

公告本
A4
C1

申請日期	90 10 12
案 號	90125458
類 別	C07D 21/14 = C07D 22/1/22 ; C07D 21/18 ; C07D 21/19 ; C07D 21/37/4 ; C07D 21/5/38 ; C07D 21/5/42 ; C07D 21/7/22 = C07D 23/42 ; C07D 24/50 ; C07D 24/3/08 ; C07D 27/42 ; C07D 29/5/4 ; C07D 40/04

(以上各欄由本局填註) C07D 40/04 ; C07D 47/04 ; A61K 31/44/8 ; A61K 31/44/9 ; A61K 31/45/1 ; A61K 31/45/4 ; A61K 31/49C ; A61K 31/49B ; A61K 31/51 ; A61P 29/00 ; A61P 25/02

發 明 專 利 說 明 書

A61P 25/02
579375

一、發明名稱	中 文	2,2-二苯丁醯胺衍生物及含有該衍生物之醫藥
	日 文	"2,2-ジフェニルブタンアミド誘導体及びこれを含有する医薬"
二、發明人	姓 名	1. 金丸 喜彦 KANAMARU YOSHIHIKO
	國 籍	2. 岡田 知巳 TOMOMI OKADA
	住、居所	3. 茂木 錦一 KINICHI MOGI
		4. 甲本 照夫 TERUO KOMOTO
		1.-4.均日本
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商SS製藥股份有限公司 SSP CO., LTD.
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區日本橋浜町2-12-4
	代 表 人 姓 名	萱生 統 OSAMU KAYOO

裝 訂 線

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	5.守本 慎一 SHINICHI MORIMOTO 6.梅原 典光 NORIMITSU UMEHARA 7.佐藤 進 SUSUMU SATO 8.龜井 淳三 JUNZO KAMEI 9.岡 哲雄 TETSUO OKA 10.坂本 尚夫 TAKAO SAKAMOTO
	國 籍	5.-10.均日本
三、申請人	住、居所	5.日本國千葉縣成田市花崎町920-702 6.日本國埼玉縣所澤市上安松1000-4 7.日本國千葉縣成田市玉造6-15-5 8.日本國神奈川縣橫濱市金澤區柴町391 C-504 9.日本國神奈川縣平塚市夕陽丘46-16 10.日本國宮城縣仙台市泉區長命丘4-8-11
	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC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

日本 2000年10月12日 特願2000-311926 有 無主張優先權

日本 2000年12月27日 特願2000-398474 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明(4)

於本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物(1)，式中A之n為1時，此環為吡啶，n為2時，此環為高吡啶，較好為n=1之吡啶環。

又，以R¹及R²表示之低碳烷基，可舉1-6C之直鏈或支鏈之烷基，具體言之，可舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正己基等。環烷基3~8C為佳，具體言之，可舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基。此等之中，R¹及R²分別為H原子或1~6C之烷基特佳。

R¹及R²與鄰接之N原子一起形成之雜環之員數以3~6為佳。如此之環可舉氮吡啶環、吡咯啉環、哌啶環、哌啶環、吡啶環、嗎啉環等。以吡咯啉環特佳。

以Ar表示之二環性芳香環可舉萘環；一環性雜環可舉吡啶環、嘧啶環、吡啶環、噻唑環；二環性雜環可舉喹啉環、異喹啉環等。

Ar以視情況取代之苯基為佳。以R³表示之鹵原子可舉F原子、Cl原子等。又，低碳烷基可舉1~6C之直鏈或支鏈之烷基，可舉與前述相同者。

取代基-O-R⁴之R⁴表H原子、低碳烷基或-(CR⁵R⁶)_m-Y基，R⁵及R⁶之低碳烷基可舉1~6C之直鏈或支鏈之烷基。具體言之，可舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基。R⁵及R⁶以H原子為佳。m為1~6之數，以1~3為佳。

又，於以Y表示之-COOR⁷基、-OR⁸基、-OCOR⁹基、-CONR¹⁰R¹¹

五、發明說明 (5)

基，作為 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 之低碳烷基，可舉1~6C之直鏈或支鏈之烷基，具體言之，可舉甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基等。又，作為環烷基，以3~8C者為佳，具體言之，可舉環丙基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基。

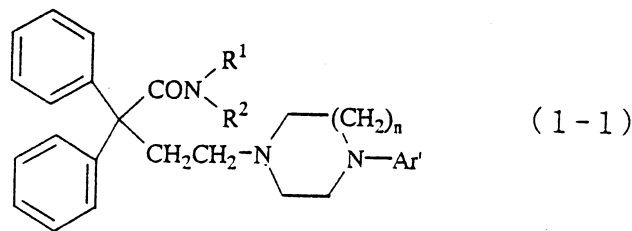
又， R^7 以H原子及乙基， R^2 以H原子及甲基， R^9 以甲基為佳。

R^{10} 及 R^{11} 與鄰接之N原子一起形成之雜環之員數，以3~6為佳。作為如此之環，可舉氮吡環、吡咯啉環、哌啉環、哌啞環、嗎啉環等。

作為視情況取代之苯基，以苯基及鄰位上具取代基之苯基為佳，取代基以甲基、Cl原子、F原子、羥基及甲氧基為佳。

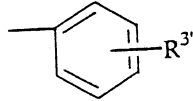
本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物之鹽，只要為藥學上可接受之鹽，則無特別限制，可舉例如鹽酸、硫酸、氫溴酸、磷酸等之加成鹽、甲酸、乙酸、富馬酸、馬來酸、酒石酸等之有機酸之加成鹽。又，本發明化合物亦含水合物等之媒合物。更外，亦包含多元酸鹽。

本發明化合物可舉例以下式(1-1)、(1-2)或(1-3)表示之態樣者。

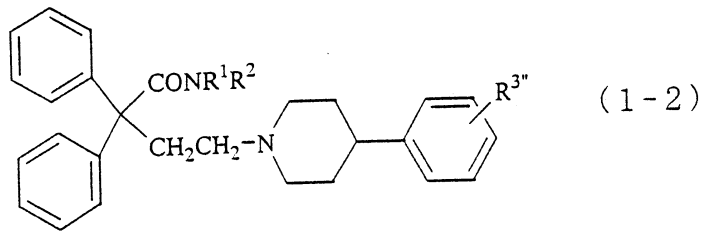


五、發明說明(6)

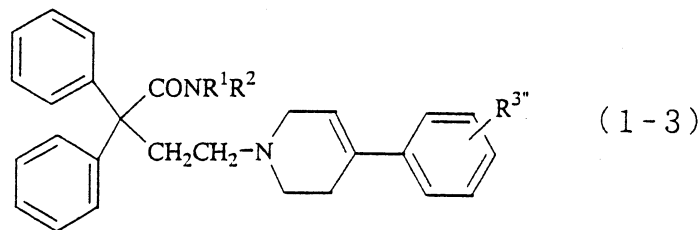
[式中， R^1 、 R^2 、 n 表與前述相同之意義， Ar' 表視情況以下面之基取代之苯基、二環性芳香環、一環性雜環、二環性雜環或蒽基



($R^{3'}$ 表H原子、鹵原子、苯基、低碳烷基或 $-O-R^4$ 基)。於此， R^4 表H原子、低碳烷基或 $-(CR^5R^6)_m-Y$ 基(於此， R^5 及 R^6 表H原子或低碳烷基， Y 表 $-COOR^7$ 基、 $-OR^8$ 基或 $-OCOR^9$ 基(R^7 、 R^8 及 R^9 表H原子、低碳烷基或環烷基)， m 表1~6之數)]。



(式中， R^1 、 R^2 表與前述相同之意義， $R^{3''}$ 表H原子、鹵原子、低碳烷基、或基或 $-O-R^4$ 基。於此， R^4 表H原子、低碳烷基或 $-(CR^5R^6)_m-Y$ 基(於此， R^5 及 R^6 表H原子或低碳烷基， Y 表 $-COOR^7$ 基、 $-OR^8$ 基、 $-OCOR^9$ 基或 $-CONR^{10}R^{11}$ 基(R^7 、 R^8 及 R^9 表H原子、低碳烷基或環烷基， R^{10} 及 R^{11} 表H原子、低碳烷基或環烷基，或 R^{10} 及 R^{11} 與鄰接之N原子一起形成雜環亦可)， m 表1~6之數)



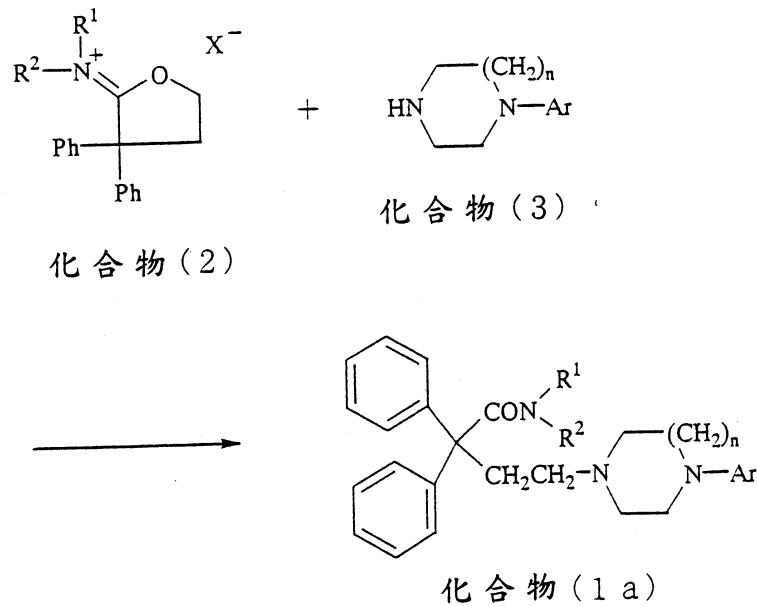
五、發明說明 (7)

(式中 R^1 、 R^2 及 R^3 表與前述同意義)

本發明之 2,2-二苯丁醯胺衍生物及其鹽，例如可依下面之 (A 法)~(L 法) 製造。

以式 (1-1) 表示之化合物之製造：

(A 法)



(式中，X 表鹵原子， R^1 、 R^2 、n 及 Ar 表與前述同意義)

亦即，將亞吡喃基銨化合物 (2) 與化合物 (3) 反應，得本發明化合物 (1a)。本反應通常於 2~5 當量，較好 3 當量之鹼存在下，於 40~140°C，較好 80~120°C 進行 1~18 小時。本反應可於苯、甲苯、二甲苯、四氫吡喃、二甲基甲醯胺等之無水溶媒中進行。作為鹼可舉 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaOH 、 KOH 等之無機鹼、三乙胺等之有機鹼。

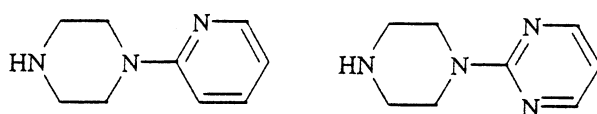
於此，化合物 (2) 可藉由公知方法 [R. A. Stokbrokx et al., J. Med. Chem. 16, 782 (1973)] 合成。

五、發明說明 (9)

(式中，Z表游離基，n及Ar表與前述同意義)

於本反應，溶媒並非一定必要，作為溶媒，具體言之可舉甲苯、二甲苯、假枯烯等，反應溫度以100~170°C為適當。反應時間4~24小時為佳。

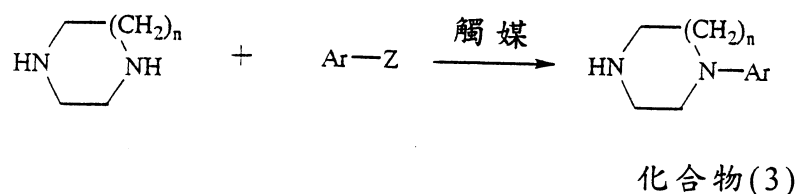
又，下述市售品亦可利用。



4) 藉下述文獻中記載之方法可合成。

1) S. L. Buchward et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 34, 1348 (1995)。

2) J. P. Wolfe et al., *Acc. Chem. Res.*, 31, 805-818 (1998)。

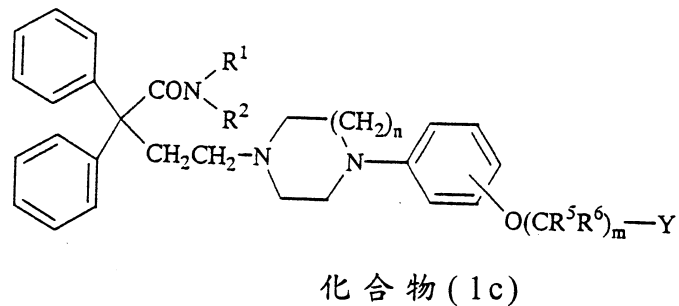
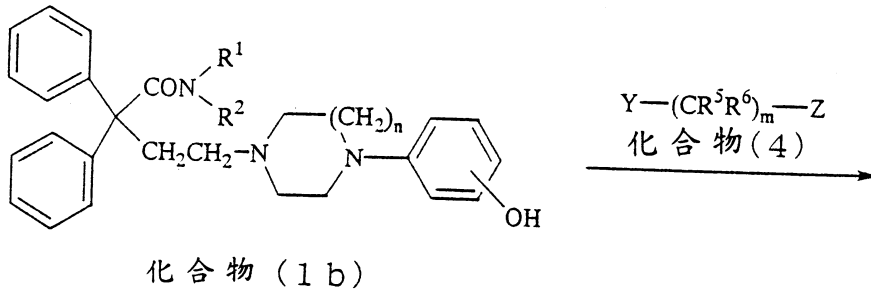


(式中，n及Ar表與前述同意義)

亦即，作為觸媒使用二氯雙(三-鄰-甲苯膦)鈀(II) [$\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-tolyl})_3)_2$]，游離基使用鹵化合物之溴化物，另外，鹼使用1~2當量之第三丁氧基鉀為佳，溶媒以甲苯、二甲苯、假枯烯等為佳，溫度以100~170°C為適當，上述觸媒可使用0.5~10莫耳%，較好為5莫耳%。反應時間4~24小時為佳。

五、發明說明 (10)

(B 法)



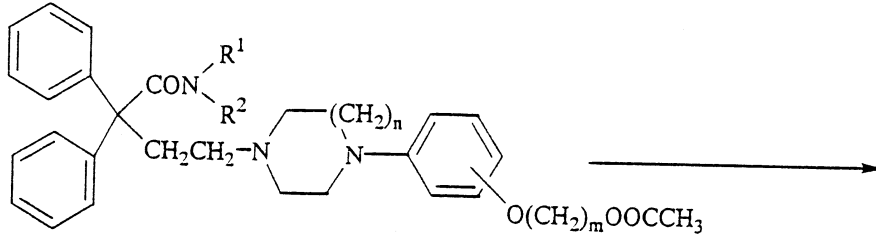
(式中， m 表1~6之數， R^1 、 R^2 、 n 、 R^5 、 R^6 、 Y 表與前述同意義， Z 表鹵原子、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯及三富利酸酯(triflate))。

亦即將化合物(1b)與化合物(4)反應，得本發明化合物(1c)。反應通常於1~3當量，較好1~1.5當量之鹼存在下，於20~100°C，較好20~60°C進行2~36小時。本反應可於丙酮、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲亞砜等之無水溶媒中進行。作為鹼，可舉 Na_2CO_3 、 NaOH 、 NaH 等之無機鹼、三乙胺等之有機鹼。又，亦可加鹼並加 KI 。

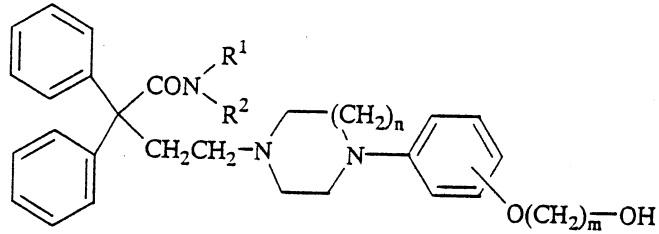
於此，化合物(4)可容易地以市售試藥購得，或以公知之方法合成。

五、發明說明 (11)

(C法)



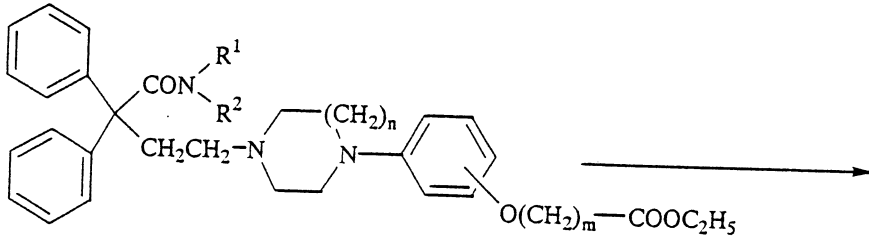
化合物(1d)



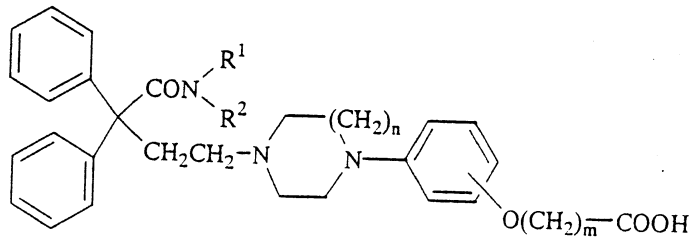
化合物(1e)

(式中，R¹、R²、n及m表與前述同意義)

亦即，將於B法合成之化合物(1d)(於1c，R⁵、R⁶=H、Y=OAc之化合物)加水分解，得本發明化合物(1e)。



化合物(1f)



化合物(1g)

五、發明說明 (12)

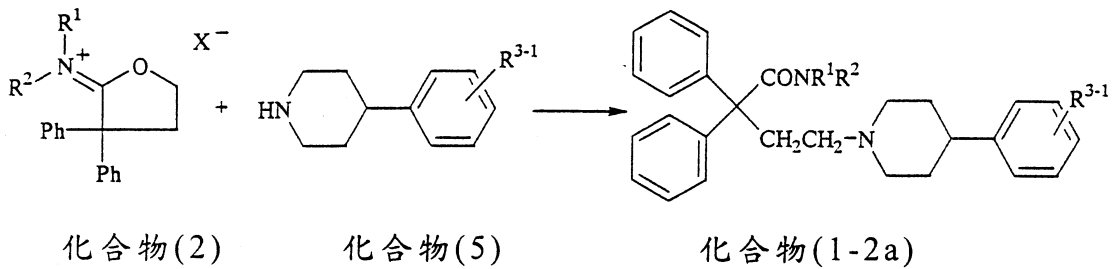
(式中， R^1 、 R^2 、 n 及 m 表與前述同意義)

又，將於B法合成之化合物(1f)(於1c， R^5 、 $R^6=H$ 、 $Y=COOEt$ 之化合物)加水分解，得本發明化合物(1g)。

上述兩反應，通常於1~3當量，較好1~1.5當量之鹼存在下，於20~40°C，較好20~25°C進行1~5小時。上述兩反應，可於甲醇、乙醇、二噁烷、四氫呋喃等與水混合之溶媒中進行。作為鹼可舉NaOH、KOH、 Na_2CO_3 等之無機鹼。

以式(1-2)表示之化合物之製造：

(D法)



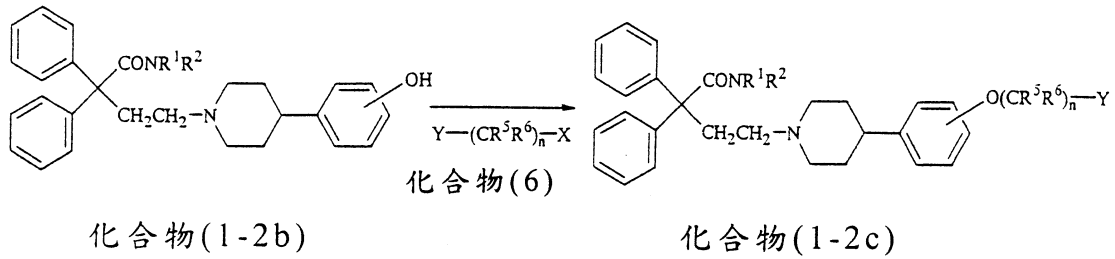
(式中，X表鹵原子， R^1 及 R^2 表與前述同意義， R^{3-1} 表H原子、F原子、Cl原子、羥基、低碳烷基或低碳烷氧基)

亦即，將亞呋喃基銨化合物(2)與化合物(5)反應，得本發明化合物(1-2a)。本反應通常於2~5當量，較好3當量之鹼存在下，於40~100°C，較好50~60°C進行1~18小時。本反應可於苯、甲苯、二甲苯、四氫呋喃、二甲基甲醯胺等之無水溶媒中進行。作為鹼可舉 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、NaOH、KOH等之無機鹼及三乙胺等之有機鹼。上述化合物(2)可以公知之方法[R. A. Stokbrokx et al., J. Med. Chem., 16, 782 (1973)]合成。對上述化合物(5)，於後面之參考例中記

五、發明說明 (13)

述其之合成法。

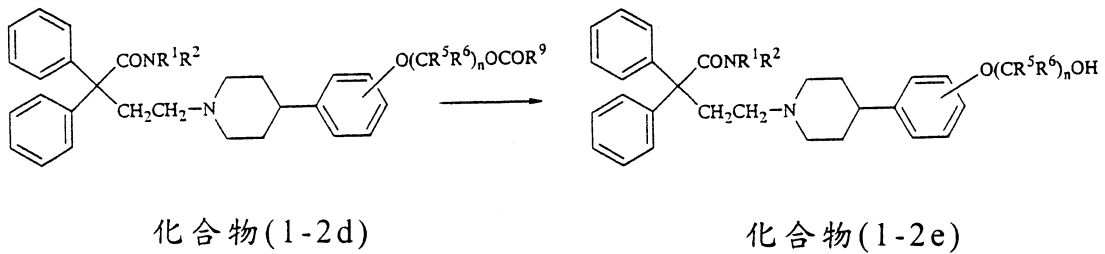
(E法)



(式中， R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 n 及 Y 表與前述同意義， X 表鹵原子、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三富利酸酯)

亦即，將化合物(1-2b)與化合物(6)反應，得化合物(1-2c)。反應通常於1~3當量，較好1~1.5當量之鹼存在下，於20~100°C、較好20~60°C進行1~36小時。反應於丙酮、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲亞砷等之無水溶媒中進行。作為鹼可舉 Na_2CO_3 、 $NaOH$ 、 KaH 等之無機鹼及三乙胺等之有機鹼。又，亦可將 KI 與鹼一起加入。上述化合物(6)可容易地自市售試藥購得，又可以公知之方法合成。

(F法)



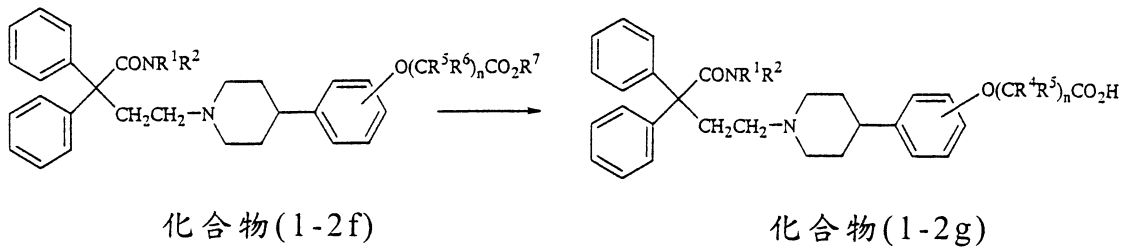
(式中， R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^9 及 n 表與前述同意義)

將化合物(1-2d)加水分解，可得本發明化合物(1-2e)。

五、發明說明 (14)

詳細言之，將化合物(1-2d)於1~3當量，較好1~1.5當量之鹼存在下，於20~40°C，較好20~25°C加水分解1~5小時，得本發明化合物(1-2e)。本反應可於甲醇、乙醇、二噁烷、四氫呋喃等與水混合之溶媒中進行。鹼可舉NaOH、KOH、Na₂CO₃等之無機鹼。

(G法)

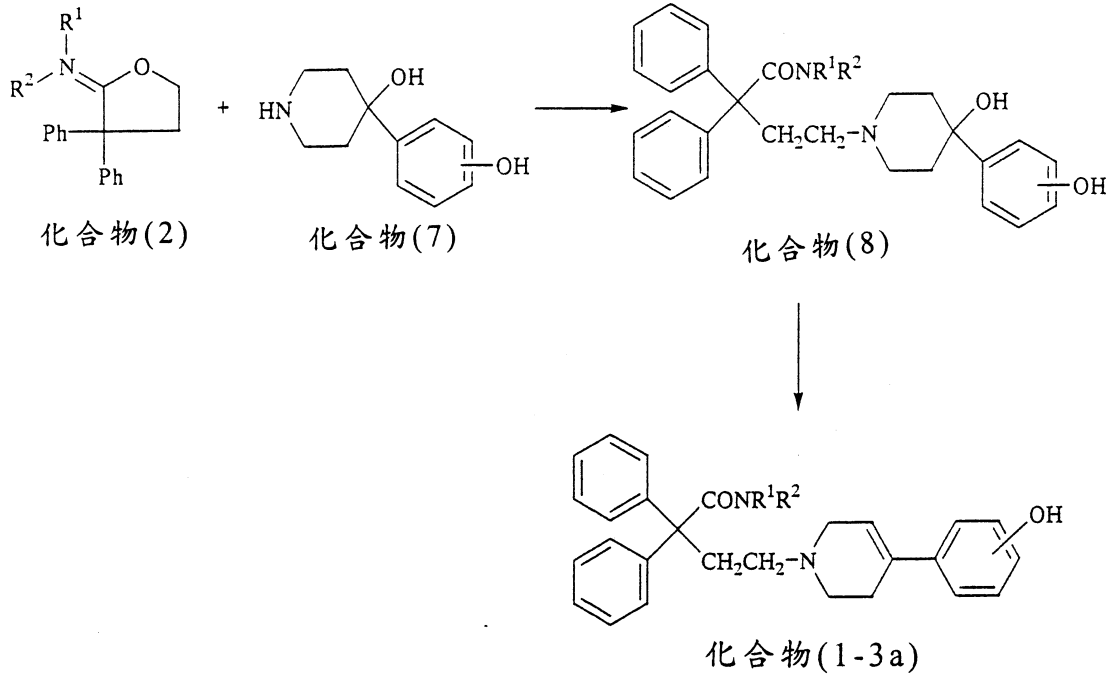
(式中，R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷及n表與前述同意義)

亦即，將化合物(1-2f)加水分解，得本發明化合物(1-2g)。上述反應通常於1~3當量，較好1~1.5當量之鹼存在下，於20~40°C，較好20~25°C進行1~5小時。上述反應可於甲醇、乙醇、二噁烷、四氫呋喃等，與水混合之溶媒中進行。鹼可舉NaOH、KOH、Na₂CO₃等之無機鹼。

以式(1-3)表示之化合物之製造：

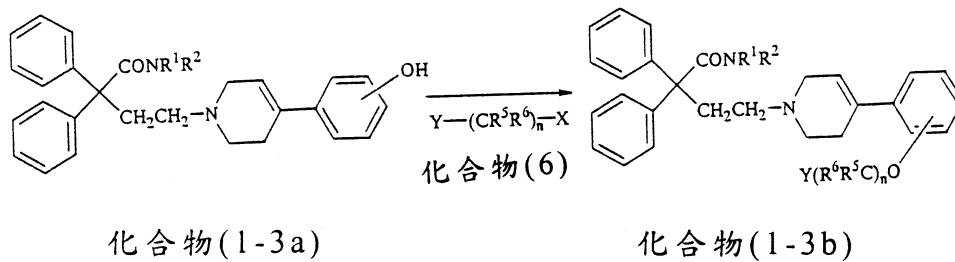
五、發明說明 (15)

(H法)

(式中， R^1 及 R^2 表與前述同意義)

與(A)法同樣地，自亞呋喃基銨化合物(2)與化合物(7)製造化合物(8)，將化合物(8)脫水，得本發明化合物(1-3a)。脫水反應，藉由於化合物(8)加過量之酸，加熱迴流數小時而進行。本反應可使用醇、四氫呋喃、二噁烷等之溶媒進行。酸可使用鹽酸、硫酸等。

(I法)



五、發明說明 (18)

，此等之投予形態，可藉由各業者所公知之慣用之製劑方法製造。

製備經口用固形製劑之情形，可於本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽，依須要加黏合劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、矯味劑、矯臭劑等之後，依習用法製造錠劑、塗佈錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

製備經口用液體製劑之情形，可於本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽中，依須要加矯味劑、緩衝劑、穩定劑、矯臭劑等，依習用法製造內服液劑等。

製備注射劑之情形，可於本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽中，加pH調節劑、緩衝劑、穩定劑、等張劑、局部麻醉劑等，依習用法製造皮下、肌肉內及靜脈內用注射劑。

製備栓劑之情形，於本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽中加公知之製劑用載劑，例如聚乙二醇、羊毛脂、可可脂、脂肪酸三甘油酯等，再依須要加界面活性劑等之後，可以習用法製造。

製備軟膏劑之情形，於本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽中，依須要摻合通常使用之基劑、穩定劑、濕潤劑、防腐劑等，依習用法混合、製劑化。

製造貼劑之情形，可依習用法將前述軟膏、霜劑、凝膠、糊劑等塗佈於通常之撐體而製造。

摻合於上述之各投予單位形態中之本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽之量，依可適用此之患者之症狀或

五、發明說明 (19)

依其劑形等，並不一定，一般每投予單位形態於經口劑為約0.25~100毫克，於注射劑為約0.05~20毫克，於栓劑為約0.1~50毫克。又，具上述投予形態之藥劑，每天之投予量依患量之症狀體重、年齡、性別等而異，無法一概決定，通常成人每日約0.005~2毫克/公斤，較好約0.01~0.1毫克/公斤即可，將此1日1次或分成2~4次之程度投予為佳。

實施例

其次，舉實施例更詳細說明本發明，無論如何本發明並不限於此。

參考例1

將4-溴-2,2-二苯醌酸23克(72毫莫耳)懸浮於150毫升氯仿，於室溫滴下亞硫醌氯20毫升(270毫莫耳)。再加DMF 0.2毫升，加熱迴流4小時。反應後，減壓濃縮溶媒，得4-溴-2,2-二苯醌醌氯23克(產率94.7%)。

將50%二甲胺水溶液8克(90毫莫耳)、 Na_2CO_3 18克(170毫莫耳)懸浮於水100毫升，於0~5°C下冷卻。於此滴下溶於甲苯100毫升之上述4-溴-2,2-二苯醌醌氯23克(68毫莫耳)。再攪拌2小時後，取水層，以甲苯洗。接著，以 CHCl_3 抽取水層，水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以甲基異丁基酮使結晶，得二甲基(四氫-3,3-二苯基-2-亞呋喃基)銨化溴11克(產率46.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 2.96 (3H, s), 3.47 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.85 (2H, t), 7.40-7.60 (10H, m)。

參考例2

五、發明說明 (20)

用吡咯啉代替參考例1之50%二甲胺水溶液，得(四氫-3,3-二苯基-2-亞呋喃基)吡咯啉化溴(產率53.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.80-2.30 (4H, m), 2.88 (2H, t), 3.50 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.88 (2H, t), 7.25-7.70 (10H, m)。

參考例3

將哌啶610毫克(7.08毫莫耳)、2-溴萘1.04克(5.02毫莫耳)、第三丁醇鈉680毫克(7.08毫莫耳)及二氯雙(三鄰甲苯膦)鈦(II)[$\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-tolyl})_3)_2$] 200毫克(0.247毫莫耳)加於假枯烯(bp 169°C) 20毫升，進行24小時迴流攪拌。接著，反應混合液中加四氫呋喃稀釋後，用寅式鹽過濾，減壓濃縮濾液。所得殘留物以矽膠管柱層析，將7% MeOH/ CHCl_3 溶離份減壓濃縮，得目的約1-(2-萘基)哌啶之淡黃色固形物、546毫克(產率51.5%)。

MS (EI) m/z: 212 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.99 (1H, s), 3.05-3.15 (4H, m), 3.21-3.32 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.20-7.35 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m), 7.60-7.80 (3H, m)。

參考例4

將哌啶610毫克(7.08毫莫耳)、4-氯喹啉820毫克(5.01毫莫耳)加於假枯烯20毫升中，迴流8小時。接著將反應混合液中之溶媒減壓餾除，殘留物中加1當量濃度之NaOH水溶液後，以 CHCl_3 抽取，以無水 MgSO_4 乾燥。另外，減壓濃縮後，殘留物以矽膠管柱層析，將AcOEt: MeOH: Et_3N =85:15:1溶離份減壓濃縮，得目的物1-(4-喹啉基)哌啶之淡

五、發明說明 (21)

黃色固形物 738 毫克 (產率 69.0%)。

MS (EI) m/z: 213 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.73-1.96 (1H, br), 3.05-3.36 (8H, m), 6.77-6.88 (1H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 7.96-8.10 (2H, m), 8.67-8.76 (1H, m)。

參考例 5

將 1-(3-甲氧苯基)哌啶 3.0 克 (15.6 毫莫耳) 加於 48% 氫溴酸 25 毫升中，於 140 度加熱 5 小時。冷卻後，加 3 當量濃度之 NaOH 水溶液使成 pH 9 後，以 CHCl₃ 抽取，以無水 MgSO₄ 乾燥。再於減壓濃縮後於殘留物中加乙醚 50 毫升，濾取析出之淡紅色固形物，得目的物 1-(3-羥苯基)哌啶 2.2 克 (產率 79.1%)。

MS (FAB) m/z: 179 (M+H⁺)

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 2.70-2.85 (4H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 6.18 (1H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 6.27 (1H, s), 6.33 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.96 (1H, t, J=7.8 Hz), 9.00 (1H, br)。

實施例 1

將二甲基(四氫-3,3-二苯基-2-亞咪喃基)銨化溴 350 毫克 (1.01 毫莫耳) 及 1-苯基哌啶 150 毫克 (0.899 毫莫耳) 溶於無水二甲基甲醯胺 20 毫升，加 Na₂CO₃ 200 毫克 (1.89 毫莫耳)，於 110°C 攪拌 4 小時。接著，自反應液減壓餾除溶媒，所得殘留物溶於乙酸乙酯，水洗後以無水 MgSO₄ 乾燥。再將溶媒減壓濃縮，所得殘留物以矽膠管柱層析法純化，將 5% MeOH/AcOEt 溶離份減壓濃縮，得目的物為淡黃色油狀物

五、發明說明 (22)

，4-(4-苯基哌啶-1-基)-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物編號1) 373毫克(產率97.1%)。

又，上述所得之目的物針對藥理試驗，為提供水溶性，藉由下述操作，做成鹽酸鹽之無定形粉末。另外，對以下所得之化合物編號2~51，亦以同樣之操作得鹽酸鹽之無定形粉末，供藥理試驗。

(鹽酸鹽之製造)

將上述目的物(化合物編號1) 360毫克(0.834毫莫耳)溶於無水乙醚30毫升，冰冷下加1當量濃度之鹽酸、乙醚溶液0.9毫升。濾取析出之白色沈澱，以乙醚洗淨後，乾燥得上述目的物(化合物編號1)之鹽酸鹽330毫克(產率84.5%)。

實施例2~41、46、47

與實施例1同樣地進行反應，如下表得化合物編號2~41、46、47。

實施例42

將4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物編號36) 1.1克(2.5毫莫耳)溶於無水二甲基甲醯胺20毫升，加2-溴乙基乙酸酯0.5克(3.0毫莫耳)及 K_2CO_3 0.4克(3.0毫莫耳)，於室溫攪拌12小時。反應液中加水以乙醚抽提，水洗後以無水 $MgSO_4$ 乾燥。減壓餾除溶媒，所得殘留物以矽膠管柱層法純化，得乙酸2-[2-[4-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-1-基]苯氧基]乙酯(化合物編號42) 0.7克(產率51.0%)。

實施例44、48、50

五、發明說明 (23)

與實施例42同樣地進行反應，如下表得化合物編號44、48、50。

實施例43

將乙酸2-[2-[4-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-1-基]苯氧基]乙酯(化合物編號42) 560毫克(1.0毫莫耳)溶於甲醇5毫升，加1當量濃度之NaOH水溶液5毫升，於50°C攪拌1小時。反應液中加水，以CHCl₃抽提，水洗後以無水Na₂SO₄乾燥。減壓餾除溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得4-[4-[2-(2-羥乙氧基)苯基]哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物編號43) 440毫克(產率85.9%)。

實施例45、49、51

與實施例43同樣地進行反應，如下表得化合物編號45、49、51。

實施例52

將4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺1.24克(化合物編號36)(2.80毫莫耳) α -溴異酪酸乙酯6.00克(30.8毫莫耳)、無水K₂CO₃ 2.00克(14.5毫莫耳)加於無水二甲基甲醯胺20毫升，於外溫50°C攪拌16小時。反應終了後，減壓餾除二甲基甲醯胺，殘留物溶於乙酸乙酯，水洗後以無水Na₂SO₄乾燥。接著，減壓餾除乙酸乙酯後，用矽膠60克將殘留之油狀物進行管柱層析，減壓餾除2% MeOH/CHCl₃溶離份，得目的物2-[2-[4-(4-二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-1-基]苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯(化合物編號52)之淡黃色油狀物820毫克(產率52.6%)。

五、發明說明(24)

實施例53

將2-[2-[4-(4-二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-1-基]苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯(化合物編號52) 660毫克(1.18毫莫耳)溶於1當量濃度之NaOH水溶液10毫升、甲醇10毫升及1,4-二噁烷10毫升之混合溶媒，於室溫攪拌3小時。反應。反應終了後，反應混合液加水，以稀鹽酸中和(pH 7)，以CHCl₃抽提。接著以無水Na₂SO₄乾燥後，減壓餾除CHCl₃，殘留物以乙醚使結晶，得目的物2-[2-[4-(4-二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-1-基]-2-甲基丙酸乙酯(化合物編號53)之無色結晶356毫克(產率57.1%)。

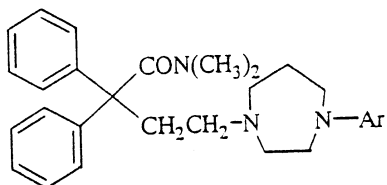
裝

訂

線

五、發明說明 (26)

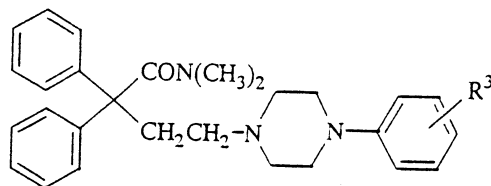
表 2



化合物編號	Ar	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
16		64.7	淡黃色油狀物	
17		66.3	淡黃色油狀物	
18		82.5	淡黃色油狀物	
19		63.8	淡黃色油狀物	
20		69.6	淡黃色油狀物	
21		60.0	淡黃色油狀物	
22		76.9	淡黃色油狀物	
23		71.7	淡黃色油狀物	
24		51.7	淡黃色油狀物	
25		99.3	淡黃色油狀物	
26		50.4	淡黃色油狀物	
27		59.3	淡黃色油狀物	

五、發明說明 (27)

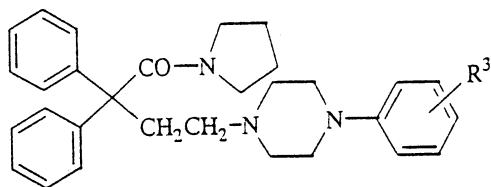
表 3



化合物編號	R ³	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
28	2-CH ₃	99.8	淡黃色油狀物	
29	3-CH ₃	93.0	淡黃色油狀物	
30	4-CH ₃	95.0	淡黃色油狀物	
31	2-F	97.8	淡黃色油狀物	
32	4-F	97.8	淡黃色油狀物	
33	2-Cl	96.4	淡黃色油狀物	
34	3-Cl	96.4	淡黃色油狀物	
35	4-Cl	98.6	淡黃色油狀物	
36	2-OH	98.9	淡黃色油狀物	
37	3-OH	93.6	淡黃色油狀物	
38	4-OH	92.5	淡黃色油狀物	
39	2-OCH ₃	97.4	淡黃色油狀物	
40	3-OCH ₃	89.2	淡黃色油狀物	
41	4-OCH ₃	89.9	無色結晶	139-140
42	2-O(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	50.9	淡黃色油狀物	
43	2-O(CH ₂) ₂ OH	85.9	淡黃色油狀物	
44	2-OCH ₂ COOC ₂ H ₅	74.3	淡黃色油狀物	
45	2-OCH ₂ COOH	51.2	無色結晶	125-126
52	2-OC(CH ₃) ₂ COOEt	52.6	淡黃色油狀物	
53	2-OC(CH ₃) ₂ COOH	57.1	無色結晶	173-174

五、發明說明 (28)

表 4



化合物編號	R ³	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
46	H	98.5	淡黃色油狀物	
47	2-OH	95.9	淡黃色油狀物	
48	2-O(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	60.0	無色結晶	158-159
49	2-O(CH ₂) ₂ OH	68.5	淡黃色油狀物	
50	2-OCH ₂ COOC ₂ H ₅	73.1	淡黃色油狀物	
51	2-OCH ₂ COOH	46.4	無色結晶	150-151

五、發明說明 (29)

表 5

化合物 編號	質量 (EI:M ⁺)	¹ H-NMR δ : ppm(CHCl ₃)
1	427	2.07-2.18 (2H, m), 2.22-2.42 (3H, br), 2.42-2.58 (6H, m), 2.86-3.06 (3H, br), 3.10 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 6.80 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16-7.32 (4H, m), 7.32-7.47 (8H, m).
2	477	2.12-2.25 (2H, m), 2.25-2.46 (3H, br), 2.46-2.58 (2H, m), 2.58-2.78 (4H, br), 2.86-3.20 (7H, m), 7.03 (1H, dd, $J=7.4, 1.1$ Hz), 7.22-7.56 (14H, m), 7.74-7.84 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m).
3	477	2.09-2.22 (2H, m), 2.24-2.44 (3H, br), 2.44-2.70 (6H, m), 2.87-3.14 (3H, br), 3.14-3.34 (4H, br), 7.05 (1H, s), 7.10-7.55 (13H, m), 7.55-7.76 (3H, m).
4	503	2.07-2.20 (2H, m), 2.20-2.43 (3H, br), 2.43-2.60 (6H, m), 2.82-3.10 (3H, br), 3.10-3.22 (4H, m), 6.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24-7.58 (17H, m).
5	515	2.04-2.20 (2H, m), 2.20-2.42 (3H, br), 2.42-2.62 (6H, m), 2.84-3.08 (3H, br), 3.08-3.24 (4H, br), 3.81 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.13-7.22 (1H, m), 7.22-7.50 (12H, m), 7.56-7.68 (2H, m).
6	434	2.06-2.17 (2H, m), 2.22-2.41 (3H, br), 2.41-2.54 (6H, m), 2.88-3.08 (3H, br), 3.39 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 6.52 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.23-7.33 (2H, m), 7.33-7.46 (8H, m).
7	428	2.04-2.18 (2H, m), 2.20-2.41 (3H, br), 2.41-2.56 (6H, m), 2.84-3.10 (3H, br), 3.44 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 6.52-6.62 (2H, m), 7.22-7.48 (11H, m), 8.11-8.17 (1H, m).
8	428	2.07-2.17 (2H, m), 2.20-2.41 (3H, br), 2.41-2.56 (6H, m), 2.80-3.07 (3H, br), 3.13 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.33-7.47 (8H, m), 8.05 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 8.25 (1H, s).
9	428	2.06-2.16 (2H, m), 2.22-2.41 (3H, br), 2.41-2.52 (6H, m), 2.88-3.10 (3H, br), 3.23 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 6.59 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.22-7.47 (10H, m), 8.22 (2H, d, $J=6.8$ Hz).
10	429	2.06-2.17 (2H, m), 2.24-2.43 (3H, br), 2.38 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 2.44-2.53 (2H, m), 2.86-3.10 (3H, br), 3.72 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 6.43 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.33-7.46 (8H, m), 8.26 (2H, d, $J=4.9$ Hz).

五、發明說明 (30)

表 6

化合物 編號	質量 (EI:M ⁺)	¹ H-NMR δ : ppm(CHCl ₃)
11	429	2.08-2.18 (2H, m), 2.22-2.40 (3H, br), 2.40-2.60 (6H, m), 2.86-3.12 (3H, br), 3.12-3.24 (4H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.34-7.47 (8H, m), 8.30 (2H, d, $J=2.9$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=2.9$ Hz).
12	429	2.06-2.19 (2H, m), 2.22-2.40 (3H, br), 2.40-2.53 (6H, m), 2.86-3.08 (3H, br), 3.50 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.33-7.46 (8H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J=2.6, 1.5$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=1.5$ Hz).
13	478	2.07-2.19 (2H, m), 2.20-2.43 (3H, br), 2.43-2.57 (6H, m), 2.90-3.12 (3H, br), 3.66 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.22-7.32 (2H, m), 7.32-7.46 (8H, m), 7.49 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=9.2$ Hz).
14	478	2.14-2.26 (2H, m), 2.26-2.46 (3H, br), 2.46-2.56 (2H, m), 2.60-2.72 (4H, br), 2.84-3.10 (3H, br), 3.10-3.24 (4H, br), 6.77 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.24-7.34 (3H, m), 7.24-7.34 (8H, m), 7.63 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=5.0$ Hz).
15	478	2.14-2.26 (2H, m), 2.26-2.46 (3H, br), 2.46-2.58 (2H, m), 2.58-2.78 (4H, br), 2.82-3.08 (3H, br), 3.08-3.22 (4H, br), 7.23-7.34 (2H, m), 7.34-7.50 (8H, m), 7.56 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.93(1H, s).
16	441	1.78-1.96 (2H, m), 2.14-2.48 (7H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.63-2.76 (2H, m), 2.84-3.08 (3H, br), 2.32-3.50 (4H, m), 6.56-6.68 (3H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.22-7.46 (10H, m).
17	491	2.08-2.46 (5H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.90-3.10 (3H, br), 3.10-3.62 (8H, m), 7.13 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.16-7.52 (13H, m), 7.56 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.74-7.86 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m).
18	491	1.94-2.40 (7H, m), 2.48-2.70 (2H, m), 2.80-3.12 (7H, m), 3.30-3.90 (4H, m), 7.00-7.56 (15H, m), 7.56-7.76 (2H, m).
19	517	2.10-2.40 (5H, m), 2.40-2.66 (4H, m), 2.70-3.14 (7H, m), 3.48 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.56-3.84 (2H, m), 6.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20-7.43 (13H, m), 7.46 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

五、發明說明 (31)

表 7

化合物 編號	質量 (EI:M ⁺)	¹ H-NMR δ : ppm(CHCl ₃)
20	529	1.95-2.17 (2H, br), 2.19-2.60 (7H, m), 2.64-3.10 (7H, m), 3.49 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.54-3.70 (2H, br), 3.80 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J=10.5, 2.2$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.15 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.21-7.49 (12H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.2$ Hz).
21	448	1.76-1.92 (2H, m), 2.08-2.46 (7H, m), 2.48-2.63 (2H, m), 2.63-2.74 (2H, m), 2.84-3.04 (3H, br), 3.40-3.64 (4H, m), 6.41 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.32-7.43 (8H, m).
22	442	1.78-1.91 (2H, m), 2.14-2.48 (7H, m), 2.48-2.60 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.82-3.10 (3H, br), 3.49-3.59 (2H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.43-6.50 (1H, m), 7.18-7.44 (11H, m), 8.05-8.12 (1H, m).
23	443	1.72-1.91 (2H, m), 2.16-2.46 (7H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.84-3.06 (3H, br), 3.62-3.80 (4H, m), 6.40 (1H, t, $J=4.7$ Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.30-7.44 (8H, m), 8.25 (2H, d, $J=4.7$ Hz).
24	443	1.80-2.00 (2H, br), 2.14-2.54 (7H, m), 2.54-2.68 (2H, br), 2.70-2.83 (2H, br), 2.88-3.10 (3H, br), 3.34-3.56 (4H, m), 7.20-7.44 (10H, m), 8.10 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz).
25	492	1.82-2.00 (2H, br), 2.15-2.37 (5H, m), 2.37-2.48 (2H, m), 2.48-2.64 (2H, br), 2.64-2.84 (2H, br), 2.84-3.05 (3H, br), 3.74 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.76-3.88 (2H, br), 6.79 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 7.29-7.43 (8H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=9.2$ Hz).
26	492	1.86-2.02 (2H, m), 2.10-2.50 (7H, m), 2.50-2.68 (2H, m), 2.70-3.20 (5H, m), 3.46-3.66 (4H, m), 7.02 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.18-7.50 (12H, m), 7.50-7.62 (1H, m), 7.86-7.96 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.5$ Hz).
27	492	1.84-2.01 (2H, m), 2.20-2.44 (5H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.72-2.91 (4H, m), 2.91-3.14 (3H, br), 3.35 (4H, t, $J=5.9$ Hz), 7.20-7.33 (2H, m), 7.33-7.50 (8H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.88 (1H, s).

五、發明說明 (32)

表 8

化合物 編號	質量 (FAB: (M+H) ⁺)	¹ H-NMR δ : ppm(CHCl ₃)
28	442	2.10-2.18 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26-2.40 (3H, br), 2.43-2.58 (6H, m), 2.85 (4H, t, J=4.6 Hz), 2.91-3.05 (3H, br), 6.90-6.99 (2H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.46 (8H, m).
29	442	2.07-2.16 (2H, m), 2.23-2.40 (3H, br), 2.28(3H, s), 2.42-2.55 (6H, m), 2.88 -3.13 (7H, m), 6.60-6.71 (3H, m), 7.10(1H, t, J=7.8 Hz), 7.23-7.45 (10H, m).
30	442	2.08-2.16 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26-2.38 (3H, br), 2.43-2.55 (6H, m), 2.90-3.10 (7H, m), 6.78 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.46 (8H, m).
31	446	2.10-2.18 (2H, m), 2.28-2.39 (3H, br), 2.43-2.58 (6H, m), 2.92-3.07 (7H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.34-7.45 (8H, m).
32	446	2.08-2.17 (2H, m), 2.28-2.39 (3H, br), 2.42-2.57 (6H, m), 2.90-3.10 (7H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 6.87-6.96 (2H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.33-7.46 (8H, m).
33	462	2.10-2.19 (2H, m), 2.26-2.40 (3H, br), 2.45-2.61 (6H, m), 2.88-3.07 (4H, m), 6.91 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.99(1H, d, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.23-7.46 (11H, m).
34	462	2.06-2.16 (2H, m), 2.24-2.39 (3H, br), 2.41-2.52 (6H, m), 2.88-3.02 (3H, br), 3.05-3.12 (4H, m), 6.70(1H, d, J=8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.79 (1H, s), 7.10 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.46 (8H, m).
35	462	2.07-2.16 (2H, m), 2.23-2.40 (3H, br), 2.41-2.54 (6H, m), 2.88-3.10 (7H, m), 6.76 (4H, d, J=9.0 Hz), 7.13 (4H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.31-7.45 (8H, m).
36	444	2.09-2.17 (2H, m), 2.27-2.39 (3H, br), 2.43-2.58 (6H, m), 2.81 (4H, t, J=4.4 Hz), 2.93-3.05 (3H, br), 6.81 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.02 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 7.11 (1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.34-7.46(8H, m).

五、發明說明 (33)

表 9

化合物 編號	質量 (FAB: (M+H) ⁺)	¹ H-NMR δ : ppm(CHCl ₃)
37	444	2.09-2.18 (2H, m), 2.27-2.37 (3H, br), 2.43-2.54 (6H, m), 2.91-3.06 (7H, m), 6.17-6.25 (2H, m), 6.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.21-7.43 (10H, m).
38	444	2.08-2.17 (2H, m), 2.28-2.36 (3H, br), 2.45-2.56 (6H, m), 2.93-3.02 (7H, br), 6.72 (4H, dd, $J=9.3, 4.9$ Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.42 (8H, m).
39	458	2.10-2.19 (2H, m), 2.27-2.39 (3H, br), 2.44-2.60 (6H, m), 2.90-3.09 (7H, m), 3.80 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.84-6.90 (2H, m), 6.91-6.98 (1H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.32-7.45 (8H, m).
40	458	2.08-2.14 (2H, m), 2.28-2.37 (3H, br), 2.43-2.52 (6H, m), 2.93-3.02 (3H, br), 3.10 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.76 (3H, s), 6.37 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz), 6.40 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.12 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.45 (8H, m).
41	458	2.08-2.15 (2H, m), 2.28-2.38 (3H, br), 2.43-2.55 (6H, m), 2.93-3.04 (7H, m), 3.74 (3H, s), 6.80 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 6.84 (2H, d, $J=2.4$ Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.45 (8H, m).
42	530	2.05 (3H, s), 2.10-2.18 (2H, m), 2.27-2.40 (3H, br), 2.43-2.58 (6H, m), 2.88-3.10 (7H, m), 4.17 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.40 (3H, t, $J=4.8$ Hz), 6.78-6.95 (4H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.46 (8H, m).
43	488	2.06-2.16 (2H, m), 2.23-2.40 (3H, br), 2.41-2.61 (6H, m), 2.88-3.10 (7H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.77-4.90 (1H, m), 6.93-7.04 (4H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.32-7.45 (8H, m).
44	530	1.28 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.08-2.18 (2H, m), 2.24-2.40 (3H, br), 2.42-2.60 (6H, m), 2.87-3.13 (7H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.63 (2H, s), 6.75-6.80 (1H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.32-7.45 (8H, m).
45	502	2.29 (3H, s), 2.52-2.71 (4H, m), 2.90-3.19 (7H, m), 3.21-3.38 (4H, m), 4.53 (2H, s), 6.80-6.99 (4H, m), 7.22-7.44 (10H, m).

五、發明說明(34)

表 10

化合物 編號	質量 (FAB: (M+H) ⁺)	¹ H-NMR δ : ppm(CHCl ₃)
46	454	1.52 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 1.66 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 2.14-2.22 (2H, m), 2.42-2.58 (8H, m), 3.12 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 3.59 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.59 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.80 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17-7.42 (12H, m).
47	470	1.53 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 1.67 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 2.15-2.22 (2H, m), 2.42-2.62 (8H, m), 2.82 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.54-3.63 (2H, m), 6.82 (1H, dt, $J=7.8, 1.5$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7.03 (2H, dt, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 7.24-7.42 (10H, m).
48	556	1.52 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 1.67 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.15-2.24 (2H, m), 2.43-2.61 (8H, m), 2.95-3.11 (4H, m), 3.59 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.14-4.21 (2H, m), 4.37-4.44 (2H, m), 6.79-6.83 (1H, m), 6.87-6.96 (3H, m), 7.23-7.42 (10H, m).
49	514	1.52 (2H, dt, $J=6.8, 6.8$ Hz), 1.67 (2H, dt, $J=6.8, 6.8$ Hz), 2.13-2.25 (2H, m), 2.40-2.69 (8H, m), 2.93-3.13 (4H, m), 3.54-3.65 (4H, m), 6.92-7.04 (4H, m), 7.22-7.42 (10H, m).
50	556	1.28 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.52 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 1.67 (2H, dt, $J=6.5, 6.5$ Hz), 2.16-2.26 (2H, m), 2.43-2.63 (8H, m), 2.96-3.14 (4H, m), 3.59 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 4.23 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4.63 (2H, s), 6.76-6.80 (1H, m), 6.87-7.00 (3H, m), 7.23-7.43 (10H, m).
51	528	1.53 (2H, dt, $J=6.8, 6.8$ Hz), 1.68 (2H, dt, $J=6.8, 6.8$ Hz), 2.40 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.53-2.70 (4H, m), 2.84-3.33 (8H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.50 (2H, s), 6.73-6.87 (4H, m), 7.20-7.44 (10H, m).
52	558	1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.53 (6H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.24-2.42 (3H, br), 2.43-2.62 (6H, m), 2.86-3.15 (7H, m), 4.21 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.32-7.46 (8H, m).
53	530	1.21-1.40 (1H, m), 1.48 (3H, m), 1.56-1.73 (1H, m), 1.89 (3H, s), 2.02-2.20 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.38-2.51 (1H, m), 2.51-2.72 (2H, m), 2.72-2.90 (1H, m), 2.90-3.22 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.32-3.48 (1H, m), 3.52-3.72 (1H, m), 6.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.32 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.57 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 6.93-7.10 (2H, m), 7.10-7.70 (9H, m), 7.90-8.70 (1H, br).

五、發明說明 (35)

參考例 6

將 4-溴-2,2-二苯基酪酸 23 克 (72 毫莫耳) 懸浮於 CHCl_3 150 毫升，於室溫滴下亞硫醯氯 20 毫升 (270 毫莫耳)。再加二甲基甲醯胺 (DMF) 0.2 毫升，加熱迴流 4 小時。反應後，減壓濃縮溶媒，得 4-溴-2,2-二苯基酪醯氯 23 克 (產率 94.7%)。

將 50% 二甲胺水溶液 8 克 (90 毫莫耳)、 Na_2CO_3 18 克 (170 毫莫耳) 懸浮於水 100 毫升中，於 $0\sim 5^\circ\text{C}$ 冷卻。於此滴下溶於甲苯 100 毫升之上述 4-溴-2,2-二苯基酪醯氯 23 克 (68 毫莫耳)。再攪拌 2 小時後，取水層以甲苯洗。接著，以 CHCl_3 洗水層，水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以甲基異丁基酮使結晶，得二甲基(四氫-3,3-二苯基-2-亞呋喃基)銨化溴 11 克 (產率 46.8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

2.96 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.85 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.40-7.60 (10H, m)。

用吡咯啉代替於參考例 6 之 50% 二甲胺水溶液，得(四氫-3,3-二苯基-2-亞呋喃基)吡咯啉化溴 (產率 53.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm):

1.96 (2H, quintet, $J=6.4$ Hz), 2.13 (2H, quintet, $J=7.4$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.50 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.37 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.87 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.40-7.55 (10H, m)

參考例 7

於無水四氫呋喃 2 毫升中加 Mg 粉末 240 毫克 (10 毫莫耳)

五、發明說明 (36)

，接著將2-甲氧溴苯1.9克(10.7毫莫耳)溶於無水四氫呋喃10毫升，於此之中加1/5之量。另外，加1,2-二溴乙烷0.1毫升及少量I₂，於40°C加熱。反應開始，滴下剩下之2-甲氧溴苯之無水四氫呋喃溶液，再加熱迴流30分。

於所得之格利雅試劑之無水四氫呋喃溶液中，室溫下滴下滴於30毫升無水四氫呋喃之1.89克(10毫莫耳)之1-苄基-4-哌啶酮。接著加熱迴流30分鐘後，滴下飽和氯化銨水溶液10毫升，減壓濃縮溶媒。所得殘留物中加水，以乙醚抽提、水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得1-苄基-4-(2-甲氧苯基)-4-哌啶醇1.84克(產率61.8%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.50-1.90 (2H, m), 2.52 (2H, dt, J=12.8 Hz, 4.8 Hz), 2.80-3.25 (3H, m), 3.25-3.50 (2H, m), 3.87 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=1.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.10-7.40 (1H, m), 7.40-7.60 (1H, m)

參考例8

將1-苄基-4-(2-甲氧苯基)-4-哌啶醇2.08克(7.0毫莫耳)溶於二噁烷10毫升，加6N HCl 20毫升，加熱迴流3小時。反應後，以1N NaOH水溶液使成pH 9後，以乙酸乙酯抽提、水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，1-苄基-4-(2-甲氧苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶1.50克(產率77.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

2.50-2.58 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.15-3.19 (2H, m),

五、發明說明 (37)

3.65 (2H, s), 3.80 (3H, s), 5.75-5.78 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.89 (1H, dt, J=8.3 Hz, 1.0 Hz), 7.15-7.42 (7H, m)

參考例 9

將 1-苄基-4-(2-甲氧苄基)-1,2,3,6-四氫吡啶 1.5 克 (5.4 毫莫耳) 溶於乙醇 30 毫升，加 10% pd/C 0.6 克，於室溫 1 大氣壓下接觸還原 6 小時。反應後，濾除觸媒，減壓濃縮濾液，得 4-(2-甲氧苄基)哌啶 0.88 克 (產率 85.7%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.95-2.05 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 3.04 (2H, t, J=10.2 Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.60-3.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.94 (1H, t, J=6.4 Hz), 7.17-7.25 (2H, m)

參考例 10

將 4-(2-甲氧苄基)哌啶 530 毫克 (2.3 毫莫耳) 加於 48% HBr 10 毫升中，於 140 °C 加熱攪拌 17 小時。冷卻後，將 3N NaOH 水溶液加於反應混合液中，使成 pH 9 後，以 CHCl₃ 抽提、以無水 MgSO₄ 乾燥。減壓濃縮後，得殘留物為 4-(2-羥苄基)哌啶之粉末 280 毫克 (68.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm):

1.70-1.93 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.10-3.32 (2H, m), 4.00-5.20 (2H, br), 6.70 (1H, dd, J=7.7 Hz, 1.4 Hz), 6.84 (1H, dt, J=7.7 Hz, 1.4 Hz), 7.04 (1H, dt, J=7.7 Hz, 1.4 Hz), 7.14 (1H, dd, J=7.7 Hz, 1.4 Hz)

參考例 11

將二甲基(四氫-3,3-二苄基-2-亞呋喃基)銨化溴 3.5 克 (10

五、發明說明 (38)

毫莫耳)及4-(2-羥苯基)-4-哌啶醇1.93克(10毫莫耳)，於3.2克 Na_2CO_3 (30毫莫耳)存在下溶於無水二甲基甲醯胺20毫升中，於 100°C 攪拌3小時。反應液加水，以乙酸乙酯抽提、水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得4-[4-(2-羥苯基)-4-羥基哌啶-1-基]-2,2-二苯基-N,N-二甲基丁醯胺3.6克(產率78.6%)。

參考例12

將(四氫-3,3-二苯基-2-亞咪喃基)吡咯鎂化溴10.75克(29毫莫耳)及4-(2-羥苯基)-4-哌啶醇6.20克(32毫莫耳)，於 Na_2CO_3 8.5克(80毫莫耳)存在下，溶於無水二甲基甲醯胺200毫升中，於 100°C 攪拌3小時。反應液加水，以乙酸乙酯抽提，水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得4-[4-(2-羥苯基)-4-羥基哌啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯鎂基)-2-丁酮13.9克(產率99.0%)。

實施例54

將二甲基(四氫-3,3-二苯基-2-亞咪喃基)鎂化溴500毫克(1.4毫莫耳)及4-(2-甲氧苯基)哌啶300毫克(1.6毫莫耳)溶於無水二甲基甲醯胺20毫升，加 Na_2CO_3 500毫克(5毫莫耳)，於 100°C 攪拌3小時。反應液加水，以乙酸乙酯抽提、水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得4-[4-(2-甲氧苯基)哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯基丁醯胺(化合物編號54) 440毫克(產率66.9%)。

實施例55~64

與實施例1同樣地進行反應，得化合物編號55~64。

五、發明說明 (39)

實施例 65

將 4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯基丁醯胺(化合物編號 57) 580 毫克(1.3 毫莫耳)溶於無水二甲基甲醯胺 12 毫升，加 KOH (粉末) 100 毫克，於 $^{\circ}\text{C}$ 滴下氯乙酸乙酯 180 毫克(1.5 毫莫耳)，於室溫攪拌 12 小時。反應液加水，以乙酸乙酯抽提、水洗、乾燥。減壓餾除溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化。得[2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酸乙酯(化合物編號 65) 395 毫克(產率 57.0%)。

實施例 66

將 4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯基丁醯胺(化合物編號 57) 1500 毫克(3.4 毫莫耳)溶於無水二甲基甲醯胺 20 毫升，加乙酸 2-溴乙酸 600 毫克(3.6 毫莫耳)、 K_2CO_3 600 毫克(4.5 毫莫耳)、KI 少量，於室溫下攪拌 12 小時。反應液加水，以乙酸乙酯抽提、水洗、乾燥。減壓餾除溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化。得乙酸 2-[2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酯(化合物編號 66) 390 毫克(產率 21.6%)。

實施例 67、68

與實施例 66 同樣地進行反應，得化合物編號 67 及 68。

實施例 69

將乙酸 2-[2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酯(化合物編號 66) 360 毫克(0.68 毫莫耳)溶於甲醇 5 毫升，加 1N NaOH 水溶液 1 毫升，於 50°C 攪

五、發明說明 (40)

拌1小時。反應液加水，以 CHCl_3 抽提、水洗、乾燥。減壓餾除溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化。得4-[4-[2-(2-羥乙氧基)苯基]哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物69) 203毫克(產率61.3%)。

實施例70、71

與實施例69同樣地進行反應，得化合物編號70及71。

實施例72

將2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酸乙酯(化合物編號65) 360毫克(0.7毫莫耳)溶於甲醇5毫升，加1N NaOH水溶液5毫升，於 50°C 攪拌1小時。反應後，反應液加水，以1N HCl使成pH 4-5後，以 CHCl_3 抽提、水洗、乾燥。減壓餾除溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酸(化合物編號72) 320毫克(產率94.0%)。

實施例73

將4-[4-(2-羥苯基)-4-羥基哌啶-1-基]-2,2-二苯基-N,N-二甲基丁醯胺1.40克(3.1毫莫耳)溶於二噁烷7毫升與6N HCl 14毫升之混合溶媒，加熱迴流3小時。反應後，以1N NaOH水溶液使成pH 11，以乙酸乙酯抽提、水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得4-[4-(2-羥苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物編號73) 1.24毫克(產率92.3%)。

實施例74

五、發明說明 (41)

使用 4-(4-(2-羥苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-基)-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物編號 73)，進行與實施例 65 同樣的反應，得 [2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]苯氧基]乙酸乙酯(化合物編號 74)。

實施例 75

使用化合物編號 73，進行與實施例 66 同樣的反應，無須分離繼續與實施例 69 同樣的反應，得 4-[4-[2-(2-羥乙氧基)苯基]-1,2,3,6-四氫吡啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物編號 75)。

實施例 76

使用 [2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]苯氧基]乙酸乙酯(化合物編號 74)，與實施例 72 同樣地，進行反應，得 [2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]苯氧基]乙酸(化合物編號 76)

實施例 77

將 4-[4-(2-羥苯基)-4-羥基哌啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯啶基)-1-丁酮 4.20 克(8.7 毫莫耳)溶於二噁烷 20 毫升與 6N HCl 40 毫升之混合溶媒，加熱迴流 3 小時。反應後，以 1N NaOH 水溶液使成 pH 11，以乙酸乙酯抽提、水洗、乾燥。減壓濃縮溶媒，所得殘留物以矽膠層析法純化，得 4-[4-(2-羥苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯啶基)-1-丁酮(化合物編號 77) 3.45 克(產率 85.3%)。

實施例 78

五、發明說明 (42)

將4-[4-(2-羥苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯啉基)-1-丁酮(化合物編號77) 2.50克(5.36毫莫耳)溶於乙醇80毫升，加10% pd/C 0.80克，於室溫1大氣壓H₂大氣接觸下還原12小時。反應後濾除觸媒，減壓濃縮液，得4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯啉基)-1-丁酮(化合物編號78) 1.45克(產率60.3%)。

實施例79

使用4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯啉基)-1-丁酮(化合物編號78)，進行與實施例65同樣的反應，得[2-[1-(4-(1-吡咯啉基)-3,3-二苯基-4-酮丁基)哌啶-4-基]苯氧基]乙酸乙酯(化合物79)。

實施例80

使用4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯啉基)-1-丁酮(化合物編號78)，與實施例65同樣進行反應，得乙酸2-[2-[1-[3,3-二苯基-4-酮基-4-(1-吡咯啉基)丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酸乙酯(化合物80)。

實施例81

用乙酸2-[2-[1-[3,3-二苯基-4-酮基-4-(1-吡咯啉基)丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酯，與實施例69同樣地進行反應，得4-[4-[2-(2-羥乙氧基)苯基]哌啶-1-基]-2,2-二苯基-1-(1-吡咯啉基)-1-丁酮(化合物編號81)。

實施例82

用[2-[1-[4-(1-吡咯啉基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酸乙酯(化合物79)，與實施例72同樣進行反

五、發明說明 (43)

應，得[2-[1-[4-(1-吡咯啶基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]乙酸(化合物編號82)。

實施例83

將4-[4-(2-羥苯基)哌啶-1-基]-N,N-二甲基-2,2-二苯丁醯胺(化合物編號57) 400毫克(0.905毫莫耳)， α -溴異酪酸乙酯2.00克(10.3毫莫耳)、無水 K_2CO_3 700毫克(5.06毫莫耳)加於無水二甲基甲醯胺10毫升中，於外溫 $50^\circ C$ 攪拌15小時。反應終了後，以無水 Na_2SO_4 乾燥。接著使用矽膠60克將減壓餾除乙酸乙酯後之殘留油狀物進行層析，減壓餾3% MeOH/ $CHCl_3$ 溶離份，得目的物2-[2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯(化合物編號83)之淡黃色油狀物181毫克(產率36.0%)。

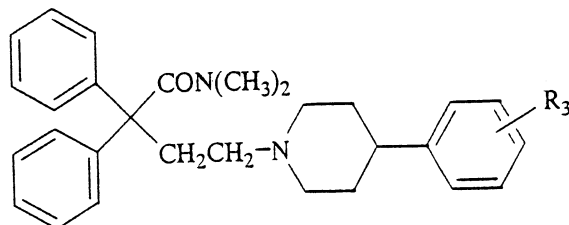
實施例84

將2-[2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯(化合物編號83) 240毫克(0.432毫莫耳)溶於1N NaOH水溶液5毫升、甲醇5毫升及1,4-二噁烷5毫升之混合溶媒，於室溫攪拌5小時。反應終了後，反應混合液加水，以稀鹽酸中和(pH 7)，以 $CHCl_3$ 抽提。接著以無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓餾除 $CHCl_3$ ，以乙醚粉碎析出之結晶，得目的物2-[2-[1-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-4-基]苯氧基]-2-甲基丙酸(化合物編號84)之無色結晶169毫克(產率74.1%)。

將化合物編號54-84之產率，性狀及融點示於表11~14，而NMR數據示於表15~17。

五、發明說明 (44)

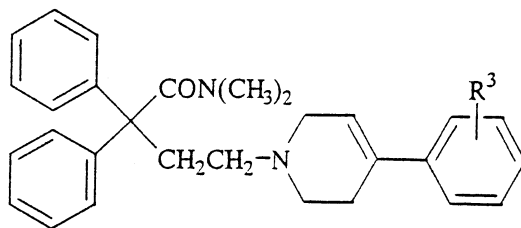
表 11



化合物編號	R ³	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
54	2-OCH ₃	66.9	淡黃色油狀物	
55	3-OCH ₃	79.1	淡黃色油狀物	
56	4-OCH ₃	58.5	淡橙色油狀物	
57	2-OH	74.6	淡黃色油狀物	
58	3-OH	57.0	無色結晶	110
59	4-OH	73.6	淡黃色結晶	104
60	2-CH ₃	56.2	淡黃色油狀物	
61	3-CH ₃	67.2	淡黃色油狀物	
62	4-CH ₃	61.2	淡橙色油狀物	
63	3-F	40.0	淡黃色油狀物	
64	4-F	46.2	淡橙色油狀物	
65	2-OCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	57.0	淡黃色油狀物	
66	2-O(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	21.6	淡黃色油狀物	
67	3-O(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	70.3	淡黃色油狀物	
68	4-O(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	54.4	淡橙色油狀物	
69	2-O(CH ₂) ₂ OH	61.3	無色不定型晶	
70	3-O(CH ₂) ₂ OH	77.5	淡黃色油狀物	
71	4-O(CH ₂) ₂ OH	69.7	淡橙色油狀物	
72	2-OCH ₂ CO ₂ H	94.0	無色結晶	202
83	2-OC(CH ₃) ₂ COOEt	36.0	淡黃色油狀物	
84	2-OC(CH ₃) ₂ COOH	74.1	無色結晶	156-158

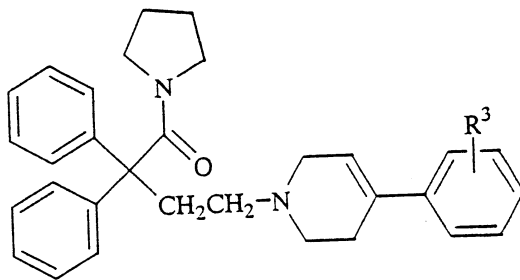
五、發明說明 (45)

表 12



化合物編號	R ³	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
73	2-OH	92.3	淡黃色油狀物	
74	2-OCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	60.0	無色結晶	147
75	2-O(CH ₂) ₂ OH	98.5	淡黃色油狀物	
76	2-OCH ₂ CO ₂ H	89.1	無色結晶	135

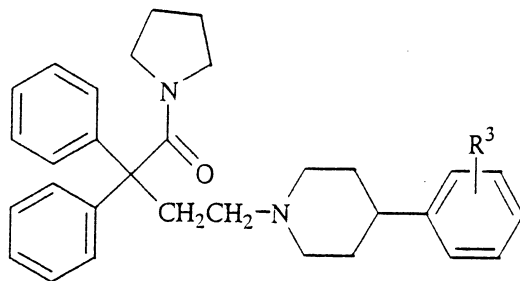
表 13



化合物編號	R ³	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
77	2-OH	85.33	淡黃色油狀物	

五、發明說明 (46)

表 14



化合物編號	R ³	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
78	2-OH	60.3	淡黃色油狀物	
79	2-OCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	54.0	淡黃色油狀物	
80	2-O(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	57.3	淡黃色油狀物	
81	2-O(CH ₂) ₂ OH	72.2	淡黃色油狀物	
82	2-OCH ₂ CO ₂ H	87.6	無色結晶	239

五、發明說明 (47)

表 15

化合物 編號	質量 (FAB: (M+H) ⁺)	¹ H-NMR δ : ppm (CDCl ₃)
54	457	1.58-1.80(4H, m), 1.94-2.20(4H, m), 2.24-2.39(3H, br), 2.44-2.58(2H, m), 2.80-3.06(6H, m), 3.78(3H, s), 6.78-6.92(2H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.24-7.44(10H, m).
55	457	1.63-1.80(4H, m), 1.90-2.05(3H, br), 2.08-2.17(2H, m), 2.4-2.42(4H, m), 2.47-2.55(2H, m), 2.88-3.08(3H, m), 3.76(3H, s), 6.68-6.74(2H, m), 6.77(1H, d, J=7.8Hz), 7.17(1H, t, J=7.8Hz), 7.25-7.45(10H, m).
56	457	1.62-1.77(4H, m), 1.77-1.93(2H, m), 1.93-2.07(2H, m), 2.07-2.20(2H, m), 2.25-2.42(3H, m), 2.46-2.57(2H, m), 2.90-3.10(4H, m), 3.76(3H, s), 6.81(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.25-7.30(2H, m), 7.34-7.45(8H, m).
57	443	1.77-1.88(2H, m), 2.06-2.22(2H, m), 2.31(3H, s), 2.52-2.79(6H, m), 2.90-3.04(1H, m), 3.01(3H, s), 3.24-3.37(2H, m), 6.72-6.78(1H, m), 6.88-6.97(2H, m), 7.03-7.08(1H, m), 7.26-7.43(10H, m).
58	443	1.48-1.69(4H, m), 1.84-1.97(2H, m), 2.02-2.16(2H, m), 2.20-2.38(4H, m), 2.42-2.53(2H, m), 2.80-3.08(5H, m), 6.52-6.63(3H, m), 7.05(1H, t, J=7.8Hz), 7.21-7.40(10H, m).
59	443	1.62-1.73(4H, m), 1.92-2.07(2H, m), 2.08-2.20(2H, m), 2.20-2.38(4H, m), 2.47-2.54(2H, m), 2.87-3.07(5H, m), 6.71(2H, d, J=8.8Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.29(2H, m), 7.31-7.43(8H, m).
60	441	1.62-1.84(4H, m), 1.97-2.20(4H, m), 2.26-2.42(3H, br), 2.27(3H, s), 2.46-2.68(3H, m), 2.84-3.09(5H, m), 7.02-7.16(3H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.24-7.46(10H, m).
61	441	1.57-1.80(4H, m), 1.89-2.18(4H, m), 2.26-2.57(5H, m), 2.74-3.08(6H, m), 6.81-6.97(3H, m), 7.17-7.44(11H, m).
62	441	1.50-1.85(8H, m), 1.95-2.47(5H, m), 2.29(3H, s), 2.48-2.63(2H, m), 2.90-3.15(4H, m), 7.08(4H, s), 7.20-7.30(2H, m), 7.30-7.45(8H, m).
63	445	1.63-1.80(4H, m), 1.85-2.20(4H, m), 2.24-2.58(6H, m), 2.86-3.10(5H, m), 6.95-7.02(3H, m), 7.15(1H, t, J=7.3Hz), 7.24-7.45(10H, m).
64	445	1.60-1.74(4H, m), 1.74-1.90(2H, m), 1.90-2.06(2H, m), 2.06-2.18(2H, m), 2.22-2.43(3H, m), 2.43-2.53(2H, m), 2.85-3.10(4H, m), 6.93(2H, t, J=8.8Hz), 7.11(1H, d, J=8.8Hz), 7.13(1H, d, J=8.8Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.30-7.43(8H, m).
65	529	1.27(3H, t, J=7.3Hz), 1.64-1.85(4H, m), 2.00-2.23(4H, m), 2.27-2.42(3H, br), 2.46-2.60(2H, m), 2.86-3.09(6H, m), 4.23(2H, q, J=7.3Hz), 4.59(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.8Hz), 6.93(1H, t, J=7.3Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.20(1H, d, J=7.3Hz), 7.23-7.46(10H, m).

五、發明說明(48)

表 16

66	529	1.55-1.85(5H, m), 1.90-2.20(3H, m), 2.06(3H, s), 2.25-2.40(3H, s), 2.45-2.60(2H, m), 2.80-3.10(6H, m), 4.13(2H, t, J=4.9Hz), 4.41(2H, t, J=4.9Hz), 6.79(1H, t, J=7.8Hz), 6.92(1H, t, J=7.3Hz), 7.13(1H, dt, J=7.8Hz, 1.5Hz), 7.18(1H, d, J=6.4Hz), 7.25-7.30(2H, m), 7.30-7.45(8H, m).
67	529	1.64-1.80(4H, m), 1.94-2.17(5H, m), 2.08(3H, br), 2.23-2.55(6H, m), 2.84-3.09(4H, m), 4.13(2H, t, J=4.8Hz), 4.39(2H, t, J=4.8Hz), 6.69-6.82(3H, m), 7.17(1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.46(10H, m).
68	529	1.62-1.77(4H, m), 1.77-2.03(4H, m), 2.03-2.17(2H, m), 2.08(3H, s), 2.23-2.42(3H, m), 2.43-2.53(2H, m), 2.87-3.07(4H, m), 4.12(2H, t, J=4.9Hz), 4.39(2H, t, J=4.9Hz), 6.81(2H, d, J=8.9Hz), 7.09(2H, d, J=8.9Hz), 7.25-7.30(2H, m), 7.30-7.40(8H, m).
69	487	1.60-1.75(2H, m), 1.85-2.00(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.33(3H, br.s), 2.40-2.50(2H, m), 2.65-2.75(1H, m), 2.85-3.15(7H, m), 3.39(1H, br.s), 3.90-4.00(2H, m), 4.02(2H, t, J=4.0Hz), 6.82(1H, d, J=9.0Hz), 6.88(1H, ddd, J=8.3Hz, 8.3Hz, 1.0Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.20-7.50(11H, m).
70	487	1.62-1.78(4H, m), 1.91-2.04(2H, m), 2.08-2.17(2H, m), 2.24-2.42(4H, m), 2.45-2.55(2H, m), 2.86-3.09(5H, m), 3.91(2H, t, J=4.5Hz), 4.03(2H, t, J=4.5Hz), 6.68-6.81(3H, m), 7.16(1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.46(10H, m).
71	487	1.60-1.85(4H, m), 1.90-2.25(4H, m), 2.25-2.45(3H, m), 2.47-2.60(2H, m), 2.90-3.10(6H, m), 3.92(2H, t, J=4.4Hz), 4.04(2H, t, J=4.4Hz), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.30(2H, m), 7.33-7.45(8H, m).
72	501	1.72-2.03(4H, m), 2.28(3H, s), 2.35-2.69(7H, m), 2.95-3.08(1H, m), 2.97(3H, s), 3.21-3.40(1H, m), 4.40(2H, s), 6.63-6.95(4H, m), 7.24-7.42(10H, m).
73	441	2.15-2.24(2H, m), 2.27-2.42(5H, m), 2.45-2.54(2H, m), 2.58-2.68(2H, m), 2.87-3.08(5H, m), 5.71(1H, s), 6.78-6.87(2H, m), 6.97-7.02(1H, m), 7.05-7.12(1H, m), 7.24-7.44(10H, m).
74	527	1.26(3H, t, J=7.3Hz), 2.13-2.23(2H, m), 2.27-2.42(3H, br), 2.47-3.12(5H, m), 4.22(2H, q, J=7.3Hz), 5.74(2H, s), 6.71(1H, d, J=8.3Hz), 6.92(1H, t, J=7.3Hz), 7.11-7.18(2H, m), 7.23-7.46(10H, m).
75	485	2.31(3H, s), 2.70-2.84(4H, m), 2.89-3.04(2H, m), 3.01(3H, s), 3.07-3.20(2H, m), 3.49-3.68(2H, m), 3.88-4.03(4H, m), 5.56(1H, s), 6.80-6.92(2H, m), 7.05(1H, d, J=7.5Hz), 7.22(1H, t, J=7.5Hz), 7.27-7.46(10H, m).

五、發明說明 (49)

表 17

76	499	2.29(3H, s), 2.71-3.10(7H, m), 2.99(3H, s), 3.38-3.55(2H, m), 3.89-4.04(1H, m), 4.54(2H, m), 5.64(1H, s), 6.76(1H, d, J=7.8Hz), 6.93(1H, t, J=7.8Hz), 7.10-7.22(2H, m), 7.26-7.46(10H, m).
77	467	1.47-1.58(2H, m), 1.62-1.72(2H, m), 2.21-2.30(2H, m), 2.33-2.57(4H, m), 2.60-2.68(2H, m), 3.04(2H, d, J=2.9Hz), 3.60(2H, t, J=7.0Hz), 5.70(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 6.99(1H, d, J=7.3Hz), 7.08(1H, t, J=7.3Hz), 7.25-7.42(10H, m).
78	469	1.46-1.57(2H, m), 1.60-1.82(6H, m), 2.00-2.26(4H, m), 2.42-2.59(4H, m), 2.77-3.02(2H, m), 3.54-3.65(2H, m), 6.67(1H, d, J=7.8Hz), 6.76(1H, t, J=7.3Hz), 6.96(1H, t, J=7.8Hz), 7.06(1H, d, J=7.3Hz), 7.20-7.38(10H, m).
79	555	1.26(3H, dt, J=7.3, 2.2Hz), 1.47-1.58(2H, m), 1.61-1.85(6H, m), 2.03-2.32(4H, m), 2.42-2.63(4H, m), 2.92-3.10(3H, m), 3.52-3.66(2H, m), 2.4.23(2H, dq, J=7.3, 2.2Hz), 4.60(2H, s), 6.68(1H, d, J=7.8Hz), 6.93(1H, t, J=7.8Hz), 7.10(1H, t, J=7.8Hz), 7.20(1H, d, J=7.8Hz), 7.23-7.45(10H, m).
80	555	1.48-1.58(2H, m), 1.61-1.85(6H, m), 2.06(3H, s), 2.08-2.37(4H, m), 2.42-2.65(4H, m), 2.85-3.14(3H, m), 3.54-3.63(2H, m), 4.08-4.15(2H, m), 4.36-4.44(2H, m), 6.79(1H, d, J=7.5Hz), 6.92(1H, t, J=7.5Hz), 7.09-7.21(2H, m), 7.23-7.42(10H, m).
81	513	1.46-1.58(2H, m), 1.60-1.72(4H, m), 1.80-2.30(6H, m), 2.40-2.60(4H, m), 2.65-2.78(1H, m), 2.89-3.08(2H, m), 3.52-3.62(2H, m), 3.88-4.05(4H, m), 6.77-6.91(2H, m), 7.07-7.16(2H, m), 7.22-7.40(10H, m).
82	527	1.47-1.58(2H, m), 1.61-1.72(2H, m), 1.75-2.06(6H, m), 2.32-2.53(4H, m), 2.57-2.73(3H, m), 2.97-3.10(1H, m), 3.26-3.42(1H, m), 3.50-3.60(2H, m), 4.41(2H, s), 6.63-6.93(4H, m), 7.23-7.41(10H, m).
83	557	1.20(3H, t, J=7.1Hz), 1.56(6H, s), 1.56-1.94(6H, m), 1.94-2.25(2H, m), 2.25-2.45(3H, br), 2.45-2.64(2H, br), 2.80-3.20(6H, m), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 6.61(1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 6.90(1H, dt, J=7.8, 1.0Hz), 7.01(1H, dt, J=7.8, 1.0Hz), 7.17(1H, dd, J=7.8, 1.0Hz), 7.25-7.32(2H, m), 7.32-7.47(8H, m).
84	529	1.46(6H, s), 1.67-1.96(4H, m), 2.20-2.36(3H, br), 2.36-2.51(2H, m), 2.51-2.63(2H, m), 2.63-2.76(2H, m), 2.88-3.06(5H, m), 3.28-3.42(1H, m), 6.59-6.69(1H, m), 6.72-6.85(1H, m), 7.27-7.35(2H, m), 7.35-7.45(10H, m).

五、發明說明 (50)

試驗例1(於摘出豚鼠迴腸標本之作用)

用體重500克左右之Hartley系雄性豚鼠，摘出離迴盲部15~30公分之迴腸，作成附有奧厄巴哈氏神經叢之縱向肌標本，以岡等人之方法(Eur. J. Pharmacol., 77; 137-141, 1982)測定受試藥之類鴉片受體活性。拮抗劑活性之大小，以相對於選擇性 μ -類鴉片拮抗劑之DAMGO ([D-Ala², N-MePh⁴, Gly⁵-ol]-enkephalin)之效力表示。又，受試藥為類鴉片拮抗劑，藉由納洛松(ナロキソン)之拮抗而確認。

結果示於下表。

表18

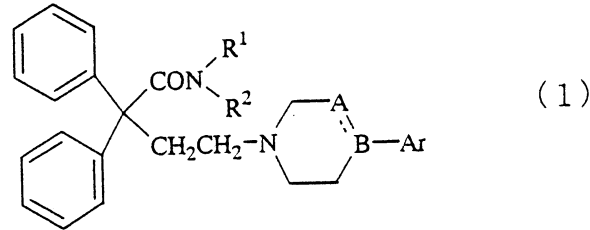
化合物編號	相對力價
36	10
39	20
43	20
45	20
69	10
DAMGO	1.0
嗎啡	0.14
山梗鹽胺	4.3

試驗例2

用5週齡之ICR系雄性小白鼠，藉由芬瓦酸酯引發疼痛，評估各藥劑之疼痛之鎮痛作用。亦即，將芬瓦酸酯(Na⁺道活化劑)1微克/部位局部投予小白鼠足蹠皮下，測定顯示藉此引發之疼痛反應(舐足、咬)之時間，以投予後30分

四、中文發明摘要(發明之名稱: 2,2-二苯丁醯胺衍生物及含有該衍生物之醫藥)

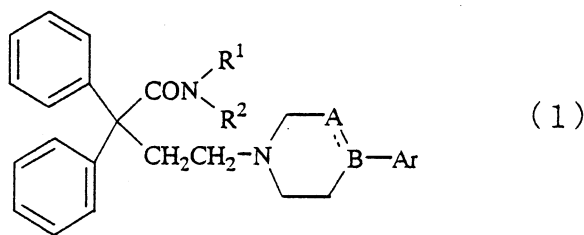
本案揭示以通式(1)表示之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽,



[式中, A表 $-(CH_2)_n$ -基(n表示1或2)或次甲基(CH), A為 $-CH_2-$ 時, B表次甲基或N原子, AB為單鍵, A為 $-(CH_2)_2-$ 時, B表N原子, AB為單鍵, A為次甲基時, B為四級碳, AB為雙鍵。R¹及R²相同或不同, 表H原子、低碳烷基或環烷基, 或R¹及R²亦可與鄰接之N原子一起形成雜環。Ar表視情況取代之苯基、二環性芳香環、一環性雜環、二環性雜環或蒾基]。

日文發明摘要(發明之名稱: "2,2-ジフェニルブタンアミド誘導体及びこれを含有する医薬")

一般式(1)



[式中、Aは基 $-(CH_2)_n-$ (nは1又は2を示す)又はメチン(CH)基を示し、Aが $-CH_2-$ のとき、Bはメチン基又は窒素原子を示して、ABは単結合であり、Aが $-(CH_2)_2-$ のとき、Bは窒素原子を示してABは単結合であり、Aがメチン基のとき、Bは第4級炭素で、ABは二重結合である。R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基もしくはシクロアルキル基を示すか、又はR¹及びR²が隣接する窒素原子と一緒になって複素環を形成してもよい。Arは置換

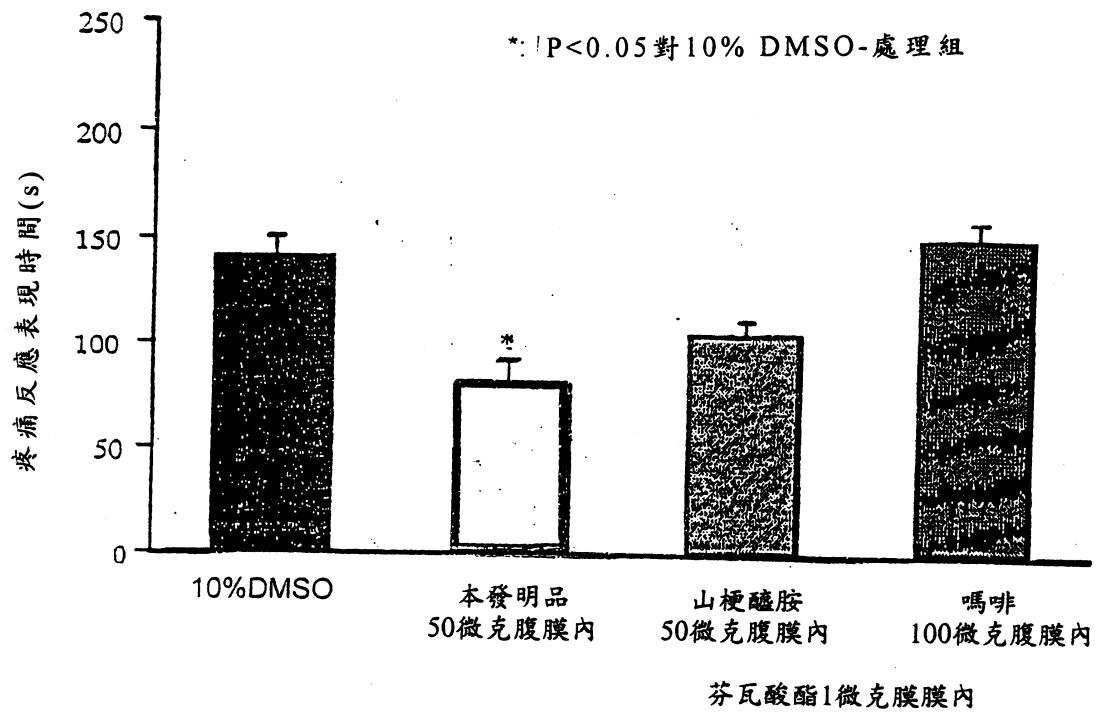


圖 1

五、發明說明 (1)

技術範圍

本發明係有關對於末梢之鎮痛作用及神經性疼痛之鎮痛作用優越之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽，及含此之醫藥。

背景技術

作為鎮痛藥，已知為莫耳非尼(モルヒネ)所代表之中樞性類鴉片系鎮痛藥、由引哞美沙辛(インドメタシン)所代表之非類固醇系抗發炎藥(NSAIDs)、由利多卡因(リドカイン)所代表之局部麻醉藥等(The Journal of Medicinal Chemistry, 42卷、第9號、第1481頁, 1999年, 及其中之引用文獻)。

然而，莫耳非尼有中樞性禁忌之副作用，其使用有限制。又，於非類固醇性抗發炎藥及局部麻醉藥，亦有不無得充分之鎮痛效果之疼痛，期望可代替此等之更安全且鎮痛效果高之藥劑。

近年來，已明白於末梢有 μ -受體，正在闡明經由此之鎮痛作用(The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics, 第248卷、第3號、第1269頁, 1989年; The Journal of Investigative Dermatology, 第111卷、第297頁, 1988年; Drug Therapy, 第323卷、第1685頁, 1995年)。

又，於特開昭47-173號，記載二芳基哌啶基丁醯胺化合物，於該化合物中，開發為止瀉藥之洛配拉醯胺正在開發為末梢性鎮痛藥(Anesthesiology, 第90卷、第225頁, 1999年, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 第289卷、第494頁, 1999年)。

然而，洛配拉醯胺之末梢性鎮痛藥，並非必能滿足。

五、發明說明 (2)

一方面，神經性疼痛，神經系之一次性損傷及其之機能異常為原因，或為因其所引起之疼痛。神經性疼痛有帶狀疱疹疼痛、糖尿病性疼痛、手術後外傷後之慢疼痛、齒科治療後之疼痛、脊髓損傷、腦中風後之疼痛等，其特徵為感到侵害刺激之程度以上之劇烈疼痛。

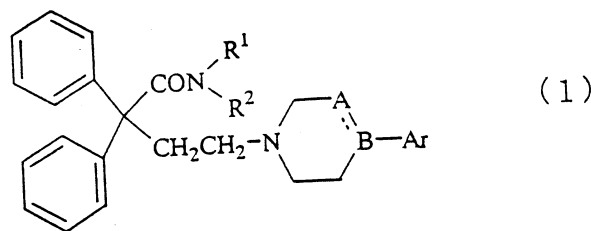
如前述之鎮痛藥，對神經性疼痛之效果低，如同對急性疼痛之NSAIDs般，只阻斷發痛物質之生成，無法使疼痛消失。

因而，本發明之目的，提供對於末梢之鎮痛作用，及對神經性疼痛之鎮痛作用優越之化合物。

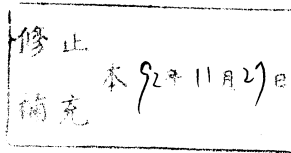
發明揭示

鑑於此實情，本發明者，為得如前述之化合物刻意進行研究之結果，發現以下面通式(1)表示之2,2-二苯丁醯胺衍生物，且比前述洛配拉醯胺顯著優越之末梢鎮痛作用及神經性疼痛抑制作用，可作為醫藥，完成本發明。

亦即，本發明提供以下面通式(1)表示之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽



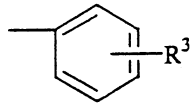
[式中，A表 $-(CH_2)_n-$ 基(n表示1或2)或表次甲基(CH)基，A為 $-CH_2-$ 時，B表次甲基或N原子，AB為單鍵，A為 $-(CH_2)_2-$ 時，B表N原子，AB為單鍵，A為次甲基時，B為四級碳



五、發明說明 (3)

， AB 為雙鍵。

R^1 及 R^2 ，相同或不同，表 H 原子、低碳烷基或環烷基，或 R^1 及 R^2 與鄰接之 N 原子一起形成雜環亦可。Ar 表視情況具下式表示之取代基 (R^3 表 H 原子、鹵素原子、苯基、低碳烷基或 -O- R^4 基)



之苯基、二環性芳香環、一環性雜環、二環性雜環或萸基。於此， R^4 表 H 原子、低碳烷基或 -(CR^5R^6)_m-Y 基 (於此， R^5 及 R^6 表 H 原子或低碳烷基，Y 表 -COOR⁷ 基、-OR⁸ 基、-OCOR⁹ 基或 -CONR¹⁰R¹¹ 基 (R^7 、 R^8 及 R^9 表 H 原子、低碳烷基或環烷基， R^{10} 及 R^{11} 表 H 原子、低碳烷基或環烷基，或 R^{10} 及 R^{11} 與鄰接之 N 原子一起形成雜環亦可)，m 表 1~6 之數)]。

又，本發明提供以該 2,2-二苯丁醯胺衍生物 (1) 或其鹽為有效成分之醫藥。

又，本發明提供含有該 2,2-二苯丁醯胺衍生物 (1) 或其鹽及藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

又，本發明提供以投予該 2,2-二苯丁醯胺衍生物 (1) 或其鹽為特徵之末梢性疼痛或神經性疼痛之處置方法。

又，本發明提供該 2,2-二苯丁醯胺衍生物 (1) 或其鹽提供用於末梢性鎮痛藥或神經性疼痛抑制之製造。

圖之簡單說明

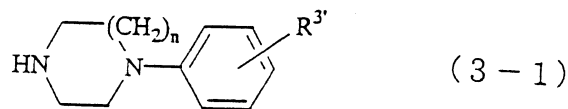
圖 1 為表示於試驗例 2 對各藥劑，疼痛反應之表現時間。

供實施本發明之最佳形式

五、發明說明 (8)

化合物(3)可以下法合成而得。

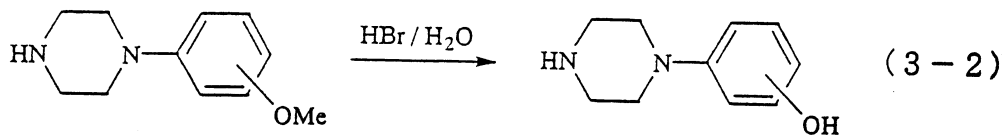
1) 以下面通式(3-1)表示之化合物(3)，可容易地得自市售。



(式中，n，R^{3'}表與前述同意義)

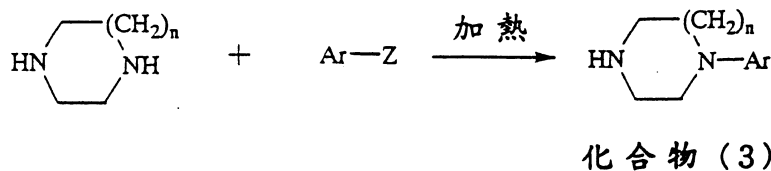
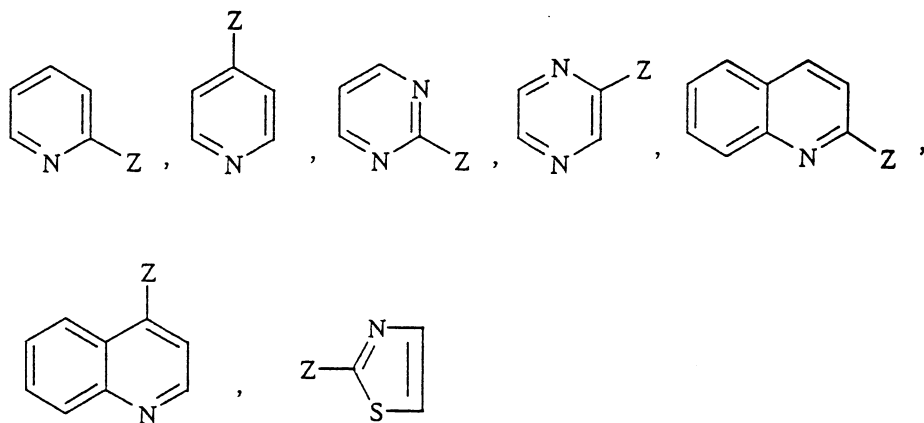
例如，可舉N-(2-甲氧苯基)哌啶(n=1，R^{3'}=2-OCH₃)。

2) 合成、購入下述化合物(3-2)。亦即



於氫溴酸中加熱合成外，有使用三溴化氟之合成方法，使用乙硫醇與氯化鋁之方法。

3) 對下述雜環之活性鹵化物，於溶媒中加熱使用親核取代反應，可合成哌啶或高哌啶與活性鹵化物。



五、發明說明 (17)

(式中， R^1 、 R^2 及 R^3 表與前述同意義)

將化合物(1-3)還原，得本發明化合物(1-2)。反應於 H_2 大氣下，相對於化合物(1-3)，使用1~50重量%之pd、pd/C、Rh、鉑黑等，於室溫~加溫下，常壓至加壓下處理1~10小時而進行。溶媒以乙醇、甲醇、含水醇等為佳。依須要，亦可加少量酸。

本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物之鹽之製得，可藉由例如將化合物(1)於無水溶媒中與1~3當量，較好1當量之酸，於0~30°C反應0.1~0.5小時。較佳之溶媒可舉無水乙醚、無水四氫呋喃、無水氯仿、無水二噁烷、無水丙酮等。又，酸可舉前述者。

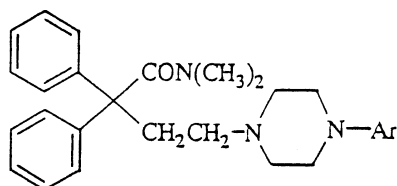
如此所得之本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽，可組合管柱層析法及再結晶等之通常方法純化。

本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽，如後述試驗例所示，顯示對藉由優越之 μ -類鴉片拮抗劑作用及芬瓦酸酯(fenvalerate)所引發之疼痛之鎮痛作用，可用為於包含人類之動物之末梢性鎮痛藥及神經性疼痛抑制劑等之醫藥。本發明之末梢性鎮痛藥可用於例如癌、各種發炎疾患等之各種疾患、手術後、外傷、骨折、火傷等之疼痛之抑制或預防。

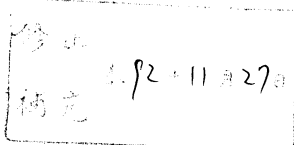
本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或彼等之鹽，可依習用法，與藥學上可接受之載劑做成種種劑型之醫藥組合物。又，投予形態無特別限定，可依治療目的適宜選擇，例如經口劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼布劑等之任一者皆可

五、發明說明 (25)

表 1



化合物編號	Ar	產率(%)	性狀	融點°C(分解)
1		97.1	淡黃色油狀物	
2		71.8	淡黃色油狀物	
3		99.6	淡黃色油狀物	
4		quant.	無色結晶	167-168
5		77.7	淡黃色油狀物	
6		77.2	淡黃色油狀物	
7		71.2	淡黃色油狀物	
8		61.6	淡黃色油狀物	
9		79.2	淡黃色油狀物	
10		85.1	無色結晶	149-150
11		71.2	無色結晶	111-112
12		80.4	淡黃色油狀物	
13		87.8	淡黃色油狀物	
14		95.5	淡黃色油狀物	
15		78.9	淡黃色油狀物	



五、發明說明 (51)

顯示疼痛反應之總表現時間為指標，評估鎮痛作用。各受試藥劑，於投予芬瓦酸酯前15分，先局部投予相同部位。又，作為藥劑使用本發明品之[2-[4-[4-(二甲胺基)-3,3-二苯基-4-酮丁基]哌啶-1-基]苯氧基乙酸(實施例45)之1鹽酸鹽。又，作為比較藥劑，使用已知顯示 μ -類鴉片拮抗作用之山梗鹽胺及嗎啡，用溶媒(10% DMSO)作為對照。結果以對各群10隻進行之平均值示於圖1。

自圖1中之結果，本發明之神經性疼痛抑制劑，對於由芬瓦酸酯引發之疼痛反應。確認顯示有意義之鎮痛效果。

產業上之利用可能性

本發明之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽，顯示優越之 μ -類鴉片拮抗作用及對神經性疼痛之鎮痛作用，可用為末梢性鎮痛藥、神經性疼痛抑制劑等之醫藥。

第 090125458 號專利申請案
中文說明書替換頁(92年 11月)

修正
本 92 年 11 月 27 日
補充 A5
B5

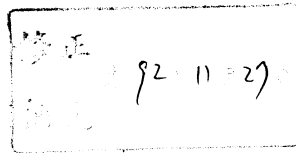
四、中文發明摘要(發明之名稱:)

其顯示優越之 μ -鴉片樣激動劑作用及對神經性疼痛之鎮痛作用，可作為末梢性鎮痛劑、神經性疼痛抑制劑等之醫藥。

英文發明摘要(發明之名稱:)

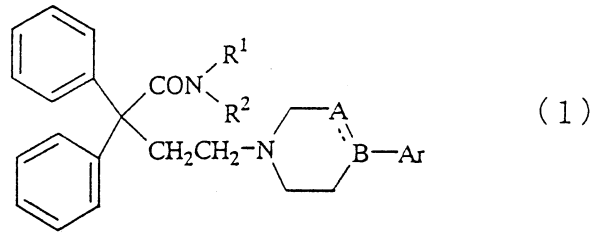
基を有してもよいフェニル基、二環性芳香環、一環性複素環、二環性複素環又はフルオレン基を示す] で表わされる 2, 2-ジフェニルブタンアミド誘導体又はその塩。

優れた μ -オピオイドアゴニスト作用及び神経因性疼痛に対する鎮痛作用を示し、末梢性鎮痛薬、神経因性疼痛抑制剤等の医薬として有用である。



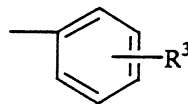
六、申請專利範圍

1. 一種以通式(1)表示之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽



式中，A表 $-(CH_2)_n$ -基(n表示1或2)或次甲基(CH)基，A為 $-CH_2-$ 時，B表次甲基或N原子，AB為單鍵，A為 $-(CH_2)_2-$ 時，B表N原子，AB為單鍵，A為次甲基時，B為四級碳，AB為雙鍵；

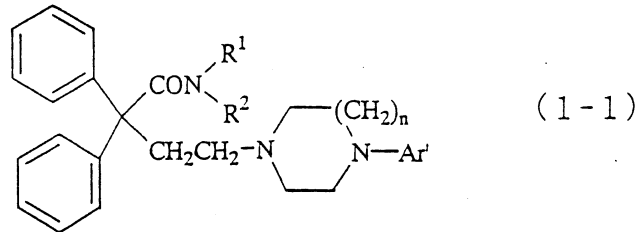
R^1 及 R^2 為相同或不同，表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基，或 R^1 及 R^2 與鄰接之N原子一起形成吡咯啉環亦可，Ar係以下面之基所表示之可有取代基之苯基、萘環、吡啶環、嘧啶環、吡嘰環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環或蒽基：



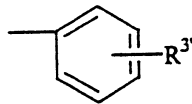
(R^3 表H原子、鹵素原子、苯基、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基或 $-O-R^4$ 基)；於此， R^4 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基或 $-(CR^5R^6)_m-Y$ 基(於此， R^5 及 R^6 表H原子或碳數1~6之直鏈或分枝之烷基，Y表 $-COOR^7$ 基、 $-OR^8$ 基或 $-OCOR^9$ 基(R^7 、 R^8 及 R^9 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基)，m表1~6之數)。

2. 一種以通式(1-1)表示之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽，

六、申請專利範圍

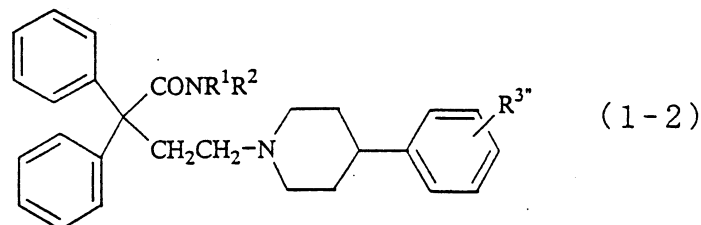


[式中， R^1 及 R^2 相同或不同，表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基，或 R^1 及 R^2 與鄰接之N原子一起形成吡咯啉環亦可。 n 表1或2， Ar' 係以下面之基所表示之可有取代基之苯基、萘環、吡啶環、嘧啶環、吡咩環、噻唑環、喹啉環、異喹啉環或蒽基：



($R^{3'}$ 表氫原子、鹵素原子、苯基、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基或 $-O-R^4$ 基)；於此 R^4 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基或 $-(CR^5R^6)_m-Y$ 基(於此， R^5 及 R^6 表H原子或碳數1~6之直鏈或分枝之烷基， Y 表 $-COOR^7$ 基、 $-OR^8$ 基或 $-OCOR^9$ 基(R^7 、 R^8 及 R^9 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基)， m 表1~6之數)]。

3. 一種以通式(1-2)表示之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽，

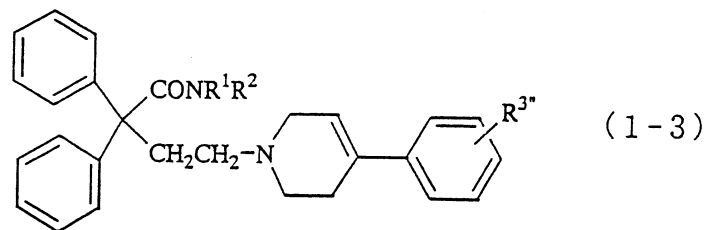


[式中， R^1 及 R^2 相同或不同，表H原子、碳數1~6之

六、申請專利範圍

直鏈或分枝之烷基，或 R^1 及 R^2 與鄰接之N原子一起形成吡咯啉環亦可。 $R^{3''}$ 表H原子、鹵原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基、或 $-O-R^4$ ，於此， R^4 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基或 $-(CR^5R^6)_m-Y$ （於此， R^5 及 R^6 表H原子或碳數1~6之直鏈或分枝之烷基，Y表 $-COOR^7$ 基、 $-OR^8$ 基或 $-OCOR^9$ 基（ R^7 、 R^8 及 R^9 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基），m表1~6之數）]。

4. 一種以通式(1-3)表示之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽，



[式中， R^1 及 R^2 相同或不同，表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基，或 R^1 及 R^2 與鄰接之N原子一起形成吡咯啉環亦可， $R^{3''}$ 表H原子、鹵原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基或 $-O-R^4$ ，於此， R^4 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基或 $-(CR^5R^6)_m-Y$ 基（於此， R^5 及 R^6 表H原子或碳數1~6之直鏈或分枝之烷基，Y表 $-COOR^7$ 基、 $-OR^8$ 基或 $-OCOR^9$ 基（ R^7 、 R^8 及 R^9 表H原子、碳數1~6之直鏈或分枝之烷基），m表1~6之數）]。

5. 一種末梢性鎮痛用或神經性疼痛抑制用之醫藥組合物，其係以申請專利範圍第1~4項中任一項之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽為其有效成分。

六、申請專利範圍

6. 一種末梢性鎮痛用或神經性疼痛抑制用之醫藥組合物，其係含有申請專利範圍第1~4項中任一項之2,2-二苯丁醯胺衍生物或其鹽及藥學上可接受之載劑。