

申請日期: 92-10-07	IPC分類
申請案號: 92127724	C07D 211/58, 413/14

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 (2006.01) (2006.01)

發明名稱	中文	經取代之1,4-二-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶衍生物及其用作神經激肽拮抗劑之用途
	英文	SUBSTITUTED 1,4-DI-PIPERIDIN-4-YL-PIPERAZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS NEUROKININ ANTAGONISTS
發明人 (共6人)	姓名 (中文)	1. 顏森斯 2. 蘇門 3. 狄柏克
	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B-2340比爾斯市賓河街30號 2. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號 3. 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號
	住居所 (英文)	1. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 2. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 3. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
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



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6人)	姓名 (中文)	4. 李諾特 5. 凡若斯 6. 戴爾斯
	姓名 (英文)	4. LEENAERTS, JOSEPH ELISABETH 5. VAN ROOSBROECK, YVES EMIEL MARIA 6. DIELS, GASTON STANISLAS MARCELLA
	國籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中文)	4. 比利時國B-2340比爾斯市寶河街30號 5. 比利時國B-2340比爾斯市寶河街30號 6. 比利時國B-2340比爾斯市寶河街30號
	住居所 (英文)	4. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 5. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 6. Turnhoutseweg 30, B-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)	PC2002/10/08	PCT/EP02/11328	有
專利合作條約(PCT)	PC2002/12/23	PCT/EP02/14836	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：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

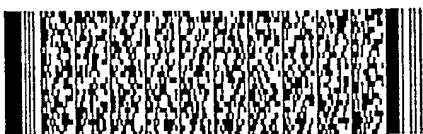
有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

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)

### [發明所屬之技術領域]

本發明係有關具有神經激肽拮抗劑活性，特定言之 NK<sub>1</sub> 拮抗劑活性之 1,4-二-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶衍生物，及其製法、含其之組合物及其作為醫藥之用途，特定言之用於治療嘔吐、焦慮症、抑鬱症、胰炎與 IBS。

### [先前技術]

神經激肽屬於一種短肽，廣泛分佈於哺乳動物中樞與周邊神經系統(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))。其共通點在於 C-末端序列為 Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>。咸信自周邊感覺神經末端釋出之神經激肽涉及神經發炎。脊柱/中樞神經系統中，神經激肽可能在疼痛傳輸/感受上及與有些自主反射與行為上扮演某種角色。三種主要神經激肽為 P 物質(SP)、神經激肽 A(NK<sub>A</sub>)與神經激肽 B(NK<sub>B</sub>)，其分別對三種獨特受體亞型，亦即 NK<sub>1</sub>、NK<sub>2</sub> 與 NK<sub>3</sub> 具有優先親和性。然而，在選殖之受體上進行之功能性研究顯示，這三種神經激肽與其相應受體之有強烈之交叉功能交互反應(Maggi 與 Schwartz,Trends Pharmacol. Sci. 18: 351-355 (1997))。

NK<sub>1</sub> 受體之結構式中之物種之差異造成 NK<sub>1</sub> 拮抗劑之物種相關之效力差異(Maggi, Gen. Pharmacol. 26:911-

## 五、發明說明 (2)

944(1995); Regoli et al., Pharmacol. Rev. 46(4):551-599 (1994)。人類  $NK_1$  受體極類似天竺鼠與沙鼠之  $NK_1$  受體但顯著不同於齧齒類之  $NK_1$  受體。神經激肽拮抗劑之發展目前已產生一系列肽化合物，但可預期其在代謝上不安  
5 定，無法用為醫藥活性物質(Longmore J. et al., DN&P 8(1):5-23 (1995))。

神經激肽涉及嘔吐、(與壓力相關之)焦慮症、發炎反應、平滑肌收縮與疼痛感受。發展中之神經激肽拮抗劑之適應症為如：嘔吐、焦慮症與抑鬱症、應激性腸部症候群  
10 (IBS)、生理時鐘紊亂、內臟疼痛、神經發炎、氣喘、排尿障礙與傷害感受。

### 嘔吐

噁心與嘔吐為癌症化療法最常見之痛苦副作用。結果會降低生活品質，及可能使得患者延遲或拒絕使用有治癒  
15 可能性之藥物(Kris et al., J. Clin. OncoL, 3:1379-1384 (1985))。嘔吐之發生、強度與型態依多種不同因素決定，如：化療劑投藥劑量與途徑。典型地，在化療後第一段 4 小時期間開始早期急性嘔吐，到了 4 小時至 10 小時之間達到高峰期，第 12 至 24 小時才下降。晚期嘔吐(在化療  
20 後 24 小時發生，並持續 3-5 天)最常出現在"高催吐性"化療劑藥物(依據 Hesketh et al., J.Clin. OncoL 15:103 (1997) 為 4 與 5 級)。此等"高催吐性"抗癌治療(包括順鉑(cis-platinum))會誘發>98%的人發生嘔吐，及 60-90%癌症患者發生晚期嘔吐。

## 五、發明說明 (3)

化療法之動物模式如：順鉑誘發白鼬之嘔吐模式 (Rudd 與 Naylor, Neuropharmacology 33:1607-1608 (1994); Naylor 與 Rudd, Cancer. Surv. 21:117-135 (1996)) 已成功預期 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑之臨床效力。雖然此發現已成功治療化療及放射療法在癌症患者上造成之病痛，但 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑 (如：奧丹西龍(ondansetron)與格拉司瓊(granisetron)(不論單純或併用地塞美松(dexamethasone))即可以有效控制急性嘔吐期(第一段 24 小時期)，但對降低晚期嘔吐(>24 小時)發展之效果不佳(De Mulder et al., Annuals of internal Medicine 113:834-840 (1990); Roila, Oncology 50:163-167 (1993))。儘管此等預防急性與晚期嘔吐之治療方法已為目前最有效之方法，但仍有 50% 患者蒙受晚期嘔吐與/或噁心之苦(Antiemetic Subcommittee, Annals Oncol. 9:811-819 (1998))。

與 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑相反之 NK<sub>1</sub> 拮抗劑 (如：CP-99,994(Piedimonte et al., L. Pharmacol. Exp. Ther. 266:270-273 (1993)與亞皮丹(aprepitant)(亦稱為 MK-869 或 L-754,030; Kramer et al., Science 281:1640-1645 (1998); Rupniak and Kramer, Trends Pharmacol. Sci. 20:1-12 (1999)) 已顯示不僅可抑制順鉑在動物體內誘發之急性嘔吐，亦可抑制晚期嘔吐(Rudd et al., Br. J. Pharmacol. 119:931-936 (1996); Tattersall et al., Neuropharmacology 39:652-663 (2000))。NK<sub>1</sub> 拮抗劑亦經證實，可在沒有併行療法下，降低人體之"晚期"嘔吐(Cocquyt et al., Eur. J. Cancer 37:835-

## 五、發明說明 (4)

842 (2001); Navari et al., N. Engl. L. Med. 340:190-195 (1999)。此外，當併用地塞美松與 5-HT<sub>3</sub> 拮抗劑時，NK<sub>1</sub> 拮抗劑(如：MK-869 與 CJ-11,974, 亦稱為抑索普丹 (Ezlopitant))亦顯示可在預防急性嘔吐上展現額外之效果  
5 (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 NK<sub>1</sub> 受體在調節嘔吐上扮演重要角色。NK<sub>1</sub> 拮抗劑可活性對抗多種嘔吐刺激(Watson et al., BY. J.Pharmacol. 115:84-94 (1995); Tattersall et al.,  
10 Neuropharmacol. 35:1121-1129(1996); Megens et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1-14 (2002))。此等化合物之作用被認為在阻斷孤束核之中樞 NK<sub>1</sub>-受體。除了 NK<sub>1</sub> 拮抗作用外，CNS 滲透作用即為此等化合物止吐活性之必要條件。咯派丁胺(Loperamide)誘發白鼬之嘔吐可用作篩選 NK<sub>1</sub> 拮  
15 抗劑止吐活性之快速可靠之模式。已於已建立之白鼬模式中證實，可進一步評估其於治療順鉑所誘發急性與晚期嘔吐之醫療價值(Rudd et al., Br. J. Phamacol. 119:931-936 (1994))。此模式探討投與順鉑後之"急性"與"晚期"嘔吐，並已於其對 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑：糖皮質激素(Sam et al., Eur.  
20 J.Pharmacol. 417:231-237 (2001))與其他藥物挑戰之敏感性證實其有效性。未來似乎沒有任何止吐劑會被臨床上所接受，除非可成功治療"急性"與"晚期"嘔吐。

### 抑鬱症與焦慮症

抑鬱症為現代社會一種最常見情感障礙，其普及率

## 五、發明說明 (5)

高，且仍在增加中，尤其在年輕族群中。嚴重抑鬱症 (MDD, DSM-IV) 在生命期中之發生率估計為 10-25 % 女性及 5-12% 男性，其中約 25% 患者會在其生命期中復發 MDD，發作期之間沒有完全恢復，並重覆發生心境惡劣障礙。抑鬱症與其他心智障礙之共同發病率高，特別在與藥物及酒精上癮之年輕族群中。由於抑鬱症主要影響 18-44 歲之族群，例如：最具生命力之族群，因此顯然成為個人、家庭及整個社會之負擔。

所有醫療可能性中，抗抑制鬱劑顯然為最有效之療法。過去 40 年來，已發展出許多種抗抑鬱劑進入市面。儘管如此，目前仍無抗抑制劑可滿足理想藥物之所有標準 (高度醫療與預防效力，快速開始作用，完全滿足短期與長期安全性、藥物動力學簡單且有利) 或不會以一種或其他方式限制其於所有抑鬱症患者族群與次族群中用途之副作用。

由於目前沒有針對抑鬱症原因之治療法，亦沒有急迫性，而且沒有一種抗抑鬱劑可對 60-70% 以上之患者有效；因此，應發展一種可避免現有藥物任何缺點之新穎抗抑鬱劑。

有數項發現顯示，SP 涉及與壓力有關之焦慮症。在中樞注射 SP 時，會誘發類似傳統 "迎戰或脫逃 (fight or flight)" 之心血管反應，係骨骼肌血管放鬆及腸系膜與腎臟血流減少所致之生理特徵。嚙齒類在接受有毒害之刺激或壓力後，此心血管反應會伴隨出現行為反應 (Culman and

## 五、發明說明 (6)

Unger, Can. J. Physiol. Pharmacol. 73:885-891 (1995))。在小白鼠中樞投與  $NK_1$  促效劑與拮抗劑時，分別造成產生焦慮及解除焦慮之效果(Teixeira et al., Eur. J. Pharmacol. 311:7-14 (1996))。  $NK_1$  拮抗劑抑制 SP(或電擊；Ballard et al., Trends Pharmacol. Sci. 17:255-259 (2001))所誘發悸動之能力可能與此抗抑制劑/解焦慮劑相關，因此在沙鼠中，悸動扮演對同種生物之警訊或警告訊號。

$NK_1$  受體廣泛分佈於腦之邊緣系統及懼怕處理途徑，包括杏仁核、海馬回、中隔、下視丘與中腦水管周圍灰質。此外，P 物質會因應創傷或有毒害之刺激自中樞釋出，且與 P 物質有關之神經傳遞可能造成或涉及焦慮症、恐懼、及伴隨情感障礙如：抑鬱症與焦慮症出現之情緒障礙。P 物質在獨特之腦區域中含量隨壓力刺激之變化即支持此觀點(Brodin et al., Neuropeptides 26:253-260 (1994))。

於中樞注射 P 物質擬似物(促效劑)會誘發一系列防衛行為及心血管變化，包括有條件之位置反感(conditioned place aversion)(Elliott, Exp. Brain. Res. 73:354-356 (1988))、加強聽覺驚嚇反應(Krase et al., Behav. Brain. Res. 63:81-88 (1994))、發聲困難、逃避行為(Kramer et al., Science 281:1640-1645 (1998))與在架高之十字迷宮上之焦慮(Aguiar and Brandao, Physiol. Behav. 60:1183-1186(1996))。此等化合物並未修正活動籠中轉輪裝置或步行器上之運動表現與協調性。當投與已知之解焦慮劑與抗抑鬱劑藥物

## 五、發明說明 (7)

時，可向下調節 P 物質生合成(Brodin et al., Neuropeptides 26:253-260 (1994); Shirayama et al. Brain. Res. 739:70-78 (1996))。同樣地，在中樞投與 NK<sub>1</sub> 促效劑誘發天竺鼠發聲之反應可被如：丙米吡(imipramine)與氟西汀(floxetine)、  
5 及 L-733,060(一種 NK<sub>1</sub> 拮抗劑)之抗抑鬱劑拮抗。此等研究提供之證據證實阻斷中樞 NK<sub>1</sub> 受體即可能抑制心理壓力，其方式類似抗抑鬱劑與解焦慮劑(Rupniak and Kramer, Trends Pharmacol.Sci. 20:1-12 (1999))，但不會出現目前藥物之副作用。支持此點之數據證實亞皮丹(aprepitant)為一  
10 種臨床上有效之抗抑鬱劑，其在隨機雙盲，以安慰劑為對照組之試驗中具有顯著解焦慮活性(Kramer et al.. Science 281:1640-1645 (1998))。

### 應激性腸部症候群(IBS)

應激性腸部症候群(IBS)患者之生活品質不佳，其積極  
15 利用保健資源，尋求更佳之"解決方法"(包括不必要之重覆檢查或甚至動手術)。儘管患者承受的是"良性"病變(換言之，患者不會死亡或發展出嚴重併發症)，但仍會因積極利用保健資源及缺乏工作機會而造成嚴重經濟負擔。

已有相當多公開之臨床前文獻探討 NK<sub>1</sub> 受體在內臟疼痛中之角色。在動物模式中，採用破壞 NK<sub>1</sub> 受體之小白鼠與 NK<sub>1</sub> 拮抗劑，已證實 NK<sub>1</sub> 受體在痛覺過敏與內臟疼痛中之重要角色。NK<sub>1</sub> 受體與 P 物質之分佈在內臟疼痛中之角色大於身體疼痛中之角色。事實上，80%以上之內臟初級傳入神經包含 P 物質，而僅 25%皮膚傳入神經包含 P 物  
20

## 五、發明說明(8)

質。NK<sub>1</sub> 受體亦涉及胃腸蠕動(Tonini et al.,Gastroenterol. 120:938-945 (2001) ; Okano et al., J. Pharmacol. Exp.Ther. 298:559-564 (2001))。由於 NK<sub>1</sub> 拮抗劑在胃腸蠕動及傷害感受上之雙重角色，因此應有潛力減輕 IBS 患者之症狀。

### 5 胰炎

已知經由 NK<sub>1</sub> 受體之作用造成神經發炎所涉及之兩種主要神經肽中之一之 P 物質在調節急性胰炎及與胰炎相關之肺臟傷害嚴重性上扮演重要之促炎反應角色。嚴重急性胰炎之長期功能受損為此病症之發病率及死亡率之主因。

10 此點已利用 NK<sub>1</sub><sup>-/-</sup> 小白鼠清楚地證實(Bhatia et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 95(8):4760-4765 (1998))。此外，亦已知刪除前速激肽原(preprotachykinin)-A 基因可保護小白鼠對抗急性胰炎(Bhatia et al.,American J. of Physiology 284(5):G380-  
15 G386(2003))。此外，數項已公開之研究顯示，NK<sub>1</sub>-拮抗劑(例如：CP-96 345 與 CP-99 994)可能在治療胰炎上扮演某種角色，例如：影響慢性胰炎患者之疼痛強度、持續期長短與頻率(Maa et al., American J. of Physiology 279:0726-0732 (2000); Orady et al., British J. of Pharmacology  
20 130(3):505-512 (2000); Vera-Portocarrero et al., Anesthesiology 98(2):474-484 (2003) 及 Shrikhande et al.,Pain 91(3):209-217 (2001))。

### 先前技藝背景

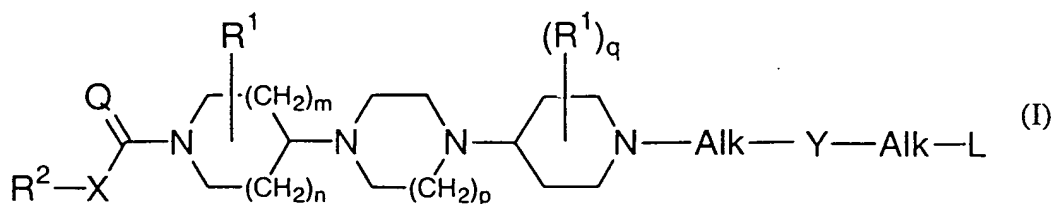
## 五、發明說明 (9)

含 1-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶基部份基團之化合物已  
 公開於 1997 年 5 月 9 日公告之 WO 97/16440-A1(Janssen  
 Pharmaceutica N.V.)，用為 P 物質拮抗劑；2002 年 4 月 25  
 日公告之 WO 02/32867(Glaxo Group Ltd)，其特別用為神  
 5 經激肽拮抗劑(更明確言之，其揭示 4-六氫吡啶-1-基-六氫  
 吡啶-1-羧酸醯胺衍生物)；2001 年 5 月 3 日公告之 WO  
 01/30348-A1(Janssen Pharmaceutica N.V.)，用為可影響生  
 理時鐘系統之 P 物質拮抗劑；及 2002 年 8 月 15 日公告之  
 WO 02/062784-A1(Hoffmann-La Roche AG)，用為神經激  
 10 肽-1 拮抗劑。

本發明化合物不同於先前技藝化合物於六氫吡啶基部  
 份基團取代之處為經取代六氫吡啶基部份基團，且改善其  
 作為具有醫療價值之強效口服與中樞活性神經激肽拮抗劑  
 之能力，特別用於治療嘔吐、焦慮症與抑鬱症、應激性腸  
 15 部症候群(IBS)、生理時鐘紊亂、內臟疼痛、神經發炎、氣  
 喘、排尿障礙與傷害感受。

### [發明內容]

本發明係有關新穎之通式(I)1,4-二-六氫吡啶-4-基-六  
 20 氫吡啶衍生物



## 五、發明說明 (10)

其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥，其中

- n 為等於 0、1 或 2 之整數；
- m 為等於 1 或 2 之整數，但其限制條件為若 m 為 2
- 5 時，則 n 為 1；
- p 為等於 1 或 2 之整數；
- Q 為 O 或  $\text{NR}^3$ ；
- X 為共價鍵或如式 -O-、-S- 或  $\text{-NR}^3$ - 之二價基團；
- 各  $\text{R}^3$  分別獨立為氫或烷基；
- 10 各  $\text{R}^1$  分別獨立選自： $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^1$ -烷基與二( $\text{Ar}^1$ )-烷基；
- q 為等於 0 或 1 之整數；
- $\text{R}^2$  為烷基、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{Ar}^2$ -烷基、 $\text{Het}^1$  或  $\text{Het}^1$ -烷基；
- Y 為共價鍵或如式  $\text{-C(=O)-}$  或  $\text{-SO}_2$ - 之二價基；
- 各 Alk 分別獨立代表共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二
- 15 價直鏈或分支之飽和或不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個烷基、苯基、鹵基、氰基、羥基、甲醯基與胺基取代；
- 20 L 為選自：氫、烷基氧、 $\text{Ar}^3$ -氧、烷基氧羰基、單-與二(烷基)胺基、單-與二( $\text{Ar}^3$ )胺基、單-與二(烷基氧羰基)胺基、 $\text{Ar}^3$ 、 $\text{Ar}^3$ -羰基、 $\text{Het}^2$  與  $\text{Het}^2$ -羰基；
- $\text{Ar}^1$  為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選

## 五、發明說明 (11)

自下列之取代基取代：鹵基、烷基、氟基、胺基  
羰基與烷基氧；

Ar<sup>2</sup> 為萘基或苯基，各可視需要經 1、2 或 3 個分別  
獨立選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、胺  
5 基、單-與二(烷基)胺基、氟基、烷基、羥基、烷  
基氧、羧基、烷基氧羰基、胺基羰基及單-與二  
(烷基)胺基羰基；

Ar<sup>3</sup> 為萘基或苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別  
獨立選自下列之取代基取代：烷基氧、烷基、鹵  
10 基、羥基、吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、咪唑並  
[1,2-*a*]吡啶基、嗎啉基羰基、吡咯啶基羰基、胺  
基與氟基；

Het<sup>1</sup> 為單環狀雜環基團，其係選自：吡咯基、吡唑  
基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑  
15 基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧  
啶基、吡嗪基與嗒嗪基；或雙環狀雜環基團，其  
係選自：喹啉基、喹呋啉基、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、苯並呋喃基與苯並噻吩基；各雜  
20 環基團可視需要於任何原子上經選自鹵基與烷基  
之基團取代；

Het<sup>2</sup> 為單環狀雜環基團，其係選自：吡咯啶基、二呋  
茂基、咪唑啶基、吡啶啶基、六氫吡啶基、嗎啉  
基、二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、咪唑啶

## 五、發明說明 (12)

- 基、四氫呋喃基、2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶啉基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、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、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基與三嗪基；或雙環狀雜環基團，其係選自：苯並六氫吡啶基、喹啉基、喹啉基、吲哚基、異吲哚基、色烯基、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、苯並呋喃基與苯並噻吩基；各基團可視需要經一個或多個選自下列之基團取代：Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> 烷基、鹵基、羥基、烷基、六氫吡啶基、吡咯基、噻吩基、氧代基、烷基氧、烷基氧烷基與烷基氧羰基；及
- 5 烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支之飽和烴基
- 10 或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；其可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個選自：苯基、鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基與胺基之取代基取代。

- 更特定言之，本發明係有關通式(I)化合物、其醫藥上
- 20 可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥，其中：

- n 為 1；
- m 為 1；
- p 為 1；

## 五、發明說明 (13)

- Q 為 O；
- X 為共價鍵；
- 各 R<sup>1</sup> 為 Ar<sup>1</sup> 或 Ar<sup>1</sup>-烷基；
- q 為 0 或 1；
- 5 R<sup>2</sup> 為 Ar<sup>2</sup>；
- Y 為共價鍵或如式 -C(=O)- 或 -SO<sub>2</sub>- 二價基團；
- 各 Alk 分別獨立代表共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二價直鏈或分支之飽和或不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個苯基、鹵基、氰基、羥基、甲醯基與胺基取代；
- 10 L 為選自：氫、烷基氧、Ar<sup>3</sup>-氧、烷基氧羰基、單-與二(烷基)胺基、單-與二(Ar<sup>3</sup>)胺基、Ar<sup>3</sup> 與 Het<sup>2</sup>；
- 15 Ar<sup>1</sup> 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個烷基取代；
- Ar<sup>2</sup> 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個烷基取代；
- Ar<sup>3</sup> 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列之取代基取代：烷基氧、烷基、鹵基、羥基、吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、咪唑並[1,2-a]
- 20 吡啶基、嗎啉基羰基、吡咯啶基羰基、胺基與氰基；
- Het<sup>2</sup> 為單環狀雜環基團，其係選自：吡咯啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、

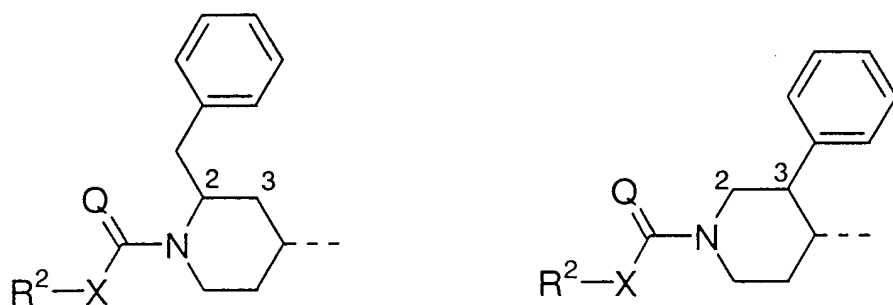
## 五、發明說明 (14)

吡啶基、嘧啶基、吡嗪基與嗒嗪基；或雙環狀雜環基團，其係選自：苯並六氫吡啶基、喹啉基、喹喏啉基、吲哚基、色烯基與苯並咪唑基；各基團可視需要經一個或多個選自下列之基團取代：

- 5 Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> 烷基、鹵基、羥基、烷基、六氫吡啶基、吡咯基、噻吩基、氧代基與烷基氧羰基；及  
 烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈烴基，其可視需要經一個或多個鹵基取代。

更特定言之，本發明係有關通式(I)化合物、其醫藥上  
 10 可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥，其中 R<sup>1</sup> 為 Ar<sup>1</sup> 甲基且附接於 2-位置上，或 R<sup>1</sup> 為 Ar<sup>1</sup> 且附接於 3-位置上，例如：下列式(I)化合物中，m 與 n 等於 1，且 Ar<sup>1</sup> 為未取代之苯基。較佳者，Ar<sup>1</sup> 甲基為未取代之苯甲基。

15



20

更特定言之，本發明係有關通式(I)化合物、其醫藥上  
 可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物  
 物型與其前藥，其中 R<sup>2</sup>-X-C(=Q)-部份基團為 3,5-二-(三氟  
 甲基)苯基羰基。

## 五、發明說明 (15)

本申請案之架構中，烷基之定義為具有 1 至 6 個碳原子之單價直鏈或分支飽和烴基，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；

5 烷基之進一步定義為具有 3 至 6 個碳原子之單價環狀飽和烴基，例如：環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基與環己基。烷基之定義亦包括可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個苯基、鹵基、氟基、氧代基、羥基、甲醯基與胺基取代之烷基，例如：羥基烷基，特定言之羥基甲基

10 與羥基乙基與多鹵基烷基，特定言之二氟甲基與三氟甲基。

本申請案之架構中，鹵基通指氟、氯、溴與碘。

本申請案之架構中，"根據本發明化合物"意指通式(I)化合物，其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥。

15 本申請案之架構中，尤指式(I)中部份基團  $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$  中，當該部份基團之二個或多個連續元素代表共價鍵時，則代表單一共價鍵。例如：當  $\text{Alk}^a$  與 Y 代表共價鍵且  $\text{Alk}^b$  為  $-\text{CH}_2-$  時，則部份基團  $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$  代表  $-\text{CH}_2-$ 。

20 醫藥上可接受之鹽之定義包括式(I)化合物可形成之醫藥活性之無毒性酸加成鹽型。該等鹽型可由式(I)化合物之鹼型經適當酸處理製成，例如：無機酸，例如：氫鹵酸(特定言之鹽酸、氫溴酸)、硫酸、硝酸與磷酸；有機酸，例如：乙酸、羥基乙酸、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

## 五、發明說明 (16)

酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸與雙羥萘酸。特別佳為富馬酸。

含有酸性質子之式(I)化合物亦可經適當有機及無機鹼處理，轉化成其醫療活性之無毒性金屬或胺加成鹽型。適當鹼鹽型包括例如：銨鹽、鹼金屬與鹼土金屬鹽，特定言之鋰、鈉、鉀、鎂與鈣鹽，與有機鹼形成之鹽，例如：雙苯甲基乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺、哈胺青黴素鹽類，及與胺基酸形成之鹽類，例如：精胺酸與離胺酸。

反之，該鹽型可經適當鹼或酸處理，轉化成游離型。

本申請案架構中所採用加成鹽術語亦包括式(I)化合物與其鹽可形成之溶合物。此等溶合物為例如：水合物與醇鹽。

式(I)化合物之 N-氧化物型包括彼等式(I)中一個或多個氮原子被氧化成所謂之 N-氧化物之化合物，特定言之，彼等式中一個或多個三級氮(例如：六氫吡啶基或六氫吡啶基之氮)為 N-氧化之 N-氧化物。此等 N-氧化物很容易由習此相關技藝之人士不需採用高深技術即可製得，且由於此等化合物為人體吸收時氧化形成之代謝物，因此顯然可替代式(I)化合物。一般已知，氧化反應通常為涉及藥物代謝之第一個步驟(Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977,p.70- 75)。亦已知，化合物之代謝物型亦可替代化合物本身投與人體，其效果相同。

根據本發明化合物具有兩個可氧化之氮(三級胺部份

## 五、發明說明 (17)

基團)。因此極可能於人體代謝作用中形成 N-氧化物。

式(I)化合物可依相關技藝已知轉化三價氮形成其 N-氧化物型之方式轉化成相應之 N-氧化物。該 N-氧化反應通常由式(I)起始物與適當有機或無機過氧化物反應。適當  
5 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；適當有機過氧化物可包括過氧酸，如，例如：苯甲過氧酸或鹵代苯甲過氧酸(例如：3-氯苯甲過氧酸)、過氧烷酸(例如：過氧乙酸)、烷基氮過氧化物(例如：第三丁基氮過氧化物)。合適溶劑為  
10 例如：水、低碳數烷醇(例如：乙醇，等等)、烴類(例如：甲苯)、酮類(例如：2-丁酮)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷)，與此等溶劑之混合物。

上文所採用"立體化學異構型"之定義為式(I)化合物可能擁有之所有可能異構型。除非另有說明，否則化合物之  
15 化學式代表所有可能立體化學異構型之混合物，該混合物包含基本分子結構式之所有非對映異構物與對映異構物。更特定言之，立體中心可能呈 R-或 S-組態；兩價環狀(部份)飽和基團上之取代基可呈順式-或反式-組態。包含雙鍵之化合物可在該雙鍵上呈 E 或 Z-立體化學。式(I)化合物  
20 之立體化學異構型當然包含在本發明範圍內。

依據 CAS 命名法，當分子中出現兩個已知絕對組態之立體中心時，則(依據 Cahn-Ingold-Prelog 順序規則)以數字最小之對掌性中心(參考中心)指定為代號 R 或 S。第二個立體中心之組態則採用相對代號 [R\*,R\*] 或 [R\*,S\*] 代

## 五、發明說明 (18)

表，其中 R\*總是代表參考中心，而[R\*,R\*]代表該中心具有相同對掌性，[R\*,S\*]代表不同對掌性之中心。例如：若分子中數字最小之對掌性中心呈 S 組態時，而第二個中心為 R 時，立體性代號則為 S-[R\*,S\*]。若採用" $\alpha$ "與" $\beta$ "

5 時：具有最小環編號之環系中不對稱碳原子上最高優先之取代基位置總是位在環系所決定平面之" $\alpha$ "位置上。環系中另一個不對稱碳原子上最高優先之取代基位置(式(I)化合物中之氫原子)相對於參考原子上最高優先之取代基位置，若與環系所決定之平面在同一側時，則稱為" $\alpha$ "，若  
10 在環系所決定之平面之另一側時，則稱為" $\beta$ "。

式(I)化合物與有些中間化合物之結構中具有至少兩個立體中心，亦即六氫吡啶基部份基團(R 或 S)之 2-位置及 4-位置，其中所附接之基團可相對於六氫吡啶基部份基團上 2-位置之基團呈順式或反式位置。

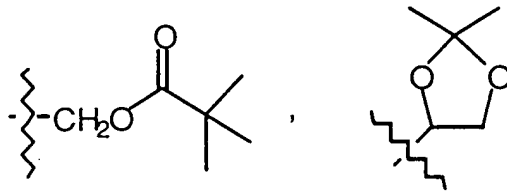
15 本發明亦包括根據本發明醫藥活性化合物之衍生化合物(通常稱為"前藥")，其可於活體內降解形成根據本發明化合物。前藥通常(但不一定)於目標受體之效力低於其所降解形成之化合物。當所需化合物之化性或物性使其很難投藥或無法有效投藥時，前藥即特別適用。例如：所需化  
20 合物可能難溶解，不容易運送通過黏膜表皮或在血漿中之半衰期太短。有關前藥之進一步討論可參見 Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, and Drugs, 1985, 29, pp. 455-473。

根據本發明醫藥活性化合物之前藥型通常為具有酯化

## 五、發明說明 (19)

或醯胺化之酸基團之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型與其 N-氧化物型。此等酯化之酸基團包括如式-COOR<sup>x</sup>基團，其中 R<sup>x</sup>為 C<sub>1-6</sub> 烷基、苯基、苯甲基或下列基團之一：

5



- 10 醯胺化基團包括如式- CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup> 基團，其中 R<sup>y</sup>為 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、苯基或苯甲基，R<sup>z</sup>為 -OH、H、C<sub>1-6</sub> 烷基、苯基或苯甲基。具有胺基之根據本發明化合物可使用酮或醛(如：甲醛)衍化，形成曼尼希鹼(Mannich base)。此鹼將依第一級動力學於水溶液中水解。

- 15 下文說明之製法中製備之式(I)化合物可能合成對映異構物之消旋混合物型式，可依相關技藝已知之解析方式互相分離。式(I)消旋化合物可與合適之對掌性酸反應，轉化成相應之非對映異構性鹽型。該非對映異構性鹽型可隨後藉由例如：選擇性結晶法或分段結晶法分離，然後使用鹼
- 20 釋出對映異構物。另一種分離式(I)化合物之對映異構型之方法涉及採用對掌性固相進行之液相層析法。該純立體化學異構型亦可能衍生自適當起始物之相應純立體化學異構型，但其限制條件為該反應需依立體化學反應進行。若需要特定立體異構物時，該化合物最好依立體專一性製法製

## 五、發明說明 (20)

備。此等方法則適合使用純對映異構性起始物。

### 藥理學

P 物質與其他神經激肽涉及多種生物反應，如：疼痛  
傳導(傷害感受)、神經發炎、平滑肌收縮、血漿蛋白質外  
5 滲、血管舒張、分泌、肥大細胞脫粒作用，及免疫系統之  
活化。許多疾病似乎因神經激肽受體，特定言之  $NK_1$  受  
體，被特定言之，如：胃腸道神經叢、無髓鞘初級感覺傳  
入神經元、交感與副交感神經元與非神經元細胞型之細胞  
過度釋出之 P 物質與其他神經激肽所活化引起(DN&P  
10 8(1):5-23 (1995) 與 Longmore J. et al, "Neurokinin  
Receptors" Pharmacological Reviews 46(4):551-599  
(1994))。

本發明化合物為神經激肽所媒介效應，特定言之彼等  
經由  $NK_1$  受體所媒介效應之強力抑制劑，因此可稱為神經  
15 激肽拮抗劑或速激肽拮抗劑，尤其稱為 P 物質拮抗劑，因  
為其於下文將說明之活體外豬冠狀動脈中，可拮抗 P 物質  
所誘發之鬆弛作用。本發明化合物對人體、天竺鼠及沙鼠  
神經激肽受體之結合親和性可於活體外，使用  $^3H$ -P 物質  
作為放射性配位體進行受體結合性試驗測定。

20 該化合物亦於活體內展現 P 物質拮抗活性，例如：於天竺  
鼠體內拮抗 P 物質誘發之血漿外滲，或於白鼬體內拮抗藥  
物所誘發之嘔吐(Watson et al, Br. J. Pharmacol. 115:84-94  
(1995))。

根據本發明化合物基於阻斷神經激肽受體而拮抗神經

## 五、發明說明 (21)

激肽之作用，特定言之藉由阻斷  $NK_1$  受體而拮抗 P 物質之作用，因此適用為醫藥，特定言之用於預防及醫療神經激肽所媒介之病症。

因此，本發明係有關通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥於作為醫藥上之用途。

本發明亦有關以申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物於製造醫藥上之用途，供處理(預防性或醫療性或兩者)神經激肽所媒介病症。

10 根據本發明化合物適用於治療 CNS 病變，特定言之抑鬱症、焦慮症、與壓力相關之障礙、睡眠障礙、認知障礙、人格異常、分裂情感性障礙、飲食異常、神經變性疾病、嗜癮障礙、情緒障礙、性功能障礙、疼痛與其他 CNS 相關之病症；發炎；過敏性病變；嘔吐；胃腸病變，特定  
15 言之應激性腸部症候群(IBS)；皮膚病變；血管痙攣疾病；纖維組織與膠原疾病；與免疫加強或壓抑有關之病變，及風濕病與體重控制。

特定言之，根據本發明適用於治療或預防抑鬱症，包括(但不限於)嚴重抑鬱症，包括兩極化抑鬱症；單極化抑鬱症；出現或不出現心理症狀、緊張症狀、憂鬱症狀、非  
20 典型症狀、或產後開始發作之單次或復發嚴重抑鬱發作，且若為復發時，則可能出現或不出現季節型態。"嚴重抑鬱症"術語中包括之其他情緒障礙包括早發或晚發型、出現或不出現非典型症狀之心境惡劣、I 型兩極化障礙、II

## 五、發明說明 (22)

型兩極化障礙、循環性性格異常、復發短暫抑鬱症、混合情感障礙、神經質抑鬱症、創傷後壓力障礙與社交恐懼症；出現抑鬱情緒之早發或晚發性阿茲海默氏症型癡呆；出現抑鬱情緒之血管性癡呆；藥物誘發之情緒障礙，如：

- 5 由酒精、安非他命、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、類鴉片劑、苯環利定(phencyclidine)、鎮定劑、安眠藥、解焦慮劑與其他物質所誘發之情緒障礙；抑鬱型分裂情感性障礙；與出現抑鬱情緒之適應障礙。嚴重抑鬱症亦可能由一般醫學病症引起，包括(但不限於)心肌梗塞、糖尿病、流產或墮胎，等等。
- 10

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防焦慮症，包括(但不限於)恐慌發作；廣場恐懼症；沒有廣場恐懼症之恐慌障礙；沒有恐慌障礙病史之廣場恐懼症；特異性恐懼症；社交恐懼症；強迫觀念與強迫行為性障礙；創傷後壓力障礙；急性壓力障礙；綜合焦慮症；因一般醫學病症引起之焦慮症；藥物誘發之焦慮症；及未明確指明之焦慮症。

15

特定言之，根據本發明適用於治療或預防合併出現抑鬱症與/或焦慮症之與壓力有關之障礙，包括(但不限於)急性壓力反應；適應障礙，如：短暫抑鬱反應、延長抑鬱反應、混合焦慮症與抑鬱反應、出現其他情緒顯著紊亂之適應障礙、出現傳導顯著紊亂之適應障礙、混合出現情緒與傳導顯著紊亂之適應障礙、與出現其他特異性顯著症狀之適應障礙；與其他因嚴重壓力之反應。

20

## 五、發明說明 (23)

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防睡眠障礙，包括(但不限於)嗜睡與/或深眠之初級睡眠障礙；失眠；睡眠呼吸暫停；發作性睡眠；生理時鐘異常；與其他心智障礙有關之睡眠障礙；因一般醫學病症引起之睡眠障礙；與藥物誘發之睡眠障礙。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防認知障礙，包括(但不限於)癡呆；未明確指明之健忘障礙與認知障礙，尤指因變性疾病、損傷、創傷、感染、血管病變、毒素、缺氧、維生素缺乏或內分泌異常引起之癡呆；出現抑鬱情緒之早發或晚發性阿茲海默氏症型癡呆；與 AIDS 相關之癡呆或因酒精或其他原因引起之健忘障礙，如：維生素 B1 缺乏、因單純疱疹腦膜炎與其他緣腦膜炎引起之兩側顳葉傷害、因缺氧/低血糖/嚴重抽搐與手術繼發之神經元損失、退化性病變、血管病變或心室 III 之病變。此外，根據本發明化合物亦適用於為沒有認知與/或記憶缺陷之健康人類加強記憶與/或認知力。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防人格異常，包括(但不限於)類偏執狂人格異常；精神分裂性人格異常；分裂型人格異常；反社會人格異常；臨界人格異常；表演樣人格異常；自戀型人格異常；逃避型人格異常；依賴型人格異常；強迫觀念與強迫行為性人格異常與未明確指明之人格異常。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防因多種原因造成之分裂情感性障礙，包括燥狂型、抑鬱型、混

## 五、發明說明 (24)

合型分裂情感性障礙；類偏執狂型、錯亂型、緊張型、未分化型、與殘留型精神分裂症；類精神分裂症；分裂情感性障礙；妄想症；短暫型心理障礙；共通型心理障礙；藥物誘發之心理障礙；與未明確指明之心理障礙。

5 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防飲食異常，包括精神性厭食症；非典型精神性厭食症；精神性貪食症；非典型精神性貪食症；與其他心理障礙有關之過度飲食；與其他心理障礙有關之嘔吐；及未明確指明之飲食異常。

10 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防神經變性疾病，包括(但不限於)阿茲海默氏症；亨丁頓氏舞蹈症；克氏-雅哥氏症(Creutzfeld-Jacob disease)；皮克氏症(Pick's disease)；脫髓鞘病變，如：多發性硬化與 ALS；其他神經病變與神經痛；多發性硬化；肌萎縮性側索硬化；中風與頭部創傷。

15 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防嗜癮障礙，包括(但不限於)出現或不出現生理性依賴之藥物依賴或濫用，特定言之其中該藥物為酒精、安非他命、似安非他命物質、咖啡因、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、尼古丁、類鴉片劑(如：大麻、海洛因與嗎啡)、苯環利定、似苯環利定化合物、鎮定劑-安眠藥、苯並二氮呋與/或其他物質，特別適合處理自上述藥物與酒精脫癮之發狂症。

20 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防特別因酒精、安非他命、咖啡因、大麻、古柯鹼、致幻劑、

## 五、發明說明 (25)

吸入劑、尼古丁、類鴉片劑、苯環利定、鎮定劑、安眠藥、解焦慮劑與其他物質引起之情緒障礙。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防性功能障礙，包括(但不限於)性慾障礙；性覺醒障礙；性高潮障礙；性疼痛障礙；因一般醫學病症引起之性功能障礙；藥物誘發之性功能障礙；及未明確指明之性功能障礙。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防疼痛，包括(但不限於)創傷疼痛如：手術後疼痛；創傷撕脫疼痛如：臂叢；慢性疼痛如：胰炎誘發之慢性疼痛或關節炎疼痛，如出現在骨類風濕或乾癬性關節炎；神經病變性疼痛如：疱疹後神經痛、三叉神經痛、節段或脛間神經痛、纖維肌痛、灼痛、周邊神經病變、糖尿病性神經病變、化療誘發之神經病變、AIDS 相關之神經病變、枕骨神經痛、膝狀神經痛、舌咽神經痛、反射交感神經營養障礙與幻想肢疼痛；多種不同型式之頭痛如：偏頭痛、急性或慢性緊張型頭痛、顳下頷疼痛、上頷竇疼痛與簇頭痛；牙痛；癌症疼痛；內臟疼痛；胃腸疼痛；神經壓迫性損害疼痛；運動傷害疼痛；痛經；經痛；腦膜炎；蜘蛛膜炎；骨骼肌肉疼痛；下背疼痛如：椎管狹窄、椎盤脫垂、坐骨神經痛、絞痛、僵直性脊椎炎；痛風；燒燙傷；癩痕疼痛；搔癢；與丘腦疼痛如：中風後丘腦疼痛。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防下列其他 CNS 相關病症：運動不能、運動不能僵直症候群、

## 五、發明說明 (26)

運動障礙及醫藥誘發之巴金森氏症、妥瑞特氏症候群 (Gilles de la Tourette syndrome) 與其症狀、震顫、舞蹈症、肌陣攣、抽搐與張力失常、注意力缺乏/過動異常 (ADHD)、巴金森氏症、藥物誘發之巴金森氏症、腦炎後之巴金森氏症、漸進式核上麻痺、多重系統萎縮、皮質基底退化、巴金森氏症-ALS 癡呆複合症與基底神經結鈣化、癡呆之行為紊亂與傳導障礙，及心智遲緩，包括不安與激動、椎體外運動障礙、唐氏症候群與靜坐恐怖症。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防發炎，包括(但不限於)氣喘、流感、慢性支氣管炎與類風濕關節炎之炎症；胃腸道之炎症如：(但不限於)克隆氏症 (Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸部疾病與非類固醇消炎藥誘發之傷害；皮膚之炎症如：疱疹與濕疹；膀胱之炎症如：膀胱炎與緊迫性尿失禁；及眼睛與牙齒發炎，與胰炎，特定言之慢性與急性胰炎。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防過敏性病變，包括(但不限於)皮膚之過敏病變如(但不限於)：蕁麻疹；與呼吸道之過敏性病變如(但不限於)鼻炎。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防嘔吐，亦即噁心、乾嘔與嘔吐，包括(但不限於)急性嘔吐、晚期嘔吐與早現嘔吐；因藥物誘發之嘔吐如：癌症化療劑如：烷化劑，例如：環磷醯胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)與苯丁酸氮芥；細胞毒性抗生素，例如：放線菌素、阿霉素、絲裂黴素-C 與博萊黴素；抗代謝

## 五、發明說明 (27)

物，例如：阿糖胞苷、胺甲喋呤與 5-氟尿嘧啶；長春花植物鹼，例如：依托泊苷、長春花鹼與長春新鹼；與其他藥物如：順鉑、達卡巴肼(dacarbazine)、丙卡巴肼(procarbazine)與羥基脲；與其組合；放射病；放射療法

5 如：用於處理癌症；毒藥；毒素如：因代謝異常或感染(如：胃炎)引起之毒素，或在細菌或病毒胃腸感染時釋出之毒素；懷孕；前庭病變如：暈動症、眩暈、頭暈、梅爾氏症(Meniere's disease)；手術後嘔吐病；胃腸阻塞；胃腸蠕動降低；內臟疼痛如：心肌梗塞或腹膜炎；偏頭痛；顱

10 內壓力升高；顱內壓力下降(如：高山症)；類鴉片劑止痛藥如：嗎啡；胃-食道回流疾病；胃酸過多；暴飲暴食；酸胃；胃痛；胃灼熱/回流；心灼熱如：發作性心灼熱、夜間心灼熱及飲食誘發之心灼熱；與消化不良。

特定言之，根據本發明化合物亦用於治療或預防胃腸

15 病變，包括(但不限於)應激性腸部症候群(IBS)、皮膚病變如：乾癬、搔癢與曬傷；血管痙攣性疾病如：絞痛、血管性頭痛與雷諾氏症(Reynaud's disease)、腦絕血如：蜘蛛膜下出血後之腦血管痙攣；纖維性與膠原疾病如：硬皮病與嗜伊紅白血球性片吸蟲病；與免疫力加強或壓抑有關之病

20 變如：全身紅斑性狼瘡與風濕病如：纖維組織炎；咳嗽；與體重控制，包括肥胖。

本發明亦有關一種治療與/或預防神經激肽所媒介疾病之方法，特定言之用於治療與/或預防抑鬱症、焦慮症、嘔吐與應激性腸部症候群(IBS)，其包括對有此需要之人類

## 五、發明說明 (28)

投與有效量之根據本發明化合物，特定言之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型、及其前藥。

本發明亦有關一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及作為活性成分之醫療有效量之根據本發明化合物，特定言之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型、及其前藥。

根據本發明化合物，特定言之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型、及其前藥，或其任何次族群或組合可依投藥目的調配成多種不同醫藥劑型。適當組合物為通常可用於全身投藥之所有組合物。為了製備本發明之醫藥組合物，使用有效量之特定化合物，可視需要呈加成鹽型作為活性成分，與醫藥上可接受之載劑均勻混合，該載劑可呈多種不同形式，端賴所需投藥製劑型式而定。此等醫藥組合物特定言之，最好呈適合經口、直腸、經皮膚投藥或非經腸式注射或吸入用之單位劑型。例如：製備口服劑型組合物時，任何常用之醫藥介質均可使用，如，例如：水、甘醇、油類、醇類，等等，可用於製備口服用液體製劑，如：懸浮液、糖漿、醃劑、乳液與溶液；或固態載劑如：澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑，等等，可用於製備散劑、丸劑、膠囊、與錠劑。由於錠劑與膠囊方便投藥，因此代表最有利之口服單位劑型，此時當然使用固態醫藥載劑。非經腸式組合物中之載劑通常包括無菌

## 五、發明說明 (29)

水，至少佔絕大部份，但亦可包含其他成份，例如：有助於溶解之成份。例如：可製備注射液，其中載劑則包括生理食鹽水溶液、葡萄糖溶液或生理食鹽水與葡萄糖溶液之混合物。亦可製備注射用懸浮液，此時可使用適當液態載劑、懸浮劑，等等。亦包括臨用前方轉換成液體劑型之固體劑型製劑。適合經皮膚投藥之組合物中，載劑可視需要包含滲透加強劑及/或合適濕化劑，可視需要與任何性質之少量合適添加物組合，該添加物不可對皮膚引起顯著之不良效應。此等添加物可促進投藥至皮膚及/或可能有助於製備所需組合物。此等組合物可依多種方法投藥，例如：呈穿皮式貼布、滴劑、或油膏。

上述醫藥組合物特別有利於調配形成方便投藥且劑量均一之單位劑型。本文所使用之單位劑型指物理性分離之單位劑量，各單位包含經計算可產生所需醫療效果之預定量活性成分，與所需之醫藥載劑組合。此等單位劑型實例為錠劑(包括有畫線或有包衣之錠劑)、膠囊、丸劑、散劑包、扁囊片、栓劑、注射用溶液或懸浮液，等等，及其多重劑量組合。

由於根據本發明化合物為強效之口服  $NK_1$  拮抗劑，因此包含該化合物之口服醫藥組合物特別有用。

### 製法

根據本發明化合物通常可依連續步驟製備，各該步驟係習此相關技藝之人士已知者。

式(I)化合物之合宜製法為由式(II)中  $R^1$ 、 $R^2$ 、X、Q、

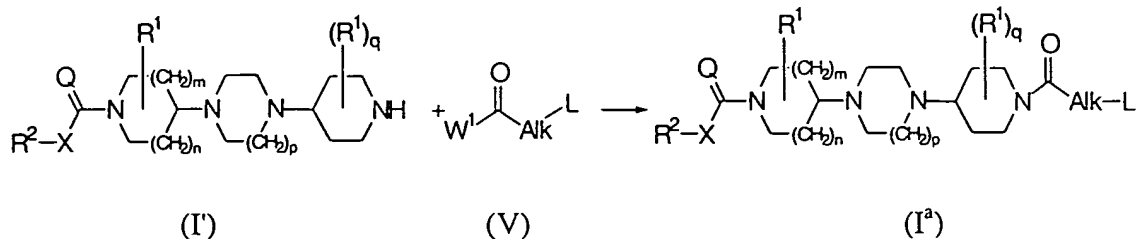


## 五、發明說明 (31)

化，如，例如：萃取、結晶、磨製及層析。

根據本發明化合物之特別有利製法為依據前述反應圖，其中 Alk-Y-Alk-L-部份基團為苯甲基，因此產生式(I)化合物，其中 Alk-Y-Alk-L-部份基團為苯甲基。該化合物  
5 具有醫藥活性，且可例如：使用氫作為還原劑，與合適之觸媒組合，如，例如：鈀/碳或鉑/活性碳，進行還原性氫化反應，轉化成根據本發明化合物，其中 Alk-Y-Alk-L-部份基團為氫。所得根據本發明化合物可再依據相關技藝已知之方式，例如：醃化法與烷化法，轉化成其他根據本發  
10 明化合物。

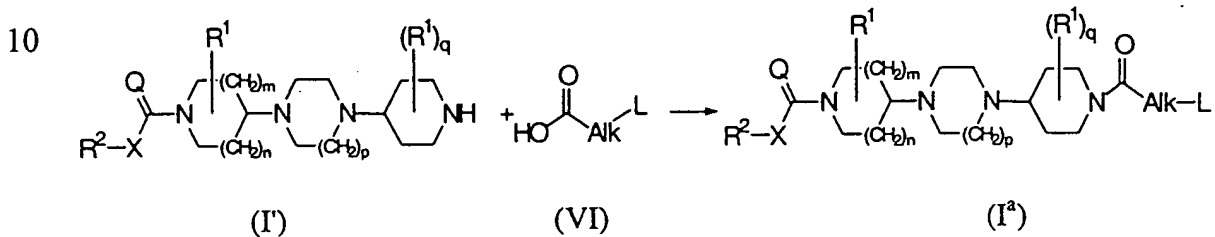
特定言之，式(I<sup>a</sup>)化合物之製法可由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，與式(V)中 Alk 與 L 如式(I)中定義，且 W<sup>1</sup> 為適當脫離基，  
15 如，例如：鹵基，例如：氯或溴，或磺醯氧基脫離基，例如：甲磺醯氧基或苯磺醯氧基之醃基化合物反應。該反應可於反應惰性溶劑中如，氯化烴(例如：二氯甲烷)、醇類(例如：乙醇)、或酮類(例如：甲基異丁基酮)中，於適當鹼如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺之存在下進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜於室溫至回流溫度之間  
20 進行。



25

## 五、發明說明 (32)

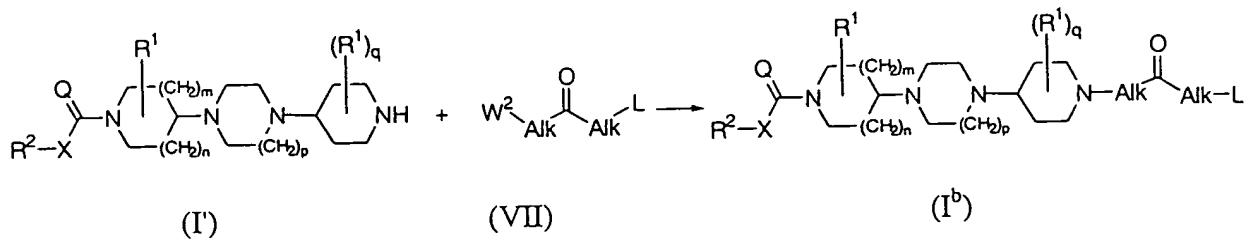
或者，式(I<sup>a</sup>)化合物之製法亦可由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，與式(VI)中 Alk 與 L 如式(I)中定義之羧酸進行反應(鹼-催化之親核性加成反應)。該反應可於反應惰性溶劑中如，例如：氯化烴(例如：二氯甲烷)、醇類(例如：乙醇)、或酮類(例如：甲基異丁基酮)中，於適當鹼如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺之存在下進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜於室溫至回流溫度之間進行。



上述反應亦可於同等條件下，使用式(VI)羧酸之羧酸酯進行。

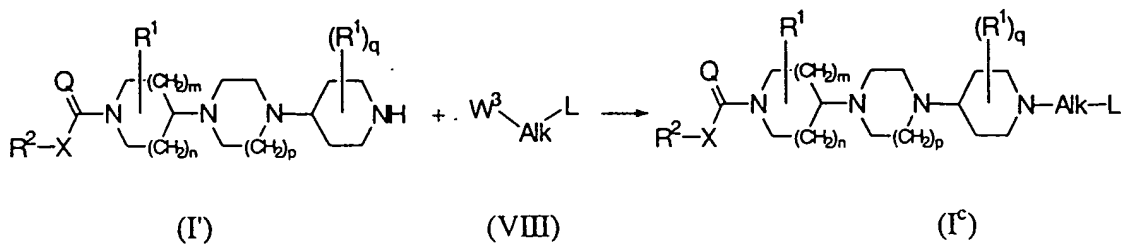
特定言之，式(I<sup>b</sup>)化合物之製法可由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，與式(VII)中 W<sup>2</sup> 為適當脫離基，如，例如：鹵素，例如：氯或溴，或磺醯氧基脫離基，例如：甲磺醯氧基或苯磺醯氧基之酮基化合物反應。該反應可於反應惰性溶劑中如，例如：氯化烴(例如：二氯甲烷)、醇類(例如：乙醇)、或酮類(例如：甲基異丁基酮)中，於適當鹼如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺之存在下進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜於室溫至回流溫度之間進行。

## 五、發明說明 (33)



5

式(I<sup>c</sup>)化合物之製法可由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，與式(VIII)中，Alk 與 L 如式(I)中定義，且 W<sup>3</sup> 為適當脫離基，如，例如：鹵素，例如：氯或溴，或磺醯氧基脫離基，例如：甲磺醯氧基或苯磺醯氧基之化合物進行還原性胺化/烷化反應。該反應可於反應惰性溶劑中如，例如：氯化烴(例如：二氯甲烷)、醇類(例如：乙醇)、或酮類(例如：甲基異丁基酮)中，於適當鹼如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺之存在下進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜於室溫至回流溫度之間進行。



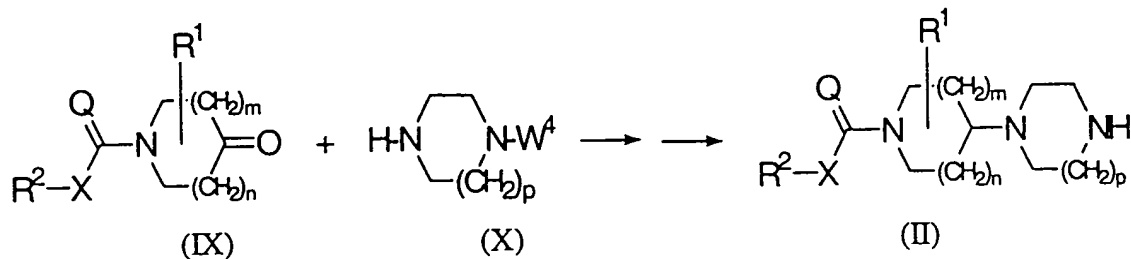
20

起始物及有些中間物為已知化合物且可自商品取得，或可依據相關技藝已知之一般反應方法製備。例如：式(II)中間物之製法可由式(IX)中間物與式(X)中 W<sup>4</sup> 為苯甲基之中間物進行還原性 N-烷化反應，之後式(X)化合物再還原

## 五、發明說明 (34)

成式(II)中間物。該還原性 N-烷化反應可於反應惰性溶劑中如，例如：二氯甲烷、乙醇或甲苯或其混合物中，於適當還原劑如，例如：氫硼化物，例如：氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉或三乙醯氧基氫硼化物之存在下進行。若使用氫硼化物作為還原劑時，宜使用錯化物形成劑，如，例如：異丙醇鈦(IV)，其說明於 J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554。使用該錯化物形成劑亦可能改善順式/反式比例，使之偏向反式異構物。亦宜使用氫作為還原劑與合適之觸媒組合，如，例如：鈮/碳或鉑/活性碳。若使用氫作為還原劑時，宜添加脫水劑至反應混合物中，如，例如：第三丁醇鋁。為了防止反應物與反應產物中某些官能基進一步發生不期望之氫化反應時，亦宜添加適當之觸媒毒藥至反應混合物中，例如：噻吩或喹啉-硫。攪拌與可視需要加溫及/或加壓可能加快反應速率。

15



20

此等製法及其他中間物之製法說明於 WO 97/16440-A1(1997年5月9日, Janssen Pharmaceutica N.V.)，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中，及 WO 97/16440-A1 中所述之其他文獻，如，例如： EP-0,532,456-A。

根據本發明化合物可依相關技藝已知之轉形反應方式

## 五、發明說明 (35)

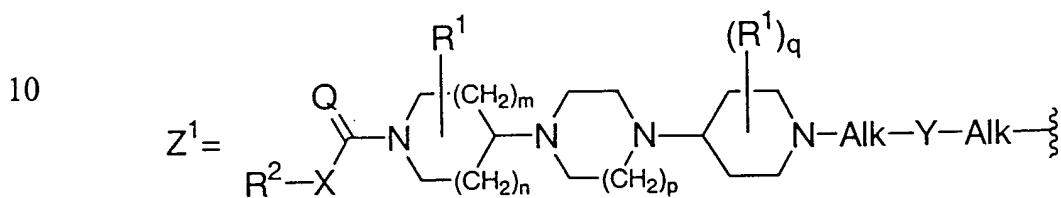
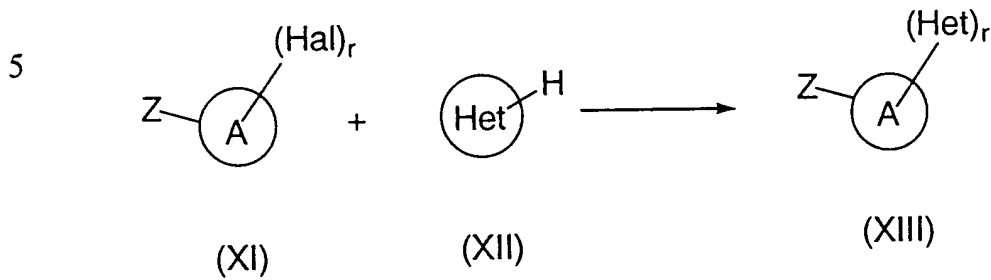
互相轉化，其進一步說明如下。

更明確言之，式(XIII)化合物，其中 A 為芳基或雜芳基，Z 可為任何部份基團，較佳為如下述定義之部份基團 Z<sup>1</sup>，Het 為不飽和雜芳基，r 為 1 至等於芳基或雜芳基-部份基團 A 中可利用之碳原子數之數字，例如：苯基之 5 及吡咯基之 4，其係由新穎之赫克反應(Heck-reaction)製得，其中由式(XI)化合物，其中 Z、A 與 r 如式(XIII)中之定義，Hal 為鹵素，因而包含活性或無活性鹵基-取代之芳基或鹵基-取代之雜芳基，更佳為單取代或多取代之溴-與/或碘芳基或-雜芳基部份基團與式(XII)不飽和雜芳基，於觸媒量之 Pd(OAc)<sub>2</sub> 與 1,3-雙-二苯基-膦丙烷，於適當鹼之存在下，較佳為 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 K(AcO)，於反應惰性極性溶劑中如：較佳為 NMP、DMA、DMF，等等，於提高之反應溫度下，較佳為 140-150°C，進行一段反應時間，較佳為約 6-20 小時，更佳為 12-18 小時。

較佳者，r 為 1，Het 可為不飽和單環或雙環雜芳基部份基團，如，例如：咪唑並[1,2-a]吡啶基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋唑基、呋喃基、噻吩基、苯並咪唑基、苯並呋唑基、苯並噻唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基或吲哚基或如：式(I)中定義之 Het<sup>1</sup> 與 Het<sup>2</sup> 基團中任何不飽和基團，其可視需要經一個或多個選自下列之基團取代：Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> 烷基、鹵基、羥基、烷基、六氫吡啶基、吡咯基、噻吩基、氧代基、烷基氧、烷基氧烷基與烷基氧羰基。較佳為 A 為苯基或吡啶基。

## 五、發明說明 (36)

該反應比先前技藝(Yutaka Aoyagi et al., Heterocycles, 1992, 33, 257 與 Sommai Pivsa-Art, Bull.Chem.Soc. Jpn., 1998, 71, 467)之製法具有改善之收量。



此外，根據本發明化合物可經酸處理轉化成酸加成鹽，或經鹼處理轉化成鹼加成鹽，或反之，酸加成鹽可經  
15 鹼處理轉化成游離鹼，或鹼加成鹽可經酸處理轉化成游離酸。

## [實施方式]

下列實例係說明本發明，並未限制其範圍。

20

實驗部份

下文中，"RT"指室溫，"CDI"指 1,1'-羰基二咪唑，  
"DIPE"指二異丙基醚，"MIK"指甲基異丁基酮，"BINAP"  
指 [1,1'-聯萘]-2,2'-二基雙[二苯基磷]，"NMP"指 1-甲基-2-吡

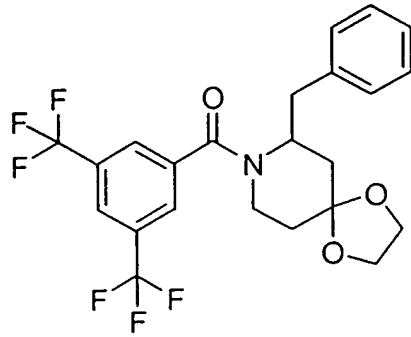
## 五、發明說明 (37)

咯啉酮，"Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>"指參(二亞苯甲基丙酮)-二鈀與"DMF"指 N,N-二甲基甲醯胺。

### 中間化合物之製法

#### 5 實例 A1

##### a. 中間化合物 1 之製法

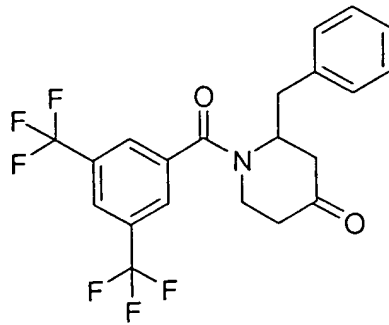


15 添加 Et<sub>3</sub>N(0.55 mol)至含 7-(苯基甲基)-1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸烷(0.5 mol)之甲苯(1500ml)攪拌混合物中。以 1 小時時間添加 3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基氯(0.5 mol)(放熱反應)。混合物於室溫下攪拌 2 小時後，靜置一個週末，以水洗滌 3 次(500ml, 2x250ml)。分離有機層，脫水、過濾與蒸發溶劑。收量：245g(100%)。取一部份自石油醚中結晶。濾出沉澱及乾燥。收量：1.06g 中間化合物 1。

20

##### b. 中間化合物 2 之製法

## 五、發明說明 (38)

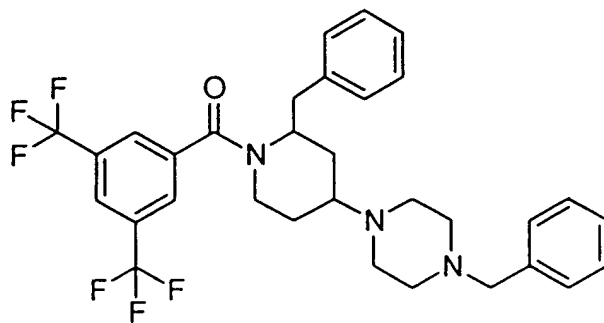


5

添加 HCl cp(300 ml)至含中間化合物 1(0.5mol)之乙醇 (300 ml)與 H<sub>2</sub>O(300 ml)混合物中。反應混合物於 60°C 下攪拌 20 小時。濾出沉澱，磨製，於水中攪拌，濾出，以石油醚洗滌與乾燥。收量：192g 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 與 S 對映異構物之混合物)。

## c. 中間化合物 3 之製法

15



20

取含中間化合物 2(0.046mol)、1-(苯基甲基)六氫吡啶 (0.051mol)與 C (0.056 mol)於 40°C 下攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至室溫。添加乙醇 p.a.(350 ml)。添加 BH<sub>4</sub>Na(0.138 mol)。所得之反應混合物於室溫下攪拌 1 小

## 五、發明說明 (39)

時後，於 50°C 下 1 小時。再加  $\text{BH}_4\text{Na}$  (5.2 g)，反應混合物於 50°C 下攪拌 2 小時。再加  $\text{BH}_4\text{Na}$ ，反應混合物於室溫下攪拌一夜後，於 50°C 下 2 小時。加水 (10ml)。混合物攪拌 15 分鐘。添加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml)，攪拌混合物 15 分鐘。

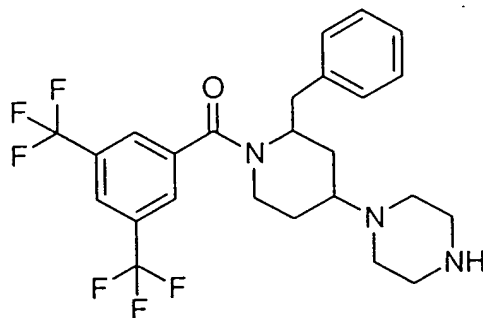
5 分離有機相，脫水 ( $\text{MgSO}_4$ )，添加矽藻土，混合物經矽藻土過濾，濾液蒸發。此部份經矽膠管柱層析法分離成(順式)與(反式)。收集所需之(反式)部份，蒸發溶劑，產生 14.8 g 殘質 ((I), 1.06% 順式)) 與 4.9g 殘質 ((II), 6% 順式))。經固相 Chiralcel OD (1900Gr)，於 Prochrom LC110

10 中，35 巴下解析與純化彼等所得到之(反式)部份(共 +/-20g) (溶離液: 己烷/乙醇 90/10)。收集所需之溶離份，蒸發溶劑。收量: 9.5 g 中間化合物 3(2R-反式)-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。

15

## d. 中間化合物 4 之製法

20

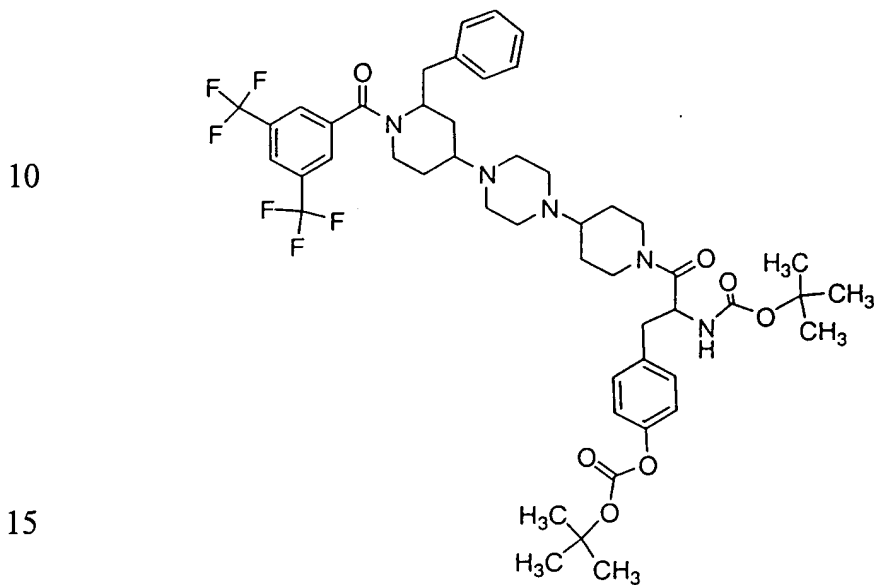


取含中間化合物 3 (0.288mol) 之甲醇 (700 ml) 混合物於 40°C 下，使用 Pd/C，10% (5g) 為觸媒進行氫化。吸收  $\text{H}_2$  (1

## 五、發明說明 (40)

當量)後，濾出觸媒，濾液蒸發。收量：141.2g 中間化合物 4(+)-(2R-反式)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-2-(苯基甲基)-4-(1-六氫吡啶基)六氫吡啶。

## 5 實例 A2

中間物化合物 5 之製法

取含 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-酪胺酸 1,1-二甲基  
 乙基碳酸酯(0.005 mol)、N,N-二甲基-4-吡啶胺(0.006 mol)  
 20 與 Et<sub>3</sub>N(0.006 mol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.a.(10ml)混合物於室溫下攪  
 拌。分批添加 N-(乙基碳化亞胺醯基)-N,N-二甲基-1,3-丙二  
 胺單鹽酸鹽(0.006 mol)，於室溫下攪拌 45 分鐘後，最後添  
 加化合物 2(說明於實例 B1.b)(0.005 mol)，反應混合物於室  
 溫下攪拌一夜。混合物經水與 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 洗滌。分離之有機

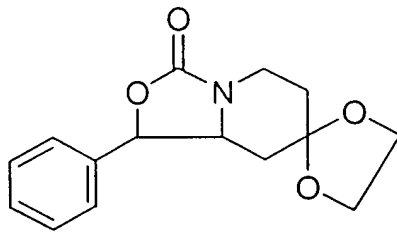
## 五、發明說明 (41)

層脫水、過濾與蒸發溶劑。殘質於玻璃濾器上，經矽膠純化(溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 ; 98/2 ; 96/4 ; 94/6)。收集最純之溶離份，蒸發溶劑。收量：1.4g 中間化合物 5(30%)。

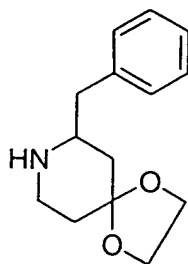
5

實例 A3a. 中間化合物 6 之製法

10



取含 7-(羥基苯基甲基)-1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸烷-8-羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.5 mol)與 2-甲基-2-丙醇鉀鹽(6g)之  
15 甲苯(900ml)混合物攪拌及回流 2 小時。混合物蒸發，殘質於石油醚與少量水中攪拌。傾析混合物，殘質於 DIPE 中攪拌。濾出沉澱與乾燥。收量：127.4g 中間化合物 6(92%)。

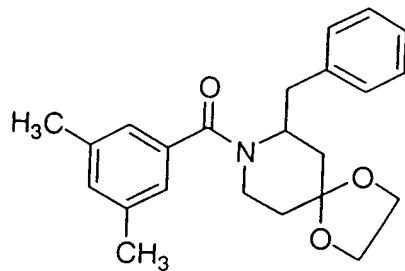
20 b. 中間化合物 7 之製法

## 五、發明說明 (42)

取含中間化合物 6(0.5 mol)之甲醇(700ml)混合物於 50 °C 下，使用 Pd/C 10% (5g)作為觸媒氫化一夜。吸收 H<sub>2</sub>(1eq)後，濾出觸媒，濾液蒸發。殘質溶於水中，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。有機層脫水(MgSO<sub>4</sub>)，過濾，與蒸發。收量：99g 中間化合物 7(85%)。

## c. 中間化合物 8 之製法

10

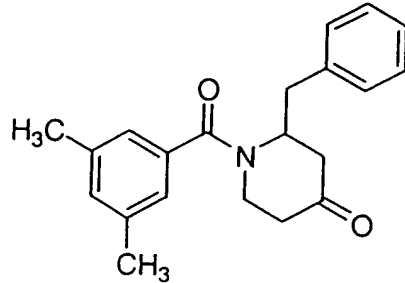


添加 Et<sub>3</sub>N(0.55 mol)至含中間化合物 7(0.5 mol)之甲苯 (1500ml)混合物中。以 1 小時時間慢慢滴加 3,5-二甲基苯甲醯基氯(0.5 mol)，同時保持溫度在 50°C 以下，並持續攪拌。混合物於室溫下攪拌一夜後，以水洗滌 3 次(500ml, 2x250ml)，分層。有機層脫水(MgSO<sub>4</sub>)，過濾與蒸發溶劑。收量：197g (113%)。取一部份乾燥。收量：0.65g 中間化合物 8。

## d. 中間化合物 9 之製法

## 五、發明說明 (43)

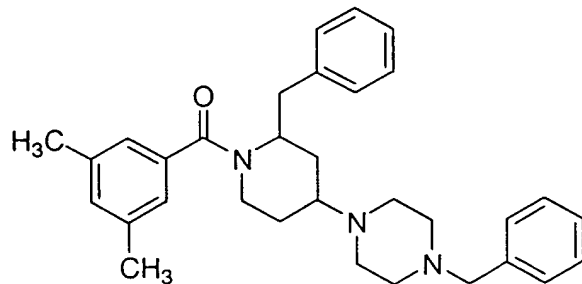
5



取含中間化合物 8(0.56 mol)之乙醇(300ml)、  
HCl(300ml)與 H<sub>2</sub>O(300ml)混合物於 60°C下攪拌 8 小時。  
混合物於室溫下攪拌一個週末。濾出沉澱，溶於水中，濾  
10 出，以石油醚洗滌與乾燥。收量：140.9g 中間物化合物  
9(88%)。

## e. 中間化合物 10 之製法

15



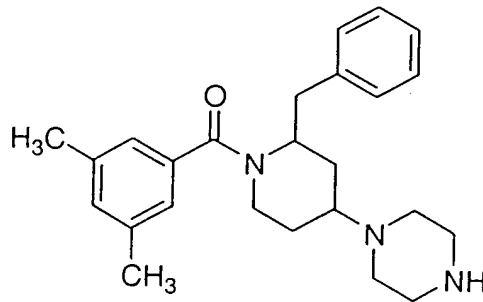
20 取含中間化合物 9(0.05mol)與 1-(苯基甲基)-六氫吡啶  
(0.05 mol)之 4%噻吩溶液(2ml)與甲苯(500ml)混合物使用  
Pd/C 10% (lg)為觸媒，進行氫化。吸收 H<sub>2</sub>(1eq)後，濾出觸  
媒，濾液蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液：  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99/1)。收集純溶離份，蒸發。收

## 五、發明說明 (44)

量：17.07g(71%)。收集溶離份 1 之純溶離份，蒸發。收量：2.5g 中間化合物 10(10%)。

## f. 中間化合物 11 之製法

5



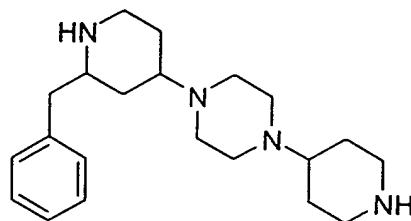
10

取含中間化合物 10(0.0052 mol)之甲醇(100ml)混合物於 50°C 下，使用 Pd/C, 10%(1 g)為觸媒氫化一夜。吸收 H<sub>2</sub>(1 eq)後，濾出觸媒，濾液蒸發。殘質於玻璃濾器上經矽膠純化(溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99/1, 98/2, 97/3, 96/4 與 15 95/5)。收集純溶離份，蒸發。收量：1.7g 中間化合物 11(83%)。

## 實例 A4

## 中間物化合物 12 之製法

20



## 五、發明說明 (45)

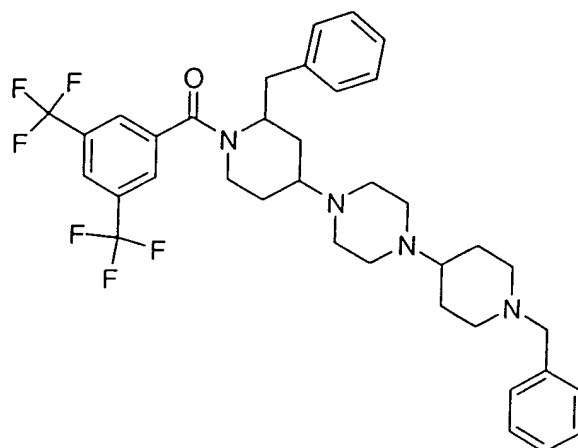
取含最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.01 mol)與 KOH (0.15mol)之 2-丙醇(50 ml)混合物攪拌與回流 18 小時。蒸發溶劑後，殘質溶於 H<sub>2</sub>O(20 ml)中，混合物經 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。有機層經 NaOH(1N)洗滌，脫水(MgSO<sub>4</sub>)，過濾及蒸發  
5 溶劑。收量：3.25 g 中間化合物 12(95%)。

最終化合物之製法

### 實例 B1

#### a.最終化合物 1 之製法

10



15

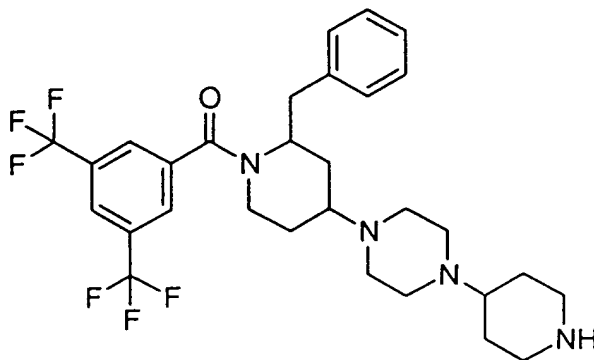
取含中間化合物 4(0.12 mol)與 1-(苯基甲基)-4-六氫吡  
20 啉酮(0.12 mol)之甲醇(250ml)混合物於 50°C 下，使用 Pd/C  
10%(3g)為觸媒，於噻吩溶液(2ml)之存在下進行氫化。吸  
收 H<sub>2</sub>(1eq)後，濾出觸媒，濾液蒸發。殘質懸浮於石油醚  
中，濾出，自 DIPE 中結晶。收量：46g (F1)。濾液蒸發。  
收量：37.7g(F2)。合併 F1 與 F2，經矽膠管柱層析法純化  
25 (溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 91/9)。收集產物溶離份，蒸發溶

## 五、發明說明 (46)

劑。收量：46 g(F3)。取一部份 F3 自 DIPE 中結晶。收量：0.65g 最終化合物 1。

### b.最終化合物 2 之製法

5



10

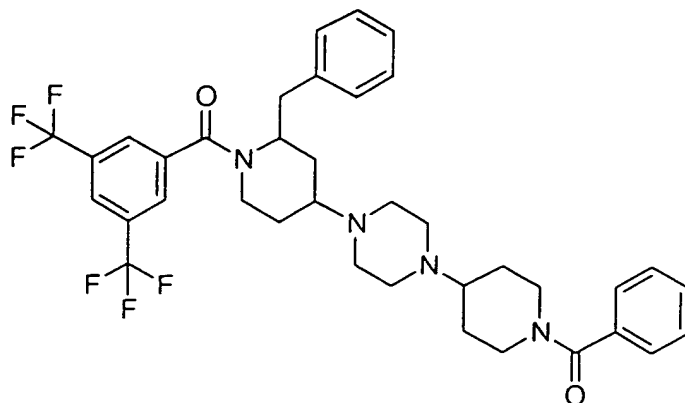
取含最終化合物 1(0.0074 mol)之甲醇(150ml)混合物使用 Pd/C 10% (1g)為觸媒，進行氫化。吸收 H<sub>2</sub>(1 eq)後，濾出觸媒，濾液濃縮。收量：4.3g 最終化合物 2。

15

### 實例 B2

### 最終化合物 3 之製法

20



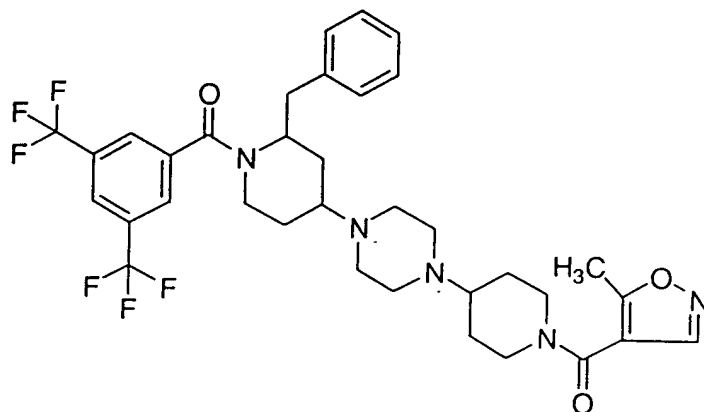
## 五、發明說明 (47)

取含最終化合物 2(0.0015 mol)與  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.1mol)之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100ml)混合物於室溫下攪拌。取苯甲醯基氯(0.0025 mol)溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，滴加至反應混合物中。混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加  $\text{NaOH}$  (1N; 100ml)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。分離之水層經  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。有機層經水洗滌，脫水( $\text{MgSO}_4$ )，過濾與蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100/0；90/10)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。收量：0.624g 最終化合物 3。(61%)。

10

實例 B3a.最終化合物 4 之製法

15

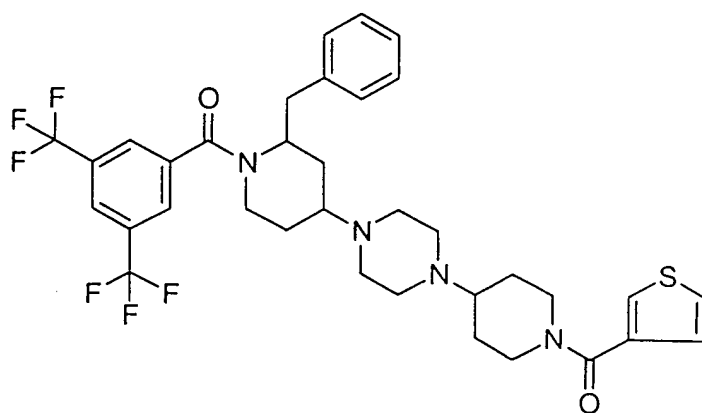


20

取含 5-甲基-4-異噁唑羧酸(0.0015 mol)之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 ml)與 1,1'-羰基雙-1H-咪唑(0.0015 mol)之混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加最終化合物 2(依據 B1.b 製備)(0.001 mol)。攪拌一夜後，反應混合物經稀釋之  $\text{NaOH}$  洗滌，以

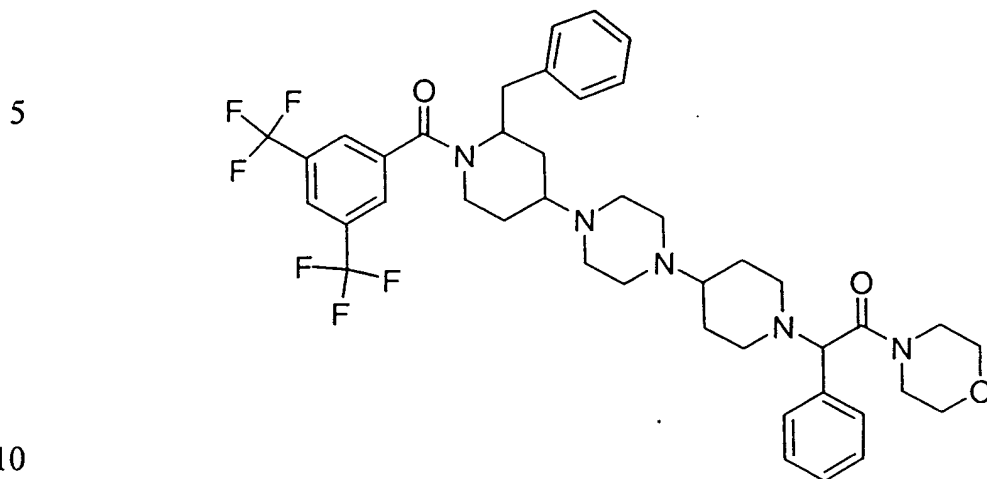
## 五、發明說明 (48)

水洗滌，脫水、過濾與蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-梯度 0->10% MeOH)。收集產物溶離份，蒸發溶劑。殘質乾燥。收量：0.204g 最終化合物 4。

5 b.最終化合物 5 之製法

取含 3-噻吩羧酸(0.00188 mol)、N,N-二甲基-4-吡啶  
 15 胺(0.00255 mol)與 Et<sub>3</sub>N(0.00255 mol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml)混  
 合物於室溫下攪拌。分批添加 N,N-二甲基-N'-(甲基碳化  
 亞胺醯基)-1,3-丙二胺(0.00255mol)，混合物於室溫下攪拌  
 1 小時。滴加最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.00188mol)之  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液，反應混合物 攪拌一個週末。混合物倒至 1g  
 20 NaOH/水中。分層。水層經 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取，分離之有機層脫  
 水(MgSO<sub>4</sub>)，過濾與蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純  
 化(溶離液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0 至 90/10)。收集產物溶離  
 份，蒸發溶劑。收量：0.749g 最終化合物 5(58%)。

## 五、發明說明 (49)

實例 B4a.最終化合物 6 之製法

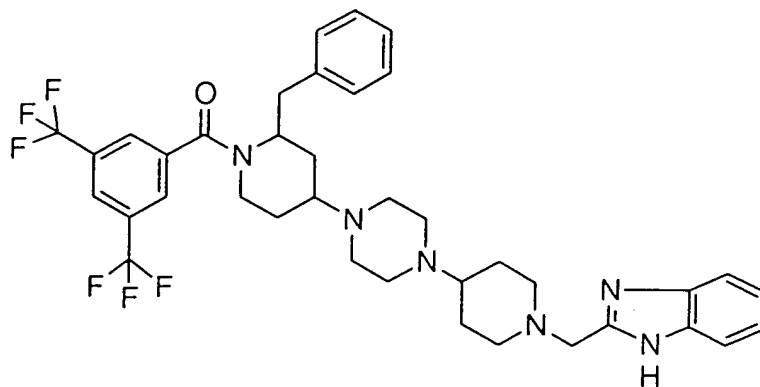
取含最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.005mol)、4-(氯苯  
基乙醯基)-嗎啶(0.005 mol)與  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.01 mol)之  
MIK,p.a.(125ml)混合物使用水分離器攪拌與回流 18 小  
15 時。反應混合物經水洗滌、脫水、過濾與蒸發溶劑。殘質  
於玻璃濾器上經矽膠純化(溶離液：  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)95/5$ )。收集產物溶離份，蒸發溶劑。  
殘質懸浮於 DIPE 中，濾出，與乾燥。收量：1.702g 最終  
化合物 6。

20

b.最終化合物 7 之製法

## 五、發明說明 (50)

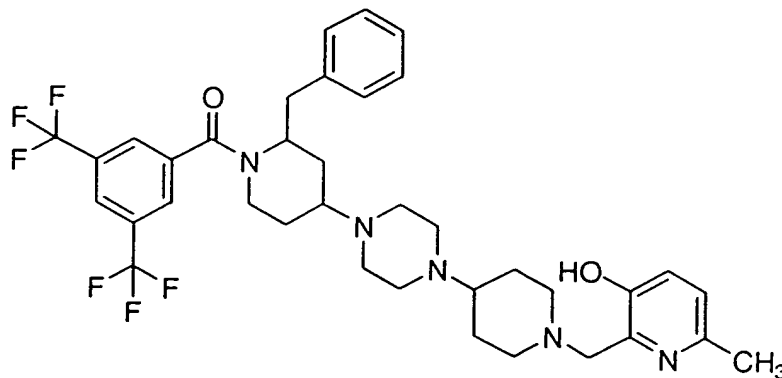
5



取含最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.0012 mol)、2-(氯  
 甲基)-1H-苯並咪唑(0.0014 mol)與  $K_2CO_3$ (0.0018 mol)之  
 10  $CH_3CN$ (5ml)混合物攪拌與回流 12 小時後，冷卻至室溫與  
 蒸發溶劑。殘質溶於  $CH_2Cl_2$  中。有機層經水洗滌，脫水  
 ( $MgSO_4$ )，過濾與蒸發溶劑。殘質(0.95g)經矽膠管柱層析  
 法純化(溶離液： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  90/10/0.5；15-  
 40 $\mu m$ )。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質(0.14g)自 DIPE 中  
 15 結晶，濾出沉澱與乾燥。收量：0.087g 最終化合物  
 7(10%)(mp.135 $^{\circ}C$ )。

## c.最終化合物 8 之製法

20



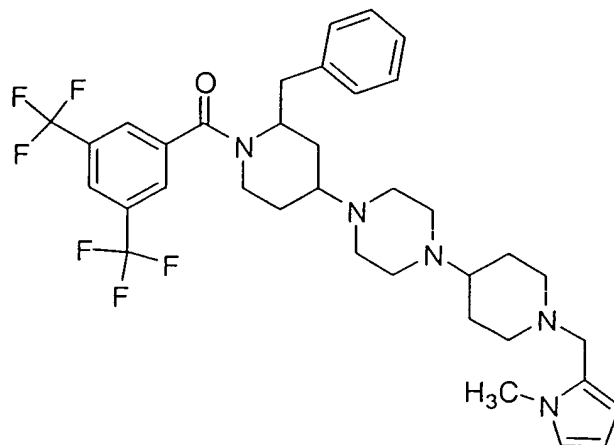
## 五、發明說明 (51)

取含最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.005 mol)與 2-(氯  
 甲基)-6-甲基-3-吡啶酚(0.006 mol)溶於 DMF(50ml)中。添  
 加 N-甲基-N-(1-甲基乙基)-丙胺(0.02 mol)。反應混合物於  
 ±65°C 下攪拌一夜。蒸發溶劑。殘質溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，以稀  
 5 釋之 NH<sub>3</sub> 溶液洗滌。分離之有機層脫水、過濾與蒸發溶  
 劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液：  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(MeOH/NH<sub>3</sub>)95/5)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。  
 殘質懸浮於 DIPE 中。濾出沉澱與乾燥。收量：1.423g 最  
 終化合物 8。

10

實例 B5最終化合物 9 之製法

15



20

取含最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.003 mol)與 1-甲  
 基-1H-吡咯-2-羧基醛(0.0046 mol)於 50°C 與 H<sub>2</sub> 下，使用  
 Pd/C 10% (1 g)為觸媒，於噻吩溶液(1ml)之存在下進行氫

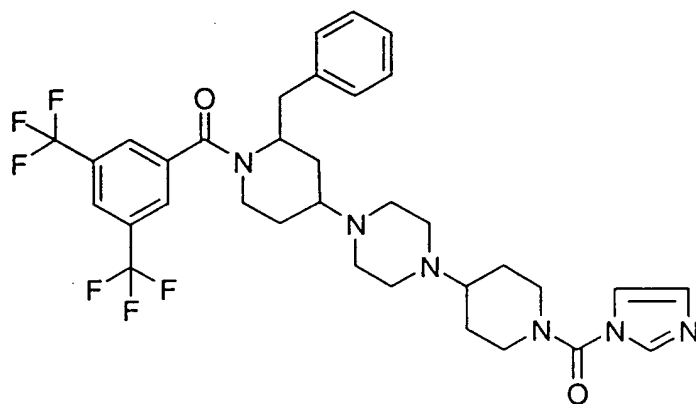
## 五、發明說明 (53)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>)97/3)。收集兩個溶離份，蒸發其中之溶劑。收量：0.53g 化合物 10 與 0.4g 最終化合物 11。

### 實例 B7

#### 5 最終化合物 12 之製法

10



15

取含最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.001 mol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)與 CDI(0.0015 mol)混合物攪拌一夜。反應混合物經稀釋之 NaOH 洗滌，以水洗滌，脫水及蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0 與 90/10)。收集產物溶離份，蒸發溶劑。收量：0.645g 最終化合物 12。

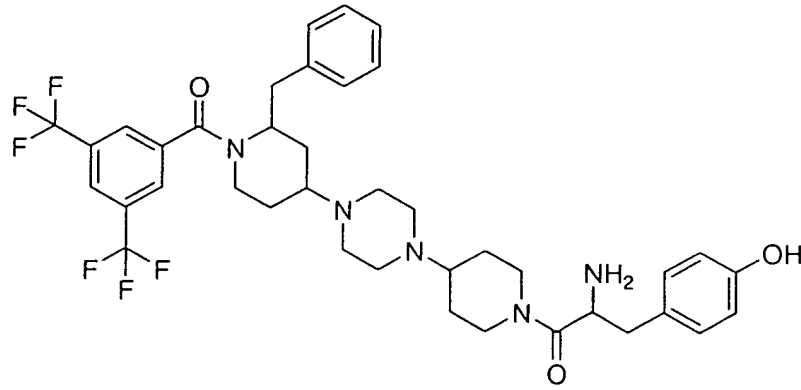
20

### 實例 B8

#### 最終化合物 13 之製法

## 五、發明說明 (54)

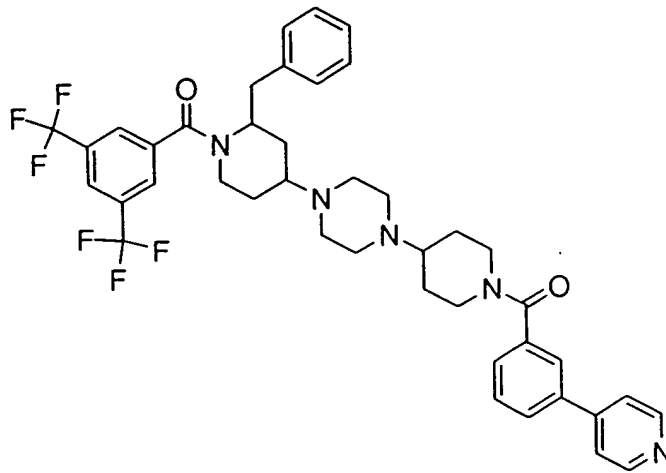
5



取含中間化合物 5(依據 A2 製備)(0.0015 mol)之  
 10 HCl/2-丙醇(5 ml)與甲醇 (20 ml)混合物攪拌與回流 1 小  
 時。反應混合物結晶，濾出與乾燥。收量：0.43 g 最終化  
 合物 13(38%)。

實例 B915 最終化合物 40 之製法

20



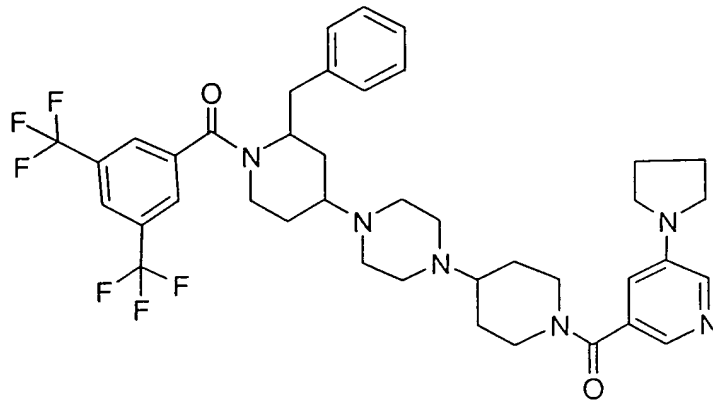
## 五、發明說明 (55)

取含最終化合物 31(依據 B2 製備)(0.065 mmol)、4-吡啶基-二羥硼酸(0.09 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.015 mmol)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.03 mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M (1ml)與 DME(2 ml)混合物於 100°C 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，殘質溶於水中，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。分離有機層，經 MgSO<sub>4</sub> 脫水，蒸發溶劑。殘質經 kromasil 管柱層析法純化(梯度：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。收量：1mg 最終化合物 40。

### 10 實例 B10

#### 最終化合物 85 之製法

15

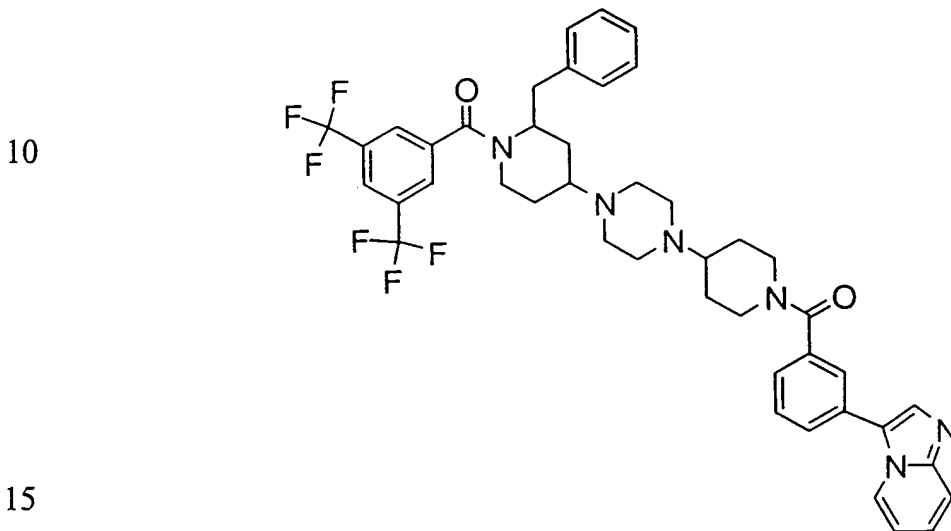


20

取含最終化合物 83(依據 B2 製備)(0.0004mol)、吡咯啉(0.0006 mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.00001 mol)、BINAP(0.00003 mol)與 2-甲基-2-丙醇鈉鹽(0.0006 mol)之甲苯(5 ml)混合物於 100°C 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，殘質溶於水中，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。分離有機層，經 MgSO<sub>4</sub> 脫水，蒸發溶劑。

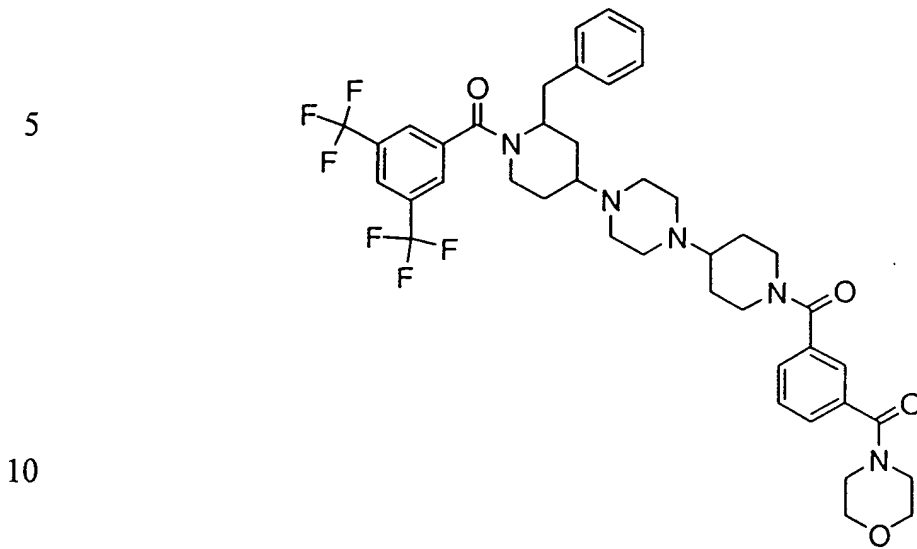
## 五、發明說明 (56)

殘質經 kromasil 管柱層析法純化(梯度： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。收量：0.119g 最終化合物 85。

5 實例 B11最終化合物 43 之製法

取含最終化合物 31(依據 B2 製備)(0.065 mmol)、咪唑並(1,2-a)吡啶(0.09 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.015 mmol)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(0.03 mmol)與  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (0.09 mmol)之  
 20 NMP(5ml)混合物於  $140^\circ\text{C}$  下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，殘質溶於水中，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。分離有機層，經  $\text{MgSO}_4$  脫水，蒸發溶劑。殘質經 kromasil 管柱層析法純化(梯度： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5)。收集所需溶離份蒸發溶劑。收量：8mg 最終化合物 43。

## 五、發明說明 (57)

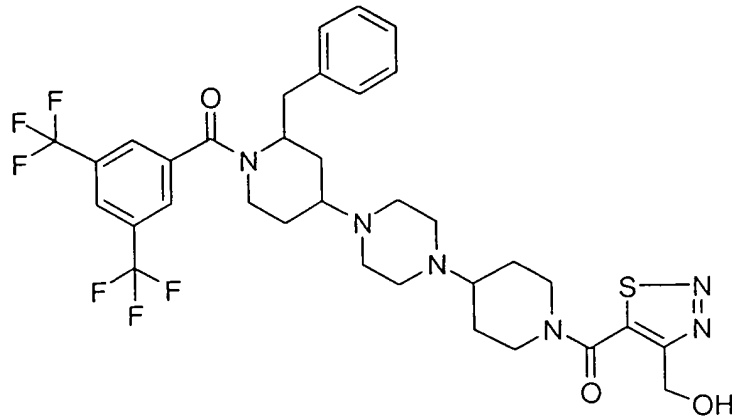
實例 B12最終化合物 44 之製法

取含化合物 31(依據 B2 製備)(0.065 mmol)、嗎啉(0.2 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.015 mmol)與 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷 (0.03 mmol)之二乙二醇二甲醚(3 ml)混合物於 1 大氣壓 CO 與 150°C 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，殘質溶於水中，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。分離有機層，經 MgSO<sub>4</sub> 脫水與蒸發溶劑。殘質經 kromasil 管柱層析法純化(梯度: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。收量: 3mg 最終化合物 44。

實例 B13最終化合物 144 之製法

## 五、發明說明 (58)

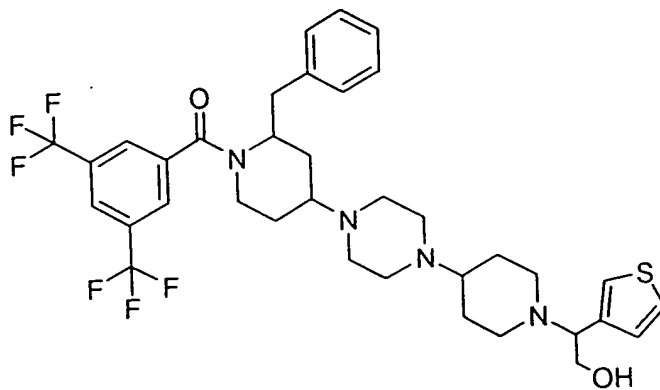
5



取含 4-[(4-乙醯氧基)甲基]-1,2,3-噁二唑-5-羧酸甲酯  
 10 (0.001 mol)、最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.002 mol)、  
 NaCN(20mg)之甲醇(20ml)混合物攪拌與回流 20 小時。蒸  
 發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液：  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 由 100/0 至 80/20)。收集所需溶離份，蒸  
 發溶劑。殘質懸浮於石油醚中。濾出沉澱與乾燥。收量：  
 15 0.110 g 最終化合物 144。

實例 B14最終化合物 130 之製法

20



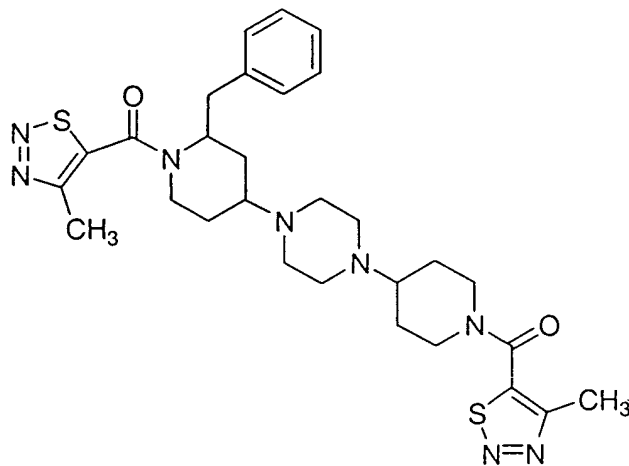
25

## 五、發明說明 (59)

取含最終化合物 2(依據 B1b 製備)(0.001 mol)、乙醇  
 醛二聚體(0.001 mol)與 3-噻吩二羥硼酸(0.001 mol)之 2,2,2-  
 三氟乙醇(5 ml)混合物於室溫下攪拌 18 小時。然後添加  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10%)，以乙酸乙酯萃取。合併之有機層脫水  
 5 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾，與真空濃縮。殘質(0.6g)經矽膠管柱層析  
 法純化(溶離液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/08/0.2)，產物溶  
 離份濃縮，產生 0.29g(47%)最終化合物 130。

### 實例 B15

#### 10 最終化合物 153 之製法



20 取含中間化合物 12(依據 A4 製備)(0.00934 mol)與  
 Et<sub>3</sub>N(0.02 mol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml)混合物於冰浴上攪拌後，  
 於 0°C 下，以 15 分鐘時間滴加含 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-  
 羰基氯(0.00943 mol)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml)溶液。使反應混合物  
 回升至室溫，於室溫下攪拌 1 小時。添加 NaOH(20 ml)，

## 五、發明說明 (60)

反應混合物於室溫下攪拌 15 分鐘。分層，水層經  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。有機層經水洗滌，脫水 ( $\text{MgSO}_4$ )，濾出，蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$  由 100/0/0 至 90/10/0 至 5 90/10/0)。收集兩份產物溶離，分別蒸發溶劑。溶離份 1 之收量:1.260g 最終化合物 153(22%)。

下表例舉之化合物係類似上述實例 B1 至 B15 中之一之方式製備。

### 分析數據

10 許多化合物係記錄熔點、LCMS 數據或旋光度。

### 熔點

若可行時，熔點(或範圍)係採用 Büchi 熔點裝置 B-545 測得。加熱介質為金屬板塊。樣本之熔點係利用放大鏡與大光度反差目視測定。採用 3 或  $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$  之溫度梯

15 度測定熔點。

化合物編號	結果( $^\circ\text{C}$ )
1	115.9-119.7
2	160.6-163.2
3	149.9-151.7
4	180.5-182.1
5	87.8-121.4
6	87.7-111.2
7	141.0-177.3
8	162.3-164.3
9	122.1-123.8
10	97.0-120.4
11	111.9-125.4

## 五、發明說明 (61)

化合物編號	結果(°C)
12	66.7-79.0
13	284.5-288.6
14	107.4-116.1
15	188.1-190.3
19	140.3-144.8
22	98.3-119.9
29	142.9-146.5
31	153.1-155.2
32	83.3-95.5
33	82.7-98.6
34	80.7-95.5
37	298.1-319.7
38	83.2-110.2
39	279.4-280.9
46	81.3-107.2
49	145.3-149.6
50	92.1-100.7
51	108.9-127.3
52	93.9-104.6
53	156.6-161.0
54	107.6-122.2
55	96.7-106.3
56	171.3-181.5
57	167.4-169.4
58	92.5-102.6
59	79.1-98.2
60	100.5-121.4
62	91.4-120.3
63	86.0-99.4
64	133.6-159.5
65	102.3-105.8
69	108.6-120.6
71	93.5-127.3
72	91.6-103.2
73	100.5-110.5
75	78.8-93.8
76	76.2-93.8

## 五、發明說明 (62)

化合物編號	結果(°C)
77	273.6-295.2
79	74.3-100.3
80	106.7-126.1
81	85.3-120.6
82	91.9-121.2
83	86.9-102.1
84	92.2-126.1
85	145.4-147.2
88	70.6-108.7
89	96.1-109.4
90	111.9-120.1
91	91.5-108.1
92	100.7-117.9
93	184.1-192.4
98	177.1-180.6
99	65.9-83.0
100	76.1-100.1
102	72.9-93.5
103	83.7-100.8
104	105.1-108.5
106	77.2-99.1
108	314.8-335.8
109	95.4-107.7
110	84.6-111.8
111	87.3-109.3
113	252.3-291.7
116	102.8-125.6
117	158.2-160.5
122	177.5°C

LCMS 條件

HPLC 梯度係由 Waters Alliance HT 2790 系統附接設定在 40°C 之管柱加熱器提供。來自管柱之流出物分流至 5 Waters 996 光二極管排列(PDA)檢測器與附接電噴灑離子

## 五、發明說明 (63)

化來源之 Waters-Micromass ZQ 質譜儀，以正與負離子化模式操作。逆相 HPLC 係於 Xterra MS C18 管柱(3.5 mm, 4.6 x 100mm)上，採用流速 1.6 ml/分鐘進行。採用三種移動相(移動相 A：95% 25mM 乙酸銨+ 5%乙腈；移動相 B: 5 乙腈；移動相 C:甲醇)操作梯度條件，6.5 分鐘內由 100 %A 至 50% B 與 50%C，1 分鐘內至 100 % B，保持 100% B 1 分鐘，再使用 100%A 平衡 1.5 分鐘。注射體積為 10 mL。

於 1 秒內，自 100 掃描至 1000，停留時間為 0.1 秒，  
10 取得質譜。毛細針頭電壓為 3kV，溫度來源保持在 140°C 下。使用氮氣作為霧化氣體。正離子化模式之針頭電壓為 10V，負離子化模式為 20V。進行 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統取得數據。

化合物編號	LCMS MS(MH+)
16	661
18	703
20	711
21	724
22	701
23	703
24	753
26	809
27	699
28	749
30	654
35	703
36	703
42	756
48	719

## 五、發明說明 (64)

化合物編號	LCMS MS(MH+)
61	747
70	693
74	692
94	740
96	703
101	651
105	731
107	691
114	803
115	791
118	859
119	767
124	700
125	673
126	673
127	673
128	737
129	709
130	709
131	693
132	687
133	687
134	687
135	701
136	677
137	677
138	677
139	709
140	709
141	709
142	709
143	709
144	725
145	681
146	681
147	681
148	651

## 五、發明說明 (65)

化合物編號	LCMS MS(MH+)
149	651
150	651
151	677
153	595
154	709
155	709
156	619
157	723
158	745

旋光度

旋光度係於旋光計(Perkin Elmer)上，於 20°C 下測定。  
表中出示明確濃度、波長與溶劑。

5

化合物編號	$[\alpha]$	波長 (nm)	濃度 (w/v%)	溶劑
18	-33.77°	365	0.4086	CH <sub>3</sub> OH
159	-35.56°	365	0.4302	CH <sub>3</sub> OH
160	-33.66°	365	0.5288	CH <sub>3</sub> OH
161	-34.75°	365	0.4058	CH <sub>3</sub> OH
162	-6.72°	436	0.6400	CH <sub>3</sub> OH
163	-33.2°	365	0.4638	CH <sub>3</sub> OH
164	-34.1°	365	0.4340	CH <sub>3</sub> OH
165	-34.43°	365	0.4298	CH <sub>3</sub> OH
166	-33.95°	365	0.4094	CH <sub>3</sub> OH
167	-29.91°	365	0.4848	CH <sub>3</sub> OH
168	-29.12°	365	0.4602	CH <sub>3</sub> OH
169	-32.32°	365	0.4548	CH <sub>3</sub> OH
170	-33.3°	365	0.4354	CH <sub>3</sub> OH
171	-35.06°	365	0.4164	CH <sub>3</sub> OH
172	-35.84°	365	0.4380	CH <sub>3</sub> OH
173	-34.53°	365	0.4054	CH <sub>3</sub> OH

五、發明說明 (66)

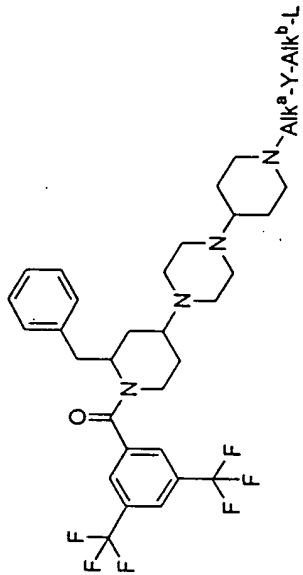
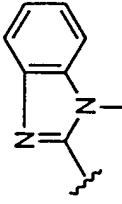
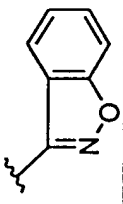
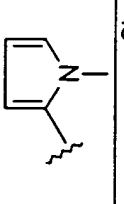
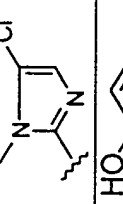
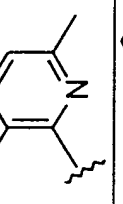
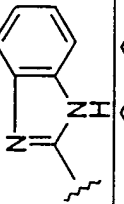
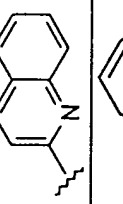
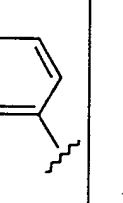


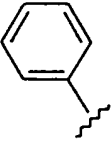
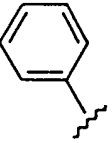
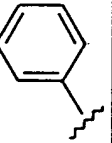
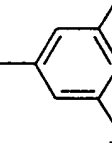
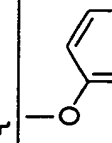
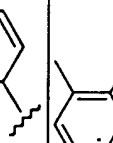
表 1

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
2	B1b	cb	cb	cb	H	2R-反式
121	B1b	cb	cb	cb	H	2R-順式
122	B1b	cb	cb	cb	H	2S-反式
123	B1b	cb	cb	cb	H	2S-順式
15	B4b	cb	cb	cb	H	2R-反式
16	B4a	cb	cb	cb		2R-反式
17	B4c	cb	cb	cb		2R-反式

## 五、發明說明 (67)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
18	B4c	cb	cb	cb		2R-反式
124	B4c	cb	cb	cb		2R-反式
9	B5	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
20	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
8	B4c	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
7	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
21	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		B-反式
125	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-順式

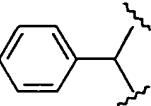
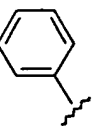
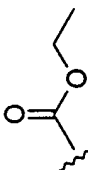
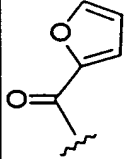
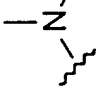
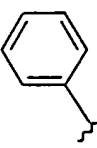
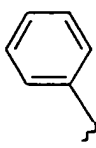
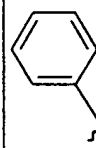
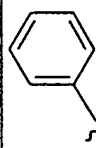
## 五、發明說明 (68)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
126	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2S-順式
1	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
127	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2S-反式
22	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
23	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
24	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式

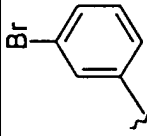
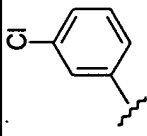
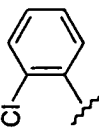
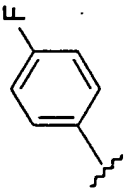
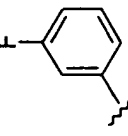
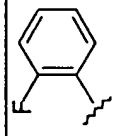
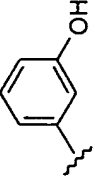
## 五、發明說明 (69)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>p</sup>	L	物理數據
25	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		B-反式
26	B4b	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		B-反式
27	B4b	-CH <sub>2</sub> - CH=CH-	cb	cb		[2B-[2α,4β(E)]]
128	B14		cb	cb		2R-反式
129	B14		cb	cb		2R-反式
130	B14		cb	cb		2R-反式
131	B14		cb	cb		2R-反式

## 五、發明說明 (70)

化合物編號	實驗編號	AIK <sup>a</sup>	Y	AIK <sup>b</sup>	L	物理數據
28	B4c		cb	cb		B-反式
29	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
162	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
30	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
3	B2	cb	C=O	cb		2R-反式 mp. 142.5°C
132	B2	cb	C=O	cb		2S-反式
133	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
134	B2	cb	C=O	cb		2S-順式

## 五、發明說明 (71)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
31	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
32	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
165	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
33	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
34	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
164	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
35	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式

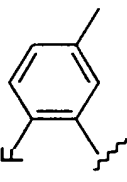
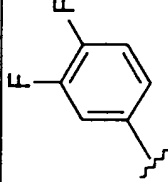
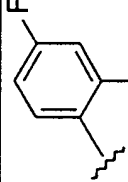
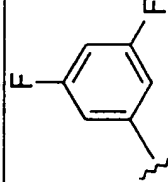
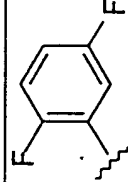
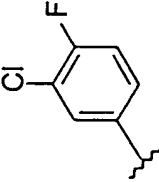
## 五、發明說明 (72)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
36	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
163	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
37	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
135	B2	cb	C=O	cb		2R-反式 HCl(1:2)
38	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
39	B3a	cb	C=O	cb		2R-反式
40	B9	cb	C=O	cb		2R-反式

## 五、發明說明 (73)

化合物編號	實驗編號	AIK <sup>a</sup>	Y	AIK <sup>b</sup>	L	物理數據
41	B10	cb	C=O	cb		2R-反式
42	B10	cb	C=O	cb		2R-反式
43	B11	cb	C=O	cb		2R-反式
44	B12	cb	C=O	cb		2R-反式
45	B12	cb	C=O	cb		2R-反式
46	B2	cb	C=O	cb		B-反式
47	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

## 五、發明說明 (74)

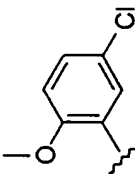
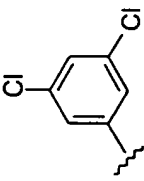
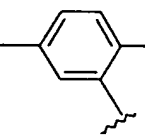
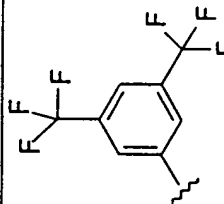
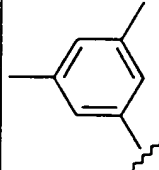
化合物 編號	實驗 編號	AIK <sup>a</sup>	Y	AIK <sup>b</sup>	L	物理數據
48	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
49	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
50	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
51	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
52	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
53	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

裝

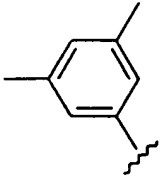
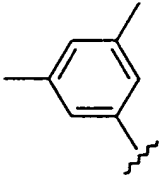
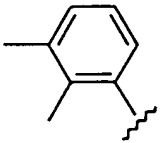
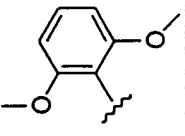
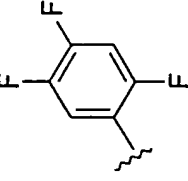
計

線

## 五、發明說明 (75)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
54	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
55	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
56	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
57	B2	cb	C=O	cb		B-反式
58	B2	cb	C=O	cb		2R-順式

## 五、發明說明 (76)

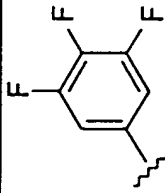
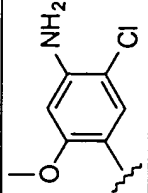
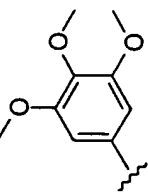
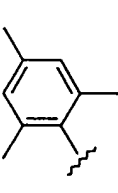

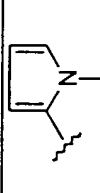
化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
59	B2	cb	C=O	cb		B-反式
60	B2	cb	C=O	cb		反式
170	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
61	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
62	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

裝

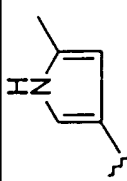
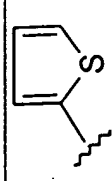
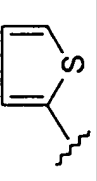
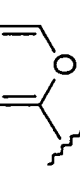
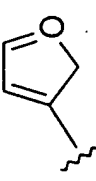
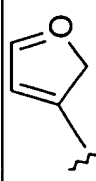
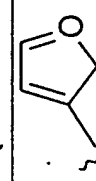
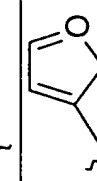
計

線

## 五、發明說明 (77)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
63	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
64	B3a	cb	C=O	cb		2R-反式
65	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
66	B2	cb	C=O	cb		B-反式
67	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
68	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

## 五、發明說明 (78)

化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
69	B3a	cb	C=O	cb		2R-反式
5	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
70	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
161	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
71	B3a	cb	C=O	cb		2R-反式
136	B3b	cb	C=O	cb		2S-反式
137	B3b	cb	C=O	cb		2R-順式
138	B3b	cb	C=O	cb		2S-順式

## 五、發明說明 (79)

化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
72	B3a	cb	C=O	cb		2R-反式
12	B7	cb	C=O	cb		2R-反式
73	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
19	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
74	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
75	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
4	B3a	cb	C=O	cb		2R-反式
76	B3a	cb	C=O	cb		2R-反式

## 五、發明說明 (80)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
77	B2	cb	C=O	cb		2R-反式 m.p. 119.6 °C
139	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
140	B2	cb	C=O	cb		2S-順式
141	B2	cb	C=O	cb		2S-反式
78	B2	cb	C=O	cb		2R-反式; HCl(1:2); H <sub>2</sub> O(1:1)
142	B2	cb	C=O	cb		2R-反式; 琥珀酸鹽(1:2)
143	B2	cb	C=O	cb		2R-反式; 丙二酸鹽(1:2)

## 五、發明說明 (81)

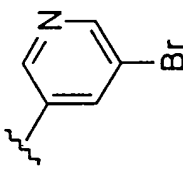
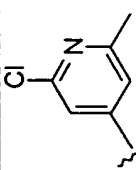
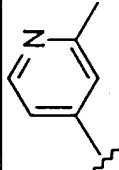
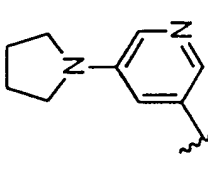
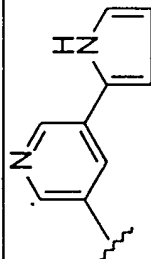
化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
144	B13	cb	C=O	cb		2R-反式
120	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
79	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
166	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
80	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
81	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
82	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式

裝

訂

線

## 五、發明說明 (82)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
83	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
14	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
84	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
85	B10	cb	C=O	cb		2R-反式
86	B9	cb	C=O	cb		2R-反式

裝

訂

線

## 五、發明說明 (83)

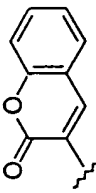
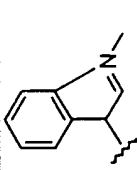
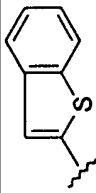
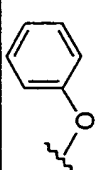
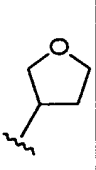
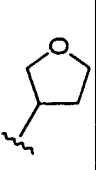
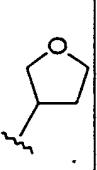
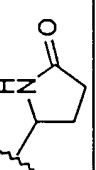
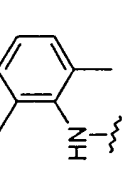
化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
87	B9	cb	C=O	cb		2R-反式
88	B8	cb	C=O	cb		2R-反式
89	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
90	B3b	cb	C=O	cb		[2R- [2α,4β(S)]]
91	B8	cb	C=O	cb		[2R- [2α,4β(S)]]
92	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

● 裝




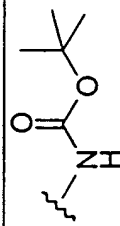







● 訂

● 線



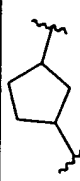
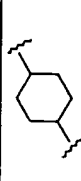

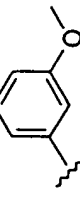
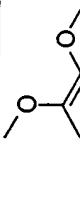
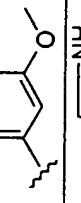
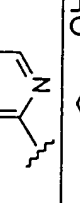
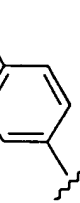
## 五、發明說明 (84)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
93	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
94	B3b	cb	C=O	cb		B-反式
169	B3b	cb	C=O	cb		2R-反式
96	B2	cb	C=O	cb		B-反式
145	B3b	cb	C=O	cb		2S-反式
146	B3b	cb	C=O	cb		2R-順式
147	B3b	cb	C=O	cb		2S-順式
173		cb	C=O	cb		
97	B4c	-CH <sub>2</sub> -	C=O	cb		2R-反式


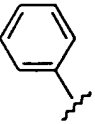

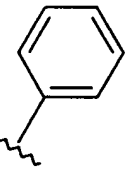
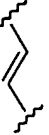
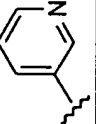
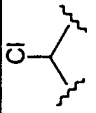
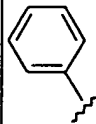
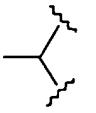
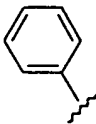
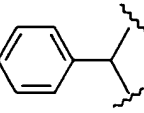
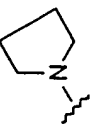
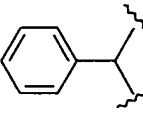
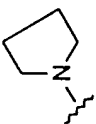
## 五、發明說明 (85)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
98	B2	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -	-H	2R-反式
99	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
159	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
167	B3b	cb	C=O			2R-反式
160	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
100	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
101	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
148	B2	cb	C=O		-H	2S-反式
149	B2	cb	C=O		-H	2R-順式
150	B2	cb	C=O		-H	2S-順式
171	B3b	cb	C=O		-H	2R-反式

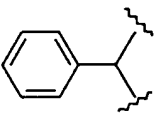
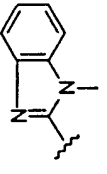
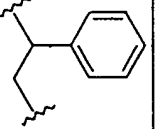
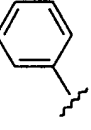
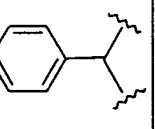

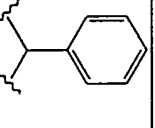
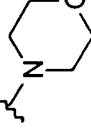
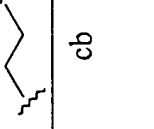
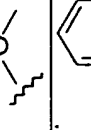
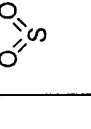
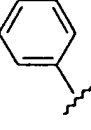
## 五、發明說明 (86)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
172	B3b	cb	C=O		-H	2R-反式
102	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
151	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
103	B2	cb	C=O		-H	2R-反式
104	B2	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
105	B2	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
106	B2	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
107	B3b	cb	C=O	-CH <sub>2</sub> -		2R-反式
13	B8	cb	C=O			2R-反式, HCl(1:3); H <sub>2</sub> O(1:1)

## 五、發明說明 (87)

化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
108	B2	cb	C=O			2R-反式 HCl(1:2) H <sub>2</sub> O(1:1)
109	B2	cb	C=O			2R-反式
110	B3b	cb	C=O			[2R-[2 $\alpha$ ,4 $\beta$ (E)]
111	B2	cb	C=O			2R-反式
112	B2	cb	C=O			2R-反式
152	B4c	cb	C=O			B-反式
113	B4c	cb	C=O			B-反式 HCl(1:3) H <sub>2</sub> O(1:3)

## 五、發明說明 (88)

化合物編號	實驗編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
114	B4b	cb	C=O			B-反式
115	B3b	cb	C=O			B-反式
116	B4c	cb	C=O			2R-反式
6	B4a		C=O	cb		2R-反式
117	B2		C=O	cb		2R-反式
168	B2	cb		cb		2R-反式

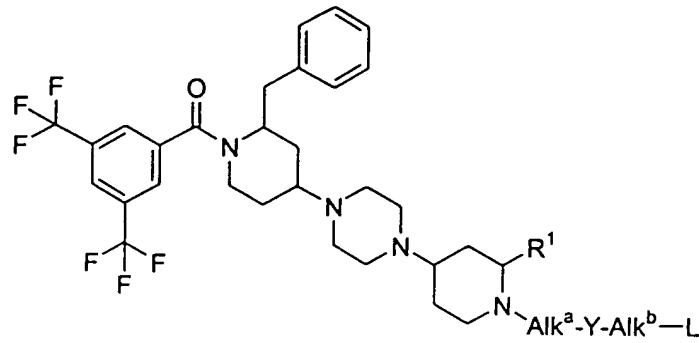
## 五、發明說明 (89)

化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
118	B2	cb		cb		B-反式
119	B2	cb		cb		B-反式

cb = 共價鍵

## 五、發明說明 (90)

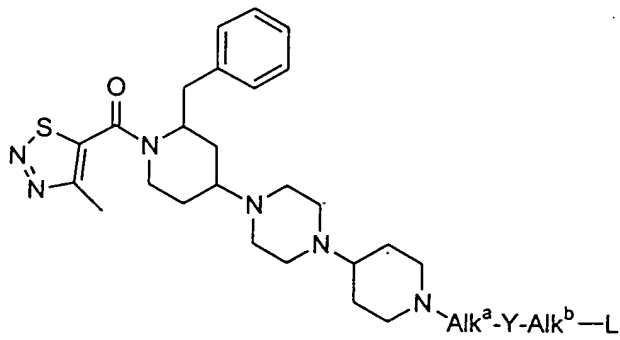
表 2 :



化合物 編號	實驗 編號	R <sup>1</sup>	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
10	B6		cb	C=O	cb		[2α,4α(2R*,4S*)]
11	B6		cb	C=O	cb		[2α,4β(2R*,4S*)]

cb = 共價鍵

表 3 :

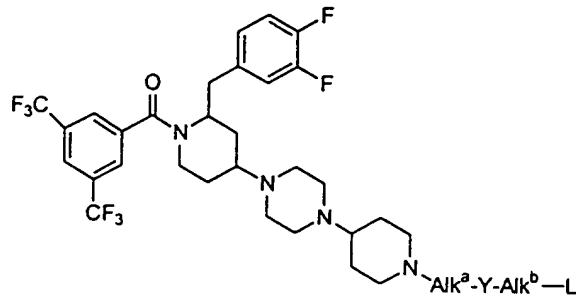


化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
153	B15	cb	C=O	cb		2R- 反式

cb = 共價鍵

## 五、發明說明 (91)

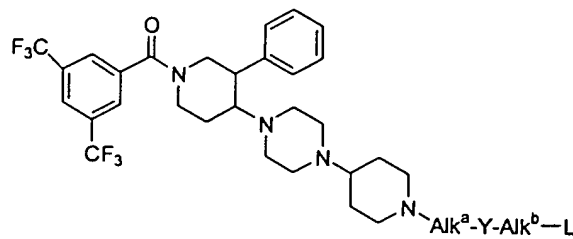
表 4:



化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
154	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R- 順式
155	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		2R-反式
156	B1b	cb	cb	cb	-H	2R-反式
157	B2	cb	C=O	cb		2R- 反式
158	B2	cb	C=O	cb		2R- 反式

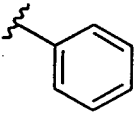
cb = 共價鍵

表 5:



化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
175	B1b	cb	cb	cb	H	順式
174	B1a	-CH <sub>2</sub> -	cb	cb		
176	B2	cb	C=O	cb		順式

## 五、發明說明 (92)

化合物 編號	實驗 編號	Alk <sup>a</sup>	Y	Alk <sup>b</sup>	L	物理數據
177	B2	cb	C=O	cb		順式

5

## C. 藥理實例

## 實例 C.1: h-NK1、h-NK2 與 h-NK3 受體之結合性實驗

採用放射性配位體結合技術，探討根據本發明化合物  
 10 與多種不同神經遞質受體、離子通道及轉運子結合位置之  
 交互作用。取來自組織均質液或細胞且表現所需受體或轉  
 運子之膜與已標記放射活性之物質 ( $[^3\text{H}]$ -或  $[^{125}\text{I}]$ 配位體) 培  
 養，以標記特定受體。使用無標記之藥物(空白組)選擇性  
 抑制受體之標記，以區分結合放射性配位體之專一性受體  
 15 與非專一性膜標記，已知其會與放射性配位體競爭結合受  
 體位置。培養後，收集有標記之膜，以過量冷緩衝液潤  
 洗，經快速抽吸過濾排除未結合之放射活性。於閃爍計數  
 器上計算膜已結合之放射活性，其結果以每分鐘之計數  
 (cpm)表示。

20 取化合物溶於 DMSO 中，由  $10^{-10}$  至  $10^{-5}\text{M}$  範圍內之  
 10 種濃度進行測試。

評估根據本發明化合物於 CHO 細胞中所表現選殖之  
 人類 h-NK<sub>1</sub> 受體中置換  $[^3\text{H}]$ -P 物質、於 Sf9 細胞中所表現  
 選殖之人類 h-NK<sub>2</sub> 受體中置換  $[^3\text{H}]$ -48968、及於 CHO 細胞

## 五、發明說明 (93)

中所表現選殖之人類 h-NK<sub>3</sub> 受體中置換 [<sup>3</sup>H]-SR-142801 之能力。

選出代表性化合物測試對 h-NK<sub>1</sub>、h-NK<sub>2</sub> 與 h-NK<sub>3</sub> 受體之 pIC<sub>50</sub> 數據示於表 3。

- 5 所有選出之化合物均顯示對 h-NK<sub>1</sub> 受體具有毫微莫耳濃度(以下)之親和性，大多數對 h-NK<sub>1</sub> 受體之選擇性為對 h-NK<sub>2</sub> 與 h-NK<sub>3</sub> 受體之 100 倍以上。

### 實例 C.2:訊號轉導

- 10 本試驗分析活體外功能性 NK<sub>1</sub> 拮抗劑活性。測定細胞內 Ca<sup>++</sup> 濃度時，使細胞於 96 孔(黑色周邊/透明底板)分析板(來自 Costar 公司)上生長 2 天，直到融合為止。在細胞中  
15 添加 2μM 含 Fluo3 之 DMEM(含 0.1% BSA 與 2.5 mM 羧苯磺丙胺)，於 37°C 下 1 小時。以克氏緩衝液(Krebs buffer)(140 mM NaCl、1 mM MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O、5 mM KCl、10  
20 mM 葡萄糖、5 mM HEPES; 1.25 mM CaCl<sub>2</sub>; pH 7.4)(含 2.5mM 羧苯磺丙胺與 0.1% BSA)(Ca<sup>++</sup>-緩衝液)洗滌 3 次。細胞於室溫下與一定濃度範圍內之拮抗劑預培養 20 分鐘。添加促效劑後，於螢光影像板讀數機(Fluorescence  
Image PlateReader (FLIPR from Molecular Devices, Crawley, England))中測定 Ca<sup>++</sup> 訊號。短暫之 Ca<sup>++</sup>-峰即視為相關訊號，相應分析孔中所得平均值示於下表中。

採用 GraphPad 程式，利用電腦化曲線代入法，分析 S-型劑量效應曲線。化合物之 EC<sub>50</sub>-值為展現最大效應之

## 五、發明說明 (94)

50%時之有效劑量。平均值曲線中，對最大效力之促效劑之效應已規度化成 100%。採用非線性迴歸分析法計算拮抗劑效應之  $IC_{50}$  值。

5 表 3

化合物編號	h-NK <sub>1</sub> pIC <sub>50</sub>	h-NK <sub>2</sub> pIC <sub>50</sub>	h-NK <sub>3</sub> pIC <sub>50</sub>
2	8.6	5.8	5.2
3	8.9	6.3	6.6
4	8.8	5.2	6.7
5	10.0	6.1	6.3
6	9.0	-	-
7	8.1	6.0	6.0
8	9.2	-	-
9	8.9	6.2	6.3
10	7.3	6.4	6.2
11	7.4	6.2	6.6
12	9.1	6.0	6.1
13	8.9	6.2	6.0
16	9.0	6.3	6.8
22	9.4	6.2	6.5
26	7.4	6.0	6.0
32	8.8	6.2	6.8
36	9.0	6.1	6.1
37	8.4	6.3	6.6
39	9.1	6.0	6.0
42	8.6	-	-
45	9.5	-	-
51	8.9	6.2	6.4
56	9.0	6.3	6.7

## 五、發明說明 (95)

化合物編號	h-NK <sub>1</sub> pIC <sub>50</sub>	h-NK <sub>2</sub> pIC <sub>50</sub>	h-NK <sub>3</sub> pIC <sub>50</sub>
62	9.2	6.4	6.6
64	8.1	6.4	6.4
65	8.4	6.2	6.6
77	9.0	6.1	5.6
78	9.1	6.4	6.0
79	8.2	6.5	6.4
80	9.3	6.1	6.6
85	8.5	-	-
89	8.6	6.2	6.2
90	7.5	6.5	6.9
97	9.5	6.3	6.4
102	9.0	-	-
104	9.2	5.8	5.8
106	9.0	6.0	6.3
108	8.8	-	-
110	10.0	-	-
113	9.0	6.4	6.4
116	8.6	6.1	6.8
119	7.6	6.0	6.0
132	-	-	-
133	-	-	-
134	-	-	-
139	-	-	-
140	-	-	-
141	-	-	-
142	-	-	-
143	-	-	-
151	9.4	6.2	6.4

裝  
計  
線

## 五、發明說明 (96)

### D.組合物實例

本文實例中採用"活性成分"(A.I.)係指式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥。

5

#### 實例 D.1:口服滴液

取 500 克 A.I.溶於 60-80°C 下之 0.5 升 2-羥基丙酸與 1.5 升丙二醇中。冷卻至 30-40°C 後，添加 35 升聚乙二醇，混合物攪拌均勻後，添加 1750 克糖精鈉之 2.5 升純水溶液，攪拌添加 2.5 升可可香料與適量聚乙二醇至體積 50 升，形成包含 10 mg/ml A.I.之口服液。所得之溶液填入合適容器中。

10

#### 實例 D.2:口服液

取 9 克 4-羥基苯甲酸甲酯與 1 克 4-羥基苯甲酸丙酯溶於 4 升沸騰之純水中。取 3 升此溶液中，先溶解 10 克 2,3-二羥基丁二酸，然後溶解 20 克 A.I.。後者溶液與前者剩餘溶液合併，添加 12 升 1,2,3-丙三醇與 3 升山梨糖醇 70% 溶液。取 40 克糖精鈉溶於 0.5 升水中，添加 2 毫升覆盆子與 2 毫升醋栗香精。後者溶液與前者合併，加適量水至體積 20 升，形成每茶匙(5 毫升)包含 5 毫克活性成分之口服液。所得之溶液填入合適容器中。

20

#### 實例 D.3:膜衣錠

## 五、發明說明 (97)

### 核心製法

取含 100g A.I.、570g 乳糖與 200g 澱粉之混合物混合均勻後，與含 5g 十二烷基硫酸鈉及 10g 聚乙烯吡咯啉酮之約 200ml 水溶液濕化。濕粉末混合物經過篩、乾燥及再  
5 過篩一次。然後添加 100g 微晶纖維素與 15g 氫化植物油。全部混合均勻，壓成錠劑，產生 10,000 片錠劑，各含 10mg 活性成分。

### 包衣

添加含 5 克乙基纖維素之 150 毫升二氯甲烷溶液至含  
10 10 克甲基纖維素之 75 毫升變性乙醇溶液中。然後添加 75 毫升二氯甲烷與 2.5 毫升 1,2,3-丙三醇。取 10 克聚乙二醇  
15 中，以所得混合物包衣錠劑核心。

### 實例 D.4:注射液

取 1.8 克 4-羥基苯甲酸甲酯與 0.2 克 4-羥基苯甲酸丙  
20 酯溶於約 0.5 升沸騰之注射用水中。冷卻至約 50°C 後，攪  
拌添加 4 克乳酸、0.05 克丙二醇與 4 克 A.I.。溶液冷卻至  
室溫，添加適量注射用水補充至 1 升，產生包含 4 mg/ml  
A.I.之溶液。溶液經過濾除菌，填入無菌容器中。

### [圖示簡單說明]

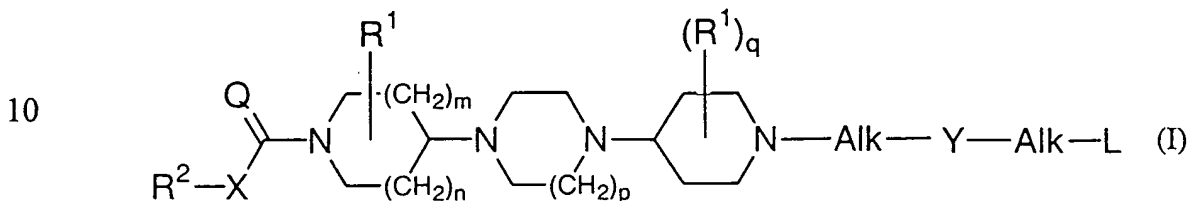
25 無

四、中文發明摘要（發明之名稱：經取代之 1,4-二-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶衍生物及其作為神經激肽拮抗劑之用途）

本發明係有關具有神經激肽拮抗劑活性，特定言之  $NK_1$  拮抗劑活性之經取代之 1,4-二-六氫吡啶-4-基-六氫吡啶衍生物，及其製法、含其之組合物及其作為醫藥之用途，特定言之用於治療嘔吐、焦慮症、抑鬱症、疼痛、胰

炎與 IBS。

根據本發明化合物可由通式(I)代表



且亦包括其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥，其中所有取代基均如申請

15 專利範圍第 1 項之定義。

由於根據本發明化合物經由其阻斷神經激肽受體而拮抗神經激肽作用之能力，特定言之藉由阻斷  $NK_1$  受體來拮抗 P 物質之作用，因此適用於預防與治療神經激肽所媒介之病症，如，例如：CNS 病變，特定言之抑鬱症、焦慮症、與壓力相關之障礙、睡眠障礙、認知障礙、人格異常、分裂情感性障礙、飲食異常、神經變性疾病、嗜癮障礙、情緒障礙、性功能障礙、疼痛與其他 CNS 相關之病症；發炎；過敏性病變；嘔吐；胃腸病變，特定言之應激性腸部

20

四、中文發明摘要（發明之名稱：

症候群( IBS); 皮膚病變; 血管痙攣疾病; 纖維組織與膠原疾病; 與免疫加強或壓抑有關之病變，及風濕病與體重控制。

裝

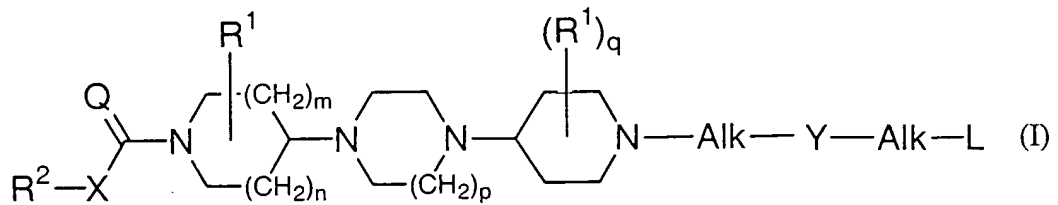
訂

線

四、英文發明摘要（發明之名稱：

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

- 5 The invention concerns substituted 1,4-di-piperidin-4-yl-piperazine derivatives having neurokinin antagonistic activity, in particular NK<sub>1</sub> antagonistic activity, their preparation, compositions comprising them and their use as a medicine, in particular for the treatment of emesis, anxiety, depression, pain, pancreatitis and IBS.
- 10 The compounds according to the invention can be represented by general Formula (I)



- 15 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.

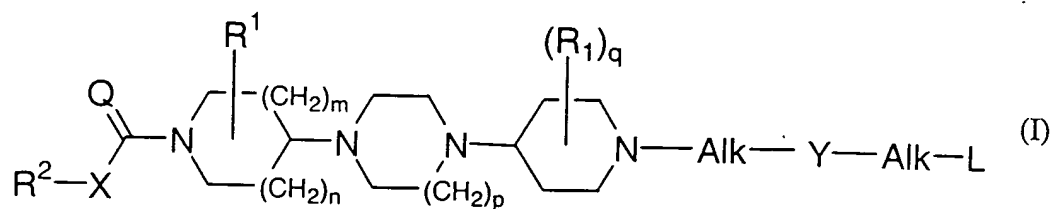
- 20 In view of their capability to antagonize the actions of neurokinins by blocking the neurokinin receptors, and in particular antagonizing the actions of substance P by blocking the NK<sub>1</sub> receptor, the compounds according to the invention are useful as a medicine, in particular in the prophylactic and therapeutic treatment of neurokinin-mediated conditions, such as, for instance CNS disorders, in particular depression, anxiety disorders, stress-related disorders, sleep disorders, cognitive disorders, personality disorders, schizoaffective 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
- 25 suppression and rheumatic diseases and body weight control.

(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：



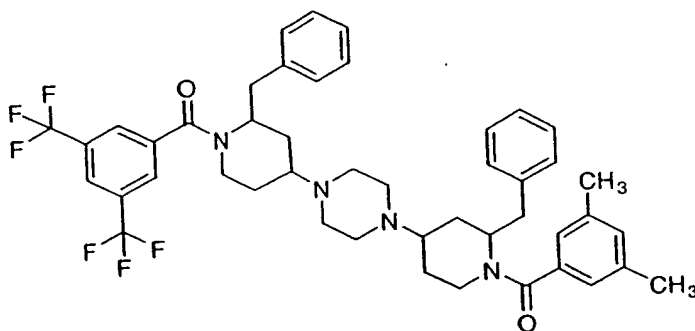
## 五、發明說明 (52)

化。吸收 H<sub>2</sub> (1 當量)後，濾出觸媒，濾液蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(MeOH/NH<sub>3</sub>)97/3 ; 95/5)。收集產物溶離份，蒸發溶劑。殘質懸浮於石油醚中。收量：1.079g 最終化合物 9。

5

實例 B6最終化合物 10 與 11 之製法

10



15

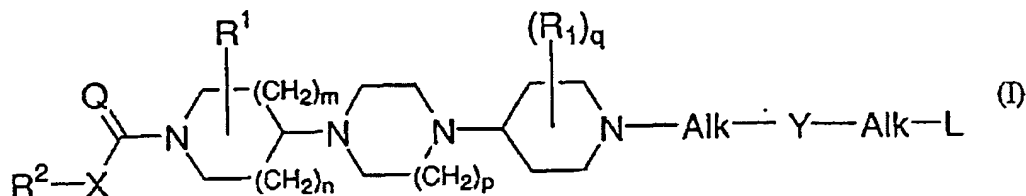
[2 $\alpha$ , 4 $\alpha$  (2R\*, 4S\*)]=化合物 10[2 $\alpha$ , 4 $\beta$  (2R\*, 4S\*)]=化合物 11

取含中間化合物 2(依據 A1b 製備)(0.005 mol)、中間化合物 11(依據 A3f 製備)(0.005 mol)與 Ti(OiPro)<sub>4</sub>(3g)之甲醇(150ml)混合物於 50°C 與 N<sub>2</sub> 流下，使用 Pd/C 10%(1g)為觸媒，於噻吩溶液(1ml)之存在下進行氫化。吸收 H<sub>2</sub>(1 eq)後，濾出觸媒，濾液蒸發。殘質溶於水與 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。混合物攪拌 10 分鐘，經矽藻土過濾。分離有機層，脫水、過濾與蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液：

## 六、申請專利範圍

98.8.06  
年 月 日修正本

## 1. 一種通式(I)化合物



5 其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型與其 N-氧化物型，其中

n 為等於 1 之整數；

m 為等於 1 之整數；

p 為等於 1 之整數；

10 Q 為 O 或  $\text{NR}^3$ ；

X 為共價鍵或如式 -O-、-S- 或  $-\text{NR}^3-$  之二價基團；

各  $\text{R}^3$  分別獨立為氫或烷基；

各  $\text{R}^1$  分別獨立選自： $\text{Ar}^1$ 、 $\text{Ar}^1$ -烷基與二( $\text{Ar}^1$ )-烷基；

15 q 為等於 0 或 1 之整數；

$\text{R}^2$  為烷基、 $\text{Ar}^2$ 、 $\text{Ar}^2$ -烷基、 $\text{Het}^1$  或  $\text{Het}^1$ -烷基；

Y 為共價鍵或如式  $-\text{C}(=\text{O})-$  或  $-\text{SO}_2-$  之二價基；

20 各 Alk 分別獨立代表共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二價直鏈或分支之飽和或不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個烷基、苯基、鹵基、氰基、羥基、甲醯基與胺基取代；

## 六、申請專利範圍

- L 為選自：氫、烷基氧、Ar<sup>3</sup>-氧、烷基氧羰基、單-與二(烷基)胺基、單-與二(Ar<sup>3</sup>)胺基、單-與二(烷基氧羰基)胺基、Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>3</sup>-羰基、Het<sup>2</sup>與Het<sup>2</sup>-羰基；
- 5 Ar<sup>1</sup> 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、烷基、氰基、胺基羰基與烷基氧；
- Ar<sup>2</sup> 為萘基或苯基，各可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列之取代基取代：鹵基、硝基、胺基、單-與二(烷基)胺基、氰基、烷基、羥基、烷基氧、羰基、烷基氧羰基、胺基羰基及單-與二(烷基)胺基羰基；
- 10 Ar<sup>3</sup> 為萘基或苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列之取代基取代：烷基氧、烷基、鹵基、羥基、吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、嗎啉基羰基、吡咯啶基羰基、胺基與氰基；
- 15 Het<sup>1</sup> 為單環狀雜環基團，其係選自：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、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基與嗒嗪基；或雙環狀雜環基團，其係選自：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、苯並呋喃基與苯並
- 20

## 六、申請專利範圍

噻吩基；各雜環基團可視需要於任何原子上經選自鹵基與烷基之基團取代；

Het<sup>2</sup> 為單環狀雜環基團，其係選自：吡咯啉基、二  
 5 呋茂基、咪唑啉基、吡唑啉基、六氫吡啶基、  
 嗎啉基、二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡啶基、  
 咪唑啉基、四氫呋喃基、2H-吡咯基、吡咯啉  
 基、咪唑啉基、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  
 10 啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基與三嗪基；或  
 雙環狀雜環基團，其係選自：苯並六氫吡啶  
 基、喹啉基、喹呋啉基、吲哚基、異吲哚基、  
 色烯基、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  
 15 並異噻唑基、苯並呋喃基與苯並噻吩基；各基  
 團可視需要經一個或多個選自下列之基團取  
 代：Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> 烷基、鹵基、羥基、烷基、六氫  
 吡啶基、吡咯基、噻吩基、氧代基、烷基氧、  
 烷基氧烷基與烷基氧羰基；及

20 烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支之飽和烴  
 基或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；其  
 可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個  
 選自：苯基、鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲  
 醯基與胺基之取代基取代。

## 六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於其中：

n 為 1；

m 為 1；

5 p 為 1；

Q 為 O；

X 為共價鍵；

各 R<sup>1</sup> 為 Ar<sup>1</sup> 或 Ar<sup>1</sup>-烷基；

q 為 0 或 1；

10 R<sup>2</sup> 為 Ar<sup>2</sup>；

Y 為共價鍵或如式-C(=O)-或-SO<sub>2</sub>-二價基團；

15 各 Alk 分別獨立代表共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二價直鏈或分支之飽和或不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個苯基、鹵基、氰基、羥基、甲醯基與胺基取代；

20 L 為選自：氫、烷基氧、Ar<sup>3</sup>-氧、烷基氧羰基、單-與二(烷基)胺基、單-與二(Ar<sup>3</sup>)胺基、Ar<sup>3</sup> 與 Het<sup>2</sup>；

Ar<sup>1</sup> 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個烷基取代；

Ar<sup>2</sup> 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個烷基取代；

## 六、申請專利範圍

Ar<sup>3</sup> 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立  
選自下列之取代基取代：烷基氧、烷基、鹵  
基、羥基、吡啶基、嗎啉基、吡咯啶基、咪唑  
並 [1,2-*a*] 吡啶基、嗎啉基羰基、吡咯啶基羰  
基、胺基與氰基；

5

Het<sup>2</sup> 為單環狀雜環基團，其係選自：吡咯啶基、六  
氫吡啶基、嗎啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑  
基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噻  
二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基與嗒嗪基；  
或雙環狀雜環基團，其係選自：苯並六氫吡啶  
基、喹啉基、喹啉基、吲哚基、色烯基與苯  
並咪唑基；各基團可視需要經一個或多個選自  
下列之基團取代：Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>1</sup> 烷基、鹵基、羥  
基、烷基、六氫吡啶基、吡咯基、噻吩基、氧  
代基與烷基氧羰基；及

10

15

烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈烴基，其可視需  
要經一個或多個鹵基取代。

3. 根據申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其  
特徵在於其中 R<sup>1</sup> 為 Ar<sup>1</sup> 甲基且附接於 2-位置上，或 R<sup>1</sup>  
為 Ar<sup>1</sup> 且附接於 3-位置上。

20

4. 根據申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其  
特徵在於其中 R<sup>2</sup>-X-C(=Q)-部份基團為 3,5-二-(三氟甲  
基)苯基羰基。

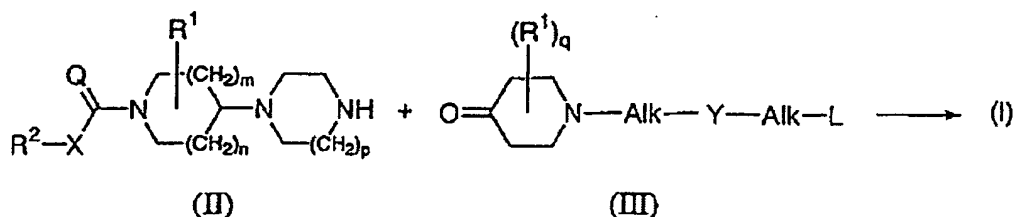
5. 根據申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其

## 六、申請專利範圍

係用為醫藥。

6. 一種以根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物於製造醫藥之用途，該醫藥係用於治療神經激肽所媒介病症。
- 5 7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物於製造醫藥之用途，該醫藥係用於治療嘔吐、焦慮症、抑鬱症、疼痛、胰炎與應激性腸部症候群(IBS)。
8. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑，及作為活性成分之醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 10 4 項中任一項之化合物。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之醫藥組合物，其特徵在於其係呈適合口服之型式。
10. 一種製備根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之組合物之方法，其特徵在於由醫藥上可接受之載劑與醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之 15 化合物均勻混合。
11. 一種製備式(I)化合物之方法，其特徵在於
  - a) 最終式(I)化合物之製法係由式(II)中  $R^1$ 、 $R^2$ 、X、Q、m、n 與 p 如式(I)中定義之中間物與式(III)中 20  $R^1$ 、Alk、Y、L 與 q 如式(I)中定義之 N-經取代之六氫吡啶酮，於反應惰性溶劑中，於還原劑之存在下進行還原性 N-烷化反應；或

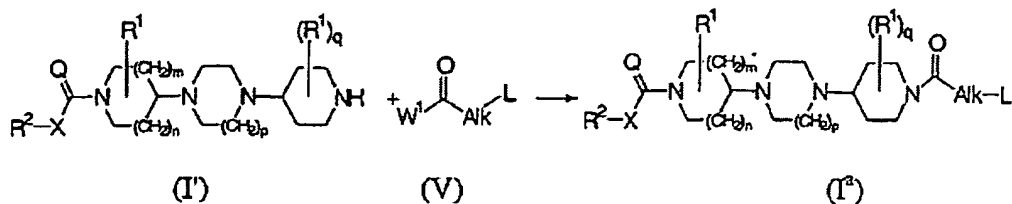
## 六、申請專利範圍



b) 所得之最終式(I)化合物可依相關技藝已知之轉形反應方式，使式(I)化合物互相轉化；且可進一步經酸處理轉化成酸加成鹽，或經鹼處理轉化成鹼加成鹽，或反之，酸加成鹽可經鹼處理轉化成游離鹼，或鹼加成鹽可經酸處理轉化成游離酸；及製備其 N-氧化物與/或其立體化學異構型。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中式(I)化合物為式(Ia)化合物，且

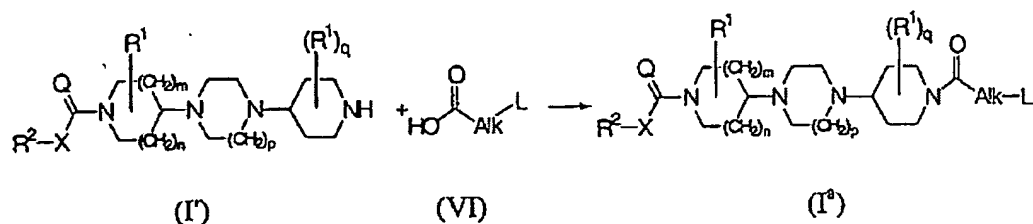
a) 最終式(I<sup>a</sup>)化合物之製法係由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，與式(V)中 Alk 與 L 如式(I)中定義，且 W<sup>1</sup> 脫離基之鹼基化合物，於反應惰性溶劑中，於鹼之存在下進行鹼化反應；或



b) 最終式(Ia)化合物之製法可由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，

## 六、申請專利範圍

與式(VI)中 Alk 與 L 如式(I)中定義之羧酸或其酯，於反應惰性溶劑中，於鹼之存在下進行鹼催化劑之親核性加成反應。

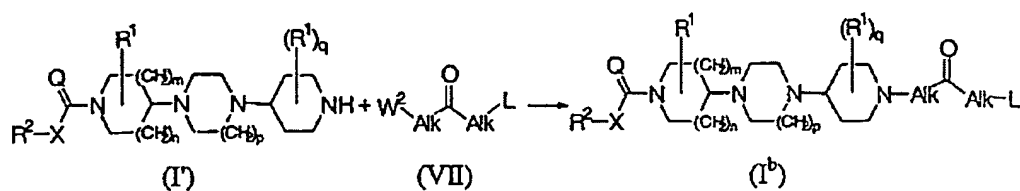


5

13. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中式(I)化合物為式(Ib)化合物，且

最終式(I<sup>b</sup>)化合物之製法可由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，與式(VIII)中 Alk 與 L 如式(I)中定義，W<sup>2</sup> 為脫離基之化合物，於反應惰性溶劑中，於鹼之存在下進行鹼催化劑之親核性加成反應。

10

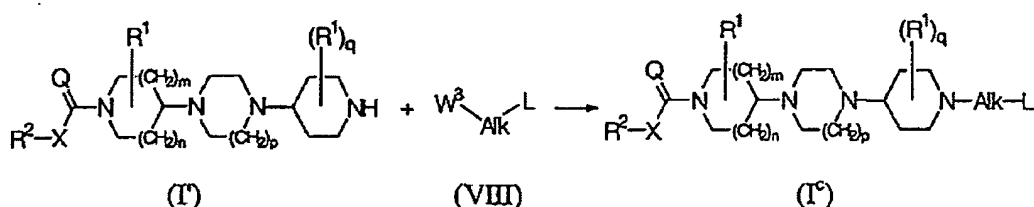


15 14. 根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中式(I)化合物為式(Ic)化合物，且

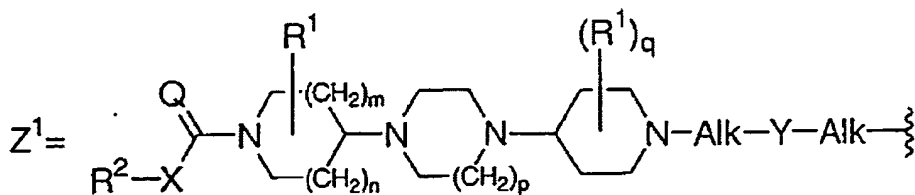
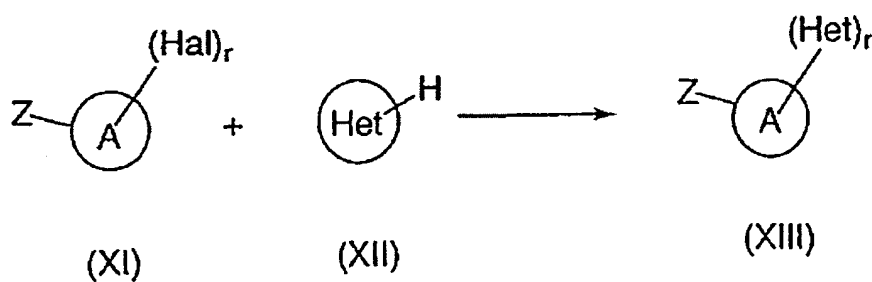
最終式(I<sup>c</sup>)化合物之製法可由最終式(I')化合物，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、Q、m、n、p 與 q 如式(I)中定義，與式(VIII)中，Alk 與 L 如式(I)中定義，且 W<sup>3</sup> 為脫離基之

## 六、申請專利範圍

化合物，於反應惰性溶劑中，於鹼之存在下進行還原性胺化/烷化反應。



- 5 15. 一種製備式(XIII)化合物之方法，其特徵在於由式(XI)化合物，其中 A 為芳基或雜芳基，Z 為如下述定義之基團 Z<sup>1</sup>，其中各代號如式(I)中之定義，Hal 為鹵素，r 為 1 至等於芳基或雜芳基-部份基團 A 中可利用之碳原子數之數字，與式(XII)不飽和雜芳基 Het，於觸媒量之 Pd(OAc)<sub>2</sub> 與 1,3-雙-二苯基-磷丙烷，於適當鹼之存在下，較佳為 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 K(AcO)，於反應惰性極性溶劑中反應。



## 六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中 Hal 為溴或碘，A 為苯基或吡啶基，Z 為  $Z^1$ ，且 Het 係選自咪唑並[1,2-*a*]吡啶基、吡咯基與噻吩基。