



(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 201035081 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：099109850

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/31

加拿大

CA2660962

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：高橋真司 TAKAHASHI, SHINJI (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 38 頁

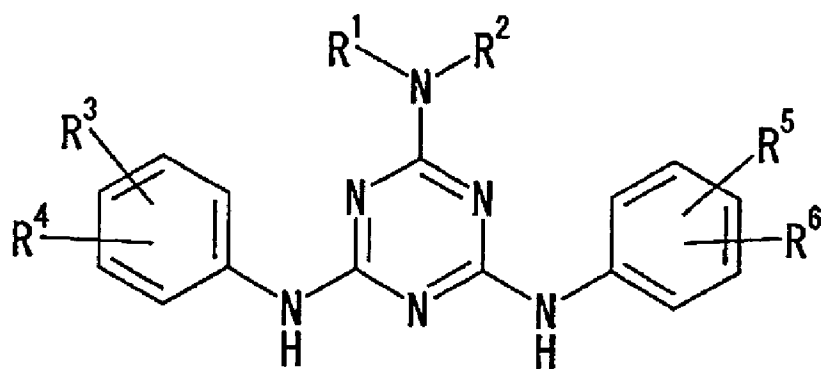
(54)名稱

用於治療精神分裂症之新穎性醫藥組成物

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

(57)摘要

本發明可用於提供一種含有 BEC1 鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分之用於精神分裂症的預防及/或治療上優異的醫藥組成物，其特別可用於提供一種用於精神分裂症之正向症狀、負向症狀、認知受損等之預防及/或治療用之醫藥組成物。



(I)



(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 201035081 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：099109850

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P25/18 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/31

加拿大

CA2660962

(71)申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72)發明人：高橋真司 TAKAHASHI, SHINJI (JP)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 38 頁

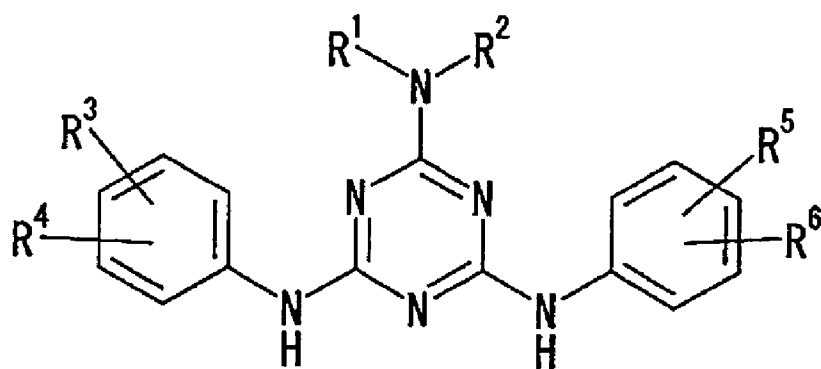
(54)名稱

用於治療精神分裂症之新穎性醫藥組成物

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

(57)摘要

本發明可用於提供一種含有 BEC1 鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分之用於精神分裂症的預防及/或治療上優異的醫藥組成物，其特別可用於提供一種用於精神分裂症之正向症狀、負向症狀、認知受損等之預防及/或治療用之醫藥組成物。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於治療精神分裂症之BEC1鉀通道抑制劑之新穎醫藥用途。

【先前技術】

精神分裂症屬於重度精神病症中之一者，乃一種預後不良之疾病且有相當高的終生盛行率，高達0.7%至2.0%(PLoS Med. 2:413-433, 2005，以引用方式併入此處)。精神分裂症之症狀係分類為正向症狀、負向症狀、認知受損及情緒障礙。精神分裂症之治療係利用心理治療、職能治療及藥物治療。其中藥物治療可達成重要角色。但精神分裂症病人仍然有疾病復發、疾病轉成慢性或無法痊癒的問題，或有抗精神病藥物之遲發性運動障礙或錐體外不良副作用等問題。

於精神分裂症之藥物治療中，主要使用抗精神病藥物。抗精神病藥物分類成第一代抗精神病藥及第二代抗精神病藥。第一代抗精神病藥為中樞多巴胺受體拮抗劑，及特別為多巴胺 D2 受體拮抗劑。特別值得一提者為氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、溴哌利多(bromperidol)、奮乃靜(perphenazine)等。另一方面，第二代抗精神病藥包括除了對抗多巴胺 D2 受體作用之外，具有對抗血清素受體之額外阻斷作用之該等藥物(利培酮(risperidone)、哌羅匹隆(perospirone)、齊拉西酮(ziprasidone)

等)或具有對抗多種其他受體之額外阻斷作用之該等藥物(氯氮平(clozapine)、奧氮平(olanzapine)等)、作為多巴胺D2受體之部分促效劑之該等藥物(阿立哌唑(aripiprazole)等)及其類。對該等抗精神病藥物中之任一者，由於多巴胺受體阻斷作用所產生之不良副作用成問題，改良效果被視為仍嫌不足 (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, 11:1089-1011, 2008，以引用方式併入此處)。

○ 鉀通道為存在於細胞漿膜中且選擇性通過鉀離子之蛋白質，已知鉀通道對於細胞膜電位的控制上扮演重要角色。特定言之，鉀通道經由調節神經元及肌細胞之動作電位的頻率、耐用性等而促成中樞神經及周邊神經的神經傳輸、心臟起搏、肌肉收縮等。

○ 當通道係基於通道啟閉機轉分類時，至目前為止已經識別電壓依賴型鉀通道、向內整流鉀通道、鈣依賴型鉀通道、受體偶合鉀通道等。其中，當膜電位被去極化時，電壓依賴型鉀通道具有開啟特性。典型地，鉀通道係呈胞外部分約5 mM及胞內部分約150 mM之非平衡狀態存在。因此理由故，當電壓依賴型鉀通道因去極化而開啟時，鉀離子自胞內部分放電至胞外部分，結果誘導膜電位的回復(復極化)。因此誘導神經元及肌細胞的興奮性減低，同時開啟電壓依賴型鉀通道 (Ionic Channels of Excited Membranes, Sinauer Associates, Sunderland, 1992，以引用方式併入此處)。

修改電壓依賴型通道之開啟的化合物經由調節神經元、肌細胞等之興奮性而調節多個生理現象，也可用作為多種疾病之治療劑。舉例言之，已知屬於出現於神經細胞之A型電壓依賴型鉀通道抑制劑之4-胺吡啶已知經由提高神經興奮性來誘導癲癇(Epilepsy Res. 11:9-16, 2002，以引用方式併入此處)。此外，屬於電壓依賴型鉀通道中於心臟表現的hERG鉀通道抑制劑多非利特(dofetilide)，基於控制心肌細胞之興奮性而用作為心律不整之治療藥(J. Pharmacol. Exp. Ther. 256:318-324, 1991，以引用方式併入此處)。

於美國專利案第6,326,168號實施例1列舉於SEQ ID NO:2之鉀通道(後文指稱為BEC1或BEC1鉀通道)乃顯示表現分布侷限於腦部之電壓依賴型鉀通道(美國專利案第6,326,168號，以引用方式併入此處)。此通道之表現於海馬回及腦皮質為提示與學習及記憶有強力關聯的區域(The Neuron: Cell and Molecular Biology, Oxford University Press, New York, NY, 1991，以引用方式併入此處)。

由此瞭解BEC1鉀通道係與學習及記憶相關。實際上，業已顯示有關具有如美國專利案第7,375,222號所述之BEC1通道高度表現於海馬回及腦皮質之基因轉殖小鼠，該小鼠於莫氏水迷宮(Morris water maze)學習試驗及被動迴避學習試驗具有較低的學習能力(美國專利案第7,375,222號，以引用方式併入此處)。由此事實得知BEC1鉀通道抑制劑增強學習與

記憶，如此被視為作為失智症之治療藥物有高度展望。

至目前為止已經報告多種鉀通道抑制劑，但據報告可抑制BEC1鉀通道之化合物只有2,4,6-三胺-1,3,5-三吡啶衍生物，說明於美國專利案第7,375,222號，以引用方式併入此處。此外，WO 2002/050066揭示某些類別之1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺衍生物具有蛋白質激酶抑制活性因而可用作為阿茲海默氏病或帕金森氏病之治療劑(WO 2002/050066，以引用方式併入此處)。但至今為止未曾報告提示找出BEC1鉀通道抑制劑顯示用於失智症以外之疾病諸如精神分裂症之用途。

【發明內容】

本發明之目的係提供一種具有與習知抗精神病藥物不同之新穎作用機轉之精神分裂症治療劑。

為了達成前述目的，本發明發明人基於獨特構想進行研究，發現BEC1鉀通道抑制劑對精神分裂症具有顯著治療效果，如此完成本發明。

根據本發明之一態樣，提供一種用於精神分裂症之預防及/或治療之醫藥組成物，含有有效量之BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。

根據本發明之另一態樣，提供一種精神分裂症用之預防劑及/或治療劑，含有BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分。

根據本發明之另一態樣，提供用於精神分裂症之預防及/

或治療之BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

根據本發明之又另一態樣，提供BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽用於精神分裂症治療藥物之製造之用途。

根據本發明之又另一態樣，提供一種精神分裂症之預防及/或治療方法，包含對患有此種疾病之有需要之病人投予有效量之BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

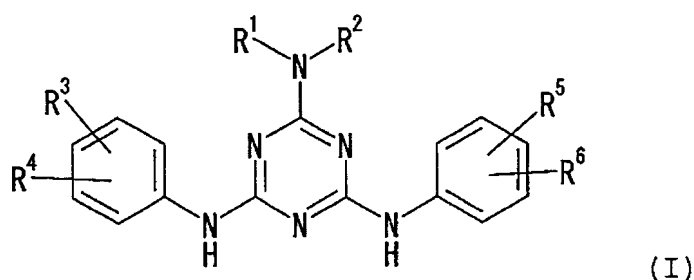
根據本發明之又另一態樣，提供一種用於製備用於治療精神分裂症之醫藥組成物之方法，該方法包括混合BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之賦形劑。

根據本發明之又另一態樣，提供一種商業包裝包含一醫藥組成物其係包含BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分，及一指示其係說明該BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽可用於或須用於治療精神分裂症。

【實施方式】

本發明之較佳具體例將呈現如下。

(1)一種用於精神分裂症之預防及/或治療之醫藥組成物，含有有效量之式(I)化合物：



其中該等符號如下。

R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示H、OH、低碳烷基-O-、芳基-CO-、 NH_2 、低碳烷基-NH其可經以OH取代、(低碳烷基) $_2N$ 、低碳烷基其可經取代或雜環基其可經取代；及

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 其可相同或相異，各自表示(i)H，(ii)CN，(iii) NO_2 ，(iv)鹵原子，(v)低碳烷基其可經以(1)CN、(2)鹵原子、或(3)OH取代，(vi)環烷基，(vii)芳基其可經以低碳烷基取代，(viii)雜環基其可經以低碳烷基取代，(ix) R^7R^8N -(其中 R^7 及 R^8 可相同或相異及各自表示(1)H、(2)芳基、或(3)低碳烷基其可經以 R^9-O-CO -取代(其中 R^9 表示(1)H或(2)低碳烷基其可經以芳基取代))，(x) $R^{10}-T^1$ -(其中 R^{10} 表示(1) H、(2) 低碳烷基其可經以芳基、 $HO-C_{1-10}$ 伸烷基-O-或OH取代、或(3)芳基；及 T^1 表示O或S)，或(xi) $R^{11}-T^2$ -(其中 R^{11} 表示(1) OH、(2) R^7R^8N -、(3)低碳烷基-O-、(4)低碳烷基、(5)芳基、或(6)雜環基；及 T^2 表示CO或 SO_2)，

或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。

(2)根據(1)項之醫藥組成物，其中 R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示H或低碳烷基其可經以雜環基取代，該雜環基可經取代；及 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 可相同或相異，各自表示(i)H、(ii)鹵原子、或(iii) $R^{10}-T^1$ -(其中 R^{10} 表示低碳烷基；及 T^1 表示O)。

(3)根據(1)或(2)項之醫藥組成物，其中 R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示H或低碳烷基其可經以選自於嘧啶及吡啶之雜

環基取代，該雜環基可經以選自於由鹵原子、低碳烷基及低碳烷基-O-所組成之組群中之一取代基取代。

(4)根據(1)至(3)項之醫藥組成物，其中 R^1 表示H；及 R^2 表示經以選自於嘧啶及吡啶之雜環基取代之低碳烷基，該雜環基可經以選自於由鹵原子、低碳烷基及低碳烷基-O-所組成之組群中之一取代基取代； R^3 及 R^6 各自表示H；及 R^4 及 R^5 可相同或相異，各自表示(i)H、(ii)鹵原子、或(iii) R^{10} - T^1 -(其中 R^{10} 表示低碳烷基；及 T^1 表示O)。

(5)根據(1)至(4)項之醫藥組成物，其中 R^1 表示H； R^2 表示經以嘧啶取代之低碳烷基，該嘧啶可經以選自於由鹵原子、低碳烷基及低碳烷基-O-所組成之組群中之一取代基取代； R^3 及 R^6 各自表示H；及 R^4 及 R^5 可相同或相異，各自表示(i)H、(ii)鹵原子、或(iii) R^{10} - T^1 -(其中 R^{10} 表示低碳烷基；及 T^1 表示O)。

(6)根據(1)至(4)項之醫藥組成物，其中 R^1 表示H； R^2 表示經以吡啶取代之低碳烷基，該吡啶可經以選自於由鹵原子、低碳烷基及低碳烷基-O-所組成之組群中之一取代基取代； R^3 及 R^6 各自表示H；及 R^4 及 R^5 可相同或相異，各自表示(i)H、(ii)鹵原子、或(iii) R^{10} - T^1 -(其中 R^{10} 表示低碳烷基；及 T^1 表示O)。

(7)根據(1)至(6)項之醫藥組成物，其中該精神分裂症係選自於由精神分裂症相關之正向症狀(幻覺、妄想、異體外界

體驗、解構的語言、高度混亂或緊張的行為等)、與精神分裂症相關之負向症狀(情感冷淡、思考貧乏、冷漠、孤僻、無生趣等)、與精神分裂症相關聯之認知受損、及與精神分裂症相關之情緒障礙(憂鬱、焦慮等)所組成之組群。

至於含括於本發明之特定式(I)化合物，下列化合物值得一提。

N-(4-氟苯基)-N'-苯基-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺，

N,N'-二(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺，

N-(4-氟苯基)-N'-(4-甲氧基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺，

N,N'-二(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-4-基甲基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺，或

N-(4-氟苯基)-N'-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-N''-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺。

有關前文及後文本說明書之說明部分，含括於本發明範圍之多項定義之適當實例將說明其細節如下。

「低碳烷基」一詞表示含1至6個碳原子(後文縮寫為C1-6)之直鏈或分支烷基，及包括例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基等。於另一個具體例中，低碳烷基為C1-4烷基，及於又另

一個具體例中，低碳烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、或己基。

「鹵原子」一詞表示F、Cl、Br、或I。

「C₁₋₁₀伸烷基」一詞表示線性或分支C₁₋₁₀伸烷基且包括例如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、六亞甲基、七亞甲基、八亞甲基、九亞甲基、十亞甲基、伸丙基、甲基亞甲基、乙基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、1,1,2,2-四甲基伸乙基等。

「環烷基」一詞表示C₃₋₁₀飽和烴環系基且可為橋接。該環烷基例如包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基等。於另一個具體例中，環烷基為C₃₋₈環烷基，及於又另一個具體例中，環烷基為C₃₋₆環烷基。

「芳基」一詞表示C₆₋₁₄一環至三環芳香族烴環系基且包括例如苯基及萘基。於另一個具體例中，該芳基為苯基。

「雜環基」一詞表示含有1至4個選自氧、硫及氮之雜原子之3-員至15-員，於另一個具體例中，5-員至10-員一環至三環雜環基，及包括飽和環系基、芳香族環系基、及部分氫化環系基。硫或氮原子皆為環原子可氧化而形成氧化物或二氧化物。特例包括一環雜芳基諸如吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻吡基、咪唑基、三唑基、三吡基、四唑基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、或呋喃基；二環雜芳基諸如吡啶基、異吡

噪基、苯并咪唑基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、
 喹喏啉基、吡嗪基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二
 唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并呋喃基、或苯并噻
 吩基；三環雜芳基諸如呋唑基、二苯并[b,d]呋喃基、或二苯
 并[b,d]噻吩基；非芳香族一環雜環系環諸如吡啶基、吡咯啉
 基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基、二吡嗪基、咪啉基、硫咪啉
 基、四氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、二呋
 喃基、二呋喃基、或四氫硫哌喃基；非芳香族二環雜環系環
 諸如吲哚基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫苯并咪唑
 基、四氫苯并咪唑基、四氫喹喏啉基、二氫喹喏啉基、二氫
 苯并呋唑基、二氫苯并呋嗪基、二氫苯并呋喃基、吡啶基、
 吡嗪基、亞甲基二氧苯基、或仲乙基二氧苯基；橋接雜環系
 環諸如吡啶基等。於另一個具體例中，該雜環基為5-員至10-
 員1環或2環雜環基，及於另一個具體例中，該雜環基為5-
 員至6-員一環雜環基及於又另一個具體例中，該雜環基為5-
 員至6-員一環雜芳基。

「低碳烷基其可經取代」及「雜環基其可經取代」表示該
 「低碳烷基」及「雜環基」分別可經以包括下示一個或二個
 或多個基團之取代基取代。

-OH、-NH₂、-NH(低碳烷基)、-N(低碳烷基)₂、-CN、
 -COOH、NO₂、低碳烷基、-O-低碳烷基、鹵原子、雜環基、
 芳基、及雜環基(其中前述環烷基、芳基及雜環基可經以選

自於下列組群之一個或二個或多個取代基取代。

-OH、-NH₂、-NH(低碳烷基)、-N(低碳烷基)₂、-CN、-COOH、NO₂、低碳烷基、-O-低碳烷基、鹵原子、雜環基、芳基、及雜環基。

「BEC1」或「BEC1鉀通道」等詞表示如SEQ ID NO.2陳述之蛋白質，其於美國專利案第6,326,168號或美國專利案第7,375,222號為已知。

「BEC1鉀通道抑制劑」一詞表示抑制BEC1鉀通道之物質，例如表示基於實施例1所述評估方法，具有10 μ M或以下；於另一個具體例中，1 μ M或以下；及於又另一個具體例中，0.5 μ M或以下之IC₅₀值之物質。BEC1鉀通道抑制劑係經由將試驗化合物接受代表性篩檢方法獲得，例如美國專利案第6,326,168號或美國專利案第7,375,222號所述方法，以引用方式併入此處。

依據取代基類別而定，式(I)化合物可具有互變異構物或幾何異構物。於本說明書中，式(I)化合物於某些情況下可只描述為一種異構物形式，但本發明也包括其他異構物及分開的異構物或其混合物。

式(I)化合物也可具有非對稱碳原子或軸向非對稱性，也可存在有基於其之光學異構物。本發明包括分開的式(I)化合物之光學異構物或其混合物。

此外，本發明也包括式(I)表示之化合物之醫藥上可接受之

前驅藥。醫藥上可接受之前驅藥為具有一個基團其可藉溶劑分解或於生理條件下變換成(本發明之)胺基、羥基、羧基等之化合物。形成基團之前驅藥之實例包括說明於Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) 或 "Development of Pharmaceutical Products" (Hirokawa-Shoten, Ltd., 1990), Vol. 7 Molecular Design, 163-198之基團，皆係以引用方式併入此處。

依據取代基類別而定，式(I)化合物也可與酸加成鹽形成鹽，只要此等鹽類為醫藥上可接受之鹽則係含括於本發明。特例包括與下列無機酸所形成之酸加成鹽諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、或磷酸；或與下列有機酸所形成之酸加成鹽諸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、二苄醯基酒石酸、二甲苯甲醯基酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、天冬酸、或麩胺酸；等。

式(I)化合物及/或其醫藥上可接受之鹽可經由美國專利案第7,375,222號(以引用方式併入此處)所述製法或經由其相當製法獲得。

含有式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽中之一者或二者或多者作為活性成分之醫藥組成物可經由根據習用方法，使用習用於相關技藝的醫藥賦形劑、醫藥載劑等製備。

投藥可藉下列任一種模式進行：利用錠劑、丸劑、膠囊劑、粒劑、散劑、液劑等之經口投藥模式；及利用注射製劑透過

關節內、靜脈、肌肉途徑之腸道外投藥模式、利用栓劑、眼用滴劑、眼用軟膏劑、穿皮液劑、軟膏劑、穿皮黏著貼片、穿黏膜液劑、穿黏膜黏著貼片、吸入劑等進行。

至於用於經口投藥之固體組成物，使用錠劑、散劑、粒劑等。於此等固體組成物中，一種或二種或多種活性成分混合至少一種惰性賦形劑例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、羥丙基纖維素、微晶纖維素、澱粉、聚乙基吡咯啉酮、及/或偏矽酸鋁酸鎂等。根據標準方法該組成物也可含有惰性添加劑例如滑動劑諸如硬脂酸鎂、崩散劑諸如羧甲基澱粉鈉、安定劑、及溶解助劑。若有所需，錠劑或丸劑可使用糖衣或胃可溶性材料或腸可溶性材料之膜衣包衣。

供口服投藥用之液體組成物包括醫藥上可接受之乳液劑、溶液劑、懸浮液劑、糖漿劑、或酏劑等且包括一般使用之惰性稀釋劑，例如已純化水或乙醇。該等液體組成物除了惰性稀釋劑之外也含有輔劑諸如增溶劑、濕潤劑或懸浮劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、或保藏劑。

供腸道外投藥用之注射用組成物含有無菌、水性或非水性溶液劑、懸浮液劑、或乳液劑。水性溶劑之實例包括注射用蒸餾水及生理食鹽水。非水性溶劑之實例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油諸如橄欖油、醇類諸如乙醇、聚山梨酸酯 (Polysorbate) 80(日本藥典之名稱)等。此等組成物進一步包括等張劑、保藏劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定劑、或

溶解助劑。此等製劑例如可通過滯留細菌之過濾器過濾、摻混殺菌劑、或照光滅菌。此外，此等製劑可製備成無菌固體組成物及然後於使用前溶解或懸浮於無菌水或無菌注射用溶劑以供使用。

局部用製劑包括軟膏劑、硬膏劑、乳膏劑、膠漿劑、黏著性皮膚貼片、噴霧劑、洗劑、眼用滴劑、眼用軟膏劑等。局部用製劑含有一般使用之軟膏基劑、洗劑基劑、水性或非水性液體、懸浮液、乳液等。舉例言之，作為軟膏基劑或洗劑基劑，值得一提者有聚乙二醇、丙二醇、白軟石蠟、已漂白之蜂蠟、聚氧伸乙基氫化蓖麻油、一硬脂酸甘油酯、硬脂醇、鯨蠟醇、月桂聚乙二醇(lauromacrogol)、倍半油酸山梨聚糖等。

穿黏膜製劑諸如吸入劑或穿鼻製劑可以固體、液體或半固體劑型使用，且可根據習知方法製造。舉例言之，可適當添加已知之賦形劑及此外可添加pH調節劑、保藏劑、界面活性劑、滑動劑、安定劑或增稠劑等。投予可使用用於吸入或吹入之適當裝置進行。舉例言之，可使用已知裝置諸如計量劑量吸入器或噴霧器，單獨或呈處方混合物之散劑或呈組合醫藥上可接受之載劑之溶液劑或懸浮液劑投予該化合物。乾粉吸入器等可用於單劑或多劑，可使用乾散劑或含散劑之膠囊劑。另外，製劑也可呈適當噴射劑劑型，例如使用適當氣體諸如氯氟烷、氫氟烷或二氧化碳之加壓氣溶膠噴霧劑。

典型地，於口服投藥之情況下，每日劑量適合約為0.001至100毫克/千克，較佳0.1至30毫克/千克，及更佳0.1至10毫克/千克體重，係一次投予或平分二份至四份投予。於進行靜脈投藥之情況下，每日劑量適合約為0.0001至10毫克/千克體重，此劑量係每日一次或平分成多份投予。至於穿黏膜之製劑，約0.001至100毫克/千克每日投予一次或平分多部分投予。劑量適合根據個別案例決定同時將症狀、年齡、性別等因素列入考慮。

式(I)化合物可組合精神分裂症之預防劑或治療劑。本組成物可同時投予或分開及循序投予，或甚至可以期望之時間間隔投予。同時投予之製劑可為摻合製劑或可分開調製。

[實施例]

下列參考例及實施例意圖說明本發明之進一步細節，本發明並非限於下列實施例。雖然本發明已經藉參考例及實施例充分說明，但熟諳技藝人士須瞭解確切可做多項變化及修改。因此，只要此等變化或修改並未悖離本發明之範圍，則該等變化及修改係含括於本發明。

於後文說明之參考例、實施例及表中，將使用下列縮寫。

Ex：實施例號碼，REx：參考例號碼，No：化合物號碼，
mp：熔點，資料：物理化學資料
(FAB+:FAB-MS(M+H)⁺,EI:EI-MS(M)⁺,NMR-DMSO-d₆: 於
DMSO-d₆得自¹H NMR之峰之 δ (ppm))，DMF：N,N-二甲基

甲醯胺，DMSO：二甲亞砜，THF：四氫呋喃，4M鹽酸/二
噁吡溶液：4莫耳/升鹽酸二噁吡溶液，MeCN：乙腈，MeOH：
甲醇，EtOH：乙醇。

[參考例1-1]

75.0克氯異三聚氰酸及680毫升THF添加至2升燒瓶，接著
於-19°C於攪拌下添加51.10克碳酸鉀。已經於-12.4°C或以下
以75毫升THF稀釋之對氯苯胺41.08克及75毫升THF添加至
其中。反應係於-12.8°C至-14.4°C進行1小時及添加450毫升
水。於室溫進行液體分離來分離水層，300毫升水添加至其
中及再度進行液體分離來分離水層。於有機層添加水溶液，
該水溶液係經由添加1) 600毫升THF及2) 1.1克碳酸鉀於308
毫升水所得，及進行液體分離來分離水層。於有機層添加150
毫升水，進行液體分析來分離水層，及有機層於減壓下濃縮
至剩餘溶液量變成280毫升。於該濃縮溶液內添加750毫升
MeCN，及於減壓下進行濃縮操作三次直到溶液之剩餘量變
成280毫升。隨後，於冷卻下添加600毫升MeCN，接著於-5.9
°C或以下添加34.43克苯胺及75毫升MeCN，及於-9.2°C添加
47.79克N,N-二異丙基乙基胺及38毫升MeCN。隨後，溫度升
高至室溫，及攪拌12小時後，48.42克2-胺甲基嘧啶及75毫
升MeCN於室溫添加至其中，接著於室溫添加57.35克N,N-
二異丙基乙基胺及38毫升MeCN。內溫升高至82.4°C，接著
攪拌4.5小時，560毫升水於70°C或更高之內溫添加至其中接

著冷卻。證實於65.8℃內溫晶體沉澱，接著於室溫攪拌隔夜及過濾。所得晶體以乙腈：水=2:1之混合溶液洗滌及隨後以300毫升水洗滌。所得晶體於50℃於減壓下乾燥1日獲得108.54克N-(4-氟苯基)-N'-苯基-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺。

[參考例1-2]

414升異丁酮及23.00千克N-(4-氟苯基)-N'-苯基-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺添加至反應容器1及於65.0℃內溫溶解。過濾後，混合物移至反應容器2接著再度加熱。6.90千克反丁烯二酸及115升乙醇添加至反應容器1，於58.3℃內溫溶解，移至反應容器2。冷卻後，於54.2℃內溫開始結晶化，接著於0℃攪拌隔夜。過濾後，晶體以46升乙醇洗滌，及30.34千克所得「具有N-(4-氟苯基)-N'-苯基-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺對反丁烯二酸之比為1:1之鹽之晶體」(III型晶體：濕)及460升乙醇添加至反應容器2。於52.4℃至69.2℃內溫於懸浮態攪拌42小時，冷卻及於室溫攪拌隔夜。過濾後，所得晶體以46升乙醇洗滌及然後於60℃於減壓下乾燥4日獲得20.97千克「具有N-(4-氟苯基)-N'-苯基-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺對反丁烯二酸之比為2:1之無水鹽之晶體」(I型)。

[參考例2-1]

於25克2-嘧啶甲腈於100毫升乙酸及100毫升乙酸乙酯之

混合溶液內添加1克10%鈹/碳，及混合物於周圍壓力之氬氣環境下於室溫攪拌14小時。通過矽藻土過濾自反應混合物去除鈹/碳，添加甲苯至經由蒸餾去除溶劑所得之殘餘物及濃縮混合物之操作重複四次。添加MeCN至所得殘餘物來固化殘餘物，固體藉過濾收集獲得15.7克乙酸1-嘧啶-2-基甲基胺呈無色固體。

乙酸1-嘧啶-2-基甲基胺

NMR-DMSO_d₆ :

1.88(3H,s), 3.91(2H,brs), 4.1-5.3(3H,m), 7.38(1H,t,J=4.9Hz), 8.78(2H,d,J=4.9Hz)

EI : 109

[參考例2-2]

於4.71克6-氯-N,N'-貳(4-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4-二胺於50毫升MeCN之溶液內，添加2.507克乙酸1-嘧啶-2-基甲基胺及5.2毫升N,N-二異丙基乙基胺，及混合物於75℃攪拌17小時。反應混合物冷卻至室溫，及然後於藉蒸餾去除溶劑所得之殘餘物內添加乙酸乙酯。有機層以5%水性檸檬酸溶液及飽和食鹽水洗滌，及以無水硫酸鎂脫水及然後蒸餾去除溶劑。所得殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(氯仿：甲醇=100:0至95:5)獲得6.0克淡黃色非晶性材料。此材料溶解於180毫升乙醇，添加2克活性碳及混合物攪拌1小時。通過矽藻土過濾去除活性碳，及藉蒸餾去除溶劑所得之殘餘物自

150毫升水性乙醇(乙醇80%)固化獲得4.84克N,N'-貳(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺呈無色固體。

1.5克N,N'-貳(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺溶解於300毫升甲醇及添加2毫升4M鹽酸/二噁吡溶液。然後蒸餾去除溶劑，所得殘餘物自乙醇結晶化獲得1.66克「N,N'-貳(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺與鹽酸於1:2之比之鹽」呈無色晶體。

[參考例2-3]

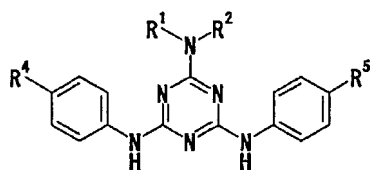
於1.0克N,N'-貳(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺於50毫升乙醇之溶液內添加285.6毫克反丁烯二酸於5毫升乙醇之溶液。很快地開始固體的沉澱。此反應溶液回流加熱而完全溶解固體，接著攪拌同時任其冷卻。當內溫降至60℃時，於其中添加極為小量之具有N,N'-貳(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺對反丁烯二酸之比為1:1之鹽之晶體，接著於室溫攪拌12小時同時任其冷卻。沉澱之晶體藉過濾收集，以乙醇洗滌及於60℃於減壓下乾燥2日獲得970毫克「具有N,N'-貳(4-氟苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺對反丁烯二酸之比為1:1之鹽」呈無色晶體。

如下表2所示之參考例3之化合物(「N-(4-氟苯基)-N'-(4-甲氧苯基)-N''-(嘧啶-2-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺與鹽酸於1:2之比之鹽」)及參考例4(「N,N'-貳(4-氟苯基)-N''-(嘧

啖-4-基甲基)-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺・1.7鹽酸・0.2乙醚・
1.8H₂O之組成」)之化合物係以參考例2-1、2-2及2-3之相同
方式合成。

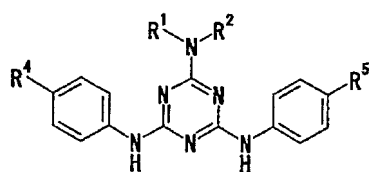
參考例化合物之結構式及性狀數值示於下表1及表2。

[表1]



REx	R^1-N-R^2	R ⁴	R ⁵	鹽/附接之 溶劑	資料
1-1		F	H	-	NMR-DMSOd6 4.71-4.73 (2H,m), 6.91-7.26 (5H,m), 7.37 (1H,dd, J=5.2Hz, 4.8Hz), 7.44-7.80 (5H,m), 8.78 (2H,d, J=4.8Hz), 9.01-9.05 (2H,m) FAB+ : 389 元素分析。C ₂₀ H ₁₇ FN ₈ : C, 61.85; H, 4.41; N, 28.85; F, 4.89; Cl, 0.00. 之計算值。 實測值 : C, 61.78; H, 4.43; N, 28.81; F, 4.95; Cl, 0.00
1-2		F	H	0.5反丁烯 二酸	NMR-DMSOd6 4.71-4.73 (2H,m), 6.64 (1H,s), 6.91-7.23 (5H,m), 7.37ppm (1H,dd, J=5.2Hz, 4.8Hz), 7.44-7.80 (5H,m), 8.78 (2H,d, J=4.8Hz), 9.01-9.06 (2H,m), 13.06 (1H,br) FAB+ : 389 元素分析。C ₂₀ H ₁₇ FN ₈ ・0.5C ₄ H ₄ O ₄ : C, 59.19; H, 4.29; N, 25.10; F, 4.26; O, 7.17. 之計算值。實測值 : C, 59.09; H, 4.36; N, 25.19; F, 4.31.
2-2		F	F	2HCl	NMR-DMSOd6 4.78 (2H, m), 7.10 (2H, brs), 7.25 (2H, t, J=8.7Hz), 7.3-7.8 (6H, m), 8.85 (2H, d, J=4.9Hz), 8.9-9.4 (1H, m), 10.39 (1H, s), 10.74 (1H, brs) 元素分析。C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₈ ・2HCl : C, 50.12; H, 3.79; N, 23.33; F, 7.93; Cl, 14.79. 之計算值。實測值 : C, 50.06; H, 3.85; N, 23.38; F, 8.05; Cl, 14.91. mp: 183-186°C

[表2]



REx	$R^1 - N - R^2$	R^4	R^5	鹽/附接之溶劑	資料
2-3		F	F	1反丁烯二酸	NMR-DMSOd6 4.70 (2H, d, J=5.7Hz), 6.64 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.10 (2H, t, J=8.7Hz), 7.38 (1H, t, J=4.9Hz), 7.57 (3H, brs), 7.80 (2H, brs), 8.80 (2H, d, J=4.9Hz), 9.0-9.2 (2H, m), 13.13 (2H, brs). 元素分析。C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₈ ·C ₄ H ₄ O ₄ : C, 55.17; H, 3.86; N, 21.45; F, 7.27. 之計算值。實測值: C, 55.29; H, 4.05; N, 21.64; F, 7.32.
3		F	OMe	2HCl	NMR-DMSOd6 3.70-3.82 (3H, m), 4.6-5.0 (2H, m), 6.7-7.8 (10H, m), 8.85 (2H, d, J=4.9Hz), 9.0-9.7 (1H, m), 10.1-11.3 (2H, m) FAB+ : 419
4		F	F	1.7HCl/ 0.2C ₄ H ₁₀ O/ 1.8H ₂ O	NMR-DMSOd6 4.65 (2H, brs), 6.8-7.3 (4H, m), 7.3-7.9 (6H, m), 8.6-9.0 (1H, m), 9.17 (1H, d, J=1.2Hz), 9.8-10.7 (2H, m) FAB+ : 407

[實施例1]

(試驗方法)

利用⁸⁶Rb離子釋放量作為指標用於測量化合物之BEC1抑制活性之方法。

BEC1之通道活性係根據美國專利案第6,326,168號或美國專利案第7,375,222號(以引用方式併入此處)所述方法測量,該方法係利用自可表現BEC1之細胞釋放放射性同位素⁸⁶Rb離子作為指標。特定言之,當已經攝取⁸⁶Rb離子之可表現BEC1之細胞以100mM KCl刺激時,由該等細胞所釋放之放射性標示作為BEC1之通道活性。經由於⁸⁶RbCl(0.5微

居里/毫升)存在下培養(3小時, 37°C)可穩定地表現BEC1之細胞, 將 ^{86}Rb 離子摻混入細胞, 未摻混的 ^{86}Rb 離子經由以經HEPES緩衝之生理食鹽水(pH 7.4, 2.5 mM KCl)洗滌細胞三次去除。相同細胞於含試驗化合物及經HEPES緩衝之生理食鹽水之DMSO溶液存在下於室溫培養15分鐘, 然後進一步於含相同化合物之含100 mM KCl之HEPES緩衝溶液(pH 7.4)存在下, 於室溫培養5分鐘。回收胞外流體, 然後其餘細胞於0.1 N NaOH溶解及回收。分別測量胞外流體及細胞溶解產物之契忍可夫(Cherenkov)放射性, 其和標示作為總放射性。 ^{86}Rb 離子之釋放量係以胞外流體之放射性相對於總輻射活性之百分比表示。於化合物存在下所得數值稱作為試驗值, 於化合物不存在下所得值稱作為對照值, 及當未以100 mM KCl刺激細胞時所得值標示為空白值。化合物(呈未包括鹽之自由態形式)之抑制作用係以自抑制百分比測得之 IC_{50} 值表示(換言之, $(\text{對照值}-\text{試驗值}) \times 100 / (\text{對照值}-\text{空白值})$)。此外, 作為可表現BEC1之細胞, 使用以中國倉鼠卵巢細胞之還原酶(dhfr)-缺陷型株系, 根據美國專利案第6,326,168號或美國專利案第7,375,222號(以引用方式併入此處)所述方法製造之可穩定表現BEC1之細胞。

(結果)

代表性化合物之試驗結果示於表3。證實相對應化合物具有BEC1鉀通道抑制作用。

[實施例2]

(試驗方法)

用以精神分裂症之療效之證實係使用甲基安非他命誘發運動過度研究模型進行。甲基安非他命為精神興奮劑，已知經由增加多巴胺激性神經元的傳輸而造成類似精神分裂症的症狀。當甲基安非他命投予動物時所產生的異常行為通常用作為精神分裂症之治療藥物之篩檢方法(Oka et al., 1993, J. Pharmacol. Exp. Ther., 264:158-165，以引用方式併入此處)。換言之，雄ddY小鼠置於活動力監視裝置內，30分鐘後投予甲基安非他命。投予甲基安非他命後，小鼠即刻返回監視裝置，返回後即刻開始測量活性歷經1小時時間。用於活性之測量，使用室町機械公司(Muromachi Kikai Co., Ltd.)製造的Supermex感測器。溶劑(載媒劑)或經由使用溶劑於多種濃度稀釋參考例1-2(試驗化合物(1))、2-2(試驗化合物(2a))、3(試驗化合物(3))、及4(試驗化合物(4))所述化合物，及N-(4-氟苯基)-N'-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-N''-苯基-1,3,5-三吡-2,4,6-三胺鹽酸鹽(試驗化合物(5))(呈不含鹽之自由態形式)口服投予各組小鼠。所使用溶劑為0.5%甲基纖維素水溶液。使用Dunnett's試驗進行溶劑投予組與藥物投予組間之統計分析。

(結果)

甲基安非他命誘發運動過度阻遏作用之結果示於表3。表

中數值表示對化合物投予組個別之最低有效劑量(相對於溶劑投予組之活性，誘導顯著低活性之最小劑量)。試驗化合物(1)至(5)皆可阻遏甲基安非他命誘發的運動過度。換言之，此五種化合物皆顯示具有改良精神分裂症症狀特別為精神分裂症之正向症狀的效果。

[實施例3]

(試驗方法)

用於精神分裂症之治療效果之證實係使用苯環利定(phencyclidine)誘發長時間不活動研究模型進行。苯環利定為N-甲基-D-天冬酸酯受體亦即一型麩胺酸酯受體之非競爭性拮抗劑，濫用此種藥劑造成出現與精神分裂症症狀無法區別的精神病症狀發生。提示苯環利定之長期處理增強於強制游泳試驗中之不活動性(Noda et al., 2000, Neuropsychopharmacol., 23:375-87，以引用方式併入此處)。

強制游泳試驗用作為抗鬱劑之篩檢檢定分析，原因在於本試驗中之不活動性，相信反映出憂鬱症的某個面相諸如激勵動機的降低。精神分裂症之負向症狀也包括類似的面相，發明人可使用本試驗來評估藥物用於負向症狀諸如冷漠的效果。簡言之，將雄ddY小鼠溫和放置於圓筒形水池內，使用SCANET(MV20-LAN, MELQUEST)測量活動性3分鐘。隨後使用SCANET檔案整合軟體算出不活動時間。二日後，小鼠以戊基巴比妥(pentobarbital)鈉麻醉。隨後將滲透壓迷你幫

浦(Alzet型號1002, DURECT公司)植入小鼠體內。幫浦以0.25微升/小時之泵送速率輸注1.2毫克/日/小鼠之食鹽水或苯環利定。植入後14日, 試驗化合物投予小鼠, 投藥後1小時, 各頭小鼠溫和置於圓筒形水池內及測量活動性3分鐘。隨後算出不活動時間。溶劑(載媒劑)或經由以溶劑於多個濃度稀釋試驗化合物(1)及(2b)所製備之稀釋液(呈不含鹽之自由態形式)經口投予各組小鼠。所使用溶劑為0.5%甲基纖維素水溶液。使用Dunnett's試驗進行溶劑投予組與藥物投予組間之統計分析。

(結果)

苯環利定誘發長時間不活動之改善作用結果示於表3。表中數值表示化合物投予組個別的最低有效劑量(相對於溶劑投予組之不活動時間, 誘發顯著短的不活動時間之最小劑量)。試驗化合物(1)及(2b)阻遏苯環利定誘導不活動時間的延長。換言之, 顯示此二化合物具有改善精神分裂症症狀, 特別精神分裂症之負向症狀的效果。

[實施例4]

(試驗方法)

於新生小鼠使用苯環利定處理後藉找水任務來進行本化合物用於精神分裂症之治療效果的驗證。提示於新生鼠階段使用苯環利定處理產生精神分裂的認知受損(Depoortere et al., 2005, Neuropsychopharmacology, 30:1963-85, 以引用方

式併入此處)。此外業已顯示長期使用PCP處理可於找水任務中延長尋找的潛伏期(Mouri et al., 2007, Mol. Pharmacol., 180:152-60, 以引用方式併入此處)。找水任務的尋找潛伏期提供於動物體延遲學習的測量值, 相信可反映出注意力。注意力屬於精神分裂的認知受損之最重要功能領域之一, 發明人使用此項任務來評估藥物用於精神分裂之認知受損的效果。簡言之, 雄ddY小鼠於新生後第7、9及11日以15毫克/千克劑量接受PCP或食鹽水。於七週齡之成鼠期間, 60分鐘後試驗化合物經口投予動物, 動物置於開放場地的一個角隅, 允許其自由探險該訓練裝置歷時3分鐘。訓練期之後, 將動物送返其主籠且不給水直到次日試驗期。試驗期間再度將小鼠個別置於試驗裝置。測量進入凹槽內至飲水間經歷的時間。溶劑(載媒劑)或經由以多種濃度之溶劑(呈自由態形式而不含鹽)稀釋試驗化合物(1)及(2b)所製備之稀釋液經口投予各組小鼠。使用之溶劑為0.5%甲基纖維素水溶液。使用Dunnett's試驗進行溶劑投予組與藥物投予組間之統計分析。(結果)

苯環利定誘導延長找水潛伏期的改善作用結果示於表3。表中數值表示化合物投予組個別之最低有效劑量(相對於溶劑給予組之找水潛伏期, 誘導顯著縮短找水潛伏期之最小劑量)。試驗化合物(1)及(2b)阻遏苯環利定所誘導之找水潛伏期的延長。換言之, 此二化合物顯示具有改善精神分裂症狀

特別為精神分裂症之認知受損的效果。

試驗化合物

化合物(1)表示參考例1-2之化合物，

化合物(2a)表示參考例2-2之化合物，

化合物(2b)表示參考例2-3之化合物，

化合物(3)表示參考例3之化合物，

化合物(4)表示參考例4之化合物，

化合物(5)表示 N-(4-氟苯基)-N'-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-N''-苯基-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺鹽酸鹽，

化合物(6)表示 N,N'-二(4-氟苯基)-N''-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺二鹽酸鹽，

化合物(7)表示 N-(4-氟苯基)-N'-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-N''-(4-甲基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺鹽酸鹽，

化合物(8)表示 N-(4-氟苯基)-N'-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-N''-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺鹽酸鹽，

化合物(9)表示 N-(4-氯苯基)-N'-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-N''-(4-氟苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺鹽酸鹽，

化合物(10)表示 N-(4-氟苯基)-N'-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-N''-(3-甲氧基苯基)-1,3,5-三吡啶-2,4,6-三胺鹽酸鹽。

化合物(5)-(10)說明於美國專利案第7,375,222號。

[表 3]

試驗化合物	IC ₅₀ (μ M) (實施例1)	最低有效劑量 (毫克/千克口服)		
		(實施例2)	(實施例3)	(實施例4)
1	0.077	0.1	0.03	0.03
2a	0.065	0.03	-	-
2b	-	-	0.01	0.01
3	0.092	0.03	-	-
4	0.058	0.01	-	-
5	0.085	1.0	-	-
6	0.10	-	-	-
7	0.24	-	-	-
8	0.17	-	-	-
9	0.65	-	-	-
10	0.25	-	-	-

資料顯示BEC1鉀通道抑制劑可用於精神分裂症之預防及/或治療。本發明之醫藥組成物可用於提供精神分裂症之優異預防劑及/或治療劑，以及特別可用於提供精神分裂症之正向症狀、負向症狀及認知受損等之預防劑及/或治療劑。

雖然已經就細節及參考特定具體例說明本發明，但熟諳技藝人士顯然可未悖離本發明之範圍而於其中做出多項變化及修改。

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：099109850

C07D 403/12 (2006.01)

※申請日：99/03/31

※IPC 分類：

A61K 31/506 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/53 (2006.01)

用於治療精神分裂症之新穎性醫藥組成物

A61P 25/18 (2006.01)

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF
SCHIZOPHRENIA

二、中文發明摘要：

本發明可用於提供一種含有 BEC1 鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽作為活性成分之用於精神分裂症的預防及/或治療上優異的醫藥組成物，其特別可用於提供一種用於精神分裂症之正向症狀、負向症狀、認知受損等之預防及/或治療用之醫藥組成物。

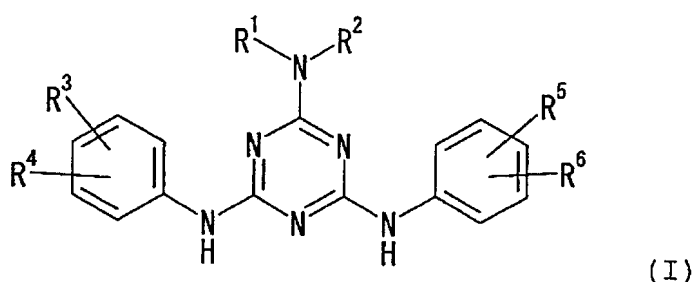
三、英文發明摘要：

The present invention is useful for providing an excellent pharmaceutical composition for prevention and/or treatment of schizophrenia, containing a BECl potassium channel inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient, and is particularly useful for providing a pharmaceutical composition for prevention and/or treatment of the positive symptoms, negative symptoms, cognitive impairments and the like of schizophrenia.

七、申請專利範圍：

1.一種用於預防及/或治療精神分裂症之醫藥組成物，包含有效量之BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑。

2.如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中，該BEC1鉀通道抑制劑為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中之符號如下：

R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示H、OH、低碳烷基-O-、芳基-CO-、 NH_2 、低碳烷基-NH其可經以OH取代、(低碳烷基) $_2N$ 、低碳烷基其可經取代、或雜環基其可經取代；及

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 可相同或相異，各自表示(i)H，(ii)CN，(iii) NO_2 ，(iv)鹵原子，(v)低碳烷基其可經以(1)CN、(2)鹵原子、或(3)OH取代，(vi)環烷基，(vii)芳基其可經以低碳烷基取代，(viii)雜環基其可經以低碳烷基取代，(ix) R^7R^8N -(其中 R^7 及 R^8 可相同或相異及各自表示(1)H、(2)低碳烷基其可經以芳基取代、或(3) R^9-O-CO -(其中 R^9 表示(1)H或(2)低碳烷基其可經以芳基取代))，(x) $R^{10}-T^1$ -(其中 R^{10} 表示(1)H、(2)低碳烷基其可經以芳基、 $HO-C_{1-10}$ 伸烷基-O-或OH取代、或

(3) 芳基；及 T^1 表示 O 或 S)，或 (xi) $R^{11}-T^2$ -(其中 R^{11} 表示 (1) OH、(2) R^7R^8N -、(3) 低碳烷基-O-、(4) 低碳烷基、(5) 芳基、或 (6) 雜環基；及 T^2 表示 CO 或 SO_2)。

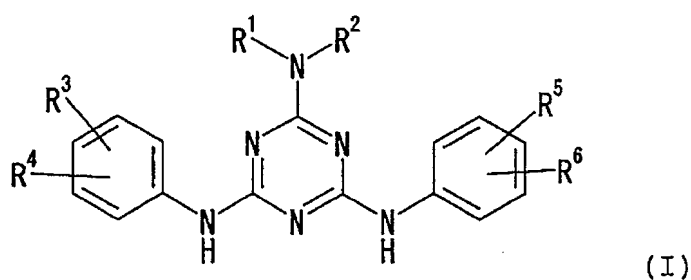
3. 如申請專利範圍第2項之醫藥組成物，其中，式(I)為一種化合物其中

R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示 H 或低碳烷基其可經取代；及

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 可相同或相異，各自表示 (i) H、(ii) 鹵原子、或 (iii) $R^{10}-T^1$ -(其中 R^{10} 表示低碳烷基；及 T^1 表示 O)，或其醫藥上可接受之鹽。

4. 一種用於預防及/或治療精神分裂症之 BEC1 鉀通道抑制劑，或其醫藥上可接受之鹽。

5. 如申請專利範圍第4項之 BEC1 鉀通道抑制劑，其中，該 BEC1 鉀通道抑制劑為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中之符號如下；

R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示 H、OH、低碳烷基-O-、芳基-CO-、 NH_2 、低碳烷基-NH 其可經以 OH 取代、(低碳烷基) $_2N$ 、低碳烷基其可經取代、或雜環基其可經取代；及

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 可相同或相異，各自表示(i)H，(ii)CN，(iii)NO₂，(iv)鹵原子，(v)低碳烷基其可經以(1)CN、(2)鹵原子、或(3)OH取代，(vi)環烷基，(vii)芳基其可經以低碳烷基取代，(viii)雜環基其可經以低碳烷基取代，(ix) R^7R^8N -(其中 R^7 及 R^8 可相同或相異及各自表示(1)H、(2)低碳烷基其可經以芳基取代、或(3) R^9-O-CO -(其中 R^9 表示(1)H或(2)低碳烷基其可經以芳基取代))，(x) $R^{10}-T^1$ -(其中 R^{10} 表示(1) H、(2) 低碳烷基其可經以芳基、HO-C₁₋₁₀伸烷基-O-或OH取代、或(3)芳基；及 T^1 表示O或S)，或(xi) $R^{11}-T^2$ -(其中 R^{11} 表示(1) OH、(2) R^7R^8N 、(3)低碳烷基-O-、(4)低碳烷基、(5)芳基、或(6)雜環基；及 T^2 表示CO或SO₂)。

6.如申請專利範圍第5項之BEC1鉀通道抑制劑，其中，式(I)為一種化合物其中

R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示H或低碳烷基其可經取代；及

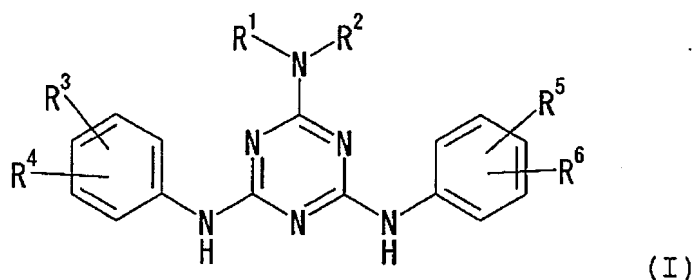
R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 可相同或相異，各自表示(i) H、(ii)鹵原子、或(iii) $R^{10}-T^1$ -(其中 R^{10} 表示低碳烷基；及 T^1 表示O)，

或其醫藥上可接受之鹽。

7.一種預防及/或治療精神分裂症之方法，包含於有需要之患有此種疾病之病人投予有效量之BEC1鉀通道抑制劑或其醫藥上可接受之鹽。

8.如申請專利範圍第7項之方法，其中，該BEC1鉀通道抑

制劑為式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中之符號如下：

R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示H、OH、低碳烷基-O-、芳基-CO-、 NH_2 、低碳烷基-NH其可經以OH取代、(低碳烷基) $_2N$ 、低碳烷基其可經取代，或雜環基其可經取代；及

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 可相同或相異，各自表示(i)H，(ii)CN，(iii) NO_2 ，(iv)鹵原子，(v)低碳烷基其可經以(1)CN、(2)鹵原子、或(3)OH取代，(vi)環烷基，(vii)芳基其可經以低碳烷基取代，(viii)雜環基其可經以低碳烷基取代，(ix) R^7R^8N -(其中 R^7 及 R^8 可相同或相異及各自表示(1)H、(2)低碳烷基其可經以芳基取代、或(3) R^9-O-CO -(其中 R^9 表示(1)H或(2)低碳烷基其可經以芳基取代))，(x) $R^{10}-T^1$ -(其中 R^{10} 表示(1) H、(2) 低碳烷基其可經以芳基、 $HO-C_{1-10}$ 伸烷基-O-或OH取代、或(3)芳基；及 T^1 表示O或S)，或(xi) $R^{11}-T^2$ -(其中 R^{11} 表示(1) OH、(2) R^7R^8N 、(3)低碳烷基-O-、(4)低碳烷基、(5)芳基、或(6)雜環基；及 T^2 表示CO或 SO_2)。

9.如申請專利範圍第8項之方法，其中，式(I)為一種化合物其中

R^1 及 R^2 可相同或相異，各自表示H或低碳烷基其可經取代；及

R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 可相同或相異，各自表示(i) H、(ii)鹵原子、或(iii) R^{10} - T^1 -(其中 R^{10} 表示低碳烷基；及 T^1 表示O)，或其醫藥上可接受之鹽。

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：

