

發明專利說明書

(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：93124784

※ 申請日期：93. 8. 18

※ IPC 分類：

C07D 241/04

A61K 31/495

A61P 25/00, 25/18

一、發明名稱：(中文/英文)

反-4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶之琥珀酸氫鹽和丙二酸氫鹽及其作為醫藥品之用途

HYDROGEN SUCCINATE AND HYDROGEN MALONATE SALT OF

TRANS-4-((1R, 3S)-6-CHLORO-3-PHENYLINDAN-1-YL)-1, 2, 2-TRIMETH

YLPIPERAZINE AND THE USE AS A MEDICAMENT

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

H. 朗德貝克公司 / H. LUNDBECK A/S

代表人：(中文/英文)

拉爾斯 凱傑朗卡爾德 / KJERRUMGAARD, LARS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

丹麥，DK-2500 法比-哥本哈根，奧堤里雅維吉 9 號

Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen, DENMARK

國籍：(中文/英文)

丹麥 / DENMARK

三、發明人：(共 8 人)

姓名：(中文/英文)

1. 海蒂 羅沛 德 迪歌 / DE DIEGO, HEIDI LOPEZ

2. 歐爾 尼爾森 / NIELSEN, OLE

3. 隆恩 默西 林格德 / RINGGARD, LONE MUNCH

4. 亨利克 史范 / SVANE, HENRIK
5. 亞倫 達爾 / DAHL, ALLAN
6. 馬克 霍威斯 / HOWELLS, MARK
7. 拉斯 歐爾 林格索 / LYNGSØ, LARS OLE
8. 貝尼 班安德森 / BANG-ANDERSEN, BENNY

國 籍：(中文/英文)

- 1.2.3.4.5.7.8. 丹麥 / Denmark
6. 英國 / British

四、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：

1. 丹麥；2003.08.18；PA 2003 01180

2. 丹麥；2003.09.11；PA 2003 01305

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。

五、中文發明摘要：

4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽，含有這些鹽的醫藥組成物和其醫學用途，包括治療精神分裂症和其他精神病。也描述了製備 4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶的方法和其醫學用途。

六、英文發明摘要：

4-((1R,3S)-6-Chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine hydrogen succinate or hydrogen malonate, pharmaceutical compositions containing these salts and the medical use thereof, including for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. Also described are methods for the preparation of 4-((1R,3S)-6-Chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine and medical uses thereof.

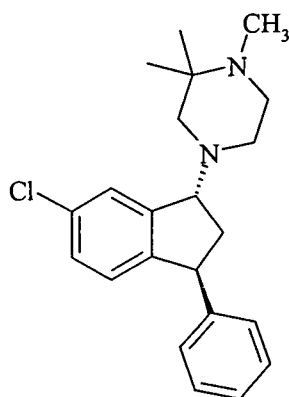
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

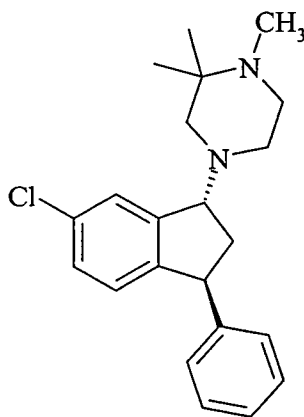
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶 (尤其是其琥珀酸氫鹽和丙二酸氫鹽)、製備 4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶和其鹽的方法、含有這些鹽的醫藥組成物和其醫學用途，包括治療精神分裂症或其他關於精神病症狀的疾病。

【先前技術】

本發明的主題化合物 [4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶] 具有一般式 (I)：



(I)

且被一般性的描述在 EP 638 073 中。

EP 638 073 涵蓋一群在哌啶環的第 2-及/或 3-位置經取代之 3-芳基-1-(1-哌啶基)莖滿的反式異構物。該化合物係經描述對多巴胺 D₁ 和 D₂ 受體和 5-HT₂ 受體具有高度親合力，且被提議可用於治療一些中央神經系統的疾病，包括精神分裂症。EP 638 073 並沒有揭示上式 (I) 化合物之特定的鏡像異構物形式，只有外消旋形式中的反式異構物

有被描述到。

上式(I)的鏡像異構物已描述在 Bøgesø 等人的 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 第 4380-4392 頁, 為反丁烯二酸鹽的形式, 見表 5 化合物 (-)-38。此刊物認為化合物 38 的 (-)-鏡像異構物是有效的 D_1/D_2 拮抗劑, 其在試管內顯示有一些 D_1 選擇性, 而在活體內是相等的 D_1 和 D_2 拮抗劑。該化合物也被描述為一有效的 5-HT₂ 拮抗劑並對 α_1 腎上腺素受器具有高度親合力。也提到該化合物並不會在大鼠中引發僵住症。

上式(I)化合物相關的外消旋物以及反丁烯二酸鹽也被描述在 Klaus P. Bøgesø 的 "Drug Hunting, the Medicinal Chemistry of 1-Piperazino-3-phenylindans and Related Compounds", 1998, ISBN 87-88085-10-4 (參見例如第 47 頁表 3 和第 101 頁的表 9A 的化合物 69)。

所以, 式(I)化合物是一種混合的 D_1/D_2 拮抗劑、一種 5-HT₂ 拮抗劑, 且其也對 α_1 腎上腺素受器具有親合力。下面分別列出不同疾病與多巴胺 D_1 和 D_2 受體、5-HT₂ 受體和 α_1 腎上腺素受器之可能的關連。

精神分裂症的病因尚未知, 但是精神分裂症的多巴胺假說 (Carlsson, *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 164-173) 在 1960 年代早期形成, 其提出一個理論架構用來了解此病症的潛在生物學機制。在其最簡單的形式中, 多巴胺假說認為精神分裂症是與多巴胺過多相關, 該見解的支持是所有今日市面上的抗精神病藥物具有一些多巴胺 D_2 受體拮抗

性 (Seeman Science and Medicine 1995, 2, 28-37)。然而，一般都接受在腦邊緣區域的多巴胺 D_2 受體之拮抗性在治療精神分裂症的正性症狀上扮演了重要的角色，阻斷在腦紋狀區域的 D_2 受體會造成錐體外症狀 (EPS)。在 EP 638 073 中描述，混合的多巴胺 D_1/D_2 受體抑制作用已在一些稱為 "非典型" 抗精神病化合物 (尤其是氯氮平 (clozapine)) 中被觀察到，其係用於治療精神分裂症患者。

中央 α_1 拮抗作用也被建議對改善抗精神病特性是有用的 (Millan 等人, *JPET*, 2000, 292, 38-53)。

此外，選擇性 D_1 拮抗劑已被結合到睡眠失調和酒精濫用的治療上 (D.N.Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2002 3 (2) : 284-288)。

多巴胺也在情感障礙的病原學中扮演重要角色 (P. Willner, *Brain. Res. Rev.* 1983, 6, 211-224, 225-236 和 237-246; *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1817-1828)。

EP 638 073 描述了對 $5-HT_2$ 受體 (尤其是 $5-HT_2$ 受體拮抗劑) 具有親合力的化合物如何被用於治療不同的疾病，諸如精神分裂症，其包括精神分裂症患者的負性症狀、沮喪、焦慮、睡眠障礙、偏頭痛和鎮神劑引起之巴金森症。 $5-HT_2$ 受體拮抗作用也被提出可減少由傳統鎮神劑所引起的錐體外系副作用的發生率 (Balsara 等人, *Psychopharmacology* 1979, 62, 67-69)。

【發明內容】

發明詳述

本發明的鹽

項發現式 (I) 化合物之琥珀酸氫鹽和丙二酸氫鹽的水溶性相當地大於相應之反丁烯二酸鹽的水溶性。

這裡所用的術語式 (I) 化合物的 "琥珀酸氫" 鹽係指式 (I) 化合物和琥珀酸的 1:1 鹽。

這裡所用的術語式 (I) 化合物的 "丙二酸氫" 鹽係指式 (I) 化合物和丙二酸的 1:1 鹽。

琥珀酸氫鹽被發現比反丁烯二酸鹽和比丙二酸氫鹽安定，以及是非吸濕的。

當暴露於光時，化合物 I 之丙二酸氫鹽被發現具有與反丁烯二酸鹽相似的安定性，且當暴露於 60°C/80% 相對溼度 (RH) 時較安定，但是於 90°C 時比反丁烯二酸鹽不安定。然而，90°C 是一個非常有壓力的 (stressed) 狀況，且在正常的情況下並不必要相關於安定性。當相對溼度升到 95% 時，丙二酸會漸漸地吸收至 1% 的水，但是沒有遲滯 (hysteresis)，因此被認為是非吸濕的，但是具有良好的潮溼性質，顯示有良好的溶解性質。

本發明也涵蓋了本發明的結晶鹽，包括 (例如) 無水水合物以及本發明鹽的溶劑合物。術語無水係指本發明的鹽不含結晶結合水。水合物係指本發明的鹽含有結晶結合的水分子，水合物的製備通常是藉由在一些水的存在下形成鹽。溶劑合物係指本發明的鹽含有結晶結合的溶劑分子，溶劑合物的製備通常是藉由在溶劑的存在下形成琥珀酸鹽，在單一溶劑合物中的該溶劑分子可以是一或二或更

多不同的溶劑，溶劑合物可以包括水作為兩個或更多個有機溶劑中之一，或只是非水溶劑。

本發明的一個具體實例係關於反式-4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶(即式(I)化合物)和結晶無水形式之琥珀酸氫鹽的 1:1 鹽。

本案發明人發現兩種結晶形式的化合物 I 之琥珀酸氫鹽(命名為阿法和貝塔)。

所以，一個具體實例係關於化合物 I 之琥珀酸氫鹽的結晶形式，該形式命名為阿法，且其特徵在於一或更多的：

(i) 如圖 1 所示的 X-射線粉末繞射圖；

(ii) 如表 I 所示的 X-射線粉末繞射圖圖譜，其係使用銅 $K_{\alpha 1}$ 放射線 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) 而得到的，顯示了主波峰在 2θ -角度；

(iii) 具有 DSC (微差掃描熱量測定法) 圖形顯示在 $139-141^{\circ}\text{C}$ 開始吸熱。

另一個具體實例係關於化合物 I 之琥珀酸氫鹽的結晶形式，該形式稱為貝塔，且其特徵在於一或更多：

(i) 如圖 2 所示的 X-射線粉末繞射圖；

(ii) 如表 I 所示的 X-射線粉末繞射圖圖譜，其係使用銅 $K_{\alpha 1}$ 放射線 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) 而得到的，顯示了主波峰在 2θ -角度；

(iii) 具有 DSC (微差掃描熱量測定法) 圖形顯示在 $135-138^{\circ}\text{C}$ 開始吸熱。

另一個具體實例係關於化合物 I 之丙二酸氫鹽結晶，

其特徵在於一或更多的：

(i) 如圖 3 所示的 X-射線粉末繞射圖；

(ii) 如表 I 所示的 X-射線粉末繞射圖圖譜，其係使用銅 $K_{\alpha 1}$ 放射線 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) 而得到的，顯示了主波峰在 2θ -角度。

表 I. 使用銅 $K_{\alpha 1}$ 放射線 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) 得到的化合物 I 之琥珀酸氫鹽結晶形式阿法和貝塔以及化合物 I 之丙二酸氫鹽結晶的特性 X-射線粉末繞射圖。圖亦參見圖 1、圖 2 和圖 3，其分別提供了化合物 I 之琥珀酸氫鹽多型形式阿法和貝塔以及丙二酸鹽的代表性 XRPD 圖譜。

鹽	代表性反射-主波峰 (以繞射角度 2θ 度數表示)
琥珀酸鹽阿法	9.36; 10.23; 11.81; 13.45; 16.21; 16.57; 17.49; 18.89; 19.20; 19.63; 20.01; 20.30; 21.15; 21.53; 21.93; 22.34; 24.37; 25.34; 27.27; 29.65
琥珀酸鹽貝塔	8.1; 10.5; 11.4; 14.0; 14.6; 15.6; 15.7; 16.2; 17.2; 17.5; 17.9; 18.4; 18.9; 19.2; 20.3; 21.0; 21.9; 22.5; 23.3; 26.3
丙二酸鹽	8.3; 10.6; 11.5; 12.8; 14.2; 14.5; 14.7; 15.8; 16.5; 17.4; 17.6; 18.0; 18.6; 19.2; 21.2; 22.0; 22.9; 23.7; 24.7; 28.8

本文所用的 "化合物 I 之特定鹽的結晶形式係特徵在於其 X-射線粉末繞射圖顯示如圖 (1)" 係指所討論的化合物 I 之鹽的結晶形式具有實質上與圖 (1) 相似之 X-射線粉末繞射圖，即顯示一實質上如該圖所示的 X-射線粉末繞射圖譜，且係以本文所描述之可比較的條件下或藉由任何可比較的方法所測量。

通常，本文所有的數據應被理解為近似值，會因正常的量測誤差 (例如所用的儀器和其他參數) 影響波峰位置和波峰強度。

本發明也關於一固體的化合物 I 之琥珀酸氫鹽，其中

固體鹽主要由阿法形式所組成（相較於全部的鹽量）。在一個具體實例中，術語“主要”係指該固體的化合物 I 之琥珀酸氫鹽由至少 75% 的結晶阿法形式所組成，諸如至少 80%、至少 90%、或至少 95%，其係相較於存在的化合物 I 之琥珀酸氫鹽總量而言。

本發明也關於一固體的化合物 I 之琥珀酸氫鹽，其中該固體鹽主要由貝塔形式組成（相較於全部的鹽量）。在一個具體實例中，術語“主要”係指該固體的化合物 I 之琥珀酸氫鹽由至少 75% 的結晶貝塔形式所組成，諸如至少 80%、至少 90%、或至少 95%，相較於存在的化合物 I 之琥珀酸氫鹽總量而言。

本發明也關於本發明琥珀酸氫鹽任何結晶形式的混合物，例如化合物 I 之琥珀酸氫鹽阿法和貝塔結晶形式的混合物。

製備本發明的鹽

要得到根據本發明的琥珀酸鹽可以藉由在惰性溶劑中用琥珀酸處理式 (I) 化合物自由鹼，接著進行沉澱作用、分離作用和視需要的再結晶化作用。若需要，該結晶鹽之後可以藉由溼式或乾式碾磨或其他方便的方法進行微粒化，或從溶劑乳化方法製備顆粒。

本發明琥珀酸鹽的沉澱作用較佳的是藉由將式 (I) 化合物自由鹼溶解在合適的溶劑（諸如丙酮或甲苯）中進行，然後在合適的溶劑（如丙酮、丙酮水溶液或甲苯）中將此溶液與琥珀酸懸浮液或溶液混合。在一具體實例中，

該溶劑是丙酮和水的混合物，例如基本上由丙酮和約 2% 至 10%（較佳的約 5%，基於混合物的重量）水所組成的混合物。可以加熱所得到的懸浮液或添加溶劑直到所有琥珀酸都溶解了。本發明化合物的琥珀酸鹽係較佳的在溶液冷卻時沉澱。本發明的琥珀酸鹽可以視需要的經再結晶一或更多次，和藉由過濾分離、沖洗（例如用丙酮）和乾燥。

本發明也係關於一種製備化合物 I 之琥珀酸氫鹽的結晶貝塔形式的方法，該方法包括使化合物 I 之琥珀酸氫鹽水性溶液在周圍條件緩慢蒸發溶劑。

丙二酸鹽的獲得可以使用相似的方法，因此獲得根據本發明之丙二酸鹽可以藉由在惰性溶劑中用丙二酸處理式 (I) 化合物的自由鹼，然後沉澱、分離和視需要的再結晶作用，若需要，該結晶鹽之後可以藉由溼式或乾式研磨或其他方便的方法進行微粒化，或從溶劑乳化方法製備顆粒。

本發明丙二酸鹽的沉澱作用較佳的是藉由將式 (I) 化合物的自由鹼溶解在一合適的溶劑（例如 2-丙醇）中來進行，然後在一合適的溶劑（例如 2-丙醇）中將該溶液與丙二酸的懸浮液或溶液混合，懸浮液可以加熱直到所有丙二酸溶解。本發明化合物的丙二酸鹽係較佳的在溶液冷卻時沉澱。本發明的丙二酸鹽可以視需要的經再結晶一或更多次，和藉由過濾分離、沖洗（例如用 2-丙醇）和乾燥。

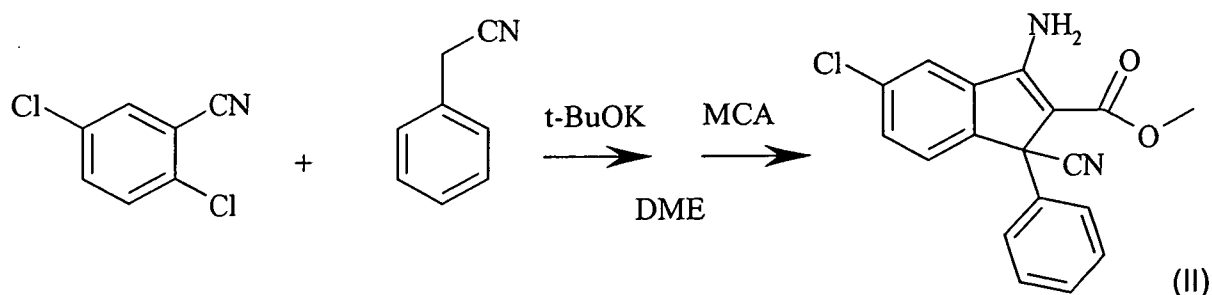
製備式 (I) 化合物

式 (I) 化合物外消旋形式可以如 EP 638 073 和 Bøgesø

等人 *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 第 4380-4392 頁所描述的製備，其描述了如何藉由結晶非鏡像異構物鹽得到外消旋化合物的光學溶液，從而得到式 (I) 的鏡像異構物。

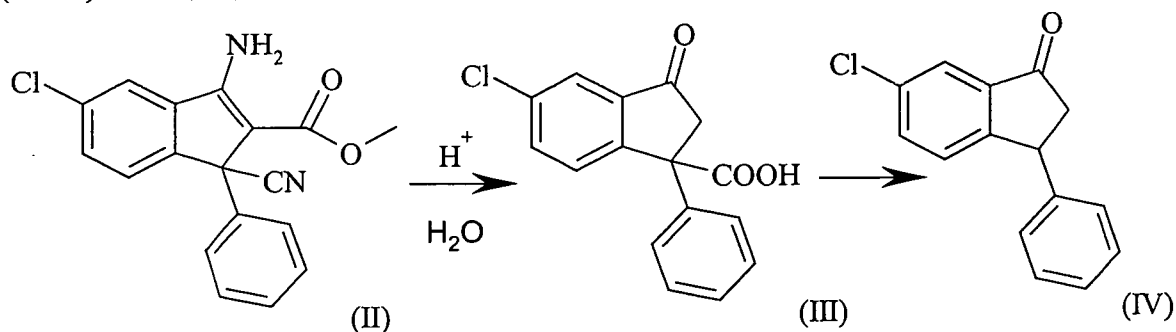
本發明發展出一種改良的合成方法，式 (I) 的鏡像異構物是由一始自鏡像異構純的 V (即化合物 Va ((1*S*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茚-1-醇，見後文) 的合成順序而獲得的。所以，在這個方法中，式 V 中間物係經分析 (例如藉由對掌性層析或酵素法) 以得到式 Va 鏡像異構物。這個新的用以得到式 (I) 化合物的合成方法比上述結晶最終產物 I 的非鏡像異構鹽更有效率，尤其，與藉由結晶非鏡像異構鹽來鑑析最終產物 I 的產率 (22% 相當於外消旋起始物質的量，即最大理論產率為 50%) 相較，本新方法的鑑析 (resolution) 產率實質上較高 (45% 相當於外消旋起始物質的量，即最大理論產率為 50%)。相較於使用結晶非鏡像異構鹽合成法 (95.4% ee)，本發明的另一個優點是當根據本發明合成時，(I) 的鏡像異構純度較高 (高於 99% ee)。此外，鑑析中間物而非最終產物會得到較具效率的合成，因為只有正確的鏡像異構物被用於接下來的步驟中，得到 (例如) 較高的體積產率和較少的試劑消耗。

因此，式 (I) 的鏡像異構物可以藉由牽涉下列步驟的方法得到：

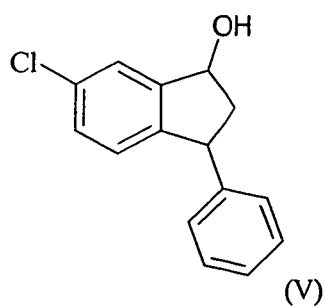


氰化苄在鹼（合適的是叔丁醇鉀（ $t\text{-BuOK}$ ））的存在下在一合適的溶劑（諸如二甲醚（DME））中與 2,5-二氯苯氰反應，再與氯乙酸甲酯（MCA）反應，造成自發的閉環和單槽形成式（II）化合物。

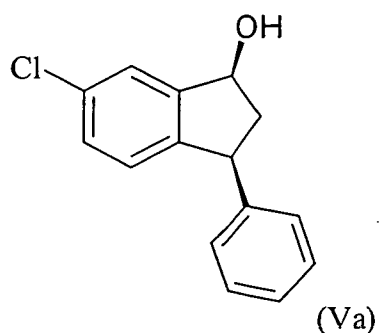
式（II）化合物接著進行酸水解作用以形成式（III）化合物，合適的是藉由在醋酸、硫酸和水的混合物中加熱，之後在合適的溶劑中（諸如含有三乙胺或 N -甲基吡咯烷酮的甲苯）藉由加熱式（III）化合物進行脫羧基作用以形成式（IV）化合物。



接著在一溶劑中（諸如醇，例如乙醇或異丙醇）還原式（IV）化合物，合適的係藉由 NaBH_4 ，較佳的溫度在 -30° 至 $+30^\circ\text{C}$ 範圍之間，例如低於 30°C 、低於 20°C 、低於 10°C ，或較佳的低於 5°C ，以形成順式構形的式（V）化合物：



鑑析式 (V) 化合物以得到想要的鏡像異構物 (式 Va) , 即也是順式構形的 ((1*S*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茚-1-醇) :



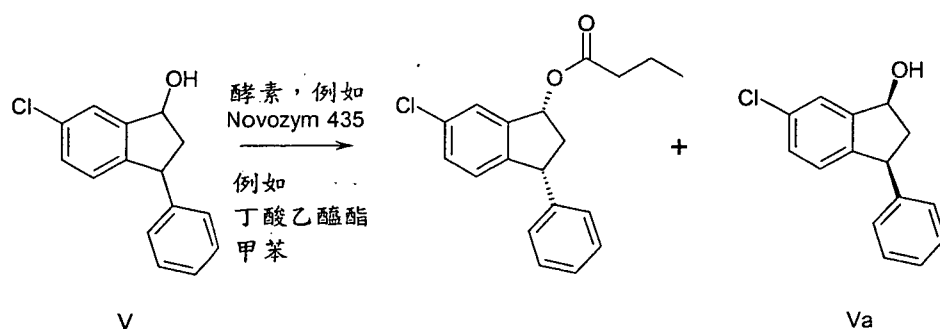
鑑析 (V) 至 (Va) 可以 (例如) 使用對掌性層析 (較佳的是液相層析) 來進行, 合適的是用一矽膠凝體對掌性管柱, 其覆蓋有對掌性聚合物例如經修飾的直鏈澱粉, 較佳的是直鏈澱粉三-(苯基氨基甲酸 3,5-二甲酯) 覆蓋在矽膠凝體上。合適的溶劑被用於對掌性液相層析中, 諸如 (例如) 醇、腈、醚或烷屬烴或其混合物, 合適的是乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈或甲基第三丁基醚或其混合物, 較佳的是甲醇或乙腈。對掌性液相層析 可以使用合適的技術來擴大, 例如模擬移動珠粒技術 (SMB) 。

或者, 可以藉由酵素鑑析來鑑析式 (V) 化合物以得到化合物 Va。頃發現, 鏡像異構純的化合物 Va 或其醯化衍生物的製備可以藉由酵素鏡像選擇性醯化外消旋化合物 V 的羟基以得到具有高度光學純度的化合物 Va 或其醯化衍生

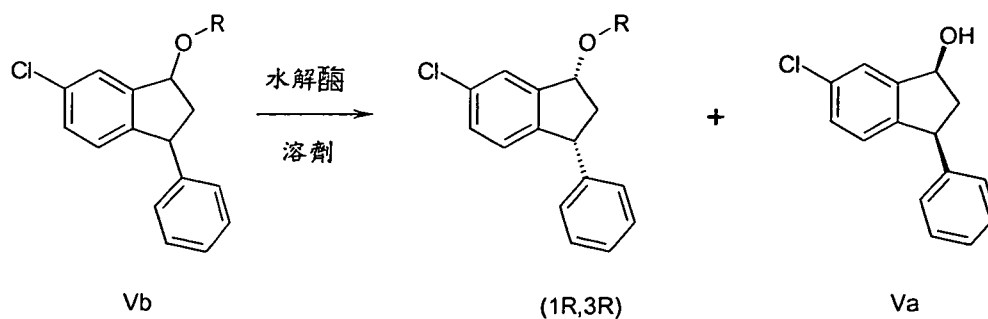
物。或者，鏡像異構純的化合物 Va 也可以藉由下述方法得到：於羥基位置將外消旋化合物 V 轉換成對應的酯，然後經酵素鏡像選擇性脫醯化作用。酵素鏡像選擇性脫醯化作用的用途已被報導於其他化合物。

因此，鑑析化合物 V 至化合物 V) 的進行可以藉由選擇性酵素醯化作用。選擇性酵素醯化作用係指酵素醯化作用係特別有效的轉換化合物 V 的一種順式-鏡像異構物，而反應混合物中化合物 V 的其他順式-鏡像異構物則不變。

或者，鑑析化合物 V 至化合物 Va 的進行可以藉由選擇性酵素脫醯化作用。選擇性酵素脫醯化作用係指酵素脫醯化作用係特別有效的轉換式 (V) 化合物的一種酯，而反應混合物中式 (V) 化合物的酯的其他順式-鏡像異構物則不變。



式 (V) 化合物合適的酯 (Vb) 是諸如醋酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、己酸酯、苯甲酸酯、月桂酸酯、異丁酸酯、2-甲基丁酸酯、3-甲基丁酸酯、新戊酸酯、2-甲基戊酸酯、3-甲基戊酸酯、4-甲基戊酸酯的酯。



其中 R (例如) 是醋酸酯、丙酸酯、丁酸酯、戊酸酯、己酸酯、苯甲酸酯、月桂酸酯、異丁酸酯、2-甲基丁酸酯、3-甲基丁酸酯、新戊酸酯、2-甲基戊酸酯、3-甲基戊酸酯、4-甲基戊酸酯。

所以，有一個具體實例係關於製備式 V 化合物的 (S, S) - 或 (R, R) - 鏡像異構物 (即順式構形) 的方法，其包括：

a) 將外消旋化合物 V 進行鏡像選擇性酵素醃化作用，使用醃化劑，或

b) 將外消旋化合物 Vb 進行鏡像選擇性酵素脫醃化作用以形成脫醃化之化合物 Va 的混合物。

鏡像選擇性酵素醃化作用係指該酵素醃化作用特別有效於轉換反應混合物中式 (V) 化合物的一種鏡像異構物，而不轉換式 (V) 化合物的另一種鏡像異構物。鏡像選擇性酵素脫醃化作用係指該酵素脫醃化作用特別有效於轉換反應混合物中式 (Vb) 化合物的一種鏡像異構物，而不轉換式 (Vb) 化合物的另一種鏡像異構物。

藉由酵素鑑析所得到的混合物可能並不完全是純的，例如，除了大量想要的鏡像異構物 (Va) 之外，可能含有少量其他的鏡像異構物。醃化作用或脫醃化作用之後所得之根據本發明的組成物混合物取決於 (i. a.) 所用之特

定的水解醣和進行反應的條件。根據本發明之酵素醣化作用/脫醣化作用特徵在於相當大部分的一種鏡像異構物比另一種鏡像異構物轉換的更多。所以，根據本發明之鏡像選擇性醣化作用會得到主要含有 (R, R)-形式的式 (Vb) 化合物和 (S, S)-形式的式 (Va) 化合物的混合物，或者可得到主要含有 (S, S)-形式的式 (Vb) 化合物和 (R, R)-形式的式 (Va) 化合物的混合物。同樣的，鏡像選擇性酵素脫醣化作用可得到主要含有 (S, S)-形式的式 (Vb) 化合物和 (R, R)-形式的式 (V) 化合物的混合物，或者可得到主要含有 (R, R)-形式的式 (Va) 化合物和 (S, S)-形式的式 (Va) 化合物的混合物。藉由本發明之光學鑑析方法所得到的 Va 光學純度通常至少是 90% ee，較佳的為至少 95% ee，更佳的為至少 97% ee 和最佳的為至少 98% ee。然而，較低值的光學純度是可接受的。

根據本發明，鏡像選擇性酵素醣化作用是在實質上抑制水解作用的條件下進行的。水解作用是醣化反應的逆反應，會在反應系統中有水存在時發生，所以鏡像選擇性酵素醣化作用較佳的是在不含水的有機溶劑或幾乎無水的有機溶劑中進行（酵素通常需要一些水的存在而有活性）。合適的溶劑包括烴類，諸如己烷、庚烷、苯和甲苯；醚諸如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二氧陸園、第三丁基甲醚和二甲氧基乙烷；酮諸如丙酮、二乙基酮、丁酮和甲基乙酮；酯諸如醋酸甲酯、醋酸乙酯、丁酸乙酯、丁酸乙烯酯和苯甲酸乙酯；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿和

1, 1, 1-三氯乙烷；二級和三級醇諸如第三丁醇；含氮溶劑諸如二甲基甲醯胺、乙醯胺、甲醯胺、乙腈和丙腈；和非質子性極性溶劑諸如二甲亞砷、N-甲基吡咯烷酮和六甲基磷三醯胺。用於酵素醯化作用之較佳的有機溶劑是諸如甲苯、己烷、庚烷、二氧陸園和四氫呋喃（THF）有機溶劑。

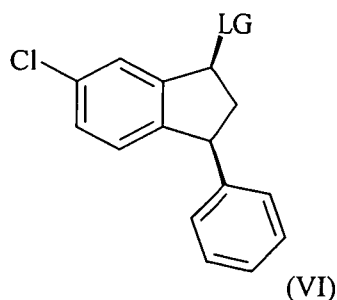
合適的不可逆醯基供應者為（例如）諸如乙烯基-酯、2-丙醯基-酯或 2, 2, 2-三鹵-乙基-酯。

鏡像選擇性酵素脫醯化作用較佳的是在水或水和有機溶劑的混合物中進行，合適的是在緩衝液存在下進行。合適的有機溶劑是（例如）可與水混溶的溶劑，諸如醇、乙腈、二甲基甲醯胺（DMF）、二甲亞砷（DMSO）、1, 4-二氧陸園、DME 和二乙二醇二甲醚（diglyme）。

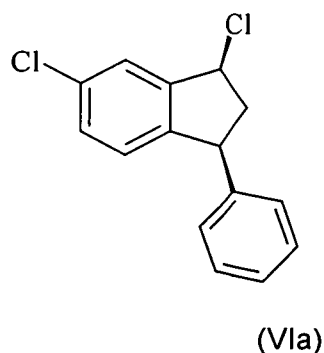
頃發現根據本發明的酵素醯化作用可以使用 Novozym 435（Candida Antarctica 脂醯 B，來自 Novozymes A/S，Fluka Cat.-No. 73940）進行。通常，根據本發明的酵素醯化作用或脫醯化作用的進行係較佳的使用脂醯、酯醯、醯化醯或蛋白酶。根據本發明有用的酵素是能夠進行 R-選擇性醯化或 S-選擇性醯化式（V）外消旋化合物之羥基的酵素，或是能夠進行 R-選擇性脫醯化或 S-選擇性脫醯化式（Vb）外消旋化合物之醯基的酵素。尤其是固定形式的酵素，根據本發明，包括交聯的酵素結晶（CLEC）係有用的。較佳的具體實例係關於使用脂醯來進行化合物 V 的酵素鑑析，最佳的脂醯是 Candida antarctica 脂醯（Fluka Cat.-No. 62299）；Pseudomonas cepacia 脂醯（Fluka Cat.-No.

62309) ; Novozym CALB L (Candida antarctica 脂酶 B) (Novozymes A/S) ; Novozym 435 (Candida antarctica 脂酶 B) (Novozymes A/S) ; 或 Lipozyme TL IM (Thermomyces lanuginosus 脂酶) (Novozymes A/S) , 較佳的是固定的形式。

式 (Va) 順式-醇的醇基係轉換成一合適的脫離基, 諸如 (例如) 鹵素 (例如 Cl 或 Br, 較佳的為 Cl) 或磺酸基 (例如甲磺酸基或甲苯磺酸基), 適當的係藉由在惰性溶劑 (例如醚, 適當的為四氫呋喃) 中與一試劑 (諸如亞硫酸氯、甲基磺酰氯或甲苯磺酰氯) 反應, 所得到的化合物具有式 (VI), 其中 LG 是脫離基:



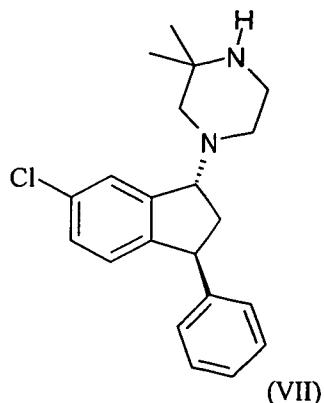
在一較佳的具體實例中, LG 是 Cl, 即式 (VIa) 順式-氯化物:



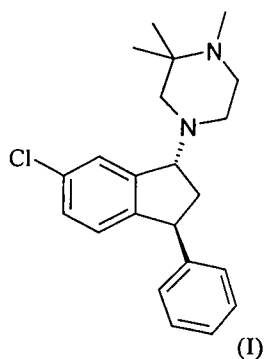
化合物 VI (例如 LG 為氯者) 接著在合適的溶劑例如酮 (諸如 (例如) 甲基異丁酮或甲基乙酮, 較佳的是甲基異丁酮) 中與 2,2-二甲基哌啶反應, 在鹼諸如 (例如) 碳

96. 8. 15

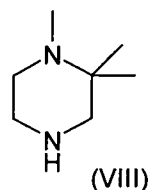
鉀的存在下，所得到的式 (VII) 化合物：



在二級胺官能基甲基化（適當的係藉由還原胺化作用，使用合適的試劑諸如（例如）甲醛、三聚甲醛、三噁吡或二乙氧基甲烷（DEM）），以得到式 (I) 化合物自由鹼。

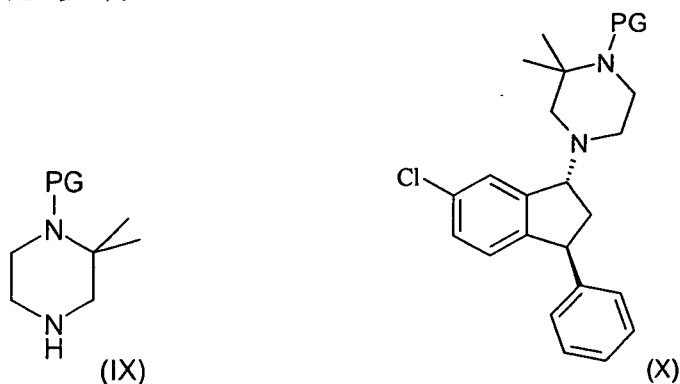


或者，當與化合物 VI（例如當 LG 是 Cl 時）反應時，可以藉由使用 1,2,2-三甲基哌啶（下式 VIII）來取代 2,2-二甲基哌啶以直接併入甲基，因而縮短合成作用一個步驟。



此外，該分子的哌啶部分可以藉由將化合物 VI 與下式 (IX) 化合物反應而併入之，其中 PG 是一保護基團諸如（但不限於）例如苯基甲氧基羰基（通常稱為 Cbz 或 Z）、第三

丁氧羰基（通常稱為 BOC）、乙氧羰基或苯甲基，因此得到下式 (X) 化合物。



產物去保護成 (VII) 之後，如上述的甲基化作用得到最終產物化合物 I。或者可以使用合適的還原劑（例如氫化鋁鋰）將該保護基團諸如（例如）乙氧基羰基直接轉換成甲基。

在合成作用中會形成一些化合物 I 順式非鏡像異構物（即 4-（（1S, 3S）-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基）-1, 2, 2-三甲基哌啶），為最終產物中的不純物。此不純物主要是因為在形成化合物 VI 的步驟時形成了一些 (VI) 的反式形式，例如 (1S, 3R)-3, 5-二氯-1-苯基二氫茛（當 LG 是 Cl）。因此，可以藉由從反式和順式 (VI) 混合物中結晶出想要的化合物 VI 順式形式就可降低不純物；在化合物 VI 的 LG 是 Cl 的例子中，可以藉由將混合物與合適的溶劑（例如烷屬烴，諸如庚烷）攪拌來達成，想要的 VI 順式形式沉澱而不想要的化合物 VI 反式形式在溶液中。想要的化合物 VI 順式形式（例如當 LG 是 Cl）是藉由過濾、以溶劑沖洗和乾燥來分離的。

若化合物 VI 順式形式出現在用於合成化合物 VII 的

(VI) 批次中，會在 (VII) 中產生不純物化合物 VII 反式形式，即 4-((1S, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-3,3-二甲基哌啶)；這是避免化合物 I 的順式形式出現在最終產物中的第二個選擇：頃發現化合物 VII 的順式形式可以藉由沉澱式 VII 化合物之合適的鹽例如有機酸鹽（諸如有機二酸，較佳的是式 (VII) 化合物的反丁烯二酸氫鹽或順丁烯二酸氫鹽）來移除，視需要的再一次再-結晶作用。

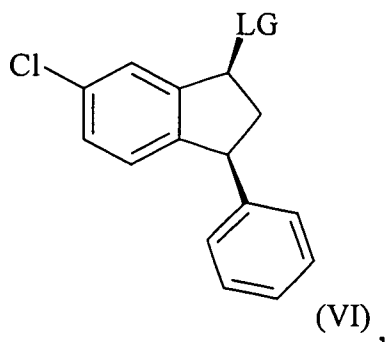
此外，頃發現 (I)（即 4-((1S, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶）的順式非鏡像異構形式中的不純物可以有效的被排除，其係藉由沉澱式 (I) 化合物合適的鹽，例如有機酸鹽諸如有機二酸，較佳的為反丁烯二酸鹽，例如式 (I) 化合物的反丁烯二酸氫鹽，視需要的接著進行一或更多次再結晶作用。

本發明另一方面也關於本文所述之用於合成式 (I) 化合物的中間物，即尤其是中間物 (Va)，VI，例如 VIa 和 VII，或化合物 VII 的鹽。在本文中應了解當指明立體異構物形式時，該立體異構物係化合物的主要組成，尤其當指明鏡像異構物形式時，該化合物具有鏡像異構物過量之所提及的鏡像異構物。

所以，本發明的一個具體實例係關於式 (Va) 化合物，較佳的具有鏡像異構物過量至少 60%（60% 鏡像異構物過量係指 Va 與其鏡像異構物在所提及的混合物中的比例為 80:20），至少 70%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 96%，較佳的至少 98%。此外，化合物的非鏡像異構物過量係較佳

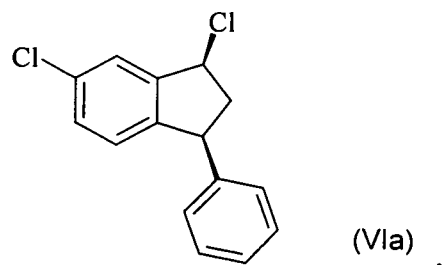
的至少為 70% (70% 非鏡像異構物過量係指化合物 Va 與 (1R, 3S) -6-氯-3-苯基二氫茚-1-醇在所提及的混合物中的比例為 85:15), 至少 80%, 至少 85%, 至少 90%, 或至少 95%。一個具體實例係關於實質上純的化合物 Va。

另一個本發明的具體實例係關於式 (VI) 化合物, 較佳的具有鏡像異構物過量至少 60%, 至少 70%, 至少 80%, 至少 85%, 至少 90%, 至少 96%, 較佳的至少 98%,



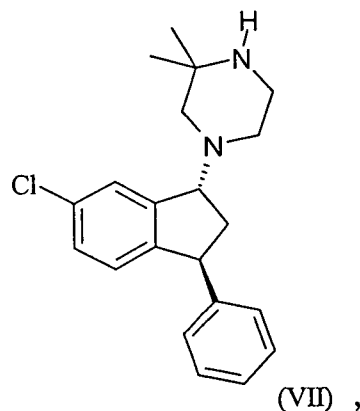
其中 LG 是潛在的脫離基, 較佳的係選自鹵素 (例如氯化物) 或磺酸基。一個具體實例係關於化合物 VI 的非鏡像異構物純度; 即該化合物具有非鏡像異構物過量較佳的為至少 10% (10% 非鏡像異構物過量係指化合物 VI 與順式非鏡像異構物 ((例如) (1S, 3R) -3,5-二氯-1-苯基二氫茚, 當 LG=Cl 時) 在所提及的混合物中的比例是 55:45), 至少 25% 或至少 50%。一個具體實例係關於實質上純的化合物 VI。

因此, 本發明也關於具有下列式 (VIa) 的化合物



較佳的具有鏡像異構物過量至少 60%，至少 70%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 96%，較佳的至少 98%。一個具體實例係關於化合物的非鏡像異構物純度，即該化合物具有非鏡像異構物過量較佳的至少 10% (10% 非鏡像異構物過量係指化合物與順式非鏡像異構物 (1S, 3R) -3, 5-二氯-1-苯基二氫茚在所提及的混合物中的比例是 55:45)，至少 25% 或至少 50%。一個具體實例係關於實質上純的化合物 VI，其中 LG 是 Cl。

本發明也關於具有下面結構的化合物 (VII)：



較佳的具有鏡像異構物過量至少 60% (60% 鏡像異構物過量係指 VII 與其鏡像異構物在所提及的混合物中的比例為 80:20)，至少 70%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 96%，較佳的至少 98%，

或其鹽，諸如 (例如) 反丁烯二酸鹽例如反丁烯二氫酸，或順丁烯二酸鹽例如順丁烯二氫酸。一個具體實例係關於化合物 VII 的非鏡像異構物純度，即該化合物具有非鏡像異構物過量較佳的至少 10% (10% 非鏡像異構物過量係指化合物 VII 與順式 - (1S, 3S) 非鏡像異構物在所提及的混合物中的比例為 55:45)，至少 25%，至少 50%，至少

70%，至少 80%，至少 90%，至少 95%，至少 97%，至少 98%。

一個具體實例係關於實質上純的化合物 VII 或其鹽。

另一方面係關於化合物 I 或其鹽，尤其是反丁烯二酸鹽、丙二酸鹽或琥珀酸鹽，可得到的，尤其是藉由本文所描述的本發明的方法所得到。

另一方面係關於化合物 VII 或其鹽，例如反丁烯二酸鹽，可得到的，尤其是藉由本文所描述的本發明的方法所得到。

醫藥用途

本發明化合物 I 鹽的物理性質顯示其特別有用於作為醫藥品。

因此，本發明進一步係關於一種琥珀酸鹽的醫藥組成物，尤其是本文所描述的琥珀酸氫鹽（例如本文所描述的阿法或貝塔形式），或丙二酸鹽，尤其是式 (I) 化合物的丙二酸氫鹽。本發明也關於此等鹽和組成物的醫學用途，諸如用於治療中央神經系統的疾病，包括精神病（尤其是精神分裂症）或其他關於精神病症狀的疾病，諸如（例如）精神分裂症、類精神分裂性疾患、情感性分裂症、妄想症、短期精神病、共享型精神病以及其他有精神病症狀的精神病或疾病，例如躁鬱症的躁狂。

除此之外，本發明化合物的 5-HT₂ 拮抗劑活性顯示該化合物具有相當低的錐體外徑副作用危險。

本發明也關於本發明琥珀酸鹽或丙二酸鹽的用途，較佳的是式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽（例如結晶形式阿法）

或丙二酸氫鹽，用於治療選自下列所組成群組的疾病：焦慮症、情感障礙包括沮喪、睡眠障礙、偏頭痛、鎮神劑引起之巴金森症、古柯鹼濫用、尼古丁濫用、酒精濫用和其他藥物濫用。

在一廣的方面，本發明係關於治療類精神分裂性疾患、情感性分裂症、妄想症、短期精神病、共享型精神病或躁鬱症的躁狂的方法，其包括投藥以治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶化合物或其鹽。

本文所用的術語"反式-4-(6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶"，即不指明任何鏡像異構物形式，例如使用(+)和(-)或使用R/S-規則，係指此化合物的任何鏡像異構物形式，即兩鏡像異構物之任一個，4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶(I)或4-((1*S*, 3*R*)-6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶，或兩者的混合物，例如外消旋混合物。

對於本文之醫藥用途，應了解當指明化合物反式-4-(6-氯-3-苯基二氫莖-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶(例如式(I))的鏡像異構物形式時，該化合物是立體化學上相當純的，如上所述，該鏡像異構物過量較佳的係至少80%(80%鏡像異構物過量係指I與其鏡像異構物在所提及的混合物中的比例為90:10)，至少90%，至少96%，或較佳的至少98%。在一較佳的具體實例中，化合物I的非鏡像異構物過量係至少90%(90%非鏡像異構物純度係指化合

物 I 與順式-4-((1*S*, 3*S*))-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶的比例為 95:5), 至少 95%, 至少 97%, 或至少 98%。

在一較佳的具體實例中, 本發明係關於治療類精神分裂性疾患、情感性分裂症、妄想症、短期精神病、共享型精神病或躁鬱症的躁狂的方法, 其包括投藥以治療上有效量之式 (I) 化合物 [即 4-((1*R*, 3*S*))-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶] 或其鹽。

本發明的一個具體實例係關於治療精神分裂症之正性症狀、精神分裂症之負性症狀和抑鬱症狀的方法, 其包括投藥以治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶化合物或其鹽, 較佳的為式 (I) 化合物或其鹽, 或在一較佳的具體實例中為式 (I) 化合物的琥珀酸鹽或丙二酸鹽, 較佳的是式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽。

本發明進一步之具體實例係關於一種治療精神分裂症之正性症狀的方法, 其包括施用治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶化合物或其鹽, 較佳的是式 (I) 化合物或其鹽, 或在一較佳的具體實例中, 為式 (I) 化合物的琥珀酸鹽或丙二酸鹽, 較佳的為式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽。

另一個本發明之具體實例係關於治療精神分裂症之負性症狀的方法, 其包括施用治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶化合物或其鹽,

96. 8. 15 . 96. 8. 15

或較佳的是式 (I) 化合物或其鹽，或在一較佳的具體實例中是式 (I) 化合物的琥珀酸鹽或丙二酸鹽，較佳的是式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽。

本發明再一個具體實例係關於治療精神分裂症之抑鬱症狀的方法，其包括施用治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶化合物或其鹽，較佳的為式 (I) 化合物或其鹽，或在一較佳的具體實例中為式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽或丙二酸鹽。

本發明另一方面係關於治療躁鬱症之躁狂及/或維持的方法，其包括投藥以治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶化合物或其鹽，較佳的是式 (I) 化合物或其鹽，或在一較佳的具體實例中是式 (I) 化合物的琥珀酸鹽或丙二酸鹽，較佳的是式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽。

本發明的再一方面係關於治療鎮神劑引起之巴金森症的方法，其包括投藥以治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶化合物或其鹽，較佳的是式 (I) 化合物或其鹽，或在一較佳的具體實例中是式 (I) 化合物的琥珀酸鹽或丙二酸鹽，較佳的是式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽。

本發明進一步係關於治療物質濫用（例如尼古丁、酒精或古柯鹼濫用）的方法，其包括投藥以治療上有效量之反式-4-(6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶化合物或其鹽，較佳的是式 (I) 化合物或其鹽，或在一

02 3. 15

較佳的具體實例中是式 (I) 化合物的琥珀酸鹽或丙二酸鹽，較佳的是式 (I) 化合物的琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽。

本發明的鹽或組成物可以任何合適的方式投藥，例如口服、含片、舌下片或非經腸道的，且用於此等投藥之該鹽可以任何合適的形式呈現，例如錠劑、膠囊、粉末、糖漿或溶液或用於注射的懸浮液形式。在一具體實例中，本發明的鹽係以固體醫藥實體的形式投藥，較佳的為錠劑或膠囊。

製備固體醫藥製劑的方法是技藝中所熟知的。錠劑也因此可以藉由將活性成分與一般佐劑、填充劑和稀釋劑混合來製備，然後在一便利的製造錠劑的機器中壓製該混合物。佐劑、填充劑和稀釋劑的例子包括玉米澱粉、乳糖、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、樹膠和相似物，也可以使用任何其他的佐劑或添加劑，諸如著色劑、風味劑、保存劑等等，前提是它們可以與活性成分相容。

製備用於注射的溶液可以藉由將本發明的鹽和可能的添加劑溶解在用於注射之溶劑的一部份中，較佳的是無菌水，調整溶液至理想的體積，殺菌該溶液並填充進合適的注射液瓶或小藥瓶中。任何技藝中所習用之合適的添加劑都可以添加，諸如張力劑、保存劑、抗氧化劑、增溶劑等等。

上述式 (I) 化合物的日劑量 (以自由鹼計算) 較佳係介於 1.0 和 160 毫克/天，更佳為介於 1 和 100 毫克，例如較佳的係介於 2 和 55，或介於 3 和 55 毫克。

本文所用之與疾病或症狀連用的術語"治療"也包括預防，因案而定。

【實施方式】

本發明將以下列非限制用的實施例加以描述。

實施例

化合物製備

分析

實施例 1a 中的化合物 (Va) 鏡像異構物過量係藉由對掌性 HPLC 決定，使用對掌性 CEL® OD 管柱，0.46 公分 ID X 25 公分 L，10 微米，40 °C。正己烷/乙醇 95:5 (體積/體積) 係作為流動相，流速 1.0 毫升/分鐘，使用 UV 偵測器在 220 毫微米進行偵測。

HPLC 分析實施例 1b 轉換率：

管柱：Lichrospher RP-8 管柱，250 x 4 毫米 (5 微米顆粒大小)

洗提液：緩衝的 MeOH/水，如下製備：將 1.1 毫升 Et₃N 添加到 150 毫升水中，添加 10% H₃PO₄ (aq) 到 pH=7，並添加水至 200 毫升，將該混合物加到 1.8 公升的 MeOH 中。

實施例 1b 中的化合物 (Va) 鏡像異構物過量是用對掌性 HPLC 決定的，使用對掌性 PAK® AD 管柱，0.46 公分 ID X 25 公分 L，10 微米，21 °C。庚烷/乙醇/二乙胺 89.9:10:0.1 (體積/體積/體積) 是作為流動相，流速 1.0 毫升/分鐘，使用 UV 偵測器在 220 毫微米進行偵測。

化合物 I 的鏡像異構物過量是用熔融石英毛細管電泳

(CE) 決定的，使用下列條件：毛細管：50 微米 ID X 64.5 公分 L，流動緩衝液：1.25mM β 環糊精於 25mM 磷酸二氫鈉中，pH 1.5，電壓：16kV，溫度：22 °C，注射：五秒鐘 50mbar，偵測：管柱二極管陣列檢測器 192 毫微米，樣本濃度：500 微克/毫升。在此系統中，化合物 I 滯留時間大約為 33 分鐘，而其他鏡像異構物滯留時間大約為 35 分鐘。

^1H NMR 光譜 在 Bruker Avance DRX500 儀器 500.13 MHz 紀錄之，或在 Bruker AC 250 儀器 250.13 MHz 紀錄之。氯仿 (99.8%D) 或二甲亞砷 (99.8%D) 係作為溶劑，四甲基矽烷 (TMS) 作為內標準品。

化合物 I 和 VII 的順式/反式比例 是使用 ^1H NMR 決定的，如描述於 Bøgesø 等人，J. Med. Chem. 1995, 38, 4380-4392 (第 4388 頁右欄)。化合物 VI 的順式/反式比例也用 ^1H NMR (於氯仿中) 決定之，順式異構物使用 5.3 ppm 訊號積分，反式異構物使用 5.5 ppm 訊號積分。通常，NMR 大約會偵測到 1% 不想要的異構物。

X-射線粉末繞射圖 是紀錄在 PANalytical X'Pert PRO X-射線繞射儀，使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 放射線，在反射模式下測量， 2θ -範圍 5-40°。

熔點 用微差掃描熱量測定法 (DSC) 測定。該儀器是 TA-儀器 DSC-2920 於 5°/分鐘校準以得到如同起始值的熔點。在未緊密關閉的鍋中、氮氣流中，以 5°/分鐘加熱約 2 毫克樣本。

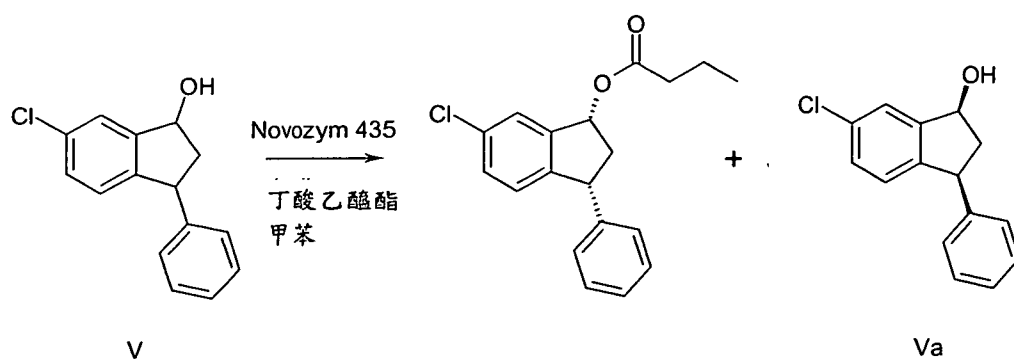
合成關鍵起始物質

化合物 V 係自 IV 合成，其係藉由以硼氫化鈉 (NaBH_4) 還原，採用描述於 Bøgesø J. Med. Chem. 1983, 26, 935 的方法，使用乙醇作為溶劑，並在大約 0°C 進行反應，兩化合物均描述在 Bøgesø 等人 J. Med. Chem. 1995, 38, 4380-4392 中。化合物 IV 係合成自 II，使用描述於 Sommer 等人 J. Org. Chem. 1990, 55, 4822 中的一般程序，當中也描述了 II 和其合成。

實施例 1a 使用對掌性層析法合成 (1S, 3S) -6-氯-3-苯基二氫茛-1-醇 (Va)

外消旋的順式-6-氯-3-苯基二氫茛-1-醇 (V) (492 公克) 是用製備層析法鑑析的，使用對掌性 PAK[®] AD 管柱，10 公分 ID X 50 公分 L、10 微米， 40°C 。甲醇係作為流動相，流速 190 毫升/分鐘，使用 UV 偵測儀於 287 毫微米進行偵測。外消旋醇 (V) 是以在甲醇中的 50,000 ppm 溶液注射；注射 90 毫升，間隔 28 分鐘。混合所有流份 (含有大於 98% 鏡像異構物過量之標題化合物) 並使用旋轉蒸發器蒸發以乾燥之，接著在 40°C 以“真空”乾燥，產率 220 公克，為固體。元素分析和 NMR 符合結構，鏡像異構物過量高於 98%，其係根據對掌性 HPLC， $[\alpha]_D^{20} +44.5^\circ$ ($c=1.0$ ，甲醇)。

實施例 1b 使用酵素鑑析來合成 (1S, 3S) -6-氯-3-苯基二氫茛-1-醇 (Va)



將化合物 V (5 公克, 20.4 毫莫耳) 溶於 150 毫升無水甲苯中, 添加 0.5 公克 Novozym 435 (Candida Antarctica 脂酶 B) (Novozymes A/S, Fluka Cat.-No. 73940), 再添加丁酸乙酯 (13 毫升, 102.2 毫莫耳)。使用機械攪拌器於 21 °C 攪拌混合物, 一天之後, 再添加 0.5 公克 Novozym 435。四天之後 (轉換 54%), 將混合物過濾和真空濃縮以得到一油狀物, 其含有 (1R, 3R)-順式-6-氯-3-苯基二氫茛-1-醇-丁酸酯和想要的化合物 Va 之混合物, 鏡像異構物過量為 99.2% (99.6% 化合物 Va 和 0.4% (1R, 3R)-順式-6-氯-3-苯基二氫茛-1-醇)。

藉由沉澱 (I) 的反丁烯二酸氫鹽合成 (I) 和移除順式非鏡像異構物形式不純物

實施例 2 合成 (1S, 3S)-3,5-二氯-1-苯基二氫茛 (VI, LG=Cl)

將如實施例 1a 所述而獲得的順式-(1S, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-醇 (Va) (204 公克) 溶於 THF (1500 毫升) 中, 並冷卻至 -5°C。在一小時的期間逐滴添加亞硫醯氯 (119 公克), 其為在 THF (500 毫升) 中的溶液。室溫攪拌混合物隔夜。添加冰 (100 公克) 於反應混合物中, 當冰融化後,

分離水相 (A) 和有機相 (B)，並用飽和的碳酸氫鈉 (200 毫升) 沖洗有機相 B 兩次，將碳酸氫鈉相與水相 A 混合，用氫氧化鈉 (28%) 調整至 pH 9，並用以再一次沖洗有機相 B。分離所得到的水相 (C) 和有機相 B，用醋酸乙酯萃取水相 C，將醋酸乙酯相與有機相 B 混合的，用硫酸鎂乾燥之並用旋轉蒸發器蒸發乾燥，得到標題化合物，為油狀物，產量 240 公克，可直接用於實施例 5。根據 NMR，順式/反式比例為 77:23。

實施例 3 合成 3,3-二甲基哌啶-2-酮

將碳酸鉀 (390 公克) 和乙二胺 (1001 公克) 與甲苯 (1.50 公升) 攪拌。添加 2-溴異丁酸乙酯 (500 公克) 於甲苯 (750 毫升) 的溶液，加熱懸浮液以回流隔夜，並過濾，用甲苯 (500 毫升) 沖洗過濾塊，水浴中加熱混合的濾出液 (體積 4.0 l) 並使用 Claisen 裝置於 0.3 atm 蒸餾；35 °C 於收集最早的 1200 毫升蒸餾液 (混合物溫度是 75 °C)，添加更多甲苯 (600 毫升)，並於 76 °C 收集另外 1200 毫升蒸餾液 (混合物溫度是 80 °C) 再添加甲苯 (750 毫升)，於 66 °C 收集 1100 毫升蒸餾液 (混合物溫度是 71 °C)。於冰浴上攪拌混合物並灌輸使產物沉澱，藉由過濾分離產物、用甲苯沖洗之並於 50 °C 真空箱中乾燥隔夜，產量 171 公克 (52%) 3,3-二甲基哌啶-2-酮，NMR 與結構相符。

實施例 4 合成 2,2-二甲基哌啶

將 3,3-二甲基哌啶-2-酮 (8.28 公斤，64.6 莫耳) 和四氫呋喃 (THF) (60 公斤) 混合物加熱到 50-60 °C，得到

稍不清澈的溶液。在氮氣下攪拌 THF (50 公斤)，且添加 LiAlH_4 (250 公克，在可溶塑膠袋中，來自 Chemetall)，緩慢釋出氣體。當氣體釋出停止，添加更多 LiAlH_4 (總量 3.0 公斤，79.1 莫耳)，且溫度從 22 °C 升到 50 °C，因為放熱。於 41-59 °C 兩小時內緩慢添加 3,3-二甲基哌啶-2-酮溶液，於 59 °C (外罩溫度 60 °C) 攪拌懸浮液一小時，冷卻混合物並於兩小時之間添加水 (3 公升)，維持溫度低於 25 °C (必須冷卻使外罩溫度為 0 °C)，然後在 23 °C 二十分鐘期間添加氫氧化鈉 (15%，3.50 公斤)，需要冷卻。於半小時期間添加更多水 (9 公升) (需要冷卻)，在氮氣下攪拌混合物隔夜。添加過濾劑 Celit (4 公斤) 並過濾混合物，用 THF (40 公斤) 沖洗過濾塊，在反應器中濃縮混合的濾出液直到反應器溫度為 70 °C (蒸餾溫度 66 °C)，於 800 mbar。進一步於旋轉蒸發器濃縮剩餘物 (12.8 公斤) 至大約 10 公升，最後，在大氣壓力下分批蒸餾混合物，並於 163-4 °C 收集產物，產量 5.3 公斤 (72%)，NMR 與結構相符。

實施例 5 合成反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-3,3-二甲基哌啶 (VII)

將順式-(1*S*,3*S*)-3,5-二氯-1-苯基二氫茛 (VI, LG=C1) (240 公克) 溶於丁-2-酮 (1800 毫升) 中，添加碳酸鉀 (272 公克) 和 2,2-二甲基哌啶 (於實施例 4 中製備) (113 公克)，並在回流溫度加熱混合物四十小時。於反應混合物中加入二乙醚 (2 公升) 和鹽酸 (1M, 6 公升)，分離各相

並用濃縮的鹽酸將水相的 pH 從 8 降到 1，水相係用來再一次沖洗有機相以確保所有產物係在水相中。添加氫氧化鈉 (28%) 到水相中直到 pH 為 10，並用二乙醚 (2 公升) 萃取水相兩次，混合二乙醚萃取物、用硫酸鈉乾燥並使用旋轉蒸發器蒸發乾燥之，標題化合物產量 251 公克，為油狀物，其係直接用於下一個實施例中，根據 NMR，順式/反式比例為 82:18。

實施例 6 合成反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪鎂 (I) 氫反丁烯二酸

將粗反式-1-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-3,3-二甲基哌嗪 (VII) (250 公克) 與甲醛 (37%於水中, 300 毫升) 和甲酸 (366 公克) 混合，緩慢加熱混合物以回流，回流攪拌混合物 3.5 小時，在冷卻到室溫之後添加水 (1200 毫升)，用乙醚 (1200 毫升) 萃取混合物兩次，然後藉由添加氫氧化鈉 (28%，大約 500 毫升) 把水相變鹼性，用乙醚 (900 毫升) 萃取水相三次，混合有機相並用濃鹽水 (650 毫升) 沖洗，用水 (500 毫升) 沖洗兩次，用硫酸鈉乾燥有機相、過濾和用旋轉蒸發器蒸發乾燥之，產量：212 公克的反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪自由鹼 (I)，為油狀物，根據 NMR 有 19%順式非鏡像異構物。將化合物溶於 1-丙醇 (3.18 公升) 中，加熱混合物至 50°C，得到清澈溶液。添加反丁烯二酸 (69.3 公克) 得到清澈溶液。將混合物冷卻使標題化合物沉澱，過濾、以 1-丙醇沖洗和 60°C

“真空”乾燥來分離產物，產量：182 公克，根據 NMR 含有 <1% 的順式非鏡像異構物，元素分析和 NMR 與結構相符，根據對掌性毛細管電泳 (CE) 鏡像異構物過量高於 99%， $[\alpha]_D^{20} = -22.8^\circ$ ($c=1.0$ ，甲醇)。

從反丁烯二酸氫鹽釋出 (I) 的自由胺並再沉澱成為琥珀酸氫鹽和丙二酸氫鹽

實施例 7 合成 4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶自由鹼 (I)

將反式-4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶鎂 (I) 氫反丁烯二酸 (25.0 公克) 懸浮於甲苯 (125 毫升) 中。添加氨水 25% (75 毫升)，攪拌三相直到所有固體消失，分離有機相並用甲苯 (25 毫升) 沖洗水相，用水 (25 毫升) 沖洗混合的甲苯相，倒掉水相並用硫酸鈉 sicc. (35 公克) 乾燥有機相，過濾泥狀物並用旋轉蒸發器蒸發濾出液乾燥，得到標題化合物，為油狀物，使用該粗自由鹼 (15 公克) 不需經進一步純化。

實施例 8 合成反式-4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶鎂 (I) 琥珀酸氫鹽

將如實施例 7 描述所得到的粗反式-4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶 (I) (8.50 公克的油狀物) 溶於丙酮 (30 毫升) 中。製備琥珀酸 (3.25 公克) 懸浮液在丙酮 (32 毫升) 中並添加反式-4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌啶 (I) 溶液，琥珀酸溶解且反式-4-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-

基)-1, 2, 2-三甲基哌嗪鎗 (I) 琥珀酸氫鹽立即沉澱。在離心分離沉澱物之前，將懸浮液冷卻至 0°C 九十分鐘。倒去上清液並用丙酮 (20 毫升) 沖洗沉澱物，離心泥狀物並倒去上清液，於 50°C “真空” 乾燥沉澱物，產量 8.56 公克。

第一次進行此步驟時，所分離到的產物是貝塔形式，重複步驟之後會得到較安定的化合物 I 琥珀酸氫鹽阿法形式。

上述實驗所述的丙酮可以用丙酮水溶液 (95%) 也得到阿法形式的化合物 I 琥珀酸氫鹽。

微差掃描熱量測定法 (DSC) 顯示一起始溫度 140 °C 的吸熱反應，波峰 141 °C 係阿法形式，XRPD 繞射圖與阿法形式相符。

實施例 9 反式-4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌嗪鎗 (I) 氫丙二酸

將如實施例 7 描述所得到的粗反式-4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌嗪 (I) (1.0 公克，2.81 毫莫耳) 溶於 2-丙醇 (5 毫升) 中。製備丙二酸 (0.291 公克，2.46 毫莫耳) 溶液於 2-丙醇 (5 毫升) 中並添加反式-4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌嗪溶液，使反式-4-((1R, 3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1, 2, 2-三甲基哌嗪鎗氫丙二酸沉澱，在離心分離沉澱物之前，將懸浮液冷卻至室溫，倒去上清液並用 2-丙醇 (5 毫升) 沖洗沉澱物，離心泥狀物並倒去上清液，於 50°C “真空” 乾燥沉澱物，產量 0.98 公克 (84%)。

元素分析與結構相符，X-射線繞射圖與圖 3 顯示丙二酸氫繞射圖相符。

合成 (I)、形成 (VII) 鹽以移除 (VII) 的順式非鏡像異構物，並從粗 (I) 形成琥珀酸氫鹽

實施例 10 合成反式-1-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-3,3-二甲基哌嗪鎂 (VII) 氫順丁烯二酸

重複實施例 2 和 5 得到粗反式-1-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-3,3-二甲基哌嗪 (VII) (ca. 20 公克)，為油狀物，其進一步以矽膠快速色譜純化 (洗提液：醋酸乙酯/乙醇/三乙胺 90:5:5)，然後以旋轉蒸發器蒸發乾燥，產量 12 公克的標題化合物，為油狀物 (順式/反式比例 90:10，根據 NMR)。將油狀物溶於乙醇 (100 毫升) 中，在該溶液中加入順丁烯二酸於乙醇中的溶液至 pH 3，室溫攪拌所得到的混合物十六小時，過濾收集所形成的沉澱物。減少乙醇體積並收集另一批沉澱物，產量為 3.5 公克固體的標題化合物 (根據 NMR 沒偵測到順式異構物)，熔點 175-178 °C。

實施例 11 反式-1-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-3,3-二甲基哌嗪 (VII)

將反式-1-((1*R*, 3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-3,3-二甲基哌嗪鎂氫順丁烯二酸 (VII) (9.9 公克)、濃縮的氫水 (100 毫升)、濃鹽水 (150 毫升) 和醋酸乙酯 (250 毫升) 的混合物於室溫攪拌三十分鐘。分離相並再一次用醋酸乙酯萃取水相，用濃鹽水沖洗混合的有機相，用硫酸

鎂乾燥之，過濾並真空蒸發乾燥，得到 7.5 公克油狀物。

實施例 12 製備反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶自由鹼 (I)

將反式-1-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-3,3-二甲基哌啶 (8.9 公克) (VII) 溶於甲酸 (10.5 毫升) 中，並於溶液中加入甲醛 (10.5 毫升)，加熱至 60°C 並維持此溫度 2½ 小時，冷卻反應混合物之後，添加水 (50 毫升) 和己烷 (50 毫升)，用 NaOH (27%，33 毫升) 調整 pH 至 pH > 12。用 aq. NaCl (20 毫升) 和水 (20 毫升) 沖洗己烷相，己烷與丙酮 (90 毫升) 交換共沸並濃縮混合物，該粗自由鹼於丙酮 (10 毫升) 不需進一步純化而使用。

實施例 13 反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪鎂 (I) 琥珀酸氫鹽

粗反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶 (I) 於丙酮溶液 (10 毫升) 中。製備琥珀酸 (3.4 公克) 懸浮液於丙酮 (20 毫升) 中，並添加反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶 (I) 溶液，加熱混合物以回流 (55°C)。琥珀酸溶解，在溶液冷卻時，反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪鎂 (I) 琥珀酸氫鹽開始沉澱，懸浮持續一夜以沉澱物。反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪鎂琥珀酸氫鹽係以過濾分離並用丙酮 (20 毫升) 沖洗，產物於 60°C “真空” 乾燥。

產量：7.9 公克。

微差掃描熱量測定法顯示一起始溫度 140 °C 的吸熱反應，波峰 141 °C 為阿法形式，XRPD 繞射圖與阿法形式相符， $[\alpha]_D^{20} = -22.04^\circ$ (c=1.0, 甲醇)。

使用 1, 2, 2-三甲基哌啶合成 I

實施例 14 合成 3, 3, 4-三甲基哌啶-2-酮

將 3, 3-二甲基哌啶-2-酮 (50 公克) 懸浮於 1, 2-二甲氧基乙烷 (DME) (150 毫升) 中並添加碳酸鉀 (70 公克)。在半小時期間內添加碘化甲烷 (66.4 公克)，使混合物稍稍冷卻，讓溫度達到 50 °C，於 40-45 °C 油浴中攪拌混合物九個小時，取樣進行 NMR 顯示仍有 8% 起始物質殘存 (2.8 ppm 的訊號)。添加更多溴化甲烷 (4.6 公克) 並於 40 °C 攪拌混合物再 2½ 小時，新的 NMR 樣品顯示完全轉換。將混合物過濾並以 DME 沖洗過濾塊，蒸發濾出液以乾燥之，得到 41 公克標題化合物，NMR 與結構相符。

實施例 15 合成 1, 2, 2-三甲基哌啶

將氫化鋁鋰於四氫呋喃 (THF) 的溶液 (1.0 M, Aldrich cat. no. 21, 277-6, 90 毫升) 於油浴中加熱到 50 °C。懸浮粗 3, 3, 4-三甲基哌啶-2-酮 (10 公克) 於 THF 中並緩慢添加之，釋出氣體。於 45-56 °C 攪拌所得到的混合物四小時，得到完全轉換成標題化合物，其係根據 NMR (沒有來自起始物質的 1.2 ppm 訊號)。冷卻混合物並添加水 (3.3 毫升)，釋出氣體。然後添加於水中的氫氧化鈉 (15%, 3.3 毫升) 溶液，得到更多氣體，最後添加水 (10 毫升)。過

濾混合物並以 THF (100 毫升) 沖洗過濾塊，用旋轉蒸發器濃縮濾出液 (0.3 atm. 和 60 °C 水浴中)。將殘餘物溶於 THF (200 毫升) 中，並用硫酸鈉乾燥之，然後過濾混合物，用旋轉蒸發器濃縮濾出液 (0.2 atm 和 60 °C 水浴中)，得到 6.4 公克標題化合物，NMR 與結構相符，物質含有一些 THF。

實施例 16 從化合物 VI 合成反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1,2,2-三甲基哌嗪鎂(I) 氫反丁烯二酸

用實施例 5 描述的方法將順式-(1S,3S)-3,5-二氯-1-苯基二氫茚 (VI, LG=C1) (17.8 公克) 與蒸餾的 1,2,2-三甲基哌嗪 (VIII) (8.7 公克) 偶合，含有 6% 順式異構物的原始產物自由胺 (15.7 公克) 係用於形成反丁烯二酸氫鹽，使用實施例 6 的方法，產量 15.7 公克標題化合物；NMR 與結構相符，未觀察到順式異構物。

合成化合物 I 琥珀酸氫鹽的結晶貝塔形式

實施例 17 合成反式-4-((1R,3S)-6-氯-3-苯基二氫茚-1-基)-1,2,2-三甲基-哌嗪鎂(I) 琥珀酸氫鹽貝塔形式

將化合物 I 琥珀酸氫鹽 (50 毫克) 懸浮於水 (1 毫升) 中並使其平衡三天，藉由過濾移除任何未溶解的物質。在自然的溶劑蒸發期間形成化合物 I 琥珀酸氫鹽貝塔-形式，溶劑完全蒸發之後用 XRPD 和 DSC 分析貝塔形式。

分析結果：微差掃描熱量測定法 (DSC) 顯示一起始溫

度為 135.6°C 的吸熱反應，波峰 137.5°C 為貝塔形式，XRPD 與貝塔-形式相符。

鹽的特性分析

實施例 18 式 (I) 化合物之鹽的溶解度

該鹽於水中的溶解度係藉由添加過量 (50 毫克) 鹽至 2 毫升水中來決定。將懸浮液置於旋轉混合器至少 24 小時，然後測定 pH，以 HPLC 決定其濃度。分離固體沉澱物並使其於實驗室中乾燥，結果整理於表 1。

表 1：室溫下該鹽於水中的溶解度

樣本	pH	溶解度 (毫克/毫升)
琥珀酸鹽 1:1 阿法	4.4	13
丙二酸 1:1	3.9	15
反丁烯二酸	3.8	1.5

實施例 19 式 (I) 化合物之鹽的安定性

該鹽的安定性係以下列條件研究：

加熱，60°C/80%RH：將樣本儲存在 60°C (有 80%RH) 一週，然後將其溶解並以 HPLC 分析。

加熱，90°C：將樣本 (~10 毫克) 儲存在 90°C，在含有一滴水的密封容器中，然後將其溶解並以 HPLC 分析。

光：將樣本置於光照室 250 w/m² 中 24 小時，然後將其溶解並以 HPLC 分析。

總括鄰近對應於物質或酸之波峰的圖譜波峰面積，本發明琥珀酸鹽並未顯示任何降解。

表 2

樣本	不純波峰面積%總合		
	60°C/80%RH	90°C	光
丙二酸 1:1 阿法	0	6,19	0,06
琥珀酸鹽 1:1	0	0	0
反丁烯二酸	0,07	0,09	0,06

實施例 20 式 (I) 化合物之鹽的吸濕性

藉由動態蒸氣吸附作用 (DVS) 研究反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽 (阿法形式) 和丙二酸鹽的吸濕性，發現反丁烯二酸和琥珀酸鹽是非吸濕的。當相對溼度升至 95%，丙二酸慢慢吸收至多 1% 的水，但是沒有遲滯。

【圖式簡單說明】

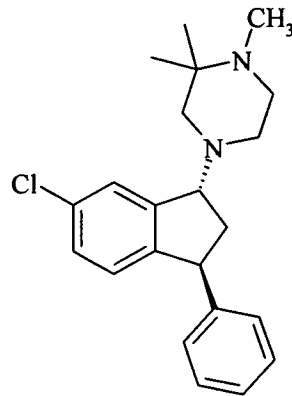
圖 1：顯示化合物 I 之琥珀酸氫鹽阿法結晶形式的 X-射線粉末繞射圖 (其係利用銅 $K_{\alpha 1}$ 射線 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) 得到的)。

圖 2：顯示化合物 I 之琥珀酸氫鹽貝塔結晶形式的 X-射線粉末繞射圖 (其係利用銅 $K_{\alpha 1}$ 射線 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) 得到的)。

圖 3：顯示化合物 I 之丙二酸氫鹽的 X-射線粉末繞射圖 (其係利用銅 $K_{\alpha 1}$ 射線 ($\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) 得到的)。

十、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物的鹽，



(I)

[反式-4-((1*R*,3*S*)-6-氯-3-苯基二氫茛-1-基)-1,2,2-三甲基哌啶]

其為琥珀酸氫鹽或丙二酸氫鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的鹽，其為結晶形琥珀酸氫鹽。

3. 根據申請專利範圍第 2 項的鹽，其結晶形式的特徵在於使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 放射線 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) 所得到的 X-射線粉末繞射圖在下列 2θ -角度顯示有波峰：9.36、10.23、11.81、13.45、16.21、16.57、17.49、18.89、19.20、19.63、20.01、20.30、21.15、21.53、21.93、22.34、24.37、25.34、27.27、29.65。

4. 根據申請專利範圍第 2 項的鹽，其結晶形式的特徵在於具有 DSC 圖形顯示起始於約 $139\text{-}141^\circ\text{C}$ 的吸熱反應。

5. 根據申請專利範圍第 1 項的鹽，其為結晶丙二酸氫鹽。

6. 根據申請專利範圍第 5 項的鹽，其結晶形式的特徵在於使用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 放射線 ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) 所得到的 X-射線粉末

繞射圖在下列 2θ -角度顯示有波峰：8.3、10.6、11.5、12.8、14.2、14.5、14.7、15.8、16.5、17.4、17.6、18.0、18.6、19.2、21.2、22.0、22.9、23.7、24.7、28.8。

7.一種醫藥組成物，其包括根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項的鹽以及至少一醫藥上可接受的載劑、填充物或稀釋劑。

8.根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項的鹽，其用作為醫藥品。

9.根據申請專利範圍第 8 項的鹽，其用於精神病症狀的治療。

10.一種根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之鹽的用途，其係用於製備用於治療選自由下列者所組成的群組之疾病的醫藥品：關於精神病症狀的疾病、焦慮症、情感障礙，包括沮喪、睡眠障礙、偏頭痛、鎮神劑引起之巴金森症、及濫用症（例如古柯鹼濫用、尼古丁濫用或酒精濫用）。

11.根據申請專利範圍第 10 項之用途，其係用於製備用於治療精神分裂症或其他精神病的醫藥品。

12.根據申請專利範圍第 11 項之用途，其係用於製備用於治療選自由下列者所組成之群組的疾病的醫藥品：精神分裂症、類精神分裂性疾患、情感性分裂症、妄想症、短期精神病、共享型精神病和躁鬱症躁狂。

13.根據申請專利範圍第 12 項之用途，其係用於製備用於治療一或更多下列者的醫藥品：精神分裂症正性症狀、

負性症狀和抑鬱症狀。

14. 根據申請專利範圍第 10 至 13 項中任一項的用途，其中式(I)化合物基於自由鹼計算之每日劑量係介於 2 與 55 mg/日。

15. 根據申請專利範圍第 14 項的用途，其中該基於自由鹼計算之每日劑量係 2 或 3 mg/日。

16. 根據申請專利範圍第 7 項的醫藥組成物，其中基於自由鹼計算之該鹽的含量係介於 2 與 55 mg。

17. 根據申請專利範圍第 16 項的醫藥組成物，其中基於自由鹼計算之該鹽的含量係 2 或 3 mg。

18. 根據申請專利範圍第 16 或 17 項的醫藥組成物，其係用於治療精神分裂症或其他精神病。

十一、圖式：

如次頁

公告本

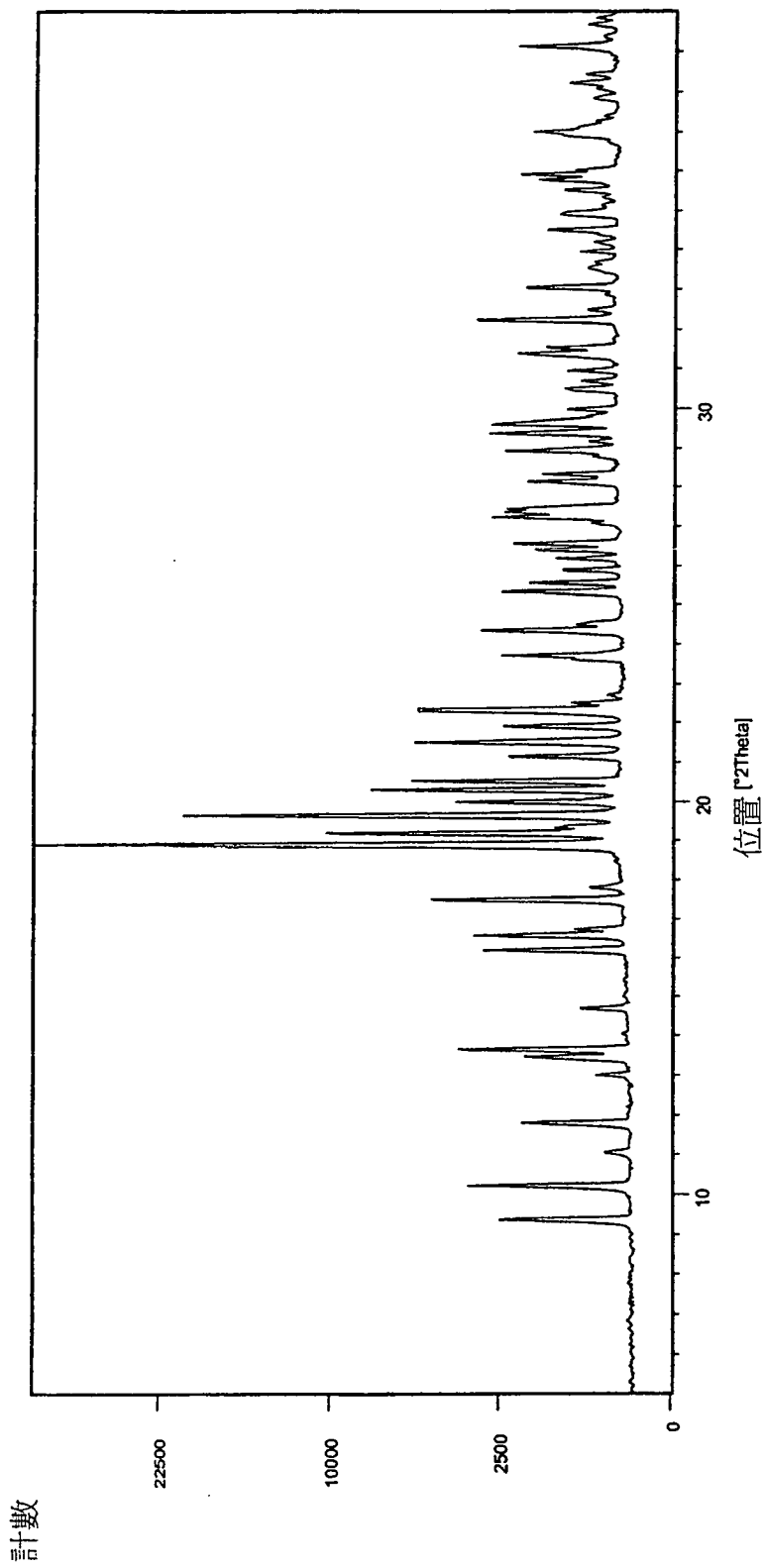


圖 1

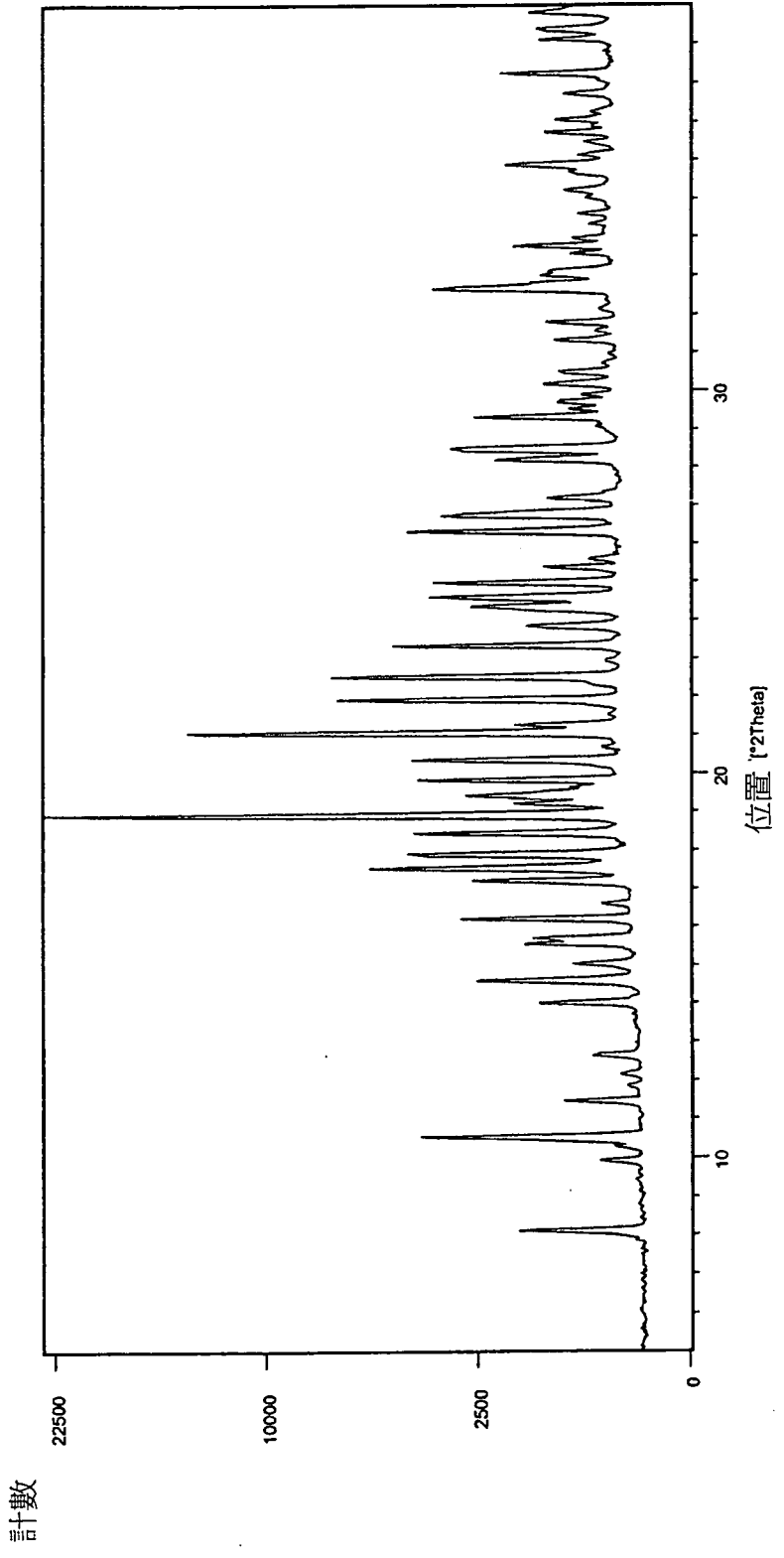


圖 2

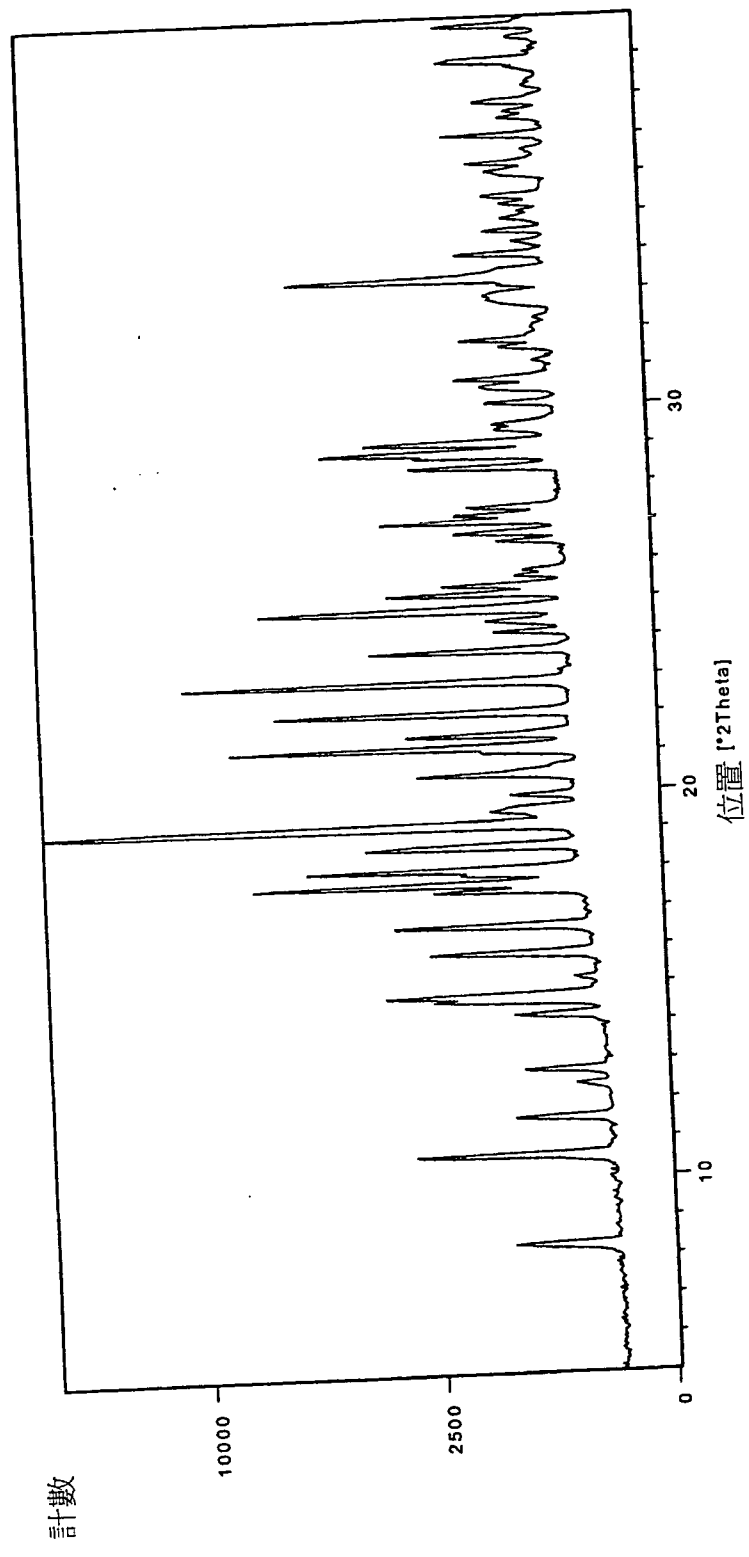


圖 3