

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類： -
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

法國	1994.3.18	9403193
	1994.7.29	9409478
	1994.1.19	9500571

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

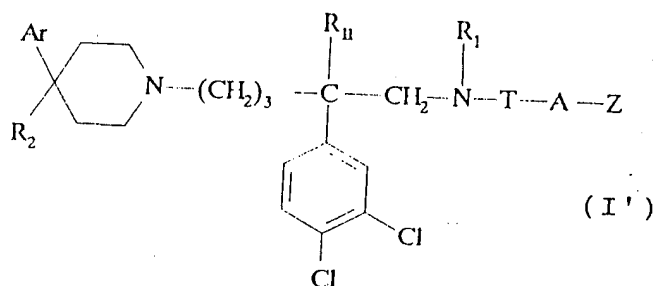
裝

訂

線

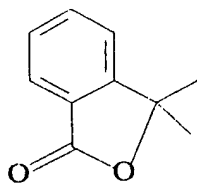
五、發明說明 (29)

根據本發明特定言之之係使用式 (I') 化合物：



其中：

- Ar代表吡啶-2-基或苯基，其係未經取代或經鹵素、甲基或(C₁-C₄)-烷氧基取代；
- R₁代表甲基；
- R₁₁代表氫；
- 或R₁與R₁₁共同代表-(CH₂)₃-基團；
- R₂代表羥基；(C₁-C₇)-烷氧基；(C₁-C₇)-鹵氧基；氟基；-NR₆R₇基團；-NR₃COR₄基團；-NR₃COOR₈基團；-NR₃SO₂R₉基團；-NR₃CONR₁₀R₁₂基團；(C₁-C₇)-鹵基；(C₁-C₇)-烷氧羰基；-CONR₁₀R₁₂基團；-CH₂OH基團；(C₁-C₇)-烷氧甲基；(C₁-C₇)-鹵氧甲基；(C₁-C₇)-烷胺羰氧甲基；-CH₂NR₁₃R₁₄基團；-CH₂NR₃COR₄基團；-CH₂NR₃COOR₈基團；-CH₂NR₃SO₂R₉基團；-CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂基團；或R₂在其所附接之碳原子與相鄰之六氫吡啶環之碳原子之間形成雙鍵；
- 或Ar與R₂，及所附接之碳原子共同形成如下式之基團：



五、發明說明(1)

本發明之主題為作為人類NK₃受體之選擇性拮抗劑之新穎化合物，及其於製備治療精神病、源自身心性之疾病、高血壓及任何在神經元內調節作用涉及神經激肽B與NK₃受體之中樞或周邊病症之藥物上之用途。

過去幾年來，曾在速激肽(tachykinins)及其受體上進行許多研究。速激肽分佈在中樞神經系統及周邊神經系統中。速激肽受體已經確認，且分為三類：NK₁、NK₂、NK₃。P物質(SP)為NK₁受體之內因性配位體，神經激肽A(NK_A)為NK₂受體之內因性配位體，且神經激肽B(NK_B)為NK₃受體之內因性配位體。

已在各種品種中鑑定出NK₁、NK₂、NK₃受體。因此已在天竺鼠、老鼠、猴子中鑑定出NK₃受體(Br. J. Pharmacol., 1990, 99, 767-773; Neurochem. Int., 1991, 18, 149-165);最近，亦在人體中鑑定出(FEBS Letters, 1992, 299 (1), 90-95)。

最近由C.A.馬奇(Maggi)等人發表之報告即綜合說明有關速激肽受體及其拮抗劑之發現，並說明其醫藥研究及在人類療法上之應用(J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93)。

在NK₁受體之專一性拮抗劑中，可述及下列非肽類化合物：CP-96345(J. Med. Chem., 1992, 35, 2591-2600)，RP-68651(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88, 10208-10212)，SR 140333(Curr. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413)。

五、發明說明 (32)

修正
補充

85年5月28日

體結合；抑制常數 K_i 通常低於 $5 \times 10^{-9} M$ 。由相同化合物可發現，對老鼠腦皮質之 NK_3 受體之抑制常數 (K_i) 大於 $10^{-7} M$ ，而對老鼠十二指腸之 NK_2 受體與老鼠皮質之 NK_1 受體之抑制常數 (K_i) 通常大於或等於 $10^{-7} M$ 。

為了進行比較，根據上述步驟測定對化合物 A 之各種受體之抑制常數。對申請案 EP 512901 所述之艾力辛素 (eledoisin) 結合作用之拮抗作用相當於老鼠 NK_3 受體之抑制常數：

$$K_i = 10^{-7} M$$

化合物 A 對人類 NK_3 受體之抑制常數為 $K_i = 1 \times 10^{-9} M$ 。

化合物 A 對老鼠十二指腸 NK_2 受體之抑制常數為 $K_i = 1 \times 10^{-10} M$ 。

因此化合物 A 對人類 NK_3 受體不具選擇性，此點與根據本發明式 (I) 化合物不同。

申請案 EP 474561 之實例 22 中所述之 N-甲基-N-[2-(3,4-二氫苯基)-5-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基]苯醯胺鹽酸鹽屬於根據本發明化合物 (I') 族群；其抑制常數顯示此化合物對人類 NK_3 受體具有高度選擇性及高度親和力：

人類 NK_3 受體， $K_i = 5 \times 10^{-9} M$

老鼠十二指腸 NK_2 受體， $K_i = 5 \times 10^{-7} M$

老鼠皮質 NK_1 受體， $K_i = 5 \times 10^{-7} M$

人類淋巴母細胞 NK_1 受體， $K_i = 30 \text{ nM}$

根據本發明化合物亦於活體內，以二種動物模式進行評估。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

至於NK₂受體，曾有報告詳細說明其選擇性非肽類拮抗劑，SR 48968 (Life Sci., 1992, 50, PL101-PL106)。

NK₃受體則迄今曾說明血管收縮素II之一些非肽類化合物拮抗劑對老鼠及天竺鼠腦部NK₃受體具有親和力；此親和力極低，其抑制常數K_i相當於10⁻⁵M (FASEB J., 1993, 7(4), A 710, 4104)。亦曾說明老鼠NK₃受體之弱專一性胜肽拮抗劑[Trp⁷, Ala⁸]NK_A (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93)。

專利申請案EP 512901 中曾指出，5-[2-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)乙基]-5-(3,4-二氯苯基)-1-苄基六氫吡啶-2-酮鹽酸鹽(下文中稱為化合物A)，可拮抗艾力辛素(eledoisin)，K_i為200 nM，艾力辛素係一種來自蛙類兩棲動物，相當於神經激肽B之胜肽。

專利申請案EP 474561 說明神經激肽拮抗劑，更特定言之NK₁或NK₂受體拮抗劑，此申請案特別說明N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基)苯醯胺鹽酸鹽。

迄今尚未知任何肽類或非肽類化合物對人類NK₃受體具有高度親和力。

NK₁與NK₂受體之肽類與非肽類拮抗劑之藥理研究已顯示其對此等受體之親和力，且其藥理活性隨品種出現極大變化，其原因極可能是胺基酸序列上有些微差異，因而此等受體在品種之間誘發極細微之結構變化(J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93)。有些實驗數據經過本發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

明化合物之藥理特性證實，顯示對NK₃受體亦有類似情形出現。特定言之，人類NK₃受體不同於老鼠NK₃受體。

現已發現非肽類化合物對人類NK₃受體具有極高親和力及高度專一性。此等化合物可用於製備藥品，適合治療精神病或源自身心性之疾病，及所有在神經元內調節作用涉及神經激肽B與NK₃受體之中樞或周邊病症。

咸了解，對人類NK₃受體具有極高親和力係指其親和力之抑制常數Ki特性通常低於 $5 \times 10^{-9}M$ 。

有關配位體之結合作用研究中，以陳-普魯索夫公式(Cheng-Prusoff equation)定義抑制常數Ki(述於R.A.歐布林(O'Brien)編輯之“藥物研究之受體結合作用”(Receptor Binding in Drug Research)，紐約馬賽狄克(Marcel Dekker)出版社，1986)。

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{Kd}}$$

[L]: 配位體濃度

Kd: 配位體之解離常數，

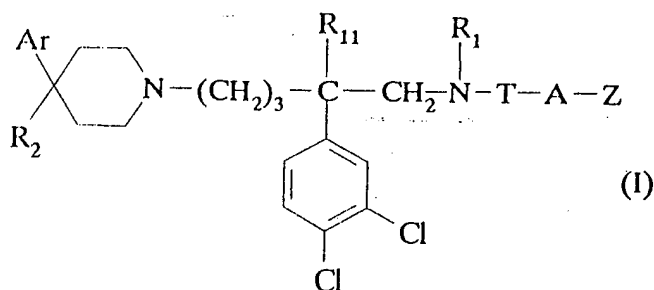
IC₅₀: 抑制50%配位體結合時之濃度。

咸了解，對人類NK₃受體具有高度專一性係指對人類NK₃受體之抑制常數(Ki)通常比對NK₂受體之抑制常數(Ki)或比不同品種之NK₁受體之Ki低了至少100倍。

源自身心性之疾病係指疾病來源為中樞神經系統(CNS)

，而發病結果出現在周邊部位。

因此根據本發明一方面之主題為如下式化合物：



其中：

- Ar代表吡啶-2-基或苯基，其係未經取代或經鹵素、甲基或(C₁-C₄)-烷氧基取代；
- R₁代表甲基；
- R₁₁代表氫；
- 或R₁與R₁₁共同代表-(CH₂)₃-基團；
- R₂代表羥基；(C₁-C₇)-烷氧基；(C₁-C₇)-鹼氧基；氰基；-NR₅R₇基團；-NR₃COR₄基團；-NR₃COOR₈基團；-NR₃SO₂R₉基團；-NR₃CONR₁₀R₁₂基團；(C₁-C₇)-鹼基；(C₁-C₇)-烷氧羰基；-CONR₁₀R₁₂基團；-CH₂OH基團；(C₁-C₇)-烷氧甲基；(C₁-C₇)-鹼氧甲基；(C₁-C₇)-烷胺羰氧甲基；-CH₂NR₁₃R₁₄基團；-CH₂NR₃COR₄基團；-CH₂NR₃COOR₈基團；-CH₂NR₃SO₂R₉基團；-CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂基團；或R₂在其所附接之碳原子與相鄰之六氫吡啶環之碳原子之間形成雙鍵；
- 或Ar與R₂，及所附接之碳原子共同形成如下式之基團：

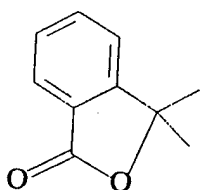
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

策

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5)



- R₃代表氫或(C₁-C₄)-烷基；
- R₄代表氫、(C₁-C₇)-烷基、苯基、苄基、吡啶基或(C₃-C₇)-環烷基，其係未經取代或經一個或多個甲基取代；
- 或R₃與R₄共同代表-(CH₂)_n-基團；
- n 為3 或4；
- T 代表亞甲基、羰基、-COO-基團，-CONR₅-基團；
- A 代表一個直接鍵結、亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸乙烯基；
- 或-T-A- 代表-SO₂-基團；
- Z 代表苯基，其係未經取代或經鹵素，(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基，硝基取代一次或數次；
- R₅代表氫或(C₁-C₄)-烷基；
- R₆與R₇分別代表氫或(C₁-C₇)-烷基；R₇尚可代表(C₃-C₇)-環烷基甲基、苄基或苯基；或R₆與R₇，及所附接之氮原子形成選自下列之雜環；吡啶、吡咯、六氫吡啶、嗎啉、硫嗎啉或全氫氮雜草；
- R₈代表(C₁-C₇)-烷基或苯基；
- R₉代表(C₁-C₇)-烷基；胺基，其係游離或經一或二個(C₁-C₇)-烷基取代；苯基，其係未經取代或經選自下列之取代基取代一次或數次：鹵原子、(C₁-C₇)-烷基、三氟甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

基、羥基、 (C_1-C_7) -烷氧基、羧基、 (C_1-C_7) -烷氧羰基、 (C_1-C_7) -烷羰氧基、氰基、硝基、胺基（其係游離或經一或二個 (C_1-C_7) -烷基取代），該等取代基可相同或相異；

- R_{10} 與 R_{12} 分別代表氫或 (C_1-C_7) -烷基； R_{12} 尚可代表 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) -環烷基甲基、羥基、 (C_1-C_4) -烷氧基、苄基或苯基；或 R_{10} 或 R_{12} ，及所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環：吡啶、吡咯、六氫吡啶、嗎啉、硫嗎啉或全氫氮雜草；

- R_{13} 與 R_{14} 分別代表氫或 (C_1-C_7) -烷基； R_{14} 尚可代表 (C_3-C_7) -環烷基甲基或苄基；

但其限制條件為：

1/ 當Ar為苯基， R_2 為羥基，T-A-Z為苯甲醯基時， R_1 不為甲基；

2/ 當Ar為苯基， R_2 為 $-NH-CO-CH_3$ 基團，T-A-Z為苯甲醯基時， R_1 與 R_{11} 一起不形成 $-(CH_2)_3$ -基團；

3/ 當Ar為苯基， R_2 為羥基，T-A-Z為3-甲氧苄基時， R_1 與 R_{11} 一起不形成 $-(CH_2)_3$ -基團；

及其鹽類。

本說明書中，烷基或烷氧基為直鏈或分支；鹵素咸了解係指氟、氯、溴或碘原子，以氟、氯或碘原子較佳。

本說明書中，醯基咸了解係指甲醯基或 (C_1-C_6) -烷羰基。

式(I)化合物之鹽類包括彼等與無機酸或有機酸形成之鹽類，此等酸類可以適當分離式(I)化合物或使之結晶，

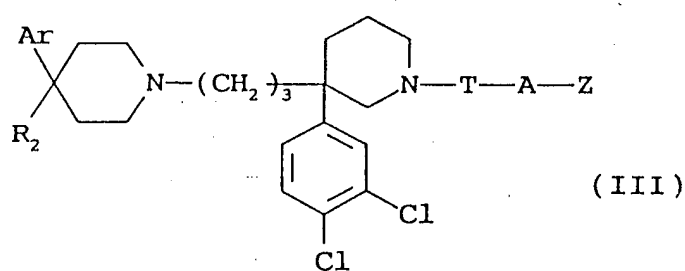
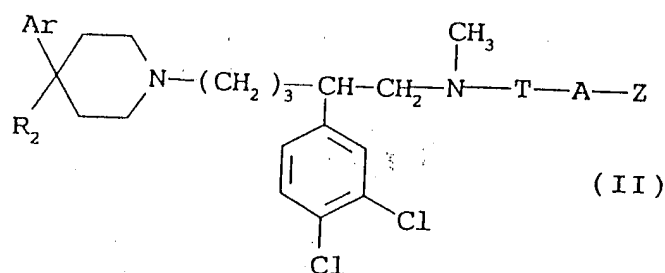
五、發明說明(7)

如：苦味酸或草酸或旋光性酸，例如：扁桃酸或樟腦磺酸，及彼等可形成醫藥上可接受之鹽類者。

醫藥上可接受之鹽類為如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸二氫鹽、甲磺酸鹽、甲硫酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、2-萘磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、檸檬酸鹽、羥乙磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽。

本發明涵括呈消旋型或呈純對映異構型之式(I)化合物。

根據 R_1 與 R_{11} 之定義，本發明化合物屬於下式中的一種：



其中：

Ar 、 R_2 、 T 、 A 與 Z 如上述(I)中之定義。

較佳式(I)化合物中：

- Ar 代表吡啶-2-基或苯基，其係未經取代或經鹵素取代

五、發明說明(8)

- ;
- R_1 代表甲基;
 - R_{11} 代表氫;
 - 或 R_1 與 R_{11} 共同代表 $-(CH_2)_3$ -基團;
 - R_2 代表羥基、 (C_1-C_7) -烷氧基、胺基、 (C_1-C_7) -鹼氧基、 $-NR_3COR_4$ 基團，或 R_2 在其所附接之碳原子與相鄰之六氫吡啶環上碳原子之間形成雙鍵;
 - R_3 代表氫或 (C_1-C_4) -烷基;
 - R_4 代表氫、 (C_1-C_7) -烷基、苯基、吡啶基或 (C_1-C_7) -環烷基，其係未經取代或經一個或多個甲基取代;
 - 或 R_3 與 R_4 共同代表 $-(CH_2)_n$ -基團;
 - n 為 3 或 4;
 - T 代表亞甲基、羧基、 $-COO$ -基團， $-CONR_5$ -基團;
 - A 代表一個直接鍵結、亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸乙烯基;
 - 或 $-T-A-$ 代表 $-SO_2$ -基團;
 - Z 代表苯基，其係未經取代或經鹵素， (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基，硝基取代一次或數次;
 - R_5 代表氫或 (C_1-C_4) -烷基;

但其限制條件為：

- 1/ 當 Ar 為苯基， R_2 為羥基， $T-A-Z$ 為苯甲醯基時， R_1 不為甲基;
- 2/ 當 Ar 為苯基， R_2 為 $-NH-CO-CH_3$ 基團， $T-A-Z$ 為苯甲醯基時， R_1 與 R_{11} 一起不形成 $-(CH_2)_3$ -基團;

五、發明說明(9)

3/ 當 Ar 為苯基， R_2 為羥基，T-A-Z 為 3-甲氧苄基時， R_1 與 R_{11} 一起不形成 $-(CH_2)_3$ -基團；及其鹽類。

亦較佳者為式(II)化合物，其中 R_2 為乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基、異丁醯胺基、乙醯基-N-甲胺基、丙醯基-N-甲胺基，丁醯基-N-甲胺基，異丁醯基-N-甲胺基，且 T-A-Z 為苄氧羰基，其係未經取代或於苯基上經氯或硝基取代。

亦較佳之化合物為式(III)化合物，其中 Ar 代表苯基，其係未經取代或經鹵素取代， R_2 代表 C_1-C_8 -醯胺基、醯基-N-甲胺基，其中醯基為 C_1-C_8 ，T-A-Z 代表苯甲醯基。

因此特別佳化合物為下列化合物：

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丙醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丁醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丁醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異丁醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異丁醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

該等化合物係呈消旋物形式或呈其(+)或(-)對映異構物之一，及其鹽類。

最特別佳之化合物為1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]-六氫吡啶鹽酸鹽，其係呈純旋光型，最好呈(+)異構物型。

式(II)化合物中，彼等其中：

- R_2 代表 (C_5-C_7) -烷氧基、 (C_5-C_7) -醯氧基、 $-NR_3COR_4$ (其中當 R_3 為氫時， R_4 不為 (C_1-C_6) -烷基)、 $-NR_6R_7$ 基團 (其中 R_6 與 R_7 不為 H 或 (C_1-C_4) -烷基)、 $-NR_3COOR_8$ 、

五、發明說明(11)

- NR₃SO₂R₉基團、-NR₃CONR₁₀R₁₂基團、(C₅-C₇)-醯基、
- (C₅-C₇)-烷氧羰基、-CONR₁₀R₁₂基團、(C₁-C₇)-烷氧甲基、
- (C₁-C₇)-醯氧甲基、(C₁-C₇)-烷胺羰氧甲基、
- CH₂NR₁₃R₁₄基團(其中R₁₃與R₁₄不為氫)、
- CH₂NR₃COR₄基團(其中當R₃為氫時，R₄不為(C₁-C₃)-烷基)、
- CH₂NR₃COOR₈基團、-CH₂NR₃SO₂R₉基團、
- CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂基團、
- 或T代表亞甲基、或-CONR₅-基團(其中R₅不為氫)、
- 或-T-A-代表-SO₂-基團、

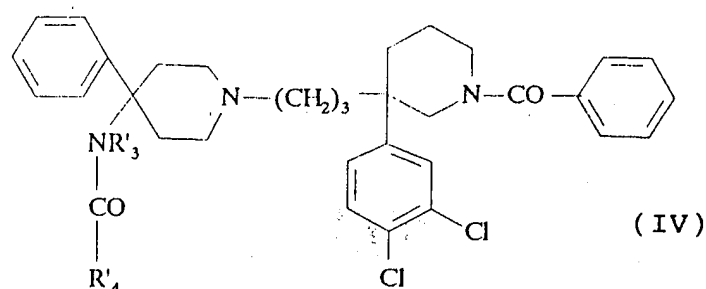
係本發明較佳化合物。式(III)化合物中，彼等其中：

- R₂代表(C₅-C₇)-烷氧基、(C₅-C₇)-醯氧基、-NR₃COR₄基團(其中R₄不為氫或(C₁-C₃)-烷基)、-NR₆R₇基團(其中R₆與R₇不為H或(C₁-C₄)-烷基)、或當R₆與R₇及所附接之氮原子共同形成雜環時，該雜環不為吡咯啉、六氫吡啶或嗎啉)、-NR₃COOR₈基團、-NR₃SO₂R₉基團、
- NR₃CONR₁₀R₁₂基團、(C₁-C₇)-醯基、(C₅-C₇)-烷氧羰基、
- CONR₁₀R₁₂基團、-CH₂OH基團、(C₁-C₇)-烷氧甲基、
- (C₁-C₇)-醯氧甲基、(C₁-C₇)-烷胺羰氧甲基、
- CH₂NR₁₃R₁₄基團、-CH₂NR₃COR₄基團、-NR₃COOR₈基團、
- CH₂NR₃COOR₈基團、-CH₂NR₃SO₂R₉基團、
- CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂基團、
- 或T代表-CONR₅-基團、-COO-基團、
- 或A代表伸乙烯基、
- 或-T-A-代表-SO₂-基團、

五、發明說明 (12)

係另一類本發明較佳化合物。

特別佳者為式 (IV) 化合物：



其中：

- R'_3 代表氫或甲基；
- R'_4 代表 (C_4-7) 烷基、苯基、苄基、吡啶基或 (C_3-C_7) -環烷基，其係未經取代或經一個或多個甲基取代；
- 或 R'_3 與 R'_4 共同代表 $-(CH_2)_n$ -基團；
- n 為 3 或 4；

及其鹽類。

根據本發明式 (II)，(III) 與 (IV) 化合物之鹽類包括彼等與有機酸或無機酸形成之鹽類，該等酸類可以適當分離式 (II)、(III) 與 (IV) 化合物或使之結晶，如：苦味酸或草酸或旋光性酸，例如：扁桃酸或樟腦磺酸，及彼等可形成如上述式 (I) 化合物之醫藥上可接受之鹽類者。

根據本發明特別佳化合物為：

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-苯甲醯胺基

五、發明說明(13)

-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(吡啶-2-基)羧醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(異丁醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(丙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(丁醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(異戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(特戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，

其係呈消旋物形式或其(+)或(-)對映異構物形式，及其鹽類。

根據本發明化合物可依已知方法得到，特定言之依彼等述於專利申請案EP 474 561及EP 512 901中之方法。

適於製造式(I)化合物之方法之一述於下文中。根據此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

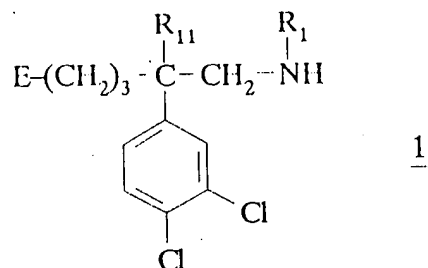
裝

訂

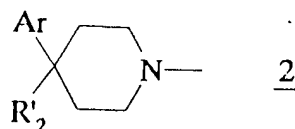
五、發明說明 (14)

方法：

a) 由如下式化合物：



其中 R_1 、 R_{11} 如上述式 (I) 化合物之定義，且 E 代表羥基或可視需要之 O-保護基團，如，例如：四氫吡喃-2-基氧、苯甲醯氧基或 (C_1-C_4) -烷羧氧基或如下式之基團：



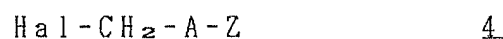
其中 Ar 如上述定義，且 R'_2 代表上述 (I) 中之定義或為 R_2 之前體，咸了解，當 R'_2 為羥基或胺基時，此等基團可受保護，其接受：

- 由如下式酸之官能衍生物處理：



其中 A 與 Z 如上述 (I) 之定義，必要時，可製備式 (I) 化合物，其中 T 為 $-\text{CO}-$ ，

- 或由如下式鹵化衍生物處理：



其中 Hal 代表鹵素，以溴或氯較佳，必要時，可製備式 (I) 化合物，其中 T 為 $-\text{CH}_2-$ ；

五、發明說明(15)

- 或由如下式氯甲酸酯處理：



必要時，可製備式(I)化合物，其中T為-COO-

- 或由如下式異氰酸酯衍生物處理：



必要時，可製備式(I)化合物，其中T為-CONH-

- 或由如下式胺基甲醯基氯處理：

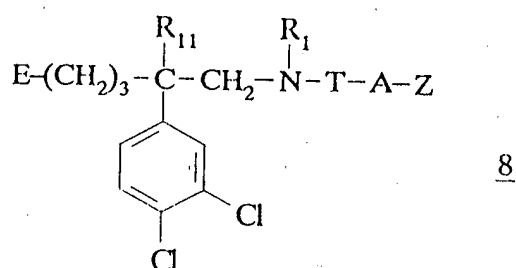


必要時，可製備式(I)化合物，其中T為-CONR₅，其中R₅不為氫，

- 或由如下式苯磺醯氯處理：

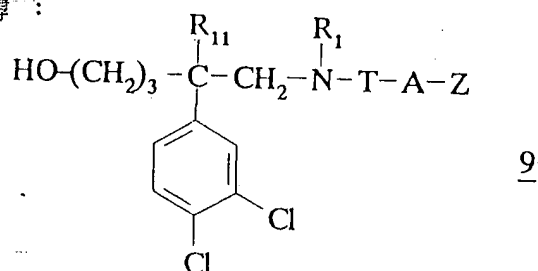


必要時，可製備式(I)化合物，其中-T-A為-SO₂，以得到如下式化合物：



b) 可視需要利用酸或鹼之作用，排除O-保護基團，

c) 所得如下式之醇：



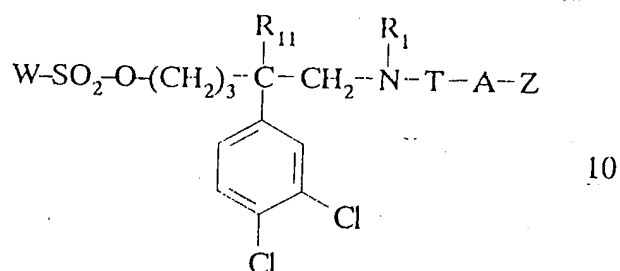
五、發明說明(16)

經過如下式化合物處理：

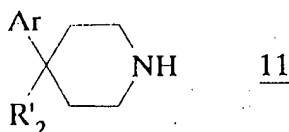


其中 W 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基，

d) 所得如下式磺酸酯



與如下式二級胺反應：

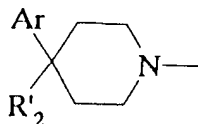


其中 Ar 與 R'2 如上述定義，

e) 可視需要脫除羥基或 R'2 所代表胺基之保護後，或使 R'2 轉化成 R2 後，所得產物可視需要轉化成其一種鹽。

步驟 c) 中，式 9a) 化合物宜為甲磺醯氯，因此步驟 d) 之式 10 化合物中，W 宜為甲基。

當式 1 化合物中，E 代表如下式基團時，

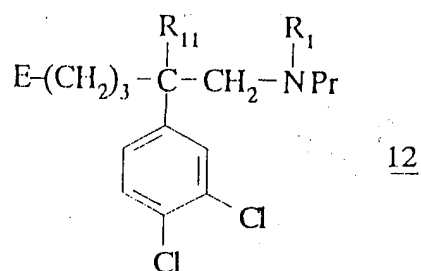


該方法僅包括步驟 a) 與 e)。

根據一種方法：

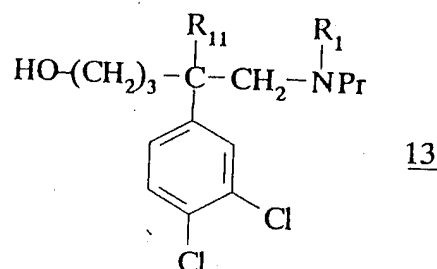
五、發明說明 (17)

- a1) 使用保護基團保護式 1 化合物之胺官能，以製備如下式化合物：



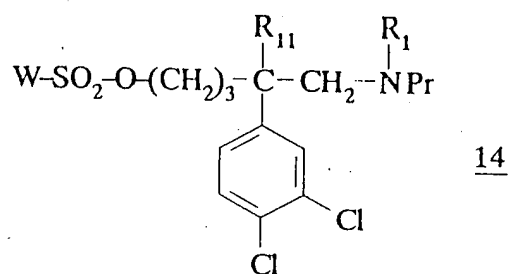
其中 E、R₁、R₁₁ 如上述定義，且 Pr 代表 N-保護基團，例如：
三級丁氧羰基 (Boc)、三苯甲基、苄基，

- b1) 可視需要利用酸或鹼之作用排除 O-保護基團，
- c1) 所得到如下式醇：



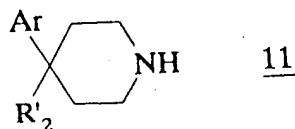
經過上述式 9a 化合物處理，

- d1) 所得如下式磺酸酯

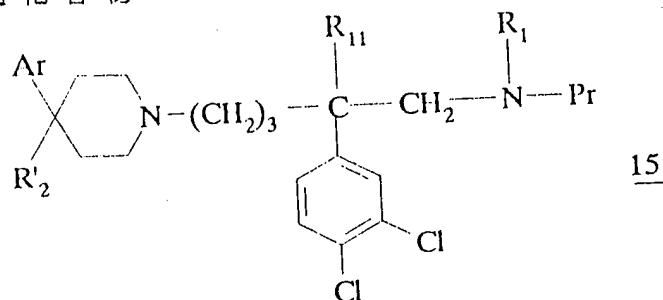


與二級胺反應：

五、發明說明(18)

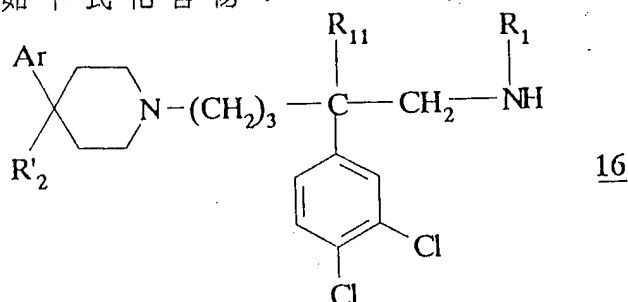


產生如下式化合物：



- e1) 於酸性介質中脫除氮之保護，

- f1) 所得如下式化合物：



經過如上述化合物 3、4、5、6、7 或 7a 中之一處理，

- g1) 視需要排除羟基或由 R'2 所代表胺基之保護基團或視需要將 R'2 轉化成 R2 後，所得式 (I) 產物可視需要轉化成其一種鹽。

步驟 c1) 中，式 9a 化合物宜為甲磺醯氯，因此步驟 d1) 之式 14 化合物中，W 宜為甲基。

可視需要使用 O-保護基團，得到式 (I) 化合物，其中 R2 代表羟基，該保護基團則係相關技藝專家所習知，如上

五、發明說明(19)

述 E 所定義之習用之 O-保護基團。

製得式 (I) 中 R_2 代表胺基之化合物時，常用之 N-保護基團為相關技藝專家們習知之 N-保護基團，如，例如：三苯甲基、甲氧三苯甲基、三級丁氧羰基或苄氧羰基。

特定言之，當使用乙醯基作為 O-保護基團時，所得之式 (I) 化合物代表終產物，其中 R_2 代表乙醯氧基，或當使用三級丁氧羰基作為 N-保護基團時，所得式 (I) 化合物代表終產物，其中 R_2 代表三級丁氧羰胺基。

上述步驟之特別適宜之操作條件示於下文中，且以實例說明。

步驟 a) 中，酸 3 之官能性衍生物可為酸本身，或為一種通常可與胺反應之官能性衍生物，例如：酸酐、混合酸酐、醯基氯、或活化酯如：對硝基苯酯。

當使用式 3 酸本身時，該製程係於肽化學上使用之偶合劑之存在下，如：1,3-二環己基-碳化二亞胺或苯並三咪-1-基氧參(二甲胺基)-磷六氟磷酸鹽，於鹼之存在下如：三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺，於惰性溶劑中如：二氯甲烷或 N,N-二甲基甲醯胺，在 0℃ 至室溫之溫度下進行。

當使用醯基氯時，該反應於惰性溶劑中如：二氯甲烷或苯，於鹼之存在下如：三乙胺或 N-甲基嗎啉，於 -60℃ 至室溫之溫度間進行。

當使用式 4 鹵化衍生物時，該反應係在惰性溶劑中如：四氫呋喃，N,N-二甲基甲醯胺或二甲亞砜，於鹼之存在下如：三級丁醇鉀、氫化鈉或二異丙胺化鋰，於 0℃ 至 80℃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(20)

之溫度間進行。

當使用式 5 氯甲酸酯時，該反應於惰性溶劑中如：二氯甲烷，於鹼之存在下如：三乙胺，在 0℃ 至室溫之溫度間進行。

當使用式 6 異氰酸酯時，該反應係在惰性溶劑中如：二氯甲烷或苯，在 -70℃ 至室溫之溫度間進行。

當使用式 7 胺基甲醯基氯時，該反應係在惰性溶劑中如：甲苯或 1,2-二氯乙烷，在 0℃ 至 110℃ 之溫度間，於鹼如：三乙胺之存在下進行。

當使用式 7a 苯磺醯氯時，該反應係在惰性溶劑中如：二氯甲烷，於鹼之存在下如：三乙胺，在 -20℃ 至室溫之溫度間進行。

所得式 8 化合物可視需要根據相關技藝專家已知之方法，於步驟 b) 脫除保護。例如：當 E 代表四氫吡喃-2-基氧基團時，利用酸水解作用脫除保護，其係使用鹽酸，於溶劑如：醚、甲醇、或此等溶劑之混合物中進行，或使用對甲苯磺酸吡錠鹽，於如：甲醇之溶劑中進行，或使用 Amberlyst[®] 樹脂，於如：甲醇之溶劑中進行。該反應係在室溫至溶劑之回流溫度間進行。當 E 代表苯甲醯氧基或 (C₁-C₄)-烷羧氧基時，利用鹼性介質中之水解作用脫除保護基團，其係使用例如：鹼金屬氫氧化物如：氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰，於惰性溶劑中如：水、甲醇、二氧陸圓或此等溶劑之混合物，在 0℃ 至溶劑之回流溫度間進行。

五、發明說明 (21)

步驟 c) 中，式 9 醇與式 9a 磺醯氯之反應最好在鹼之存在下如：三乙胺、吡啶、N,N-二異丙基乙胺或 N-甲基嗎啉，於惰性溶劑中如：二氯甲烷、苯或甲苯，在 -20℃ 至溶劑之回流溫度間進行。

當式 10 化合物與式 11 化合物反應時（步驟 d），該反應最好在惰性溶劑中如：N,N-二甲基甲醯胺、乙腈、二氯甲烷、甲苯或異丙醇，在鹼之存在或不存在下進行。當使用鹼時，係選自有機鹼如：三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或 N-甲基嗎啉，或選自鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽如：碳酸鉀、碳酸鈉或碳酸氫鈉。不使用鹼時，該反應係使用過量式 11 化合物，及視需要於鹼金屬碘化物如：碘化鉀或碘化鈉之存在下進行。該反應在室溫至 100℃ 之間進行。

所得之式 (I) 產物可根據習知技術，呈游離鹼或鹽之形式單離。

當得到呈游離鹼形式之式 (I) 化合物時，於有機溶劑中，以選用之酸處理，進行成鹽作用。處理游離鹼時，使之溶於例如：醚如：乙醚或醇如：丙-2-醇或丙酮中，以含所選用酸之相同溶劑之溶液處理，所得之鹽則根據習知技術單離。

因此製得例如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸二氫鹽、甲磺酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、茛-2-磺酸鹽、茛磺酸鹽。

反應結束時，式 (I) 化合物可呈其一種鹽型式單離，例如：鹽酸鹽或草酸鹽；此時，若必要時，可製備游離鹼，

五、發明說明 (22)

其係以無機或有機鹼如：氫氧化鈉或三乙胺，或以鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽如：碳酸鈉或鉀或碳酸氫鈉或氫鉀，中和該鹽。

式 11 經取代之六氫吡啶係已知者或可依已知方法製備。

式 11 化合物通常製成六氫吡啶氮上受護之形式；經由脫除保護之步驟，可得到式 11 化合物本身。例如：當 Ar 為吡啶-2-基時，由 2-溴吡啶與 N-苄基-4-六氫吡啶酮，於溶劑中，在丁基鋰之存在下反應，以製成 N-苄基-4-羥基-4-吡啶-2-基六氫吡啶，然後於鹼性介質中脫除保護，產生 4-羥基-4-吡啶-2-基六氫吡啶。

式 11 化合物，其中 R'₂ 代表羥基且於六氫吡啶氮上帶有一個保護基團時，可根據專利申請案 EP-474561 所述製程，與乙腈進行里特反應 (Ritter Reaction)，以製得式 11 化合物，其中 R'₂ 為乙醯胺基。於酸性介質中水解，即製得式 11 化合物，其中 R'₂ 為胺基。視需要可使用

R₃ = (C₁-C₄) 烷基基團取代胺基，製備式 11 化合物，其中 R'₂ 代表 -NR₃COR₄- 基團，其中 R₃ 代表氫或 (C₁-C₄)-烷基且 R₄ 代表氫或 (C₁-C₇) 烷基、苯基、苄基、吡啶基或 (C₃-C₇) 環烷基 (其可視需要經取代)，係由甲酸於乙酸酐中，或分別由適當酸酐 (R₄CO)₂O 或適當醯基氯 R₄COCl，於鹼之存在下如：三乙胺，與式 11 化合物反應，其中 R'₂ 代表 -NHR₃ 基團。

特定言之，式 11 化合物，其中 R'₂ 代表 -NR₃COR₄ 基團，

五、發明說明(23)

其中 R_4 代表乙基，可由式 11 化合物，其中 R'_2 代表丙烯醯胺基或丙烯醯基 $-N-(C_1-C_4)-$ 烷胺基，於觸媒之存在下如：鈀／炭，進行氫化作用製備。

式 11 化合物，其中 R'_2 為 $-NR_3COOR_8$ 基團，係與氯甲酸酯 $ClCOOR_8$ 反應製得。式 11 化合物，其中 R'_2 為 $-NR_3SO_2R_9$ 基團，係與磺醯氯 $ClSO_2R_9$ 反應製得。式 11 化合物，其中 R'_2 為 $-NR_3CONR_{10}R_{12}$ 基團， $R_{10}=H$ ，係與異氰酸酯 $R_{12}N=C=O$ 反應製得。式 11 化合物，其中 R'_2 為 $-NR_3CONR_{10}R_{12}$ 基團，係與胺基甲醯基氯 $R_{12}R_{10}NCOC1$ 反應製得。

式 11 化合物，其中 R'_2 為 $-NR_3CONR_{10}R_{12}$ 基團，亦可由化合物 $HNR_{10}R_{12}$ 與式 11 化合物（其中 R'_2 為 $-NR_3COOR_8$ 基團， R_8 =苯基）反應製得。

當然，形成式 11 化合物（其中 R'_2 為 $-NHR_3$ 、 $-NR_3COOR_8$ 、 $-NR_3SO_2R_9$ 或 $-NR_3CONR_{10}R_{12}$ ）之反應可直接用於製備式 11 化合物，其中 R'_2 為 $-CH_2NHR_3$ 、 $-CH_2NR_3COOR_8$ 、 $-CH_2NR_3SO_2R_9$ 或 $-CH_2NR_3CONR_{10}R_{12}$ 。

式 11 化合物，其中 R'_2 為 $-NR_6R_7$ 基團， R_6 與 R_7 及所附接之氮共同形成雜環，係根據 Tetrahedron Letters, 1988, 29(52), 6827 所述方法製備。

式 11 化合物，其中 R'_2 為經甲基，係使用還原劑如：氫化鋰鋁，還原式 11 化合物（其中 R'_2 為甲氧羰基）製得。
式 11 化合物，其中 R'_2 為 (C_2-C_7) 醯氧甲基，係由 (C_2-C_7) 醯基氯與式 11 化合物（其中 R'_2 為經甲基）反應

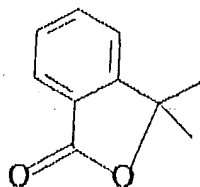
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(24)

製得；式 11 化合物，其中 R'_2 為甲醯氧甲基，係與甲酸反應製得。式 11 化合物，其中 R'_2 為 (C_1-C_7) -烷胺羧氧甲基，係由胺基甲醯氯 (C_1-C_7) 烷基-NHCOCI 與式 11 化合物（其中 R'_2 為羥甲基）反應製得。

式 11 化合物，其中 Ar 與 R'_2 與其所附接之碳原子共同形成如下式基團：



係根據 J. Heteroc. Chem., 1969, 6, 475 所述方法製得。

式 11 化合物，其中 R'_2 為 (C_2-C_7) 醯氧基，係由 (C_2-C_7) 醯基氯與式 11 化合物（其中 R'_2 代表羥基）反應製得，式 11 化合物，其中 R'_2 為甲醯氧基，係與甲酸反應製得。

製備式 11 化合物，其中 R'_2 為 R_4CONR_3 -或 R_3 與 R_4 共同代表 $-(CH_2)_3$ -或 $-(CH_2)_4$ -基團時，其製程係根據 J. Med. Chem., 1985, 28, 46-50 進行。

取代基 R_2 = 氰基轉化成取代基 R_2 = 胺甲基，係由式 11 化合物或由式 (I) 化合物進行催化性氫化作用製得。根據本發明化合物於胺甲基氮上之各種取代作用則可依適當反應製成。

上述方法係習知者，且說明於實例之前之製法部份中。此等製法係擷用述於 EP-A-0,428,434、EP-A-0,474,561、EP-A-0,512,901 或下列文獻中之方法：

五、發明說明(25)

J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73-75

J. Chem. Soc., 1950, 1469

J. Chem., Soc., 1945, 917

J. Pharmaceutical. Sci., 1972, 61, 1316-1317

J. Org. Chem. 1957, 22, 1484-1489。

因此例如：製備式 11 化合物，其中 R'_2 代表 $-NR_6R_7$ 基團，其中 R_6 代表氫且 R_7 代表 (C_1-C_7) 烷基，或分別為 (C_3-C_7) 環烷基或苄基，可由式 11 化合物，其中 R'_2 代表 $-NR_3COR_4$ 基團， R_3 代表氫且 R_4 代表氫或 (C_1-C_6) 烷基，或分別為 (C_3-C_7) -環烷基或苄基，進行還原作用。該反應係利用還原劑如：氫化鋰鋁，於溶劑中如：四氫呋喃，在溶劑之回流溫度下進行。

依相同反應，式 11 化合物，其中 R'_2 代表 $-NR_6R_7$ 基團， R_6 代表 (C_1-C_4) 烷基且 R_7 代表 (C_1-C_7) 烷基，或分別為 (C_3-C_7) 環烷基或苄基，可由式 11 化合物，（其中 R'_2 代表 $-NR_3COR_4$ 基團， R_3 代表 (C_1-C_4) 烷基， R_4 代表氫或 (C_1-C_6) 烷基，或分別為 (C_3-C_7) 環烷基或苄基）製得。同樣地，可製備式 11 化合物，其中 R'_2 代表 $-NR_6R_7$ 基團，其中 R_6 代表 (C_5-C_7) 烷基。

同樣地，式 11 化合物，其中 R'_2 代表 $-CH_2NR_{13}R_{14}$ 基團，其中 R_{13} 代表氫或 (C_1-C_4) 烷基且 R_{14} 代表 (C_1-C_7) 烷基， (C_3-C_7) 環烷基或苄基，可由式 11 化合物（其中 R'_2 代表 $-CH_2NR_3COR_4$ 基團， R_3 代表氫或 (C_1-C_4) 烷基，且 R_4 代表氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 環烷基或苄基）製

五、發明說明(26)

得。同樣可製備式 11 化合物，其中 R'_2 代表 $-\text{CH}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 基團，其中 R_{13} 代表 (C_5-C_7) 烷基。

可在式 11 化合物或式 (I) 化合物上，使取代基 $R_2 =$ 羥基或羥甲基轉化成 $R_2 = (\text{C}_1-\text{C}_7)$ 醯氧基或 (C_1-C_7) 醯氧甲基。

可視需要，於式 15 化合物上，由 $R'_2 =$ 羥基或胺基轉化成 R_2 基團。

如下式六氫吡啶衍生物：



其中

- Ar 如上述 (I) 之定義；
- R'_2 代表 $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ 基團， R_3 與 R_4 如上述 (I) 之定義，但其限制條件為當 R_3 為氫時， R_4 不為甲基；
- Y 代表氫或保護基團如：三級丁氧羰基、三苯甲基或苄基；

及其適當鹽類，係新穎者，且成為本發明另一個主題。

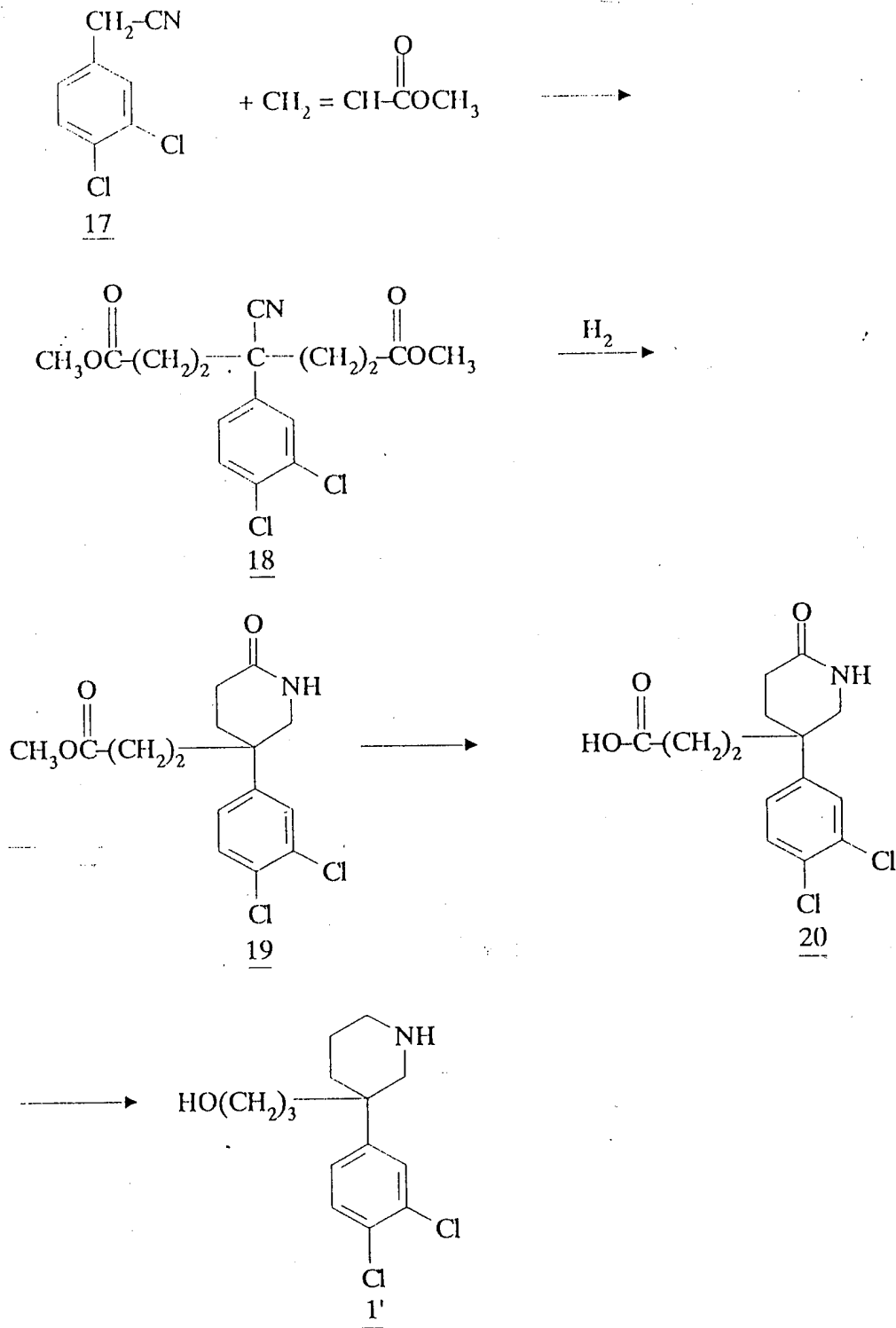
此等化合物中之有用化合物為彼等式 (V) 中，Ar 為苯基， R'_2 為 $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ 基團， R_3 為甲基且 R_4 為 (C_1-C_7) 烷基，且 Y 為氫或 N-保護基團，及其可能之鹽類。

根據本發明特別佳者為式 (V) 化合物，其中 Ar 為苯基， R'_2 為 $-\text{NR}_3\text{COR}_4$ 基團， R_3 與 R_4 均為甲基，且 Y 為氫或保護基團，特定言之三級丁氧羰基、三苯甲基或苄基，及該化合物之鹽類，其中 Y = 氫。

式 1 化合物，其中 E 代表羥基，係依已知方法製備。下列圖 1 綜合說明式 1' 化合物之幾種製法之一。

五、發明說明 (27)

圖 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

化合物 3、4、5、6、7、7a 係已知者或可依已知方法製備者。

此等化合物可呈標識形式使用，例如：標識氙或放射性碘，以便製得已標識之根據本發明化合物 (I)。

此時，由化合物 3、4、5、6、7、7a 開始進行該製程，其中自由基 Z 經碘原子取代，此碘原子再與氙或放射性碘原子交換，以便製備已標識化合物 3*、4*、5*、6*、7* 及 7a*，因而得以製備已標識之式 (I*) 化合物，更特定言之已標識之式 (IV*) 化合物。

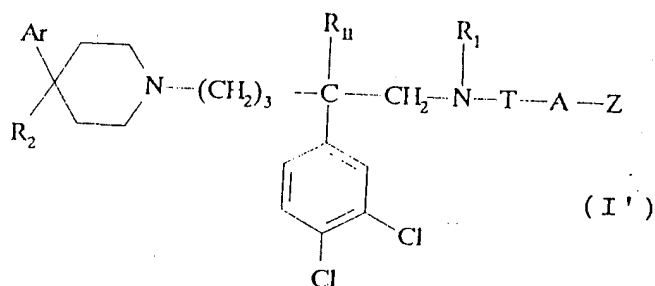
根據圖 1 得到之醇 (1') 為消旋性。其旋光異構物可視需要依已知方法分離，例如：層析法或再結晶法，隨後可分離相應之純旋光性甲磺酸鹽，因此可製得呈純旋光型之根據本發明化合物。

在式 (IV) 化合物之合成法中作為重要中間物之醇 (1') 為人類 NK₃ 受體之特別有效且具選擇性之拮抗劑，其係新穎化合物。此醇之消旋型，(+) 與 (-) 二種對映異構物及此等化合物之鹽類因此為本發明另一個主題，以 (+) 異構物及其酸加成鹽特別佳。

根據本發明另一方面之主題為使用對人類 NK₃ 受體具有極高親和力而可作為該受體之專一性拮抗劑之非肽類化合物製備藥品之用途，該等藥品適合治療任何涉及神經激肽 B 之病症，特定言之供製備對抗精神病、源自身心性疾病、高血壓、與依賴 NK₃ 之神經調節作用或神經傳導作用異常有關之病變上之藥品。

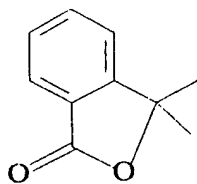
五、發明說明 (29)

根據本發明特定言之之係使用式 (I') 化合物：



其中：

- Ar代表吡啶-2-基或苯基，其係未經取代或經鹵素、甲基或(C₁-C₄)-烷氧基取代；
- R₁代表甲基；
- R₁₁代表氫；
- 或R₁與R₁₁共同代表-(CH₂)₃-基團；
- R₂代表羥基；(C₁-C₇)-烷氧基；(C₁-C₇)-鹵氧基；氟基；-NR₆R₇基團；-NR₃COR₄基團；-NR₃COOR₈基團；-NR₃SO₂R₉基團；-NR₃CONR₁₀R₁₂基團；(C₁-C₇)-鹵基；(C₁-C₇)-烷氧羰基；-CONR₁₀R₁₂基團；-CH₂OH基團；(C₁-C₇)-烷氧甲基；(C₁-C₇)-鹵氧甲基；(C₁-C₇)-烷胺羰氧甲基；-CH₂NR₁₃R₁₄基團；-CH₂NR₃COR₄基團；-CH₂NR₃COOR₈基團；-CH₂NR₃SO₂R₉基團；-CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂基團；或R₂在其所附接之碳原子與相鄰之六氫吡啶環之碳原子之間形成雙鍵；
- 或Ar與R₂，及所附接之碳原子共同形成如下式之基團：



五、發明說明(30)

- R_3 代表氫或 (C_1-C_4) -烷基；
- R_4 代表氫、 (C_1-C_7) -烷基、苯基、苄基、吡啶基或 (C_3-C_7) -環烷基，其係未經取代或經一個或多個甲基取代；
- 或 R_3 與 R_4 共同代表 $-(CH_2)_n$ -基團；
- n 為 3 或 4；
- T 代表亞甲基、羰基、 $-COO$ -基團， $-CONR_5$ -基團；
- A 代表一個直接鍵結、亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸乙烯基；
- 或 $-T-A-$ 代表 $-SO_2$ -基團；
- Z 代表苯基，其係未經取代或經鹵素， (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基，硝基取代一次或數次；
- R_5 代表氫或 (C_1-C_4) -烷基；
- R_6 與 R_7 分別代表氫或 (C_1-C_7) -烷基； R_7 尚可代表 (C_3-C_7) -環烷基甲基、苄基或苯基；或 R_6 與 R_7 ，及所附接之氮原子形成選自下列之雜環；吡啶、吡咯、六氫吡啶、嗎啉、硫嗎啉或全氫氮雜草；
- R_8 代表 (C_1-C_7) -烷基或苯基；
- R_9 代表 (C_1-C_7) -烷基；胺基，其係游離或經一或二個 (C_1-C_7) -烷基取代；苯基，其係未經取代或經選自下列之取代基取代一次或數次：鹵原子、 (C_1-C_7) -烷基、三氟甲基、羥基、 (C_1-C_7) -烷氧基、羧基、 (C_1-C_7) -烷氧羰基、 (C_1-C_7) -烷羧基、氰基、硝基、胺基（其係游離或經一或二個 (C_1-C_7) -烷基取代），該等取代基可相同或相異；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (31)

- R_{10} 與 R_{12} 分別代表氫或 (C_1-C_7) -烷基； R_{12} 尚可代表 (C_3-C_7) 環烷基、 (C_3-C_7) -環烷基甲基、羥基、 (C_1-C_4) -烷氧基、苄基或苯基；或 R_{10} 或 R_{12} ，及所附接之氮原子共同形成選自下列之雜環：吡啶、吡咯、六氫吡啶、嗎啉、硫嗎啉或全氫氮雜草；

- R_{13} 與 R_{14} 分別代表氫或 (C_1-C_7) -烷基； R_{14} 尚可代表 (C_3-C_7) -環烷基甲基或苄基；
或其醫藥上可接受之鹽，供製備如上述定義之藥品，且宜製備用於治療高血壓之藥品。

式 (I') 化合物對速激肽受體之親和力係於活體外，使用放射性配位體進行數項生化分析法評估：

1) $[^{125}I]BH-SP$ (利用波頓 - 亨特試劑 (Bolton-Hunter reagent) 在 P 物質上標識碘 125) 與老鼠皮質、天竺鼠迴腸及人類淋巴母細胞之 NK_1 受體結合。

2) $[^{125}I]His-NK_A$ 與老鼠十二指腸或天竺鼠迴腸之 NK_2 受體結合。

3) $[^{125}I]His[MePhe^7]NK_B$ 與老鼠腦皮質、天竺鼠腦皮質及沙鼠腦皮質之 NK_3 受體，及與 CHO 細胞所表現之選殖人類 NK_3 受體結合 (布爾 Buell) 等人，FEBS, Letters, 1992, 299, 90-95)。

該等分析法係根據 X. 艾蒙德 - 亞特 (Emonds-Alt) 等人進行 (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413)。

根據本發明化合物可強烈抑制 $[^{125}I]His[MePhe^7]NK_B$ 與天竺鼠及沙鼠腦皮質之 NK_3 受體，及與選殖之人類 NK_3 受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

修正
補充

85年5月28日

體結合；抑制常數 K_i 通常低於 $5 \times 10^{-9} M$ 。由相同化合物可發現，對老鼠腦皮質之 NK_3 受體之抑制常數 (K_i) 大於 $10^{-7} M$ ，而對老鼠十二指腸之 NK_2 受體與老鼠皮質之 NK_1 受體之抑制常數 (K_i) 通常大於或等於 $10^{-7} M$ 。

為了進行比較，根據上述步驟測定對化合物 A 之各種受體之抑制常數。對申請案 EP 512901 所述之艾力辛素 (eledoisin) 結合作用之拮抗作用相當於老鼠 NK_3 受體之抑制常數：

$$K_i = 10^{-7} M$$

化合物 A 對人類 NK_3 受體之抑制常數為 $K_i = 1 \times 10^{-9} M$ 。

化合物 A 對老鼠十二指腸 NK_2 受體之抑制常數為 $K_i = 1 \times 10^{-10} M$ 。

因此化合物 A 對人類 NK_3 受體不具選擇性，此點與根據本發明式 (I) 化合物不同。

申請案 EP 474561 之實例 22 中所述之 N-甲基-N-[2-(3,4-二氫苯基)-5-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基]苯醯胺鹽酸鹽屬於根據本發明化合物 (I') 族群；其抑制常數顯示此化合物對人類 NK_3 受體具有高度選擇性及高度親和力：

人類 NK_3 受體， $K_i = 5 \times 10^{-9} M$

老鼠十二指腸 NK_2 受體， $K_i = 5 \times 10^{-7} M$

老鼠皮質 NK_1 受體， $K_i = 5 \times 10^{-7} M$

人類淋巴母細胞 NK_1 受體， $K_i = 30 \text{ nM}$

根據本發明化合物亦於活體內，以二種動物模式進行評估。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(33)

沙鼠試驗中，經紋狀體內投與NK₃受體專一性激動劑：增克肽(senktide)誘發旋轉行為；結果發現，在沙鼠紋狀體中單側投與增克肽時，會造成強烈反側旋轉，當經腹膜內或經口投與根據本發明化合物時，可抑制此現象。

此結果顯示根據本發明化合物可通過血腦障壁，且在中樞神經系統中，可阻斷針對NK₃受體之專一性作用。因此可用於治療任何依賴NK₃之中樞病變，如：精神病，或任何在中樞層次中受NK₃受體調節之病變，如：身心性疾病。

天竺鼠試驗中，經靜脈內或經腦室內注射增克肽時所誘發之高血壓會受到口服或靜脈內投與根據本發明化合物之抑制。

此結果顯示，根據本發明化合物作用於心血管層次上，而且可以在此層次阻斷針對NK₃受體之專一性作用，尤指高血壓(Nakayama等人，Brain Res., 1992, 595, 339-342; Takano與Kamiya, Asia Pacific, J. Pharmacol., 1991, 6, 341-346, Saigo等人., Neuroscience Letters, 1993, 158, 187-190)。

此等試驗中，根據本發明化合物經口，經靜脈內或經腹膜內之活性劑量範圍在每公斤0.1毫克至3毫克。

適用於製備根據本發明藥品之化合物通常呈劑量單位形式投藥。較佳劑量單位最好配成醫藥組合物，其中活性成份與醫藥賦形劑混合。

根據另一個主題，本發明係有關醫藥組合物，其中包含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34)

式 I 化合物作為活性成份，宜為式 II 或 III 化合物，以對人類 NK₃ 受體具有高親和力之式 (IV) 化合物較佳，其在配位體結合試驗中之特徵為抑制常數 K_i 小於 $5 \times 10^{-9} M$ 。

式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽可使用之每日劑量為每公斤待治療之哺乳動物體重 0.01 至 100 毫克，較佳每日劑量為 0.1 至 50 毫克 / 公斤。對人類之劑量範圍最好為每日 0.5 至 4000 毫克，更尤指 2.5 至 1000 毫克，其係根據待治療之個體與年齡，或處理型態：預防性或治療性而定。

可使用該等化合物與其醫藥上可接受之鹽類治療之疾病為例如：與多巴胺激導性系統之功能障礙有關之疾病，如：早發性痴呆、巴金森氏症、與腎上腺激導性系統之功能障礙有關之疾病如：焦慮症、失眠症及任何形式之癲癇，特定言之大發作、痴呆症、神經變性疾病、及周邊性疾病，其中中樞神經系統及 / 或周邊神經系統經由神經激肽 B 作為中樞神經遞質或神經調節劑參與作用，如：疼痛、偏頭痛、急性或慢性發炎、心血管病變，特定言之高血壓、心功能不足、及節律性病變，呼吸病變（氣喘、鼻炎、咳嗽、支氣管炎、過敏、過度敏感），胃腸系統病變如：食道潰瘍、結腸炎、與壓力有關之病變、刺激性腸部症候群（IBS）、發炎性腸部症候群（IBD）、酸性分泌、泌尿系統病變（失禁、神經性膀胱），免疫系統病變（類風濕關節炎），及一般任何依賴神經激肽 B 之病變。

本發明供經口、舌下、吸入、皮下、肌內、靜脈內、經

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(35)

皮膚、局部或直腸投藥之醫藥組合物中，活性成份可與習知之醫藥賦形劑混合呈投藥用之單位形式投與人類及動物。投藥用之適當單位形式包括口服形式如：藥片、明膠囊、散劑、粒劑及口服溶液或懸浮液，供舌下或頰內投藥之形式，供皮下、肌內、靜脈內、鼻內或眼內投藥之形式，及供直腸投藥之形式。

當製備藥片形式之固體組合物時，主要之活性成份與醫藥用載劑混合，如：矽石、明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石、阿拉伯膠、等等。藥片可包覆蔗糖，各種聚合物或其他適當材料，或可經過處理，使之具有延長或緩釋活性，且使之持續釋出預定量之活性成份。

製備明膠囊製劑時，由活性成份與稀釋劑混合如：二醇或甘油酯，並將所得之混合物裝入軟或硬性明膠囊中。

呈糖漿或酏劑形式之製劑可含活性成份與甜味劑，最好為無熱量之甜味劑，作為防腐劑之甲基帕拉本與丙基帕拉本，及口味加強劑與適當色素。

水可勻散性散劑或粒劑可包含活性成份與勻散劑或濕化劑混合，或與懸浮劑如：聚乙炔吡咯烷酮，及與甜味劑或口味改良劑混合。

供直腸投藥時，所使用之栓劑係使用可在直腸內溫度熔化之結合劑製備，例如：可可奶油或聚乙二醇。

供非經腸式、鼻內或眼內投藥時，係使用水性懸浮液、等張性生理食鹽溶液或注射液，其中並含有醫藥上可相容之勻散劑與／或濕化劑，例如：丙二醇或丁二醇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(36)

供吸入投藥時，所使用之噴霧劑另含有例如：三油酸山梨糖醇酐酯或油酸及三氯氟甲烷，二氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或任何其他生物上可相容之推進氣體；亦可使用單含有活性成份或活性成份與賦形劑組合之散劑形式系統。

活性成份亦可與環糊精，例如： α -， β -， γ -環糊精、2-羟丙基- β -環糊精、甲基- β -環糊精形成複合物。

活性成份亦可配成微膠囊形式，可視需要包含一種或多種載體或添加物。

每種劑量單位中，式(I)活性成份之含量係配合所期望之每日劑量。通常，每個劑量單位宜根據計畫投與之劑量與投藥形式，例如：藥片、明膠囊、等等，藥包、安瓶、糖漿、等等，滴液等來調整，因此這種劑量單位含有0.5至1000毫克活性成份，最好2.5至250毫克，每日投藥一至四次。

上述組合物亦可包含其他適合所需療法之活性產物，如，例如：支氣管擴大劑、止咳劑或抗組織胺。

由於根據本發明化合物對人類NK₃受體具有極高親和力及高度選擇性，因此可呈放射標識形式作為實驗試劑。

例如：可用來為組織切片中之人類NK₃受體，或利用自動放射照相術，為動物全身體內之NK₃受體進行判別、鑑定及定位。

根據本發明化合物亦可根據其對人類NK₃受體之親和力進行分子之分類或篩選。此時之製程係由其人類NK₃受體進行放射性標識之配位體之置換，此係本發明主題之一。

五、發明說明 (37)

下列實例中，採用如下之縮寫：

RT：室溫

m.p.：熔點

TEA：三乙胺

Pd/C：10% 鈀／碳

DCM：二氯甲烷

THF：四氫呋喃

DBU：1,8-重氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

DMAP：4-二甲胺基吡啶

AcOEt：乙酸乙酯

MeOH：甲醇

HPLC：高效液相層析法

Me：甲基

iPr：異丙基

Bu：正丁基

HCl：鹽酸

(Boc)₂O：二碳酸二-三級丁酯

Boc：三級丁氧羰基

BOP：苯並三唑-1-基氧-叁(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽

NaCl：氯化鈉

MgSO₄：硫酸鎂

Na₂SO₄：硫酸鈉

LiAlH₄：氫化鋰鋁

NaOH：氫氧化鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

NH_4Cl : 氯化銨

醚 : 乙醇

異醚 : 二異丙醚

Et : 乙基

C_6H_5 : 苯基

K_2CO_3 : 碳酸鉀

鹽酸醚溶液 : 含飽和 HCl 之醚溶液

矽石 H : 由默克公司 (Merck) (丹姆城 (DARMSTADT)) 出產之
矽膠 60 H

NMR : 核磁共振

s : 單峰

bs : 寬單峰

d : 雙峰

t : 三峰

m : 未分開之複合峰

mt : 多裂峰

st : 分裂之三峰

ss : 分裂之單峰

製法

製法 1.1 :

4-苯基-4-特戊醯胺基六氫吡啶

A) 1-苄基-4-羥基-4-苯基六氫吡啶

此化合物係由苯基鋰與 1-苄基六氫吡啶-4-酮反應製得

。

五、發明說明(39)

B) 4-乙醯胺基-1-苄基-4-苯基六氫吡啶

此化合物係根據里特反應(Ritter reaction)，由乙腈與步驟A)製得之化合物加成產生。

C) 4-胺基-1-苄基-4-苯基六氫吡啶二鹽酸鹽

取步驟B製得之化合物，於6N HCl中回流水解3小時。蒸發至乾後，殘質溶於甲醇中，添加丙酮後結晶，過濾及乾燥，產生所需化合物。

D) 1-苄基-4-苯基-4-特戊醯胺基六氫吡啶

取70克上述步驟製得之化合物溶於150毫升二氧陸圀中，隨後依序添加85毫升TEA與45克特戊醯氯。於60℃下攪拌2小時後，混合物蒸發，溶於DCM中，以稀氫氧化鈉，及NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水後，蒸發。殘質於矽石上層析，以DCM溶離。得到43克所需產物，呈油狀物。

E) 4-苯基-4-特戊醯胺基六氫吡啶

取13克前述步驟得到之化合物溶於20毫升95%乙醇中；添加1.5克Pd/C，混合物於室溫、常壓下氫化24小時，過濾，蒸發，得到之油結晶後，產生8克所需產物。

製法1.2：

4-苯基-4-(特戊醯基-N-甲胺基)六氫吡啶

A) 1-苄基-4-(N-三級丁氧羰胺基)-4-苯基六氫吡啶

滴加含12克(Boc)₂O之50毫升二氧陸圀溶液至含14.5克製法1.1步驟C製得之4-胺基-1-苄基-4-苯基六氫吡啶二鹽酸鹽及12毫升TEA之100毫升二氧陸圀溶液中，混合物於50℃下加熱18小時。反應混合物真空濃縮，殘質以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(40)

AcOEt 萃取，以緩衝液(pH=2)及1N NaOH 溶液洗滌，以MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。自醚／庚烷混合物中結晶後，得到13克所需產物。

B) 4-(N-三級丁氧羰胺基)-4-苯基六氫吡啶

取含13克前述步驟所得化合物、1.5克10% Pd/C之300毫升95% EtOH溶液混合物，於RT及常壓下氫化72小時。經寅式鹽(Celite[®])過濾觸媒，濾液真空蒸發。得到9.7克所需產物。

C) 4-(N-三級丁氧羰胺基)-4-苯基-1-三苯甲基六氫吡啶

取13.25克前述步驟所得之化合物及5克TEA溶於0℃、氮氣下，150毫升DCM中。滴加13.4克三苯甲基氯，混合物攪拌1小時。反應混合物蒸發，以水、pH 2緩衝液及NaCl溶液洗滌，以MgSO₄ 脫水及蒸發。得到23克所需產物，呈油狀物。

D) 4-(N-甲胺基)-4-苯基-1-三苯甲基六氫吡啶

取含5克LiAlH₄之100毫升THF懸浮液，於60℃、氮氣下加熱，滴加含23克前述步驟所得化合物之100毫升THF溶液。回流2小時後，反應混合物經25毫升水水解，過濾，蒸發。得到17克所需產物，自熱甲醇中結晶，m.p.=125℃。

E) 4-(特戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基-1-三苯甲基六氫吡啶

取2.6克前述步驟得到之化合物溶於15毫升吡啶中，添加500毫克DMAP及4毫升特戊醯氯。混合物於70°、氮氣

五、發明說明(41)

下反應72小時後，蒸發，溶於AcOEt中，以水、pH=2緩衝液、5%氫氧化鈉溶液、NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水。殘質於矽石上層析、以戊烷／AcOEt混合物溶離。得到萃取產物(1.5克)，油狀物。

F) 4-苯基-4-(特戊醯基-N-甲胺基)六氫吡啶

取1.5前述步驟所得產物溶於20毫升甲酸與20毫升水之混合物中。攪拌1小時後，反應混合物過濾，濾液於低溫下添加40% NaOH溶液，然後以50毫升DCM萃取3次；所得物質以MgSO₄脫水，及蒸發。得到700毫克萃取產物，為糊狀產物，m.p.=50-55℃。

製法1.3

4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶

A) 4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基-1-三苯甲基六氫吡啶

取含2.8克製法1.2步驟D所得化合物之20毫升DCM溶液於氮氣下冷卻至0℃，依序添加1.5毫升TEA及0.55克乙醯氯。混合物混合2小時，反應混合物真空濃縮。殘質溶於AcOEt中，以pH=2緩衝液、5% NaOH溶液、飽和NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。得到3克所需產物。

B) 4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶

取含3克前述步驟得到之化合物、30毫升甲酸之15毫升水溶液於60℃下加熱1小時。添加50毫升水至反應混合物中，過濾，以醚洗滌濾液，水相添加NaOH濃縮溶液調成鹼性至pH>10，以DCM萃取，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑

五、發明說明(42)

。得到1克所需產物，油狀物。

製法 1.4

4-[(乙醯基-N-甲胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

A) 4-(胺甲基)-1-苄基-4-苯基六氫吡啶

取含2.8克氫化鋰鋁之50毫升THF懸浮液冷卻至0℃，滴加20克1-苄基-4-氫基-4-苯基六氫吡啶之50毫升THF溶液。混合物於RT下攪拌1小時，於40℃下攪拌1小時。反應混合物於冰浴上冷卻，依序添加3毫升水、3毫升4N NaOH溶液及12毫升水。過濾無機鹽，真空蒸發濾液。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物，由(100/3, v/v)至(100/10, v/v)之梯度溶離。得到11克所需產物。

B) 1-苄基-4-[(N-甲醯胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶

於RT下，滴加25毫升乙酸酐至含11克前述步驟所得化合物之76毫升甲酸混合物中，混合物攪拌5小時，反應混合物真空濃縮，殘質溶於水中，添加濃NaOH調成鹼性pH=14，以醚萃取，以水洗滌，以Na₂SO₄脫水，真空蒸發溶劑。得到12克所需產物。

C) 1-苄基-4-[(N-甲胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶

取含3.9克氫化鋰鋁之50毫升THF懸浮液加熱至40℃，滴加含12克前述步驟所得產物之50毫升THF溶液，混合物回流3小時。於冰浴上冷卻後，依序添加4毫升水，4毫升4N NaOH溶液及12毫升水。過濾無機鹽，濾液真空濃縮。殘質以醚萃取，以Na₂SO₄脫水，真空蒸發溶劑。得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(43)

10克所需產物。

D) 4-[(乙醯基-N-甲胺基)甲基]-1-苄基-4-苯基六氫吡啶

添加0.863克乙醯氯至含3.3克前述步驟所得化合物，1.4克三乙胺之50毫升DCM溶液中，混合物於RT下攪拌2小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於水中，以醚萃取，以水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，及蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(100/3; v/v)溶離。得到2.4克所需產物。

E) 4-[(乙醯基-N-甲胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含2.3克前述步驟所得化合物、1.2克對甲苯磺酸單水合物、0.23克10% Pd/C及100毫升MeOH之混合物於RT、常壓下氫化。濾出觸媒，真空蒸發濾液。得到2.7克所需產物。

製法1.5

4-[(N'-乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶

A) 1-苄基-4-[(N'-乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶

於RT下添加含0.71克異氰酸乙酯之10毫升DCM溶液至含2.7克製法1.4步驟C所得化合物之50毫升DCM溶液中，混合物攪拌1小時。反應混合物真空濃縮，殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(100/2.5; v/v)溶離。得到1.7克所需產物。

五、發明說明(44)

B) 4-[(N'-乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶

取含1.7克前述步驟所得產物、0.2克10% Pd/C及50毫升MeOH之混合物於40℃、常壓下氫化。過濾觸媒，濾液真空蒸發。得到1.23克所需產物。

製法1.6

4-[(N',N'-二乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶 對甲苯磺酸鹽

A) 1-苯基-4-[(N',N'-二乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶

於RT下添加1.92克N,N-二乙基胺基甲醯氯至含4克製法1.4步驟C所得化合物、1.55克三乙胺之30毫升1,2-二氯乙烷溶液中，混合物回流2小時。反應混合物真空濃縮，殘質以醚萃取，以水洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(100/2; v/v)溶離。得到2.5克所需產物。

B) 4-[(N',N'-二乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含2.4克前述步驟所得化合物，1克對甲苯磺酸單水合物、0.24克10% Pd/C及50毫升MeOH混合物，於30℃、常壓下氫化。過濾觸媒，真空蒸發濾液。得到2.8克所需產物。

製法1.7

4-苯基-4-(六氫吡啶-1-基)六氫吡啶二鹽酸鹽二水合物

A) 1-苯基-4-氫基-4-(六氫吡啶-1-基)六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(45)

取 12.16 克六氫吡啶鹽酸鹽及 18.9 克 1-苄基六氫吡啶-4-酮溶於 50 毫升 MeOH/H₂O 混合物 (50/50; v/v) 中。滴加含 5.3 克 NaCN 之 20 毫升水溶液。攪拌 48 小時後，過濾所形成之沈澱，以水潤洗，乾燥，產生 27 克所需產物。

B) 1-苄基-4-苄基-4-(六氫吡啶-1-基)六氫吡啶

由 1.5 克鎂、12 克苄基溴之 50 毫升醚溶液製備苄基鎂化溴。攪拌 1 小時後，於 RT 下滴加含 10 克前述步驟所得化合物之 100 毫升醚溶液，混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物倒入 300 毫升飽和氯化銨溶液中，傾析後，以水洗滌，以 2N HCl 溶液萃取，以 DCM 洗滌酸性水相，添加濃 NaOH 調水相至鹼性，以 DCM 萃取，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。所得油於矽石上層析，以 DCM/MeOH/NH₄OH 混合物 (50/50/1; v/v/v) 溶離。自異醚中結晶後，得到 4.2 克所需產物。

C) 4-苄基-4-(六氫吡啶-1-基)六氫吡啶二鹽酸鹽二水合物

滴加含 1.6 克 CNBr 之 20 毫升氯仿溶液至含 4 克前述步驟所得化合物之 25 毫升 DCM 溶液中，混合物回流 1 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 50 毫升 6N HCl 溶液中，於 RT 下過夜，添加炭，混合物過濾，過濾中添加 40% NaOH 調成鹼性，以醚萃取 2 次，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸醚溶液至酸性，並真空蒸發。得到 3 克所需產物。

製法 1.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(46)

4-(甲醯胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-苄基-4-(甲醯胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

滴加 4.5 毫升乙酸酐至含 2 克製法 1.1 步驟 C 所得化合物，0.9 克甲酸鈉之 14 毫升甲酸溶液中，混合物於 RT 攪拌 48 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於水中，添加濃 NaOH 調成鹼性，以 DCM 萃取，以 $MgSO_4$ 脫水，及真空蒸發溶劑。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸酸化至 pH=1，並真空蒸發。自丙酮中結晶後，得到 1.7 克所需產物，m.p.=205°C (分解)。

B) 4-(甲醯胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

取含 1.7 克前述步驟所得化合物、0.2 克 10% 鈦 / 炭及 50 毫升 95% EtOH 之混合物，於 RT 及常壓下氫化。過濾觸媒，濾液真空蒸發。自丙酮中結晶，得到 1.1 克所需產物，m.p.=217°C。

製法 1.9

4-(甲醯基-N-乙胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

A) 1-苄基-4-(N-乙胺基)-4-苯基六氫吡啶

添加含 5 克 4-乙醯胺基-1-苄基-4-苯基六氫吡啶之 50 毫升 THF 溶液至含 1.5 克氫化鋰鋁之 20 毫升 THF 溶液中，混合物回流 3 小時。冷卻後，添加含 1 毫升濃 NaOH 之 8 毫升水溶液，過濾無機鹽，濾液真空蒸發。所得油溶於 50 毫升 THF 中，添加此溶液至含 1.5 毫升氫化鋰鋁之 20 毫升 THF 懸浮液中，混合物回流 1 小時。反應混合物添加 0.5 毫升濃 NaOH 之 6 毫升水溶液水解，濾出無機鹽，真空蒸發濾液

五、發明說明 (47)

。得到 4.8 克所需產物，直接用於下一個步驟。

B) 1-苄基-4-(甲醯基-N-乙胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

滴加 13 毫升乙酸酐至含 4.8 克前述步驟所得化合物之 40 毫升甲酸溶液中，混合物於 40℃ 下加熱 24 小時。依序添加 30 毫升甲酸及 25 毫升乙酸酐，續於 40℃ 下加熱 24 小時。再次依序添加 30 毫升甲酸及 25 毫升乙酸酐，續於 40℃ 下加熱 24 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於水中，添加濃 NaOH 調成鹼性，以 DCM 萃取，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石上層析，以 DCM 溶離，然後以 DCM/MeOH 混合物 (97/2, v/v) 溶離。所得產物溶於 50 毫升丙酮中，添加 2.8 克對甲苯磺酸單水合物，使之結晶。得到 6.3 克所需產物，m.p.=199℃。

C) 4-(甲醯基-N-乙胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含 6.3 克前述步驟所得化合物、0.7 克 10% Pd/C 及 100 毫升 95% EtOH 之混合物於 RT 及常壓下氫化。過濾觸媒，濾液真空蒸發。自丙酮/醚混合物中結晶後，得到 4.78 克所需產物，m.p.=151℃。

製法 1.10

4-(環丙羰基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

A) 1-苄基-4-(N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶

取含 38.8 克製法 1.8 步驟 A 所得化合物 (游離鹼型，m.p.=140℃) 之 400 毫升 THF 溶液，滴加至含 12.5 克氫化鋰鋁之 100 毫升 THF 懸浮液中，混合物回流 3 小時。反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(48)

混合物添加5毫升濃NaOH之45毫升水溶液水解，濾出無機鹽，真空濃縮濾液。得到38克所需產物，直接用於下一個步驟。

B) 1-苄基-4-(環丙羰基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶

取含1.5克前述步驟得到之化合物、1.5毫升三乙胺之20毫升DCM溶液，冷卻至0℃，滴加0.58毫升環丙羰基氯，混合物攪拌2小時，此時溫度回升至RT。反應混合物以水洗滌2次，以1N NaOH溶液洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。得到1.8克所需產物。

C) 4-(環丙羰基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含1.8克前述步驟所得產物、0.85克對甲苯磺酸單水合物、0.35克10% Pd/C及100毫升EtOH之混合物，於RT及常壓下氫化。經寅式鹽過濾觸媒，濾液真空蒸發。自丙酮/AcOEt混合物中結晶後，得到1.5克所需產物。

製法1.11

4-(環丙羰胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-苄基-4-(環丙羰胺基)-4-苯基六氫吡啶

取含1克製法1.1步驟C所得化合物，1.7毫升三乙胺之30毫升DCM溶液冷卻至-20℃，滴加0.22毫升環丙羰基氯，混合物繼續攪拌，使混合物上升至RT。反應混合物以DCM萃取，以水洗滌2次，以0.5N NaOH溶液洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。殘質溶於AcOEt中，所形成之結晶離心，以AcOEt洗滌後，以醚洗滌。得到0.77克所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(49)

需產物。

B) 4-(環丙胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

取含0.77克前述步驟所得化合物、0.14克10% Pd/C及40毫升EtOH之混合物，於35℃及常壓下氫化。濾出觸媒，濾液真空濃縮。殘質溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化至pH=1，並真空蒸發。得到0.6克所需產物。

製法1.12

4-(環丁胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-苯基-4-(環丁胺基)-4-苯基六氫吡啶

取1.5克製法1.1步驟C所得化合物、2.1毫升三乙胺之30毫升DCM溶液冷卻至0℃，滴加0.45毫升環丁烷胺基氯，混合物繼續攪拌，同時使溫度上升至RT。反應混合物以DCM萃取，以水洗滌2次，以0.5N NaOH溶液洗滌，以MgSO₄脫水，及真空蒸發溶劑。自AcOEt中結晶後，自醚中再結晶，得到1.1克所需產物。

B) 4-(環丁胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

取含1.1克前述步驟所得化合物，0.18克10% Pd/C及60毫升EtOH之混合物，於35℃及常壓下氫化。經寅式鹽過濾觸媒，濾液真空蒸發。殘質溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化，並真空蒸發。得到0.92克所需產物。

製法1.13

4-(環己胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-苯基-4-(環己胺基)-4-苯基六氫吡啶

此化合物係根據製法1.12步驟A所述製程，由1.5克製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

法 1.1 步驟 C 所得化合物及 0.75 毫升環己胺基氯製得。得到 1.3 克所需產物。

B) 4-(環己胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

根據製法 1.12 步驟 B 所述製程製備此化合物。得到 0.9 克所需產物。

製法 1.14

4-甲氧羰基-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

添加 1 克對甲苯磺酸鹽單水合物至含 10 克 4-羧基-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽之 300 毫升 MeOH 溶液中，混合物回流 3 天。反應混合物真空濃縮，殘質溶於丙酮中，添加醚直到沈澱形成。所形成之沈澱離心後，得到 9.34 克所需產物。

製法 1.15

4-(N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

A) 1-三級丁氧羰基-4-羧基-4-苯基六氫吡啶

添加 30 毫升水，32.9 克 K_2CO_3 至含 30 克 4-羧基-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽之 300 毫升二氧陸圓溶液混合物中，然後加熱混合物至 $60^\circ C$ ，緩慢添加 18.21 克二碳酸二-三級丁酯。反應混合物於 $60^\circ C$ 下加熱 2 小時後，回流 30 分鐘。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 DCM 中，以 pH=2 緩衝液洗滌，添加 2N HCl 酸化至 pH=4，以 DCM 萃取，以 pH=2 緩衝液、水、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水及真空蒸發。得到 23.7 克所需產物。

B) 1-三級丁氧羰基-4-(N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(51)

吡啶

添加 1.98 克三乙胺至含 1.5 克前述步驟所得化合物之 5 毫升 DCM 與 5 毫升 DMF 溶液中，隨後於冰浴上冷卻，添加 2.38 克 BOP，混合物攪拌 24 小時，同時使溫度上升至 RT。反應混合物真空濃縮，殘質以醚萃取，以水、pH=2 緩衝液、水、10% NaOH、水、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水及真空蒸發。得到 1.4 克所需產物。

C) 4-(N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

添加 4 毫升濃 HCl 至含 1.4 克前述步驟所得化合物之 30 毫升 MeOH 溶液中，混合物續於 RT 下攪拌 1 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 DCM 萃取，以水洗滌，以 10% NaOH 溶液洗滌 2 次，以 MgSO₄ 脫水，及真空蒸發溶劑。得到 0.6 克所需產物。

製法 1.16

4-(N-正丁基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

A) 1-三級丁氧羰基-4-(N-正丁基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法 1.15 步驟 B 所述製程，由 1.0 克製法 1.15 步驟 A 所得化合物與 0.24 克正丁胺製得此化合物。得到 1.3 克所需產物，直接用於下一個步驟。

B) 4-(N-正丁基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法 1.15 步驟 C 所述製程製備此化合物。得到 0.4 克所需產物。

製法 1.17

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

4-(N,N-二乙基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶三氟乙酸鹽

A) 1-三級丁氧羰基-4-(N,N-二乙基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法 1.15 步驟 B 所述製程，由 1.5 克製法 1.15 步驟 A 所得化合物與 0.8 克二乙胺鹽酸鹽製備此化合物。得到 1.7 克所需產物。

B) 4-(N,N-二乙基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶三氟乙酸鹽

取 1.7 克前述步驟所得之化合物溶於 20 毫升三氟乙酸中，混合物於 RT 下攪拌 30 分鐘。反應混合物真空濃縮，殘質溶於醚中，真空蒸發。得到 2.8 克所需產物，呈油狀物。

製法 1.18

4-(吡咯啶-1-基羰基)-4-苯基六氫吡啶

A) 1-三級丁氧羰基-4-(吡咯啶-1-基羰基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法 1.15 步驟 B 所述製程，由 1 克製法 1.15 步驟 A 所得化合物及 0.23 克吡咯啶製備此化合物。得到 1.0 克所需產物。

B) 4-(吡咯啶-1-基羰基)-4-苯基六氫吡啶

添加 3 毫升濃 HCl 至含 1.0 克前述步驟所得化合物之 25 毫升 MeOH 溶液中，混合物於 35-40℃ 下攪拌 1 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 MeOH 中，真空蒸發溶劑。殘質以醚萃取，以 10% NaOH 溶液洗滌 2 次，以水、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水，及真空蒸發溶劑。得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(53)

0.43克所需產物。

製法 1.19

4-(N-甲氧基-N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

A) 1-三級丁氧羰基-4-(N-甲氧基-N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法 1.15 步驟 B 所述製程，由 1.5 克製法 1.15 步驟 A 所得化合物及 0.71 克 O-甲基-N-甲基羥胺鹽酸鹽製備此化合物。得到 1.71 克所需產物。

B) 4-(N-甲氧基-N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法 1.15 步驟 C 所述製程，由 1.7 克前述步驟所得化合物製備此化合物。得到 1.1 克所需產物。

製法 1.20

4-(甲磺醯胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-苄基-4-(甲磺醯胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含 5 克製法 1.1 步驟 C 所得化合物、10 毫升三乙胺之 100 毫升 DCM 溶液混合物，冷卻至 0℃，於氮氣下滴加 2.68 克甲磺醯氯，混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物真空濃縮，殘質以 AcOEt 萃取，以水洗滌 3 次，以 10% NaOH 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水，及真空蒸發溶劑。所得油溶於 50 毫升丙酮中，添加 2.8 克所需產物。

B) 4-(甲磺醯胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

添加 40% NaOH 溶液至含 6.8 克前述步驟所得化合物之水溶液中，混合物以 DCM 萃取，有機相以 MgSO₄ 脫水，真空

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

蒸發溶劑。添加 2.3 克氯甲酸 1-氯乙酯、1 毫升 1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶至殘質 (3.69 克) 中，混合物攪拌一夜。反應混合物真空蒸發，殘質溶於 MeOH 中，混合物於 60℃ 下加熱 1 小時。真空蒸發溶劑，殘質溶於丙酮中，所形成之晶體離心。得到 3 克所需產物。

製法 1.21

4-(甲磺醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

A) 1-苯基-4-(甲磺醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

添加 1.6 毫升三乙胺至含 2 克製法 1.10 步驟 A 所得化合物之 30 毫升 DCM 溶液中，隨後添加 0.9 毫升甲磺醯氯，混合物於 RT 下攪拌 30 分鐘。反應混合物以水洗滌 2 次，以 5% NaOH 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質溶於醚中，濾出不溶物，濾液真空蒸發。殘質溶於丙酮中，添加 1.4 克對甲苯磺酸單水合物及醚，直到結晶出現為止。離心後，得到 2.3 克所需產物，m.p.=175℃。

B) 4-(甲磺醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含 2.3 克前述步驟所得化合物、0.25 克 10% Pd/C 之 40 毫升 EtOH 溶液混合物，於 RT 及常壓下氫化。濾出觸媒，真空蒸發濾液。得到 1.7 克所需產物，泡沫狀物。

製法 1.22

4-(環丙基甲胺基)-4-苯基六氫吡啶二-對甲苯磺酸鹽

A) 4-(環丙基胺基)-4-苯基-1-三苯甲基六氫吡啶

五、發明說明 (55)

取含 0.565 克 4-(環丙基胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽之 50 毫升 DCM 溶液混合物冷卻至 +5℃，依序添加 0.565 克三苯甲基氯及 0.7 毫升三乙胺，混合物攪拌，同時使溫度上升至室溫。反應混合物以水洗滌，有機相以 MgSO_4 脫水，真空蒸發溶劑。自醚中結晶後，得到 1 克所需產物。

B) 4-(環丙基甲胺基)-4-苯基-1-三苯甲基六氫吡啶

添加 0.9 克前述步驟所得化合物至含 0.5 克氫化鋰鋁之 50 毫升 THF 懸浮液中，混合物回流 30 分鐘。反應混合物添加 0.4 毫升濃 NaOH 之 3 毫升水溶液水解，濾出無機鹽，濾液真空蒸發。所得產物加至含 0.7 克氫化鋰鋁之 50 毫升 THF 懸浮液中，混合物回流 1 小時。反應混合物添加 0.5 毫升濃 NaOH 之 4 毫升水溶液，濾出無機鹽，濾液真空蒸發。自 DCM/異醚混合物中結晶後，得到 0.5 克所需產物。

C) 4-(環丙基甲胺基)-4-苯基六氫吡啶二-對甲苯磺酸鹽

取含 0.5 克前述步驟所得化合物、7.5 毫升甲酸及 7.5 毫升水之混合物，於 50℃ 下加熱 1 小時。反應混合物過濾，濾液添加 40% NaOH 溶液調成鹼性，以 DCM 萃取，以 MgSO_4 脫水，真空蒸發溶劑。所得產物溶於 DCM 中，添加 0.9 克對甲苯磺酸單水合物，混合物回流。冷卻後，所形成之晶體離心。自丙酮/醚混合物中得到 0.35 克所需產物。

製法 1.23

4-羥甲基-3-苯基六氫吡啶

五、發明說明 (56)

取含 1.16 克 氫化鋰鋁之 50 毫升 THF 懸浮液冷卻至 -20°C ，添加 4 克製法 1.14 所得化合物，混合物攪拌一夜，同時使溫度回升至 RT。反應混合物依序添加 1.2 毫升水、2.5 毫升 10% NaOH 及 2.5 毫升水進行水解。混合物加水稀釋，濾出無機鹽，真空蒸發濾液。得到 1.8 克所需產物。

製法 1.24

4-螺 (3-苯酐) 六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-苄基-4-螺 (3-苯酐) 六氫吡啶

取含 10 克 N-甲基苯醯胺之 100 毫升 THF 溶液，冷卻至 -70°C ，於氮氣下添加 100 毫升 1.6M 正丁基鋰溶液。混合物攪拌，同時使溫度回升至 0°C 後，冷卻至 -70°C ，滴加 7 克 1-苄基六氫吡啶-4-酮。混合物攪拌 30 分鐘，反應混合物倒入 1 升冰水中，以 500 毫升醚萃取 2 次，有機相以 MgSO_4 脫水，真空排除溶劑。殘質於矽石上層析，以 DCM/MeOH 混合物 (99/1, v/v) 溶離。得到 2.7 克所需產物。

B) 4-螺 (3-苯酐) 六氫吡啶鹽酸鹽

取含 1 克前述步驟所得化合物之 20 毫升 DCM 溶液，冷卻至 0°C ，於氮氣下添加 0.51 克氯甲酸 1-氯乙酯，混合物於 RT 下攪拌 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 10 毫升 MeOH 中，於 50°C 下加熱 35 分鐘。混合物真空濃縮。自丙酮中結晶後，得到 0.66 克所需產物。m.p. = 280°C (分解)。

製法 1.25

4-羥基-4-(吡啶-2-基) 六氫吡啶二鹽酸鹽

A) 1-苄基-4-羥基-4-(吡啶-2-基) 六氫吡啶鹽酸鹽

五、發明說明(57)

取 25 克 2-溴吡啶溶於 -70°C 、氮氣下，100 毫升 THF 中，滴加 1.6M 正丁基鋰之己烷溶液後，添加 30 克 1-苄基-4-六氫吡啶-4-酮之 25 毫升 THF 溶液。使溫度回升至 RT，1 小時後，部份蒸發溶劑，殘質倒至飽和 NH_4Cl 溶液，以醚萃取，以水洗滌，以 MgSO_4 脫水，及蒸發。所得油溶於 200 毫升 DCM 中，通入 HCl 氣體，形成鹽酸鹽。所需產物 (21 克) 自甲醇/醚混合物中結晶， $\text{m.p.}=185^{\circ}\text{C}$ 。

B) 4-羥基-4-(吡啶-2-基)六氫吡啶二鹽酸鹽

取 17.7 克前述步驟所得化合物溶於最少量水中，添加 40% 氫氧化鈉，以 DCM 萃取混合物，以 MgSO_4 脫水，及蒸發。得到 15 克步驟 A 產物，呈游離胺形式。此產物溶於 150 毫升甲醇中，添加 2.5 克 10% Pd/C 及 17 克甲酸銨。於 RT 下攪拌 2 小時後，回流 2 小時，蒸發混合物，殘質溶於氯仿中，以 5% 氫氧化鈉溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO_4 脫水，及蒸發。殘質溶於甲醇中，添加 4N HCl 之醚溶液，形成鹽酸鹽 (10 克)。 $\text{m.p.}=230^{\circ}\text{C}$ 。

製法 1.26

4-羥基-4-(2-甲氧苯基)六氫吡啶

A) 1-苄基-4-羥基-4-(2-甲氧苯基)六氫吡啶

取含 15 克 2-溴苯甲醚之 50 毫升 THF 溶液冷卻至 -70°C ，於氮氣下添加 1.6M 正丁基鋰之 THF 溶液，混合物攪拌 1 小時。混合物冷卻至 -70°C ，滴加含 15.2 克 1-苄基六氫吡啶-4-酮之 50 毫升 THF 溶液。混合物攪拌，同時使溫度上升至 RT，1 小時後，反應混合物真空濃縮。殘質溶於 AcOEt 中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (58)

，有機相以水、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。自 AcOEt / 醚 / 庚烷混合物中結晶後，得到 14 克所需產物。

B) 4-羥基-4-(2-甲氧苯基) 六氫吡啶

取含 5 克前述步驟所得化合物、1 克 5% Pd/C、5 克甲酸鉍之 100 毫升 MeOH 溶液混合物，攪拌 2 小時。反應混合物過濾，濾液真空蒸發。殘質溶於 DCM 中，有機相以 40% NaOH 溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。得到 2.2 克所需產物。m.p. = 200°C。

製法 1.27

4-(乙胺羧氧甲基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-三級丁氧羰基-4-(羥甲基)-4-苯基六氫吡啶

添加 26.05 克二碳酸二-三級丁酯至含 22.8 克製法 1.23 所得化合物之 250 毫升 1,2-二甲氧乙烷溶液中，混合物回流 2 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於 DCM 中，有機相以 pH = 2 緩衝液，飽和 NaCl 溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。自醚中結晶後，得到 17.86 克所需產物，m.p. = 134°C。

B) 1-三級丁氧羰基-4-(乙胺羧氧甲基)-4-苯基六氫吡啶

取含 2.91 克前述步驟所得化合物、2.4 克異氰酸乙酯、2 滴三乙胺之 30 毫升甲苯溶液混合物，於 RT 下攪拌一夜。反應混合物於 100°C 下加熱 24 小時，真空濃縮。殘質溶於醚中，有機相以 pH = 2 緩衝液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。得到 3.85 克所需產物，油狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

物。

C) 4-(乙胺羰氧甲基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽

添加10毫升濃HCl至含3.85克前述步驟所得化合物之50毫升MeOH溶液中，混合物於60℃下加熱2小時。混合物真空濃縮，殘質溶於丙酮中，真空蒸發溶劑。自AcOEt/醚混合物中結晶後，得到2.6克所需產物，m.p.=240-242℃。

製法 1.28

4-苯基-4-(丙醯基-N-甲胺基)六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

A) 4-(丙烯醯基-N-甲胺基)-1-苄基-4-苯基六氫吡啶

取含1.5克製法1.10步驟A所得化合物、1.5毫升三乙胺之40毫升DCM溶液，冷卻至0℃，滴加0.5毫升丙烯醯基氯，混合物攪拌，同時使溫度上升至RT。反應混合物倒入水中，以DCM萃取，有機相以水、2N NaOH溶液洗滌、以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。自醚/戊烷混合物中結晶後，得到1.3克所需產物。

B) 4-(丙烯醯基-N-甲胺基)-1-苄基-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

添加0.59克對甲苯磺酸單水合物至含1.15克前述步驟所得化合物之10毫升DCM溶液中，使混合物結晶。得到1.65克所需產物。

C) 4-苯基-4-(丙醯基-N-甲胺基)六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含1.64克前述步驟所得化合物、0.2克10% Pd/C之

五、發明說明(60)

100 毫升 EtOH 溶液混合物，於 RT 及常壓下氫化。於寅式鹽上過濾觸媒，真空排除溶劑。得到 1.3 克所需產物。

製法 1.29

4-(環己羰基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

A) 1-苄基-4-(環己羰基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

於 RT 下滴加 0.78 毫升環己烷羰基氯至含 1.5 克製法 1.10 步驟 A 所得化合物、1.5 毫升三乙胺之 15 毫升 DCM 溶液中，混合物攪拌 2 小時。反應混合物以水洗滌 2 次，以 2N NaOH 溶液洗滌，有機相以 $MgSO_4$ 脫水，真空排除溶劑。殘質溶於 DCM 中，添加 0.97 克對甲苯磺酸單水合物，混合物真空濃縮。自 AcOEt/醚混合物中結晶後，得到 3.3 克所需產物。

B) 4-(環己羰基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽

取含 3.3 克前述步驟所得化合物、0.35 克 10% Pd/C 之 100 毫升 EtOH 溶液混合物，於 RT 及常壓下氫化。過濾觸媒，濾液真空蒸發。殘質溶於丙酮中，真空蒸發溶劑。自 AcOEt/醚混合物中結晶，得到 2.2 克所需產物，m.p.=160℃。

製法 1.30

4-胺基甲醯基-4-苯基六氫吡啶

A) 1-三級丁氧羰基-4-胺基甲醯基-4-苯基六氫吡啶

取含 1.5 克製法 1.15 步驟 A 所得化合物、0.99 克三乙胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (61)

、2.39克BOP之10毫升DCM溶液混合物，冷卻至-20℃後，在溶液中通入氨氣。使溫度上升至RT，混合物繼續攪拌2小時。反應混合物真空濃縮，殘質以醚萃取，有機相以水、pH=2緩衝液、水、10% NaOH溶液、水、飽和NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，及真空蒸發溶劑。得到1.32克所需產物。

B) 4-胺基甲醯基-4-苯基六氫吡啶

根據製法1.15步驟C所述製程，由1.32前述步驟所得化合物製備此化合物。得到0.41克所需產物。

製法1.31

4-(N,N-二甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

A) 1-三級丁氧羰基-4-(N,N-二甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法1.15步驟B所述製程，由1.5克製法1.15步驟A所得化合物及0.6克二甲胺鹽酸鹽製備此化合物。得到1.6克所需產物。

B) 4-(N,N-二甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法1.15步驟C所述製程，由1.6克前述步驟所得化合物製得此化合物。得到1.1克所需化合物。

製法1.32

4-(N-異丙基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

A) 1-三級丁氧羰基-4-(N-異丙基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法1.15步驟B所述製程，由1.5克製法1.15步驟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (62)

A 所得化合物及 0.29 克異丙胺製備此化合物。得到 1.61 克所需產物。

B) 4-(N-異丙基胺基甲鹽基)-4-苯基六氫吡啶

根據製法 1.15 步驟 C 所述製程，由 1.61 克前述步驟所得化合物製得此化合物。得到 1.1 克所需產物。

製法 2.1

2-(3,4-二氯苯基)-5-(四氫吡喃-2-基氧)戊胺

A) 2-(3,4-二氯苯基)-5-(四氫吡喃-2-基氧)戊腓

取 15 克氫化鈉之 60% 油溶液懸浮於 200 毫升無水 THF 中。以 30 分鐘時間滴加 69.5 克 3,4-二氯苯基乙腓之 500 毫升 THF 溶液，反應混合物於 RT 下攪拌 1 小時。混合物冷卻至 -20℃，添加 85 克 1-溴-3-(四氫吡喃-2-基氧)丙烷之 100 毫升 THF 溶液，使混合物回升至 RT，2 小時後，倒入含 50 克氯化銨之 3 升水溶液中。混合物以醚萃取，以飽和氯化鈉溶液洗滌，傾析，以 MgSO₄ 脫水及濃縮。殘質於矽膠上層析，以甲苯混合物及 AcOEt 梯度 (3 至 5%) 溶離。取純產物溶離份濃縮，產生 77 克所需產物，油狀物。

B) 2-(3,4-二氯苯基)-5-(四氫吡喃-2-基氧)戊胺

取 77 克前述步驟所得之腓溶於 500 毫升無水乙醇中。依序添加 200 毫升濃氨及阮來鐮 (佔起始物質腓用量之 10%)。混合物於 RT 及常壓下氫化，吸收了 10.5 升氫氣，於寅式鹽上過濾分離觸媒。濃液真空濃縮，殘質溶於 NaCl 溶液中。以醚萃取後，以 MgSO₄ 脫水，得到 75 克所需產物，油狀物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(63)

製法 2.2

N-甲基-2-(3,4-二氯苯基)-5-羥基戊胺鹽酸鹽

A) N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(四氫吡喃-2-基氧)戊基]胺基甲酸甲酯

取 20 克製法 2.1 所得化合物溶於 200 毫升 DCM 中，添加 9.3 毫升 TEA。混合物冷卻至 -50°C ，滴加 6.3 毫升氯甲酸乙酯。15 分鐘後，混合物依序以水及稀 HCl 洗滌。混合物以 MgSO_4 脫水，及濃縮至乾，產生 24 克油。

B) N-甲基-2-(3,4-二氯苯基)-5-(四氫吡喃-2-基氧)戊胺

添加含 24 克前述步驟所得胺基甲酸酯之 100 毫升無水 THF 溶液至含 5 克 LiAlH_4 之 150 毫升 THF 懸浮液中。混合物回流 2 小時。反應混合物以 20 毫升水及 5 毫升濃氫氧化鈉水解，過濾無機物，濾液濃縮至乾。得到 20.1 克所需產物，油狀物。

C) N-甲基-2-(3,4-二氯苯基)-5-羥基戊胺鹽酸鹽

取 20 克前述步驟所得化合物溶於 200 毫升無水乙醇中。添加 8 毫升濃 HCl，混合物於 RT 下攪拌 2.5 小時。反應混合物濃縮至乾，添加乙醇與甲苯，混合物再次濃縮至乾。殘質於丙酮中，添加醚則逐漸析出結晶。過濾及乾燥。得到 15.8 克所需產物， $\text{m.p.} = 124^{\circ}\text{C}$ 。

製法 2.3

3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)六氫吡啶鹽酸鹽

A) 4-氰基-4-(3,4-二氯苯基)庚二酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(64)

取 37.2 克 3,4-二氯苯基乙腈及 34.43 克丙烯酸甲酯溶於含 20 毫升二氧陸圈之三頸圓底燒瓶中；添加 1 毫升 DBU，混合物於 60℃ 加熱 2 小時，蒸發，以 400 毫升乙酸乙酯稀釋，以稀 HCl，NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水及蒸發。所需產物自 100 毫升乙酸乙酯及含 100 毫升庚烷之 100 毫升醚中結晶。得到 47 克產物。

B) 3-[5-(3,4-二氯苯基)-2-氧六氫吡啶-5-基]丙酸甲酯

取 40 克步驟 A 製備之化合物溶於 500 毫升 2-甲氧乙醇中，添加 2 克阮來鐮，混合物於 40℃、常壓下氫化 3 天。混合物過濾、蒸發、得到所需產物，油狀物（39 克）。

C) 3-[5-(3,4-二氯苯基)-2-氧六氫吡啶-5-基]丙酸

取 17 克前述步驟所得化合物溶於 250 毫升甲醇中，添加 2.8 克氫氧化鉀及 10 毫升水，混合物回流 2 小時。反應混合物蒸發至乾，所得油溶於 200 毫升水中，以 100 毫升乙酸乙酯萃取。水相以 30% HCl 溶液酸化，隨後過濾所形成之沈澱，乾燥。自熱甲醇中再結晶，得到 18.3 克所需產物。

D) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-經丙基)六氫吡啶鹽酸鹽

取 5 克前述步驟所得化合物溶於 20 毫升 THF 中，添加 75 毫升硼烷（濃度 1M，含於 THF 中），混合物於氮氣下回流 24 小時。添加 25 毫升甲醇、50 毫升 4N HCl，混合物保持攪拌 30 分鐘後，添加 40% 氫氧化鈉至 pH 大於 10。反應混合物以 150 毫升 DCM 萃取 3 次，有機相以 MgSO₄ 脫水，及蒸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(65)

發。殘質溶於含有4N HCl醚溶液之DCM中。蒸發後，得到泡沫狀物，所需產物(4.5克)自AcOEt/醚混合物中結晶。

實例1

N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基]苯醯胺鹽酸鹽

A) N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(四氫吡喃-2-基氧)戊基]-苯醯胺

取15克得自製法2.1之胺溶於200毫升DCM中。溶液冷卻至0℃，依序添加7毫升TEA及5.3毫升苯甲醯氯。反應混合物於RT下攪拌30分鐘後，濃縮至乾。殘質溶於醚中，依序以水及pH=2緩衝液與Na₂CO₃溶液洗滌。脫水及濃縮後，得到19.5克所需產物，油狀物。

B) N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-四氫吡喃-2-基氧戊基]-苯醯胺

取含19.5克前述步驟所得化合物及3.1克氫化鈉之60%油溶液之200毫升無水THF溶液混合物於RT下攪拌。混合物於40℃下加熱1小時，添加7.7毫升甲基碘。於40℃下攪拌1小時後，混合物濃縮至乾，殘質溶於水中，以醚萃取，以pH=2緩衝液、Na₂CO₃溶液依序洗滌，以MgSO₄脫水及蒸發。得到21克所需產物，油狀物。

C) N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-羥戊基]苯醯胺

取21克前述步驟所得化合物溶於含有5毫升Amberlyst® 15樹脂之170毫升甲醇中，混合物回流2小時。混合物經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(66)

寅式鹽過濾，濾液真空濃縮，殘質於矽膠上層析，溶離液：DCM，然後使用DCM/AcOEt，最後為純AcOEt。得到13.5克所需產物，油狀物。

D) N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-甲磺醯氧戊基]苯醯胺

取13.5克前述步驟所得之醇與5.7毫升TEA之150毫升DCM溶液於0℃下攪拌。滴加3.2毫升甲磺醯氯。15分鐘後，混合物濃縮至乾，溶於醚中，以水洗滌2次。混合物以MgSO₄脫水，蒸發溶劑。得到16.2克所需產物，油狀物。

E) N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(4-羥基-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基]苯醯胺

使含1克前述步驟所得甲磺酸鹽、800毫克4-羥基-4-苯基六氫吡啶與3毫升DMF之混合物於70℃下加熱3小時。冷卻後，混合物倒至水中，以AcOEt萃取，然後以NaCl溶液洗滌。混合物以MgSO₄脫水，蒸發溶劑。產物於矽石上層析，溶離液為含MeOH梯度(2至5%)之DCM。得到400毫克所需產物。

此化合物之鹽酸鹽已述於申請案EP 474 561之實例22中，m.p.=148℃。

實例2

N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(4-丙醯氧-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基]苯醯胺鹽酸鹽

取400毫克實例1所得化合物與0.19毫升TEA之10毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(67)

DCM 溶液於 RT 下攪拌。滴加 0.13 毫升丙醯氯，混合物依序以水及碳酸氫鈉溶液洗滌。混合物以 $MgSO_4$ 脫水，蒸發溶劑。產物於矽膠上層析，溶離液：含 MeOH 梯度（1% 至 2%）之 DCM。溶於 DCM 及添加鹽酸醚溶液後，形成鹽酸鹽。溶劑蒸發，鹽酸鹽自醚中析出。得到 320 毫克所需產物。
m.p. = 112°C。

實例 3

N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(4-乙醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基]苯乙醯胺鹽酸鹽

A) N-Boc-N-甲基-2-(3,4-二氯苯基)-5-羥戊胺

取 15.8 克製法 2.2 所得胺基醇溶於 150 毫升二氧陸園中。依序添加 15 毫升水、10 毫升 TEA 及 12.7 克 Boc_2O 。混合物於 60°C 下加熱 1 小時。反應混合物濃縮至乾，溶於醚中，以水及稀 HCl 溶液依序洗滌。混合物以 $MgSO_4$ 脫水，蒸發溶劑。得到 19.2 克所需產物，油狀物。

B) N-Boc-N-甲基-2-(3,4-二氯苯基)-5-甲磺醯氧戊胺

取 19.2 克前述步驟製得之醇及 9.8 毫升 TEA 於 200 毫升 DCM 中，0°C 下攪拌。滴加 5.4 毫升甲磺醯氯。15 分鐘後，混合物濃縮至乾，溶於醚中，依序以水及 Na_2CO_3 洗滌。混合物以 $MgSO_4$ 脫水，蒸發溶劑。得到 23.5 克所需產物，油狀物。

C) N-Boc-N-甲基-5-(4-乙醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)戊胺

取含 10 克前述步驟得到之甲磺酸鹽、14 克 4-乙醯胺基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (68)

-4- 苯基六氫吡啶及20毫升DMF之混合物於70℃下加熱2小時。冷卻後，混合物倒至冰上，以AcOEt萃取，以稀氫氧化鈉溶液及NaCl溶液洗滌。混合物以MgSO₄脫水，蒸發溶劑。產物於矽石上層析，以含MeOH（梯度至10%）之DCM溶離。得到11.6克所需產物。

D) N-甲基-5-(4-乙醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)戊胺二鹽酸鹽

取11克前述步驟製得之化合物溶於50毫升甲醇中。添加20毫升濃HCl，混合物攪拌1小時。混合物濃縮至乾，溶於最少量甲醇中，倒入醚中。混合物過濾，及乾燥，產生11.5克所需產物，m.p.=170℃。

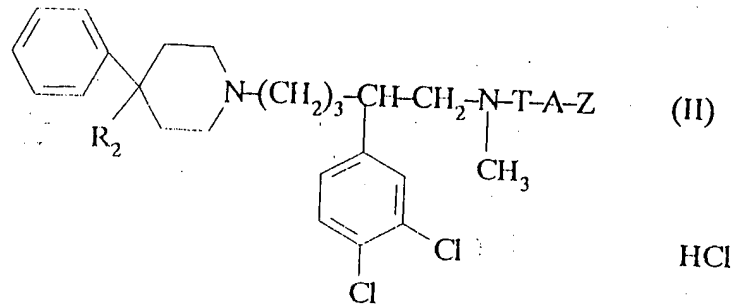
E) N-甲基-N-[2-(3,4-二氯苯基)-5-(4-乙醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)戊基]苯基乙醯胺鹽酸鹽

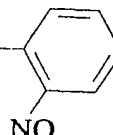
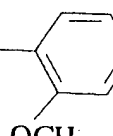
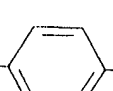
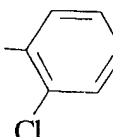
添加280毫克苯基乙酸至含1克前述步驟所得二鹽酸鹽之20毫升DCM溶液中，然後添加0.92毫升TEA與1克BOP。於RT下攪拌15分鐘後，混合物真空濃縮，殘質溶於AcOEt中，依序以水、氫氧化鈉稀溶液、NaCl溶液洗滌。有機相以MgSO₄脫水，過濾及真空濃縮。殘質於矽膠上層析，溶離液：含MeOH梯度（3%至6%）之DCM。溶於DCM中及添加鹽酸醚溶液後，形成鹽酸鹽。蒸發溶劑，鹽酸鹽自醚中析出。得到480毫克所需產物，m.p.=137℃。

亦可製備根據本發明屬於式(II)類之其他化合物，且示於下表1。

五、發明說明 (69)

表 1



實 例 N°.	R ₂	-T-A-Z-	m.p. °C
4	-NHCOCH ₃	-CO(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	119
5	-NHCOCH ₃	-COOC ₆ H ₅	138
6	-NHCOCH ₃	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	120
7	-NHCOCH ₃	-COO- 	139
8	-NHCOCH ₃	-COCH ₂ - 	133
9	-NHCOCH ₃	-COCH=CH-C ₆ H ₅	152
10	-NHCOCH ₃	-CO(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	113
11	-NHCOCH ₃	-COOCH ₂ - 	129
12	-NHCOCH ₃	-COCH ₂ - 	125
13	-OH	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	76

五、發明說明 (70)

表 1 (續 表)

實 例: N°	R ₂	-T-A-Z-	m.p.°C
14	-OCOC ₂ H ₅	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	86

實 例 15

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽, (+)異構物,
A) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)六氫吡啶鹽酸鹽,
(+)異構物

取 10 克製法 2.3 所得化合物溶於 20 毫升水中, 添加 5 毫升 40% 氫氧化鈉, 混合物以 50 毫升 DCM 萃取 3 次, 有機相以 MgSO₄ 脫水, 及蒸發, 產生 9 克油。取 2.7 克所得油溶於 50 毫升異丙醇中, 於加熱下添加 2.36 克 10-樟腦磺酸 (+) 異構物, 使混合物冷卻。形成之結晶 (3.86 克) 溶於 10% NaOH 中, 混合物以氯仿萃取, 以 MgSO₄ 脫水, 及蒸發。得到 2.3 克產物, 油狀物, 將之製成鹽酸鹽。測定鹽酸鹽之比旋光度。

$[\alpha]_D^{25} = +5.5^\circ$ (c=0.1; 甲醇)。

使用 2.12 克所得油及 1.84 克樟腦磺酸 ((+) 異構物) 進行第二次結晶, 產生 3.27 克結晶, 經氫氧化鈉鹼化及萃取後, 產生 2.10 克所需產物, 油狀物, 製成鹽酸鹽。

$[\alpha]_D^{25} = +6.5^\circ$ (c=0.1; 甲醇)。

經過第三次結晶後, 得到相同之比旋光度。由對掌性

五、發明說明(71)

HPLC測得之對掌性純度大於98%。

B) N-Boc-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)六氫吡啶，
(+)異構物

取900毫克前述步驟製得之化合物、600毫克TEA及610毫克(Boc)₂O溶於100毫升DCM中，使混合物於氮氣、RT下反應30分鐘。混合物蒸發，殘質溶於AcOEt中，以pH=2緩衝液，稀氫氧化鈉、NaCl溶液洗滌，然後以MgSO₄脫水，及蒸發，產生所需產物，油狀物(1.1克)。

C) N-Boc-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-甲磺醯氧丙基)六氫吡啶，(+)異構物

取1.1克前述步驟製得化合物溶於0℃、氮氣下之10毫升DCM中，添加含700毫克TEA與325毫克甲磺醯氯之3毫升DCM溶液。攪拌2小時後，混合物蒸發，殘留之油溶於AcOEt中，以pH=2緩衝液、水、NaCl溶液洗滌後，脫水及蒸發。得到1.4克所需產物，油狀物。

D) N-Boc-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，(+)異構物

取1.4克前述步驟製得之化合物及900毫克製法1.1所得之4-苯基-4-特戊醯胺基六氫吡啶溶於25毫升乙腈中。添加450毫升K₂CO₃，混合物於60℃下攪拌2小時。混合物蒸發，溶於AcOEt中，以pH 2緩衝液、NaOH稀溶液、NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，及蒸發，產生1.65克所需產物，油狀物。

E) 3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (72)

吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶鹽酸鹽, (+) 異構物

添加 1.65 克前述步驟製得之化合物及 5 毫升 4N HCl 醚溶液至 25 毫升 DCM 中。攪拌 1 小時後, 得到 1.12 克所需化合物。

F) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶鹽酸鹽, (+) 異構物

取 1.1 克前述步驟製得之化合物、800 毫克 TEA 及 252 毫克苯甲醯氯溶於氮氣下, 0℃ 之 15 毫升 DCM 中。15 分鐘後, 蒸發混合物, 溶於 AcOEt 中, 以稀 HCl 溶液、NaCl 溶液洗滌, 以 MgSO₄ 脫水, 及蒸發。所得泡沫物於矽石上層析, 以 DCM/MeOH 混合物 (梯度至 5%) 溶離。所得產物經鹽酸醚溶液處理形成鹽。

$[\alpha]_D^{25} = +24.3 (c=0.1; \text{甲醇})$ 。

實例 16

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶鹽酸鹽, (-) 異構物

依實例 15, 於步驟 A 中使用樟腦磺酸, (-) 異構物製得此化合物。

實例 17

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶鹽酸鹽, 消旋物

依實例 15, 但未進行步驟 A 之光學解析作用, 得到此化合物。

五、發明說明 (73)

實例 18

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

A) N-Boc-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)六氫吡啶

取含 23 克製法 2.3 所得化合物、15 克三乙胺、16 克 (Boc)₂O 之 100 毫升 DCM 溶液混合物於 RT 及氮氣下攪拌 1 小時。反應混合物真空濃縮，殘質以 AcOEt 萃取，以 pH = 2 緩衝液、5% NaOH 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。得到 30 克所需產物，油狀物。

B) N-Boc-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-甲磺醯氧丙基)六氫吡啶

取含 30 克前述步驟所得化合物、15 毫升三乙胺之 200 毫升 DCM 溶液冷卻至 0℃，於氮氣下滴加含 9 克甲磺醯氯之 50 毫升 DCM 溶液。混合物攪拌 2 小時，真空蒸發溶劑。殘質以 EtOAc 萃取，以 pH = 2 緩衝液、5% NaOH 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。得到 34 克所需產物。

C) N-Boc-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶

取含 1 克前述步驟所得化合物、2 克製法 1.3 所得化合物、0.6 克 K₂CO₃ 之 15 毫升 DCM 溶液混合物於 60℃ 下加熱 3 小時後，混合物於 RT 下攪拌一夜。添加 AcOEt 至反應混合物中，有機相以水、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(74)

，真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(95/5；v/v)溶離。得到0.78克所需產物。

D) 3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]六氫吡啶鹽酸鹽

添加2毫升飽和HCl醚溶液至含0.78克前述步驟所得化合物之5毫升DCM溶液中，混合物於RT下攪拌1小時。反應混合物真空蒸發，得到0.8克所需產物，直接用於下一個步驟。

E) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

取含0.75克前述步驟所得化合物、0.6毫升三乙胺之10毫升DCM溶液混合物冷卻至0℃，於氮氣下添加0.18克苯甲醯氯。混合物於0℃下攪拌2小時，反應混合物真空濃縮。殘質以AcOEt萃取，以pH=2緩衝液、5% NaOH溶液、飽和NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(95/5；v/v)溶離。所得產物溶於DCM，添加鹽酸醚溶液酸化至pH=1，並真空蒸發。得到0.5克所需之鹽酸鹽，m.p.=171℃。

實例19

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物，(+)異構物

A) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)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 (75)

啖， (+) 異構物

取含 7.45 克實例 15 步驟 A 所得化合物 (游離鹼形式) 之 30 毫升 DCM 溶液冷卻至 -20°C ，依序滴加 4 毫升三乙胺與 2.85 毫升苯甲醯氯。混合物繼續攪拌，同時使溫度上升至 RT，反應混合物以 0.5N HCl 溶液、飽和 Na_2CO_3 溶液洗滌，有機相以 MgSO_4 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於砂石上層析，以 DCM/AcOEt 混合物，由 (90:10; v/v) 至 (80/20; v/v)，然後以 DCM/MeOH (97/3; v/v) 溶離。得到 9.40 克所需產物。

B) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-甲磺醯氧丙基)-六氫吡啶， (+) 異構物

取含 9.4 克前述步驟所得化合物、5 毫升三乙胺之 50 毫升 DCM 溶液，冷卻至 -10°C ，滴加 2.24 毫升甲磺醯氯。混合物繼續攪拌，同時使溫度上升至 RT，真空濃縮溶劑。殘質以 AcOEt 萃取，以水洗滌 2 次，以飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO_4 脫水，及真空蒸發溶劑。得到 10 克所需產物。

C) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物， (+) 異構物

取含 2 克前述步驟所得化合物，4 克 4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽、1 克 K_2CO_3 之 50 毫升乙腈與 50 毫升 DMF 溶液混合物於 100°C ，氮氣下加熱 2 小時。反應混合物真空濃縮，以 AcOEt 萃取殘質，以水、0.5N HCl 溶液、10% NaOH 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(76)

MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石 H 上層析，以 DCM/MeOH 混合物，由 (99/1; v/v) 至 (95/5; v/v) 溶離。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸酸化至 pH=1，並真空蒸發。得到 1.05 克所需產物。

$[\alpha]_D^{25} = +21.5^\circ \pm 0.5 (c=1; \text{MeOH})$ 。

實例 20

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物，(-)異構物

A) 3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)六氫吡啶鹽酸鹽，(-)異構物

添加 3.8 克 10-樟腦磺酸，(-)異構物至含 4.7 克製法 2.3 所得化合物(游離鹼型)之 100 毫升異丙醇溶液中，混合物回流。冷卻後，結晶析出，所形成之結晶(4.90 克)離心，後者溶於 10% NaOH 溶液中，混合物以氯仿萃取，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。得到 2.7 克油狀產物、將之製成鹽酸鹽，測定鹽酸鹽之比旋光度。

$[\alpha]_D^{25} = -6.5^\circ (c=1; \text{MeOH})$ 。

取 2.6 克所得油，2.77 克 10-樟腦磺酸，(-)異構物，及 40 毫升異丙醇進行第二次結晶。經氫氧化鈉鹼化後，以氯仿萃取，以 MgSO₄ 脫水，及蒸發，得到油狀所需產物，將之製成鹽酸鹽。得到 2.4 克所需產物。

$[\alpha]_D^{25} = -6.8^\circ (c=1; \text{MeOH})$ 。

B) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

五、發明說明(77)

啖，(-)異構物

取含11克前述步驟所得化合物(游離鹼型)、6毫升三乙胺之75毫升DCM溶液冷卻至-30℃，滴加4.2毫升苯甲醯氯。混合物繼續攪拌，使溫度上升至RT後，反應混合物倒入水中。以DCM萃取混合物，以水、0.5N NaOH溶液洗滌有機相，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石上層析，以DCM/AcOEt混合物，由(85/5; v/v)至(75/25; v/v)，然後以DCM/MeOH(97/3; v/v)溶離。得到10克所需產物。

C) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-甲磺醯氧丙基)六氫吡啶，(-)異構物

取含10克前述步驟所得化合物、5.5毫升三乙胺之100毫升DCM溶液，冷卻至-30℃，滴加2.4毫升甲磺醯氯。混合物攪拌，同時使溫度上升至RT，並真空濃縮。殘質以AcOEt萃取，以水洗滌2次，以飽和NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，及真空蒸發。得到11克所需產物。

D) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物，(-)異構物

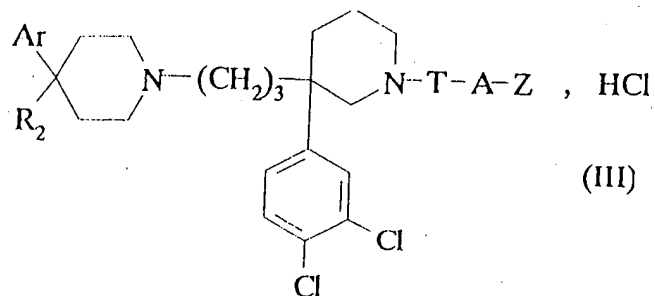
根據實例19步驟C所述製程，由0.5克前述步驟所得化合物及0.8克4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽製得此化合物。得到0.375克所需產物。

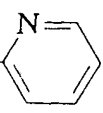
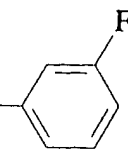
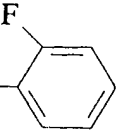
$[\alpha]_D^{25} = -21.5^\circ \pm 0.5 (c=1; \text{MeOH})$ 。

類似實例15所述製程，製備表2所示之根據本發明化合物：

五、發明說明 (78)

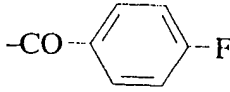
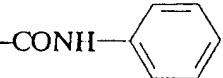
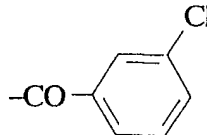
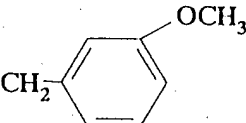
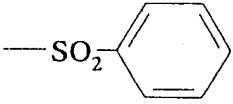
表 2



實 例	Ar	R ₂	-T-A-Z	m.p. °C
21	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃	-COC ₆ H ₅	184 (1)
22	-C ₆ H ₅	-NHCOC ₆ H ₅	-COC ₆ H ₅	140
23	-C ₆ H ₅	-NH ₂	-COC ₆ H ₅	210
24	-C ₆ H ₅	-NHCOC ₂ H ₅	-COC ₆ H ₅	187
25	-C ₆ H ₅	-NHCOCH(CH ₃) ₂	-COC ₆ H ₅	170
26	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃	-COOCH ₂ C ₆ H ₅	148
27	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃	-COCH ₂ C ₆ H ₅	175
28	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	200
29	-C ₆ H ₅	-NHCO- 	-COC ₆ H ₅	190
30	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃	-CO- 	191
31	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃	-CO- 	190

五、發明說明(79)

續表 2

實 例	Ar	R ₂	-T-A-Z	m.p. °C
32		-OH	-COC ₆ H ₅	169
33	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃		185
34	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃		212
35	-C ₆ H ₅	-NCH ₃ COiPr	-COC ₆ H ₅	192
36	-C ₆ H ₅	-NHCOBu	-COC ₆ H ₅	170
37	-C ₆ H ₅	-OCH ₃	-COC ₆ H ₅	180
38	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃		250
39	-C ₆ H ₅	-OH	-COC ₆ H ₅	205
40	-C ₆ H ₅	-OH		160 (1) (2)
41	-C ₆ H ₅	-NHCOCH ₃		195

(1) 此等化合物之製法述於申請案 EP 512901 之實例 27 與 29 中。

(2) 二鹽酸鹽

五、發明說明(80)

實例 42

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-苯基-(1,2,5,6-四氫吡啶-1-基)丙基)六氫吡啶鹽酸鹽

根據上述製程，由4-苯基-(1,2,5,6-四氫吡啶)(可自商品取得)製備此組合物。

實例 43

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-氟基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基)六氫吡啶鹽酸鹽

A) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基)六氫吡啶

取含16.22克製法2.3所得化合物，18.2克三乙胺之250毫升DCM溶液，於冰浴中冷卻，滴加含14.06克苯甲醯氯之10毫升DCM溶液。混合物攪拌1小時，使溫度上升至RT。添加MeOH以排除過量之苯甲醯氯，反應混合物真空濃縮。殘質溶於MeOH中，真空蒸發溶劑。以醚萃取殘質，以水、2N HCl溶液、5% NaHCO₃溶液、飽和NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發。所得中間物1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-苯甲醯氧丙基)六氫吡啶溶於150毫升MeOH中，添加10% NaOH溶液，混合物於50-60℃下加熱1小時，真空濃縮。殘質以醚萃取，以水、2N HCl溶液、5% NaHCO₃溶液、飽和NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，及真空蒸發溶劑。得到18克所需產物，油狀物。

B) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-甲磺醯氧丙基)六氫吡啶

五、發明說明 (81)

取含 16.8 克前述步驟所得化合物、5.18 克三乙胺之 100 毫升 DCM 溶液冰浴上冷卻，滴加含 5.40 克甲磺醯氯之 10 毫升 DCM 溶液，混合物攪拌 30 分鐘，使溫度上升至 RT。反應混合物真空濃縮，殘質以 AcOEt 萃取，以水、2N HCl 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。得到 19.6 克所需產物，油狀物。

於 200 MHz 下，DMSO 中之 NMR 光譜

1 至 2.35 ppm: m: 8H

3.25 ppm: s: 3H

3.2 至 4.6 ppm: m: 6H

6.8 至 7.8 ppm: m: 8H。

C) 1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-氟基-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽

取含 5.9 克前述步驟所得化合物，3 克 4-氟基-4-苯基六氫吡啶、6.9 克 K₂CO₃ 之 20 毫升乙腈與 5 毫升 DMF 溶液混合物回流 2 小時。冷卻時，反應混合物倒入水中，以醚萃取，以水洗滌，以 MgSO₄ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石 H 上層析，以 DCM/MeOH 混合物，由 (100/1; v/v) 至 (100/2.5; v/v) 梯度溶離。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸醚溶液酸化至 pH = 1，真空蒸發。自 DCM/醚混合物中結晶後，得到所需鹽酸鹽，m.p. = 239-241°C。

實例 44

3-[3-[4-(胺甲基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]-1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶二鹽酸鹽，二水合物

五、發明說明(82)

取含3.5克實例43所得化合物，10毫升 NH_4OH 濃溶液、0.5克阮來鐮，及50毫升 EtOH 混合物，於RT及常壓下氫化。過濾觸媒，濾液真空蒸發。殘質以DCM萃取，以水洗滌，以 MgSO_4 脫水，及真空蒸發溶劑。殘質溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化至 $\text{pH}=1$ ，並真空蒸發。自DCM/醚混合物中結晶後，得到2.8克所需產物， $\text{m.p.}=174^\circ\text{C}$ 。

實例45

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-[(N-乙氧羰胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，半水合物

取1克實例44所得化合物、0.535克三乙胺之20毫升DCM溶液冷卻至 0°C ，添加0.188克氯甲酸乙酯。混合物攪拌30分鐘，真空濃縮。殘質以醚萃取，以水洗滌，以 MgSO_4 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM/ MeOH 混合物，由(100/3; v/v)至(100/5; v/v)梯度分離。所得產物溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化至 $\text{pH}=1$ ，並真空蒸發。自DCM/醚混合物中結晶後，得到0.4克所需產物， $\text{m.p.}=135-141^\circ\text{C}$ (分解)。

實例46

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-[(N-丙醯胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物。

添加0.166克丙醯氯至含0.87克實例44所得化合物、0.3克三乙胺之20毫升DCM溶液中，混合物於RT下攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (83)

30分鐘。混合物真空濃縮，殘質以AcOEt萃取，以水洗滌，以MgSO₄脫水，及真空蒸發。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(100/3；v/v)至(100/5；v/v)梯度溶離。殘質溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化至pH=1及真空蒸發。自DCM/醚混合物中結晶後得到0.49克所需產物，m.p.=143-149℃(分解)。

實例 47

3-[3-[4-[(乙醯基-N-甲胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]-1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

使含1.6克實例43步驟B所得化合物、2克4-[(乙醯基-N-甲胺基)甲基]-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽、2克K₂CO₃及4毫升DMF之混合物於100℃下加熱2小時。冷卻後，反應混合物倒入水中，以醚萃取，以水洗滌，以Na₂SO₄脫水，及真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(100/5；v/v)溶離。所得產物溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化至pH=1，並真空蒸發。自DCM/醚混合物中結晶後，得到0.75克所需鹽酸鹽，m.p.=126℃。

實例 48

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-[(N'-乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，半水合物

取含1.7克實例43步驟B所得化合物、1.2克4-[(N'-乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶、1克K₂CO₃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (84)

及 5 毫升 DMF 之混合物，於 100℃ 下加熱 2 小時。冷卻後，反應混合物倒入水中，以 醚 / AcOEt 混合物萃取，以水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石 H 上層析，以 DCM/MeOH 混合物，由 (100/3; v/v) 至 (100/7; v/v) 梯度溶離。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸醚溶液酸化至 pH = 1，及真空蒸發。自 DCM/醚混合物中結晶後，得到 1.15 克所需鹽酸鹽，m.p. = 160℃。

實例 49

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-[(N',N'-二乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，半水合物。

根據實例 48 所述製程，由 2 克實例 43 步驟 B 所得化合物，2.85 克 4-[(N',N'-二乙基-N-甲醯脲基)甲基]-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽、2.5 克 K_2CO_3 及 4 毫升 DMF 製備此化合物。自 DCM/醚混合物中結晶後，得到 0.9 克所需鹽酸鹽，m.p. = 117-132℃ (分解)。

實例 50

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(六氫吡啶-1-基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶二鹽酸鹽，二水合物

取 1.7 克 4-苯基-4-(六氫吡啶-1-基)六氫吡啶二鹽酸鹽二水合物溶於 40% NaOH 溶液中，混合物以 DCM 萃取，以 MgSO_4 脫水，真空蒸發溶劑。殘質溶於 20 毫升 DMF 中，添加 1.25 克實例 43 步驟 B 所得化合物，混合物於 100℃ 下加

五、發明說明(85)

熱2小時，冷卻後，反應混合物以DCM稀釋，有機相以水、1N HCl溶液、5% NaOH溶液、飽和NaCl溶液洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM/MeOH混合物(95/5；v/v)溶離。所得產物溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化至pH=1，真空蒸發。得到1.2克所需產物，m.p.=192℃。

實例 51

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(甲醯胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

取0.55克4-(甲醯胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽溶於水中，混合物中添加濃NaOH鹼化，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。殘質溶於20毫升乙腈中，添加0.9克實例43步驟B所得化合物及1克K₂CO₃，混合物回流2小時30分鐘。混合物真空濃縮，殘質以AcOEt萃取，以水，5% NaOH溶液洗滌，以MgSO₄脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM及DCM/MeOH混合物(90/10；v/v)依序溶離。所得產物溶於DCM中，添加鹽酸醚溶液酸化，並真空蒸發。自異醚中結晶後，得到0.23克所需產物。

於200 MHz下，DMSO中之NMR光譜

1.1至2.65 ppm: m: 12H

2.7至4.5 ppm: m: 10H

7.0至7.7 ppm: m: 13H

8.0 ppm: s: 1H

8.4 ppm: s: 1H

五、發明說明 (86)

10.5 ppm : bs : 1H。

實例 52

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(環丙羧胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

取 0.370 克 4-(環丙羧胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽溶於水中，混合物中添加濃 NaOH 調成鹼性，以 DCM 萃取，以 $MgSO_4$ 脫水，及真空蒸發溶劑。殘質溶於 10 毫升 DMF 中，添加 0.655 克實例 43 步驟 B 所得化合物及 0.192 克 K_2CO_3 ，於 80℃ 下加熱 30 分鐘。於 RT 下攪拌一夜後，反應混合物倒入水中，以 AcOEt 萃取，以水洗滌 2 次、以飽和 NaCl 溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，及真空蒸發溶劑。殘質於矽石上層析，以 DCM 溶離後，以 DCM/MeOH 混合物 (95/5; v/v) 溶離。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸醚溶液酸化至 pH=1，真空蒸發。得到 0.27 克所需產物。

於 200 MHz 下，DMSO 中之 NMR 光譜

0.6 ppm : mt : 4H

1.0 至 2.7 ppm : m : 13H

2.75 至 4.5 ppm : m : 10H

7.0 至 7.9 ppm : m : 13H

8.4 ppm : s : 1H

10 ppm : bs : 1H。

實例 53

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-甲氧羧基-4-苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (87)

基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，半水合物

取含0.9克4-甲氧羰基-4-苯基-六氫吡啶對甲苯磺酸鹽，0.91克實例43步驟B所得化合物，1.06克 K_2CO_3 之5毫升DMF與5毫升乙腈溶液混合物回流3小時。反應混合物倒入水中，以AcOEt萃取，以水洗滌2次，以飽和NaCl溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石H上層析，以DCM溶離後，以DCM/MeOH混合物(93/3；v/v)溶離。所得產物溶於AcOEt中，添加鹽酸醚溶液酸化，及真空蒸發。自丙酮/醚混合物中結晶後，得到0.54克所需產物，m.p.=123-125℃。

實例 54

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(N,N-二乙基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

根據實例53所述製程，由1.7克4-(N,N-二乙基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶三氟乙酸鹽，1.77克實例43步驟B所得化合物、2.08克 K_2CO_3 、5毫升DMF及5毫升乙腈製備此化合物。得到1.1克所需產物，m.p.=124-126℃。

實例 55

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(N-甲氧基-N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

根據實例53所述製程，由1.1克4-(N-甲氧基-N-甲基胺基甲醯基)-4-苯基六氫吡啶、1.73克實例43步驟B所得化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(88)

合物、1.52克 K_2CO_3 、5毫升 DMF 及 5 毫升 乙腈 製備此化合物。得到 0.99 克所需產物， $m.p.=155-157^{\circ}C$ 。

實例 56

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(甲磺醯胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，半水合物

取 1.6 克 4-(甲磺醯胺基)-4-苯基六氫吡啶鹽酸鹽溶於最少量 40% 氫氧化鈉溶液中，混合物以 DCM 萃取，有機相以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質溶於 25 毫升 DMF 中，添加 1.29 克實例 43 步驟 B 所得化合物，混合物於氮氣、 $80^{\circ}C$ 下加熱 2 小時。反應混合物倒入水中，離心所形成之沈澱，以水洗滌。沈澱物溶於 DCM 中，有機相以水洗滌 2 次，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石 H 上層析，以 DCM 溶離後，以 DCM/MeOH 混合物 (95/5; v/v) 溶離。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸醚溶液酸化，真空蒸發。得到 0.7 克所需產物。 $m.p.=210^{\circ}C$ 。

實例 57

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(甲磺醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，半水合物

取含 0.79 克 4-(甲磺醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽、0.70 克實例 43 步驟 B 所得化合物、0.80 克 K_2CO_3 及 10 毫升 乙腈之混合物回流 3 小時。反應混合物真空濃縮，殘質溶於水中，以 AcOEt 萃取，以 5% NaOH 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(89)

洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發溶劑。殘質於矽石 H 上層析，以 DCM 溶離後，以 DCM/MeOH 混合物 (95/5; v/v) 溶離；所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸醚溶液酸化，真空蒸發。自醚中結晶後，得到 0.71 克所需產物。

於 200 MHz 下，DMSO 中之 NMR 光譜

1.0 至 2.45 ppm: m: 15H

2.45 至 4.50 ppm: m: 13H

7.0 至 7.9 ppm: m: 13H

11.75 ppm: s: 1H。

實例 58

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(丙醯氧基)-4-苯基六氫吡啶-1-基]丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，半水合物

取 0.95 克實例 39 所得化合物，0.4 毫升三乙胺之 50 毫升 DCM 溶液冷卻至 $0^{\circ}C$ ，滴加 0.15 毫升丙醯氯，混合物繼續攪拌，使溫度上升至 RT。反應混合物真空濃縮，殘質於矽石上層析，以 DCM/MeOH 混合物，由 (99/1; v/v) 至 (97/3; v/v) 梯度溶離。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸之醚溶液酸化，真空蒸發。得到 0.5 克所需產物。

於 200 MHz 下，DMSO 中之 NMR 光譜

1.0 ppm: t: 3H

1.15 至 2.0 ppm: m: 6H

2.0 至 2.8 ppm: m: 8H

2.9 至 4.6 ppm: m: 10H

7.1 至 7.9 ppm: m: 13H

五、發明說明(90)

10.2 ppm : bs : 1H。

實例 59

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(螺(苯酞-3)六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，單水合物

取含 1.4 克 4-螺(3-苯酞)六氫吡啶鹽酸鹽、0.715 克三級丁醇鉀及 15 毫升 DMF 之混合物，攪拌 5 分鐘。添加含 2.5 克實例 43 步驟 B 所得化合物及 2 克 K_2CO_3 ，混合物於 100℃ 下加熱 45 分鐘，於 RT 下攪拌一夜。反應混合物添加 AcOEt 稀釋，有機相以 pH=2 緩衝液、5% NaOH 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水，真空蒸發。殘質於矽石 H 上層析，以 DCM/MeOH 混合物，由 (99/1; v/v) 至 (95/5; v/v) 梯度溶離。所得產物溶於 DCM 中，添加鹽酸醚溶液酸化，並真空蒸發。得到 0.77 克所需產物，m.p.=165℃。

根據上述實例所述製程製備下表 3 所述根據本發明化合物。

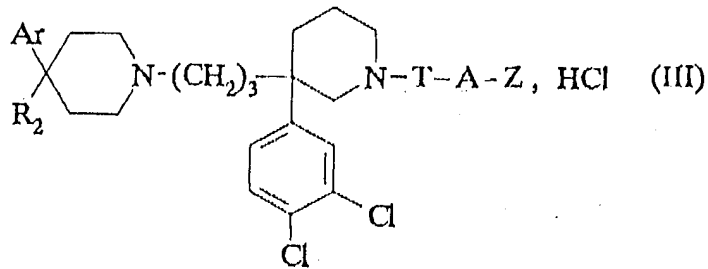
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (91)

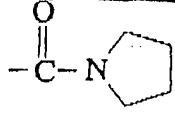
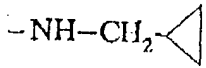
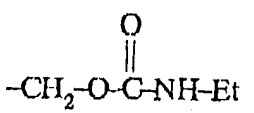
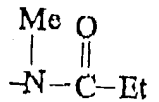
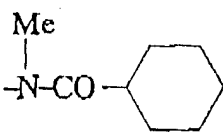
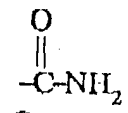
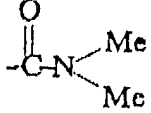
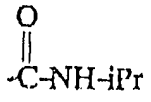
表 3



實 例	Ar	R ₂	-T-A-Z	溶 劑 化 物 m.p. °C 或 NMR
60(a)	-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{Et} \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{N}-\text{C}-\text{H} \end{array}$	-COC ₆ H ₅	0.5 H ₂ O NMR
61(a)	-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ -\text{N}-\text{CO}-\triangle \end{array}$	-COC ₆ H ₅	0.5 H ₂ O NMR
62(b)	-C ₆ H ₅	-NH-CO-	-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O NMR
63(b)	-C ₆ H ₅	-NH-CO-	-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O NMR
64(c)	-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{Me} \end{array}$	-COC ₆ H ₅	0.5 H ₂ O 130-135
65(d)	-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{Me} \end{array}$	-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O 155-157
66 (d)	-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{NH}-\text{Bu} \end{array}$	-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O 130-132

五、發明說明(92)

續 表 3

67 (d)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O 144-146
68 (a)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O 190
69 (d)	-C ₆ H ₅	-CH ₂ -OH	-COC ₆ H ₅	0.5 H ₂ O 146-148
70 (d)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	0.5 H ₂ O 133-135
71 (d)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O 135
72 (d)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	0.5 H ₂ O 135
73 (d)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	0.5 H ₂ O 246-248
74 (d)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O 140-142
75 (d)	-C ₆ H ₅		-COC ₆ H ₅	1 H ₂ O 140-142

- (a) 根據實例 47 所述製程製備此化合物。
- (b) 根據實例 52 所述製程製備此化合物。
- (c) 根據實例 43 步驟 C 所述製程製備此化合物。
- (d) 根據實例 53 所述製程製備此化合物。

實例 60 化合物於 200 MHz, DMSO 中之 NMR 光譜

0.85 ppm: st: 3H

五、發明說明 (93)

1.0 至 2.5 ppm : m : 12H

2.5 至 4.5 ppm : m : 12H

7.0 至 7.9 ppm : m : 13H

8.3 至 8.6 ppm : ss : 1H

9.2 至 11.0 ppm : ss : 1H

實例 61 化合物於 200 MHz, DMSO 中之 NMR 光譜

0.7 至 2.3 ppm : m : 13H

2.6 至 4.6 ppm : m : 15H

7.0 至 7.9 ppm : m : 13H

10.3 ppm : bs : 1H

實例 62 化合物於 200 MHz, DMSO 中之 NMR 光譜

1.4 至 3.1 ppm : m : 19H

3.15 至 4.9 ppm : m : 10H

7.1 至 7.8 ppm : m : 13H

7.95 ppm : s : 1H

10.0 ppm : bs : 1H

實例 63 化合物於 200 MHz, DMSO 中之 NMR 光譜

0.8 至 2.7 ppm : m : 23H

2.75 至 4.6 ppm : m : 10H

7.0 至 8.0 ppm : m : 13H

8.0 ppm : s : 1H

10.2 ppm : bs : 1H

實例 76

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-羟基-4-(2-甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(94)

苯基) 六氫吡啶-1-基] 丙基] 六氫吡啶鹽酸鹽, 1.5 水合物

取 1.80 克 4-羥基-4-(2-甲氧苯基) 六氫吡啶, 1.92 克實例 43 步驟 B 所得化合物之 10 毫升 DMF 溶液混合物, 於 80℃ 下加熱 2 小時。反應混合物倒入水中, 離心所形成之沈澱, 以水洗滌。取沈澱物溶於氯仿中, 有機相以水、pH=2 緩衝液洗滌, 以 $MgSO_4$ 脫水, 真空蒸發溶劑。殘質於矽石 H 上層析, 以 DCM/MeOH 混合物, 由 (99/1; v/v) 至 (97/3; v/v) 梯度溶離。所得產物溶於鹽酸醚溶液中, 所形成之沈澱物離心。得到 0.7 克所需產物, m.p.=180℃。

實例 77

1-(4-碘苯甲醯基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基] 丙基] 六氫吡啶鹽酸鹽, 單水合物, (+) 異構物

A) 1-(4-碘苯甲醯基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-羥丙基) 六氫吡啶, (+) 異構物

於 RT 下添加 6.5 毫升三乙胺至含 5 克實例 15 步驟 A 所得化合物、3.9 克 4-碘苯甲酸之 100 毫升 DCM 溶液中, 隨後添加 8.2 克 BOP, 混合物於 RT 下攪拌 15 分鐘。反應混合物真空濃縮, 殘質溶於醚中, 有機相以水、1N NaOH 溶液、水、1N HCl 溶液、飽和 NaCl 溶液洗滌、以 $MgSO_4$ 脫水, 真空蒸發溶劑。殘質於矽石上層析, 以 DCM 及以 DCM/AcOEt 混合物 (50/50; v/v) 與 AcOEt 依序溶離。得到 8.5 克所需產物。

五、發明說明 (95)

B) 1-(4-碘苯甲醯基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-(3-甲磺醯氧丙基) 六氫吡啶, (+)異構物

取含 8.5 克前述步驟所得化合物、2.7 毫升三乙胺之 150 毫升 DCM 溶液, 冷卻至 0℃, 滴加 1.5 毫升甲磺醯氯。混合物繼續攪拌, 使溫度上升至 RT, 混合物真空濃縮。殘質以醚萃取, 有機相以水洗滌 2 次, 以 MgSO₄ 脫水, 真空蒸發溶劑。得到 10 克所需產物。

C) 1-(4-碘苯甲醯基)-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基] 丙基] 六氫吡啶鹽酸鹽, 單水合物, (+)異構物

取含 10 克前述步驟所得化合物, 8.2 克 4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽、9.3 克 K₂CO₃ 之 80 毫升 DMF 溶液混合物中, 於 80℃ 下加熱 1 小時。隨後添加 4 克 4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶對甲苯磺酸鹽至反應混合物中, 繼續於 80℃ 下加熱 2 小時。冷卻後, 反應混合物倒至冰水中, 所形成之沈澱離心, 以水洗滌。沈澱物溶於 DCM 中, 有機相以 MgSO₄ 脫水, 真空蒸發溶劑。殘質於矽石 H 上層析, 以 DCM, 及 DCM/MeOH 混合物 (95/5; v/v) 依序溶離。所得產物溶於 DCM 中, 添加鹽酸醚溶液酸化至 pH=1, 真空蒸發。自醚中結晶後, 得到 9.2 克所需產物, m.p.=172℃ (分解)。

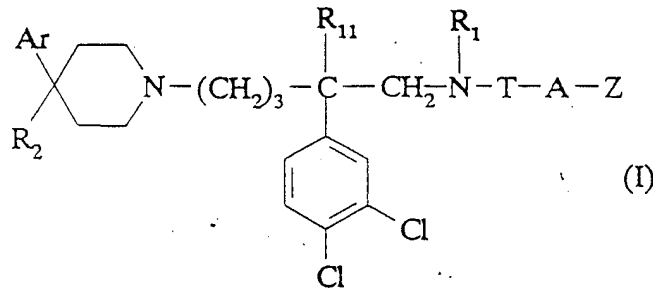
$[\alpha]_D^{25} = +27.3^\circ$ (c=1; MeOH)。

六、申請專利範圍

公告本

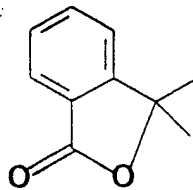
修正
補充 87年12月28日

1. 一種下式化合物



其中：

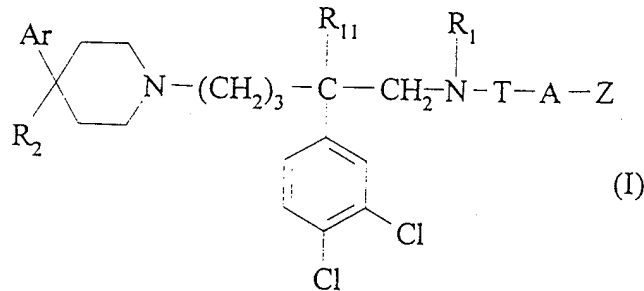
- Ar代表吡啶-2-基或苯基，其係未經取代或經(C₁-C₄)-烷氧基取代；
- R₁代表甲基；
- R₁₁代表氫；
- 或R₁與R₁₁共同代表-(CH₂)₃-基；
- R₂代表羥基；(C₁-C₇)-烷氧基；(C₁-C₇)-鹵氧基；氨基；-NR₃R₇基；-NR₃COR₄基；-NR₃COOR₈基；-NR₃SO₂R₉基；-NR₃CONR₁₀R₁₂基；(C₁-C₇)-鹵基；(C₁-C₇)-烷氧羰基；-CONR₁₀R₁₂基；-CH₂OH基；(C₁-C₇)-烷胺羰氧甲基；-CH₂NR₁₃R₁₄基；-CH₂NR₃COR₄基；-CH₂NR₃COOR₈基；-CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂基；或R₂在其所附接之碳原子與六氫吡啶環之相鄰碳原子間構成雙鍵；
- 或Ar與R₂，及彼等所附接之碳原子共同形成如下式之基：



四、中文發明摘要 (發明之名稱: 類 NK₃ 受體之選擇性拮抗劑六氫吡啶衍生物, 及其用作藥品之用途)

580138

一種如下式化合物

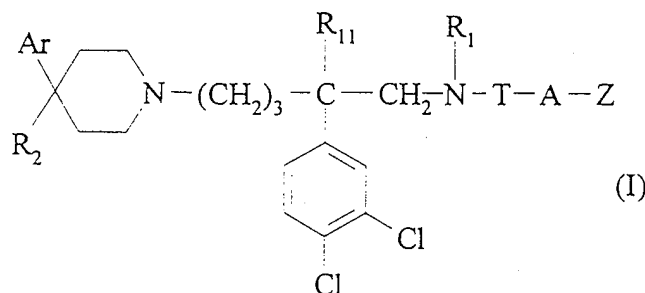


其中:

- Ar 代表吡啶-2-基或苯基, 其係未經取代或經鹵素、甲基或 (C₁-C₄)-烷氧基取代;
- R₁ 代表甲基;
- R₁₁ 代表氫;

英文發明摘要 (發明之名稱: PIPERIDINE DERIVATIVES WHICH ARE SELECTIVE ANTAGONISTS OF THE HUMAN NK₃ RECEPTOR AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS)

A compound of formula:



in which:

- Ar represents a pyrid-2-yl or a phenyl which is unsubstituted or substituted by a halogen, a methyl or a (C₁-C₄)alkoxy;
- R₁ represents a methyl group;
- R₁₁ represents hydrogen;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

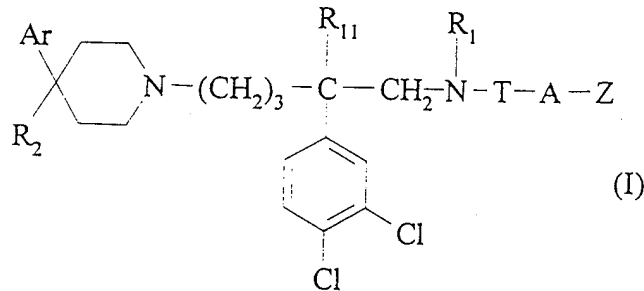
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 類 NK₃ 受體之選擇性拮抗劑六氫吡啶衍生物, 及其用作藥品之用途)

580138

一種如下式化合物

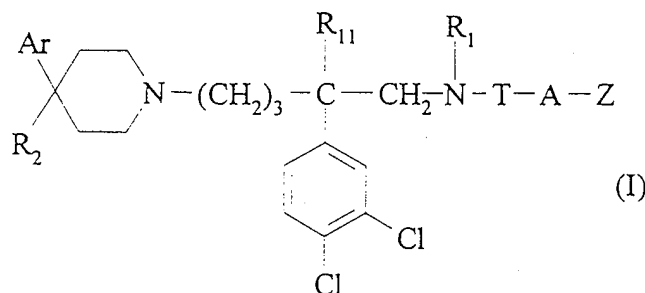


其中:

- Ar 代表吡啶-2-基或苯基, 其係未經取代或經鹵素、甲基或 (C₁-C₄)-烷氧基取代;
- R₁ 代表甲基;
- R₁₁ 代表氫;

英文發明摘要 (發明之名稱: PIPERIDINE DERIVATIVES WHICH ARE SELECTIVE ANTAGONISTS OF THE HUMAN NK₃ RECEPTOR AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS)

A compound of formula:



in which:

- Ar represents a pyrid-2-yl or a phenyl which is unsubstituted or substituted by a halogen, a methyl or a (C₁-C₄)alkoxy;
- R₁ represents a methyl group;
- R₁₁ represents hydrogen;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

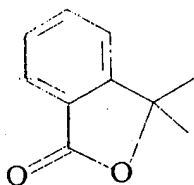
四、中文發明摘要(發明之名稱:)

- 或 R_1 與 R_{11} 共同代表 $-(CH_2)_3$ -基團;
- R_2 代表羥基; (C_1-C_7) -烷氧基; (C_1-C_7) -酰氧基; 氰基;
- $-NR_6R_7$ 基團; $-NR_3COR_4$ 基團; $-NR_3COOR_8$ 基團;
- $-NR_3SO_2R_9$ 基團; $-NR_3CONR_{10}R_{12}$ 基團; (C_1-C_7) -酰基;
 (C_1-C_7) -烷氧羰基; $-CONR_{10}R_{12}$ 基團; $-CH_2OH$ 基團;
 (C_1-C_7) -烷氧甲基; (C_1-C_7) -酰氧甲基; (C_1-C_7) -烷胺羰
氧甲基; $-CH_2NR_{13}R_{14}$ 基團; $-CH_2NR_3COR_4$ 基團;
- $-CH_2NR_3COOR_8$ 基團; $-CH_2NR_3SO_2R_9$ 基團;
- $-CH_2NR_3CONR_{10}R_{12}$ 基團; 或 R_2 在其所附接之碳原子與相鄰
之六氫吡啶環之碳原子之間形成雙鍵;
- 或 Ar 與 R_2 , 及所附接之碳原子共同形成如下式之基團:

英文發明摘要(發明之名稱:)

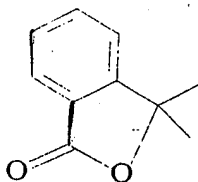
- or R_1 and R_{11} together represent a $-(CH_2)_3$ - group;
- R_2 represents a hydroxyl; a (C_1-C_7) alkoxy; a
 (C_1-C_7) acyloxy; a cyano; an $-NR_6R_7$ group; an $-NR_3COR_4$
group; an $-NR_3COOR_8$ group; an $-NR_3SO_2R_9$ group; an
 $-NR_3CONR_{10}R_{12}$ group; a (C_1-C_7) acyl group; a $(C_1-$
 $C_7)$ alkoxycarbonyl; a $-CONR_{10}R_{12}$ group; a $-CH_2OH$ group;
a (C_1-C_7) alkoxymethyl; a (C_1-C_7) acyloxymethyl; a $(C_1-$
 $C_7)$ alkylaminocarbonyloxymethyl; a $-CH_2NR_{13}R_{14}$ group; a
 $-CH_2NR_3COR_4$ group; a $-CH_2NR_3COOR_8$ group; a $-CH_2NR_3SO_2R_9$
group; a $-CH_2NR_3CONR_{10}R_{12}$ group; or R_2 constitutes a
double bond between the carbon atom to which it is
attached and the adjacent carbon atom of the piperidine
ring;
- or Ar and R_2 , together with the carbon atom to which
they are attached, constitute a group of formula:

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)



申請：NK₃拮抗劑

英文發明摘要 (發明之名稱：)



Application: NK₃ antagonists

六、申請專利範圍

- R_3 代表氫或 (C_1-C_4) -烷基；
 - R_4 代表氫、 (C_1-C_7) -烷基、苯基、吡啶基或 (C_3-C_7) -環烷基；
 - T 代表亞甲基、羰基、 $-COO$ -基， $-CONR_5$ -基；
 - A 代表一個直接鍵結、亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸乙烯基；
 - 或 $-T-A-$ 代表 $-SO_2$ -基；
 - Z 代表苯基，其係未經取代或經鹵素、 (C_1-C_4) -烷氧基，硝基取代；
 - R_5 代表氫；
 - R_6 與 R_7 各代表氫； R_7 尚可代表 (C_3-C_7) -環烷甲基；或 R_6 與 R_7 ，及彼等所附接接之氮原子形成雜環六氫吡啶；
 - R_8 代表 (C_1-C_7) -烷基；
 - R_9 代表 (C_1-C_7) -烷基；
 - R_{10} 與 R_{12} 分別代表氫或 (C_1-C_7) -烷基； R_{12} 尚可代表 (C_1-C_4) -烷氧基；或 R_{10} 或 R_{12} ，及彼等所附接之氮原子共同形成選自吡咯啉或六氫吡啶之雜環；
 - R_{13} 與 R_{14} 各代表氫；
- 但其限制條件為：
- 1/ 當 Ar 為苯基， R_2 為羥基， $T-A-Z$ 為苯甲醯基時， R_1 不為甲基；
 - 2/ 當 Ar 為苯基， R_2 為 $-NH-CO-CH_3$ 基， $T-A-Z$ 為苯甲醯基時， R_1 與 R_{11} 一起不形成 $-(CH_2)_3$ -基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

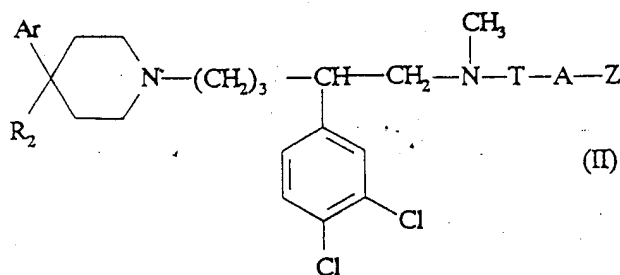
六、申請專利範圍

3/ 當 Ar 為苯基， R_2 為羥基，T-A-Z 為 3-甲氧苯甲基時， R_1 與 R_{11} 一起不形成 $-(CH_2)_3$ -基；

4/ 當 Ar 為苯基， R_2 為 $-NH-CO-CH_3$ 基，T-A-Z 為苯甲氧羰基時， R_1 不為甲基；

或其任一種鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，具下式：



其中 Ar 係根據申請專利範圍第 1 項中之定義，且 R_2 代表乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基、異丁醯胺基、乙醯基-N-甲胺基、丙醯基-N-甲胺基、丁醯基-N-甲胺基、異丁醯基-N-甲胺基，且 T-A-Z 為苯氧羰基，其係未經取代或於苯基上經氯或硝基取代，但當 Ar 係苯基且 T-A-Z 係未經取代苯甲氧羰基時， R_2 不為乙醯胺基或其任一種鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列化合物：

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶，
1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丙醯胺基-

六、申請專利範圍

4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丁醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-丁醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異丁醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異丁醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-異戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯胺基-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-特戊醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基) 丙基] 六氫吡啶，

該等化合物係呈消旋物形式或呈其(+)或(-)對映異構

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

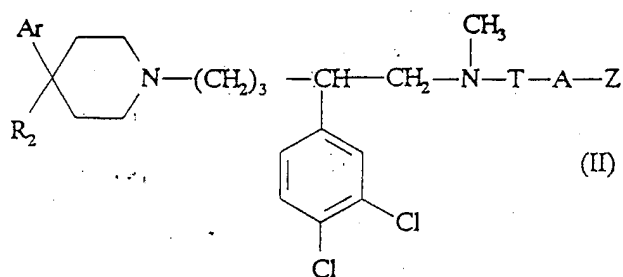
訂

象

六、申請專利範圍

物，及其醫藥上可接受之鹽。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-(4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶基-1-基)丙基]-六氫吡啶鹽酸鹽，呈(+)異構物型。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具下式：



其中

Ar與Z係根據申請專利範圍第1項之定義，且

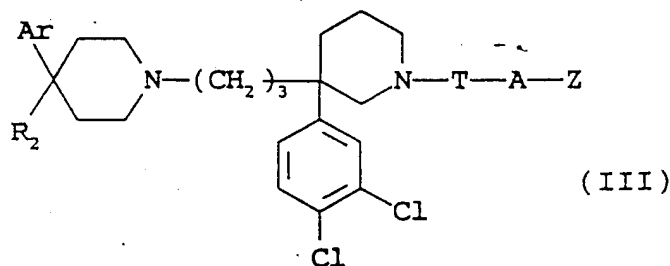
- R₂代表(C₅-C₇)-烷氧基、(C₅-C₇)-醯氧基、
- NR₃COR₄(其中當R₃為氫時，R₄不為(C₁-C₃)-烷基)、
- NR₃R₇基(其中R₃與R₇不為H)、-NR₃COOR₈、
- NR₃SO₂R₉基、-NR₃CONR₁₀R₁₂基、(C₅-C₇)-醯基、
- (C₅-C₇)-烷氧羰基、-CONR₁₀R₁₂基、(C₁-C₇)-烷胺羰氧
- 甲基、-CH₂NR₃COR₄基(其中當R₃為氫時，R₄不為
- (C₁-C₃)-烷基)、-CH₂NR₃COOR₈基、
- CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂基，
- 或T代表亞甲基，
- 或-T-A-代表-SO₂-基，

其係呈消旋物或(+)或(-)對映異構物形式，或其任一種

六、申請專利範圍

鹽。

6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具下式：



其中：

Ar與Z係根據申請專利範圍第1項之定義，且

- R₂代表(C₅-C₇)-烷氧基、(C₅-C₇)-酯氧基、
 -NR₃COR₄(其中當R₄不為氫或(C₁-C₃)-烷基)、
 -NR₃R₇基(其中R₇表(C₃-C₇)-環烷甲基)-NR₃COOR₈基
 、-NR₃SO₂R₉基、-NR₃CONR₁₀R₁₂基、(C₁-C₇)-酯基、
 (C₅-C₇)-烷氧羰基、-CONR₁₀R₁₂基、-CH₂OH基、
 (C₁-C₇)-烷胺羰氧甲基、-CH₂NR₁₃R₁₄基、
 -CH₂NR₃COR₄基、-CH₂NR₃COOR₈基、-CH₂NR₃CONR₁₀R₁₂
 基，

- 或T代表-CONR₅-基(其中R₅表氫)或-COO-基，

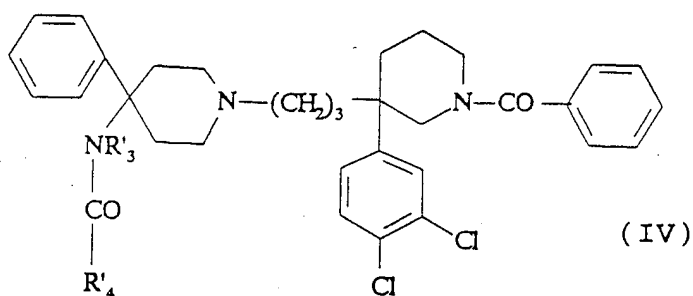
- 或A代表伸乙烯基，

- 或-T-A-代表-SO₂-基，

其係呈消旋物或(+)或(-)對映異構物形式或其鹽。

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具下式：

六、申請專利範圍

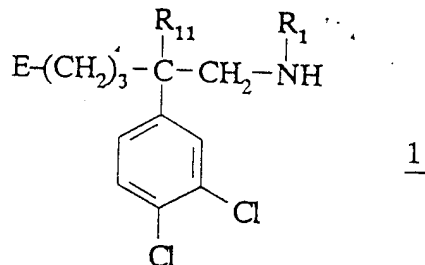


其中：

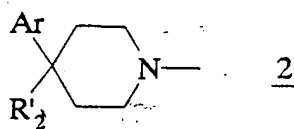
- R'3 代表氫或甲基；
 - R'4 代表 (C4-7) 烷基、苯基、吡啶基或 (C3-C7)-環烷基；
- 或其任一種鹽。

8. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物之方法，其中：

a) 由如下式化合物：



其中 R1, R11 如申請專利範圍第 1 項之定義，且 E 代表經基或可視需要之 O-保護基，如，例如：四氫吡喃-2-基氧、苯甲醯氧基或 (C1-C4)-烷羧氧基或如下式之基：



其中 Ar 如申請專利範圍第 1 項之定義，且 R'2 如申請專

六、申請專利範圍

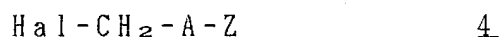
利範圍第1項之定義或為 R_2 之前體，咸了解，當 R'_2 為
經基或胺基時，此等基可受保護，其接受：

- 由如下式酸之官能衍生物處理：



其中A與Z係根據申請專利範圍第1項之中(I)之定義，
必要時，可製備式(I)化合物，其中T為 $-\text{CO}-$ ，

- 或由如下式鹵化衍生物處理：



其中Hal代表鹵素，以溴或氯較佳，必要時，可製備式
(I)化合物，其中T為 $-\text{CH}_2-$ ；

- 或由如下式氯甲酸酯處理：



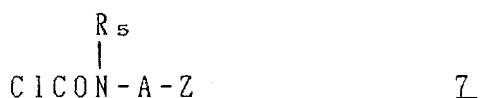
必要時，可製備式(I)化合物，其中T為 $-\text{COO}-$ ，

- 或由如下式異氰酸酯衍生物處理：



必要時，可製備式(I)化合物，其中T為 $-\text{CONH}-$ ，

- 或由如下式胺基甲醯基氯處理：



必要時，可製備式(I)化合物，其中T為 $-\text{CONR}_5$ ，其中
 R_5 不為氫，

- 或由如下式苯磺醯氯處理：



必要時，可製備式(I)化合物，其中 $-\text{T-A}$ 為 $-\text{SO}_2$ ，以得

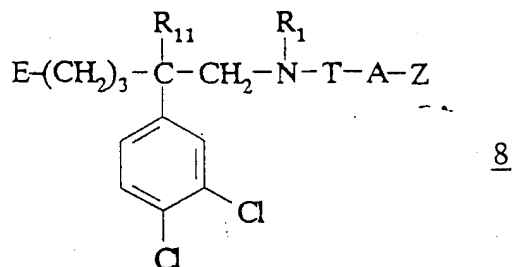
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

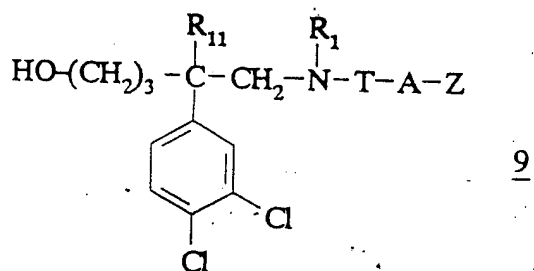
象

六、申請專利範圍

到如下式化合物：



- b) 可視需要利用酸或鹼之作用，排除 O-保護基，
c) 所得如下式之醇：

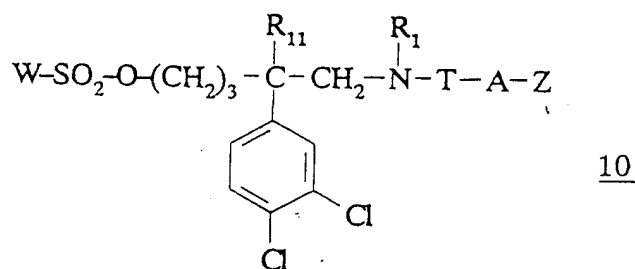


經過如下式化合物處理：



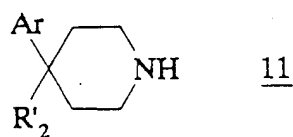
其中 W 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基，

- d) 所得如下式磺酸酯



與如下式二級胺反應：

六、申請專利範圍

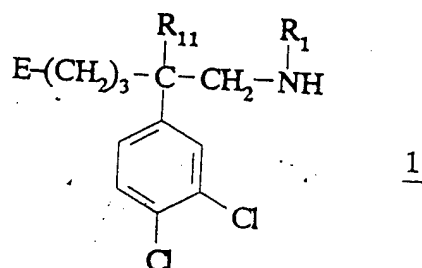


其中 Ar 與 R'2 如上述定義，

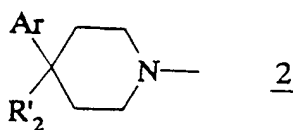
e) 可視需要脫除羥基或 R'2 所代表胺基之保護後，或使 R'2 轉化成 R2 後，所得產物可視需要轉化成其任一種鹽。

9. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物之方法，其中：

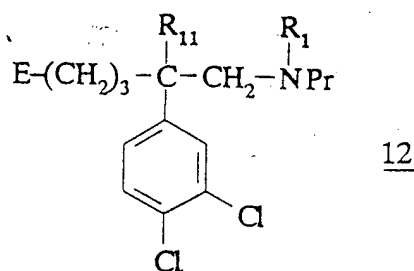
- a1) 使用保護基保護如下式化合物之胺官能基：



其中 R1、R11 係根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物之定義，且 E 代表羥基或可視需要為 O-保護基如，例如：四氫吡喃-2-基氧，或如下式基：



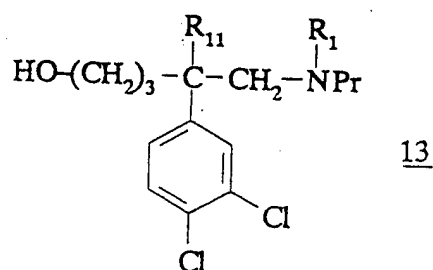
以製備如下式化合物：



六、申請專利範圍

其中 Pr 代表氮保護基，例如：三級丁氧羰基 (Boc)、三苯甲基、苯甲基，

- b1) 可視需要利用酸或鹼之作用排除 O-保護基，
- c1) 所得到如下式醇：

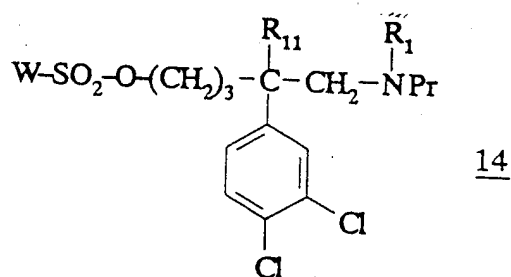


經如下式化合物處理：

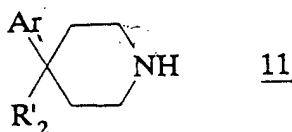


其中 W 代表甲基、苯基、甲苯基或三氟甲基，

- d1) 所得如下式磺酸酯

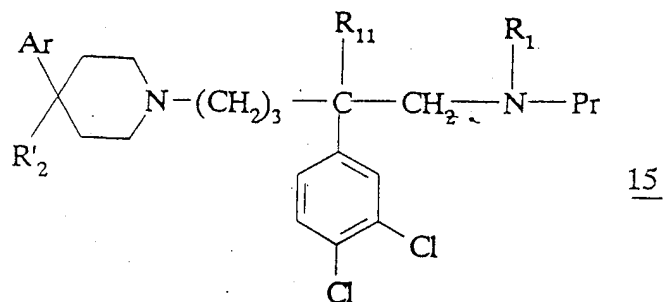


與二級胺反應：

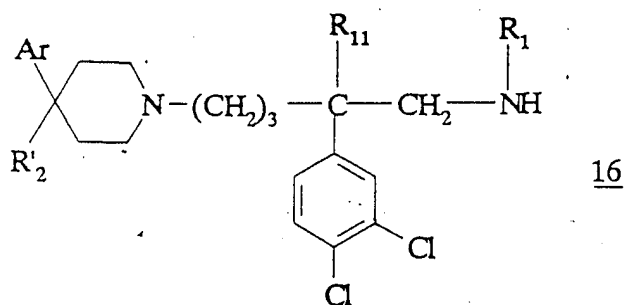


六、申請專利範圍

產生如下式化合物：



- e1) 於酸性介質中脫除氮之保護，
- f1) 所得如下式化合物：



經過根據申請專利範圍第 8 項之化合物 3、4、5、6、7 或 7a 中之一處理，

- g1) 視需要排除羥基或由 R'2 所代表胺基之保護基或視需要將 R'2 轉化成 R2 後，所得式 (I) 產物可視需要轉化成其任一種鹽。

10. 一種能選擇性拮抗人類 NK3 受體之醫藥組合物，包含作為活性成份之根據申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物。
11. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其係呈劑量單位形式，其中活性成份與至少一種醫藥上可接受載體混

六、申請專利範圍

合。

12. 根據申請專利範圍第11項之醫藥組合物，包含0.5至1000毫克活性成份。
13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，包含2.5至250毫克活性成份。
14. 根據申請專利範圍第10至13項中任一項之醫藥組合物，其中活性成分為1-苯甲醯基-3-(3,4-二氯苯基)-3-[3-[4-(乙醯基-N-甲胺基)-4-苯基六氫吡啶-1-基)丙基]六氫吡啶鹽酸鹽，呈(+)異構物之形式。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

原