

公 告 本

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：94115467

※ 申請日期：94 5 13

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

羧醯胺基類鴉片化合物

CARBOXAMIDO OPIOID COMPOUNDS

A61K 31/16, 31/015

A61P 25/04

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 卡森/CARSON, JOHN R.

2. 畢菲力/PITIS, PHILIP M.

國 籍：(中文/英文)

1.~2.均為美國/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；西元 2004 年 05 月 14 日；60/571,298

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於醫藥上可用作治療或調整中樞神經系統失調之試劑的羧醯胺基類鴉片化合物及用於治療或調整中樞神經系統失調之方法。

六、英文發明摘要：

This invention is directed to carboxamido opioid compounds pharmaceutically useful as agents for treating or modulating a central nervous system disorder and methods for treating or modulating a central nervous system disorder.

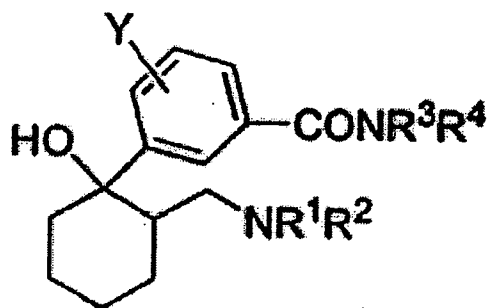
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式(I)

九、發明說明：

相關申請案之交互參照

本案係請求 2004 年 5 月 14 日申請之美國臨時申請案號 60/571,298 之優先權。

下列所述本發明之研究與發展無受聯邦資助。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥上可用作治療或調整中樞神經系統失調之試劑的羧醯胺基類鴉片化合物及用於治療或調整中樞神經系統失調之方法。

【先前技術】

鹽酸曲馬多(Tramadol)，(1*RS*,2*RS*)-2-(二甲基胺基)-甲基-1-(3-甲氧基苯基)-環己醇 HCl(曲馬多)，是一種中樞作用之止痛劑，其意外地有別於嗎啡(原型純類鴉片止痛劑)。雖然曲馬多係於 1970 年引入臨床診療中而無預期機制不同於鴉片劑，但迄今在臨床前研究、臨床試驗、流行病報告及廣泛用於病人中所集得的數據指示差異係合宜的。

曲馬多是一種非典型中樞作用止痛劑，其效力似乎可歸因於多個作用機制。該化合物及其對應異構物對啮齒類及人類 α -類鴉片受體的親和力弱且對 δ -或 κ -類鴉片受體之親和力不高。曲馬多的 O-去甲基代謝物以比母化合物高之親和力結合，但其親和力仍遠低於嗎啡。因此， μ -類鴉片受體之活化似乎為曲馬多之作用機制組分之一，但其本身不足以解釋曲馬多的抗傷害作用及止痛效能及效力。下列數項觀察提出第二非類鴉片組分：1)在大部分動物模型及人

類試驗中，納絡酮(naloxone)之不完全可逆性；2)其抗傷害及止痛作用因非類鴉片拮抗劑而降低。因此，該等結果係符合類鴉片及非類鴉片之雙重貢獻，其中主要貢獻或許係視物種、投藥路徑或病痛特質而定。假定該雙重機制之來源係源自曲馬多兩對映異構物之不同藥理學，其中曲馬多係比其他者更像類鴉片。

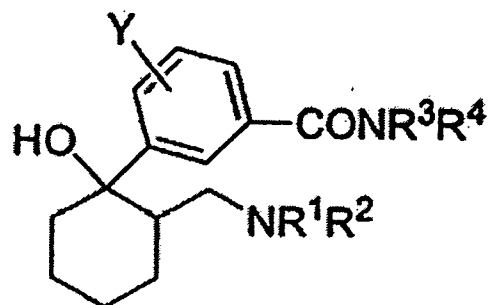
經由 μ -類鴉片受體運作之止痛劑一般是酚類及酚醚類。其經常具有下列弱點：藉由轉化成可快速排出之葡萄糖醛酸而以新陳代謝方式去活化。已發現羧醯胺基為一特定非那唑辛(benzomorphan)及嗎啡烷(morphinan)之酚基的有效生物等體積替代物以產生具有極佳生物壽命之類鴉片(Wentland, M. P.等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11(5), 623-6; Wentland, M. P.等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11(13), 1717-1721; Bidlack, Jean M 等人 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2002**, 302(1), 374-380)。

特定 1-芳基-(2-二烷基胺基甲基)環己烷-1-醇之製備係揭示於 2003 年 10 月 10 日頒予之 PCT 申請案 WO 03/080557(Sundemann, B 等人, Grünenthal GMBH Assignee)。一類曲馬多類比物係揭示於 2003 年 6 月 12 日頒予之 PCT 申請案 WO 03/048113(Senanayake, C. H.等人, Seprecor Assignee)。

因此必須解決曲馬多因其羥基代謝物轉化成對應葡萄糖醛酸而新陳代謝去活化的問題。本發明係以羧醯胺基取代曲馬多之甲氧基取代基。

【發明內容】

本發明提供式(I)之羧醯胺基類鴉片化合物及其醫藥上可接受之對映異構物、非對映異構物、互變異構物、溶劑合物及鹽類：



其中：

R^1 與 R^2 係獨立地選自氫、低碳數烷基及烷二基組成之群，其中 R^1 與 R^2 和其所連接之原子一起形成一單環；

R^3 與 R^4 係獨立地選自氫、低碳數烷基及烷二基組成之群，其中 R^3 與 R^4 和其所連接之原子一起形成一單環；

Y 係一獨立地選自低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素及三氟甲基組成之群的取代基。

本發明具體表現包括這些 R^1 最好選自氫與 C_{1-4} 烷基組成之群的式(I)化合物。更佳地 R^1 係選自氫與甲基組成之群。最佳係 R^1 為甲基。

本發明具體表現包括這些 R^2 最好選自氫與 C_{1-4} 烷基組成之群的式(I)化合物。更佳地 R^2 係選自氫與甲基組成之群。最佳係 R^2 為甲基。

本發明具體表現包括這些 R^1 及 R^2 最好皆為甲基之式(I)化合物。

本發明具體表現包括這些 R^3 最好選自氫、 C_{1-4} 烷基組成之群及與 R^4 一起形成一單環的式(I)化合物。更佳地 R^3 係選自氫、甲基組成之群並與 R^4 一起形成環丙基。最佳係 R^3 為氫。

本發明具體表現包括這些 R^4 最好選自氫及 C_{1-4} 烷基組成之群的式(I)化合物。更佳地 R^4 係選自氫與甲基組成之群。最佳係 R^4 為氫。

本發明具體表現包括這些 Y 最好選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基及鹵素組成之群的式(I)化合物。更佳地 Y 係選自氫、甲基及甲氧基組成之群。最佳係 Y 為氫。

本發明另一具體表現包括這些式(I)之 1R,2R 及 1S,2S 對映異構物對之化合物。式(I)化合物最好呈其(-)-1R,2R-rel 之立體化學取向。本發明之示範性化合物包括

3-[(1-RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

(-)-3-[(1R,2R)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

(+)-3-[(1S,2S)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

3-[(1-RS,2SR)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

3-[(1-RS,2R,S)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-N-甲基苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[(1-RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己

基]-苯甲醯胺；及

N,N-二乙基-3-[(1-RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺。

本發明化合物亦可以醫藥上可接受鹽的形式存在。對於藥物方面之用途，本發明化合物之鹽係指無毒”醫藥上可接受鹽”(參考 *International J. Pharm.*, 1986, 33, 201-217 ; *J. Pharm Sci.*, 1997(1 月), 66, 1, 1)。但是，其他鹽可用於根據本發明化合物或其醫藥上可接受鹽之製備中。代表性有機或無機酸包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、羥基乙烷磺酸、苯磺酸、草酸、哌酸、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷磺胺酸、水楊酸、醣酸或三氟乙酸。代表性有機或無機鹼包括(但不限於)鹼性或陽離子鹽類如苄星(benzathine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、仲乙二胺、葡胺、普魯卡因、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅。

根據本發明化合物為掌性時，其因此可以對映異構物形式存在。而且，該等化合物可以非對映異構物形式存在。應了解所有彼等立體異構物及其消旋混合物係涵蓋在本發明範圍內。此外，該等化合物之部分晶型可以多型形式存在並希望將其本身包含在本發明內。而且，部分化合物可與水(即水合物)或一般有機溶劑形成溶劑合物，亦希望將彼等溶劑合物涵蓋在本發明範圍內。

除非另外指出，否則術語”烷基”係指只由 1-8 個氫經取代之碳原子；較佳係 1-6 個氫經取代之碳原子；最佳係 1-4 個氫經取代之碳原子所組成之飽和直鏈或分支鏈。

除非另外指出，否則術語”烷氧基”係指藉自飽和直鏈或分支鏈醇之氫氧化物氧除去氫原子衍生而成的醇基。該鏈只由 1-8 個氫經取代之碳原子；較佳係 1-6 個氫經取代之碳原子；最佳係 1-4 個氫經取代之碳原子所組成。

本發明新穎羧醯胺基類鴉片化合物是有用的 μ -類鴉片受體調節劑。特別地，本發明羧醯胺基類鴉片化合物是用作止痛劑之 μ -類鴉片受體調節劑。此外，本發明羧醯胺基類鴉片化合物是具有較佳藥物動力學性質可用作止痛劑之 μ -類鴉片受體調節劑。希望涵蓋在本發明範圍內之疼痛實例包括(但不限於)中樞傳介疼痛、末梢傳介疼痛、結構或軟組織傷害相關疼痛、漸進性疾病相關疼痛如癌症疼痛、神經病變疼痛及急性疼痛如急性傷害、創傷或手術所造成之疼痛及慢性疼痛如因神經病變疾病、糖尿病週邊神經病變、帶狀疱疹後神經痛、三叉神經痛、中風後疼痛症狀或叢發性頭痛或偏頭痛所造成之疼痛。本發明化合物作為 μ -類鴉片受體調節劑之效用可根據本文所述程序測得。

本發明一具體表現是一醫藥組合物，其包含一或多種本發明化合物與一醫藥上可接受載劑聯用。另一具體表現是上述任一化合物與一醫藥上可接受載劑混合所製得之醫藥組合物。另一具體表現是一種製造一醫藥組合物之方法，其包括上述任一化合物與一醫藥上可接受載劑混合。本發

明另一具體表現是一種治療由 μ -類鴉片配位體調節之病痛的方法。

在治療由 μ -類鴉片配位體調節之病痛的方法中，投予需此治療之個體治療上有效劑量之任何本文所定義化合物以調節 μ -類鴉片配位體。可藉由任何慣用投藥途徑，包括(但不限於)經口、鼻、舌下、眼、穿透皮膚、直腸、陰道及非經腸(即經皮下、肌內、皮內、靜脈等)等途徑將一化合物投予需此治療之個體。

對於一普通(70 公斤)人類，使用本發明化合物或其醫藥組合物之治療上有效劑量包括一每天從約 0.001 毫克至約 1,000 毫克，特別係從約 0.1 毫克至約 500 毫克，更特別地從約 1 毫克至約 250 毫克之活性成分之劑量範圍。當本文所述羰醯胺基類鴉片之較佳藥物動力學特性容許時，可投予相對於其酚氧基對應物較低劑量之羰醯胺基類鴉片。

對於經口投藥，為視症狀調整給予欲治療個體之劑量，較佳係提供錠劑形式之醫藥組合物，其包含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 及 500 毫克活性成分。本發明組合物較佳可以單一每日劑量方式投藥，或總每日劑量以每日兩、三或四次之分割劑量投藥。

熟諳此技者明白本發明活性化合物或其醫藥組合物之治療上有效劑量將隨所期望效果而變。因此，欲投予之最佳劑量可容易地決定並將隨所用特定化合物、投藥模式、製劑強度及疾病狀況之進展而變。而且，有關欲治療之特定

個體的因素，包括個體年紀、體重、飲食及投藥時間將造成調整劑量至最適治療程度之必要性。

每當需此治療之個體需要使用本發明方法作為 μ -類鴉片受體調節劑時，本發明化合物可以任何上述組合物及劑量攝取法或藉技術上已建立之彼等組合物及劑量攝取法進行投藥。

本發明專利說明書，特別是流程及實例中所用縮寫如下：

BOC	= 第三丁氧基羰基
Cpd 或 Cmpd	= 化合物
d	= 日/數日
DMF	= 二甲基甲醯胺
DPPF	= 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EtOAc	= 乙酸乙酯
EtOH	= 乙醇
h	= 小時/數小時
HATU	= O-(7-吡啶并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基 六氟磷酸鎂
M	= 莫耳濃度
MeCN	= 乙腈
MeOH	= 甲醇
min	= 分鐘
rt/RT	= 室溫
THF	= 四氫呋喃
TFA	= 三氟乙酸

OTf = 三氟甲磺酸

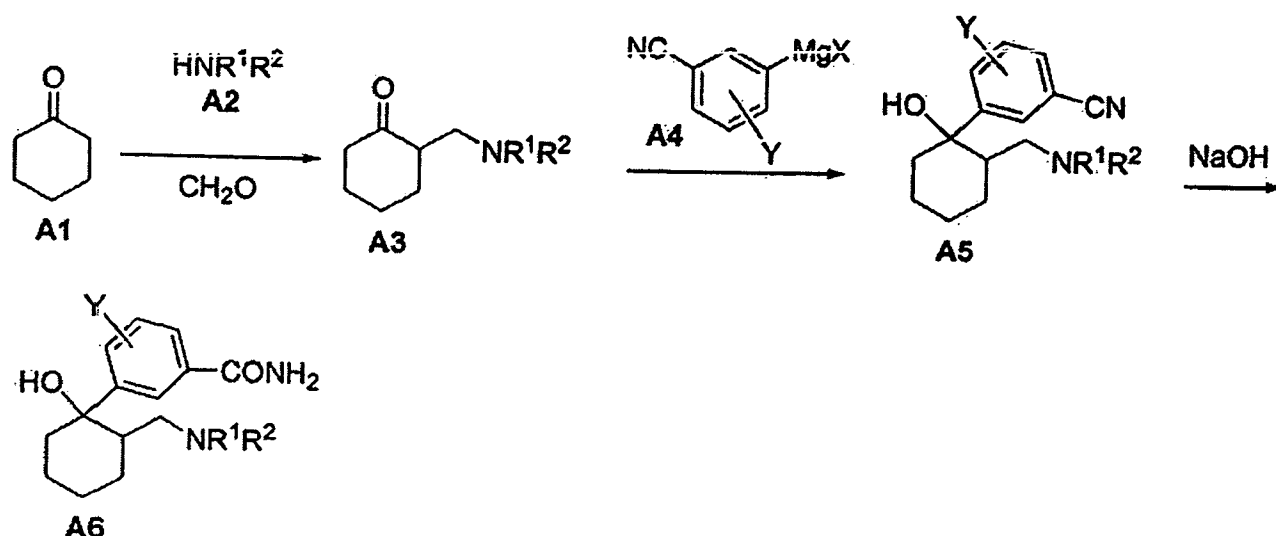
一般合成方法

本發明之代表性化合物可依照上述一般合成方法合成得到並更特別地以下列流程中進行說明。因為該等流程是說明性，本發明不應被解釋為受所表達之化學反應及條件所限制。該等流程中所用各種起始物之製備係在熟諳此技者熟知範圍內。

在任何製備本發明化合物之製程期間，可能需要及/或希望保護任何相關分子上之敏感或反應性基。這可藉慣用保護基如彼等有機化學之保護基，J. F. W. McOmie 所著，Plenum Press, 1973；及 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, 有機合成之保護基，John Wiley & Sons, 1991 中所述之保護基達到。該等保護基可於慣用後續階段利用技術上已知方法除去。

本發明之代表性化合物可藉流程 A 中所說明之合成順序合成得到。環己酮 A1 可利用 Mannich 反應與甲醛及胺 A2 合成獲得式 A3 化合物，其中 R¹ 及 R² 係如先前所定義般。可將根據文獻(Knochel, P.等人 *Synlett*, 2003, 6, 885-887)所製得經 Y 官能化之芳基鎂試劑 A4 加入酮 A3 中以獲得式 A5 化合物。以氫氧化物處理式 A5 化合物以獲得式 A6 之羧醯胺基化合物。

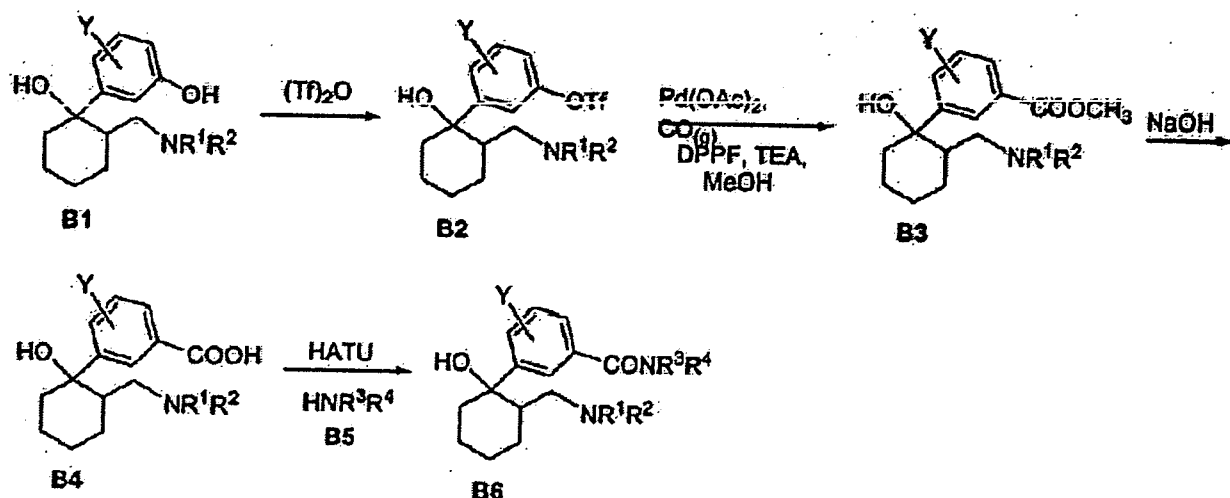
流程 A



流程 B 顯示另一本發明化合物之合成路徑。以可利用文獻中已知方法合成得到之曲馬多代謝物的經 Y 官能化衍生物 B1 開始，經三氟甲磺酸酐處理可獲得式 B2 化合物。式 B2 化合物可在鈀觸媒及配位體如 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵的存在下利用一氧化碳氣跑吹過甲醇經由甲氧基羰基化作用轉化成式 B3 化合物。利用氫氧化物將式 B3 化合物皂化形成其對應羧酸 B4。式 B4 化合物可藉在適合偶合劑如 HATU 的存在下非質子溶劑中與式 B5 之胺偶合而進一步合形成式(I)化合物。

本發明非對映異構物可藉逆相或正相色層分析法或藉分餾結晶作用而分離。本發明消旋化合物可利用由文獻(EP 786450)已知方法分離成其個別對映異構物。

流程 B



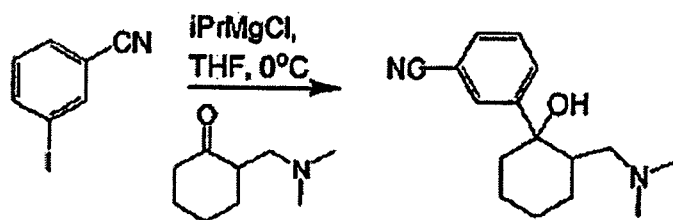
【實施方式】

本發明代表之特定化合物係按照下列實例及反應順序製得；描繪反應順序之實例及圖式係以說明方式提供以幫助本發明之了解且不應被解釋成以任何方式限制之後跟隨之申請專利範圍中所提的本發明。本發明化合物亦可用於後續實例中作為中間物以製造本發明其他化合物。未曾嘗試使任何反應所獲得之產率最佳化。熟諳此技者應瞭解如何經由反應時間、溫度、溶劑及/或試劑之例行變化增加彼等產率。

試劑係由商業來源購得。氫原子之核磁共振(NMR)光譜係在所指溶劑中以(TMS)作為內標物在 Bruker Biospin 公司 DPX-300(300 MHz)光譜儀上量得。該等值係以離 TMS 低磁場方向之 ppm 表示。質量光譜(MS)係在 Micromass Platform LC 光譜儀或 Agilent LC 光譜儀利用電噴霧技術測得。立體異構物化合物可利用 X-射線結晶學及熟諳此技者已知其他方法特徵化其消旋混合物或個別非對映異構物及對映異構

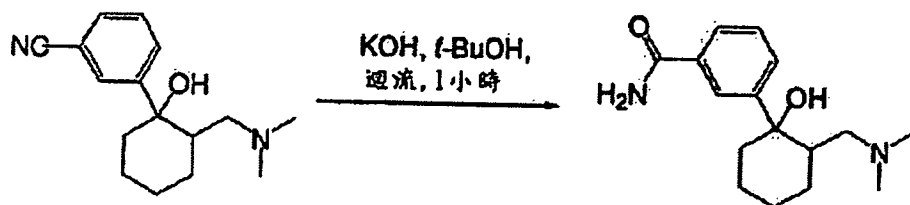
物。特別地，掌性分離係利用 Dynamic Axial Compression 之 Prochrom LC500 型管柱藉由製備型 HPLC 完成。旋光性係利用 Perkin-Elmer 241 型旋光度計測得。除非另外指出，否則實例中所用物質係自容易取得商業供應商獲得或藉由熟諳化學合成技術者已知標準方法合成得到。除非另外指出，否則實例間不同之取代基為氫。

程序 A



3-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲腈

於 0°C 下，將異丙基氯化鎂(5.4 毫升溶於 THF 之 2M 溶液，10.9 毫莫耳)逐滴加入 3-碘苯甲腈(2 克，8.7 毫莫耳)溶於 THF(20 毫升)之溶液中。攪拌 30 分鐘後，加入 2-二甲基胺基甲基-環己酮並移開冰浴。1 小時後，以飽和水性氯化銨(20 毫升)終止反應並加入乙酸乙酯(40 毫升)。分離有機相，然後以 1N 鹽酸(2x20 毫升)水溶液萃取之。合併酸萃取液，然後以 2N 氫氧化鈉溶液使其呈鹼性。然後以氯仿(3x20 毫升)萃取鹼性溶液。合併有機萃取液，乾燥(K₂CO₃)之，過濾之並在低壓下濃縮之，獲得 3-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲腈之非對映異構物混合物(1.66 克，73%)。

實例 1

3-[(1-RS,2SR)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺

將呈非對映異構物混合物形式之 3-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲腈(程序 A, 1.66 克, 6.4 毫莫耳)的樣品溶於第三丁醇(20 毫升)中, 加入氫氧化鉀粉末(1.8 克, 32.1 毫莫耳)並令反應混合物迴流 1 小時。反應混合物冷卻後, 加入氯仿(50 毫升)及水(50 毫升)。分離有機層, 乾燥(K₂CO₃)之, 過濾之並濃縮獲得 3-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲腈之非對映異構物混合物(1.6 克, 93%)。合併數個批次物並在逆相 C-18 管柱上以 0.5%溶於水及乙腈之乙酸銨作為溶離液進行純化。所溶離出之第一化合物為 3-[(1-RS,2SR)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺。

實例 2

3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺

標題化合物係第二個自上述實驗分離中溶離出的：
CIMS(M+H)*m/z*=333；¹H NMR(CDCl₃): δ7.7-7.2(Ar, 4H); 3.6 及 3.2(bq, 4H); 2.4(dd, 1H); 2.1(s, 6H); 2.0-1.5(m, 10H); 1.1(bt, 6H)。

實例 3

(-)-3-[(1R,2R)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-
 苯甲醯胺 然後利用 Chiralpak AD 管柱解析出
 3-[(1-RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲
 腈以獲得(-)-3-[(1R,2R)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環
 己基]-苯甲腈(2.25 克): MS m/z 277.0(MH⁺); $[\alpha]^{25}_D$ -33.5(c 1, CHCl₃); 分析逆相 HPLC(梯度 10-90% MeCN, 0.1%水性 TFA) t_R
 =1.52 分鐘, ~99%; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.35-1.43(s, 1H);
 1.55-1.65(m, 2H); 1.66-1.68(m, 3H); 1.74-1.79(m, 1H); 1.88(d,
 1H, J=13Hz); 2.02-2.05(m, 3H), 2.18(s, 6H), 2.43-2.46(m, 1H),
 5.69(s, 1H), 6.44(s, 1H), 7.43(t, 1H, J=7.7Hz), 7.69-7.72(m, 2H),
 8.0(s, 1H)。

實例 4

(+)-3-[(1R,2R)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯
 甲醯胺 (2.3 克), MS m/z 277(MH⁺); $[\alpha]^{25}_D$ +33.6(c 1, CHCl₃);
 分析逆相 HPLC(梯度 10-90% MeCN, 0.1%水性 TFA) t_R =1.49
 分鐘, ~99%; ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.35-1.43(s, 1H); 1.55-1.65(m,
 2H); 1.66-1.68(m, 3H); 1.74-1.80(m, 1H); 1.88(d, 1H, J=13.2Hz);
 2.02-2.06(m, 3H), 2.18(s, 6H), 2.43-2.45(m, 1H), 5.75(s, 1H),
 6.46(s, 1H), 7.43(t, 1H, J=7.7Hz), 7.69-7.72(m, 2H), 8.01(s, 1H)。

程序 B

三氟甲烷磺酸 3-[(1-RS,2RS)-[(2-二甲基氨基)甲基]-1-羥基環己基]-苯基酯 將 1.0 克 60%NaH 溶於油之樣品置入一燒瓶中並以己烷清洗之。將 NaH 懸浮在 20 毫升 CH_2Cl_2 中並在冰浴中冷卻之。加入 3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基氨基)甲基]-1-羥基環己基]-酚(6.3 克, 0.004 莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (20 毫升)之樣品。攪拌 1 小時後, 逐滴加入三氟甲磺酸酐(6 毫升溶於 10 毫升 CH_2Cl_2)溶液。除去冰浴並在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。然後以水、鹽水清洗反應混合物並乾燥之(Na_2SO_4)。蒸掉溶劑以獲得 11 克油狀物。令殘留物通過矽膠管柱(4:1, H_2Cl_2 :MeOH)以獲得 7.9 克 (83%) 三氟甲磺酸 3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基氨基)甲基]-1-羥基環己基]-苯基酯。MS m/z 233(M-OTf)。

程序 C

3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基氨基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲酸甲酯

將三氟甲磺酸 3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基氨基)甲基]-1-羥基環己基]-苯基酯(6.8 克, 0.018 莫耳)、DMF(130 毫升)、MeOH(54 毫升)、DPPF(380 毫克, 8 莫耳%)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (163 毫克, 4 莫耳%)及 TEA(5.4 毫升)置入壓力罐中。令一氧化碳氣泡吹過反應混合物達 5 分鐘, 緊閉壓力罐並加熱至 100°C 約 2 小時。冷卻後, 將反應混合物倒入水中並以 70:30 $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ (3x)萃取之。合併有機部分, 以水、鹽水清洗之, 乾燥之(Na_2SO_4)並過濾之。在真空中蒸掉溶劑並令殘留物通過

矽膠管柱(90:10:1, CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH)以獲得 2.5 克(48%)標題化合物。MS m/z 292(MH^+)。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.2-7.4(Ar, 4H); 3.9(s, 3H); 2.3(d, 1H); 2.1(s, 6H); 1.9-1.3(m, 10H)。

程序 D

3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲酸令 3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲酸甲酯樣品(2.5 克, 8.6 毫莫耳)、MeOH(20 毫升)及 3N NaOH(9 毫克)迴流 1.5 小時。在真空中蒸掉 MeOH 並以 HCl(濃)使殘留物呈酸性。在真空中蒸掉溶劑並以 Et_2O 研製殘留物。在真空中隔夜乾燥固體, 獲得 2.2 克(92%)3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲酸。

實例 5

N,N-二乙基-3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺

將 3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲酸樣品(0.1 克, 0.36 毫莫耳)、 CH_2Cl_2 (5 毫升)及二乙基胺(0.08 毫升, 0.36 毫莫耳)置入一燒瓶中並攪拌 5 分鐘。在反應物中加入 HATU(0.13 克, 0.36 毫莫耳)並持續攪拌 2 小時。加入水並分離有機相, 再以水清洗之、乾燥(Na_2SO_4)之並過濾之。在真空中蒸發濾液並令殘留物通過一矽膠管柱(90 : 1 : 1, CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH)以獲得 42 毫克

(35%)N,N-二乙基-3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺：MS m/z 333(MH^+)； 1H NMR($CDCl_3$)： δ 7.7-7.2(Ar, 4H), 3.6 及 3.2(bq, 4H), 2.4(dd, 1H), 2.1(s, 6H), 2.0-1.5(m, 10H), 1.1(bt, 6H)。

實例 6

N-環丙基-3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺

利用實例 5 之程序，以環丙基胺取代二乙基胺，以 45%產率製得標題化合物。MS m/z 317(MH^+)； 1H NMR($CDCl_3$)： δ 7.7-7.2(Ar, 4H); 2.1(s, 6H); 2.0-1.5(m, 12H); 0.5(2t, 4H)。

實例 7

3-[(1RS,2RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-N-甲基苯甲醯胺

利用實例 5 之程序，以 N-甲基胺取代二乙基胺，以 37%產率製得標題化合物。MS m/z 291(MH^+)； 1H NMR($CDCl_3$)： δ 7.7-7.2(Ar, 4H), 2.9(d, 3H); 2.1(s, 6H), 2.3-1.5(m, 10H)。

生物實例

μ -類鴉片受體結合之篩檢

鼠腦 μ -類鴉片受體結合試驗

本發明化合物作為止痛劑之活性係由下述鼠腦 μ -類鴉片受

體結合試驗獲得證明。

程序

以頸椎脫臼法殺死雄性 Wistar 鼠(150-250 克, VAF, Charles River, Kingston, NY), 取出其腦並將其立刻放入冰冷 Tris HCl 緩衝液(50mM, pH 7.4)中。藉由頭顱橫切自該腦剩餘物中分離出前腦, 於丘阜沿背部開始並沿腹部穿過中腦-腦橋接合處。解剖後, 前腦於 Teflon®-玻璃均質器中 Tris 緩衝液裏均質化。將均質液稀釋成每 100 毫升 Tris 緩衝液中 1 克前腦組織之濃度並以 39,000xG 離心 10 分鐘。以數個發自 Polytron 均質器之短脈衝使該片再度懸浮於相同體積之 Tris 緩衝液中。此微粒製劑係用於 μ -類鴉片受體結合試驗中。在 25°C 下以 μ -選擇性胜肽配位體 [^3H]DAMGO 培養後, 該管內容物係在 Brandel 細胞收集器上以 Whatman GF/B 過濾板過濾。以 4 毫升 10mM HEPES(pH 7.4)清洗該等管及過濾器三次並在閃爍計數器中利用 Formula 989 閃爍流體(New England Nuclear, Boston, MA)測定過過濾環之放射性。

分析

使用該數據計算 K_i 值(測試一濃度範圍時)。利用 GraphPad Prism 計算 K_i 值。

表 1 鼠 μ -類鴉片結合數據

實例之化合物	鼠 μ -類鴉片結合 Ki(nM)
1	1387
2	29.34
3	828
4	15.48
5	34,030
6	5,768
7	5190

Chung 模型

動物：

重量為 145 至 165 克(近 6 週齡)之雄性 Sprague Dawley 鼠係由 Harlan Sprague Dawley I(Indianapolis, IN)獲得。任意提供食物及水並保持 12 小時光亮及 12 小時黑暗之週期。動物於特定無病源體、柵欄維護環境下群居並令其適應超過 1 週。然後令動物個別居住，接著在 22°C 及 60%相對濕度下具有自動灑水裝置之實底聚碳酸酯籠中手術。所有動物接受 Harland Tekland Diet # 8604。

手術：

在感應室中(3-5%在 2 公升/分鐘之 O₂ 中)利用異氟烷(IsoVet™)吸入器誘發麻醉。一旦臥倒，移開動物並將其置入一運送吸入異氟烷(0.5-2.5%以 2 公升/分鐘之 O₂)之鼻錐體。以氯己啶

(chlorhexidine)洗滌液、70%醇及 5%氯己啶溶液無菌地刮掉背腰區並清洗之。該動物以腹部仰臥方式固定在加熱墊上並進行 Kim 及 Chung 所述(1992)之手術程序。在腰椎 4 至薦骨 2(L4-S2)之高度下自棘突分離出左脊旁肌。一旦肌群縮回，利用小骨鉗移開 L6 橫突。然後顯現出 L4 及 L5 脊髓神經。然後隔離 L5 並利用 6-0 絲縫合材料紮緊，自麻醉恢復前，術後立刻令其服用溫鹽水及一劑量之長效抗生素。

無意識麻醉之評估：

在手術後第 8 天，將動物個別放在具有鐵絲網底部之 Lucite 測試室中。無意識(觸覺)麻醉係根據 Chaplan 等人(1994)之程序係藉紀錄使受影響之腳爪自施於腳爪之腳底表面(爪墊之間)之分級刺激(Von Frey 毛髮範圍係從 4.0 至 148.1mM 等於 0.25 至 15 克壓力)縮回之壓力以計算腳爪縮回限值(PWT)的方式量得。正常鼠可承受至少 15 克壓力而無回應。手術後鼠係回應如 0.25 克般低之壓力。若鼠的 PWT 低於 4.0 克，將其納入本研究中。

以各化合物進行 Von Frey 測試：

在手術後 2 週後及手術後 8 週前，將動物用於進行化合物測試。測試當天，總是預先測試動物之基線神經病變性疼痛行為並禁食 16 小時。在 30 毫克/公斤 P.O 以 2 毫升/公斤給動物服用化合物。在 30 分鐘、1 小時、2 小時及 4 小時之時間點下以 Von Frey 毛髮測試動物。在劑量-回應研究中，基於該單

一篩選劑量結果，選擇單一最大時間及劑量。所有研究係以雙盲方式進行。

統計分析：

正規化數據並以藥物之%MPE(最大可能效果)表示結果。

$$\%MPE = \frac{x \text{ 克/力} - \text{基線 克/力}}{15 \text{ 克/力} - \text{基線 克/力}} \times 100$$

R¹ 及 R² 為甲基和 R³ 及 R⁴ 為氫之(+)-反化合物在鼠中此無意識麻醉(ED₅₀ 17 毫克/公斤 po)模型裏顯現 2 小時最大效果之極佳活性。

【圖式簡單說明】

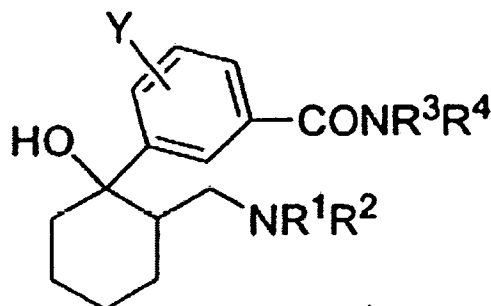
無

【主要元件符號說明】

無

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



式(I)

其中：

R^1 與 R^2 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基及其中 R^1 與 R^2 和其所連接之原子一起形成一單環的烷二基組成之群；

R^3 與 R^4 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及其中 R^3 與 R^4 和其所連接之原子一起形成一單環的烷二基組成之群；

Y 係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵素或三氟甲基；

及其醫藥上可接受之對映異構物、非對映異構物、互變異構物、溶劑合物及鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 係獨立選自氫與 C_{1-4} 烷基組成之群。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 係獨立選自氫與甲基組成之群。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 各為甲基。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 及 R^4 係獨立係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基及其中 R^3 與 R^4 與其相連接之原子一起形成一單環的 C_{1-4} 烷二基組成之群。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 及 R^4 係獨立係選自氫、甲基及環丙基組成之群。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 及 R^4 各為氫。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 係氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或鹵素。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 係氫、甲基或甲氧基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Y 為氫。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中以其之 1R,2R/1S,2S 對映體對。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列各物質組成之群之化合物，

3-[(1-RS,2-SR)-2-[(二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

3-[(1-RS,2-RS)-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

(-)-3-[(1R,2R)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

(+)-3-[(1S,2S)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；

3-[(1-RS,2-RS)-2-[(二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-N,N-二乙基-苯甲醯胺；

N-環丙基-3-[(1-RS,2-RS)-2-[(二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺；及

3-[(1-RS,2-RS)-2-[(二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-N-甲基苯甲醯胺。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自下列各物質組成之群之化合物，

(-)-3-[(1R,2R)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺，及

(+)-3-[(1S,2S)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺。

14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 (+)-3-[(1S,2S)-rel-[(2-二甲基胺基)甲基]-1-羥基環己基]-苯甲醯胺。

15. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物及一醫藥上可接受載劑。

16. 根據申請專利範圍第 15 項之醫藥組合物，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物為申請專利範圍第 14 項之化合物。

17. 一種用於治療個體之病痛的醫藥組合物，其包含治療上有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之醫藥組合物，其中該申請專利範圍第 1 項之化合物為申請專利範圍第 14 項之化合物。