

公告本

附件 2(A)：第 87114732 號專利申請案
中文說明書修正頁 民國 90 年 7 月呈

申請日期	87 年 9 月 4 日
案 號	87114732
類 別	C _{07D} 498/00, A61K 31/045

(以上各欄由本局填註)

修正
補充 本 90 年 7 月 12 日

A4
C4

457243

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	哌啶甲基噁唑烷酮及含彼之藥學製劑
	英 文	Piperidinylmethyloxazolidinones and pharmaceutical preparations containing the same
二、發明 創作人	姓 名	(1) 赫莫特·布奇爾 Prucher, Helmut (2) 傑洛德·巴拓茲克 Bartoszyk, Gerd (3) 喬秦·里布拉克 Leibrock, Joachim
	國 籍	(1) 德國 (2) 德國 (3) 德國
	住、居所	(1) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Straße, 64293 Darmstadt, Germany (2) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Strasse, 64293 Darmstadt, Germany (3) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Strasse, 64293 Darmstadt, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 麥克專利有限公司 Merck Patent GmbH
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 哈伯瑞 Haberer, 俄曼 Eiermann,

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

457243

申請日期	87 年 9 月 4 日
案 號	87114732
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	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 克利斯朵夫·奚弗萊德 Seyfried, Christoph (5) 魯道夫·高特斯科里奇 Gottschlich, Rudolf
	國 籍	(4) 德國 (5) 德國 (4) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Straße, 64293 Darmstadt Germany
	住、居所	(5) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Strasse, 64293 Darmstadt, 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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

457243

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

德國 國(地區) 申請專利, 申請日期: 1997年9月9日 案號: 197 39 332.2
有 無主張優先權
有主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

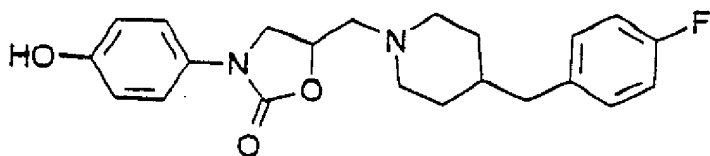
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於式 I 所之 5 - [4 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 1 - 基甲基] - 3 - (4 - 羥苄基) 噁唑烷 - 2 - 酮化合物



以及其生理上可接受的鹽類。

本發明係關於如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，還有其對映體及其鹽類，

由 E P 0 7 6 3 5 3 5 可知哌啶甲基噁唑烷酮衍生物為具有藥理活性的物質。就保護權利方面來看，本發明的化合物應視為選擇性發明。

本發明的目標係在於提供可用於製造藥劑的新穎化合物，其較技藝上已知的活性化合物具有較顯著的活性分佈範圍，且可選擇性地作用於中樞神經系統，副作用少，且因其所具有的改良結構，其投用劑量可儘可能地少且若有任何上隱的可能性的話，其上隱可能性係非常低的。

吾人發現式 I 化合物及其生理上可接受的鹽類不僅可被充分耐受，同時還具有有用的藥理性質。彼等尤其對於中樞神經系統有作用且具有安定鎮痛、鎮靜、抗焦慮、抗抑鬱及加強記憶的作用。

因此本發明係關於所示之式 I 化合物及彼等之鹽類，還有彼等做為藥理活性化合物的用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

然而，本發明亦關於供製備彼等化合物及／或彼等之鹽類的適當方法。

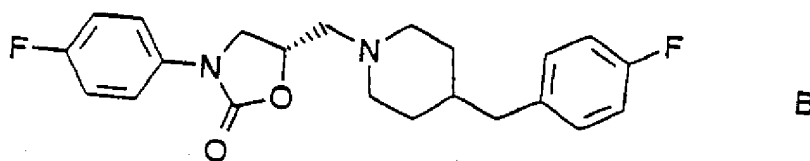
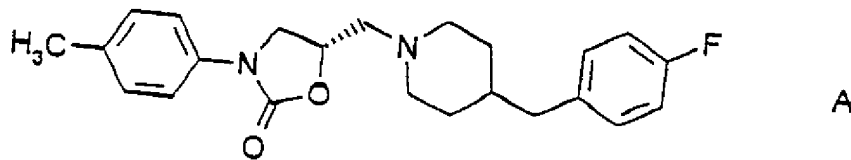
詳而言之，所示之式 I 化合物及其鹽類具有安定鎮痛作用；其可抑制大鼠之因阿朴嗎啡所誘發的攀登行為、大鼠之因阿朴嗎啡所誘發的重覆言動行為（有關其方法，分別可參見 Costall et al., *European J. Pharmacol.* 50(1978), 39-50 及 Puech et al., *European J. Pharmacol.* 50(1978) 291-300) 以及大鼠之有條件的逃避反應（其方法可參見 Niemegeers et al., *Psychopharmacology* 16 (1969), 161-174），但卻不會導致倔強症的發生（其方法可參見 Stanley and Glick, *Neuropharmacology* 15 (1976), 393-394），該不會有倔強症發生的現象被視為在錐體外運動副作用方面無副作用的表徵（Hoffmann and Donovan, *Psychopharmacology* 120 (1995), 128-133）。式 I 化合物可抑制大鼠在電刺激後所產生的超音發聲作用（此為抗焦慮作用的證明；其方法可參見 De Vry et al., *European J. Pharmacol.* 249 (1993), 331-339），且對於鼯鼠及大鼠的自發行爲具有壓抑作用（其方法可參見 Irwin, *Psychopharmacology* 13 (1968), 222-257）。此外，在結合實驗中，本發明的活性化合物在大鼠前腦中取代了在其結合位置上之經氬處理的伊分普羅第（ifenprodil）（其方法可參見 Schoemaker et al., *European J. Pharmacol.* 176 (1990), 249-150），該結合位置乃為在 N - 甲基 - D - 天冬氨酸（NMDA）受體／離子道複合體上的受體，其為穀胺酸受體的亞型。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

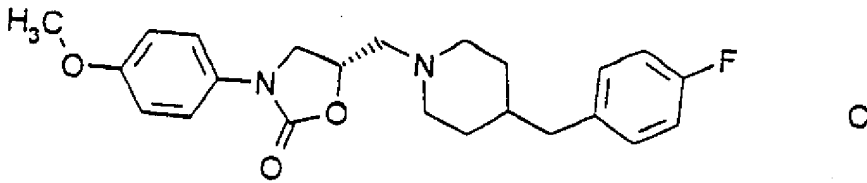
五、發明說明(3)

根據精神分裂症之穀胺酸不足的假說 (Ishimaru and Toru, CNS Drug 7 (1997), 47-67; Carlsson et al., Int. Acad. Biomed. Drug Res., 4 (1993), 118)，對於穀胺酸受體呈現出拮抗作用的物質代表一種治療精神分裂症的全新作用理論，反之，習知的安定鎮痛劑係以拮抗劑的形式，直接作用於多巴胺受體上 (根據傳統之精神分裂症的多巴胺過度活動假說，Carlsson et al., Life Science 61 (1997), 75-94)，且習知的安定鎮痛劑有造成典型錐體外運動副作用的缺點，在某些情況下，在長期治療後，該副作用將無法被消除，且該副作用會誘發精神損傷，諸如焦慮症等 (Casey, Int. Clinical Psychopharmacology 10 Suppl. 3 (1995), 105-114)。

出乎意料地，吾人發現到本發明之化合物的 5 S - 對映體在活體外，在 n M 的濃度範圍內，對於多元胺結合位置乃強力的配體，且與式 A、B 及 C 之化合物 (化合物 C 參見 EP 0 763 535) 相較之下，具有安定鎮痛作用。



五、發明說明 (4)

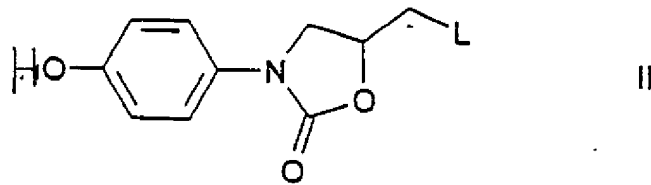


藥理試驗數據彙整為表 I 。

根據此等觀察結果，吾人發現到式 I 化合物及其生理上可接受的酸加成鹽類可作為藥劑的活性成份且亦可作為供製備其他之藥劑活性成份的中間物。

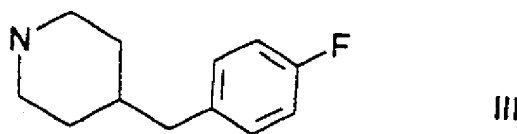
本發明還關於供製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的方法，其特徵在於：

a) 令式 I I 所示的化合物



(其中，L 為 Cl、Br、I 或為自由的或經反應性官能基修飾的 OH 基)

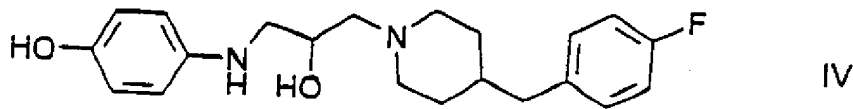
與式 I I I 所示的化合物反應



或是

五、發明說明 (5)

b) 令式 I V 所示的化合物



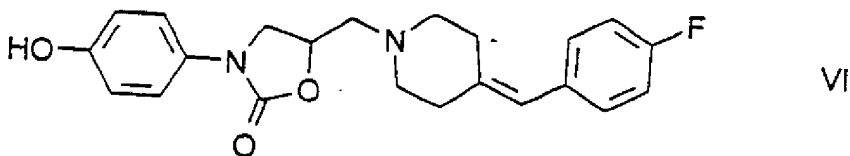
與式 V 所示的化合物反應



(其中 L 及 L' 各自獨立為 Cl、Br、I 或是自由的或經反應性官能基修飾的 OH 基) ,

或是

c) 將式 V I 所示的化合物氫化



或是

d) 藉由溶劑分解劑或氫解劑的處理，將式 I 化合物自其官能衍生物中之一者釋出，

及 / 或藉由酸的處理，將式 I 之鹼化合物轉化為其鹽類。

在其他方面，式 I 化合物的製備係依文獻中所記載的已知方法來進行 (例如，在標準著述中所記載者，諸如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag; J. March, Advanced Organic Chemistry 3rd. Ed. (1984) 或 Organic Reactions, both John Wiley & Sons, Inc. New York), 且特別是在已知且適合該反應的反應條件下進行。此外，還可使用已知但卻未於本發明中詳細說明的變異條件組合。

式 I 化合物宜藉由式 I I 化合物與式 I I I 化合物的反應製得。

式 I I 及式 I I I 的起始物中有些係已知者。而那些未知的化合物可藉由其本身為已知的方法製得。

式 I I 所示之一級醇類可藉由，例如，將對應的羧酸或其酯類還原而得。用亞硫酸氫、溴化氫、三溴化磷或類似的鹵素化合物處理，可產生對應的式 I I 鹵化物。

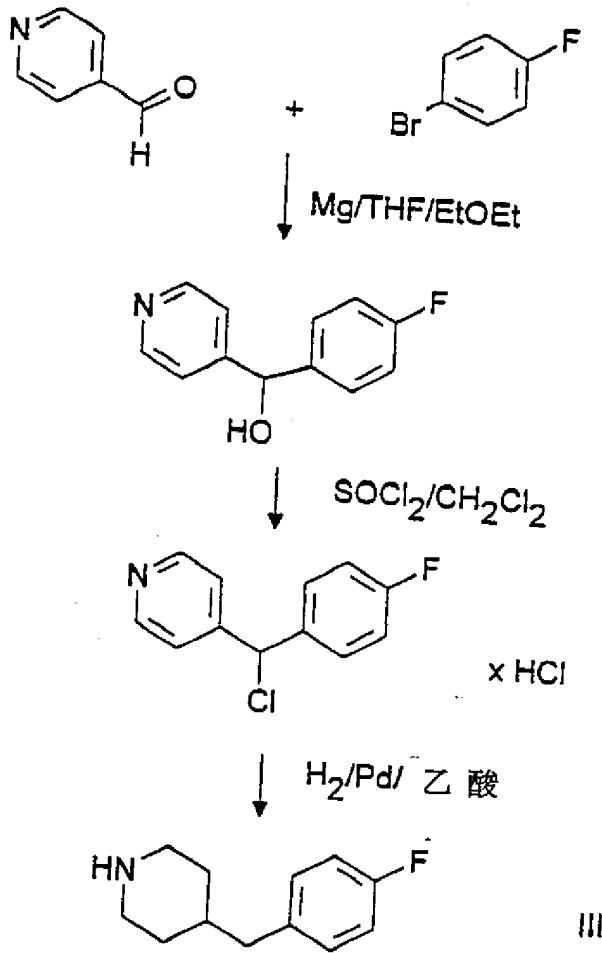
式 ~~I I~~^{II} 之化合物可，例如，藉由與流程 1 類似的方法製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

流程 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

式 I I 化合物與式 I I I 化合物的反應通常係於惰性溶劑中、酸結合劑存在下進行，該酸結合劑宜為鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，或是鹼金屬或鹼土金屬（宜為鉀、鈉、鈣或銻）之其他弱酸鹽類。添加有機鹼類，諸如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉，亦是有利於反應的。依據所採用之條件的不同，反應時間係在幾分鐘至 1 4 天之間，反應溫度則為 0 °C 至 1 5 0 °C 之間

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(8)

，通常為 $20^{\circ}\text{C} - 130^{\circ}\text{C}$ 。

適當的惰性溶劑為，例如，烴類，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化的烴類，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚類，諸如乙醚、異丙醚、四氫呋喃 (THF) 或二噁烷；二醇醚類，諸如乙二醇甲醚或乙二醇乙醚、乙二醇二甲醚 (diglyme)；酮類，諸如丙酮或丁酮；醯胺類，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺 (DMF)；腈類，諸如乙腈；亞砷類，諸如二甲亞砷 (DMSO)；二硫化碳；羧酸類，諸如甲酸或乙酸；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯類，諸如乙酸乙酯；或是前述溶劑的混合物。

式 I I 之磺醯氧基化合物可藉由對應的醇類與適當的磺醯氯化合物反應而得。式 I I 之碘化合物可藉由，例如，碘化鉀對相關的對甲苯磺醯酯類作用而得。

此外，式 I 之化合物還宜藉由式 I V 之化合物與式 V 之化合物反應而得。較佳的式 V 化合物為碳酸二烷酯類，諸如碳酸二甲酯、二(三氯甲基酯)或二乙酯；氯甲酸酯類，諸如氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯；N, N'-羰基二咪唑或光氣。

式 I V 及 V 所示的化合物中，有些係已知者。那些未知者可藉由其本身為已知的方法製得。該反應係於如前文所述的溶劑及溫度下進行。

式 V I 之化合物還可進一步還原性轉化為式 I 所示的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(9)

化合物。就此反應的進行而言，宜採用催化性氫化法，例如，以載於活性碳上的鈀及氫來進行者。

此外，亦可藉由令一前驅物（其含有一或多個可還原的基團及／或一或多個額外的 C - C 及／或 C - N 鍵以取代氫原子）與還原劑反應而得，此反應宜在 - 8 0 °C 至 2 5 0 °C、至少一惰性溶劑存在下進行。

可還原的基團（可被氫原子取代的基團）特別係指在羰基、羥基、芳磺醯氧基（例如甲苯磺醯氧基）、N - 苄基磺醯基、N - 苄基或 O - 苄基上的氧基。

原則上，可將僅含有一個前文所述基團或是同時含有二或多個前述基團或其他鍵結的化合物還原性轉化為式 I 化合物。為進行此一反應，宜採用以初生氫或某些錯合的金屬氫化物（諸如 NaBH_4 或 LiAlH_4 ）來進行的催化性氫化法。

適用於該催化性氫化法的催化劑為，例如，貴金屬、鎳及鈷催化劑。該貴金屬催化劑可為載於載體上的形式（例如載於碳上的鉑或鈀、載於碳酸鈣或碳酸鋇的鈀）、氧化物催化劑（例如氧化鉑）或為細碎的金屬催化劑。鎳及鈷催化劑則以雷尼金屬(Raney metals)的形式使用為佳，且鎳還可載於矽藻土或浮石等載體上。該氫化反應可在室溫及大氣壓下進行，或是在升高的溫度及／或升高的氣壓下進行。該反應宜在 1 至 1 0 0 b a r 及 - 8 0 °C 至 + 1 5 0 °C 的溫度（主要係於室溫至 1 0 0 °C 之間的溫度）下進行。該反應宜在酸性、中性或鹼性範圍、溶劑存在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

下進行，該溶劑諸如為水、甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇、乙酸乙酯、二噁烷、乙酸或 T H F，此外亦可使用此等溶劑的混合物。

若所使用的還原劑為初生氫，其可藉由，例如，用弱酸或鹼來處理金屬而產生。因此，例如，可使用鋅及鹼金屬水溶液的混合物或是鐵與乙酸的混合物。使用在醇類（諸如乙醇、異丙醇、丁醇、戊醇或異戊醇）中的鈉或其他鹼金屬，亦為適合者。此外，還可使用在鹼—水溶液中的鋁／鎳合金，視需要，還可添加乙醇。在水—醇溶液或水溶液中的鈉汞合金或鋁汞合金亦適用於產生初生氫。該反應亦可在異相中進行，在此情況下，以使用水及苯或甲苯相為佳。

適當的還原劑還有錯合的金屬氫化物，諸如 NaBH_4 、二異丁基鋁氫化物或 $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ ，且二硼烷亦為合適者，視需要，還可添加諸如 BF_3 、 AlCl_3 或 LiBr 等催化劑。適用於此一目的之溶劑尤指醚類，諸如乙醚、正丁醚、T H F、二噁烷、乙二醇二甲醚或 1, 2-二甲氧基乙烷，還有烴類，諸如甲苯。對於以 NaBH_4 來進行的還原反應而言，醇（諸如甲醇或乙醇），還有水及含水的醇類乃主要的適當溶劑。依此等方法所進行的還原反應宜在 -80°C 至 $+150^\circ\text{C}$ （尤指 0°C 至約 100°C ）溫度下進行。

式 I 化合物亦可藉由以溶劑分解作用（尤指水解作用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (11)

) 或藉由氫解作用，自彼等之官能衍生物將彼等釋離的方法製得。

該溶劑分解作用或氫化作用的起始物為如式 I 所示但含有經適當保護之羥基以取代一或多個自由羥基的化合物，較佳者為帶有羥基保護基以取代 H 原子或羥基的化合物。

「羥基保護基」一詞係如一般所認知者且係指適用於保護羥基不受化學反應的影響且在分子之任一部份所欲進行之反應完成後可輕易地被移除的基團。此一類型的典型基團為前文所提及的未經取代或經取代的芳基、芳烷基或鹽基，此外還有烷基。羥基保護基的性質或大小並未有嚴格性質，因為彼等在所需的化學反應後即將被移除。然而，較佳者為具有 1 至 20 個碳原子的保護基，尤其甚者為具有 1 至 10 個碳原子者。如是之羥基保護基的例子尤其包括有第三丁基、苯基、對硝基苯鹽基、對甲苯基磺鹽基及乙鹽基，尤以苯基及乙鹽基為佳。

視所用之保護基的不同，式 I 化合物可藉由，例如，強酸（諸如氫氟酸或硫酸）、強羧酸（諸如三氯乙酸）或磺酸（諸如苯磺酸或對甲苯磺酸）之作用，由其官能衍生物釋出。視需要，此反應可在額外的溶劑存在下進行。

適用於此一目的之惰性溶劑為有機溶劑，尤指羧酸（諸如乙酸）、醚類（諸如四氫呋喃）、鹽胺類（諸如二甲基甲鹽胺）、鹵化烴類（諸如二氯甲烷），還有醇類（諸如甲醇、乙醇或異丙醇）以及水。然而，亦可使用前述溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

劑之混合物。對於此反應之進行而言，以選擇生理上可接受之惰性溶劑或是留存在最終產物中的量極少且不會有任何健康上之疑慮的溶劑。

三氯乙酸宜以過量使用，而不需添加另一個溶劑。反之，過氯酸則係以 9 : 1 之乙酸與 70 % 強度之過氯酸之混合物的形式使用。保護基利於在約 0 °C 至 50 °C (以 15 °C 至 30 °C 較佳) 或室溫下去除。

第三丁氧基羰基宜使用在二氯甲烷中的 40 % 強度三氯乙酸加以去除，或是在不可能使用其他方法的情況下，則在 15 °C 至 60 °C 下，用在二噁烷中之約 3 至 5 N 的 HCl 予以去除。9 - 芴基甲氧基羰基可在 15 °C 至 50 °C 下，用約 5 - 20 % 強度之二甲胺、二乙胺或哌啶的 DMF 溶液予以去除。2, 4 - 二硝基苯基的去則係於 15 °C - 30 °C 下，用 3 - 10 % 強度之 2 - 氫硫基乙醇的 DMF 溶液或水溶液來進行的。

可藉由氫解法去除的保護基，諸如苄氧甲基、苄氧羰基或苄基，可在催化劑存在下 (例如，貴金屬催化劑，諸如宜載於諸如碳之載體上的鈀)，藉由氫的處理予以去除。適用於此一目的之溶劑為如前文所述的溶劑，尤指醇類 (諸如甲醇或乙醇)，或是醃胺類 (諸如 DMF)。該氫解反應通常係於 0 至 100 °C 的溫度、1 至 200 bar 的壓力下進行 (以 20 - 30 °C 及 1 - 10 bar 較佳)。苄氧羰基的氫解在 5 - 10 % 強度 Pd - C、甲醇中、20 - 30 °C 的條件下，可成功地進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

另外，亦可能視情況需要，藉由本身已知的方法，將式 I 化合物轉化為另一個式 I 化合物。

因此，適當的醚類可被裂解，而產生對應的羥基衍生物。如是之醚類亦可在溶劑中（諸如甲苯、1, 2 - 二氯乙烷、THF 或二甲基亞碲），藉由二甲基硫 / 三溴化硼錯合物之處理而被裂解，或是與吡啶氫鹵化物或苯胺氫鹵化物一同融化而被裂解。該反應宜採用吡啶氫鹵化物，在約 150 - 250 °C 下進行，或是以 HBr / 乙酸來進行，或是採用鋁之三鹵化物，在氯化烴類中（諸如 1, 2 - 二氯乙烷）進行。

式 I 化合物具有不對稱中心。因此，該化合物可以消旋物的形式製得，或是在所使用的起始物具旋光性的情況下，呈具旋光性的形式。視需要，所獲得的消旋物可藉由已知的化學方法或物理方法，加以分離。較佳的是，藉由以具旋光性之解析劑所進行的化學反應，由消旋物形成對映體。適合之解析劑例子有具旋光性的酸類，諸如 D 及 L 形式的酒石酸、二苄醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、樟腦磺酸、苯乙醇酸、蘋果酸或乳酸。藉由本身已知的方法，例如分級結晶法，可將各不同形式的對映體分離，而且式 I 所示之具旋光性的化合物可藉由本身已知的方法，由其對映體釋離出來。

所得之式 I 所示鹼化合物可藉由與酸反應，而轉化為相關的酸加成鹽類。特別適用於該反應的酸類為可提供生理上可接受之鹽類者。適用於此一目的之無機酸為硫酸、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

氫鹵酸 (諸如 HCl 、 HBr)、磷酸 (諸如正磷酸)、硝酸及氨基磺酸，此外，適用的有機酸則尤指脂族、脂環族、芳脂足、芳族或雜環的單一或多元羧酸、磺酸或硫酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、第三戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、檸檬酸、葡糖酸、抗壞血酸、菸鹼酸、異菸鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘單磺酸、萘二磺酸及月桂基硫酸。非生理上可接受之酸加成鹽類可用於分離及純化式 I 所示的鹼類。

視需要，式 I 之自由鹼類可藉由強鹼的處理，由彼等之鹽類釋離出來，該強鹼可為，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀、碳酸鈉或碳酸鉀。

通式 I 之化合物及彼等之生理上可接受的鹽類可用於製造藥學製劑，其方法為將彼等化合物連同至少一種載體或佐劑及視需要使用之一或多種其他活性化合物轉化為適當的劑型。

所得之製劑可作為人類用或獸用藥的製劑。

適合的載體為適用於經腸 (例如經口或經直腸)、非經腸或局部投藥且不會與本發明之新穎化合物反應者，例如，水、蔬菜油、苧醇類、聚乙二醇類、明膠、碳水化合物 (諸如乳糖或澱粉)、纖維素、硬脂酸鎂、滑石或凡士林、三乙酸甘油酯及其他脂肪酸甘油酯類、大豆卵磷脂。

可用於口服的劑型尤指片劑、糖衣片劑、囊劑、糖漿、液劑或點滴劑。其中較重要的是其包覆層或膠囊係抗胃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

液的薄膜包覆片劑及囊劑。可用於經直腸投藥的劑型為栓劑，用於非經腸投藥者為溶液（以油或水溶液較佳），還有懸浮液、乳液或插入劑，而用於局部投藥者為軟膏、乳油或粉劑。

亦可將本發明所請求的活性化合物冷凍乾燥並將所得之冷凍乾燥物用於製造，例如，注射用製劑。

前文所提及的製劑可經過殺菌處理且／或含有佐劑，諸如潤滑劑、防腐劑、安定劑及／或潤濕劑、乳化劑、供影響滲透壓的鹽類、緩衝物質、色劑及／或增味劑。視需要，彼等亦可含有一或多種其他活性化合物，例如，一或多種維生素、利尿劑或抗炎劑。

式 I 化合物及其生理上可接受的鹽類可用於人體或動物的身體治療處理，尤指疾病的控制。彼等可有效地治療精神分裂症及情感病症（例如抑鬱症及／或焦慮症）。該化合物亦可用於治療錐體外病症。本發明之化合物可有效地作為安定鎮痛劑，但是有利地，卻不會引起顯著的倔強症副作用。該化合物還可有效地用於治療中風。

本發明之式 I 化合物及其生理上可接受的鹽類通常係以與已上市之用於前文所稱病徵的已知化合物（甲硫噻嗪、氟哌啶醇）相似的劑量投服，以每一劑量單位含約 0.1 mg 至 500 mg 的劑量較佳，更佳者為每一劑量單位含 0.2 至 50 mg。每日劑量宜為約 0.002 至 2.0 mg / kg（體重），更佳者為 0.2 至 0.4 mg / kg（體重）。

五、發明說明 (16)

然而，各病患的特定劑量係取決於相當廣泛的因素，例如，所使用之特定化合物的活性、病患的年齡、體重、整體的健康狀態、性別、飲食、投藥的時間及途徑、分泌的速率、藥物的組合及該治療所適用特定病症的嚴重情形。以口服較佳。下文所列之實施例係用於例示本發明，然而本發明並非僅限於所列出的實施例。

基於其分子結構，本發明之式 I 化合物可呈二種對映體形式。因此，該化合物可呈消旋或具旋光性的形式。

由於本發明化合物之消旋物與立體異構物的藥學活性或許有所不同，因此，所欲使用者為對映體。在此等情況下，終產物或甚至於中間物可藉由習於此技藝之士已知的化學或物理方法，分離為對映化合物，或是甚至可以彼等原來的形式用於合成。

就消旋胺而言，非對映體係藉由混合物與旋光性解析劑反應而得。適合之解析劑的例子有：具旋光性的酸類，諸如 R 及 S 形式的酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苄醯基酒石酸、苯乙醇酸、蘋果酸、乳酸、N 經適當保護的胺基酸（例如，N - 苄醯基脯氨酸或 N - 苄磺醯基脯氨酸）、或是各種具旋光性的樟腦磺酸。利用層析法，使用具旋光性的解析劑（例如，二硝基苄醯基苯基甘胺酸、纖維素三乙酸酯或是其他烴類化合物的衍生物或固定於矽膠上之不對稱衍生的甲基丙烯酸酯聚合物），亦可有利地分離對映體。適用於此一目的之適當流動相為含水或醇性的溶劑混合物，諸如，己烷 / 異丙醇 / 乙腈（其比例為，例如，8 2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

表

五、發明說明 (17)

: 15 : 3) 。

與生理上不能接受之酸類所形成的鹽類，例如，苦味酸鹽，可用於分離及／或純化式 I 化合物。

在下文的實施例中，「一般的處理程序」係指：視需要，添加水、用二氯甲烷萃取、將混合物分離、令有機相經硫酸鈉乾燥、過濾、蒸發及藉由矽膠層析法及／或結晶法純化。所提示的溫度皆係以 $^{\circ}\text{C}$ 為單位，而 $[\alpha]_{\text{D}}$ 值係於 20°C 、二甲亞碸中測得者。

實施例 1

於回流的條件下，將含有 4.92 g 之 5 (R) - (-) - 5 - (甲烷磺醯氧基甲基) - 3 - 對羥苯基噁唑烷 - 2 - 酮 [由 (5 R) - (-) - 5 - (甲烷磺醯氧基甲基) - 3 - 對甲氧基苯基噁唑烷 - 2 - 酮，於二氯甲烷中，與三溴化硼反應而得]、65 ml 乙腈、4.70 g 之 4 - (4 - 氟苄基) - 哌啶氫氯化物及 4.43 g 之碳酸氫鈉的混合物攪拌 26 小時。然後，用 100 ml 之二氯甲烷稀釋該反應混合物，用少量水予以重覆萃取且予以乾燥。乾燥後，蒸除溶劑並使用矽膠層柱，以層析法純化所得的產物。依此方式，可得晶析出之呈無色樹脂狀的反應產物。

產物：(5 S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟苄基) - 1 - 哌啶基甲基] - 3 - (4 - 羥苯基) 噁唑烷 - 2 - 酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

m . p . 164 - 165 °C

$[\alpha]_D^{20} = -28.0^\circ$ 。

藉由在丙酮中與甲烷磺酸反應，可得 (5 S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟苄基) - 1 - 哌啶基甲基] - 3 - (4 - 羥苄基) 噁唑烷 - 2 - 酮，甲烷磺酸鹽，

m . p . 234 - 236 °C

$[\alpha]_D^{20} = -33.3^\circ$ 。

實施例 2

在大氣壓、20 °C 下，令 1 g 之 (5 S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟苄基) - 1 - 哌啶基甲基] - 3 - (4 - 苄氧基苄基) 噁唑烷 - 2 - 酮 [由 (5 R) - (-) - 5 - (甲烷磺醯氧基甲基) - 3 - 對苄氧基苄基噁唑烷 - 2 - 酮與 4 - (4 - 氟苄基) 哌啶氫氯化物反應而得] 於 25 ml 之甲醇中的溶液經雷尼鎳 (Raney nickel) 氫化。然後過濾該混合物並移除溶劑，可得 (5 S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟苄基) - 1 - 哌啶基甲基] - 3 - (4 - 羥苄基) 噁唑烷 - 2 - 酮，

m . p . 164 - 165 °C

$[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ 。

實施例 3

將 1 g 之 (5 S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟苄基) - 1 - 哌啶基甲基] - 3 - (4 - 甲氧基苄基) - 噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

唑烷 - 2 - 酮 [由 (5 R) - (-) - 5 - (甲烷磺醯基甲基) - 3 - 對甲氧基苯基噁唑烷 - 2 - 酮與 4 - (4 - 氟苄基) 哌啶氫氯化物反應而得] 於 25 ml 之二氯甲烷的溶液與等克分子量之三溴化硼混合，且予以攪拌 1 小時。經一般處理程序後，可得 (5 S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟苄基) - 1 - 哌啶基甲基] - 3 - (4 - 羥苯基) - 噁唑烷 - 2 - 酮，

m . p . 164 - 165 °C

$[\alpha]_D^{20} = -28.0^\circ$ 。

藥理試驗

1 . 伊分普羅第 (ifenprodil) 結合 (Schoemaker et al., 1990)

將大鼠前腦的勻漿重複離心。將最終的細胞膜上清液 (10 mg / ml) 用於測定在 1 . 15 nM [^3H] - 伊分普羅第 (於 5 ml 之 pH 7 . 4 緩衝溶液中) 存在下的專一結合。非專一的結合係於 100 μM 之伊分普羅第存在下測定。

2 . 在大鼠身上因阿朴嗎啡所誘發的重覆言動行為的抑制 (Puech et al., 1978) :

藉由投用 0 . 5 mg / kg (s . c .) 之阿朴嗎啡來誘發重覆言動行為 (無動機的抽鼻子、舔舐、咀嚼、前爪有節律性的運動) 。使用評分系統 (0 - 3) ，在 30 分鐘期間，對每一隻大鼠，每隔 5 分鐘，評估重覆言動行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

為繼發的強烈程度。以總分來衡量重覆言動行為的發生。

3. 大鼠身上倔強症的誘發 (Stanley and Glick, 1976) :

大鼠之倔強症發生的評估方法為：將後爪置於— 3 c m 高的石塊上且以評分系統 (0 - 3) ，在 3 0 鐘期間，每隔 5 分鐘，對處於此不自然姿勢之大鼠進行評分。以總分來衡量倔強症的強烈程度。

本發明化合物之對映體以及對照化合物 A、B 及 C 的試驗結果彙集於下面的表 I。

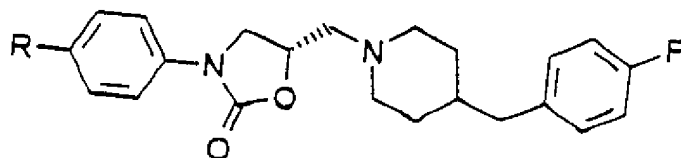
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明 (21)

表 I



	R=OH	R=CH ₃	R=F	R=OCH ₃
活體外的伊分 普羅第結合 50%置換/IC ₅₀	0.01 μ M	>1 μ M	>1 μ M	>1 μ M
在大鼠身上因 阿朴嗎啡所誘 發的重覆言動 行為的抑制 50%抑制/ED ₅₀	2.8mg/kg	>10mg/kg	>10mg/kg	>10mg/kg
大鼠身上之倔 強症的誘發	30 mg/kg s.c. 0%	未試驗	未試驗	未試驗

受試化合物係呈彼等之甲烷磺酸鹽形式。

在活體外，(5S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟
苄基) - 1 - 哌啶甲基] - 3 - (4 - 羥苄基) - 噁唑烷
- 2 - 酮在十億分之一克分子濃度範圍 (IC₅₀ = 10
nM) 內，對於多元胺結合位置乃一強力的配位體，其代
表了穀胺酸結合位置之 N - 甲基 - D - 天冬氨酸亞型的調

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (22)

整結合位置。此化合物可抑制大鼠身上因阿朴嗎啡所誘發的重覆言動 ($ED_{50} 2.8 \text{ mg} / \text{kg}, \text{ s. c.}$)，此乃安定鎮痛作用的證明。由於此化合物在適當之動物模式下，並未在活體內引發倔強症 ($ED_{50} > > 30 \text{ mg} / \text{kg}$)，故可認為該化合物不會造成任何錐體外副作用。該化合物代表了精神分裂症治療之新的活性原理。

下面的實施例係有關藥學製劑：

實施例 A：注射瓶劑

用 2 N 之氫氯酸，將 100 g 之式 I 所示化合物與 5 g 之磷酸氫二鈉在 3 升之雙重蒸餾水 (double-distilled water) 所形成之溶液的 pH 調至 6.5，予以過濾殺菌，分裝於小瓶內，於無菌狀態下，進行冷凍乾燥且予以無菌密封。各注射用小瓶含有 5 mg 活性化合物。

實施例 B：栓劑

令 20 mg 之式 I 所示活性化合物與 100 g 之大豆卵磷脂及 1400 g 之椰子油一同融化，將所得的混合物倒入模具內且令其冷卻。各栓劑含有 20 mg 之活性化合物。

實施例 C：液劑

製備由 1 g 之式 I 所示活性化合物、9.38 g 之 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g 之 NaHPO_4 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明 (23)

12 H₂O 及 0.1 g 之氯苄烷鉍於 940 ml 之雙重蒸餾水所形成的溶液。將該溶液之 pH 調為 6.8，將其體積湊足為 1 升並以紫外線照射，進行殺菌。

實施例 D：軟膏

在無菌狀態下，將 500 mg 之式 I 活性化合物與 99.5 g 之凡士林混合。

實施例 E：片劑

依習知的方式，將 1 kg 之式 I 活性化合物、4 kg 之乳糖、1.2 kg 之馬鈴薯澱粉、0.2 kg 之滑石粉及 0.1 kg 之硬脂酸鎂壓製成片劑，使每一片劑含有 10 mg 之活性化合物。

實施例 F：糖衣片劑

依與實施例 E 相似的方法，壓製片劑，接著依習用的方法，塗上蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石粉、黃耆膠及色料的包覆層。

實施例 G：囊劑

依習用的方法，將 2 kg 之式 I 化合物裝填於硬膠囊內，使每一膠囊含有 20 mg 之活性化合物。

實施例 H：安瓿劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(24)

將含有 1 k g 之式 I 活性化合物及 6 0 升之雙重蒸餾水的溶液過濾除菌，分置於安甌中，於無菌狀態下進行冷凍乾燥且予以無菌密封。各安甌含有 1 0 m g 之活性化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

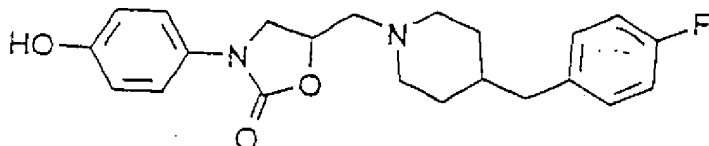
訂

修正
補充
本 90 年 7 月 日

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 哌啶甲基噁唑烷酮及含彼之藥學製劑)

本發明係關於式 I 所之 5 - [4 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 1 - 基甲基] - 3 - (4 - 羥苄基) 噁唑烷 - 2 - 酮化合物

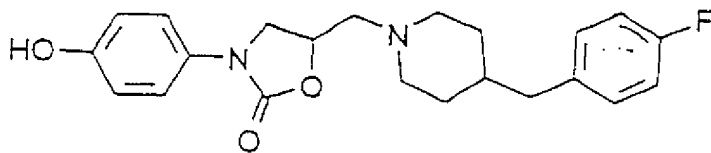


以及其生理上可接受的鹽類。
此等化合物係作為安定鎮痛劑。

英文發明摘要 (發明之名稱：

Piperidinylmethyloxazolidinones and pharmaceutical preparations containing the same

The invention relates to the compound 5-[4-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-3-(4-hydroxyphenyl)oxazolidin-2-one of the formula I



and to physiologically acceptable salts thereof.
The compound acts as a neuroleptic.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件一 (A) :

修正
補充
本 90年7月12日

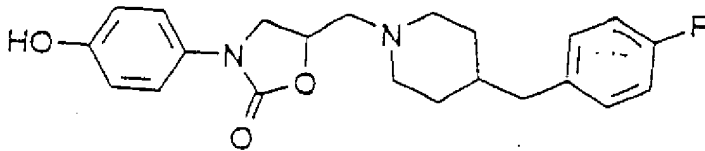
公告本

第 87114732 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 7 月 修正

1. 一種如式 I 所示之化合物 5 (S) - (-) - 5 - [4 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 1 - 基甲基] - 3 - (4 - 羥苄基) · 噁唑烷 - 2 - 酮



及其生理上可接受的鹽類。

2. 一種具有安定鎮痛作用之藥學製劑，其特徵在於其含有有效量之如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物及 / 或其生理上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物或其生理上可接受之鹽類，其係用於製備藥劑。

4. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物及其生理上可接受的鹽類，其係作為安定鎮痛劑，用於控制精神分裂症、情感病症或中風。

5. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物或其生理上可接受的鹽類，其係用於製備具有安定鎮痛作用的藥劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

公告本

附件 2(A)：第 87114732 號專利申請案
中文說明書修正頁 民國 90 年 7 月呈

申請日期	87 年 9 月 4 日
案 號	87114732
類 別	C _{07D} 498/00, A61K31/045

(以上各欄由本局填註)

修正
補充 本 90 年 7 月 12 日

A4
C4

457243

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	哌啶甲基噁唑烷酮及含彼之藥學製劑
	英 文	Piperidinylmethyloxazolidinones and pharmaceutical preparations containing the same
二、發明 創作人	姓 名	(1) 赫莫特·布奇爾 Prucher, Helmut (2) 傑洛德·巴拓茲克 Bartoszyk, Gerd (3) 喬秦·里布拉克 Leibrock, Joachim
	國 籍	(1) 德國 (2) 德國 (3) 德國
	住、居所	(1) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Straße, 64293 Darmstadt, Germany (2) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Strasse, 64293 Darmstadt, Germany (3) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 250 Frankfurter Strasse, 64293 Darmstadt, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 麥克專利有限公司 Merck Patent GmbH
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國達木士塔法蘭克福特路二五〇號 Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 哈伯瑞 Haberer, 俄曼 Eiermann,

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

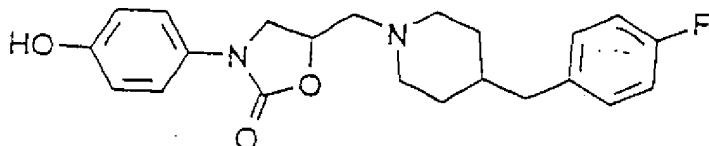
裝 訂 線

修正
補充
本 90 年 7 月 日

A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 哌啶甲基噁唑烷酮及含彼之藥學製劑)

本發明係關於式 I 所之 5 - [4 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 1 - 基甲基] - 3 - (4 - 羥苄基) 噁唑烷 - 2 - 酮化合物

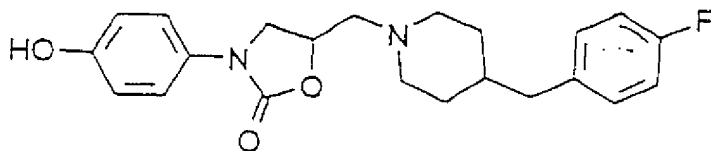


以及其生理上可接受的鹽類。
此等化合物係作為安定鎮痛劑。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

Piperidinylmethyloxazolidinones and pharmaceutical preparations containing the same

The invention relates to the compound 5-[4-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-3-(4-hydroxyphenyl)oxazolidin-2-one of the formula I



and to physiologically acceptable salts thereof.
The compound acts as a neuroleptic.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件一 (A) :

修正
補充
本 90年7月12日

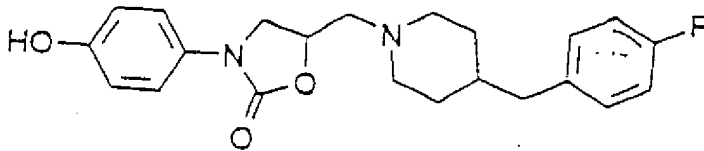
公告本

第 87114732 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 7 月 修正

1. 一種如式 I 所示之化合物 5 (S) - (-) - 5
- [4 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 1 - 基甲基] - 3 - (4
- 羥苄基) · 噁唑烷 - 2 - 酮



及其生理上可接受的鹽類。

2. 一種具有安定鎮痛作用之藥學製劑，其特徵在於其含有有效量之如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物及 / 或其生理上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物或其生理上可接受之鹽類，其係用於製備藥劑。

4. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物及其生理上可接受的鹽類，其係作為安定鎮痛劑，用於控制精神分裂症、情感病症或中風。

5. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 所示之化合物或其生理上可接受的鹽類，其係用於製備具有安定鎮痛作用的藥劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線