

申請日期	90.2.23
案 號	10104188
類 別	C07D 205/04, 403/12, 401/12, 409/12

f2 12 5

A4
C4

中文說明書替換本(92年12月)

(以上各欄由本局填註) A61K 31/397, A61P 25/00

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明名稱	中 文	包含3-胺基氮雜環丁二烯衍生物之醫藥組合物,新穎衍生物與其製備方法
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING 3-AMINOAZETIDINE DERIVATIVES, NOVEL DERIVATIVES AND THEIR PREPARATION
二、發明人	姓 名	1.丹尼爾 艾查德 DANIEL ACHARD 2.哈維 布查德 HERVE BOUCHARD 3.珍 布奎爾 JEAN BOUQUEREL 4.布魯諾 菲羅奇 BRUNO FILOCHE 5.瑟吉 格列沙尼 SERGE GRISONI 6.奧格斯汀 希汀哲 AUGUSTIN HITTINGER 7.麥克 麥爾斯 MICHAEL MYERS
	國 籍	1.2.3.4.5.6.均法國 7.美國
住、居所		1.法國西亞斯市艾德安泰西爾路26號 2.法國西亞斯市德拉普瑞佛特巷7號 3.法國德蘭西市德艾曼西帕遜路40號 4.法國克瑞泰爾市德辛托大道9號 5.法國查伊西萊羅伊市巴比夫路17號 6.法國伊格尼市卡利尼路11號 7.法國聖諾拉布瑞泰奇市杜普利爾巷3號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法商安萬特醫藥公司 AVENTIS PHARMA S. A.
	國 籍	法國
住、居所 (事務所)		法國安東尼市雷蒙-亞倫道20號
	代 表 人 姓 名	珍-克勞蒂 維理佛斯 JEAN-CLAUDE VIEILLEFOSSE

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

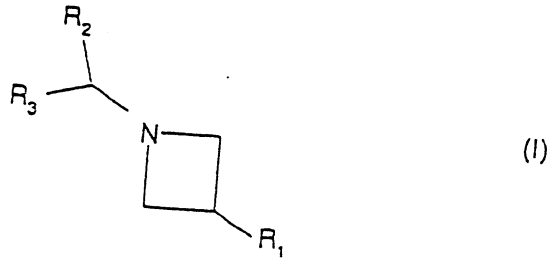
法國FR 2000年03月03日 0002777 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝
訂
線

五、發明說明 (1)

本發明係關於醫藥組合物，其含作為活性成分的至少一種下式化合物：



或其一種醫藥上可接受的鹽，關於式(I)之新穎衍生物，關於其醫藥上可接受的鹽，及關於其製備方法。

式(I)化合物，其 R_2 及 R_3 代表苯基， R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團， Y 是 SO_2 ， R_5 代表甲基，及 R_6 代表苯基，於 WO99/01451 專利中說明為合成中間體。但其他化合物及其醫藥上可接受的鹽係屬新穎，並因而構成本發明之一部分。

於式(I)中

R_1 代表 $-NHCOR_4$ 或 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，

Y 是 CO 或 SO_2 ，

R_2 及 R_3 可相同或相異，代表選自苯基，萘基及茛基的芳基，此等芳基是未經取代的或以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，甲醯基，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基， $-CO-alk$ ，氰基， $-COOH$ ， $-COOalk$ ， $-CONR_7R_8$ ， $-CO-NH-NR_9R_{10}$ ，烷基甲硫基，烷基亞硫醯基，烷基磺醯基，烷基甲硫基烷基，烷基亞硫醯基烷基，羥基烷基或 $-alk-NR_7R_8$ 等基團取代的芳基；或是雜芳基，其是選自苯并呋喃基，苯

五、發明說明 (2)

并噻唑基，苯并噻吩基，苯并呋唑基，氧雜萘滿基，2,3-二氫苯并呋喃基，2,3-二氫苯并噻吩基，嘧啶基，呋喃基，咪唑基，異氧雜萘滿基，異喹啉基，吡咯基，吡啶基，喹啉基，1,2,3,4-四氫-異喹啉基，噻唑基及噻吩基環，此等雜芳基可能是未取代的或以鹵素原子或烷基，烷氧基，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，-COOH，-COOalk，-CO-NH-NR₉R₁₀，-CONR₇R₈，-alk-NR₉R₁₀，烷基甲硫基，烷基亞硫鹽基，烷基磺鹽基，烷基甲硫基烷基，烷基亞硫鹽基烷基，烷基磺鹽基烷基，或羥基烷基基團取代的，

R₄ 代表 -alk-SO₂-R₁₁，-alk-SO₂-CH = CH-R₁₁，以 -SO₂-R₁₁ 取代的 Het 或以 -SO₂-R₁₁ 或 -alk-SO₂-R₁₁ 取代的苯基，

R₅ 代表氫原子或烷基，

R₆ 代表苯基烷基，Het 或 Ar 基團，

R₇ 及 R₈ 可相同或相異，代表氫原子或烷基，或者是 R₇ 與 R₈ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的單-或雙環的雜基，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的雜原子，並視需要是以一或多個烷基取代的，

R₉ 及 R₁₀ 可相同或相異，代表氫原子或烷基，-COOalk，環烷基，烷基環烷基，-alk-O-alk 或羥基烷基，或者是 R₉ 及 R₁₀ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的或不飽和的單-或雙環的雜環，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的雜原子，並視需要是以一或多個烷基，

五、發明說明(3)

-COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, 氧, 羥基
烷基, -alk-O-alk 或 -CO-NH₂ 基取代的,

R₁₁ 代表烷基, Ar 或 Het 基團,

Ar 代表苯基, 萘基或蒽基, 此等基是視需要以一或多個鹵
素原子或烷基, 烷氧基, 氰基, -CO-alk, -COOH,
-COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, 烷基甲硫
基, 烷基亞硫鹽基, 烷基磺鹽基, -alk-NR₁₄R₁₅, -
NR₁₄R₁₅, 烷基硫烷基, 甲鹽基, 羥基, 羥基烷基, Het, -
O-alk-NH-環烷基, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -
SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk 或 Het 基團, 或者
是在二個相鄰的碳原子上以二氧基亞甲基取代。

Het 代表 3-10-員的飽和的或不飽和的單-或雙環的雜環, 其
含一或多個選自氧, 硫及氮的雜原子, 是視需要以一或多個
鹵素原子或烷基, 烷氧基, 乙烯基, 烷氧基羰基, 氧, 羥
基, OCF₃ 或 CF₃ 取代的, 含氮的雜環是視需要為其 N-氧
化的形式的,

R₁₂ 及 R₁₃ 可相同或相異, 代表氫原子或烷基, 或者是 R₁₂
與 R₁₃ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的單-
或雙環的雜基, 此等雜環視需要含其他選自氧, 硫及氮的雜
原子, 並視需要是以一或多個烷基取代的,

R₁₄ 及 R₁₅ 可相同或相異, 代表氫原子或烷基, -COOalk,
環烷基, 烷基環烷基, -alk-O-alk 或羥基烷基, 或者是 R₁₄
及 R₁₅ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的或不
飽和的單-或雙環的雜環, 此等雜環視需要含其他選自氧,

五、發明說明(4)

硫及氮的雜原子，並視需要以一或多個烷基，
-COalk，-COOalk，-CO-NHalk，-CS-NHalk，氧，羰基
烷基，-alk-O-alk 或-CO-NH₂ 基取代的，
alk 代表烷基或伸烷基。

於前述及後述定義中，除非另有說明，烷基及伸烷基及其
部分，烷氧基及其部分是直鏈或支鏈的，並含 1 至 6 個碳原
子，環烷基基團含 3 至 10 個碳原子。

烷基中，可提及的是甲基，乙基，正-丙基，異丙基，正
丁基，第二丁基，異丁基，第三丁基，戊基及己基。烷氧基
中，可提及的是甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，異-丙氧基，
正-丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，及戊氧
基。

環烷基中，可提及的是環丙基，環丁基，環戊基，及環己
基。

鹵素一詞包括氯，氟，溴及碘。

於以 Het 代表的雜環中，可提及的雜環是：苯并咪唑，苯
并呋唑，苯并噻唑，苯并噻吩，噁啉，噻吩，喹啉，喹諾
啉，喹啉，吡唑，吡咯，吡啶，咪唑，吡啶，異喹啉，噻
啶，噻唑，噻二唑，六氫吡啶，六氫吡嘧，吡咯啶，三唑，
咪喃，四氫異喹啉，四氫喹啉，此等雜環是視需要以一或多
個鹵素原子或烷基，烷氧基，乙烯基，烷氧基羰基，氧基，
羰基，OCF₃ 或 CF₃ 取代的。

式(I)化合物可製成對映體或非鏡像立體異構物的形式。
此等光學異構物及其混合物也構成本發明的一部分。

五、發明說明(5)

較佳是，式(I)化合物是這樣的化合物，其

R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，

Y 是 SO_2 ，

R_2 或是代表苯基，其是未經取代的或以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基， $-CONR_7R_8$ ，羥基烷基或是 $-alk-NR_7R_8$ 基取代的；或是選自吡啶基，嘧啶基，噻唑基及噻吩環的雜芳香基，此等雜芳香基可以是未經取代的或以鹵素原子或烷基，烷氧基，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基， $-CONR_7R_8$ ， $-alk-NR_9R_{10}$ ，烷基甲硫基，烷基亞硫鹽基，烷基磺鹽基，或羥基烷基取代的， R_3 或是代表苯基，其是未經取代的或以一個或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基， $-CONR_7R_8$ ，羥基烷基或是 $-alk-NR_7R_8$ 基取代的；或是選自吡啶基，嘧啶基，噻唑基及噻吩環的雜芳香基，此等雜芳香基可以是未經取代的或以鹵素原子或烷基，烷氧基，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基， $-CONR_7R_8$ ， $-alk-NR_9R_{10}$ ，烷基甲硫基，烷基亞硫鹽基，烷基磺鹽基，或羥基烷基取代的。

R_5 代表氫原子或烷基，

R_6 代表萘基，苯基烷基，Het 或視需要以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，氰基， $-CO-alk$ ， $-COOalk$ ， $-CONR_{12}R_{13}$ ， $-alk-NR_{14}R_{15}$ ， $-NR_{14}R_{15}$ ，羥基烷基，Het， OCF_3 ， CF_3 ， $-NH-CO-alk$ ， $-SO_2NH_2$ 或 $-NH-COOalk$ 取代的苯基，或者是於二個相鄰的碳原子上以二氧基亞甲基所取代，

五、發明說明 (6)

R₇ 及 R₈ 可相同或相異，代表氫原子或烷基，或者是 R₇ 與 R₈ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的單-或雙環的雜基，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的雜原子，並視需要是以一或多個烷基取代的，

R₉ 及 R₁₀ 可相同或相異，代表氫原子或烷基，環烷基，烷基環烷基，或羥基烷基，或者是 R₉ 及 R₁₀ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的或不飽和的單-或雙環的雜環，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的雜原子，並視需要是以一或多個烷基，氧或-CO-NH₂ 基取代，

R₁₂ 及 R₁₃ 可相同或相異，代表氫原子或烷基，或者是 R₁₂ 與 R₁₃ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的單-或雙環的雜基，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的雜原子，並視需要是以一或多個烷基取代的，

R₁₄ 及 R₁₅ 可相同或相異，代表氫原子或烷基，環烷基，烷基環烷基或羥基烷基，或者是 R₁₄ 與 R₁₅ 共同與其相聯的氮原子形成 3-至 10-員的飽和的或不飽和的單-或雙環的雜基，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的雜原子，並視需要是以一或多個烷基，氧或-CO-NH 基所取代，

Het 代表 3-至 10-員的飽和的或不飽和的單-或雙環的雜基，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的一或多個雜原子，並視需要是以一或多個鹵素原子，烷基，烷氧基，乙烯基，烷氧基羰基，氧或羥基所取代，含氮的雜環視需要是其 N-氧化的形式，並且，Het 較佳是代表選自下述雜環的雜環：苯并咪唑，苯并呋唑，苯并噻唑，苯并噻吩，噻吩，噻唑

五、發明說明(7)

啉，喹諾啉，喹啉，吡咯，吡啶，咪唑，吡啶，異喹啉，嘧啶，噻唑，噻二唑，呋喃，四氫異喹啉及四氫喹啉，此等雜環是視需要以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，乙烯基，氧，羥基， OCF_3 或 CF_3 取代的。

更佳是，式(I)化合物是選自下述化合物：

R_1 代表 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$ 基團，

Y 是 SO_2 ，

R_2 或是代表苯基，其是未經取代的或以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，或羥基烷基取代的；或是選自吡啶基及嘧啶基的雜芳香基，此等雜芳香基可以是未經取代的或以鹵素原子或烷基，烷氧基，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基取代的，

R_3 或是代表苯基，其是未經取代的或以一個或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，或羥基烷基取代的；或是選自吡啶基，嘧啶基環的雜芳香基，此等雜芳香基可以是未經取代的或以鹵素原子或烷基，烷氧基，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基取代的，

R_5 代表氫原子或烷基，

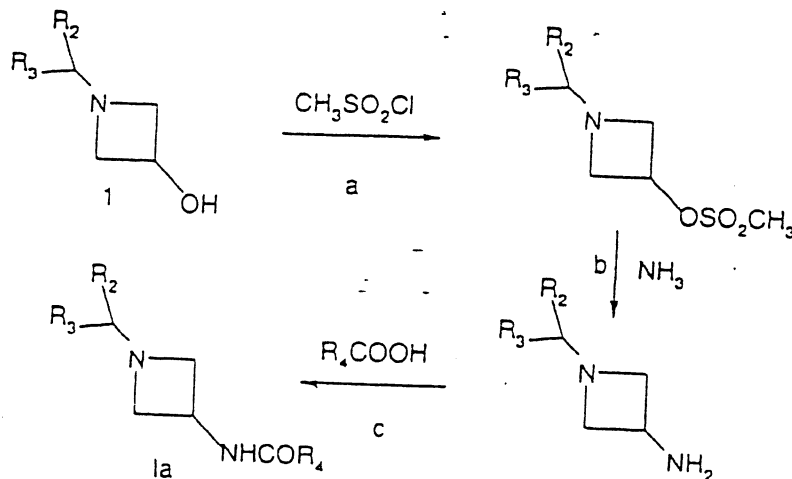
R_6 代表萘基，苯基烷基，Het 或視需要以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基， $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ，羥基，羥基烷基， OCF_3 ， CF_3 ， $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 取代的苯基，或者是於二個相鄰的碳原子上以二氧基亞甲基所取代，

R_{14} 及 R_{15} 可相同或相異，代表氫原子或烷基，環烷基，烷基環烷基，或羥基烷基，或者是 R_{14} 及 R_{15} 共同與其相聯的

五、發明說明(8)

氮原子形成 3-至 10-員的飽和的或不飽和的單-或雙環的雜環，此等雜環視需要含其他選自氧，硫及氮的雜原子，並視需要是以一或多個烷基，氧，羥基烷基-CO-NH₂ 取代的，Het 代 3-至 10-員的不飽和的或飽和的單-或雙環的雜環，其含其一或多個選自氧，硫及氮的雜原，並視需要以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，乙烯基，烷氧基羰基，氧，或羥基所取代，此含氮的雜環是需要是其 N-氧化的形式，Het 較佳是代表選自下述雜環的雜環：苯并咪唑，苯并呋唑，苯并噻唑，苯并噻吩，噻吩，喹啉，吡咯，吡啶，嘧啶，噻唑，噻二唑，呋喃，四氫異喹啉及四氫喹啉，此等雜環是視需要以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，乙烯基，氧，羥基，OCF₃ 或 CF₃ 取代的。

式(I)化合物，其 R₁ 代表-NHCOR₄，可根據如下反應方案製備：



於使等式中，R₂，R₃ 及 R₄ 之定義與式(I)中所述相同。

步驟 a 一般是於惰性溶劑(例如二氯甲烷或氯仿)內，於 15

五、發明說明 (9)

至 30°C，在有鹼如三烷基胺(例如三乙基胺或二丙乙基胺)之存在下進行，或於吡啶內於 0 至 30°C 溫度進行。

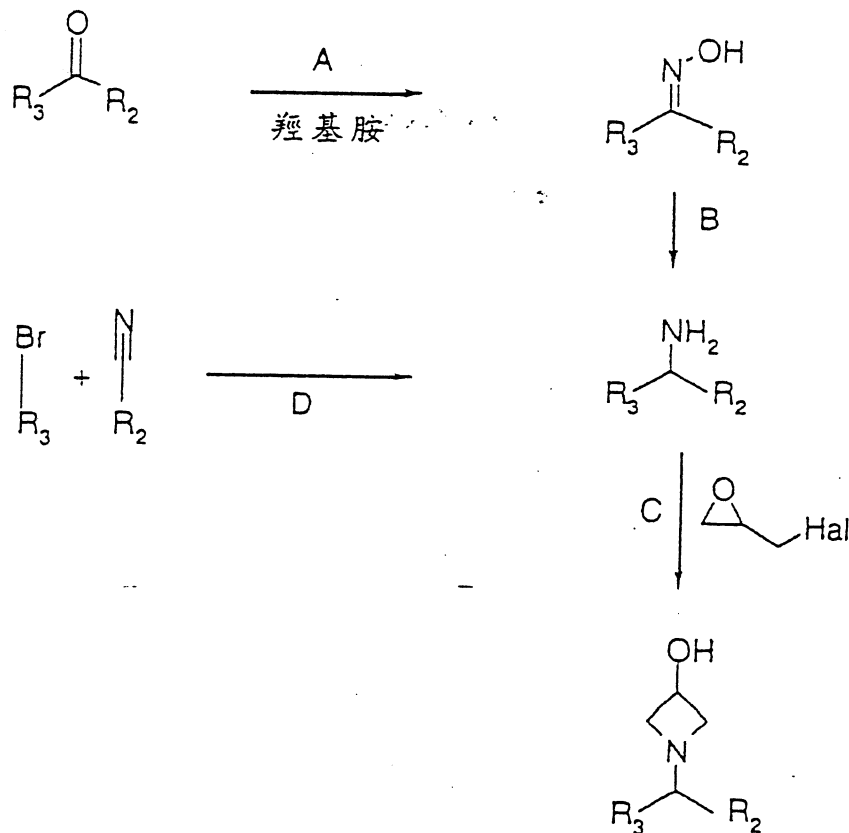
步驟 b 較佳是於甲醇內在高壓鍋內於 50 至 70°C 溫度進行。

步驟 c 一般是在有肽化學所用的縮合劑如碳化二亞醯胺(例如 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞醯胺或 N, N'-二環己基碳化二亞醯胺)或 N, N'-羰基二咪唑之存在下，在惰性溶劑如醚(例如四氫呋喃或二噁烷)，醯胺(二甲基甲醯胺)或氯化的溶劑(例如二氯甲烷，1,2-二氯乙烷或氯仿)內於 0°C 至反應混合物沸點溫度間進行。也可用酸的反應衍生物，如醯基氯，視需要在有酸接受者如含氮的有機鹼(例如三烷基胺，吡啶，1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯或 1,5-二氮雙環[4.3.0]壬-5-烯)之存在下於前述溶劑或此等溶劑的混合物內於 0°C 至反應混合物沸點溫度間進行。

衍生物 R_4COOH 是商業上可購得的，或可依 R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor 所述方法製備。

式 I 之三亞甲胺醇可用 KARTITAKY A.R. 等於 J. Heterocycl. Chem., 271 (1994) 或 DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996) 所述方法及實例內所述方法製備。其工序如下反應方案所示：

五、發明說明 (10)



於此等式中， R_2 及 R_3 之意義如式(I)內所述，Hal 代表氯或溴原子。

於步驟 A 中，此工序較佳是於惰性溶劑如 1-4C 脂肪族醇 (例如乙醇或甲醇) 內，視需要在有鹼金屬氫氧化物之存在下於反應介質之沸點進行。

於步驟 B 中，還原一般是用氫化鋰鋁於四氫吡喃內在反應介質沸點進行。

於步驟 C 中，此工序較佳是於惰性溶劑如 1-4C 脂肪族醇 (例如乙醇或甲醇) 內，在有碳酸氫鈉之存在下於 20°C 至反應介質沸點溫度間進行。

於步驟 D 中，此工序是根據 GRISAR M. 等於 J. Med.

五、發明說明 (11)

Chem., 885 (1973)內所述方法進行。先生成溴化衍生物的鎂化合物，然後再與胺在醚，如乙醚，內於 0°C 至反應介質沸點溫度間進行。在以醇水解後，將生成的中間體亞胺於原位與硼氫化鈉於 0°C 至反應介質沸點溫度間反應。

衍生物 $R_2\text{-CO-R}_3$ 是商業上可購得的，或用 KUNDER N. G. 等於 J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO-MARRAS M., 於 Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER 等於 J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N. K., 於 Tet. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. 等於 Tet. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R. D. 等於 J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. 等於 Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. 等於 J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1809 (1996); FR-96-2481 及 JP-94-261393 內所述方法製備。

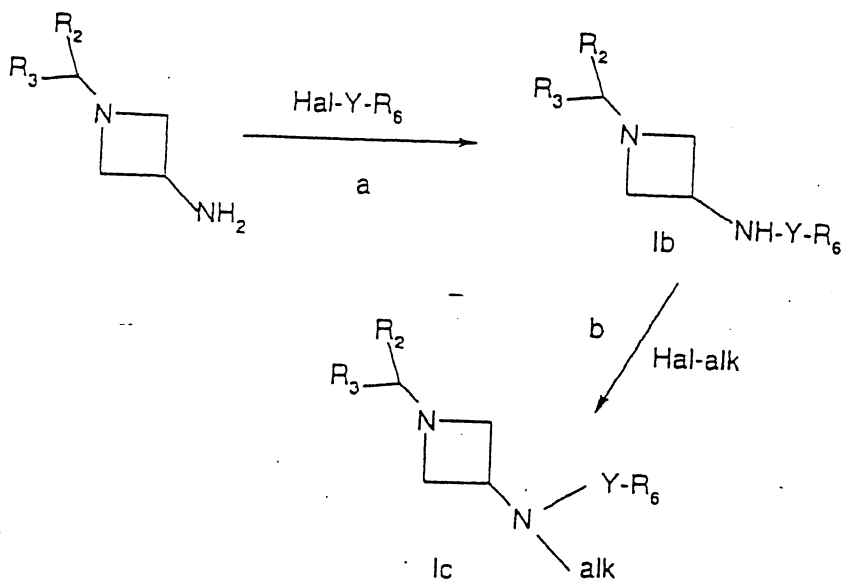
衍生物 $R_3\text{Br}$ 是商業上可購得的，或可用 BRANDSMA L. 等於 Synth. Comm., 20 (11) 1697 與 3135 (1990); LEMAIRE M. 等於 Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. 等於 Synthesis, 9 849 (1992); BAEUERLE P. 等於 J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1999). 內所述方法製備。

衍生物 $R_2\text{CN}$ 是商業上可購得的，或可用 BOUYSSOU P. 等於 J. Het. Chem., 29 (4) 893 (1992); SUZUKIN 等於 J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. 等於 J. Het. Chem., 17 1333 (1980); PERCEC V. 等於 J. Org.

五、發明說明 (12)

Chem., 60 (21) 6895 (1995)內所述方法製得。

式(I)化合物，其 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ ，可根據如下反應方案製備：



於此等式中， Y ， R_2 ， R_3 及 R_6 之意義如於式(I)中之意義， Hal 代表鹵素原子，且較佳為碘，氯或溴原子。

步驟 a 一般是在惰性溶劑如四氫呋喃，二噁烷或氯化的溶劑(例如二氯甲烷或氯仿)內在有胺如三烷基胺(例如三乙基胺)之存在下於 $5^{\circ}C$ 至 $20^{\circ}C$ 溫度間進行。

步驟 b 一般是在惰性溶劑如四氫呋喃內在有氫化鈉之存在下於 $0^{\circ}C$ 至反應介質沸點間進行。

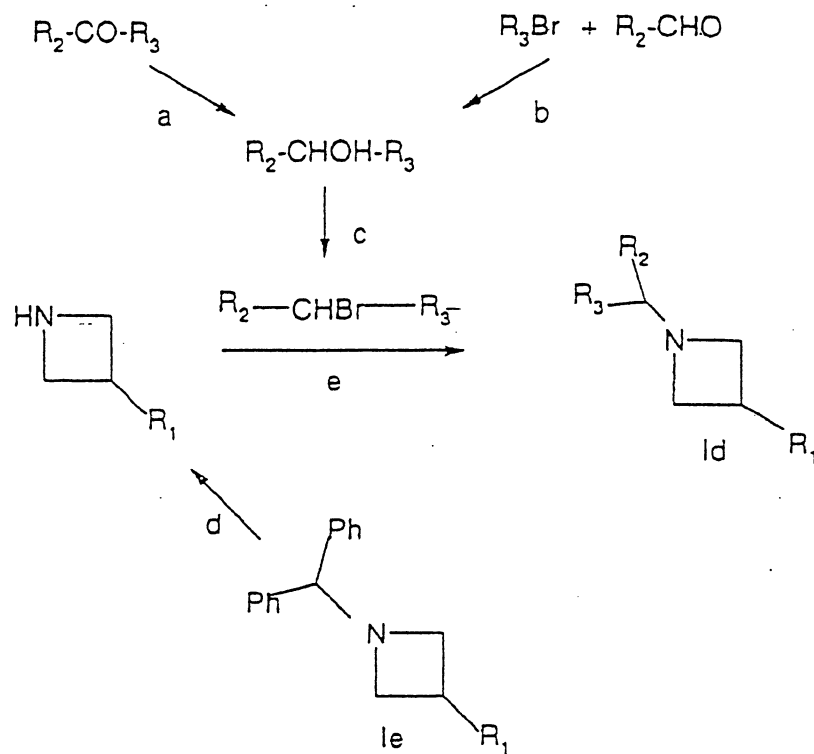
$Hal-SO_2R_6$ 衍生物是商業上可購得的或是可用對應的磺酸鹵素化製得的，特別是在有氯磺醯基異氰酸酯及醇的存在下在鹵素化的溶劑(例如二氯甲烷或氯仿)內原位製備。

$Hal-CO-R_6$ 衍生物是商業上可購得的或是可根據 R. C.

五、發明說明 (13)

LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor 內所述方法製得。

式(I)化合物也可根據如下反應方案製備：



於此等式中， R_1 ， R_2 及 R_3 之意義如於式(I)中之意義， Ph 代表苯基。

步驟 a 一般是在醇如甲醇內，在有硼氫化鈉之存在下於 $20^\circ C$ 溫度範圍進形。

於步驟 b 中，製備成溴化衍生物的鎂化合物，並以其在惰性溶劑如乙醚或四氫呋喃內於 $0^\circ C$ 至反應介質沸點溫度間反應。

步驟 c 是用鹵素化劑如氫溴酸，硫醯溴，硫醯氯，三苯基

五、發明說明 (14)

磷及四溴化碳或四氯化碳之混合物在醋酸或惰性溶劑如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳或甲苯內於 0°C 至反應介質沸點溫度間反應進行。

步驟 d 是用氫在有鈹/碳之存在下於醇如甲醇內於 20°C 溫度範圍內反應進行。

步驟 e 是在惰性溶劑如乙腈內，在有鹼金屬碳酸鹽(例如碳酸鉀)及碘化鉀之存在下於 0°C 至反應介質沸點溫度間反應進行。

衍生物 R_3Br 及衍生物 R_2-CHO 是商業上可購得的，也可根據 R. C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor, 內所述方法製得。

式(I)化合物，其 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，其中 R_6 是羥基取代的苯基，也可藉水解其 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ (其中 R_6 是烷氧基取代的苯基)的式(I)化合物製備。

此水解一般是在惰性溶劑(例如二氯甲烷或氯仿)內藉三溴化硼於 20°C 溫度範圍進行。

式(I)化合物，其 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，其中 R_6 是羥基(1C)烷基取代的苯基，也可藉以氫化二異丁基鋁與對應的式(I)化合物(其 R 代表 $-N-(R_5)-Y-R_6$ ，其中 R_6 是以烷氧基羰基取代的苯基)反應製備。

此反應一般是在惰性溶劑如甲苯內以氫化二異丁基鋁於 -50°C 至 25°C 溫度進行。

式(I)化合物，其 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，其中 R_6 是 1-吡咯啉基取代的苯基，也可以吡咯啉與對應的式(I)化合

五、發明說明 (15)

物反應製備，而此對應的式(I)化合物之 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基，其中 R_6 是以氟原子取代的苯基。

此反應較佳是在惰性溶劑如二甲基亞砜內於 90°C 溫度進行。

精於此技藝者應了解到，實行上述本發明方法時，可能需要引入保護胺基，羥基及羧基官能度的基團以避免副反應。此等基團是可以移去而不影響分子其餘部分的基團。保護胺基官能的基團的例可以提及的有第三-丁基或甲基胺甲酸酯，其可用碘三甲基甲矽烷再生或用鈹催化劑使烯丙基再生。保護羥基官能的基團的例可以提及的有三乙基甲矽烷基及第三-丁基二甲基甲矽烷基，其可用氟化四丁基銨再生，或者用不對稱縮醛(例如甲氧基甲基或四氫比喃基)，其可用鹽酸再生。保護羧基官能的基團的例可以提及的有酯(例如烯丙基或苄基)，噁唑及 2-烷基-1,3-噁唑啉。其他可用的保護基見 GREENE T. W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, second edition, 1991, John Wiley & Sons。

式(I)化合物可用習用方法純化，例如用滲晶，色層分析或萃取。

式(I)化合物對映體可藉解析外消旋物製得，例如於對掌性柱上作色層分析，根據 PIRCKLE W.H. et al., *Asymmetric synthesis*, Vol. 1, Academic Press (1983)，或是藉其鹽的生成或藉以對掌性前體合成。非鏡像立體異構物可根據習用方法製得(結晶，色層分析或用對掌性前體製備)。

五、發明說明 (16)

式(I)化合物可視需要以無機或有機酸轉化成加成鹽，以此種酸於有機溶劑如醇，酮，醚或氯化的溶劑內反應。

醫藥上可接受的鹽的例可提及的有：苯磺酸鹽，氫溴酸鹽，鹽酸鹽，檸檬酸鹽，乙烷磺酸鹽，富馬酸鹽，葡糖酸鹽，碘酸鹽，羥乙磺酸鹽，馬來酸鹽，甲烷磺酸鹽，亞甲基- -氧萘酸鹽，硝酸鹽，草酸鹽，雙羥萘酸鹽，磷酸鹽，水楊酸鹽，丁二酸鹽，硫酸鹽，酒石酸鹽，茶鹼乙酸鹽及對-甲苯磺酸鹽。

式(I)化合物展現有益的藥理學性質。此等化合物對類大麻(cannabinoid)受體，特別是 CB1 型，有高親合性。此等化合物是 CB1 受體拮抗劑，所以可用於治療及預防涉及中樞神經系統，免疫系統，心血管或內分泌系統，呼吸系統，胃腸系統及生殖系統的疾病(Hollister, Pharm. Rev.; 38, 1986, 1-20, Reny and Sinha, Prog. Drug Res., 36, 71-114 (1991), Consroe and Sandyk, in Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992)。

因之，此等化合物可用於治療或預防精神病，包括精神分裂，焦慮障礙，抑鬱，癲癇，神經變性，小腦及脊髓小腦障礙，認知障礙，臚外傷，恐慌性攻擊，週邊神經病變，青光眼，偏頭痛，巴金森氏病，愛茲海默氏病，杭亭頓氏舞蹈症，雷諾氏徵侯群，顫抖，強迫觀念障礙，老年性癡呆，胸腺障礙，Tourette 式徵侯群，遲發性運動障礙，兩極性障礙，癌，由藥物引起的運動障礙，張力障礙，內毒素血症休

五、發明說明 (17)

克，出血性休克，低血壓，失眠，免疫疾病，多發性硬化，嘔吐，食欲障礙(貪食，厭食)，肥胖，記憶障礙，戒除慢性治療及酒或藥物上癮(類鴉片，巴比妥類，大麻，可可因，安非他命，苯環類，幻覺藥物，苯并二氮呼等)，以及用作止痛劑或增強麻醉或非麻醉劑的止痛效果。此等化合物也可用於腸轉換(intestinal transit)之治療或預防。

式(I)化合物對大麻受體的親合性已根據 KUSTER J. R., STEVENSON J. I., WARD S.J., D'AMBRA T. E., HAYCOCK D. A.於 J. Pharmacol. Exp. Ther., 264 1352-1363 (1993)內所述方法測定。

於此試驗中，式(I)化合物的 IC 小於或等於 1000nM。

式(I)化合物的拮抗活性曾以由大麻受體的激動劑(CP-55940)引起的鼠低溫模型顯示，此係根據 Pertwee R.G.於 Marijuana, Harvey D. J. eds. 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985) 內所述方法。

於此試驗中，式(I)化合物的 ED₅₀ 小於或等於 50 毫克/公斤。

式(I)化合物展現低毒性。其 LD₅₀ 大於 40 毫克/公斤，以皮下途徑給予鼠。

下述實例說明本發明。

實例 1

將 69.3 微升三乙基胺及 110 毫克噻吩-2-基磺醯氯相繼在室溫及氫氣下加於 61.4 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基胺於 3 毫升二氯甲烷內的溶液中。於室溫攪拌 68 小

五、發明說明 (18)

時後，將反應混合物引入 Bond Elut[®] SCX 筒 (3 公分³/500 毫克)內，相繼用 2 毫升二氯甲烷洗離二次，然後用 2 毫升 1M 的氫於甲醇內的溶液洗離二次。收集氫部分，減壓 (2.7 千帕)蒸發至乾。將所得殘餘物溶於 5 毫升二氯甲烷內，用 3 毫升水洗三次，於硫酸鎂上乾燥，過濾，減壓 (2.7 千帕)濃縮至乾。製得 60 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}噻吩-2-基磺醯胺，為乳白色泡沫 [¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.77 (裂 t, J = 7 及 2 Hz:2H); 3.40 (裂 t, J = 7 及 2 Hz:2H); 4.06 (mt, 1H); 4.21 (s:1H); 4.85 至 5.25 (廣未解析複合物:1H); 7.06 (t, J = 4.5 Hz:1H); 7.15 至 7.35 (mt:8H); 7.58 (mt:2H)]。

1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺可以如下方式製得：將 400 毫升甲醇及液體胺混合物 (50/50 容和比)加於先已冷至約 -60°C 的高壓鍋內的 27 克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基甲基磺酸酯內。然後將反應介質於 60°C 攪拌 24 小時，然後打開高壓鍋，任其蒸發去氫，最後減壓 (2.7 千帕)濃縮。將殘餘物溶於 500 毫升 0.37N 的氫氧化鈉水溶液中，用 500 毫升乙醚萃取三次。合併之有機相相繼用 100 毫升蒸餾水及 100 毫升飽和氯化鈉溶液洗二次，用硫酸鎂乾燥，過濾，減壓 (2.7 千帕)濃縮。殘餘物於矽膠上作閃色層分析純化 [洗離劑:二氯甲烷/甲醇 (95/5 容積比)]。製得 14.2 克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基胺，為油體，固化成乳色固體。

1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基甲基磺酸酯可如下

五、發明說明 (19)

製得:將 3.5 毫升甲基磺醯氯在氫氣下費時 10 分鐘加於 12 克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-醇於 200 毫升二氯甲烷內的溶液中,然後將混合物冷至+5°C,費時 10 分鐘於其內倒入 3.8 毫升吡啶。於+5°C攪拌 30 分鐘,再於 20°C攪拌 20 小時,此反應混合物用 100 毫升水及 100 毫升二氯甲烷稀釋。將此混合物過濾,靜置分離。有機相用水洗,用硫酸鎂乾燥,過濾,減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。所得油體於矽膠柱(微粒大小 0.063-0.200 毫米,高度 40 公分,直徑 3.0 公分)上作色層分析,於 0.5 巴氫氣壓下以環己烷及醋酸乙酯混合物(70/30 容積比)洗離,收取 100 毫升部分。合併 4 至 15 部分,減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。製得 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基甲基磺酸酯,為黃色油體。

1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-可用 KATRITZKY A. R. 等人於 Heterocycl. Chem. 271 (1994)所述方法以 35.5 克[雙(4-氯苯基)甲基]胺鹽酸鹽及 11.0 毫升表氯醇起始製備。分離出 9.0 克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-醇。

[雙(4-氯苯基)甲基]-胺鹽酸鹽可根據 GRISAR M. 等人於 J, Med. Chem., 885 (1973)所述方法製備。

實例 2

藉實行實例 1 所述工序,但以 124 毫克 4-甲氧基苯基磺醯氯起始,製得 12 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲氧基苯基磺醯胺,為乳色漆樣物。¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.70 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz:2H); 3.35 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz:2H); 3.85 (s:3H);

五、發明說明 (20)

3.94 (mt:1H); 4.18 (s:1H); 4.83 (d, $J = 9$ Hz:1H); 6.94 (廣 d, $J = 9$ Hz:2H); 7.22 (s:8H); 7.75 (廣 d, $J = 9$ Hz:2H)]。

實例 3

藉實行實例 1 所述工序，但以 140 毫克 4-乙醯胺基苯基磺醯氯起始，製得 13 毫克 N-[4-(N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-胺磺醯基)苯基]乙醯胺，為乳色漆樣物。

[^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.26 (s:3H); 2.74(分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz:2H); 3.39 (分裂, $J = 7$ 及 2 Hz:2H); 4.01 (mt:1H); 4.22 (s:1H); 4.92 (d, $J = 9$ Hz:1H); 7.32 (mt:8H); 7.49 (廣 s:1H); 7.68 (廣 d, $J = 9$ Hz:2H); 7.81 (廣 d, $J = 9$ Hz:2H)]。

實例 4

藉實行實例 1 所述工序，但以 114 毫克 4-甲基苯基磺醯氯起始，製得 19 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲基苯基磺醯胺，為無色漆樣物。 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.42(s:3H); 2.71 (分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz:2H); 3.36(分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz:2H); 3.97 (mt:1H); 4.19 (s:1H); 4.81 (d, $J = 9.5$ Hz:1H); 7.15 至 7.40 (mt:10H); 7.71 (廣 d, $J = 8.5$ Hz:2H)]。

實例 5

藉實行實例 1 所述工序，但以 142 毫克 3,4-二甲氧基苯基磺醯氯起始，製得 10 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3,4-二甲氧基苯基磺醯胺，為乳色漆樣物。

五、發明說明 (21)

[^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.72 (分裂 t, $J = 7.5 : 2\text{H}$); 3.37 (分裂 t, $J = 7.5 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3.85 至 4.00 (mt : 1H); 3.91 (s : 3H); 3.93 (s : 3H); 4.19 (s : 1H); 4.84 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6.90 (d, $J = 8.5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.23 (mt : 8H); 7.29 (d, $J = 2 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.43 (dd, $J = 8.5$ 及 $2 \text{ Hz} : 1\text{H}$)]。

實例 6

藉實行實例 1 所述工序，但以 117 毫克 3-氟苯基磺醯氯起始，製得 13.5 毫克 N-{1-[雙(4-氟苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-氟苯基磺醯胺，為乳色漆樣物。 [^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.79 (分裂 t, $J = 7$ 及 $2 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3.43 (分裂 t, $J = 7$ 及 $2 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 4.05 (未分離複合物 : 1H); 4.24(s:1H); 4.91(未分離複合物 : 1H); 7.20 至 7.40 (mt : 9H); 7.50 至 7.65 (mt : 2H); 7.67 (廣 d, $J = 8 \text{ Hz} : 1\text{H}$)]。

實例 7

藉實行實例 1 所述工序，但以 147 毫克 3,4-二甲氧基苯基磺醯氯起始，製得 20 毫克 N-{1-[雙(4-氟苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3,4-二氟苯基磺醯胺，為乳色漆樣物。 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.77 (分裂 t, $J = 7$ 及 $2 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3.40 (分裂 t, $J = 7$ 及 $2 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3.98 (mt : 1H); 4.21 (s : 1H); 4.85 至 5.15 (未分離複合物 : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.57 (d, $J = 8.5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.65 (dd, $J = 8.5$ 及 $2 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.93 (d, $J = 2 \text{ Hz} : 1\text{H}$)]。

五、發明說明 (22)

實例 8

藉實行實例 1 所述工序，但以 121 毫克 3-氟基苯基磺醯氯起始，製得 21 毫克 N-{1-[雙(4-氟苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-氟基苯基磺醯胺，為乳色漆樣物。[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.76(分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.39 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.99 (mt : 1H); 4.21 (s : 1H); 4.80 至 5.60 (很廣的未分離複合物:1H); 7.15 至 7.35 (mt : 8H); 7.65 (t, J = 8 Hz : 1H); 7.86 (廣 d, J = 8 Hz : 1H); 8.05 (廣 d, J = 8 Hz : 1H); 8.13 (廣 s : 1H)]。

實例 9

藉實行實例 1 所述工序，但以 142 毫克 2,5-二甲氧基苯基磺醯氯起始，製得 21 毫克 N-{1-[雙(4-氟苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2,5-二甲氧基苯基磺醯胺，為乳色漆樣物。[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.73 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.27 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.80 (s : 3H); 3.85 至 4.00 (mt : 1H); 3.94 (s : 3H); 4.19(s : 1H); 5.32 (d, J = 8 Hz : 1H); 6.94 (d, J = 9 Hz : 1H); 7.05 (dd, J = 9 及 3 Hz : 1H); 7.23 (mt : 8H); 7.40 (d, J = 3 Hz : 1H)]。

實例 10

藉實行實例 1 所述工序，但以 147 毫克 3-三氟甲基苯基磺醯氯起始，製得 8 毫克 N-{1-[雙(4-氟苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-三氟甲基苯基磺醯胺，為乳色漆樣物。[¹H

五、發明說明 (23)

NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.79 (分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.41 (分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 4.03 (mt : 1H); 4.23 (s : 1H); 4.80 至 5.10 (廣未分離複合物 : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.68 (t, $J = 8$ Hz : 1H); 7.87 (廣 d, $J = 8$ Hz : 1H); 8.05 (廣 d, $J = 8$ Hz : 1H); 8.15 (廣 s : 1H)。

實例 11

藉實行實例 1 所述工序，但以 136 毫克萘-2-基磺醯氯起始，製得 20 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-萘-2-基磺醯胺，為乳色漆樣物。 [^1H NMR 譜 (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.74 (mt : 2H); 3.35 (mt : 2H); 4.02 (mt : 1H); 4.17 (s : 1H); 4.96 (未分離複合物 : 1H); 7.10 至 7.30 (mt : 8H); 7.64 (mt : 2H); 7.78 (dd, $J = 7$ 至 1.5 Hz : 1H); 7.90 至 8.05 (mt : 3H); 8.41 (廣 s : 1H)]。

實例 12

藉實行實例 1 所述工序，但以 136 毫克萘-1-基磺醯氯起始，製得 52 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-萘-1-基磺醯胺，為乳色泡沫。 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.63 (分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.20 (分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.90 (mt : 1H); 4.12 (s : 1H); 5.26 (未分離複合物 : 1H); 7.16 (mt : 8H); 7.52 (t, $J = 8$ Hz : 1H); 7.55 至 7.75 (mt : 2H); 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz : 1H); 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz : 1H); 8.23 (dd, $J = 7.5$ 及 1 Hz : 1H); 8.64 (d, $J = 8.5$ Hz : 1H)]。

五、發明說明 (24)

實例 13

藉實行實例 1 所述工序，但以 128 毫克 3,4-二氟甲基苯基磺醯氯起始，製得 7 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3,4-二氟苯基磺醯胺，為乳色漆樣物。[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.76 (寬峰 t, J = 7.5 Hz : 2H); 3.39 (寬峰 t, J = 7.5 Hz : 2H); 3.98 (mt : 1H); 4.20 (寬峰 s : 1H); 4.85 至 5.25 (寬峰未分離複合物 : 1H); 7.15 至 7.35 (mt : 9H); 7.55 至 7.75 (mt : 2H)]。

實例 14

藉實行實例 1 所述工序，但以 108 毫克 1-甲基咪唑-4-基磺醯氯起始，製得 22 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1-甲基-1-H-咪唑-4-基磺醯胺，為乳色泡沫。[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, 並加數滴 CD₃COOD d₄, δ ppm): 3.22 (mt : 2H); 3.67 (mt : 2H); 3.74 (s : 3H); 4.10 (mt : 1H); 4.65 (寬峰 s : 1H); 7.27 (mt : 8H); 7.47 (寬峰 d, J = 1 Hz : 1H); 7.53 (寬 d, J = 1 Hz : 1H)]。

實例 15

藉實行實例 1 所述工序，但以 152 毫克 4-乙醯胺基-3-氯苯基磺醯氯起始，製得 69 毫克 N-[4-(N-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基)-胺磺醯基]-2-氯苯基乙醯胺，為乳色泡沫。[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.30 (s : 3H); 2.73 (mt : 2H); 3.38 (mt : 2H); 3.97 (mt : 1H); 4.19 (s: 1H); 7.24 (s : 8H); 7.70 (dd, J = 7 及 1.5 Hz :

五、發明說明 (25)

1H); 7.78 (寬峰 s : 1H); 7.86 (d, J = 1.5 Hz : 1H); 8.61 (d, J = 7 Hz : 1H)]。

實例 16

將 0.79 毫升三乙基胺在室溫於氫氣下加於 0.7 克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基胺於 25 毫升二氯甲烷內的溶液中。將此混合物冷至約 0 °C，然後於其中加 1.2 毫克吡啶-3-基磺醯氯於 25 毫升二氯甲烷內的溶液，然後於室溫攪拌 16 小時。此反應混合物用 50 毫升二氯甲烷稀釋，再用 25 毫升蒸餾水洗二次。有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾，減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。所得殘餘物於矽膠上作閃色層分析純化[洗離劑：二氯甲烷/甲醇(97.5/2.5 容積比)]。製得 0.7 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}吡啶-3-基磺醯胺，為乳色泡沫，在有異丙醇存在下固化成乳色粉末，熔點 164 °C。

吡啶-3-基磺醯氯可根據 Breant, P. et al., Synthesis, 10, 822-4 (1983)所述方法製備。

實例 17

將 0.214 克 4-氯苯基磺醯氯及 0.28 毫升三乙基胺於室溫在氫氣下加於 0.307 克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基胺於 10 毫升二氯甲烷內的溶液中。於室溫攪拌 16 小時後，此反應混合物 10 毫升蒸餾水洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾，減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。所得殘餘物於矽膠上作閃色層分析純化[洗離劑：二氯甲烷/醋酸乙酯(100/0 至 95/5 容積比)梯度]。製得 0.18 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環

五、發明說明 (26)

丁-3-基}-4-氟苯基磺醯胺，為白色粉末。 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.74 (寬峰 t, $J = 7.5$ Hz : 2H); 2.39 (寬峰 t, $J = 7.5$ Hz : 2H); 3.98 (mt : 1H); 4.20 (s : 1H); 4.79 (d, $J = 9$ Hz : 1H); 7.10 至 7.35 (mt : 10H); 7.86 (mt : 2H)]。

實例 18

以實例 17 所述工序，但以 0.25 克喹啉-8-基磺醯氯起始，製得 0.36 克 N-{1-[雙(4-氟苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}喹啉-8-基磺醯胺，為白色粉末。

[^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.63 (分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.16 (分裂 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.98 (mt : 1H); 4.11 (s : 1H); 6.77 (d, $J = 8$ Hz : 1H); 7.15 (mt : 8H); 7.61 (dd, $J = 8$ 及 4 Hz : 1H); 7.64 (dd, $J = 8$ 及 7.5 Hz : 1H); 8.06 (dd, $J = 8$ 及 1.5 Hz : 1H); 8.30 (dd, $J = 8$ 及 1.5 Hz : 1H); 8.40 (dd, $J = 7.5$ 及 1.5 Hz : 1H); 9.09 (dd, $J = 4$ 及 1.5 Hz : 1H)]。

實例 19

以實例 17 所述工序，但以 0.14 毫升苯基磺醯氯起始，製得 0.35 克 N-{1-[雙(4-氟苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}苯基磺醯胺，為白色粉末。

[^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.75 (寬峰 t, $J = 7.5$ Hz : 2H); 3.40 (寬峰 t, $J = 7.5$ Hz : 2H); 4.03 (mt : 1H); 4.22 (s : 1H); 4.79 (d, $J = 10$ Hz : 1H); 7.31 (s : 8H); 7.45 至 7.65 (mt : 3H); 7.87 (寬峰 d, $J = 7.5$

五、發明說明 (27)

Hz : 2H)]。

實例 20

以實例 17 所述工序，但以 0.21 克(苯基甲基)磺醯氯起始，製得 0.27 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}(苯基甲基)磺醯胺，為白色粉末。

[¹H NMR 譜 (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.76 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.41 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.85 (mt : 1H); 4.20 (s : 1H); 4.23 (s : 2H); 4.46 (d, J = 9 Hz : 1H); 7.25 至 7.45 (mt : 13H)]。

實例 21

以實例 17 所述工序，但以 30 毫升二氯甲烷內的 0.42 克 3,5-二氯苯基磺醯氯起始，有機相用 20 毫升蒸餾水洗二次。經於矽膠上作閃色層分析純化[洗離劑：二氯甲烷/甲醇 (100/0 至 95/5 容積比)梯度]後，製得 0.1 克 N-[4-(N-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基)-3,5-二氯苯基磺醯胺，為黃色粉末。

[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.77 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.41 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 4.01 (mt : 1H); 4.21 (s : 1H); 4.90 (d, J = 9 Hz : 1H); 7.02 (tt, J = 8.5 及 2.5 Hz : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.38 (mt : 2H)]。

3,5-二氯苯基磺醯氯可根據法國專利 9615887 號製備。

實例 22

以實例 21 所述工序，但以 0.21 克吡啶-2-基磺醯氯及

五、發明說明 (28)

0.17 毫升三乙基胺起始，並以 30 毫升蒸餾水將有機相洗二次。經於矽膠上作閃色層分析純化[洗離劑：二氯甲烷/甲醇(100/0 至 98/2 容積比)梯度]後，製得 0.3 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-吡啶-2-磺醯胺，為白色粉末。

[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.78 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 3.35 (分裂 t, J = 7 及 2 Hz : 2H); 4.12 (mt : 1H); 4.20 (s : 1H); 5.30 (d, J = 9 Hz : 1H); 7.15 至 7.35 (mt : 8H); 7.47 (ddd, J = 7.5 及 5 及 1 Hz : 1H); 7.90 (寬峰 t, J = 7.5 及 2 Hz; 1H); 7.98 (寬峰 d, J = 7.5 Hz : 1H); 8.65 (寬峰 d, J = 5 Hz : 1H)]。

吡啶-2-基磺醯氯可根據 Corey, E.J. et al., J. Org. Chem. (1989), 54(2), 389-93 所述方法製備。

實例 23

將 0.104 毫升吡咯啶於室溫加於 0.24 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基}-(3,5 二氯苯基)磺醯胺於 6 毫升二甲基亞砷內的溶液中，此混合物於 90°C 加熱 18 小時。此反應混合物用 30 毫升二氯甲烷稀釋，用 30 毫升蒸餾水將有機相洗三次。有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾，減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。殘餘物於矽膠上作閃色層分析純化，用二氯甲烷洗離。製得 50 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-(3-氯-5-吡咯啶-1-基苯基)磺醯胺，為白色粉末。

[¹H NMR 譜 (600 MHz, CDCl₃, 並加數滴 CD₃COOD d₄,

五、發明說明 (29)

δ ppm): 2.04 (mt : 4H); 3.20 至 3.35 (mt : 6H); 3.60 (t, $J = 8.5$ Hz : 2H); 4.14 (mt : 1H); 4.57 (s : 1H); 6.31 (寬峰 d, $J = 11.5$ Hz : 1H); 6.70 (寬峰 d, $J = 8.5$ Hz : 1H); 6.72 (寬峰 s : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H)]。

實例 24

將 0.26 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基}-4-氟苯基磺醯胺於 5 毫升四氫呋喃內的溶液於室溫在氬氣下加於 20.5 毫克 80% 氫化鈉於 10 毫升四氫呋喃內的懸浮液中。於約 20°C 攪拌 1 小時後，加 60 微升碘甲烷，然後再攪拌 16 小時，此懸浮液內補充 30 毫升醋酸乙酯及 20 毫升蒸餾水。有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾，減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。殘餘物於矽膠上作閃色層分析純化[洗離劑：環己烷/醋酸乙酯(90/10 容積比)]。製得 19 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-N-甲基-4-氟苯基磺醯胺，為白色粉末。

[^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.69 (s : 3H); 3.02 (寬峰 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.35 (寬峰 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.91 (mt : 1H); 4.27 (s : 1H); 7.15 至 7.35 (mt : 10H); 7.75 (dd, $J = 9$ 及 5 Hz : 2H)]。

實例 25

以實例 24 工序，但以 0.25 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基}-喹啉-8-基及 18 毫克 80% 氫化鈉起始。於矽膠上作閃色層分析純化[洗離劑：環己烷/醋酸乙酯(80/20 容積比)]。製得 70 毫克 N-[4-(N-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜

五、發明說明 (30)

環丁-3-基)-N-甲基喹啉-8-基磺醯胺，

[¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.00 至 3.10 (mt : 2H); 3.05 (s : 3H); 3.35 (mt : 2H); 4.27 (s : 1H); 4.93 (mt : 1H); 7.15 至 7.35 (mt : 8H); 7.50 (dd, J = 8.5 及 4 Hz : 1H); 7.62 (dd, J = 8 及 8.5 Hz : 1H)]; 8.03 (dd, J = 8.5 及 1.5 Hz : 1H); 8.22 (dd, J = 8.5 及 1.5 Hz : 1H); 8.48 (dd, J = 8 及 1.5 Hz : 1H); 8.98 (dd, J = 4 及 1.5 Hz : 1H)]。

實例 26

以實例 24 工序，但以 0.21 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基}-苯基磺醯胺及 17 毫克 80% 氫化鈉起始，並分二批引入碘甲烷，間隔 3 小時，製得 80 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-N-甲基苯基磺醯胺，為白色漆樣物 [¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.70 (s : 3H); 3.03 (寬峰 t, J = 7.5 Hz : 2H); 3.37 (寬峰 t, J = 7.5 Hz : 2H); 3.94 (mt : 1H); 4.28 (s : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.45 至 7.65 (mt : 3H); 7.74 (寬峰 d, J = 8 Hz : 2H)]。

實例 27

以實例 26 工序，但以 0.17 克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基}-(苯基甲基)磺醯胺及 14 毫克 80% 氫化鈉起始，並於 20 °C 持續攪拌 48 小時。於矽膠上作閃色層分析純化[洗離劑：二氯甲烷/醋酸乙酯(95/5 容積比)]後製得 120 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-N-甲基

五、發明說明 (31)

(苯基甲基)磺醯胺，為白色泡沫 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.81 (s : 3H); 2.88 (寬峰 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 3.16 (寬峰 t, $J = 7$ 及 2 Hz : 2H); 4.10 至 4.25 (mt : 4H); 7.20 至 7.40 (mt : 13H)]。

實例 28

將 0.307 克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-氮雜環丁-3-基胺溶液於室溫滴加於 0.412 克 1,3-苯二磺酸二氯化物及 0.165 毫升三乙基胺於 10 毫升乙晴內的溶液中。於室溫攪拌 3 小時後，加 0.28 毫升 20% 的氨溶液，將反應混合物置於室溫下。18 小時後，將混合物過濾，減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。於矽膠柱(微粒大小 0.06-0.200 毫米，高度 35 公分，直徑 2 公分)作色層分析，在氫壓 0.9 巴下用二氯甲烷洗離，再用二氯甲烷 + 1% 甲醇混合物洗離，再用二氯甲烷 + 2% 甲醇(容積比)洗離，收集 30-毫升部份，合併 23 及 34 部份，減壓(2.7 千帕)濃縮至乾。得 90 毫克 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-胺磺醯基苯基磺醯胺，為白色固體 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.78 (寬峰 t, $J = 7$ Hz : 2H); 3.35 (寬峰 t, $J = 7$ Hz : 2H); 4.01 (mt : 1H); 4.24 (s : 1H); 5.27 (未分離複合物 : 2H); 5.61 (未分離複合物 : 1H); 7.15 至 7.35 (mt : 8H); 7.67 (t, $J = 8$ Hz : 1H); 8.04 (寬峰 d, $J = 8$ Hz : 1H); 8.12 (寬峰 d, $J = 8$ Hz : 1H); 8.49 (寬峰 s : 1H)]。

實例 29

將 0.031 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-

五、發明說明 (32)

氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷在惰性氬氣下於約 23°C 加於 80.1 毫克苯磺醯基醋酸，27 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升甲基甲醯胺內的溶液中。於約 23°C 過 17 小時後，將反應混合物載於 3-毫升 SPE 筒上，筒內含 1 克以甲醇作相預處理的 SCX。以 5 毫升甲醇洗二次，再以 4 毫升 0.1N 氨甲醇洗，用 4 毫升 1N 氨甲醇洗離預期產物。將含預期產物的部分於約 45°C 在氣流下蒸發，然後於約 40°C 減壓(1 毫巴)乾燥。製得 2-苯磺醯基-N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}乙醯胺，為白色固體 [¹H NMR 譜 (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.96 (mt : 2H); 3.51 (mt : 2H); 4.00 (s : 2H); 4.34 (未分離複合物: 1H); 4.48 (mt : 1H); 7.10 (未分離複合物 : 1H); 7.20 至 7.45 (mt : 8H); 7.57 (t, J = 8 Hz : 2H); 7.70 (t, J = 8 Hz : 1H); 7.90 (d, J = 8 Hz : 2H)]。

實例 30

將 0.031 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷在惰性氬氣下於約 23°C 加於 85.7 毫克苯磺醯基醋酸，27 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升甲基甲醯胺內的溶液中。於約 23°C 過 17 小時後，將反應混合物載於 3-毫升 SPE 筒上，筒內含 1 克以甲醇作相預處理的 SCX。以 5 毫升甲醇洗二次，再以 4 毫升 0.1N 氨甲醇洗，用 4 毫升 1N 氨甲醇洗離預期產物。將含預期產物的部分於約 45°C 在氣流下蒸發，然後於約 40°C 減壓(1 毫巴)乾

五、發明說明 (33)

燥。製得 2-苯磺醯基-N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-(甲苯-4-磺醯基)乙醯胺，為黃色漆樣物 [¹H NMR 譜 (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.85 (t, J = 7 Hz : 2H); 3.07 (s : 3H); 3.48 (t, J = 7 Hz : 2H); 4.24 (s : 1H); 4.49 (mt : 1H); 7.19 (寬峰 d, J = 6 Hz : 1H); 7.20 至 7.40 (mt : 8H); 8.40 (s : 1H)]。

實例 31

以實例 30 所述工序，用 85.7 毫克 3-氯-4-甲基磺醯基噻吩-2-羧酸，27 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升二甲基甲醯胺內的溶液，0.031 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷起始，製得(3-氯-4-甲基磺醯胺噻吩-2-羧酸)-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}醯胺，為黃色漆樣物 [¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.44 (s : 3H); 2.96 (未分離複合物 : 2H); 3.52 (未分離複合物 : 2H); 3.98 (s : 2H); 4.35 (未分離複合物 : 1H); 4.49 (mt : 1H); 7.00 至 7.30 (寬峰未分離複合物 : 1H); 7.20 至 7.45 (mt : 10H); 7.76 (d, J = 8 Hz : 2H)]。

實例 32

以實例 30 所述工序，用 96.1 毫克 3-(2-苯基伸乙基磺醯基)丙酸，27 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升二甲基甲醯胺內的溶液，0.031 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷

五、發明說明 (34)

內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷起始，製得 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-(2-苯基伸乙基磺醯基)丙醯胺，為白色泡沫 [^1H NMR 譜 (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.64 (t, $J = 7$ Hz : 2H); 2.88 (未分離複合物 : 2H); 3.33 (t, $J = 7$ Hz : 2H); 3.49 (未分離複合物 : 2H); 4.29 (未分離複合物 : 1H); 4.48 (mt : 1H); 5.90 至 6.15 (寬峰未分離複合物 : 1H); 6.41 (d, $J = 12$ Hz : 1H); 7.17 (d, $J = 12$ Hz : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.41 (mt : 3H); 7.64 (mt : 2H)]。

實例 33

以實例 31 所述工序，用 58.5 毫克 4-甲基磺醯基苯甲酸，26.4 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升二甲基甲醯胺內的溶液，0.0302 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷起始，製得 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲基磺醯基苯甲醯胺，為白色晶體 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.03 (mt : 2H); 3.09 (s : 3H); 3.61 (寬峰 t, $J = 7.5$ Hz : 2H); 4.35 (s : 1H); 4.73 (mt : 1H); 6.55 (寬峰 d, $J = 7.5$ Hz : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.96 (d, $J = 8$ Hz : 2H); 8.03 (d, $J = 8$ Hz : 2H)]。

實例 34

以實例 31 所述工序，用 58.5 毫克 3-苯基磺醯基丙酸，26.4 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升二甲基甲醯胺內的溶

五、發明說明 (35)

液，0.0302 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷起始，製得 N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲烷磺醯基苯甲醯胺，為漆樣物 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.71 (t, $J = 7.5$ Hz : 2H); 2.86 (mt : 2H); 3.40 至 3.55 (mt : 4H); 4.26 (s : 1H); 4.45 (mt : 1H); 6.22 (寬峰 d, $J = 7.5$ Hz : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.59 (寬峰 t, $J = 7.5$ Hz : 2H); 7.69 (tt, $J = 7.5$ 及 1.5 Hz : 1H); 7.93 (寬峰 d, $J = 7.5$ Hz : 2H)]。

實例 35

以實例 31 所述工序，用 60.2 毫克 5-甲基磺醯基噻吩-2-羧酸，26.4 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升二甲基甲醯胺內的溶液，0.0302 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷起始，製得 5-甲基磺醯基噻吩-2-羧基)-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}醯胺，為白色晶體 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.03 (mt : 2H); 3.21 (s : 3H); 3.57 (dd, $J = 8$ 及 7.5 Hz : 2H); 4.34 (s : 1H); 4.67 (mt : 1H); 6.40 (寬峰 d, $J = 7.5$ Hz : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H); 7.48 (d, $J = 4$ Hz : 1H); 7.67 (d, $J = 4$ Hz : 1H)]。

實例 36

以實例 31 所述工序，用 71.9 毫克 5-甲基磺醯基-3-甲基-

五、發明說明 (36)

4-乙烯基噻吩-2-羧酸，26.4 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升二甲基甲醯胺內的溶液，0.0302 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷起始，製得(5-甲基磺醯基-3-甲基-4-乙烯基噻吩-2-羧基)-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}醯胺，為白色粉末 [^1H NMR 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.47 (s : 3H); 2.97 (mt : 2H); 3.14 (s : 3H); 3.57 (dd, $J = 8$ 及 7.5 Hz : 2H); 4.32 (s: 1H); 4.65 (mt : 1H); 5.69 (dd, $J = 18$ 及 1 Hz : 1H); 5.77 (dd, $J = 12$ 及 1 Hz : 1H); 6.30 (寬峰 d, $J = 7.5$ Hz : 1H); 6.96 (dd, $J = 18$ 及 12 Hz : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 8H)]。

實例 37

以實例 31 所述工序，用 62.6 毫克 3-甲基磺醯基甲基苯甲酸，26.4 毫克羥基苯并三唑於 0.5 毫升二甲基甲醯胺內的溶液，0.0302 毫升二異丙基碳化二亞醯胺，30 毫克 1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基胺於 0.5 毫升無水二氯甲烷內的溶液，及 3 毫升無水二氯甲烷起始，製得(5-甲基磺醯基-3-甲基-4-乙烯基噻吩-2-羧基)-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}醯胺，為白色針狀體 [^1H NMR 譜 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO} \text{ d}_6$ 並加 CDCl_3 , δ ppm): 2.84 (s : 3H); 3.02 (寬峰 t, $J = 7$ Hz : 2H); 3.48 (t, $J = 7$ Hz : 2H); 4.38 (s : 3H); 4.53 (mt : 1H); 7.21 (d, $J = 8$ Hz : 4H); 7.34 (d, $J = 8$ Hz : 4H); 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz : 1H); 7.53

五、發明說明 (37)

(寬峰 d, $J = 7.5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.84 (寬峰 d, $J = 7.5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.89 (寬峰 s : 1H); 8.54 (d, $J = 7 \text{ Hz} : 1\text{H}$)]。

實例 38

(RS)-N-{1-[(4-氯苯基)]吡啶-3-基甲基} 氮雜環丁-3-基}-3,5-二氟苯磺醯胺可以如下方式製備：將 0.46 克碳酸鉀及 41 毫克碘化鉀加於 0.3 克(RS)-3-[溴-(4-氯苯基)甲基]吡啶氫溴酸鹽及 0.28 克 N-氮雜環丁-3-基-3,5-二氟苯磺醯胺鹽酸鹽於 20 毫升乙晴內的混合物中，此混合物於回流加熱 4 小時。冷至約 20°C 後，濾除不溶解物質，然後減壓濃縮至乾。將所得殘餘物溶於 100 毫升醋酸乙酯內。有機相用 50 毫升水洗二次，在有動物活性碳存在下用硫酸鎂乾燥，用矽藻土過濾，減壓濃縮至乾。得 230 毫克橘色固體，再將此固體溶於環己烷-醋酸乙酯混合物(50-50 容積比)內，在壓力下於 10 克二氧化矽匣上作色層分析純化，用同一混合物洗離，流速 6 毫升/分鐘。合併 22 至 56 部分，減壓濃縮至乾。製得 100 毫克(RS)-N-{1-[(4-氯苯基)吡啶-3-基甲基] 氮雜環丁-3-基}-3,5-二氟苯磺醯胺，為灰黃色發泡體，熔點 70°C [$^1\text{H NMR}$ 譜 (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.81 (mt : 2H); 3.42 (mt : 2H); 4.03 (mt : 1H); 4.29 (s : 1H); 5.43 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.01 (tt, $J = 9$ 及 $2.5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.22 (dd, $J = 8$ 及 $5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 7.28 (mt : 4H); 7.36 (mt; 2H); 7.62 (寬峰 d, $J = 8 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8.48 (dd, $J = 5$ 及 $1 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8.59 (d, $J = 1 \text{ Hz} : 1\text{H}$)]。

(RS)-3-[溴-(4-氯苯基)甲基]吡啶是以下述方式製備：將

五、發明說明 (38)

3.5 毫升 48% 的氫溴酸於醋酸內的溶液及 1 毫升乙醯溴加於 1.5 克(4-氯苯基)吡啶-3-基甲醇內。將這樣製得的琥珀色混合物於回流加熱 4 小時，然後冷至 20°C，於 40°C 在 2.7 千帕下濃縮至乾，得 1.53 克(RS)-3-[溴-(4-氯苯基)甲基]吡啶 (Rf = 75/90，254 毫微米，二氧化矽板，參考 1.05719, Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany)。

N-氮雜環丁-3-基-3,5-二氟苯磺醯胺鹽酸鹽可以下述方式製備：於 2000 毫升的氫化器內將 7.5 克 N-(1-二苯甲基氮雜環丁-3-基)-3,5-二氟苯磺醯胺於 10 毫升濃鹽酸(36% 重量比)，1.7 毫升醋酸及 500 毫升甲醇混合物內的溶液在有 4.21 克氫氧化鈮/碳(20% 重量比催化劑)之存在下於 1.7 巴氫壓氫化約 20 小時。於矽藻土床上濾除催化劑，將濾過物減壓濃縮至乾。所得殘餘物用 100 毫升二異丙基醚於約 20°C 衝擊約 16 小時。過濾懸浮液，固體殘餘物再用 100 毫升二乙醚於約 20°C 衝擊。過濾後，將所得糊樣物於 40°C 減壓乾燥。製得 N-氮雜環丁-3-基-3,5-二氟苯磺醯胺鹽酸鹽，為白色粉末。

N-(1-二苯甲基氮雜環丁-3-基)-3,5-二氟苯磺醯胺可以下述方式製備：將 5.1 克 3,5-二氟苯磺醯氯及 4.2 毫升三乙基胺於約 20°C 相繼加於 5 克 1-二苯甲基氮雜環丁-3-基胺於 80 毫升二氯甲烷內的懸浮液中。於約 20°C 溫度攪拌 20 小時後，加 50 毫升水。傾出的有機相用 50 毫升水洗二次，用硫酸鎂乾燥，減壓濃縮至乾。得 8.99 克黃色油體，此油體逐漸結晶。將此 4.5 克產物在壓力下於 500 克 Amicon 二

五、發明說明 (39)

氧化矽(微粒直徑 0.020 至 0.045 毫米)上作色層分析純化，用甲醇-二氯甲烷(1-99 容積比)混合物洗離。合併含所需產物的部分，減壓濃縮至乾，製得 3.58 克 N-(1-二苯甲基氮雜環丁-3-基)-3,5-二氟苯磺醯胺，為米色粉末。黃色油體剩餘部分在相同條件下純化，得 3.92 克 N-(1-二苯甲基氮雜環丁-3-基)-3,5-二氟苯磺醯胺，為米色粉末。

1-二苯甲基氮雜環丁-3-基胺可以 J. Antibiot., 39 (9), 1243-1256, 1986 所述方法製備。

3,5-二氟苯基磺醯氯可用法國專利 2757509 號所述方法製備。

實例 39

(RS)-N-{1-[(4-氯苯基)]嘧啶-5-基甲基} 氮雜環丁-3-基}-3,5-二氟苯磺醯胺可用製備(RS)-N-{1-[(4-氯苯基)]吡啶-3-基甲基} 氮雜環丁-3-基}-3,5-二氟苯磺醯胺方法製備：以 0.64 克(RS)-5-[溴-(4-氯苯基)甲基]嘧啶氫溴酸鹽，於 20 毫升乙晴內的 0.5 克 N-氮雜環丁-3-基-3,5-二氟苯磺醯胺鹽酸鹽，1.213 克碳酸鉀及 379 毫克碘化鉀起始，製得 71 毫克(RS)-N-{1-[(4-氯苯基)]嘧啶-5-基甲基} 氮雜環丁-3-基}-3,5-二氟苯磺醯胺，為黃色泡沫。¹H NMR 譜 (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.83 (mt : 2H); 3.46 (mt : 2H); 4.03 (mt : 1H); 4.30 (s : 1H); 5.00 (d, J = 9 Hz : 1H); 7.04 (tt, J = 9 及 2.5 Hz : 1H); 7.20 至 7.35 (mt : 4H); 7.37 (mt : 2H); 8.69 (s : 2H); 9.09 (s : 1H)。

(RS)-5-[溴-(4-氯苯基)-甲基]嘧啶可用製備(RS)-3-[溴-

五、發明說明(40)

(4-氯苯基)甲基]吡啶方法製備，用(4-氯苯基)嘧啶-5-基甲醇作原料。

(4-氯苯基)-嘧啶-5-基甲醇可用製備(4-氯苯基)吡啶-3-基甲醇方法製備，用嘧啶-5-羧醛及溴化4-氯苯基鎂起始。

根據本發明的藥物含純式(I)化合物或其異構物或其鹽，或其組合物，其中可含任何醫藥上相容的產物，而此產物可以是惰性的或生理上活性的。本發明的藥物可經口、非經腸、經直腸或局部使用。

供經口給予的固體組合物可以是錠、丸、散(明膠膠囊，扁囊)或顆粒。於此等組合物中，本發明活性成分是與一或多種惰性稀釋劑如澱粉、纖維素、蔗糖、乳糖或二氧化矽在氫氣下混合。此等組合物也可含稀釋劑以外的物質，例如一或多種滑潤劑如硬脂酸鎂或滑石粉、增色劑、塗層(糖衣錠)或釉(glaze)。

供經口給予的液體組合物可以是醫藥上可接受的溶液，懸浮液，乳液，糖漿及醃，其含有惰性稀釋劑如水，乙醇，甘油，植物油，或石蠟油。此等組合物除稀釋劑外可含例如濕潤劑，甘味劑，增稠劑，矯味劑，或安定劑。

供非經腸給予的滅菌組合物較佳可以是水性或非水性溶液，懸浮液，或乳液。可用作溶劑或載劑的水，丙二醇，聚乙二醇，植物油，特別是橄欖油，可注射的有機酯，例如油酸乙酯或其他適宜的溶劑。此等組合物也可含佐劑，特別是濕潤劑，等張劑，乳化劑，分散劑，及安定劑。滅菌可以數種方式實行，例如，無菌過濾，組合物內加滅菌劑，放射或

五、發明說明 (41)

加熱。也可製成滅菌固體組合物，於使用時以滅菌水或任何其他可注射的介質溶解。

供直腸給予的組合物市塞劑或直腸膠囊，其除活性產物外尚含賦形劑如椰子油，半合成甘油酯或聚乙二醇。

供局部給予的組合物可以是，例如，霜劑，洗液，洗眼劑，訴口劑，鼻滴劑或噴霧劑。

供人類治療時，本發明化合物特宜用於治療及/或預防精神病，包括精神分裂，焦慮障礙，抑鬱，癲癇，神經變性，小腦及脊髓小腦障礙，認知障礙，臚外傷，恐慌性攻擊，週邊神經病變，青光眼，偏頭痛，巴金森氏病，愛茲海默氏病，杭亭頓氏舞蹈症，雷諾氏徵侯群，顫抖，強迫觀念障礙，老年性癡呆，胸腺障礙，Tourette 式徵侯群，遲發性運動障礙，兩極性障礙，癌，由藥物引起的運動障礙，張力障礙，內毒素血症休克，出血性休克，低血壓，失眠，免疫疾病，多發性硬化，嘔吐，食欲障礙(貪食，厭食)，肥胖，記憶障礙，戒除慢性治療及酒或藥物上癮(類鴉片，巴比妥類，大麻，可可因，安非他命，苯環類，幻覺藥物，苯并二氮呼等)，以及用作止痛劑或增強麻醉或非麻醉劑的止痛效果。

其劑量決定於所需效果，治療期及給予途徑；成人一般是 5 毫克至 1000 毫克/天，單位劑量是 1 毫克至 250 毫克活性物質。

一般而言，醫生會視要治療的病人的年齡，體中及其他特定因素決定適宜的劑量。

五、發明說明 (42)

下述實例說明本發明組合物：

實例 A

含 50 毫克劑量活性產物及如下成分之明膠膠囊可根據習用技術製備：

- 式(I)化合物	50 毫克
- 纖維素	18 毫克
- 乳糖	55 毫克
- 膠樣二氧化矽	1 毫克
- 羧甲基澱粉鈉	10 毫克
- 滑石粉	10 毫克
- 硬脂酸鎂	1 毫克

實例 B

含 50 毫克劑量活性產物及如下成分之錠可根據習用技術製備：

- 式(I)化合物	50 毫克
- 乳糖	104 毫克
- 纖維素	40 毫克
- polyvidone	10 毫克
- 羧甲基澱粉鈉	22 毫克
- 滑石粉	10 毫克
- 硬脂酸鎂	2 毫克
- 膠樣二氧化矽	2 毫克
- 羥基甲基纖維素，甘油，氧化鈦(72-3.5-24.5)	
適量 1 製好的膜塗覆錠含	245 毫克

五、發明說明 (43)

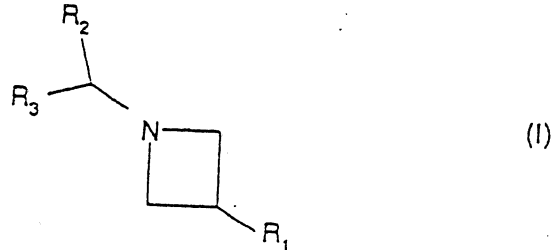
實例 C

製備含 10 毫克活性產物及具如下組合物的可注射的溶液：

- 式(I)化合物.....10 毫克
- 苯甲酸.....80 毫克
- 苄基醇.....0.06 毫升
- 苯甲酸鈉.....80 毫克
- 乙醇,95%.....0.4 毫升
- 氫氧化鈉.....24 毫克
- 丙二醇.....1.6 毫升
- 水.....加至 4 毫升

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 包含3-胺基氮雜環丁二烯衍生物之醫藥組合物,新穎衍生物與其製備方法)

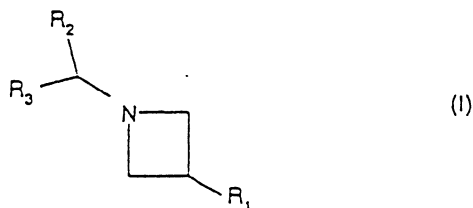
本發明係關於醫藥組合物，其含作為活性成分的下式化合物：



其中 R_1 代表 $-NHCOR_4$ 或 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團， Y 是 CO 或 SO_2 ， R_4 代表 $-alk-SO_2-R_{11}$ ， $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$ 或以 $-SO_2-R_{11}$ 取代的 Het ，或是以 $-SO_2-R_{11}$ 或 $-alk-SO_2-R_{11}$ 取代的苯基， R_5 代表氫原子或烷基， R_6 代表苯基烷基， Het 或 Ar 基團，係關於式(I)之新穎衍生物及關於其製備方法。

英文發明摘要 (發明之名稱： PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING 3-AMINOAZETIDINE DERIVATIVES, NOVEL DERIVATIVES AND THEIR PREPARATION)

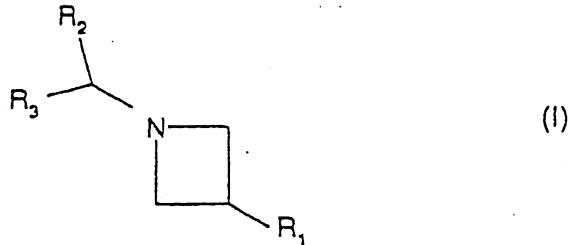
The present invention relates to pharmaceutical compositions containing, as active ingredient, a compound of formula:



in which R_1 represents a radical $-NHCOR_4$ or $-N(R_5)-Y-R_6$, Y is CO or SO_2 , R_4 represents a radical $-alk-SO_2-R_{11}$, $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$ or Het substituted with $-SO_2-R_{11}$ or a phenyl radical substituted with $-SO_2-R_{11}$ or $-alk-SO_2-R_{11}$, R_5 represents a hydrogen atom or an alkyl radical, R_6 represents a phenylalkyl, Het or Ar radical, to the novel derivatives of formula (I) and to their preparation.

六、申請專利範圍

1. 一種作為 CBI 受體拮抗劑之醫藥組合物，其含有作為活性成分的下式化合物：



其中

R_1 代表 $-NHCOR_4$ 或 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，

Y 是 SO_2 ，

R_2 及 R_3 可相同或相異，代表經一個鹵素原子取代的苯基，或噻啉基，或者吡啉基，

R_4 代表 $-alk-SO_2-R_{11}$ ， $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$ ，以 $-SO_2-R_{11}$ 取代的 Het，或以 $-SO_2-R_{11}$ 或 $-alk-SO_2-R_{11}$ 取代的苯基，

R_5 代表氫原子或烷基，

R_6 代表苯基烷基，Het 或 Ar 基團，

R_{11} 代表烷基，Ar 或 Het 基團，

Ar 代表苯基或萘基，此等基是視需要是以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，氰基， CF_3 ， $--SO_2NH_2$ ， $-NH-COCH_3$ ，或 Het 基團取代的，

Het 代表 3-10-員的不飽和的或飽和的單-或雙環的雜環，其含一或多個選自氧，硫及氮的雜原子，是視需要以一或多個鹵素原子，烷基，或乙烯基，

六、申請專利範圍

alk 代表烷基或伸烷基，該烷基及伸烷基及烷基及伸烷基部分以及烷氧基與烷氧基部分為直鏈或支鏈形式，並含 1 至 6 個碳原子，

此類化合物的光學異構物或其醫藥上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組合物，其中式(I)化合物之 Het 是選自噻吩，喹啉，吡啶，咪唑，吡咯啶，此等雜環是視需要以一或多個鹵素原子或烷基取代的。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中，

R₁ 代表 -N(R₅)-Y-R₆ 基團，

Y 是 SO₂，

R₂ 及 R₃ 可相同或相異，代表經一個鹵素原子取代的苯基，或噻啶基，或吡啶基，

R₅ 代表氫原子或烷基，

R₆ 代表苯基烷基，Het 或 Ar 基團，

Ar 代表苯基或萘基，這些基團係視需要地經一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，氰基，CF₃，-SO₂NH₂，-NHCOCH₃，或 Het 基團所取代；

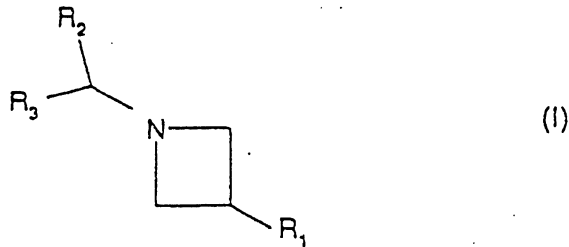
Het 是選自噻吩，喹啉，吡啶，咪唑，吡咯啶，此等雜環是視需要以一或多個鹵素原子，烷基，或乙烯基取代的，

alk 代表烷基或伸烷基，該烷基及伸烷基及烷基及伸烷基部分以及烷氧基與烷氧基部分為直鏈或支鏈形式，並含 1 至 6 個碳原子，

此類化合物的光學異構物或其醫藥上可接受的鹽。

六、申請專利範圍

4. 一種下式化合物，



其中

R_1 代表 $-NHCOR_4$ 或 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，

Y 是 SO_2 ，

R_2 及 R_3 可相同或相異，代表經一個鹵素原子取代的苯基，或噻啉基，或者吡啉基，

R_4 代表 $-alk-SO_2-R_{11}$ ， $-alk-SO_2-CH=CH-R_{11}$ ，以 $-SO_2-R_{11}$ 取代的 Het，或以 $-SO_2-R_{11}$ 或 $-alk-SO_2-R_{11}$ 取代的苯基，

R_5 代表氫原子或烷基，

R_6 代表苯基烷基，Het 或 Ar 基團，

R_{11} 代表烷基，Ar 或 Het 基團，

Ar 代表苯基，或萘基，此等基是視需要以一或多個鹵素原子或烷基，烷氧基，氰基， CF_3 ， $-SO_2NH_2$ ， $-NH-COCH_3$ ，或 Het 基團取代的，

Het 代表 3-10-員的不飽和的或飽和的單-或雙環雜環，其含一或多個選自氧，硫及氮的雜原子，且視需要以一或多個鹵素原子，烷基，或乙烯基取代的，alk 代表烷基或伸烷基，

六、申請專利範圍

烷基及伸烷基及烷基及伸烷基部分以及烷氧基與烷氧基部分為直鏈或支鏈形式，並含 1 至 6 個碳原子，

其光學異構物及其醫藥上可接受的鹽，

例外的化合物是其中 R_2 及 R_3 代表苯基， R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ ， Y 是 SO_2 ， R_5 代表甲基及 R_6 代表苯基者。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中，Het 是選自噻吩，喹啉，吡啶，咪唑，吡咯啶，此等雜環是視需要以一或多個鹵素原子或烷基取代的。

6. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中

R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團，

Y 是 SO_2 ，

R_2 及 R_3 可相同或相異，代表經一或多個鹵素原子或噻啶基取代的苯基，或吡啶基，

R_5 代表氫原子或烷基，

R_6 代表苯基烷基，Het 或 Ar 基團，

Het 代表噻吩，喹啉，吡啶，咪唑，吡咯啶，此等雜環是視需要以一或多個鹵素原子或烷基取代的，

此化合物的光學異構物或其醫藥上可接受的鹽，

例外的化合物是其中 R_2 及 R_3 代表苯基， R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ ， Y 是 SO_2 ， R_5 代表甲基及 R_6 代表苯基者。

7. 根據申請專利範圍第 4 項之式(I)化合物，其係

六、申請專利範圍

N-{1-[雙(4-氯苯基)-甲基]氮雜環-3-基}噻吩-2-基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲氧基苯基磺醯胺，

N-[4-(N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-胺磺醯基)苯基]乙醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲基苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3,4-二甲氧基苯基磺醯胺

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-氟苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3,4-二氯苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-氟基苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2,5-二甲氧基苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-三氟甲基苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-萘-2-基磺醯

六、申請專利範圍

胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-萘-1-基磺醯

胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3,4-二氟苯基
磺醯胺

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-1-甲基-1-H-
咪唑-4-基磺醯胺，

-[4-(N-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基)-胺磺醯基]-2-
氯苯基乙醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}吡啶-3-基磺醯
胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-氟苯基磺醯
胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}喹啉-8-基磺醯
胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}(苯基甲基)磺醯
胺，

N-[4-(N-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基)-3,5-二氟苯
基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-吡啶-2-磺醯

六、申請專利範圍

胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-(3-氟-5-吡咯啉-1-基苯基)磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-N-甲基-4-氟苯基磺醯胺，

N-[4-(N-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基)-N-甲基喹啉-8-基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-N-甲基苯基磺醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-N-甲基(苯基甲基)磺醯胺，

2-苯磺醯基-N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}乙醯胺，

2-苯磺醯基-N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-2-(甲苯-4-磺醯基)乙醯胺，

(3-氯-4-甲基磺醯胺噻吩-2-羧酸)-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-3-(2-苯基仲乙基磺醯基)丙醯胺，

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲基磺醯基苯甲醯胺

六、申請專利範圍

N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}-4-甲烷磺醯基
苯甲醯胺，

5-甲基磺醯基噻吩-2-羧基)-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]氮雜
環丁-3-基}醯胺，

(5-甲基磺醯基-3-甲基-4-乙烯基噻吩-2-羧基)-{1-[雙(4-
氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}醯胺，

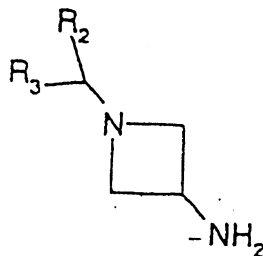
(5-甲基磺醯基-3-甲基-4-乙烯基噻吩-2-羧基)-{1-[雙(4-
氯苯基)甲基]氮雜環丁-3-基}醯胺，

(RS)-N-{1-[(4-氯苯基)吡啶-3-基甲基]氮雜環丁-3-基}-
3,5-二氟苯磺醯胺，

(RS)-N-{1-[(4-氯苯基)]嘓啶-5-基甲基}氮雜環丁-3-
基}-3,5-二氟苯磺醯胺，

此類化合物的光學異構物或其醫藥上可接受的鹽。

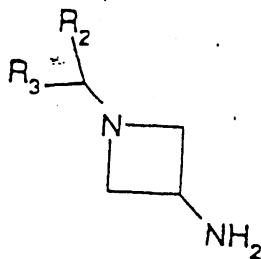
8. 一種製備根據申請專利範圍第 4 項之其中 R_1 代表 -
NHCOR₄ 基團的化合物之方法，其特點在於使 R₄COOH
的酸(其中該 R₄ 係如申請專利範圍第 4 項所定義)與下式
的衍生物於惰性溶劑中反應



六、申請專利範圍

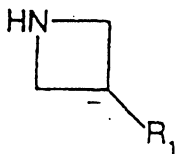
(其中 R_2 及 R_3 係如申請專利範圍第 4 項所定義)，分離產物並視需要轉化成醫藥上可接受的鹽。

9. 一種製備根據申請專利範圍第 4 項之其中 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團的化合物之方法，其特點在於使下式之衍生物



(其中 R_2 及 R_3 係如申請專利範圍第 4 項所定義)與 $Hal-Y-R_6$ 衍生物於惰性溶劑中反應，其中 Y 及 R_6 係如申請專利範圍第 4 項所定義， Hal 代表鹵素原子，視需要再以 $Hal-alk$ 衍生物反應，其中 Hal 代表鹵素原子， alk 代表烷基(1-6C，為直鏈或支鏈形式)，以生成 R_5 為烷基的化合物，分離產物並視需要轉化成醫藥上可接受的鹽。

10. 一種製備根據申請專利範圍第 4 項之化合物之方法，其特點在於使 $R_2-CHBr-R_3$ 衍生物(其中 R_2 及 R_3 係如申請專利範圍第 4 項所定義)與下式之衍生物於惰性溶劑中反應：



其中 R_1 係如申請專利範圍第 4 項所定義，分離產物並視

六、申請專利範圍

需要轉化成醫藥上可接受的鹽。

11. 一種製備根據申請專利範圍第 4 項之其中 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ 基團(其中 R_6 是以 1-吡咯啉基取代的苯基)的化合物之方法，其特點在於使吡咯啉與對應的 R_1 代表 $-N(R_5)-Y-R_6$ (其中 R_6 是以氟原子取代的苯基)的式(I)化合物於惰性溶劑中反應，分離產物並視需要轉化成醫藥上可接受的鹽。