

公告本

申請日期	89 年 3 月 27 日
案 號	89105600
類 別	Int. Cl. 7 D 27 9/12

A4 460472
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	環狀硫代醯胺類之製法
	英 文	Process for preparing cyclic thioamides
二、發明 創作人	姓 名	(1) 喬治·約瑟夫·魁里奇 Quallich, George Joseph (2) 傑佛瑞·羅根 Raggon, Jeffrey W. (3) 保羅·希爾 Hill, Paul David
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A. (2) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A. (3) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 1999 年 3 月 30 日 60/126,831 ☒有主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明 (1)

發明背景

本發明係關於一種環狀硫代醯胺類之製法，其可用於製備芳烷基及亞芳烷基雜環內醯胺及亞醯胺，其為經色胺 1 (5 - H T ₁) 受體具體地說是 5 - H T _{1A} 及 5 - H T _{1B} 受體之一或兩者之選擇性激動劑及拮抗劑，可用於治療或預防需要 5 - H T ₁ 激動劑或拮抗劑之偏頭痛、抑鬱及其他疾病。

在 1991 年 6 月 26 日出版之歐洲專利公告 434,561 號提到經 7 - 烷基、烷氧基及經基取代之 - 1 - (4 - 經取代之 - 1 - 六氫吡咩基) - 萘，此化合物係當作 5 - H T ₁ 激動劑或拮抗劑，可用於治療偏頭痛、抑鬱、焦慮、精神分裂症、壓力及疼痛。

在 1989 年 11 月 23 日出版之歐洲專利公告 343,050 號提到 7 - 未經取代、鹵化及經甲氧基取代之 - 1 - (4 - 經取代之 - 1 - 六氫吡咩基) - 萘作為 5 - H T ₁ 配位體藥劑。

在 1994 年 9 月 29 日出版之 P C T 公告 W O 94 / 21619 號提到萘衍生物作為 5 - H T ₁ 激動劑及拮抗劑。

在 1996 年 1 月 11 日出版之 P C T 公告 W O 96 / 00720 號提到萘基醚類作為 5 - H T ₁ 激動劑及拮抗劑。

在 1996 年 3 月 20 日出版之歐洲專利公告 701,819 號提到 5 - H T ₁ 激動劑或拮抗劑結合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

5 - H T 再攝取抑制劑之用途。

Glennon et al.在其論文 "5 - H T_{1D} Serotonin Receptors", Clinical Drug Res. Dev., 22, 25-36 (1991)中提到 7 - 甲氧基 - 1 - (1 - 六氫吡咩基) - 蔡為有用的 5 - H T₁配位體。

Glennon 的論文 "Serotonin Receptors: Clinical Implications", Neuroscience and Behavioral Reviews, 14, 35-47 (1990)中提到與脛色胺受體相關的藥理效應，包括食慾抑制、體溫調節、心血管／低血壓效應、睡眠、精神病、焦慮、抑鬱、噁心、嘔吐、阿爾茲海默氏症、巴金森氏症及漢丁頓氏症。

在 1995 年 11 月 30 日出版之世界專利申請案 WO 95 / 31988 號提到 5 - H T_{1D}拮抗劑結合 5 - H T_{1A}拮抗劑治療 CNS 疾病之用途，例如抑鬱、廣泛性焦慮、恐慌障礙、廣場恐懼、社交恐懼、強迫性觀念與強迫性行為的障礙、創傷後壓力障礙、記憶力障礙、神經性厭食症及神經性暴食症、巴金森氏症、遲發性運動障礙、內分泌障礙例如高催乳激素血症、血管痙攣（尤其是在腦血管）及高血壓、其中包括改變蠕動及分泌之胃腸道障礙以及性機能障礙。

G. Mural et al., J. Neurochem. 66 (1), 203-209 (1996)說明用藥選擇性對 5 - H T_{1A}受體或同時對 5 - H T_{1A}及 5 - H T_{1D}受體之激動劑可代表大幅改進治療人類小腦性共濟失調，這是一種尚未建立療法之多面性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

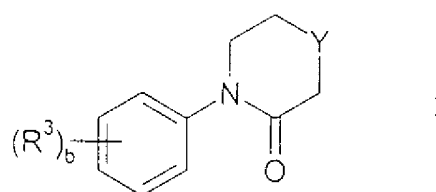
五、發明說明 (3)

徵候群。

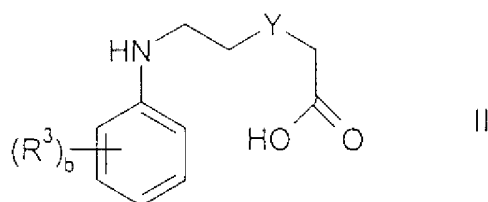
在 1995 年 8 月 9 日出版之歐洲專利公告 666,261 號提到噻嗪及硫代嗎福啉衍生物，其據稱可用於治療白內障。

發明概述

本發明係關於一種下式化合物之製法



其中 b 為 0、1、2 或 3；Y 為氧、硫、NH 或 N-乙醯基；且各 R³ 獨立地選自包括鹵基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基及三氟甲基；包括使下式化合物



與脫水劑反應。

本發明也關於一種式 I 化合物之較佳製法，其中脫水劑為醋酸酐。

本發明也關於一種下式化合物之製法

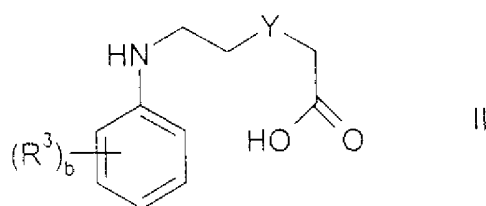
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

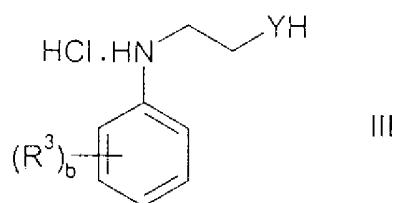
訂

線

五、發明說明(4)



包括使下式化合物

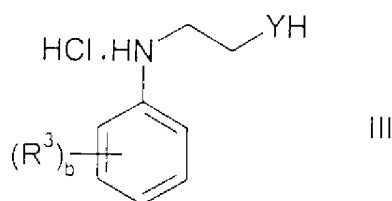


與鹵基醋酸在鹼存在下反應。

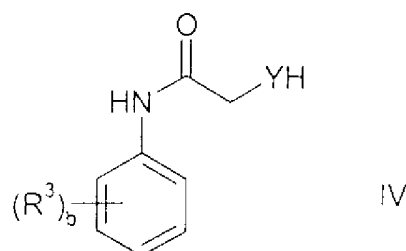
本發明也關於一種式 II 化合物之較佳製法，其中鹵基醋酸為溴醋酸。

本發明也關於一種式 II 化合物之較佳製法，其中鹼為氫氧化鉀。

本發明也關於一種下式化合物之製法



包括使下式化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

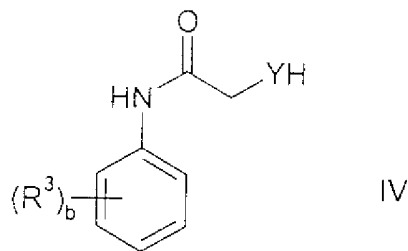
線

五、發明說明 (5)

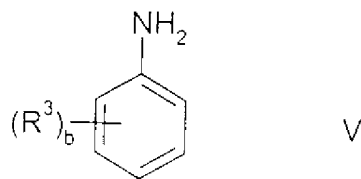
與還原劑反應，並將如此形成的化合物與氫氯酸反應。

本發明也關於一種式 III 化合物之較佳製法，其中還原劑為硼烷四氫呋喃複合物。

本發明也關於一種下式化合物之製法



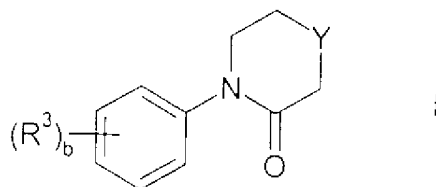
包括使下式化合物



與羧基醋酸、巯基醋酸或 2-胺基醋酸反應。

本發明也關於一種式 IV 化合物之較佳製法，其中式 V 化合物是與巯基醋酸反應。

本發明也關於一種下式化合物之製法



其中 b 為 0、1、2 或 3；Y 為氧、硫、NH 或 N-乙醯基；且各 R³ 獨立地選自包括鹵基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基及三氟甲基；包括 (a) 使下式化合物

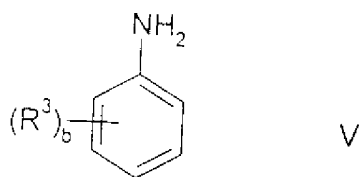
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

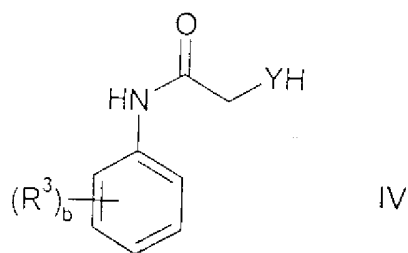
線

五、發明說明(6)



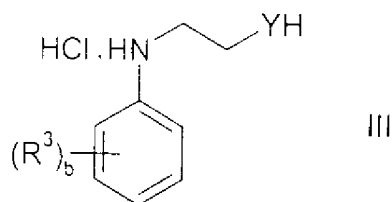
與羥基醋酸、巯基醋酸或 2-胺基醋酸反應；

(b) 將如此形成的式 IV 化合物



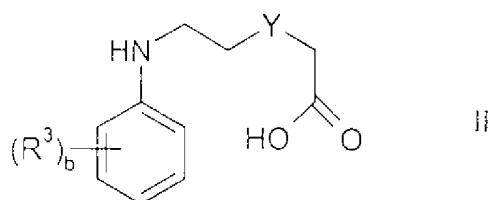
與還原劑反應並將如此形成的中間物化合物與氫氯酸反應；

(c) 將如此形成的式 III 化合物



與鹵基醋酸在鹼存在下反應；及

(d) 將如此形成的式 II 化合物



與脫水劑反應。

本發明也關於一種式 I 化合物之較佳製法，其中式 V

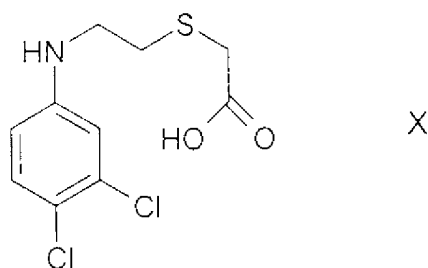
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 裝 · 線

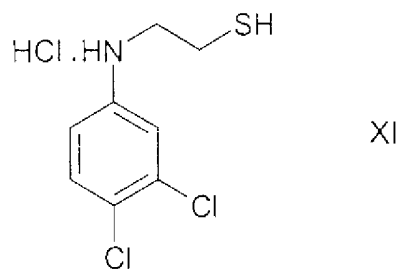
五、發明說明 (7)

化合物是與巯基醋酸反應；還原劑為硼烷四氫呋喃複合物；鹼為氫氧化鉀；鹵基醋酸為溴醋酸；且脫水劑為醋酸酐。

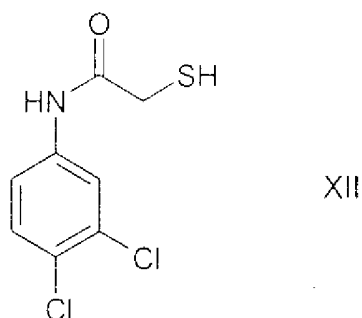
本發明也關於下式化合物



本發明也關於下式化合物



本發明也關於下式化合物



發明之詳細說明

下列反應圖式說明本發明化合物之製法，除非另外說明，在反應圖式及討論中的 b、Y 及 R³ 相同於上述之定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

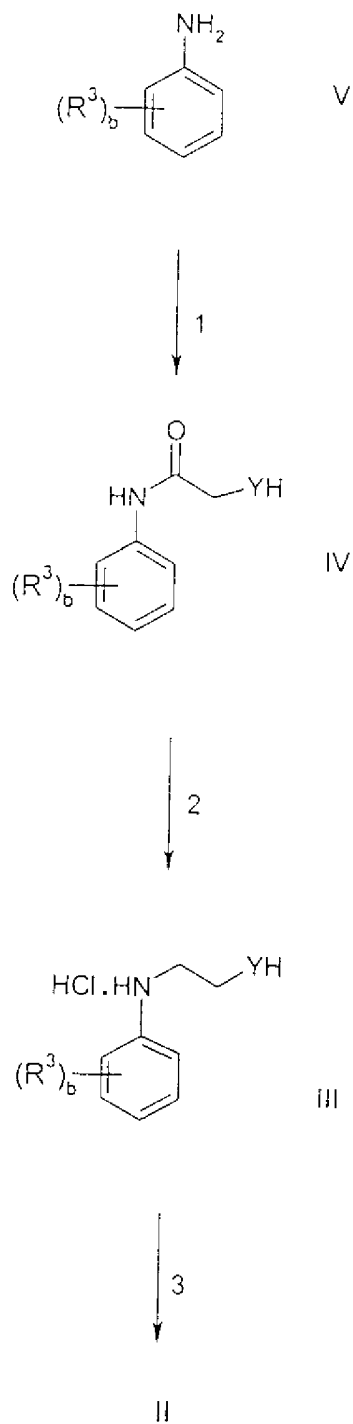
裝

訂

像

五、發明說明 (8)

圖式 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

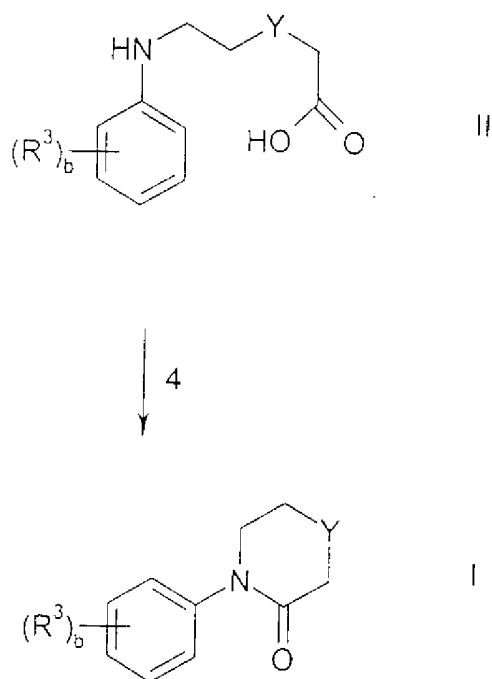
裝

訂

線

五、發明說明 (9)

圖式 1 (續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

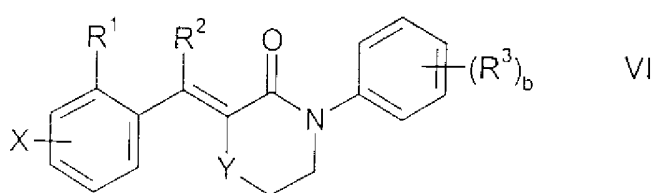
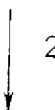
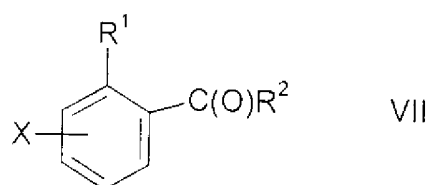
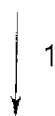
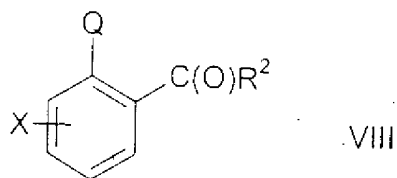
裝

訂

線

五、發明說明 (10)

圖式 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明 (11)

在圖式 1 之反應 1 中，將式 V 之苯胺化合物轉化成相對應的式 IV 化合物，其中 Y 為氧、硫、NH 或 N-乙醯基，經由使 V 與羥基醋酸、巯基醋酸或 2-胺基醋酸在非質子溶劑例如甲苯存在下反應，將如此形成的反應混合物加熱迴流 16 至約 24 小時，較宜約 20 小時。

在圖式 1 之反應 2 中，將式 IV 之苯胺化合物轉化成相對應的式 III 化合物經由用還原劑例如硼烷四氫呋喃複合物將 IV 還原，如此形成的化合物隨後用無水氫氯酸在極性質子溶劑例如乙醇存在下處理，反應在約 10 °C 至約 20 °C 較宜約 15 °C 進行約 2 至約 4 小時，較宜約 3 小時。

在圖式 1 之反應 3 中，將式 III 化合物轉化成相對應的式 II 化合物先經由將 III 用鹼例如氫氧化鉀在惰性氣壓下及在極性質子溶劑例如乙醇中，在約 0 °C 至約 20 °C 較宜約 10 °C 處理約 0.5 至約 2 小時，較宜約 1 小時，經由加入溴醋酸進行烷化如此形成的中間物化合物，然後將反應混合物再攪拌約 2 至約 4 小時，較宜約 3 小時。

在圖式 1 之反應 4 中，將式 II 化合物轉化成相對應的式 I 化合物經由使 II 與過量的醋酸酐反應，將如此形成的反應混合物加熱迴流約 0.5 至約 2 小時，較宜約 1 小時。

在圖式 2 之反應 1 中，式 VIII 化合物其中 Q 為合適的釋離基例如鹵基較宜為氟；X 為氫、氯、氟、溴、碘、氰基、(C₁-C₆) 烷基、羥基、三氟甲基、(C₁-C₆) 烷氧基、-SO₂-(C₁-C₆) 烷基其中 t 為 0、1 或 2、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

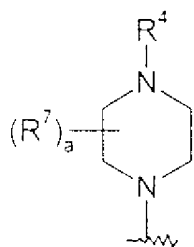
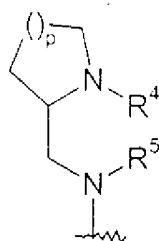
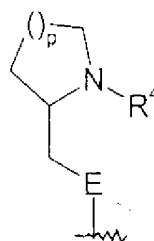
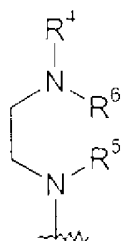
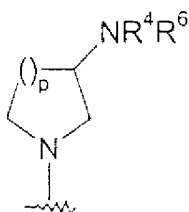
裝

訂

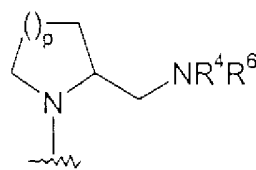
線

五、發明說明 (12)

—CO₂R⁸ 或 —CONR⁹R¹⁰；其中 R⁸、R⁹ 及 R¹⁰ 各獨立地選自氫、(C₁—C₄) 烷基、苯基或萘基，其中該苯基或萘基可視需要經一或多個獨立地選自氯、氟、溴、碘、(C₁—C₆) 烷基、(C₁—C₆) 烷氧基、三氟甲基、氰基及 —SO_k(C₁—C₆) 烷基其中 k 為 0、1 或 2 之取代基取代；且 R² 為氫、(C₁—C₄) 烷基、苯基或萘基，其中該苯基或萘基可視需要經一或多個獨立地選自氯、氟、溴、碘、(C₁—C₆) 烷基、(C₁—C₆) 烷氧基、三氟甲基、氰基及 —SO_k(C₁—C₆) 烷基其中 k 為 0、1 或 2 之取代基取代；轉化成相對應的式 VII 化合物，其中 R¹ 為下述式 G¹、G²、G³、G⁴、G⁵ 及 G⁶ 之基，

G¹,G²,G³,G⁴,G⁵,

or

G⁶,

;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

a 爲 0 至 4 ; p 爲 1、2 或 3 ; R^4 是選自包括氫、 $(C_1 - C_6)$ 烷基，視需要經 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基或一至三個氟原子取代，或 $[(C_1 - C_4)$ 烷基] 芳基其中芳基部份爲苯基、萘基或雜芳基 $-(CH_2)_q-$ ，其中雜芳基部份是選自包括吡啶基、嘧啶基、苯並呋啞基、苯並噻啞基、苯並異呋啞基及苯並異噻啞基且 q 爲 0、1、2、3 或 4，且其中該芳基及雜芳基部份可視需要經一或多個獨立地選自包括氫、氟、溴、碘、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、三氟甲基、氰基及 $-SO_g(C_1 - C_6)$ 烷基其中 g 爲 0、1 或 2 之取代基取代； R^5 是選自包括氫、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $[(C_1 - C_4)$ 烷基] 芳基其中芳基部份爲苯基、萘基或雜芳基 $-(CH_2)_r-$ ，其中雜芳基部份是選自包括吡啶基、嘧啶基、苯並呋啞基、苯並噻啞基、苯並異呋啞基及苯並異噻啞基且 r 爲 0、1、2、3 或 4，且其中該芳基及雜芳基部份可視需要經一或多個獨立地選自包括氫、氟、溴、碘、 $(C_1 - C_6)$ 烷基、 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基、三氟甲基、 $-C(=O)-(C_1 - C_6)$ 烷基、氰基及 $-SO_j(C_1 - C_6)$ 烷基其中 j 爲 0、1 或 2 之取代基取代；或 R^4 及 R^5 一起形成 2 至 4 個碳鏈； R^6 是氫或 $(C_1 - C_6)$ 烷基；各 R^7 獨立地是 $(C_1 - C_4)$ 烷基或從 G^1 之六氫吡啶環的其中一個環碳至含有可用鍵結位置的 G^1 之六氫吡啶環的相同或另一個環碳或環氮或至含有可用鍵結位置的 R^4 之碳的 $(C_1 - C_4)$ 亞甲基橋；且 G^3 之 E 爲氧、硫、SO 或 SO_2 ；經由使 VIII 與式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

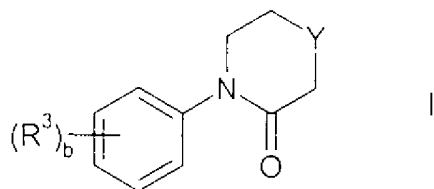
訂

線

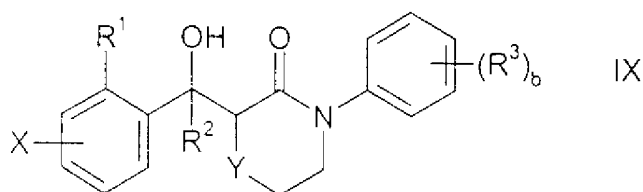
五、發明說明 (14)

R^1 H 化合物在鹼存在下反應，其中 H 係指從 G^3 在 E 基團上的氫原子或從 G^1 、 G^2 、 G^4 、 G^5 或 G^6 之氮原子且 R^1 相同於上述之定義，此反應通常在從約 25°C 至約 140°C 之溫度下，較宜在約迴流溫度下，在極性非質子溶劑例如二甲亞碸、N，N-二甲基甲醯胺、N，N-二甲基乙醯胺、或 N-甲基-2-吡咯啉酮中進行，以 N-甲基-2-吡咯啉酮較佳，合適的鹼包括無水碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉及氫氧化鉀，以及胺類例如吡咯啉、三乙胺及吡啶，以無水碳酸鉀較佳。

在圖式 2 之反應 2 中，將式 VII 化合物轉化成相對應的式 VI 化合物經由將 VII 進行醛醇縮合-消除反應，在醛醇縮合反應中，式 VII 化合物與式 I 化合物



在鹼存在下反應，形成式 IX 之醛醇中間物



其可分離或較宜在相同反應步驟中經由喪失水而直接轉化成式 VI 化合物，將式 IX 化合物轉化成式 VI 之醛醇產物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (15)

的完成程度可使用一或多種分析技術評估，例如薄層層析法 (t l c) 或高壓液相層析法 (h p l c)，在部份情形下，可能或需要將式 IX 中間物分離，在此情形下，式 IX 化合物可使用熟諳此藝者熟悉的技術經由消除水而轉化成式 VI 化合物，例如將式 IX 化合物在溶劑例如苯、甲苯或二甲苯中的溶液，在催化量的苯－或對甲苯磺酸存在下加熱至迴流溫度，條件是將產生的水去除，此種水去除技術可牽涉使用分子篩或 Dean-Stark 阱以分離與溶劑共沸產生之水。

醛醇反應通常在醚溶劑例如甲基第三丁基醚、異丙醚或四氫呋喃中，在從約 -78°C 至約 25°C 的溫度下進行，此反應較宜在四氫呋喃中並在約 25°C 下進行，在醛醇形成步驟中使用的合適鹼包括氫化鈉、第三丁醇鉀、二異丙基胺化鋰、雙 (三甲矽烷基) 胺化鈉及雙 (三甲矽烷基) 胺化鋰，以雙 (三甲矽烷基) 胺化鈉較佳，醛醇縮合反應敘述在 " Modern Synthetic Reactions," Herbert O. House, 2d. Edition, W.A. Benjamin, Menlo Park, California, 629-682 (1972) 及 Tetrahedron, 38 (20), 3059 (1982)。

鹼性本質之式 VI 化合物可與多種無機及有機酸形成多種不同的鹽類，雖然這些鹽類必須是在藥學上可接受才能供用藥至動物，其經常需要先從反應混合物中分離在藥學上不可接受的鹽類之式 VI 化合物，然後將後者用鹼性試劑處理而簡單地轉化回自由態鹼，且隨後將自由態鹼轉化成在藥學上可接受的酸加成鹽，式 VI 的鹼化合物之酸加成鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (16)

可經由將鹼化合物用實質上等當量選用的無機或有機酸在水性溶劑介質或合適的有機溶劑例如甲醇或乙醇中處理而輕易地製備，小心將溶劑蒸發後，得到所要的固體鹽。

式 VI 化合物及其在藥學上可接受的鹽類（以下也稱為“活性化合物”）為有用的精神治療藥劑且為羥色胺 1 A（5 - H T_{1A}）及／或羥色胺 1 D（5 - H T_{1D}）受體之激動劑及／或拮抗劑，此種活性化合物可用於治療高血壓、抑鬱、廣泛性焦慮障礙、恐懼（例如廣場、社交及一般的恐懼）、創傷後壓力徵候群、迴避性人格疾病、性機能障礙（早洩）、飲食障礙（例如神經性厭食症及神經性暴食症）、肥胖、化學品依賴（例如酒精、古柯鹼、海洛因、鴉片、尼古丁及苯並二氮草之上癮）、叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛、阿爾茲海默氏症、強迫性觀念與強迫性行為的障礙、恐慌症、記憶力障礙（例如癡呆症、遺忘症、及與年齡相關的認知衰退（A R C D））、巴金森氏症（例如巴金森氏症之癡呆症、精神安定劑引發的巴金森氏症及遲發性運動障礙）、內分泌障礙（例如高催乳激素血症）、血管痙攣（尤其是在腦血管）、小腦性共濟失調、胃腸道障礙（包括改變蠕動及分泌）、精神分裂症之負面徵狀、經前徵候群、Fibromyalgia 徵候群、壓迫性尿失禁、Tourette 徵候群、拔毛髮癖、偷竊狂、雄性陽痿、癌症（例如小細胞肺癌）、慢性陣發性偏頭痛及頭痛（與血管疾病相關）。

式 VI 化合物對多種羥色胺 - 1 受體之親和力可使用文

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

獻中敘述的標準放射性配位體結合測試法測定，

5 - H T_{1A}親和力可使用 Hoyer et al. (Brain Res., 376, 85 (1986))的步驟測定，5 - H T_{1D}親和力可使用 Heuribg and Peroujtko (J. Neurosci., 7, 894 (1987))測定。

式 VI 化合物在試管內在 5 - H T_{1D}結合位置之活性可根據下列步驟測定，將牛尾組織均勻化並懸浮在 20 體積含 50 毫莫耳濃度 T R I S · 鹽酸鹽（參〔羥基甲基〕胺基甲烷鹽酸鹽）在 pH 7.7 之緩衝液中，然後將均勻物在 45,000 G 離心 10 分鐘，倒出上清液並將所得的丸粒再度懸浮在約 20 體積含 50 毫莫耳濃度 T R I S · 鹽酸鹽在 pH 7.7 之緩衝液中，然後將此懸浮液在 37 °C 下預培養 15 分鐘，然後將懸浮液再度在 45,000 G 離心 10 分鐘並丟棄上清液，將所得的丸粒（約 1 克）再度懸浮在 150 毫升含 0.01% 抗壞血酸之 15 毫莫耳濃度 T R I S · 鹽酸鹽，最終 pH 為 7.7 且也含 10 微莫耳濃度帕吉林及 4 毫莫耳濃度氯化鈣（CaCl₂），使用前懸浮液保存在冰上至少 30 分鐘。

然後根據下列步驟培養以製劑、對照組或媒劑，在 50 微升 20% 二甲亞砜（DMSO）／80% 蒸餾水溶液中加入 200 微升氙化的 5 - 羥基色胺（2 毫微莫耳濃度）在含 0.01% 抗壞血酸且 pH 7.7 之 50 毫莫耳濃度 T R I S · 鹽酸鹽緩衝液且含 10 微莫耳濃度帕吉林及 4 毫莫耳濃度氯化鈣，以及 100 毫微莫耳濃度 8 - 羥基 - D P A T（二丙胺基四氫萘）及 100 毫微莫耳濃度

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

像

五、發明說明 (18)

梅蘇樂吉 (mesulergine)，在此混合物中加入 750 微升牛尾組織，並攪拌所得的懸浮液使成為均勻的懸浮液，然後將懸浮液在 25℃ 之搖動水浴培養 30 分鐘，完成培養後，使用玻璃纖維濾紙 (例如 Whatman GF/B-filters™) 過濾懸浮液，然後用 4 毫升 pH 7.7 之 50 毫莫耳濃度 TRIS·鹽酸鹽緩衝液清洗丸粒 3 次，將丸粒放在含 5 毫升閃爍液 (aquasol 2™) 之閃爍瓶內並放置過夜，對各劑量之化合物計算抑制百分比，然後從抑制百分比值可計算 IC₅₀ 值。

式 VI 化合物對於 5-HTA 結合能力之活性可根據下列步驟測定，將大白鼠腦皮質組織均勻化並分成 1 克之樣品並用 10 體積之 0.32 莫耳濃度蔗糖溶液稀釋，然後將懸浮液在 900 G 離心 10 分鐘，將上清液分離並在 70,000 G 再度離心 15 分鐘，將上清液傾析並將丸粒再度懸浮在 10 體積 pH 7.5 之 15 毫莫耳濃度 TRIS·鹽酸鹽，使懸浮液在 37℃ 下培養 15 分鐘，完成預培養後，將懸浮液在 70,000 G 離心 15 分鐘並將上清液傾析，所得的組織丸粒再度懸浮在 pH 7.7 含 4 毫莫耳濃度氯化鈣及 0.01% 抗壞血酸之 50 毫莫耳濃度 TRIS·鹽酸鹽緩衝液，將組織儲存在 -70℃ 直到供實驗使用，使用前立即將組織解凍，用 10 微莫耳濃度帕吉林稀釋並保存在冰上。

然後根據下列步驟培養組織，在不同劑量下製備 50 微升之對照組、抑制劑或媒劑 (1% DMSO 最終濃度)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (19)

，在此溶液中加入 200 微升氫化的 D P A T 濃度為 1 · 5 毫莫耳濃度在含 4 毫莫耳濃度氯化鈣、0 · 01 % 抗壞血酸及帕吉林的 pH 7 · 7 之 50 毫莫耳濃度 T R I S · 鹽酸鹽緩衝液，在此溶液中加入 750 微升組織，並攪拌所得的懸浮液使成為均勻，然後將懸浮液在 37 °C 之搖動水浴培養 30 分鐘，然後將溶液過濾，用 4 毫升 pH 7 · 5 之含 154 毫莫耳濃度氯化鈉之 10 毫莫耳濃度 T R I S · 鹽酸鹽緩衝液清洗 2 次，對各劑量之化合物、對照組或媒劑計算抑制百分比，從抑制百分比值計算 I C₅₀ 值。

式 VI 化合物在 5 - H T_{1A} 及 5 - H T_{1D} 受體之激動及拮抗活性可根據下列步驟使用單一飽和濃度測定，將雄性 Hartley 天竺鼠斷頭並從海馬解剖出 5 - H T_{1A} 受體，而 5 - H T_{1D} 受體式得自經由在 350 mM 之 McIlwain 組織切片切片並從適當的切片解剖出黑質，個別的組織在含 1 毫莫耳濃度 E G T A (pH 7 · 5) 之 5 毫莫耳濃度 H E P E S 緩衝液中用手持的玻璃 - Teflon® 均勻器均勻化並在 35,000 x g 及 4 °C 下離心 10 分鐘，將九粒再度懸浮在含 1 毫莫耳濃度 E G T A (pH 7 · 5) 之 100 毫莫耳濃度 H E P E S 緩衝液中，每個試管的蛋白質之最終蛋白質濃度為 20 毫克 (海馬) 或 5 毫克 (黑質)，添加下列試劑使各式管內的反應混合物含 2 · 0 毫莫耳濃度 M g C l₂、0 · 5 毫莫耳濃度 A T P、1 · 0 毫莫耳濃度 c A M P、0 · 5 毫莫耳濃度 I B M X、10 毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(20)

耳濃度磷酸肌酸 0.31 毫克/毫升肌酸磷酸激酶、100 微莫耳濃度 GTP 及 0.5 - 1 微居里 [^{32}P] - ATP (30 Ci/毫莫耳: NEG-003-New England Nuclear), 經由將組織加入矽酮化的微量試管(三重複)而開始在 30°C 下培養 15 分鐘, 各試管加入 20 微升組織、10 微升藥劑或緩衝液(在 10x 最終濃度)、10 微升 32 毫微莫耳濃度激動劑或緩衝液(在 10x 最終濃度)、20 微升富可林(forskolin)(最終濃度為 3 微莫耳濃度)及 40 微升前述反應混合物, 經由加入 100 微升 2% SDS、1.3 毫莫耳濃度 cAMP、含 40,000 dpm [^3H] - cAMP 之 45 毫莫耳濃度 ATP 溶液(30 Ci/毫莫耳: NET-275-New England Nuclear)終止培養, 監視從管柱之 cAMP 回收, 使用 Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548 之方法完成分離 [^{32}P] - ATP 及 [^{32}P] - cAMP, 經由液體閃爍計數定量放射活性, 最大抑制定義為 10 微莫耳濃度 (R) - 8 - OH - DPAT 對 5 - HT_{1A} 受體, 且 320 毫微莫耳濃度 5 - HT 對 5 - HT_{1A} 受體, 然後計算測試化合物關於 (R) - 8 - OH - DPAT 對 5 - HT_{1A} 受體或 5 - HT 對 5 - HT_{1D} 受體之抑制效應的抑制百分比, 相反地激動劑引發的抑制富可林刺激的腺苷酸環化酶活性是以 32 毫微莫耳濃度激動劑效應計算。

根據下列步驟可測試式 VI 化合物在天竺鼠中拮抗 5 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

H T₁₀ 激動劑引發的降溫之活體內活性。

得自 Charles River 之雄性 Hartley 天竺鼠，取得時體重為 250 - 275 克，測試時為 300 - 600 克，作為實驗之試驗體，實驗前將天竺鼠養在標準實驗視情形下的早上七點至晚上七點之亮燈時間下至少七天，食物及水無限制地供應直到測試。

式 VI 化合物可在 1 毫升 / 公斤之體積下以溶液用藥，使用的媒劑是根據化合物的溶解度而變化，測試化合物通常在 5 - H T₁₀ 激動劑前 60 分鐘口服或 0 分鐘皮下用藥，例如 [3 - (1 - 甲基吡咯啉 - 2 - 基甲基) - 1 H - 吡啶 - 5 - 基] - (3 - 硝基吡啶 - 3 - 基) - 胺，其可根據在 1993 年 6 月 10 日公告之 P C T 公告

W O 93 / 11106 製備，其係在 5.6 毫克 / 公斤的劑量下皮下用藥，在讀取第一個溫度前，將各天竺鼠放入一個含木屑及金屬網地板的透明鞋盒內並使適應周圍環境 30 分鐘，各溫度讀取後將動物放回相同的鞋盒內，在各溫度測量前，將各動物用一隻手牢牢抓住 30 秒，使用具備動物探針之數位溫度計測量溫度，探針是用半彎曲性的尼龍製成並有一個環氧尖端，將溫度探針插入直腸內 6 公分並保持 30 秒或直到得到問定的記錄，然後記錄溫度。

在口服用藥篩選實驗中，在 - 90 分鐘得到“用藥前”底線溫度讀值，測試化合物是在 - 60 分鐘提供且讀取加 - 30 分鐘之讀值，然後在 0 分鐘用藥 5 - H T₁₀ 激動

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

劑並在 30、60、120 及 240 分鐘後讀取溫度。

在皮下篩選實驗中，在 -30 分鐘得到用藥前底線溫度讀值，測試化合物及 5-H T_{1D} 激動劑同時提供並在 30、60、120 及 240 分鐘後讀取溫度。

數據分析是用在 Newman-Keuls post hoc 分析中重複測量的變數之雙向分析進行。

式 VI 活性化合物可測試其模擬舒馬坦 (sumatriptan) 在收縮狗分離的隱靜脈剝離程度 [P.P.A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)] 評定作為抗偏頭痛藥劑，此效應可經由一種已知的羥色胺拮抗劑之麥塞平 (methiothepin) 阻止，已知舒馬坦可用於治療偏頭痛及在麻醉的狗產生選擇性地增加頸血管抗性，舒馬坦效應之藥理基礎經討論在 W. Fenwick et al., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)。

羥色胺 5-H T₁ 激動劑活性可用試管內受體結合測試法測定，根據揭示對於 5-H T_{1A} 受體使用大田鼠皮質作為受體來源且 [³H] - 8-OH-DPAT 作為放射性配位體 [D. Hoyer et al., Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)] 及根據揭示對於 5-H T_{1D} 受體使用牛尾作為受體來源且 [³H] 羥色胺作為放射性配位體 [R.E. Heuring and S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]。

式 VI 化合物可有利於結合一或多種其他醫療藥劑使用，例如不同的抗抑鬱劑例如三環抗抑鬱劑（例如阿密智林、多斯平 (dothiepin)、多慮平、三甲丙咪嗪、布特林（

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

butripyline)、氨丙咪嗪、脫甲丙咪嗪、丙咪嗪、胺丙吡啶、洛普胺(lofepramine)、去甲替林、普魯替林)、單胺氧化酶抑制劑(例如悶可樂、苯乙肼或苯環丙胺)或5-H T再攝取抑制劑(例如福士胺(fluvoxamine)、塞特林(sertraline)、福士丁(flvoxetine)或巴洛丁(paroxetine))及/或抗巴金森氏症藥劑例如多巴胺能的抗巴金森氏症藥劑(例如左旋多巴,較宜結合末梢去羧基酶抑制劑例如苯賽啖(benserazide)或卡必多巴(carbidopa)或與多巴胺激動劑例如溴麥角環肽、賴賽啖(lysuride)或迫高啖(pergolide))。

式VI化合物及其藥學上可接受之鹽類,結合5-H T再攝取抑制劑(例如福士胺、塞特林、福士丁或巴洛丁),較宜為塞特林,或其藥學上可接受之鹽類或多形體(式VI化合物與5-H T再攝取抑制劑之組合再本文中稱為“活性組合”),為有用的精神治療藥劑且可用於治療或預防經由增強5-羥色胺能的神經穿透而達到治療或預防之疾病(例如高血壓、抑鬱、廣泛性焦慮障礙、恐懼、創傷後壓力徵候群、迴避性人格疾病、性機能障礙、飲食障礙、肥胖、化學品依賴、叢集性頭痛、偏頭痛、疼痛、阿爾茲海默氏症、強迫性觀念與強迫性行為的障礙、恐慌症、記憶力障礙(例如癡呆症、遺忘症、及與年齡相關的認知衰退)、巴金森氏症(例如巴金森氏症之癡呆症、精神安定劑引發的巴金森氏症及遲發性運動障礙)、內分泌障礙(例如高催乳激素血症)、血管痙攣(尤其是在腦血管)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

- 、小腦性共濟失調、胃腸道障礙 (包括改變蠕動及分泌)
- 、慢性陣發性偏頭痛及頭痛 (與血管疾病相關)) 。

脛色胺 (5 - H T) 再攝取抑制劑，較宜是塞特林，部份由於其可阻止突觸體再攝取脛色胺，可在包括哺乳類的動物中顯現正活性對抗抑鬱、化學品依賴、焦慮障礙包括恐慌障礙、廣泛性焦慮障礙、廣場恐懼、一般性恐懼、社交恐懼及創傷後壓力症、強迫性觀念與強迫性行為的障礙、迴避性人格疾病及早洩。

美國專利 4 , 5 3 6 , 5 1 8 號揭示塞特林之合成、藥學組成物及用於治療抑鬱之用途，因此整份併於本文供參考，P C T 公告 W O 9 8 / 1 4 4 3 3 係關於新穎的芳烷基及亞芳烷基雜環內鹽胺及亞鹽胺、其製備之中間物、含彼之藥學組成物及其醫療用途，因此整份併於本文供參考。

活性組合作為抗抑鬱劑及相關的藥理性質之活性，可經由下列方法 (1) - (4) 測定，此方法揭示在 Koe, B. et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 226 (3), 686-700 (1983)，具體地說，活性測定可經由研究 (1) 其影響小白鼠從泳池槽逃脫的能力 (Porsolt 小白鼠 " 行為絕望 " 試驗) ， (2) 其在小白鼠活體內造成 5 - 脛基色胺酸引發的行為徵候群之能力， (3) 其在大白鼠活體內拮抗對氨苯異丙胺的脛色胺消耗活性之能力，及 (4) 其在突觸體大田鼠腦細胞活體內阻止再攝取脛色胺、諾平林 (norepinephrine) 及多巴胺之能力，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

活性組合在小白鼠活體內反作用血壓體溫過低之能力可根據美國專利 4,029,731 揭示的方法測定。

式 VI 化合物之組成物可根據慣用的方法使用一或多種藥學上可接受的載劑調製，據此，式 VI 之活性化合物可調製成用於口服、含劑、鼻內、不經腸道（例如靜脈內、肌肉內或皮下）或直腸用藥或以合適用於吸入或吹入的形式用藥。

對於口服用藥，藥學組成物之形式可根據慣用的方法與藥學上可接受的賦形劑例如黏合劑（例如預先膠化的玉米澱粉、聚乙炔基吡咯啉酮或羥基丙基甲基纖維素）、填充劑（例如乳糖、微晶纖維素或磷酸鈣）、潤滑劑（例如硬脂酸鎂、滑石或矽石）、分解劑（例如馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉）、或溼化劑（例如硫酸月桂酯鈉）製備成例如片劑或膠囊劑之形式，可用此項技藝中熟知的方法將片劑包衣，用於口服用藥之液體製劑可製成例如溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可存在為乾式產品供在使用前用水或其他合適的媒劑再組成，此種液體製劑可根據慣用的方法與藥學上可接受的添加劑例如懸浮劑（例如山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用脂肪）、乳化劑（例如卵磷脂或阿拉伯膠）、非水性媒劑（例如杏仁油、油性酯類或乙醇）及防腐劑（例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸）製備。

對於含劑用藥，可根據慣用的方法將組成物調製成片劑或錠劑形式。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明(26)

式 VI 活性化合物可調製經由注射用於不經腸道用藥，包括使用慣用的導管插入技術或輸注，用於注射之配方可存在為單元劑量形式，例如在甌或多重劑量之容器內並加入防腐劑，組成物可為在油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液形式，且可含配方劑例如懸浮劑、安定劑及／或分散劑，或者是，活性成份可為粉狀形式，使用前用適當的媒劑例如無菌不含致熱原的水再組成。

式 VI 化合物也可調製成直腸組成物例如栓劑或保留灌腸，例如含慣用的栓劑基質例如可可奶油或其他甘油酯類。

對於鼻內用藥或經由吸入用藥，式 VI 活性化合物當病人擠壓或使用泵抽動時可方便地以溶液或懸浮液形式從泵噴霧容器輸送，或藉由使用合適的拋射劑例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適的氣體以氣溶膠從加壓容器或噴霧器噴出，在加壓氣溶膠之情形下，劑量單元可經由提供一個閥以輸送計量用量而測定，加壓容器或噴霧器可含活性化合物之溶液或懸浮液，在吸入器或吹入器使用的膠囊及套筒（用例如明膠製成）可調製成含式 VI 化合物及合適的粉末基質例如乳糖或澱粉之粉狀混合物。

在口服、不經腸道或含劑用藥至一般成年人以治療上述疾病（例如抑鬱）之式 VI 活性化合物的建議劑量是每單元劑量含 0.1 至 200 毫克活形成份，其每天可用藥例如 1 至 4 次。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(27)

在一般成年人中治療上述情形(例如偏頭痛)之氣溶膠配方較宜經安排,使氣溶膠的各計量劑量或“噴嚏”含20微克至1000微克的式VI化合物,使用氣溶膠之全部的每日劑量範圍將在100微克至10毫克,用藥可一天數次,例如2、3、4或8次,每次得到例如1、2或3個劑量。

關於式VI之活性化合物與5-H T再攝取抑制劑較宜是塞特林用於治療患有任何上述情形的病人之用途,必須指出這些化合物可單獨或結合藥學上可接受的載體經由前述途徑用藥,且此用藥可在單一及多重劑量下進行,更確定地說,活性組合可在多種不同的劑量形式下用藥,也就是說其可結合多種藥學上可接受的惰性載劑成為片劑、膠囊劑、錠劑、糖錠劑、硬質糖果劑、粉劑、噴霧劑、水性懸浮液、注射溶液、酏劑、糖漿劑等,此種載劑包括固體稀釋劑或填充劑、無菌水性介質及不同的無毒有機溶劑等,而且,此種口服藥劑配方可以藉由慣用於此目的之不同藥劑而適當地甜化及/或加味,通常,式I化合物存在的劑量形式之濃度範圍從約0.5%至約90%總組成物之重量,也就是說其量足以提供所要的單元劑量且5-H T再攝取抑制劑較宜是塞特林存在於此劑量形式之濃度範圍從約0.5%至約90%總組成物之重量,也就是說其量足以提供所要的單元劑量。

在口服、不經腸道、直腸或含劑用藥至一般成年人以治療上述疾病之組合配方(含式VI活性化合物及5-H T

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

再攝取抑制劑) 中的式 VI 活性化合物之建議劑量是每單元劑量含從約 0.1 毫克至約 200 毫克式 I 之活形成份，其每天可用藥例如 1 至 4 次。

在口服、不經腸道或含劑用藥至一般成年人以治療上述疾病之組合配方中的 5-H T 再攝取抑制劑之建議劑量是每單元劑量含從約 0.1 毫克至約 2000 毫克，較宜從約 1 毫克至約 200 毫克的 5-H T 再攝取抑制劑，其每天可用藥例如 1 至 4 次。

在口服、不經腸道或含劑用藥至一般成年人以治療上述疾病之組合配方中的塞特林對式 VI 活性化合物之較佳劑量比例是約 0.00005 至約 20,000，較宜從約 0.25 至約 2,000。

在一般成年人用於治療上述疾病之氣溶膠組合配方較宜使氣溶膠之各計量劑量或“噴嚏”含約 0.01 毫克至約 100 毫克式 VI 之活性化合物，較宜約 1 毫克至約 10 毫克，可以每天用藥數次，例如 2、3、4 或 8 次，每次提供例如 1、2 或 3 個劑量。

在一般成年人用於治療上述疾病之氣溶膠配方較宜使氣溶膠之各計量劑量或“噴嚏”含約 0.01 毫克至約 2000 毫克 5-H T 再攝取抑制劑，較宜是塞特林，較宜約 1 毫克至約 200 毫克塞特林，可以每天用藥數次，例如 2、3、4 或 8 次，每次提供例如 1、2 或 3 個劑量。

如先前所述，5-H T 再攝取抑制劑，較宜是塞特林

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

，結合式 VI 化合物後可輕易地調製成醫療用途作為抗抑鬱劑，通常這些抗抑鬱劑組成物含 5 - H T 再攝取抑制劑，較宜是塞特林，及式 VI 化合物之劑量範圍是每公斤體重每天約 0 . 0 1 毫克至約 1 0 0 毫克 5 - H T 再攝取抑制劑，較宜是塞特林，較宜每公斤體重每天約 0 . 1 毫克至約 1 0 毫克塞特林，每公斤體重每天約 0 . 0 0 1 毫克至約 1 0 0 毫克式 VI 化合物，較宜每公斤體重每天約 0 . 0 1 毫克至約 1 0 毫克式 VI 化合物，雖然決定於用藥者之情形及選用的特定用藥方式，需要加以修改。

下列實例說明本發明化合物之製備，熔點未經校正，N M R 數據是以每百萬組份 (δ) 表示並對照樣品溶劑 (氘氯仿，除非另外說明) 之氘鎖定訊號，商業化供應的試劑不再純化而直接使用。

製備 A

2 - (3 , 4 - 二氯苯基胺基) 乙硫醇鹽酸鹽

在配備攪拌器、溫度計及 Dean-Stark 阱迴流冷凝管之 3 頸 2 升圓底燒瓶內加入 1 0 0 . 0 克 (0 . 6 1 7 莫耳) 3 , 4 - 二氯苯胺及 5 0 0 毫升甲苯，在所得的溶液中加入 6 4 . 4 毫升 (0 . 9 2 7 莫耳，1 . 5 當量) 巰基醋酸，將溶液加熱至迴流 (1 3 0 °C) 並在 Dean-Stark 阱收集水 2 0 分鐘，然後冷卻至室溫，然後加入醋酸乙酯 (2 5 0 毫升) 及 1 2 3 毫升 1 當量濃度氫氯酸，將液層分離並將有機層用 2 5 0 毫升水及 5 0 0 毫升飽和的碳酸氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (30)

鈉水溶液清洗並在真空下濃縮至體積約 200 毫升，加入 200 毫升甲苯後，將溶液再度濃縮至約 200 毫升，用 1 升四氫呋喃稀釋並過濾，將此過濾液逐滴加入含 1.73 升 (1.73 莫耳，2.80 當量) 1 當量濃度硼烷-四氫呋喃複合物之用氮氣沖提之 3 頸 5 升圓底燒瓶內同時將溫度保持在 10-15℃，觀察到部份氣體，使反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜後冷卻至 10℃，在 10-15℃ 下加入 252 克 (6.91 莫耳，11.2 當量) 無水氫氯酸在 840 毫升乙醇之溶液，期間觀察到明顯的氣體釋出且固體沈澱，在 5-10℃ 下攪拌 1 小時，經由過濾收集固體，用四氫呋喃清洗，並在真空下乾燥，得到 100.0 克 (62.6% 產量) 之標題化合物的白色固體，熔點 185-188℃，

^1H NMR (DMF- d_7) δ

7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),

7.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H),

6.78 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 1H),

3.18 (dd, $J = 6.4, 7.7$ Hz, 2H),

2.61 (br s, 2H),

2.37 (br s, 1H),

^{13}C NMR (DMF- d_7) δ 146.02,

132.94, 134.90, 122.70,

118.09, 117.19, 50.05, 23.07

, HRMS (FAB) $\text{C}_8\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ 理論值:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (31)

2 2 1 · 9 9 1 1 ; 實驗值 : 2 2 1 · 9 8 9 3 。

實例 14 - (3 , 4 - 二氯苯基) 硫代嗎福啉 - 3 - 酮

在配備攪拌器、溫度計及氮氣入口之 3 頸 3 升圓底燒瓶內加入 1 0 0 克 (0 · 3 8 7 莫耳) 2 - (3 , 4 - 二氯苯基胺基) 乙硫醇鹽酸鹽及 1 升 2 B - 乙醇, 在所得的懸浮液中加入 7 6 克 (1 · 3 5 莫耳, 3 · 5 當量) 氫氧化鉀, 此添加導致溫度上升至約 3 5 °C, 將此懸浮液在室溫下攪拌 1 5 - 2 0 分鐘, 然後冷卻至 5 - 1 0 °C 並加入 5 9 · 1 克 (0 · 4 2 5 莫耳, 1 · 1 當量) 溴醋酸在 1 5 2 毫升 2 B - 乙醇之溶液, 在室溫下攪拌約 3 小時候, 在真空下將反應混合物濃縮至體積約 2 2 5 毫升, 在此懸浮液中加入 8 6 4 毫升 (9 · 1 5 莫耳, 2 3 · 6 當量) 醋酸酐並不用外部冷卻, 導致溫度上升至約 1 0 0 °C, 在燒瓶上裝置冷凝管及接收燒瓶, 並加熱至 1 0 5 - 1 1 0 °C, 此時開始收集蒸餾物, 在持續加熱下, 內部溫度上升至 1 1 5 °C, 將反應燒瓶再裝上迴流冷凝管並將反應混合物迴流 1 小時, 冷卻至室溫後, 將反應混合物倒入含 1 7 0 0 毫升水及 8 6 4 毫升二氯甲烷之 3 頸 5 升圓底燒瓶內並再 2 0 - 2 5 °C 攪拌 1 0 - 2 0 分鐘, 將液層分離並將有機層用 1 升水清洗, 然後加入 2 升 1 0 % 氫氧化鈉水溶液將 pH 調整成 9 - 1 0, 將液層分離, 將有機層經由硫酸鎂乾燥, 並在常壓下濃縮至體積約 2 0 0 毫升,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

繼續加入異丙醚且濃縮至內部溫度為 68°C 而達成用異丙醚取代二氯甲烷，然後將溶液冷卻至室溫，固體在 45°C 開始沈澱，所得的稠漿在室溫下攪拌 2 小時，經由過濾收集固體，用異丙醚清洗並在 $45 - 50^{\circ}\text{C}$ 之真空下乾燥，得到 57.5 克 (56.7% 產量) 標題化合物之白色固體，熔點 $81 - 83^{\circ}\text{C}$ ， ^1H NMR (CDCl_3) δ

7.44 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H),

7.38 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H),

7.13 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H),

3.93 (t, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 2H),

3.43 (s, 2H),

3.01 (t, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 2H),

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168.10 ,

143.04 , 134.201 , 132.25 ,

132.09 , 129.42 , 126.83 ,

53.32 , 31.81 , 27.86 ,

HRMS (FAB) $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_5$ 理論值：

261.9860 ；實驗值： 261.9839 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

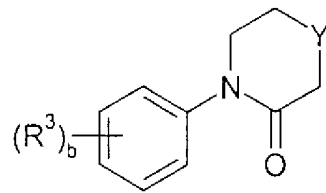
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

環狀硫代醯胺類之製法

本發明係關於一種下式化合物之製法



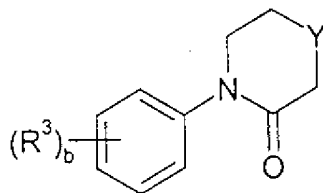
其中 b 、 Y 及 R^3 相同於上述之定義，其可用於製備新穎的芳烷基及亞芳烷基雜環內醯胺及亞醯胺，其為經色胺 1 (5-HT₁) 受體之選擇性激動劑及拮抗劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS FOR PREPARING CYCLIC THIOAMIDES)

The present invention relates to a process for preparing a compound of the formula



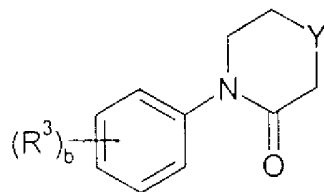
wherein b , Y and R^3 are defined as above, useful for preparing novel aralkyl and aralkylidene heterocyclic lactams and imides which are selective agonists and antagonists of serotonin 1 (5-HT₁) receptors.

訂

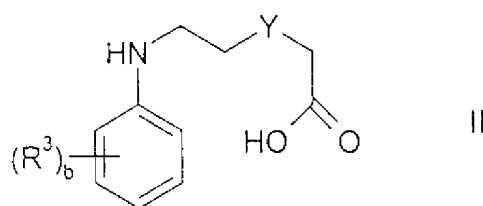
紙

六、申請專利範圍

1. 一種下式化合物之製法



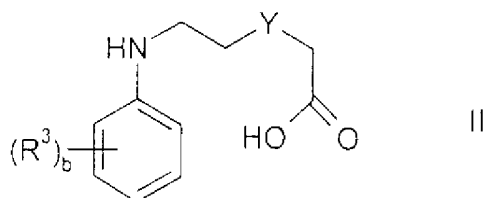
其中 b 為 0、1、2 或 3；Y 為氧、硫、NH 或 N-乙醯基；且各 R³ 獨立地選自包括鹵基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基及三氟甲基；包括使下式化合物



與脫水劑反應。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該脫水劑為醋酸酐。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，還包括下式化合物之製法

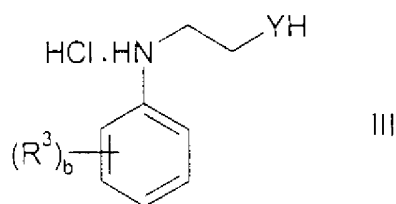


包括使下式化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

六、申請專利範圍

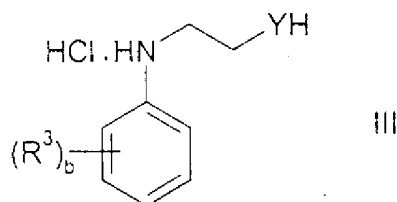


在鹼存在下與鹵基醋酸反應。

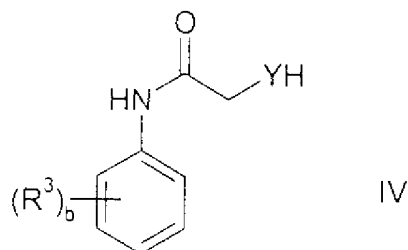
4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中該鹵基醋酸為溴醋酸。

5. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中該鹼為氫氧化鉀。

6. 根據申請專利範圍第3項之方法，還包括下式化合物之製法



包括使下式化合物



與還原劑反應，並將如此形成的化合物與氫氯酸反應。

7. 根據申請專利範圍第6項之方法，其中該還原劑為硼烷四氫呋喃複合物。

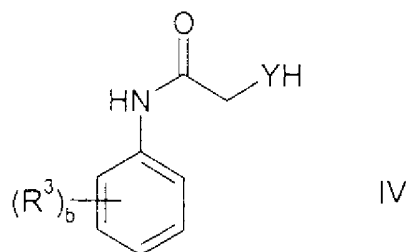
8. 根據申請專利範圍第6項之方法，還包括下式化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

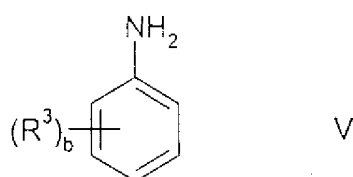
裝
訂
線

六、申請專利範圍

化合物之製法



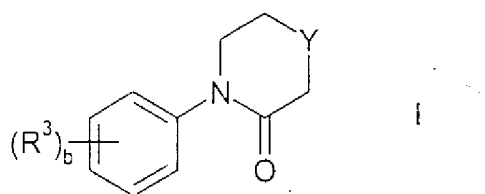
包括使下式化合物



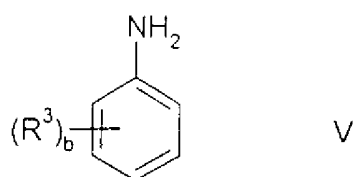
與羧基醋酸、巰基醋酸或 2-胺基醋酸反應。

9. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中式 V 化合物是與巰基醋酸反應。

10. 一種下式化合物之製法



其中 b 為 0、1、2 或 3；Y 為氧、硫、NH 或 N-乙醯基；且各 R³ 獨立地選自包括鹵基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基及三氟甲基；包括 (a) 使下式化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

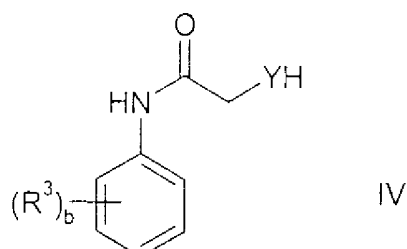
訂

線

六、申請專利範圍

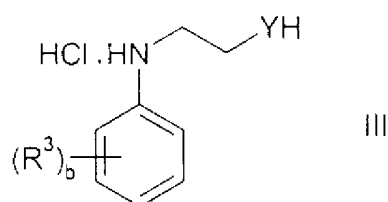
與羥基醋酸、巯基醋酸或 2-胺基醋酸反應；

(b) 將如此形成的式 IV 化合物



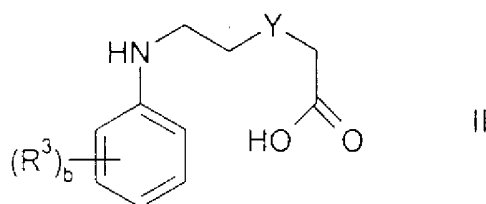
與還原劑反應並將如此形成的中間物化合物與氫氯酸反應；

(c) 將如此形成的式 III 化合物



與鹵基醋酸在鹼存在下反應；及

(d) 將如此形成的式 II 化合物



與脫水劑反應。

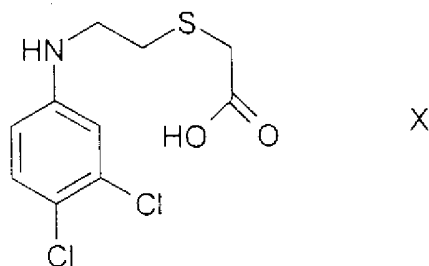
11. 根據申請專利範圍第 10 項之方法，其中式 V 化合物是與巯基醋酸反應；還原劑為硼烷四氫呋喃複合物；鹼為氫氧化鉀；鹵基醋酸為溴醋酸；且脫水劑為醋酸酐。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

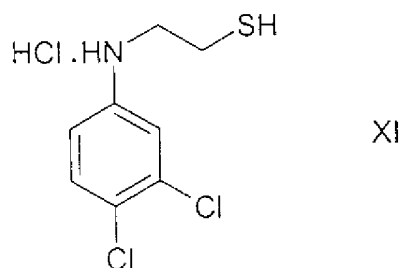
裝 · 訂 · 線

六、申請專利範圍

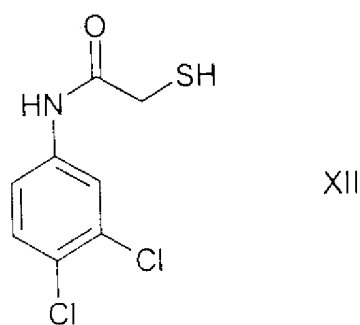
1 2 . 一種下式之化合物



1 3 . 一種下式之化合物



1 4 . 一種下式之化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線