

99年7月>日修正
補充

發明專利說明書

中文說明書替換本(99年7月)

(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：093105174

※ 申請日期：93.02.27.

※IPC 分類：

C07D401/2

A61K31/496

A61P1/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

多元鹼化合物之酸加成鹽之製造方法

METHOD FOR PREPARING ACID ADDITION SALTS OF
POLYACIDIC BASIC COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商興和股份有限公司

KOWA COMPANY LTD.

代表人：(中文/英文)

三輪 芳弘

MIWA, YOSHIHIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國愛知縣名古屋市中區錦3丁目6番29號

6-29, NISHIKI 3-CHOME, NAKA-KU, NAGOYA-SHI AICHI 460-8625,

JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 JAPAN

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 涉谷 公幸

SHIBUYA, KIMIYUKI

2. 扇谷 忠明

OHGIYA, TADAAKI

3. 松田 隆行

MATSUDA, TAKAYUKI

住居所地址：(中文/英文)

1. 日本國埼玉縣所澤市大字上新井729-1-403

729-1-403, OAZA KAMIARAI, TOKOROZAWA-SHI, SAITAMA

359-1142, JAPAN

2. 日本國埼玉縣所澤市宮本町2-23-36-408

2-23-36-408, MIYAMOTO-CHO, TOKOROZAWA-SHI, SAITAMA

359-1143, JAPAN

3. 日本國東京都東村山市野口町2-23-42-207

2-23-42-207, NOGUCHICHO, HIGASHIMURAYAMA-SHI, TOKYO

189-0022, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

1.-3.均日本 JAPAN

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 日本；2003年02月28日；特願2003-052700

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本；2003年02月28日；特願2003-052700

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備多元鹼化合物的酸加成鹽或該酸加成鹽的水加合物之方法，其使得容易地將所要莫耳量的酸添加至多元鹼化合物成爲可能。

【先前技術】

吾人已熟知醫藥組合物視其鹽的種類及結晶類型而定在溶解度、口腔吸收性、藥物活性、穩定性及其類似方面具有顯著差異，即使當它們係由游離形態的相同成分所構成時。因此依據對材料特徵進行廣泛分析所獲得之結果來選擇可使其自身實現最佳條件之成分對於醫藥組合物的形成而言極其重要，該等材料特徵如化學穩定性、生物可用性、及物理穩定性(結晶程度及水合作用程度)、對於藥劑特性(硬度、分裂特性及溶離特性)之影響及對於藥劑能力(可成形性、抗塊結特性及容量)之影響。

哌吡衍生物可用作對抗可催化膽固醇合成爲膽固醇酯(WO 98/54153 Pamphlet)的酶(醯基輔酶A膽固醇醯基轉移酶，ACAT)之抑制劑；所述哌吡衍生物被歸類於多元鹼化合物中且通常以2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌吡-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺爲代表。

ACAT之抑制作用據信可預防經由腸胃道之膽固醇吸收，且可抑制極低密度脂蛋白的分泌物進入肝臟處之血液中，導致血液膽固醇的減少。此外，ACAT之抑制作用可抑制動脈壁中巨噬細胞之發泡，所以可預期動脈粥狀硬化病

變本身減小。因此預期ACAT抑制劑可應用於諸如高脂血症、動脈硬化症、頸動脈硬化症及腦動脈硬化症、腦血管意外(cerebrovascular accident)、缺血性心臟病、冠狀動脈硬化症、腎硬化、動脈硬化性腎硬化、小動脈硬化性腎硬化、惡性腎硬化、缺血性腸疾、急性腸系膜血管阻塞、慢性腸絞痛、缺血性結腸炎、主動脈癌變及閉塞性動脈硬化(ASO)之各種疾病的治療及預防，且許多研究及開發目前正在進行中。

在上述可用作ACAT抑制劑之哌吡衍生物中(例如，2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌吡-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺)具有一個問題使得雖然其以游離鹼形態結晶，但因其晶體不均勻且其物理穩定性及水溶性過低，所以其口腔吸收性不好。

主要試圖藉由向該等多元鹼化合物添加酸以改善其口腔吸收性或其類似性質並將其用作酸加成鹽來解決前述問題。舉例而言，藉由以過量的鹽酸將2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌吡-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺轉化為四鹽酸鹽2-水加合物可大體上改善其水溶性及口腔吸收性。

然而，已有人指出所添加之酸的莫耳數將影響多元鹼化合物所生成之酸加成鹽的物理特性，且四鹽酸鹽2-水加合物在其粉末X-光繞射分析中未能避免低結晶度；在差示掃描熱量分析中其易於脫水及脫氯化氫；且在吸濕性測試中亦已認可其具有高吸濕性。亦假定另一問題在於壓錠機

(tableting machine)及鋁片可承受由於過量使用之酸的殘留物及四鹽酸鹽的強酸性而引起之金屬腐蝕。此喚起了人們對於金屬腐蝕對醫藥製劑之調配及亦對醫藥製劑之穩定性所產生之影響的關注。有必要完全地控制諸如製備時之乾燥溫度、真空(減壓)級及乾燥程度的因素。然而，在總是以均衡的物理特性提供該等酸式鹽的同時，難以有效且穩定地將它們供應作醫藥組合物之活性成分。

為解決上述問題，可考慮藉由控制待添加之酸的莫耳數來製備酸加成鹽。然而，存在又一問題在於：當所用的酸為鹽酸或其類似物時，將難以精確地量測以所要莫耳數待添加至1莫耳的多元鹼化合物中的酸的量，從而很難容易地製備該多元鹼化合物之酸加成鹽，該鹽包含以所要莫耳數而添加之酸或該酸加成鹽之水加合物。

因此，強烈需要使下述成為可能之製備方法，即：可按需要容易地將多元鹼化合物之酸加成鹽中的酸的莫耳數調整為適合於該多元鹼化合物的數值。

【發明內容】

本發明之目的係提供一種使下述成為可能之製備方法，即可按需要容易地將多元鹼化合物之酸加成鹽中的酸的莫耳數調整為所要數值。

本發明者們以前述情形為意願而展開了廣泛的研究。結果發現藉由多元鹼化合物與吡啶之酸式鹽(該鹽由吡啶與酸而形成)之反應，將不難藉由向強於吡啶的(多個)鹼位添加所要莫耳數的酸來製備該多元鹼化合物的酸加成鹽。亦

已發現各種哌啶衍生物之酸加成鹽(該酸加成鹽可自上述方法之實踐而獲得，例如2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽0.9-水加合物)具有高度結晶性，無吸濕性，具有優良的熱穩定性而不伴隨由脫水、脫氯化氫及/或其類似作用引起的任何實質重量變化，未引發多態問題，且免受任何殘留鹽酸之影響，使得該化合物為較佳的酸加成鹽且適用作醫藥成分。基於該等發現，本發明已完成。

因此本發明提供一種製備具有強於吡啶的(多個)鹼位的多元鹼化合物之酸加成鹽或該酸加成鹽之水加合物的方法，該方法包含使該多元鹼化合物與吡啶之酸式鹽反應。

本發明亦提供2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物或

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物。

本發明之方法藉由向多元鹼化合物添加所要莫耳數的酸可容易地製備該多元鹼化合物的鹽。根據此製備方法，不僅有可能控制所添加之酸的莫耳數且亦有可能穩固地製備對於該酸不穩定之多元鹼化合物的酸加成鹽。

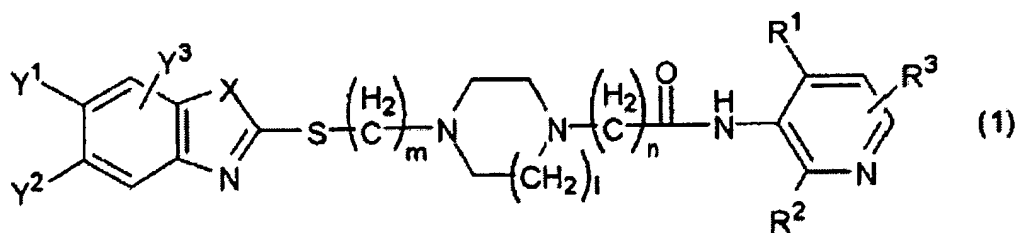
吡啶的酸式鹽之使用相對削弱了該酸之酸性，且大體上減少了習知方法中之問題，該等問題例如由於強酸之添加或其類似操作引起系統中局部(localized)pH值下降所帶來的分解、雜質的形成及其類似問題。

【實施方式】

執行本發明之最佳模式

本發明所用之多元鹼化合物為具有強於吡啶的一或多個鹼位之化合物，且其實例包括在同一分子中具有哌啶基、三級胺基、二級胺基、一級胺基及其類似基團中的複數個之含氮化合物。較佳作為多元鹼化合物的係含氮有機化合物，哌啶衍生物為更佳。

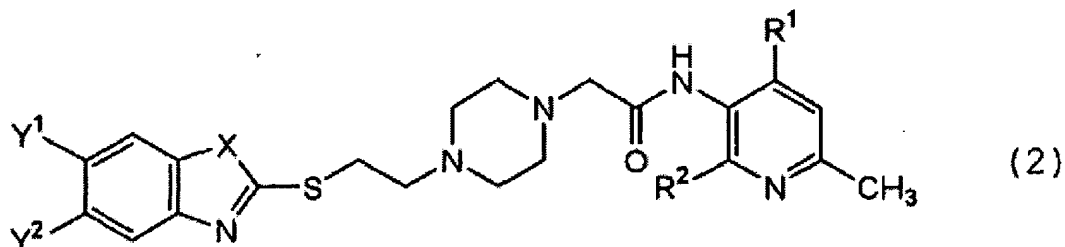
哌啶衍生物較佳係由以下式(1)所表示之哌啶衍生物：



其中X代表-NH-、氧原子或硫原子，Y¹、Y²及Y³各自個別

地代表氫或鹵素原子或低碳數烷基或低碳數鹵烷基， R^1 、 R^2 及 R^3 各自個別地代表氫或鹵素原子或低碳數烷基、低碳數鹵烷基、低碳數烷硫基(alkylthio)、低碳數鹵烷氧基或低碳數烷氧基烷氧基(alkoxyalkoxy group)， l 代表自1至2之整數， m 代表自2至4之整數，且 n 代表自1至3之整數。本文所用之術語“低碳數”係指自1至5之碳數，尤其較佳為自1至3之碳數。

哌啉衍生物較佳係由以下式(2)所表示之哌啉衍生物：



其中X代表-NH-、氧原子或硫原子， Y^1 及 Y^2 各自個別地表示氫或鹵素原子或三氟甲基， R^1 及 R^2 各自個別地表示甲基、三氟甲基、甲硫基、三氟乙氧基或甲氧基乙氧基。尤其較佳為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啉-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啉-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啉-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啉-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啉-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啉-1-

基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺。可藉由WO 98/54153所揭示之方法製備該等化合物。

用於本發明之吡啶的酸式鹽為吡啶與無機酸或有機酸之鹽，且對於與吡啶形成鹽之酸無特殊限制。其實例包括：無機酸，如鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、亞硫酸、亞硝酸、氫溴酸及氫碘酸；脂肪酸，如乙酸、丁酸及硬脂酸；多元酸，如草酸、馬來酸、丁二酸及富馬酸；羧基羧酸，如檸檬酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、扁桃酸、水楊酸、雙羧基羧酸(pamoic acid)、泛酸及葡糖酸(gluconic acid)；磺酸，如乙烷二磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸及甲烷磺酸；酸性胺基酸，如穀胺酸及天門冬胺酸；及三氟乙酸與鞣酸。

該酸之較佳實例包括鹽酸、硫酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、甲烷磺酸及其類似物，更佳為鹽酸、硫酸及馬來酸，特佳為鹽酸。

吡啶的酸式鹽之應用可與其是否為結晶或非結晶無關。

在吡啶的結晶酸式鹽之製備中，理論上可藉由使吡啶與相等當量的酸反應來獲得吡啶之酸式鹽。然而，具體言之，較佳係藉由使用相對於酸過量的吡啶(例如藉由使用在當量上為該酸之多達1.0至1.5倍、更佳1.0至1.2倍的吡啶)在無水或含水有機溶劑或其類似物中執行該反應。如此形成的吡啶之酸式鹽可藉由利用溶劑的習知結晶方法或藉由一類似方法得到純化。

當在本發明中吡啶之結晶酸式鹽與多元鹼化合物反應時，所使用之吡啶之酸式鹽的量通常足以供應與待添加至1莫耳的多元鹼化合物的酸相同莫耳數的酸。具體言之，吡啶之酸式鹽的量視所用溶劑之種類及量而變化。一般而言，較佳係使吡啶之酸式鹽的使用量足以供應為待添加之酸之莫耳數之多達1.0至3.0倍(較佳為1.0至2.5倍)的酸。

另一方面，當藉由使用吡啶之非結晶酸式鹽來製備該多元鹼化合物之酸加成鹽時，較佳在無水或含水有機溶劑中執行該反應，此反應藉由向該多元鹼化合物添加為待添加至1莫耳該多元鹼化合物之酸的莫耳數所對應的量之多達1.0至2.5倍(較佳為1.0至1.2倍)的酸、及亦在當量上為待使用之酸的量之多達1.0至1.5倍(較佳為1.0至1.2倍)的吡啶。

至於多元鹼化合物之酸加成鹽的製備過程，當將該多元鹼化合物及吡啶之酸式鹽(該酸式鹽的量為欲供應待添加之酸的量所需要的量)於0至120°C(更佳為室溫至100°C，尤其較佳為所用有機溶劑的回流溫度)加熱並溶解於有機溶劑中時，在該多元鹼化合物與吡啶之酸式鹽之間發生鹽交換(salt interchange)以形成該多元鹼化合物之酸加成鹽。

上述過程所用的有機溶劑之實例包括：低碳數醇，如甲醇、乙醇及異丙醇；醚類，如二氧雜環乙烷及四氫呋喃；及丙酮與乙腈。亦可使用藉由向有機溶劑中添加水所獲得之混合溶劑。

無特殊限制施加於待用於上述過程之有機溶劑的種類及量。然而，有必要適宜地選擇溶劑之種類及量以使得該多

元鹼之酸加成鹽的產率達到最大。

可藉由視情況在使該反應混合物接受0.5至24小時攪拌而結晶出反應產物之後收集所沈澱之晶體，來獲得所生成之該多元鹼化合物之酸加成鹽或所生成之該酸加成鹽之水加合物。

用於本發明的吡啶之酸式鹽相對地削弱了所施用之酸的酸性，使得可大體上減少當該多元鹼化合物之游離形態相對於該酸不穩定時，由於以習知方法進行強酸的添加或其類似操作引起系統中局部pH值之下降而帶來的諸如活性成分之分解及雜質之形成等問題。

本發明之製備方法極其有利於製備上述哌啶衍生物的酸加成鹽，尤其2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫代)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物及

2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物。在製備2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺四鹽酸鹽2-水加合物時，只要以使用過量的鹽酸為前提，即不會出現問題。當如在製備單鹽酸鹽或其水加合物的情況下必須精確地稱量鹽酸的量時，其操作通常將難以進行使得製備所要的均衡的鹽酸鹽或其水加合物極其困難。

當製備2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽或其水加合物、2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物、及2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物時，較佳地使用含水低碳數醇作為有

機溶劑。

詳言之，如上所述獲得的2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽0.9-水加合物具有高度結晶性，無吸濕性，具有優良的熱穩定性而不伴隨由於脫水、脫氯化氫或其類似作用而引起之重量變化，未顯現多態問題，且免受任何殘留鹽酸之影響，且為較佳之酸加成鹽。

實例

下文將基於實例進一步詳細描述本發明，但是本發明決不限於下述實例。

實例1

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽0.9-水加合物之製備

(1)於回流溫度加熱2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之游離鹼(2.00 kg, 3.98 mol)及鹽酸吡啶(0.92 kg, 7.96 mol)並使其溶解於乙醇(12 L)後，向75至87°C之反應混合物逐滴添加水(20 L)。使反應混合物冷卻至室溫，並攪拌1小時。藉由過濾來收集沈澱的晶體。用水洗滌並於80°C減壓乾燥該等晶體以生成無色針狀之2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽水加合物(1.96 kg, 89.0%;自¹H-NMR發現含有2%之乙醇)。

(2)使步驟1中所製備之2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽水加合物(1.96 kg)懸浮於水(40 L)中，且在回流溫度，在環境壓力下將該溶劑(20 L)蒸餾出。在使殘留物冷卻至室溫後，藉由過濾來收集沈澱的晶體，用水洗滌並於80°C減壓乾燥以生成無色針狀之該標題化合物(1.70 kg, 84.2%)。熔點：194-196°C。

IR(KBr)cm⁻¹：3431、1674、1625、1564、1520。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :2.32(3H, s)、2.40(3H, s)、2.45(3H, s)、2.75-3.75(14H, m)、6.92(1H, m)、7.08-7.20(2H, m)、7.42-7.53(2H, m)、9.38(1H, br s)。

C₂₃H₃₀N₆OS₂·HCl·0.9H₂O(鑑於藉由水含量試驗所測定之2.84%水含量)之元素分析：

計算值：C, 49.74; H, 5.95; N, 15.13; Cl, 6.38; S, 17.32

實驗值：C, 49.97; H, 6.00; N, 15.24; Cl, 6.48; S, 17.26

參考實例1

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺四鹽酸鹽2-水加合物之製備

使2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之游離鹼(134.31 g, 0.267 mol)溶解於甲醇(500 mL)中，繼而於0°C在攪拌狀態下經15分鐘逐滴添加於甲醇(607.6 g, 1.666 mol)中之10%(w/v)的鹽酸。添加二乙醚(700 mL)，並使該混合物靜

置2小時。藉由過濾來收集沈澱的晶體，相繼以甲醇-二乙醚之1:1混合溶劑(500 mL)及二乙醚(500 mL)洗滌，並於室溫減壓乾燥3小時以生成無色晶體狀之該標題化合物(133.54 g, 73.0%)。

熔點：193-196°C。

IR(KBr)cm⁻¹：3405、2922、1699、1614、1564、1516。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ：2.42(3H, s)、2.43(3H, s)、2.46(3H, s)、3.66-3.84(10H, m)、3.91(2H, t, J=7.3 Hz)、4.09(2H, br s)、6.95(1H, s)、7.33-7.43(2H, m)、7.63-7.69(2H, m)、10.16(1H, br s)。

C₂₃H₃₀N₆OS₂·4HC1·2H₂O之元素分析為：

計算值：C, 40.35; H, 5.59; N, 12.28; C1, 20.71; S, 14.05

實驗值：C, 40.12; H, 5.83; N, 12.13; C1, 20.59; S, 14.27

參考實例2

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二硫酸鹽1.5-水加合物之製備

用水(1.5 mL)來稀釋硫酸(純度：96%，799.9 mg，7.83 mmol)。將2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之游離鹼(1.94 g，3.86 mmol)添加至以上稀釋的硫酸中，並使其在室溫下溶解。添加乙醇(4.5 mL)，並加熱使形成的黏性物質溶解。將溶液於室溫下攪拌10分鐘，繼而進一步添加乙醇(9 mL)。於攪拌狀態以冰水冷卻該混合物。藉由過濾來收集沈

澱的晶體，且於80°C減壓加熱及乾燥3小時以生成無色粉末狀之該標題化合物(2.64 g, 94.3%)。

熔點：204-208°C。

IR(KBr)cm⁻¹：3403、1700、1617、1567、1521。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 120°C) δ：2.44(3H, s)、2.46(3H, s)、2.48(3H, s)、3.05-3.14(4H, m)、3.26-3.53(8H, m)、3.60(2H, m)、6.92(1H, m)、7.16-7.19(2H, m)、7.48-7.52(2H, m)、9.18(1H, br s)

C₂₃H₃₀N₆OS₃·2H₂SO₄·1.5H₂O之元素分析：

計算值：C, 38.06; H, 5.14; N, 11.58; S, 22.09

實驗值：C, 37.99; H, 5.20; N, 11.39; S, 22.27

參考實例3

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽4-水加合物之製備

使2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之游離鹼(2.95g, 5.86 mmol)於80°C受熱並溶解於1 mol/L的硫酸(6 mL, 6.00 mmol)中2分鐘。使該溶液於室溫靜置3天以引發晶體沈澱。在傾析之後，添加水(15 mL)，藉由過濾來收集晶體，相繼以水(15 mL)與異丙醇(10 mL + 5 mL)來洗滌，且於室溫及環境壓力下使其於開放系統中靜置(在空氣中乾燥)24小時以生成無色稜鏡狀之該標題化合物(3.71 g, 94.1%)。

熔點：未列出。

IR(KBr) cm^{-1} : 3431、1674、1625、1564、1520。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.40(6H, s)、2.45(3H, s)、
2.80-3.72(14H, m)、6.92(1H, m)、7.11-7.18(2H, m)、
7.43-7.53(2H, m)、9.38(1H, br s)。

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 之元素分析：

計算值：C, 41.06; H, 5.99; N, 12.49; S, 19.06

實驗值：C, 40.92; H, 5.85; N, 12.35; S, 19.07

參考實例4

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲
硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽之製備

於回流下加熱在參考實例3中所製備之2-[4-[2-(苯并咪唑
-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶
基]乙醯胺單硫酸鹽4-水加合物(3.25 g, 4.83 mmol)並使其
溶解於97.5%乙醇(120 mL)中。使溶液靜置於室溫下3天以
引發晶體沈澱。藉由過濾來收集晶體，且於80°C減壓加熱
及乾燥6小時以生成無色細針狀之該標題化合物(2.70 g，
93.0%)。

熔點：170-171°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3431、1674、1625、1564、1520。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.40(6H, s)、2.45(3H, s)、
2.80-3.72(14H, m)、6.92(1H, m)、7.11-7.18(2H, m)、
7.43-7.53(2H, m)、9.38(1H, br s)。

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ 之元素分析：

計算值：C, 45.98; H, 5.37; N, 13.99; S, 21.35

實驗值：C, 45.73; H, 5.40; N, 13.75; S, 21.38

參考實例 5

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二馬來酸鹽之製備

使 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之游離鹼(23.75 g, 47.2 mmol)溶解於乙醇(200 mL)中。添加馬來酸(11.4 g, 98.2 mol) 並加熱使其溶解以製備均質溶液。減壓濃縮反應混合物並自乙醇-乙酸乙酯中結晶出殘留物。藉由過濾來收集晶體以生成無色晶體狀之該標題化合物(30.95 g, 89.1%)。

熔點：127-130°C。

IR(KBr) cm^{-1} ：3424、1687、1624、1576、1492。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ：2.43(3H, s)、2.45(3H, s)、2.47(3H, s)、2.93-3.00(4H, m)、3.08-3.17(4H, m)、3.25(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)、3.37(2H, br s)、3.55(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)、6.14(4H, s)、6.91(1H, s)、7.13-7.16(2H, m)、7.44-7.50(2H, m)、9.04(1H, br s)。

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}_3 \cdot 2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (馬來酸)之元素分析：

計算值：C, 50.67; H, 5.21; N, 11.44; S, 13.09

實驗值：C, 50.49; H, 5.37; N, 11.20; S, 13.36

圖 1 說明 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽 0.9-水加合物之粉末 X-光繞射圖案，且圖 2 顯示其 TG(熱解重量分析)-DSC(差示掃描熱量測定)量測結果。此外，圖 3

說明 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺四鹽酸鹽 2-水加合物之粉末 X-光繞射圖案，且圖 4 顯示其 TG-DSC 量測結果。圖 5 說明 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二硫酸鹽 1.5-水加合物之粉末 X-光繞射圖案，且圖 6 顯示其 TG-DSC 量測結果。圖 7 說明 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽 4-水加合物之粉末 X-光繞射圖案，且圖 8 顯示其 TG-DSC 量測結果。圖 9 說明 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽之粉末 X-光繞射圖案，且圖 10 顯示其 TG-DSC 量測結果。圖 11 說明 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二馬來酸鹽之粉末 X-光繞射圖案，且圖 12 顯示其 TG-DSC 量測結果。

表格 1

	發明		比較實例			
	鹽酸鹽	鹽酸鹽	硫酸鹽			馬來酸鹽
鹽	單鹽酸鹽 0.9-水加合物	四鹽酸鹽 2- 水加合物	二硫酸鹽 1.5-水加合 物	單硫酸鹽 4- 水加合物	單硫酸鹽	二馬來酸鹽
溶解度 mg/mL	0.5	>1000	>1000	5	200 (靜置時 為 5)	15
1% 水溶液之 pH 值	5.2 (0.05%)	1.97	2.00	3.2 (0.5%)	3.2 (0.5%)	2.62
熔點(°C)	194-196	193-196	204-208	未列出	170-171	127-130

熱穩定性	99.2%	98.5%	99.6%	99.4%	(未量測)	93.1%
吸濕度	無	10%	10%	無	15%	2%
粉末X-光	結晶性	低結晶性	低結晶性	結晶性	低結晶性	低結晶性
TG	直至分解無變化	水與HCl之逐步移除	直至分解無變化	於100°C及更低溫度下降低了10%	直至分解無變化	結晶過程水的移除
DSC	在194°C處1個主峰	在188°C處1個主峰	在168°C及210°C處2個主峰	在95°C、168°C及210°C處3個主峰	在172°C處1個主峰	在117°C及137°C處2個主峰

(注釋)

熱穩定性：

於80°C儲存10天之多元鹼化合物的各種酸加成鹽之純度可藉由相對於其在儲存前的純度之HPLC量測來測定，其附帶條件為：在將該二硫酸鹽1.5-水加合物及該二馬來酸鹽於80°C儲存10天之前，將它們儲存於60°C下7天。

吸濕度：

將各種酸加成鹽於25°C及83%相對濕度的條件下儲存4天之後，量測它們的重量變化。

TG：熱解重量分析

DSC：差示掃描熱量測定

自表格1可明顯看出，根據本發明之2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽0.9-水加合物具有高度結晶性，無吸濕性，具有優良的熱穩定性而不伴隨由脫水、脫氯化氫及/或其類似作用所產生之實質重量變化，未顯現多態問題，免受任何殘留鹽酸之影響，而因此為較佳的酸加成鹽。

實例2

2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽之製備

(1) 1-第三丁氧羰基-4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶之製備

在以冰冷卻及攪拌下，向1-第三丁氧羰基-4-(2-羥基乙基)哌啶(7.40 g, 32.13 mmol)之THF(100 mL)溶液相繼添加三乙胺(4.36 g, 43.09 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(200 mg, 1.64 mmol)及甲烷磺醯氯(7.40 g, 38.76 mmol)。允許該反應混合物之溫度升至室溫，在此溫度下將該反應混合物攪拌50分鐘。過濾該反應混合物並減壓濃縮其濾出物。使殘留物溶解於DMF (200 mL)中。在室溫下相繼添加5,6-二氟-2-巰基苯并咪唑(5.00 g, 26.86 mmol)、碳酸鉀(8.64 g, 62.51 mmol)及18-冠-6(500 mg, 1.92 mmol)，繼而於80°C下攪拌90分鐘。減壓濃縮該反應混合物，並藉由矽膠(矽膠：200 g；顯影劑：己烷：丙酮=8:1→1:1)管柱層析法來純化該殘留物。自丙酮-乙醚-己烷執行結晶以生成無色晶體狀之該標題化合物(7.26 g, 產率：68%)。

熔點：192.3-193.0°C

IR(KBr) cm^{-1} ：3061、2976、2836、1672、1475、1427。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ：1.50(9H, s)、2.51-2.68(4H, m)、2.94(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$)、3.28(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$)、3.45-3.65(4H, m)、6.85-7.62(2H, m)。

(2) 1-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶三三氟乙酸

鹽 (trifluoroacetate) 之製備

將 1-第三丁氧羰基-4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶 (7.26 g, 18.22 mmol) 經 15 分鐘添加至三氟乙酸 (50 mL) 中，以冰冷卻並攪拌以使其溶解。在以冰冷卻下攪拌 10 分鐘之後，向該反應混合物添加二乙醚 (100 mL) 及己烷 (100 mL)，並藉由過濾來收集晶體。自乙醇-二乙醚中再結晶該等晶體以生成淺黃色粉末狀之該標題化合物 (9.58 g, 產率：82%)。

熔點：141.2-142.9°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3417、3026、2749、2483、1671、1484。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.78-3.26 (10H, m)、3.49 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、7.51 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$)、8.76 (2H, m)。

(3) 2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶之製備

使 2,4-二氯-6-甲基-3-硝基吡啶 (30 g, 144.9 mmol) 溶解於 2,2,2-三氟乙醇 (250 mL) 中，繼而添加碳酸鉀 (50 g, 361.8 mmol)。使該混合物於回流下受熱 21 小時。以氯仿-水來萃取該反應混合物。以氯化鈉 (鹽水) 飽和水溶液來洗滌該有機層，經無水硫酸鈉乾燥，且減壓濃縮以生成淺黃色油狀之該標題化合物 (45.40 g, 94%)。

熔點：72.8-73.2°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3432、3111、2975、1610、1585、1535。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s)、4.49 (2H, q, $J = 7.7\text{Hz}$)、4.85 (2H, q, $J = 8.3\text{Hz}$)、6.53 (1H, s)。

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ 之元素分析：

計算值：C, 35.94; H, 2.41; N, 8.38

實驗值：C, 35.94; H, 2.45; N, 8.49

(4) 3-胺基-2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基吡啶之製備
使2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶(45.00 g, 134.7 mmol)溶解於異丙醇(300 mL)中。當於80°C攪拌該溶液時，添加二亞硫磺酸鈉(sodium dithionite)(78.00 g, 448.0 mmol)之水(300 mL)溶液，繼而攪拌15分鐘。添加二亞硫磺酸鈉(16.50 g, 94.8 mmol)之水(51 mL)溶液，並攪拌該溶液10分鐘。此外，添加二亞硫磺酸鈉(11.10 g, 63.8 mmol)之水(51 mL)溶液，繼而攪拌10分鐘。添加4 mol/L的硫酸(201 mL)水溶液，並於90°C下攪拌該溶液30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫後，向於冰浴中之反應混合物中添加28%氨水(310 mL)，繼而攪拌30分鐘。以氯仿來萃取該混合物。以鹽水洗滌該有機層，經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。自己烷再結晶殘留物以生成淺黃色針狀之該標題化合物(32.91 g, 80%)。

熔點：53.5-53.8°C

IR(KBr) cm^{-1} ：3453、3314、2968、1603、1505、1456。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ：2.34(3H, s)、3.66(2H, br s)、4.39(2H, q, $J = 8.0\text{Hz}$)、4.79(2H, q, $J = 8.6\text{Hz}$)、6.35(1H, s)。

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.55\text{H}_2\text{O}$ 之元素分析：

計算值：C, 38.24; H, 3.56; N, 8.92

實驗值：C, 37.96; H, 3.19; N, 8.94

(5) 2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙

醯胺之製備

使 3-胺基-2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-硝基吡啶 (42.29 g, 139.0 mmol) 溶解於二氯甲烷(600 mL)中，繼而添加 N,N-二甲基苯胺(20.46 g, 16.8 mmol)。當在冰浴中攪拌該混合物時，逐滴添加溴乙醯基溴(28.73 g, 142.3 mmol)之二氯甲烷(100 mL)溶液，並於室溫攪拌該反應混合物 10 分鐘。以氯仿-水來萃取該反應混合物。以鹽水洗滌該有機層，經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。自氯仿-己烷再結晶殘留物以生成無色針狀之該標題化合物(50.25 g, 85%)。

熔點：152.8-154.0°C。

IR(KBr)cm⁻¹：3250、3053、1677、1597、1541、1456。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ：2.43(3H, s)、4.02(2H, s)、4.42(2H, q, J = 7.9Hz)、4.78(2H, q, J = 8.5Hz)、6.47(1H, s)、7.49(1H, br s)。

C₁₂H₁₁BrF₆N₂O₃之元素分析：

計算值：C, 33.90; H, 2.61; N, 6.59

實驗值：C, 34.13; H, 2.66; N, 6.65

(6) 2-[4-[2-(5, 6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙

醯胺之製備

向 1-[2-(5, 6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶三三氟乙酸鹽(4.00 g, 6.25 mmol)及碳酸鉀(4.32 g, 31.26 mmol)在乙腈(100 mL)及水(30 mL)中之混合溶液，在以冰冷卻並攪拌下經 15 分鐘逐滴添加 2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-

甲基-3-吡啶基]乙醯胺(2.20 g, 5.22 mmol)。於室溫下攪拌該反應混合物15小時後，以氯仿-水對其進行萃取。以鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。藉由管柱層析法(矽膠：150 g；顯影劑：己烷:丙酮=4:1→2:1→1:1)來純化該殘留物。自氯仿-己烷執行再結晶以產生淺黃色粉末狀之該標題化合物(3.04 g, 91%)。

熔點：191-192°C。

IR(KBr)cm⁻¹:3275、1686、1604、1591、1509。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 2.38 (3H, s)、2.42-2.62 (8H, m)、2.67 (2H, t, J=6.7Hz)、3.30 (2H, s)、3.40 (2H, t, J=6.7Hz)、4.82 (2H, q, J=8.8Hz)、4.90 (2H, q, J=8.8Hz)、6.91 (1H, s)、7.47 (2H, m)、8.77 (1H, s)、12.82 (1H, br s)。

C₂₅H₂₆F₈N₆O₃S之元素分析：

計算值：C, 46.73; H, 4.08; N, 13.08

實驗值：C, 46.55; H, 4.12; N, 12.94

(7) 2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺鹽酸鹽之製備

使 2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺(1.00 g, 1.56 mmol)溶解於乙醇(20 mL)中後，添加鹽酸吡啶(360 mg, 3.12 mmol)。濃縮該反應混合物，並自乙醇再結晶殘留物以產生無色結晶粉末狀之該標題化合物(787 mg, 78%；包括藉由¹H-NMR測定之40%當量的乙醇)。

(8)使步驟(7)所製備之結晶粉末(300 mg)懸浮於水(3 mL)中，繼而於回流下受熱1小時。使該反應混合物冷卻至室溫後，藉由過濾來收集晶體，以水(2 mL x 2)洗滌，並於50°C減壓加熱及乾燥7小時以生成無色結晶粉末狀的以乙醇游離形態存在之該標題化合物(144 mg, 48%)。

圖 13 顯示 2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之TG(熱解重量分析)-DTA(差示熱分析)量測結果。

熔點：186-187°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3389、3263、1686、1592、1514、1479、1274。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 2.41(3H, s)、2.80-3.74(14H, m)、4.87 (2H, q, J=8.8Hz)、4.94 (2H, q, J=9.0Hz)、6.96 (1H, s)、7.50 (2H, t, J=9.0Hz)、9.11 (1H, br)。

C₂₅H₂₇F₈N₆O₃S·1.6H₂O之元素分析：

計算值：C, 42.42; H, 4.30; N, 11.87; C1, 5.01

實驗值：C, 42.72; H, 4.62; N, 11.23; C1, 4.98

實例 3

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽之製備

(1) 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製備

除了使用 1-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶三鹽酸鹽來

代替 1-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶三三氟乙酸鹽之外，以類似於實例 2 之步驟(6)的方式可獲得無色結晶粉末狀之該標題化合物(91%)。

熔點：152-153°C。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.43(3H, s)、2.65-2.97(8H, m)、3.01(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$)、3.23(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$)、3.31(2H, s)、4.42(2H, q, $J=8.0\text{Hz}$)、4.75(2H, q, $J=8.5\text{Hz}$)、6.48(1H, s)、7.60-7.24(2H, m)、7.41-7.65(2H, m)、8.26(1H, s)。

(2) 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽之製備

使 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之游離鹼(1.00 g, 1.65 mmol)溶解於乙醇(20 mL)中後，添加鹽酸吡啶(381 mg, 3.30 mmol)。濃縮該反應混合物，並向殘留物中添加乙醇(0.5 mL)及水(5 mL)。藉由過濾來收集沈澱物以生成無色結晶粉末狀之 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽(545 mg, 52%)。使該二鹽酸鹽(250 mg)懸浮於水(2.5 mL)中，繼而加熱至 80°C 以使其溶解。使反應混合物冷卻至室溫後，藉由過濾來收集晶體，以水(1 mL x 2)洗滌，於 50°C 減壓加熱及乾燥 7 小時以生成無色結晶粉末狀之該標題化合物(183 mg, 73%)。

圖 14 顯示 2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-

基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺
及其二鹽酸鹽之TG-DTA量測結果。

熔點：153-154°C

IR(KBr) cm^{-1} ：3407、1691、1592、1513、1274、1168。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3CN) δ ：2.40(3H, s)、2.90-3.19(4H, m)、3.26(2H, s)、3.27-3.42(4H, m)、3.46(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、3.81(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、4.57(2H, q, $J=8.3\text{Hz}$)、4.83(2H, q, $J=8.8\text{Hz}$)、6.71(1H, s)、7.34(2H, dd, $J=3.2, 6.1\text{Hz}$)、7.64(2H, dd, $J=3.2, 6.1\text{Hz}$)、8.31(1H, br)。

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_3\text{S}\cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ 之元素分析：

計算值：C, 42.72; H, 4.67; N, 11.96; Cl, 10.09

實驗值：C, 42.73; H, 4.88; N, 11.86; Cl, 10.01

實例4

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽之
製備

(1) 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製備

除了使用1-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶二三氟乙酸鹽來代替1-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶三鹽酸鹽之外，如實例3之步驟(1)執行反應及處理可獲得該標題化合物。

熔點：141-142°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ：2.42(3H, s)、2.54-2.76(8H,

m)、2.84(2H, t, J=6.9Hz)、3.15(2H, s)、3.49(2H, t, J=6.9 Hz)、4.41(2H, q, J=8.0Hz)、4.75(2H, q, J=8.5Hz)、6.46(1H, s)、7.25-7.35(2H, m)、7.43(1H, d, J=7.8Hz)、7.59(1H, d, J=7.8Hz)、8.38(1H, s)。

(2) 2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽之製備

使2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺(1.00 g, 1.65 mmol)溶解於乙醇(20 mL)中後，添加鹽酸吡啶(380 mg, 3.29 mmol)。濃縮該反應混合物，並向殘留物中添加乙醇(0.5 mL)及水(5 mL)。藉由過濾來收集沈澱物以生成無色結晶粉末狀之2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽(786 mg, 74%)。使該單鹽酸鹽(300 mg)懸浮於水(1.5 mL)中，繼而加熱至80°C以使其溶解。使該反應混合物冷卻至室溫後，藉由過濾來收集晶體，以水(0.5 mL x 2)洗滌，並於50°C減壓加熱及乾燥7小時以生成無色結晶粉末狀之該標題化合物(84 mg, 28%)。

圖 15 顯示 2-[4-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之TG-DTA量測結果。

熔點：174-176°C

IR(KBr) cm^{-1} ：3431、1690、1591、1508、1454、1274、1169、

1139。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.39(3H, s)、2.66-3.82(14H, m)、4.87(2H, q, $J=8.5\text{Hz}$)、4.94(2H, q, $J=9.0\text{Hz}$)、6.96(1H, s)、7.33(2H, t, $J=3.4\text{Hz}$)、7.60-7.69(2H, m)、8.17(1H, br)。

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClF}_6\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ 之元素分析：

計算值：C, 46.11; H, 4.46; N, 10.75; Cl, 5.44。

實驗值：C, 46.17; H, 4.44; N, 10.74; Cl, 5.30。

實例 5

2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽之製備

(1) 2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶-3-羧酸甲酯之製備

使1,1,1-三氟-2,4-戊二酮(25.01 g, 135.3 mmol)溶解於乙腈(230 mL)中，繼而添加3-氨基巴豆酸甲酯(Methyl 3-aminocrotonate)(15.57 g, 135.2 mmol)。使該混合物於回流下受熱20小時。使該反應混合物冷卻至室溫，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(矽膠：400 g；顯影劑：己烷:丙酮=10:1)來純化該殘留物以產生黃色油狀之該標題化合物(22.30 g, 71%)。

(2) 2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽之製備

使2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶-3-羧酸甲酯(23.30 g, 99.9 mmol)溶解於乙醇(50 mL)中，繼而添加5 mol/L氫氧化鉀(50 mL, 250 mmol)水溶液。使該混合物於回流下受熱2天。使該反應混合物冷卻至室溫，並添加濃縮的鹽酸(15 mL)且減

壓濃縮。以乙醇及甲苯對殘留物共沸蒸餾三次。使該殘留物懸浮於加熱的乙醇中，且在過濾之後，減壓濃縮濾出物。以甲苯對殘留物共沸蒸餾兩次，且在添加二乙醚之後，藉由過濾來收集該反應產物以生成無色粉末狀之該標題化合物(25.24 g, 99%)。

(3) 3-第三丁氧基羰基胺基-2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶之製備

使2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶-3-羧酸鹽酸鹽(23.17 g, 90.6 mmol)懸浮於第三丁醇(175 mL)中，且在添加二苯基磷醯疊氮(DPPA)(35.25 g, 128.1 mmol)及三乙胺(31.36 g, 309.9 mmol)之後，使懸浮液於回流下受熱3小時。向反應混合物中添加水(100 mL)，繼而自氯仿萃取。經無水硫酸鈉乾燥有機層並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法(矽膠：400 g；顯影劑：己烷：丙酮=10:1)來純化該殘留物以生成淺黃色油狀之該標題化合物(18.01 g, 68%)。

(4) 3-胺基-2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶二鹽酸鹽之製備

使3-第三丁氧基羰基胺基-2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶(21.12 g, 72.8 mmol)溶解於甲醇(70 mL)中，且在添加於甲醇(140 mL)中之10%氯化氫之後，於60°C對該溶液攪拌12小時。減壓濃縮該反應混合物，並使殘留物懸浮於乙酸乙酯與二乙醚之混合物中。藉由過濾來收集反應產物，並以二乙醚洗滌以生成無色粉末狀之標題化合物(15.64 g, 82%)。

(5) 2-溴-N-(2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基)乙醯胺之製備

使 3-胺基-2,6-二甲基-4-三氟甲基吡啶二鹽酸鹽 (15.60 g, 59.30 mmol) 溶解於甲醇 (100 mL) 中。在冰浴中添加氫的飽和甲醇溶液 (300 mL)，且使該混合物呈現 (render) 均衡。自氯仿-水來萃取該反應混合物。以鹽水洗滌該有機層，經無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。使殘留物溶解於二氯甲烷 (200 mL) 中，且在添加 N,N-二甲基苯胺 (10.80 g, 89.12 mmol) 之後，逐滴添加溴乙醯基溴化物 (15.52 g, 76.90 mmol) 的二氯甲烷 (40 mL) 溶液，並在冰浴中攪拌該混合物。於室溫攪拌該混合物兩個小時，並減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析法 (矽膠：400 g；顯影劑：己烷：丙酮=10:1→4:1→3:1) 來純化該殘留物。自乙酸乙酯及己烷之再結晶可生成無色針狀之標題化合物 (17.68 g, 96%)。

(6) 2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製備

除了使用 2-溴-N-(2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基)乙醯胺來代替 2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及使用 1-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶二鹽酸鹽來替代 1-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶三鹽酸鹽之外，藉由執行如實例 3 的步驟 (1) 之反應及處理，可獲得呈游離鹼之標題化合物。

(7) 2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺二鹽酸鹽之製備

使 2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺 (500 mg, 0.98 mmol) 溶

解於乙醇(10 mL)中，繼而添加鹽酸吡啶(227 mg, 1.96 mmol)。濃縮該反應混合物，並向殘留物添加乙醇(0.2 mL)及水(2 mL)。藉由過濾來收集沈澱物以生成無色結晶粉末狀之標題化合物(295 mg, 55%)。

圖 16 顯示 2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其二鹽酸鹽之 TG-DTA 量測結果。

熔點：221-212°C

IR(KBr) cm^{-1} ：3427、1692、1430、1389、1240、1177、1154。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ：2.68(3H, s)、2.81(3H, s)、3.32-3.45(4H, m)、3.62-3.73(6H, m)、3.82(2H, t, $J=6.6$ Hz)、4.89(2H, s)、7.37(1H, dt, $J=1.0, 8.1$ Hz)、7.47(1H, dt, $J=1.0, 8.1$ Hz)、7.85-7.93(2H, m)、8.26(1H, s)。

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}_2 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ 之元素分析：

計算值：C, 46.56; H, 4.96; N, 11.80; Cl, 11.95

實驗值：C, 46.46; H, 5.07; N, 11.66; Cl, 12.04

實例 6

2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽之製備

(1) 2-巰基-5-三氟甲基苯并噁唑之製備

除了使用 4-三氟甲基苯酚來代替 2-三氟甲基苯酚之外，藉由執行如 WO 98/54153 之實例 85 中的反應及處理獲得標題化合物。

(2) 1-[2-(5-三氟甲基苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶二三氟乙酸鹽(ditrifluoroacetate)之製備

除了使用2-巰基-5-三氟甲基苯并呋唑來代替2-巰基苯并呋唑之外，藉由執行如WO 98/54153之實例22中的反應及處理獲得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.60-3.20(10H, m)、3, 57(2H, t, $J=6.7\text{Hz}$)、7.61(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、7.89(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)、8.04(1H, s)、8.66(2H, s)。

(3) 2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製備

除了使用1-[2-(5-三氟甲基苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶二三氟乙酸鹽來代替1-[2-(苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶二三氟乙酸鹽之外，藉由執行如WO 98/54153之實例24中的反應及處理獲得無色結晶粉末狀之標題化合物。

熔點：103-104°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.42(3H, s)、2.49(3H, s)、2.52(3H, s)、2.60-2.82(8H, m)、2.86(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)、3.21(2H, s)、3.51(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)、6.67(1H, s)、7.51-7.53(2H, m)、7.85(1H, s)、8.55(1H, s)。

(4) 2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽之製備

使2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并呋唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺(200 mg，

0.35 mmol) 溶解於乙醇 (4 mL) 中，繼而添加鹽酸吡啶 (82 mg, 0.70 mmol)。濃縮該反應混合物，並向殘留物中添加乙醇 (0.5 mL) 及水 (5 mL)。藉由過濾來收集沈澱物以生成呈無色結晶粉末狀之標題化合物 (180 mg, 85%)。

圖 17 顯示 2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之 TG-DTA 量測結果。

熔點: 195-196°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3427、1685、1501、1437、1327、1143、1123。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.42(3H, s)、2.43(3H, s)、2.46(3H, s)、2.70-3.84(14H, m)、6.94(1H, s)、7.72(1H, d, $J=8.3$ Hz)、7.91(1H, d, $J=8.3$ Hz)、8.06(1H, s)。

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 之元素分析：

計算值：C, 46.71; H, 4.90; N, 11.35

實驗值：C, 46.67; H, 4.89; N, 11.33

實例 7

2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽之製備

(1) 2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺之製備

除了使用 2-溴-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]乙醯胺來代替 2-溴-N-[2,4-雙(2,2,2-

三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及使用1-[2-(苯并呋啶-2-基硫)乙基]哌啶二鹽酸鹽來替代1-[2-(苯并咪啶-2-基硫)乙基]哌啶三鹽酸鹽之外，藉由執行實例3的步驟(1)之反應及處理而獲得標題化合物。

(2) 2-[4-[2-(苯并呋啶-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽之製備

使2-[4-[2-(苯并呋啶-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺(500 mg, 0.86 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中，繼而添加鹽酸吡啶(198 mg, 1.71 mmol)。濃縮該反應混合物，並向殘留物中添加乙醇(0.2 mL)及水(2 mL)。藉由過濾來收集沈澱物以生成無色結晶粉末狀之標題化合物(134 mg, 25.2%)。

圖 18 顯示 2-[4-[2-(苯并呋啶-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之TG-DTA量測結果。

熔點：181-182°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3432、1686、1593、1507、1454、1170、1137。

¹H-NMR(400MHz, CD₃CN) δ: 2.38(3H, s)、2.92-3.26(8H, m)、3.31(3H, s)、3.42-3.59(4H, m)、3.62(2H, t, J=4.9 Hz)、3.72-3.84(2H, m)、4.38(2H, t, J=4.9Hz)、4.54(2H, q, J=8.3 Hz)、6.61(1H, s)、7.28-7.36(2H, m)、7.54(2H, dd, J=2.2, 5.6Hz)、8.19(1H, br)。

C₂₆H₃₃C1F₃N₅O₅S·0.4H₂O之元素分析：

計算值：C, 49.78; H, 5.43; N, 11.16; Cl, 5.65

實驗值：C, 49.76; H, 5.31; N, 11.25; Cl, 5.78

【圖式簡單說明】

圖1為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽0.9-水加合物之粉末X-光繞射圖案。圖2為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽0.9-水加合物之TG-DSC量測結果之顯示圖。圖3為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺四鹽酸鹽2-水加合物之粉末X-光繞射圖案。圖4為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺四鹽酸鹽2-水加合物之TG-DSC量測結果之顯示圖。圖5為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二硫酸鹽1.5-水加合物之粉末X-光繞射圖案。圖6為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二硫酸鹽1.5-水加合物之TG-DSC量測結果之顯示圖。圖7為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽4-水加合物之粉末X-光繞射圖案。圖8為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽4-水加合物之TG-DSC量測結果之顯示圖。圖9為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽之粉末X-光繞射圖案。圖10為

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單硫酸鹽之TG-DSC量測結果之顯示圖。圖11為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二馬來酸鹽之粉末X-光繞射圖案。圖12為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺二馬來酸鹽之TG-DSC量測結果之顯示圖。圖13為2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之TG-DTA量測結果之顯示圖。圖14為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其二鹽酸鹽之TG-DTA量測結果之顯示圖。圖15為2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之TG-DTA量測結果之顯示圖。圖16為2-[4-[2-(苯并噻唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其二鹽酸鹽之TG-DTA量測結果之顯示圖。圖17為2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之TG-DTA量測結果之顯示圖。圖18為2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺及其單鹽酸鹽之TG-DTA量測結果之顯示圖。

伍、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備具有強於吡啶的(多個)鹼位(basic site)的多元鹼化合物之酸加成鹽或水加合物之方法。該方法包含使該多元鹼化合物與吡啶之酸式鹽反應。

根據本發明，將不難按需要使多元鹼化合物之酸加成鹽中所添加之酸的莫耳數變化為適於該多元鹼化合物之數值。

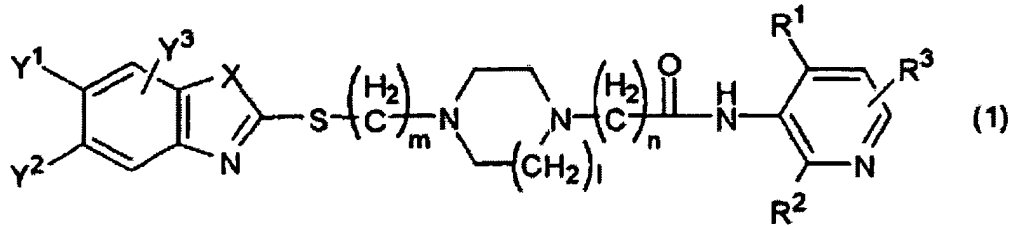
陸、英文發明摘要：

This invention relates to a method for preparing an acid addition salt of a polyacidic basic compound, or a water adduct having basic site(s) stronger than pyridine. The method comprises reacting the polyacidic basic compound with an acid salt of pyridine.

By the present invention, the number of moles of an added acid in the acid addition salt of the polyacidic basic compound can be readily changed to a number suited for the polyacidic basic compound as needed.

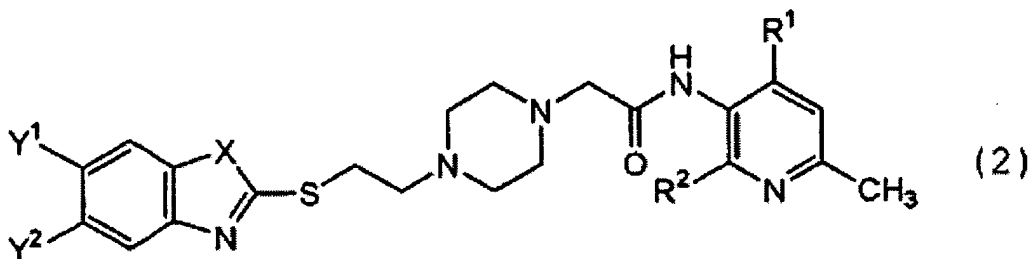
拾、申請專利範圍：

1. 一種製備哌啉衍生物之酸加成鹽或其水加合物之方法，其特徵在於藉由將該哌啉衍生物與吡啶之酸式鹽反應以控制所加入之該酸之莫耳數，其中該哌啉衍生物藉由以下式(1)表示：



其中X代表-NH-、氧原子或硫原子，Y¹、Y²及Y³各自個別地代表氫或鹵素原子或低碳數烷基或低碳數鹵烷基，R¹、R²及R³各自個別地代表氫或鹵素原子或低碳數烷基、低碳數鹵烷基、低碳數烷硫基、低碳數鹵烷氧基或低碳數烷氧基烷氧基，l代表自1至2之整數，m代表自2至4之整數，且n代表自1至3之整數。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該哌啉衍生物藉由以下式(2)表示：



其中X代表-NH-、氧原子或硫原子，Y¹及Y²各自個別地代表氫或鹵素原子或三氟甲基，R¹及R²各自個別地代表甲基、三氟甲基、甲硫基、三氟乙氧基或甲氧基乙氧基。

3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該哌啉衍生物為

2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺或2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺。

4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該哌啶衍生物為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺或2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該吡啶之酸式鹽中之酸係選自由以下組成之群：鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、亞硫酸、亞硝酸、氫溴酸、氫碘酸、乙酸、丁酸、硬脂酸、草酸、馬來酸、丁二酸、富馬酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、扁桃酸、水楊酸、雙羥萘酸、泛酸、葡糖酸、乙二磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、

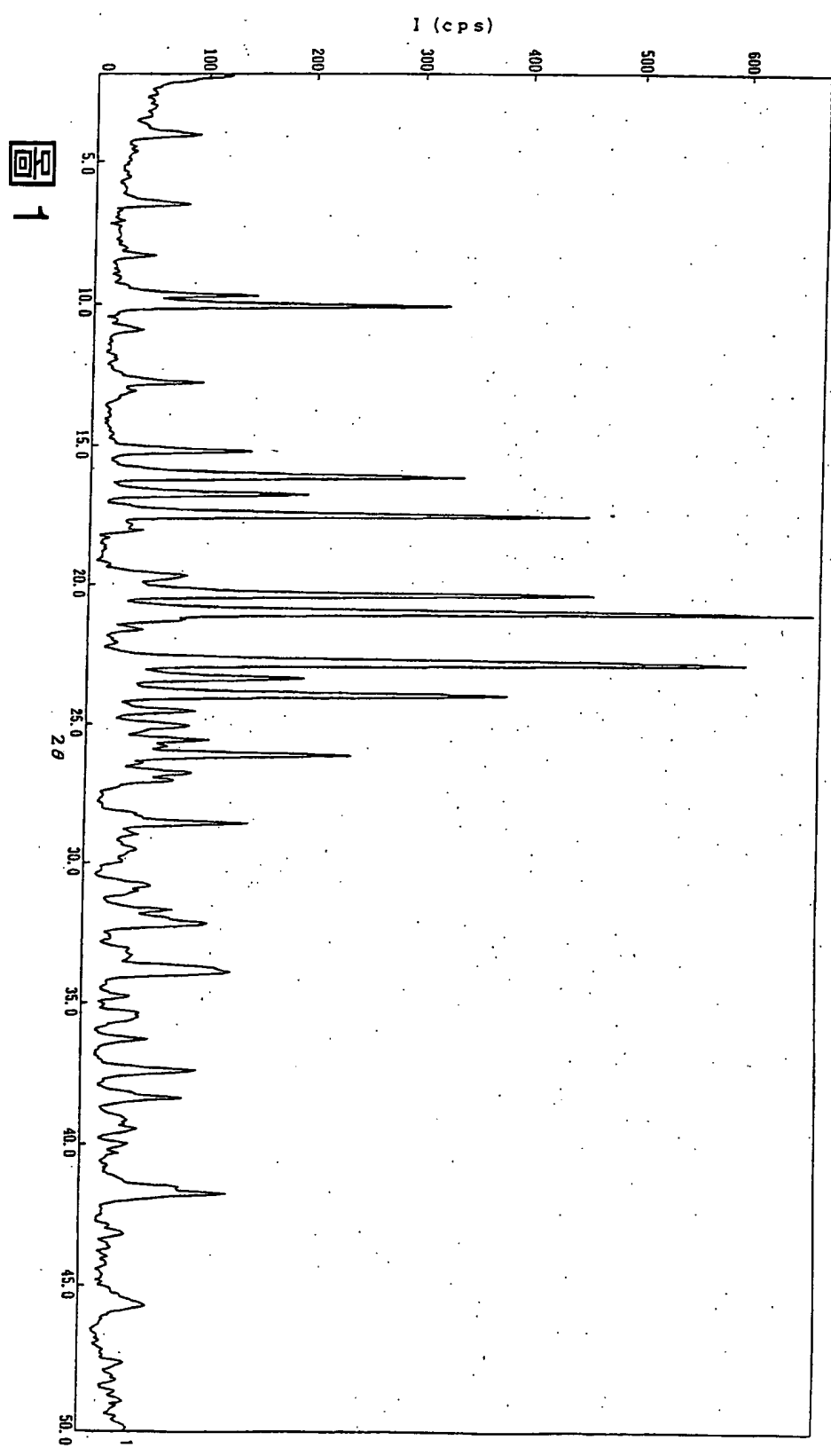
穀胺酸、天門冬胺酸、三氟乙酸及鞣酸。

6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該吡啶之酸式鹽為吡啶鹽酸鹽。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該哌啶衍生物為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,6-二甲基-4-三氟甲基-3-吡啶基]乙醯胺、2-[4-[2-(5-三氟甲基苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺或2-[4-[2-(苯并噁唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺；且該吡啶之酸式鹽為吡啶鹽酸鹽。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該哌啶衍生物為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺或2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺；且該吡啶之酸式鹽為吡啶鹽酸鹽。

9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該哌啶衍生物為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺，且該吡啶之酸式鹽為吡啶鹽酸鹽，而該哌啶衍生物之酸加成鹽為2-[4-[2-(苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(甲硫基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該哌啶衍生物為2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺，且該吡啶之酸式鹽為吡啶鹽酸鹽，而該哌啶衍生物之酸加成鹽為2-[4-[2-(5,6-二氟苯并咪唑-2-基硫)乙基]哌啶-1-基]-N-[2,4-雙(2,2,2-三氟乙氧基)-6-甲基-3-吡啶基]乙醯胺單鹽酸鹽或其水加合物。

拾壹、圖式：

公告本



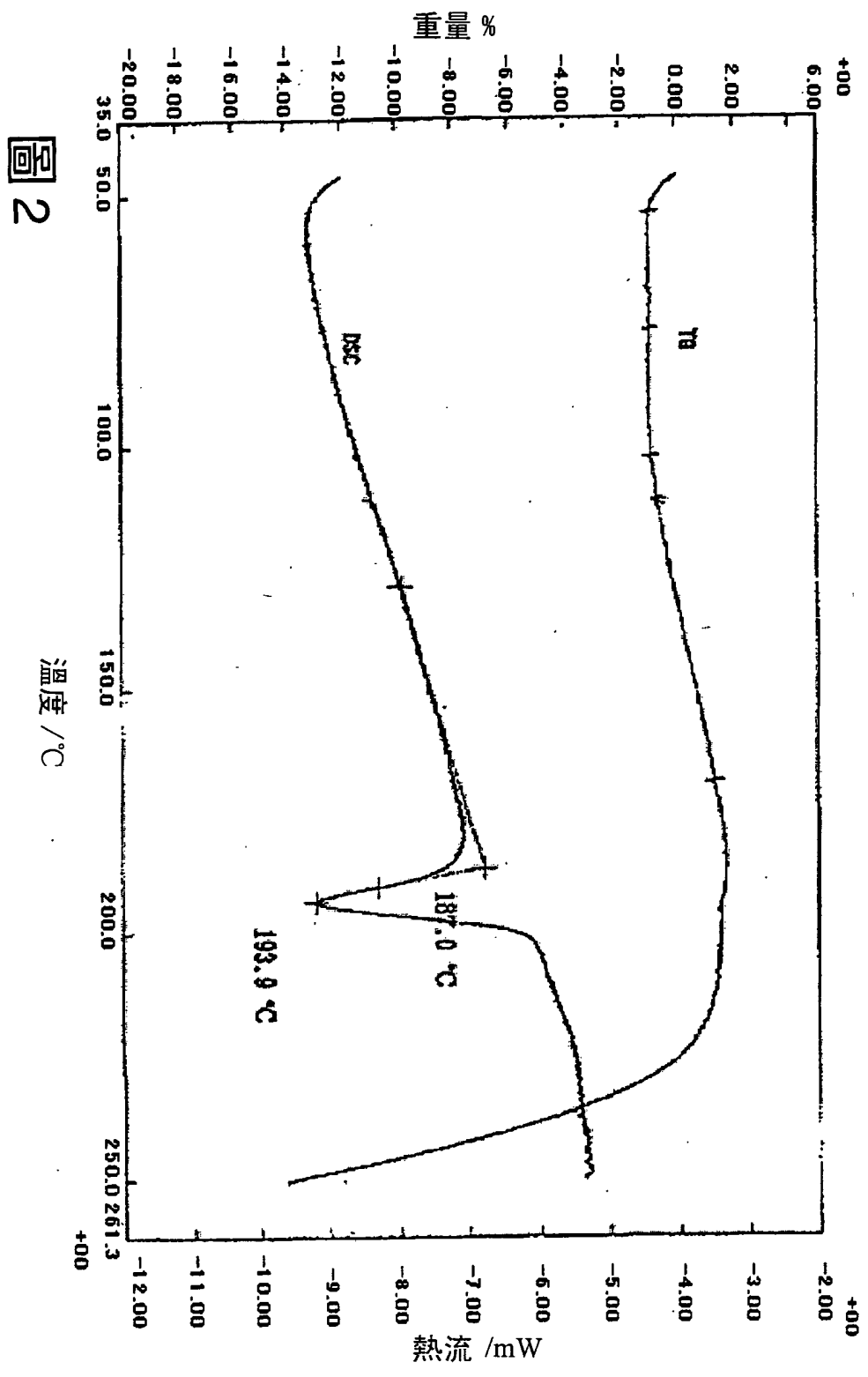
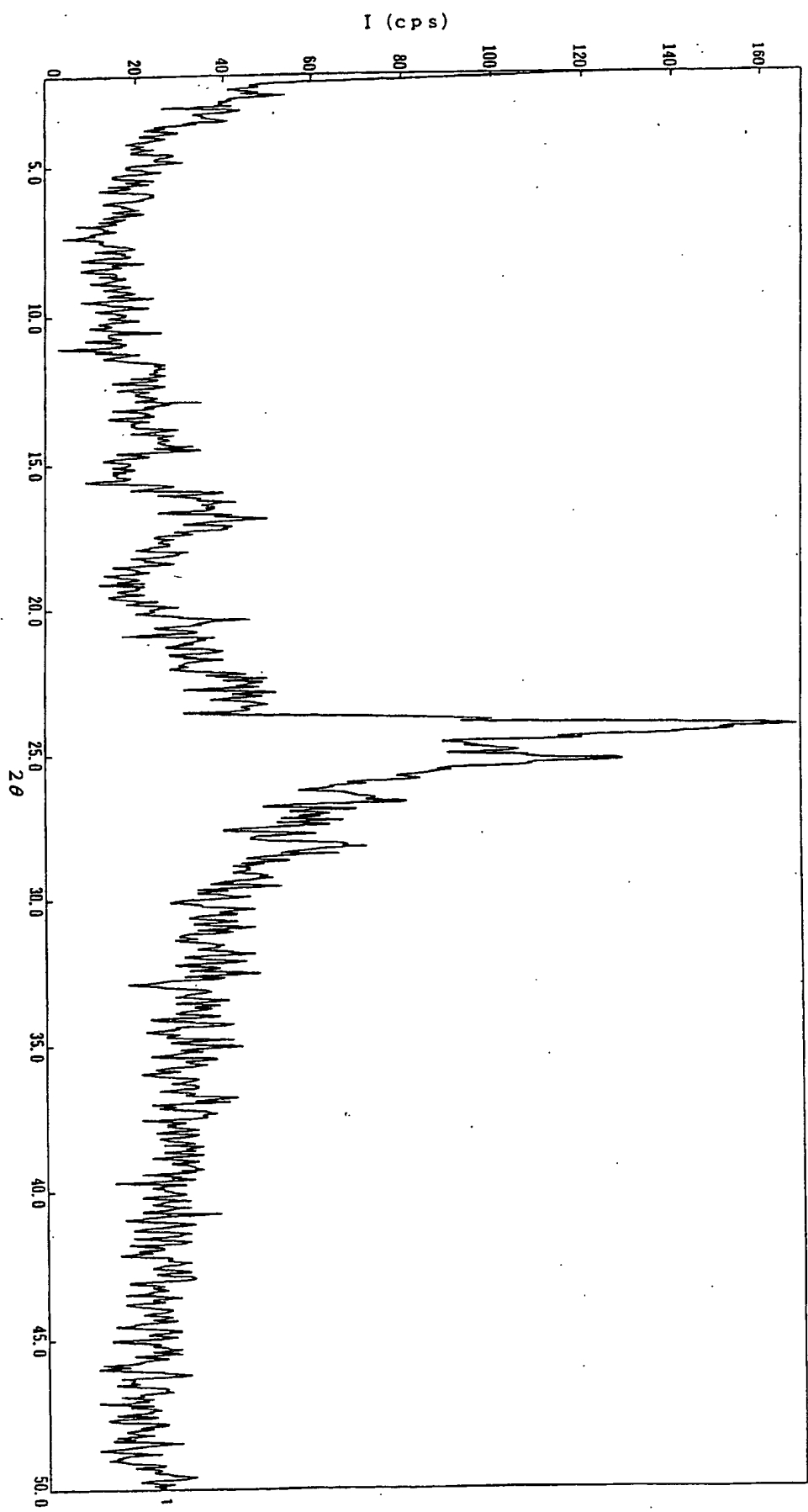


圖 2



3

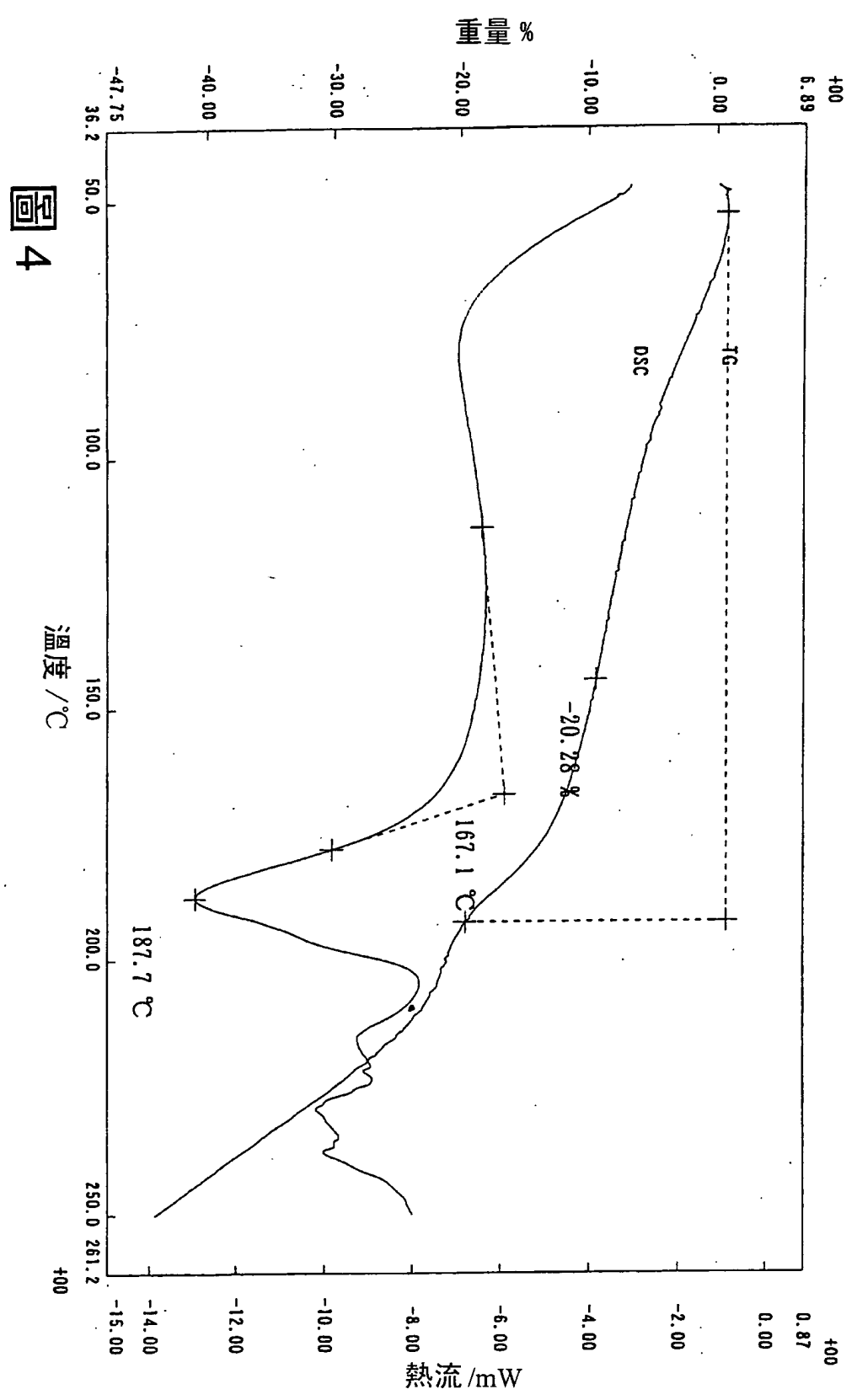
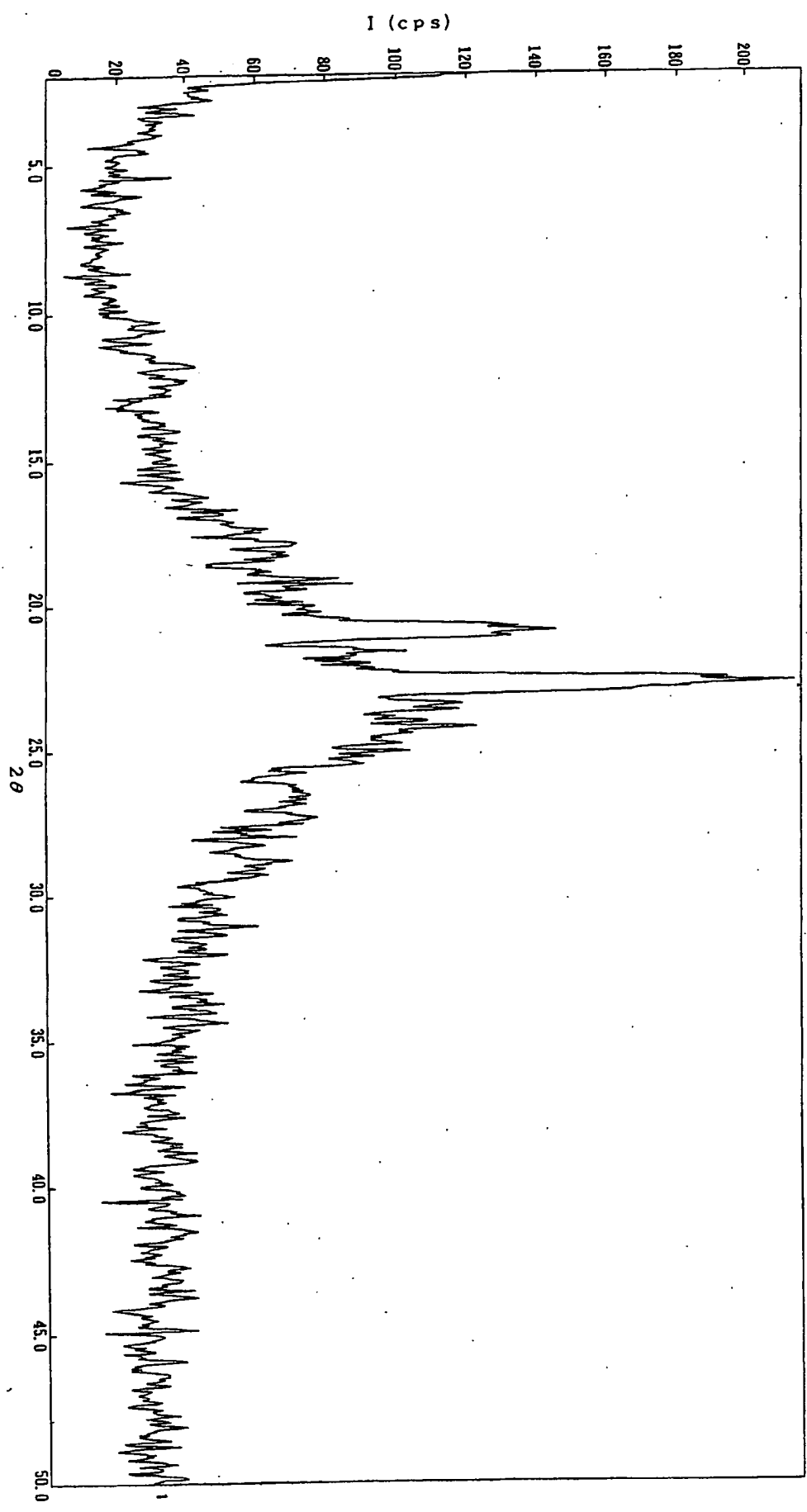


圖 4

5



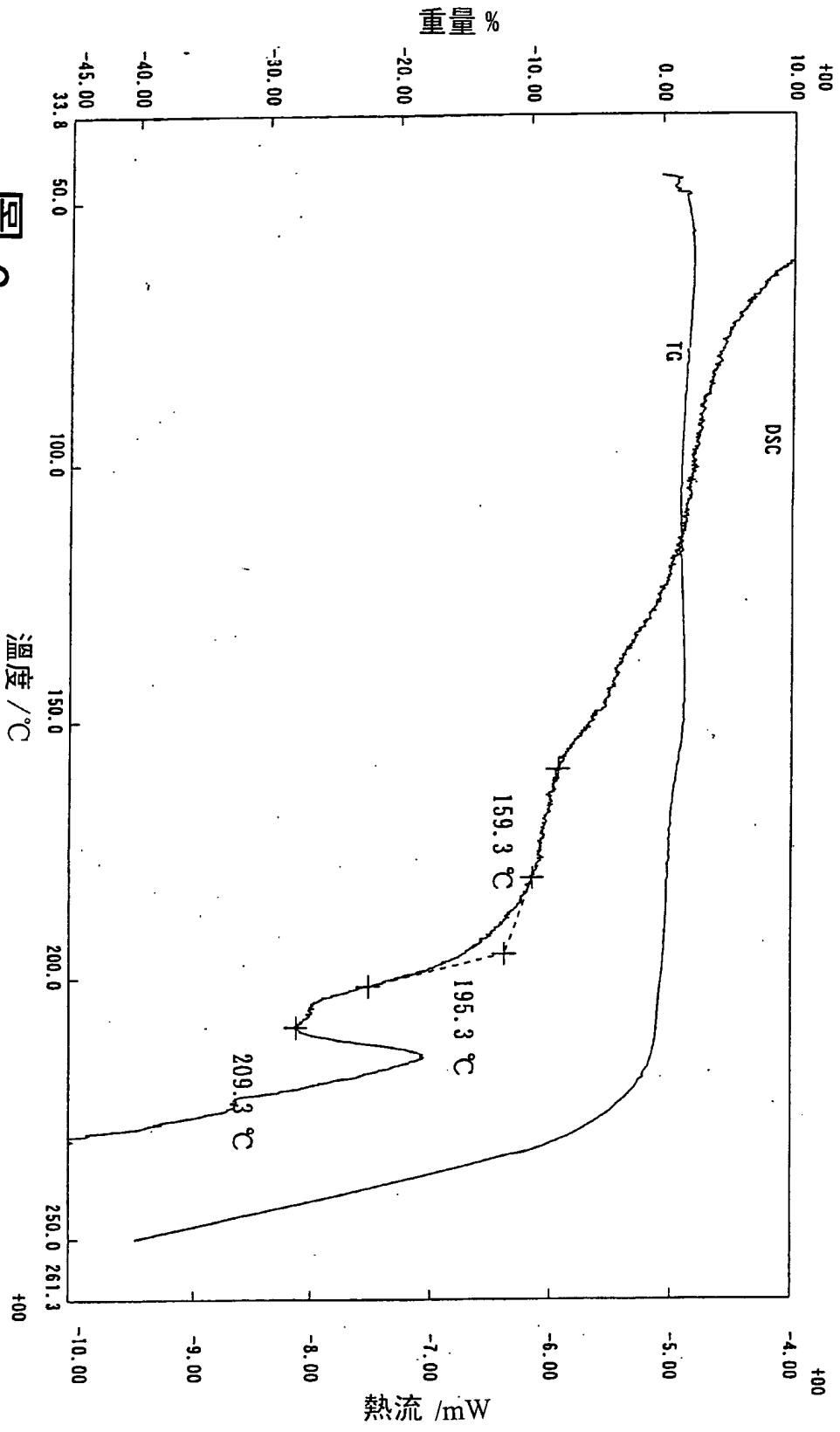


圖 6

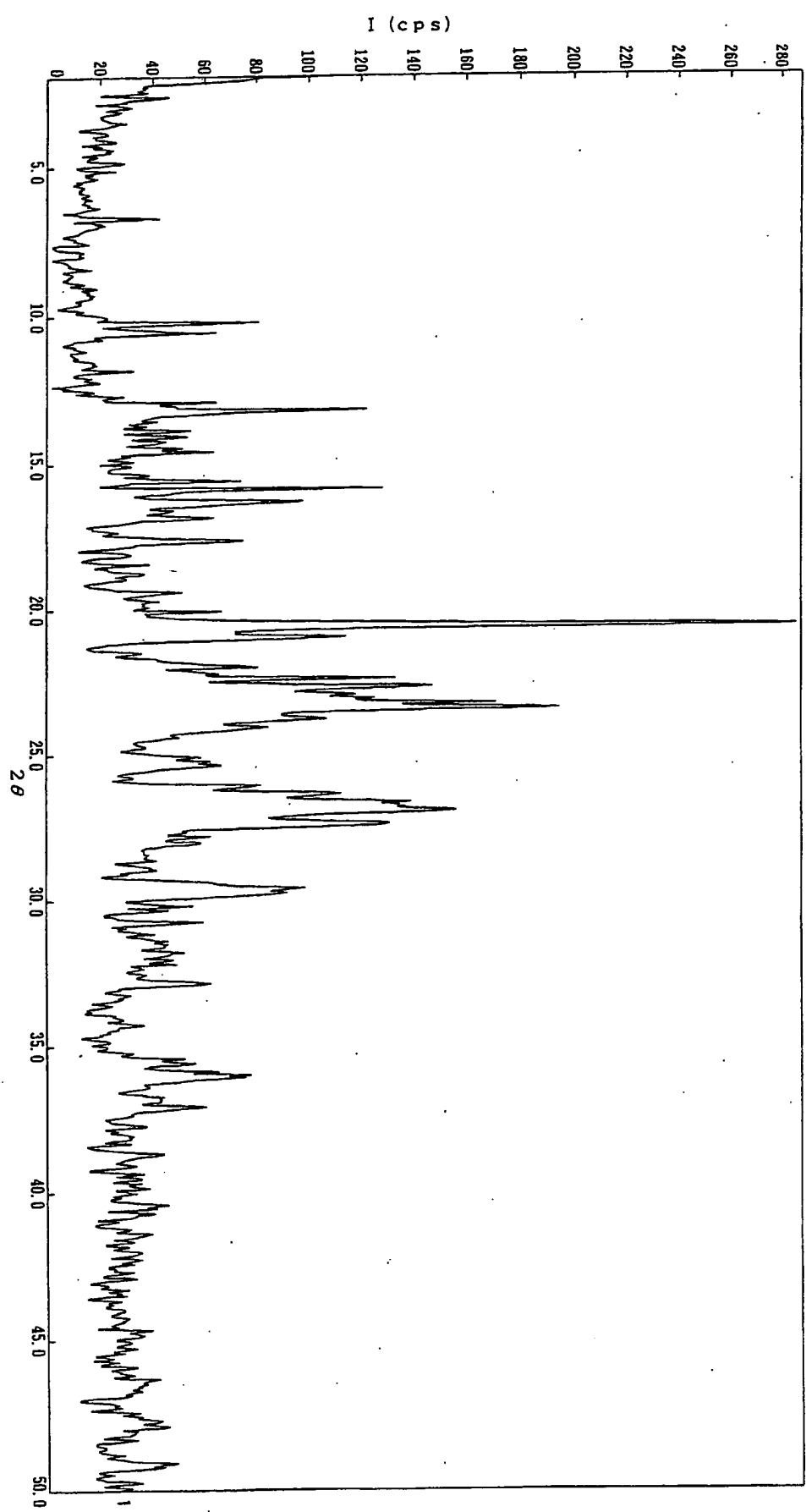


圖 7

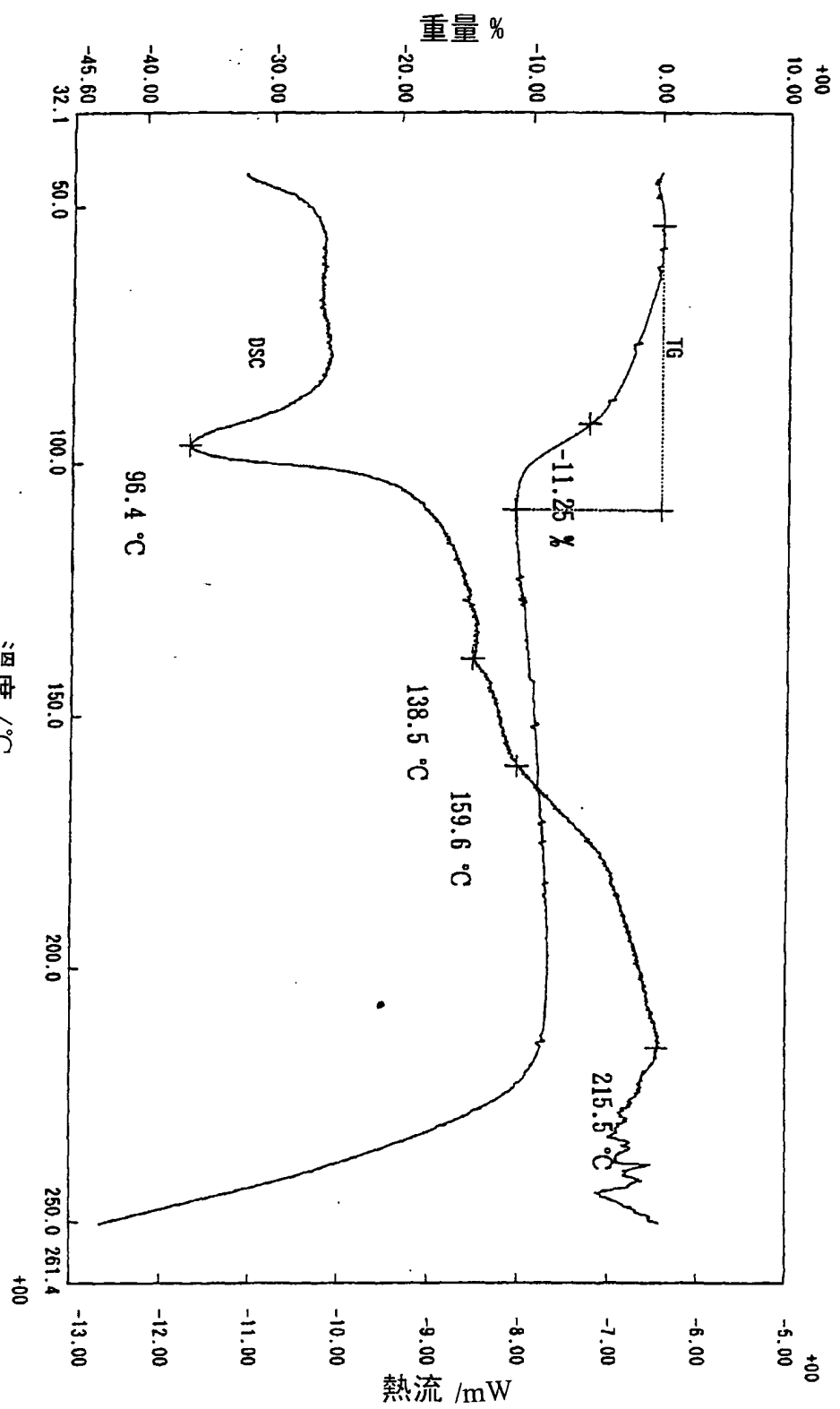


圖 8

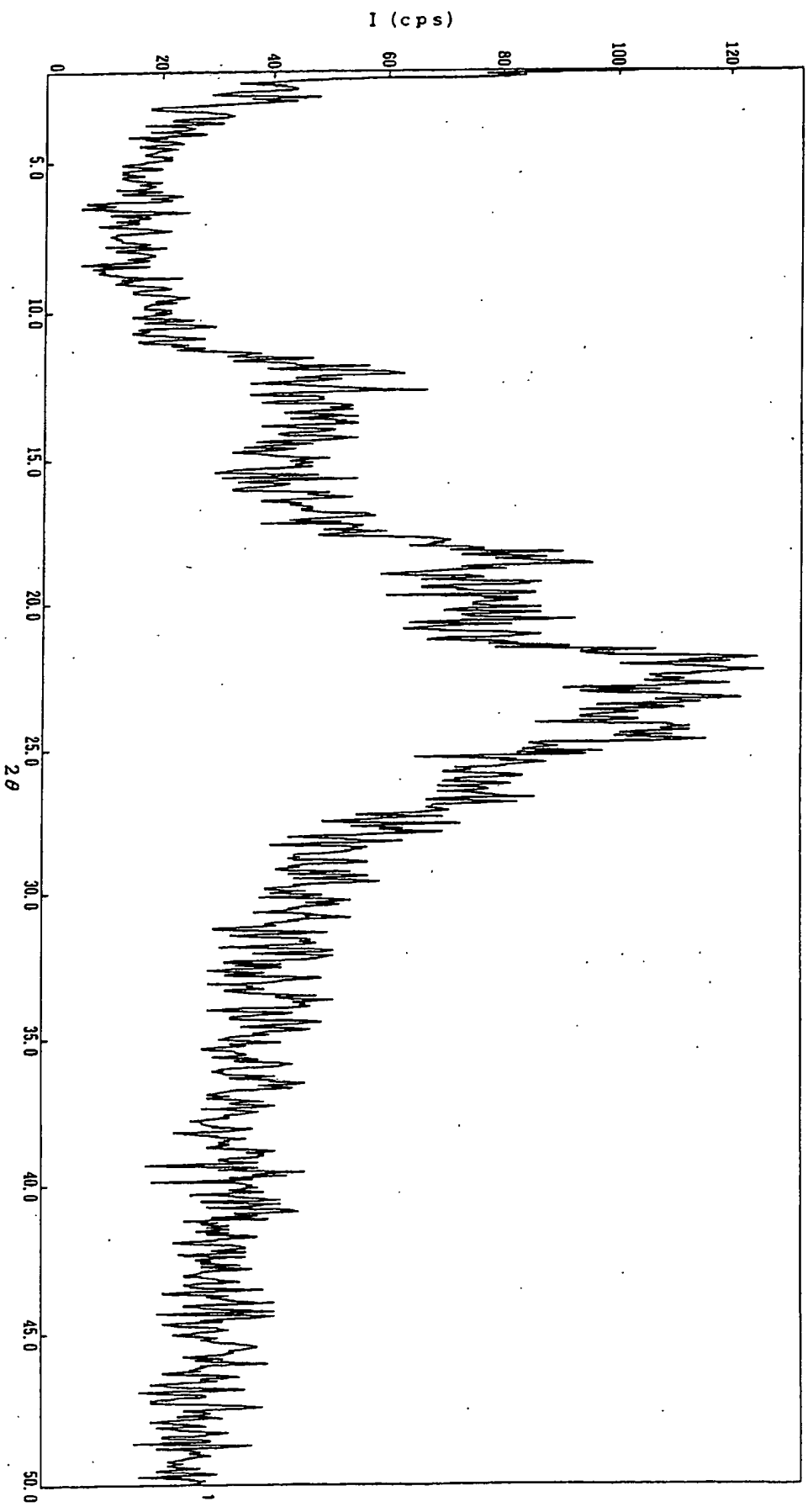


圖 9

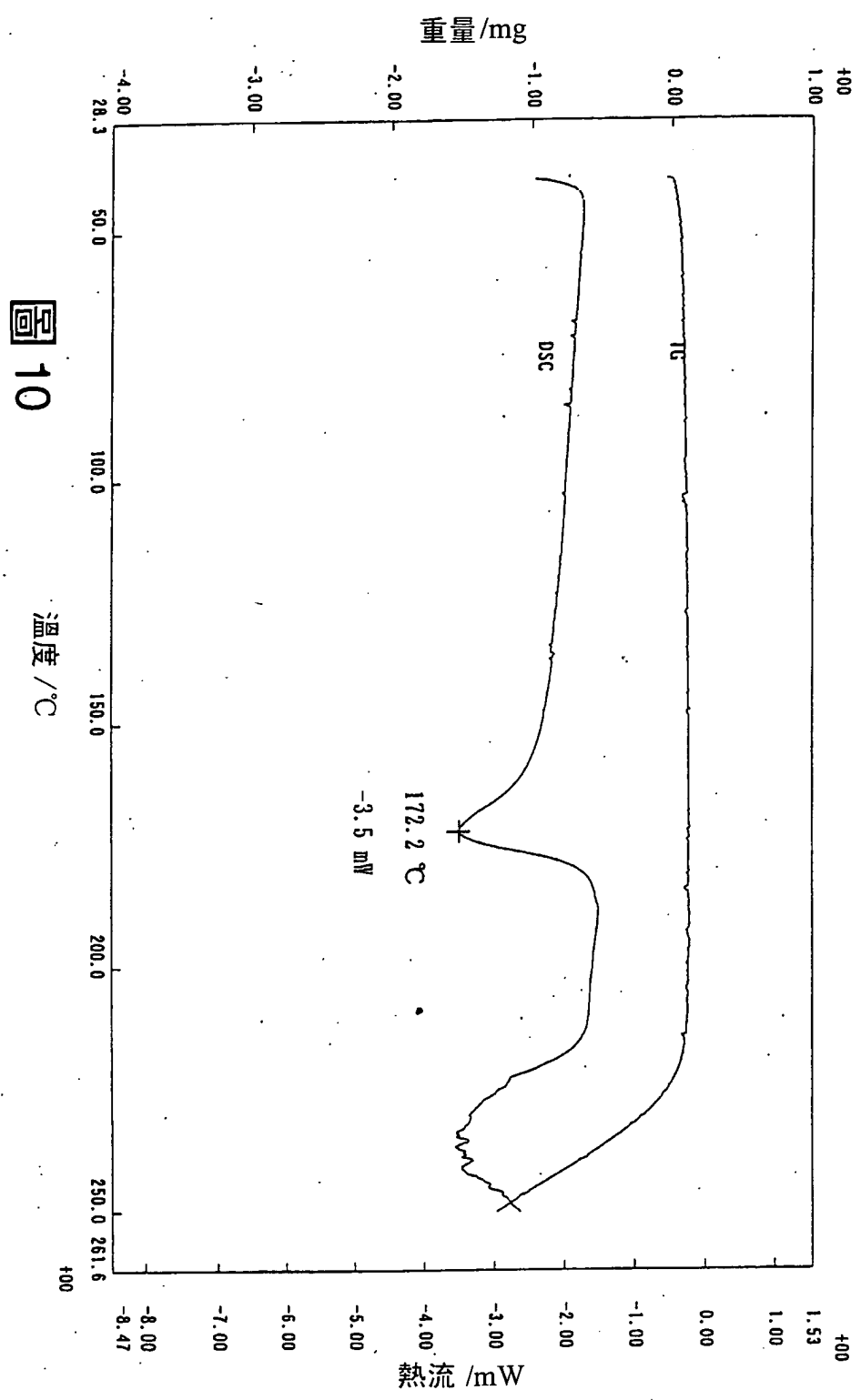
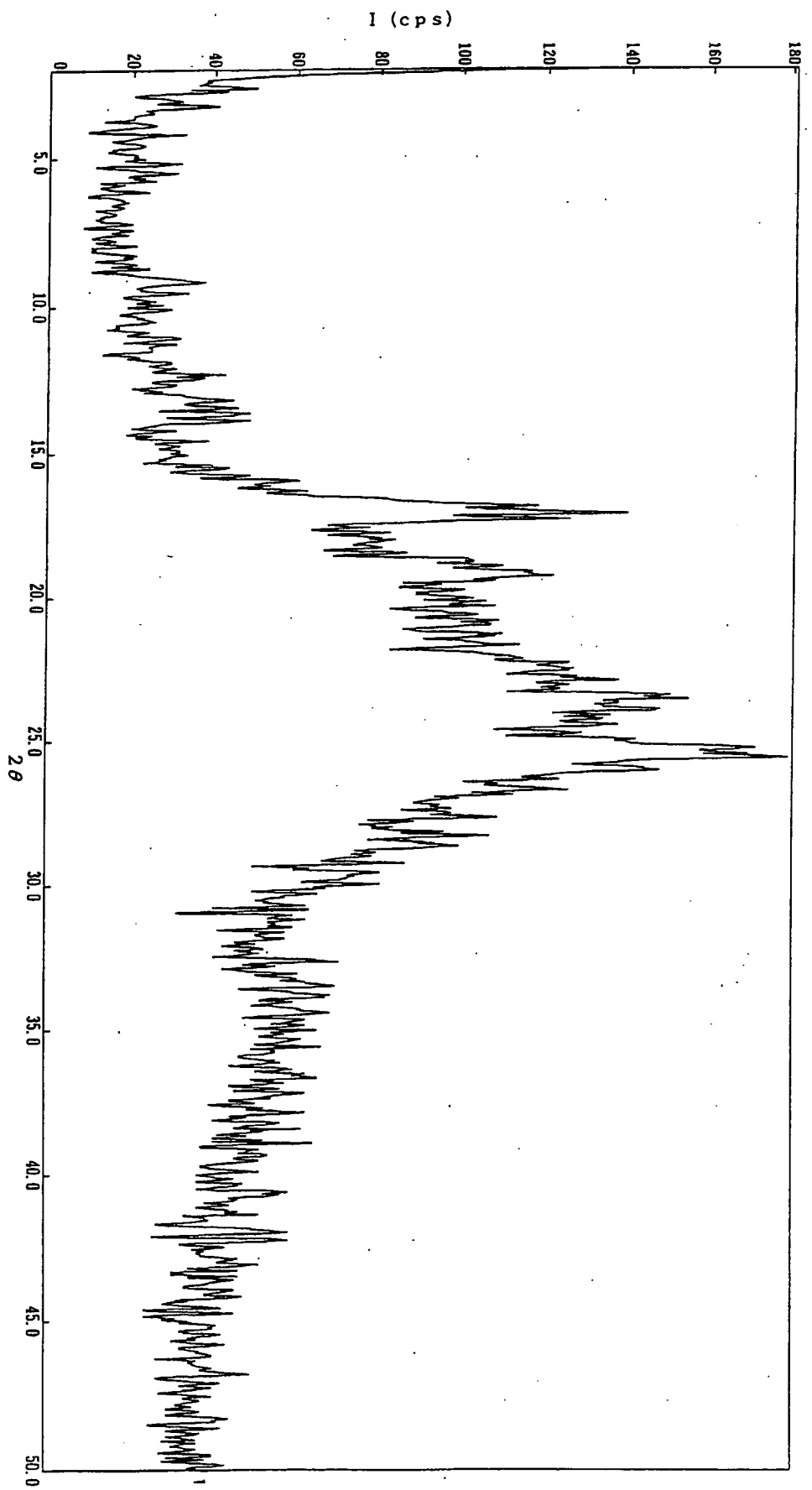


圖 10



11

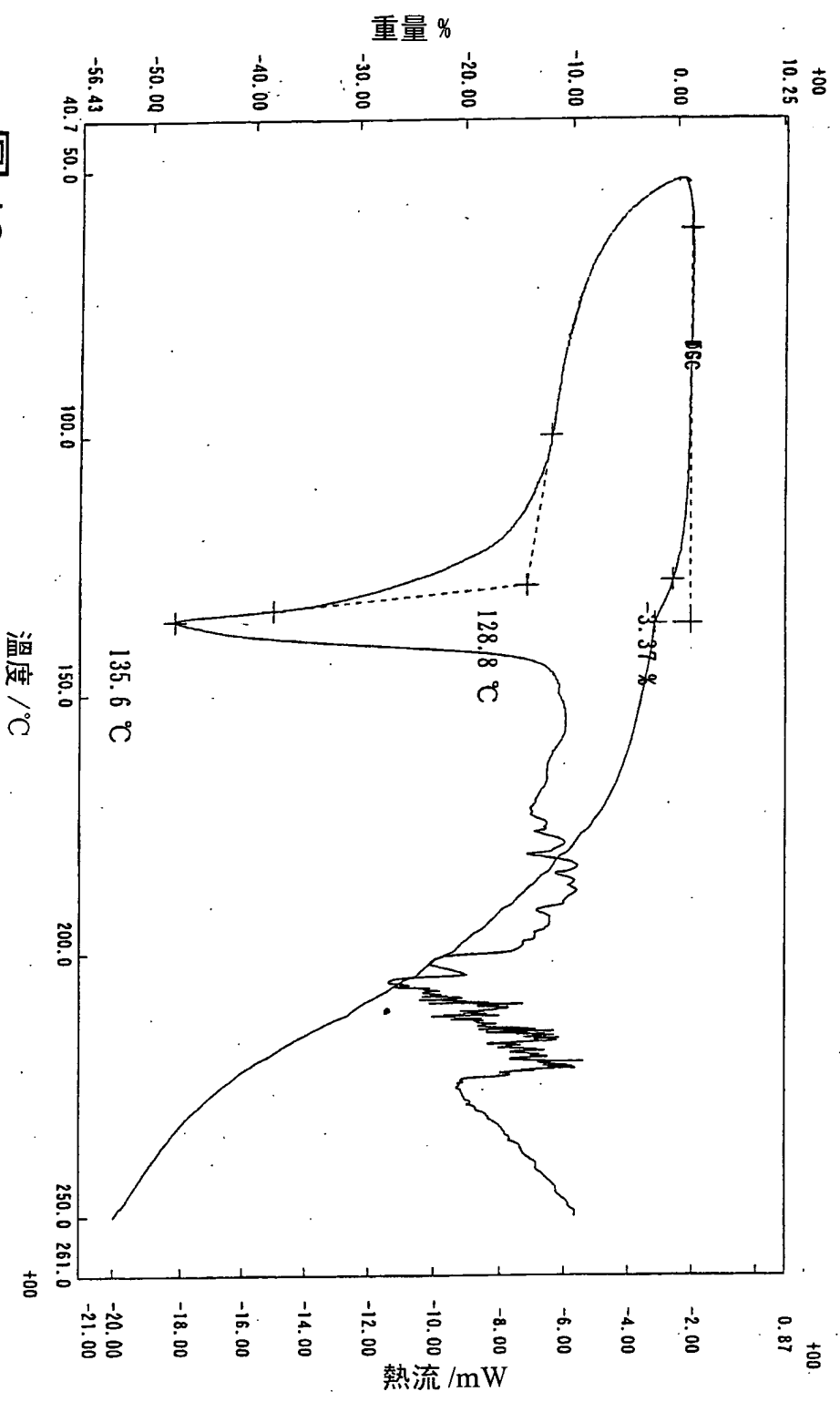
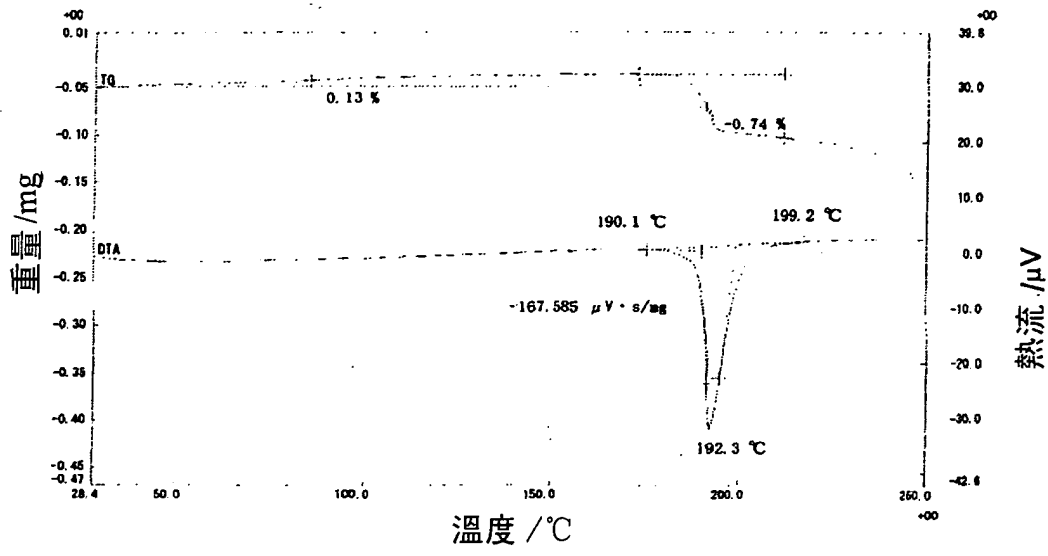


圖 12



單鹽酸鹽

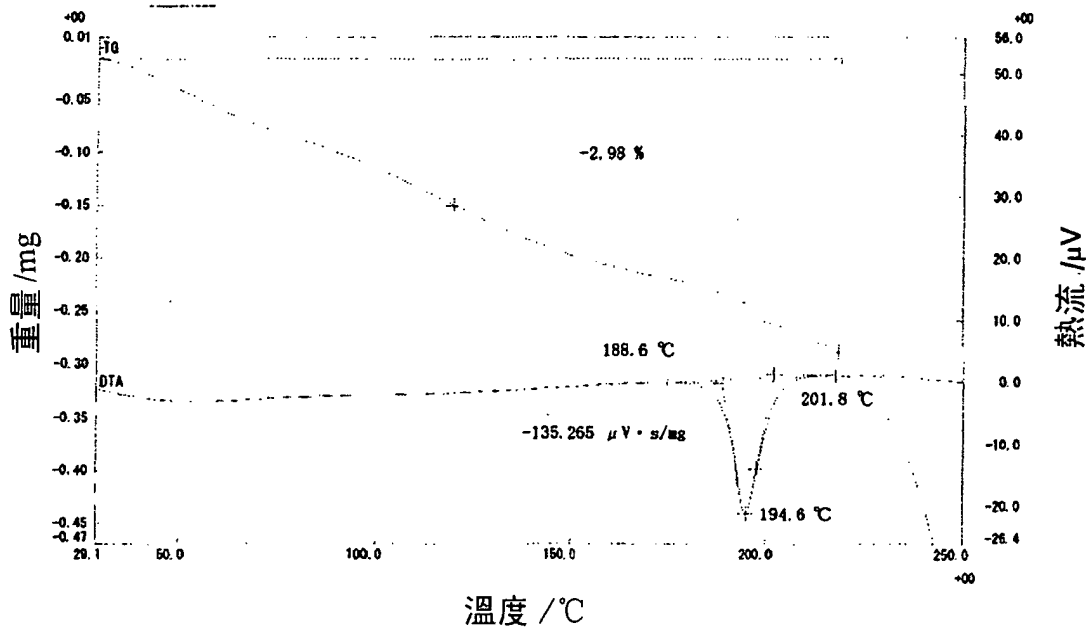
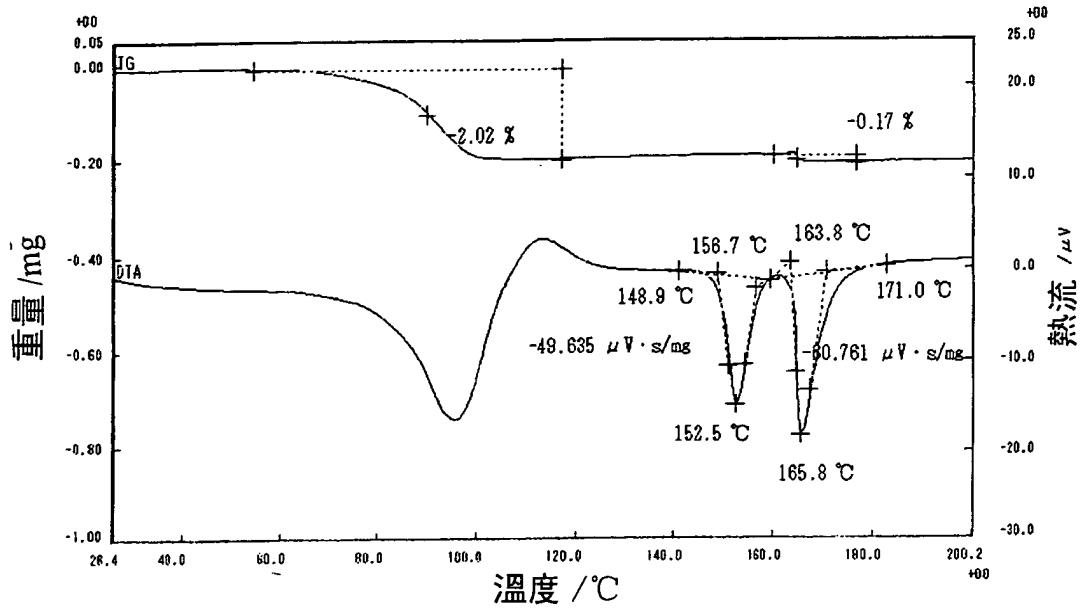


圖 13



二鹽酸鹽

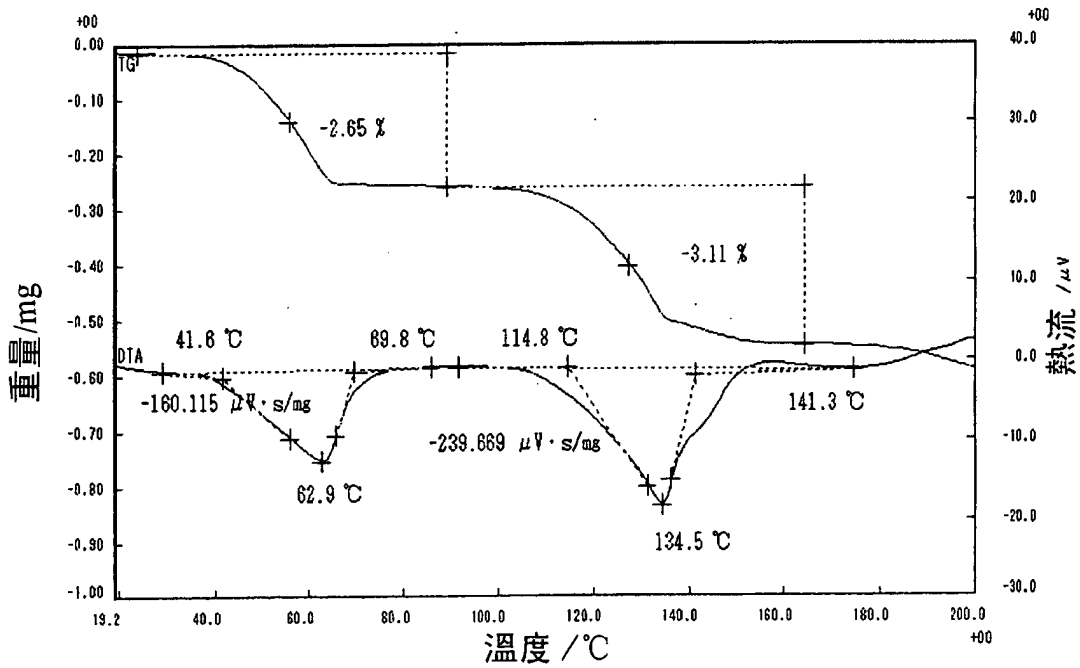
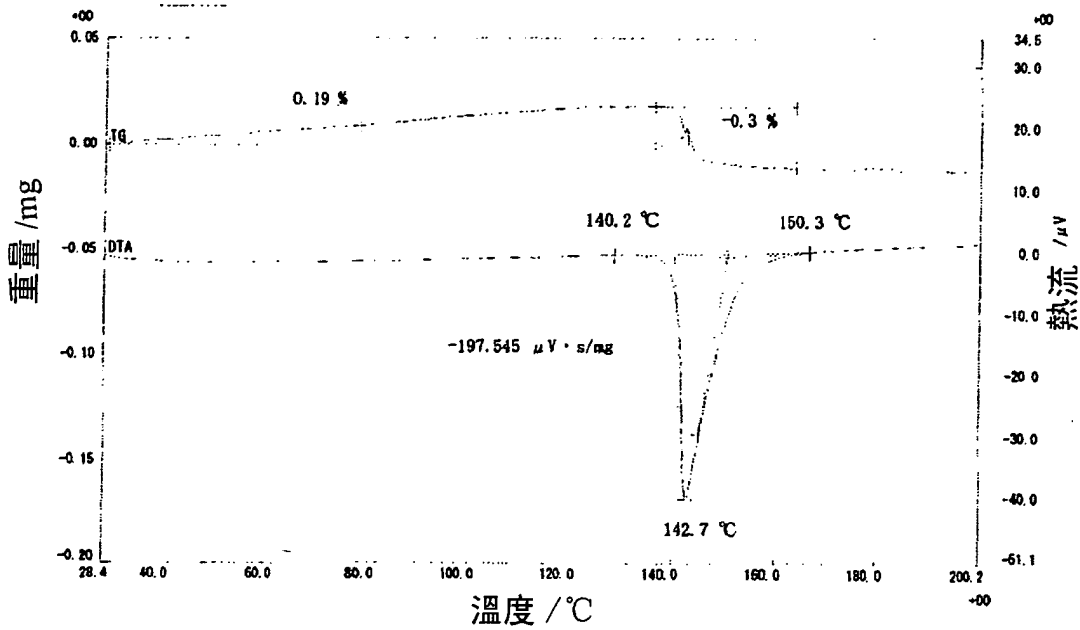


圖 14



單鹽酸鹽

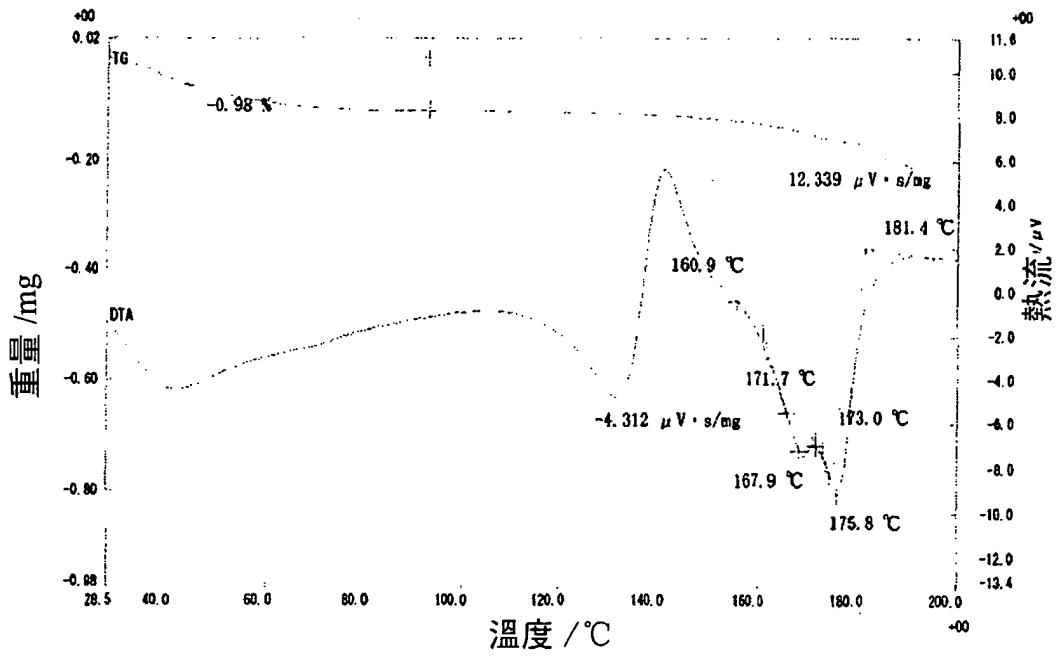
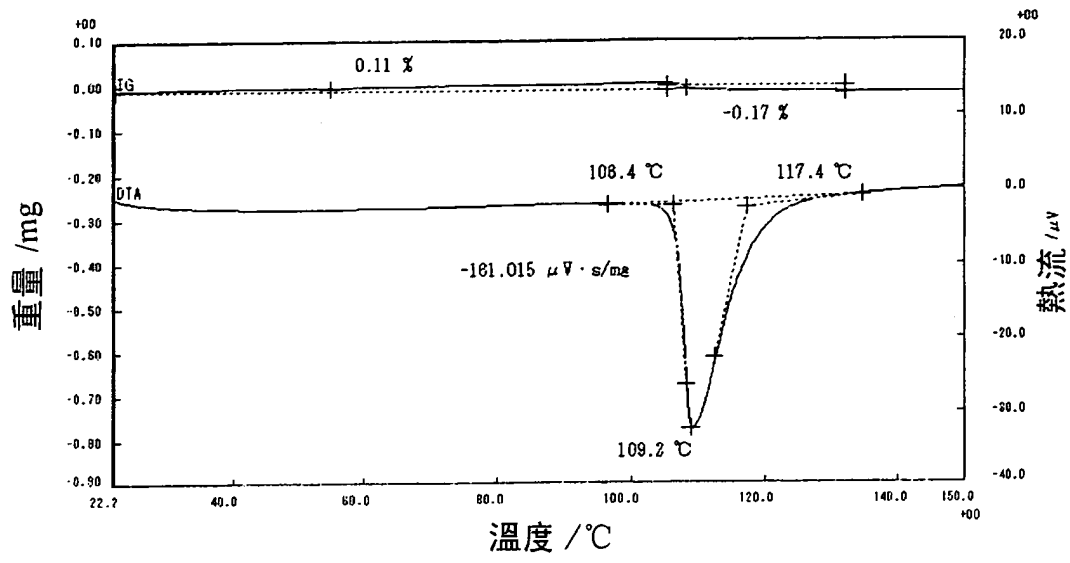


圖 15



二鹽酸鹽

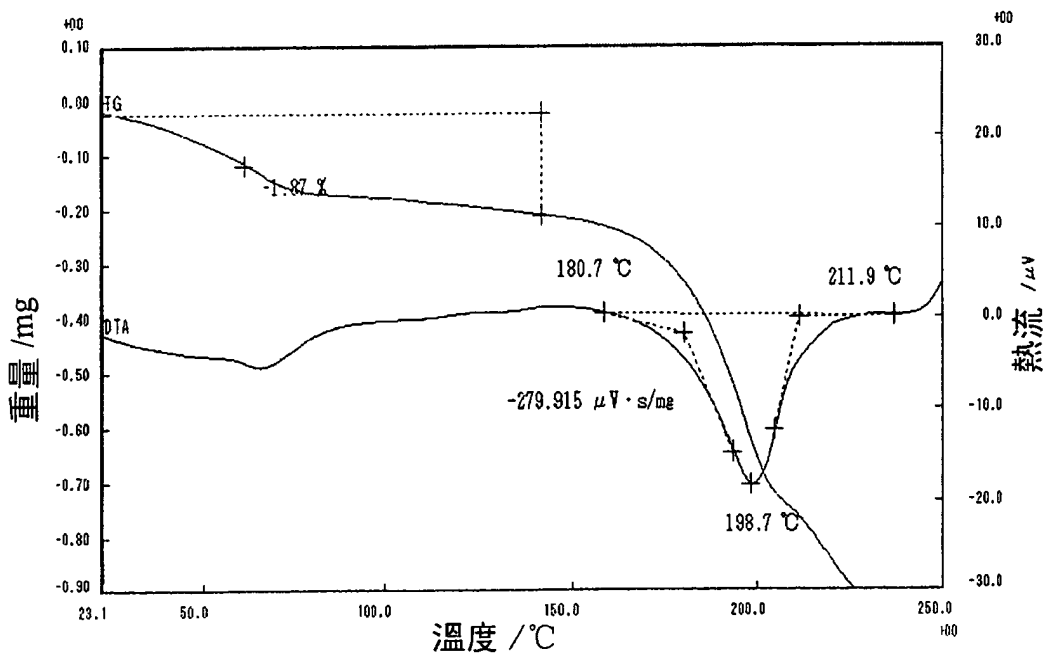
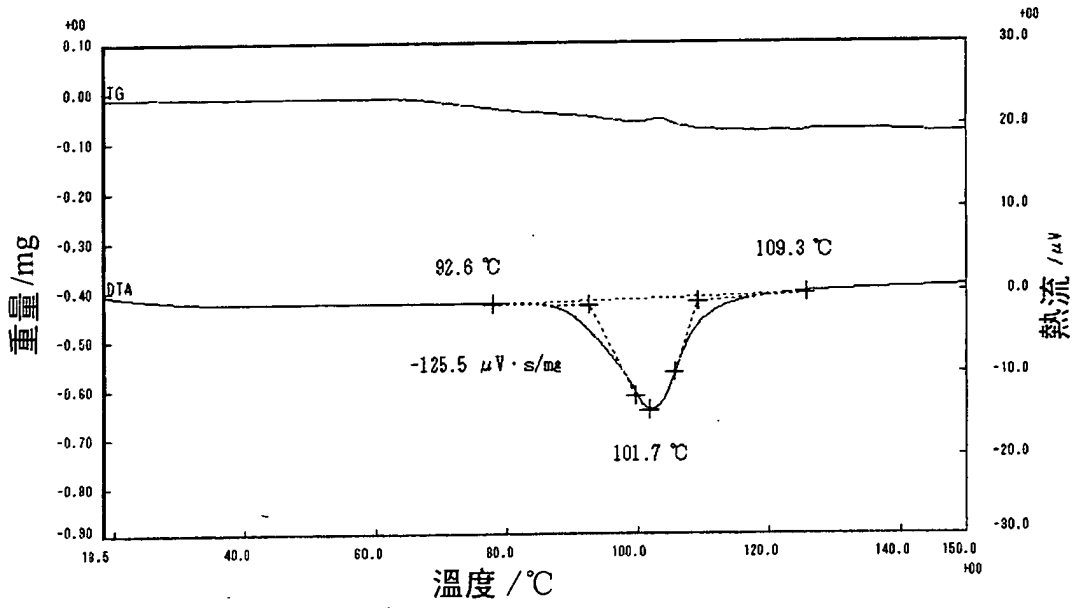


圖 16



單鹽酸鹽

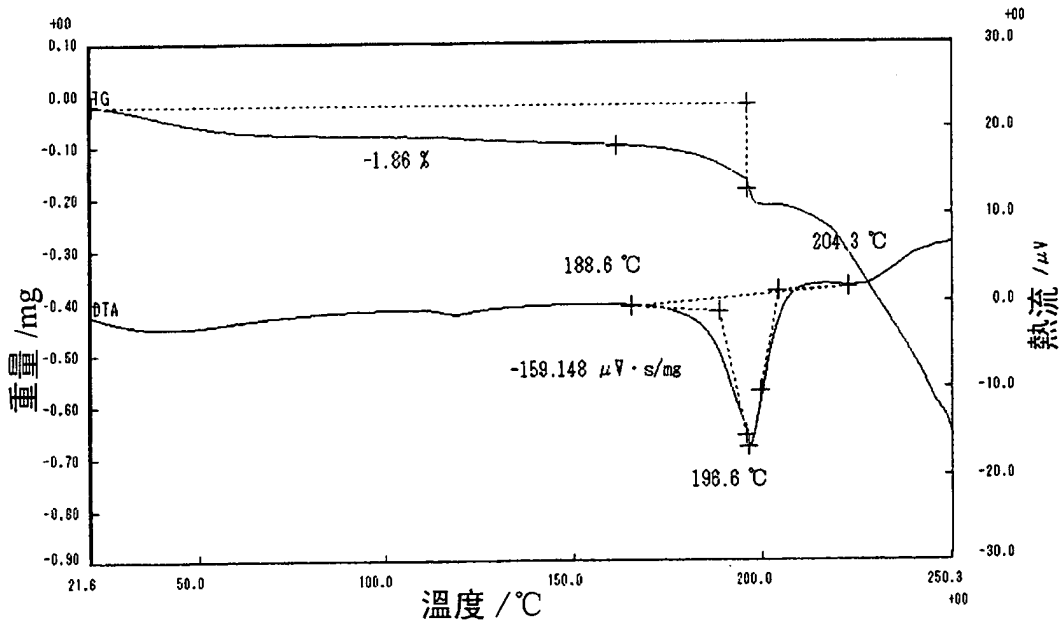
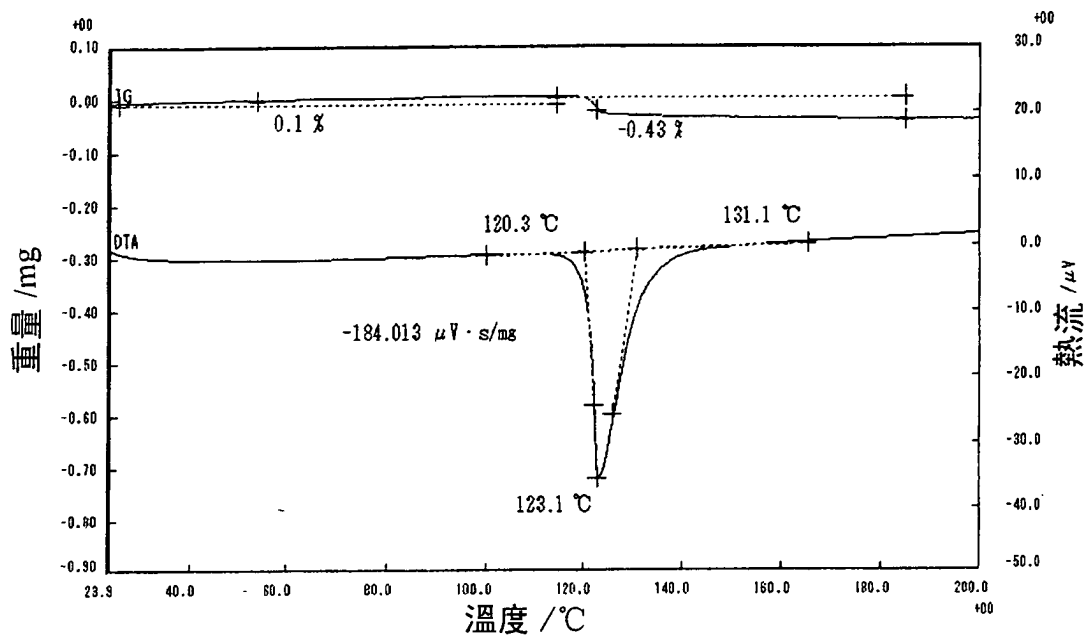


圖 17



單鹽酸鹽

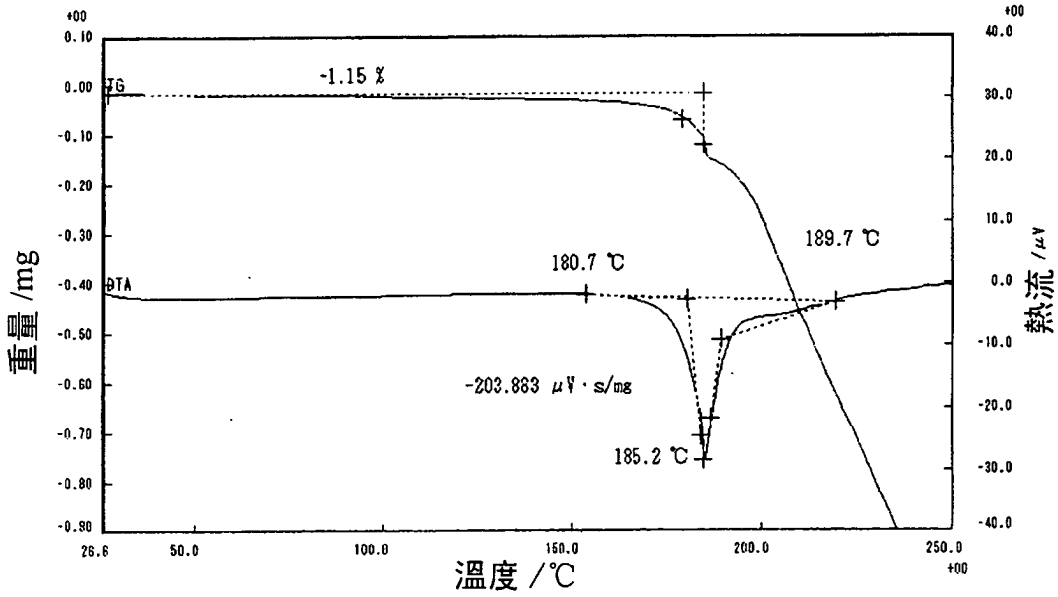


圖 18

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)