

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94110661

※ 申請日期：94-4-4

※IPC 分類：

27D 401/4
A61K 31/435, 31/397

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之二氮雜-螺-[5.5]-十一烷衍生物及其等作為神經激肽拮抗劑之用途
SUBSTITUTED DIAZA-SPIRO-[5.5]-UNDECANE DERIVATIVES AND
THEIR USE AS NEUROKININ ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市寶河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 嚴森/ JANSSENS, FRANS EDUARD

2. 布魯諾/ SCHOENTJES, BRUNO

3. 柯帕/ COUPA, SOPHIE

4. 彭思特/ PONCELET, ALAIN PHILIPPE

5. 史孟特/ SIMONNET, YVAN RENE FERDINAND

國 籍：(中文/英文)

1.為比利時/Belgium

2.~5.為法國/France

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實
發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利局；西元 2004 年 04 月 06 日；PCT/EP 04/050457

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

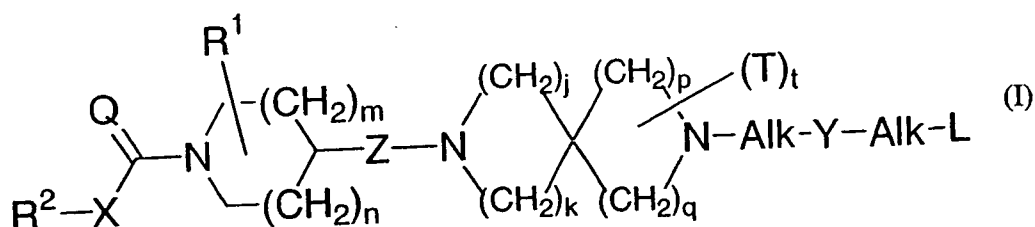
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係有關具有神經激肽拮抗劑活性，特定言之 NK_1 拮抗劑活性、組合之 NK_1/NK_2 拮抗劑活性、組合之 NK_1/NK_3 拮抗劑活性及組合之 $NK_1/NK_2/NK_3$ 拮抗劑活性之經取代之二氮雜-螺-[5.5]-十一烷衍生物，及其製法、含其之組合物及其作為醫藥之用途，特定言之用於治療與/或預防精神分裂症、嘔吐、焦慮症與抑鬱症、應激性腸部症候群(IRS)、生理時鐘紊亂、子癲前期、傷害感受、疼痛，特定言之內臟與神經病變性疼痛、胰炎、神經發炎、氣喘、COPD 與排尿障礙如：尿失禁。

根據本發明化合物可由通式(I)代表

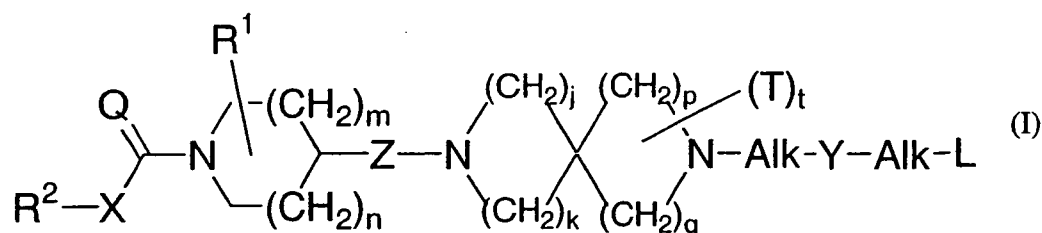


且亦包括其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥，其中所有取代基均如申請專利範圍第 1 項之定義。

六、英文發明摘要：

This invention concerns substituted diaza-spiro-[5.5]-undecane derivatives having neurokinin antagonistic activity, in particular NK_1 antagonistic activity, a combined NK_1/NK_2 antagonistic activity, a combined NK_1/NK_3 antagonistic activity and a combined $NK_1/NK_2/NK_3$ antagonistic activity, their preparation, compositions comprising them and their use as a medicine, in particular for the treatment and/or prophylaxis of schizophrenia, emesis, anxiety and depression, irritable bowel syndrome (IBS), circadian rhythm disturbances, pre-eclampsia, pain, in particular visceral and neuropathic pain, pancreatitis, neurogenic inflammation, asthma, COPD and micturition disorders such as urinary incontinence.

The compounds according to the invention can be represented by general Formula (I)



and comprises also the pharmaceutically acceptable acid or base addition salts thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the N-oxide form thereof and prodrugs thereof, wherein all substituents are defined as in Claim 1.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

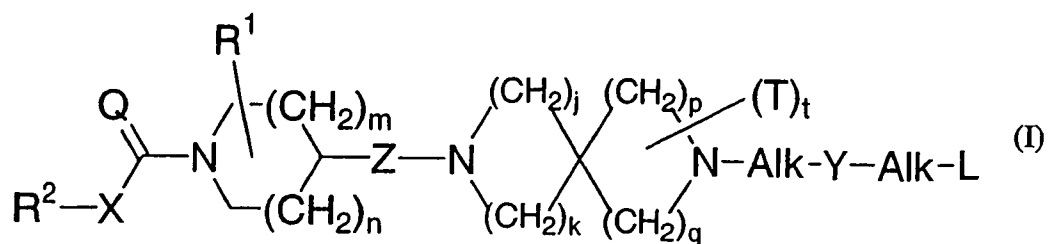
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關具有神經激肽拮抗劑活性，特定言之
NK₁ 拮抗劑活性、組合之 NK₁/NK₂ 拮抗劑活性、組合之
5 NK₁/NK₃ 拮抗劑活性及組合之 NK₁/NK₂/NK₃ 拮抗劑活性
之經取代之二氫雜-螺-[5.5]-十一烷衍生物，及其製法、含
其之組合物及其作為醫藥之用途，特定言之用於治療與/
或預防精神分裂症、嘔吐、焦慮症與抑鬱症、應激性腸部
症候群(IRS)、生理時鐘紊亂、子癲前期、傷害感受、疼痛，
10 特定言之內臟與神經病變性疼痛、胰炎、神經發炎、氣喘、
慢性阻塞性肺病(COPD)與排尿障礙如：尿失禁。

【先前技術】

神經激肽屬於一種短肽，廣泛分佈於哺乳動物中樞與
15 周邊神經系統(Bertrand and Geppetti, Trends Pharmacol.
Sci. 17:255-259 (1996) ; Lundberg, Can. J. Physiol.
Pharmacol. 73:908-914 (1995) ; Maggi, Gen. Pharmacol
26:911-944 (1995) ; Regoli 等人, Pharmacol.Rev. 46
(1994))。其共通點在於 C-末端序列為 Phe-Xaa-Gly-
20 Leu-Met-NH₂。咸信自周邊感覺神經末端釋出之速激肽涉
及神經發炎。脊柱/中樞神經系統中，速激肽可能在疼痛
傳輸/感受上及與有些自主反射與行為上扮演某種角色。
三種主要速激肽為 P 物質(SP)、神經激肽 A(NK_A)與神經
激肽 B(NK_B)，其分別對三種獨特受體亞型，亦即 NK₁、

NK₂ 與 NK₃ 具有優先親和性。然而，在選殖之受體上進行之功能性研究顯示，這三種速激肽與其相應神經激肽受體之間有強烈之交叉功能交互反應 (Maggi 與 Schwartz, Trends Pharmacol. Sci. 18: 351-355 (1997))。

5 NK₁ 受體之結構式中特定差異造成 NK₁ 拮抗劑隨物種而異之效力差異 (Maggi, Gen. Pharmacol. 26:911-944 (1995) ; Regoli 等人, Pharmacol. Rev. 46(4):551-599 (1994))。人類 NK₁ 受體極類似天竺鼠與沙鼠之 NK₁ 受體，但顯著不同於啮齒類之 NK₁ 受體。神經激肽拮抗劑之
10 發展目前已產生一系列肽化合物，但可預期其在代謝上不安定，無法用為醫藥活性物質 (Longmore J. 等人, DN&P 8(1):5-23 (1995))。

速激肽涉及精神分裂症、抑鬱症、(與壓力相關之)焦慮症、嘔吐、發炎反應、平滑肌收縮與疼痛傷害感受。發展中之神經激肽拮抗劑之適應症為如：嘔吐、焦慮症與抑
15 鬱症、應激性腸部症候群 (IBS)、生理時鐘紊亂、內臟疼痛、神經發炎、氣喘、排尿障礙與傷害感受。特定言之，NK₁ 拮抗劑對嘔吐及抑鬱症具有高度醫療效果，NK₂ 拮抗劑對治療氣喘具有高度醫療效果。NK₃ 拮抗劑似乎在治療疼痛
20 /發炎 (Giardina, G. 等人 Exp. Opin. Ther. Patents, 10(6): 939-960 (2000)) 與精神分裂症上扮演某種角色。

精神分裂症

NK₃ 拮抗劑 SR 142801 (Sanofi) 近來在精神分裂症患者

上展現抗精神病活性，不會影響負面症狀(Arvantis, L. ACNP 會議，2001 年 12 月)。活化 NK₁ 受體時，會引起焦慮症，係一種會提高血中 P 物質(SP)濃度之壓力現象，因此 NK₁ 拮抗劑在許多動物模式中可作為解焦慮劑。來自默克藥廠(Merck)之 NK₁ 拮抗劑：MK-869 對嚴重抑鬱症展現抗抑鬱症效果，但由於安慰劑組亦呈現高度效應比例，因此其數據尚無結論。此外，來自 Glaxo-Wellcome 藥廠之 NK₁ 拮抗劑：(S)-GR 205,171，在前腦皮質加強多巴胺釋出，但在紋狀體中則無此效果(Léjeune 等人 Soc. Neurosci., 2001 年 11 月)。因此認為組合 NK₃ 拮抗作用與 NK₁ 拮抗作用應可有效對抗精神分裂症之正面與負面症狀。

抑鬱症與焦慮症

抑鬱症為現代社會一種最常見情感障礙，其普及率高，且仍在增加中，尤其在年輕族群中。嚴重抑鬱症(MDD, DSM-IV)在生命期中之發生率估計為 10-25 %女性及 5-12%男性，其中約 25%患者會在其生命期中復發 MDD，發作期之間沒有完全恢復，並重覆發生心境惡劣障礙。抑鬱症與其他心智障礙之共同發病率高，特別在與藥物及酒精上癮之年輕族群中。由於抑鬱症主要影響 18-44 歲之族群，例如：最具生命力之族群，因此顯然成為個人、家庭及整個社會之負擔。

所有醫療可能性中，抗抑鬱劑顯然為最有效之療法。過去 40 年來，已發展出許多種抗抑鬱劑進入市面。儘管

如此，目前仍無抗抑鬱劑可滿足理想藥物之所有標準(高度醫療與預防效力，快速開始作用，完全令人滿意之短期與長期安全性、藥物動力學簡單且有利)或不會以一種或其他方式限制其於所有抑鬱症患者族群與次族群中用途之副作用。

由於目前沒有針對抑鬱症原因之治療法，亦沒有急迫性，而且沒有一種抗抑鬱劑可對 60-70%以上之患者有效；因此，應發展一種可避免現有藥物任何缺點之新穎抗抑鬱劑。

有數項發現顯示，SP 涉及與壓力有關之焦慮症。在中樞注射 SP 時，會誘發類似傳統"迎戰或脫逃(fight or flight)"之心血管反應，係骨骼肌血管放鬆及腸系膜與腎臟血流減少所致之生理特徵。齧齒類在接受有毒害之刺激或壓力後，此心血管反應會伴隨出現行為反應(Culman and Unger, Can. J. Physiol. Pharmacol. 73:885-891 (1995))。在小白鼠中樞投與 NK_1 促效劑與拮抗劑時，分別造成產生焦慮及解除焦慮之效果(Teixeira 等人 Ear. J. Pharmacol. 311:7-14 (1996))。 NK_1 拮抗劑抑制 SP(或電擊；Ballard 等人, Trends Pharmacol. Sci. 17:255-259 (2001))所誘發悸動之能力可能與此抗抑鬱劑/解焦慮劑相關，因為在沙鼠中，悸動扮演對同種生物之警訊或警告訊號。

NK_1 受體廣泛分佈於腦之邊緣系統及懼怕處理途徑，包括杏仁核、海馬回、中隔、下視丘與中腦水管周圍灰質。此外，P 物質會因應創傷或有毒害之刺激自中樞釋出，且

與 P 物質有關之神經傳遞可能造成或涉及焦慮症、恐懼、及伴隨情感障礙如：抑鬱症與焦慮症出現之情緒障礙。P 物質在獨特之腦區域中含量隨壓力刺激之變化即支持此觀點(Brodin 等人, *Neuropeptides* 26:253-260(1994))。

5 於中樞注射 P 物質擬似物(促效劑)會誘發一系列防衛行為及腦血管變化，包括有條件之位置反感(conditioned place aversion) (Elliott, *Exp. Brain. Res.* 73 : 354-356 (1988))、加強聽覺驚嚇反應(Krase 等人, *Behav. Brain. Res.* 63:81-88 (1994))、發聲困難、逃避行為(Kramer 等人 *Science* 281:1640-1645 (1998))與在架高之十字迷宮上之焦慮 (Aguiar and Brandao, *Physiol. Behav.* 60 : 1183-1186 (1996))。此等化合物並未修正活動籠中轉輪裝置或步行器上之運動表現與協調性。當投與已知之解焦慮劑與抗抑鬱劑藥物時，可向下調節 P 物質生合成(Brodin 等人, *Neuropeptides* 26:253-260 (1994) ; Shirayama 等人 *Brain. Res.* 739:70-78 (1996))。同樣地，在中樞投與 NK₁ 促效劑誘發天竺鼠發聲之反應可被如：丙米吡(imipramine)與氟西汀(fluxetine)、及 L-733,060(一種 NK₁ 拮抗劑)之抗抑鬱劑拮抗。此等研究提供之證據證實阻斷中樞 NK₁ 受體即可能抑制心理壓力，其方式類似抗抑鬱劑與解焦慮劑 (Rupniak and Kramer, *Trends Pharmacol.Sci.* 20 : 1-12 (1999))，但不會出現目前藥物之副作用。

嘔吐

噁心與嘔吐為癌症化療法最常見之痛苦副作用。結果會降低生活品質，及可能使得患者延遲或拒絕使用有治癒可能性之藥物(Kris 等人, J. Clin. Oncol, 3:1379-1384 (1985))。嘔吐之發生、強度與型態依多種不同因素決定，如：化療劑、投藥劑量與途徑。典型地，在化療後第一段4小時期間開始早期或急性嘔吐，到了4小時至10小時之間達到高峰期，第12至24小時才下降。晚期嘔吐(在化療後24小時發生，並持續3-5天)最常出現在"高催吐性"化療劑藥物(依據 Hesketh 等人, J.Clin. Oncol 15:103 (1997)為4與5級)。此等"高催吐性"抗癌治療(包括順鉑(cis-platinum))會誘發>98%的人發生嘔吐，及60-90%癌症患者發生晚期嘔吐。

化療法之動物模式如：順鉑誘發白鼬之嘔吐模式(Rudd與Naylor, Neuropharmacology 33:1607-1608 (1994); Naylor與Rudd, Cancer. Surv. 21:117-135 (1996))已成功預期5-HT₃受體拮抗劑之臨床效力。雖然此發現已成功治療化療法及放射療法在癌症患者上造成之病痛，但5-HT₃拮抗劑(如：奧丹西龍(ondansetron)與格拉司瓊(granisetron)(不論單獨或併用地塞美松(dexamethasone))即可以有效控制急性嘔吐期(第一段24小時期)，但對降低晚期嘔吐(>24小時)發展之效果不佳(De Mulder等人 Annals of Internal Medicine 113:834-840 (1990); Roila, Oncology 50:163-167 (1993))。儘管此等預防急性與晚期嘔吐之治療方法已為目前最有效之方法，但仍有50%患者蒙受晚期嘔吐與/或噁

心之苦(Antiemetic Subcommittee, Annals Oncol. 9:811-819 (1998))。

與 5-HT₃ 拮抗劑相反之 NK₁ 拮抗劑(如：CP-99, 994 (Piedimonte 等人, L. Pharmacol. Exp. Ther. 266:270-273 (1993)與亞皮丹(aprepitant)(亦稱為 MK-869 或 L-754, 030; Kramer 等人, Science 281:1640-1645 (1998); Rupniak and Kramer, Trends Pharmacol. Sci. 20:1-12 (1999))已顯示不僅可抑制順鉑在動物體內誘發之急性嘔吐，亦可抑制晚期嘔吐(Rudd 等人, Br. J. Pharmacol. 119:931-936 (1996) ; Tattersall 等人, Neuropharmacology 39:652-663 (2000))。NK₁ 拮抗劑亦經證實，可在沒有併行療法下，降低人體之"晚期"嘔吐(Cocquyt 等人, Eur. J. Cancer 37:835-842 (2001); Navari 等人, N. Engl. L. Med. 340 : 190-195 (1999))。此外，當併用地塞美松與 5-HT₃ 拮抗劑時，NK₁ 拮抗劑(如：MK-869 與 CJ-11, 974, 亦稱為抑索普丹(Ezlopitant))亦顯示可在預防急性嘔吐上展現額外之效果(Campos 等人, J.Clin. Oncol. 19:1759-1767 (2001); Hesketh 等人, Clin. Oncol. 17:338-343 (1999))。

中樞神經激肽 NK₁ 受體在調節嘔吐上扮演重要角色。NK₁ 拮抗劑可活性對抗多種嘔吐刺激(Watson 等人, Br. J. Pharmacol. 115 : 84-94 (1995) ; Tattersall 等人, Neuropharmacol. 35:1121-1129(1996) ; Megens 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1-14 (2002))。此等化合物之作用被認為在阻斷孤束核之中樞 NK₁-受體。除了 NK₁ 拮抗作用

外，CNS 滲透作用即為此等化合物止吐活性之必要條件。咯派丁胺(Loperamide)誘發白鼬之嘔吐可用作篩選 NK₁ 拮抗劑止吐活性之快速可靠之模式。已於已建立之白鼬模式中證實，可進一步評估其於治療順鉑所誘發急性與晚期嘔吐之醫療價值(Rudd 等人, Br. J. Pharmacol. 119:931-936 (1994))。此模式探討投與順鉑後之"急性"與"晚期"嘔吐，並已於其對 5-HT₃ 受體拮抗劑，糖皮質激素(Sam 等人, Eur. J. Pharmacol. 417:231-237 (2001))與其他藥物挑戰之敏感性證實其有效性。未來似乎沒有任何止吐劑會被臨床上所接受，除非可成功治療"急性"與"晚期"嘔吐。

內臟疼痛與應激性腸部症候群 (IBS)

內臟感覺係指所有來自內臟(心臟、肺、胃腸道、肝膽管道與泌尿道)之感覺，傳送至中樞神經系統後，產生有意識之感覺。經由結節狀神經節之迷走神經及經由背根神經節(DRG)之初級交感傳入神經及背角中二級神經元均為內臟感覺訊息傳送至腦幹及內臟新皮質傳導之原始途徑。內臟疼痛可能因新生瘤增生過程(例如：胰癌)、發炎(例如：膽囊炎、腹膜炎)、絕血與機械性阻塞(例如：尿道結石)。

與器官病變有關之內臟疼痛(內臟癌症所致)之主要治療法仍依賴鴉片劑。

近來之證據顯示，非器質性內臟病變，如：應激性腸部症候群(IBS)、非心臟引起之胸腔疼痛(NCCP)與慢性骨

盆疼痛可能歸因於"內臟痛覺過敏"。後者之定義為生理性非疼痛內臟刺激(例如：腸擴張)因疼痛閾值降低而造成有意識之疼痛感受。內臟痛覺過敏可能反映發炎後永久性重新設定之閾值，使內臟感覺途徑中之神經元突觸之膜去極化。初期發炎可能發生在周邊(例如：感染性胃腸炎)或內臟感覺訊息整合位置(背角之神經性發炎)。SP 與降血鈣素基因相關性肽(CGRP)已在神經性發炎中展現促炎神經肽之作用。

目前將內臟痛覺過敏視為治療官能性腸部疾病之藥物發展之主要目標，因為西方人口中有 15 至 25% 罹換官能性腸部疾病。其在醫療照護成本、醫藥處方成本及缺席率上構成嚴重社會-經濟問題。目前之治療選擇特別包括抗痙攣劑(IBS 與 NCCP)、促進蠕動劑(例如：用於便秘-IBS 之特加索(tegasorod))、輕瀉劑(便秘-IBS)與洛普醯胺(loperamide) (下痢-IBS)。此等方法均沒有特別有效之效果，特別在治療疼痛上。低劑量之三環類抗抑鬱劑與 SSRIs 已用於治療疼痛顯著之 IBS 之內臟痛覺過敏，但這兩種化合物均會顯著影響結腸運動。進行之此領域研究已判別出許多種分子目標物，可用於發展治療內臟痛覺過敏之藥物。其包括 NK 受體、CGRP 受體、5-HT₃ 受體、麩胺酸鹽受體與 κ -類鴉片受體。理想上，"內臟止痛藥化合物"應阻斷內臟傳至 CNS 之強化之感覺，不可影響胃腸道在推進蠕動活性、吸收及分泌之正常生理穩衡，與感覺。

已有證據證實速激肽與內臟傷害感受訊號之間之關

連性。許多有關 NK_1 、 NK_2 與 NK_3 受體於內臟疼痛與內臟痛覺過敏中之角色之臨床前文獻指出， NK_1 、 NK_2 與 NK_3 受體在不同發炎過度敏感齧齒類模式中出現矛盾之相關性。近來，Kamp 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299:105-113 (2001) 認為組合之神經激肽受體拮抗劑比選擇性神經激肽受體拮抗劑更具活性。P 物質與 NK_1 、 NK_2 與 NK_3 受體在臨床之疼痛狀態下，包括內臟疼痛狀態下提高(Lee 等人，*Gastroenterol.* 118: A846 (2000))。由於近來 NK_1 受體拮抗劑無法作為人類疼痛試驗之止痛劑(Goldstein 等人，*Clin. Pharm. Ther.* 67:419-426 (2000))，因此拮抗劑之組合可能具有顯著之臨床效果。 NK_3 受體拮抗劑為抗痛覺過敏劑(Julia 等人，*Gastroenterol.* 116:1124-1131 (1999))；*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 299:105-113 (2001))。近來，已證實脊柱位置之 NK_1 與 NK_3 受體(但非 NK_2 受體)涉及傷害感受與非傷害感受傳入訊號所媒介之內臟過度敏感(Gaudreau & Ploudre，*Neurosci. Lett.* 351:59-62 (2003))。組合 NK_{1-2-3} 拮抗活性因此代表用於發展內臟痛覺過敏新穎治療法之醫療目標。

已有相當多公開之臨床前文獻探討 NK_1 受體在內臟疼痛中之角色。在動物模式中，採用破壞 NK_1 受體之小白鼠與 NK_1 拮抗劑，已證實 NK_1 受體在痛覺過敏與內臟疼痛中之重要角色。 NK_1 受體與 P 物質之分佈在內臟疼痛中之角色大於身體疼痛中之角色。事實上，80%以上之內臟初級傳入神經包含 P 物質，而僅 25%皮膚傳入神經包含 P

物質。NK₁ 受體亦涉及胃腸蠕動(Tonini 等人, Gastroenterol. 120:938-945 (2001) ; Okano 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 298:559-564 (2001))。由於 NK₁ 拮抗劑在胃腸蠕動及傷害感受上之雙重角色，因此應有潛力減輕 IBS 患者之症狀。

5

尿失禁

急迫性尿失禁係由膀胱或括約肌過度反射("應激性膀胱")所引起。此過度反射作用與膀胱感覺傳入 C-纖維過度激發，投射至脊柱有關。C-纖維過度激發之原因很多，但會在例如：膀胱感染及慢性膀胱壁擴張之後發生(例如：良性攝護腺肥大，BPH)。因此，其治療法應針對降低神經元過度激發性。在內臟滴注類香草醇(例如：辣椒素)可對已無法接受傳統抗膽鹼激導性藥物治療之頑抗性括約肌過度反射產生長期性有利效果。與動物試驗類似，類香草醇之效力係受神經毒性效應之媒介而作用在感覺神經末端。人類膀胱之內皮下感覺神經含有速激肽，會促進括約肌過度激發性。涉及此效應之 NK 受體為周邊 NK₂ 受體與涉及程度較低之 NK₁ 受體。後者據稱在脊柱階段影響膀胱之過度反射。因此，中樞作用性 NK₁/周邊作用性 NK₂ 拮抗劑較適於治療括約肌過度激發性。應注意，活化 NK₂ 受體會提高 Sertoli 細胞之芳構酶活性。NK₂ 受體拮抗劑降低小白鼠血清中睪固酮含量，因此在治療 BPH 上具有重要性。

10

15

20

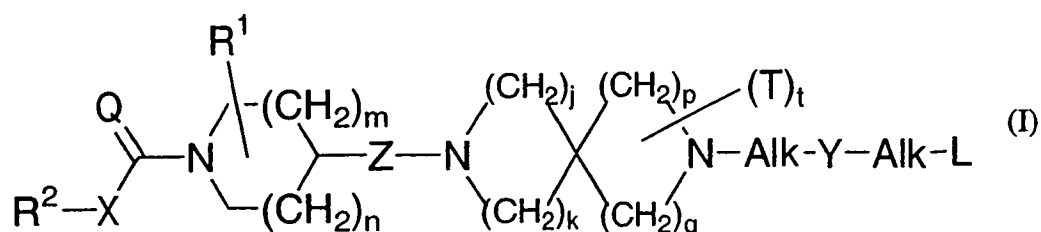
含有經六氫吡啶基或六氫吡嗪基部份基團取代之六

氫吡啶基部份基團之化合物已由 Janssen Pharmaceutica N.V. 藥廠公開於 WO 97/24324(1997 年 7 月 10 日)、WO 97/24350 (1997 年 7 月 10 日)與 W0 97/24356 (1997 年 7 月 10 日)，係用為 P 物質(神經激肽)拮抗劑。包含經取代之二氮雜-螺[4.5]癸烷-部份基團之化合物已由 F. Hoffmann-La Roche AG 藥廠公開於 WO 01/94346 (2001 年 12 月 13 日)，其係用為神經激肽受體拮抗劑。

本發明化合物與先前技藝已知化合物之結構差異在於本發明化合物均包括一個經二氮雜-螺[5.5]十一烷部份基團取代之六氫吡啶基部份基團，且其具有改良口服及中樞活性神經激肽拮抗劑效力之醫療價值，尤其用於治療與/或預防精神分裂症、嘔吐、焦慮症與抑鬱症、應激性腸部症候群(IRS)、生理時鐘紊亂、子癲前期、傷害感受、疼痛，特定言之內臟與神經病變性疼痛、胰炎、神經發炎、氣喘、COPD 與排尿障礙如：尿失禁。

【發明內容】

本發明係有關新穎之通式(I)之經取代之二氮雜-螺-[5.5]-十一烷衍生物



其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥，其中：

R^2 為 Ar^2 、 Ar^2 -烷基、二(Ar^2)烷基、Het¹ 或 Het¹-烷基；

X 為一共價鍵或如式 -O-、-S- 或 -NR³- 之二價基團；

Q 為 O 或 NR³；

各 R³ 分別獨立為氫或烷基；

R¹ 係選自： Ar^1 、 Ar^1 -烷基與二(Ar^1)-烷基之群中；

n 為等於 0、1 或 2 之整數；

m 為等於 1 或 2 之整數，但其限制條件為若 m 為 2 時，則 n 為 1；

Z 為一共價鍵或如式 -CH₂- 或 >C(=O)- 之二價基團；

j、k、p、q 為分別獨立等於 0、1、2、3 或 4 之整數；

但其限制條件為 (j+k) 與 (p+q) 分別等於 4；

T 為位在 N-原子之相對 α -位置之 =O，t 為等於 0 或 1 之整數；

各 Alk 分別獨立代表一共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二價直鏈或分支，飽和或不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個苯基、鹵基、氰基、羥基、甲醯基與胺基取代；

Y 為一共價鍵或如式 -C(=O)-、-SO₂-、>C=CH-R 或 >C=N-R 之二價基團，其中 R 為 H、CN 或硝基；

L 係選自：氫、烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷基羰基氧、烷氧基羰基、單-與二(烷基)胺基、單

-與二(烷氧基羰基)胺基、單-與二(烷基羰基)胺基、單-與二(Ar^3)胺基、單-與二(Ar^3 烷基)胺基、單-與二(Het^2)胺基、單-與二(Het^2 烷基)胺基、烷基硫烷基、原冰片基、金剛烷基、三環十一烷基、 Ar^3 、 Ar^3 -氧、 Ar^3 羰基、 Het^2 、 Het -氧、 Het^2 羰基與單-與二(Het^2 羰基)胺基；

Ar^1 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基、烷基、氰基、胺基羰基與烷氧基；

Ar^2 為萘基或苯基，其分別可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基、硝基、胺基、單-與二(烷基)胺基、氰基、烷基、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基與單-與二(烷基)胺基羰基；

Ar^3 為萘基或苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：烷氧基、烷基羰基胺基、甲磺醯基、 Ar^1 羰基氧烷基、 Ar^1 烷氧基羰基、 Ar^1 烷氧基烷基、烷基、鹵基、羥基、吡啶基、嗎啉基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、嗎啉基羰基、吡咯啉基羰基、胺基與氰基；

Het^1 為選自下列各物組成之群中之單環雜環基：吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、

吡咩基與嗒咩基；

或選自下列各物組成之群中之雙環雜環基：喹啉基、喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并噻吩基、苯并異噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、茚滿基與色烯基；其中各單-與雙環雜環基可視需要於任一個原子上經一個或多個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基、氧代基與烷基；

Het²

為選自下列各物組成之群中之單環雜環基：吡咯啉基、二氫-2H-吡喃基、吡喃基、二呋喃基、咪唑啉基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡咩基、咪唑啉基、四氫呋喃基、2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶基、吡啶基、三唑基、呋喃基、噻吩基、呋喃基、二呋喃基、呋喃基、異呋喃基、噻吩基、噻二唑基、異噻吩基、吡啶基、1H-吡啶基、嘧啶基、吡咩基、嗒咩基、三咩基與四唑基；

或選自下列各物組成之群中之雙環雜環基：2,3-二氫-苯并[1,4]二呋喃、八氫-苯并[1,4]二呋喃、八雙環庚基、苯并六氫吡啶基、喹啉基、喹啉基、吲哚基、異吲哚基、色滿基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并呋喃基、苯并二呋喃基、苯并異呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并異噻吩基、

苯并呋喃基、二氫異苯并呋喃基或苯并噻吩基；其中各單-與雙環狀雜環基可視需要於任一個原子上經一個或多個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代： Ar^1 、 Ar^1 烷基、 Ar^1 烷氧基烷基、

5 鹵基、羥基、烷基、六氫吡啶基、吡咯基、噻吩基、氧代基、烷氧基、烷基羰基、 Ar^1 羰基、單-與二(烷基)氨基烷基、烷氧基烷基與烷氧基羰基；

● 烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支飽和烴基或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；各烴基可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：苯基、鹵基、三鹵甲基、氨基羰基、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基與

10 胺基；及

15 烯基 為具有 1 至 6 個碳原子與一個或多個不飽和鍵之直鏈或分支不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子與一個或多個不飽和鍵之環狀不飽和烴基；各烴基可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：苯基、鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基與胺基。

20

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中：

R^2 為 Ar^2 、 Ar^2 -烷基或 Het^1 ；



- X 為一共價鍵；
- Q 為 O；
- R¹ 為 Ar¹-烷基；
- n 為等於 1 之整數；
- 5 m 為等於 1 之整數；
- Z 為一共價鍵或如式-CH₂-或>C(=O)-之二價基團；
- j、k、p、q 為分別等於 1、2 或 3 之整數；但其限制條件
為(j+k)與(p+q)等於 4；
- t 為等於 0 或 1 之整數；
- 10 各 Alk 分別獨立代表一共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二
價直鏈或分支，飽和或不飽和烴基；或具有 3 至 6
個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需
要經羥基取代；
- Y 為一共價鍵或如式-C(=O)-或-SO₂-之二價基團；
- 15 L 係選自：氫、烷基、烯基、烷氧基、原冰片基、三
環十一烷基、Ar³、Ar³-氧、Het²與單-與二(Het²羰
基)胺基；
- Ar¹ 為苯基，其可視需要經 2 個鹵基取代；
- Ar² 為萘基或苯基，其分別可視需要經 1、2 或 3 個分
20 別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵
基、氰基、烷基與烷氧基；
- Ar³ 為苯基，其可視需要經一個選自下列各物組成之群
中之取代基取代：烷氧基、烷基羰基胺基、甲磺醯
基、烷基、鹵基、吡咯基與氰基；

Het¹ 為選自下列各物組成之群中之單環狀雜環基：吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基與吡嗪基；或選自下列各物組成之群中之雙環狀雜環基：喹啉基與吲哚基；

5 其中各單-與雙環狀雜環基可視需要於任一個原子上經一個或多個烷基取代；

Het² 為選自下列各物組成之群中之單環狀雜環基：吡咯啶基、二氫-2H-吡喃基、吡喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異嘧啶基、噻二唑基、吡啶基、1H-吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基與四唑基；

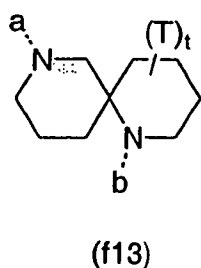
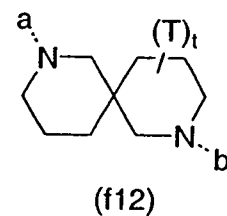
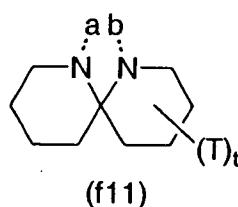
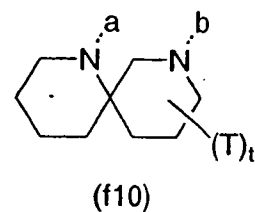
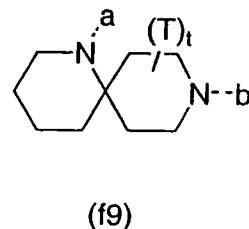
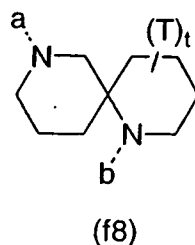
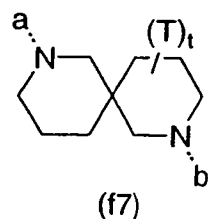
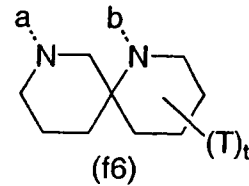
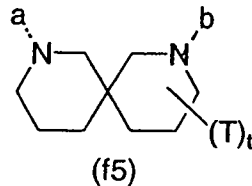
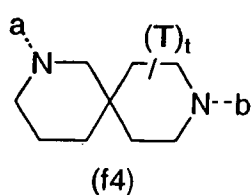
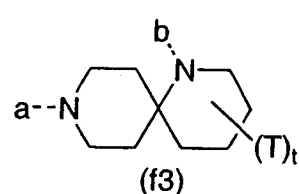
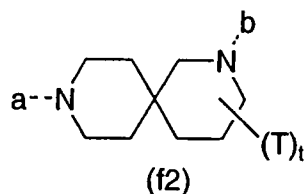
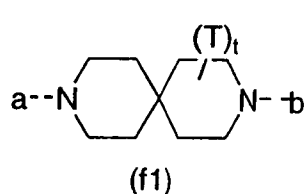
10 或選自下列各物組成之群中之雙環狀雜環基：八雙環庚基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并二噁茂基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基或二氫異苯并呋喃基；
15 其中各單-與雙環狀雜環基可視需要於任一個原子上經一個或多個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：鹵基、烷基、氧代基與烷氧基羰基；

20 烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支飽和烴基或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；各烴基可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基取代：三鹵甲基、胺基羰基、甲基、第三丁基與氰基；及

烯基 為具有 3 至 6 個碳原子與一個不飽和鍵之環狀不飽

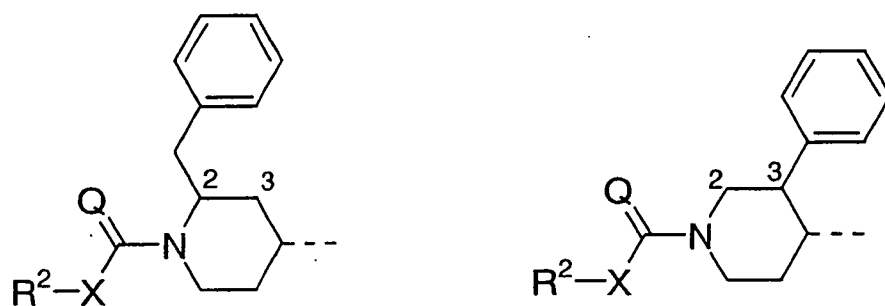
和烴基。

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中該螺部份基團如下列化學式(f1) - (f9)之一，其中所有代號均如式(I)之定義，"a"代表式(I)之六氫吡啶基-部份基團，"b"代表式(I)之 Alk-Y-Alk-L-部份基團：



更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中螺-部份基團如式(f1)(其中 j、k、p 與 q 等於 2)、f2 (其中 j 與 k 等於 2，p 等於 1，q 等於 3)、與 f12(其中 j 與 q 等於 1，k 與 p 等於 3)。

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中 R^1 為 Ar^1 甲基，且附接在 2-位置或 R^1 為 Ar^1 ，且附接在 3-位置，例如：如下式(I)化合物之一，其中 m 與 n 等於 1，Ar 為未經取代之苯基。較佳者， Ar^1 甲基為苯甲基。



更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中 $R^2-X-C(=Q)$ -部份基團為 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基。

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中 m 與 n 等於 1。

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中 Y 為 $-C(=O)-$ 。

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中 Alk 為一 共價鍵或 $-CH_2-$ 。

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中 L 為環丙基。

更特定言之，本發明係有關一種如通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥，其中該化合物為如本申請案中任一表 1 至 7 所示之編號 132、100、92、93、3、4 與 119 之化合物。

本申請案之架構中，烷基之定義為具有 1 至 6 個碳原子之單價直鏈或分支飽和烴基，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、己基；烷基之進一步定義為具有 3 至 6 個碳原子之單價環狀飽和烴基，例如：環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基與環己基。烷基之定義亦包括可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個苯基、鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基與胺基取代之烷基，例如：羥基烷基，特定言之羥基甲基與羥基乙基與多鹵基烷基，特定言之二氟甲基與三氟甲基。

本申請案之架構中，烯基之定義為具有 1 至 6 個碳原

子與一個或多個不飽和鍵之單價直鏈或分支不飽和烴基，例如：甲烯基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基丙烯基、1,1-二甲基乙烯基、戊烯基、己烯基；烯基之進一步定義為具有3至6個碳原子與一個或多個不飽和鍵之單價環狀不飽和烴基，例如：環丙烯基、甲基環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基與環己烯基。烯基之定義亦包括可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個苯基、鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基與胺基取代之烯基，例如：羥基烯基，特定言之羥基乙烯基與羥基乙基與多鹵烷基，特定言之二氟甲基與三氟甲基。

本申請案之架構中，鹵基通指氟、氯、溴與碘。

本申請案之架構中，"根據本發明化合物"意指通式(I)化合物，其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥。

本申請案之架構中，尤指式(I)中部份基團 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ 中，當該部份基團之二個或多個連續元素代表共價鍵時，則代表單一共價鍵。例如：當 Alk^a 與 Y 均代表共價鍵且 Alk^b 為 $-\text{CH}_2-$ 時，則部份基團 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ 代表 $-\text{CH}_2-$ 。同樣地，若 Alk^a 、Y 與 Alk^b 分別代表共價鍵，且 L 代表 H 時，則部份基團 $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b\text{-L}$ 代表 H。

醫藥上可接受之鹽之定義包括式(I)化合物可形成之醫療活性之無毒性酸加成鹽型。該等鹽型可由式(I)化合物之鹼型經適當酸處理製成，例如：無機酸，例如：氫鹵酸(特定言之鹽酸、氫溴酸)、硫酸、硝酸與磷酸；有機酸，



例如：乙酸、羥基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸與雙羥萘酸。

5 含有酸性質子之式(I)化合物亦可經適當有機及無機鹼處理，轉化成其醫療活性之無毒性金屬或胺加成鹽型。適當鹼鹽型包括例如：銨鹽、鹼金屬與鹼土金屬鹽，特定言之鋰、鈉、鉀、鎂與鈣鹽，與有機鹼形成之鹽，例如：雙苯甲基乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺青黴素鹽類，
10 及與胺基酸形成之鹽類，例如：精胺酸與離胺酸。

反之，該鹽型可經適當鹼或酸處理，轉化成游離型。

本申請案架構中所採用加成鹽術語亦包括式(I)化合物與其鹽可形成之溶合物。此等溶合物為例如：水合物與醇鹽。

15 式(I)化合物之 N-氧化物型包括彼等式(I)中一個或多個氮原子被氧化成所謂之 N-氧化物之化合物，特定言之，彼等式中一個或多個三級氮(例如：六氫吡啶基或六氫吡啶基之氮)為 N-氧化之 N-氧化物。此等 N-氧化物很容易由習此相關技藝之人士不需採用高深技術即可製得，且由於
20 此等為人體吸收時可氧化形成之代謝物，因此顯然可替代式(I)化合物。一般已知，氧化反應通常為涉及藥物代謝之第一個步驟(Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, p.70- 75)。亦已知，化合物之代謝物型亦可替代化合物本身投與人體，其效果相同。

根據本發明化合物具有兩個可氧化之氮(三級胺部份基團)。因此極可能於人體代謝作用中形成 N-氧化物。

式(I)化合物可依相關技藝已知轉化三價氮形成其 N-氧化物型之方式轉化成相應之 N-氧化物。該 N-氧化反應通常由式(I)起始物與適當有機或無機過氧化物反應。適當無機過氧化物包括例如：過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如：過氧化鈉、過氧化鉀；適當有機過氧化物可包括過氧酸，如，例如：苯甲過氧酸或鹵基取代之苯甲過氧酸(例如：3-氯苯甲過氧酸)、過氧烷酸(例如：過氧乙酸)、烷基氫過氧化物(例如：第三丁基氫過氧化物)。合適溶劑為例如：水、低碳數烷醇(例如：乙醇，等等)、烴類(例如：甲苯)、酮類(例如：2-丁酮)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷)，與此等溶劑之混合物。

上文所採用"立體化學異構型"之定義為式(I)化合物可能擁有之所有可能異構型。除非另有說明，否則化合物之化學式代表所有可能立體化學異構型之混合物，該混合物包含基本分子結構式之所有非對映異構物與對映異構物。更特定言之，立體中心可能呈 R-或 S-組態；兩價環狀(部份)飽和基團上之取代基可呈順式-或反式-組態。包含雙鍵之化合物可在該雙鍵上呈 E 或 Z-立體化學。式(I)化合物之立體化學異構型當然包含在本發明範圍內。

依據 CAS 命名法，當分子中出現兩個已知絕對組態之立體中心時，則(依據 Cahn-Ingold-Prelog 順序規則)，以數字最小之對掌性中心(參考中心)指定為代號 R 或 S。

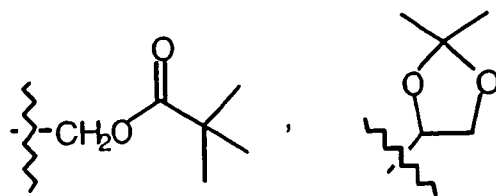
R*與 S*分別代表未測定絕對組態之純光學活性立體中心。若採用" α "與" β "時：具有最小環編號之環系中不對稱碳原子上最高優先之取代基位置總是位在環系所決定平面之" α "位置上。環系中另一個不對稱碳原子上最高優先之取代基位置(式(I)化合物中之氫原子)相對於參考原子上最高優先之取代基位置，若與環系所決定之平面在同一側時，則稱為" α "，若在環系所決定之平面之另一側時，則稱為" β "。

式(I)化合物與有些中間化合物之結構中具有至少兩個立體中心。

本發明亦包括根據本發明醫藥活性化合物之衍生化合物(通常稱為"前藥")，其可於活體內降解形成根據本發明化合物。前藥通常(但不一定)於目標受體之效力低於其所降解形成之化合物。當所需化合物之化性或物性使其很難投藥或無法有效投藥時，前藥即特別適用。例如：所需化合物可能難溶解，不容易運送通過黏膜表皮或在血漿中之半衰期太短。有關前藥之進一步討論可參見 Stella, V. J. 等人之"前藥學(Prodrugs)", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, 及 *Drugs*, 1985, 29, pp. 455-473。

根據本發明醫藥活性化合物之前藥型通常為具有酯化或醯胺化之酸基團之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型與其 N-氧化物型。此等酯化之酸基團包括如式-COOR^x 基團，其中 R^x 為 C₁₋₆ 烷基、苯基、苯甲基或下列基團之一：





5 醯胺化基團包括如式- CONR^yR^z 基團，其中 R^y 為 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苯甲基， R^z 為-OH、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苯甲基。具有胺基之根據本發明化合物可使用酮或醛(如：甲醛)衍化，形成曼尼希鹼(Mannich base)。此鹼將依第一級動力學於水溶液中水解。

10 下文說明之製法中製備之式(I)化合物可能合成對映異構物之消旋混合物型式，可依相關技藝已知之解析方式互相分離。式(I)消旋化合物可與合適之對掌性酸反應，轉化成相應之非對映異構性鹽型。該非對映異構性鹽型可隨後藉由例如：選擇性結晶法或分段結晶法分離，然後使用鹼釋出對映異構物。另一種分離式(I)化合物之對映異構型之方法涉及採用對掌性固相進行之液相層析法。該純立體化學異構型亦可能衍生自適當起始物之相應純立體化學異構型，但其限制條件為該反應需依立體化學反應進行。若需要特定立體異構物時，該化合物最好依立體專一性製法製備。此等方法則適合使用純對映異構性起始物。

藥理學

P 物質與其他速激肽涉及多種生物反應，如：疼痛傳導(傷害感受)、神經發炎、平滑肌收縮、血漿蛋白質外滲、

血管舒張、分泌、肥大細胞脫粒作用，及免疫系統之活化。許多疾病似乎因神經激肽受體，特定言之 NK_1 受體，被特定言之，如：胃腸道神經叢、無髓鞘初級感覺傳入神經元、交感與副交感神經元與非神經元細胞型之細胞過度釋出之 P 物質與其他神經激肽所活化引起(DN&P 8(1)：5-23 (1995) 與 Longmore J. 等人，"Neurokinin Receptors" Pharmacological Reviews 46(4)：551-599 (1994))。

本發明化合物為神經激肽所媒介效應，特定言之彼等經由 NK_1 、 NK_2 與 NK_3 受體所媒介效應之強力抑制劑，因此可稱為神經激肽拮抗劑，尤其稱為 P 物質拮抗劑，因為其於下文將說明之活體外豬冠狀動脈中，可拮抗 P 物質所誘發之鬆弛作用。本發明化合物對人體、天竺鼠及沙鼠神經激肽受體之結合親和性可於活體外，使用 3H -P 物質作為放射性配位體進行受體結合性試驗測定。該化合物亦於活體內展現 P 物質拮抗活性，例如：於天竺鼠體內拮抗 P 物質誘發之血漿外滲，或於白鼬體內拮抗藥物所誘發之嘔吐(Watson 等人，Br. J. Pharmacol. 115:84-94 (1995))。

根據本發明化合物基於阻斷神經激肽受體，特定言之阻斷 NK_1 、 NK_2 與 NK_3 受體，而拮抗速激肽之作用，而拮抗 P 物質之作用，因此適用為醫藥，特定言之用於預防性及醫療性處理速激肽所媒介之病症。特定言之，根據本發明化合物適用為口服活性、中樞滲透之藥物，供預防性及醫療性處理速激肽所媒介之病症。

更特定言之，已由本文實驗一節中表 10 中發現，其

中有些化合物具有組合之 NK_1/NK_2 拮抗活性、組合之 NK_1/NK_3 拮抗活性、組合之 $NK_1/NK_2/NK_3$ 拮抗活性。

因此，本發明係有關通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥於作為醫藥上之用途。

本發明亦有關以通式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其 N-氧化物型與其前藥於製造醫藥上之用途，供處理(預防性或醫療性或兩者)速激肽所媒介病症。

根據本發明化合物適用於處理 CNS 病變，特定言之抑鬱症、焦慮症、與壓力相關之障礙、睡眠障礙、認知障礙、人格異常、飲食異常、神經變性疾病、嗜癮障礙、情緒障礙、性功能障礙、內臟疼痛與其他 CNS 相關之病症；發炎；過敏性病變；嘔吐；胃腸病變，特定言之應激性腸部症候群(IRS)；皮膚病變；血管痙攣疾病；纖維組織與膠原疾病；與免疫加強或壓抑有關之病變，及風濕病與體重控制。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防因多種原因造成之分裂情感性障礙，包括燥狂型、抑鬱型、混合型分裂情感性障礙；類偏執狂型、錯亂型、緊張型、未分化型、與殘留型精神分裂症；類精神分裂症；分裂情感性障礙；妄想症；短暫型心理障礙；共通型心理障礙；藥物誘發之心理障礙；與未明確指明之心理障礙。

特定言之，根據本發明適用於治療或預防抑鬱症，包

括(但不限於)嚴重抑鬱症，包括兩極化抑鬱症；單極化抑鬱症；出現或不出現心理症狀、緊張症狀、憂鬱症狀、非典型症狀、或產後開始發作之單次或復發嚴重抑鬱發作，且若為復發時，則可能出現或不出現季節型態。"嚴重抑鬱症"術語中包括之其他情緒障礙包括早發或晚發型、出現或不出現非典型症狀之心境惡劣、I 型兩極化障礙、II 型兩極化障礙、循環性性格異常、復發短暫抑鬱症、混合情感障礙、神經質抑鬱症、創傷後壓力障礙與社交恐懼症；出現抑鬱情緒之早發或晚發性阿茲海默氏症型癡呆；出現抑鬱情緒之血管性癡呆；藥物誘發之情緒障礙，如：由酒精、安非他命、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、類鴉片劑、苯環利定(phencyclidine)、鎮定劑、安眠藥、解焦慮劑與其他物質所誘發之情緒障礙；抑鬱型分裂情感性障礙；與出現抑鬱情緒之適應障礙。嚴重抑鬱症亦可能由一般醫學病症引起，包括(但不限於)心肌梗塞、糖尿病、流產或墮胎，等等。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防焦慮症，包括(但不限於)恐慌發作；廣場恐懼症；沒有廣場恐懼症之恐慌障礙；沒有恐慌障礙病史之廣場恐懼症；特異性恐懼症；社交恐懼症；強迫觀念與強迫行為障礙；創傷後壓力障礙；急性壓力障礙；綜合焦慮症；因一般醫學病症引起之焦慮症；藥物誘發之焦慮症；及未明確指明之焦慮症。

特定言之，根據本發明適用於治療或預防合併出現抑

鬱症與/或焦慮症之與壓力有關之障礙，包括(但不限於)急性壓力反應；適應障礙，如：短暫抑鬱反應、延長抑鬱反應、混合焦慮症與抑鬱反應、出現其他情緒顯著紊亂之適應障礙、出現傳導顯著紊亂之適應障礙、混合出現情緒與傳導顯著紊亂之適應障礙、與出現其他特異性顯著症狀之適應障礙；與其他因嚴重壓力之反應。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防睡眠障礙，包括(但不限於)嗜睡與/或深眠之初級睡眠障礙；失眠；睡眠呼吸暫停；發作性睡眠；生理時鐘異常；與其他心智障礙有關之睡眠障礙；因一般醫學病症引起之睡眠障礙；與藥物誘發之睡眠障礙。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防認知障礙，包括(但不限於)癡呆；未明確指明之健忘障礙與認知障礙，尤指因變性疾病、損傷、創傷、感染、血管病變、毒素、缺氧、維生素缺乏或內分泌異常引起之癡呆；出現抑鬱情緒之早發或晚發性阿茲海默氏症型癡呆；與AIDS 相關之癡呆或因酒精或其他原因引起之健忘障礙，如：維生素 B1 缺乏、因單純皰疹腦膜炎與其他緣腦膜炎引起之兩側顳葉傷害、因缺氧/低血糖/嚴重抽搐與手術繼發之神經元損失、退化性病變、血管病變或心室 III 之病變。此外，根據本發明化合物亦適用於為沒有認知與/或記憶缺陷之健康人類加強記憶與/或認知力。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防人格異常，包括(但不限於)類偏執狂人格異常；精神分裂性人

格異常；分裂型人格異常；反社會人格異常；邊緣人格異常；表演樣人格異常；自戀型人格異常；逃避型人格異常；依賴型人格異常；強迫觀念與強迫行為人格異常與未明確指明之人格異常。

5 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防飲食異常，包括精神性厭食症；非典型精神性厭食症；精神性貪食症；非典型精神性貪食症；與其他心理障礙有關之過度飲食；與其他心理障礙有關之嘔吐；及未明確指明之飲食異常。

10 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防神經變性疾病，包括(但不限於)阿茲海默氏症；亨丁頓氏舞蹈症；克氏-雅各氏症(Creutzfeld-Jacob disease)；皮克氏症(Pick's disease)；脫髓鞘病變，如：多發性硬化與 ALS；其他神經病變與神經痛；多發性硬化；肌萎縮性側索硬化；中風與頭部創傷。

15 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防嗜癮障礙，包括(但不限於)出現或不出現生理性依賴之藥物依賴或濫用，特定言之其中該藥物為酒精、安非他命、似安非他命物質、咖啡因、古柯鹼、致幻劑、吸入劑、尼古丁、類鴉片劑(如：大麻、海洛因與嗎啡)、苯環利定、似苯環利定化合物、鎮定劑-安眠藥、苯並二氮呋與/或其他物質，特別適合處理自上述藥物與酒精脫癮之發狂症。

20 特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防特別因酒精、安非他命、咖啡因、大麻、古柯鹼、致幻劑、

吸入劑、尼古丁、類鴉片劑、苯環利定、鎮定劑、安眠藥、解焦慮劑與其他物質引起之情緒障礙。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防性功能障礙，包括(但不限於)性慾障礙；性覺醒障礙；性高潮障礙；性疼痛障礙；因一般醫學病症引起之性功能障礙；藥物誘發之性功能障礙；及未明確指明之性功能障礙。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防疼痛，包括(但不限於)創傷疼痛如：手術後疼痛；創傷撕脫疼痛如：臂叢；慢性疼痛如：關節炎疼痛，如出現在骨類風濕或乾癱性關節炎；神經病變性疼痛如：皰疹後神經痛、三叉神經痛、節段或脈間神經痛、纖維肌痛、灼痛、周邊神經病變、糖尿病性神經病變、化療誘發之神經病變、AIDS 相關之神經病變、枕骨神經痛、膝狀神經痛、舌咽神經痛、反射交感神經營養障礙與幻想肢疼痛；多種不同型式之頭痛如：偏頭痛、急性或慢性緊張型頭痛、顳下頷疼痛、上頷竇疼痛與簇頭痛；牙痛；癌症疼痛；內臟疼痛；胃腸疼痛；神經壓迫性損害疼痛；運動傷害疼痛；痛經；經痛；腦膜炎；蜘蛛膜炎；骨骼肌肉疼痛；下背疼痛如：椎管狹窄、椎盤脫垂、坐骨神經痛、絞痛、僵直性脊椎炎；痛風；燒燙傷；癍痕疼痛；搔癢；與丘腦疼痛如：中風後丘腦疼痛。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防下列其他 CNS 相關病症：運動不能、運動不能僵直症候群、運動障礙及醫藥誘發之巴金森氏症、妥瑞特氏症候群

(Gilles de la Tourette syndrome)與其症狀、震顫、舞蹈症、肌陣攣、抽搐與張力失常、注意力缺乏/過動異常(ADHD)、巴金森氏症、藥物誘發之巴金森氏症、腦炎後之巴金森氏症、漸進式核上麻痺、多重系統萎縮、皮質基底退化、巴金森氏症-ALS 癡呆複合症與基底神經結鈣化、癡呆之行為紊亂與傳導障礙，及心智遲緩，包括不安與激動、椎體外運動障礙、唐氏症候群與靜坐恐怖症。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防發炎，包括(但不限於)氣喘、流感、慢性支氣管炎與類風濕關節炎之炎症；胃腸道之炎症如：(但不限於)克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、發炎性腸部疾病與非類固醇消炎藥誘發之傷害；皮膚之炎症如：皰疹與濕疹；膀胱之炎症如：膀胱炎與緊迫性尿失禁；及眼睛與牙齒發炎，與胰炎，特定言之慢性與急性胰炎。

特定言之，根據本發明化合物適用於治療或預防過敏性病變，包括(但不限於)皮膚之過敏病變如(但不限於)：蕁麻疹；與呼吸道之過敏性病變如(但不限於)鼻炎。

特定言之，根據本發明化合物亦適用於治療或預防嘔吐，亦即噁心、乾嘔與嘔吐，包括(但不限於)急性嘔吐、晚期嘔吐與早現嘔吐；因藥物誘發之嘔吐如：癌症化療劑如：烷化劑，例如：環磷醯胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)與苯丁酸氮芥；細胞毒性抗生素，例如：放線菌素、阿霉素、絲裂黴素-C 與博萊黴素；抗代謝物，例如：阿糖胞苷、胺甲蝶呤與 5-氟尿嘧啶；長春花植物鹼，

例如：依托泊苷(etoposide)、長春花鹼與長春新鹼；與其他藥物如：順鉑、達卡巴肼(dacarbazine)、丙卡巴肼(procarbazine)與羥基脲；與其組合；放射病；放射療法如：用於處理癌症；毒藥；毒素如：因代謝異常或感染(如：胃炎)引起之毒素，或在細菌或病毒胃腸感染時釋出之毒素；懷孕；前庭病變如：暈動症、眩暈、頭暈、梅爾氏症(Meniere's disease)；手術後嘔吐病；胃腸阻塞；胃腸蠕動降低；內臟疼痛如：心肌梗塞或腹膜炎；偏頭痛；顱內壓力升高；顱內壓力下降(如：高山症)；類鴉片劑止痛藥如：嗎啡；胃-食道回流疾病；胃酸過多；暴飲暴食；酸胃；胃痛；胃灼熱/回流；心灼熱如：發作性心灼熱、夜間心灼熱及飲食誘發之心灼熱；與消化不良。

特定言之，根據本發明化合物亦用於治療或預防胃腸病變，包括(但不限於)應激性腸部症候群(IRS)、皮膚病變如：乾癬、搔癢與曬傷；血管痙攣性疾病如：絞痛、血管性頭痛與雷諾氏症(Reynaud's disease)、腦絕血如：蜘蛛膜下出血後之腦血管痙攣；纖維性與膠原疾病如：硬皮病與嗜伊紅白血球性片吸蟲病；與免疫力加強或壓抑有關之病變如：全身紅斑性狼瘡與風濕病如：纖維組織炎；咳嗽；與體重控制，包括肥胖。

更特定言之，根據本發明化合物亦適用於製造醫藥，供治療與/或預防精神分裂症、嘔吐、焦慮症與抑鬱症、應激性腸部症候群(IRS)、生理時鐘紊亂、子癲前期、傷害感受、疼痛，特定言之內臟與神經病變性疼痛、胰炎、神

經發炎、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)與排尿障礙如：尿失禁。

本發明亦有關一種治療與/或預防精神分裂症、嘔吐、焦慮症與抑鬱症、應激性腸部症候群(IRS)、生理時鐘紊亂、子癲前期、傷害感受、疼痛，特定言之內臟與神經病變性疼痛、胰炎、神經發炎、氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)與排尿障礙如：尿失禁之方法，其包括對有此需要之人類投與有效量之根據本發明化合物，特定言之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型、及其前藥。

本發明亦有關一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及作為活性成分之醫療有效量之根據本發明化合物，特定言之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型、及其前藥。

根據本發明化合物，特定言之式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型、及其前藥，或其任何次族群或組合可依投藥目的調配成多種不同醫藥劑型。適當組合物為通常可用於全身投藥之所有組合物。為了製備本發明之醫藥組合物，使用有效量之特定化合物，可視需要呈加成鹽型作為活性成分，與醫藥上可接受之載劑均勻混合，該載劑可呈多種不同形式，端賴所需投藥製劑型式而定。此等醫藥組合物特定言之可依需要呈適合經口、直腸、經皮膚投藥或非經腸式注射或吸入用之單位劑型。例如：製備口服劑型組合物時，

任何常用之醫藥介質均可使用，如，例如：水、甘醇、油類、醇類，等等，可用於製備口服用液體製劑，如：懸浮液、糖漿、酏劑、乳液與溶液；或固態載劑如：澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、結合劑、崩解劑，等等，可用於製備散劑、丸劑、膠囊、與錠劑。由於錠劑與膠囊方便投藥，因此代表最有利之口服單位劑型，此時當然使用固態醫藥載劑。非經腸式組合物中之載劑通常包括無菌水，至少佔絕大部份，但亦可包含其他成份，例如：有助於溶解之成份。例如：可製備注射液，其中載劑則包括生理食鹽水溶液、葡萄糖溶液或生理食鹽水與葡萄糖溶液之混合物。亦可製備注射用懸浮液，此時可使用適當液態載劑、懸浮劑，等等。亦包括臨用前方轉換成液體劑型之固體劑型製劑。適合經皮膚投藥之組合物中，載劑可視需要包含滲透加強劑及/或合適濕化劑，可視需要與任何性質之少量合適添加物組合，該添加物不可對皮膚引起顯著之不良效應。此等添加物可促進投藥至皮膚及/或可能有助於製備所需組合物。此等組合物可依多種方法投藥，例如：呈穿皮式貼布、滴劑、或油膏。

上述醫藥組合物特別有利於調配形成方便投藥且劑量均一之單位劑型。本文所使用之單位劑型指物理性分離之單位劑量，各單位包含經計算可產生所需醫療效果之預定量活性成分，與所需之醫藥載劑組合。此等單位劑型實例為錠劑(包括有畫線或有包衣之錠劑)、膠囊、丸劑、散劑包、扁囊片、栓劑、注射用溶液或懸浮液，等等，及其

多重劑量組合。

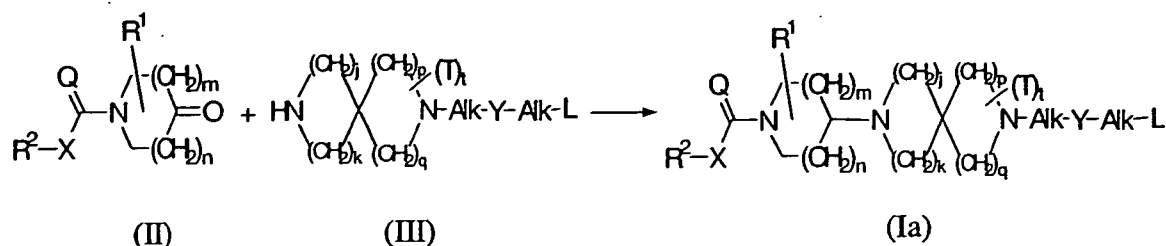
由於根據本發明化合物為強效之口服用，主要為中樞活性之 NK_1 、 NK_1/NK_2 、 NK_1/NK_3 與 $NK_1/NK_2/NK_3$ 拮抗劑，因此包含該化合物之口服醫藥組合物特別有用。

合成法

根據本發明化合物通常可依連續步驟製備，各該步驟係習此相關技藝之人士已知者。

式(Ia)最終化合物之合宜製法為由式(II)中間化合物與式(III)中間化合物進行還原性 N-烷化反應。該還原性 N-烷化反應可於反應惰性溶劑中如，例如：二氯甲烷、乙醇或甲苯或其混合物中，於適當還原劑如，例如：氫硼化物，例如：氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉或三乙醯氧基氫硼化鈉之存在下進行。若使用氫硼化物作為還原劑時，宜使用錯化物形成劑，如，例如：異丙醇鈦(IV)，其說明於 J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554。使用該錯化物形成劑亦可能改善順式/反式比例，使之偏向反式異構物。亦宜使用氫作為還原劑與合適之觸媒組合，如，例如：鈀/活性碳或鉑/活性碳。若使用氫作為還原劑時，宜添加脫水劑至反應混合物中，如，例如：第三丁醇鋁。為了防止反應物與反應產物中某些官能基進一步發生不期望之氫化反應時，亦宜添加適當之觸媒毒藥至反應混合物中，例如：噻吩或喹啉-硫。攪拌與可視需要加溫及/或加壓可能加快反應速率。

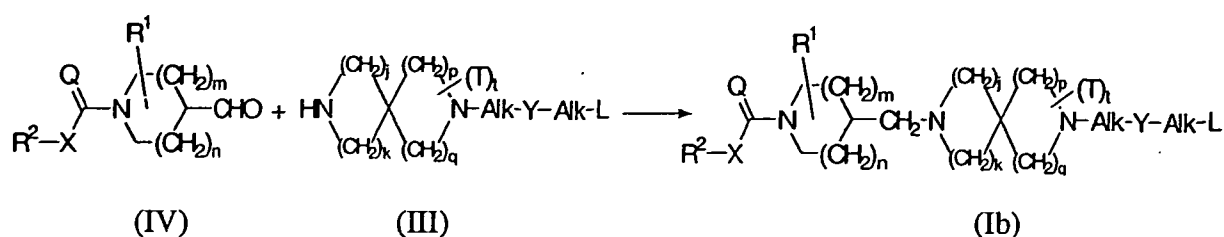




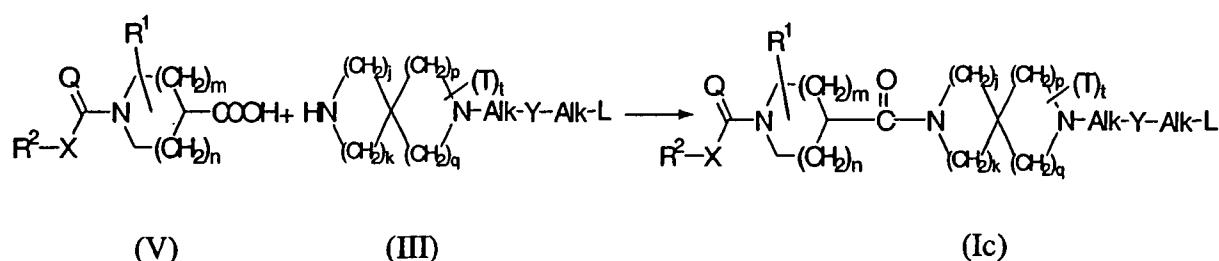
此製法及下列製法中，反應產物可自反應介質中單離出，且若需要時，可依據相關技藝已知之方式進一步純化，如，例如：萃取、結晶、磨製及層析。

式(Ib)最終化合物之合宜製法為由式(IV)中間化合物與式(III)中間化合物進行還原性 N-烷化反應。該還原性 N-烷化反應可於反應惰性溶劑中如，例如：二氯甲烷、乙醇或甲苯或其混合物中，於適當還原劑如，例如：氫硼化物，例如：氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉或三乙醯氧基氫硼化鈉之存在下進行。若使用氫硼化物作為還原劑時，宜使用錯化物形成劑，如，例如：異丙醇鈦(IV)，其說明於 J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554。亦宜使用氫作為還原劑與合適之觸媒組合，如，例如：鈀/活性碳或鉑/活性碳。若使用氫作為還原劑時，宜添加脫水劑至反應混合物中，如，例如：第三丁醇鋁。為了防止反應物與反應產物中某些官能基進一步發生不期望之氫化反應時，亦宜添加適當之觸媒毒藥至反應混合物中，例如：噻吩或喹啉-硫。攪拌與可視需要加溫及/或加壓可能加快反應速率。





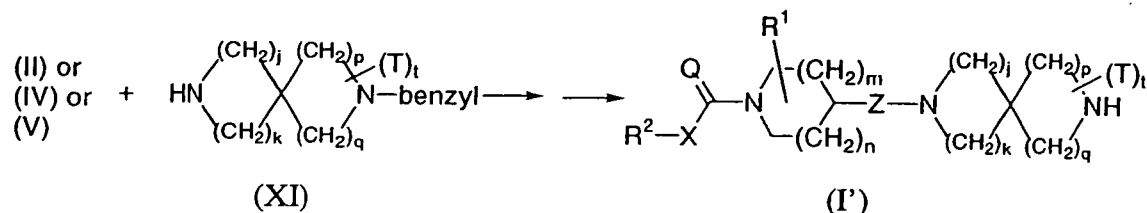
式(Ic)最終化合物之合宜製法為由式(V)羧酸化合物與式(III)中間化合物反應。該反應可於反應惰性溶劑中如，例如：氯化烴，例如：二氯甲烷中，於適當鹼，如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙基胺之存在下，及於活化劑之存在下，如，例如：DCC(二環己基碳化二亞胺)、CDI(羰基二咪唑)與 EDCI(1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺.HCl)進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜在室溫至回流溫度之間之溫度範圍內進行。



特別有利製法為根據任一式(Ia)、(Ib)與(Ic)最終化合物之製法及根據前述反應圖之製法，其中由根據式(II)、(IV)或(V)化合物與式(III)化合物反應，其中 Alk-Y-Alk-L-部份基團為苯甲基(式(XI))，因此產生式中 Alk-Y-Alk-L-部份基團為苯甲基之化合物。該最終化合物具有醫藥活性，且可例如：使用氫作為還原劑，與合適之觸媒組合，如，例如：鈀/活性碳或鉑/活性碳，進行還原性氫化反應，

轉化成根據式(I')最終化合物，其中 Alk-Y-Alk-L-部份基團為氫。所得根據本發明化合物可再依據相關技藝已知之轉形法，例如：醯化法與烷化法，轉化成其他根據本發明最終化合物。

5

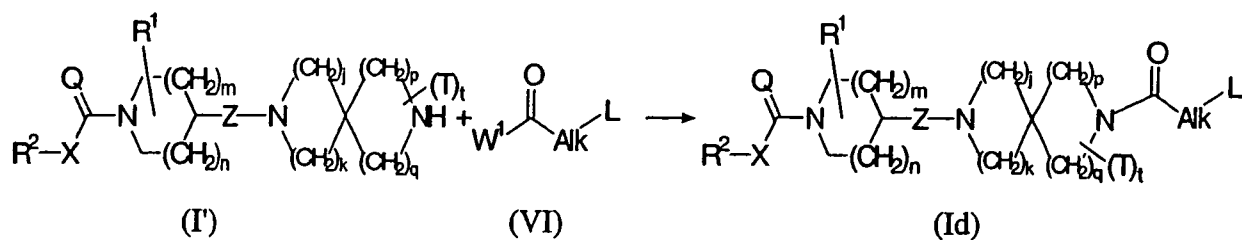


10

特定言之，式(Id)最終化合物之製法可由最終式(I')化合物與式(VI)中間化合物反應，其中 W^1 為適當脫離基，如，例如：鹵素，例如：氯或溴，或磺醯氧基脫離基，例如：甲磺醯氧基或苯磺醯氧基。該反應可於反應惰性溶劑中如，氯化烴(例如：二氯甲烷)或酮類(例如：甲基異丁基酮)中，於適當鹼如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺之存在下進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜於室溫至回流溫度之間進行。

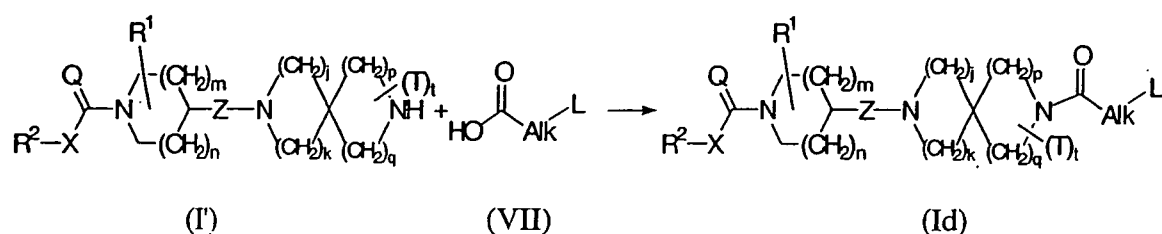
15

20

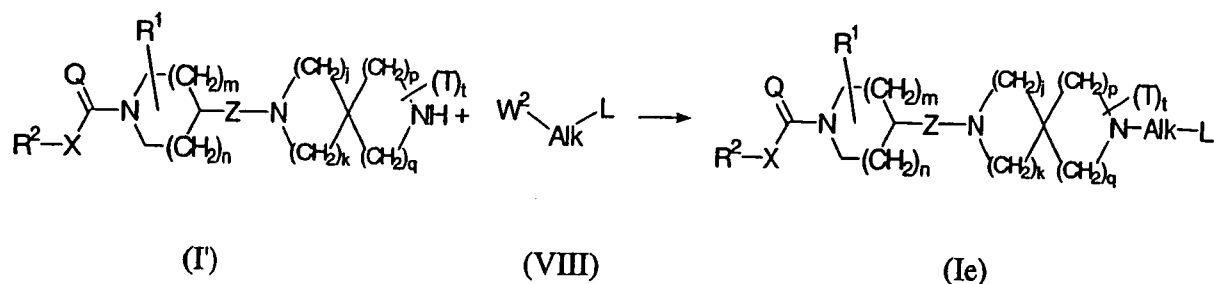


或者，式(Id)化合物之製法亦可由最終式(I')化合物與式(VII)羧酸反應。該反應可於反應惰性溶劑中，如，例如：

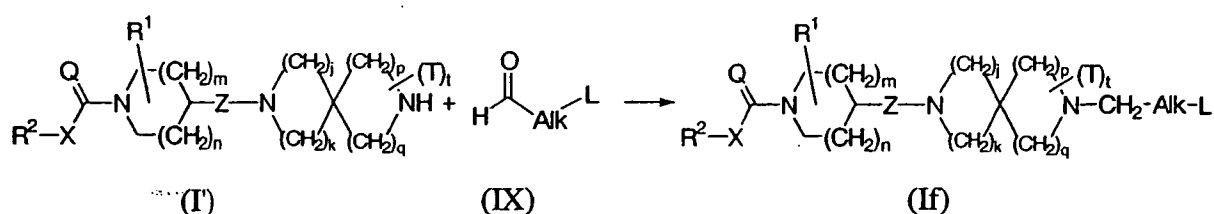
氯化烴(例如：二氯甲烷)中，於適當鹼如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺之存在下，及於活化劑之存在下，如，例如：DCC(二環己基碳化二亞胺)、CDI(羰基二咪唑)與EDCI(1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺.HCl)進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜在室溫至回流溫度之間之溫度範圍內進行。



式(Ie)化合物之製法可由最終式(I')化合物與式(VIII)中 W^2 為適當脫離基，如，例如：鹵素，例如：氯或溴，或磺醯氧基脫離基，例如：甲磺醯氧基或苯磺醯氧基之化合物進行烷化反應。該反應可於反應惰性溶劑中如，例如：氯化烴(例如：二氯甲烷)、醇類(例如：乙醇)、或酮類(例如：甲基異丁基酮)中，於適當鹼如，例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉或三乙胺之存在下進行。攪拌可能加快反應速率。該反應宜於室溫至回流溫度之間進行。

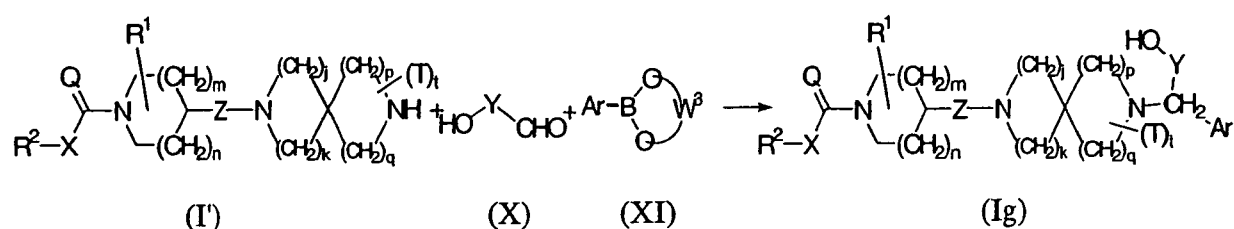


式(I_f)化合物之製法可由最終式(I')化合物與式(IX)中間化合物進行還原性 N-烷化反應。該還原性 N-烷化反應可於反應惰性溶劑中如，例如：二氯甲烷、乙醇或甲苯或其混合物中，於適當還原劑如，例如：氫硼化物，例如：氫硼化鈉、氰基氫硼化鈉或三乙醯氧基氫硼化鈉之存在下進行。若使用氫硼化物作為還原劑時，宜使用錯化物形成劑，如，例如：異丙醇鈦(IV)，其說明於 J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554。亦宜使用氫作為還原劑與合適之觸媒組合，如，例如：鈹/活性碳或鉑/活性碳。若使用氫作為還原劑時，宜添加脫水劑至反應混合物中，如，例如：第三丁醇鋁。為了防止反應物與反應產物中某些官能基進一步發生不期望之氫化反應時，亦宜添加適當之觸媒毒藥至反應混合物中，例如：噻吩或喹啉-硫。攪拌與可視需要加溫及/或加壓可能加快反應速率。



如式(I_g)最終化合物製法宜依 Tetrahedron, 1997, 53, 16463-16470 ; J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 11798-11799 或 Tetrahedron Letters, 2002, 43, 5965-5968 說明之二羥硼酸曼尼希(Mannich)反應，由式(I')中間化合物與中間化合物(X)與(XI)反應製備，其中式(X)中 Y 為二價基團，如式

-CH₂-或>C(=O)，式(XI)中 W³ 為氫或烷基鏈。該二羥硼酸曼尼希反應可採用同爐反應法，由碳水化合物或其式(X)二聚體與式(XI)芳基二羥硼酸或芳基二羥硼酸酯，於反應惰性溶劑中，如，例如：二氯甲烷、乙醇或 2,2,2-三氟乙醇或其混合物中反應。攪拌可能加快反應速率。該反應宜於室溫至回流溫度之間進行。



下列實例僅供說明，並未限制其範圍。

實驗部份

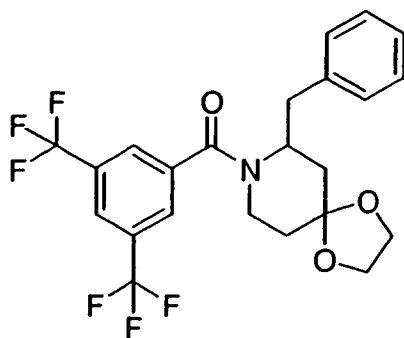
下文中，"RT"指室溫，"CDI"指 1,1'-羰基二咪唑，"DIPE"指二異丙基醚，"MIK"指甲基異丁基酮，"BINAP"指 [1,1'-聯萘]-2,2'-二基雙[二苯基膦]，"NMP"指 1-甲基-2-吡咯啉酮，"Pd₂(dba)₃"指參(二亞苯甲基丙酮)-二鈹，"DMF"指 N,N-二甲基甲醯胺，"EDCI"指 1-乙基-3-(3-二甲基胺基-丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽，及"HOBt"指羥基苯并三唑。

【實施方式】

中間化合物製法

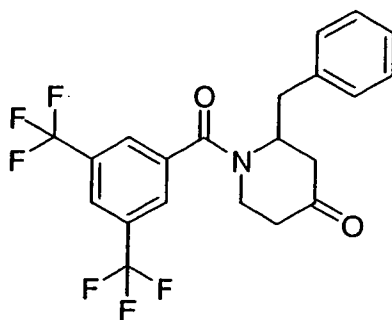
實例 A1

a. 中間化合物 1



添加 Et_3N (0.55 mol) 至含 7-(苯基甲基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷 (0.5 mol) 之甲苯 (1500 ml) 攪拌混合物中。以 1 小時時間添加 3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基氯 (0.5 mol) (放熱反應)。混合物於室溫下攪拌 2 小時後，靜置一個周末，以水 (500 ml, 2 x 250 ml) 洗滌 3 次。分離有機層，脫水，過濾，蒸發溶劑。產量: 245 g (100%)。取其中 2 克自石油醚中結晶，產生 1 g 中間化合物 1 (50%)。

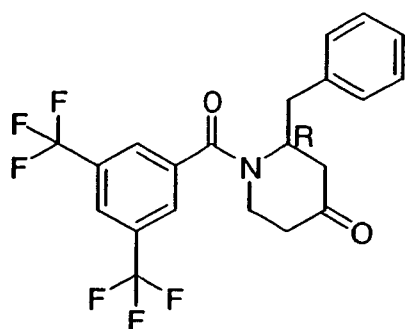
b. 中間化合物 2 之製法



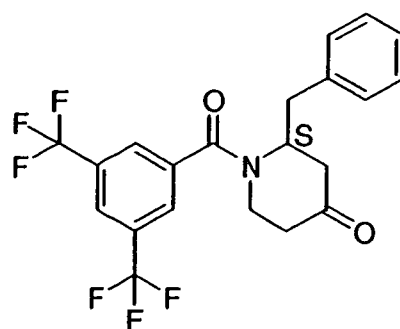
添加 HCl cp (300 ml) 至含中間化合物 1 (0.5 mol) 之乙醇 (300 ml) 與水 (300 ml) 混合物中。反應混合物於 60°C 下攪拌 20 小時。濾出沉澱，研磨，於水中攪拌，濾出，以石

油醚洗滌與乾燥。產量: 192 g 中間化合物 2 ((+/-)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基]-2-(苯基甲基)-4-六氫吡啶酮)(89.4%) (R 與 S 對映異構物混合物)。

c. 中間化合物 3 與中間化合物 4 之製法



(3)

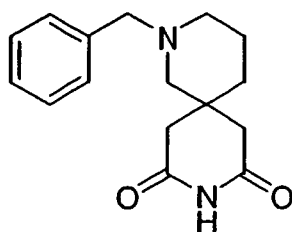


(4)

採用 Chiralpak (CHIRALPAK AS 1000 Å 20 mm (DAICEL))進行對掌性管柱層析法(溶離液:己烷/2-丙醇 70/30)分離中間化合物 2, 產生其光學異構物。收集兩種產物溶離份, 分別蒸發溶劑。產生溶離份 1: 32.6 g 中間化合物 3 (R), 溶離份 2: 30.4 g 中間化合物 4 (S)。

實例 A2

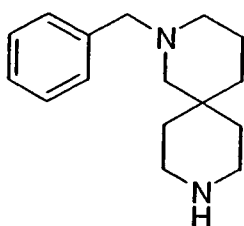
a. 中間化合物 5 之製法



取含 1-(苯基甲基)-4,4-六氫吡啶二乙酸鹽酸鹽(0.214

mol)與尿素(0.149 mol)之混合物於 180°C 下攪拌 1 小時。
添加 EtOH 與飽和 NaHCO₃。濾出沉澱，乾燥。蒸發 EtOH。
以 CH₂Cl₂ 萃取混合物。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，
蒸發溶劑。殘質(20 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：
CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0.1；20-45 μm)。收集兩份溶
離份，蒸發溶劑。產量: 4.4 g 中間化合物 5。

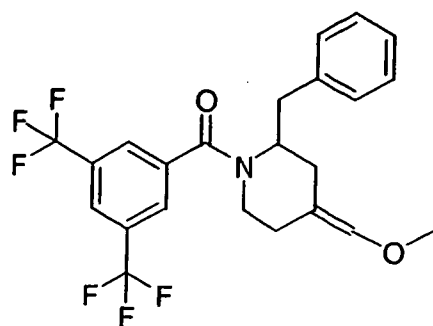
a. 中間化合物 6 之製法



於 5°C 下，分批添加 LiAlH₄ (0.463 mol) 至 THF (400 ml)
中。分批添加中間化合物 5 (0.077 mol)。混合物於 5°C 下
攪拌 15 分鐘後，回升至室溫，攪拌回流 8 小時。慢慢添
加冷水。混合物經寅氏鹽過濾。寅氏鹽經 CH₂Cl₂ 洗滌。
濾液經 CH₂Cl₂ 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，
蒸發溶劑。產量: 13.7 g 中間化合物 6 (72 %)。

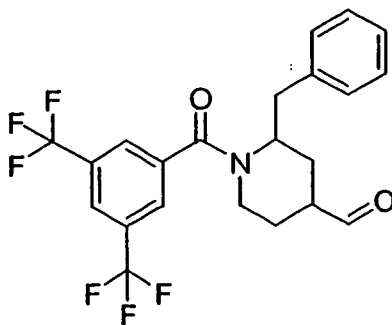
實例 A3

a. 中間化合物 7



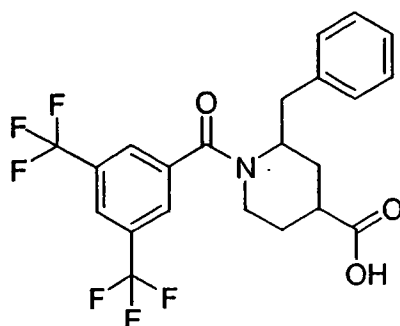
反應於氮蒙氣下進行。取含(甲氧甲基)三苯基磷化氯 (0.0055 mol)與 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.0083 mol)之無水 THF p.a.(20 ml)混合物於 -70°C 下攪拌。滴加 2.5 M BuLi/己烷 (0.0055 mol)。再加 2.5 M BuLi/己烷 (2.2 ml)。使混合物回升至室溫。反應混合物於 20°C 下攪拌 30 分鐘。混合物再冷卻至 -25°C 。滴加含中間化合物 3(依據 Al.c 製備)(0.005 mol)之一些無水 THF p.a.溶液，反應混合物回升至室溫。反應混合物於室溫下攪拌一夜後，加水分解。蒸發有機溶劑，水性濃縮液經 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層，脫水，過濾與蒸發溶劑。殘質經矽膠純化(溶離液： CH_2Cl_2)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。產量: 1.30 g 中間化合物 7 (57 %)。

b. 中間化合物 8 之製法



取含中間化合物 7 (0.0028 mol)之 1.6N HCl(6 ml)與 THF(6 ml)混合物於 40°C 下攪拌 1 小時。蒸發 THF，水性濃縮液經 CH₂Cl₂ 萃取。分離之有機層經 Na₂CO₃ 水溶液洗滌，脫水，過濾與蒸發溶劑。產量: 1.24 g 中間化合物 8 (100 %，未再純化即用於下一個反應步驟)。

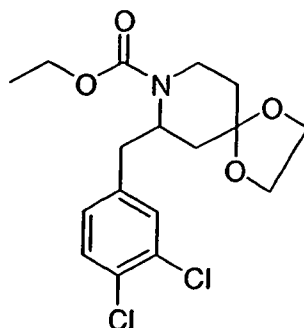
c. 中間化合物 9 之製法



取含中間化合物 8 (0.0081 mol)之 CH₃CN(p.a.)(20 ml)混合物於冰浴上攪拌，產生混合物(I)。取 NaOCl₂(0.00975 mol)溶於水(20 ml)中，於 < 10°C 下滴加至混合物(I)中。反應混合物於 < 10°C 下攪拌 2 小時，於室溫下攪拌一夜。滴加 NaOH (25 ml, 10 %)至於室溫下之混合物中，反應混合物經 DIPE 洗滌(2 次)。水層於 < 10°C 下經 HCl(10 %)酸化後，以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層脫水(MgSO₄)與過濾。蒸發溶劑，殘質自 DIPE 中結晶。產量: 3.0 g 中間化合物 9 (80 %)。

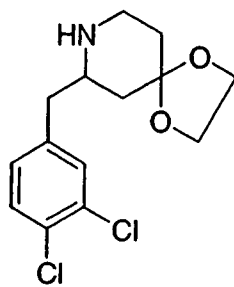
實例 A4

a. 中間化合物 10 之製法



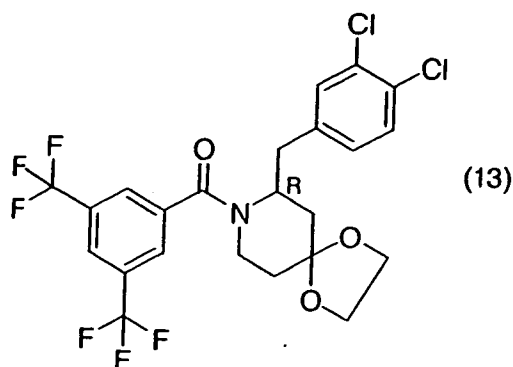
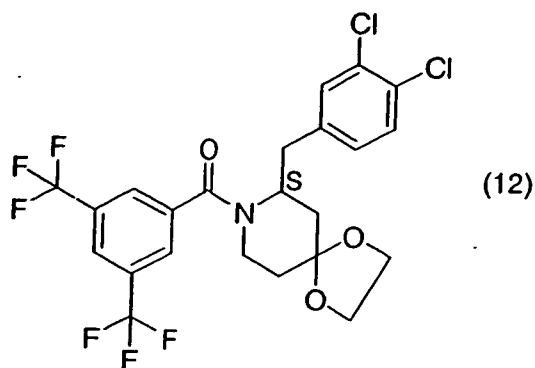
取含 2-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代基-1,6-二氫吡啶羧酸乙酯(0.3 mol)、1,2-乙二醇(1.5 mol)與 4-甲基苯磺酸(2 g)之甲苯(750 ml)混合物使用水分離器攪拌回流 68 小時。蒸發溶劑。殘質分溶在水與甲苯之間。分離有機層，以水洗滌，脫水，過濾與蒸發溶劑。產量: 113.5 g 中間化合物 10。

b. 中間化合物 11 之製法



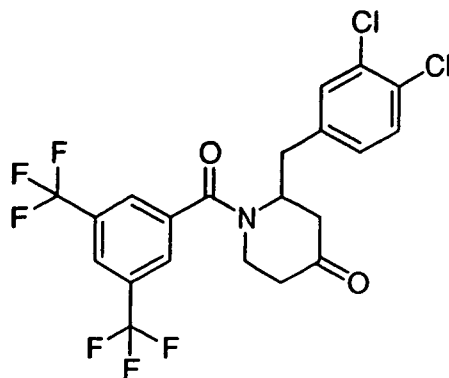
取含中間化合物 10 (依據 A4.a 製備)(0.1mol)與 KOH (0.9 mol)之 2-丙醇(500 ml)混合物攪拌回流一夜。蒸發溶劑。殘質溶於 CH_2Cl_2 後，以少量水洗滌。有機層脫水，過濾與蒸發溶劑。產量: 33 g 中間化合物 11。

c. 中間化合物 12 與 13 之製法



取中間化合物 11(依據 A4.b 製備)(0.139 mol)溶於 CH_2Cl_2 (420 ml)中。滴加 3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯基氯 (0.15 mol)。添加 CH_2Cl_2 (30 ml)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物經 50 % NaOH、水洗滌後，脫水，過濾與蒸發溶劑。殘質經矽膠純化(溶離液梯度： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ ，100/0 至 95/5)。收集產物溶離份，蒸發溶劑。殘質自 DIPE 中結晶，濾出與乾燥。產量: 56.3 g 溶離份 1。蒸發濾液。殘質懸浮於石油醚中，濾出，乾燥。產量: 9 g 溶離份 2。分離溶離份，經對掌性管柱層析法純化(AD, 注射 3 g; 溶離液: 庚烷/乙醇 95/5)。收集兩份產物溶離份，蒸發溶劑。各殘質分別自 DIPE 中結晶，濾出及乾燥。產量: 23.9 g 中間化合物 12 與 28.5 g 中間化合物 13。

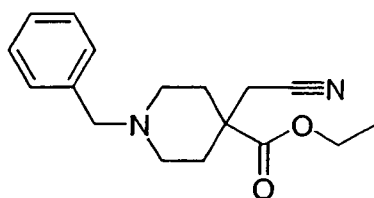
d. 中間化合物 14 之製法



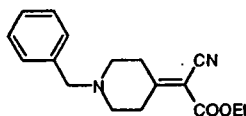
取含中間化合物 12 (依據 A4.c 製備)(0.0424 mol)之 HCl(6N) (230 ml)混合物攪拌與回流 4 小時後，反應混合物攪拌一夜，以 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層，以水洗滌，脫水，蒸發溶劑。產量: 20 g 中間化合物 14。

實例 A5

a. 中間化合物 15 之製法



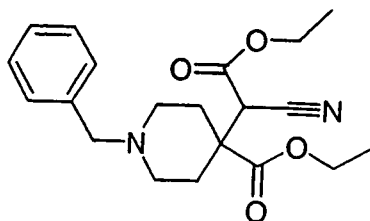
於氮蒙氣下，添加含乙酸乙酯(0.22 mol)之 THF(200 ml)溶液至 -78°C 下之 nBuLi 1.6M (0.178 mol)與二異丙基胺 (0.1365 mol)之 THF(100ml)溶液中。混合物攪拌 30 分鐘。於 -78°C 下，添加含



(依據 Helvetica Chimica Acta,(1972), 55(7), p2432-8 之說明製備，其揭示內容已併入本文中)) (0.105 mol)之

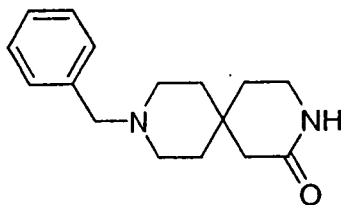
THF(300 ml)溶液。混合物攪拌 2 小時。加水。混合物經 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(60 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：環己烷/EtOAc 60/40)。收集純溶離份，蒸發溶劑。產量: 9.8 g 中間化合物 15 (25%)。

b. 中間化合物 16 之製法



取含中間化合物 15 (0.026 mol)與 LiCl(0.052 mol)之 DMSO(100 ml)與水(10 ml)混合物於 200°C下攪拌 2 小時。加水。混合物經 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(10 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：環己烷/EtOAc 60/40； 15-40μm)。收集純溶離份，蒸發溶劑。產量: 6.7g 中間化合物 16 (86%)。

c. 中間化合物 17 之製法

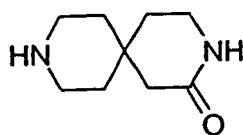


取中間化合物 16(0.022 mol)與 NiRa(6.7 g)之

CH₃OH(100ml)混合物於室溫與 3 巴壓力下氫化後，經寅式鹽過濾。濾液蒸發。殘質(7.5 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液梯度: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0 至 85/15/1)。產量 2.7 g (46 %)。

5

d. 中間化合物 18 之製法



10

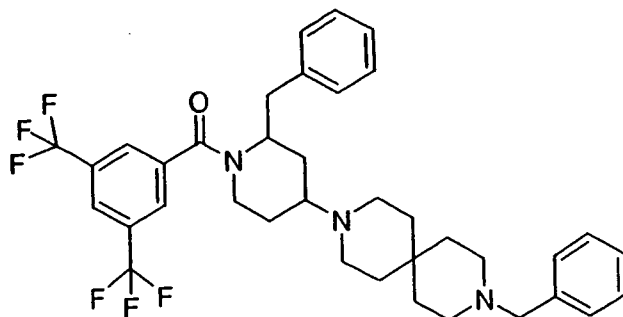
取含中間化合物 17 (0.0104 mol)與 Pd/C (0.3 g)之 CH₃OH(30ml)混合物於 50°C 與 4 巴壓力下氫化一夜後，經寅氏鹽過濾，以 CH₂Cl₂ 洗滌寅氏鹽。濾液蒸發。產量: 1.9 g 中間化合物 18 (100%)。

15

最終化合物製法

實例 B1

a. 最終化合物製法

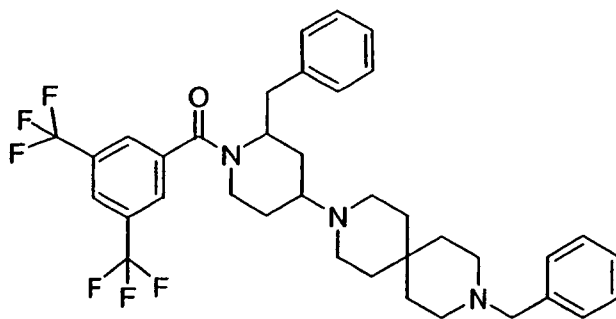


20

取含中間化合物 3 (依據 A1.c 製備)(0.02 mol)、3-(苯基甲基)-3,9-二氮雜螺-[5.5]-十一烷(0.02 mol)與 Ti(iPrO)₄

(0.035 mol)之 1,2-二氯乙烷(80 ml)混合物於 50°C 下攪拌一夜後，於氮蒙氣下回升至室溫。分批添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.035 mol)。於室溫下攪拌混合物 8 小時，倒至冰上。添加 10% K_2CO_3 。混合物經寅氏鹽過濾，以 CH_2Cl_2 洗滌。濾液經 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層，脫水(MgSO_4)，過濾，蒸發溶劑。殘質 (26 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液梯度： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.5 至 90/10/1；20-45 μm)。收集三份溶離份，蒸發溶劑。產量: 1.8 g 最終化合物 1 (15 %)。

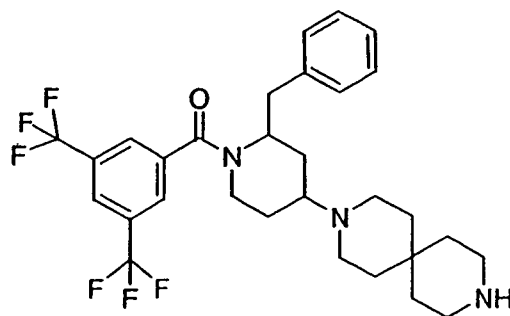
b.最終化合物 5 之製法



取含中間化合物 3 (依據 A1.c 製備)(0.033 mol)、3-(苯基甲基)-3,9-二氮雜螺-[5.5]-十一烷 (0.033 mol) 與 $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0.036 mol) 與 Pd/C (1.5 g) 之噻吩 (1 ml) 與甲醇 (150 ml) 混合物於 50°C 與 5 巴壓力下氫化 18 小時後，經寅氏鹽過濾。寅氏鹽經 CH_3OH 洗滌。蒸發濾液至乾。殘質溶於 CH_2Cl_2 中，添加 10% K_2CO_3 。混合物於室溫下攪拌 30 分鐘後，經寅氏鹽過濾。寅氏鹽經 CH_2Cl_2 洗滌。濾

液經 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層，脫水 (MgSO_4)，過濾與蒸發溶劑。殘質 (20 g) 經矽膠管柱層析法純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0.5；20-45 μm)。收集兩份溶離份，蒸發溶劑。殘質溶於 iPrOH 中，轉化成鹽酸鹽。濾出沉澱，乾燥。產量：3.5 g 最終化合物 5 (14 %) (熔點：183°C)。

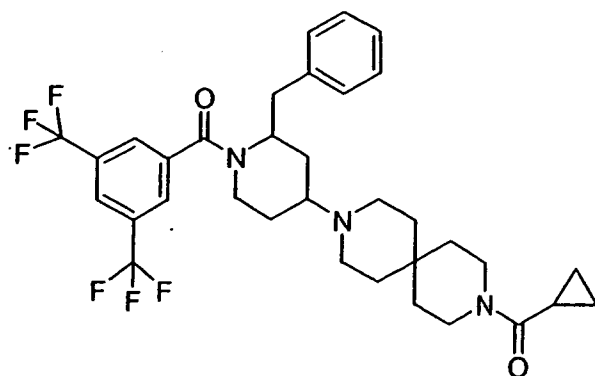
c. 最終化合物 2 之製法



取含最終化合物 1 (依據 B1.a 製備) (0.001 mol) 與 Pd/C (0.1 g) 之 CH_3OH (6 ml) 混合物於 40°C 與 3 巴壓力下氫化 48 小時後，經寅氏鹽過濾。寅氏鹽經 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗滌。濾液蒸發。殘質 (0.6 g) 經矽膠管柱層析法純化 (溶離液梯度： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/10/0.1 至 85/15/1；35-70 μm)。收集純溶離份，蒸發溶劑。產量：0.3 g 最終化合物 2 (58%)。

實例 B2

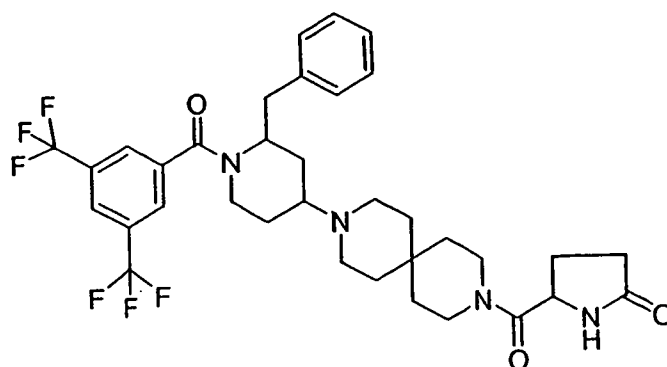
最終化合物 3 之製法



取含最終化合物 2 (依據 B1.c 製備)(0.0044 mol)、環丙烷羧酸(0.0052 mol)、EDCI(0.0052 mol)、HOBT(0.0058 mol)與 Et₃N (0.0066 mol)之 CH₂Cl₂(25 ml)混合物於室溫下攪拌 24 小時，倒至水中，以 CH₂Cl₂ 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質(3 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.2； 15-40 μm)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質(1.8 g, 64 %)自乙醚中結晶。濾出沉澱，與乾燥。產量：1.45 g 最終化合物 3(51%) (熔點：160°C)。

實例 B3

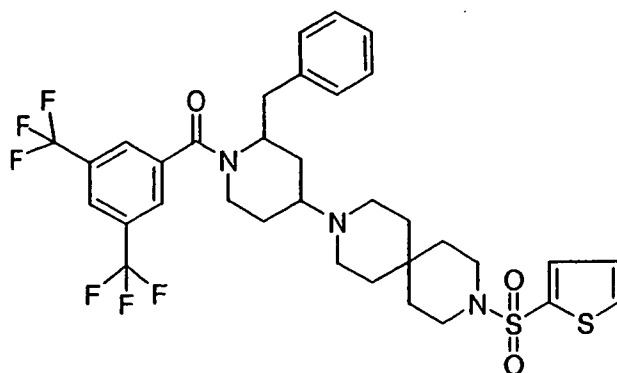
最終化合物 4 之製法



取含聚苯乙烯-碳化二亞胺(1 eq)之 CH_2Cl_2 (5 ml)混合物於 5°C 下攪拌冷卻。添加含酸(以此實例為例: α (羥基甲基)苯乙酸)(1.5 eq)之 CH_2Cl_2 (1 ml), 於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加含最終化合物 2 (依據 B1.c 製備)之 CH_2Cl_2 (2 ml)溶液, 混合物於 50°C 下攪拌一夜。反應混合物過濾與蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(Kromasil $5\mu\text{m}$, 溶離液梯度: CH_2Cl_2 100% 至 95/5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)。收集純溶離份, 產生 71%最終化合物 4。

實例 B4

最終化合物 92 之製法

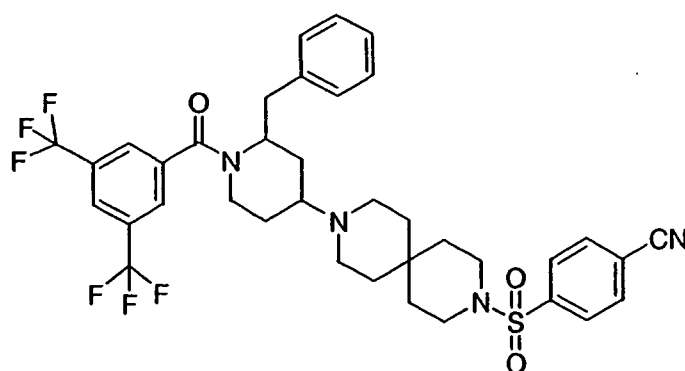


於室溫下分批添加 2-噻吩磺醯氯(0.001 mol)至含最終化合物 2(依據 B1.c 製備)(0.001 mol)與 Et_3N (0.001 mol)之 CH_2Cl_2 (4 ml)溶液中。於室溫下攪拌混合物 48 小時。有機層經 K_2CO_3 10 %洗滌, 脫水(MgSO_4), 過濾與蒸發溶劑。殘質 (0.45 g) 經矽膠管柱層析法純化(溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1; $15\text{-}40\mu\text{m}$)。收集純溶離份, 蒸發溶劑。取此溶離份溶於 2-丙酮中, 轉化成乙二酸

鹽。濾出沉澱及乾燥。產量: 0.28 g 化合物 92 (46 %) (熔點: 132°C)。

實例 B5

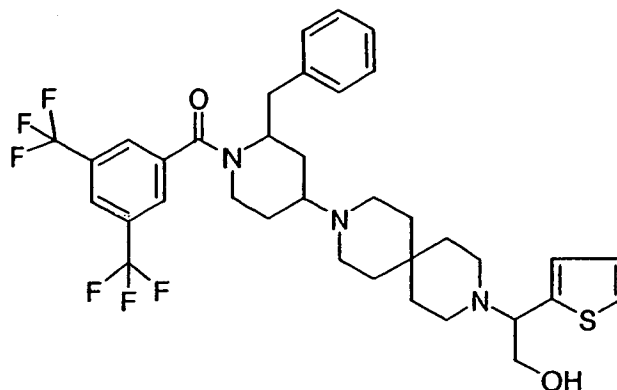
最終化合物 119 之製法



取含最終化合物 2 (依據 B1.c 製備)(0.176 mmol)、4-氰基苯磺醯氯(1.4 eq)與聚合物承載之嗎啉(1.5 eq)之 CH_2Cl_2 (2 ml)混合物於室溫下攪拌 24 小時。添加聚合物承載之參(2-氨基乙基)胺聚合物(1eq)。於室溫下攪拌 24 小時，過濾。殘質經矽膠管柱層析法純化(Kromasil 5 μm ，溶離液梯度： CH_2Cl_2 100 % 至 95/5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)。收集純溶離份。產生 54 %最終化合物 119。

實例 B6

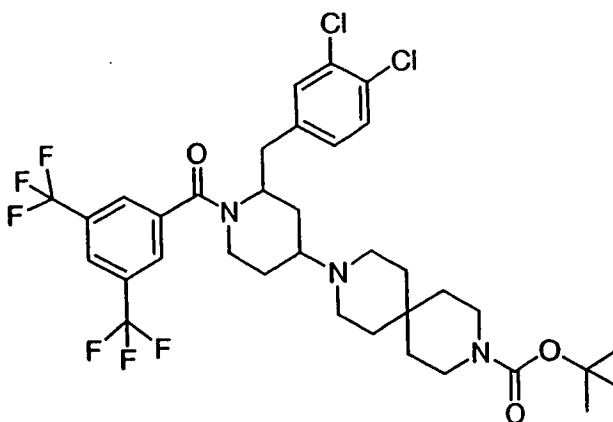
最終化合物 6 之製法



取含最終化合物 1(依據 B1.c 製備)(0.001 mol)、2-噻吩基二羥硼酸(0.01 mol)與乙醇醛二聚物(0.001 mol)之乙醇(5 ml)混合物於室溫下攪拌 18 小時。添加 K_2CO_3 10 %。以 EtOAc 萃取混合物。分離有機層，脫水 ($MgSO_4$)，過濾與蒸發溶劑。殘質(0.6 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH(95/5/0.1; 10 \mu m)$)。收集純溶離份，蒸發溶劑。產量: 0.238 g 最終化合物 6 (42 %)。

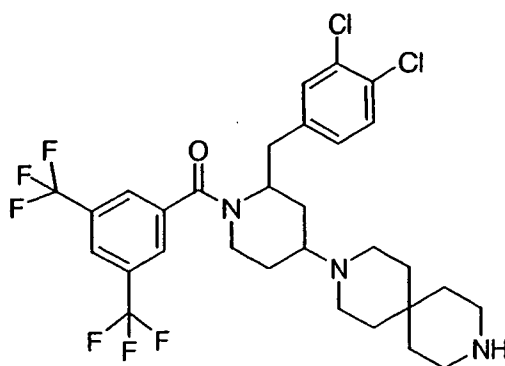
實例 B7

a)最終化合物 130 之製法

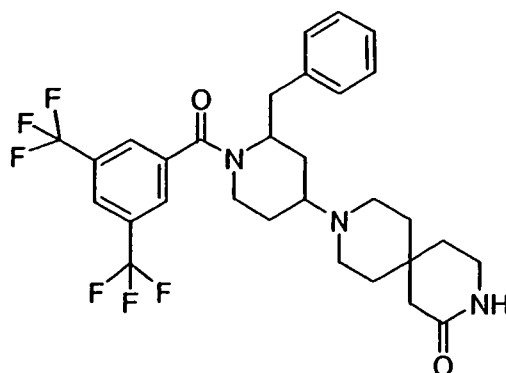


取含中間化合物 14 (依據 A4.d 製備)(0.0068 mol)、1,1-二甲基乙基-3,9-二氮雜螺-[5.5]-十一烷-3-羧酸酯(0.0075 mol)與異丙醇鈦(IV)(0.0115 mol)之 1,2-二氯乙烷(50 ml)混合物於 50°C 下攪拌一夜。添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.0115 mol)。混合物於 50°C 下攪拌 1 小時。添加 K_2CO_3 10 % 與 CH_2Cl_2 。混合物經寅氏鹽過濾。分離有機層，脫水(MgSO_4)，過濾與蒸發溶劑。殘質(6.3 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1； 15-40 μm)。收集兩份溶離份，蒸發溶劑。產量：0.8 g 最終化合物 130 (16 %) (熔點：80°C)。

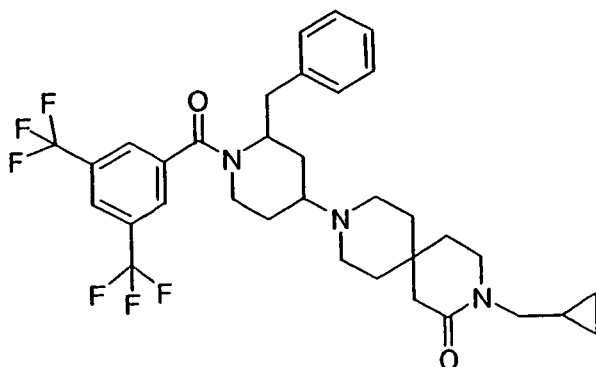
b)最終化合物 129 之製法



取含最終化合物 130 (依據 B7.a 製備) (0.0011 mol)之 HCl 之 $i\text{PrOH}$ (8 ml)溶液與 $i\text{PrOH}$ (8 ml)之混合物於室溫下攪拌 6 小時。加水。混合物經 K_2CO_3 鹼化，以 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層，脫水(MgSO_4)，過濾與蒸發溶劑至乾。產量：0.6 g 最終化合物 129 (86 %)。

實例 B8a) 最終化合物 191 之製法

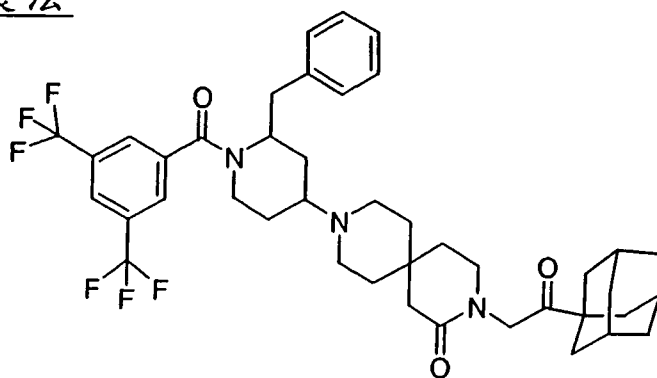
取含中間化合物 3 (依據 A1.c 製備)(0.012 mol)、中間
化合物 18 (依據 A5.d 製備)(0.011 mol)、異丙醇鈦
(IV)(0.012 mol)與噻吩(0.6 g)之 Pd/C(0.5 ml)與 CH₃OH(100
ml)混合物於 50°C 與 5 巴壓力下氫化後，經寅氏鹽過濾。
濾液蒸發。殘質溶於 K₂CO₃10%與 CH₂Cl₂ 中。混合物經
寅氏鹽過濾。濾液經 CH₂Cl₂ 萃取。分離有機層，脫水
(MgSCl₄)，過濾與蒸發溶劑。殘質(6.6 g)經矽膠管柱層析
法純化(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 93/7/0.5；
15-40μm)。收集兩份溶離份，蒸發溶劑。產量：1.5 g (2R-
順式) (24 %)與 0.9 g (2R-反式)(14 %)。

b)最終化合物 195 之製法

於氮蒙氣與 5°C 下添加 NaH (0.0007 mol) 至含最終化合物 191 (0.0005 mol) 之 THF (2.5 ml) 混合物中。混合物於 50°C 下攪拌 30 分鐘。添加含(溴甲基)環丙烷(0.0005 mol) 之 THF (2.5 ml) 溶液。混合物於 60°C 下攪拌一夜。加水。以 EtOAc 萃取混合物。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾與蒸發溶劑。殘質(0.3 g)經矽膠管柱層析法純化(溶離液梯度：CH₂Cl₂ 100 至 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/0.5；5μm)。收集純溶離份，蒸發溶劑。產量：0.23 g 最終化合物 195 (70 %)。

實例 B9

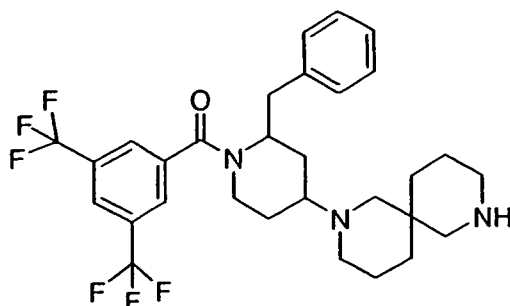
最終化合物 204 之製法



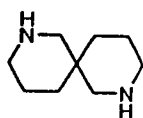
於氮蒙氣與 5°C 下添加 NaH 至含最終化合物 191 (依據 B8.a 製備) 之 THF 溶液中。混合物攪拌 30 分鐘。添加 1-金剛烷基溴甲基酮。混合物於 60°C 下攪拌一夜。產量：8 % 最終化合物 204。

實例 B10

最終化合物 206 之製法



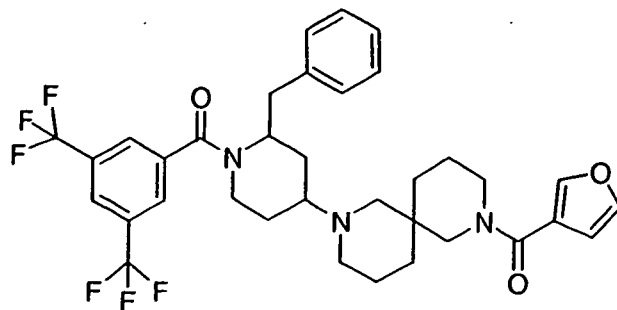
取含中間化合物 3 (依據 A1.c 製備)(0.028 mol)、



(依據 CAS 180-50-7, J. Med. Chem.1990, 33, 2270-2275 之說明製備，其揭示內容已併入本文中)(0.028 mol)、異丙醇鈦(IV)(0.033 mol)與 Pd/C (1.5 g)之 CH₃OH(150 ml)混合物於 50°C 與 3 巴壓力下氫化 18 小時後，經寅氏鹽過濾。寅氏鹽經 CH₃OH 洗滌。蒸發濾液至乾。殘質溶於 cch 中。添加 K₂CO₃ 10%。於室溫下攪拌混合物 1 小時後，過濾，經寅氏鹽過濾。濾液經 CH₂Cl₂ 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾與蒸發溶劑。產量: 16g 最終化合物 206 (100%)。此產物未再純化即直接用於下一個反應步驟。

實例 B11

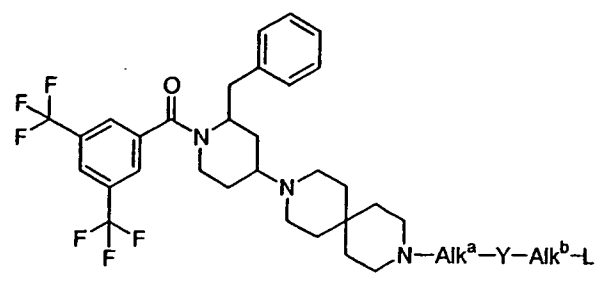
最終化合物 212 之製法



取含最終化合物 206 (依據 B10 製備)、3-呋喃羧酸，
PL-DCC (1.2 eq) 與 Et_3N (1.5 eq) 之 THF 混合物於密封瓶
中，在 100°C 之微波爐 (150 W) 中攪拌 15 分鐘。產量 : 11%
最終化合物 212。

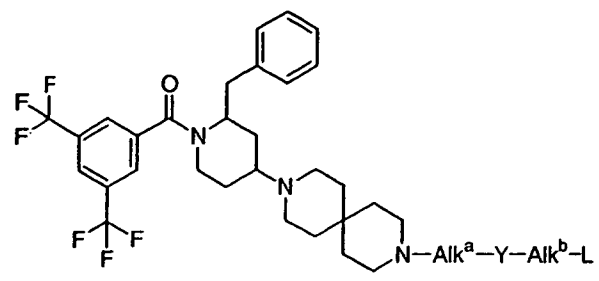
下列化合物係依據上述實例製備。

表 1



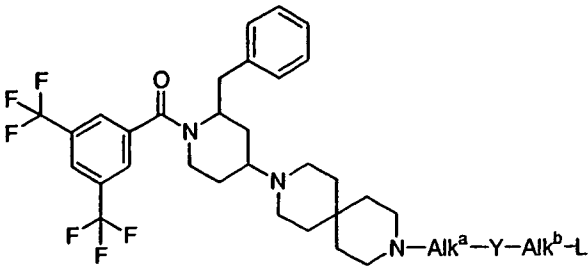
化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
2	B1.c	cb	cb	cb	H	2R-反式
5	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
1	B1.a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
6	B6		cb	cb		2R-反式
7	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
8	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
10	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
3	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
11	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
12	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
13	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
14	B3	cb	C=O	cb		2R-反式





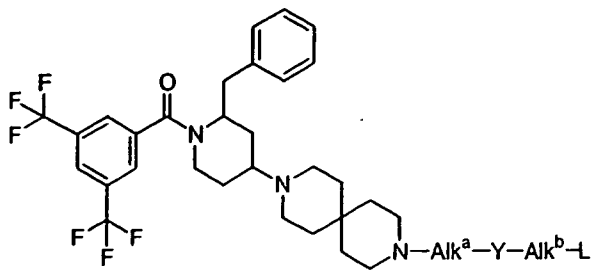
化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
15	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
16	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
17	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
18	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
37	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
38	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
39	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
40	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
41	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
19	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
59	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
60	B3	cb	C=O	cb		2R-反式





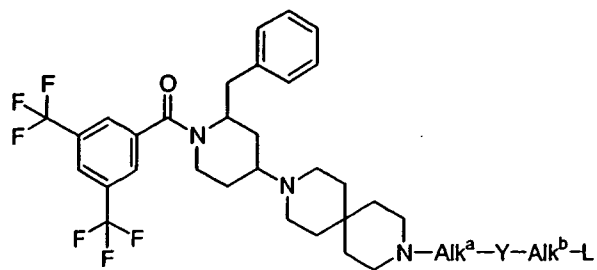
化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
20	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
21	B2	cb	C=O	cb		2R-反式 草酸鹽
4	B2+ B3	cb	C=O	cb		2R-反式
22	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
23	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
24	B2	cb	C=O	cb		2R-反式 草酸鹽
25	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
26	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
27	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
28	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
29	B3	cb	C=O	cb		2R-順式





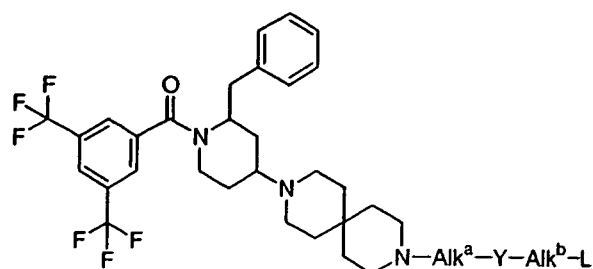
化合物 編號	實驗 編號	Alk^a	Y	Alk^b	L	立體性 說明
30	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
31	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-順式
32	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
33	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
34	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
35	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
36	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
42	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式 草酸鹽
43	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
44	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式
45	B3	cb	$\text{C}=\text{O}$	cb		2R-反式



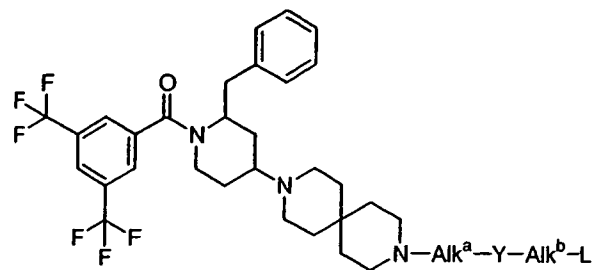


化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
46	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
47	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
48	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
49	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
50	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
51	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
52	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
53	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
54	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
55	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
56	B3	cb	C=O	cb		2R-順式



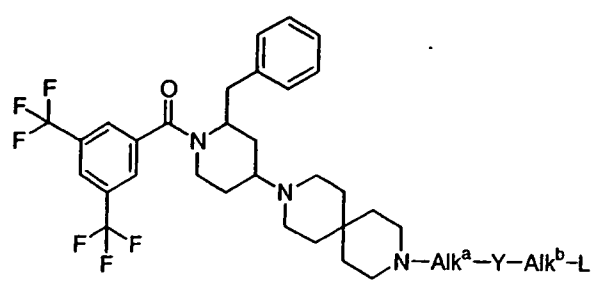


化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
57	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
58	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
61	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
62	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
63	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
64	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
65	B3	cb	C=O	cb		2R-順式
66	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
67	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
68	B3	cb	C=O	cb		2R-反式
69	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
70	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式



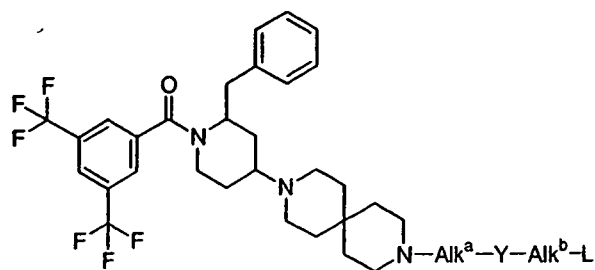
化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
71	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
72	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
73	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
74	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
75	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-順式
76	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
77	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
78	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
79	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
80	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
81	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式



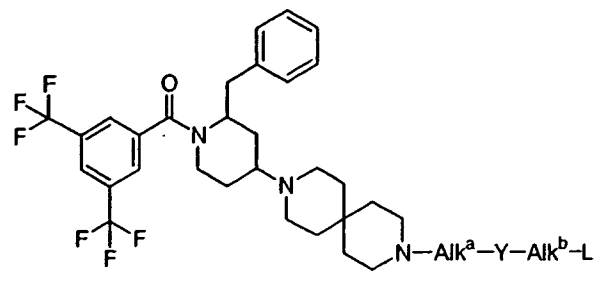


化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
82	B3	cb	C=O	-CH ₂ -		2R-反式
83	B3	cb	C=O	-CH ₂ -CH ₂ -		2R-反式
84	B3	cb	C=O	-CH=CH-		2R-反式
85	B3	cb	C=O	-CH=CH-		2R-trans
9	B3	cb	C=O		H	2R-反式
86	B3	cb	C=O			2R-反式
87	B3	cb	C=O			2R-反式
88	B3	cb	C=O			2R-反式
89	B3	cb	C=O			2R-反式
90	B3	cb	C=O			2R-反式
167	B5	cb		cb		2R-反式
91	B5	cb		cb		2R-反式



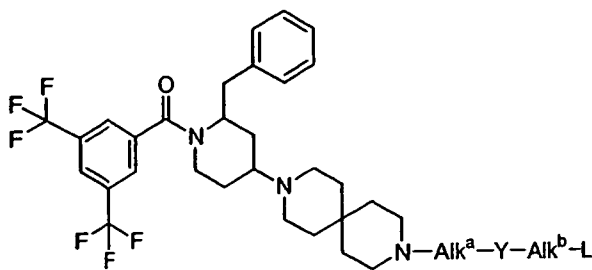


化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
92	B4	cb		cb		2R-反式 草酸鹽
93	B5	cb		cb		2R-反式
94	B5	cb		cb		2R-反式
95	B5	cb		cb		2R-反式
96	B5	cb		cb		2R-反式
97	B5	cb		cb		2R-反式
98	B5	cb		cb		2R-反式
99	B5	cb		cb		2R-反式
100	B5	cb		cb		2R-反式
101	B5	cb		cb		2R-反式
102	B5	cb		cb		2R-反式



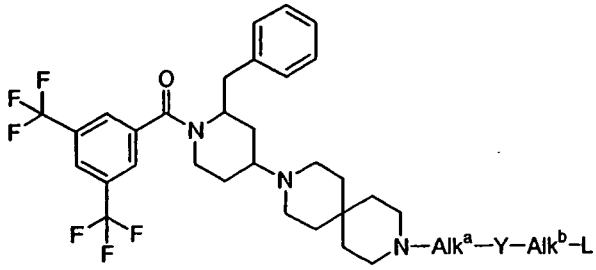
化合物編號	實驗編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性說明
103	B5	cb		cb		2R-反式
104	B5	cb		cb		2R-反式
105	B5	cb		cb		2R-反式
106	B5	cb		cb		2R-反式
107	B5	cb		cb		2R-反式
108	B5	cb		cb		2R-反式
109	B5	cb		cb		2R-反式
110	B5	cb		cb		2R-反式
111	B5	cb		cb		2R-反式
112	B5	cb		cb		2R-反式
113	B5	cb		cb		2R-反式





化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
114	B5	cb		cb		2R-反式
115	B5	cb		cb		2R-反式
116	B5	cb		cb		2R-反式
117	B5	cb		cb		2R-反式
118	B5	cb		cb		2R-反式
119	B5	cb		cb		2R-反式
120	B5	cb		cb		2R-反式
121	B5	cb		cb		2R-反式
122	B5	cb		cb		2R-反式
123	B5	cb		cb		2R-反式



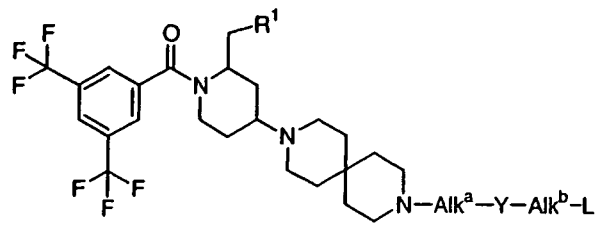


化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
124	B5	cb		cb		2R-反式
125	B5	cb		cb		2R-反式
126	B5	cb		-CH ₂ -		2R-反式
127	B5	cb		-CH ₂ -		2R-反式
128	B5	cb		-CH=CH-		2R-反式

cb：共價鍵

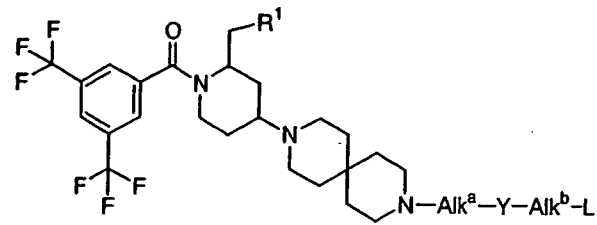


表 2



化合物 編號	實驗 編號	R^1	Alk^a	Y	Alk^b	L	物理數據
129	B2		cb	cb	cb	H	2R-反式
130	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
131	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
132	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
133	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
134	B2		cb	cb	cb	H	2R-反式
135	B2		-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
136	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
137	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
138	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
139	B2		cb	C=O	cb		2R-反式

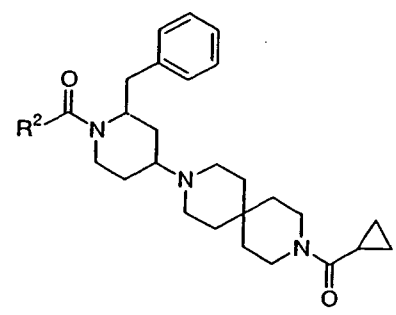




化合物 編號	實驗 編號	R ¹	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	物理數據
140	B2		cb	C=O	cb		2R-反式
141	B2		cb	C=O	cb		2R-反式

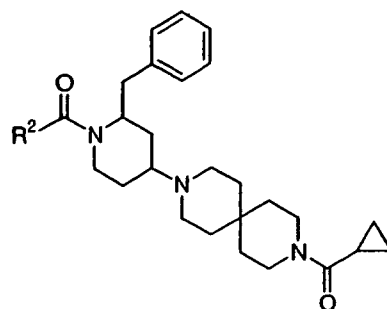
cb: 共價鍵

表 3

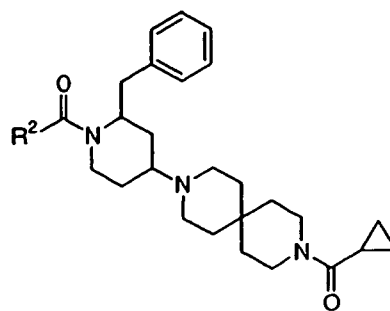


化合物 編號	實驗 編號	R ²	立體性 說明
143	B3		2R-反式
144	B3		2R-反式
145	B3		2R-反式
162	B3		2R-反式
163	B3		2R-反式

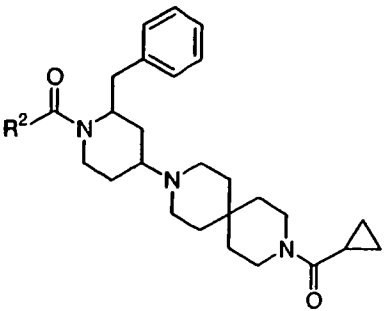




化合物 編號	實驗 編號	R^2	立體性 說明
146	B3		2R-反式
147	B3		2R-反式
148	B3		2R-反式
149	B3		2R-反式
150	B3		2R-反式
151	B3		2R-反式
152	B3		2R-反式
153	B3		2R-反式
154	B3		2R-反式
155	B3		2R-反式



化合物 編號	實驗 編號	R ²	立體性 說明
156	B3		2R-反式
157	B3		2R-反式
158	B3		2R-反式
159	B3		2R-反式
160	B3		2R-反式
161	B3		2R-反式
164	B3		2R-反式
165	B3		2R-反式



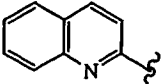
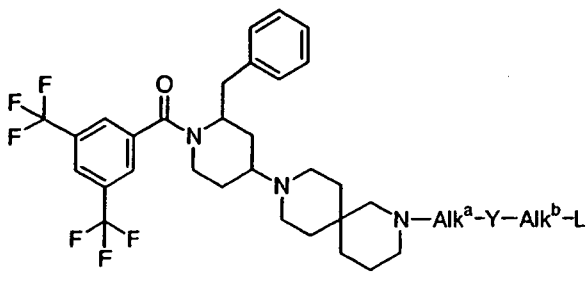
化合物 編號	實驗 編號	R ²	立體性 說明
166	B3		2R-反式



表 4

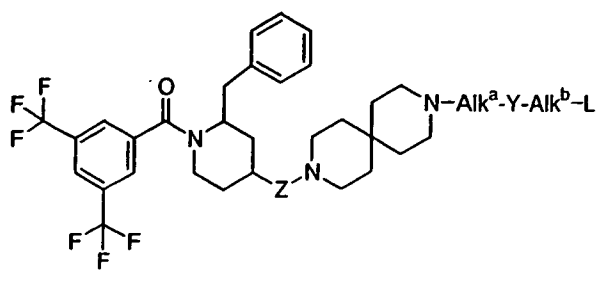


化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
168	B1c	cb	cb	cb	H	2R-反式
169	B1c	cb	cb	cb	H	2R-順式
170	B1a	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
171	B1b	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
172	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
173	B2	cb	C=O	cb		2R-順式
174	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
175	B2	cb	C=O	cb		2R-反式
176	B2	cb	C=O	cb		2R-反式

cb: 共價鍵

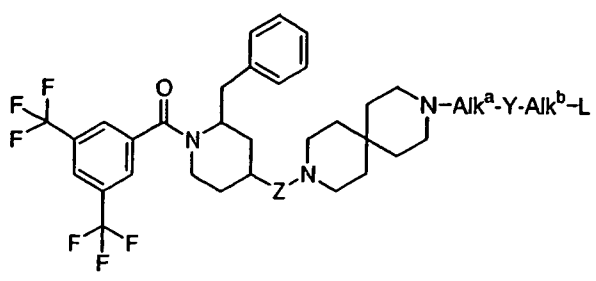


表 5



化合物 編號	實驗 編號	Z	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
177	B1.c	-CH ₂ -	cb	cb	cb	H	2S-反式
178	B10	-CH ₂ -	-CH ₂ -	cb	cb		2S-反式
179	B2	-CH ₂ -	cb	C=O	cb		2S-反式
180	B2	-CH ₂ -	cb	C=O	cb		2S-反式
181	B2	-CH ₂ -	cb	C=O	cb		2S-反式
182	B2	-CH ₂ -	cb	C=O	cb		2S-反式
183	B2	-CH ₂ -	cb	C=O	cb		2S-反式
184	B1.c	C=O	cb	cb	cb	H	2S-反式
185	B9	C=O	-CH ₂ -	cb	cb		2S-反式
186	B2	C=O	cb	C=O	cb		2S-反式
187	B2	C=O	cb	C=O	cb		2S-反式
188	B2	C=O	cb	C=O	cb		2S-反式
189	B2	C=O	cb	C=O	cb		2S-反式

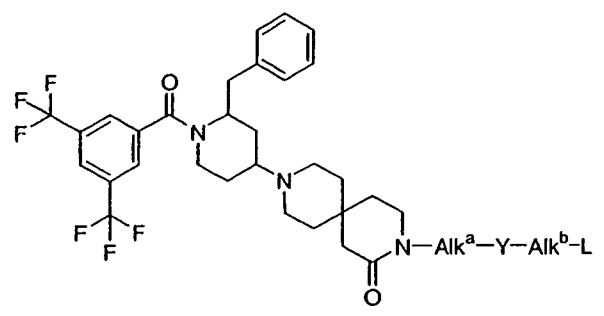




化合物 編號	實驗 編號	Z	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
190	B2	C=O	cb	C=O	cb		2S-反式

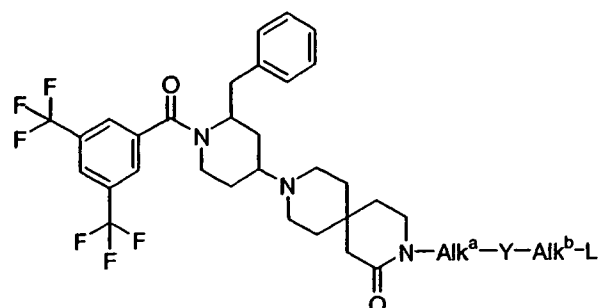
cb: 共價鍵

表 6



化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
191	B8.a	cb	cb	cb	H	2R-反式
192	B8.a	cb	cb	cb	H	2R-順式
193	B9	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
194	B9	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
195	B8.b	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
196	B8.b	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
197	B9	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式

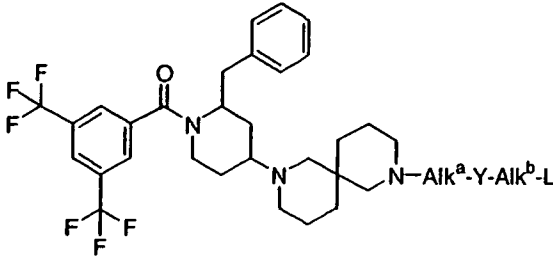




化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
198	B8.b	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
199	B8.b	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
200	B9	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
201	B9	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
202	B9	-CH ₂ -	cb	cb		2R-反式
203	B9	-CH ₂ -	cb	cb		2R-順式
204	B9	-CH ₂ -	C=O	cb		2R-反式
205	B9	-CH ₂ -	C=O	cb		2R-順式

cb: 共價鍵

表 7



化合物 編號	實驗 編號	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	立體性 說明
206	B10	cb	cb	cb	H	2R-反式
207	B11	cb	C=O	cb		2R-反式
208	B11	cb	C=O	cb		2R-反式
209	B11	cb	C=O	cb		2R-反式
210	B11	cb	C=O	cb		2R-反式
211	B11	cb	C=O	cb		2R-順式
212	B11	cb	C=O	cb		2R-反式
213	B11	cb	C=O	cb		2R-順式
214	B11	cb	C=O	cb		2R-反式
215	B11	cb	C=O	cb		2R-反式

cb: 共價鍵



C. 分析數據

許多化合物係記錄熔點或 LCMS 數據。

1. 熔點

5 若可能時，熔點(或其範圍)係自 Leica VMHB Koffler bank 資料庫取得。熔點未經校正。

表 8：幾種選定化合物之熔點

化合物編號	結果(°C)
3	143
5	183
21	110
24	132
36	125
42	162
92	132
130	80
131	90
132	110
133	109
136	160
137	100
140	92
141	96
172	122
173	128
174	130
175	124
185	90
178	220



2. LCMS 條件

HPLC 梯度係由 Waters Alliance HT 2795 系統 (Waters, Milford, MA)，於室溫下提供。來自管柱之流出物分流至 Waters 996 光二極管排列(PDA)檢測器與附接電噴灑離子化來源之 Waters-LCT 質譜儀，以正離子化模式操作。逆相 HPLC 係於 Kromasil C18 管柱 (5µm, 4.6 x 150 mm)採用流速 1 毫升/分鐘進行。採用兩種移動相(移動相 A: 100% 6.5mM 乙酸銨+0.2%甲酸；移動相 B:100%乙腈)操作梯度條件，60 % A 與 40% B 1 分鐘，於 4 分鐘內達到 100% B，100% B 5 分鐘，於 3 分鐘內達到 60 % A 與 40% B，使用 60 % A 與 40% B 再平衡 3 分鐘)。

於 1 秒內，自 100 掃描至 900，停留時間為 0.1 秒，取得質譜。毛細針頭電壓為 3kV，溫度來源保持在 100℃下。使用氮氣作為霧化氣體。正離子化模式之針頭電壓為 10V。採用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統取得數據。

表 9：幾種選定化合物之 LCMS 母峰與滯留時間。

化合物編號	LCMS MS(MH+)	滯留時間(分鐘)
3	636	9.0
4	679	3.8
5	658	3.4
6	694	2.9
7	652	4.9



化合物編號	LCMS MS(MH+)	滯留時間(分鐘)
8	652	5.0
9	664	4.9
10	636	4.6
11	650	4.51
12	704	4.73
13	661	4.47
14	679	3.97
15	650	4.6
16	692	5.4
17	664	5.1
18	664	5.0
19	690	5.0
20	666	4.3
21	666	4.2
22	679	4.0
23	662	4.6
24	662	4.7
25	676	4.8
26	676	4.7
27	676	4.7
28	678	4.7
29	692	5.1
30	692	5.3
31	692	5.0
32	692	4.9
33	675	4.6
34	676	3.9
35	691	4.5
36	694	4.8
37	692	5.4
38	692	5.3
39	692	5.3
40	734	14.3
41	676	4.8
42	706	4.9
43	697	4.7

化合物編號	LCMS MS(MH+)	滯留時間(分鐘)
44	737	5.2
45	678	4.5
46	690	4.3
47	718	4.4
48	691	8.2
49	673	4.3
50	673	4.2
51	673	4.1
52	674	4.2
53	689	4.2
54	689	3.9
55	689	3.8
57	689	4.0
58	692	4.1
59	730	5.9
60	730	5.8
61	748	5.3
62	716	4.8
63	716	5.1
64	712	5.5
65	724	4.8
66	724	4.8
67	726	3.2
68	714	5.0
69	666	5.0
70	676	5.0
71	692	5.2
72	744	6.0
73	719	4.4
74	730	5.6
75	692	4.8
76	692	4.8
77	678	4.2
78	693	3.9
79	695	4.1
80	734	4.1



化合物編號	LCMS MS(MH+)	滯留時間(分鐘)
81	730	5.1
82	742	4.8
83	730	5.2
84	688	5.2
85	688	4.9
86	704	5.1
87	712	5.2
88	716	4.6
89	712	5.0
90	740	5.6
91	700	5.3
92	714	5.0
93	714	5.1
94	748	5.5
95	792	5.7
96	782	6.0
97	782	5.8
98	870	6.0
99	860	6.0
100	726	4.4
101	727	5.2
102	708	5.2
103	722	5.4
104	722	5.4
105	722	5.4
106	742	5.4
107	742	5.5
108	742	5.5
109	776	5.6
110	776	5.7
111	776	5.5
112	776	5.8
113	776	5.8
114	776	5.8
115	810	6.1
116	726	5.3

化合物編號	LCMS MS(MH+)	滯留時間(分鐘)
117	776	5.7
118	733	5.1
119	733	5.2
120	738	5.2
121	738	5.3
122	768	5.0
123	768	5.2
124	765	4.8
125	786	<5
126	722	5.2
127	756	5.4
128	734	5.4
130	736	5.7
131	704	5.0
132	734	4.8
133	746	5.2
134	604.0	12.8
136	672	4.6
137	702	4.4
138	744	4.5
139	715	3.9
140	698	4.7
141	714	4.8
143	490	3.7
144	503	2.4
145	506	2.2
146	528	3.7
147	500	2.5
148	568	8.2
149	568	3.8
150	584	4.0
151	530	2.6
152	525	2.3
153	528	3.7
154	568	3.8
155	568	8.7

化合物編號	LCMS MS(MH+)	滯留時間(分鐘)
156	536	3.3
157	650	4.8
158	560	4.0
159	560	2.9
160	590	2.2
161	604	2.4
162	501	6.7
163	516	6.7
164	539	2.3
165	550	3.8
166	551	2.9
167	674	4.9
170	658	6.1
172	636	4.7
173	636	4.8
174	666	4.4
175	678	4.9
176	662	4.8
178	686	4.9
178	672	3.4
179	650	4.6
180	680	4.3
181	779	<5
182	692	4.8
183	708	4.7
186	664	6.3
187	694	5.9
188	793	6.6
189	706	6.4
190	722	6.3
192	582	3.94
193	638	4.76
194	666	5.23
195	636	4.63
196	636	4.63
197	650	4.83

化合物編號	LCMS MS(MH+)	滯留時間(分鐘)
198	662	4.71
199	662	4.6
200	691	4.44
201	691	4.54
202	690	4.9
203	690	5.03
204	758	5.7
205	758	5.87
207	652	5.53
208	636	4.94
210	666	4.63
211	666	4.74
212	662	<5
213	662	5.1
214	678	5.24
215	672	5.3

D. 藥理實例

實例 D.1:h-NK₁、h-NK₂與 h-NK₃ 受體之結合性實驗

採用放射性配位體結合技術，探討根據本發明化合物與多種不同神經遞質受體、離子通道及轉運子結合位置之交互作用。取來自組織均質液或細胞且表現所需受體或轉運子之膜與已標記放射活性之物質($[^3\text{H}]$ -或 $[^{125}\text{I}]$ 配位體)培養，以標記特定受體。使用已知會與放射性配位體競爭結合受體位置之無標記藥物(空白組)選擇性抑制受體之標記，以區分結合放射性配位體之專一性受體與非專一性膜標記。培養後，收集有標記之膜，以過量冷緩衝液潤洗，經快速抽吸過濾排除未結合之放射活性。於閃爍計數器上計算膜已結合之放射活性，其結果以每分鐘之計數(cpm)

表示。

取化合物溶於 DMSO 中，由 10^{-10} 至 10^{-5} M 範圍內之 10 種濃度進行測試。

評估根據本發明化合物於 CHO 細胞中所表現選殖之人類 h-NK₁ 受體中置換 [³H]-P 物質、於 Sf9 細胞中所表現選殖之人類 h-NK₂ 受體中置換 [³H]-48968、及於 CHO 細胞中所表現選殖之人類 h-NK₃ 受體中置換 [³H]-SR-142801 之能力。

根據本發明所有化合物對 h-NK₁ 之受體結合數值 (pIC₅₀) 範圍均在 10 與 6 之間。

實例 D.2: 訊號轉導 (ST)

本試驗分析活體外功能性 NK₁ 拮抗劑活性。測定細胞內 Ca⁺⁺ 濃度時，使細胞於 96 孔(黑色周邊/透明底板)分析板(來自 Costar 公司)上生長 2 天，直到融合為止。在細胞中添加 2 μM 含 Fluo3 之 DMEM(含 0.1% BSA 與 2.5 mM 羧苯磺丙胺)，於 37°C 下 1 小時。以克氏緩衝液(Krebs buffer)(140 mM NaCl、1 mM MgCl₂ x 6H₂O、5 mM KCl、10 mM 葡萄糖、5 mM HEPES; 1.25 mM CaCl₂; pH 7.4)(含 2.5 mM 羧苯磺丙胺與 0.1% BSA)(Ca⁺⁺-緩衝液)洗滌 3 次。細胞於室溫下與一定濃度範圍內之拮抗劑預培養 20 分鐘。添加促效劑後，於螢光影像板讀數機(Fluorescence Image Plate Reader (FLIPR 來自 Molecular Devices, Crawley, England))中測定 Ca⁺⁺ 訊號。短暫之 Ca⁺⁺-峰即視為相關訊



號，依下文說明之方法分析相應分析孔中所得平均值。

採用 GraphPad 程式，利用電腦化曲線代入法，分析 S-型劑量效應曲線。化合物之 EC_{50} -值為展現最大效應之 50%時之有效劑量。平均值曲線中，對最大效力之促效劑之效應已規度化成 100%。採用非線性迴歸分析法計算拮抗劑效應之 IC_{50} 值。

幾種代表性化合物之訊號轉導試驗之 pIC_{50} 數據示於表 10 中。最後一欄表示(但不限於)該化合物之作用可能最合適。當然，由於有些神經激肽受體之數據未測定，但此等化合物顯然可能亦適用。

表 10 幾種選定化合物之訊號轉導藥理數據(n.d.=未測定)

化合物 編號	NK ₁ pIC ₅₀	NK ₂ pIC ₅₀	NK ₃ pIC ₅₀	適用於
98	6.01	<5	<5	NK1
40	6.01	<5	<5	NK1
64	6.05	<5	<5	NK1
30	6.16	5.1	<5	NK1
203	6.18	5.47	<5	NK1
212	6.20	5.45	5.42	NK1
207	6.23	5.72	5.24	NK1
99	6.25	<5	<5	NK1
128	6.25	5.27	<5	NK1
112	6.26	<5	<5	NK1
201	6.66	5.55	~5	NK1
115	6.31	<5	<5	NK1
96	6.33	5.9	~5	NK1
117	6.35	<5	<5	NK1
63	6.36	5.1	<5	NK1
63	6.36	5.1	<5	NK1
178	6.36	5.31	<5	NK1
113	6.37	<5	<5	NK1
74	6.41	<5	<5	NK1
87	6.41	5.22	<5	NK1
114	6.44	<5	<5	NK1
90	6.45	5.27	<5	NK1
59	6.46	<5	5.23	NK1
208	6.46	5.58	5.37	NK1
198	6.47	5.32	<5	NK1



化合物 編號	NK ₁ pIC ₅₀	NK2 pIC ₅₀	NK3 pIC ₅₀	適用於
72	6.49	<5	<5	NK1
108	6.49	5.58	5.4	NK1
85	6.51	<5	<5	NK1
68	6.53	5.25	<5	NK1
84	6.55	5.14	<5	NK1
211	6.55	5.34	~5	NK1
78	6.57	<5	<5	NK1
95	6.57	5.72	5.63	NK1
61	6.58	<5	<5	NK1
127	6.58	5.33	<5	NK1
202	6.61	5.34	5.14	NK1
60	6.62	5.33	5.33	NK1
193	6.62	5.6	5.24	NK1
48	6.66	<5	<5	NK1
196	6.67	5.19	~5.51	NK1
33	6.70	<5	<5	NK1
16	6.72	<5	5.07	NK1
34	6.72	5.21	<5	NK1
197	6.72	5.54	5.19	NK1
62	6.73	<5	<5	NK1
110	6.76	n.d.	5.29	NK1
79	6.77	<5	<5	NK1
44	6.79	5.35	5.34	NK1
155	6.80	5.19	n.d.	NK1
125	6.80	5.29	5.16	NK1
55	6.80	5.4	<5	NK1
57	6.82	5.72	<5	NK1
41	6.83	5.07	<5	NK1

化合物 編號	NK ₁ pIC ₅₀	NK ₂ pIC ₅₀	NK ₃ pIC ₅₀	適用於
41	6.83	5.07	<5	NK1
89	6.83	5.6	<5	NK1
153	6.84	<5	n.d.	NK1
53	6.86	<5	<5	NK1
86	6.89	<5	<5	NK1
6	6.89	5.11	<5	NK1
15	6.89	5.5	5.10	NK1
7	6.94	<5	<5	NK1
81	6.94	5.28	<5	NK1
107	6.94	5.38	5.50	NK1
9	6.97	<5	<5	NK1
49	6.97	5.40	<5	NK1
46	6.98	5.20	<5	NK1
11	6.98	5.27	n.d.	NK1
43	6.98	5.44	<5	NK1
37	7.02	5.09	<5	NK1
37	7.02	5.09	<5	NK1
71	7.03	5.01	<5	NK1
71	7.03	5.01	<5	NK1
172	7.03	5.16	5.24	NK1
91	7.06	5.86	5.36	NK1
97	7.06	n.d.	~5	NK1
39	7.07	5.32	5.27	NK1
25	7.08	5.40	<5	NK1
185	7.09	5.26	<5	NK1
70	7.09	5.27	<5	NK1
45	7.10	5.27	<5	NK1
50	7.11	5.58	<5	NK1

化合物 編號	NK ₁ pIC ₅₀	NK ₂ pIC ₅₀	NK ₃ pIC ₅₀	適用於
32	7.12	5.50	5.18	NK1
176	7.14	~5.19	<5	NK1
123	7.15	~5.39	<5	NK1
47	7.18	~5	<5	NK1
66	7.18	5.43	5.16	NK1
58	7.19	<5	<5	NK1
69	7.19	5.51	5.18	NK1
42	7.21	5.05	5.03	NK1
42	7.21	5.05	5.03	NK1
52	7.22	5.54	<5	NK1
179	7.23	<5	<5	NK1
67	7.24	5.01	<5	NK1
67	7.24	5.01	<5	NK1
133	7.27	5.43	5.31	NK1
101	7.31	5.70	5.22	NK1
82	7.33	5.70	5.05	NK1
77	7.34	~5.09	<5	NK1
77	7.34	~5.09	<5	NK1
122	7.35	5.40	<5	NK1
8	7.36	5.55	5.35	NK1
141	7.38	5.23	5.15	NK1
88	7.38	5.52	<5	NK1
174	7.39	5.16	<5	NK1
182	7.42	<5	5.04	NK1
182	7.42	<5	5.04	NK1
182	7.42	<5	5.04	NK1
83	7.44	5.59	5.05	NK1
22	7.44	5.75	<5	NK1

化合物 編號	NK ₁ pIC ₅₀	NK ₂ pIC ₅₀	NK ₃ pIC ₅₀	適用於
181	7.47	5.15	<5	NK1
73	7.48	<5	<5	NK1
73	7.48	<5	<5	NK1
73	7.48	<5	<5	NK1
126	7.48	5.47	5.4	NK1
14	7.50	<5	n.d.	NK1
14	7.50	<5	n.d.	NK1
14	7.50	<5	n.d.	NK1
173	7.51	~5.79	<5	NK1
80	7.53	<5	<5	NK1
80	7.53	<5	<5	NK1
51	7.53	5.44	<5	NK1
189	7.54	5.17	<5	NK1
36	7.55	5.37	<5	NK1
140	7.63	5.46	5.61	NK1
27	7.69	5.35	5.48	NK1
187	7.7	5.15	<5	NK1
35	7.72	<5	<5	NK1
35	7.72	<5	<5	NK1
138	7.75	5.33	<5	NK1
183	7.77	5.11	5.13	NK1
186	7.77	5.30	5.27	NK1
21	7.78	5.63	5.67	NK1
175	7.81	5.35	<5	NK1
188	7.82	5.26	5.43	NK1
180	7.83	5.08	<5	NK1
111	6.69	~6.64	5.27	NK1-2
121	6.95	5.92	5.43	NK1-2

化合物 編號	NK ₁ pIC ₅₀	NK ₂ pIC ₅₀	NK ₃ pIC ₅₀	適用於
76	7.59	5.94	5.40	NK1-2
200	7.63	5.84	5.16	NK1-2
18	7.69	5.92	5.33	NK1-2
190	8.21	5.79	5.45	NK1-2
210	6.54	5.74	5.75	NK1-3
94	6.88	<5	6.24	NK1-3
24	6.95	<5	5.88	NK1-3
105	6.98	5.61	5.70	NK1-3
104	7.19	~5.34	5.71	NK1-3
102	7.21	<5	6.15	NK1-3
106	7.22	5	6.28	NK1-3
167	7.25	5.69	5.71	NK1-3
116	7.28	<5	6.15	NK1-3
103	7.30	5.60	5.82	NK1-3
139	7.41	5.62	6.02	NK1-3
199	7.43	5.56	6.07	NK1-3
118	7.51	n.d.	5.82	NK1-3
137	7.56	5.46	5.77	NK1-3
124	7.63	~5.59	5.75	NK1-3
136	7.77	5.70	6.16	NK1-3
119	7.18	5.97	5.8	NK1-2-3
195	7.27	~5.85	5.84	NK1-2-3
4	7.41	5.81	5.89	NK1-2-3
3	7.43	5.96	5.82	NK1-2-3
93	7.59	5.96	6.30	NK1-2-3
131	7.76	6.11	5.85	NK1-2-3
92	7.77	5.88	6.47	NK1-2-3



化合物 編號	NK ₁	NK ₂	NK ₃	適用於
	pIC ₅₀	pIC ₅₀	pIC ₅₀	
100	7.92	5.9	6.48	NK1-2-3
132	8.02	5.77	6.04	NK1-2-3

5

E. 組合物實例

本文實例中採用"活性成分"(A.I.)係指式(I)化合物、其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、其N-氧化物型與其前藥。

10

實例 E.1:口服滴液

取 500 克 A.I.溶於 60-80°C 下之 0.5 升 2-羥基丙酸與 1.5 升聚乙二醇中。冷卻至 30-40°C 後，添加 35 升聚乙二醇，混合物攪拌均勻後，添加 1750 克糖精鈉之 2.5 升純水溶液，攪拌添加 2.5 升可可香料與適量聚乙二醇至體積 50 升，形成包含 10 mg/ml A.I.之口服液。所得之溶液填入合適容器中。

15

實例 E.2:口服液

取 9 克 4-羥基苯甲酸甲酯與 1 克 4-羥基苯甲酸丙酯溶於 4 升沸騰之純水中。取 3 升此溶液中，先溶解 10 克 2,3-二羥基丁二酸，然後溶解 20 克 A.I.。後者溶液與前者剩餘溶液合併，添加 12 升 1,2,3-丙三醇與 3 升山梨糖醇 70% 溶液。取 40 克糖精鈉溶於 0.5 升水中，添加 2 毫升覆盆子

20

與 2 毫升醋栗香精。後者溶液與前者合併，加適量水至體積 20 升，形成每茶匙(5 毫升)包含 5 毫克活性成分之口服液。所得之溶液填入合適容器中。

5 實例 E.3 :膜衣錠

核心製法

取含 100g A.I.、570g 乳糖與 200g 澱粉之混合物混合均勻後，與含 5g 十二烷基硫酸鈉及 10g 聚乙烯吡咯啉酮之約 200ml 水溶液濕化。濕粉末混合物經過篩、乾燥及再過篩一次。然後添加 100g 微晶纖維素與 15g 氫化植物油。全部混合均勻，壓成錠劑，產生 10,000 片錠劑，各含 10mg 活性成分。

包衣

15 添加含 5 克乙基纖維素之 150 毫升二氯甲烷溶液至含 10 克甲基纖維素之 75 毫升變性乙醇溶液中。然後添加 75 毫升二氯甲烷與 2.5 毫升 1,2,3-丙三醇。取 10 克聚乙二醇融化及溶解於 75 毫升二氯甲醇中。後者溶液加至前者溶液中，然後添加 2.5 克十八碳烷酸鎂、5 克聚乙烯吡咯啉酮與 30 毫升濃縮色素懸浮液，全部均質化。於包覆設備中，以所得混合物包覆錠劑核心。

實例 E.4:注射液

取 1.8 克 4-羥基苯甲酸甲酯與 0.2 克 4-羥基苯甲酸丙

酯溶於約 0.5 升沸騰之注射用水中。冷卻至約 50°C 後，攪拌添加 4 克乳酸、0.05 克丙二醇與 4 克 A.I.。溶液冷卻至室溫，添加適量注射用水補充至 1 升，產生包含 4 mg/ml A.I. 之溶液。溶液經過濾除菌，填入無菌容器中。

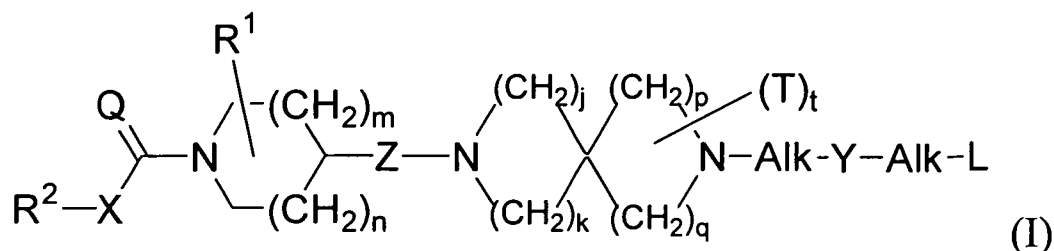
5

【圖示簡單說明】

無

十、申請專利範圍

1. 一種通式(I)化合物，



其中：

R^2 為 Ar^2 、 Ar^2 -烷基、二(Ar^2)烷基、 Het^1 或 Het^1 -烷基；

X 為一共價鍵或如式 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}^3-$ 之二價基團；

Q 為 O 或 NR^3 ；

各 R^3 分別獨立為氫或烷基；

R^1 係選自： Ar^1 、 Ar^1 -烷基與二(Ar^1)-烷基之群中；

n 為等於 1；

m 為等於 1；

Z 為一共價鍵或如式 $-\text{CH}_2-$ 或 $>\text{C}(=\text{O})$ 之二價基團；

j 、 k 、 p 、 q 為分別獨立等於 2；

T 為位在 N -原子之相對 α -位置之 $=\text{O}$ ， t 為等於 0 或 1 之整數；

各 Alk 分別獨立代表一共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二價直鏈或分支，飽和或不飽和烴基；或具

有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個苯基、鹵基、氰基、羥基、甲醯基與胺基取代；

Y 為一共價鍵或如式 $-C(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $>C=CH-R$ 或 $>C=N-R$ 之二價基團，其中 R 為 H、CN 或硝基；

L 係選自：氫、烷基、烯基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷基羰基氧、烷氧基羰基、單-與二(烷基)胺基、單-與二(烷氧基羰基)胺基、單-與二(烷基羰基)胺基、單-與二(Ar^3)胺基、單-與二(Ar^3 烷基)胺基、單-與二(Het^2)胺基、單-與二(Het^2 烷基)胺基、烷基硫烷基、原冰片基、金剛烷基、三環十一烷基、 Ar^3 、 Ar^3 -氧、 Ar^3 羰基、 Het^2 、 Het^2 羰基與單-與二(Het^2 羰基)胺基；

Ar^1 為苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：鹵基、烷基、氰基、胺基羰基與烷氧基；

Ar^2 為萘基或苯基，其分別可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：鹵基、硝基、胺基、單-與二(烷基)胺基、氰基、烷基、羥基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基與單-與二(烷基)胺基羰基；

Ar^3 為萘基或苯基，其可視需要經 1、2 或 3 個分

別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：烷氧基、烷基羰基胺基、甲磺醯基、 Ar^1 羰基氧烷基、 Ar^1 烷氧基羰基、 Ar^1 烷氧基烷基、烷基、鹵基、羥基、吡啶基、嗎啉基、吡咯基、吡咯啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、嗎啉基羰基、吡咯啶基羰基、胺基與氰基；

Het¹ 為選自下列各基組成之群中之單環雜環基：吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基與噻嗪基；

或選自下列各基組成之群中之雙環雜環基：喹啉基、喹呋啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、茚滿基與色烯基；其中各單-與雙環雜環基可視需要於任一個原子上經一個或多個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：鹵基、氧代基與烷基；

Het² 為選自下列各基組成之群中之單環雜環基：吡咯啶基、二氫-2H-吡喃基、吡喃基、二呋茂基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、吡唑啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、二噻烷基、硫嗎啉基、六氫吡嗪基、咪唑啶基、四氫呋喃基、2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、呋

唑基、二𧄂唑基、𧄂唑啉基、異𧄂唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啉基、1H-吡啉基、嘧啉基、吡𧄂基、嗒𧄂基、三𧄂基與四唑基；

或選自下列各基組成之群中之雙環雜環基：
2,3-二氫-苯并[1,4]二𧄂𧄂、八氫-苯并[1,4]二𧄂𧄂、八雙環庚基、苯并六氫吡啉基、喹啉基、喹𧄂𧄂基、𧄂𧄂基、異𧄂𧄂基、色滿基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啉基、苯并𧄂唑基、苯并二𧄂茂基、苯并異𧄂唑基、苯并𧄂二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并呋喃基、二氫異苯并呋喃基或苯并噻吩基；其中各單-與雙環狀雜環基可視需要於任一個原子上經一個或多個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代： Ar^1 、 Ar^1 烷基、 Ar^1 烷氧基烷基、鹵基、羥基、烷基、六氫吡啉基、吡咯基、噻吩基、氧代基、烷氧基、烷基羰基、 Ar^1 羰基、單-與二(烷基)胺基烷基、烷氧基烷基與烷氧基羰基；

烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支飽和烴基或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；各烴基可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：苯基、鹵基、三鹵甲基、胺基羰基、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、氰基、

氧代基、羥基、甲醯基與胺基；及

烯基 為具有 1 至 6 個碳原子與一個或多個不飽和鍵之直鏈或分支不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子與一個或多個不飽和鍵之環狀不飽和烴基；各烴基可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：苯基、鹵基、氰基、氧代基、羥基、甲醯基與胺基，

其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、或其 N-氧化物型。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^2 為 Ar^2 、 Ar^2 -烷基或 Het^1 ；

X 為一共價鍵；

Q 為 O；

R^1 為 Ar^1 -烷基；

Z 為一共價鍵或如式 $-CH_2-$ 或 $>C(=O)-$ 之二價基團；

t 為等於 0 或 1 之整數；

各 Alk 分別獨立代表一共價鍵；具有 1 至 6 個碳原子之二價直鏈或分支，飽和或不飽和烴基；或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和或不飽和烴基；各基團可視需要經羥基取代；

Y 為一共價鍵或如式 $-C(=O)-$ 或 $-SO_2-$ 之二價基團；

L 係選自：氫、烷基、烯基、烷氧基、原冰片基、

三環十一烷基、 Ar^3 、 Ar^3 -氧、 Het^2 與單-與二(Het^2 羰基)胺基；

Ar^1 為苯基，其可視需要經 2 個鹵基取代；

Ar^2 為萘基或苯基，其分別可視需要經 1、2 或 3 個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：鹵基、氰基、烷基與烷氧基；

Ar^3 為苯基，其可視需要經一個選自下列各基組成之群中之取代基取代：烷氧基、烷基羰基胺基、甲磺醯基、烷基、鹵基、吡咯基與氰基；

Het^1 為選自下列各基組成之群中之單環狀雜環基：吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基與吡嗪基；或選自下列各基組成之群中之雙環狀雜環基：喹啉基與吲哚基；

其中各單-與雙環狀雜環基可視需要於任一個原子上經一個或多個烷基取代；

Het^2 為選自下列各基組成之群中之單環狀雜環基：吡咯啶基、二氫-2H-吡喃基、吡喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、異嘧啶基、噻二唑基、吡啶基、1H-吡啶基、吡嗪基、噻吩基與四唑基；

或選自下列各基組成之群中之雙環狀雜環基：八雙環庚基、喹啉基、苯并咪唑基、苯并二嘧啶基、苯并嘧二唑基、苯并呋喃基或二氫異苯并呋喃基；其中各單-與雙環狀雜環基

可視需要於任一個原子上經一個或多個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：鹵基、烷基、氧代基與烷氧基羰基；

烷基 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支飽和烴基或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基；各烴基可視需要於一個或多個碳原子上經一個或多個分別獨立選自下列各基組成之群中之取代基取代：三鹵甲基、胺基羰基、甲基、第三丁基與氰基；及

烯基 為具有 3 至 6 個碳原子與一個不飽和鍵之環狀不飽和烴基，

及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、或其 N-氧化物型。

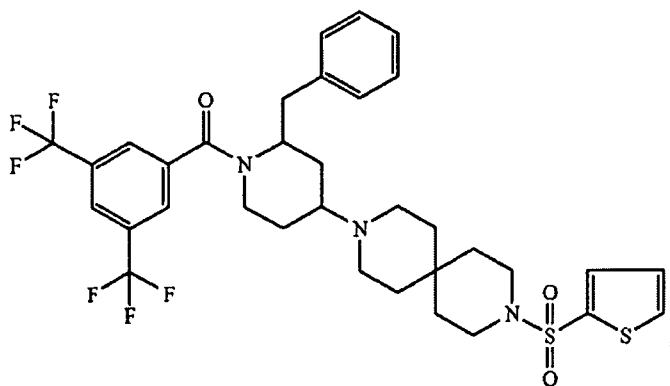
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於 R^1 為 Ar^1 甲基，且附接在 2-位置，或 R^1 為 Ar^1 ，且附接在 3-位置，

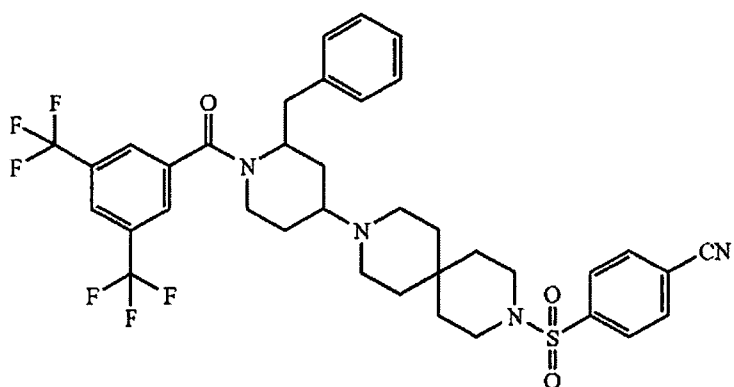
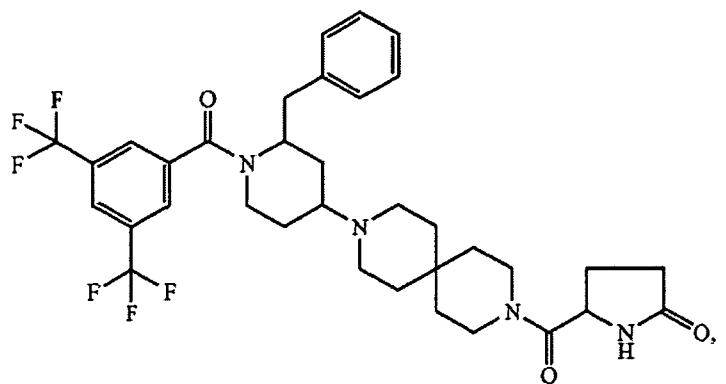
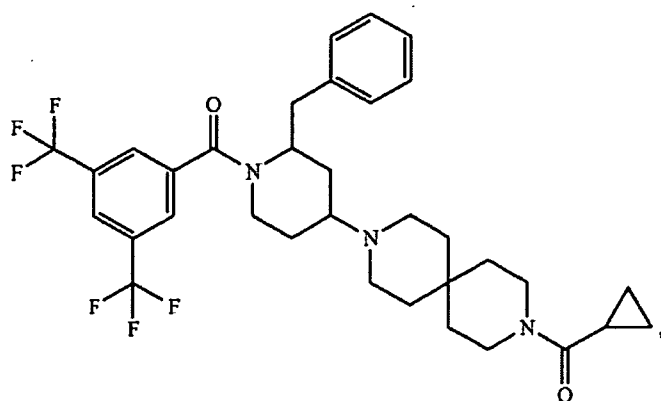
及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、或其 N-氧化物型。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於 R^2 -X-C(=Q)-部份基團為 3,5-二-(三氟甲基)苯基羰基，

及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、或其 N-氧化物型。

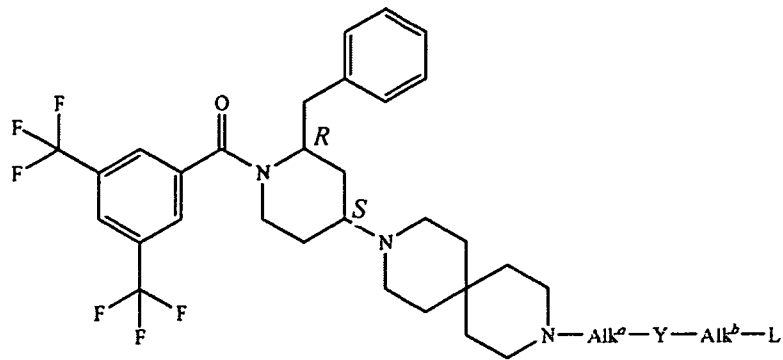
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於
Y 為 $-\text{C}(=\text{O})-$ ，
及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、或其 N-氧化物型。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於
Alk 為一 共價鍵 或 $-\text{CH}_2-$ ，
及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、或其 N-氧化物型。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於
L 為環丙基，
及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、或其 N-氧化物型。
8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自由下列所組成群組之化合物：



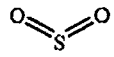
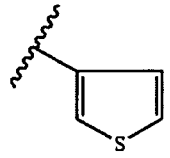


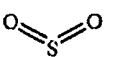
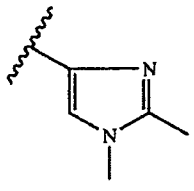
及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、及其 N-氧化物型。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自由下列所組成群組之化合物：



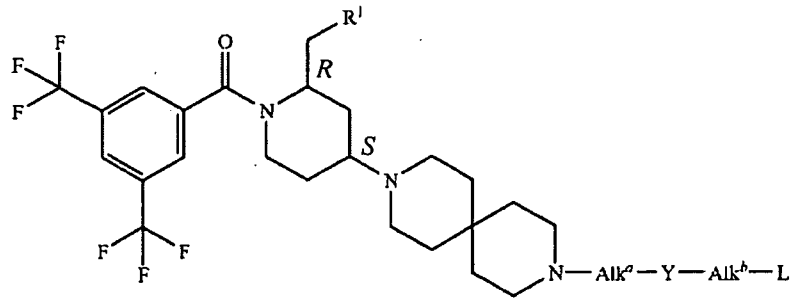
其中

Alk^a及 Alk^b為共價鍵，Y 為 ，L 為 ，且立體性說明(stereo descriptor)為 2*R*-反式；或

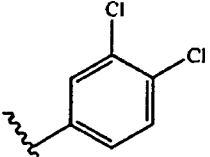
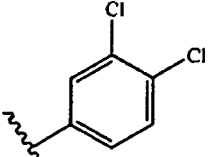
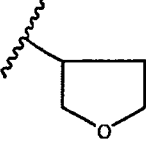
Alk^a及 Alk^b為共價鍵，Y 為 ，L 為 ，且立體性說明為 2*R*-反式，

及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽及其 N-氧化物型。

10 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係



其中


 R^1 為 ， Alk^a 及 Alk^b 為共價鍵， Y 為 $C=O$ ， L 為 ，且立體性說明為 $2R$ -反式，及其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽及其 N -氧化物型。

11. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑及作為活性成分之醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、及其 N -氧化物型。
12. 一種製造根據申請專利範圍第 11 項之醫藥組合物之方法，其特徵在於由醫藥上可接受之載劑與醫療有效量之根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其醫藥上可接受之酸或鹼加成鹽、其立體化學異構型、及其 N -氧化物型均勻混合。