

|      |              |
|------|--------------|
| 申請日期 | 87 年 9 月 2 日 |
| 案 號  | 87114577     |
| 類 別  | A61K 3/48    |

公 告 本

A4  
C4

修正  
88.11.20 補充

(以上各欄由本局填註)

# 發明專利說明書 448048

|             |               |                                                                       |
|-------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱  | 中 文           | 用於治療杜萊德氏徵候群之醫藥組成物                                                     |
|             | 英 文           | Pharmaceutical composition for treating Tourette's syndrome           |
| 二、發明<br>創作人 | 姓 名           | (1) 菲力普·查貝爾 Chappell, Phillip Branch                                  |
|             | 國 籍           | (1) 美國                                                                |
|             | 住、居所          | (1) 美國康乃狄克州基爾津榆樹街一五三號<br>153 Elm Street, Guilford, CT 06437, U.S.A.   |
|             |               |                                                                       |
| 三、申請人       | 姓 名<br>(名稱)   | (1) 輝瑞製品股份有限公司<br>Pfizer Products Inc.                                |
|             | 國 籍           | (1) 美國                                                                |
|             | 住、居所<br>(事務所) | (1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路<br>Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A. |
|             | 代 表 人<br>姓 名  | (1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.                                         |

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

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 9 月 5 日 60/057,987

☒有主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

發明之背景

本發明係關於將下文所定義之式 ( I ) 所示六氫吡咩基 - 雜環化合物用於治療杜萊德氏徵候群、強迫觀念及強迫行為病症、慢性運動或語聲抽搐病症的用途。

杜萊德氏徵候群 ( T S ) 乃一種肇因於幼年時期的慢性神經精神病症，其特徵為多發性運動及語聲抽搐、軀體感覺衝動及行為問題，諸如注意力不足的過動症、學習障礙、強迫觀念及強迫行為病症、焦慮症及抑鬱症。

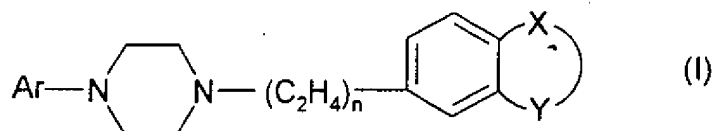
抽搐徵候群的範圍廣闊且包括了突然的重覆運動、表情及言辭。典型的一次發作通常持續期間短暫，很少有超過一秒鐘的。運動抽搐由突如其來的運動（眨眼、突然的頭反射及聳肩），到較複雜的行為（諸如頭或臉的動作表情或是緩慢地持續性頭傾斜）都有。語聲抽搐則包括簡單的吸鼻、清喉嚨及言語或語彙的不完整。

本發明之可用於治療精神病症的式 I 所示六氫吡咩基 - 雜環化合物可參照於美國專利申請案 4,831,031 及 4,883,795，該二案的受讓人與本發明者相同。

過去三十多年中，T S 之習用療法主要是使用傳統的神經病藥物 haloperidol 與 pimozide（為迄今 F D A 所核准之 T S 唯一藥物）以及  $\alpha_2$ -腎上腺素激動劑，clonidine。

haloperidol 與 pimozide，以及其他傳統神經病藥物，最嚴重的潛在副作用為遲發的運動困難。相反地，clonidine 則不會引起遲發的運動困難，所以為許多醫生治療輕微或中度 T S 之首選。但是 clonidine 之效力仍有待確

## 五、發明說明 2 )



其中：

A r 爲苯并異噻唑基或是其氧化物或其二氧化物，彼等各可任意經下列一基團所取代：氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或任意經氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基所取代的萘基；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；苯并噁唑基；苯并噁唑酮基；吡啶基；氫茚基，其可任意經一或二個氟基所取代；3-吡啶基，其可任意經1-三氟甲基苯基所取代；或是呋喃基；

n 爲 1 或 2；且

X 及 Y 與彼等所連接的苯基一起形成喹啉基；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；吡啶基；2-羥基吡啶基；吡啶基；螺環；羥吡啶基，其可任意經一至三個（C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>）烷基所取代或一個氯基、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；苯并噁唑基；2-胺基苯并噁唑基；苯并噁唑酮基；2-胺基苯并噁唑基；苯并噻唑酮基；苯并咪唑酮基；或苯并三唑基。

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

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

製

訂

錄

## 五、發明說明 β )

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。

本發明的較佳體系之一係關於前述方法，其中該化合物係用於治療杜萊德氏徵候群。

本發明之另一較佳體系係關於前述方法，其中該化合物係用於治療強迫觀念及強迫行為病症。

本發明之另一較佳體系係關於前述方法，其中該化合物係用於治療慢性運動抽搐病症。

本發明之另一較佳體系係關於前述方法，其中該化合物係用於治療語聲抽搐病症。

本發明之另一較佳體系係關於前述方法，其中所投用的化合物乃其 X 及 Y 與彼等所連結的苯基一同形成苯并噁唑酮基的化合物。

本發明之另一較佳體系係關於前述方法，其中所投用的化合物乃其 A r 為苯并噁唑基且 n 為 1 的化合物。

本發明之另一較佳體系係關於前述方法，其中所投用的化合物乃其 X 及 Y 與彼等所連結的苯基一同形成任意經氨基、氟基或苯基所取代之脛吡啶的化合物。

本發明之另一較佳體系係關於前述方法，其中所投用的化乃其 A r 為萘基且 n 為 1 的化合物。

### 發明的詳細說明

式 I 之六氫吡啶基 - 雜環化合物可藉由美國專利第  
 ✓ 4,831,031 及 4,883,795 號所記載及暗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

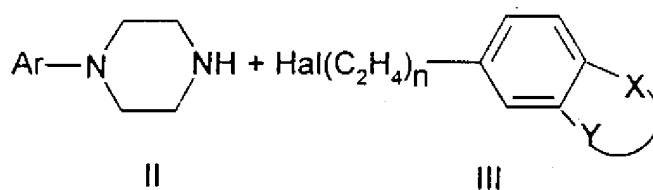
線

## 五、發明說明 4 )

示的一或多種合成方法製得。美國專利第

4,831,031及4,883,795號的整體內容皆併於本發明作為參考。

式 I 化合物可藉由下列之式 I I 化合物與式 I I I 化合物反應而得：



其中 H a l 為氟基、氯基、溴基或碘基。此偶合反應通常係於極性溶劑中，諸如低級醇類（例如乙醇）、二甲基甲醯胺或甲基異丁基酮以及在諸如三元胺鹼之弱鹼（例如三乙胺或二異丙基乙胺）存在下進行。較佳的是，該反應係進一步於催化用量的碘化鈉及氫氯酸之中和劑（諸如碳酸鈉）存在下進行。該反應宜在所用溶劑的回流溫度下進行。式 I I 之六氫吡啶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 所示的芳基鹵化合物（其中 A r 如前文所定義，而 H a l 為氟基、氯基、溴基或碘基）與六氫吡啶在烴類溶劑（諸如甲苯）中，於約室溫至回流溫度下，進行反應約半小時至 24 小時。另外，式 I I 化合物亦可藉由令式 A r N H<sub>2</sub> 所示之經胺基取代的芳基化合物（其中 A r 如前文所定義）與二元胺一同加熱，使之產生環化反應，而形成連結在芳基 A r 上的六氫吡啶。

式 I I I 化合物可藉由已知的方法製得。例如，式（

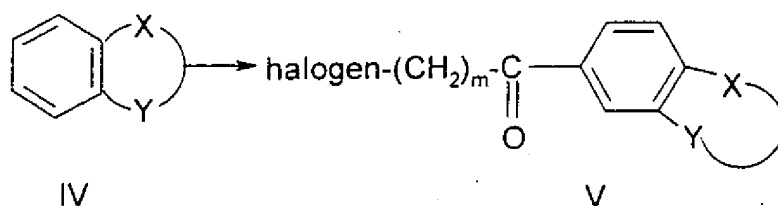
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

東

## 五、發明說明 5 )

I I I ) 化合物可藉令鹵基 - 乙酸或鹵基丁酸 ( 其中該鹵基取代基為氟基、氯基、溴基或碘基 ) 與下列之式 I V 化合物反應而製得 :



其中該 X 及 Y 如前文所定義且 m 為 1 或 3 。

接著在氮氣氛下，例如，用三乙基甲矽烷及三氟乙酸將式 ( V ) 化合物還原，即可形成化合物 ( I I I ) 。

當 A r 為苯并異噻唑基的氧化物或二氧化物時，對應的苯并異噻唑基係於低溫、酸性的條件下進行氧化。所用的酸宜為硫酸與硝酸的混合物。

式 I 化合物的藥學上可接受酸加成鹽類係依慣用的方法製得，即用一化學當量的藥學上可接受酸類來處理自由鹼 ( I ) 的溶液或懸浮液。使用習用的濃縮及再結晶技術來分離出鹽類。適用之酸類的例子有：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、氫氨酸、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。

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

訂

## 五、發明說明 6 )

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醫藥組成物中，活性成份對載體的比例一般係於 1 : 6 至 2 : 1 的範圍內。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杜萊德氏徵候群、慢性運動或語聲抽搐病症而言，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，以治療杜萊德氏徵候群、強迫觀念及強迫行為病症、慢性運動或語聲抽搐病症時，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，用於治療杜萊德氏徵候群、強迫觀念及強迫行為病症、慢性運動或語聲抽搐病症的有效量為：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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

來

訂

錄

## 五、發明說明(7)

在 5 至 500 mg 範圍內。在某些情況下，可能需要使用在上述範圍外的劑量。

下文的實施例僅供作進一步的例示之用。

### 實施例 1

#### 6 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - 萘基 ) 乙基 ) - 苯并噁唑酮

A. 將 200 g 之多磷酸、13.51 g (0.1 mole) 苯并噁唑酮及 13.89 g (0.1 mole) 溴乙酸加至裝有機械攪拌器及氮氣入口的三頸圓底瓶中。在攪拌、115℃下，將該反應液加熱 2.5 小時，然後倒入 1 kg 冰中。以機械力攪拌該混合物 1 小時，形成紫色固體，然後濾出該固體並用水予以清洗。用丙酮將該固體漿化，歷時 30 分鐘，濾除少量的紫色固體，並將所得的棕色濾液蒸發。用 150 ml 乙醇將所得之深棕色膠狀物漿化，歷時 30 分鐘，將棕色固體濾出並用乙醇予以清洗。該固體的 m. p. 為 192℃ - 194℃。

將該固體 (6.6 g, 0.0257 mole) 置於裝有磁性攪拌子、滴液漏斗、溫度計及氮氣入口的 100 ml 三頸圓底瓶中，並添加 19.15 ml (0.257 mole) 三氟乙酸。於 30 分鐘期間，將三乙基甲矽烷 (9.44 ml, 0.0591 mole) 逐滴地加入攪拌中的漿狀物中。於室溫下，將反應液攪拌一整夜，然後將其倒入 150 g 冰中。將該混合物攪拌 15 分鐘，並濾出所得的棕色膠狀物。將該膠狀物溶於 100 ml 乙酸乙酯中並添加 125 ml 環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 β )

己烷，可得一棕色沉澱物，將該沉澱物濾出並用環己烷予以清洗。將濾液蒸發並用 50 ml 異丙醚使所得的黃色固體成漿狀物，將所得的淡黃色固體濾出且予以乾燥，可得 2.7 g 之 6 - ( 2 - 溴乙基 ) - 苯并噁唑酮 ( 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 ) 六氫吡啶、0.472 g ( 1.95 mmol ) 之 6 - ( 2 - 溴乙基 ) - 苯并噁唑酮、0.411 ml ( 2.92 mmol ) 之三乙胺、50 ml 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 圓底瓶中。將反應液回流三天，然後予以冷卻，且於蒸發後可得一棕色膠狀物。將該膠狀物分溶於 50 ml 水及 75 ml 二氯甲烷中，用 1 N 氫氧化鈉調整 pH 值，且添加一點點甲醇以加速相的分離。令二氯甲烷相經硫酸鈉乾燥並予以蒸發，然後進行矽膠層析。將含有產物的級分合併並予以蒸發，將殘留物納入乙酸乙酯中，用氯化氫氣體予以處理，並將所得之產物的氫氯酸鹽濾出，則可得呈白色固體之標題化合物，m. p. 282 °C - 285 °C，213 mg ( 23% 產率 )。

#### 實施例 2

6 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - 萘基 ) 六氫吡啶基 ) 乙基 ) - 苯并咪唑酮

A. 將 100 g 之多磷酸、6.7 g ( 0.05 mole

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

錄

## 五、發明說明 9 )

) 之苯并噁唑酮及 6.95 g (0.05 mole) 之溴基乙酸添加至裝有機械攪拌器及氮氣入口的 500 ml 圓底瓶中。在攪拌、115℃下，將該反應液加熱 1.5 小時，然後將其倒入 1 kg 冰中。將所得混合物機械攪拌 1 小時，形成灰色固體，然後將該固體濾出並用水予以清洗。用丙酮將該固體漿化，歷時 30 分鐘，濾除少量的紫色固體，並將所得的棕色濾液蒸發。將所得的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，然後予以蒸發，產生一固體，6.5 g (51%)，

NMR (d, DMSO-d<sub>6</sub>) :

5.05 (s, 2H), 7.4 (m, 1H),

7.7 - 8.05 (m, 2H)。

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 100 ml 三頸圓底瓶中，並添加 18.2 ml (0.235 mole) 三氟乙酸。於 30 分鐘期間，將三乙基甲矽烷 (8.64 ml, 0.0541 mole) 逐滴地添加至該攪拌中的漿狀物中。於室溫下，將反應液攪拌一整夜，然後將其倒入 150 mg 之冰中。將該混合物攪拌 14 分鐘，濾出所得之粉紅色固體，6 - (2 - 溴乙基) - 苯并咪唑酮，5.0 g (二步的產率：42%)，m.p. 226℃ - 220℃。

B. 將 2.64 g (12.4 mmol) 之 N - (1 - 萘基) 六氫吡啶、3.0 g (12.4 mmol) 之 6 - (2 - 溴乙基) - 苯并咪唑酮、1.31 g (12.4 mmol) 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

求

### 五、發明說明 (10)

碳酸鈉、50 ml 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100 ml 圓底瓶中。將反應液回流三天，然後予以冷卻，於蒸發後可得一棕色膠狀物。將該膠狀物分溶於50 ml 水及75 ml 乙酸乙酯中，用鹽水清洗乙酸乙酯相，令其經硫酸鈉乾燥並予以蒸發，然後進行矽膠層析。將含有產物的級分合併並予以蒸發，將殘留物納入四氫呋喃中，用氯化氫氣體予以處理，並將所得之產物的氫氯酸鹽濾出，則可得呈白色固體之標題化合物，m. p. 260℃ - 262℃，716 mg (14% 產率)。

### 實施例 3

#### 6 - ( 2 - ( 4 - ( 8 - 喹啉基 ) 六氫吡咩基 ) 乙基 ) 苯并噁唑酮

將0.36 g (1.5 mmol) 之6 - 溴甲基苯并噁唑酮、0.32 g (1.5 mmol) 之8 - 六氫吡咩基喹啉、0.2 g (1.9 mmol) 之碳酸鈉、50 mg 之碘化鈉及5 ml 乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的35 ml 圓底瓶中。將該反應液回流20小時，然後予以冷卻並用水稀釋，用1 N 氫氧化鈉將其pH調整至4，然後將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗乙酸乙酯層，予以蒸發，可得0.3 g 之黃色油狀物。將該油狀物溶於乙酸乙酯中，令該乙酸乙酯被所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將該混合物濃縮至乾為止。令所得殘留物自異丙醇再結晶，可得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

錄

## 五、發明說明 (11)

0.18 g (32%) 之黃色鹽，m. p. 200 °C。

NMR (d, CDCl<sub>3</sub>) :

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 ) 六氫吡咩基 ) 乙基 ) - 苯并噁唑酮

將 0.36 g (1.5 mmol) 之 6 - 溴甲基苯并噁唑酮、0.32 g (1.5 mmol) 之 8 - 六氫吡咩基喹啉、0.85 g (8.0 mmol) 碳酸鈉、2 mg 之碘化鈉及 35 ml 之乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 35 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 3 天，然後予以冷卻，用水稀釋，並用 1 N 之 HCl 將其 pH 值調整至 4。分離出水層，用 1 N 之 HCl 將其 pH 調整至 7，並將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗乙酸乙酯層，予以乾燥且蒸發，可得 1.3 g 之黃色油狀物。令該油狀物自三氯甲烷 (1.1 g) 結晶析出，將其溶於乙酸乙酯中，令乙酸乙酯被所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將該混合物濃縮至乾。由所得之殘留物可得 0.9 g (58%) 之黃色固體，m. p. 200 °C。

NMR (d, CDCl<sub>3</sub>) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 (12)

2 . 7 2 ( m , 6 H ) , 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 ) 六氫吡喃基 ) 乙基 ) -  
苯并噁唑酮

將 1 . 1 3 g ( 4 . 7 mmol ) 之 6 - 溴乙基苯并噁唑酮、1 . 0 g ( 4 . 7 mmol ) 之 4 - 六氫吡喃基呋喃、0 . 6 4 g ( 6 . 0 mmol ) 之碳酸鈉及 3 0 ml 之乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 3 5 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 2 0 小時，然後予以冷卻，用水稀釋，並用 1 N 之 H C l 將其 p H 調整為 4。分離出含水層，用 1 N 之 H C l 將其 p H 調整為 7，並將產物萃取至乙酸乙酯中。用鹽水清洗乙酸乙酯層，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，用三氯甲烷／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，令乙酸乙酯被所添加的氫氯酸氣體所飽和並將該混合物濃縮，可得 0 . 3 7 g ( 1 1 % ) 黃色鹽，m . p . 2 0 0 °C。

N M R ( d , C D C l <sub>3</sub> ) :

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 ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

聚

訂

錄

## 五、發明說明(3)

實施例 6

6 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - 甲氧基 - 1 - 萘基 ) 六氫吡咻基 ) 乙基 ) - 苯并噁唑酮

將 0.24 g ( 1.0 mmol ) 之 6 - 溴甲基苯并噁唑酮、0.24 g ( 1.0 mmol ) 之 4 - 甲氧基 - 1 - 六氫吡咻基萘、0.13 g ( 1.2 mmol ) 之碳酸鈉及 25 ml 之乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 35 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 36 小時，然後予以冷卻，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，並予以蒸發，可得 0.49 g 之黃色油狀物。對該油狀物進行矽膠層析，用三氯甲烷為洗提劑，可得 0.36 g 之黃色晶體。將該固體溶於乙酸乙酯中，令該乙酸乙酯被所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將該混合物濃縮至乾，可得 0.26 g ( 55 % ) 之白色鹽晶體，m. p. 200 °C。

NMR ( d , C D C l <sub>3</sub> ) . :

2.8 - 3.2 ( m , 12 H ) ,

4.01 ( s , 3 H ) , 6.7 - 7.6 ( m , 7 H ) ,

8.26 ( m , 2 H ) .

實施例 7

6 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - 四氫化萘基 ) 六氫吡咻基 ) 乙基 ) - 苯并噁唑酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

錄

### 五、發明說明 (14)

將 1.0 g (3.9 mmol) 之 6-溴甲基苯并噁唑酮、0.85 g (3.9 mmol) 之 5-六氫吡咩基四氫化萘、0.4 g (3.9 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 35 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 18 小時，予以冷卻，將其蒸發至乾並將所得殘留物溶於乙酸乙酯／水中。用 1 N 之 HCl 將其 pH 調整為 2.0 並利用過濾法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 之氫氧化鈉將其 pH 調整為 8.5，並分離出乙酸乙酯層。用鹽水清洗乙酸乙酯層，予以乾燥及蒸發，可得 0.7 g 之固體。將該固體溶於乙酸乙酯中，令該乙酸乙酯被所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將該混合物濃縮至乾，可得 0.70 g (40%) 之黃色鹽，m.p. 200 °C。NMR (d, CDCl<sub>3</sub>) : 1.9 (m, 4 H), 2.95 (m, 16 H), 6.8 - 7.2 (m, 6 H)。

### 實施例 8

6 - ( 2 - ( 4 - ( 6 - 羥基 - 8 - 喹啉基 ) 六氫吡咩基 ) 乙基 ) - 苯并噁唑酮

將 0.84 g (3.5 mmol) 之 6-溴甲基苯并噁唑酮、0.80 g (3.5 mmol) 之 6-羥基-8-六氫吡咩基喹啉、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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

錄

## 五、發明說明 (15)

的 35 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 18 小時，予以冷卻，然後予以蒸發，將所得的殘留物溶於乙酸乙酯／水中。用 1 N 之 HCl 將其 pH 調整為 2.0，並將各相分離。將含水相的 pH 調整為 8.5 並用乙酸乙酯予以萃取。用鹽水清洗乙酸乙酯層，予以乾燥及蒸發，可得 0.33 g 之黃色固體。將該固體溶於乙酸乙酯中，令該乙酸乙酯被所添加的氫氯酸氣體所飽和，並將該混合物濃縮至乾。令所得殘留物自異丙醇結晶析出，可得 0.32 g (20%) 之黃色鹽，m.p. 200 °C。

NMR (d, CDCl<sub>3</sub>) : 2.8 (m, 8 H),  
3.4 (m, 4 H), 6.7 - 7.3 (m, 7 H),  
7.7 - 7.9 (m, 1 H)。

實施例 9

6 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - ( 6 - 氟基 ) 萘基 ) 六氫吡咻基 ) 乙基 ) - 苯并噁唑酮

A. 將 345 ml (3.68 mol) 之氟基苯及 48 g (0.428 mol) 之糠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) 之氯化鋁逐份地加至攪拌中的懸浮液中。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 HCl，將反應液驟息。在攪拌 1 小時後，將水層傾析掉，然後添加苯及飽和的碳酸氫鈉水溶液。攪拌 1 小時後，將各層分離，用苯清洗水層，予以酸化並將其萃取至乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (16)

酸乙酯。用水及鹽水清洗乙酸乙酯層，令其經硫酸鈉乾燥，並將其蒸發至固體產生。用異丙醚碾製該固體，可得 5.0 g (6.1%) 之白色固態 6-氟基-1-萘酸。NMR (d, DMSO-d<sub>6</sub>) :

7.0 - 8.0 (m, 5 H), 8.6 (m, 1 H)。

B. 將 5.0 g (26.3 mmol) 之 6-氟-1-萘酸及 50 ml 丙酮添加至裝有冷凝器、加劑漏斗及氮氣入口的 125 ml 圓底瓶中。將 6.25 ml (28.9 mmol) 之二苯基偶磷基疊氮化物 (diphenyl phosphoryl azide) 及 4 ml (28.9 mmol) 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，並予以過濾。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殘留物，以形成氫氯酸鹽，然後用氫氧化鈉予以釋離，而形成呈油狀物的游離鹼，6-氟-1-胺基萘，1.0 g (24%)。

C. 將 1.0 g (6.21 mmol) 之 6-氟-1-胺基萘、1.8 g (7.76 mmol) 之 N-苄基二(2-氯乙基)胺氫氯化物、3.3 ml (19.2 mmol) 之二異丙基乙胺及 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。將該反應液回流 24 小時，將其冷卻並予以蒸發至剩下油狀物。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，並予以蒸發至剩下油狀物。對該油狀物進行矽膠層析，使用二氯甲烷為洗提劑，可得呈油狀物之 1.5 g (75.5%) 1-苄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

泉

## 五、發明說明 (17)

基 - 4 - ( 6 - 氟萘基 ) - 六氫吡啶。

D . 將 1 . 5 g ( 4 . 6 9 mmol ) 之 1 - 苄基 - 4 - ( 6 - 氟萘基 ) - 六氫吡啶、 1 . 2 ml ( 3 1 . 3 mmol ) 甲酸、 3 . 0 g 之 5 % 載於碳上的鈀及 5 0 ml 乙醇添加至裝有氮氣入口的 1 2 5 ml 圓底瓶。於室溫下，將該反應液攪拌 1 6 小時，於氮氣氛中，濾除催化劑，並將溶劑蒸發。所得之呈油狀物的 N - ( 1 - ( 6 - 氟基 ) 萘基 ) - 六氫吡啶 ( 0 . 4 2 0 g , 3 9 % ) 可直接用於下面的步驟。

E . 將 0 . 4 2 0 g ( 1 . 8 3 mmol ) 之 N - ( 1 - 萘基 ) 六氫吡啶、 0 . 4 4 0 g ( 1 . 8 3 mmol ) 之 6 - ( 2 - 溴乙基 ) - 苯并噁唑酮、 1 9 4 m g ( 1 . 8 3 mmol ) 碳酸鈉、 5 0 ml 甲基異丁基酮、及催化用量的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。將該反應液回流 3 天，然後令其冷卻並予以蒸發而得棕色膠狀物。將該膠狀物分溶於 5 0 ml 水及 7 5 ml 乙酸乙酯中，用 1 N 氫氧化鈉調整 pH，將各層分離，並用水及鹽水清洗乙酸乙酯層。令該乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥並予以蒸發，然後進行矽膠層析。將含產物的級分合併且予以蒸發，將所得殘留物納入乙醚 / 二氯甲烷，用氫氯酸氣體予以處理，將所得之產物的氫氯酸鹽過濾出，即得一白色固體，m . p . 2 9 5 °C - 3 0 0 °C，2 1 4 m g ( 產率：22 % )。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(18)

實施例 106 - ( 4 - ( 4 - ( 1 - 萘基 ) 六氫吡咩基 ) 丁基 ) 苯并  
噁唑酮

A . 將 200 g 之多磷酸、16.7 g ( 0.1 mol ) 之 4 - 溴基丁酸及 13.51 g ( 0.1 mol ) 苯并噁唑酮添加至裝有機械攪拌子及氮氣入口的 500 ml 圓底瓶中。在 115 °C 下，將反應液攪拌 1 小時，另於 60 °C 下，攪拌 1.5 小時。然後將其倒入冰中，攪拌 45 分鐘，然後將固體濾出並用水予以清洗。將該固體懸浮於丙酮中，攪拌 20 分鐘，過濾，用石油醚予以清洗，且予以乾燥，可得 12.3 g ( 43 % ) 之呈白色固體的 6 - ( 4 - 溴丁基 ) - 苯并噁唑酮。

NMR ( d , DMSO - d<sub>6</sub> ) :

1.77 ( q u i n , 2 H ) , 3.00 ( t , 2 H ) ,  
3.45 ( t , 2 H ) , 7.0 - 7.8 ( m , 3 H ) 。

B . 將 10 g ( 0.035 mol ) 之 6 - ( 4 - 溴丁基 ) - 苯并噁唑酮及 26.08 ml ( 0.35 mol ) 之三氟乙酸添加至裝有滴液漏斗、溫度計及氮氣入口的 100 ml 三頸圓底瓶中。將 12.93 ml ( 0.08 mol ) 之三乙基甲矽烷逐滴地加至該攪拌中的懸浮液中，並於室溫下，將反應液攪拌 16 小時。然後將反應液倒入水中，過濾出所形成的白色固體並用水予以清洗。然後將其懸浮於異丙醚中，予以攪拌及過濾，可得呈白色固體的 6 - ( 4 - 三氟乙基氧基丁基 ) - 苯并噁唑酮，m . p

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (19)

. 100°C - 103°C, 10.47 g (98.7%)。

C. 將 5.0 g (0.0164 mol) 之 6 - (4 - 三氟乙醯氧基丁基) - 苯并噁唑酮、100 ml 甲醇及 1 g 之碳酸鈉添加至裝有氮氣入口的 100 ml 圓底瓶中。於室溫下，將該反應液攪拌 1 小時，然後予以蒸發，並將殘留物納入二氯甲烷 / 甲醇中，用 HCl 水溶液予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，且予以蒸發，可得呈白色固體的 6 - (4 - 氯丁基) - 苯并噁唑酮，m. p. 130°C - 133°C, 2.57 g (75.7%)。

E. 將 0.658 g (3.10 mmol) 之 6 - (4 - 氯丁基) - 苯并噁唑酮、0.7 g (3.10 mmol) 之 N - (1 - 萘基) 六氫吡咩、0.328 g 碳酸鈉、2 mg 碘化鈉及 50 ml 異丙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 100 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 3 天，予以蒸發，將殘留物納入二氯甲烷中，並用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥且予以蒸發。對所得的殘留物進行矽膠層析，用乙酸乙酯為洗提劑，將產物溶於丙酮中，用 HCl 的乙醚溶液使產物沉澱析出，並過濾出所得的白色固體，用丙酮予以清洗並予以乾燥，可得 6.76 g (46%) 之白色固體，m. p. 231°C - 233°C。

實施例 11

6 - (2 - (4 - (3 - (N - (3 - 三氟甲基) 苯基) 吡咩基) - 六氫吡咩基) 乙基) 苯并噁唑酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

來

訂

原

## 五、發明說明 (20)

將 1.0 g (2.89 mmol) 之 N - (3 - 三氟甲基苯基) 吡啶基) 六氫吡啶、0.70 g (2.89 mmol) 之 6 - (2 - 溴乙基) 苯并噁唑酮、0.31 g (2.89 mmol) 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。將反應液冷卻並令其分溶於乙酸乙酯及水中。分離出乙酸乙酯層並用水及飽和的氯化鈉水溶液予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並予以蒸發，可得一油狀物。對該油狀物進行矽膠層析，用乙酸乙酯/二氯甲烷為洗提劑，收集含產物的級分並將其溶於乙醚中，用氫氯酸氣體使產物沉澱析出並收集所產生的固體，可得標題化合物的氫氯酸鹽，m.p. 280°C - 282°C, 0.75 g (47%)。

## 實施例 12

5 - (2 - (4 - (1 - 萘基) 乙基) 羥吡啶

A. 將 30.7 g (230 mmol) 之氯化鋁、150 ml 之二硫化碳及 3.8 ml (48 mmol) 氨基乙醯氯添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 250 ml 圓底瓶中。於 15 分鐘期間，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。將反應液再攪拌 10 分鐘，然後予以回流 2 小時。將反應液冷卻，將其加至冰中，予以徹底攪拌，過濾出米黃色的沉澱物，用水清洗，並予以乾燥，可得 7.67 g (9.7%) 之 5 - 氯乙醯基羥吡啶。

NMR (d, DMSO - d<sub>6</sub>) :

(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)

3 . 4 0 ( s , 2 H ) , 5 . 0 5 ( s , 2 H ) ,

6 . 8 - 7 . 9 ( m , 3 H ) 。

B . 將 5 . 0 g ( 2 3 . 9 mmol ) 之 5 - 氯乙醯基羥  
吡啶及 1 8 . 5 ml 之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。一邊冷卻，一邊將 8 . 7 7 ml (   
5 4 . 9 mmol ) 之三乙基甲矽烷加至該攪拌中的溶液，以  
防止放熱，並於室溫下，將該反應液攪拌 1 6 小時。然後  
將該反應液倒入冰水中，予以攪拌，過濾出所形成的米黃  
色固體，用水及己烷加以清洗，並予以乾燥，可得 5 - (   
2 - 氯乙基 ) 羥吡啶，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 mmol ) 之 5 - ( 2 - 氯  
乙基 ) 羥吡啶、4 0 0 m g ( 1 . 6 9 mmol ) 之 N - ( 1  
- 萘基 ) 六氫吡啶氫氯酸鹽、2 0 0 m g 碳酸鈉、2 m g  
碘化鈉、以及 5 0 ml 之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。將該反應液回流 2 4 小時，  
予以冷卻及蒸發。將殘留物納入乙酸乙酯中，用水及鹽水  
予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並予以蒸發。對所得殘留物  
進行矽膠層析，用乙酸乙酯洗提，收集產物級分且予以蒸  
發，可得一泡沫狀物，將該泡沫狀物溶於乙醚中，用氫氯  
酸氣體予以處理，並收集沉澱物，用乙醚清洗該沉澱物且  
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 % ) 。

(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)

## 實施例 13

6 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ( 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑基 )  
六氫吡咩基 ) 乙基 ) - 苯并噻唑酮

A . 將 2 . 0 g ( 13 . 2 mmol ) 之 4 - 胺基 - 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑、 2 . 54 g ( 13 . 2 mmol ) 之甲基氨乙胺氫氨酸鹽、 4 . 19 g ( 39 . 6 mmol ) 之碳酸鈉、 2 mg 之碘化鈉及 50 ml 乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 125 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 2 天，然後予以冷卻及蒸發。將所得殘留物納入二氯甲烷中，用水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥並予以蒸發。對所得殘留物進行矽膠層析，用乙酸乙酯 / 甲醇為洗提劑，並收集產物級分且予以蒸發，可得呈油狀物之 4 - ( 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑基 ) - N - 甲基六氫吡咩， 6 . 28 mg ( 20 % ) 。

NMR ( d , C D C l <sub>3</sub> ) :

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 620 mg ( 2 . 64 mmol ) 之 4 - ( 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑基 ) - N - 甲基六氫吡咩、 0 . 224 ml ( 2 . 64 mmol ) 之氯甲酸乙烯酯及 15 ml 二氯乙烷添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 25 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 16 小時，然後予以冷卻及蒸發。對所得的殘留物進行矽膠層析，用二氯甲烷 / 乙酸乙酯為洗提劑，並收集

(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)

產物級分，可得呈黃色固體之 4 - ( 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑基 ) - N - 乙烯氧基羰基六氫吡啶。 530 mg ( 69 % )。

NMR ( d , C D C l <sub>3</sub> ) :

3 . 6 ( m , 4 H ) , 3 . 8 ( m , 4 H ) ,

4 . 4 - 5 . 0 ( m , 2 H ) ,

6 . 6 - 7 . 6 ( m , 4 H ) 。

C . 將 530 mg ( 1 . 83 mmol ) 之 4 - ( 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑基 ) - N - 乙烯氧基羰基六氫吡啶及 25 ml 之乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 125 ml 圓底瓶中，並令所得的懸浮液被氫氯酸氣體所飽和。將該反應液回流 2 . 75 小時，然後予以冷卻及蒸發。用丙酮碾製所得殘留物，可得呈黃色固體之 N - ( 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑基 ) 六氫吡啶，m . p . 240 °C - 244 °C , 365 mg ( 52 % ) 。

D . 將 365 mg ( 1 . 13 mmol ) 之 N - ( 2 , 1 , 3 - 苯并噻二唑基 ) 六氫吡啶、275 mg ( 1 . 13 mmol ) 之 6 - ( 2 - 溴甲基 ) 苯并噁唑酮、359 mg ( 3 . 39 mmol ) 之碳酸鈉、2 mg 碘化鈉及 40 ml 乙醇添加至裝有冷凝器及氮氣入口的 125 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 2 天，然後予以冷卻其蒸發。將所得之殘留物納入二氯甲烷，用水清洗，令其經硫酸鈉乾燥並予以蒸發。對所得殘留物進行矽膠層析，以乙酸乙酯 / 甲醇為洗提劑，並收集產物級分，將其溶於二氯甲烷 / 甲醇中，藉由添

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 24 )

加 H C l 的乙醚溶液，將產物沉澱析出，過濾出所得固體，用乙醚予以清洗，乾燥後可得 228 mg (45%) 的標題化合物，m . p . 166 °C - 170 °C。

實施例 146 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - 萘基 ) - 六氫吡咩基 ) 乙基 ) 苯并噻唑酮

將 1 . 0 g ( 3 . 88 mmol ) 之 6 - ( 2 - 溴甲基 ) 苯并噻唑酮、822 mg ( 3 . 88 mmol ) 之 N - ( 1 - 萘基 ) 六氫吡咩、410 mg ( 3 . 88 mmol ) 之碳酸鈉及 50 ml 之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。將該反應液回流 24 小時，然後予以冷卻及蒸發。將所得殘留物納入乙酸乙酯中，用水及鹽水予以清洗，令其經硫酸鈉乾燥，且予以蒸發。用熱乙酸乙酯處理所得的固體，可得呈白色固體的標題化合物，m . p . 198 °C - 220 °C，540 mg (36%)。

實施例 156 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - 苯并異噻唑基 ) 六氫吡咩基 ) 乙基 ) 苯并噻唑酮

將 4 . 82 g ( 0 . 022 mol ) 之 N - ( 3 - 苯并異噻唑基 ) 六氫吡咩 ( 依美國專利第 4,411,901 所揭示的方法製得 )、5 . 32 g ( 0 . 022 mol ) 之 6 - ( 2 - 溴基 ) 乙基苯并噻唑酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (25)

、2.33 g (0.022 mol) 之碳酸鈉及 50 ml 之甲基異丁基酮添加至裝有冷凝器的 125 ml 圓底瓶中。將該混合物回流 18 小時。將該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，可得一油狀物。對該油狀物進行矽膠層析，使用乙酸乙酯為洗提劑，收集產物級分並用二氯甲烷／異丙醚予以碾製，可得一白色固體，m.p. 185 °C - 187 °C。

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

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 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 ) 六氫吡咩基 ) 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 之碘化鈉及 30 ml 之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。將該反應液回流 40 小時，然後予以冷卻、過濾及蒸發。對所得殘留物進行矽膠層析，用乙酸乙酯 (1 : 1) 洗提副產物，並用 4 % 之在乙酸乙酯中的甲醇 (1.5 : 1) 洗提產物。將產物的級分 (R<sub>f</sub> = 0.2, 5 % 之於乙酸乙酯中的甲醇) 蒸發，將殘留物納入二氯甲烷中，藉由添加經 HCl 飽和的乙醚，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (26)

來沉澱析出產物，過濾出所得固體並用乙醚予以清洗，予以過濾並再用丙酮清洗。以丙酮清洗的過程係藉由以丙酮將該固體漿化，然後再予以過濾而完成。所得之標題化合物為具有高熔點、不收濕的固體產物， $m.p. 288^{\circ}C - 288.5^{\circ}C$ 。

依與製備 5 - ( 2 - ( 4 - ( 1 , 2 - 苯并異噻唑基 - 3 - 基 ) 六氫吡啶 ) 乙基 ) - 羥吡啶相似的方式，可製得下列化合物：

5 - ( 2 - ( 4 - ( 1 , 2 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 ) 六氫吡啶基 ) 乙基 ) - 1 - 乙基羥吡啶氫氯酸鹽，25%， $m.p. 278^{\circ}C - 279^{\circ}C$ ；

5 - ( 2 - ( 4 - ( 1 , 2 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 ) 六氫吡啶基 ) 乙基 ) - 1 - 甲基羥吡啶氫氯酸鹽半水合物，42%， $m.p. 283^{\circ}C - 285^{\circ}C$ ；

MS (%) : 392 ( 1 ) , 232 ( 100 ) ,  
177 ( 31 ) ;

元素分析， $C_{22}H_{24}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ ，  
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 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 ) 六氫吡啶基 ) 乙基 ) - 1 - ( 3 - 氯苯基 ) 羥吡啶氫氯酸鹽水合物，8%， $m.p. 221^{\circ}C - 223^{\circ}C$ ；

MS (%) : 488 ( 1 ) , 256 ( 4 ) , 233 ( 100 ) , 177 ( 15 ) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

製

訂

錄

## 五、發明說明 (27)

元素分析， $C_{27}H_{25}ClN_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ ，

理論值：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)  
六氫吡啶基) 乙基) - 3, 3 - 二甲基脛吡啶氫氨酸鹽半  
水合物，40%，m. p. 289°C - 291°C；

MS (%)：406 (1)，232 (100)，  
177 (42)；

元素分析， $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ ，

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 - 苯并異噻唑 - 3 - 基)  
六氫吡啶基) 乙基) - 1, 3 - 二甲基脛吡啶，76%，  
m. p. 256°C；

5' - (2 - (4 - (1, 2 - 苯并異噻唑 - 3 - 基)  
六氫吡啶基) 乙基) - 螺〔環戊烷 - 1, 3' - 吡啶 - 〕 -  
2' - 酮氫氨酸鹽半水合物，50%，m. p. 291°C -  
293°C (分解)；

MS (%)：432 (1)，232 (100)，

200 (11)，177 (36)；

元素分析， $C_{25}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ ，

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 - 苯并異噻唑 - 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 28 )

六氫吡啶基)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);

元素分析,  $C_{24}H_{28}N_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ ,  
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-苯并異噻唑-3-基)  
六氫吡啶基)乙基)-6-氟基脛吡啶氫氯酸鹽水合物,  
18%, m. p. 291°C - 293°C;  
MS (%): 420 (1), 232 (100),  
177 (37);

元素分析,  $C_{21}H_{21}F_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ ,  
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-苯并異噻唑基-3-基)  
(六氫吡啶基)乙基)-7-氟基脛吡啶氫氯酸鹽, 9%  
, m. p. 253°C;

5-(2-(4-(1,2-苯并異噻唑-3-基)  
六氫吡啶基)乙基)-6-氟基脛吡啶氫氯酸鹽, 20%  
, m. p. > 300°C;

MS (%): 488 (1), 256 (4),  
232 (100), 177 (15);

元素分析,  $C_{21}H_{21}ClN_4OS \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ ,

(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)

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 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 )  
六氫吡啶基 ) 乙基 ) - 6 - 氟 - 3, 3 - 二甲基羥吡啶  
氫酸鹽, 35%, m. p. 284°C - 286°C ;

元素分析,  $C_{23}H_{25}FN_4OS \cdot HCl \cdot H_2O$ ,

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 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 )  
六氫吡啶基 ) 丁基 ) - 羥吡啶半水合物, 26%, m. p.  
. 131°C - 135°C ;

MS (%) : 406 (2), 270 (8),

243 (65), 232 (23), 177

(45), 163 (100) ;

元素分析,  $C_{23}H_{26}N_4OS \cdot 1/2 H_2O$ ,

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 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 )  
六氫吡啶基 ) 丁基 ) - 7 - 氟基羥吡啶水合物, 7%, m.  
. p. 126°C - 129°C ;

MS (%) : 424 (3) ;

元素分析,  $C_{23}H_{25}FN_4OS \cdot H_2O$  ;

理論值：C 57.67, H 5.89, N 11.70 ;

實測值：C 57.96, H 5.62, N 11.47 ;

(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)

5 - ( 2 - ( 4 - ( 1 , 2 - 苯并異噻唑 - 3 - 基 )  
六氫吡啶基 ) 丁基 ) - 1 - 乙基脛吡啶半水合物 , 25 ,  
m . p . 126 °C - 128 °C ;

MS ( % ) : 424 ( 2 ) , 298 ( 10 ) , 271 ( 55 ) ,  
232 ( 34 ) , 177 ( 53 ) , 163 ( 100 ) ;

元素分析 ,  $C_{25}H_{30}N_4OS \cdot 1/2 H_2O$  ;

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 ) 六氫吡啶基 ) 乙基 )  
- 1 - 乙基脛吡啶氫氨酸鹽水合物 , 21 % , m . p .  
> 300 °C ;

MS ( % ) : 399 ( 1 ) , 225 ( 96 ) ,  
182 ( 30 ) , 70 ( 100 ) ;

元素分析 ,  $C_{26}H_{29}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$  ;

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 ) 六氫吡啶基 ) 乙基 ) -  
6 - 氟基脛吡啶氫氨酸鹽 , 23 % , m . p . 289 °C -  
291 °C ;

MS ( % ) : 389 ( 1 ) , 232 ( 3 ) ,  
182 ( 32 ) , 70 ( 84 ) ;

元素分析 ,  $C_{24}H_{24}FN_3O \cdot HCl \cdot 1/2 CH_2Cl_2$  ;

理論值 : C 62 . 82 , H 5 . 60 , N 8 . 97 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (31)

實測值：C 62.42, H 5.82, N 8.77;

5 - (2 - (4 - 萘 - 1 基) 六氫吡啶基) 乙基) -  
7 - 氟基脛吡啶氫氨酸鹽, 22%, m. p. 308°C (分解);

MS (%) : 389 (1), 225 (100);

元素分析,  $C_{26}H_{29}N_3O \cdot HCl \cdot CH_2Cl_2$ ;

理論值：C 58.78, H 5.93, N 8.23;

實測值：C 58.82, H 5.80, N 8.27。

## 實施例 17

6 - (4 - (2 - (3 - 苯并異噻唑基) 六氫吡啶基) 乙基) 苯并噻唑酮

將 1.03 g (4 mmol) 之 6 - (2 - 溴乙基) - 苯并噻唑酮、0.83 g (4 mmol) 之 N - 苯并異噻唑基六氫吡啶、0.84 g (8 mmol) 碳酸鈉、2 mg 碘化鈉及 40 ml 之甲基異丁基酮添加至裝有冷凝器遺氮氣入口的 100 ml 圓底瓶中。將該反應液回流 36 小時，然後予以冷卻、過濾，並將濾液蒸發。對所得殘留物進行矽膠層析，以乙酸乙酯為洗提劑，可得一油狀物，將該油狀物納入二氯甲烷中，並藉由添加經 HCl 飽和的乙醚使該油狀物沉澱析出。過濾出該固體，用乙醚清洗，予以簡略乾燥，再用少量丙酮清洗並予以乾燥，可得一白色固體，m. p. 288°C - 290°C, 1.44 g (76.7%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (32)

實施例 A

依照實施例 1 2 A 中之供製備 5 - ( 氯乙醯基 ) 脛吡啶的一般方法程序，由適當的脛吡啶，可製得下列中間化合物。

5 - ( 氯乙醯基 ) - 1 - 乙基脛吡啶 ( 81 % , m . p . 157 °C - 159 °C ,

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) :

1 . 30 ( t , 3 H ) , 3 . 60 ( s , 2 H ) ,  
3 . 85 ( q , 2 H ) , 4 . 70 ( s , 2 H ) ,  
6 . 85 - 8 . 15 ( m , 2 H ) ) ;

5 - ( 氯乙醯基 ) - 1 - 甲基脛吡啶 (   
C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub> , 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<sub>6</sub> ) :

3 . 85 ( b r s , 2 H ) , 5 . 10 ( s , 2 H ) ,  
6 . 8 ( d , 1 H ) , 7 . 4 - 7 . 6 ( m , 4 H ) ,  
7 . 9 ( s + d , 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 ( CDCl<sub>3</sub> ) :

1 . 45 ( s , 6 H ) , 4 . 65 ( s , 2 H ) ,  
6 . 9 ( d , 1 H ) , 7 . 9 ( s , 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 (33)

8.0 (d, 1H)。

6-氟基-5-(氯乙醯基)嘮啉，96%，m.p. 178°C - 180°C，

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)：

3.5 (s, 2H)，4.8 (d, 2H)，

6.7 - 7.2 (m, 2H)，7.8 (d, 1H)；

7-氟基-5-(氯乙醯基)嘮啉，91%，m.p. 194°C - 196°C，

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)：

3.68 (s, 2H)，5.13 (s, 2H)，

7.65 - 7.9 (dd, 2H)；

6-氯基-5-(氯乙醯基)嘮啉，99%，m.p. 206°C - 206°C；

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

5-(γ-氯丁醯基)嘮啉，84%，油狀物，MS (%)：239，237 (55)；

1-乙基-5-(γ-氯丁醯基)嘮啉，99%，油狀物，

NMR (CDCl<sub>3</sub>)：

1.2 (t, 3H)，

1.5 - 2.7 (m, 5H)，

3.0 - 3.2 (m, 2H)，

3.5 - 4.0 (m, 3H)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 (34)

6.8 - 7.0 (d, 1H), 7.9 (s, 1H),

7.95 (d, 1H); 以及

5 - ( $\gamma$ -氯丁醯基) - 7-氟基嘧啶, 53%,  
m.p. 156°C - 160°C.

實施例 B

依照與實施例 12B 之用於製備 5 - (2-氯乙基)嘧啶者相同的方法程序, 可製得下列化合物:

5 - (2-氯乙基) - 1-乙基嘧啶, 93%, m.  
.p. 120°C - 122°C,

NMR (CDCl<sub>3</sub>):

1.30 (t, 2H), 3.55 (s, 2H),

3.65 - 4.0 (m, 4H),

6.8 - 7.3 (m, 3H);

5 - (2-氯乙基) - 1-甲基嘧啶, 99%, m.  
.p. 127°C - 130°C,

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 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)嘧啶,  
83%, m.p. 75°C - 76°C;

5 - (2-氯乙基) - 1,3-二甲基嘧啶, 58  
%, m.p. 73°C - 75°C,

(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)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

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' - 吡啶啉]  
- 2' - 酮, 92%, m.p. 140°C - 142°C ;

NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) :

2.8 (brs, 8H), 2.90 (t, 2H),

3.7 (t, 2H), 6.6 - 7.1 (m, 3H),

10.2 (brs, 1H) ;

5 - (2 - 氯乙基) - 3, 3 - 三甲基羧吡啶, 83%  
%, 油狀物 ;

5 - (2 - 氯乙基) - 6 - 氟基羧吡啶, 62%, m.  
.p. 188°C - 190°C ;

NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) :

3.05 (t, 2H), 3.5 (2, 2H),

3.85 (t, 2H), 6.6 - 7.3 (m, 2H) ;

5 - (2 - 氯乙基) - 7 - 氟基羧吡啶, 79%, m.  
.p. 176°C - 179°C ;

(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)

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 - 氟基脒吡啶 , 9 4 % , m . p . 2 1 0 ° C - 2 1 1 ° C ;

5 - ( 2 - 氯乙基 ) - 3 , 3 - 二甲基 - 6 - 氟基脒吡啶 (  $C_{12}H_{13}ClFNO$  ) , 8 4 % , m . p . 1 9 5 ° C - 1 9 6 ° C ,

N M R ( D M S O -  $d_6$  ) :

1 . 3 ( s , 6 H ) , 3 . 0 5 ( t , 2 H ) ,

3 . 7 ( t , 2 H ) , 6 . 6 5 ( d , 1 H ) ,

7 . 1 ( d , 1 H ) , 1 0 . 1 ( b r s , 1 H ) ;

5 - ( 4 - 氯丁基 ) 脒吡啶 , 4 0 % , 油狀物 ,

N M R (  $CDCl_3$  ) :

1 . 6 - 2 . 0 ( m , 4 H ) , 2 . 6 ( m , 2 H ) ,

3 . 6 ( m , 4 H ) , 6 . 8 - 7 . 1 5 ( m , 3 H ) ,

9 . 0 5 ( b r s , 1 H ) ;

5 - ( 4 - 氯丁基 ) - 乙基脒吡啶 , 4 8 % , 油狀物 ,

N M R (  $CDCl_3$  ) :

1 . 2 5 ( t , 3 H ) , 1 . 5 - 1 . 9 5 ( m , 4 H ) ,

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

3 . 5 5 ( t , 2 H ) , 3 . 7 5 ( q , 2 H ) ,

6 . 7 - 7 . 2 ( m , 3 H ) ; 以及

5 - ( 4 - 氯丁基 ) - 7 - 氟基脒吡啶 , 7 1 % , m

. p . 1 6 8 ° C - 1 7 3 ° C .

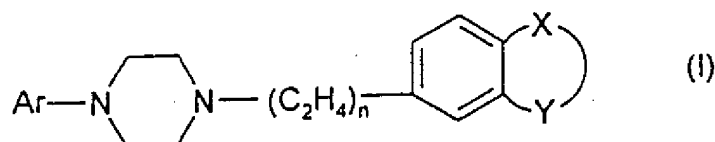
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 用於治療杜萊德氏徵候群之醫藥組成物)

一種供治療哺乳動物 (包括人類) 之杜萊德氏徵候群、強迫觀念及強迫行為病症、慢性運動或語聲抽搐病症的醫藥組成物，其包含有效用量之下式所示化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽類

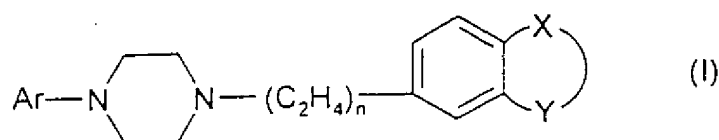


其中 n、X、Y 及 Ar 如申請專利範圍中所定義者。

英文發明摘要 (發明之名稱： Pharmaceutical composition for treating Tourette's syndrome)

#### Abstract

A pharmaceutical composition for treating Tourette's syndrome obsessive compulsive disorder, chronic motor or vocal tic disorder in a mammal, including a human, comprising an effective amount of a compound of the formula



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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

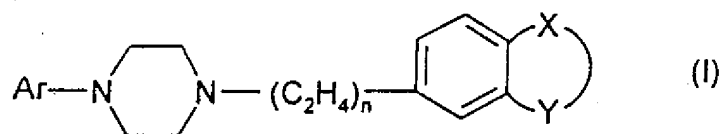
附件 C：

第 87114577 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 88 年 11 月修正

1. 一種用於治療哺乳動物（包括人類）之杜萊德氏徵候群、強迫觀念及強迫行為病症、慢性運動或語聲抽搐病症之醫藥組成物，其包含有效用量之下式所示化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽類



其中，

Ar 為苯并異噻唑基或是其氧化物或其二氧化物，彼等各可任意經下列一基團所取代：氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或任意經氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基所取代的萘基；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；苯并噁唑基；苯并噁唑酮基；吡啶基；氫茛基，其可任意經一或二個氟基所取代；3-吡啶基，其可任意經1-三氟甲基苯基所取代；或是呋喃基；

n 為 1 或 2；且

X 及 Y 與彼等所連接的苯基一起形成喹啉基；2-羥基喹啉基；苯并噻唑基；2-胺基苯并噻唑基；苯并異噻

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 六、申請專利範圍

唑基；吡唑基；2-羥基吡唑基；噁唑基；螺環；羥噁唑基，其可任意經一至三個（ $C_1 - C_3$ ）烷基所取代或一個氨基、氟基或苯基所取代，該苯基可任意經一個氨基或氟基所取代；苯并噁唑基；2-胺基苯并噁唑基；苯并噁唑酮基；2-胺基苯并噁唑啉基；苯并噁唑酮基；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，其係用於治療杜萊德氏徵候群。

✓ 3. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其係用於治療強迫觀念及強迫行為病症。

✓ 4. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其係用於治療慢性運動抽攣病症。

✓ 5. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其係用於治療語聲抽攣病症。

6. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中X及Y與彼等所連結的苯基一同形成苯并噁唑酮基。

7. 如申請專利範圍第2項之醫藥組成物，其中 $A_r$ 為苯并噁唑基且 $n$ 為1。

8. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中X及Y與彼等所連結的苯基一同形成任意經氨基、氟基或苯基所取代之羥噁唑。

9. 如申請專利範圍第1項之醫藥組成物，其中 $A_r$ 為萘基且 $n$ 為1。

|      |              |
|------|--------------|
| 申請日期 | 87 年 9 月 2 日 |
| 案 號  | 87114577     |
| 類 別  | A61K 3/48    |

公 告 本

A4  
C4

修正  
88.11.20 補充

(以上各欄由本局填註)

# 發明專利說明書 448048

|             |               |                                                                       |
|-------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱  | 中 文           | 用於治療杜萊德氏徵候群之醫藥組成物                                                     |
|             | 英 文           | Pharmaceutical composition for treating Tourette's syndrome           |
| 二、發明<br>創作人 | 姓 名           | (1) 菲力普·查貝爾 Chappell, Phillip Branch                                  |
|             | 國 籍           | (1) 美國                                                                |
|             | 住、居所          | (1) 美國康乃狄克州基爾津榆樹街一五三號<br>153 Elm Street, Guilford, CT 06437, U.S.A.   |
|             |               |                                                                       |
| 三、申請人       | 姓 名<br>(名稱)   | (1) 輝瑞製品股份有限公司<br>Pfizer Products Inc.                                |
|             | 國 籍           | (1) 美國                                                                |
|             | 住、居所<br>(事務所) | (1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路<br>Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A. |
|             | 代 表 人<br>姓 名  | (1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.                                         |

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

發明之背景

本發明係關於將下文所定義之式 (I) 所示六氫吡咩基 - 雜環化合物用於治療杜萊德氏徵候群、強迫觀念及強迫行為病症、慢性運動或語聲抽搐病症的用途。

杜萊德氏徵候群 (TS) 乃一種肇因於幼年時期的慢性神經精神病症，其特徵為多發性運動及語聲抽搐、軀體感覺衝動及行為問題，諸如注意力不足的過動症、學習障礙、強迫觀念及強迫行為病症、焦慮症及抑鬱症。

抽搐徵候群的範圍廣闊且包括了突然的重覆運動、表情及言辭。典型的一次發作通常持續期間短暫，很少有超過一秒鐘的。運動抽搐由突如其來的運動（眨眼、突然的頭反射及聳肩），到較複雜的行為（諸如頭或臉的動作表情或是緩慢地持續性頭傾斜）都有。語聲抽搐則包括簡單的吸鼻、清喉嚨及言語或語彙的不完整。

本發明之可用於治療精神病症的式 I 所示六氫吡咩基 - 雜環化合物可參照於美國專利申請案 4,831,031 及 4,883,795，該二案的受讓人與本發明者相同。

過去三十多年中，TS 之習用療法主要是使用傳統的神經病藥物 haloperidol 與 pimozide（為迄今 FDA 所核准之 TS 唯一藥物）以及  $\alpha_2$ -腎上腺素激動劑，clonidine。

haloperidol 與 pimozide，以及其他傳統神經病藥物，最嚴重的潛在副作用為遲發的運動困難。相反地，clonidine 則不會引起遲發的運動困難，所以為許多醫生治療輕微或中度 TS 之首選。但是 clonidine 之效力仍有待確

## 六、申請專利範圍

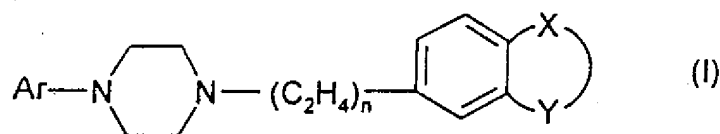
附件 C：

第 87114577 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 88 年 11 月修正

1. 一種用於治療哺乳動物（包括人類）之杜萊德氏徵候群、強迫觀念及強迫行為病症、慢性運動或語聲抽搐病症之醫藥組成物，其包含有效用量之下式所示化合物或其藥學上可接受的酸加成鹽類



其中，

Ar 為苯并異噻唑基或是其氧化物或其二氧化物，彼等各可任意經下列一基團所取代：氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基、硝基或任意經氟基、氯基、三氟甲基、甲氧基、氰基或硝基所取代的萘基；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；苯并噁唑基；苯并噁唑酮基；吡啶基；氫茛基，其可任意經一或二個氟基所取代；3-吡啶基，其可任意經1-三氟甲基苯基所取代；或是呋喃基；

n 為 1 或 2；且

X 及 Y 與彼等所連接的苯基一起形成喹啉基；2-羥基喹啉基；苯并噻唑基；2-胺基苯并噻唑基；苯并異噻

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂