

申請日期	85. 7. 19
案 號	85108824
類 別	C <sub>7</sub> D <sup>413</sup> / <sub>06</sub> , A61k <sup>21</sup> / <sub>42</sub>

Incl. Cl<sup>6</sup>

A4  
C4

426680

(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	六氫吡啶甲基嘧啶酮
	英 文	"PIPERIDINYLMETHYLOXAZOLIDINONES"
二、發明 人	姓 名	1. 哈姆特·普魯確 2. 格德·巴透任克
	國 籍	均德國
	住、居所	均德國達斯達特市法蘭克福路250號
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商馬克專利公司
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國達斯達特市法蘭克福路250號
	代 表 人 姓 名	1. 舒特勒博士 2. 海 曼博士

裝

訂

線

426680,

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

DE 19531321.6

德 國(地區) 申請專利, 申請日期: 1995.8.25 案號: 19531321.6 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

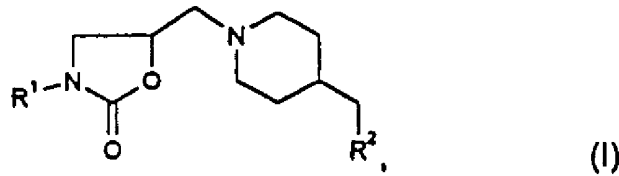
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

本發明係關於新穎式I六氫吡啶甲基嘧啶-2-酮衍生物



其中

$R^1$ 及 $R^2$ 在各情況互相獨立，為未經取代或經單至二取代之苯基，其取代基可為A、OA、具有6-10個C原子之芳氧基、具有7-11個C原子之芳烷氧基、 $-O-(CH_2)_n-O-$ （互相以直接毗鄰位置或以間位或對位在苯環上鍵合）、 $-O-(CH_2)_n-OH$ 、Hal、 $CF_3$ 、OH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、NHA、 $NA_2$ 、 $NHR^3$ 、 $NAR^3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHA$ 、 $SO_2NA_2$ 、 $SO_2NHR^3$ （排除 $R^3=SO_2A$ ）、 $SO_2N(R^3)_2$ （排除 $R^3=SO_2A$ ）或 $R^3$ ，

$R^3$ 為COH、在烷基中具有1-7個C原子之CO-烷基、具有8-12個C原子之CO-烷基-Ar、具有7-13個C原子之CO-Ar、 $SO_2A$

A 為具有1-6個C原子之烷基

n 為1或2

Hal 為F、Cl、Br或I

及其生理上可接受之鹽。本發明亦關於此等新穎化合物之製備及其用作心理藥理上活性物質。

除了許多其他可能化合物以外，申請案DE 4005371 A1亦一般說明六氫吡啶烷氧嘧啶酮作為醫藥上活性化合物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

象

## 五、發明說明(2)

，其中在氮上取代於5位之嘔啞啞酮環係藉由乙基或丙基鍵合至同樣取代之六氫吡啞環之氮。依照此申請案，對該等化合物，發現影響中央神經系統之作用。

申請案DE 43 24 393 A1亦說明六氫吡啞烷氧嘔啞啞酮，其具有作用，特別是神經鬆弛作用，可影響中樞神經系統而無顯著強直性昏厥作用發生。在此情況，其為六氫吡啞衍生物，其係藉芳氧或芳硫基取代於4位。

本發明之目的因而製造可得新穎化合物，其可用於藥劑之製造，但與已知具有更顯著作用光譜及選擇性作用在中央神經系統之活性化合物比較時，具有較小的副作用，亦可根據改良結構以最低可能劑量投藥，亦不具或僅具極低相依潛力。

頃發現式I之化合物及其生理上可接受鹽具有有用之藥理性及良好容許度。其特別影響中樞神經系統並具有止痛、鎮靜、神經鬆弛及/或抗抑鬱作用而無強直性昏厥作用為可偵檢者。

因此，本發明係關於指定式I之新穎六氫吡啞甲基嘔啞啞-2-酮衍生物及其鹽與其用作藥理上活性物質。

然而，本發明亦關於此等化合物及其鹽之適當製備方法。

指定式I之化合物及其鹽特別對老鼠情況行為上具有緩衝作用(方法學，比較Irwin, Psychopharmacologica 13 81968, 222-257)[sic]。在老鼠中，其可抑制由阿朴嗎啡所誘導之爬行(方法學，比較Costall等人，歐洲 J. Pharmacol. 50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

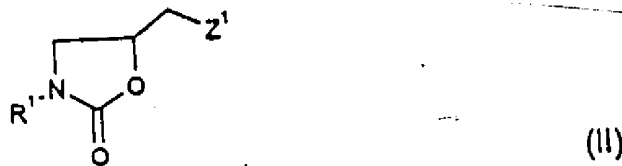
訂

## 五、發明說明(3)

(1968), 39-50)或半巴金森鼠中之對側繞軸旋轉行為誘導之爬行(可藉 Ungerstedt 等人, Brain Res. 24 (1970), 485-493 之方法偵檢)而無顯著強直性昏厥副作用發生(方法學, 比較 Dolini-Stola, Pharmakopsychiat. 6 (1973), 189-197)。此等活性化合物亦抑制氫化多巴胺拮抗劑及拮抗劑對外對胺受體之粘合(由 Schwarcz 等人, J. Neurochemistry 34 (1980), 772-778, 及 Greese 等人, 歐洲 J. Pharmacol. 46 (1977), 377-381 之方法偵檢)。化合物進一步可抑制麻醉鼠之舌下領反射性(可依照 Barnett 等人, European J. Pharmacol. 21 (1973), 178-182 及 Ilhan 等人, 歐洲 J. Pharmacol. 33 (1975), 61-64 之方法偵檢)。另外, 止痛及低血壓作用可偵檢; 即, 在插入導管之有知覺自發性高血壓鼠(SHR/NiH-MO//CHB-EMD 種)中, 在活性化合物之胃內投藥後, 將直接測定之人造血壓降低(方法學, 比較 Weeks and Jones, Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 104 (1960), 646-648)。

依照此等研究之結果, 顯示式 I 之化合物及其生理上可接受酸加成鹽可被用作醫藥活性化合物, 而且可用作製備醫藥活性化合物之中間體。

式 I 化合物及其鹽之製備後將式 II 之化合物



其中

## 五、發明說明(4)

$R^1$  具有申請專利第1項所界定之定義，及  
 $Z^1$  為 Cl, Br, I, OH, 在烷基中具有1-6個C原子之烷基磺醯氧基、在芳基中具有達到60個C原子之芳基磺醯氧基或另外反應性官能上改質之OH基，

與式 III 之化合物反應



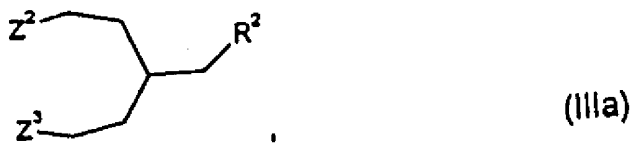
其中

$R^2$  具有申請專利範圍第1項界定之定義，

或當

$Z^1$  為  $NH_2$  時，

與式 IIIa 之化合物反應



其中

$R^2$  具有申請專利範圍第1項所界定之定義及

$Z^2$  及  $Z^3$  為相同或相異且各為 Cl、Br、I、OH、 $SO_3CH_3$  [sic]

或另一反應性官能上改質之OH基，

其中，對應於式 I 但取代一個或多個氫原子包含一個或多個可還原基及/或一個或多個加成  $SO_2$ -及/或  $-SO$ -基之化合物係用還原劑處理，

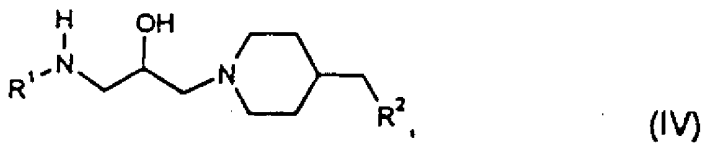
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(5)

或其中，爲了製備根據申請專利範圍第1項之式I之化合物，將 $R^1$ 及/或 $R^2$ 基轉化成另一 $R^1$ 及/或 $R^2$ 基，或其中將式IV之化合物



其中

$R^1$ 及 $R^2$ 具有申請專利範圍第1項所界定之定義，

與碳酸衍生物反應

及/或其中，必要時，式I之化合物係藉溶劑分解或氫解劑處理而自其官能衍生物之一釋放，

或式I之化合物藉還原或氧化轉化成式I之另一化合物，及/或其中根據申請專利範圍第1項之式I之鹼基藉酸之處理轉化成其鹽之一。

根據上述及下述， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A及Hal基以及參數n具有式I所界定之定義，除非另予指明。

在式或子式中，A爲具有1-6個C原子，較佳具有1，2，3或4個C原子之烷基。特別是，A爲甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，亦爲戊基、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2,2-或2,3-二甲基丙基。

$R^1$ 及 $R^2$ 基可爲相同或相異。 $R^1$ 及 $R^2$ ，在互相獨立各情況下，較佳爲未經取代或經取代苯基，其中可能取代基可在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(6)

鄰、間，特佳在對位。

明確而言， $R^1$ 及 $R^2$ 較佳為苯基或取代於對位之苯基，即藉甲基、乙基、第三丁基、甲氧基、乙氧基、氟基、氯基、羥基、硝基、胺基、烷基胺基(其中烷基具有A之定義)、醯基胺基、磺基胺基、磺基胺[sic]、亞磺醯胺基或對苯基甲氧基、對乙醯基胺基苯基或對N-甲基乙醯胺基苯基。

另外， $R^1$ 及 $R^2$ 亦較佳為3,4-亞甲基二氧基-、丙醯基胺基-或對甲基亞磺醯基胺基苯基。

烷基特別為乙醯基、丙醯基，亦為甲醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、特戊醯基(三甲基乙醯基)、及具有7-13個C碳原子之視需要取代之芳醯基，適當取代基較佳為下列者，即，烷基、烷氧基、烷基硫基、烷基亞硫醯基、或具有1-3，較佳為1或2個C原子之烷基磺醯基、亞甲基二氧基、OH、F、Cl、Br、I、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、烷基胺基或二烷基胺基(在烷基中各具有1-3，較佳為1或2個C原子)。較佳芳醯基為苯甲醯基、鄰、間或對甲苯、鄰、間或對甲氧苯甲醯基、2,3-，2,4-，2,5-，2,6-，3,4-或3,5-二甲氧基苯甲醯基、2,3,4-，2,3,5-，2,3,6-，2,4,5-，2,4,6-或3,4,5-三甲氧苯甲醯基、鄰，間或對甲基磺醯基苯甲醯基、2,3-或3,4-亞甲基二氧基苯甲醯基、1-或2-萘醯基。Ac更可為具有1-10個C原子之芳烷醯基，例如，苯基乙醯基、2-或3-苯基丙醯基或2-，3-或4-苯基丁醯基或2-或3-苯基異丁醯基。

因此，本發明亦特別關於式I之化合物，其中至少上述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂



## 五、發明說明(7)

基之一具有所示之定義之一，特別是特別顯示之定義。

若干化合物之較佳基可藉下列子式表示，其對應於式I，其中未詳細標示之基及參數具有式I所示之定義，但在Ia中， $R^1$ 為對甲氧基苯基或苯基及

$R^2$ 為對乙醯胺基苯基；

在Ib中  $R^1$ 為對氟苯基及

$R^2$ 為對乙醯胺基苯基；

在Ic中  $R^1$ 為對甲氧基苯基及

$R^2$ 為苯基、間甲氧基-、對甲氧基-、對羥基-、對胺基-、對氟基、對氯基-、對苯基甲氧基-、3,4-亞甲基二氧基-、對甲基-或對第三丁基苯基；

在Id中  $R^1$ 為對甲氧基苯基，

$R^2$ 為對甲基硫醯胺基苯基

在Ie中  $R^1$ 為苯基及

$R^2$ 為苯基、間甲氧基-、對甲氧基-、對羥基-、對胺基-、對氟基、對氯基、對苯基甲氧基-、3,4-亞甲基二氧基-、對甲基-、對第三丁基-或對甲基硫醯胺基苯基。

式I化合物之製備係藉已知方法本身實施，如述於刊物(例如，在標準作業如 Houben-Weyl, Methoden der Organischem Chemie [有機化學之方法]，Georg-Thieme-Verlay; J. March，進階有機化學第三版(1984)或有機反應，John Wiley & Sons公司，紐約)，即，在已知及適於上述反應之反應條件下實施。

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(8)

必要時，所請求之方法之起始物質亦可在原處形成，其方式為，其未自反應混合物單離，但直接進一步反應以提供式I之化合物。在式II之化合物中，Z<sup>1</sup>較佳為Cl、Br、I、OH、烷基磺醯氧基或另一反應性官能上改質之OH基。因此，式II之化合物特別與式III之六氫吡啶[sic]衍生物反應，以得式I之化合物。特別是，Z<sup>1</sup>，當其為反應性官能上改質之OH基時，為一具有1-6個C原子之烷基磺醯氧基，如甲烷磺醯氧基或具有達到60[sic]個C原子之芳基磺醯氧基，例如，苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、1-或2-萘磺醯氧基。

然而，亦可能的是式II化合物中Z<sup>1</sup>為NH<sub>2</sub>。依照本發明之化合物自其之製備係藉與式IIIa之化合物反應而實施，在式IIIa中Z<sup>2</sup>及Z<sup>3</sup>可為相同或相異，較佳為Cl或Br，但亦可為式I或OH或反應性官能上改質之OH基，如上所述。式II、III及IIIa之化合物為習知刊物中已知者。此等結構式之先前未知化合物可以類似於相對應已知化合物之簡單方式製備。式[sic]II之第一級醇，例如，可藉相對應羧酸或其酯之還原獲得。用亞硫醯氧、溴化氫、三溴化磷或類似鹵素化合物之處理可得式II之相對應鹵化物。

式II之磺醯氧基化合物可藉與適當磺醯氧基之反應自相對應醇獲得。式II之碘化合物可，例如，藉碘化鉀對相關對甲苯磺酸酯之作用而得。式II之胺可使用酞亞胺鉀或藉相對應胺之還原，除了別的以外，自鹵化物製備。

通常，式III之六氫吡啶為已知。若對應先前未知六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(9)

淀需要用來製備所欲式I之化合物時，其可以類似於已知化合物製備。式IIIa之化合物，例如，可藉還原對應二酯成爲二醇，必要時，隨後與 $\text{SOCl}_3$ 或 $\text{PBr}_3$ 反應而製備。

化合物II及III之反應係依照例如自胺之烷化之刊物已知之方法進行。例如，起始化合物可互相直接熔合，視其特性成爲特定者，必要時在封閉管或熱壓器內。然而，其亦可在惰性溶劑之存在下反應化合物。適當溶劑例如爲烴類，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(THF)或二噁烷；醯胺類如二甲基甲醯胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮；腈類如乙腈，必要時，此等溶劑互相之混合物或與水之混合物。酸-粘合劑之加入，例如，鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽或鹼金屬或鹼土金屬之弱酸之另一鹽，較佳爲鉀、鈉或鈣，或有機鹼之加入如三乙胺、二甲胺、吡啶或喹啉或過量胺成份或式III或IIIa之化合物可有利。視所用之條件而定，反應濕度約在0與 $150^\circ\text{C}$ 之間，通常在20與 $130^\circ\text{C}$ 之間。

進一步可得式I之化合物，其係較佳在溫度 $-80$ 與 $250^\circ\text{C}$ 之間於至少一惰性溶劑之存在下，用還原劑[sic]處理取代氫原子包含一種或多種可還原基及/或一種或多種附加C-C及/或C-N鍵之先質而得。

可還原(可由氫取代)基爲，特別是，氧於羰基中、羰基、芳基磺醯基氧基(例如，甲苯磺醯基氧基)、N-苯磺醯基、N-苄基或O-苄基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(10)

基本上其可藉還原將僅包含一種或一起包含二種或多種此等基或附加鍵者之化合物轉化成式I之化合物。較好是，初生氫或包含錯合金屬氫化物如 $\text{NaBH}_4$ 或 $\text{LiAlH}_4$ 之催化氫化被用於此目的。

適於催化氫化之觸媒，例如，為貴金屬、鎳及鈷觸媒。貴金屬觸媒可呈現在載體上(例如，鉑或鈀在碳上，鈀在碳酸鈣或碳酸鋁上)、氧化物觸媒(例如，氧化鉑)或細分之金屬觸媒。鎳及鈷觸媒被權宜地用作蘭尼金屬，鎳替代在作為載體之矽藻土或浮石上。氫化可在室溫及正常壓力或替代地在升高溫度及/或升高壓力下實施。其較佳在1與100巴間之壓力及 $-80$ 與 $+150^\circ\text{C}$ 間之溫度，主要在室溫與 $100^\circ\text{C}$ 間實施。反應係在酸性、中性及鹼性範圍內及溶劑如水、甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇、乙酸乙酯、二噁烷、乙酸或THF之存在下權宜地實施，亦可使用此等溶劑之混合物。

若初生氫被用作還原劑時，此可，例如，用弱酸或鹼處理金屬而產生。例如，因此可使用鋅與鹼金屬氫氧化物溶液或鐵與乙酸之混合物。使用鈉或另一鹼金屬於醇如乙醇、異丙醇、丁醇、戊或異戊醇或酚內亦適合。必要時，加入乙醇，可進一步使用鋁-鎳合金於鹼性水溶液中。鈉或鋁汞齊於水性醇或水溶液[sic]適於初生氫之產生。反應亦可在多相中實施，水性與苯或甲苯相可權宜地被使用。

所用還原劑進一步可為錯合金屬氫化物，如 $\text{NaBH}_4$ 、二異丁基鋁氫化物或 $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ 及乙硼烷，必

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(11)

要時，加入觸媒如 $\text{BF}_3$ 、 $\text{AlCl}_3$ 或 $\text{LiBr}$ 。爲此目的之適當溶劑特別爲醚類，如乙醚、二正丁醚、THF、二噁烷、二甘醇二甲醚或1,2-二甲氧乙烷，及烴類如苯。爲了用 $\text{NaBH}_4$ 還原，醇如甲醇或乙醇，進一步水及水性醇主要適用作溶劑。依照此等方法，還原較佳在 $-80$ 與 $+150^\circ\text{C}$ ，特別在 $0$ 與約 $100^\circ\text{C}$ 之間實施。

式I之化合物進一步可藉例如親電子取代物將芳香基 $\text{R}^1$ 及/或 $\text{R}^2$ 轉化成另一基 $\text{R}^1$ 及/或 $\text{R}^2$ 。

式I之化合物進一步可藉式IV之胺基醇與碳酸之反應性衍生物反應獲得。適當者較佳爲碳酸二烷酯如碳酸二甲酯或二乙酯、氯仿酸酯如氯甲酸甲酯或乙酯、 $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑或光氣。反應係在約 $20$ 與 $200^\circ\text{C}$ ，較佳在 $100$ 與 $150^\circ\text{C}$ 間，於惰性溶劑，較佳爲鹵化烴如氯仿、烴如甲苯或醯胺如DMF之存在下權宜地發生。碳酸衍生物以過量被權宜地使用。

式I之化合物亦可藉溶劑分解，特別是水解或氫解自其官能衍生物釋放而得。

對溶劑分解或氫解之較佳起始物質爲對應於式I者，但代替一種或多種游離胺基及/或羥基包含對應保護胺基及/或羥基，較佳爲取代鍵合至N原子之H原子，負載胺基保護基者，特別是取代HN基負載其中 $\text{R}^1$ 爲胺基保護基之 $\text{R}^1$ -N基者，及/或取代羥基之H原子負載羥基保護基者。

若干相同或相異保護胺基及/或羥基亦可呈現於起始物質之分子。若呈現之保護基互相不同時，在許多情況下其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(12)

可被選擇性除去。

"胺基保護基"一詞通常為已知，及關於基，其適於保護胺基受化學反應，但其可在所欲反應在分子中另一位置發生後容易地除去。此類型之典型基特別為未經取代或經取代之醃基、芳基(例如，2,4-二硝基酚)[sic]，芳烷氧基甲基(例如，苄氧基甲基)或芳烷基(例如，苄基、4-硝基苄基、三苄基甲基)。由於胺基保護基係在所欲反應或反應順序後除去，其本質及大小並不重要；然而，較佳為具有1-20，特別是1-8個C原子者。"醃基"一詞必須以與本發明方法相關之最廣泛涵義來瞭解。其包括醃基，衍生自脂肪族、芳脂族、芳香族或雜環羧酸或磺酸，但特別是烷氧羰基、芳氧羰基及芳烷氧羰基。此類醃基之例為烷醇基如醃基、丙醃基、丁醃基；芳烷醇基如苄乙醃基；芳醃基如苄醃基或甲苯醃基；芳氧烷醃基如苄氧乙醃基；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、2-碘乙氧羰基；芳烷氧羰基如苄氧羰基、4-甲氧苄氧羰基、9-芴基甲氧羰基。較佳胺基保護基為第三丁氧羰基、2,4-二硝基酚[sic]、苄氧甲基、苄氧羰基、苄基及乙醃基。

"羥基保護基"一詞同樣為一般已知，且關於基，其適於保護羥基受化學反應，但其可在所欲反應發生在分子中另一位置後容易除去。此類之典型基為上述未取代或經取代芳基、芳烷基或醃基，以及烷基。又在此情況，羥基保護基之本質及大小並不重要，因為其後在所欲化學反應或反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(13)

應順序後再除去。然而，以具有1-20，特別具有1-10個C原子之保護基較佳。此類之羧基保護基之例除了別的以外為第三丁基、苄基、對硝基苯甲醯基、對甲苯磺醯基及乙醯基、以苄基及乙醯基特佳。

式I化合物自其官能衍生物之釋放發生，視所用保護基，例如，使用強酸如鹽酸或硫酸，強羧酸如三氯乙酸或磺酸如苯或對甲苯磺酸。此方法可在必要時在附加溶劑存在下實施。

為此目的之適當惰性溶劑特別為有機溶劑，即，羧酸如乙酸，醚類如四氫呋喃、醯胺類如二甲基甲醯胺、鹵化烴類如二氯甲烷，及醇類如甲醇、乙醇或異丙醇及水。然而，此等溶劑之混合物亦可能。生理上可容許之惰性溶劑較佳為此目的選擇，或若最低殘餘物殘留在製備產物內時，其不會造成健康方面危險之溶劑。

三氯乙酸較佳以過量使用而不必進一步加入溶劑。另一方面，過氯酸被用於乙酸與70%過氯酸以9:1比之混合物中。保護基之去除係在溫度約0-50°C，較佳在15-30°C或室溫下權宜地實施。

第三丁氧羰基較好使用40%三氯乙酸於二氯甲烷內或，若其無法以其他方式實施時，使用約3至5 n HCl於二噁烷在15-60°C下除去。9-苄基甲氧羰基係使用二甲胺、二乙胺或六氫吡啶於DMF內之約5-20%溶液在15-50°C下除去。2,4-二硝基苯基之去除後使用2-硫醇基乙醇於DMF/水中之約3-10%溶液在15-30°C下實施。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(14)

以氫解可除去之保護基如苄氧甲基、苄氧羰基或苄基可在觸媒存在下(例如，貴金屬觸媒如鈀，權宜在載體如碳上)藉氫處理而除去。為此目的之適當溶劑為上述溶劑，特別甲醇類如甲醇或乙醇或醯胺如DMF。氫解通常係在0與100°C之間及壓力在1與200巴之間，較佳在20-30°C及1-10巴下實施。苄氧羰基之氫解，例如，在20-30°C下容易發生在甲醇內之5-10% Pd-C上。

必要時，式I之化合物可進一步藉本身已知之方法轉化成式I之另一化合物。

適當醚類因而可被解理，對應羥基衍生物得以形成。此類之醚類亦可藉二甲基硫化物-三溴化硼錯合物於溶劑如甲苯、1,2-二氯乙烷、THF或二甲基亞碲內處理，或藉吡啶或苯胺氫鹵化物熔合而解理。較佳的是，此反應係在約150-250°C下使用吡啶鹽酸鹽，使用HBr/乙酸或使用Al三鹵化物於氯化煙如1,2-二氯乙烷內實施。

式I之化合物可具有非對稱性之中心。因此，其可被獲得為消旋物或，若使用光學上活性起始化合物時，其亦為光學活性形式。必要時，所得消旋物可藉本身已知之方法物理或化學解析。較佳的是，非鏡像異構物係藉與光學活性解析劑之化學反應自消旋物形成。適當解析劑為，例如，光學活性酸，如酒石酸之D-及L-形式、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、樟腦磺酸、扁桃酸、蘋果酸或乳酸。各種形式之非鏡像異構物可以本身已知之方式，例如，藉分餾結晶分離，而式I之光學活性化合物以本身已知之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 15 )

方式自非鏡像異構物釋放。

所得之式I之鹼基可使用酸轉化成相關酸加成鹽。為此目的之適當酸特別為酸，其可得生理上可接受之鹽。為此目的之無機酸為硫酸、鹵酸如HCl、HBr、磷酸如正磷酸、硝酸、胺基磺酸、另外有機酸，特別是脂肪族酸、脂環族酸、芳脂肪族酸、芳香族酸或雜環單或多元羧酸、磺酸或硫酸，如甲酸、乙酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異尼克酸、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、月桂硫酸、生理上不可接受之酸加成鹽可適於式I之鹼基之單離及純化[sic]。

需要時，式I之游離鹼基可用強鹼如氫氧化鈉或鉀或碳酸鈉或鉀之處理自其鹽釋放。

因此，通式I之化合物及其生理上可接受之鹽可藉將其成為適當劑量形式與至少一賦形劑或輔助劑一起，必要時，與一種或多種活性化合物一起用於製造醫藥製劑。

如此所得之製劑可被用作藥物或獸醫藥物。

可能賦形劑為有機或無機物質，其適於腸內(即，口腔或直腸)或腸胃外投藥或局部施用而不會與新穎化合物反應，例如水、植物油、苜醇、聚乙二醇、明膠、碳水化合物如乳糖或澱粉、纖維素、硬脂酸鎂、滑石或石油膠狀物、甘油三乙酸酯及其他脂肪酸甘油酯、大豆卵磷脂。

錠劑、包衣錠劑、囊劑、糖漿、液汁或滴劑特別被用於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(16)

口服。具有腸內包衣或囊殼之包衣錠劑及囊劑特別有趣。栓劑用於直腸投藥，溶液較佳為油性或水性溶液，及懸浮液、乳液或植入物用於腸胃外投藥，而油膏、乳膏或粉末用於局部施用。

依照本發明所請求之活性化合物亦可被凍乾，而所得凍乾物用於，例如，注射製劑之製造。

所示製劑可被消毒及/或包含輔助物如潤滑劑、防腐劑、安定劑及/或潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓力之鹽、緩衝物質、著色劑及/或調味劑。必要時，其亦可包含一種或多種其他活性化合物，例如，一種或多種維生素、利尿劑或抗發炎劑。

式I之化合物及其生理上可接受之鹽可被用於治療人體或動物，特別是疾病之控制。其可有效治療精神分裂症、生理反應性失調及精神變態、沮喪、嚴重慢性疼痛、及與高血壓相關之疾病。化合物亦可被用於治療錐體外失調。依照本發明之化合物對非典型神經鬆弛有效，但在此情況有利地不會顯示任何顯著強直性昏厥副作用。

依照本發明之式I化合物及其生理上可接受鹽通常以類似於所請求之指示物(硫醚嗪、鹵吡醇)用之其他已知製劑投藥，每劑量單位較佳劑量在約0.1毫克與500毫克之間，特別在0.2與50毫克之間。每日劑量依體量較佳在約0.002與20毫克/公斤，特別為0.2與0.4毫克/公斤之間。

然而，各個病人之特定劑量端視各種因素而定，例如，視所用特定化合物之效率、年齡、體重、一般健康狀態、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(17)

性別、飲食、投藥之時間及途徑、排泄速率、醫藥物質之組合及施行治療之特別失調之嚴重性而定。以口服較佳。以下提供實例，其被用以例示本發明，而非限制本發明。

在下列實例中，"慣用的"完成意指，必要時，加入水，混合物係用二氯甲烷萃取、將有機相分離出，在硫酸鈉上乾燥、過濾及蒸發，及殘餘物係在矽膠上藉層析術及/或結晶純化。所有溫度皆以 $^{\circ}\text{C}$ 表示而 $[\alpha]_{\text{D}}$ 值係在 $20^{\circ}\text{C}$ 下於二甲基亞砷中測定。

## 實例

## 實例1

將一種由4.92克(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-對氟苯基嘧啶-2-酮、65毫升乙腈、4.70克4-(4-胺基苄基)六氫吡啶[可在鈹觸媒於冰醋酸內之存在下藉硝基對 $\text{NH}_2$ 及吡啶環對六氫吡啶環之氫化自4-(4-硝基苄基)吡啶製備]與4.43克碳酸氫鈉所組成之溶液在回流條件下攪拌26小時。然後，反應混合物係用100毫升二氯甲烷稀釋、用少量水萃取若干次及乾燥之。在乾燥後，將溶劑蒸餾出及所得產物後藉層析術在矽膠管柱上純化。在此方式，可得結晶無色樹脂之反應產物。

產率：3.18克(5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氟苯基)-嘧啶-2-酮(理論值48.8%)，

熔點：95-99 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.5^{\circ}$  (DMSO)

下面之製備可同樣自4-(4-乙醯基胺基苄基)六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(18)

[可在鎳觸媒(蘭尼鎳)存在下藉硝基對NH<sub>2</sub>之氫化、用乙酸酐/三乙胺之乙醯化以提供4-(乙醯基胺基苄基)吡啶及在鈹觸媒於冰醋酸內之存在下隨後的吡啶環之氫化自4-(4-硝基苄基)吡啶製備]

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(對氟苄基)喹啉-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氟苄基)喹啉-2-酮

熔點：177-179°C

$[\alpha]_D^{20} = -23.6^\circ$  (DMSO)

自4-(4-氟苄基)六氫吡啶

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-甲氧苄基)喹啉-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-氟苄基)六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧苄基)喹啉-2-酮

熔點：203-205°C

$[\alpha]_D^{20} = -27.7^\circ$  (DMSO)

自4-(4-乙醯基胺基苄基)六氫吡啶

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-甲氧苄基)喹啉-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧苄基)喹啉-2-酮

熔點：204-206°C

$[\alpha]_D^{20} = -25.8^\circ$  (DMSO)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(19)

自4-(4-胺基苄基)六氫吡啶

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-甲氧苄基)噁唑啉-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧苄基)噁唑啉-2-酮

熔點：126-128°C

 $[\alpha]_D^{20} = -27.8^\circ$  (DMSO)

自4-(4-乙醯基胺基苄基)六氫吡啶

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-苄基-噁唑啉-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-苄基-噁唑啉-2-酮

熔點：199-201°C

 $[\alpha]_D^{20} = -24.3^\circ$  (DMSO)

自4-(4-乙醯基胺基苄基)六氫吡啶

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-氯苄基)噁唑啉-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氯苄基)噁唑啉-2-酮

熔點：221-223°C

 $[\alpha]_D^{20} = -27.4^\circ$  (DMSO)

自4-(4-胺基苄基)六氫吡啶

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-氯苄基)噁唑啉-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氯苄基)噁唑啉-2-酮

熔點：146-149°C

 $[\alpha]_D^{20} = -29.8^\circ$  (DMSO)

自4-(4-胺基苄基)六氫吡啶

## 五、發明說明 ( 20 )

及(5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-苯基嘓啞啞-2-酮  
(5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啞啞基甲基]-3-苯基嘓啞啞-2-酮

熔點：148-150°C

$[\alpha]_D^{20} = -28.5^\circ$  (DMSO)

下列實例係關於醫藥製備：

實例A: 注射小瓶

將100克式I之活性化合物與5克磷酸氫二鈉之溶液係使用2N鹽酸於3升雙蒸餾水內調整至pH 6.5，過濾消毒、裝入注射小瓶中，在消毒條件下凍乾及無菌地密封。各注射小瓶包含5毫克活性化合物。

實例B: 栓劑

將20克式I之活性化合物之混合物與100克大豆卵磷脂及1400克可可奶油熔合，澆入模中並讓其冷卻。各栓劑包含20毫克活性化合物。

實例C: 溶液

溶液係自1克式I之活性化合物、9.38克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 及0.1克氯化苄烷銨於940毫升雙蒸餾水中製備。將混合物調整至pH 6.8，構成1升並藉照射消毒。

實例D: 油膏

將500毫克式I之活性化合物在無菌條件下與99.5克石油膠狀物混合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(21)

實例E: 錠劑

以慣用方式，將一種1公斤式I之活性化合物、4公斤乳糖、1.2公斤馬鈴薯澱粉、0.28公斤滑石與0.1公斤硬脂酸鎂之混合物壓縮以得錠劑，使各錠劑包含10毫克活性化合物。

實例F: 包衣錠劑

與實例E相同，將錠劑擠壓，然後以慣用方式用蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、西黃耆膠及著色劑之包覆物塗佈。

實例G: 囊劑

以慣用方式將2公斤式I之活性化合物裝入硬明膠囊劑內，使各囊劑包含20毫克活性化合物。

實例H: 安瓿

將1公斤式I之活性化合物於60升雙蒸餾水中之溶液消毒過濾、裝入安瓿中、在無菌條件下凍乾及無菌地密封。各安瓿包含10毫克活性化合物。

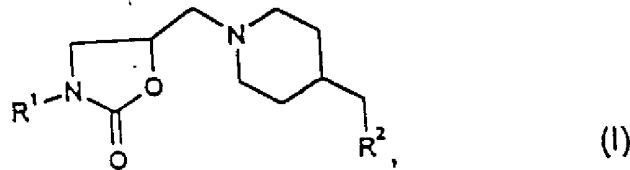
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: 六氫吡啶甲基噁唑啉酮)

本發明係關於新穎式(I)六氫吡啶甲基噁唑啉-2-酮衍生物



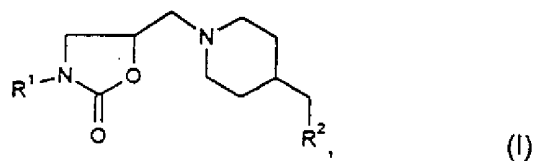
其中

- R<sup>1</sup> 為未經取代或經 Hal、OH 或 OA 單取代之苯基，  
 R<sup>2</sup> 為經 F、NH<sub>2</sub> 或 NHR<sup>3</sup> 單取代之苯基，  
 R<sup>3</sup> 為在烷基中具有 1-7 個 C 原子之 CO-烷基或 SO<sub>2</sub>A，  
 A 為具有 1-6 個 C 原子之烷基，  
 Hal 為 F、Cl、Br 或 I，  
 及其鹽。

本發明亦關於包含式(I)化合物之醫藥組合物。

## 英文發明摘要(發明之名稱: "PIPERIDINYLMETHYLOXAZOLIDINONES" )

The invention relates to novel piperidinylmethyloxazolidin-2-one derivatives of the formula (I)



in which

- R<sup>1</sup> is phenyl unsubstituted or monosubstituted by Hal, OH or OA,  
 R<sup>2</sup> is phenyl monosubstituted by F, NH<sub>2</sub> or NHR<sup>3</sup>,  
 R<sup>3</sup> is CO-alkyl having 1-7 C atoms in the alkyl or SO<sub>2</sub>A,  
 A is an alkyl group having 1-6 C atoms  
 Hal is F, Cl, Br or I

and their salts. The invention also relates to the pharmaceutical composition comprising the compounds of formula (I).



86.12.5. —  
補完

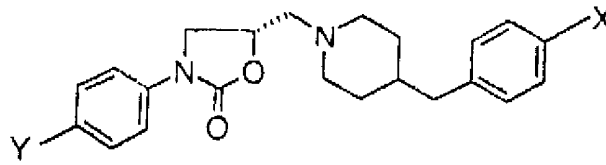
第 85108824 號專利申請案  
補充說明書(86年12月)

老鼠攀爬試驗：

阿朴嗎啡誘導之老鼠攀爬行為之影響係於投藥1小時後觀察。在皮下注入1.25毫克/公斤阿朴嗎啡後，直接將每隻老鼠置於個別的有機玻璃籠子內，該籠子為20×15×15公分大小並在牆上列有1立方公分之鐵絲網。在20分鐘之期間內，每2分鐘測試各老鼠的攀爬行為並以記分系統(0-2)加以評估。以測量之總分數評定攀爬行為之抑制作用。(最大可能分數:20)

本案申請後未變更原實質內容

Y = Cl

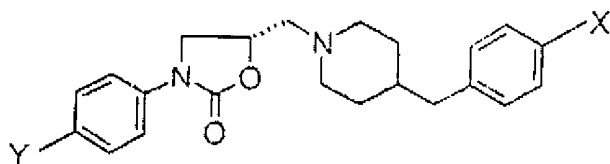


X	NH <sub>2</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H
Y	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
EMD	96023	96086	142473	132184	132183
實例	8	7		(±)!	(±)!
攀爬試驗					
ED <sub>50</sub> po	4,8	6,6	30	>30 (0%)	>30 (2%)
毫克/公斤					

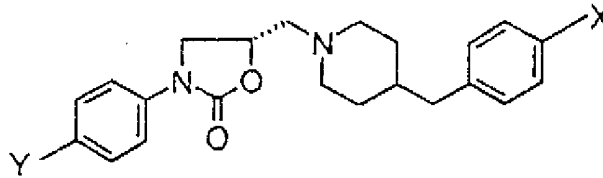
(-) =  
142385

426680,

Y = H



X	NH <sub>2</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	NHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Y	H	H	H
EMD	95991	95936	122310
實例	9	6	
攀爬試驗			
ED <sub>50</sub> po	1,8	2,3	30 (91%)
毫克/公斤			

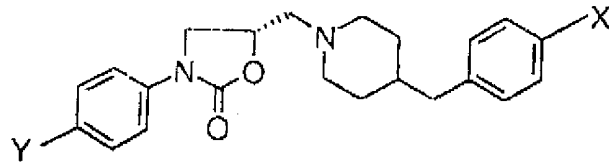
Y = OCH<sub>3</sub>

X	NH <sub>2</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	F	H
Y	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
EMD	94125	94124	142720	89245	122199
實例	5	4		3	
攀爬試驗					
ED <sub>50</sub> po	1,4	0,8	2	6,1	25
毫克/公斤					

X	NHCOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Y	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
EMD	122200	142452	122171
攀爬試驗			
ED <sub>50</sub> po	2,7	7	30 (92%)
毫克/公斤			

426680,

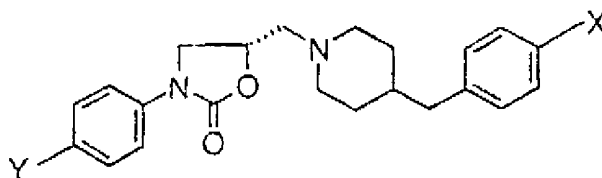
Y = OH



X Y	F OH	NH <sub>2</sub> OH	NHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	H OH
EMD 實例 攀爬試驗	122274	122286	122729	132335
ED <sub>50</sub> po 毫克/公斤	6	30(95%)	1,7	>30 (36%)

X Y	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> OH
EMD 攀爬試驗	150978	151319
ED <sub>50</sub> po 毫克/公斤	10 (100%)	>30 (44%)

Y = F

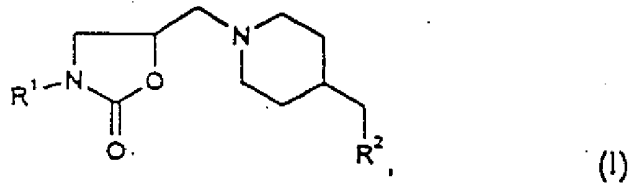


X	NH <sub>2</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	F	OCH <sub>3</sub>
Y	F	F	F	F
EMD	96024	96087	122693	142555
實例	1	2		
羆爬試驗				
ED <sub>50</sub> po	30 (100%)	2,9	>30 (0%)	>30 (25%)
毫克/公斤				

X	CH <sub>3</sub>	NHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Y	F	F	F	F	F
EMD	142549	122922	142384	122937	142383
羆爬試驗					
ED <sub>50</sub> po		30 (100%)	>30 (25%)	30 (100%)	30 (59%)
毫克/公斤					

## 六、申請專利範圍

## 1. 一種式(I)之六氫吡啶甲基嘧啶-2-酮衍生物



其中

R<sup>1</sup> 為未經取代或經 Hal、OH 或 OA 單取代之苯基，R<sup>2</sup> 為經 F、NH<sub>2</sub> 或 NHR<sup>3</sup> 單取代之苯基，R<sup>3</sup> 為在烷基中具有 1-7 個 C 原子之 CO-烷基，

A 為具有 1-6 個 C 原子之烷基，

Hal 為 F、Cl、Br 或 I，

及其鹽。

## 2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物

- a) (5s)-(-)-5-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-酮
- b) (5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-酮
- c) (5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-[4-(甲氧基苄基)嘧啶-2-酮
- d) (5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-苄基嘧啶-2-酮
- e) (5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)六氫吡啶基甲基]-3-(4-氟苄基)嘧啶-2-酮[sic]
- f) (5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲

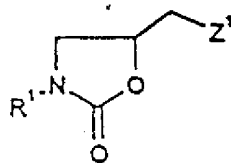
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

- 基]-3-(4-氟苯基)噁唑啉-2-酮
- g) (5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氟苯基)噁唑啉-2-酮
- h) (5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氟苯基)噁唑啉-2-酮
- i) (5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-苯基噁唑啉-2-酮。

3. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽之方法，其特徵在於在溫度界於0至150°C間，將式(II)化合物



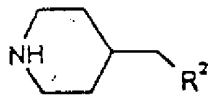
(II)

其中

R<sup>1</sup> 具有如申請專利第1項所予之意義，及

Z<sup>1</sup> 為Cl, Br, I, 或在烷基中具有1-6個C原子之烷基磺醯氧基，

與式(III)化合物反應



(III)

其中

R<sup>2</sup> 具有如申請專利範圍第1項所予之意義，



## 六、申請專利範圍

及/或在於將根據申請專利範圍第1項之式(I)鹼藉酸處理而轉化成其鹽之一。

4. 一種具有非典型神經鬆弛作用之醫藥組合物，其特徵在於其包含至少一種根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物及/或其生理上可接受鹽。
5. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽，其係用於具有心理藥理作用之藥劑製造上。
6. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽，其係用於具有非典型神經鬆弛作用之藥劑製造上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 19 )

自 4-(4-胺基苄基)六氫吡啶

及 (5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-甲氧苄基)噁唑啶-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧苄基)噁唑啶-2-酮

熔點：126-128°C

 $[\alpha]_D^{20} = -27.8^\circ$  (DMSO)

自 4-(4-乙醯基胺基苄基)六氫吡啶

及 (5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-苄基-噁唑啶-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-苄基-噁唑啶-2-酮

熔點：199-201°C

 $[\alpha]_D^{20} = -24.3^\circ$  (DMSO)

自 4-(4-乙醯基胺基苄基)六氫吡啶

及 (5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-氯苄基)噁唑啶-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氯苄基)噁唑啶-2-酮

熔點：221-223°C

 $[\alpha]_D^{20} = -27.4^\circ$  (DMSO)

自 4-(4-胺基苄基)六氫吡啶

及 (5R)-(-)-5-(甲烷磺醯氧基甲基)-3-(4-氯苄基)噁唑啶-2-酮

(5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-氯苄基)噁唑啶-2-酮

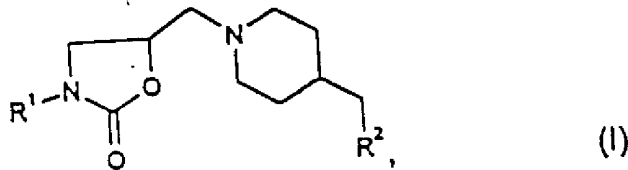
熔點：146-149°C

 $[\alpha]_D^{20} = -29.8^\circ$  (DMSO)

自 4-(4-胺基苄基)六氫吡啶

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: 六氫吡啶甲基噁唑啉酮)

本發明係關於新穎式(I)六氫吡啶甲基噁唑啉-2-酮衍生物



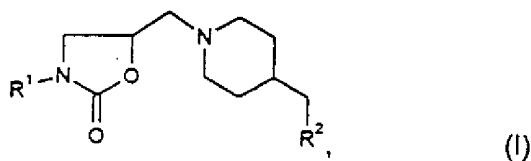
其中

- R<sup>1</sup> 為未經取代或經 Hal、OH 或 OA 單取代之苯基，  
 R<sup>2</sup> 為經 F、NH<sub>2</sub> 或 NHR<sup>3</sup> 單取代之苯基，  
 R<sup>3</sup> 為在烷基中具有 1-7 個 C 原子之 CO-烷基或 SO<sub>2</sub>A，  
 A 為具有 1-6 個 C 原子之烷基，  
 Hal 為 F、Cl、Br 或 I，  
 及其鹽。

本發明亦關於包含式(I)化合物之醫藥組合物。

## 英文發明摘要(發明之名稱: "PIPERIDINYLMETHYLOXAZOLIDINONES" )

The invention relates to novel piperidinylmethyloxazolidin-2-one derivatives of the formula (I)



in which

- R<sup>1</sup> is phenyl unsubstituted or monosubstituted by Hal, OH or OA,  
 R<sup>2</sup> is phenyl monosubstituted by F, NH<sub>2</sub> or NHR<sup>3</sup>,  
 R<sup>3</sup> is CO-alkyl having 1-7 C atoms in the alkyl or SO<sub>2</sub>A,  
 A is an alkyl group having 1-6 C atoms  
 Hal is F, Cl, Br or I

and their salts. The invention also relates to the pharmaceutical composition comprising the compounds of formula (I).

86.12.5. 補完

第 85108824 號專利申請案  
補充說明書(86年12月)

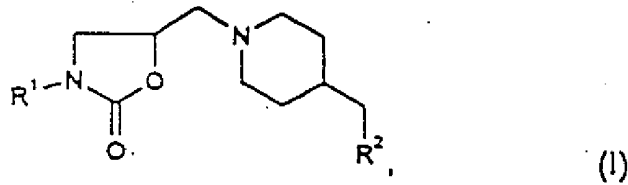
老鼠攀爬試驗：

阿朴嗎啡誘導之老鼠攀爬行為之影響係於投藥1小時後觀察。在皮下注入1.25毫克/公斤阿朴嗎啡後，直接將每隻老鼠置於個別的有機玻璃籠子內，該籠子為20×15×15公分大小並在牆上列有1立方公分之鐵絲網。在20分鐘之期間內，每2分鐘測試各老鼠的攀爬行為並以記分系統(0-2)加以評估。以測量之總分數評定攀爬行為之抑制作用。(最大可能分數:20)

本案申請後，不變更原實質內容

## 六、申請專利範圍

## 1. 一種式(I)之六氫吡啶甲基嘧啶-2-酮衍生物



其中

R<sup>1</sup> 為未經取代或經 Hal、OH 或 OA 單取代之苯基，R<sup>2</sup> 為經 F、NH<sub>2</sub> 或 NHR<sup>3</sup> 單取代之苯基，R<sup>3</sup> 為在烷基中具有 1-7 個 C 原子之 CO-烷基，

A 為具有 1-6 個 C 原子之烷基，

Hal 為 F、Cl、Br 或 I，

及其鹽。

## 2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物

- a) (5s)-(-)-5-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-酮
- b) (5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-酮
- c) (5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-[4-(甲氧基苄基)嘧啶-2-酮
- d) (5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲基]-3-苄基嘧啶-2-酮
- e) (5S)-(-)-5-[4-(4-胺基苄基)六氫吡啶基甲基]-3-(4-氟苄基)嘧啶-2-酮[sic]
- f) (5S)-(-)-5-[4-(4-乙醯基胺基苄基)-1-六氫吡啶基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂