

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94105686

※申請日期：94.3.29

※IPC 分類：C07F 9/14

一、發明名稱：(中文/英文)

苯基胺基丙醇衍生物及其使用方法

PHENYLAMINOPROPANOL DERIVATIVES AND METHODS OF THEIR USE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

WYETH

代表人：(中文/英文)

威廉 T. 金/William T. King

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940-0874 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940-0874, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 夫安田/VU, AN THIEN

2. 佩姬俄琳馬漢尼/MAHANEY, PAIGE ERIN

3. 史帝文陶德柯恩/COHN, STEPHEN TODD

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 3. 美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 2004.03.30 60/557,831

美國 2004.05.11 60/569,861

美國 2005.03.28 11/091,291

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬技術領域】

本發明係關於苯基胺基丙醇衍生物、含有此等衍生物之組成物，及其用於預防及治療經單胺重攝取改善之病況之方法，特別是血管運動症狀（VMS）、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症候群、神經系統失調及其合併症，特別是彼等選自下列組成之病況：主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿病性腎病，及其合併症。

【先前技術】

血管運動症狀（VMS）係指熱潮紅及夜晚盜汗，為與停經有關之最常見症狀，發生於60%至80%之自然或手術引起停經之所有女性。VMS很可能為中樞神經系統（CNS）對於衰退的性類固醇之調適反應。迄今，對於VMS最有效之治療為基於荷爾蒙之治療，包括雌激素及/或一些黃體激素。荷爾蒙治療於緩和VMS為極有效的，但其並非適於所有婦女。已充分確認VMS係由於性類固醇量之波動所造成且於男性及女性兩者中可為破壞性及失能的。熱潮紅可持續30分鐘，且頻率變化由一周數次至每日多次發生。病患當突然之發熱感覺很快由臉散佈至胸及背然後身體其餘部位時為經歷熱潮紅，其通常伴隨大量流汗。其有時可於一小時發生數次，且通常於夜晚發生。熱潮紅及發生於夜晚之爆發流汗可造成睡眠剝奪。觀察到之心理及情緒症狀，如神經質、疲勞、敏感、失眠、抑鬱、記憶喪失、頭痛、焦慮、神經質或注意力

無法集中被認為係由於熱潮紅及夜晚盜汗後之睡眠剝奪所造成(Kramer *et al.*, In: Murphy *et al.*, 3rd Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment-Proceedings, Paris, France: SCI: 3-7 (1992))。

於經乳癌治療之婦女中基於下列理由熱潮紅可甚至更為嚴重： 1) 許多乳癌存活者被給予泰莫西芬 (tamoxifen)，其最常見之副作用為熱潮紅，2) 許多治療乳癌之婦女歷經由於化學治療之過早停經，3) 具乳癌病史之婦女一般否定雌激素治療，因考量乳癌可能之復發 (Loprinzi, *et al.*, *Lancet*, 2000, 356 (9247) : 2059-2063) 。

男性於類固醇荷爾蒙 (男性荷爾蒙) 剝奪時亦經歷熱潮紅，於年齡相關男性荷爾蒙衰減之情形為真實的 (Katovich, *et al.*, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 1990, 193 (2) : 129-35)，以及於與前列腺癌治療有關之荷爾蒙剝奪之極端情形 (Berendsen, *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, 2001, 419(1) : 47-54)。

此等病患中多至三分之一者會經歷持續及經常的症狀嚴重到足以造成顯著不舒服及不便。

此等症狀之精確機制係未知，但一般被認為代表控制體溫調節及血管運動活性之正常體內恆定機制之失調

(Kronenberg *et al.*, "Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review," *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1987, 65 : 1312-1324) 。

雌激素治療 (例如，雌激素補充療法) 緩解此等症狀之事

實建立此等症狀與雌激素缺乏之聯結，例如，與上述廣範圍其他急性症狀有關之生命之停經階段且此等症狀一般為雌激素敏感性的。

已推測雌激素可刺激正腎上腺（NE）及/或血清素（5-HT）系統兩者之活性（*J. Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1986, 236（3）646-652），其假設雌激素調節NE及5-HT之量以提供下視丘體溫調節中心之體恆定，經由腦幹/脊索及腎上腺至皮膚之下視丘下降路徑參與維持正常皮膚溫度，NE及5-HT再攝取抑制劑兩者之作用已知衝擊CNS及周圍神經系統（PNS）兩者，VMS之病理生理學經中樞及周圍機制調節，因此，CNS及PNS間之相互作用可說明SRI/NRIs雙重作用於治療體溫調節失能之功效。事實上，生理學方面及CNS/PNS涉及VMS可說明提議較低劑量以治療VMS（Loprinzi, *et al.*, *Lancet*, 2000, 356: 2059-2063; Stearns *et al.*, *JAMA*, 2003, 289: 2827-2834），與用於治療抑鬱行為方面之劑量比較。CNS/PNS於VMS之病理生理學之相互作用及於文件中呈現之資料用於支持正腎上腺系統可為治療VMS標的之主張。

雖然最常以荷爾蒙療法治療VMS（口服、經皮、或經植入物），但有些病患無法忍受雌激素治療（Berendsen, *Maturitas*, 2000, 36（3）: 155-164, Fink *et al.*, *Nature*, 1996, 383（6598）: 306）。此外，荷爾蒙補充療法通常不被建議於對於荷爾蒙敏感性癌症（例如，乳癌或前列腺癌）具高風險之婦女或男性。因此，非荷爾蒙治療（例如，氟西汀

(fluoxetine) 、 帕 羅 西 汀 (paroxetine) [SRIs]及 可 樂 定 (clonidine)) 正 於 臨 床 上 被 評 估 。 WO9944601 揭 示 一 種 經 由 投 與 氟 西 汀 於 雌 性 人 類 以 降 低 熱 潮 紅 之 方 法 。 已 研 究 熱 潮 紅 治 療 之 其 他 選 擇 ， 包 括 類 固 醇 、 α -腎 上 腺 性 激 動 劑 ， 及 β -阻 斷 劑 ， 其 具 各 種 程 度 之 成 功 (Waldinger *et al.*, *Maturitas*, 2000, 36 (3) : 165-168) 。

已 報 告 α_2 -腎 上 腺 性 受 體 於 體 溫 節 失 能 上 扮 演 一 種 角 色 (Freedman *et al.*, *Fertility & Sterility*, 2000, 74 (1) : 20-3) 。 此 等 受 體 位 於 突 觸 前 及 突 觸 後 兩 者 上 並 調 節 於 中 樞 及 周 圍 神 經 系 統 中 之 抑 制 角 色 。 腎 上 腺 性 α_2 受 體 具 有 4 種 不 同 的 亞 型 ， 即 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 及 α_{2D} (Mackinnon *et al.*, *TIPS*, 1994, 15 : 119 ; French, *Pharmacol. Ther.*, 1995, 68 : 175) 。 已 報 告 非 選 擇 性 α_2 -腎 上 腺 受 體 拮 抗 劑 ， 育 亨 賓 (yohimbine) ， 導 致 潮 紅 ， 及 α_2 -腎 上 腺 性 受 體 激 動 劑 ， 可 樂 定 ， 緩 和 育 亨 賓 作 用 (Katovich, *et al.*, *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine*, 1990, 193 (2) : 129-35, Freedman *et al.*, *Fertility & Sterility*, 2000, 74 (1) : 20-3) 。 可 樂 定 已 用 於 治 療 熱 潮 紅 ， 然 而 ， 使 用 此 治 療 與 數 種 因 其 必 須 以 高 劑 量 減 輕 本 文 所 述 熱 潮 紅 及 相 關 技 藝 已 知 之 不 欲 副 作 用 有 關 聯 。

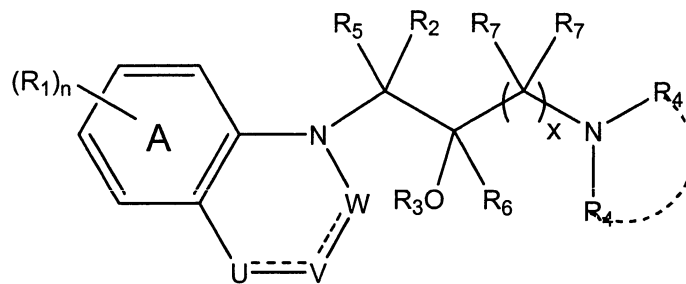
提 供 複 合 多 方 面 性 質 之 體 溫 調 節 及 CNS 和 PNS 於 維 持 體 溫 調 節 之 相 互 作 用 於 維 持 體 溫 調 節 之 體 恆 定 ， 可 發 展 多 重 治 療 及 途 徑 針 對 血 管 運 動 症 狀 。 本 發 明 專 注 於 新 穎 化 合 物 及 含 有 關 於 此 及 其 他 重 要 用 途 之 此 等 化 合 物 之 組 成 物 。

【發明內容】

發明摘述

本發明係關於苯基胺基丙醇衍生物、含有此等衍生物之組成物，及其預防及治療經單胺重攝取改善病況之方法，特別是血管運動症狀（VMS）、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症候群、神經系統失調，及其合併症，特別是彼等選自主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿性腎病，及其合併症。

於一具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物：



I

或其醫藥上可容許之鹽；

其中：

U 及 V 或 V 及 W 間之虛線代表可選擇之雙鍵；

U 獨立為 O、S、SO、SO₂、C=O、N、NR₃、或 C(R₈)₂；

W 為 CH、CH₂、或 C=O；

惟，當 W 為 CH₂，U 不為 C(R₈)₂；

V 為 C(R₈)、C(R₈)₂、O、或 N(R₈)；

R₁ 各自獨立為烷基、烷氧基、鹵素、CF₃、OCF₃、經 0-3

個 R_9 取代之芳基烷氧基、經 0-3 個 R_9 取代之芳氧基、經 0-3 個 R_9 取代之芳基、經 0-3 個 R_9 取代之雜芳基、羥基、烷醯氧基、硝基、腈、烯基、炔基、烷基亞砷、經 0-3 個 R_9 取代之苯基亞砷、烷基砷、經 0-3 個 R_9 取代之苯砷、烷基磺醯胺、經 0-3 個 R_9 取代之苯基磺醯胺、經 0-3 個 R_9 取代之雜芳氧基、經 0-3 個 R_9 取代之雜芳基甲氧基、烷基醯胺基、或經 0-3 個 R_9 取代之芳基醯胺基；或兩鄰近 R_1 亦代表亞甲二氧基；

R_2 為經 0-3 個 R_1 取代之芳基或經 0-3 個 R_1 取代之雜芳基；

R_3 為 H、經 0-3 個 R_1 取代之 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基或經 0-3 個 R_1 取代之苯基；

R_4 各自獨立為 H、 C_1-C_4 烷基、芳基烷基、雜芳基甲基、環庚基甲基、環己基甲基、環戊基甲基、或環丁基甲基，或

R_4 基兩者一起與其附著之氮形成 4 至 6 個環原子之雜環，其於一個碳原子可選擇經 N、O、S 或 SO_2 置換及任一碳環原子或額外 N 原子可選擇經 C_1-C_4 烷基、F 或 CF_3 取代；

R_5 為 H 或 C_1-C_4 烷基；

R_6 為 H 或 C_1-C_4 烷基；

R_7 各自獨立為 H、或 C_1-C_4 烷基，或

R_7 及 R_4 一起與 R_4 附著之氮形成含 3-6 個碳原子之含氮環；

R_8 各自獨立為 H、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 雜烷基、或經 0-3 個 R_1 取代之芳基；

R_9 各自獨立為烷基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、羥基、烷醯氧基、硝基、腈、烯基、炔基、烷基亞砷、烷基砷、烷

基磺醯胺、或烷基磺胺基；或兩鄰近 R，亦代表亞甲二氧基；

n 為 0 至 4 之整數；

x 為 1 至 2 之整數；及

其中於環 A 中 1-3 個碳原子可選擇經 N 置換。

於在另一具體實施例中，本發明係關於組成物，含有：

- a. 至少一種式 I 化合物；及
- b. 至少一種醫藥上可容許之載劑。

於另一具體實施例，本發明係關於在需要之標的中治療或預防經單胺重攝取改善病況之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

此病況經單胺重攝取而改善，包括彼等選自血管運動症狀、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症候群、神經系統失調組成之群，及其合併症，特別是彼等選自主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿性腎病，及其合併症。

於另一具體實施例，本發明係關於在需要之標的中治療或預防血管運動症狀之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例，本發明係關於在需要之標的中治療或預防抑鬱失調之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例，本發明係關於在需要之標的中治療或預防性失能之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例，本發明係關於在需要之標的中治療或預防疼痛之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例，本發明係關於在需要之標的中治療或預防胃腸或生殖泌尿道失調之方法，特別是應力性失禁或急迫性尿失禁，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防慢性疲勞症候群之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防肌纖維痛症候群之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

發明詳細說明

本發明係關於苯基胺基丙醇衍生物、含有此等衍生物之組成物，及其用於預防及治療經單胺重攝取改善之病況之方法，特別是血管運動症狀（VMS）、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症候群、神經系統失調及其合併症，特別是彼等選自下列組成之病況：主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿病性腎病，及其合併症。

提供下列定義以完全了解說明書中使用之名詞及縮寫。

當用於本文及增補的申請專利範圍中時，單數型式包括複數關係，除非其內容清楚指出為單數，因此，例如，指稱“一

種拮抗劑”包括此等拮抗劑之複數型，且指稱“一種化合物”係指為熟習此項技藝者已知之一或多種化合物及其相等物等。

於說明書中之縮寫對應於測量單位、技術、性質或化合物如下：“min”意指分鐘，“h”意指小時（s），“ μ L”意指微升（s），“mL”意指毫升（s），“mM”意指毫莫耳，“M”意指莫耳，“mmole”意指毫莫耳數（s），“cm”意指公分，“SEM”意指平均數標準誤差，及“IU”意指國際單位。“ $\Delta^{\circ}\text{C}$ ”及 Δ “ED₅₀值”意指造成觀察病況或效果之50%減輕（50%平均最大端點）。

“正腎上腺素運送子”縮寫為 NET

“人類正腎上腺素運送子”縮寫為 hNET

“血清素運送子”縮寫為 SERT

“人類血清素運送子”縮寫為 hSERT

“正腎上腺素重攝取抑制劑”縮寫為 NRI

“選擇性正腎上腺素重攝取抑制劑”縮寫為 SNRI

“血清素重攝取抑制劑”縮寫為 SRI

“選擇性血清素重攝取抑制劑”縮寫為 SSRI

“正腎上腺素”縮寫為 NE

“血清素縮寫為 5-HT

“皮下”縮寫為 sc

“腹腔內”縮寫為 ip

“口服”縮寫為 po

於此揭示之內容，利用數種名詞。本文使用之“治療”一詞

包括預防性（例如，預防）、有療效的或減輕的治療且本文使用"治療"時亦包括預防性、有療效的或減輕的治療。

本文使用之“有效量”一詞係指於劑量上、於必要時間上，達成對於預防或治療血管運動症狀、抑鬱症、性失能或疼痛之所欲結果之有效量。具體而言，對於血管運動症狀，“有效量”係指化合物或化合物之組成物之量可增加正腎上腺素之量以對罹患血管運動症狀之病患部分或全部補償類固醇可利用性之缺乏。變動的荷爾蒙量會影響本發明中所需化合物之量，例如，前停經狀態可能需較低量之化合物，因具有較停經期狀態中之較高荷爾蒙量。

應明解本發明組份之有效量會依病患與病患間之不同而變化，而不僅因選擇之特定化合物、組份或組成物，給藥途徑，及組份性質（單獨或與一或多種合併藥物合併）於個體中以激發所欲反應，但亦與其他因子有關，如個體要被減緩之疾病狀態或病況嚴重性、荷爾蒙量、年齡、性別、體重，要被治療之病患狀態及病理學狀況之嚴重性，特殊病患遵循之共同藥物或特別飲食，及彼等熟習此項技藝者可辨識之其他因素，最終由臨床醫師判斷要使用之適當劑量。可調整劑量療法以提供改良之治療反應。有效量亦為其中任何治療上有利效果超出毒性或有害效果的組份。

本發明之化合物較佳於，與治療開始之前相比較下，熱潮紅之次數有減少之劑量及時間下投與。此治療亦可有利減少任何持續熱潮紅之整體嚴重性或強度分布，與治療開始前熱潮紅之嚴重性相比較下。關於抑鬱症、性失能及疼痛，本發

明之化合物於，與治療開始之前相比較下，預防、減緩或排除症狀或病況之劑量及時間下投與。

例如，於罹病病患，可投與式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽，較佳為以約 0.1 mg/日至約 500 mg/日，每日一或二劑，更佳為由約 1 mg/日至約 200 mg/日，且最佳為由約 1 mg/日至 100 mg/日，於足以減輕及/或實質上排除熱潮紅次數及/或嚴重性或抑鬱症、性失能及疼痛之症狀或病況。

於本文交互使用“組份”、“化合物之組成物”、“化合物”、“藥物”或“藥理學上活性劑”或“活性劑”或“藥劑”之詞係指一種化合物或化合物類或其組成物，當投與至標的（人類或動物）經由局部及/或全身性作用誘導一種所欲藥理及/或生理效果。

於本文交互使用“組份”、“藥物”或“藥理學上活性劑”或“活性劑”或“藥劑”係指一種化合物或化合物類或其組成物，當投與至有機體（人類或動物）經由局部及/或全身性作用誘導一種所欲藥理及/或生理效果。

“調節”一詞係指能夠增進或抑制生物學活性或過程之功能性質，例如，受體結合或訊號活性。此等增進或抑制可視特定事件發生如訊號傳導路徑之活化及/或僅於特定細胞形式中為明白的。調節子意欲包含任何化合物，例如，抗體、小分子、胜肽、寡胜肽、多胜肽、或蛋白質，較佳為小分子或胜肽。

如本文中使用者，“抑制劑”一詞係指任何抑制、壓制、壓抑、或降低特定活性（如血清素重攝取活性或正腎上腺素重

攝取活性)之劑。

“抑制劑”一詞意圖包含可展現部分、完全、競爭性及/或抑制性效果於哺乳動物之任何化合物，例如，抗體、小分子、胜肽、寡胜肽、多胜肽、或蛋白質，較佳為小分子或胜肽，展現部分、完全、競爭性及/或抑制性效果於哺乳動物，較佳為人類正腎上腺素重攝取或血清素重攝取及正腎上腺素重攝取兩者，因而縮減或阻斷，較佳為縮減內源性正腎上腺素重攝取或血清素重攝取及正腎上腺素重攝取兩者之生物學效果之一些或全部。

於本發明中，式 I 化合物可製備成醫藥上可容許之鹽。如本文中使用的，“醫藥上可容許之鹽”係指由醫藥上可容許之無毒性酸製備之鹽，包括無機鹽及有機鹽。適當之鹽包括無機及有機酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、蘋果酸、順丁烯二酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、哌酸 (pamoic acid)、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、p-甲苯磺酸等。特別較佳者為氫氯酸、氫溴酸、磷酸及硫酸，最佳為氫氯酸鹽。

於本文使用“投與”一詞係意指直接投與本發明之化合物或組成物，或投與於體內會形成等量活性化合物或物質之前藥衍生物或類似物。

“標的”或“病患”一詞係指包括人類之動物，其可以本發明之組成物及/或方法治療者。“標的”或“標的們”意圖指稱雄性及雌性性別，除非有特別指稱某一性別。因此，“病患”一詞

包含任何哺乳類動物，其可獲利於血管運動症狀、抑鬱症、性失能或疼痛之預防或治療，如人類，尤其若此哺乳類動物為雌性，無論是於停經前、停經期間、或停經後期間。此外，病患一詞包括雌性動物包括人類，及於人類間，不僅於已經歷過停經之老年婦女，且於經歷子宮切除或具有抑制雌激素生產之其他原因之婦女，如彼等已歷經長期投與腎上腺皮質類固醇，罹患庫欣氏症候群或具性腺發育不良。然而，“病患”一詞並無意限於婦女。

● “過早停經”或“人工停經”係指發生於 40 歲以前之未知原因的卵巢衰退，其可能與抽煙、生活於高海拔處、或營養不良狀態。人工停經可能係由卵巢切除、化學治療、骨盆照放射線、或任何損害卵巢血流供應之方法。

“停經期前”一詞意指停經以前，“停經期中”意指停經期間而“停經期後”意指停經之後。“卵巢切除”意指一個或兩個卵巢之移除且可依據 Merchenthaler *et al.*, *Maturitas*, 1998, 30 (3) : 307-316 實施。

● “副作用”係指非使用一種劑或測量之結果，為藥物產生之有害效果，尤其於組織或器官系統，並非投與此藥物所欲尋求之效果。於此情形，例如，單獨高劑量之 NRIs 或 NRI/SRI 化合物，“副作用”一詞可能係指此等情況，例如，嘔吐、噁心、流汗及潮紅 (Janowsky, *et al.*, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1984, 45 (10 Pt 2) : 3-9)。

如本文使用之“烷基”係指可選擇經取代之具有約 1 至約 20 個碳原子之飽和直鏈、分枝或環烴（及其中碳原子之範

圍及特定數量之所有合併及次合併)，以由約 1 至約 8 碳原子為較佳，且最佳為其中指稱為“低級烷基”之約 1 至約 4 個碳原子。烷基包括（但未限於）甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、t-丁基、n-戊基、環戊基、異戊基、新戊基、n-己基、異己基、環己基、環辛基、金剛烷基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、及 2,3-二甲基丁基。

如本文使用之“雜烷基”係指一般式（烷基-X）_n-烷基-之取代，其每一“烷基”各自獨立如上定義，“X”為含硫、氧、或 N 雜原子之部分，且 n 為 1-4，較佳為 1。雜烷基包括（但未限於）甲氧基甲基、乙氧基乙基、甲氧基乙基、甲基硫基甲基、乙基硫基乙基、甲基硫基乙基、甲基胺基乙基、乙基胺基乙基、甲基胺基乙基。

如本文使用之“全氟化烷基”係指上列定義之烷基中，直接附著於碳原子上之氫完全經氟取代。

如本文使用之“烯基”係指具有一或多個雙鍵之至少 2 個碳原子的烷基，其中烷基如上定義，烯基可選擇經取代。

如本文使用之“炔基”係指具有一或多個三鍵之至少 2 個碳原子的烷基，其中烷基如上定義，炔基可選擇經取代。

如本文使用之“芳基”係指可選擇經取代之單、二、三、或其他多環芳族環系，具有約 5 至約 50 個碳原子（及其中碳原子之範圍及特定數量之所有合併及次合併），以由約 6 至約 10 個碳原子為較佳。未限制例包括，例如苯基、萘基、蒽基及菲基。

本文使用之“雜芳基”係指可選擇經取代之單、二、三或其

他多環芳族環系，包括至少一個，且較佳為 1 至約 4 個選自硫、氧及氮之雜原子環員。雜芳基可具有例如由約 3 至約 50 個碳原子（及其中碳原子之範圍及特定數量之所有合併及次合併），具有約 4 至約 10 個碳為較佳。雜芳基之未限制例包括例如吡咯基、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、嘧啶基、噻吩基、異噻唑基、咪唑基、四唑基、哌嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、苯硫基、苯并噻吩基、異苯并呋喃基、吡唑基、吡啶基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、及異噻唑基。

本文使用之“雜環”係指穩定的 5-至 7-員單環或雙環或 7-至 10-員雙環雜環，其為飽和、部分未飽和或未飽和（芳族），且其含碳原子並由 1 至 4 個獨立選自 N、O 及 S 雜原子組成之群，包括任何雙環，其中上列定義雜環之任一者稠合至苯環。氮及硫雜原子可選擇經氧化。雜環可於任一雜原子或碳原子上附著側接基造成穩定結構。本文所述雜環可於碳上或氮原子上經取代，若生成之化合物為穩定的。若具體指明，於雜環之氮原子可選擇經季銨化。當雜環中 S 及 O 原子總數超過 1 時，此等雜原子未與另一雜原子相連接為較佳。雜環中 S 及 O 原子總數未超過 1 為較佳。雜環之例包括（但未限於）1H-吡啶、2-吡咯酮基、2H,6H-1,5,2-二噻吩基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-哌啶酮基、4aH-呋喃基、4H-噻吩基、6H-1,2,5-噻二吩基、吡啶基、吡因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫呋喃基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噻唑基、苯并異噻吩基、



噁唞噪基、苯并噁唑啉基、或噁紅基。亦包括稠合環及螺雜環化合物，例如含上列雜環。

如本文使用之“烷氧基”係指 $R-O$ -基，其中 R 為如本文定義之烷基。

如本文使用之“芳氧基”係指 $R-O$ -基，其中 R 為如本文定義之芳基。

如本文使用之“雜芳氧基”係指 $R-O$ -基，其中 R 為如本文定義之雜芳基。

如本文使用之“烷醯氧基”係指 $R-C(=O)-O$ -基，其中 R 為 1 至 5 個碳原子之烷基。

如本文使用之“烷基亞磺”係指 $-S(=O)-R$ ，其中 R 為如上定義之烷基。

如本文使用之“烷基磺”係指 $-S(=O)_2-R$ ，其中 R 為如上定義之烷基。

如本文使用之“烷基磺醯胺”係指 $-NR-S(=O)_2-R$ ，其中各 R 各自為如上定義之烷基或 NR 部分亦可為 NH 。

如本文使用之“苯基磺醯胺”係指 $-NR-S(=O)_2$ -苯基，其中 R 為 H 或如上定義之烷基。

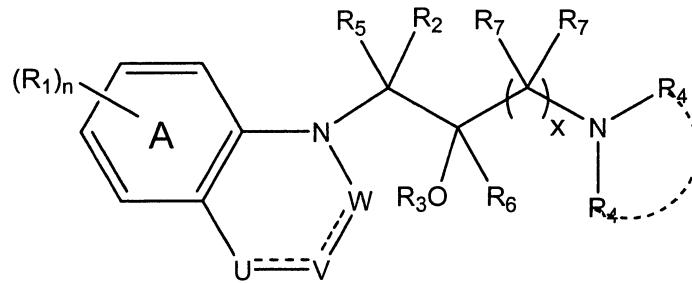
如本文使用之“雜芳基甲氧基”係指 $-OCH_2-R$ ，其中 R 為如上定義之雜芳基。

如本文使用之“烷基醯胺基”係指 $-NR-C(=O)-R$ ，其中各 R 各自為如上定義之烷基，或 NR 部分亦可為 NH 。

如本文使用之“苯基醯胺基”係指 $-NR-C(=O)$ -苯基，其中 R 為 H 或如上定義之烷基。

如本文使用之“鹵基”係指氯、溴、氟、及碘。

於一具體實施例中，本發明係關於式 I 化合物：



I

或醫藥上可容許之鹽；

其中：

U 及 V 或 V 及 W 間之虛線代表可選擇之雙鍵；

U 獨立為 O、S、SO、SO₂、C=O、N、NR₃、或 C(R₈)₂；

W 為 CH、CH₂、或 C=O；

惟，當 W 為 CH₂，U 不為 C(R₈)₂；

V 為 C(R₈)、C(R₈)₂、O、或 N(R₈)；

R₁ 各自獨立為烷基、烷氧基、鹵素、CF₃、OCF₃、經 0-3 個 R₉ 取代之芳基烷氧基、經 0-3 個 R₉ 取代之芳氧基、經 0-3 個 R₉ 取代之芳基、經 0-3 個 R₉ 取代之雜芳基、羥基、烷醯氧基、硝基、腈、烯基、炔基、烷基亞砷、經 0-3 個 R₉ 取代之苯基亞砷、烷基砷、經 0-3 個 R₉ 取代之苯砷、烷基磺醯胺、經 0-3 個 R₉ 取代之苯基磺醯胺、經 0-3 個 R₉ 取代之雜芳氧基、經 0-3 個 R₉ 取代之雜芳基甲氧基、烷基醯胺基、或經 0-3 個 R₉ 取代之芳基醯胺基；或兩鄰近 R₁ 亦代表亞甲二氧基；

R_2 爲經 0-3 個 R_1 取代之芳基或經 0-3 個 R_1 取代之雜芳基；

R_3 爲 H、經 0-3 個 R_1 取代之 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基或經 0-3 個 R_1 取代之苯基；

R_4 各自獨立爲 H、 C_1-C_4 烷基、芳基烷基、雜芳基甲基、環庚基甲基、環己基甲基、環戊基甲基、或環丁基甲基，或

R_4 基兩者一起與其附著之氮形成 4 至 6 個環原子之雜環，其一個碳原子可選擇經 N、O、S 或 SO_2 置換及任一碳環原子或額外 N 原子可選擇經 C_1-C_4 烷基、F 或 CF_3 取代；

R_5 爲 H 或 C_1-C_4 烷基；

R_6 爲 H 或 C_1-C_4 烷基；

R_7 各自獨立爲 H、或 C_1-C_4 烷基，或

R_7 及 R_4 一起與 R_4 附著之氮形成含 3-6 個碳原子之含氮環；

R_8 各自獨立爲 H、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 雜烷基、或經 0-3 個 R_1 取代之芳基；

R_9 各自獨立爲烷基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、羥基、烷醯氧基、硝基、腈、烯基、炔基、烷基亞砒、烷基砒、烷基磺醯胺、或烷基醯胺基；或兩鄰近 R_9 亦代表亞甲二氧基；

n 爲 0 至 4 之整數；

x 爲 1 至 2 之整數；及

其中於環 A 中 1-3 個碳原子可選擇經 N 置換。

於環中稠合環 A 之虛線代表於 U 及 V 之間或於 V 及 W 之間可選擇之雙鍵，兩個 R_4 基團間之雙鍵代表 4 至 6 個環原子之可選擇的雜環，其可於兩個 R_4 基團之間與其附著之氮原子一起形成。

於式 I 之某些較佳具體實施例中，U 爲 O。於某些其他較佳具體實施例中，U 爲 S。於某些其他較佳具體實施例中，U 爲 SO。於某些其他較佳具體實施例中，U 爲 SO₂。於某些其他較佳具體實施例中，U 爲 C=O。於某些其他較佳具體實施例中，U 爲 NH。於某些其他較佳具體實施例中，U 爲 NR₃。於某些其他較佳具體實施例中，U 爲 CH₂。

於式 I 之某些較佳具體實施例中，W 爲 CH。於某些其他較佳具體實施例中，W 爲 CH₂。於某些其他較佳具體實施例中，W 爲 C=O。

於式 I 之某些較佳具體實施例中，V 爲 C(R₈)，特別是 CH。於某些其他較佳具體實施例中，V 爲 C(R₈)₂，特別是 CH₂。於某些其他較佳具體實施例中，V 爲 O。於某些其他較佳具體實施例中，V 爲 N(R₈)，尤其是 NH。

於式 I 化合物之某些較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲烷基，較佳爲 C₁-C₄ 烷基，更較佳爲甲基。於某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲烷氧基。於化合物之某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲鹵素，較佳爲 F 或 Cl。於某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲 CF₃。於某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲 OCF₃。於某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲經 0-3 個 R₁ 取代之苄氧基。於某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲經 0-3 個 R₁ 取代之芳氧基。於某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲經 0-3 個 R₁ 取代之芳基。於某些其他較佳具體實施例中，R₁ 各自獨立爲經 0-3 個 R₁ 取代之雜芳基。於某些

其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為羥基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為烷醯氧基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為亞甲二氧基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為硝基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為腈。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為烯基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為炔基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為烷基亞砒。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為經 0-3 個 R_1 取代之苯基亞砒。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為烷基砒。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為經 0-3 個 R_1 取代之苯基砒。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為烷基磺醯胺。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為經 0-3 個 R_1 取代之苯基磺醯胺。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為經 0-3 個 R_1 取代之雜芳氧基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為經 0-3 個 R_1 取代之雜芳基甲氧基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為烷基醯胺基。於某些其他較佳具體實施例中， R_1 各自獨立為經 0-3 個 R_1 取代之苯基醯胺基。

於某些式 I 化合物之較佳具體實施例中， R_2 為經 0-3 個 R_1 取代之芳基，較佳為無經 R_1 取代。於某些較佳具體實施例中， R_2 為經 0-3 個 R_1 取代之萘基，較佳為無經 R_1 取代。於某些較佳具體實施例中， R_2 為經 0-3 個 R_1 取代之雜芳基，較佳為未經 R_1 取代。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_3 為 H。於某些其他較佳具體實施例中， R_3 為 C_1 - C_4 烷基，較佳為 C_1 烷基。於某些其他較佳具體實施例中， R_3 為 C_3 - C_6 烷基，較佳為 C_5 - C_6 烷基。於某些其他較佳具體實施例中， R_3 為經 0-3 個 R_1 取代之苯基，尤其是苯基。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_4 各自獨立為 H。於某些較佳具體實施例中， R_4 各自獨立為 C_1 - C_4 烷基，較佳為 C_1 - C_3 烷基，更佳為甲基、乙基、或異丙基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_4 各自獨立為苄基。於某些較佳具體實施例中， R_4 各自獨立為雜芳基甲基。於某些較佳具體實施例中， R_4 各自獨立為環庚基甲基、環己基甲基、環戊基甲基、或環丁基甲基。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_4 基兩者與其附著之氮一起形成 4 至 6 個環原子之雜環，其中一個碳可選擇經 N、O、S 或 SO_2 置換，且其中任何一個碳環員或額外 N 原子可選擇經 C_1 - C_4 烷基、F 或 CF_3 取代。於某些更較佳具體實施例中，兩個 R_4 基與其附著之氮一起形成吡啶、哌啶、哌啉、或嗎啉環。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_5 各自獨立為 H。於某些較佳具體實施例中， R_5 各自獨立為 C_1 - C_4 烷基，較佳為 C_1 - C_3 烷基，更較佳為甲基、乙基、或異丙基。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_6 各自獨立為 H。於某些較佳具體實施例中， R_6 各自獨立為 C_1 - C_4 烷基，較佳為 C_1 - C_3 烷基，更佳為甲基、乙基、或異丙基。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_7 各自獨立為 H。於某些較佳具體實施例中， R_7 各自獨立為 C_1-C_4 烷基，較佳為 C_1-C_3 烷基，更佳為甲基、乙基或異丙基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_7 及 R_4 一起與 R_4 附著之氮原子形成含有 3-6 個碳原子之含氮環，尤其是吡咯啉基、吡咯基、哌啉基、吡啉基、氮呋基、及氮呋基。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_8 各自獨立為 H。於某些較佳具體實施例中， R_8 各自獨立為 C_1-C_4 烷基，較佳為 C_1-C_3 烷基，更佳為甲基、乙基、或異丙基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_8 各自獨立為 C_3-C_6 雜烷基，較佳為甲氧基甲基、乙氧基乙基、甲氧基乙基、甲基硫基甲基、乙基硫基乙基、甲基硫基乙基、甲基胺基乙基、乙基胺基乙基、及甲基胺基乙基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_8 各自獨立為經 0-3 個 R_1 取代之芳基，尤其是苯基、甲苯基及二甲苯基。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烷基，較佳為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷基，較佳為 C_1-C_3 烷基，更佳為甲基、乙基、或異丙基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烷氧基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為鹵素。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為 CF_3 。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為 OCF_3 。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為羥基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烷醯氧基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為

亞甲二氧基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為硝基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為腈。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烯基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為炔基。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烷基亞砒。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烷基砒。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烷基磺醯胺。於式 I 之某些較佳具體實施例中， R_9 各自獨立為烷基醯胺。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， n 為 0 至 3 之整數，更佳為之 n 為 0 至 2，再較佳之 n 為 0 至 1，更再較佳之 n 為 0。

於式 I 之某些較佳具體實施例中， x 為 1 至 2 之整數，更佳之 x 為 1。

於式 I 之某些較佳具體實施例中，於環 A 中 1-2 個碳原子可選擇以 N 置換。於某些較佳具體實施例中，於環 A 中 1 個碳原子可選擇以 N 置換。於某些較佳具體實施例中，於環 A 中無碳原子經 N 置換。

式 I 之較佳化合物包括：

1-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇；

3-(甲基胺基)-1-(4-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1-苯基丙-2-醇；

3-(甲基胺基)-1-苯基-1-[4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]丙-2-醇；

1-(6-氯-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-(甲基氨基)丙-2-醇；

1-(3-氟苯基)-3-(甲基氨基)-1-(2-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)丙-2-醇；

1-(6-氯-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-3-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-醇；

3-(甲基氨基)-1-(6-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-1-苯基丙-2-醇；

1-(6-氯-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-3-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-醇；

1-(6-氯-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-3-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-醇；

1-(6-氯-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基氨基)丙-2-醇；

1-(2,2-二甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基氨基)丙-2-醇；

1-(2,2-二甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)-3-(甲基氨基)-1-苯基丙-2-醇；

1-(2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻啶-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基氨基)丙-2-醇；

1-(3-氟苯基)-3-(甲基氨基)-1-(2-苯基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基)丙-2-醇；

1-(3-氟苯基)-3-(甲基氨基)-1-[2-苯基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并嘧啶-4-基]丙-2-醇；

1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-[2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基]丙-2-醇；及

其醫藥上可容許之鹽類，特別是其二氫氯酸鹽。

特佳之式 I 化合物包括：

(1RS,2SR)-1-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇；

(1S*,2R*)-3-(甲基胺基)-1-(4-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1-苯基丙-2-醇；

(1S*,2R*)-3-(甲基胺基)-1-苯基-1-[4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]丙-2-醇；

(1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇；

(1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)丙-2-醇；

(1S*,2R*)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇；

(1S*,2R*)-3-(甲基胺基)-1-(6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-1-苯基丙-2-醇；

(1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇；

(1R,2S)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇；

(1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇；

(1S,2R) -1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) 丙-2-醇；

(1S,2R) -1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基) -3-(甲基胺基) -1-苯基 丙-2-醇；

(1S,2R) -1-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并噻啉-4-基) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) 丙-2-醇；

(1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-(2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基) 丙-2-醇；

(1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-[(2R) -2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基] 丙-2-醇；

(1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-[(2S) -2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基] 丙-2-醇；及

其醫藥上可容許之鹽類，特別是其二氫氫酸鹽。

本發明之一些化合物可含對掌中心且此等化合物可存有立體異構物型式（即，對映異構物）。本發明包括所有此等立體異構物及其任何混合物包括消旋混合物。立體異構物之消旋混合物以及實質上純的立體異構物包含於本發明範疇中，如本文使用之“實質上純的”一詞係指至少約 90 莫耳%，更較佳為至少約 95 莫耳%，且最較佳為至少約 98 莫耳%之所欲立體異構物存在，相對於其他可能的立體異構物。以彼等熟習此項技藝者已知之任何方法可由消旋混合物分離出較佳對映異構物，包括高效能液體色層分析（HPLC）及對掌鹽類之形成及結晶或以本文所述之方法製備。例如參閱 Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*

(Wiley Interscience, New York, 1981) ; Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron*, 33 : 2725 (1977) ; Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, (McGraw-Hill, NY, 1962) ; Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) 。

本發明包括式 I 化合物之前藥。如本文使用之“前藥”意指於活體內經代謝方式（例如經水解）可轉化成式 I 化合物之化合物。此項技藝中已知各種型式之前藥，例如，被討論於 Bundgaard, (ed.) , *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) ; Widder, *et al.* (ed.) , *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985) ; Krogsgaard-Larsen, *et al.*, (ed) , “Design and Application of Prodrugs,” *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991) , Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 1992, 8 : 1-38, Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77 : 285 *et seq.* ; 及 Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975) 。

此外，式 I 化合物可與醫藥上可容許之溶劑呈未溶劑化或溶劑化物之型式存在，如水、乙醇等。一般而言，於本發明之目的上，溶劑化物型式被認為相等於未溶劑化型式。

本發明之化合物可以彼等熟習此項技藝者熟知之數種方法製備，例如可以下列所述方法或熟習此項技藝者知悉之變

化方法合成此化合物。與本發明有關之所有揭示方法被預期可以任何規模實行，包括毫克、克、數公克、公斤、數公斤或商業上工業規模。

其可輕易了解於合成期間官能基存在可含有保護基團，保護基本身作為化學官能基為已知，其可選擇地添附及自官能處移除，如羥基及羧基。此等基團存於化學化合物中提供對化合物暴露之化學反應條件為惰性之官能基。各種保護基之任一者可被運用於本發明，依據本發明可被運用之保護基述於 Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991。

依據下列一般說明及特定實施例可適當製備本發明之化合物，除非另有指名，使用之變數如式 I 之定義，製備本發明化合物使用之試劑可自商業上獲得或可以文獻所述標準步驟製備。

本發明化合物含有對掌中心，證實各種立體異構物型式如對映異構物混合物以及光學異構物，個別光學異構物可直接經由非對稱及/或立體特異性合成或自對映異構物性混合物經光學異構物之習用對掌分離。

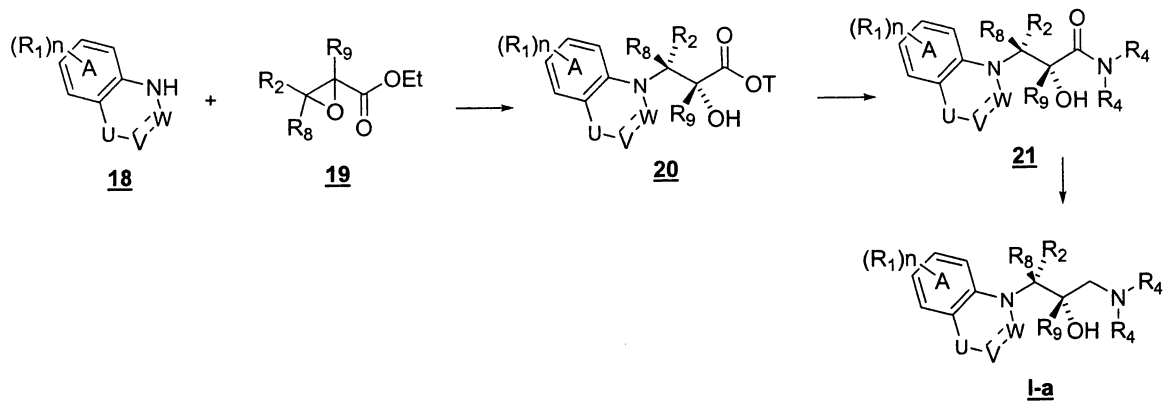
依據下列一般說明及特定實施例可適當製備本發明之化合物，除非另有指名，使用之變數如式 I 之定義，製備本發明化合物使用之試劑可自商業上獲得或可以文獻所述標準步驟製備。

本發明化合物含有對掌中心，證實各種立體異構物型式如對映異構物混合物以及光學異構物，個別光學異構物可直接

經由非對稱及/或立體特異性合成或自對映異構物性混合物經光學異構物之習用對掌分離。

依據本發明，式 **I** 化合物以下列反應圖解生產（圖解 **I** 至 **VII**）。依所欲非對映異構物，化合物經由不同合成路徑產生（非對映異構物 A-圖解 **I** 及 **III**，非對映異構物 B-圖解 **IV**）。若合成式 **I-a** 化合物為所欲的，其可由式 **18** 及 **19** 化合物於以適當經取代之式 **18** 化合物使式 **19** 之環氧化物之區域-及立體-選擇開環而產生式 **20** 化合物開始之 3 個步驟中產生（圖解 **I**）。於此轉化可利用環氧化物之區域-及立體-選擇開環之任何習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，式 **18** 化合物與式 **19** 化合物由溫度約 120°C 加熱至約 150°C，於無溶劑存在下，獲得式 **20** 化合物。式 **21** 化合物可由式 **20** 化合物經由以適當胺直接醯胺化而形成。此轉化可利用任何直接將酯轉化成醯胺之習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，式 **20** 化合物於密封管中加熱，於溫度約 50°C 至約 100°C，以過量醇性胺，形成式 **21** 化合物，其可被還原形成式 **I-a** 化合物。此轉化可利用任何還原醯胺之習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，式 **21** 化合物與硼烷-四氫呋喃複合物於溫度約 50°C 加熱至約 90°C，獲得式 **I-a** 化合物，其可使用任何習用方法被轉化成醫藥上可容許之鹽。

圖解 I

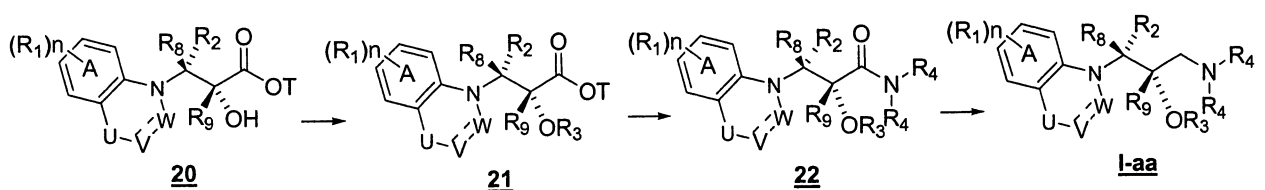


其中：A、 R_1 、 n 、 R_2 、 R_4 、 R_8 、 R_9 、U、V及W如先前所述。

T = C_1 - C_4 低級烷基。

若生產式 **I-aa** 化合物為所欲的，其可經由式 **20** 化合物之烷化作用而製備（圖解 **III**）。此轉化可利用二級醇烷化用之任何習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，式 **20** 化合物以烷基鹵化物處理，使用氫化鈉作為鹼，獲得式 **21** 化合物。式 **21** 化合物可以前述轉化式 **20** 化合物至式 **I-a** 化合物（圖解 **I**）之相同方式於 2 步驟中被轉化成式 **I-aa** 化合物。式 **I-a** 化合物可使用任何習用方法被轉化成醫藥上可容許之鹽。

圖解 II



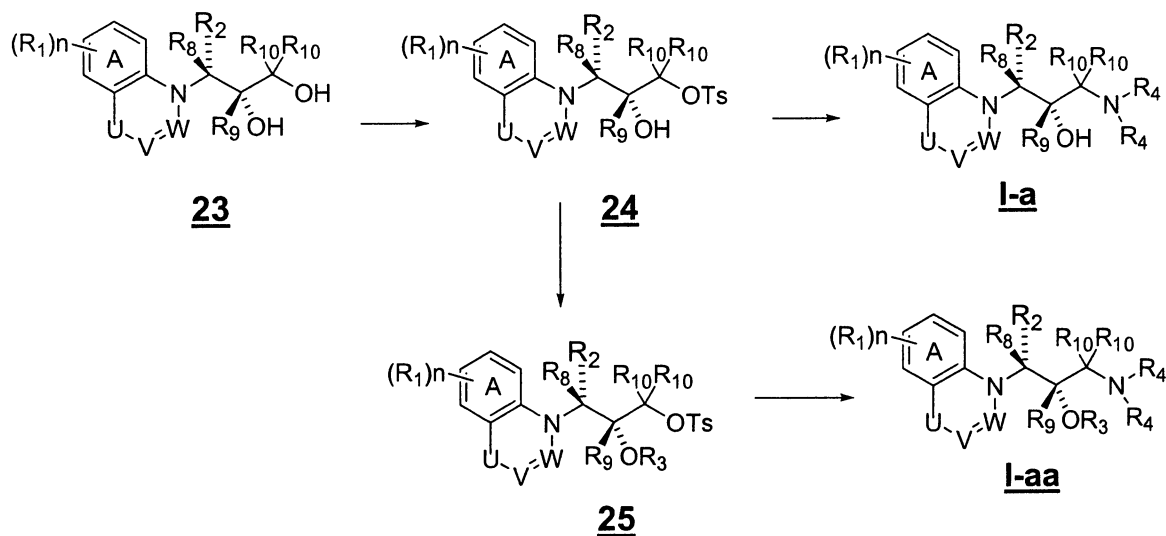
其中： A、 R_1 、 n 、 R_2 、 R_4 、 R_8 、 R_9 、U、V 及 W 如前述。

$R_3 = C_1-C_3$ 低級烷基； $T = C_1-C_4$ 低級烷基。

或者，式 **I-a** 及 **I-aa** 化合物可由式 **23** 化合物形成（圖解 *III*）。式 **I-a** 化合物可由式 **23** 化合物合成，係經由選擇性轉化初級醇成為脫離基並以所欲胺置換。初級醇至脫離基之選擇轉化並以胺置換之習用方法可用於此轉化。依據本發明之較佳具體實施例，式 **23** 之二醇以對-甲苯磺醯氯於吡啶處理以形成式 **24** 之甲苯磺酸酯，其經由以過量醇性胺溶液處理而被轉化成式 **I-a** 化合物，於室溫或於密封管中加熱至約 40℃ 至約 80℃。使用任何習用方法可將式 **I-a** 化合物轉化成醫藥上可容許之鹽。

若形成式 **I-aa** 化合物為所欲的，其可經由烷化後胺化由式 **24** 化合物製備，於甲苯磺醯基存在下烷化羥基之習用方法可運用於此轉化。依據本發明之較佳具體實施例，式 **24** 化合物以三氟甲烷磺酸烷基酯處理，例如，三氟甲烷磺酸甲酯，於阻礙鹼存在下，例如，2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶。此反應可於室溫或加熱至約 40℃ 至約 80℃ 下進行。式 **25** 化合物可被轉化成式 **I-aa** 化合物，如先前式 **I-a** 化合物之合成所述。使用習用方法可將式 **I-aa** 化合物轉化成醫藥上可容許之鹽。

圖解 III



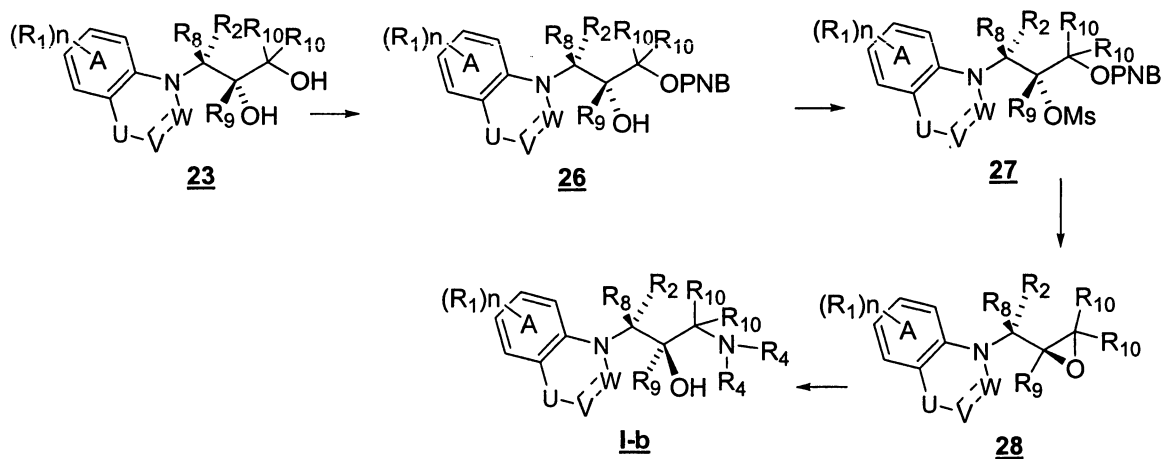
其中：A、 R_1 、 n 、 R_2 、 R_4 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、U、V 及 W 如前述。

R_3 = C_1 - C_3 低級烷基；OTs = 對-甲苯磺酸酯或任何習用脫離基。

若合成式 **I-b** 化合物為所欲的，其可由式 **23** 化合物形成（圖解 IV）。式 **23** 化合物可於 4 個步驟被轉化成式 **I-b** 化合物。此途徑涉及初級醇之選擇保護隨後二級醇轉化成脫離基。初級醇選擇轉化之任何習用方法及二級醇轉化成脫離基之任何習用方法可運用於此轉化。依據此發明之較佳具體實施例，式 **23** 化合物以對-硝基苄醯基氯於吡啶處理，於低溫下（較佳為低於約 0°C ）以形成式 **26** 化合物。經由使用三乙基胺作為鹼，與於二氯甲烷之甲烷黃醯氯反應，可將式 **26** 化合物轉化成式 **27** 之二級甲磺酸酯。此反應較佳於約 -15°C 至約 10°C 之間的溫度下進行。式 **27** 化合物中之初級醇的脫

保護透過造成立體中心倒轉 S_N2 之反應使得級環氧化物形成。此轉化可運用初級醇之脫保護用的任何習用方法及於 α 脫離基上環氧化物形成之任何習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，式 27 化合物以適當鹼於有機溶劑之水溶液處理，較佳為於二噁烷之含水氫氧化鈉。生成之式 28 環氧化物可以胺為區域選擇性地開環以產生所欲之式 I-b 之胺基醇。此轉化可運用任何初級環氧化物之區域選擇性開環用之習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，式 28 化合物以過量醇性胺溶液於密封管中處理，於室溫或加熱至約 40°C 至約 90°C 之間。使用任何習用方法可將式 I-b 化合物轉化成醫藥上可容許之鹽。

圖解 IV



其中：A、R₁、n、R₂、R₄、R₈、R₁₀、U、V 及 W 如前述。

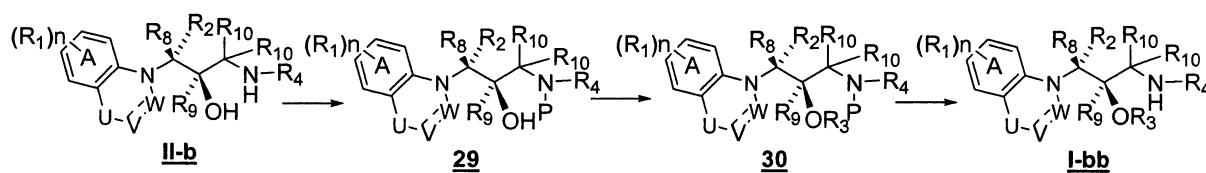
R₉ 為 H。

PNB = 對-硝基苄醯基或任何習用保護基；

OM_s = 甲烷磺酸酯或任何習用脫離基；T = C₁-C₄

低級烷基。

若合成式 **I-bb** 化合物為所欲的，其可由式 **I-b** 化合物於 3 個步驟中形成（圖解 **V**），以前述式 **I-b** 化合物轉化成式 **I-bb** 化合物用之相同方式（圖解 **III**）。可使用任何習用方法將式 **I-bb** 化合物轉化成醫藥上可容許之鹽。

圖解 **V**

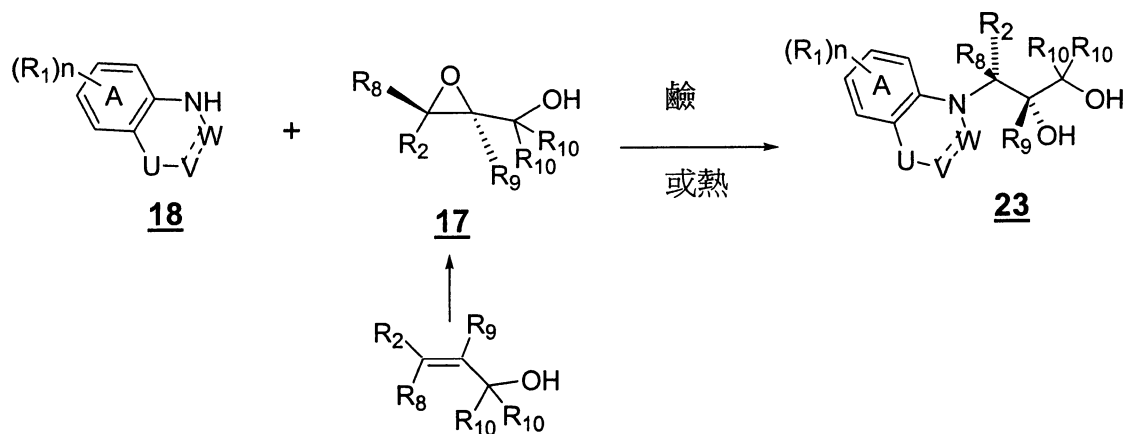
其中：A、 R_1 、 n 、 R_2 、 R_4 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、U、V 及 W 如前述； $R_3 = C_1-C_3$ 低級烷基，P = 保護基，較佳為第三-丁氧基羰基。

式 **23** 化合物經由適當經取代之式環氧化物 **17**（經由適當經取代烯丙基醇之環氧化而形成）之區域-及立體-選擇性開環與適當經取代式 **18** 化合物而形成（圖解 **VI**）。此轉化可運用環氧化物之區域-及立體-選擇開環用之任何習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，式 **18** 化合物以鹼處理，例如氫化鈉、第三丁醇鈉、氫氧化鉀、第三丁醇鉀或氫氧化鉀，然後以式 **17** 環氧化物處理，可以路易士酸預處理式 **17** 環氧化物，例如異丙醇鈦、三氟化硼等，以確保區域-選擇性開環，此反應可於室溫超過約 2 至約 72 小時而產生。或者，適於親核性之式 **18** 化合物可與式 **17** 環氧化物由約 50° 加熱至約 170°C 以形成式 **23** 化合物。

反-烯丙醇之環氧化可使用文獻所述方法以消旋性或非對稱性進行。依據本發明之較佳具體實施例，消旋性環氧化與

過氧乙酸或偏-氯過苯甲酸一起進行。若產生式 **1** 化合物之單一對映鏡像異構物為所欲的，烯丙醇之非對稱環氧化可與第三-丁基過氧化氫或過氧化氫異丙苯於適當酒石酸酯、異丙醇鈦（IV）及分子篩存在下進行，此方法於文獻中已良好確認（例如，K. B. Sharpless, *et. al.*, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3710）。式 **18** 化合物及起始烯丙醇類可由商業來源取得或透過文獻良好確立之方法而容易取得。

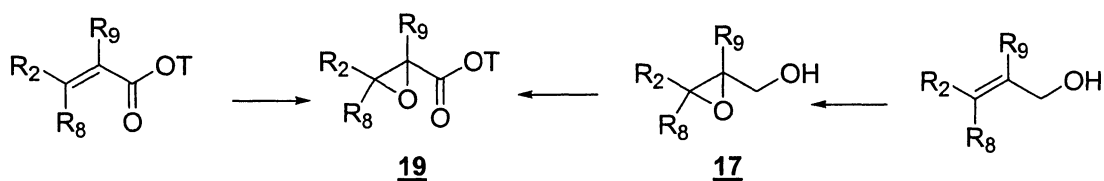
圖解 VI



其中：A、 R_1 、 n 、 R_2 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、U、V及W如前述。

式 **19** 化合物可使用文獻所述方法以反-烯丙基酯類或反-烯丙基醇類起始而消旋或非對稱形成（圖解 VII）。依據本發明之較佳具體實施例，反-烯丙基酯之消旋環氧化使用由三氟丙酮及氧酮（oxone）原位形成之二-（三氟甲基）二環氧乙烷（Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887-3889）。若生產式 I 化合物之單一對映鏡像異構物為所欲的，烯丙基酯之非對稱性環氧化可以文獻報告者與 oxone 及對掌酮進行（W-Y. Wu, X. She, Y. Shi, *J. Am.*

Chem. Soc. **2002**, *124*, 8792)。或者，經由式 **17** 化合物之氧化及酯化可形成式 **19** 化合物（述於圖解 **VII**）。此轉化可運用環氧醇氧化之任何習用方法及環氧酸酯化之任何習用方法。依據本發明之較佳具體實施例，以過碘酸鈉及催化性三氯鈎於四氯化碳氧化環氧醇 **17**，以碳酸氫鈉緩衝，生成之酸可以二重氮甲烷酯化或以催化性硫酸於乙醇中形成式 **19** 化合物。

圖解 **VII**

其中：R₂、R₈及R₉如前述，且其中：T = C₁-C₄低級烷基。

於其他具體實施例中，本發明係關於醫藥組成物，包含：

- 至少一種式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽；及
- 至少一種醫藥上可容許之載劑。

一般而言，式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽係以約 0.1 重量%至約 90 重量%之量存在，以醫藥組成物總重量為基礎。較佳之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽係以至少約 1 重量%存在，以醫藥組成物總重量為基礎。更較佳之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽係以至少約 5 重量%存在，以醫藥組成物

總重量為基礎。在更佳者，正腎上腺素重攝取抑制劑或醫藥上可容許之鹽以至少約 10 重量 % 存在，以醫藥組成物總重量為基礎。另再更佳之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽係以至少約 25 重量 % 存在，以醫藥組成物總重量為基礎。

此等組成物依據可容許之醫藥程序製備，如述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) 者。醫藥上可容許載劑為彼等相容於調配物中之另一成分者且為生物學上可容許的。

本發明之化合物可口服或腸胃外投與，純淨的或與習用醫藥載劑合併。可應用之固體載劑可包括一或多種物質，其亦可作為增味劑、潤滑劑、助溶劑、懸浮劑、填充劑、助滑劑、壓製輔助劑、黏合劑或錠劑-分解劑或封膠材料。於粉末中，載劑為細緻分開的固體與細緻分開的活性成分混合。於錠劑中，活性成分與具有必要壓製性質之載劑以適當比例混合並以所欲形狀及大小壓緊。此粉末及錠劑較佳含有多至 99% 之活性成分。適當固體載劑包括例如磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、糊精、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶、低熔點蠟及離子交換樹脂。

液體載劑可用於製備溶液、懸浮液、乳劑、糖漿及酏劑。可將本發明之活性成分融解或懸浮於醫藥可容許之液體載劑如水、有機溶劑、兩者之混合物或醫藥上可容許油或脂肪。液體載劑可含有其他適當的醫藥添加劑如助溶劑、乳化劑、緩衝劑、防腐劑、增甜劑、增味劑、懸浮劑、增稠劑、

色素、黏度調節劑、穩定劑、或滲透壓調節劑。口服及腸胃外投與之液體載劑之適當例包括水（特別是含有如上所述添加劑，例如纖維素衍生物，較佳為羧甲基纖維素鈉溶液）、醇類（包括單羥基醇及多羥基醇，例如二醇類）及其衍生物，及油類（例如分餾椰子油及花生油）。於腸胃外投與，載劑亦可為油酯如油酸乙酯及肉豆蔻酸異丙酯。無菌液體載劑用於非腸胃投與用之無菌液體型式組成物。

為無菌溶液或懸浮液之液體醫藥組成物可用於投與例如肌肉內、腹腔內或皮下注射投與。無菌溶液亦可以靜脈內投與。口服投與可為液體或固體組成物型式。

較佳之醫藥組成物為單位劑型，例如，呈錠劑、膠囊、粉末、溶液、懸浮液、乳劑、顆粒或栓劑，於此等形式中，組成物為含適當量之活性成分於單位劑量中次分開；此單位劑型可被包裝成組成物，例如，包裝粉末、小瓶、安瓿、含液體之預填充注射桶或小藥包。例如，單位劑型可為膠囊或錠劑本身，或其可為適當量之任何包裝型式之組成物。

於本發明之另一具體實施例中，於本發明中 useful 之化合物可與一或多種其他醫藥活性劑如彼等用於治療存於哺乳類動物之任何其他醫學病況之活性劑一起被投與哺乳類動物，此等醫藥活性劑之例包括疼痛緩解劑、抗血管生成劑、抗腫瘤劑、抗糖尿病劑、抗感染劑或腸胃劑，或其合劑。

一或多種其他醫藥活性劑可以治療有效量同時（如於相同時間個別投與，或一起於一種醫藥組成物中）及/或連續與本發明之一或多種化合物被投與。

"合併治療"係指投與二或多種治療劑或化合物以治療本發明揭示所述之治療病況或疾病，例如，熱潮紅、流汗、溫度調節相關病況或疾病，此等投與包括每一種型式治療劑於併存方式中使用。於每一情形，此治療療法將提供藥物合併之有利效果於治療本文所述病況或疾病。

投與途徑可為任何有效運送式 I 活性化合物或醫藥上可容許之鹽至適當或所欲作用位置之路徑，如經口、鼻、肺臟、經皮，如被動或離子滲透性遞送，或腸胃外，例如直腸、置入、皮下、靜脈內、尿道內、肌肉內、肛門內、眼溶液或油膏。此外，式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽與其他活性成分之投與可為同時或連續的。

相信本發明所述於治療、緩解、抑制、及/或預防經單胺重攝取改善之病況的領域中呈現實質上的重大進步，尤其包括血管運動症狀（VMS）、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症候群、神經系統失調及其合併症，特別是彼等選自下列組成之病況：主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿病性腎病，及其合併症。

因此，於一具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防經單胺重攝取改善之病況之方法，包含下列步驟：

投與該標的有效量之式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

經胺重攝取緩解之病況包括彼等選自血管運動症狀、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症

候群、神經系統失調及其合併症，特別是彼等選自主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿病性腎病及其合併症。

“血管運動症狀”、“血管運動不穩定症候群”及“血管運動失調”包括（但未限於）熱潮紅、失眠、睡眠失調、情緒失調、敏感、過量出汗、夜晚流汗、疲勞等，特別是體溫調節失能所引起者。

“熱潮紅”一詞為此項技藝所認可的名詞，係指體溫偶發失調，一般係由突然皮膚潮紅組成，於標的中通常伴隨流汗。

“性失能”一詞包括（但未限於）與情欲及/或興奮有關之病症。

如本文所述，“胃腸及生殖泌尿道失調”包括急躁性腸症候群、有症狀的 GERD、過敏性食道、非潰瘍性消化不良、非心因性胸痛、膽汁性運動困難、Oddi 括約肌失能、失禁（即，強迫性失禁、應力性尿失禁、真正的應力性尿失禁、及混合失禁）（包括糞便或尿液之無意識排空，糞便或尿液少量滴出或漏出，其可能係由於一或多個原因所致，包括（但未限於）病理學改變括約肌控制、認知功能喪失、膀胱過度膨脹、過度反射及/或無意識尿道鬆弛、與膀胱相關肌肉虛弱或神經異常、間質性膀胱炎（急躁性膀胱）、及慢性骨盆疼痛（包括，但未限於慢性陰部疼痛（vulvodynia）、前列腺疼痛（prostatodynia）及痙攣性肛部痛（proctalgia））。

如本文使用之“慢性疲勞症候群”（CFS）係一種特徵為下列生理學症狀之病況，選自虛弱、肌肉隱隱作痛或疼痛、過

量睡眠、微恙、發燒、疼痛發炎咽喉、敏感性淋巴節、受損的記憶及/或心智集中、失眠、失調的睡眠、局部柔軟化、擴散疼痛及疲勞、及其合併症。

如本文使用之“肌纖維痛症候群”(FMS)包括FMS及其他身體形式症(somatoform disorders)，包括FMS相關抑鬱、體化症(somatization disorder)、轉化症(conversion disorder)、疼痛失調、慮病症(hypochondriasis)、體相障礙(body dysmorphic disorder)、未分化身體形式症及身體形式NOS。FMS及其他身體形式症伴隨下列生理學症狀，選自感覺刺激之泛增高知覺、觸摸痛(allodynia)型式之疼痛知覺異常(具無害的刺激之疼痛)、以刺激過敏型式之疼痛知覺異常(增加疼痛刺激之敏感性)及其合併症。

如本文使用之“神經系統失調”包括成癮性失調(包括彼等由於酒精、尼古丁、及其他對神經起作用的物質)及脫癮症狀、年齡相關學習及心智失調(包括阿茲海默症)、神經性厭食症、神經性貪食症、具或不具過動症之注意力缺失失調、雙極失調、疼痛、循環性經神失調、抑鬱失調(包括主要抑鬱失調、難治性抑鬱、青春期抑鬱及未成年抑鬱)、心情惡劣失調、泛焦慮症(GAD)、肥胖(即，肥胖或過重病患之減輕重量)、過度強迫症及相關範圍失調、敵視反抗性失調、恐慌症、創傷後壓力失調、停經前焦慮症(即，停經前症候群及後黃體期焦慮症)、精神性失調(包括精神分裂症、情感分裂及精神分裂型失調)、季節性情感失調、睡眠失調(如嗜眠症及遺尿症)、社交恐懼(包括社交焦慮失調)、

選擇性血清素重攝取抑制（SSRI）“耗盡”症候群（即，其中於令人滿意的反應之初使期後對 SSRI 治療無法再維持令人滿意的反應之病患）。

如本文使用之“疼痛”包括急性疼痛及慢性，其可為中心性疼痛、周圍性疼痛或其合併症。此詞包括許多不同型式之疼痛，包括（但不限於）神經病理性疼痛、內臟性疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨性疼痛、癌症性疼痛、炎症性疼痛、及其合併症，如下背疼痛、非典型胸痛、頭痛如團簇性頭痛、偏頭痛、皰疹神經痛、患肢疼痛、骨盆疼痛、肌膜表面疼痛、腹部疼痛、頸疼痛、中樞疼痛、齒疼痛、抗類鴉片疼痛、內臟痛、手術疼痛、骨傷害疼痛、陣痛及生產之疼痛、燒傷造成之疼痛、分娩後疼痛、心絞痛、神經病變疼痛如周圍神經病變及糖尿性腎病、手術後疼痛，及如本文所述共病態的神經系統失調疼痛。

如本文使用之“急性疼痛”一詞係指中樞或周圍疼痛，其為短期發生之密集的、侷限的、劇烈的或刺痛的，及/或遲鈍的、隱隱作痛的、擴散性或燒傷本質的疼痛。

如本文使用之“慢性疼痛”一詞係指中樞或周圍性疼痛，其為長期發生之密集的、侷限的、劇烈的或刺痛的，及/或遲鈍的、隱隱作痛的、擴散性或燒傷本質的疼痛（即，持續及/或規律再發生），包括本發明之目的，神經病變疼痛及癌症疼痛。慢性疼痛包括疼痛、痛覺過敏及/或觸摸痛。

如本文使用之“神經病變疼痛”一詞係指周圍或中樞神經系統損傷或病理變化引起之慢性疼痛。神經病變疼痛相關之

病理變化之例包括延長性周圍或中樞神經敏感化、中樞敏感化相關損傷或神經系統抑制性及/或表現性功能及副交感及交感神經系統間之異常交互作用。廣範圍臨床症狀可與神經病變疼痛相關或形成神經病變疼痛者包括，例如糖尿病、截肢後創傷疼痛（由周圍及/或中樞敏感化引起之神經損傷如幻肢疼痛）、下背疼痛、癌症、化學傷害、毒素、其他主要手術、由於創傷性傷害加壓之周圍神經損傷、皰疹後神經痛、三叉神經痛、腰或頸脊根病、肌纖維痛、舌咽神經痛、反射性交感營養不良、灼痛（*casualgia*）、丘腦症候群、神經根扯離、反射性交感營養不良或胸廓切開後疼痛、營養性缺乏、或病毒或細菌感染如帶狀皰疹或人類免疫缺陷病毒（*HIV*），及其合併症。亦包括於神經病變疼痛之定義者為移轉性浸潤之二次性病況、軟組織痛（*adiposis dolorosa*）、燒傷、與視丘病況相關之中樞疼痛病況，及其合併症。

如本文使用之“痛覺過敏”一詞係指對一般無害刺激增加敏感性之疼痛。

如本文使用之“觸摸痛”一詞係指對一般非無害刺激增加敏感性。

如本文使用之“內臟疼痛”一詞係指與內部器官微恙有關或由其導致之疼痛，例如為潰瘍性腸炎、急躁性腸症候群、急躁性膀胱、庫氏（*Crohn's*）病、風濕病性（關節痛）、腫瘤、胃炎、胰炎、器官感染、膽管失調、及其合併症。

如本文使用之“雌性特異性疼痛”係指可為與雌性情況有關之急性及/或慢性疼痛，此等疼痛群包括彼等於雌性單獨

遭遇或佔優勢者，包括與月經期間、排卵、懷孕或生產、流產、子宮外孕、退化性月經期、濾泡或黃體囊破裂、骨盆腔內臟刺激、子宮纖維樣、子宮內膜性肌病、子宮內膜異位、感染及炎症、骨盆器官局部缺血、阻塞、腹內黏連、骨盆內臟之解剖性扭曲、卵巢囊腫、骨盆支撐喪失、腫瘤、骨盆充血或非關婦產科病因之疼痛，及其合併症有關之疼痛。

於一具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防血管運動症狀之方法，其包含下列步驟：

● 投與該標的有效量之至少一種式 I 化合物或其醫藥上可容許之鹽。

當雌激素量為低或雌激素不存在時，會改變 NE 及 5-HT 之間的正常量且此改變神經傳導量之變化可能造成體溫調節中心敏感性之改變。此改變的化學量可能於體溫調節中心被轉譯成熱知覺及反應，下視丘可活化降自主神經路徑並經由血管擴張造成熱消散及流汗（熱潮紅）（第 1 圖）。因此，雌激素剝奪可造成經改變的正腎上腺素活動。

● 合成於腦幹之核周質（perikarya）之正腎上腺素於下視丘及腦幹之神經末梢釋放，於下視丘中，NE 調節位於體溫調節中心之神經元之活性，於腦幹中，NE 神經支配血清素性神經元（5HT），並經由腎上腺性 α_1 及腎上腺性 α_2 後突觸受器活化，其刺激血清素性系統之活性。於反應時，5-HT 神經元亦調節體溫調節中心及 NE 神經元負回饋之作用，經由此負回饋，5-HT 活動經由 5-HT_{2a} 受器，抑制 NE 神經元活性。於突觸裂縫之正腎上腺素亦經位於 NE 神經元之 NE 運

送子 (NET) 攝入，運送子重複回收 NE 並使其可用於多重神經傳導 (第 2 圖)。

本發明提供經由回收減少活性之正腎上腺素之方法治療血管運動症狀，於下視丘或腦幹之正腎上腺素活性可經下列方式提昇：(i) 阻斷 NE 運送子活性，(ii) 以拮抗劑阻斷前突觸腎上腺性 α_2 受器之活性，或 (iii) 以 5-HT_{2a} 拮抗劑阻斷 5-HT 於 NE 神經元之活性。

於另一具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防抑鬱症之方法，其包含下列步驟：

投與該標的一種有效量之至少一種式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於再其他具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防性失能之方法，其包含下列步驟：

投與該標的一種有效量之至少一種式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防胃腸或生殖泌尿道失調之方法，特別是應力性尿失禁或急迫性尿失禁，其包含下列步驟：

投與該標的一種有效量之至少一種式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防慢性疲勞症候群之方法，其包含下列步驟：

投與該標的一種有效量之至少一種式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於另一具體實施例中，本發明關於在需要之標的中治療或預防肌纖維痛症候群之方法，其包含下列步驟：

投與該標的一種有效量之至少一種式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

於再其他具體實施例中，本發明係關於在需要之標的中治療或預防疼痛之方法，其包含下列步驟：

投與該標的一種有效量之至少一種式 I 化合物或醫藥上可容許之鹽。

疼痛可例如為急性疼痛（短期間）或慢性疼痛（規律性復發或持續），疼痛亦可為中樞化或周圍的。

疼痛之例可為急性或慢性且可依據本發明之方法治療，其包括炎症性疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨性疼痛、腰薦椎疼痛、頸或上背疼痛、內臟痛、軀體痛、神經病變疼痛、癌症性疼痛、傷害或手術引起之疼痛如燒傷疼痛或齒痛，或頭痛如偏頭痛或張力頭痛、或此等疼痛之合併症。熟習此項技藝者可辨別此等疼痛可與另一者重疊，例如，炎症引起之疼痛亦可為本質上為內臟或肌肉骨骼之疼痛。

於本發明之較佳具體實施例中，於哺乳類動物中投與本發明之有用的化合物以治療慢性疼痛如神經病理性疼痛，例如與周圍或中樞神經系統中之損傷或病理變化有關；癌症性疼痛；內臟疼痛，例如與腹腔、骨盆腔及/或會陰區域或胰臟炎有關；肌肉骨骼疼痛，例如與下或上背、脊椎、肌纖維痛、顳顎骨關節、或肌膜疼痛症候群；骨性疼痛，例如與骨頭或關節退化疾病有關，如骨關節炎、或脊索狹窄；頭痛，如偏

頭痛或張力頭痛；或與感染如 HIV 有關之疼痛，鎌狀細胞貧血，自主免疫疾病，多發性硬化症，或炎症如骨關節炎或類風濕關節炎。

於更較佳具體實施例中，本發明有用之化合物用於治療慢性疼痛，其為神經病變疼痛、內臟疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨性疼痛、癌症性疼痛或炎症性疼痛或其合併症，依據本文所述方法。炎症性疼痛可與各種醫學病況有關如骨關節炎、類風濕關節炎、手術或傷害。神經病理性疼痛可例如與下列有關，糖尿性腎病、周圍神經病變、皰疹後神經痛、三叉神經痛、腰或頸椎根病、肌纖維痛、舌咽神經痛、反射性交感營養不良、灼痛、丘腦症候群、神經根扯離、或傷害造成之神經損傷造成周圍及/或中樞敏感化如幻肢疼痛、反射性交感營養不良或胸廓切開後疼痛、癌症、化學傷害、毒素、營養缺乏、或病毒或細菌感染如帶狀皰疹或 HIV，或其合併症。本發明化合物之使用之方法包括治療其中神經病變疼痛為轉移浸潤、軟組織痛、燒傷、或與視丘病況有關之中樞疼痛病況之二次性症狀。

如先前所述，本發明之方法可用於治療本質上為體幹及/或內臟之疼痛，例如，體幹疼痛可依據本發明之方法治療，包括手術期間之結構或軟組織傷害有關之疼痛、齒科步驟、燒傷、或創傷性體傷害。內臟性疼痛之例可依據本發明之方法治療，包括彼等與內部器官有關之疼痛型式，如潰瘍性腸炎、急躁性腸症候群、急躁性膀胱、庫氏病、風濕病性（關節痛）、腫瘤、胃炎、胰炎、器官感染、膽管失調、及其合

併症。熟習此項技藝者亦可明瞭依據本發明之方法治療之疼痛亦係關於痛覺過敏、觸摸痛或兩者之病況。此外，慢性疼痛可具有或不具有周圍或中樞敏感化。

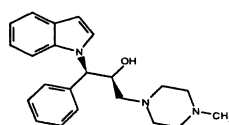
本發明中有用的化合物亦可用於治療與雌性病況有關之急性及/或慢性疼痛，此等疼痛群包括彼等於雌性單獨遭遇或佔優勢者，包括與月經期間、排卵、懷孕或生產、流產、子宮外孕、退化性月經期、濾泡或黃體囊破裂、骨盆腔內臟刺激、子宮纖維樣、子宮內膜性肌病、子宮內膜異位、感染及炎症、骨盆器官局部缺血、阻塞、腹內黏連、骨盆內臟之解剖性扭曲、卵巢囊腫、骨盆支撐喪失、腫瘤、骨盆充血或非關婦產科病因之疼痛，及其合併症有關之疼痛。

【實施方式】

本發明進一步由下列實施例定義，除非另有指明，其中所有部份及百分比以重量計，且溫度為攝氏溫度，應了解指出本發明之較佳具體實施例係以說明之方式提供，熟習此項技藝者由上列討論及此等實施例可確定本發明之基本特徵，在不脫離其精神及範疇下，可進行本發明之各種改變及改質以使其適應於各種用途及條件。

實施例

實施例 1： (1RS,2SR) -1- (1H-吡啶-1-基) -3- (4-甲基哌啶-1-基) -1-苯基 丙-2-醇 二氫氯酸鹽



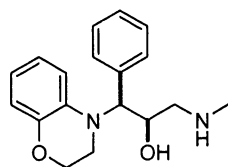
步驟 1：將吲哚（2.34 g, 20 mmol）及經粉碎化的固體氫氧化鉀（1.12 g, 20 mmol）混合物於氮氣室溫下攪拌 30 分鐘，然後加入反-3-苯基去水甘油（3.0 g, 20 mmol）之二甲亞砷（1 mL）並於 70°C 攪拌此混合物 2 小時直到無剩餘環氧化物，然後將混合物冷卻並分層於水及二氯甲烷之間，分離有機層，以水洗滌數次，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並於真空中濃縮。粗製產物經 Biotage 色層分析純化（Flash40i，矽石，10%、20%、30% 乙酸乙酯/己烷）獲得呈油狀之 1.92 g（36%）之（2RS,3RS）-3-吲哚-1-基-3-苯基-丙烷-1,2-二醇，¹HNMR（DMSO）：δ3.27（m, 2H, CH₂OH），δ4.45（m, 1H, CHOH），δ4.80（t, 1H, CH₂OH），δ5.20（d, 1H, CHOH），δ5.60（d, 1H, CHPh）；MS（ESI）m/z 268（[M+H]⁺）。

步驟 2：於室溫氮氣下攪拌（2RS,3RS）-3-吲哚-1-基-3-苯基-丙烷-1,2-二醇（1.83 g, 6.8 mmol）及 p-甲苯磺醯基氯（1.31 g, 6.8 mmol）於無水吡啶（10 mL）之溶液 15 小時，然後以水（10 mL）稀釋混合物，於冰浴中以 2N 氫氯酸水溶液終止直到溶液之 pH = 3，並以二氯甲烷提取，再次以水洗滌有機層，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮。殘餘物經 Biotage 色層分析純化（Flash40i，矽石，10%、25% EtOAc/己烷）獲得呈白色固體之 1.98 g（69%）之（2RS,3RS）-甲苯-4-磺酸 2-羥基-3-吲哚-1-基-3-苯基-丙基酯，¹HNMR（DMSO）：δ3.70 及 δ3.85（dd 及 dd, 2H, CH₂OTs），δ4.80

(m, 1H, CHOH) , δ 5.52 (d, 1H, CHPh) , δ 5.82 (d, 1H, CHOH) ; MS (ESI) m/z 422 ([M+H]⁺) 。

步驟 3： 將 (2RS,3RS) - 甲 苯 - 4 - 磺 酸 2 - 羥 基 - 3 - 吡 啶 - 1 - 基 - 3 - 苯 基 - 丙 基 酯 (0.185 g, 0.4 mmol) 、 1 - 甲 基 哌 啶 (0.05 mL, 0.4 mmol) 及 碳 酸 鉀 (0.07 g, 0.44 mmol) 於 乙 腈 (10 mL) 之 混 合 物 於 氮 氣 下 反 流 24 小 時 。 冷 卻 後 , 過 濾 混 合 物 並 濃 縮 濾 液 及 經 Biotage 色 層 分 析 純 化 (5% 甲 醇 / 二 氯 甲 烷) 得 到 白 色 固 體 之 (1RS,2SR) - 1 - (1H - 吡 啶 - 1 - 基) - 3 - (4 - 甲 基 哌 啶 - 1 - 基) - 1 - 苯 基 丙 - 2 - 醇 。 將 此 自 由 鹼 溶 解 於 少 量 乙 醇 並 以 氫 氯 酸 之 1N 醚 性 溶 液 處 理 直 到 溶 液 pH = 3 隨 後 以 二 乙 基 醚 處 理 。 然 後 經 由 加 入 少 量 己 烷 使 產 物 結 晶 獲 得 呈 灰 白 色 固 體 之 標 題 化 合 物 (1RS,2SR) - 1 - (1H - 吡 啶 - 1 - 基) - 3 - (4 - 甲 基 哌 啶 - 1 - 基) - 1 - 苯 基 丙 烷 - 2 - 醇 二 氫 氯 酸 鹽 。 MS m/z 350 ([M+H]⁺) ; HRMS : 計 算 值 C₂₂H₂₇N₃O + H⁺, 350.22269 ; 實 測 值 (ESI, [M+H]⁺) , 350.2228 。

實 施 例 2： (1RS,2SR) - 1 - (2,3 - 二 氫 - 4H - 1,4 - 苯 并 嘔 吩 - 4 - 基) - 3 - (甲 基 胺 基) - 1 - 苯 基 丙 - 2 - 醇 二 氫 氯 酸 鹽



於 135°C 下 攪 拌 3,4 - 二 氫 - 2H - 苯 并 [1,4] 嘔 吩 (2.027 g 15.00 mmol) 及 反 - 乙 基 - 3 - 苯 基 脫 水 甘 油 酯 (2.883 g, 15.00 mmol) 之 混 合 物 12 小 時 。 冷 卻 後 , 經 Biotage Horizon 純 化 黏 性 液 體 (FLASH 40 M, 矽 石 , 10% 、 20% 、 30% EtOAc / 己 烷)

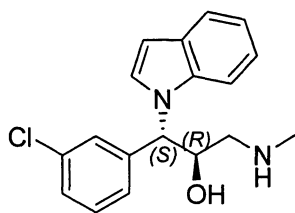
並再結晶（少量溫氬仿/己烷/-20°C），以獲得 4.261 g（87%）呈白色固體之乙基（2RS,3RS）-3-（2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基）-2-羥基-3-苯基丙酸酯，MS（ESI） m/z 328.0（ $[M+H]^+$ ）。

於 70°C 密封管中攪拌乙基（2RS,3RS）-3-（2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基）-2-羥基-3-苯基丙酸酯（283 mg, 0.864 mmol）及乙醇性甲基胺溶液（5 mL, 33%於乙醇）之混合物 5 小時，冷卻後，於減壓下移除所有揮發物。經 Biotage Horizon 純化生成之黃色固體（FLASH 12 S, 矽石, 20%、35%、50% EtOAc/己烷），獲得 235 mg（87%）呈白色固體之（2RS,3RS）-3-（2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基）-2-羥基-N-甲基-3 苯基丙醯胺，MS（ESI） m/z 311.0（ $[M-H]^-$ ）。

於氮氣下（2RS,3RS）-3-（2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基）-2-羥基-N-甲基-3 苯基丙醯胺（216 mg, 0.692 mmol）於乾四氫呋喃（3 mL）之溶液以硼烷溶液（1.0 M 於四氫呋喃, 3.50 mL, 3.50 mmol）逐滴處理，並於 70°C 攪拌生成溶液 2 小時，於冰浴冷卻後，以 2N 氫氯酸水溶液（1 mL）處理此反應混合物，並於 50°C 加熱生成之混合物 30 分鐘，於減壓下移除四氫呋喃，將含水殘餘物溶解於水（5 mL）中並以二乙基醚（10 mL）處理。以固體碳酸鉀鹼化水性層並以乙酸乙酯提取（2 x 10 mL）。合併之有機提取物以鹽水洗滌，乾燥（硫酸鈉）並於減壓下濃縮獲得 202 mg（98%）呈無色油之（1RS,2SR）-1-（2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔吡-4-基）-3-（甲基胺基）-1-苯基丙-2-醇，將此油溶解於乙醇（1 mL）

並以氫氯酸溶液處理（0.5 mL, 4M 於 1,4-二噁烷）。於減壓下再次移除所有揮發物，再結晶此生成之白色固體（少量溫乙醇/乙基醚/-20°C）以獲得 105 mg（41%）呈白色固體之（1*RS*,2*SR*）-1-（2,3-二氫-4*H*-1,4-苯并噁吡-4-基）-3-（甲基胺基）-1-苯基丙-2-醇二氫氯酸鹽，MS（ESI） m/z 299.0（ $[M+H]^+$ ）；HRMS：計算值 $C_{18}H_{22}N_2O_2 + H^+$, 299.17540；實測值（ESI, $[M+H]^+$ ）, 299.1755。

實施例 3：（1*S*,2*R*）-1-（3-氯苯基）-1-（1*H*-吲哚-1-基）-3-（甲基胺基）丙-2-醇 氫氯酸鹽



步驟 1：氫化鈉（60%於礦物油，4.0 g, 100 mmol）於四氫呋喃（600 mL）懸浮液於 23°C 以二乙基乙氧基羰基甲基膦酸酯（20 mL, 100 mmol）處理，1 小時後，加入 *s*,3-氯苯甲醛（9.3 mL, 82 mmol）。添加 1 小時後，以水（20 mL）終止反應並於真空下濃縮移除四氫呋喃，於乙酸乙酯（300 mL）中收取殘餘物，以水（5 x 300 mL）及鹽水（1 x 300 mL）洗滌，乾燥（硫酸鎂）並於真空中濃縮得到呈清澈淡黃色油之（2*E*）-3-（3-氯苯基）-丙烯酸乙基酯（18 g, 定量），MS（ESI） m/z 210（ $[M+H]^+$ ）。

步驟 2：將（2*E*）-3-（3-氯苯基）-丙烯酸乙基酯（17.6 g,

82mmol) 溶解於乾二氯甲烷 (300mL)，冷卻至 -78°C 並以氫化二-異-丁基鋁 (1.0 M 溶液於己烷, 250mL, 250mmol) 溶液處理超過 20 分鐘，共 1.5 小時後，於 -78°C 以甲醇 (75mL) 終止此反應，回暖至 23°C 並以酒石酸鉀鈉之飽合水溶液 (300mL) 處理，分離水相並以二氯甲烷 (2 x 300mL) 提取，合併之提取物以酒石酸鈉飽和水溶液 (450mL) 提取，乾燥 (硫酸鈉) 並於真空中濃縮得到渾濁狀黃色油 (14.6g)，於矽膠 (25g) 上預吸收，驟管柱色層分析 (矽石 250g, 10%、20% 乙酸乙酯/己烷) 得到呈清澈無色油之 (2*E*)-3-(3-氯苯基) 丙-2-烯-1-醇 (12.4g, 90%)，MS (ESI) m/z 151 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$)。

步驟 3：以類似實施例 10 步驟 4 之方式，由 (2*E*)-3-(3-氯苯基) 丙-2-烯-1-醇製備 [(2*R*,3*R*)-3-(3-氯苯基) 環氧乙烷-2-基] 甲醇，MS (ESI) m/z 167 ($[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$)。

步驟 4 (方法 A)：以類似實施例 10 步驟 5 之方式，由 1*H*-吡啶及 [(2*R*,3*R*)-3-(3-氯苯基) 環氧乙烷-2-基] 甲醇製備 (2*S*,3*S*)-3-(3-氯苯基)-3-(1*H*-吡啶-1-基) 丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 302 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

步驟 4a (方法 B)：於 135°C 密封燒瓶中淨加熱 [(2*R*,3*R*)-3-(3-氯苯基) 環氧乙烷-2-基] 甲醇 (4.8g, 26mmol) 及吡啶 (d 1.063, 2.9mL, 26mmol)，1.5 小時後，經冷卻之混合物於矽膠上預吸收 (25g)。驟管柱色層分析 (矽石 375g, 20%、40%、80% 乙酸乙酯/己烷) 得到呈白色固體之 (2*S*,3*S*)-3-(3-氯苯基)-3-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基) 丙烷-1,2-二

醇 (5.8 g, 73%) , MS (ES) m/z 304 ($[M+H]^+$) 。

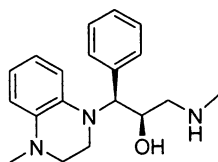
步驟 4b (方法 B) : 於 0℃ 以 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (4.4 g, 19 mmol) 於甲苯 (100 mL) 之溶液處理 (2*S*,3*S*) -3-(3-氯苯基) -3-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-1-基) 丙烷-1,2-二醇 (5.8 g, 19 mmol) 於 ca. 1:1 (v/v) 甲苯-二氯甲烷 (200 mL) 之溶液 , 30 分鐘後 , 以乙酸乙酯 (1L) 稀釋混合物並以 5% 含水碳酸鈉 (4 x 1L) 、水 (1L) 及鹽水 (1L) 洗滌 , 乾燥 (硫酸鎂) 並於真空中濃縮 , 得到暗油 (5.4 g) 於矽膠上 (15 g) 預吸收 , 驟管柱色層分析 (矽石 235 g, 20% 、 40% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到呈渾濁黃色油之 (2*S*,3*S*) -3-(3-氯苯基) -3-(1*H*-吡啶-1-基) 丙烷-1,2-二醇 , (4.7 g, 82%) , MS (ES) m/z 302 ($[M+H]^+$) 。

步驟 5 : 以類似實施例 1 步驟 2 之方式 , 由 (2*S*,3*S*) -3-(3-氯苯基) -3-(1*H*-吡啶-1-基) 丙烷-1,2-二醇製備 (2*S*,3*S*) -甲苯-4-磺酸 3-(3-氯苯基) -2-羥基-3-吡啶-1-基-丙基酯 , MS (ES) m/z 456 ($[M+H]^+$) 。

步驟 6 : (2*S*,3*S*) -甲苯-4-磺酸 3-(3-氯苯基) -2-羥基-3-吡啶-1-基-丙基酯 (0.60 g, 1.2 mmol) 以甲基胺於甲醇 (2.0 M, 3 mL, 6 mmol) 之溶液處理 , 並於 23℃ 攪拌此溶液 18 小時 , 於此時 , 於真空中濃縮此溶液並溶解於二乙基醚 (50 mL) , 有機溶液以 1N 氫氧化鈉水溶液 (50 mL) 、水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌 , 乾燥 (硫酸鈉) 並於真空中濃縮 , 得到橘色泡沫 (0.30 g) 其經反相 HPLC 純化 (90:10 水-乙腈至 50:50 水-乙腈 , 含 0.1% 三氟乙酸 @ 20 mL/min) , 產

物濾份於真空中濃縮以移除乙腈並以 2N 氫氧化銨水溶液鹼化此水溶液，生成之乳白色懸浮液以乙酸乙酯提取（200mL）且有機相以水（200mL）及鹽水（100mL）洗滌，乾燥（硫酸鈉）並於真空中濃縮，將殘餘物溶解於絕對乙醇（4mL），以於 1,4-二噁烷（1.3 eq）之 4M 氫氯酸處理並攪拌 10 分鐘。於真空中濃縮溶液，然後溶解於絕對乙醇（3mL）並放置於 23℃ 隔夜，真空過濾得到呈白色結晶固體之（1*S*,2*R*）-1-（3-氯苯基）-1-（1*H*-吡啶-1-基）-3-（甲基胺基）丙-2-醇 氫氯酸鹽（62mg，5%於 3 步驟），HRMS 計算值 $C_{18}H_{19}ClN_2O + H^+$ ，315.12587；實測值（ESI）315.1267（ $[M+H]^+$ ）。

實施例 4：（1*SR*,2*RS*）-3-（甲基胺基）-1-（4-甲基-3,4-二氫喹啉-1（2*H*）-基）-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽



步驟 1：以類似實施例 7 步驟 3 之方式，由桂皮醇製備呈白色固體之 3-苯基去水甘油，MS（ES） m/z 151.1（ $[M+H]^+$ ）。

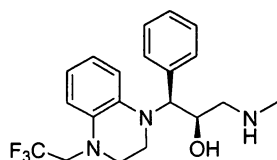
步驟 2：以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉¹及 3-苯基去水甘油製備呈黏性無色油之（2*SR*,3*SR*）-3-（4-甲基-3,4-二氫喹啉-1（2*H*）-基）-3-

¹ Cavagnol, J. C.; Wiselogle, F. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 795-799.

苯基丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 299.0 ($[M+H]^+$)；
HRMS：計算值 $C_{18}H_{22}N_2O_2 + H^+$ ，299.1760；實測值 (ESI, $[M+H]^+$)，299.1739。

步驟 3：以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由 (2SR,3SR)-3-(4-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-3-苯基丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之 (1SR,2RS)-3-(甲基胺基)-1-(4-甲基-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-1-苯基丙-2-醇 氫氨酸鹽，MS (ES) m/z 312.0 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{19}H_{25}N_3O + H^+$ ，312.2076；實測值 (ESI, $[M+H]^+$)，312.2065。

實施例 5：(1SR,2RS)-3-(甲基胺基)-1-苯基-1-[4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]丙-2-醇 氫氨酸鹽



使用硼氫化鈉於三氟乙酸使喹啉至 1,2,3,4-四氫喹啉之反應副產物獲得呈白色粉末之化合物 1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉²，MS (ES) m/z 217.1 ($[M+H]^+$)。

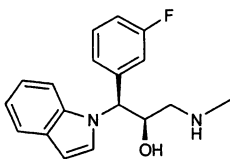
以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉及 3-苯基去水甘油 (實施例 4，步驟 1) 獲得呈黏性無色油之 (2SR,3SR)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)-

² Bugle, R. C.; Osteryoung, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1719-1720.

-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-3-苯基丙烷-1,2-二醇。

以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由(2SR,3SR)-3-(4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)-3-苯基丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之(1SR,2RS)-3-(甲基胺基)-1-苯基-1-[4-(2,2,2-三氟乙基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基]丙-2-醇 氫氨酸鹽，MS (ES) m/z 380.0 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{20}H_{24}F_3N_3O + H^+$, 380.1950；實測值(ESI, $[M+H]^+$), 380.1934。

實施例 6： (1S,2R)-1-(3-氟苯基)-1-(1H-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇 氫氨酸鹽



步驟 1： 反-3-氟桂皮酸 (50g, 300mmol) 及碘甲烷 (300mL) 於丙酮 (1L) 之混合物中逐滴加入碳酸鉀 (147g, 450mmol, 1.5equiv.)，並於 65℃ 加熱於密封反應瓶之混合物 1.5 小時，冷卻至室溫，以乙酸乙酯 (1L) 稀釋反應混合物，過濾通過矽膠墊，並濃縮得到 47.33g (87%) 成無色油之反-3-氟桂皮酸甲基酯，MS (ES) m/z 180.0 (M^+)。

步驟 2： 於 -78℃ 氮氣下，反-3-氟桂皮酸 甲基酯 (69.61g, 386mmol) 於乾二氯甲烷 (1L) 之溶液中經由添加漏斗逐滴加入氫化二異丁基鋁 (純淨, 172mL, 965mmol, 2.5equiv.)，添加完全後，使反應混合物回暖至 -30℃ 並另攪拌 1 小時，然後以甲醇 (150mL) 終止，於回暖至室溫時，

以飽和酒石酸鈉/鉀飽和水溶液 (300mL) 處理此反應混合物並攪拌 30 分鐘。有機層連續以 1N 氫氯酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌並乾燥 (無水硫酸鈉)，此粗製油經矽膠色層分析純化 (0-50% 乙酸乙酯：己烷)，得到 53.07g (90%) 呈無色油之反-3-氟桂皮醇，MS (ES) m/z 152.1 (M^+)。

步驟 3：烘箱乾燥，3-頸之 2-L 圓底燒瓶裝配有 2 個烘箱乾燥的添加漏斗及 1 個橡皮中隔，注入二異丙基 D-酒石酸酯 (11.55g, 49.3mmol, 0.30equiv.)，4Å 粉末化，活性分子篩 (40g) 並於氮氣下乾二氯甲烷 (800mL) 中，冷卻至 -25℃ 後，經由皮下注射器於反應混合物中緩慢加入異丙醇鈦 (9.6mL, 33mmol, 0.20equiv.)，攪拌 10 分鐘後，以中等速率之無水 *t*-丁基氫過氧化物 (5.5 M 於癸烷，75.0mL, 413mmol, 2.5equiv.) 經由添加漏斗加入，生成之混合物於 -25℃ 攪拌 30 分鐘，於維持於 -25℃ 之溫度下，經由添加漏斗逐滴加入反-3-氟桂皮醇 (25.0g, 164mmol) 於乾二氯甲烷 (50mL)，添加後，於 -25℃ 攪拌反應混合物 1 小時並於 -20℃ 另攪拌 3 小時，反應完全後，於 -20℃ 緩慢加入以氯化鈉飽合之冷氫氧化鈉水溶液 (30%，20mL)，加入二乙基醚 (150mL) 後，移除冰浴並使混合物回暖至 ~ 5℃ 並攪拌 1 小時。加入硫酸鎂 (無水，50g) 並攪拌混合物 20 分鐘，然後通過矽膠墊過濾，並以醚洗滌 (300mL)，濃縮此濾液並使用甲苯共沸移除過量 *t*-丁基氫過氧化物，殘餘油於矽膠上純化 (0-30% 乙酸乙酯：己烷) 得到 24.80g (90%) 呈黏性無

色油之 [(2R,3R) -3- (3-氟苯基) 環氧乙烷-2-基] 甲醇，百分比 ee : > 96.5% . MS (ESI) m/z 169.1 ($[M+H]^+$) .

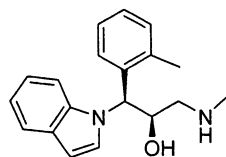
步驟 4 : 於 125℃ 加熱於密封反應瓶之 吲哚啉 (1.42g, 11.89mmol) 及 [(2R,3R) -3- (3-氟苯基) 環氧乙烷-2-基] 甲醇 (2.0g, 11.89mmol) 之混合物 5 小時，冷卻時，將粗製產物溶解於乙酸乙酯，於 Fluorocil 上吸收，並經 Biotage 色層分析純化 (Flash40i, 矽石, 0-55% EtOAc/己烷) 得到 2.55g (75%) 呈無色油之 (2S,3S) -3- (2,3-二氫-1H-吲哚-1-基) -3- (3-氟苯基) 丙烷-1,2-二醇，MS (ESI) m/z 288.1 ($[M+H]^+$) .

步驟 5 : 於 20℃ 攪拌 (2S,3S) -3- (2,3-二氫-1H-吲哚-1-基) -3- (3-氟苯基) 丙烷-1,2-二醇 (2.00g, 6.96mmol) 與活化二氧化錳 (20.0g, 230mmol) 於二氯甲烷 (30 mL) 之混合物 3 小時，以乙酸乙酯 (15mL) 稀釋此混合物，通過矽膠墊過濾，並濃縮，粗製產物經 Biotage 色層分析純化 (Flash40i, 矽石, 0-70% EtOAc/己烷) 得到 1.40g (71%) 呈無色油之 (2S,3S) -3- (3-氟苯基) -3- (1H-吲哚-1-基) 丙烷-1,2-二醇，MS (ESI) m/z 286.0 ($[M+H]^+$)，HRMS : 計算值 $C_{17}H_{16}FNO_2 + H^+$, 286.1238; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 286.1239 .

步驟 6 : 於氮氣下 (2S,3S) -3- (2,3-二氫-1H-吲哚-1-基) -3- (3-氟苯基) 丙烷-1,2-二醇 (452mg, 1.586mmol) 於二氯甲烷 (3mL) 之溶液中加入三乙基胺 (1.1mL, 7.93mmol)，將此混合物冷卻至 0℃，並分部加入對-甲苯磺

鹽基氮 (423 mg, 2.22 mmol)，於 0℃ 攪拌反應混合物 1 小時並儲存於 0℃ 隔夜，加入於乙醇之甲基胺 (8M, 5 mL, 40 mmol) 並密封此反應混合物，於回暖至室溫下隔夜攪拌，於減壓下移除所有揮發物，將油殘餘物溶解於二氯甲烷 (20 mL)，以水性碳酸鉀 (5 mL) 洗滌，並乾燥 (無水硫酸鈉)，及濃縮。經 Biotage 色層分析純化 (Flash12i, 矽石, 0-15% MeOH/二氯甲烷/0.5% 三乙基胺) 得到 (1S,2R)-1-(3-氟苯基)-1-(1H-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇，將其溶解於二氯甲烷 (5 mL) 並以 1M 氫氯酸醚性溶液 (1.9 mL, 1.9 mmol) 處理。於生成溶液中加入己烷直到形成白色粉末，將其收集，以己烷洗滌，並於真空中乾燥獲得 209 mg (44%) 呈白色粉末之 (1S,2R)-1-(3-氟苯基)-1-(1H-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇 氫氯酸鹽，MS (ES) m/z 299.0 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{18}H_{19}FN_2O + H^+$, 299.1554；實測值 (ESI, $[M+H]^+$)，299.1553。

實施例 7： (1S,2R)-1-(1H-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基苯基)丙-2-醇 氫氯酸鹽



步驟 1：以類似實施例 6 步驟 1 之方式，由反-2-甲基桂皮酸製備反-2-甲基桂皮酸甲基酯。

步驟 2：以類似實施例 6 步驟 2 之方式，由反-2-甲基

桂皮酸甲基酯製備呈無色油之反-2-甲基桂皮醇，MS (ES) m/z 146.9 ($[M-H]^-$)。

步驟 3： 於反-2-甲基桂皮醇 (1.50 g, 10.14 mmol) 於二氯甲烷 (30 mL) 之溶液中加入碳酸鈉 (1.50 g, 14.19 mmol)，將此混合物冷卻至 10℃ 並經由添加漏斗逐滴加入過氧乙酸 (32 wt%, 2.56 mL, 12.16 mmol)，於回暖至室溫時攪拌此反應混合物 3 小時，並以飽和亞硫酸鈉水溶液 (15 mL) 緩慢終止。加入較多二氯甲烷 (30 mL) 並提取此混合物，有機層以鹽水洗滌，乾燥 (無水硫酸鈉)，並濃縮。油殘餘物經矽膠色層分析純化 (10-30% EtOAc/己烷) 得到 920 mg (55%) 呈無色油之 3-(2-甲基苯基) 去水甘油，HRMS： 計算值 $C_{10}H_{12}O_2 + H^+$, 165.0916；實測值 (ESI, $[M+H]^+$)，165.0936。

步驟 4： 以類似實施例 10 步驟 5 之方式，由吲哚及 3-(2-甲基苯基) 去水甘油製備呈黏性無色液體之 (2SR,3SR)-3-(1H-吲哚-1-基)-3-(2-甲基苯基) 丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 282.2 ($[M+H]^+$)；HRMS： 計算值 $C_{18}H_{19}NO_2 + H^+$, 282.1494；實測值 (ESI, $[M+H]^+$)，282.1499。

步驟 5： 以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由 (2SR,3SR)-3-(1H-吲哚-1-基)-3-(2-甲基苯基) 丙烷-1,2-二醇製備呈油狀物之 (1SR,2RS)-1-(1H-吲哚-1-基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基苯基) 丙-2-醇。

步驟 6： 將消旋 (1SR,2RS)-1-(1H-吲哚-1-基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基苯基) 丙-2-醇溶解於乙醇 (20 mg/mL)，

於 1 mL 增量下將生成溶液層堆注入超臨界液體色層分析裝置，收集使用下文所述條件之基準線解析鏡像對映異構物，各對映異構物之對映異構純度於相似的超臨界液體色層分析條件下測量，使用 Chiralcel OJ-H 5u, 250 mm L x 4.6 mm ID 管柱，於 1.2 mL/分鐘流速，使用分析性超臨界液體色層分析 (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)。

SFC 裝置： Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702

管柱： Chiralcel OJ-H; 5u; 250 mm L x 20 mm ID
(Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

管柱溫度： 35°C

SFC 調節器： 含 1.0% DEA 之 15% MeOH/ 85% CO₂

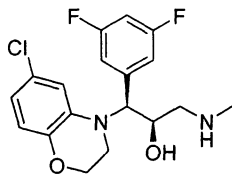
流速： 50 mL/分鐘

出口壓： 100 bar

偵測器： UV 於 220 nm

步驟 7： 以類似實施例 13 步驟 2 之方式，由 (1S,2R)-1-(1H-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基苯基)丙-2-醇製備呈白色固體之 (1S,2R)-1-(1H-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基苯基)丙-2-醇 氫氯酸鹽，其於對掌分離高峰 1 分離 (步驟 6)，對掌純度： 100 %。MS (ESI) m/z 295.3 ([M+H]⁺)；HRMS：計算值 C₁₉H₂₂N₂O + H⁺, 295.1805；實測值 (ESI, [M+H]⁺)，295.1795。

實施例 8： (1S,2R) -1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇 氫氯酸鹽

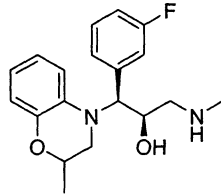


步驟 1：以類似實施例 16 步驟 1 之方式，由 6-氯-2H-1,4-苯并嘔啉-3(4H)-酮製備呈黃色固體之 6-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啉，MS (ES) m/z 170.0 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_8H_8ClNO + H^+$, 170.0367；實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 170.0365。

步驟 2：以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 6-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啉及 [(2R,3R)-3-(3,5-二氟苯基)環氧乙烷-2-基]甲醇 (實施例 157, 步驟 3) 製備呈黏性淡黃色液體之 (2S,3S)-3-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 356.1 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{17}H_{16}ClF_2NO_3 + H^+$, 356.0860；實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 356.0869。

步驟 3：以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由 (2S,3S)-3-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之 (1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇 氫氯酸鹽，MS (ES) m/z 369.1 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{18}H_{19}ClF_2N_2O_2 + H^+$, 369.1176；實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 369.1178。

實施例 9： (1S,2R) -1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啉-4-基)丙-2-醇 氫氯酸鹽



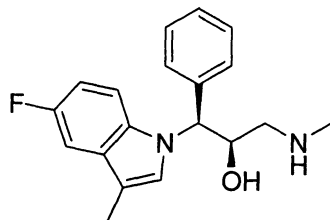
以類似實施例 16 步驟 1 之方式，由 2-甲基-2H-1,4-苯并噁吡啉-3(4H)-酮³製備呈棕色油之 2-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡啉，MS (ES) m/z 149.9 ($[M+H]^+$)。

以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 2-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡啉及[(2R,3R)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基]甲醇(實施例 6，步驟 3)製備呈黏性棕色油之(2S,3S)-3-(3-氟苯基)-3-(2-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啉-4-基)丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 318.2 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{18}H_{20}FNO_3 + H^+$ ，318.1500；實測值(ESI, $[M+H]^+$)，318.1513。

以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由(2S,3S)-3-(3-氟苯基)-3-(2-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啉-4-基)丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之(1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-(2-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啉-4-基)丙-2-醇 氫氯酸鹽，MS (ES) m/z 331.0 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{19}H_{23}FN_2O_2 + H^+$ ，331.1816；實測值(ESI, $[M+H]^+$)，331.1804。

³ Wheeler, K. W. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 5, 1378-1383.

實施例 10： (1*S*,2*R*)-1-(5-氟-3-甲基-1*H*-吡啶-1-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽



步驟 1： 於 4-氟-苯基胺（9 g，81 mmol）、濃氫氯酸（20.4 mL）及水（35.1 mL）之混合物中加入溶解於水（7.8 mL）之亞硝酸鈉（6.3 g，89.1 mmol）。於 0°C 之分離燒瓶中乙基 2-乙基乙醯乙酸酯（14.4 g，89.1 mmol）於乙醇（63.6 mL）以氫氧化鉀（5.1 g，89.1 mmol）於水（7.5 mL）及冰處理，加入上述溶液。調整反應之 pH 值至 5-6 並於 0°C 攪拌此反應 3 小時，然後儲存於冷藏庫中隔夜，然後以乙酸乙酯提取（100 mL）此反應，以飽和鹽水溶液（100 mL）洗滌此有機物，以無水硫酸鎂乾燥，於 78°C 逐滴加入 14.5% 之氫氯酸乙醇性溶液（70 mL）之前於真空中移除大部份溶劑，連續加熱 2 小時，於真空中移除溶劑並以二氯甲烷（300 mL）及水（100 mL）處理殘餘物，有機層以飽和氯化鈉洗滌（200 mL），於硫酸鈉上乾燥並於真空中濃縮。於短洗管柱上純化（矽膠，25% 乙酸乙酯/己烷）得到呈白色固體之乙基 5-氟-3-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸酯，MS（ES） m/z 220.0。

步驟 2： 於回流下加熱乙基 5-氟-3-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸酯（8.3 g，37.5 mmol）及氫氧化鉀（6.3 g，112.5 mmol）於乙醇（20 mL）及水（15 mL）之混合物 1 小時。於減壓下

將體積減少至 10mL 並以 3N 氫氯酸水溶液使溶液成為酸性 pH，過濾生成之沉澱物，以水（100mL）洗滌並於 80℃ 真空中乾燥隔夜獲得呈白色固體之 5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-羧酸，MS（ES） m/z 192.0。

步驟 3：將 5-氟-3-甲基-1H-吡啶-2-羧酸（8.49g，43.9mmol）及銅金屬（0.35g，5.5mmol）於蒸餾喹啉（22mL）加熱至反流 3 小時，濾除銅粉末，並於 0℃ 以 6N 氫氯酸水溶液使濾液成為 pH 3，以醚（200mL）提取此溶液，並以飽和氯化鈉洗滌此有機物（200mL），於硫酸鎂上乾燥並於真空中濃縮得到呈棕色固體之 5-氟-3-甲基-1H-吡啶，MS（ES） m/z 150.0。

步驟 4：於 -10℃ 氮氣下之二異丙基 D-酒石酸酯（6mL，28 mmol）於二氯甲烷（800mL）溶液中加入 4A 分子篩（15g）、異丙醇鈦（5.9mL，20mmol），及桂皮醇（27g，200mmol），於 -10℃ 使此混合物老化 40 分鐘，經過此時間後使其冷卻至 -20℃，並以第三-丁基氫過氧化物（TBHP，~450mmol）於異辛烷之溶液以逐滴方式處理，於 -30 至 -15℃ 18 小時後，此反應混合物以 30% 氫氧化鈉水溶液（5mL）及二乙基醚（100mL）處理，移除冰浴並使此混合物回暖至 ~10℃，加入硫酸鎂（無水，15g）並攪拌此混合物 20 分鐘，固體靜置後，此溶液通過矽膠墊過濾，並以醚洗滌（50mL），於真空中濃縮濾液並加入甲苯以共沸移除未反應的 TBHP，然後使用矽膠管柱純化殘餘物（己烷：乙酸乙酯 / 3：1）且純化之產物由己烷 / 乙酸乙酯結晶而獲得呈白色結晶之 [(2R,3R)-3-

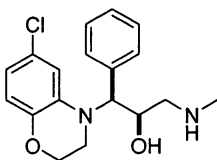
苯基環氧乙烷-2-基]甲醇 (18 g, 60%, 98.2% ee), MS (ESI) m/z 151。

步驟 5：於氮氣室溫下攪拌 5-氟-3-甲基-1H-吡啶 (2.91 g, 19.5 mmol) 及氫化鉀 50%分散於礦物油 (2.8 g, 35.1 mmol) 於二氯甲烷 (40 mL) 之混合物 10 分鐘，然後加入 [(2R,3R)-3-苯基環氧乙烷-2-基]甲醇 (2.0 g, 13.0 mmol) 及異丙醇鈦 (4.3 mL, 14.3 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 之溶液並於室溫攪拌此混合物 12 小時，環氧化物消失後，將此混合物分層於 1N 氫氯酸水溶液 (50 mL) 及乙酸乙酯 (50 mL) 之間，分離有機層，以飽和碳酸氫鈉 (50 mL) 洗滌，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並於真空中濃縮，粗製產物經 Biotage 色層分析純化 (Flash40i, 矽石, 60% 乙酸乙酯/己烷) 得到 (2S,3S)-3-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-3-苯基丙烷-1,2-二醇, MS (ESI) m/z 300。

步驟 6：於室溫氮氣下攪拌 (2S,3S)-3-(5-氟-3-甲基-1H-吡啶-1-基)-3-苯基丙烷-1,2-二醇 (1.03 g, 3.4 mmol) 及 p-甲苯磺醯基氯 (0.78 g, 4.1 mmol) 於無水吡啶 (11 mL) 之溶液 12 小時，將此反應傾注至 1N 氫氯酸水溶液 (50 mL) 中並以乙酸乙酯 (50 mL) 提取，有機物於無水硫酸鈉上乾燥，過濾並濃縮得到 (2S,3S)-甲苯-4-磺酸 3-(5-氟-3-甲基-吡啶-1-基)-2-羥基-3-苯基-丙基酯。此產物用於下一步驟無須進一步純化。於甲苯-4-磺酸 3-(5-氟-3-甲基-吡啶-1-基)-2-羥基-3-苯基-丙基酯 (1.6 g, 3.4 mmol) 於甲醇 (10 mL) 之溶液中加入甲基胺於甲醇 (8.6 mL, 17 mmol) 之 2N 溶液

並攪拌此反應 12 小時，反應完成時，將反應分層於飽和碳酸氫鈉（50mL）及乙酸乙酯（50mL）之間，分離有機層，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾，並於真空中濃縮，粗製產物經 Biotage 色層分析純化（Flash40i，矽石，20% MeOH/二氯甲烷）得到呈無色油之（1*S*,2*R*）-1-（5-氟-3-甲基-1*H*-吡啶-1-基）-3-（甲基胺基）-1-苯基丙-2-醇，將此自由鹼溶解於少量乙醇並以 2N 氫氯酸醚性溶液處理並攪拌 1 小時，於真空中移除乙醇且此清澈油以醚/二氯甲烷研磨得到呈白色固體之（1*S*,2*R*）-1-（5-氟-3-甲基-1*H*-吡啶-1-基）-3-（甲基胺基）-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽，MS（ESI） m/z 313。

實施例 11： （1*RS*,2*SR*）-1-（6-氯-2,3-二氫-4*H*-1,4-苯并嘔啉-4-基）-3-（甲基胺基）-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽



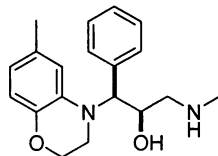
以類似實施例 3 步驟 1 之方式，由 6-氯-3,4-二氫-2*H*-1,4-苯并嘔啉（實施例 8，步驟 1）及反-乙基-3-苯基去水甘油酸酯製備呈黏性黃色液體之乙基（2*RS*,3*RS*）-3-（6-氯-2,3-二氫-4*H*-1,4-苯并嘔啉-4-基）-2-羥基-3-苯基丙酸酯，MS（ESI） m/z 362.0（ $[M+H]^+$ ）；HRMS：計算值 $C_{19}H_{20}ClNO_4 + H^+$, 362.1154；實測值（ESI, $[M+H]^+$ ），362.1150。

以類似實施例 3 步驟 2 之方式，由乙基（2*RS*,3*RS*）-3-（6-氯-2,3-二氫-4*H*-1,4-苯并嘔啉-4-基）-2-羥基-3-苯基丙酸酯

製備呈白色針形之 (2RS,3RS) -3-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-2-羥基-N-甲基-3-苯基丙醯胺, MS (ESI) m/z 344.9 ($[M-H]^-$); HRMS: 計算值 $C_{18}H_{19}ClN_2O_3 + H^+$, 347.1157; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 347.1150。

以類似實施例 3 步驟 3 之方式, 由 (2RS,3RS) -3-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-2-羥基-N-甲基-3-苯基丙醯胺製備呈白色粉末之 (1RS,2SR) -1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氨酸鹽, MS (ESI) m/z 333.1 ($[M+H]^+$); HRMS: 計算值 $C_{18}H_{21}ClN_2O_2 + H^+$, 333.1370; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 333.1381。

實施例 12: (1RS,2SR) -3-(甲基胺基)-1-(6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-1-苯基丙-2-醇 氫氨酸鹽



以類似實施例 16 步驟 1 之方式, 由 6-甲基-2H-1,4-苯并喹啉-3(4H)-酮製備呈黃色油之 6-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并喹啉, MS (ES) m/z 150.0 ($[M+H]^+$); HRMS: 計算值 $C_9H_{11}NO + H^+$, 150.0919; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 150.0924。

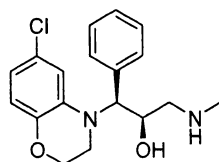
以類似實施例 3 步驟 1 之方式, 由 6-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并喹啉及反-乙基-3-苯基去水甘油酯製備呈黏性黃色液體

之乙基 (2RS,3RS) -2-羥基-3-(6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-苯基丙酸酯, MS (ESI) m/z 342.0 ($[M+H]^+$); HRMS: 計算值 $C_{20}H_{23}NO_4 + H^+$, 342.1700; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 342.1683。

以類似實施例 3 步驟 2 之方式, 由乙基 (2RS,3RS) -2-羥基-3-(6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-苯基丙酸酯製備呈白色粉末之 (2RS,3RS) -2-羥基-N-甲基-3-(6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-苯基丙醯胺, MS (ESI) m/z 325.0 ($[M-H]^-$); HRMS: 計算值 $C_{19}H_{22}N_2O_3 + H^+$, 327.1703; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 327.1703。

以類似實施例 3 步驟 3 之方式, 由 (2RS,3RS) -2-羥基-N-甲基-3-(6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-苯基丙醯胺製備呈白色粉末之 (1RS,2SR) -3-(甲基胺基)-1-(6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-1-苯基丙-2-醇氫氨酸鹽, MS (ESI) m/z 313.0 ($[M+H]^+$); HRMS: 計算值 $C_{19}H_{24}N_2O_2 + H^+$, 313.1911; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 313.1908。

實施例 13: (1S,2R) -1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氨酸鹽



步驟 1: 將消旋 (1RS,2SR) -1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-

苯并喹啉-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇(實施例 11)溶解於甲醇，將此生成溶液注至超臨界液體色層分析裝置，收集使用下列條件之基準線解析鏡像對映異構物，每一對映異構物之對映異構性純度於相同超臨界液體色層分析條件下測定，使用 Chiralpak AD-H 5 μ ，250 mm x 4.6 mm ID 管柱，於 2.0 mL/分鐘流速，使用分析性超臨界液體色層分析 (Berger Instruments, Inc. Newark, DE USA)。

SFC 裝置：Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

管柱：Chiralcel OJ-H；5 μ ；250 mm L x 20 mm ID
(Chiral Technologies, Inc, Exton, PA, USA)

管柱溫度：35°C

SFC 調節器：含 0.5% DEA 之 40% MeOH

流速：50 mL/分鐘

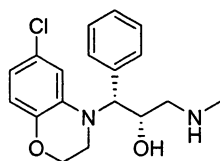
出口壓：100 bar

偵測器：UV 於 266 nm

步驟 2：(1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇之溶液，於高峰 1 分離，(58 mg, 0.17 mmol) 於二氯甲烷 (3 mL)，以氫氯酸醚性溶液 (1M, 0.2 mL, 0.2 mmol) 處理，於生成溶液中加入己烷直到白色粉末形成，將其收集，以己烷洗滌，並於真空中乾燥，獲得 62 mg (45%) 之 (1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽，

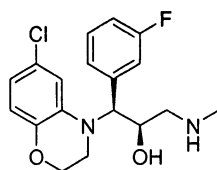
對掌純度： $> 99.9\%$ ，MS (ESI) m/z 333.0 ($[M+H]^+$)；
HRMS：計算值 $C_{18}H_{21}ClN_2O_2 + H^+$ ，333.1370；實測值 (ESI, $[M+H]^+$)，333.1372。

實施例 14：(1R,2S)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并
噁吡啶-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽



以類似實施例 13 步驟 2 之方式，由(1R,2S)-1-(6-氯-2,3-
二氫-4H-1,4-苯并噁吡啶-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-
醇製備(1R,2S)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啶-4-基)
-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽，其於對掌分離
之高鋒 2 分離(實施例 13，步驟 1)，對掌純度： $> 99.9\%$ ，
MS (ESI) m/z 333.0 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值
 $C_{18}H_{21}ClN_2O_2 + H^+$ ，333.1370；實測值 (ESI, $[M+H]^+$)，
333.1374。

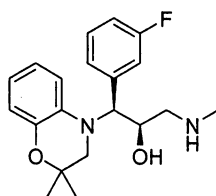
實施例 15：(1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并
噁吡啶-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇 氫氯
酸鹽



以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 6-氯-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啉（實施例 8，步驟 1）及[(2R,3R)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基]甲醇（實施例 6，步驟 3）製備呈黏性淡黃色液體之(2S,3S)-3-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-(3-氟苯基)丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 335.8 ([M-H]⁻)；HRMS：計算值 C₂₀H₂₂FNO₂ + H⁺, 338.0959；實測值 (ESI, [M+H]⁺), 338.0959。

以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由(2S,3S)-3-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-(3-氟苯基)丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之(1S,2R)-1-(6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇氫氯酸鹽，MS (ES) m/z 351.0 ([M+H]⁺)；HRMS：計算值 C₁₈H₂₀ClFN₂O₂ + H⁺, 351.1276；實測值 (ESI, [M+H]⁺), 351.1276。

實施例 16：(1S,2R)-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇氫氯酸鹽



步驟 1：於 2,2-二甲基-2H-1,4-苯并嘔啉-3(4H)-酮⁴

⁴Caliendo, G.; Perissutti, E.; Santagada, V.; Fiorino, F.; Severino, B.; Bianca, R.

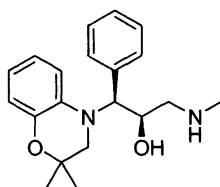
(2.658 g, 15.0 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 之溶液中於氮氣下經由注射筒緩慢加入硼烷溶液 (1.0 M 於四氫呋喃, 22.5 mL, 22.5 mmol), 於室溫下攪拌生成的混合物 10 分鐘, 然後於 70℃ 1 小時, 冷卻後, 以甲醇 (3 mL) 緩慢終止此反應混合物, 於減壓下移除所有揮發物, 將 1 N 氫氯酸水溶液 (10 mL) 加至此液體殘餘物中並使混合物回暖至 50℃ 10 分鐘, 冷卻後, 使用飽和碳酸氫鈉溶液 (15 mL) 使反應混合物鹼化, 並以乙酸乙酯提取 (25 mL), 有機層以水、鹽水洗滌, 乾燥 (無水硫酸鈉), 通過矽膠墊過濾, 並於減壓下濃縮獲得 2.310 g (94%) 呈棕色油之 2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔咩, MS (ES) m/z 164.0 ($[M+H]^+$)。

步驟 2: 以類似實施例 6 步驟 4 之方式, 由 2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔咩及 [(2R,3R) -3- (3-氟苯基) 環氧乙烷-2-基] 甲醇 (實施例 6, 步驟 3) 製備呈白色固體之 (2S,3S) -3- (2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -3- (3-氟苯基) 丙烷-1,2-二醇, MS (ES) m/z 332.2 ($[M+H]^+$); HRMS: 計算值 $C_{19}H_{22}FNO_3 + H^+$, 332.1657; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$), 332.1648。

步驟 3: 以類似實施例 6 步驟 6 之方式, 由 (2S,3S) -3- (2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -3- (3-氟苯基) 丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之 (1S,2R) -1- (2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -1- (3-氟苯基) -3- (甲基胺基) 丙-2-醇 氫氯酸鹽, MS (ES) m/z 345.2 ($[M+H]^+$); HRMS: 計算值 $C_{20}H_{25}FN_2O_2 + H^+$, 345.1978;

實測值 (ESI, $[M+H]^+$) , 345.1981。

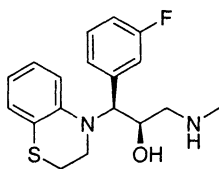
實施例 17: (1S,2R)-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽



以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并嘔啉（實施例 16，步驟 1）及[(2R,3R)-3-苯基環氧乙烷-2-基]甲醇（實施例 10，步驟 4）製備呈白色固體之(2S,3S)-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-苯基丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 314.1 ($[M+H]^+$)。

以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由(2S,3S)-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-苯基丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之(1S,2R)-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔啉-4-基)-3-(甲基胺基)-1-苯基丙-2-醇 氫氯酸鹽，MS (ES) m/z 327.2 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{20}H_{26}N_2O_2 + H^+$, 327.2073；實測值 (ESI, $[M+H]^+$) , 327.2082。

實施例 18: (1S,2R)-1-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并噻啉-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇 氫氯酸鹽

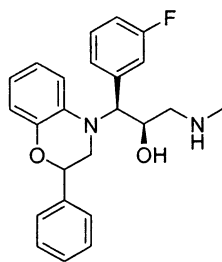


以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻吡⁵及[(2R,3R)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基]甲醇(實施例 6, 步驟 3)製備呈黏性淡黃色液體之(2S,3S)-3-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并噻吡-4-基)-3-(3-氟苯基)丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 320.1 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{17}H_{18}FNO_2S + H^+$, 320.1115；實測值(ESI, $[M+H]^+$), 320.1113。

以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由(2S,3S)-3-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并噻吡-4-基)-3-(3-氟苯基)丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之(1S,2R)-1-(2,3-二氫-4H-1,4-苯并噻吡-4-基)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)丙-2-醇氫氨酸鹽，MS (ES) m/z 333.1 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{18}H_{21}FN_2OS + H^+$, 333.1431；實測值(ESI, $[M+H]^+$), 333.1420。

實施例 19：(1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-(2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噻吡-4-基)丙-2-醇氫氨酸鹽

⁵El-Subbagh, H. I.; Abadi, A. H.; Al-Khawad, I. E.; Al-Rashood, K. A. *Arch. Pharm.* **1999**, 332, 19-24.

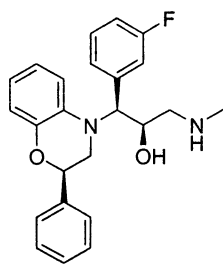


以類似實施例 6 步驟 4 之方式，由 2-苯基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡⁶及[(2R,3R)-3-(3-氟苯基)環氧乙烷-2-基]甲醇(實施例 6, 步驟 3)製備呈白色固體之(2S,3S)-3-(3-氟苯基)-3-(2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-基)丙烷-1,2-二醇，MS (ES) m/z 380.0 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{23}H_{22}FNO_3 + H^+$, 380.1662；實測值(ESI, $[M+H]^+$), 380.1661。

以類似實施例 6 步驟 6 之方式，由(2S,3S)-3-(3-氟苯基)-3-(2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-基)丙烷-1,2-二醇製備呈白色粉末之(1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-(2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-基)丙-2-醇氫氨酸鹽，MS (ES) m/z 393.2 ($[M+H]^+$)；HRMS：計算值 $C_{24}H_{25}FN_2O_2 + H^+$, 393.1978；實測值(ESI, $[M+H]^+$), 393.1986。

實施例 20：(1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-[(2R)-2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡-4-基]丙-2-醇氫氨酸鹽

⁶Olagbemiro, T. O.; Nyakutse, C. A.; Lajide, L.; Agbo, M. O.; Chukwu, C. E. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, 96, 473-480.



步驟 1： 將 (1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-(2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啶-4-基)丙-2-醇 (實施例 19) 之非對映異構物混合物溶解於甲醇，將生成溶液注入超臨界液體色層分析裝置，收集使用下述條件之基準線解析非對映異構物。

SFC 裝置： Berger MultiGram Prep SFC (Berger Instruments, Inc. Newark, DE 19702)

管柱： 乙基吡啶；250mm L x 20mm ID (Princeton Chromatography Inc.)

管柱溫度： 35°C

SFC 調節器： 含 85% CO₂ 之 15% MeOH

流速： 50mL/分鐘

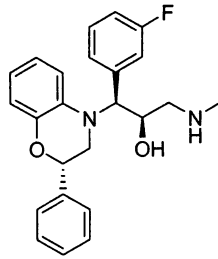
出口壓： 100 bar

偵測器： UV 於 220 nm

步驟 2： (1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-[(2R)-2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啶-4-基]丙-2-醇，分離於高峰 1，將其歷經類似實施例 13 步驟 2 之氫氨酸鹽形成，得到呈白色粉末之(1S,2R)-1-(3-氟苯基)-3-(甲基胺基)-1-[(2R)-2-苯基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并噁吡啶-4-基]丙-2-醇 氫氨酸鹽，MS (ES) m/z 393.2 ($[M+H]^+$)；HRMS： 計算值

$C_{24}H_{25}FN_2O_2 + H^+$, 393.1973 ; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$) , 393.1992。

實施例 21 : (1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-[(2S) -2-苯基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡啉 -4-基]丙 -2-醇 氫氯酸鹽



以類似實施例 20 之方式，由 (1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-[(2S) -2-苯基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡啉 -4-基]丙 -2-醇 製備呈白色粉末之 (1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-[(2S) -2-苯基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡啉 -4-基]丙 -2-醇 氫氯酸鹽，其呈非對映異構物分離之高峰 2 分離 (實施例 20，步驟)。MS (ES) m/z 393.2 ($[M+H]^+$) ; HRMS: 計算值 $C_{24}H_{25}FN_2O_2 + H^+$, 393.1973 ; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$) , 393.1982。

細胞株、培養試劑及試驗

將穩定轉染人類 hNET(Pacholczyk, T., R.D. Blakely, 及 S.G. Amara, *Nature*, 1991, 350(6316) : p. 350-4) 之 MDCK-Net6 細胞培養於含高葡萄糖 DMEM(Gibco, Cat. No. 11995)、10% FBS(透析，熱不活化，US Bio-Technologies, Lot FBD1129HI)及 500g/ml G418(Gibco, Cat. No. 10131)之生長培養基中，將細胞置於 300,000/T75 燒瓶並每週分離細胞 2 次。JAR2 細胞株(人類胚胎絨毛膜癌)購自 ATCC(Cat. No.

HTB-144)，將此細胞培養於含 RPMI 1640(Gibco, Cat. No. 72400)、10%FBS(Irvine, Cat. No. 3000)、1%丙酮酸鈉(Gibco, Cat. No. 1136)及 0.25%葡萄糖之生長培養基，將細胞置於 250,000 細胞/T75 燒瓶並每週分離細胞 2 次。於所有試驗，細胞被置於 Wallac 96-孔無菌盤(PerkinElmer, Cat. No. 3983498)。

正腎上腺素(NE)重攝取試驗

於第 1 日，將細胞以 3,000 個細胞/孔置於生長培養基中，維持於細胞培養器中(37°C, 5% CO₂)。於第 2 日，以 200μl 含 0.2mg/ml 抗壞血酸及 10μM 優降寧(pargyline)之試驗緩衝液(25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl₂; 1.2mM MgSO₄; 2mg/ml 葡萄糖(pH 7.4, 37°C))置換生長培養基，添加化合物之前將含 200μl 試驗緩衝液之含細胞平盤於 37°C 平衡 10 分鐘，將地塞帕胺(desipramine)製備於 DMSO(10mM)的母溶液一次三孔送入含細胞之孔中，最終試驗濃度為 1μM。使用獲自此等孔之資料定義非專一性 NE 重攝取(最小 NE 重攝取)，試驗化合物製備於 DMSO(10mM)並依試驗範圍稀釋於試驗緩衝液(1 至 10,000nM)。直接添加 25 微升之試驗緩衝液(最大 NE 重攝取)或試驗化合物至含 200μl 試驗緩衝液之細胞孔中一次 3 孔，於 37°C 培育含試驗化合物之試驗緩衝液之細胞 20 分鐘，為起始 NE 重攝取，將 [³H]NE 稀釋於試驗緩衝液(120nM 最終試驗濃度)並遞送 25μl 整數量至每孔並將平盤培育 5 分鐘(37°C)，經傾倒平盤上清液以終止反應，以 200μl 試驗緩衝液(37°C)洗滌含細胞

之平盤以移除游離放射配位體，然後將平盤反轉，靜置乾燥 2 分鐘，然後再反轉並另風乾 10 分鐘，分解細胞於 25 μ l 之 0.25N NaOH 溶液 (4°C)，置於震盪台並劇烈震盪 5 分鐘，細胞分解後，將 75 μ l 閃爍雞尾酒加至每孔並薄膠帶密封平盤，將平盤送回震盪台並劇烈震盪最少 10 分鐘以確保適當分隔有機及水溶液，此平盤於 Wallac Microbeta 計數器 (PerkinElmer) 中計數以收集粗 cpm 資料。

血清素 (5-HT) 重攝取試驗

使用先前文獻報告 (Prasad, *et al.*, *Placenta*, 1996. 17(4): 201-7) 調整使用 JAR 細胞株之 5-HT 功能性重攝取方法。於第 1 日，將細胞以 15,000 個細胞/孔置於含生長培養基 (含 10% FBS 之 RPMI 1640) 之 96-孔平盤並維持於細胞培養器 (37°C, 5% CO₂)。第 2 日，以 staurosporine (40nM) 刺激細胞以增加 5-HT 運送子 [17]。第 3 日，於試驗前自細胞培養器中移出細胞 2 小時並維持於室溫以平衡生長培養基至周遭氧濃度。隨後，將生長培養基再次以含 0.2mg/ml 抗壞血酸及 10 μ M 優降寧之 200 μ l 試驗緩衝液 (25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl₂; 1.2mM MgSO₄; 2mg/ml 葡萄糖 (pH 7.4, 37°C)) 置換，於 DMSO 中製備帕羅西汀 (paroxetine) (AHR-4389-1) 之母溶液 (10mM) 並以 1 次 3 份遞送至含細胞之孔至最終濃度 1 μ M。使用獲自此等孔之資料以定義非-專一性 5-HT 重攝取 (最小 5-HT 重攝取)，將試驗化合物製備於 DMSO (10 mM) 並依試驗範圍稀釋於試驗緩衝液 (1 至 1,000nM)。直接添加 25 微升之試驗緩衝液 (最大 5-HT

重攝取)或試驗化合物至含 200 μ l 試驗緩衝液之細胞孔中一次 3 孔，於 37°C 培育含試驗化合物之試驗緩衝液之細胞 10 分鐘，爲了起始此反應，將 [^{3} H] 羥基色胺胺肌酸酐硫酸稀釋於試驗緩衝液並遞送 25 μ l 整數量至每孔最中濃度爲 15 nM，將平盤培育 5 分鐘 (37°C)，經傾倒平盤上清液以終止 5-HT 重攝取反應，以 200 μ l 試驗緩衝液 (37°C) 洗滌含細胞之平盤以移除游離放射配位體，然後將平盤反轉，靜置乾燥 2 分鐘，然後再反轉並另風乾 10 分鐘，隨後，分解細胞於 25 μ l 之 0.25 N NaOH 溶液 (4°C)，置於震盪台並劇烈震盪 5 分鐘，細胞分解後，將 75 μ l 閃爍雞尾酒加至每孔並薄膠帶密封平盤，將平盤送回震盪台並劇烈震盪最少 10 分鐘，此平盤於 Wallac Microbeta 計數器 (PerkinElmer) 中計數以收集粗 cpm 資料。

結果之評估

於每一實驗，由 Wallac Microbeta 計數器下載收集 cpm 值之資料流至微軟 Excel 統計應用程式，使用 Wyeth Biometrics Department 撰寫之轉形雙側對數劑量反應程式 (transformed-both-sides logistic dose response program) 進行 EC₅₀ 值之計算，此統計程式使用由代表最大結合或重攝取孔 (試驗緩衝液) 之平均 cpm 值及由代表最小結合或重攝取孔 ((1 μ M desipramine(hNET) 或 1 μ M 帕羅西汀(hSERT)) 之平均 cpm 值。EC₅₀ 值之估算完成於對數規模，並調適此線落於最大與最小結合或重攝取值間。基於最大及最小結合或重攝取值，經由常規化每一資料點至平均百分比呈現所有圖示資料。聚集來自每一實驗之粗資料並分析 1 實驗聚集之資

料計算多重實驗報告之 EC_{50} 值，結果報告於表 1。

表 1

實施例	抑制% @ 1 μ M (hNET)
2	33.7
4	46.2
5	52.9
8	12.5
9	53.9
11	60.6
12	3.4
13	38.6
14	41.5
15	41.4
16	10
17	9.3
18	90.4
19	95
20	97.2
21	51.7

當本文使用物理性質（如分子量）或化學性質（如化學式）之範圍時，其意欲包括特定具體實施例其中範圍之所有組合及次組合。

此文件所述或引用之每一專利、專利申請案及刊物完整以參考資料並併入本文中。

彼等熟習此項技藝之人士應明瞭可進行數值改變及改質以得本發明較佳具體實施例，且在不脫離本發明之精神下可進行此等改變及改質。因此，意圖以附補之申請專利範圍涵括所有此等相等的變異使其落入本發明範疇之真實精神及

範疇中。

由上列詳細之說明及形成本申請案一部分之伴隨圖示可更完全了解本發明。

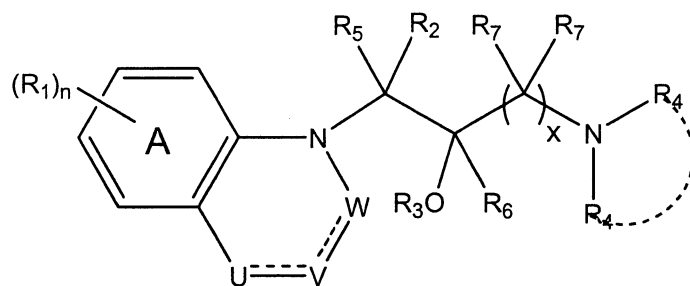
【圖式簡單說明】

第 1 圖為雌激素作用於正腎上腺素/血清素媒介之體溫調節之概觀。

第 2 圖為正腎上腺素與血清素及其各自的受體(5-HT_{2a}、 α_1 及 α_2 -腎上腺性)之交互作用之圖解描繪。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式 I 之苯基胺基丙醇衍生物：



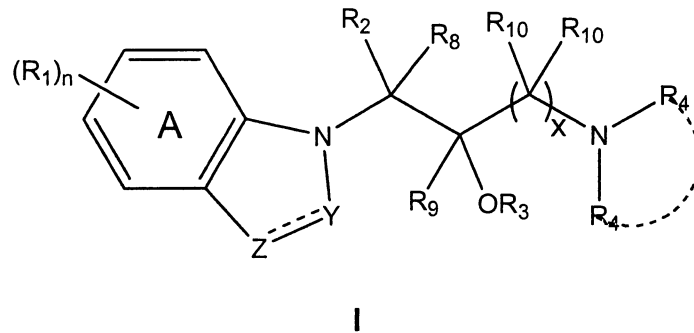
I

或其醫藥上可容許之鹽、含此等衍生物之組成物、及其用於預防及治療經單胺重攝取改善之病況之方法，尤其是血管運動症狀 (VMS)、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症候群、神經系統失調、及其合併症，特別是彼等選自主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿病性腎病及其合併症之病況。

。

六、英文發明摘要：

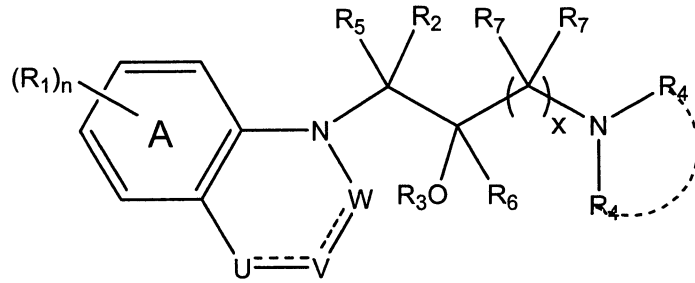
The present invention is directed to phenylaminopropanol derivatives of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, compositions containing these derivatives, and methods of their use for the prevention and treatment of conditions ameliorated by monoamine reuptake including, *inter alia*, vasomotor symptoms (VMS), sexual dysfunction, gastrointestinal and genitourinary disorders, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia syndrome, nervous system disorders, and combinations thereof, particularly those conditions selected from the group consisting of major depressive disorder, vasomotor symptoms, stress and urge urinary incontinence, fibromyalgia, pain, diabetic neuropathy, and combinations thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物：



I

或其醫藥上可容許之鹽；

其中：

U 及 V 或 V 及 W 間之虛線代表可選擇之雙鍵；

U 獨立為 O、S、SO、SO₂、C=O、N、NR₃、或 C(R₈)₂；W 為 CH、CH₂、或 C=O；惟，當 W 為 CH₂，U 不為 C(R₈)₂；V 為 C(R₈)、C(R₈)₂、O、或 N(R₈)；

R₁ 各自獨立為烷基、烷氧基、鹵素、CF₃、OCF₃、經 0-3 個 R₉ 取代之芳基烷氧基、經 0-3 個 R₉ 取代之芳氧基、經 0-3 個 R₉ 取代之芳基、經 0-3 個 R₉ 取代之雜芳基、羥基、烷醯氧基、硝基、腈、烯基、炔基、烷基亞砷、經 0-3 個 R₉ 取代之苯基亞砷、烷基砷、經 0-3 個 R₉ 取代之苯砷、烷基磺醯胺、經 0-3 個 R₉ 取代之苯基磺醯胺、經 0-3 個 R₉ 取代之雜芳氧基、經 0-3 個 R₉ 取代之雜芳基甲氧基、烷基醯胺基、或經 0-3 個 R₉ 取代之芳基醯胺基；或兩鄰近 R₁ 亦代表亞甲二氧基；

R_2 爲經 0-3 個 R_1 取代之芳基或經 0-3 個 R_1 取代之雜芳基；

R_3 爲 H、經 0-3 個 R_1 取代之 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 環烷基或經 0-3 個 R_1 取代之苯基；

R_4 各自獨立爲 H、 C_1-C_4 烷基、芳基烷基、雜芳基甲基、環庚基甲基、環己基甲基、環戊基甲基、或環丁基甲基，或

兩 R_4 基一起與其附著之氮形成 4 至 6 個環原子之雜環，其於一個碳原子可選擇經 N、O、S 或 SO_2 置換及任一碳環原子或額外 N 原子可選擇經 C_1-C_4 烷基、F 或 CF_3 取代；

R_5 爲 H 或 C_1-C_4 烷基；

R_6 爲 H 或 C_1-C_4 烷基；

R_7 各自獨立爲 H、或 C_1-C_4 烷基，或

R_7 及 R_4 一起與 R_4 附著之氮形成含 3-6 個碳原子之含氮環；

R_8 各自獨立爲 H、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 雜烷基、或經 0-3 個 R_1 取代之芳基；

R_9 各自獨立爲烷基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、 OCF_3 、羥基、烷醯氧基、硝基、腈、烯基、炔基、烷基亞砷、烷基砷、烷基磺醯胺、或烷基醯胺基；或兩鄰近 R_9 亦代表亞甲二氧基；

n 爲 0 至 4 之整數；

x 爲 1 至 2 之整數；及

其中於環 A 中 1-3 個碳原子可選擇經 N 置換。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

U 為 0。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中：

W 為 CH_2 。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中：

R_1 為鹵素基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

R_1 為氟或氯。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中：

R_2 為經 0-3 個 R_1 取代之芳基。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中：

芳基為苯基。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其中：

R_3 為 H 或 C_1 烷基。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中：

R_4 為 H 或 C_1 - C_4 烷基。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中：

R_4 為 H、甲基、乙基、或異丙基。

11. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之化合物，其中：

兩個 R_4 基團一起與其附著之氮形成吡啶、哌啶、哌啶、或嗎啉環。

12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化合物，其中：

R_5 各自獨立為 H 或 C_1 烷基。

13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物，其中：

n 為 0 或 1。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為下列之一種化合物：

1- (2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -3- (甲基胺基) -1-苯基丙-2-醇；

3- (甲基胺基) -1- (4-甲基-3,4-二氫喹啉-1 (2H) -基) -1-苯基丙-2-醇；

3- (甲基胺基) -1-苯基-1-[4- (2,2,2-三氟乙基) -3,4-二氫喹啉-1 (2H) -基]丙-2-醇；

1- (6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -1- (3,5-二氟苯基) -3- (甲基胺基) 丙-2-醇；

1- (3-氟苯基) -3- (甲基胺基) -1- (2-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) 丙-2-醇；

1- (6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -3- (甲基胺基) -1-苯基丙-2-醇；

3- (甲基胺基) -1- (6-甲基-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -1-苯基丙-2-醇；

1- (6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -3- (甲基胺基) -1-苯基丙-2-醇；

1- (6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -3- (甲基胺基) -1-苯基丙-2-醇；

1- (6-氯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并嘔咩-4-基) -1- (3-氟苯基) -3- (甲基胺基) 丙-2-醇；

1- (2,2-二 甲 基 -2,3-二 氫 -4H-1,4-苯 并 噁 吡 -4-基) -1-
(3-氟 苯 基) -3- (甲 基 胺 基) 丙 -2-醇 ;

1- (2,2-二 甲 基 -2,3-二 氫 -4H-1,4-苯 并 噁 吡 -4-基) -3-
(甲 基 胺 基) -1-苯 基 丙 -2-醇 ;

1- (2,3-二 氫 -4H-1,4-苯 并 噻 吡 -4-基) -1- (3-氟 苯 基)
-3- (甲 基 胺 基) 丙 -2-醇 ;

1- (3-氟 苯 基) -3- (甲 基 胺 基) -1- (2-苯 基 -2,3-二
氫 -4H-1,4-苯 并 噁 吡 -4-基) 丙 -2-醇 ;

1- (3-氟 苯 基) -3- (甲 基 胺 基) -1-[2-苯 基 -2,3-二 氫
-4H-1,4-苯 并 噁 吡 -4-基]丙 -2-醇 ; 或

1- (3-氟 苯 基) -3- (甲 基 胺 基) -1-[2-苯 基 -2,3-二 氫
-4H-1,4-苯 并 噁 吡 -4-基]丙 -2-醇 ; 或

其 醫 藥 上 可 容 許 之 鹽 。

15. 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 項 之 化 合 物 , 其 為 下 列 之 一 種 化 合
物 :

(1RS,2SR) -1- (2,3-二 氫 -4H-1,4-苯 并 噁 吡 -4-基)
-3- (甲 基 胺 基) -1-苯 基 丙 -2-醇 ;

(1S*,2R*) -3- (甲 基 胺 基) -1- (4-甲 基 -3,4-二 氫 喹
啉 -1 (2H) -基) -1-苯 基 丙 -2-醇 ;

(1S*,2R*) -3- (甲 基 胺 基) -1-苯 基 -1-[4- (2,2,2-
三 氟 乙 基) -3,4-二 氫 喹 啉 -1 (2H) -基]丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1- (6-氯 -2,3-二 氫 -4H-1,4-苯 并 噁 吡 -4-基)
-1- (3,5-二 氟 苯 基) -3- (甲 基 胺 基) 丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1- (3-氟 苯 基) -3- (甲 基 胺 基) -1- (2-

甲基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) 丙 -2-醇 ;

(1S*,2R*) -1-(6-氯 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) -3-(甲基胺基) -1-苯基丙 -2-醇 ;

(1S*,2R*) -3-(甲基胺基) -1-(6-甲基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) -1-苯基丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1-(6-氯 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) -3-(甲基胺基) -1-苯基丙 -2-醇 ;

(1R,2S) -1-(6-氯 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) -3-(甲基胺基) -1-苯基丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1-(6-氯 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) 丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1-(2,2-二甲基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) 丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1-(2,2-二甲基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) -3-(甲基胺基) -1-苯基丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1-(2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噻吡 -4-基) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) 丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-(2-苯基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基) 丙 -2-醇 ;

(1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-[(2R) -2-苯基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基] 丙 -2-醇 ; or

(1S,2R) -1-(3-氟苯基) -3-(甲基胺基) -1-[(2S) -2-苯基 -2,3-二氫 -4H-1,4-苯并噁吡 -4-基] 丙 -2-醇 ; 或

或其醫藥上可容許之鹽。

16. 一種組成物，其包含：

- a. 至少一種如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物；及
- b. 至少一種醫藥上可容許之載劑。

17. 一種於需要之標的中治療或預防經單胺重攝取改善病況之方法，其包含下列步驟：

投與該標的有效量之申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

18. 如申請專利範圍第 17 項之方法，

其中該經單胺重攝取改善之病況係選自血管運動症狀、性失能、胃腸及生殖泌尿道失調、慢性疲勞症候群、肌纖維痛症候群、神經系統失調組成之群，及其合併症。

19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，

其中該經單胺重攝取改善之病況係選自主要抑鬱失調、血管運動症狀、應力性及急迫性尿失禁、肌纖維痛、疼痛、糖尿病腎病組成之群，及其合併症。

20. 一種於需要之標的中治療或預防至少一種血管運動症狀之方法，其包含下列步驟：

投與該標的有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，

其中該血管運動症狀為熱潮紅。

22. 如申請專利範圍第 21 項之方法，

其中該標的為人類。

23.如申請專利範圍第 22 項之方法，

其中該人類為雌性。

24.如申請專利範圍第 23 項之方法，

其中該雌性為停經前。

25.如申請專利範圍第 23 項之方法，

其中該雌性為停經期間。

26.如申請專利範圍第 23 項之方法，

其中該雌性為停經後。

27.如申請專利範圍第 22 項之方法，

其中該人類為雄性。

28.如申請專利範圍第 27 項之方法，

其中該雄性為自然、化學或手術性雄性停經
(andropausal) 。

29.一種於需要之標的中治療或預防至少一種抑鬱失調之方法，其包含下列步驟：

投與該標的有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一
項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

30.如申請專利範圍第 29 項之方法，

其中該抑鬱失調為主要抑鬱失調、焦慮、睡眠擾亂、或
社交恐懼症。

31.如申請專利範圍第 30 項之方法，

其中該標的為人類。

32.一種於需要之標的中治療或預防至少一種性失能之方法，其包含下列步驟：

投與該標的有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

33.如申請專利範圍第 32 項之方法，

其中該性失能為與情欲或興奮有關。

34.如申請專利範圍第 33 項之方法，

其中該標的為人類。

35.一種於需要之標的中治療或預防疼痛之方法，其包含下列步驟：

投與該標的有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

36.如申請專利範圍第 35 項之方法，

其中該疼痛為急性中樞化疼痛、急性周圍疼痛、或其合併症。

37.如申請專利範圍第 35 項之方法，

其中該疼痛為慢性中樞化疼痛、慢性周圍疼痛、或其合併症。

38.如申請專利範圍第 35 項之方法，

其中該疼痛為神經病變疼痛、內臟疼痛、肌肉骨骼疼痛、骨性疼痛、癌症疼痛、炎症疼痛、或其合併症。

39.如申請專利範圍第 38 項之方法，

其中該神經病變疼痛與糖尿病、截肢之創傷後疼痛、下背疼痛、癌症、化學傷害、毒素、大範圍手術、由於創傷性傷害壓縮之周圍神經損傷、皰疹後神經痛、三叉神經痛、腰或頸脊根病、肌纖維痛、舌咽神經痛、反射性

交感營養不良、灼痛、丘腦症候群、神經根扯離、反射性交感營養不良或胸廓切開後疼痛、營養性缺乏、或病毒感染、細菌感染、移轉性浸潤、軟組織痛、燒傷、與視丘病況相關之中樞疼痛病況，及其合併症有關。

40.如申請專利範圍第 38 項之方法，

其中該內臟疼痛與潰瘍性腸炎、急躁性腸症候群、急躁性膀胱、庫氏（Crohn's）病、風濕病性（關節痛）、腫瘤、胃炎、胰炎、器官感染、膽管失調、及其合併症有關。

41.如申請專利範圍第 35 項之方法，

其中該疼痛為雌性專一性疼痛。

42.如申請專利範圍第 35 項之方法，

其中該標的為人類。

43.一種於需要之標的中治療或預防胃腸或生殖泌尿道失調之方法，其包含下列步驟：

投與該標的有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

44.如申請專利範圍第 43 項之方法，

其中該失調為應力性或急迫性尿失禁。

45.如申請專利範圍第 44 項之方法，

其中該標的為人類。

46.一種於需要之標的中治療或預防慢性疲勞症候群之方法，其包含下列步驟：

投與該標的有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

47.如申請專利範圍第 46 項之方法，

其中該標的為人類。

48.一種於需要之標的中治療或預防肌纖維痛症候群之方

法，其包含下列步驟：

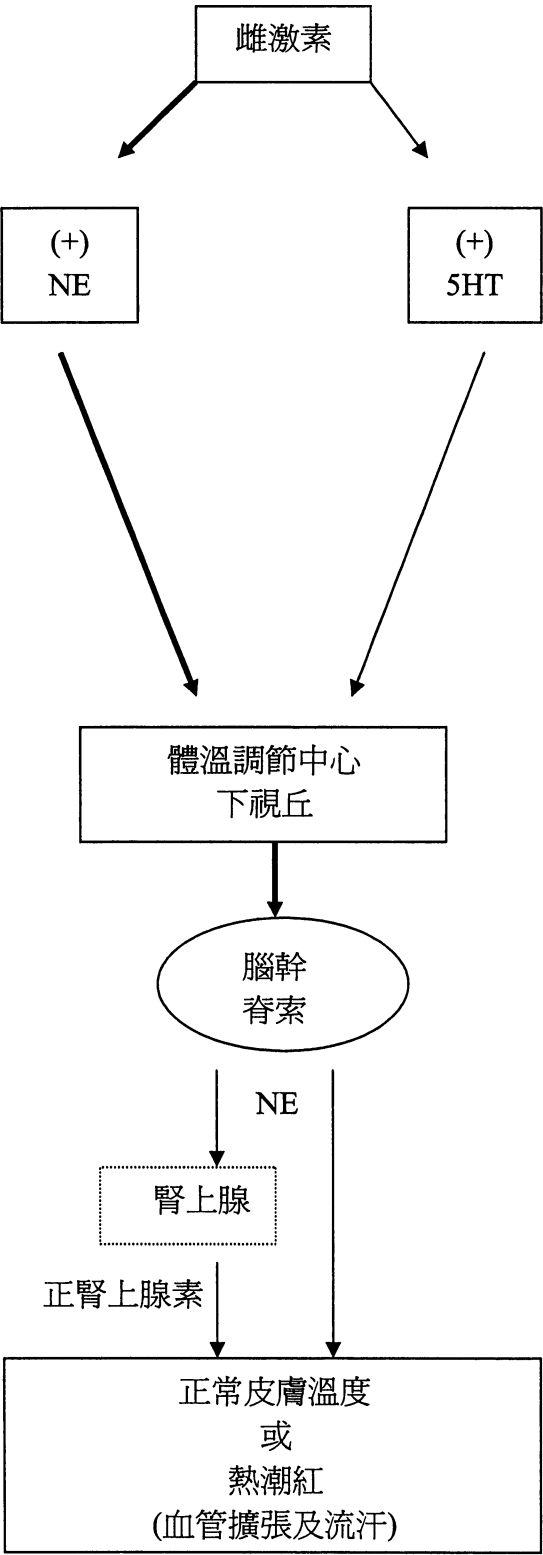
投與該標的有效量之如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一

項之化合物或其醫藥上可容許之鹽。

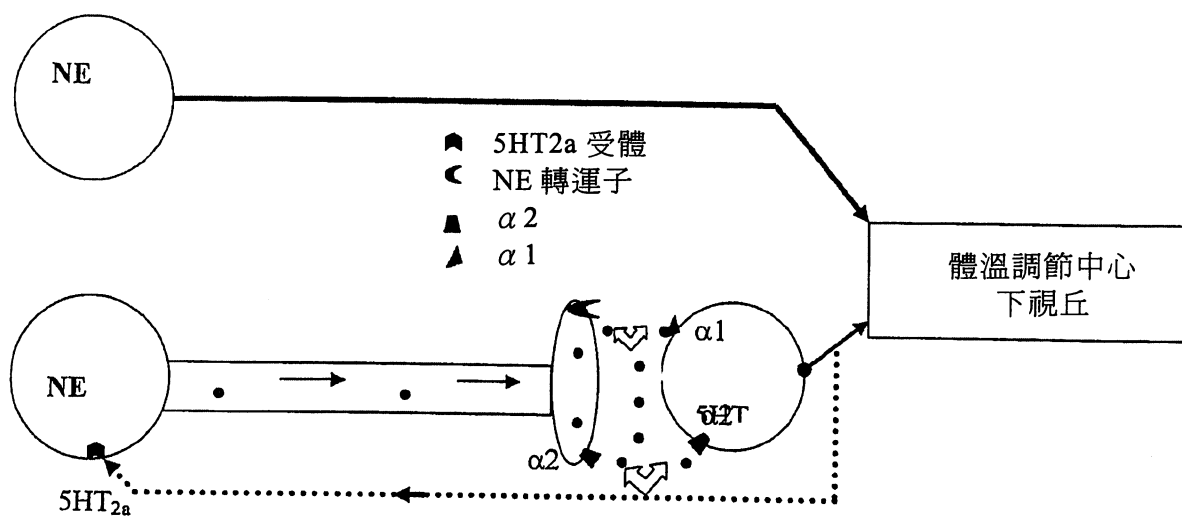
49.如申請專利範圍第 48 項之方法，

其中該標的為人類。

第 1 圖



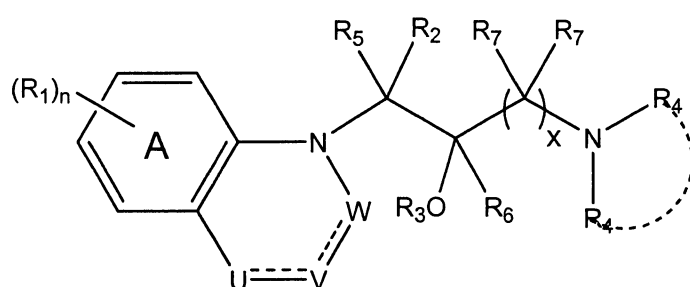
第 2 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I