

發明專利說明書 200427451

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：p3 11365P

※申請日期：p3. 5.14

※IPC 分類：A61K 31/496, 31/423,
31/428, 31/4184,

壹、發明名稱：(中文/英文)

C07D 417/06, 413/06,
241/04, 263/54, 277/62,
A61P 25/22

以齊哌西酮之焦慮症治療法

ANXIETY TREATMENTS WITH ZIPRASIDONE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司 / PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J. / WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路

Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

羅馬諾 史帝芬 J. / ROMANO, STEVEN JOSEPH

住居所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東第42街235號輝瑞股份有限公司

PFIZER INC., 235 EAST 42ND STREET, NEW YORK, N.Y. 10017, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；2003,05,16；60/471,383

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係於一方面係有關於哺乳類包括人類治療情境
5 焦慮症例如於醫療程序(例如手術)前之焦慮、公開演講之焦
慮、游泳或水引起的焦慮、旅行引起的焦慮(例如空中旅
行)、或於特定恐懼症關聯的焦慮(畏懼蛇、蜘蛛、老鼠、見
血)。於另一方面，本發明係關於於哺乳類包括人類治療對
治療有抗性之焦慮症。本發明亦係關於如後文定義之式I哌
10 哌基-雜環化合物例如齊哌西酮(ziprasidone)之新穎治療用
途。

【先前技術】

發明背景

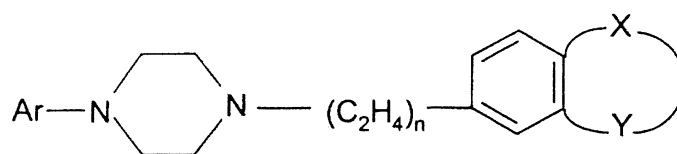
本發明之式I哌哌基-雜環化合物係揭示於美國專利第
15 4,831,031及4,883,795號，二案係與本案共同讓與。此等化
合物之若干治療方法揭示於美國專利第6,127,373及
6,387,904號，各案也與本案讓與相同受讓人。本段列舉之
各專利案全文以引用方式併入此處。

【發明內容】

發明概要

本發明於一方面係有關一種式I哌哌基-雜環化合物之
用法，定義如後，該化合物係用於哺乳類包括人類治療情
境焦慮症例如於醫療程序(例如手術)前之焦慮、公開演講之
焦慮、游泳或水引起的焦慮、旅行引起的焦慮(例如空中旅

行)、或於特定恐懼症關聯的焦慮(畏懼蛇、蜘蛛、老鼠、見血),該用法包含將醫藥有效量之式I化合物投予該哺乳類。於另一方面,本發明係有關一種使用如下定義之式I哌啶基-雜環化合物於哺乳類包括人類治療對治療有抗性之焦慮症之方法,該方法包含投予醫藥有效量之式I化合物給該哺乳類。式I化合物定義如後:



或其醫藥上可接受酸加成鹽,其中

Ar為苯并異噻唑基或其氧化物或二氧化物,其各自選擇性經以一個氟、氯、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或萘基(選擇性經以氟、氯、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基取代)取代;噻啉基;6-羥基-8-噻啉基;異噻啉基;噻唑基;苯并噻唑基;苯并噻二唑基;苯并三唑基;苯并呋唑基;苯并呋唑酮基;吲哚基;四氫茛基及選擇性經以一或二個氟、選擇性經以1-三氟甲基苯基取代之3-吲唑基取代;或酞吡基;

n為1或2;以及

X及Y與其附接之苯基共同形成噻啉基;2-羥基噻啉基;苯并噻唑基;2-胺基苯并噻唑基、苯并異噻唑基;吲唑基;2-羥基吲唑基;吲哚基;螺環;呋吲哚基選擇性經以一至三個(C_1 - C_3)烷基取代,或氯、氟或苯基之一取代,該苯基選擇性經以一個氯或一個氟取代;苯并呋唑基;2-

胺基苯并噁唑基；苯并噁唑酮基；2-胺基苯并噁唑啉基；
 苯并噻唑酮基；苯并咪唑酮基；或苯并三唑基。

本發明於一特定具體例係有關一種式I哌咭基-雜環化
 合物之用法，定義如後，該化合物係用於哺乳類包括人類
 5 治療情境焦慮症例如於醫療程序(例如手術)前之焦慮、公開
 演講之焦慮、游泳或水引起的焦慮、旅行引起的焦慮(例如
 空中旅行)、或於特定恐懼症關聯的焦慮(畏懼蛇、蜘蛛、老
 鼠、見血)，該用法包含將醫藥有效量之齊哌西酮亦即
 5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)氣哌吡啶(或其
 10 醫藥上適當之加成鹽)。於另一特定具體例，本發明係有關
 一種使用如下定義之式I哌咭基-雜環化合物於哺乳類包括
 人類治療對治療有抗性之焦慮症之方法，該方法包含投予
 醫藥上有效量之齊哌西酮(或其醫藥上適當之加成鹽)給該
 哺乳類。

15 除非另行指示，否則「齊哌西酮」一詞用於此處涵蓋
 自由態鹼齊哌西酮(命名參考上段)及其全部醫藥上可接受
 之鹽。

醫藥上可接受之加成鹽包括(但非限制性)式I化合物之
 鹽，例如甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽及鹽酸鹽等，也包括此
 20 等鹽之多形性形式。

「處理」一詞用於此處表示逆轉、緩和、抑制本詞適
 用之病症或疾病之進行，或預防此種病症或疾病或此種病
 症或疾病之一或多種症狀。「處理」一詞表示處理動作，「處
 理」係定義如前。

「醫藥上有效量」一詞用於此處表示足夠於哺乳類包括人類治療情境焦慮症或對治療有抗性之焦慮症之化合物用量。

「情境焦慮症」一詞用於此處涵蓋「特殊恐懼症」、「社交恐懼症」以及「帶有焦慮成分之適應障礙」，該等病症係識別且說明於DSM-IV。於該處第一病症以一般術語被描述為「其特徵為經由暴露於特定畏懼之個體或情況所激發之臨床上有意義的焦慮，經常導致逃避行為」。於該處第二病症以一般術語被描述為「其特徵為經由暴露於某種類型之社交或表演情況所激發之臨床上有意義的焦慮，經常導致逃避行為」。第三種障礙以一般術語描述為「對可識別之壓力因子產生之心理反應，結果導致出現臨床上有意義之情緒症狀或行為症狀」，於此種障礙之情況下為「焦躁、焦慮或緊張不安等症狀，或於兒童畏懼與主要情感依附者分離」。前文一般說明僅供提供資訊之用，申請人絕非意圖受此等一般說明所限。換言之，申請人意圖「情境焦慮症」涵蓋如DSM-IV所述之特殊恐懼症、社交恐懼症，以及「帶有焦慮成分之適應障礙」。

注意於DSM-IV特殊恐懼症被識別為至少有五個亞型，全部皆涵蓋於本揭示內容採用之「情境焦慮症」一詞之範圍。該五種亞型分別為：動物型、自然環境型、血液-打針-受傷型、情境型及其它型。

「對治療有抗性之焦慮症」一詞用於此處表示個體所出現的焦慮障礙，對至少兩種先前投予之業界認可之該病

症之治療無反應，該治療投予時間為熟諳技藝人士於其專業判定上被視為對該項治療有反應之個體足夠達成該病症之改善之時間。例如患有焦慮症個體使用具有不同作用機轉藥劑至少兩個治療療程無效(例如一個療程使用采納克斯(Xanax)以最大耐受劑量為期4週，以及一個療程使用伊菲克瑟(Effexor)於300毫克為期6-8週)無效，則該個體可視為患有對治療有抗性之焦慮症。

於實施本發明方法，治療較佳包含投予式I化合物，其中Ar為苯并異噻唑基及n為1。

10 較佳X及Y連同其附接之苯基形式一個選擇性由氯、氟或苯基取代之噁唞。

另一較佳具體例中，Ar為萘基及n為1。

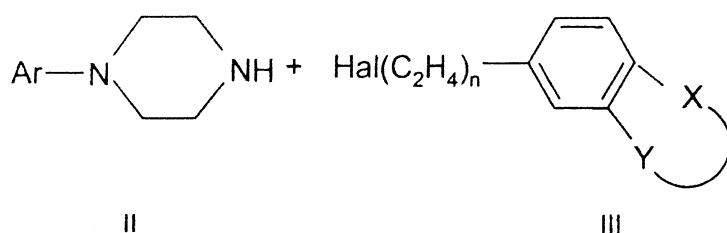
此處所述精神病症及疾病為熟諳技藝人士已知，且定義於業界認可之醫療書籍，例如精神病症之診斷與統計手冊，第4版，美國精神病協會，1994年(DSM-IV)，該書全文
15 以引用方式併入此處。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

式I哌咭基-雜環化合物可經由美國專利第4,831,031及
20 4,883,795號所述且參照之合成方法中之一或多種方法製備。美國專利第4,831,031及4,883,795號全文以引用方式併入此處。

式I化合物可經由式II哌咭類與式III化合物反應製備，如後：



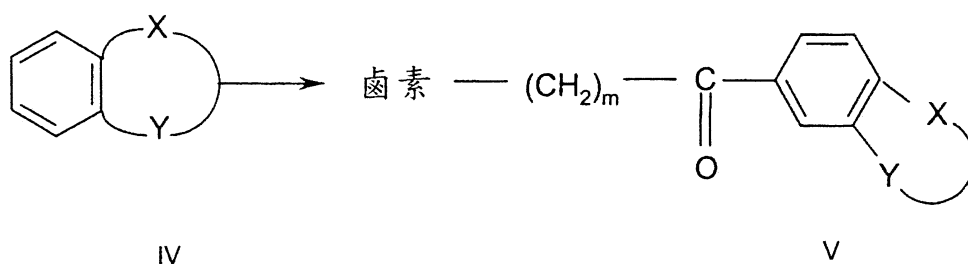
其中Hal為氟、氯、溴或碘。此種偶合反應通常係於極性溶劑如低碳醇如乙醇、二甲基甲醯胺或甲基異丁基甲酮進行；以及反應係於弱鹼如第三級胺鹼如三乙基胺或二異丙基乙基胺存在下進行。較佳反應進一步係於催化量之碘化鈉以及鹽酸鹽中和劑如碳酸鈉存在下進行。反應較佳係於所用溶劑之回流溫度進行。式II哌啉衍生物可經由業界已知方法製備。例如製備方式係經由式ArHal芳基鹵(其中Ar定義如前，以及Hal為氟、氯、溴或碘)與哌啉於烴溶劑如甲

5 基乙基胺存在下進行。較佳反應進一步係於催化量之碘化鈉以及鹽酸鹽中和劑如碳酸鈉存在下進行。反應較佳係於所用溶劑之回流溫度進行。式II哌啉衍生物可經由業界已知方法製備。例如製備方式係經由式ArHal芳基鹵(其中Ar定義如前，以及Hal為氟、氯、溴或碘)與哌啉於烴溶劑如甲

10 苯於約室溫至回流溫度進行約半小時至24小時。另外，式II化合物之製法可經由式ArNH₂之經胺基取代之芳基化合物(其中Ar定義如前)與第二級胺共同加熱，允許環化而形成哌啉環附接芳基Ar而製備。

式III化合物可藉已知方法製備。例如式(III)化合物之

15 製法係經由鹵乙酸或鹵丁酸其中該鹵取代基為氟、氯、溴或碘，與式IV化合物反應如後：



其中X及Y定義如前，以及m為1或3。然後化合物(V)例如使

用三乙基矽烷或三氟乙酸於氮氣氣氛下還原來形成化合物(III)。

當Ar為苯并異噻唑基之氧化物或二氧化物時，對應苯并異噻唑基係於低溫於酸性條件下氧化。使用之酸較佳為

5 硫酸與硝酸之混合物。

式I化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽可以習知方式備，經由使用約1化學當量之醫藥上可接受之酸處理自由態鹼(I)之溶液或懸浮液而製備。也可採用習知濃縮技術及再結晶技術來分離鹽類。適當酸例如為乙酸、乳酸、丁二酸、

10 順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、苯甲酸、桂皮酸、反丁烯二酸、硫酸、磷酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、胺基磺酸、磺酸如甲烷磺酸、苯磺酸及相關之酸。

式I化合物及其醫藥上可接受之鹽(於後文合稱為「本發明之活性化合物」)可單獨或較佳與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合成醫藥組成物投予人類個體。此種化合物可經口投予或經腸道外投予。腸道外投予包括特別靜脈投予及肌肉投予。本發明之治療可以注射用長效調配物輸送，例如美國臨時專利申請案第60/421,295號申請日2002年10月

15 25日揭示之長效調配物，該案全文以引用方式併入此處。

20

此外，於包含本發明之活性化合物之醫藥組成物，活性成分對載劑之重量比通常係於1:6至2:1，且較佳為1:4至1:1之範圍。但於任何指定病例，選用之比例將依活性成分溶解度、預期使用之劑量及確切投藥途徑等因素決定。

供口服用於治療精神疾病，精神疾病之表徵包括精神症狀或行為障礙，本發明之活性化合物例如可呈錠劑或膠囊劑劑型，或呈水性溶液劑或水性懸浮液劑劑型投予。以口服錠劑為例，有用之載劑包括乳糖及玉米澱粉，可添加
5 如硬脂酸鎂等潤滑劑。於膠囊劑劑型供口服投藥，有用之稀釋劑為乳糖及乾玉米澱粉。當要求以水性懸浮液劑口服使用時，活性成分可組合乳化劑及懸浮劑。若有所需，可添加若干甜味劑及/或矯味劑。供肌肉、腸道外及靜脈使用，可製備活性成分之無菌溶液，溶液之pH須經適當調整
10 及緩衝。供靜脈用藥，溶質之總濃度須經控制讓製劑具有等張性。

當本發明之活性化合物用於人類個體來治療其表徵包括精神症狀或行為障礙之精神疾病時，處方醫師通常將決定每日劑量。此外，劑量將根據個別病人之年齡、體重及
15 反應而改變，以及根據病人症狀之嚴重程度而調整。大部分情況下，治療此處所述精神疾病及病狀之有效量為每日劑量於約0.5毫克至約500毫克之範圍，更特別約每日10毫克至約每日200毫克，又更特別約每日20毫克至每日180毫克，又更特別約每日30毫克至每日170毫克，及又更特別約
20 每日40毫克至約每日160毫克以單劑或平分多劑經口或經腸道外投藥。某些情況下可能需要使用超出此範圍以外之劑量。

齊哌西酮、5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)氯喹啉之受體結合情況以及神經傳遞物質吸收抑制情況

說明於藥理及實驗治療學期刊，275，101-113 (1995)，全文以引用方式併入此處。其對中樞神經系統組織之各受體之親和力摘述於表1。

表 1

	齊哌西酮
<u>受體(配位子)</u>	
DA D1([³ H]SCH23390)	6.28 + 0.17 (3)
DA D2([³ H]史派波倫(spiperone))	8.32 + 0.04 (6)
DA D3([³ H]拉克洛萊(raclopride))	8.14 + 0.03 (3)
DA D4([³ H]史派波倫)	7.49 + 0.11 (3)
5-HT2A([³ H]卡坦沙林(ketanserin))	9.38 + 0.03 (5)
5-HT1A([³ H]-8OH-DPAT)	8.47 + 0.05 (4)
5-HT2C-([³ H]美沙勒吉(mesulergine))	8.88 + 0.05 (6)
5-HT1D-([³ H]-5-HT))	8.69 + 0.04 (6)
α -1([³ H]普拉索辛(prazosin))	7.98 + 0.03 (3)
組織胺H1([³ H]美派拉明(mepyramine))	7.33 + 0.07 (3)

神經傳遞物質再吸收阻斷：

表 1

	齊哌西酮
<u>受體(配位子)</u>	
新腎上腺素	7.30 + 0.01 (4)
5-HT	7.29 + 0.06 (3)
DA	6.58 + 0.02 (3)

下列實施例舉例說明各種式I化合物之製備方法。

實施例1

6-(2-(4-(1-萘基)哌咁基)乙基)-苯并呋唑酮

A.於裝配有機械攪拌器及氮氣進氣口之500毫升三頸圓底瓶內加入200克三聚磷酸，13.51克(0.1莫耳)苯并呋唑酮
5 及13.89克(0.1莫耳)溴乙酸。反應於115°C加熱2.5小時伴以攪拌，及倒入1千克冰內。混合物藉機械攪拌1小時來形成紫色固體，然後紫色固體經過濾出及以水洗滌。固體使用丙酮調整為漿液經30分鐘時間，小量紫色固體被過濾去除，褐色濾液經蒸發乾燥。所得深褐色膠狀物使用150毫升
10 乙醇調成漿液經30分鐘，褐色固體經過濾出且以乙醇洗滌。此固體具有熔點192-194°C。

固體(6.6克，0.0257莫耳)置於裝配有磁攪拌器、滴液漏斗、溫度計及氮氣進氣口之100毫升三頸圓底瓶內，加入19.15毫升(0.257莫耳)三氟乙酸。三乙基矽烷(9.44毫升，
15 0.0591莫耳)以30分鐘時間逐滴添加至攪拌中之漿液。反應於室溫攪拌隔夜，然後倒入150克冰內。混合物攪拌15分鐘，過濾出褐色膠狀物。膠狀物溶解於100毫升乙酸乙酯，加入125毫升環己烷，獲得褐色沉澱，沉澱經過濾及以環己烷洗滌。濾液經蒸發，結果所得黃色固體以50毫升異丙醇
20 調成漿液，灰黃色固體經過濾及乾燥獲得2.7克6-(2-溴乙基)-苯并呋唑酮(二步驟共11%產率)，m.p. 148-151°C。

B.於裝配有磁攪棒、冷凝器及氮氣進氣口之100毫升圓底瓶內加入0.618克(2.10毫莫耳)N-(1-萘基)哌咁，0.427克(1.95毫莫耳)6-(2-溴乙基)-苯并呋唑酮，0.411毫升(2.92毫莫

耳)三乙基胺，50毫升乙醇及催化量之碘化鈉。反應回流3日，冷卻，蒸發成為褐色膠狀物。膠狀物分溶於50毫升水及75毫升二氯甲烷，以水性1N氫氧化鈉溶液調整pH，加入小量甲醇輔助相分離。二氯甲烷層以硫酸鈉脫水及蒸發，
 5 然後於矽膠層析。含產物之洗提分經組合及蒸發，殘餘物攝取於乙酸乙酯，以氯化氫氣體處理，結果所得產物鹽酸鹽經過濾出獲得白色固體標題化合物，m.p. 282-285°C，213毫克(23%產率)。

實施例2

10 6-(2-(4-(1-萘基)哌咁基)乙基)-苯并咪唑酮

A.於裝配有機械攪拌器及氮氣進氣口之500毫升三頸圓底瓶內，加入100克三聚磷酸，6.7克(0.05莫耳)苯并咪唑酮，及6.95克(0.05莫耳)溴乙酸。反應伴以攪拌於115°C加熱1.5小時，倒入1千克冰內。混合物以機械方式攪拌1小時而
 15 形成灰色固體，然後固體經過濾出及以水洗滌。固體使用丙酮調成漿液經30分鐘時間，過濾去除小量紫色固體，褐色濾液經蒸發。所得深褐色膠狀物攝取於乙酸乙酯/水，有機層以水及食鹽水洗滌，脫水及蒸發成固體，6.5克(51%)。NMR (d, DMSO-d₆): 5.50 (s, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.7-8.05 (m,
 20 2H)。

固體(6.0克，0.0235莫耳)置於裝配有磁攪棒滴液漏斗溫度計及氮氣進氣口之100毫升三頸圓底瓶，加入18.2毫升(0.235莫耳)三氟乙酸。三乙基矽烷(8.64毫升，0.0541莫耳)以30分鐘時間逐滴添加至攪拌中之漿液。反應於室溫攪拌

隔夜，然後倒入150克冰內。混合物攪拌14分鐘，桃色固體6-(2-溴乙基)-苯并咪唑酮經過濾出，獲得5.0克(二步驟共42%產率)，m.p. 226-220°C。

B. 於裝配有磁攪棒冷凝器及氮氣進氣口之100毫升圓底瓶內，加入2.64克(12.4毫莫耳)N-(1-萘基)-哌咻，3.0克(12.4毫莫耳)6-(2-溴乙基)-苯并咪唑酮，1.31克(12.4毫莫耳)碳酸鈉，50毫升甲基異丁基甲酮，及催化量之碘化鈉。反應回流3日，冷卻，蒸發成褐色膠狀物。膠狀物分溶於50毫升水及75毫升乙酸乙酯，乙酸乙酯層以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發，然後於矽膠層析。含產物之洗提分經組合及蒸發，殘餘物攝取於四氫噻喃，以氯化氫氣體處理，所得產物鹽酸鹽經過濾出，獲得白色固體，m.p. 260-262°C，716毫克(14%產率)。

實施例3

15 6-(2-(4-(8-喹啉基)哌咻基)乙基)-苯并噁唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之35毫升圓底瓶內，加入0.36克(1.5毫莫耳)6-溴乙基苯并噁唑酮，0.32克(1.5毫莫耳)8-哌咻基喹啉，0.2克(1.9毫莫耳)碳酸鈉，50毫克碘化鈉及5毫升乙醇。反應回流20小時，冷卻，以水稀釋，以1N氫氧化鈉將pH調整至4，產物萃取入乙酸乙酯。乙酸乙酯層以食鹽水洗滌，脫水及蒸發獲得0.3克黃色油。油溶解於乙酸乙酯，加入飽和以氯化氫氣體之乙酸乙酯，混合物濃縮至乾。殘餘物由異丙醇結晶，獲得0.18克(32%)黃色鹽，m.p. 200°C。NMR (d, CDCl₃): 2.74 (m, 2H), 2.89 (m, 6H), 3.44 (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)哌啶基)乙基)-苯并呋唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之35毫升圓底瓶內，加入0.36克(1.5毫莫耳)6-溴乙基苯并呋唑酮，0.32克(1.5毫莫耳)8-哌啶基喹啉，0.85克(8.0毫莫耳)碳酸鈉，2毫克碘化鈉及35毫升乙醇。反應回流3日，冷卻，以水稀釋，及pH以1N鹽酸調整至4。水層經分離，以1N氫氧化鈉將pH調整至7，產物萃取入乙酸乙酯。乙酸乙酯層以食鹽水洗滌，脫水及蒸發獲得1.3克黃色油。油由氯仿結晶(1.1克)，溶解於乙酸乙酯，加入以氯化氫氣體飽和之乙酸乙酯，混合物濃縮至乾。殘餘物獲得0.9克(58%)黃色鹽，m.p. 200°C。NMR (d, CDCl₃): 2.72 (m, 6H), 2.86 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 6.9-7.9 (m, 7H), 8.72 (s, 1H)。

15 實施例5

6-(2-(4-(4-酞啶基)哌啶基)乙基)-苯并呋唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之35毫升圓底瓶內，加入1.13克(4.7毫莫耳)6-溴乙基苯并呋唑酮，1.0克(4.7毫莫耳)4-哌啶基酞啶，0.64克(6.0毫莫耳)碳酸鈉，及30毫升乙醇。反應回流20小時，冷卻，以水稀釋，及pH以1N鹽酸調整至4。水層經分離，以1N氫氧化鈉將pH調整至7，產物萃取入乙酸乙酯。乙酸乙酯層以食鹽水洗滌，脫水及蒸發獲得0.5克紅色油。油於矽膠使用氯仿/甲醇作洗提劑層析，獲得0.2克桃色油。油溶解於乙酸乙酯，加入以氯化氫氣體飽

和之乙酸乙酯，混合物經濃縮獲得0.37克(11%)黃色鹽，m.p. 200°C。NMR (d, CDCl₃): 2.78 (m, 2H), 2.88 (m, 6H), 3.65 (m, 4H), 7.0-8.1 (m, 7H), 9.18 (s, 1H)。

實施例6

5 6-(2-(4-(4-甲氧基-1-萘基)哌啶基)乙基)-苯并呋唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之35毫升圓底瓶內，加入0.24克(1.0毫莫耳)6-溴乙基苯并呋唑酮，0.24克(1.0毫莫耳)4-甲氧基-1-哌啶基萘，0.13克(1.2毫莫耳)碳酸鈉，及25毫升乙醇。反應回流36小時，冷卻，以水稀釋，產物萃入
10 入乙酸乙酯。乙酸乙酯層以食鹽水洗滌，脫水及蒸發獲得0.49克黃色油。油於矽膠使用氯仿作為洗提劑層析，獲得0.36克黃色晶體。固體溶解於乙酸乙酯，加入以氯化氫氣體飽和之乙酸乙酯，混合物經濃縮獲得0.26克(55%)白色鹽晶體，m.p. 200°C。NMR (d, CDCl₃): 2.8-3.2 (m, 12H), 4.01
15 (s, 3H), 6.7-7.6 (m, 7H), 8.26 (m, 2H)。

實施例7

6-(2-(4-(5-四氫萘基)哌啶基)乙基)-苯并呋唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之35毫升圓底瓶內，加入1.0克(3.9毫莫耳)6-溴乙基苯并呋唑酮，0.85克(3.9毫莫耳)5-哌啶四氫萘，0.4克(3.9毫莫耳)碳酸鈉，2毫克碘化鈉，
20 及30毫升異丙醇。反應回流18小時，冷卻，蒸發至乾，殘餘物溶解於乙酸乙酯/水。pH以1N鹽酸調整為2，生成之沉澱藉過濾收集。沉澱懸浮於乙酸乙酯/水，pH以1N氫氧化鈉調整為8.5，乙酸乙酯層經分離。乙酸乙酯層以食鹽水洗

滌，脫水及蒸發獲得0.7克固體。固體溶解於乙酸乙酯，加入以氯化氫氣體飽和之乙酸乙酯，混合物濃縮至乾獲得0.70克(40%)黃色鹽，m.p. 200°C。NMR (d, CDCl₃): 1.9 (m, 4H), 2.95 (m, 16H), 6.8-7.2 (m, 6H)。

5 實施例8

6-(2-(4-(6-羥基-8-喹啉基)哌啶基)乙基)-苯并呋唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之35毫升圓底瓶內，加入0.84克(3.5毫莫耳)6-溴乙基苯并呋唑酮，0.80克(3.5毫莫耳)6-羥基-8-哌啶基喹啉，0.37克(3.5毫莫耳)碳酸鈉，2毫克碘化鈉，及30毫升異丙醇。反應回流18小時，冷卻，蒸發至乾，殘餘物溶解於乙酸乙酯/水。pH以1N鹽酸調整為2.0，分離各相。水相調整至pH 8.5及以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以食鹽水洗滌，脫水及蒸發獲得0.33克黃色固體。固體溶解於乙酸乙酯，加入以氯化氫氣體飽和之乙酸乙酯，混合物濃縮至乾。殘餘物由異丙醇結晶獲得0.32克(20%)黃色鹽，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)萘基)哌啶基)乙基)-苯并呋唑酮

20 A.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之圓底瓶內加入345毫升(3.68莫耳)氟苯及48克(0.428莫耳)糠酸。攪拌中之懸浮液成分數份加入120克(0.899莫耳)氯化鋁。然後反應於95°C攪拌16小時，然後藉加入冰/水/1N鹽酸淬熄。攪拌1小時後，水層經傾析去除，加入苯及飽和碳酸氫鈉水溶液。攪

拌1小時後，各層經分離，水層以苯洗滌，酸化，萃取入乙酸乙酯。乙酸乙酯層以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發成固體。固體使用異丙基醚濕磨，獲得5.0克(6.1%)白色固體6-氟-1-萘甲酸，NMR (d, DMSO-d₆): 7.0-8.0 (m, 5H),
 5 8.6 (m, 1H)。

B.於裝配有冷凝器、添加漏斗及氮氣進氣口之125毫升圓底瓶內，加入5.0克(26.3毫莫耳)6-氟-1-萘甲酸及50毫升丙酮。於攪拌中之懸浮液內逐滴加入6.25毫升(28.9毫莫耳)二苯基磷醯疊氮及4毫升(28.9毫莫耳)三乙基胺。反應回流1
 10 小時，倒入水/乙酸乙酯內，及過濾。濾液以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發。酸淬熄。攪拌1小時後，水層經傾析去除，加入苯及飽和碳酸氫鈉水溶液。攪拌1小時後，各層經分離，水層以苯洗滌，酸化，萃取入乙酸乙酯。乙酸乙酯層以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發。殘
 15 餘物又以鹽酸處理，生成鹽酸鹽，然後以氫氧化鈉釋放獲得自由態鹼6-氟-1-胺基-萘，呈油，1.0克(24%)。

C.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之125毫升圓底瓶內，加入1.0克(6.21毫莫耳)6-氟-1-胺基萘，1.8克(7.76毫莫耳)N-嗚基貳(2-氯乙基)胺鹽酸鹽，3.3毫升(19.2毫莫耳)二異
 20 丙基乙基胺，及50毫升異丙醇。反應回流24小時，冷卻，及蒸發成油。油攝取於乙酸乙酯，以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，及蒸發成油。油於矽膠使用二氯甲烷作洗提劑層析，獲得1.5克(75.5%)油，1-嗚基-4-(6-氟萘基)-哌咭。

D.於裝配有氮氣進氣口之125毫升圓底瓶內，加入1.5

克(4.69毫莫耳)1-嶋基-4-(6-氟萘基)-哌咭，1.2毫升(31.3毫莫耳)甲酸，3.0克5%鈀/碳，50毫升乙醇。反應於室溫攪拌16小時，催化劑於氮下過濾去除，溶劑經蒸發去除。油N-(1-(6-氟)萘基)-哌咭(0.420克，39%)直接用於隨後步驟。

- 5 E.於裝配有磁攪棒、冷凝器、及氮氣進氣口之100毫升圓底瓶內，加入0.420克(1.83毫莫耳)N-(1-萘基)哌咭，0.440克(1.83毫莫耳)6-(2-溴乙基)-苯并呋唑酮，194毫克(1.83毫莫耳)碳酸鈉，50毫升甲基異丁異甲酮，及催化量之碘化鈉。反應回流3日，冷卻，蒸發成為褐色膠狀物。膠狀物分
10 溶於50毫升水及75毫升乙酸乙酯，pH以水性1N鹽酸溶液調整，分離各層，乙酸乙酯層以水及食鹽水洗滌。乙酸乙酯層以硫酸鈉脫水及蒸發，然後於矽膠層析。含產物之洗提劑經組合及蒸發，殘餘物攝取於醚/二氯甲烷，以氯化氫氣體處理，所得產物之鹽酸鹽經過濾出，獲得白色固體，m.p.
15 295-300°C，214毫克(22%產率)。

實施例10

6-(4-(4-(1-萘基)哌咭基)丁基)-苯并呋唑酮

- A.於裝配有機械攪拌器及氮氣進氣口之500毫升圓底瓶內，加入200克三聚磷酸，16.7克(0.1莫耳)4-溴丁酸，及
20 13.15克(0.1莫耳)苯并呋唑酮。反應於115°C加熱1小時及於60°C加熱1.5小時。然後倒入冰水，攪拌45分鐘，固體經過濾出，以水洗滌。固體懸浮於丙酮，攪拌20分鐘，過濾，以石油醚洗滌及脫水獲得12.3克(43%)白色固體6-(4-溴丁基)-苯并呋唑酮NMR (d, DMSO-d₆): 1.77 (quin, 2H), 3.00

(t, 2H), 3.45 (t, 2H), 7.0-7.8 (m, 3H)。

B.於裝配有滴液漏斗、溫度計及氮氣進氣口之100毫升三頸圓底瓶內，加入10克(0.035莫耳)6-(4-溴丁基)-苯并呋唑酮及26.08毫升(0.35莫耳)三氟乙酸。於攪拌中之懸浮液，
5 逐滴加入12.93毫升(0.080毫莫)三乙基矽烷，反應於室溫攪拌16小時。然後反應倒入水中，所得白色固體經過濾，以水洗滌。然後懸浮於異丙基醚，攪拌及過濾獲得白色固體6-(4-三氟乙基氧基丁基)-苯并呋唑酮，m.p. 100-103°C，10.47克(98.7%)。

10 C.於裝配有氮氣進氣口之250毫升圓底瓶內，加入5.0克(0.0164莫耳)6-(4-三氟乙基氧基丁基)-苯并呋唑酮，100毫升甲醇，及1克碳酸鈉。反應於室溫攪拌1小時，蒸發，殘餘物攝取於二氯甲烷/甲醇，以水性鹽酸洗滌，以硫酸鈉脫水，及蒸發獲得白色固體6-(4-氯丁基)-苯并呋唑酮，m.p.
15 130-133°C，2.57克(75.7%)。

E.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之100毫升圓底瓶內，加入0.658克(3.10毫莫耳)6-(4-氯丁基)-苯并呋唑酮，0.7克(3.10毫莫耳)N-(1-萘基)哌啶，0.328克碳酸鈉，2毫克碘化鈉及50毫升異丙醇。反應回流3日，蒸發，攝取於乙酸乙
20 酯，以水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發。殘餘物於矽膠使用乙酸乙酯作洗提劑層析，產物溶解於丙酮，以醚系鹽酸沉澱，白色固體經過濾出，以丙酮洗滌，及脫水獲得6.76克(46.0%)白色固體，m.p. 231-233°C。

實施例11

6-(2-(4-(3-N-(3-三氟甲基)苯基)吡啶基)-哌啶基)乙基)苯并
呋喃酮

於裝配冷凝器之125毫升圓底瓶內，加入1.克(2.89毫莫耳)N-(3-三氟甲基苯基)吡啶基)哌啶，0.70克(2.89毫莫耳)6-(2-
5 溴乙基)苯并呋喃酮，0.31克(2.89毫莫耳)碳酸鈉及50毫升甲
基異丁基甲酮，混合物回流18小時。反應經冷卻，分溶於
乙酸乙酯及水。乙酸乙酯層經分離，以水及飽和水性氯化
鈉溶液洗滌，以硫酸鈉脫水，及蒸發成油。油於矽膠使用
乙酸乙酯/二氯甲烷作洗提劑層析，產物洗提分經收集及溶
10 解於醚，以氯化氫氣體沉澱，固體經收集獲得標題化合物
之鹽酸鹽，m.p. 280-282°C，0.75克(47%)。

實施例12

5-(2-(4-(1-(萘基)哌啶基)乙基)吡啶基)

A.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之250毫升圓底瓶
15 內，加入30.7克(230毫莫耳)氯化鋁，150毫升二硫化碳，及
3.8毫升(48毫莫耳)氯乙醯氯。攪拌中之混合物，以15分鐘
時間分成數份加入5.0克(37毫莫耳)吡啶。反應又繼續攪
拌10分鐘，然後回流2小時。反應經冷卻，添加至冰，徹底
攪拌，過濾出啡色沉澱，以水洗滌，及脫水獲得7.67克
20 (97%)5-氯乙醯基-吡啶。NMR (d, DMSO-d₆): 3.40 (s, 2H),
5.05 (s, 2H), 6.8-7.9 (m, 3H)。

B.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之100毫升圓底瓶
內，加入5.0克(23.9毫莫耳)5-氯乙醯基-吡啶及18.5毫升三
氯乙酸。於攪拌中之溶液內加入8.77毫升(54.9毫莫耳)三乙

基矽烷，同時冷卻防止放熱，反應於室溫攪拌16小時。然後反應倒入冰水中，攪拌，嗶嘰色固體經過濾出，以水及己烷洗滌，及脫水獲得5-(2-氯乙基)嘮唎噪，m.p. 168-170 °C，3.0克(64%)。

- 5 C.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之50毫升圓底瓶內，加入370毫克(1.69毫莫耳)5-(2-氯乙基)嘮唎噪，400毫克(1.69毫莫耳)N-(1-萘基)哌吡鹽酸鹽，200毫克(1.69毫莫耳)碳酸鈉，2毫克碘化鈉，及50毫升甲基異丁基甲酮。反應回流24小時，冷卻及蒸發。殘餘物攝取於乙酸乙酯，以水及
- 10 食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，及蒸發。殘餘物於矽膠以乙酸乙酯層析，產物洗提分經收集及蒸發獲得泡沫體。泡沫體溶解於醚，以氯化氫氣體處理及收集沉澱，以醚洗滌，及脫水獲得白色固體，m.p. 303-305 °C，603毫克(84%)。

實施例13

- 15 6-(2-(4-(4-(2,1,3-苯并噻二唑基)哌吡基)乙基)-苯并嘮唎酮

- A.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之125毫升圓底瓶內，加入2.0克(13.2毫莫耳)4-胺基-2,1,3-苯并噻二唑，2.54克(13.2毫莫耳)美克洛伊沙明(mechlorethamine)鹽酸鹽，4.19克(39.6毫莫耳)碳酸鈉，2毫克碘化鈉，及50毫升乙醇。
- 20 反應回流2日，冷卻及蒸發。殘餘物攝取於二氯甲烷，以水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發。殘餘物於矽膠使用乙酸乙酯/甲醇作洗提劑層析，產物洗提分經收集及蒸發成油4-(2,1,3-苯并噻二唑基)-N-甲基哌吡，628毫克(20%)。NMR (d, CDCl₃): 2.5 (s, 3H), 2.8 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 6.8 (m, 1H),

7.5 (m, 2H)。

B.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之25毫升圓底瓶內，加入620毫克(2.64毫莫耳)4-(2,1,3-苯并噻二唑基)-N-甲基哌啶，0.224毫升(2.64毫莫耳)氯甲酸乙烯酯，及15毫升二氯乙烷。反應回流16小時，冷卻及蒸發。殘餘物於矽膠使用二氯甲烷/乙酸乙酯作為洗提劑層析，產物溶離分經收集，獲得黃色固體4-(2,1,3-苯并噻二唑基)-N-乙基氧基羰基哌啶，530毫克(69%)。NMR (d, CDCl₃): 3.6 (m, 4H), 3.8 (m, 4H), 4.4-5.0 (m, 2H), 6.6-7.6 (m, 4H)。

10 C.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之50毫升圓底瓶內，加入530毫克(1.83毫莫耳)4-(2,1,3-苯并噻二唑基)-N-乙基氧基羰基哌啶及25毫升乙醇，懸浮液以氯化氫氣體飽和。反應回流2.75小時，冷卻及蒸發。殘餘物以丙酮濕磨，獲得黃色固體N-(2,1,3-苯并噻二唑基)-哌啶，m.p. 240-244
15 °C，365毫克(62%)。

D.於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之125毫升圓底瓶內，加入365毫克(1.13毫莫耳)N-(2,1,3-苯并噻二唑基)-哌啶，275毫克(1.13毫莫耳)6-(2-溴乙基)苯并噻唑酮，359毫克(3.39毫莫耳)碳酸鈉，2毫克碘化鈉及40毫升乙醇。反應
20 回流加熱2日，冷卻及蒸發。殘餘物攝取於二氯甲烷，以水洗滌，以硫酸鈉脫水，及蒸發。殘餘物於矽膠使用乙酸乙酯/甲醇作洗提劑層析，產物洗提分經收集，溶解於二氯甲烷/甲醇，藉添加鹽酸醚系溶液沉澱，固體經過濾出，以醚洗滌及脫水獲得228毫克(45%)，m.p. 166-170°C。

實施例14

6-(2-(4-(1-萘基)-哌咭基)乙基)苯并噻唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之100毫升圓底瓶內，加入1.0克(3.88毫莫耳)6-(2-溴乙基)苯并噻唑酮，822毫克
 5 (3.88毫莫耳)N-(1-萘基)哌咭，410毫克(3.88毫莫耳)碳酸鈉，及50毫升甲基異丁基甲酮。反應回流24小時，冷卻及蒸發。殘餘物攝取於乙酸乙酯，以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發。所得固體以熱乙酸乙酯處理，獲得白色固體，m.p. 198-220°C，540毫克(36%)。

10 實施例15

6-(2-(4-(3-苯并異噻唑基)哌咭基)乙基)苯并噻唑酮

於裝配有冷凝器之125毫升圓底瓶內，加入4.82克(0.022毫莫耳)N-(3-苯并異噻唑基)哌咭(根據美國專利第4,411,901號所述程序製備)，5.32克(0.022毫莫耳)6-(2-溴)乙基
 15 苯并噻唑酮，2.33克(0.022毫莫耳)碳酸鈉，及50毫升甲基異丁基甲酮。混合物回流18小時。反應經冷卻及分溶於乙酸乙酯及水。乙酸乙酯層經分離，以水及飽和水性氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發成油。油於矽膠使用乙酸乙酯作洗提劑層析，產物洗提分經收集，及以二氯甲烷/異丙基
 20 醚濕磨，獲得白色固體，m.p. 185-187°C。NMR (CDCl₃): 1.7 (bs, 1H), 2.7 (m, 8H), 3.6 (m, 4H), 6.9-8.0 (m, 7H)。

實施例16

5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-哌咭基)乙基)噁唞

於裝配有氮氣進氣口及冷凝器之125毫升圓底瓶內，加

入0.62克(3.20毫莫耳)5-(2-氯乙基)-噁唞噪，0.70克(3.20毫莫耳)碳酸鈉，2毫克碘化鈉，及30毫升甲基異丁基甲酮。反應回流40小時，冷卻，過濾及蒸發。殘餘物於矽膠層析，以乙酸乙酯(1升)洗提副產物等，以4%甲醇於乙酸乙酯(1.5
 5 升)洗提產物。產物洗提分($R_f=0.2$ 於5%甲醇於乙酸乙酯)經蒸發去除，攝取於二氯甲烷，藉加入以鹽酸飽和之醚沉澱；固體經過濾出，以醚洗滌，脫水及以丙酮洗滌。以丙酮洗滌係經由使用丙酮將固體調成漿液及過濾進行。獲得標題化合物，呈高熔非吸濕性固體產物，m.p. 288-288.5°C，0.78
 10 克(59%)。

以類似製備5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-哌咭基)乙基)噁唞噪之方式，製備下列化合物：

5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)-哌咭基)乙基)-1-乙基噁唞噪鹽酸鹽，25%, m.p. 278-279°C；

15 5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-1-甲基噁唞噪鹽酸鹽半水合物，42%，m.p. 283-285°C；MS(%)：392(1)，232(100)，177(31)； $C_{22}H_{24}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 之分析值：C 60.33，H 5.98，N 12.79。實測值：C 60.37，H 5.84，N 12.77；

20 5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-1-(3-氯苯基)噁唞噪鹽酸鹽水合物，8%，m.p. 221-223°C；MS(%)：488(1)，256(4)，232(100)；177(15)； $C_{27}H_{25}ClN_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ 之分析值：C 59.67，H 5.19，N 10.31。實測值：C 59.95，H 5.01，N 10.14；

5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-3,3-二甲基嘮唎噪鹽酸鹽半水合物, 40%, m.p. 289-291°C; MS(%): 406(1), 232(100), 177(42); $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 之分析值: 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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-1,3-二甲基嘮唎噪, 76%, m.p. 256°C;

5'-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-螺[環戊烷]-1,3'-嘮唎咭]-2'-酮鹽酸鹽半水合物, 50%, m.p. 291-293°C (分解); MS(%): 432(1), 232(100), 200(11), 177(36); $C_{25}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 之分析值: 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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-1,3,3-三甲基嘮唎噪鹽酸鹽半水合物, 63%, m.p. 225-257°C; MS(%): 420(1), 232(100), 177(37); $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 之分析值: 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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-6-氟嘮唎噪鹽酸鹽水合物, 18%, m.p. 291-293°C; MS(%): 396(1), 232(100), 177(53); $C_{21}H_{21}H_4FOS \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 之分析值: 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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-7-氟嘮唎噪鹽酸鹽, 9%, m.p. 253°C;

5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-6-氟嘮唎

噪鹽酸鹽，20%，m.p. $>300^{\circ}\text{C}$ ；MS(%)：488(1)，256(4)，
232(100)，177(15)； $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClH}_4\text{OS}\cdot\text{HCl}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 之分析值：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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)乙基)-6-氟-3,3-
5 二甲基喹啉噪鹽酸鹽，35%，m.p. $284-286^{\circ}\text{C}$ ；
 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{OS}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 之分析值：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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)丁基)喹啉噪半
水合物，26%，m.p. $131-135^{\circ}\text{C}$ ；MS(%)：406(2)，270(8)，
10 243(65)，232(23)，177(45)，163(100)； $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$
之分析值：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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)丁基)-7-氟喹啉
噪水合物，7%，m.p. $126-129^{\circ}\text{C}$ ；MS(%)：424(3)；
15 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{OS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 之分析值：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-苯并異噻唑-3-基)哌咭基)丁基)-1-乙基喹
啉噪半水合物，25%，m.p. $126-128^{\circ}\text{C}$ ；MS(%)：434(2)，
298(10)，271(55)，232(34)，177(53)，163(100)； $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}\cdot$
20 $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 之分析值：C 67.69，H 7.04，N 12.63。實測值：C 67.94，
H 6.73，N 12.21；

5-(2-(4-(茶-1-基)哌咭基)乙基)-1-乙基喹啉噪鹽酸鹽水
合物，21%，m.p. $>300^{\circ}\text{C}$ ；MS(%)：399(1)，225(96)，182(30)，
70(100)； $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 之分析值：C 68.78，H 7.10，

N 9.26。實測值：C 69.09，H 6.72，N 9.20；

5-(2-(4-(苯-1-基)哌咭基)乙基)-6-氟嘮唎噪鹽酸鹽，
23%，m.p. 289-291°C；MS(%)：389(1)，232(3)，225(100)，
182(32)，70(84)； $C_{24}H_{24}FN_3O \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} CH_2Cl_2$ 之分析值：C
5 62.42，H 5.60，N 8.97。實測值：C 62.42，H 5.82，N 8.77；

5-(2-(4-(苯-1-基)哌咭基)乙基)-7-氟嘮唎噪鹽酸鹽，
22%，m.p. 308°C (分解)；MS(%)：389(1)，225(100)；
 $C_{24}H_{24}FN_3O \cdot HCl \cdot CH_2Cl_2$ 之分析值：C 55.78，H 5.93，N
8.23。實測值：C 58.82，H 5.80，N 8.27；

10 實施例17

6-(4-(2-(3-苯并異噻唑基)哌咭基)乙基)苯基)苯并噻唑酮

於裝配有冷凝器及氮氣進氣口之100毫升圓底瓶內，加入1.03克(4毫莫耳)6-(2-溴乙基)-苯并噻唑酮，0.88克(4毫莫耳)N-苯并異噻唑基哌咭，0.84克(8毫莫耳)碳酸鈉，2毫克
15 碘化鈉，及40毫升甲基異丁基甲酮。反應回流36小時，冷卻，過濾及蒸發去除濾液。殘餘物於矽膠使用乙酸乙酯作洗提劑層析，獲得油，油攝取於二氯甲烷，藉加入以鹽酸飽和之醚沉澱。固體經過濾，以醚洗滌，簡短脫水，以最小量丙酮洗滌及脫水，獲得白色固體，m.p. 288-290°C，1.44
20 克(76.7%)。

實施例18

18歲至55歲個體呈現急性畏懼社交情況而被診斷出患有社交恐懼症，個體被投予由約40毫克、約60毫克、約80毫克、約100毫克/日至約200毫克/日範圍劑量之齊哌西酮，

可以單劑或分成多劑投藥。當用藥轉成齊哌西酮時，個體對治療出現有利反應，其特徵為先前暴露於社交情況而激發的焦慮顯著減少，逃避行為顯著減少。齊哌西酮之耐受性良好，一般而言並無副作用。

5 實施例19

18歲至55歲個體呈現急性畏懼特定物件或情況而被診斷出患有特殊恐懼症，個體被投予由約40毫克、約60毫克、約80毫克、約100毫克/日至約200毫克/日範圍劑量之齊哌西酮，可以單劑或分成多劑投藥。當用藥轉成齊哌西酮時，
10 個體對治療出現有利反應，其特徵為先前暴露於所畏懼的個體或情況而激發的焦慮顯著減少，逃避行為顯著減少。齊哌西酮之耐受性良好，一般而言並無副作用。

實施例A

A.遵照實施例12A製備5-(氯乙醯基)嘮唎噪之一般程序，由適當嘮唎噪製備下列中間物：

5-(氯乙醯基)-1-乙基-嘮唎噪(81%，m.p. 157-159°C，NMR(CDCl₃))：1.30 (t, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.85 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.85-8.15 (m, 2H)；

5-(氯乙醯基)-1-甲基-嘮唎噪(C₁₁H₁₀ClNO₂，92%，m.p. 201-202°C；

1-(3-氯苯基)-5-(氯乙醯基)嘮唎噪，98%，m.p. 143-145°C，NMR(DMSO-d₆)：3.85 (br s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.9 (s+d, 2H)；MS(%)：319(17, 270(100), 179(46), 178(38)；

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

5-(氯乙醯基)-螺環戊烷[1,3']-嘮唎噪2'酮，99%，m.p.
203-204°C (分解)；NMR(DMSO-d₆)：2.0 (br s, 8H), 4.95 (s,
5 2H), 6.9 (d, 1H), 7.8 (d+s, 2H), 10.6 (brs, 1H)；

5-(氯乙醯基)-1,3,3-三甲基嘮唎噪，82%，m.p. 182-185
°C，NMR(CDCl₃)：1.45 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.9
(d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.0 (d, 1H)；

6-氟-5-(氯乙醯基)嘮唎噪，96%，m.p. 178-180°C；NMR
10 (DMSO-d₆)：3.5 (s, 2H), 4.8 (d, 2H), 6.7-7.2 (m, 2H), 7.8 (d,
1H)；

7-氟-5-(氯乙醯基)嘮唎噪，91%，m.p. 194-196°C；NMR
(DMSO-d₆)：3.68 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.65-7.9 (dd, 2H)；

6-氟-5-(氯乙醯基)嘮唎噪，99%，m.p. 206-207°C；

15 5-(氯乙醯基)-3,3-二甲基-6-氟嘮唎噪，89%，m.p.
185-188°C；

5-(γ-氯丁醯基)嘮唎噪，84%，油，MS(%)：239, 237
(55)；

1-乙基-5-(γ-氯丁醯基)嘮唎噪，99%，油，NMR(CDCl₃)：
20 1.2 (t, 3H), 1.5-2.7 (m, 5H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.5-4.0 (m, 3H),
6.8-7.0 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.95 (d, 1H)，以及

5-(γ-氯丁醯基)-7-氟嘮唎噪，53%，m.p. 156-160°C。

實施例B

經由如實施例12B用於製備5-(2-氯乙基)嘮唎噪之相同

程序，製備下列：

- 5-(2-氯乙基)-1-乙基嘮唎噪，93%，m.p. 120-122°C；
NMR (CDCl₃)：1.30 (t, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65-4.0 (m, 4H), 6.8-7.3 (m, 2H)；
- 5 5-(2-氯乙基)-1-甲基嘮唎噪，99%，m.p. 127-130°C；
NMR (CDCl₃)：3.1 (t, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.3 (d, 1H)；
- 5-(2-氯乙基)-1-(3-氯苯基)嘮唎噪，83%，m.p. 75-76°C；
5-(2-氯乙基)-1,3-二甲基嘮唎噪，58%，m.p. 73-75°C，
10 NMR (CDCl₃)：1.45-1.55 (d, 3H), 3.03-3.2 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30-3.60 (q, 1H), 3.65-3.90 (t, 2H), 6.85-6.90 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.15-7.30 (d, 1H)；
- 5'-(2-氯乙基)-螺[環戊烷-1,3'-嘮唎]-2'-酮，92%，m.p. 140-142°C；NMR(DMSO-d₆)：2.8 (br s, 8H), 2.90 (t, 2H), 3.7
15 (t, 2H), 6.6-7.1 (m, 3H), 10.2 (brs, 1H)；
- 5-(2-氯乙基)-1,3,3-三甲基嘮唎噪，83%，油；
5-(2-氯乙基)-6-氟嘮唎噪，62%，m.p. 188-190°C；NMR (DMSO-d₆)：3.05 (t, 2H), 3.5 (2, 2H), 3.85 (t, 2H), 6.6-7.3 (m, 2H)；
- 20 5-(2-氯乙基)-7-氟嘮唎噪，79%，m.p. 176-179°C；
MS(%)：213(50), 180(20), 164(100), 136(76)；
- 5-(2-氯乙基)-6-氯嘮唎噪，94%，m.p. 210-211°C；
5-(2-氯乙基)-3,3-二甲基-6-氟嘮唎噪(C₁₂H₁₃ClFNO，
84%，m.p. 195-196°C；NMR(DMSO-d₆)：1.3 (s, 6H), 3.05 (t,

2H), 3.7 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 10.1 (br s, 1H) ;

5-(4-氯丁基)嘮唎噪，40%，油，NMR(CDCl₃)：1.6-2.0 (m, 4H), 2.6 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 6.8-7.15 (m, 3H), 9.05 (br s, 1H)；

5 5-(4-氯丁基)-乙基嘮唎噪，48%，油，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 (q, 2H), 6.7-7.2 (m, 3H)；以及

5-(4-氯丁基)-7-氟嘮唎噪，71%，m.p. 168-173°C。

【圖式簡單說明】

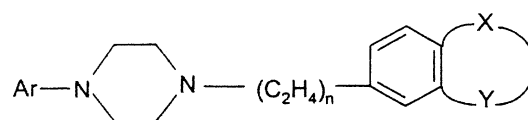
10 (無)

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

本發明於一方面係有關一種式I哌咭基-雜環化合物之用法，定義如後，該化合物係用於哺乳類包括人類治療情境焦慮症例如於醫療程序(例如手術)前之焦慮、公開演講之焦慮、游泳或水引起的焦慮、旅行引起的焦慮(例如空中旅行)、或於特定恐懼症關聯的焦慮(畏懼蛇、蜘蛛、老鼠、見血)，該用法包含將醫藥有效量之式I化合物投予該哺乳類。於另一方面，本發明係有關一種使用如下定義之式I哌咭基-雜環化合物於哺乳類包括人類治療對治療有抗性之焦慮症之方法，該方法包含投予醫藥有效量之式I化合物給該哺乳類。式I化合物定義如後：

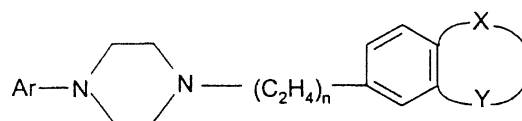


或其醫藥上可接受之酸加成鹽，其中

Ar、n、X及Y係定義如此處。

陸、英文發明摘要：

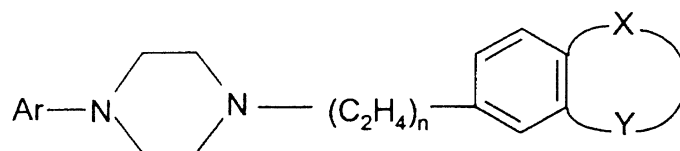
The present invention, in one aspect, relates to a method of using piperazinyl-heterocyclic compounds of the formula I, as defined below, for treating, in a mammal, including a human, situational anxiety, for example, anxiety experienced prior to medical procedures (e.g., surgery), public speaking, anxiety associated with swimming or water, anxiety associated with travel (e.g., air travel), or anxiety associated with specific phobias (snakes, spider, rats, sight of blood), comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I to the mammal. In another aspect, the present invention is directed to a method of using piperazinyl-heterocyclic compounds of the formula I, as defined below, for treating, in a mammal, including a human, treatment-resistant anxiety, which method comprises administering a pharmaceutically effective amount of a compound of formula I to the mammal. The compounds of formula I are defined as follows:



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

拾、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組成物，其用於治療有需要之哺乳類的情境焦慮症，其包含一醫藥有效量之下式化合物



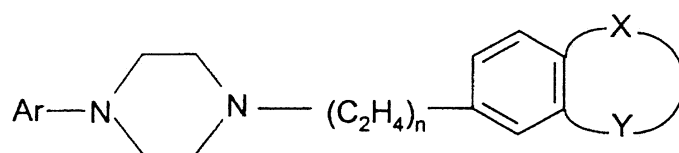
- 5 或其醫藥上可接受酸加成鹽，其中Ar為苯并異噻唑基或其氧化物或二氧化物，其各自選擇性經以一個氟、氯、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或萘基(選擇性經以氟、氯、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基取代)取代；喹啉基；6-羥基-8-喹啉基；異喹啉基；噻唑基；苯并噻唑基；
 10 苯并噻二唑基；苯并三唑基；苯并呋唑基；苯并呋唑酮基；吲哚基；四氫茛基及選擇性經以一或二個氟、選擇性經以1-三氟甲基苯基取代之3-吲唑基取代；或酞嗪基；
 n為1或2；以及

- X及Y與其附接之苯基共同形成喹啉基；2-羥基喹啉基；苯并噻唑基；2-胺基苯并噻唑基、苯并異噻唑基；
 15 吲唑基；2-羥基吲唑基；吲哚基；螺環；呋喃吲哚基選擇性經以一至三個 (C_1-C_3) 烷基取代，或氯、氟或苯基之一取代，該苯基選擇性經以一個氯或一個氟取代；苯并呋唑基；2-胺基苯并呋唑基；苯并呋唑酮基；2-胺基苯并呋唑基；
 20 呋唑基；苯并噻唑酮基；苯并咪唑酮基；或苯并三唑基。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中該情境焦慮

症係選自由特定恐懼症、社交恐懼症以及帶有焦慮成分之適應障礙組成之群組。

3. 如申請專利範圍第2項之醫藥組成物，其係用於治療特殊恐懼症，其中該特殊恐懼症係選自由醫療手術前焦慮、游泳或水相關焦慮或旅行相關焦慮組成之群組。
4. 如申請專利範圍第2項之醫藥組成物，其係用於治療社交恐懼症，其中該社交恐懼症係選自由畏懼公開演講以及畏懼公開表演組成之群組。
5. 一種醫藥組成物，其用於治療有需要之哺乳類對治療有抗性之焦慮症，其包含一醫藥有效量之下式化合物



- 或其醫藥上可接受酸加成鹽，其中Ar為苯并異噻唑基或其氧化物或二氧化物，其各自選擇性經以一個氟、氯、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或萘基(選擇性經以氟、氯、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基取代)取代；喹啉基；6-羥基-8-喹啉基；異喹啉基；喹啉基；苯并噻唑基；苯并噻二唑基；苯并三唑基；苯并呋唑基；苯并呋唑酮基；吲哚基；四氫茛基及選擇性經以一或二個氟、選擇性經以1-三氟甲基苯基取代之3-吲哚基取代；或酞嗪基；
- n為1或2；以及

X及Y與其附接之苯基共同形成喹啉基；2-羥基喹啉基；苯并噻唑基；2-胺基苯并噻唑基、苯并異噻唑基；

- 5 吡啶基；2-羥基吡啶基；吡啶基；螺環；喹啉基選擇性經以一至三個(C₁-C₃)烷基取代，或氯、氟或苯基之一取代，該苯基選擇性經以一個氯或一個氟取代；苯并喹啉基；2-胺基苯并喹啉基；苯并喹啉酮基；2-胺基苯并喹啉基；苯并噻吩基；苯并噻吩酮基；或苯并三唑基。
6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其中該方法係針對治療對治療有抗性之焦慮症。
7. 如前述申請專利範圍任一項之醫藥組成物，其中該化合物為齊哌西酮(ziprasidone)之自由態鹼或醫藥上可接受之齊哌西酮鹽。
- 10 8. 如前述申請專利範圍任一項之醫藥組成物，其中該哺乳類係使用齊哌西酮自由態鹼或醫藥上可接受之齊哌西酮鹽，以每日約0.5毫克至約500毫克之劑量治療。
- 15 9. 如前述申請專利範圍任一項之醫藥組成物，其中該化合物為齊哌西酮之自由態鹼或醫藥上可接受之齊哌西酮鹽，以及該投藥為經口投予。
10. 如前述申請專利範圍任一項之醫藥組成物，其中該化合物為齊哌西酮之自由態鹼或醫藥上可接受之齊哌西酮鹽，以及該投藥為經腸道外投予。
- 20

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

