷基-[4-(雜芳基甲氧基)-苯基]-胺與式**3**之雜環羧酸之衍生物之間的偶合反應，產生式**1a**之雜環4-烷氧基醯苯胺。

流程1



2 **3** **1a**

其中X可為羥基或適合離去基，例如氯。此反應典型地在諸如二氯甲烷之溶劑中，視情況在碳酸鹽鹼或胺鹼存在下，在約0℃至約200℃之溫度範圍內進行。其他適合溶

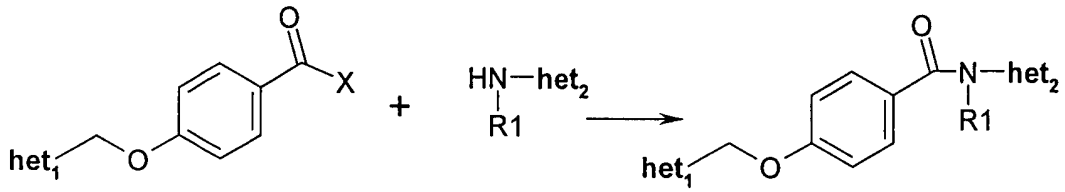
劑包括甲苯、苯、氯仿、二噁烷、乙腈、乙酸乙酯、2-丙醇及二甲苯。較佳視情況使用微波烘箱，在回流下在甲苯與2-丙醇之溶劑混合物中加熱反應物約2小時至約24小時。

X為羥基時，流程1中所述之反應亦宜藉由使用例如二環己基碳化二亞胺（DCC）之偶合劑來進行。典型地，在室溫下攪拌式**2**化合物、式**3**化合物與適合偶合劑之混合物24小時，之後藉由製備型HPLC純化產物以獲得所需產物。

式**2**之起始物質可藉由例如DE 3607382及US 5157039中所述之方法來製備。式**3**之起始物質可購得或可藉由此項技術中已知之方法來製備。

以下流程2描述式**4**之烷基-[4-(雜芳基甲氧基)-苯基]-羧酸與式**5**之雜環胺之衍生物之間的偶合反應，產生式**1b**之雜環4-烷氧基苯甲醯胺化合物。

流程2



4 **5** **1b**

其中X可為羥基或適合離去基，例如氯。此反應典型地在諸如二氯甲烷之溶劑中，視情況在碳酸鹽鹼或胺鹼存在下，在約0℃約200℃溫度範圍內進行。其他適合溶劑包括甲苯、苯、氯仿、二噁烷、乙腈、乙酸乙酯、2-丙醇及二

甲苯。較佳視情況使用微波烘箱，在回流下在甲苯與 2-丙醇之溶劑混合物中加熱反應物約 2 小時至約 24 小時。

X 為羥基時，流程 2 中所述之反應亦宜藉由使用例如二環己基碳化二亞胺（DCC）之偶合劑來進行。典型地，在室溫下攪拌式 **4** 化合物、式 **5** 化合物與適合偶合劑之混合物 24 小時，之後藉由製備型 HPLC 純化產物獲得所需產物。

式 **4** 之起始物質可藉由例如 US 2007155779, Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences (1991), 5(1), 16-20；Journal of Medicinal Chemistry (2009), 52(16), 5188-5196；及 Journal of Medicinal Chemistry (1991), 34(5), 1704-7 中所述方法來製備。式 **5** 之起始物質可購得或可藉由此項技術中已知之方法來製備。

本文所揭示之本發明進一步藉由以下非限制性實施例說明。

製備中間物

一般方法

使用以下方法中之一者獲得分析型 LC-MS 資料。

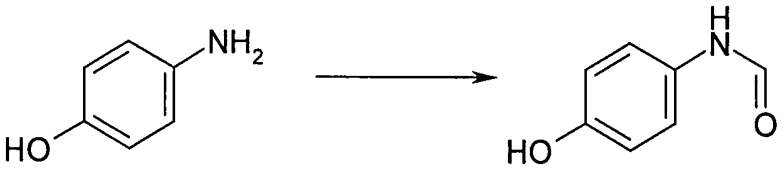
使用裝備有大氣壓光電離及 Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC 系統之 PE Sciex API 150EX 儀器。管柱：4.6×30 mm Waters Symmetry C18 管柱，粒度為 3.5 μm；管柱溫度：60℃；溶劑系統：A=水/三氟乙酸（100:0.05）且 B=水/乙腈/三氟乙酸（5:95:0.035）；方法：線性梯度溶離，其中 2.4 分鐘內 A:B=90:10 至 0:100，且流動速率為 3.3 mL/min。

用具有大氣壓化學電離之 PE Sciex API 150EX 儀器執行製備型 LC-MS 純化。管柱：50×20 mm YMC ODS-A，粒度為 5 μm；方法：線性梯度溶離，7 分鐘內 A:B=80:20 至 0:100 且流動速率為 22.7 mL/min。藉由分流 MS 偵測執行溶離份收集。

經 Bruker Avance AV500 儀器在 500.13 MHz 下或經 Bruker Avance DPX250 儀器在 250.13 MHz 下記錄 ^{1}H NMR 光譜。TMS 用作內部參考標準。化學位移值以 ppm 表示。以下縮寫用於表示 NMR 信號之多重性：s=單峰、d=二重峰、t=三重峰、q=四重峰、qui=五重峰、h=七重峰、dd=雙二重峰、dt=雙三重峰、dq=雙四重峰、tt=三個三重峰、m=多重峰、br s=寬單峰且 br=寬信號。

縮寫係根據 the ACS Style Guide: 「The ACS Styleguide-A manual for authors and editors」 Janet S. Dodd 編, 1997, ISBN: 0841234620 得到。

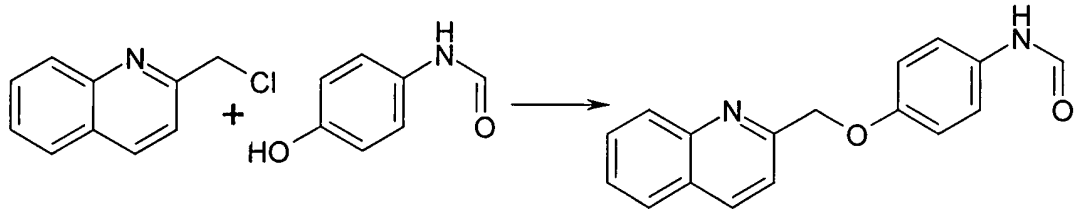
N-(4-羥基-苯基)-甲醯胺



向 HCOOH(72 g，1.37 mol)與 ZnO(18.3 g，0.229 mol)之混合物中添加 4-胺基苯酚(50 g，0.458 mol)，接著在 70℃下用磁性攪拌器攪拌反應混合物。反應進程藉由 TLC（石

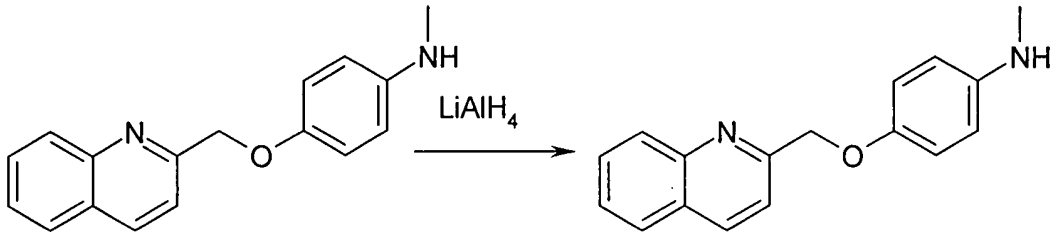
油醚:EtOAc=1:1）監測。反應完成之後，將 500 mL EtOAc 添加至反應混合物中，且藉由過濾移除 ZnO。用 H_2O（250 mL×4）、飽和 $NaHCO_3$（250 mL）洗滌有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮，得到 21 g 呈暗紅色固體狀之 N-(4-羥基-苯基)-甲醯胺。

N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-甲醯胺



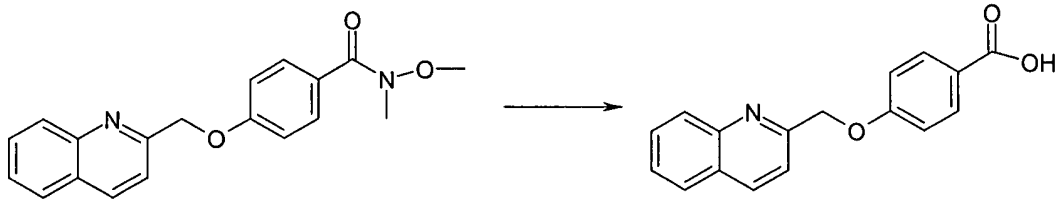
在回流下攪拌 N-(4-羥基-苯基)-甲醯胺（1 g，7.3 mmol）、2-氯甲基-喹啉（1.3 g，7.3 mmol）與 K_2CO_3（4.0 g，14.9 mmol）於無水 CH_3CN（10 mL）中之混合物隔夜。過濾反應混合物且真空濃縮濾液，得到 2.1 g 粗產物 N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-甲醯胺，其未經進一步純化即用於下一步。

甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胺



在冰浴中，向粗產物 N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-甲醯胺（2.1 g，7.5 mmol）於 150 mL 無水 THF 中之溶液中緩慢添加 $LiAlH_4$（0.86 g，22.5 mmol）。10 小時之後，藉由 15 mL 10% NH_4Cl 及 10 mL 40% K_2CO_3 中止反應。經 Na_2SO_4 乾燥有機層且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析（石油醚:EtOAc=5:1）純化殘餘物，得到 0.6 g 甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胺。

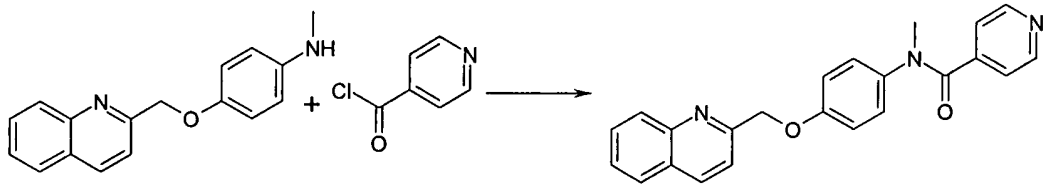
4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸



在回流下攪拌化合物 N-甲氧基-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺（5.0 g，0.015 mol）於 30 mL 2 N NaOH 中之混合物直至 TLC（石油醚:EtOAc=1:1）顯示化合物 **4** 完全耗盡。冷卻混合物至室溫且藉由濃 HCl 酸化至 pH=3。藉由過濾收集白色固體且真空乾燥得到 2.2 g 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸。

實施例 1

***N*-甲基-*N*-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-異菸鹼醯胺**



在室溫下攪拌甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-胺（0.3 g，1.14 mmol）、異菸鹼醯氯（0.3 g，2.13 mmol）與 Et_3N（0.516 g，5.1 mmol）於 20 mL CH_2Cl_2 中之混合物 6 小時，直至 TLC（石油醚:EtOAc = 1:1）指示起始物質幾乎耗盡。藉由 20 mL 飽和 $NaHCO_3$ 中止反應，用 20 mL EtOAc 稀釋。分離所得有機層，用鹽水（20 mL）洗滌，經無水 $MgSO_4$ 乾燥有機層且過濾。真空濃縮濾液得到 1.0 g 黃色殘餘物。用乙醚洗滌殘餘物得到 0.25 g N-甲基-N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-異菸鹼醯胺。

類似地製備以下化合物：

•2-吡啶-4-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺

•2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺

•5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺

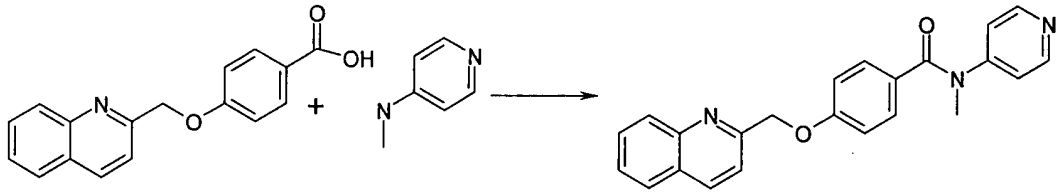
•5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺

•5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺

•苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺

實施例 2

N-甲基-N-吡啶-4-基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺



在室溫下攪拌 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸（0.465 g，1 mmol）、甲基-吡啶-4-基-胺（0.108 g，1 mmol）、HBTU（0.76 g，2 mmol）、DIPEA（0.684 g，5.3 mmol）於無水 DMF（5 mL）中之混合物隔夜。真空濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析（石油醚:EtOAc=1:1）預先純化殘餘物，在合併由 1.5 g 4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲酸製備之另一批之後得到總計 1.2 g N-甲基-N-吡啶-4-基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺。

類似地製備以下化合物：

•N-(苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺

•N-(苯并[d]噁唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺

•N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺

•N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-N-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基-苯甲醯胺

•N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺

實施例 3

N-甲基-N-(4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)苯基)苯并[d]噻唑-6-甲醯胺

於丙酮（30 mL，400 mmol）中攪拌 N-(4-羥苯基)-N-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醯胺（200 mg，0.7 mmol）、2-(氯甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑（160 mg，0.77 mmol）、碳酸銫（460 mg，1.4 mmol）及碘化鉀（230 mg，1.4 mmol）且在回流下加熱 21 小時。使冷卻的反應物與 100 mL H_2O 混合且用 1×100 mL EtOAc、2×50 mL EtOAc 萃取，且經 $MgSO_4$ 乾燥合併之有機相，過濾且真空移除溶劑。藉由急驟層析經 24 g 二氧化矽管柱（溶離劑：100%正庚烷至 100%EtOAc）純化萃取物，得到呈白色固體狀之產物（289 mg，96%）。

HRMS: ($M+H^+$: $C_{24}H_{21}N_4O_2S$) 計算值：429.1379，實驗值：429.1380，偏差：0.001 ppm。

^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (s, 3H)。

化學名稱	滯留時間	UV 純度	ELSD 純度	MS ($M+H^+$)
N-甲基-N-吡啶-4-基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-	0.66	100	100	370.15

苯甲醯胺			
N-(苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	2.77	99.48	100	426.12
N-(苯并[d][1,3]噁唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	2.78	95.71	93.3	410.14
N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	2.11	96.68	100	409.16
N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-N-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基-苯甲醯胺	1.03	99.3	100	410.15
N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	2.55	97.78	100	410.15
2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.89	88.98	100	453.13
2-吡啶-4-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.77	100	100	453.13
2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.87	96	100	453.13
5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.8	93.26	100	436.17
5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.73	93.98	100	436.17
5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.7	99.36	100	436.17
苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.6	97.7	99.7	426.12
苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	0.96	99.5	100	429.13
N-甲基-N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-異菸鹼醯胺	0.69	96	100	370.15

表 1.例示性化合物之分析型化學特性

藥理學測試

PDE10A 酵素

活性 PDE10A 酵素以用於 PDE 檢定之許多方式來製備（Loughney, K.等人, Gene 1999, 234, 109-117；Fujishige, K.等人, Eur J Biochem. 1999, 266, 1118-1127 及 Soderling, S.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076）。PDE10A 可表現為全長蛋白質或截短蛋白質，只要其表現催化結構

域即可。PDE10A 可在不同細胞類型，例如昆蟲細胞或大腸桿菌（E. coli.）中製備。

在本發明之上下文中，催化活性之 PDE10 A 酵素由以下方式製備：藉由標準 RT-PCR 使人類 PDE10A 之催化結構域（寄存編號 NP 006652 之序列之胺基酸 440 至 779）自全部人類腦總 RNA 擴增且選殖至 pET28a 載體（Novagen）之 BamH1 及 Xho1 位點中。根據標準方案執行於大腸菌中之表現。簡言之，將表現質體轉型至 BL21(DE3)大腸桿菌菌株中，且使 50 mL 用細胞接種之培養物生長至 OD600 為 0.4 至 0.6，之後用 0.5 mM IPTG 誘導蛋白質表現。在誘導之後，在室溫下培育細胞隔夜，此後藉由離心收集細胞。使表現 PDE10A 之細胞再懸浮於 12 mL（50 mM TRIS-HCl-pH 8.0、1 mM $MgCl_2$ 及蛋白酶抑制劑）中。藉由音波處理溶解細胞，且在所有細胞溶解之後，根據 Novagen 方案添加 TritonX100。經 Q 瓊脂糖部分純化 PDE10A 且彙集最具活性之溶離份。

PDE10A 抑制作用檢定

在本發明之上下文中，於 60 μL 含有足以使 20%至 25% 10 nM ^{3}H-cAMP 轉化之 PDE10A 及不同量之抑制劑的檢定緩衝液（50 mM HEPES pH 7.6；10 mM $MgCl_2$；0.02% Tween20）中執行檢定。藉由添加環狀核苷酸受質起始反應。在室溫下培育 1 小時之後，藉由添加 15 μL 8 mg/mL 矽酸釔 SPA 珠粒（Amersham）終止反應。使珠粒在黑暗中沈

澱一小時，之後用 Wallac 1450 Microbeta 計數器計數培養盤。使用 XLfit（IDBS）藉由非線性回歸計算 IC_{50} 值。

實驗結果顯示測試之本發明化合物抑制 PDE10A 酵素，IC_{50} 值介於約 15 nM 至 400 nM 之間，參見表 2：

化合物	PDE10A IC_{50}（nM）
N-甲基-N-吡啶-4-基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺	180
N-(苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	15
N-(苯并[d]䓬唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	93
N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	130
N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-N-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基-苯甲醯胺	240
N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺	400
2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	170
2-吡啶-4-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	88
2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	87
5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	30
5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	31
5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	100
苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	31
苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺	61
N-甲基-N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-異菸鹼醯胺	250

表 2：例示性本發明化合物之 IC_{50} 值

苯環利定（PCP）誘發之過動症

使用稱重為 20 至 25 g 之雄性小鼠（NMRI，Charles River）。在接受測試化合物（5 mg/kg）加 PCP（2.3 mg/kg）之各組中，包括僅接受測試化合物之媒劑加 PCP 或媒劑注射劑之平行對照組中使用 8 隻小鼠。注射體積為 10 ml/kg。在未受干擾房間中在正常光條件下進行實驗。在注射 PCP 之前 60 分鐘經口（per oss）注入測試物質，PCP 經皮下投予。

在注射 PCP 之後立即將小鼠個別置於經特別設計之測試籠（20 cm×32 cm）中。由間隔 4 cm 之 5×8 紅外光源及光電池量測活性。光束越過籠底之上 1.8 cm。運動性計數之記錄需要中斷鄰近光束，由此避免由小鼠之穩定運動引起之計數。

以 5 分鐘時間間隔記錄運動性歷時 1 小時。在 1 小時行為測試期間由以下方式基於總計數計算藥效：

將無 PCP 存在下媒劑處理所引起之平均運動性用作基線。因此 PCP 之 100%效應經計算為總運動性計數減基線。因此，藉由總運動性計數減基線測定接受測試化合物之組中之反應，以平行 PCP 對照組中所記錄之類似結果之百分數表示。將反應百分數轉化為 PCP 誘發之過動症的逆轉百分數。

實驗結果顯示本發明化合物為逆轉 PCP 誘發之過動症之活體內活性化合物，例如 N-甲基-N-吡啶-4-基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺之 ED_{50} 為 10 mg/kg 且化合物 N-甲基-N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-異菸鹼醯胺之 ED_{50} 為 61 mg/kg。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

201215607

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100122538

※申請日：100.6.28　　※IPC分類：C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

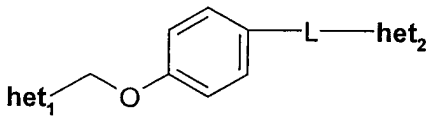
一、發明名稱：（中文/英文）

作為PDE 10A酵素抑制劑的芳基-與雜芳基醯胺衍生物

Aryl- and heteroarylamid derivatives as PDE10A enzyme inhibitor

二、中文發明摘要：

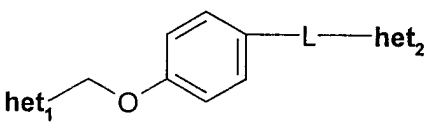
本發明係關於下式之化合物



及其作為醫藥成分，詳言之用於治療CNS相關疾病之用途。

三、英文發明摘要：

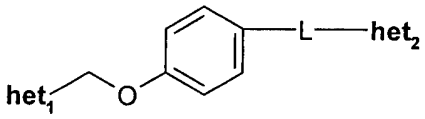
The invention relates to compounds of the formula



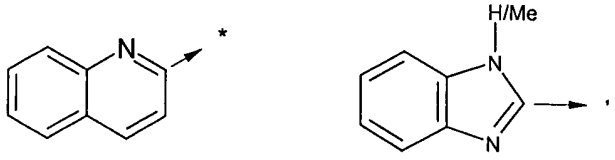
and their use as pharmaceutical ingredients, in particular for the treatment of CNS related diseases.

七、申請專利範圍：

1.一種化合物，

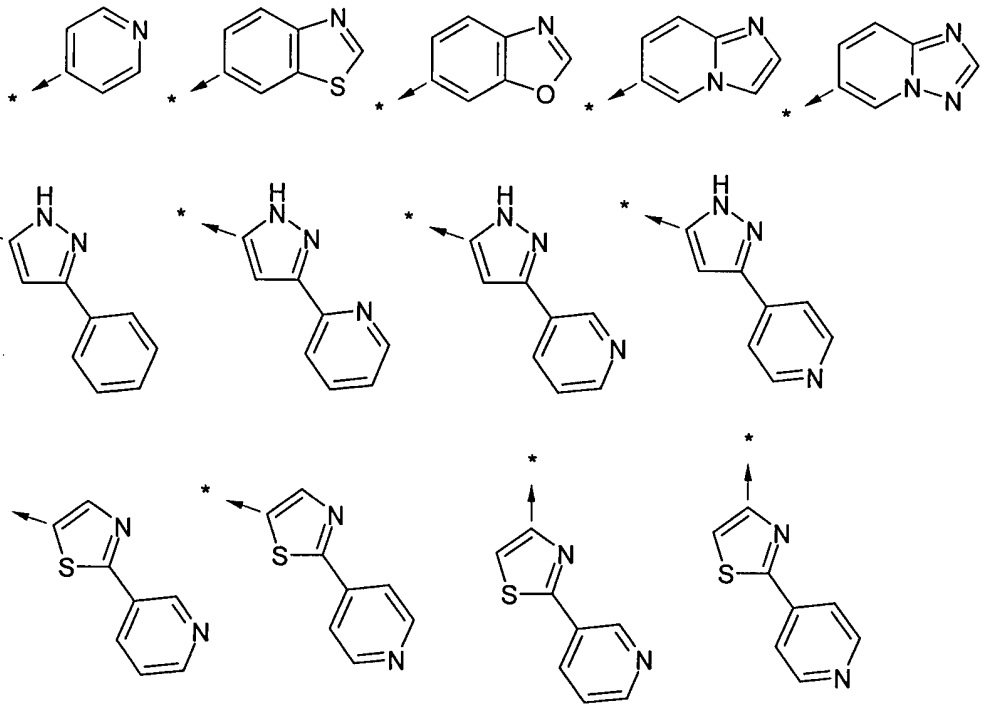


其中 het_1 係選自由以下者所組成之群組



且其中*表示連接點，及

het_2 係選自由以下者所組成之群組：



且其中*表示連接點，

且其中L進一步為選自由以下者所組成之群組的連接基團：



La　　Lb

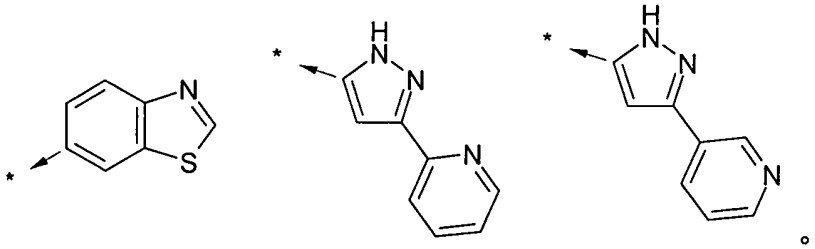
，

且其中R1係選自由以下者所組成之群組：C1-C6烷基，諸

如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、異丁基、正丁基、第二丁基或第三丁基；C1-C6 烷基(C3-C8)環烷基，諸如環丙基甲基，且其中*表示連接點，

以及其互變異構體及醫藥學上可接受之酸加成鹽。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HET-2 係選自由以下者所組成之群組：



。

3.如申請專利範圍第 1 項或第 2 項中任一項之化合物，其中該連接基團中之 R1 為 CH_3。

4.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自由以下者所組成之群組：N-甲基-N-吡啶-4-基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯甲醯胺、N-(苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、N-(苯并[d]噁唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)-N-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基-苯甲醯胺、N-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、2-吡啶-4-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、2-吡啶-3-基-噻唑-4-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-

甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺及 N-甲基-N-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-異菸鹼醯胺。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自由以下者所組成之群組：N-(苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基-4-(喹啉-2-基甲氧基)苯甲醯胺、5-吡啶-3-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺、5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺及苯并噻唑-6-甲酸甲基-[4-(喹啉-2-基甲氧基)-苯基]-醯胺。

6.一種用作醫藥品的如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物。

7.一種單獨或與一或多種精神安定劑組合用於治療神經退化性病症或精神病症的如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，該或該等精神安定劑係選自由以下者所組成之群組：舍吲哚（sertindole）、奧氮平（olanzapine）、利培酮（risperidone）、喹硫平（quetiapine）、阿立哌唑（aripiprazole）、氟哌啶醇（haloperidol）、氯氮平（clozapine）、齊拉西酮（ziprasidone）及奧沙奈坦（osanetant），其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或腦

創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病（Huntington's disease）或帕金森氏病（Parkinson's disease）或 AIDS 相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如 I 型躁鬱症、II 型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命（amphetamine）、大麻（cannabis）、可卡因（cocaine）、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定（phencyclidine）誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

8.一種如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備用以治療神經退化性病症或精神病症之醫藥品，其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、

混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如 I 型躁鬱症、II 型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

9.一種治療患有神經退化性病症或精神病症之患者的方法，其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如 I 型躁鬱症、II 型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙；該方法包含向患者單獨投予有效量之如申請專利範圍第 1 項及第 2 項中任一項之化合物或與

一或多種精神安定劑組合投予，該或該等精神安定劑係選自舍吲哚、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦。

10.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

11.一種如申請專利範圍第 1 項及第 2 項中任一項之化合物及選自由舍吲哚、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦所組成之群組的另一化合物之用途，其係用於製備用以治療神經退化性病症或精神病症之醫藥品，其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或AIDS相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙、例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執

型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

12.一種供同時、各別或連續用於治療神經退化性病症或精神病症的呈組合製劑的如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物及選自由舍吲哚、奧氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、氟哌啶醇、氯氮平、齊拉西酮及奧沙奈坦所組成之群組的另一化合物，其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或 AIDS 相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如 I 型躁鬱症、II 型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

13.一種用於治療神經退化性病症或精神病症的如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中該神經退化性病症係選自由以下者所組成之群組：阿茲海默氏病、多梗塞性癡呆、酒精性癡呆或其他藥物相關之癡呆、

與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或AIDS相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

八、圖式：

（無）

與顱內腫瘤或腦創傷相關之癡呆、與亨丁頓氏病或帕金森氏病相關之癡呆或AIDS相關之癡呆；譫妄；失憶症；創傷後壓力症；智能障礙；學習障礙，例如閱讀障礙、數學障礙或寫作表達障礙；注意力不足/過動症；及年齡相關之認知能力下降，且該精神病症係選自由以下者所組成之群組：精神分裂症，例如偏執型、混亂型、緊張症型、未分型或剩餘類型之精神分裂症；類精神分裂症精神障礙；分裂情感性精神障礙，例如妄想型或抑鬱型分裂情感性精神障礙；妄想症；躁鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環情感性精神障礙；物質誘發之精神病症，例如酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻藥、吸入劑、類鴉片或苯環利定誘發之精神病；偏執型人格障礙；及精神分裂症型人格障礙。

八、圖式：

（無）

四、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

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

