

401417

修正
德國 83 年 3 月 修正
本 年 月 日
補 84.3.20

申請日期	83 年 7 月 18 日
案 號	83106530
類 別	C07D 413/06, A61K 31/42, 31/445

Int. Cl⁶

A4

C4

公告本

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	4-芳氧基-及4-芳硫基哌啶衍生物
	英 文	4-Aryloxy- and 4-arylthiopiperidine derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 赫莫特·布奇爾 Prucher, Helmut (2) 魯道夫·高特斯科里奇 Gottschlich, Rudolf (3) 傑洛德·巴拓茲克 Bartoszyk, Gerd
	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250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, Darmstadt, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 朱根·霍曼 Heumann, Jurgen 瑞赫德·史卡特勒 Schuttler, Reinhard

裝

訂

線

401417

修正本 83年3月 補正 84.3.20

申請日期	83年7月18日
案號	83106530
類別	C07D 413/06, A61K 31/42, 31/445

Int. Cl⁶

A4
C4
公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	4-芳氧基-及4-芳硫基哌啶衍生物
	英文	4-Aryloxy- and 4-arylthiopiperidine derivatives
二、發明 創作人	姓名	(1) 赫莫特·布奇爾 Prucher, Helmut (2) 魯道夫·高特斯科里奇 Gottschlich, Rudolf (3) 傑洛德·巴拓茲克 Bartoszyk, Gerd
	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250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, Darmstadt, Germany
	代表人 姓名	(1) 朱根·霍曼 Heumann, Jurgen 瑞赫德·史卡特勒 Schuttler, Reinhard

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

401417

申請日期	83 年 7 月 18 日
案 號	83106530
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

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
	國 籍	(4) 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
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(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: 1993年7月21日 案號: P 43 24 393.2
 , 有 無主張優先權
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

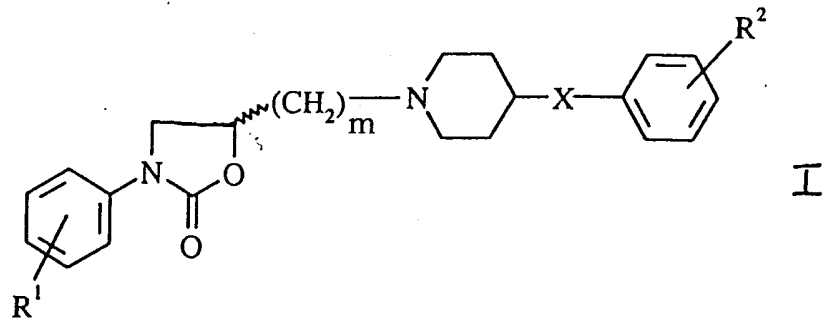
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

藥理實驗數據

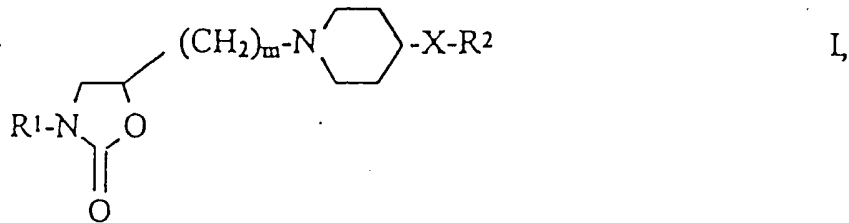
老鼠由阿朴嗎啡 (apomorphine) 所誘發之攀爬行為之抑制作用的測定係根據 Costall et al., European J. Pharmacol. 50(1968), 39-50. 中之方法, 下列 ED₅₀ sc-值 [mg/kg] 係自一些式 I 之典型化合物所測得者:



中文說明書 (頁/行)	m.p.	R ₁	R ₂	m	X	R/S	HCl/ 鹼	ED ₅₀ sc
23/8	195-196°	(A)	(1)	1	O	S	HCl	1.1
23/16	249-250°	(A)	(2)	1	O	S	HCl	96 % 在 10 mg/kg
23/21	249-251°	(A)	(3)	1	O	S	HCl	33 % 在 10 mg/kg
24/2	246-247°	(A)	(4)	1	O	S	HCl	84 % 在 10 mg/kg
24/7	260-261°	(A)	(5)	1	O	S	HCl	25 % 在 10 mg/kg
24/22	208-209°	(A)	(6)	1	O	S	HCl	89 % 在 10 mg/kg
25/8	227-229°	(A)	(7)	1	O	S	HCl	94 % 在 10 mg/kg
25/20	178-179°	(A)	(1)	1	S	S	鹼	0.82
26/5	223-225°	(A)	(2)	1	S	S	HCl	82 % 在 10 mg/kg
26/15	226-229°	(A)	(8)	1	S	S	HCl	4.3
26/20	231-234°	(A)	(9)	1	S	S	HCl	2.0
27/1	152-154°	(A)	(10)	1	S	S	鹼	45 % 在 10 mg/kg
27/11	236-240°	(A)	(11)	1	O	S	HCl	0.46
27/20	170-172°	(A)	(12)	1	O	S	鹼	0.65
28/22	254-257°	(A)	(13)	1	O	S	HCl	0.53

五、發明說明(1)

本發明係關於如下化學式 I 之 4 - 芳氧基 - 或 4 - 芳
 硫基哌啶衍生物



其中

R^1 及 R^2 乃互相獨立，並個別表示未經取代或經 A、
 OH、OA、6 - 10 個碳原子芳氧基、7 -
 11 個碳原子芳烷氧基、 $-O-(CH_2)_n-$
 $O-$ 、Ha ρ 、CF₃、NO₂、NH₂、
 NHA、NA₂、NHAc、NAAc、
 NHSO₂A 及 / 或 NASO₂A 單一或二取代
 之苯基，

X 表示 O、S、SO 或 SO₂，

m 表示 1、2 或 3，

n 表示 1 或 2，

A 表示 1 - 6 個碳原子烷基，

Ha ρ 表示 F、Cl、Br 或 I

及

Ac 表示 1 - 8 個碳原子烷醯基、1 - 10 個碳原
 子芳烷醯基或 7 - 11 個碳原子芳醯基，

以及彼之生理學上可接受鹽。

本發明係立基於尋找可用於製造藥劑之新穎化合物的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

目標上。

頃發現該類物質具有有價值的生理特性，同時有非常好的耐受力。因此，舉例說明之，彼等展現了可影響中樞神經系統之效果，較佳地是抑制（例如鎮靜、平靜、抑制神經及／或抗抑鬱）效果。更特定言之，該等化合物對老鼠的行為有抑制效果（關於方法，可參閱 Irwin 之 *Psychopharmacologica* 13期（1968年），第 222-257 頁）。彼等可抑制老鼠因阿朴嗎啡所誘發的攀爬行為（關於方法可參閱 Costall 等人之 *European J. Pharmacol.* 50期（1968年），第 39-50 頁），或者彼等可誘發半身巴金生狀之老鼠的對側迴轉（係由 Ungerstedt 等人之方法測驗，*Brain Res.* 24期（1970年），第 485-493 頁），而且只伴隨可忽略的倔強病副效果發生（關於方法可參閱 Dolini-Stola 之 *Pharmakopsychiat.* 6期（1973年），第 189-197 頁）。再者，這些物質也可抑制氫化多巴胺催動肌及對抗肌與紋狀體受體的結合（由 Schwarcz 等人之 *J. Neurochemistry* 34期（1980年），第 772-778 頁；及 Creese 等人之 *European J. Pharmacol.* 46期（1977年），第 377-381 頁中之方法測驗）。除此之外，這些化合物可抑制麻醉中之老鼠的舌下頷骨反射（係以 Barnett 等人之 *European J. Pharmacol.* 21期（1973年），第 178-182 頁；及 Ilhan 等人之 *European J. Pharmacol.* 33期（1975年），第 61-64 頁中的方法為基礎而測驗）。在對插著導管且有意識的自發性高血壓老鼠經胃方式施服該等化合物之後，會發生止痛及低血壓效果，依

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(3)

此可直接測量之動脈血壓會減低 (S H R / N I H - M O / / C H B - E M D strain; 關於方法可參閱 Weeks 及 Jones 之 Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104 期 (1960 年), 第 646-648 頁)。

所以, 化學式 I 之化合物及彼等之生理上可接受之酸加成鹽係使用做為藥學活性物質, 並可使用做為製備其他藥學活性物質的中間物。

本發明係關於化學式 I 之哌啉衍生物及彼等之鹽。

再者, 本發明係關於一種供製備化學式 I 之衍生物及彼之鹽類的方法, 其特徵為



(其中

R¹ 及 m 具有如專利申請範圍第 1 項之定義, 及

Z¹ 表示 Z 或 NH₂,

Z 表示 Cl、Br、I、OH、SO₃CH₃ 或其他經反應性官能改質之 OH 基),

若 Z¹ = Z 時,

係與下式化學式 III 之化合物反應



(其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

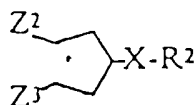
線

五、發明說明(4)

R^2 及 X 具有如申請專利範圍第 1 項之定義)，

或者，若 $Z^1 = NH_2$ 時，

則與下式化學式 III a 之化合物反應



IIIa,

(其中

R^2 及 X 具有如申請專利範圍第 1 項之定義，而

Z^2 及 Z^3 相同或不同，並個別表示 Cl 、 Br 、 I 、

OH 、 SO_3CH_3 或其他經反應性官能改質之

OH 基)；

其特徵為，用一還原劑處理一別方面係相對於化學式 I，

但取代了一或多個氫原子且含有一或多個可還原基及／或

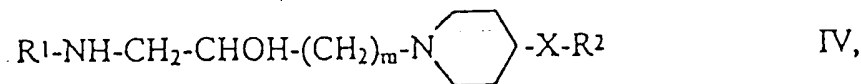
一或多個額外基 $-SO_2-$ 及／或 $-SO-$ 基之化合物；

或者其特徵為，製備如申請專利範圍第 1 項之化學式 I，

但 R^1 及／或 R^2 基係轉化成另一 R^1 及／或 R^2 基的化

合物；

或者其特徵為，令化學式 IV 之化合物



(其中 R^1 、 R^2 、 X 及 m 具有上述定義)，與一合適之反

應性碳酸衍生物反應；

或者其特徵為，令化學式 V 之化合物

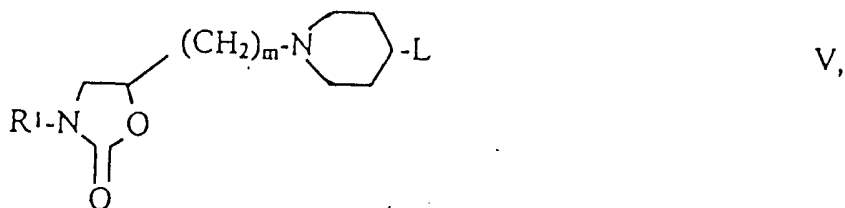
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(5)



(其中

R^1 及 m 具如上述之定義，且

L 表示 Cl 、 Br 或其他合適之離去基)，

與化學式 IV 之化合物反應



(其中

R^2 具有上述之定義，且

X^1 表示 OH 、 SO_2H 、 SH 或合適之由此衍生的似鹽基)；

及／或其特徵為，若適當的話，化學式 I 之化合物可藉由溶劑分解劑或水解劑而從其官能衍生物中釋出，或是藉由還原或氧化作用而使之轉化成另外的化學式 I 之化合物；及／或其特徵為，可藉由酸處理而使如申請專利範圍第 1 項之化學式 I 之鹼轉化成彼之鹽類。

本文以上及本文以下， R^1 、 R^2 、 A 、 Ac 、 X 及 Ha ，以及變數 m 及 n ，除非經特別說明有所不同，否則都具有化學式 I 所述之定義。

在化學式或部份化學式中之 A 係表示具有 1 - 6 個，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(6)

較佳地 1、2、3 或 4 個碳原子之烷基。A 較佳地係為甲基，甚而是乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基或第三-丁基，甚至也可為戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、己基、1-、2-或3-甲基戊基或其他的2,2-或2,3-二甲基丙基。

R¹ 及 R² 基可相同或各異。較佳地 R¹ 及 R² 乃互相獨立，並表示未經取代或經取代之苯基，每個取代基都可在苯基的鄰位或間位，更佳地係在對位。

更特地言之，R¹ 及 R² 較佳地係表示苯基、對-氟-、對-氯-、對-羥基、對-甲氧基-、對-硝基-、對-甲基、對-第三-丁基-、對-苯基甲氧基-、或對-乙醯胺苯基或對-N-甲基乙醯胺苯基。

再者，較佳地 R¹ 及 R² 也可為3,4-亞甲基二氧-、對-丙醯胺基-或對-甲基-磺醯胺撐苯基。

A c 較佳地是乙醯基或丙醯基，但也可為甲醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、特戊醯基(三甲基乙醯基)；視情況需要，額外地還有具7-11個碳原子之經取代芳醯基，下列基是合適且較佳的取代基：烷基、烷氧基、烷硫基、烷亞砷基或烷磺醯基(在每一情況中都具有1-3個，較佳地1或2個碳原子)、亞甲基二氧，同時還有OH、F、Cl、Br、I、NO₂、NH₂、烷胺基或二烷胺基(在每一情況中之烷基具有1-3個，較佳地1或2個碳原子)。個別較佳的芳醯基是苯醯基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

鄰-、間-或對-甲苯醯基、鄰-、間-或對-甲氧基苯醯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二甲氧基苯醯基、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,5-、2,4,6-或3,4,5-三甲氧基苯醯基、鄰-、間-或對-甲磺醯基苯醯基、2,3-或3,4-亞甲基二氧苯醯基或者是1-或2-萘醯基。額外地，Ac也可為具有1-10個碳原子之芳烷醯基，例如苯基乙醯基、2-或3-苯基丙醯基或者2-、3-或4-苯基丁醯基或是2-或3-苯基異丁醯基。

X較佳地是表示氧或硫，但也可為 SO_2 ；而Ha較佳地是為F或Cl。

據此，本發明特別是關於那些化學式I其中該等基中至少一個具有上述定義之一的化合物，特定言之，是那些已述及之較佳化合物者。

某些較佳的化合物可由下列相對應於化學式I之部份化學式Ia至If代表，其中未定義之基及參數乃具有化學式I所述之定義，但其中

在Ia中 R^1 表示對-甲氧基苯基或苯基；及

R^2 表示對-乙醯胺基苯基；

在Ib中 R^1 表示對-甲氧基苯基；及 R^2 表示苯基、

間-甲氧基-、對-甲氧基-、對-羥基-、

對-氨基-、對氟基-、對-苯基-甲氧基、

3,4-亞甲基二氧-、對-甲基-或對-第

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(8)

三-丁基苯基；

在 I c 中 R^1 表示對-甲氧基苯基，X 表示氧而 m 為 1；

在 I d 中 R^2 表示對-乙醯胺基苯基，X 表示氧而 m 為 1；

在 I e 中 R^1 表示對-甲氧基苯基， R^2 表示對-乙醯胺基-、對-甲氧基-、對-氨基-、對-甲基-、對-第三-丁基-或對-甲基磺醯胺撐苯基，而 X 表示硫；

在 I f 中 R^1 表示對-甲氧基苯基， R^2 表示對-乙醯胺基-、對-甲氧基-或對-甲基磺醯胺撐苯基，且 X 表示 $-SO_2-$ 。

此外，化學式 I 之化合物可藉由如文獻中所揭示之本身已知的方法，特別是在對該反應已知且合適之反應條件下製備（舉例之，在標準的著述中，例如 Houben-Weyl 之 Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag; J. March, Advanced Organic Chemistry 第 3 版 (1985 年) 或 Organic Reactions, 二者皆是 John Wiley & Sons, Inc. 公司，New York 出版) 而且，亦可以利用本身已知但本文中未詳細提及之變數。

若需要的話，那些供申請專利範圍方法之起始物質也可以不從反應混合物中分離出而直接進一步反應的方法，當場製備以獲得化學式 I 之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(9)

在化學式 II 之化合物中的 Z^1 較佳地是 Z ；據此，化學式 II 之化合物可特定地與化學式 III 之嘓啉衍生物反應以便獲得化學式 I 之化合物。 Z 基較佳地是 Cl 或 Br ；然而，也可為 I 、 OH 或經反應性官能改質之 OH 基，特別是具有 1 - 6 個碳原子之烷磺醯氧基（例如甲烷磺醯氧基）或具有 6 - 10 個碳原子之芳磺醯氧基（例如苯磺醯氧基、對 - 甲苯磺醯氧基、1 - 或 2 - 萘磺醯氧基）。

然而，對化學式 II 之化合物中的 Z^1 而言，也可能是 NH_2 。然後，令此形式化合物與化學式 III a 且其中 Z^2 及 Z^3 可相同或各異且較佳地是 Cl 或 Br ，也可為 I 、 OH 或經反應性官能改質之 OH 基（較佳地乃如上所示）的化合物反應。

某些化學式 II、III 及 III a 之化合物是已知的；未知的化學式 II、III 及 III a 之化合物可以類似於已知化合物般製備。舉例說明之，化學式 II 之一級醇可藉使相對應之羧酸或彼等之鹽類還原而製得。以亞硫醯氧、溴化氫、三溴化磷或類似之鹵素化合物處理時可提供相對應的化學式 II 之鹵化物。

化學式 II 之磺醯氧化合物可藉由與適當之磺醯氧反應而從相對應之醇中獲得。舉例之，化學式 II 之碘化合物也可藉令碘化鉀在相關之對 - 甲苯磺酸酯上作用而製得。化學式 II 之胺類則可從鹵化物與酞醯亞胺化鉀中製備；或藉使相對應之腓還原而製備。

某些化學式之嘓啉類化合物係已知的，或者彼等也可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(10)

以類似於已知之化合物般製備。舉例說明之，彼等可藉令 4-鹵基-哌啶與合適之酚化物反應而製備，或者藉令 4-羥基哌啶（對羥基而言，也可能被官能性改質成反應性基）與適當之硫酚或硫酚化物（若適當的話，可使 S 基氧化成 -S O - 或 -S O₂ - 基）反應而製備。舉例之，化學式 III a 之化合物可藉使相對應之二酯類還原成二醇類，且若需要的話，隨後再與 S O C l₂ 或 P B r₃ 反應而製備。

化學式 II 及 III 之反應係藉由有關胺類胺基化作用之文獻中的已知方法進行。在不需要溶劑下將各組份溶解在一起是可行的，若適當的話，可在封閉式管或壓熱器中進行。然而，在惰性溶劑中使各組份反應也是可行的。合適之溶劑的實例有烴類如苯、甲苯、二甲苯；酮類如丙酮、丁酮；醇類如甲醇、乙醇、異丙醇、正-丁醇；醚類如四氫呋喃（T H F）或二噁烷；醯胺類如二甲基甲醯胺（D M F）或 N-甲基吡咯烷酮；腈類如丙腈，若適當的話，也可為這些溶劑的混合物或與水的混合物。添加酸接合劑，如鹼金屬或鹼土金屬之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽、或是鹼金屬或鹼土金屬（較佳地為鉀、鈉、或鈣）的另一弱酸鹽；或者添加有機鹼，如三乙胺、三甲基苯胺、吡啶或喹啉、或是過量的胺組份或是化學式 III 或 III a 之化合物都會有所助益的。反應溫度係視所用條件而定，並且係在約 0 與 150° 之間，普通是在 20 與 130° 之間。

再者，也有可能的是，較佳地在 -80 與 +250°

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(11)

之間的溫度下於至少一個惰性溶劑中藉用一還原劑處理一取代了氫原子並含有一或多個可還原基及／或一或多個額外之 C - C 及／或 C - N 鍵的前驅物，以便獲得化學式 I 之化合物。

特定言之，可還原基（其可被氫取代）係表示羰基、羥基、芳磺醯氧基（如對一甲苯磺醯氧基）、N - 苯磺醯基、N - 苄基或 O - 苄基中的氧。

原則上，藉由還原作用使僅含有一個可還原基之化合物或那些含有並排著之二或多個可還原基或額外鍵的化合物轉化成化學式 I 之化合物是可行的。關於此目的，較佳地是使用催化氫化作用，可用初生態氫或某些複合物金屬氫化物如 NaBH_4 或 LiAlH_4 。

適用於此催化氫化之觸媒實例有貴金屬、鎳及鈷觸媒。貴金屬觸媒可以氧化物觸媒（如氧化鉑）方式，或精細粒子金屬觸媒方式存在於載體上（如披鉑碳或披鈹碳）。較佳地係使用鎳及鈷觸媒做為雷尼金屬，同時鎳係披在做為載體之矽藻土及浮石上。氫化作用係在常溫下及大氣壓力下進行，或者也可在高溫及／或高壓下進行。較佳地係使用壓力在 1 與 100 atm 之間且溫度在 -80 與 $+150^\circ$ 之間，最主要地係在室溫及 $+100^\circ$ 之間。此反應較佳地係在酸性、中性或鹼性區域中，並於溶劑如水、甲醇、乙醇、異丙醇、正一丁醇、醋酸乙酯、二噁烷、醋酸或 THF 存在下進行；同時也可使用這些溶劑之混合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

泉

五、發明說明(12)

舉例之，若是使用初生態氫做為還原劑，其可藉用弱酸或鹼處理金屬而再生。因此，可使用鋅與鹼金屬氫氧化物溶液之混合物或鐵與醋酸之混合物。同時也適合的是使用在醇，如乙醇、異丙醇、丁醇、戊醇或異戊醇或苯中之鈉或其他鹼金屬。一鋁／鎳合金之鹼性水溶液（若適當的話，可配合添加乙醇）也可使用。同時，鈉或鋁汞齊之水性酒精溶液或水溶液也適於使初生態氫再生。此反應也可在多相中進行，在此情況時較佳地係使用一水相及苯相或甲苯相。

再者，也可能使用複合物金屬氫化物如 NaBH_4 、二氫化異丁鋁或 $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ 以及乙硼烷做為還原劑，若需要，可再添加觸媒如 BF_3 、 AlCl_3 或 LiBr 。特別適於此目的之溶劑有醚類如乙醚、二-正-丁醚、THF、二噁烷、二乙醇二甲醚或 1,2-二甲氧基乙烷，以及烴類如苯。適於 NaBH_4 之還原作用的溶劑最主要是醇類如甲醇或乙醇，也可為水以及水性醇類。經由這些方法之還原反應較佳地係在 -80 至 $+150^\circ$ 下，特別是 0 與約 100° 之間的溫度下進行。

再者，舉例之，化學式 I 之化合物可藉由電子置換作用將芳族基 R^1 及 / 或 R^2 轉化成另外的 R^1 及 / 或 R^2 基而製得。

另外，化學式 I 之化合物也可藉令化學式 IV 之胺基醇與反應性碳酸衍生物反應而獲得。合適且較佳之碳酸衍生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(13)

物例如碳酸二烷酯如碳酸二甲酯或碳酸二乙酯、氯甲酸酯如氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯、N, N' - 羰基二咪唑，或光氣。此反應較好係在約 20 至約 200°，較佳地在 100 至 150° 溫度下，於惰性溶劑中，較佳地是於鹵化烴如氯仿、烴如甲苯、或醯胺如 DMF 存在下進行。該碳酸衍生物較佳地係以過量使用。

除此之外，化學式 I 之化合物可藉在供製造醚類或硫醚等已知的條件下令化學式 V 之噁唑烷酮衍生物（舉例之，其可依次藉令化學式 II 之化合物（ $Z^1 = Z$ ）與適當之哌啶衍生物反應而製得），與化學式 VI 之化合物反應而獲得。

同時，化學式 I 之化合物也可藉由溶劑分解，特別是水解，或藉由氫解作用以從彼等之官能性衍生物中釋出而製得。

溶解分解或氫解作用的較佳起始物質係那些在別方面係相對應於化學式 I，但取代了一或多個自由態胺基及／或羥基，並含有相對應之保護性胺基及／或羥基者；較佳地係那些取代了連接在 N 原子上之 H 原子並具有胺基保護基者，特別是那些取代 H N 基並具有 $R^1 - N$ 者（其中 R^1 表示胺基保護基）者，及／或那些取代了羥基之 H 原子並且有羥基保護基者；例如那些相對應於化學式 I，但取代 $-COOH$ 基並具有 $-COOR^2$ 基（其中 R^2 係表示羥基保護基）者。

同時，多數之相同或各異的保護性胺基及／或羥基存

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(14)

在於起始物質之分子內也是可能的。若存在的保護基互不同時，在很多情況中彼等可經選擇性消除。

“胺基保護基”一詞大抵而言是已熟知的，並係關於那些適於保護（封閉）胺基免受化學反應，但在所需之化學反應已在該分子內其他處進行後即可輕易地被除去的基。特定言之，此形態之典型基有未取代或經取代醯基、芳基（如2,4-二硝基苯基（DNP）、芳烷氧基甲基（如苄氧基-甲基（BOM））或芳烷基（如苄基、4-硝基苄基、三苯基甲基）。由於此類胺基保護基係在所需之反應（或一序列反應）後才被除去，所以彼等之性質及大小並沒有限制；然而，還是以具有1-20，特別是1-8個碳原子者為較佳。“醯基”一詞係以相關於本發明而被廣泛地解說。其它括衍生自脂肪族、芳代脂肪族、芳族或雜環系羧酸或磺酸之醯基，以及特別是烷氧羰基、芳氧羰基，及芳烷氧羰基。此類醯基之實例有烷醯基，如醯基、丙醯基、丁醯基；芳烷醯基，如苯乙醯；芳醯基，如苯醯基或甲苯醯基；芳氧烷醯基，如苯氧乙醯基；烷氧羰基，如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、異-丙氧羰基、第三-丁氧羰基（BOC）、2-碘乙氧羰基；芳烷氧-羰基，如苄氧羰基（CBZ）、4-甲氧基苄氧羰基、9-芴基甲氧-羰基（FMOC）。較佳的胺基保護基是BOC、DNP及BOM，甚而是CBZ、苄基及乙醯基。

同樣地“羥基保護基”一詞大抵上已熟知，且係關於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

泉

五、發明說明(15)

那些適於保護羥基免受化學反應，但在所需之化學反應已在該分子內其他處進行後即可輕易地被除去之值。此形態之典型基乃如上述之未取代或經取代芳基、芳烷基或醯基，以及烷基。由於這些羥基保護基可於所需之化學反應或一序列反應後再次被除去之故，所以彼等並沒有限制；較佳的基是具有1-20，特別是，1-10個碳原子者。尤其特別地，羥基保護基之實例有第三-丁基、苄基、對-硝基苯醯基、對-甲苯磺醯基及乙醯基，而以苄基及乙醯基更佳。

舉例說明之，端視所用之保護基而定，化學式I之化合物係以強鹼，較佳地以三氟醋酸或高氯酸，或者以其他強無機酸如氫氟酸或硫酸、強羧酸如三氯醋酸或是磺酸如苯-或對-甲苯磺酸而從彼等之官能性衍生物中釋出。額外之惰性溶劑的存在是可行的，但通常並非必需。

合適且較佳的惰性溶劑是有機羧酸如醋酸、醚類如四氫呋喃或二噁烷，醯胺如二甲基甲醯胺(DMF)、鹵化烴如二氯甲烷，及醇類如甲醇、乙醇或異丙醇，以及水。上述之溶劑之混合物也適合。

三氟醋酸較佳地係以過量使用，但不需要添加其他溶劑，高氯酸係為9:1比例之醋酸與70%高氯酸的混合物形態。裂解之溫度較佳地係在0與50°之間，最好係使用在15至30°(室溫)之間。

舉例說明之，BOC基可在15-60°下用40%三氟醋酸之二氯甲烷溶液或用約3至5N HCl之二噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

烷溶液而消去，而 F M O C 基可在 15 - 50° 下用約 5 - 20% 之二甲基胺、二乙基胺或吡啶之 D M F 溶液消去。D N P 基之消去也可在 15 - 30° 下以約 3 - 10% 2 - 巰基乙醇之 D M F / 水的溶液來進行。

舉例之，那些可藉由氫解除去之保護基（如 B O M、C B Z 或苄基）可藉在觸媒（如貴金屬觸媒如鈀，較佳地係於載體如碳上）存在下以氫處理而消去。此情況中之合適溶劑係那些如上文提及者，特別是醇類如甲醇或乙醇、或鹽胺類如 D M F。因此，氫解作用係在 0 至 100° 溫度及在 1 至 200 巴壓力下，較佳地是在 20 - 30° 及在 1 - 10 巴下進行。舉例之，C B Z 基之氫解作用在 20 - 30° 下於甲醇中在 5 - 10% P d - C 上順利進行。

若適當的話，藉由本身已知的方法將化學式 I 之化合物轉化成另一個化學式 I 之化合物也是可行的。

因此，醚類（O - 烷基衍生物）可被裂解而產生相對應之羥基衍生物。舉例說明之，醚類可在甲苯、1, 2 - 二氯乙烷、T H F 或二甲基亞碲中藉由二甲硫 / 三溴化硼複合物處理而裂解；或在約 150 - 250° 下藉與吡啶氫鹵化物或苯胺氫鹵化物（較佳地是吡啶氫鹵化物）一起熔化而裂解；或於鹵化烴如 1, 2 - 二氯乙烷中以 H B r / 醋酸或以三鹵化鋁處理而裂解。

化學式 I 之化合物可具有一不對稱中心。所以若使用旋光性起始物質時，彼等可從其製備中以消旋物或以旋光形態獲得。若需要的話，所生成之消旋物可藉由本身已知

(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)

之方法以機械或化學方式分離成其光學對應體。較佳地，非對映異構物可藉由消旋物與旋光性解析劑反應而從該消旋物中形成。合適之解析劑實例有旋光性酸如酒石酸、二苯醯酒石酸、二乙醯酒石酸、樟腦磺酸、扁桃酸、馬來酸或乳酸之D及L形態。非對映異構物的不同形態可以本身已知之方法，例如藉由分步結晶而分離出，如此，化學式I之旋光性化合物就可以本身已知之方法從這些非對映異構物中釋出。

所生成之化學式I之鹼可用酸轉化成相關之酸加成鹽。適於此反應且較佳之酸係那些可提供生理上可接受鹽之酸。因此，可使用無機酸，例如硫酸、氫鹵酸如氫氯酸或氫溴酸、磷酸如正磷酸、硝酸、胺基磺酸，以及有機酸，特別是脂肪族、脂環族、芳代脂肪族、芳族或雜環系一元或多元羧酸、磺酸或硫酸類，如甲酸、醋酸、丙酸、特戊酸、二乙基-醋酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、檸檬酸、葡萄酸、抗壞血酸、菸酸、異菸酸、甲烷-或乙烷磺酸、乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、萘單-及二-磺酸及月桂基硫酸。非生理上可接受之酸加成鹽(如苦味酸鹽)也可適用於化學式I之鹼的離析及純化上。

若需要的話，化學式I之自由態鹼可藉用強鹼如氫氧化鉀或氫氧化鈉，或是碳酸鈉或碳酸鉀而從彼等之鹽類中釋出。

再者，本發明係關於化學式I之化合物及彼等之生理

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

上可接受鹽用於製造藥學製劑 (特別是以非化學方法製造) 上。關於此一目的，彼等可與至少一個媒液或輔助物質一起，若適當的話，再連同一或多個其他活性物質而轉換成合適的劑量形態。

本發明進一步地係關於含有至少一個化學式 I 之化合物及 / 或其中一個彼之生理上可接受鹽的組成物，特別是藥學組成物。這些製劑可使用做為人類藥物或獸醫藥劑。適於經腸 (如口服方式)、非經腸方式或局部施藥，且不會與新穎化合物反應之合適媒液包括有機或無機物質，例如水，植物油、苧醇、聚乙二醇、明膠、碳水化合物如乳糖或澱粉、硬脂酸鎂、滑石或礦脂。特定言之，用於經腸方式施藥者有藥片、包衣藥片、膠囊、甜漿、溶液、滴劑或栓劑，非經腸方式施藥者有溶液，較佳地是油性或水性溶液，及懸浮液、乳液或植入片，而局部敷藥者有軟膏、乳霜或粉狀散劑。舉例之，新穎之化合物也可被凍乾，並使用該所得之凍乾物以製造注射用產品。

該所述之製備可再經殺菌，及 / 或含有輔助物質如潤滑劑、防腐劑、安定劑及 / 或潤濕劑、乳化劑、可影響滲透壓之鹽類、緩衝物質、著色劑、調味劑及 / 或芳香物質。若需要的話，彼等也可含有一或多個其他活性物質，例如一或多種維生素。

化學式 I 之化合物及彼等之生理上可接受鹽可使用來治療人類或動物身體上疾病，及用來控制疾病，特別是精神分裂病及精神病反應之病症以及精神變態、抑鬱、嚴重

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

慢性病痛及和高血壓相關聯之疾病。再者，該等化合物也可用來治療錐體外病症。當這些化合物被使用時是一良好的非常型精神抑制藥；並展現可忽略的倔強病副效果。

就此而論，根據本發明之物質通常係以類似於已知之商品化產品（甲硫達嗪、氟哌啶醇）般施藥，較佳的劑量規定係在0.2與500毫克之間，特別是0.2至50毫克，每劑量單位。每日劑量較佳地是在約0.003至10毫克／公斤體重之間。

然而，每一特定病人之特定劑量係視各種因素而定，例如係視所用之特定化合物效能、年齡、體重、一般的健康狀態、性別、飲食、施藥時間及路徑、排泄速率、欲治療之特定病症的藥物組合及嚴重性而定。口服施藥係較佳的。

在下列實施例中“一般處理”的意思係表示：若需要的話添加水，以二氯甲烷萃取混合物，並分離出有機層、用硫酸鈉乾燥、過濾、蒸發並在矽膠上做色層分析及／或結晶以純化。溫度係為 $^{\circ}\text{C}$ 。 $[\alpha]_{\text{D}}$ 值係在 20° 下於二甲基亞碸（DMSO）中測量。

實施例 1

將一含有3.01克5(R)-(甲烷磺醯氧甲基)-3-對-甲氧基苯基-2-噁唑烷酮（其係藉令2,3-環氧基-1-丙醇與N-苄基-對-甲氧基苯胺反應以獲得1-N-苄基-對-甲氧基苯胺基-丙烷-2,3-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

泉

五、發明說明(20)

二醇，並氫解成對-甲氧基苯胺基-丙烷-2,3-二醇，再與碳酸二乙酯反應製得5-(羥甲基)-3-對-甲氧基苯基-2-噁唑烷酮，然後與甲烷磺醯氯反應而獲得)·1.58克4-(對-乙醯胺基-苯氧基)哌啶、1.4克碘化鉀及1.4克碳酸鉀之100毫升丙腈的溶液煮沸(2小時，冷卻後，以一般處理，即可產生3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-乙醯基-苯氧基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮，m.p. 195-196°; $[\alpha]_D = -28.8^\circ$ (DMSO)。

類似地，可藉令5(R)-(甲烷磺醯氧甲基)-3-對-甲氧基苯基-2-噁唑烷酮與下列者反應，即可獲得下列產物

與4-(對-甲氧基苯氧基)哌啶反應：

3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-甲氧基苯氧基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮(氫氯化物)；m.p. 249-250°; $[\alpha]_D = -27.8^\circ$ (DMSO)；

與4-(對-氯苯氧基)哌啶反應：

3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-氯苯氧基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮(氫氯化物)；m.p. 249-251°; $[\alpha]_D = -29.9^\circ$ (DMSO)；

與4-(對-氟苯氧基)哌啶反應：

3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-氟苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (21)

氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ;

m . p . 2 4 6 - 2 4 7 ° ; [α]_D =

- 2 8 . 9 ° (D M S O) ;

與 4 - (對 - 苯基甲氧基苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 苯基

甲氧基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯

化物) ; m . p . 2 6 0 - 2 6 1 ° ; [α]_D =

- 2 6 . 0 ° (D M S O) ;

與 4 - (對 - 羥基苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 羥基

苯氧基) 哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物

) ; m . p . 1 9 0 - 1 9 1 ° ; [α]_D =

- 3 0 . 3 ° (D M S O) ;

與 4 - (3 , 4 - 亞甲基二氧苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - (3 , 4

- 亞甲基二氧苯氧基) 哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷

酮 (氫氯化物) ; m . p . 2 2 7 - 2 2 9 ° ;

[α]_D = - 2 8 . 9 ° (D M S O) ;

與 4 - (間 - 甲氧基苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 間 - 甲氧

基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物

) ; m . p . 2 0 8 - 2 0 9 ° ; [α]_D =

- 2 9 . 1 ° (D M S O) ;

與 4 - (對 - 甲烷磺醯胺基苯氧基) 哌啶反應 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(22)

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - (對 - 甲
 烷磺醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫
 氯化物) ; m . p . 184° (d) ; [α]_D =
 - 26 . 5° (DMSO) ;

與 4 - 苯氧基哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 苯氧基哌
 啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ;
 m . p . 227 - 229° ; [α]_D =
 - 31 . 6° (DMSO) ;

與 4 - (對 - 硝基苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 硝基
 苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物)
 , m . p . 250 - 253° ; [α]_D =
 - 32 . 7° (DMSO) .

實施例 2

類似於實施例 1 , 以 5 (R) - (甲烷磺醯氧甲基)
 - 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 2 - 噁唑烷酮為起始 , 與 4 - (對 - 乙
 醯胺基苯硫基) - 哌啶反應 , 即可獲得 3 - 對 - 甲
 氧基苯基 - 5 - (S) - [(4 - 對 - 乙醯胺基 - 苯硫基
 哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 , m . p . 178 -
 179° ; [α]_D = - 27 . 6° (DMSO) .

類似地 , 可藉令 5 (R) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3
 - 對 - 甲氧基 - 苯基 - 2 - 噁唑烷酮與下列者反應 , 即可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(23)

獲得下列產物

與 4 - (對 - 甲氧基苯硫基) 哌啶反應：

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 甲氧基苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ; m . p . 223 - 225° ; [α]_D = -31.3° (DMSO) ;

與 4 - (對 - 氯苯硫基) 哌啶反應：

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 氯苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ; m . p . 233 - 236° ; [α]_D = -30.8° (DMSO) ;

與 4 - (對 - 甲基苯硫基) 哌啶反應：

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 甲基苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ; m . p . 226 - 229° ; [α]_D = -33.6° (DMSO) ;

與 4 - (對 - 第三 - 丁基苯硫基) 哌啶反應：

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 第三 - 丁基苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ; m . p . 231 - 234° ; [α]_D = -30.9° (DMSO) ;

與 4 - (對 - 甲烷磺醯胺基苯硫基) 哌啶反應：

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 甲烷磺醯胺基苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(24)

氯化物) ; m . p . 152 - 154° ; $[\alpha]_D = -27.1^\circ$ (D M S O) 。

實施例 3

在室溫下，於 0.6 克雷尼 Ni 上令 1.2 克 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 硝基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (m . p . 250 - 253° ; 如實施例 1 中所獲得) 之 40 毫升甲醇溶液氫化，直到 H₂ 吸收停止 [p (H₂) = 1 巴] 為止。待過濾及一般處理後，即可製得 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 胺基苯氧基 - 哌啶) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮，m . p . 236 - 240° ; $[\alpha]_D = -27.2^\circ$ (D M S O) 。

實施例 4

將 1 毫升丙醯氯逐滴加入於一含有 1.4 克 3 - 對 - 甲氧基 - 苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 胺基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮及 2 毫升吡啶於 60 毫升 T H F 的溶液中，並在室溫下攪拌此混合物 2 小時。經一般處理後，即可產生 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 丙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮，m . p . 170 - 172° ; $[\alpha]_D = -29.4^\circ$ (D M S O) 。

類似地，藉用乙醯氯令 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(25)

) - [(4 - 對 - 胺基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮乙醯化，即可獲得下列之

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) - 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ， m . p . 195 - 196° ; [α]_D = - 28 . 8° (D M S O) 。

實施例 5

將 0 . 5 克 N a H 及 1 . 7 毫升乙基碘加入於 2 . 8 克 3 - 對 - 甲氧基 - 苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (m . p . 195 - 196°) 之 40 毫升二甲基甲醯胺溶液中，並一邊用冰冷卻，再攪拌此混合物 1 小時。隨後，在室溫下另外攪拌地 2 小時；經一般處理，即可產生 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 - [(4 - 對 - N - 乙基乙醯胺基苯氧基) 哌啶基] - 2 - 噁唑烷酮。

類似地，藉用甲基碘從 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮中，令此相對應之化學式 I 之化合物的二級 N 原子烷基化，即可獲得。

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - (對 - N - 甲基乙醯胺基苯氧基) 哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) ， m . p . 254 - 257° ; [α]_D = - 28 . 4° (D M S O) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(26)

實施例 6

類似於實施例 1，以 5 (R) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 苯基 - 2 - 噁唑烷酮為起始，藉與 4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基) 哌啶反應，即可獲得 3 - 苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) - 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物)， $m.p. > 260^\circ$ ； $[\alpha]_D = -27.1^\circ$ (DMSO)。

類似地，藉令 4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基) 哌啶與下列者反應，即可獲得下列產物：

與 5 (S) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應：

3 - 苯基 - 5 (R) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物)， $m.p. > 260^\circ$ ；

與 5 (S) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - 氯苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應：

3 - 對 - 氯苯基 - 5 (R) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物)， $m.p. 264 - 266^\circ$ ；

與 5 (R) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - 氯苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應：

3 - 對 - 氯苯基 - 5 (S) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(27)

) , m . p . 264 - 266° ; $[\alpha]_D =$
- 31 . 7° (D M S O) ;

與 5 (S) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - (苯基甲氧基) - 苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應 :

3 - 對 - (苯基甲氧基) 苯基 - 5 (R) - [(4 - (對 - 乙醯胺基 - 苯氧基哌啶基) 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氧化物水合物) , m . p . 189 - 191° ;

與 5 (R) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - (苯基甲氧基) - 苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應 :

3 - 對 - (苯基甲氧基) 苯基 - 5 (S) - [(4 - (對 - 乙醯胺基 - 苯氧基哌啶基) 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氧化物水合物) , m . p . 189 - 191° ; $[\alpha]_D = - 22 . 7°$ (D M S O) ;

與 5 (S) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - 羥苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應 :

3 - 對 - 羥苯基 - 5 (R) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) - 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氧化物) , m . p . 282 - 284° ;

與 5 (R) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - 羥苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應 :

3 - 對 - 羥苯基 - 5 (S) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) - 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氧化物) , m . p . 282 - 284° ; $[\alpha]_D =$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(28)

- 25.5° (DMSO) ;

與 5 (S) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - 氟苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應 :

3 - 對 - 氟苯基 - 5 (R) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) - 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) , m . p . 267 - 268° ;

與 5 (R) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - 氟苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應 :

3 - 對 - 氟苯基 - 5 (S) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) - 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) , m . p . 267 - 268° ; [α]_D = - 25.5° (DMSO) ;

與 5 (S) - (甲烷磺醯氧甲基) - 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 2 - 噁唑烷酮反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (R) - [(4 - (對 - 乙醯胺基苯氧基 - 哌啶基) 甲基) - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物) , m . p . 206 - 208° ; [α]_D = + 29.9° (DMSO) ;

實施例 7

在 60° 下加熱一含有 1.2 克 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 乙醯胺基 - 苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (m . p . 178 - 179°) 及 10 當量過氧化氫溶液 (30%) 於 100 毫升甲醇的溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(29)

液達3小時。蒸發及一般處理後，可產生3-對-甲氧基
 苯基-5(S)-[(4-對-乙醯胺基苯磺醯基哌啶基)
)甲基]-2-噁唑烷酮；m.p. 174-176°；
 $[\alpha]_D = -24.0^\circ$ (DMSO)。

類似地，藉令下列相對應之硫代哌啶衍生物氧化，即
 可獲得下列產物：

來自3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-甲氧
 基苯硫基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮(氫氯化物；
 m.p. 233-225°)：

3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-甲氧
 基苯磺醯基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮(氫氯化
 物)，m.p. 254-256°； $[\alpha]_D =$
 -31.6° (DMSO)；

來自3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-氯苯硫基
 哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮(氫氯化物；m.p.
 233-236°)：

3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-氯苯磺醯
 基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮；

來自3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-甲基
 苯硫基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮(氫氯化物；
 m.p. 266-229°)：

3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-甲基
 苯磺醯基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮；

來自3-對-甲氧基苯基-5(S)-[(4-對-第三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(30)

— 丁基苯硫基) 哌啶基) 甲基] — 2 — 噁唑烷酮 (氫氯化物 ; m . p . 231 — 234°) :

3 — 對 — 甲氧基苯基 — 5 (S) — [(4 — 對 — 第三 — 丁基 — 苯磺醯基) 哌啶基) — 甲基] — 2 — 噁唑烷酮 ;

來自 3 — 對 — 甲氧基苯基 — 5 (S) — [(4 — 對 — 甲烷磺醯胺基苯硫基 — 哌啶基) 甲基] — 2 — 噁唑烷酮 (m . p . 152 — 154°) :

3 — 對 — 甲氧基苯基 — 5 (S) — [(4 — 對 — 甲烷磺醯胺基苯磺醯基 — 哌啶基) 甲基] — 2 — 噁唑烷酮 , m . p . 187 — 189° ; [α]_D = — 23 . 2° (D M S O) 。

實施例 8

在室溫下，攪拌一含有 1 . 6 克 3 — 對 — 甲氧基苯基 — 5 (S) — [(4 — 對 — 胺基苯氧基 — 哌啶基) 甲基] — 2 — 噁唑烷酮 [如實施例 4 所製得] 及 0 . 9 克甲烷磺醯氯 (溶於 5 毫升 T H F 中) 於 100 毫升 T H F 的溶液達 3 小時。蒸發及一般處理後，可產生 3 — 對 — 甲氧基苯基 — 5 (S) — [(4 — 對 — 甲烷磺醯胺基苯氧基 — 哌啶基) 甲基] — 2 — 噁唑烷酮 (氫氯化物) ， m . p . 184° (d) ; [α]_D = — 26 . 5° (D M S O) 。

類似地，從 3 — 對 — 甲氧基苯基 — 5 — [2 — (4 —

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

五、發明說明(31)

對 - 胺基苯氧基 - 哌啶基) 乙基] - 2 - 噁唑烷酮開始，則可獲得 3 - 對 - 甲氧基 - 苯基 - 5 - [2 - (4 - 對 - 甲氧基 - 胺基苯氧基哌啶基) 乙基] - 2 - 噁唑烷酮。

實施例 9

類似於實施例 1，從 5 (R) - (甲氧基 - 胺基) - 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 2 - 噁唑烷酮開始，藉與 4 - (3, 4 - 乙撐二氧 - 苯氧基) 哌啶反應，即可獲得：
3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [4 - (3, 4 - 乙撐二氧 - 苯氧基哌啶基) - 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氯化物)， $m.p. 219 - 221^{\circ}$ ； $[\alpha]_D = -28.5^{\circ}$ (DMSO)。

類似地，藉令 5 (R) - (甲氧基 - 胺基) - 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 2 - 噁唑烷酮與下列者反應，即可獲得下列產物

與 4 - (鄰 - 乙醯胺基 - 苯氧基) 哌啶反應：

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 鄰 - 乙醯胺基 - 苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮，
 $m.p. 98 - 102^{\circ}$ ； $[\alpha]_D = -22.5^{\circ}$ (DMSO)；

與 4 - (間 - 乙醯胺基 - 苯氧基) 哌啶反應：

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 間 - 乙醯胺基 - 苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮，
 $m.p. 164 - 165^{\circ}$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

五、發明說明(32)

$[\alpha]_D = -30.5^\circ$ (DMSO) ;

與 4 - (對 - 甲醯胺基 - 苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 甲醯
胺基 - 苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 ,
m . p . 102 - 103° ;

$[\alpha]_D = -31.2^\circ$ (DMSO) ;

與 4 - (對 - 戊醯胺基 - 苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 戊醯
胺基 - 苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫氣
化物) , m . p . 224 - 226° ; $[\alpha]_D =$
 -26.7° (DMSO) ;

與 4 - (對 - 異丁醯胺基 - 苯氧基) 哌啶反應 :

3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 異丁
醯胺基 - 苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮 (氫
氣化物) , m . p . 235 - 236° ; $[\alpha]_D =$
 -28.6° (DMSO) 。

實施例 10

類似於實施例 1 , 由 5 (R) - (甲烷磺醯氧基甲基
) - 3 - 對 - 羥基苯基 - 2 - 噁唑烷酮開始 , 藉與 4 - (對 - 羥基 - 苯氧基) 哌啶反應 , 即可獲得 :

3 - 對 - 羥基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 羥基苯氧基
哌啶基) 甲基 - 2 - 噁唑烷酮 (氫氣化物) , m . p .
241 - 245° ; $[\alpha]_D = -28^\circ$ (DMSO) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (33)

類似地，藉令 5 (R) - (甲烷磺醯氧基甲基) - 3
- 對 - 羥基苯基 - 2 - 噁唑烷酮

與 4 - (對 - 丙醯胺基 - 苯氧基) 哌啶反應，即可獲得：

3 - 對 - 羥基苯基 - 5 (S) - [(4 - 對 - 丙醯胺
基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮，m . p .
122 - 125° ; [α]_D = - 25 . 0°
(D M S O) 。

下列之實施例係關於藥學製劑。

實施例 A：注射用小玻璃

用 2 N 鹽酸將一含有 100 克化學式 I 之活性物質及
5 克磷酸氫二鈉於 3 升二次蒸餾水中的溶液調整至 p H
6 . 5，經由過濾殺菌、分散於注射用小玻璃瓶內，再凍乾
並殺菌封密。每一注射用小玻璃瓶含有 5 毫克活性物質。

實施例 B：栓劑

以 100 克大豆卵磷脂及 1400 克椰子油熔化一含
有 20 毫克化學式 I 之活性物質的混合物，倒入模子中並
讓其冷卻。每一栓劑含有 20 毫克活性物質。

實施例 C：溶液

製備一含有 1 克化學式 I 之活性物質、9 . 38 克
N a H₂P O₄ · 2 H₂O、28 . 48 克 N a₂H P O₄ ·
12 H₂O 及 0 . 1 克氯化苄烷胺於 940 毫升二次蒸餾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(34)

水的溶液。調整此溶液至 pH 6.8，再補足至 1 升並經由紫外線照射殺菌。此溶液可以眼滴劑形態使用。

實施例 D：軟膏

在無菌條件下，將 500 毫克化學式 I 之活性物質與 99.5 克凡士林混合。

實施例 E：藥片

以已知之方法將一含有 1 公斤化學式 I 之活性物質、4 公斤乳糖、1.2 公斤馬鈴薯澱粉、0.2 公斤滑石及 0.1 公斤硬脂酸鎂壓縮成藥片，以使每一藥片含有 10 毫克活性物質。

實施例 F：包衣藥片

類似於實施例 E 般壓縮藥片，隨後以已知之方法用一含有蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、黃耆及著色劑之塗料塗敷這些藥片。

實施例 G：膠囊

以已知之方法將 2 公斤化學式 I 之活性物質填裝在硬明膠膠囊中，以使每一膠囊含有 20 毫克活性物質。

實施例 H：安瓿

將 1 公斤化學式 I 之活性物質的 60 升二次蒸餾水溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明(35)

液分散於安甌中，在無菌條件下凍乾並以無菌密封。每一安甌含有 1 0 毫克活性物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

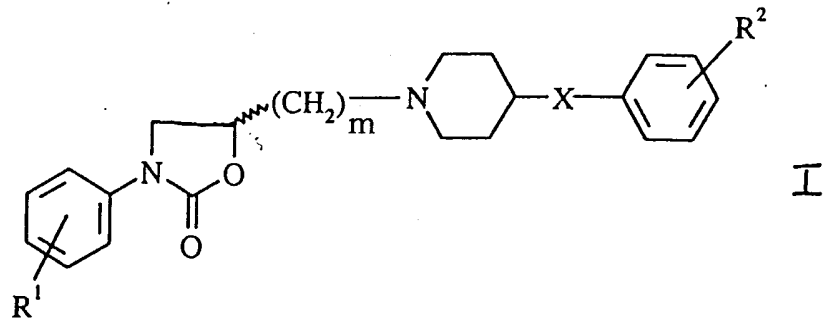
訂

象

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

藥理實驗數據

老鼠由阿朴嗎啡 (apomorphine) 所誘發之攀爬行為之抑制作用的測定係根據 Costall et al., European J. Pharmacol. 50(1968), 39-50. 中之方法, 下列 ED₅₀ sc-值 [mg/kg] 係自一些式 I 之典型化合物所測得者:



中文說明書 (頁/行)	m.p.	R ₁	R ₂	m	X	R/S	HCl/ 鹼	ED ₅₀ sc
23/8	195-196°	(A)	(1)	1	O	S	HCl	1.1
23/16	249-250°	(A)	(2)	1	O	S	HCl	96 % 在 10 mg/kg
23/21	249-251°	(A)	(3)	1	O	S	HCl	33 % 在 10 mg/kg
24/2	246-247°	(A)	(4)	1	O	S	HCl	84 % 在 10 mg/kg
24/7	260-261°	(A)	(5)	1	O	S	HCl	25 % 在 10 mg/kg
24/22	208-209°	(A)	(6)	1	O	S	HCl	89 % 在 10 mg/kg
25/8	227-229°	(A)	(7)	1	O	S	HCl	94 % 在 10 mg/kg
25/20	178-179°	(A)	(1)	1	S	S	鹼	0.82
26/5	223-225°	(A)	(2)	1	S	S	HCl	82 % 在 10 mg/kg
26/15	226-229°	(A)	(8)	1	S	S	HCl	4.3
26/20	231-234°	(A)	(9)	1	S	S	HCl	2.0
27/1	152-154°	(A)	(10)	1	S	S	鹼	45 % 在 10 mg/kg
27/11	236-240°	(A)	(11)	1	O	S	HCl	0.46
27/20	170-172°	(A)	(12)	1	O	S	鹼	0.65
28/22	254-257°	(A)	(13)	1	O	S	HCl	0.53

中文說明書 (頁/行)	m.p.	R ₁	R ₂	m	X	R/S	HCl/ 鹼	ED ₅₀ SC
29/6	> 260°	(B)	(1)	1	O	S	HCl	1.8
30/1	264-266°	(C)	(1)	1	O	S	HCl	2.1
30/13	189-191°	(D)	(1)	1	O	S	HCl·H ₂ O	6.7
30/24	282-284°	(E)	(1)	1	O	S	HCl	1.5
31/11	267-268°	(F)	(1)	1	O	S	HCl	0.7
32/3	174-176°	(A)	(1)	1	SO ₂	S	鹼	9% 在 10 mg/kg
34/10	219-221°	(A)	(14)	1	O	S	HCl	93% 在 30 mg/kg (每次口服劑量)
34/23	164-165°	(A)	(15)	1	O	S	鹼	6.0
35/5	102-103°	(A)	(16)	1	O	S	鹼	1.3 (每次口服劑量)
35/10	224-226°	(A)	(17)	1	O	S	HCl	2.1 (每次口服劑量)
35/15	235-236°	(A)	(18)	1	O	S	HCl	0.77 (每次口服劑量)
35/23	241-245°	(E)	(19)	1	O	S	HCl	2.2 (每次口服劑量)
36/6	122-125°	(E)	(12)	1	O	S	鹼	1.1

(A) = 4-OCH₃

(B) = 4-H

(C) = 4-Cl

(D) = 4-苄氧基

(E) = 4-OH

(F) = 4-F

(1) = 4-NHAc

(2) = 4-OCH₃

(3) = 4-Cl

(4) = 4-F

(5) = 4-苄氧基

(6) = 3-OCH₃

(7) = 4-H

(8) = 4-CH₃

(9) = 4-第三丁基

(10) = 4-NHSO₂CH₃

(11) = 4-NH₂

(12) = 4-NHCOC₂H₅

(13) = 4-N(CH₃)Ac

(14) = 3,4-O-(CH₂)₂-O

(15) = 3-NHCOCH₃

(16) = 4-NHCHO

(17) = 4-NHCOC₄H₉

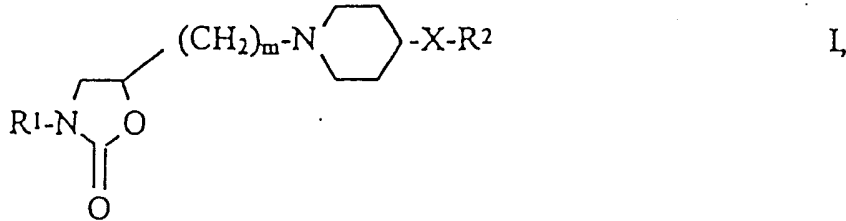
(18) = 4-NHCOCH(CH₃)₂

(19) = 4-OH

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

4 - 芳氧基 - 及 4 - 芳硫基哌啶衍生物

如下化學式 I 之新穎 4 - 芳氧基或 4 - 芳硫基哌啶衍生物

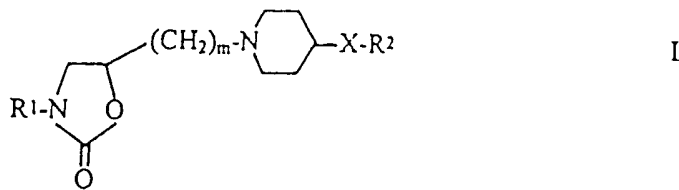


其中

R¹ 及 R² 乃互相獨立，並個別表示未經取代或經 A、OH、OA、6 - 10 個碳原子芳氧基、7 - 11 個碳原子芳烷氧基、-O-(CH₂)_n-O-、Hal、CF₃、NO₂、NH₂、NHA、NA₂、NHAc、NAAc、NH₂SO₂A 及 / 或 NAsO₂A 單一或二取代之苯基，

英文發明摘要 (發明之名稱：4-Aryloxy- and 4-arylthiopiperidine derivatives)

Novel 4-aryloxy- or 4-arylthiopiperidine derivatives of the formula I



in which

R¹ and R² are each, independently of one another, phenyl radicals which are unsubstituted or mono- or disubstituted by A, OH, OA, aryloxy with 6-10 C atoms, aralkyloxy with 7-11 C atoms, -O-(CH₂)_n-O-, Hal, CF₃, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAc, NAAc, NH₂SO₂A and/or NASO₂A,

X is O, S, SO or SO₂,

m is 1, 2 or 3,

n is 1 or 2,

A is an alkyl radical with 1-6 C atoms,

Hal is F, Cl, Br or I

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

X 表示 O、S、S O 或 S O₂
m 表示 1、2 或 3，
n 表示 1 或 2，
A 表示 1 - 6 個碳原子烷基，
H a l 表示 F、C l、B r 或 I
及
A c 表示 1 - 8 個碳原子烷醯基、1 - 10 個碳原
 子芳烷醯基或 7 - 11 個碳原子芳醯基。
以及彼之生理學上可接受鹽，彼等展現了可影響中樞神經
系統之效果，特別是抑制神經之效果，並帶有可忽略的倔
強病影響。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱:)

and
Ac is alkanoyl with 1-8 C atoms, aralkanoyl with
 1-10 C atoms or aroyl with 7-11 C atoms,
and the physiologically acceptable salts thereof, show an
effect influencing the central nervous system, in
particular neuroleptic effect, with a negligible
cataleptic effect.

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

401417

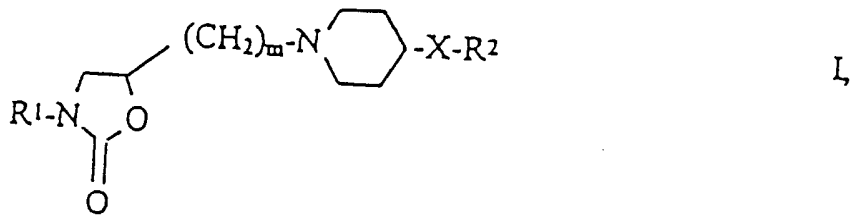
六、申請專利範圍

附件 1(a): 第 83106530 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 5 月修正

1. 一種如化學式 I 之 4-芳氧基-或 4-芳硫基哌啶衍生物



其中

R^1 及 R^2 乃互相獨立，並個別表示未經取代或經 A、OH、OA、7 個碳原子芳烷氧基、
 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、Ha ϱ 、NO₂、NH₂、NHAc、NA₂、NHAc、NAAc、NH₂SO₂A 及 / 或 NASO₂A 單一或二取代之苯基，

X 表示 O、S、SO 或 SO₂，

m 表示 1、2 或 3，

n 表示 1 或 2，

A 表示 1-6 個碳原子烷基，

Ha ϱ 表示 F、Cl、Br 或 I

及

Ac 表示 1-8 個碳原子烷醯基；

401417

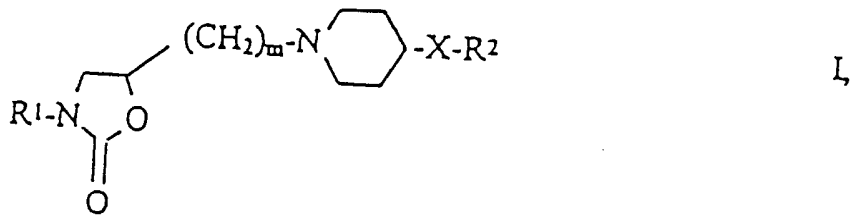
六、申請專利範圍

附件 1(a): 第 83106530 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 5 月修正

1. 一種如化學式 I 之 4-芳氧基-或 4-芳硫基哌啶衍生物



其中

R^1 及 R^2 乃互相獨立，並個別表示未經取代或經 A、OH、OA、7 個碳原子芳烷氧基、
 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、Ha ϱ 、NO₂、NH₂、NHAc、NA₂、NHAc、NAAc、NH₂SO₂A 及 / 或 NASO₂A 單一或二取代之苯基，

X 表示 O、S、SO 或 SO₂，

m 表示 1、2 或 3，

n 表示 1 或 2，

A 表示 1-6 個碳原子烷基，

Ha ϱ 表示 F、Cl、Br 或 I

及

Ac 表示 1-8 個碳原子烷醯基；

六、申請專利範圍

以及彼之生理學上可接受鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化學式 I 之化合物，其係選自下列任一者：

(a) 3 - 對 - 氯苯基 - 5 - [(4 - 對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮；

(b) 3 - 對 - 羥基苯基 - 5 - [(4 - 對 - 乙醯胺基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮；

(c) 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 - [(4 - 對 - 氯苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮；

(d) 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 - [(4 - 對 - 羥基苯氧基) 哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮；

(e) 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 - [(4 - 對 - 硝基苯氧基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮；

(f) 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 - [(4 - 對 - 氯苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮；

(g) 3 - 對 - 甲氧基苯基 - 5 - [(4 - 對 - 甲基苯硫基哌啶基) 甲基] - 2 - 噁唑烷酮；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

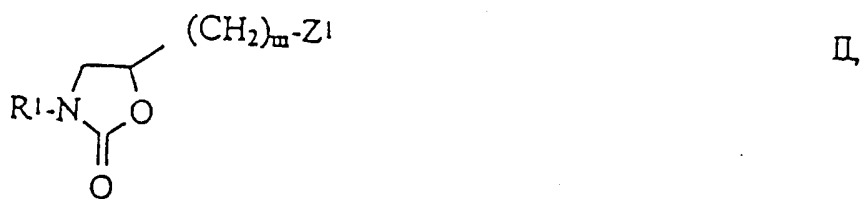
訂

線

六、申請專利範圍

(h) 3-對-甲氧基苯基-5-[(4-對-甲氧基苯磺醯基哌啶基)甲基]-2-噁唑烷酮。

3. 一種製備如申請專利範圍第1項之化學式 I 之化合物及彼之鹽類的方法，其特徵為化學式 II 之化合物



(其中

R¹ 及 m 具有如專利申請範圍第1項之定義，及

Z¹ 表示 Z，

Z 表示 Cl、Br、I、OH、OSO₂CH₃ 或其他經反應性官能改質之 OH 基)，

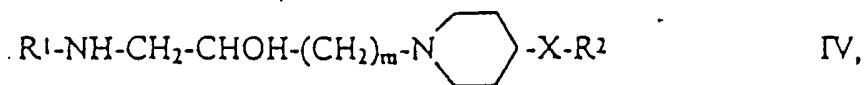
係與下式化學式 III 之化合物反應



(其中

R² 及 X 具有如申請專利範圍第1項之定義)，

或者其特徵為，令化學式 IV 之化合物



(其中 R¹、R²、X 及 m 具有上述定義)，與一合適之反

六、申請專利範圍

應性碳酸衍生物反應；

或是藉由還原或氧化作用而使化學式 I 之化合物轉化成另外的化學式 I 之化合物；

及／或其特徵為，可藉由酸處理而使如申請專利範圍第 1 項之化學式 I 之鹼轉化成彼之鹽類。

4 . 一種作為神經抑制藥之藥學組成物，其特徵為含有至少一種如申請專利範圍第 1 項之化學式 I 之化合物及／或其中一種彼之生理上可接受之鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫(本頁))

裝

訂

線