

申請日期： 92-05-13	IPC分類
申請案號： 92112867	C01H9/04, A61K27/10

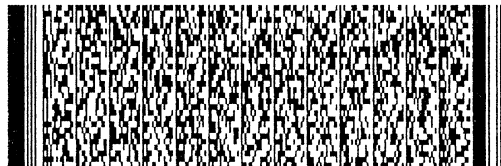
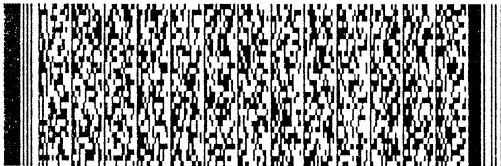
(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	新穎之經取代的胺基磺酸酯抗痙攣劑衍生物
	英文	Novel substituted sulfamate anticonvulsant derivatives

二、發明人 (共8人)	姓名 (中文)	1. 艾哈門 2. 馬欣雅 3. 瑁史帝
	姓名 (英文)	1. Ahmed Abdel-Magid 2. Cynthia Maryanoff 3. Steven Mehrman
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 美國賓州安柏市傑帕路1383號 2. 美國賓州紐侯市戴維路4029號 3. 美國賓州藍戴市瑪度路29號
	住居所 (英文)	1. 1383 Jasper Drive, Ambler, PA 19002, U. S. A. 2. 4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, PA 18938, U. S. A. 3. 29 Meadow Lane, Lansdale, PA 19446, U. S. A.

三、申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 美商奧素-麥尼爾醫藥公司
	名稱或姓名 (英文)	1. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
	國籍 (中英文)	1. 美國 US
	住居所 (營業所) (中文)	1. 美國紐澤西州瑞坦公路202號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. U. S. Route 202, Raritan, NJ 08869, U. S. A.
	代表人 (中文)	1. 哈強生
代表人 (英文)	1. John W. Harbour	



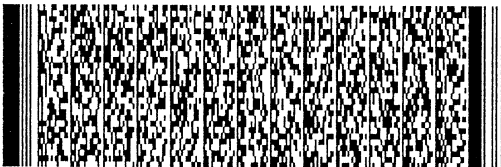
I281472

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(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、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	4. 菽奇克 5. 威法蘭 6. 可奇爾
	姓名 (英文)	4. Kirk Sorgi 5. Frank Villani 6. Cheryl Priebe Kordik
	國籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中文)	4. 美國賓州杜藍斯市紅門路2543號 5. 美國賓州帕卡市俳霧路2號 6. 美國賓州藍戴市夏脊路102號
	住居所 (英文)	4. 2543 Red Gate Drive, Doylestown, PA 18901, U.S.A. 5. 2 Pinewood Lane, Perkasie, PA 18944, U.S.A. 6. 102 Summer Ridge Drive, Lansdale, PA 19446, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	
	名稱或姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



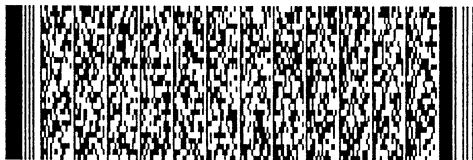
92235(90RTMH) .ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(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、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	7. 呂艾倫 8. 瑪布魯
	姓名 (英文)	7. Allen B. Reitz 8. Bruce Eliot Maryanoff
	國籍 (中英文)	7. 8.
	住居所 (中文)	7. 美國賓州藍戴市葛拜路109號 8. 美國賓州紐侯市戴維路4029號
	住居所 (英文)	7. 109 Greenbriar Road, Lansdale, PA 19446, U. S. A. 8. 4029 Devonshire Drive, PO Box 239, New Hope, PA 18938, U. S. A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/05/13	60/378,017	有
美國 US	2003/05/08	10/434,387	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

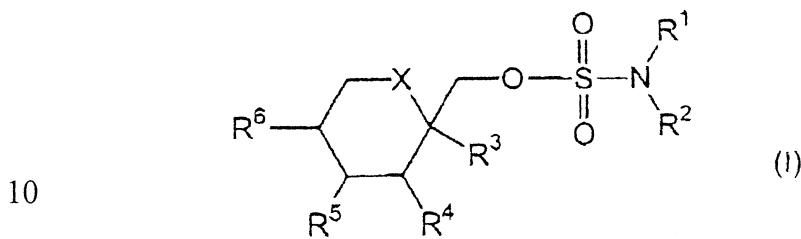


五、發明說明 (1)

本申請案主張 2002 年 5 月 13 日申請之美國臨時申請案 60/378,017 之權益，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

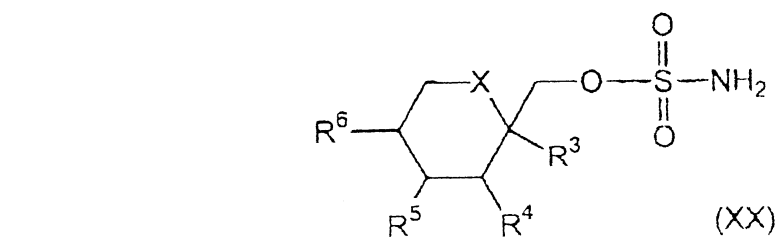
5 技術領域

本發明係有關新穎之通式(I)抗癲癇劑衍生物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 與 X 如本文中定義，並有關包含該衍生物之醫藥組合物。式(I)化合物適用於治療癲癇。

15 本發明並有關一種製備式(XX)化合物之方法



其中 X、 R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 如本文中定義。

本發明並有關依據本文所說明任何方法製備之化合物。

五、發明說明 (2)

先前技術

癲癇係指一個人因慢性潛在病程所致重覆癲癇發作之病症。癲癇係指臨床症狀，而非單一疾病本體，因為癲癇有許多形式及肇因。若在無刺激下發生過兩次或更多次發作來定義癲癇時，則全世界不同族群中估計有約 0.3 至 5 0.5% 的人發生過癲癇，每 1000 人中約 5 至 10 人罹患癲癇。

在評估癲癇發作之患者時，其基本步驟為判定癲癇發作之型態。分辨不同型態癲癇發作之主要特徵在於該癲癇發作活性為部份發作(或稱局部發作)或全身發作。 10

部份癲癇發作係指癲癇發作活性侷限於腦皮質特定區域。若癲癇發作期間意識仍保持完全清醒時，則認為此臨床症狀相當單純，稱此癲癇發作為單純性部份癲癇發作。若意識受損時，則此癲癇發作稱為複雜性部份癲癇發作。 15 另一種重要之次族群包括彼等開始時為部份癲癇發作，然後卻逐漸擴散到整個腦皮質，此稱為繼發全身性發作之部份癲癇發作。

全身性癲癇發作涉及呈同時發生在兩側之對稱方式擴散至腦部區域。失神發作或小發作之特徵在於尚可控制身體行動下突然短暫喪失意識。非典型之失神發作主要包括 20 較長時間喪失意識，較不突然之發作開始與終止，及更明顯之運動徵兆，可能包括局部或單側動作。全身性強直陣攣性發作或大發作為全身性癲癇發作之主要型態，其特徵為無預警下之突然發作。癲癇發作之初期通常為肌肉強直

五、發明說明 (3)

性收縮，呼吸受阻，交感緊張性顯著加強，以致提高心跳、血壓與瞳孔放大。經過 10-20 秒後，癲癇發作之緊張期典型地發展成慢性期，肌肉鬆弛期即蓋過強直性肌肉收縮。鬆弛期逐漸延長至發作期結束，此過程通常不超過 1
5 分鐘。發作後期之特徵為無反應、肌肉弛緩及過度流涎，可能導致喘鳴性呼吸及部份呼吸道阻塞。強直性癲癇發作之特徵為突然喪失肌肉動作緊張性達 1-2 秒之久。意識會短暫受損，但通常沒有發作後之錯亂。肌痙攣性癲癇發作之特徵為身體一部份或全身肌肉突然短暫收縮
10 (www.harrisonsonline.com, March 29, 2001)。

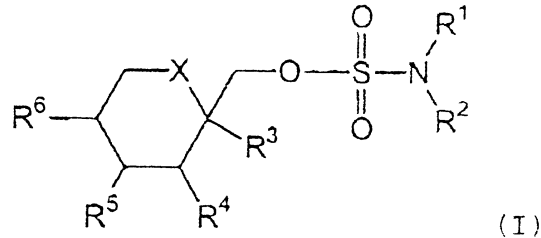
美國專利案 No.4,513,006 揭示一種新穎抗癲癇化合物。其中一種化合物：2,3：4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(已知為特普美(topiramate))已於人類癲癇之臨床試驗中證實為有效之輔助療法或作為治療單純
15 性及複雜性部份癲癇發作及繼發性全身癲癇發作之單一療法 (E. Faught, B.J. Wilder, R.E. Ramsey, R.A. Reife ,L.D. Kramer, G., Pledger, R.M. Karim, et al., *Epilepsia*, 35 (S4) 33, (1995); S.K. Sachdeo, R.C. Sachdeo, R.A. Reife, P. Lim 與 G. Pledger, *Epilepsia*,36(S4) 33,(1995))。

20

發明內容

本發明係有關式(I)化合物

五、發明說明(4)



5

其中

X 係選自 CH₂ 或 O；

R¹ 係選自下列各物組成之群中：氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基-烷基、環烯基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環烷基、雜環烷基-烷基、烷氧羰烷基、-(C₂₋₈ 烷基)-O-C(O)-(烷基)、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、-Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂、-SO₂R¹² 與 SEM；

10

其中烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基，不論單獨或作為 R¹ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15

R² 係選自下列各物組成之群中：羥基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環烷基-烷基、環烯基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環烷基、雜環烷基-烷基、烷氧羰烷基、(C₂₋₈ 烷基)-O-C(O)-(烷基)、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、-C(O)O-Si(R¹⁷)₃、-

20

五、發明說明 (5)

$\text{Si}(\text{R}^{10})(\text{O}_{0-1}\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{13})_2$ 與 SEM；

其中烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R^2 取代基之一部份時，均可視需要

經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵

5 素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^9 分別獨立選自：烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R^9 取代

基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選

10 自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二

烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{10} 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{10} 取代基之一

15 部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{11} 分別獨立選自烷基、芳基或芳烷基；其中

20 烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

五、發明說明(6)

其中各 R^{12} 分別獨立選自：胺基、烷胺基、二烷胺基、烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R^{12} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：

5 鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、烷氧基、硝基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烷羰胺基、芳羰胺基、芳烷羰胺基、芳基、雜芳基、苯磺醯基或苯氧基；其中苯氧基可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基或硝基；

10 其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15 其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20 或者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成雜芳基或雜環烷基；其中雜芳基或雜環烷基可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧

基；

五、發明說明 (7)

基、氧代基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、
 烷胺基、二烷胺基、硝基、氰基、-C(=NH)-胺基、-
 C(=NH)烷胺基或-C(=NH)-二烷胺基；其中芳基取代基

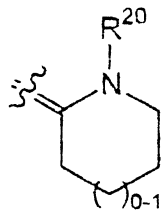
5 可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取
 代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷
 基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基、氰基、-
 C(=NH)-胺基、-C(=NH)-烷胺基或-C(=NH)-二烷
 胺基；其中-C(=NH)-胺基、-C(=NH)-烷胺基或-C(=NH)-
 二烷胺基與芳基、雜芳基或雜環烷基上之氮或碳原子
 10 鍵結；且其中不超過一個-C(=NH)-胺基、-C(=NH)-烷
 胺基或-C(=NH)-二烷胺基與芳基、雜芳基或雜環烷基
 鍵結；

或者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成 -
 $N=C(R^{14})_2$ ；

15 其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、環烷基、烷基、二烷
 胺基、芳基或芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論
 單獨或作為 R^{14} 取代基之一部份時，均可視需要經一
 個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥
 基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷
 20 胺基、二烷胺基、硝基或氰基；但其限制條件為：至
 少一個 R^{14} 係選自氫與烷基組成之群中；

或者，兩個 R^{14} 與其所附接碳原子共同形成如下式雜
 環烷基

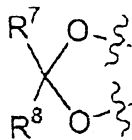
五、發明說明(8)



其中 R^{20} 為低碳數烷基；

- 5 R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當 X 為 CH_2 時， R^5 與 R^6 可為結合形成苯環之烯基，且當 X 為 O 時， R^3 與 R^4 與/或 R^5 與 R^6 可共同形成如下式之亞甲二氧基：

10



其中 R^7 與 R^8 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為烷基並結合形成環戊基或環己基環；

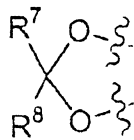
但其限制條件為當 R^1 為烷基時， R^2 不為烷基；

- 15 且其限制條件為當 R^1 為氫時， R^2 不為烷基、甲羰基、苯基、苯甲基或羧烷基；

且其限制條件為當 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成之基團不為咪唑基；

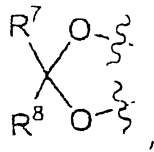
且其限制條件為當 X 為 O 時， R^2 與 R^3 共同形成如下式亞甲二氧基：

20



R^4 與 R^5 共同形成如下式亞甲二氧基：

五、發明說明 (9)



其中各例中之 R^7 與 R^8 各為甲基，且 R^1 為氫時，則 R^2 不為異丙基磺醯基、4-(N-苯甲基)-哌啶基或 4-吡啶基；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之實例為包含本文所述之任何化合物與醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

10 本發明之實例為由本文所述之任何化合物與醫藥上可接受之載劑組合製成之醫藥組合物。

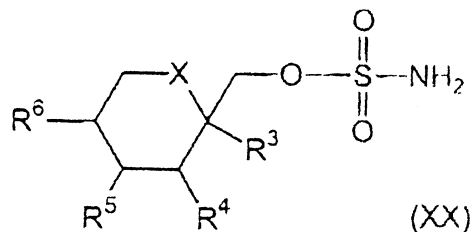
本發明之實例為一種製造包含本文所述之任何化合物與醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物之方法。

15 本發明之實例為一種治療癲癇之方法，其包括對有此需要之個體投與醫療有效量之本文所述之任何化合物或醫藥組合物。

本發明之實例為一種以本文所述之化合物於製備醫藥，為有需要之個體治療癲癇上之用途。

本發明尚有關一種製備式 (XX) 化合物之方法

20



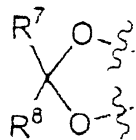
五、發明說明 (10)

其中

X 係選自 CH₂ 或 O；

R³、R⁴、R⁵ 與 R⁶ 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當 X 為 CH₂ 時，R⁵ 與 R⁶ 可為結合形成苯環之烯基，且當

5 X 為 O 時，R³ 與 R⁴ 與/或 R⁵ 與 R⁶ 可共同形成如下式之亞甲二氧基：



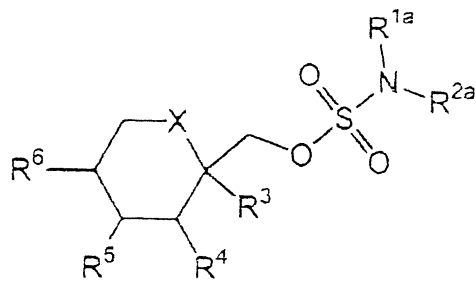
10

其中 R⁷ 與 R⁸ 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為烷基並結合形成環戊基或環己基環；

或其醫藥上可接受之鹽；

其包括由式(Ij)化合物

15



(Ij)

20

其中

X 係選自 CH₂ 或 O；

R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：氫、經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原

五、發明說明 (11)

子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、雜芳基-C₁ 烷基、雜環烷基-C₁ 烷基、烷氧羰基-C₂ 烷基、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、-Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂，與
5 SEM；

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R¹ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；
10

R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、苯甲氧基、雜芳基-C₁ 烷基、雜環烷基-C₁ 烷基、烷氧羰基-C₂ 烷基、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、-C(O)O-Si(R¹⁷)₃、-Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂、-P(=O)(R¹³)₂ 與 SEM；
15

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；
20

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作

五、發明說明 (12)

為 R^2 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

- 5 其中各 R^9 分別獨立選自：烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R^9 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；
- 10 其中各 R^{10} 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{10} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、

- 15 芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{11} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

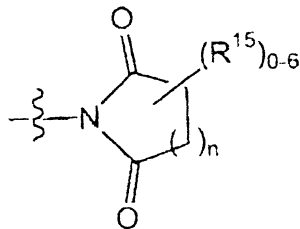
- 20 其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨

五、發明說明 (13)

或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

- 5 其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；
- 10 基；

或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成如下式基團



其中 n 為 1 至 3 之整數；且其中各 R^{15} 分別獨立選自下列各物組成之群中：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基與氰基；

20 基與氰基；

或者，兩個 R^{15} 基團與其所附接碳原子共同形成苯環；其中苯環可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基

五、發明說明 (14)

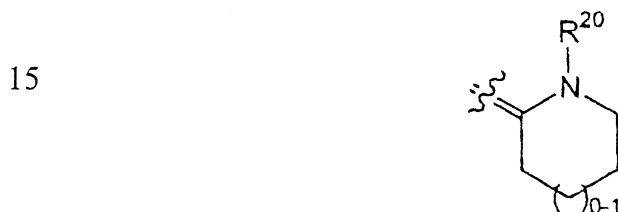
或氰基；

或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 - $N=C(R^{14})_2$ ；

5 其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、二烷基胺基、烷基、環烷基、芳基或芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論單獨或作為 R^{14} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷基胺基、硝基或氰基；

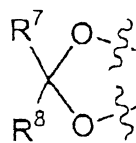
10 但其限制條件為至少一個 R^{14} 係選自氫與烷基組成之群中；

或者，兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成如下式雜環烷基



其中 R^{20} 為低碳數烷基；

20 R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當 X 為 CH_2 時， R^5 與 R^6 可為結合形成苯環之烯基，且當 X 為 O 時， R^3 與 R^4 與/或 R^5 與 R^6 可共同形成如下式之亞甲二氧基：



五、發明說明 (15)

其中 R^7 與 R^8 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為
烷基並結合形成環戊基或環己基環；

或其醫藥上可接受之鹽；

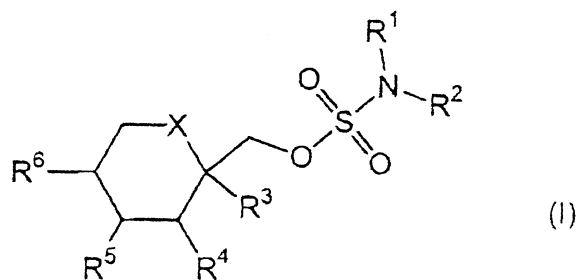
於脫除保護基之條件下反應，產生相應之式(XX)化合物。

5 本發明尚有關一種根據本文所述任何方法製備之產物。

實施方式

本發明係有關一種式(I)化合物：

10

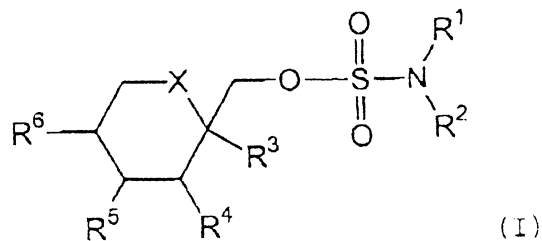


15

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 與 X 如上述定義，其適用於治療癲癇。

本發明一項具體實施例為式(I)化合物：

20



其中

五、發明說明 (16)

X 係選自 CH_2 或 O；

R^1 係選自下列各物組成之群中：氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基-烷基、環烯基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基-烷基、雜環烷基、雜環烷基-烷基、
5 烷氧羰烷基、 $-(\text{C}_{2-8} \text{ 烷基})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})-\text{O}-(\text{烷基})$ 、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、 $-\text{Si}(\text{R}^{10})(\text{O}_{0-1}\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 與 SEM；

其中烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基，不論單獨或作為 R^1 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、
10 羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環烷基-烷基、環烯基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、雜芳基、雜芳基-烷基、
15 雜環烷基、雜環烷基烷基、烷氧羰烷基、 $(\text{C}_{2-8} \text{ 烷基})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{烷基})-\text{O}-(\text{烷基})$ 、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{17})_3$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{10})(\text{O}_{0-1}\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{13})_2$ 與 SEM；

其中烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R^2 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、
20 烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

五、發明說明 (17)

其中各 R^9 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^9 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、

5 芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{10} 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{10} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列

10 之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{11} 分別獨立選自烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，

15 均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{12} 分別獨立選自：烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R^{12}

20 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、烷氧基、硝基、烷羰胺基、芳羰胺基、芳烷羰胺基、芳基、苯磺醯基或苯氧基；其中苯氧基

五、發明說明 (18)

可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、烷基、烷氧基或硝基；

5 其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

10 其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15 或者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成雜芳基或雜環烷基；其中雜芳基或雜環烷基可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、氧代基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基、氰基、 $-C(=NH)-$ 胺基、 $-C(=NH)$ 烷胺基或 $-C(=NH)-$ 二烷胺基；其中芳基取代基
20 可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基、氰基、 $-C(=NH)-$ 胺基、 $-C(=NH)-$ 烷胺基或 $-C(=NH)-$ 二烷胺基；

五、發明說明 (19)

其中 -C(=NH)-胺基、-C(=NH)-烷胺基或 -C(=NH)-二烷
 胺基與芳基、雜芳基或雜環烷基上之氮或碳原子鍵
 結；且其中不超過一個 -C(=NH)-胺基、-C(=NH)-烷胺
 基或 -C(=NH)-二烷胺基與芳基、雜芳基或雜環烷基鍵
 結；

5

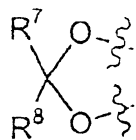
或者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成 -
 $N=C(R^{14})_2$ ；

其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、烷基、環烷基、芳基或
 芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論單獨或作為 R^{14}
 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨
 立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷
 基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺
 基、硝基或氰基；但其限制條件為：至少一個 R^{14} 係
 選自氫與烷基組成之群中；

10

15 R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當
 X 為 CH_2 時， R^5 與 R^6 可為結合形成苯環之烯基，且當
 X 為 O 時， R^3 與 R^4 與/或 R^5 與 R^6 可共同形成如下式
 之亞甲二氧基：

20



其中 R^7 與 R^8 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為
 烷基並結合形成環戊基或環己基環；

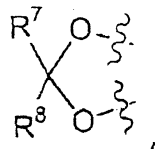
但其限制條件為當 R^1 為烷基時， R^2 不為烷基；

五、發明說明 (20)

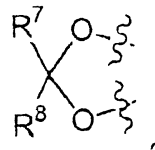
且其限制條件為當 R^1 為氫時， R^2 不為烷基、甲羰基、苯基、苯甲基或羧烷基；

且其限制條件為 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成之基團不為咪唑基；

- 5 且其限制條件為當 X 為 O 時， R^2 與 R^3 共同形成如下式亞甲二氧基：



- 10 R^4 與 R^5 共同形成如下式亞甲二氧基：

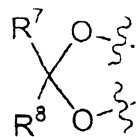


- 15 其中各例中之 R^7 與 R^8 各為甲基，且 R^1 為氫時，則 R^2 不為異丙基磺醯基、4-(N-苯甲基)-哌啶基或 4-吡啶基；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明一項具體實施例中， X 為 O 。

- 20 本發明另一項具體實施例中， R^3 與 R^4 及 R^5 與 R^6 共同形成如下式之亞甲二氧基：



其中各例中之 R^7 與 R^8 均為氫或均為低碳數烷基。以 R^7 與

五、發明說明 (21)

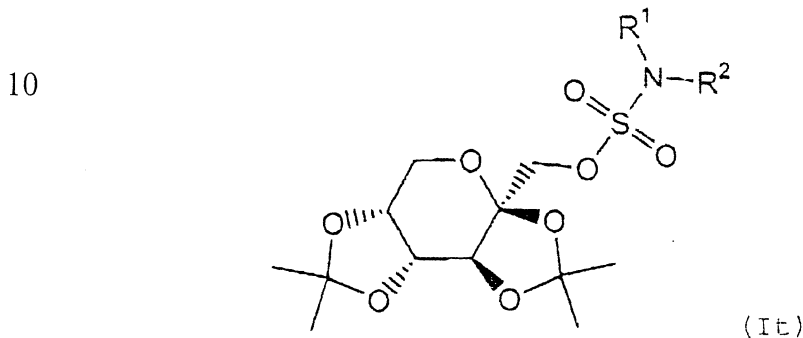
R^8 均為氫或甲基較佳。

本發明具體實施例為式(I)化合物，其中 X 為 O， R^3 與 R^4 及 R^5 與 R^6 共同形成如下式之亞甲二氧基：



其中各例中之 R^7 與 R^8 分別為低碳數烷基，以甲基較佳。

本發明另一項具體實施例為式(It)化合物：



15 其中 R^1 與 R^2 如上述定義。

本發明一項具體實施例中， R^1 係選自下列各物組成之群中：氫、低碳數烷基與芳烷基，較佳為 R^1 為氫、甲基或苯甲基。本發明另一項具體實施例中， R^1 為氫或低碳數烷基，較佳為 R^1 為氫、甲基或乙基。本發明另一項具體

20 實施例中， R^1 為氫。

本發明具體實施例中， R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、烷基、二苯甲基、烷氧基、烯基、芳基、芳烷基、芳烷氧基、烷氧羰烷基、 $-C(O)-R^9$ 、烷氧羰基、芳烷氧羰基、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 、含氮雜芳基、含氮雜環

五、發明說明 (22)

烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Si}(\text{R}^{17})_3$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{10})(\text{O}_{0-1}\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{13})_2$ 與 SEM；

其中烷基、芳烷基、含氮雜芳基或含氮雜環烷基不論單獨或作為取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個
5 分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基。

本發明另一項具體實施例中， R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、鹵化烷基、二苯甲基、烷氧基、烯基、芳
10 烷基(其中芳烷基可視需要經選自烷氧基之取代基取代)、芳烷氧基、烷氧羰烷基、羧烷基、烷羰基(其中烷基可視需要經選自羧基或烷氧羰基之取代基取代)、芳羰基(其中芳基可視需要經選自烷基、烷氧基、烷氧羰基或羧基之取代基取代)、芳烷羰基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧烷
15 羰基、胺烷基、烷胺烷基、二烷胺烷基、含氮雜芳基(含氮雜芳基不為 4-吡啶基較佳)、含氮雜環烷基胺磺醯基(其中胺基可視需要經 1 或 2 個低碳數烷基取代)、烷磺醯基(其中烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自鹵素之取代基取代)、芳磺醯基(其中芳基可視需要經 1-3 個分別獨立選自
20 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵素、烷氧基、烷羰胺基、乙醯胺基、硝基、胺基、烷胺基、二烷胺基或 2-氯-4-硝基苯氧基之取代基取代)、芳烷磺醯基、聯苯磺醯基、雜芳磺醯基(其中雜芳基可視需要經 1-2 個分別獨立選自鹵素、烷基、雜芳基或苯磺醯基之取代基取代)、二苯甲

五、發明說明 (23)

基、 $-\text{Si}-(\text{芳基})_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Si}(\text{芳基})_3$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{烷氧基})_2$ 與 SEM。

本發明另一項具體實施例中， R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、鹵化烷基、二苯甲基、烷氧基、烯基、經

5 烷氧基取代之芳烷基、芳烷氧基、烷氧羰烷基、經取代之烷羰基(其中烷羰基之烷基部份經選自羧基或 烷氧羰基之取代基取代)、芳羰基(其中芳基可視需要經選自烷基、烷

10 氧基、烷氧羰基或羧基之取代基取代)、芳烷羰基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、烷氧烷羰基、胺烷基、烷胺烷基、二

15 烷胺烷基、含氮雜芳基(該含氮雜芳基不為 4-吡啶基較佳)、含氮雜環烷基、胺磺醯基(其中胺基可視需要經 1-2 個低碳數烷基取代)、烷磺醯基(其中烷基可視需要經 1-3 個分別獨立選自鹵素之取代基取代)、芳磺醯基(其中芳基可視需要經 1-3 個分別獨立選自甲基、三氟甲基、三氟甲

20 氧基、鹵素、烷氧基、甲羰胺基、乙醯胺基、硝基、胺基、烷胺基、二烷胺基或 2-氯-4-硝基苯氧基之取代基取代)、芳烷磺醯基、聯苯磺醯基、雜芳磺醯基(其中雜芳基可視需要經 1-2 個分別獨立選自鹵素、烷基、雜芳基或苯磺醯基之取代基取代)、二苯甲基、 $-\text{Si}-(\text{芳基})_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{Si}(\text{芳基})_3$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{烷氧基})_2$ 與 SEM。

較佳者， R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、甲氧基、烯丙基、1-(2-溴)-乙基、1-(2-乙氧羰基)乙基、甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基、1-(甲氧羰基)-正丙基、羧甲基、1-(3-羧基)-正丙基、1-(2-羧基)乙基、乙氧羰基、第三丁氧

五、發明說明 (24)

羰基、苯甲氧羰基、甲羰基、乙羰基、正丙基羰基、異丁基羰基、苯乙基羰基、苯甲基羰基、苯羰基、2-甲氧羰基
 5 苯基-羰基、2-羧基苯基-羰基、甲氧羰基-乙羰基、羧基乙羰基、二乙氧基-氧磷基、三苯矽烷基、三苯矽烷氧羰基、三氟甲磺醯基、二甲胺基乙基、苯甲基、4-甲氧苯甲
 基、苯甲氧基、3-吡咯啉基、SEM、二苯基氧磷基、二苯
 10 甲基、2-甲氧基苯羰基、3-甲氧基苯羰基、4-甲氧基苯羰基、甲氧基甲羰基、2-甲苯羰基、3-甲苯羰基、4-甲苯羰基、5-庚羰基、胺磺醯基、4-三氟甲氧基苯磺醯基、1-
 15 磺醯基、2-萘磺醯基、1-(5-二甲胺基-萘基)-磺醯基、4-聯苯磺醯基、2-噻吩基磺醯基、2-(3-(2-吡啶基)-噻吩基)-磺醯基、4-三氟甲苯基磺醯基、3-三氟甲苯磺醯基、2,6-二
 氟苯磺醯基、苯甲磺醯基、4-甲氧苯磺醯基、4,5-二溴-2-噻吩基磺醯基、2-苯磺醯基-5-噻吩基磺醯基、三氟甲磺醯
 20 基、3-三氟甲苯磺醯基、2,2,2-三氟乙磺醯基、苯磺醯基、2,4,6-三甲基苯基-磺醯基、2-氯-1-乙基磺醯基、異丁基磺醯基、1-丁磺醯基、4-(2,1,3-苯並呋二唑基)磺醯基、4-(2-
 氯-4-硝基氧基)-3,5-二氯苯磺醯基、4-溴苯磺醯基、乙磺醯基、8-喹啉基磺醯基、3,5-二甲基-4-異呋唑基磺醯基、
 4-(2,1,3-苯並噻二唑基)磺醯基、1-丙基磺醯基、4-甲羰胺
 基-苯基-磺醯基、4-乙醯胺基苯磺醯基與 4-硝基苯磺醯基。

本發明具體實施例中， R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、甲氧基、烯丙基、1-(3-甲氧基羰基)-正丙基、1-

五、發明說明 (25)

(2-羧基)乙基、1-(2-溴)-乙基、1-(2-乙氧羰基)乙基、甲氧羰甲基、第三丁氧羰基、苯甲氧基羰基、甲羰基、乙羰基、三苯矽烷基、三苯矽烷氧羰基、三氟甲磺醯基與二苯甲基。

5 本發明具體實施例中， R^2 係選自下列各物組成之群中： $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 與 $-SO_2R^{12}$ 。

本發明另一項具體實施例中， R^2 為 $C(O)-R^9$ ；其中 R^9 係選自下列各物組成之群中：烷基、芳基(其中芳基可視需要經選自烷基或烷氧基之取代基取代)與芳烷基。較佳者， R^9 係選自下列各物組成之群中：甲基、乙基、正丙基、異丁基、5-庚基、苯基、苯甲基、苯乙基、2-甲氧苯基、3-甲氧苯基、4-甲氧基苯基、2-甲苯基、3-甲苯基與4-甲苯基。

15 本發明另一項具體實施例中， R^2 為 $-SO_2-R^{12}$ ；其中 R^{12} 係選自下列各物組成之群中：胺基、低碳數烷基胺基、二(低碳數烷基)胺基、烷基(其中烷基不論單獨或作為取代基之一部份時，均可視需要經 1-3 個分別獨立選自 鹵素之取代基取代)、芳基(其中芳基可視需要經 1-3 個分別獨立選自烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、鹵素、烷氧基、甲羰胺基、乙醯胺基、硝基、胺基、烷胺基、二烷胺基或 2-氯-4-硝基氧基之取代基取代)、芳烷基、聯苯基與雜芳基(其中雜芳基可視需要經 1-2 個分別獨立選自鹵素、烷基、雜芳基或苯磺醯基之取代基取代)。較佳者， R^{12} 係選自下列各物組成之群中：三氟甲基、4-三氟甲氧基、1-萘

五、發明說明 (26)

基、2-萘基、1-(5-二甲胺基-萘基)、4-聯苯基、2-噻吩基、4-三氟甲苯基、3-三氟甲苯基、2,6-二氟苯基、苯甲基、4-甲氧苯基、4,5-二溴-2-噻吩基、2-苯磺醯基-5-噻吩基、2-(3-(2-吡啶基)-噻吩基)、3-三氟甲苯基、2,2,2-三氟乙基、

5 苯基、2,4,6-三甲苯基、2-氯-1-乙基、異丁基、1-丁基、4-(2,1,3-苯並噁二唑基)、4-(2-氯-4-硝基氧基)-3,5-二氯苯基、4-溴苯基、乙基、8-喹啉基、3,5-二甲基-4-異噁唑基、4-(2,1,3-苯並噁二唑基)、1-丙基、4-甲羰基胺基-苯基、4-乙醯胺苯基與 4-硝基苯基。

- 10 本發明具體實施例中， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成選自雜芳基或雜環烷基之基團；其中雜芳基或雜環烷基可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、氧代基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基、氰基、-
- 15 $C(=NH)$ -胺基、 $-C(=NH)$ 烷胺基或 $-C(=NH)$ -二烷胺基；其中芳基取代基可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基、氰基、-
- 20 $C(=NH)$ -胺基、 $-C(=NH)$ -烷胺基或 $-C(=NH)$ -二烷基胺基；其中 $-C(=NH)$ -胺基、 $-C(=NH)$ -烷胺基或 $-C(=NH)$ -二烷胺基係與芳基、雜芳基或雜環烷基上之氮或碳原子鍵結；其中不超過一個 $-C(=NH)$ -胺基、 $-C(=NH)$ -烷胺基或 $-C(=NH)$ -二烷胺基與芳基、雜芳基或雜環烷基鍵結。

較佳者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成雜環烷

五、發明說明 (27)

基、六員單環雜芳基或 9-10 員雙環雜芳基，其中雜環烷基或雜芳基可視需要如上述定義經取代。更佳者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成雜環烷基或 9-10 員雙環雜芳基，其中雜環烷基或雜芳基可視需要如上述定義經取代。

5 更佳者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成選自下列之基團：嗎啉基、1-(2-異丙氧苯基)-哌啉基或異吲哚-1,3-二酮。

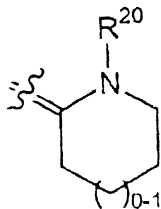
本發明具體實施例中， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；其中 R^{14} 係選自下列各物組成之群

10 中：氫、二烷基、環烷基與芳基；其中環烷基或芳基可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷基、硝基或氰基。較佳者， R^{14} 係選自下列各物組成之群中：氫、二(低碳數烷基)胺基、3-8 員單環

15 狀環烷基與芳基，更佳者， R^{14} 係選自下列各物組成之群中：氫、二甲胺基、環己基與苯基。

本發明具體實施例中， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；其中兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成如下式雜環烷基

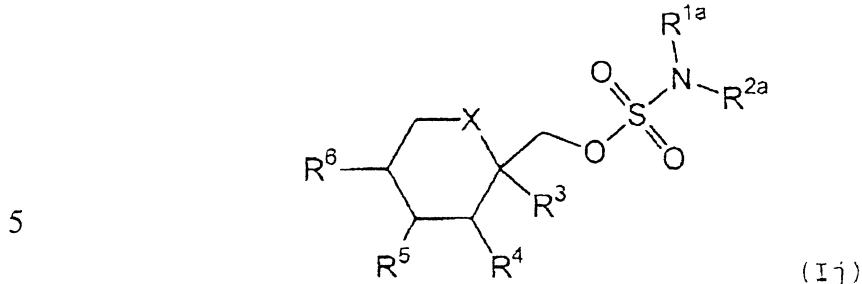
20



其中 R^{20} 為低碳數烷基。較佳者，兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成 2-(1-甲基-吡咯啉基)。

五、發明說明 (28)

本發明一項具體實施例係有關式(Ij)化合物



其中

X 係選自 CH₂ 或 O；

10 R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：氫、經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、雜芳基-C₁ 烷基、雜環烷基-C₁ 烷基、烷氧羰基-C₂ 烷基、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、-

15 Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂，與 SEM；

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20 其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R¹ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：經取代之乙基、烯基

五、發明說明 (29)

(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基 (其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、苯甲氧基、雜芳基-C₁ 烷基、雜環烷基-C₁ 烷基、烷氧羰基-C₂ 烷基、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、-C(O)O-Si(R¹⁷)₃、-Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂、-P(=O)(R¹³)₂ 與 SEM;

5

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

10

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R² 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15

其中各 R⁹ 分別獨立選自：烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R⁹ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20

其中各 R¹⁰ 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R¹⁰ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列

五、發明說明 (30)

之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

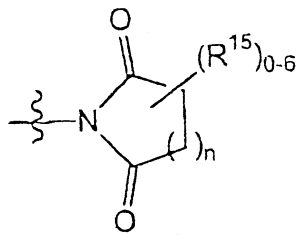
5 其中各 R^{11} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

10 其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15 其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20 或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成如下式基團

五、發明說明 (31)



- 5 其中 n 為 1 至 3 之整數；且其中各 R^{15} 分別獨立選自下列各物組成之群中：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基與氰基；
- 或者，兩個 R^{15} 基團與其所附接碳原子共同形成苯環；其中苯環可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；
- 10 或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；
- 15 其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、二烷胺基、烷基、環烷基、芳基或芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論單獨或作為 R^{14} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；
- 20 但其限制條件為至少一個 R^{14} 係選自氫與烷基組成之群中；
- 或者，兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成如下

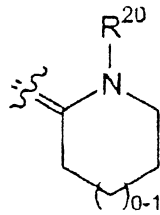
裝

訂

線

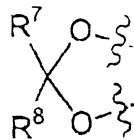
五、發明說明 (32)

式雜環烷基

5 其中 R²⁰ 為低碳數烷基；

R³、R⁴、R⁵ 與 R⁶ 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當 X 為 CH₂ 時，R⁵ 與 R⁶ 可為結合形成苯環之烯基，且當 X 為 O 時，R³ 與 R⁴ 與/或 R⁵ 與 R⁶ 可共同形成如下式之亞甲二氧基：

10



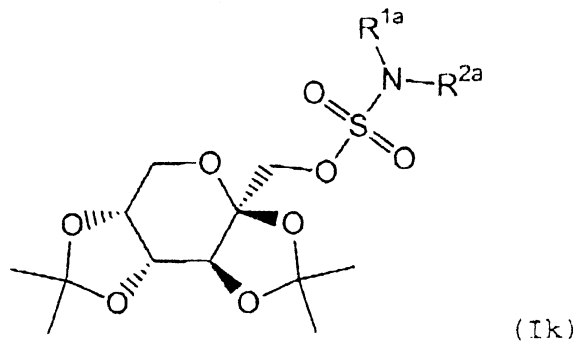
其中 R⁷ 與 R⁸ 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為烷基並結合形成環戊基或環己基環；

15 但其限制條件為當 R¹ 為氫時，則 R² 不為甲羰基或羧乙基；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明另一項具體實施例係有關式(Ik)化合物

20



(Ik)

五、發明說明 (33)

其中

R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：氫、經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、雜芳基- C_1 烷基、雜環烷基- C_1 烷基、
5 烷氧羰基- C_2 烷基、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ ，與 SEM；

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、
10 硝基或氰基；

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R^1 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、
15 烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個
20 碳原子)、苯甲氧基、雜芳基- C_1 烷基、雜環烷基- C_1 烷基、烷氧羰基- C_2 烷基、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、 $-C(O)O-Si(R^{17})_3$ 、 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ 、 $-P(=O)(R^{13})_2$ 與 SEM；

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列

五、發明說明 (34)

之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R^2 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個
5 分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^9 分別獨立選自：烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R^9
10 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{10} 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{10} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{11} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝

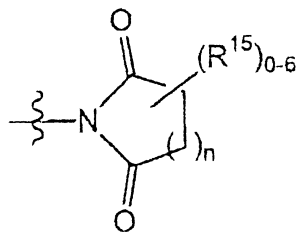
五、發明說明 (35)

基或氰基；

其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳
 氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨
 5 或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或
 多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、
 羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺
 基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其
 10 中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份
 時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取
 代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳
 基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰
 基；

或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成如下式基
 15 團



20 其中 n 為 1 至 3 之整數；且其中各 R^{15} 分別獨立選自
 下列各物組成之群中：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷
 氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝
 基與氰基；

或者，兩個 R^{15} 基團與其所附接碳原子共同形成苯

五、發明說明 (36)

環；其中苯環可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

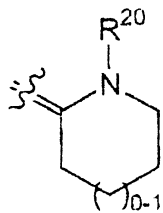
5 或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；

其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、二烷胺基、烷基、環烷基、芳基或芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論單獨或作為 R^{14} 取代基之一部份時，均可視需要經一

10 個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

但其限制條件為至少一個 R^{14} 係選自氫與烷基組成之群中；

15 或者，兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成如下式雜環烷基



20

其中 R^{20} 為低碳數烷基；

但其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為甲羰基或羧乙基；

或其醫藥上可接受之鹽。

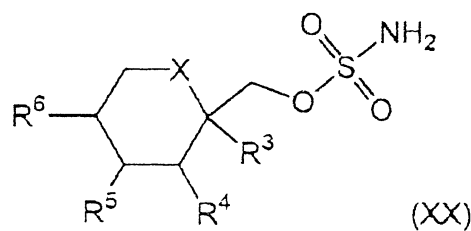
五、發明說明 (37)

本發明一項具體實施例為式(Ij)與(Ik)化合物，其中 R^{1a} 取代基為可於酸性(酸裂解)脫除保護基條件下脫除之取代基。本發明另一項具體實施例為式(Ij)與(Ik)化合物，其中 R^{1a} 取代基為可於鹼性脫除保護基條件下脫除之取代基。本發明另一項具體實施例為式(Ij)與(Ik)化合物，其中 R^{1a} 取代基為可於催化性還原條件下脫除之取代基。

本發明一項具體實施例為式(Ij)與(Ik)化合物，其中 R^{2a} 取代基為可於酸性(酸裂解)脫除保護基條件下脫除之取代基。本發明另一項具體實施例為式(Ij)與(Ik)化合物，其中 R^{2a} 取代基為可於鹼性脫除保護基條件下脫除之取代基。本發明另一項具體實施例為式(Ij)與(Ik)化合物，其中 R^{2a} 取代基為可於催化性還原條件下脫除之取代基。

本發明一項具體實施例為式(Ij)與(Ik)化合物，其中 R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成可於脫除保護基條件下脫除之基團。

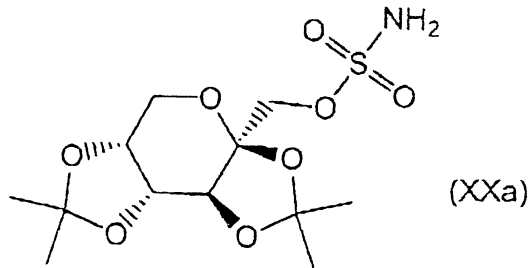
式(Ij)與(Ik)化合物分別適用為製備相應式(XX)化合物



其中 X、 R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 如上述定義，
與式(XXa)化合物之中間物

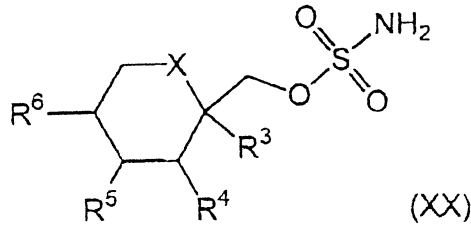
五、發明說明 (38)

5



本發明尚有關一種製備式(XX)化合物之方法

10

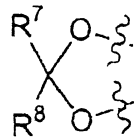


X 係選自 CH₂ 或 O；

R³、R⁴、R⁵ 與 R⁶ 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當

X 為 CH₂ 時，R⁵ 與 R⁶ 可為結合形成苯環之烯基，且

15 當 X 為 O 時，R³ 與 R⁴ 與/或 R⁵ 與 R⁶ 可共同形成如下式之亞甲二氧基：

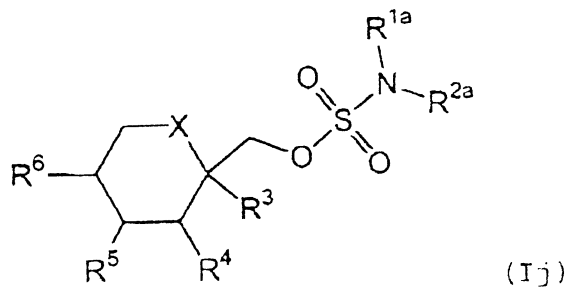


20

其中 R⁷ 與 R⁸ 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為
烷基並結合形成環戊基或環己基環；

其包括由式(Ij)化合物

五、發明說明 (39)



5

其中

X 係選自 CH₂ 或 O；

10 R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：氫、經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、雜芳基-C₁ 烷基、雜環烷基-C₁ 烷基、烷氧羰基-C₂ 烷基、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、-Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂，與 SEM；

15 其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20 其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R¹ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環

五、發明說明 (40)

烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、苯甲氧基、雜芳基-C₁ 烷基、雜環烷基-C₁ 烷基、烷氧羰基-C₂ 烷基、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、-C(O)O-Si(R¹⁷)₃、-Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂、-P(=O)(R¹³)₂ 與 SEM；

5

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

10

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R² 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15

其中各 R⁹ 分別獨立選自：烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R⁹ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20

其中各 R¹⁰ 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R¹⁰ 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰

五、發明說明 (41)

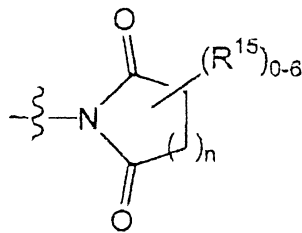
基；

其中各 R^{11} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成如下式基團



五、發明說明 (42)

其中 n 為 1 至 3 之整數；且其中各 R^{15} 分別獨立選自下列各物組成之群中：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基與氰基；

5 或者，兩個 R^{15} 基團與其所附接碳原子共同形成苯環；其中苯環可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

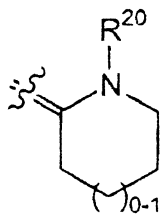
10 或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；

其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、二烷胺基、烷基、環烷基、芳基或芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論單獨或作為 R^{14} 取代基之一部份時，均可視需要經一

15 個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

但其限制條件為至少一個 R^{14} 係選自氫與烷基組成之群中；

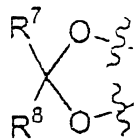
20 或者，兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成如下式雜環烷基



五、發明說明 (43)

其中 R^{20} 為低碳數烷基；

R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當 X 為 CH_2 時， R^5 與 R^6 可為結合形成苯環之烯基，且當 X 為 O 時， R^3 與 R^4 與/或 R^5 與 R^6 可共同形成如下式之亞甲二氧基：



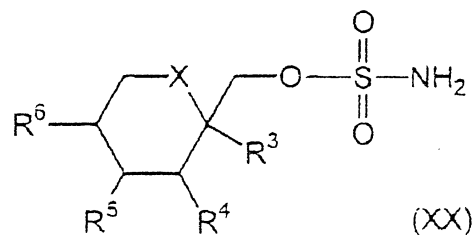
其中 R^7 與 R^8 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為烷基並結合形成環戊基或環己基環；

或其醫藥上可接受之鹽；

於脫除保護基之條件下反應，產生相應之式(XX)化合物。

式(XX)化合物適用於治療癲癇。

本發明一項具體實施例為一種製備式(XX)化合物之方法



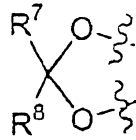
20 其中

X 係選自 CH_2 或 O ；

R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當 X 為 CH_2 時， R^5 與 R^6 可為結合形成苯環之烯基，且當 X 為 O 時， R^3 與 R^4 與/或 R^5 與 R^6 可共同形成如下

五、發明說明 (44)

式之亞甲二氧基：

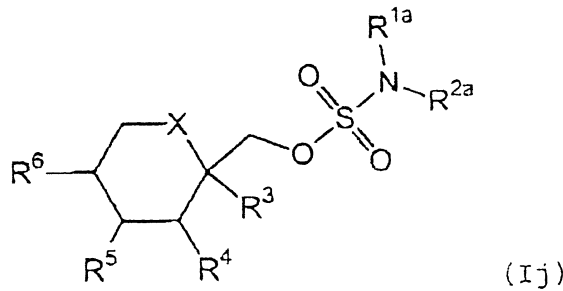


- 5 其中 R^7 與 R^8 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為
烷基並結合形成環戊基或環己基環；

或其醫藥上可接受之鹽；

其包括由式(Ij)化合物

10



其中

- 15 X 係選自 CH_2 或 O；

R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：氫、經取代之乙基、烯
基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原
子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫
除一個碳原子)、雜芳基- C_1 烷基、雜環烷基- C_1 烷基、
20 烷氧羰基- C_2 烷基、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 、烷
氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ ，與
SEM；

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列
之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、

五、發明說明 (45)

硝基或氰基；

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R^1 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、

5 基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個
10 碳原子)、苯甲氧基、雜芳基- C_1 烷基、雜環烷基- C_1 烷基、烷氧羰基- C_2 烷基、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、 $-C(O)O-Si(R^{17})_3$ 、 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ 、 $-P(=O)(R^{13})_2$ 與 SEM；

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列
15 之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R^2 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、
20 基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R^9 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^9 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取

五、發明說明 (46)

代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

5 其中各 R^{10} 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{10} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

10 其中各 R^{11} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

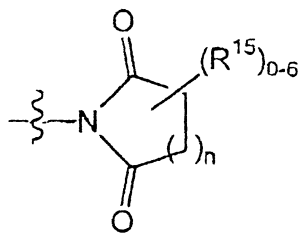
15 其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20 其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取

五、發明說明 (47)

代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

5 或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成如下式基團



10 其中 n 為 1 至 3 之整數；且其中各 R^{15} 分別獨立選自下列各物組成之群中：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基與氰基；

15 或者，兩個 R^{15} 基團與其所附接碳原子共同形成苯環；其中苯環可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20 或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 $N=C(R^{14})_2$ ；

其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、烷基、環烷基、芳基或芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論單獨或作為 R^{14} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、

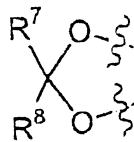
五、發明說明 (48)

烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷
胺基、硝基或氰基；

但其限制條件為至少一個 R^{14} 係選自氫與烷基組成之
群中；

- 5 R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，且當
X 為 CH_2 時， R^5 與 R^6 可為結合形成苯環之烯基，且
當 X 為 O 時， R^3 與 R^4 與/或 R^5 與 R^6 可共同形成如下
式之亞甲二氧基：

10



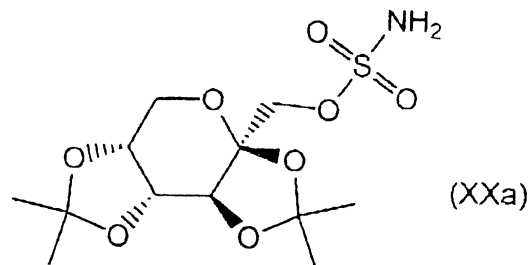
其中 R^7 與 R^8 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為
烷基並結合形成環戊基或環己基環；

或其醫藥上可接受之鹽；

- 15 於脫除保護基之條件下反應，產生相應之式(XX)化合物。

本發明一項具體實施例為一種製備式(XXa)化合物之
方法

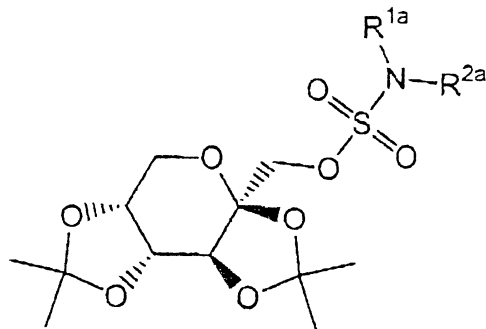
20



(XXa)

其包括由式(Ik)化合物

五、發明說明 (49)



5

(Ik)

其中

R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：氫、經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、雜芳基- C_1 烷基、雜環烷基- C_1 烷基、烷氧羰基- C_2 烷基、 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ ，與 SEM；

10

其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R^1 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

20

R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個

五、發明說明 (50)

碳原子)、苯甲氧基、雜芳基-C₁ 烷基、雜環烷基-C₁ 烷基、烷氧羰基-C₂ 烷基、-C(O)-R⁹、-C(O)-(烷基)-O-(烷基)、烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、-C(O)O-Si(R¹⁷)₃、-Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂、-P(=O)(R¹³)₂ 與 SEM；

5 其中乙基上之取代基為一個或多個分別獨立選自下列之取代基：鹵素、羧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中烷基、苯甲基、雜芳基或雜環烷基不論單獨或作為 R² 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個
10 分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R⁹ 分別獨立選自：烷基、芳基、芳烷基或雜芳基；其中烷基、芳基或雜芳基不論單獨或作為 R⁹
15 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

其中各 R¹⁰ 分別獨立選自：氫、烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R¹⁰ 取代基之一
20 部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

五、發明說明 (51)

其中各 R^{11} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{11} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、烷氧羰基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

5

其中各 R^{13} 分別獨立選自：烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳烷基或芳烷氧基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{13} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

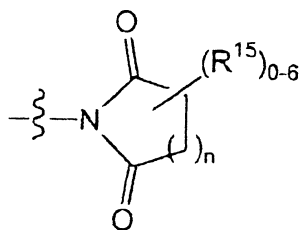
10

其中各 R^{17} 分別獨立選自：烷基、芳基或芳烷基；其中烷基或芳基不論單獨或作為 R^{17} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

15

或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成如下式基團

20



五、發明說明 (52)

其中 n 為 1 至 3 之整數；且其中各 R^{15} 分別獨立選自下列各物組成之群中：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基與氰基；

5 或者，兩個 R^{15} 基團與其所附接碳原子共同形成苯環；其中苯環可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

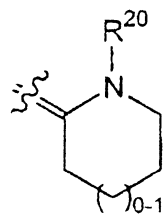
10 或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；

其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、二烷胺基、烷基、環烷基、芳基或芳烷基；其中烷基、環烷基或芳基不論單獨或作為 R^{14} 取代基之一部份時，均可視需要經一

15 個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、羧基、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硝基或氰基；

但其限制條件為至少一個 R^{14} 係選自氫與烷基組成之群中；

20 或者，兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成如下式雜環烷基



五、發明說明 (53)

其中 R^{20} 為低碳數烷基；

或其醫藥上可接受之鹽；

於脫除保護基之條件下反應，產生相應之式(XXa)化合物。式(XXa)化合物適用於治療癲癇。

- 5 本發明尚有關一種由如上述定義之式(Ij)化合物於脫除保護基之條件下反應製備之產物。本發明一項具體實施例為一種由如上述定義之式(Ik)化合物於脫除保護基之條件下反應製備之產物。

本文所採用"鹵素"一詞應指氯、溴、氟與碘。

- 10 本文所採用"烷基"一詞不論單獨或作為取代基之一部份時，均包括直鏈與分支鏈。例如：烷基包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基，等等。較佳者，烷基包括 1-8 個碳原子。除非另有說明，否則烷基一詞所採用之"低碳數"係指 1-4 個碳
- 15 原子之碳鏈組合。

本文所採用"烯基"一詞應指含有一個或多個雙鍵之部份不飽和直鏈與分支烷基鏈，以 1-2 個雙鍵較佳。合適實例包括烯丙基、丁烯基、丙烯基，等等。較佳者，烯基上之雙鍵係自附接點上脫除至少一個碳原子。

- 20 同樣地，"炔基"一詞應指含有一個或多個參鍵之部份不飽和直鏈與分支烷基鏈，以 1 至 2 個參鍵較佳，以 1 個參鍵最佳。合適實例包括炔丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}$ ，等等；其中炔基上之參鍵係自附接點上脫除至少一個碳原子。

本文所採用"環烷基"一詞應指任何安定之 3-8 員單環

五、發明說明 (54)

或 9-14 員飽和雙環環系。合適實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、八氫茛基、十氫萘基，等等。"環烯基"一詞指含有一個或多個雙鍵之任何安定之 3-8 員單環部份不飽和環系或任何安定之 9-14 員雙環部份不飽和(亦即含有一個或多個雙鍵)或部份芳香環系。合適實例包括環己烯基、環戊烯基、環丙烯基、環己-1,4-二烯基、四氫萘基、茛滿基，等等。

本文所採用"芳基"一詞不論單獨或作為取代基之一部份時，均應指碳環芳香基，如：苯基、萘基，等等。

10 本文所採用"芳烷基"一詞不論單獨或作為取代基之一部份時，均應指經芳基(如：苯基、萘基，等等)取代之任何低碳數烷基。合適實例包括苯甲基、苯乙基、萘甲基，等等。

15 除非另有說明，否則本文所採用"烷氧基"一詞不論單獨或作為取代基之一部份時，均應指經上述直鏈或分支鏈烷基之氧醚基團。例如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、第二丁氧基、第三氧基、正己氧基，等等。同樣地，"芳氧基"與"芳烷氧基"應分別指上述芳基與芳烷基之氧醚基團。

20 除非另有說明，否則本文所採用"雜芳基"一詞不論單獨或作為取代基之一部份時，均應指含有至少一個分別獨立選自由 O、N 與 S 組成之群中之雜原子且可視需要另含有 1-3 個分別獨立選自由 O、N 與 S 組成之群中之雜原子之任何 5 或 6 員單環狀芳香環結構；或指含有至少一個分別獨立選自由 O、N 與 S 組成之群中之雜原子且可視需要

五、發明說明 (57)

屬鹽，例如：鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如：鈣或鎂鹽；及與合適之有機配位體形成之鹽類，例如：一級、二級、三級或四級銨鹽，如：嗎啉、第三丁基胺、膽鹼，等等。

代表性之醫藥上可接受之鹽類包括下列：

- 5 乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、棒形酸鹽、檸檬酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二胺四乙磺酸鹽、依托酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽 (glucoptate)、葡糖酸鹽 (gluconate)、麩胺酸鹽、乙醇醯基
- 10 對胺苯基砷酸鹽、己基間苯二酸鹽、哈胺青黴素、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、油
- 15 酸鹽、雙羥萘酸鹽、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鹼式醋酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、氯茶鹼鹽、甲磺酸鹽、三乙基碘化物、戊酸鹽、雙苄基乙二胺、氯普卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡糖胺、普卡因、
- 20 鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉與鋅。

本發明範圍包括本發明化合物之前藥。通常，此等前藥為容易在活體內轉化成所需化合物之化合物之功能性衍生物。因此，本發明治療方法中，"投藥"一詞應包括使用已明確說明之化合物或雖然未明確說明但可於投藥至患者

五、發明說明 (58)

後，於活體內轉化成該明確化合物之化合物，治療本文所述之多種疾病。選擇及製備合適前藥之傳統方法說明於例如：H. Bundgaard 編輯之 "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985。

5 當根據本發明化合物具有至少一個對掌性中心時，其可能出現對映異構物。當化合物具有兩個或多個對掌性中心時，其可能再出現非對映異構物。咸了解，所有此等異構物與其混合物均涵括在本發明範圍內。此外，化合物之有些結晶型可能呈多晶型，因此亦包括在本發明範圍內。

10 此外，有些化合物可與水形成溶合物(亦即水合物)或與一般有機溶劑形成溶合物，亦包括在本發明範圍內。

本文所採用 "個體" 一詞指接受處理、觀察或實驗之動物，以哺乳動物較佳，以人類最佳。

15 本文所採用 "醫療有效量" 一詞指活性化合物或醫藥劑用於研究者、獸醫師、醫生或其他臨床人員所探討之組織系統、動物或人體中，可誘發生物或醫學反應之用量，其包括減輕所治療疾病或病變之症狀時之用量。

20 本文所採用 "組合物" 一詞指涵括包含指定用量之指定成分之產品，及任何可由指定用量之指定成分直接或間接組合形成之產品。

本說明書中，特別指反應圖與實例中，所採用之縮寫如下：

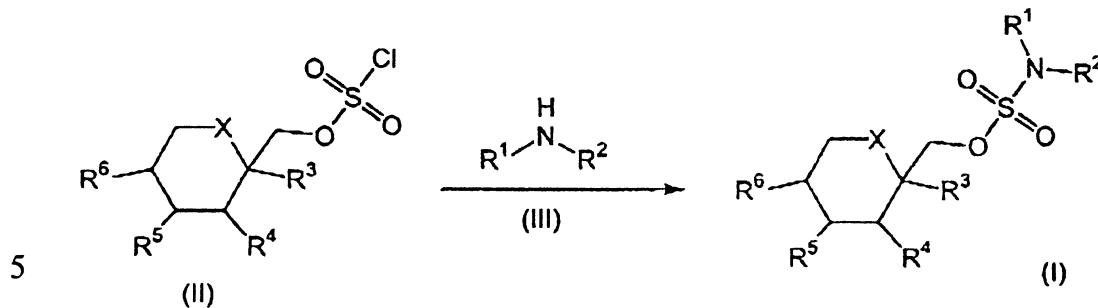
AcN	= 乙腈
二苯甲基	= -CH(苯基) ₂

五、發明說明 (59)

	CDI	=1,1'-羰基二咪唑
	DAF	=二丙酮果糖
	DCC	=1,3-二環己基碳化二亞胺
	DCM	=二氯甲烷
5	DIPEA	=二異丙基乙胺
	DME	=二甲氧乙烷
	DMF	=二甲基甲醯胺
	EtOAc	=乙酸乙酯
	EtOH	=乙醇
10	GC	=氣相層析法
	HBTU	=O-(1H-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛鎘六氟磷酸鹽
	HPLC	=高壓液相層析法
	MeOH	=甲醇
15	SEM	=2-(三甲矽烷基)乙氧甲基
	SEM-Cl	=2-(三甲矽烷基)乙氧甲基氯
	TBAH	=四丁基銨氫氧化物
	TEA	=三乙胺
	THF	=四氫呋喃
20	TLC	=薄層層析法
	特普美(topiramate)	=2,3 : 4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯

式(I)化合物可根據反應圖 1 所示方法製備：

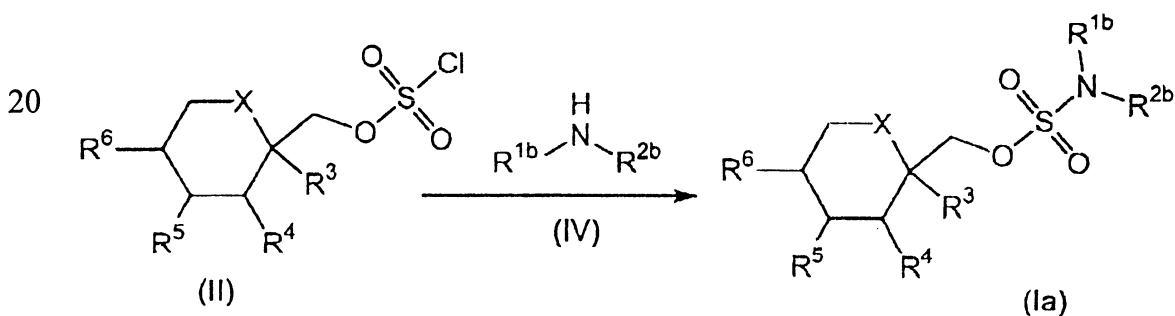
五、發明說明 (60)



反應圖 1

更特定言之，由已知之式(II)化合物(依 1985 年 4 月
 10 23 日發證給 Maryanoff 等人之美國專利案 No.4,513,006 所
 述方法製備)與約 1 至約 2 當量之經適當取代之式(III)胺
 (係已知化合物或依已知方法製備之化合物)，於有機溶劑
 中(如：乙腈、THF、DME、二氯甲烷，等等)，於有機鹼
 之存在下(如：吡啶、DIPEA、TEA，等等)反應，產生相
 15 應之式(I)化合物。

或者，式(I)中， R^1 或 R^2 中之一係選自：羥基、烷氧
 基、芳氧基或芳烷氧基之化合物可依反應圖 2 所示之方法
 製備。

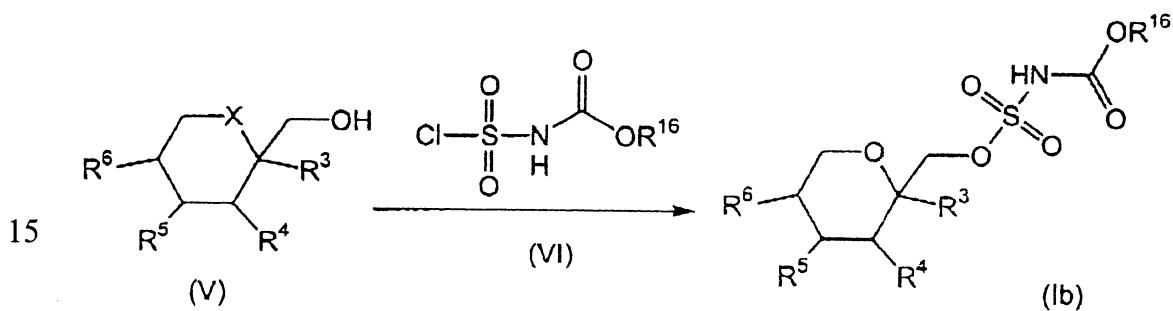


反應圖 2

五、發明說明 (61)

更特定言之，由式(II)化合物與約 1 至約 2 當量較佳之經適當取代之式(IV)化合物(式中 R^{1b} 或 R^{2b} 中之一為羥基、烷氧基、芳氧基或芳烷氧基，係已知化合物或依已知方法製備之化合物)，於有機溶劑中(如：乙腈、THF、
5 DME，等等)，於鹼之存在下(如： K_2CO_3 、DIPEA、TEA，等等，以 K_2CO_3 較佳)反應，產生相應之式(Ia)化合物。

式(I)中一個 R^1 為氫且 R^2 係選自：烷氧羰基、芳氧羰基或芳烷氧羰基 (亦即其中 R^1 或 R^2 為 $-C(O)-O-R^{16}$ ，其中
10 R^{16} 為烷基、芳基或芳烷基)之化合物可依反應圖 3 所示方法製備。



反應圖 3

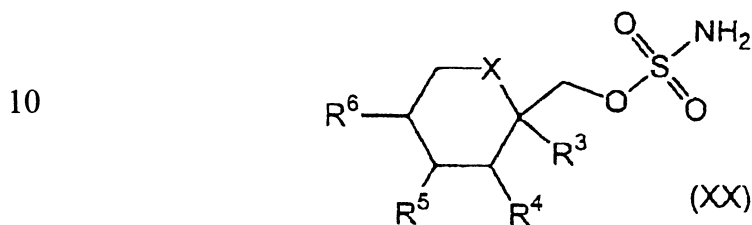
更特定言之，由式(V)化合物(係已知化合物或依已知方法製備之化合物)與經適當取代之式(VI)化合物(式中 R^{16}
20 係選自烷基、芳基或芳烷基，係已知化合物或依已知方法製備之化合物)，於有機溶劑中(如：乙腈、THF，等等)，於無機鹼(如：氫氧化鈉、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $CsCO_3$ ，等等)或有機鹼(如：TEA、DIPEA、吡啶，等等)之存在下，最

五、發明說明 (62)

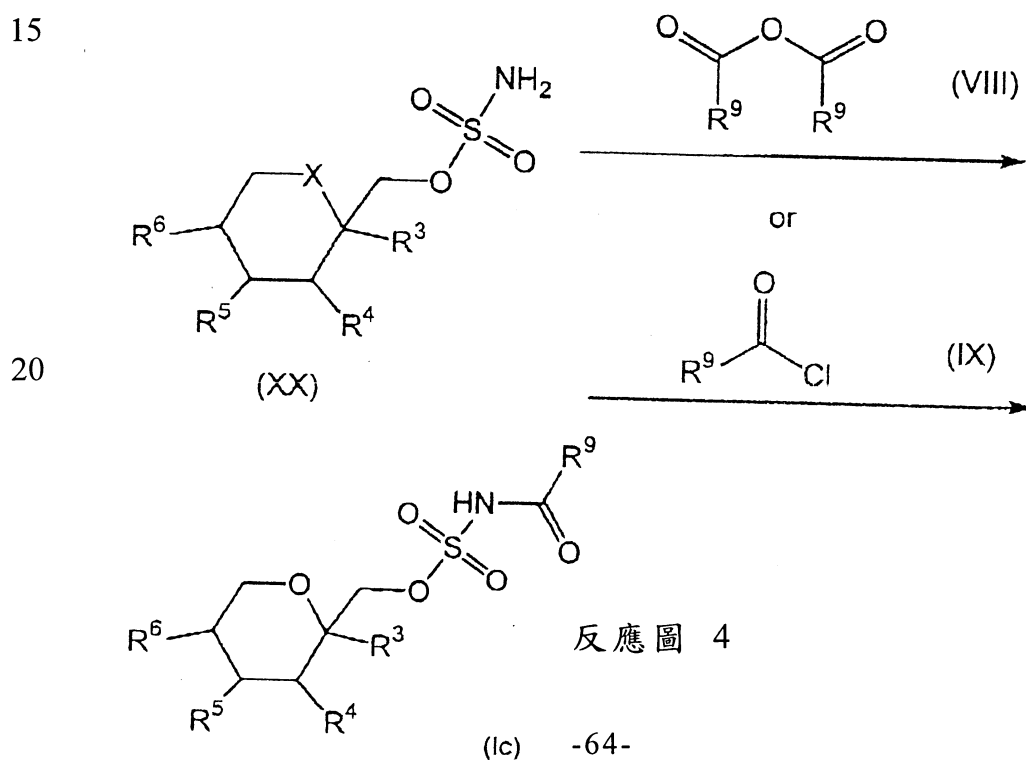
好於有機鹼之存在下反應，產生相應之式(Ib)化合物。

式(I)中 R^1 與 R^2 均選自 $-C(O)O-R^{16}$ (其中 R^{16} 如上述定義) 之化合物製法可由式(Ib)化合物與經適當取代之式 $R^{16}-O-C(O)-Cl$ 化合物，或經適當取代之如式 $R^{16}-O-C(O)O-O-R^{16}$ 之對稱或不對稱化合物，於鹼(如：TEA、DIPEA、吡啶，等等)之存在下，於有機溶劑中(如：乙腈、THF，等等)中反應。

或者，式(I)化合物可直接由式(XX)化合物製備。



式(I)中 R^1 或 R^2 中之一選自 $-C(O)-R^9$ 組成之群中(其中 R^9 如上述定義)之化合物可依據反應圖 4 所示方法製備。



五、發明說明 (63)

因此，由式(XX)化合物與經適當取代之對稱或不對稱酸酐(以經適當取代之對稱酸酐較佳)，即式(VIII)化合物(係已知化合物或依已知方法製備之化合物，其中 R^9 如上述定義)，於有機鹼(如：TEA、DIPEA、吡啶，等等)之存在下，於有機溶劑中(如：THF、AcN、乙酸乙酯、DME，等等)反應，產生相應之式(Ic)化合物。

或者，由式(XX)化合物與經適當取代之醯基氯，即式(IX)中 R^9 如上述定義之化合物，於有機鹼(如：TEA、DIPEA、吡啶，等等)之存在下，於有機溶劑中(如：THF、乙腈、乙酸乙酯、DME，等等)反應，產生相應之式(Ic)化合物。

習此相關技藝之人士咸了解，上述反應圖 4 所示方法中，式(IX)之醯基氯化合物或可改用經適當取代之醯基溴(亦即式 $R^9-C(O)-Br$ 化合物)或經適當取代之醯基氟(亦即式 $R^9-C(O)-F$ 化合物)替代，與式(XX)化合物反應，產生相應之式(Ic)化合物。

式(I)中 R^1 與 R^2 均選自 $-C(O)-R^9$ 之化合物可依據上述製法，由式(XX)化合物與至少 2 當量經適當取代之式(IX)醯基氯反應製備。

或者，式(I)中 R^1 與 R^2 均分別選自 $-C(O)-R^9$ ，且相異之化合物可依據上述製法，由式(Ic)化合物與經適當取代之式(IX)醯基氯反應製備。

同樣地，式(I)中， R^1 或 R^2 中之一為選自 $-SO_2-R^{12}$ (其中 R^{12} 如上述定義)之化合物可依據反應圖 4 之方法，選擇

五、發明說明 (64)

經適當取代之對稱或不對稱磺酸酐($R^{12}-SO_2-O-SO_2-R^{12}$)替代對稱或不對稱之式(VIII)酸酐，或選擇經適當取代之磺醯氯($R^{12}-SO_2-Cl$)替代式(IX)醯基氯製備。習此相關技藝之人士咸了解，可改用經適當取代之磺醯溴($R^{12}-SO_2-Br$)替代

5 經適當取代之磺醯氯，製備所需產物。

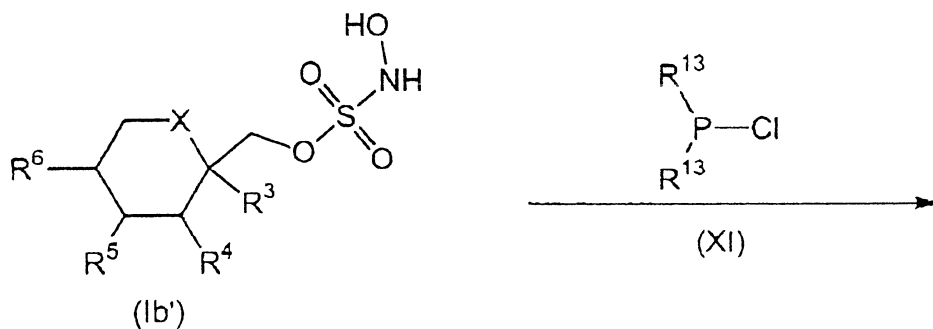
同樣地， R^1 或 R^2 中之一為選自 $-SO_2-R^{12}$ (其中 R^{12} 係選自由胺基、烷胺基與二烷胺基組成之群中)之化合物製法可由經適當取代之式(XX)化合物與亞硫醯氯(SO_2Cl_2)反應，然後與經適當取代之胺、烷胺或二烷胺反應。

10 式(I)中， R^1 或 R^2 中之一或二者為 SEM 之化合物製法可由式(XX)化合物與 SEM-Cl，於鹼(如：氫化鈉、正丁基鋰、二異丙基胺化鋰，等等)之存在下，於有機溶劑中(如：THF、DME、乙腈、乙酸乙酯，等等)反應。當 R^1 或 R^2 中之一為 SEM 時，該 SEM-Cl 試劑之用量為約 1 當

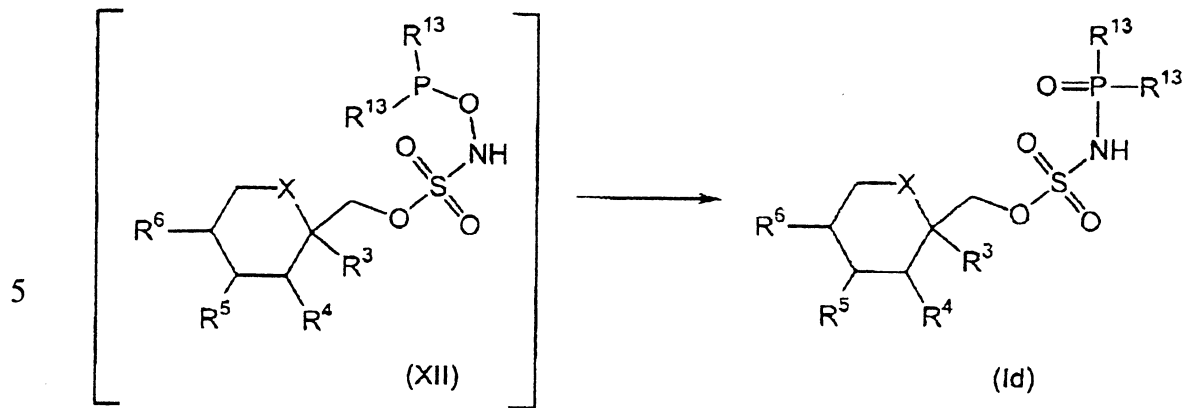
15 量。當 R^1 與 R^2 二者均為 SEM 時，該 SEM-Cl 試劑之用量超過 1 當量，以等於或超過約 2 當量之用量較佳。

式(I)中 R^1 為 $-P(O)(R^{13})_2$ 之化合物(其中 R^{13} 如上述定義)可依反應圖 5 所示方法製備。

20



五、發明說明 (65)



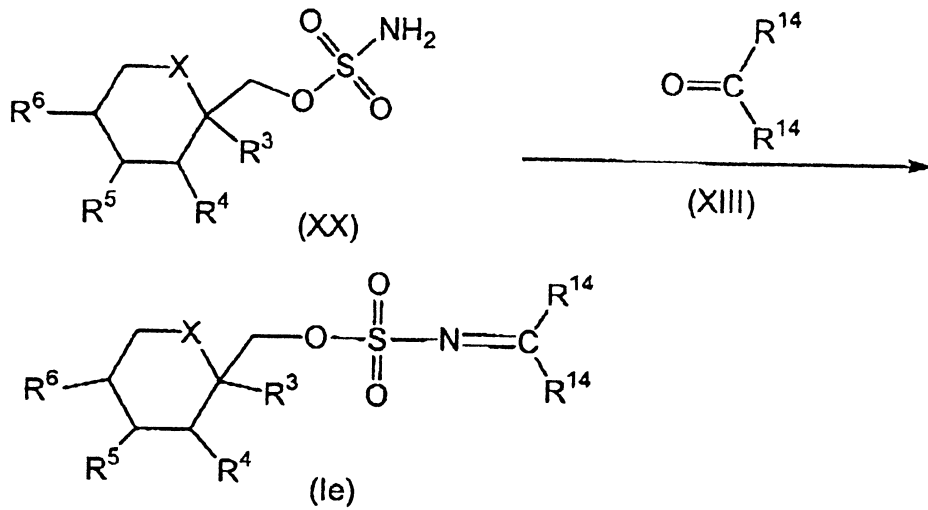
反應圖 5

10 因此，由依反應圖 2 所示製備之經適當取代之式(Ib')化合物與經適當取代之式 (XI)化合物(係已知化合物或依已知方法製備之化合物)，於鹼(如：TEA、DIPEA、吡啶，等等)之存在下，於有機溶劑中(如：甲苯、二甲苯、苯，等等)，於降溫下反應，產生相應之式(XII)化合物，
15 其於提高溫度下加熱，以大於或等於約 80°C 之溫度較佳，產生相應之式(Id)化合物。

習此相關技藝之人士咸了解，上述反應圖 5 所示方法中，可改用經適當取代之式 $\text{Br-P}(\text{R}^{13})_2$ 化合物替代式(XI)化合物，與式(Ib')化合物反應，產生相應之式(XII)化合物，其再反應，產生相應之式(Id)化合物。
20

式(I)中 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成式 $\text{-N=C}(\text{R}^{14})_2$ ；且其中至少一個 R^{14} 係選自：氫與烷基組成之群中之化合物可依反應圖 6 所示方法製備。

五、發明說明 (66)



反應圖 6

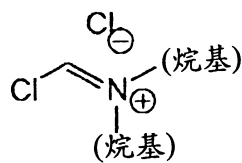
10

因此，經適當取代之式(XX)化合物(係已知化合物)與經適當取代之式(XIII)化合物(係已知化合物或可依已知方法製備之化合物)，於有機溶劑中(如：MeOH、THF、AcN，等等)，最好於觸媒量之酸(如：乙酸、對甲苯磺酸、HCl，等等)中反應，產生相應之式(Ie)化合物。

15

同樣地，式(I)中 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成式 $-N=C(R^{14})_2$ (其中一個 R^{14} 為二烷基)之化合物製法可由經適當取代之式(XX)化合物與經適當取代之如下式化合物(係已知化合物或依已知方法製備之化合物)，於有機溶劑

20 中(如：二氯甲烷、二乙醚、THF，等等)反應。

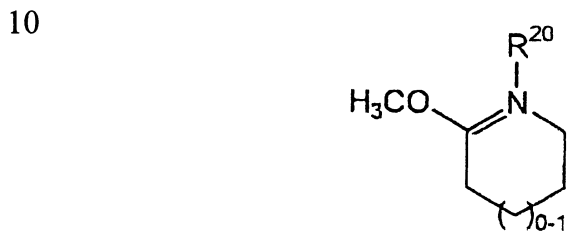


五、發明說明 (67)

同樣地，式(I)中 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成 $N=C(R^{14})_2$ 且其中 兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成如下式雜環烷基

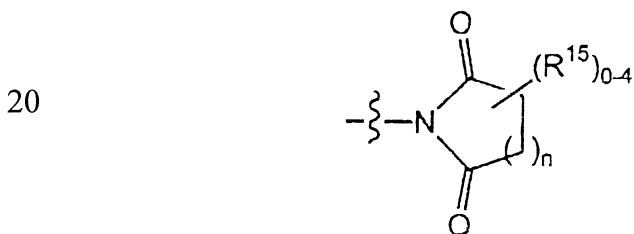


之化合物製法可由經適當取代之式(XX)化合物與經適當取代之如下式化合物



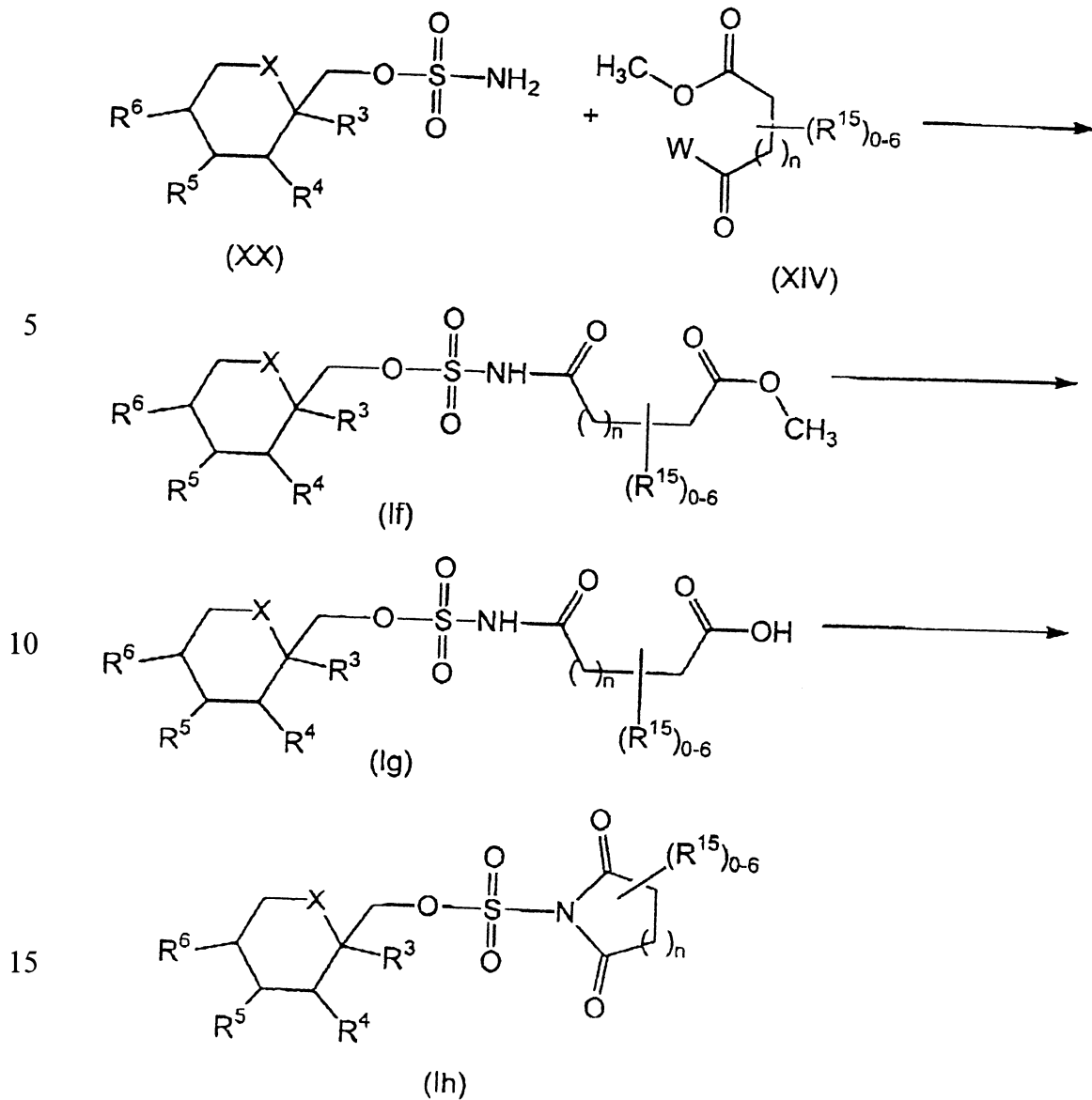
(係已知化合物或依已之方法製備之化合物)，於鹼(如：氫化鈉、甲醇鈉、乙醇鈉，等等)之存在下，於有機溶劑中(如：二氯甲烷、二乙醚、THF，等等)反應。

式(I)中 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成如下式基團之化合物



(係已知化合物或依已知方法製備之化合物)可依反應圖 7 所示方法製備。

五、發明說明 (68)



反應圖 7

20 因此，可由式(XX)化合物(係已知化合物或依已知方製備之化合物)與經適當取代之式(XIV)化合物(其中 W 為-OH、-Cl、-Br 或 -F，係已知化合物或依已知方法製備之化合物)，於偶合劑(如：DCC、CDI、HBTU，等等)之存在下，於有機鹼(如：DIPEA、TEA、吡啶，等等)之存在

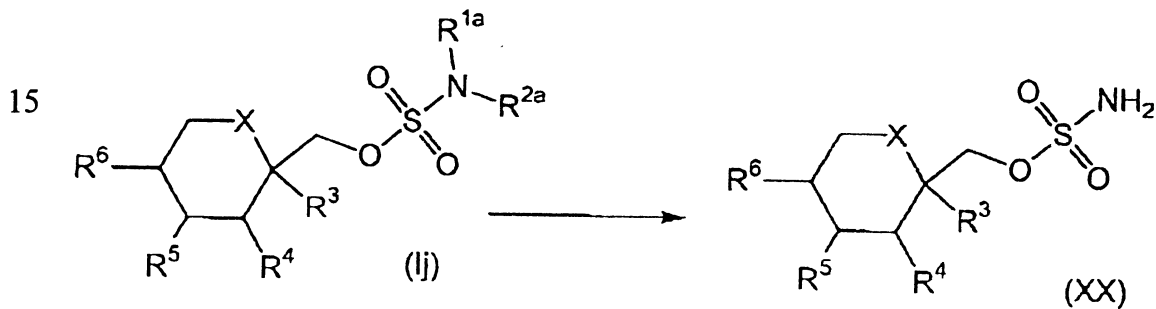
五、發明說明 (69)

下，於有機溶劑中(如：DCM、THF、DMF，等等)或其混合物之存在下反應，產生相應之式(I_f)化合物。當式(XIV)化合物中 W 為 Cl、Br 或 F 時，有機鹼為有機三級胺鹼，如：TEA、DIPEA、吡啶，等等。

- 5 由式(I_f)化合物與鹼(如：NaOH、KOH、TBAH，等等)，於極性有機溶劑中(如：丙酮、甲醇、DMF、THF，等等)反應，產生相應之式(I_g)化合物。

由式(I_g)化合物於偶合劑(如：CDI、DCC、HBTU，等等)之存在下，及於有機鹼(如：DIPEA、TEA、吡啶，等等)之存在下，於有機溶劑中(如：THF、DMF、AcN，等等)進行環封合，產生相應之式(I_h)化合物。

式(XX)化合物可依反應圖 8 所示方法製備。



反應圖 8

20

因此，依上述任何反應圖製備之式(I_j)化合物於脫除保護基之條件下反應(例如：依 T.W.Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 所述)，產生相應之式(XX)化合物。

五、發明說明 (70)

式(Ij)化合物中， R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：
 氫、苯甲基、雜芳基- C_1 烷基、雜環烷基- C_1 烷基與苯甲氧

基羰基；其中 R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：苯甲基、
 雜芳基- C_1 烷基、雜環烷基- C_1 烷基與苯甲氧基羰基時，由

5 式(Ij)進行催化性還原反應，產生相應之式(XX)化合物。

更特定言之，取式(Ij)化合物經還原劑(如：氫氣，以約 1
 至約 70 psi 壓力下之氫氣較佳，約 50 psi 較佳)，於觸媒

(如：10%Pd/C、Pt/C，等等)之存在下，於有機溶劑中
 (如：乙醇、甲醇，等等)反應，產生相應之式(XX)化合

10 物。

或者，式(Ij)化合物中， R^{1a} 係選自下列各物組成之群
 中：氫、經取代之乙基、烯基(其中烯基之雙鍵直接鍵結

或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基(其中環烯基之雙鍵直
 接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、烷氧羰基、芳氧羰

15 基、苯甲氧羰基、 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ ，與 SEM；且其中 R^{2a}

係選自下列各物組成之群中：經取代之乙基、烯基(其中
 烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、環烯基

(其中環烯基之雙鍵直接鍵結或自氮上脫除一個碳原子)、
 烷氧羰基、芳氧羰基、苯甲氧羰基、 $-C(O)O-Si(R^{17})_3$ 、-

20 $Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ 、 $-P(=O)(R^{13})_2$ 與 SEM；或其中 R^{1a} 與 R^{2a}

與其所附接氮原子共同形成如式 $-N=C(R^{14})_2$ 基團時；由式
 (Ij)化合物進行酸裂解反應，產生相應之式(XX)化合物。

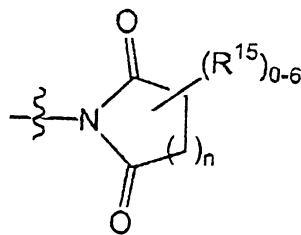
更特定言之，由式(Ij)化合物與酸(如：鹽酸、硫酸、三氟
 乙酸，等等)，於極性溶劑中(如：丙酮、THF、DCM，等

五、發明說明 (71)

等，以丙酮較佳)反應，產生相應之式(XX)化合物。

又或者，式(Ij)化合物中， R^{1a} 係選自下列各物組成之群中：氫、烷氧羰基 C_2 烷基與 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ ；且 R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：羧乙基、烷
5 氧羰基 C_2 烷基與 $-C(O)-R^9$ 、 $-C(O)-(烷基)-O-(烷基)$ 時，由式(I)化合物進行鹼裂解反應，產生相應之式(XX)化合物。
更特定言之，由式(Ij)化合物與鹼(如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、TBAH，等等)，於有機溶劑中(如：THF、DMF，等等)反應，產生相應之式(XX)化合物。

10 式(Ij)中 R^{1a} 與 R^{2a} 可共同形成如下式基團



15 之化合物可於脫除保護基之條件下反應，產生相應之式(XX)化合物。例如：由式(Ij)化合物與如：胼、甲基胼或苯基胼之試劑，於有機溶劑中(如：低碳數醇，如：乙醇、甲醇、異丙醇，等等)、THF、DMF 等等反應。

採用習此相關技藝之人士咸了解，其中 R^{1a} 與 R^{2a} 分
20 別獨立為不可於相同條件下脫除之基團(例如：其中 R^{1a} 基團可於酸裂解下脫除，而 R^{2a} 基團可於鹼裂解下脫除)，式(Ij)化合物可分別依 R^{1a} 與 R^{2a} 基團所需條件，依序或同時脫除保護基，產生相應之式(XX)化合物。

本發明較佳具體實施例為一種製備式(XXa)化合物之

五、發明說明 (72)

方法，其包括由式(Ik)化合物於脫除保護基之條件下反應(例如：依 Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中之方法)。

本發明具體實施例中，式(Ij)化合物依據上述方法進行催化劑性還原反應，脫除保護基。本發明另一項具體實施例中，式(Ij)化合物依據上述方法進行酸裂解反應，脫除保護基。本發明另一項具體實施例中，式(Ij)化合物依據上述方法進行鹼裂解反應，脫除保護基。本發明另一項具體實施例中，式(Ij)化合物依據上述方法，與如：肼、
5 10 甲基肼或苯基肼之試劑反應，脫除保護基。

本發明具體實施例中，式(Ik)化合物依據上述方法進行催化劑性還原反應，脫除保護基。本發明另一項具體實施例中，式(Ik)化合物依據上述方法進行酸裂解反應，脫除保護基。本發明另一項具體實施例中，式(Ik)化合物依據上述方法進行鹼裂解反應，脫除保護基。本發明另一項具體實施例中，式(Ik)化合物依據上述方法，與如：肼、
15 20 甲基肼或苯基肼之試劑反應，脫除保護基。

若根據本發明之製法產生立體異構物之混合物時，此等異構物可利用一般技術分離如：製備性層析法。化合物可製成消旋型，或可利用對映異構性專一性合成法或解析法製得個別之對映異構物。例如：化合物可利用標準技術解析成其對映異構性組成分，如：與光學活性酸(如：(-)-二-對甲苯醯基-d-酒石酸與/或(+)-二-對甲苯醯基-l-酒石酸)形成一對非對映異構性鹽，然後經分段結晶後，再生成游

五、發明說明 (73)

離鹼。化合物之解析法亦可經由形成非對映異構性酯或醯胺後，經層析分離，然後脫除對掌性輔劑而解析。或者，採用對掌性 HPLC 管柱解析化合物。

本發明化合物之任何製法期間，可能有需要與/或必
5 要保護任何相關分子上之敏感或反應性基團。此作法為利用一般保護基進行，如彼等述於 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973；與 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991 中之基團。保護基可在
10 方便之接續步驟中採用相關技藝已知之方法脫除。

習此相關技藝之人士亦咸了解，本發明之反應步驟可於多種不同溶劑中進行，該反應步驟亦可於合適溶劑之混合物中進行。

本發明亦提出含有一種或多種本發明化合物與醫藥上
15 可接受之載劑組合之醫藥組合物。此等組合物最好呈單位劑型，如：錠劑、藥丸、膠囊、散劑、粒劑、無菌非經腸式溶液或懸浮液、定劑量氣霧劑或噴液、滴劑、安瓶、自動注射裝置或栓劑；供經口、非經腸式、經鼻內、舌下或直腸投藥，或供吸入或吹入投藥。或者，組合物可依適合
20 一週一次或一個月一次之投藥形式；例如：可使用活性化合物之不可溶性鹽類(如：癸酸鹽)製成儲積式製劑，供肌內注射。製備如錠劑之固體組合物時，混合主要活性成份與醫藥用載劑，例如：常用之製錠成分，如：玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸

五、發明說明 (74)

二鈣或膠質，及其他醫藥用稀釋劑(例如：水)，以形成含有本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽類之均勻混合物之固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均勻混合物時，表示活性成份均勻分散在組合物中，因此很容易細

5 分成同等有效劑型，如：錠劑、藥丸與膠囊。此固體預調配組合物則再分成含有 5 至約 2000 毫克本發明活性成份之上述單位劑型。新穎組合物之錠劑或藥丸可包覆包衣或經過化合，形成可提供長效優點之劑型。例如：錠劑或藥丸可包含內劑量與外劑量組成分，後者可為前者之封套型

10 式。這兩種組成分可利用腸溶性層分隔，以免於胃中崩解，並使之可完整進入十二指腸或延緩釋出。有多種材料可用於此等腸溶性層或包衣，此等材料包括使用如：蟲膠、鯨蠟醇與纖維素乙酸酯等材料形成之許多種聚合酸。

用於經口或注射投藥之本發明新穎組合物可使用之液

15 體形式包括：水溶液、適當調味之糖漿、水性或油性懸浮液，與使用食用油(如：棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)，及醃劑與類似醫藥用媒劑之調味乳液。適合水性懸浮液之勻散劑或懸浮劑包括合成膠與天然膠如：黃耆膠、金合歡膠、藻酸鹽、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維

20 素、聚乙烯吡咯烷酮或明膠。

本發明所述治療癲癇之方法亦可使用包含本文所定義任何化合物與醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物進行。醫藥組合物可包含約 1 毫克至約 2000 毫克化合物，以約 5 毫克至約 1000 毫克較佳，以約 10 毫克至約 500 毫克更

五、發明說明 (75)

佳，且可構成適合所選定投藥模式之任何型式。載劑包括必要且惰性之醫藥賦形劑，包括(但不限於)：結合劑、懸浮劑、潤滑劑、調味劑、甜味劑、防腐劑、染料、與包衣。適合經口投藥之組合物包括固體形式，如：藥丸、錠劑、膜衣錠、膠囊(各包括立即釋出型、定時釋出型與持續釋出型)、粒劑與散劑，及液體形式如：溶液、糖漿、醃劑、乳液、與懸浮液。適用於非經腸式投藥之形式包括無菌溶液、乳液與懸浮液。

本發明化合物宜呈單一每日劑量投藥，或每日總劑量可分成每日 2、3 或 4 次小劑量投藥。此外，本發明化合物可利用局部用之合適鼻內用媒劑經鼻內投藥，或利用習此技藝之人士熟知之穿皮式皮膚貼布投藥。以穿皮式傳送系統投藥時，投藥療程中之投藥劑量當然為連續性而非間斷性。

例如：呈錠劑或膠囊形式經口投藥時，活性藥物成分可與口服用無毒性醫藥上可接受之惰性載劑組合，如：乙醇、甘油、水，等等。此外，當需要或必要時，亦可在混合物中加入合適結合劑、潤滑劑、崩解劑與著色劑。合適結合劑包括(但不限於)：澱粉、明膠、天然糖如：葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味劑、天然膠與合成膠如：金合歡膠、黃耆膠或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉，等等。崩解劑包括(但不限於)：澱粉、甲基纖維素、洋菜、皂土、黃原膠，等等。

液體形式可包括適當調味之懸浮劑或勻散劑，如：合

五、發明說明 (76)

成膠與天然膠，例如：黃耆膠、金合歡膠、甲基纖維素，等等。供非經腸式投藥用時，需要無菌之懸浮液與溶液。當需要經靜脈內投藥時，則使用通常包含合適防腐劑之等張性製劑。

- 5 本發明化合物亦可呈微脂粒傳送系統投藥，如：單層小囊胞、單層大囊胞、與多層囊胞。微脂粒可由多種磷脂形成，如：膽固醇、硬脂基胺或磷醯基膽鹼。

- 本發明化合物亦可利用單株抗體作為與化合物分子偶合之個別載劑傳送。本發明化合物亦可與作為目標藥物載劑之合適聚合物偶合。此等聚合物可包括聚乙炔吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯基醯胺苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚、或經棕櫚醯基取代之聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，本發明化合物可與一類適用於控制藥物釋出之生物降解性聚合物偶合，例如：聚乳酸、聚-ε-己內酯、聚羥基丁酸、聚正酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯與水凝膠之交聯或親兩性嵌段共聚物。
- 10
15

本發明化合物可呈上述任何組合物，依據相關技藝上用於治療癲癇所建立之劑量療程投藥。

- 產品之每日劑量可在每位成人每天 5-1,000 毫克之相當大範圍內變化。經口投藥時，組合物最好呈含 5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250 與 500 毫克活性成份之錠劑形式，隨所治療患者之症狀調整劑量。有效藥物劑量通常為每日每公斤體重約 0.01 毫克至約 50 毫克。較佳範圍為每日每公斤體重約 0.1 毫克至約 25 毫克，更佳為約
- 20

五、發明說明 (77)

0.5 毫克/公斤至約 10 毫克/公斤，亦更佳為每日每公斤體重約 0.5 毫克至約 10 毫克。化合物可一天投與 1 至 4 次。

最適當之投藥劑量很容易由習此技藝之人士決定，且將會隨所採用之特定化合物、製劑強度、投藥模式、及病情發展而變化。

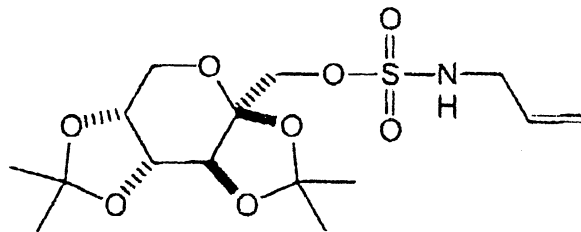
此外，亦需要依據與所治療特定患者相關之因素調整劑量，包括：患者年齡、體重、飲食、及投藥時間。

下列實例有助於了解本發明，並不應以任何方式限制下文之申請專利範圍中所界定之本發明。

10

實例 1N-烯丙基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#2)

15



20

在加裝溫度計、攪拌棒、滴加漏斗與氮氣排出口之 500 mL 三頸反應燒瓶中添加烯丙胺(2.1mL, 28 mmol)、四氫呋喃(85 mL)與三乙胺(4.7 mL, 33.5mmol)。在滴加漏斗中添加氯磺酸 2,2,7,7-四甲基-四氫-雙[1,3]間二氧雜環戊烯並[4,5-b; 4'5'-d]吡喃-3a-基甲酯(10.0 g, 28 mmol) 與四氫呋喃(20 mL)，然後於室溫下慢慢添加(以 10 分鐘時

五、發明說明 (78)

間)。添加完畢時，使反應回升至 50°C，攪拌 4 小時。所得懸浮液過濾與濃縮，產生油粗產物。此油狀物溶於乙酸乙酯(200 mL)中，以飽和 NH₄Cl(1 x 50 mL)與鹽水(1 x 50 mL)洗滌。分相後，有機層經 Na₂SO₄(150 g)脫水，然後過濾與真空濃縮，產生淺黃色油狀物(9.3g)。添加此油狀物至矽膠上，以乙酸乙酯與己烷(30%)溶離，產生標題化合物。靜置時，化合物慢慢結晶，產生低熔點白色固體。

m.p. 51-52°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ 5.99-5.80 (1H, m), 5.30 (1H, d, J = 17.5 Hz), 5.24 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 8.3, 2.5 Hz), 4.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.27 (1H, s), 4.19 (2H, dd, J=12.9, 10.5 Hz), 3.93 (1H, dd, J=13.0,1.9 Hz), 3.83-3.74 (3H, m), 1.56 (3H, s), 1.49 (3H, s),1.44 (3H, s), 1.36 (3H,s)。

元素分析：(T=理論值, F=實測值)

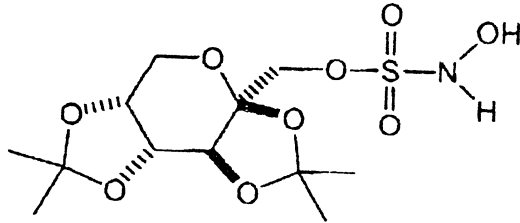
15 理論值：C, 47.48； H 6.64； M, 3.69； O, 33.73； S, 8.45
實測值：C, 47.52； H 6.77

化合物#3-6、8、21-27、37-39 與 45 可類似上述方法，適當選擇經適當取代之胺替代上述烯丙胺製備。

20 實例 2

N-羥基-2,3：4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#9)

五、發明說明 (79)



5

在加裝溫度計、攪拌棒、滴加漏斗與氮氣排出口之 250 mL 三頸反應燒瓶中添加羥胺鹽酸鹽(2.0 g, 29 mmol)、四氫呋喃(65 mL)、水(1.7 mL)與碳酸鉀(3.8 g, 27 mmol)。於室溫下，經由滴加漏斗慢慢添加(以 10 分鐘時間) 氯硫

10 酸 2,2,7,7-四甲基-四氫-雙[1,3]間二氧雜環戊烯並[4,5-b; 4',5'-d] 喃-3a-基甲酯(9.3 g, 26 mmol)之四氫呋喃(20 mL)溶液。當添加完畢時，懸浮液攪拌 12 小時。反應混合物過濾與濃縮，產生標題 產物之白色固體。此產物自三級丁基甲基醚/己烷中再結晶純化，產生白色固體。

15 m.p.45-48°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (1H, s), 7.05 (1H, s), 4.62 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 4.35 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.25 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 13.0, 1.8 Hz), 3.78 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.69 (2H, q, J = 17.4, 12.0 Hz), 1.55 (3H, s), 1.49

20 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.36 (3H, s)。

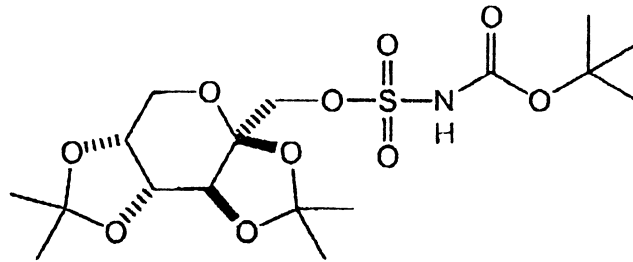
化合物#10-12 可類似上述方法，適當選擇經適當取代之胺替代上述羥胺鹽酸鹽製備。

實例 3

五、發明說明 (80)

N-第三丁氧羰基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#14)

5



在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 100 mL 反應燒瓶中添
 10 加氯磺醯基異氰酸酯(1.85 mL, 21 mmol)與二氯甲烷(10 mL)。於室溫下慢慢添加第三丁基醇(2.03 mL, 21 mmol)，攪拌溶液 30 分鐘。反應隨後濃縮，殘質溶於 AcN (20 mL) 中。然後經由滴加漏斗添加 DAF(5.5 g, 21mmol)之吡啶(2.6 mL, 32mmol)溶液，反應攪拌一夜。反應隨後濃縮至乾，
 15 產生油狀物。此油狀物溶於 DCM(100 mL)中，以 0.5N HCl(2 x 50 mL)與鹽水(1x 50 mL)洗滌。分相後，有機層經 Na₂SO₄(150 g)脫水，過濾與真空濃縮，產生淺黃色油狀物(10.5 g)。添加此油狀物至矽膠中，以乙酸乙酯與己烷(30 %)

20 m.p= 88-90°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ4.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.45-4.34 (2H, m), 4.30-4.19 (2H, m), 3.91 (1H, d, J= 12.8 Hz), 3.75 (1H, d, J=13.0 Hz), 1.60-1.38 (18H, m), 1.33 (3H, s)。

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

五、發明說明 (81)

理論值：C, 46.46； H, 6.65； N, 3.19； O, 36.41； S, 7.30

實測值：C, 46.78； H, 6.89； N, 3.15

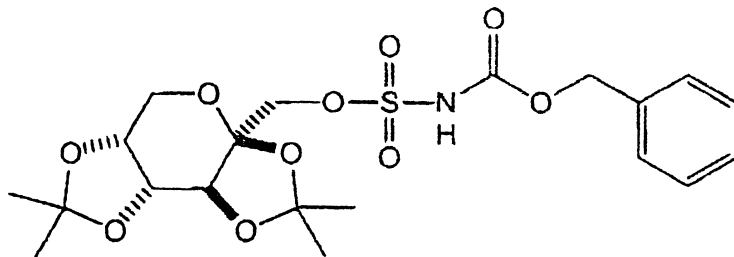
化合物#13 可類似上述方法，改用三苯基矽烷醇替代三級丁醇製備，產生白色固體。

5

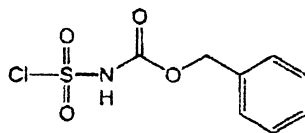
實例 4

N-苯甲氧羰基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#15)

10



15

步驟 A：[[[(氯磺醯基)胺基]羰基]氧]-苯之製法

在加裝攪拌棒、熱電偶與氮氣排出口之 250 mL 反應燒瓶中添加氯磺醯基異氰酸酯(10.0 mL, 115 mmol)與二氯甲烷(20mL)。反應燒瓶冷卻至 0°C 後，以 30 分鐘時間，經由滴加漏斗添加苯甲醇(11.9 mL, 115 mmol)。其內溫保持在 10°C 以下。添加完畢後，使反應混合物回升至室溫，攪拌 15 分鐘，然後真空濃縮，產生白色固體。此白色固體於石油醚中(100 mL)研磨。過濾收集固體，以石油醚(2

五、發明說明 (82)

x50 mL)洗滌，真空乾燥，產生終產物之白色細粉末。

步驟 B：

5 在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 100 mL 反應燒瓶中添
加[[[(氯磺醯基)胺基]羰基]氧]苯(5.0 g, 21mmol)與乙腈(20
mL)。然後經由滴加漏斗添加二丙酮果糖(5.2 g, 20 mmol)
之吡啶(2.4 mL, 30 mmol)溶液，反應攪拌一夜。此物質隨
後濃縮至乾，產生油狀物。此油狀物溶於 DCM (100 mL)
中，以 0.5N HCl(2 x 50 mL)與鹽水(1 x 50 mL)洗滌。分相
10 後，有機層經 Na₂SO₄(150 g)脫水，過濾與真空濃縮，產生
黏稠白色固體(9.3 g)。添加此產物至矽膠中，以乙酸乙酯
與己烷(50%)溶離，產生標題化合物之黏稠油狀物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ 8.58 (1H, s), 7.45-7.30 (5H,m),
5.21(1H, s), 4.58-4.50(1H, m), 4.42(1H, dd, J= 10.6, 3.0 Hz),
15 4.35-4.17 (3H, m), 3.87(1H, d, J = 13.4 Hz), 3.74(1H, d, J=
13.2 Hz), 1.51(3H, s), 1.43(3H,s), 1.36(3H, s), 1.32(3H, s)

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

理論值：C, 50.73； H, 5.75； N, 2.96； O, 33.79； S, 6.77

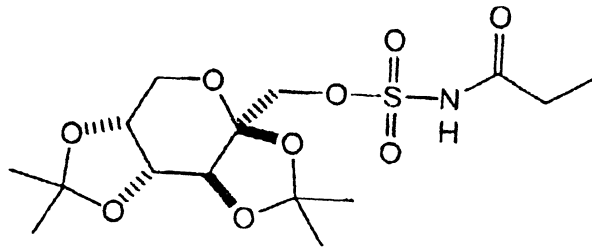
實測值：C, 50.97； H, 6.10； N, 2.67

20

實例 5

N-丙醯基-2,3；4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷
胺磺酸酯(化合物#28)

五、發明說明 (83)



5

在加裝攪拌棒、滴加漏斗與氮氣排出口之 200mL 三頸反應燒瓶中添加特普美(3.0 g, 9 mmol)、三乙胺(1.5 mL, 11mmol)、四氫呋喃(88 mL)、丙酸酐(3.4mL, 27 mmol)與觸媒量之 1,1-二甲胺基吡啶(0.5 g, 4 mmol)。反應混合物於室溫下攪拌 16 小時後，在反應中加水(200 mL)與乙酸乙酯(150 mL)中止反應。有機層經鹽水洗滌(1 x 100 mL)，經 Na₂SO₄(75 g)脫水，過濾與濃縮，產生標題化合物之黏稠油狀物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 4.39 (1H, d, J= 10.7), 4.33-4.20 (3H, m), 3.90 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.76 (1H, d, J=13.4), 2.54-2.34 (2H, m), 1.54 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.16 (3H, t, J= 7.2 Hz)

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

理論值：C, 45.56； H, 6.37； N, 3.54； O, 36.42； S, 8.11

20 實測值：C, 45.28； H, 6.47； N, 3.26

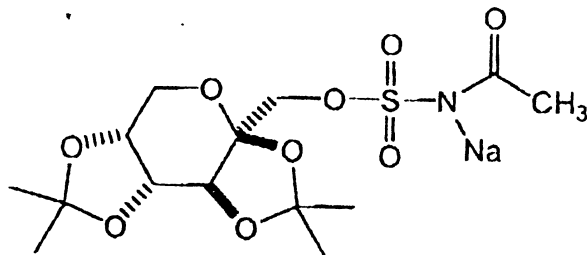
化合物#29 可類似上述方法，改用乙酸酐替代丙酸酐製備，產生黃色油狀物。

化合物#49-61 可類似上述方法，改用經適當取代之醯基氯替代丙酸酐製備。

五、發明說明 (84)

實例 6N-乙醯基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺
磺酸酯鈉鹽(化合物#18)

5



- 10 在加裝攪拌棒、滴加漏斗與氮氣排出口之 200 mL 三頸反應燒瓶中添加氫化鈉(0.2 g, 8 mmol)與四氫呋喃(70 mL)。經由滴加漏斗慢慢添加含 N-乙醯基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(3.2 g, 8 mmol)之四氫呋喃(15 mL)溶液。使混合物於室溫下攪拌 1 小時後，
- 15 減壓排除溶劑。固體與己烷研磨，產生固體產物。

取固體產物樣本自丙酮中結晶，過濾，產生標題產物之鈉鹽，為白色細粉末。

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.54 (1H, dd, J= 8.0, 2.7Hz), 4.35 (1H, d, J=2.7 Hz), 4.21 (1H, d, J= 6.2 Hz), 3.89-3.68 (3H, m), 3.56 (1H, d, J= 13.3 Hz), 1.70 (3H, s), 1.43 (3H, S), 1.34 (3H, s), 1.27 (3H, s)
- 20

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

理論值：C, 41.69； H, 5.50； N, 3.47； Na, 5.70； O, 35.70； S, 7.95

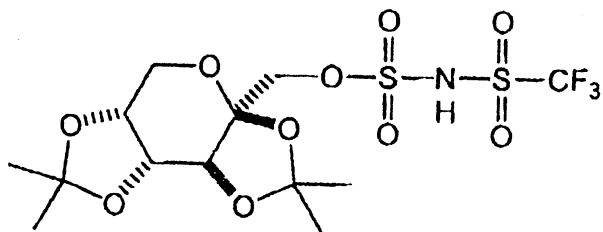
實測值：C, 41.56； H, 5.89； N, 2.94； Na, 5.93

五、發明說明 (85)

化合物#16、17、19 與 20 可類似上述方法製備。

實例 7

N-三氟甲磺醯基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果

5 糖苷胺磺酸酯(化合物#30)

10

在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 100 mL 反應燒瓶中添加特普美(3.0 g, 9 mmol)、吡啶(0.8 mL, 10 mmol)與四氫呋喃(10 mL)。於室溫下滴加 N-三氟甲磺醯氯(0.94 mL, 9 mmol)，攪拌 2.5 小時。添加 1.0 N HCl(50mL)中止反應，以乙酸乙酯(100 mL)萃取。分相後，有機層經鹽水(1 x 50 mL)洗滌，經 Na₂SO₄(100 g)脫水，過濾與真空濃縮，產生黏稠白色固體(3.0 g)。此固體自己烷/醚中再結晶，產生標題化合物之白色粉末。

20 m.p.126°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ 4.63(1H, dd, J = 8.0, 2.7Hz), 4.36-4.2(4H, m), 3.93(1H, d, J=13.0, 1.9 Hz),3.80(1H, d, J=13.0 Hz), 1.56(3H, s), 1.51(3H, s),1.44(3H, s), 1.37(3H, s)

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

五、發明說明 (86)

理論值：C,33.12；H,4.28；N,2.97；O,33.94；S,13.60；F,12.09

實測值：C, 33.25；H, 4.18；N, 3.06

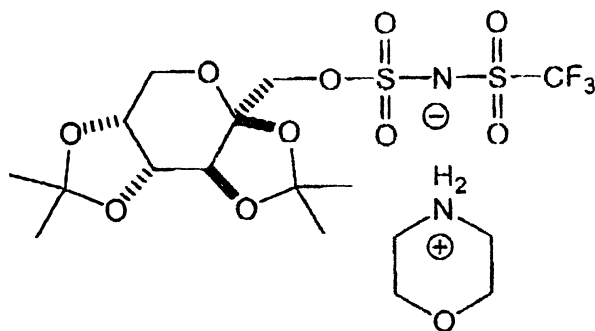
化合物 #44 與 62-91 可類似上述方法，適當選擇經適當取代之氯化物替代 N-三氟甲磺醯氯製備。

5

實例 8

N-三氟甲磺醯基-2,3：4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯嗎啉基鹽(化合物#31)

10



15

在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 50 mL 三頸反應燒瓶中
 添加 N-三氟磺醯基-2, 3：4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡
 喃果糖苷胺磺酸酯(0.4 g,1 mmol)、四氫呋喃(10 mL)，然
 後添加嗎啉(0.07 mL,1mmol)。於室溫下攪拌 12 小時後，
 反應濃縮，所得固體自己烷/乙酸乙酯中再結晶，產生標
 題產物之水溶性鹽，為灰白色固體。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.70 (SH, s), 4.43-4.37 (2H, m),
 4.16 (2H, d, $J = 3,6$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.83 (1H, t,
 $J = 5.0$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.44 (3H, s),
 1.38 (3H, s), 1.33 (3H, s)

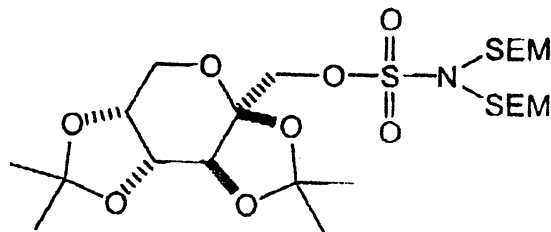
五、發明說明 (87)

化合物#32，可類似上述方法，改用第三丁胺替代嗎啉製備，產生白色固體。

實例 9

- 5 N,N-二(2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基)-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#33)

10



15

20

在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 100 mL 三頸反應燒瓶中添加特普美(1.0g, 3 mmol)、二異丙基乙胺(0.6 mL, 4 mmol)與四氫呋喃(30 mL)。於室溫下滴加 2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基氯(SEM-Cl) (0.55 mL, 3mmol)，攪拌 14 小時。添加飽和氯化銨(50 mL)中止反應，以乙酸乙酯 (100mL) 萃取。分相後，有機層經鹽水(1 x 50 mL)洗滌，然後經 Na₂SO₄(50 g)脫水，過濾及真空濃縮，產生濃稠油狀物。此油物質加至矽膠上，以乙酸乙酯與己烷(30 %)溶離，產生標題產物為主產物，為油狀物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ4.76 (4H, s), 4.61 (1H, dd, J = 8.0, 2.7 Hz), 4.38 (1H, d, J= 3.6 Hz), 4.27-4.24 (1H,m), 4.22 (1H, s), 4.14-4.10 (1H, m), 3.91 (1H, dd, J=13.0, 2.0 Hz), 3.75 (1H, d, J= 12.8 Hz), 3.66-3.57 (4H,m), 1.55 (3H, s), 1.48

五、發明說明 (88)

(3H, s), 1.41 (3H, s), 1.32 (3H,s), 0.01 (18 H, s)

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

理論值：C, 48.05； H, 8.23； N, 2.33； O, 26.67； S, 5.35； Si, 9.36

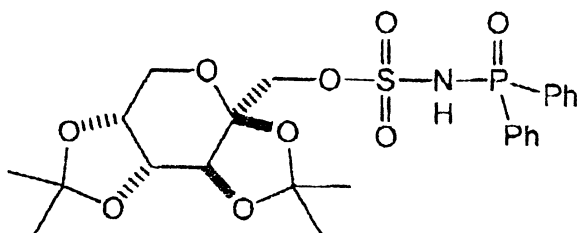
實測值：C, 48.33； H, 8.15； N, 2.12

5

實例 10

N-二苯基氧磷基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#34)

10



15 在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 50 mL 反應燒瓶中添加
N-羥基特普美衍生物(2.1 g, 6 mmol)、三乙胺(0.9 mL, 7
mmol)與甲苯(16 mL)。混合物冷卻至 0°C，滴加氯二苯基
磷(1.17 mL, 7 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。
懸浮液經寅氏鹽過濾，濾液加溫至 80°C 14 小時。反應瓶
冷卻，反應混合物濃縮至乾，所得白色固體自三級丁基甲
20 基醚中再結晶，產生標題產物之白色固體。

m.p. 137-138°C

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.39 (4H, m), 7.17-
7.00(6H, m), 4.22 (1H, dd, J=7.9, 2.5 Hz), 3.90-3.86 (1H,m),
3.84 (1H, s), 3.68 (2H, dd, J=16.1, 9.9Hz), 3.49 (1H, dd, J =

五、發明說明 (89)

13.0, 1.8 Hz), 3.24 (3H, d, J= 13.0 Hz), 1.11 (3H, s), 0.98 (3H, s), 0.96 (3H, s), 0.89 (3H, s)

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

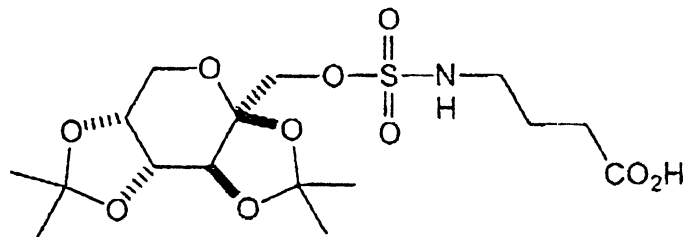
理論值：C, 53.43； H, 5.60； N, 2.60； O, 26.69； P, 5.74； S, 5.94

5 實測值：C, 53.72； H, 5.42； N, 2.33

實例 11

N-(4-羧基-1-丙基)-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#7)

10



15

在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 50 mL 反應燒瓶中添加 2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯甲基丁酸酯 (0.79g, 2 mmol)與丙酮(6 mL)。添加 1.0N 氫氧化鈉(1.9mL, 1.9 mmol)至溶液中，反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。真空排除丙酮。添加乙酸乙酯(50 mL)，使用

20 1.0N HCl 調整 pH 至約 pH 3。分層，有機層經 Na₂SO₄(25 g)脫水，過濾與濃縮，產生標題化合物之濃稠油狀物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (1H, s), 4.63-4.55 (1H, m), 4.35-4.28 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.12 (2H, q, J = 20.4, 11.4 Hz), 3.89 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.74 (1H, d, J = 12.7

五、發明說明 (90)

Hz), 3.19 (2H, q, J = 12.3, 5.7 Hz), 2.41(2H, t, J = 7.1 Hz),
1.89 (2H, t, J= 7.1 Hz), 1.53 (3H,s), 1.45 (3H, s), 1.40 (3H, s),
1.33 (3H, s)

元素分析：(T = 理論值, F = 實測值)

5 理論值：C, 45.17； H, 6.40； N, 3.29； O, 37.61； S, 7.54

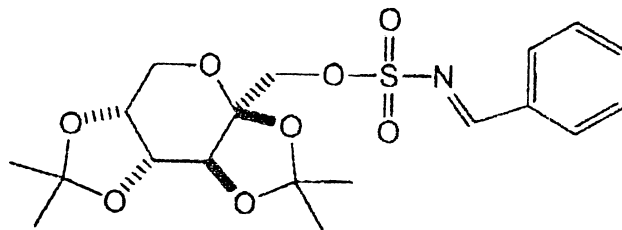
實測值：C, 44.95； H, 6.22； N, 3.05

化合物 #35 與 36 可類似上述方法，適當選擇經適當
取代之酯替代丁酸甲酯製備。

10 實例 12

2,2,7,7-四甲基-四氫-雙[1,3]間二氧雜環戊烯並[4,5-b；
4',5'-d]吡喃-3a-基甲基亞乙基磺酸酯(化合物#47)

15



20

在加裝攪拌棒、氮氣排出口與狄恩-史塔克收集器
(Dean-Stark trap) 之 100mL 反應燒瓶中添加 2,3：4,5-雙-
O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(3.39g, 10 mmol)
與甲苯(50 mL)。添加苯甲醛(1.1ml, 11mmol)與 10 滴乙酸，
使反應加溫至回流一夜。反應冷卻與濃縮，產生濃稠油狀
物。(註：反應混合物先經寅氏鹽過濾後，才於旋轉蒸發
器上濃縮排除任何固體顆粒)。此油狀物隨後溶於

五、發明說明 (91)

EtOAc(150 mL)中，以 $\text{NaHCO}_3(2 \times 50 \text{ mL})$ 洗滌。有機層經脫水，然後經矽膠填料(10g)過濾。溶出液濃縮，產生標題產物之油狀粗產物。

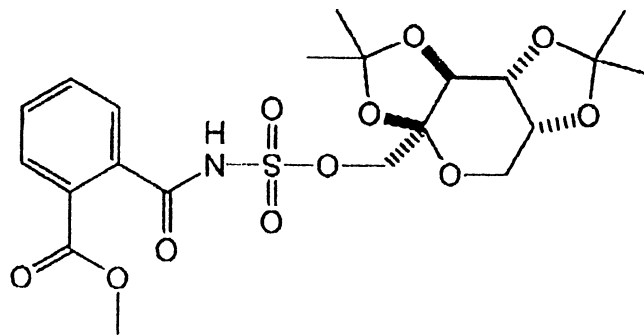
HPLC/MS/ES⁺ [M+1]⁺ 質量 = 428.0

5 類似上述方法製備化合物#46。

實例 13

N-(2-甲氧羰苯基)羰基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#40)

10



15

在加裝攪拌棒、氮氣排出口與滴加漏斗之 300 mL 反應燒瓶中添加酞酸單甲基酯(5.6 g, 31 mmol)、二氯甲烷(100 mL)與一滴 DIPEA。使反應混合物冷卻至 0°C。然後經由滴加漏斗，在反應混合物中慢慢添加 DCC(6.7 g, 32 mmol)與二氯甲烷(25 mL)。所得溶液於 0°C 下攪拌 30 分鐘。在反應混合物中添加含 2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(10.0 g, 29 mmol)之二氯甲烷與 DIPEA(5.7 mL, 32 mmol)溶液。使反應在持續攪拌下慢慢回升室溫(12 小時)。反應混合物隨後濃縮成濃稠油狀

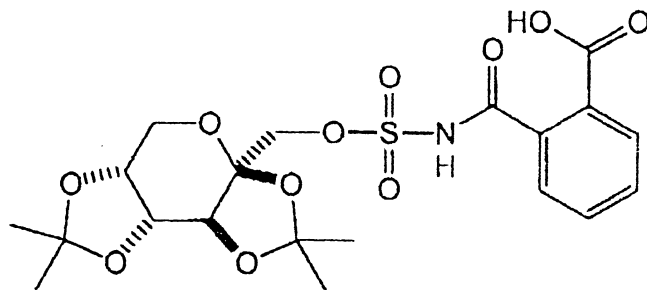
五、發明說明 (92)

物。此油狀物溶於 DCM(100 mL)中，然後以 0.5N HCl(2 x 50 mL)與鹽水(1x 50 mL)洗滌。分離有機層，經 Na₂SO₄ (150 g)脫水，過濾與真空濃縮，產生淺黃色油狀物。添加此油狀物至矽膠上，以 EtOAc/己烷(60%)溶離，產生標題化合物之油狀物。

實例 14

N-(2-羧苯基)羧基-2,3; 4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(化合物#41)

10



15

在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 100 mL 反應燒瓶中添加實例 13 所製備之化合物(4.0 g, 8 mmol)與丙酮(200 mL)。於室溫下添加 NaOH(1.0 M, 20 ml, 20 mmol)，反應攪拌一夜。反應濃縮，殘留之油狀物溶於 EtOAc(250mL)中。萃取後，分層。水層使用 1.0N HCl(25mL)調至約 pH 1。產物經 EtOAc (200 mL)萃取，有機層經 Na₂SO₄(150 g)脫水，過濾與真空濃縮，產生標題化合物之淺黃色油狀物。

20

化合物#42 與 43 可類似上述實例 13 與 14 之方法製

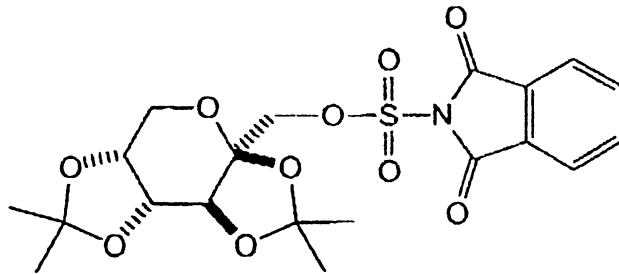
五、發明說明 (93)

備。

實例 15

- 5 2,2,7,7-四甲基-四氫-雙[1,3]間二氧雜環戊烯並[4,5-b ; 4',5'-d]吡喃-3a-基甲基-1,3-二氧代基-1,3-二氫-異吲哚-2-磺酸酯(化合物#48)

10



15

在 100 mL 圓底反應燒瓶中添加實例 15 所製備之化合物(1.2g, 2.2 mmol)與 DMF(25 mL)。然後在反應瓶中添加 CDI(0.5 g, 3 mmol)，反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。在反應混合物中添加 DIPEA(0.51 mL, 3 mmol)，繼續反應一夜。反應混合物經矽膠(50 g)處理，經寅氏鹽過濾。使用甲苯(3 x 50 mL)洗滌寅氏鹽填料與矽膠。濾液濃縮，產生標題化合物之淺黃色油狀物。

20

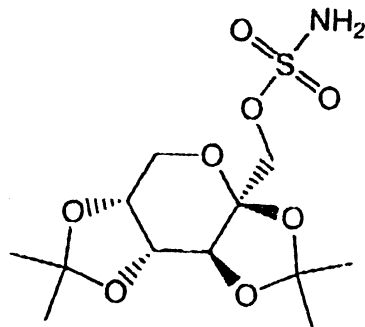
HPLC/MS (ES⁺) [M+Na]⁺ = 492.1 ; [M+K]⁺ = 508.2 m/z

實例 16

- 2,3 : 4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯
(亦稱為特普美)

五、發明說明 (94)

5



10

在 250mL 氫化反應瓶中添加 N-苯氧羰基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(依實例 4 製備)(1.0g,2.1 mmol)、乙醇(21 mL)與 Pd/C(0.1g, 10% w/w,通稱濕重)。反應瓶於室溫下使用帕爾氫化器，於 50psi 氫氣

下處理。5 小時後，以氫氣沖刷反應，經寅氏鹽填料過濾。濾液濃縮成濃稠油狀物。此油狀物經乙醇(15mL)與水(1 mL)處理，所得混濁混合物回溫(50°C)，趁熱過濾排除不可溶物。濾液冷卻至 0°C，使之結晶一夜。過濾收集固體，然後真空乾燥，產生標題產物之白色固體。

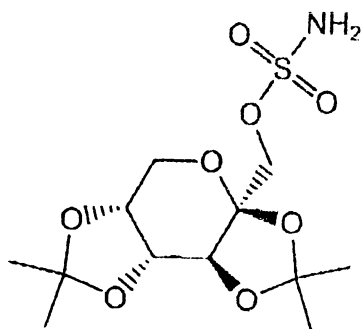
15

m.p.126°C

實例 17

2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯
(亦稱為特普美)

20



五、發明說明 (95)

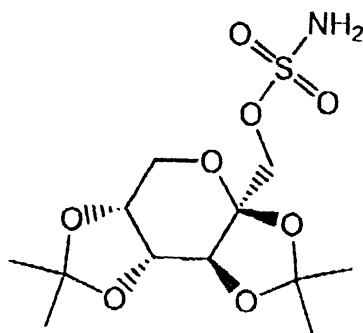
在 20mL 反應燒瓶中添加實例 12 所製備之化合物 (0.18g, 0.42 mmol) 與丙酮 (5 mL)。於室溫下添加觸媒量 2.0N HCl (0.2 mL, 0.2 mmol) 至反應混合物中，所得淺黃色溶液於室溫下攪拌。採用 GC 與 TLC 追蹤反應進度。1.5 小時後，反應完成。反應混合物隨後經 EtOAc (1 x 50 mL) 與水 (5 mL) 稀釋，分離有機層，脫水 (Na₂SO₄)，過濾與濃縮。自 EtOH 中結晶後，單離出產物，為白色固體。

固體之 ¹H NMR 與特普美一致。

10 實例 18

2,3 : 4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯
(亦稱為特普美)

15



在加裝攪拌棒與氮氣排出口之 20mL 反應燒瓶中添加實例 13 所製備之 N-(2-甲氧羰苯基)羰基-2,3 : 4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯 (0.3 g, 0.6 mmol) 與 DMF (6 mL)。於室溫下添加 NaOH (3.0 M, 1.2 ml, 3.6 mmol)。使反應回升至 80°C，繼續反應一夜 (約 12 小時)。反應混合物冷卻至室溫。添加 1.0N HCl (10 mL) 後，以

五、發明說明 (96)

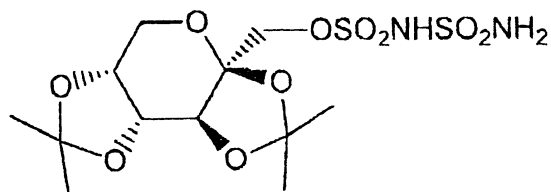
EtOAc(75 mL)稀釋。分層，有機層經 Na_2SO_4 (10 g)脫水，過濾與濃縮，產生標題化合物之濃稠油狀物。

此油狀物之 $^1\text{H NMR}$ 與特普美一致。

5 實例 19

N-胺磺醯基-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)- β -D-吡喃果糖苷胺磺酸酯嗎啉鹽(化合物#100)

10



在含特普美(39.02g, 0.114 mol)與吡啶(18.19 g, 0.23 mol)之 THF(300mL)冷卻(-60°C)混合物中，以 10 分鐘時間滴加
15 硫醯氯(31.04 g, 0.23 mol)，同時保持溫度在-60°C 以下。30 分鐘後，離開冰浴，混合物倒至 1 升玻璃套層之高壓釜中。反應器於周溫下，經無水氨加壓至 24 psi，並保持一夜。次晨，所得深褐色混合物減壓濃縮，所得紅褐色殘質
20 減壓濃縮，產生標題化合物之易脆黃褐色泡沫狀物。

取三份分開之泡沫狀物樣本(6.0 g 含於 30-40mL 水中，4.6 g 含於 MeOH 中與 2.0 g 溶於溶劑系統中)經 Waters Prep 500，使用 ^{18}C 管柱層析，以 MeOH : AcN : 0.5 M NaCl(15 : 35 : 50)溶離。合併含有產物之最澄清溶

五、發明說明 (97)

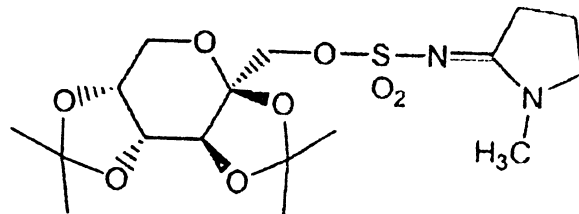
離份，減壓濃縮，產生黃褐色固體產物。

MS $MH^+ = 418$

實例 20

- 5 N-(1-甲基-亞吡咯啉-2-基)-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)- β -D-吡喃果糖苷胺磺酸酯嗎啉鹽(化合物#102)

10



- 15 取 N-甲基吡咯啉酮(130.01g, 1.31 mol)與硫酸二甲酯(153.94 g, 115.5 mL, 1.22 mol)於蒸汽浴上加熱 1 小時。所得黑色溶液加至含特普美(104.5 g, 0.31 mol)與甲醇鈉(66.5 g, 1.22mol)之二氯甲烷(660 mL)混合物中，然後於蒸汽浴上回流加熱 4 小時。反應混合物經 1 N NaOH (4 x 100 mL)洗滌，分層，水層經 CH_2Cl_2 (4 x 100mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與減壓濃縮，產生黃色殘質，於靜置時結晶。混合物過濾，以己烷洗滌，產生黃色晶體。粗
- 20 產物固體於蒸餾水形成漿狀物，於蒸汽浴上加熱。添加乙醇，直至得到澄清溶液為止。熱溶液攪拌冷卻一夜。得到白色沉澱。混合物過濾，以冷水洗滌，乾燥，產生標題化合物，為白色晶體。

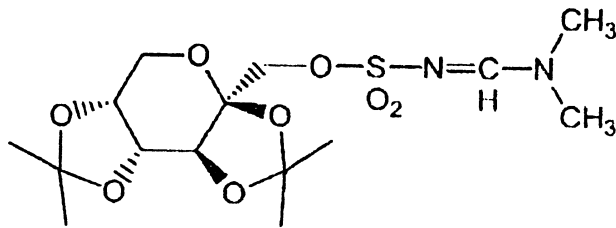
MS $MH^+ = 420$

五、發明說明 (98)

實例 21

N-(二甲胺基亞甲基)- 2,3 : 4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯嗎啉鹽(化合物#103)

5



於 35 分鐘內，滴加草醯氯(45.48 g, 0.358 mol)至含
 10 N,N-二甲基甲醯胺(26.20 g, 0.358 mol)之二乙醚(672 mL)攪拌溶液中。立即有白色固體開始自溶液中沉澱。添加完畢後，混合物攪拌 1 小時，然後減壓濃縮排除溶劑。在此固體中
 添加溶於二氯甲烷(800 mL)中之特普美(105.54 g, 0.311 mol)。黃色溶液於氫氣與周溫下攪拌 3 小時，然後
 15 以 1N NaOH (4 x 100 mL)洗滌。水層經二氯甲烷(4 x 100 mL)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與減壓濃縮，產生濃稠黃色殘質。殘質於蒸餾水(100 mL)中形成漿狀物，同時於蒸汽浴上加溫後，添加乙醇(10-15 mL)，直至得到澄清溶液為止。離開加熱槽，使溶液攪拌冷卻至周
 20 溫一夜。有固體自溶液中析出。混合物過濾，以冷水洗滌，產生標題產物之白色固體。

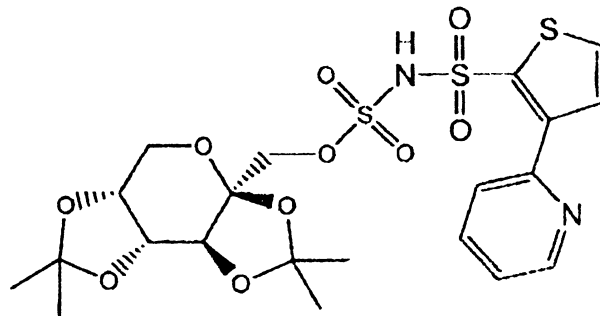
MS MH⁺ = 394.44

實例 22

五、發明說明 (99)

N-2-(5-(2-吡啶基)-噻吩基)-2,3:4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-
β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯嗎啉鹽(化合物#98)

5



10

取含特普美(1.5 gm, 4.4 mmol)、5-(吡啶-2-基)噻吩-2-
基-磺醯氯(2.4gm, 9mmol)、DMAP(0.5 gm)、TEA(1.9ml, 13
mmol)之混合物於二氯甲烷(100 mL)中攪拌 5 小時。真空
排除溶劑，產生殘質。添加乙酸乙酯 (200 mL)至殘質
15 中。溶液經飽和 NaCl 溶液洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，
真空排除溶劑，產生油粗產物。此油粗產物經管柱純化
(以 5%MeOH/CH₂Cl₂)，產生標題化合物之固體。

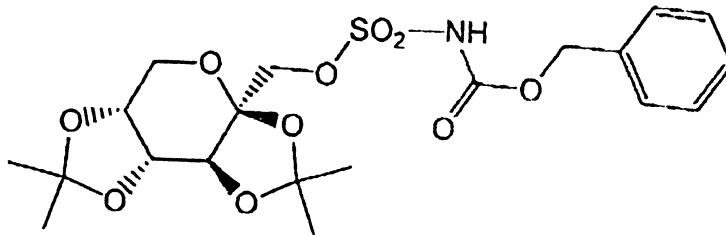
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ1.23 (s, 3H), δ1.32 (s, 3H),
δ1.39 (s, 3H), δ1.42 (3, 3H), δ3.63 (d, 1H, J=12.3MHz), δ3.81
20 (d, 1H, J=12.3MHz), δ4.10-4.25(m, 4H), δ4.47(dd, 1H,
J=2.46MHz, J=7.88MHz), δ7.14 (t, 1H, J=7.2MHz), δ7.36 (d,
1H, J=3.93MHz), δ7.54(d, 1H, J=7.71MHz), δ7.59(d,
1H, J=7.71MHz), δ7.67(d, 1H, J=3.99MHz), δ8.49(d 1H,
J=4.6MHz)。

五、發明說明 (100)

實例 23

N-(苯甲氧基-羰基)-2,3 : 4,5-雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯鈉鹽

5



在 100 ml 圓底燒瓶中添加氫化鈉(0.1g, 4 mmol)與
 10 THF (20 mL)。所得懸浮液經 N-(苯甲氧基-羰基)- 2,3 : 4,5-
 雙-O-(1-甲基亞乙基)-β-D-吡喃果糖苷胺磺酸酯(1.8g, 4
 mmol)(依實例 4 製備)之 THF(10 mL)溶液慢慢處理。添加
 完畢後，反應再攪拌 30 分鐘。溶劑經真空濃縮，產生白
 15 色固體，經 95%乙醇(40 mL)處理，產生標題化合物之白
 色固體。

M.P. >250°C

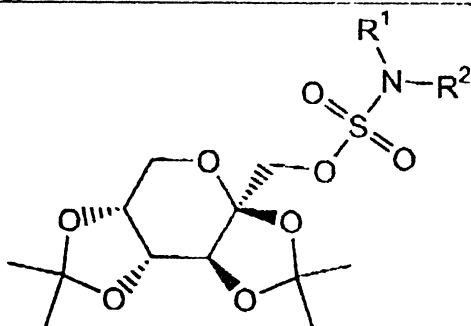
¹H NMR (300 MHz, DMSO)δ7.45-7.20 (5H, m), 4.86 (2H,s),
 4.55 (1H, dd, J = 3.1, 2.4 Hz), 4.38 (1H, d, J= 2.8 Hz), 4,20
 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.84 (2H, q, J =28.2, 10.5 Hz), 3.73 (1H,
 20 d, J=13.3 Hz), 3.56 (1H, d, J=12.9 Hz),1.44 (3H, s), 1.34 (3H,
 s), 1.33 (3H, s), 1.25 (3H, s)

依上述方法，製備本發明代表性化合物，示於表 1、2
 與 3 中。呈鹽型製備之化合物中，R¹ 係經該鹽陽離子置
 換。

五、發明說明 (101)

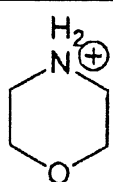
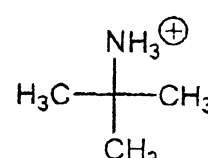
表 1

5



化合物#	R ¹ 或鹽陽離子	R ²
2	H	-CH ₂ -CH=CH ₂
3	H	-CH ₂ -CH ₂ -Br
4	H	-CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ -CH ₂ CH ₃
5	H	-CH ₂ -CO ₂ -CH ₃
6	H	Si(苯基) ₃
7	H	-(CH ₂)-CO ₂ H
8	H	-(CH ₂) ₃ -CO ₂ -CH ₃
9	H	-OH
10	H	-OCH ₃
11	CH ₃	-OCH ₃
12	CH ₃	-OH
13	H	-C(O)O-Si(苯基) ₃
14	H	-C(O)O-第三丁基
15	H	-C(O)O-苯甲基
16	Na	-C(O)O-第三丁基

五、發明說明 (102)

17	Na	-C(O)O-苯甲基
18	Na	-C(O)O-CH ₃
19	Na	-C(O)O-CH ₂ -CH ₃
20	Na	-SO ₂ -CF ₃
21	H	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
22	H	3-吡咯啉基
24	H	苯甲氧基
26	H	苯甲基
27	H	4-甲氧基苯甲基
28	H	-C(O)-CH ₂ CH ₃
29	H	-C(O)-CH ₃
30	H	-SO ₂ -CF ₃
31		-SO ₂ -CF ₃
32		-SO ₂ -CF ₃
33	SEM	SEM
34	H	-P(O)(C ₆ H ₅) ₂
35	H	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H
36	H	-CH ₂ -CO ₂ H
37	H	-CH-(C ₆ H ₅) ₂

五、發明說明 (103)

40	H	-C(O)-(2-甲氧羰基-苯基)
41	H	-C(O)-(2-羧甲基)
42	H	-C(O)-(CH ₂) ₂ -C(O)OCH ₃
43	H	-C(O)-(CH ₂) ₂ -C(O)OH
44	H	-P(O)-(OCH ₂ CH ₃) ₂
45	-CH ₂ -苯基	-CH ₂ -苯基
49	H	-C(O)-(2-甲氧苯基)
50	H	-C(O)-(3-甲氧苯基)
51	H	-C(O)-正丙基
52	H	-C(O)-苯甲基
53	H	-C(O)-異丁基
54	H	-C(O)-CH ₂ -OCH ₃
55	H	-C(O)-(2-甲苯基)
56	H	-C(O)-(3-甲苯基)
57	H	-C(O)-(4-甲苯基)
58	H	-C(O)-(4-甲氧苯基)
59	H	-C(O)-CH ₂ -CH ₂ -苯基
60	H	-C(O)-CH(乙基)-正丁基
61	H	-C(O)-苯基
62	H	-SO ₂ -(4-三氟甲氧苯基)
63	H	-SO ₂ -(1-萘基)
64	H	-SO ₂ -(2-萘基)
65	H	-SO ₂ -(4-三氟甲基苯基)

五、發明說明 (104)

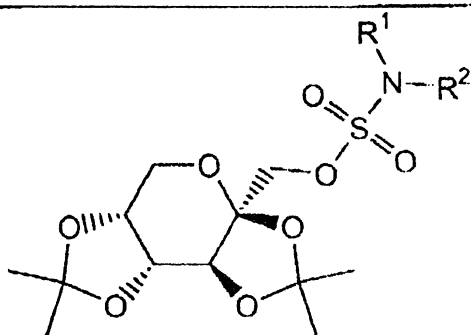
66	H	-SO ₂ -(2,6-二氟苯基)
68	H	-SO ₂ -(苯甲基)
69	H	-SO ₂ -(4-甲氧苯基)
70	H	-SO ₂ -(2-萘基)
71	H	-SO ₂ -(4-聯苯基)
72	H	-SO ₂ -(4,5-二溴-2-噁吩基)
73	H	-SO ₂ -(2-苯磺醯基-5-噁吩基)
74	H	-SO ₂ -CF ₃
75	H	-SO ₂ -(2,2,2-三氟乙基)
76	H	-SO ₂ -苯基
77	H	-SO ₂ -(2-氯-1-乙基)
78	H	-SO ₂ -異丁基
79	H	-SO ₂ -(1-丁基)
80	H	-SO ₂ -(3-三氟甲基-苯基)
81	H	-SO ₂ -(4-(2,1,3-苯並噁二唑基))
82	H	-SO ₂ -(4-(2-氯-4-硝基氧基)-3,5-二氯苯基)
83	H	-SO ₂ -(4-溴苯基)
84	H	-SO ₂ -乙基
85	H	-SO ₂ -(8-喹啉基)
86	H	-SO ₂ -(3,5-二甲基-4-異噁唑基)
87	H	-SO ₂ -(4-(2,1,3-苯並噁二唑基))
88	H	-SO ₂ -(1-丙基)

五、發明說明 (105)

89	H	-SO ₂ -(4-乙醯胺苯基)
90	H	-SO ₂ -(4-硝苯基)
91	H	-SO ₂ -(3-三氟甲基苯基)
92	乙基	-C(O)-OCH ₂ CH ₃
93	H	-SO ₂ -(4-甲羰胺基-苯基)
95	H	-SO ₂ -(2,4,6-三甲苯基)
96	H	-CH ₂ -CH ₂ -C(O)-OCH ₃
98	H	-SO ₂ -(2-(3-(2-吡啶基)-噻吩基)
99	H	-SO ₂ -(1-(5-二甲胺基萘基))
100	H	-SO ₂ -NH ₂

表 2

5

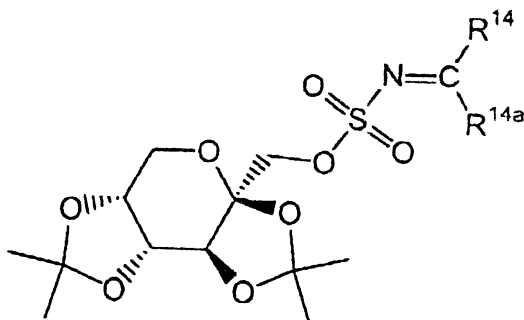


化合物#	R ¹ 與 R ² 與 N 原子共同形成
38	嗎啡基
39	1-(2-異丙氧苯基)哌啶基
48	異吲哚-1,3-二酮

五、發明說明 (106)

表 3

5



化合物#	R ¹⁴	R ^{14a}
46	H	環己基
47	H	苯基
103	H	二甲胺基
化合物#	R ¹⁴ +R ^{14a} 共同形成	
102	2-(1-甲基-吡咯啶基)	

表 1、2 與 3 所示代表性化合物之分子量係於 Agilent 1100
 10 HPLC/MSD 質譜儀上測定，其結果示於表 4。

表 4

化合物#	所測定之離子	分子量計算值	分子量實測值
2	[M+Na] ⁺	402.12	402
3	[M+Na] ⁺	468.03	468
4	[M-H] ⁻	438.14	438

五、發明說明 (107)

5	$[M+Na]^+$	434.11	434
7	$[M+H]^+$	426.14	426
8	$[M-H]^-$	438.14	438
9	$[M-H]^-$	356.1	356
10	$[M+Na]^+$	392.1	392
11	$[M+Na]^+$	406.11	406
14	$[M-H]^-$	438.14	438
15	$[M-H]^-$	472.13	472
21	$[M+H]^+$	411.18	411
24	$[M+H]^+$	446.15	446
27	$[M+Na]^+$	482.15	482
28	$[M+H]^+$	396.13	396
29	$[M-H]^-$	380.1	380
33	$[M+Na]^+$	622.25	622
34	$[M+H]^+$	540.15	540
37	$[M+Na]^+$	528.17	528
38	$[M+H]^+$	410.15	410
39	$[M+H]^+$	543.24	543
41	$[M-H]^-$	486.11	486
42	$[M+H]^+$	454.14	454
43	$[M-H]^-$	438.11	438
44	$[M-H]^-$	474.12	474
45	$[M+H]^+$	520.2	520

五、發明說明 (108)

47	$[M+H]^+$	428.14	428
48	$[M+Na]^+$	492.09	492
49	$[M+H]^+$	473.5	474
50	$[M+H]^+$	473.5	474
51	$[M+H]^+$	409.5	410
52	$[M+H]^+$	457.1	457
53	$[M+H]^+$	423.5	424
54	$[M+H]^+$	411.4	412
55	$[M+H]^+$	457.5	458
56	$[M+H]^+$	457.5	458
57	$[M+H]^+$	457.5	458
58	$[M+H]^+$	473.5	474
92	$[M+H]^+$	478.3	478
101	$[M-H]^-$	573.6	573.1

實例 24 與 25活體內試驗，最大電擊癲癇發作

- 抗痙攣劑活性係採用全身性強直陣攣性發作之標準
- 5 MES 模式測定 (Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR, In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, Dreifus FE eds. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1989: 85-102)。

採用已先經含麻醉劑(含 0.5%鹽酸丁卡因之 0.9%生理

五、發明說明 (109)

食鹽水溶液)之電解質溶液處理之角膜電極傳送 0.2 毫秒之電刺激給小白鼠：60Hz，50mA，大老鼠：150 mA。

隨機選出小白鼠或大老鼠分成對照組與試驗組。動物接受不同濃度之媒劑或試驗化合物投藥。在投與試驗化合物後 30 分鐘及 4 小時時，對小白鼠施加電刺激。在投與試驗化合物後 15 分鐘至 4 小時期間，在一定時間間隔下，對大老鼠施加電刺激。以後腳緊張之伸肌成分解除性作為試驗化合物抑制 MES 所誘發癲癇發作擴大之能力之指標。

10 ED₅₀(使 50%試驗動物之最大電極癲癇發作之後腳緊張之伸肌成分受到阻斷時所需之計算劑量)。採用概率分析法(Finney DJ. Probit Analysis. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1971)計算 ED₅₀。

15 依上述小白鼠試驗法，試驗本發明代表性化合物於小白鼠體內之生物活性，其結果示於表 5。小白鼠活性係隨試驗化合物投藥後之時間，以有活性之小白鼠數目/試驗小白鼠總數之數值表示。

表 5

20

化合物#	小白鼠活性	劑量(mg/kg)
3	無活性	30, 100, 300
4	無活性	30, 100, 300
5	無活性	30, 100, 300

五、發明說明 (110)

6	無活性	30, 100, 300
8	無活性	30, 100
8	1/1 @0.5 小時	300
9	無活性	30
9	1/1 @4 小時	300
10	無活性	30, 100
10	1/1 @0.5 小時 1/1 @4 小時	300
11	無活性	30, 100, 300
12	無活性	30, 100, 300
13	無活性	30, 100, 300
14	無活性	30, 100, 300
15	無活性	30
15	3/3 @1 小時 2/3 @4 小時	100
15	1/1 @0.5 小時 1/1 @4 小時	300
18	無活性	30
18	1/3 @0.5 小時 2/3 @4 小時	100
18	1/1 @0.5 小時 1/1 @4 小時	300
19	無活性	30

裝

訂

線

五、發明說明 (111)

19	0/3 @0.5 小時 3/3 @4 小時	100
19	1/1 @0.5 小時 1/1 @4 小時	300
30	無活性	30
30	2/3 @0.5 小時 3/3 @4 小時	100
30	1/1 @0.5 小時 1/1 @4 小時	300
35	無活性	30, 100
35	1/1 @0.5 小時	300
37	無活性	30
37	1/3 @ 1/4 小時, 2 小時, 6 小時	100
37	0/3 @ 1/2 小時, 1 小時	100
37	無活性	300
39	無活性	30, 100, 300
TPM	@2 小時	ED ₅₀ =33 m/k

依上述大老鼠試驗法，試驗本發明代表性化合物於大老鼠體內之生物活性，其結果示於表 6 與 7。大老鼠活性係隨試驗化合物投藥後之時間，以有活性之大老鼠數目/

五、發明說明 (112)

試驗小白鼠總數之數值表示。

表 6

化合物#	大老鼠活性(口服)	劑量(mg/kg)
2	3/4 @2 小時 2/4 @4 小時 1/4 @6 小時 1/4 @8 小時	8
2	1/4 @0.5 小時 2/2 @2 小時 1/2 @4 小時 1/2 @6 小時	20
2	3/8 @1 小時 4/8 @2 小時 2/8 @4 小時 1/8 @6 小時	200
3	1/4 @1 小時 2/4 @2 小時	30
4	1/4 @1 小時	30
5	3/4 @2 小時 1/4 @4 小時	30
9	1/4 @1 小時 1/4 @4 小時	30

五、發明說明 (113)

	2/4 @2 小時	
11	2/3 @0.5 小時 2/3 @2 小時 2/3 @4 小時	30
12	1/4 @1 小時	15
13	1/4 @0.5 小時 1/4 @1 小時	30
14	3/4 @2 小時 4/4 @4 小時	30
17	1/4 @0.25 小時 2/4 @0.5 小時 1/4 @1 小時 4/4 @2 小時 4/4 @4 小時	30
18	1/4 @0.25 小時 1/4 @0.5 小時 1/4 @2 小時 3/4 @4 小時	30
19	1/4 @0.25 小時 0/4 @0.5 小時 1/4 @1 小時 4/4 @2 小時	30

五、發明說明 (114)

	4/4 @4 小時	
30	3/4 @0.25 小時 4/4 @0.5 小時 3/4 @1 小時 4/4 @2 小時 4/4 @4 小時	30
37	1/4 @1 小時 2/4 @2 小時 1/4 @4 小時	30
39	1/4 @4 小時	30

表 7

化合物#	ED ₅₀ (m/k)
2	11.89 @2 小時
5	>80 @2 小時
9	68.72 @4 小時
11	26.75 @4 小時
17	10.37 @4 小時 3.26 @6 小時
19	11.22 @4 小時
30	2.38 @4 小時

五、發明說明 (115)

雖然上述說明書已教示本發明之原理，並提供實例供說明用，但咸了解，本發明之操作法涵蓋下列申請專利範圍與其同等物範圍內所有一般變化、擷用/或修飾。

5

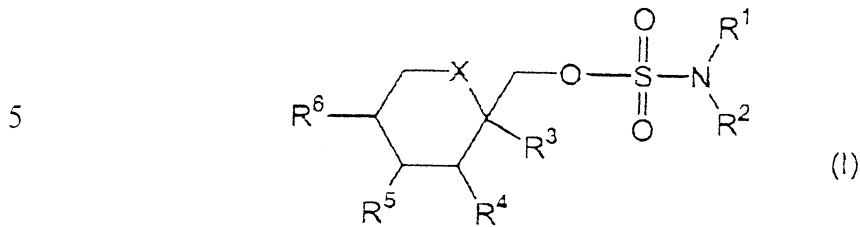
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：新穎之經取代的胺基磺酸酯抗癲癇劑衍生物)

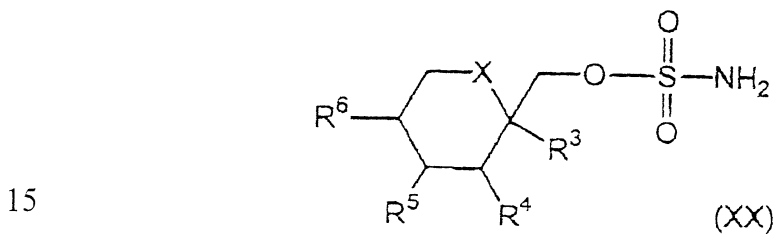
本發明係有關新穎之式(I)化合物：



其中 X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 與 R⁶ 如本說明書中之說明，並有關其製法及包含該衍生物之醫藥組合物。

10 本發明化合物適用於治療癲癇。

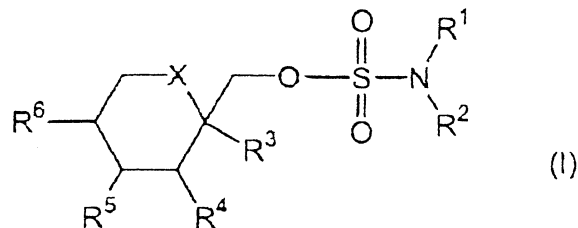
本發明並有關一種製備式(XX)化合物之方法



其中 X、R³、R⁴、R⁵ 與 R⁶ 如本說明書中之說明。

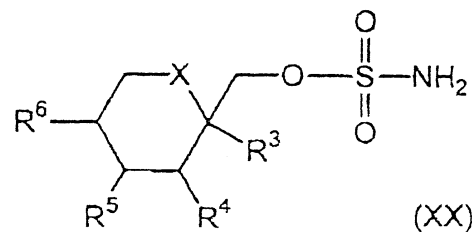
四、英文發明摘要 (發明之名稱: Novel substituted sulfamate anticonvulsant derivatives)

The present invention is directed to novel compounds of the formula (I)



wherein X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as described in the specification, processes for the preparation of and pharmaceutical compositions comprising said derivatives. The compounds of the present invention are useful for the treatment of epilepsy.

The invention is further directed to a process for the preparation of compounds of formula (XX),



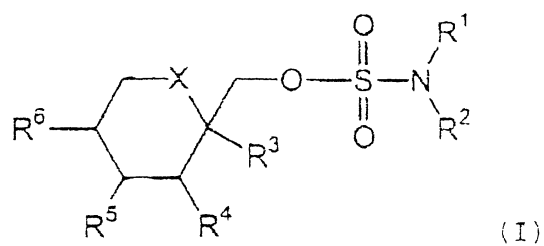
wherein X, R³, R⁴, R⁵ and R⁶ are as described in the specification.

(一)、本案指定代表圖為：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

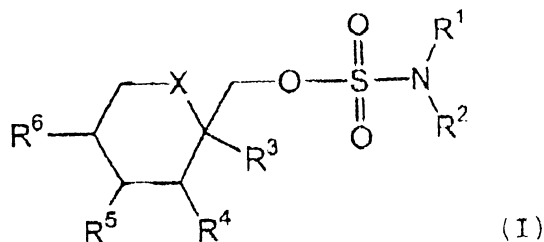
本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，

5



其中

X 係為 O；

10 R¹ 係選自下列各物組成之群中：氫、苯甲基或 2-(三
甲基矽烷基)乙氧基甲基；

15 R² 係選自下列各物組成之群中：羥基、C₁₋₆ 烷基、
C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、苯甲基、苯甲氧基、吡咯
啉基、C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷基、-(C₂₋₆ 烷基)-O-
C(O)-(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)-R⁹、C₁₋₆ 烷氧羰基、苯甲
20 氧基羰基、苯基 C₁₋₆ 烷氧基羰基、-C(O)O-Si(R¹⁷)₃、-
Si(R¹⁰)(O₀₋₁R¹¹)₂、-SO₂R¹²、-P(=O)(R¹³)₂ 與 2-(三
甲基矽烷基)乙氧基甲基；

25 其中烷基、苯基、苯甲基或吡咯啉基不論單獨或
作為 R² 取代基之一部份時，均可視需要經一個或
多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羰
基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基胺基；

其中各 R⁹ 分別獨立選自：C₁₋₆ 烷基或苯基其可視
需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取
代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基或苯甲

六、申請專利範圍

基；

其中各 R^{12} 分別獨立選自：胺基、 C_{1-6} 烷基、苯基、聯苯基、苯甲基、噻吩基、萘基、苯並呋二唑基、喹啉基、異呋唑基或苯並噻二唑基，其中

5 烷基、苯基、聯苯基、苯甲基、噻吩基、萘基、苯並呋二唑基、喹啉基、異呋唑基或苯並噻二唑基不論單獨或作為 R^{12} 取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：

10 C_{1-6} 烷基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷基羰胺基、吡啶基、苯磺醯基或苯氧基；其中苯氧基可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素或硝基；

其中各 R^{13} 分別獨立選自： C_{1-6} 烷氧基或苯基；其中各 R^{17} 為苯基；或者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成嗎啉基、可視需要經酮基取代之異吡啶基、經 C_{1-6} 烷基取代之亞吡咯啶基、或經另外

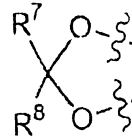
15 經 C_{1-6} 烷基取代之苯基取代之哌啶基；或者， R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；

其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或苯基；或者，兩個 R^{14} 與其所附接碳原子共同形成經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯啶基；

20

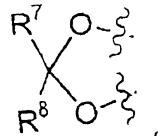
R^3 與 R^4 與 R^5 與 R^6 可共同形成如下式之亞甲二氧基：

六、申請專利範圍



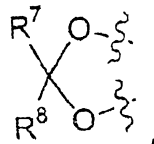
- 5 其中 R^7 與 R^8 相同且為 C_{1-6} 烷基；
且其限制條件為當 R^1 為氫時， R^2 不為烷基、甲羰基、或苯甲基；
且其限制條件為當 X 為 O 時， R^3 與 R^4 共同形成如下式亞甲二氧基：

10



R^5 與 R^6 共同形成如下式亞甲二氧基：

15



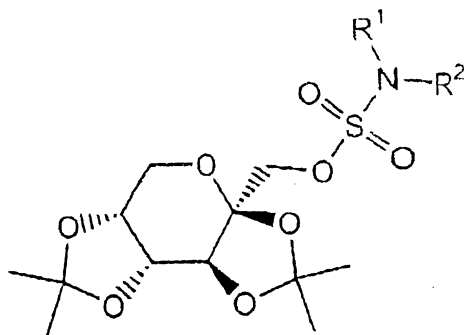
其中各例中之 R^7 與 R^8 各為甲基，且 R^1 為氫時，
則 R^2 不為異丙基磺醯基；

- 20 或其醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係如式(It)：

六、申請專利範圍

5



(I7)

且其限制條件為當 R^1 為氫時， R^2 不為烷基、甲羰基或苯甲基；

且其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為異丙基磺醯基；

10

或其醫藥上可接受之鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 係選自下列各物組成之群中：氫與苯甲基；

R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基、苯甲氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)-R^9$ 、 C_{1-6} 烷氧基羰基、苯甲氧基羰基、吡咯啉基、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-C(O)O-Si(R^{17})_3$ 、 $-Si(R^{10})(O_{0-1}R^{11})_2$ 、

15

$-P(=O)(R^{13})_2$ 與 SEM；

20

其中烷基、苯甲基或吡咯啉基不論單獨或作為取代基之一部份時，均可視需要經一個或多個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵素、羧基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基胺基；

且其限制條件為當 R^1 為氫時， R^2 不為烷基、甲羰

六、申請專利範圍

基或苯甲基；

且其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為異丙基磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽。

- 5 4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R^2 係選自下列各物組成之群中： $-C(O)-R^9$ 、與 $-SO_2R^{12}$ 。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成選自下列之基團：嗎啉基、1-(2-異丙氧苯基)-哌啶基或異吲哚-1,3-二酮；或其醫藥上可接受之鹽。
- 10 6. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R^1 與 R^2 與其所附接氮原子共同形成 $-N=C(R^{14})_2$ ；其中 R^{14} 係選自下列各物組成之群中：氫、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{3-6} 環烷基與苯基；
- 15 或者，兩個 R^{14} 基團與其所附接碳原子共同形成經 C_{1-6} 烷基取代之吡咯啶基；或其醫藥上可接受之鹽。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^{14} 係選自下列各物組成之群中：氫、二(C_{1-6} 烷基)胺基、苯基與 C_{3-6} 環烷基；或其醫藥上可接受之鹽。
- 20 8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^{14} 係選自下列各物組成之群中：二甲胺基、環己基與苯基；或其醫藥上可接受之鹽。
9. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中兩個 R^{14} 基

六、申請專利範圍

團與其所附接碳原子共同形成 2-(1-甲基-吡咯啉基)。

10. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

R^1 係選自下列各物組成之群中：氫、苯甲基與 SEM；

5 R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基、苯甲氧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、苯甲氧羰基、吡咯啉基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、苯基磺醯基、萘基磺醯基、苯甲基磺醯基、聯苯磺醯基、噻吩基磺醯基、

10 基、苯並呋二唑基磺醯基、喹啉基磺醯基、異呋唑基磺醯基、苯並噻二唑基磺醯基、 $-Si-(\text{苯基})_3$ 、 $-C(O)O-Si(\text{苯基})_3$ 、 $-P(=O)(\text{苯基})_2$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}\text{烷氧基})_2$ 與 SEM；

但其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為甲羰基、或苯甲基；

15 且其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為異丙磺醯基；

或其醫藥上可接受之鹽。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中

20 R^1 係選自下列各物組成之群中：氫、苯甲基與 SEM；

R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、甲氧基、烯丙基、1-(2-溴)-乙基、1-(2-乙氧羰基)乙基、甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基、1-(甲氧羰基)-正丙

六、申請專利範圍

- 5 基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基、甲羰基、乙羰基、正丙基羰基、異丁基羰基、苯羰基、二乙氧基-氧磷基、三苯矽烷基、三苯矽烷氧羰基、三氟甲磺醯基、苯甲基、苯甲氧基、3-吡咯啉基、SEM、二苯基氧磷基、2-甲苯羰基、3-甲苯羰基、4-甲苯羰基、胺磺醯基、4-三氟甲氧基苯磺醯基、1-萘磺醯基、2-萘磺醯基、1-(5-二甲胺基)-萘基-磺醯基、4-聯苯磺醯基、2-噻吩基磺醯基、2-(3-(2-吡啶基)-噻吩基)-磺醯基、4-三氟甲苯基磺醯基、3-三氟甲苯磺醯基、2,6-二氟苯磺醯基、苯甲磺醯基、4,5-二溴-2-噻吩基磺醯基、2-苯磺醯基-5-噻吩基磺醯基、三氟甲磺醯基、3-三氟甲苯磺醯基、2,2,2-三氟乙磺醯基、苯磺醯基、2,4,6-三甲基苯基-磺醯基、2-氯-1-乙基磺醯基、異丙基磺醯基、異丁基磺醯基、1-丁磺醯基、4-(2,1,3-苯並呔二唑基)磺醯基、4-(2-氯-4-硝基氧基)-3,5-二氯苯磺醯基、4-溴苯磺醯基、乙磺醯基、8-喹啉基磺醯基、3,5-二甲基-4-異呔唑基磺醯基、4-(2,1,3-苯並噻二唑基)磺醯基、1-丙基磺醯基、4-甲羰胺基-苯基-磺醯基、4-乙醯胺基苯磺醯基與4-硝基苯基磺醯基；
- 10
- 15
- 20

但其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為甲羰基、或苯甲基；

且其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為異丙磺醯

六、申請專利範圍

基；

或其醫藥上可接受之鹽。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之化合物，其中

R^1 係為氫；

5 R^2 係選自下列各物組成之群中：羥基、甲氧基、烯丙基、1-(3-甲氧基羰基)-正丙基、1-(2-溴)-乙基、1-(2-乙氧羰基)乙基、甲氧羰甲基、第三丁氧羰基、苯甲氧基羰基、甲羰基、乙羰基、三苯矽烷基、三苯矽烷氧羰基、及三氟甲磺醯基；

10 且其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為甲羰基；
或其醫藥上可接受之鹽。

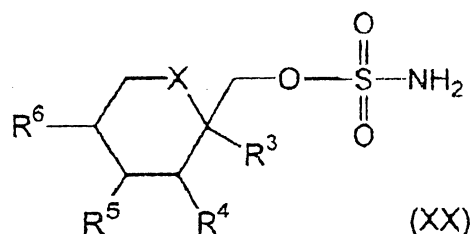
13. 一種用於治療癲癇之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之化合物為活性成分。

14. 一種用於治療癲癇之醫藥組合物，其包括醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物。

15

15. 一種製備式 (XX) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，

20



其中

X 係選自 CH_2 或 O；

R^3 、 R^4 、 R^5 與 R^6 分別獨立選自：氫或低碳數烷基，

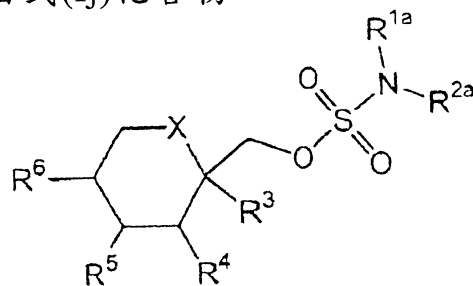
六、申請專利範圍

且當 X 為 CH₂ 時，R⁵ 與 R⁶ 可為結合形成苯環之烯基，且當 X 為 O 時，R³ 與 R⁴ 與/或 R⁵ 與 R⁶ 可共同形成如下式之亞甲二氧基：



其中 R⁷ 與 R⁸ 相同或相異，且為氫、低碳數烷基或為烷基並結合形成環戊基或環己基環；

10 其包括由式(Ij)化合物



其中

(Ij)

15 X 係為 O；

R^{1a} 係為氫；

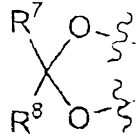
R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：-C(O)-R⁹ 及苯氧基羰基；

20 其中各 R⁹ 為經 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代之苯基；或者，R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 -N=C(R¹⁴)₂；

其中各 R¹⁴ 分別獨立選自：氫或苯基；

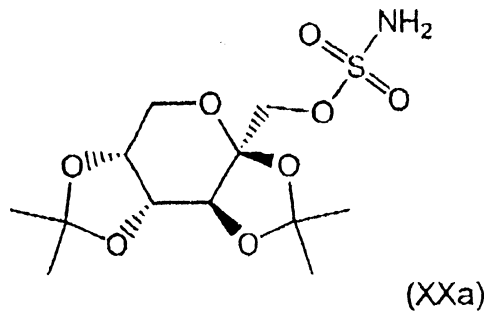
R³ 與 R⁴ 與 R⁵ 與 R⁶ 可共同形成如下式之亞甲二氧基：

六、申請專利範圍



- 5 其中 R^7 與 R^8 相同且為 C_{1-6} 烷基；
或其醫藥上可接受之鹽；
於脫除保護基之條件下反應。
16. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中該脫除保護基之條件為催化性還原反應。
- 10 17. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中該脫除保護基之條件為酸性裂解反應。
18. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中該脫除保護基之條件為鹼性裂解反應。
19. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中由式(Ij)化合物與肼、甲基肼或苯基肼反應。
- 15 20. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中式(XX)化合物為式(XXa)化合物。

20

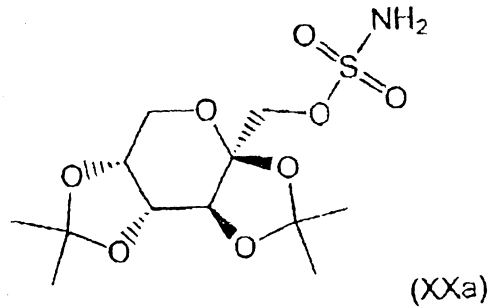


21. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其係用於製備式

六、申請專利範圍

(XXa)化合物

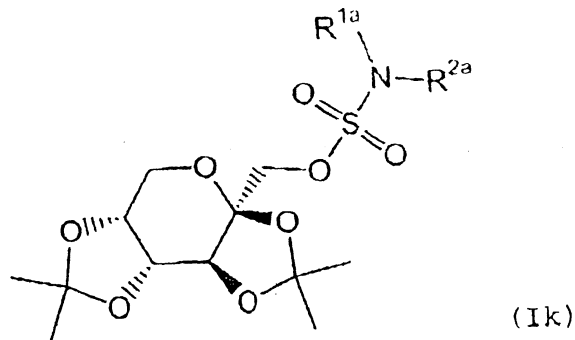
5



(XXa)

其中式(Ij)化合物為式(Ik)化合物

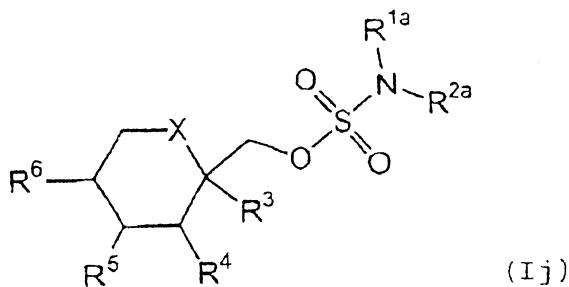
10



(Ik)

22. 根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中該脫除保護基
15 之條件為催化性還原反應。
23. 根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中該脫除保護基
之條件為酸性裂解反應。
24. 根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中該脫除保護基
之條件為鹼性裂解反應。
- 20 25. 根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中由式(Ik)化合
物與肼、甲肼或苯基肼反應。
26. 根據申請專利範圍第 1 項化合物，其係如式(Ij)

六、申請專利範圍



5

其中

X 係為 O；

 R^{1a} 係為氫；

R^{2a} 係選自下列各物組成之群中：-C(O)- R^9 、及苯氧基羰基；

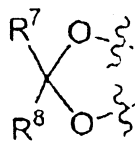
10

其中各 R^9 為經 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之苯基；

或者， R^{1a} 與 R^{2a} 與其所附接氮原子共同形成 -N=C(R^{14})₂；

其中各 R^{14} 分別獨立選自：氫或苯基；

15

 R^3 與 R^4 與 R^5 與 R^6 可共同形成如下式之亞甲二氧基：

20

其中 R^7 與 R^8 相同且為 C_{1-6} 烷基；

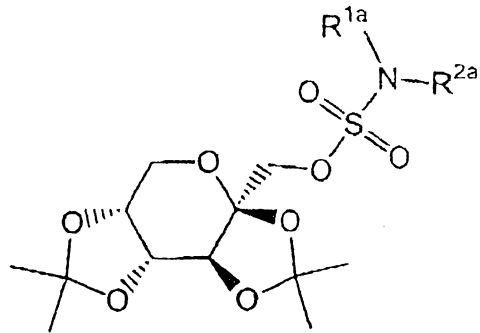
但其限制條件為當 R^1 為氫時，則 R^2 不為甲羰基；

或其醫藥上可接受之鹽。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之化合物，其係如式(Ik)

六、申請專利範圍

5



(Ik).