

申請日期	
案 號	
類 別	

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]哌嗪化合物，其製造方法及含有該化合物之藥物
	英 文	Novel 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroxyalkylmethyl]-piperazine compounds, process for their preparation and medicaments containing these compounds
二、發明 創作人	姓 名	三、約亨·安特爾 Jochen ANTEL 德 國 GERMANY
	國 籍	德國 31848 巴德明德爾市勞恩瑙爾街 63 號 Lauenauer Str. 63, 31848 Bad Münster, GERMANY
	住、居所	四、沙慕艾爾·大衛 Samuel DAVID 德 國 GERMANY
		德國 30559 漢諾威市高爾街 9 號 Gollstraße 9, 30559 Hannover, GERMANY
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新 型	中 文	新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]哌嗪化合物,其 製造方法及含有該化合物之藥物
	英 文	Novel 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroxyalkylmethyl]-piperazine compounds, process for their preparation and medicaments containing these compounds
二、發明 創 作 人	姓 名	五、霍爾格·薩恩 Holger SANN 德 國 GERMANY
	國 籍	德國 30629 漢諾威市坎普街 52 號 Kampstraße 52, 30629 Hannover, GERMANY
	住、居所	六、雷漢德·布魯克能 Reinhard BRÜCKNER 德 國 GERMANY
		德國 30559 漢諾威市洪堡路 8 號 Homburgweg 8, 30559 Hannover, GERMANY
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝
訂
線

申請日期	
案號	
類別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]哌嗪化合物，其 製造方法及含有該化合物之藥物
	英 文	Novel 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroxyalkylmethyl]-piperazine compounds, process for their preparation and medicaments containing these compounds
二、發明 創作人	姓 名	七、丹尼亞·賴賢 Dania REICHE 德 國 GERMANY
	國 籍	德國 29352 阿德亥德斯鄉漢諾威薛街 205 號 Hannoversche Str. 205, 29352 Adelheidsdorf, GERMANY
	住、居所	八、克麗絲蒂安·艾克豪特 Christian ECKHOUT 比 利 時 BELGIUM
		德國 29690 林德韋得市布驢頓路 14 號 Blütenweg 14, 29690 Lindwedel, GERMANY
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權

2001年9月13日 DE 101 45 044.3

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.)

本發明係關於一種新而具有拮抗快速激肽(Tachykinin)受體作用之 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]-哌嗪化合物，以及含有該化合物之藥物。此外，本發明亦關於製備該新哌嗪化合物之方法以及該方法之中間產物。

自然存在之神經胜肽物質 P、神經激肽 A、以及神經激肽 B 屬於該類快速激肽。快速激肽作用為存在於較大型哺乳動物以及人類受體中，如神經激肽(=NK)-1-受體、NK-2-受體以及 NK-3-受體之作用劑。由人工方式合成具有拮抗快速激肽受體作用之化合物，通常根據其結合上述三種受體-亞型之其中一種或一種以上之相對能力來分類。快速激肽在生理上，例如在疼痛傳達、嘔吐、神經炎、膀胱炎、發炎性關節病、或氣喘病上扮演重要角色。

由 EP 0 474 561 A1 中係已習知哌嗪衍生物，其作用係作為 NK-2-受體之拮抗劑。

由 WO 96/10568 中係習知更進一步之哌嗪衍生物，其可以作用為快速激肽受體之拮抗劑。

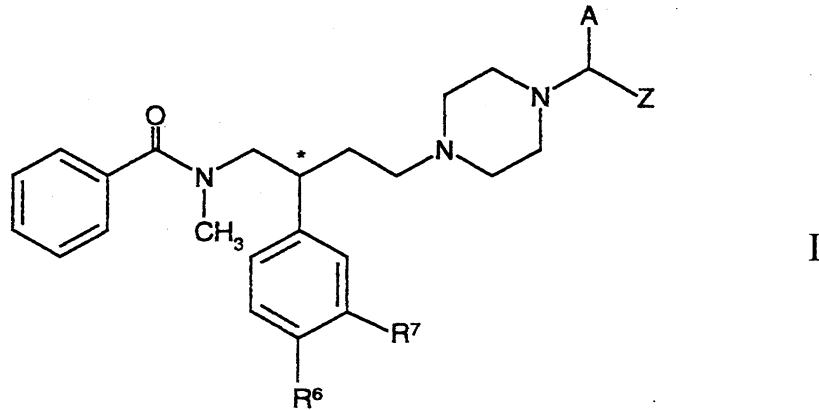
本發明之基本任務係為，提供新且具有拮抗快速激肽受體性質及一種改善之作用模型之化合物，其尤其適用於末梢障礙病症，如功能性及發炎性之胃腸道障礙病症。

在此係驚訝地發現，一新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]-哌嗪化合物係顯示出拮抗快速激肽受體，尤其是拮抗 NK-2-受體之特性，而且具有一明顯、朝向末梢部位作用之成份。因此該根據本發明之化合物組，似乎特別適

五、發明說明 (2.)

合作為治療末梢障礙病症，在此快速激肽尤其是神經激肽 A 係以傳導物質參與其中，例如用以治療及/或預防功能性及發炎性之胃腸道障礙病症。(雜)芳香基之名稱在本發明之範圍內應如此理解，其可能包含有芳香基-以及雜芳香基殘基兩種。

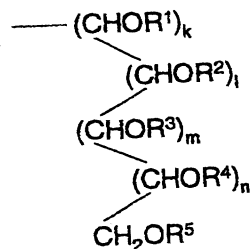
本發明之標的為通式 I 之新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]-哌嗪化合物，



其中

A 代表萆基，必要時被羥基取代之苯基、單-或雙環雜芳香基或必要時被苯基取代之 C₃₋₆-之烯基，

Z 代表一通式亞群，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (3.)

其中

- R^1 代表氫或低碳數醇基，或可與另一選自由 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基 (Carbonyl)、硫代羰基 (Thiocarbonyl)、或必要時可藉由低碳數烷基或 C_{4-5} -亞烷類取代之亞甲基 (Methylen)，形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- R^2 代表氫或低碳數醇基，或可與另一選自由 R^1 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基、硫代羰基、或必要時可藉由低碳數烷基或 C_{4-5} -亞烷類取代之亞甲基，形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- R^3 代表氫或低碳數醇基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基、硫代羰基、或必要時可藉由低碳數烷基或 C_{4-5} -亞烷類取代之亞甲基，形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- R^4 代表氫或低碳數醇基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基、硫代羰基、或必要時可藉由低碳數烷基或 C_{4-5} -亞烷類取代之亞甲基，形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- R^5 代表氫或低碳數醇基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^4 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基、硫代羰基、或必要時可藉由低碳數烷基或 C_{4-5} -亞烷類取代之亞甲基，形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- k 代表 0 或 1，
- l 代表 0 或 1，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (4.)

m 代表 0 或 1，

n 代表 0 或 1，

R⁶ 代表鹵素或氫以及

R⁷ 代表鹵素或氫，

以及通式 I 於生理上可接受之酸附加鹽類。接著，本發明之標的為含有通式 I 化合物之藥劑。此外，本發明之標的為製備通式 I 化合物之方法以及該方法之中間產物。

如果在通式 I 之化合物中，或在本發明範圍內所述之其他化合物中之取代基，代表或含有低碳數烷基時，則該取代基於每種上述化合物可為直鏈或分叉，並且具有 1 至 4 個碳原子。如果在通式 I 化合物中之取代基代表鹵素時，則採用氟、氯或溴。較佳為氯。如果取代基含有低碳數之醇基時，則該醇基可為直鏈或分叉，並且具有 2 至 4 個碳原子。乙醯基較偏好作為低碳數之醇基。

亞群 A 主要代表單環雜芳香基。作為單環雜芳香基者，尤其是採用噻吩(Thiophen)、呋喃(Furan)以及吡咯(Pyrrol)。噻吩及呋喃則較受偏好。如果 A 代表雙環雜芳香基，則會特別採用苯噻吩(Benzothiophen)、苯呋喃(Benzofuran)及吲哚(Indol)。如果 A 代表必要時被苯基取代之 C₃₋₆-烯基，則該烯鏈可以為直鏈或分叉，且尤其代表 1-烯基。

如果一由亞群 Z 所包含之出自由 R¹、R²、R³、R⁴ 以及 R⁵ 構成之族群之取代基，與另一由該族群所選出之取代基共同代表一必要時可藉由低碳數烷基或 C₄₋₅-亞烷類取代之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(5.)

亞甲基，形成所銜接之 5-或 6-環狀物時，則特別採用由亞甲基、1, 1-二甲基-亞甲基(1, 1-Dimethyl-methylen)、1, 1-螺旋-四亞甲基-亞甲基(1, 1-*spiro*-Tetramethylen-methylen)、或 1, 1-螺旋-五亞甲基-亞甲基(1, 1-*spiro*-Pentamethylen-methylen)，形成所銜接之 5-或 6-環狀物。由羰基形成所銜接之相應 5-或 6-環狀物係理解為環狀羧基酸鹽。而由硫代羰基形成所銜接之相應 5-或 6-環狀物係理解為環狀硫代羧基酸鹽。k 主要代表 1。n 主要代表 0。Z 因此主要為必要時被取代之 1, 2-二醇殘基(1, 2-Diolrest)、1, 2, 3-三醇殘基(1, 2, 3-Triolrest)、或 1, 2, 3, 4-四醇殘基(1, 2, 3, 4-Tetrolrest)。帶有 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^4 之碳原子為非對稱，而且每種皆可以兩種不同之排列組態出現。在此條件下，Z 可以數種立體異構物形式出現。本發明除了通式 I 化合物，其含有亞群 Z 立體異構物形式之混合物以外，還包括通式 I 化合物，其含有純粹異構物之亞群 Z。較受偏好之亞群 Z 有木-1, 2, 3, 4-四羥基丁基(*xylo*-1, 2, 3, 4-Tetrahydroxybutyl)、來蘇-1, 2, 3, 4-四羥基丁基(*lyxo*-1, 2, 3, 4-Tetrahydroxybutyl)、阿拉伯-1, 2, 3, 4-四羥基丁基(*arabino*-1, 2, 3, 4-Tetrahydroxybutyl)、蘇丁-1, 2, 3-三羥基丙基(*threo*-1, 2, 3-Trihydroxypropyl)、血紅-1, 2, 3-三羥基丙基(*erythro*-1, 2, 3-Trihydroxypropyl)以及丙三基-1, 2-二羥基乙基(*glycero*-1, 2-Dihydroxyethyl)。由亞群 Z 之 D 系列為基礎之碳水化合物所選出之碳水化合物，大部份會產生最佳之結果。純粹順反異構物之亞群 Z 為較受偏好。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (6.)

特別偏好之通式 I 化合物係由

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*)-2, 3-二羥基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
 (2*S*)-2-(乙醯氧基)-3-{4-[(3*S*)-4-[苯甲醯基(甲基)胺基]-3-(3, 4-二氯苯基)丁基]-1-哌嗪基}-3-(2-呋喃基)丙基-醋酸鹽；
N-[(2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-(4-{2-呋喃基[(4*S*)-2-酮基-1, 3-二氧戊烷-4-基]甲基}-1-哌嗪基)丁基]-*N*-甲基-苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(1*S*, 2*R*)-2, 3-二羥基-1-(3-噻吩基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*)-2, 3-二羥基-1-(3-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*R*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(2-呋喃基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*R*)-2, 3-二羥基-1-(3-噻吩基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥乙醯基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

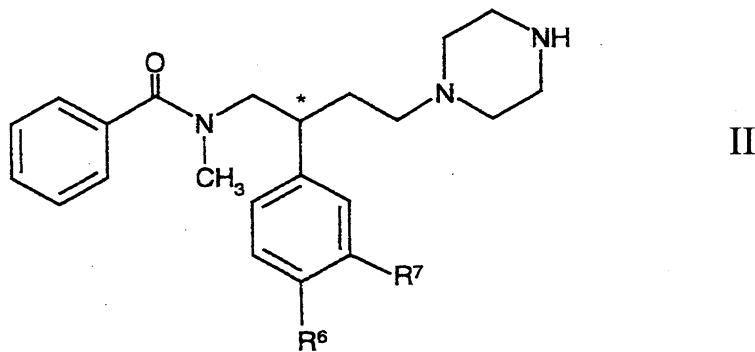
訂

線

五、發明說明 (7.)

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*, 3*R*)-2, 3, 4-三羥基-1-(3-噻吩基)丁基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲醯胺, 以及 N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{2-呋喃基[(4*S*)-2-硫氧代-1, 3-二氧戊烷-4-基]甲基}-1-哌嗪基)-丁基)-N-甲基苯甲醯胺所構成之族群中選出。

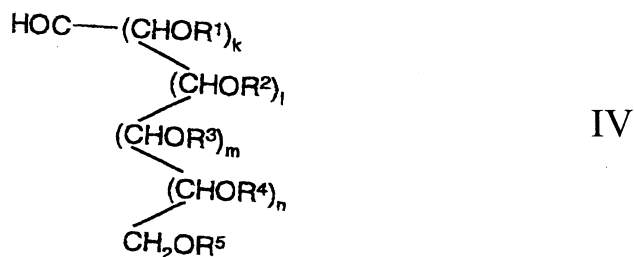
通式 I 之化合物及其酸附加鹽類係可以製造, 其方法為將一通式 II 之化合物,



其中 R^6 與 R^7 具有上述之代表性, 藉由一通式 III 之化合物,



其中 A 具有上述之代表性, 以及藉由一通式 IV 之化合物,



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (8.)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 k 、 l 、 m 以及 n 具有上述之代表性，轉換並且將所得到之通式 I 之化合物，其至少有一個選自於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 之取代基代表氫，接著在所希望之情況下藉由使用一通式 VIII 之化合物，



其中 R^8 代表含有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分叉之烷基，在亞群 Z 上轉換而加上鹽基，或將一所得之通式 I 化合物，至少二個選自於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 之取代基代表氫原子，接著在所希望之情況下藉由使用一具有反應能力羰基-或硫代羰基-合成當量在亞群 Z 上做轉換而加上羰基或加上硫代羰基，或將一所得之通式 I 化合物，其至少二個選自於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 之取代基代表氫原子，接著在所希望之情況下藉由使用二低碳數烷基酮或 C_{5-6} -環狀烷基酮在亞群 Z 上做轉換而轉變成必要時可藉由低碳數烷基或 C_{4-5} -亞烷類(Alkylen)取代之亞甲基，形成所銜接之 5-或 6-環狀衍生物，以及將一所得之通式 I 化合物在所希望之情況下轉換成為其酸附加鹽類，或將一酸附加鹽類轉換成一自由之通式 I 化合物。

該反應可由習知之方式在 Boron-Mannich-反應(參見例如 N. A. Petasis et al., Journal of the American Chemical Society 120 (1998) 11798-11799, WO 98/00398 或 WO 00/24510)之條件下操作。因此，一通式 II 之化合物在大鍋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (9.)

反應(Eintopfreaktion)之概念下，可以通式 III 之硼酸，以及一於必要時藉由一適當之保護基所保護之通式 IV 之碳水化合物，在一種在該反應條件下呈惰性之溶劑中轉換。適合作為碳水化合物保護基者係為習知，例如出自於 J.A.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973，或是出自於 T.W. Green, P.G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley and Sons, 1999。適合作為溶劑者有偶極性質子有機溶劑，如低碳數醇類，例如直鏈型或分叉型之 C_{1-4} -醇類，尤其是乙醇，或該等前述之溶劑與水或與偶極性-非質子溶劑如低碳數鹵烷，尤其是二氯甲烷之混合物亦適合作為溶劑。適當之反應溫度係介於室溫與該溶劑或該溶劑混合物之沸點間。通式 II、III 以及 IV 之化合物最好可以此所陳述之順序依次組合。同樣也可以將一通式 II 之化合物先與一通式 IV 之化合物組合，接著再與通式 III 之化合物組合。在通式 I 化合物中，於此結合反應下所新生成，而帶有亞群 A 與 Z 之不對稱碳原子中心，通常會與一非常大規模之順反異構對照物 (Diastereokontrolle) 形成“反”-產物。

通式 I 化合物，其於亞群 Z 中至少帶有一自由之羥基，可以在所希望之情況下接著再以通式 VIII 化合物加以轉換，藉此該亞群 Z 之自由羥基係加上鹽基。通常在該等情況下會發生亞群 Z 之自由羥基過度加上鹽基之情形。可以使用通式 VIII 之酸類或有其反應能力之衍生物作為鹽化劑 (Acylierungsmittel)。而酸酐類以及酸鹵化物尤其可考慮作

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明（10.）

為有反應能力之衍生物。加醯基反應可以在一種於該反應條件下而呈惰性之溶劑中，特別在溫度介於-20℃至室溫之間操作。特別是芳香烴之碳水化合物如苯或甲苯，環狀或開鏈狀之二低碳數烷醚類如乙醚、四氫呋喃(= THF)或環氧己烷(Dioxan)、部份被鹵化之低碳數碳氫化合物如二氯甲烷或該等溶劑之混合物，皆適合作為溶劑。如果一通式 VIII 之酸類之酸酐或一酸鹵化物作為醯化劑使用時，則該醯化反應可以在一種酸結合劑之存在下而進行。適合作為酸結合劑的有溶解於該反應混合物之非-親核性有機鹼，如吡啶(Pyridin)、三乙基胺或 4-二甲基胺吡啶。過量使用之有機鹼也可同時作為溶劑使用。

通式 I 之化合物，其於亞群 Z 中至少帶有二個自由之羥基，可以在所希望之情況下根據其前述製備方法，使用一具有反應能力之羰基-或硫代羰基-合成當量來轉換，而非使用通式 VIII 化合物進行轉換，藉此亞群 Z 可以加上羰基，或加上硫代羰基。該轉換可藉由習知之方式達成。所以，一通式 I 之化合物可以在一於該反應條件下呈惰性之溶劑中轉換。適合作為具有反應能力之羰基-合成當量者，例如有光氣(Phosgen)或類似光氣之反應物質，如二-(三氯甲基)碳酸(= 三光氣) (Triphosgen)、氯甲酸-三氯甲基酯(= 二光氣) (Diphosgen)，或尤其是羰基二咪唑(Carbonyldiimidazol)。適合作為具有反應能力之硫代羰基-合成當量者，較佳為 N, N'-硫代羰基二咪唑。根據其目的，該反應混合物可以加入一種酸結合劑。適合作為酸結合劑

五、發明說明 (11.)

者係有前述對於以通式 VIII 化合物轉換通式 I 化合物所提及之酸結合劑。適當之反應溫度係介於 -20°C 至室溫之間。

通式 I 之化合物，其於亞群 Z 中至少帶有二個自由之羥基，可以在所希望之情況下根據其前述之製備方法，使用一在亞群 Z 之二低碳數烷基酮(Diniederalkylketon)或一 C_{5-6} -環烷基酮類之下，轉換成一必要時被低碳數烷基或 C_{4-5} -亞烷基類所取代之亞甲基，形成所銜接之 5-或 6-環狀衍生物，而非使用通式 VIII 化合物進行轉換，或使用反應之羰基-或硫代羰基-合成當量進行轉換。適合作為二低碳數烷基酮者較佳為丙酮。而適合作為 C_{5-6} -環烷基酮類者較佳為環戊酮以及環己酮。

如果要製備通式 I 之化合物，其中於亞群 Z 中所含有之取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及/或 R^5 並非代表氫，而特別是出自於通式 IV 之碳水化合物，其至少在靠近醛基之 α -位置上所具有之自由羥基。出自於通式 IV 之化合物是有利的，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 代表氫。該自由之羥基可以在所希望之情況下以前述之方式加上鹽基、羰基、硫羰基，或藉由一適當之酮類加以轉換。

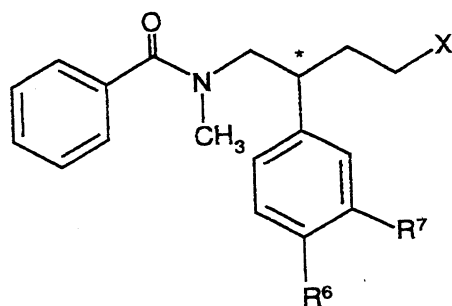
通式 II 之化合物為新的化合物，其適合以有利之方式作為中間產物，用來製備新的作用成份，例如用來製備具有拮抗快速激肽受體作用之通式 I 化合物。

通式 II 之化合物係可以製備，其方法為將一通式 V 之化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

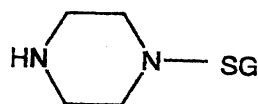
訂 線

五、發明說明(12.)



V

其中 R^6 與 R^7 具有上述之代表性，且 X 代表鹵素，尤其是碘，以及一種通式 VI 所保護之哌嗪衍生物，

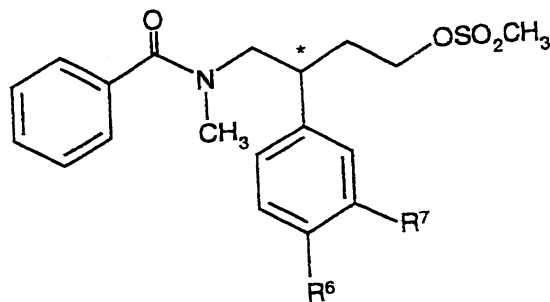


VI

其中 SG 代表可分裂之保護基，尤其是三級-丁氧基羰基加以轉換，而且該保護基隨後以習知之方式再分裂。該反應可以在一於該反應條件下呈惰性之溶劑中，如於一芳香烴之碳氮化合物中，尤其是甲苯，或於一閉口環狀或開口鏈狀之二低碳數烷醚中，尤其是 THF，或較佳於一前述溶劑之混合物中且在一種鹼之存在下進行。適合作為鹼者係有非親核性有機氮鹼基，如三級低碳數烷胺類，例如三乙基胺。適當之反應溫度介於 50°C 至 100°C 之間，較佳在大約 70°C 至 90°C 。

通式 V 化合物係可以製備，其方法為將通式 VII 之化合物，

五、發明說明 (13.)



VII

其中 R^6 與 R^7 具有上述之代表性，以習知之方式藉由一通式 MX 之鹼金屬鹵化物而轉換，其中 M 代表一鹼金屬，特別是鈉，而 X 具有上述之代表性並特別是代表碘。通式 VII 之化合物以及其立體異構物形式，可例如由 EP 0 474 561 A1 習知，並且可以根據該文所敘述或與該文相類似之方法而製備。

通式 III、IV 以及 VI 之化合物係為習知，或可以由專家以習知之方式由習知之化合物製備而得。較偏好使用之通式 IV 之化合物係包括 D-木糖 (D-Xylose)、D-來蘇糖 (D-Lyxose)、D-阿拉伯糖 (D-Arabinose)、D-蘇丁糖 (D-Threose)、D-赤丁糖 (D-Erythrose) 以及 D-及 L-甘油醛 (Glyceraldehyd)。

通式 I 之化合物可以習知之方式從該反應混合物中分離及純化。而酸附加鹽類可以一般之方式轉換成自由鹼，而且該等鹼可在所希望之情況下用習知之方式轉換成生理上可接受之酸附加鹽類。使用作為生理上可接受之通式 I 之化合物鹽類者，可列入考慮者為含有無機酸，例如硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(14.)

酸、磷酸或氫鹵酸，尤其是氫氯酸，或含有有機酸，例如低碳數脂肪單-、雙-或三羧基酸，如順丁烯二酸(Maleinsäure)、反丁烯二酸(Fumarsäure)、乳酸(Milchsäure)、酒石酸(Weinsäure)、檸檬酸(Zitronensäure)，或含有磺酸類，例如低碳數烷磺酸類，如甲烷磺酸或三氟甲烷磺酸，或必要時在苯環中藉由鹵素或低碳數烷基所取代之苯磺酸，如 p-甲苯磺酸之常見鹽類。

通式 I 之化合物在 4 個位置之吡嗪環上靠近該環氮原子之 γ 位置上有一不對稱之碳原子，即該藉由 R^6 及 R^7 所取代苯環之碳原子 *C。基於該不對稱之碳原子，以及基於該承載亞群 A 及 Z 之不對稱碳原子，以及必要時亦基於該在亞群 Z 中所含有之不對稱碳原子，可使通式 I 之化合物以數種立體異構物之形式存在。本發明不僅包含有旋光異構物之混合物，且亦包含有通式 I 之化合物。較偏好者為通式 I 之化合物，其中該藉由 R^6 及 R^7 所取代承載之苯環之碳原子 *C 具有 S-原子排列形態(S-Konfiguration)。如果在合成通式 I 之化合物使用具有旋光性之起始化合物，例如通式 II 之化合物或通式 IV 之化合物之異構混合物時，則通式 I 之化合物也可以具有旋光性異構物之混合物形式而獲得。由立體化學均一之起始化合物開始，也可以獲得立體化學均一之通式 I 化合物。立體化學均一之通式 I 化合物，可以由具有旋光性之異構混合物以習知之方式而獲得，例如藉由不對稱碳以色層分析法分離，或藉由使用具有旋光活性之適當酸，例如酒石酸或炭佛-10-磺酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (15.)

(Campher- 10-sulfonsäure)而轉換，接著進入有旋光活性之對蹠物(Antipoden)中，藉由分餾結晶所獲得之順反異構物之鹽類而分離。

通式 I 之化合物及其酸附加鹽類具有拮抗快速激肽受體之特性，因此適合治療較大型之哺乳動物，特別是人類之病症，在此快速激肽係作為傳導物質加入其中。根據本發明之化合物族群顯示出一特別有利之作用模型，其特徵為對 NK-2-受體具有高選擇親和性。此外，即使經過一段較長之使用時間，根據本發明之化合物族群仍顯示出良好之相容性，以及藉由比較方式之良好口服相容性。基於該作用模型，通式 I 之化合物特別適合作為抑制結合於 NK-2-受體上之快速激肽，如神經激肽 A 所參與之反應過程。由於以有利之方式針對末梢部位作用，通式 I 之化合物特別適合用於治療及/或預防兩種性別之較大型哺乳動物，特別是人類之功能性或發炎性之胃腸道障礙病症，其與升高之疼痛敏感度及/或糞便於結腸部位之通行受阻有關。有關可藉由根據本發明之化合物治療之功能性胃腸道障礙病症有，尤其是名為“刺激性大腸症候群”(Irritable Bowel Syndrome = IBS) 或刺激性大腸症候群 (Reizdarmsyndrom)所習知之下腸道障礙病症。在 IBS 診斷方面，典型之症狀係例如在 W.G. Thompson et al., Gastroenterology International 2 (1989) 92-95，或在 W.G. Thompson et al., GUT 45/II (1999) II43-II47 中所描述，而且在業界裡在「羅馬準則」(Rome Criteria)之概念下係為習

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16.)

知。因此，似乎以傳向內臟神經系統過敏症為基礎之下腹部疼痛，以及排便異常如便秘、腹瀉或交替性之便秘及腹瀉，即屬於 IBS 之主要病症。其餘藉由根據本發明之化合物族群，可以有良好影響之發炎性胃腸道障礙病症，例如時常被概括於“發炎性大腸病症”(Inflammatory Bowel Disease = IBD)之小腸-以及大腸部位之發炎性障礙病症，例如潰瘍性結腸炎(Colitis ulcerosa)或局部性迴腸炎(Morbus Crohn)。由於其作用之機制，根據本發明之化合物似乎更適用於治療其他障礙病症，在此快速激肽，尤其是神經激肽 A 係作為傳導物質加入其中。屬於該等障礙病症係例如有神經炎、發炎性關節病症如風濕性關節炎、氣喘病症、過敏性障礙病症、免疫調節障礙病症、膀胱發炎或甚至是功能性消化不良。

藥理試驗方法說明

以下所提及之藥理試驗中，作為受試物質所使用之通式 I 化合物所提供之範例編號，係與下列所述之製備範例有關。

1. 測定受試物質於活體外對 NK-2-受體之結合能力

受試物質對人類之 NK-2-受體之親和力係在活體外測量。受試物質能力之測定，由相應之結合而排擠出之選擇性之 NK-2-受體-拮抗劑 SR 48968 (= Saredutant)，可作為參考體配合基來使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17.)

該受體結合研究係以放射性元素標記之 $[^3\text{H}]$ -SR 48968 (Amersham 公司)作為配合基來操作。於結合試驗時，由 CHO-細胞(= 中國倉鼠卵細胞，chinese hamster oocytes)，其表現人類 NK-2-受體(製備請參考 N.P. Gerard et al., Journal of Biological Chemistry 265/33 (1990) 20455-20462)，製備而得之細胞膜各樣品與一種有被標記之配合基之溶液培養 90 分鐘之久，在此該培養液配方未含有受試物質或添加不同濃度之受試物質。接著分別將每份樣品中與細胞膜結合之配合基，藉由過濾分開游離之配合基。在濾膜上殘留下來之部份，在其放射性被一液體-閃爍計量儀測量之前，用緩衝溶液洗滌數次。在此係測量出每種受試物質 IC_{50} 之濃度，其造成所結合之參考體配合基係排擠掉最大值之一半。由每種 IC_{50} -值係計算出受試物質之抑制常數(Ki -值)，並且以其負對數值(pKi)表示。

在範例 1 至 39 之化合物，對人類 NK-2-受體之親和力係以每份樣品藉由測量由 10^{-6} 至 10^{-10} mol/L 系列濃度之受試物質至少三次之方式來測定。如果在執行數個測量時，則以每種樣品之平均值表示。所有前述之受試物質在此試驗模型中係顯示出 pKi -值至少為 7.0。範例 1 至 27 以及 39 之化合物係顯示出 pKi -值至少為 8.0。範例 1 至 6 以及 39 之化合物係顯示出 pKi -值至少為 9.0。

2. 測定受試物質於活體外對分離自天竺鼠組織之功能拮抗性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(18.)

受試物質 NK-2-受體拮抗之作用，係以在 Pirbright-White 天竺鼠之膽囊製備樣品上之分離來測定，其係保存於氧氣飽和之營養液中。在此，該製備樣品一方面係固定於營養液中之器官支撐架上，另一方面則以一條線固定於測力計上。

在該試驗中，以自然之 NK-2-受體拮抗劑神經激肽 A (= NKA; $0.1 \mu\text{mol/L}$) 刺激存在於膽囊製備樣品中之 NK-2-受體，而且藉此所造成該樣品之收縮，以收縮力 mN(= 前值)測量。接著將神經激肽 A 以及不含神經激肽 A 之溶液從樣品中清洗掉，並加入濃度為 10^{-7} mol/L 之受試物質中。經過兩個小時將樣品與受試物質培養之後再次測量，然後藉由重新加入神經激肽 A 而又引起之樣品收縮，結果係藉由單獨加入神經激肽 A 所引起之收縮濃度作為百分比值而開始測量。受試物質之濃度在與結果相關之效果試驗中，係以對數全步驟或半步驟方式(logarithmischer Ganz- bzw. Halbschritten)而重覆加倍提高，直到至少一濃度超過或低於 50%收縮抑制作用被求出為止(直到最大值為 10^{-5} mol/L 為止)。對於每種濃度，收縮抑制作用之平均值係由 2 至 4 個製備樣品計算而得。每個受試物質係分別計算出 1/2 之抑制(IC_{50})濃度以作為表徵值。而每個受試物質之個別 IC_{50} 之對數值係在 $[\text{mol/L}]$ 中作為 pIC_{50} 。在該試驗模型中，下表一中所列之受試物質係顯示出列於下方之 pIC_{50} 值。

表一： 受試物質對由天竺鼠分離得到之組織之功能性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(19.)

NK-2-拮抗性

範例-編號	pIC ₅₀
1	9.8
7	9.6
9	9.3
13	9.4
14	8.7
17	9.7

3. 測定受試物質於活體內之 NK-2-受體拮抗之作用

受試物質之 NK-2-及 NK-1-拮抗之活性，係在麻醉之天竺鼠身上，分別在活體內以靜脈(= i.v.)及口服(= p.o.)給藥方式研究。藉由該試驗模型可以同時測得三種不同器官(呼吸道、結腸以及循環系統)之 NK-2-拮抗作用，以及在一動物體內 NK-1-拮抗作用(快速血壓下降)。

體重 500 至 700 g 之 Pirbright-White 天竺鼠以 Ketamin/Xylazin (67/13 mg/ kg 皮下注射，最初劑量，其他劑量係視需要而定)麻醉。這些動物身體上係插上一根靜脈內導管以作為物質添加之用，以及一根動脈內導管以作為測量血壓之用。這些動物透過一氣管插管而做人為之呼吸，而且呼吸壓係藉由一壓力記錄器記錄。每隻動物之遠端結腸處係導入一氣球，以透過壓力記錄器來記錄結腸蠕動之壓力。血壓、心跳頻率、呼吸壓以及結腸壓於每隻動物身上連續

五、發明說明 (20.)

被測量，並且於一記錄器以及經由數位式數據處理系統繪出圖形。作為刺激 NK-1-受體以及刺激 NK-2-受體使用之受試刺激，神經激肽 A (= NKA; 200 pmol/動物)係以大量靜脈注射方式給藥。如此之神經激肽 A 給藥方式會造成呼吸壓(支氣管縮小)以及結腸壓急劇升高，並且造成兩期血壓下降之後果。低血壓之第一期(= 給予神經激肽 A 後，第一分鐘內之最大低血壓期)係由 NK-1-受體所促成，因為其可以特殊之 NK-1-受體-拮抗劑完全阻斷。延遲型低血壓之第二期(= 2 至 5 分鐘後之最大低血壓期)則相反地是由 NK-2-受體所促成，因為其可以特殊之 NK-2-受體-拮抗劑阻斷。作為各項測量參數之支氣管縮小、結腸壓及 NK-1 或 NK-2 促成之血壓改變之表徵數值，受試物質之劑量係以 ED₅₀-值表述，其各自造成試驗刺激之神經激肽 A 之減少至起始數值之 50%。

受試物質之拮抗作用首先以累積之方式研究，在此神經激肽 A-試驗刺激之時間點，係在於給予受試物質每種劑量結束後 1 分鐘。這些由累積性劑量-作用曲線所得到之 ED₅₀-值係列於下表二中 (第一列)。為另外了解受試物質拮抗作用之時間過程，神經激肽 A-試驗刺激之作用係在給予受試物質後，測定不同之時間點 (1、30、60、90、120、150 以及 180 分鐘)。受試物質之拮抗作用隨後以給予受試物質後(靜脈注射：於給藥後 120 分鐘；口服：於給藥後 180 分鐘)，測定整個研究時間中曲線下方之面積 (“area under the curve”, “AUC”)，而且由此所得到之 ED₅₀-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (21.)

值係列於下表二中 (第二列及第三列)。

表二： 通式 I 之受試物質對天竺鼠活體內 NK-2-受體之拮抗作用

ED ₅₀	參數	範例 1	範例 5	範例 13	範例 14	範例 15
靜脈注射 [μmol/kg] 1 分鐘後 (累積性)	結腸壓	0.017	0.041	0.019	0.042	0.041
	呼吸抗力	0.033	0.106	0.048	0.078	0.079
	血壓	0.025	0.130	0.080	0.063	0.114
靜脈注射 [μmol/kg] AUC 120 分鐘以上	結腸壓	0.0009	0.014	0.018	--	0.009
	呼吸抗力	0.008	0.008	0.023	--	0.042
	血壓	0.006	0.004	0.025	--	0.047
口服 [μmol/kg] AUC 180 分鐘以上	結腸壓	0.5	3.4	1.9	3.2	4.5
	呼吸抗力	1.8	2.7	2.0	6.7	3.2
	血壓	2.7	7.6	24	9.4	8.6

在前表二中所列之測量值，尤其顯示出範例 1、5、13、14 以及 15 之物質，在累積性靜脈注射給藥後(在給予受試物質給予結束後 1 分鐘所測得之拮抗性)造成結腸蠕動、後期血壓下降以及呼吸抗力之 NK-2-受體拮抗活性。

在前表二中所列之測量值亦顯示出前述之物質，尤其是範例 1 之物質，其產生對結腸(結腸偏好性)NK-2-機制之抑制比抑制支氣管縮小或血壓 NK-2-作用更為有效。根據

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(22.)

本發明之化合物，尤其是範例 1 之物質，係又突顯出一起始特點之緩慢及持久之作用。

可以觀察 NK-1-受體拮抗作用對非受試物質在活體內之使用劑量。

通式 I 之化合物可以一般藥劑方式給予。所使用之劑量可以依個人之情況而有所不同，並且可以根據受治療之狀況以及所使用之藥物按體質而改變。可是一般而言，適用在人類以及較大型哺乳動物係為含有作用物質含量為每單一劑量 0.2 至 200 mg，尤其是 1 至 50 mg 之作用物質之藥物形式。根據本發明，該化合物可與一般製藥輔助物質及/或載體物質一同包含在固體或液體之藥劑中。作為固體製劑之範例有口服用製劑，如錠劑、糖衣錠、膠囊、粉末或顆粒，或甚至栓劑。該製劑除了含有製藥上常用之輔助劑，例如滑動劑或錠劑崩散劑之外，還可以含有製藥上常用之無機及/或有機載體物質，例如像滑石粉、乳糖或澱粉。作用物質之液體製劑如懸浮液或乳化液可以含有常用之稀釋劑，如水、油及/或懸浮劑，如聚(乙)二醇類(Polyethylenglykole)以及其類似物質。其還可以加入其他之輔助物質，例如像防腐劑、矯味劑以及其類似物質。

該作用物質可與製藥輔助物質及/或載體物質，以習知之方式混合且製成藥劑。為製造固體之藥物形式，該作用物質例如可與輔助物質及/或載體物質以常用之方式混合，並且以濕式或乾式製成顆粒。顆粒或粉末可直接充填入膠囊中，或以常用之方式壓製成錠劑核。這些錠劑核在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明(23.)

所希望之情況下係以習知之方式製成糖衣錠。

下列所引用之範例係進一步說明本發明，但不會限制其範圍。

範例 1：

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺

A) 將 45.0 g 之 *N*-[(2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-甲烷硫醯氧基]-*N*-甲基苯甲醯胺，在保護氣體之壓力下溶解於 550 ml 之丙酮中。於該樣品中加入 84.6 g 之 NaI，並且於室溫下攪拌該生成之懸浮液 20 小時之久。將該溶劑於真空下大幅度地蒸發濃縮，並且將該殘留物溶於 650 ml 之甲基-三級-丁基醚 (Methyl-tert.-butylether = MTBE) 以及 500 ml 之水中。在加入 120 g 之硫代硫酸鈉 (Na₂S₂O₄) 之後，水相即被分離，且剩下之有機相係以每次 100 ml 之飽和食鹽水溶液洗滌。將有機相以硫酸鈉乾燥，並且將該溶劑於真空下蒸發濃縮。將殘留物於真空下乾燥而獲得 45.9 g 作為玻璃狀化合物之 *N*-[(2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-碘丁基]-*N*-甲基苯甲醯胺，其並未進一步純化而直接用於下一步之轉換反應。

B) 將 15.38 g 之 *N*-三級-丁氧基羰基-哌嗪 (*N*-tert.-Butyloxycarbonyl-Piperazin)，在室溫下於保護氣體之壓力下溶解於 200 ml 之甲苯中，並且加入 32 ml 之三乙基胺。所形成之溶液係加熱至 84°C。在該樣品中，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(24.)

慢慢滴入 45.9 g 在前面所獲得之碘化物，其係溶解於一種由 100 ml 之四氫呋喃以及 200 ml 甲苯所製成之混合液中。將如此得到之反應混合物加熱至 80 至 85 °C 5 小時，隨後在室溫下攪拌 8 小時。該溶劑混合物於真空下大幅度地蒸發濃縮，並且將該殘留物溶於 600 ml 之醋酸乙酯(=EE)中。分離而落下沈澱物後，將有機相依序以每次 100 ml 之水洗滌兩次，並且以 100 ml 15% 之酒石酸水溶液洗滌。接著在有機相中加入 8.0 g 之氫氧化鈉，並且再以每次 200 ml 之水洗滌兩次。將有機相以硫酸鈉乾燥，並且將該溶劑於真空下蒸發濃縮而獲得 44.9 g 作為油狀化合物之三級-丁基-4-[(3S)-4-[苯甲醯基(甲基)胺基]-3-(3, 4-二氯苯基)-丁基]-1-哌嗪羧基酸鹽，其並未進一步純化而直接用於下一步之轉換反應。

- C) 將 44.5 g 前面所獲得之哌嗪羧基酸鹽化合物於室溫下溶解於 600 ml 之甲醇中，加入 150 ml 6 N 之鹽酸並攪拌 60 小時之久。接著加入 500 ml 之水，並將甲醇相在真空下大幅度蒸發濃縮。所留下之水相以每次 100 ml 之醋酸乙酯萃取四次，並以每次 100 ml 之甲基-三級-丁基醚萃取四次。隨後於水相中加入一種由 36.0 g 之氫氧化鈉溶於 200 ml 水所生成之溶液，並且以每次 350 ml 之醋酸乙酯再萃取兩次成鹼性之水相。將所合併之有機相以 100 ml 之水洗滌，以硫酸鈉乾燥並於真空下蒸發濃縮。乾燥之殘留物係獲得 25.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (25.)

g 作為淡黃色固體油狀化合物之 *N*-[(2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-(哌嗪基)-丁基]-*N*-甲基苯甲醯胺，其並未進一步純化而直接用於下一步之轉換反應。

- D) 將 25.0 g 前面所獲得而除去保護之哌嗪化合物，在保護氣體之壓力下於 30°C 溶解於 250 ml 之乙醇中。在將該樣品加熱至 50 至 60°C 之後，先加入 10.0 g 之噻吩-3-硼酸(Thiophen-3-boronsäure)，接著加入 8.93 g 之 D-木糖。然後在回流冷卻下加熱 15 個小時之久至沸騰，接著於室溫下再攪拌 8 小時之久。加入 500 ml 之水，並將該溶劑混合物於真空下蒸發濃縮。於該殘留物中，加入 20 ml 6 N 之鹽酸，並且依序先用 200 ml 之醋酸乙酯洗滌一次，然後再以每次 100 ml 之醋酸乙酯洗滌六次。藉由加入相當量之 4 N 氫氧化鈉將該水相調整至 pH 值為 9 至 10，然後以 600 ml 之二氯甲烷萃取。有機相係分離收集，用硫酸鈉乾燥，最後在真空下蒸發濃縮。茲獲得 32.0 g 不規則狀固體物質之標題化合物，旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -14.8$ (於甲醇中 $c = 1$)；¹H-NMR (d_6 -DMSO, 90°C) : 3.81 (d, 1H) ; 4.15 (dd, 1H) ; 3.79 (dd, 1H) ; 3.66 (ddd, 1H) ; 3.48 (m, 2H) ; 7.12 (dd, 1H) ; 7.19 (d, 1H) ; 7.38 (dd, 1H)。

範例 2：

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2*S*)-2, 3-二羥基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺

將 2.08 g 之 *N*-[(2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-(哌嗪基)丁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26.)

基]-N-甲基苯甲醯胺(製備請參考前面 1C)溶解於 100 ml 之乙醇中,並且加熱至大約 50°C。於該樣品中加入 740 mg 之 2-呋喃硼酸(2-Furanboronsäure)以及 550 mg 含 80%之 D-甘油醛(D-Glycerinaldehyd)之水溶液。所形成之溶液於回流裝置上加熱 10 小時至沸騰。接著將多餘之溶劑在真空下蒸發濃縮。將殘留物藉由在矽膠上作管柱色層分析(展開溶劑:二氯甲烷/乙醇/氨水 87/11/2)純化後獲得 2.1 g 米色泡沫狀物之標題化合物,旋光值 $[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$ (於甲醇中 $c = 1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 室溫): 3.65 (d, 1H); 4.23 (ddd, 1H); 3.72 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 6.27 (d, 1H); 6.37 (1H); 7.42 (1H)。

範例 3:

(2S)-2-(乙醯氧基)-3-{4-[(3S)-4-[苯甲醯基(甲基)胺基]-3-(3, 4-二氯苯基)丁基]-1-哌嗪基}-3-(2-呋喃基)丙基-醋酸鹽

在一種由 400 mg 之 N-((2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2, 3-二羥基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲醯胺(製備請參考範例 2)溶於 10 ml 之吡啶(Pyridin)所生成之溶液中,在室溫下加入 1.5 g 之醋酸酐。將該反應混合物攪拌 72 小時之久,接著將其倒入一由 2.2 g 之碳酸鈉溶於 40 ml 水所生成之溶液中。以 60 ml 之甲苯萃取該有機相,且該甲苯相以每次 30 ml 之水洗滌三次,並且以飽和食鹽水溶液各洗滌兩次。以硫酸鈉乾燥而合併有機相,並且於真空下蒸發濃縮該溶劑。茲獲得 463 mg 淡黃色泡沫狀物之標題化合物,旋光值 $[\alpha]_D^{20} = +9.6^\circ$ (於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(27.)

甲醇中 $c = 1$) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 室溫) : 3.81 (d, 1H) ; 5.62 (ddd, 1H) ; 4.58 (dd, 1H) ; 4.21 (dd, 1H) ; 1.87 (s, 3H) ; 2.05 (s, 3H) ; 6.16 (d, 1H) ; 6.31 (1H) ; 7.35 (1H)。

範例 4 :

N-[(2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-(4-{2-呋喃基[(4S)-2-酮基-1, 3-二氧戊烷-4-基]甲基}-1-哌嗪基)丁基]-N-甲基-苯甲醯胺
在一種由 576 mg 之 N-((2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2, 3-二羥基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲醯胺(製備請參考範例 2)溶於 30 ml 之乾燥過之二氯甲烷所生成之溶液中，在室溫下加入 124 mg 之 4-二甲基胺基吡啶(4-Dimethylaminopyridin = DMAP)以及 410 mg 之 N-羰基二咪唑 (N-Carbonyldiimidazol)。將該反應混合物於室溫下攪拌 15 小時之久，接著加入 3.7 g 之矽膠。繼續攪拌所形成之懸浮液 1 小時之久，將液態相藉由真空過濾分離收集，並且將濾液於真空下蒸發濃縮。將該殘留物溶於 50 ml 之醋酸乙酯中，並且用一由 5% 之磷酸二氫鉀水溶液以及 1% 之磷酸氫二鉀水溶液，以 50 : 50 (v/v) 所生成之混合溶液洗滌該有機相 5 次，每次 10 ml。將該有機相以硫酸鈉乾燥，並接著將該有機溶劑在真空下蒸發濃縮。茲獲得 460 mg 之白色泡沫狀物之標題化合物， $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 室溫) : 3.73 (d, 1H) ; 5.07 (ddd, 1H) ; 4.56 (dd, 1H) ; 4.48 (dd, 1H) ; 6.3 (d, 1H) ; 6.378 (1H) ; 7.41 (1H)。

將所獲得之標題化合物溶解於 4 ml 之甲醇中，將一種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (28.)

由 1.6 M 鹽酸溶於異丙醇所生成之溶液以 0.31 ml 加入其中。茲獲得該標題化合物之二氫氯酸鹽， $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (於甲醇中 $c = 1$)。

根據在前面範例中所述之方法，或與其類似之方法，亦可以製備下表三中所述之通式 I 化合物。

在下表三中所述之範例 5 至 38 之化合物，係以一種自動化之製備方法製備。在此，係測量在一微量反應管內每份配方各為 200 μl 之一種由通式 IV 相應之碳水化合物所生成之 0.25 N 母水溶液，並且於真空下大幅度地蒸發濃縮該水分。將該殘留物溶於 200 μl 之乙醇中。於該樣品中，各加入一由通式 II 之消旋或純粹鏡像(比較表三每個相對應之數字)之 N-[2-(3, 4-二氯苯基)-4-(1-哌嗪基)丁基]-N-甲基-苯甲醯胺所生成之 0.25 mol/L 之母乙醇溶液 200 μl ，以及一由通式 III 相應之硼酸(= 二羥基硼酸-化合物)所生成之 0.25 N 之母乙醇溶液 200 μl 。該反應混合物首先加熱至 80°C 2 小時之久，然後冷卻至室溫，並加入 1 ml 之乙醇。接著加入 100 mg 鹼性之 Amberjet[®]-離子交換樹脂，並且搖動該反應容器 2 小時之久。將離子交換樹脂過濾，以每次 500 μl 之乙醇洗滌該樹脂兩次，並且將該溶劑於真空下蒸發濃縮至乾燥。從該殘留物中並未進一步純化，而各取出樣品作高效能-液體色層分析(= HPLC)以及自動質量光譜分析，以測定出純度或確定結構。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (29.)

表三： 通式 I 之其他化合物

範例	A	Z										原子 組態 *C	鹽類	MS [m/z]			
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	k	l	m	n	原子組態						
											CR ¹				CR ²	CR ³	CR ⁴
5	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	S	鹼	576	
6	3-呋喃基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	S	鹼	560	
7	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	RS	2TF	636	
8	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	RS	鹼	576	
9	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	R	RS	2TF	636	
10	2-呋喃基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	S	鹼	620	
11	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	R	--	--	RS	鹼	576	
12	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	S	S	鹼	636	
13	2-呋喃基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	RS	2Cl	620	
14	3-噻吩基	乙醯基	乙醯基	乙醯基	--	乙醯基	1	1	1	0	S	R	R	S	鹼	804	
15	3-噻吩基	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	R	--	S	鹼	606	
16	3-噻吩基	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	S	--	RS	鹼	606	
17	3-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	RS	2TF	636	
18	3-噻吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	RS	2TF	576	
19	2-噻吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	RS	2TF	636	
20	3-噻吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	S	S	RS	2TF	666	
21	3-噻吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	R	R	R	RS	2TF	666	

TF = 三氟醋酸鹽；MS = 質量光譜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (30.)

表三：通式 I 之其他化合物(續)

範例	A	Z										原子組態 *C	鹽類	MS [m/z]			
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	k	l	m	n	原子組態						
											CR ¹				CR ²	CR ³	CR ⁴
22	2- <i>ν</i> 塞吩基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	RS	2Cl	576	
23	3- <i>ν</i> 塞吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	R	RS	鹼	666	
24	2- <i>ν</i> 塞吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	RS	2TF	*	
25	苯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	RS	鹼	630	
26	3- <i>ν</i> 塞吩基	--	--	--	--	H	0	0	0	0	--	--	--	RS	鹼	546	
27	3- <i>ν</i> 塞吩基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	S	RS	鹼	636	
28	3- <i>ν</i> 塞吩基	H	H	--	--	H	1	1	0	0	S	R	--	RS	鹼	606	
29	1-己烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	RS	鹼	636	
30	2-呋喃基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	S	RS	2Cl	620	
31	1-(4-苯基)丁烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	S	R	RS	鹼	684	
32	4-甲氧基苯基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	S	--	--	S	鹼	600	
33	1-(4-苯基)丁烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	RS	鹼	684	
34	3- <i>ν</i> 塞吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	R	S	RS	鹼	666	
35	3- <i>ν</i> 塞吩基	H	H	H	H	H	1	1	1	1	S	S	R	RS	鹼	666	
36	1-(4-苯基)丁烯基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	R	R	R	RS	鹼	684	
37	5-噁 呋基	H	H	H	--	H	1	1	1	0	S	R	R	RS	2Cl	**	
38	2-萘基	H	--	--	--	H	1	0	0	0	RS	--	--	RS	鹼	620	

TF = 三氟醋酸鹽；MS = 質量光譜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

裝

五、發明說明(31.)

- * 範例 24 之化合物具有以下在 $^1\text{H-NMR}$ -光譜(CD_3OD)中之數據： $\delta = 3.95$ (d)； 4.20 (d)；
- ** 範例 24 之化合物具有以下在 $^1\text{H-NMR}$ -光譜(CD_3OD)中之數據： $\delta = 4.59$ (b)； 6.95 (b)； 7.19 (b)； 7.51 (d)； 7.92 (b)；

範例 39：

N-((2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{2-呋喃基[(4S)-2-硫氧代-1, 3-二氧戊烷-4-基]甲基}-1-哌嗪基)-丁基)-N-甲基苯甲醯胺

於一種由 303 mg 之 N-((2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2S)-2, 3-二羥基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-N-甲基苯甲醯胺(製備請參考範例2)溶於 10 ml 乾燥過之二氯甲烷所製成之溶液中，在室溫下加入 240 mg 之 N, N'-硫代羰基二咪唑 (N, N'-Thiocarbonyldiimidazol)。將該反應混合物於室溫下攪拌 20 小時，接著在水柱幫浦真空機內濃縮。將該殘留物溶於 50 ml 之醋酸乙酯中，並且用水洗滌該有機相 5 次。將該有機相用硫酸鈉乾燥，並且將該有機溶劑接著在真空下(先以水柱幫浦，然後再以油幫浦)濃縮。將所獲得之淡黃色泡沫狀物作管柱色層分析(固定相：矽膠；移動相：正己烷/丙酮 1：1)後，獲得 118 mg 之不規則狀標題化合物， $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , RT)：3.79 (d, 1H)；5.10 (ddd, 1H)；6.27 (1H)；6.36 (1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(32.)

範例 I:

含有 *N*-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺之膠囊：

該膠囊係以下列之成分製得：

<i>N</i> -((2 <i>S</i>)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}丁基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺	20 mg
玉米澱粉	60 mg
乳糖	300 mg
乙酸乙酯	q.s.

將作用成份、玉米澱粉以及乳糖在乙酸乙酯幫助之下，製作成一均勻之麵團狀混合物。將該麵團狀物體加以粉碎，並將其所形成之小顆粒置於一適當之鐵盤上，以 45 °C 乾燥以去除溶劑。乾燥後之顆粒係輸送經過粉碎機，並且在混合機內與下列其他輔助物質混合：

滑石粉	5 mg
硬脂酸鎂	5 mg
玉米澱粉	9 mg

然後充填入能容納 400 mg 之膠囊(=膠囊尺寸 0 號)內。

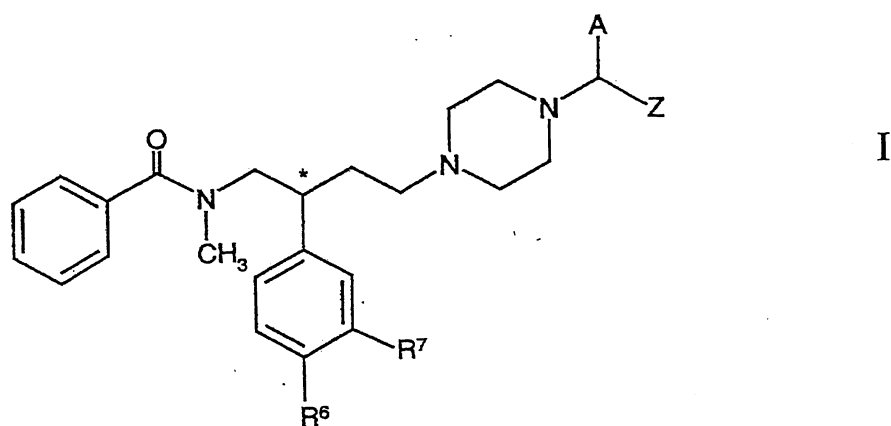
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

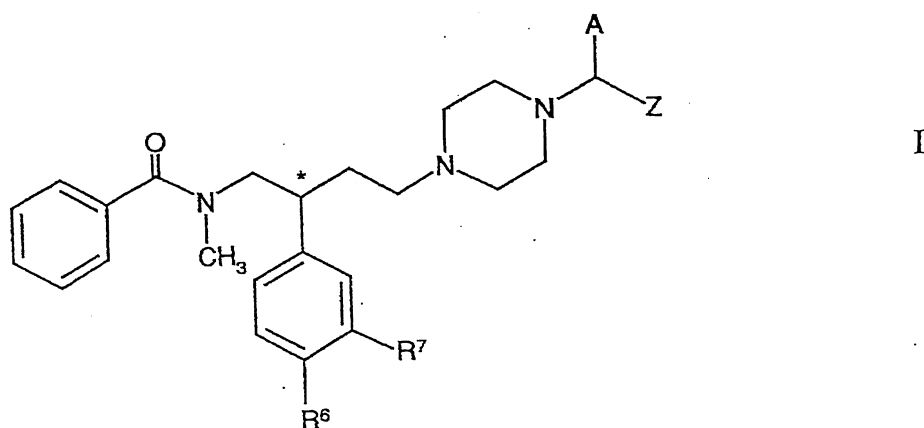
四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]哌嗪化合物，其製造方法及含有該化合物之藥物)

本發明係關於一種新的且具有拮抗快速激肽受體作用之通式 I 之 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]-哌嗪化合物，



英文發明摘要 (發明之名稱： Novel 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroxyalkylmethyl]-piperazine compounds, process for their preparation and medicaments containing these compounds)

Novel 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroxyalkylmethyl]-piperazine compounds which are antagonistic to tachykinin receptors, of the general formula I,



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文創作摘要（創作之名稱：

新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]哌嗪化合物，其製造方法及含有該化合物之藥物

其中 R^6 、 R^7 、A 及 Z 具有在說明書中所述之意義，以及描述含有該等化合物之藥物。此外亦描述有製備該等新化合物之方法以及該方法之中間產物。

英文創作摘要（創作之名稱：

Novel 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroxyalkylmethyl]-piperazine compounds, process for their preparation and medicaments containing these compounds

wherein R^6 , R^7 , A and Z have the meanings given in the description, and medicaments containing these compounds are described. Furthermore, a process for the preparation of the novel compounds and intermediate products of this process are described.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

修正
補充
91年4月19日

公告本

1254046

申請日期	91. 8. 15
案號	9111 8380
類別	C07D 333/00, 327/52, A61K 31/06

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

31/381 31/341
C07D 45/88 45/92 C07C 209/08 A61P 1/00

發明專利說明書

一、發明 新型名稱	中 文	新 1-[1-(雜)芳香基-1-過羥基烷基甲基]哌嗪化合物, 其製造方法及含有該化合物之藥物
	英 文	Novel 1-[1-(hetero)aryl-1-perhydroxyalkylmethyl]-piperazine compounds, process for their preparation and medicaments containing these compounds
二、發明 人創作	姓 名	一、丹尼爾·亞瑟蘭德 法 國 Daniel JASSERAND FRANCE
	國 籍	德國 30625 漢諾威市呂內堡道 44 號 Lüneburger Damm 44, 30625 Hannover, GERMANY
	住、居所	二、烏爾夫·普羅修夫 德 國 Ulf PREUSCHOFF GERMANY 德國 31275 蘭爾特市/阿爾騰安慕倫貝格 21 號 Am Mühlenberg 21, 31275 Lehrte/Ahlten, GERMANY
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商索爾威製藥有限公司 Solvay Pharmaceuticals GmbH
	國 籍	德 國 GERMANY
	住、居所 (事務所)	德國 30173 漢諾威市漢斯-柏克萊路 20 號 Hans-Böckler-Allee 20, 30173 Hannover, GERMANY
	代 表 人 姓 名	馬汀·歌斯曼博士 Dr. Martin Gosmann

裝

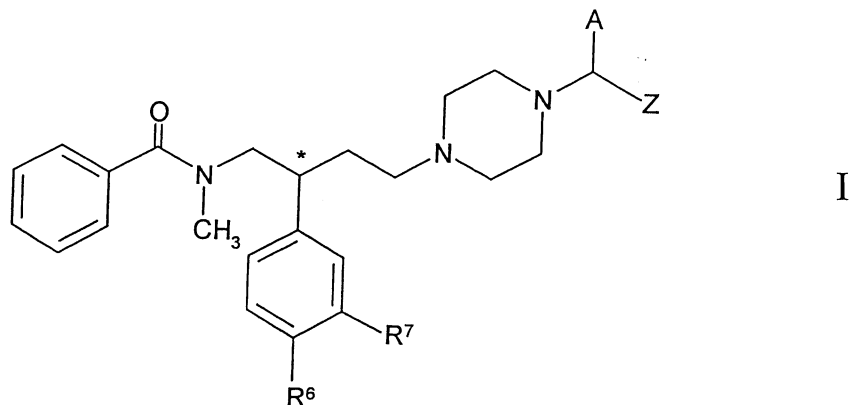
訂

線

六、申請專利範圍

第 091118380 號專利案申請專利範圍修正本

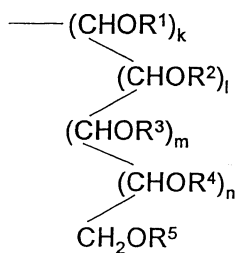
1. 一種通式 I 之化合物，



其中，

A 代表萘基，必要時被羥基取代之苯基、單-或雙環雜芳香基，或必要時被苯基取代之 C₃₋₆-烯基，

Z 代表一通式亞群，



R¹ 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷醯基，或可與另一選自於由 R²、R³、R⁴ 以及 R⁵ 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

接之 5-或 6-環狀物，

R^2 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷醯基，或可與另一選自由 R^1 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-環狀物，

R^3 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷醯基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-環狀物，

R^4 代表氫或是含有 2 至 4 個碳原子-烷醯基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-之環狀物，

R^5 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷醯基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^4 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-之環狀物，

k 代表 0 或 1，

l 代表 0 或 1，

m 代表 0 或 1，以及

n 代表 0 或 1，

R^6 代表鹵素或氫，以及

R^7 代表鹵素或氫，

以及通式 I 之化合物之生理上可接受之酸附加鹽類。

六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，A 代表噻吩或呋喃。
3. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，k 代表 1 且 n 代表 0。
4. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，R⁶ 及 R⁷ 各代表氯。
5. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中，不對稱中心碳原子 *C 具有 S-原子組態。
6. 根據申請專利範圍第 1 項所述通式 I 之化合物，其係由
 $N-((2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-\{4[(2S, 3R, 4R)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基\}丁基)-N-甲基苯甲醯胺$ ；
 $N-((2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-\{4-[(2S)-2, 3-二羥基-1-(2-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基\}-丁基)-N-甲基苯甲醯胺$ ；
 $(2S)-2-(乙醯氧基)-3-\{4-[(3S)-4-[苯甲醯基(甲基)胺基]-3-(3, 4-二氯苯基)丁基]-1-哌嗪基\}-3-(2-呋喃基)丙基-醋酸鹽$ ；
 $N-[(2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-(4-\{2-呋喃基[(4S)-2-酮基-1, 3-二氧戊烷-4-基]甲基\}-1-哌嗪基)丁基)-N-甲基-苯甲醯胺$ ；
 $N-((2S)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-\{4[(1S, 2R)-2, 3-二羥基-1-(3-噻吩基)丙基]-1-哌嗪基\}-丁基)-N-甲基苯甲醯$

六、申請專利範圍

胺；

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*)-2, 3-二羥基-1-(3-呋喃基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*R*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(2-呋喃基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*R*)-2, 3-二羥基-1-(3-噻吩基)丙基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*, 3*R*, 4*R*)-2, 3, 4, 5-四羥基-1-(3-噻吩基)戊基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺；

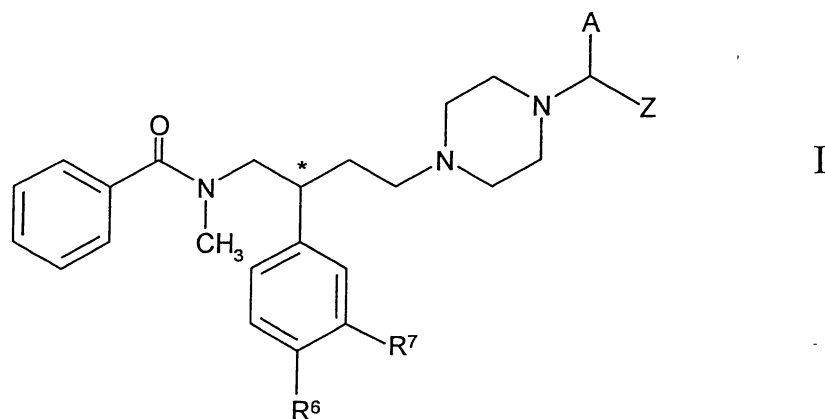
N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{4[(2*S*, 3*R*)-2, 3, 4-三羥基-1-(3-噻吩基)丁基]-1-哌嗪基}-丁基)-*N*-甲基苯甲醯胺，以及

N-((2*S*)-2-(3, 4-二氯苯基)-4-{2-呋喃基[(4*S*)-2-硫氧代-1, 3-二氧戊烷-4-基]甲基}-1-哌嗪基)-丁基)-*N*-甲基苯

六、申請專利範圍

甲醯胺所構成之族群中選出。

7. 一種用以治療腸胃道功能性或發炎性之障礙之藥物，其與大腸部位不正常之痛覺及/或不正常之排便有關，其含有一根據申請專利範圍第 1 項所述化合物之藥理作用量，以及常用之製藥輔助及/或載體物質。
8. 根據申請專利範圍第 7 項所述之藥物，其中，該障礙病症為大腸燥鬱症。
9. 一種製備通式 I 之化合物及其生理上可接受之酸附加鹽類之方法，



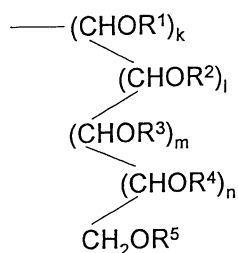
其中，

- A 代表萘基，必要時被羥基取代之苯基、單-或雙環雜芳香基，或必要時被苯基取代之 C₃₋₆-烯基，
- Z 代表一通式亞群，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

六、申請專利範圍



- R^1 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷鹽基，或可與另一選自由 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- R^2 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷鹽基，或可與另一選自由 R^1 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- R^3 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷鹽基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^4 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-之環狀物，
- R^4 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷鹽基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^5 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基、形成所銜接之 5-或 6-環狀物，
- R^5 代表氫或含有 2 至 4 個碳原子-烷鹽基，或可與另一選自由 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 R^4 構成之族群之取代基，一同構成一由羰基或硫代羰基形成所銜接之 5-或 6-環狀物，

六、申請專利範圍

k 代表 0 或 1，

l 代表 0 或 1，

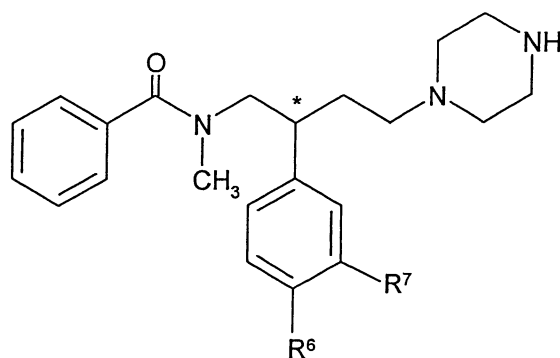
m 代表 0 或 1，以及

n 代表 0 或 1，

R^6 代表鹵素或氫，

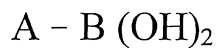
R^7 代表鹵素或氫，

其特徵為，將一通式 II 之化合物，



II

其 R^6 與 R^7 具有上述之代表性，藉由一通式 III 之化合物，



III

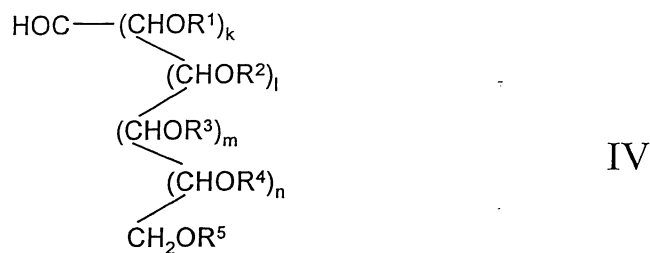
其 A 具有上述之代表性，以及藉由一通式 IV 之化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍



其 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 k 、 l 、 m 以及 n 具有上述之代表性，轉換並且將所得到之通式 I 之化合物，其至少有一個選自於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 之取代基代表氫，接著在所希望之情況下藉由使用一通式 VIII 之化合物，



其 R^8 代表含有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分叉之烷基，在亞群 Z 上轉換而加上醯基，或將一所得之通式 I 化合物，至少二個選自於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 之取代基代表氫，接著在所希望之情況下藉由使用一具有反應能力羰基-或硫代羰基-合成當量在亞群 Z 上做轉換而加上羰基或加上硫代羰基，或將一所得之通式 I 化合物，其至少二個選自於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 之取代基代表氫，以及將一所得之通式 I 化合物在所希望之情況下轉換成為其酸附加鹽類，或將一酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

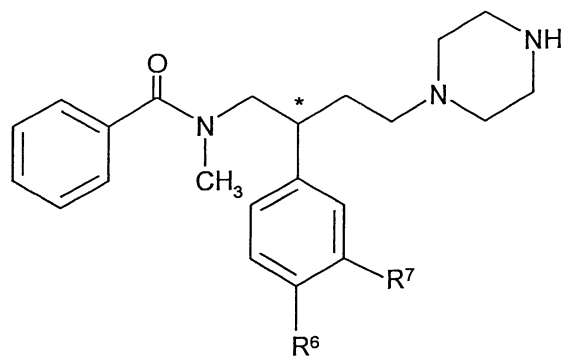
訂

線

六、申請專利範圍

附加鹽類轉換成一自由之通式 I 化合物。

10. 一種通式 II 化合物，



II

其中，

R^6 代表鹵素或氫，以及

R^7 代表鹵素或氫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線