

申請日期	86.10.24
案 號	86115899
類 別	U7D403/04, B61K3/495

(以上各欄由本局填註)



91. 8. -2

修正頁

513426

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	減輕呼吸道抑制及 μ -鴉片類化合物之副作用之組合物及方法
	英 文	COMPOSITIONS AND METHODS FOR REDUCING RESPIRATORY DEPRESSION AND ATTENDANT SIDE EFFECTS OF MU OPIOID COMPOUNDS
二、發明 創作人	姓 名	(1)張 寬 仁 (2)小羅伯特·W·麥克納特 (3)休·O·佩蒂特 (4)麥可·J·畢曉普
	國 籍	美 國
	住、居所	(1)美國北卡羅來納州查普希爾市西埃拉大道 104 號 (2)美國北卡羅來納州德罕市 B-九莫里恩路 700 號 (3)美國北卡羅來納州咯里市懷亞特斯·龐德巷 106 號 (4)美國北卡羅來納州德罕市洛克里奇大道 235 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	雅登製藥公司 (Ardent Pharmaceuticals, Inc.)
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國北卡羅來納州查普希爾市西埃拉大道 104 號
	代 表 人 姓 名	張 寬 仁

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

A6
B6

美國(地區) 申請專利, 申請日期: 1997-7-3 案號: 08/887,312, ☒有 ☐無主張優先權

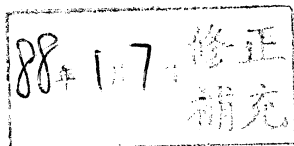
，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (1)

技術範圍

本發明大致關於減輕、治療、逆轉或預防藥物引起之呼吸道抑制，諸如可能直接或間接由使用各種生物活性組合物，包括麻醉劑、巴比妥酸鹽、止痛劑等等所造成者。本發明更關於具有醫藥治療用途，尤其係用於減輕與某些止痛劑，諸如鴉片製劑，相關之呼吸道抑制的二芳基甲基六氫吡啶化合物及二芳基甲基六氫吡啶化合物，及其醫藥組合物。本發明另關於具有在用於測定其他生物活性化合物，包括其他二芳基甲基六氫吡啶化合物及其他二芳基甲基六氫吡啶化合物之呼吸道減輕特性之鑑定中之用途的二芳基甲基六氫吡啶化合物及二芳基甲基六氫吡啶化合物。

背景技藝

在鴉片類生物化學之研究中，已確認出許多內因性鴉片類化合物及非內因性鴉片類化合物。在此嘗試上，主要的研究係集中於瞭解鴉片類藥物作用之機構，尤其係由於其與細胞及差分組織鴉片製劑受體相關。

鴉片類藥物典型上由特定藥物種類對於細胞及差分組織受體結合成配位體之結合選擇性而分類。此等受體包括 μ 、 δ 、 σ 及 κ 受體。

熟知的麻醉性鴉片製劑，諸如嗎啡及其類似物，對於鴉片製劑 μ 受體具選擇性。 μ 受體促成痛覺缺失、呼吸道抑制、及胃腸道之抑制。 κ 受體促成痛覺缺失及鎮靜作用。 σ 受體促成各種生物活性。

具有，比方說，作為止痛劑用途之二芳基甲基六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

啡化合物及二芳基甲基六氫吡啶化合物發表於國際公告 W093/15062，將其整體內容併入本文為參考資料。本申請案提供將此種一般類型之化合物使用於治療或預防呼吸道抑制。

Campa, M.J. 等人，" δ 鴉片類受體使用新穎非肽配位體於肺癌之特性 (Characterization of δ Opioid Receptors in Lung Cancer Using a Novel Nonpeptidic Ligand) "，癌症研究 (Cancer Research) 56，1965-1701，1996年4月1日，說明 [3 H](+)-4-[(α -R)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥基苄基]-N,N-二乙基苯甲醯胺與由各種小單位肺癌細胞製備得之薄膜的結合。

技藝中持續需要一種預防或治療與使用直接或間接造成呼吸道抑制之各種生物活性組合物，例如某些止痛劑、麻醉劑、及巴比妥酸鹽相關的呼吸道抑制。

亦持續需要一種改良的鴉片類化合物，尤其係當將此種改良的鴉片類化合物與引起呼吸道抑制之止痛劑同時或連續施給時，其可降低與使用某些止痛劑，諸如 μ 鴉片製劑止痛化合物相關之呼吸道抑制的化合物。

發明之概述

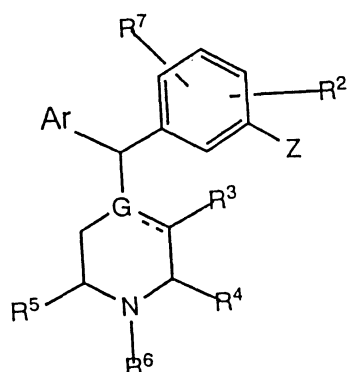
本發明關於一種治療、減輕或預防動物，例如人類或非人類哺乳動物之呼吸道抑制之方法，其包括對此動物施給有效量之化學式如下的化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)



(1)

其中：

Ar 為 5 或 6 員碳環或具有選自包括碳、氮、氧及硫之原子之雜環芳香環，且在其第一個碳原子上具有取代基 Y，及在其第二個環碳上具有取代基 R^1 ，

Y 係選自包括：

氫；

鹵素；

 C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基； C_1-C_6 鹵烷基； C_1-C_6 烷氧基； C_3-C_6 環烷氧基；

化學式 SR^8 之硫化物，其中 R^8 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、具有 C_5-C_{10} 芳基基團及 C_1-C_6 烷基基團之芳烷基、或 C_5-C_{10} 芳基；

化學式 SOR^8 之亞磺，其中 R^8 與以上相同；化學式 SO_2R^8 之磺，其中 R^8 與以上相同；

腈；

 C_1-C_6 醯基；化學式 $NHCO_2R^8$ 之烷氧羰基胺基（胺甲醯基），其中 R^8

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (4)

與以上相同；

其羧酸、或酯、醯胺、或鹽；

化學式 $\text{CH}_2\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 之胺基甲基，其中 R^9 及 R^{10} 可相同或不同，且可為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 羥烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 甲氧烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 芳基，或 R^9 及 R^{10} 可一起形成 5 或 6 個原子之環，環原子選自包括 N 及 C；

化學式 $\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$ 之碳化醯胺，其中 R^9 及 R^{10} 與以上相同，或其 $\text{C}_2\text{-C}_{30}$ 肽共軛物；以及

化學式 $\text{SO}_2\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 之磺醯胺，其中 R^9 及 R^{10} 與以上相同；

Z 係選自包括：

羥基，及其酯類；

羥甲基，及其酯類；以及

胺基，及其碳化醯胺及磺醯胺；

G 為碳或氮；

R^1 為氫、鹵素、或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基， $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基， $\text{C}_1\text{-C}_4$ 炔基；

R^2 為氫、鹵素、或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基， $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基， $\text{C}_1\text{-C}_4$ 炔基；

R^3 、 R^4 及 R^5 可相同或不同，且係分別選自氫及甲基，其中 R^3 、 R^4 或 R^5 之至少一者不為氫，其限制條件為甲基之總數不超過 2，或 R^3 、 R^4 及 R^5 之任二者可一起形成 1 至 3 個碳原子之橋；

R^6 係選自包括：

氫；

$\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基， $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

C_3-C_6 環烷基；

具有 C_5-C_{10} 芳基及 C_1-C_6 烷基基團之芳烷基；

具有 C_1-C_4 烷氧基及 C_1-C_4 烷基基團之烷氧烷基；

C_2-C_4 氟烷基；

C_2-C_4 羥烷基；

具有 C_1-C_4 烷基基團之胺羧烷基；及

$R^{12}CO R^{13}$ ，其中 R^{12} 為 C_1-C_4 伸烷基，及 R^{13} 為 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基；以及

R^7 為氫或氟，

或其藥學上可接受之酯或鹽。

除了治療、減輕或預防呼吸道抑制之方法外，本發明亦考慮對減輕、治療或預防呼吸道抑制之鴉片類化合物進行篩選及定出特性之方法。

篩選此等鴉片類化合物（即減輕、治療或預防呼吸道抑制之鴉片類化合物，在此稱為呼吸道抑制-壓抑化合物）之方法包括在受體組織中對候選的呼吸道抑制-壓抑化合物進行活性逆轉鑑定，以判定此候選化合物是否可反應呼吸抑制化合物而轉導促成呼吸道抑制作用。此活性逆轉鑑定係在存在及不存在化學式 (I) 之抗抑制化合物，即對抗呼吸道抑制-壓抑作用而使此種呼吸道抑制可發生之化合物下比較地進行。如候選化合物之活性在受體系統中因存在化學式 (I) 之抗壓抑化合物而顯著地逆轉，則對候選呼吸道抑制-壓抑化合物鑑定為陽性，此表示其伴隨其他治療藥劑之使用而壓抑呼吸道抑制作用之潛在生物效力。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (6)

使用於上述篩選鑑定之化學式 (I) 之抗壓抑化合物以選自包括下列化合物較佳：

(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

順-4-(α -4-((Z)-2-丁烯基)-3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；及

其可接受的鹽類。在本文中，關於特定確認化合物之適當鹽類的術語“可接受”係指可有效促成呼吸道抑制作用之壓抑的鹽類。

此外，本發明提供包括有效量之鴉片止痛劑及有效量之用於減輕、治療或預防否則將因鴉片止痛劑所造成之呼吸道抑制之化學式 (I) 化合物之組合的醫藥組合物。

另外，本發明提供下列較佳化合物，其例如可包括於含有化合物及藥學上可接受載體的醫藥組合物中，且例如可以適合注射或脊髓給藥的形式使用。較佳化合物如下：

(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

4-((α R)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-苯甲醯胺；

($\pm$)-3-((α R*)- α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1

五、發明說明 (7)

-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-((α R)-3-羥基- α -(2R,5R)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺；

4-((α R)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺；

3-((α R)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚；

3-((α S)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚；

($\pm$)-N,N-二乙基-4-((α R*)-3-羥基- α -(2R*,5R*)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺；

(+)-4-((α S)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；及

其藥學上可接受之鹽類。

本發明之此等較佳化合物具有醫學治療的用途，尤其係用於減輕、治療或預防與某些止痛劑，諸如 μ -鴉片製劑，相關的呼吸道抑制。

本發明之各種其他態樣、特性及具體例將可由隨後的揭示內容及隨附的申請專利範圍而更加明瞭。

發明之詳細說明，及其較佳具體例

將下列申請案之揭示內容的全體併入本文為參考資料：

1993年12月17日提出申請之美國專利申請案第08/169,879號；1993年7月30日提出申請之美國專利申請案第

08/098,333號；1995年4月28日提出申請之美國專利申請

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

案第08/430,677號；1993年2月2日提出申請之國際專利申請案第PCT/GB93/00216號；1992年2月3日提出申請之英國專利申請案9202238.3；並主張其聲明優先權或優先權之所有申請案。

目前所使用之相當大量的高效價止痛劑，包括嗎啡、芬太尼(fentanyl)、麥啉(meperidine)、蘇芬太尼(sufentanil)、及可待因(Codeine)，為 μ -受體結合化合物。如所熟知，雖然此等化合物對促成痛覺缺失相當有效，但其卻有伴隨的副作用，包括呼吸道抑制。使用根據本發明之化學式(I)化合物可預防、減輕、降低或甚至消除或逆轉止痛劑所引起之呼吸道抑制症狀，諸如一般伴隨使用 μ -受體結合化合物而來的呼吸抑制副作用。

因此，本發明特別提供使用化學式(I)之化合物及包含有效量之鴉片止痛劑及有效量之可有效減輕、治療或預防呼吸道抑制之化學式(I)化合物之組合的醫藥組合物，而減輕、治療或預防呼吸道抑制之方法。化學式(I)之較佳化合物於對抗呼吸道抑制及於組合醫藥組合物中之用法論述於下。

化學式(I)之化合物以可減輕、治療或預防呼吸道抑制，而不影響鴉片止痛劑，諸如 μ -鴉片止痛劑，所希望之痛覺缺失較佳。

當化學式(I)之化合物不會影響痛覺缺失時，可將其與鴉片止痛劑結合使用，以使鴉片製劑產生其所期望的止痛效果，但不會發生否則(即在不存在化學式(I)化合物之情

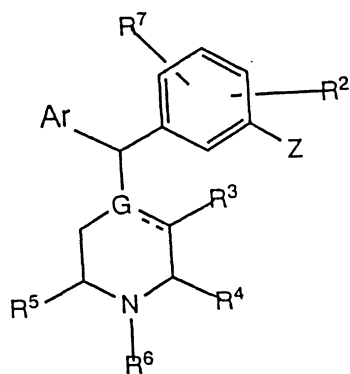
五、發明說明 (9)

況下)將由此等鴉片止痛劑所產生之呼吸道抑制。

在鴉片製劑及化學式(I)化合物之此等組合中，用於引起痛覺缺失之鴉片製劑之劑量，及用於減輕、治療或預防呼吸道抑制之化學式(I)化合物之劑量可獨立地決定。此兩作用之劑量的分開控制提供治療個別病患的較大彈性。此分開控制係本發明之組合醫藥組合物之一項優點。

本發明之組合醫藥組合物因此包括(1)有效量之具有呼吸道抑制(副)作用之治療藥劑，例如鴉片止痛劑，及(2)有效量之用於減輕、治療或預防呼吸道抑制之化學式(I)化合物之組合。

化學式(I)之化合物如下：



(I)

其中：

Ar為5或6員碳環或具有選自包括碳、氮、氧及硫之原子之雜環芳香環，且在其第一個碳原子上具有取代基Y，及在其第二個環碳上具有取代基R¹，

Y係選自包括：

氫；

鹵素；

五、發明說明(10)

C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基；

C_1-C_6 鹵烷基；

C_1-C_6 烷氧基；

C_3-C_6 環烷氧基；

化學式 SR^8 之硫化物，其中 R^8 為 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 環烷基、具有 C_5-C_{10} 芳基基團及 C_1-C_6 烷基基團之芳烷基、或 C_5-C_{10} 芳基；

化學式 SOR^8 之亞磺，其中 R^8 與以上相同；

化學式 SO_2R^8 之磺，其中 R^8 與以上相同；

腈；

C_1-C_6 醯基；

化學式 $NHCO_2R^8$ 之烷氧羰基胺基(胺甲醯基)，其中 R^8 與以上相同；

其羧酸、或酯、醯胺、或鹽；

化學式 $CH_2NR^9R^{10}$ 之胺基甲基，其中 R^9 及 R^{10} 可相同或不同，且可為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 羥烷基、 C_2-C_6 甲氧烷基、 C_3-C_6 環烷基、或 C_5-C_{10} 芳基，或 R^9 及 R^{10} 可一起形成 5 或 6 個原子之環，環原子選自包括 N 及 C；

化學式 $CONR^9R^{10}$ 之碳化醯胺，其中 R^9 及 R^{10} 與以上相同，或其 C_2-C_{30} 肽共軛物；以及

化學式 $SO_2NR^9R^{10}$ 之磺醯胺，其中 R^9 及 R^{10} 與以上相同；

Z 係選自包括：

羥基，及其酯類；

五、發明說明(11)

經甲基，及其酯類；以及

胺基，及其碳化醯胺及磺醯胺；

G為碳或氮；

R^1 為氫、鹵素、或 C_1-C_4 烷基， C_2-C_4 烯基， C_1-C_4 炔基；

R^2 為氫、鹵素、或 C_1-C_4 烷基， C_2-C_4 烯基， C_1-C_4 炔基；

R^3 、 R^4 及 R^5 可相同或不同，且係分別選自氫及甲基，其中 R^3 、 R^4 或 R^5 之至少一者不為氫，其限制條件為甲基之總數不超過2，或 R^3 、 R^4 及 R^5 之任二者可一起形成1至3個碳原子之橋；

R^6 係選自包括：

氫；

C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基；

C_3-C_6 環烷基；

具有 C_5-C_{10} 芳基及 C_1-C_6 烷基基團之芳烷基；

具有 C_1-C_4 烷氧基及 C_1-C_4 烷基基團之烷氧烷基；

C_2-C_4 氰烷基；

C_2-C_4 羥烷基；

具有 C_1-C_4 烷基基團之胺羰烷基；及

$R^{12}CO R^{13}$ ，其中 R^{12} 為 C_1-C_4 伸烷基，及 R^{13} 為 C_1-C_4

烷基或 C_1-C_4 烷氧基；以及

R^7 為氫或氟，

或其藥學上可接受之酯或鹽。

在本發明之較佳方法及醫藥組合物中，用於減輕、治療或預防呼吸道抑制之化學式(I)化合物之取代基如下。

五、發明說明(12)

Ar 為 6 員碳環芳香(苯)環，及 R^1 為氫較佳。

在某些較佳方法中，Y 為化學式 $CONR^9 R^{10}$ 之碳化醯胺，及 R^9 和 R^{10} 以相同或不同，且各為氫、 C_1 烷基或 C_2 烷基，或其一起形成五或六個原子之環，因而形成吡咯啉或 N-六氫吡啶環較佳。在其他較佳方法中，Y 為氫或化學式 $SO_2 R^8$ 之磺，及 R^8 以 C_1-C_6 烷基較佳。

此外，在較佳方法中，G 為 N， R^7 及 R^2 各為氫，及 Z 為羟基。

R^6 以選自包括氫、 C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基及 C_2-C_6 炔基較佳，及 R^6 選自包括氫、甲基，丙基、烯丙基及丁烯基更佳，及 R^6 為烯丙基最佳。

在較佳方法中， R^3 、 R^4 及 R^5 為氫或甲基，其中甲基之總數為 1 或 2，及 R^3 和 R^5 皆為甲基， R^4 為氫最佳。

用於減輕、治療或預防呼吸道抑制之化合物以選自包括以下化合物較佳：

(-)-4-((αR)- α -(2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羟苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-((αR)- α -(2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羟苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

4-((αR)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羟苄基)-苯甲醯胺；

(±)-3-((αR^*)- α -(2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羟苄基)苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-((αR)-3-羟基- α -(2R,5R)-2,5-二甲基-

五、發明說明(13)

1-六氫吡咩基)苄基)苯甲醯胺；

4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺；

3-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)苄基)酚；

3-((α S)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)苄基)酚；

($\pm$)-N,N-二乙基-4-((α R*)-3-羥基- α -((2R*,5R*)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡咩基)苄基)苯甲醯胺；

(+)-4-((α S)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

3-((α R)-4-(N-六氫吡啶羰基)- α -((2S,5S)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡咩基)苄基)酚；

3-((α R)-4-(1-吡咯啶羰基)- α -((2S,5S)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡咩基)苄基)酚；

($\pm$)-3-((α R*)- α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-4-(甲磺醯基)苄基)酚；

($\pm$)-4-((α R*)- α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-羥苄基)-N,N-二甲苯磺醯胺；

($\pm$)-3-((α R*)- α -((2S*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)苄基)酚；

($\pm$)-4-((α R*)- α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-羥苄基)苯甲醯胺；

($\pm$)-4-((α R*)- α -((2R*,5S*)-2,5-二甲基-1-六氫吡咩

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(14)

基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(±)-順-4-(α-(4-烯丙基-3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

順-4-(α-(3,5-二甲基-4-(甲基烯丙基)-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

及其藥學上可接受之鹽類。

最佳之化合物為(-)-4-((αR)-α-((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺或其藥學上可接受之鹽類。

除了治療、減輕或預防呼吸道抑制之方法外，本發明亦提供對呼吸道抑制-壓抑化合物進行篩選及定出特性之方法，其包括對在受體組織中反應呼吸抑制組合物而轉導促成呼吸道抑制作用之候選的呼吸道抑制-壓抑化合物進行活性逆轉鑑定。

活性逆轉鑑定係在存在及不存在化學式(I)之抗壓抑化合物下比較地進行，以判定候選化合物之(呼吸道抑制)壓抑活性在受體系統中是否可因存在化學式(I)之抗壓抑化合物而顯著地逆轉。若可以，則鑑定顯示候選的呼吸道抑制-壓抑化合物具有壓抑伴隨使用其他治療藥劑而來之抑呼吸道抑制作用之潛在生物效力。

可有效用於以上論述之篩選鑑定之化學式(I)的較佳抗壓抑化合物包括：

(-)-4-((αS)-α-((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(15)

(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；
 順-4-(α - (4-((Z)-2-丁烯基)-3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；及
 其可接受的鹽類。

另外，本發明提供下列化學式(I)之較佳化合物，其例如可包括於含有化合物及藥學上可接受載體之醫藥組合物中。此等醫藥組合物例如可以適合注射或脊髓給藥的形式使用。以上所指示之較佳化合物如下：

(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

4-((α R)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-苯甲醯胺；

($\pm$)-3-((α R*)- α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-((α R)-3-羥基- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺；

4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺；

3-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚；

($\pm$)-N,N-二乙基-4-((α R*)-3-羥基- α -((2R*,5S*)-2,4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

, 5-三 甲 基 -1-六 氫 吡 咩 基) 苄 基) 苯 甲 酯 胺 ;

(+)-4-((α S)- α -((2S, 5S)-4-烯 丙 基 -2, 5-二 甲 基 -1-六
氫 吡 咩 基)-3-羥 苄 基)-N, N-二 乙 基 苯 甲 酯 胺 ; 及
其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 類 。

本發明之此等較佳化合物具有醫學治療的用途，尤其係用於減輕、治療或預防與引起呼吸道抑制之藥物，包括某些止痛劑諸如 μ -鴉片止痛劑，相關的呼吸道抑制。

以上通式 (I) 之化合物展現對於受體之結合選擇性。根據特定化學式 (I) 化合物之結構及立體特異性，此等化合物可對選自包括 δ 受體、 μ 受體、 κ 受體、 σ 受體及等受體之組合之受體展現結合能力。

在通式 (I) 內之各種化合物展現減輕、治療或預防呼吸道抑制之 δ 受體激動活性。化學式 (I) 之其他化合物展現可有效作為用於鑑定用途之激動劑共軛物，例如，確認激動劑物種之 δ 受體拮抗活性。通式內之再其他的化合物展現 μ 受體活性，及尤其在某些情況中，展現混合的 μ 受體 / δ 受體活性。

在 δ 受體激動劑之情況，活性一般係在電刺激老鼠輸精管鑑定中之活性辨別及測量。此外，利用本發明化合物之實驗測定提供不同於老鼠輸精管中之 δ 受體之 δ 受體亞型在腦中存在的強烈證據。

由於存在此等 δ 受體亞型，因而可使用其他受體結合鑑定或篩選技術作為本發明之特定化合物之激動或拮抗活性的進一步預測。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

使用於本發明之方法及醫藥組合物中之化合物以具有以下根據說明於實施例 12 中之 δ 受體 IC_{50} 及老鼠輸精管 ED_{50} 試驗之試管中分佈較佳。 IC_{50} 以在約 0.01 及約 100 nM 之間較佳； IC_{50} 低於約 100 nM 更佳； IC_{50} 低於約 10 nM 又更佳； IC_{50} 低於約 2 再更佳；及 IC_{50} 低於約 1 nM 最佳。老鼠輸精管 ED_{50} 以儘可能高較佳；其以大於約 10 nM 較佳；大於約 30 nM 更佳；大於約 50 nM 又更佳；及大於約 100 nM 最佳。

一般而言，以具有約 1:10 之 IC_{50} : ED_{50} 比較佳，及約 1:100 更佳。

參照本發明而使用於此之術語“烷基”係要廣義地解釋為包括：(i) 直鏈以及分支鏈特性之烷基；(ii) 未被取代以及被取代的烷基，其中被取代烷基之取代基可包括與此等烷基相容且不會阻礙二芳基甲基六氫吡啶化合物對其計劃用途之效力之任何立體上可接受的取代基（被取代烷基之取代基的例子包括鹵素（例如氟基、氯基、溴基、及碘基）、胺基、醯胺基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、硝基、羥基等等）；(iii) 飽和烷基以及不飽和烷基，後者包括諸如被烯基取代之烷基（例如，烯丙基、甲基烯丙基、丙基烯丙基、丁烯基甲基等等）、被炔基取代之烷基、及包含與此等烷基相容且不會阻礙二芳基甲基六氫吡啶化合物對其計劃用途之效力之立體上可接受之不飽和的任何其他烷基的基團；以及 (iv) 包括鏈結或橋連基團，例如雜原子諸如氮、氧、硫等等之烷基。

參照本發明而使用於此之術語“芳基”係要廣義地解釋

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (18)

為指碳環(例如苯基、萘基)以及雜環芳香基團(例如,吡啶基、噻吩基、呋喃基等等),且包括未被取代以及被取代的芳基,其中被取代芳基之取代基可包括與此等芳基相容且不會阻礙二芳基甲基六氫吡啶化合物對其計劃用途之效力之任何立體上可接受的取代基。被取代芳基之取代基的例子包括一或多種鹵素(例如氟基、氯基、溴基、及碘基)、胺基、醯胺基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、硝基、三氟甲基、羥基、包含 C_1-C_4 烷基基團之羧烷基等等。

本發明所考慮之化合物包括化學式(I)化合物之本身,以及其生理學的官能衍生物。

“生理學的官能衍生物”係指化學式(I)化合物之藥學上可接受的鹽、醚、酯或醚或酯之鹽,或當施給接受者時可提供(直接或間接)該化學式(I)之化合物或其活性代謝物或殘基之任何其他化合物。酚 C_1-C_6 烷基醚為化學式(I)化合物之生理學官能衍生物的亞種。

在鏡像形式,本發明之化合物包括實質上不含相關鏡像異構物之單獨物種形式之化學式(I)化合物的個別鏡像異構物,以及其摻混物(鏡像異構物對之混合物及/或多種鏡像異構物種之混合物)。

在化學式(I)範圍內之化合物的亞種為其藥學上可接受之酯類及鹽類。

本發明之藥學上可接受酯類之例子包括化學式(I)化合物中之羧基的羧酸酯,其中酯基團之羧酸部分之非羧基基團係選自直鏈或分支鏈烷基(例如正丙基、第三丁基、正

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(19)

丁基)、烷氧烷基(例如甲氧甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧烷基(例如苯氧甲基)、及芳基(例如苯基);烷基-、芳基-、或芳烷磺基(例如甲磺基);胺基酸酯(例如L-異纈草胺基或L-異白胺基);二羧酸酯(例如半琥珀酸酯(hemisuccinate));碳酸酯(例如乙氧羰基);胺基甲酸酯(例如二甲基胺羰基、(2-胺乙基)胺羰基);及無機酯(例如單-、二-或三磷酸酯)。

化學式(I)化合物及其生理學上之官能衍生物之藥學上可接受鹽類之例子包括衍生自適當鹼，諸如鹼金屬(例如，鈉、鉀)、鹼土金屬(例如，鈣、鎂)、銨及 NX^{4+} 其中X為 C_1-C_4 烷基)之鹽。胺基之藥學上可接受鹽類包括下列之鹽：有機羧酸諸如醋酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、乳糖醛酸、反丁烯二酸、及琥珀酸；有機磺酸諸如甲磺酸、乙磺酸、2-羥乙磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸；以及無機酸諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及胺磺酸。具有羥基之化合物的藥學上可接受鹽類係由該化合物之陰離子與適當陽離子諸如 Na^+ 、 NH_4^+ 或 NX^{4+} (其中X例如為 C_1-C_4 烷基)結合所組成。

對於治療用途，化學式(I)化合物之鹽類將係藥學上可接受，即其將係衍生自藥學上可接受之酸或鹼的鹽。然而，非藥學上可接受之酸或鹼之鹽亦可，例如，使用於製備或純化藥學上可接受之化合物。所有鹽類，無論其是否係衍生自藥學上可接受之酸或鹼，皆在本發明之範圍內。

參照本發明而使用於此之術語“烴基”係指包括僅含有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(20)

碳及氫原子之基團，其可包含雙鍵或參鍵，且其性質可為環狀或芳香。

本發明之化合物當使用於醫藥或診斷用途時，其希望能製備成實質上純的鏡像異構形式，具有至少90%鏡像異構過剩(EE; enantiomeric excess)之鏡像純度，以至少95% EE較佳，至少98%EE更佳，及至少99%EE最佳。鏡像異構過剩值提供主要異構物之百分量超過共同存在之次要異構物之百分量之過剩的定量量度，且可利用技藝中熟知且確定的適當方法，例如不對稱中心高壓液相層析術(HPLC)、不對稱中心氣相層析術(GC)、使用不對稱中心轉化試劑(shift reagent)之核磁共振(NMR)等等而容易地定出。

可以本發明方法治療之對象包括人類及非人類動物(例如，鳥、狗、貓、牛、馬)對象，且以哺乳動物對象較佳，及人類對象最佳。

根據待治療之特定病症，可對動物對象施給任何適當治療上有效且安全劑量之化學式(I)化合物，此劑量如可由熟悉技藝人士容易地決定，而不需過多的實驗。

在激動／拮抗活性之試管內試驗，諸如受體結合親合力試驗，及電刺激肌顫動之抑制之試驗中，本發明之化合物視所使用之特定化合物而在自毫微體積莫耳濃度至微體積莫耳濃度之範圍展現效力。

一般而言，雖然本發明化合物於治療用途之有效劑量在實行本發明時，可視特定應用、所牽涉之病症或疾病狀態而廣泛地變化，如熟悉技藝人士所可容易決定者，但對說

五、發明說明(21)

明於此之各相關組合物，及為在治療說明於此之各病症達到治療效果，化學式(I)化合物之適當治療劑量將係在每公斤接受者體重每天10微克(μ g)至100毫克(mg)之範圍內，以在每公斤體重每天50微克至75毫克之範圍內較佳，及在每公斤體重每天100微克至50毫克之範圍內最佳。以將期望劑量在整天分成二、三、四、五、六、或更多次劑量在適當間隔施給較佳。此等次劑量可以單位劑量形式施給，例如，每單位劑量形式包含自10微克至1000毫克，以自50微克至500毫克較佳，自50微克至250毫克更佳，及自50微克至10毫克最佳之活性成分。或者，如接受者之病症有需要，亦可將劑量以連續輸注液施給。

給藥方式及劑量形式當然將會影響指定治療用途所希望且有效之化合物的治療量。

例如，對相同的活性成份，口服給藥劑量典型上係用於腸道外給藥方法中之劑量範圍的至少兩倍，例如2-10倍。在口服給藥中，本發明之 δ 受體結合化合物之劑量範圍可在5-200毫克/70公斤體重/天左右。在片劑劑量形式中，典型的活性藥劑劑量範圍係在每個片劑10-100毫克左右。

化學式(I)之化合物可以其本身，以及以其藥學上可接受之醚、酯、鹽、及其他生理官能衍生物的形式給藥。

本發明亦考慮供獸醫及供人類醫療用途之醫藥配方，其包括一或多種本發明之化合物為活性藥劑。

在此等醫藥配方中，活性藥劑以與一或多種藥學上可接受之載體，及視需要可與任何其他治療成份一起使用較佳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(22)

。就可與配方之其他成份相容之觀點，載體必須為藥學上可接受，且不會對接受者有過度害處。活性藥劑係如前所述以可有效達到期望藥理作用之量，及可適當達到每日期望劑量之量提供。

配方包括適合於非經腸道以及經腸道給藥者，及特定的給藥方式包括，口服給藥、直腸給藥、局部給藥、舌下給藥、黏膜給藥、鼻用、眼用、皮下給藥、肌內給藥、靜脈內給藥、經皮膚給藥、脊柱給藥、鞘內給藥、關節內給藥、動脈內給藥、蛛網膜下給藥、支氣管給藥、淋巴給藥、及子宮內給藥。適合於非經腸道給藥之配方為較佳。

當將活性藥劑使用於包含液體溶液之配方中時，配方可方便地以非經腸道方式給藥。當將活性藥劑使用於液體懸浮液配方或使用在生物相容載體配方中之粉末時，配方可方便地以口服、經直腸或經支氣管給藥。

當活性藥劑直接以粉狀固體之形式使用時，活性藥劑可方便地經口給藥。或者其可經由將粉末在遞送氣體中形成噴霧，以形成粉末之氣態分散物，其再由病人自包括適當噴霧器裝置之呼吸線路中吸入，而經支氣管給藥。

在某些應用中，可以“媒介化”形式方便地使用活性藥劑，諸如將活性藥劑包封於脂質體或其他包封介質中，或經由，例如共價結合、螯合作用、或締合配位而將活性藥劑固定於適當的活質分子，諸如選自蛋白質、脂蛋白、糖蛋白、及多醣類脂活質分子上。

包含本發明之活性藥劑之配方可方便地製成單位劑量形

五、發明說明(23)

式，且可由藥學技藝中熟知之任何方法製備得。此等方法一般包括使活性化合物與構成一或多種附屬成份之載體結合之步驟。典型上，配方係經由使活性化合物與液態載體、微細分割的固態載體或兩者均勻且密切地結合，及然後，若須要，將產品成形成期望配方的劑量形式而製備得。

適合於口服給藥之本發明的配方可製成個別的單位，諸如膠囊、扁囊劑、片劑、或錠劑，其各包含預定量之活性成份的粉末或顆粒；或於水溶液或非水溶液液體中之懸浮液，諸如糖漿、酏劑、乳劑、或飲劑。

片劑可經由壓製或成形，視需要可與一或多種附屬成份而製得。壓製片劑可經由在適當機器中將視需要可與黏合劑、崩解劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑、或卸出劑混合之呈自由流動形式，諸如粉末或顆粒之活性化合物進行壓製而製備得。包括粉狀活性化合物與適當載體之混合物之成形片劑可經由在適當機器中成形而製得。

糖漿可經由將活性化合物加至亦可加入任何附屬成份之濃的糖水溶液，例如濃的蔗糖水溶液而製得。此等附屬成份可包括芳香劑，適當的防腐劑，延緩糖結晶之試劑，及增加任何其他成份諸如多羥醇，例如甘油或山梨醇之溶解度的試劑。

適合於非經腸道給藥之配方方便地包括活性化合物之無菌水溶液製劑，其以與接受者之血液等張較佳（例如生理食鹽水溶液）。此等配方可包括設計於將化合物送至血液成份或一或多種器官之懸浮劑及增稠劑及脂質體或其他微

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(24)

粒子系統。配方可為單位劑量或多劑量形式。

鼻用噴霧配方包括活性化合物與防腐劑及等張試劑之純化水溶液。此等配方以經調整至與鼻黏膜相容的 pH 及等張狀態較佳。

供直腸給藥用之配方可呈與適當載體，諸如可可油、氫化脂肪、或氫化脂肪羧酸之栓劑。

眼用配方係經由類似於鼻用噴劑之方法製備得，除了 pH 及等張因子係以調整至與眼睛相符較佳。

局部配方包括溶解或懸浮於一或多種介質，諸如礦物油、石油、多羥醇、或供局部醫藥配方用之其他基質的活性化合物。

經皮膚給藥之配方可經由將活性藥劑加入觸變或膠狀載體諸如纖維素介質，例如甲基纖維素或羥乙基纖維素中，然後將所得配方包裝於可與使用者之皮膚作固定皮膚接觸之經皮給藥裝置中而製備得。

除了前述成份外，本發明之配方可更包括選自稀釋劑、緩衝劑、芳香劑、黏合劑、崩解劑、表面活性劑、增稠劑、潤滑劑、防腐劑（包括抗氧化劑）等等之一或多種附屬成份。

化學式(I)之化合物及其藥學上可接受之酯、鹽、及其他生理官能衍生物可由說明於前述國際公告 No.

W093/15062 中之範例合成技術所形成。

本發明由以下之非限制性實施例作進一步說明。

以下關於化學合成之許多實施例共同的某些規格及方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(25)

說明於下段。

熔點係利用托馬士-胡佛(Thomas-Hoover)裝置測定，且未經校正。除非特別指明，否則所有化學試劑係購自威斯康辛州密爾瓦基市(Milwaukee)艾鉅化學品公司(Aldrich Chemical Company)。除了四氫呋喃係自鹼金屬蒸餾得外，其餘係使用未經進一步純化的商業溶劑。核磁共振(NMR)光譜各係不同地得自Perkin-Elmer R-24、Varian XL-200、或XL-300光譜儀。HPLC分析係利用配備700 Satellite WISP, 600E系統控制器及991光電二極體陣列(Photodiode Array)偵檢器之Waters液相層析系統，以Cyclobond I管柱(4.6 x 250 mm, Advanced Separations Technologies, Whippany, new Jersey)或 μ -Bondapak C-18管柱(125A, 3.9 x 300 mm, Waters Chromatography Division, Millipore Corporation, Milford, Massachusetts)在1毫升/分鐘之流率下進行。分析氣相層析係在Hewlett-Packard Series II儀器，5890型上利用火焰離子化偵檢器使用氮作為遞送氣體(注射器溫度，225℃；偵檢器溫度，250℃)而進行。旋光度係利用Perkin-Elmer 241旋光計測得。質量光譜係由紐約州懷茲波羅市(Whitesboro)歐內達研究服務公司(Oneida Research Services)所進行。X射線結晶學係由德州大學站(College Station)分子結構公司(Molecular Structure Corporation)所進行。分析薄層層析術係於預塗布矽膠GF(250微米)之Analtech玻璃板上進行，及製備薄層層析術

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(26)

係於預塗布矽膠 GF(1000及2000微米)之 Analtech Uniplates上進行。元素分析係由喬治亞州諾克斯市(Norcross)亞特蘭大小型實驗室(Atlantic Microlab)所進行。

實施例 1.

(-)-4-(α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咻基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺

將4-羧基苯甲醛(100克, 0.66莫耳)、1公升二甲基甲醯胺及2公升二氯甲烷之混合物於冰浴中冷卻。邊攪拌邊逐滴加入亞硫醯氯(53毫升, 0.73莫耳)。於在室溫下18小時後, 將混合物再度冷卻並逐滴加入二乙胺(275毫升, 2.6莫耳)。於在室溫下攪拌1小時使溶劑蒸發後, 將殘餘物溶解於0.1 M氫氧化鈉水溶液中, 並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水及鹽水洗滌, 於硫酸鈉上乾燥, 並蒸發而得黃色油。在矽膠上利用乙醇(0-2%)溶於二氯甲烷進行層析而得44.2克(32%)之4-甲醯基-N,N-二乙基苯甲醯胺之黃色油。

將3-溴酚(500克, 2.89莫耳)、第三丁基氯二甲基矽烷(436克, 2.89莫耳)、及咪唑(500克, 7.22莫耳)溶於500毫升二甲基甲醯胺之溶液在室溫下攪拌隔夜。將反應溶液倒入3000毫升之水中, 並以兩份2000毫升之乙醚萃取。將結合的乙醚萃取液於硫酸鈉上乾燥, 並將溶劑移除而得846克之3-(溴苯氧基)第三丁基二甲基矽烷的淡黃色液體。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.2(s, 6H); 1.0(s, 9H); 6.75(m, 1H); 7.0(br s, 1H); 7.1(m, 2H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)

將 3-(溴苯氧基)第三丁基二甲基矽烷(61.7克, 0.21莫耳)在氮氣下溶解於 500 毫升之無水四氫呋喃中, 並冷卻至 -78°C 。將 1.6M 正丁基鋰之己烷(132 毫升, 0.21 莫耳)溶液在可維持低於 -70°C 溫度之速率下逐滴加入。於添加完成後將反應攪拌 30 分鐘, 並經由金屬管在氮氣下由上將冷溶液移至含有 4-甲醯基-N,N-二乙基苯甲醯胺(44.1 克, 0.21 莫耳)溶於 500 毫升無水四氫呋喃之冷(-78°C)溶液的另一容器中。監控移轉速率, 以將溫度在低於 -70°C 。於在 -78°C 下攪拌 1 小時後, 以氯化銨之飽和水溶液將反應驟冷, 升溫至室溫, 並以乙醚稀釋。將乙醚層以水及鹽水洗滌, 於硫酸鈉上乾燥, 並蒸發而得黃色油。在矽膠上利用乙醇(0-1%)溶於二氯甲烷進行層析而得 45.4 克(52%)之 4-(3-第三丁基二甲基矽烷氧基)- α -羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺之白色固體。

NMR(200 MHz, CDCl_3) δ : 0.15(s, 6H); 1.0(s, 9H); 1.2(br m, 6H); 2.8(br s, 1H); 3.25(br m, 2H); 3.5(br m, 2H); 5.75(s, 1H); 6.75(d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 6.85(s, 1H); 7.95(d, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7.2(t, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7.35(AB q, $J=8\text{Hz}$, 4H)。

將亞硫醯氯(5.3 毫升, 0.075 莫耳)由上加至二苯甲醇(19.75 克, 0.048 莫耳)溶於 350 毫升二氯甲烷之溶液中。於在室溫下攪拌隔夜後將溶劑蒸發, 將殘餘物溶解於甲苯中, 並再度蒸發以將過量的亞硫醯氯驅除, 而得粗製的 4-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)- α -羥苄基)-N,N-二乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(28)

基苯甲醯胺。

將粗製二苯甲氫(大約0.047莫耳)、如說明於有機化學期刊(J.Org. Chem.)50:4909-13(1985)中自L-Ala-L-Ala-二氫六氫吡咩(Bachem Chemicals,賓州費城)製備得之(2R,5R)-2,5-二甲基六氫吡咩(6.0克,0.53莫耳)、碘化鈉(9.0克,0.06莫耳)、及二異丙基乙胺(14.19克,0.11莫耳)在乙腈(300毫升)中在氮氣下迴流加熱四小時。將乙腈蒸發。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(0.5公升)中,並以水洗滌。將有機相於硫酸鈉上乾燥並於真空中濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中,並於矽膠之短管柱上以乙醇(5%)溶於二氯甲烷純化而得兩二苯甲基六氫吡咩雙立體異構物之1:1混合物。

將二苯甲基六氫吡咩差向異構物(7.6克,14.9毫莫耳)之混合物溶解於具有1.6毫升(18.6毫莫耳)溴丙烯及5.1克(36.9毫莫耳)碳酸鈉之50毫升無水四氫呋喃中,並在室溫於氮氣下攪拌2天。將反應溶液倒入冰水/乙酸乙酯中並加以分離。將有機層於硫酸鈉上乾燥,並於真空中濃縮。將殘餘物溶解於少量二氯甲烷,並置於矽膠管柱上。雙立體異構物利用乙醇溶於二氯甲烷之逐步梯度經由洗提而分離。第一個異構物由1.3%乙醇溶於二氯甲烷洗提出,及第二個異構物係由1.6%乙醇溶於二氯甲烷而得。將包含第二個異構物之部分結合,並將溶劑於真空中移除而得1.44克之4-(α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苄基)-N,N-二乙基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

甲醯胺的棕色油。

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.12 (s, 6H) ; 0.89 (m, 12H) ; 0.93 (d, J=6.5 Hz, 3H) ; 1.05 (br s, 6H) ; 2.13 (app t, J=10.4 Hz, 1H) ; 2.25-2.37 (m, 3H) ; 2.55 (dd, 部分被 DMSO 遮蔽, 1H) ; 2.71 (dd, J1=8.2 Hz, J2=14.2 Hz, 1H) ; 2.82 (br d, J=6.2 Hz, 1H) ; 3.12 (br s, 2H) ; 3.19 (m, 被水遮蔽, 1H) ; 3.36 (br s, 2H) ; 4.55 (s, 1H) ; 5.08 (d, J=10.8 Hz, 1H) ; 5.14 (d, J=21.5 Hz, 1H) ; 5.72-5.83 (m, 1H) ; 6.62 (d, J=8.7 Hz, 1H) ; 6.99 (s, 1H) ; 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H) ; 7.12 (t, J=7.9 Hz, 1H) ; 7.23 (d, J=8.2 Hz, 2H) ; 7.33 (d, J=8.2 Hz, 2H)。

將棕色油 (1.05 克, 1.9 毫莫耳) 溶解於具有 0.53 克 (2.9 毫莫耳) 二水合氟化四乙銨之 8 毫升乙腈中, 並在室溫下攪拌 30 分鐘。於蒸發溶劑後, 將殘餘物溶解於 1N 鹽酸及乙醚中。將水相分離, 並以 1N 氫氧化鈉溶液中中和至 pH 8。使用二氯甲烷萃取產物, 並以鹽水洗滌。將有機相於硫酸鈉上乾燥, 並將溶劑移除而得 0.69 克之 (-)-4-((α R)- α -((2R, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咭基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺。

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 0.95 (d, J=5.4 Hz, 3H) ; 1.00 (d, J=5.4 Hz, 3H) ; 1.13 (br s, 6H) ; 2.19 (app t, J=10.0 Hz, 1H) ; 2.26-2.41 (m, 3H) ; 2.55 (m, 部分被 DMSO 遮蔽, 1H) ; 2.81 (dd, J1=7.9 Hz, J2=14.1 Hz, 1H) ; 2.89 (br d, J=6.2 Hz, 1H) ; 3.21 (br s, 2H) ; 3.21 (m, 被遮蔽, 1H) ; 3.39 (br

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(30)

s, 2H); 4.54(s, 1H); 5.17(d, J=11.3 Hz, 1H); 5.22(d, J=19.6 Hz, 1H); 5.82-5.96(m, 1H); 6.60(d, J=7.8 Hz, 1H); 6.93(m, 2H); 7.11(t, J=7.9 Hz, 1H); 7.31(d, J=7.9 Hz, 2H); 7.52(d, J=7.9 Hz, 2H); 9.39(s, 1H)。

質量光譜(CI-CH₄) m/z: 436(M+1, 12%), 282(100%), 153(3%)。 $[\alpha]_D^{20} = -27.8^\circ$ (乙醇, c=1.2)。

將1份自由胺(0.100克)溶解於乙醇中，並以氯化氫之乙醇溶液滴定至pH 4.0，接著利用乙醚自二氯甲烷沉澱而得0.089克單氫氯酸鹽之吸濕性灰棕色粉末。

C₂₇H₃₇N₃O₂HCl 0.75H₂O之計算值：C, 66.78, H, 8.20, N, 8.65, Cl, 7.30。實測值：C, 66.90, H, 8.05, N, 8.69, Cl, 7.13。

實施例 2.

(-)-4-((α S)-α -((2R, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺

自實施例1之管柱洗提第一個異構物得1.39克之棕色油。
NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.11(s, 6H); 0.86(d, J=6.8 Hz, 3H); 0.88(m, 9H); 0.94(d, J=6.8 Hz, 3H); 1.02(br s, 6H); 2.14(app t, J=10.7 Hz, 1H); 2.25-2.38(m, 3H); 2.55(dd, 部分被DMSO遮蔽, 1H); 2.73(dd, J₁=7.4 Hz, J₂=13.9 Hz, 1H); 2.84(br s, 1H); 3.13(br s, 2H); 3.28(m, 被水遮蔽, 1H); 3.34(br s, 2H); 4.55(s, 1H); 5.09(d, J=11.3 Hz, 1H); 5.14(d, J=19.9 Hz, 1H); 5.74-5.84(m, 1H); 6.63(d, J=7.8 Hz, 1H); 6.90(s, 1H); 7.02

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(31)

(d, J=7.6 Hz, 1H); 7.13(t, J=7.8 Hz, 1H); 7.23(d, J=8.1 Hz, 2H); 7.47(d, J=8.1 Hz, 2H)。

將棕色油(0.95克, 1.73毫莫耳)溶解於具有0.48克(2.6毫莫耳)二水合氟化四乙銨之8毫升乙腈中, 並在室溫下攪拌30分鐘。於蒸發溶劑後, 將殘餘物溶解於1N鹽酸及乙醚中。將水相分離, 並以1N氫氧化鈉溶液中中和至pH 8。使用二氯甲烷萃取產物, 然後以鹽水洗滌。將有機相於硫酸鈉上乾燥, 並將溶劑移除而得0.64克之(-)-4-((α S)- α -((2R, 5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺。

NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.89(d, J=5.8 Hz, 3H); 0.98(d, J=5.8 Hz, 3H); 1.08(br s, 6H); 2.10-2.43(m, 4H); 2.56(m, 部分被DMSO遮蔽, 1H); 2.78(dd, J1=7.7 Hz, J2=14.4 Hz, 1H); 2.97(br d, J=6.0 Hz, 1H); 3.17-3.43(m, 5H); 4.51(s, 1H); 5.13(d, J=8.6 Hz, 1H); 5.19(d, J=15.6 Hz, 1H); 5.75-5.88(m, 1H); 6.57(d, J=6.8 Hz, 1H); 6.88(m, 2H); 7.04(t, J=7.7 Hz, 1H); 7.27(d, J=8.0 Hz, 2H); 7.50(d, J=8.0 Hz, 2H); 9.34(s, 1H)。質量光譜(CI- CH_4) m/z: 436(M+1, 23%), 282(100%), 153(4%)。[α] $_D^{20}$ = -27.3° (乙醇, c=1.2)。

將1份自由胺(0.100克)溶解於乙醇中, 並以氯化氫之乙醇溶液滴定至pH 4.0, 接著利用乙醚自二氯甲烷沉澱而得0.075克單氫氯酸鹽之吸濕性灰白色粉末。 $C_{27}H_{37}N_3O_2HCl \cdot 0.5H_2O$ 之計算值: C, 67.41, H, 8.17, N, 8.73, Cl, 7.37。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(32)

實測值：C, 67.16, H, 8.18, N, 8.81, Cl, 7.26。

實施例 3.

(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺

將(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺(0.075克, 0.17毫莫耳, 實施例1)溶解於甲苯(10毫升)中, 加至含有林德勒(Lindlar)催化劑(0.071克, ca. 0.033毫莫耳 Pd)之3頸燒瓶中, 並在氫氣下攪拌3.5小時。將溶液過濾通過矽藻土, 將溶劑在真空中蒸發, 並將殘餘物在矽膠上利用5%乙醇溶於二氯甲烷純化而得0.065克之(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺之淡棕色固體。

NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.75-1.41(m, 17H); 2.10-2.43(m, 4H); 2.56(m, 部分被DMSO遮蔽, 1H); 2.87(m, 1H); 3.03-3.52(m, 6H); 4.50(s, 1H); 6.57(d, J=7.4 Hz, 1H); 6.91(m, 2H); 7.07(t, J=7.9 Hz, 1H); 7.27(d, J=7.7 Hz, 2H); 7.48(d, J=7.7 Hz, 2H); 9.33(s, 1H)。質量光譜(CI-CH₄) m/z: 438(M+1, 5%), 282(100%), 155(4%)。

$[\alpha]_D^{20} = -37.5^\circ$ (乙醇, c=1.2)。

將1份自由胺(0.055克)溶解於乙醇中, 並以氯化氫之乙醇溶液滴定至pH 4.0, 接著利用乙醚自二氯甲烷沉澱而得0.045克單氫氯酸鹽之吸濕性灰棕色粉末。C₂₇H₃₉N₃O₂HCl·0.5H₂O之計算值：C, 67.13, H, 8.55, N, 8.70。實測值：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(33)

C, 67.23, H, 8.55, N, 8.49。

實施例 4.

(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡咭基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺

將(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咭基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺(0.200克, 0.46毫莫耳, 實施例2)溶解於甲苯(10毫升)中, 並在氫氣下攪拌4小時。將溶液過濾通過矽藻土而得0.182克之粗製產物。將酚以如下方式再保護而改良層析解析度。將粗製產物(0.18克)、第三丁基氯二甲基矽烷(0.93克)、及咪唑(0.070克)溶於100毫升水之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應溶液倒入100毫升水中, 並以兩份50毫升之二氯甲烷萃取。將結合萃取液在硫酸鈉上乾燥, 並將溶劑移除。將殘餘物在矽膠管柱上利用乙醇(0-4%)溶於二氯甲烷純化而得0.085克之4-((α S)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡咭基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺之淡棕色固體。

將物料(0.080克)溶解於乙腈(5毫升)中, 並以二水合氟化四乙銨(0.040)進行處理。於30分鐘後, 將溶劑在減壓下移除。將殘餘物溶解於1N鹽酸(5毫升), 並以乙醚洗滌兩次。然後以1N氫氧化鈉水溶液將水相調整至pH9, 並以二氯甲烷萃取。將二氯甲烷萃取液結合, 於硫酸鈉上乾燥, 並於減壓下移除溶劑而得0.056克之(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡咭基)-3-羥苄基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(34)

)-N,N-二乙基苯甲醯胺之淡棕色固體。

NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.72-1.41(m, 17H); 1.95-2.34(m, 4H); 2.56(m, 部分被 DMSO 遮蔽, 1H); 2.91(m, 1H); 3.02-3.48(m, 6H); 4.47(s, 1H); 6.56(br s, 1H); 6.83(m, 2H); 7.05(m, 1H); 7.24(d, $J=6.5$ Hz, 2H); 7.46(d, $J=6.5$ Hz, 2H); 9.31(s, 1H)。

質量光譜(CI- CH_4) m/z : 438($M+1$, 12%), 282(100%), 155(4%)。 $[\alpha]_D^{20} = -36.7^\circ$ (乙醇, $c=1.3$)。

將自由胺(0.044克)溶解於乙醇中，並以氯化氫之乙醇溶液滴定至 pH 4.0，接著利用乙醚自二氯甲烷沉澱而得 0.031 克單氫氯酸鹽之吸濕性灰白色粉末。 $C_{27}H_{39}N_3O_2HCl \cdot H_2O$ 之計算值：C, 65.90, H, 8.60, N, 8.54。實測值：C, 65.72, H, 8.41, N, 8.52。

實施例 5.

4-((α R)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-苯甲醯胺

將 3-(溴苯氧基)第三丁基二甲基矽烷(146 克, 0.51 莫耳, 實施例 1, 在下)在氮氣下溶解於無水四氫呋喃中，並冷卻至 -78°C 。將 1.6M 正丁基鋰之己烷(318 毫升, 0.51 莫耳)溶液在可維持低於 -70°C 溫度之速率下逐滴加入。於添加完成後將反應攪拌 30 分鐘，並將冷溶液在氮氣下移至含有 4-溴苯甲醛(94.3 克, 0.51 莫耳)溶於 1000 毫升無水四氫呋喃之冷(-78°C)溶液的另一容器中。監控移轉速率，以將反應溫度維持在低於 -70°C 。將反應混合物在 -78°C 下再多

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(35)

攪拌45分鐘，然後以100毫升之氯化銨的飽和水溶液驟冷。於升溫至室溫後，將混合物以2000毫升之乙醚稀釋，並以2000毫升水接著再以500毫升飽和氯化鈉洗滌。將醚溶液於硫酸鈉上乾燥，並移除溶劑而得197.2克之粗製 α -(4-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苯醇的黃色油。

NMR(200 MHz, CDCl_3) : δ 0.2(s, 6H); 0.9(s, 6H); 5.7(s, 1H); 6.75(dd, $J_1=2$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H); 6.8(br s, 1H); 6.9(d, $J=8$ Hz, 1H); 7.15(t, $J=8$ Hz, 1H); 7.25及7.45(AB q, $J=8$ Hz, 4H)。

將粗製二苯甲醇(53.2克，135毫莫耳)溶解於1000毫升之二氯甲烷中，並逐滴加入14.7毫升(202毫莫耳)之亞硫醯氯。將溶液在室溫下攪拌隔夜，並將溶劑於真空中移除。將粗製產物再溶解於500毫升甲苯中，並將溶劑再度於真空中移除以除去過剩的亞硫醯氯，而得粗製 α -(4-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苯甲氯之暗色油。

NMR(200 MHz, CDCl_3) : δ 0.2(s, 6H); 1.0(s, 9H); 6.0(s, 1H); 6.78(dd, $J_1=1$ Hz, $J_2=8$ Hz, 1H); 6.9(m, 2H); 7.2(t, $J=8$ Hz, 2H); 7.27及7.47(AB q, $J=8$ Hz, 4H)。

將粗製二苯甲氯(大約42毫莫耳)與如說明於有機化學期刊50:4909-13(1985)中自L-Ala-L-Ala-二氧六氫吡咻(Bachem Chemicals, 賓州費城)製備得之9.55克的(84毫莫耳)(+)-(2S, 5S)-2,5-二甲基六氫吡咻及30毫升甲苯結合，並在氮氣下迴流加熱隔夜。將甲苯於真空中移除，並將殘餘物再溶解於乙醚中，及以1.0M氫氧化鈉接著再以飽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(36)

和氯化鈉水溶液洗滌。將醚溶液於硫酸鈉上乾燥，並將溶劑移除而得暗色油。將產物於矽膠(Waters Prep 500)上以0.5-0.7%乙醇溶於具有0.1%三乙胺之二氯甲烷經由層析純化而得8.01克(39%)之(2S,5S)-1-(4-溴- α -(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苯基)苄基)-2,5-二甲基六氫吡啶之1:1的雙立體異構物混合物。

將純化的二苯甲基六氫吡啶(1.51克，3.1毫莫耳)溶解於具有0.27毫升(3.2毫莫耳)溴丙烯及1.6克(15.5毫莫耳)碳酸鈉之20毫升無水四氫呋喃中，並在氮氣下迴流加熱隔夜。將冷卻的反應溶液過濾，並將溶劑移除而得1.62克之粗製(2S,5S)-1-烯丙基-4-(4-溴- α -(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苯基)苄基)-2,5-二甲基六氫吡啶的黃色油。

NMR(200 MHz, CDCl_3): δ 0.15(s, 6H); 0.95-1.1(m, 12H); 1.45(m, 1H); 2.2-2.55(m, 4H); 2.6(m, 1H); 2.75-3.1(m, 2H); 3.4(m, 1H); 4.45(s, 1H); 5.1-5.25(m, 3H); 5.85(m, 1H); 6.75(d, $J=8$ Hz, 1H); 6.8-6.95(m, 2H); 7.1(m, 1H); 7.2-7.5(m, 4H)。

將以上產物(1.40克，2.6毫莫耳)在氮氣下溶解於10毫升無水四氫呋喃中，並冷卻至 -78°C 。將1.6M正丁基鋰之己烷(1.6毫升，2.6毫莫耳)溶液在可維持低於 -70°C 溫度之速率下逐滴加入。於將橘色溶液在低溫下再多攪拌30分鐘後，以可維持低於 -60°C 溫度之速率將無水二氧化碳氣體引入至反應溶液中。當反應溶液之顏色成為淡黃色時，停止二氧化碳之添加。邊攪拌邊使反應升溫至室溫，並將

五、發明說明 (37)

溶劑於真空中移除。將殘餘物再溶解於50毫升甲苯中，並將溶劑於真空中再度移除以去除殘餘的正溴丁烷。反應提供1.39克之4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苄基)苯甲酸之鋰鹽。

將苯甲酸鋰鹽(1.39克，2.8毫莫耳)溶解於二氯甲烷並冷卻至0℃。逐滴加入亞硫醢氯(0.3毫升，4.2毫莫耳)。於在0℃下攪拌2小時後，加入濃氫氧化銨(6.0毫升)。使所生成之暗黃色料漿升溫至室溫，並再多攪拌1小時。以水洗滌反應溶液，並於硫酸鈉上乾燥。於移除溶劑後，將殘餘物於矽膠上以1-3%甲醇溶於二氯甲烷經由層析純化而得0.10克之4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苄基)苯甲醢胺的黃色樹脂。

NMR(200 MHz, CDCl₃): δ 0.15(s, 6H); 0.95(s, 9H); 0.97(d, J=6 Hz, 3H); 1.05(d, J=6 Hz, 3H); 2.2-2.5(m, 4H); 2.65(m, 1H); 2.8(m, 1H); 3.0(m, 1H); 3.5(m, 1H); 4.55(s, 1H); 5.1(d, J=10 Hz, 1H); 5.2(d, J=16 Hz, 1H); 5.85(m, 1H); 6.1(br s, 2H); 6.65(d, J=8 Hz, 1H); 6.9(s, 1H); 6.95(d, J=8 Hz, 1H); 7.1(t, J=8 Hz, 1H); 7.55及7.7(AB q, J=8 Hz, 4H)。

將以上之苯甲醢胺(0.10克，0.20毫莫耳)溶解於具有60毫克(0.3毫莫耳)水合氟化四乙銨之2毫升乙腈中，並在室溫下攪拌1小時。於蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於二氯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(38)

烷中並以水洗滌(pH=8)，然後於硫酸鈉上乾燥，並將溶劑移除而得90毫克之灰棕色固體。經由以氯化氫之乙醇溶液(大約0.2 M)滴定至pH 4.3而製備得單氯化氫鹽，接著以乙醚沉澱而得49毫克之鹽酸4-((α R)- α -(2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺的吸濕性白色粉末。 $C_{23}H_{29}N_3O_2HCl \cdot 1.5H_2O$ 之計算值：

C, 62.36, H, 7.51, N, 9.49, Cl, 8.00。實測值：C, 62.38, H, 7.42, N, 9.41, Cl, 8.10。質量光譜(CI- CH_4)：m/z 380(M+1, 100%)

實施例 6.

(±)-3-((α R*)- α -(2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺

將12公升之3頸圓底燒瓶裝入已自甲苯再結晶至mp=115-119℃之反-2,5-二甲基六氫吡啶(767克, 6.72莫耳)及600毫升之水。將燒瓶於冰浴中冷卻，並邊攪拌邊緩慢加入甲磺酸(1290克, 13.4莫耳)溶於600毫升水之溶液，並冷卻以將溫度維持於40℃以下。將溶液冷卻至20℃並加入800毫升乙醇。將500毫升之添加漏斗自溶液之2公升儲槽裝入60%之醋酸鉀水溶液，並將醋酸鉀加至反應燒瓶以將pH調整至4.0。將第二個添加漏斗裝入氯甲酸乙酯(642毫升, 6.71莫耳)溶於360毫升四氫呋喃之溶液。將氯甲酸乙酯及醋酸鉀溶液以可將反應溶液維持於pH4.0±0.1之速率同時逐滴加入，並視需要冷卻以將溫度維持於25℃。於氯甲酸乙酯之添加完成後，將反應攪拌1小時，並持續加入醋酸

五、發明說明 (39)

鉀溶液以維持4.0之pH。經由於真空中蒸餾而將有機溶劑移除。將其餘水溶液以1500毫升之乙酸乙酯洗滌以移除任何雙胺基甲酸酯純度。以兩份500毫升之1M鹽酸萃取乙酸乙酯洗液以回收期望產物。將酸萃取液與原來的水溶液結合，並經由加入10M氫氧化鈉而將pH調整至11，進行冷卻以將溫度維持於40℃以下。以兩份1500毫升之乙酸乙酯萃取水溶液，將結合萃取液於硫酸鎂上乾燥，及將溶劑移除而得927克(74%)反-2,5-二甲基-1-吡咩羧酸乙酯之黃色油。

將反-2,5-二甲基-1-六氫吡咩羧酸乙酯(643克，3.45莫耳)、溴丙烯(328毫升，3.80莫耳)、及碳酸鈉(440克，4.15莫耳)溶於2500毫升乙腈之混合物迴流加熱1.5小時。將反應冷卻至室溫，過濾，及將溶劑於真空中移除。將殘餘物溶解於4000毫升二氯甲烷，並以兩份500毫升之1M氫氧化鈉洗滌。將二氯甲烷溶液於硫酸鎂上乾燥，並將溶劑移除而得630克(81%)之反-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩羧酸乙酯的油。

將反-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩羧酸乙酯(630克，2.78莫耳)加至87%氫氧化鉀粒料(2970克，46莫耳)溶於4300毫升95%乙醇之溶液中，並迴流加熱1.5小時。對前1.5-1小時之加熱，觀察到二氧化碳之放出。將反應冷卻至低於迴流溫度，並小心加入2000毫升甲苯。經由共沸蒸餾在105℃下將乙醇移除，同時在蒸餾過程中另將4000毫升之甲苯加至反應燒瓶中。於收集得9000毫升之蒸餾液後，將反應冷卻至100℃並小心加入1000毫升甲苯。將溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(40)

緩慢冷卻至 5℃，並在 5℃ 下維持 30 分鐘。將溶液過濾，以額外的 1500 毫升甲苯洗滌濾餅。將濾液以 1000 毫升水洗滌，於硫酸鎂上乾燥，並將溶劑移除而得 296 克 (69%) 之反-1-烯丙基-2,5-二甲基六氫吡啶的暗色液體。

將 3-(溴苯氧基)第三丁基二甲基矽烷 (155.2 克，0.54 莫耳，實施例 1，在下) 溶解於 600 毫升之無水四氫呋喃中，於分子篩上進一步乾燥，然後移至反應燒瓶並以無水四氫呋喃稀釋至 1200 毫升，且冷卻至 -78℃。在可將溫度維持於 -70℃ 之速率下加入正丁基鋰 (310 毫升之 1.6M 己烷溶液)，同時於氮氣下攪拌。在 -78℃ 下持續攪拌 45 分鐘。以可將反應溫度維持在低於 -70℃ 之速率加入 3-溴苯甲醛 (100.0 克，0.54 莫耳) 溶於 900 毫升無水四氫呋喃之溶液。

於在 -78℃ 下攪拌 30 分鐘後，以 500 毫升氯化銨之飽和水溶液將反應驟冷，並使其升溫至室溫。以水及乙醚稀釋混合物，並以鹽水洗滌醚層，於硫酸鈉上乾燥，並蒸發而得 216.2 克之黃色油。在矽膠上利用己烷：乙酸乙酯 (4-25%) 層析而得 98.86 克 (51%) 之 α -(3-溴苯基)-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苄醇之黃色油。

NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ : 0.2(s, 6H); 0.95(s, 9H); 2.3(br s, 1H); 5.7(s, 1H); 6.75(d, J=8 Hz, 1H); 6.8(s, 1H); 6.9(d, J=8 Hz, 1H); 7.2(m, 2H); 7.3(d, J=8 Hz, 1H); 7.4(d, J=8 Hz, 1H); 7.5(s, 1H)。

將亞硫醯氯 (27.5 毫升，0.38 莫耳) 逐滴加至以上二苯甲醇 (98.9 克，0.25 莫耳) 溶於 500 毫升二氯甲烷之溶液，並

五、發明說明(41)

將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑於真空中蒸發，將殘餘物再溶解於甲苯中，並將溶劑再度於真空中移除以除去過量的亞硫醯氯，而得154克粗製 α -(3-溴苯基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苯甲氯之棕色油。

NMR(CDCl₃, 200 MHz) δ : 0.2(s, 6H); 0.95(s, 9H); 6.0(s, 1H); 6.8-7.0(m, 3H); 7.2-7.6(m, 5H)。

將以上二苯甲氯(103.5克, 0.25莫耳)及反-1-烯丙基-2,5-二甲基六氫吡咩(96.9克, 0.63莫耳)溶於甲苯之混合物在迴流下加熱隔夜。將乙腈(350毫升)及水合氟化四乙銨(75克, 0.38莫耳)加至冷卻反應混合物中。於在室溫下攪拌30分鐘後，將溶劑於真空中移除，而得344克雙立體異構物之粗製混合物的暗棕色油。在矽膠上以二氯甲烷：乙醇(99:1)層析得31.15克包含95%較不可移動之雙立體異構物的棕色固體(在矽膠上以二氯甲烷：乙醇：氫氧化銨/95:5:1層析之RF=0.42)。由異丙醇結晶得28.6克(其中一種雙立體異構物之理論值的55%)之(±)-3-((α R*)- α -((2R*, 5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-溴苄基)酚的白色固體，mp 186-189℃。

NMR(DMSO-d₆, 200 MHz) δ : 0.95(d, J=6 Hz, 3H); 1.03(d, J=6 Hz, 3H); 1.8(dd, J1=6 Hz, J2=10 Hz, 1H); 2.1(dd, J1=6 Hz, J2=10 Hz, 1H); 2.4-2.6(m, 3H); 2.7(d, J=11 Hz, 1H); 2.8(dd, J1=7 Hz, J2=14 Hz, 1H); 3.2(dd, J1=6 Hz, J2=13 Hz, 1H); 4.9(s, 1H); 5.1(d, J=10 Hz, 1H); 5.2(d, J=18 Hz, 1H); 5.7-5.9(m, 1H); 6.6-6.8(m, 3H);

五、發明說明 (42)

7.0-7.4(m, 4H); 7.55(s, 1H); 9.35(s, 1H)。

將以上溴苯(3.22克, 7.75毫莫耳)溶解於具有氰化亞銅(1.39克, 15.5毫莫耳)之25毫升二甲基甲醯胺中, 並將反應在迴流下加熱3天。將反應冷卻至室溫, 並倒入300毫升氰化鈉之30%水溶液中。以250毫升之乙酸乙酯萃取混合物。將溶劑移除, 並將殘餘物在矽膠上利用乙醇(0-20%)溶於二氯甲烷進行層析而純化得1.3克(46%)之(±)-3-((α R*)-α -((2S*, 5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咻基)-3-溴苄基)苯甲腈, mp 169-171°C。C₂₃H₂₇N₃O之計算值: C, 76.42, H, 7.53, N, 11.62。實測值: C, 76.35, H, 7.54, N, 11.62。

將過氧化氫(0.5毫升之30重量百分比溶液)加至苯甲腈(0.50克, 1.4毫莫耳)、0.7毫升之10N氫氧化鈉水溶液及3毫升乙醇之混合物中。此反應為放熱, 其會放出氣體及生成白色沉澱物。於數分鐘後, 將混合物在迴流冷凝器中在油浴在60°C下小心加熱3小時。於冷卻至室溫後, 加入6N鹽酸水溶液以將pH調整至8。將混合物在真空中蒸發至乾, 並將殘餘物在乙酸乙酯及pH 8之緩衝溶液間萃取。以pH 8之緩衝液及鹽水洗滌有機層, 於硫酸鈉上乾燥, 並將溶劑蒸發而得0.42克(79%)之(±)-3-((α R*)-α -((2S*, 5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咻基)-3-羥苄基)苯甲醯胺的亮黃色固體。

NMR(200 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.95(d, J=6 Hz, 3H); 1.05

(d, J=6 Hz, 3H); 1.9(m, 1H); 2.1(m, 1H); 2.5-2.8(m, 3H)

五、發明說明(43)

; 2.9(m, 1H); 3.1(m, 1H); 3.3(br m, 1H); 4.9(s, 1H);
5.1(d, J=11 Hz, 1H); 5.2(d, J=18 Hz, 1H); 5.8(m, 1H);
6.6-6.8(m, 3H); 7.1(t, J=8 Hz, 1H); 7.2-7.45(m, 2H);
7.55(d, J=8 Hz, 1H); 7.65(d, J=8 Hz, 1H); 7.9(m, 2H);
9.3(br m, 1H)。

將產物溶解於絕對乙醇，並經由以氯化氫的乙醇溶液滴
定至 pH 3 而轉變成單氫氯酸鹽。以乙醚使鹽沉澱，並於真
空中乾燥得 93 毫克之白色粉末。C₂₃H₂₉N₃O₂·HCl·0.6H₂O
之計算值：C, 64.73, H, 7.37, N, 9.85, Cl, 8.31。實測值
：C, 64.81, H, 7.26, N, 9.46, Cl, 8.09。質量光譜
(CI-CH₄)：m/z 380(M+1, 76%); 379(M+, 9%); 226(39%);
153(100%)。

實施例 7.

N,N-二乙基-4-((αR)-3-羥基-α-((2R,5R)-2,5-二甲基-
1-六氫吡咩基)苄基)苯甲醯胺

將亞硫醯氯(2.9毫升, 40.2毫莫耳)加至4-(3-(第三丁
基二甲基矽烷氧基)-α-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺
(11.0克, 26.8毫莫耳)溶於150毫升二氯甲烷之溶液中。
於在室溫下攪拌1小時後，將溶劑於真空中移除。將殘餘
物溶解於甲苯，並將溶液於真空中再度蒸發以移除過剩的
亞硫醯氯，再重複一次。將粗製產物溶解於甲苯(50毫升)
，並加入如說明於有機化學期刊50:4909-13(1985)中自
D-Ala-D-Ala-二氧六氫吡咩(Bachem Chemicals, 賓州費
城)製備得之(2R,5R)-2,5-二甲基六氫吡咩。將混合物在

五、發明說明(44)

氮氣下迴流加熱隔夜。將溶劑於真空中移除，將殘餘物再溶解於乙酸乙酯並以 1.0 M 氫氧化鈉及水洗滌。將有機層於硫酸鈉上乾燥並將溶劑移除而得暗色油。將粗製產物溶解於 100 毫升乙腈，加入水合氟化四乙銨 (8.07 克，39.6 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。將溶劑於真空中移除。將殘餘物溶解於 100 毫升 1N 鹽酸水溶液及 200 毫升乙醚中。以 5 M 氫氧化鈉將水層調整至 pH 8，並以二氯甲烷 (300 毫升兩份) 萃取。將二氯甲烷於硫酸鈉上乾燥，並蒸發至乾而得 8.03 克之棕色固體。由乙醇-己烷再結晶得 1.37 克之 N,N-二乙基-4-((α R)-3-羥基- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺 (其中一種雙立體異構物之理論產量的 26%)。

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, J=6 Hz, 3H); 1.05 (d, J=6 Hz, 3H); 1.0-1.3 (br m, 6H); 2.1 (t, J=11 Hz, 1H); 2.65 (dd, J1=3 Hz, J2=11 Hz, 1H); 2.75 (d, J=13 Hz, 1H); 3.0-3.4 (br m, 5H); 3.5 (br m, 2H); 4.5 (s, 1H); 6.65 (d, J=8 Hz, 1H); 6.8 (d, J=8 Hz, 1H); 6.9 (s, 1H); 7.1 (t, J=8 Hz, 1H); 7.3 (d, J=8 Hz, 2H); 7.5 (d, J=8 Hz, 2H)。
質量光譜 (CI- CH_4) m/z 395 (M, 26%); 282 (100%); 113 (21%)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 之計算值: C, 71.26, H, 8.47, N, 10.39。實測值: C, 71.32, H, 8.46, N, 10.18。

實施例 8.

4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺

五、發明說明 (45)

將亞硫醯氯 (26 毫升, 0.36 莫耳) 逐滴加至 4-羧基苯甲醛 (50.0 克, 0.33 莫耳) 溶於 2000 毫升二氯甲烷: N,N-二甲基甲醯胺 (4:1 混合物) 之溶液中。將混合物於室溫下攪拌隔夜。逐滴加入乙基甲基胺 (75.0 克, 1.3 莫耳), 並在室溫下持續攪拌 90 分鐘。將溶劑於真空中移除, 將殘餘物溶解於 500 毫升之 0.1M 氫氧化鈉, 並以乙酸乙酯萃取。以水洗滌有機相, 於硫酸鈉上乾燥, 並於真空中蒸發而得 23.8 克 (38%) 之 N-乙基-4-甲醯基-N-甲基苯甲醯胺的黃色油。

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.1 (m, 3H); 1.2 (m, 3H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 7.5 (d, J=8 Hz, 2H); 7.9 (d, J=8 Hz, 2H); 10.0 (s, 1H)。

將 N-乙基-4-甲醯基-N-甲基苯甲醯胺 (23.8 克, 0.12 莫耳) 與 3-(溴苯氧基)-第三丁基二甲基矽烷及正丁基鋰如實施例 5 所說明之進行反應, 而得 4-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)- α -羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺之無色油。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.1 (s, 6H); 0.95 (s, 9H); 1.1 (m, 3H); 2.9 及 3.0 (s, 3H); 3.05 (d, J=3 Hz, 1H); 3.3 (m, 1H); 6.95 (d, J=8 Hz, 1H); 7.1 (t, J=8 Hz, 1H); 7.25 (AB 四重線, J=8 Hz, 4H)。

如實施例 7 所說明之以亞硫醯氯及 (2S, 5S)-2,5-二甲基六氫吡咩處理二苯甲醇 (19.5 克, 0.049 莫耳), 而得 4-((α R)- α -((2S, 5S)-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺及 4-((α S)- α -((2S, 5S)-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯

五、發明說明(46)

胺之1:1混合物的灰白色固體。於在矽膠(Waters Prep 500)上以二氯甲烷:乙醇:三乙胺(100:0.5:0.1)進行層析後,得0.95克4-((α R)- α -((2S,5S)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺之較不可移動的雙立體異構物。

如實施例5中說明之以溴丙烯(0.14毫升,1.6毫莫耳)處理產物(0.77克,1.55毫莫耳),而得0.71克之淡灰棕色固體,將其溶解於25毫升乙腈,並以水合氟化四乙銨(0.40克)在室溫下處理30分鐘。將溶劑於真空中蒸發,並將殘餘物溶解於乙醚及1N鹽酸水溶液。以10N氫氧化鈉將水層調整至pH8並以二氯甲烷萃取,於硫酸鈉上乾燥,並於真空中蒸發而得0.51克4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺之白色固體。

NMR(200 MHz, CDCl_3) δ : 0.95(d, J=6 Hz, 6H); 1.2(br m, 3H); 2.1-2.5(m, 4H); 2.6(m, 1H); 2.7-2.95(m, 2H); 3.25(br m, 1H); 3.4(m, 1H); 3.55(br m, 1H); 4.45(s, 1H); 5.1-5.2(m, 2H); 5.8(m, 1H); 6.6(d, J=8 Hz, 1H); 6.9(d, J=8 Hz, 1H); 6.95(s, 1H); 7.05(t, J=8 Hz, 1H); 7.25(d, J=8 Hz, 2H); 7.35(d, J=8 Hz, 2H)。

如實施例6所說明之轉變成單氫氯酸鹽,得0.42克之白色固體。 $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ 之計算值:C,66.22, H,8.02, Cl,7.52, N,8.91。實測值:C,65.96, H,8.02, Cl,7.54, N,8.92。 $[\alpha]_D^{20} = +9.8^\circ$ (絕對乙醇, c=1.5)。

五、發明說明(47)

質量光譜 (CI-CH₄) m/z : 422 (M+1, 53%) ; 268 (25%) ;
153 (100%) 。

實施例 9.

3-((α R)- α -((2S, 5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡
咩基)苄基)酚及 3-((α S)- α -((2S, 5S)-4-烯丙基-2,5-二
甲基-1-六氫吡咩基)苄基)酚

將 (2S, 5S)-1-烯丙基-4-(4-溴- α - (3-(第三丁基二甲基
矽烷氧基)苄基)苄基)-2,5-二甲基六氫吡咩 (0.37克, 0.7
毫莫耳, 實施例 5, 在下) 溶於 50 毫升無水四氫呋喃之溶液
冷卻至 -78℃。逐滴加入正丁基鋰 (0.44 毫升之 1.6M 己烷溶
液)。於在 -78℃ 下攪拌 10 分鐘後, 加入氯化銨之飽和水溶
液 (10 毫升)。將混合物升溫至室溫並以乙醚及水稀釋。將
醚層於硫酸鈉上乾燥並蒸發而得淡黃色油, 經由製備薄層
層析術將其純化而得 0.23 克之黃色玻璃。將產物溶解於乙
腈, 並以水合氟化四乙銨處理 30 分鐘。將溶劑於真空中蒸
發, 將殘餘物溶解於 1N 鹽酸並以乙醚萃取。以氫氧化鈉水
溶液將水層調整至 pH 8, 以二氯甲烷萃取, 將有機層於硫
酸鈉上乾燥, 並將溶劑移除而得 0.16 克 3-((α R)- α -((2S,
5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩基)苄基)酚及 3-
((α S)- α -((2S, 5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咩
基)苄基)酚之 1:1 異構混合物的黃色油。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.9-1.2 (m, 6H) ; 2.2-2.8 (m, 5H)
; 2.8-3.2 (m, 2H) ; 3.4 (m, 1H) ; 4.5 (s, 0.5H) ; 4.6 (s, 0.5H)
; 5.1-5.25 (m, 2H) ; 5.8 (m, 1H) ; 6.6 (d, J=8 Hz, 1H) ; 6.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(48)

-7.5(m, 8H)。將一份產物(40毫克)溶解於絕對乙醇，並以氯化氫之乙醇溶液滴定至pH4。將乙醚加入，以使單氫氫酸鹽沉澱成白色固體。於在真空中在65℃下乾燥隔夜後，製得25毫克之鹽。 $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$ 之計算值：
C, 68.12, H, 7.58, N, 7.16。實測值：C, 68.38, H, 7.95, N, 7.25。

實施例 10.

(±)-N,N-二乙基-4-((αR*)-3-羥基-α-((2R*, 5S*)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺

如實施例5所說明之以亞硫醯氯及反-2,5-二甲基六氫吡啶胺處理4-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-α-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺(實施例1, 在下)。經由在矽膠(Waters Prep 500)上以二氯甲烷：乙醇：三乙胺(100:0.25:0.1)進行層析而純化雙立體異構物之粗製混合物。將移動性較低的異構物(1.28克, 2.5毫莫耳)溶解於乙腈，並如實施例7中之以水合氟化四乙銨(0.6克, 4.0毫莫耳)處理而得0.46克之(±)-N,N-二乙基-4-((αR*)-3-羥基-α-((2R*, 5S*)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺的白色固體，mp 175-177℃。

NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85(d, J=6 Hz, 3H); 1.1-1.2(m, 9H); 1.45(m, 1H); 2.2(m, 2H); 2.5(m, 1H); 2.6(m, 1H); 2.8(m, 2H); 3.2-3.6(m, 4H); 5.25(s, 1H); 6.6(d, J=8 Hz, 1H); 6.75(d, J=8 Hz, 1H); 6.8(s, 1H); 7.1(t, J=8 Hz, 1H); 7.25(d, J=8 Hz, 2H); 7.4(d, J=8 Hz, 2H)

五、發明說明 (19)

) ; 9.25 (s, 1H)。

將產物 (0.31克, 0.78毫莫耳)、96%甲酸 (0.12毫升, 3.1毫莫耳) 及 37% 甲醛水溶液 (0.06毫升, 2.3毫莫耳) 之混合物於油浴中在 80℃ 下加熱隔夜。將冷卻的反應混合物溶解於 3 毫升之 6N 鹽酸, 及以乙醚萃取。以 10N 氫氧化鈉將水層調整至 pH8, 並以二氯甲烷萃取。將有機層於硫酸鈉上乾燥, 並蒸發而得棕色油。經由製備薄層層析術以二氯甲烷: 乙醇: 氫氧化銨 (95:5:1) 純化粗製產物得 0.160 克之黃色油。由乙酸乙酯結晶得 0.105 克 (±) -N,N-二乙基-4-((α R*)-3-羥基-α-((2R*, 5S*)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基) 苄基) 苯甲醯胺的白色固體, mp 220-221℃。

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.9 (d, J=6 Hz, 3H); 1.15 (d, J=6 Hz, 3H); 1.2 (br m, 6H); 1.85 (m, 1H); 2.0-2.3 (m, 2H); 2.2 (s, 3H); 2.5-2.8 (m, 3H); 3.3 (br m, 2H); 3.6 (br m, 2H); 5.25 (s, 1H); 6.6 (d, J=8 Hz, 1H); 6.8 (d, J=8 Hz, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.05 (t, J=8 Hz, 1H); 7.15 (d, J=8 Hz, 2H); 7.35 (d, J=8 Hz, 2H)。質量光譜 (CI-CH₄) m/z 410 (M+1)。C₂₅H₃₅N₂O₂ 之計算值: C, 73.31, H, 8.61, N, 10.26。實測值: C, 73.11, H, 8.65, N, 10.25。

實施例 11.

(+)-4-((α S)-α-((2S, 5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺

使用 (2S, 5S)-2,5-二甲基六氫吡啶遵循說明於實施例 1 之步驟而得 4-((α S)-α-((2S, 5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(50)

-1-六氫吡咻基)-3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺(1.51克)。在矽膠上以二氯甲烷：乙醇(1-2%)進行層析而得0.27克(其中一種雙立體異構物之理論值的27%)之移動性較低的異構物。如同實施例1以氟化四乙銨在乙腈中進行處理得0.18克(85%)之(+)-4-((α S)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咻基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺的白色固體。

NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85(d, J=6 Hz, 3H); 0.95(d, J=6 Hz, 3H); 1.1(br m, 6H); 2.1-2.6(m, 5H); 2.6-2.95(m, 2H); 3.0-3.5(br m, 5H); 4.5(s, 1H); 5.1(d, J=8 Hz, 1H); 5.2(d, J=14 Hz, 1H); 5.85(m, 1H); 6.8(d, J=8 Hz, 1H); 6.9(m, 2H); 7.1(t, J=8 Hz, 1H); 7.25(d, J=8 Hz, 2H); 7.5(d, J=8 Hz, 2H); 9.25(s, 1H)。質量光譜(CI) m/z: 436(M+1, 74%); 282(100%); 153(7%)。
 $[\alpha]_D^{20} = +21.6^\circ$ (絕對乙醇, c=1.1)。

如同實施例1製備單氫氯酸鹽而得0.148克之白色粉末。
 $C_{27}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ 之計算值：C, 66.17, H, 8.24, N, 8.57, Cl, 7.23。實測值：C, 66.36, H, 8.16, N, 8.66, Cl, 7.33。

亦自層析分離出更可移動的異構物(0.22克, 其中一種雙立體異構物之理論值的22%), 並以氟化四乙銨處理而得0.090克(53%)之(+)-4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咻基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺的白色固體。

五、發明說明(51)

NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85 (d, J=6 Hz, 3H) ; 0.95 (d, J=6 Hz, 3H) ; 1.1 (br m, 6H) ; 2.1-2.5 (m, 5H) ; 2.8 (m, 1H) ; 3.0 (m, 1H) ; 3.05-3.5 (br m, 5H) ; 4.5 (s, 1H) ; 5.1 (d, J=10 Hz, 1H) ; 5.2 (d, J=15 Hz, 1H) ; 5.8 (m, 1H) ; 6.6 (d, J=8 Hz, 1H) ; 6.85 (s, 1H) ; 6.9 (d, J=8 Hz, 1H) ; 7.1 (t, J=8 Hz, 1H) ; 7.3 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7.5 (d, J=8 Hz, 2H) ; 9.25 (s, 1H) 。 質量光譜 (CI) m/z : 436 (M+1, 3.7%) ; 282 (100%) ; 153 (3%) 。 $[\alpha]_D^{20} = +28.7^\circ$ (絕對乙醇, c=2.3) 。

如同實施例1製備單氫氨酸鹽而得0.061克之白色粉末。
 $C_{27}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$ 之計算值 : C, 66.78, H, 8.20, N, 8.65, Cl, 7.30。實測值 : C, 66.55, H, 8.07, N, 8.63, Cl, 7.35。

實施例 12.

試管內 δ 鴉片類受體活性

在老鼠腦膜 (δ 受體 IC_{50}) 中評估參照其附屬合成實施例而確認於下之本發明之選定化合物的試管內 δ 鴉片類受體親和力及於老鼠輸精管 (老鼠輸精管 ED_{50}) 中評估 δ 鴉片類激動效力。用於此等 δ 受體活性測定中之鑑定步驟說明於下。

試管內生物鑑定 : 自老鼠體內取出輸精管, 並以0.5克之張力在器官槽室中將其懸掛於鉑電極間, 該器官槽室含有以下組合物 (毫體積莫耳濃度) 之改質克瑞伯 (Kreb) 緩衝液 : NaCl, 118 ; KCl, 4.75 ; $CaCl_2$, 2.6 ; KH_2PO_4 , 1.20 ;

五、發明說明(52)

NaHCO₃ , 24.5 ; 及葡萄糖 , 11。以 95% O₂ / 5% CO₂ 使緩衝液飽和 , 並保存於 37℃ 下。在最大電壓上以 10 Hz 脈衝系列刺激組織 400 毫秒 ; 系列間隔 10 秒 ; 及脈衝長度為 0.5 毫秒。對不同累積濃度之化合物測定由電造成之肌肉收縮的抑制百分率。由顯示劑量濃度對反應作圖之曲線外插得 ED₅₀ 值 (Lord 等人 , Nature 267, 495, (1977))。

受體結合之抑制 : 如 Chang 等人 (J. Biol. Chem. 254, 2610 (1979) 及 Mol. Pharmacol. 16, 91 (1979)) 所說明 , 利用過濾法 (GF/C 過濾器) 製備老鼠 (Sprague-Dawley) 腦膜 , 並在 24℃ 下進行結合鑑定 90 分鐘。利用具有 ~48 Ci/毫莫耳活性之 (³H)-(+) - 4 - ((α - R*) - α - ((2S*, 5R*) - 4 - 烯丙基 - 2, 5 - 二甲基 - 1 - 六氫吡啶基) - 3 - 羥苄基) - N, N - 二乙基苯甲醯胺 (0.1 nM) , 或具有 ~ 50 Ci/毫莫耳活性之 ³ H - [D - Pen² , D - Pen⁵ - (腦啡肽)] (³ H - DPDPE, 0.1 nM) 進行 δ 受體結合鑑定。在 1 mM 未標記配位體之存在下測定非特定結合。將化合物抑制 (³H)-(+) - 4 - ((α - R*) - α - ((2S*, 5R*) - 4 - 烯丙基 - 2, 5 - 二甲基 - 1 - 六氫吡啶基) - 3 - 羥苄基) - N, N - 二乙基苯甲醯胺或 ³ H - DPDPE 之結合效力測定成使標記化合物之結合降低 50 百分比之濃度 (δ 受體 IC₅₀)。

亦對以下之本發明化合物進行試驗。

化合物 12 :

3 - ((α R) - 4 - (N - 六氫吡啶羰基) - α - ((2S, 5S) - 2, 4, 5 - 三甲基 - 1 - 六氫吡啶基) 苄基) 酚

化合物 13 :

五、發明說明(53)

3-((α R)-4-(1-吡咯啉羰基)- α -((2S,5S)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚

化合物 14 :

(+)-N,N-二乙基-4-(3-羥基-(α S)- α -((2S,5S)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺

化合物 15 :

N,N-二乙基-4-(3-羥基-(α R)- α -((2R,5R)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺(參見,例如,國際公告 W0 93/15062,實施例 13之化合物的合成)

化合物 16 :

N-乙基-4-((α R)-3-羥基- α -((2S,5S)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)-N-甲基苯甲醯胺

化合物 17 :

順-4-(α - (4-((Z)-2-丁烯基)-3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺(參見,例如,國際公告 W0 93/15062,實施例 11之此化合物的合成)

化合物 18 :

($\pm$)-3-((α R*)- α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-4-(甲基磺醯基)苄基)酚(參見,例如,國際公告 W0 93/15062,實施例 55之此化合物的合成)

化合物 19 :

($\pm$)-4-((α R*)- α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二甲基苯磺醯胺(參見,例如,國際公告 W0 93/15062,實施例 56之此化合物的合成)

五、發明說明 (54)

化合物 20：

(±)-3-((α R*)-α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚 (參見，例如，國際公告 W0 93/15062，實施例 10 之此化合物的合成)

化合物 21：

(±)-4-((α R*)-α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺 (參見，例如，國際公告 W0 93/15062，實施例 4 之此化合物的合成)

化合物 22：

(±)-4-((α R*)-α -((2R*,5S*)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺 (參見，例如，國際公告 W0 93/15062，實施例 15 之此化合物的合成)

化合物 23：

(±)-順-4-(α -(4-丙烯基-3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺

化合物 24：

順-4-(α -(3,5-二甲基-4-(甲基烯丙基)-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺

結果示於下表 A，說明於實施例 1-11 之化合物分別列為化合物 1-11。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(55)

表 A 本發明化合物之試管內 δ 鴉片類受體活性

化 合 物	δ 受 體	老 鼠
	IC ₅₀ (nM)	輸 精 管ED ₅₀ (nM)
1	2 ^a	43
2	1 ^a	--
3	--	--
4	--	> 1,000
5	1.6	260
6	4.0	25
7	1.1	560
8	0.86	30
9	1.5	450
10	1.1	90
11	--	--
12	1.2	250
13	0.8	200
14	2	pA ₂ = 7.1 ^b
15	2.8	pA ₂ = 7.0 ^b
16	3.1	pA ₂ = 7.2 ^b
17	1.5	pA ₂ = 8.2 ^c
18	1.3	250
19	2.6	37
20	1.3	78
21	1.6	44
22	0.7	4400
23	3.3	42
24	2.8	20

^a 化合物 1 及 2 係對 (³H) - (+) - 4 - ((α - R*) - α - ((2S*, 5R*) - 4 - 烯丙基 - 2,5 - 二甲基 - 1 - 六氫吡咩基) - 3 - 羥苄基) - N,N - 二乙基苯甲醯胺鑑定。化合物 5 - 24 係對 ³ H - [D - Pen² , D - Pen⁵] - (腦啡肽) 鑑定。

^b , ^c 根據 Arunlakshana 等人, Brit. J. Pharmacol. 14: 48 - 58 (1979), 經由斯卻得 (Schild) 分析測得之拮抗效力 (pA₂ 值), 在老鼠輸精管中在電刺激肌肉收縮上妨礙 [D - Ala² , D - Ala⁵] 腦啡肽 (^b) 或 (±) - 4 - ((α - R*) - α - ((2S*, 5R*) - 4 - 烯丙基 - 2,5 - 二甲基 - 1 - 六氫吡咩基) - 3 - 羥苄基) - N,N - 二乙基苯甲醯胺 (^c) 之抑制作用的數據。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (56)

實施例 13.

實施例 1 及 實施例 2 之化合物對老鼠體內由阿芬太尼 (Alfentanil) 引發之痛覺缺失及呼吸道抑制的作用

在老鼠體內使用夾尾試驗，同時利用經皮電極監測毛細血管氣體 (pCO_2 及 pO_2) 而鑑定痛覺缺失。以 2% 異氟甲氧氟烷 (isoflurane) (J.A. Webster, Inc., Sterling, Massachusetts) 使公的 Sprague Dawley 鼠 (六個動物之組) 麻醉，並將套管植入右外側的頸靜脈。在動物背上刮下一小片皮膚，並使用 VetBond 黏著劑 (3M Corp., Minneapolis, Minnesota) 將固定環固定上。將 TCM3 TINATM 血液氣體監測系統 (Radiometer-Copenhagen, 丹麥哥本哈根) 之經皮電極安裝至固定環，並使老鼠自麻醉甦醒 1 小時。經由靜脈套管以 6 微克 / 公斤 / 分鐘之劑量經連續輸注而施給 μ 鴉片類止痛阿芬太尼 (Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, New Jersey)，並同時施給 δ 受體試驗化合物。在服藥之前及之中使用夾尾試驗鑑定痛覺缺失。將動脈夾置於距尾巴尖端 1 吋處上最長 20 秒之時間。觀察老鼠發聲的痛覺反應或痛苦的肢體動作。記錄脫離痛苦反應的經過時間，作為夾尾潛伏狀態的秒數。在整個試驗期間中持續監測血液氣體。

於輸注 15 分鐘後，如由 20 秒之夾尾潛伏狀態所指示者，6 微克 / 公斤 / 分鐘的劑量產生最大的止痛作用。呼吸道抑制經測量平均較 pCO_2 值增加 30% (高於預輸注基線)。以 60 微克 / 公斤 / 分鐘之劑量同時輸注實施例 1 之化合物，

五、發明說明 (57)

將呼吸道抑制部分逆轉至高於基線 22% 之 pCO_2 值。將實施例 1 化合物之劑量增加至 120 微克 / 公斤 / 分鐘，產生呼吸道抑制至高於基線 17% 之進一步改良。夾尾潛伏狀態不受利用實施例 1 之化合物治療所影響。

當將實施例 2 之化合物以 60 微克 / 公斤 / 分鐘之劑量與阿芬太尼 (6 微克 / 公斤 / 分鐘) 及實施例 1 之化合物 (60 微克 / 公斤 / 分鐘) 同時輸注時，實施例 1 化合物之作用受阻礙，及呼吸道抑制增加至高於基線 33% 之 pCO_2 值。痛覺缺失保持不受影響，及夾尾潛伏狀態繼續為 20 秒之最大值。在個別的實驗中，單獨施給實施例 1 之化合物或單獨施給實施例 2 之化合物不會產生止痛作用，且對血液的 pCO_2 值沒有影響。

工業應用性

本發明之化合物為具有作為受體結合物種用途之具高度選擇性的鴉片類受體結合化合物。本發明之各種化合物展現激動劑活性，而其他化合物展現可有效作為鑑定用途之激動劑共軛物的拮抗劑活性。

本發明之化合物具有醫學治療之用途，及尤其係用於治療、減輕、或預防與某些止痛劑，諸如 μ -鴉片製劑相關的呼吸道抑制。本發明亦具有在對用於減輕、治療或預防呼吸道抑制之鴉片類化合物進行篩選及定出特性之方法中之用途。在本發明範圍內之相當佳的化合物為 (-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡咻基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺或其藥學上可接受之鹽。

五、發明說明(58)

雖然本發明已關於各種說明態樣、特性及具體例而說明於此，但應瞭解在實行本發明時可有許多的變化、修改及其他具體例，因此應將本發明廣義地解釋為包括在其精神及範圍內之所有此等變化、修改及其他具體例。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

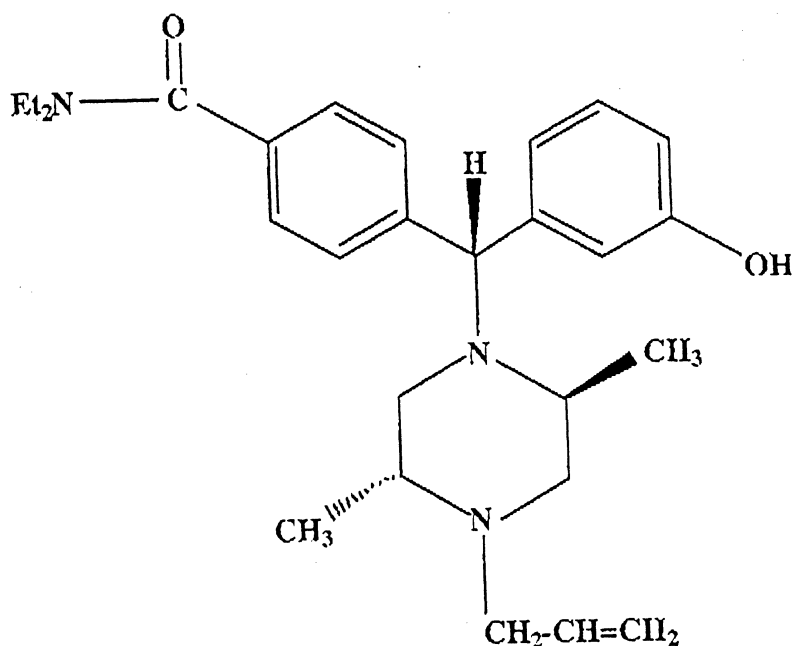
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

88年1月7日修正
補充A9
B9
C9
D9

附 件

實施例 14

進行一連串的實驗去決定由阿芬他 (alfenta) 或芬太尼 (fentanyl)，非常有潛力之 μ 激動劑靜脈注射之 (i.v. infusion) δ 拮抗劑在呼吸道抑制及止痛之效果。兩種不同的方法用來測量呼吸抑制效果。第一個方法分析大鼠血中氣體 pCO_2 的程度。在連續靜脈注射阿芬他 (6mg / 分鐘) 及靜脈注射選擇之 δ 激動劑，BW373U86 不同劑量後抽取大鼠血樣本並分析 CO_2 含量。



(+)-4-((αR)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲酰胺作為呼吸抑制之指標，觀察到血中 CO_2 濃度因阿芬他的之給予而增加。然而在本實驗最重要的發現在於 BW373U86 劑量在阿芬他注射後可見獨立降低 pCO_2 的程度，結果示於圖 1 中。

(請先閱讀背面之注意事項再行繪製)

裝

訂

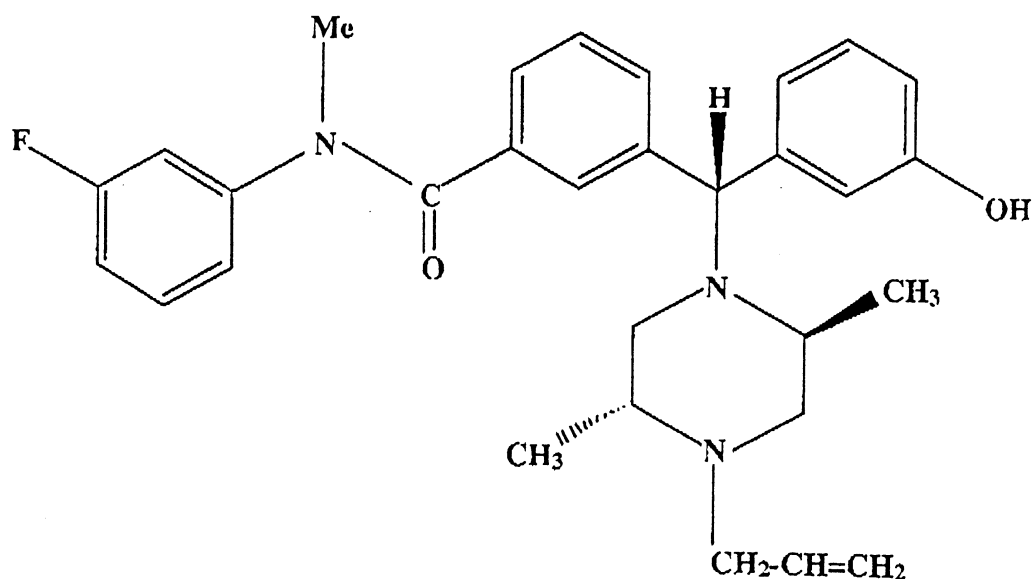
線

圖 1 顯示 delta 激動劑 BW373U85 之正型異構物對 mu 拮抗劑阿芬他所引起之止痛及呼吸抑制之效果。(+)373U86 阻斷呼吸抑制，但不會阻斷阿芬他引起之止痛、373U86 之負型異構物則對阿芬他引起之呼吸抑制不具顯著效果(數據未顯示)。所有 BW373U86 之劑量皆繪於止痛圖表，然而因為一些符號重疊有一些點無法看到。

在血被抽出之同時點以夾尾方法研究止痛，最重要的是，BW373U85 並不會顯著影響由阿芬他所造成的止痛(圖 1，下塊)。總括來說，數據顯示 BW373U86，或其他 delta 激動劑，在手術間，手術後及慢性疼痛之臨床應用上有效，可減緩呼吸抑制及維持 mu 鴉片受體止痛之止痛效果。

在接下研究使用第二種方法來定量呼吸抑制效果。這些研究使用經皮 pO_2/pCO_2 非侵入性監視系統(Radiometer Copenhagen)。該系統經由一接觸至皮膚表面之電極監測 O_2 和 CO_2 的濃度。些種系統典型使用在醫院緊急照護中心之嬰兒身上而在本研究則用於大鼠身上。在 2% 異氟甲氧氟烷下在大鼠右外側頸靜脈植入套管。實驗主體可讓其復原 1 小時然後置於塑膠限制籠中。在 pCO_2 及 pO_2 之基線測量得到超過 15 分鐘的時間開始測試。

芬太尼(強 mu 受體止痛劑)及 3290W93(一化合物具有混合 delta 及 mu 受體活性)，其化學構造示於下，皆發現造成高止痛效果。結果示於圖 2。



(請先閱讀背面之注意事項再行繪製)

裝

訂

圖 2 顯示 3290W93 及 芬太尼 在大鼠之比較止痛及呼吸抑制效果，其效果繪於 4 (上部) 及 8 (下部) 分鐘時點，於此在給藥後觀察到尖峰狀態。在給予 3290W93 後比給予 芬太尼 後發生止痛和呼吸抑制之較大分別。

雖然 芬太尼 造成高呼吸抑制，但 3290W93 除了在高劑量下對呼吸抑制並無實質增加。在大鼠體內造成止痛效果之 ED_{50} 值在 芬太尼 及 3290W93 分別為 0.0031 及 0.08 毫克/公斤 (i.v.)。造成呼吸抑制之 ED_{50} 值在 芬太尼 及 3290W93 則各別為 0.014 及 2.0 毫克/公斤 (i.v.)。治療比例 (呼吸抑制 ED_{50} 除以止痛 ED_{50}) 在 芬太尼 及 3290W93 中分別為 4.5 及 25。這些數據顯示混合型 δ/μ 激動劑 3290W93 比 芬太尼 在止痛及呼吸抑制上具有高於 5 倍以上分別。

如圖 1 和圖 2 所示， δ 受體激動劑可阻斷由 μ 鴉片受體激動劑 阿芬他 及 芬太尼 所造成之效應。典型上， μ 激動劑造成止痛的實質良好效果及許多負面副作用，如呼吸抑

制、噁心、上癮及依賴性。使用 delta 受體化合物去阻斷 mu 激動劑之非所欲副作用可讓治療師增加止痛劑之劑量因為可減少對呼吸抑制之考慮。病人在手術後感覺較少疼痛及需少醫院人員之較少手術後照護。使用 mu 鴉片病人之整個生活可以藉由同時使用 delta 受體化合物顯著得到改善。

(請先閱讀背面之注意事項再行繪製)

裝

訂

線

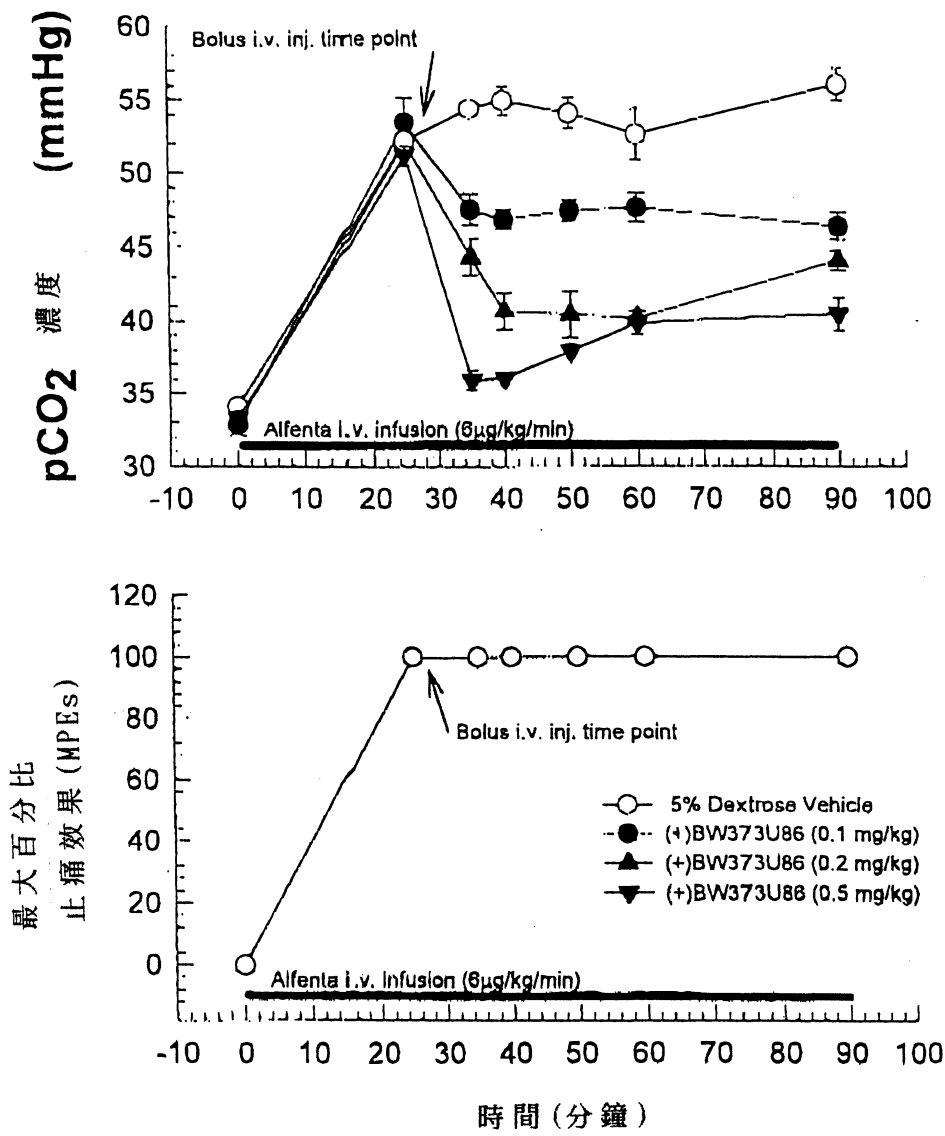


圖 1

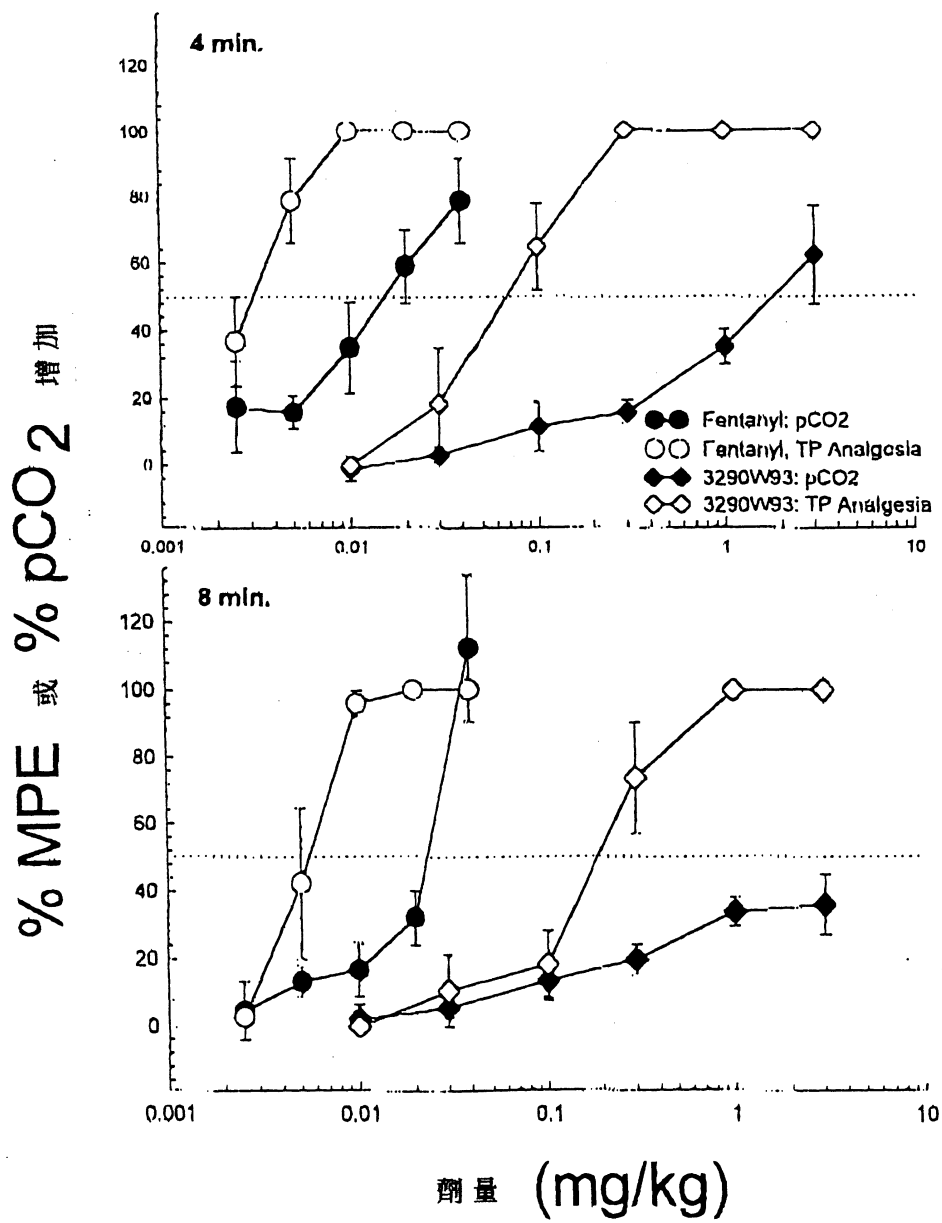
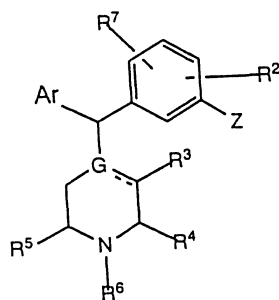


圖 2

四、中文發明摘要(發明之名稱： 減輕呼吸道抑制及 μ -鴉片類化合物之副作用之組合物及方法

本發明尤其關於利用化學式如下之化合物於減輕、治療或預防動物中之呼吸道抑制之方法及組合物；



(I)

其中：

Ar為5或6員碳環或具有選自包括碳、氮、氧及硫之原子之雜環芳香環，且在其第一個碳原子上具有取代基Y，及在其第二個環碳上具有取代基R¹，

Y係選自包括：

氫；

鹵素；

C₁-C₆烷基，C₂-C₆烯基，C₂-C₆炔基；

C₁-C₆鹵烷基；

C₁-C₆烷氧基；

C₃-C₆環烷氧基；

化學式SR⁸之硫化物，其中R⁸為C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、具有C₅-C₁₀芳基基團及C₁-C₆烷基基團之芳烷基、或C₅-C₁₀芳基；

化學式SOR⁸之亞磺，其中R⁸與以上相同；

化學式SO₂R⁸之磺，其中R⁸與以上相同；

腓；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

)

C_1-C_6 鹵基；

化學式 $NHCO_2R^8$ 之烷氧羰基胺基（胺甲鹵基），其中 R^8 與以上相同；

其羧酸、或酯、鹵胺、或鹽；

化學式 $CH_2NR^9R^{10}$ 之胺基甲基，其中 R^9 及 R^{10} 可相同或不同，且可為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 經烷基、 C_2-C_6 甲氧烷基、 C_3-C_6 環烷基、或 C_5-C_{10} 芳基，或 R^9 及 R^{10} 可一起形成 5 或 6 個原子之環，環原子選自包括 N 及 C；

化學式 $CONR^9R^{10}$ 之碳化鹵胺，其中 R^9 及 R^{10} 與以上相同，或其 C_2-C_{30} 肽共軛物；以及

化學式 $SO_2NR^9R^{10}$ 之磺鹵胺，其中 R^9 及 R^{10} 與以上相同；

Z 係選自包括：

經基，及其酯類；

經甲基，及其酯類；以及

胺基，及其碳化鹵胺及磺鹵胺；

G 為碳或氮；

R^1 為氫、鹵素、或 C_1-C_4 烷基， C_2-C_4 烯基， C_1-C_4 炔基；

R^2 為氫、鹵素、或 C_1-C_4 烷基， C_2-C_4 烯基， C_1-C_4 炔基；

R^3 、 R^4 及 R^5 可相同或不同，且係分別選自氫及甲基，其中 R^3 、 R^4 或 R^5 之至少一者不為氫，其限制條件為甲基之總數不超過 2，或 R^3 、 R^4 及 R^5 之任二者可一起形成 1 至 3 個碳原子之橋；

R^6 係選自包括：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

氫；

 C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 烯基， C_2-C_6 炔基； C_3-C_6 環烷基；具有 C_5-C_{10} 芳基及 C_1-C_6 烷基基團之芳烷基；具有 C_1-C_4 烷氧基及 C_1-C_4 烷基基團之烷氧烷基； C_2-C_4 氟烷基； C_2-C_4 羥烷基；具有 C_1-C_4 烷基基團之胺羰烷基；及 $R^{12}CO R^{13}$ ，其中 R^{12} 為 C_1-C_4 伸烷基，及 R^{13} 為 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基；以及 R^7 為氫或氟，

或其藥學上可接受之酯或鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

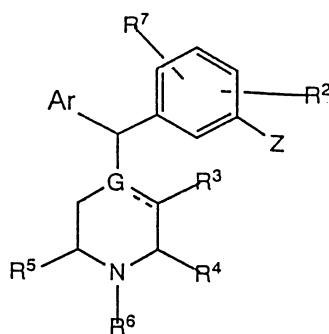
裝

訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱: COMPOSITIONS AND METHODS FOR REDUCING RESPIRATORY DEPRESSION AND ATTENDANT SIDE EFFECTS OF MU OPIOID COMPOUNDS)

The present invention relates to, *inter alia*, methods and compositions for reducing, treating or preventing respiratory depression in an animal, using a compound of the formula:



(I)

wherein:

Ar is a 5- or 6-member carbocyclic or heterocyclic aromatic ring with atoms selected from the group consisting of carbon, nitrogen, oxygen and sulfur, and having on a first carbon atom thereof a substituent Y and on a second ring carbon thereof a substituent R¹,

Y is selected from the group consisting of:

hydrogen;

halogen;

C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl;

C₁-C₆ haloalkyl;

C₁-C₆ alkoxy;

C₃-C₆ cycloalkoxy;

sulfides of the formula SR⁸ where R⁸ is C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, arylalkyl having a C₅-C₁₀ aryl moiety and an C₁-C₆ alkyl moiety, or C₅-C₁₀ aryl;

sulfoxides of the formula SOR⁸ where R⁸ is the same as above;

sulfones of the formula SO₂R⁸ where R⁸ is the same as above;

nitrile;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱:)

C_1 - C_6 acyl;

alkoxycarbonylamino (carbamoyl) of the formula $NHCO_2R^8$ where R^8 is the same as above;

carboxylic acid, or an ester, amide, or salt thereof;

aminomethyl of the formula $CH_2NR^9R^{10}$ where R^9 and R^{10} may be the same or different, and may be hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_2 - C_6 hydroxyalkyl, C_2 - C_6 methoxyalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, or C_5 - C_{10} aryl, or R^9 and R^{10} together may form a ring of 5 or 6 atoms, the ring atoms selected from the group consisting of N and C;

carboxamides of the formula $CONR^9R^{10}$ where R^9 and R^{10} are the same as above, or C_2 - C_{30} peptide conjugates thereof; and

sulfonamides of the formula $SO_2NR^9R^{10}$ where R^9 and R^{10} are the same as above;

Z is selected from the group consisting of:

hydroxyl, and esters thereof;

hydroxymethyl, and esters thereof; and

amino, and carboxamides and sulfonamides thereof;

G is carbon or nitrogen;

R^1 is hydrogen, halogen, or C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_1 - C_4 alkynyl;

R^2 is hydrogen, halogen, or C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_1 - C_4 alkynyl;

R^3 , R^4 and R^5 may be the same or different, and are independently selected from hydrogen and methyl, and wherein at least one of R^3 , R^4 or R^5 is not hydrogen, subject to the proviso that the total number of methyl groups does not exceed two, or any two of R^3 , R^4 and R^5 together may form a bridge of 1 to 3 carbon atoms;

R^6 is selected from the group consisting of:

hydrogen;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱:)

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl;
 C_3-C_6 cycloalkyl;
 arylalkyl having C_5-C_{10} aryl and C_1-C_6 alkyl moieties;
 alkoxyalkyl having C_1-C_4 alkoxy and C_1-C_4 alkyl moieties;
 C_2-C_4 cyanoalkyl;
 C_2-C_4 hydroxyalkyl;
 aminocarbonylalkyl having a C_1-C_4 alkyl moiety; and
 $R^{12}COR^{13}$, where R^{12} is C_1-C_4 alkylene, and R^{13} is C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 alkoxy; and

R^7 is hydrogen or fluorine,

or a pharmaceutically acceptable ester or salt thereof.

六、申請專利範圍

1.一種用於減輕、治療或預防動物因藥物引起之呼吸道抑制之醫藥組合物，伴隨著對該動物投給 μ -鴉片類受體致效劑，該醫藥組合物包含由下列族群中選出之 δ -鴉片類受體顯效藥化合物及其醫藥上可接受之鹽：

(-)-4-(α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-((α R)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-((α S)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

4-((α R)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-苯甲醯胺；

($\pm$)-3-((α R*)- α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-((α R)-3-羥基- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺；

4-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺；

3-((α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚；

3-((α S)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

(±)-N,N-二乙基-4-((α R*)-3-羥基-α -((2R*,5S*)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺；

(+)-4-((α S)-α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-(3-羥基-(α R)-α -((2R,5R)-2,4,5-三甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺；

順-4-(α -(4-((Z)-2-丁烯基)-3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(±)-3-((α R*)-α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-4-(甲基磺醯基)苄基)酚；

(±)-4-((α R*)-α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二甲基苯磺醯胺；

(±)-3-((α R*)-α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)酚；

(±)-4-((α R*)-α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺；

(±)-4-((α R*)-α -((2R*,5S*)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(+)-3-((α R)-α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲醯胺；以及

(+)-4-((α R)-α -((2S,5R)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺。

2.如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該δ-鴉片類受體顯效藥化合物包含(+)-4-((α R)-α -((2S,5R)-4-烯

六、申請專利範圍

丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺。

3.一種用於減輕、治療或預防動物因藥物引起之呼吸道抑制之醫藥組合物，其包含(1)引起呼吸道抑制之不良副作用之有效量之鴉片製劑 μ 受體顯效藥；及(2)有效量之 δ -鴉片受體顯效藥以減輕、治療及預防該不良副作用，該 δ -鴉片受體係選自下列群組及其醫藥上可接受之鹽：

(-)-4-(α R)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-(α S)- α -((2R,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-(α R)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

(-)-4-(α S)- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-4-丙基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；

4-(α R)- α -(2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-苯甲醯胺；

($\pm$)-3-(α R*)- α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)苯甲醯胺；

N,N-二乙基-4-(α R)-3-羥基- α -((2R,5R)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)苄基)苯甲醯胺；

4-(α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-乙基-N-甲基苯甲醯胺；

3-(α R)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)

六、申請專利範圍

苄基) 酚；
3-((α S)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)
苄基) 酚；
($\pm$)-N,N-二乙基-4-((α R*)-3-羥基- α -((2R*,5S*)-2,4,5-
三甲基-1-六氫吡啶基)苄基) 苯甲醯胺；
(+)-4-((α S)- α -((2S,5S)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡
啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；
N,N-二乙基-4-(3-羥基-(α R)- α -((2R,5R)-2,4,5-三甲基-1-
六氫吡啶基)苄基) 苯甲醯胺；
順-4-(α -(4-((Z)-2-丁烯基)-3,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-
羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；
($\pm$)-3-((α R*)- α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六
氫吡啶基)-4-(甲基磺醯基)苄基) 酚；
($\pm$)-4-((α R*)- α -((2R*,5S*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六
氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二甲基苯磺醯胺；
($\pm$)-3-((α R*)- α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六
氫吡啶基)苄基) 酚；
($\pm$)-4-((α R*)- α -((2S*,5R*)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六
氫吡啶基)-3-羥苄基) 苯甲醯胺；
($\pm$)-4-((α R*)- α -((2R*,5S*)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶
基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺；
(+)-3-((α R)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡
啶基)-3-羥苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲醯胺； 以及
(+)-4-((α R)- α -((2S,5R)-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺。

4.如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該 μ -鴉片類受體致效劑係選自嗎啡、芬太尼、麥啉(meperidine)、蘇芬太尼(sufentanil)及可待因組成的群組中。

5.如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，該醫藥組合物包含(+)-3-((α R)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲醯胺。

6.如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其包含(+)-3-((α R)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲醯胺。

7.一種用於減輕、治療或預防動物因藥物引起之呼吸道抑制之醫藥組合物，伴隨著對該動物投給 μ -鴉片類致效劑，該醫藥組合物包含(+)-4-((α R)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺。

8.如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其包含(+)-4-((α R)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N,N-二乙基苯甲醯胺。

9.如申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中 δ -鴉片類受體顯效藥化合物包含(+)-3-((α R)- α -((2S,5R)-4-烯丙基-2,5-二甲基-1-六氫吡啶基)-3-羥苄基)-N-(3-氟苄基)-N-甲基苯甲醯胺。

10.如申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中所述之鴉片製劑 μ 受體顯效藥會引起不良副作用，該不良副作用為

六、申請專利範圍

呼吸道抑制、噁心、上癮或依賴。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線