

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：P6121P7✓

C07D 207/06

※ 申請日期：P6.6.20

※IPC 分類：

A61K 31/40

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 25/18

具有於 GlyT1 轉運蛋白活性之化合物

COMPOUNDS HAVING ACTIVITY AT THE GLYT1 TRANSPORTER

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

葛蘭素集團公司

GLAXO GROUP LIMITED

☐ 指定

為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

羅大衛/ROBERTS, DAVID

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN,
UK

國籍：(中文/英文)

英國/U.K.

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 安德頓/ANDERTON, CLARE LOUISE

2. 克拉芬/CLAPHAM, DAVID

3. 克瑞蒙/KEEL, TREVOR RAYMOND

4. 克恩頓/KINDON, LEANDA JANE

國籍：(中文/英文)

1.-4.均為英國/U.K.

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：

英國；西元 2006 年 6 月 22 日；0612420.0

☐ 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：

【發明所屬之技術領域】

這個專利發明是關於 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的新型鹽類及其溶劑化物，醫藥調配物，製備方法，及其醫學之用途。

【先前技術】

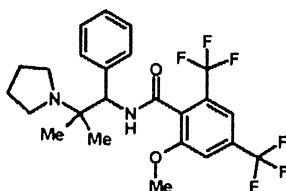
分子選殖方法已經發現哺乳類腦部有兩種甘胺酸轉運蛋白，GlyT1 與 GlyT2。GlyT1 大量的在前腦表現，而且它的分佈與甘胺酸路徑及 NMDA 受體有關(Smith, *et al.*, Neuron, 8, 1992: 927-935)。之後，分子選殖再發現 GlyT1 三種變異體之存在，即稱為 GlyT-1a, GlyT-1b 和 GlyT-1c(Kim *et al.*, Molecular Pharmacology, 45, 1994: 608-617)。每個型態都在腦及周邊組織形成獨特的分佈。該等變異體是由差異性的剪切作用及外顯子使用而產生，且在它們的 N 端區域也有所不同。相反的，GlyT2 是在腦幹及脊髓大量表現。而且 GlyT2 的分佈相當符合對番木鱉鹼敏感的甘胺酸受體的分佈(Liu *et al.*, J. Biological Chemistry, 268, 1993: 22802-22808; Jursky and Nelson, J. Neurochemistry, 64, 1995: 1026-1033)。另一個 GlyT2 調節的甘胺酸傳輸之可區別特徵為其與 GlyT1 不同的是不受到甲基甘胺酸(sarcosine)抑制。這些數據與藉由調節甘胺酸突觸部(synaptic level)，GlyT1 與

GlyT2 對 NMDA 受體與對番木鱉鹼敏感性甘胺酸受體有選擇性影響的見解一致。

NMDA 受體係具重要性地涉及記憶和學習(Rison and Staunton, Neurosci. Biobehav. Rev., 19 533-552 (1995); Danysz *et al*, Behavioral Pharmacol., 6 455- 474 (1995))。甚至，減少 NMDA 調節的神經傳導是造成精神分裂症的成因(Olney and Farber, Archives General Psychiatry, 52, 998-1007 (1996)。因此，由抑制 GlyT1 且因而增加 NMDA 受體的甘胺酸活化之藥劑可以被用來當作新的抗精神病藥物以及抗癡呆藥物，以及對其它腦部認知過程有傷害的疾病，如同專心度不足的缺失和腦部的器官病變。相反地，過度活化 NMDA 受體已經被證實與許多疾病狀態有關，特別是與中風結合的神經元死亡，以及可能的神經退化性疾病，如阿茲海莫症，多發梗塞癡呆症，愛滋病引發的癡呆症，漢丁頓舞蹈症，帕金森氏症，肌萎縮側索硬化症，或神經死亡發生之其他狀況，像是中風或是頭部創傷(Coyle & Puttfarcken, Science, 262, 689-695 (1993); Lipton and Rosenberg, New Engl. J. of Medicine, 330, 613-622 (1993); Choi, Neuron, 1, 623-634 (1988)。因此，增加 GlyT1 活性的藥劑將會導致 NMDA 受體甘胺酸活化的降低，而此活性可以被用來治療上述及其相關的疾病。同樣的，直接阻斷 NMDA 受體上甘胺酸位置的藥物可用於治療這些疾病及相關疾病狀態。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺和其鹽酸鹽在 W02006067423 已被揭露為甘胺酸轉運抑制劑及可用於製造治療神經和神經精神異常的疾患之藥物，特別是精神症，癡呆或注意力不足症。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的結構如下所示：



此化合物可被製備，舉例來說，使用 2,4-二氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸與[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺在適當的溶劑(如:DMF)下進行反應。當 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺為手性分子(chiral molecule)，其右旋(+)和左旋(-)可由立體定向合成(stereospecific synthesis)來製備和/或由最終產物或任何中間產物來解析獲得。

為了醫學上的使用，對於化合物以大規模製造容易分離且容易調配成用於投藥至病人的可接受產物之合適形式上仍存在一需求。很難預期化合物任何特定鹽類的物理性質及物理性質的小差異可等同於製造及調配含有該化合物的醫藥產物上有大量節省。

【發明內容】

本發明提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽，這二個化合物可以用來當作 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的游離鹼和鹽酸鹽，可用來作為治療上的投與或製備其他鹽類的中間產物。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽的結晶、熱性質，穩定度以及吸濕性為商業用途的可接受等級。

因此，本發明提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物。

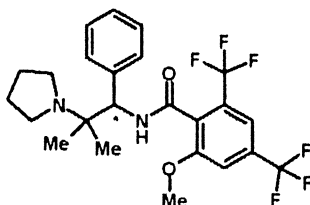
本發明提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽或其溶劑化物。

須注意的是名詞萘二磺酸鹽(napadisylate)和萘二磺酸鹽(napadisilate)以及萘二磺酸(naphthalenedisulfonate)可交換使用。相似的，名詞萘二磺酸(napadisylic acid)可和萘二磺酸(naphthalenedisulfonic acid)可交換使用。

在本文中，溶劑化物指的是由溶質(在本發明為

2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-
雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或萘二磺酸鹽)和溶劑
所形成的多變性化學計量的複合物。本發明所使用的溶
劑必須以不能干擾溶質的生物活性為目的。適合的溶劑
之實例包括，但不限於，水、甲醇、乙醇和醋酸。在一
具體實施例中，使用的溶劑為醫藥上可接受的溶劑。醫
藥上可接受的溶劑之實例包括，水、乙醇和醋酸。在一
具體實施例中，使用的溶劑為水。

由於本發明含有不對稱碳，2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基
-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯
胺存在著 2 種型態的立體異構形式，其係由於下圖星號
標示之不對稱碳：



鏡像異構物(enantiomers)可以使用手性高效液相色
譜(chiral HPLC)或其他適當的方法來分離，或由立體定
向合成來獲得，及使用任何此項技術中已知的方法。舉
例請參考 Stereochemistry of Organic Compounds 作者為
E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander
(Wiley-Interscience, 1994)。

在一具體實施例中，純的光學鏡像異構物被提供。
“純的光學鏡像異構物”代表化合物含有超過約 90 重量

% 想要的同分異構物。在一具實施例中，化合物含有超過約 95 重量% 想要的同分異構物。在一具體實施例中，化合物含有超過約 99 重量% 想要的同分異構物。所述重量百分比是以同分異構物的總重量為基準。

5 本發明包括 2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的琥珀酸鹽(succinate)或萘二磺酸鹽(napadisylate)以及同時可能的鏡像異構物，例如：

10 R-(-)-2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺 以及

 S-(+)-2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺；

 和其任何混合物，像是消旋混合物：(±)-2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺。

 本發明包含琥珀酸酯或萘二磺酸鹽的消旋混合物以及其個別的鏡像異構物。

20 在一具體實施例中，立體異構物富含結構 R-(-)-2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸酯或 R-(-)-2-(甲氧基)-*N* -[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽符合至少 90%對映體過量值(enantiomeric excess)。在另一具體實施例中，異構物符合至少 95%對映體過量值。在另一具體實施例中，異構

物符合至少 99%對映體過量值。

在一具體實施例中，立體異構物富含結構 S-(+)-2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或 S-(+)-2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽符合至少 90%對映體過量值。在另一具體實施例中，異構物符合至少 95%對映體過量值。在另一具體實施例中，異構物符合至少 99%對映體過量值。

此外，茶二磺酸存在數個異構形式，像是 1,5-茶二磺酸和 1,3-茶二磺酸。本發明包含所有茶二磺酸的形式的所有鹽類，包括：1,5-茶二磺酸和 1,3-茶二磺酸。

在一具體實施例中，本發明提供 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-茶二磺酸鹽。

在另一具體實施例中，本發明提供 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,3-茶二磺酸鹽。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或茶二磺酸鹽的製備可藉由自由鹼和琥珀酸或自由鹼和茶二磺酸以適當的化學計量進行反應得到。在一具體實施例中，鹼在溶液中。在另一具體實施例中，兩者都在溶液中。本發明包含的範圍為 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡

咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和萘二磺酸鹽所有可能的化學計量和非化學計量的形式。因此，本發明包含：

- 5 - 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的鹽類和琥珀酸(Succinic Acid)的莫耳數比為 1:1(可得到單琥珀酸鹽(monosuccinate salt));
- 10 - 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的鹽類和琥珀酸的莫耳數比為 2:1(可得到半琥珀酸鹽(hemisuccinate salt));
- 15 - 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的鹽類和萘二磺酸(napadisyllic acid)的莫耳數比為 1:1(可得到單萘二磺酸鹽(mononapadisylate salt));
- 20 - 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的鹽類和萘二磺酸的莫耳數比為 2:1(可得到半萘二磺酸鹽(heminapadisylate salt))。

在一具體實施例中，提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，其中，2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺對琥珀酸之比例(莫耳數)是 1:1。

在一具體實施例中，提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-

苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺
 -1,5-萘二磺酸鹽或其溶劑化物，其中，2-(甲氧基)-*N*-[2-
 5 甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲
 醯胺對萘二磺酸之比例(莫耳數)是 2:1(即：2-(甲氧
 基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟
 甲基)苯甲醯胺-1,5-半萘二磺酸鹽或其溶劑化物)。

因此，名詞“2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯
 烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽”和
 “2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-
 10 雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽”在本文中包含：

(±)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺半琥珀酸鹽；

(±)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽；

15 *S*-(+)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺半琥珀酸鹽；

S-(+)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽；

R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 20 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺半琥珀酸鹽；

R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽；

(±)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,3-半萘二磺酸鹽；

(±)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,3-單萆二磺酸鹽;

(±)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萆二磺酸鹽;

5 (±)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-單萆二磺酸鹽;

S-(+)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,3-半萆二磺酸鹽;

10 *S*-(+)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,3-單萆二磺酸鹽;

S-(+)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萆二磺酸鹽;

S-(+)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-單萆二磺酸鹽;

15 *R*-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,3-半萆二磺酸鹽;

R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,3-單萆二磺酸鹽;

20 *R*-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萆二磺酸鹽;

R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-單萆二磺酸鹽; 和一種或多種上述的混合物。

本發明的一具體實施例中，琥珀酸鹽和萆二磺酸鹽

實質上不含鹽類、游離鹼或不純之物。“實質上不含”代表含有少於 10%、例如少於 5%或少於 5%的不純之物。不純之物可能是其他化合物或其他鹽類或 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的溶劑化物。

視琥珀酸鹽或萘二磺酸鹽所回收之溶劑而定，琥珀酸鹽和萘二磺酸鹽可以溶劑化物來獲得。這樣的溶劑化物也算是本發明的一種形式。在一具體實施例中，溶劑化物是醫藥上可接受的溶劑化物。適合的溶劑化物是水合物。在一實施例中，提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽為 1:1 水合物，或 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽為 1:1 水合物。

本發明包含 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或萘二磺酸鹽或其溶劑化物，它們可以純的形式或與其他物質混合而分離。

因此，在一方面這裡提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽或其溶劑化物，其呈分離的形式。

另一方面，這裡提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基

-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物，其呈純的形式。在一具體實施例中，2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽，其純度大於 90%，例如大於 95%的純度或大於 98%的純度。

本發明的化合物可具有結晶成超過一種形式之能力。這樣的特徵稱做多晶形(Polymorphism)，且可瞭解到“多晶形物”(polymorphs)也包括在本發明的範圍內。多晶形物一般係對溫度或壓力或二者之改變反應而發生且可因結晶過程之變化所致。多晶形物可以用此技藝已知不同的物理特性來區別，例如 X-光繞射圖樣，溶解度和熔點。

另一方面，這裡進一步提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物，其呈結晶的形式。

另一方面，這裡也更進一步提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-

甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物，其呈多晶形的形式。

5 本發明也提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物，與其他物質混合。其他物質舉例來說，如另外的鹽類和/或 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的溶劑化物。

10 大部分在使用的溶劑適合用來使游離鹼活動，例如酒精類，像是乙醇；酮類，像是丙酮；鹵化碳氫化合物，像是二氯甲烷；及醚類，像是四氫呋喃。酸類可能以以下形式加入：固體，水溶液，或是有機溶劑，像是乙醇、水、甲醇、異丙醇或丙酮。

15 為了要製備琥珀酸酯或茶二磺酸鹽，2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺鹼的濃度在一具體實施例中範圍是 3 到 25%重量/體積，像是 5 到 15%。當琥珀酸或茶二磺酸在溶液使用的濃度在一具體實施例範圍可以是 0.5 到 10 莫耳濃度，舉例來說介於 5 到 10 莫耳濃度。

20 這些鹽類可能由上述所得的溶液以習知方式呈固體形式分離。例如，一個非晶體的鹽類可能藉由從溶液沉澱，噴霧乾燥，冷凍乾燥，或使溶液揮發到玻璃，或油類真空乾燥，或是將游離鹼及酸反應所得的熔化物固

化得來。

晶體鹽類可能從具有限制溶解度的產物溶劑直接結晶而來，或是研磨成粉，或是結晶一個非晶體的鹽類。例如，琥珀酸鹽或是萘二磺酸鹽可能從許多有機溶劑中再結晶。像是甲基氰，丁酮，2-丁酮，二氯甲烷，乙醇，2-戊酮，異丙醇，及甲苯。鹽類之改良產率可藉由蒸氣化一些或是全部的溶劑，或是在升高溫下之結晶、接著控制冷卻而得到，沉澱溫度以及種晶之小心控制可以被用來提高製造方法、顆粒大小分布和產物形式之再現性。在一具體實例中，雖然也可用另一個多晶形物之種晶物進行一多晶形物溶液之再結晶，但個別的多晶形物係從鹽溶液被直接結晶而來。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺可藉由以下說明的方法製備。所有形式的琥珀酸和萘二磺酸是可以由商業獲得的。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或是萘二磺酸鹽當由溶液中分離過程中它會與其所溶解的溶劑結合而可以溶劑化物得到。任何這類溶劑化物形成本發明的另一方面。溶劑化物可藉由加熱而回復為未溶劑化的琥珀酸鹽或萘二磺酸鹽，例如藉由加熱水合物超過 70°C。

本發明也提供 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽，其

實質上的 XRPD 光譜特徵，於圖 1 說明。

本發明進一步提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽，其實質上的 XRPD 光譜訊號數值，列舉於表 1。

5 本發明也提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽，其實質上的 XRPD 光譜特徵，於圖 2 說明。

10 本發明進一步提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽，其實質上的 XRPD 光譜訊號數值，列舉於表 2。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺已經被發現是甘胺酸轉運體 GlyT1 的抑制劑。抑制 GlyT1 的化合物可以用來治療受 GlyT1 調節的疾病。2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺也已經被發現其對於 GlyT1 的親合性高於 GlyT2。

20 因此這樣的化合物適合用來治療一些神經學上的和神經精神異常的疾患。本文中，“治療”代表減輕和/或症狀的痊癒以及預防。本文中，“精神病性障礙”包括“精神疾病”。

因此，本發明提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺

酸鹽或其溶劑化物作為治療之用途。

尤其，本發明提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物用來治療受 GlyT1 媒介的疾病。

在這裡，“受 GlyT1 媒介的疾病”係指可藉由投與改變 GlyT1 轉運蛋白的活性之藥物治療之疾病。在上文中已描述，GlyT1 轉運蛋白的作用會影響 NMDA 受體周圍甘胺酸的濃度。由於 NMDA 受體的有效功能需要一定量的甘胺酸濃度，任何局部濃度的變化可影響經由 NMDA 媒介的神經傳導。在上文中已描述，改變 NMDA 媒介的神經傳導已與某些神經精神異常的疾病有關聯，像是：癡呆、憂鬱症和精神病，舉例來說：精神分裂症以及學習和記憶失調，例如：注意力不足症和自閉症。因此，改變 GlyT1 轉運蛋白的活性會預期影響這樣的疾病。

受 GlyT1 媒介的疾病在這裡包括神經和神經精神異常的疾病，包括精神病，像是精神分裂症、癡呆和其他認知功能的損害的失調，像是注意力不足症和器質性腦病變。其他的神經精神異常的疾病，包括藥物引起的失調(天使塵、K 他命和其他解離型麻醉劑、安非他命和其他神經系統成癮性藥物和可卡因)精神症、精神症關於情感性疾患、反應性精神病、分裂情感性精神病和非特定

性精神症、“精神分裂症相關疾患”像是精神分裂或分裂型人格障礙或關於精神病的疾病(像是重鬱症、躁鬱症(雙極症)、阿茲海默氏症和創傷後壓力心理障礙症)，以及像是自閉症、憂鬱症、健忘症、學習障礙的兒童、閉合性腦損傷、嘔吐、侵略、胃腸動力失調和眩暈。

本發明的內容中，所使用的精神疾病診斷分類是根據美國精神病學協會出版的心理疾病診斷統計手冊第 4 版 (DSM-IV)，和 / 或 國際疾病分類手冊第 10 版 (ICD-10)，本文所提到的各種類型的失調也算是本發明的一部分。在疾病後面的括弧號碼代表的是 DSM-IV 分類代碼。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽可用來治療精神分裂症包括妄想型(295.30)，混亂型(295.10)，僵直型(295.20)，未分類型(295.90)，和殘餘型(295.60)；精神分裂症(295.40)，短期精神病性疾患(295.70)包括雙極性疾患和壓抑的疾患；妄想型精神病(297.1)包括情愛妄想型，自大妄想型，忌妒妄想症，被迫害妄想型，身體妄想型，混和型和與未註明型；暫時性精神病(298.8)；分享性精神病(297.3)；情感性精神病由於一般醫療病症的生理結果包括幻想和出現幻覺。物質誘導精神病性疾患包括妄想(293.81)和幻覺(293.82)；及其他未註明之精神分裂症

(298.9)。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可用來治療情感性精神病包括重度鬱症發作，躁症發作，混合發作和輕躁症發作；躁鬱症發作包括重度憂鬱症，低落性情感疾患(300.4)及其他未註明之躁鬱症(311):雙極性精神失調疾病包括第一型雙極性精神失調疾病，第二型雙極性精神失調疾病(一或多次重鬱發作並伴隨有至少一次的輕躁狂發作)(296.89) 循環發作型情緒失調疾病(301.13)及非特異性雙極性精神失調疾病(296.80)其他情感性精神病包括一般醫學狀況造成情感性疾患(293.83) 包括伴有憂鬱現象，重度鬱症發作，狂躁的特徵和混合的特徵，物質引發的精神分裂症(包括壓抑的特徵，狂躁的特徵和混合的特徵)及其他未註明之情感性精神病(296.90)。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可用來治療焦慮症包括恐慌發作，懼曠症，恐慌症，懼曠症未提及恐慌發作(300.22)，特定性恐懼症(300.29)包括動物類型，自然環境類型，血-注射-受傷的類型，情形類型和其他類型，社交恐懼症(300.23)，強迫性精神官能症(300.3)，創傷

後壓力症候群(309.81)，急性壓力障礙(308.3)，廣泛性焦慮症(300.02)，一般醫學狀況造成焦慮症(293.84)，物質引發的焦慮症及其他未註明之焦慮症(300.00)。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可用來治療物質相關的疾病，例如物質使用障礙症，包括物質依賴和物質濫用；物質引發的障礙症包括物質中毒，物質戒斷，物質引發的精神錯亂，物質引發的持續性癡呆，物質引致精神障礙，物質引發的精神分裂症，物質引發的情感性精神病，物質引發的焦慮症，物質引發的性功能障礙，物質引發的睡眠障礙和致幻藥 堅持的悟性混亂(再現)；酒精相關的疾患包括酒精依賴(303.90)，酒精濫用(305.00)，酒精中毒(303.00)，酒精戒斷(291.81)，酒精醉神志失常，酒精戒斷神志失常，酒精導致的精神障礙，酒精導致的情感性精神病，酒精導致的精神分裂症，酒精導致的焦慮症，酒精導致的性官能不良，酒精導致的失眠及其他未註明酒精導致之疾患(291.9)；安非他命(或相似安非他命) 相關的疾患包括安非他命依賴(304.40)，安非他命濫用(305.70)，安非他命中毒(292.89)，安非他命戒斷(292.0)，安非他命中毒神志失常，安非他命導致的情感性精神病，安非他命導致的精神分裂症，安非他命導致的焦慮症，安非他命導致的性官能不良，安非他命導

致的失眠及其他未註明安非他命導致之疾患(292.9)；咖啡因相關的疾患包括咖啡因中毒(305.90)，咖啡因導致的焦慮症，咖啡因導致的失眠其他未註明咖啡因導致之疾患(292.9)；大麻相關的疾患包括大麻依賴(304.30)，大麻濫用(305.20)，大麻中毒(292.89)，大麻中毒神志失常，大麻導致的情感性精神病及其他未註明大麻導致之疾患(292.9)；可卡因相關的疾患包括可卡因依賴(304.20)，可卡因濫用(305.60)，可卡因中毒(292.89)，可卡因戒斷(292.0)，可卡因中毒神志失常，可卡因導致的情感性精神病，可卡因導致的精神分裂症，可卡因導致的焦慮症，可卡因導致的性官能不良，可卡因導致的失眠，其他未註明可卡因導致之疾患(292.9)；致幻藥相關的疾患包括致幻藥依賴(304.50)，致幻藥濫用(304.30)，致幻藥中毒(292.89)，致幻藥堅持的悟性混亂(再現)(292.89)，致幻藥中毒神志失常，致幻藥導致的情感性精神病，致幻藥導致的精神分裂症，致幻藥導致的焦慮症，其他未註明致幻藥導致之疾患(292.9)；吸入劑相關的疾患包括吸入劑依賴(304.60)，吸入劑濫用(305.90)，吸入劑中毒(292.89)，吸入劑中毒神志失常，吸入劑堅持的悟性老年癡呆，吸入劑導致的情感性精神病，吸入劑導致的精神分裂症，吸入劑導致的焦慮症其他未註明吸入劑導致之疾患(292.9)；尼古丁相關的疾患包括尼古丁依賴(305.1)，尼古丁戒斷(292.0)，及其他未註明尼古丁導致之疾患(292.9)；類鴉片相關的疾患包

5 括類鴉片依賴(304.00)，類鴉片濫用(305.50)，類鴉片中
毒(292.89)，類鴉片戒斷(292.0)，類鴉片中毒神志失
常，類鴉片導致的情感性精神病，類鴉片導致的精神分
裂症，類鴉片導致的性官能不良，類鴉片導致的失眠及
10 其他未註明類鴉片導致之疾患(292.9)；苯環利定
(Phencyclidine) (或相似苯環利定) 相關的疾患包括苯
環利定依賴(304.60)，苯環利定濫用(305.90)，苯環利
定中毒(292.89)，苯環利定中毒神志失常，苯環利定導
致的情感性精神病，苯環利定導致的精神分裂症，苯環
15 利定導致的焦慮症及其他未註明苯環利定導致之疾患
(292.9)；鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥引發的疾病就像鎮
靜劑、安眠藥或抗焦慮藥依賴性(304.10)，鎮靜劑、安
眠藥或抗焦慮藥濫用(305.40)，鎮靜劑、安眠藥或抗焦
慮藥中毒(292.89)，鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥戒斷
20 (292.0)，鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥中毒神志失常，鎮
靜劑、安眠藥或抗焦慮藥戒斷神志失常，鎮靜劑、安眠
藥或抗焦慮藥導致的失智疾患，鎮靜劑、安眠藥或抗焦
慮藥導致的失憶症，鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥導致的
精神病症疾患，鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥導致的情感
性疾患，鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥導致的焦慮性疾
患，鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥導致的性功能障礙，鎮
靜劑、安眠藥或抗焦慮藥導致的睡眠障礙，以及其他未
註明鎮靜劑、安眠藥或抗焦慮藥導致的疾病(292.9) 多
種物質使用引起的疾病包括多種物質使用成癮

(304.80)；以及其他(或不知名)物質導致的疾病例如同化類固醇，硝酸鹽吸入劑和一氧化二氮。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可用來治療睡眠障礙，包括原發性睡眠疾患包含了睡眠異常如原發性失眠(307.42)，原發性嗜睡症(307.44)，昏睡症(347)，呼吸關聯之睡眠性疾患(780.59)，晝夜節律性睡眠障礙(307.45)以及其他未註明的睡眠異常(307.47)；原發性睡眠疾患還包含了類睡症如惡夢疾患(307.47)，夜驚(307.46)，夢遊疾患(307.46)以及其他未註明的類睡症(307.47)；與其他精神疾患相關的睡眠性疾患如失眠相關的睡眠性疾患(307.42)和嗜睡相關的睡眠性疾患(307.44)；一般性醫學狀況造成的睡眠疾患；以及物質引發的睡眠疾患包括下面亞型：失眠型，嗜睡型，類睡型以及混合型。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可用來治療飲食失調症例如神經性厭食症(307.1) 又可分下列亞型：禁食型和暴食/清除型；暴食症(307.51) 又可分下列亞型：清除型和非清除型；肥胖；強迫性進食症以及其他未註明的飲食失調症(307.50)。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可用來治療自閉症(299.00)；注意力不足/過動症又可分下列亞型:混合型(314.01)，顯著性注意缺失型(314.00)，顯著性過動-衝動型(314.01) 以及其他未註明的注意力不足/過動症(314.9)；過動症；破壞行為障礙如行為障礙症又可分下列亞型:孩童型(321.81)，青少年型(312.82) 以及其他未註明的類型(312.89)，叛逆症(313.81) 以及其他未註明的破壞行為障礙；和抽動性疾患如妥瑞氏症(307.23)。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可用來治療人格異常疾病，包括妄想型人格異常(301.0)，類精神分裂人格異常(301.20)，精神分裂型人格異常(301.22)，反社會型人格異常(301.7)，邊緣型人格異常(301.83)，歇斯底里型人格異常(301.50)，自戀型人格異常(301.81)，逃避型人格異常(301.82)，依賴型人格異常(301.6)，強迫型人格異常(301.4) 及其他未註明之人格異常疾病(301.9)。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟

5 甲基)苯甲醯胺 苯二磺酸鹽也可用來增進認知功能包
 括治療由其他疾病造成或相關的認知功能失調，包括精
 神分裂症、躁鬱症、沮喪，其他精神病和精神病狀態引
 發的認知功能失調。依據現在的發現，認知功能失調症
 可包含認知功能的損傷如注意力、方向、學習障礙、記
 憶力(包括記憶力功能失調、健忘症、失憶症候群、暫時
 性全面失憶症和年齡相關性記憶缺損)及語言功能；認知
 10 功能失調會導致中風、阿茲海默症、亨汀頓氏舞蹈症、
 影響到腦前額葉認知功能的匹克症、後天免疫不全症候
 群引發的老年痴呆症或是其他老年痴呆症如：腦動脈梗
 塞引發的失智症、喝酒引發的失智症、甲狀腺低能症引
 發的失智和其他退化型的癡呆症、包括小腦萎縮和脊髓
 側索硬化症；其他急性或亞急性狀況可能會引起認知力
 15 下降，包括精神錯亂或意氣消沈(假性痴呆)外傷、頭部
 外傷、年齡相關性記憶力下降、中風、神經退化性疾病、
 藥物誘導狀況，具神經毒性的試劑、輕型認知功能失
 調、年齡相關性記憶缺損，自閉症引發的認知功能失
 調、唐氏症、認知功能缺陷有關的精神病和電氣痙攣治
 療相關的認知疾病；和運動障礙形疾病，包括帕金森氏
 20 病、抗精神藥物引起之巴金森症和遲發性異動症。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙
 基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧
 基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟
 甲基)苯甲醯胺苯二磺酸鹽也可用來治療性功能障礙包

含性慾障礙，包括低性慾(302.71)，性嫌惡(302.79)，性喚起障礙，包括女性性喚起障礙(302.72)和男性勃起功能障礙(302.72)，高潮功能障礙，包括女性高潮功能障礙(302.73)，男性高潮功能障礙(302.74)，和早洩(302.75)，性交疼痛，包括交媾困難(302.76)，和陰道痙攣(306.51)，及其他未註明之功能障礙(302.70)，性變態，包括露陰癖(302.4)，戀物癖(302.81)，觸磨癖(302.89)，戀童癖(302.2)，受虐淫癖(302.83)，性虐待狂(302.84)，扮異性戀物癖(302.3)，窺淫癖(302.82)，及其他未註明之性變態(302.9)；性別認同障礙，包括兒童性別認同障礙(302.6)，青少年或成人性別認同障礙(302.85)，及其他未註明之性錯亂者(302.9)。

2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也可當作抗癲癇劑。2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽對於哺乳動物治療癲癇是有用的，尤其是人類的癲癇。“癲癇”有下列形式的局部發作：單純性發作，複雜性發作，次發性泛發發作，泛發性發作，包括失神發作，肌抽躍發作，陣攣發作，僵直發作，僵直陣攣發作和失張力發作。這個發明同時也提供一個處理癲癇的方法，

藉由給予哺乳動物們有效用量的 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物。

2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽和 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽也用來治療神經病變性疼痛，例如：糖尿病神經病變，坐骨神經痛，非特異性下背部發生疼痛，多發性硬化症疼痛，纖維肌痛症候群，HIV 引發的神經病變，神經痛包括帶狀疹後的神經痛和三叉神經痛和由身體的傷口截肢，癌症，毒性或慢性炎症痛所造成的疼痛。

本發明一方面在這裡也提供了一種治療哺乳動物包括人類患有或易受 GlyT1 媒介疾病之方法。藉由投與有效用量的 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物。

本發明另一方面在這裡也提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基

-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物之用途，其係製備成藥物來治療因 GlyT1 媒介的疾病。

在一具體實施例中，由 GlyT1 媒介的疾病可以藉由使用上文中的方法來治療，包含精神不正常(包含精神分裂症)、癡呆和注意力失調症，尤其是精神分裂症。

本文中，“有效用量”代表由研究人員或臨床醫師所觀測到藥物或藥劑在組織、器官、動物或人體中所引起生理或藥物反應的量。

根據本發明，化合物之使用可以不添加任何物質，但在一實施例中，可添加活性成分來形成醫藥組成物。

因此，本發明另一方面提供醫藥組成物，其包含 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物，和至少一種醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

這些醫藥組成物可用於治療臨床狀況，其中 GlyT1 抑制劑需要治療像是精神分裂症的疾病。載體必須是受試者在醫藥上可接受的以及與組成物的其他成份是可相容的，例：不會造成有害的副作用。載體可以是固體或液體，也可以和至少一種 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基

-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺鎓二磺酸鹽或其溶劑化物，成為單一劑量的調配物。如果需要，其他活性成分也可以加入本發明的醫藥組成物。

所屬領域的技術人員將可瞭解，根據本發明的化合物可有利地與一種或多種其他治療劑同時使用，例如：不同的抗抑鬱劑像是5HT3拮抗劑、血清素促進劑、NK-1拮抗劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、選擇性去甲基腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)、三環抗抑鬱劑、多巴胺抗焦慮劑、H3拮抗劑、5HT1A拮抗劑、5HT1B拮抗劑、5HT1D拮抗劑、D1促進劑、M1促進劑和/或抗癲癇劑以及典型和非典型抗精神藥物和認知增強劑。

適合跟本發明化合物結合使用的5HT3拮抗劑，包括昂丹司瓊(Ondansetron)、格拉司瓊,(Granisetron)、甲氧氯普胺(Metoclopramide)。

適合跟本發明化合物結合使用的血清素促進劑，包括舒馬曲坦(sumatriptan)、蘿芙素(rauwolscine)、育亨賓(yohimbine)、甲氧氯普胺(Metoclopramide)。

適合跟本發明化合物結合使用的選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)，包括氟西汀(fluxetine)、西酞普蘭(citalopram)、費蒙斯丁(Femoxetine)、樂服克(Fluvoxamine)、帕羅西汀(Paroxetine)、節達品(Indalpine)、舍曲林(Sertraline)、齊美定(zimeldine)。

適合跟本發明化合物結合使用的選擇性去甲基腎上腺素再吸收抑制劑(SNRI)，包括文拉法辛

(venlafaxine) 、瑞波西(reboxetine)。

適合跟本發明化合物結合使用的三環抗鬱劑，包括丙米嗪治(imipramine)、阿密曲替林(Amitriptiline)、氯咪帕明(chlomipramine)、去甲替林(nortriptiline)。

5 適合跟本發明化合物結合使用的多巴胺抗焦慮劑，包括安非它酮(bupropion)、安咪奈丁(amineptine)。

可用於本發明之抗癲癇劑/抗精神病藥之實例包括但不限於：雙丙戊酸(divalproex)卡馬西平(carbamazepine)、地西洋(diazepam)。

10 在本發明中非常有用的抗精神病藥劑的例子，包括但不限於：丁酰苯類(butyrophenones)，包括氟哌啶醇(haloperidol)、匹莫齊特(pimozide)與氟利多(droperidol); 吩噻嗪類(phenothiazines)，包括氯丙嗪(chlorpromazine)、硫利達嗪(thioridazine)、米索噻嗪(mesoridazine)、氟奮乃靜(trifluoperazine)、羥哌氯丙嗪(perphenazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、thiflupromazine、丙氯拉嗪(prochlorperazine)與醋奮乃靜(acetophenazine); 噻噸類(thioxanthenes)，例如替沃塞噸(thiothixene)與氯普噻噸(chlorprothixene); thienobenzodiazepines; 二苯並氮雜卓類(dibenzodiazepines); 苯並異噁唑(benzisoxazoles); 苯硫氮草類(dibenzothiazepines); 咪唑啉二酮(imidazolidinones) ; benzisothiazolyl-piperazines; 三嗪(triazine)，例如拉莫三嗪(lamotrigine)，二苯並氧氮萆類(Dibenzoxazepines)，洛沙平(loxapine)。二氫吲哚酮類

15

20

(Dihydroindolones)，例如嗎啉酮(molindone)、阿立哌唑(aripiprazole);及其衍生物皆有抗精神病活性。

選擇之抗精神病藥物的供應商與其商品名的例子如下：克慮平(clozapine)(商品名為可致律錠(CLOZARIL®)來自於邁蘭(Mylan)、Zenith Goldline, UDL, 諾華(Novartis));奧氮平(olanzapine)(商品名為(ZYPREXO)來自於禮來(Lilly)) ;齊拉西酮(商品名為哲思(Geodon)，來自於輝瑞(Pfizer))，利培酮(risperidone)，(商品名為維思通(Risperdal)來自於楊森(Janssen)) ;富馬酸喹硫平(quetiapine fumarate)(商品名為思樂康(SEROQUEL®)來自於阿斯特捷利康(AstraZeneca)) ;氟哌啶醇(haloperidol)(商品名為好度(HALDOL®)來自於奧索(Ortho-McNeil)) ;鹽酸氯丙嗪(chlorpromazine)(商品名為索拉忍來自於史克美占 (SmithKline Beecham(GSK))) ;氟奮乃靜(fluphenazine)(商品名為氟非拉嗪(PROLIXIN®)，來自於Apothecon, Copley, Schering, Teva,與 American Pharmaceutical Partners, Pasadena);硫噻蒾(thiothixene)(商品名為氨砒噻噸(NAVANE®)來自於輝瑞(Pfizer));氟奮乃靜(trifluoperazine) ((10-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-2-(三氟甲基)phenothiazine dihydrochloride, 商品名為施他寧(STELAZINE®)來自於(Smith Klein Beckman));奮乃靜(perphenazine)(商品名為(TRILAFON®)來自於先靈(Schering));硫利達嗪(thioridazine) (商品名為 MELLARIL®;來自於 Novartis,

Roxane, HiTech, Teva,與 AlphaPharma);嗎啉酮(molindone)
(商品名為(MOBAN®);來自於 Endo);洛沙平(loxapine)
(商品名為 LOXITANE®;來自於華生(Watson))。再者，
5 苯哌利多(benperidol) (Glianimon®)，甲哌丙嗪
(perazine) (Taxilan®)或美派隆(melperone) (Eunerpan®))
或許會被使用。其它抗精神病藥劑包括丙嗪(promazine)
(商品名為 SPARINE®)，triflurpromazine (商品名為
VESPRIN®)，氯普噻噸(chlorprothixene) ((商品名為
TARACTAN®)，氟哌利多(droperidol)(商品名為
10 INAPSINE®)，醋奮乃靜(acetophenazine) (商品名為
TINDAL®)，丙氯拉嗪(prochlorperazine) (商品名為
COMPAZINE®)，甲氧異丁嗪(methotrimeprazine) (商品
名為 NOZINANM)，哌泊噻嗪(pipotiazine) (商品名為
PIPOTRIL®)，齊拉西酮(ziprasidone)與(hoperidone)。

15 在一具體實施例中，使用於本發明的抗精神病藥劑
是奧氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、喹硫平
(quetiapine)、阿立哌唑(aripiprazole) 氟哌啶醇
(haloperidol)、氯氮平(clozapine)、齊拉西酮(ziprasidone)
或奧沙奈坦(osanetant)。

20 將可瞭解到組合物或組成物之化合物可以被同時
投與(可以是相同或不同醫藥調配物)、分別投與或連續
投與。

在一具體實施例中，本發明的組合治療為輔助性投
與。所謂輔助性投與指的是以個別的醫藥組成物或設備

形式中每一個成分連續或重疊投與。投與二種或多種藥劑的療程一般在此技術人員及本文中係指輔助治療投藥；它也被稱為添加治療投藥。任何以及所有的療程，其中病患接受這個藥是分開的，但是，是接連服用或重疊服用本發明化合物或醫藥上可接受的鹽類，或其溶劑化物與至少一種抗精神病藥劑，係在本發明的範圍內。在添加治療投藥一實施例中，病患在投與一種或多種的藥物治療，經一段時間穩定後，再投與另一種藥物成分。在本發明的範圍裡，2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物，可以當作是輔助治療來投與至少獲得一種抗精神病藥劑的病患，但是本發明的範圍也包括獲得 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物的病患，投與至少一種抗精神病藥劑的輔助治療。

發明的組合治療也可以是同時給藥。所謂同時給藥的意思是指在療程過程中，個別成分的藥物是一起服用的，可以是單一醫藥組成物或包括兩者的成分之設備，也可以是分開的組合物或設備，每一個包含一種成分，同時給藥。這樣分開個別成分的組合用於同時組合治療

可以部件之套組之形式提供。

因此以更進一步的觀點，本發明提供了一種治療精神病的方法，藉由投與 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽或其溶劑化物作為輔助治療給至少服用一種抗精神病藥劑的病人。另一分面，本發明提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽或其溶劑化物的醫藥用途，作為輔助治療給至少服用一種抗精神病藥劑的精神病患。本發明更進一步 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽或其溶劑化物作為精神病患的輔助性治療，投與至少需要一種抗精神病藥劑的病患。

另一分面，本發明提供了一種輔助醫療用來治療精神病的方法，藉由投與至少一種抗精神病藥劑給正在服用 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)

丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物的病患。另一分面，本發明提供至少一種抗精神病藥劑的醫藥製成作為輔助醫療，給正在服用 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物的病患。發明更進一步提供至少一種抗精神病藥劑，用來輔助治療精神病，給正在服用 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物的病患，以及至少一種穩定情緒的藥物或抗躁狂藥物，作為醫藥製成用來治療精神病，以及醫藥組成物包含 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物和至少一種穩定情緒的藥物或抗躁狂藥物，用來治療精神病。

另一方面，本發明提供一種治療精神病之部件之套組，包含首次劑量為 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物，或者 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡

咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺苯二磺酸鹽或其溶劑化物，接著投與一或多種劑量包含抗精神病藥劑來同時治療。

5 本發明的內容裡，精神病包括前面提及的疾病，像是精神分裂症、情感性疾患、焦慮症、物質引發的疾病、睡眠障礙、飲食失調症、自閉症、注意力不足/過動症、破壞性行為障礙、抽動障礙、人格異常、在其他疾病有
10 認知功能失調、性功能障礙、運動困難障礙、憂鬱症、雙極性精神失調、認知功能失調和強迫症以及在這裡所有提到各種的疾病，這些都算是本發明的一部分。

在醫藥用途方面，本發明的化合物通常會以標準醫藥組成物投與。因此本發明更進一步提供醫藥組成物，其包含 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物和醫藥上可接受的載體。本發明也提供 2-(甲氧基)-*N*-[2-
15 甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺苯二磺酸鹽或其溶劑化物和醫藥上可接受的載體。醫藥組成物可以使用來治療本文所提及的任何情況。

20 本發明的醫藥組成物通常是適宜口服、舌下、口腔錠、非口服(例如皮下的、肌肉內的、靜脈內的)、直腸的、局部的、鼻腔局部或是以吸入式或吹氣(經由口或鼻子)的方式投與。對於特別病患最適合的投與方式將會依照本質與狀況的嚴重性來處理以及依照有效化合物的

本質。在一實施例中，會提供口服投與。

5 適合的口服投與調配物是可以以分割的單位來提供，例如藥片、膠囊、藥包或錠劑。每一項含有有效化合物的已知的含量；如同粉末或是顆粒劑；如同在水中或是非水的液體的溶液或懸浮液；或是水基乳劑或油基乳劑的乳狀液。舉例來說，本發明化合物可以製備成調配物具有控制釋放的效果。這可以是上述所提及的任何醫藥形式。舉例來說，它可以是凝膠處方溶在含有非水溶液的油狀賦形劑，例如，甘油三辛酸酯(Miglyol)，如果有需要可以和適合的凝膠劑使用，例如，甲基纖維素或疏水性的矽膠。

10 適合的舌下或口腔錠投與調配物，包括含有效化合物的錠劑與典型地經過調味為基礎，例如糖與刺槐(acacia)或特拉加康斯樹膠(tragacanth)與錠劑在惰性基礎下包含有效化合物，例如明膠與甘油或蔗糖與刺槐。

15 適合的非口服投與調配物，典型地為含有有效化合物的已知濃度且無菌的液體溶液；溶液與受試者的血液為等張滲透壓。雖然這些溶液可以投與靜脈注射，但它們也可以是皮下或肌肉注射。

20 適合的直腸投與調配物，可以提供如用單位劑量栓劑包含有效成分與一種或多種的固體載體形成栓劑為基礎，例如可可油。

適合的局部或鼻腔應用處方，包括油膏、乳膏、外用藥水、膏、凝膠、噴霧狀物、氣溶膠與油。適合用來

處方的載體包含了礦脂、羊毛蠟、聚乙二醇、酒精和其組合物。

舉例來說，本發明化合物的調配物組成可以用來改善本發明化合物的暴露型態。

5

適合透皮給藥的組合物包括：油膏、凝膠和貼片。在一實施例中，組合物是單一個形式像是藥片、膠囊或安瓶。

10

本發明的調配物可以由任何合適的方法來製備，典型地均勻與詳細的混合有效化合物和液體或微小個別的固體載體或者兩者，而且要依照需要的比例混合，然後如果需要的话，會將最終混合物塑造成理想的形狀。

15

例如，藥片或許會藉由壓縮包含有效成分的粉末或顆粒劑與一或多個隨意的成分均勻混合。例如黏結劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性分散劑或均勻混合粉末有效成分與惰性液體稀釋劑。

非口服給藥的水狀溶液典型地是藉由將有效化合物溶在足夠的水中製備，以達需求的濃度，之後再將溶液滅菌與調節滲透壓。

20

將可瞭解，精確的劑量投與將會依照年齡與病人的情況和投與頻率與規則和最後護理治療者的判斷。化合物可以依一次或分次的劑量投與，或許投與一次或多次，例如：一天服用 1 至 4 次。

使用有效成分的建議劑量是依照發明是口服、舌下、非腸胃的、口腔錠、直腸、鼻腔或局部投與，用在

人類(大約 70 公斤體重),藉由 GIyT1 抑制劑來治療神經學上的和神經精神異常的疾患,包括精神分裂症,每單位劑量可以投與的有效成分可以是約 1-1000 毫克,例如:大約 5-500 毫克、或大約 10-100 毫克,例如:一天服用 1 至 4 次。

本發明化合物可以在活體標誌技術當作 PET 配體(例如在碳 11 或氟 18 標定)或是 SPECT 配體(例如在碘 123 或亞穩鎔 99 標定)用來定量 GIyT1 轉運體。舉例來說,PET 或 SPECT 可以觀察腦部影像。本發明內容中,PET 代表:正子放射型電腦斷層攝影,以及 SPECT(=SPET)代表:單光子放射斷層攝影。

【實施方式】

本發明中係由下列非限制性實例更進一步的說明。
縮寫:

THF	四氫呋喃
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲醯胺
HATU	O-(7- 偶 氮 苯 并 三 氮 唑 -1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
EDC	N-(3-(二甲基胺基)丙基)-N-乙基碳二亞胺鹽酸鹽
HOAt	3H-(1,2,3)-三唑並(4,5-b)-吡啶-3-醇

EtOAc	乙酸乙酯
NMP	N-甲基吡咯烷酮
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
HOBt	1-羥基苯並三唑水合物
IPA	2-丙醇
TBTU	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四 甲基四氫硼酸
DMSO	二甲基亞砷
HEPES	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸鈉鹽

生物的測試方法

此化合物對 GlyT1 轉運蛋白的親合性可利用下列的分析證明：

將表現甘胺酸(第一型)轉運蛋白之 HEK293 細胞生長在 37°C 和 5% CO₂ 細胞培養液中。(DMEM/NUT) F12 混合液包含 2 毫莫耳濃度左旋穀胺鹽胺，0.8 毫克/毫升 G418 和 10% 熱處理後的胎牛血清，細胞生長到 T175 錐形瓶 70% 到 80% 滿後，將細胞冷凍保存。為了檢驗，細胞解凍並重新懸浮在每毫升 1.32×10^6 個細胞密度中，檢驗試劑為 140 奈莫耳濃度氯化鈉，5.4 毫莫耳濃度氯化鉀，1.8 毫莫耳濃度氯化鈣，0.8 毫莫耳濃度氯化鎂，20 毫莫耳濃度 HEPES，5 毫莫耳濃度葡萄糖，以及 5 毫莫耳濃度丙胺酸的 pH7.4 溶液。化合物從頂端濃度 2.5 毫莫耳濃度被 DMSO 序列稀釋三或四倍後得到 11 個濃度

依賴性結果。將每個濃度的 100 毫升化合物加入檢驗盤中，等量體積的 LeadseekerTM WGA SPA 顆粒珠(用緩衝溶液打散後每毫升 12.5 毫克的量)加入細胞懸浮液中，以及 5ul 細胞/顆粒珠的懸浮液體，置入每個包含 100nl 的測試化合物 LV384 白色固體盤孔洞(3300 cells/well)中。加入受質(5ul)(以 1:100 稀釋[3H]-glycine 母液，試驗緩衝液包含 2.5 毫莫耳濃度丙胺酸)到每個孔洞中。最終 DMSO 濃度為 1% v/v。使用 Perkin Elmer ViewluxTM 收集數據，ActivityBaseTM 儀器決定 pIC₅₀ 值。

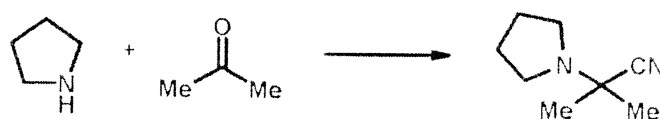
具有 GlyT1T1 轉運蛋白的 pIC₅₀ 大於或等於 5.0 之化合物被認為有活性。結果發現 R-(-)-2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽與 GlyT1 轉運蛋白的平均 IC₅₀ 值為 7.8(n=5)。R-(-)-2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萘二磺酸鹽的值則為 8.3 (n=1)。

整個範例章節中，下列術語被認為掌性化合物有關。當擁有兩個鏡像異構物的混合物被製備出來，其化合物以(±)描述。當單一的鏡像異構物(表是混合物在其中一種鏡像異構物增加了掌性)被製備，其標示為“掌性”。一些物質的各別鏡像異構物藉由其旋光性被鑑別，且此物質被標記為(+)或(-)鏡像異構物。

當對一個早期的反應以一個相似的方式被描述時，更多完整描述的反應，一般反應條件使用上實質上

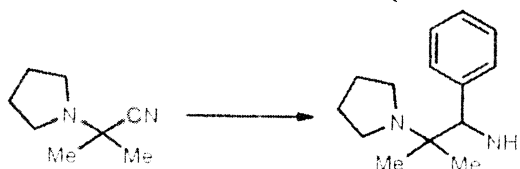
是相同的。反應條件以所屬領域標準步驟來使用，但是可能無法適應從一個反應到另一個反應的狀況。起始材料可能不需在每一批次的反應被製備出來。

5 說明 1: 2-甲基-2-(1-吡咯烷基)丙腈



於冰浴下，將吡咯烷（8.35 毫升；0.1 莫耳）和丙酮（7.34 毫升；0.1 莫耳）在攪拌下逐滴加入氰化鉀（6.51 克；0.1 莫耳）之水溶液超過 10 分鐘。之後於室溫下攪拌至隔夜，將粗製反應混合物以乙醚（2 x 250 毫升）萃取，然後將萃取物合併之後以飽和食鹽水（150 毫升）清洗後以無水硫酸鎂乾燥並進行減壓濃縮即可得到標題之淡綠色液體產物（10.7 克；78%），此化合物可直接使用於下一步驟中而無須進一步純化。¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (6H, s), 1.80 - 1.90 (4H, m), 2.70 - 2.80 (4H, m)。

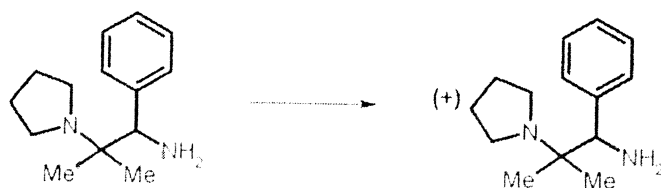
20 說明 2: (±)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺



於無水氫氣系統及 -70°C 下，將 2-甲基-2-(1-吡咯烷基)丙腈 D1（10.7 克；77.54 毫莫耳）溶解於四氫呋喃

(400 毫升) 中，之後加入苯基鋰之丁醚溶液 (1.8M 溶液取 86.3 毫升; 155 毫莫耳)。將反應混合物於 -70°C 下攪拌 2 小時後於室溫下攪拌至隔夜。將反應混合物以冰浴冷卻之後加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (400 毫升)。額外攪拌 30 分鐘後會產生分層現象，水層以乙醚 (200 毫升) 萃取。合併有機層後以無水硫酸鎂乾燥並進行減壓濃縮。將剩餘琥珀色油狀物溶於甲醇 (400 毫升) 中，於冰浴冷卻下將四等份的硼氫化鈉 (5.2 克; 137 毫莫耳) 於超過 5 分鐘的時間內加入。將反應混合物在冰浴下攪拌 30 分鐘，移除冰浴並於室溫攪拌 1.5 小時。將反應混合物於冰浴下冷卻後加入水 (50 毫升)，之後利用減壓濃縮將體積濃縮至約剩下 70 毫升左右。此混合物會在 2N 鹽酸 (100 毫升) 和乙酸乙酯 (400 毫升) 中分層，有機層以 2N 鹽酸 (2 x 100 毫升) 進行萃取。合併酸性水層以乙酸乙酯 (200 毫升) 清洗，並以 50% 氫氧化鈉水溶液進行鹼化反應並以二氯甲烷 (3 x 150 毫升) 進行萃取。合併二氯甲烷層以無水硫酸鈉乾燥並進行減壓濃縮即可得到標題之無色固體產物 (15 克: 88%) ^1H NMR(CDCl_3), δ : 0.75 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.70 - 1.76 (4H, m), 1.80 (2H, bs), 2.65 - 2.70 (4H, m), 4.08 (1H, s), 7.20 - 7.42 (5H, m)。

說明 3: (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺



於 57°C 下，將溶有 (R)-(-)- α -甲氧基苯乙酸 (8.08 克；49 毫莫耳) 之異丙醇 (50 毫升) 溶液在攪拌下逐滴加入溶有 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 D2 (10.64 克；49 毫莫耳) 之異丙醇 (107 毫升) 溶液中超過 10 分鐘。加完後，將溶液繼續加熱 10 分鐘。之後停止加熱並持續攪拌 1 小時 45 分鐘。之後加入 2-丙醇 (100 毫升) 並將混合物過濾，固體以 2-丙醇 (3x 50 毫升)、乙醚 (100 毫升) 清洗並乾燥。將固體可從沸騰的 2-丙醇 (1 公升) 中進行再結晶，並將結晶固體過濾，之後依序以冷的 2-丙醇、乙醚溶劑清洗並乾燥之。樣品會在飽和碳酸氫鈉水溶液和二氯甲烷中分層，將有機層以兩相分離裝置分離後灌入無水氫氣即可得到標題之無色固體產物。¹H NMR (CDCl₃), δ : 0.75 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.70 - 1.79 (4H, m), 1.85 (2H, bs), 2.65 - 2.70 (4H, m), 4.08 (1H, s), 7.20 - 7.42 (5H, m)。掌性 HPLC: 97.5% ee, 根據比較流速較慢的鏡相異構物 2. $[\alpha]_D = +28.5^\circ$ (c=1, CHCl₃ 於 27.5°C 下)。無鹽類之產物可依類似方法製備 (3.55 克, 66%)。

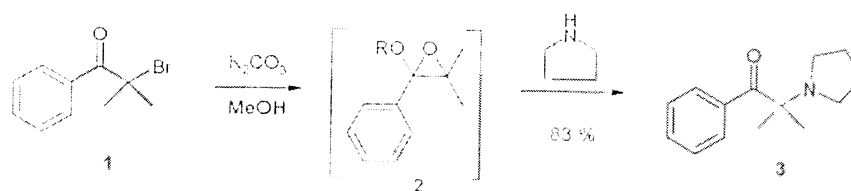
以下為消旋異構物 D2 的解析條件：

管柱： 掌性 OD-H 5 微米，250 x 4.6 公釐內徑，
粒徑 10 微米
移動相： 庚烷：乙醇 (90:10)
梯度： 等梯度
流速： 1 毫升/分鐘
UV 波長範圍： 254 nm
分析時間 10 分鐘
滯留時間 5.4 分鐘(鏡像異構物 1); 7.0 分鐘(鏡像異
構物 2)

**說明 D3a: (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺的
鏡像選擇性合成**

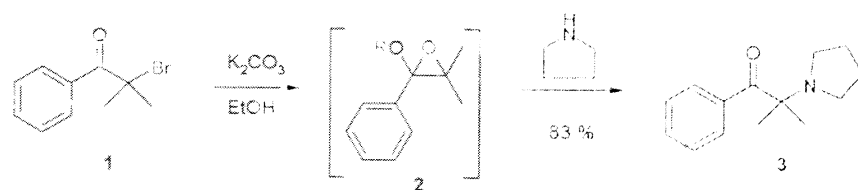
5 以下是利用鏡相選擇性來合成(+)-[2-甲基-1-苯基
-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺的方法，除非有明確說明，不然
所有試劑和溶劑皆購自 Aldrich Chimica。反應之後以
HPLC (酸性方法，8 分鐘或 2 分鐘運轉時間即可完成)
10 分析或以 LC-MS 進行分析。¹H NMR 使用 400MHz
機器，將樣品以 DMSO-d₆ 或丙酮-d₆ 溶液配製。

步驟 1：於甲醇中進行一步反應之化合物 3 的製備



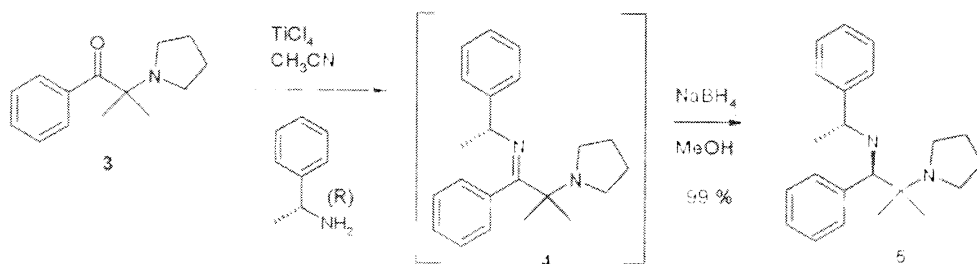
於氮氣系統下將 2-溴異丁醯苯 1 (0.05 莫耳; 11.36 克) 和 99% 碳酸鉀 (20 克, 2 倍重) 溶於甲醇 (HPLC 等級, 25 毫升, 2 倍體積) 中, 在室溫下攪拌 3 小時。利用 1H NMR 顯示反應完成後。將 99.5% 吡咯烷 (10 毫升; 0.9 倍體積) 加入此泥狀之混合物中, 並於 70 °C 下加熱 40 小時 (HPLC, RT_{RP} 1.00; RT_{Sp} 1.31; 2 分鐘方法)。當進行終止反應時有一些起始物依舊存在 (大約 5% a/a)。加入第三丁基甲醚 (TBME) (11 毫升, 1 倍體積) 稀釋並過濾。剩餘物以第三丁基甲醚潤洗 (10 毫升 x 2), 合併有機層後減壓濃縮。將剩餘物加入乙酸乙酯 (20 毫升, 2 倍體積) 後以 2N 鹽酸 (5 毫升 x 5) 清洗。酸性溶液以 6N 氫氧化鈉水溶液 (大約 10 毫升, 1 倍體積) 進行鹼化至調至 pH 為 12-13, 再以乙酸乙酯 (8 毫升 x 3) 萃取。將有機溶液進行減壓濃縮可得化合物 3 之黃色結晶 (9.58 克, 0.044 莫耳, 產率 88%)。將此反應重複數次, 產率介於 75-90% 之間。

步驟 1: 利用乙醇以一步反應製備化合物 3 之流程



5 於氮氣系統下將 2-溴異丁醯苯 1 (15 毫莫耳，3.37
 克，2.5 毫升) 和 99% 碳酸鉀 (6 克，1.8 倍重) 溶於
 乙醇 (9 毫升，2.7 倍體積) 中，在室溫下攪拌 20 小
 時。將 99.5% 吡咯烷 (3.5 毫升；1 倍體積) 加入此泥
 狀之混合物中並加熱至迴流狀態下反應 24 小時。將溶
 10 液以乙酸乙酯 (20 毫升) 稀釋並過濾。剩餘物以乙酸乙
 酯 (20 毫升) 清洗，將合併有機層以水 (20 毫升 x 2)
 清洗，並以 2N 鹽酸 (20 毫升 x 2) 進行萃取。將酸性
 溶液以乙酸乙酯 (20 毫升) 清洗，然後將乙酸乙酯 (20
 15 毫升) 加入飽和的碳酸鉀水溶液使其 pH 為 12-13。將
 乙酸乙酯分離，水層再次利用萃取乙酸乙酯重複萃取
 (20 毫升)。合併有機層後以水 (20 毫升 x 2) 清洗並
 減壓濃縮可得到產物 (2.62 克，產率 81%)。

步驟 2: 化合物 5 的合成

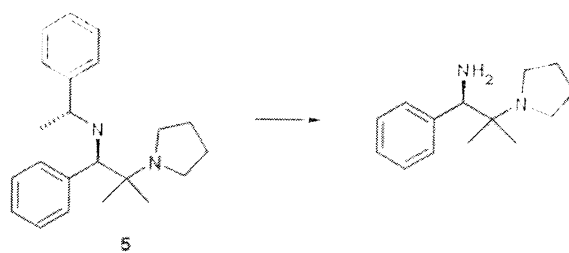


於無水氮氣系統下將一圓底燒瓶中裝入吡咯烷酮
3 (3.90 克, 17.9 毫莫耳, 1 重量), 99.5% 三乙胺 (9.36
毫升, 4 當量, 0.072 毫莫耳) 以及 (R)-(+)- α -甲基苄胺
(2.60 克, 21.5 毫莫耳, 2.77 毫升) 以及乙腈 (35 毫升,
5 10 體積)。將溶有 1M 四氯化鈦之二氯甲烷 (14.3 毫
升, 3.7 倍體積) 溶液於 15 分鐘內逐滴加入, 並以冰
浴將其冷卻至 5-10°C。之後所生成之泥狀物在室溫下
攪拌 2.5 小時。接著將混合物再次冷卻至 0°C 後, 以少
量多次的方法加入硼氫化鈉 (1.40 克, 2 當量), 之後逐
10 滴加入甲醇 (8 毫升, 2 倍體積)。讓反應在 2 小時內
緩慢回到室溫後持續攪拌至隔夜。加入 4N 鹽酸 (2 毫
升) 於此反應泥狀混合物中以終止反應, 接著過濾後以
乙腈溶液 (2 毫升) 清洗。將溶劑以減壓濃縮法移除一
部份之後, 加入 1N 鹽酸水溶液 (16 毫升, 4 倍體積)
15 後, 利用乙酸乙酯 (8 毫升, 2 體積 x 2) 進行萃取。
將乳化部分過濾。之後加入兩體積的 2N 鹽酸水溶液以
及兩體積的乙酸乙酯。將水層 (25 毫升) 分離之後, 有
機層以 2N 鹽酸水溶液 (兩體積, 8 毫升) 清洗。合併
水層 (33 毫升, 10 體積) 之後以 6N 氫氧化鈉水溶液
20 調整 pH 至 12, 之後加入乙酸乙酯 (8 毫升 x 3)。減
壓濃縮之後可得褐色油狀產物 (5.16 克, 20 毫莫耳,
100%)。

步驟 2: 化合物 5 的合成。另一種方法

於無水氮氣系統下將一圓底燒瓶中裝入吡咯烷酮 3 (1 克, 4.6 毫莫耳, 1 重量), 99.5% 三乙胺 (2.5 毫升, 2.5 體積比以及 (R)-(+)- α -甲基苄胺 (0.7 克, 0.7 體積比) 以及乙腈 (8 毫升, 9 體積)。將溶有 1M 四氯化鈦之二氯甲烷 (4.6 毫升) 溶液於 15 分鐘內 10 °C (冰水浴) 下逐滴加入並佐以劇烈攪拌。並以乙腈 (2 毫升) 清洗漏斗。將所生成之泥狀混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。接著將混合物再次冷卻至 0 °C 後, 加入硼氫化鈉 (350 毫克, 2 當量), 之後在於 30 分鐘內逐滴加入甲醇溶液 (4 毫升)。將反應混合物於 2 小時內緩慢的回溫至室溫, 並在等待額外的 2 小時。將溶劑以減壓濃縮法移除至約剩下 5 體積左右, 接著加入乙酸乙酯 (10 毫升)。將懸浮物抽器過濾法過濾, 固體部分以乙酸乙酯 (5 體積) 清洗。將乙酸乙酯以 2N 鹽酸水溶液 (10 體積 x 2), 合併水層後以乙酸乙酯 (10 體積) 清洗。加入乙酸乙酯 (10 體積) 後合併水層以固體氫氧化鉀將其 pH 調整至 12。將乙酸乙酯層分離之後, 水層再以乙酸乙酯 (10 毫升) 萃取。合併有機層之後以清水 (2 x 10 毫升) 清洗, 減壓濃縮之後可得標題之產物 (1.45 克, 97%)。

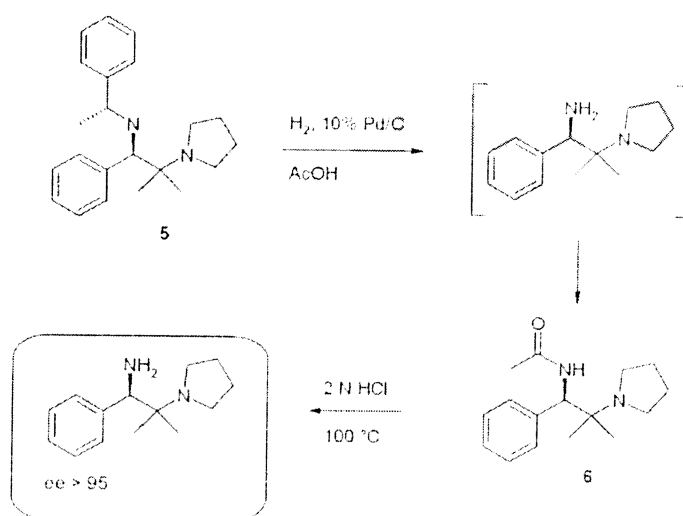
步驟 3: 利用直接氫化反應合成 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺



在一個高壓試管中裝入掌性二胺化合物 5 (1.62 克, 1 wt, 5.31 毫莫耳) 及 10% 之濃硫酸/甲醇 (HPLC 等級, 3 毫升, 2 體積) 溶液, 接著將 10% 金屬鈀/活性炭粉 (150 毫克, 重量的 10%, 試藥級, 50% 重量比) 加入, 之後導入 3 大氣壓的氫氣並在 60°C 下反應 50 分鐘。讓混合物回到室溫後以矽藻土過濾。將過濾器以甲醇 (6 毫升, 3 倍體積) 潤洗, 並減壓濃縮至約剩下 5 體積左右。將淡黃色溶液加入 1N 鹽酸 (3 毫升, 2 倍體積), 之後以乙酸乙酯 (6 毫升, 4 倍體積) 萃取後分離。將有機層以 2N 鹽酸 (2 倍體積) 進行萃取後合併水層並以 6N 氫氧化鈉水溶液 (8 毫升, 5 倍體積) 進行鹼化至 pH 為 12-13。接著於室溫下, 15°C 下持續攪拌 1 小時便會由此乳白色液體中得到固體。將所得到的白色固體以水 (1 體積) 清洗。過濾後於 30°C 烘箱下乾燥至隔夜可得白色可回收之固體產物 (890 毫克, 76%)。

另一種步驟 3: 經由 2 步驟合成 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (圖 2)

圖 2



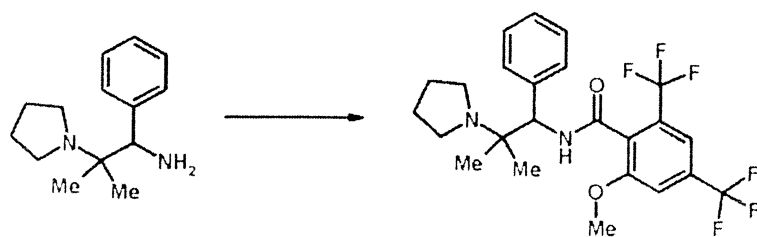
在一個高壓試管中裝入掌性二胺化合物 5 (1.0 克，1 wt) 並加入冰醋酸 (2 毫升，2 體積) 及甲醇 (2 毫升，2 體積) 使其溶解。將溶液加入 10% 金屬鈀/活性炭粉 (100 毫克，0.1 重量比，購自 Strem Chemicals 公司，50% 重量比) 並使其在 5 大氣壓之氫氣及 $50^\circ C$ 下反應 12 小時。之後讓混合物置於室溫下並以矽藻土過濾。以甲醇 (10 毫升，10 體積) 清洗過濾器，並經由減壓濃縮至體積剩 2 體積左右。之後所得到的淡黃色液體以 4N 鹽酸水溶液 (2 毫升，2 體積) 稀釋並加熱至 $100^\circ C$ 下反應 6 小時。將混合物置於室溫，並加入水 (8 毫升)，以乙酸乙酯 (4 體積 x 2) 進行萃取。水層以 15% 之氫氧化鈉水溶液 (約 5 毫升，5 體積) 進行簡化使其 pH 為 12-13，之後於室溫下放置 1 小時。經過過濾與乾燥後可得到一淡黃色可回收固體 (460

毫克，68%)

另一種步驟 3: 合成(+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺。甲酸還原。

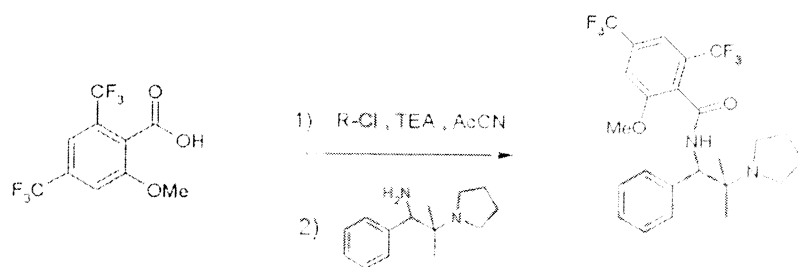
5 將掌性二胺 5 (1.45 克, 1 重量) 溶於甲酸 (5 毫升, 3.4 倍體積) 和乙酸乙酯 (0.5 毫升)。加入 10% 金屬鈹/活性炭粉 (300 毫克, 10% 重量比, 購自 Strem Chemicals 公司, 50% 重量比) 並將懸浮液加熱至 100 °C。在攪拌 2 小時後反應即完成, 可得到甲鹽基化衍生物。將懸浮液冷卻至 40-50 °C 並以抽氣過濾法過濾。將鈹/碳粉以乙酸乙酯 (5 毫升 x 2) 清洗。溶劑減壓濃縮到剩下總體積的 3-4 體積, 然後加入 4N 鹽酸之水溶液 (10 毫升)。溶液在 100 °C 下攪拌 3 小時, 然後在室溫下以水和乙酸乙酯 (10 毫升 x 2) 清洗。加入乙醇 (2 毫升) 並將溶液冷卻至 10 °C, 然後以 30% 氫氧化鈉水溶液調至 pH 為 12-13。所得之固體在 1 小時後過濾, 再以冷水 (5 毫升 x 2) 清洗。於 25 °C 下, 將固體在真空系統下乾燥 14 小時, 即可得到化合物 (710 毫克, 71%)。

說明 4: 掌性 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲鹽胺



5 於無水氫氣下，將溶有二異丙基乙胺（0.915 毫升；
 5.37 毫莫耳）、2,4-雙三氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸（0.511
 克；1.78 毫莫耳）及 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)
 丙基]胺 D3（0.501 克；1.74 毫莫耳）之二甲基甲醯胺
 （50 毫升）溶液，分批加入 *O*-(7-偶氮苯并三氮唑-1-
 10 基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯（HATU，0.676 克；
 1.78 毫莫耳）。在室溫攪拌 3 小時後，接著置於室溫下
 反應約 2 天。接著將反應混合物以 SCX 管柱（一種離
 子交換管柱）進行純化，所生成的產物會在乙酸乙酯及
 水層中分層。利用真空系統除去溶劑後即可得標題的產
 15 物。¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (6H, s), 1.60 - 1.80 (4H, m),
 2.55 - 2.75 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.78 (1H, s), 7.20 - 7.40
 (7H, m), 7.52 (1H, s)。質譜（電灑 LC/MS）發現
 489(MH⁺)。C₂₄H₂₆F₆N₂O₂ 理論值為 488。滯留時間 2.06
 分鐘。將標題的產物轉換成相對應的鹽酸鹽則可得到灰
 20 白色的固體（0.893 克；96%）。由於是使用掌性中間產
 物（D3），因此所獲得之標題產物也為掌性化合物。

說明 4a: *R*-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)
 丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的另一種方法



(i) 甲基磺醯氯 (Mesylchloride)

將 2,4-雙三氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸 (150 毫克; 0.55 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (1.5 毫升, 10 倍體積) 中。之後加入三乙胺 (0.1 毫升, 1.4 當量), 並將混合物冷卻到 0 °C。再將甲基磺醯氯 (0.054 毫升; 0.7 毫莫耳) 加入後攪拌 30 分鐘, 再加入 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (100 毫克; 0.5 毫莫耳)。攪拌 15 分鐘後加入三乙胺 (0.1 毫升, 1.4 當量), 將所得之懸浮液攪拌 15 分鐘。加入甲醇 (0.2 毫升) 並於攪拌 30 分鐘後利用減壓濃縮除去部分溶劑, 將獲得的懸浮液以乙酸乙酯 (2 毫升) 稀釋, 並依序以清水 (3 毫升)、1% 碳酸氫鹽溶液, 清水清洗, 之後經減壓濃縮可得標題的化合物 (200 毫克; ~80% 產率)。

(ii) 甲苯磺醯氯 (Tosylchloride)

將 2,4-雙三氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸 (300 毫克; 1.1 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (3 毫升, 10 倍體積) 中。之後加

入三乙胺 (0.2 毫升, 1.4 當量), 並將此混合物冷卻到 0 °C。之後將甲苯磺醯氯 (200 毫克; 0.7 毫莫耳) 加入後攪拌 30 分鐘, 再加入 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (200 毫克; 1 毫莫耳)。攪拌 15 分鐘後, 加入三乙胺 (0.2 毫升, 1.4 當量), 所得之懸浮液於 0 °C 下攪拌 30 分鐘。利用減壓濃縮除去部分溶劑後, 將所得到的懸浮溶液以乙酸乙酯 (5 毫升) 稀釋, 再依序以清水 (5 毫升)、1M 氫氧化鈉水溶液 (2 x 5 毫升) 及清水 (5 毫升) 清洗, 經減壓濃縮後可得標題的化合物 (500 毫克, 90% a/a 純度, ~70% 產率)。

(iii) 二乙基氯磷酸酯

將 2,4-雙三氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸 (1.58 克; 5.5 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (3 毫升, 10 倍體積) 中。之後加入三乙胺 (1.4 毫升, 10 毫莫耳), 並將混合物冷卻到 0 °C。此時加入二乙基氯磷酸酯 (0.8 毫升, 5.5 毫莫耳) 超過 5 分鐘, 之後將混合物攪拌 1 小時 30 分鐘。在另一個圓底燒瓶中將溶有 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (200 毫克; 1 毫莫耳) 之二氯甲烷溶液 (20 毫升, 10 倍體積) 與 1M 氫氧化鈉水溶液進行反應。將有機層分離後, 以清水清洗並減壓濃縮到約剩 10ml 左右的體積。冷卻到 -5 °C 下時將此二氯甲烷溶液進行酸化且需超過 15 分鐘。在反應最後加入完成時, 10 分鐘後將溶劑以減壓濃縮到 10 毫升, 加入乙酸乙酯 (20

毫升)，並依序以 1M 氫氧化鈉水溶液（2 x 15 毫升）及清水（2 x 15 毫升）清洗，然後減壓濃縮後可得標題的產物（2.33 克，94% 產率）。

5 (iv) 甲基磺醯氯+胺

將 2,4-雙三氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸（1.58 克；5.5 毫莫耳）懸浮於乙腈（15 毫升，10 倍體積）中。之後加入三乙胺（0.83 毫升，0.5 倍體積），並將混合物冷卻到 -10°C。再將甲基磺醯氯（0.42 毫升；0.25 倍體積）加入並攪拌 30 分鐘。加入三乙胺（2 毫升）接著加入 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺（1.9 克；5 毫莫耳）及二氯甲烷（15 毫升）。將反應溫度上升到 5°C，在這個溫度下攪拌 30 分鐘之後，反應便終止了。利用減壓濃縮除去溶劑後，獲得的懸浮液以乙酸乙酯（20 毫升）稀釋，依序並以 1M 氫氧化鈉水溶液及清水清洗，經減壓濃縮可得標題的化合物（2.25 克，90% a/a 純度，~80%產率）。

20 (v) 甲苯磺醯氯+胺

將 2,4-雙三氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸（1.7 克；6 毫莫耳）懸浮於乙腈（17 毫升，10 倍體積）中。之後加入三乙胺（0.77 毫升，~5 毫莫耳），並將混合物冷卻到 -10°C 下加入甲苯磺醯氯（1 克），並攪拌 30 分鐘。之後加入三乙胺（1.6 毫升）接著加入 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-

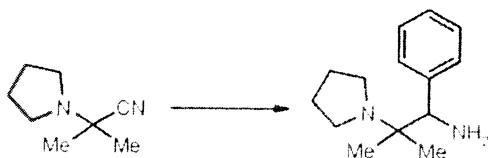
吡咯烷基)丙基]胺 (1.9 克; 5 毫莫耳) 及二氯甲烷 (10 毫升)。將反應溫度冷卻到 0°C，在這個溫度攪拌 30 分鐘之後，反應便終止了。利用減壓濃縮除去溶劑後，將所得之懸浮溶液以乙酸乙酯 (20 毫升) 稀釋，之後依序以 1M 氫氧化鈉水溶液及清水清洗，經減壓濃縮可得標題的化合物 (2 克，80% a/a 純度，~70% 產率)。

(vi) 二乙基氯磷酸酯+胺

將 2,4-雙三氟甲基-6-甲氧基-苯甲酸 (1.58 克; 5.5 毫莫耳) 懸浮於乙腈 (15 毫升，10 倍體積) 中。之後加入三乙胺 (1.4 毫升，10 毫莫耳)，並將混合物冷卻到 0°C。加入二乙基氯磷酯 (0.8 毫升，5.5 毫莫耳) 超過 5 分鐘及將混合物攪拌 1 小時 30 分鐘。將反應溫度冷卻到 -20°C，加入二氯甲烷 (10 毫升) 接著加入 (+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (1.92 克; 5 毫莫耳)。於攪拌 5 分鐘之後，加入三乙胺 (0.8 毫升)，並於 -10°C 下攪拌 1 小時 30 分鐘後反應便終止了。利用減壓濃縮將溶劑部分移除到約剩 10 毫升，加入乙酸乙酯 (20 毫升)，以 1M 氫氧化鈉水溶液 (2 x 15 毫升) 及清水 (2 x 15 毫升) 清洗，然後減壓濃縮後可得標題的產物 (2.3 克，96% a/a 純度，~90% 產率)。

說明 5: 掌性 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺 — 另一種方法

步驟 1: (±)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (D2)



5 於無水氮氣系統及冷卻至 -78°C 下，將 2-甲基-2-(1-吡咯烷基)丙腈 D1 (40 克；289.85 毫莫耳) 溶解於無水四氫呋喃 (0.8 公升) 中，之後逐滴加入苯基鋰之丁醚溶液 (1.9M 溶液取 305.1 毫升；579.70 毫莫耳)，加入時間超過 40 分鐘。在 2 小時後，讓反應回到室溫，

10 然後在室溫下攪拌至隔夜。將混合物於 0°C 下加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (0.8 公升) 進行終止反應，之後攪拌 15 分鐘並以清水 (約 0.6 公升) 稀釋。此時會產生分層現象及將水層再以乙醚 (2 x 1 公升) 萃取。合併有機層以無水硫酸鈉乾燥並進行減壓濃縮可得到 90 克黃色油狀粗製產物，之後於 0°C 下將此黃色油狀物溶解於甲醇 (1 公升) 中，分批緩慢的加入氫硼化鈉 (21.93 克；579.70 毫莫耳)。於 0°C 下反應 1 小時，之後於室溫下反應至隔夜，將混合物冷卻並以清水進行終止反應的步驟 (約 0.5 公升)。利用減壓濃縮除去甲醇後，水層以清水 (200 毫升) 稀釋，再以二氯甲烷 (3 x 800 毫升) 萃取。合併有機層以無水硫酸鈉乾燥並進行減壓濃縮可得到標題之黃色固體產物 (51 克)，此化合物不經過進一步的純化而直接使用於步驟 2。

15

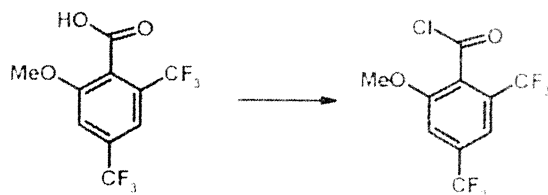
20

**步驟 2: [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 R(-) α 甲
氧基苯基醋酸鹽**

將第一步驟的 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 D2 (51 克; 234 毫莫耳) 溶解於異丙醇 (0.765 升, 15 倍體積, 相對的體積代表 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺的量)。將此溶液於攪拌下加熱至 50°C, 之後加入溶有 R(-) α 甲氧基苯基醋酸鹽 (38.83 克; 234 毫莫耳) 之異丙醇溶液 (0.255 升, 5 倍體積, 相對的體積代表 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺的量)。經過 1.5 小時後將混合物冷卻至室溫且繼續在室溫攪拌至隔夜。固體以過濾方法回收並用冷的異丙醇溶液清洗。將此固體 (40.5 克) 懸浮於異丙醇溶液 (0.648 升, 16 倍體積, 代表為最後過濾步驟獲得固體量的相對體積), 加熱至 60°C 下反應 2 小時並置於室溫至隔夜, 然後過濾回收。此固體 (38.5 克) 懸浮於異丙醇溶液 (0.616 公升, 16 倍體積, 代表為最後過濾步驟獲得固體量的相對體積), 加熱至 60°C 反應 2 小時並置於室溫至隔夜, 然後過濾回收。此固體 (37.8 克) 懸浮於異丙醇溶液 (0.756 公升, 20 倍體積, 代表為最後過濾步驟獲得固體量的相對體積), 加熱至 60°C 反應 2 小時並置於室溫至隔夜, 然後過濾回收。此固體 (36.5 克) 懸浮於異丙醇溶液 (0.912 公升, 25 倍體積, 代表為最後過濾步驟獲得固體量的相對體積), 加熱至 60°C 反應 2 小時然後在室溫下過濾回收。此固體 (34 克) 懸浮於異丙醇溶液 (0.850

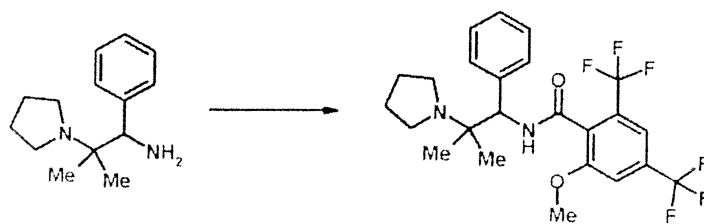
公升，25 倍體積，代表為最後過濾步驟獲得固體量的相對體積)，加熱至 60°C 反應 2 小時並在室溫下過濾回收。此固體 (31.5 克) 懸浮於異丙醇溶液 (0.787 公升，25 倍體積，代表為最後過濾步驟獲得固體量的相對體積)，加熱至 60°C 反應 2 小時，冷卻至 40°C 後過濾即可得到標題之白色固體產物 (27 克)。

步驟 3: 2-(甲氧基)-4,6-雙(三氟甲基)氯化苯甲醯



於 0°C 下，將 2-(甲氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲酸 (20.2 克；70.14 毫莫耳) 溶解於無水二氯甲烷(400 毫升)中，逐滴加入草酸醯氯 (13.4 毫升；154.31 毫莫耳)，接著再加入無水二甲基甲醯胺 (5 滴)。讓反應到達室溫。將反應攪拌至隔夜後利用減壓濃縮除去溶劑後即可得到標題 (23.5 克) 之黃色漿狀產物，無須純化直接進行下一步。

步驟 4: 掌性 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺 (E15)



於 0°C 下，將第 2 步驟所得的 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 R(-)α 甲氧基苯基醋酸鹽 (22 克；57.3 毫莫耳) 懸浮於二氯甲烷中，加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (86 毫升)，並於室溫下攪拌 20 分鐘。加入清水 (250 毫升) 後就會有分層現象，水層以二氯甲烷 (2 x 300 毫升) 萃取。合併有機層並以無水硫酸鈉乾燥後進行減壓濃縮可得 12.3 克的白色固體。於無水氮氣系統及冷卻至 0°C 下，將白色固體以無水二氯甲烷 (200 毫升) 稀釋。之後加入三乙胺 (23.92 毫升；172 毫莫耳) 及溶有第 3 步驟的 2-(甲氧基)-4,6-雙(三氟甲基)氯化苯甲醯之無水二氯甲烷溶劑 (取溶有第 3 步驟產物之二氯甲烷溶劑，200 毫升中的 190 毫升出來) 加料時間需超過 30 分鐘。將反應繼續於室溫下攪拌 2 小時，然後以飽和碳酸氫鈉水溶液 (約 450 毫升) 進行終止反應之步驟。分層之後將有機層以清水 (500 毫升) 清洗，然後以無水硫酸鈉乾燥並進行減壓濃縮可得粗製產物，再以矽膠管柱層析法行純化，以二氯甲烷/甲醇比例為 97/3 之混合溶液進行沖提之後以減壓濃縮除去溶劑後便可得到產物標題之淡黃色固體產物 (26 克)。

步驟 5: 掌性 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺鹽酸鹽

於 0°C 下，將第 4 步驟的 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺 (10 克；20.47 毫莫耳) 溶解於無水乙醚 (200 毫升) 中，加入溶有 1M 鹽酸之乙醚 (21.5 毫升；21.49 毫莫耳)。0.5 小時後利用過濾將固體收集，以乙醚清洗並於 45°C 下乾燥隔夜可得標題之淡黃色固體產物 (9.1 克)。由於是使用步驟 2 的掌性中間產物，相信所獲得之標題產物也為掌性化合物。

在不同的一批次中，利用掌性中間產物：(+)-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺來製備 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺鹽酸鹽，所生成的化合物的比旋光度 (specific rotation) 測定為 -32.6°。

在分離的結晶結構研究中顯示，(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺的絕對立體組態 (absolute configuration) 測定為 R。

實例 1: R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽

方法(a)

將 4.84 克的 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡

5 咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺鹽酸鹽，根據說明 5 來製備，加入 150 毫升的 2M 碳酸氫鈉水溶液及 250 毫升的乙酸乙酯。將混合物攪拌 20 分鐘，然後水層以乙酸乙酯萃取。合併有機層以無水硫酸鈉乾燥並進行減壓濃縮可得 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺（無鹽類）4.5 克之白色固體。

10 將 300.3 毫克的 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺及 73 毫克（1 當量）的琥珀酸，在攪拌、超音波震盪及加熱下混合溶解於 4 毫升乙酸乙酯中。接著在攪拌下逐滴加入 2 毫升庚烷。此時會形成膠狀固體，因此需在加熱狀態下加入溶液。待冷卻至室溫後，固體便開始從溶液中沉澱出來。接著此漿狀物質會在下一小時中逐漸增稠，同時在室溫下攪拌隔夜。利用過濾將固體分離出，在真空系統及 40°C 下乾燥隔夜。乾燥後（86% th）可得到標題的產物 322.26 毫克。

方法(b)（另一種選擇，放大量製備方法）

20 步驟 1

於 0°C ~ 6°C 下，將吡咯烷（1 重量）和丙酮（1 體積）混合溶於甲苯中（4 體積）。將溶有氰化鉀（1 重量）之水溶液（5 體積）於分批加入其中，並控制溫度在 6°C 以下。將此混合物攪拌 1.5 小時後再於 0°C 下攪拌

2 小時。將兩相分離之後，有機層以飽和食鹽水（4 體積）清洗。合併水層之後以甲苯（8 體積）進行萃取合併有機層之後以無水硫酸鎂之短管柱乾燥過濾後可得 2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙腈（上述的 D3）。將溶液冷卻至 $-60^{\circ}\text{C} \sim -50^{\circ}\text{C}$ 後，加入 1.9M 苯基鋰之丁醚溶液（8.9 重量），並使溫度繼續保持在 -50°C 。加完後，於 -60°C 到 -50°C 下將混合物攪拌額外的 1 至 1.5 小時，然後將之回溫到 $15^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 下。加入丙酮（1.5 體積）時可以偵測到反應進行放熱使其溫度上升，其幅度最高可達 40°C 。將混合物冷卻至 20°C 到 26°C 並加入水（10 體積）。攪拌 30-60 分鐘後加以分離。有機層以飽和食鹽水（10 體積）清洗，並以減壓濃縮乾燥。將粗製產物溶解於甲醇（11 體積）中，並將溶液冷卻至 0°C 到 6°C 。此時將溶有氫硼化鈉（0.4 重量）之 1M 氫氧化鈉（3.2 體積）混合溶液加入，並維持溫度在 0°C 到 6°C 之間。加入水（2 體積）。並令反應混合物於 $0-6^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 ~ 2 小時。之後將混合物加入水（3.5 體積），並維持溫度低於 10°C ，接著加入醋酸（2.5 重量）並維持溫度低於 15°C 。將此混合物攪拌 15 到 30 分鐘後將水（5 體積）加入其中，並維持溫度在 15°C 。接著讓混合物在 15°C 下攪拌 15 ~ 30 分鐘後便會有分層現象產生。將 1M 氫氧化鈉水溶液（大約 4 體積）加入水層，並使其溫度維持在 30°C ，此時 pH 值 >12 。待攪拌 30-60 分鐘之後，加入甲苯（8 體積）後將兩層分離。水層以甲苯（2 體

積)萃取。加入 1M 鹽酸水溶液 (10 體積) 到有機層並維持溫度低於 30°C。攪拌 15-30 分鐘之後, 將兩層分離。水層以甲苯 (2 x 4 體積) 清洗兩次。加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (3.5 體積) 到水層中並維持溫度低於 30°C, 此時 pH 值 >12。將所生成的懸浮溶液攪拌 30-60 分鐘後過濾。濾餅以水 (2 體積) 清洗可得到 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (上述的 D2)。粗製化合物會懸浮於水 (17 體積) 中, 同時將混合物加熱至 30°C 並且在室溫下攪拌 1-2 小時。之後冷卻至 20°C, 並攪拌 2~3 小時後過濾。濾餅以水 (3 體積) 清洗, 將固體在 35°C 之真空烘箱中乾燥 (產率 65%)。

步驟 2

於無水氮氣系統將溶有 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 (20 克; 1 重量) 之丙酮 (15 體積) 溶液於 40°C 下攪拌 15 分鐘。之後將溶有 15% 之 R-(-)-甲氧基苯乙酸 (0.726 重量) 的丙酮 (5 體積) 溶液加入, 並於 40°C 下攪拌 15 分鐘。之後, 將 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 R(-)a 甲氧基苯基醋酸鹽加入作為晶種。將剩餘的酸液加入, 時間需超過 30 分鐘。之後靜置使其生成鹽類沈澱。維持溫度在 40°C 下, 並且不斷地攪拌 1 小時。將懸浮物冷卻至室溫後攪拌至隔夜。將固體過濾後以冷的丙酮 (2 x 2 體積) 清洗。將固體於 40°C 真空烘箱中乾燥至隔夜即可得到 [2-甲基-1-

苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 R(-)a 甲氧基苯基醋酸鹽
(產率 49%)。

步驟 3

5 將 [2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]胺 R(-)a 甲
氧基苯基醋酸鹽 (9.1 克, 1 重量) 懸浮於二氯甲烷 (91
毫升, 10 體積) 中, 之後加入 1M 氫氧化鈉水溶液 (5
體積, 45 毫升)。15 分鐘之後, 將兩相分離。水層以二
氯甲烷 (45 毫升, 5 體積) 萃取。將有機層乾燥濃縮並
10 溶於新鮮的二氯甲烷 (3 體積, 27 毫升) 中。將 TBTU
(9.11 克, 1 重量), 2-(甲氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲
酸 (6.82 克) 及三乙胺 (344 毫升, 0.433 體積) 溶解於
乙腈 (45 毫升, 5 體積) 中, 在室溫下攪拌 2 小時 40
分鐘, 之後將上述中, 製備於二氯甲烷之無鹽類的化合
15 物於 5 分鐘內加入。將反應混合物於室溫下攪拌 2 小
時 30 分鐘。

將反應混合物濃縮到 3 體積 (27 毫升) 加入新鮮之
乙酸乙酯 (11 體積, 100 毫升)。有機層依序以 15% 碳
酸鈉水溶液 (4 體積, 36 毫升) 及清水 (4 體積, 36 毫
20 升) 清洗。接著再將有機層以水 (1 x 5 體積 + 2 x 3 體
積) 清洗, 並在真空系統下濃縮到剩下 4 體積。再加入
乙酸乙酯 (4 體積, 36 毫升)。將有機層再一次濃縮到 4
體積。加入新鮮的乙酸乙酯 (7 體積, 63.77 毫升)。之
後溶液加熱至 70°C, 並於 20 分鐘後加入琥珀酸 (2.25

克)。讓反應混合物在 70°C 下攪拌 20 分鐘，然後冷卻至室溫並於室溫下攪拌。將懸浮液過濾，濾餅以乙酸乙酯 (1 x 2 體積) 清洗，固體在真空烘箱中乾燥即可得到 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽 (7.87 克，67%)。

步驟 4

於室溫下，將 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺 單琥珀酸酯 (317.63 克，1 重量) 溶解於二氯甲烷 (1588 毫升，5 體積)，將溶液攪拌 15 分鐘之後過濾。加入異丙醇 (6.3 體積) 及混合物濃縮到 8 體積。然後額外加入 3.7 體積後再濃縮一次直到剩餘 8 體積。將混合物於迴流狀態下進行蒸餾至剩餘 8 體積為止。將混合物冷卻至 25°C 下超過 90 分鐘。接著在 65°C 下，加入 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽 (0.001 重量，0.3 克) 作為晶種。將懸浮液於室溫下攪拌隔夜後過濾，以異丙醇 (600 毫升，2 體積) 清洗，之後將固體置於 40°C 真空烘箱下乾燥至隔夜。產率 84%。

實例 2: R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萆二磺酸鹽

將由例子 1 中所製備的 300.4 毫克之 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺加入 4 毫升異丙醇並攪拌溶解，接著超音波震盪並加熱。將 114 毫克的 1,5-半萘二磺酸鹽溶解於 1 毫升異丙醇中，之後合併兩溶液。此時會快速的產生膠狀泡沫，因此將溶液加熱。待冷卻至室溫後，固體開始從溶液中沉澱出來。接著此漿狀物質會在下一小時中逐漸地增稠，並置於室溫下攪拌隔夜。利用過濾將固體分離出來並置於 40°C 真空烘箱下乾燥隔夜，然後再以 60°C 乾燥另一晚。乾燥後可回收得 343.95 毫克之標題產物 (83%)。

表 1: R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽的 XRPD 角度和 d 間距

2 θ /°	d間距/Å
8.0	11.1
8.8	10.1
10.6	8.3
11.1	7.9
11.2	7.9
12.5	7.1
13.2	6.7

14.0	6.3
14.4	6.2
15.9	5.6
16.1	5.5
16.6	5.3
17.2	5.1
17.4	5.1
17.6	5.0
17.9	4.9
18.4	4.8
18.6	4.8
18.8	4.7
19.7	4.5
20.3	4.4
21.3	4.2
22.3	4.0
22.6	3.9
22.9	3.9
23.2	3.8
23.9	3.7
24.6	3.6
25.2	3.5
25.5	3.5
26.5	3.4

表 2: R-(-)-2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萘二磺酸鹽的 XRPD 角度和 d 間距

2 θ /°	d間距/Å
8.0	11.0
8.9	10.0
9.3	9.5
9.7	9.1
11.3	7.9
11.6	7.6
11.9	7.4
14.4	6.2
14.6	6.1
14.9	5.9
15.3	5.8
15.8	5.6
16.0	5.5
16.6	5.3
17.2	5.1
17.9	5.0
18.2	4.9
19.4	4.6
19.9	4.5

20.8	4.3
21.1	4.2
21.4	4.1
21.7	4.1
22.2	4.0
22.6	3.9
23.2	3.8
24.1	3.7
24.5	3.6
24.9	3.6

X-射線粉末繞射

資料是來自於 PANalytical X'Pert ProTM 粉末繞射儀，模式 PW3040/60，序號 DY1850 使用 XCeleratorTM 探測器。獲得的條件為：放射物：銅、鉀。產生器電壓：40 千伏，產生器電流：45 毫安培，開始的角度：2.0°2 θ ，終點角度：40.0°2 θ ，每一步的大小：0.0167°2 θ ，每一步的時間：31.75 秒。樣品是使用架設少量毫克的樣品在矽的晶片上(零背景)，結果是產生一層薄的粉末。

光譜與繞射數據根據多樣的因子將有些微的變化，如溫度、濃度與測試設備的使用。技術人員將會藉由樣品高度的不同來辨別被影響 XRPD 高峰位置。在此引用的高峰的位置因此受 $\pm 0.15^\circ 2\theta$ 變動的管制。

需要注意的是在樣品測試中多於一個的鹽類的晶體

結構或許會存在。這或許會在 XRPD 讀的時候造成一些較小的高峰。技術人員會知道當一個樣品只包含有一種晶體結構，在 XRPD 讀的時候這些較小的高峰是不會出現的。

5

差示掃描量熱儀 (DSC)

差示掃描量熱儀溫度自記曲線是使用 TAQ1000 比熱儀獲得的，序號是 1000-0126。樣品加入鋁秤盤上，此秤盤蓋子放置在上方面且輕微的捲曲並且沒有封秤盤。實驗是使用每分鐘攝氏 10 度熱速率被傳導。

10

【圖式簡單說明】

圖 1：由 R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽所獲得之 X-射線粉末繞射數據。固態形式的特徵高峰總結在表 1 並且包含晶格間距的計算。高峰的位置是使用 Highscore 軟體來測量。

15

圖 2：由 R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽所獲得之 X-射線粉末繞射數據。固態形式的特徵高峰總結在表 1 並且包含晶格間距的計算。高峰的位置是使用 Highscore 軟體來測量。

20

圖 3：R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽的差示

掃描量熱儀 (DSC) 溫度自記曲線，樣品顯示吸熱是由於熔化事件，其開始溫度=181°C。

圖 4：R-(-)-2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽的差示掃描量熱儀 (DSC) 溫度自記曲線，樣品顯示吸熱是由於熔化事件，而且開始於溫度攝氏 301 度。較輕微的吸熱也可以觀察到可能是因為損失溶劑或是熔化事件，其開始溫度=159°C，且可能是因為熔化事件，其開始溫度=225°C。

五、中文發明摘要：

5 本發明揭示 2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺，6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺萘二磺酸鹽的琥珀酸鹽和萘二磺酸鹽及溶劑化物，以及其治療 GlyT1 轉運蛋白相關的疾病，例如精神分裂症之用途。

六、英文發明摘要：

15 The succinate and napadisylate salts and solvates of 2-(Methyloxy)-N-[2-methyl-1-phenyl-2-(1-pyrrolidiny)propyl]-4,6-bis(trifluoromethyl)benzamide, 6-bis(trifluoromethyl)benzamide napadisylate, and uses thereof in the treatment of disorders relating to GlyT1 transporter, such as schizophrenia, are disclosed.

十、申請專利範圍：

1. 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺琥珀酸鹽或其溶劑化物。
- 5 2. 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺茶二磺酸鹽或其溶劑化物。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，為 2-(甲氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三
10 氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽或其溶劑化物。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，為 R-(-)-2-(甲
氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙
(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽或其溶劑化物。
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，為 S-(+)-2-(甲
15 氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙
(三氟甲基)苯甲醯胺單琥珀酸鹽或其溶劑化物。
6. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，為 2-(甲氧
基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三
氟甲基)苯甲醯胺-1,5-茶二磺酸鹽或其溶劑化物。
- 20 7. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，為 2-(甲氧
基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三
氟甲基)苯甲醯胺 -1,5-半茶二磺酸鹽或其溶劑化物。
8. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，為 R-(-)-2-(甲
氧基)-*N*-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙

(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萆二磺酸鹽或其溶劑化物。

9. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，為 S-(+)-2-(甲氧基)-N-[2-甲基-1-苯基-2-(1-吡咯烷基)丙基]-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺-1,5-半萆二磺酸鹽或其溶劑化物。

- 5 10. 如申請專利範圍第 1-9 項中任一項所述之化合物，其為結晶型。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其實質上具有如圖 1 說明的 XRPD 光譜。

- 10 12. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其實質上具有如表 1 列舉的 XRPD 光譜訊號數值。

13. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，其實質上具有如圖 2 說明的 XRPD 光譜。

14. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，其實質上具有如表 2 列舉的 XRPD 光譜訊號數值。

- 15 15. 如申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述之化合物，其係用於治療。

16. 如任何申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述之化合物，其係用於治療由 GlyT1 媒介的疾病。

- 20 17. 如申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述之化合物，其係用於治療精神症。

18. 如申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述之化合物，其係用於治療精神分裂症，癡呆或注意力不足症。

19. 一種用來治療患有或易受 GlyT1 媒介疾病的哺乳類動物包括人類之醫藥組成物，其包含有效用量之申請專

利範圍第 1-14 項中任一項所述化合物。

20. 一種用來治療患有精神症的哺乳類動物包括人類之醫藥組成物，其包含有效用量之申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述化合物。
- 5 21. 如申請專利範圍第 20 項所述之醫藥組成物，其中精神症包括精神分裂症，癡呆或注意力不足症。
22. 一種如申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述化合物之用途，其用於製備治療由 GlyT1 媒介的疾病之藥物。
23. 一種如申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述化合物之用途，其用於製備治療精神症之藥物。
- 10 24. 如申請專利範圍第 23 項所述之用途，其中精神症包括精神分裂症，癡呆或注意力不足症。
25. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1-14 項中任一項所述化合物，和至少一種醫藥上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。
- 15 26. 如申請專利範圍第 25 項所述之醫藥組成物，其進一步包含一種或多種其他治療劑，選自抗抑鬱劑(選自 5HT3 拮抗劑、血清素促進劑、NK-1 拮抗劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRI)、選擇性去甲基腎上腺素再吸抑制劑(SNRI)、三環抗鬱劑、多巴胺抗焦慮劑、H3 拮抗劑、5HT1A 拮抗劑、5HT1B 拮抗劑、5HT1D 拮抗劑、D1 促進劑、M1 促進劑);抗癲癇劑;非典型抗精神藥物和認知增強劑。
- 20

圖 1

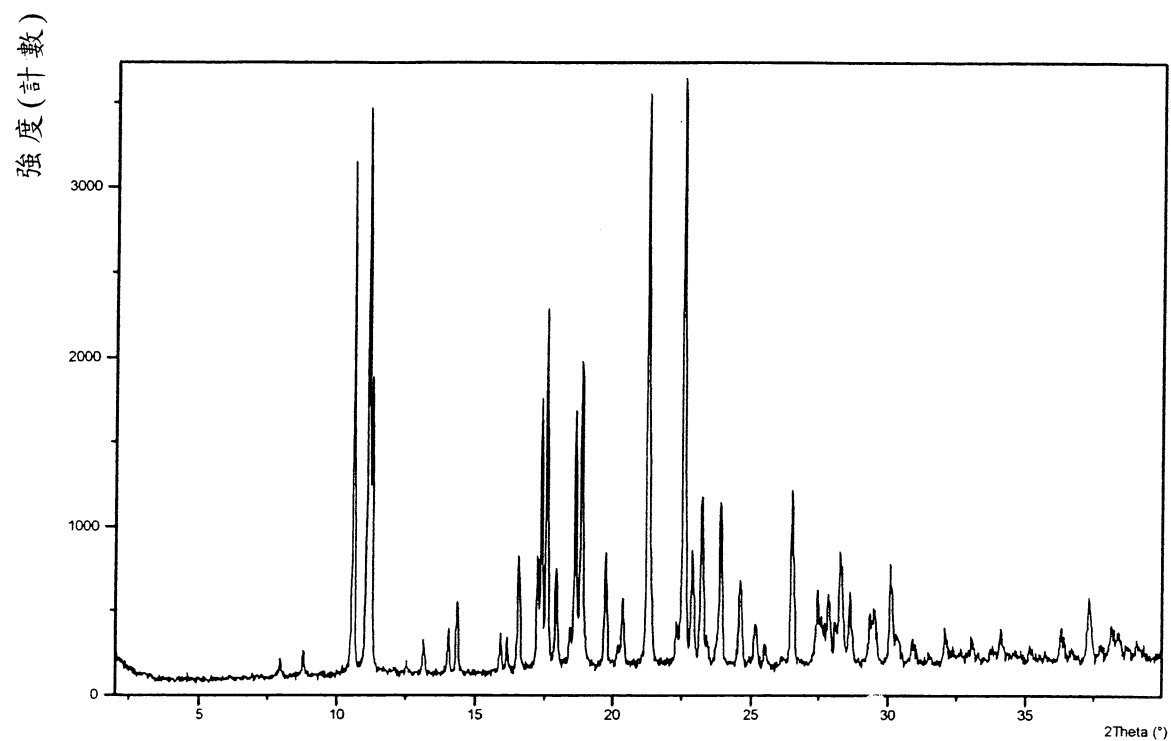


圖 2

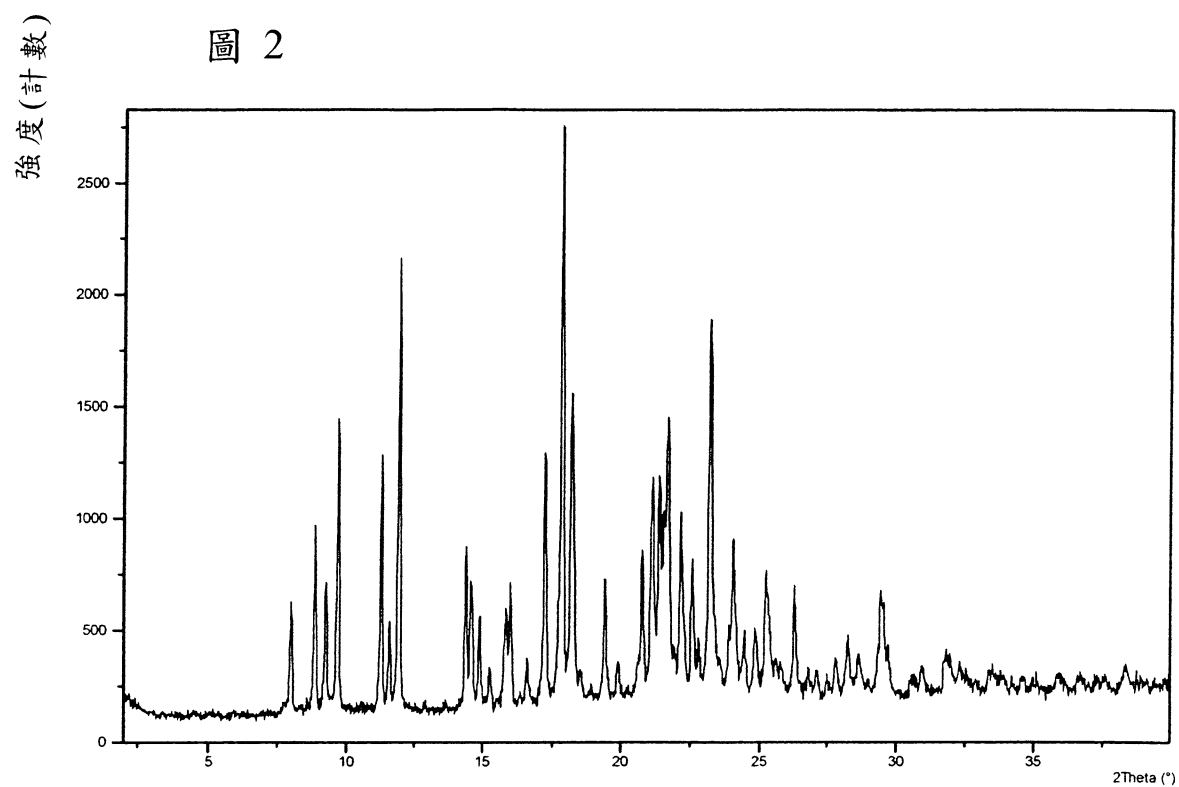


圖 3

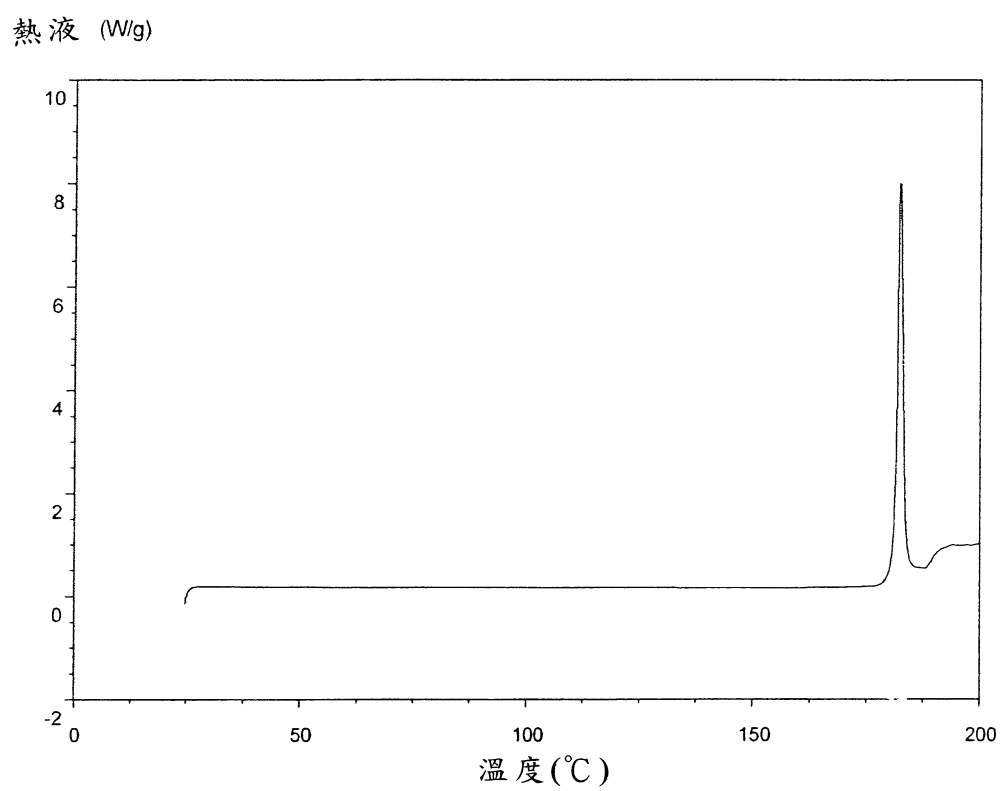
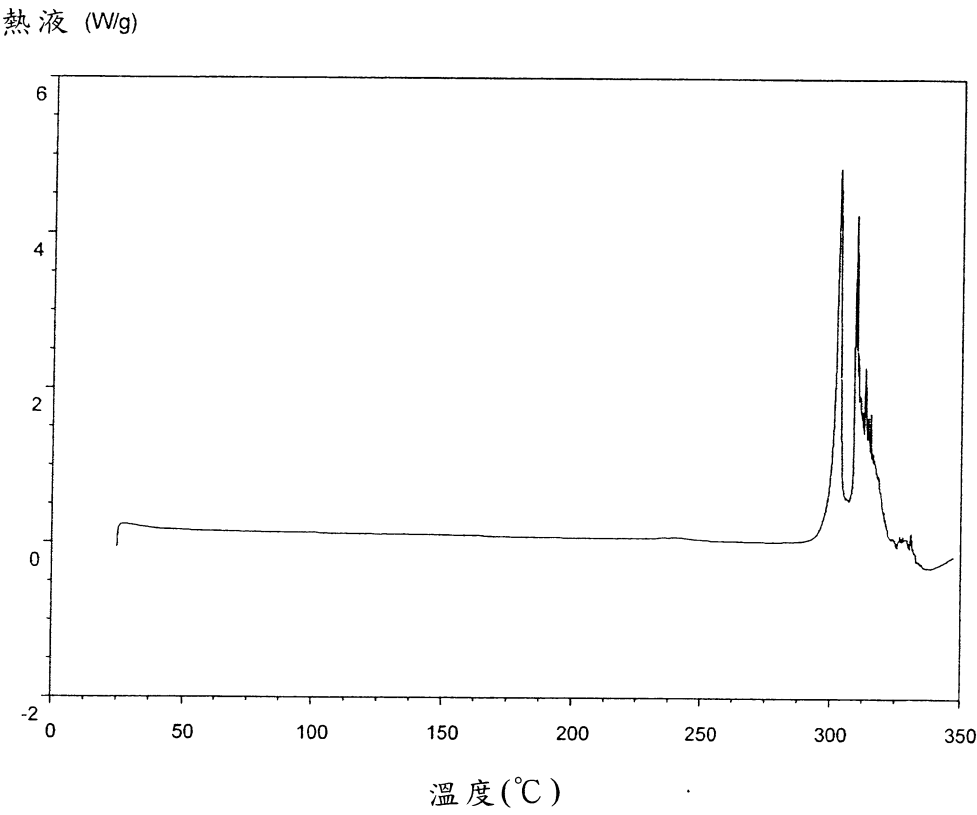


圖 4



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

5

無

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

15

無

20