

(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： 97 09556
法國 1997年07月28日

，☐有 ☐無主張優先權
☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

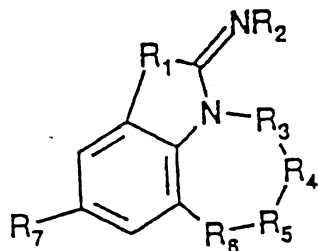
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於下式之化合物：(I)



其異構物，消旋物，對映體，鹽，其製法及含彼等之藥物。

可提及之相近於本發明之前案為EP-A-0374040。然而，此文獻係揭示2-亞胺基苯并噻唑啉，其於結構上大異於本發明之化合物。該揭示之苯并噻唑啉係被稱為有用於由麩胺酸誘導之抽搐之治療。

在本發明之式(I)中，

R₁表硫原子，

R₂表氫原子或烷基，

-R₃-R₄-R₅-R₆-表下式之鏈 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-， -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-， -CH₂-CH₂-CH₂-S-， -CH₂-CH₂-CH₂-SO-， -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-， -CH₂-CH₂-S-CH₂-， -CH₂-CH₂-SO-CH₂-， -CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-， -CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-， -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-， -CH₂-CH(R₁₀)-SO-CH₂-， -CH₂-CH(R₁₀)-SO₂-CH₂-， -CH₂-CH₂-O-CH₂-， -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂- 或 -CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-，

R₇表多氟烷基或多氟烷氧基， -

R₈表羥基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

R_9 表苯甲基，

R_{10} 表烷基， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{COOalk}$ ，或 $-\text{CONH}_2$ 基，

alk表烷基，

alk'表烷基

在上述及下述定義中，除非另外說明，烷基及部份含有1至3個直鏈或分支鏈碳原子。

在多氟烷基中，可為三氟甲基，2,2,2-三氟乙基，1,1,2,2-四氟乙基，全氟乙基，全氟丙基，及全氟丁基。

在多氟烷氧基中，可為三氟甲氧基，全氟乙氧基，2,2,2-三氟乙氧基，1,1,2,2-四氟乙氧基，2,2,3,3,3-五氟丙氧基，全氟丙氧基，及全氟丁氧基。

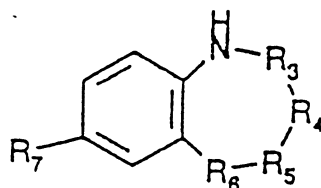
較佳之多氟烷基及多氟烷氧基為三氟甲基，三氟甲氧基，及五氟乙氧基。

本發明亦關於式(I)化合物與無機或有機酸之加成鹽。

含有一或多個不對稱中心之式(I)化合物具有異構形式；這些異構物及混合物形成本發明之一部份。這些化合物之消旋物及對映體亦形成本發明之一部份。

式(I)中 R_1 表硫原子， R_2 表氫原子， $-\text{R}_3-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ 表下式之鏈 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ， R_8 表羥基， R_9 表苯甲基，及 R_{10} 表烷基， COOalk ，或 CONH_2 基，之化合物可由鹼金屬硫氰酸鹽或鹼金屬硒氰酸鹽與下式之衍生物反應而製備：(II)

五、發明說明(3)



其中 R_7 具有式(I)中之相同意義， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表下式之鏈-
 $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$ ， $-CH_2-CH_2-$
 CH_2-S- ， $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ ， $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$ ， $-CH_2-$
 $CH(R_{10})-S-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ ， $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2-$
 或 $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$ ， R_8 表羥基， R_9 表苯甲基，及 R_{10} 表
 烷基， $COOalk$ ，或 $CONH_2$ 基， alk 及 alk' 表烷基。

此反應一般在溴，氯，氯鹽胺，或氯化銅(II)存在下，
 於有機溶劑(如醋酸)中，在 $15^\circ C$ 至反應介質之沸點溫度進
 行。至於鹼金屬硫氰酸鹽或鹼金屬硒氰酸鹽，較佳使用硫
 氰酸鉀或硒氰酸鉀。

式(II)之衍生物新穎，亦形成本發明之一部份。

式(I)中 R_2 表烷基之化合物可由式(I)中 R_2 表氫原子之對
 應化合物烷基化而製備。

此烷基化係以任何可烷基化亞胺官能基之方法進行。此
 程序較佳以 $Ra-X$ 中 Ra 表烷基及 X 表反應性基如鹵素原子
 (較佳為氯，溴或碘)或甲苯磺鹽氧基之衍生物，於惰性有
 機溶劑如脂族醇(1-6C)(例如乙醇，丙醇，或丁醇)，酮(例
 如丙酮，或甲基乙基酮)，或二甲基甲鹽胺中，在鹼如鹼
 金屬碳酸鹽(例如碳酸鉀)存在下，在 $20^\circ C$ 至反應介質之沸
 點溫度進行。

五、發明說明(4)

式(I)中 R_2 表氫原子或烷基， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ 之鏈，及 R_8 表羥基之化合物亦可由式(I)中 R_2 表氫原子或烷基及 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 鏈之對應化合物還原而獲得。

此反應係以任何可由酮形成醇之方法進行。此程序一般由硼氫化鈉於醇(如甲醇或乙醇)中在0至25°C之溫度進行。

式(I)中 R_2 表氫原子或烷基， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 鏈之化合物可由式(I)中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 鏈之對應化合物氧化而製備。

此氧化係依據氧化含硫衍生物之已知方法進行，如 M. HUDLICKY, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, 186, 252-263(1990)所述。例如，此程序係由有機過氧酸或該酸之鹽(過羧酸或過磺酸，特別是過苯甲酸，3-氯過苯甲酸，4-硝基過苯甲酸，過醋酸，過三氟醋酸，過甲酸，一過酞酸)，或無機過氧酸或該酸之鹽(例如過碘酸或過硫酸)，於惰性溶劑如氯化溶劑(例如氯仿或二氯甲烷)中，在0至25°C之溫度作用而進行。亦可使用過氧化氫或過碘酸鹽(例如過碘酸鈉)，於惰性溶劑如低脂族醇，水或這些溶劑之混合物中，在0至20°C之溫度。此程序亦可由第三丁基氫過氧化物在四異丙氧基鈦或 oxone®(過氧一硫酸鉀)存在下，於低脂族醇或水-醇混合物中，在接近25°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (5)

之溫度進行。

在 (I) 中 R_2 表氫原子或烷基， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 之鏈，其中 R_{10} 表 $-\text{CH}_2\text{OH}-$ 之化合物可由式 (I) 中 R_2 表氫原子或烷基及 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 之鏈，其中 R_{10} 表 $-\text{COOalk}-$ 之對應化合物還原而製備。

此反應係由可以對應酯獲得醇之已知方法進行。此程序較佳由硼氫化鈉於醇(如乙醇)中在反應介質之沸點進行。

式 (II) 中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 之鏈及 R_7 表多氟烷基或多氟烷氧基之衍生物可由 1,4-二鹵丁烷與 4-多氟烷基苯胺或 4-多氟烷氧基苯胺之鋰衍生物(其胺官能基經保護)反應，然後 NH 去保護而獲得。

此反應一般係在四氫呋喃中於 -78°C 之溫度進行。胺官能基較佳保護成胺基甲酸第三丁酯之形式；在此情況，去保護係以三氟醋酸在惰性有機溶劑如氯化溶劑(例如氯仿或二氯甲烷)中於近 20°C 之溫度進行。較佳使用 1-氯-4-碘丁烷。鋰衍生物係由第三丁基鋰於戊烷中與 4-多氟烷基苯胺或 4-多氟烷氧基苯胺(其胺官能基經保護)在四氫呋喃中於 -78°C 之溫度反應而獲得。

4-多氟烷基苯胺及 4-多氟烷氧基苯胺為商業上可得，或可由應用或適應 J. Org. Chem., 29, 1 (1964), 及 US 3,920,444, US 2,436,100, DE 2,606,982, EP 205821, 及 EP 546391 中所述之方法而獲得。

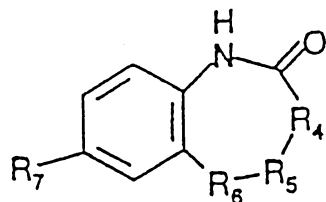
式 (II) 中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, 其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

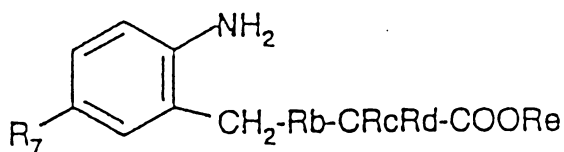
中 R_{10} 表烷基， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 鏈之衍生物可由下式之衍生物還原而獲得：(III)



其中 R_7 具有式(I)之相同意義， $-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ，其中 R_{10} 表烷基， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 鏈，其中 R_9 具有式(I)之相同意義。

此反應一般以還原劑(如四氫鋁酸鋰)於惰性有機溶劑(如四氫呋喃)中在近 20°C ，或硼烷-二甲基硫複合物於惰性溶劑(如甲苯)中在反應介質之沸點進行。

式(III)中 $-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ，其中 R_{10} 表烷基鏈之衍生物可由下式之衍生物環化而獲得：(IV)



其中胺基官能基選擇性經保護，且 Rb 表硫原子， Rc ， Rd ， Re 各表氫原子或烷基，及 R_7 具有式(I)之相同意義，或 Rb 表硒原子， Rc 及 Rd 各表氫原子， Re 表烷基。

胺基官能基較佳保護成胺基甲酸第三丁酯之形式。當 Re

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

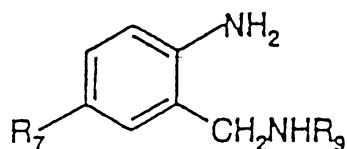
表烷基時，環化一般以三氟醋酸在惰性有機溶劑如氯化溶劑(例如氯仿或二氯甲烷)中於近 20°C 之溫度，或以對-甲苯磺酸於甲苯中在反應介質之沸點進行。當Re表氫原子時，環化較佳於二甲苯中加熱至反應介質之沸點進行。

式(IV)中Re表烷基之衍生物可由硫或硒，及然後衍生物Hal-CRcRd-COOalk，其中Hal表鹵素原子，Rc及Rd具有上述相同意義，與2-甲基-4-多氟烷基苯胺或2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺之鋰衍生物(其胺基官能基經保護，較佳為胺基甲酸第三丁酯之形式)於四氫呋喃中，在約 -70°C 至近 20°C 之溫度反應而獲得。2-甲基-4-多氟烷基苯胺或2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺之鋰衍生物(其胺基官能基經保護)可由第三丁基鋰與2-甲基-4-多氟烷基苯胺或2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺(其胺基官能基經保護)於四氫呋喃中在約 -70°C 之溫度反應而獲得。式(IV)中Re表氫原子之衍生物可由式(IV)中Re表烷基之對應衍生物水解而獲得。此水解一般以氫氧化鈉於乙醇中在 15°C 至反應介質之沸點溫度進行。

2-甲基-4-多氟烷基苯胺或2-甲基-4-多氟烷氧基苯胺(其胺基官能基經保護)可由碘甲烷與4-多氟烷基苯胺或4-多氟烷氧基苯胺(其胺基官能基經保護)於四氫呋喃中在約 -70°C 至約 20°C 之溫度反應而獲得。

式(III)中 $-R_4-R_5-R_6-$ 鏈表式 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 之衍生物，及式(II)中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 之衍生物可由氯乙醯基氯與下式之苯胺反應：(V)

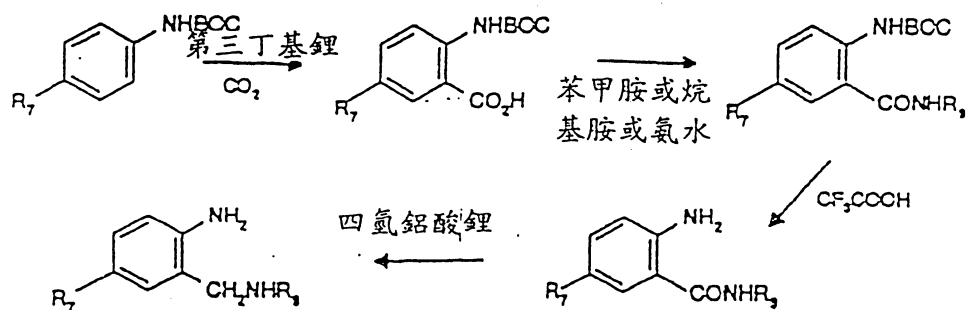
五、發明說明(8)



其中 R_7 及 R_9 具有式(I)之相同意義，及分離2衍生物而獲得。

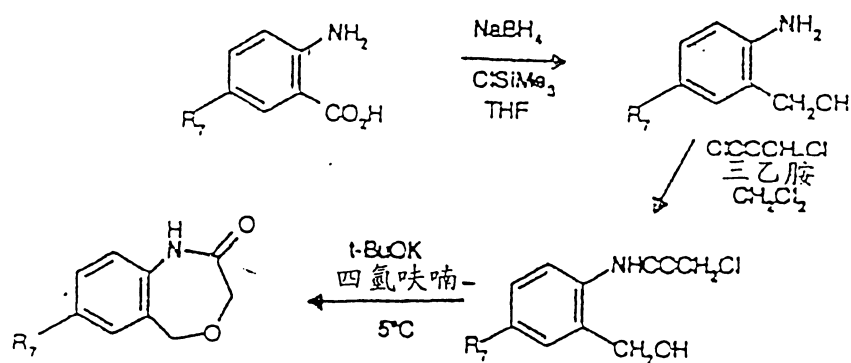
此反應一般於惰性有機溶劑如醚(例如乙醚)中，在碳酸氫鈉存在下，於近 20°C 之溫度進行。

式(V)之苯胺係依據下列反應圖獲得：



在這些式中， R_7 及 R_9 具有式(I)之相同意義，BOC表第三丁氧基羰基。操作條件詳細定義於實例8中。

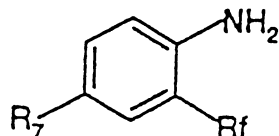
式(III)中 $-R_4-R_5-R_6-$ 鏈表 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 鏈之衍生物可由應用或適應 E. TESTA and L. FONTANELLA, II Farmaco, 1965, 20, 323-335 所述之方法依據下列反應圖而獲得：



五、發明說明(9)

在這些式中， R_7 具有式(I)之相同意義，Me表甲基，Bu表丁基。

式(III)中 $-R_4-R_5-R_6-$ 鏈表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 鏈之衍生物可由下式之衍生物(VI)



其中 R_f 表SH基，且 R_7 具有式(I)之相同意義，應用或適應實例中及X. HUANG, Synthesis, 851-852 (1984), W.C.LUMMA et al., J. Med. Chem., 24, 93-101(1981)及E.J. JACOBSEN et al., J. Med. Chem., 39, 158-175(1996)中所述之方法獲得。

式(VI)之衍生物可由應用或適應R. BELCHER et al., J. Chem. Soc., 3846(1954); B.L. MYLARY, J. Med. Chem., 34, 108-122(1991); D. W. COMBS et al., J. Med. Chem., 35, 172-176(1992), W.C. LUMMA et al., J. Med. Chem., 24, 93-101 (1981), 及A.V. ZEIGER et al., J. Org. Chem., 42(3), 542 (1977)所述之方法獲得。

式(II)中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ ， R_8 表羥基之衍生物可由式(II)中 R_2 表氫原子或烷基及 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 鏈之對應衍生物還原而獲得。

此反應係以任何可由酮形成醇之方法進行。此程序一般係以硼氫化鈉於醇(如甲醇或乙醇)中在0至25°C之溫度進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

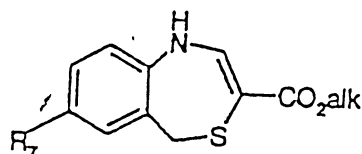
訂

五、發明說明 (10)

式(II)中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ，其中 R_{10} 表 $-\text{CONH}_2$ 之衍生物可由氮與式(II)中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ，其中 R_{10} 表 COOalk 之對應衍生物反應而獲得。

此反應一般係於惰性溶劑如醇(例如乙醇)中在近 20°C 之溫度進行。

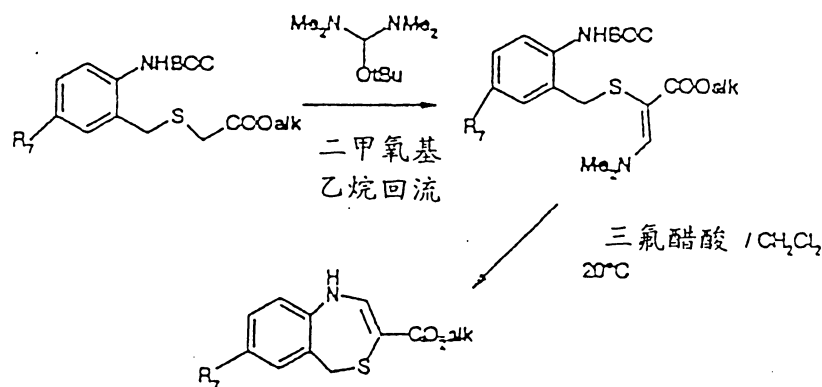
式(II)中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ，其中 R_{10} 表 $-\text{COOalk}$ 之衍生物可由下式之衍生物還原而獲得：(IX)



其中 R_7 具有式(I)之相同意義。

此反應較佳以鎂於惰性溶劑如脂族醇(1-6C)(例如甲醇)中，在 40°C 之溫度進行。

式(IX)之衍生物可依據下列反應圖獲得：



在這些式中， R_7 具有式(I)之相同意義， alk 表烷基， BOC 表第三丁氧基羰基。

五、發明說明 (11)

熟習技藝人士應明瞭，進行上述依據本發明之方法，可能需要加入基團保護胺基官能基，以避免副反應。此程序特別依據 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley Interscience Publication (1981), 或 Mc Omie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973) 所述之方法進行。胺基官能基可例如以甲氧基羰基，乙氧基羰基，第三丁氧基羰基，烯丙氧基羰基，乙烯氧基羰基，三氯乙氧基羰基，三氯乙醯基，三氟乙醯基，氯乙醯基，三苯甲基，二苯甲基，苯甲基，烯丙基，甲醯基，乙醯基，或苯甲氧基羰基，或其經取代之衍生物保護，或呈胺基甲酸第三丁酯或甲酯之形式，然後以三氟醋酸或鹽酸於四氫呋喃中再生，或呈胺基甲酸苯甲酯之形式，然後以氫化作用再生在使用依據本發明之方法。

上述各種程序所獲得之反應混合物係依據習知物理方法 (例如蒸發，萃取，蒸餾，層析，及結晶) 或習知化學方法 (例如形成鹽) 處理。

含有至少一個不對稱位置之式(I)化合物之對映體可由對掌前驅物合成，或由消旋物解析，例如在包含 (S,S) WHELCK-01[®], Chiralcel OJ[®], 或對掌管柱類型之對掌靜止相上，依據 W.H. PIRKLE et al., *asymmetric synthesis*, vol 1, Academic Press (1983) 層析而獲得。

自由鹼形式之式(I)化合物可選擇性以無機或有機酸轉化為加成鹽，由該酸於有機溶劑如醇，酮，醚，或氯化溶劑中作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

醫藥可接受鹽之實例可為與無機或有機酸之加成鹽，如醋酸鹽，丙酸鹽，琥珀酸鹽，苯甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，順丁烯二酸鹽，草酸鹽，甲磺酸鹽，羥乙磺酸鹽，茶鹼醋酸鹽，水楊酸鹽，亞甲基-雙- β -氧基萘甲酸鹽，鹽酸鹽，硫酸鹽，硝酸鹽，及磷酸鹽。

式(I)化合物具有有利之藥理學性質。這些化合物為抗抽搐劑，干擾麩胺酸激導傳遞，故可用於治療或預防所有腦血管事故如血栓性插塞及出血性中風，心動停止，動脈低血壓，心臟、血管或肺臟外科手術，或嚴重低血糖症之絕血(如病竈或總體絕血)。其亦可用於治療缺氧所造成之影響，不論在出生或在溺水，高壓，或腦脊髓損傷後。這些化合物亦可用於治療或預防神經變性疾病，亨丁頓氏舞蹈症，阿滋海默症及其他癡呆，肌萎縮性側索硬化或其他運動神經元疾病，橄欖體橋腦小腦萎縮，及巴金森氏症之發生。這些化合物亦可用以對抗引起癲癇(癲癇)及/或抽搐症狀，用於治療大腦或脊髓創傷，內耳(R. PUJOL et al., Neuroreport, 3, 299-302(1992))或視網膜(J. L. MONSINGER et al., Exp. Neurol., 113, 10-17(1991))雙性有關之創傷，耳鳴，焦慮(KEHNE et al., Eur. J. Pharmacol., 193, 283(1991))，抑鬱(TRULLAS et al., Eur. J. Pharmacol., 185 1(1990)，精神分裂症(REYNOLDS, TIPS, 13, 116 (1992))，杜萊德氏(TOURETTE)徵候群，肝腦病，睡眠違常，注意力缺乏疾病，荷爾蒙狀況違常(GH或LH分泌，皮質固酮分泌過量)，作為止病劑(DICKENSON et al., Neurosc. Letters,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明 (13)

121, 263(1991))，抗發炎劑(SLUTA et al., Neurosc. Letters, 149, 99-102(1993))，抗厭食劑(SORRELS et al., Brain Res., 572, 265(1992))，抗偏頭痛藥物，抗嘔吐劑，及用於治療神經毒素及其他NMDA或AMPA受體激動劑物質之中毒，以及與病毒疾病如病毒性腦膜炎及腦炎，AIDS(LIPTON et al., Neuron 7, 111(1991))，狂犬病，麻疹，及破傷風(BAGETTA et al., Br. J. Pharmacol., 101, 776(1990))有關之神經疾病。這些化合物亦可用於預防，耐受及依賴戒除藥物及酒精之徵候群，及抑制對於鴉片，巴比妥酸鹽，安非他命及苯并二吡啶因之成癮性及依賴性。其亦可用於治療粒腺體異常有關之缺乏症，如粒腺體性肌病，萊伯氏(LEBER)徵候群，魏尼凱氏(WERNICKE)腦炎，萊特氏(RETT)徵候群，同半胱胺酸血症，血脯胺酸過多症，羥基丁酸-胺基酸尿，鉛毒性腦炎(慢性鉛中毒)，及亞硫酸鹽氧化酶缺乏症。

這些化合物作為抗抽搐劑之活性係依據最大電休克法於鼠體內測定。在以眼電極進行電休克(75 mA; 0.04秒期間)前10分鐘，白色CD1鼠以試驗化合物於鹽水介質中經靜脈內處理。此休克在未處理鼠產生強直抽搐，以四肢伸張為特徵。若強直抽搐不發生，則動物視為保護。在此試驗中，式(I)化合物具有ED₅₀少於或等於4毫克/公斤。

這些化合物抗麩胺酸鹽之活性係依據I.P. LAPIN, J. Neural. Transmission, 54, 229-238(1982)所之發表技術以麩胺酸鹽所引發之抽搐測定；麩胺酸鹽係依據R. CHERMAT

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

and P. SIMON, J. Pharmacol. (Paris), 6, 489-492(1975)所發表之技術由腦室內途徑注射。其ED₅₀少於10毫克/公斤。

式(I)化合物具有低毒性。其於鼠體經靜脈內途徑之LD₅₀大於15毫克/公斤。

作為藥物用途，式(I)化合物可以原形式醫藥可接受鹽形式使用，亦即其在可用劑量無毒性。

式(I)中R₇表三氟甲氧基或三氟甲基之化合物特別優異。

式(I)之較佳化合物為R₁表硫原子，R₂表氫原子，-R₃-R₄-R₅-R₆-表下式之鏈-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-，-CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-，-CH₂-CH₂-CH₂-S-，-CH₂-CH₂-CH₂-SO-，-CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-，-CH₂-CH₂-S-CH₂-，-CH₂-CH₂-SO-CH₂-，-CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-，-CH₂-C(alk)(alk')-S-CH₂-，-CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-，-CH₂-CH₂-O-CH₂-，-CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂-或-CH₂-CO-N(R₉)-CH₂-，R₇表三氟甲基或三氟甲氧基，R₈表羥基，R₉表苯甲基，R₁₀表烷基，-CH₂OH，-COOalk，或-CONH₂基，alk表烷基，及alk'表烷基者，其異構物，消旋物，對映體，及其鹽。

更特別優異為下列式(I)化合物：

- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡啶因(benzazepin)-7-醇，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡啶因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡啶因，

五、發明說明 (15)

- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因(benzothiazepine) 7,7-二氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因 7-氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因，
- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4,3-jk][1,4]苯并二吡庚因-5-酮，
- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1,4]苯并二吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因 6,6-二氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因 7-氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因 6,6-二氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡庚因-7-醇，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6,6-二氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，
- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4,3-jk][1,4]苯并二吡庚因-5-酮，
- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1,4]苯并二吡庚因，
- 2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 5-胺基甲醯基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 5,5-二甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-2H,4H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 5-羥基甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

其異構物，消旋物，對映體，及其鹽。

特佳為下列化合物：

- (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，
- (+)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，
- (-)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

- (R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
 - (+)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
 - (-)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 及其鹽。

下列實例例示本發明，並非用以限制。

實例 1

1.2克溴於10毫升醋酸中稀釋，在近20°C之溫度，於10分鐘內逐滴加入1.7克硫氰酸鉀及1.9克(R,S)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并噻吡庚因-5-醇於30毫升醋酸中之溶液內。反應混合物在相同溫度攪拌20小時，倒於冰上，以氨水之20%溶液鹼化，以100毫升醋酸乙酯萃取三次。有機相合併，以100毫升蒸餾水洗，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下於40°C濃縮至乾。殘餘物(0.4克)在矽膠上層析，以醋酸乙酯溶離。分離之產物吸收入4毫升異丙醚及石油醚(50-50體積比)之混合物中，獲得0.15克(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并噻吡庚因-7-醇，呈奶油色固體，熔點167°C [C₁₂H₁₁F₃N₂O₂S 之分析計算值%：C:47.37, H:3.64, F:18.73, N:9.21, O:10.52, S:10.54，實測值%：C:47.6, H:3.5, F:18.4, N:9.1, S:10.6]。

(R,S)-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并噻吡庚因-5-醇可以下列方式製備：1.08克鎂錠屑在近20°C之溫度加入3.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

克(R,S)-1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟甲 氧基-2,3,4,5-四 氫-1H-[1]苯并吡 庚因-5-醇於30毫升四 氫呋喃及40毫升甲 醇中之溶液內。反應混合物在相同溫度攪拌24小時，倒入蒸餾水中，形成明膠狀物，吸收入乙 醚中，過濾，然後以40毫升乙 醚洗三次。所獲得之淡黃色濾液以硫酸鎂乾燥，然後在減壓下於50℃蒸發，獲得1.9克(R,S)-7-三 氟甲 氧基-2,3,4,5-四 氫-1H-[1]苯并吡 庚因-5-醇，呈奶油色固體，熔點110℃。

(R,S)-1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟甲 氧基-2,3,4,5-四 氫-1H-[1]苯并吡 庚因-5-醇可以下列方式製備：0.7克硼 氫化鈉以小份加入3.7克1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟甲 氧基-2,3-二 氫-1H,4H-[1]苯并吡 庚因-5-酮於40毫升乙 醇中之溶液內，混合物在近20℃之溫度攪拌2小時。在一般處理後，獲得3克(R,S)-1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟甲 氧基-2,3,4,5-四 氫-1H-[1]苯并吡 庚因-5-醇，呈灰褐色固體，熔點160℃。

1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟甲 氧基-2,3-二 氫-1H,4H-[1]苯并吡 庚因-5-酮可以下列方式製備：5毫升鹽酸加入2.2克5-氧基-1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟甲 氧基-2,3,4,5-四 氫-1H-[1]苯并吡 庚因-4-羧酸乙酯於20毫升醋酸中之溶液內。可見白色沉澱物形成，反應混合物保持在回流下4小時。在減壓下濃縮至乾，所獲得之黃色油吸收入300毫升乙 醚中，混合物以飽和碳酸氫鈉溶液洗。在傾析後，以50毫升蒸餾水及以飽和氯化鈉溶液洗二次，有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓(2.2 kPa)下於60℃濃縮至乾。獲得1.58克1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟 甲 氧 基-2,3-二 氫-1H,4H-[1] 苯 并 吡 庚 因-5-酮，呈灰褐色固體，熔點96℃。

5-氧基-1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟 甲 氧 基-2,3,4,5-四 氫-1H-[1] 苯 并 吡 庚 因-4-羧 酸 乙 酯 可 以 下 列 方 式 製 備：9.97克 第三 丁 醇 鉀 加 入 在 氫 氣 壓 下 加 熱 至 回 流 溫 度 之 275 毫 升 無 水 甲 苯 中，然後23克2-[(3-乙 氧 基 羰 基 丙 基)-(4-甲 苯磺 醯基) 胺 基]-5-三 氟 甲 氧 基 苯 甲 酸 乙 酯 於 300 毫 升 無 水 甲 苯 中 之 溶 液 逐 滴 加 入。在 加 入 完 成 時，繼 續 加 熱 1 小 時。在 冷 卻 後，90 毫 升 鹽 酸 之 1N 溶 液 加 入，混 合 物 吸 收 入 蒸 餾 水 中，在 傾 析 後，有 機 相 以 飽 和 氯 化 鈉 溶 液 洗，以 硫 酸 鎂 乾 燥，過 濾，在 減 壓 (2.2 kPa) 下 於 60℃ 濃 縮 至 乾。所 獲 得 之 殘 餘 物 溶 於 100 毫 升 沸 騰 之 環 己 烷 中，在 冷 卻 後，以 過 濾 分 離 沉 澱 物，在 減 壓 (70 Pa) 下 於 40℃ 乾 燥。獲 得 10.75 克 5-氧 基-1-(4-甲 苯磺 醯基)-7-三 氟 甲 氧 基-2,3,4,5-四 氫-1H-[1] 苯 并 吡 庚 因-4-羧 酸 乙 酯，呈灰褐色粉末，熔點97℃。

2-[(3-乙 氧 基 羰 基 丙 基)-(4-甲 苯磺 醯基) 胺 基]-5-三 氟 甲 氧 基 苯 甲 酸 乙 酯 可 以 下 列 方 式 製 備：5.5 克 2-(4-甲 苯磺 醯基) 胺 基-5-三 氟 甲 氧 基 苯 甲 酸 乙 酯，5.6 克 碳 酸 鉀，3.18 克 4-溴 丁 酸 乙 酯 於 30 毫 升 二 甲 基 甲 醯 胺 中 之 混 合 物 在 減 壓 (2.2 kPa) 下 於 60℃ 濃 縮 至 乾。所 獲 得 之 褐 色 油 溶 於 醋 酸 乙 酯 中，溶 液 以 蒸 餾 水 洗，然 後 以 飽 和 氯 化 鈉 溶 液 洗，以 硫 酸 鎂 乾 燥，然 後 在 減 壓 (2.2 kPa) 下 於 50℃ 濃 縮 至 乾。獲 得 5.7 克 2-[(3-乙 氧 基 羰 基 丙 基)-(4-甲 苯磺 醯基) 胺 基]-5-三 氟 甲 氧 基 苯 甲 酸 乙 酯，呈黃色油 [¹H NMR 光譜(於 DMSO-d₆)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(20)

中)， $T=300K$ ， δ ppm(300 Mhz)：1.10(3H, t, $J=6Hz$, CH_3), 1.30(3H, t, $J=6Hz$, CH_3), 1.65(2H, m, CH_2), 2.40(5H, m, $COCH_2$ 及 $PhCH_3$), 3.45 及 3.70(各 1H, m, NCH_2), 4.00(2H, q, $J=6Hz$, OCH_2), 4.25(2H, q, $J=6Hz$, OCH_2), 7.05(1H, d, $J=8Hz$, 芳基, CH), 7.40(4H, s, 4 甲苯磺鹽基 CH), 7.65(1H, dd, $J=8$ 及 $2Hz$, 芳基 CH), 7.70(1H, d, $J=2Hz$, 芳基 CH)]。

2-(4-甲苯磺鹽基)胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯可以下列方式製備：16.1克 4-甲苯磺鹽基氯，在近 $20^\circ C$ 之溫度攪拌，加入 17.5 克 2-胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯於 70 毫升吡啶中之溶液內。在攪拌 24 小時後，混合物在減壓(2.2 kPa)下於 $60^\circ C$ 濃縮至乾。所獲得之褐色油溶於醋酸乙酯中，溶液相繼以鹽酸溶液(2N)，蒸餾水，及飽和氯化鈉溶液洗，然後以硫酸鎂乾燥，在減壓(2.2 kPa)下於 $50^\circ C$ 濃縮至乾。所獲得之橙色油吸收入石油醚中，獲得 27.8 克 2-(4-甲苯磺鹽基)胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯，呈白色粉末，熔點 $76^\circ C$ 。

2-胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯可以下列方式製備：55 毫升三氟醋酸加入 21 克 2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯於 150 毫升二氯甲烷中。在近 $20^\circ C$ 之溫度 4 小時後，所獲得之黑色溶液濃縮至乾。殘餘物以稀碳酸氫鈉溶液處理，以石油醚萃取。有機相以蒸餾水洗，直到獲得中性 pH 為止，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2.2 kPa)下於 $50^\circ C$ 濃縮至乾。獲得 14 克 2-胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯，呈褐色油 [1H NMR 光譜(於 $DMSO-d_6$ 中)， $T=300K$ ， δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

ppm (300 Mhz) : 1.30(3H, t, J=6Hz, CH₃), 4.30(2H, q, J=6Hz, OCH₂), 6.85(2H, s, NH₂), 6.87(1H, d, J=8Hz, 芳基 CH), 7.30(1H, dd, J=8及2Hz, 芳基 CH), 7.55(1H, d, J=2Hz, 芳基 CH)]。

2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液200毫升，於1小時內，倒入34.5克4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯於430毫升無水四氫呋喃中維持在氬下於-78℃之溶液內。使溫度升高至約-20℃，混合物攪拌2.5小時。反應介質再冷卻至約-78℃，75毫升碳酸二乙酯一次倒入。在近20℃之溫度16小時後，100毫升飽和氯化銨水溶液及250毫升乙醚加入。在傾析後，水相再以200毫升乙醚萃取二次。有機萃取物合併，以蒸餾水及以飽和氯化鈉水溶液洗，以硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮至乾。所獲得之紅色油溶於石油醚中，溶液在矽膠上過濾，以石油醚洗。濾液濃縮至乾，獲得紅色油，將其結晶。在由50毫升己烷中再結晶後，獲得21.5克2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸乙酯，呈奶油色固體，熔點82℃。

4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯可以下列方式製備：47克二碳酸二第三丁酯於100毫升無水四氫呋喃中之溶液在0℃於10分鐘內倒入32.75克4-三氟甲氧基苯胺於150毫升無水四氫呋喃中之溶液內。反應介質在80℃攪拌3小時，然後濃縮至乾。獲得白色結晶產物，其再溶於300毫升醋酸乙酯中。溶液以蒸餾水洗三次，以硫酸鎂乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(22)

燥，濃縮至乾。於石油醚中碾製，過濾，在減壓(70 Pa)下於20℃乾燥，獲得35.5克4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯，呈白色固體，熔點110℃。

實例2

此程序如實例1進行，但以0.7克溴於5毫升醋酸中，1克7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡啶因及1.46克硫氰酸鉀於15毫升醋酸中開始。分離之濃稠橙色油在矽膠上層析，以醋酸乙酯及石油醚(70-30體積比)之混合物溶離。獲得黃色油，其溶於異丙醚中，其中加入0.45毫升氫氰酸異丙醇溶液(約5 N)。所形成之白色沉澱物過濾，然後在真空(70 Pa)下於40℃之溫度乾燥。獲得0.52克2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡啶因鹽酸鹽，呈白色固體，熔點270℃(分解) [C₁₂H₁₂ClF₃N₂OS之分析計算值%：C:44.38, H:3.72, Cl:10.92, F:17.55, N:8.63, O:4.93, S:9.87, 實測值%：C:44.3, H:3.5, Cl:10.9, F:17.7, N:9.1]。

7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡啶因可以下列方式製備：5毫升三氟醋酸加入2.3克7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫1H-[1]苯并吡啶因-1-羧酸第三丁酯於25毫升二氯甲烷中之溶液內。在近20℃之溫度1小時後，所獲得之紅色溶液在減壓下濃縮至乾。殘餘物以稀碳酸氫鈉溶液處理，以乙醚萃取。有機相以蒸餾水洗，然後以飽和氯化鈉溶液洗，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2.2 kPa)下於50℃濃縮至乾。獲得1.3克褐色油，其在矽膠上層析，以石油醚及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

二氯甲烷(70-30體積比)之混合物溶離。在減壓下蒸發後，分離1.14克7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡庚因，呈糊狀固體，其用於下一步驟 [^1H NMR光譜(於DMSO- d_6 中)， $T=300\text{K}$ ， δ ppm (300 Mhz)：1.50至1.70(4H, m, 2 CH_2), 2.60(2H, m, PhCH_2), 2.90(2H, m, NCH_2), 5.40(1H, s, NH), 6.80至7.00(3H, m, 3 芳基CH)]。

7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡庚因-1-羧酸第三丁酯可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液32毫升於1小時內加入5.54克4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯於60毫升無水四氫呋喃中保持在氬氣壓下於 -78°C 之溶液內。然後反應混合物在近 -20°C 之溫度攪拌2.5小時。再冷卻至約 -78°C ，2.65毫升1-氯-4-碘丁烷逐滴倒入歷15分鐘。反應混合物加熱並保持在沸騰溫度5小時。在冷卻後，50毫升飽和氯化銨水溶液加入，混合物以總共200毫升乙醚萃取三次。有機萃取物合併，以蒸餾水及以飽和氯化鈉水溶液洗，以硫酸鎂乾燥，然後在減壓下濃縮至乾。所獲得之油(6.65克)在矽膠上層析，以石油醚及二氯甲烷(50-50體積比)之混合物溶離。獲得2.3克7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡庚因-1-羧酸第三丁酯，呈黃色油 [^1H NMR光譜(於DMSO- d_6 中)， $T=393\text{K}$ ， δ ppm (200 Mhz)：1.65至1.90(4H, m, 2 CH_2), 2.70(2H, m, PhCH_2), 3.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$, NCH_2), 7.05至7.35(3H, m, 3 芳基CH)]。

實例3

此程序如實例1進行，但以2.38克溴於5毫升醋酸中，3.2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

克 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡啶庚因及 5 克硫氰酸鉀於 35 毫升醋酸中開始。分離之褐色-黃色油在矽膠上層析，以醋酸乙酯溶離。獲得黃色油，其溶於 15 毫升異丙醚中，其中加入甲磺酸於異丙醇中之 1.94 N 溶液 1 毫升。所形成之白色沉澱物濾出，然後在真空 (70 Pa) 下於 50 °C 乾燥。獲得 0.7 克 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并 [5,4,3-jk] [1] 苯并吡啶庚因甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點 226 °C [$C_{13}H_{15}F_3N_2O_3S$ 之分析計算值 % : C:42.38, H:4.1, F:15.2, N:7.5, O:13.3, S:17.41, 實測值 % : C:42.4, H:3.9, F:15.2, N:7.5, S:17.4]。

7-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡啶庚因可如實例 2 製備，且以 5 克 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡啶庚因-1-羧酸第三丁酯於 50 毫升二氯甲烷及 5 毫升三氟醋酸中開始。獲得 3.3 克 7-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡啶庚因，呈紅色油，其用於下一步驟 [1H NMR 光譜 (於 DMSO- d_6 中)， $T=300K$, δ ppm (300 Mhz) : 1.60 至 1.90 (4H, m, 2 CH_2), 2.75 (2H, t, $J=6Hz$, $PhCH_2$), 3.00 (2H, t, $J=6Hz$, NCH_2), 5.90 (1H, 寬 s, NH), 6.90 (1H, d, $J=8Hz$, 芳基 CH), 7.28 (1H, dd, $J=2$ 及 $8Hz$, 芳基 CH), 7.33 (1H, d, $J=2Hz$, 芳基 CH)]。

7-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡啶庚因-1-羧酸第三丁酯可如實例 2 製備，但以 26.1 克 4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯於 300 毫升無水四氫呋喃中，160 毫升第三丁基鋰之 1.5 M 溶液，及 24 克 1-氯-4-碘丁烷開始。獲得 36 克褐色油，此油在矽膠上層析，以石油醚及二氯甲烷 (70-30 體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

積比)之混合物溶離。獲得16.2克7-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-1H-[1]苯并吡庚因-1-羧酸第三丁酯，呈綠色油，其用於下一步驟。

實例 4

1.55克3-氯過苯甲酸(80%純度)於10毫升二氯甲烷中之溶液於15分鐘內在近20°C之溫度逐滴加入1克2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因於20毫升二氯甲烷中之溶液內，然後混合物在相同溫度攪拌24小時。然後100毫升1 M碳酸氫鈉水溶液加入，混合物在相同溫度攪拌1小時。在二相分離後，水相以50毫升二氯甲烷萃取二次，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物(1.4克)在氬壓力(150 kPa)下於直徑2公分之管柱內所含之30克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯溶離。所獲得之產物(300毫克)溶於35毫升絕對乙醇中，其中加入69微升甲磺酸。在近20°C之溫度攪拌1小時後，溶液在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於異丙醇中，以過濾分離，以異丙醇及異丙醚洗，在減壓下乾燥。獲得0.21克2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因7,7-二氧化物甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點大於260°C [C₁₂H₁₃F₃N₂O₆S₃之分析計算值%：C:33.17, H:3.02, F:13.12, N:6.45, O:22.10, S:22.14, 實測值%：C:33.20, H:2.71, F:12.7, N:6.30, S:22.1]。

實例 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(26)

770毫克3-氯過苯甲酸(80%純度)於5毫升二氯甲烷中之溶液於15分鐘內在近0℃之溫度逐滴加入1克2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因於30毫升二氯甲烷中之溶液內，然後混合物在相同溫度攪拌1小時。然後35毫升1 M碳酸氫鈉水溶液加入，混合物在20℃攪拌1小時。在二相分離後，水相以15毫升二氯甲烷萃取，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於20毫升異丙醚中，以過濾分離，以異丙醚洗，在減壓下乾燥。所獲得之產物(716毫克)溶於70毫升絕對乙醇中，溶液過濾，然後補充160微升甲磺酸。在近20℃之溫度攪拌1小時後，溶液在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於異丙醇中，以過濾分離，以異丙醇及異丙醚洗，在減壓下乾燥。獲得0.70克2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因7-氧化物甲磺酸鹽，呈奶油色固體，熔點大於260℃[C₁₂H₁₃F₃N₂O₅S₃之分析計算值%：C:34.45, H:3.13, F:13.62, N:6.69, O:19.12, S:22.99, 實測值%：C:34.44, H:2.86, F:13.37, N:6.68, S:22.8]。

實例6

此程序如實例1進行，但以0.4毫升溴於5毫升醋酸中，2克8-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫[1,5]苯并噻吡庚因及1.71克硫氰酸鉀於24毫升醋酸中開始。所獲得之粗產物在氮壓力(150 kPa)下於直徑2.5公分之管柱內所含之40克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷(50-50體積比)之混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

合物溶離。所獲得之產物0.5克(總共獲得1.5克)溶於80毫升乙醇中，其中加入0.117毫升甲磺酸。在20℃攪拌16小時後，溶液在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於20毫升異丙醚中，以過濾分離，以異丙醚洗，在減(2 kPa)下於20℃乾燥。獲得0.56克2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因甲磺酸鹽，呈灰褐色固體，熔點大於260℃ [C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃之分析計算值%：C:35.82, H:3.26, F:14.16, N:6.96, O:15.9, S:23.9, 實測值%：C:35.8, H:3.0, F:14.3, N:7.00, S:23.8]。

8-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-[1,5]苯并噻吡庚因可以下列方式製備：2.5克8-三氟甲氧基-2,3-二氫-5H-[1,5]苯并噻吡庚因-4-酮於25毫升四氫呋喃中之溶液於15分鐘內逐滴加入四氫鋁酸鋰於四氫呋喃中保持在氫下於5℃之約0.5 M溶液21.4毫升內。然後反應混合物在20℃攪拌2小時，500毫升蒸餾水，100毫升醋酸乙酯，及100毫升飽和氯化鈉溶液相繼加入。在傾析後，水相以50毫升醋酸乙酯萃取三次。有機萃取物合併，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。獲得2克8-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-[1,5]苯并噻吡庚因，呈黃色油 [¹H NMR光譜(於DMSO-d₆中)，T=300K, δ ppm (300 Mhz)：1.95(2H, m, CH₂)；3.00(2H, m, SCH₂)；3.30(2H, m, NCH₂)；5.90(1H, m, NH)；6.85(1H, d, J=8Hz, 芳基 CH)；7.00(1H, d, J=8Hz, 芳基 CH)；7.12(1H, s, 芳基 CH)]。

8-三氟甲氧基-2,3-二氫-5H-[1,5]苯并噻吡庚因-4-酮可以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(28)

下列方式製備：70克氫氧化鉀顆粒以約10克逐份加入11.5克2-胺基-6-三氟甲氧基苯并噻唑於115毫升蒸餾水中之懸浮液內。然後混合物在回流下攪拌16小時。在冷卻至約20℃後，16.4克3-溴丙酸乙酯加入，然後30毫升蒸餾水加入，然後在相同溫度攪拌16小時。然後混合物以濃鹽酸在近5℃之溫度酸化，以50毫升醋酸乙酯萃取三次。有機萃取物合併，以蒸餾水洗三次，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之粗產物在氮壓力(150 kPa)下於直徑4公分之管柱內所含之250克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷(75-25體積比)之混合物溶離。獲得2.5克白色固體，再懸浮於異丙醚中，以過濾分離，以異丙醚洗，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得1.6克8-三氟甲氧基-2,3-二氫-5H-[1,5]苯并噻吡庚因-4-酮，呈白色固體，熔點188℃。

2-胺基-6-三氟甲氧基苯并噻唑可以L. M. YAGUPOL'SKII et al., Zh. Obshch. Khim., 33(7), 2301 (1963)所述之方法獲得。

實例7

此程序如實例1進行，但以1.2克溴於2毫升醋酸中，2.5克4-苯甲基-7-三氟甲氧基-4,5-二氫-1H,2H-[1,4]苯并二吡庚因-3-酮及1.6克硫氰酸鉀於25毫升醋酸中開始。所獲得之產物在氮壓力(150 kPa)下於直徑2.5公分之管柱內所含之75克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯溶離。所獲得之產物0.6克(總共獲得2.25克)溶於45毫升乙醇中，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

加入 0.1 毫升甲磺酸。在 20℃ 攪拌 3 小時後，溶液在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於乙醚中，以過濾分離，以乙醚洗，在減壓 (2 kPa) 下於 20℃ 乾燥。獲得 0.74 克 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并 [3,4,5-kj][1,4] 苯并二吡庚因-5-酮甲磺酸鹽，呈奶油色固體，熔點大於 260℃ [C₁₉H₁₈F₃N₃O₅S₂ 之分析計算值 % : C:46.62, H:3.71, F:11.64, N:8.58, O:16.34, S:13.10, 實測值 % : C:46.5, H:3.4, F:11.3, N:8.5, S:12.6]。

實例 8

此程序如實例 1 進行，但使用 4.15 克溴於 5 毫升醋酸中，8.3 克 4-苯甲基-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1,4] 苯并二吡庚因於 120 毫升醋酸中，及 10 克硫氰酸鉀。獲得 2.7 克褐色油，該油相繼在矽膠上，然後在 10% 水去活化之中性氧化鋁上層析，在二情況均以醋酸乙酯及環己烷 (50-50 體積比) 之混合物溶離。所獲得之產物 (0.68 克) 溶於 45 毫升乙醇中，其中加入 0.23 毫升甲磺酸。在 20℃ 攪拌 2 小時後，溶液在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於乙醇中，以過濾分離，以乙醇洗，然後以乙醚洗，在減壓 (2 kPa) 下於 20℃ 乾燥。獲得 0.32 克 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并 [3,4,5-kj][1,4] 苯并二吡庚因二甲磺酸鹽，呈灰褐色固體，熔點大於 260℃ [C₂₀H₂₄F₃N₃O₇S₃ 之分析計算值 % : C:42.02, H:4.23, F:9.97, N:7.35, O:19.59, S:16.83, 實測值 % : C:41.2, H:4.2, F:9.3, N:7.2, S:16.5]。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

4-苯甲基-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1,4]苯并二吡庚因可如實例6製備，但使用95毫升四氫鋁酸鋰溶液(約0.35 M)於四氫呋喃中，6克4-苯甲基-7-三氟甲氧基-4,5-二氫-1H,3H-[1,4]苯并二吡庚因-2-酮於40毫升無水四氫呋喃中。獲得4.8克4-苯甲基-7-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氫-1H-[1,4]苯并二吡庚因，呈無色油 [^1H NMR光譜(於DMSO- d_6 中)， $T=300\text{K}$, δ ppm (300 Mhz) : 2.75(2H, m, NCH_2) ; 3.00(2H, m, NCH_2) ; 3.58(2H, s, CH_2) ; 3.63(2H, s, CH_2) ; 5.65(1H, t, $J=2\text{Hz}$, NH) ; 6.80(1H, d, $J=2\text{Hz}$, CH) ; 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$, CH) ; 7.00(1H, dd, $J=8$ 及 2Hz , CH) ; 7.30(5H, m, 5 芳基 CH)]。

4-苯甲基-7-三氟甲氧基-4,5-二氫-1H,3H-[1,4]苯并二吡庚因-2-酮及4-苯甲基-7-三氟甲氧基-4,5-二氫-1H,2H-[1,4]苯并二吡庚因-3-酮可以下列方式製備：16.5克氯乙鹽基氯加入保持在近 20°C 溫度之15.1克2-苯甲基胺基甲基-4-三氟甲氧基苯胺於350毫升乙醚中之溶液內，然後加入350毫升飽和碳酸氫鈉水溶液。反應混合物在相同溫度攪拌1小時。然後不溶性物質以過濾移除，有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，在真空(2 kPa)下濃縮至乾。蒸發之殘餘物溶於300毫升四氫呋喃/異丙醇(50/50體積比)混合物中，其中加入17.6克第三丁醇鉀，混合物在近 20°C 攪拌1小時。在以12毫升醋酸酸化及以350毫升蒸餾水稀釋後，混合物以100毫升醋酸乙酯萃取二次，合併之有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，在真空(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之油吸收入50毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

升環己烷及醋酸乙酯混合物(75/25體積比)中，形成固體結晶。以過濾分離固體，以10毫升相同混合物洗，獲得6.04克4-苯甲基-7-三氟甲氧基-4,5-二氫-1H,3H-[1,4]苯并二吡庚因-2-酮，呈白色固體，熔點178℃。濾液在真空(2 kPa)下濃縮至乾，殘餘物於直徑3.5公分之管柱內所含之160克20-45微米矽石上層析，以醋酸乙酯/環己烷(50/50體積比)混合物溶離。獲得5.72克4-苯甲基-7-三氟甲氧基-4,5-二氫-1H,2H-[1,4]苯并二吡庚因-3-酮，呈白色固體，熔點124℃。

2-苯甲基胺基甲基-4-三氟甲氧基苯胺可以下列方式製備：100毫升無水1,4-二氧陸園加入四氫鋁酸鋰於四氫呋喃中保持在氫下於約20℃之1 M溶液97毫升內，然後逐滴加入15克N-苯甲基-2-胺基-5-三氟甲氧基苯甲鹽胺於70毫升無水1,4-二氧陸園中之溶液，混合物在回流下攪拌24小時。在水解後，於約5℃，緩慢加入20毫升蒸餾水，不溶性物質以過濾分離，以蒸餾水洗，然後以醋酸乙酯洗，移除。在沉積後分離濾液，有機相以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物在氮壓力(150 kPa)下於直徑3.5公分之管柱內所含之150克20-45微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(75-25體積比)之混合物溶離。獲得7.39克2-苯甲基胺基甲基-4-三氟甲氧基苯胺，呈無色油 [¹H NMR光譜(於DMSO-d₆中)，T=300K, δ ppm (300 Mhz)：2.65 (1H, s, NH), 3.65(2H, s, NCH₂), 3.72(2H, s, NCH₂), 5.40(2H, s, NH₂), 6.70(1H, d, J=8Hz, 芳基 CH), 6.98(1H, d, J=8Hz, 芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

基 CH), 7.04(1H, s, 芳基 CH), 7.20至7.50(5H, m, 芳基 5CH)]。

N-苯甲基-2-胺基-5-三氟甲氧基苯甲醯胺可以下列方式製備：5克N-苯甲基-2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲醯胺於25毫升三氟醋酸中之溶液在近20℃之溫度貯存16小時，然後在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物溶於醋酸乙酯中，溶液相繼以15毫升蒸餾水及15毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗二次，然後在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於戊烷中，以過濾分離，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得3.55克N-苯甲基-2-胺基-5-三氟甲氧基苯甲醯胺，呈奶油色固體，熔點143℃。

N-苯甲基-2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲醯胺可以下列方式製備：12.9克N,N'-二環己基碳化二亞胺加入保持在氬氣壓下於-10℃之20克2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸，16.9克1-羥基苯并三唑，及6.8克苯甲胺於400毫升無水四氫呋喃中之溶液內。混合物在相同溫度攪拌2小時，然後在近20℃之溫度攪拌16小時。在冷卻至0℃後，不溶性物質以過濾分離，以醋酸乙酯洗，濾液在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物溶於60毫升醋酸乙酯中，溶液以25毫升飽和碳酸氫鈉水溶液洗二次，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物再懸浮於石油醚及戊烷(50-50體積比)之混合物中，以過濾分離，以石油醚及戊烷之混合物洗，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得21.7克N-苯甲基-2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲醯胺，呈奶油色固體，熔點144℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液168毫升於1小時內逐滴加入保持在 -70°C 於氬氣壓下之29克4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯於300毫升無水四氫呋喃中之溶液內。混合物在 -20°C 攪拌3小時30分鐘，再冷卻至約 -70°C ，經無水四氫呋喃乾燥之過量固體二氧化碳以小量加入。混合物在近 20°C 之溫度攪拌16小時，然後500毫升飽和氯化銨水溶液及200毫升醋酸乙酯加入。水相以200毫升醋酸乙酯萃取二次，有機萃取物合併，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於石油醚及戊烷(50-50體積比)之混合物中，以過濾分離，以戊烷洗，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得31.7克2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲氧基苯甲酸，呈奶油色固體，熔點 $204-208^{\circ}\text{C}$ 。

實例9

此程序如實例1進行，但以1.5克溴於5毫升醋酸中，2.34克7-三氟甲氧基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因，2.5克硫氰酸鉀及20毫升醋酸開始。所獲得之產物(3.42克)在氬壓力(150 kPa)下於直徑2.5公分之管柱內所含之80克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷(50-50體積比)之混合物溶離。所獲得之產物於5毫升石油醚中碾製而凝固，以過濾分離，在減壓(2 kPa)下乾燥。所獲得之產物(0.66克)溶於30毫升乙醇中，其中加入0.15毫升甲磺酸。在 20°C 攪拌16小時後，溶液在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物由乙醇及異丙醚(75-25體積比)之10毫升混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34)

中再結晶。獲得0.28克2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因甲磺酸鹽，呈黃色固體，熔點大於260℃ [C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃之分析計算值%：C:35.82, H:3.26, F:14.16, N:6.96, O:15.9, S:23.9, 實測值%：C:35.6, H:3.0, F:14.1, N:6.9, S:23.7]。

7-三氟甲氧基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吡庚因可以下列方式製備：此程序如實例6進行，但以3.4克7-三氟甲氧基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮於25毫升無水四氫呋喃中，四氫鋁酸鋰於四氫呋喃中之1 M溶液15.5毫升，及15毫升無水1,4-二氧陸園開始。獲得2.34克7-三氟甲氧基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吡庚因，呈黃色油 [¹H NMR 光譜 (於DMSO-d₆中)，T=300K, δ ppm (300 Mhz)：2.80(2H, m, SCH₂), 3.25(2H, m, NCH₂), 3.75(2H, s, SCH₂-aryl), 5.60(1H, t, J=5Hz, NH), 7.05(2H, m, 2芳基 CH), 7.20(1H, s, 芳基 CH)]。

7-三氟甲氧基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液47毫升於1小時內逐滴加入保持在-70℃於氬氣壓下之10.3克2-甲基-4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯於150毫升無水四氫呋喃中之溶液內。混合物在-20℃攪拌2小時，冷卻至約-70℃，補充1.1克硫，然後在-20℃攪拌1小時。混合物冷卻至約-70℃，補充5.4克溴醋酸甲酯，然後在近20℃之溫度攪拌16小時。在以50毫升蒸餾水水解後，混合物以50毫升醋酸乙酯萃取三次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物溶於50毫升二氯甲烷中，然後15毫升三氟醋酸加入。在近20℃之溫度攪拌2小時後，混合物在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物溶於40毫升醋酸乙酯中，溶液以40毫升蒸餾水洗，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於異丙醚中，以過濾分離，以相同溶劑洗，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得3.45克7-三氟甲氧基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮，呈奶油色固體，熔點190℃。

2-甲基-4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液106毫升於1小時內逐滴加入20克4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯於250毫升無水四氫呋喃中保持在氬氣壓下於-70℃之溶液內。混合物在-20℃攪拌4小時，冷卻至約-70℃，補充10.3克碘甲烷，然後在近20℃之溫度攪拌16小時。在以100毫升蒸餾水水解後，混合物以60毫升醋酸乙酯萃取三次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於石油醚中，以過濾分離，以相同溶劑洗，在減壓下(2 kPa)下乾燥。獲得15.1克2-甲基-4-三氟甲氧基苯基胺基甲酸第三丁酯，呈淡橙色固體，熔點98℃。

實例 10

此程序如實例1進行，但以1.6克溴於5毫升醋酸中，2.3克7-三氟甲氧基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因，2.1克硫氰酸鉀及30毫升醋酸開始。在由絕對乙醇中再結晶後，獲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (36)

得 1.15 克 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點大於 260°C [C₁₂H₁₃F₃N₂O₃S₃之分析計算值%：C:37.3, H:3.39, F:14.75, N:7.25, O:12.42, S:24.89, 實測值%：C:37.2, H:3.2, F:14.4, N:7.2, S:24.6]。

7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吡庚因可以下列方式製備：此程序如實例 6 進行，但以 3.6 克 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮於 50 毫升無水四氫呋喃及 50 毫升無水 1,4-二氧陸園中，及四氫鋁酸鋰於四氫呋喃中之 1 M 溶液 17.5 毫升開始。獲得 2.4 克 7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫-[4,1]苯并噻吡庚因，呈灰褐色固體，熔點 94°C。

7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮可以下列方式製備：14.3 克(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基(sulphanyl))醋酸甲酯於 50 毫升二氯甲烷中及 15 毫升三氟醋酸之混合物在近 20°C 之溫度攪拌 3 小時 30 分鐘。混合物在減壓(2 kPa)下濃縮至乾，所獲得之產物溶於 40 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中，在回流下加熱 3 小時。混合物在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物溶於 50 毫升醋酸乙酯中，溶液以 100 毫升蒸餾水洗二次，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於異丙醚中，以過濾分離，以醋酸乙酯及環己烷(50-50 體積比)之混合物洗，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得 3.7 克 7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮，呈灰褐色固

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

體，熔點 239℃。

(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)醋酸甲酯可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之 1.5 M 溶液 67 毫升於 1 小時 15 分鐘內逐滴加入 13.7 克 2-甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯於 180 毫升無水四氫呋喃中保持在氬氣壓下於 -70℃ 之溶液內。混合物在 -20℃ 攪拌 3 小時，冷卻至約 -70℃，補充 1.6 克硫，然後在 -20℃ 攪拌 1 小時。混合物冷卻至約 -40℃，補充 7.6 克溴醋酸甲酯，然後在近 20℃ 之溫度攪拌 16 小時。在以 300 毫升蒸餾水水解後，混合物以總共 160 毫升醋酸乙酯萃取二次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾。所獲得之產物溶於石油醚中，溶液過濾，然後在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾。獲得 14.3 克 (2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)醋酸甲酯，呈黃色固體，熔點 54℃ [¹H NMR 光譜 (於 DMSO-d₆ 中)，T=300K, δ ppm (300 Mhz) : 1.45(9H, s, CH₃)₃), 3.25(2H, s, SCH₂CO), 3.60(3H, s, O CH₃), 4.00 (2H, s, SCH₂-芳基), 7.60(2H, m, 2 芳基 CH), 7.85(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 8.85(1H, s, NH)]。

(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)醋酸甲酯亦可以下列方法製備：14 克硫羧乙酸甲酯倒入 5.2 克氫化鈉 (80% 分散液於液態石蠟中) 於 59 毫升二甲基甲醯胺中之懸浮液上，冷卻至 0℃，保持在氬氣壓下，然後混合物在近 20℃ 之溫度攪拌 1 小時 30 分鐘。然後 37.8 克 2-溴甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯於 30 毫升二甲基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

鹽胺中之溶液倒入，混合物攪拌16小時。反應介質在真空(2 kPa)下濃縮至乾，所獲得之糊狀物吸收入200毫升蒸餾水中，以50毫升醋酸乙酯萃取三次。合併之有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，在真空(2 kPa)下濃縮至乾。油(32.6克)在直徑4公分之管柱內所含之360克20-45微米矽石上層析，以環己烷/醋酸乙酯(90/10體積比)之混合物溶離。獲得15.2克(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)醋酸甲酯，呈黃色固體，熔點54℃。

2-甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液154毫升於1小時內逐滴加入30克4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯於390毫升無水四氫呋喃中保持在氬氣壓下於-70℃之溶液內。混合物在-20℃攪拌4小時，冷卻至約-70℃，補充16.4克碘甲烷，然後在近20℃之溫度攪拌16小時。在以300毫升蒸餾水水解後，混合物以總共160毫升醋酸乙酯萃取二次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物懸浮於石油醚中，以過濾分離，以相同溶劑洗，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得20.5克2-甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯，呈灰褐色固體，熔點101℃。

2-溴甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯可以下列方式製備：40克2-甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯，26克N-溴琥珀醯亞胺，及1.5克苯甲醯基過氧化物於290毫升四氯化碳中之混合物加熱至沸騰溫度，以100 W

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

Mazdasol燈照射4小時。所形成之琥珀鹽亞胺以過濾移除，濾液相繼以500毫升蒸餾水，200毫升飽和碳酸氫鈉溶液，及200毫升蒸餾水洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，在真空(2 kPa)下濃縮至乾。油吸收入石油醚中，所獲得之結晶以過濾分離。獲得37.9克2-溴甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯，呈白色固體，熔點98℃。

實例 11

此程序如實例4進行，但以6.35克2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因及15.1克3-氯過苯甲酸(80%純度)於130毫升二氯甲烷中開始。獲得4.12克2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因6,6-二氧化物甲磺酸鹽，呈白色粉末，熔點大於260℃ [C₁₂H₁₃F₃N₂O₅S₃之分析計算值%：C:34.45, H:3.13, F:13.62, N:6.69, S:22.99, 實測值%：C:34.46, H:2.94, F:13.17, N:6.71, S:23.11]。

實例 12

此程序如實例5進行，但以230毫克2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因及198毫克3-氯過苯甲酸(80%純度)於8毫升二氯甲烷中開始。獲得210毫克(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物甲磺酸鹽，呈白色粉末，熔點大於260℃ [C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃之分析計算值%：C：35.82, H：3.26, F：14.16, N：6.96, S：23.9, 實測值%：C：36.2, H：2.9, F：13.9, N：7.0, S：23.5]。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (40)

實例 13

400 毫克 (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吡庚因 6-氧化物溶於 160 毫升二氯甲烷中，混合物注射於直徑 60 毫米及長 400 毫米管柱中所含之 700 克 (S,S) WHELCK-01[®] 型對掌靜止相上，以二氯甲烷/正庚烷/甲醇 (50/50/2 體積比) 混合物溶離，流率 70 毫升/分鐘。獲得 200 毫克 (+)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吡庚因 6-氧化物 ($[\alpha]_D^{20} = +27.7^\circ \pm 1^\circ$ ， $c=0.2\%$ 甲醇)，及 200 毫克 (-)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吡庚因 6-氧化物 ($[\alpha]_D^{20} = -28.2^\circ \pm 1^\circ$ ， $c=0.2\%$ 甲醇)。

200 毫克 (+)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吡庚因 6-氧化物溶於含 70 毫克甲磺酸之 30 毫升乙醇中，混合物在近 20°C 之溫度攪拌 16 小時。然後介質在真空 (2 kPa) 下濃縮至乾，無色物吸收入 10 毫升丙醇中。固體以過濾分離，以 2 毫升丙酮洗二次。獲得 240 毫克 (+)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吡庚因 6-氧化物甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點 230°C (黏狀熔解) $[C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3]$ 之分析計算值 % : C:35.82, H:3.26, F:14.16, N:6.96, S:23.9, 實測值 % : C:35.51, H:2.78, F:14.26, N:6.75, S:23.95 ; $[\alpha]_D^{20} = +73.1^\circ \pm 1.1^\circ$ ， $c=0.5\%$ 甲醇]。

200 毫克 (-)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吡庚因 6-氧化物溶於含 70 毫克甲磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(41)

酸之30毫升乙醇中，混合物在近20℃之溫度攪拌16小時。然後介質在真空(2 kPa)下濃縮至乾，無色物吸收入10毫升丙酮中。固體以過濾分離，以2毫升丙酮洗二次。獲得230毫克(-)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點235℃(黏狀溶解)[C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃之分析計算值%：C:35.82, H:3.26, F:14.16, N:6.96, S:23.9, 實測值%：C:35.70, H:3.14, F:13.30, N:6.91, S:24.23； $[\alpha]_D^{20} = -74.2^\circ \pm 1.2^\circ$ ，c=0.5%甲醇]。

實例14

0.92克3-氯過苯甲酸(80%純度)加入在氬下冷卻至0℃之1.2克2-亞胺基-9-三氟甲基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因於20毫升二氯甲烷中之溶液內。混合物在相同溫度攪拌1小時30分鐘。在層析，以醋酸乙酯溶離，及以甲磺酸處理後，獲得0.88克2-亞胺基-9-三氟甲基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因7-氧化物甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點大於260℃[C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₃之分析計算值%：C:35.82, H:3.26, F:14.16, N:6.96, O:15.9, S:23.9, 實測值%：C:35.7, H:3.3, F:13.8, N:6.9, S:24.0]。

實例15

此程序如實例4進行，但以1克2-亞胺基-9-三氟甲基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因及2.2克3-氯過苯甲酸(80%純度)於20毫升二氯甲烷中開始。獲得789毫克2-亞胺基-9-三氟甲基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因 6,6-二氧化物甲磺酸鹽，呈白色粉末，熔點大於260℃ [C₁₂H₁₃F₃N₂O₅S₃之分析計算值%：C:34.45, H:3.13, F:13.62, N:6.69, S:22.99, 實測值%：C:34.16, H:3.17, F:13.56, N:6.75, S:23.23]。

實例 16

此程序如實例1進行，但使用6.3克溴於20毫升醋酸中，9克8-三氟甲基-2,3,4,5-四氫[1,5]苯并噻吡庚因三氟醋酸鹽，8.3克硫氰酸鉀及90毫升醋酸。所獲得產物(6.96克)在氮壓力(150 kPa)下於直徑3公分之管柱內所含之90克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷(50-50體積比)之混合物溶離。所獲得之產物4.4克(總共獲得5.7克)溶於80毫升乙醇中，其中加入1.5毫升甲磺酸。獲得5克2-亞胺基-9-三氟甲基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點大於260℃ [C₁₂H₁₃F₃N₂O₃S₃之分析計算值%：C:37.3, H:3.39, F:14.75, N:7.25, O:12.42, S:24.89, 實測值%：C:37.4, H:3.0, F:14.7, N:7.3, S:25.3]。

8-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-[1,5]苯并噻吡庚因三氟醋酸鹽可以下列方式製備：15毫升三氟醋酸之溶液[空白]加入13克8-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-[1,5]苯并噻吡庚因-5-羧酸第三丁酯於30毫升二氯甲烷中之溶液內。混合物在近20℃之溫度攪拌1小時，然後在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物溶於60毫升醋酸乙酯中，溶液以100毫升蒸餾水洗，以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物(16.6克)在氮壓力(150 kPa)下於直徑4公分之管柱內所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (43)

含之160克20-45微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(75-25體積比)之混合物溶離。所獲得之產物懸浮於石油醚中，以過濾分離。獲得9克8-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-[1,5]苯并噻吡庚因三氟醋酸鹽，呈橙色固體，熔點60°C。

8-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-[1,5]苯并噻吡庚因-5-羧酸第三丁酯可以下列方式製備：第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液102毫升於1小時內逐滴加入20克4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯於250毫升無水四氫呋喃中保持在氬下於-70°C之溶液內。混合物在-20°C攪拌4小時，冷卻至約-60°C，補充2.5克硫，然後在-20°C攪拌45分鐘。混合物冷卻至約-60°C，補充15.6克1-氯-3-碘丙烷，然後在近20°C之溫度攪拌16小時，在回流下加熱7小時，然後在近20°C之溫度48小時。混合物以200毫升蒸餾水水解，以總共180毫升醋酸乙酯萃取二次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。產物在氬壓力(150 kPa)下於直徑6公分之管柱內所含之450克20-45微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(90-10體積比)之混合物溶離。獲得13克8-三氟甲基-2,3,4,5-四氫-[1,5]苯并噻吡庚因-5-羧酸第三丁酯，呈淡黃色油。 $[^1\text{H NMR}$ 光譜(於DMSO- d_6 中)， $T=300\text{K}$ ， δ ppm (300 Mhz)：1.50(9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.95(2H, m, CH_2), 3.05(2H, t, $J=6\text{Hz}$, SCH_2), 3.70(2H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_2Cl), 7.60(1H, dd, $J=8$ 及 2Hz , 芳基 CH), 7.75(1H, d, $J=2\text{Hz}$, 芳基 CH), 7.85(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳基 CH), 8.60(1H, s, $\text{NHCO})]$ 。

實例 17

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(44)

此程序如實例1進行，但以0.660克溴於5毫升醋酸中，1克(R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因，0.864克硫氰酸鉀及15毫升醋酸開始。在以氨水鹼化之前，不溶性物質以過濾移除，以醋酸乙酯沖洗。所獲得之產物在氮壓力(150 kPa)下於直徑1.5公分之管柱內所含之40克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷(50-50體積比)之混合物溶離。所獲得之產物(730毫克)溶於10毫升乙醇中，其中加入0.277克甲磺酸。在近20℃之溫度攪拌16小時後，溶液在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物於丙酮中碾製，過濾，以丙酮及然後以異丙醚沖洗，在通風櫥下空氣乾燥16小時。獲得0.834克(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點大於260℃ [C₁₃H₁₅F₃N₂O₃S₃之分析計算值%：C:38.99, H:3.78, F:14.23, N:7.00, O:11.99, S:24.02, 實測值%：C:39.05, H:3.45, F:13.94, N:7.03, S:24.37]。

425毫克(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因甲磺酸鹽溶於25毫升乙醇，0.5毫升三乙胺，及200毫升正庚烷之混合物中，混合物注射於直徑60毫米及長400毫米管柱中所含之700克CHIRALCEL OJ靜止相(20微米)上，以正庚烷/異丙醇/三乙胺(90/10/0.1體積比)混合物溶離，流率90毫升/分鐘。獲得150毫克(+)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因，呈灰褐色

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (45)

固體，熔點 102°C $[(\alpha)_{\text{D}}^{20}=+105.8^{\circ} \pm 1.7^{\circ}$ ， $c=0.5\%$ 甲醇]；
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ 之分析計算值%：C:47.36, H:3.64, F:18.73, N:9.20, S:21.07, 實測值%：C:47.59, H:3.24, F:18.44, N:8.99, S:20.92]，及 150 毫克 (-)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因，呈灰褐色固體，熔點 102°C $[(\alpha)_{\text{D}}^{20}=-103.1^{\circ} \pm 1.6^{\circ}$ ， $c=0.5\%$ 甲醇)；
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}_2$ 之分析計算值%：C:47.36, H:3.64, F:18.73, N:9.20, S:21.07, 實測值%：C:47.64, H:3.24, F:18.37, N:8.97, S:20.93]。

(R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因可以下列方式製備：硼烷-二甲基硫複合物於甲苯中之 2 M 溶液 16.5 毫升逐滴加入 4.5 克 (R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮於 120 毫升甲苯中之溶液內，全部在回流下加熱 1 小時 30 分鐘。在回至約 20°C 後，介質吸收入飽和碳酸氫鈉溶液中，並攪拌 15 分鐘，然後以醋酸乙酯萃取二次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾。產物在氬壓力 (150 kPa) 下於直徑 2.5 公分之管柱內所含之 55 克 20-45 微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯 (80-20 體積比) 之混合物溶離。獲得 2.36 克 (R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因，呈無色油，其結晶呈白色結晶，熔點 62°C 。

(R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮可以下列方式製備：13.6 克 (R,S)-2-(2-胺基-5-三氟甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

基苯甲基硫烷基)丙酸甲酯，2克4-甲苯磺酸，及200毫升甲苯之溶液在回流下加熱48小時。在回至近20℃之溫度後，飽和碳酸氫鈉水溶液加入，混合物以醋酸乙酯萃取二次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之產物在氮壓力(150 kPa)下於直徑3.5公分之管柱內所含之150克20-45微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(50-50體積比)之混合物及然後以純醋酸乙酯溶離。獲得4.5克(R,S)-3-甲基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮，呈灰褐色固體，熔點220℃。

(R,S)-2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙酸甲酯可以下列方式製備：20克三氟醋酸一次加入17.3克(R,S)-2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙酸甲酯及200毫升二氯甲烷之溶液內，全部在近20℃之溫度攪拌16小時。在減壓(2 kPa)下濃縮至乾後，蒸發之殘餘物吸收入醋酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液中。鹼相再以醋酸乙酯萃取一次，合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。獲得13.6克(R,S)-2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙酸甲酯，呈褐色油，以此使用。

(R,S)-2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙酸甲酯可如實例10製備，但以15克2-甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第二丁酯於210毫升無水四氫呋喃中，第三丁基鋰於戊烷中之1.5 M溶液91毫升，1.75克硫，及11克(R,S)-2-溴丙酸甲酯開始。獲得17.3克(R,S)-2-(2-第三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙酸甲酯，呈透明黃色油，以此使用。

實例 18

此程序如實例 1 進行，但以 0.76 克溴於 6 毫升醋酸中，1.3 克 (R,S)-3-胺基甲鹽基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因，0.912 克硫氰酸鉀及 11 毫升醋酸開始。在以氨水鹼化之前，不溶性物質以過濾移除，以醋酸乙酯沖洗。所獲得之產物在氮壓力 (150 kPa) 下於直徑 2.5 公分之管柱內所含之 30 克 20-45 微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷 (90-10 體積比) 之混合物溶離。所獲得之產物 (560 毫克) 由 5 毫升乙腈中再結晶，分離 390 毫克 (R,S)-5-胺基甲鹽基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并 [3,4,5-de][4,1] 苯并噻吡庚因，呈白色固體，熔點約 114°C [$C_{12}H_{10}F_3N_3OS_2$ 之分析計算值 % : C:43.43, H:3.02, F:17.1, N:12.61, O:4.80, S:19.24, 實測值 % : C:42.83, H:2.79, F:16.68, N:12.3, S:19.01]。

(R,S)-3-胺基甲鹽基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因可以下列方式製備：3 克 (R,S)-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因-3-羧酸甲酯溶於氨於甲醇中之約 5.6 M 溶液 20 毫升中，混合物在近 20°C 之溫度攪拌 16 小時。介質在減壓下濃縮至乾，乾燥萃取物在氮壓力 (150 kPa) 下於直徑 2 公分之管柱內所含之 35 克 20-45 微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷 (50-50 體積比) 之混合物及然後以純醋酸乙酯溶離。獲得 1.3 克 (R,S)-3-胺基甲鹽基-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因，呈橙色油 [1H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)

NMR光譜(於DMSO-d₆中), T=300K, δ ppm(250 Mhz): 3.5及3.9(各1H m, NCH₂), 3.6及4.6(各1H, d, J=16Hz, SCH₂), 3.6(1H, dd, J=4及12Hz, SCH), 6.4(1H, m, NH), 6.8(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 7.1及7.5(各1H, s, CONH₂), 7.28(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 7.32(1H, s, 芳基 CH)]。

(R,S)-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因-3-羧酸甲酯可以下列方式製備: 4.7克7-三氟甲基-1,5-二氫[4,1]苯并噻吡庚因-3-羧酸甲酯, 15.55克鎂鋅屑, 及150毫升甲醇之混合物加熱至約40°C。當反應開始時, 浴移除, 反應混合物維持回流。在回流終止時, 介質調節至近0°C之溫度, 270毫升4 M鹽酸加入。不溶性物質以過濾移除, 以二氯甲烷沖洗, 濾液在沉積後分離。有機萃取物以硫酸鎂乾燥, 過濾, 在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。獲得3.07克(R,S)-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻吡庚因-3-羧酸甲酯, 呈褐色油 [¹H NMR光譜(於DMSO-d₆中), T=300K, δ ppm(250 Mhz): 3.6至4.1(7H, m, NCH₂+SCH+¹/₂ SCH₂+OCH₃), 4.4(1H, d, J=16Hz, ¹/₂ SCH₂), 6.5(1H, m, NH), 6.8(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 7.28(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 7.32(1H, s, 芳基 CH)]。

7-三氟甲基-1,5-二氫[4,1]苯并噻吡庚因-3-羧酸甲酯可以下列方式製備: 9.25克三氟醋酸緩慢加入7.05克3-二甲基胺基-2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙烯酸甲酯及75毫升二氯甲烷之溶液內, 全部在近20°C之溫度攪拌24小時。介質在減壓(2 kPa)下濃縮至乾, 殘餘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (49)

物吸收入100毫升飽和碳酸氫鈉水溶液中，混合物以200毫升醋酸乙酯萃取一次。有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。獲得6.1克7-三氟甲基-1,5-二氫[4,1]苯并噻吡庚因-3-羧酸甲酯，呈橙色固體，熔點260℃。

3-二甲基胺基-2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙烯酸甲酯可以下列方式製備：15.6克第三丁氧基-雙(二甲基胺基)甲烷倒入11.3克(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)醋酸甲酯及230毫升無水1,2-二甲氧基乙烷之溶液中。介質在回流下加熱2小時，然後在近20℃之溫度攪拌48小時。然後介質以150毫升飽和碳酸氫鈉水溶液水解，以200毫升醋酸乙酯萃取。有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。殘餘物(12.1克)在氬壓力(150 kPa)下於直徑4.5公分之管柱內所含之400克20-45微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(80-20體積比)之混合物溶離。獲得7.05克3-二甲基胺基-2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)丙烯酸甲酯，呈奶油色固體 [^1H NMR光譜(於DMSO- d_6 中)， $T=300\text{K}$ ， δ ppm (250 Mhz)：1.50(9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 2.95(6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.60(3H, s, OCH_3), 3.80(2H, s, SCH_2), 7.30(1H, d, $J=2\text{Hz}$, 芳基 CH), 7.50(1H, dd, $J=2$ 及 7Hz , 芳基 CH), 7.65(1H, s, 乙烯 CH), 7.90(1H, d, $J=7\text{Hz}$, 芳基 CH), 8.90(1H, s, NH)]。

實例 19

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

此程序如實例 1 進行，但以 0.34 克溴於 3 毫升醋酸中，0.55 克 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,2-三氫-5H-[4,1] 苯并噻吡庚因，0.45 克硫氰酸鉀及 10 毫升醋酸開始。所獲得之產物在氫壓力 (150 kPa) 下於直徑 2.5 公分之管柱內所含之 40 克 20-45 微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷 (50-50 體積比) 之混合物溶離。所獲得之產物 (610 毫克) 溶於 10 毫升乙醇中，其中加入 0.22 克甲磺酸。在近 20℃ 之溫度攪拌 16 小時後，溶液在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾。所獲得之產物於丙酮及異丙醚 (65-35 體積比) 之混合物中碾製，過濾，以丙酮及然後以異丙醚沖洗，在通風櫥下空氣乾燥 16 小時。獲得 0.595 克 5,5-二甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-2H,4H,7H-噻唑并 [3,4,5-de] [4,1] 苯并噻吡庚因甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點大於 260℃ [C₁₄H₁₇F₃N₂O₃S₃ 之分析計算值 % : C:40.57, H:4.13, F:13.75, N:6.76, O:11.58, S:23.21, 實測值 % : C:40.23, H:3.63, F:13.46, N:6.65, S:23.6]。

3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,2-二氫-5H-[4,1] 苯并噻吡庚因可以下列方式製備：硼烷-二甲基硫複合物於甲苯中之 2 M 溶液 7.3 毫升逐滴加入 1.6 克 3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,5-二氫 [4,1] 苯并噻吡庚因-2-酮於 80 毫升無水甲苯中之溶液內，全部在回流下加熱 1 小時。在回至約 20℃ 後，介質吸收入飽和碳酸氫鈉溶液中，並攪拌 30 分鐘，然後以醋酸乙酯萃取二次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾。產物在氫壓力 (150 kPa) 下於直徑 2.5 公分之管柱內所含之 100 克 20-45 微米矽膠上層析，以環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

己烷及醋酸乙酯(80-20體積比)之混合物溶離。獲得0.55克3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,2-二氫-5H-[4,1]苯并噻吡庚因，呈白色結晶，熔點142℃。

3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,5-二氫[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮可以下列方式製備：3.9克2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸及40毫升二甲苯之溶液在回流下加熱72小時。然後介質在減壓(2 kPa)下濃縮至乾，殘餘物在氮壓力(150 kPa)下於直徑2.5公分之管柱內所含之55克20-45微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(75-25體積比)之混合物溶離。所獲得之產物吸收及凝固於異丙醚中，以過濾分離，然後以異丙醚沖洗，在減壓下乾燥。獲得1.47克3,3-二甲基-7-三氟甲基-1,5-二氫[4,1]苯并噻吡庚因-2-酮，呈奶油色固體，熔點210℃。

2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸可以下列方式製備：2.55克2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯，0.59克氫氧化鉀顆粒(純度85%)，及30毫升絕對乙醇之溶液在近20℃之溫度攪拌5天。然後介質以18毫升約5 M鹽酸-異丙醇溶液酸化，介質在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。殘餘物吸收入醋酸乙酯中，不溶性物質以過濾移除，以醋酸乙酯沖洗。濾液在減壓(2 kPa)下濃縮至乾，所獲得之殘餘物在氮壓力(150 kPa)下於直徑2公分之管柱內所含之50克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及甲醇(95-5體積比)之混合物溶離。所分離之產物吸收入石油醚中，產物以過濾分離，以石油醚沖洗，乾燥。獲得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

2.2克 2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸，呈奶油色固體，熔點 113°C。

2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯可以下列方式製備：9.2克 2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯，10.3克三氟醋酸，及 100 毫升二氯甲烷之溶液在近 20°C 之溫度攪拌 72 小時。介質在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾，殘餘物吸收入 250 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液中，以醋酸乙酯萃取二次。合併之有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓 (2 kPa) 下濃縮至乾，獲得油，其在氮壓力 (150 kPa) 下於直徑 3 公分之管柱內所含之 80 克 20-45 微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯 (75-25 體積比) 之混合物溶離。獲得 5 克 2-(2-胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯，呈黃色油 [¹H NMR 光譜 (於 DMSO-d₆ 中)，T=300K, δ ppm (300 Mhz) : 1.49(6H, s, 2CH₃), 3.6(3H, s, OCH₃), 3.8(2H, s, SCH₂), 5.6(2H, s, NH₂), 6.75(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 7.25(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 7.35(1H, s, 芳基 CH)。

2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯可如實例 10 製備，但以 15 克 2-甲基-4-三氟甲基苯基胺基甲酸第三丁酯於 210 毫升無水四氫呋喃中，第三丁基鋰於戊烷中之 1.5 M 溶液 91 毫升，1.75 克硫，及 11.9 克 2-溴-2-甲基丙酸甲酯開始。獲得 9.2 克 2-(2-第三丁氧基羰基胺基-5-三氟甲基苯甲基硫烷基)-2-甲基丙酸甲酯，呈無色油 [¹H NMR 光譜 (於 DMSO-d₆ 中)，T=300K, δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (53)

ppm (250 Mhz) : 1.56(6H, s, 2 CH₃), 1.57(9H, s, (CH₃)₃), 3.6(3H, s, OCH₃), 4.0(2H, s, SCH₂), 7.65(1H, d, J=7Hz, 芳基 CH), 7.75(2H, m, 芳基 2CH), 8.9(1H, s, NH)]。

實例 20

(R,S)-5-羥基甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因係以下列方式製備：300毫克四氫硼酸鈉加入2.5克(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因-5-羧酸甲酯於25毫升絕對乙醇中保持在氫下之溶液內，全部在回流下加熱5小時。然後介質在近20℃之溫度攪拌16小時，然後以50毫升蒸餾水水解，以50毫升醋酸乙酯萃取。有機萃取物以硫酸鎂乾燥，過濾，在減壓(2 kPa)下濃縮至乾。所獲得之油在氫壓力(150 kPa)下於直徑2.5公分之管柱內所含之30克20-45微米矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(50-50體積比)之混合物溶離。所獲得固體吸收入異丙醚中，以過濾分離，在減壓(2 kPa)下乾燥。獲得40毫克(R,S)-5-羥基甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因，呈粗固體，熔點167℃ [C₁₂H₁₁F₃N₂OS₂之分析計算值%：C:44.99, H:3.46, F:17.79, N:8.74, O:4.99, S:20.02, 實測值%：C:44.41, H:3.01, F:16.84, N:8.51, S:20.4]。

實例 21

此程序如實例1進行，但以1.66克溴於5毫升醋酸中，3克(R,S)-7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噻氮草-3-羧酸甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

酯，2.2克硫氰酸鉀及30毫升醋酸開始。所獲得之產物在氮壓力(150 kPa)下於直徑3.5公分之管柱內所含之80克20-45微米矽膠上層析，以醋酸乙酯及環己烷(50-50體積比)之混合物溶離。獲得2.5克(R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噁吡庚因-5-羧酸甲酯，呈油狀。

實例22

此程序如實例1進行，但以1.47克溴於5毫升醋酸中，2克7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噁吡庚因(benzoxazepine)，3克硫氰酸鉀及50毫升醋酸開始。在矽上層析後，以醋酸乙酯及環己烷(50-50體積比)之混合物溶離，以甲磺酸處理，獲得1.79克2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噁吡庚因甲磺酸鹽，呈白色固體，熔點約258℃ [C₁₂H₁₃F₃N₂O₄S₂之分析計算值%：C:38.92, H:3.54, F:15.39, N:7.56, O:17.28, S:17.31, 實測值%：C:38.67, H:3.31, F:15.02, N:7.69, S:17.47]。

7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并噁吡庚因可以下列方式製備：硼烷-甲基硫複物於四氫呋喃中之2 N溶液15毫升在氫下於近20℃之溫度逐滴加入2.22克7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并噁吡庚因-2-酮於100毫升甲苯中之懸浮液內。然後反應介質加熱並保持在沸騰溫度1小時45分鐘。在冷卻至約20℃後，以100毫升飽和碳酸氫鈉溶液水解，然後以100毫升醋酸乙酯萃取二次。合併之有機相以硫酸鎂乾燥，然後在旋轉蒸發器中濃縮。在殘餘物於石油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (55)

醚中碾製後，獲得2克7-三氟甲基-1,2,3,5-四氫[4,1]苯并呋吡庚因，呈黃色固體，熔點85°C。

7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并呋吡庚因-2-酮可以下列方式製備：2.9克第三丁醇鉀在氫下於近5°C之溫度加入2.95克2-氯-N-(2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基)乙醯胺於330毫升四氫呋喃中之溶液內。在此溫度攪拌1小時後，反應介質以30毫升飽和氯化銨溶液水解，然後以150毫升醋酸乙酯萃取。有機相以硫酸鎂乾燥，然後在旋轉蒸發器中濃縮。在殘餘物於乙醚及石油醚之混合物中碾製後，獲得2.2克7-三氟甲基-1,5-二氫-3H-[4,1]苯并呋吡庚因-2-酮，呈白色固體，熔點約183°C。

2-氯-N-(2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基)乙醯胺可以下列方式製備：2.1毫升氯乙醯基氯溶於20毫升二氯甲烷中，在氫下於近5°C之溫度加入5.54克2-胺基-5-三氟甲基苯基甲醇於100毫升二氯甲烷及6毫升三乙胺中之溶液內。反應介質在約5°C攪拌3小時，然後在室溫攪拌18小時。然後倒於100毫升飽和碳酸氫鈉溶液上，然後以200毫升乙醚萃取。有機相以硫酸鎂乾燥，然後在旋轉蒸發器中濃縮。在矽膠上層析，以環己烷及醋酸乙酯(65-35體積比)之混合物溶離，及殘餘物於乙醚及石油醚之混合物中碾製後，獲得4克2-氯-N-(2-羥基甲基-4-三氟甲基苯基)乙醯胺，呈白色固體，熔點約92°C。

2-胺基-5-三氟甲基苯基甲醇可以下列方式製備：7.3克硼氫化鈉在氫下於近5°C之溫度加入7.3克2-胺基-5-三氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明 (56)

甲基苯甲酸於250毫升四氫呋喃中之溶液內，然後加入24毫升氯三甲基矽烷。在室溫攪拌44小時後，反應混合物冷卻至約5℃，然後以100毫升蒸餾水水解，以醋酸乙酯(400毫升及然後150毫升)萃取二次。合併之有機相以100毫升1 N氫氧化鈉溶液洗，然後以硫酸鎂乾燥，在旋轉蒸發器中濃縮。獲得7.9克2-胺基-5-三氟甲基苯基甲醇，呈白色固體，熔點70℃。

2-胺基-5-三氟甲基苯甲酸可依據M. L. Carmellino et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 29 (10), 743 (1994)所述之方法製備。

根據本發明之藥物包含式(I)化合物或該化合物之鹽，呈純狀態，或呈組合物，其與任何其他惰性或生理活性之醫藥相容產物組合。根據本發明之藥物可以口服，非經腸，直腸，或局部途徑使用。

錠，藥丸，粉末(明膠膠囊，扁囊劑(cachets))或顆粒可用作口服施用之固體組合物。在這些組合物中，根據本發明之活性成份與一或多種惰性稀釋劑(如澱粉，纖維素，蔗糖，乳糖，或矽石)在氫氣流下混合。這些組合物亦可包含稀釋劑外之物質，例如一或多種潤滑劑(如硬脂酸鎂或滑石)，著色劑，塗層(糖衣錠)，或釉藥(glaze)。

醫藥可接受溶液，懸浮液，乳液，糖漿，及酏劑，含有惰性稀釋劑，如水，乙醇，甘油，植物油，或石蠟油，可用作口服施用之液體組合物。這些組合物可包含稀釋劑外之物質，例如濕潤，甜化，增稠，調味，或安定之產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (57)

非經腸施用之滅菌組合物較佳為水溶液或非水溶液，懸浮液，或乳液。水，丙二醇，聚乙二醇，植物油（特別是橄欖油），注射用有機酯（例如油酸乙酯），或其他適合有機溶劑可用作溶劑或媒劑。這些組合物亦可含有佐劑，特別是潤濕劑，等張劑，乳化劑，分散劑，及安定劑。滅菌可以許多方式進行，例如無菌過濾，滅菌劑併入組合物中，照射，或加熱。彼等亦可製備呈滅菌固體組合物，其可在使用時溶於滅菌水或任何其他滅菌注射基質中。

直腸施用之組合物為栓劑或直腸膠囊，除活性產物外，含有賦形劑，如可可脂，半合成甘油酯，或聚乙二醇。

局部施用之組合物可為例如乳霜，洗劑，洗眼藥（colluria），漱口藥，或鼻滴液，或氣溶膠。

在人類治療中，根據本發明之化合物特別可用於治療及/或預防抽搐及與麩胺酸激導傳遞有關之疾病。其特別可用於治療及/或預防所有腦血管事故如血栓性插塞及出血性中風，心動停止，動脈低血壓，心臟、血管或肺臟外科手術，或嚴重低血糖症之絕血（如病竈或總體絕血）。其亦可用於治療缺氧所造成之影響，不論在出生或在溺水，高壓，或腦脊髓損傷後。這些化合物亦可用於治療或預防神經變性疾病，亨丁頓氏舞蹈症，阿滋海默症及其他癡呆，肌萎縮性側索硬化或其他運動神經元疾病，橄欖體橋腦小腦萎縮，及巴金森氏症之發生。這些化合物亦可用以對抗引起癲癇（癲癇）及/或抽搐症狀，用於治療大腦或脊髓創傷，內耳或視網膜變性有關之創傷，耳鳴，焦慮，抑鬱，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (58)

精神分裂症，杜萊德氏(TOURETTE)徵候群，肝腦症，睡眠違常，注意力缺乏疾病，荷爾蒙狀況違常(GH或LH分泌，皮質固酮分泌過量)，作為止痛劑，抗發炎劑，抗厭食劑，抗偏頭痛藥物，抗嘔吐劑，及用於治療神經毒素中毒，以及與病毒疾病如病毒性腦膜炎及腦炎，AIDS，狂犬病，麻疹，及破傷風有關之神經疾病。這些化合物亦可用於預防，耐受及依賴戒除藥物及酒精之徵候群，及抑制對於鴉片，巴比妥酸鹽，安非他命及苯并二吡啶庚因及成癮性及依賴性。其亦可用於治療粒腺體異常有關之缺乏症，如粒腺體性肌病，萊伯氏(LEBER)徵候群，魏尼凱氏(WERNICKE)腦炎，萊特氏(RETT)徵候群，同半胱胺酸血症，血脯胺酸過多症，羥基丁酸-胺基酸尿，鉛毒性腦炎(慢性鉛中毒)，及亞硫酸鹽氧化酶缺乏症。

劑量依所欲作用，治療期間，及施用途徑而定；成人口服施用一般在每天10毫克至100毫克之間，單位劑量範圍為5毫克至50毫克活性物質。

醫生一般依據所治療個體之年齡，體重，及所有其他特定因素決定適合劑量。

下列實例例示根據本發明之組合物：

實例 A

依據一般技術製備具有下列組成，含有50毫克劑量活性產物之明膠膠囊：

- | | |
|----------------|-------|
| - 式(I)化合物..... | 50 毫克 |
| - 纖維素..... | 18 毫克 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

- 乳糖	55 毫克
- 膠體矽石	1 毫克
- 羧基甲基澱粉鈉	10 毫克
- 滑石	10 毫克
- 硬脂酸鎂	1 毫克

實例 B

依據一般技術製備具有下列組成，含有 50 毫克劑量活性產物之錠：

- 式(I)化合物	50 毫克
- 乳糖	104 毫克
- 纖維素	40 毫克
- 聚乙烯吡咯烷酮	10 毫克
- 羧基甲基澱粉鈉	22 毫克
- 滑石	10 毫克
- 硬脂酸鎂	2 毫克
- 膠體矽石	2 毫克
- 羥基甲基纖維素，甘油，氧化鈦	適量

(72-3.5-24.5)之混合物

1 片製成之包膜錠為 245 毫克。

實例 C

製備具有下列組成，含有 10 毫克活性產物之注射溶液：

- 式(I)化合物	10 毫克
- 苯甲酸	80 毫克
- 苯甲醇	0.06 毫升
- 苯甲酸钠	80 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

- 乙醇，95%.....	0.4 毫 升
- 氫氧化鈉.....	24 毫 克
- 丙 二 醇.....	1.6 毫 升
- 水.....適量.....	4 毫 升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

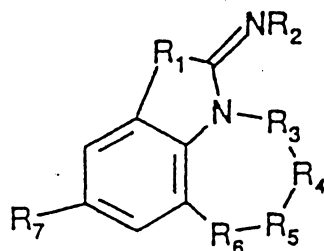
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 噻唑并苯并雜環，其製法及用於治療及／或預防抽搐及與麩胺酸傳遞有關之疾病之包含彼等之醫藥品)

下式之化合物：

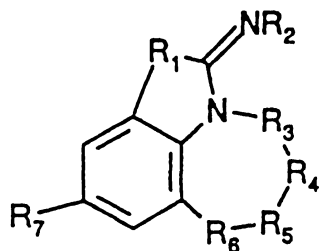


其中R₁表硫原子，R₂表氫原子或烷基，-R₃-R₄-R₅-R₆-形成一個7員雜環，選擇性包含一個選自O，S，N或Se之其他雜原子，或其異構物，消旋物，對映體，或鹽，其可用作抗抽搐劑或抗麩胺酸鹽。

英文發明摘要 (發明之名稱：

"THIAZOLO-BENZOHETEROCYCLES, THEIR PREPARATION AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM USEFUL FOR THE TREATMENT AND/OR PREVENTION OF CONVULSIONS AND DISEASES LINKED TO GLUTAMATERGIC TRANSMISSION"

A compound of the following formula:



(I)

in which R₁ represents a sulphur atoms, R₂ represents a hydrogen atom or an alkyl radical, -R₃-R₄-R₅-R₆- complete a 7-numbered heterocyclic ring, optionally comprising a further heteroatom chosen from O, S, N or Se, or isomers, racemates, enantiomers or salts thereof, useful as an anticonvulsant or an antiglutamate.

申請日期	87.7.23
案 號	87112045
類 別	C07D ^{513/60} , A61K ^{31/55}

A4
C4

公告本

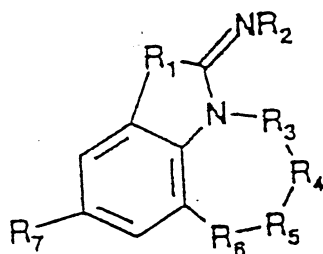
(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正本(88年7月)

發 明 專 利 說 明 書 570923		
一、發明 新 型 名 稱	中 文	噻唑并苯并雜環，其製法及用於治療及／或預防抽搐及與 麩胺酸傳遞有關之疾病之包含彼等之醫藥品
	英 文	"THIAZOLO-BENZOHETEROCYCLES, THEIR PREPARATION AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM USEFUL FOR THE TREATMENT AND/OR PREVENTION OF CONVULSIONS AND DISEASES LINKED TO GLUTAMATERGIC TRANSMISSION"
二、發明 人 創 作	姓 名	1.哈迪 真-克勞蒂 2.巴昆利兒 珍 3.內曼希克 帕脆克 4.沛駱內兒 珍-法蘭寇依斯
	國 籍	1-4.均法國
	住、居所	1.法國塞吉聖克利斯多弗市帕森吉格利羅的路1號 2.法國振希市依曼希沛遜路40號 3.法國希亞思市曼力帕斯路65號 4.法國帕拉衣斯屋市希歐朵邦唯利路7號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法商隆寶蘭洛爾公司
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國安東尼市雷蒙阿諾大道20號
	代 表 人 姓 名	賈奎斯·沙維那

六、申請專利範圍

1. 一種通式(I)之化合物：



其中

R_1 表硫原子，

R_2 表氫原子或烷基，

$-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表下式之鏈 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ，

R_7 表多氟烷基或多氟烷氧基，

R_8 表羥基，

R_9 表苯甲基，

R_{10} 表烷基， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{COOalk}$ 或 $-\text{CONH}_2$ 基，

alk 表烷基，

alk' 表烷基

其中之烷基及烷基部份各含有 1 至 3 個直鏈或分支鏈碳原子，

六、申請專利範圍

- 或其消旋物，對映體，或其與無機或有機酸之鹽。
2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_7 表三氟甲氧基或三氟甲基，或其消旋物，或對映體，或其與無機或有機酸之鹽。
 3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R_1 表硫原子， R^2 表氫原子， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表下式之鏈 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ ， R_7 表三氟甲基或三氟甲氧基， R_8 表羥基， R_9 表苯甲基， R_{10} 表烷基， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{COOalk}$ ，或 $-\text{CONH}_2$ 基， alk 表烷基，及 alk' 表烷基，或其消旋物，對映體，或鹽。
 4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自
 - 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡啶庚因(benzazepin)-7-醇，
 - 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡啶庚因，
 - 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡啶庚因，
 - 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因(benzothiazepine) 7,7-二氧化

六、申請專利範圍

物，

- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因7-氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因，
- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4,3-jk][1,4]苯并二吡庚因-5-酮，
- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1,4]苯并二吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6,6-二氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因7-氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因6,6-二氧化物，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-5,6-二氫-2H,4H-噻唑并[3,4,5-ef][1,5]苯并噻吡庚因，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡庚因-7-醇，
- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并

六、申請專利範圍

[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因6,6-二氧化物，

- 2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，

- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并二吡庚因-5-酮，

- 6-苯甲基-2-亞胺基-9-三氟甲氧基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1,4]苯并二吡庚因，

- 2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

- 5-胺基甲醯基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

- 5,5-二甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-2H,4H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

- 5-羥基甲基-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

及其消旋物，對映體，及鹽。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自

- (R,S)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，

- (+)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，

- (-)-2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因6-氧化物，

- (R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-

六、申請專利範圍

噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

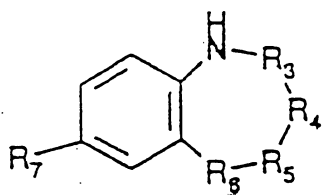
- (+)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻
唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

- (-)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4,5-二氫-2H,7H-噻
唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因，

及其鹽。

6. 一種製備根據申請專利範圍第1項之化合物之方法，其
中 R_1 表硫原子， R_2 表氫原子，

- R_3 - R_4 - R_5 - R_6 -表下式之鏈- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -，- CH_2 - CH_2 -
 CH_2 - $\text{CH}(\text{R}_8)$ -，- CH_2 - CH_2 - CH_2 -S-，- CH_2 - CH_2 -S- CH_2 -，- CH_2 -
C(alk)(alk')-S- CH_2 -，- CH_2 - $\text{CH}(\text{R}_{10})$ -S- CH_2 -，- CH_2 - CH_2 -O-
 CH_2 -，- CH_2 - CH_2 -N(R_9)- CH_2 -或- CH_2 -CO-N(R_9)- CH_2 -， R_8
表羥基， R_9 表氫原子或烷基或苯甲基，及 R_{10} 表烷基，
-COOalk，或-CONH₂基，alk表烷基，及alk'表烷基，此
方法包含鹼金屬硫氰酸鹽或鹼金屬硒氰酸鹽與下式之衍
生物反應：(II)



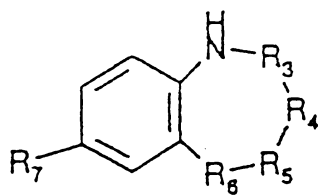
其中 R_7 及- R_3 - R_4 - R_5 - R_6 -如前述定義，及視情況將所獲得
之產物轉化為鹽。

7. 一種製備根據申請專利範圍第1項之化合物之方法，其

六、申請專利範圍

中 R_2 表烷基，此方法包含式 (I) 中 R_2 表氮原子之對應化合物烷基化，及視情況將所獲得之產物轉化為鹽。

8. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其中 R_2 表氮原子或烷基， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ 之鏈，及 R_8 表羥基，此方法包含將式 (I) 中 R_2 表氮原子或烷基及 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 鏈之對應化合物還原，及視情況將所獲得之產物轉化為鹽。
9. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其中 R_2 表氮原子或烷基， $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 之鏈，此方法包含將式 (I) 中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ，或 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ 之對應化合物氧化，及視情況將所獲得之產物轉化為鹽。
10. 一種通式 (II) 之衍生物：



其中 $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ 表下式之鏈 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$

六、申請專利範圍

， R_7 表多氟烷基或多氟烷氧基， R_8 表羥基， R_9 表苯甲基， R_{10} 表烷基， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{COOalk}$ ，或 $-\text{CONH}_2$ 基， alk 表烷基，及 alk' 表烷基。

11. 一種用於治療及／或預防抽搐及與麩胺酸傳遞有關之疾病之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1項之化合物作為活性成份。

第 87112045 號專利申請案
中文補充說明書(一)(88 年 7 月)

表 1
藥理試驗結果

實 例	於老鼠之最大電休克 ED ₅₀ (毫克/公斤 靜脈注射)	由麩胺酸誘導之抽搐 ED ₅₀ (毫克/公斤 靜脈注射)
1	2	0.94
2	1.7	ND
3	1.1	ND
4	0.8	0.58
5	0.95	0.98
6	1	0.95
7	ND	ND
8	4	ND
9	0.85	1.3
10	0.9	0.92
11	ND	ND
12	2.3	ND
13	1.9	1.81
	2.3	2.58
14	0.8	ND
15	0.7	0.56
16	1.2	ND
17	3.8	ND
	3.4	ND
	3	ND
18	4.3	ND
19	9	ND
20	2.6	ND
21	ND	ND
22	1.15	ND
A	3.0	ND
B	1.9	ND
C	4.9 (大鼠)	ND

ND = 未測試

第 87112045 號專利申請案
中文補充說明書(二) (88 年 7 月)

實例 A：(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4.5-二氫-2H, 7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因 6-氧化物，甲磺酸鹽

本步驟係依實例 5 進行，但以含 656 毫克(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4.5-二氫-2H, 7H-噻唑并[5,4,3-de][4,1]-苯并噻吡庚因及 532 毫克 3-氯過氧苯甲酸(純度 80%)之 10 毫升二氯甲烷作為起始。獲得 180 毫克呈白色結晶型態之(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4.5-二氫-2H, 7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因 6-氧化物，甲磺酸鹽，其具熔點大於 260 °C，[分析： $C_{13}H_{15}F_3N_2O_4S_3$ ，%計算值 C:37.49, H:3.63, F:13.69, N:6.73, O:15.37, S:23.1; %實測值 C:37.79, H:3.37, F:13.34, N:6.71; S:23.32]。

實例 B：(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4.5-二氫-2H, 7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因 6, 6-二氧化物，甲磺酸鹽

本步驟係依實例 4 進行，但以含 910 毫克(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4.5-二氫-2H, 7H-噻唑并[3,4,5-de][4,1]苯并噻吡庚因及 1.29 克 3-氯過氧苯甲酸(純度 80%)之 15 毫升二氯甲烷作為起始。獲得 610 毫克呈白色結晶型態之(R,S)-2-亞胺基-5-甲基-9-三氟甲基-4.5-二氫-2H, 7H-噻唑并[5,4,3-jk][4,1]苯并噻吡庚因 6, 6-二氧化物，甲磺酸鹽，其具熔點大於 260 °C，[分析： $C_{13}H_{15}F_3N_2O_5S_3$ ，%計算值 C:36.11, H:3.5, F:13.18, N:6.48, O:18.5, S:22.24; %實測值 C:36.14, H:3.47, F:12.84, N:6.38, S:22.19]。

實例 C：2-甲基亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡庚因，甲磺酸鹽。

2-甲基亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡庚因，甲磺酸鹽。吡庚因可依以下方法製備：將 7.86 毫升甲基碘歷約 20 分鐘期間逐滴加入含 2.7 克 2-亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-2H-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡庚因及 3.1 克碳酸鋰於 80 毫升丙酮之混合物中。然後將反應介質於溫度約 20 °C 下攪拌 96 小時。於周圍壓力下濃縮後，殘餘物於 100 毫升蒸餾水及 50 毫升乙酸乙酯之混合物中吸收並攪拌 15 分鐘。然後將不可溶之殘餘物藉過濾分離，並連續以 10 毫升蒸餾水及然後 20 毫升乙酸甲酯洗滌。濾液並以 40 毫升乙酸乙酯再萃取水相。結合有機萃取物以 50 毫升氯化鈉飽和水溶液洗滌，於減壓下(2 仟帕)經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮至乾。將獲得之油(1.8 克)於含 60 克 20-45 微米矽膠之 2 公分直徑之管柱中層析並以環己烷及乙酸：乙酯(25:75 以體積計)加以溶析。獲得 0.72 克膚色結晶，將其溶於 15 毫克丙酮中，且添加 0.16 毫升甲烷磺酸。以過濾分離形成之沈澱物，以 5 毫升丙酮洗滌二次，並於減壓下(2 仟帕)乾燥。獲得呈白色結晶之 0.79 克 2-甲基亞胺基-9-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-噻唑并[5,4,3-jk][1]苯并吡庚因，甲磺酸鹽，其具熔點 245 °C，[分析：C₁₄H₁₇F₃N₂O₃S₂，%計算值 C:43.97, H:4.48, F:14.9, N:7.33, O:12.55, S:16.77; %實測值 C:44.21, H:4.72, F:14.5, N:7.29, S:16.72]。