

公告本

申請日期	89 年 9 月 14 日
案 號	89118850
類 別	

A4
C4

530060

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書		
一、發明 名稱	中 文	作為 D ₄ 拮抗劑之經噻吩並異噁唑基 - 及噻吩並吡唑基 - 苯氧基取代之丙基衍生物
	英 文	Thienoisoxazolyl-and thienylpyrrazolyl-phenoxy substituted propyl derivatives useful as D ₄ antagonists
二、發明 創作人	姓 名	(1) 大衛·芬克 Fink, David M. (2) 布萊恩·弗立德 Freed, Brian S. (3) 尼可拉斯·雷伯 Hrib, Nicholas J.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國新澤西州黎巴嫩肯辛頓路一號 One Kensington Court, Lebanon, NJ 08833, USA (2) 美國新澤西州菲立普堡帕丁石道四十七號 47 Puddingstone Way, Phillipsburg, NJ 08865, U.S.A. (3) 美國紐澤西州·桑摩維勒·康門詹姆斯城二四 〇二號 2402 Jamestown Common, Somerville, New Jersey 08876, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 蘿絲·歐勒 Oehler, Ross J.

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

申請日期	89 年 9 月 14 日
案 號	89118850
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人 創作	姓 名	(4) 雷蒙·小寇斯利 Kosley, Jr., Raymond W. (5) 李喬治 Lee, George E. (6) 格雷葛瑞·瑪瑞曼 Merriman, Gregory H.
	國 籍	(4) 美國 (5) 美國 (6) 美國 (4) 美國新澤西州橋水市杉溪路六五九號 659 Cedar Brook Road, Bridgewater, NJ 08807, U.S.A.
	住、居所	(5) 美國新澤西州桑摩維勒塞維勒道二號 2 Seville Drive, Somerville, NJ 08876, U.S.A.
		(6) 美國新澤西州菲利普堡史東罕路二四八號 248 Stonehenge Drive, Phillipsburg, NJ 08865, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

申請日期	89 年 9 月 14 日
案 號	89118850
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 人	姓 名	(7) 芭芭拉·洛克曼 Rauckman, Barbara S.
	國 籍	(7) 美國
	住、居所	(7) 美國新澤西州菲利明頓巴利雪夫路二十一號 21 Barley Sheaf Road, Flemington, NJ 08822, U.S.A.
	姓 名 (名稱)	
三、申請人	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(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 9 月 14 日 09/396,081 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明()

發明之範圍

本發明包含有用以作為供治療藉由拮抗 D₄ 受體刺激作用而治療之病況，例如注意力缺乏性過動症，強迫症及精神病等之醫療劑之式 I 化合物。中間體，化合物之製法及化合物之用法亦予申請專利。

發明之背景

較新之分子生物科學業已經由受體亞型之離析及選殖而新洞察出中樞神經系統疾病之機轉，故，雖然稍早之功能研究僅區分兩種多巴胺受體亞型，而至今則已鑑定出五種不同之亞型，多巴胺 D₄ 受體首先於 1991 年由 Van Tol, Seeman, Civelli 等人選殖，且顯示位在腦之邊緣區域，亦即與認知及情緒行為有關之區域 (Van Tol, H.H. M., Bunzow, J. R.,; Guan, H-C.; Sunahara, R. K.; P. Seeman, Niznik, H. B.; Civelli, O.; Cloning of the gene for a human dopamine D₄ receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 1991, 350,610.)。

D₄ 受體亦位在扮演認知及執行功能之額皮質上，此外，已有報告指出 D₄ 拮抗劑 NGD-94-1 導致齧齒動物被動逃避試驗中執行記憶力之改良且於空間性水迷宮任務中改善執行力 (Tallman, J. NGD-94-1; A Specific Dopamine D₄ Antagonist. Catecholamines-Bridging Basic Science with Clinical Medicine. Goldstein, D. S.; Eisenhofer, G.; McCarty, R., Eds.; Academic Press: New York,1997)，此化合物於這

五、發明說明書 ()

些分析中之效應乃與皮質，海馬及視丘中 D_4 受體之解剖位置一致。

使用多態性之遺傳連鎖及關聯研究業已進行以洞察此受體於疾病中之可能角色，已有報告指出，七種重覆單位之重覆多態性與具有高度共同病態之許多臨床病況諸如注意力缺乏性過動症及強迫症－抽搐之間具有正面關聯 (Cruz. C. et al., Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D_4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. Neurosci. Lett. 1997, 231, 1. Van Tol, H. H. M.(1995) Clin Neuropharmacol. 18: S143-153)。

人類多巴胺 D_4 受體中最顯著多態性之一為在第三細胞質環內之不定數之 48 bp 銜接重覆。具有 2 - 10 個銜接重覆單位之個體業已鑑定出，有趣的是，此多態性似乎為靈長類專一性而尚未於齧齒動物中觀察到，表示此些多態性為進化至最近之結果。(Asghari, V. et al., Dopamine D_4 receptor repeat: analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes(1994) Mol. Pharm. 46:364-373)。

含七個重覆單位之人類 D_4 受體乃具有許多單一特徵而能使其與其它 D_4 多態性區分，此 D_4 . 7 變異體對內生性配位體多巴胺之效價比 D_4 . 2 變異體者低二至三倍 ($EC_{50} \equiv 40 \text{ nM}$ 對 15 nM)。然而，此較低親和力之功能性關聯問題則當未解決。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明書)

注意力缺乏性過動症 (其後稱為 A D H D)

注意力缺乏性過動症 (A D H D) 為影響 3 - 5 % 學齡兒童之疾病。其為高度普及性，造成兒童精神病人口之接近 5 0 % ，此疾病亦可持續至成年期，影響 1 - 3 % 之成年人，A D H D 之診斷以三種基本標準為中心；注意力不足，過動及衝動。約 5 0 - 7 0 % 經診斷為 A D H D 之學齡兒童到青少年中期仍持續顯現症狀，而幾乎有三分之一則到成年期仍顯現病症之一些徵象。

多巴胺 D₄ 受體基因多態性已顯現與 A D H D 有關，受 A D H D 所苦之病患具有顯著增加之 D₄ 受體 7 倍重覆形式 (為靈長類所單一之變異體) 之普及率。(LaHoste, G. J.; Swanson, J. M.; Wigal, S. B.; Glabe, C.; Wigal, T.; King, N.; Kennedy, J. L.; Dopamine D₄ receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder, Mol. Psychiatry 1996, 1, 121) 有趣的是，過量之 D₄ . 7 等位基因亦與“尋鮮”之人格特色有關；在此規模下，得分高於平均分之個體則有衝動，試探，浮躁，易激，急性子及慣於浪費等特徵。(Ebstein, R. P. et al.; Dopamine D₄ receptor (D₄DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. Nature Genetics. 1996, 12, 78 and Benjamin, J. et al.; Population and familial association between the D₄ dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. Nature Genetics. 1996, 12, 81)。

(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)

D₄ 受體之此變異體對多巴胺具有調節不良之反應，可能是此受體之功能增加，（ Van Tol, H. H. M.; Wu, C. M.; Guan, H-C.; Ohara, K., Bunzow, J. R.; Civelli, O.; Kennedy, J.; Seeman, P.; Niznik, H. B.; Jovanovic, V.; Multiple dopamine D₄ receptor variants in the human population. Nature 1992, 352, 149. B) Van Tol, H. H. M.; Structural and Functional characteristics of the Dopamine D₄ Receptor. In Catecholamines Bridging Basic Science with Clinical Medicine. Goldstein, D. S.; Eisenhofer, G.; McCarty, R., Eds.; Academic Press: New York, 1997)。因此，這些資料顯示 D₄ 拮抗劑可能有效以治療 ADHD 而無現今藥物醫療所見之副作用傾向。

ADHD 病患亦具有顯著增加之行爲病症及對向性反抗病症之罹患率，行爲病症爲此病症之病患顯現重覆且持久之行爲型式，此行爲侵犯他之之基本權利或違背成年人之社會基準或規則，這些行爲隸屬於四種主要之組群：對其它人或動物導致或脅迫身體傷害之攻擊性行爲，導致財產損失或破壞之非攻擊性行爲，狡滑或竊盜，及嚴重之違反規則，對向性反抗病症爲此病症之病患顯現行爲病症中所觀察到之一些行爲型式（例如對權威人物不服從及反對），然而不包括較嚴重形式之持久行爲型式，亦即侵犯他之之基本權利或違背適齡者之社會基準或規則。雖然

ADHD 兒童常顯現可能爲分裂性之過動及衝動行爲，但此行爲本身不會違背社會基準，因此一般不符合行爲病症

五、發明說明 6)

之標準。尚無有關這些病況之基因頻率之特定資料可得，其對可用之藥劑醫療較具抗性。如果 D₄ 神經傳導之異常涉及 A D H D 之發病因，則 D₄ 異常似乎亦於這些病況中佔有地位。

強迫症（其後稱之為 O C D）

強迫症為以存在一再發生之思想及幻想（強迫觀念）及重覆衝動或行為（強制行為）為特徵而病患承認是病態且感覺強烈內在反抗感之一種精神神經病。在美國經估計有四百萬病患受 O C D 所苦；然而，不到一半的人經過診斷及治療。

多巴胺 D₄ 受體基因之相同之七重覆變異體已發現能增加強迫症加上抽搐之病患之普及率（Cruz, C. et al., Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D₄ receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. Neurosci. Lett. 1997, 231, 1. Van Tol, H. H. M.(1995) Clin Neuropharmacol. 18: S143-153）。亦已有報告指出，O C D 加上抽搐之青春男女比無抽搐者較易顯現暴戾且攻擊性強迫觀念(Cruz, C. et al., Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D₄ receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. Neurosci. Lett. 1997, 231, 1. Van Tol, H. H. M.(1995) Clin Neuropharmacol. 18: S143-153)。如前所述，此 D₄ 變異體已顯示對多巴胺具有調節不良之

（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)

反應，故 O C D 亦可能為與 D₄ 受體處之功能增加相關之病症，其將對選擇性 D₄ 拮抗劑之治療有反應。

精神分裂症

精神分裂症為經估計影響世界人口 1 % 之嚴重精神病，此疾病具有可能因多巴胺激導性神經系統經由原子性，代謝性及遺傳性異常之難以了解之交互反應而導致分裂之不確定性病理生理學，精神分裂症病患受到廣泛分類為積極性，消極性或認知性之精神病症狀所苦。積極性症狀包括妄想，幻覺，非理性恐懼，及思想錯亂，消極性或不足性症狀包括從社會退縮，角色運行力減弱，減弱或不適當之性情，窮於言詞，顯著缺乏進取心或活力及不能感受愉悅。認知性症狀包括注意力，言詞流暢度，回憶力或執行功能之減弱。從 1950 年代發現氯丙嗪之臨床抗精神病效力開始，中樞多巴胺受體之藥學拮抗作用乃為供治療精神分裂症之唯一經認證之方法，此乃經由具有不同化學結構之許多製劑已發現能共享多巴胺 D₄ 受體拮抗作用之特性且具有臨床優勢而證實。

近來使用分子生物學技術已發現兩種多巴胺受體族，亦即多巴胺 D₁ 族（D₁ 及 D₅ 受體亞型）及多巴胺 D₂ 族（D₂，D₃ 及 D₄ 受體亞型），所有臨床上有效之抗精神病劑已顯示能以各種不同之親和力結合至這些受體亞型上（Corbett, R. et al., 1997; lloperidone: Preclinical Profile and early clinical evaluation. CNS Drugs Reviews 3(2):120-147）

五、發明說明()

。有許多新近所介紹之具有降低錐體外副作用傾向之抗精神病藥物已顯示當與多巴胺 D₂ 受體亞型相比之下，對多巴胺 D₄ 受體亞型具有較大之親和力，此種與 D₂ 受體相比之下，對 D₄ 受體具有較大親和力之現象可能為這些藥物比傳統典型之抗精神病藥物具有較大功效及較小副作用傾向之原因。(Seeman, P., Corbett, R. and Van Tol H. H. M.(1997) Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D₂ receptors or are selective for D₄ receptors. Neuropsychopharmacology 16(2): 93-135)。因此，具選擇性 D₄ 親和力之化合物可具有對抗精神分裂症之功效而不會導致與 D₂ 受體之阻礙有關之副作用。

物質濫用／物質成癮

重覆投服精神刺激劑諸如 d - 安非它命予齧齒動物將使行為諸如行動力產生進行性且持久性之增加，此現象已知為“行為致敏作用”或“逆耐性”，此對精神刺激劑之持久過敏性亦於人類中觀察到且被視為是構成藥癮之基礎。(Robinson, T. E. And Berridge, K. C. 1993 The neural basis of drug craving: an incentive sensitization theory of addiction Brain Research Reviews 18: 247-291)。中緣性多巴胺系統在藥癮之發展上扮演不可缺之角色。對安非它命之行為致敏作用之發展乃被視為能反應因首先暴露至精神刺激劑上所誘發之神經適應性生化及基因組反應，突觸後之神經成形作用將導致多巴胺受體數目及敏感性之改變，多巴胺 D₂ 受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 §)

體族 (D_2 , D_3 及 D_4 受體亞型) 之功能均經由安非它命之投服而改變 , 將選擇性多巴胺 D_4 受體拮抗劑長期投服予齧齒動物經證實能中止因 d - 安非它命之投服所致之行爲致敏作用之發展 , 由此可知選擇性多巴胺 D_4 拮抗劑可具有治療藥物濫用之功效 , (Feldpausch D. L et al., 1998 The role of Dopamine D_4 receptor in the induction of behavioral sensitization to amphetamine and accompanying biochemical and molecular adaptations. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 266: 497-508) 。

D_4 受體於物質濫用及物質成癮中之角色乃藉由鴉片濫用者及可能由酒精濫用者中 D_4 外顯子 3 多態性中存在過量之長等位基因 (主要爲 7 - 重覆體) 之報導而支撐 , (Ebstein RP, Belmaker RH. 1997 Saga of an adventure gene: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D_4 receptor (D_4DR) exon III repeat polymorphism. Mol Psychiatr 2: 381-4; Kotler M, Cohen H, Segman R, et al. 1997 Excess dopamine D_4 receptor (D_4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. Mol Psychiatr 2:251-4; Mel H, Horowitz R, Ohel N, et al. 1998 Additional evidence for an association between the dopamine D_4 receptor(D_4DR) exon III seven-repeat allele and substance abuse in opioid dependent subjects: Relationship of treatment retention to genotype and personality. Addiction Biology 3:473-81) 。 D_4 外顯子 3 多態性中之長等位基因亦可能與戒煙之困難度增加有關 , 其可

五、發明說明(9)

能與尼古丁癮相關，(Shields PG, Lerman C, Audrain J, et al. 1998 Dopamine D₄ receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 7:453-8)。

帕金森氏症／帕金森狀態

帕金森氏症為以震顫，僵硬，及運動徐緩為特徵之進行性運動病症。其它表面包括抑鬱，疾呆（尤其於前進性疾病中），及精神病（尤其為多巴胺激導性療法之併發症），帕金森氏症影響人口之約0.1%，通常於50歲以後開始，主要之病理學為喪失黑質中緻密區之多巴胺激導性神經元，主要治療法為投服多巴胺光質或激動劑，但彼等不完全有效且伴隨副作用包括運動困難，精神病，及低血壓，抗膽鹼激導性藥物偶而使用，但效力有限且耐受性差。

傳統之抗精神病藥物（精神抑制藥）可阻斷多巴胺D₂受體且通常以相當於其D₂－阻斷效價之劑量依賴性方式產生巴金森氏症之症狀“巴金森狀態”。

多巴胺之合成乃於D₄暈倒鼯鼠體內之背部紋狀體中增加。(Rubinstein M, Phillips TJ, Bunzow, JR, et al. 1997 Mice lacking dopamine D₄ receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. Cell 90:991-1001)。由此可知D₄拮抗劑可能具有治療帕金森氏症，包括治療原發性症狀及治療標準多巴胺激導性療法所致之精神病學及運動副作

（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)

用之功效。

某些研究提出，非典型抗精神病性氯氮平（clozapine）之優點為其不僅供治療左旋多巴誘導性精神病，亦可供治療帕金森症狀本身，尤其是震顫，這些發現可由 Factor 及 Friedman(Factor SA, Friedman JH. 1997 The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. Movement Disorders 12:483-96.)中回顧。氯氮平除了顯著之 D_4 阻斷作用外，亦於其它多數受體處，主要為血清素 $5-HT_2$ 及乙醯膽鹼毒蕈鹼處具有效力，不像抗膽鹼激導性效應可說明氯氮平之效力，抗膽鹼激導性非反應劑亦戲劇性地對氯氮平有反應，雖然其可能有一部分係由於 $5-HT_2$ 拮抗作用；然而當氯氮平被歐氮平（olanzapine）這種有效之 $5-HT_2$ 拮抗劑（雖然比氯氮平具有更大之 D_2 多巴胺親和力）置換時，則在具有帕金森氏症之病患之研究中顯示與帕金森症狀之增加有關。(Friedman JH, Goldstein S, Jacques C. 1998 Substituting clozapine for olanzapine in psychiatrically stable parkinson's disease patients: Results of an open label pilot study. Clin Neuropharmacol 21:285-8)。與使用左旋多巴有關之運動困難及肌緊張不足亦已有報告指出可以氯氮平來改善。(Factor SA, Friedman JH. 1997 The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. Movement Disorders 12:483-96)。

更進一步支持 D_4 受體於帕金森氏症中之可能角色係源自於報告中指出巴金森氏症中 D_4 外顯子 3 多態性之長（

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

≥ 6 個重覆體) 等位基因之發生率增加。(Ricketts MH, Hamer RM, Manowitz P, et al. 1998 Association of long variants of the dopamine D₄ receptor exon 3 repeat polymorphism with Parkinsons-disease. Clinical Genetics 54:33-8)。

遲發性運動困難 (其後稱之為 T D)

遲發性運動困難為一種運動病症，其包含舌頭，顎或四肢之不自覺舞蹈病狀，痙病狀，或有節律性之運動，其發展係由於精神抑制藥（通常為長期）投服之結果且即使這些藥物停用後通常仍持續發展。接受長期精神抑制藥治療之病患之精神抑制藥誘導性遲發性運動困難之總普及率經估計為 20 - 30 % (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994)。

已有報告指出 D₄ 受體之濃度於某些精神分裂症患者（通常以傳統之精神抑制藥長期治療）死後之研究中增加。(Lahti RA, Roberts RC, Cochrane EV, et al. 1998 Direct determination of dopamine D₄ receptors in normal and schizophrenic postmortem brain tissue: A(³H) NGD-94-1 study. Mol Psychiatr 3:528-33; Seeman P, Guan HC, Van Tol HH. 1995 Schizophrenia: elevation of dopamine D₄-like sites, using [³H]nemonapride and [¹²⁵I] epidepride. Eur J Pharmacol

五、發明說明(12)

286: R3-5)。動物及人類雙重研究中，D₂受體之調節已於精神抑制藥氟哌啶醇(haloperidol)之長期投服中得見(Schroder J, Silvestri S, Bubeck B, et al. 1998 D₂ dopamine receptor up-regulation, treatment response, neurological soft signs, and extrapyramidal side effects in schizophrenia: a follow-up study with ¹²³I-iodobenzamide single photon emission computed tomography in the drug-naive state and after neuroleptic treatment. Biol Psychiatry 43: 660-5)。這些藥物之使用亦可能負責D₄受體之調節。

T D之改善已因使用氯氮平這種具有顯著D₄拮抗作用之藥物而得見(Bassitt DP, Louza-Neto MR. 1998 Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience 248:209-11)。雖然氯氮平具有其它藥學作用，主要為5 H T₂受體阻斷作用，但5 H T₂/D₂受體拮抗劑諸如利司哌同(risperidone)或歐氮平(olanzapine)等對T . D .之效應則至今尚未確立，可以確定的是，長期之D₄阻斷作用亦可能導致遲發性運動困難，然而此併發症在以氯氮平治療之病患身上極罕見。

杜萊德症候群(其後稱之為T S)

杜萊德症候群為一種顯現運動及聲音抽搐之病症，普及率約0 . 5 % (最常發生於青春期中)，其在具A D H D及/或O C D之病患，及具這些病況之病患之家族成員中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

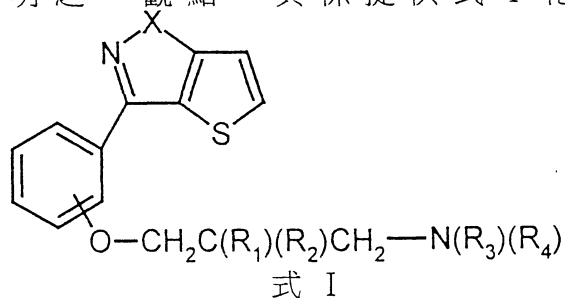
線

五、發明說明 (13)

所發生之頻率更高。A D H D 病患之刺激性藥物之使用（其可增加突解多巴胺之濃度）及與抽搐且可能與 T S 之罹患率增加有關 (Erenberg G. Cruse RP, Rothner AD 1985 Gille de la Tourette's syndrome: Effects of stimulant drugs. Neurology 35:1346-8)。D 4 . 7 等位基因增加 T S 罹患率已予報導 (Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, et al. 1996 Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D₄ receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. American Journal of Human Genetics 59: 644-52)。而氟哌啶醇 (D₂ / D₄ 多巴胺拮抗劑) 則有效以控制抽搐。

發明之略要說明

根據本發明之一觀點，其係提供式 I 化合物：



或其製藥學上可接受性鹽或立體異構體，

其中

X 為 N (C H ₃) 或 O ；

R₁ 為 O H 或 C₁ - 6 烷氧基 ；

R₂ 為 H 或 C₁ - 6 烷基 ；

R₃ 為 (C H ₂)_n Q ， C H ₂ C H (O H) Q ，

五、發明說明(14)

$C_1H_3(C_1H_3)_nQ$ ，1，2，3，4-四氫萘基，茛滿基，或金剛烷基，其中

Q 為噻吩基，苯基，呋喃基，萘基，吡啶基，吡咯基，吡啶基，環己基，1，2-甲二氧基苯基，環己烯基，1H-吡啶並〔4，3，-c〕吡啶基；且

Q 乃任經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基， $S(O)_2NH_2$ ，三氟甲基，或氰基中所擇定之取代基所取代，且

n 為 1 或 2；

R_4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；或者

R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 1，4-二氧雜-8-偶氮-螺〔4，5〕癸基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基，吡咯啶基，偶氮肯基 (azocanyl)，1，2，3，4-四氫異喹啉基，1，2，3，4-四氫-β-吡啶基，4，5，6，7-四氫噻吩基〔3，2-c〕吡啶基，或 8-氮雜-二環〔3.2.1〕辛烷，每一者乃經鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， $C(O)$ 苯基，OH，CN，O-苯基或 $(CH_2)_mZ$ 所單或各自雙取代，

Z 為苯並異噁唑基，吡啶基，苯並異噻唑基，苯並噻吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2-甲二氧基苯基，或苯基，且

Z， $C_1H_3(OH)$ 苯基或 O-苯基乃任經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，三氟甲基

(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)

， $S(O)_2NH_2$ ，或氰基中所擇定之取代基所取代，且 m 為 0 或 1；

惟當 R_1 為 OH ， R_2 為 H 時；

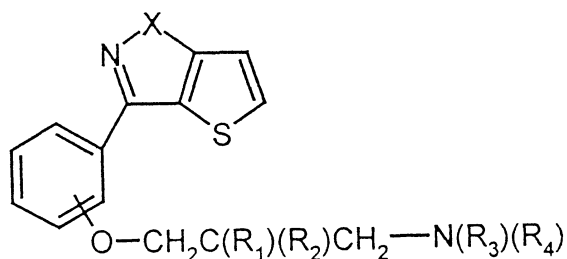
(1) R_4 為 H ，且 R_3 為 $(CH_2)_nQ$ ，其中 n 為 1 或 2 時，則 Q 不可為吡啶基或苯基；或

(2) R_3 及 R_4 形成經 $(CH_2)_mZ$ 取代之哌嗪基，當 m 為 1 時，則 Z 不可為苯基。

本發明之另一觀點係提供製藥學組成物，其包含有效拮抗 D_4 受體刺激之量之式 I 化合物，及製藥學上可接受性載體，

本發明之尚另一觀點係提供使用式 I 化合物作為 D_4 受體拮抗劑以供治療因 D_4 受體之抑制作用所促成之醫學病況之用途，這些病況包含（例如）注意力缺乏性過動症，強迫症，精神病，物質濫用，物質成癮，帕金森氏症，帕金森狀態，遲發性運動困難，杜萊德症候群，行為病症，及對向性反抗病症。

本發明之更進一步觀點係提供式 I 化合物中間體及其製法：



式 I I

其製藥學上可接受性鹽或立體異構體，

其中

五、發明說明(17)

吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2-甲二氧基苯基，或苯基，且

Z，CH(OH)苯基或O-苯基乃任經一或二個各自由鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，羥基，三氟甲基，S(O)₂NH₂，或氰基中所擇定之取代基所取代，且m為0或1；

發明之詳細說明

本文中所用之名稱具有下列之定義：

a) “製藥學上可接受性鹽”意指可與所欲使用之病患之治療相容之酸加成鹽或鹼性加成鹽。

“製藥學上可接受性酸加成鹽”為式I或任何其中間體所代表之鹼化合物之無毒性有機或無機酸加成鹽。可形成適當鹽之無機酸實例包括氫氯酸，氫溴酸，硫酸及磷酸及酸金屬鹽諸如正磷酸一氫鈉及硫酸氫鉀，可形成適當鹽之有機酸實例包括一，二及三元羧酸。此酸之實例為乙酸，乙醇酸，乳酸，丙酮酸，丙二酸，琥珀酸，戊二酸，富馬酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，抗壞血酸，馬來酸，羥基馬來酸，苯甲酸，羥基苯甲酸，苯乙酸，肉桂酸，水楊酸，2-苯氧基苯甲酸，對位-甲苯磺酸，及磺酸類諸如甲磺酸，萘磺酸，及2-羥基乙磺酸等一元或二元酸鹽可予形成，此些鹽可以水合，溶劑化或實質無水之形式存在，通常，這些化合物之酸加成鹽更易溶於水及各種不同之親水性有機溶劑中，此外，與其游離鹼形式相比之下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

，酸加成鹽通常證實具有較高之熔點。

“製藥學上可接受性鹽性加成鹽”乃意指式(I)化合物或任何其中間體之無毒性有機或無機鹼性加成鹽。實例為鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物諸如氫氧化鈉，鉀，鈣，鎂或鋇等；氨，及脂族，脂環族，或芳族有機胺諸如甲胺，三甲胺及皮考啉等。適當鹽之選擇標準則由熟知技藝者已知。

b) “立體異構體”係指個別分子僅有在其原子之空間定位不同之所有異構體之一般稱謂，其包括鏡像異構體(對映體)，幾何(順式/反式)異構體，及具有大於一個之手性中心且彼此不為鏡像之化合物之異構體(非對映異構體)。

c) 本文所用之“烷基”乃意指適於公式所用並由烷基中之碳量所特定之分支或直鏈烷基(單價)或烷撐(二價)烴基團，例如C₁₋₆烷基意指一，二，三，四，五或六個碳之分支或直鏈烷基或烷撐，此乃看情況而定，或為其任何範圍例如，但不限定於C₁₋₂，C₁₋₃，C₁₋₄，C₁₋₅，C₂₋₃，C₂₋₄，C₂₋₅，C₂₋₆，C₃₋₄，C₃₋₅，C₃₋₆，C₄₋₅，C₄₋₆，C₅₋₆等。

d) “病患”乃意指溫血動物，諸如鼠，鼯鼠，狗，貓，天竺鼠，及靈長類諸如人類。

e) “治療”乃意指減輕症狀，以暫時或永久為根據地消除症狀之起因，或避免或減緩所列舉之病症或病況之症狀之出現。

(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)

f) “有效醫療量”乃意指有效以治療所列病症或病況之化合物之量。

g) “製藥學上可接受性載體”為可與有效成分混合以令製藥學組成物，亦即可供投服予病患之劑型之形成之無毒性溶劑，分散劑，賦形劑，輻劑或其它物料。此載體之一實例為常用以供非經腸部投服之製藥學上可接受性油。

h) “精神病”乃意指病患遭受到以人格之精神錯亂及喪失與現實接觸，同時伴隨妄想，幻覺式錯覺為特徵之器質及／或情緒起源之主要精神病症，精神病之代表性實例包括精神分裂症，精神分裂形病症，分裂情感型病症，妄想症，短暫性精神病症，共有性精神病症，非另特定之精神病症及物質誘導性精神病症參見 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., American Psychiatric Association，其乃併入本文中以供參考。

i) “注意力缺乏／過動症”或“A D H D”意指這些病況在可比較之發展程度下，病患所顯現之不注意力及／或過動衝動之持久型式比個體所一般觀察到者更為頻繁及嚴重，其包括A D H D結合型，A D H D顯著不注意型，及A D H D顯著過動－衝動型。

j) “行為病症”乃意指此病症之病患乃顯現重覆且持久之行為型式，此行為侵犯他人之基本權利或違背成年人之社會基準或規則，這些行為隸屬於四種主要之組群：對其它人或動物導致或脅迫身體傷害之攻擊性行為，導致

(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)

財產損失或破壞之非攻擊性行為，狡滑或竊盜，及嚴重之違反規則。

k) “對向性反抗病症”意指此病症之病患顯現行為病症中所觀察到之一些行為型式（例如對權威人物不服從及反對），然而不包括較嚴重形式之持久行為型式，亦即侵犯他人之基本權利或違背適齡者之社會基準或規則。

l) “強迫症”或“OCD”意指此病況之病患顯現反覆之強迫觀念或強迫行為，其嚴重到足以耗時（亦即一天耗費一小時以上）或導致顯著痛苦或明顯傷害，強迫觀念為會感受為強制性且不適當且會導致顯著焦慮或痛苦之持久性概念，想法，衝動，或映像，強迫行為為重覆行為（例如洗手，整理，檢查）或精神行動（例如禱告，計數，重覆默默講話），其目的係避免或降低焦慮及痛苦，而非提供愉悅或滿足。

m) “物質成癮”意指此病況之病患顯現物質使用之適應不良型式，導致臨床顯著之傷害或痛苦。此乃重覆性自我投服之型式，其通常導致耐藥性，脫癮性，及強迫性服藥。

n) “物質濫用”乃意指此病況之病患顯現物質使用之適應不良型式，其係因與物質之重覆使用有關之反覆及顯著不利之結果而顯現。其可能重覆不能滿足主要角色之約束，重覆使用在身體上危險性，多重法律問題，及反覆社會及人與人之間問題之狀況下，不似物質成癮之標準，物質濫用之標準不包括耐藥性，脫癮性，或強迫使用之型

(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)

式，取而代之僅包括重覆使用之有害結果。

o) “帕金森氏症”意指以震顫，僵硬，運動徐緩，及姿勢不穩定為特徵之緩慢進行性神經學病況。其它表現包括抑鬱及痴呆。

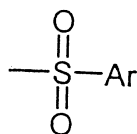
p) “帕金森狀態”意指此病況之病患顯現帕金森現象或症狀（亦即震顫，肌肉僵硬，或運動不能），其發展係與精神抑制藥物之使用有關。

q) “精神抑制藥－誘導性遲發性運動困難”意指以舌頭，顎，軀幹，或四肢之不自覺運動為特徵之病症，其發展係與精神抑制藥物之使用有關，此不自覺運動可為舞蹈病狀，痙病狀或有節律性。

r) “杜萊德症候群”意指顯現運動及聲音抽搐之病況，（抽搐為一種突然，快速，反覆，非節律性，印板之運動或發聲），此障礙導致在社會，職業，或其它重要執行官能之區域產生顯著之痛苦或明顯之傷害。此病之發作在十八歲以前，且其障礙並非由於物質之生理學效應或一般醫學病況。

s) 除非另有指定，“鹵基”或“鹵素”意指 C l，B r，F 及 I。

t) “芳基磺醯”意指下列之基團；



其中 A r 為任經一或更多由鹵素，硝基，或 C₁₋₆ 烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

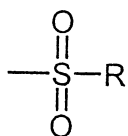
訂

線

五、發明說明 (2)

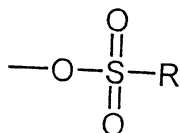
基中所擇定之取代基取代之苯基。“Brosyl”意指其中 A r 為對位－溴基苯之基團，“Nosyl”意指其中 A r 為對位－硝基苯之基團，“Tosyl”意指其中 A r 為對位－甲苯之基團。

“烷基磺醯”意指下列之基團；



其中 R 為 C₁－C₆ 烷基，“Mesyl”意指其中 R 為 C₂H₅ 之基團。

u) “磺酸酯”意指下列之基團；



其中 R 為 C₁－C₆ 烷基或任經一或更多由鹵素，硝基，或 C₁－C₆ 烷基中所擇定之取代基取代之苯基，“磺酸酯”之實例為溴苯磺酸酯，硝苯磺酸酯，甲苯磺酸酯及甲磺酸酯。

v) “相似之合成”為用以說明數十至數百萬化合物於溶液中或於固相上之同時合成法之名稱，將此方法與系列技術區分之主特徵為其不使用混合物。

本文中用以說明特定化學部分之名稱係以下頁所示之相關化學圖予以定義：

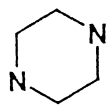
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

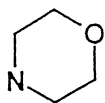
訂

線

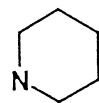
五、發明說明(23)



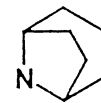
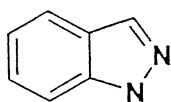
哌嗪基



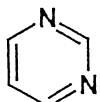
嗎啉基



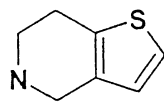
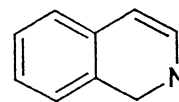
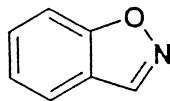
哌啶基

8-氮雜二環
(3.2.1)辛基

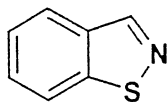
吡唑基



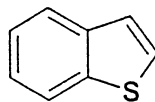
嘧啶基

4,5,6,7-四氫噻吩-
並(3,2,c)吡啶基1,2-二氫異
喹啉基

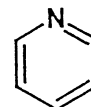
苯並異呔唑基



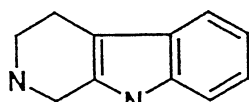
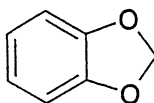
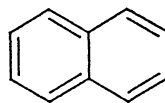
苯並異噻唑基



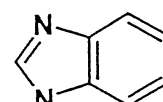
苯並噻吩基



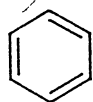
吡啶基

1,2,3,4-四氫-1H-
β-咔啉基1,2-甲二氧
基苯基

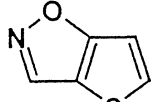
萘基



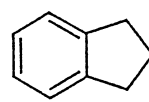
苯並咪唑基



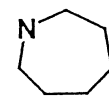
苯基



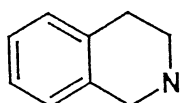
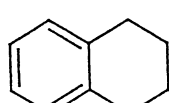
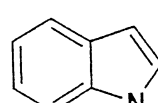
噻吩並(2,3-d)異呔唑基



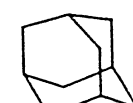
茛滿基



氮雜莖基

1,2,3,4-四氫
異喹啉基1,2,3,4-四氫
萘基

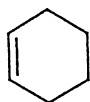
吲哚基



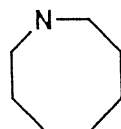
金剛烷基



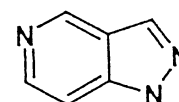
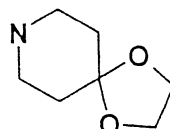
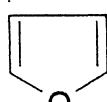
吡咯啶基



環己烯基



偶氮肯基

1H-吡唑並(4,3-c)
吡啶基1,4-二氧雜-8-氮雜-螺
(4,5)癸基

呋喃基

(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)

本發明之特定具體實施例為表 1 中所示之彼些式 I 化合物。

本發明之理想具體實施例為其中 R_3 為 $(CH_2)_n Q$ ， $CH_2CH(OH)Q$ ， $CH(CH_3)Q$ ，茚滿基，金剛烷基，或 1, 2, 3, 4-四氫萘基，其中 Q 為噻吩基，吡啶基，苯基，呋喃基，萘基，環己基，或苯並咪唑基；或者 R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成哌啶基，哌嗪基，1, 2, 3, 4-四氫異喹啉基，1, 2, 3, 4-四氫- β -呋喃基，4, 5, 6, 7-四氫噻吩並 [3, 2-c] 吡啶基，及 8-氮雜-二環 [3.2.1] 辛烷之式 I 化合物。

本發明更理想之具體實施例為其中 R_1 為 OH ； R_2 為 H ； R_3 為 $(CH_2)_n Q$ ，其中 n 為 1 或 Q 為噻吩基或吡啶基；或者 R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成哌啶基之式 I 化合物。

本發明最理想之具體實施例為能顯現增強 D_4 效力之表 1 中所示之彼些式 I 化合物。

式 I 及 II 化合物之酸加成鹽最適於由製藥學上可接受性酸中形成者，且包括（例如）以無機酸例如氫氯酸，硫酸或磷酸等，及以有機酸例如琥珀酸，馬來酸，乙酸或富馬酸等形成者，其它非製藥學上可接受性鹽例如單酸鹽，可用以（例如）供實驗室用途中或式 I 化合物之離析，或供接續轉換成製藥學上可接受性酸加成鹽。亦包括於本發明範圍中者為本發明之溶劑化物及水合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

將既定化合物鹽轉換成期望化合物鹽之作用係藉應用標準之技術而達成，其係將既定鹽之水性溶液以鹼例如碳酸鈉或氫氧化鉀之溶液處理以釋出游離鹼，而後萃取至適當溶劑諸如乙醚中，繼而將游離鹼由水性部分中分離出，乾燥，再以必要之酸處理，即得期望之鹽。

本發明化合物可藉類似於技藝中已知之方法製得，反應圖 I，I I 及 I I I 說明式 I 化合物合成法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

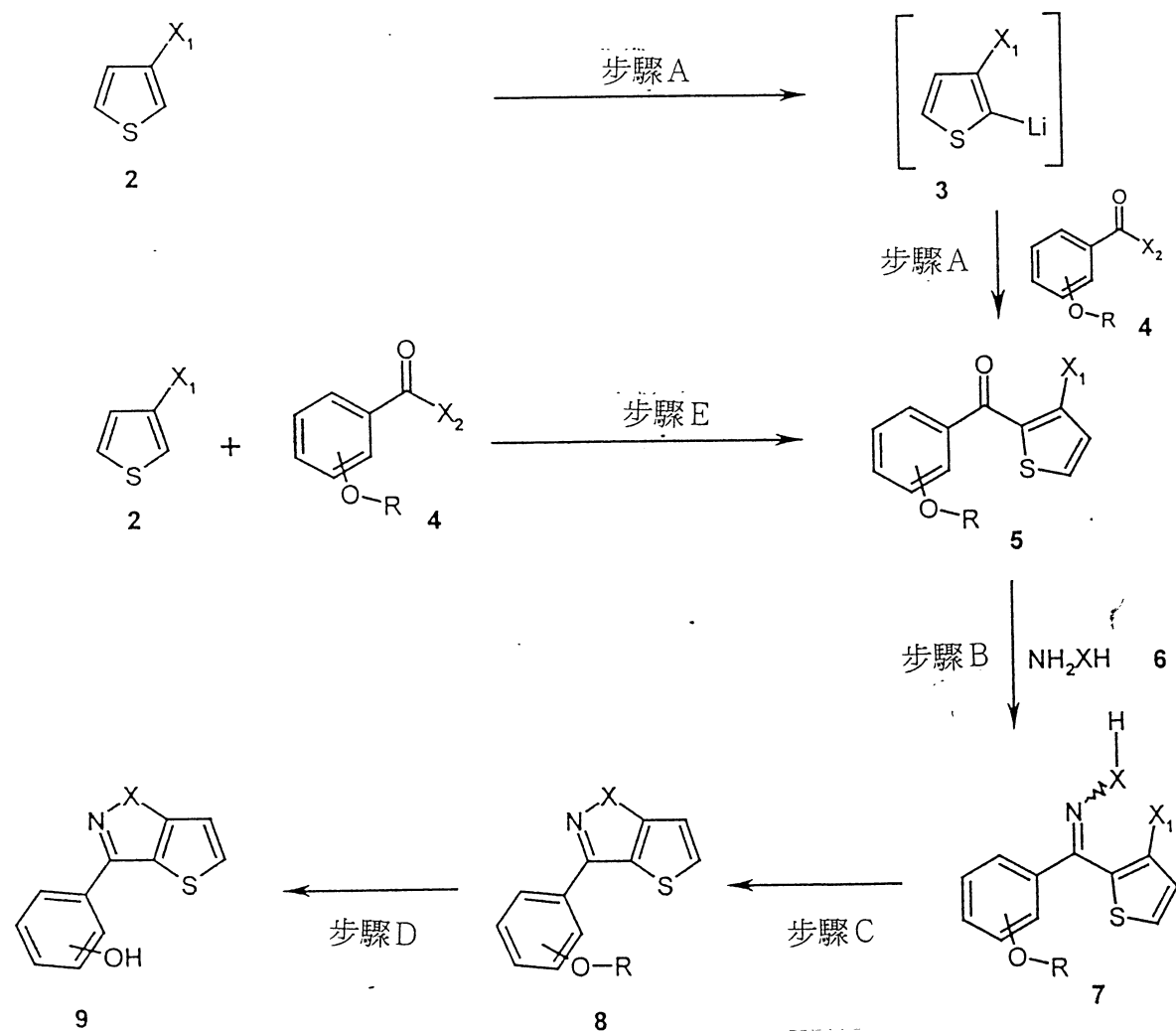
裝

訂

泉

五、發明說明 (26)

反應圖 I

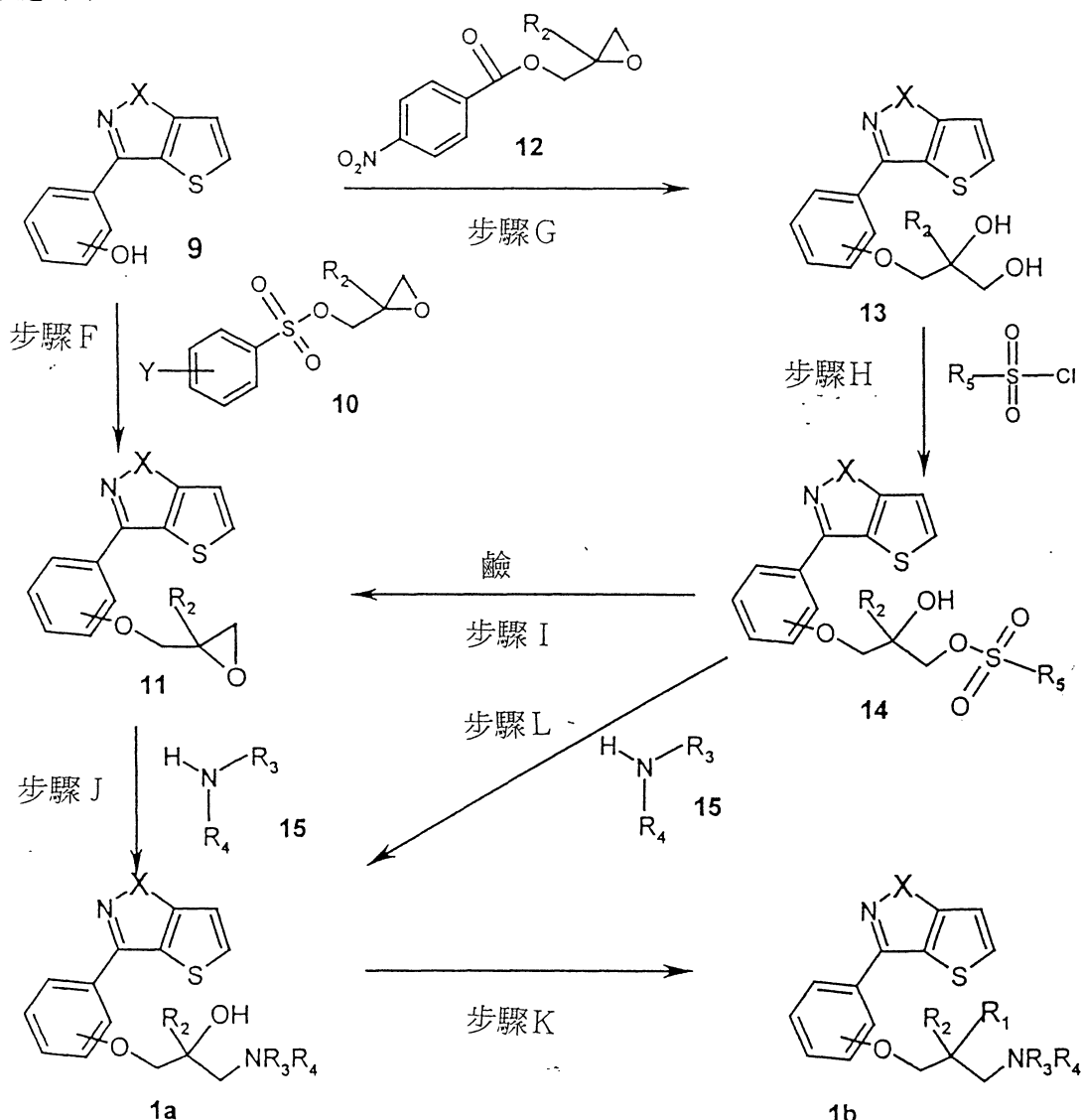


X_1 = 鹵基，最好為 Br； X_2 = Br，Cl 或 I，最好為 Cl；

X = O，N(CH₃)； R = C₁ - C₆ 烷基；

五、發明說明 (27)

反應圖 I I



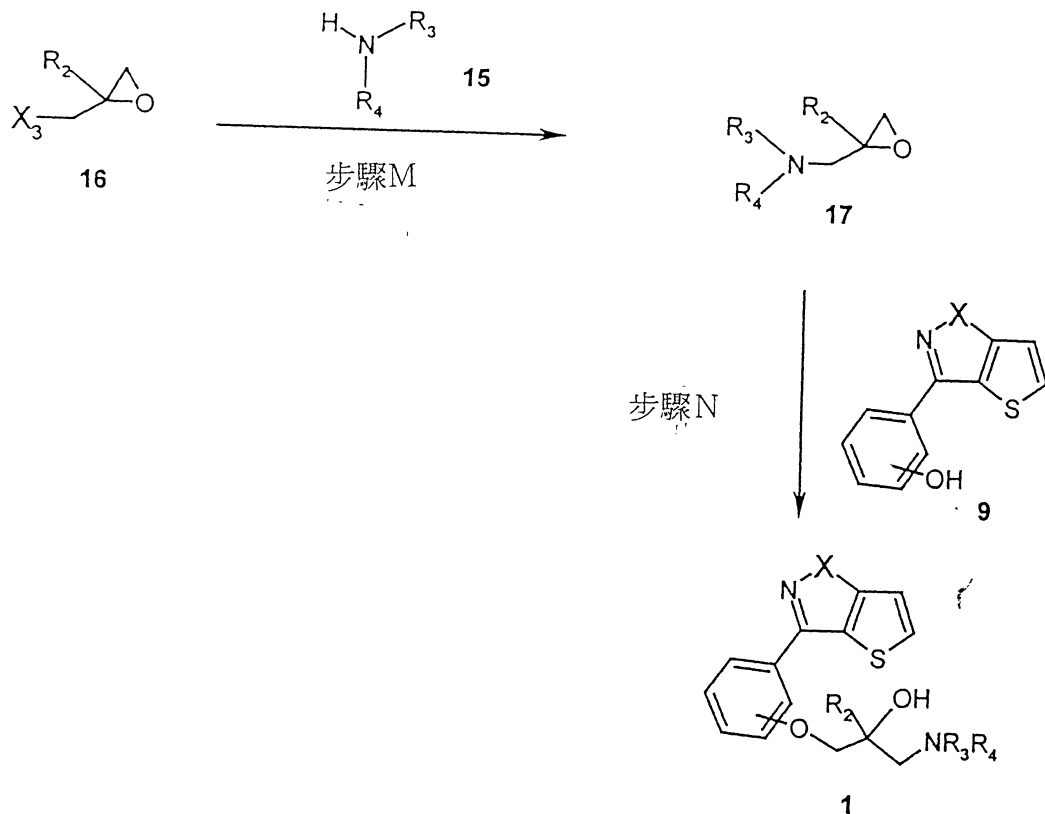
X = O, N (CH₃) ; Y = 4 - CH₃, 3 - NO₂ ; R₁ = C₁₋₆ 烷氧基 ; R₂ = H 或 C₁₋₆ 烷基 ; R₃ = (CH₂)_n Q, CH₂CH(OH)Q, CH(CH₃)Q, 1, 2, 3, 4 - 四氫萘基, 茚滿基, 或金剛烷基 ; Q 為噻吩基, 苯基, 呋喃基, 萘基, 吡啶基, 吡咯基, 吡唑基, 環己基, 1, 2 - 甲二氧基苯基, 環己烯基, 苯並咪唑基, 1H - 吡唑並 [4, 3 - c] 吡啶基 ; 且 Q 乃任經一或二個各自由鹵基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 羥基

五、發明說明 (28)

， $S(O)_2NH_2$ ，三氟甲基，或氰基中所擇定之取代基所取代且 n 為 1 或 2； $R_4 = H$ 或 C_{1-6} 烷基；或者 R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 1，4-二氧雜-8-偶氮螺〔4，5〕癸基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基，吡咯啶基，偶氮肯基，1，2，3，4-四氫異喹啉基，1，2，3，4-四氫- β -吡啶基，4，5，6，7-四氫噻吩基〔3，2-c〕吡啶基，或 8-氮雜二環〔3.2.1〕辛烷，每一者可經鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， $C(O)$ 苯基， OH ， CN ， O -苯基或 $(CH_2)_mZ$ 所單或各自雙取代； Z 為苯並異噁唑基，呋唑基，苯並異噻唑基，苯並噻吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2-甲二氧基苯基，或苯基； $R_5 = CH_3$ ， CF_3 ， F ，對位-溴基苯，對位-硝基苯，或對位-甲基苯；且 Z ， $CH(OH)$ 苯基或 O -苯基乃任經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，三氟甲基， $S(O)_2NH_2$ ，或氰基中所擇定之取代基所取代，且 m 為 0 或 1。

五、發明說明 (29)

反應圖 I I I



$X = O, N(CH_3)$; $X_3 =$ 鹵基, 對位-甲苯磺醯氧基, 3-硝基苯磺醯氧基; $R_2 = H$ 或 C_{1-6} 烷基; $R_3 = (CH_2)_n Q, CH_2CH(OH)Q, CH(CH_3)Q, 1, 2, 3, 4$ -四氫萘基, 茚滿基, 或金剛烷基; Q 為噻吩基, 苯基, 呋喃基, 萘基, 吡啶基, 吡咯基, 吡啶基, 環己基, 1, 2-甲二氧基苯基, 環己烯基, 苯並咪唑基, 1H-吡啶並[4, 3-c]吡啶基; 且 Q 乃任經一或二個各自由鹵基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羥基, $S(O)_2NH_2$, 三氟甲基, 或氰基中所擇定之取代基所取代且 n 為 1 或 2; $R_4 = H$ 或 C_{1-6} 烷基; 或者 R_3 及 R_4 , 與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 1, 4-二氧雜-8-偶氮螺[4, 5]癸基,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綑

五、發明說明 (30)

哌嗪基，嗎啉基，哌啶基，吡咯啶基，偶氮肯基，1，2，3，4－四氫異喹啉基，1，2，3，4－四氫－β－呋啉基，4，5，6，7－四氫噻吩基〔3，2－c〕吡啶基，或8－氮雜二環〔3．2．1〕辛烷，每一者可經鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，C(O)苯基，OH，CN，O－苯基或(CH₂)_mZ所單或各自雙取代；Z為苯並異噁唑基，吲唑基，苯並異噻唑基，苯並噻吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2－甲二氧基苯基，或苯基；且Z，CH(OH)苯基或O－苯基乃任經一或二個各自由鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，羥基，三氟甲基，S(O)₂NH₂，或氰基中所擇定之取代基所取代，且m為0或1。

反應圖 I，步驟 A 中，二芳基酮 (5) 係藉令適當之經烷氧基取代之苯醯鹵 (4) 與 3－鹵基噻吩 (3) 使用熟知技藝者詳知之技術及步驟起反應而製得。

例如，可令苯基鋰之環己烷－乙醚溶液與結構 2 之鹵基噻吩諸如 3－溴基噻吩，於 5℃ 下起反應以形成鋰化之中間體 (3)，而後將鋰化之中間體於約 3 小時期間逐滴加至於約－70℃ 之結構 (4) 之經烷氧基取代之苯醯鹵諸如 3－甲氧基苯醯氯及適當質子惰性無水溶劑諸如四氫呋喃之溶液中。所得之結構 (5) 之酮可藉熟知技藝者詳知之萃取法由反應混合物中復收。結構 (5) 之酮之純化作用則可藉以適當溶劑諸如己烷，或溶劑混合液諸如乙醚及己烷之混合液洗提進行氯化鋁柱色層分離而成，更進一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

步純化則可藉真空蒸餾法及／或再結晶法進行。

步驟 E，適當之經取代二芳基酮 (5) 亦可藉將溶於適當溶劑諸如二氯甲烷中之 3 - 鹵基噻吩 (2) 諸如 3 - 溴基噻吩溶液以於約 5 °C 下之溶於適當溶劑諸如二氯甲烷中之四氯化鈦溶液處理而製得，再將溶於適當溶劑諸如二氯甲烷中之適當經取代之烷氧基苯醯鹵 (4) 諸如 4 - 甲氧基苯醯氯溶液以保持溫度於約 5 °C 或低於 5 °C 之速率加入，繼而以水性酸諸如氫氯酸令反應中止，而二芳基酮 (5) 可藉萃取法復收及藉技藝中詳知之方法純化。

步驟 B 中，二芳基酮 (5) 中之肟衍生物 (7) (X = O) 係藉令二芳基酮 (5) 與氫氯酸羥胺 (6) (X 為 O) 起反應而製得。

例如，可令二芳基酮 (5) 諸如 (3 - 溴基噻吩 - 2 - 基) - (3 - 甲氧基苯基) 甲酮與氫氯酸羥胺於適當質子惰性溶劑諸如吡啶中起反應，反應物通常於室溫下共同攪拌一段時間，通常過夜，繼而於約 100 °C 至約 105 °C 之溫度下加熱約 4 小時，所得之結構 (7) 之肟可藉技藝中已知之萃取法由反應混合物中復收。結構 (7) 之粗製肟可繼而藉再結晶法予以純化。

步驟 C 中，乃將結構 (7) 之肟 (X = O) 以適當試劑予以環化，即得結構 (8) 之相關噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (X = O) 。

例如，結構 (7) 肟諸如 (3 - 溴基噻吩 - 2 - 基) - (3 - 甲氧基苯基) 甲酮肟可以適當之鹼諸如氫氧化鉀

(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)

，於質子性溶劑諸如 2 - 甲氧基乙醇中處理，反應物通常於約 105 °C 至約 110 °C 之溫度下，於氮氣層下共同攪拌及加熱約一小時之時間，而後可將混合物以適當之催化劑諸如氯化銅處理，繼而將反應加熱約四小時，再以氫氯酸令反應中止，過濾，所得之結構 (8) 之噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑可藉技藝中已知之萃取法由反應混合物中復收，結構 (8) 之粗製噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑可繼而藉色層分離法予以純化。

步驟 B 及 C 中，噻吩並 [3 , 2 - c] 吡唑 (8) ($X = N - CH_3$) 可藉令二芳基酮 (5) 及甲胛 (6) (X 為 N) 起反應而製得。

例如，將二芳基酮 (5) 諸如 (3 - 溴基噻吩 - 2 - 基) - (3 - 甲氧基苯基) 甲酮，甲胛及適當溶劑諸如乙二醇之混合液於約 120 °C 至約 130 °C 之溫度下加熱約 2 . 5 小時，再以水令反應中止，所得結構 (8) 之噻吩並 [3 , 2 - c] 吡唑 ($X = N - CH_3$) 可藉萃取法予以復收及藉技藝中詳知之方法予以純化。

步驟 D 中，乃將結構 (8) 之噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑化合物 ($X = O$) 以適當試劑予以脫烷基化，即得相關之酚 (9) ($X = O$) 。

例如，可將結構 (8) 之噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑諸如 3 - (4 - 甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑以適當試劑諸如氯化鋁或三溴化硼，於適當溶劑諸如 1 , 2 - 二氯乙烷或三氯甲烷中處理以將烷氧基部分予以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

製解，反應物通常於約 70 °C 下共同攪拌及加熱約 1 . 5 小時之時間，所得結構 (9) 之噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑可藉技藝中已知之過濾及萃取法由反應混合物中復收，粗製之結構 (9) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (X = O) 可繼而藉色層分離法予以純化。

步驟 D 中，乃將結構 (8) 之噻吩並 [3 , 2 - c) 吡唑 (X = N - CH₃) 以適當試劑予以 O - 脫烷基化，即得相關之酚 (9) (X = N - CH₃) 。

例如，將結構 (8) 之噻吩並 [3 , 2 - c) 吡唑諸如 3 - (3 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c) 吡唑及適當溶劑諸如二氯甲烷之溶液於氮下以三溴化硼之二氯甲烷溶液逐滴處理，再於室溫下攪拌約 2 . 5 小時，而後以水令反應中止，所得結構 (9) 之噻吩並 [3 , 2 - c) 吡唑 (X = N - CH₃) 可藉技藝中已知之萃取法由反應混合物中復收。粗製之結構 (9) 噻吩並 [3 , 2 - c) 吡唑可繼而藉色層分離法予以純化。

反應圖 I I，步驟 F 中，噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 環氧化物 (11) (X = O) 係藉將適當之經取代噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (9) 與適當之縮水甘油磺醯酯 (10) 縮合而製得。

例如，將溶於適當質子惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中之噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (9) 諸如 3 - (4 - 羥苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑之溶液以適當之鹼諸如氫化鈉處理，再將所得陰離子以縮水甘油磺醯酯 (10)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(34)

) 諸如甲苯磺酸(2R) - (-) 縮水甘油酯之溶液於室溫下處理。所得之噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 環氧化物(11)可藉技藝中已知之水性中止反應及萃取法由反應混合物中復收。粗製之噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 環氧化物(11)可繼而藉色層分離法予以純化。

步驟F中, 噻吩並〔3, 2 - c〕吡唑 - 環氧化物(11)(X = N - CH₃)係藉將噻吩並〔3, 2 - c〕吡唑(9)與適當之縮水甘油磺醯酯(10)縮合而製得。

例如, 將溶於適當質子惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中之噻吩並〔3, 2 - c〕吡唑(9)諸如3 - (1 - 甲基 - 1H - 噻吩並〔2, 3 - 〕吡唑 - 3 - 基) 酚之溶液以適當鹼諸如氫化鈉處理, 再將所得陰離子以縮水甘油磺醯酯(10)諸如甲苯磺酸(2R) - (-) 縮水甘油酯之溶液於室溫下處理, 所得噻吩並〔3, 2 - c〕吡唑 - 環氧化物(11)可藉技藝中已知之水性中止反應法及萃取法由反應混合物中復收, 粗製之噻吩並〔3, 2 - c〕吡唑 - 環氧化物(11)可繼而藉色層分離法予以純化。

另外, 步驟G, H, 及I中, 結構(11)之噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 環氧化物(X = O)可藉將噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑(9)與縮水甘油苯醯酯(12)縮合, 將中間體噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 二醇(13)轉換成單磺醯酯(14), 再將單磺醯酯(14)予以鹼誘導性閉環成環氧化物(11)而製得。

例如, 步驟G, 係將溶於適當質子惰性溶劑諸如二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

基甲醯胺中之噻吩並〔2，3-d〕異噁唑（9）諸如3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-酚之溶液以適當鹼諸如特丁醇鉀於約室溫下處理，再將所得陰離子以縮水甘油苯醯酯（12）諸如4-硝基苯甲酸（2S）-（+）-2-甲基縮水甘油酯之溶液於室溫下處理，而後加溫至約50℃約二小時，所得噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-二醇（13）可藉技藝中已知之水性中止反應法及萃取法由反應混合物中復收，粗製之噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-二醇（13）可繼而藉色層分離法予以純化。步驟H，係將溶於適當溶劑諸如二氯甲烷中之噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-二醇（13）諸如（R）-2-甲基-3-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）丙-1，2-二醇以磺醯氯諸如對位-甲苯磺醯氯及適當之鹼諸如吡啶於室溫下處理，繼而於室溫下攪拌約48小時，所得噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-磺醯酯（14）可藉以溶劑諸如二氯甲烷稀釋，藉技藝中已知之水性中止反應法及萃取法由反應混合物中復收。粗製之噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-磺醯酯（14）（X=O）可繼而藉色層分離法予以純化，步驟I中，係將溶於適當質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中之噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-磺醯酯（14）諸如甲苯-4-磺酸（S）-2-羥基-2-甲基-3-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）-丙酯之溶液以鹼諸如特丁醇鉀於約0℃之溫度下處理，於約0℃下攪拌約1小時後，使用技

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明 (36)

藝中已知之萃取法令反應中止。粗製之結構 (1 1) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 環氧化物 (X = O) 可繼而藉技藝中詳知之再結晶法及色層分離法予以純化。

步驟 J 中，結構 1 a 之 1 - 胺基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) - 丙 - 2 - 醇化合物係藉將結構 (1 1) 之噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 環氧化物以適當之一級或二級胺 (1 5) 處理而製得。

例如，將溶於適當溶劑諸如乙醇中之噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 環氧化物 (1 1) 諸如 (R) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑以適當之胺 (1 5) 諸如 N - 苄基 - N - 甲胺於惰性氣層下諸如氮或氬下處理，將混合物於約 60 °C 下攪拌約 0 . 5 小時及於約 80 °C 下攪拌約 0 . 5 小時後，可將反應混合物濃縮，粗製之 1 - 胺基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇 (1 a) 可繼而藉色層分離法予以純化，所得結構 (1 a) 之 1 - 胺基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇亦可藉技藝中已知之水性中止反應法及萃取法由反應混合物中復收。某些狀況下，所得結構 (1 a) 之 1 - 胺基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇乃直接由反應混合物中結晶出或於水性中止反應後結晶出，且可藉過濾法離析及藉技藝中詳知之法純化。

步驟 J 中，結構 (1 a) 之 1 - 胺基 - 3 - [3 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

五、發明說明(37)

1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並〔3, 2 - c〕吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基〕丙 - 2 - 醇 (X = N - CH₃) 可藉將結構 (1 1) 之噻吩並〔3, 2 - c〕吡啶 - 環氧化物以適當一級或二級胺 (1 5) 處理而製得。

例如，將溶於適當溶劑諸如乙醇中之胺 (1 5) 諸如 1, 2, 3, 4 四氫異喹啉之溶液以結構 (1 1) 之噻吩並〔3, 2 - c〕吡啶 - 環氧化物與適當溶劑諸如乙醇處理，再將混合物攪動，而後於惰性氣層諸如氬下加熱至約混合物之迴流溫度一段適當時間，通常過夜，繼而將混合物濃縮，再將結構 (1 a) 之 1 - 胺基 - 3 - 〔3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並〔3, 2 - c〕吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基〕丙 - 2 - 醇 (X = N - CH₃) 藉技藝中詳知之色層分離法由餘留物中復收。

步驟 K 中，2 - 烷氧基 - 3 - 〔3 - (噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基〕丙胺化合物 (1 6) (X = O) 係藉將 1 - 胺基 - 3 - 〔3 - (噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基〕丙 - 2 - 醇化合物 (1 a) 以適當之鹼及適當之烷基化劑處理而製得。

例如，將溶於適當質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中之結構 (1 a) 1 - 胺基 - 3 - 〔3 - (噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基〕 - 丙 - 2 - 醇諸如 (2 R) - 1 - 苄胺基 - 3 - 〔3 - (噻吩並〔2, 3 - d〕異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基〕 - 丙 - 2 - 醇之溶液以約一當量之適當鹼諸如雙(三甲基甲矽烷基)胺化鉀於約 - 20 °C 下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(38)

，於氮氣層下處理於約 -20°C 下攪拌約一小時後，將混合物以約一當量之適當烷基化劑諸如硫酸二甲酯處理，再令其於約2小時期間加溫至室溫，所得之(2R)-苄基-[2-甲氧基-3-(3-(噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基)-苯氧基)丙基]胺(1b)($X = \text{O}$ ， $R_1 = \text{OCH}_3$ ， $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$)可藉技藝中已知之水性中止反應法及萃取法由反應混合物中復收，而後藉色層分離法予以純化，藉於類似狀況下使用約二當量適當鹼諸如雙(三甲基甲矽烷基)胺化鉀及約二當量適當烷基化劑諸如硫酸二甲酯，則可得結構(1b)之相關(2R)-苄基-[2-甲氧基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基)-苯氧基)丙基]甲胺($X = \text{O}$ ， $R_1 = \text{OCH}_3$ ， $R_3 = \text{CH}_3$ ， $R_2 = R_4 = \text{H}$)。

反應圖II，步驟L中，1-胺基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基)-丙-2-醇化合物(1a)($X = \text{O}$)係藉將1-羥基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基)-丙-2-醇(14)之一級醇基團之單磺醯酯以適當之一級或二級胺(15)處理而製得。

例如，將甲苯-4-磺酸(S)-2-羥基-2-甲基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基)-苯氧基)丙酯及適當溶劑諸如四氫呋喃之溶液於約 0°C 下以一級胺(15)諸如苄胺及適當溶劑諸如四氫呋喃之溶液逐滴處理，如有需要可將適當之鹼諸如碳酸鉀作為酸清

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

除劑加入，而後於室溫下攪拌過夜，於真空中濃縮，令餘留物分界於乙酸乙酯（100毫升）與水（100毫升）間。再將有機相濃縮，而後將所得（2R）-（-）-1-苄胺基-2-甲基-3-（3-噁吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）丙-2-醇（1a）（X=O）藉技藝中詳知之色層分離法由餘留物中復收。

反應圖 I I I，步驟M中，結構（17）之環氧乙烷-甲烷胺係藉技藝中詳知之方法製得。

步驟N中，1-胺基-3-（3-噁吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基）-丙-2-醇化合物1（X=O）係藉將環氧乙烷-甲烷胺（17）以適當經取代之噁吩並〔2，3-d〕異噁唑（9）處理而製得。

例如，將溶於適當質子惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中之噁吩並〔2，3-d〕異噁唑（9）諸如3-噁吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-酚之溶液以適當之鹼諸如特丁醇鉀於約室溫下處理，再將所得溶液以結構（17）之環氧乙烷-甲烷胺諸如N-甲基-N-（苯甲基）環氧乙烷-甲烷胺處理，而後於室溫下攪拌約二小時，繼而以水令反應中止，結構（1a）之1-胺基-3-〔3-（噁吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基）苯氧基〕丙-2-醇可藉技藝中已知之萃取法復收。

本化合物之D₄結合輪廓指示彼等作為用以作為供治療各種不同之涉及D₄受體刺激作用之病況，諸如供治療焦慮及精神分裂症之精神抑制藥劑上之用途，因此，其另一

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

表

訂

表

五、發明說明(40)

觀點中，本發明係提供有用以治療 D₄ 相關性醫學病況之製藥學組成物，其中式 I 化合物係以有效以拮抗 D₄ 受體刺激作用之量存在，再加上製藥學上可接受性載體，其另一觀點中，本發明係提供治療需以 D₄ 拮抗劑治療之醫學病況之方法，其包含將有效以拮抗 D₄ 受體刺激作用之量之式 I 化合物，及其製藥學上可接受性載體投服予病患之步驟。

供藥物使用方面，本發明化合物可以標準製藥學組成物形式投服，因此，本發明更進一步之觀點係提供製藥學組成物，其包含製藥學上可接受性載體及有效以拮抗 D₄ 受體刺激作用之量之式 I 化合物或其製藥學上可接受性鹽，溶劑化物，或水合物。

在治療受上述病況所苦之病患方面，式 (I) 化合物可以使化合物在有效醫療量內具生物有效性之任何形式或式樣投服，包括經口，舌下，頰部，皮下，肌內，靜脈內，經皮，鼻內，直腸部，局部等，熟諳製備配方技藝者可依選定以供待治療病況或疾病用之化合物特性，疾病期，病患病況及其它相關狀況而決定適當之形式及式樣。例如，參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990), 其乃併入本文中以供參考。

式 I 化合物可單獨或與製藥學上可接受性載體結合成製藥學組成物之形式投服，其比例及特性係藉所擇定化合物之溶解度及化學性質，所選擇之投服路徑，標準製藥操作及其它相關標準而決定。

本發明化合物可(例如)以片劑，錠劑，膠囊，酏劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(41)

，懸浮劑，溶液，糖漿，威化餅，口香糖等形式經口投服且可含有一或更多下列之輔劑：結合劑諸如微晶纖維素，黃耆膠或凝膠等；賦形劑諸如澱粉或乳糖等，崩解劑諸如藻酸，Primogel，玉米澱粉等；潤滑劑諸如硬脂酸鎂或Sterotex等；助流劑諸如膠態二氧化矽等；及甜化劑諸如蔗糖或糖精等可予加入或增香劑諸如薄荷，水楊酸甲酯或橙香料等。當單位劑型為膠囊時，其除了上述型式之材料外，亦可含有液態載體諸如聚乙二醇或脂肪油，其它單位劑型可含有可改良劑量單位物理形式之其它各種材料例如包衣等。故，片劑或丸劑可包上糖，蟲膠，或其它腸溶劑。糖漿除了本化合物外，亦包含作為甜化劑之蔗糖，及某些防腐劑，染料及著色劑與香料。

本發明之式(I)化合物亦可局部投服，而當如此投服時，適當之載體乃包含溶液，軟膏或凝膠藥基。藥基(例如)可含有一或更多之石蠟油，羊毛脂，聚乙二醇，蜂蠟，礦油，稀釋劑諸如水及醇等，及乳化劑及安定劑。

溶液或懸浮液亦可包括一或更多下列之輔劑：無菌稀釋劑諸如注射用水，飽和水性氯化鈉溶液，固定油，聚乙二醇，甘油，丙二醇或其它合成溶劑等；抗菌劑諸如苧醇或對位羥基苯甲酸甲酯等；抗氧化劑諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉等；螯合劑諸如乙二胺四乙酸等；緩衝劑諸如乙酸鹽，檸檬酸鹽或磷酸鹽等及供調整張力之製劑諸如氯化鈉或右旋糖等，非經腸部製劑可封於安瓶，可丟棄式注射管或多重劑量管瓶中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(42)

能顯現其醫療作用力之式 I 化合物之劑量範圍可依待治療之特定疾病或病況及其嚴重性，病患，配方，病患所受之其它潛在疾病狀態，及可同時投服予病患之其它藥物而變。通常，能顯現醫療效力之式 I 化合物之劑量在約 0.001 毫克／公斤病患體重／天至約 100 毫克／公斤病患體重／天間。

實例

下列實例呈現反應圖 I，II 及 III 中所述之典型合成法，這些實例當然僅供說明非限制本發明之範圍，本文中所用之下列名稱乃具有下列之定義：“g”意指克；“mmol”意指毫莫耳；“mL”意指毫升；“ μ L”意指微升；“ $^{\circ}$ C”意指攝氏度數；“TLC”意指薄層色層分離；“LC/MS”意指液體色層分離質譜術，“APCI”意指大氣壓化學離子化作用；“mp”意指熔點；“ppm”意指百萬分之份；“TMS”意指四甲矽烷；“GC/MS”意指氣體色層分離／質譜術；“Hz”意指赫；“MHz”意指兆赫；“NMR”意指核磁共振；“M/S”意指質譜；“IR”意指紅外線光譜。

下表提出供本文合成法所用之相關原材料之參考資料，當未提及原材料之合成時，則原材料係已知，市售，或可藉慣用方法製得，表中及它處所引用之美國專利乃併入本文中以供參考。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

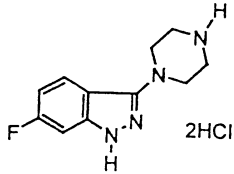
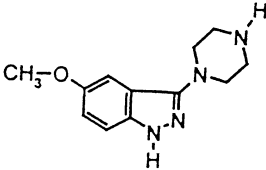
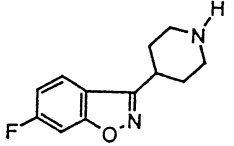
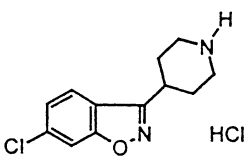
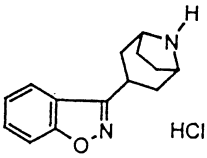
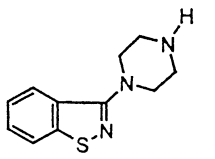
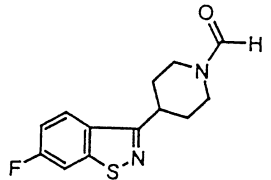
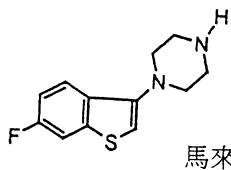
裝

訂

線

五、發明說明(43)

表1：原材料之參考資料

化合物名	結構	參考資料	所用之實例#
4-(6-氟基-1H-吡啶-3-基)哌嗪		美國專利4,954,503, 實例33	11
4-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)哌嗪		美國專利4,954,503, 實例10	12
4-(6-氟基苯並[d]異噁唑-3-基)哌嗪		美國專利4,355,037,, 實例35	13,65,90
4-(6-氯基苯並[d]異噁唑-3-基)哌啶氫氯酸鹽		美國專利4,355,037 實例40	14
3-(1,2-苯並異噁唑-3-基)-8-氮雜二環[4.6.0]辛烷氫氯酸鹽		美國專利5,234,931; 美國專利5,340,936; 美國專利5,334,599; 實例1	15
3-(1-哌嗪基)-1,2-苯並異噻唑		J. Med. Chem., 1986, 29, 359-369;	16
4-(6-氟基-1,2-苯並異噻唑-3-基)-1-哌啶羧醛		Tetrahedron Letters, 1993, 34(41),6525-6528	17
1-(6-氟基苯並[d]噻吩-3-基)哌嗪馬來酸鹽		美國專利5,143,923 實例26	18

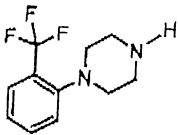
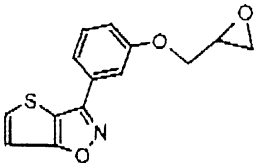
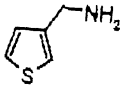
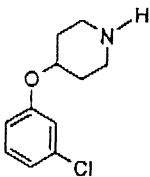
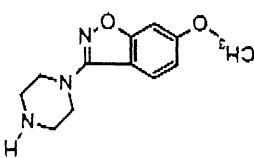
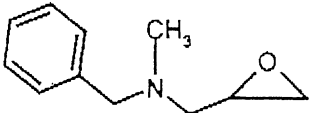
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(44)

1-[2-(三氟甲基)苯基] 哌嗪		J. Med. Chem. 1997, 40, 52 2674-2687	
3-(3-環氧基甲氧基苯基)- 噻吩並[2,3-d]異 噁唑(消旋性)		美國專利 4,728,651 實例 25	56
3-胺甲基噻吩		M. R. Bryce et al., 24,59,83 Synthetic Metals, 1988, 26, 153-168	
4-(3-氯基苯氧基)哌 啶		J. Med. Chem., 1978, 21, 89 309-312	
4-(6-甲氧基-苯並[d] 異噁唑-3-基)哌嗪氫 溴酸鹽		美國專利 5,852,022, 實例 1	92
(±)-N-甲基-N-(苯甲 基)環氧乙烷-甲胺		美國專利 3,336,196	112

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (45)

實例中之高效能液體色層分離 (HPLC) - 大氣壓化學離子化質譜術 (APCI / MS) 分析

產物分析之狀況可輕易由熟知技藝者確認。下列狀況代表典型之分析參數。

當指定時，實例之分析係使用備有大氣壓化學離子化（其後稱為“APCI”）源之 Waters HPLC 系統及 Finnigan TSQ - 700 質譜儀（狀況 1，3，4，5）或 TSQ - 710 質譜儀（狀況 2，6）進行，HPLC 柱或筒係由 YMC Inc., 3233 Burnt Mill Drive, Wilmington, NC 28403, 及 Waters Corporation, 34 Maple Street, Milford, MA 01757 中獲得，分析狀況乃略示於下，所用之特定狀況組套乃於實例說明中提及以供參考。

HPLC - APCI / MS 狀況 1：

A) 95 / 5 / 0.1 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

B) 5 / 95 / 0.85 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

此柱為 YMCbasic (4 毫米 × 50 毫米) 筒，初始 HPLC 狀況為以 1 毫升 / 分之速流動之 100 % (A)，注入 5 微升後，進行線性梯度以使 4 分鐘時之 HPLC 狀況為 100 % (B)，而後保持這些狀況 1.9 分鐘，此時將系統反轉回初始狀況，再均衡 5 分鐘以供下一分析。

HPLC - APCI / MS 狀況 2：

C) 95 / 5 / 0.5 % 水 / 乙腈 / 乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(46)

D) 5 / 9 5 / 0 . 5 % 水 / 乙腈 / 乙酸

此柱為 Y M C O D S - A (4 毫米 × 5 0 毫米) 筒，初始 H P L C 狀況為以 1 毫升 / 分之速流動之 7 0 % (C) 及 3 0 % (D)，注入 5 微升後，進行線性梯度以使 4 分鐘時之 H P L C 狀況為 1 0 0 % (D)，而後保持這些狀況 2 分鐘，此時，將系統反轉回初始狀況並予均衡化以供下一分析。

H P L C - A P C I / M S 狀況 3 :

E) 9 5 / 5 / 0 . 1 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

F) 5 / 9 5 / 0 . 8 5 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

此柱為 Y M C O D S - A Q (4 毫米 × 5 0 毫米) 筒，初始 H P L C 狀況為以 1 毫升 / 分之速流動之 1 0 0 % (E)，注入 5 微升後，進行線性梯度以使 4 分鐘時之 H P L C 狀況為 1 0 0 % (F)，而後保持這些狀況 5 分鐘，此時將系統反轉回初始狀況並予均衡化以供下一分析。

H P L C - A P C I / M S 狀況 4 :

G) 9 5 / 5 / 0 . 1 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

H) 5 / 9 5 / 0 . 8 5 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

此柱為 Y M C O D S - A Q (4 毫米 × 5 0 毫米) 筒，初始 H P L C 狀況為以 1 毫升 / 分之速流動之 1 0 0 % (G)，注入 5 微升後，進行線性梯度以使 4 分鐘時之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(47)

H P L C 狀況為 1 0 0 % (H) ，而後保持這些狀況 2 分鐘，此時將系統反轉回初始狀況並予均衡化以供下一分析。

H P L C - A P C I / M S 狀況 5 :

I) 9 5 / 5 / 0 . 1 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

J) 5 / 9 5 / 0 . 8 5 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

此柱為 Y M C O D S - A Q (4 毫米 × 5 0 毫米) 筒，初始 H P L C 狀況為以 1 毫升 / 分之速流動之 9 5 % (I) 5 % (J) ，注入 5 微升後，進行線性梯度以使 4 分鐘時之 H P L C 狀況為 1 0 0 % (J) ，而後保持這些狀況 2 分鐘，此時將系統反轉回初始狀況並予均衡化以供下一分析。

H P L C - A P C I / M S 狀況 6 :

K) 9 5 / 5 / 0 . 1 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

L) 5 / 9 5 / 0 . 8 5 % 水 / 乙腈 / 三氟乙酸

此柱為 Y M C O D S - A Q (4 毫米 × 5 0 毫米) 筒，初始 H P L C 狀況為以 1 毫升 / 分之速流動之 6 0 % (K) 4 0 % (B) ，注入 5 微升後，進行線性梯度以使 1 分鐘時之 H P L C 狀況為 1 0 0 % (L) ，而後保持這些狀況 4 分鐘，此時將系統反轉回初始狀況並予均衡化以供下一分析。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

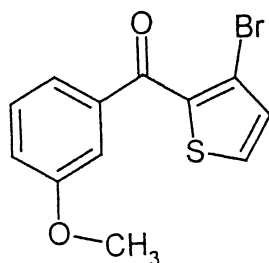
五、發明說明(48)

實例 1

3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基酚 (反應圖 I , 化合物 9) 之製備

步驟 A :

(3 - 溴基噻吩 - 2 - 基) - (3 - 甲氧基苯基) 甲酮 (反應圖 I , 化合物 5) 之製備



將苯基鋰 (210 毫升 , 0 . 44 莫耳 , 2 . 1 M 之環己烷液) 於兩小時期間逐滴加至 3 - 溴基噻吩 (66 克 , 0 . 40 莫耳) 及乙醚 (400 毫升) 之冷 (5 °C) 混合液中以形成鋰化之噻吩中間體 , 將鋰化之噻吩中間體混合物於三小時期間加至四氫呋喃與間位 - 甲氧基 - 苯醯氯之冷 (- 70 °C) 混合液中 , 而後以水冷反應中止並以乙醚萃取 , 繼而將乙醚以 10 % 氫氧化鈉及水清洗 , 乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及蒸發以得油狀物 , 再將油狀物藉以己烷至 50 % 乙醚之己烷液洗提進行柱 (氧化鋁) 色層分離而予以純化。而後將產物於真空中蒸餾並予再結晶 (乙醚 : 己烷) , 即得標題化合物 (89 . 1 克 , 75 % 產率) , 熔點 40 °C 。

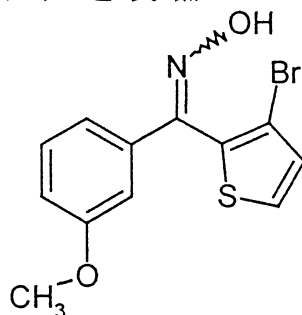
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(49)

步驟 B：

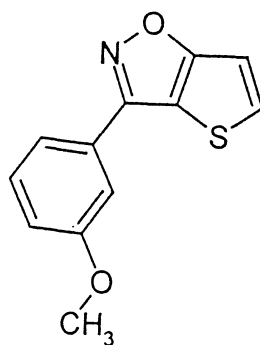
(3-溴基噻吩-2-基)-(3-甲氧基苯基)甲酮肟
(反應圖 I，化合物 7) 之製備



將 (3-溴基噻吩-2-基)-(3-甲氧基苯基)甲酮 (7 克，0.024 莫耳)，氫氯酸脛胺 (3.09 克，0.048 莫耳) 及吡啶 (40 毫升) 於室溫下攪拌過夜，而後將混合物 (100℃ - 105℃) 加熱四小時，TLC (二氯甲烷) 顯示反應已完全，以水令反應混合物之反應中止並以乙醚萃取 (三次)，再將乙醚相以氫氯酸 (3N) 及水清洗，乾燥 (硫酸鎂)，過濾及濃縮以得固化之油狀物，將固狀物由乙醚：己烷中予以再結晶，即得標題化合物 (6.4 克，87% 產率)，熔點 102 - 103℃。

步驟 C：

3-(3-甲氧基苯基)噻吩並[2,3-d]異噁唑 (反應圖 I，化合物 8) 之製備



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

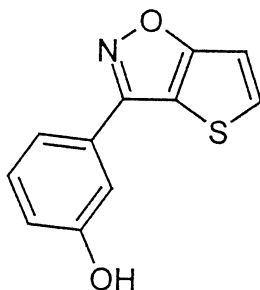
線

五、發明說明(50)

將(3-溴基噻吩-2-基)-(3-甲氧基苯基)甲酮肟(10克, 0.032莫耳), 氫氧化鉀(3.6克, 0.064莫耳)溶於10毫升水中)及2-乙氧基乙醇(100毫升)之混合物於氮下, 於105-110℃下迴流一小時, 加入氯化銅(0.16克, 0.016莫耳)後, 反應混合物變為暗棕色。而後將反應加熱另一小時, 而後將水加入, 並將有機相萃取至乙醚中, 繼而將乙醚相以水清洗, 乾燥(硫酸鎂)過濾及濃縮以得油狀物, 將油狀物藉柱(氧化鋁)色層分離法予以純化, 並以15%乙醚之己烷液洗提以得白色結晶, 再將結晶由乙醚:己烷中予以再結晶, 即得標題化合物(5克, 68%產率), 熔點51-52℃。

步驟D:

3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-酚(反應圖I, 化合物9)之製備



將(3-甲氧基苯基)噻吩並[2,3-d]異噁唑(8克, 0.035莫耳)及氫氯酸吡啶(80克, 0.69莫耳)結合及於氮下, 於140℃下攪拌九小時, TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷)顯示反應已完全, 而後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

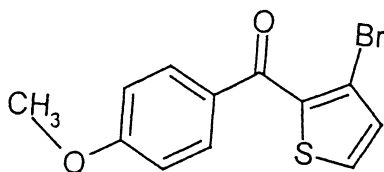
將反應混合物冷卻至室溫，再倒至水中，繼而將有機相萃取至乙酸乙酯：乙醚（50：50）中，再以氫氯酸（3 N）清洗一次，以水清洗三次，乾燥（硫酸鎂）及蒸發以得油狀物，而後將油狀物藉以5%乙酸乙酯之二氯甲烷洗提進行柱（矽石）色層分離而予以純化以得固狀物。再將此固狀物（乙醚：己烷）予以再結晶，即得橙色／黃褐色固狀之標題化合物（3克，40%產率），熔點114-116℃。

實例 2

3 - (4 - 羥苯基) 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑之製備

步驟 E：

(3 - 溴基噻吩 - 2 - 基) - 4 - (甲氧基 - 苯基) - 甲酮 (反應圖 I，化合物 5) 之製備



將已攪拌且已冷卻（0℃）之3-溴基噻吩（20克，0.123莫耳）及二氯甲烷（150毫升）之溶液以保持溫度低於5℃之速率以四氫化鈦之二氯甲烷液（180毫升，1.0 M）處理，而後將4-甲氧基苯醯氯（20.9克，0.123莫耳）及二氯甲烷（75毫升

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

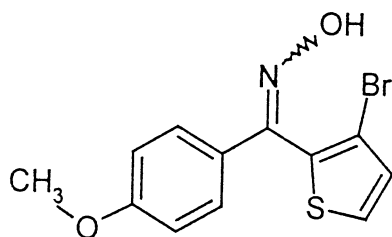
訂

五、發明說明 (52)

) 之溶液以保持溫度低於 5 °C 之速率逐滴加入，再於 0 - 5 °C 下攪拌一小時，繼而藉將冰 (1 0 0 毫升) 及 6 N 氫氨酸以保持內溫於或低於 1 0 °C 之速率加入以令反應中止，而後將另外之水 (1 0 0 毫升) 加入，將有機相分離出，以水清洗，乾燥 (硫酸鈉)，過濾及蒸發成固化之油狀物，將固狀物由乙醚中予以再結晶，即得灰白色結晶狀之標題化合物 (1 9 . 7 克，5 4 %)。

步驟 B

(3 - 溴基噻吩 - 2 - 基) - (4 - 甲氧基苯基) - 甲酮肟 (反應圖 I，化合物 7) 之製備



將 (3 - 溴基噻吩 - 2 - 基) - (4 - 甲氧基苯基) 甲酮 (1 9 . 6 5 克，0 . 0 6 6 莫耳)，氫氨酸脛胺 (6 . 8 9 克，0 . 0 9 9 莫耳)，及吡啶 (3 0 毫升) 之溶液於 8 5 °C 下，於氮下攪拌五小時，再將反應混合物倒至水 (1 2 0 毫升) 及甲苯 (1 8 0 毫升) 之混合液中，而後冷卻至 0 °C，繼而邊冷卻邊將濃氫氨酸 (約 3 0 毫升) 逐滴加入以調整 p H 至 1 - 2，再將混合物過濾，並將固狀物以甲苯及水清洗，而後分相並將酸性水性相以甲苯萃取，繼而將結合之甲苯相以水清洗兩次，乾燥 (硫酸鈉)，過濾及蒸發，將來自甲苯萃取液中之餘留物與先前所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

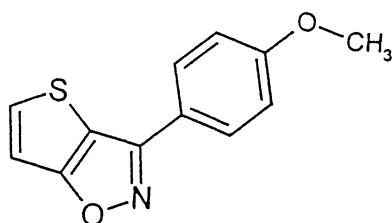
錄

五、發明說明 (53)

得之固態濾塊結合，再將混合物以石油醚碾磨，繼而將混合物過濾及於真空中，於 60 °C 下乾燥，即得白色固狀之標題化合物（19.6 克，95 % 產率）。

步驟 C：

3 - (4 - 甲氧基苯基) 噻吩並 [2,3 - d] 異噁唑（反應圖 I，化合物 8）之製備



將（3 - 溴基噻吩 - 2 - 基） - （4 - 甲氧基苯基） - 甲酮肟（19.6 克，0.0628 莫耳）及 2 - 甲氧基乙醇（200 毫升）加至水（20 毫升）及氫氧化鉀（7.2 克，0.128 莫耳）之溶液中。再將溶液攪拌，而後於氮下以銅粉（1.0 克，0.0157 克 - 原子 0.25 當量）處理，繼而將已攪拌之混合物加熱至 60 °C 四小時，而後倒至水（800 毫升）及二氯甲烷（450 毫升）之混合液中，再將氫氯酸（10 毫升，6 N）加入，將混合物過濾，並將銅以二氯甲烷及水清洗，繼而將濾液分離出，並將有機相以水清洗兩次，乾燥（硫酸鈉），過濾及蒸發，令餘留物溶於二氯甲烷中，再將化合物於氧化鋁上並以 4：1 庚烷：二氯甲烷，而後以 3：1 庚烷：二氯甲烷洗提進行色層分離。再將溶離份蒸發，將

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

裝

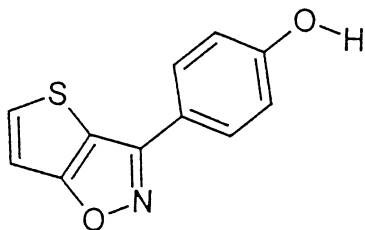
五、發明說明 (54)

餘留物以庚烷碾磨，繼而收集固狀物及於 60 °C 下乾燥，即得標題化合物（9.3 克，64 % 產率），熔點 93 - 94 °C。

分析：C₁₂H₉NO₂S 之計算值：62.32 % C，3.92 % H，6.06 % N，實測值 62.23 % C，3.73 % H，5.96 % N。

步驟 D

3 - (4 - 羥苯基) 噻吩並 [2,3 - d] 異噁唑 (反應圖 I，化合物 9) 之製備



將已攪拌之 3 - (4 - 甲氧基苯基) 噻吩並 [2,3 - d] 異噁唑 (9.10 克，0.0394 莫耳) 之 1，2 - 二氯乙烷 (100 毫升) 溶液以氯化鋁 (15.74 克，0.118 莫耳) 分次處理，再將混合物於 70 °C 下攪拌 1.5 小時，冷卻至室溫，而後傾析至濃氫氯酸 (50 毫升) 與冰 (160 克) 之混合物中，繼而將混合物攪拌 0.5 小時，通過賽力特矽藻土中過濾，分相並將濾塊以二氯甲烷萃取，亦使用二氯甲烷萃取液將水性相萃取，而後將有機相結合，以水清洗兩次，乾燥 (硫酸鈉)，過濾及蒸發，再將粗製物料藉於矽膠上使用 1 至 2 % 甲醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (55)

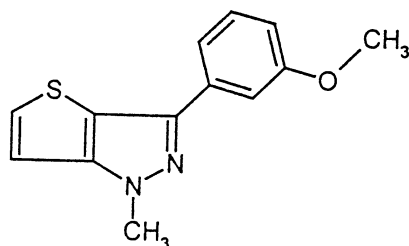
之二氯甲烷液梯度洗提進行急驅色層分離法而予以純化，再將期望之溶離份濃縮，即得黃褐色固狀之標題化合物（7.1克，83%產率）。

實例 3

3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) 酚之製備

步驟 B 及 C

3 - (3 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶：（化合物 8，反應圖 I）之製備



將（3 - 溴基噻吩 - 2 - 基） - （3 - 甲氧基苯基）甲酮（20克；0.067莫耳；實例1，步驟A），乙二醇（134毫升）及甲胛（17克，0.37莫耳）之混合物於氮下於120 - 130℃下攪拌2.5小時，冷卻至室溫，以水（200毫升）令反應中止並以乙醚（4 × 200毫升）萃取。而後將結合之乙醚萃取液乾燥（硫酸鎂），過濾及將濾液蒸發成油狀物，再將油狀物藉HPLC（3：1己烷／乙酸乙酯）予以純化，以得固狀物（9克），而後由乙醚中予以再結晶，即得結晶狀之標

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

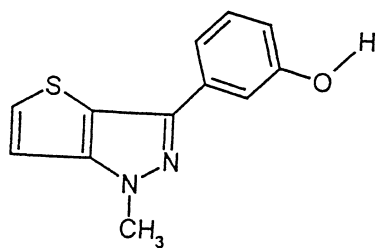
五、發明說明 (56)

題化合物 (8 . 2 克) , 熔點 $99^{\circ} - 101^{\circ}\text{C}$ 。

分析 : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 之計算值 : 63 . 90 % C , 4 . 95 % H , 11 . 47 % N , 實測值 63 . 63 % C , 5 . 03 % , 11 . 52 % N 。

步驟 D

3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩基 [3 , 2 - c] 吡唑 - 3 - 基) 酚 : (化合物 9 , 反應圖 I) 之製備



將已攪拌之 3 - (3 - 甲氧基苯基) - 1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡唑 (7 . 5 克 , 0 . 031 莫耳) 及二氯甲烷 (51 毫升) 之溶液於氮下以二溴化硼溶液 (41 毫升 , 0 . 041 莫耳 , 1 . 0 M 之二氯甲烷液) 逐滴處理 , 2 . 5 小時後 , 以氫氨酸 (50 毫升 , 1 N) 及乙醚 / 乙酸乙酯 (50 毫升) 令反應中止 , 再攪拌直至雙相均清澈為止 , 而後將有機相以水清洗 , 乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及蒸發成油狀物 , 再將油狀物藉 HPLC (矽膠 , 以 10 % 甲醇之二氯甲烷液洗提) 予以純化以得淡黃褐色固狀物 , 繼而將固狀物更進一步藉柱色層分離 (矽膠 , 以 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提) 予以純化 , 即得白色固狀物 (3 . 5 克 , 49 % 產率) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

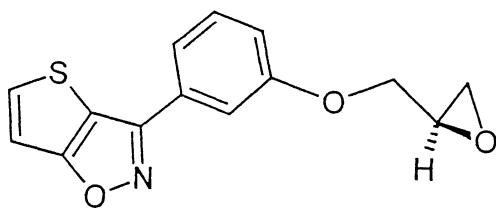
訂

五、發明說明(57)

實例 4

(R) - 3 - (3 - 環氧甲氧基苯基) 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑之製備 (化合物 I I, 反應圖 I I)

M D L 8 1 2 6 7 3



步驟 F, 反應圖 I I: 得自甲苯磺酸 (2R) - (-) 縮水甘油酯將 3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 酚 (實例 1, 0.42 克, 0.0019 莫耳) 及二甲基甲醯胺 (4 毫升) 之溶液於氮下逐滴加至已攪拌之氫化鈉 (0.051 克, 0.0021 莫耳, 60% 油分散液) 及無水二甲基甲醯胺 (4 毫升) 之混合液中, 再攪拌 20 分鐘, 而後將甲苯磺酸 (2R) - (-) 縮水甘油酯及二甲基甲醯胺 (4 毫升) 之溶液加入, 繼而於室溫下, 於氮下攪拌過夜, 倒至水 (100 毫升) 中並以乙酸乙酯萃取, 而後將萃取液乾燥 (硫酸鈉), 過濾及蒸發, 再將餘留物藉急藉色層法 (矽膠, 以 0 至 1% 甲醇之二氯甲烷液梯度洗提) 予以純化, 繼而將復收之產物由乙醇中予以再結晶, 即得標題化合物 (0.47 克, 89% 產率), 熔點 86 - 87 °C。[α]_D²⁰ - 3.45° (c = 0.985, CHCl₃)。

分析: 計算值: 61.53% C, 4.06% H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (58)

5 . 1 2 % N ;

實測值 6 1 . 6 6 % C , 3 . 6 8 % H , 5 . 0 2 % N .

步驟 F , 反應圖 I I : 得自 3 - 硝基苯磺酸 (2 R) - (-) - 縮水甘油酯將 3 - 噻吩基 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 酚 (實例 1 , 1 . 3 6 克 , 0 . 0 0 6 3 莫耳) 及無水二甲基甲醯胺 (1 4 毫升) 之溶液加至已攪拌之氫化鈉 (0 . 2 7 克 , 0 . 0 0 6 8 莫耳 , 6 0 % 之油液) 及無水二甲基甲醯胺 (1 4 毫升) 之懸浮液中。再將混合物冷卻至 0 °C , 而後將 3 - 硝基苯磺酸 (2 R) - (-) - 縮水甘油酯 (1 . 6 1 克 , 0 . 0 0 6 2 莫耳 , 由無水乙醇中再結晶兩次) 及二甲基甲醯胺 (1 4 毫升) 之溶液逐滴加入 , 繼而於 0 °C 下攪拌 0 . 5 小小時 , 於 4 0 分鐘期間加溫至室溫 , 並於室溫下攪拌 1 0 分鐘 , 而後將混合物倒至冰 / 氯化銨中 ; 以乙醚萃取 ; 將萃取液以冷 0 . 5 N 氫氧化鈉溶液及飽和水性氯化鈉溶液清洗 ; 乾燥 (硫酸鈉) ; 過濾 ; 及濃縮以得白色固狀物 , 將固狀物藉令溶於乙酸乙酯中 , 施至柱上並以 2 5 % 乙酸乙酯之庚烷液洗提以於矽膠上進行急驟色層分離而予以純化 , 即得白色固狀之標題化合物 (1 . 1 5 克 , 6 8 % 產率) , 藉手性 H P L C (Chiralcel OD 柱 , 0 . 7 5 毫升 / 分 , 9 0 % 庚烷 / 1 0 % 異丙醇 , 紫外線檢測器 (2 3 7 毫微米) 得知 > 9 8 % 對映體過量 , 此材料可由無水乙醇中予以再結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

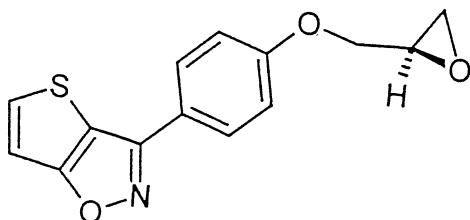
五、發明說明 (59)

晶。

實例 5

(R) - 3 - (4 - 環氧甲氧基苯基) 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑之製備 (化合物 I I, 反應圖 I I)

M D L 8 1 2 9 4 3



步驟 F, 反應圖 I I

將氫化鈉 (0.95 克, 0.039 莫耳, 1.2 當量, 60% 之油分散液) 加至於氮下, 於室溫下之已攪拌之 3 - (4 - 羥苯基) 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 (實例 2, 7.1 克, 0.0329 莫耳, 實例 2) 及二甲基甲醯胺 (50 毫升) 之溶液中, 20 分鐘後, 將甲苯磺酸 (2R) - (-) - 縮水甘油酯及二甲基甲醯胺 (35 毫升) 之溶液逐滴加入, 而後於室溫下攪拌過夜。繼而倒至冰水 (700 毫升) 中, 攪拌 20 分鐘, 過濾及以水清洗, 令固狀物溶於二氯甲烷中, 以飽和水性氯化鈉溶液清洗, 乾燥 (硫酸鈉), 過濾及將適當溶離份蒸發, 再將粗製物料藉製備 H P L C (矽膠, 以 0 - 1% 甲醇之二氯甲烷液梯度洗提) 予以純化, 將適當溶離份收集及蒸發, 而後將物料由乙酸乙酯中予以再結晶, 即得標題化合物 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(60)

5.6 克，62% 產率)，熔點 130 – 133 °C，

$[\alpha]_D^{20} = -5.1^\circ$ ($c = 0.59$, CHCl₃)。

分析：C₁₄H₁₁NO₃S 之計算值：61.53% C，4.06% H，5.12% N；

實測值 61.36% C，3.98% H，5.06% N。

實例 6

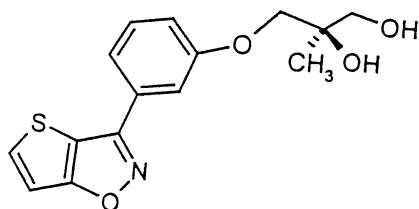
(R) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) 苯基] 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (化合物 I I , 反應圖 I I) 之製備

MDL 812724

步驟 G，反應圖 I I

(R) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 1 , 2 - 二醇 (化合物 13 , 反應圖 I I) 之製備

MDL 812722



將特丁醇鉀 (2.83 克，0.0253 莫耳) 分成小部分地加至已攪拌之 3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(61)

— 3 — 3 — 基 — 酚 (實例 1 , 5 . 5 克 , 0 . 0 2 5 3 莫耳) 及 二 甲 基 甲 醯 胺 (5 0 毫 升) 之 溶 液 中 , 而 後 將 4 — 硝 基 苯 甲 酸 (2 S) — (+) — 2 — 甲 基 縮 水 甘 油 酯 (2 . 0 克 , 0 . 0 0 8 4 3 莫耳 , Aldrich 化 學 公 司) 加 入 , 繼 而 於 室 溫 下 攪 拌 3 0 分 鐘 , 加 溫 至 5 0 °C 並 攪 拌 二 小 時 , 而 後 冷 卻 至 室 溫 , 倒 至 水 (1 0 0 毫 升) 中 , 令 其 分 界 於 乙 酸 乙 酯 (5 0 0 毫 升) 與 水 (5 0 0 毫 升) 間 , 再 將 有 機 相 分 離 出 , 將 水 性 相 以 乙 酸 乙 酯 (2 × 3 0 0 毫 升) 萃 取 , 繼 而 將 有 機 相 結 合 , 乾 燥 (硫 酸 鎂) , 過 濾 及 於 真 空 中 濃 縮 , 再 將 餘 留 物 於 矽 膠 上 進 行 色 層 分 離 , 以 1 8 : 1 二 氯 甲 烷 : 甲 醇 洗 提 , 及 將 期 望 之 溶 離 份 濃 縮 以 得 暗 黑 色 油 狀 物 (2 . 7 克) , 而 後 將 油 狀 物 以 二 氯 甲 烷 / 己 烷 碾 磨 , 即 得 棕 色 固 狀 之 標 題 化 合 物 (2 . 0 克 , 7 8 % 產 率) , 熔 點 9 7 — 9 8 °C , M S (化 學 離 子 化 , C H ₄) M H ⁺ 3 0 6 。

分 析 : C ₁₅ H ₁₅ N O ₄ S 之 計 算 值 : 5 9 . 0 0 % C , 4 . 9 5 % H , 4 . 5 9 % N ;

實 測 值 : 5 9 . 2 3 % C , 4 . 7 3 % H , 4 . 5 1 % N 。

步 驟 H , 反 應 圖 I I

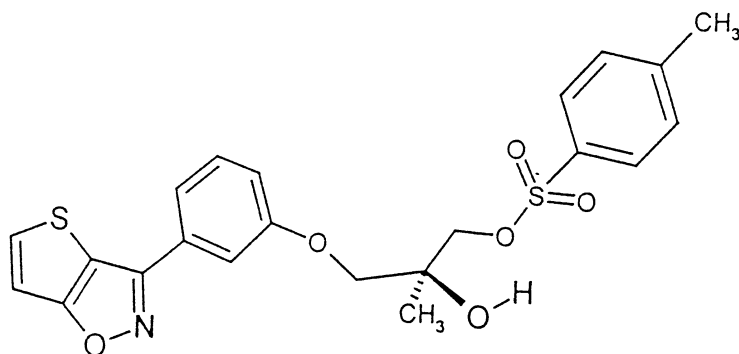
甲 苯 — 4 — 磺 酸 (S) — 2 — 羥 基 — 2 — 甲 基 — 3 — (3 — 噻 吩 並 [2 , 3 - d] 異 噁 唑 — 3 — 基 — 苯 氧 基) — 丙 酯 (化 合 物 1 4 , 反 應 圖 I I) 之 製 備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

裝

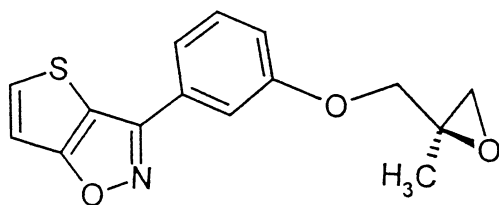
五、發明說明 (62)



將已攪拌之 (R) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 1 , 2 - 二醇 (1 . 9 5 克 , 0 . 0 6 4 莫耳) 及二氯甲烷 (2 0 毫升) 之溶液以對位 - 甲苯磺醯氯 (2 . 4 4 克 , 0 . 0 1 2 7 莫耳) 而後以吡啶 (1 . 0 毫升 , 0 . 0 1 3 莫耳) 處理 , 再將混合物於室溫下攪拌 4 8 小時 , 以二氯甲烷 (2 0 0 毫升) 稀釋及以氫氯酸 (2 0 0 毫升 , 2 N) 清洗 , 而後將有機相分離出 , 乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及於真空中濃縮 , 再將餘留物藉於矽膠上進行急驟色層分離予以純化 , 並以 1 : 2 乙酸乙酯 : 石油醚洗提 , 即得白色泡沫狀之標題單甲苯磺酸酯 (2 . 4 5 克) 。

步驟 I，反應圖 I I

(R) - 3 - [3 - (2 - 甲 基 環 氧 乙 烷 基 甲 氧 基) 苯 基] 噻 吩 並 [2 , 3 - d] 異 噁 唑 (化 合 物 I I , 反 應 圖 I I) 之 製 備



五、發明說明 (63)

將特丁醇鉀 (0 . 6 7 克 , 0 . 0 0 6 莫耳) 分成小部分地加至已冷卻 (0 °C) 且已攪拌之甲苯 - 4 - 磺酸 (S) - 2 - 羥基 - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙酯 (2 . 4 5 克 , 0 . 0 0 5 3 3 莫耳) 及四氫呋喃 (4 0 毫升) 之溶液中 , 再於 0 °C 下攪拌一小時 , 令其分界於乙酸乙酯與水間 , 繼而將有機相分離出 , 乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及於真空中濃縮 , 而後將餘留物由乙醚 - 己烷中予以再結晶 , 即得標題化合物 (1 . 3 3 克 , 8 7 % 產率) , 熔點 8 4 - 8 5 °C , M S (化學離子化 , C H ₄) M H ⁺ 2 8 8 .

分析 : C ₁₅ H ₁₃ N O ₃ S 之計算值 : 6 2 . 7 0 % C , 4 . 5 6 % H , 4 . 8 7 % N ; 實測值 : 6 2 . 2 1 % C , 4 . 4 1 % H , 4 . 7 0 % N .

實例 7

(S) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) 苯基] 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (化合物 I I , 反應圖 I I) 之製備

M D L 8 1 3 1 0 1

步驟 G , 反應圖 I I

(S) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 1 , 2 - 二醇 (化合物 1 3 , 反應圖 I I) 之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

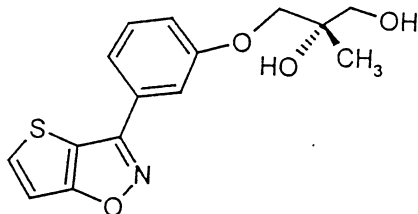
訂

錄

五、發明說明 ()

64

M D L 8 1 2 7 2 2



將特丁醇鉀（14.2克，0.126莫耳）分成小部分地於氮下加至已攪拌之3-噁吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-酚（實例1，27.5克，0.126莫耳）及二甲基甲醯胺（200毫升）之溶液中，10分鐘後，將4-硝基苯甲酸（2R）-（+）-2-甲基縮水甘油酯（10.0克，0.00422莫耳，Aldrich化學公司）加入，再以二甲基甲醯胺（50毫升）潤洗，繼而加熱至50℃並攪拌二小時，而後倒至冰水（1200毫升）中並以乙酸乙酯萃取（將氯化銨加入以助於分離）。繼而將有機相分離出，乾燥（硫酸鈉），過濾及於真空中濃縮。再將餘留物藉於矽膠上進行急驟色層分離予以純化，以4-7%甲醇之二氯甲烷液洗提及將期望之溶離份濃縮。再度藉製備色層分離予以純化（矽膠，以3-5%甲醇之二氯甲烷液洗提），即得黃褐色固狀物（6.8克，53%產率）。

步驟H，反應圖I I

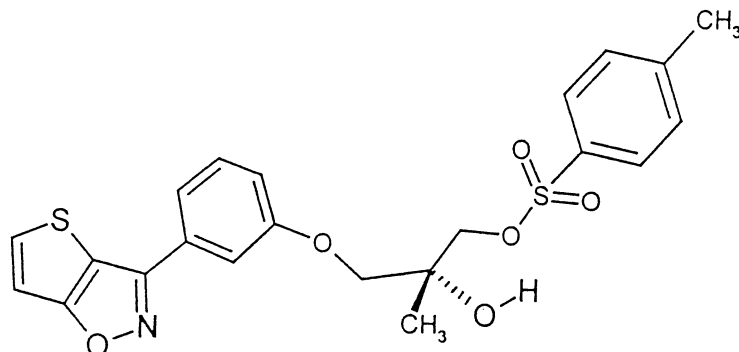
甲苯-4-磺酸（R）-2-羥基-2-甲基-3-（3-噁吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）-丙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (65)

酯 (化合物 1 4 , 反應圖 I I) 之製備



將已攪拌之 (S) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噁吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 1 , 2 - 二醇 (6 . 7 0 克 , 0 . 0 0 2 1 9 莫耳) 及二氯甲烷 (7 5 毫升) 之溶液以對位 - 甲苯磺醯氯 (8 . 3 7 克 , 0 . 0 4 3 9 莫耳) 而後以吡啶 (3 . 4 7 克 , 0 . 0 4 3 9 莫耳) 於氮下處理 , 再將混合物於室溫下 , 於氮下攪拌 4 8 小時 , 以二氯甲烷 (2 0 0 毫升) 稀釋及以氫氯酸 (1 N) 清洗兩次 , 繼而將有機相分離出 , 乾燥 (硫酸鈉) , 過濾及於真空中濃縮 , 再將餘留物藉製備 H P L C (矽膠) 予以純化 , 及以 0 - 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提 , 即得黃褐色泡沫狀之標題單甲苯磺酸酯 (6 . 8 克 , 6 7 % 產率) 。

步驟 I , 反應圖 I I

(S) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) 苯基] 噁吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (化合物 I I , 反應圖 I I) 之製備

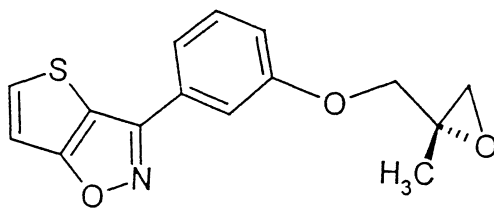
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(66)



將特丁醇鉀(1.99克, 0.00178莫耳)分成小部分地加至於氮下之已冷卻(0℃)且已攪拌之甲苯-4-磺酸(R)-2-羥基-2-甲基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙酯(6.80克, 0.0148莫耳)及四氫呋喃(75毫升)之溶液中。再於0℃下攪拌30分鐘, 倒至水(300毫升)中, 並以乙酸乙酯萃取, 而後將有機層分離出, 乾燥(硫酸鈉), 過濾, 及於真空中濃縮, 繼而將餘留之黃色固狀物由乙酸乙酯中予以再結晶, 即得標題環氧化物(4.1克, 96%產率), 熔點85-86℃, $[\alpha]_D^{20} - 8.37^\circ$ (c = 0.645, CHCl₃); 手性HPLC(Chiracel OD柱, 90:10庚烷:異丙醇, 0.75毫升/分, 於237μM下進行紫外線檢測)94.4%對映體過量。

分析: C₁₅H₁₃NO₃S之計算值: 62.70% C, 4.56% H, 4.87% N;

實測值: 62.60% C, 4.52% H, 4.76% N。

實例 8

步驟 F, 反應圖 I I

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

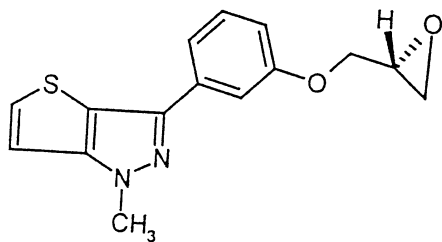
裝

訂

取

五、發明說明 (67)

(R) - 1 - 甲基 - 3 - (3 - 環氧乙烷基甲氧基 - 苯基) - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡唑 (化合物 I I , 反應圖 I I) 之製備



將氫化鈉 (0 . 1 4 克 , 0 . 0 0 5 9 莫耳) 於 0 °C 下 , 於氮下加至已攪拌之 3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡唑 - 3 - 基) 酚 (實例 3) (1 . 1 3 克 , 0 . 0 0 4 9 莫耳) 及二甲基甲醯胺 (5 0 毫升) 之溶液中。再攪拌 1 5 分鐘 , 而後將甲苯磺酸 (R) - (-) - 縮水甘油酯 (1 . 1 2 克 , 0 . 0 0 4 9 莫耳 , Aldrich 化學公司) 加入 , 再於室溫下攪拌過夜。而後倒至水 (4 0 0 毫升) 中 , 將少許氯化銨加入並以乙酸乙酯萃取 , 繼而乾燥 (硫酸鈉) , 過濾及將萃取液蒸發 , 再將餘留物藉急驟色層分離 (矽膠 , 以二氯甲烷而後 2 % 甲醇之二氯甲烷液洗提) 而予以純化 , 而後將期望之溶離份濃縮 , 即得白色固狀之標題化合物 (0 . 8 5 克 , 6 0 % 產率) 。

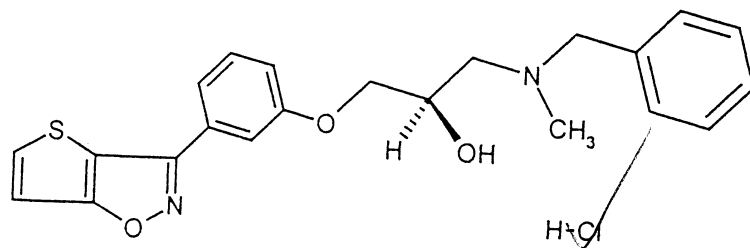
實例 9

步驟 J , 反應圖 I I

(2 R) - 1 - [(N - 苄基 - N - 甲基) 胺基] - 3 -

五、發明說明 (68)

[3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基] 苯氧基]
- 2 - 丙醇氫氯酸鹽 (化合物 1 a , 反應圖 I I) 之製備
M D L 8 1 2 6 8 4



將 N - 苄基 - N - 甲胺 (0 . 4 7 克 , 0 . 0 0 3 9 莫耳 , Aldrich 化學公司) 加至 (R) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (實例 4 , 0 . 9 0 2 克 , 0 . 0 0 3 3 莫耳) 及 9 5 % 乙醇 (1 1 . 5 莫耳) 之懸浮液中 , 再將懸浮液於 6 0 °C 下攪拌 0 . 5 小時 , 而後於 8 0 °C 下攪拌 0 . 5 小時 , 繼而將溶液濃縮成油狀物 , 令油狀物溶於乙酸乙酯中 , 再藉於矽膠上以 2 5 % 乙酸乙酯之庚烷液洗提進行急驟色層分離而予以純化 , 將期望之溶離份結合 , 再濃縮成油狀物 (0 . 9 8 克 , 7 5 % 產率) , 於 Chiracel OJ 柱上進行之 H P L C 分析 (2 3 7 n M , 0 . 7 5 毫升 / 分 , 7 0 % 庚烷 / 3 0 % (0 . 5 % 二乙胺之乙醇液) 顯示 9 8 % 對映體過量 , 使用醚性氯化氫將油狀物轉換成氫氯酸鹽 , 於高度真空下乾燥 , 及由異丙醇中予以再結晶 , 即得標題化合物 , 熔點 1 5 0 - 1 5 2 °C , $[\alpha]_D^{25} - 2 . 2 1 ^\circ$ (c = 1 . 0 7 , C H ₃ O H) ; M S (化學離子化 , C H ₄) M H ⁺ 3 9 5 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

壯衣

四

京

五、發明說明 (69)

分析：C₂₂H₂₃N₂O₃S 之計算值：61.32% C, 5.38% H, 6.50% N;

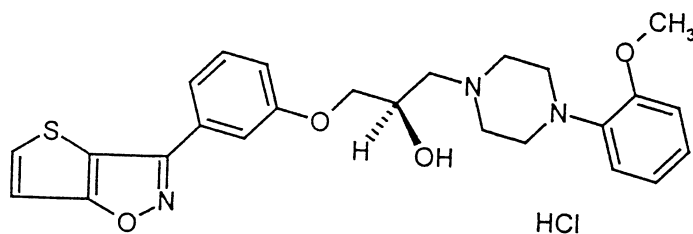
實測值：61.14% C, 5.28% H, 6.43% N。

實例 10

步驟 J, 反應圖 I I

(2R) - 1 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇氫氯酸鹽 (化合物 1 a, 反應圖 I I) 之製備

M D L 8 1 2 8 2 8



將特丁醇鉀 (1.12 克, 0.010 莫耳) 加至已攪拌, 已冷卻 (0 °C) 之 3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 酚 (實例 1, 2.17 克, 0.010 莫耳) 及 N - 甲基吡咯啉酮 (30 毫升) 之溶液中, 0.5 小時後, 將混合物冷卻至 0 - 5 °C, 而後將 3 - 硝基苯磺酸 (2R) - (-) - 縮水甘油酯 (2.59 克, 0.010 莫耳, 99% 對映體過量, Aldrich 化學公司) 加入, 2 小時後, 將特丁醇鉀 (0.2 當量) 及 3 - 硝基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(70)

苯磺酸(2R) - (-) - 縮水甘油酯(0.1當量)加入，並攪拌2小時，此時反應完成度為96%〔藉HPLC〔Waters μ -Bondpack C-18柱，0.1N甲酸銨／乙腈(40:60)，流速1毫升／分，於240毫微米下進行紫外線檢測〕以監測反應了，將(R)-3-(3-環氧基甲氧基苯基)噻吩並〔2,3-d〕異噁唑溶液以1-(2-甲氧基苯基)哌嗪(5.80克，0.030莫耳，Aldrich化學公司)處理，再加熱至70℃六小時，而後將反應混合物冷卻至23℃，倒至水(300毫升)中並以乙酸乙酯(1×300毫升，2×100毫升)萃取，將結合之萃取液以5%氯化鈉溶液(3.50毫升)清洗，乾燥(硫酸鉀)，過濾及於真空中濃縮。再將物料藉以乙酸乙酯通過矽膠中洗提而予以純化兩次以得游離鹼之標題化合物，4.15克(89%)產率〕，藉將游離鹼之無水乙醇(20毫升)溶液於25℃下以37%氫氯酸溶液(0.74毫升)處理以轉換成氫氯酸鹽，再將漿液濃縮成10毫升之最終量，冷卻至-20℃ 0.5小時，將濾塊離析及乾燥(90℃，4小時)，即得標題化合物3.55克(79%產率)，熔點179-181℃，藉手性HPLC得知>98%對映體過量，MS(化學離子化，CH₄)，MH⁺466；NMR(DMSO-d₆)及IR(KBr)與標題化合物之結構一致。

分析：C₂₅H₂₇N₃O₄S·HCl之計算值：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (71)

59 . 81 % C , 5 . 62 % H , 8 . 37 % N ;

實測值 : 59 . 53 % C , 5 . 51 % H , 8 . 18 % N 。

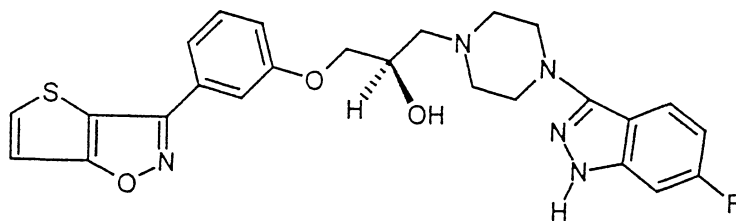
實例 11 - 22

步驟 J , 反應圖 I I

實例 11 - 22 係以相同之規模 , 使用相似之合成技術製備。實驗狀況乃詳細述於實例 11 中 , 實例 12 - 22 則於步驟中加以任何變化。

實例 11

(2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 基) - 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備
M D L 813301



將 (R) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (實例 4 , 0 . 22 克 , 0 . 008 莫耳) 之乙腈 - 水 (4 : 1) 溶液加至 4 - (6 - 氟基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 基) 哌嗪二氫氯酸鹽 (0 . 37 克 , 0 . 0012 莫耳 , 依美國專利 4 , 954 , 503 號 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(72)

實例 3 3 所述之法製得) 及碳酸鉀 (0 . 4 0 克 ,
0 . 0 0 2 9 莫耳) 之混合物中 , 再搖動及於 7 0 °C 下加
熱 4 . 5 小時 , 而後令其冷卻至室溫過夜 , 再於氮下濃縮
以移除乙腈 , 繼而藉以乙酸乙酯 (5 毫升) 及水 (2 毫升
) 加入以將餘留物萃取 , 再分相 , 並以乙酸乙酯 (5 毫升
) 再度萃取 , 而後將結合之乙酸乙酯相乾燥 (硫酸鈉) ,
過濾及蒸發 , 再將粗製物料使 5 克矽膠 SepPak 筒並以乙酸
乙酯洗提而予以純化 , 繼而將期望溶離份使用 5 克矽膠
Sepak 筒並以庚烷 : 乙酸乙酯 (1 : 2) 而後以乙酸乙酯洗
提而予更進一步純化以得標題化合物 (0 . 3 2 克 , 8 1
% 產率) , 熔點 9 7 - 9 9 °C , L C / M S (A P C I)
, m / e 4 9 4 (M H ⁺) , 保留時間 4 . 2 1 分。

分析 : C ₂₅ H ₂₄ F N ₅ O ₃ S 之計算值 : 6 0 . 8 4
% C , 4 . 9 0 % H , 1 4 . 1 9 % N ;

實測值 : 6 0 . 4 7 % C , 4 . 8 5 % H , 1 3 . 7
9 % N 。

實例 1 2

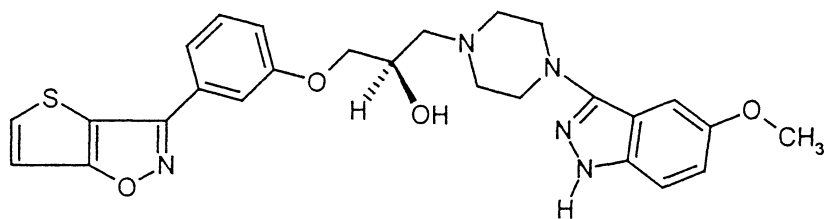
(2 R) - 1 - [4 - (5 - 甲氧基 - 1 H - 吡啶 - 3 -
基) - 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d
] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備
M D L 8 1 3 3 0 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(73)



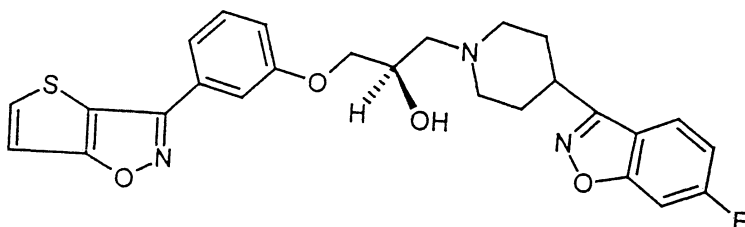
於實例 11 所述之狀況下使用 4 - (5 - 甲氧基 - 1 H - 吲唑 - 3 - 基) 哌嗪游離鹼而無碳酸鉀以進行合成，即得標題化合物 (0 . 29 克，72 % 產率)，熔點 84 - 86 °C，LC / MS (APCI) m / e 506 (MH⁺)，保留時間 4 . 15 分。

分析：C₂₆H₂₇N₅O₄S 之計算值：61 . 77 % C，5 . 38 % H，13 . 85 % N；

實測值：61 . 37 % C，5 . 15 % H，13 . 66 % N。

實例 13

(2R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噁吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備
M D L 813303



於實例 11 所述之狀況下，使用 4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶游離鹼而無碳酸鉀以進行合成，即得標題化合物 (0 . 34 克，86 % 產率)，

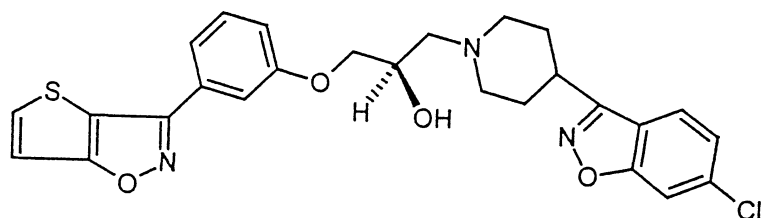
五、發明說明(74)

LC / MS (APCI) m / e 494 (MH⁺)，保留時間 4.28 分。

實例 14

(2R) - 1 - [4 - (6 - 氯苯基並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813304



於實例 11 所述之狀況下，使用 4 - (6 - 氯基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶氫氯酸鹽與碳酸鉀 (0.20 克，0.0015 莫耳) 以進行成成，將沈澱物由已冷卻之反應混合物中過濾，將濾液萃取，將沈澱物與有機萃取液結合，再繼續進行實例 11 所述之步驟，即得標題化合物 (0.37 克，91% 產率)，

LC / MS (APCI) m / e 510 (MH⁺)，保留時間 4.37 分。

實例 15

(2R) - 1 - (3 - 苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基 - 8 - 氮雜二環 [3.2.1] 辛 - 8 - 基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

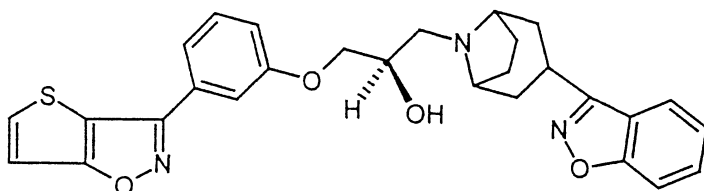
訂

錄

五、發明說明 (75)

之製備

M D L 8 1 3 3 0 5

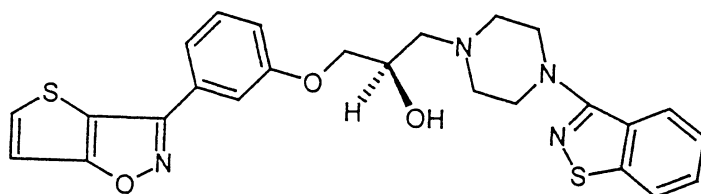


於實例 1 1 所述之狀況下，使用 3 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) - 8 - 氮雜二環 [3 . 2 . 1] 辛烷氫氯酸鹽與碳酸鉀 (0 . 2 0 克 , 0 . 0 0 1 5 莫耳) 以進行合成，即得標題化合物 (0 . 2 4 克 , 6 0 % 產率) ，
L C / M S (A P C I) m / e 5 0 2 (M H ⁺) ，保留時間 4 . 2 9 分。

實例 1 6

(2 R) - 1 - (4 - 苯並 [d] 異噻唑 - 3 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噻唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 3 0 6



於實例 1 1 所述之狀況下使用 3 - (1 - 哌嗪基) - 1 , 2 - 苯並異噻唑游離鹼進行合成，再將沈澱物由已冷卻之反應混合物中過濾，將濾液萃取，將沈澱物與有機萃取液結合，再繼續進行實例 1 1 所述之步驟，即得標題化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

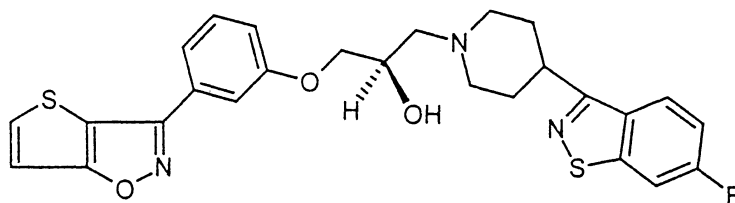
錄

五、發明說明(76)

合物(0.35克, 89%產率); LC/MS (APCI) m/e 493 (MH⁺), 保留時間4.32分。

實例 17

(2R)-1-[4-(6-氟基苯並[d]異噻唑-3-基)-哌啶-1-基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噻唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇之製備
MDL 813307



將4-(6-氟基-1,2-苯並異噻唑-3-基)-1-哌啶羧醛(Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6525-6528, 12克, 0.045莫耳), 3N氫氯酸及乙醇(100毫升)之溶液迴流3小時, 再於室溫下攪拌16小時, 而後將水加入, 再邊冰浴冷卻邊攪拌, 同時將氫氧化鈉溶液加入直至混合物為鹼性為止, 繼而以乙酸乙酯萃取, 將萃取液以水清洗, 乾燥(硫酸鎂), 過濾及將濾液濃縮以得油狀物, 彼於靜置後將固化而得6-氟基-3-(4-哌啶基)-1,2-苯並異噻唑(9.2克), 令6-氟基-3-(4-哌啶基)-1,2-苯並異噻唑於實例11所述之狀況下反應, 即得標題化合物(0.25克, 61%產率), LC/MS (APCI) m/e 510 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

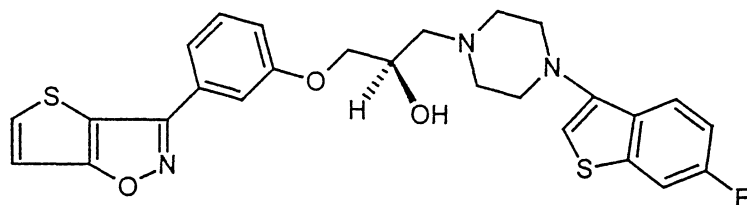
五、發明說明 (77)

M H⁺)，保留時間 4 . 3 8 分。

實例 1 8

(2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基) - 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 3 0 8

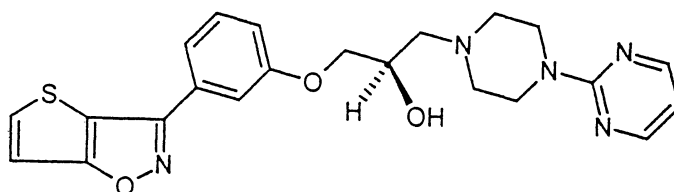


於實例 1 1 所述之狀況下使用 1 - (6 - 氟基苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基) 哌嗪馬來酸鹽及碳酸鉀 (0 . 2 0 克 , 0 . 0 0 1 5 莫耳) 進行合成，即得標題化合物 (0 . 3 8 克 , 9 3 % 產率) ; L C / M S (A P C I) m / e 5 1 0 (M H ⁺)，保留時間 4 . 4 4 分。

實例 1 9

(2 R) - 1 - (4 - 噻啉 - 2 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 3 0 9



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

泉

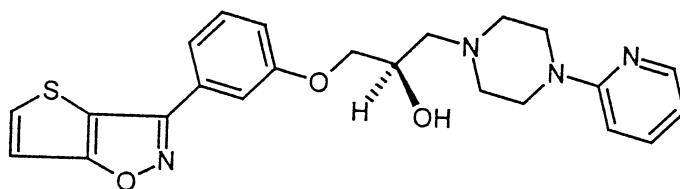
五、發明說明 (78)

於實例 1 1 所述之狀況下使用 1 - (2 - 嘧啶基) 哌
 嗪二氫氯酸鹽 (0 . 2 9 克 , 0 . 0 0 1 2 莫耳 ,
 Aldrich 化學公司) 及碳酸鉀 (0 . 4 0 克 , 0 . 0 0 2 9
 莫耳) 進行合成 , 即得標題化合物 (0 . 2 8 克 , 8 0 %
 產率) ; L C / M S (A P C I) m / e 4 3 8 (M H ⁺
) , 保留時間 4 . 0 4 分。

實例 2 0

(2 R) - 1 - (4 - 吡啶 - 2 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) -
 3 - (3 - 噁吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧
 基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 3 1 0



於實例 1 1 所述之狀況下使用 1 - (2 - 吡啶基) 哌
 嗪 (0 . 2 0 克 , 0 . 0 0 1 2 莫耳 , Aldrich 化學公司)
 進行合成 , 即得標題化合物 (0 . 2 9 克 , 8 3 % 產率)
 ; L C / M S (A P C I) m / e 4 3 7 (M H ⁺) , 保
 留時間 3 . 4 1 分。

實例 2 1

(2 R) - 1 - (4 - 苄基哌啶 - 1 - 基) - 3 - (3 -
 噁吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

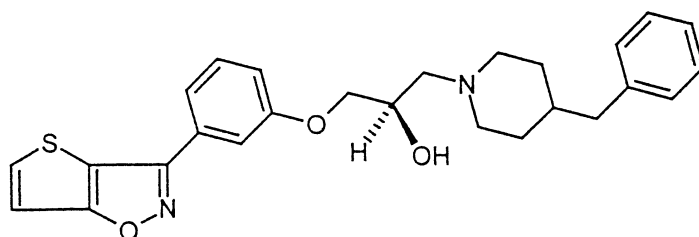
訂

錄

五、發明說明(79)

2-醇之製備

M D L 8 1 3 3 1 2

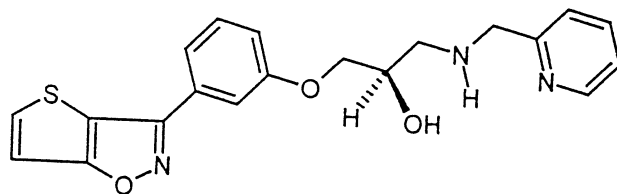


於實例 1 1 所述之狀況下使用 4-苄基哌啶 (0.21 克, 0.0012 莫耳, Aldrich 化學公司) 進行合成, 即得標題化合物 (0.31 克, 86% 產率);
LC / MS (APCI) m / e 449 (MH⁺), 保留時間 4.39 分。

實例 2 2

(2R) - 1 - [(吡啶 - 2 - 基甲基) - 胺基] - 3 - (3-噁吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 3 1 3



於實例 1 1 所述之狀況下, 使用 2-(胺甲基)吡啶 (0.44 克, 0.004 莫耳, Aldrich 化學公司) 進行合成, 即得標題化合物 (0.24 克, 79% 產率), 薄層色層分離 (矽膠, 乙酸乙酯: 甲醇 19:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(80)

R : 0 . 1 0 ; L C / M S (A P C I) m / e 3 8 2 (M H ⁺) , 保留時間 4 . 0 分。

實例 2 3 - 2 6

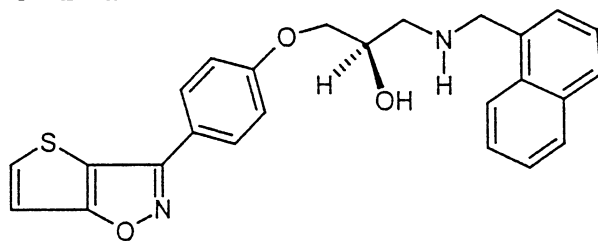
步驟 J , 反應圖 I I

實例 2 3 - 2 6 係以相同之規模使用相似之合成技術製備 , 實驗狀況乃詳細述於實例 2 3 中 , 實例 2 4 - 2 6 則於步驟中加以任何變化。

實例 2 3

(2 R) - 1 - [(萘 - 1 - 基甲基) - 胺基] - 3 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 1 1 7



製備 1 - 萘甲胺 (0 . 1 2 9 克 , 0 . 0 0 0 8 2 3 莫耳 , Aldrich 化學公司) 之足量乙醇溶液以得 3 毫升溶液 (0 . 2 7 7 4 M) , 再將此溶液加至 (R) - 3 - (4 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (實例 5 , 0 . 1 5 克 , 0 . 0 0 0 5 4 9 莫耳) 及乙醇 (3 毫升) 之溶液中 , 而後將反應混合物於氫下 , 於迴流溫度下搖動四小時 , 再冷卻及濃縮以移除溶劑 , 繼而將餘留物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

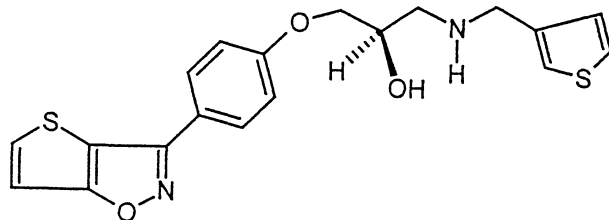
五、發明說明(81)

藉急驟色層分離(40克矽膠)並連續以3%甲醇之二氯甲烷液, 5%甲醇之二氯甲烷液, 10%甲醇之二氯甲烷液, 最後以85:15:1二氯甲烷:甲醇:氫氧化銨溶液逐步梯度洗提而予以純化, 而後將期望之溶離份結合, 再濃縮, 即得標題化合物(0.0925克, 39%), LC/MS (APCI, 狀況6) m/e 431 (MH⁺), 保留時間2.31分。

實例 2 4

(2R)-1-(4-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-3-[(噻吩-3-基甲基)-胺基]-丙-2-醇之製備

MDL 813127



依 M. R. Bryce et al., Sythetic Metals (1988), 26, 153-168 所述之法製備 3-(胺甲基)噻吩氫氯酸鹽, 將 3-(胺甲基)噻吩氫氯酸鹽(0.000823 莫耳)與實例 5 環氧化物(0.000549 莫耳)及三乙胺(略過量)於實例 2 3 所述之狀況之縮合, 即得標題化合物(0.103 克, 49% 產率), LC/MS (APCI, 狀況 6) m/e 387 (MH⁺), 保留時間 1.43 分。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

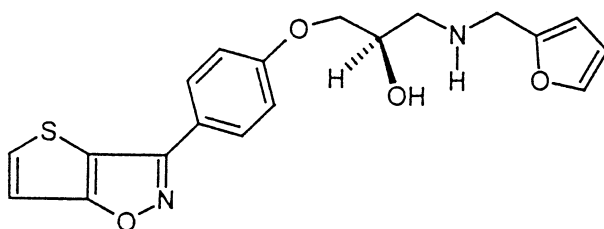
線

五、發明說明(82)

實例 2 5

(2R) - 1 - [(呋喃 - 2 - 基甲基) - 胺基] - 3 -
(4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基)
- 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 1 2 8

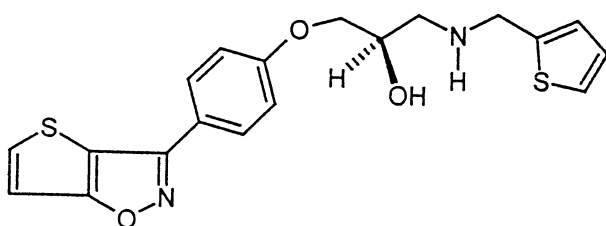


將糠胺 (0 . 0 0 0 8 2 3 莫耳) 與實例 5 環氧化物 (0 . 0 0 0 5 4 9 莫耳) 於實例 2 3 所述之狀況下縮合，
即得標題化合物 (0 . 1 4 8 克，7 3 % 產率)，
L C / M S (A P C I，狀況 6) m / e 3 7 1 (M H⁺)
保留時間 1 . 1 5 分。

實例 2 6

(2R) - 1 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 -
基 - 苯氧基) - 3 - [(噻吩 - 2 - 基甲基) - 胺基]
- 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 1 2 9



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

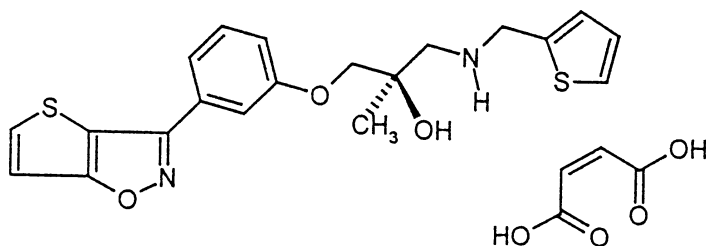
錄

五、發明說明(83)

將 2 - (胺 甲 基) 噻 吩 [0 . 0 0 0 8 2 3 莫 耳] 與
實 例 5 環 氧 化 物 (0 . 0 0 0 5 4 9 莫 耳) 於 實 例 2 3 所
述 之 狀 況 下 縮 合 , 即 得 標 題 化 合 物 (0 . 1 6 6 克 , 7 8
% 產 率) , L C / M S (A P C I , 狀 況 6) m / e
3 8 7 (M H ⁺) , 保 留 時 間 1 . 3 5 分 。

實 例 2 7

(2 R) - 2 - 甲 基 - 1 - (3 - 噻 吩 並 [2 , 3 - d]
異 噁 唑 - 3 - 基 - 苯 氧 基) - 3 - [噻 吩 - 2 - 苯 甲 基]
- 胺 基 - 丙 - 2 - 醇 馬 來 酸 鹽 之 製 備
M D L 8 1 2 7 2 6 , M D L 8 1 3 0 3 5



將 (R) - 3 - [3 - (2 - 甲 基 環 氧 乙 烷 基 甲 氧 基
) 苯 基] 噻 吩 並 [2 , 3 - d] 異 噁 唑 (實 例 6 ,
0 . 2 5 克 , 0 . 0 0 1 0 5 莫 耳) 及 乙 腈 (5 毫 升) 之
溶 液 於 室 溫 下 以 四 氫 硼 酸 鋰 (0 . 0 9 8 5 克 ,
0 . 0 0 1 0 5 莫 耳) 處 理 , 而 後 將 2 - (胺 甲 基) 噻 吩
[1 0 8 微 升 , 0 . 0 0 1 0 5 莫 耳] 加 入 , 再 將 混 合 物
攪 拌 過 夜 , 以 乙 酸 乙 酯 (1 0 毫 升) 稀 釋 及 以 水 (5 0 毫
升) 清 洗 , 而 後 分 離 , 乾 燥 (硫 酸 鎂) 及 將 有 機 相 於 真 空
中 濃 縮 。 再 將 餘 留 物 進 行 急 驟 色 層 分 離 (矽 膠 , 9 : 1 二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)

氯甲烷：甲醇）繼而將期望溶離份收集及濃縮，以得游離鹼形式之標題化合物（0.20克），將游離鹼以馬來酸處理，並予再結晶，即得標題化合物（0.27克，50%產率），熔點120-121℃；MS（CI，CH₄），m/e 401（MH⁺）。

分析：C₂₄H₂₄N₂O₇S₂之計算值：55.80% C，4.68% H，5.42% N，實測值：55.59% C，4.60% H，5.24% N。

實例 28 - 40

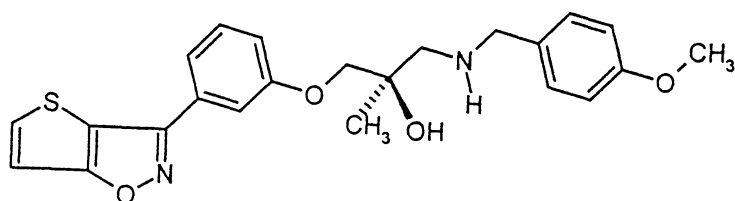
步驟 J，反應圖 I I

實例 28 - 40 係以相同之規模，使用相似之合成技術製備，實驗狀況乃詳細述於實例 28 中，實例 29 - 40 則於步驟中加以任何變化。

實例 28

（2R）-1-（4-甲氧基苄胺基）-2-甲基-3-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）-丙-2-醇之製備

MDL 813022



將 1 毫升 4-甲氧基苄胺（0.048，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

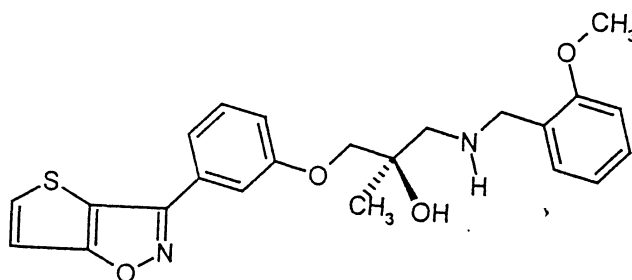
五、發明說明(85)

0.00035 莫耳, Aldrich 化學公司) 及乙醇之溶液加至 3 毫升 (R) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) 苯基] - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 (實例 6, 0.10 克, 0.00035 莫耳) 及乙醇之溶液中, 再將反應混合物於氬下, 於迴流溫度下於波登 (Bohdan) 儀器中搖動四小時, 而後冷卻及於真空中濃縮以移除溶劑, 繼而將餘留物藉急驟色層分離 (Waters SepPak, 矽膠) 並連續以 2 : 1 庚烷 : 乙酸乙酯而後 10 : 1 二氯甲烷 : 甲醇逐涉梯度洗提而予以純化, 將期望溶離份濃縮後, 即得標題化合物 (0.063 克, 42 % 產率) 。

實例 29

(2R) - 1 - (2 - 甲氧基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 813023



將 2 - 甲氧基苄胺 (0.00035 莫耳, Aldrich 化學公司) 與 實例 6 環氧化物 (0.00035 莫耳) 於 實例 28 所述之狀況下縮合, 即得標題化合物 (0.061 克, 40 % 產率) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

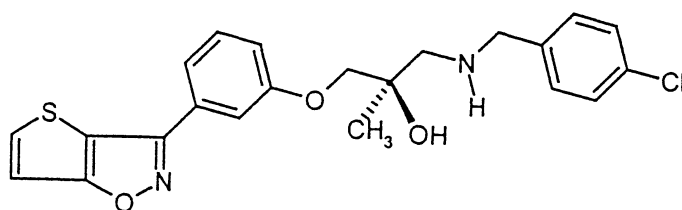
錄

五、發明說明(86)

實例 3 0

(2R) - 1 - (4 - 氯氧基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 -
(3 - 噻吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基苯氧基) -
丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 0 2 4

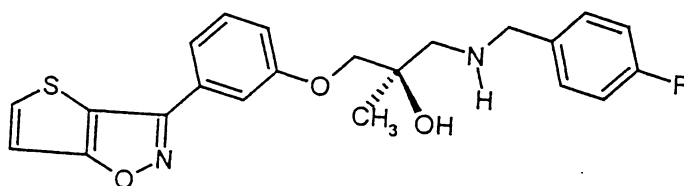


將 4 - 氯苄胺 (0.00035 莫耳, Aldrich 化學公司) 與實例 6 環氧化物 (0.00035 莫耳) 於實例 28 所述之狀況下縮合, 即得標題化合物 (0.063 克, 42% 產率)。

實例 3 1

(2R) - 1 - (4 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 -
(3 - 噻吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基苯氧基) - 丙
- 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 0 2 5



將 4 - 氟基苄胺 (0.00035 莫耳, Aldrich 化學公司) 與實例 6 環氧化物 (0.00035 莫耳) 於實例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

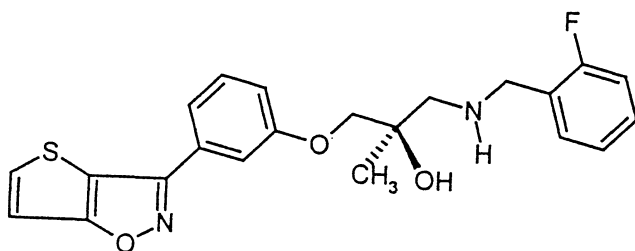
五、發明說明(87)

28 所述之狀況下縮合，即得標題化合物（0.051 克，35% 產率）。

實例 32

(2R) - 1 - (2 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並〔2,3-d〕異噁唑 - 3 - 基苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813026



將 2 - 氟基苄胺（0.00035 莫耳，Aldrich 化學公司）與實例 6 環氧化物（0.00035 莫耳）於實例 28 所述之狀況下縮合，即得標題化合物（0.045 克，31% 產率）。

實例 33

(2R) - 1 - [(呋喃 - 2 - 基甲基) - 胺基] - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並〔2,3-d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813027

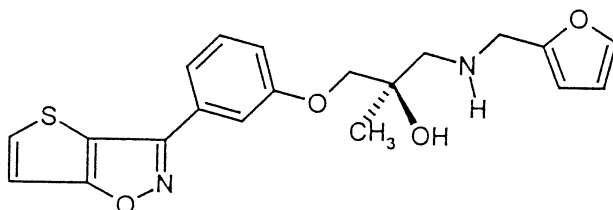
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(88)

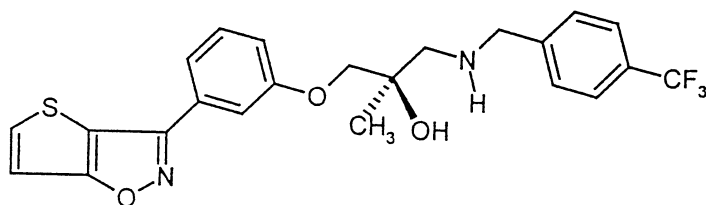


將糠胺(0.00035莫耳, Aldrich 化學公司)與實例6環氧化物(0.00035莫耳)於實例28所述之狀況下縮合,即得標題化合物(0.049克,36%產率)。

實例34

(2R)-2-甲基-1-(3-噁吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-3-(4-三氟甲基苄胺基)-丙-2-醇之製備

MDL 813028



將4-(三氟甲基)苄胺(0.00035莫耳, Aldrich 化學公司)與實例6環氧化物(0.00035莫耳)於實例28所述之狀況下縮合,即得標題化合物(0.067克,41%產率)。

實例35

(2R)-2-甲基-1-[1(R)-苄基乙胺基]-3-(3-噁吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

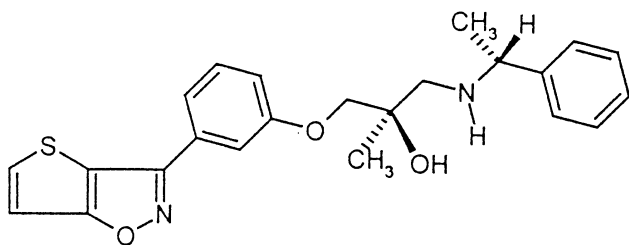
訂

錄

五、發明說明 (89)

基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 0 2 9

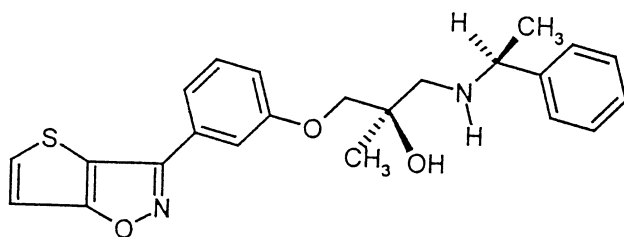


將 (R) - (+) - α - 甲基) 苄胺 (0 . 0 0 0 3 5 莫耳 , Aldrich 化學公司) 與 實例 6 環氧化物 (0 . 0 0 0 3 5 莫耳) 於 實例 2 8 所述之狀況下 縮合 , 即得 標題化合物 (0 . 0 6 7 克 , 3 7 % 產率) 。

實例 3 6

(2 R) - 2 - 甲基 - 1 - [1 (S) - 苯基乙胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑) - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 0 3 0



將 (S) - (-) - α - 甲基苄胺 (0 . 0 0 0 3 5 莫耳 , Aldrich 化學公司) 與 實例 6 環氧化物 (0 . 0 0 0 3 5 莫耳) 於 實例 2 8 所述之狀況下 縮合 , 即得 標題化合物 (0 . 0 6 5 克 , 4 5 % 產率) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

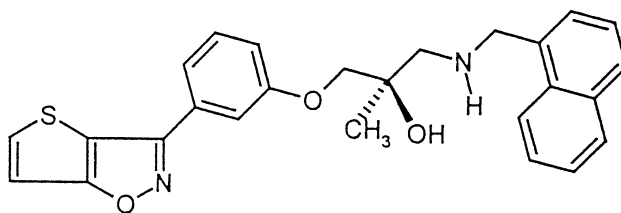
線

五、發明說明(90)

實例 3 7

(2R)-2-甲基-1-[(萘-1-基甲基)胺基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇之製備

M D L 8 1 3 0 3 1

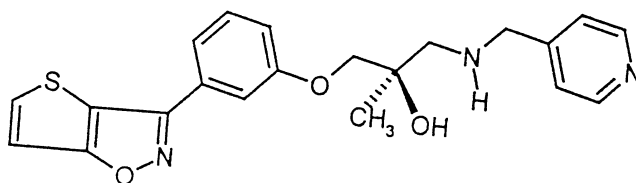


將 1-萘甲胺(0.00035 莫耳, Aldrich 化學公司)與實例 6 環氧化物(0.00035 莫耳)於實例 28 所述之狀況下縮合,即得標題化合物(0.066 克, 42% 產率)。

實例 3 8

(2R)-2-甲基-1-[(吡啶-4-基甲基)胺基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇之製備

M D L 8 1 3 0 3 2



將 4-(胺甲基)吡啶(0.00035 莫耳, Aldrich 化學公司)與實例 6 環氧化物於實例 28 所述之狀況下縮合,即得標題化合物(0.009 克, 7% 產率)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

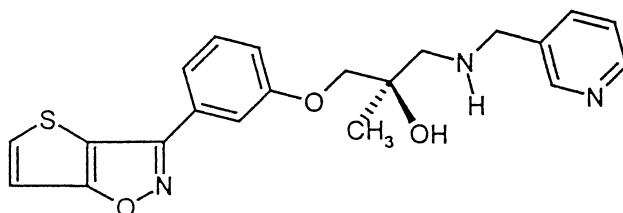
五、發明說明(91)

。

實例 3 9

(2R)-2-甲基-1-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基苯氧基)-丙-2-醇之製備

M D L 8 1 3 0 3 3

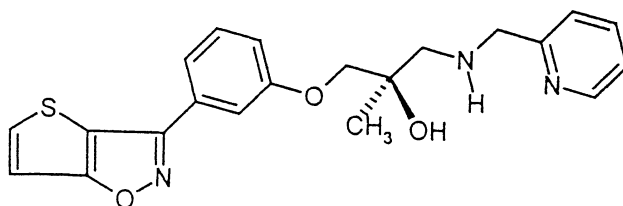


將 3-(胺甲基)吡啶(0.00035 莫耳, Aldrich 化學公司)與實例 6 環氧化物(0.00035 莫耳)於實例 28 所述之狀況下縮合,即得標題化合物(0.035 克, 25% 產率)。

實例 4 0

(2R)-2-甲基-1-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基苯氧基)-丙-2-醇之製備

M D L 8 1 3 0 3 4



將 2-(胺甲基)吡啶(0.00035 莫耳,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(92)

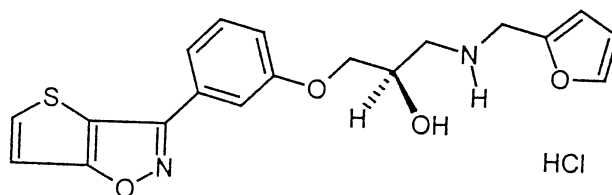
Aldrich 化學公司) 與實例 6 環氧化物 (0.00035 莫耳) 於實例 28 所述之狀況下縮合，即得標題化合物 (0.124 克，90% 產率)。

實例 41

步驟 J，反應圖 I I

(2R) - 1 - [(呋喃 - 2 - 基甲基) 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基苯氧基) - 丙 - 2 - 醇氫氨酸鹽之製備

M D L 813054



將 (R) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 (實例 4, 0.55 克, 0.002 莫耳)，糠胺 (0.58 克, 0.006 莫耳, Aldrich 化學公司) 及無水乙醇 (20 毫升) 之溶液於 50 °C 下，於氮下加熱 8 小時，再濃縮以移除乙醇，令餘留物溶於乙酸乙酯 (50 毫升) 中，及以水 (50 毫升) 清洗。而後分相將水性相以乙酸乙酯 (30 毫升) 清洗，再將乙酸乙酯相結合，乾燥 (硫酸鎂)，過濾及濃縮以得粗製產物，繼而藉柱色層分離法 (1 × 12 吋，矽膠，以乙酸乙酯洗提) 予以純化，而後將期望之溶離份濃縮，令餘留物溶於乙醇 (20 毫升) 中，以一當量氫氨酸處理，以乙酸乙酯稀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(93)

釋，再將沈澱物收集及乾燥，即得標題化合物（0.53克，36%），熔點152-157℃；MS（CI，甲烷）m/e 371（MH⁺）；HPLC；Nucleosil C18柱，乙腈／0.1N甲酸銨（60：40），流速1毫升／分，保留時間6.6分。

分析：C₁₉H₁₈N₂O₄S·HCl之計算值：
56.09% C，4.71% H，6.88% N；

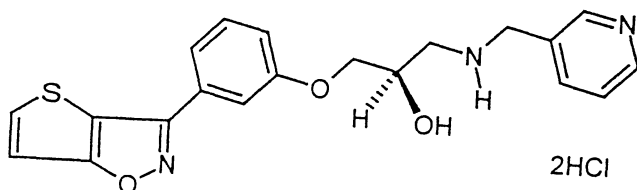
實測值56.00% C，4.55% H，6.74% N。

實例42

步驟J，反應圖II

（2R）-1-〔（吡啶-3-基甲基）胺基〕-3-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基苯氧基）-丙-2-醇二氫氯酸鹽之製備

MDL 813055



將3-甲胺基吡啶（0.012莫耳，Aldrich化學公司）與實例4環氧化物（0.003莫耳）於90℃下，於實例41所述之狀況下縮合。再將粗製物質藉柱色層分離（1×12吋，矽膠，連續以二氯甲烷及甲醇（3%，6%，10%）洗提）而予以純化以得純化游離鹼，使用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

象

五、發明說明(94)

過量濃氫氯酸轉換成如所述之二氫氯酸鹽，即得標題化合物（0.90克，45%產率），熔點210-213℃；HPLC：Nucleosil C₁₈柱，乙腈/0.1N甲酸銨（60：40），流速1毫升/分，保留時間6.8分。

分析：C₂₀H₁₉N₃O₃S·2HCl之計算值：
652.87% C，4.66% H，9.25% N；

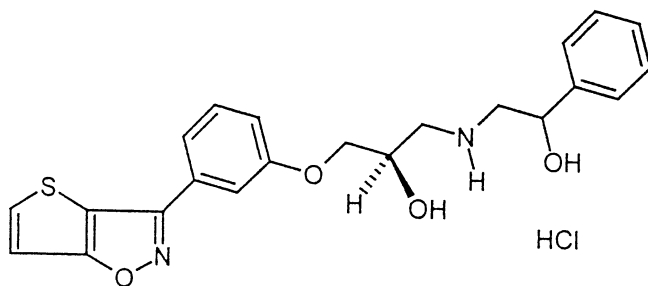
實測值：52.66% C，4.85% H，8.91% N。

實例 4 3

步驟 J，反應圖 I I

（2R）-1-（2-羥基-2-苯乙胺基）-3-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基苯氧基）-丙-2-醇氫氯酸鹽之製備

MDL 813056



將（±）-2-胺基-1-苯基乙醇（0.012莫耳，Aldrich）與實例4環氧化物（0.003莫耳）於乙醇（25毫升）中，於迴流下，於其它供實例4.1所述之狀況下縮合，再將粗製產物藉柱色層分離（矽膠；以乙酸乙酯，而後乙酸乙酯：甲醇4：1）予以純化，而後依實

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(95)

例 4 1 所述之法轉換成氫氯酸鹽，即得標題化合物（
0.20 克，15%），熔點 140 - 142 °C；MS（
CI，甲烷）m/e 411（MH⁺）；HPLC：
Nucleosil C₁₈ 柱，乙腈 / 0.1 N 甲酸銨（60：40
），流速 1 毫升 / 分，保留時間 6.4 分。

分析：C₂₂H₂₂N₂O₄S · HCl 之計算值：

59.12% C，5.19% H，6.27% N；

實測值：58.90% C，5.10% H，6.17
% N。

實例 4 4 - 5 2

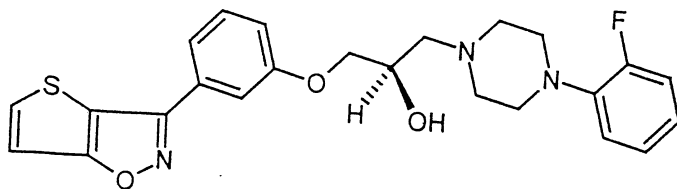
步驟 J，反應圖 I I

實例 4 4 - 5 2 係以相同之規模，使用相似之合成技術製
備，實驗狀況乃詳細述於實例 4 4 中，實例 4 5 - 5 2 則
於步驟中加以任何變化。

實例 4 4

（2R）-1-〔4-（2-氟苯基）哌嗪-1-基〕-
3-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧
基）-丙-2-醇之製備

MDL 813082



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(96)

將 (R) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (實例 4 , 0 . 1 3 6 7 克 , 0 . 0 0 0 5 莫耳) 及乙腈 : 水 (4 : 1 , 5 毫升) 之溶液加至 1 - (2 - 氟苯基) 哌嗪 (0 . 1 3 5 克 , 0 . 0 0 0 7 5 莫耳 , Aldrich 化學公司) 中 , 再於加蓋之閃爍管瓶中 , 於 7 0 ° C 下加熱 4 . 5 小時 , 冷卻 , 將一些乙腈於氮氣流下蒸發 , 再將水 (5 毫升) 加入 , 而後以乙酸乙酯萃取 , 乾燥 (硫酸鈉) 及將溶劑於氮氣流下蒸發 , 繼而藉於矽膠上進行色層分離 (Supelco Chamber, 以乙酸乙酯洗提) 予以純化 , 再予濃縮 , 即得標題化合物 (0 . 1 0 克 , 7 9 %) , 熔點 9 6 - 9 9 ° C , M S (C I , 甲烷) m / e 4 5 4 (M H ⁺) 。

分析 : C₂₄H₂₄FN₃O₃S 之計算值 : 6 3 . 5 6 % C , 5 . 3 3 % H , 6 . 2 6 % N ;

實測值 6 3 . 4 1 % C , 5 . 4 2 % H , 9 . 0 7 % N 。

實例 4 5

(2 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 0 8 3

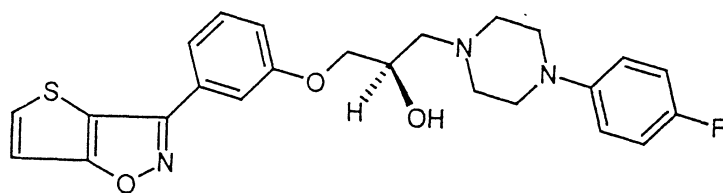
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(97)



將 1 - (4 - 氟 苯 基) 哌 嗪 (0 . 0 0 0 7 5 莫 耳 , Aldrich 化 學 公 司) 與 實 例 4 環 氧 化 物 (0 . 0 0 0 5 莫 耳) 於 實 例 4 4 所 述 之 狀 況 下 縮 合 。 再 將 水 加 至 已 蒸 發 之 反 應 溶 液 中 , 而 後 將 沈 澱 物 收 集 及 乾 燥 , 即 得 標 題 化 合 物 (0 . 1 1 克 , 8 1 %) , 熔 點 1 1 7 - 1 1 9 ° C , M S (C I , 甲 烷) m / e 4 5 4 (M H ⁺) 。

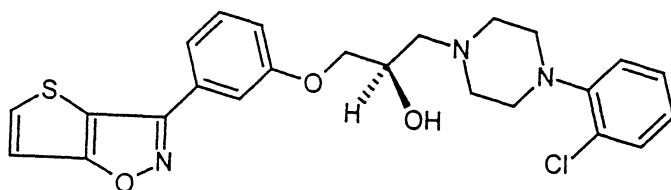
分 析 : C ₂₄ H ₂₄ F N ₃ O ₃ S 之 計 算 值 : 6 3 . 5 6 % C , 5 . 3 3 % H , 6 . 2 6 % N ;

實 測 值 : 6 3 . 3 8 % C , 5 . 3 2 % H , 9 . 2 1 % N 。

實 例 4 6

(2 R) - 1 - [4 - (2 - 氯 苯 基) 哌 嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噁 吩 並 [2 , 3 - d] 異 噁 唑 - 3 - 基 - 苯 氧 基) - 丙 - 2 - 醇 之 製 備

M D L 8 1 3 0 8 4



將 1 - (2 - 氯 苯 基) 哌 嗪 氫 氯 酸 鹽 (0 . 0 0 0 7 5 莫 耳 , Aldrich 化 學 公 司) 與 實 例 4 環 氧 化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(98)

物(0.0005莫耳)及碳酸鉀(1.2當量)於實例44所述之狀況下縮合,即得標題化合物(0.10克,81%),熔點83-86°C,MS(CI,甲烷)
 m/e 470(MH^+)。

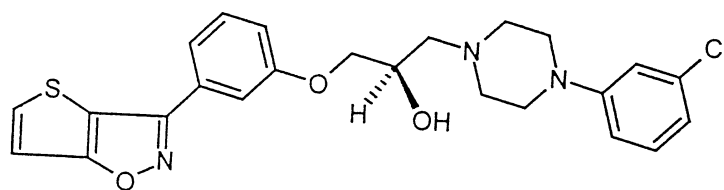
分析: $C_{24}H_{24}ClN_3O_3S$ 之計算值:
 61.33% C, 5.15% H, 8.94% N;

實測值: 61.25% C, 5.22% H, 8.76% N。

實例 47

(2R)-1-[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇之製備

MDL 813085



將1-(3-氯苯基)哌嗪氫氨酸鹽(0.00075莫耳, Aldrich 化學公司)與實例4環氧化物(0.0005莫耳)及碳酸鉀(1.2當量)於實例44所述之狀況下縮合。再將水加至已蒸發之反應溶液中,而後將沈澱物收集及乾燥,即得標題化合物(0.11克,60%),熔點118-120°C,MS(CI,甲烷)
 m/e 470(MH^+)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (99)

分析：C₂₄H₂₄N₃O₃S 之計算值：

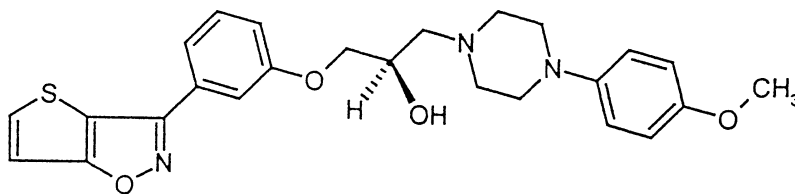
61.33% C, 5.15% H, 8.94% N;

實測值：61.25% C, 5.22% H, 8.76% N。

實例 48

(2R) - 1 - [4 - (4 - 甲氧基苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813086



將 1 - (4 - 甲氧基苯基) 哌嗪二氫氯酸鹽 (0.00075 莫耳, Aldrich 化學公司) 與實例 4 環氧化物 (0.0005 莫耳) 及碳酸鉀 (2.4 當量) 於實例 44 所述之狀況下縮合, 再將水加至已蒸發之反應溶液中, 而後將沈澱物收集及乾燥, 即得標題化合物 (0.12 克, 84%), 熔點 110 - 113 °C, MS (CI, 甲烷) m/e 466 (MH⁺)。

分析：C₂₄H₂₇N₃O₄S 之計算值：64.50% C, 5.85% H, 9.03% N;

實測值：64.14% C, 5.75% H, 8.95% N。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

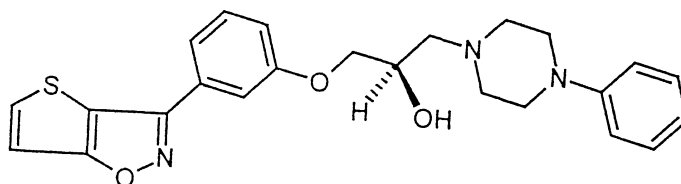
線

五、發明說明(100)

實例 4 9

(2R) - 1 - (4 - 苯基哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 0 8 7



將 1 - 苯基哌嗪 (0.00075 莫耳, Aldrich 化學公司) 與實例 4 環氧化物 (0.0005 莫耳) 於實例 4 4 所述之狀況下縮合, 再將水加至已蒸發之反應溶液中, 而後將沈澱物收集及乾燥, 即得標題化合物 (0.13 克, 84%), 熔點 127 - 129 °C, MS (CI, 甲烷) m/e 436 (MH⁺)。

分析: C₂₄H₂₅N₃O₃S 之計算值: 66.18% C, 5.79% H, 9.65% N;

實測值: 65.96% C, 5.69% H, 9.61% N。

實例 5 0

2 - { 4 - [(R) - 2 - 羥基 - 3 - (3 - 噻吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙基] 哌嗪 - 1 - 基 } 苄腈之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

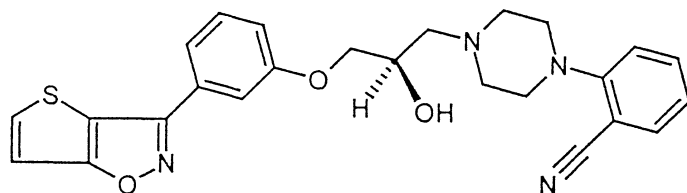
裝

訂

線

五、發明說明(101)

M D L 8 1 3 0 8 8



將 2 - 胺基苣茀 (0 . 0 0 0 7 5 莫耳 , Aldrich 化學公司) 與 實例 4 環氧化物 (0 . 0 0 0 5 莫耳) 於 實例 4 4 所述之狀況下縮合 , 即得 標題化合物 (0 . 0 9 克 , 8 1 %) , 熔點 8 7 - 8 9 °C , M S (C I , 甲烷)
m / e 4 6 1 (M H ⁺) 。

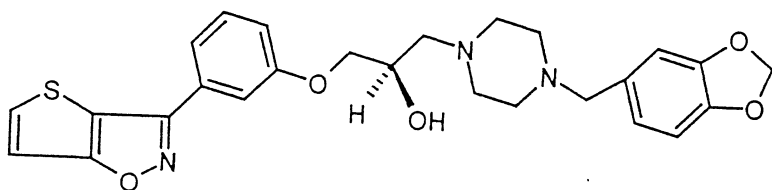
分析 : C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₃ S 之計算值 : 6 5 . 2 0 %
C , 5 . 2 5 % H , 1 2 . 1 6 % N ;

實測值 : 6 4 . 8 1 % C , 5 . 1 8 % H ,
1 1 . 9 9 % N 。

實例 5 1

(2 R) - 1 - 4 - 苯並 [1 , 3] 二噁茂 - 5 - 基甲基
- 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異
噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 0 8 9



2HCl

將 胡椒基哌嗪 (0 . 0 0 0 7 5 莫耳 , Aldrich 化學公
司) 與 實例 4 環氧化物 (0 . 0 0 0 5 莫耳) 於 實例 4 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)

所述之狀況下縮合，再將粗製產物藉於矽膠上進行驟色層分離（Biotage 筒，接續以庚烷：乙酸乙酯（1：3），乙酸乙酯，乙酸乙酯：2% 甲醇，乙酸乙酯：5% 甲醇，乙酸乙酯：10% 甲醇洗提）予以純化，而後將期望之溶離份濃縮，再將餘留物藉技藝中詳知之方法轉換成二氫氨酸鹽，即得標題化合物（0.07 克，35%），熔點 225 - 227 °C，MS（CI，甲烷）m/e 494（MH⁺）。

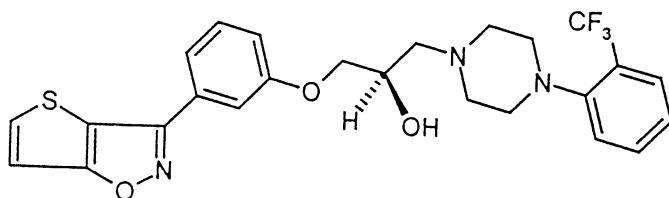
分析：C₂₆H₂₇N₃O₅S · 2HCl 之計算值：
55.13% C，5.16% H，7.42% N；

實測值：54.95% C，5.06% H，7.27% N。

實例 5 2

（2R）-1-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）-3-〔4-（2-三氟甲基）-哌嗪-1-基〕丙-2-醇之製備

MDL 813090



將 1-（2-三氟甲基）哌嗪（0.00075 莫耳，J. Med. Chem. 1997, 40, 2674-2687）與實例 4 環氧化物（0.0005 莫耳）於實例 4 所述之狀況下縮合，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 () 103

即得標題化合物 (0 . 1 3 克 , 7 1 %) , 熔點 7 7 - 7 9 ° C , M S (C I , 甲烷) m / e 5 0 4 (M H ⁺) 。

分析 : C ₂₅ H ₂₄ C l F ₃ N ₃ O ₃ S 之計算值 :

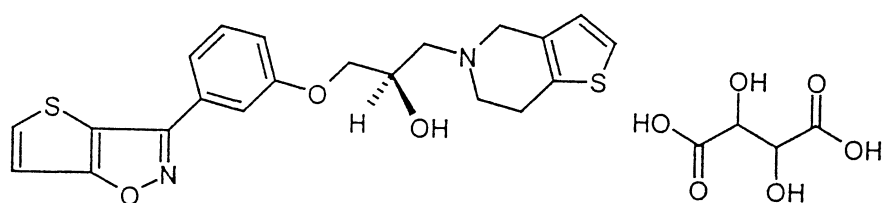
5 9 . 6 3 % C , 4 . 8 0 % H , 8 . 3 4 % N ;

實測值 : 5 9 . 3 8 % C , 4 . 9 0 % H , 8 . 2 3 % N 。

實例 5 3

步驟 J , 反應圖 I I

(2 R) - 1 - (6 , 7 - 二氫基 - 4 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 5 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇 L - 酒石酸鹽之製備 M D L 8 1 3 1 0 0



將已攪拌之 2 - 噻吩乙胺 (1 0 克 , 0 . 0 7 8 6 莫耳 , Aldrich 化學公司) 及水 (2 0 毫升) 之溶液以 3 7 % 水性甲醛溶液 (6 . 8 毫升) 處理 , 再將混合物加熱至 9 0 ° C 5 小時 , 冷卻至室溫而後攪拌 1 2 小時 , 繼而將水 (2 0 0 毫升) 加入並以乙酸乙酯 (各 2 0 0 毫升) 萃取兩次。再將結合之有機萃取液乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及於真空中濃縮 , 而後將餘留物以 5 - 6 N 異丙醇 / 氫氯酸 (1 0 0 毫升) 處理 , 再於 6 0 ° C 下攪拌 5 小時 , 冷卻至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (104)

0 °C，繼而將沈澱物收集，即得 4，5，6，7 - 四氫噻吩並 [3，2 - c] 吡啶氫氯酸鹽 (5 . 0 克)。

將實例 4 環氧化物 (0 . 7 9 克，0 . 0 0 2 9 莫耳)，4，5，6，7 - 四氫噻吩並 [3，2 - c] 吡啶游離鹼 (0 . 4 0 克，0 . 0 0 2 9 莫耳)，四氟硼酸鋰 (0 . 2 7 克，0 . 0 0 2 9 莫耳) 及乙腈 (5 0 毫升) 之溶液於室溫下攪拌過夜。再倒至水 (3 0 0 毫升) 中並以乙酸乙酯萃取，繼而將有相乾燥 (硫酸鈉)，過濾及濃縮，再將餘留物藉急驟色層分離 (矽膠，以 3 % 甲醇之二氯甲烷液洗提) 予以純化以得黃色油狀物，令油狀物溶於乙醇中，以 L - 酒石酸 (1 莫耳當量) 處理，加熱以得溶液，再冷卻及收集結晶狀之標題化合物 (0 . 3 4 克，2 1 %)，熔點 8 1 - 8 3 °C。

分析：C₂₁H₂₀N₂O₃S₂ · C₄H₆O₆ 之計算值：
5 3 . 3 7 % C，4 . 6 6 % H，4 . 9 8 % N；

實測值：5 3 . 8 4 % C，5 . 1 5 % H，4 . 8 5 % N。

實例 5 4

步驟 K，反應圖 I I

(2 R) - 苄基 - [2 - 甲氧基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2，3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙基] - 甲胺氫氯酸鹽之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

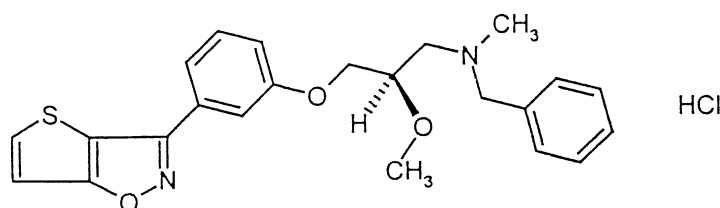
裝

訂

錄

五、發明說明 (105)

M D L 8 1 3 1 0 7



由 3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 酚 (0 . 0 5 莫耳) , 特丁醇鉀 (0 . 0 5 莫耳) 及 3 - 硝基苯磺酸 (2 R) - (-) - 縮水甘油酯 (0 . 0 5 莫耳) 於 N - 甲基吡咯啉酮 (2 5 0 毫升) 中製備實例 4 環氧化物。將所得環氧化物以苄胺 (1 . 6 4 毫升 , 0 . 1 5 莫耳) 處理 , 再將反應混合物 6 5 °C 下加熱 1 2 小時 , 而後冷卻至 2 3 °C , 倒至水 (1 2 0 0 毫升) 中並以乙酸乙酯 (1 × 7 5 毫升 , 2 × 5 0 0 毫升) 萃取 , 繼而將結合之萃取液以 5 % 氯化鈉溶液 (3 × 5 0 0 毫升) 清洗及於真空中濃縮 , 再將粗製產物藉以乙酸乙酯通過矽膠中洗提而予以純化 , 即得 (2 R) - 1 - 苄胺基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] - 2 - 丙醇 (1 5 . 0 克 , 7 9 %) , 其藉 P L H P L C [Waters microbondapak C - 1 8 柱 , 乙腈 : 0 . 1 N 甲酸銨 (6 0 : 4 0) , 流速 1 毫升 / 分 , 於 2 4 0 毫微米下進行紫外線檢測] 得知有 9 9 . 6 % 純度 , 熔點 1 7 9 - 1 8 1 °C , 手性 H P L C 純度 > 9 8 % 對映體過量。

將已冷卻 (- 2 0 °C) 之 (2 R) - 1 - 苄胺基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (106)

基〕-2-丙醇(1.5克, 0.004莫耳)及無水四氫呋喃(30毫升)之溶液以雙(三甲基甲矽烷基)胺化鉀(1.8克, 0.00088莫耳)於氮下處理。

0.5小時後, 以硫酸二甲酯(1.06克, 0.00084莫耳)處理, 保持於-20℃下1小時, 而後令其加溫至室溫2小時, 而後藉將飽和碳酸鉀溶液(7.5毫升)加入以令反應中止, 以乙酸乙酯(2×50毫升)萃取及將結合之萃取液於真空中濃縮, 再將粗製產物於矽膠上以乙酸乙酯: 庚烷(50:50體積/體積)洗提而予以純化以得標題化合物(1.2克), 藉令游離鹼溶於乙酸乙酯(10毫升)中, 再以37%氫氯酸處理以形成氫氯酸鹽, 繼而於0℃下由乙酸乙酯中結晶, 而後於85℃下乾燥8小時, 即得標題化合物, 熔點155-157℃, 手性HPLC純度>98%對映體過量。

分析: $C_{23}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ 之計算值:

62.08% C, 5.66% H, 6.30% N;

實測值 61.79% C, 5.51% H, 6.15% N。

實例 55

步驟 K, 反應圖 I I

(2R)-苄基-[2-甲氧基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)丙基]-胺氫氯酸鹽 0.25 水合物

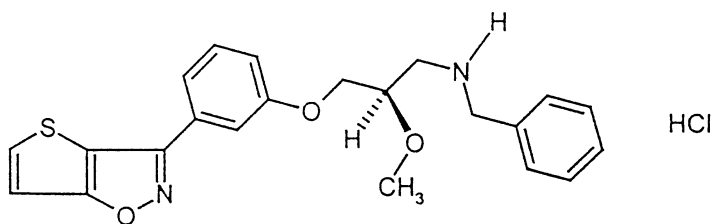
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (107)

M D L 8 1 3 1 0 8



將已冷卻 (- 2 0 ° C) 之 (2 R) - 1 - 苄胺基 - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基] 苯氧基 - 2 - 丙醇 (1 . 5 2 克 , 0 . 0 0 4 莫耳 , 依實例 5 4 所述之法製得) 及無水四氫呋喃 (3 0 毫升) 之溶液以雙 (三甲基甲矽烷基) 胺化鉀 (0 . 8 8 克 , 0 . 0 0 4 4 莫耳) , 陳化 0 . 5 小時 , 而後以硫酸二甲酯 (0 . 5 3 克 , 0 . 0 0 4 2 莫耳) 處理 , 將混合物保持於 - 2 0 ° C 下一小時 , 令其加溫至 2 3 ° C 2 小時 , 以水 (7 5 毫升) 令反應中止並以乙酸乙酯 (5 0 毫升 , 而後 2 × 2 0 毫升) 萃取 , 繼而將結合之有機相以飽和氯化鈉溶液清洗 , 乾燥 (碳酸鈣) , 過濾及於真空中濃縮。再藉以乙酸乙酯 : 庚烷 (5 0 : 5 0) 通過矽膠 (8 0 克) 中洗提而予以純化 , 而後將期望溶離份濃縮以得游離鹼形式之標題化合物 , 將游離鹼之乙醇 (5 毫升) 溶液以濃氫氯酸酸化 , 將物料於 - 1 0 ° C 下由乙酸乙酯中結晶 , 即得標題化合物 (0 . 5 0 克 , 6 6 %) , 熔點 8 5 - 8 7 ° C , M S (C I , 甲烷) m / e 3 9 5 (M H ⁺) , 卡爾費希 (Karl Fisher) 滴定法指出有 0 . 9 % 水存在。

分析 : C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ S · H C l · 0 . 2 5 H ₂ O
之計算值 : 6 0 . 6 8 % C , 5 . 4 4 % H , 6 . 4 3 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

源

五、發明說明 (108)

N ;

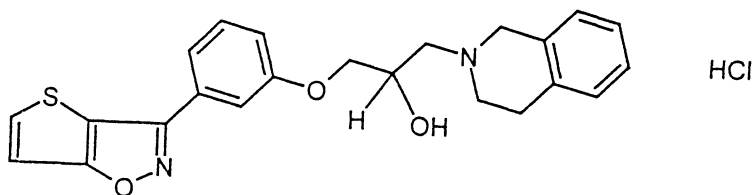
實測值 60 . 55 % C , 5 . 46 % H , 6 . 35 % N .

實例 5 6

步驟 J , 反應圖 I I

(±) - 1 - (3 , 4 - 二氫基 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 基) - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 2 - 丙醇脛氯酸鹽之製備

M D L 8 1 2 5 3 1



將 (±) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (1 . 0 克 , 0 . 0037 莫耳 ; 美國專利 4 , 728 , 651 號 , 實例 25) 及乙腈 (10 毫升) 之溶液以 1 M 四氟硼酸鋰之乙腈溶液 (3 . 66 毫升 , 0 . 00366 莫耳) 於 0 °C 下處理 , 再將 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫異喹啉 (0 . 53 克 , 0 . 004 莫耳 , Aldrich 化學公司) 逐滴加入 , 而後於室溫下攪拌過夜。繼而以水令反應中止並以乙酸乙酯萃取 , 再將結合之有機萃取液以水及飽和水性氯化鈉溶液清洗 , 乾燥 (硫酸鈉) , 過濾及濃縮成油狀物。而後將油狀物藉徑向加速製備薄層色層分離 , 其後稱為 “ RAPTLC ” , (Chromatotron , 6 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

錄

五、發明說明(109)

米板，以乙酸乙酯洗提）予以純化以得固狀之游離鹼形式之標題化合物（0.88克，59%產率），將游離鹼及異丙醇之溶液以乙醇性氫氯酸處理，其後標題化合物乃結晶出，再予收集及乾燥，即得標題化合物（0.76克），熔點200-202℃（分解），MS（CI，甲烷） m/e 407（ MH^+ ），薄層色層分離（矽膠）： R_f = 0.40（乙酸乙酯）。

分析： $C_{23}H_{23}N_2O_3S \cdot HCl$ 之計算值：
62.36% C，5.23% H，6.32% N；

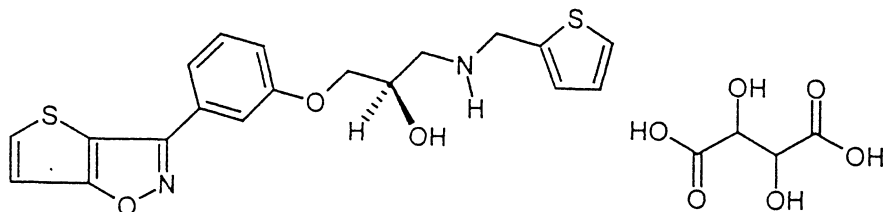
實測值 62.22% C，5.21% H，6.28% N。

實例 5 7

步驟 J，反應圖 I I

（2R）-1-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）-3-〔（噻吩-2-基甲基）胺基〕丙-2-醇 L-酒石酸鹽之製備

MDL 812794



依實例 5 3 所述之法以各 0.00915 莫耳實例 4 環氧化物及 2-噻吩甲胺（Acros）作為原材料製得，將粗製產物藉急驟色層分離（矽膠，以 3-7% 甲醇之二氯甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

原

五、發明說明(110)

烷液梯度洗提) 予以純化, 再轉換成 L-酒石酸鹽, 即得標題化合物(1.3克, 52%產率) 熔點 189-192°C; $[\alpha]_D^{20} = +5.38^\circ$ (c = 0.130, 甲醇), 手性 HPLC 游離鹼 (>99%對映體過量, Chiracel OJ 柱, 70%己烷/30%(0.5%二乙胺/乙醇), 0.75毫升/分; 檢測器 237 毫微米, 保留時間 36.375 分); MS (CI, 甲烷) m/e 387 (MH⁺)。

分析: C₁₉H₁₈N₂O₃S · C₄H₆O₆ 之計算值:
51.48% C, 4.51% H, 5.22% N;

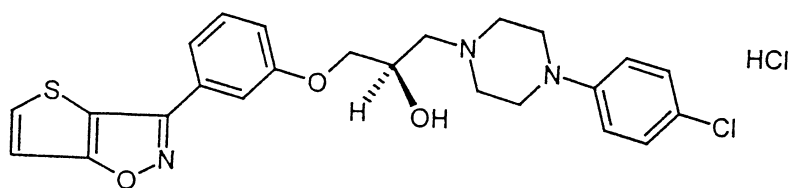
實測值 51.62% C, 4.50% H, 5.07% N。

實例 58

步驟 F 及 J, 反應圖 I I

(2R)-1-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)丙-2-醇氫氯酸鹽之製備

M D L 812827



將已攪拌之實例 1 酚(2.17克, 0.010 莫耳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 () 111

) 及 N - 甲基吡咯啉酮 (3 0 毫升) 之溶液於 1 0 °C 下以固態特丁醇鉀 (1 . 1 2 克 , 0 . 1 0 莫耳) 處理 , 3 0 分鐘後 , 將反應冷卻至 0 - 5 °C , 再以 3 - 硝基苯磺酸 (2 R) - (-) - 縮水甘油酯 (2 . 5 9 克 , 0 . 0 1 0 莫耳 , 9 9 % 對映體過量 , Aldrich 化學公司) 處理 , 藉 H P L C (Waters μ -Bondapak C-18 柱 , 0 . 1 N 甲酸銨 / 乙腈 (4 0 : 6 0) ; 流速 1 毫升 / 分 , 於 2 4 0 毫微米下進行紫外線檢測) 以監測反應之進展。2 小時後 , 將各 0 . 1 當量特丁醇鉀及硝基苯磺酸縮水甘油酯加入 , 再攪拌 1 小時 , H P L C 指出有 > 9 8 % 轉換成中間體環氧化物 , 而後將 1 - (4 - 氯苯基) - 哌嗪 (5 . 9 3 克 , 0 . 0 3 0 莫耳) 及水 (3 毫升) 加入 , 再加熱至 7 0 °C , 5 小時後 , H P L C 分析指出有 > 9 8 % 之環氧化物轉換成產物 , 而後冷卻至 2 3 °C , 倒至水 (2 5 0 毫升) 中並以乙酸乙酯 (1 5 0 毫升 , 而後 2 $\times$ 1 0 0 毫升) 萃取 , 繼而將結合之萃取液以 5 % 氯化鈉溶液清洗 , 於真空中濃縮 , 再將粗製物料藉急驟色層分離 (矽膠 , 以乙酸乙酯洗提) 予以純化 , 而後將純化之物料由乙酸乙酯 : 庚烷 (5 0 : 5 0) 中予以再結晶以得游離鹼形式之標題化合物 , 將游離鹼之甲醇 (2 5 毫升) 漿液於 2 3 °C 下以 3 7 % 氫氨酸 (0 . 6 7 毫升 , 1 0 5 當量) 處理 , 乾燥 (9 0 °C , 6 小時) 後 , 即得標題化合物 (3 . 6 2 克 , 7 6 % 產率) , 熔點 1 6 3 - 1 6 5 °C , 手性 H P L C 純度 > 9 8 % 對映體過量 ; M S (C I , 甲烷) m / e 4 7 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(112)

(M H⁺)。

分析：C₂₄H₂₄ClN₃O₃S · HCl 之計算值：
56.92% C，4.98% H，8.30% N；

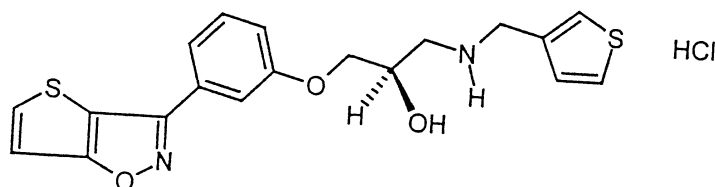
實測值 56.74% C，4.74% H，8.20% N。

實例 5 9

步驟 F 及 J，反應圖 I I

(2R) - 1 - (3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 3 - [(噻吩 - 3 - 苯甲基) 胺基] 丙 - 2 醇氫氯酸鹽之製備

M D L 8 1 2 8 2 9



依實例 5 8 所述之法使用 3 - (胺甲基) 噻吩製備，再於 75 °C 下加熱。而後進行色層分離以得游離鹼，繼而由乙酸正丁酯中予以再結晶以得 2.36 克物料，藉將游離鹼之無水乙醇溶液以 37 % 氫氯酸處理以轉換成氫氯酸鹽，再冷卻至 0 °C，而後將分離出之物料收集及乾燥，即得標題化合物 (1.55 克，69 % 產率)，熔點 139 - 141 °C，手性 HPLC 純度 > 99.1 % 對映體過量，MS (CI，甲烷) m/e 387 (M H⁺)。

分析：C₁₉H₁₈N₂O₃S · HCl 之計算值：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(113)

53.96% C, 4.53% H, 6.62% N;

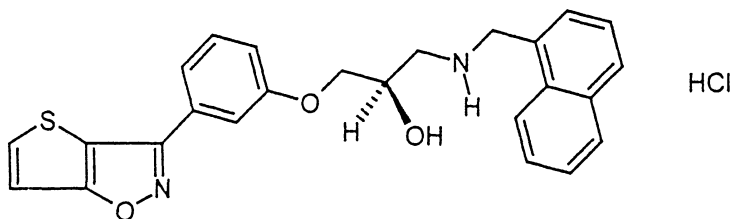
實測值 53.88% C, 4.46% C, 6.59% N。

實例 60

步驟 F 及 J, 反應圖 I I

(2R)-1-[(萘-1-基甲基)胺基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)丙-2-醇氫氨酸鹽之製備

M D L 812858



依實例 58 所述之法使用 1-萘甲胺 (Aldrich 化學公司) 製備, 再於 65℃ 下加熱 16 小時。而後進行色層分離以得游離鹼, 繼而由乙酸乙酯中予以再結晶以得 3.0 克物料, 藉將游離鹼之無水乙醇漿液以 37% 氫氨酸處理以轉換成氫氨酸鹽, 再將分離出之物料收集及乾燥, 即得標題化合物 (2.20 克, 73% 產率), 熔點 176-177℃, 手性 HPLC 純度 > 98% 對映體過量, MS (CI, 甲烷) m/e 431 (MH⁺)。

分析: C₂₅H₂₂N₂O₃S · HCl 之計算值:

64.30% C, 4.96% H, 6.00% N;

實測值 64.00% C, 4.82% C, 5.86%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明(114)

N。

實例 6 1 - 6 5

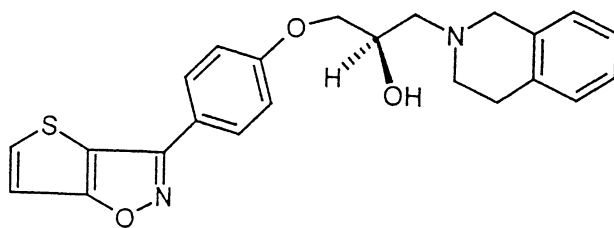
步驟 J，反應圖 I I

實例 6 1 - 6 5 係以相同之規模，使用與實例 2 3 - 2 6 相似之合成技術製備。實驗狀況乃詳細述於實例 2 3 中，實例 6 1 - 6 5 則於步驟中加以任何變化。

實例 6 1

(2 R) - 1 - (1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉 - 2 - 基) - 3 - [4 - (噻吩並[2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] - 2 - 丙醇之製備

M D L 8 1 3 1 5 2



將 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉 (0.000823 莫耳，Aldrich 化學公司) 與實例 5 環氧化物 (0.000549 莫耳) 於實例 2 3 所述之狀況下縮合。再將產物藉急驟色層分離 (Biotage 40 克矽膠筒，以 1%，3% 及 6% 甲醇之二氯甲烷液，而後以 90:9:1 二氯甲烷: 甲醇; 氫氧化銨逐步梯度洗提) 予以純化，即得標題化合物 (0.17 克)，LC / MS (APCI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

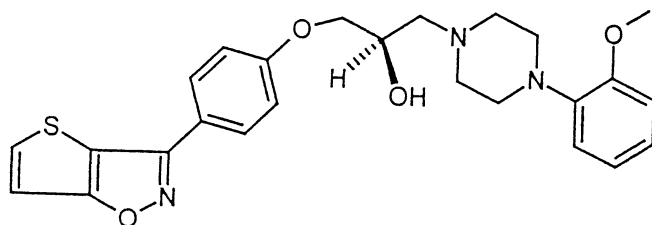
五、發明說明(115)

，狀況 6) m / e 407 (MH⁺)，保留時間 1.73 分。

實例 6 2

(2R) - 1 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813153



將 1 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪 (0.000823 莫耳，Aldrich 化學公司) 與實例 5 環氧化物 (0.000549 莫耳) 於實例 2 3 所述之狀況下縮合。再將產物藉如同實例 6 1 所述之法進行急驟色層分離予以純化，即得標題化合物 (0.17 克)，LC / MS (APC I，狀況 6) m / e 466 (MH⁺)，保留時間 1.87 分。

實例 6 3

(2R) - 1 - (6 , 7 - 二氫基 - 4 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 5 - 基) - 3 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813154

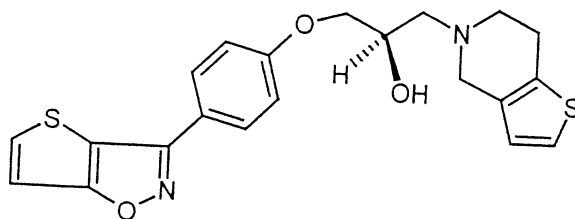
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (116)

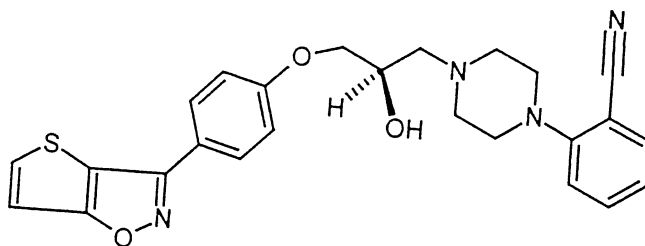


將 4, 5, 6, 7 - 四氫噻吩並 [3, 2 - c] 吡啶
 氫氯酸鹽 (0 . 0 0 8 2 3 莫耳, 實例 5 3 原物料) 與實
 例 5 環氧化物 (0 . 0 0 0 5 4 9 莫耳) 及三乙胺 (略過
 量) 於實例 2 3 所述之狀況下縮合, 。再將產物藉如同實
 例 6 1 所述之法進行急驟色層分離予以純化, 即得標題化
 合物 (0 . 0 5 7), L C / M S (A P C I , 狀況 6)
 m / e 4 1 3 (M H ⁺), 保留時間 1 . 5 2 分。

實例 6 4

2 - { 4 - [(R) - 2 - 羥基 - 3 - (4 - 噻吩並 [2,
 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙基] - 哌嗪 - 1
 - 基 } 苄腈之製備

M D L 8 1 3 1 5 7



將 2 - (1 - 哌嗪基) 苄腈 (0 . 0 0 0 8 2 3 莫耳,
 Emka-Chemie) 與實例 5 環氧化物 (0 . 0 0 0 5 4 9
 莫耳) 於實例 2 3 所述之狀況下縮合, 再將產物藉如同實
 例 6 1 所述之法進行急驟色層分離予以純化, 即得標題化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

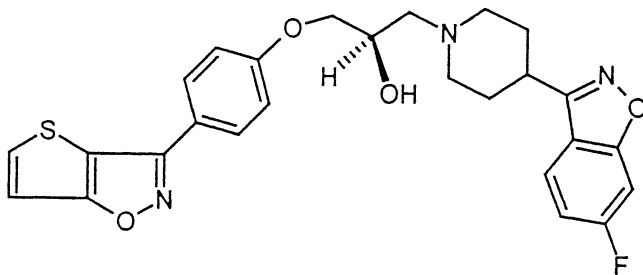
五、發明說明 (117)

合物 (0 . 1 9 克) , L C / M S (A P C I , 狀況 6)
m / e 4 6 1 (M H ⁺) , 保留時間 1 . 9 5 分。

實例 6 5

(2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 1 5 8



將 4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶
氫氨酸鹽 (0 . 0 0 0 8 2 3 莫耳 , 美國專利 4 , 3 5 5
 , 0 3 7) 與 實例 5 環氧化物 (0 . 0 0 0 5 4 9 莫耳)
及 三乙胺 (略過量) 於 實例 2 3 所述之狀況下縮合。再將
產物藉如同 實例 6 1 所述之法進行急驟色層分離而予以純
化 , 即得 標題化合物 (0 . 2 2 克) , L C / M S (A P C I , 狀況 6) m / e 4 9 4 (M H ⁺) , 保留時間
2 . 3 0 分。

實例 6 6

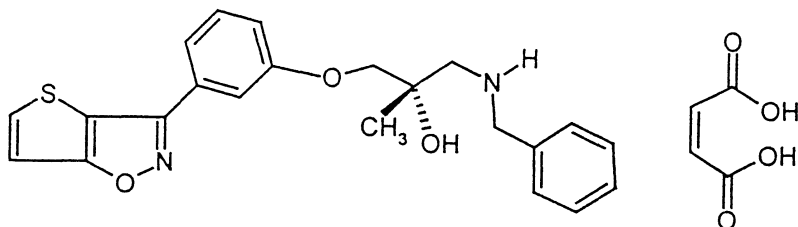
步驟 J , 反應圖 I I

(2 S) - (+) - 1 - 苄胺基 - 2 - 甲基 - 3 - (3 -

五、發明說明 (118)

噻吩並〔2, 3-d〕異噁唑-3-基) 苯氧基〕丙-2-醇馬來酸鹽之製備

M D L 8 1 2 7 2 3



將 (S) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) 苯基] 噻吩並〔2, 3-d〕異噁唑 (實例 7, 0.24 克, 0.00083 莫耳) 及乙腈 (5 毫升) 之溶液於室溫下以四氟硼酸鋰 (0.00083 莫耳) 處理, 而後將苄胺 (0.00083 莫耳, Aldrich 化學公司) 加入, 繼而攪拌過夜, 令其分界於乙酸乙酯 (100 毫升) 與水 (100 毫升) 間, 而後將有機相分離出, 乾燥 (硫酸鎂), 過濾及於真空中濃縮。再藉急驟色層分離 (矽膠, 以 9 : 1 二氯甲烷 : 甲醇洗提) 予以純化以得游離鹼形式之標題化合物 (0.16 克, 49% 產率), 繼而一當量馬來酸將游離鹼轉換成馬來酸鹽, 並由乙酸乙酯中予以再結晶, 即得白色結晶之標題化合物 (0.20 克), 熔點 137 - 138 °C, $[\alpha]_D^{20} = +4.0$ (c 0.28 甲醇), MS (CI, 甲烷) m/e 395 (MH⁺)。

分析 : C₂₂H₂₂N₂O₃S · C₄H₄O₄ 之計算值 : 61.16% C, 5.13% H, 5.49% N;

實測值 : 60.75% C, 4.88% H, 5.36

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (119)

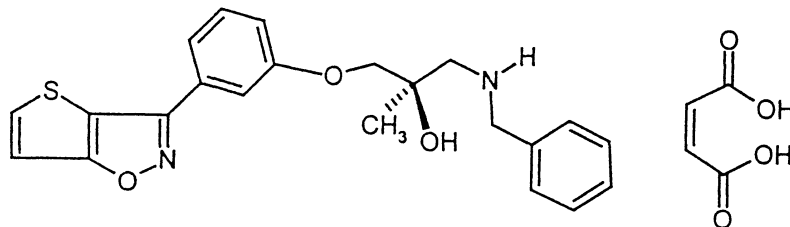
% N。

實例 6 7

步驟 J，反應圖 I I

(2R) - (-) - 1 - 苄胺基 - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 酸馬來酸鹽之製備

MDL 812725



依實例 6 6 所述之方法由 (R) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) - 苯基] 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (實例 6 , 0 . 0 0 1 0 5 莫耳) 及 苄基甲胺 (0 . 0 0 1 0 5 莫耳 , Aldrich 化學公司) 製備 , 製得標題化合物 (0 . 2 5 克 , 4 7 % 產率) , 熔點 1 3 7 - 1 3 8 °C , $[\alpha]_D^{20} = -4.0^\circ$ (c 0 . 2 8 , 甲醇) , MS (CI , 甲烷) m / e 3 9 5 (M H ⁺) 。

分析 : C₂₂H₂₂N₂O₃S · C₄H₄O₄ 之計算值 :
6 1 . 1 6 % C , 5 . 1 3 % H , 5 . 4 9 % N ;

實測值 : 6 0 . 9 9 % C , 5 . 0 5 % H , 5 . 3 5 % N 。

實例 6 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

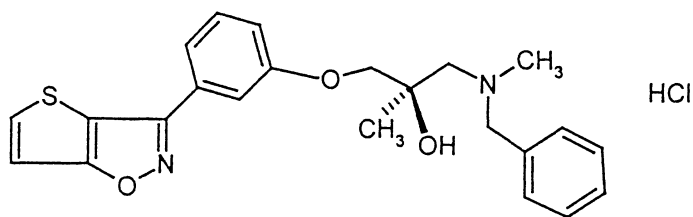
線

五、發明說明 (120)

步驟 J，反應圖 I I

(2R) - 1 - (苄甲胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇鹽酸鹽之製備

M D L 8 1 2 8 8 3



依實例 66 所述之方法由 (R) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) - 苯基] 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 (實例 6, 0.00105 莫耳) 及苄基甲胺 (0.00105 莫耳, Aldrich 化學公司) 中製備, 即得標題化合物 (0.20 克, 56% 產率), 熔點 172 - 173 °C, MS (CI, 甲烷) m/e 409 (MH⁺)。

分析: C₂₃H₂₄N₂O₃S · HCl 之計算值:

62.08% C, 5.66% H, 6.30% N,

實測值: 61.88% C, 5.59% H, 6.25% N。

實例 69 - 90

步驟 J，反應圖 I I

實例 69 - 90 係以相同之規模, 使用相似之合成技術製備, 實驗狀況乃詳細述於實例 69 中, 實例 70 - 90 則

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

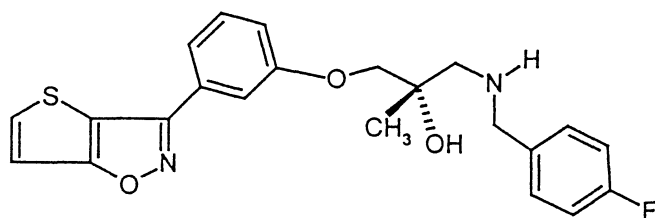
線

五、發明說明 (121)

於步驟中加以任何變化。

實例 6 9

(2S) - 1 - (4 - 氟基苄基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備



將 4 - 氟基苄胺 (Aldrich 化學公司) 之乙醇 (3 毫升, 0.2774 M, 1.77 當量) 溶液加至反應管中。再將乙醇 (3 毫升) 加至反應管中, 而後將 (S) - 3 - [3 - (2 - 甲基環氧乙烷基甲氧基) 苯基] 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 (實例 7, 1.38 毫升, 0.337 M) 及二氯乙烷之溶液加入, 繼而將反應混合物於氫下, 於迴流溫度下於波登 (Bohdan) 儀器中搖動過夜。再冷卻及濃縮以移除溶劑, 而後將餘留物藉急驟色層分離 (矽膠) 並接續以 1%, 3%, 6% 及 10% 甲醇之二氯甲烷液逐步梯度洗提而予以純化, 再將期望之溶離份結合及濃縮, 即得標題化合物 (0.18 克), LC / MS (APCI, 狀況 6) m / e 413 (MH⁺), 保留時間 2.23 分, 較大樣品之製備及轉換成氫氯酸鹽之方法乃述於實例 102 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

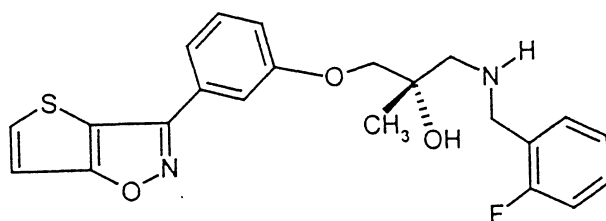
線

五、發明說明 (122)

實例 7 0

(2S) - 1 - (2 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 6 8



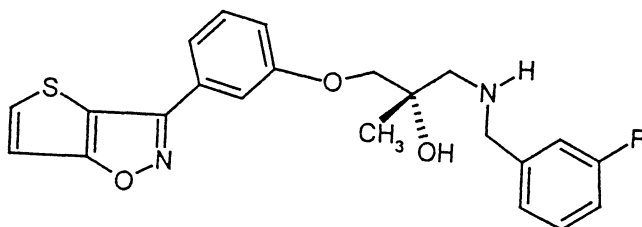
依實例 6 9 所述之方法由 2 - 氟基苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0.067 克)，

L C / M S (A P C I) m / e 413 (M H⁺)，保留時間 2.08 分。

實例 7 1

(2S) - 1 - (3 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 6 9



依實例 6 9 所述之方法由 3 - 氟基苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0.00425 克)，

L C / M S (A P C I, 狀況 6) m / e 413 (M H⁺)

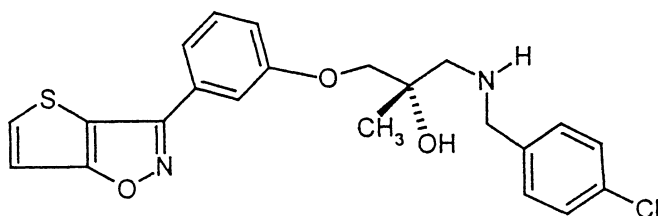
五、發明說明 (123)

)，保留時間 2 . 1 2 分。

實例 7 2

(2 S) - 1 - (4 - 氯基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 7 0

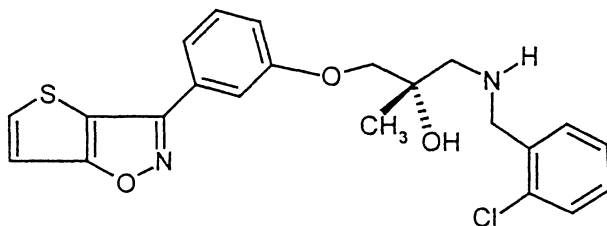


依實例 6 9 所述之方法由 4 - 氯基苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 0 9 2 4 克)，
L C / M S (A P C I，狀況 6) m / e 4 2 9 (M H⁺)，保留時間 2 . 3 3 分。

實例 7 3

(2 S) - 1 - (2 - 氯基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 7 1



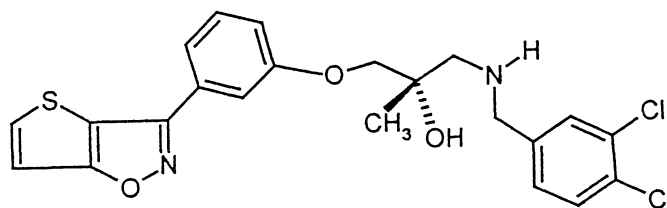
依實例 6 9 所述之方法由 2 - 氯基苄胺 (Aldrich 化學

五、發明說明 (124)

公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 0 5 2 2 克) ，
 LC / MS (APC I ，狀況 6) m / e 4 2 9 (MH⁺) ，
 保留時間 2 . 2 3 分。

實例 7 4

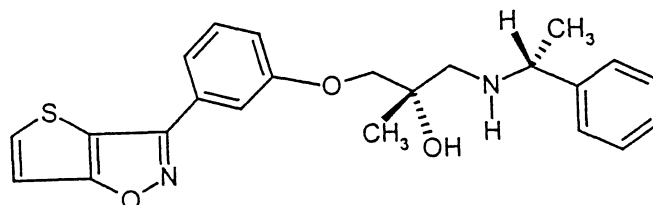
(2 S) - 1 - (3 , 4 - 二氯基苄胺基) - 2 - 甲基 -
 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧
 基) 丙 - 2 - 醇之製備
 MDL 8 1 3 2 7 2



依實例 6 9 所述之方法由 3 , 4 - 二氯基苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 0 5 9 6 克) ，
 LC / MS (APC I ，狀況 6) m / e 4 6 3 (MH⁺) ，保留時間 2 . 4 8 分。

實例 7 5

(2 S) - 2 - 甲基 - 1 - [1 (R) - 苯基乙胺基] -
 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧
 基) 丙 - 2 - 醇之製備
 MDL 8 1 3 2 7 3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

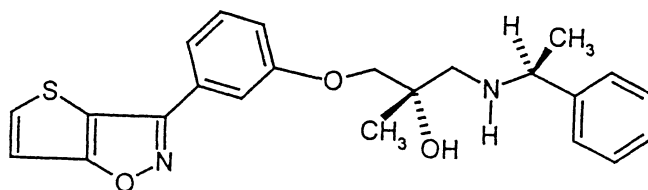
五、發明說明 (125)

依實例 6 9 所述之方法由 (R) - (+) - α - 甲基
苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (
0 . 1 1 3 克)，LC / MS (APCI，狀況 6)
m / e 4 0 9 (MH⁺)，保留時間 2 . 1 8 分。

實例 7 6

(2 S) - 2 - 甲基 - 1 - [1 (S) - 苯基乙胺基] -
3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧
基) 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 8 1 3 2 7 4



依實例 6 9 所述之方法由 (S) - (-) - α - 甲基
苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (
0 . 1 7 4 克)，LC / MS (APCI，狀況 6)
m / e 4 0 9 (MH⁺)，保留時間 2 . 2 2 分。

實例 7 7

(2 S) - 2 - 甲基 - 1 - [(萘 - 1 - 基甲基) 胺基]
- 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯
氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 8 1 3 2 7 5

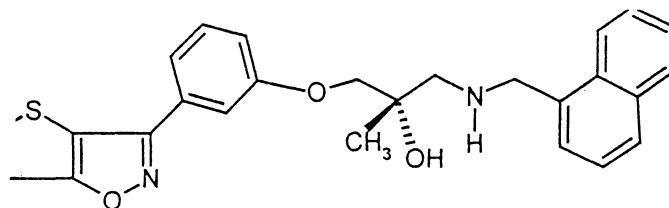
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (126)

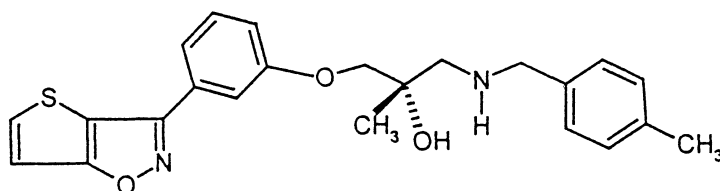


依實例 6 9 所述之方法由 1 - 萘甲胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 0 2 4 8 克) ，
LC / MS (APC I ，狀況 6) m / e 4 4 5 (MH⁺) ，保留時間 2 . 4 3 分。

實例 7 8

(2 S) - 2 - 甲基 - 1 - (4 - 甲基苄胺基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 8 1 3 2 7 6



依實例 6 9 所述之方法由 4 - 甲基苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 1 2 4 克) ，
LC / MS (APC I ，狀況 6) m / e 4 0 9 (MH⁺) ，保留時間 2 . 3 3 分。

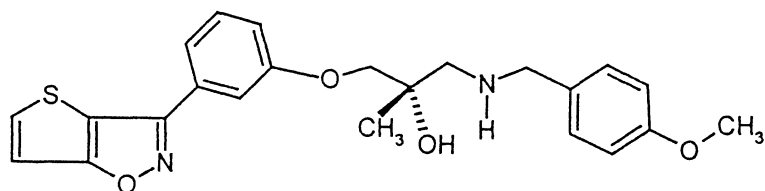
實例 7 9

(2 S) - 1 - (4 - 甲氧基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基)

五、發明說明 (127)

丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 7 7



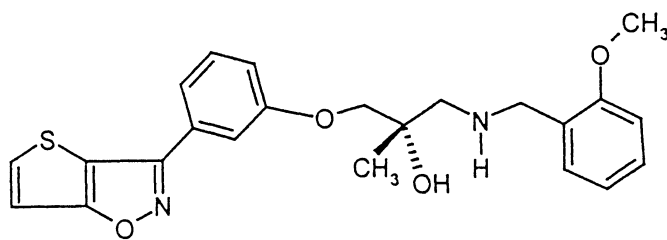
依實例 6 9 所述之方法由 4 - 甲氧基苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 1 2 2 克) ，
L C / M S (A P C I ，狀況 6) m / e 4 2 5 (M H ⁺) ，保留時間 2 . 1 0 分。

實例 8 0

(2 S) - 1 - (2 - 甲氧基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 -
(3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基)

丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 7 8



依實例 6 9 所述之方法由 2 - 甲氧基苄胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 0 8 3 克) ，
L C / M S (A P C I ，狀況 6) m / e 4 2 5 (M H ⁺) ，保留時間 2 . 2 3 分。

實例 8 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

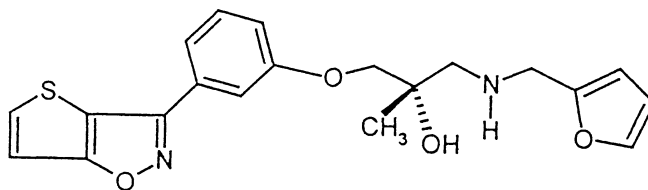
訂

線

五、發明說明 (128)

(2 S) - 1 - [(呋喃 - 2 - 基 甲 基) 胺 基] - 2 - 甲
基 - 3 - (3 - 噻 吩 並 [2 , 3 - d] 異 噁 唑 - 3 - 基 -
苯 氧 基) 丙 - 2 - 醇 之 製 備

M D L 8 1 3 2 7 9

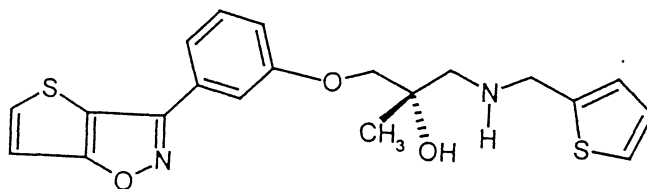


依 實 例 6 9 所 述 之 方 法 由 糠 胺 (Aldrich 化 學 公 司) 中
製 備 , 即 得 標 題 化 合 物 (0 . 1 0 9 8 克) , L C / M S
(A P C I , 狀 況 6) m / e 3 8 5 (M H ⁺) , 保 留 時
間 1 . 3 6 分 。

實 例 8 2

(2 S) - 1 - (2 - 噻 吩 基 甲 胺 基) - 2 - 甲 基 - 3 -
(3 - 噻 吩 並 [2 , 3 - d] 異 噁 唑 - 3 - 基 - 苯 氧 基)
丙 - 2 - 醇 之 製 備

M D L 8 1 3 2 8 0



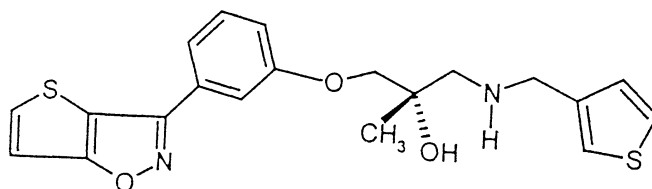
依 實 例 6 9 所 述 之 方 法 由 2 - 胺 甲 基 噻 吩 (Acros) 中
製 備 , 即 得 標 題 化 合 物 (0 . 1 1 5 3 克) , L C / M S
(A P C I , 狀 況 6) m / e 4 0 1 (M H ⁺) , 保 留 時
間 1 . 6 8 分 。

五、發明說明 (129)

實例 8 3

(2S) - 1 - (3 - 噻吩基甲胺基) - 2 - 甲基 - 3 -
[3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基)
丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 8 1

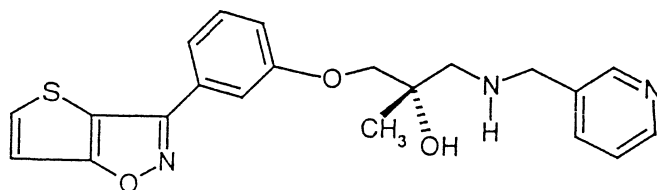


依實例 6 9 所述之方法由 3 - 胺甲基噻吩 [M. R. Bryce et al., Synthetic Metals, 1988, 26, 153-168] 中製備，
即得標題化合物 (0 . 0 6 6 克) ， L C / M S (A P C I ， 狀況 6) m / e 4 0 1 (M H ⁺) ， 保留時間 1 . 0 8 分。

實例 8 4

(2S) - 2 - 甲基 - 1 - [(吡啶 - 3 - 基甲基) 胺基] - 3 -
[3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 8 2



依實例 6 9 所述之方法由 3 - (胺甲基) 吡啶 (

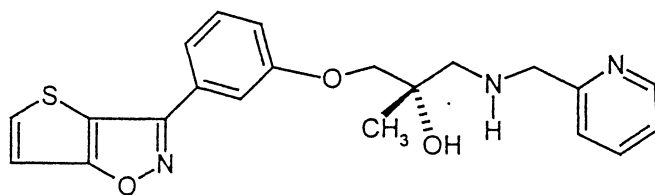
五、發明說明 (130)

Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0.066 克)，LC/MS (APCI，狀況 6) m/e 396 (MH⁺)，保留時間 0.62 分。

實例 85

(2S) - 2 - 甲基 - 1 - [(吡啶 - 2 - 基甲基) 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813283

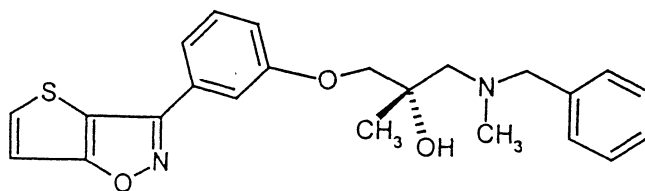


依實例 69 所述之方法由 2 - (胺甲基) 吡啶 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0.116 克)，LC/MS (APCI，狀況 6)，m/e 396 (MH⁺)，保留時間 1.28 分。

實例 86

(2S) - 1 - (苄基胺基) - 2 - 甲基 - 3 - [(3 - 噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813284

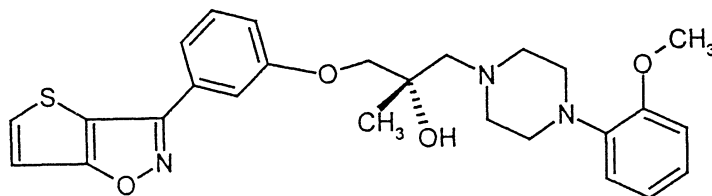


五、發明說明 (131)

依實例 69 所述之方法由 N-苄基甲胺 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0.151 克)，
LC/MS (APCI, 狀況 6) m/e 409 (MH⁺)，保留時間 2.12 分。

實例 87

(2S)-1-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]-2-甲基-3-[3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基]丙-2-醇之製備
MDL 813288



依實例 69 所述之方法由 1-(2-甲氧基苯基)哌嗪 (Aldrich 化學公司；使用 2 毫升 0.2744 M 之二氯甲烷溶液，1.18 當量) 中製備，即得標題化合物 (0.027 克)，LC/MS (APCI, 狀況 6) m/e 480 (MH⁺)，保留時間 2.33 分。

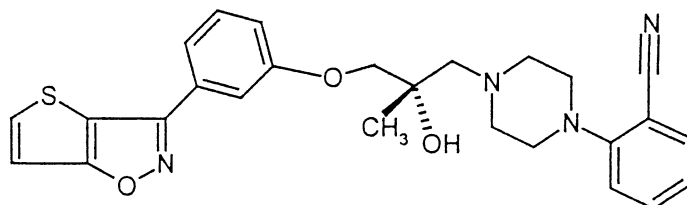
實例 88

(2S)-1-[4-(2-氰苯基)-1-哌嗪基]-

五、發明說明 (132)

2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 8 9

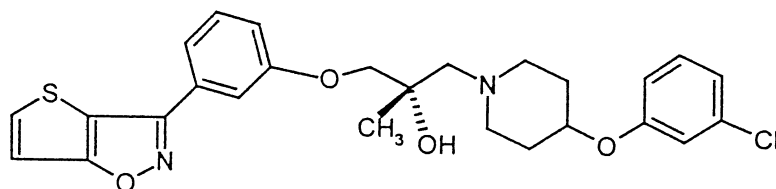


依實例 8 7 所述之方法由 1 - (2 - 氰苯基) 吡啶 (Emka-Chemie ; 使用 2 毫升 0 . 2 7 4 4 M 之二氯乙烷溶液 , 1 . 1 8 當量) 中製備 , 即得標題化合物 (0 . 1 5 2 克) , L C / M S (A P C I , 狀況 6) m / e 4 7 5 (M H ⁺) , 保留時間 2 . 3 2 分。

實例 8 9

(2 S) - 1 - [4 - (3 - 氯基苯氧基) - 1 - 哌啶基] - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 2 9 1



依實例 8 7 所述之方法由 4 - (3 - 氯基苯氧基) 哌啶 (J. Med. Chem., 1978, 21, 309-312) 使用 2 毫升 0 . 2 7 4 4 M 之二氯乙烷溶液 , 1 . 1 8 當量) 中製備 , 即得標題化合物 (0 . 0 7 4 克) , L C / M S (A P C I ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

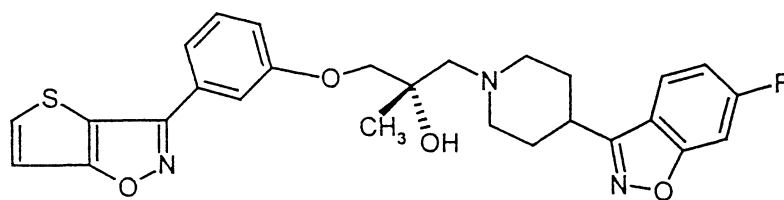
五、發明說明 (133)

狀況 6) m/e 499 (MH^+) , 保留時間 2 . 68 分。

實例 90

(2 S) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 2 - 甲基 - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基] 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 813292



依實例 87 所述之步驟由 4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 (使用 2 毫升 0 . 2744 M 之二氯乙烷溶液 , 1 . 18 當量 , 美國專利 4 , 355 , 037 號) 中製備 , 即得標題化合物 (0 . 186 克) , LC / MS (APC I , 狀況 6) m/e 508 (MH^+) , 保留時間 2 . 50 分。

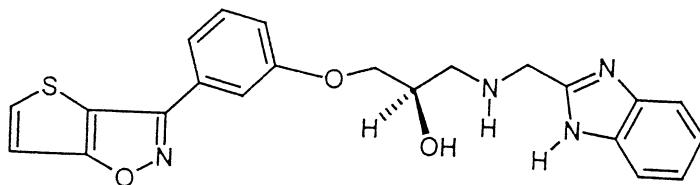
實例 91

步驟 J , 反應圖 I I

(2 R) - 1 - [(1 H - 苯並咪唑 - 2 - 基甲基) 胺基] - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基] 丙 - 2 - 醇之製備

五、發明說明 (134)

M D L 8 1 3 6 6 9



將 (R) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並
 [2 , 3 - d] 異噁唑 (實例 4 , 0 . 8 2 克 ,
 0 . 0 0 3 莫耳) , 2 - (胺甲基) 苯並咪唑二氫氯酸鹽
 (2 . 6 4 克 , 0 . 0 1 2 莫耳 , Aldrich 化學公司) , 三
 乙胺 (2 . 5 克 , 0 . 0 2 4 莫耳) 及無水乙醇 (2 5 毫
 升) 之混合液於迴流下加熱 8 . 5 小時 , 再冷卻及濃縮 ,
 並令棕色餘留物溶於乙酸乙酯 (8 0 毫升) 中 , 而後以水
 (2 × 2 5 毫升) 清洗並將結合之水性清洗液以乙酸乙酯
 (3 0 毫升) 萃取取。繼而將乙酸乙酯酯相結合及乾燥
 (硫酸鈉) , 過濾及濃縮以得暗棕色固狀物 , 再藉急驟色
 層分離法 (1 0 克矽膠 , SepPak 筒 , 接續以 3 % 及 5 % 甲
 醇之二氯甲烷液洗提) 予以純化 , 而後將期望之溶離份濃
 縮以得紅棕色固狀物 , 再將此物料藉急驟色層分離 (5 克
 矽膠 , SepPak 筒 , 接續以 2 % 及 3 % 甲醇之二氯甲烷液洗
 提) 予以更進一步純化 , 即得標題化合物 (0 . 2 6 克 ,
 2 1 % 產率) , L C / M S (A P C I) ,
 m / e 4 2 1 (M H ⁺) , 保留時間 4 . 0 0 分。

實例 9 2

3 - { (R) - 4 - [2 - 羥基 - 3 - (3 - 噻吩並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

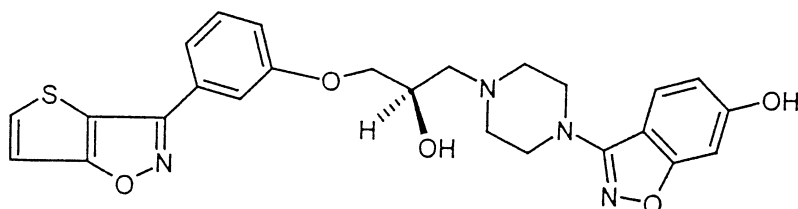
訂

線

五、發明說明 (135)

[2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基 } 丙基 } - 哌嗪
- 1 - 基 } - 苯並 [d] 異噁唑 - 6 - 醇之製備

M D L 8 1 3 6 7 0



藉將氫氯酸羥胺 (5 7 . 2 克 , 0 . 8 2 3 莫耳) 及水 (6 0 0 毫升) 之溶液徐緩加至氫氧化鈉 (7 6 . 9 克 , 1 . 9 2 莫耳) 及水 (3 0 0 毫升) 之溶液中以製備 4 - (6 - 甲氧基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌嗪 , 而後將 4 - 甲基水楊酸甲酯 (1 0 0 克 , 0 . 5 5 莫耳 , Aldrich 化學公司) 及乙醚 (8 0 0 毫升) 之溶液加入 , 攪拌過夜 , 將乙醚蒸發 , 以稀氫氯酸酸化 , 冷卻至 0 °C , 並予過濾 , 將濾塊由甲醇中予以再結晶以得 2 - 羥基 - 對位 - 茴香氧肟酸 (7 8 克) , 將氧肟酸 (7 8 克) 及四氫呋喃 (5 0 0 毫升) 之溫 (5 0 °C) 溶液於氮下以羰基二咪唑 (1 3 8 . 1 克 , 0 . 8 5 莫耳) 及四氫呋喃 (5 0 0 毫升) 之溶液處理 , 迴流 3 . 5 小時 , 藉加入水 (1 0 0 0 毫升) 以令反應中止 , 酸化成 pH 3 , 將水 (1 0 0 0 毫升加入) 並冷卻過夜 . 而後收集固狀物 , 以水清洗及由甲醇中予以再結晶以得 5 4 克 3 - 羥基 - 6 - 甲氧基 - 1 , 2 - 苯並異噁唑 , 繼而將已攪拌之 3 - 羥基 - 6 - 甲氧基 - 1 , 2 - 苯並異噁唑 (5 4 克) 及磷酸氫 (1 0 0 . 3 克 , d 1 . 6 4 5) 之混合物於 9 5 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (136)

下，於氮下加熱，冷卻至 30℃，將三乙胺（33克）加入，於 140℃ 下加熱過夜，邊攪拌邊令反應中止至冰水中，再予過濾。令濾塊溶於環己烷（2000毫升），過濾，濃縮，而後將餘留物由石油醚中予以再結晶以得 3-氨基-6-甲氧基-1,2-苯並異噁唑（33克），繼而將此產物依美國專利 5,852,022 號中所述之法以哌嗪處理，其內容乃併入本文中以供參考，以得 6-甲氧基-3-(1-哌嗪基)-1,2-苯並異噁唑。

將已攪拌之 6-甲氧基-3-(1-哌嗪基)-1,2-苯並異噁唑（0.1 莫耳），及 62% 重量/重量氫溴酸（116.5 毫升）於 115℃ 下，於氮下加熱 6 小時。再於減壓（15-20 毫米汞柱）下，於 50 至 60℃ 下部分濃縮，將水（100 毫升）加入，並再度濃縮，重覆此過程兩次，將餘留之不均勻漿液以水（150 毫升）處理，於 5℃ 下陳化 0.5 小時，再藉真空過濾法收集固狀物，而後將濾塊以冷水清洗兩次，並予乾燥以得 6-羥基-3-(1-哌嗪基)-1,2-苯並異噁唑氫溴酸鹽（33.7 克），令粗製物料懸浮於水（830 毫升）中，加熱至 95-97℃，以活性炭（6.64 克）處理，於 95-97℃ 下陳化 0.25 小時，通過賽力特矽藻土中真空過濾，將濾液冷卻至 5℃，5 小時後，藉真空過濾法收集產物，繼而將濾塊以冷水清洗兩次，再於 80℃ 下，於高度真空中乾燥 4 小時，即得 6-羥基-3-(1-哌嗪基)-1,2-苯並異噁唑氫溴酸鹽（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (137)

23.5克，79%），物料藉HPLC（Nucleosil C-18柱，5微米，4.6×25公分；流動相：磷酸二氫銨（ $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ）（0.05N）：乙腈，55：

45體積／體積，流速1毫升／分；於220／240毫微米下進行紫外線檢測）得知具99.8%純度，

MS（EI）219（ M^+ ）。

分析： $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HBr}$ 之計算值：

44.02% C，4.70% H，14.00% N，
26.62% Br；

實側值：44.01% C，4.62% H，
14.01% N，26.44% Br。

於實例11所述之狀況下使用6-羥基-3-（1-哌嗪基）-1，2-苯並異噁唑氫溴酸鹽與碳酸鉀（0.20克，0.0015莫耳）以進行標題化合物之合成，將沈澱物由已冷卻之反應混合物中過濾，將濾液萃取，將沈澱物與有機萃取液結合，再持續進行實例11所述之步驟，即得標題化合物（0.12克，30%產率），

LC／MS（APCI，狀況4），m/e 493（ MH^+ ）。

實例 93 - 98

步驟 J，反應圖 I I

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

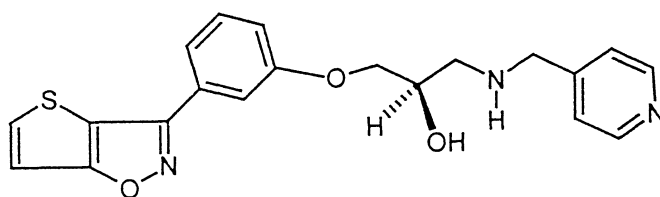
五、發明說明 (138)

實例 9 3 - 9 8 係以相同之規模，使用相似之合成技術製備。實驗狀況乃詳細述於實例 9 3 中，實例 9 4 - 9 8 則於步驟中加以任何變化。

實例 9 3

(2 R) - 1 - [(吡啶 - 4 - 基) 甲胺基] - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基] 丙 - 2 - 醇之製備

M D L 8 1 3 6 7 4



將 8 毫升之 (R) - 3 - (3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 (實例 4 , 0 . 2 2 克 , 0 . 0 0 0 8 莫耳) 之乙腈 - 水 (4 : 1) 溶液加至 4 - (胺甲基) 吡啶 (0 . 4 3 5 克 , 0 . 0 0 4 0 莫耳) 混合物中，再於 7 0 ° C 下搖動及加熱 4 小時，而後冷卻至室溫，再依實例 1 1 所述之步驟逐步完成，繼而將粗製物料使用 5 克矽膠 SepPak 筒並接續以二氯甲烷而後以 3 % 及 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提而予以純化。再將期望之溶離份結合，濃縮，而後將餘留物使用 5 克矽膠 SepPak 筒並接續以 2 % , 3 % 及 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提而予以更進一步純化，即得標題化合物 (0 . 0 8 3 克 , 2 7 % 產率) , L C / M S (A P C I , 狀況 4) ,

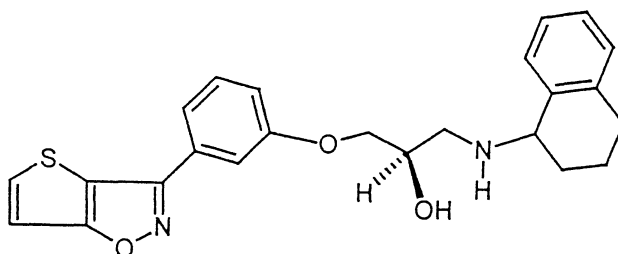
五、發明說明 (139)

m / e 382 (MH⁺)，保留時間 3.52 分。

實例 9 4

(2R) - 1 - (1, 2, 3, 4 - 四氫萘 - 1 - 基胺基) - 3 - [3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基] 苯氧基] 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 813675



依實例 9 3 所述之方法使用 1, 2, 3, 4 - 四氫 - 1 - 萘胺 (0.004 莫耳, Aldrich 化學公司) 製備, 再將粗製物料使用 5 克矽膠 SepPak 筒並接續以庚烷: 乙酸乙酯 2: 3 而後以乙酸乙酯洗提而予以純化。而後將期望之溶離份結合, 濃縮, 再將餘留物使用 5 克矽膠 SepPak 筒並接續以庚烷: 乙酸乙酯 2: 1, 庚烷: 乙酸乙酯 1: 2 而後以乙酸乙酯洗提予以更進一步純化, 即得標題化合物 (0.20 克, 60% 產率), LC / MS (APCI, 狀況 4), m / e 421 (MH⁺), 保留時間 4.27 分。

實例 9 5

(2R) - 1 - (1, 2, 3, 4 - 四氫 - β - 吡啶 - 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

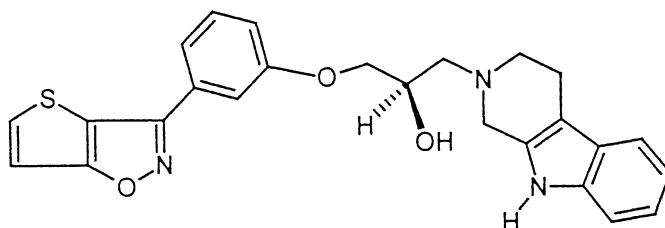
訂

線

五、發明說明 (140)

— 基) — 3 — [3 — 噻吩並 [2 , 3 — d] 異噁唑 — 3 — 基] 苯氧基] 丙 — 2 — 醇之製備

M D L 8 1 3 6 7 6

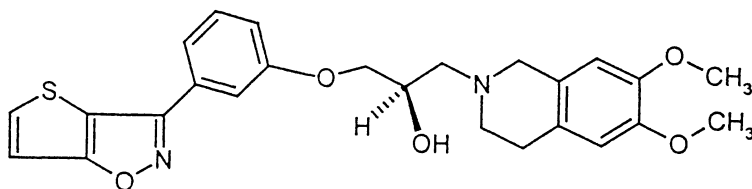


依實例 9 3 所述之方法使用 1 , 2 , 3 , 4 — 四氫 — β — 咔啉 (0 . 0 0 1 2 莫耳 , Aldrich 化學公司) 製備。再將沈澱物由已冷卻之反應混合物中收集 , 而後於真空中 , 於 5 0 °C 下乾燥 , 即得標題化合物 (0 . 2 7 6 克 , 7 7 % 產率) , L C / M S (A P C I , 狀況 4) , m / e 4 4 6 (M H ⁺) , 保留時間 4 . 2 8 分。

實例 9 6

(2 R) — 1 — (6 , 7 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 — 四氫異喹啉 — 2 — 基) — 3 — [3 — 噻吩並 [2 , 3 — d] 異噁唑 — 3 — 基] 苯氧基] 丙 — 2 — 醇之製備

M D L 8 1 3 6 7 7



依實例 9 3 所述之方法使用 6 , 7 — 二甲氧基 — 1 , 2 , 3 , 4 — 四氫異喹啉氫氨酸鹽 (0 . 0 0 1 2 莫耳 , Aldrich 化學公司) 製備。萃取後 , 保存水性相 , 將有機相

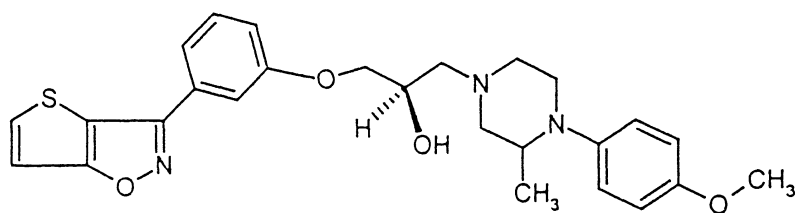
五、發明說明 (141)

濃縮，再將粗製物料於矽膠上接續以庚烷：乙酸乙酯 2：1，庚烷：乙酸乙酯 1：2，乙酸乙酯，而後以乙酸乙酯：甲醇 9：1 洗提而予以色層分離。而後將期望之溶離份結合再濃縮以得餘留物，將水性相以二氯甲烷：甲醇 9：1 及二氯甲烷再萃取，再將二氯甲烷萃取液結合，乾燥及濃縮，而後將餘留物與藉色層分離純化作用所復收之物料結合，繼而將結合之物料於矽膠（5 克）上並接續以 2 % 及 5 % 甲醇之二氯甲烷液洗提而予以更進一步純化，將期望之溶離份結合，濃縮，再將餘留物於矽膠（5 克）上並接續以庚烷：二氯甲烷 1：1，二氯甲烷，及 2 % 甲醇之二氯甲烷液洗提進行色層分離，即得標題化合物（0.046 克，12 % 產率），LC / MS（APCI，狀況 4），m / e 467（MH⁺），保留時間 4.05 分。

實例 9.7

（2R）-1-〔4-（4-甲氧基苯基）-3-甲基哌嗪-1-基〕-3-〔3-（噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基）苯氧基〕丙-2-醇之製備

MDL 813678



依實例 9.3 所述之方法使用消旋 1-（4-甲氧基苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

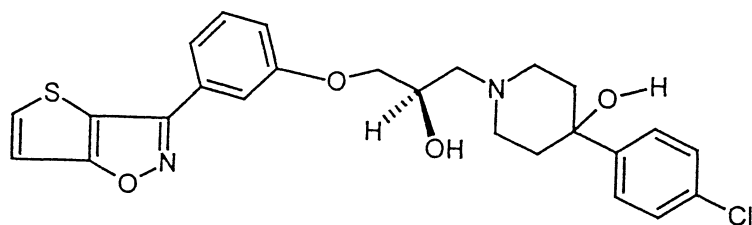
五、發明說明 (142)

基) - 2 - 甲基哌嗪 (0.0012 莫耳, Acros) 製備, 再將粗製物料使用 5 克矽膠 SepPak 筒並接續以庚烷: 乙酸乙酯 2:1 而後以庚烷: 乙酸乙酯 1:1 及乙酸乙酯洗提而予以純化, 即得標題化合物 (0.21 克, 55% 產率), LC/MS (APCI, 狀況 4), m/e 480 (MH⁺), 保留時間 4.18 分。

實例 98

4 - (4 - 氯苯基) - 1 - { (R) 2 - 羥基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2,3-d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙基 } 吡啶 - 4 - 醇之製備

MDL 813679



依實例 93 所述之方法使用 4 - (4 - 氯苯基) - 4 - 羥基哌嗪 (0.0012 莫耳, Aldrich 化學公司) 製備。再將粗製物質於矽膠 (5 克) 上接續以庚烷: 乙酸乙酯 2:3 而後以乙酸乙酯洗提而予以純化, 即得標題化合物 (0.25 克, 64% 產率), LC/MS (APCI, 狀況 4), m/e 485 (MH⁺), 保留時間 4.19 分。

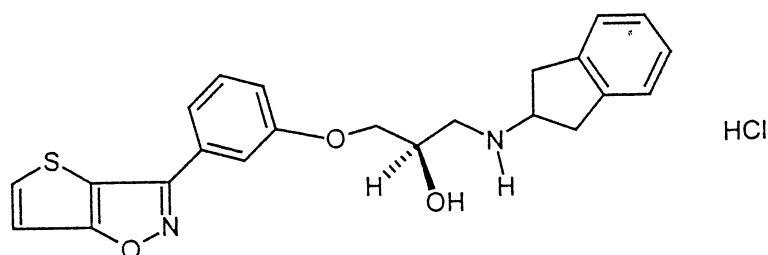
實例 99

五、發明說明 (143)

步驟 J，反應圖 I I

(2R) - 1 - (茚滿 - 2 - 基胺基) - 3 - (3 - 噻吩
並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 -
醇之製備

M D L 8 1 4 1 5 7



將 2 - 胺基茚滿氫氯酸鹽 (0 . 1 8 6 克，
0 . 0 0 1 1 莫耳， Aldrich 化學公司)， (R) - 3 -
(3 - 環氧基甲氧基苯基) 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑
(實例 4， 0 . 1 5 克， 0 . 0 0 0 5 5 莫耳)， 碳酸鉀
(0 . 2 6 5 克， 0 . 0 0 1 9 2 莫耳)， 及 乙醇 (6 毫
升) 之混合液於 8 0 °C 下加熱及搖動過夜。再將反應混合
物於氮氣流下濃縮，而後將粗製物料置於甲醇：乙酸乙酯
(1 0 : 9 0) 中予以純化，且通過矽膠 (1 0 克 SepPak
筒) 中洗提，即得固狀之標題化合物 (0 . 1 3 9 克，
6 2 %)， L C / M S (A P C I， 狀況 1)，
m / e 4 0 7 (M H ⁺)， 保留時間 6 . 5 8 分。

令游離鹼 (1 0 3 毫克) 溶於乙酸乙酯：甲醇中，再
以醚性氯化氫溶液處理直至經處理之溶液之 p H 約達 1 為
止，而後攪拌 1 5 分鐘，於真空中濃縮，令餘留油狀物溶
於甲醇中，再以乙酸乙酯逐滴處理以得白色沈澱物。而後

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (144)

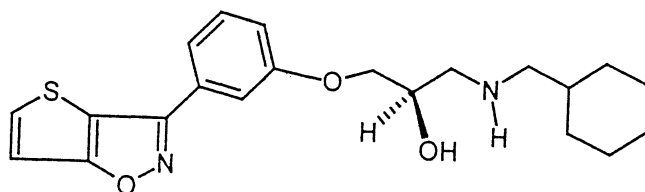
將沈澱物於真空中收集及乾燥，即得 96.6 毫克 (86%) 氫氯酸鹽形式之標題化合物，LC/MS (APCI，狀況 3)， m/e 407 (MH^+)，保留時間 5.31 分。

實例 100

步驟 J，反應圖 I I

(2R)-1-(環己基甲基-胺基)-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇之製備

MDL 814160



依實例 99 所述之方法使用環己烷甲胺 (0.0011 莫耳，Aldrich 化學公司) 而無碳酸鉀予以製備。再將反應混合物於氮氣流下濃縮。而後將粗製物料藉置於乙酸乙酯中純化再通過矽膠 (10 克 SepPak 筒) 中洗提，即得固狀之標題化合物 (0.128 克，60%)，LC/MS (APCI，狀況 1)， m/e 387 (MH^+)，保留時間 6.59 分。

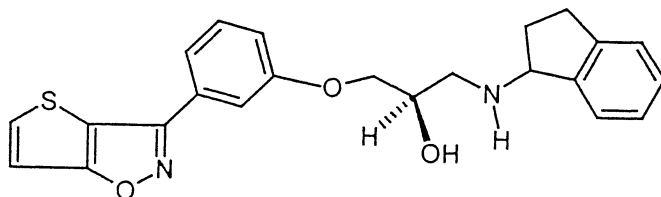
實例 101

步驟 J，反應圖 I I

五、發明說明 (145)

(2R) - 1 - (節滿 - 1 - 基胺基) - 3 - (3 - 噻吩
並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 -
醇之製備

M D L 8 1 4 1 6 1



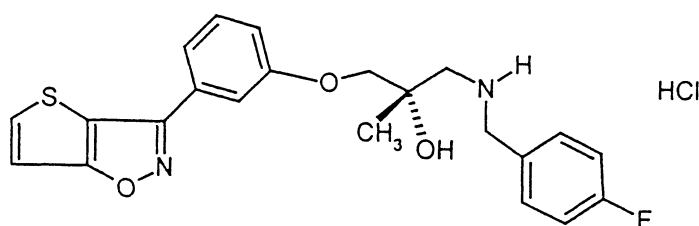
依實例 9 9 所述之方法，使用消旋 1 - 胺基節滿 (0 . 0 0 1 1 莫耳， Aldrich 化學公司) 而無碳酸鉀予以製備。再將反應混合物於氮氣流下濃縮。而後將粗製物料藉置於乙酸乙酯中純化並通過矽膠 (1 0 克 SepPak 筒) 中洗提，即得固狀之標題化合物 (0 . 1 4 7 克， 6 6 %)，
L C / M S (A P C I，狀況 1)，m / e 4 0 7 (M H ⁺)，保留時間 6 . 3 1 分。

實例 1 0 2

步驟 J，反應圖 I I

(2S) - 1 - (4 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 -
(3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基)
丙 - 2 - 醇氫氯酸鹽之製備

M D L 8 1 4 1 9 6



五、發明說明 (146)

將實例 7 環氧化物 (0 . 8 0 克 , 0 . 0 0 2 8 莫耳) , 4 - 氟基苄胺 (0 . 5 2 克 , 0 . 0 0 4 2 莫耳 , 1 . 5 當量 , Aldrich 化學公司) 及無水乙醇 (5 0 毫升) 之溶液迴流過夜。再將粗製物料藉於矽膠上進行急驟色層分離 (以 2 % 至 4 % 甲醇梯度洗提) 予以濃縮及純化以得游離鹼形式之實例 6 9 , 將游離鹼及無水乙醇之溶液以過量醚性氯化氫處理 , 蒸發至乾 , 再將餘留物由異丙醇中予以再結晶 , 即得標題化合物 (0 . 3 4 克 , 2 7 % 產率) , 熔點 1 2 9 - 1 3 2 °C , 藉手 H P L C 得知為單峰 (Chiracel OJ 柱 , 以庚烷 : 乙醇 , 7 0 : 3 0 洗提 , 0 . 7 5 毫升 / 分 , 於 2 3 7 毫微米下監測) 。

分析 : $C_{22}H_{21}FN_2O_3S \cdot HCl$ 之計算值 :
5 8 . 8 6 % C , 4 . 9 4 % H , 6 . 2 4 % N , ;

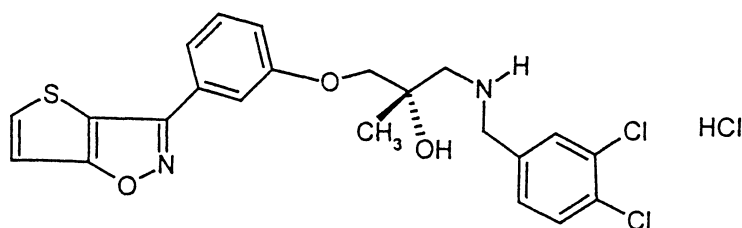
實側值 : 5 8 . 4 4 % C , 5 . 2 7 % H , 5 . 8 6 % N 。

實例 1 0 3

步驟 J , 反應圖 I I

(2 S) - 1 - (3 , 4 - 二氯基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇氫氯酸鹽之製備

M D L 8 1 4 1 9 7



五、發明說明 (147)

將實例 7 環氧化物 (0 . 0 0 2 8 莫耳) 與 3 , 4 - 二氯基苄胺 (0 . 0 0 4 2 莫耳 , Aldrich 化學公司) 縮合 , 再依實例 1 0 2 所述之法將純化之游離鹼 (實例 7 4) 轉換成氫氯酸鹽 , 即得標題化合物 (0 . 6 6 克 , 4 7 % 產率) , 熔點 1 8 5 - 1 8 7 °C , 藉手性 H P L C (Chiracel OJ 柱 , 以庚烷 : 乙醇 , 7 0 : 3 0 洗提 , 0 . 7 5 毫升 / 分 , 於 2 3 7 毫微米下監測) 得知為單峰。

分析 : $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl$ 之計算值 :
5 2 . 8 7 % C , 4 . 2 3 % H , 5 . 6 0 % N ;

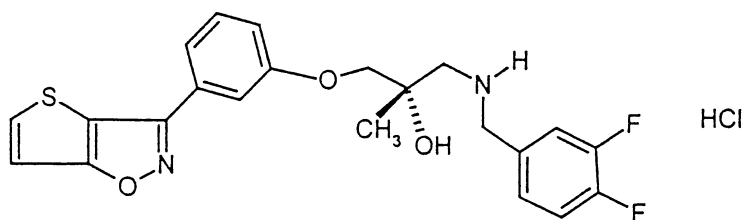
實側值 : 5 2 . 8 8 % C , 4 . 2 6 % H , 5 . 5 3 % N 。

實例 1 0 4

步驟 J , 反應圖 I I

(2 S) - 1 - (3 , 4 - 二氯基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇氫氯酸鹽之製備

M D L 8 1 4 1 9 8



將實例 7 環氧化物 (0 . 0 0 2 3 莫耳) 及 3 , 4 - 二氯基苄胺 (0 . 0 0 3 5 莫耳 , Aldrich 化學公司) 縮

五、發明說明 (148)

合，再依實例 102 所述之法將純化之游離鹼轉換成氫氯酸鹽，即得標題化合物（0.44 克，40% 產率），熔點 177 - 179 °C，藉手性 HPLC（Chiracel OJ 柱，以庚烷：乙醇，70：30 洗提，0.75 毫升／分，於 237 毫微米下監測）得知為單峰，MS（CI，甲烷）m/e 431（MH⁺）。

分析：C₂₂H₂₀FN₂O₃S·HCl 之計算值：

56.59% C，4.53% H，6.00% N；

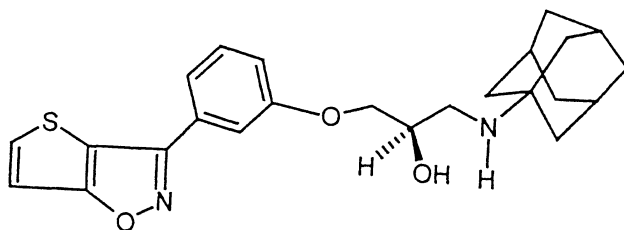
實側值：56.53% C，4.50% H，5.95% N。

實例 105

步驟 J，反應圖 I I

（2R）-1-（金剛烷-1-基胺基）-3-（3-噻吩並〔2，3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）-丙-2-醇之製備

MDL 814310



將 1-金剛烷胺（0.166 克，0.0011 莫耳，Aldrich 化學公司），（R）-3-（3-環氧基甲氧基苯基）噻吩並〔2，3-d〕異噁唑（實例 4，0.15 克，0.00055 莫耳），及乙醇（6 毫升）之混合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

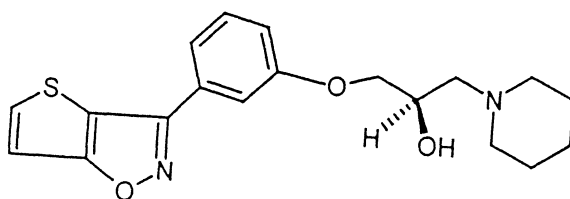
線

五、發明說明 (149)

液於 80 °C 下，加熱及搖動過夜。再將反應混合物於氮氣流下濃縮。而後將粗製物料藉置於乙酸乙酯中純化，再通過矽膠（10 克 SepPak 筒）中洗提，即得標題化合物（0.17 克，76 % 產率），LC / MS（APCI，狀況 2），m / e 425（MH⁺），保留時間 3.33 分。

實例 106

（2R）-1-哌啶-1-基-3-（3-噻吩並〔2,3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）-丙-2-醇之製備
MDL 814316



依實例 105 所述之方法使用哌啶（105 毫克，0.0011 莫耳，Aldrich 化學公司）製備。濃縮後，將粗製物料以乙醚碾磨，再收集固狀物，繼而將固狀物於真空中乾燥，即得標題化合物（0.16 克，83 %），LC / MS（APCI，狀況 2），m / e 359（MH⁺），保留時間 2.12 分。

實例 107 - 111

步驟 J，反應圖 I I

實例 107 - 111 係以相同之規模，使用相似之合成技

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

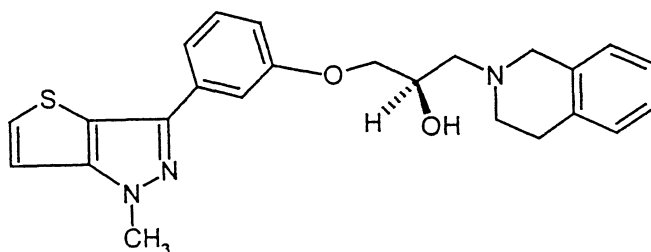
五、發明說明 (150)

術製備，實驗狀況乃詳細述於實例 107 中，實例 108 - 111 則於步驟中加以任何之變化。

實例 107

(2R) - 1 - (3, 4 - 二氫基 - 1H - 異喹啉 - 2 - 基) - 3 - [3 - (1 - 甲基 - 1H - 噻吩並 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基] - 丙 - 2 - 醇之製備

MDL 814911



將 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉 (Aldrich 化學公司) 之無水乙醇溶液 (0.0465 克, 0.200 M 溶液, 1.745 毫升, 2.0 當量) 加至反應管中，再將無水乙醇 (3 毫升) 加至反應管中，而後將 (R) - 3 - (3 - 環氧乙烷基甲氧基 - 苯基) - 1H - 噻吩並 [3, 2 - c] 吡啶及無水乙醇之溶液 (實例 8, 0.050 克, 0.200 M 溶液, 0.875 毫升) 加入，再將反應混合物於氫下，於迴流溫度下，於波登 (Bohdan) 儀器中搖動過夜。繼而冷卻及濃縮以移除溶劑。將餘留物藉急驟色層分離 (5 克矽膠 SepPak 筒) 並接續以 2% 及 5% 甲醇之二氯甲烷液，及二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨溶液 90 : 9 : 1 逐步梯度洗提而予以純化，再將期望之溶離份結合及濃縮，即得標題化合物 (0.0796 克)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

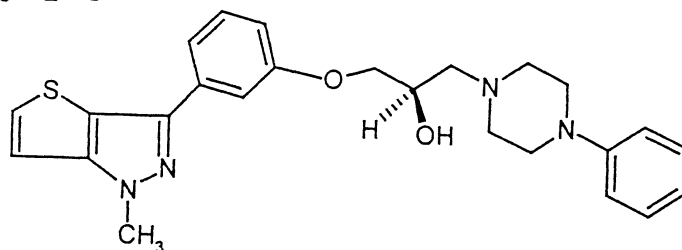
五、發明說明 (151)

LC / MS (APCI, 狀況 3), m/e 420 (MH^+), 保留時間 5.16 分。

實例 108

(2R) - 1 - [3 - (1 - 甲基 - 1H - 噻吩並 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) 苯氧基 - 3 - (4 - 苯基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 2 - 醇] 之製備

MDL 814913

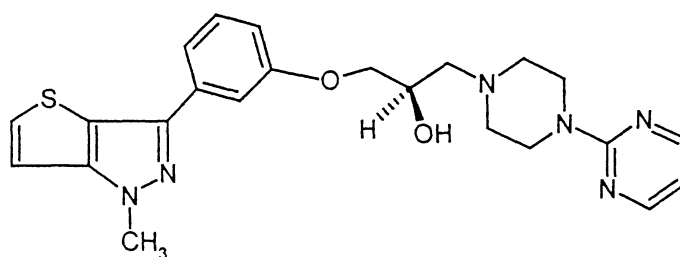


依實例 107 所述之方法由 1 - 苯基哌嗪 (Aldrich 化學公司) 中製備, 即得標題化合物 (0.0643 克), LC / MS (APCI, 狀況 3), m/e 449 (MH^+), 保留時間 5.22 分。

實例 109

(2R) - 1 - [3 - (1 - 甲基 - 1H - 噻吩並 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基 - 3 - (4 - 嘧啶 - 2 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 2 - 醇] 之製備

MDL 814914

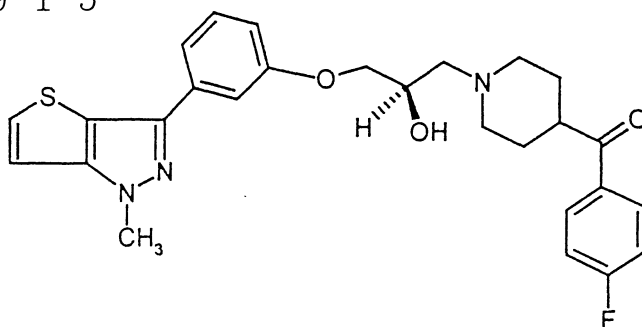


五、發明說明 (152)

依實例 107 所述之方法由 1 - (2 - 嘧啶基) 哌嗪 (Acros) 中製備，即得標題化合物 (0.0501 克)，LC / MS (APCI，狀況 3)， m/e 451 (MH^+)，保留時間 5.00 分。

實例 110

(4 - 氟苯基) - 1 - {2 (R) - 羥基 - 3 - [3 - (1 - 甲基 - 1H - 噻吩並 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基] - 丙基} - 哌啶 - 4 - 基) - 甲酮之製備
MDL 814915



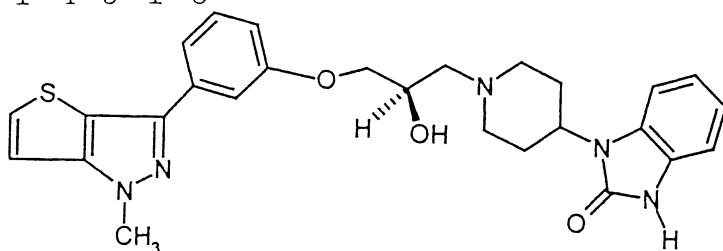
依實例 107 所述之方法由 4 - (4 - 氟基苯基) 哌啶 (Maybridge) 中製備，即得標題化合物 (0.0633 克)，LC / MS (APCI，狀況 3)， m/e 494 (MH^+)，保留時間 5.29 分。

實例 111

1 - (1 - {2 (R) - 羥基 - 3 - [3 - (1 - 甲基 - 1H - 噻吩並 [3, 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基] - 丙基} - 哌啶 - 4 - 基) - 1, 3 - 二氫苯咪唑 - 2 - 酮之製備

五、發明說明 (153)

M D L 8 1 4 9 1 6

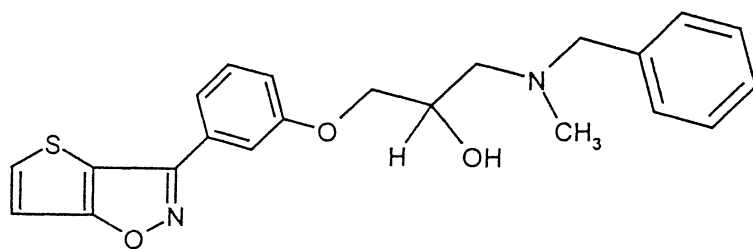


依實例 1 0 7 所述之方法由 4 - (2 - 酮基 - 1 - 苯並咪唑啉基) 哌啶 (Aldrich 化學公司) 中製備，即得標題化合物 (0 . 1 0 2 7 克) ， L C / M S (A P C I ， 狀況 3) ， m / e 5 0 4 (M H ⁺) ， 保留時間 5 . 0 8 分。

實例 1 1 2

步驟 N ， 反應圖 I I I

(±) - 1 - [(N - 苄基 - N - 甲基) 胺基] - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基] - 苯氧基] - 2 - 丙醇 (化合物 1 ， 反應圖 I I I) 之製備



將特丁醇鉀 (2 . 8 3 克 ， 0 . 0 2 5 莫耳) 分成小部份地加至已攪拌之 3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 酚 (實例 1 ， 5 . 5 克 ， 0 . 0 2 5 莫耳 ; 化合物 1 0 ， 反應圖 I I I) 及二甲基甲醯胺 (5 0 毫升) 之溶液中，而後將 (±) - N - 甲基 - N - (苄基) 環氧乙烷 - 甲烷胺 (1 . 5 克 ， 0 . 0 0 8 5 莫耳 ， 依美國專

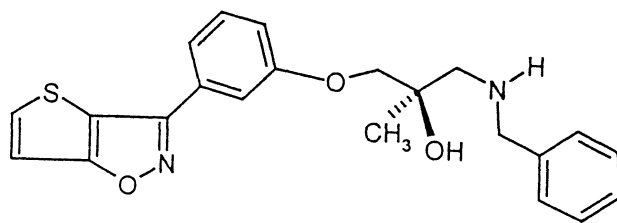
五、發明說明 (154)

利 3 , 3 3 6 , 1 9 6 號所述之法製備 ; 化合物 1 8 , 反應圖 I I I) 加入。繼而於室溫下攪拌 3 0 分鐘 , 加溫至 5 0 °C 並予攪拌二小時 , 而後冷卻至室溫 , 以水 (1 0 0 毫升) 稀釋 , 令其分界於乙酸乙酯 (5 0 0 毫升) 與水 (5 0 0 毫升) 間 , 再將有機相分離出 , 將水性相以乙酸乙酯 (2 × 3 0 0 毫升) 萃取 , 繼而將有機相結合 , 乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及於真空中濃縮。再將餘留物於矽膠上進行色層分離 , 以 1 8 : 1 二氯甲烷 : 甲醇洗提 , 而後將期望之溶離份濃縮 , 即得標題化合物。

實例 1 1 3

步驟 L , 反應圖 I I I

(2 R) - (-) - 1 - 苄胺基 - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [3 , 2 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇之製備



將甲苯 - 4 - 磺酸 (S) - 2 - 羥基 - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙酯 (依實例 6 所述之方法所製之中間體 2 . 4 5 克 , 0 . 0 0 5 3 3 克) 及四氫呋喃 (4 0 毫升) 攪拌 , 再於 0 °C 下以苄胺 (0 . 5 7 克 , 0 . 0 0 5 3 3 莫耳 , Aldrich 化學公司) 及四氫呋喃 (1 0 毫升) 之溶液逐滴處

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (155)

理，而後於室溫下攪拌過夜，於真空中濃縮，令餘留物分界於乙酸乙酯（100毫升）與水（100毫升）間，繼而將有機相分離出，乾燥（硫酸鎂），過濾及於真空中濃縮，再將餘留物藉急驟色層分離（矽膠，以9：1二氯甲烷：甲醇洗提）予以純化以得游離鹼形式之標題化合物，馬來酸鹽可依實例66所述之法製備。

受體結合力分析法

化合物之D₄受體結合親和力係根據其降低³H-螺環哌丁苯結合作用之能力並與參考化合物氯氮平（clozapine）相比較而估測，測試化合物降低³H-螺環哌丁苯結合作用之能力直接與其對受體之結合親合力有關。

R₄受體之製備

將經過人類D₄受體（D₄.2亞型）安定轉染之HEK 298（人類胚胎腎）細胞於NUNC細胞廠中生長5天（75%融合）而不必更換培養基，再以維爾烯移出（每個細胞廠盤約有19毫克細胞），而後將細胞於Sorval離心機中以5000rpm（GS3轉子）離心10分鐘，再將丸劑於液態氮中快速冷凍，繼而貯存於-80℃下直至用於結合分析法中。當用於分析中時，將細胞於冰上解凍20分鐘，再將10毫升保溫緩衝液（50mM Tris，1mM乙底酸，4mM氯化鎂，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (156)

5 m M 氯化鉀，1 . 5 m M 氯化鈣，1 2 0 m M 氯化鈉，p H 7 . 4) 加入，繼而將細胞渦動以令丸劑再懸浮，再以 Kinematica, C H - 6 0 1 0 Kriens-LU 均化器設定為 7 予以均化 1 5 秒，受體蛋白質之濃度則使用 Pierce BCA 分析法測定。

總螺環哌丁苯結合力分析法

保溫作用係藉將 1 0 0 微升 (5 0 微克蛋白質) 膜均漿加至於 9 6 孔式聚丙烯盤 (每孔 1 毫升) 內之 3 0 0 微升保溫緩衝液及 1 0 0 微升 (0 . 2 5 m M 最終濃度) ³ H - 螺環哌丁苯 (9 0 居里 / 毫莫耳，Amersham，於硼矽酸鹽玻璃管瓶中稀釋) 中而開始，將盤渦動及於室溫下保溫 9 0 分鐘，再藉使用 pPackard 收成機過濾以令結合反應終止。而後將樣品於真空下，於已預浸於 0 . 3 % 聚 1，2 - 亞乙基亞胺 (P E I) 之 5 0 m M T r i s 緩衝液中 2 小時之玻璃纖維濾盤 (Whatman GF/B) 上過濾。繼而將濾器以 7 毫升冰冷 5 0 m M T r i s 緩衝液 (p H 7 . 4) 清洗 6 次。再將濾盤乾燥過夜，而後將 3 5 微升 Microscint-O(Packard)加入，繼而將盤密封再於 Packard Top Count 中計數 (每孔 3 分鐘)。

D₄ 之非專一性結合力分析法

保溫作用係藉將 1 0 0 微升 (5 0 微克蛋白質) 膜均漿加至於 9 6 孔或聚丙烯盤 (每孔 1 毫升) 內之 2 0 0 微升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (157)

保溫緩衝液，100微升³H-螺環哌丁苯（90居里／毫莫耳，Amersham，於硼矽酸鹽玻璃管瓶中稀釋成0.25nM最終濃度）及100微升（30μM最終濃度）新鮮多巴胺（Research Biochemical Inc., 避光且溶於保溫緩衝液中）之溶液中而開始，將盤渦動及於室溫下保溫90分鐘，此時藉過濾法令結合反應終止，而後將濾器使用與上述總結合力分析法中相同之步驟清洗及計數，即得非專一法結合值（NSB）。

置換結合分析法

保溫作用係藉於96孔式聚丙烯盤（每孔1毫升）中將100微升（50微克蛋白質）膜均漿加至200微升保溫緩衝液，100微升（0.25nM最終濃度）³H-螺環哌丁苯（90居里／毫莫耳，Amersham，於硼矽酸鹽玻璃管瓶中稀釋）及100微升測試化合物（其係由1mM儲液溶於二甲亞碲中製備，再貯存於-20℃下於聚丙烯降溫貯存管瓶中直至於96孔式聚丙烯盤中於保溫緩衝液中稀釋為止）之溶液中而開始，將盤渦動及於室溫下保溫90分鐘，此時藉過濾法令結合反應終止，而後將濾器使用與上述總結合力分析法中相同之步驟清洗及計數，即得置換結合值（B_D）。

計算

測試化合物最初以1及0.1μM分析，而後所選擇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (158)

之濃度範圍為使得中間劑量導致 ^3H - 螺環哌丁苯結合力產生約 50 % 抑制作用者，於測試化合物缺乏下之專一性結合力 (B_o) 為總結合力 (B_T) 減掉非專一性結合力 (NSB) 所得之差值，同樣地，於測試化合物存在下之專一性結合力 (B) 為置換結合力 (B_D) 減掉非專一性結合力 (NSB) 之差值。 IC_{50} 則由抑制作用反應曲線 ($\% B / B_o$ 對測試化合物之對數標繪) 中測知。

K_i 係藉 Cheng 及 Prustoff 變換法計算：

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

其中 $[L]$ 為分析中所用之 ^3H - 螺環哌丁苯之濃度， K_D 為於相同結合狀況下所各別測得之 ^3H - 螺環哌丁苯之解離常數。

鼯鼠之 MK - 801 重覆言動

MK - 801 乃劑量依賴性地誘導以移動及跌倒之行爲為標記之特有性重覆言動，MK - 801 誘導之行爲可藉由新穎之精神抑制劑來拮抗。此分析亦可估測藥物投服後之時間過程之效應。

將 CD - 1 或 C57 雄鼯鼠個別置於活動箱 (8 隻鼯鼠 / 藥) 中，再令其適應 60 分鐘。而後將測試化合物於投服 MK - 801 (0.2 毫克 / 公斤) 之前之 15，

30 或 60 分鐘任由腹膜內，皮下或經口投服予鼯鼠。投服 MK - 801 之後 15 分鐘，觀察鼯鼠之移動及跌倒行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (159)

爲之出現。作用期限之研究方面，將測試化合物於 M K - 8 0 1 投服之前之 3 0 ， 6 0 ， 1 2 0 ， 1 8 0 及 2 4 0 分鐘由腹膜內，皮下或經口投服。E D ₅₀ 值及 9 5 % 可信度範圍乃藉里奇菲及威康森 (Litchfield and Wilcoxon) 法計算。

下表包含本發明範圍內有關化合物製備之資訊，實例號碼 (第 2 例) 係意指可用以製備化合物號碼 (第 1 例) 之精確且類似之步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

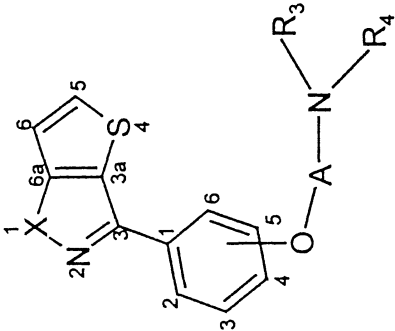
裝

訂

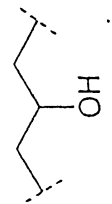
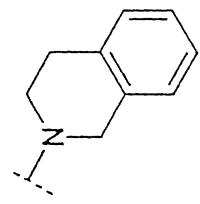
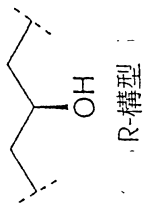
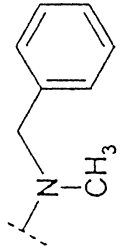
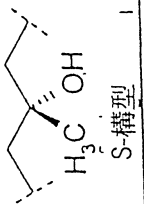
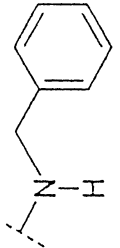
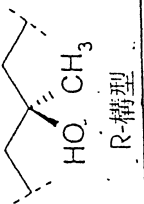
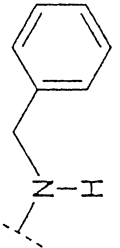
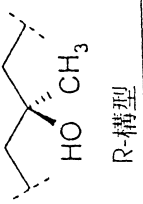
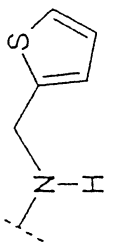
線

五、發明說明 (160)

作為 D₄ 拮抗劑之經噻吩並異噁唑基-及噻吩基吡嗪基-苯氧基取代之丙基衍生物



五、發明說明 (61)

表號碼	實例號碼	MDL 號碼	X	$O-A-NR_3R_4$	NR_3R_4	Position of -O-A- NR_3R_4 之位置	D_4 RBA K_i (μM)	D_4 RBA % 抑制作用 使用 1 μM	MK801 重覆 言動拮抗作用 抑制作用% 使用 20 毫克/公斤 (路徑)
1	56	812531	O			3		58	
2	9	812684	O			3	0.106		
3	66	812723	O			3	0.0033		37.5 (腹膜內)
4	67	812725	O			3	0.0377		12.5 (腹膜內)
5	27 (馬來酸鹽) 游離鹼	812726 (馬來酸鹽) 813035	O			3	0.0592 (馬來酸鹽) 0.026 (游離鹼)		37.5 (腹膜內)

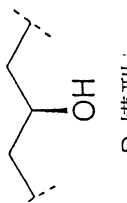
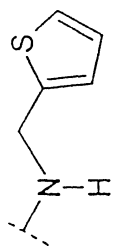
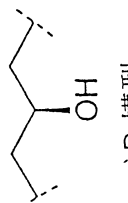
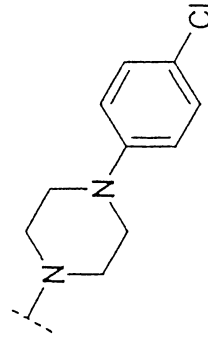
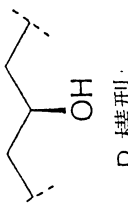
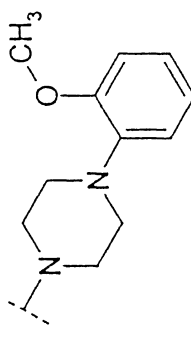
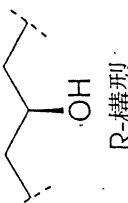
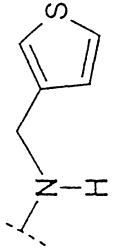
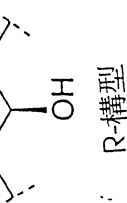
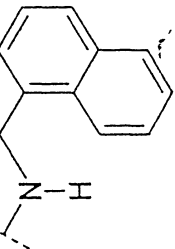
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

6	57	812794	O	 R-構型	 N-H	3	0.0126	25 (腹膜內)
7	58	812827	O	 R-構型	 N	3	0.0296	
8	10	812828	O	 R-構型	 N	3	0.0017	
9	59	812829	O	 R-構型	 N-H	3	0.0076	12 (腹膜內)
10	60	812858	O	 R-構型	 N-H	3	0.103	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

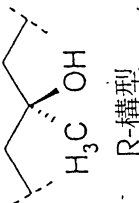
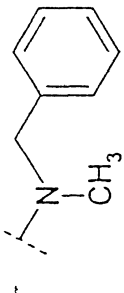
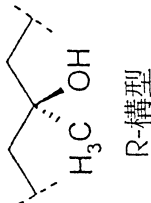
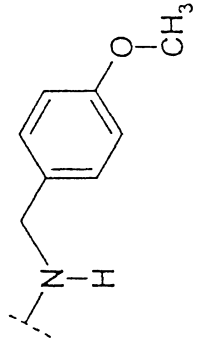
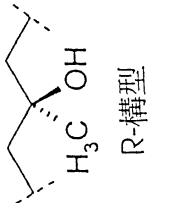
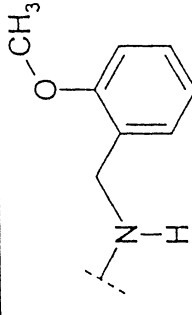
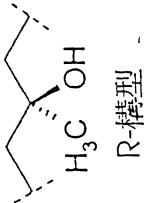
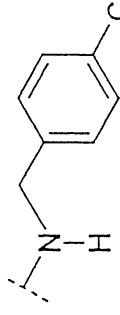
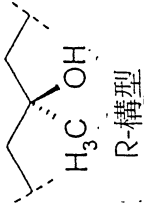
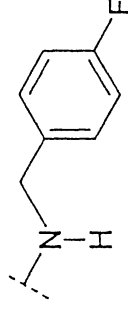
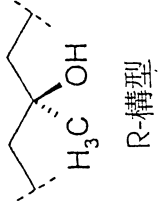
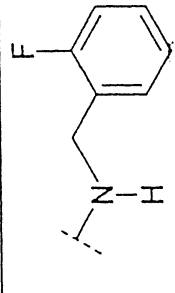
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (163)

11	68	812883	O			3	0.0098		
12	28	813022	O			3	0.039		
13	29	813023	O			3	0.025		
14	30	813024	O			3	0.071		
15	31	813025	O			3	0.011	50 (皮下)	
16	32	813026	O			3	0.031		

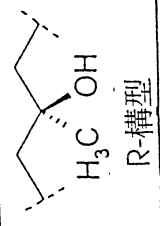
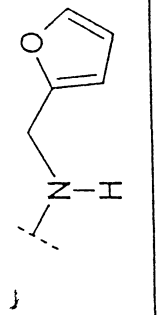
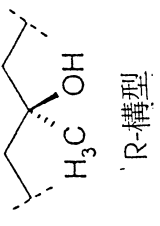
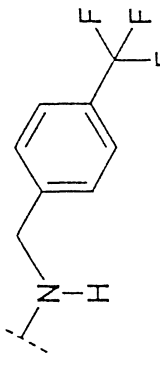
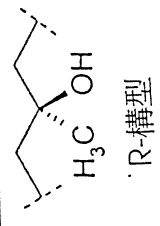
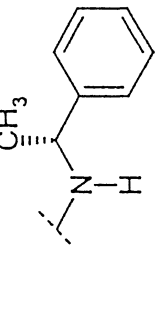
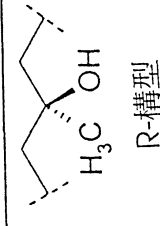
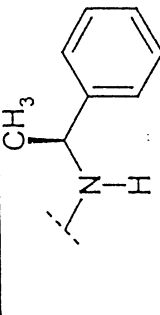
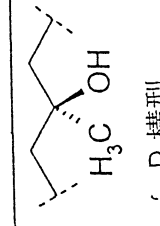
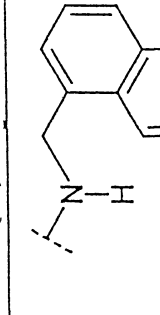
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (164)

17	33	813027	O	 R-構型	 R-構型	3	0.045		
18	34	813028	O	 R-構型	 R-構型	3		67	
19	35	813029	O	 R-構型	 R-構型	3		69	
20	36	813030	O	 R-構型	 R-構型	3	0.134		
21	37	813031	O	 R-構型	 S-構型	3	0.055		

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

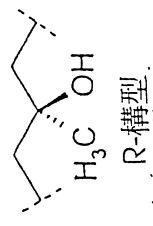
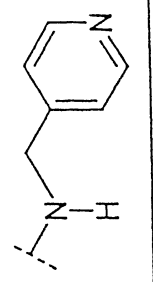
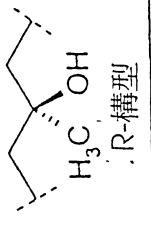
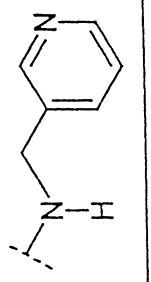
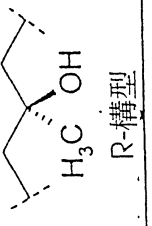
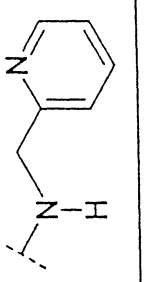
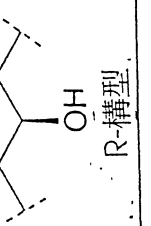
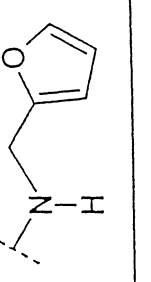
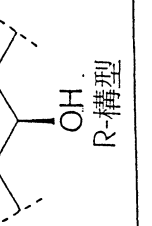
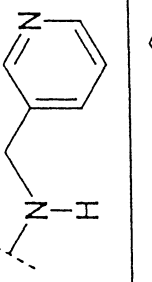
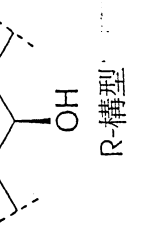
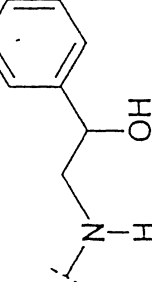
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (165)

22	38	813032	O			3		56	
23	39	813033	O			3	0.077		
24	40	813034	O			3	0.079		
25	41	813054	O			3	0.057		
26	42	813055	O			3	0.121		
27	43	813056	O			3	0.131		75 (皮下)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

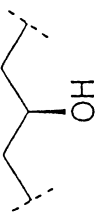
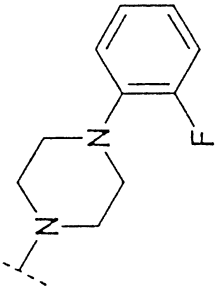
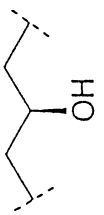
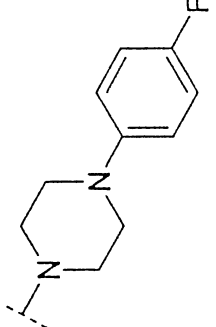
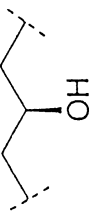
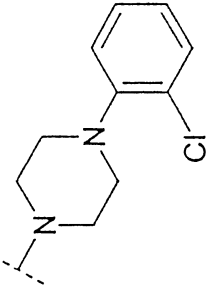
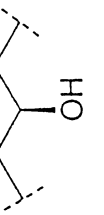
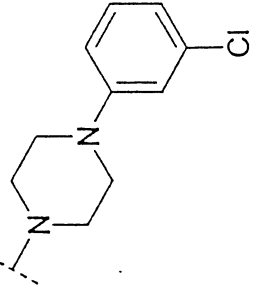
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

28	44	813082	O	 R-構型		3	0.022		
29	45	813083	O	 R-構型		3	0.085		
30	46	813084	O	 R-構型		3	0.029		
31	47	813085	O	 R-構型		3	0.069		

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

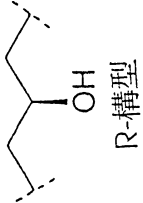
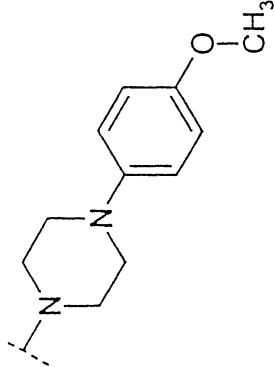
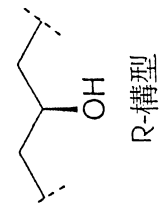
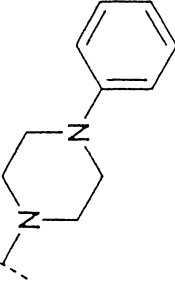
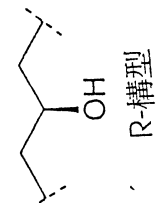
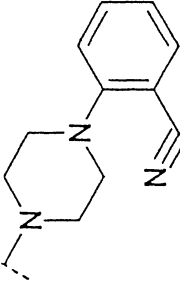
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (167)

32	48	813086	O	 R-構型	 O-CH ₃	3	0.057		
33	49	813087	O	 R-構型	 O	3	0.020		
34	50	813088	O	 R-構型	 O	3	0.003		

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

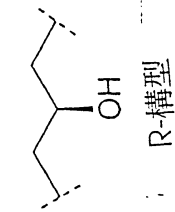
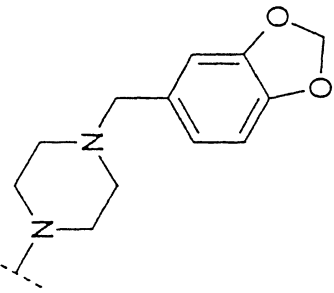
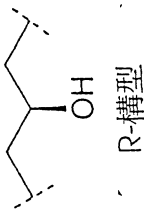
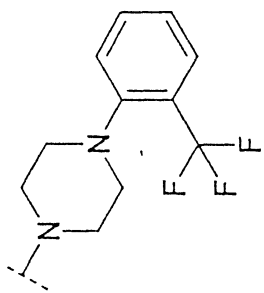
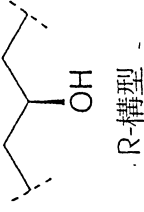
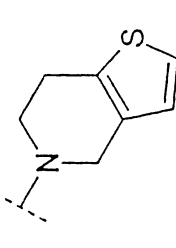
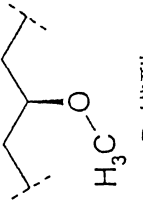
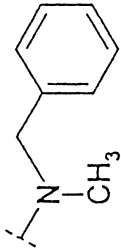
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (168)

35	51	813089	O	 R-構型		3		57	
36	52	813090	O	 R-構型		3	0.084		
37	53	813100	O	 R-構型		3	0.067		
38	54	813107	O	 R-構型		3	0.177		

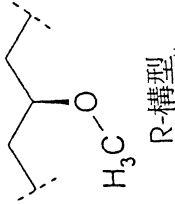
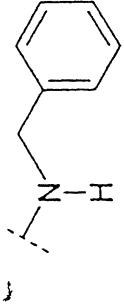
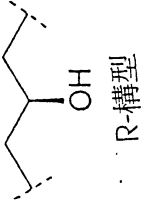
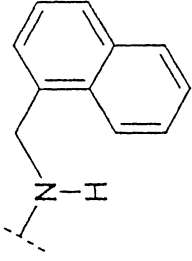
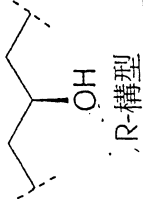
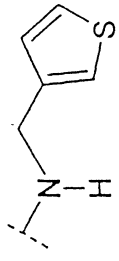
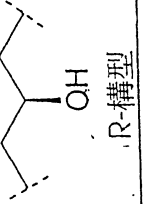
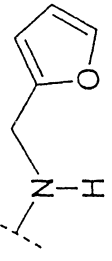
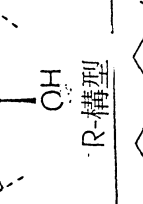
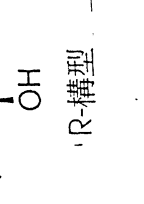
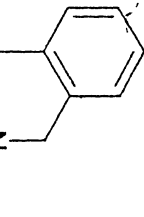
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (169)

39	55	813108	O	 R-構型		3	0.026		
40	23	813117	O	 R-構型		4	0.175		
41	24	813127	O	 R-構型		4		62	
42	25	813128	O	 R-構型		4		44	
43	26	813129	O	 R-構型		4	0.171		
44	61	813152	O	 R-構型		4		64	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

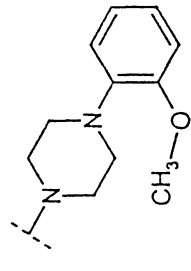
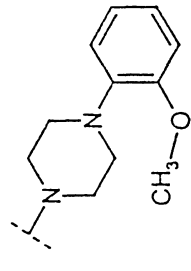
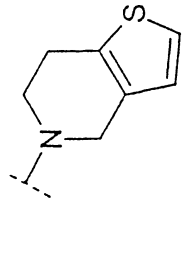
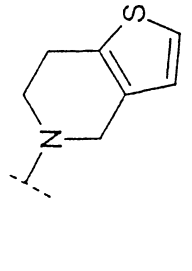
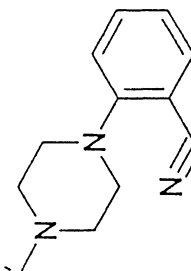
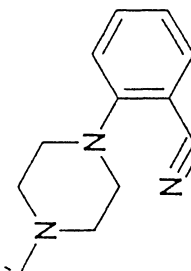
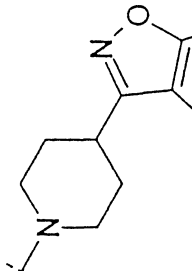
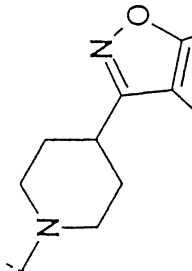
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

45	62	813153	O	 R-構型		4	0.080		73	
46	63	813154	O	 R-構型		4				
47	64	813157	O	 R-構型		4	0.055			
48	65	813158	O	 R-構型		4			57	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

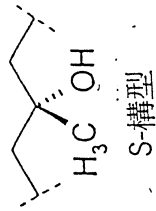
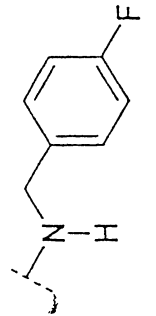
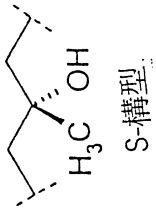
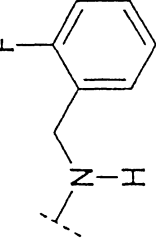
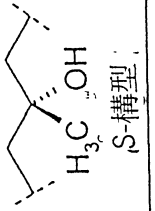
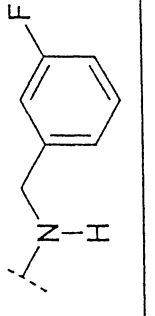
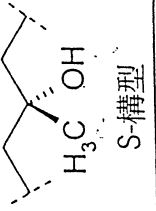
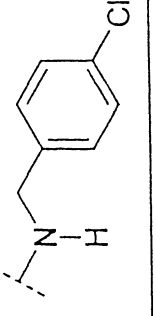
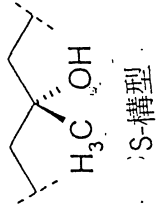
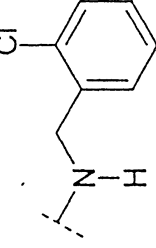
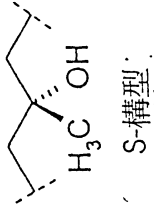
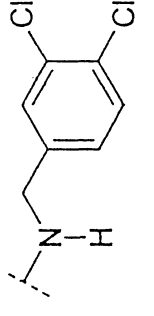
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (171)

49	69 (實例 102 之 游離鹼)	813267	O			3		100	37.5 (經口)
50	70	813268	O			3		98	50 (經口)
51	71	813269	O			3		99	37.5 (經口)
52	72	813270	O			3		98	37.5 (經口)
53	73	813271	O			3		96	50 (經口)
54	74 (鹼) 氨基酸 鹽為實 例 103	813272	O			3	0.013		62.5 (經口)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

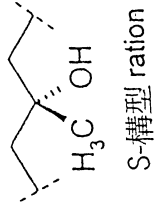
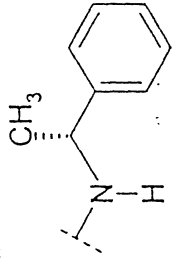
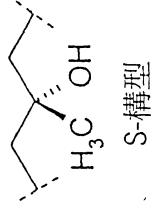
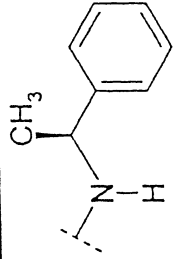
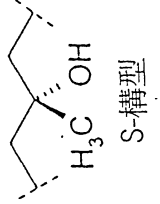
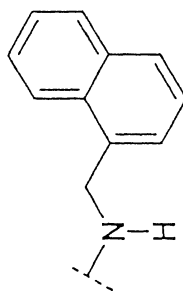
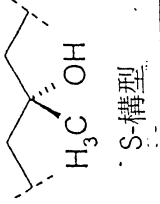
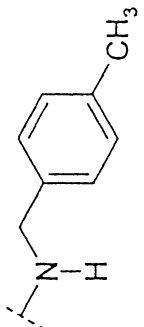
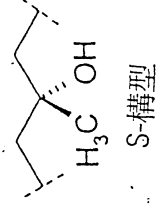
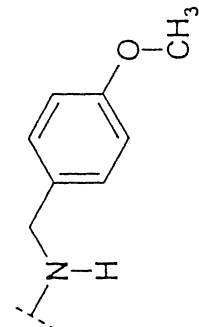
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (172)

55	75	813273	O			3		72	
56	76	813274	O			3		93	
57	77	813275	O			3		96	
58	78	813276	O			3		100	37.5 (經□)
59	79	813277	O			3		96	50 (經□)

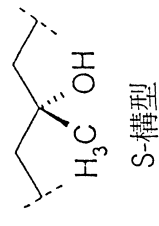
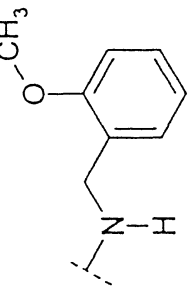
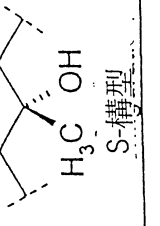
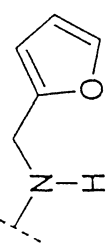
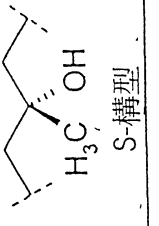
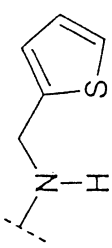
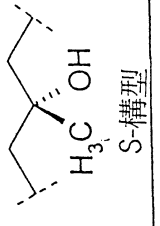
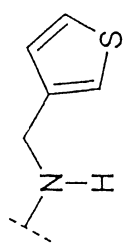
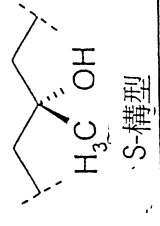
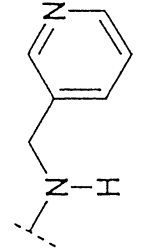
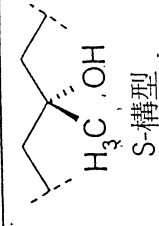
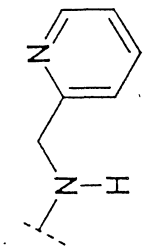
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (173)

60	80	813278	O	 S-構型	 25 (經口)	3		99	25 (經口)
61	81	813279	O	 S-構型	 95	3		95	
62	82	813280	O	 S-構型	 0.014	3			
63	83	813281	O	 S-構型	 50 (經口)	3		98	50 (經口)
64	84	813282	O	 S-構型	 93	3		93	
65	85	813283	O	 S-構型	 91	3		91	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

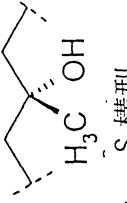
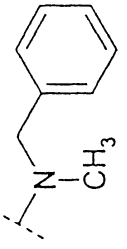
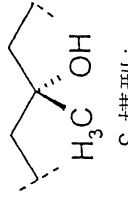
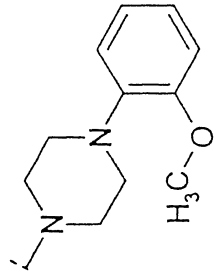
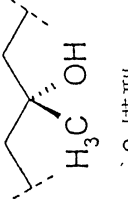
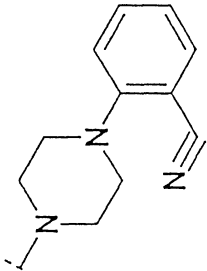
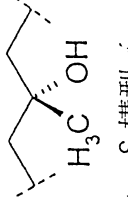
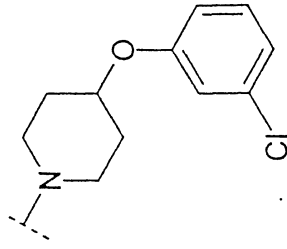
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (174)

66	86	813284	O			3	0.090		
67	87	813288	O			3	0.019		
68	88	813289	O			3	0.029		
69	89	813291	O			3	0.144		

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

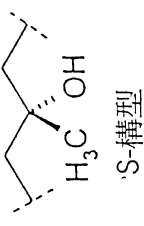
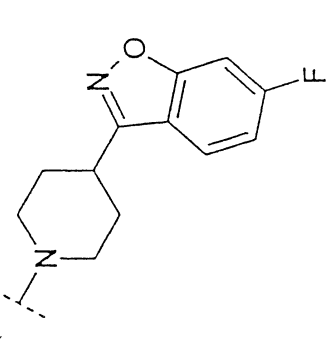
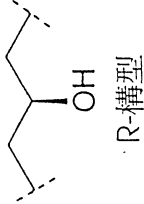
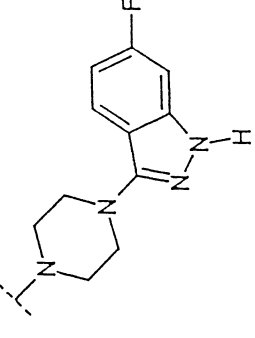
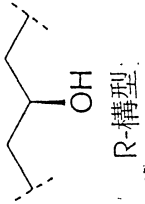
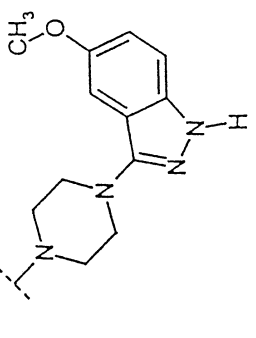
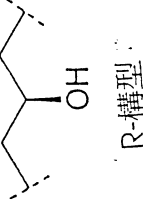
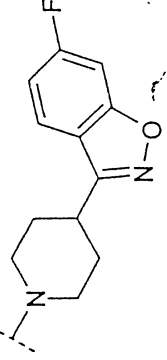
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (175)

70	90	813292	O	 S-構型		3	0.017		
71	11	813301	O	 R-構型		3	0.006		
72	12	813302	O	 R-構型		3		77	
73	13	813303	O	 R-構型		3	0.004		

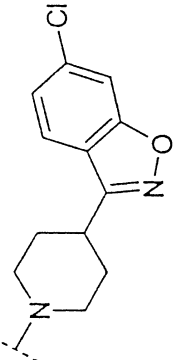
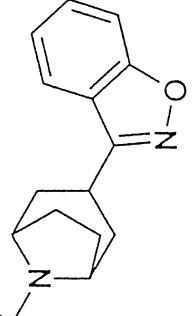
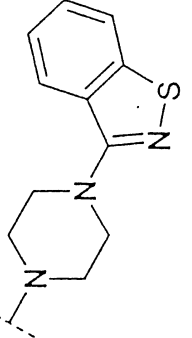
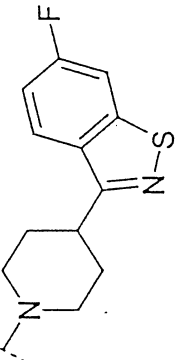
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (176)

74	14	813304	O		3	0.014		
75	15	813305	O		3	0.057		
76	16	813306	O		3	0.006		
77	17	813307	O		3	0.002		

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

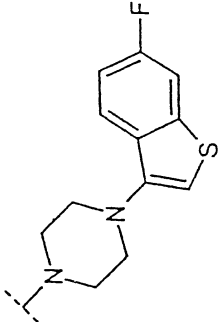
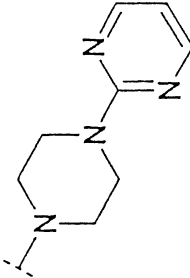
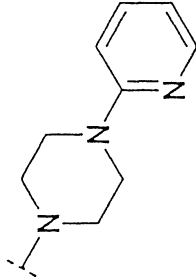
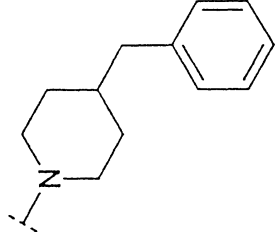
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (177)

78	18	813308	O		3	0.030			62.5 (經口)
79	19	813309	O		3	0.024			
80	20	813310	O		3	0.020			
81	21	813312	O		3	0.070			

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

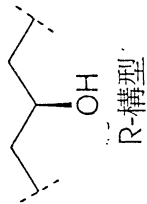
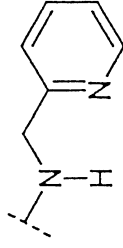
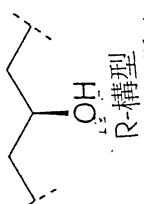
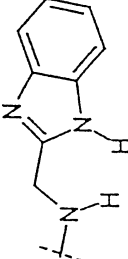
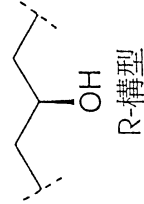
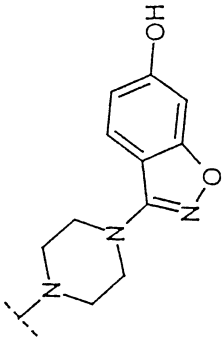
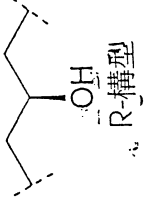
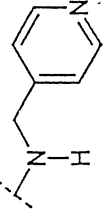
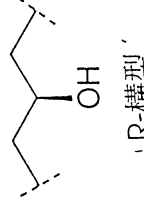
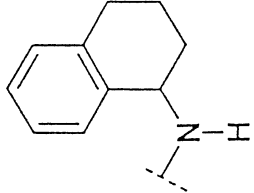
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (178)

82	22	813313	O			3		54
83	91	813669	O			3		89
84	92	813670	O			3		83
85	93	813674	O			3		41
86	94	813675	O			3		92

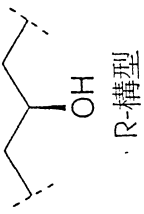
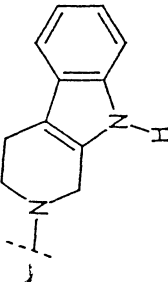
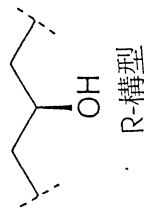
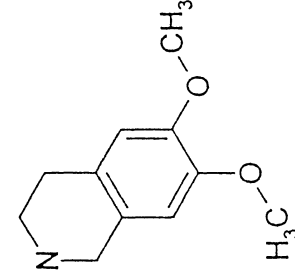
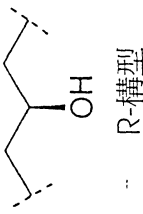
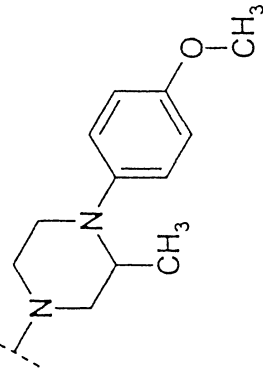
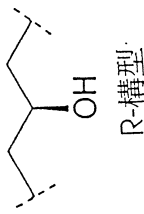
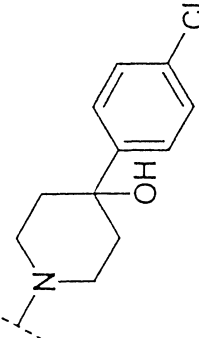
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (179)

87	95	813676	O	 R-構型		3		80	
88	96	813677	O	 R-構型		3		44	
89	97	813678	O	 R-構型		3		70	
90	98	813679	O	 R-構型		3		59	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

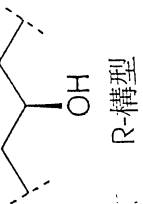
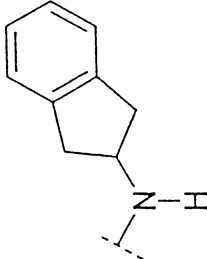
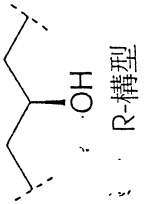
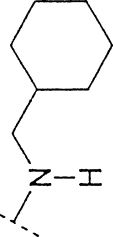
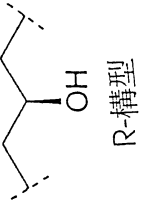
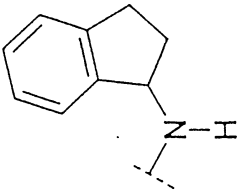
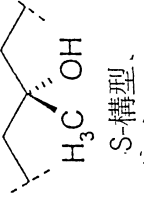
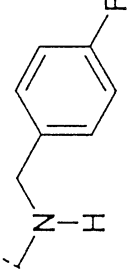
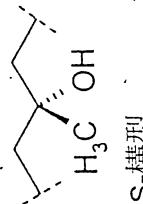
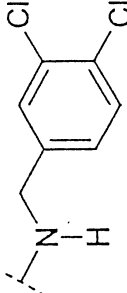
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (80)

91	99 ((鹼)) 氫氨酸鹽	814157 (鹼) 814-157A (氫氨酸)	O	 R-構型	 N-H	3	0.013 (鹼) 0.017* (氫氨酸)		
92	100	814160	O	 R-構型	 N-H	3		94	
93	101	814161	O	 R-構型	 N-H	3	0.016		
94	102 (氫氨酸) 游離鹼為 實例 69	814196	O	 H ₃ C OH S-構型	 N-H	3	0.0077		
95	103 (氫氨酸) 游離鹼為 實例 74	814197	O	 H ₃ C OH S-構型	 N-H	3	0.025		

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

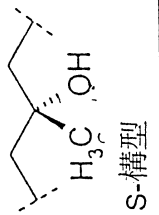
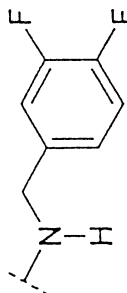
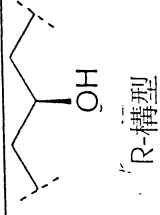
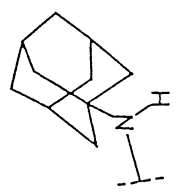
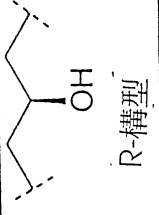
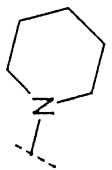
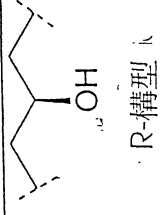
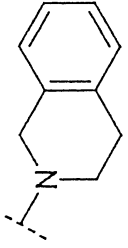
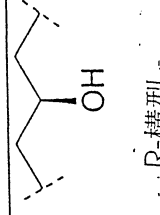
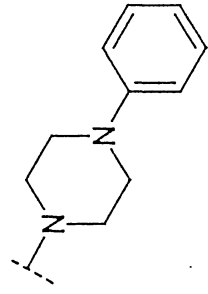
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (181)

96	104	814198	O			3	0.018		
97	105	814310	O			3		95	
98	106	814316	O			3		85	
99	107	814911	N-CH ₃			3		95	
100	108	814913	N-CH ₃			3		90	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

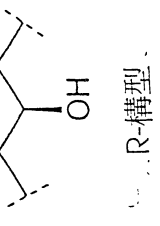
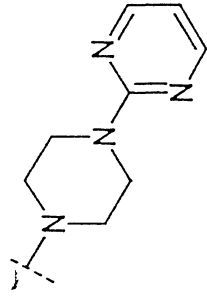
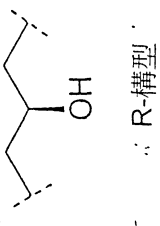
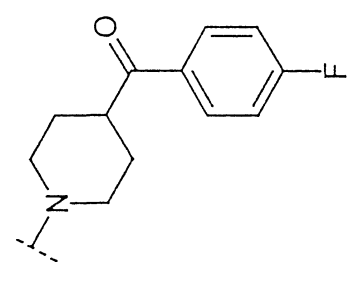
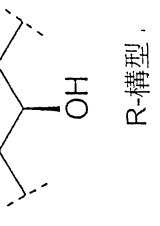
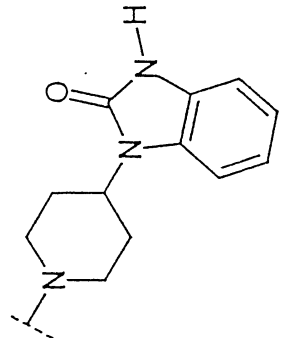
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (182)

101	109	814914	N-CH ₃			3		89	
102	110	814915	N-CH ₃			3		97	
103	111	814916	N-CH ₃			3		91	

除非表中另有指定,否則化合物係以游離鹼或以相當於其合成說明實例號碼之鹽形式予以測試。

PBA=受體結合分析法

四、中文發明摘要(發明之名稱： 作為 D₄ 拮抗劑之經噻吩並異噁唑基 - 及噻吩並吡唑基 - 苯氧基取代之丙基衍生物)

本化合物為作為 D₄ 拮抗劑之經噻吩並異噁唑基 - 及噻吩並吡唑基 - 苯氧基取代之丙基衍生物類，上述化合物乃有用以治療因 D₄ 受體之抑制作用所促成之醫學病況，這些病況包含(例如)注意力缺乏性過動症，強迫症，精神病，物質濫用，物質成癮，帕金森氏症，帕金森狀態，遲發性運動困難，杜萊德症候群，行為病症，及對向性反抗病症，本發明更進一步之觀點係提供製藥學組成物，中間體，以及上述化合物類之製法。

英文發明摘要(發明之名稱：

**THIENOISOXAZOLYL- AND THIENYPYRRAZOLYL- PHENOXY SUBSTITUTED
PROPYL DERIVATIVES USEFUL AS D₄ ANTAGONISTS**

The compounds are of the class thienoisoxazoly- and thienylpyrrazoly- phenoxy substituted propyl derivatives, useful as D₄ antagonists. Said compounds are useful for the treatment of medical conditions mediated by inhibition of D₄ receptor. These conditions comprise, for example, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, Psychoses, Substance Abuse, Substance Dependence, Parkinson's Disease, Parkinsonism, Tardive Diskinesia, Gilles de la Tourette Syndrome, Conduct Disorder, and Oppositional Defiant Disorder. A further aspect of the invention is to provide a pharmaceutical composition, intermediates, and a method of making said class of compounds.

六、申請專利範圍

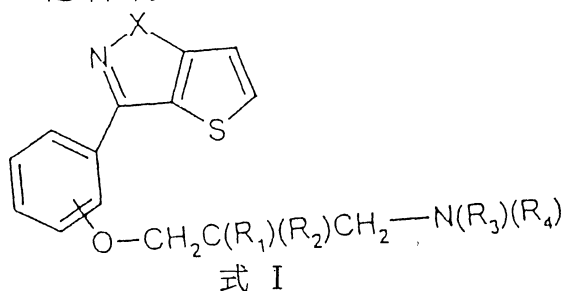
附件 2 :

第 89118850 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 92 年 2 月 20 日修正

1. 一種式 I 化合物，



或其製藥學上可接受性鹽或立體異構體，

其中

X 為 N (C H ₃) 或 O ；R₁ 為 O H 或 C₁ - 6 烷氧基 ；R₂ 為 H 或 C₁ - 6 烷基 ；R₃ 為 (C H ₂)_n Q , C H ₂ C H (O H) Q ,C H (C H ₃) Q , 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫萘基 , 蒽滿基 ,
或金剛烷基 , 其中

Q 為噻吩基 , 苯基 , 呋喃基 , 萘基 , 吡啶基 , 吡咯基 ,
吡啶基 , 環己基 , 1 , 2 - 甲二氧基苯基 , 環己烯基 ,
1 H - 吡啶並 [4 , 3 , - c] 吡啶基 ; 且

Q 乃選擇性經一或二個各自由鹵基 , C₁ - 6 烷基 , C₁ - 6 烷氧基 , 羥基 , S (O)₂ N H₂ , 三氟甲基 , 或氰基中所擇定之取代基所取代 , 且

n 為 1 或 2 ；

六、申請專利範圍

R_4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；或者

R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 1，4-二氧雜-8-偶氮-螺〔4，5〕癸基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基，吡咯啶基，偶氮肯基 (azocanyl)，1，2，3，4-四氫異喹啉基，1，2，3，4-四氫- β -咔啉基，4，5，6，7-四氫噻吩基〔3，2-c〕吡啶基，或 8-氮雜-二環〔3.2.1〕辛烷，每一者可經鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， $C(O)$ 苯基，OH，CN，O-苯基或 $(CH_2)_m Z$ 所單或各自雙取代，

Z 為苯並異噁唑基，吡啶基，苯並異噻唑基，苯並噻吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2-甲二氧基苯基，或苯基，且

Z， $CH(OH)$ 苯基或 O-苯基乃選擇性經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，三氟甲基， $S(O)_2NH_2$ ，或氰基中所擇定之取代基所取代，且

m 為 0 或 1；

惟當 R_1 為 OH， R_2 為 H 時：

(1) R_4 為 H，且 R_3 為 $(CH_2)_n Q$ ，其中 n 為 1 或 2 時，則 Q 不可為吡啶基、苯基或萘基；

(2) R_4 為 H，且 R_3 為 $CH(CH_3)Q$ 時，則 Q 不可為苯基或萘基；或者

(3) R_3 及 R_4 形成經 $(CH_2)_m Z$ 取代之哌嗪基，當 m 為 1 時，則 Z 不可為苯基。

六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

Q 為噻吩基或吡啶基；

或者 R₃ 及 R₄，與 R₃ 及 R₄ 所接合之氮原子共同形成
哌啶基。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為 (2R)
- 2 - 甲基 - 1 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 -
3 - 基 - 苯氧基) - 3 - [噻吩基苯 - 2 - 基甲基] - 胺
基 - 丙 - 2 - 醇。

4. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為 (2R)
- 2 - 甲基 - 1 - [(吡啶 - 3 - 基甲基) - 胺基] - 3
- (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基
) - 丙 - 2 - 醇。

5. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為 (2R)
- 2 - 甲基 - 1 - [(吡啶 - 2 - 苯甲基) - 胺基] - 3
- (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基
) - 丙 - 2 - 醇。

6. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為 (2R)
- 1 - (2 - 噻吩基甲胺基) - 2 - 甲基 - 3 - [3 - 噻
吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基] 丙 - 2 -
醇。

7. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為 (2S)
- 1 - [4 - (3 - 氨基苯氧基) - 1 - 哌啶基] - 2 -
甲基 - 3 - [3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基
- 苯氧基] 丙 - 2 - 醇。

六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為(2S) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 2 - 甲基 - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

9. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R) - 2 - 甲基 - 1 - [(吡啶 - 4 基甲基) - 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

10. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為(2R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 3 - [4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

11. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為(2S) - 1 - (3 - 噻吩基甲胺基) - 2 - 甲基 - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

12. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為(2S) - 2 - 甲基 - 1 - [(吡啶 - 3 - 基甲基) 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

13. 如申請專利範圍第2項之化合物，其為(2S) - 2 - 甲基 - 1 - [(吡啶 - 2 - 基甲基) 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

六、申請專利範圍

1 4 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其為 (4 - 氟苯基) - 1 - { 2 (R) - 羥基 - 3 - [3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [2 , 3 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基] - 丙基 } - 哌啶 - 4 - 基) - 甲酮。

1 5 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其為 1 - (1 - { 2 (R) - 羥基 - 3 - [3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基] - 丙基 } - 哌啶 - 4 - 基) - 1 , 3 - 二氫苯並咪啶 - 2 - 酮。

1 6 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

R_1 為 OH ；

R_2 為 H ；

R_3 為 $(CH_2)_n Q$ ；或者

R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成哌啶基；且

n 為 1。

1 7 . 如申請專利範圍第 1 6 項之化合物，其中 Q 為噻吩基。

1 8 . 如申請專利範圍第 1 7 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁啶 - 3 - 基 - 苯氧基) - 3 - [(噻吩 - 3 - 基甲基) - 胺基] 丙 - 2 - 醇。

1 9 . 如申請專利範圍第 1 7 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁啶 - 3 - 基 - 苯氧基) - 3 - [(噻吩 - 2 - 基甲基) - 胺基] -

六、申請專利範圍

丙 - 2 - 醇。

20. 如申請專利範圍第17項之化合物，其為（
2 R）- 1 - （3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 -
基 - 苯氧基） - 3 - [（噻吩 - 2 - 基甲基） - 胺基] 丙
- 2 - 醇。

21. 如申請專利範圍第17項之化合物，其為（
2 R）- 1 - （3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 -
基 - 苯氧基） - 3 - [（噻吩 - 3 - 基甲基） - 胺基] 丙
- 2 - 醇。

22. 如申請專利範圍第16項之化合物，其中 Q 為
哌啶基。

23. 如申請專利範圍第22項之化合物，其為（
2 R）- 1 - [（吡啶 - 4 - 基）甲胺基] - 3 - [3 -
噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基] 丙 - 2
- 醇。

24. 如申請專利範圍第22項之化合物，其為（
2 R）- 1 - [（吡啶 - 2 - 基甲基） - 胺基] - 3 - （
3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基） -
丙 - 2 - 醇。

25. 如申請專利範圍第22項之化合物，其為（
2 R）- 1 - [（吡啶 - 3 - 基甲基）胺基] - 3 - （3
- 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基） - 丙
- 2 - 醇。

26. 如申請專利範圍第16項之化合物，其中 R₃ 及

六、申請專利範圍

R₄，與 R₃ 及 R₄ 所接合之氮原子共同形成哌啶基。

27．如申請專利範圍第 26 項之化合物，其為 4 - (4 - 氯苯基) - 1 - { (R) 2 - 羥基 - 3 - [3 - (噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙基 } 哌啶 - 4 - 醇。

28．如申請專利範圍第 26 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

29．如申請專利範圍第 26 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

30．如申請專利範圍第 26 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

31．如申請專利範圍第 26 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 苄基哌啶 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

32．如申請專利範圍第 26 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - 哌啶 - 1 - 基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2, 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

六、申請專利範圍

3 3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成哌嗪基。

3 4 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為（

2 R) - 1 - [4 - (4 - 氯苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

3 5 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為（

2 R) - 1 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

3 6 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為（

2 R) - 1 - [4 - (2 - 氟苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

3 7 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為（

2 R) - 1 - [4 - (4 - 氟苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

3 8 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為（

2 R) - 1 - [4 - (2 - 氯苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

3 9 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為（

六、申請專利範圍

2 R) - 1 - [4 - (3 - 氟苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

4 0 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (4 - 甲氧基苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

4 1 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 苯基哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

4 2 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 2 - { 4 - [(R) - (2 - 羥基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙基) 哌基 - 1 - 基] 苄腈 }。

4 3 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 3 - [4 - (2 - 三氟甲苯基) - 哌嗪 - 1 - 基] 丙 - 2 - 醇。

4 4 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

4 5 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 2 -

六、申請專利範圍

{ 4 - [(R) - 2 - 羥基 - 3 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙基] - 哌嗪 - 1 - 基 } 苄腈。

4 6 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 S) - 1 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪 - 1 - 基] - 2 - 甲基 - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基] 丙 - 2 - 醇。

4 7 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 S) - 1 - [4 - (2 - 氰苯基) - 1 - 哌嗪基] - 2 - 甲基 - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基] - 丙 - 2 - 醇。

4 8 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 嘧啶 - 2 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

4 9 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 吡啶 - 2 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

5 0 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 苯並 [1 , 3] 二噁茂 - 5 - 苯甲基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

5 1 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (

六、申請專利範圍

2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 基) - 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

5 2 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (5 - 甲氧基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 基) - 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

5 3 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 苯並 [d] 異噁唑 - 3 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

5 4 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (6 - 氟基苯並 [b] 噻吩 - 3 - 基) 哌嗪 - 1 - 基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

5 5 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 3 - { (R) - 4 - [2 - 羥基 - 3 (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙基 } 哌嗪 - 1 - 基 } - 苯並 [d] 異噁唑 - 6 - 醇。

5 6 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [4 - (4 - 甲氧基苯基) - 3 - 甲基哌嗪 - 1 - 基] - 3 - [3 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] - 丙 - 2 - 醇。

5 7 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (

六、申請專利範圍

2 R) - 1 - [3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [2 , 3 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基) - 3 - (4 - 苯基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 2 - 醇。

5 8 . 如申請專利範圍第 3 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [2 , 3 - c] 吡啶 - 3 - 基) - 苯氧基) - 3 - (4 - 嘧啶 - 2 - 基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙 - 2 - 醇。

5 9 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q 為苯基。

6 0 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 氨基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

6 1 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [(N - 苄基 - N - 甲基) 胺基] - 3 - [2 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基) - 苯氧基] - 2 - 丙醇。

6 2 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - (+) - 1 - 苄胺基 - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

6 3 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - (-) - 1 - 苄胺基 - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 -

六、申請專利範圍

醇。

6 4 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (苄基甲胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

6 5 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 甲氧基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

6 6 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (4 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

6 7 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (2 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

6 8 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 2 - 甲基 - 1 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 3 - (4 - 三氟甲基苄胺基) - 丙 - 2 - 醇。

6 9 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為 (2 R) - 2 - 甲基 - 1 - [1 (R) - 苯基乙胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑) - 3 - 基 - 苯氧

六、申請專利範圍

基) - 丙 - 2 - 醇。

70. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為(2R) - 2 - 甲基 - 1 - [1(S) - 苯基乙胺基] - 3 - (3 - 噁吩並[2,3-d]異噁唑) - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

71. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為(2R) - 1 - (2 - 羥基 - 2 - 苯基乙胺基) - 3 - (3 - 噁吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

72. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為(2R) - 苄基 - [2 - 甲氧基 - 3 - (3 - 噁吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙基] - 甲胺氫氨酸鹽。

73. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為(2R) - 苄基 - [2 - 甲氧基 - 3 - (3 - 噁吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙基] - 胺。

74. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為(2S) - 1 - (4 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噁吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

75. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為(2S) - 1 - (2 - 氟基苄胺基) - 2 - 甲基 - 3 - (3 - 噁吩並[2,3-d]異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

六、申請專利範圍

76. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為（
2S）-1-（3-氟基苄胺基）-2-甲基-3-（3-噻吩並〔2,3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）丙-2-醇。

77. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為（
2S）-1-（4-氟基苄胺基）-2-甲基-3-（3-噻吩並〔2,3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）丙-2-醇。

78. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為（
2S）-1-（2-氟基苄胺基）-2-甲基-3-（3-噻吩並〔2,3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）丙-2-醇。

79. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為（
2S）-1-（3,4-二氯基苄胺基）-2-甲基-3-（3-噻吩並〔2,3-d〕異噁唑-3-基-苯氧基）丙-2-醇。

80. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為（
2S）-2-甲基-1-〔1（R）-苯基乙胺基〕-3-（3-噻吩並〔2,3-d〕異噁唑）-3-基-苯氧基）-丙-2-醇。

81. 如申請專利範圍第59項之化合物，其為（
2S）-2-甲基-1-〔1（S）-苯基乙胺基〕-3-（3-噻吩並〔2,3-d〕異噁唑）-3-基-苯氧基）-丙-2-醇。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

六、申請專利範圍

8 2 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為（
2 S）- 2 - 甲基 - 1 - （4 - 甲基苄胺基）- 3 - （3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基）- 丙 - 2 - 醇。

8 3 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為（
2 S）- 1 - （4 - 甲氧基苄胺基）- 2 - 甲基 - 3 - （
3 - （3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基）丙 - 2 - 醇。

8 4 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為（
2 S）- 1 - （2 - 甲氧基苄胺基）- 2 - 甲基 - 3 - （
3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基）丙 - 2 - 醇。

8 5 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為（
2 S）- 1 - （苄基甲胺基）- 2 - 甲基 - 3 - （3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑）- 3 - 基 - 苯氧基）丙 - 2 - 醇。

8 6 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為（
2 S）- 1 - （3，4 - 二氟基苄胺基）- 2 - 甲基 - 3 - （
3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基）- 丙 - 2 - 醇。

8 7 . 如申請專利範圍第 5 9 項之化合物，其為（
2 S）- 1 - （2 - 甲氧基苄胺基）- 2 - 甲基 - 3 - （
3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基）- 丙 - 2 - 醇。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

六、申請專利範圍

88. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Q為呋喃基。

89. 如申請專利範圍第88項之化合物，其為(2R)-1-[(呋喃-2-基甲基)胺基]-2-甲基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇。

90. 如申請專利範圍第88項之化合物，其為(2R)-1-[(呋喃-2-基甲基)胺基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇。

91. 如申請專利範圍第88項之化合物，其為(2R)-1-[(呋喃-2-基甲基)胺基]-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)丙-2-醇。

92. 如申請專利範圍第88項之化合物，其為(2S)-1-[(呋喃-2-基甲基)胺基]-2-甲基-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇。

93. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R₃為節滿基。

94. 如申請專利範圍第93項之化合物，其為(2R)-1-(節滿-1-基胺基)-3-(3-噻吩並[2,3-d]異噁唑-3-基-苯氧基)-丙-2-醇。

六、申請專利範圍

9 5 . 如申請專利範圍第 9 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (茛滿 - 2 - 基胺基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

9 6 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q 為萘基。

9 7 . 如申請專利範圍第 9 6 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [(萘 - 1 - 基胺基) 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

9 8 . 如申請專利範圍第 9 6 項之化合物，其為 (2 R) - 2 - 甲基 - 1 - [(萘 - 1 - 基胺基) 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

9 9 . 如申請專利範圍第 9 6 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [(萘 - 1 - 基胺基) 胺基] - 3 - (4 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

1 0 0 . 如申請專利範圍第 9 6 項之化合物，其為 (2 S) - 2 - 甲基 - 1 - [(萘 - 1 - 基甲基) 胺基] - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

1 0 1 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₃ 及 R₄，與 R₃ 及 R₄ 所接合之氮原子共同形成 1 , 2 , 3 ,

六、申請專利範圍

4 - 四氫異喹啉基。

1 0 2 . 如申請專利範圍第 1 0 1 項之化合物，其為
($\pm$) - 1 - (3 , 4 - 二氫基 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 基)
- 3 - [2 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基]
苯氧基] - 2 - 丙醇。

1 0 3 . 如申請專利範圍第 1 0 1 項之化合物，其為
(2 R) - 1 - (6 , 7 - 二甲氧基 - 1 , 2 , 3 , 4 -
四氫異喹 - 2 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d]
異噁唑 - 3 - 基) 苯氧基] 丙 - 2 - 醇。

1 0 4 . 如申請專利範圍第 1 0 1 項之化合物，其為
(2 R) - 1 - (3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 基)
- 3 - [2 - (噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基)
苯氧基) - 2 - 丙醇。

1 0 5 . 如申請專利範圍第 1 0 1 項之化合物，其為
(2 R) - 1 - (3 , 4 - 二氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 基)
- 3 - [3 - (1 - 甲基 - 1 H - 噻吩並 [3 , 2 - c]
吡唑 - 3 - 基) - 苯氧基) - 丙 - 2 - 醇。

1 0 6 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₃ 及
R₄，與 R₃ 及 R₄ 所接合之氮原子共同形成 1 , 2 , 3 ,
4 - 四氫 - β - 咔啉基。

1 0 7 . 如申請專利範圍第 1 0 6 項之化合物，其為
(2 R) - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - β - 咔啉 - 2
- 基) - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 -
基) - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

(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 0 8 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 4，5，6，7 - 四氫噻吩並〔3，2 - c〕吡啶基。

1 0 9 . 如申請專利範圍第 1 0 8 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (6，7 - 二氫 - 4 H - 噻吩並〔3，2 - c〕吡啶 - 5 - 基) - 3 - (3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

1 1 0 . 如申請專利範圍第 1 0 8 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (6，7 - 二氫 - 4 H - 噻吩並〔3，2 - c〕吡啶 - 5 - 基) - 3 - (4 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

1 1 1 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 8 - 氮雜 - 二環〔3 . 2 . 1〕辛烷。

1 1 2 . 如申請專利範圍第 1 1 1 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (3 - 苯並〔d〕異噁唑 - 3 - 基 - 8 - 氮雜二環〔3 . 2 . 1〕 - 辛 - 8 - 基 - 3 - (3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

1 1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為金剛烷基。

1 1 4 . 如申請專利範圍第 1 1 3 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (金剛烷 - 1 - 基胺基) - 3 - (3 - 噻吩並〔2，3 - d〕異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 -

六、申請專利範圍

醇。

1 1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q 為環己基。

1 1 6 . 如申請專利範圍第 1 1 5 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - (環己基甲基 - 胺基) - 3 - (3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

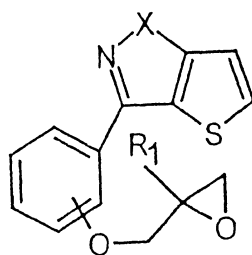
1 1 7 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q 為苯並咪唑基。

1 1 8 . 如申請專利範圍第 1 1 7 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - [(1 H - 苯並咪唑 - 2 - 基甲基) 胺基] - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

1 1 9 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₃ 為 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫萘基。

1 2 0 . 如申請專利範圍第 1 1 9 項之化合物，其為 (2 R) - 1 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫萘基 - 1 - 基胺基) - 3 - [3 - 噻吩並 [2 , 3 - d] 異噁唑 - 3 - 基 - 苯氧基) 丙 - 2 - 醇。

1 2 1 . 一種下式化合物



其中 X 為 N (C H₃) 或 O ; 且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

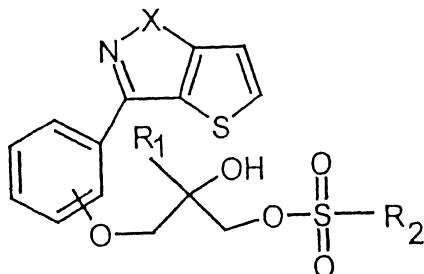
裝

訂

六、申請專利範圍

R₁ 為 H 或 C₁₋₆ 烷基，

1 2 2 . 一種下式化合物



其中 X 為 N (C H₃) 或 O ；

R₁ 為 H 或 C₁₋₆ 烷基；且

R₂ 為 C H₃ , F , 對位 - 溴基苯 , 對位 - 硝基苯 , 或對位 - 甲基苯。

1 2 3 . 一種供於 D₄ 受體處拮抗多巴胺效應之藥學組成物，其包含申請專利範圍第 1 項化合物及藥學上可接受載劑。

1 2 4 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療精神病。

1 2 5 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療注意力缺乏／過動症。

1 2 6 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療強迫症。

1 2 7 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療物質濫用。

1 2 8 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療物質成癮。

1 2 9 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，

六、申請專利範圍

其用於治療帕金森氏症。

1 3 0 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療帕金森狀態。

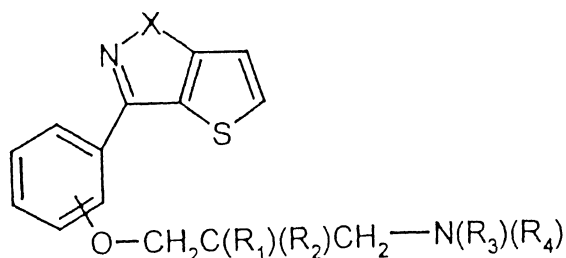
1 3 1 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療遲發性運動困難。

1 3 2 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療杜萊德症候群。

1 3 3 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療行為障礙症。

1 3 4 . 如申請專利範圍第 1 2 3 項之藥學組成物，其用於治療叛逆症。

1 3 5 . 一種式 I 化合物：



其製藥學上可接受性鹽或立體異構體之製備方法，

其中

X 為 N (C H ₃) 或 O ；

R ₁ 為 O H 或 C ₁ - 6 烷氧基 ；

R ₂ 為 H 或 C ₁ - 6 烷基 ；

R ₃ 為 (C H ₂) _n Q , C H ₂ C H (O H) Q ,

C H (C H ₃) Q , 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫萘基 , 莖滿基 ,

六、申請專利範圍

或金剛烷基，其中

Q 為噻吩基，苯基，呋喃基，萘基，吡啶基，吡咯基，吡唑基，環己基，1，2-甲二氧基苯基，環己烯基，1H-吡唑並〔4，3，-c〕吡啶基；且

Q 乃任經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基， $S(O)_2NH_2$ ，三氟甲基，或氰基中所擇定之取代基所取代，且

n 為 1 或 2；

R_4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；或者

R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 1，4-二氧雜-8-偶氮-螺〔4，5〕癸基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基，吡咯啶基，偶氮肯基 (azocanyl)，1，2，3，4-四氫異喹啉基，1，2，3，4-四氫- β -吡啶基，4，5，6，7-四氫噻吩基〔3，2-c〕吡啶基，或 8-氮雜-二環〔3.2.1〕辛烷，每一者可經鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， $C(O)$ 苯基，OH，CN，O-苯基或 $(CH_2)_mZ$ 所單或各自雙取代，

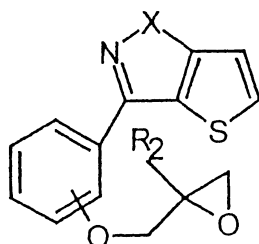
Z 為苯並異噁唑基，吡唑基，苯並異噻唑基，苯並噻吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2-甲二氧基苯基，或苯基，且

Z， $CH(OH)$ 苯基或 O-苯基乃任經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，三氟甲基， $S(O)_2NH_2$ ，或氰基中所擇定之取代基所取代，且

m 為 0 或 1；

六、申請專利範圍

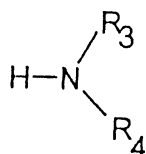
其包含將式 I I 試劑



II

其中 X 及 R₂ 乃如同式 I 中所定義；

與式 I I I 試劑偶合之步驟

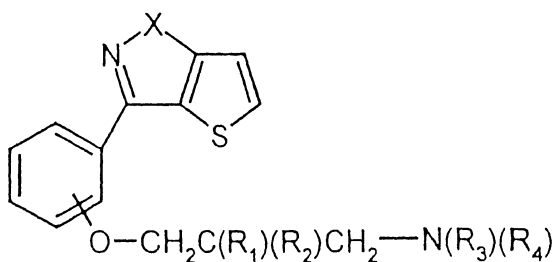


III

其中 R₃ 及 R₄ 乃如同式 I 中所定義；

即得式 I 化合物。

1 3 6 . 一種式 I 化合物



其製藥學上可接受性鹽或立體異構體之製備方法，

其中

X 為 N (C H₃) 或 O ；

R₁ 為 O H 或 C₁ - 6 烷氧基 ；

R₂ 為 H 或 C₁ - 6 烷基 ；

R₃ 為 (C H₂)_n Q , C H₂ C H (O H) . Q , C H
(C H₃) Q , 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫萘基 , 茛滿基 , 或金

六、申請專利範圍

剛烷基，其中

Q 為噻吩基，苯基，呋喃基，萘基，吡啶基，吡咯基，吡唑基，環己基，1，2-甲二氧基苯基，環己烯基，1H-吡唑並〔4，3，-c〕吡啶基；且

Q 乃任經一或二個各自自由鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，羥基，S(O)₂NH₂，三氟甲基，或氰基中所擇定之取代基所取代，且

n 為 1 或 2；

R₄ 為 H 或 C₁₋₆烷基；或者

R₃ 及 R₄，與 R₃ 及 R₄ 所接合之氮原子共同形成 1，4-二氧雜-8-偶氮-螺〔4，5〕癸基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基，吡咯啶基，偶氮肯基 (azocanyl)，1，2，3，4-四氫異喹啉基，1，2，3，4-四氫-β-咔啉基，4，5，6，7-四氫噻吩基〔3，2-c〕吡啶基，或 8-氮雜-二環〔3.2.1〕辛烷，每一者可經鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，C(O)苯基，OH，CN，O-苯基或 (CH₂)_mZ 所單或各自雙取代，

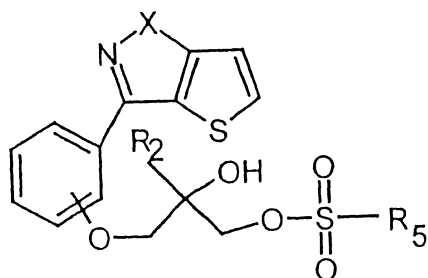
Z 為苯並異噁唑基，吡唑基，苯並異噻唑基，苯並噻吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2-甲二氧基苯基，或苯基，且

Z，CH(OH)苯基或 O-苯基乃任經一或二個各自自由鹵基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，羥基，三氟甲基，S(O)₂NH₂，或氰基中所擇定之取代基所取代，且

m 為 0 或 1；

六、申請專利範圍

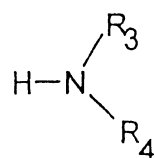
其包含將式 I I 化合物



其中 X 及 R₂ 乃如同式 I 中所定義；且

R₅ 為 C H₃，C F₃，F，對位－溴基苯，對位－硝基苯，或對位－甲基苯；

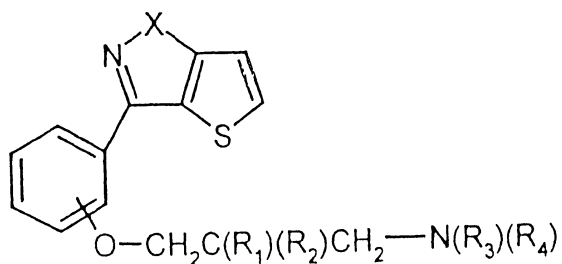
與式 I I I 試劑偶合之步驟



其中 R₃ 及 R₄ 乃如同式 I 中所定義；

即得式 I 化合物。

1 3 7 . 一種式 I 化合物



其製藥學上可接受性鹽或立體異構體之製備方法，

其中

X 為 N (C H₃) 或 O ；

R₁ 為 O H 或 C₁ - 6 烷氧基 ；

R₂ 為 H 或 C₁ - 6 烷基 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

R_3 為 $(CH_2)_n Q$ ， $CH_2CH(OH)Q$ ， $CH(CH_3)Q$ ，1，2，3，4-四氫萘基，茚滿基，或金剛烷基，其中

Q 為噻吩基，苯基，呋喃基，萘基，吡啶基，吡啶基，吡啶基，吡啶基，環己基，1，2-甲二氧基苯基，環己烯基，1H-吡啶並〔4，3，-c〕吡啶基；且

Q 乃任經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基， $S(O)_2NH_2$ ，三氟甲基，或氰基中所擇定之取代基所取代，且

n 為 1 或 2；

R_4 為 H 或 C_{1-6} 烷基；或者

R_3 及 R_4 ，與 R_3 及 R_4 所接合之氮原子共同形成 1，4-二氧雜-8-偶氮-螺〔4，5〕癸基，哌嗪基，嗎啉基，哌啶基，吡咯啶基，偶氮肯基 (azocanyl)，1，2，3，4-四氫異喹啉基，1，2，3，4-四氫- β -咔啉基，4，5，6，7-四氫噻吩基〔3，2-c〕吡啶基，或 8-氮雜-二環〔3.2.1〕辛烷，每一者乃經鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， $C(O)$ 苯基，OH，CN，O-苯基或 $(CH_2)_m Z$ 所單或各自雙取代，

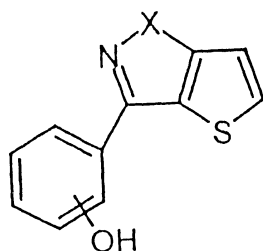
Z 為苯並異噁唑基，吡啶基，苯並異噻唑基，苯並噻吩基，嘧啶基，吡啶基，1，2-甲二氧基苯基，或苯基，且

Z ， $CH(OH)$ 苯基或 O-苯基乃任經一或二個各自由鹵基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，三氟甲基

六、申請專利範圍

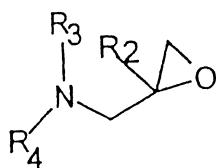
， $S(O)_2NH_2$ ，或氰基中所擇定之取代基所取代，且
m 為 0 或 1；

其包含將式 I I 試劑



其中 X 乃如同式 I 中所定義；

與式 I I I 試劑偶合之步驟



其中 R_2 ， R_3 及 R_4 乃如同式 I 中所定義；

即得式 I 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂