

(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 1997 年 12 月 18 日 60/068,069 ☒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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

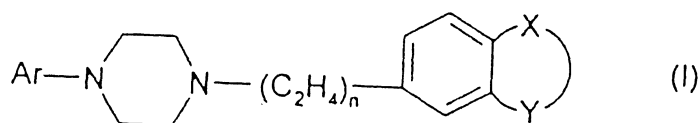
發明之背景

本發明係關於下文所定義之式 I 所示哌嗪基－雜環化合物用於治療以行動障礙為症狀之某些精神障礙及病症的用途。如是之精神障礙及病症包括：焦慮障礙，諸如一般性焦慮、恐懼症、外傷後抑壓障礙及恐怖症；焦慮之精神病突發症狀；與精神病有關的焦慮；精神病性情動障礙，諸如重症抑鬱障礙及與精神障礙有關之情動障礙（諸如急性躁狂及與二極性障礙有關的抑鬱症）；與精神分裂症有關的情動障礙；與智力發展遲緩、孤獨癖及行為障礙有關的行為徵候；癡呆，諸如與阿耳滋海默氏症有關的癡呆；以及由藥物所引起及神經原性的運動困難。

本發明之可用於治療精神障礙的式 I 所示哌嗪基－雜環化合物可參見美國專利第 4, 831, 031 及 4, 883, 795 號，該二專利與本發明係讓渡於同一受讓人。

發明之總論

本發明係關於一種供治療精神病症的藥學組成物，其包含藥學上有效量之下式所示之化合物或其藥學上可接受之酸加成鹽類



該精神病症或障礙係選自：焦慮障礙，諸如恐懼障礙、外傷後抑壓障礙及恐怖症；焦慮之精神病突發症狀；與

（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)

精神病有關的焦慮；精神病性情動障礙，諸如重症抑鬱障礙及與精神障礙有關的情動障礙（諸如急性躁狂或與二極性障礙有關的抑鬱症）；精神分裂症；智力發展遲緩的行為徵候；行為障礙或孤獨癖；癡呆，諸如阿耳滋海默氏症型癡呆；以及運動困難，諸如由藥物所引起或神經原性的運動困難，

其中，

A r 示苯並異噻唑基，或其氧化物或是二氧化物，彼等各可任意經一個氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或萘基（其可任意經氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基所取代）所取代；或示喹啉基；6-羥基-8-喹啉基；異喹啉基；喹啉基；苯並噻唑基；苯並噻二唑基；苯並三唑基；苯並噁唑基；苯並噁唑酮基；吡啶基；氫茚基（其任意經一或二個氟基所取代）；3-吡啶基（其任意經1-三氟甲基苯基所取代）；或吡嗪基；

n 為 1 或 2；以及

X 及 Y 與彼所連接的苯基一同形成喹啉基；2-羥基喹啉基；苯並噻唑基；2-胺基苯並噻唑基；苯並異噻唑基；吡啶基；2-羥基吡啶基；吡啶基；螺基；羥吡啶基（其可任意經一至三個（C₁-C₃）烷基或經一個氟基、氯基或苯基所取代，該苯基可任意經一個氯基或氟基所取代）；苯並噁唑基；2-胺基苯並噁唑基；苯並噁唑酮基；2-胺基苯並噁唑基；苯並噻唑酮基；苯並咪唑酮基或苯並三唑基。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

前文所提及之藥學組成物在下文中簡稱為“本發明之藥學組成物”。

本發明所用之“治療”一詞係指使該詞所適用之病症或病況或是該病症或病況之一或多個徵候群逆轉、減緩、使其進展遭抑制或加以預防。而本發明所用的“治療法”一詞係指前述所定義之“治療”的治療動作。

本文所用之“藥學上有效量”係指足以治療選自下列之精神病症或障礙之式 I 化合物的量：焦慮障礙，諸如恐懼障礙、外傷後抑壓障礙及恐怖症；焦慮之精神病突發症狀；與精神病有關的焦慮；精神病性情動障礙，諸如重症抑鬱障礙及與精神障礙有關的情動障礙（諸如急性躁狂或與二極性障礙有關的抑鬱症）；精神分裂症；智力發展遲緩、行為障礙或孤獨癖的行為徵候；癡呆，諸如阿耳滋海默氏症型癡呆；以及運動困難，諸如由藥物所引起或神經原性的運動困難。

本發明之較佳體系之一係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療癡呆。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所治療之癡呆係選自血管性癡呆、因 HIV 疾病所引起的癡呆、因頭部創傷所引起的癡呆、因巴金森氏症所引起的癡呆、因亨丁頓氏症所引起的癡呆、因畢克氏症所引起的癡呆、因克瑞茲菲德－賈克伯症（Creutzfeldt-Jakob disease）所引起的癡呆、引物質所誘發之永久性癡呆、因多重病因所引起的癡呆及其他非特定（N O S）癡呆

（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)

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療阿耳滋海默氏症型癡呆。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所治療的癡呆為阿耳滋海默氏症型癡呆且係選自：無併發病之早期的阿耳滋海默氏症型癡呆、併發有妄想症之早期的阿耳滋海默氏症型癡呆、併發有抑鬱情動之早期的阿耳滋海默氏症型癡呆、未有併發症之晚期的阿耳滋海默氏症型癡呆、併發有妄想症之晚期的阿耳滋海默氏症型癡呆以及併發有抑鬱情動之晚期的阿耳滋海默氏症型癡呆。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療一般性焦慮障礙。

本發明之另一較佳體系係關於前述藥學組成物，其中該焦慮障礙係選自：未兼有空室恐怖之恐懼症、兼有空室恐怖之恐懼症、未有恐懼症病史之空室恐怖症、社交恐怖症、外傷後抑壓障礙、急性抑壓障礙、一般性焦慮症、物質所誘發之焦慮症及其他非特定（N O S）焦慮障礙。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療精神病性情動障礙。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中該精神病性情動障礙係選自：抑鬱障礙、二極性障礙、具有抑鬱症特徵之情動障礙、具有混合性特徵的情

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

動障礙、物質所誘發之情動障礙以及其他非特定 (N O S) 情動障礙。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中抑鬱障礙係選自重症抑鬱障礙 (單一突發症狀) 及重症抑鬱障礙 (再發性) 。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中該重症抑鬱障礙 (單一突發症狀) 及重症抑鬱障礙 (再發性) 的現狀係各以溫和的、緩和的、嚴重但未有精神病徵、嚴重且有精神病徵、呈部分弛張狀態或呈完全弛張狀態等描述。

本發明之另一較佳體系係關於前述藥學組成物，其中該二極性障礙係選自二極性 I 或 I I 障礙 (單一躁狂突發症狀) 、二極性 I 或 I I 障礙 (最近突發症狀為輕躁狂) 、二極性 I 或 I I 障礙 (最近突發症狀為混合性的) 、二極性 I 或 I I 障礙 (最近突發症為抑鬱症) 、循環精神病及未特定 (N O S) 之二極性障礙。

本發明之另一較佳體系係關於前述藥學組成物，其中該二極性 I 或 I I 障礙 (單一躁狂突發症狀) 、二極性 I 或 I I 障礙 (最近突發症狀為輕躁狂) 、二極性 I 或 I I 障礙 (最近突發症為抑鬱症) 的現狀係各以溫和的、緩和的、嚴重但未有精神病徵、嚴重且有精神病徵、呈部分弛張狀態或呈完全弛張狀態等描述。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療精神分裂症。

(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)

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明之藥學組成物，其中該精神分裂症係選自：妄想症型、無組織型、緊張型、未分化型及殘餘(residual)型精神分裂症。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療運動困難。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中該運動困難係選自：藥物所誘發之運動困難及神經原性型運動困難。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療智力發展遲緩的行為徵候。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中該智力發展遲緩係選自：溫和智力發展遲緩、緩解智力發展遲緩、嚴重智力發展遲緩、深度智力發展遲緩及嚴重性未特定的智力發展遲緩。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療行為障礙的行動徵候。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物，其中所投用之化合物係用於治療孤獨癖的行動徵候。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物或前述之該藥學組成物的任何變異體，其中該化合物係其 A_r 為苯並異噻唑基且 n 為 1 的化合物。

本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (7)

物或前述之該藥學組成物的任何變異體，其中該化合物係其 X 及 Y 連同此二者所連接的苯基一同形成任意經氨基、氟基或苯基所取代之嘧啶的化合物。

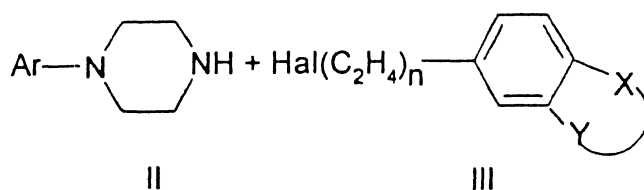
本發明之另一較佳體系係關於前述之本發明藥學組成物或前述之該藥學組成物的任何變異體，其中該化合物係其 Ar 為萘基且 n 為 1 的化合物。

本文所提及的所有精神障礙及病症皆為習於此技藝之士已知者且已係如 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition, American Psychiatric Association, 1994 (D M S I V) 一書中所定義者，該書完全併於本文為參考。

發明之詳細敘述

式 I 之哌嗪基－雜環化合物可藉由一或多種記載於且引用自美國專利第 4,831,031 及 4,883,795 號的合成方法製得。美國專利第 4,831,031 及 4,883,795 號完全併入本文為參考。

式 I 之化合物可藉由式 I I 所示之哌嗪化合物與 I I I 化合物反應而得，如下所示：



(其中， H a l 為氟基、溴基或碘基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

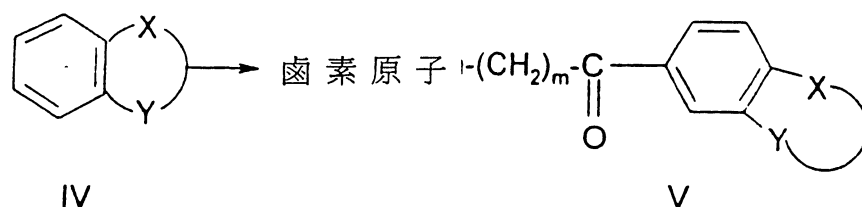
訂

線

五、發明說明 (8)

該偶合反應通常係於極性溶劑中〔諸如低級醇（例如，乙醇）、二甲醯胺或甲基異丁基酮〕以及弱鹼，諸如，三級胺鹼（例如三乙基胺或二異丙基乙基胺）存在下進行。該反應以進一步在催化量之碘化鈉及氫氯酸鹽之中和劑（諸如碳酸鈉）存在下進行較佳。該反應宜在所用溶劑之回流溫度下進行。式 I I 之哌嗪衍生物可藉由技藝上已知的方法製得。例如，可藉令式 A r H a l 所示之芳基鹵化物（其中 A r 如前所定義且 H a l 示氟基、氯基、溴基或碘基）與哌嗪在烴類溶劑（諸如甲苯）中、室溫至回流溫度下反應約半小時至 24 小時而製得。另外，式 I I 化合物亦可藉由下列方法製得：令式 A r N H₂ 所示之二級經取代的芳基化合物（其中 A r 如前所定義）與二級胺一起加熱，以形成連接至 A r 芳基的哌嗪環。

式 I I I 所示之化合物可藉由已知的方法製得。例如，如下所示，式 (I I I) 化合物可藉由鹵基乙酸或鹵基丁酸（其中，鹵基取代基為氟基、氯基、溴基或碘基）與式 I V 之化合物反應而得：



（其中，X 及 Y 如前文所定義且 m 為 1 或 3）

然後將式 (V) 化合物還原，例如，在氮氣氛中，以三乙基甲矽烷及三氟乙酸來進行，以形成化合物（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (9)

I I I) 。

當 A r 為苯並異噻唑基之氧化物或二氧化物時，對應的苯並噻唑基係於酸條件、低溫下氧化。所用的酸宜為硫酸及硝酸的混合物。

式 I 化合物之藥學上可接受的酸加成鹽類係依慣用的方式，藉以約一化學當量之藥學上可接受的酸類來處理游離鹼 (I) 之溶液或懸浮液而製得。使用習知的濃縮及再結晶技術來分離出鹽類。適當之酸的例子有：乙酸、乳酸、琥珀酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、苯甲酸、肉桂酸、富馬酸、硫酸、磷酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、氨基磺酸、磺酸（諸如甲磺酸、苯磺酸）以及相關的酸類。

式 I 化合物及彼等之藥學上可接受的鹽類（下文中總稱為“本發明的活性化合物”）可單獨投予人類或是較佳地，依藥學實務，與藥學上可接受的載體或稀釋劑一起投藥。非經腸投藥法尤其包括有經靜脈及經肌肉投藥法。此外，在包含有本發明之活性化合物的藥學組成物中，活性成份對載體的比例一般係於 1 : 6 至 2 : 1 的範圍內且以 1 : 4 至 1 : 1 較佳。然而，在任何特定情況下，所選用的比例範圍將取決於諸如活性成份的溶解性、所預定的劑量及確實的投服途徑等因素而定。

就以口服途徑來治療精神病症（其徵候包括有精神徵狀或行為障礙）而言，本發明的活性化合物可藉由，例如，片劑或囊劑或是水溶液或懸浮液的形式來投服。在口服

（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)

片劑的情況下，可用的載體包括乳糖及玉米澱粉，還可添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。當需使用含水懸浮液於口服時，活性成份可與乳化劑及懸浮劑併合。視需要，還可添加某些甜味劑及／或增味劑。在用於經肌肉及經靜脈的投藥的情況下，可製備活性的無菌溶液，並應將 pH 適當地調整且予以緩衝。就經靜脈投用法而言，溶質的總濃度應予以控制，以使得製劑為等滲的。

當本發明的活性化合物係用於人類病患，以治療精神病症（其徵候包括有精神徵狀或行為障礙）時，每日劑量通常係由開處方的醫師來決定。此外，該劑量將視各別病患之年齡、體重及反應，還有病患之徵候群的嚴重程度而有所不同。然而，在大多數的情況下，用於治療精神病症（其徵候包括有精神徵狀或行為障礙）的有效量為：經口服或非經腸投藥的方式，在單次或分為多次投服的情況下，每日劑量在 0.5 至 500 mg 範圍內且以每日 10 mg 至每日 80 mg 較佳。在某些情況下，可能需要使用在上述範圍外的劑量。

在 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275, 101-113 (1995) 中，記載了吉普拉塞頓（ziprasidone, 5 - (2 - (4 - (1, 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪) 乙基) - 6 - 氨基羥吡啶氫氯酸鹽) 之受體結合及神經遞質攝入抑制的概要，該文獻完全併入本文為參考。吉普拉塞頓對於中樞神經系統組織內各種受體的親和性彙整於表 1 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 ()1

表 1

受體(配體)	吉普拉塞頓(Ziprasidone)
DA D1($[^3\text{H}]$ SCH23390)	$6.28 \pm 0.17(3)$
DA D2($[^3\text{H}]$ 斯派沛隆(spiperone))	$8.32 \pm 0.04(6)$
DA D3($[^3\text{H}]$ 拉客羅普來(raclopride))	$8.14 \pm 0.03(3)$
DA D4($[^3\text{H}]$ 斯派沛隆(spiperone))	$7.49 \pm 0.11(3)$
5-HT _{2A} ($[^3\text{H}]$ 凱堂絲林(ketanserin))	$9.38 \pm 0.03(5)$
5-HT _{1A} ($[^3\text{H}]$ -8OH-DPAT)	$8.47 \pm 0.05(4)$
5-HT _{2C} -($[^3\text{H}]$ 美蘇樂精(mesulergine))	$8.88 \pm 0.05(6)$
5-HT _{1D} -($[^3\text{H}]$ -5-HT)	$8.69 \pm 0.04(6)$
α -1($[^3\text{H}]$ 普拉若新(prazosine))	$7.98 \pm 0.03(3)$
組織胺 H ₁ ($[^3\text{H}]$ 美皮拉明(mepyramine))	$7.33 \pm 0.07(3)$
神經遞質攝入阻斷	
	吉普拉塞頓(Ziprasidone)
諾派菲林(Norpinephrine)	$7.30 \pm 0.01(4)$
5-HT	$7.29 \pm 0.06(3)$
DA	$6.58 \pm 0.02(3)$

經發現，吉普拉塞頓(ziprasidone)對於下列症狀有效：
精神障礙、急性躁狂、焦慮狀態、精神分裂症、二極性障礙、阿耳滋海默氏症(幻覺、妄想)、抑鬱及精神障礙

(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

。

下面的實施例係例示製備各種式 I 化合物的方法。

實施例 1

6 - (2 - (4 - (1 - 萘基) 哌嗪基) 乙基) - 苯並噁唑酮

A . 將 2 0 0 g 之多磷酸、1 3 . 5 1 g (0 . 1 m o l e) 之苯並噁唑酮及 1 3 . 8 9 g (0 . 1 m o l e) 之溴基乙酸添加至裝有機械攪拌子及氮氣入口的 5 0 0 ml 三頸圓底瓶中。在 1 1 5 °C 下，將反應物加熱且攪拌 2 . 5 小時，然後將其倒入 1 k g 之冰中。將所得混合物機械式攪拌 1 小時，以形成紫色固體，然後將該固體濾出並用水予以清洗。用丙酮將該固體漿化 3 0 分鐘，濾出少量的紫色固體，並將所得的棕色濾液蒸發。用 1 5 0 ml 之乙醇將所得之深棕色固體漿化 3 0 分鐘，然後濾出棕色固體且用乙醇予以清洗。該固體的 m . p . 為 1 9 2 °C - 1 9 4 °C 。

將該固體置於裝有磁性攪拌子、滴液漏斗、溫度計及氮氣入口的 1 0 0 ml 三頸圓底瓶中，並添加 1 9 . 1 5 ml (0 . 2 5 7 m o l e) 之三氟乙酸。將三乙基甲矽烷 (9 . 4 4 ml , 0 . 0 5 9 1 m o l e) 逐滴地添加至攪拌中的漿狀物中，歷時 3 0 分鐘。在室溫下，將反應液攪拌一整夜，然後將其倒入 1 5 0 g 之冰中。將所得的混合物攪拌 1 5 分鐘，並濾出棕色的膠狀物。將該膠狀物溶於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()3

100 ml 之乙酸乙酯中，並添加 125 ml 之環己烷，結果產生棕色沉澱物，將其濾出並用環己烷清洗。將濾液蒸發並用 50 ml 之異丙醚將所得之黃色固體漿化。濾出所得的淡黃色固體並予以乾燥，可得 2.7 g 之 6 - (2 - 溴乙基) - 苯並噁唑酮 (二步驟的產率 11%)，m.p.

148 °C - 151 °C。

B. 將 0.618 g (2.10 mmol) 之 N - (1 - 萘基) 哌嗪、0.472 g (1.95 mmol) 之 6 - (2 - 溴乙基) - 苯並噁唑酮、0.411 ml (2.92 mmol) 之三乙胺、50 ml 之乙醇及催化用量之碘化鈉添加至裝有磁性攪拌子、冷凝器及氮氣入口的 100 ml 三頸圓底瓶中。將反應液回流三天，然後予以冷卻及蒸發，可得棕色膠狀物。令該膠狀物分溶於 50 ml 之水及 75 ml 之二氯甲烷中，用 1 N 之氫氧化鈉水溶液調整 pH，並添加少量的甲醇，以促進相的分離。令二氯甲烷層經硫酸鈉乾燥且予以蒸發，然後對其進行矽膠層析。將含有產物的級份合併且予以蒸發，將殘餘物納入乙酸乙酯中，用氯化氫氣體予以處理，然後濾出產物的氫氯酸鹽類，可得呈白色固體的標題化合物，m.p.

282 °C - 285 °C，213 mg (產率 23%)。

實施例 2

6 - (2 - (4 - (1 - 萘基) 哌嗪基) 乙基) - 苯並咪唑酮

五、發明說明 (4)

A . 將 1 0 0 g 之多磷酸、6 . 7 g (0 . 0 5 m o l e) 之苯並噁唑酮以及 6 . 9 5 g (0 . 0 5 m o l e) 之溴基乙酸添加至裝有機械攪拌子及氮氣入口的 5 0 0 m l 三頸圓底瓶。在 1 1 5 °C 下，將該反應物加熱且攪拌 1 . 5 小時，然後將其倒入 1 k g 冰中。將所得混合物機械式攪拌 1 小時，有灰色固體形成，將該固體濾出並用水清洗。用丙酮將該固體漿化 3 0 分鐘，濾除少量的紫色固體，並將棕色的濾液蒸發。將所得之深棕色膠狀物納入乙酸乙酯 / 水中，並用水及鹽水清洗有機層，予以乾燥且蒸發，可得一固體，6 . 5 g (5 1 %) 。

N M R (d , D M S O - d ₆) :

5 . 0 5 (s , 2 H) , 7 . 4 (m , 1 H) ,

7 . 7 - 8 . 9 5 (m , 2 H) 。

將該固體 (6 . 0 g , 0 . 0 2 3 5 m o l e) 置於裝有磁性攪拌子、滴液漏斗、溫度計及氮氣入口的 1 0 0 m l 三頸圓底瓶中，並添加 1 8 . 2 m l (0 . 2 3 5 m o l e) 之三氟乙酸。將三乙基甲矽烷 (8 . 6 4 m l , 0 . 0 5 4 1 m o l e) 逐滴地添加至該攪拌中的漿狀物中，歷時 3 0 分鐘。在室溫下，將該反應液攪拌一整夜，然後將其倒入 1 5 0 g 之冰中。將該混合物攪拌 1 4 分鐘，並濾出所產生的粉紅色固體，可得 5 . 0 g 之 6 - (2 - 溴乙基) - 苯並咪唑酮 (二步驟之產率為 4 2 %) , m . p . 2 2 6 °C - 2 2 0 °C 。

B . 將 2 . 6 4 g (1 2 . 4 m m o l) 之 N - (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 (5)

— 萘基) — 哌 嗪 、 3 . 0 g (1 2 . 4 m m o l) 之 6 — (2 — 溴 乙 基) — 苯 並 咪 唑 酮 、 1 . 3 1 g (1 2 . 4 m m o l) 之 碳 酸 鈉 、 5 0 m l 之 甲 基 異 丁 基 酮 及 催 化 用 量 之 碘 化 鈉 添 加 至 裝 有 磁 性 攪 拌 子 、 冷 凝 器 及 氮 氣 入 口 的 1 0 0 m l 三 頸 圓 底 瓶 中 。 將 反 應 液 回 流 三 天 ， 然 後 予 以 冷 卻 及 蒸 發 ， 可 得 棕 色 膠 狀 物 。 將 該 膠 狀 物 分 溶 於 5 0 m l 之 水 及 7 5 m l 之 乙 酸 乙 酯 中 ， 用 鹽 水 清 洗 乙 酸 乙 酯 層 ， 令 其 經 硫 酸 鈉 乾 燥 ， 且 予 以 蒸 發 ， 然 後 進 行 矽 膠 層 析 。 將 含 有 產 物 的 級 份 合 併 且 予 以 蒸 發 ， 將 所 得 殘 餘 物 納 入 四 氫 呋 喃 中 ， 用 氫 氯 酸 氣 體 予 以 處 理 ， 進 行 過 濾 ， 即 可 得 呈 白 色 固 體 之 產 物 的 氫 氯 酸 鹽 ， m . p . 2 6 0 ° C — 2 6 2 ° C ， 7 1 6 m g (產 率 1 4 %) 。

實 施 例 3

6 — (2 — (4 — (8 — 喹 啉 基) 哌 嗪 基) 乙 基) — 苯 並 噁 唑 酮

將 0 . 3 6 g (1 . 5 m m o l) 之 6 — 溴 乙 基 苯 並 噁 唑 酮 、 0 . 3 2 g (1 . 5 m m o l) 之 8 — 哌 嗪 基 喹 啉 、 0 . 2 g (1 . 9 m m o l) 之 碳 酸 鈉 、 5 0 m g 之 碘 化 鈉 及 5 m l 乙 醇 添 加 至 裝 有 冷 凝 器 及 氮 氣 入 口 的 3 5 m l 圓 底 瓶 中 。 將 反 應 液 回 流 2 0 小 時 ， 予 以 冷 卻 ， 用 水 稀 釋 ， 且 用 1 N 氫 氧 化 鈉 將 p H 調 為 4 ， 然 後 將 產 物 萃 取 至 乙 酸 乙 酯 中 。 用 鹽 水 清 洗 乙 酸 乙 酯 層 ， 並 予 以 乾 燥 及 蒸 發 ， 可 得 0 . 3 g 之 黃 色 油 狀 物 。 將 該 油 狀 物 溶 於 乙 酸 乙 酯 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 (16)

，令乙酸乙酯為所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將所得混合物濃縮至乾為止。令所得殘餘物自異丙醇再結晶析出，可得 0.18 g 之黃色鹽類，m.p. 200 °C。

NMR (d, CDCl₃) : 2.74 (m, 2H),
2.89 (m, 6H), 3.55 (m, 4H),
6.76 - 7.42 (m, 7H),
8.07 (m, 1H), 8.83 (m, 1H)。

實施例 4

6 - (2 - (4 - (6 - 喹啉基) 哌嗪基) 乙基) - 苯並噁唑酮

將 0.36 g (1.5 mmol) 之 6 - 溴乙基苯並噁唑酮、0.32 g (1.5 mmol) 之 8 - 哌嗪基喹啉、0.85 g (8.0 mmol) 之碳酸鈉、2 mg 之碘化鈉及 35 ml 乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的

35 ml 圓底瓶中。將反應液回流三天，予以冷卻，用水稀釋，且用 1 N 之 HCl 將 pH 調為 4。分離出水層，用

1 N 之氫氧化鈉將 pH 調為 7，並將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗乙酸乙酯層，並予以乾燥及蒸發，可得

1.3 g 之黃色油狀物。令該油狀物自氯仿 (1.1 g) 結晶析出，將其溶於乙酸乙酯中，令乙酸乙酯為所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將所得混合物濃縮至乾為止。由殘餘物可得 0.9 g 之黃色鹽，m.p. 200 °C。

NMR (d, CDCl₃) : 2.72 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()7

2 . 8 6 (m , 2 H) , 3 . 8 3 (m , 4 H) ,
6 . 9 - 7 . 9 (m , 7 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) 。

實施例 5

6 - (2 - (4 - (4 - 呋喃基) 哌嗪基) 乙基) - 苯並
噁唑酮

將 1 . 1 3 g (4 . 7 m m o l) 之 6 - 溴乙基苯並
噁唑酮、1 . 0 g (4 . 7 m m o l) 之 4 - 哌嗪基呋喃
、0 . 6 4 g (6 . 0 m m o l) 之碳酸鈉及 3 0 ml 乙
醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 3 5 ml 圓底瓶中。將反
應液回流 2 0 小時，予以冷卻，用水稀釋，且用 1 N 之
H C l 將 p H 調為 4 。分離出水層，用 1 N 之氫氧化鈉將
p H 調為 7 ，並將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗乙
酸乙酯層，並予以乾燥及蒸發，可得 0 . 5 g 之紅色油狀
物。對該油狀物進行矽膠層析，用氯仿／甲醇為洗提劑，
可得 0 . 2 g 之粉紅色油狀物。將該油狀物溶於乙酸乙酯
中，令乙酸乙酯為所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將所得
混合物濃縮，可得 0 . 3 7 g (1 1 %) 之黃色鹽類，
m . p . 2 0 0 ° C 。

N M R (d , C D C l ₃) : 2 . 7 8 (m , 2 H) ,
2 . 8 8 (m , 6 H) , 3 . 6 5 (m , 4 H) ,
7 . 0 - 8 . 1 (m , 7 H) , 9 . 1 8 (s , 1 H) 。

實施例 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

6 - (2 - (4 - (4 - 甲氧基 - 1 - 萘基) 哌嗪基) 乙基) - 苯並噁唑酮

將 0 . 2 4 g (1 . 0 m m o l) 之 6 - 溴乙基苯並噁唑酮、0 . 2 4 g (1 . 0 m m o l) 之 4 - 甲氧基 - 1 - 哌嗪基萘、0 . 1 3 g (1 . 2 m m o l) 之碳酸鈉及 2 5 ml 乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 3 5 ml 圓底瓶中。將反應液回流 3 6 小時，予以冷卻，用水稀釋，並將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗乙酸乙酯層，並予以乾燥及蒸發，可得 0 . 3 6 g 之黃色晶體。將該固體溶於乙酸乙酯中，令乙酸乙酯為所添加之氫氯酸氣體所飽和，並將所得混合物濃縮至乾，可得 0 . 2 6 g (5 5 %) 之白色鹽類晶體，m . p . 2 0 0 °C。

N M R (d , C D C l ₃) :

2 . 8 - 3 . 2 (m , 1 2 H) ,

4 . 0 1 (s , 3 H) , 6 . 7 - 7 . 6 (m , 7 H) ,

8 . 2 6 (m , 2 H) 。

實施例 76 - (2 - (4 - (5 - 四氫化萘) 哌嗪基) 乙基) - 苯並噁唑酮

將 1 . 0 g (3 . 9 m m o l) 之 6 - 溴乙基苯並噁唑酮、0 . 8 5 g (3 . 9 m m o l) 之 5 - 哌嗪基四氫化萘、0 . 4 g (3 . 9 m m o l) 碳酸鈉、2 m g 之碘化鈉及 3 0 ml 之異丙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()9

35 ml 圓底瓶中。將反應液回流 18 小時，予以冷卻，蒸發至乾，並將殘餘物溶於乙酸乙酯／水中。用 1 N 之 HCl 將 pH 調至 2.0，並藉過濾法來收集所形成的沉澱物。將該沉澱物懸浮於乙酸乙酯／水中，用 1 N 之氫氧化鈉將 pH 調至 8.5，且分離出乙酸乙酯層。用鹽水清洗乙酸乙酯層，予以乾燥且蒸發，可得 0.7 g 之固體。將該固體溶於乙酸乙酯中，令乙酸乙酯為所添加之氫氯酸氣體飽和，並將所得的混合物濃縮至乾，可得 0.70 g (40%) 之黃色鹽類，m.p. 200 °C。

NMR (d, CDCl₃) : 1.9 (m, 4H),

2.95 (m, 16H),

6.8 - 7.2 (m, 6H)。

實施例 8

6 - (2 - (4 - (6 - 羥基 - 8 - 喹啉基) 哌嗪基) 乙基) - 苯並噁唑酮

將 0.84 g (3.5 mmol) 之 6 - 溴乙基苯並噁唑酮、0.80 g (3.5 mmol) 之 6 - 羥基 - 8 - 哌嗪基喹啉、0.37 g (3.5 mmol) 之碳酸鈉、2 mg 之碘化鈉及 30 ml 之異丙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 30 ml 圓底瓶中。將反應液回流 18 小時，予以冷卻、蒸發，並將所得殘餘物溶於乙酸乙酯／水中。用 1 N 之 HCl 將 pH 調至 2.0，並將各相分離。將水層之 pH 調為 8.5 且用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗乙酸乙

(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)

酯層，予以乾燥、蒸發，可得 0.33 g 之黃色固體。將該固體溶於乙酸乙酯中，令乙酸乙酯為所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將所得的混合物濃縮至乾。令所得之殘餘物自異丙醇結晶析出，可得 0.32 g (20%) 之黃色鹽類，m.p. 200 °C。

NMR (d, CDCl₃) : 2.8 (m, 8H),
3.4 (m, 4H), 6.7 - 7.3 (m, 7H),
7.7 - 7.9 (m, 1H)。

實施例 9

6 - (2 - (4 - (1 - (6 - 氟基) 萘基) 哌嗪基) 乙基) - 苯並噁唑酮

A. 將 345 ml (3.68 mol) 之氟基苯及 48 g (0.428 mol) 之呋喃甲酸添加至裝有冷凝器及氮氣入口的圓底瓶中。將 120 g (0.899 mol) 之氯化鋁逐份地添加至該攪拌中的懸浮液中。然後，在 95 °C 下，將反應液攪拌 16 小時，接著藉由添加冰 / 水 / 1 N 之 HCl，將反應驟熄。在攪拌 1 小時後，傾析出水層，並添加苯及飽和的碳酸氫鈉水溶液。在攪拌 1 小時後，分離出各層，用苯清洗水層，予以酸化並將萃取至乙酸乙酯。用水及鹽水清洗乙酸乙酯層，令其經硫酸鈉乾燥，且予以蒸發為固體。用異丙醚碾製該固體，可得 5.0 g (6.1%) 之呈白色固體的 6 - 氟基 - 1 - 萘甲酸。

(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

N M R (d , D M S O - d ₆) :

7 . 0 - 8 . 0 (m , 5 H) , 8 . 6 (m , 1 H) .

B . 將 5 . 0 g (26 . 3 m m o l) 之 6 - 氟基 - 1 - 萘甲酸及 50 ml 之丙酮添加至裝有冷凝器、添加漏斗及氮氣入口的 125 ml 圓底瓶中。將 6 . 25 ml (28 . 9 m m o l) 之二苯基磷醯疊氮化物及 4 ml (28 . 9 m m o l) 之三乙胺逐滴地添加至該攪拌中的懸浮液中。將反應液回流 1 小時，然後將其倒入水／乙酸乙酯中，且進行過濾。用水及鹽水清洗濾液，令其經硫酸鈉乾燥且予以蒸發。用氫氯酸進一步處理所得的殘餘物，以形成氫氯酸鹽，然後用氫氧化鈉予以釋出，以獲得呈油狀物之自由鹼 6 - 氟基 - 1 - 胺基萘，1 . 0 g (24 %) 。

C . 將 1 . 0 g (6 . 21 m m o l) 之 6 - 氟基 - 1 - 胺基萘、1 . 8 (7 . 76 m m o l) 之 N - 苄基二 (2 - 氯乙基) 胺氫氯酸鹽、3 . 3 ml (19 . 2 m m o l) 之二異丙基乙基胺以及 50 ml 之異丙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 125 ml 圓底瓶中。將反應液回流 24 小時，然後予以冷卻且蒸發為油狀物。將該油狀物納入乙酸乙酯中，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥且予以蒸發至形成油狀物為止。對該油狀物進行矽膠層析，用二氯甲烷為洗提劑，可得 1 . 5 g (75 . 5 %) 之呈油狀物的 1 - 苄基 - 4 - (6 - 氟基萘基) - 哌嗪。

D . 將 1 . 5 g (4 . 69 m m o l) 之 1 - 苄基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

4 - (6 - 氟基萘基) - 哌嗪、1 . 2 ml (3 1 . 3 mmol) 之甲酸、3 . 0 g 之 5 % 載於碳上的鈀及 5 0 ml 之乙醇添加至裝有氮氣入口的 1 2 5 ml 圓底瓶中。於室溫下，將該反應液攪拌 1 6 小時，於氮氣氛下，濾出觸媒，並將溶劑蒸發。將所得之呈油狀物的 N - (1 - (6 - 氟基) 萘基) - 哌嗪 (0 . 4 2 0 g , 3 9 %) 直接用於下一個步驟。

E . 將 0 . 4 2 0 g (1 . 8 3 mmol) 之 N - (1 - 萘基) 哌嗪、0 . 4 4 0 g (1 . 8 3 mmol) 之 6 - (2 - 溴甲基) - 苯並噁唑酮、1 9 4 mg (1 . 8 3 mmol) 之碳酸鈉、5 0 ml 之甲基異丁基酮及催化用量之碘化鈉添加至裝有磁性攪拌子、冷凝器及氮氣入口的 1 0 0 ml 圓底瓶中。將反應液回流三天，然後冷卻且蒸發至形成棕色膠狀物。令該膠狀物分溶於 5 0 ml 水及 7 5 ml 乙酸乙酯中，用 1 N 之氫氧化鈉水溶液調整 pH，分離出各層，並用水及鹽水清洗乙酸乙酯層。令乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥且予以蒸發，然後進行矽膠層析。將含有產物的級份合併且予以蒸發，將所得的殘餘物納入乙醚／二氯甲烷，用氫氯酸氣體予以處理，過濾出所得之產物的氫氯酸鹽，可得一白色固體，m . p . 2 9 5 °C - 3 0 0 °C . 2 1 4 mg (產率 2 2 %) 。

實施例 1 0

6 - (4 - (4 - (1 - 萘基) 哌嗪基) 丁基) - 苯並噁

(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

唑 酮

A . 將 2 0 0 g 之多磷酸、1 6 . 7 g (0 . 1 m o l) 之 4 - 溴基丁酸以及 1 3 . 5 1 g (0 . 1 m o l) 之 苯並噁唑酮添加至裝有機械式攪拌子及氮氣入口的 5 0 0 ml 圓底瓶中。在 1 1 5 °C 下，將該反應液加熱 1 小時，再於 6 0 °C 下，加熱 1 . 5 小時。然後將其倒入冰中，攪拌 4 5 分鐘，然後過濾出固體且用水予以清洗。將該固體懸浮於丙酮中，攪拌 2 0 分鐘，予以過濾、用石油醚清洗且進行乾燥，可得 1 2 . 3 g (4 3 %) 呈白色固體之 6 - (4 - 溴丁醯基) - 苯並噁唑酮。

N M R (d , D M S O - d ₆) :

1 . 7 7 (q u i n , 2 H) , 3 . 0 0 (t , 2 H) , 3 . 4 5 (t , 2 H) , 7 . 0 - 7 . 8 (m , 3 H) 。

B . 將 1 0 g (0 . 0 3 5 m o l) 之 6 - (4 - 溴丁醯基) - 苯並噁唑酮及 2 6 . 0 8 ml (0 . 3 5 m o l) 之三氟乙酸添加至裝有滴液漏斗、溫度計及氮氣入口的 1 0 0 ml 三頸圓底瓶中。將 1 2 . 9 3 ml (0 . 0 8 0 m o l) 之三乙基甲矽烷逐滴地添加至該攪拌中的懸浮液中，並於室溫下，將反應液攪拌 1 6 小時。然後將反應液倒入水中，並過濾出所得的白色固體且用水予以清洗。然後將其懸浮於異丙醚中，予以攪拌、過濾，可得呈白色固體之 6 - (4 - 三氟基乙醯氧基丁基) - 苯並噁唑酮，
m . p . 1 0 0 °C - 1 0 3 °C , 1 0 . 4 7 g (9 8 . 7 %) 。

(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

C . 將 5 . 0 g (0 . 0 1 6 4 m o l) 之 6 - (三
 氟基乙醯氧基丁基) - 苯並噁唑酮、1 0 0 ml 甲醇及 1 g
 之碳酸鈉添加至裝有氮氣入口的 2 5 0 ml 圓底瓶中。於室
 溫下，將反應液攪拌 1 小時，然後予以蒸發，並將所得的
 殘餘物納入二氯甲烷 / 甲醇，用含水之 H C l 予以清洗，
 令其經硫酸鈉乾燥且予以蒸發，可得呈白色固體之 6 - (4 - 氯丁基) - 苯並噁唑酮，m . p . 1 3 0 °C - 1 3 3 °C，2 . 5 7 g (7 5 . 7 %)。

D . 將 0 . 6 5 8 g (3 . 1 0 m m o l) 之 6 - (4 - 氯丁基) - 苯並噁唑酮、0 . 7 g (3 . 1 0 m m o l) 之 N - (1 - 萘基) 哌嗪、0 . 3 2 8 g 碳酸鈉、2 m g 碘化鈉及 5 0 ml 異丙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 1 0 0 ml 圓底瓶中。將該反應液回流三天，予以蒸發，將所得的殘餘物納入二氯甲烷中，用水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並予以蒸發。對所得的殘餘物進行矽膠層析，使用乙酸乙酯為洗提劑，並將產物溶於丙酮中，用 H C l 的乙醚溶液進行沉澱析出，將所得的白色固體濾出，用丙酮予以清洗且乾燥，可得 6 . 7 6 g (4 6 . 0 %) 之白色固體，m . p . 2 3 1 °C - 2 3 3 °C。

實施例 1 1

6 - (2 - (4 - (3 - (N - (3 - 三氟甲基) 苯基) 吡啶基) - 哌嗪基) 乙基) 苯並噁唑酮

將 1 . 0 g (2 . 8 9 m m o l) 之 N - (3 - 三氟

(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)

甲基苯基) 吡啶基) 哌嗪、0.70 g (2.89 mmol) 之 6 - (2 - 溴甲基) 苯並噁唑酮、0.31 g (2.89 mmol) 之碳酸鈉及 50 ml 甲基異丁基酮添加至裝有冷凝器的 125 ml 圓底瓶中，並將該混合物回流 18 小時。將反應液冷卻且令其分溶於乙酸乙酯及水中。分離出乙酸乙酯層，用水及飽和的氯化鈉水溶液予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，且予以蒸發至油狀物。對該油狀物進行矽膠層析，以乙酸乙酯／二氯甲烷為洗提劑，收集含產物的級份且將其溶於乙醚中，用氫氯酸氣體使沉澱析出，收集所產生的固體，可得標題化合物之氫氯酸鹽，m.p. 280°C - 282°C，0.75 g (47%)。

實施例 12

5 - (2 - (4 - (1 - 萘基) 哌嗪基) 乙基) 羥吡啶

A. 將 30.7 g (230 mmol) 之氯化鋁、150 ml 二硫化碳及 3.8 ml (48 mmol) 之氯基乙醯氯添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 250 ml 圓底瓶中。將 5.0 g (37 mmol) 之羥吡啶逐份地添加至該攪拌中的混合物中，歷時 15 分鐘。將反應液再攪拌 15 分鐘，然後予以回流 2 小時，將反應液冷卻，將其加至冰中，徹底攪拌，過濾出米黃色的沉澱，用水予以清洗且進行乾燥，可得 7.67 g (97%) 之 5 - 氯乙醯基 - 羥吡啶。

NMR (d, DMSO - d₆) : 3.40 (s, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26

5 . 0 5 (s , 2 H) , 6 . 8 - 7 . 9 (m , 3 H) 。

B . 將 5 . 0 g (2 3 . 9 m m o l) 之 5 - 氯 乙 醯 基 脛 吡 啶 及 1 8 . 5 ml 三 氟 乙 酸 添 加 至 裝 有 冷 凝 器 及 氮 氣 入 口 的 1 0 0 ml 圓 底 瓶 中 。 在 冷 卻 以 防 止 放 熱 的 條 件 下 , 將 8 . 7 7 ml (5 4 . 9 m m o l) 之 三 乙 基 甲 矽 烷 添 加 至 該 攪 拌 中 的 溶 液 中 , 且 於 室 溫 下 , 將 反 應 液 攪 拌 1 6 小 時 。 然 後 將 反 應 液 倒 入 冰 水 中 , 予 以 攪 拌 且 濾 出 米 黃 色 固 體 , 用 水 及 己 烷 予 以 清 洗 , 予 以 乾 燥 , 可 得 5 - (2 - 氯 乙 基) 脛 吡 啶 , m . p . 1 6 8 ° C - 1 7 0 ° C , 3 . 0 g (6 4 %) 。

C . 將 3 7 0 m g (1 . 6 9 m m o l) 之 5 - (2 - 氯 乙 基) 脛 吡 啶 、 4 0 0 m g (1 . 6 9 m m o l) 之 N - (1 - 萘 基) 哌 嗪 氫 氯 酸 鹽 、 2 0 0 m g (1 . 6 9 m m o l) 碳 酸 鈉 、 2 m g 碘 化 鈉 及 5 0 ml 甲 基 異 丁 基 酮 添 加 至 裝 有 冷 凝 器 及 氮 氣 入 口 的 5 0 ml 圓 底 瓶 中 。 將 反 應 液 回 流 2 4 小 時 , 予 以 冷 卻 、 蒸 發 。 將 所 得 殘 餘 物 納 入 乙 酸 乙 酯 , 用 水 及 鹽 水 清 洗 , 令 其 經 硫 酸 鈉 乾 燥 且 予 以 蒸 發 。 對 所 得 殘 餘 物 進 行 矽 膠 層 析 , 用 乙 酸 乙 酯 洗 提 且 收 集 含 有 產 物 的 級 份 且 予 以 蒸 發 至 產 生 泡 沫 狀 物 。 將 該 泡 沫 物 溶 於 乙 醚 中 , 用 氫 氯 酸 氣 體 予 以 處 理 , 收 集 沉 澱 物 , 用 乙 醚 予 以 清 洗 且 予 以 乾 燥 , 可 得 一 白 色 固 體 , m . p . 3 0 3 ° C - 3 0 5 ° C , 6 0 3 m g (8 4 %) 。

實 施 例 1 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 (27

6 - (2 - (4 - (4 - (2 , 1 , 3 - 苯並噻二唑基)
哌嗪基) 乙基) - 苯並噻唑

A . 將 2 . 0 g (1 3 . 2 m m o l) 之 4 - 胺基 -
 2 , 1 , 3 - 苯並噻二唑、 2 . 5 4 g (1 3 . 2
 m m o l) 之 甲 基 氯 乙 胺 氫 氯 酸 鹽、 4 . 1 9 g (3 9 . 6 m m o l) 之 碳 酸 鈉、 2 m g 之 碘 化 鈉 及 5 0 m l
 乙 醇 添 加 至 裝 有 冷 凝 器 及 氮 氣 入 口 的 1 2 5 m l 圓 底 瓶 中。
 將 反 應 液 回 流 二 天， 予 以 冷 卻 及 蒸 發。 將 所 得 殘 餘 物 納 入
 二 氯 甲 烷 中， 用 水 清 洗， 令 其 經 硫 酸 鈉 乾 燥 且 予 以 蒸 發。
 對 所 得 殘 餘 物 進 行 矽 膠 層 析， 以 乙 酸 乙 酯 / 甲 醇 為 洗 提 劑，
 並 收 集 產 物 級 份 且 予 以 蒸 發， 可 得 呈 油 狀 物 之 4 - (2 ,
 1 , 3 - 苯 並 噻 二 唑 基) - N - 甲 基 哌 嗪， 6 2 8 m g
 (2 0 %) 。 N M R (d , C D C l 3) :
 2 . 5 (s , 3 H) , 2 . 8 (m , 4 H) ,
 3 . 6 (m , 4 H) , 6 . 8 (m , 1 H) ,
 7 . 5 (m , 2 H) 。

B . 將 6 2 0 m g (2 . 6 4 m m o l) 之 4 - (2 ,
 1 , 3 - 苯 並 噻 二 唑 基) - N - 甲 基 哌 嗪、 0 . 2 2 4
 m l (2 . 6 4 m m o l) 之 氯 甲 酸 乙 烯 酯 以 及 1 5 m l 之 二
 氯 乙 烷 添 加 至 裝 有 冷 凝 器 及 氮 氣 入 口 之 2 5 m l 圓 底 瓶 中。
 將 反 應 液 回 流 1 6 小 時， 然 後 予 以 冷 卻 及 蒸 發。 對 所 得 殘
 餘 物 進 行 矽 膠 層 析， 採 用 二 氯 甲 烷 / 乙 酸 乙 酯 為 洗 提 劑，
 收 集 產 物 級 份， 可 得 成 黃 色 固 體 之 4 - (2 , 1 , 3 - 苯
 並 噻 二 唑 基) - N - 乙 烯 氧 基 羰 基 哌 嗪， 5 3 0 m g (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28

69%)。

NMR (d, CDCl₃) : 3.6 (m, 4H),
3.8 (m, 4H), 4.4 - 5.0 (m, 2H),
6.6 - 7.6 (m, 4H)。

C. 將 530 mg (1.83 mmol) 之 4 - (2, 1, 3 - 苯並噻二唑基) - N - 乙烯氧基羰基哌嗪及 25 ml 之乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 50 ml 圓底瓶中，並令所得懸浮液被氫氯酸氣體所飽和。將反應液回流 2.75 小時，然後予以冷卻、蒸發。用丙酮碾製所得殘餘物，可得呈黃色固體之 N - (2, 1, 3 - 苯並噻二唑基) - 哌嗪，m.p. 240°C - 244°C, 365 mg (62%)。

D. 將 365 mg (1.13 mmol) 之 N - (2, 1, 3 - 苯並噻二唑基) - 哌嗪、275 mg (1.13 mmol) 之 6 - (2 - 溴乙基) 苯並噁唑酮、359 mg (3.39 mmol) 之碳酸鈉、2 mg 之碘化鈉及 40 ml 之乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口之 125 ml 圓底瓶中。將該反應液回流二天，予以冷卻、蒸發。將所得殘餘物納入二氯甲烷中，用水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥且予以蒸發。對所得殘餘物進行矽膠層析，採用乙酸乙酯 / 甲醇為洗提劑，並收集產物級份，將其溶於二氯甲烷 / 甲醇，然後藉由添加 HCl 之乙醚溶液，使沉澱析出，並過濾出固體，用乙醚予以清洗且予以乾燥，可得 228 mg (45%)，m.p. 166°C - 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 (29)

°C。

實施例 1 4

6 - (2 - (4 - (1 - 萘基) 哌嗪基) 乙基) 苯並噻唑酮

將 1 . 0 g (3 . 8 8 m m o l) 之 6 - (2 - 溴乙基) 苯並噻唑酮、8 2 2 m g (3 . 8 8 m m o l) 之 N - (1 - 萘基) 哌嗪、4 1 0 m g (3 . 8 8 m m o l) 碳酸鈉以及甲基異丁基酮添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 1 0 0 m l 圓底瓶中。將反應液回流 2 4 小時，予以冷卻、蒸發。將殘餘物納入乙酸乙酯，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，且予以蒸發。用熱的乙酸乙酯處理所得之固體，可得一白色固體，m . p . 1 9 8 °C - 2 2 0 °C，5 4 0 m g (3 6 %)。

實施例 1 5

6 - (2 - (4 - (3 - 苯並異噻唑基) 哌嗪基) 乙基) 苯並噻唑酮

將 4 . 8 2 g (0 . 0 2 2 m o l) 之 N - (3 - 苯並異噻唑基) 哌嗪 (依美國專利第 4 , 4 1 1 , 9 0 1 號所記載的程序製得)、5 . 3 2 g (0 . 0 2 2 m o l) 之 6 - (2 - 溴基) 乙基苯並噻唑酮、2 . 3 3 g (0 . 0 2 2 m o l) 之碳酸鈉以及 5 0 m l 之甲基異丁基酮添加至裝有冷凝器的 1 2 5 m l 圓底瓶中。將該混合物回流

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

18 小時。然後將反應液冷卻且令其分溶於乙酸乙酯及水中。分離出乙酸乙酯層，用水及飽和的氯化鈉水溶液予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥且予以蒸發而得一油狀物。對該油狀物進行矽膠層析，採用乙酸乙酯為洗提劑，並收集產物級份，且用乙酸乙酯／異丙醚予以碾製，可產生一白色固體，m.p. 185℃ - 187℃。

NMR (CDCl₃) : 1.7 (bs, 1H),
2.8 (m, 8H), 3.6 (m, 4H),
6.9 - 8.0 (m, 7H)。

實施例 16

5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) 羥吲哚

將 0.62 g (3.20 mmol) 之 5 - (2 - (氯乙基) - 羥吲哚、0.70 g (3.20 mmol) 之碳酸鈉、2 mg 碘化鈉及 30 ml 甲基異丁基酮添加至裝有氮氣入口及冷凝器的 125 ml 圓底瓶中。將反應液回流 40 小時，然後予以冷卻、過濾及蒸發。對所得之殘餘物進行矽膠層析，用乙酸乙酯洗提副產物，用 4 % 之在乙酸乙酯中的甲醇 (1 : 5) 洗提產物。將產物級份 [R_f = 0.2 (5 % 之在乙酸乙酯中的甲醇)] 蒸發，然後將殘餘物納入二氯甲烷中，且藉由添加以 HCl 飽和的乙醚，進行沉澱析出，濾出所得的固體，用乙醚予以清洗，將其乾燥且用丙酮予以清洗。該以丙酮清洗的操作係藉由以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31

丙酮將固體漿化，然後進行過濾而完成的。標題化合物係以高熔點、非吸濕的固體產物形式獲得，m . p . 288 °C - 288 . 5 °C，0 . 78 (59 %)。

依與製備 5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) - 羥吡啶者相似的方式，可製得下列化合物：

5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) - 1 - 乙基羥吡啶，25 %，m . p . 278 °C - 279 °C；

5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) - 1 - 甲基羥吡啶氫氯酸鹽半水合物，42 %，m . p . 283 °C - 285 °C，MS (%) : 392 (1)，232 (100)，177 (31)；
C₂₂H₂₄N₄O₅ · HCl · 1/2 H₂O 之元素分析：理論值，C 60 . 33，H 5 . 98，N 12 . 79；實測值，C 60 . 37，H 5 . 84，N 12 . 77；

5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) - 1 - (3 - 氯苯基) 羥吡啶氫氯酸鹽水合物，8 %，m . p . 221 °C - 223 °C；MS (%) : 488 (1)，256 (4)，232 (100)，177 (15)；C₂₇H₂₅ClN₄O₅ · HCl · H₂O 之元素分析：理論值，C 59 . 67，H 5 . 19，N 10 . 3；實測值，C 59 . 95，H 5 . 01，N 10 . 14；

(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)

5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基)
 哌嗪基) 乙基) - 3 , 3 - 二甲基脛吡啶氫氯酸鹽半水合
 物 , 40 % , m . p . 289 °C - 291 °C ; MS (%)
 : 406 (1) , 232 (100) , 177 (42) ;
 $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析 :
 理論值 , C 61 . 11 , H 6 . 24 ,
 N 12 . 39 ; 實測值 , C 61 . 44 ,
 H 6 . 22 , N 12 . 01 ;

5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基)
 哌嗪基) 乙基) - 1 , 3 - 二甲基脛吡啶 , 76 % ,
 m . p . 256 °C ;

5' - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基)
) 哌嗪基) 乙基) - 螺 [環戊烷 - 1 , 3' - 吡啶] -
 2' - 酮氫氯酸鹽半水合物 , 50 % , m . p . 291 °C
 - 293 °C (分解) ; MS (%) : 432 (1) ,
 232 (100) , 200 (11) , 177 (36) ;
 $C_{25}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析 :
 理論值 : C 62 . 81 , H 6 . 33 ,
 N 11 . 72 , 實測值 : C 63 . 01 ,
 H 6 . 32 , N 11 . 34 ;

5 - (2 - (4 - (1 , 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基)
 哌嗪基) 乙基) - 1 , 3 , 3 - 三甲基脛吡啶氫氯酸鹽半
 水合物 , 63 % , m . p . 225 °C - 257 °C ; MS (%)
 : 420 (1) , 232 (100) , 177 (37

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

) ; $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析：理論值，C 61.85，H 6.49，N 12.02；實測值，C 61.97，H 6.34，N 11.93；

5 - (2 - (4 - (1, 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) - 6 - 氟基脛吡啶氫氨酸鹽水合物，18%，m.p. 291℃ - 293℃；MS (%)：

396 (1)，232 (100)，177 (53)；

$C_{21}H_{21}N_4FOS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析：理論值，C 55.93，H 5.36，N 12.42；實測值，C 56.39，H 5.30，N 12.19；

5 - (2 - (4 - (1, 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) - 7 - 氟基脛吡啶氫氨酸鹽，9%，m.p. 253℃；

5 - (2 - (4 - (1, 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 基) 哌嗪基) 乙基) - 6 - 氯基脛吡啶氫氨酸鹽，20%，m.p. 300℃；MS (%)：488 (1)，256 (4)，232 (100)，177 (15)；

$C_{21}H_{21}ClN_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析：理論值，C 52.50，H 4.71，N 11.39；實測值，C 52.83，H 4.93，N 11.42；

5 - (2 - (4 - (1, 2 - 苯並異噻唑 - 3 - 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 (34)

哌嗪基)乙基)-6-氟基-3,3-二甲基脛吡啶氫氨酸鹽, 35%, m.p. 284°C - 286°C;

$C_{23}H_{25}FN_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析: 理論值, C 57.67, H 5.89, N 11.70; 實測值, C 58.03, H 5.79, N 11.77;

5-(2-(4-(1,2-苯並噻唑-3-基)哌嗪基)丁基)脛吡啶半水合物, 26%, m.p. 131°C - 135°C; MS(%): 406(2), 270(8), 243(65), 232(23), 177(45), 163(100); $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析: 理論值, C 66.48, H 6.55, N 13.48; 實測值, C 66.83, H 6.30, N 13.08;

5-(2-(4-(1,2-苯並噻唑-3-基)哌嗪基)丁基)-7-氟基脛吡啶水合物, 7%, m.p. 126°C - 129°C; MS(%): 424(3); $C_{23}H_{25}FN_4OS \cdot H_2O$ 之元素分析: 理論值, C 57.67, H 5.89, N 11.70; 實測值, C 57.96, H 5.62, N 11.47;

5-(2-(4-(1,2-苯並異噻唑-3-基)哌嗪基)丁基)-1-乙基脛吡啶半水合物, 25%, m.p. 126°C - 128°C; MS(%): 434(2), 298(10), 271(55), 232(34)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35

， 1 7 7 (5 3) ， 1 6 3 (1 0 0) ；

$C_{25}H_{30}N_4OS \cdot 1/2 H_2O$ 之元素分析：理論值，
C 67.69，H 7.04，N 12.63；實測
值，C 67.94，H 6.73，N 12.21；

5 - (2 - (4 - (萘 - 1 - 基) 哌嗪基) 乙基) -
1 - 乙基脛吡啶氫氯酸鹽水合物，21%，m.p.

300℃；MS(%)：399(1)，225(96)
)，182(30)，70(100)； $C_{26}H_{29}N_3O$
· HCl · H_2O 之元素分析：理論值，C 68.78，
H 7.10，N 9.26；實測值，C 69.09
，H 6.72，N 9.20；

5 - (2 - (4 - (萘 - 1 - 基) 哌嗪基) 乙基) -
6 - 氟基脛吡啶氫氯酸鹽，23%，m.p. 289℃ -
291℃；MS(%)：389(1)，232(3)，
225(100)，182(32)，70(84)；

$C_{24}H_{24}FN_3O \cdot HCl \cdot 1/2 CH_2Cl_2$ 之元素分
析：理論值，C 62.82，H 5.60，
N 8.97；實測值，C 62.42，H 5.82
，N 8.77；

5 - (2 - (4 - (萘 - 1 - 基) 哌嗪基) 乙基) -
7 - 氟基脛吡啶氫氯酸鹽，22%，m.p. 308℃ (分解) ；MS(%)：389(1)，225(100)
； $C_{24}H_{24}FN_3O \cdot HCl \cdot CH_2Cl_2$ 之元素分析：
理論值，C 58.78，H 5.93，N 8.23

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36

；實測值，C 58.82，H 5.80，
N 8.27。

實施例 17

6 - (4 - (2 - (3 - 苯並異噻唑基) 哌嗪基) 乙基)
苯基) 苯並噻唑酮

將 1.03 g (4 mmol) 之 6 - (2 - 溴乙基)
- 苯並噻唑酮、0.88 g (4 mmol) 之 N - 苯並異
噻唑基哌嗪、0.84 g (8 mmol) 之碳酸鈉、2
mg 碘化鈉及 40 ml 甲基異丁基酮添加至裝有冷凝器及氮
氣入口的 100 ml 圓底瓶中。將反應液回流 36 小時，予
以冷卻、過濾且將濾液蒸發。對所得之殘餘物進行矽膠層
析，採用乙酸乙酯為洗提劑，可得一油狀物，將該油狀物
納入二氯甲烷中並藉由添加被 HCl 所飽和的乙醚，以進
行沉澱析出。濾出所得之固體，用乙醚予以清洗、短暫乾
燥，用最少量的丙酮予以清洗且予以乾燥，可得一白色固
體，m.p. 288°C - 290°C，1.44 g (76.7%)。

實施例 A

A. 依實施例 12A 之供製備 5 - (氯乙醯基) 羥吡
啶的一般程序，可由適當的羥吡啶製得下列中間化合物：

5 - (氯乙醯基) - 1 - 乙基羥吡啶，81%，
m.p. 157°C - 159°C，NMR (CDCl₃)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

1 . 3 0 (t , 3 H) , 3 . 6 0 (s , 2 H) ,
3 . 8 5 (q , 2 H) , 4 . 7 0 (s , 2 H) ,
6 . 8 5 - 8 . 1 5 (m , 2 H) ;

5 - (氯乙醯基) - 1 - 甲基脛吡啶 ,

$C_{11}H_{10}ClNO_2$, 92 % , m . p . 201 °C -
202 °C ;

1 - (3 - 氯苯基) - 5 - (氯乙醯基) 脛吡啶 ,

98 % , m . p . 143 °C - 145 °C ,

NMR (DMSO - d_6) : 3 . 8 5 (b r s , 2 H) ,

5 . 1 0 (s , 2 H) , 6 . 8 (d , 1 H) ,

7 . 4 - 7 . 6 (m , 4 H) , 7 . 9 (s + d , 2 H)

; MS (%) : 319 (17) , 270 (100) ,

179 (46) , 178 (38) ;

1 , 3 - 二甲基 - 5 - (氯乙醯基) 脛吡啶 , 97 %
, m . p . 206 °C - 207 °C ;

5 - (氯乙醯基) - 螺環戊烷 [1 . 3 '] - 吡啶 -
2 ' - 酮 , 99 % , m . p . 203 °C - 204 °C (分解
); NMR (DMSO - d_6) : 2 . 0 (b r s , 8 H)
, 4 . 9 5 (s , 2 H) , 6 . 9 (d , 1 H) , 7 . 8
(d + s , 2 H) , 10 . 6 (b r s , 1 H) ;

5 - (氯乙醯基) - 1 , 3 , 3 - 三甲基脛吡啶 ,

82 % , m . p . 182 °C - 185 °C ,

NMR (CDCl₃) : 1 . 4 5 (s , 6 H) ,

3 . 2 5 (s , 3 H) , 4 . 6 5 (s , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

6 . 9 (d , 1 H) , 7 . 9 (s , 1 H) ,

8 . 0 (d , 1 H) ;

6 - 氟基 - 5 - (氯乙醯基) 脛吡啶 , 96 % ,

m . p . 178 °C - 180 °C ; NMR (DMSO - d₆)

: 3 . 5 (s , 2 H) , 4 . 8 (d , 2 H) ,

6 . 7 - 7 . 2 (m , 2 H) , 7 . 8 (d , 1 H) ;

7 - 氟基 - 5 - (氯乙醯基) 脛吡啶 , 91 % ,

m . p . 194 °C - 196 °C , NMR (DMSO - d₆)

: 3 . 68 (s , 2 H) , 5 . 13 (s , 2 H) ,

7 . 65 - 7 . 9 (dd , 2 H) ;

6 - 氯 - 5 - (氯乙醯基) 脛吡啶 , 99 % ,

m . p . 206 °C - 207 °C ;

5 - (氯乙醯基) - 3 , 3 - 二甲基 - 6 - 氟基脛吡啶 , 89 % , m . p . 185 - 188 °C ;

5 - (γ - 氯丁醯基) 脛吡啶 , 84 % , 油狀物 ,

MS (%) : 239 , 237 (55) ;

1 - 乙基 - 5 - (γ - 氯丁醯基) 脛吡啶 , 99 % , 油狀物 , NMR (CDCl₃) : 1 . 2 (t , 3 H) ,

1 . 5 - 2 . 7 (m , 5 H) ,

3 . 0 - 3 . 2 (m , 2 H) ,

3 . 5 - 4 . 0 (m , 3 H) ,

6 . 8 - 7 . 0 (d , 1 H) , 7 . 9 (s , 1 H) ,

7 . 95 (d , 1 H) ; 以及

5 - (γ - 氯丁醯基) - 7 - 氟基脛吡啶 , 53 % ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

m . p . 1 5 6 °C - 1 6 0 °C 。

實施例 B

採用與實施例 1 2 B 之供製備 5 - (2 - 氯乙基) 羥
吡啶者相同的程序，可製得下列化合物：

5 - (2 - 氯乙基) - 1 - 乙基羥吡啶，93%，m
. p . 1 2 0 °C - 1 2 2 °C ；

N M R (C D C l ₃) : 1 . 3 0 (t , 2 H) ,
3 . 5 5 (s , 2 H) , 3 . 6 5 - 4 . 0 (m , 4 H)
, 6 . 8 - 7 . 3 (m , 3 H) ；

5 - (2 - 氯乙基) - 1 - 甲基羥吡啶，99%，
m . p . 1 2 7 °C - 1 3 0 °C ；

N M R (C D C l ₃) : 3 . 1 (t , 2 H) ,
3 . 2 (s , 2 H) , 3 . 5 (s , 2 H) ,
3 . 7 5 (t , 2 H) , 6 . 8 (d , 1 H) ,
7 . 1 5 (s , 1 H) , 7 . 3 (d , 1 H) ；

5 - (2 - 氯乙基) - 1 - (3 - 氯苯基) 羥吡啶，
83%，m . p . 7 5 °C - 7 6 °C ；

5 - (2 - 氯乙基) - 1 , 3 - 二甲基羥吡啶，58
%，m . p . 7 3 °C - 7 5 °C ；

N M R (C D C l ₃) : 1 . 4 5 - 1 . 5 5 (d , 3 H)
, 3 . 0 3 - 3 . 2 (t , 2 H) ,
3 . 2 5 (s , 3 H) ,
3 . 3 0 - 3 . 6 0 (q , 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

3 . 6 5 - 3 . 9 0 (t , 2 H) ,

6 . 8 5 - 6 . 9 0 (d , 1 H) ,

7 . 1 5 (s , 1 H) ,

7 . 1 5 - 7 . 3 0 (d , 1 H) ;

5' - (2 - 氯乙基) - 螺 [環戊烷 - 1 , 3' - 吡
啉] - 2' - 酮 , 9 2 % , m . p . 1 4 0 - 1 4 2 °C
; N M R (D M S O - d₆) : 2 . 8 (b r s , 8 H) ,
2 . 9 0 (t , 2 H) , 3 . 7 (t , 2 H) ,
6 . 6 - 7 . 1 (m , 3 H) ,
1 0 . 2 (b r s , 1 H) ;

5 - (2 - 氯乙基) - 1 , 3 , 3 - 三甲基羥吡啶 ,
8 3 % , 油狀物 ;

5 - (2 - 氯乙基) - 6 - 氟基羥吡啶 , 6 2 % , m
. p . 1 8 8 °C - 1 9 0 °C ;
N M R (D M S O - d₆) : 3 . 0 5 (t , 2 H) ,
3 . 5 (s , 2 H) , 3 . 8 5 (t , 2 H) ,
6 . 6 - 7 . 3 (m , 2 H) ;

5 - (2 - 氯乙基) - 7 - 氟基羥吡啶 , 7 9 % ,
m . p . 1 7 6 °C - 1 7 9 °C ; M S (%) : 2 1 3 (5 0) ,
1 8 0 (2 0) , 1 6 4 (1 0 0) , 1 3 6 (7 6) ;

5 - (2 - 氯乙基) - 6 - 氯基羥吡啶 , 9 4 % ,
m . p . 2 1 0 °C - 2 1 1 °C ;

5 - (2 - 氯乙基) - 3 , 3 - 二甲基 - 6 - 氟基羥

(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

吡啶， $C_{12}H_{13}ClFNO$ ，84%，m.p. 195℃
- 196℃；

NMR (DMISO- d_6) : 1.3 (s, 6H),
3.05 (t, 2H), 3.7 (t, 2H),
6.65 (d, 1H), 7.1 (d, 1H),
10.1 (brs, 1H)；

5 - (4 - 氯丁基) 羥吡啶，40%，油狀物，
NMR (CDCl₃) : 1.6 - 2.0 (m, 4H),
2.6 (m, 2H), 3.6 (m, 4H),
6.8 - 7.15 (m, 3H),
9.05 (brs, 1H)；

5 - (4 - 氯丁基) - 乙基羥吡啶，48%，油狀物，
NMR (CDCl₃) : 1.25 (t, 3H),
1.5 - 1.95 (m, 4H), 2.6 (m, 2H),
3.5 (s, 2H), 3.55 (t, 2H),
3.75 (t, 2H), 3.75 (q, 2H),
6.7 - 7.2 (m, 3H)；以及

5 - (4 - 氯丁基) - 7 - 氟基羥吡啶，71%，
m.p. 168℃ - 173℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

民國 91 年 12 月 6 日修正
年 月 日 修正
補充

申請日期	87 年 12 月 15 日
案 號	87120864
類 別	A61K 31/33

公告本

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

520989

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	治療癡呆、阿耳滋海默氏症型癡呆、運動困難、及智力發展遲緩、行為障礙及孤獨癖之行動徵候的藥學組成物
	英 文	Pharmaceutical composition for treating dementia, dementia of the Alzheimer's type, dyskinesias and behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder and autistic disorder
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 艾瑞·瓦史吉 Watsky, Eric Jacob
	國 籍	(1) 美國康乃狄格州石寧頓石寧頓路八三〇號 830 Stonington Road, Stonington, Connecticut 06378, U.S.A.
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝

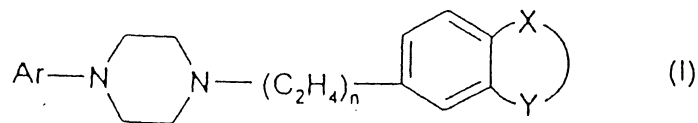
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

治療癡呆、阿耳滋海默氏症型癡呆、運動困難、及智力發展遲緩、行為障礙及孤獨癖之行動徵候的藥學組成物

本發明係關於一種供治療哺乳類(包括人類)之精神病症或障礙的藥學組成物，其包含藥學上有效量之下式所示之化合物或其藥學上可接受之酸加成鹽類



(式中，n、X、Y及Ar如說明書中所定義)

其中，該精神病症或障礙係選自：焦慮障礙，諸如恐懼障礙、外傷後抑壓障礙及恐怖症；焦慮之精神病突發症狀；與精神病有關的焦慮；精神病性情動障礙，諸如重症抑鬱障礙及與精神病症有關的情動障礙(諸如急性躁狂或與二極性障礙有關的抑鬱症)；精神分裂症；智力發展遲緩、行為障礙或孤獨癖的行動徵候；癡呆，諸如阿耳滋海默氏

英文發明摘要(發明之名稱：

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DEMENTIA, DEMENTIA OF THE ALZHEIMER'S TYPE, DYSKINESIAS AND BEHAVIORAL MANIFESTATIONS OF MENTAL RETARDATION, CONDUCT DISORDER AND AUTISTIC DISORDER

A pharmaceutical composition for treating a psychiatric condition or disorder selected from anxiety disorders such as panic disorder, posttraumatic stress disorder and phobias, psychotic episodes of anxiety,

anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder and mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania or depression associated with bipolar disorder, schizophrenia, behavioral manifestations of mental retardation, conduct disorder or autistic disorder, dementias such as dementias of the Alzheimer's type, and dyskinesias such as drug induced and neurodegeneration based dyskinesias in a mammal, including a human, comprising a pharmaceutically effective amount of a compound of the formula

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

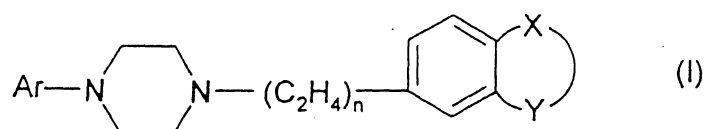
症型癡呆；以及運動困難，諸如由藥物所引起或神經原性的運動困難。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

英文發明摘要 (發明之名稱：)



or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, wherein n, X, Y and Ar are as defined above.

修正公告

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

附件 1(a):

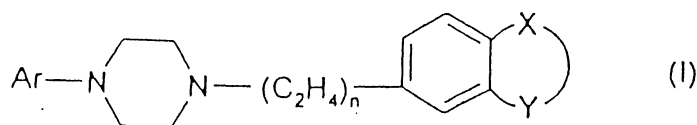
第 87120864 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 91 年 12 月 6 日修正

1. 一種供治療哺乳類（包括人類）癡呆、阿耳滋海默氏症型癡呆、運動困難、及智力發展遲緩、行為障礙及孤獨癖之行動徵候的藥學組成物，

該組成物包含藥學上有效量之下式所示之化合物或其藥學上可接受之酸加成鹽類



其中，

Ar 示苯並異噻唑基，或其氧化物或是二氧化物，彼等各可任意經一個氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或萘基（其可任意經氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基所取代）所取代；或示喹啉基；6-羥基-8-喹啉基；異喹啉基；喹啉基；苯並噻唑基；苯並噻二唑基；苯並三唑基；苯並噁唑基；苯並噁唑酮基；吡啶基；氫茚基（其任意經一或二個氟基所取代）；3-吡啶基（其任意經1-三氟甲基苯基所取代）；或吡嗪基；

n 為 1 或 2；以及

X 及 Y 與彼所連接的苯基一同形成喹啉基；2-羥基喹啉基；苯並噻唑基；2-胺基苯並噻唑基；苯並異噻唑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍

基；吡啶基；2-羥基吡啶基；吡啶基；螺基；羥吡啶基（其可任意經一至三個（ $C_1 - C_3$ ）烷基或經一個氯基、氟基或苯基所取代，該苯基可任意經一個氯基或氟基所取代）；苯並噁唑基；2-胺基苯並噁唑基；苯並噁唑酮基；2-胺基苯並噁唑啉基；苯並噁唑酮基；苯並咪唑酮基或苯並三唑基。

2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該藥學組成物係用於治療癡呆。

3. 如申請專利範圍第2項之藥學組成物，其中該癡呆係選自：血管性癡呆、因HIV疾病所引起的癡呆、因頭部創傷所引起的癡呆、因巴金森氏症所引起的癡呆、因亨丁頓氏症所引起的癡呆、因畢克氏症所引起的癡呆、因克瑞茲菲德－賈克伯症（Creutzfeldt-Jakob disease）所引起的癡呆、引物質所誘發之永久性癡呆、因多重病因所引起的癡呆及其他非特定（NOS）癡呆。

4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該藥學組成物係用於治療阿耳滋海默氏症型癡呆。

5. 如申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中該阿耳滋海默氏症型癡呆係選自：無併發病之早期的阿耳滋海默氏症型癡呆、併發有妄想症之早期的阿耳滋海默氏症型癡呆、併發有抑鬱情動之早期的阿耳滋海默氏症型癡呆、未有併發症之晚期的阿耳滋海默氏症型癡呆、併發有妄想症之晚期的阿耳滋海默氏症型癡呆以及併發有抑鬱情動之晚期的阿耳滋海默氏症型癡呆。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

六、申請專利範圍

6 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物係用於治療運動困難。

7 . 如申請專利範圍第 6 項之藥學組成物，其中該運動困難係選自：藥物所誘發之運動困難及神經原性型運動困難。

8 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物係用於治療智力發展遲緩之行動徵候。

9 . 如申請專利範圍第 8 項之藥學組成物，其中該智力發展遲緩係選自：溫和智力發展遲緩、緩解智力發展遲緩、嚴重智力發展遲緩、深度智力發展遲緩及嚴重性未特定的智力發展遲緩。

10 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物係用於治療行為障礙之行動徵候。

11 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物係用於治療孤獨癖之行動徵候。

12 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 X 及 Y 係與彼等所連接之苯基一同形成苯並噻唑酮基。

13 . 如申請專利範圍第 2 項之藥學組成物，其中 A r 為苯並異噻唑基且 n 為 1。

14 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 X 及 Y 與彼等所連接的苯基一同形成任意經氨基、氟基或苯基所取代的經吡啶。

15 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 A r 為萘基且 n 為 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂