

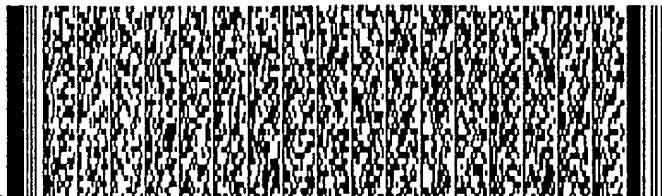
公告本

申請日期: 92.12.22	IPC分類: A61K31/496 (2006.01)	A61P11/06 (2006.01)
申請案號: 9213634X	A61P25/00 (2006.01)	A61P13/00 (2006.01)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	經取代之1-六氫吡啶-3-基-4-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶衍生物及其作為神經激肽拮抗劑之用途
	英文	SUBSTITUTED 1-PIPERIDIN-3-YL-4-PIPERIDIN-4-YL-PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS NEUROKININ ANTAGONISTS
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	1. 傑法蘭 2. 尚瑪麗 3. 柏貝尼
	姓名 (英文)	1. JANSSENS, FRANS EDUARD 2. SOMMEN, FRANCOIS MARIA 3. DE BOECK, BENOIT CHRISTIAN ALBERT GHISLAIN
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 比利時國比爾斯市賓河街30號 2. 比利時國比爾斯市賓河街30號 3. 比利時國比爾斯市賓河街30號
	住居所 (英文)	1. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium 2. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium 3. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
三、 申請人 (共1人)	名稱或姓名 (中文)	1. 比商健生藥品公司
	名稱或姓名 (英文)	1. JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.
	國籍 (中英文)	1. 比利時 BE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
	代表人 (中文)	1. 寇菲立
	代表人 (英文)	1. CORTE, FILIP DE



92646(9/JANSSEN).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4人)	姓 名 (中 文)	4. 里麗莎
	姓 名 (英 文)	4. LEENAERTS, JOSEPH ELISABETH
	國 籍 (中 英 文)	4.
	住 居 所 (中 文)	4. 比利時國比爾斯市賓河街30號
	住 居 所 (英 文)	4. Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgium
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
專利合作條約(PCT)	PC2002/12/23	PCT/EP02/14835	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

日期：

四、☐有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐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：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。



五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明係關於具有神經激肽拮抗活性之經取代之六氫吡啶-3-基-4-六氫吡啶-4-基六氫吡啶衍生物，特別是NK₁拮抗活性、結合的NK₁/NK₃拮抗活性及結合的NK₁/NK₂/NK₃拮抗活性，其製備，含彼之組成物及其作為藥劑之用途，特別是用於治療精神分裂症、嘔吐、焦慮及憂鬱、應激性腸徵候群(IRS)、晝夜節律紊亂、內臟痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受。

10 發明背景

速激肽屬於廣泛分布在哺乳動物中樞及末梢神經系統之短肽族(Bertrand and Geppetti, *Trends Pharmacol. Sci.* 17:255-259 (1996); Lundberg, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 73:908-914 (1995); Maggi, *Gen. Pharmacol.* 26:911-944 (1995); Regoli *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 46 (1994)), 其含共同的 C-端序列 Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂，從末梢感覺神經端釋出的速激肽咸信與神經性發炎相關，在脊髓/中樞神經系統中，速激肽扮演疼痛傳送/感知及部份自主性反射及行為之角色，三種主要的速激肽是分別對稱為NK₁、NK₂及NK₃之三種獨特的受體副型有優先的親和力之P物質(SP)、神經激肽A(NK_A)及神經激肽B(NK_B)，但是在複製受體上的功能研究建議三種速激肽及其對應受體之間有強烈的功能交互作用(Maggi and Schwartz, *Trends Pharmacol. Sci.*

五、發明說明 (2)

18:351-355 (1997))。

在 NK₁ 受體結構中的物種差異與 NK₁ 拮抗劑之與物種相關的效應差異相關 (Maggi, Gen. Pharmacol.

26:911-944 (1995); Regoli et al., Pharmacol. Rev.

- 5 46(4):551-599 (1994)), 人類 NK₁ 受體與天竺鼠及小沙鼠之 NK₁ 受體非常類似但明顯與齧齒動物之 NK₁ 受體不同, 神經激肽拮抗劑發展迄今有一系列的肽化合物, 可預期其因為代謝太不安定而無法作為醫藥活性物質使用 (Longmore J. et al., DN & P 8(1):5-23 (1995))。

- 10 速激肽與精神分裂症、憂鬱、(與壓力相關的)焦慮狀態、嘔吐、發炎回應、平滑肌收縮及疼痛感知相關, 速激肽拮抗劑發展的適應症是例如嘔吐、焦慮及憂鬱、應激性腸徵候群(IBS)、晝夜節律紊亂、內臟痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受, 具體
- 15 地說, NK₁ 拮抗劑對於嘔吐及憂鬱有強烈的醫療效應且 NK₂ 拮抗劑對於氣喘治療有強烈的醫療效應, NK₃ 拮抗劑似乎參與疼痛/發炎之治療 (Giardina, G. et al. Exp. Opin. Ther. Patents, 10(6):939-960 (2000))。

精神分裂症

- 20 NK₃ 拮抗劑 SR 142801 (Sanofi)最近證明在精神分裂症的病人中有抗精神病的活性而不影響負性症狀 (Arvantis, L. ACNP Meeting, December 2001), NK₁ 拮抗劑之活化作用造成焦慮, 壓力事件引起增加 P 物質(SP)血漿含量且 NK₁ 拮抗劑經報導在數個動物模式中可減輕

五、發明說明 (3)

焦慮，從 Merck 之 NK_1 拮抗劑 MK-869 在主要的憂鬱症中顯示抗憂鬱症效應，但是因為高安慰劑回應率使得數據無結論，而且，從 Galxo-Wellcome (S)-GR205,171 之 NK_1 拮抗劑顯示在額皮質而不是在紋狀體增加多巴胺釋放(Lejeune et al, *Soc. Neurosci.*, November 2001)，因此

5 假設 NK_3 拮抗劑結合 NK_1 拮抗劑將有利於對抗精神分裂症之正性及負性症狀。

焦慮及憂鬱症

憂鬱症是現代社會其中一種最普遍的情感障礙，具有高且仍持續增加盛行，特別是在人口中的年輕族群，

10 主要憂鬱症(MDD, DSM-IV)之平均壽命盛行率目前估計為女性是 10-25%且男性是 5-12%，而在約 25%的病人會復發平均壽命 MDD，沒有完全內部發作的恢復及重疊的心情沮喪，憂鬱症與其他精神障礙有高共同發病

15 率，且特別是在與藥物及酒精濫用相關的年輕人口，鑑於憂鬱症主要影響年齡在 18-44 歲之間的人口，也就是最有生產力的人口，其明顯地在個人、家庭及整個社會構成高度的負擔。

在全部的醫療可能性中，抗憂鬱劑之醫療是無異議

20 地是最有效，在最近的 40 年中有大量的抗憂鬱劑經發展且引入市場，但是沒有一種目前的憂鬱劑符合理想藥劑之所有標準(高度醫療及預防效應、快速作用、完全滿足短期及長期的安全性、簡單且有利的藥物動力學)或沒有副作用，此係其在憂鬱症病人之全部族群及副族

五、發明說明 (4)

群用途的限制之一。

既然目前或最近有憂鬱症病因之治療，且沒有抗憂鬱劑可有效於超過 60-70%之病人，有充分理由研發沒有現有藥劑的任何缺點之新抗憂鬱劑。

- 5 數個發現指出 SP 與壓力相關的焦慮狀態相關，SP 之中樞注射誘發心血管回應類似於典型“戰鬥或飛行”反應心裡特徵之骨骼肌肉血管擴張及降低腸系及腎血液流動，此心血管反應伴隨著在齧齒動物經有毒的刺激或壓力後觀察到的行為回應(Culman and Unger, *Can. J.*
- 10 *Physiol. Pharmacol.* 73:885-891 (1995)，在小白鼠中，中樞用藥 NK₁ 刺激劑及拮抗劑分別是增加焦慮及減輕焦慮(Teixeira *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 311:7-14 (1996))，NK₁ 拮抗劑抑制 SP (或電擊；Ballard *et al.*, *Trends*
- 15 *Pharmacol. Sci.* 17:255-259 (2001))誘發的撞打之能力可對應於此抗憂鬱劑/減輕憂鬱的活性，因為在小沙鼠中，撞打參與在對同種成員中作為改變或警告訊號。

- NK₁ 受體廣泛分布在腦之邊緣系統及驚嚇處理通道，包括杏仁核、海馬、隔、下丘腦及導管周圍的灰白質，此外，回應創傷或有毒的刺激在中樞釋出 P 物質
- 20 且與 P 物質相關的神經傳遞可導致或參與焦慮、恐懼及伴隨著情感障礙例如憂鬱及焦慮之情緒紊亂，回應壓力刺激後在分離的腦部觀察到的 P 物質含量改變可支持此觀點(Brodin *et al.*, *Neuropeptides* 26:253-260 (1994))。

中樞注射 P 物質模擬劑(刺激劑)誘發防禦性行為及

五、發明說明 (5)

- 心血管變化包括條件性位置規避(Elliott, Exp. Brain. Res. 73:354-356 (1988))、強化的聽音吃驚回應(Krase et al., Behav. Brain. Res. 63:81-88 (1994))、壓力發聲、逃跑行為(Kramer et al., Science 281:1640-1645 (1998))及對高升
- 5 的正迷宮之焦慮(Aguiar and Brandao, Physiol. Behav. 60:1183-1186 (1996))，這些化合物不會修改裝置之馬達性能及協調或在活動籠內的移動，P 物質生物合成之向下調整發生在回應用藥已知的減輕焦慮劑及抗憂鬱劑(Brodin et al., *Neuropeptides* 26:253-260 (1994);
- 10 Shirayama et al., *Brain. Res.* 739:70-78 (1996))，類似地，中樞用藥 NK₁ 刺激劑在天竺鼠誘發聲音回應可經由抗憂鬱劑例如丙咪嗪及氟苯氧丙胺以及 L-733,060 之 NK₁ 拮抗劑抑制，這些研究提供證據建議阻滯中樞 NK₁ 受體可類似於抗憂鬱劑及減輕焦慮劑之方式抑制生理壓
- 15 力(Rupniak and Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999))，但是無現有藥劑之副作用。

嘔吐

- 噁心及嘔吐是癌症化學療法最苦惱的副作用之一，其降低生活品質且可能造成病人延遲或拒絕有效的醫療
- 20 藥劑(Kris et al., *J. Clin. Oncol.*, 3:1379-1384 (1985))，嘔吐之發生、強度及模式是經由不同的因子決定，例如化學醫療劑、給藥量及用藥途徑，通常早期或急性嘔吐是在用藥化學療法後最初 4 小時開始，在 4 小時至 10 小時之間到達高峰，且在 12 至 24 小時下降，在最”高-催

五、發明說明 (6)

吐性”化學藥劑觀察到延遲性嘔吐(在 24 小時後發生且在化學療法後持續 3-5 天)(第 4 及 5 級, 根據 Hesketh *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 15:103 (1997)), 在人類中, 這些”高-催吐性”抗癌治療, 包括順-鉑, 在>98%的癌症病人誘發

5 急性嘔吐且在 60-90%的癌症病人誘發延遲性嘔吐。

化學療法之動物模式例如順鉑在白鼯誘發嘔吐 (Rudd and Naylor, *Neuropharmacology* 33:1607-1608

(1994); Naylor and Rudd, *Cancer. Surv.* 24:117-135

(1996))成功地預測 5-HT₃ 受體拮抗劑之臨床功效, 雖然

10 此發現導致一個成功的醫療, 在癌症病人中用於處理化學療法-及輻射-誘發的病態, 5-HT₃ 拮抗劑例如歐丹特 (ondansetron)及格藍特 (granisetron)(有或無與氟美松相關)可有效控制急性嘔吐(最初 24 小時)但是只能在不良的功效下降低延遲性嘔吐(>24 小時)之發展(De Mulder

15 *et al.*, *Annals of Internal Medicine* 113:834-840 (1990); Roila, *Oncology* 50:163-167 (1993)), 雖然目前有這些最

有效的處理用於預防急性及延遲性嘔吐, 仍然有 50%的

病人患有延遲性嘔吐及/或噁心(Antiemetic

Subcommittee, *Annals Oncol.* 9:811-819 (1998))。

20 不同於 5-HT₃ 拮抗劑, NK₁ 拮抗劑例如 CP-99,994

(Piedimonte *et al.*, *L. Pharmacol. Exp. Ther.* 266:270-273

(1993))及阿普瑞特(aprepitant)(也稱為 MK-869 或 L-

754,030; Kramer *et al.*, *Science* 281:1640-1645 (1998);

Rupniak and Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12

五、發明說明 (7)

(1999))現經證明可在動物中同時抑制急性及延遲性之順鉑-誘發的嘔吐(Rudd et al., Br. J. Pharmacol. 119:931-936 (1996); Tattersall et al., *Neuropharmacology* 39:652-663 (2000)), NK₁ 拮抗劑也證明可以在無伴發性醫療之

5 人類中降低'延遲性'嘔吐(Cocquyt et al., *Eur. J. Cancer* 37:835-842 (2001); Navari et al., *N. Engl. J. Med.* 340:190-195 (1999)), 當一起用藥氟美松及 5-HT₃ 拮抗劑與 NK₁ 拮抗劑(例如 MK-869 及 CJ-11,974, 也稱為伊羅特(Ezlopitant))經證明可在急性嘔吐之預防中產生額

10 外的效應(Campos et al., *J. Clin. Oncol.* 19:1759-1767 (2001); Hesketh et al., *Clin. Oncol.* 17:338-343 (1999))。

中樞神經激肽 NK₁ 受體在嘔吐之調節中扮演主要的角色, NK₁ 拮抗劑對多種嘔吐性刺激具有活性(Watson et al., Br. J. Pharmacol. 115:84-94 (1995); Tattersall et al.,

15 *Neuropharmacol.* 35:1121-1129 (1996); Megens et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302:696-709 (2002)), 此化合物是建議經由阻滯中樞 NK₁ 受體作用在孤束核, 除了 NK₁ 拮抗以外, CNS 穿透是這些化合物抗嘔吐活性之先決要求, 羅比醯胺(loperamide)在白鼬誘發的嘔吐可作為快

20 速且可信賴的檢視模式用於 NK₁ 拮抗劑之抗嘔吐活性, 在建立的白鼬模式中證明其在治療急性及延遲性順鉑-誘發的嘔吐中的醫療價值之進一步評估(Rudd et al., Br. J. Pharmacol. 119:931-936 (1994)), 此模式研究順鉑後之'急性'與'延遲性'嘔吐並在其對 5-HT₃ 受體拮抗劑糖

五、發明說明(8)

皮質激素之敏性(Sam et al., Eur. J. Pharmacol. 417:231-237 (2001))及其他藥理挑戰之項目中證實，除非同時成功地治療‘急性’與‘延遲性’嘔吐，似乎不可能有任何未來的抗嘔吐劑可發現臨床接受性。

5 應激性腸徵候群(IBS)

患有應激性腸徵候群(IBS)的病人經歷受損的生活品質，且當其尋找較佳的”解決”時廣泛地使用健保資源(包括不需要的重複調查或甚至手術)，雖然這些病人患有‘良性’障礙(換句話說，其將從不死亡或發展重大的併發症)，經由廣泛的健保資源利用及沒有工作，造成重大的經濟負擔。

經發表對於 NK_1 受體在內臟疼痛中的角色之合理數量臨床前論文，使用 NK_1 受體敲昏的小白鼠及 NK_1 拮抗劑在動物模式中，不同的群組證明 NK_1 受體在痛覺過敏及內臟疼痛中扮演的重要角色， NK_1 受體及 P 物質之分布有利於在內臟而不是在軀體疼痛之主要角色，實際上超過 80% 之內臟主要輸入含 P 物質但是只有 25% 皮膚入， NK_1 受體也牽涉胃腸蠕動(Tonini et al., *Gastroenterol.* 120:938-945 (2001); Okano et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298:559-564 (2001))，因為其在胃腸蠕動及疼痛感受之雙重角色， NK_1 拮抗劑被視為可在 IBS 病人中改善症狀。

背景先前技藝

含 1-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶基的化合物經 Janssen

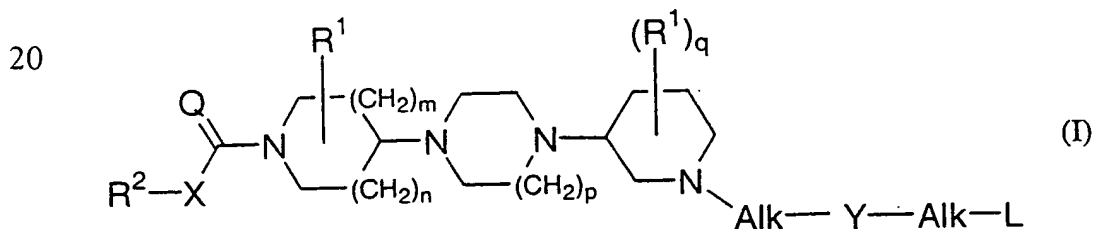
五、發明說明 (9)

Pharmaceutica N.V.在 1997 年 5 月 9 日公告在 WO 97/16440-A1 作為 P 物質拮抗劑使用，Galxo Group Ltd. 在 2002 年 4 月 25 日於 WO 02/32867 揭示其特殊優點作為神經激肽拮抗劑(更確定地說是揭示 4-六氫吡啶-1-基-5-六氫吡啶-1-羧酸鹽胺衍生物)，Janssen Pharmaceutica N.V.在 2001 年 5 月 3 日公告在 WO 01/30348-A1 作為 P 物質拮抗劑用於影響晝夜計時系統，且 Hoffmann-La Roche AG 在 2002 年 8 月 15 日公告在 WO 02/062784-A1 作為神經激肽-1 拮抗劑使用。

- 10 本發明化合物與先前技藝化合物之差異是在六氫吡啶基之取代是經取代之六氫吡啶基，以及其作為有醫療價值的有效口服及中樞活性神經激肽拮抗劑之改良的能力，尤其是用於治療精神分裂症、嘔吐、焦慮及憂鬱、應激性腸徵候群(IRS)、晝夜節律紊亂、內臟疼痛、神經性發言、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受。
- 15

發明說明

本發明係關於根據通式(I)之新穎經取代之 1-六氫吡啶-3-基-4-六氫吡啶-4-基六氫吡啶衍生物



其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形

五、發明說明 (10)

式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中：

n 是等於 0、1 或 2 之整數；

m 是等於 1 或 2 之整數，條件是如果 m 是 2，則 n 是 1；

5 p 是等於 1 或 2 之整數；

q 是等於 0 或 1 之整數；

Q 是 O 或 NR^3 ；

X 是共價鍵或式 -O-、-S- 或 -NR^3 - 之二價基；

各 R^3 彼此獨立地是氫或烷基；

10 各 R^1 彼此獨立地是選自包括 Ar^1 、 Ar^1 -烷基及二(Ar^1)-烷基；

R^2 是 Ar^2 、 Ar^2 -烷基、二(Ar^2)-烷基、 Het^1 或 Het^1 -烷基；

Y 是共價鍵或式 -C(=O)- 、 $\text{-SO}_2\text{-}$ 、 >C=CH-R 或 >C=N-R

15 之二價基，其中 R 是 CN 或硝基；

各 Alk 彼此獨立地代表共價鍵；含從 1 至 6 個碳原子之二價直鏈或支鏈、飽和或不飽和的烴基；或含從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和的烴基；各基視需要在一或多個碳原子上經一或多個苯基、鹵基、
20 氰基、羥基、甲醯基及胺基取代；

L 是選自包括氫、烷基、烷氧基、 Ar^3 -氧基、烷酯基、烷基羰基氧基、單-及二(烷基)胺基、單-及二(Ar^3)胺基、 Ar^3 、 Ar^3 羰基、 Het^2 及 Het^2 羰基；

Ar^1 是苯基，視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各獨立

五、發明說明 (11)

地選自包括鹵基、烷基、氰基、胺基羰基及烷氧基；

Ar² 是萘基或苯基，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各獨立地選自包括鹵基、硝基、胺基、單-及
5 二(烷基)胺基、氰基、烷基、羥基、烷氧基、羧基、烷酯基、胺基羰基及單-及二(烷基)胺基羰基；

Ar³ 是萘基或苯基，視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各獨立地選自包括烷氧基、烷基、鹵基、羥基、
Ar¹ 羰基氧基羰基、吡啶基、嗎福啉基、吡咯啶
10 基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、嗎福啉基羰基、吡咯啶基羰基、胺基及氰基；

Het¹ 是單環雜環基選自包括吡咯基、吡唑基、咪唑基、
呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異
噻唑基、吡啶基、吡嗪基及嗒嗪基；

15 或二環雜環基選自包括喹啉基、喹啉基、吲哚基、
苯並咪唑基、苯並呋唑基、苯並異呋唑基、苯並噻唑基、
苯並異噻唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基及 4a,8a-二氫-2H-吡啶基；各雜環基可視需要在
20 任何原子上經一或多個選自包括鹵基、酮基及烷基之基取代；

Het² 是單環雜環基選自包括四氫呋喃基、吡咯啶基、二
呋茂基、咪唑啶基、吡唑啶基、六氫吡啶基、嗎福
啉基、二噻烷基、硫嗎福啉基、六氫吡嗪基、吡唑
啶基、四氫呋喃基、2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑

五、發明說明 (12)

啉基、吡唑啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、吡嗪基、噻吩基及三吡基；

- 5 或二環雜環基選自包括苯並六氫吡啶基、喹啉基、喹呋啉基、吲哚基、異吲哚基、吡烯基、苯並咪唑基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、苯並呋唑基、苯並異呋唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並[2,1,3]呋二唑基、咪唑並[2,1-b]噻唑基、2,3-二氫苯並[1,4]二氧基及八氫苯並[1,4]二氧基；

各基可視需要經一或多個選自包括 Ar^1 、 Ar^1 烷基、 Ar^1 烷氧基烷基、鹵基、羥基、烷基、烷基羰基、

烷氧基、烷氧基烷基、烷酯基、六氫吡啶基、吡啶

- 15 基、吡咯基、噻吩基、酮基及呋唑基之基取代；且烷基是含從 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和的烴基或含從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和的烴基；視需要在一或多個碳原子上經一或多個選自包括苯基、鹵基、氰基、酮基、羥基、甲醯基及胺基之基取代。

- 20 更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中：

n 是 1；

m 是 1；

五、發明說明 (13)

p 是 1;

q 是 0;

Q 是 O;

X 是共價鍵;

5 各 R^1 是 Ar^1 或 Ar^1 -烷基;

R^2 是 Ar^2 ;

Y 是共價鍵或式 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $>C=CH-R$ 或 $>C=N-R$ 之二價基, 其中 R 是 CN 或硝基;

各 Alk 彼此獨立地代表共價鍵; 含從 1 至 6 個碳原子之

10 二價直鏈或支鏈、飽和或不飽和的烴基; 或含從 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和的烴基; 各基視需要在一或多個碳原子上經一或多個羥基取代;

L 是選自包括氫、烷基、烷氧基、烷基羰基氧基、單-及二(烷基)胺基、單-及二(Ar^3)胺基、 Ar^3 、 Het^2 及

15 Het^2 羰基;

Ar^1 是苯基;

Ar^2 是苯基, 視需要經 1、2 或 3 個烷基取代;

Ar^3 是苯基, 視需要經 1、2 或 3 個取代基取代, 各獨立地選自包括烷氧基、烷基、鹵基、羥基、 Ar^1 羰基

20 氧基羰基及氰基;

Het^2 是雜環基選自包括四氫呋喃基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻噁基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、苯並[2,1,3]噁二唑基及咪唑並[2,1-b]噻唑基; 各基可視需要經一或

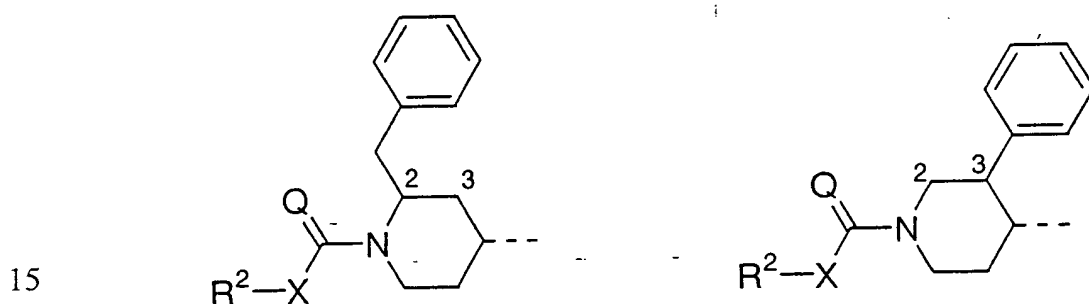
五、發明說明 (14)

多個 Ar^1 烷氧基烷基、鹵基、烷基、烷基羰基、吡啶基或呋唑基取代；且

烷基是含從 1 至 6 個碳原子之直鏈烴基，視需要經一或多個選自包括鹵基及羥基之基取代。

5 更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中 R^1 是 Ar^1 甲基且連接至 2-位置或 R^1 是 Ar^1 且連接至 3-位置，例如在

10 Ar 是未經取代之苯基。



更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中 $\text{R}^2\text{-X-C(=Q)}$ -部份是 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基。

20 更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中 p 是 1。

更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，

五、發明說明 (15)

其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中 Y 是 $-C(=O)$ 。

更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中 Alk 是一個共價鍵。

更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中 L 是 Het²。

10 更確定地說，本發明係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中該化合物是選自包括在本申請書中下文任何一個表 1-2 中化合物編號 25、48、79、39、15、41、64、88、50、59 及 3 之化合物。

15 在此申請書之架構中，烷基是定義成含從 1 至 6 個碳原子之單價直鏈或支鏈飽和的烴基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、己基；烷基還定義成含從 31 至 6 個碳原子之單價環狀飽和的烴基，例如環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基及環己基，烷基之定義也包括在一或多個碳原子上經一或多個苯基、鹵基、氰基、酮基、羥基、甲醯基及胺基取代之烷基，例如羥基烷基，尤其是羥基甲基及羥基乙基及多鹵基烷基，尤其是二氟甲基及三氟甲基。

五、發明說明 (16)

在此申請書之架構中，鹵基是指氟、氯、溴及碘。

在此申請書之架構中，"根據本發明之化合物"是指根據通式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥。

在此申請書之架構中，尤其是在式(I)之 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ 部份，當該部份之二或多個連續元素代表一個共價鍵時，係指一個單共價鍵，例如當 Alk^a 及 Y 一起代表一個共價鍵且 Alk^b 是 CH_2 ，則 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ 部份代表 CH_2 ，類似地，如果 Alk^a 、Y 及 Alk^b 各代表一個共價鍵且 L 代表 H，則 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ 部份代表 H。

藥學上可接受的鹽類是定義成包括根據式(I)之化合物可以形成之醫療活性無毒的酸加成鹽形式，該鹽類可得自將根據式(I)化合物之鹼形式用適當的酸處理，例如無機酸例如氫鹵酸，特別是氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸例如醋酸、羥基醋酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸及巴莫酸。

含酸性質子之根據式(I)之化合物也可經由用適當的有機及無機鹼處理而轉化成其醫療活性無毒的金屬或胺加成鹽形式，適當的鹼鹽形式包括例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽，特別是鋰、鈉、鉀、鎂及鈣鹽，含有機鹼

五、發明說明 (17)

的鹽例如己二苳胺、N-甲基-D-還原葡糖胺、海巴胺(hybramine)鹽及胺基酸例如精胺酸及賴胺酸之鹽。

相反地，該鹽類形式可經由用適當的鹼或酸處理而轉化成自由態形式。

- 5 在此申請書之架構中使用的名詞加成鹽也包括根據式(I)之化合物及其鹽類可以形成的溶劑化物，此溶劑化物是例如水合物及醇鹽。

- 根據式(I)之化合物之 N-氧化物形式係指包括彼等式(I)化合物其中一或多個氮原子氧化成所謂的 N-氧化物，特別是彼等 N-氧化物其中一或多個三級氮(例如六
10 氫吡啶基或六氫吡啶基)是 N-氧化，此 N-氧化物可經由從事此藝者不須任何發明技藝輕易地獲得且其明顯地是根據式(I)之化合物之替代物，因為這些化合物是代謝物，其係經人體攝取後經由氧化形成，普遍已知氧化作用
15 通常是牽涉藥劑代謝之第一個步驟(Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, 70-75 頁)，而且普遍已知化合物之代謝物形式也可代替化合物本身用藥至人體而有相同的效應。

- 根據本發明之化合物含有至少兩個可以氧化的氮
20 (三級胺部份)，因此非常可能在人類代謝中形成 N-氧化物。

 根據此項技藝中用於轉化三價氮成為其 N-氧化物形式之已知方法，可以將式(I)化合物轉化成對應的 N-氧化物形式，該 N-氧化反應通常可經由使式(I)之起始

五、發明說明 (18)

物質與適當的有機及無機過氧化物反應而進行，適當的無機過氧化物包括例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物例如過氧化鈉、過氧化鉀；適當的有機過氧化物可包括過氧酸例如苯過氧酸或鹵基取代之苯過氧酸例如
5 3-氯苯過氧酸、過氧烷酸例如過氧醋酸、烷基過氧化氫例如第三丁基過氧化氫，合適的溶劑是例如水、低碳烷醇例如乙醇等，烴類例如甲苯，酮類例如 2-丁酮，鹵化烴類例如二氯甲烷及這些溶劑之混合物。

名詞”立體化學異構物形式”在本文使用時定義式(I)
10 化合物可以有的全部可能的異構物形式，除非另外提到或指明，化合物之化學命名代表全部可能的立體化學異構物形式之混合物，該混合物包括基本分子結構之全部非對掌異構物及對掌異構物，更確定地說，立體中心可以有 R-或 S-組態；在二價環狀(部份)飽和基之取代基可以
15 有順-或反-組態，含雙鍵之化合物在該雙鍵可以有 E 或 Z-立體化學，式(I)化合物之立體化學異構物形式明顯地是包括在本發明之範圍內。

根據 CAS 命名協約，當已知絕對組態之兩個立體中心存在於一個分子時，將 R 或 S 標記命名(根據
20 Cahn-Ingold-Prelog 順序規則)至最低-編號的對掌中心也就是參考中心，R*及 S*各代表未測定絕對組態之光學純度立體中心，如果使用” α ”及” β ”：在最小環數的環系統中，在不對稱碳原子上的最高優先取代基之位置，永遠是環系統決定的平均面之” α ”位置，在環系統中在

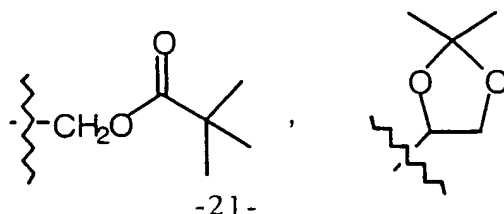
五、發明說明 (19)

其他不對稱碳原子上的最高優先取代基之位置(在根據式(I)之化合物中的氫原子)相對於在參考原子上的最高優先取代基之位置，如果是在環系統決定的平均面之同側是稱為" α "，如果是在環系統決定的平均面之另一側則是" β "。

根據式(I)之化合物及部份中間化合物在其結構中含至少兩個立體中心，在表 1 及 2 中用星號表示。

本發明也包括根據本發明的藥理活性化合物之衍生物(通常稱為"前驅藥")，其係在活體內分解而得到根據本發明之化合物，前驅藥通常(但不是永遠)在標的受體中的藥性低於分解其之化合物，當所要的化合物之化學或物理性質使其用藥困難或無效率時，前驅藥特別有用，例如所要的化合物可能溶解度不佳，可能不容易穿透黏膜上皮，或可能有不欲的短血漿半衰期，前驅藥之進一步討論可見於 Stella, V. J. *et al.*, "Prodrugs", *Drug Delivery Systems*, 1985, pp. 112-176 及 *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473。

根據本發明的藥理活性化合物之前驅藥形式通常是含酸基經酯化或醯胺化之根據式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，此酯化酸基包括式 $-COOR^x$ 之基，其中 R^x 是 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基或其中一個下列基：



五、發明說明 (20)

醯胺化的基包括式-CONR^yR^z之基，其中 R^y 是 H、C₁₋₆ 烷基、苯基或苄基且 R^z 是 -OH、H、C₁₋₆ 烷基、苯基或苄基，含胺基之根據本發明的化合物可用酮或醛例如甲醛衍生而形成 Mannich 鹼，此鹼在水溶液中可用第一級動力學水解。

在下文敘述的方法中製備之式(I)化合物可以合成為對掌異構物之外消旋混合物形式，其可根據此項技藝中已知的解離方法將其彼此分離，式(I)之外消旋性化合物可經由與合適的對掌性酸反應而轉化成對應的非對掌異構性鹽形式，隨後經由例如選擇性或逐步結晶將該非對掌異構性鹽形式分離並經由鹼從其釋出對掌異構物，分離式(I)化合物的對掌異構性形式之替代方法是使用對掌性固相之液體層析法，該純的立體化學異構物形式也可衍生自適當的起始物質之對應的純立體化學異構物形式，條件是該反應是立體專一性進行，如果需要特定的立體異構物時，較宜該化合物是經由立體專一性的製備方法合成，這些方法適宜使用對掌異構性純的起始物質。

藥理

20 P 物質及其他神經激肽參與多種生物作用例如疼痛穿透(疼痛感受)、神經發炎、平滑肌收縮、血漿蛋白質外滲、血管擴張、分泌作用、肥大細胞去顆粒作用以及免疫系統之活化作用，多種疾病似乎是經由神經激肽受體之活化作用發生，特別是 NK₁ 受體，經由過度釋放 P

五、發明說明 (21)

物質及其他神經激肽於特定的細胞例如在胃腸道的神經元叢、無髓鞘主要感覺輸入神經、交感神經及副交感神經及非神經元細胞型之細胞(DN&P 8(1):5-23 (1995)及 Longmore J. *et al.*, "Neurokinin Receptors"

5 *Pharmacological Reviews* 46(4):551-599 (1994))。

本發明化合物是神經激肽仲介的效應之有效的抑制劑，特別是經由 NK₁、NK₂ 及 NK₃ 受體仲介的效應，且可因此描述為神經激肽拮抗劑，尤其是作為 P 物質拮抗劑，且可在試管內經由拮抗 P 物質誘發的豬冠狀動脈舒張證明，本發明化合物對於人類、天竺鼠及小沙鼠神經激肽受體之結合親和力也可在試管內在使用 ³H-P 物質作為放射性配體之受體結合測試法中測定，本發明化合物在活體內也顯示 P 物質拮抗活性，且可經由例如在天竺鼠中拮抗 P 物質誘發的血漿外滲或在白鼬中拮抗藥劑誘發的嘔吐證明(Watson *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 115:84-94 (1995))。

鑑於其經由阻滯神經激肽受體且尤其是經由阻滯 NK₁、NK₂ 及 NK₃ 受體而拮抗神經激肽作用之能力，根據本發明之化合物可作為藥劑使用，特別是在預防及醫療處理速激肽仲介之情形。

更確定地說，經發現部份化合物顯示 NK₁ 拮抗活性、混合的 NK₁/NK₃ 拮抗活性及混合的 NK₁/NK₂/NK₃ 拮抗活性，且可從實驗部份表 8 看出。

本發明因此係關於根據通式(I)之化合物，其藥學上

五、發明說明 (22)

可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥作為藥劑使用。

本發明也關於根據本發明之化合物製造藥劑用於預防或醫療或預防且醫療處理速激肽仲介的情形之用途。

- 5 根據本發明之化合物可用於處理 CNS 障礙，特別是精神分裂性障礙、憂鬱、焦慮障礙、壓力相關的障礙、睡眠障礙、辨識障礙、人格障礙、飲食障礙、神經變性疾病、上癮障礙、情緒障礙、性功能障礙、疼痛及其他 CNS-相關的情形；發炎；過敏性障礙；嘔吐；胃
- 10 腸障礙，尤其是應激性腸徵候群(IRS)；皮膚障礙；血管痙攣疾病；纖維化及膠原疾病；與免疫增加或抑制相關的障礙及風濕性疾病與體重控制。

- 具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防多種原因造成的分裂情感性精神障礙，包括狂躁型、憂
- 15 鬱型、混合型之分裂情感性精神障礙；偏執妄想、錯亂、緊張、未分化及殘留型精神分裂症之分裂情感性精神障礙；精神分裂症樣的障礙；妄想性精神障礙；短暫的精神病障礙；感應性精神病障礙；物質引發的精神病障礙及無特別指定之精神病障礙。

- 20 具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防憂鬱症包括但不限於主要的憂鬱性障礙包括雙相性憂鬱症；有或無精神病特徵、緊張型精神分裂症特徵、憂鬱質特徵、產後開始的非典型特徵及在復發性發作情形有或無季節模式的單一或重複性主要憂鬱症。包括在名詞”主要

五、發明說明 (23)

的憂鬱性障礙”之其他情緒障礙包括早期或晚期開始且有或無非典型特徵的心情沮喪障礙、雙相性 I 情感障礙、雙相性 II 情感障礙、循環情感性精神障礙、復發性短暫憂鬱障礙、混合的情感障礙、神經性憂鬱症、創傷後的應激障礙及社交恐懼症；早期或末期開始且有憂鬱情緒之阿爾茲海默氏症型癡呆、有憂鬱情緒的血管障礙癡呆；物質誘發的情緒障礙例如經由酒精、安非他命、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、鴉片、鎮靜劑、催眠藥、抗焦慮劑及其他物質引起的情緒障礙；憂鬱型分裂情感性精神障礙；及

5 有憂鬱情緒之調整障礙，主要的憂鬱症障礙也可能從一般的健康情形引發，包括但不限於心肌梗塞、糖尿病或墮胎等。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防焦慮障礙，包括但不限於恐慌發作；廣場恐怖；無廣場

15 恐怖症之恐慌障礙；無恐慌障礙歷史之廣場恐怖症；特定的恐懼症；社交恐懼症；強迫觀念與強迫行為的障礙；創傷後的應激障礙；急性應激障礙；一般化的焦慮症；由於一般健康情形之焦慮症；物質引發的焦慮症及無特別指定之焦慮症。

20 具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防與憂鬱及/或焦慮症有關的應激相關障礙，包括但不限於急性應激反應；調整障礙例如短暫憂鬱性反應、長期憂鬱性反應、混合的焦慮及憂鬱性反應、顯著干擾其他情緒之適應失調、顯著干擾行為之適應失調、混合干擾情緒及行

五、發明說明 (24)

為之適應失調、有其他特定顯著症狀之適應失調；及對嚴重壓力之其他反應。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防睡眠障礙，包括但不限於睡眠異常及/或異常睡眠行為之

- 5 主要睡眠障礙；失眠症；睡眠呼吸暫停；發作性睡眠；晝夜節律障礙；與其他心智障礙相關的睡眠障礙；因為一般健康情形之睡眠障礙；及物質引發的睡眠障礙。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防辨識障礙，包括但不限於癡呆症；健忘症及無特別指定

- 10 之辨識障礙，尤其是退化性障礙、損傷、創傷、感染、血管障礙、毒素、缺氧、維他命缺乏或內分泌障礙引起之癡呆症；早期或末期開始且有憂鬱情緒之阿爾茲海默氏症型癡呆；AIDS-相關的之癡呆或酒精或硫胺缺乏、單純性疱疹腦炎及其他邊緣腦炎造成的兩側顳葉傷害、缺氧/低
15 血糖/嚴重驚厥及手術後之神經元損失、退化障礙、血管障礙或室 III 周圍的病理之其他原因造成之癡呆症。而且，根據本發明之化合物也可在無辨識及/或記憶缺陷之健康人中增強記憶及/或辨識。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防
20 人格障礙，包括但不限於偏執妄想的人格障礙；精神分裂的人格障礙；精神分裂型人格障礙；孤僻的人格障礙；邊緣型人格障礙；表演型人格障礙；自戀型人格障礙；迴避性人格障礙；依賴性人格障礙；強迫觀念與強迫行為的人格障礙及無特別指定之人格障礙。

五、發明說明 (25)

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防飲食障礙，包括但不限於神經性厭食；非典型的神經性厭食；神經性暴食症；非典型的神經性暴食症；與其他心裡干擾相關的過度飲食；與其他心裡干擾相關的嘔吐及沒有指定的飲食障礙。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防神經變性障礙，包括但不限於阿爾茲海默氏症、漢丁頓氏舞蹈病、Creutzfeld-Jacob 症、Pick 氏症、脫髓鞘障礙例如多發性硬化及 ALS、其他神經變性病及神經痛、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化、中風及頭創傷。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防上癮障礙，包括但不限於有或無生理依賴之物質依賴或濫用，特別是其中物質是酒精、安非他命、類似安非他命的物質、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、尼古丁、鴉片(例如大麻、海洛因及嗎啡)、苯環己哌啶、類似苯環己哌啶的化合物、鎮靜劑-催眠藥、苯並二氮雜革類及/或其他物質，特別是用於處理戒除上述物質及酒精戒除妄想。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防情緒障礙，特別是經由酒精、安非他命、咖啡因、大麻、古柯鹼、迷幻藥、吸入劑、尼古丁、鴉片、苯環己哌啶、鎮靜劑、催眠藥、抗焦慮劑及其他物質引起的情緒障礙

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防

五、發明說明 (26)

性功能障礙，包括但不限於性慾障礙、性勃起障礙、性高潮障礙、性疼痛障礙、因為一般健康情形之性功能障礙、物質引發的性功能障礙及無特別指定之性功能障礙。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防

- 5 疼痛，包括但不限於創傷性疼痛例如手術後疼痛；創傷性撕脫疼痛例如臂叢；慢性疼痛例如關節痛例如發生在骨-類風濕性或銀屑病性關節炎；神經病性痛例如帶狀疱疹後神經痛、三叉神經痛、節段性或肋間神經痛、纖維肌痛、灼痛、末梢神經病變、糖尿病性神經病變、化學療法
- 10 誘發的神經病變、AIDS 相關的神經病變、枕骨神經痛、膝狀節神經痛、舌咽神經痛、交感反射性營養不良及幻肢痛；不同形式的頭痛例如偏頭痛、急性或慢性緊張頭痛、顳下頷痛、上頷竇痛及叢集性頭痛；牙痛；癌症痛；內臟痛；胃腸痛；神經受壓性痛；運動傷害痛；經痛；月經
- 15 痛；腦膜炎；蛛網膜炎；肌肉骨骼痛；下背痛例如脊狹窄、脫盤、坐骨、咽峽炎、關節強硬性脊椎炎；痛風；灼傷；癰疽痛；癢；及丘腦痛例如中風後的丘腦痛。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防

- 下列其他 CNS-相關的情形：不能運動、不能運動-僵硬
- 20 徵候群、運動困難及藥物誘發的巴金森氏症、Gilles de la Tourette 徵候群及其症狀、震顫、舞蹈病、肌陣攣、抽搐及組織張力障礙、注意力缺乏/活動過度障礙(ADHD)、巴金森氏症、藥物誘發的巴金森氏症、腦炎後的巴金森氏症、持續核上性癱瘓、多重系統萎縮、皮質基底變性、巴

五、發明說明 (27)

金森氏症-ALS 癡呆徵候群及基底神經節鈣化、在癡呆及低智能中的行為紊亂及品行障礙，包括多動及焦慮不安、錐體外移動障礙、Down 氏徵候群及不能靜坐。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防
5 發炎，包括但不限於在氣喘、感冒、慢性支氣管炎及類風濕性關節炎之發炎情形；在胃腸道之發炎情形例如但不限於 Crohn 氏症、大腸潰瘍、發炎性腸疾及非類固醇消炎藥誘發的傷害；皮膚之發炎情形例如疱疹及濕疹；膀胱之發炎情形例如膀胱炎及急迫尿失禁；及眼睛與牙齒發炎。
10

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防過敏性障礙，包括但不限於皮膚之過敏性障礙例如但不限於風疹；及氣道之過敏性障礙例如但不限於鼻炎。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防
15 嘔吐，例如噁心、反胃及嘔吐，包括但不限於急性嘔吐、延遲性嘔吐及預期性嘔吐；藥物誘發的嘔吐，例如癌症化學療劑例如烷基化劑例如環磷醯胺、卡氮芥、羅氮芥及苯丁酸氮芥；細胞毒性抗生素例如更生黴素、阿黴素、絲裂黴素-C 及博萊黴素；長春花屬鹼例如鬼臼乙叉甙、長春花鹼及長春新鹼；及其他藥物例如順鉑、達卡巴嗪、鹽酸甲基苄肼及羥基脲；及其組合；輻射嘔吐；放射性醫療例如在癌症之治療；毒藥；毒素例如代謝障礙或感染例如胃炎造成的毒素或在細菌或病毒胃腸感染期間釋放的毒素；前停障礙例如暈動病、眩暈、頭
20

五、發明說明 (28)

暈及 Meniere 氏症；手術後暈；胃腸阻塞；降低的胃腸蠕動；內臟痛例如心肌梗塞或腹膜炎；偏頭痛；增加的顱內壓力；降低的顱內壓力(例如高山症)；類鴉片止痛劑例如嗎啡；胃-食管迴流症；酸性消化不良；食物或

- 5 飲料吃喝過度；胃酸；酸胃；反胃；胃灼熱例如發作性胃灼熱、夜間性胃灼熱及食物誘發的胃灼熱；及消化不良。

具體地說，根據本發明之化合物可用於治療或預防胃腸障礙，包括但不限於應激性腸徵候群(IBS)、皮膚

- 10 障礙例如牛皮癬、瘙癢及晒傷；血管痙攣的疾病例如咽峽炎、血管性頭痛及 Reynaud 氏症、腦缺血例如蛛網膜下腔出血後的腦血管痙攣；纖維化及膠原病例如硬皮病及嗜伊紅血球性筋膜炎；與免疫增強或抑制相關的疾病例如全身性狼瘡及風濕性疾病例如纖維織炎；咳嗽；及
- 15 體重控制包括肥胖。

最具體地說，根據本發明之化合物可製造藥劑用於治療精神分裂症、嘔吐、焦慮、憂鬱、應激性腸徵候群(IBS)、晝夜節律紊亂、疼痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受。

- 20 本發明也關於治療及/或預防速激肽仲介的疾病之方法，具體地說是將有效量根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，用藥至對此用藥有需要的病人，用於治療及/或預防精神分

五、發明說明 (29)

裂症、嘔吐、焦慮、憂鬱、應激性腸徵候群(IBS)、晝夜節律紊亂、疼痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受。

本發明也關於一種醫藥組成物，其含藥學上可接受的載劑及作為活性成份之有效醫療量根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式。

根據本發明之化合物，特別是根據式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式及其 N-氧化物形式，或其任何副族群或組合，可以調製成不同的藥劑形式供用藥目的，可以舉例之合適組成物是通常用於全身性用藥藥劑之全部組成物，製備本發明之醫藥組成物是將作為活性成份之有效量特定化合物，視需要在加成鹽的形式，與藥學上可接受的載劑密切混合，決定於所要用藥的製劑形式，該載劑可有多種不同的形式，這些醫藥組成物需要在單元給藥量形式，合適特別供口服、直腸、皮下、不經腸道注射或吸入用藥，例如製備口服給藥形式之組成物時，可以使用任何常用的製藥介質，在口服液體製劑例如懸浮液、漿劑、酏劑、乳液及溶液之情形下，可用例如水、二醇類、油類、醇類等；或在粉劑、丸劑、膠囊劑及片劑之情形下，可以使用固體載劑例如澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏著劑、分解劑等。因為其用藥之方便

五、發明說明 (30)

性，片劑及膠囊劑代表最有利的口服給藥單元形式，在此情形下明顯是使用固體醫藥載劑。對於不經腸道的組成物，載劑通常包括無菌的水，至少大部分，雖然可包括其他成份例如促進溶解度，例如可以製備注射溶液其中載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物，也可製備成注射懸浮液其中可以使用適當的液體載劑、懸浮劑等。也包括固體形式的製劑其在使用前轉化成液體形式之製劑。在合適供皮下用藥之組成物中，該載劑視需要含穿透促進劑及/或合適的溼化劑，

5 視需要結合少量比例任何本質的合適添加劑，該添加劑在皮膚上不會引起明顯的傷害效應，該添加劑可促進用藥至皮膚及/或幫助製備所要的組成物，這些組成物可在不同的方式下用藥，例如作為經皮貼布、作為點劑或作為軟膏。

15 特別較宜將上述醫藥組成物調製成單元給藥量形式供用藥方便及給藥量一致，單元給藥量形式在本文使用時係指合適作為單元給藥量之個體分離的單元，各單元含預先決定量之活性成份，其經計算與所需的醫藥載劑產生所要的醫療效應，此單元給藥量形式之實例是片劑
20 (包括刻痕或包衣片劑)、膠囊劑、丸劑、粉劑包裝、糯米紙劑、栓劑、注射溶液或懸浮液等，及其分離的多重份。

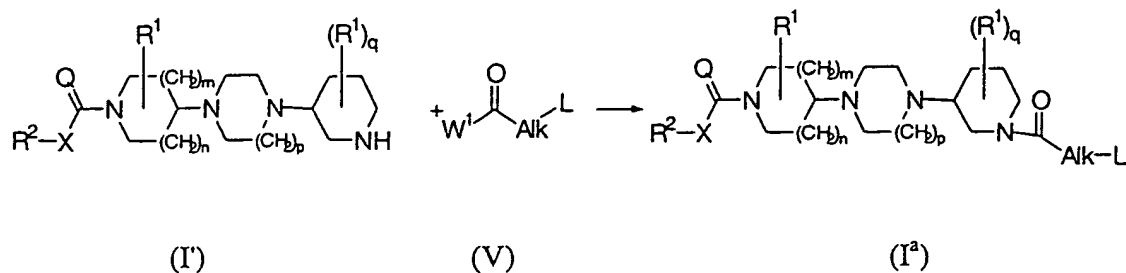
因為根據本發明之化合物是有效的口服用藥 NK_1 、 NK_1/NK_3 及 $NK_1/NK_2/NK_3$ -拮抗劑，含該化合物之醫藥

五、發明說明 (32)

在此及下列製備中，反應產物可從反應混合物分離，且如果需要可根據此項技藝中普遍已知的方法進一步純化，例如萃取法、結晶法、碾製法及層析法。

特別有利的是根據上述反應圖示根據式(I)最終化合物之製備其中 Alk-Y-Alk-L-基是苺基，因而得到根據式(I)之化合物其中 Alk-Y-Alk-L-基是苺基，該最終化合物是藥理活性且可使用例如氫氣作為還原劑並結合適當的觸媒例如在碳上的鈀或在碳上的鉑經由還原性氫化作用轉化成根據本發明之最終化合物其中 Alk-Y-Alk-L-基是氫，所得根據本發明之最終化合物可經由此項技藝中已知的轉化方法例如醯基化及烷基化，轉化成根據式(I)之其他化合物。

具體地說，製備式(I^a)之最終化合物可經由使式(I')之最終化合物與式(V)之中間化合物反應，其中 W¹ 是合適的釋離基例如鹵基例如氯或溴，或磺醯氧基釋離基例如甲磺醯氧基或苯磺醯氧基，此反應可在反應惰性溶劑例如氯化烴例如二氯甲烷或酮例如甲基異丁基酮中，並在合適的鹼例如碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺存在下反應，攪拌可促進反應速率，反應可方便地在室溫及迴流溫度之間進行。



五、發明說明 (33)

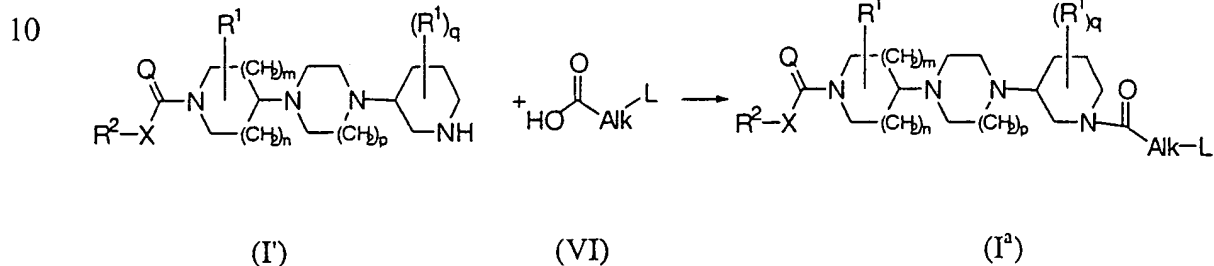
或者是，製備式(I^a)之最終化合物也可經由使式(I')

之最終化合物與式(VI)之羧酸反應，此反應可在反應惰

性溶劑例如氯化烴例如二氯甲烷中，在合適的鹼例如碳

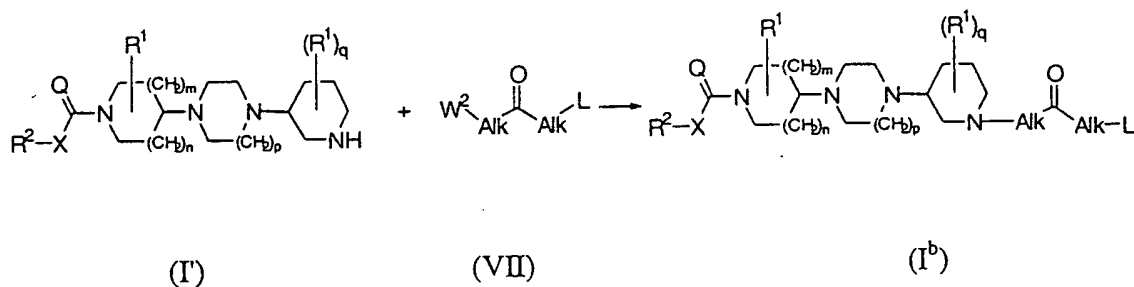
酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺存在下，並在活化劑例如

- 5 DCC (二環己基碳化二亞胺)、CDI (羰基二咪唑)及 EDCI (1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺·HCl)存在下反應，攪拌可促進反應速率，反應可方便地在室溫及迴流溫度之間進行。



- 15 具體地說，製備式(I^b)之最終化合物可經由使式(I')
- 之最終化合物與式(VII)之化合物反應，其中 W² 是合適
- 的釋離基例如鹵基例如氯或溴，或磺醯氧基釋離基例如
- 甲磺醯氧基或苯磺醯氧基，此反應可在反應惰性溶劑例
- 如氯化烴例如二氯甲烷，醇例如乙醇，或酮例如甲基異
- 20 丁基酮中，並在合適的鹼例如碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙
- 胺存在下反應，攪拌可促進反應速率，反應可方便地在
- 室溫及迴流溫度之間進行。

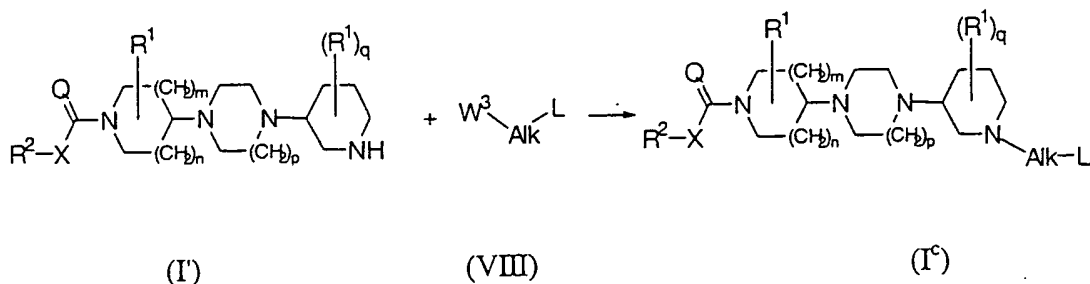
五、發明說明 (34)



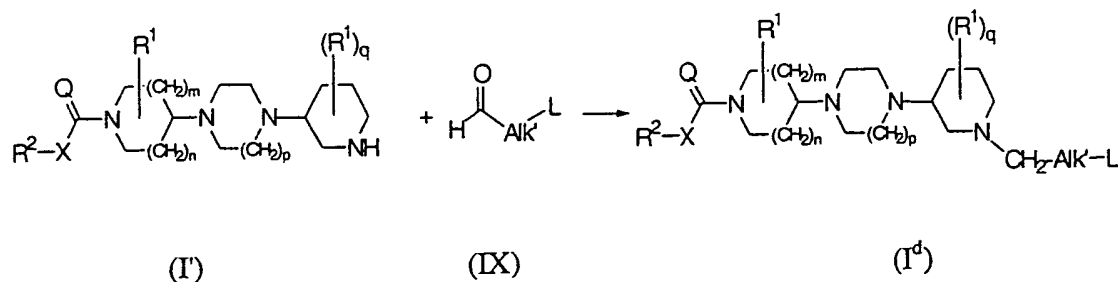
5

製備式(I^c)及式(I^d)之最終化合物可經由使式(I')之最終化合物與式(VIII)或(IX)化合物之還原性胺化或烷基化，其中在式(VIII)之 W³ 是合適的釋離基例如鹵基例如氯或溴，或磺醯氧基釋離基例如甲磺醯氧基或苯磺醯氧基且其中在式(I^d)之 -CH₂-Alk 是 Alk，此反應可在反應惰性溶劑例如氯化烴例如二氯甲烷，醇例如乙醇，或酮例如甲基異丁基酮中，並在合適的鹼例如碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺存在下反應，攪拌可促進反應速率，反應可方便地在室溫及迴流溫度之間進行。

15



20

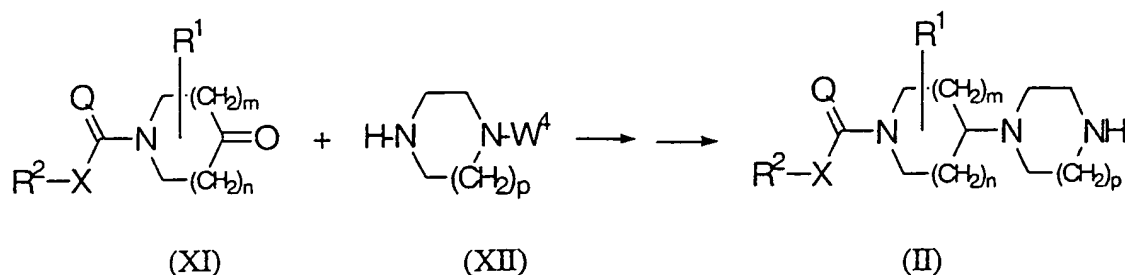


五、發明說明 (35)

起始物質及部份中間物是已知的化合物且有商業化供應或可根據此項技藝中普遍已知的方法製備，例如製備式(II)之中間化合物可經由將式(XI)之中間化合物用式(XII)之中間化合物還原性 N-烷基化，其中 W4 是苄

- 5 基，隨後將所得的化合物還原而得到式(II)之中間化合物，該還原性 N-烷基化可在反應惰性溶劑例如二氯甲烷、乙醇、甲苯或其混合物中，並在適當的還原劑例如硼氫化物例如硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉存在下進行，如果使用硼氫化物作為還原劑，其
- 10 方便地使用揭示在 J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-2554 之複合物形成劑例如異丙酸鈦(IV)，使用該複合物形成劑也可導致改進順/反比例有利於反異構物，其也可方便地使用氫氣作為還原劑並結合適當的觸媒例如在碳上的鈀或在碳上的鉑，如果使用氫氣作為還原劑，其有利於
- 15 在反應混合物中加入脫水劑例如第三丁醇鋁，為了預防在反應物及反應產物中不欲地進一步氫化部份官能基，也適宜在反應混合物中加入合適的觸媒毒劑例如噻吩或喹啉-硫，攪拌及視需要提高溫度及/或壓力可促進反應速率。

20



五、發明說明 (36)

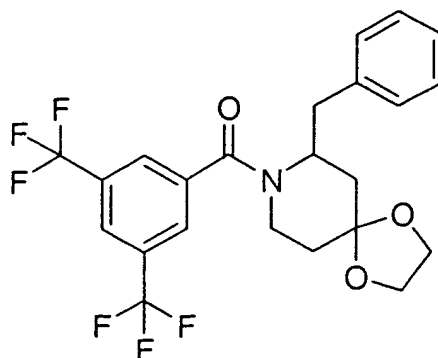
中間化合物(XI)及(XII)及其他中間物之製備是
Janssen Pharmaceutica N.V.於 1997 年 5 月 9 日揭示在
WO 97/16440-A1, 其併於本文供參考, 以及在 WO
97/16440-A1 中提到的其他出版品例如 EP-0,532,456-

5 A。

下列實例是用於說明而不是限制本發明之範圍。

實驗部份

以下"RT"係指室溫, "THF"係指四氫呋喃, "DIPE"
係指二異丙醚, "DCM"係指二氯甲烷, "DMF"係指
10 N,N-二甲基甲醯胺, "MIK"係指甲基異丁基酮, "EDCI"
係指 1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)碳化二亞胺,
且"HOBT"係指 1-羥基-1H-苯並三唑。

A. 中間化合物之製備實例 A115 a. 中間化合物 1 之製備

20

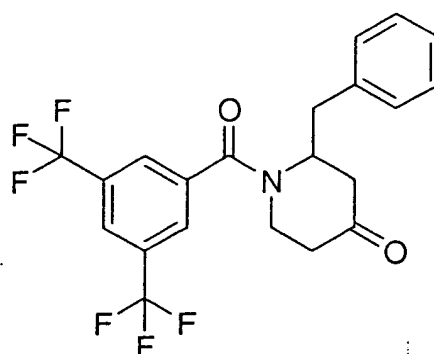
將 Et₃N (0.55 莫耳)添加至 7-(苯基甲基)-1,4-二噁-8-
氮雜螺[4.5]癸烷(0.5 莫耳)在甲苯(1500 毫升)之溶液, 加
入 3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯氯(0.5 毫升)歷經 1 小時(放熱

五、發明說明 (37)

反應), 將混合物在室溫攪拌 2 小時, 然後放置經過週末並用水(500 毫升, 2x250 毫升)清洗三次, 將有機層分離, 乾燥, 過濾並將溶劑蒸發, 產量: 245 克 (100%), 將此一部份從石油醚結晶, 將沈澱物過濾並乾燥, 產量: 1.06 克中間化合物 1。

b1. 中間化合物 2 之製備

10

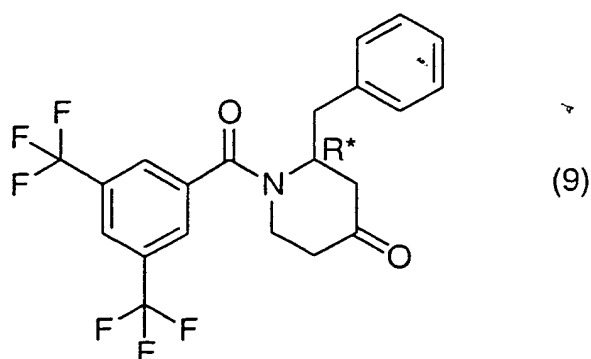


15

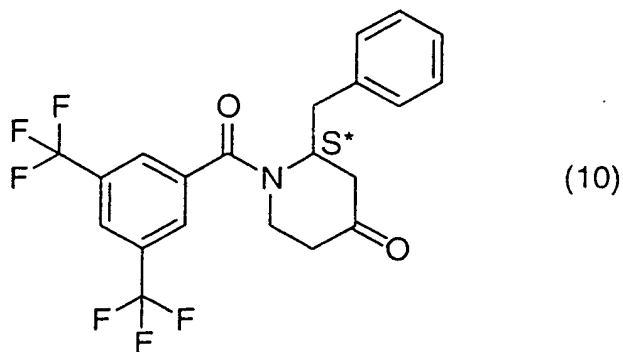
將 HCl cp (300 毫升)添加至中間化合物 1 (0.5 莫耳)於乙醇(300 毫升)及 H₂O (300 毫升)之混合物中, 將反應混合物在 60°C 攪拌 20 小時, 將沈澱物過濾, 磨碎, 在 H₂O 中攪拌, 過濾, 用石油醚清洗並乾燥, 產量: 192 克中間化合物 2 ((+)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-2-(苯基甲基)-4-六氫吡啶酮) (89.4%)(R 及 S 對掌異構物之混合物)。

b2. 中間化合物 9 及中間化合物 10 之製備

20



五、發明說明 (38)

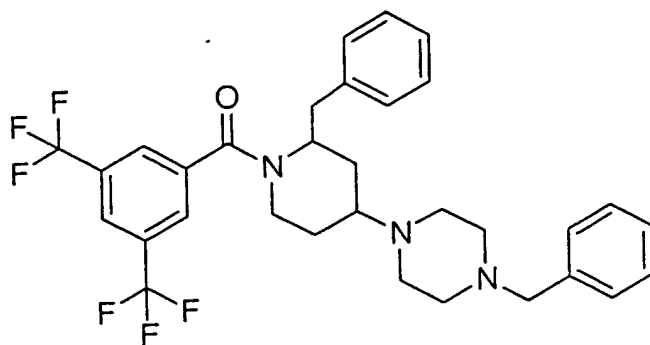


5

經由對掌性管柱層析法從 Chiralpak (CHIRALPAK AS 1000 Å 20 毫米 (DAICEL); 流洗液：己烷/2-丙醇 70/30) 將中間化合物 2 分離成其光學異構物，收集兩種產物之流洗份並蒸發各溶劑，產量流洗份 1：32.6 克中間化合物 9 (R) 及流洗份 2：30.4 克中間化合物 10 (S)。

10

c. 中間化合物 3 之製備



15

將中間化合物 2 (0.046 莫耳)、1-(苯基甲基)六氫吡啶 (0.051 莫耳) 及 Ti-四異丙基氧化物 (0.056 莫耳) 之混合物在 40°C 攪拌 2 小時，使反應混合物冷卻至室溫，加入乙醇 (350 毫升)，加入 NaBH₄ (0.138 莫耳)，將所得的反應混合物在室溫攪拌 1 小時，然後在 50°C 經 1 小時，加入更多的 NaBH₄ (5.2 克) 並將反應混合物在 50°C 攪拌 2 小時，再次加入 NaBH₄ 並將反應混合物在室溫

20

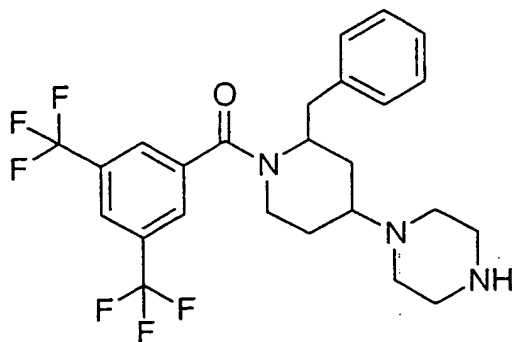
五、發明說明 (39)

攪拌過夜，然後在 50°C 經 2 小時，加入水(10 毫升)，
將混合物攪拌 15 分鐘，加入 CH₂Cl₂ (200 毫升)並將混
合物攪拌 15 分鐘，將有機層分離，乾燥(MgSO₄)，加入

- 5 經由管柱層析法在矽膠上將此部份分離成(CIS)及
(TRANS)，收集所要的(TRANS)-部份並將溶劑蒸發，得
到 14.8 克殘留物((I)，1.06% (CIS))及 4.9 克殘留物
((II)，6% (CIS))，經由層析法在固相 Chiralcel OD
(1900Gr)在 Prochrom LC110 35 巴(流洗液：己烷/乙醇
10 90/10)得到這些(TRANS)-部份之解離及純化，收集所要
的流洗份並將溶劑蒸發，產量：9.5 克中間化合物 3
(2R-反)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-2-(苯基甲基)-4-
[4-(苯基甲基)-1-六氫吡啶基]六氫吡啶。

d. 中間化合物 4 之製備

15



20

將中間化合物 3 (0.288 莫耳)在甲醇(700 毫升)之溶
液在 40°C 用 Pd/C, 10% (5 克)作為觸媒氫化，消耗 H₂ (1
當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，產量：141.2 克
中間化合物 4 (+)-(2R-反)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯

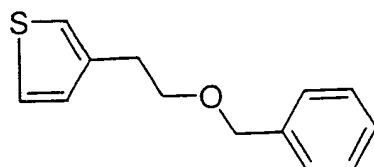
五、發明說明 (40)

基]-2-(苯基甲基)-4-(1-六氫吡啶基)六氫吡啶。

實例 A2

a. 中間化合物 5 之製備

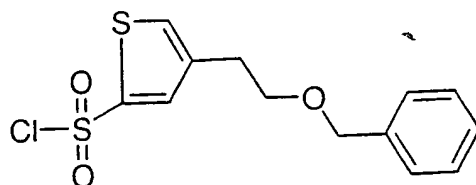
5



將 NaH (0.086 莫耳)逐滴添加至 3-噻吩乙醇(0.078 莫耳)在 THF 在 5°C 及 N₂ 氣流下的溶液中，將混合物在 10 5°C 攪拌 1 小時，加入 Bu₄NI (0.001 莫耳)及(溴甲基)苯 (0.080 莫耳)，將混合物在室溫攪拌 3 小時，溶解在 H₂O 並用 AcOEt 萃取，將有機層分離，乾燥(MgSO₄)並將溶劑蒸發，將濃縮物 1 (18 克)經由管柱層析法在矽膠上純化(梯度流洗液：環己烷/AcOEt 100/0 至 80/20)，收 15 集純的流洗份並將溶劑蒸發，產量：9.9 克中間化合物 5 (58%)。

b. 中間化合物 6 之製備

20



在中間化合物 16 (0.023 莫耳)於 THF (50 毫升)在 -50°C 之溶液中在 N₂ 氣流下逐滴加入 BuLi [1.6M](0.025

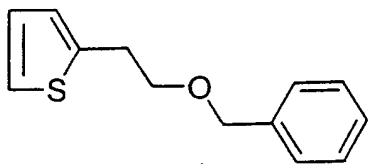
五、發明說明 (41)

莫耳), 溫度緩慢上升至 0°C , 將混合物在 0°C 攪拌 1 小時並冷卻至 -40°C , 在 -40°C 加入 SO_2Cl_2 (0.046 莫耳) 在戊烷 (50 毫升) 之溶液, 將混合物在 -40°C 攪拌 1 小時, 將濃縮物水解, 用 AcOEt 萃取, 用 NaCl 飽和溶液清

- 5 洗, 經由 MgSO_4 乾燥並濃縮後得到 9 克, 將濃縮物經由管柱層析法在矽膠上純化 (梯度流洗液: 環己烷/ AcOEt 100/0 至 80/20), 產量: 1.2 克中間化合物 6 (16%)。

實例 A3

- 10 a. 中間化合物 7 之製備



- 15 將 NaH (60% 在油中) (0.086 莫耳, 3.4 克) 逐滴添加至 2-(2-噻吩基)乙醇 (0.078 莫耳, 10 克) 在 THF (150 毫升) 在 5°C 及 N_2 氣流下的溶液中, 將混合物在 5°C 攪拌 1 小時, 加入四丁基碘化銨 (0.001 莫耳, 0.3 克) 及 (溴甲基) 苯 (0.080 莫耳, 9.5 毫升), 將混合物在室溫攪拌 3 小
- 20 時, 倒入水中, 用醋酸乙酯萃取, 經由 MgSO_4 乾燥並濃縮, 將粗產物 (18 克) 經由管柱層析法在矽膠上純化 (梯度流洗液: 環己烷/ AcOEt 100/0 至 80/20), 將產物流洗份濃縮, 產量: 11.4 克中間化合物 7 (66%)。

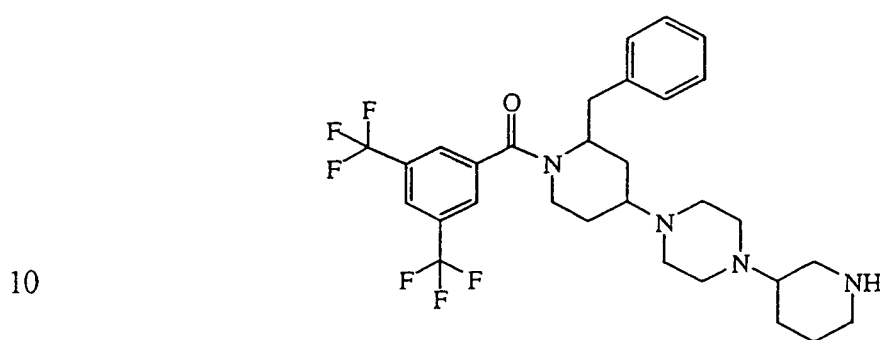
- b. 中間化合物 8 之製備

OC(=O)c1ccsc1CCOCc2ccccc2O=C(c1ccc(C(F)(F)F)cc1)N(Cc2ccccc2)CCN3CCN(CC3Cc4ccccc4)CC5

五、發明說明 (43)

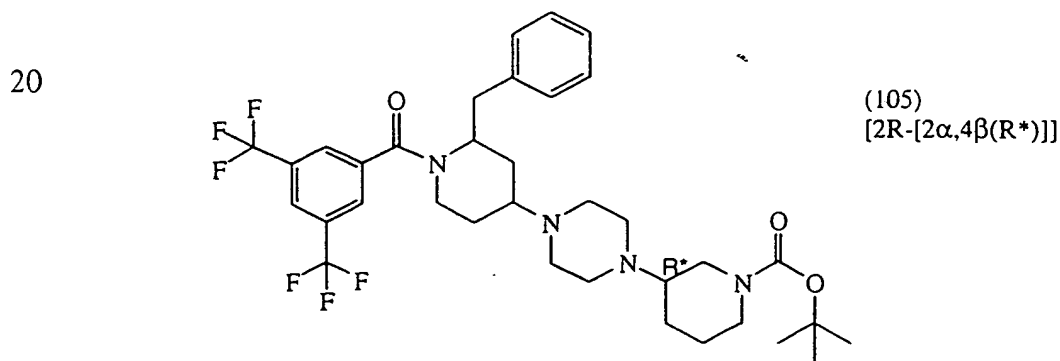
存在下氫化，消耗 H_2 (1 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液濃縮，將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液： $CH_2Cl_2/(MeOH/NH_3)$ 95/5)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，產量：2.5 克最終化合物 1 (74%)。

5 b)最終化合物 2 之製備

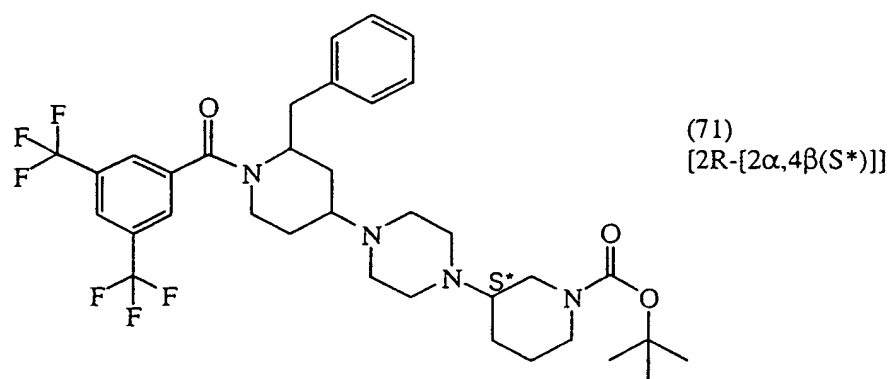


將最終化合物 1 (根據 B1.a 製備) (0.09 莫耳)在甲醇 (500 毫升)之溶液在 $50^\circ C$ 用 Pd/C 10% (5 克)作為觸媒氫化，消耗 H_2 (1 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液濃縮，
15 將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液： $CH_2Cl_2/(MeOH/NH_3)$ 85/15)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，產量：41.3 克最終化合物 2 (78.7%)。

c)最終化合物 105 及 71 之製備



五、發明說明 (44)

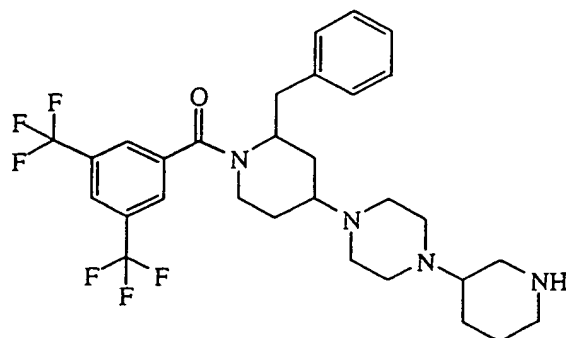


5

將雙(1,1-二甲基乙基)二碳酸酯(0.008 莫耳)添加至
最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.007 莫耳)在 CH₂Cl₂
p.a. (100 毫升)之溶液並將反應混合物在室溫攪拌 6 小
時, 將溶劑蒸發並將無水殘留物經由矽膠過濾(流洗
液: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5), 收集產物流洗份並將溶劑蒸
發, 將所得的殘留物在 AD 管柱上經由 Chiral 分離(流
洗液: 己烷/EtOH 95/5), 收集兩種產物流洗份並將其溶
劑蒸發, 將各殘留物在玻璃濾紙上純化(梯度流洗液:
CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-90/10), 然後收集所要之產物並將
其溶劑蒸發, 產量流洗份 1: 1.2 克之最終產物 105
([2R-[2α,4β(R*)]]), 產量流洗份 2: 0.75 克之最終產
物 71 ([2R-[2α,4β(S*)]])。

15

d)最終化合物 108 之製備

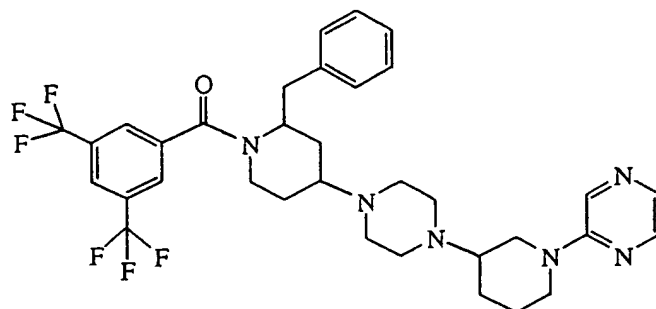


20

五、發明說明 (45)

將 HCl/2-丙醇(5 毫升)添加至最終化合物 105 (根據 B1.c 製備) (0.00175 莫耳)在 2-丙醇(50 毫升)之溶液，將反應混合物攪拌並迴流 90 分鐘，將溶劑蒸發並將殘留物懸浮在 DIPE，將所得的沈澱物過濾並溶解在 H₂O，

- 5 將混合物用 NaOH 溶液鹼化並用 CH₂Cl₂ 萃取，將有機層用水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並將溶劑蒸發，最後將所要的產物乾燥，產量：0.550 克之最終產物 108 (54%) (2R-[2 α, 4 β (R*)])。

實例 B210 最終化合物 26 之製備

15

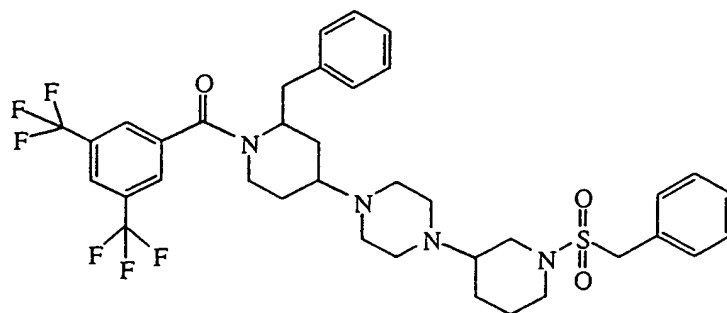
將最終化合物 2 (根據 B1b 製備) (0.007 莫耳)溶解在 MIK (50 毫升)，加入氯吡啶(0.11 克)及 Na₂CO₃ (0.5 克)，將混合物攪拌並迴流 44 小時，然後用水清洗，乾燥並將溶劑蒸發，將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液：CH₂Cl₂/MeOH 90/10)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，產量：54 毫克最終化合物 26。

20

實例 B3最終化合物 49 之製備

五、發明說明 (46)

5

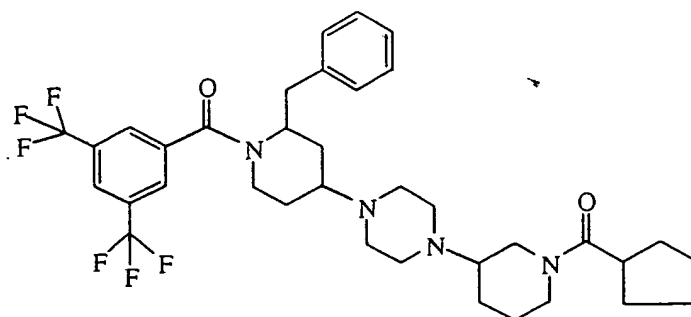


將最終化合物 2 (根據 B1b 製備) (0.0007 莫耳) 溶解在 CH_2Cl_2 (20 毫升), 加入苯甲磺酰氯 (0.0008 莫耳), 攪拌反應混合物, 然後加入 Na_2CO_3 (0.5 克) 並將混合物
 10 攪拌 3 小時, 將反應混合物經由管柱層析法在矽膠上純化 (流洗液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5), 收集產物流洗份並將溶劑蒸發, 將殘留物乾燥, 產量: 0.237 克最終化合物 49。

實例 B4

15 最終化合物 41 之製備

20



將環戊羧酰氯 (0.0008 莫耳) 添加至最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.0007 莫耳) 在 CH_2Cl_2 (20 毫升) 之溶液並攪拌混合物, 然後加入 Na_2CO_3 (0.005 莫耳) 並將反應

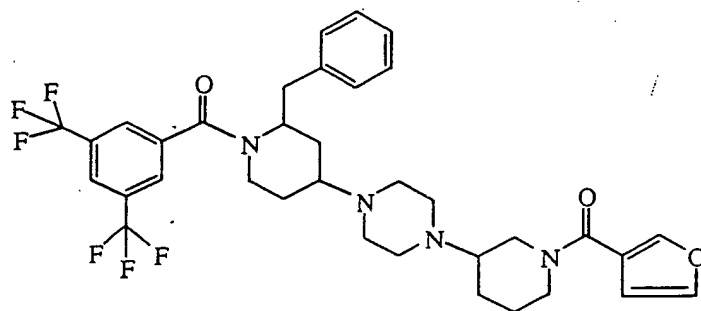
五、發明說明 (47)

混合物在室溫攪拌過夜，將混合物經由管柱層析法在矽膠上純化(梯度流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0-90/10)，收集產物流洗份，將溶劑蒸發並將殘留物乾燥，產量：0.296 克最終化合物 41。

5 實例 B5

最終化合物 17 之製備

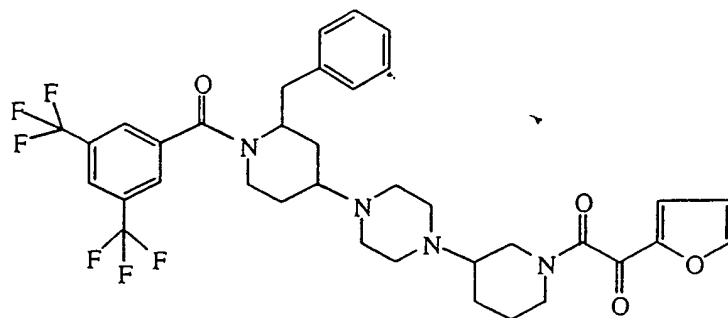
10



將 1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.0025 莫耳)添加至 3-呋喃
 15 羧酸(0.0025 莫耳)在 CH_2Cl_2 (50 毫升)之溶液並將混合
 物在室溫攪拌 2 小時，加入最終化合物 2 (根據 B1.b 製
 備)(0.002 莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時，
 將混合物用稀釋的 NaOH 溶液及用水清洗，乾燥並將溶
 劑蒸發，將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(梯度
 20 流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2-90/10)，收集產物流洗
 份，將溶劑蒸發並將殘留物乾燥，產量：0.915 克最終
 化合物 17。

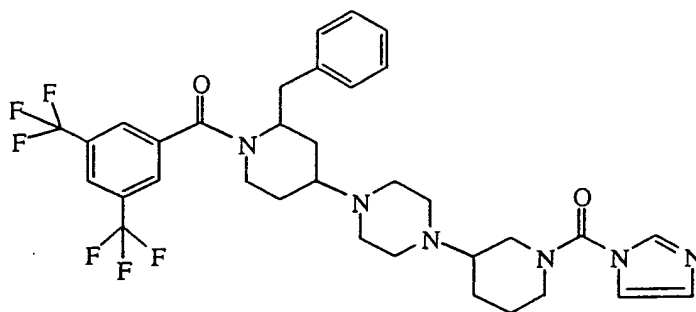
實例 B6最終化合物 24 及 21 之製備

五、發明說明 (48)



5

化合物 24



10

化合物 21

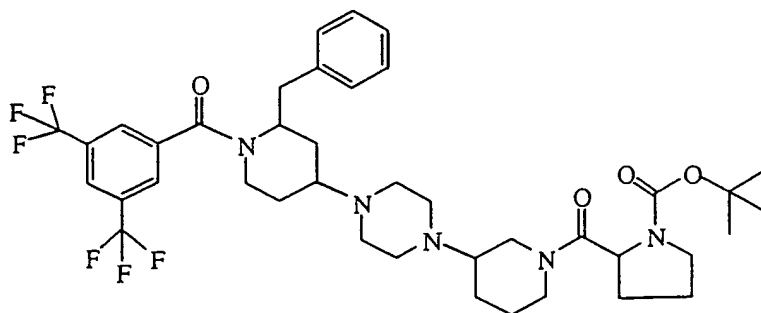
將 α -酮基-2-呋喃醋酸(0.001 莫耳)及 1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.0011 莫耳)在 CH_2Cl_2 (50 毫升)之混合物在室溫攪拌 4 小時，然後加入加入最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.001 莫耳)並將反應混合物攪拌過夜，將混合物用稀釋的 NaOH 溶液及用水清洗 30 分鐘，乾燥並將溶劑蒸發，將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(梯度流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2-90/10)，收集兩種產物流洗份，將其溶劑蒸發並將各殘留物乾燥，產量流洗份 1：0.120 克最終化合物 24 及產量流洗份 2：0.147 克最終化合物 21。

實例 B7

最終化合物 54 之製備

五、發明說明 (49)

5

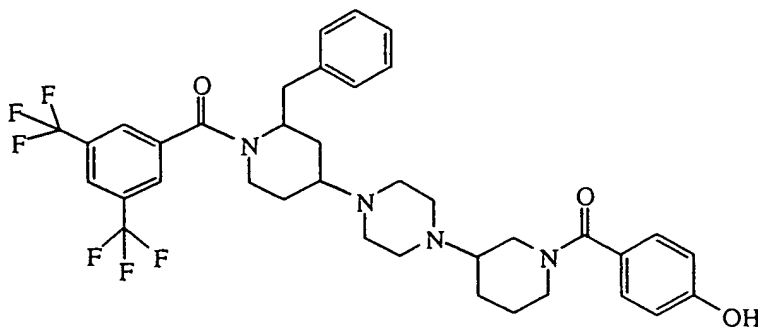


將 Et_3N (0.0051 莫耳) 添加至 (2S)-1-(1,1-二甲基乙基)-1,2-吡咯啉二羧酸酯 (0.0028 莫耳)、 N' -(乙基羧亞醯胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺 (0.0038 莫耳) 及最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.0025 莫耳) 在 CH_2Cl_2 p.a. (50 毫升) 之混合物，將反應混合物在室溫攪拌 1.5 小時後放置過夜，將溶液用 NaOH (0.3N) 清洗，將有機層分離，乾燥 (MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化 (梯度流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 從 100/0-90/10)，收集產物流洗份，將溶劑蒸發並將殘留物在 50°C (真空) 乾燥 2 天，產量：1.01 克最終化合物 54 (52%)。

實例 B8

最終化合物 67 之製備

20



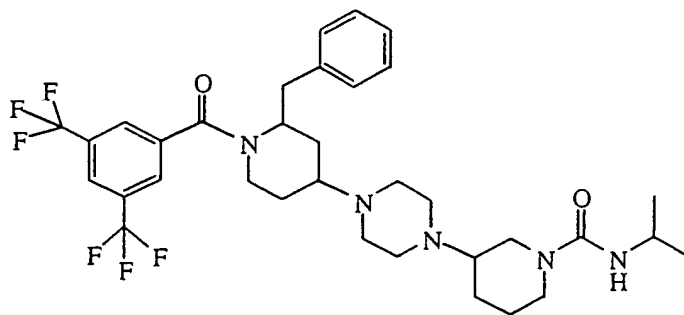
五、發明說明 (50)

將 EDCI (0.001 莫耳) 逐滴添加至最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.001 莫耳)、4-羥基苯甲酸 (0.001 莫耳)、HOBT (0.001 莫耳) 及 Et₃N (0.001 莫耳) 在 CH₂Cl₂ (5 毫升) 之溶液，將混合物在室溫攪拌 8 小時後用 H₂O 清洗，將有機層分離，乾燥 (MgSO₄)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物 (0.5 克) 經由管柱層析法在矽膠上純化 (流洗液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.1)，收集純的流洗份並將溶劑蒸發，將殘留物從乙醚結晶，將沈澱物過濾並乾燥，產量：0.14 克最終化合物 67 (23%)。

10 實例 B9

最終化合物 66 之製備

15



在室溫下將 2-異氰基丙烷 (0.0007 莫耳) 添加至最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.0006 莫耳) 在 THF (5 毫升) 之混合物，將混合物在室溫攪拌 2 小時，加入 H₂O，將混合物用 CH₂Cl₂ 萃取，將有機層分離，乾燥 (MgSO₄)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物 (0.4 克) 經由管柱層析法在矽膠上純化 (流洗液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1)，收集純的流洗份並將溶劑蒸發，產量：0.2

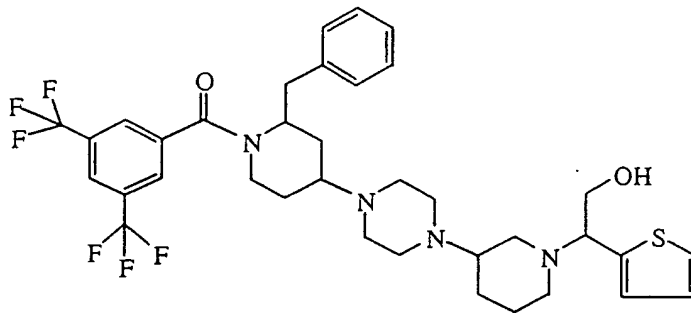
五、發明說明 (51)

克最終化合物 66 (43%)。

實例 B10

a. 最終化合物 77 之製備

5



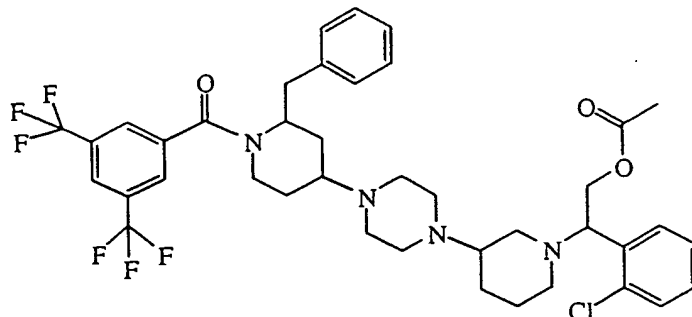
10

將最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.001 莫耳)、2-噻吩基硼酸(0.001 莫耳)及 1,4-二噁烷-2,5-二醇(0.001 莫耳)在乙醇(5 毫升)之混合物在室溫攪拌 18 小時，將溶劑蒸乾，將殘留物溶解在 CH_2Cl_2 ，將有機層用 K_2CO_3 10%清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物(0.6 克)經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.5)，收集純的流洗份並將溶劑蒸發，產量：0.13 克最終化合物 77 (21%)。

15

b. 最終化合物 124 之製備

20



五、發明說明 (52)

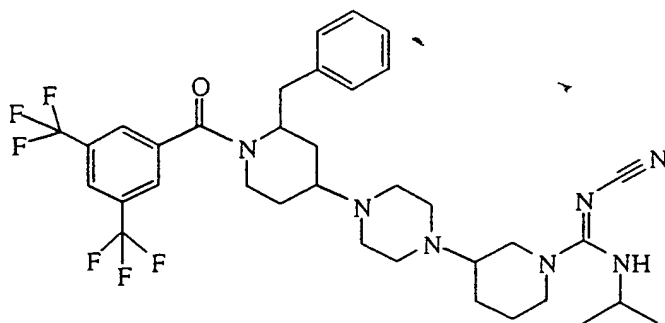
在室溫下將醋酸酐(0.003 毫升, 0.301 毫莫耳)添加至最終化合物 89 (根據 B10.a 製備)(0.185 克, 0.251 毫莫耳)及二甲胺基吡啶(0.05 克, 0.376 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (2 毫升)之混合物, 將混合物在室溫攪拌 1 小時, 倒入

5 K_2CO_3 10%, 用 CH_2Cl_2 萃取, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.3), 收集純的流洗份並將溶劑蒸發, 產量: 0.147 克最終化合物 124 (75%)。

10 實例 B11

最終化合物 91 之製備

15



將 N-氰基二硫亞胺基碳酸二甲酯(1 克, 6.8 毫莫耳)及異丙胺(0.6 毫升, 6.8 毫莫耳)於 10 毫升乙腈之混合物在迴流下加熱 5 小時, 將溶液冷卻至 -10°C 後, 依序

20 加入最終化合物 2 (根據 B1.b 製備)(3.87 克, 6.8 毫莫耳)及 3N NaOH 溶液(2.3 毫升, 6.8 毫莫耳), 將混合物攪拌 5 分鐘, 逐滴加入在乙腈(5 毫升)中的硝酸銀(1.16 克, 6.8 毫莫耳), 將反應混合物在 0°C 攪拌 2 小時後在

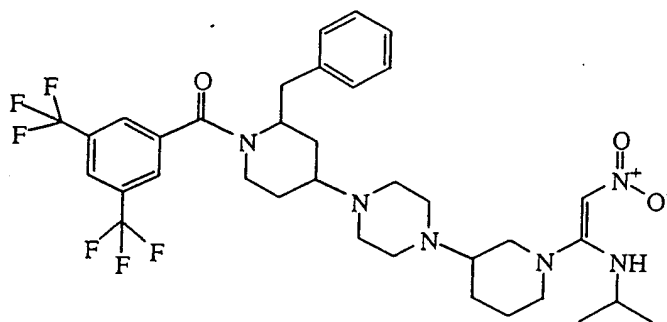
五、發明說明 (53)

室溫 2 小時，將反應混合物過濾並將殘留物用乙腈清洗，將溶劑蒸發並將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.5)，收集純的流洗份並將溶劑蒸發，產量：0.96 克最終化合物 91

5 (21%)。

實例 B12最終化合物 103 之製備

10

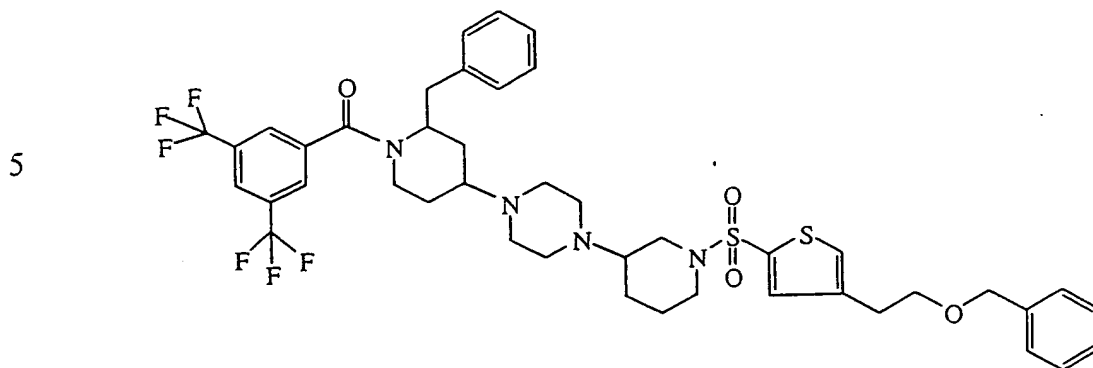


將 1,1-雙(甲硫基)-2-硝基乙烯(0.30 克，1.8 毫莫耳)
 15 及異丙胺(0.16 毫升，1.8 毫莫耳)於乙腈(5 毫升)之混合物在迴流下加熱過夜，將溶液冷卻至 -10°C 後，依序加入最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.529 克，0.9 毫莫耳)及 3N 氫氧化鈉溶液(0.9 毫升，0.9 毫莫耳)，將混合物攪拌 5 分鐘並逐滴加入在乙腈(5 毫升)中的硝酸銀(0.16
 20 克，0.9 毫莫耳)，將反應混合物在 0°C 攪拌 2 小時後在室溫過夜，將反應混合物過濾並將殘留物用乙腈清洗，將溶劑蒸發並將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1)，收集純的流洗份並蒸發，產量：0.217 克最終化合物 103 (34%)。

五、發明說明 (54)

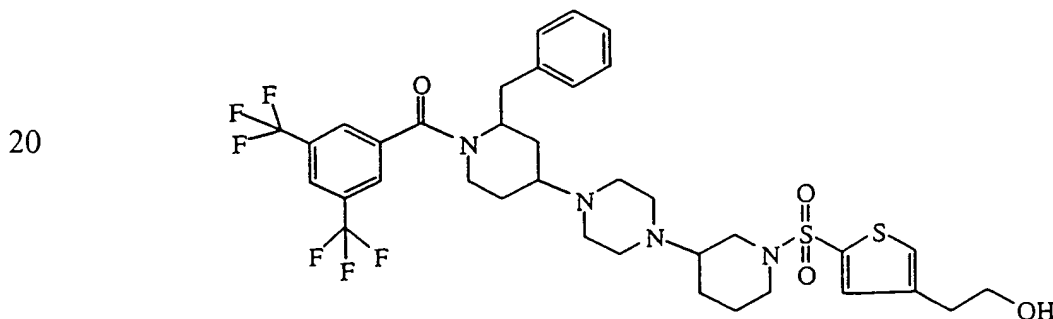
實例 B13

a. 最終化合物 83 之製備



在室溫下將中間化合物 6 (根據 A2.b 製備) (0.002
 10 莫耳, 0.55 克) 逐滴添加至最終化合物 2 (根據 B1.b 製
 備) (0.002 莫耳, 1.0 克) 於二氯甲烷之溶液, 將混合物
 在室溫攪拌 18 小時, 用 K_2CO_3 10% 清洗, 經由 $MgSO_4$
 乾燥並濃縮, 將粗產物 (1.6 克) 經由管柱層析法在矽膠
 上純化 (Kromasil 10 微米, 流洗液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/$
 15 NH_4OH 99/1/0.2), 收集純的流洗份並蒸發, 產量: 1.19
 克最終化合物 83 (77%)。

b. 最終化合物 96 之製備



在 $-70^\circ C$ 及 N_2 氣流下將三溴化硼 (1M 於 CH_2Cl_2 中)

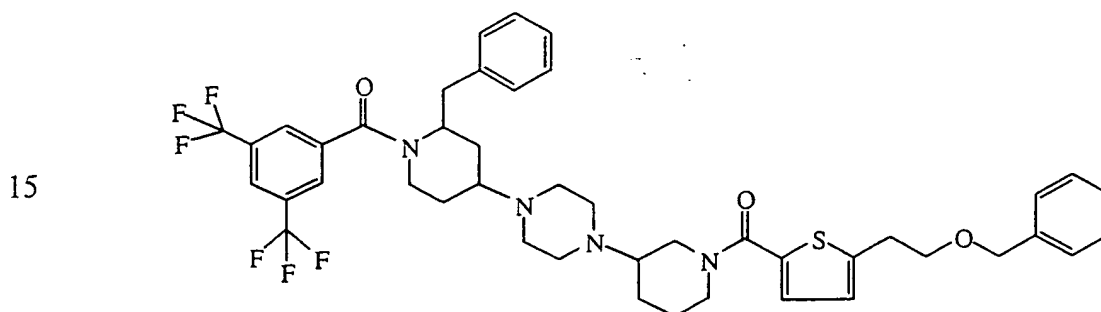
五、發明說明 (55)

(0.009 莫耳, 5.2 毫升)緩慢添加至最終化合物 83 (根據 B13.a 製備) (0.001 莫耳, 0.9 克)於二氯甲烷(10 毫升)之溶液, 使反應溫度緩慢上升至 -50°C 並將混合物在 -50°C 攪拌 1 小時, 將混合物用 K_2CO_3 10%水解, 用二氯甲烷

5 萃取, 經由 MgSO_4 乾燥並濃縮, 將粗產物(0.65 克)經由管柱層析法在矽膠上純化(Kromasil 10 微米, 梯度流洗液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1 至 92/8/0.5), 收集純的流洗份並蒸發, 產量: 0.11 克最終化合物 96 (14%)。

10 實例 B14

a. 最終化合物 93 之製備



在室溫下將 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.002 莫耳, 0.32 克)逐滴添加至最終化合物 2

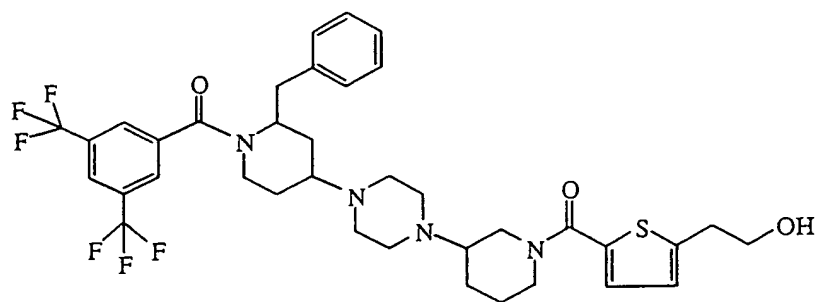
20 (根據 B1.b 製備) (0.002 莫耳, 1 克)、中間化合物 8 (根據 A3.b 製備) (0.002 莫耳, 0.54 克)、1-羥基苯並三唑 (0.002 莫耳, 0.28 克)及三乙胺(0.003 莫耳, 0.36 毫升)於二氯甲烷(10 毫升)之溶液, 將混合物在室溫攪拌 18 小時, 用 K_2CO_3 10%清洗, 經由 MgSO_4 乾燥並濃縮,

五、發明說明 (56)

將粗產物經由管柱層析法在矽膠上純化(Kromasil 10 微米, 流洗液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1), 收集純的流洗份並蒸發, 產量: 1.07 克最終化合物 93 (65%)。

b. 最終化合物 98 之製備

5

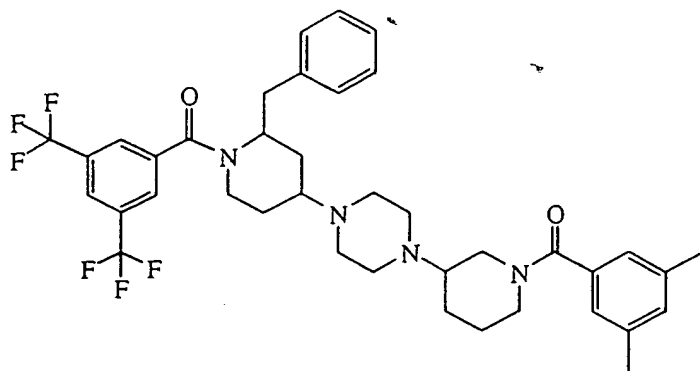


10

相同於實例 B13.b 敘述之步驟, 但是用最終化合物 93 (根據 B14.a 製備) 代替最終化合物 83 (根據 b13.a 製備)。

實例 B15

15 最終化合物 3 之製備



20

在室溫下將 3,5-二甲基苯甲醯氯(0.00309 莫耳)添加至最終化合物 2 (根據 B1.b 製備) (0.00257 莫耳)、 Et_3N p.a. (0.0035 莫耳)及 N,N-二甲基-4-吡啶胺(0.01 克)於

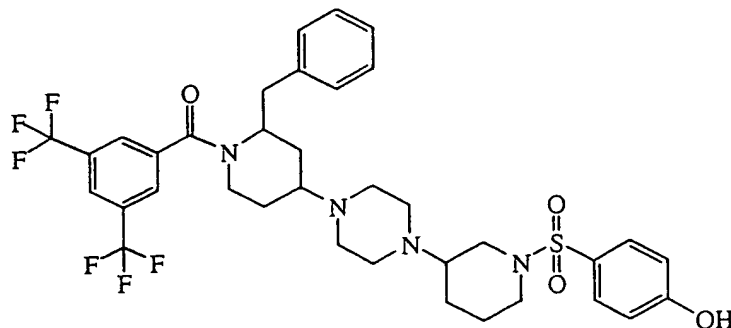
五、發明說明 (57)

CH₂Cl₂ p.a.(10 毫升)之溶液並將混合物攪拌過夜，使反應混合物分配在 H₂O 及 CH₂Cl₂，將分離的有機層用 H₂O 清洗，乾燥並濃縮，將殘留物經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液：CH₂Cl₂/MeOH 95/5)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，將此部份(淡黃色油)再度經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液：CH₂Cl₂/MeOH 98/2)，收集產物流洗份並將溶劑蒸發，產量：1.75 克，將此部份用 NaOH-溶液及 H₂O 清洗，然後乾燥並將溶劑蒸發，產量：1.3 克之最終化合物 3。

10 實例 B16

最終化合物 78 之製備

15



將 BBr₃ (0.005 莫耳)緩慢添加至最終化合物 72 (根據 B3 製備) (0.001 莫耳)於 CH₂Cl₂ (10 毫升)之 -70°C 溶液，使混合物緩慢溫熱至室溫並攪拌 18 小時，加入 H₂O，將混合物用 NH₄OH 鹼化並用 CH₂Cl₂ 萃取，將有機層分離，乾燥(MgSO₄)，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物(0.8 克)經由管柱層析法在矽膠上純化(流洗液：CH₂Cl₂/CH₃OH/ NH₄OH 97/3/0.1)，收集純的流洗份並將

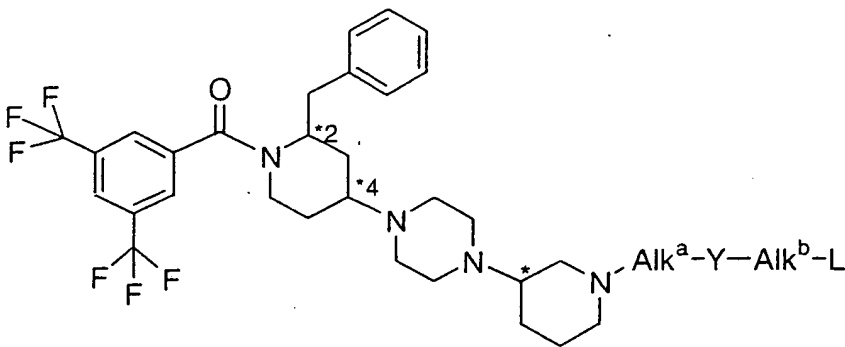
五、發明說明 (58)

溶劑蒸發，產量：0.497 克最終化合物 78 (63%)。

下表 1 及 2 舉例的化合物是根據其中一個上述實例製備。

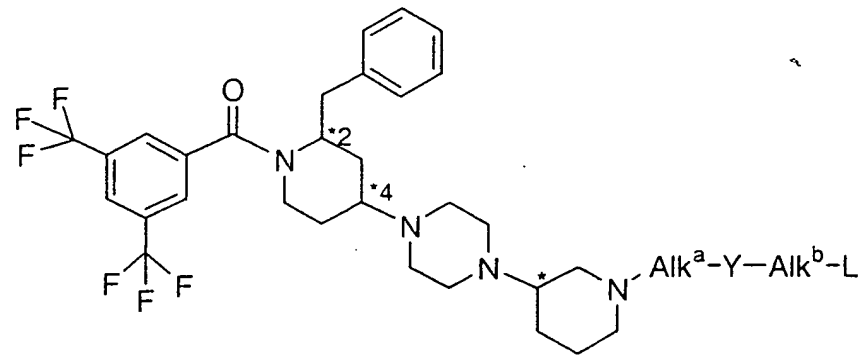
表 1：

5



Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
2	B1.b	cb	cb	cb	H	2R-反
108	B1.d	cb	cb	cb	H	[2R[2α,4β(R*)]]
109	B1.d	cb	cb	cb	H	[2R[2α,4β(S*)]]
4	B1.b	cb	cb	cb	H	順; (E)-2-丁烯-二酸酯(1:2)
26	B2	cb	cb	cb		2R-反
1	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反
6	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		順
5	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		順; (E)-2-丁烯-二酸酯(1:2)
77	B10.a		cb	cb		2R-反
76	B10.a		cb	cb		2R-反
79	B10.a		cb	cb		2R-反

五、發明說明 (59)



Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
89	B10.a		cb	cb		2R-反
106	B10.a		cb	cb		2R-反
124	B10.b		cb	cb		2R-反
66	B11	cb	C=O	cb		2R-反
65	B11	cb	C=O	cb		2R-反
74	B11	cb	C=O	cb		2R-反
105	B1.c	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
71	B1.c	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
24	B6	cb	C=O	cb		2R-反
51	B4	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
52	B4	cb	C=O	cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
15	B4	cb	C=O	cb		2R-反
14	B5	cb	C=O	cb		2R-反
61	B8	cb	C=O	cb		2R-反

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

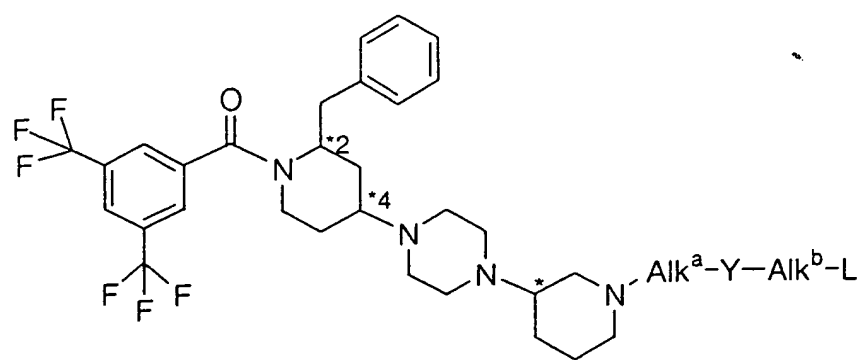
裝
計
線

O=C(c1ccc(C(F)(F)F)cc1)N2CCN(CC2Cc3ccccc3)CCN4CCN(CC4)C5CCN(CC5)Alk^a-Y-Alk^b-L

Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
41	B4	cb	C=O	cb		2R-反
60	B7	cb	C=O	cb		2R-反
53	B7	cb	C=O	cb		2R-反
54	B7	cb	C=O	cb		2R-反
16	B5	cb	C=O	cb		2R-反
17	B5	cb	C=O	cb		2R-反
18	B4	cb	C=O	cb		2R-反
19	B5	cb	C=O	cb		2R-反
20	B4	cb	C=O	cb		2R-反
98	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反
93	B14.a	cb	C=O	cb		2R-反
100	B14.b	cb	C=O	cb		2R-反

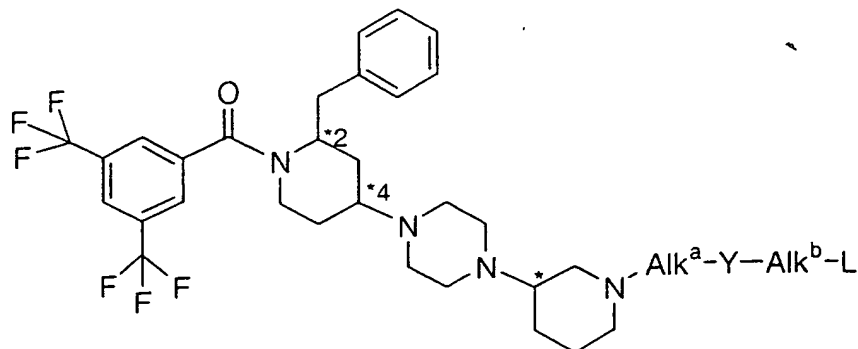
線

五、發明說明 (62)



Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
63	B8	cb	C=O	cb		2R-反
22	B4	cb	C=O	cb		2R-反
23	B4	cb	C=O	cb		2R-反
8	B4	cb	C=O	cb		2R-反
11	B4	cb	C=O	cb		2R-反
82	B8	cb	C=O	cb		2R-反
75	B8	cb	C=O	cb		2R-反
9	B4	cb	C=O	cb		2R-反
10	B4	cb	C=O	cb		2R-反
47	B4	cb	C=O	cb		2R-反
57	B5	cb	C=O	cb		2R-反
70	B8	cb	C=O	cb		2R-反
62	B5	cb	C=O	cb		2R-反

五、發明說明 (63)

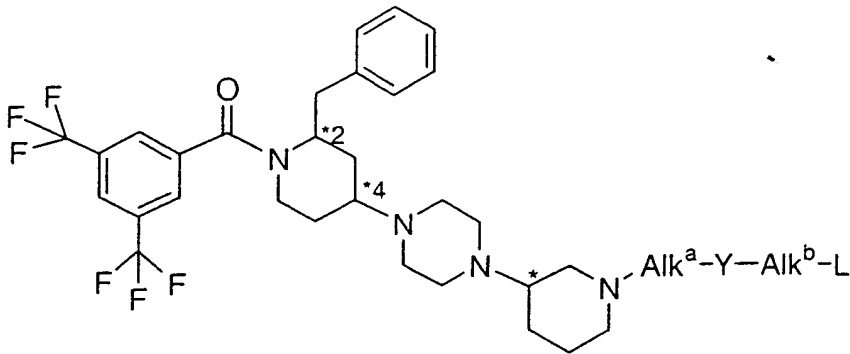


Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
67	B8	cb	C=O	cb		2R-反
64	B4	cb	C=O	cb		2R-反
12	B4	cb	C=O	cb		2R-反
3	B4	cb	C=O	cb		2R-反
13	B15	cb	C=O	cb		2R-順; (E)-2-丁烯- 二酸酯(1:2)
43	B4	cb	C=O			2R-反
48	B4	cb	C=O			2R-反
56	B8	cb	C=O			2R-反
35	B3	cb		cb		2R-反
25	B3	cb		cb		2R-反
55	B3	cb		cb		[2R-[2α,4β(R*)]]
59	B3	cb		cb		[2R-[2α,4β(S*)]]
36	B3	cb		cb		2R-反

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

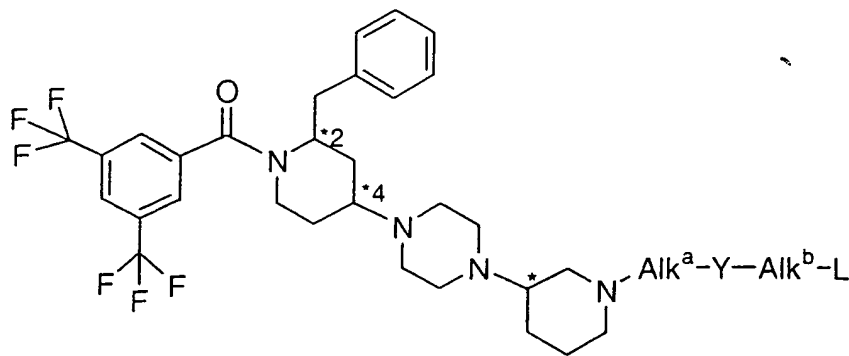
裝
計
線

五、發明說明 (64)



Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
38	B3	cb		cb		2R-反
92	B13.b	cb		cb		2R-反
86	B13.b	cb		cb		2R-反
87	B13.a	cb		cb		2R-反
95	B13.a	cb		cb		2R-反
34	B3	cb		cb		2R-反
37	B3	cb		cb		2R-反
84	B13.a	cb		cb		2R-反
96	B13.b	cb		cb		2R-反
83	B13.a	cb		cb		2R-反

五、發明說明 (65)

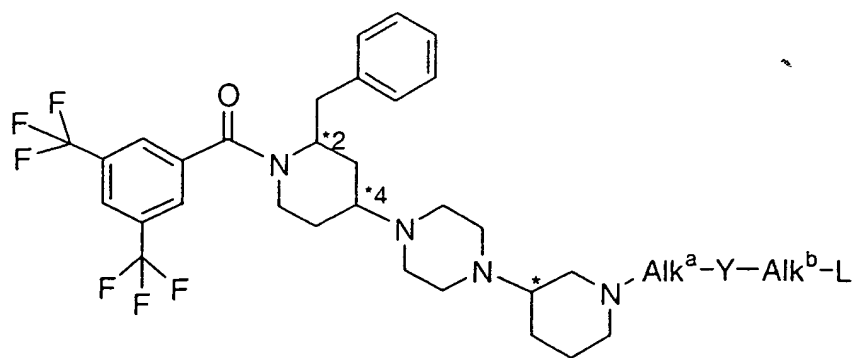


Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
90	B13.a	cb		cb		2R-反
29	B3	cb		cb		2R-反
104	B13.a	cb		cb		2R-反
33	B3	cb		cb		2R-反
40	B3	cb		cb		2R-反
32	B3	cb		cb		2R-反
39	B3	cb		cb		2R-反
44	B3	cb		cb		2R-反
28	B3	cb		cb		2R-反
30	B3	cb		cb		2R-反
27	B3	cb		cb		2R-反

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

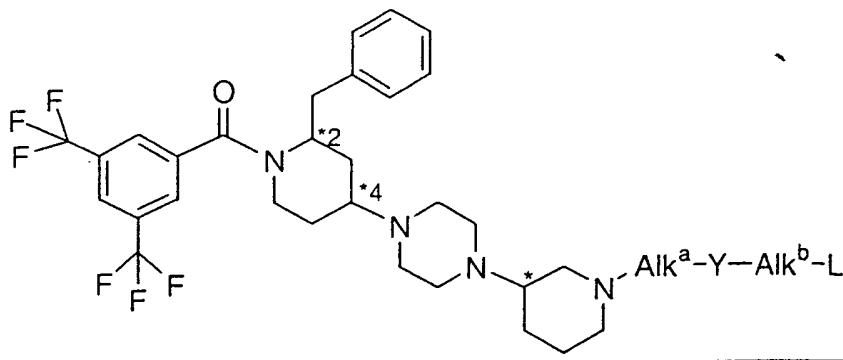
裝
計
線

五、發明說明 (66)



Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
50	B3	cb		cb		2R-反
81	B16	cb		cb		2R-反
68	B3	cb		cb		2R-反
31	B3	cb		cb		2R-反
80	B16	cb		cb		2R-反
69	B3	cb		cb		2R-反
107	B16	cb		cb		2R-反
7	B3	cb		cb		2R-反
78	B16	cb		cb		2R-反
73	B13.b	cb		cb		2R-反
72	B3	cb		cb		2R-反
58	B13.a	cb		cb		2R-反

五、發明說明 (67)



Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
45	B3	cb		cb		2R-反
46	B3	cb		cb		2R-反
49	B3	cb				2R-反
91	B11	cb	C=N-CN	cb		2R-反
94	B11	cb	C=N-CN	cb		2R-反
103	B12	cb	C=CH-NO_2	cb		2R-反

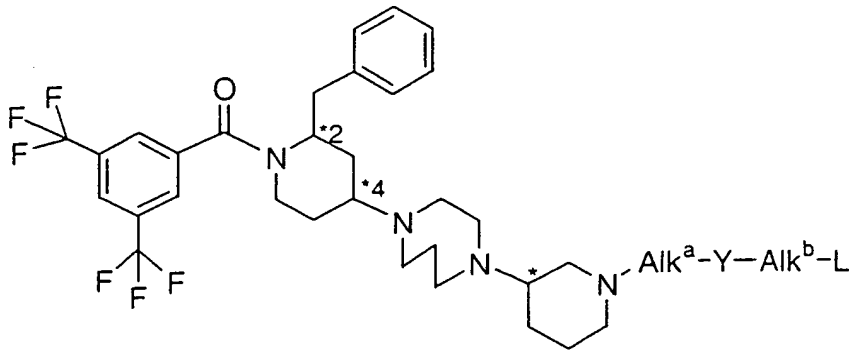
cb: 共價鍵

裝
計
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (68)

表 2 :



Co. Nr.	Exp. Nr.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體描述
113	B2	cb	cb	cb	H	2R-順
117	B2	cb	cb	cb	H	2R-反
123	B2	cb	cb	cb	H	2R-反+2R-順
110	B1	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順
111	B1	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反
114	B4	cb	C=O	cb		2R-順
121	B5	cb	C=O	cb		2R-順
115	B5	cb	C=O	cb		2R-反
112	B5	cb	C=O	cb		2R-順
116	B5	cb	C=O	cb		2R-反
119	B4	cb	C=O	cb		2R-順
118	B4	cb	C=O	cb		2R-反
120	B3	cb		cb		2R-順
122	B3	cb		cb		2R-反

cb: 共價鍵

五、發明說明 (69)

C. 分析數據

記錄多個化合物之熔點、LCMS 數據或光學旋轉。

1. 熔點

如果可能，熔點(範圍)是用 Leica VMHB Koffler
5 bank 獲得，熔點未經校正。

表 3：選擇的化合物之熔點

化合物編號	結果(°C)
56	83°C
61	104°C
62	114°C
63	110°C
65	94°C
66	97°C
67	150°C

2. LCMS 條件

方法 A

HPLC 梯度是經由管柱加熱器設定在 40°C 之 Waters
10 Alliance HT 2790 系統(Waters, Milford, MA)供應，從管
柱之流動分流至 Waters 996 光二極體陣列(PDA)偵測器
及配備在正及負離子化模式操作的電子霧化離子源之
Waters-Micromass ZQ 質譜儀，逆相 HPLC 在流速是 1.6
15 毫升/分鐘之 Xterra MS C18 管柱(3.5 毫米，4.6x100 毫
米)進行，使用三種動相(動相 A：95% 25 毫莫耳濃度醋
酸銨+5%乙腈；動相 B：乙腈；動相 C：甲醇)操作梯度

五、發明說明 (70)

條件從 100%A 至 50%B 及 50%C 於 6.5 分鐘，至 100%B 於 1 分鐘，100%B 經 1 分鐘並用 100%A 再平衡經 1.5 分鐘，使用的注射體積是 10 微升。

使用 0.1 秒之閉模時間在 1 秒鐘從 100 掃描至 1000
5 而得到質譜，毛細管針電壓是 3 千伏特且源溫保持在 140℃，使用氮氣作為霧化氣體，錐體電壓在正離子化模式是 10 伏特且負離子化模式是 20 伏特，使用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統擷取數據。

10 表 4：選擇的化合物之 LCMS 母峰及滯留時間

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 A	滯留時間
1	673	6.36
2	583	5.09
3	715	6.34
4	583	5.24
6	673	6.55
8	687	6.02
9	705	6.01
10	721	6.12
11	701	6.14
12	723	6.05
13	715	6.5

五、發明說明 (71)

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 A	滯留時間
14	665	5.93
15	651	5.84
16	681	5.67
17	677	5.82
18	677	5.86
19	691	5.96
20	693	5.99
21	677	5.6
22	709	5.86
23	688	5.61
24	705	5.78
25	729	6.49
26	651	6.01
27	757	6.26
28	723	6.14
29	729	6.44
30	737	6.08
31	767	6.18
32	741	5.63
33	757	6.38
34	806	6.69

五、發明說明 (72)

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 A	滯留時間
35	689	5.94
36	763	6.68
37	796	6.48
38	758	6.51
39	742	6.5
40	761	6.43
41	679	6.58
42	705	6.2
43	707	6.39
44	803	6.57
45	765	6.51
46	803	6.52
47	717	6.36
48	715	6.61
49	737	6.49
50	791	6.66
51	651	6.20
52	651	6.22
53	780	6.11
54	780	6.10
55	729	5.82

五、發明說明 (73)

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 A	滯留時間
57	712	6.23
58	843	6.50
59	729	5.83
60	722	5.55
64	755	6.26
72	753	6.16
73	753	5.78
74	727	5.90
76	709	6.06
77	709	5.93
78	739	5.84
79	693	5.78
80	739	5.91
52	821	6.39
83	773	5.87
84	863	6.53
85	813	6.37
86	863	6.53
87	849	6.48
88	813	6.39
89	737	6.27

五、發明說明 (74)

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 A	滯留時間
90	819	6.30
91	692	5.79
92	759	5.82
93	827	6.49
94	756	5.86
95	759	6.18
96	773	5.87
97	723	5.75
98	737	5.72
99	827	6.46
100	737	5.74
101	737	5.80
102	827	6.47
103	711	5.61
104	849	6.45
108	583	5.10
109	583	5.13

方法 B

HPLC 梯度是經由管柱加熱器設定在 40°C 之 Waters Alliance HT 2790 系統(Waters, Milford, MA)供應，從管柱之流動分流至 Waters 996 光二極體陣列(PDA)偵測器

五、發明說明 (75)

及配備在正及負離子化模式操作的電子霧化離子源之 Waters-Micromass ZQ 質譜儀，逆相 HPLC 在流速是 1 毫升/分鐘之 Xterra MS C18 管柱(5 毫米，3.9x150 毫米)進行，使用兩種動相(動相 A：85% 6.5 毫莫耳濃度醋酸 5 5 銨+15%乙腈；動相 B：20% 6.5 毫莫耳濃度醋酸銨+80% 乙腈)操作梯度條件從 100%A 經 3 分鐘至 100%B 於 5 分鐘，100%B 經 6 分鐘至 100%A 於 3 分鐘並用 100%A 再平衡經 3 分鐘，相同於方法 A 得到質譜。

表 5：選擇的化合物之 LCMS 母峰及滯留時間

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 B	滯留時間
68	752	5.10
69	752	5.30
70	703	4.40
75	702	4.50
81	738	4.90
110	687	3.57
111	687	3.43
112	691	4.70
114	665	4.77
115	695	4.30
116	691	4.64
118	735	5.14

五、發明說明 (76)

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 B	滯留時間
119	735	4.30

方法 C

HPLC 梯度是經由管柱加熱器設定在 40°C 之 Waters Alliance HT 2790 系統(Waters, Milford, MA)供應，從管柱之流動分流至 Waters 996 光二極體陣列(PDA)偵測器及配備在正及負離子化模式操作的電子霧化離子源之 Waters-Micromass ZQ 質譜儀，逆相 HPLC 在流速是 1 毫升/分鐘之 Kromasil C18 管柱(5 毫米，4.6x150 毫米)進行，使用兩種動相(動相 A：30% 6.5 毫莫耳濃度醋酸銨+40%乙腈+30%甲酸(2 毫升/升)；動相 B：100%乙腈)操作梯度條件從 100%A 經 1 分鐘至 100%B 於 4 分鐘，100%B 經 5 分鐘至 100%A 於 3 分鐘並用 100%A 再平衡經 2 分鐘，相同於方法 A 得到質譜。

表 6：選擇的化合物之 LCMS 母峰及滯留時間

化合物編號	LCMS MS(MH+) 方法 B	滯留時間
120	743	10.2
21	695	8.90
122	743	9.90

光學旋轉

五、發明說明 (77)

在濃度=0.5 毫克/毫升，使用槽徑長度=1 分米，體積=5 毫升，在 20°C 及乙醇中，在偏光儀(Perkin Elmer)記錄光學旋轉。

表 7：選擇的化合物之光學旋轉

化合物編號	$[\alpha]$	波長(毫微米)
52	+29.84	589 毫微米
57	-27.07	589 毫微米

5 D. 藥理實例

實例 C.1：對 h-NK₁、h-NK₂ 及 h-NK₃ 受體之結合實驗

使用放射性配體結合技術，研究根據本發明之化合物與不同的神經遞質受體、離子通道及傳輸體結合部位之交互作用，表達所要的受體或傳輸體之從組織均勻物或從細胞之膜用放射活性標示的物質([³H]-或[¹²⁵I]配體)培養而標示特定的受體，經由使用已知可與放射性配體競爭結合至受體部位之未標示的藥劑(空白)選擇性抑制受體結合，分辨放射性配體之特定受體結合與非專一性膜標示，培養後，收取標示的膜並用過量的冷卻緩衝液清洗並在吸氣下快速過濾而去除未結合的放射活性，在閃爍計數器中計數結合放射活性的膜且結果以每分鐘的計數表示(cpm)。

將化合物溶解在 DMSO 並在從 10⁻¹⁰ 至 10⁻⁵ 莫耳濃度之 10 個濃度下測試。

評估根據本發明之化合物從表達在 CHO 細胞之複製的人類 h-NK₁ 受體取代 [³H]-P 物質，從表達在 Sf9 細

五、發明說明 (78)

胞之複製的人類 h-NK₂ 受體取代 [³H]-SR-48968, 及從表達在 CHO 細胞之複製的人類 h-NK₃ 受體取代 [³H]-SR-142801 之能力。

全部根據本發明之化合物對於 h-NK₁ 之受體結合值
5 (pIC₅₀) 範圍是介於 10 及 6。

實例 C.2: 訊號傳導(ST)

此測試評估試管內功能性 NK₁ 拮抗活性, 為了測量細胞內 Ca⁺⁺ 濃度, 使細胞在 Costar 之 96-槽(黑色槽/透明底)平板成長 2 天直到其達成融合, 在 37°C 使細胞負
10 荷在含 0.1% BSA 及 2.5 毫莫耳濃度羥苯磺胺之 DMEM 中的 2 微莫耳濃度 Fluo3 經 1 小時, 用含 2.5 毫莫耳濃度羥苯磺胺及 0.1% BSA (Ca⁺⁺-緩衝液)之 Krebs 緩衝液 (140 毫莫耳濃度 NaCl、1 毫莫耳濃度 MgCl₂·6H₂O、5 毫莫耳濃度 KCl、10 毫莫耳濃度葡萄糖、5 毫莫耳濃度
15 HEPES; 1.25 毫莫耳濃度 CaCl₂; pH 7.4) 清洗三次, 在室溫用濃度範圍之拮抗劑將細胞預先培養經 20 分鐘並在加入刺激劑後在 Fluorescence Image Plate Reader (PLIPR 從 Molecular Devices, Crawley, England) 測量 Ca⁺⁺ 訊號, 短暫 Ca⁺⁺ 的峰視為相關的訊號且對應槽之平均
20 值如下述分析。

使用 GraphPad Program 經由電腦化曲線套入分析 S 狀劑量回應曲線, 化合物之 EC₅₀-值是顯示 50% 最大效應之有效劑量, 將對有最大效應的刺激劑之回應正常化至 100% 而得到平均曲線, 使用非線性回歸計算拮抗劑

五、發明說明 (79)

回應之 IC₅₀-值。

代表性選擇的化合物之訊號傳導測試之 pIC₅₀ 數據列在表 8，最後一欄表示-不限於此-化合物最合適於哪種作用，當然，因為部份神經激肽受體沒有測試的數據，明顯地這些化合物可能歸因於另一個合適的用途。

表 8：選擇的化合物訊號傳導之藥理數據(n.d.=沒有測試)

化合物 編號	pPIC ₅₀ NK ₁	pPIC ₅₀ NK ₂	pPIC ₅₀ NK ₃	適用於
5	6.1	n.d.	n.d.	NK ₁
13	6.3	n.d.	5.0	NK ₁
124	6.4	5.3	5.6	NK ₁
87	6.5	6.1	5.1	NK ₁
58	6.6	5.7	5.0	NK ₁
111	6.6	n.d.	5.1	NK ₁
99	6.7	5.2	5.5	NK ₁
110	6.7	n.d.	5.0	NK ₁
120	6.7	n.d.	5.1	NK ₁
90	6.8	5.7	5.0	NK ₁
112	6.8	n.d.	5.0	NK ₁
93	6.9	5.0	5.3	NK ₁
114	6.9	n.d.	5.1	NK ₁
119	6.9	n.d.	5.0	NK ₁
121	6.9	n.d.	5.1	NK ₁

五、發明說明 (80)

化合物 編號	pPIC ₅₀ NK ₁	pPIC ₅₀ NK ₂	pPIC ₅₀ NK ₃	適用於
50	7.0	5.2	5.1	NK ₁
122	7.0	n.d.	5.0	NK ₁
3	7.1	n.d.	5.7	NK ₁
85	7.1	5.4	5.3	NK ₁
108	7.1	5.0	5.0	NK ₁
44	7.2	n.d.	5.3	NK ₁
82	7.2	5.5	5.1	NK ₁
89	7.2	5.3	5.1	NK ₁
118	7.2	n.d.	5.6	NK ₁
1	7.3	n.d.	n.d.	NK ₁
34	7.3	n.d.	5.7	NK ₁
109	7.3	5.0	5.0	NK ₁
116	7.3	n.d.	5.4	NK ₁
115	7.4	n.d.	5.2	NK ₁
17	7.5	n.d.	5.6	NK ₁
12	7.6	n.d.	5.5	NK ₁
19	7.6	n.d.	5.7	NK ₁
24	7.6	n.d.	5.4	NK ₁
31	7.6	n.d.	5.5	NK ₁
2	7.7	n.d.	n.d.	NK ₁
18	7.7	n.d.	5.6	NK ₁
21	7.7	n.d.	5.9	NK ₁

五、發明說明 (81)

化合物 編號	pPIC ₅₀ NK ₁	pPIC ₅₀ NK ₂	pPIC ₅₀ NK ₃	適用於
23	7.7	5.4	5.7	NK ₁
75	7.7	5.6	5.5	NK ₁
81	7.7	5.6	5.8	NK ₁
59	7.8	5.5	5.7	NK ₁
14	7.9	n.d.	5.7	NK ₁
77	7.9	5.7	5.5	NK ₁
98	7.9	5.3	5.7	NK ₁
35	8.0	n.d.	5.7	NK ₁
62	8.0	5.4	5.5	NK ₁
65	8.0	5.8	5.2	NK ₁
74	8.0	5.4	5.5	NK ₁
91	8.0	6.0	5.4	NK ₁
97	8.0	5.4	5.6	NK ₁
103	8.0	5.2	5.0	NK ₁
42	8.1	n.d.	5.6	NK ₁
56	8.1	6.0	5.7	NK ₁
61	8.1	5.5	5.2	NK ₁
67	8.2	5.3	5.8	NK ₁
60	8.3	n.d.	5.2	NK ₁
63	8.3	5.5	5.2	NK ₁
66	8.3	5.5	5.5	NK ₁

五、發明說明 (82)

化合物 編號	pPIC ₅₀ NK ₁	pPIC ₅₀ NK ₂	pPIC ₅₀ NK ₃	適用於
84	6.6	6.3	5.9	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
83	6.8	6.1	6.4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
104	6.9	5.9	6.5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
48	7.5	6.0	6.2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
45	7.7	5.8	6.4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
25	7.8	6.4	7.1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
30	7.8	6.2	6.2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
46	7.8	6.3	6.1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
49	7.8	6.2	6.5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
96	7.8	6.4	7.0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
79	7.9	5.8	6.0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
92	7.9	6.3	6.8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
55	8.0	6.1	7.0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
80	8.0	6.1	6.3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
68	8.0	5.8	5.8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
73	8.1	6.1	6.6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
29	8.2	5.9	6.5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
38	8.2	6.7	6.6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
39	8.2	6.2	6.3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
86	8.2	6.4	6.3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
32	8.3	6.2	7.0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
化合物	pPIC ₅₀	pPIC ₅₀	pPIC ₅₀	適用於

五、發明說明 (83)

編號	NK ₁	NK ₂	NK ₃	
78	8.4	6.1	6.5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
7	7.3	n.d.	6.0	NK ₁ /NK ₃
33	7.4	n.d.	6.0	NK ₁ /NK ₃
88	7.4	5.6	6.2	NK ₁ /NK ₃
20	7.5	5.7	6.6	NK ₁ /NK ₃
36	7.5	5.3	6.2	NK ₁ /NK ₃
95	7.5	5.5	5.9	NK ₁ /NK ₃
10	7.6	5.4	6.3	NK ₁ /NK ₃
40	7.6	5.1	6.6	NK ₁ /NK ₃
8	7.7	5.0	6.6	NK ₁ /NK ₃
11	7.7	5.5	6.0	NK ₁ /NK ₃
27	7.7	n.d.	5.9	NK ₁ /NK ₃
72	7.7	5.7	5.9	NK ₁ /NK ₃
76	7.7	5.7	5.8	NK ₁ /NK ₃
94	7.7	5.4	6.0	NK ₁ /NK ₃
9	7.8	5.6	6.1	NK ₁ /NK ₃
47	7.8	5.3	6.3	NK ₁ /NK ₃
69	7.8	5.6	6.2	NK ₁ /NK ₃
107	7.8	n.d.	5.9	NK ₁ /NK ₃
15	7.9	5.2	6.8	NK ₁ /NK ₃
16	7.9	5.0	6.0	NK ₁ /NK ₃
37	7.9	5.7	6.2	NK ₁ /NK ₃

五、發明說明 (84)

化合物 編號	pPIC ₅₀ NK ₁	pPIC ₅₀ NK ₂	pPIC ₅₀ NK ₃	適用於
57	7.9	5.5	6.1	NK ₁ /NK ₃
64	7.9	5.2	6.1	NK ₁ /NK ₃
22	8.0	5.6	6.3	NK ₁ /NK ₃
28	8.0	5.7	6.8	NK ₁ /NK ₃
43	8.0	5.7	6.3	NK ₁ /NK ₃
26	8.1	5.1	6.1	NK ₁ /NK ₃
41	8.1	5.5	7.0	NK ₁ /NK ₃
70	8.1	5.4	5.9	NK ₁ /NK ₃
53	8.3	5.7	7.3	NK ₁ /NK ₃
54	8.3	5.7	6.6	NK ₁ /NK ₃
52	8.4	5.5	6.3	NK ₁ /NK ₃
51	8.5	5.0	6.1	NK ₁ /NK ₃

E.組成物實例

在這些實例中使用的“活性成份”(A.I.)是關於式(I)之化合物，其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，其 N-氧化物形式及其前驅藥。

5 實例 E.1：口服滴劑

在 60~80°C 將 500 克的 A.I.溶解在 0.5 升 2-羥基柄酸及 1.5 升聚乙二醇，冷卻至 30~40°C 後，加入 35 升聚乙二醇並將混合物充分攪拌，然後加入 1750 克糖精鈉在 2.5 升純水之溶液並在攪拌中加入 2.5 升可可調味
10 及聚乙二醇定量至體積是 50 升，得到含 10 毫克/毫升

五、發明說明 (85)

A.I.之口服滴劑溶液，將所得的溶液填入合適的容器內。

實例 E.2：口服溶液

將 9 克 4-羥基苯甲酸甲酯及 1 克 4-羥基苯甲酸丙酯
5 溶解在 4 升沸騰的純水中，在 3 升此溶液中先溶解 10
克 2,3-二羥基丁二酸後溶解 20 克 A.I.，將後者溶液與
前者溶液之剩餘部份混合並在其中加入 12 升 1,2,3-丙三
醇及 3 升山梨糖醇 70%溶液，將 40 克糖精鈉溶解在 0.5
升水中並加入 2 毫升木莓及 2 毫升醋栗精，將後者溶液
10 與前者混合，加入水定量至體積為 20 升，得到每茶匙
(5 毫升)含 5 毫克活性成份之口服溶液，將所得的溶液
填入合適的容器內。

實例 E.3：包衣片劑

片劑核心之製備

15 將 100 克 A.I.、570 克乳糖及 200 克澱粉混合均勻
且隨後用 5 克硫酸癸酯鈉及 10 克聚乙烷基吡咯酮在約
200 毫升水中的溶液溼潤化，將溼的粉末混合物過篩，
乾燥並再度過篩，然後在其中加入 100 克微晶纖維素及
15 克氫化植物油，將整個混合均勻並壓製成片劑，得
20 到 10,000 個片劑，各含 10 毫克活性成份。

包衣

在 10 克甲基纖維素於 75 毫升變性乙醇的溶液中加入
5 克乙基纖維素在 150 毫升二氯甲烷中的溶液，然後
在其中加入 75 毫升二氯甲烷及 2.5 毫升 1,2,3-丙三醇，

五、發明說明 (86)

將 10 克聚乙二醇熔化並溶解在 75 毫升二氯甲烷，將後者溶液添加至前者後在其中加入 2.5 克十八烷酸鎂、5 克聚乙炔基吡咯酮及 30 毫升濃縮染劑懸浮液並將整個均勻化，在包衣裝置中用如此所得的混合物包衣片劑核心。

實例 E.4：注射溶液

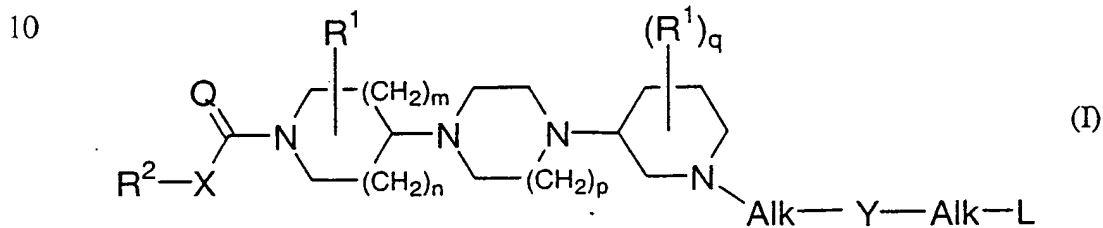
將 1.8 克 4-羥基苯甲酸甲酯及 0.2 克 4-羥基苯甲酸丙酯溶解在約 0.5 升注射用的沸水中，冷卻至約 50°C 後，在攪拌下在其中加入 4 克乳酸、0.05 克丙二醇及 4 克 A.I.，使溶液冷卻至室溫並用注射用的水補充至 1 升，得到含 4 毫克/毫升 A.I. 之溶液，經由過濾將溶液殺菌並填入無菌的容器內。

15

四、中文發明摘要（發明之名稱：經取代之 1-六氫吡啶-3-基-4-六氫吡啶-4-基六氫吡啶衍生物及其作為神經激肽拮抗劑之用途）

本發明係關於具有神經激肽拮抗活性之經取代之 1-六氫吡啶-3-基-4-六氫吡啶-4-基六氫吡啶衍生物，特別是 NK_1 拮抗活性、結合的 NK_1/NK_3 拮抗活性及結合的 $NK_1/NK_2/NK_3$ 拮抗活性，其製備，含彼之組成物及其作為藥劑之用途，特別是用於治療精神分裂症、嘔吐、焦慮及憂鬱、應激性腸徵候群(IBS)、晝夜節律紊亂、內臟痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受。

根據本發明之化合物可用通式(I)代表



15 且也包括其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式、其 N-氧化物形式及其前驅藥，其中全部的取代基係根據申請專利範圍第 1 項定義。

20 鑑於其經由阻滯神經激肽受體而拮抗神經激肽作用之能力，且特別是經由阻滯 NK_1 、 NK_2 及 NK_3 受體而拮抗 P 物質、神經激肽 A 及神經激肽 B 之作用，根據本發明之化合物可作為藥劑使用，特別是預防及治療神經激肽仲介之情形，例如 CNS 障礙，特別是精神分裂性障礙、憂鬱、焦慮障礙、與壓力相關的障礙、睡眠障礙、辨識障礙、人格障礙、飲食障礙、神經變性疾病、

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

上癮障礙、情緒障礙、性功能障礙、疼痛及其他 CNS 相關的情形；發炎；過敏性障礙；嘔吐；胃腸障礙尤其是應激性腸徵候群(IRS)；皮膚障礙；血管痙攣疾病；纖維化及膠原疾病；與免疫增加或抑制相關的障礙及風

5 濕性疾病與體重控制。

10

裝

訂

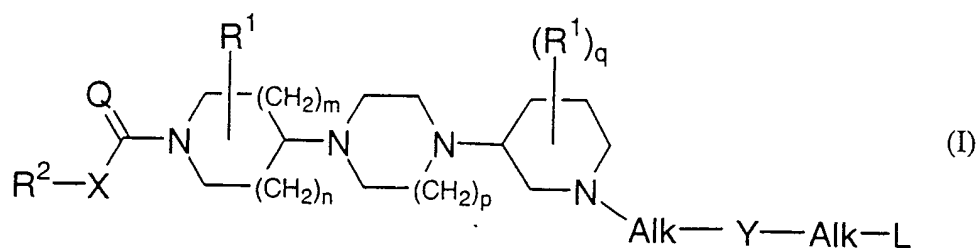
線

四、英文發明摘要（發明之名稱：

SUBSTITUTED 1-PIPERIDIN-3-YL-4-PIPERIDIN-4-YL-PIPERAZINE
DERIVATIVES AND THEIR USE AS NEUROKININ ANTAGONISTS

This invention concerns substituted 1-piperidin-3-yl-4-piperidin-4-yl-piperazine derivatives having neurokinin antagonistic activity, in particular NK_1 antagonistic activity, a combined NK_1/NK_3 antagonistic activity and a combined $NK_1/NK_2/NK_3$ antagonistic activity, their preparation, compositions comprising them and their use as a medicine, in particular for the treatment of schizophrenia, emesis, anxiety and depression, irritable bowel syndrom (IBS), circadian rhythm disturbances, visceral pain, neurogenic inflammation, asthma, micturition disorders such as urinary incontinence and nociception.

The compounds according to the invention can be represented by general Formula (I)



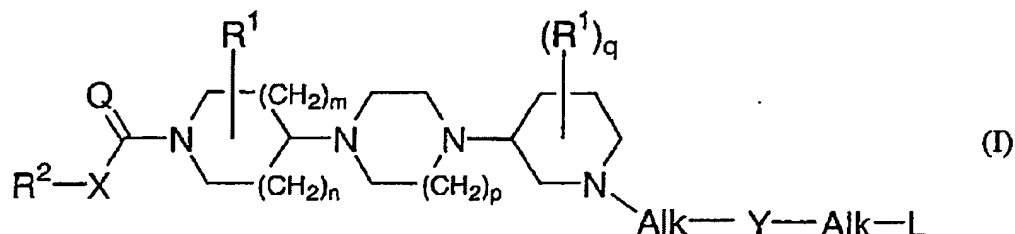
and comprises also the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the *N*-oxide form thereof and prodrugs thereof, wherein all substituents are defined as in Claim 1.

In view of their capability to antagonize the actions of tachykinins by blocking the neurokinin receptors, and in particular antagonizing the actions of substance P, Neurokinin A and Neurokinin B by blocking the NK_1 , NK_2 and NK_3 receptors, the compounds according to the invention are useful as a medicine, in particular in the prophylactic and therapeutic treatment of tachykinin-mediated conditions, such as, for instance CNS disorders, in particular schizoaffective disorders, depression, anxiety disorders, stress-related disorders, sleep disorders, cognitive disorders, personality disorders, eating disorders, neurodegenerative diseases, addiction disorders, mood disorders, sexual dysfunction, pain and other CNS-related conditions; inflammation; allergic disorders; emesis; gastrointestinal disorders, in particular irritable bowel syndrome (IBS); skin disorders; vasospastic diseases; fibrosing and collagen diseases; disorders related to immune enhancement or suppression and rheumatic diseases and body weight control.



六、申請專利範圍

1. 一種根據通式(I)之化合物



其藥學上可接受的酸或鹼加成鹽，其立體化學異構物形式，及其 N-氧化物形式，其中：

5 n 是 1；

m 是 1；

p 是等於 1 或 2 之整數；

q 是 0；

Q 是 O；

10 X 是共價鍵；

各 R¹ 是 Ar¹-C₁₋₆ 烷基；

R² 是 Ar²；

Y 是共價鍵或式 -C(=O)-、-SO₂-、>C=CH-R 或 >C=N-R

15 之二價基，其中 R 是 CN 或硝基；

各 Alk 彼此獨立地代表共價鍵；或直鏈或支鏈的 C₁₋₆ 伸

烷基，其視需要在一或多個碳原子上經一或多個羥

基或 C₁₋₆ 烷基羰基氧基取代；

L 是選自包括氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、視需要經 C₁₋₆

20 烷基或羥基取代之 C₃₋₆ 環烷基；單-及二(C₁₋₆ 烷基)

六、申請專利範圍

胺基、單-及二(Ar^3)胺基、 Ar^3 、 Het^2 及 Het^2 羰基；

Ar^1 是苯基；

Ar^2 是苯基，各視需要經1或2個鹵基 C_{1-6} 烷基取代基取代；

- 5 Ar^3 是苯基，視需要經1或2個取代基取代，各獨立地選自包括 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、鹵基、羥基、 $\text{Ar}^1\text{C}_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基； Ar^1 羰基氧基 C_{1-6} 烷基；羥基 C_{1-6} 烷基；鹵基 C_{1-6} 烷基及氰基；

- 10 Het^2 是單環雜環基，其選自包括四氫呋喃基；視需要經 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代之吡咯啉基視需要經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑啉基；視需要經 C_{1-6} 烷基及/或苯基取代之吡啶基；視需要經 C_{1-6} 烷基或苯基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基取代之呋喃基；視需要經鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、吡啶基或噁唑基取代之噻吩基；視需要經 C_{1-6} 烷基取代之異噁唑基；視需要經 C_{1-6} 烷基取代之噻唑基；視需要經 C_{1-6} 烷基取代之噻二唑基；吡啶基；及吡嗪基；
- 15 或二環雜環基，其選自包括苯並[2,1,3]噁二唑基及咪唑並[2,1-b]噻唑基。
- 20

2.根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其特徵是 R^1 是 Ar^1 甲基且連接至2-位置或 R^1 是 Ar^1 且連接至3-位置。

3.根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其特徵是

六、申請專利範圍

$R^2-X-C(=Q)$ -部份是 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基。

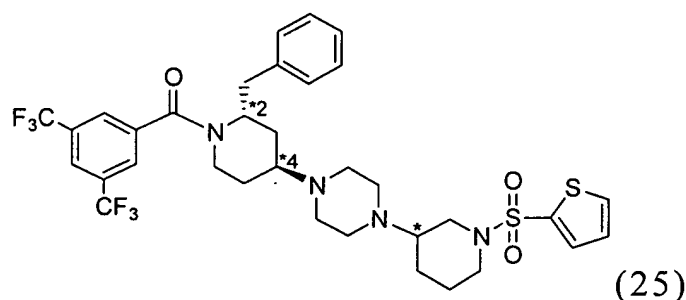
4.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵是 p 是 1。

5.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵是 Y 是 $-C(=O)-$ 。

6.根據申請專利範圍第 1 或 2 之化合物，其特徵是 Alk 是一個共價鍵。

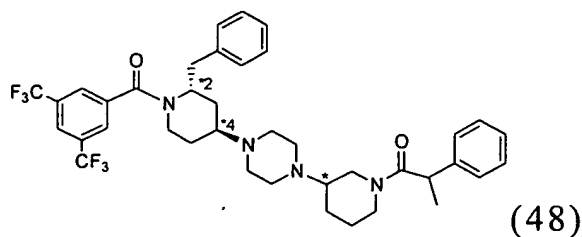
7.根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵是 L 是 Het^2 。

10 8.一種化合物，其係選自下列組成之群組；



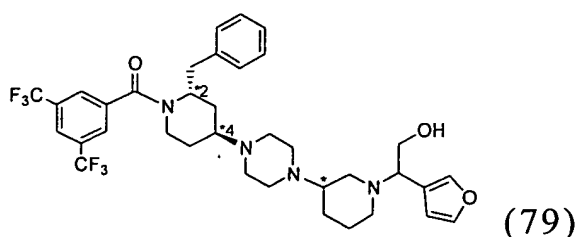
[2R-反]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(噻吩基-2-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

15

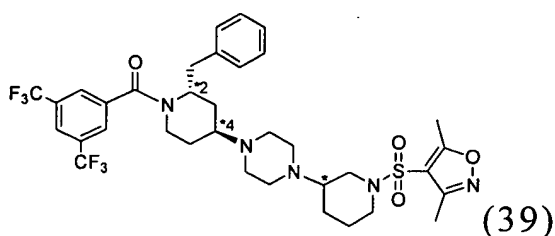


[2R-反]-1-(3-{4-[2-苯甲基-1-(3,5-雙-三氟甲基-苯甲醯基)-六氫吡啶-4-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-2-苯基-丙-1-酮；

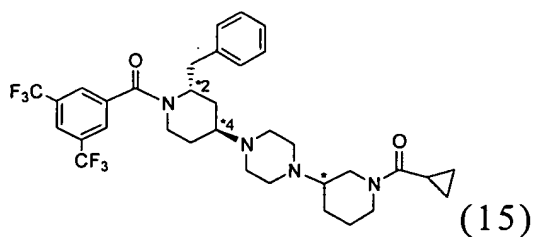
六、申請專利範圍



[2R-反]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(1-呋喃-3-基-2-羥基-乙基)-六
氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-(3,5-雙-三
5 氟甲基-苯基)-甲酮；

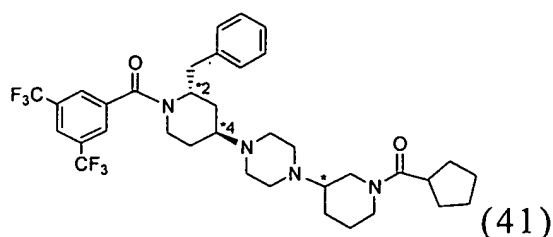


[2R-反]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(3,5-二甲基-異呋唑-4-磺醯
基)-六氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-
10 (3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；



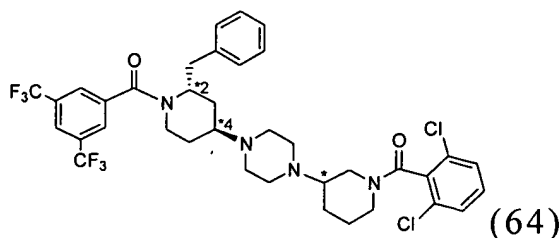
[2R-反]-{2-苯甲基-4-[4-(1-環丙烷羰基-六氫吡啶-3-基)-
六氫吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-
15 甲酮；

六、申請專利範圍



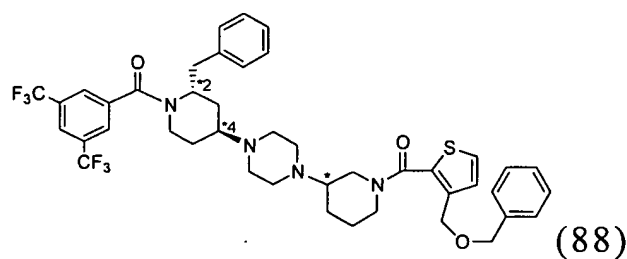
[2R-反]-{2-苯甲基-4-[4-(1-環戊烷羰基-六氫吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-基}-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

5



[2R-反]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(2,6-二氯-苯甲醯基)-六氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

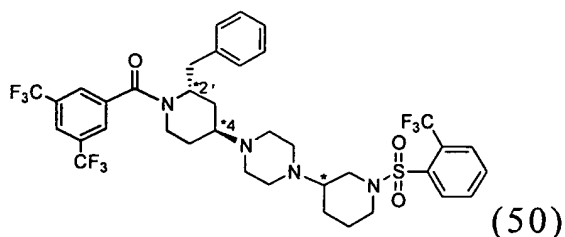
10



[2R-反]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(3-苯甲氧基甲基-噻吩-2-羰基)-六氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

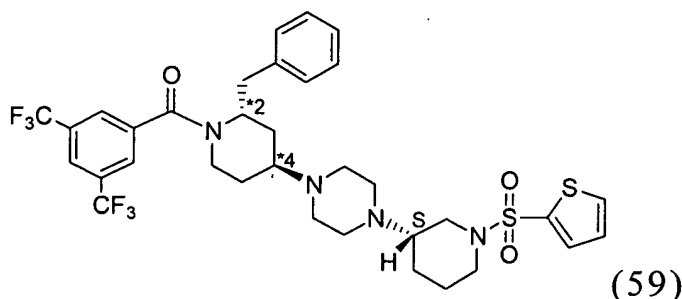
15

六、申請專利範圍

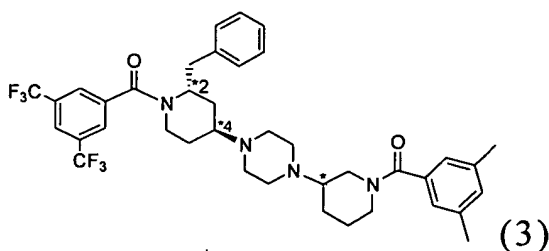


[2R-反]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(2-三氟甲基-苯磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；

5



[2R-[2 α ,4 β (S*)]]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(噻吩-2-磺醯基)-六氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮；及



10

[2R-反]-(2-苯甲基-4-{4-[1-(3,5-二甲基-苯甲醯基)-六氫吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-六氫吡啶-1-基)-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-甲酮。

9.根據申請專利範圍第 1 或 8 項任一項之化合物，其係作為藥劑使用。

10.一種根據申請專利範圍第 1 或 8 項之化合物之用

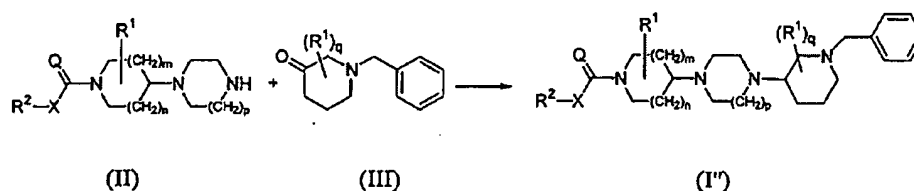
六、申請專利範圍

途，其係製造藥劑用於治療精神分裂症、嘔吐、焦慮、憂鬱、應激性腸徵候群(IRS)、晝夜節律紊亂、疼痛、神經性發炎、氣喘、排尿障礙例如尿失禁及疼痛感受。

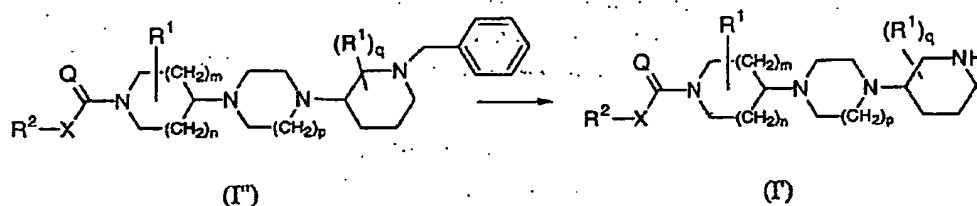
11.一種醫藥組成物，其包含藥學上可接受之載劑及作為活性成份之有效醫療量根據申請專利範圍第 1 或 8 項之化合物。

12.一種用於製造根據申請專利範圍第 11 項醫藥組成物之方法，其包括密切混合藥學上可接受之載劑及有效醫療量之根據申請專利範圍第 1 或 8 項之化合物。

13.一種用於製備式(I'')化合物之方法，其中使式(II)之中間化合物與式(III)之中間化合物反應，其中基 R^2 、 X 、 Q 、 R^1 、 m 、 n 、 p 及 q 如同申請專利範圍第 1 項之定義；



14.一種用於製備式(I')化合物之方法，其中將式(I'')之最終化合物還原性氫化，其中基 R^2 、 X 、 Q 、 R^1 、 m 、 n 、 p 及 q 如同申請專利範圍第 1 項之定義；



15.一種用於製備根據式(I')化合物之方法，其包括下列

六、申請專利範圍

連續步驟：

- 1) 得到根據申請專利範圍第 13 項之式(I'')化合物；
- 2) 得到根據申請專利範圍第 14 項之式(I')化合物。

5

裝

訂

線